

제줄라캡슐100밀리그램 (한국다케다제약(주))

가. 약제 정보

| 구 분 | 내 용 | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------------|------|---------------------------|---------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------|----------|----------------------------|
| 심의 대상 구분 | 결정신청 | | | | | | | | | | |
| 주성분 함량 | Niraparib 100mg | | | | | | | | | | |
| 제형 및 성상 | 흰색 내지 미색의 가루가 든 상부 보라색 하부 흰색의 경질캡슐제 | | | | | | | | | | |
| 효능 · 효과 | 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법 | | | | | | | | | | |
| 용법 · 용량 | <p>1. 권장용량</p> <p>체중 77kg 미만 또는 혈소판 수 150,000/μl 미만인 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 200 mg (100 mg 캡슐 2개)을 1일 1회 경구투여 한다. 그 외 환자는, 이 약의 권장 시작 용량 300 mg (100 mg 캡슐 3개)을 1일 1회 경구투여 한다.</p> <p>이 약은 매일 거의 동일한 시간대에 투여하도록 한다. 캡슐은 전체를 삼켜야 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 공복상태에서 복용이 가능하다. 취침 전 투여가 오심을 관리할 수 있는 방법이 될 수 있다.</p> <p>환자는 가장 최근의 백금기반요법 치료 후 8주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다.</p> <p>이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생될 때까지 계속 투여하여야 한다.</p> <p>이 약 복용을 잊은 경우, 복용하지 말고, 정해진 일정에 따라 다음 번 일정에 이 약을 복용하도록 한다. 구토를 하였거나 이 약의 복용을 잊은 경우, 추가용량을 복용해서는 안 된다.</p> <p>2. 이상반응에 따른 용량 조절</p> <p>이상반응 관리를 위해, 치료중단, 용량감소 또는 투여 일시중단을 고려한다. 이상반응에 따른 권장용량 변경은 표 1, 2, 3에 제시되어 있다.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>표 1: 이상반응에 따른 권장용량 변경</p> <table><thead><tr><th>시작용량</th><th>200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)</th><th>300 mg/day (100 mg 캡슐 3개)</th></tr></thead><tbody><tr><td>1차 용량감소</td><td>100 mg/day (100 mg 캡슐 1개)</td><td>200 mg/day (100 mg 캡슐 2개)</td></tr><tr><td>2차 용량감소</td><td>약물 투여 중단</td><td>100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개)</td></tr></tbody></table> | | | 시작용량 | 200 mg/day (100 mg 캡슐 2개) | 300 mg/day (100 mg 캡슐 3개) | 1차 용량감소 | 100 mg/day (100 mg 캡슐 1개) | 200 mg/day (100 mg 캡슐 2개) | 2차 용량감소 | 약물 투여 중단 | 100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개) |
| 시작용량 | 200 mg/day (100 mg 캡슐 2개) | 300 mg/day (100 mg 캡슐 3개) | | | | | | | | | |
| 1차 용량감소 | 100 mg/day (100 mg 캡슐 1개) | 200 mg/day (100 mg 캡슐 2개) | | | | | | | | | |
| 2차 용량감소 | 약물 투여 중단 | 100 mg/day* (100 mg 캡슐 1개) | | | | | | | | | |
| <p>*100 mg/day 미만으로 추가적인 용량감소가 요구되는 경우, 이 약 치료를 중단한다.</p> | | | | | | | | | | | |

| 구 분 | 내 용 |
|--------|---|
| | <p>표 2: 비혈액학적 이상반응에 따른 용량 변경</p> <p>예방요법의 적용이 타당하지 않거나, 처치에도 불구하고 지속되는 CTCAE* \geq 3등급의 비혈액학적 이상반응</p> <p>최대 28일 동안 또는 이상반응이 소실될 때까지 이 약 치료를 보류한다.</p> <p>표 1에 따라 감소된 용량으로 이 약 치료를 재개한다. 시작 용량이 300 mg인 경우 최대 2번의 용량 감소가 허용되며, 시작 용량이 200 mg인 경우 최대 1번의 용량 감소만이 허용된다.</p> <p>환자가 이 약 1일 100 mg를 투여받는 동안 28일 이상 지속되는 CTCAE \geq 3등급의 치료 관련 이상반응을 경험한 경우</p> <p>약물투여를 중단한다.</p> |
| | <p>*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=이상반응 공통용어기준</p> |
| 의약품 분류 | 421 (항악성종양제) |
| ATC | L01XX54 |
| 약리기전 | <p>PARP(poly ADP-ribose polymerase) inhibitor¹⁾</p> <p>PARP inhibition results in double stranded DNA breaks that cannot be repaired in cancer cells with homologous recombinant deficiency such as those with BRCA1/2 mutations.</p> |
| 품목허가일 | 2019년 3월 22일 |

1) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e

나. 주요 내용

(1) 대상 질환 특성

- 상피성 난소암은 난소암의 대부분을 차지하며, 상피성 난소암을 조직형태 학적으로 분류시 고도 장액성 난소암이 주를 이루고 있음²⁾³⁾.
 - 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 악성종양들 중 가장 예후가 나쁨.
 - 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 발생함⁴⁾.
 - 상피성 난소암의 항암화학요법에는 현재 탁산(taxane)계열과 백금 (platinum) 계열의 항암제를 이용한 복합 항암화학요법(paclitaxel + carboplatin 등)이 가장 널리 이용되고 있음⁵⁾.
 - 백금민감성 재발성: 백금항암화학요법에 반응하였으며 무진행 생존기간이 6개월 이상인 경우는 이전 약제에 감수성이 있다고 판단하여, 재발시 백금항암화학요법이 재투여 됨.

(2) 약제 특성

- 신청품은 Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor(이하 PARP 억제제)로, '2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법'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

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

3) Ferri's Clinical Advisor 2016. Ovarian Cancer

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

5) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016

사멸을 유도함.

- BRCA1/2에 의한 DNA 복구 능력이 결핍된 BRCA1/2 변이 암세포⁶⁾는 PARP 억제제 투여시 사멸하게 됨.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 관련 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 재발성 난소암 치료약제로 다른 PARP inhibitor와 함께 소개되어 있음. 임상진료지침 중 NCCN 가이드라인¹⁰⁾에서는 난소암 유지요법의 치료옵션으로 bevacizumab, olaparib 등과 함께 niraparib 을 category 2A로, ESMO-ESGO 2019¹¹⁾에서 niraparib 유지요법을 olaparib, rucaparib과 함께 IA로 권고하고 있음.
- 국내 임상진료지침에 따르면¹²⁾, BRCA 돌연변이가 있는 백금민감성 재발성 난소암 환자에서 유의한 무진행생존율 향상 결과를 바탕으로 PARP 억제제 유지요법을 시행을 권고함¹³⁾.

6) 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.

7) The Goodman & Gilman Year in Review: 2017

8) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach 10e: 2019

9) The Ovary: 2018

10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. 2019

11) ESMO-ESGO 2019.5

12) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016

13) 권고 등급 1(strong), 근거수준 D(very low)

(4) 임상시험 결과

- 백금민감성 재발성 고도 장액성 난소암 환자(n=553)를 대상으로 niraparib 300mg군, 위약군으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과¹⁴⁾,
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 gBRCA mut군¹⁵⁾ (N=203)에서 niraparib군(N=138)이 21개월로 위약군 5.5개월 대비 유의하게 연장되었고(HR 0.27, 95%CI 0.17–0.41; p<0.0001), non-gBRCA mut군¹⁶⁾(N=350)에서 niraparib군(N=234)이 9.3개월로 위약군 3.9개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.45, 95%CI 0.34–0.61; p<0.0001). 모든 환자(N=553)에서 niraparib군(N=372) 11.3개월로 위약군 4.7개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.38, 95%CI 0.30–0.49; p<0.0001).
 - 이차 평가 지표로서 chemotherapy-free interval이 gBRCA mut군에서 22.8개월 vs. 9.4개월(HR 0.26, 95%CI 0.17–0.41, p<0.001), 첫 번째 후속치료까지의 기간(TFST)이 21.0개월 vs. 8.4개월(HR 0.31 95%CI 0.21–0.48, p<0.001)로 나타남.
 - 주된 부작용으로는 혈소판감소증(Thrombocytopenia), 빈혈(Anemia), 호중구감소증(Neutropenia), 고혈압(Hypertension)이었음. 이들 부작용은 대부분 첫 3cycle 이내에 발생하였으며, 개별적 용량 조절 후 3/4등급의 혈소판감소증, 호증구감소증, 피로의 발생이 감소하였음.
- 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer, EOC) 치료에서 PARP inhibitor의 무진행생존기간(median PFS)과 독성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과(5개의 RCT, n=1839)¹⁷⁾
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 PARP-inhibitor가 대조군에 비해 모든 환자군에서 유의한 개선이 있었음. [선별되지 않은 환자군(unselected)(HR 0.38 95%CI 0.32–0.46; p=0.289 I²=19.5%), BRCAwt¹⁸⁾(HR 0.41 95%CI 0.31–0.55; p=0.095 I²=57.6%), BRCAm t¹⁹⁾(HR 0.25 95%CI 0.21–0.31; p=0.556 I²=0.0%)] PFS에 대한 PARP-inhibitor 성분간(olaparib, recparib, niraparib)의 간접 비교 결

14) N Engl J Med 2016;375:2154–64, Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer

15) germline BRCA mutation이 있는 환자군

16) germline BRCA mutation이 없는 환자군

17) Crit Rev Oncol Hematol 2018;131:83–89 The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “Class action” or not? A systematic review and meta-analysis

18) BRCA 변이가 없는 환자군

19) BRCA 변이가 있는 환자군

과 유의한 차이는 없었음.

- 3-4등급의 독성 및 보고된 심각한 부작용에서 성분별 차이가 있음. 혈액학적 독성은 niraparib과 유의한 상관관계가 있었으며, 복부 통증은 rucaparib에서, 설사는 olaparib에서 상관관계가 나타남.

(5) 학회의견

- 관련 학회의견²⁰⁾²¹⁾²²⁾에 따르면, 신청품은 BRCA 변이군에서는 동일 약리기 전인 olaparib 유지요법의 대체가능한 약제로 판단되며, 1일 1회 2정의 용법·용량은 olaparib 대비 복약 편의성을 개선시켰음. 재발성 난소암은 지속적인 재발로 다음 치료까지의 기간을 지연 시키는 것이 치료 목표이며, niraparib은 gBRCA 변이 환자의 mPFS의 유의한 개선을 나타냈으며, 안전성 측면에서 높은 부작용을 우려하였으나 용량 조절을 통해 관리 가능함을 임상 결과에서 확인할 수 있었음.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증의 현행 치료로 ‘olaparib, bevacizumab, 백금기반요법’ 등 대체가능성을 고려시, 약제의 요양급여대상 여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토 결과 (암질환심의위원회, 2019년 6월 12일)

20) 대한종양내과학회(██████████)

21) 대한부인종양학회(██████████)

22) 대한항암요법연구회(██████████), 대한암학회(██████████)

10. 난소암(Ovarian Cancer)

[2군 항암제를 포함한 요법]

| 연번 | 항암요법 | 투여대상 | 투여단계 | 투여요법 |
|----|-----------|--|------|------|
| 27 | niraparib | 18세 이상의 2차 이상의 백금기반요법에 반응(CR 또는 PR)한 백금민감성 재발성 germline BRCA 변이 고도 장액성 난소암 (난관암 또는 일차 복막암 포함) ※ 백금계 항암제 완료 후 8주 이내 투여 | - | 유지요법 |

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 영국, 이태리, 프랑스, 미국에 등재되어 있음.