

로즐리트렉캡슐100,200밀리그램(주)한국로슈)

가. 약제 정보	
구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	entrectinib 100mg, 200mg
제형 및 성상	<ul style="list-style-type: none"> · 로즐리트렉캡슐100밀리그램: 흰색-황백색-연분홍 가루 또는 덩어리진 가루가 든 불투명한 황색의 경질캡슐 · 로즐리트렉캡슐200밀리그램: 흰색-황백색-연분홍 가루 또는 덩어리진 가루가 든 불투명한 주황색의 경질캡슐
효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12세 이상 소아의 고형암 치료에 사용한다. <ul style="list-style-type: none"> • 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암 2. 성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다.
용법·용량	<ol style="list-style-type: none"> 1. NTRK 검사 NTRK 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 NTRK 융합-양성이 확인되어야 한다. 2. ROS1 검사 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 ROS1-양성이 확인되어야 한다. 3. 권장용량 이 약은 음식과 상관없이 투여할 수 있으며, 절대 캡슐을 열거나 녹이지 않고 통째로 삼켜야 한다. <ol style="list-style-type: none"> 1) 성인 <u>성인에서 이 약의 권장 용량은 600 mg을 1일 1회 경구 투여한다.</u> 2) <u>NTRK 유전자 융합 고형암 만 12세 이상 소아 환자</u> 캡슐을 삼킬 능력이 있는 소아 환자에서 이 약의 <u>권장 용량은 300mg /m² 1일 1회 경구 투여이다(표1 참조).</u> <p>표1. 소아 환자에 대한 권장 용량</p>

체표면적(BSA)	1일 1회 용량
0.81-1.10 m ²	300 mg
1.11-1.50 m ²	400 mg
≥ 1.51 m ²	600 mg

3) 투여 기간

질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 있을 때까지 이 약을 투여 하는 것이 권장된다.

4) 지연되거나 누락된 용량

이 약의 계획된 용량을 놓친 경우, 다음 용량이 12시간 내에 예정되어 있지 않다면 해당 용량을 복용할 수 있다. 이 약을 복용한 직후에 구토한 경우, 해당 용량을 다시 투여할 수 있다.

4. 용량조절

이상반응의 관리 시에는 환자의 안전 또는 내약성에 대한 처방의사의 평가에 근거하여 이 약의 일시적 중지, 용량 감량 또는 투여 중단이 있을 수 있다.

1) 성인

성인의 경우, 내약성에 근거하여 이 약의 용량을 최대 2회 감량할 수 있다. 표 2는 성인 환자의 일반적인 용량 감량 권장사항을 나타낸 것이다. 환자가 200 mg 용량 1일 1회 투여에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

표2. 성인 환자의 용량 감량 일정

용량 감량 일정	용량 단계
시작 용량	1일 1회 600mg
첫 번째 용량 감량	1일 1회 400mg
두 번째 용량 감량	1일 1회 200mg

2) 만 12세 이상 소아 환자

표3에 소아 환자를 위한 용량 감량 권장사항을 나타냈다. 소아 환자의 경우, 내약성에 근거하여 이 약의 용량을 최대 2회 감량할 수 있다.

일부 환자의 경우, 권장하는 감량한 총 주간 소아 용량에 도달하기 위해 간헐적 투여 일정이 필요하다. 환자가 감량된 최저 용량에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

표3. 소아 환자의 용량 감량 일정

1일 1회 시작 용량	첫 번째 용량 감량	두 번째 용량 감량
300 mg	1일 1회 200mg	1일 1회 100mg
400 mg	1일 1회 300mg	매주 5일 동안 1일 1회 200 mg*

	<table><tr><td>600 mg</td><td>1일 1회 400mg</td><td>1일 1회 200mg</td></tr></table> <p>*매주 5일: 월요일, 수요일, 금요일, 토요일, 일요일</p>	600 mg	1일 1회 400mg	1일 1회 200mg
600 mg	1일 1회 400mg	1일 1회 200mg		
의약품 분류	421 (항악성종양제): 전문·희귀의약품			
품목허가일	2020년 4월 21일			

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- [NTRK 융합 양성 고형암] 다양한 암종에서 발견되는 신경영양성 티로신 수용체 키나아제(Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK) 유전자의 발암성 융합은 전체 고형암 환자 중 0.3~1.0%에서 발현되어 유방암, 침샘, 유방유사분비암종(MASC¹⁾), 육종, 비소세포폐암 등의 다양한 고형암을 포함하여 소아 및 성인 환자에서 모두 발견됨
 - NTRK 융합은 다른 유전자 변이들과 상호배타적인 경향인 것으로 보고되며 NTRK 융합 양성 환자 중 오직 1.5%(1/65명)만이 다른 유전자 변이가 함께 보고됨
 - NTRK 융합이 있는 환자는 유전적 변이가 없는 환자들에 비해 나쁜 예후를 보이고²⁾³⁾ 다른 유전적 변이가 없는 환자들과 비교했을 때 뇌전이 비율도 높아⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 기대 수명이 짧고 삶의 질도 낮음⁷⁾
 - 기존에 TRK융합 유전자 양성 고형암을 표적하는 치료법이 없었으므로 종양 조직 구분에 따라 암종별 진료지침에서 권고하는 일반적인 항암요법으로 치료하며, 희귀암인 경우 제한적으로 항암화학요법, 국소 수술요법 등을 시행하고 있으나 객관적 반응을 및 무진행생존기간 등의 치료효과는 매우 저조한 것으로 나타남
- [ROS1 양성 비소세포폐암]⁸⁾ 폐암은 우리나라에서 세 번째로 가장 발생자수가 많은 암종이며⁹⁾, 전체 폐암 환자 중 약 43.8%를 차지하는 원격전이 병기인 경우 5년 관찰생존율은 8.9%에 불과하며, 전체 비소세포폐암 환자 중 1~2%에서 발현¹⁰⁾

1) Mammary analogue secretory carcinoma

2) Musholt et al. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. Surgery 2000;128(6):984-993

3) Pietrantonio et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 2017;109(12):dix089

4) Preusser et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. ESMO open 2018;3:e000262

5) Christensen et al. Systemic review: brain metastases from colorectal cancer-incidence and patient characteristics. BMC cancer 2016;16:260

6) Jin et al. Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer. BMC cancer 2018;18:446

7) Roughley et al. Impact of brain metastases on quality of life and estimated life expectancy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Value in health 2014;17:A650

8) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th, 2020

9) 국가암등록사업 연례보고서(2018년 암등록 통계)

10) Davies et al. Molecular pathways - ROS1 fusion proteins in cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(15):4040-4045

하는 ROS1 양성 환자는 젊은 연령에서 호발하며 여성 환자 비율이 높고 흡연력 없는 환자에서 많이 발생함¹¹⁾

- 원격전이가 발생한 ROS1 융합양성 비소세포폐암의 경우, 진단 시점에서 36%는 뇌전이가 있는 것으로 나타났으며¹²⁾, 타 장기기관 전이에 비해 뇌전이가 있는 환자는 생존기간이 짧고 삶의 질이 떨어지는 것으로 나타남¹³⁾
 - ROS1 융합 양성이 확인된 비소세포폐암의 경우, 표적치료제로 승인 받은 치료제는 crizotinib, entrectinib(신청품)이 있음

(2) 약제 특성

- 신청품은 ‘NTRK 융합 양성 성인 및 12세 이상 소아 고형암 치료로, 국소진행성 전이성 또는 수술절제 시 이환 가능성이 높으며 기존 치료제(또는 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용가능한 적합한 치료제가 없는 고형암’ 및 ‘성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암’에 단독요법으로 허가를 득한 항암제로서, NTRK¹⁴⁾ (TRKA, TRKB, TRKC) 및 ROS1 융합 양성을 표적하여 종양을 불문한 다양한 암종에서 발생한 NTRK 융합 양성 고형암의 종양 증식을 억제하고, ROS1 융합양성 비소세포폐암의 종양 증식을 억제함¹⁵⁾¹⁶⁾
- 신청품은 강력한 P-glycoprotein(P-gp) 기질로 혈액-뇌 장벽을 투과하여 뇌내 활성을 나타냄으로써 CNS 전이가 일어난 환자들에서도 효과적으로 종양을 억제 함¹⁷⁾

11) Parikh et al. Characteristics of patients with ROS1+ cancer results from the first patient from the first patient-designed, global pan-cancer ROS1 data repository. JCO Oncol Pract 2019;16:e183-e189

12) Patil et al. The Incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. Journal of thoracic oncology 2018;13(11):1717-1726

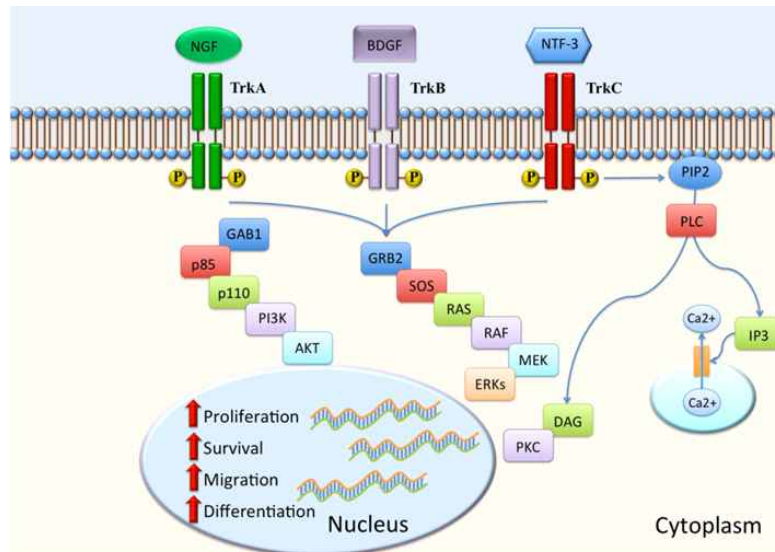
13) Roughly et al. Impact of brain metastases on quality of life and estimated life expectancy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Value in Health 2014;17:A323-686

14) 신경영양성 티로신 수용체 키나아제(Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK)

15) Cancer 11e, 2019

16) Ricciuti et al. Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationale and clinical evidence. Med Oncol. 2017;34:105

17) Fischer et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. Neuro-Oncology 2020;22(6):819-829



(3) 교과서 및 임상진료지침

- [NTRK 융합 양성 고형암] 교과서¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾ 및 임상진료지침²¹⁾²²⁾에서 신청품은 동일 약리기전인 larotrectinib과 함께 NTRK 융합 양성 변이가 나타나는 고형암에 TRK를 표적하는 1세대 치료제로서 언급되며, 종양에 불문하고 TRK 변이의 암종에 임상효과를 나타내는 것으로 언급함
 - NCCN 가이드라인에 따르면, 21개 암종 진료지침에서 신청품과 larotrectinib을 NTRK 유전자 변이가 확인된 암종들에 대해 category 2A 또는 2B로 권고하고 있으며 세부적으로 조직분류별 혹은 투여단계를 구분하여 권고 하고 있음
- [ROS1 양성 비소세포폐암] 신청품은 교과서²³⁾²⁴⁾ 및 임상진료지침²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾에서 ROS1 융합양성 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암의 치료로서 신청품을 1차, 2차 이상 치료제로 권고 하고 있음

18) Cancer 11e, 2019

19) Abeloff's Clinical Oncology. 6e. 2020.

20) Goldman-Cecil Medicine 26e. 2020. Chapter192.Malignant Tumors of Bone, Sarcomas, and Other Soft Tissue Neoplasms Soft Tissue Sarcomas

21) NCCN guideline(2021)

22) Expert Consensus: JSCO, ESMO, ASCO, TOS, 2020

23) Cancer 11e (2019)

24) Goldman-Cecil Medicine, 26th(2020)

25) NCCN Non-small cell Lung Cancer ver4.2021

26) ESMO guideline(2020)

27) ASCO guideline(2020)

28) NICE guideline(2020)

- NCCN 임상진료지침²⁹⁾에서는 ROS1 융합 양성 비소세포폐암 환자에 신청품을 1차(preferred regimen), 2차 이상 단계에서 각각 category 2A로 권고하고 있으며, ESMO 임상진료지침에서는 1,2차 모두 동일한 근거 수준(III,B,ESMO-MCBS score 3)으로 권고하고 있음

(4) 임상시험 결과

- [NTRK융합양성 고형암] 발간된 임상 문헌은 1편이며, basket trial로 환자들이 추가 등록 및 분석되어 중간 결과들이 업데이트되며 지속적으로 발표되고 있음.
 - [1,2상 단일군 시험]³⁰⁾ NTRK 융합 양성인 국소진행성 전이성 고형암 환자이면서 티로신키나아제 억제제³¹⁾ 투여 이력이 없는 환자(n=54)를 대상으로 신청품을 투여³²⁾하여 1,2상 임상 시험한 결과, 1차 결과지표인 객관적 반응률(Objective Response rate, ORR)은 57%, 중앙 반응을 나타낸 기간(median Duration of response, mDOR) 10.4개월(95% CI 7.1-NE)로 나타났음
 - 2차 결과지표인 무진행 생존기간(median Progression-free survival, mPFS)은 11.2개월(95% CI 8.0-14.9), 중앙 생존기간(median Overall Survival, mOS)은 21.0개월(95% CI 14.9-NE)으로 보고됨.
 - 안전성 관련, 발생한 대부분의 이상사례는 1~2등급에 해당하였으며, 신청품 투여와 관련된 3~4등급 이상 사례 중 가장 흔한 증상은 체중 증가(10%)와 빈혈(12%)이었음³³⁾
- [ROS1 양성 비소세포폐암]³⁴⁾ ROS1 융합 양성인 국소진행성 전이성 비소세포폐암이면서 TKI 투여 이력이 없는 18세 이상 성인 환자(n=53)에 신청품을 투여하여 분석한 1,2상 단일군 임상 시험 결과,
 - 1차 결과지표인 ORR은 77%(95% CI 64-88), mDOR 24.6개월(95% CI 11.4-34.8)로 보고되었으며, 2차 결과지표인 mPFS는 19.0개월(95% CI 12.2-36.6)로 보고되었음

29) NCCN Non-small cell Lung Cancer ver4.2021

30) Robert C D et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-82

31) tyrosine kinase inhibitor, TKI

32) ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 세 개의 임상시험이 함께 이루어진 연구로, 이 중 신청품의 허가사항 용법·용량과 일치하는 용량(1일 1회 600mg)을 투여한 시험군은 STARTRK-2 전체 환자군(n=51) 및 STARTRK-1 환자군(n=2) 일부에 해당함

33) NTRK 융합 양성 안전성 평가군은 약의 용량과 투여 기간에 상관없이 1 dose 이상 신청품을 투여한 모든 환자들(n=68)을 분석하였음

34) Drilon A et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer:integrated analysis of three phase 1-2 trials, Lancet Oncol 2020;21(2):261-270

- 안전성 관련, 신청품 투여과 관련된 이상반응은 대부분 1~2등급 이상반응이었으며(59%), 흔하게 발생한 3~4등급 이상반응은 체중증가(8%), 백혈구감소증(4%)이었고 가장 많이 발생하는 이상반응은 신경계 장애(3%)와 심장질환(2%)이었음

(5) 학회의견

- [NTRK 융합양성 고형암]³⁵⁾ 현재 NTRK 융합 양성 고형암에 대한 표준 치료법은 없으며 신청품을 포함한 TRK 억제제가 임상적 유용성이 확인된 유일한 표적치료제로서, 신청품 투여군에서는 60%를 넘는 높은 반응률을 보고하며 기존 치료법에 비해 개선된 것으로 판단된다는 의견을 제시함
- 기존 항암화학요법 치료는 일반적으로 약 30% 수준의 낮은 반응률을 나타내므로 해당 적응증에 대해 미충족 수요가 매우 높으며, 신청품은 강력한 P-gp 기질로서 NTRK 융합 양성 고형암에서 빈번히 발생하는 뇌전에 억제 효과가 있는 것으로 판단됨
- [ROS1 양성 비소세포폐암]³⁶⁾³⁷⁾ 국내에서는 해당 적응증에 고식적요법 1차 이상 투여단계로 crizotinib이 요양급여 인정되고 있으며, 신청품은 CNS 전이 환자를 포함한 1,2상 임상시험 결과에서 높은 객관적 반응률, 무진행생존기간을 나타냈다고 설명함

35) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()

36) 대한폐암학회()

37) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12세 이상 소아의 고형암” 및 “성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암”에 허가 받은 약제로, 현재 NTRK 융합 양성 고형암에 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 각 암종별로 투여할 수 있는 항암화학요법으로 공고³⁸⁾되어 있고, ROS1 양성 비소세포폐암 적응증에는 현재 해당 적응증에 허가받은 crizotinib이 등재되어 있으므로 대체가능성을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회, 2021년 5월 26일

2. 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)		
4. 고식적요법(palliative)		
나. 투여단계 1차 이상		
stage IIIA 이상으로 각 연번의 투여대상에 해당하는 경우 요양급여를 인정함.		
연번	항암요법	투여대상
25	entrectinib ^{주7}	ROS1-양성 ^{주4} 국소진행성 또는 전이성
주4. 동 의약품 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 검사		
주7. 이전에 ROS1 inhibitor 투여후 실패하여 다른 ROS1 inhibitor로 변경 투여하고자 하는 경우 급여인정하지 아니함.		
39. 기타 암		
연번	대상질환	항암요법
22	알려진 획득 내성 돌연변이 없이 NTRK(neurotrophic tyrosine receptor kinase) 유전자 융합을 보유한 성인 및 만12세 이상 소아의 고형암	entrectinib <ul style="list-style-type: none"> 투여대상: 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암 투여단계: 1차 이상 ※ NCCN category 2A 이상의 암종에 한해 급여 인정

38) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2021-263호 (2021.11.1.시행)

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 일본, 독일, 영국)에서 공적으로 급여되고 있음
- 제외국 평가결과
 - (NTRK 융합 양성 고형암) 영국 NICE, 스코틀랜드 SMC에서 12세 이상 NTRK 융합 양성 고형암 환자에서 질병이 국소 진행성 또는 전이성이거나 수술 시 심각한 건강 문제를 일으킬 수 있는 경우, 이전에 NTRK 억제제를 투여받은 적이 없는 경우, 만족할 만한 치료 옵션이 없는 경우 신청품 사용을 권고함
 - (ROS1 양성 비소세포폐암) 영국 NICE, 호주 PBAC, 스코틀랜드 SMC, 캐나다 CADTH에서 이전에 ROS1 억제제를 투여한 적이 없는 성인 ROS1 양성 진행성 비소세포폐암에 신청품 사용을 권고함