

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

lorlatinib 25mg, 100mg  
(로비큐아정25,100밀리그램, 한국화이자제약(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 lorlatinib 25mg, 100mg

**효능 효과 :**

- 역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용.

- 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는
- 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

**약제급여평가위원회 심의일**

**2022년 제4차 약제급여평가위원회: 2022년 4월 7일**

- 암질환심의위원회: 2022년 1월 12일

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

## 가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용. ① 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는 ② 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우”에 허가받은 약제로, 단일군 임상시험에서 높은 반응률 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제(기존 항암화학요법) 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
- 다만, 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식약처의 허가를 받은 경우이며, 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제가 공고되어 있어 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용. ① 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는 ② 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우”에 허가받은 역형성 림프종 키나제(ALK)를 표적으로 하는 경구용 3세대 ALK 저해제임<sup>1)</sup>
- 신청품은 교과서<sup>2)3)4)</sup>에서 2세대 ALK 저해제 치료 후 진행된 환자에 허가된 3세대 ALK 저해제로 언급되고 있으며, 가이드라인에서 2세대 ALK 저해제(alectinib, brigatinib, ceritinib)로 치료 후에 질병이 진행된 경우 현행 치료로 신청품인 lorlatinib이 권고<sup>5)6)7)</sup>됨.
- [STUDY 1001]<sup>8)</sup> 18세 이상의 ALK 양성 NSCLC 환자(n=228)를 대상으로 단일군, 다기관 공개 2상 시험을 시행한 결과,
  - 1차 평가 변수인 객관적 종양반응률(ORR)<sup>9)</sup>은 이전에 2세대 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP3B)에서는 32.1%((9/28), 95% CI 15.9 - 52.4)<sup>10)</sup>, 이전에 2개 이상의 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP4-5)에서는 38.7% ((43/111), 95% CI 29.6 - 48.5)<sup>11)</sup>로 나타남
  - ✓ 두개 내 ORR은 이전에 2세대 ALK TKI를 투여한 환자군에서는 55.6%((5/9), 95% CI 21.2 - 86.3)에서 나타났고, 이전에 2개 이상의 ALK TKI를 투여한 환자군에서는 53.1%((26/49), 95% CI 38.3 - 67.5)에서 나타남
  - 2차 평가 변수로 무진행생존기간의 중앙값(median PFS)은 이전에 2세대 ALK TKI를 투여한 환자군에서 5.5개월(95% CI 2.7 - 9.0), 이전에 2개 이상의 ALK TKI를 투여한 환자군에서는 6.9개월(95% CI 5.4 - 9.5)로 나타남
  - 안전성 평가 결과, 가장 흔한 치료관련 이상반응은 고콜레스테롤혈증((224/275), 81%), 고중성지방혈증((166/275), 60%), 부종((119/275), 43%), 말초신경병증((82/275), 30%) 등으로 나타났고 대부분은 grade1 또는 2로 보고됨.
- 관련 학회에 따르면<sup>12)</sup>,
  - 신청품은 2세대 ALK 저해제 alectinib, brigatinib, ceritinib에 실패한 환자 139명을 대상으로 한 2상 연구<sup>13)</sup>에서 반응률(ORR) 39.6%, 중앙무진행생존기간(mPFS) 6.6개월의 효과를 보였으며, 대체 요법 대비 임상적으로 유용하므로 급여인정이 필요하다는 의견임.

- ✓ 2세대 ALK 저해제 실패 시 투여할 수 있는 항암화학요법 중 가장 높은 효과를 기대할 수 있는 요법은 pemetrexed+platinum 병용요법이나, 2세대 ALK 저해제에 실패한 환자를 대상으로 효과를 분석한 후향적 연구<sup>14)</sup>에서 반응률(ORR) 29.7%, 중앙무진행생존기간(mPFS) 4.3개월로 나타남.
- 신청품의 식약처 허가사항을 그대로 적용하여 급여기준을 설정할 경우, brigatinib을 첫번째 ALK 저해제로 투여한 환자들이 신청품으로 치료를 받지 못하는 문제가 발생하므로 가이드라인에서와 같이 brigatinib 투여 후에 진행한 경우에도 신청품을 사용할 수 있도록 급여기준이 마련되는 것이 합리적이라는 의견<sup>15)</sup>임.

#### ○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 현행 항암제 공고, 가이드라인, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 치료적 위치는 동등하지 않으나 pemetrexed+platinum 병용요법을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1주기(3주) 소요비용은 실제가 기준 [redacted] 원으로, 대체약제 1주기 소요비용인 [redacted] 원~[redacted] 원 대비 고가임
- 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고, 위원회에서 정한 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함
  - 신청품 투여 단일군, 다기관 공개 2상 시험에서 이전에 2세대 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP3B) 및 이전에 2개 이상의 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP4-5)의 median OS는 20.7개월(95% CI 16.1-30.3)로 관찰됨<sup>16)</sup>을 고려 시, 신청품은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용하는 약제임
  - 신청품은 A7 국가중 7개국(미국, 영국, 독일, 일본, 이탈리아, 프랑스, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음

#### ○ 재정 영향

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은<sup>17)</sup> 표시가 기준으로 1차년도에 약 [redacted] 억원, 3차년도에 약 [redacted] 억원이고, 실제가 기준으로 1차년도에 약 [redacted] 억원, 3차년도에 약 [redacted] 억원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

#### ○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 일본, 이탈리아, 프랑스, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음.

## Reference

- 1) Lancet Oncology, The, 2018-12-01, Volume 19, Issue 12, Pages 1555-1557\_Lorlatinib: a new-generation drug for ALK-positive NSCLC
- 2) Harrison's principle of internal medicine 19e
- 3) Goldman-Cecil Medicine, 182, 1278-1288.e3\_Lung Cancer and Other Pulmonary Neoplasms
- 4) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 77, 1052-1065.e9\_Lung Cancer: Treatment
- 5) NCCN Non-Small Cell Lung Cancer 2022 v.1 - category 2A
- 6) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Originally published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192 - iv237)\_Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee - [level III, A; ESMO-MCBS v1.1 접수: 3]
- 7) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update(2021.2.16.) - (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
- 8) Benjamin J Solomon et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study\_Lancet Oncol 2018
- 9) objective tumour response(ORR)
- 10) one CR and 11 PRs
- 11) two CRs and 41 PRs
- 12) 대한항암요법연구회( ), 대한중양내과학회( )
- 13) Felip E, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol 2021.
- 14) Jessica J Lin, et al. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. J Thorac Oncol. 2020 Feb;15(2):258-265.
- 15) 대한폐암학회( )
- 16) E. Felip et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs
- 17) 절대제정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량