

린파자정100,150밀리그램(올라파립)(한국아스트라제네카(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	olaparib 100,150mg
제형 및 성상	100mg: 노란색 내지 어두운 노란색의 양면이 볼록한 타원형의 필름 코팅정 150mg: 초록색 내지 회녹색의 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정
효능·효과	<p>난소암</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 · 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법 <p>유방암</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.
용법·용량	<p>이 약은 300mg (150mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600mg).</p> <p>투여기간</p> <p>진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암은 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다.</p> <p>백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 또는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자들의 경우, 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p>

구 분	내 용
	<p>린파자 캡슐(50mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다.</p> <p>용량 조절 이상반응이 발현되는 경우</p> <p>이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다.</p> <p>권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다.</p> <p>추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.</p>
의약품 분류	421 (항악성종양제)
품목허가일	2019.10.29.

(1) 대상 질환의 특성

<난소암>

- 상피성 난소암은 난소암의 대부분을 차지하며, 상피성 난소암을 조직형태학적으로 분류시 고도 장액성 난소암이 주를 이루고 있음¹⁾²⁾.
 - 난소암의 5~10%에서는 유전성으로 발생하는데, 특히 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 변이와 관련이 있음.
- 난소암의 경우, 대부분의 환자에서 증상이 비특이적으로 나타나 약 70%의 환자가 진행된 상태(stage III, IV)로 진단되며, 여성 생식기에 발생하는 악성 종양들 중 가장 예후가 나쁨.
 - 전체 난소암의 5년 상대생존율은 62%이며, 원격인 경우는 39.4%임³⁾⁴⁾.
 - 수차례 재발되는 특성을 가지고 있어, 재발이 거듭됨에 따라 추가적인 치료에도 불구하고 무진행 생존기간 및 전체 생존기간이 짧아지게 됨.
- 난소암의 일차적인 치료로는 수술이 시행되며, 대부분의 난소암 환자들이 수술 후 항암화학요법을 투여 받게 되나, 약 70%의 환자에서 3년 이내 재발이 발생함⁵⁾.
 - 상피성 난소암의 항암화학요법에는 현재 탁산(taxane)계열과 백금(platinum) 계열의 항암제를 이용한 복합 항암화학요법(paclitaxel + carboplatin 등)이 가장 널리 이용되고 있음⁶⁾.
 - 백금민감성 재발성: 백금항암화학요법에 반응하였으며 무진행 생존기간이 6개월 이상인 경우는 이전 약제에 감수성이 있다고 판단하여, 재발시 백금항암화학요법이 재투여 됨.

1) Comprehensive Gynecology, 7th, 2017. Chapter 36. Molecular Oncology in Gynecologic Cancer

2) Ferri's Clinical Advisor 2016. Ovarian Cancer

3) 국가암등록사업 연례 보고서 (2013년 암등록통계), 2015.12. 발표

상대생존율: 관심질환을 가진 환자의 관찰생존율을 동일한 성별, 연령군을 가지는 일반인구의 기대 생존율로 나누어 구한 값으로 암 이외의 원인으로 사망했을 경우의 효과를 보정해준 생존율을 의미함

4) 국가암등록사업 연례 보고서 (2013년 암등록통계), 2015.12. 발표

* (타 여성암 5년 상대생존율) 유방암 91.5%, 자궁경부암 80.1%

5) Ledermann J et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up

6) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016

<유방암>7)8)9)10)

- 유방암은 여성암으로 사망하는 가장 흔한 원인암이며 2012년에는 522,000 명이 유방암으로 사망함
 - 유방암 환자중 약 5%가 전이성 유방암으로 처음 진단 받지만, 근치적 치료를 받은 환자 중 20~30%는 재발하여 뼈, 간, 폐 등에 주로 전이를 하게 됨
 - 유방암 환자의 수술 후 5년 전체생존율은 91.2%이나, 전신전이가 있는 4기 환자에서는 34%로 나타남
- 유방암의 치료방법 선택 시 호르몬 수용체의 발현과 HER2 유전자의 과발현 유무가 고려됨
 - 호르몬 수용체(estrogen receptor 또는 progesterone receptor)가 양성이면 음성에 비하여 예후가 좋으며 호르몬 치료에 잘 반응하나, 호르몬 수용체 음성이거나 호르몬치료에 반응하지 않는 경우 항암 화학요법이 사용됨. 호르몬 수용체가 양성인 재발 및 전이성 유방암 환자의 경우 뼈 또는 연부조직에만 국한된 전이, 내부 장기에 전이가 있으나 비교적 국소적이고 증상이 없는 경우 내분비요법이 먼저 고려됨
 - 폐경 전 유방암 환자에서는 폐경이 이루어진 환자와 다르게 난소의 기능이 유지되어 아로마타제 억제제를 투여 시 에스트로겐 생성을 증가시킬 수 있어 에스트로겐 생산 장소인 난소를 기능적 혹은 완전한 제거를 통해 에스트로겐 농도를 낮추는 전략이 필요하며, 난소 기능을 억제하는 방법으로 수술적 난소 절제술과 뇌하수체로부터 나오는 신호를 방해하여 일시적으로 난소 기능을 억제하는 LHRH 효능제(goserelin 등)를 투여하는 방법이 있음
 - HER2가 과발현된 경우 일반적으로 예후가 좋지 않으나, 항HER2 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으므로, 치료 시작 전 HER2 과발현 여부를 확인하는 것이 중요함
 - 호르몬 수용체-양성 및 HER2-음성인 환자는 전체유방암 환자의 약 60%로 알려져 있음

7) 한국유방암학회. 2019 유방암백서. 2019

8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 3 2021)

9) 한국유방암학회. 2019 제8차 한국유방암 진료권고안.

10) 강석윤. 전이성 유방암의 호르몬 치료. 대한내과학회지 2017;92:251-258.

(2) 약제 특성

- 신청품은 Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor(이하 PARP 억제제)로, ‘1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법’, ‘2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법’, ‘이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료’에 허가받은 경구제임.
- PARP는 인체 세포의 DNA 복구(상동재조합 과정)에 작용하는 효소로, PARP 억제시 손상된 DNA가 복구되지 못하며, 또한 이중나선절단(DSB)으로 전환 될 수 있으므로, PARP 억제제는 세포내 DNA 손상을 증가시켜 세포 사멸을 유도함.
- BRCA1/2에 의한 DNA 복구 능력이 결핍된 BRCA1/2 변이 암세포¹¹⁾는 PARP 억제제 투여시 사멸하게 됨.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 관련 교과서¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾에서 재발성 난소암과 germline BRCA 변이 전이성 유방암 치료약제로 다른 PARP inhibitor와 함께 소개되어 있음.
- (난소암) 국내 임상진료지침에 따르면¹⁶⁾, BRCA 돌연변이가 있는 백금민감성 재발성 난소암 환자에서 유의한 무진행생존율 개선 결과를 바탕으로 PARP 억제제 유지요법을 시행을 권고함(권고 등급 1(strong), 근거수준 D(very low))
- (유방암) 국내 임상진료지침에 따르면¹⁷⁾, OlympiAD 연구를 근거로 HER2 음성이고 BRCA 1/2 변이를 가지고 있는 유방암 환자에게는 두 가지 이하

11) 일반적으로 이중나선절단이 생성되는 경우, BRCA(Breast Cancer Susceptibility gene, 유방암감수성 유전자)1/2의 상동재조합복구(homologous recombination repair)에 의해 DNA 절단이 복구되나, 암세포의 경우 두 개의 대립유전자 모두에서 BRCA 변이가 존재하게 되므로, DNA가 복구되지 못하며, 이중나선절단 축적으로 암세포는 사멸하게 됨.

12) The Goodman & Gilman Year in Review: 2017

13) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach 10e: 2019

14) The Ovary: 2018

15) Cancer, 11th

16) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016

17) 한국유방암학회, 제8차 진료권고안. 2019

의 항암화학요법(보조/선행)을 받은 경우라면 PARP inhibitor인 olaparib 단독요법을 시행을 고려할 수 있음.

<난소암 1차 유지요법>

- NCCN 가이드라인에서 Olaparib은 PARP-inhibitor 계열의 약제로 백금기반 항암화학요법에 반응이 있거나, BRCA 변이가 있는 환자에게 더 선택적으로 작용하며, Olaparib은 일차 치료로 bevacizumab을 투여하지 않은 환자 중 BRCA 변이가 있으면서 일차 치료에 반응이 있는 환자군에서 유지요법으로 권고함(Category 1).

<난소암 2차 이상 유지요법>

- NCCN 가이드라인¹⁸⁾에서는 난소암 유지요법의 치료옵션으로 bevacizumab, niraparib 등과 함께 olaparib을 권고하고(Category 1 for BRCA mutation carriers) ESMO-ESGO 2019¹⁹⁾에서 olaparib 유지요법을 niraparib, rucaparib과 함께 권고하고 있음(Category 1A).

<유방암 1차 이상 고식적요법>

- NCCN 가이드라인²⁰⁾에서는 재발성/전이성 유방암 환자에게 BRCA 유전자 변이 검사를 하도록 권고하고 있으며, BRCA 변이가 있는 경우 subtype과 상관없이 PARP inhibitor인 Olaparib과 Talazoparib을 함께 권고하고(Category 1), ESO-ESMO 2018²¹⁾에서 Olaparib은 전이상태에서 BRCA와 연관 있는 advanced TNBC 또는 luminal(ER+/HER2-) advanced breast cancer 환자로서 이전에 anthracycline ± taxane (수술전보조요법, 고식적 요법)으로 치료받은 환자들에게 권고하고 있음(Category 1/B)

(4) 임상 연구 논문

<난소암 1차 유지요법>

- BRCA 변이가 있는 난소암으로 새롭게 진단되었고, 이전에 백금 기반 항암 화학요법(bevacizumab 제외)에 반응을 보인 환자(n=391)를 대상으로 신청 품군(olaparib 정제) 600mg군과 비교군(placebo)으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(SOLO-1) 결과²²⁾,

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. 2021

19) ESMO-ESGO 2019.5

20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Invasive Breast Cancer Version 1. 2021

21) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer

- 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)은 olaparib군은 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군 13.8개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.30, 95%CI 0.23-0.41; $p<0.001$).
- 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)에 대해 추적관찰 진행 중임. 해당 시점에서 양 군 모두 중앙값에 도달하지 못함. (HR 0.95, 95%CI 0.60-1.53;)
- median PFS2 (Second Progression Free Survival)에 대해 신청품군은 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군 41.9개월 대비 유의하게 연장되었음.(HR 0.50, 95%CI 0.35-0.72; $p<0.001$).
- 신청품 군에서 가장 흔한 Grade 3 이상 부작용은 빈혈, 호중구감소, 피로, 무력증이었으며, 신청품군에서 grade 3 이상 부작용 발생률이 39%로 비교군 18% 대비 높았음.

<난소암 2차 이상 유지요법>

- 백금민감성 재발성 고도 장액성 난소암 환자($n=295$)를 대상으로 신청품군(olaparib 정제) 600mg군, 비교군(placebo)으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(SOLO2)을 수행한 결과²³⁾,
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)은 olaparib군 19.1개월로 위약군 5.5개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.30, 95%CI 0.22-0.41; $p<0.001$).
 - 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)에 대해 추적관찰 진행 중임. 해당 시점에서 양 군 모두 중앙값에 도달하지 못함. (HR 0.80, 95%CI 0.50-1.31; $p=0.43$)
 - median PFS2 (Second Progression Free Survival)에 대해 신청품군은 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군 18.4개월 대비 유의하게 연장되었음.(HR 0.50, 95%CI 0.34-0.72; $p=0.0002$).
 - olaparib군에서 가장 흔한 Grade 3 이상 부작용은 빈혈, 피로, 무력증, 호중구감소였으며, 신청품군에서 grade 3 이상 부작용 발생률이 32%로 비교군 15% 대비 높았음

22) Moore K et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.

23) Eric Pujade-Lauraine, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1274-84. .

<유방암 1차 이상 고식적요법>

- HER2-negative 전이성, germline BRCA 변이가 있는 유방암 환자(n=302)를 대상으로 신청품군(olaparib 정제) 600mg군, 비교군(standard therapy[capecitabine, eribulin mesylate, vinorelbine] 중 의사가 선택함)으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(OlympiAD)을 수행한 결과²⁴⁾,
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)은 olaparib군 7.0개월로 비교군 4.2개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.58, 95%CI 0.43-0.80; $p<0.001$).
 - 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)에 대해 장기추적관찰 진행한 결과²⁵⁾, olaparib군 19.3개월로 비교군 17.1개월 대비 유의하게 연장된 것을 보이지 못함. (HR 0.90 95%CI 0.66-1.23; $p<0.513$).
 - olaparib군에서 가장 흔한 Grade 3 이상 부작용은 anemia였으며, 신청품군에서 grade 3 이상 부작용 발생률이 38%로 비교군 49.5% 대비 낮았음

24) Mark Robson et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377:523-33

25) Mark Robson et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2019 30: 558-566,

(5) 학회 의견

- (난소암 1차 유지요법) 관련 학회²⁶⁾²⁷⁾에서는 신청품이 BRCA 변이가 있는 난소암을 표적하는 최초의 PARP inhibitor이자 유일한 난소암 1차 유지요법 약제로 placebo 대비 질병의 진행 및 사망에 대한 위험을 약 70% 낮춘 효과가 있고, 난소암은 처음 진단 시 대부분의 환자가 3기 이상이며 1차 platinum-based chemotherapy에 반응을 보였음에도 불구하고 재발률이 약 70%이상이 되어 예후가 좋지 않은 암으로, 보다 더 이른 단계에서 PFS 기간을 연장시키고 재발을 늦추는 것이 필요한바, 1차 유지요법으로써 난소암 환자에게 더 큰 임상적 이익을 가져다줄 약제라는 의견임.
- (난소암 2차 이상 유지요법) 관련 학회²⁸⁾²⁹⁾에서는 림파자캡슐과 제줄라캡슐이 BRCA 변이 환자를 대상으로 급여되고 있으나 유지요법에 대한 필요성은 BRCA 변이 여부와 상관없이 난소암 환자에게서 매우 중요하고, 필요한 치료임에 따라 신청품은 허가사항과 마찬가지로 BRCA 변이에 대한 제한 없이 급여가 이루어져야한다는 의견임.
- (유방암 1차 이상 고식적요법) 관련 학회³⁰⁾³¹⁾에서는 국내외 임상 진료 지침 고려 시, 신청품은 BRCA 변이가 있는 전이성 유방암을 적응증으로 한 최초의 표적항암제로 동일한 치료적 위치에 있는 약제는 없으며, BRCA 변이는 그 빈도가 높지 않아서 신청품의 급여는 보험 재정에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다는 의견임.

(6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법”과 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금 민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법” 및 “이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단 대상 여부 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

26) 대한항암요법연구회() 대한암학회()

27) 대한부인종양학회()

28) 대한항암요법연구회() 대한암학회()

29) 대한부인종양학회()

30) 한국유방암학회()

31) 대한항암요법연구회() 대한암학회()

(7) 급여기준 검토결과

<난소암 1차 유지요법>

10. 난소암 (Ovarian Cancer)				
[2군 항암제를 포함한 요법]				
연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
29	olaparib ^{주1} (tablet)	1차 백금기반요법에 반응한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) (투여기간: 2년까지 급여 인정)	-	유지요법
주1. 유지요법 시행 직전 투여된 백금기반요법(bevacizumab 포함 요법 제외)은 최소 4주기 이상 투여되어야 하며, 치료 종료 후 8주 이내 유지요법이 투여되어야 함				

<난소암 2차 이상 유지요법>

10. 난소암 (Ovarian Cancer)				
[2군 항암제를 포함한 요법]				
연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
29	olaparib ^{주1} (tablet)	2차 이상의 백금기반요법에 반응한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) ※ 이전에 PARP 억제제를 투여 받은 적이 없는 경우	-	유지요법
주1. 유지요법 시행 직전 투여된 백금기반요법(bevacizumab 포함 요법 제외)은 최소 4주기 이상 투여되어야 하며, 치료 종료 후 8주 이내 유지요법이 투여되어야 함				

<유방암 1차이상, 고식적요법>

- 임상적 유용성이 불분명한 것으로 판단되어 급여기준 미설정함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리 스위스, 영국, 미국 모든 약가집에 수재되어 있음.