

유한양행 000100

기다리고 기다리던 렉라자 FDA 승인

제약/바이오

Analyst 김준영

02. 6454-4877

junyoung.kim@meritz.co.kr

블록버스터 기대 품목, 렉라자

24년 8월 20일 렉라자가 Lazcluze라는 상품명을 가지고 리브레반트 병용요법으로 NSCLC(비소세포폐암) 1차 치료제 승인. 이는 23년 10월 ESMO에서 발표되었던 임상 3상 MARIPOSA 결과 바탕으로 이뤄낸 결과. 렉라자 리브레반트 병용요법은 타그리소 단독요법 대비 PFS(무진행생존기간)을 7.1개월(23.7 vs 16.6) 개선시키며 위험도를 30% 감소. 부작용 데이터의 경우 타그리소 단독 요법 대비 Grade 3 이상의 중증 부작용 비율이 75% vs 43%로 높게 나온 편. 특히 VTE(정맥혈전색전증)의 이슈가 있어 4개월간의 예방적 항응고제 투약 권고가 되고 있는 상황.

리브레반트 SC(피하주사) 제형 8/15 우선심사 대상으로 지정

FDA는 Johnson & Johnson이 신청한 리브레반트 SC 제형에 대해서도 ASCO 2024에서 공개되었던 PALOMA-3 결과를 바탕으로 우선 심사(Priority Review) 대상으로 지정. PALOMA-3에서 리브레반트 SC 제형은 IV(정맥주사) 제형 대비 OS(전체생존기간) 위험도 38% 감소. 주입 관련 부작용을 포함하여 전체적 부작용 발생률을 낮춤과 동시에 투여 시간 또한 5시간에서 5분으로 단축시키며 편의성 제공. 향후 승인이 될 경우 시장 점유율 향상에 긍정적 포인트가 될 것으로 전망.

렉라자 관련 추가적 데이터 업데이트가 예상되는 WCLC(세계폐암학회) 2024

WCLC 2024(9/7 - 9/10)에서 확인할 것으로 예상되는 데이터는 MARIPOSA 2차 Follow-up 결과와 타그리소 vs 렉라자 단독 요법 비교 결과. 초록에 등재된 2차 Follow-up 결과를 살펴보면 타그리소 단독 요법의 OS는 37.3개월로 도출되었으며 병용 요법의 OS는 아직 도출되지 않은 상태. 위험도는 23% 감소시킨 결과.

향후 지켜봐야 할 포인트는 최종 OS 데이터, SC 제형 승인, 보험 급여

현재까지도 병용 요법의 최종 OS 데이터가 도출되고 있지 않은 점은 긍정적. ASCO 2025에서 최종 OS 결과를 확인할 것으로 예상. 또한 리브레반트 SC 제형으로 변경 시 OS 위험도가 38% 감소하는 것으로 보아 최종 OS 결과에서 추가적인 OS 확보 여지 존재. 단독요법 대비 병용요법은 고가이기에 보험 급여를 통한 Q의 확대가 중요할 것으로 전망.

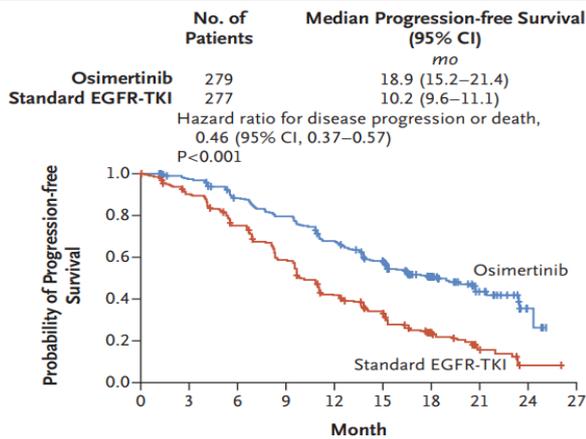
렉라자 시장 침투율 예상 포인트

1. 타그리소의 침투율 추이

렉라자 시장 침투율을 예상하기 앞서 경쟁 약물인 타그리소(Osimertinib)의 시장 침투율을 살펴보자. 타그리소는 2015년 가속 승인되어 출시되었고 2017년 최종 승인, 임상 3상 FLAURA 결과를 기반으로 2018년 비소세포폐암 1차 치료제로 승인 받았다.

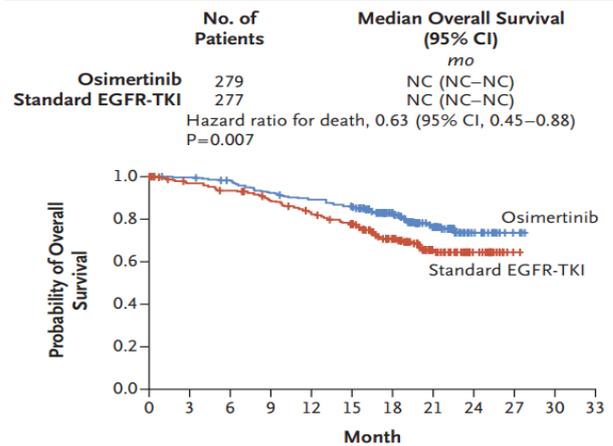
임상 3상 결과, 타그리소는 기존 EGFR TKI인 타세바(Erlotinib), 이레사(Gefitinib)와 비교하여 PFS(무진행생존기간) 18.9개월 및 위험도를 54% 낮추고 발표 당시 OS(전체생존기간)은 도출하지 못하였지만 위험도를 47% 낮추는 효능을 보여줬다. 이후 2020년에 최종 OS는 38.6개월로 도출되었고 위험도를 20% 낮추는 결과를 보여주었다.

그림1 타그리소 임상 3상 FLAURA PFS 결과



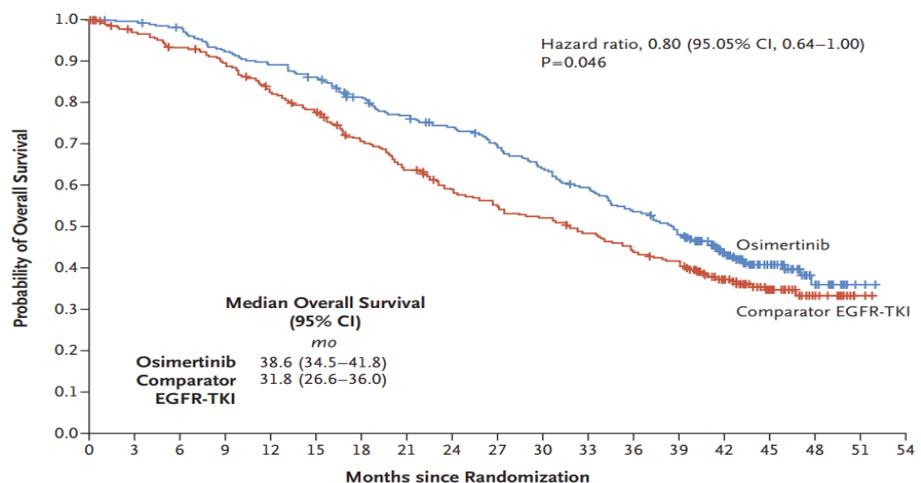
자료: J. C. Soria, et al. 2018 NEJM, 메리츠증권 리서치센터

그림2 타그리소 임상 3상 FLAURA OS 결과



자료: J. C. Soria, et al. 2018 NEJM, 메리츠증권 리서치센터

그림3 타그리소 최종 OS 결과

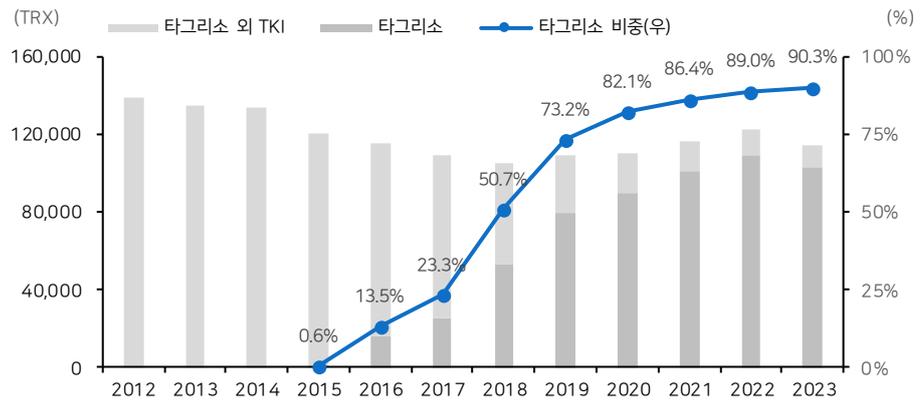


자료: S.S. Ramalingam, et al. 2020 NEJM, 메리츠증권 리서치센터

타그리소 매출 비중이 확연하게 증가한 시점은 FLAURA 임상 결과를 바탕으로 1차 치료제로 등재된 2018년이다. 전년도 처방 비중 23.3% 대비 2배 이상 증가하여 50.7%의 비중을 차지하였고 계속적으로 비중을 확대하여 현재 약 90%의 처방 비중을 차지하고 있다.

이는 기존 치료제 대비 심장 독성의 이슈를 제외하면 부작용 데이터가 비슷한 반면 긍정적인 효능 데이터를 도출했기에 가능한 결과이다.

그림4 EGFR TKI TRX내 타그리소 비중 추이



주: 타그리소 외 TKI: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib 포함, 2023년 12월 데이터 제외

자료: Bloomberg, 메리츠증권 리서치센터

그림5 타그리소 임상 3상 FLAURA 부작용 결과

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	Osimertinib (N = 279)					Standard EGFR-TKI (N = 277)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)									
Any adverse event	273 (98)	34 (12)	144 (52)	83 (30)	6 (2)	271 (98)	22 (8)	125 (45)	103 (37)	11 (4)
Rash or acne†	161 (58)	134 (48)	24 (9)	3 (1)	0	216 (78)	110 (40)	87 (31)	19 (7)	0
Diarrhea	161 (58)	120 (43)	35 (13)	6 (2)	0	159 (57)‡	116 (42)	35 (13)	6 (2)	0
Dry skin†	100 (36)	87 (31)	12 (4)	1 (<1)	0	100 (36)	76 (27)	21 (8)	3 (1)	0
Paronychia†	97 (35)	52 (19)	44 (16)	1 (<1)	0	91 (33)	55 (20)	34 (12)	2 (1)	0
Stomatitis	80 (29)	65 (23)	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	56 (20)	47 (17)	8 (3)	1 (<1)	0
Decreased appetite	56 (20)	27 (10)	22 (8)	7 (3)	0	52 (19)	25 (9)	22 (8)	5 (2)	0
Pruritus	48 (17)	40 (14)	7 (3)	1 (<1)	0	43 (16)	30 (11)	13 (5)	0	0
Cough	46 (16)	34 (12)	12 (4)	0	0	42 (15)	25 (9)	16 (6)	1 (<1)	0
Constipation	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	35 (13)	28 (10)	7 (3)	0	0
Nausea	39 (14)	28 (10)	11 (4)	0	0	52 (19)‡	32 (12)	19 (7)	0	0
Fatigue	38 (14)	21 (8)	15 (5)	2 (1)	0	33 (12)	23 (8)	8 (3)	2 (1)	0
Dyspnea	35 (13)	24 (9)	10 (4)	1 (<1)	0	20 (7)‡	8 (3)	8 (3)	3 (1)	0
Anemia	34 (12)	19 (7)	12 (4)	3 (1)	0	25 (9)	18 (6)	4 (1)	3 (1)	0
Headache	33 (12)	26 (9)	6 (2)	1 (<1)	0	19 (7)	12 (4)	7 (3)	0	0
Vomiting	31 (11)	25 (9)	6 (2)	0	0	29 (10)	22 (8)	3 (1)	4 (1)	0
Upper respiratory tract infection	28 (10)	16 (6)	12 (4)	0	0	18 (6)	9 (3)	9 (3)	0	0
Pyrexia	28 (10)	27 (10)	1 (<1)	0	0	11 (4)	8 (3)	2 (1)	1 (<1)	0
Prolonged QT interval on ECG	28 (10)	11 (4)	11 (4)	5 (2)	1 (<1)	11 (4)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0
Aspartate aminotransferase elevation	26 (9)	18 (6)	6 (2)	2 (1)	0	68 (25)	38 (14)	18 (6)	12 (4)	0
Alopecia	20 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	11 (4)	6 (2)	1 (<1)	0	75 (27)	31 (11)	19 (7)	21 (8)	4 (1)

자료: J. C. Soria, et al. 2018 NEJM, 메리츠증권 리서치센터

2. 렉라자 시장 침투율 추이 예상

렉라자 리브레반트 병용요법 임상 3상의 경우 타그리소 단독요법 대비 PFS를 7.1개월(23.7 vs 16.6) 개선시키며 위험도를 30% 감소시켰으며 OS 위험도 또한 20% 감소시키는 결과를 보여주었다. 다만 OS 결과의 경우 Follow-up 기간이 짧아 통계적 유의성을 확보하지 못하였으나 WCLC 2024 초록에서 공개된 2차 Follow-up 데이터를 살펴보면 23% 위험도를 낮추는 것을 확인할 수 있다.

부작용 데이터의 경우 타그리소 단독 요법 대비 Grade 3 이상의 중증 부작용 비율이 75% vs 43%로 높게 나왔다. 특히 VTE(정맥혈전색전증)의 이슈가 있어 4개월간의 예방적 항응고제 투약 권고가 되고 있는 상황이다.

즉 타그리소가 긍정적이 효능 결과와 열등하지 않은 부작용 결과로 시장 점유율을 가져간 상황과 달리 렉라자 리브레반트 병용요법의 경우 긍정적 효능 대비 부작용 발생률도 높기에 타그리소가 보여준 시장 침투율을 재현하기에는 다소 어려울 것이라 판단한다.

다만 타그리소가 승인 이후 최종 OS 데이터에서 위험도를 20% 감소한 결과를 보이며 시장 점유율을 향상시킨 사례를 보았을 때 렉라자 리브레반트 병용 요법 최종 OS 결과에 따라 시장 점유율을 가져갈 여지는 남아있다. 무엇보다 ASCO 2024를 통해 IV(정맥주사) 제형 대비 SC(피하주사) 제형 변경 시 OS 위험도를 38% 낮추는 결과를 보여주었기에 내년에 확인할 최종 OS 결과에서 추가적인 OS를 더 확보할 여지도 남아있다.

즉 리브레반트 SC 제형 승인 여부와 추가적인 임상 데이터 확보에 따라 시장 점유율을 확보할 수 있을 것이라 전망한다.

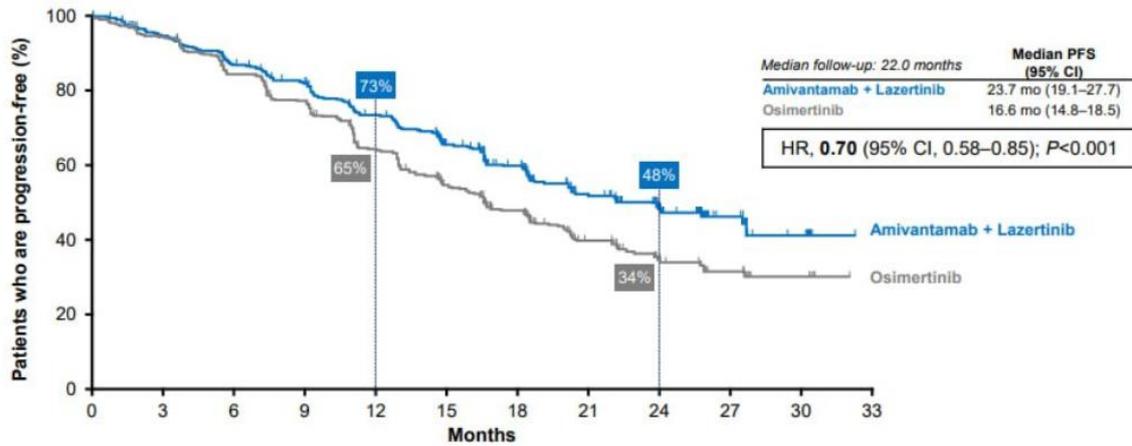
그림6 WCLC 2024에서 공개될 MARIPOSA 2차 Follow Up 결과

Endpoint, median months (95% CI)	Amivantamab-lazertinib (n=429)	Osimertinib (n=429)	Treatment effect (95% CI)	Nominal P-value
OS	NE (NE-NE)	37.3 (32.5-NE)	HR, 0.77 (0.61-0.96)	0.019
At 24 months, % (95% CI)	75 (71-79)	70 (65-74)		
At 36 months, % (95% CI)	61 (56-67)	53 (47-59)		
TTD	26.3 (22.3-30.4)	22.6 (20.3-24.5)	HR, 0.80 (0.68-0.96)	0.014
TTST	30.0 (26.3-36.0)	24.0 (22.5-26.2)	HR, 0.77 (0.65-0.93)	0.005
PFS2	NE (36.0-NE)	32.4 (29.3-NE)	HR, 0.73 (0.59-0.91)	0.004
Intracranial PFS*	24.9 (20.1-34.7)	22.2 (18.4-26.1)	HR, 0.82 (0.62-1.09)	0.165
At 24 months, % (95% CI)	51 (43-58)	48 (40-56)		
At 36 months, % (95% CI)	38 (28-47)	18 (11-28)		

*By BICR based on RECIST v1.1 among patients with a history of brain metastases. BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PFS2, progression-free survival after first subsequent therapy; RECIST, Response evaluation criteria in solid tumors; TTD, time to treatment discontinuation; TTST, time to subsequent therapy.

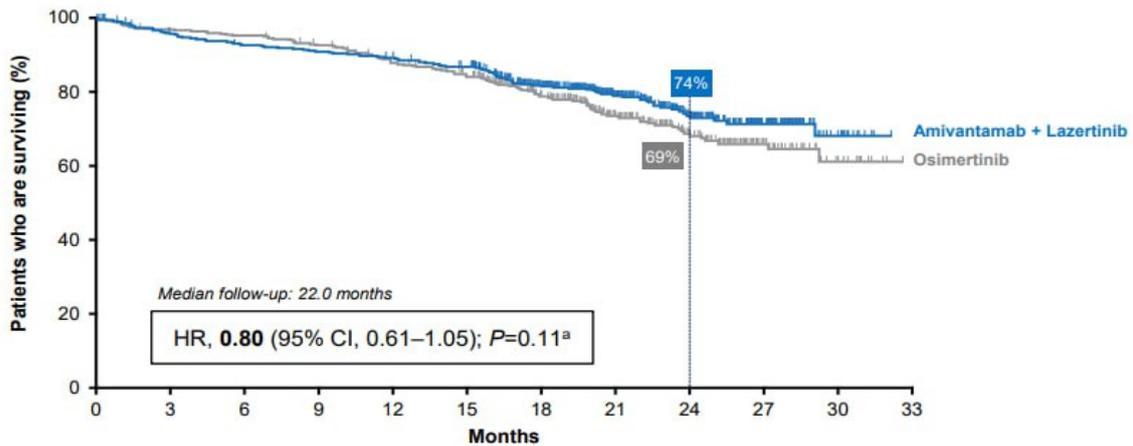
자료: WCLC 2024, 메리츠증권 리서치센터

그림7 MARIPOSA PFS(무진행생존기간) 데이터



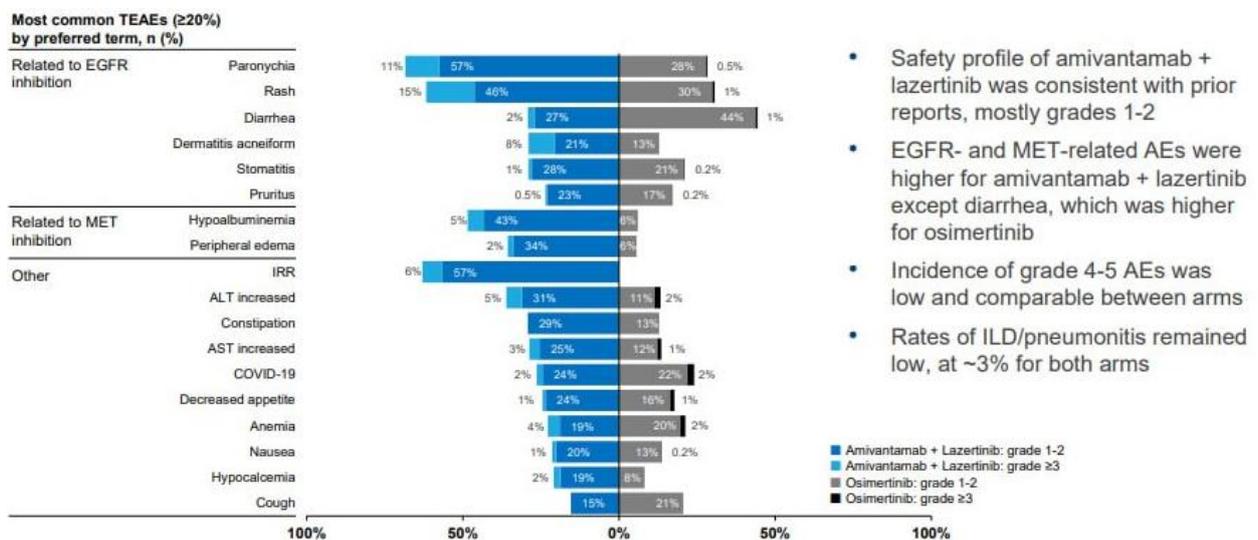
자료: ESMO 2023, 메리츠증권 리서치센터

그림8 MARIPOSA OS(전체생존기간) 데이터



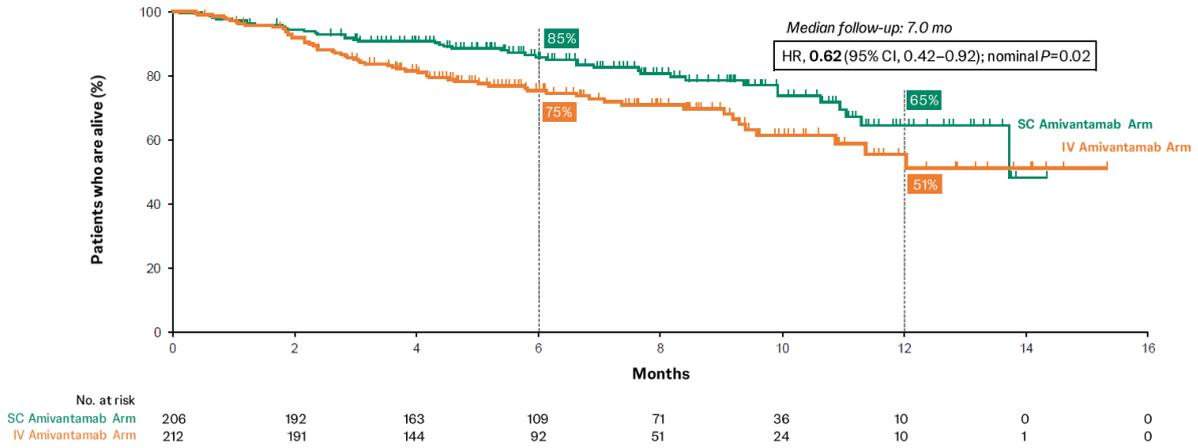
자료: ESMO 2023, 메리츠증권 리서치센터

그림9 MARIPOSA 부작용 데이터



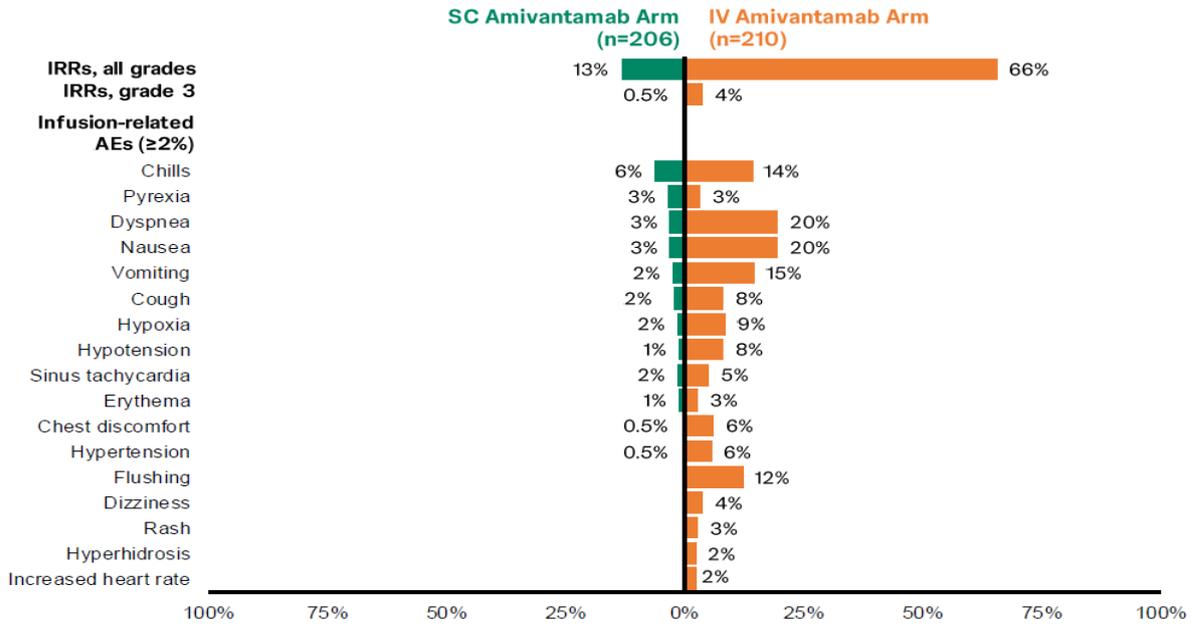
자료: ESMO 2023, 메리츠증권 리서치센터

그림10 PALOMA-3 OS(전체 생존) 결과



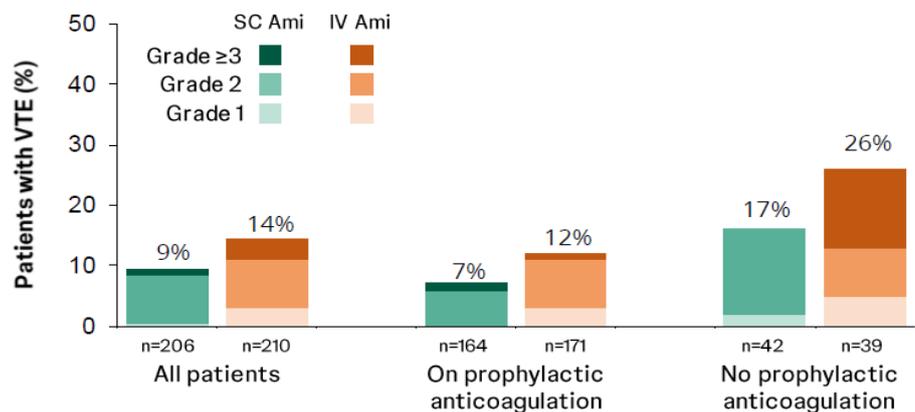
자료: ASCO 2024, 메리츠증권 리서치센터

그림11 PALOMA-3 주입 관련 부작용



자료: ASCO 2024, 메리츠증권 리서치센터

그림12 PALOMA-3 VTE(정맥혈전색전증) 부작용 결과



자료: ASCO2024, 메리츠증권 리서치센터

현재 타그리소 28일 투여 약가는 NIH 기준 약 \$ 8,251 (\$294.68 x 28)이며 리브레반트의 약가는 초기 투여 28일 분은 \$20,112 - 26,816, 유지 유포 28일 분은 \$10,056 - 13,408이다. 렉라자의 미국 약가는 아직 정해지지 않았으며 한국 타그리소와 렉라자 약가를 비교했을 때 비슷하게 가격이 형성될 가능성이 존재한다.

즉 타그리소의 약가와 렉라자의 약가가 동일하다 가정한다면 리브레반트 유지유포 기준으로 병용요법의 28일 투여 약가는 \$18,307 - 21,659이며 이는 단독요법 대비 2배 이상 높게 형성된다.

경쟁 약물인 타그리소는 이미 3대 대형 PBM coverage (Optum, Express Scripts, CVS)에 등재되어 있으며 리브레반트 또한 Express Scripts를 제외한 Optum, CVS coverage에 등재되어 있으나 렉라자는 신약이기에 Medicare coverage 등재가 필요한 상황이다. 가격 경쟁력을 갖추기 위해서는 빠른 Medicare coverage 확대가 시장 점유율 확대에 중요한 포인트로 작용할 것으로 전망한다.

그림13 3대 PBM 등재 리스트

								
RYPBREVANT	Tier 3	PA; SP				Drug Name	Drug Tier	Requirements/Limits
TAGRISSO ORAL TABLET 40 MG	Tier 3	PA; SP; QL	RYPBREVANT SOLN 350mg/7ml	3	NDS NM LA	TAGRISSO	3	PA; MO; LA; QL (30 per 30 days)
TAGRISSO ORAL TABLET 80 MG	Tier 3	PA; SP	TAGRISSO TABS 40mg, 80mg	3	NDS NM LA			

자료: Optum, CVS, Express Scripts, 메리츠증권 리서치센터

그림14 Express Scripts에 등재되지 않은 Rybrevant

This is the second approval for this mutation and the first oral therapy. In May 2021, the FDA granted accelerated approval of Rybrevant (amivantamab-vmjw), a bispecific antibody directed against EGFR and MET receptors that is administered intravenously. Developed by Janssen, Rybrevant, however, has not been added to Express Scripts' preferred list. Rybrevant has wholesale acquisition cost of \$3,324, per vial.

자료: Express Scripts, 메리츠증권 리서치센터

Compliance Notice

본 조사분석자료는 제3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다. 당사는 자료 공표일 현재 유한양행의 발행주식총수의 1% 이상을 보유하고 있습니다. 본 자료를 작성한 애널리스트는 자료작성일 현재 추천 종목과 재산적 이해관계가 없습니다. 본 자료에 기재된 내용은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 신의 성실하게 작성되었음을 확인합니다.

본 자료는 투자자들의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 배포되는 자료입니다. 본 자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터의 추정치로서 오차가 발생할 수 있으며 정확성이나 완벽성은 보장하지 않습니다. 본 자료를 이용하시는 분은 본 자료와 관련한 투자의 최종 결정은 자신의 판단으로 하시기를 바랍니다. 따라서 어떠한 경우에도 본 자료는 투자 결과와 관련한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사분석자료는 당사 고객에 한하여 배포되는 자료로 당사의 허락 없이 복사, 대여, 배포 될 수 없습니다.