

1. 킴리아주(티사젠렉류셀) (한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	tisagenlecleucel $1.2 \times 10^6 \sim 6 \times 10^8$ 개(1회 1~3팩 중)
제형 및 성상	무색 내지 옅은 노란색의 동결 세포 현탁액이 반투명한 에틸바이닐 아세테이트백에 든 수액제
효능·효과	1. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료 2. 두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료
용법·용량	이 약은 치료에 적합한 의료기관에서만 투여되어야 한다 . 이 약은 혈액암의 치료에 경험이 있고 이 약의 투여 및 치료 관리에 대해 교육을 받은 의사의 지시 하에 투여가 시작되고 감독되어야 한다(중략). 이 약은 제조 및 출하에 보통 3~4주 정도 소요된다. 1. 권장 용량 이 약은 단회 치료로서 제공된다 . <B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)>: • 50kg 이하 환자: 체중(kg) 당 $0.2 - 5.0 \times 10^6$ CAR-양성 생존 T세포 • 50kg 초과 환자: (체중 비보정) $0.1 - 2.5 \times 10^8$ CAR-양성 생존 T세포 <미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>: • (체중 비보정) $0.6 - 6.0 \times 10^8$ CAR-양성 생존 T세포
의약품 분류	421(항악성종양제): 전문의약품
품목허가일	2021년 3월 5일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

<B세포 급성 림프성 백혈병>

- 급성 백혈병은 조혈모세포의 증식과 분화에 있어 병적인 증식이 일어나는 질환으로 B세포 또는 T세포 림프구(lymphoid cell)의 비정상적 증식이 골수의 정상세포를 빠르게 대체하는 경우, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)으로 분류됨. 비정상적인 세포들이 정상세포를 대체하면서 각종 합병증을 동반한 골수기능 저하를 일으키며, 적절한 치료를 받지 못한 경우 사망에 이르게 됨¹⁾²⁾
 - ALL은 가장 소아에서 가장 흔한 암으로 3-4세에서 호발하며, 성인의 경우 젊은 성인(15-24세) 및 65세 이상에서 발생률이 높음
 - 중앙암등록본부에서 발표한 2018년 암 등록통계에 따르면, 림프성 백혈병(C91)³⁾의 환자수 871명, 그 중 25세 미만의 환자수는 274명임⁴⁾
 - B세포 ALL은 전체 ALL 85% 정도를 차지하며, 이중 B 세포 전구체 표현형(precursor-B-ALL)이 가장 흔한 형태임⁵⁾
- B세포 급성 림프성 백혈병의 치료⁶⁾⁷⁾⁸⁾
 - 치료의 첫 번째 목표는 완전 관해(CR)를 달성하여 정상적인 조혈작용을 복구하는 것임. 관해를 유도하는 목적으로 vincristine 등이 포함된 항암화학요법을 투여하게 되며, 관해에 도달한 경우 장기 관해 유지를 위한 공고요법을 시도할 수 있음
 - 치료에 재발한 ALL의 경우 항암화학요법 치료로 인한 예후가 불량하기 때문에 주로 조혈모세포이식이 고려됨. 재발된 ALL에서 고려될 수 있는 항암요법으로는 항암화학요법, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, tisagenlecleucel 등이 고려될 수 있음

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th. 2019.

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

3) 급성 및 만성 림프구성 백혈병

4) 국가암등록사업 연례 보고서(2018년 암등록통계)

5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th. 2019.

6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

7) Williams Hematology, 10th, 2021

8) 대한암학회(), 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한혈액학회(), 대한소아혈액종양학회()

<미만성 거대 B세포 림프종>

- 비호지킨림프종은 B세포, T세포, NK세포에서 유래하는 림프종 중 호지킨 림프종을 제외한 암으로 미만성 거대 B세포 림프종은 비호지킨림프종 중 가장 흔한(약 40%) 형태의 암임. 미만성 거대 B세포 림프종은 빠르게 진행되는 림프절 종대를 보이며, 그 진행 경과가 매우 빠름⁹⁾¹⁰⁾
 - 중앙암등록본부에서 발표한 2018년 암 등록통계에 따르면, 비호지킨림프종 환자수는 6,216명(2.1%)이었음¹¹⁾
- 미만성 거대B세포 림프종의 치료¹²⁾
 - 치료의 목표는 완치(cure)을 달성하는 것으로 1차 치료로 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, rituximab(R-CHOP) 병용 요법을 시행함.
 - 약 1차 치료를 받은 환자의 1/3이 치료에 불응 또는 재발을 하며, 이 환자들은 구제화학요법과 자가조혈모세포이식을 통해 근치적 치료를 시행할 수 있음. 구제화학요법에 최적요법(gold standard)는 정해져 있지 않으나, R-DHAP, R-ICE, GDP 등의 gemcitabine 포함요법이 사용됨
 - 두 번 또는 그 이후의 치료에 재발한 DLBCL의 경우 항-CD19 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T cells)를 통한 치료가 효과적일 수 있음

9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

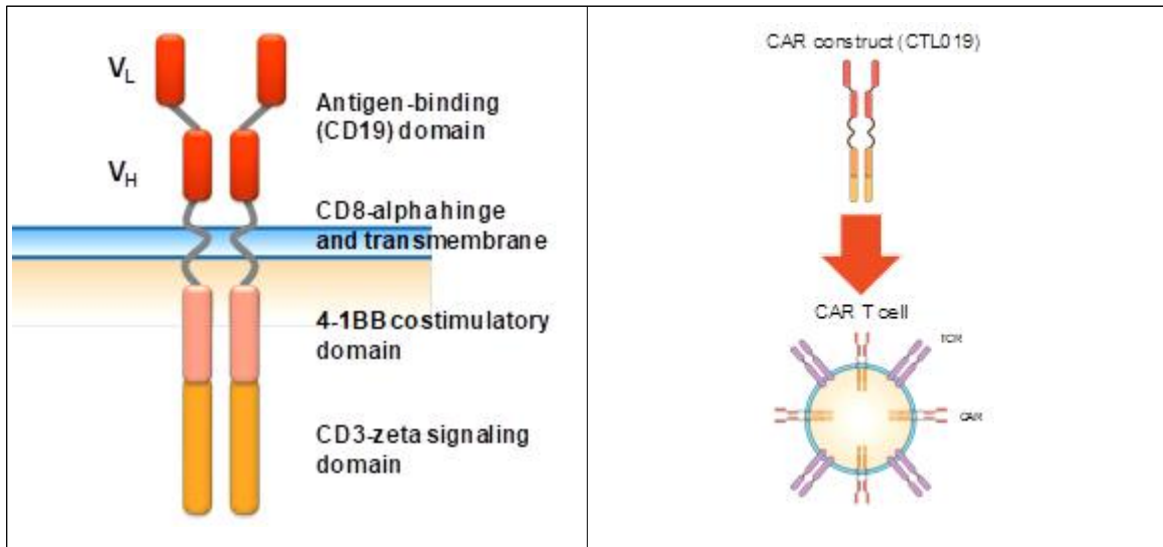
10) 대한혈액학회. 혈액학. 3판, 2015

11) 국가암등록사업 연례 보고서(2018년 암등록통계)

12) Williams Hematology, 10th, 2021

(2) 신형 약제 특성

- CAR-T 세포는 표적 세포의 특징적인 항원을 인지하는 키메릭 항원 수용체(CAR)가 T 세포 표면에 발현되도록 한 치료제로서 암환자의 혈액에서 T 세포를 분리하여, 키메릭 항원 수용체를 코딩하는 유전자 전달 벡터를 T세포 내로 투여한 후, 암환자에 되돌려 주는 과정을 거침¹³⁾¹⁴⁾
 - CAR는 암세포의 CD19를 인식할 수 있는 항체 부위, T세포의 막을 통과하는 CD8, 세포 내 신호를 전달하는 4-1BB(CD137)과 CD3zeta를 합성한(chimeric) 수용체임. CD3zeta는 T세포의 활성화와 사멸효과를 개시하는 요소이며, 4-1BB(CD137)은 신형약품의 증식과 지속성을 강화함.
 - CAR가 CD19를 발현하는 세포와 결합시, T세포 활성화와 증식, 타겟 세포 사멸 신호가 전달됨.
 - 신형약품은 CD19에 대한 키메릭 항원 수용체를 코딩하는 렌티바이러스 벡터를 이용해 형질이 도입이 되며, T세포는 항원 의존적으로 작용하며, 주요조직합성복합체(MHC)와는 독립적인 방식으로 CD19 양성 B 세포를 특이적으로 표적하고 파괴시킴.



- CAR-T 치료제는 체내의 일반적인 T세포와는 달리, HLA와 독립적으로 항원을 인지하여 암세포의 사멸을 유도할 수 있고, 고전적 항암 T세포 보다 암 특이적인 T세포를 빠른 기간 내에 생산할 수 있는 장점이 있음.

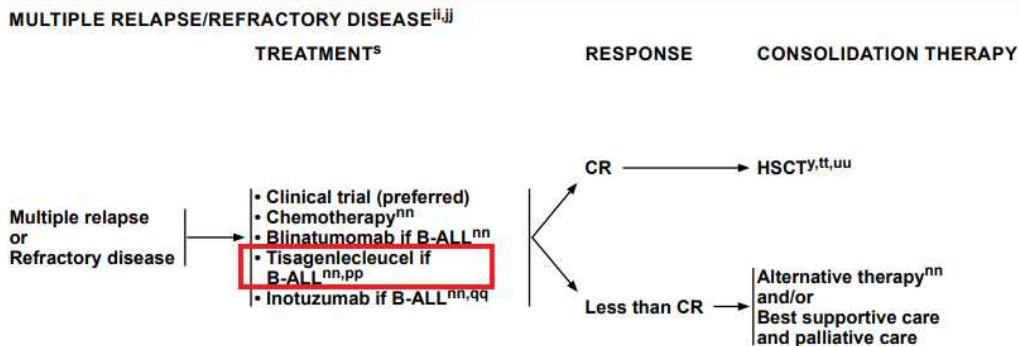
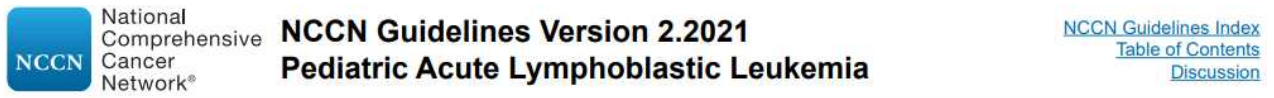
13) CAR-T 치료제 킴리아의 국외 허가심사 자료집(품질 및 비임상), 식품의약품안전평가원, 2019

14) Kymriah FDA Label

(3) 교과서 및 임상진료지침

<B세포 급성 림프성 백혈병>

- 신청품은 교과서¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침¹⁸⁾¹⁹⁾에서 소아 또는 25세 이하 성인의 불응성, 재발성 급성 림프구성 백혈병 치료로 신청품을 권고함
 - 교과서에서 재발성 B세포 ALL에 CD19를 표적으로 한 CAR-T 세포가 높은 관해율 보였음을 언급하고 있으며, 완전반응이 일어난 환자군에서 미세 잔류 질환(MRD)이 관찰되지 않음을 언급하고 있으나, 관해의 유지기간 및 순차 조혈모세포의 효과가 불확실함을 언급함
 - NCCN의 경우 다수 재발(multiple relapse) 또는 불응성일 경우 임상시험(선호), 화학요법, blinatumomab, inotuzumab과 함께 신청품을 category 2A로 권고함



15) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th. 2019.

16) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

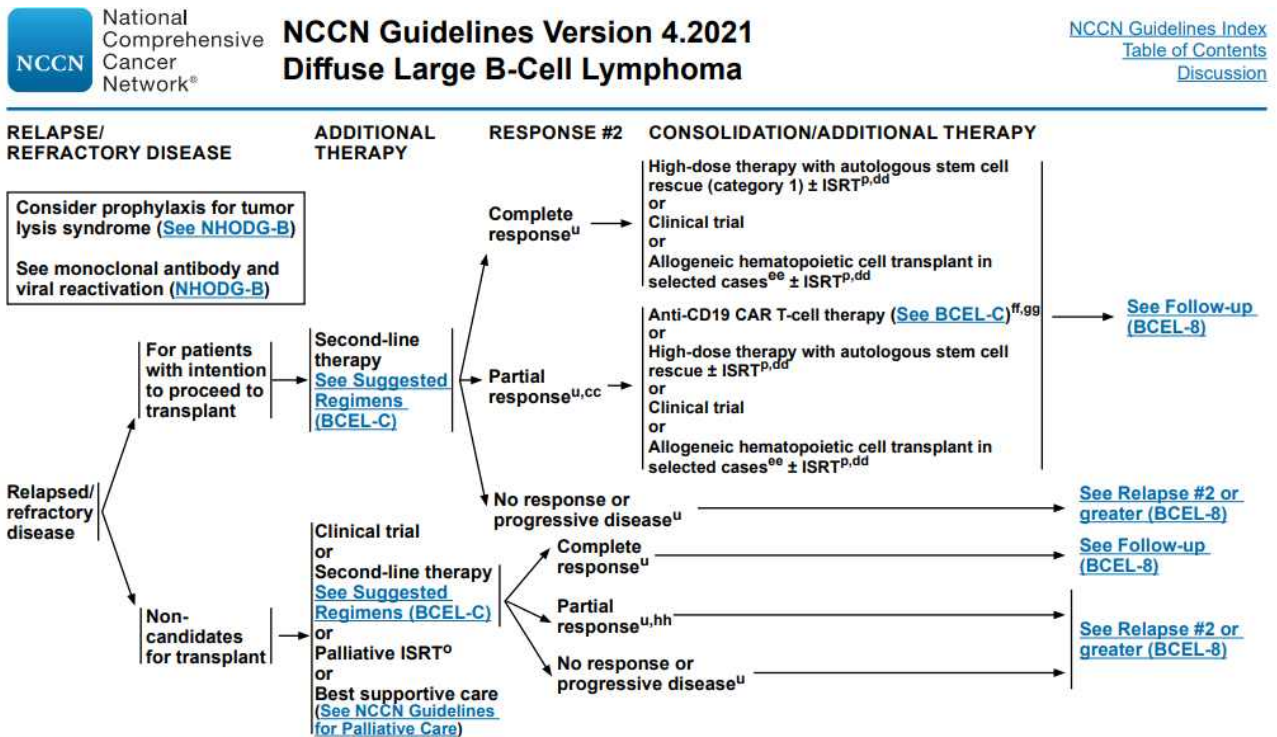
17) Williams Hematology, 10th, 2021

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. version 1. 2021

19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. version 2. 2021

<미만성 거대 B세포 림프종>

- 신청품은 교과서²⁰⁾²¹⁾²²⁾ 및 임상진료지침²³⁾에서 불응성, 재발성 미만성 거대B 세포 림프종 환자에 사용하도록 추천됨.
- 교과서에서 2가지 이상의 치료에 불응 또는 재발한 DLBCL에 항CD19 CAR-T 세포가 효과적일 수 있으며, 치료의 장점으로 단회의 주입이 지속적인 효과 달성 가능성이 있음을 언급함.
- NCCN 진료지침에서는 재발성 DLBCL의 경우, 불응성, 재발성 질환에 2차 치료 이후 반응이 완전반응을 달성하지 못했을 경우 신청품을 category 2A로 권고함.



20) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th. 2019.

21) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

22) Williams Hematology, 10th, 2021

23) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. version 4. 2021

(4) 임상시험 결과

- [ALL, ELIANA]²⁴⁾ 3세 이상의 재발성 또는 불응성 B세포 급성 림프구성 백혈병 환자(21세 이하에서 진단)(투여받은 환자수: 75명)를 대상으로 신청품 단일군 다기관 2상 연구 결과(median follow up 13.1개월),
 - 일차평가지표인 관해율(Overall Remission Rate, ORR)은 투여 3개월 이내 61명(81%)이 달성하였음
 - 완전 관해(Complete Remission, CR)은 45명(60%)이 달성, 혈액학적으로 불완전한 완전 관해(CR with incomplete blood count recovery, CRi)은 16명(21%)이 달성하였음
 - 이차평가지표인 관해 지속 기간(Duration of Remission, DoR)은 중앙값에 도달하지 않았으며, 전체 생존(Overall Survival, OS)은 중앙값 19.1개월로 관찰되었음.
 - 치료 관련 grade 3, 4등급의 이상사례는 75명(100%)에서 관찰되었으며, 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)는 3등급 16명(21%), 4등급 19명(25%)에서 관찰되었으며, 신경계 독성은 3등급 10명(13%)에서 발생함.
- [DLBCL, JULIET]²⁵⁾ 이전에 최소 2가지 이상의 치료를 받은 18세 이상의 미만성 거대B세포 림프종(투여받은 환자수: 111)를 대상으로 신청품 단일군 다기관 2상 연구 결과(median follow up 14개월),
 - 일차평가지표인 반응률(Overall Response Rate, ORR)은 48명(52%)이 달성하였음.
 - 완전 반응(Complete Response, CR)은 37명(40%)이 달성, 부분 반응(Partial Response, PR)은 11명(12%)이 달성하였음.
 - 이차평가지표인 관해 지속 기간은 중앙값에 도달하지 않았으며, 전체 생존기간은 중앙값 12개월로 나타남.
 - 치료 관련 grade 3, 4등급의 이상사례는 99명(89%)에서 관찰되었으며, 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS)는 3등급 15명(14%), 4등급 9명(8%)가 관찰되었으며, 신경계 독성은 3등급 8명(7%), 4등급 5명(5%)가 발생하였음

24) S.L. Maude et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378:439-48.

25) Stephen J. Schuster et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380:45-56.

(5) 학회의견²⁶⁾

- (ALL) 관련 학회에서는 신청품은 클로파라빈, 블린사이토, 이노투주맙오조가미신과 같은 동종 조혈모세포 이식을 위한 가교 요법(bridging therapy)의 역할에 국한되지 않고 동종 조혈모세포 이식 없이 지속적인 반응을 보이며, 삶의 질 측면에서 치료에 반응을 나타낸 시험대상자들 모두 의미 있는 개선을 보인 바, 불응성 급성 림프구성 백혈병 환자들에게 매우 중요한 치료 선택지가 될 것으로 기대된다는 의견임.
- (DLBCL) 관련 학회에서는 신청품은 예후가 좋지않고 다른 치료 옵션이 없는 환자들에게 치료 경과를 크게 개선할 것으로 기대가 되지만 약제의 고비용 및 사이토카인 방출 증후군 및 B 세포 결핍에 따른 면역글로불린 치료 등을 고려하여 비용효과의 타당성 여부를 결정해야 함.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1)25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료, 2)두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제가 공고되어 있어 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움
 - B세포 급성 림프성 백혈병에 blinatumomab, inotuzumab ozogamicin 등이 공고되어 있음²⁷⁾
 - 미만성 거대 B세포 림프종에 DHAP, ESHAP, ICE 등이 공고되어 있음²⁸⁾

26) 대한암학회(), 대한항암요법연구회(), 대한중양내과학회(), 대한혈액학회(), 대한소아혈액종양학회()

27) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항.

28) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항.

(7) 급여기준 검토결과

○ 암질환심의위원회(일자: 2021년 10월 13일)

35. 급성림프모구백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
18	tisagenlecleucel	만 25세 이하의 소아 및 젊은 성인환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병의 치료	2차 또는 3차 이상	-

28. 비호지킨림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계
17	tisagenlecleucel	두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 인 성인의 미만성 거대 B세포 림프종(Diffuse Large B-cell Lymphoma)	3차 이상

주1. 킴리아주 사후관리 기준(안) 추가 예정

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 프랑스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재 되어 있음
- 제외국 평가 결과
 - 신청품은 NICE²⁹⁾에서 Cancer drugs fund(CDF)를 통해 Commercial Arrangement를 적용하여 권고되며, SMC³⁰⁾에서 Patient Access Scheme(PAS)를 적용하여 권고하고 있으며, CADTH³¹⁾, MSAC³²⁾은 가격 인하 및 레지스트리 구축 등을 조건으로 권고함.

29) National Institute for Health and Care Excellence

30) Scottish Medicines Consortium

31) The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

32) Medical Services Advisory Committee(호주)