

# 로비큐아정25,100밀리그램(롤라티닙)(한국화이자제약(주))

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중, lorlatinib 25mg, 100mg
제형 및 성상	(25mg) 밝은 분홍색의 원형 필름코팅정 (100mg) 어두운 분홍색의 타원형 필름코팅정
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 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.
용법·용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 100 mg 경구 투여이다. (1) 투여 기간 환자에게 견딜 수 없는 독성이 나타나지 않고 임상적 유의성이 지속되는 한, 이 약 투여가 권장된다. (2) 복용이 늦거나 잊은 경우 이 약 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은시간이 4시간 이상이면 기억한 즉시 복용해야 하며, 4시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다. (3) 용량 조절 환자 개개인의 안전 및 내약성에 근거하여 투여중단 또는 용량감소가 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 아래와 같이 한다. • 첫 번째 투여용량 감소: 1일 1회 75 mg 경구투여 • 두 번째 투여용량 감소: 1일 1회 50 mg 경구투여 환자가 1일 1회 50 mg 경구 투여에도 내약성이 없는 경우, 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 독성 및 방실(AV) 차단이 발생한 환자에 대한 권장 용량조절은 표 1과 같다. - 후략 -
의약품 분류	421(항악성종양제)
품목허가일	2021년 7월 29일

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### ○ 폐암의 분류<sup>1)2)3)</sup>

- 세계보건기구(WHO) 분류에 의하면 폐암은 치료 및 예후에 따라 비소세포폐암(NSCLC) 및 소세포폐암(SCLC)으로 나눌 수 있음. 비소세포폐암은 폐암의 80%이상을 차지하며 비편평세포암(선암, 대세포암 등) 및 편평세포암을 포함함.

#### ○ ALK 양성 비소세포폐암<sup>4)</sup>

- 2번 염색체의 역형성 림프종 키나제(ALK) 유전자 재배열은 ALK 유전자와 EML-4<sup>5)</sup>부분의 역전 또는 전위의 결과로, 비소세포폐암의 약 8%<sup>6)</sup>에서 발견되며 ALK tyrosine kinase 영역의 비정상적인 과활성화를 유발하여 발암인자로 작용함.

### (2) 약제 특성

#### ○ 신청품은 "알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우 혹은 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 적이 있는 양성 진행성 비소세포폐암환자의 치료"에 허가받은 약제로 ALK를 표적으로 하는 경구용 3세대 TKI임

- 신청품은 blood-brain barrier를 통과하는 특성이 있어 뇌 전이 환자에게 기존 ALK TKI 치료 후 가장 흔한 ALK 돌연변이인 Gly1202Arg을 포함한 ALK 후천성 내성 돌연변이에 대한 효능을 보임<sup>7)</sup>

1) Harrison's principle of internal medicine 19e

2) Goldman-Cecil Medicine, 182, 1278-1288.e3\_Lung Cancer and Other Pulmonary Neoplasms

3) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 77, 1052-1065.e9\_Lung Cancer: Treatment

4) NCCN Non-Small Cell Lung Cancer 2022 v.1

5) echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)

6) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 77, 1052-1065.e9\_Lung Cancer: Treatment

7) Lancet Oncology, The, 2018-12-01, Volume 19, Issue 12, Pages 1555-1557\_Lorlatinib: a new-generation drug for ALK-positive NSCLC

### (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서<sup>8)9)10)</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>11)12)13)</sup>됨.

### (4) 임상시험 결과

- [STUDY 1001]<sup>14)</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>15)</sup>은 이전에 2세대 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP3B)에서는 32.1%((9/28), 95% CI 15.9-52.4)<sup>16)</sup>, 이전에 2개 이상의 ALK TKI를 투여한 환자군(EXP4-5)에서는 38.7% ((43/111), 95% CI 29.6-48.5)<sup>17)</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.

8) Harrison's principle of internal medicine 19e

9) Goldman-Cecil Medicine, 182, 1278-1288.e3\_Lung Cancer and Other Pulmonary Neoplasms

10) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 77, 1052-1065.e9\_Lung Cancer: Treatment

11) NCCN Non-Small Cell Lung Cancer 2022 v.1 - category 2A

12) 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 점수: 3]

13) 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)

14) 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

15) objective tumour response(ORR)

16) one CR and 11 PRs

17) two CRs and 41 PRs

## (5) 학회의견

- 관련 학회<sup>18)</sup>에 따르면, 신청품은 2세대 ALK 저해제 alectinib, brigatinib, ceritinib에 실패한 환자 139명을 대상으로 한 2상 연구<sup>19)</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>20)</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>21)</sup>임.

## (6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 ALK 양성 비소세포폐암에 허가받은 pemetrexed+platinum 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

## (7) 급여기준 검토결과

- 제146차 암질환심의위원회, 2022년 1월 12일

2. 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)  
4. 고식적요법(palliative)  
다. 투여단계 2차 이상

18) 대한폐암학회( )

19) 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.

20) 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.

21) 대한폐암학회( )

연번	항암요법	투여대상
7	lorlatinib	<p>역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성으로 alectinib 또는 ceritinib 또는 brigatinib을 1차 ALK 저해제로 치료받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 (단, crizotinib을 1차 ALK 저해제로 투여 받은 환자는 2차 ALK 저해제로 alectinib 또는 ceritinib 또는 brigatinib 투여 후 질병진행이 확인 된 경우)</p>

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

- A7 국가(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집 모두에 수재되어 있음
- 제외국 평가 결과
  - PBAC에서는 권고하고, CADTH에서는 가격인하를 조건으로 권고하며, NICE는 commercial arrangement 적용하여 권고, SMC는 patient access scheme 적용하여 권고함.