

엑스지바주(데노수맵)(암젠코리아유한회사)

가. 약제 정보	
구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	denosumab 120mg
제형 및 성상	무색 내지 약간 노란색이고 투명 내지 약간 불투명하며 입자를 거의 포함하지 않는 액이 무색 투명한 바이알에 든 주사제
효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소. 단 다발성 골수종 환자는 제외함. 골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말함. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료
용법·용량	<ol style="list-style-type: none"> 고형암의 골전이 이 약 1바이알(데노수맵120mg)을 매 4주 간격으로 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요 시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민D를 함께 복용한다. 골거대세포종 이 약 1 바이알(데노수맵120mg)을 매 4주 간격으로 투여하되 치료 첫 번째 달의 제8일째와 제15일째에 120mg을 추가로 투여한다. 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요 시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민D를 함께 복용한다.
의약품 분류	390(기타의 대사성 의약품), 전문의약품
ATC	M05BX04
약리기전	Fully human monoclonal antibody that binds and neutralizes RANKL ¹⁾
품목허가일	2014년 9월 29일

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

(1) 대상 질환의 특성

① 고형암의 골전이

○ Metastatic cancer to bone²⁾

- 유방암과 전립선암 환자에서 뼈 전이가 가장 흔하고(66~75%) 폐암, 갑상선암, 신장암의 경우 30~40% 환자가 뼈 전이를 보임. 평균 수명은 폐로 인한 전이의 경우 짧게는 6개월부터 전립선암, 갑상선암, 유방암으로 인한 전이의 경우 수년에 이름.
- 뼈 전이와 관련된 질병 상태는 골격계 증상(SRE; skeletal-related events)³⁾으로 설명할 수 있고, 골전이 환자 40~50%에서 골격계 합병증이 발생하는 것으로 보고되고 있음.
- 최적의 치료를 위해서는 ①약물 치료, ②방사선 치료, ③수술(척수 성형술), bisphosphonate 또는 denosumab을 이용한 ④bone-targeted 치료가 종합적으로 고려되어야 하므로 여러 전문 분야에 걸친 접근(multidisciplinary team)이 필요함⁴⁾.

② 골거대 세포종

○ Giant cell tumors of bone(GCTB)⁵⁾⁶⁾

- 뼈에서 시작하는 종양(rare primary bone tumor)으로 젊은 연령(20~40세)에서 호발하며 장골 말단부위⁷⁾에 주로 발생함. 양순한 종양으로 분류되지만 재발이 잦고 폐로 전이되기도 하며, 전이시 공격적인 성향을 보임.
- 표준 치료법은 종양부위를 절단하는 것이고, 절제가 불가능한 경우에 사용할 수 있는 약제는 denosumab이 유일함.
 - 국내 추정 환자수⁸⁾는 약 60여명임.

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

3) 마약성 진통제를 필요로 하는 통증, 방사선치료 또는 뼈 수술이 필요한 경우, 고칼슘혈증, 병적 골절, 척수 압박을 포함함.

4) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed(2014), Churchill Livingstone

5) Bone cancer, 2nd ed(2015), Elsevier inc.

6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

7) 원위 대퇴골(넓적다리 뼈), 근위 경골(정강이 뼈), 원위 요골(아래팔 바깥쪽에 있는 뼈)에서 가장 흔하게 발생함.

8) 2017년 해당상병() 환자 중 골거대세포종 비율(3~5%, 근거: Bone cancer, 2017, NCCN)과 수술 불가능한 환자 비율(20%, 근거: David Thomas et al., 2010)을 반영하였음.

(2) 약제 특성

- RANK ligand(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) 항체로 파골세포의 기능을 억제하여 골흡수를 감소시킴⁹⁾¹⁰⁾
 - 신청품은 피하주사로 투여하므로 정맥 투여하는 bisphosphonate 제제에 비해 투약 편의성이 있음
 - 신장을 통해 배설되지 않기 때문에 신기능이 저하된 환자에서 용량을 조절할 필요가 없으며, zoledronic acid와 비교시 독감 유사증상과 같은 급성기 반응 발생 빈도가 낮음¹¹⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ 및 임상진료지침¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾에서 고형암의 골전이에 사용하는 bone-modifying agent로 언급되어 있고, 절제가 불가능한 골거대세포종 환자에게 효과적인 약으로 소개되어 있음.

9) 골다공증의 진단 및 치료 지침 2015, 대한골대사학회 지침서편찬위원회

10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

11) 대한중양내과학회()

12) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

13) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed(2014), Churchill Livingstone

14) Bone cancer, 2nd ed(2015), Elsevier inc.

15) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library

16) Clinical Practice Guideline Update: Recommendations on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer, 2011, ASCO(American Society of Clinical Oncology)

17) Bone health in cancer patients, 2014, ESMO(European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines

18) Breast cancer, 2018 version 4.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

19) Prostate cancer, 2017 version 2.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

20) Bone cancer, 2018 version 1.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

(4) 임상시험 결과

① 고탄암의 골전이

- [체계적 문헌고찰]²¹⁾ 악성 종양으로 뼈 전이가 일어난 환자를 대상으로 denosumab과 zoledronic acid(ZA) 효과를 비교하기 위한 체계적 문헌 고찰(RCT 3편 포함)에서 첫 번째 골격계 증상(SRE; skeletal-related event) 발생까지 시간을 연장시키는데 denosumab은 ZA 대비 우월하였음(HR=0.83, 95% CI 0.76-0.90; p<0.001).
 - 이상반응에 대한 분석 결과 신독성 관련 부작용은 ZA군에서 유의하게 많이 발생하였고(pooled RR=0.76, 95% CI 0.59-0.98), 턱뼈괴사 관련 부작용은 denosumab 군에서 많이 발생(1.8% vs 1.3%)하였으나 통계적으로 유의미한 차이는 아님(RR=1.39, 95% CI 0.91-2.11).
- [RCT, Fizazi 2011]²²⁾ 뼈 전이가 있는 전립선암 환자(n=1,904)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, 첫 번째 골격계 증상 발생까지의 시간 중앙값이 denosumab군 20.7개월, ZA군 17.1개월로 유의한 개선을 보였음(HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95; p=0.0002 for non-inferiority, p=0.008 for superiority)
 - 흔하게 발생하는 부작용은 빈혈, 요통, 식욕부진 등이고 발생률은 양 군에서 유사함. 다만 CTCAE grade 3 또는 4 부작용 발생률은 denosumab군 678명(72%), ZA군 628명(66%)으로 통계적 차이를 보였음(p=0.01)
- [RCT, Stopeck 2010]²³⁾ 뼈 전이가 있는 유방암 환자(n=2,046)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, denosumab은 첫 번째 골격계 증상 발생까지의 시간을 유의미하게 지연시켜 ZA 대비 비열등성 및 우월성을 입증하였음(HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95; p<0.001 for non-inferiority, p=0.01 for superiority)
 - CTCAE grade 3 이상의 부작용 발생률은 유사하였고, 신독성 관련 부작용은 ZA 군에서 많이 발생하였음(8.5% vs 4.9%; p=0.001). 턱뼈괴사는 드물게 발생하였고(denosumab 2.0%, ZA 1.4%) 두 군간 의미있는 차이는 없었음(p=0.39)

21) Lei Sun et al. Efficacy and Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Bone Metastases A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Clin Oncol. 2013;36:399-03

22) Karim Fizazi et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 March 5;377(9768):813-22

23) Alison T. Stopeck et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol. 2010 December;28:5132-5139

- [RCT, Henry 2011]²⁴⁾ 뼈 전이가 있는 고형암(유방암과 전립선암 제외)과 다발 골수종 환자(n=1,776)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, denosumab은 첫 번째 골격계 증상이 발생하기까지의 시간을 유의미하게 감소시켜 ZA 대비 비열등함을 입증하였음(HR 0.84, 95% CI 0.71-0.98; p=0.0007)²⁵⁾
 - 종양 종류에 따른 평가결과 비소세포폐암 HR 0.84(95% CI 0.64-1.10; p=0.20), 다발 골수종 1.03(0.68-1.57; p=0.89), 기타 고형암 0.79(0.62-0.99; p=0.04)이고, 종양 종류에 따른 전체 생존율 ad hoc 분석 결과 비소세포폐암 HR 0.79(95% CI 0.65-0.95), 다발 골수종 2.26(1.13-4.50), 기타 고형암 1.08(0.90-1.30)임.

② 골거대 세포종

- 재발 또는 절제가 불가능한 골거대세포종 환자(n=37)를 대상으로 한 단일군, open-label, 2상 임상 시험²⁶⁾에서 25주 시점에서 1차 평가 지표인 종양반응(tumor response)²⁷⁾을 보인 환자는 30명(86%; 95% CI 70-95)임.
 - 이 중 조직병리학적으로 baseline 대비 giant cell 90% 이상 감소한 경우가 20명, 방사선학적으로 병의 진행이 보이지 않은 경우가 10명임.
 - 흔한 부작용은 말단부위 통증(7명), 요통(4명), 두통(4명)이고, grade 3 이상의 부작용이 나타난 환자는 5명이고 이 중 하나는 폐전이임.
- 뼈 성숙이 완료된 골거대세포종 환자(n=282)를 대상으로 한 open-label, 2상 임상 시험²⁸⁾에서는 환자를 3개의 cohort군²⁹⁾으로 나누었고, 1차 평가 지표는 이상반응 발생률임. 236명의 환자가 한 가지 이상의 이상반응을 겪었고, 발생률이 10% 이상인 부작용은 관절통, 두통, 오심 등임

24) David H. Henry et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2011, 29:1125-1132.

25) 우월성 검증을 위해 Hochberg procedure를 이용하여 다중검정에 대한 유의성을 보정한 결과 p value 값이 0.06(보정 전 0.03)으로 통계적으로 우월성은 입증하지 못하였음.

26) David Thomas et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 275-280

27) 5~25주에 giant cell 90% 이상 감소한 경우, giant cell의 complete elimination, 조직학적 평가가 불가능한 경우 25주째 CT, MRI 결과 진행이 없는 경우를 tumor response로 정의함.

28) Sant Chawla et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 901-8

29) Cohort 1(n=170): 수술적 절제가 불가능한 환자(폐전이 환자, spinal GCTB 등), cohort 2(n=101): 중증 이환 가능성이 있는 수술(관절 절제술, 사지 절단술, 반쪽골반 절제술 등)이 예정된 환자, cohort 3(n=11): 이전 2상 GCTB 임상시험(Thomas 2010)에 포함되었던 환자

- Grade 3 이상 부작용을 경험한 환자는 18%이고, 이 중 가장 흔한 부작용은 저인산혈증(3%)이고, 이상반응으로 인해 치료를 중단한 사람은 14명(5%)임. 턱뼈괴사는 3명(1%), 저칼슘혈증은 15명(5%)에게 나타났음.
- Cohort 1의 96%(169명)가 median follow-up 13개월 동안 병이 진행되지 않았고, cohort 2의 74명(74%)은 denosumab 투여 후 수술을 하지 않았고, 26명 중 16명(62%)은 예정보다 가벼운 수술을 하였음.

(5) 학회의견³⁰⁾

- [고형암의 골전이] 유방암과 전립선암에서 골전이가 호발하고, 골전이를 동반한 고형암 치료는 일차적으로 원발암의 종류에 따라서 항암 화학요법, 표적치료, 호르몬 요법 등 종양 자체에 대한 치료와 함께 골전이로 인한 통증 조절 및 골격계 합병증 위험 감소를 위한 치료로 방사선 치료와 필요시 수술적 치료, 그리고 denosumab, bisphosphonate와 같은 bone-modifying agent를 사용함.
 - 유방암과 전립선암 환자의 경우 골격계 증상을 겪는 생존기간이 기타 암종에 비해 비교적 길고, 골절 등은 환자의 삶의 질 뿐 아니라 생존률과도 관련이 깊음.
 - 신청품은 zoledronic acid와 달리 신기능에 따른 용량 조절이 필요하지 않고 피하주사로 간편하게 투여할 수 있는 특징점이 있음. 투여기간은 새로운 골격계 증상 여부와 상관없이 환자 전신상태의 현저한 저하가 있을 때까지 지속적으로 사용하는 것을 권고함.
- [골거대 세포종] 비교적 젊은 연령에서 발생하는 양성 종양이고 50%의 환자가 국소재발을 경험함. 수술이 유일한 치료법이며 수술적 절제가 불가능하거나 중증 이환을 보이는 경우 사용할 수 있는 약은 신청품 뿐임.
 - 신청품은 임상연구를 통해 종양 반응 및 수술절제 필요성 감소 측면에서 우수한 효과를 입증하였고, 약의 투여는 더 이상 반응하지 않는 종양의 진행 시점까지 투여하여야 함.

30) 대한골대사학회(), 대한종양내과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한암학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “1) 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소, 2) 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료”에 허가받은 약제임. 고형암의 골전이의 경우 대체 가능한 치료법이 있고, 골거대세포종의 경우 생존을 위협할 정도의 심각한 질환이 아닌 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조 (진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 암질환심의위원회(일자: 2017년 8월 30일, 2017년 11월 30일)³¹⁾

① 고형암의 골전이

5 Denosumab 주사제(품명: 엑스지바주)

만 19세 이상 유방암, 전립선암의 골전이에 아래와 같은 기준으로 투여하는 경우에 인정함.

- 아 래 -

(1) 투여조건

단순 방사선 검사(plain X-ray) 상 lytic 소견을 보이는 경우, 또는 X-ray 상 정상이나 CT 또는 MRI로 골파괴가 명확히 입증된 경우에 인정함
단, bone scan만으로 이상 소견이 확인된 경우는 인정하지 아니함

(2) 암종별 적용기준

- 전립선암: 허가사항 범위 내에서 필요·적절하게 투여 시 인정함
- 유방암: 허가사항 범위 내에서 필요·적절하게 투여 시 인정함

※ 허가사항 범위이지만 상기 인정기준 이외에 투여하는 경우의 비용부담은 보건복지부 고시 【개정 제2017-136호: 2017.7.27】에 따라 약값 전액을 본인이 부담토록 함

② 골거대 세포종

39. 기타 암

연번	대상질환	항암요법
17	골거대세포종 (giant cell tumor of bone)	denosumab · 투여대상: 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 수 있는 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년 · 투여단계: 1차 이상

31) ██████████

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 모든 약가집에 수재되어 있음.

- 제외국 평가결과
 - CADTH(캐나다): 권고함
 - 전립선암·유방암 환자를 포함한 고형암 환자의 뼈 전이에 권고함.
 - PBAC(호주) : 권고함
 - 전립선암·유방암 환자의 뼈 전이, 골거대세포종 환자, 고칼슘혈증 환자 치료에 권고함.
 - NICE(영국) : 일부 권고함
 - 유방암과 고형암(전립선 암 제외) 환자의 뼈 전이에 권고함.
 - ✓ 전립선암으로 인한 골전이 환자에게 denosumab은 BSC 대비 비용효과적이지 않으므로 권고되지 않음.
 - AWMSG(스코틀랜드) : 권고함
 - 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제 불가능 하거나 절제가 심각한 이환을 일으키는 골거대 세포종 치료에 권고함. 단, Patient Access scheme이 적용가능한 경우에 한해서임.