루타테라주(한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	^{177}Lutetium oxodotreotide 370Mbq/mL, 1바이알당 20.5mL~25mL
제형 및 성상	투명하고 무색 내지 약간 노란색이며, 이물이 없는 용액이 충전된 주사제
효능·효과	소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양(Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)의 치료
용법·용량	이 약의 치료를 시작하기 전에 영상(섬광조영술 또는 양전자 방산 단층 촬영(PET))을 통해 종양 조직에서 정상 간에서의 흡수 이상을 보이는 소마토스타틴 수용체의 과발현이 확인되어야 한다. 1. 성인 성인에서 이 약의 권장 용량은 7.4GBq을 8주 간격으로 총 4회 투여이다. 이 약은 약 30분에 걸쳐 천천히 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 정맥내 일시에 투여(IV bolus)해서는 안된다. 루테튬(177Lu)의 반감기는 6.647 일이다. 2. 투여 전 약물 및 병용 약물 1) 소마토스타틴 유사체 • 치료 전: 이 약을 투여하기 전 최소 4주 이상 지속성 소마토스타틴 유사체(예, 지속성 옥트레오티드)의 투여를 중단한다. 필요시 속효성 옥트레오티드를 투여하되, 이 약을 이용한 치료를 시작하기 적어도 24시간 전에 중단한다. • 치료 중: 이 약 투여 후 4시간에서 24시간 사이에 지속성 옥트레오티드 30mg을 근육 내 투여한다. 다음 번 투여 전 4주 이내에는 지속성 옥트레오티드를 투여하지 않는다. 속효성 옥트레오티드는 이 약 치료 기간 중 증상 관리를 위해 투여 가능하나, 이 약 투여 전 최소 24시간 이상 투여를 중단 한다. • 치료 후: 이 약을 이용한 치료가 종료된 이후에는 매 4주마다 지속성 옥트레오티드 30mg을 근육 내 투여하며, 이는 질병이 진행될 때까지 또는 치료 시작 후 18개월까지 투여한다. 2) 항구토제 항구토제를 아미노산 용액 투여 전 충분한 시간을 가지고 투여하여, 항구토제의 최대 효과가 나타날 수 있도록 한다. 3) 아미노산용액

	신장 보호를 위해 리신과 아르기닌을 포함하는 정맥용 아미노산 용액을 이 약을 투여하는 팔과 다른 팔의 정맥에 250~500 mL/h의 속도로 (부피에 따라) 점적 투여 한다. 아미노산 용액 투여는 이 약 투여 30분 전에 개시하여 이 약을 주입 하는 동안 및 주입 후 최소 3시간 동안(총 투여시간 최소 4시간) 지속해야 한다. 이 약을 감량하는 경우에도 아미노산 용액의 투여 용량을 줄여서는 안 된다.
의약품 분류	431(방사성의약품) / 전문의약품
품목허가일	2020년 7월 9일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 진행성, 전이성 위·장·췌장 신경내분비 종양의 치료[1)2)]

- 신경내분비종양(NeuroEndocrine Tumor, NET)은 전체 암종의 2%를 차지하는 희귀 암종이며, 다양한 장기의 신경내분비세포에서 기원하는 악성 종양으로, 50% 이상이 위장관, 췌장에서 발생함[3)].
  - 위장관계 신경내분비종양의 경우, 카르시노이드 종양으로도 불리우며, 설사와 홍조가 나타나는 카르시노이드 증후군을 나타내는 경우가 많음.
- 신경내분비종양은 분화도에 따라 구분할 수 있으며, 원발부위와 분화도, 증상 유무, 종양 부담(tumor burden) 등에 따라 치료 여부를 결정함.
- 진행성, 전이성 위·장·췌장 신경내분비종양(GastroEnteroPancreas NET, GEP-NET)에서 치료를 시작할 경우 octreotide 또는 lanreotide를 권고하며, 질병이 진행할 경우 everolimus, sunitinib, 177Lu-dotatate, palliative RT, cytotoxic chemotherapy를 권고함.
  - octreotide와 lanreotide의 소마토스타틴 유사체는 소마토스타틴 수용체 양성일 경우 효과가 있으며, 카르시노이드 증후군을 나타낼 경우 사용할 수 있음.
  - 질병이 진행된 위장관계 NET 환자의 경우, everolimus를 category 2A, 신청품을 category 2A(중간창자 기원일 경우 category 1)로 권고하며 세포독성 항암제는 사용할 수 있는 다른 방법이 없는 경우 category 3으로 언급함.
  - 질병이 진행된 췌장계 NET 환자의 경우 everolimus, 신청품, 세포독성 항암제와 sunitinib을 추가로 사용할 수 있으며, 각각의 권고수준은 everolimus와 sunitinib은 진행성일 경우 category 1, 신청품과 세포독성 항암제는 category 2A로 권고하고 있음.

---

1) NCCN Guideline, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 3. 2021.

2) 대한핵의학회([redacted]), 대한소화기암연구학회([redacted]), 대한핵의학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

3) Yoo et al, 2021, Systemic Treatment of Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in Korea: Literature Review and Expert Opinion, Cancer Res Treat. 2021;53(2):291-300

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양(Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)의 치료”에 허가받은 방사성의약품으로 소마토스타틴 유사체 기반의 펩타이드 수용체 방사성핵종 치료(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT) 약제임.

- 신청품은 소마토스타틴 유사체에 방사성 동위원소를 표지한 약제로, 소마토스타틴 유사체인 octreotate와 금속 이온을 킬레이팅하는 DOTA, 방사성 핵종인 177Lu로 이루어져 있으며[4], 소마토스타틴 수용체와 결합하여 177Lu이 방출하는 베타 에너지가 주변 세포를 사멸시킴.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서에서[5][6][7][8] 중간창자 기원 신경내분비종양 환자 대상 3상 시험에서 무진행 생존기간(PFS) 연장을, 신경내분비종양 대상의 dutch cohort에서 종양 감소 효과를 나타내었고, 위·장·췌장 신경내분비종양에 FDA의 허가를 받았음을 언급하고 있으며, 가이드라인에서 소마토스타틴 유사체(SSA) 투약 이후 질병이 진행된 위·장·췌장 신경내분비종양 환자에 신청품을 이용한 PRRT를 권고하고 있음.

- (NCCN 2021)[9] 절제가 불가능한 국소재발성 진행성 및/또는 전이성 위장관, 췌장계 신경내분비암에서 octreotide 또는 lanreotide 투여 후 질병이 진행한 somatostatin receptor positive 환자에 PRRT을 권고하고 있으며(category 2A), 이중 mid-gut 기원인 경우 category 1으로 권고하고 있음.
- (ESMO 2020)[10] mid-gut 기원의 NET 환자에서 SSA 실패 시 PRRT를 권고하고 있으며[I,A], 췌장 기원의 NET 환자에서 허가된 다른 치료제 실패 시 PRRT를 권고하고 있음[III, A].
- (NANETS/SNMMI 2020)[11] SSA치료에 실패한 SSRT(+)의 midgut 기원

4) LUTATHERA FDA Prescribing information

5) Cancer, 11th Edition, 2019

6) Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition, 2020

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

8) Goldman-Cecil Medicine, 26th Edition, 2020

9) NCCN Guideline, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 3. 2021.

10) Pavel et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology (2020)

11) NANETS/SNMMI(North American Neuroendocrine Tumor Society, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide

NET환자에 신청품을 반드시 고려해야 하며(Appropriateness Score 9), 췌장기원의 진행성 NET 환자에도 PRRT를 반드시 고려해야 함(Appropriateness Score 8).

- **(ENETS 2016)**[12] PRRT는 다른 치료 실패 시 권장됨. 위장관계 NET 환자에서 2차 치료제로 everolimus의 대안이 될 수 있으며, 췌장 기원 NET에서의 최적 sequencing은 전향적 연구가 더 시행되어야 함.

(4) 임상시험 결과

○ **[midgut NET 대상 3상]**[13] 수술 불가능한 국소진행성 또는 전이성이며 잘 분화된[14] 중간창자 신경내분비종양(midgut NeuroEndocrine Tumor)으로 octreotide를 투약한 이후 질병이 진행한 환자를 대상으로 신청품군(n=116)과 고용량 octreotide군(n=113)으로 무작위배정한 공개, 다국가 임상시험 결과,

- 1차 평가 변수인 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS) 중앙값은 신청품군은 도달하지 못하였으며 대조군은 8.4개월이었고, 20개월간 무진행 비율은 신청품군 65.2%, 대조군 10.8%로 신청품군의 질병 진행 위험이 대조군 대비 유의하게 낮았음(HR 0.21, 95% CI 0.13-0.33, p<0.001).
- 전체 생존기간은 두 군 모두 중앙값에 도달하지 못하였으나, 분석 시점에서 신청품군의 14명, 대조군의 26명이 사망하였고, 사망 위험은 신청품군이 대조군 대비 유의하게 낮았음(HR 0.40, 95% CI 0.13-0.33, p=0.004).
- 반응률은 신청품군 18%, 대조군 3%로 신청품군의 반응률이 유의하게 높았으며(p<0.001), 신청품군에서 완전반응(Complete Response, CR)은 1%, 부분 반응(Partial Response, PR)은 17%에서 나타남. 대조군의 CR은 없었으며, PR은 3%에서 나타남.
- 3등급 이상의 이상반응으로 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증이 신청품군에서 각각 1%, 2%, 9% 보고되었으나, 대조군에서는 나타나지 않았음.

Therapy, 2020

12) Pavel et al, ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site, Neuroendocrinology 2016;103:172-185

13) Strosberg et al, Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors, N Engl J Med 2017;376:125-35.

14) Ki 67 index ≤ 20%

○ [NET dutch cohort][15] 네덜란드 단일 센터에서 2000년-2015년 177Lu 표지 소마토스타틴 유사체를 투여한 1200여 명 중 일정 용량 이상을 투여한 위장췌, 기관지 신경내분비종양 환자[16] 610명에서[17] 안전성을, 443명에서[18] 유효성을 분석한 결과,

- 이전에 소마토스타틴 유사체를 투여한 환자는 61%(271/443)였으며, 전체 환자의 반응률은 39%(174/443)로 나타남. 완전반응은 2%(9/443), 부분반응은 37%(165/443)에서 나타났으며, 진행성 환자의 원발부위별 반응률은 중간창자 31%(29/94), 췌장 58%(38/66)였음[19].
- 전체 환자의 PFS 중앙값은 29개월, OS 중앙값은 63개월이었으며, 진행성 환자의 원발부위별 PFS, OS 중앙값은 중간창자 29개월과 50개월, 췌장 31개월과 71개월로 나타남[20].
- 3등급 이상의 이상반응으로, 혈구 관련 독성이 10%에서(61/582) 나타났으나 3개월 이후 77%의 환자가 정상화됨. 3등급 이상의 림프구 관련 독성은 50%(288/581)에서 나타났으며, 3개월 관찰 환자 287명 중 74명, 30개월 관찰 환자 108명 중 6명이 3/4등급을 유지하였고, 108명 중 53명은 1/2등급을 나타냄.

(5) 학회의견

○ 관련 학회에 따르면[21][22][23][24], 신청품은 종양세포의 소마토스타틴 수용체에 결합하여 방사선을 방출하는 약제로, 기존의 생물학적, 화학적 제제와 기전적 차별성이 있으며, 기존 치료에 반응하지 않고 진행하는 재발성 및 전이성 신경내분비종양 환자군에게는 다른 치료법이 없으므로 신청품의 급여화가 필요하다는 의견임.

---

15) Brabander et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors, Clin Cancer Res; 23(16); 4617-24. 2017

16) Ki67을 사용한 분화도는 NET 평가에 2007년 도입되어 전체 환자의 분화도 정보는 알 수 없으나, 2006년 이후 치료한 230명의 GEP-NET 환자 중 5%(11/230)만이 grade 3에 해당하였음.

17) 누적 방사성 용량 100mCi(3.7GBq) 이상 투약 환자

18) 추적관찰 손실로 인하여 네덜란드 환자만을 포함하였으며, 2013년 이전 누적 방사성 용량 600mCi(22.2GBq) 이상을 투약한 환자

19) 진행성 앞창자 및 뒷창자 환자의 값은 제시 되어있지 않으며, 전체 앞창자 환자의 반응률은 42%(5/12), 전체 뒷창자 환자의 반응률은 33%(4/12)였음.

20) 진행성 앞창자 및 뒷창자 환자의 값은 제시 되어있지 않으며, 전체 앞창자 환자의 PFS는 25개월(OS not defined), 전체 뒷창자 환자의 PFS는 29개월(OS not defined)로 나타남.

21) 대한핵의학회([redacted]), 대한핵의학회([redacted])

22) 대한소화기암연구학회([redacted])

23) 대한항암요법연구회([redacted])

24) 대한종양내과학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 신경내분비종양에 허가받은 everolimus, sunitinib 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ **제140차 암질환심의위원회(2021년 4월 7일)**

17. 신경내분비암(Neuroendocrine Tumors)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
5	Lutetium (177Lu) Oxodotreotide	절제불가능하고, 분화가 좋은 (well differentiated 또는 grade 1 or 2)주1 소마토스타틴 수용체 양성의 진행성 및/또는 전이성 위장관 성인 신경내분비종양 ※ 재투여시 급여 불가함	3차 이상	P
		절제불가능하고, 분화가 좋은 (well differentiated 또는 grade 1 or 2)주1 소마토스타틴 수용체 양성의 진행성 및/또는 전이성 췌장 성인 신경내분비종양 ※ 재투여시 급여 불가함	4차 이상	

주1. ‘분화가 좋은’이란 아래 Grading Systems for Neuroendocrine Tumors 중 〈well differentiated 또는 grade 1, 2〉를 의미함

※ Grading Systems for Neuroendocrine Tumors (J Clin Oncol. 2011 Mar 1;29(7):934-43)

Differentiation and Grade	WHO classification	Mitotic count		Ki-67 index
Well differentiated				
Low grade	grade 1	< 2/10 HPF	or	≤ 2%
Intermediate grade	grade 2	2-20/10 HPF	or	3-20%
Poorly differentiated				
High grade	grade 3	> 20/10 HPF	or	> 20%

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 프랑스, 이탈리아, 일본)[25]의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- NICE에서는 commercial arrangement 적용하여 권고, SMC도 권고하며, CADTH는 중간창자 기원 신경내분비종양에 비용효과성 개선을 조건으로 권고함.

25) 영국 NICE에선 신청품 권고하고 있으나 약가집 수재내역은 검색되지 않음.