**레이저티닙, ASCO에서 유의미한 임상결과 발표**

**뇌전이 환자에서 주목할만한 두개강내 치료효과 도출**

유한양행이 개발하고 있는 비소세포폐암 치료제인 레이저티닙의 임상시험 결과가 이번 미국임상암학회(ASCO) 연례학술행사에서 5월 29일부터 5월 31일까지 포스터를 통해 다수 발표될 예정이다. 올해 행사는 코로나19 대유행으로 인해 온라인(virtual) 형태로 진행될 예정으로, 5월 14일 ASCO 연례학술행사 홈페이지를 통해 레이저티닙의 임상시험 결과 초록이 공개되면서 괄목할만한 성과들이 모습을 드러냈다.

비소세포폐암 환자 중 상피세포성장인자(EGFR)의 유전자에 돌연변이가 있는 환자는 동양인의 경우 약 40%, 서양인의 경우 약 15%에 이를 정도로 빈번하게 발생한다. 레이저티닙은 EGFR 유전자에 돌연변이가 있는 비소세포폐암의 표적치료제로 개발 중인 물질이다.

올해 채택된 초록 중 첫 번째는 임상1/2상 시험에서 2차 치료제로서의 레이저티닙 240mg, 1일 1회 요법에 대한 항종양 효과와 안전성 결과이다. 기존 치료제에 저항성을 나타낸 T790M\* 돌연변이 양성 환자 76명 중 종양의 크기가 30% 이상 감소한 환자의 비율을 나타내는 객관적 반응률(ORR) \*은 독립적 판독에서 57.6%, 연구자 판독에서 72.4%를 나타냈다. 2명의 환자에서는 완전 반응에 도달한 결과도 확인했다. 투여 이후 질병이 악화되지 않거나 사망하지 않는 기간을 의미하는 무진행생존기간(PFS) \*의 중앙값은 독립적 판독에서 11개월, 연구자 판독에서 13.2개월로 나타났다. 한편, 지금까지 보고된 이상반응이 대부분 경증으로 평가되어 수용 가능한 안전성도 확인했다.

비소세포폐암 환자 중 약 24%는 첫 진단에서 뇌전이가 발견되고, 폐암 치료가 병행되더라도 병기가 길어질수록 뇌전이 비율은 더욱 증가해 약 50%에 달한다. 폐암이 뇌로 암이 전이되면 인지기능장애 등 합병증이 발생해 환자의 삶의 질이 크게 나빠진다. 이번 레이저티닙 임상 결과 중 두 번째 발표된 초록은 같은 시험에서 레이저티닙 20~320mg 용량을 투여한 T790M 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자 중 뇌전이가 발견된 64명에 대한 하위 분석결과이다. 두개강 내 종양의 크기가 최소값 대비 20% 미만으로 증가하여 악화되지 않고 안정되거나 30% 이상 감소한 환자 비율인 두개강 내 질병조절률(IDCR) \*은 독립적 영상 판독\*에서 90.6%로 나타났고, 두개강 내 PFS는 아직 중앙값\*에 도달하지 않았다. 이 중 측정 가능한 뇌병변이 있는 22명에서는 IDCR 90.9%, 두개강내 ORR(IORR) \*은 54.5%를 나타냈다. 이로서 레이저티닙은 뇌전이를 동반한 폐암 환자에서도 두개강 내 종양 치료효과에 대한 우수한 중간 데이터를 확보했다.

세 번째로 발표된 초록은 레이저티닙의 저항성 기전에 대한 임상유전학 분석결과이다. 암세포들은 표적항암치료제에 대해 새로운 유전자 돌연변이를 유발함으로써 저항성을 획득하게 된다. 따라서 어떤 양상으로 암세포가 치료제에 대해 저항성 기전을 갖게 되는 지를 분석하는 것은 향후 개인별 맞춤형 치료방법 결정에 매우 중요한 정보가 된다. 이번 발표에서는 레이저티닙 투여 후 질병이 진행된 환자 47명을 대상으로 어떤 저항성 돌연변이를 갖게 되었는지를 분석하였다. 분석 결과 가장 빈번히 발생한 저항성 돌연변이는 기존에 있던 T790M 돌연변이를 잃어버리거나, PIK3CA\* 돌연변이를 갖게 되는 것으로 확인되었다. 이번 분석에 나타난 이러한 저항성 기전은 시판중인 3세대 EGFR 표적치료제에서 나타난 기전과 유사한 것으로 확인되었다.

레이저티닙은 올해로 임상 개발 4년차에 들어서고 있다. 유한양행은 이번 ASCO 학회에서 레이저티닙의 폐암 치료 효과, 뇌전이 환자에서의 뇌전이 치료효과뿐만 아니라 저항성에 대한 유전학적 분석 결과까지 임상시험 결과를 다수 발표하면서 개발 성공에 대한 자신감을 보이고 있다. 현재 레이저티닙은 1차 치료제에 대한 다국가 임상3상 시험을 진행 중에 있어, 세계적으로 경쟁력 있는 근거 중심의 국산 신약 개발이라는 목표에 한걸음 더 다가서고 있다.

\* 객관적 반응률 (ORR:objective response rate): 종양의 크기가 30% 이상 감소를 보인 환자의 비율

\* 무진행 생존기간 (PFS:progression-free survival): 질병이 진행되지 않거나 혹은 사망에 이르지 않는 기간

\* T790M : 레이저티닙은 암세포의 EGF 수용체에 있는 TK(티로신키나아제)의 돌연변이로 인한 TK 자가 활성을 막아 암세포를 사멸시킨다. TK 전체 염기서열 중에서도 790번째 아미노산 변이인 'T790M'가 있는 비소세포폐암의 표적치료제다. 기존 표적항암제인 '이레사'와 '타쎄바' 등을 복용하면 이 약물이 무용지물이 되도록 돌연변이가 발생하는데 대표적인 돌연변이가 'T790M'이다.

\* IDCR: 두개강내 병변이 더 커지지 않고 안정적으로 유지되거나 줄어들어 병변의 크기가 조절되는 상태를 유지한 환자의 비율

\* IORR: 두개강내 병변의 크기가 30% 이상 감소한 환자의 비율

\* 독립적 영상 판독: 시험에 참여하지 않은 독립적 영상전공의사가 판독한 영상 데이터 (MRI, CT 판독 데이터)

\* 중앙값: 크기 순으로 배열할 때 가운데 값

\* PIK3CA:  PIK3CA 유전자의 돌연변이.  PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) 단백질의 활성화를 가져오고 PI3K 타이로신 키나제 수용체로 세포의 생존과 분열을 억제하는 단백질의 기능과 대사촉진을 방해하며

 세포 성장을 돕는 단백질의 기능을 활성화시 킴으로써 발암과정에 관여하는 단백질.