

약제 영양급여의 적정성 평가결과

dostarlimab 500mg/10mL

(젼퍼리주(도스탈리맙), (주)글락소스미스클라인)

제형, 성분·함량:

- 1병(10mL) 중 dostarlimab 500mg

효능 효과:

- 이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2023년 제8차 약제급여평가위원회: 2023년 8월 3일

- 암질환심의위원회 심의일: 2023년 6월 14일

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

가. 평가 결과

급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정(microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 단일군 임상시험에서 높은 반응률 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
- 다만, 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식약처의 허가를 받은 경우이며, 위원회에서 정한 외국 조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 급여의 적정성이 있음.

- [Redacted text block]

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 doxorubicin 등이 급여되고 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 “이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, PD-1과 PD-L1, PD-L2의 결합을 억제함으로써 PD-1 신호 전달 경로와 이어지는 면역 회피를 차단하여, 항종양 면역 반응과 암세포의 사멸을 증가시키는

면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)임.

- 신청품은 교과서¹⁾²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서 재발성 및 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 치료에 사용되는 PD-1 수용체 억제제로 언급되며,
 - NCCN 가이드라인⁶⁾에서는 재발성 자궁내막암의 2차 이상 치료에서 dMMR/MSI-H 종양에 신청품 단독요법을 category 1⁷⁾으로 권고하고, ESMO 가이드라인⁸⁾에서는 재발성 및 전이성 자궁내막암에서 carboplatin+paclitaxel 병용 치료에 실패하고 dMMR/MSI-H 질환일 때 신청품을 권고함[III, B; MCBS3].
- [GARNET IA2, 단일군 1상]⁹⁾ 18세 이상의 재발성 또는 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자(n=108)을 대상으로 진행중인 단일군, 다국적, 다기관 공개 1상 시험의 part 2B 중간분석¹⁰⁾ 결과¹¹⁾,
 - 1차 평가지표¹²⁾는 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DOR)으로,
 - ✓ 객관적 반응률은 43.5%(95% CI 34.0-53.4)였고, 완전 반응 11명(10.2%), 부분 반응은 36명(33.3%)의 환자에서 확인됨.
 - ✓ 반응지속기간 중앙값에는 도달하지 않았으며, 12개월, 18개월 시점 반응 유지 확률¹³⁾은 각 90.9%, 80.1%로 추정됨.
 - 전체 환자군에서 무진행 생존기간(PFS)과 전체 생존기간(OS)은 중앙값에 도달하지 않았으며, 최소 13.5개월 이상 추적 관찰된 환자 72명 대상으로 관측된 무진행 생존기간 중앙값은 12.2개월이었으며 전체 생존기간의 중앙값은 도달하지 않음.
 - 선행 치료 차수, 종양 변이부담, PD-L1 상태, MMR 단백질 손실 등 요인에 따른 하위군 분석 결과 대부분 전체 환자군과 유사한 반응률이 확인됨.
 - 안전성 관련하여 가장 빈번한 치료관련 이상반응(TRAЕ)은 피로(17.6%), 설사(13.8%), 오심(13.8%)이었고, 3등급 이상의 치료관련 이상반응은 13.2%에서 나타났으며, 치료관련 이상반응으로 인한 치료 중단은 5.5%에서 발생함.
- [GARNET IA3, 추가분석]¹⁴⁾ 동 연구의 추가 분석결과(n=143)¹⁵⁾,
 - 1차 평가지표인 객관적 반응률은 45.5%(95% CI 34.1-54.0)였고, 완전 반응 23명(16.1%), 부분 반응은 42명(29.4%)의 환자에서 확인됨. 반응지속기간의 중앙값에는 도달하지 않았으며(95% CI 38.9-NR), cut-off 시점에서 반응 환자의 83.1%가 반응을 지속함.
 - 무진행 생존기간 중앙값은 6.0개월(95% CI 4.1-18.0)이었으며, 전체 생존기간의 중앙값은 도달하지 않음(95% CI 27.1-NR).
 - 안전성 평가 결과는 IA2 연구와 유사하였음.
- [간접비교]¹⁶⁾ 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 2차 치료로 doxorubicin을 사용한 ZoptEC 연구와 GARNET 임상에서 신청품의 유효성 및 안전성을 비교한 결과¹⁷⁾¹⁸⁾,

- 1차 평가지표인 전체 생존기간의 중앙값은 신청품군에서 도달하지 않았고(NR;not reached, 95% CI 18.0-NR) doxorubicin군은 11.2개월(95% CI 10.0-13.1)로, 신청품군에서 유의하게 증가된 양상을 보였음(HR 0.41, 95% CI 0.28-0.61;p<0.0001).
 - 무진행 생존기간의 중앙값¹⁹⁾은 신청품군에서 12.2개월(95% CI 3.3-NR), doxorubicin군에서 4.9개월(95% CI 4.1-6.6)으로 신청품군에서 유의하게 개선됨(HR 0.38, 95% CI 0.28-0.51;p<0.0001).
 - 객관적 반응률은 신청품군에서 43.5%(95% CI 33.2-54.2), doxorubicin군에서 13.7%(95% CI 9.3-18.3)로, 신청품군에서 더 나은 반응을 보였음(adjusted OR 0.19(95% CI 0.11-0.33;p<0.0001) 및 RR 0.30(95% CI 0.20-0.44;p<0.0001)).
 - 반응 지속기간 중앙값은 신청품군에서 도달하지 않았으며(95% CI NR-NR), doxorubicin군에서 8.4개월(95% CI 4.9-11.0)이었음(HR 0.04, 95% CI 0.01-0.20;p<0.0001).
 - 이상반응은 신청품 및 doxorubicin과 관련해 기존에 알려진 이상반응과 일치함. 심각한 이상반응(SAE) 발생 비율은 두 군에서 유사했으며, 3등급 이상의 이상반응 발생률은 신청품군(48%, 62/129)에서 doxorubicin군(78%, 195/249) 대비 유의하게 낮았음(OR 0.29, RR 0.63;각 p<0.0001).
- 관련 학회²⁰⁾에 따르면, 진행성 및 재발성 자궁내막암의 2차 치료 옵션은 대부분 세포독성 항암요법으로 제한적이며, 기존 치료 약제는 dMMR/MSI-H 여부와 무관하게 사용될 수 있으나 반응율이 약 10-15% 수준에 불과하고 평균 생존 기간도 1년 미만인 10.3-12.3개월 정도로 불량한 생존 예후를 보임. 그러나 신청품은 GARNET 연구를 통해 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자에서 기존의 항암요법 대비 더 높은 45.5%의 반응률을 보여주었고, 중앙값 27.6개월 추적 관찰기간 동안 반응 기간은 중앙값에 도달하지 않았고, 반응을 보인 환자의 84%가 2년 넘게 여전히 반응중인 것 등을 고려 시 급여가 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 급여기준, 임상진료지침 등을 고려하여 “이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정(microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료”의 현행 치료로서 doxorubicin 단독요법을 선정함.
 - 신청품의 3주 소요비용은 표시가 기준 [] 원, 실제가 기준 [] 원으로 대체약제 3주 소요비용인 [] 원 대비 고가임.
 - 신청품의 치료기간 당 소요비용은 표시가 기준 [] 원, 실제가 기준 [] 원으로 대체약제 치료기간 당 소요비용인 [] 원 대비 고가임.
- ※ 치료기간은 약제별 mPFS를 적용하였으나([]), 신청품의 2년 반응 유지 확률이

83%로 장기 복용 시 2년까지 급여 인정되어 신청품 소요비용이 증가할 수 있음.

- 신청품은 항암제로, 약리 기전 및 급여기준을 고려했을 때 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식약처의 허가를 받은 경우이며²¹⁾, 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되고 있는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 검토됨²²⁾.
- 또한 신청품은 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로 위험분담 적용 대상에 해당하며, 제약사가 제시한 위험분담 유형()은 적절한 것으로 판단됨.

○ 재정 영향²³⁾

- 제약사 제출 예상사용량²⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²⁵⁾ 표시가 기준으로 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이고, 실제가 기준으로 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율, 유전자 진단 비율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가중 5개국(미국, 독일, 영국, 스위스, 이탈리아) 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics 14e. 2022
- 2) Fundamentals of Cancer Detection, Treatment and Prevention. 2022
- 3) ASCO Educational Book 2022. Novel Therapies in Gynecologic Cancer
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms (Version 1. 2023)
- 5) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms (Version 1. 2023)
- 7) Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- 8) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022
- 9) Oaknin A et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. J Immunother Cancer. 2022;10:e003777.
- 10) 연구 시작 시점: 2017.4.10., data cut off 시점: 2020.3.1., 추적관찰기간 중앙값: 16.3개월
- 11) 신청품 임상연구 설계

구분	평가 내용
Part 1	dostarlimab의 체중 기반 용량 증량에 따른 안전성, PK 및 PD 평가
Part 2	A dostarlimab 3주 또는 6주 간격 고정 용량에서 안전성 및 내약성 평가
	B 선정된 종양 유형에 따른 확장 코호트에서 dostarlimab의 임상적 활성 및 안전성 평가 - 코호트 A1(dMMR/MSI-H EC, n=108), 코호트 A2(MMRp/MSS EC, n=156)

해당 임상시험은 코호트 A1(dMMR/MSI-H EC, n=108), 코호트 A2(MMRp/MSS EC, n=156)로 나누어 분석한 연구로, 신청품의 적응증에 해당하는 코호트 A1의 결과만 제시함.

- 12) 1차 평가지표: Objective response rate (ORR), duration of response(DOR) by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) v1.1.

* 유효성 평가 결과

Data cutoff	2020.3.1. IA2 (n=108)	2021.11.1. IA3 (n=141)
추적관찰기간 중앙값	16.3개월 (9.5 - 22.1)	27.6개월
객관적 반응률(ORR)	43.5% (34.0-53.4)	45.4% (37.0-54.0)
완전 관해(CR)	10.2% (11명)	15.6% (22명)
부분 관해(PR)	33.3% (36명)	29.8% (42명)
안정 상태(SD)	12.0% (13명)	14.9% (21명)
질병 진행(PD)	36.1% (39명)	36.2% (51명)
평가 불가(NE)	8.3% (9명)	3.5% (5명)
질병 조절률(DCR)	55.7% (59명)	60.3% (85명)
반응 지속기간 (median DoR)	NR	NR (38.9-NR)
반응 유지 확률		
12개월 시점	90.9%	93.1% (82.7-97.4)
18개월 시점	80.1%	-
24개월 시점	-	83.4% (70.3-91.0)

- 13) K-M estimated probability of remaining in response
- 14) Oaknin A et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. Clin Cancer Res. 2023. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3915.

- 15) data cut off 시점: 2021.11.1., 추적관찰기간 중앙값: 27.6개월
- 16) Mathews C et al. An Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Dostarlimab and Doxorubicin for the Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist*. 2022;27(12):1058 - 1066.
- 17) 무작위배정 부족으로 인한 교란 비뚤림을 통제하기 위해 다단계 추정 방법인 안정화 IPTW(stabilized-Inverse probability of treatment weighting)를 사용하여 주요 데이터 세트의 치료 효과를 계산함.
- 18) GARNET 임상시험과 달리, ZoptEC 시험에서는 환자의 MMR/MSI 상태가 수집되지 않았으나, 진행성 또는 재발성 자궁내막암에서 항암화학요법을 사용할 때 MMR/MSI 상태에 따라 예측됨을 시사하는 충분한 근거가 없음.
- 19) PFS 및 DOR 평가 시점은 GARNET(12주, 18주, 42주, 48주 및 84주차에 실시)과 ZoptEC(9주, 18주, 27주 및 32주차에 실시)에서 달랐으므로 이를 조정하기 위해 가장 가까운 평가 방문 사이의 거리에 따라 환자를 할당하기 위해 비례 가중치를 적용하는 mASM(modified assessment-scheduled matching) 접근법을 적용했으며, 마지막 doxorubicin 방문 날짜 +5에서 절단됨.
- 20) 대한항암요법연구회() 대한중양내과학회(), 대한부인종양학회()
- 21) 신청품 의약품 품목허가 보고서(식품의약품안전처 의약품통합정보시스템, 2023.7.7.)
- 22) 결정신청일자가 2022년 11월 28일임에 따라, 개정 전 규정(개정 2021.01.20. 규정 제421호)에 의해 평가됨. 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」 제6조의2(경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제)
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 ■■■ 병, 2차년도 ■■■ 병, 3차년도 ■■■ 병
- 25) 절대재정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량