



3세대 NSCLC 치료제 EGFR-TKI 올리타 vs 타그리소 맞대결

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

비소세포폐암(non small cell lung carcinoma, NSCLC) 표적항암제인 한미약품 올리타(Olita®, 성분명: olmutinib)와 아스트라제네카 타그리소(Tagrisso®, 성분명: osimertinib)가 국내에서 2015년 5월 각각 '티로신 키나제 저해제(EGFR-TKI)로 치료받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료'에 승인받았다. 올리타는 27번째 국산 신약이자 첫 국산 폐암 표적항암제이고, 타그리소는 세계 최초의 EGFR 표적치료제로 글로벌 신약이다.



올리타 Olita® 400mg Olmutinib

Tagrisso® 80mg film-coated tablets, Osimertinib

EGFR-TKI는 암세포의 성장, 분화 및 생존에 대한 신호전달 경로의 활성화에 중요한 역할을 하는 표피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)를 통해 세포 내로 신호전달하는 효소(tyrosine kinase)를 차단하는 약제이다.

현재 비소세포폐암에 사용하는 약제는 1세대 EGFR-TKI로 gefitinib, erlotinib가 있는데, T790M 단백질 돌연변이를 막는데 한계가 있고, 2세대 EGFR-TKI로 afatinib는 정상세포도 사멸하는 부작용이 약점이다.

두 신약은 3세대 EGFR-TKI로 기존의 EGFR-TKI에 의해 내성을 보인 비소세포폐암 환자들에게 사용할 수 있어 폐암 치료의 새로운 옵션이 될 것으로 기대하고 있다.

또한 국내 신약 올리타와 글로벌 신약 타그리소와의 강자 대결에서 'EGFR-TKI'로 치료받은 적이 있는 T790M 돌연변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료에 어떤 약제가 더 효과적인가에 관심이 집중되고 있다.

폐암(lung cancer)은 어떤 암인가?

폐암은 암세포가 기관지나 폐포에서 처음 발생한 원발성 폐암과, 암세포가 다른 기관에서 생겨나 혈관이나 림프관을 타고 폐로 이동해 증식하는 전이성 폐암으로 나눈다. 또한 조직학적으로 암세포의 크기와 형태에 따라 비소세포폐암(NSCLC)과 소세포폐암(small cell lung carcinoma, SCLC)으로 구분되는데, 이는 임상적 경과와 치료가 다르기 때문이다.

비소세포폐암은 전체 폐암 중 80-90%를 차지하며 세포의 크기, 모양 및 화학적 구성에 따라 세 종류로 구분한다. 전체 비소세포폐암 중 32-40%는 기관지폐포암(bronchoalveolar carcinoma, BAC)을 포함한 선암(adenocarcinoma), 25-30%는 편평상피세포암(squamous cell carcinoma, SCC), 그리고 8-16%는 대세포암(large cell carcinoma)이다.

선암은 주로 폐의 선세포에서 시작하여 폐의 말초 부위에서 잘 발생하고 폐의 외부에서 발견되는데, 여성이나 비흡연자에게도 발생하며 크기가 작지만 발견 시 이미 전이가 되어 있는 경우가 많다. 편평상피세포암은 폐의 기관지 점막의 구성세포인 편평상피세포의 변성에 의하여 발생하며, 주로 폐 중심부에서 발견되고 흡연과 관련이 많으며 임상증상은 주로 기관지를 막아 나타난다. 대세포암은 폐의 표면 근처(폐의 말초)에 주로 발생하고, 절반이 큰 기관지에서 발견된다. 세포가 대체적으로 크기가 크며, 그 중 일부는 빠르게 증식 또는 전이되는 경향이 있어 다른 비소세포암에 비하여 예후가 나쁜 편에 속한다.

소세포폐암은 폐암 중 10%-15%를 차지하며, 흉부 중앙에 위치하는 기관지에서 시작되는 경우가 많으며 암세포는 작지만 빠르게 증식하여 몸 전체에 퍼질 수 있는 큰 종양을 형성할 수 있다. 주로 대부분 흡연으로 인해 발생하며, 비흡연자에서는 소세포폐암이 발생하는 것이 매우 드물다. 치료법으로 넓게 퍼진 암세포를 사멸하는 약제를 사용하며, 수술은 드물며 또한 수술이 단독적인 치료 방법이 될 수 없기 때문에 치료 약제가 매우 중요하다.

따라서, 폐암을 치료하기 위해서는 환자마다 조직학적인 유형이 다르므로 폐암의 분류가 우선이다. 비소세포폐암은 조기에 진단하여 수술적 치료를 함으로써 완치를 기대할 수 있지만, 소세포폐암은 대부분 진단 당시 수술적 절제가 어려울 정도로 진행되어 있는 경우가 많으며 암세포가 급속히 성장하여 전신으로 전이가 잘 되지만 항암 화학요법이나 방사선 치료에 잘 반응하기도 한다.

비소세포폐암(NSCLC)에 어떤 항암제를 사용하는가?

2007년 이전에는 폐암 치료에 있어 어떤 치료제가 어떤 환자에게 더 효과인지에 대한 임상 경험이 부족하였다. 현재는 진행성 비소세포폐암에서 백금(platinum)계 약제인 cisplatin 또는 carboplatin을 기본으로,

1차 화학요법에서 질병 진행이 없는 경우에 4-6주기(cycle) 투여를 권고하고 있다. 특히 EGFR 돌연변이를 보이는 비소세포 폐암이거나 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포폐암에는 표적치료제를 사용한다.

▲화학요법제(세포독성제)

1978년 cisplatin이 미 FDA 승인된 후, 백금제 기반의 복합 화학요법 치료가 모든 비소세포폐암의 치료에 사용하게 되었다. 당시에는 단순히 소세포폐암인지 비소세포폐암인지만 구분하여 치료하였으며, 비소세포폐암 중 선암, 편평상피세포암 등 조직을 구분하지는 않았다.

1990년대 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine 등 폐암에 대한 2세대 항암제가 개발되었지만, 약제별 치료 효과에 대한 우열을 가리기 어려웠다. 2002년 cisplatin과 2세대 항암제의 복합 치료는 치료 성적이 모두 같다고 발표되면서, 비소세포폐암에서 백금제 항암제와 이들 2세대 항암제의 복합 치료가 표준 치료로 사용하게 되었다.

이후 백금제 cisplatin에 pemetrexed와 gemcitabine을 각각 추가하여 복합 치료한 임상연구에서, 전반적인 폐암에 대한 성적은 비슷하였다. 하지만 비편평세포암(선암 등)에서는 cisplatin+pemetrexed의 복합 치료가 성적이 더 우수하였고, 편평상피세포폐암에서는 cisplatin+gemcitabine의 성적이 더 우수하였기 때문에, 이때부터 비소세포폐암을 편평상피세포암과 비편평상피세포암을 구분하여 달리 치료하게 되었다.

주로 사용하는 항암화학요법으로, 세포 주기에 비특이적으로 작용(cell cycle non-specific, CCNS)하는 약제인 백금제 cisplatin과 carboplatin이 있고, 세포주기에 특이적으로 작용(cell cycle specific, CCS)하는 약제로 항대사제(antimetabolites) 중 pyrimidine 길항제 gemcitabine, folate 길항제 pemetrexed가 있고, 항미세소관제(antimicrotubules)로 taxaceae 생약추출물 paclitaxel과 docetaxel, vinca alkaloid vinorelbine 이 있으며, topoisomerase 억제제로써 irinotecan, ifosfamide, etoposide 등이 있다.

▲표적치료제

EGFR 돌연변이는 주로 선암에서 빈도가 높지만 편평상피세포폐암에서는 낮다. EGFR 돌연변이를 보이는 비소세포폐암에서, EGFR tyrosine kinase inhibitor(TKI)는 세포독성 항암치료에 비해 무병 생존율이나 전체 생존율을 모두 향상시키는 결과를 가져온다.

또한, 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포폐암에서는 암세포의 혈관신생(angiogenesis)을 억제하는 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 억제 단클론항체(monoclonal antibody, mab제제) bevacizumab(아바스틴, Avastin®)을 paclitaxel+carboplatin 또는 gemcitabine+cisplatin과 병용하여 사용하고 있다.

항암 표적치료제(targeted therapy)란 무엇인가?

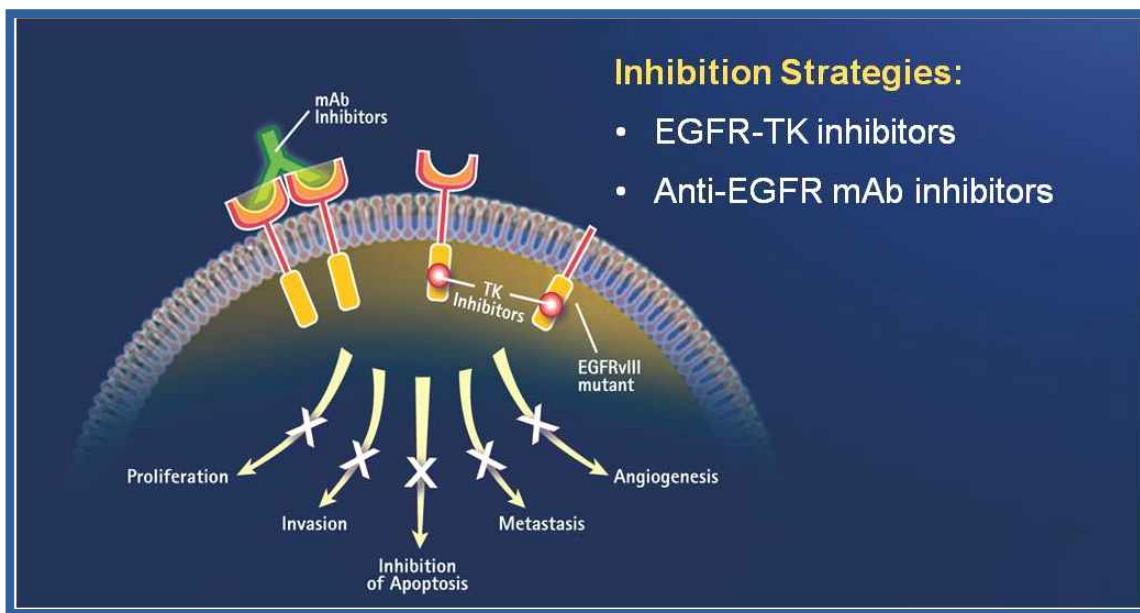
표적치료제는 암세포가 특징적으로 가지고 있는 분자를 표적으로 하여, 정상 세포의 손상을 최소화하면서 선

택적으로 암세포만 공격하는 약제이다. 하지만 기존의 세포독성제는 세포 내에 존재하는 DNA나 미세소관 등에 작용하기 때문에 암세포뿐만 아니라 정상 세포에도 부작용을 초래한다. 따라서 표적치료제는 기존의 항암제보다 부작용을 최소화 할 수 있는 장점은 있지만 치료효과는 제한적일 수 있다.

표적치료제에 분자적 표적은 암세포의 신호전달경로(signal transduction pathway), 혈관신생(angiogenesis), 세포 간질(matrix), 세포주기조절인자(cell cycle regulator), 세포사멸(apoptosis) 등이 된다.

폐암 표적항암제는 폐암 중에서도 주로 비소세포폐암에 사용한다. 비소세포폐암 세포들은 유전자 돌연변이로 인해 EGFR이 활성화되어 있는 것이 특징이기 때문이다. EGFR이 부적절하게 활성화되면 걸잡을 수 없는 세포분열이 일어나는데, 이는 암세포의 전형적인 특징 중 하나이다.

비소세포폐암 표적치료제는 EGFR의 활성화를 차단하여 종양의 증식을 억제하는 약제로, 세포 내에서 EGFR tyrosine kinase 영역(domain)의 인산화 과정에서 ATP와 경쟁적으로 방해하는 소분자(small molecule)제제인 EGFR-TKI(-nib제제)와 세포 밖에서 ligand의 EGFR 결합을 방해하는 생물학적제제(biologic)인 EGFR-mAb(단클론항체, monoclonal antibody)가 있다. 이들 약제들은 EGFR이 활성화된 환자의 3/4이 반응을 보인다. 그러나 나머지 1/4의 환자들은 반응하지 않는다는 문제점을 가지고 있다.



EGFR Inhibitors(출처: www.cancergrace.org)

신호전달경로(signal transduction pathway)란 무엇인가?

생명체의 생명현상 유지를 위한 여러 가지의 생리현상(세포의 성장 및 분화, 대사 작용, 기억 및 학습, 감정표현, 생식, 노화 등)은 생명체의 기본단위인 세포들 간의 유기적인 정보 교환에 의하여 조절되고 유지된다. 세포들 간의 정보 교환은 외부인자(신경전달물질, 호르몬, 성장인자 등)에 의한 신호가 세포막에 존재하는 특이적인 수용체에 의해 인식되어 야기되는 신호전달과정을 통하여 세포 안으로 전달되고 증폭(amplication)되

어 이루어진다.

신호전달과정은 단백질 분자 간 네트워크(망)가 역동적이고 정교하게 조절됨으로써 가능해 지며, 이러한 신호전달 네트워크의 이상은 암을 비롯하여 당뇨, 치매 등과 같은 질병들의 직, 간접적인 원인이 된다. 일반적으로 암세포는 세포 외부로부터 세포 성장에 관한 신호를 전달 받아 증식 및 생존 그리고 다른 조직 및 장기로 전이를 하게 된다. 이러한 세포 외부 신호전달물질을 성장인자(growth factor)라 하는데, 각 성장인자는 세포막 표면에 있는 여러 종류의 성장인자 수용체(growth factor receptor)와 특이적으로 결합한 후 tyrosine kinase receptor를 통해 세포내로 들어온다. 들어온 신호는 다시 세포 내 여러 가지 복잡한 신호전달경로를 통해 궁극적으로 암세포 핵에 전달되고 세포의 증식에 필요한 DNA 합성 등이 이루어지면서 최종적으로 암세포의 증식을 유도한다. 즉, 암세포의 활성은 세포막 수용체의 활성에 의해 시작되며 암세포의 증식, 유착, 이동 등은 세포 내 신호전달체계(signal transduction)에 의해 조절된다.

암세포의 증식은 암세포의 분열을 조절할 수 없도록 만드는 돌연변이(mutation)와 관련되는데, 이때 과발현하는 단백질을 억제하면 신호 연쇄증폭반응(signaling cascade)이 차단되어 암세포의 성장이 억제되고, 세포사멸을 초래하게 된다.

따라서 신호전달경로억제 표적치료제는 성장인자(growth factor)가 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 수용체의 활성화를 차단함으로써 암세포의 성장과 진행을 억제하는 작용을 한다.

표피세포 성장인자 수용체(epithelial growth factor receptor, EGFR)란 무엇인가?

성장인자는 세포의 분열과 이동, 신생혈관 생성 등 세포활성에 필요한 많은 요소들을 조절한다. 이러한 과정에 관련된 성장인자들로는 epidermal growth factor(EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor(PDGF), fibroblast growth factor(FGF), keratinocyte growth factor(KGF), transforming growth factor- β (TGF- β), granulocyte colony stimulating factor (GCSF) 등이 있다.

EGF(표피세포 또는 상피세포 성장인자)는 1962년 쥐의 침샘에서 처음 발견되었고 사람의 EGF(human EGF, hEGF)는 1975년에 분리되었으며 암세포의 성장, 분화 및 생존에 대한 신호전달 경로의 활성화에 중요한 역할을 한다.

EGFR은 EGF가 결합할 수 있는 세포막 당단백질 수용체로 정상상피에서 발현되고 세포 내 tyrosine kinase 영역과 연결(EGFR tyrosine kinase)되어 tyrosine kinase의 활성도를 가지고 있다. EGFR 발현에 의한 tyrosine kinase의 활성은 세포주기의 진행, 세포고사의 억제, 신생 혈관생성 및 암세포 전이를 통하여 암의 성장과 전이에 있어서 중요한 역할을 한다.

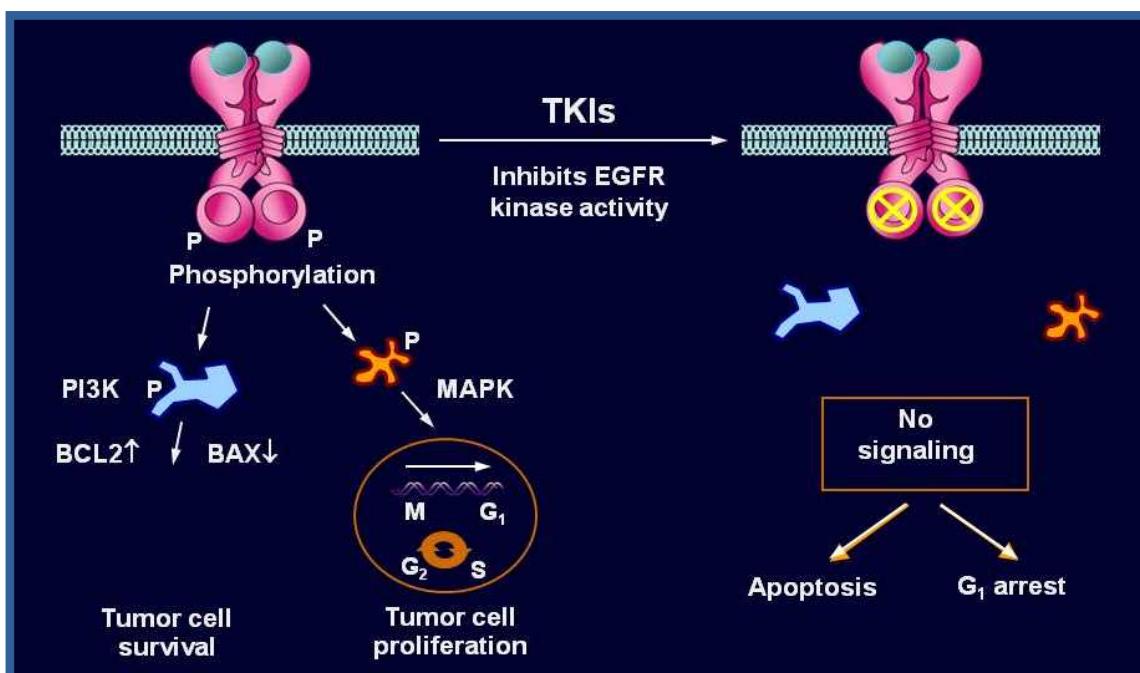
EGFR tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI)는 어떤 약제인가?

암세포의 성장, 분화 및 생존은 신호전달 경로의 활성화가 중요한 역할을 하는데, tyrosine kinase는 이 신

호전달경로를 활성화시키는 중요한 매개 효소이다. EGFR-TKI는 EGFR를 활성화시키는 tyrosine kinase를 선택적으로 억제해 암세포의 생존, 증식, 전이를 막는 약제이다.

EGFR은 receptor tyrosine kinase(RTK) 중에서 가장 먼저 밝혀진 성장인자 수용체로 비소세포폐암의 70% 이상에서 과발현됨이 알려져 있으며 이러한 EGFR 과발현은 불량한 예후와 관련이 있다고 판단된다. EGF에 의해 EGFR이 ligand와 결합하면서 세포내 tyrosine kinase 영역의 활성화 고리(activation loop)가 자가인산화(autophosphorylation)되어 mitogen activated protein kinase(MAPK)와 Akt 등의 신호경로를 통해 세포 증식, 세포생존, 혈관신생 및 전이 등의 암유전자의 핵심적인 신호전달체계를 활성화시키게 된다.

따라서 EGFR을 차단하는 방법으로 세포 내에서 EGFR tyrosine kinase 영역의 자가인산화 과정에서 ATP를 경쟁적으로 방해하는 소분자 EGFR-TKI가 있고, 세포 밖에서 EGFR에 결합을 방해하는 EGFR 단클론항체가 있다.



EGFR Targeted TKI(출처: www.cancergrace.org)

EGFR-TKI에 어떤 약제들이 사용되고 있는가?

EGFR과 관련하여, tyrosine kinase라는 세포 내부 단백질을 차단하면 암세포의 성장을 억제할 수 있는 사실이 밝혀지면서 다양한 EGFR-TKI가 개발되기 시작하였다. 현재 임상에서 EGFR 돌연변이에 비소세포폐암 환자에게 투여할 수 있는 약제는 gefitinib, erlotinib, afatinib 등이 있다. 특히 EGFR 돌연변이에 의한 폐암 유형은 비소세포폐암 중 선암이 10-40%를 차지하는데, 서양인에 비해 동양인이 더 높게 보고된다는 점에서 EGFR-TKI는 우리나라 환자에게 중요한 역할을 한다. 특히, EGFR-TKI는 매우 작은 분자로 이루어져 있어 경구투여가 가능하므로 환자의 복약 순응도도 좋을 것이라 판단된다.

▲ 1세대

1세대 약제는 EGFR중 ErbB1만을 차단하기 때문에 이차 변이로 인한 획득 내성이 생길 수 있다는 문제점을 가지고 있다.

- Gefitinib(이레사, Iressa®)

Gefitinib은 2003년 미 FDA에서 최초로 '진행성 비소세포암 치료'의 EGFR-TKI로 승인되었으며, 예후가 좋지 않은 대표적인 암종인 폐암에서의 항암화학요법의 한계를 극복한 첫 번째 표적치료제라 할 수 있다.

본 약제는 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 폐암환자에서 높게 반응한다는 점이 밝혀지고, EGFR 유전자 중 exon 19 deletion과 exon 21의 L858R의 유전자 돌연변이가 EGFR-TKI에 민감하다는 점을 알게 되었다. 특히 이러한 돌연변이는 서양인에서 10-15%, 아시아인에서 30-40%의 빈도를 보인다고 보고되고 있고 특히 여성, 비흡연자, 선암 폐암 환자에서 이런 변이의 빈도가 높다고 알려져 있다.

본 약제는 IPASS 연구에서 평균 생존기간 21.6개월, 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS : 약제를 사용하여 암의 성장이 멈춘 상태부터 종양이 다시 성장할 때까지의 기간) 9.5개월로 기존 화학요법제 대비 질병 진행 또는 사망위험율을 절반가량 감소시켰으며 종양반응률은 71%이였다.

본 약제는 표피세포의 EGFR-tyrosine kinase를 억제함으로써 암세포의 성장을 막는 기전을 가지고 있지만, EGFR이 폐암세포뿐만 아니라 다른 암세포, 그리고 정상세포에도 존재하므로 정상세포의 재생까지도 방해하고 특히 더 많은 EGF를 요구하는 조직의 재생에 영향을 미친다는 점이 단점이다.

- Erlotinib(타세바, Tarceva®)

Erlotinib은 2004년 미 FDA에서 '1차 항암제의 치료에 실패한 진행성 혹은 전이성 비소세포암 치료'의 EGFR-TKI로 승인되었으며, gefitinib과 대사과정이 다르지만 작용기전이 같고 비슷한 구조를 가지고 있어서 비슷한 효능과 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

본 약제는 EURTAC 연구에서 평균 생존기간 22.9개월, 무진행생존기간 10.4개월 및 종양반응율 65%를 보고하였다.

▲ 2세대

- Afatinib(지오티립, Giotrif®)

Afatinib은 2013년 미 FDA에서 'EGFR 활성변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료'의 EGFR-TKI로 승인되었으며, 1차 치료에 대해 최초의 비가역적 ErbB family 차단제로는 첫 번째 표적 치료제이다.

본 약제는 가역적 EGFR-TKI인 1세대인 gefitinib, erlotinib와는 달리, EGFR의 ATP 결합 부위에 공유 결합하는 비가역적 TKI이다. 즉 EGFR가 활성이 되려면 ATP라는 에너지가 필요한데, TKI는 ATP의 활성인자가 붙을 수 없도록 직접 붙어서 ATP의 활성인자가 EGFR에 붙는 것을 억제한다. 이에 1세대는 가역적으로 붙었다가 떨어지는데, 본 약제는 한번 붙으면 약효가 소멸할 때까지 떨어지지 않는 것으로 억제력이 높다고 할 수 있다.

본 약제는 ErbB family 모두를 차단하여 신호전달을 비가역적으로 완전히 억제함으로써 내성 위험을 줄였지만 기존 치료제의 내성을 극복하지는 못하였다.

▲Crizotinib(젤코리, Xalkori®)

Crizotinib은 2011년 미 FDA에서 '역형성 림프종 인산효소(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 양성을 나타내는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료'에 승인되었는데, 이 질환은 전체 폐암환자 중 3-5%를 차지하는 희귀질환이다.

본 약제는 암 발생과 성장에 중요한 역할을 하는 echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase(EML4-ALK) 융합유전자에 의해 형성된 ML4-ALK 융합단백질 중 ALK kinase 영역을 억제하여 항암효과를 나타낸다. 비소세포폐암 환자의 2-7%에서 이 융합유전자에 의해 만들어진 단백질을 가지고 있고 이런 환자들을 대상으로 치료 시 50-61%의 높은 반응률이 보고되었다.

본 약제는 2015년 미 FDA에서 최초로 'ROS-1 돌연변이를 동반한 진행성(전이성) 비소세포폐암 환자 치료'가 추가 승인되었는데, 이 질환 또한 전체 폐암환자 중 1%를 차지하는 희귀질환이다.

EGFR-TKI에 대한 내성은 무엇이 문제인가?

EGFR-TKI에 대한 반응은 때로 매우 극적으로 나타나지만, 대부분의 환자에서는 1년 정도 약제를 복용하면 약제 내성이 생기면서 다시 병이 악화되게 된다. 따라서 내성의 기전을 정확히 밝혀야 이를 극복할 수 있는 방안이 마련될 것이다.

최근에 아시아 비소세포폐암 환자 중 EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자는 30~40%에 달하며, EGFR 변이 양성이면서 EGFR-TKI 내성을 보이는 환자의 2/3에서 T790M 돌연변이 내성이 발견되었다.

2005년 처음으로 exon 20에 T790M 변이가 발생하는 경우 약제 내성이 생기는 것을 확인되었는데 이는 methionine이 상대적으로 크기 때문에 이차 변이가 약이 결합하는 부위의 구조를 변화시켜 결합을 방해하는 것으로 설명되었다.

이 내성기전은 T790M이 기존의 EGFR 돌연변이의 ATP 결합력을 증가시킴으로써 내성을 가져 온다는 보고도 있어 좀 더 연구가 필요한 부분이지만 내성환자의 거의 절반에서 이 이차변이가 발견되어 가장 중요한 내성의 원인으로 확인되었다.

2007년 EGFR-TKI에 의해 EGFR 신호전달이 차단되는 경우 MET factor(mesenchymal-epithelial transition factor)의 유전자 증폭(amplification)에 의한 MET 경로가 활성화되면서 하위(downstream) Akt의 인산화를 유지하여 암세포의 생존을 가능하게 한다는 실험적 결과와 함께 약 20%의 내성환자에서 MET 증폭이 발견된다는 것을 보고하였다.

T790M 이차 돌연변이와 MET 유전자 증폭이 동시에 발견된 환자도 있음이 알려진 바 있어, 이 두 가지 기전이 현재까지 인정받고 있는 내성기전이지만 두 가지 모두 발견되지 않은 환자가 아직 상당수 있어 새로운 내성기전에 대한 연구는 계속 진행 중인 상태이다.

추가로 제시된 연구 결과에는 또 다른 bypass signal로 IGFR(insulin-like growth factor 1 receptor)이 관여하는 것과, epithelial-to-mesenchymal transition이 내성을 키운 세포주(cell line)에서 발견되었다는 보고들이 있다.

따라서 내성 극복 방안으로 현재 사용 중인 EGFR-TKI는 가역적 억제제이므로 비가역적 억제제를 사용하면 T790M에 의한 내성이 극복된다는 연구가 있다. 또한 EGFR은 하나만 있는 것이 아니라 EGFR family로 EGFR, HER(human epithelial receptor)2, HER3, HER4 등 4종류가 있는데, 1세대는 주로 EGFR(erythroblastosis oncogene B1, ErbB1)만 차단하는 것에 비해 EGFR, HER2(ErbB2), HER4((ErbB4) 등을 모두 억제하는 pan-HER inhibitor로 암세포의 성장, 전이 및 대사를 돋는 핵심 경로를 모두 비가역적으로 차단하는 multiple kinase inhibitor가 대안이라 할 수 있다.

올리타는 언제 어떻게 승인되었는가?

한미약품 올리타(Olita®, 성분명: olitinib)는 국내에서 2016년 5월 '티로신 키나제 저해제(EGFR-TKI)로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료'에 희귀의약품으로 승인받았다.

본 약제는 27번째 국산 신약이자 폐암세포의 성장 및 생존 관련 신호전달에 관여하는 돌연변이형 EGFR만을 선택적으로 억제하며 기존 폐암 치료제 투약 후 나타나는 내성 및 부작용을 극복한 3세대 내성표적항암제이고, 2015년 12월 미 FDA로부터 국내 개발 신약 최초로 혁신치료제(breakthrough therapy)로 지정된 바 있다.

본 약제는 식약처 신속심사에 따라 임상 2상(ELUXA 1)을 기반으로 허가받았는데, 이는 생명에 위협을 주거나 대체 치료제가 없는 경우 임상 2상에서 안전성과 잠재적 효능이 확인된 혁신신약에 한해 판매를 허용하고 임상 3상 자료를 시판 후 제출하도록 허용하고 있는 제도이다.

타그리소는 언제 어떻게 승인되었는가?

아스트라제네카 타그리소(Tagrisso®, 성분명: osimertinib)는 미 FDA에서 2015년 12월 'EGFR T790M 돌연변이 양성 전이성 비소세포폐암(metastatic EGFR T790 mutation-positive NSCLC) 치료'에, 국내는 2016년 5월 '티로신 키나제 저해제(EGFR-TKI)로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료'에 승인받았다.

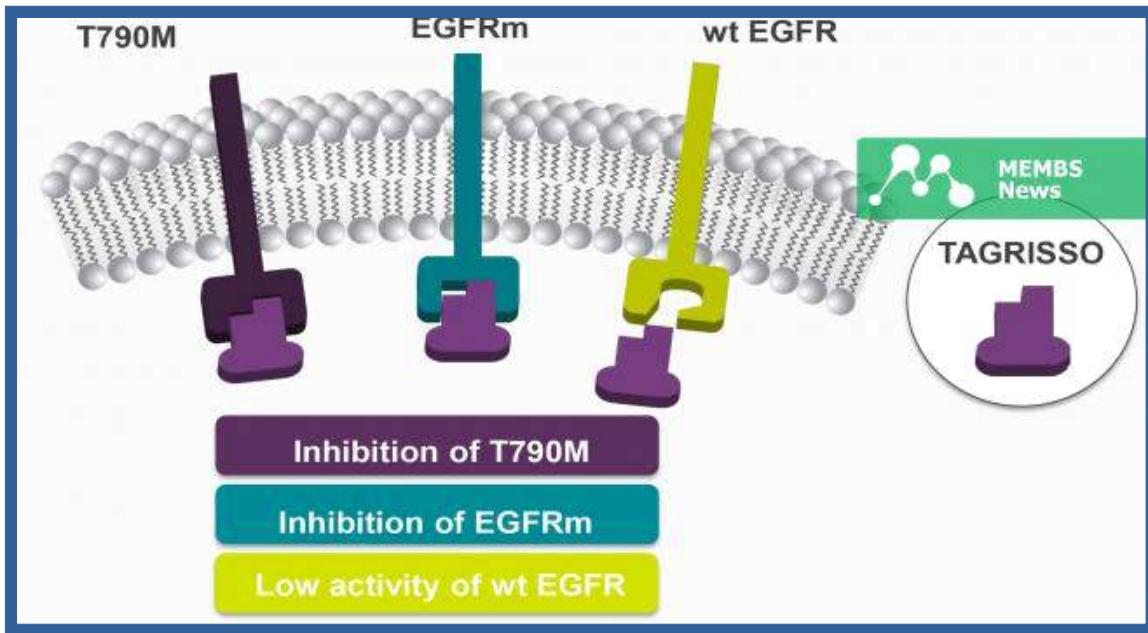
본 약제는 2015년 11월 미 FDA에서 신속심사(accelerated approval), 혁신적 치료제 우선 검토를 통해 2상 임상(AURA extension과 AURA2) 결과를 기반으로 승인받았으며, 2016년 2월 유럽 EMA으로부터, 3월 일본 후생성으로부터 신속 허가를 받은 바 있다.

타그리소의 기전은 무엇인가?

타그리소는 EGFR-TKI로 야생형(wild-type) 보다 약 9배 낮은 농도에서 비가역적으로 변이 형태(T790M, L858R, 그리고 exon 19 deletion)의 EGFR에 결합한다.

본 약제는 배양 세포와 동물 종양 이식 모델에서, EGFR 변이(T790M/L858R, L858R, T790M/exon 19 deletion, 그리고 exon 19 deletion)가 잠복하고 있는 비소세포폐암 세포주(line)에 대해 항종양작용과 보다 낮은 상태에서 야생형의 EGFR의 증폭을 나타내었다.

본 약제의 경우 투여 후 혈중에서 확인된 두 종류의 약리학적 활성 대사체(AZ7550와 AZ5104)도 본 약제와 유사한 억제 프로파일을 가지고 있다. AZ7550은 본 약제와 유사한 효력을 보여주었고, AZ5104는 exon 19 deletion과 T790M 돌연변이(약 8배) 그리고 야생형(약 15배) EGFR에 대해 보다 큰 효력을 보여주었다. 또한, 시험관내 시험에서 임상적으로 유의한 농도에서 HER2, HER3, HER4, ACK1, and BLK의 활성도 억제하였다.



Tagrisso MOA(출처: www.astazeneca-us.com)

올리타는 어떤 임상이 진행되었는가?

올리타는 기존 EGFR-TKI치료에 내성을 보인 T790M 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자 76명을 대상으로 800mg을 1일 1회 투여 후 안전성과 종양감소 효과를 확인하는 임상 2상(ELUXA 1)을 진행하였다.

임상시험 결과, 62% 객관적 반응률(objective response rate, ORR), 91% 질환조절 효과(disease control rate, DCR)을 보였다. 또한 T790M을 가진 EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자 중 뇌전이가 있는 환자(62세 남성)가 올리타로 치료한 결과 완전관해(complete response, CR)를 보인 사례가 보고되었다.

올리타의 임상 2상(ELUXA 1)을 토대로 2016년 미 FDA와 유럽 EMA에 승인 신청서를 제출하고 2017년 글로벌 허가를 목표로 글로벌 3상 임상을 포함한 다양한 임상을 진행할 계획이라 한다.

타그리소는 어떤 임상이 진행되었는가?

타그리소는 EGFR-TKI로 치료 중이거나 또는 치료 후에 EGFR T790M 변이로 증상이 악화된 비소세포폐암 환자 총 411명을 대상으로 2상 임상(AURA extension과 AURA2)을 진행하였다.

임상시험 결과, 객관적 반응률(ORR)은 66%, 무진행 생존기간(PFS)의 중앙값은 9.7개월로 나타났다. 또 환자의 91%에서 질병조절효과가 확인되었다. 또한 임상에서 가장 흔한 빈도로 보고된 이상 반응들은 설사, 발진 등의 증상이 있었고 대개 경도와 중증도 사이로 확인되었다.

실제 AURA 1상에 참여한 한국인 환자 101명, 이번 시판 허가의 근간이 된 2개의 2상 임상에 참여한 한국인 환자는 66명으로, 총 167명의 한국 환자들이 개발 임상에 참여하였다. 글로벌 AURA 임상에 참여한 12개 국가 중 가장 큰 비중을 차지하였다고 한다.

결론

과거에 폐암은 진단 후 4~5개월 밖에 살 수 없었지만, 바이오마커(biomarker)의 발견과 항암 표적치료제의 개발을 통해 생존율을 크게 개선시켰다. 앞으로 폐암 치료의 과제는 내성 없이 장기간 항암제를 사용할 수 있는지가 중요하며, 돌연변이를 일으키는 수용체를 폭넓게 차단하는 기전적 특성으로 내성 발현 위험성을 낮춘 차세대 표적치료제의 등장이 필요하다.

이러한 문제점은 2016년 6월 국내에서 승인된 올리타와 타그리소가 해결할 것으로 보인다. 즉, EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자의 상당수가 EGFR-TKI 치료 시 1년을 전후로 내성을 보이게 되고, 내성이 발현된 환자의 2/3 정도에서는 T790M 돌연변이가 확인되고 있는데, 두 약제는 T790M 돌연변이 상태를 검증해 양성으로 판정된 경우 사용이 가능하기 때문이다.

타그리소의 글로벌 임상에 참여한 12개 국가 중 우리나라 환자가 가장 큰 비중을 차지하였는데, 국내 신약 올리타의 등장을 염두에 둔 듯하다.

어쨌든, EGFR-TKI 치료에 획득내성을 보이는 비소세포폐암 환자들의 60%는 T790M이라는 단백질 돌연변이인데 그동안 적절한 치료 대안이 없는 상황에서 두 약제의 등장은 새로운 치료옵션이 될 것으로 기대한다. 또한 두 약제가 신속심사를 통해 승인되었으므로 글로벌 3상 임상에서 좋은 임상 결과가 나오기를 기대해 본다.

참고자료

식약처 허가사항

대한내과학회지: 제 90 권 제 1 호 2016

Hanyang Med Rev 2014;34:37-44

J Korean Med Assoc 2011 November; 54(11): 1191-1198

대한내과학회지: 제 77 권 제 1 호 2009

J Korean Med Assoc 2008; 51(5): 483-491

기타 인터넷 자료