가브레토캡슐100밀리그램(프랄세티닙)((주)한국로슈)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 캡슐 중 pralsetinib 100mg
제형 및 성상	백색-황백색 가루가 든, 바디에 “BLU-667”, 캡에 “100mg” 흰색으로 각인된 불투명한 밝은 파란색의 캡슐
효능・효과	1. RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료 2. 전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료
용법・용량	1. 권장용량 성인에서 이 약의 권장 용량은 400mg을 1일 1회 경구 투여한다.
의약품 분류	421(항악성종양제): 전문의약품
품목허가일	2022년 3월 29일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)]

○ **비소세포폐암**

- (종류) 폐암이란 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 폐 자체에서 발생하는 원발성 폐암의 종류는 암세포의 크기와 형태를 기준으로 비소세포폐암과 소세포폐암으로 구분함. 폐암 가운데 80~85%는 비소세포폐암인데, 이것은 다시 선암(샘암), 편평상피세포암, 대세포암 등으로 나뉨.
- (치료) 3B기와 4기 환자에서 항암화학요법의 목표는 생명연장과 증상완화임. 반응이 좋은 환자는 상당 기간 병이 안정되어 일상생활을 영위하는데 큰 문제가 없으며 일부 환자는 장기 생존이 가능함. 다만, 항암화학요법으로는 암의 완치를 목적으로 할 수는 없으며 약물의 내성이 발생하였을 때 해당 약물을 중단하고 다른 약물로의 변경을 고려하여야 함.
  - 항암제는 크게 세포독성항암제, 표적치료제, 면역항암제 등으로 나눌 수 있으며, 유전자 검사 기술의 발달로 항암제의 효과를 미리 예측할 수 있음. 항암제 선택 이전에 유전자 검사는 필수 사항이며, 환자의 특성에 맞는 항암제 선택이 치료의 효과 및 예후에 중요함.

○ **갑상선 수질암**

- (역학) 갑상선 수질(속질)에 생기는 수질암은 전체 갑상선암의 1% 미만을 차지하며 서양에 비해 동양, 특히 한국에서는 드물게 나타남.
- (발생부위) 몸속의 칼슘 양을 조절하는 칼시토닌(calcitonin)이란 호르몬을 분비하는 C세포[2)]에 발생함. 대부분의 수질암에서 칼시토닌의 분비가 증가하기 때문에 혈액 내 칼시토닌 양의 측정은 수질암을 진단하거나 치료 후 재발을 발견하는 데 매우 중요함.
- (RET 변이) 일부 환자는 부모로부터 물려받은 'RET 원종양유전자(proto-oncogene)' 돌연변이에 의해 갑상선 수질암이 발병될 수 있음. 이 경우 부갑상선이나 뇌하수체, 부신 등 다른 내분비 기관의 이상이 동반되며, 따라서 갑상선 수질암 환자에게 가족력이 있는 것으로 의심되면 RET 원종양유전자의 돌연변이 유무를 검사하고, 가족성 수질암으로 판명될 경우엔 환자 가족을 대상으로 유전자 검사를 시행하여 조기 발견 및 예방적 수술 등의 적절한 조치를 취해야 함.

1) 국가암정보센터(www.cancer.go.kr) > 내가 알고 싶은 암 > 암의 종류 > 전체암 보기 > 폐암, 갑상선암 (last accessed 2023.6.26.)

2) 부여포세포(parafollicular C cell): 여포세포 옆에 붙어 있는 세포로, 비여포세포(여포 세포가 아닌 세포) 중 하나

(2) 신청약제의 특성[3)]

○ 신청품은 'RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료' 및 '전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료'에 허가받은 항악성종양제로, 발암성 RET 돌연변이 및 융합의 강력하고 선택적인 억제제임.

- 형질주입 중 재배열(REarranged during Transfection, RET)은 몇 가지 신경, 신경내분비, 비뇨생식기계 조직 유형에 발현되는 수용체 티로신 키나제이며, 비소세포폐암, 갑상선 수질암을 포함한 다양한 종양에서 RET 키나제 활성의 발암성 활성화(유전자 융합 또는 돌연변이)가 확인됨.

(3) 교과서 및 임상진료지침

(가) 비소세포폐암

○ 신청품은 교과서[4)5)6)] 및 임상진료지침[7)8)9)]에서 RET 융합 양성 비소세포폐암 치료에 권고됨.

- NCCN 임상진료지침(ver2. 2023)에 따르면, RET 재배열 양성 비소세포폐암 치료에 신청품은 투여단계 1차 및 2차 이상에서 모두 category 2A (preferred)로 권고됨.
- ESMO 임상진료지침(2023)에 따르면, RET 전좌 전이성 비소세포폐암 치료로 신청품을 Level [III, A], MCBS score 3으로 권고함.
- ASCO 임상진료지침(2022)에 따르면, RET 재배열 비소세포폐암 치료로 신청품을 권고함(Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

---

3) 식품의약품안전처. 의약품 품목허가 보고서. 가브레토캡슐100밀리그램(프랄세티닙)

4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12e. (2023)

5) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e. (2022)

6) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e. (2022)

7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2023. version 2.

8) ESMO. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan 23;S0923-7534(22)04781-0.

9) ASCO. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3310-3322.

(나) 갑상선 수질암

○ 신청품은 교과서[10] 및 임상진료지침[11][12]에서 RET 변이 양성인 진행성 또는 전이성의 갑상선 수질암 치료에 권고됨.

- NCCN 임상진료지침(ver2. 2023)에 따르면, 재발성 또는 지속성인 국소 진행성 또는 전이성의 RET 변이 양성 갑상선 수질암 치료에 category 2A(preferred)로 권고됨.
- ESMO 임상진료지침(2022)에 따르면, 전신요법을 필요로 하는 진행성 또는 전이성 RET 변이 갑상선 수질암 치료에 신청품을 Level [V, B], MCBS score 3으로 권고함.

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품 투여 임상연구로 단일군 1/2상 임상시험(ARROW) 관련 3편을 검토함.

○ **[폐암]**[13] RET 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자 중 이전 치료 경험이 없는 환자 29명, 이전 백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 있는 환자 92명을 대상으로 한 다중 코호트, 공개표지, 1/2상 임상시험(cutoff 2020.5.22.)에서

- (유효성) 이전 치료 경험이 없는 환자 27명 및 이전 백금 기반 치료 경험이 있는 환자 87명을 대상으로 한 유효성 분석결과,
  - (ORR) 1차 평가변수인 전체 반응률은 이전 치료 경험이 없는 환자에서 70%(95% CI 50-86), 이전 백금 기반 치료 경험이 있는 환자에서 61%(95% CI 50-71)로 나타났으며 완전 반응 도달 환자는 각각 5명(6%), 3명(11%) 확인됨.
  - (DOR, PFS) 이전 치료 경험이 없는 환자에서 반응기간 중앙값은 9.0개월(95% CI 6.3-NE), 무진행 생존기간 중앙값은 9.1개월(95% CI 6.1-13.0)개월로 나타났으며, 이전 백금 기반 치료 경험이 있는 환자에서는 아직 반응기간 중앙값에 도달하지 않았으나(95% CI 15.2-NE), 무진행 생존기간 중앙값은 17.1개월(95% CI 8.3-22.1)로 확인됨.

10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12e. (2023)

11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Cancer. 2023. version 2.

12) ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer Ann Oncol. 2022 Jul;33(7):674-684.

13) Gainor JF, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):959-969.

- (안전성) RET 융합 양성 비소세포폐암 환자 233명을 대상으로 한 안전성 분석결과, 흔하게 발생한 3등급 이상의 치료관련 이상반응은 백혈구감소증(18%), 고혈압(11%), 빈혈(10%)이었으며, 해당 환자군에서 치료 관련 사망은 발생하지 않았음.

○ **[폐암 update]**[14] RET 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자 281명을 대상으로 한 한 다중 코호트, 공개표지, 1/2상 임상시험에서

- (유효성) 이전 치료 경험이 없는 환자 75명 및 이전 백금 기반 항암화학요법 치료 경험 환자 136명을 대상으로 한 유효성 분석결과(cutoff 2020.5.22.),
  - (ORR) 1차 평가변수인 전체 반응률은 이전 치료 경험이 없는 환자에서 72%(95% CI 60-82), 이전 백금 기반 치료 경험이 있는 환자에서 59%(95% CI 50-67)로 나타남.
  - (DOR, PFS) 2차 평가변수 중 반응 기간 중앙값은 이전 치료 경험이 없는 환자에서 아직 도달하지 않았으며, 이전 백금 기반 치료 경험이 있는 환자에서 22.3개월로 분석되었고, 무진행 생존기간 중앙값은 각각 13.0개월, 16.5개월로 확인됨.
- (안전성) RET 융합 양성 비소세포폐암 환자 281명을 대상으로 한 안전성 분석결과(cutoff 2020.11.6.), 이전 치료 경험이 없는 환자 116명에서 가장 흔하게 발생한 3-4등급의 치료 관련 이상반응은 백혈구감소증(18%), 고혈압(10%), 혈중 creatine phosphokinase 증가(9%), 림프구감소증(9%) 이었음.
  - 전체 환자 중 7%(20/281)가 치료 관련 이상반응으로 인해 시험을 중단함.

○ **[갑상선암]**[15] RET 변이 전이성 갑상선 수질암 성인 환자 122명, RET 변이 전이성 갑상선암 20명을 대상으로 한 다기관, 공개표지, 1/2상 임상시험에서

- (유효성) RET 변이 전이성 갑상선 수질암 중 이전 치료 경험이 없는 환자 23명 및 이전에 cabozantinib이나 vandetanib 또는 둘 다 치료 경험이 있는 환자 61명을 대상으로 한 유효성 분석결과(cutoff 2019.7.11.),
  - (ORR) 1차 평가변수인 전체 반응률은 이전 치료 경험이 없는 환자에

14) Griesinger F, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. Ann Oncol. 2022 Nov;33(11):1168-1178.

15) Subbiah V, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Aug;9(8):491-501.

서 71%(95% CI 48-89), 이전 치료 경험이 있는 환자에서 60%(95% CI 46-73)로 나타남.

- (DOR, PFS) 2차 평가변수인 반응기간 중앙값 및 무진행 생존기간 중앙값에 모든 군이 아직 도달하지 않았음.

- (안전성) RET 변이 갑상선암 환자 142명을 대상으로 한 안전성 분석결과(cutoff 2020.5.22.), 10% 이상 흔하게 발생한 3등급 이상의 치료 관련 이상반응은 고혈압(17%), 백혈구감소증(13%), 림프구감소증(12%), 빈혈(10%)이었으며, 심각한 치료 관련 이상반응은 15%(21명)에서 보고되었고, 가장 빈번히 발생한 사건은 폐렴(4%)이었음.

- 환자 5명(4%)이 치료 관련 사건으로 시험을 중단하였으며, 환자 1명(1%)은 치료 관련 이상반응으로 인해 사망함.

(5) 학회의견[16)]

○ (폐암) 관련 학회[17)]에 따르면, 신청품은 단일군 2상 연구이기는 하나, 높은 반응률, 오래 지속되는 항종양효과, 장기적인 효과와 관리 및 예측 가능한 안전성 프로파일을 입증한 선택적이고 강력한 RET 변이 표적 치료제이므로, 급여 결정이 타당하다는 의견을 제시함.

- 다만, 신청품의 ARROW 연구에 포함된 환자들이 백금 기반 항암화학요법을 받지 못하는 취약한 환자가 다수 포함되어 현재의 1차 치료와 비교하는 것은 무리라고 판단되며, 현재 진행 중인 1차 치료제로서의 신청품과 pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin을 비교하는 3상 연구의 결과를 기다려 보아야할 것으로 생각된다는 의견을 제시함[18)].

○ (갑상선암) 관련 학회[19)]에 따르면, 신청품은 RET 변이가 있는 갑상선 수질암 환자에서 이전 타이로신 키나제 억제제의 치료 여부와 무관하게 높은 반응율을 보여주었으며, 최종 결과를 확인할 필요는 있으나 무진행 및 전체 생존기간의 연장을 예상할 수 있고 안전성 프로파일 역시 조절 가능한 수준이므로, 장기 생존 가능성을 제공해줄 수 있는 신청품의 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

16) 신청품은 재결정신청된 품목으로 기결정신청 시 회신된 학회의견임.

17) 대한항암요법연구회, 대한종양내과학회

18) 대한폐암학회

19) 대한항암요법연구회, 대한종양내과학회

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 ‘RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료’ 및 ‘전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료’에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제인 docetaxel, vandetanib 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 제외국 약가집 수재 현황

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

○ 제외국 평가결과(폐암 관련)

- SMC(2022.12.): 지속되는 평가 및 추후 재평가를 조건으로 중간 근거에 따라 NHSScotland 내에서 RET 억제제를 사용한 적이 없는 RET 융합 양성인 진행성 비소세포폐암 성인 환자의 단독 치료로 신청품을 권고함. Patient Access Scheme 적용 및 생애말기 치료제로 평가됨.
- CADTH(2020.8.): RET 융합 양성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료로 신청품을 권고함.
- NICE(2022.8.): 이전에 RET 억제제를 사용한 적이 없는 RET 융합 양성인 진행성 비소세포폐암 성인 환자의 치료에서 신청품을 권고하지 않음.

  ※ 갑상선 수질암 관련 평가결과는 검색되지 않음.