약제 요양급여의 적정성 평가결과

dinutuximab beta 20.25mg

(콰지바주4.5mg/mL(디누툭시맙베타), ㈜레코르다티코리아)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 dinutuximab beta 20.25mg/4.5mL

☐ **효능 · 효과**

- 만 12개월 이상의 소아

1. 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자
2. 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2024년 제8차 약제급여평가위원회: 2024년 8월 8일

2024년 제10차 약제급여평가위원회: 2024년 10월 10일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일: 2024년 5월 29일, 2024년 8월 28일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “만 12개월 이상의 소아로 ❶ 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자, ❷ 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자”에 허가받은 약제로, ❶ 고위험군 신경모세포종 환자에서 무사건 생존율(EFS), 전체 생존율(OS), ❷ 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자에서 무진행 생존율(PFS), OS 등 효과 개선 및 임상적 필요성이 인정되고, 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하며, 제약사가 제출한 위험분담안 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

- 다만, 신청품은 제외국 조정최저가 국가에서 위험분담 계약을 적용하고 있어 제외국 약가 참조의 불확실성이 큰 점 및 [redacted] 적용 시 환급률 등을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만 12개월 이상의 소아로 1. 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자, 2. 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자”에 허가 받은 약제로, 현재 isotretinoin 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 신경모세포종에 허가받은 주사제로, 신경모세포 표면의 GD2(disialoganglioside 2)에 결합하여 면역반응을 통한 종양세포의 사멸을 유도하는 약리기전의 항GD2 단클론항체임.
- 교과서[1]에서 조혈모세포이식을 받은 고위험군 신경모세포종 환자의 유지치료로 항GD2 면역요법을 새로운 표준 치료로 소개하고 있으며, 신청품은 항GD2 면역요법에 사용되는 약제로 언급됨[2].
- 임상진료지침[3][4]에서 고위험군 신경모세포종 환자의 공고 후 유지요법으로 항GD2 면역요법을 권고하고 있음.
  - NCCN 가이드라인에서 고위험군 신경모세포종 환자의 공고 후 요법(post-consolidation therapy)으로 항GD2 면역요법이 권고되며(category 1)[5], 신청품

+ isotretinoin 병용요법은 유럽에서 일반적으로 사용되는 요법으로 언급됨.

✓ (재발성/불응성) 고위험군 신경모세포종 환자에서 질병 진행 시 항GD2 항체를 포함한 면역화학요법이 권고됨[6].

▪ 유럽 소아암학회(SIOPE) 가이드라인에서 고위험군 신경모세포종 환자에 유지요법 실시가 권고되며, 신청품 + isotretinoin 병용요법이 유지요법의 표준치료로 권고됨.

- **[고위험군: 3상, HR-NBL1/SIOPEN(APN311-301/302)]**[7] 이전에 유도 화학요법에서 부분반응 이상을 보인 후 조혈모세포이식을 받은 고위험군 신경모세포종 환자(n=406)를 대상으로 면역유지요법으로써 신청품군 및 신청품 + IL-2 병용군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 공개, 3상 임상시험을 수행한 결과,

▪ 1차 평가지표인 무작위배정 시점부터의 3년 무사건 생존율(Event-free survival; EFS)은 신청품군 56%, IL-2 병용군 60%로 나타남(p=0.76).

▪ 2차 평가지표인 5년 전체 생존율(Overall survival; OS)은 신청품군에서 63%, IL-2 병용군에서 62%로 나타났으며, 3등급 이상의 비혈액학적 독성은 IL-2 비병용군 65%, IL-2 병용군 87%에서 발생하였음.

- **[고위험군: 과거대조군 간접비교]**[8] 고위험군 신경모세포종 환자를 대상으로 한 HR-NBL1/SIOPEN 연구에서 신청품 도입 전/후의 유지요법 효과를 비교한 결과,

▪ 신청품군에서 과거대조군 대비 5년 무사건 생존율(EFS), 5년 전체 생존율(OS) 등 유의한 생존율 개선을 나타냄[9].

- **[재발·불응성: 2상, APN311-304]**[10] 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자(n=40)를 대상으로 신청품 단독요법의 효과를 평가한 단일군, 다기관, 공개 2상 임상시험 결과,

▪ 1차 평가지표인 치료 종료 후 24주 시점의 객관적 반응률(Objective response rate; ORR)은 26%(10/38명)였음.

▪ 2차 평가지표인 3년 무진행 생존율(Progression free survival; PFS)은 31%였으며, 3년 OS는 66%로 나타남.

- **[재발·불응성: 동정적 사용, APN311-303]**[11] 고위험군 신경모세포종 환자(재발성 또는 불응성 환자 포함, n=53)를 대상으로 신청품 + isotretinoin + IL-2 병용요법의 동정적 사용(compassionate use)에 대한 후향적 분석 결과,

▪ 반응률은 40.5%(15/37명; CR 5명, PR 10명)로 나타남.

▪ 전체 코호트에서 관찰된 무진행 생존율(PFS)은 33.1%(평균 2.2년, 중앙값 1.6년, 범위 0.1-4.9년)였으며, 전체 생존율(OS)는 47.7%(평균 3.6년, 중앙값 3.5년, 범위 0.27-5.20년)로 나타남.

▪ (과거대조군 비교) 재발성 환자를 대상으로 이탈리아 AIEOP 레지스트리에서 선정한 과거대조군과 생존율을 비교한 결과, 신청품 투여군에서 과거대조군 대비 유의한 생존율 개선을 보임(p=0.002)[12].

- 관련 학회[13]에서는 고위험군 및 재발성 신경모세포종은 소아의 생명을 위협하는 희귀질환으로, 신청품을 포함한 항GD2 항체는 3상 임상시험을 비롯한 여러 임상시험에서 생존율을 향상시키는 유효성이 입증된 바 있고, 장기적인 유효성도 입증되어 미국과 유럽에서는 표준치료로 사용되고 있으며, 국내에서도 해당 환자의 치료에 시급히 필요한 약제라는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 신청품의 급여기준(안), 임상연구문헌, 제외국 평가 및 학회의견 등을 고려하여 isotretinoin(13-cis-retinoic acid)을 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 1인당 소요비용은 표시가 기준 약 [redacted]원~[redacted]원(평균 [redacted]원), 실제가 기준 약 [redacted]원~[redacted]원(평균 [redacted]원)으로 대체약제 소요비용 [redacted]원 대비 고가임.
- (경제성평가 생략) 신청품은 소수의 환자에 사용되는 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고, 외국조정평균가 산출의 대상인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
- (위험분담제) [redacted]
  - [redacted]

○ 재정 영향[14]

- 제약사 제출 예상사용량[15]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[16]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨.

  ※ [redacted] 신청품의 대상 환자수, 투여량, 투여기간 및 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 3개국 약가집(영국, 프랑스, 이탈리아)에 수재되어 있음.

References

1) Neuroblastoma, 19th. 2019. > Ch9. Immunotherapy for Neuroblastoma
2) 신청품과 동일 기전의 유사 약제인 dinutuximab(alpha)의 무작위배정 연구(isotretinoin 단독요법 대비 EFS, OS 개선)를 근거로 항GD2 면역요법이 고위험군 신경모세포종 환자의 새로운 표준 치료가 됨. Dinutuximab과 신청품(dinutuximab beta)은 숙주세포의 차이(SP2/0 vs CHO cell)로 당화 양상에 차이를 보이며, 현재 미국, 캐나다, 일본에서는 dinutuximab이 사용되고 있고, 유럽에서는 이후 개발된 신청품이 사용되고 있음.
3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroblastoma. version 1. 2024.
4) SIOPE(The European Society for Paediatric Oncology), HIGH-RISK NEUROBLASTOMA STANDARD CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS, 2020.
5) NCCN 공고 후 유지요법 regimen: sargramostim + dinutuximab + isotretinoin
6) NCCN 면역화학요법 regimen: temozolomide + irinotecan + dinutuximab + sargramostim
7) Ladenstein R et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):1617-1629.
8) Ladenstein R et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). Cancers (Basel). 2020 Jan 28;12(2):309.
9) 고위험군 신경모세포종 과거대조군과 비교 결과

	신청품군	과거대조군	p value
5년 EFS	57%	42%	p<0.001
5년 OS	64%	50%	p<0.001

10) Lode HN et al. Long-term, continuous infusion of single-agent dinutuximab beta for relapsed/refractory neuroblastoma: an open-label, single-arm, Phase 2 study. Br J Cancer. 2023 Nov;129(11):1780-1786.
11) Mueller I et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. MAbs. 2018 Jan;10(1):55-61.
12) 재발성 신경모세포종 과거대조군과 비교 결과

재발성 환자	OS					
	1년	2년	3년	4년	평균	중앙값
신청품군	90%	69%	54%	41%	3.2년	3.4년
과거대조군	48%	30%	26%	15%	2.2년	0.9년

13) 대한소아혈액종양학회([redacted])
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
콰지바주(병)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

16) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가