

알룬브릭정 30,90,180밀리그램(브리가티닙)(한국다케다제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용															
심의 대상 구분	결정신청															
주성분 함량	Brigatinib 30, 90, 180 밀리그램															
제형 및 성상	30밀리그램: 흰색 또는 미색의 원형 필름코팅정 90밀리그램, 180밀리그램: 흰색 또는 미색의 타원형 필름코팅정															
효능·효과	이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK* 양성 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암 이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다. * ALK: 역형성 림프종 인산화효소(Anaplastic Lymphoma Kinase)															
용법·용량	<p>1. 권장용량 이 약에 대해 권장되는 용량 및 용법은 다음과 같다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 처음 7일 동안 90 mg 1일 1회 경구투여; • 처음 7일 동안의 내약성이 좋은 경우, 용량을 180 mg 1일 1회로 증량한다. <p>질병이 진행되거나 관리 불가능한 독성이 발생될 때까지 이 약의 투여를 지속한다.(이하생략)</p> <p>2. 용량조절 이 약의 용량 변경은 표 1에 요약되어 있다. 표 가-1. 권장 용량 조절 수준</p> <table border="1" data-bbox="430 1355 1460 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="2">용량</th> <th colspan="3">감량단계</th> </tr> <tr> <th>1차 감량</th> <th>2차 감량</th> <th>3차 감량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90mg 1일1회</td> <td>60mg 1일 1회 투여</td> <td>영구 중지</td> <td>해당 없음</td> </tr> <tr> <td>180mg 1일1회</td> <td>120mg 1일 1회 투여</td> <td>90mg 1일 1회 투여</td> <td>60mg 1일 1회 투여</td> </tr> </tbody> </table> <p>이상반응으로 용량을 감량한 이후, 이 약을 증량하면 안 된다. 환자가 60mg 1일1회 용량에 내약성이 없다면 투여를 영구 중단한다. (이하생략)</p>	용량	감량단계			1차 감량	2차 감량	3차 감량	90mg 1일1회	60mg 1일 1회 투여	영구 중지	해당 없음	180mg 1일1회	120mg 1일 1회 투여	90mg 1일 1회 투여	60mg 1일 1회 투여
용량	감량단계															
	1차 감량	2차 감량	3차 감량													
90mg 1일1회	60mg 1일 1회 투여	영구 중지	해당 없음													
180mg 1일1회	120mg 1일 1회 투여	90mg 1일 1회 투여	60mg 1일 1회 투여													
의약품 분류	421, 항악성종양제															
품목허가일	2018년 11월 30일															

(1) 대상 질환의 특성

- 폐암은 타 암종과 비교시 발생률이 높으며 상대생존률이 낮은 암종임¹⁾.
 - 폐암은 2015년 전체 발생 암종 중 네 번째로 많이 발생한 암종으로, 24,267명에서 발생하여 전체 암종의 11.7%를 차지함.
 - 폐암의 5년 상대생존율은 국소 병기일 경우 35.6%, 원격 전이되었을 경우 6.1%로, 전체 암종의 상대생존율인 국소 74.0%, 원격 전이 20.9%에 비하여 상대적으로 낮게 나타남.
- ALK 양성 비소세포폐암(Anaplastic Lymphoma Kinase positive Non-Small Cell Lung Cancer, ALK(+) NSCLC)
 - 폐암은 병리소견에 따라 비소세포폐암과 소세포폐암 두 가지로 크게 분류할 수 있으며, 통계상 비소세포폐암이 전체의 80%가량을 차지함²⁾.
 - ALK양성은 ALK 유전자가 재배열된 것을 말하며 전체 비소세포폐암에서 약 5%에서 나타남³⁾.
 - ALK 양성 비소세포폐암 환자는 연령이 낮고 흡연력이 적은 편임.
 - ALK 유전자 재배열은 ALK와 EML4유전자가 융합되어 발생하는⁴⁾ 강력한 발암인자로, 폐암의 예후 및 치료제 선택에 영향을 미치는 생물표지자임⁵⁾.
 - ALK 재배열로 ALK가 활성화되면 RAS, PI3K, JAK-STAT3 등의 신호전달체계를 통하여 세포 증식이 증가되고, 세포자멸사를 억제하여 악성 종양을 일으킴⁶⁾.

1) 2015년 국가 암등록사업 연례보고서

2) Zarogoulidis et al, Treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC), J Thorac Dis 2013;5(S4):S389-S396.

3) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2019, Chapter 39: Cancer

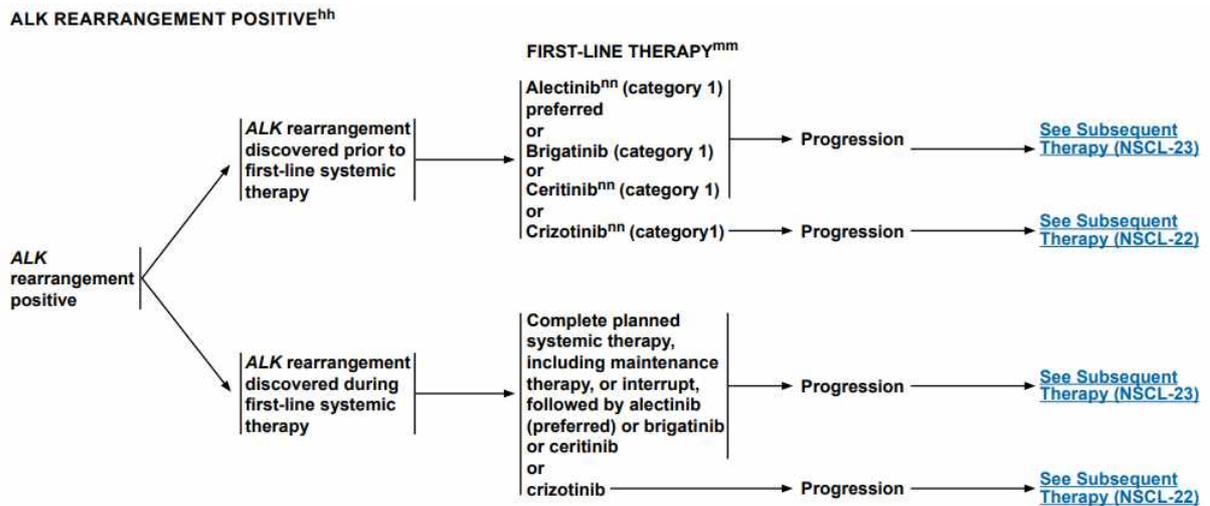
4) EML4-ALK (Echioderm microtubule-associated protein-like 4-ALK) fusion oncogene: 2번 염색체의 small inversion에 의해 발생하는 fusion oncogene으로 EGFR-TKI가 효과가 없는 것으로 알려져 있음. 주로 젊은 연령, 비흡연자 선암 환자에서 발견되는 것으로 알려져 있음(대한폐암학회, 폐암진료지침, 2010.10.).

5) 정진행, 폐암병리의 최신 지견, Hanyang Med Rev 2014;34:10-14

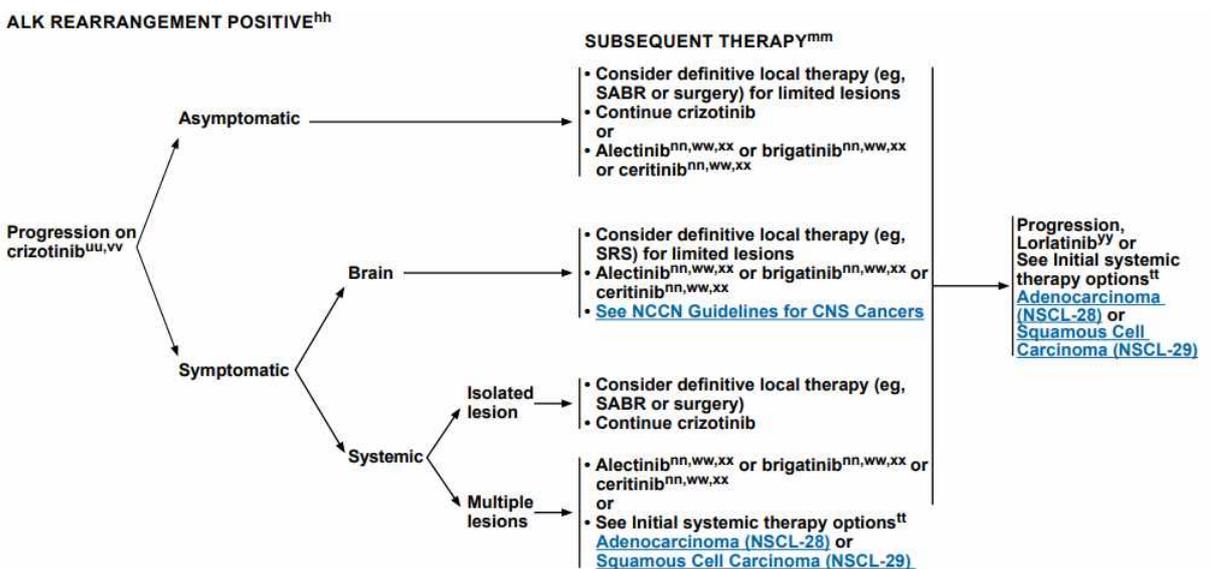
6) 최정혜, 비소세포폐암의 분자생물학, Hanyang Med Rev 2014;34:4-9

○ ALK 양성 비소세포폐암의 치료7)

- 전신치료가 고려되는 환자에서 ALK 재배열 양성이 확인될 경우 1차 치료로 alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib의 투여가 권고됨.

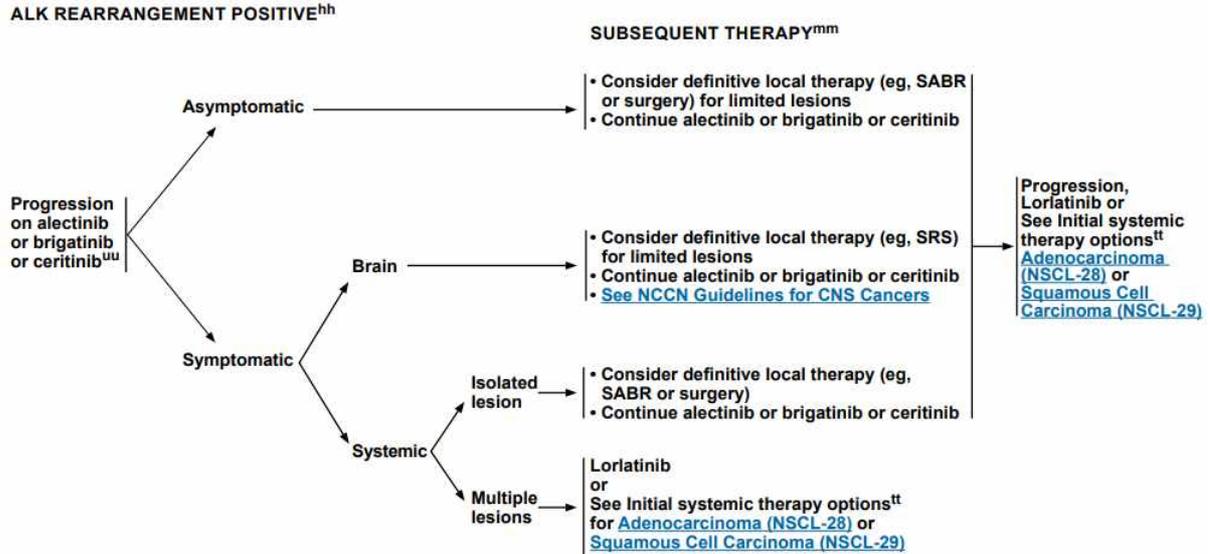


- Crizotinib 투여 이후 질병이 진행된 경우, 증상 유무, 뇌 및 타기관 전이 여부에 따라 국소치료를 고려하거나 crizotinib 지속투여 또는 ceritinib, alectinib, brigatinib의 2차 ALK 억제제를 투여할 수 있음. 병변이 다수인 경우 세포독성 치료를 고려할 수 있음.



7) NCCN Guideline, version 3. 2019. non-small cell lung cancer

- Alectinib, brigatinib, ceritinib 투여 이후 질병이 진행한 경우, 마찬가지로 증상의 유무, 뇌 및 타기관 전이 여부에 따라 국소치료를 고려하거나 복용중인 약제를 지속할 수 있음. 병변이 다수인 경우 lorlatinib 또는 세포독성 치료를 고려할 수 있음.



(2) 약제 특성

- 신청품은 ALK를 억제하는 표적치료제로, “이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 경구 항암제임.
- 타 ALK 저해제는 1일 1회 750mg(250mg 3캡슐) 또는 1일 2회, 1회 600mg(150mg 4캡슐)로 복용량이 많으나, 신청품은 1일 1회 180mg (180mg 1정) 복용으로, 타 ALK 저해제에 비하여 복용이 용이할 수 있음.
- 현재 신청품은 국내, 국외 모두 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 환자의 치료에 대하여만 허가받았으나, 크리조티닙을 비교약제로 하여 ALK 저해제 경험이 없는 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서, 크리조티닙 대비 무진행 생존기간의 연장을 보인 임상시험의 문헌이 출간되었음⁸⁾.

8) Camidge et al, Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2018;379:2027-39. 전체 생존기간은 중앙값에 도달하지 않았음.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾에서 crizotinib 저항성 ALK 양성 비소세포폐암에 사용할 수 있는 ALK 저해제 중 하나로 소개되고 있으며, 가이드라인에서 crizotinib 투여 후 질병이 진행한 환자에게 alectinib, ceritinib과 동일한 수준으로 권고되고 있음¹²⁾. 국내 미허가 범위이나, ALK양성 비소세포폐암의 1차 치료제로 권고되기도 함¹³⁾.

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 허가범위 내에서 안전성과 유효성을 평가하는 목적의 임상시험으로 총 1편을 검토함.
- Crizotinib 투여 후 질병이 진행한 국소진행성 또는 전이성 ALK 양성 비소세포폐암 환자(n=222)를 대상으로 신청품 1일 1회 90mg군(n=112)과 180mg군(n=110)으로¹⁴⁾ 무작위배정하여 시행한 단일 약제 용량별 무작위배정, 공개, 2상, 다국가 임상시험 결과¹⁵⁾¹⁶⁾,
 - 1차평가지표인 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 90mg군 45%(50/112), 180mg군 54%(59/110)로 나타남(97.5% CI 각각 34%–56%, 43%–65%)¹⁷⁾.
 - 완전 관해반응(Complete Response, CR), 부분 관해반응(Partial Response, PR)은 90mg군에서 CR 1%(1/112), PR 44%(49/112) 나타났으며, 180mg군에서 CR 4%(4/110), PR 50%(55/110) 나타남. 질병 조절률(Disease Control Rate, CR+PR+SD(Stable Disease))은 90mg군 82%(92/112), 180mg군 86%(95/112)로 나타남.
 - 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS)은 90mg군 9.2개월, 180mg군 12.9개월로 나타남(95% CI 각각 7.4–15.6, 11.1–NR(not reached)).

9) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th(2015)

10) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3rd(2016)

11) ASLC Thoracic Oncology, 2nd(2018)

12) NCCN Guideline, version 3. 2019. non-small cell lung cancer

13) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192 - iv237, 2018

14) 180mg 투약군은 1주일간 90mg 투약 후 180mg으로 증량하였음.

15) Kim et al, Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial, Journal of clinical oncology 2017;35:2490-8

16) Primary endpoint가 연구자 분석으로 지정되어, 분석자 언급이 없는 본문의 결과는 연구자 분석 결과(investigator assessed)로 기재함.

17) 독립적 검토 위원회(Independent Review Committee, IRC)의 ORR 분석 결과는 90mg군 48%(54/112, 95% CI 39%–58%), 180mg군 53%(58/110, 95% CI 43%–62%)

- 전체 생존기간(Overall Survival, OS)는 중간값에 도달하지 못하였으며, 1년 생존확률은 90mg군 71%, 180mg군 80%로 나타남.
 - 문헌 출간 이후 발표된 연장 관찰 결과¹⁸⁾ OS는 90mg군 29.5개월, 180mg군 34.1개월로 나타남(95% CI 각각 18.2-NR, 27.7-NR)
- 반응기간 중간값(median Duration of Response, mDoR)은 90mg군 13.8개월, 180mg군 11.1개월로 나타남(95% CI 각각 5.6-13.8, 9.2-13.8)
- 독립적 검토 위원회(Independent Review Committee, IRC)가 분석한 측정 가능한 뇌 전이 환자의($\geq 10\text{mm}$) 두 개 내 반응률(intracranial Response Rate)은 90mg군 42%(11/26), 180mg군 67%(12/18)로 나타남(95% CI 각각 23-63, 41-87).
- 치료가 필요한 이상반응 위장관계 증상, 두통, 기침 등이, grade 3 이상의 이상반응은 고혈압, CPK 상승, 폐렴 등이 나타남.
 - 치료가 필요한 이상반응은 90mg/180mg군에서 오심 33%/40%, 설사 19%/38%, 두통 28%/27%, 기침 18%/34%였음.
 - Grade 3 이상의 이상반응은 90mg/180mg군에서 고혈압 6%/6%, CPK 상승 3%/9%, 폐렴 3%/5% 였음.
- Dose intensity 중간값은 90mg군 90mg, 180mg군 174mg이었음.
 - 감량은 90mg 7%(8/109), 180mg군 20%(22/110)에서 나타남.
 - 3일 이상의 투여보류는 90mg군 18%(20/109), 180mg군 36%(40/110)에서 나타남.

(5) 학회의견

- 관련 학회에¹⁹⁾ 따르면 신청품은 기존 치료제에 상응하는 충분한 효과와 유사한 안전성을 보인 ALK 저해제로, crizotinib 치료 이후 2차 ALK 치료 약제 선택시 고려할 수 있는 약제라는 의견을 제시함. 신청품은 타 ALK 저해제와 비교시, 산술적으로 가장 긴 PFS, OS등을 나타내었으며 두개내 (intracranial) 반응률, 두개내 PFS가 우수함. Crizotinib 실패 환자들이 뇌 전이를 동반하는 경우가 많은 것을 고려할 때, 신청품 급여시 ALK 억제제의 선택권이 높아질 수 있음을 언급함.

18) Poster session, Huber et al, Brigatinib in Crizotinib Refractory ALK+ NSCLC: Efficacy updates and Exploratory Analysis of CNS ORR and Overall ORR by Baseline Brain Lesion Status, 54th Annual meeting of Society of Clinical Oncology(ASCO) 2018

19) 대한항암요법연구회(), 대한중양내과학회(), 대한폐암학회(), 대한암학회()

(6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암”에 허가 받은 약제로, 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암에 alectinib, ceritinib 등이 급여되고 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

- 제122차 암질환심의위원회(2019년 1월 30일)

2. 비소세포성폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)

[2군 항암제를 포함한 요법]

3. 고식적요법(palliative)

나. 투여단계: 2차 이상

- stage IIIA 이상으로 각 연번의 투여대상에 해당하는 경우 요양급여를 인정함.

연번	항암요법	투여대상
20	brigatinib	이전에 crizotinib으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가중 2개국(미국, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - NICE_Recommended(PAS 적용시, 19.2.15)
 - SMC, PBAC, pCODR 평가결과 없음.