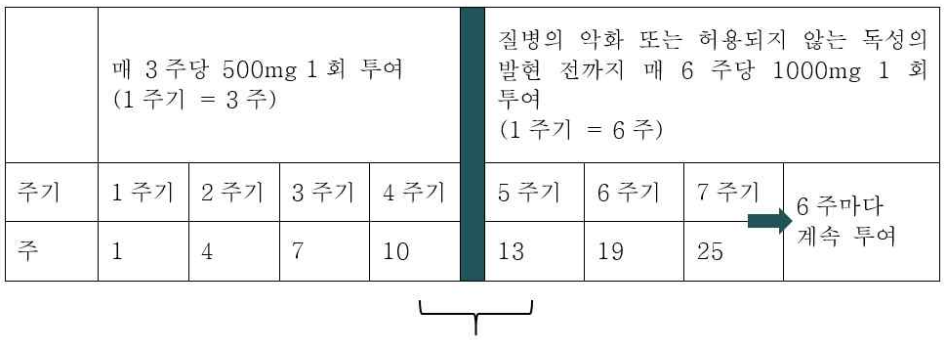
젬퍼리주(도스탈리맙)((주)글락소스미스클라인)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1병 중 dostarlimab 500밀리그램 (10mL/바이알)
제형 및 성상	투명 내지 연한 유백광을 띠고 무색 내지 노란색이며 눈에 보이는 입자가 없는 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제
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
용법·용량	권장용량 이 약 500mg을 매 3주마다 4주기 동안 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.  이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 투여할수 있다. 환자 선별 이 약을 투여하고자 하는 경우 검증된 시험방법(예, IHC, PCR 또는 NGS)으로 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태를 확인해야 한다. 용량 조절 용량 감량은 권장하지 않는다. 다만, 약물이상반응을 관리하기 위해서 이 약의 투여를 보류하거나 중단할 수 있다. 이상반응을 관리하기 위한 권장 조정사항은 아래 [용량조절 권장사항] 표에 있다. 면역관련 이상반응과 주입관련 이상반응 관리에 대한 자세한 사항은 사용상의 주의사항에 기술되어 있다.

	(후략)
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2022년 12월 14일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 자궁내막암(EC, Endometrial Cancer)은 자궁에서 발생하는 암 중 자궁경부암을 제외한 암을 총칭하는 자궁체부암의 일종으로, 병리조직학적으로 크게 자궁내막암과 자궁육종으로 분류되며 자궁육종은 2-6%로 드문 형태이고 대부분이 자궁내막암에 해당함[1].

- 병태생리에 따라 제1형 또는 2형으로 분류되며, 제1형은 자궁내막양(endometrioid) 암으로 70~80%를 차지하며, 젊은 나이 또는 폐경 전, 후기에 주로 발생하고 일반적으로 분화가 좋고 호르몬 수용체 양성으로 예후가 우수함. 제2형 암은 비자궁내막양 암 형태(장액종, 투명세포암)로, 고령 여성의 위축성 자궁내막이나 자궁내막용종에서 발생하며 분화가 나쁘고 예후가 불량함.

- 대부분의 진행성 자궁내막암에서는 수술 후 보조적 항암화학요법이 주요한 역할을 하며 1차 항암화학요법으로는 paclitaxel+carboplatin을 표준요법으로 사용하고 2차 치료로는 명확한 표준 요법이 부재하며 doxorubicin 단독 또는 platinum 병용요법 등을 고려할 수 있음[2)3)].

○ dMMR/MSI-H 종양은 DNA 복구 과정에 결함이 있음을 나타내는 분자 바이오마커로, 전체 자궁내막암의 약 30% 내로 발현하는 것으로 알려져 있음[4)5)]. dMMR/MSI-H 자궁내막암은 다른 분자 아형에 비해 PD-1, PD-L1과 같은 면역관문수용체와 리간드들이 과발현되어 있어 면역관문 억제제에 잘 반응함[6)7)].

---

1) Ruiz et al. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. Gynecologic oncology. 2014;134(1):20-23.

2) 대한부인종양학회 자궁체부암 진료권고안 v4.0. 2020

3) Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients With Endometrial Carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31:12-39.

4) Eso Y et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. Journal of Gastroenterology. 2020;55(1):15-26.

5) Kloor M, et al. The Immune Biology of Microsatellite-Unstable Cancer. Trends Cancer. 2016;2(3):121-133.

6) Dung T et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Eng J Med. 2015;372(26):2509-2520.

7) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e. 2022

(2) 약제 특성

○ 신청품은 T cell의 PD-1 수용체에 결합하여, PD-1과 PD-L1/PD-L2의 결합을 차단하는 인간화 단일클론항체(humanized monoclonal antibody)임[8)9)].

- PD-1 경로는 억제성 면역 조절 과정으로, T cell의 PD-1 수용체가 PD-L1/PD-L2와 결합하게 되면 T cell의 신호 활성화 과정이 억제되어 사이토카인 생성 및 세포 용해 기능이 감소됨[10)]. 이러한 작용의 정상적인 기능은 말초 조직에서 감염에 대한 면역반응이 일어날 시에 T cell의 활성을 저해하여 자가 면역 및 부수적인 조직 손상을 제한하는 것이나, 암 세포가 스스로 PD-L1/PD-L2를 발현하여 T cell 매개 면역 반응을 억제하는 경우가 있음[11)].

- 신청품은 ipilimumab(여보이주), pembrolizumab(키트루다주), nivolumab(옵디보주), atezolizumab(티쎈트릭주), avelumab(바벤시오주), durvarlumab(임핀지주)에 이은 7번째 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[12)13)14)] 및 임상진료지침[15)16)]에서 재발성 및 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 치료에 사용되는 PD-1 수용체 억제제로 언급되며,

- NCCN 가이드라인[17)]에서는 재발성 자궁내막암의 2차 이상 치료에서 dMMR/MSI-H 종양에 신청품 단독요법을 category 1[18)]로 권고함.

---

8) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e. 2022

9) Green AK et al. A review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Gynecologic Cancer. ASCO Educational Book 2022

10) Francisco et al. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev. 2010;236:219-242.

11) Pardoll et al. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-264.

12) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics 14e. 2022

13) Fundamentals of Cancer Detection, Treatment and Prevention. 2022

14) ASCO Educational Book 2022. Novel Therapies in Gynecologic Cancer

15) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms(Version 1. 2023)

16) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022

17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms(Version 1. 2023)

18) Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

(4) 임상시험 결과

○ [GARNET IA2, 단일군 1상][19] 18세 이상의 재발성 또는 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자(n=108)을 대상으로 진행중인 단일군, 다국적, 다기관 공개 1상 시험의 part 2B 중간분석[20] 결과[21],

- 1차 평가지표[22]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 확률[23]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 단백 손실 등 요인에

---

19) 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.

20) 연구 시작 시점:2017.4.10., data cut off 시점: 2020.3.1., 추적관찰기간 중앙값: 16.3개월

21) 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.

22) 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)

23) K-M estimated probability of remaining in response

따른 하위군 분석 결과 대부분 전체 환자군과 유사한 반응률이 확인됨.

- 안전성 관련하여 가장 빈번한 치료관련 이상반응(TRAE)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]**[24] 동 연구의 추가 분석결과(n=143)[25],

- 1차 평가지표인 객관적 반응률은 45.5%(95% CI 34.1-54.0)였고, 완전반응 23명(16.1%), 부분 반응은 42명(29.4%)의 환자에서 확인됨. 반응 지속기간의 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]**[26] 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 2차 치료로 doxorubicin을 사용한 ZoptEC 연구와 GARNET 임상에서 신청품의 유효성 및 안전성을 비교한 결과[27][28],

- 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 중앙값[29]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).

---

24) 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

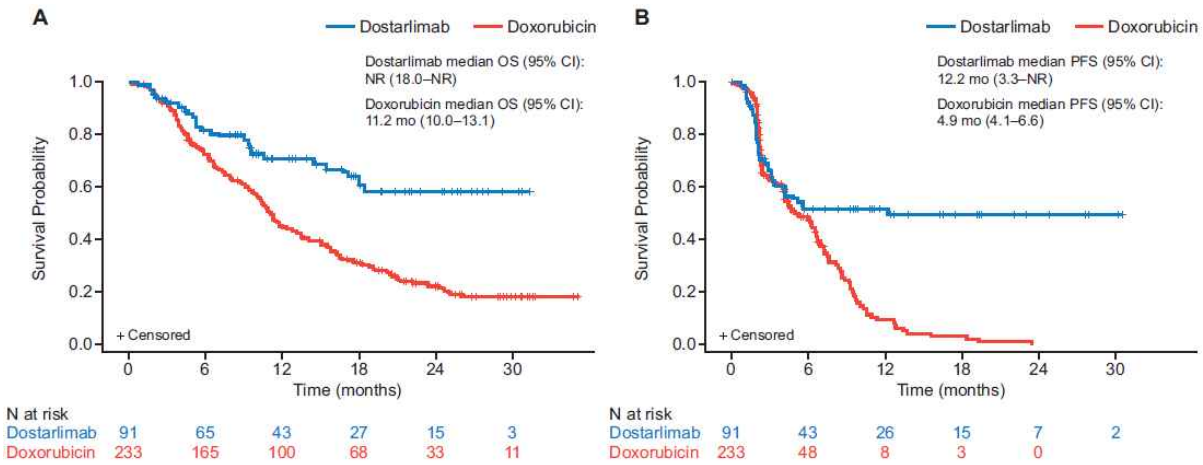
25) data cut off 시점: 2021.11.1., 추적관찰기간 중앙값: 27.6개월

26) 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.

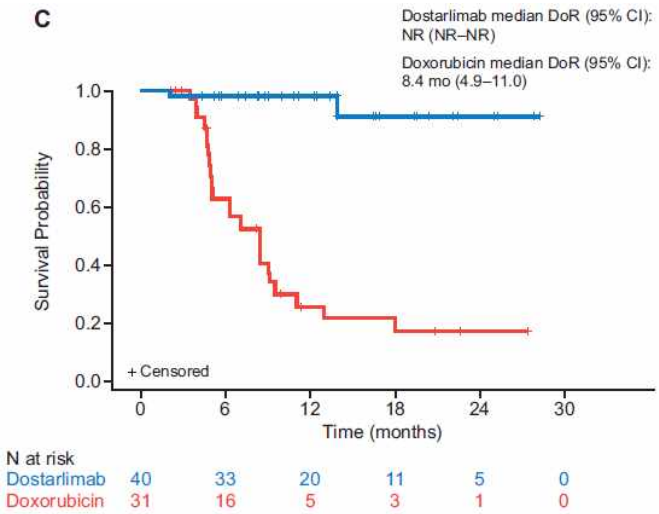
27) 무작위배정 부족으로 인한 교란 비뚤림을 통제하기 위해 다단계 추정 방법인 안정화 IPTW(stabilized-Inverse probability of treatment weighting)를 사용하여 주요 데이터 세트의 치료 효과를 계산함.

28) 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.

29) 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.



- 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).

(5) 학회의견

○ 관련 학회[30]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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 제159차 암질환심의위원회, 2023년 6월 14일

12. 자궁암(Uterine Cancer)

2. 고식적요법(palliative)

나. 투여단계: 2차 이상

연번	항암요법	투여대상
1	dostarlimab[주1]	백금기반 화학요법 치료 중 또는 치료 후 진행된 재발성 또는 진행성(FIGO stage IIIB 이상) 자궁내막암으로 다음을 모두 만족하는 경우 ① dMMR[주2](mismatch repair deficient)/MSI-H[주3] (microsatellite instability-high)인 자궁내막암 ② ECOG 수행능력 평가(PS: Performance Status)가 0 또는 1 ※ 이전 PD-1 inhibitor, PD-L1 inhibitor, PD-L2 inhibitor 치료를 받지 않은 경우에 한함 ※ 암육종(carcinosarcoma)은 투여대상에서 제외함

30) 대한항암요법연구회( ) 대한종양내과학회( ), 대한부인종양학회( )

주1. 면역관문억제제(nivolumab, pembrolizumab 등)는 예상치 못한 부작용 발생 등의 긴급 상황에 대응 가능한 의료기관에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 하며, 요양급여 실시 현황 등에 관한 자료를 건강보험심사평가원장에게 제출하여야 한다.

- 급여인정기관: 다음의 한 가지 이상에 해당하는 기관 중 상근하는 혈액종양내과, 감염 또는 내분비내과, 병리과 전문의가 각 1인 이상인 기관

〈 다 음 〉

① '응급의료에 관한 법률'에 따른 지역응급센터 이상의 기관
② '암관리법'에 따른 암센터
③ '방사선 및 방사성 동위원소 이용진흥법'에 따라 설립된 한국원자력의학원의 사업에 의한 요양기관

- 급여인정기간: 1년까지(단, 질병진행시 중단) 급여인정 하되, 1년 내에 최적의 투여기간에 대한 임상결과 미 발표 시 자동 연장하여 최대 2년으로 함.
- 투여대상: PD-L1 발현율 등의 biomarker를 활용하여 투여대상을 선정하되, 세부 암종별 특성에 따라 달리 적용할 수 있음.
- 사후관리: 요양기관에서 제출한 급여실시내역을 활용하여 효과 및 부작용에 대한 모니터링을 실시할 수 있음.

주2. IHC 검사
주3. IHC 검사 결과가 불명확할 경우 PCR 또는 NGS 검사 추가 시행

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 5개국(미국, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- NICE(2023.3): 권고, Managed access agreement
  - Dostarlimab은 백금 기반 화학 요법을 받은 성인의 진행성 또는 재발성 dMMR/MSI-H 자궁내막암에 CDF(Cancer Drugs Fund) 하에 MAA(Managed access agreement) 조건을 충족하는 경우에 권고됨.
- SMC(2021.12): 권고, Patient assess scheme
  - Dostarlimab은 지속적 평가 및 향후 재평가에 따라 잠정적으로 NHSScotland 내에서 사용이 허용됨.
  - 이전에 백금 기반 요법을 받은 성인의 진행성 또는 재발성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 성인 환자의 치료에 단일요법으로 권고됨.
  - 해당 권고는 PAS(Patient Assess Scheme, simple discount) 조건 하에 적용됨.

- CADTH(2022.9.): **권고하지 않음**
  - 임상시험에서 Jemperli로 치료하는 동안 일부 환자에게 질병이 반응함이 입증되었지만 대조군이 없으므로 관찰된 반응이 Jemperli 치료로 인한 것인지 불확실성이 있음.
- PBAC(2022.11.): **권고하지 않음**
  - 이전 제출에서 임상 데이터가 변경되지 않았으며, 상대적으로 소규모 단일군 연구에 의존하는 미성숙 데이터가 표준치료 대비 이득이 불확실함. pembrolizumab+lenvatinib 병용요법과 비교하여 효능이 열등하지 않다는 주장이 임상 데이터에 의해 충분히 뒷받침되지 않는다고 판단함.