

렉라자정80밀리그램(레이저티닙메실산염)(유한양행)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 lazertinib 80mg
제형 및 성상	노란색의 원형 필름코팅정
효능·효과	<p>이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료</p> <p>이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.</p>
용법·용량 ¹⁾	<p>국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR T790M 변이 상태를 평가해야 한다.</p> <p>EGFR T790M 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 실시간 종합효소연쇄반응 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.</p> <p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이며 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 투여방법 이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다. 투여 누락 이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다. 용량 조절 각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 160mg(80mg, 2정)로 감량되어야 한다. 이 약과 관련한 이상반응 독성에 대한 용량 조절 방법은 표 1에 제시되어 있다.

1) 2021.6.30. 허가사항 변경사항 반영

표적 기관	이상반응 ^a	용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/ 간질성 폐렴	이 약을 영구 중단한다.
기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(240mg[80mg, 3정]) 또는 저용량(160mg[80mg, 2정])으로 다시 시작 할 수 있다.
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.
^a 비교: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.		
의약품 분류	421 항악성종양제	
품목허가일	2021년 1월 18일(허가·평가 연계)	

(1) 대상 질환의 특성

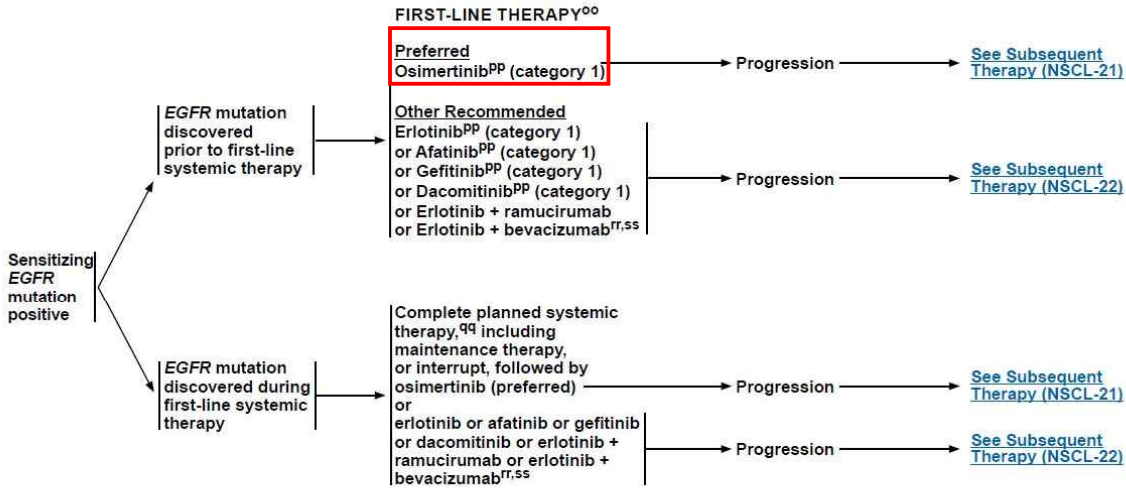
- 폐암은 타 암종과 비교 시 발생률이 높으며 상대생존률이 낮은 암종임²⁾.
 - 2017년 폐암은 26,985명에서 발생하여 전체 암 발생의 3위(11.6%)를 차지하였고, 5년 상대생존률은 국소병기 39.3%, 원격 전이 7.7%로, 전체 암종의 상대생존률인 국소병기 73.6%, 원격 전이 22.3%보다 상대적으로 낮음.
- EGFR(상피세포성장인자 수용체) 양성 비소세포폐암³⁾
 - 폐암은 조직형 따라 비소세포폐암(80~85%)과 소세포폐암(15~20%)으로 크게 구분하며, 아시아인의 비소세포폐암의 EGFR 양성 비율은 약 30~40%임.
 - EGFR 변이 중 exon 19 deletion, exon 21 L858R 변이는 각각 45%를 차지하며, EGFR-TKI에 대한 민감성과 강한 상관관계가 있음. 1세대 또는 2세대 EGFR-TKI 치료 시 초기반응에도 불구하고 내성이 생기는데, 주요 원인은 exon 20에서 T790M의 치환 변이이며 내성 기전 중 60%를 차지하고 있음.
- NCCN Guideline : Non-Small Cell Lung Cancer⁴⁾
 - 1차 전신치료 전 EGFR 양성인 경우
 - 1차 치료로 osimertinib 또는 erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib 등의 투여가 권고 됨(category 1).
 - erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib을 투여 후 질병이 진행된 경우
 - T790M을 검사하고, T790M+인 경우 osimertinib 투여가 권고 됨(category 1).

2) 2017년 국가 암등록사업 연례보고서

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

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{II}



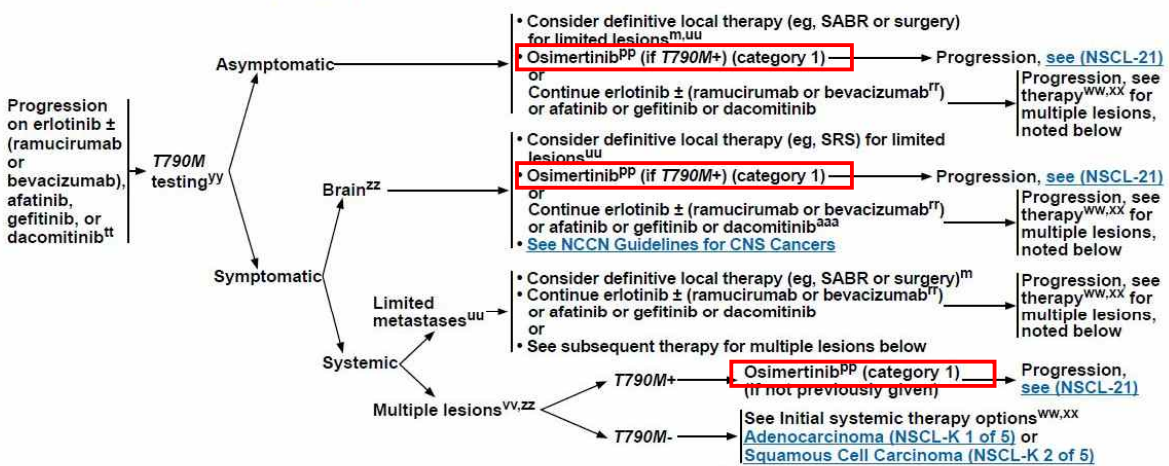
^{II} See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).
^{OO} See Targeted Therapy or Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).
^{PP} For performance status 0-4.
^{QQ} If systemic therapy regimen contains an immune checkpoint inhibitor, physicians should be aware of the long half-life of such drugs and data reporting adverse events when combining checkpoint inhibitors with osimertinib. Schoenfeld AJ, et al. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. Ann Oncol 2020;31:507-516.
^{TT} Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.
^{SS} An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2021, 03/03/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-20

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{II}



^{MM} Image-guided thermal ablation therapy (eg, cryotherapy, microwave, radiofrequency) may be an option for select patients not receiving SABR or definitive RT. See Principles of Image-Guided Thermal Ablation Therapy (NSCL-D).
^{II} See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).
^{OO} See Targeted Therapy or Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).
^{PP} For performance status 0-4.
^{TT} Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.
^{UU} Beware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue TKI. If disease flare occurs, restart TKI.
^{VV} Limited number is undefined but clinical trials have included 3 to 5 metastases.
^{WW} Consider a biopsy at time of progression to rule out SCLC transformation.
^{XX} Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on EGFR TKI therapy.
^{YY} The data in the second-line setting suggest that PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy is less effective, irrespective of PD-L1 expression, in EGFR+/ALK+ NSCLC.
^{ZZ} Plasma-based testing should be considered at progression on EGFR TKIs for the T790M mutation. If plasma-based testing is negative, tissue-based testing with rebiopsy material is strongly recommended. Practitioners may want to consider scheduling the biopsy concurrently with plasma testing referral.
^{AAA} Consider osimertinib (regardless of T790M status) for progressive CNS disease or leptomeningeal disease. In the Bloom study, osimertinib was used at 160 mg for patients with leptomeningeal disease.
^{BBB} In the randomized phase III trial of dacomitinib, patients with brain metastases were not eligible for enrollment. In the setting of brain metastases, consider other options.

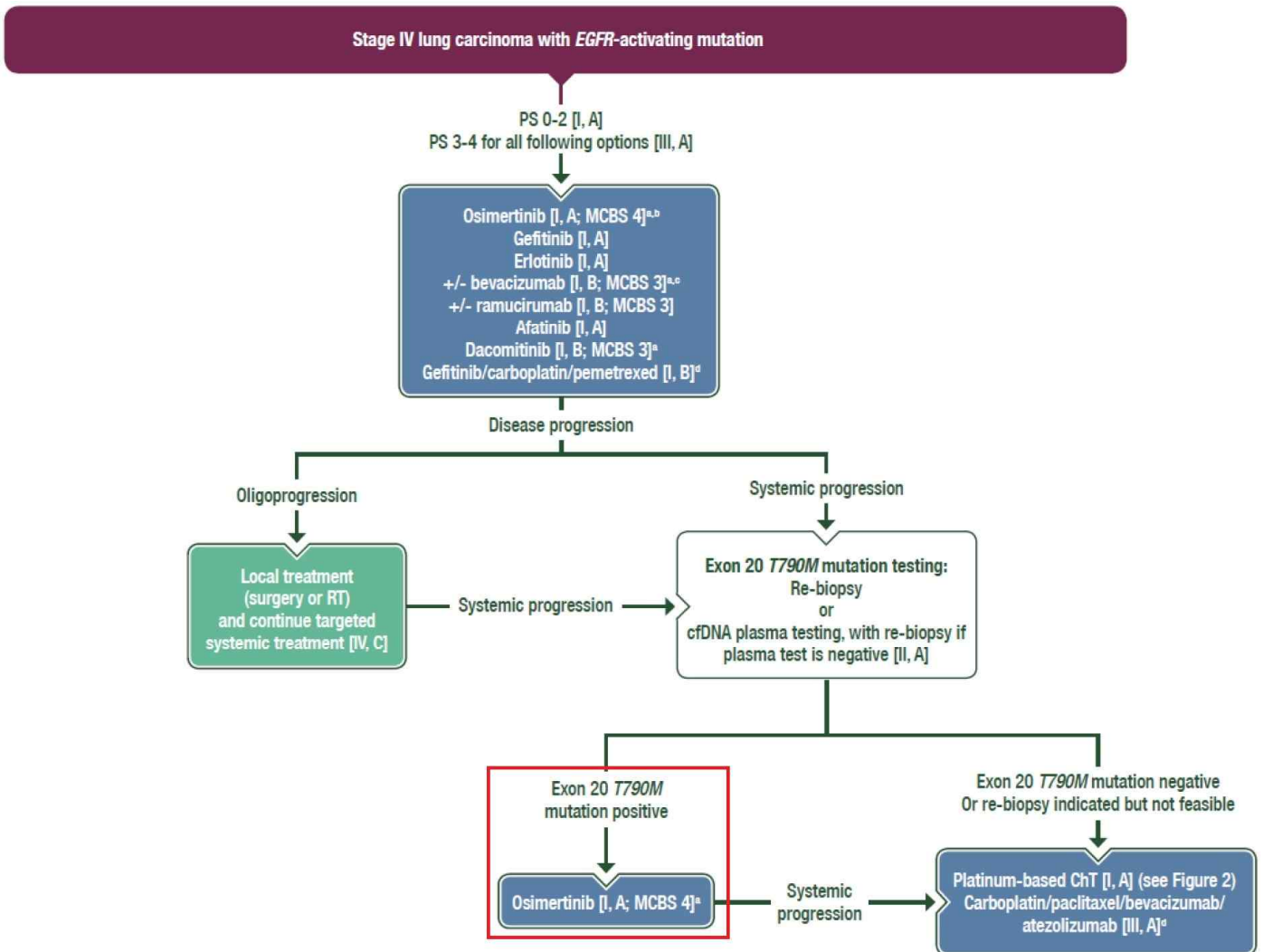
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2021, 03/03/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-22

○ ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2020)⁵⁾

- 1세대/2세대 EGFR TKI 치료에 대한 저항이 있는 환자는 T790M 변이 테스트를 해야 하고, T790M이 양성인 경우 osimertinib이 표준 치료로 권고됨.



5) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†(2020)

(2) 약제 특성

- 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 작용함⁶⁾⁷⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 국내 개발 신약으로 2021년에 최초로 허가받아 현재 교과서⁸⁾ 및 임상진료지침⁹⁾¹⁰⁾에 수재되어 있지 않음.
 - NCCN 가이드라인에 따르면 EGFR 양성 비소세포폐암은 1차 치료로 osimertinib 또는 erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib 등의 투여가 권고(category 1)되며, 1차 치료 후 질병이 진행된 경우 T790M을 검사하고, T790M+인 경우 osimertinib 투여가 권고 됨(category 1).

6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e. 2019.

7) 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.

8) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e. 2019.

9) NCCN clinical practice guidelines in oncology v4. 2021: Non-Small Cell Lung Cancer

10) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†(2020)

(4) 임상시험 결과

- [Phase1/2]¹¹⁾ 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 3parts¹²⁾) 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 발생 하였음.
 - 2차 지표인 객관적 반응률(ORR, objective response rate), 무진행 생존 기간(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.

	T790M(+) n=108		전체 n=127	
	독립 중앙 검토	연구자 평가	독립 중앙 검토	연구자 평가
objective response	62(57%, 95% CI 48-67)	69(64%, 95% CI 55-73)	69(54%, 95% CI 46-63)	76(60%, 95% CI 51-68)
PFS	9.7(95% CI 6.9-not reached)	9.5(95% CI 6.8-12.4)	9.5(95% CI 6.9-16.4)	8.1(95% CI 6.7-11.0)

11) 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.

12) 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)

- [Abstract]¹³⁾ 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 78명¹⁴⁾을 분석한 결과¹⁵⁾,
 - 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]¹⁶⁾ 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 결과¹⁷⁾,
 - 반응 평가가 가능한 뇌전이 환자 22명의 두개강 내 객관적 반응률은 54.5%(95% CI 33.7-75.4)이며, 두개강 내 질병조절률은 90.9%(95% CI 78.9-100)이었음.

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁸⁾¹⁹⁾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.

13) 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.

14) 240mg을 투여한 dose escalation 5명, dose expansion 19명, dose extension 2차 치료 코호트 54명 대상임.

15) 2019년 9월 30일 기준 중간분석 결과

16) 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.

17) 2019년 9월 30일 기준 중간분석 결과

18) 대한항암요법연구회(), 대한암학회(), 대한중양내과학회()

19) 대한폐암학회()

(6) 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.

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회(일자: 2021년 2월 24일)

2. 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)

[2군 항암제를 포함한 요법]

3. 고식적요법(palliative)

가. 투여단계: 2차 이상

- stage IIIA 이상으로 각 연번(22,23,24번 제외)의 투여대상에 해당하는 경우 요양급여를 인정함

연번	항암요법	투여대상
26	lazertinib	이전에 EGFR-TKI 투여 후 질병 진행이 확인된 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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