

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

lazertinib 80mg

(렉라자정80밀리그램, (주)유한양행)

제형, 성분·함량:

- 1정 중 lazertinib 80mg

효능 효과:

- 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

약제급여평가위원회 심의일

2021년 제3차 약제급여평가위원회: 2021년 4월 8일

- 암질환심의회 심의일: 2021년 2월 24일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용 (신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개 대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 위험분담안 고려 시 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.
 - 상기사항 및 osimertinib의 위험분담 계약 내용 등을 협상 시 고려하도록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 osimertinib 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 경구 항암제임.
 - 1세대 TKI(erlotinib, gefitinib)는 가역적으로 ATP 결합 부위를 차단하며, 2세대 TKI(afatinib, dacomitinib)는 EGFR tyrosine kinase domain에 비가역적으로 결합하는 반면, 신청품은 3세대 EGFR-TKI로 T790M 변이를 포함한 EGFR 변이에 선택적으로 작용함¹⁾²⁾.
- 신청품은 국내 개발 신약으로 2021년에 최초로 허가 받았으며, 현재 교과서³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에 수재되어 있지 않음.
 - 임상진료지침⁶⁾에서는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암은 1차 치료로 osimertinib 또는 erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib 등의 투여가 권고(category 1)되며, 1차 치료 후 질병이 진행된 경우 T790M 변이를 검사하고, 양성인 경우 osimertinib 투여가 권고 됨(category 1).
- [Phase1/2]⁷⁾ 이전 EGFR-TKI 치료 후 질병이 진행된 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자를 대상으로 다기관, open-label, 1/2상 단일군(dose escalation, dose expansion, dose extension 3parts⁸⁾) 임상시험을 수행하였으며, dose escalation, dose expansion 127명을 분석한 결과,
 - 1차 지표인 안전성 및 내약성에서 grade 3 이상의 이상반응은 20명(16%)에게 발생하였고 grade 3 폐렴이 4명(3%)으로 가장 흔하게 발생하였음.
 - 2차 지표인 객관적 반응률(ORR, objective response rate), 무진행 생존기간(PFS, progression free survival) 평가 결과, ORR은 독립 중앙검토 평가 시 69명(54%, 95% CI 46-63), 연구자 평가 시 76명(60%, 95% CI 51-68)에서 발생하였고, PFS는 독립 중앙검토 평가 시 9.5개월(95% CI 6.9-16.4), 연구자 평가 시 8.1개월(95% CI 6.7-11.0)이었음.
 - T790M 변이 양성인 환자 108명의 sub-group 분석에서 ORR은 독립 중앙검토 평가 시 62명(57%, 95% CI 48-67), 연구자 평가 시 69명(64%, 95% CI 55-73)에서 발생하였고, PFS는 독립 중앙검토 평가 시 9.7개월(95% CI 6.9-not reached), 연구자 평가 시 9.5개월(95% CI 6.8-12.4)이었음.

- [Abstract]⁹⁾ 이전 EGFR-TKI 치료 후 질병이 진행된 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자를 대상으로 한 1/2상 임상시험의 dose escalation, dose expansion, dose extension 중 240mg 투여 환자 78명¹⁰⁾을 분석한 결과¹¹⁾,
 - T790M+인 76명의 ORR은 독립 중앙검토 평가 시 44명(57.9%, 95% CI 46.8-69.0), 연구자 평가 시 55명(72.4%, 95% CI 62.3-82.4)에서 발생하였고, PFS는 독립 중앙검토 평가 시 11.0개월(95% CI 5.6-16.4)이었으며 연구자 평가 시 13.2개월(95% CI 9.6-NR)이었음.
 - 안전성 평가 결과, grade 3 이상의 이상반응은 28.2%(22명/78명)에서 발생하였고, 치료와 관련된 grade 3 이상의 이상반응은 6%(5명/78명)이었음.
- [Abstract2]¹²⁾ 이전 EGFR-TKI 치료 후 질병이 진행된 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자를 대상으로 한 1/2상 임상시험의 뇌 전이 환자 64명을 분석한 결과¹³⁾,
 - 반응 평가가 가능한 뇌전이 환자 22명의 두개강 내 객관적 반응률은 54.5%(95% CI 33.7-75.4)이며, 두개강 내 질병조절률¹⁴⁾은 90.9%(95% CI 78.9-100)이었음.
- 관련 학회¹⁵⁾¹⁶⁾에서는 신청품은 기 허가된 오시머티닙과 비교하여 유사한 효과를 보였고, 낮은 심장독성 위험과 수용 가능한 안전성 결과를 입증하여 오시머티닙을 대체할 수 있을 것으로 충분히 기대해 볼 수 있어 치료선택의 폭이 좁았던 EGFR T790M 돌연변이를 가진 국소 진행성 및 전이성 비소세포폐암 환자에서 새로운 치료 대안이라는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려하여 osimertinib을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청품의 1일 소요비용 [redacted] 원은 대체약제 1일 소요비용 [redacted] 원임.
- (위험분담제) 신청품은 osimertinib과 치료적 위치가 동등하고, 제시한 위험분담안 고려 시 소요비용이 osimertinib보다 저렴하여 비용효과적이므로 위험분담 적용약제와 치료적 위치가 동등하면서 비용효과적인 약제에 해당함.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원, 초기치료비용 환급형 위험분담안 적용 시 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원이 되고, osimertinib의 대체로 인해 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 ■■■억원 감소될 것으로 예상됨²⁰⁾.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.

References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e. 2019.
- 2) Caponnetto, S. et al. A Comparison Between First-, Second- and Third-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J. Mol. Pathol. 2021, 2, 1 - 10.
- 3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e. 2019.
- 4) NCCN clinical practice guidelines in oncology v4. 2021: Non-Small Cell Lung Cancer
- 5) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(2020)
- 6) NCCN clinical practice guidelines in oncology v4. 2021: Non-Small Cell Lung Cancer
- 7) Ahn MJ et al. Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2019;20(12):1681-1690.
- 8) dose escalaton: 20, 40, 80, 120, 160, 240, 320mg 총 38명 투여(T790M 변이 음성 환자는 19명(50%)임)
dose expansion: 40, 80, 120, 160, 240mg 총 89명 투여(20mg, 320mg 제외, T790M 변이 양성 환자 대상)
dose extension: 240mg 1차 치료 코호트 43명, 2차 치료 코호트 54명(T790M 변이 양성 환자 대상)
- 9) Lee KH et al. Efficacy and safety of lazertinib 240 mg as the clinical dose in patients with EGFR T790M mutant NSCLC: Data from a phase I/II study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):9572.
- 10) 240mg을 투여한 dose escalation 5명, dose expansion 19명, dose extension 2차 치료 코호트 54명 대상임.
- 11) 2019년 9월 30일 기준 중간분석 결과
- 12) Kim SW et al. Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):9571.
- 13) 2019년 9월 30일 기준 중간분석 결과
- 14) confirmed CR(Complete response)+confirmed PR(Partial response)+confirmed SD(Stable disease)
- 15) 대한항암요법연구회(), 대한암학회(), 대한종양내과학회()
- 16) 대한폐암학회()
- 17) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사 제출 예상 사용량

1차년도	2차년도	3차년도
정	정	정

- 19) 절대제정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 20) 신청품과 대체약제의 치료기간은 동일하다고 가정함.
