의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020-12-21	**접수번호**	20200278686
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		머크(주)		
제 품 명		텝메코정225밀리그램(테포티닙염산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테포티닙염산염수화물		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(854.16mg)중 테포티닙염산염수화물 250mg(테포티닙으로서 225mg)		
신청 사항	**효능효과**	METex14 스키핑 변이(skipping alteration)가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암		
	용법용량	METex14 스키핑 변이에 대한 환자 선정 METex14 스키핑은 혈장 또는 종양 검체에서 분리된 핵산을 사용하여, 검증된 검사 방법을 통해 확인되어야 한다. 권장 용량 권장 용량은 테포티닙으로서 1 일 1 회 450 mg (2 정)을 투여한다 (테포티닙염산염수화물로서 500 mg에 해당). 치료는 임상적 유익성이 관찰되는 한 지속되어야 한다. 일일 복용량을 잊은 경우, 다음 투여가 8 시간 이내에 예정되지 않은 한 같은 날 기억이 나는 즉시 투여할 수 있다. 이상반응에 따른 용량 변경 간질성 폐 질환-유사 반응을 시사하는 폐 증상이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 환자는 즉시 간질성 폐 질환의 대체 진단이나 특이적 병인에 대해 조사되어야 한다. 이 약은 간질성 폐 질환이 확인되고 환자가 이에 따라 치료받는 경우 영구 중단되어야 한다. 3 등급 이상인 그 밖의 이상반응이 발생하는 경우, 추천 용량은 이상반응이 ≤ 2등급으로 회복될 때까지 225 mg으로 감량될 수 있다. 21 일을 넘지 않는 선에서 이 약 치료의 일시적인 중단도 고려될 수 있다. 신장애 경증 또는 중등증 신장애(크레아티닌 청소율 30에서 89 mL/min) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.		

		간장애 경증(Child Pugh Class A) 또는 중등증(Child Pugh Class B) 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다. 고령자 65 세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. VISION 시험에서 1 일 1 회 테포티닙 450 mg을 투여 받은, METex14 스키핑 변이가 있는 255 명의 환자 가운데, 79%는 65 세 이상이었고, 8%는 85 세 이상이었다. 투여방법 이 약은 경구 투여한다. 정제는 음식물과 함께 투여되어야 하고 통째로 삼켜야 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.23
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		일본(2020.3.25.), 미국(2021.02.03.)

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 안미령, 김영림, 박윤주 (기시) 권혁진, 이경신, 손경훈 (위해성) 김보라, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 박미자, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

MET 엑손 14 결손(skipping) 변이에 대한 환자 선정
MET 엑손 14 결손(skipping)은 혈장 또는 종양 검체에서 분리된 핵산을 사용하여, 검증된 검사 방법을 통해 확인되어야 한다.

권장 용량
권장 용량은 테포티닙으로서 1 일 1 회 450 mg (2 정)을 투여한다 (테포티닙염산염수화물로서 500 mg에 해당). 치료는 임상적 유익성이 관찰되는 한 지속되어야 한다.
일일 복용량을 잊은 경우, 다음 투여가 8 시간 이내에 예정되지 않은 한 같은 날 기억이 나는 즉시 투여할 수 있다.

이상반응에 따른 용량 변경
이상반응 관리를 위한 권장 용량 감소 수준은 1일 225 mg (1정) 이다. 용량 조정에 대한 자세한 권장 사항은 아래 표와 같다.

표. 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조정

이상반응	중등도	용량조정
간질성 폐질환(ILD)	모든 등급	ILD가 의심되는 경우, 이 약의 치료를 보류한다. ILD가 확인되면 이 약의 치료를 영구 중단한다.
총 빌리루빈 증가 없는 ALT 및/또는 AST 증가	3등급	ALT/AST 기준치로 회복될 때까지 이 약의 치료를 보류한다. 7일 이내에 기준치로 회복되면 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다. 그렇지 않으면 감소된 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한

		다.
	4등급	이 약의 치료를 영구 중단한다.
담즙 정체 또는 용혈이 없는 총 빌리루빈 증가를 보이는 ALT 및/또는 AST 증가	ALT 및/또는 AST가 ULN의 3배보다 크고, 총 빌리루빈이 ULN의 2배보다 큰 경우	이 약의 치료를 영구 중단한다.
다른 이상반응	3등급 이상	이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 225 mg으로 감량한다. 21일을 넘지 않는 범위에서 이 약치료의 일시적 중단을 고려할 수 있다.

신장애

경증 또는 중등증 신장애(크레아티닌 청소율 30에서 89 mL/min) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.

간장애

경증(Child Pugh Class A) 또는 중등증(Child Pugh Class B) 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.

고령자

65 세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. VISION 시험에서 1 일 1 회 테포티닙 450 mg을 투여 받은, MET 엑손 14 결손(skipping) 변이가 있는 255 명의 환자 가운데, 79%는 65 세 이상이었고, 8%는 85 세 이상이었다.

투여방법

이 약은 경구 투여한다. 정제는 음식물과 함께 투여되어야 하고 통째로 삼켜야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 간질성 폐 질환

간질성 폐 질환 (ILD) 또는 ILD-유사 이상반응이 3등급 이상인 1 건의 사례를 포함하여, 권장 투여 요법으로 테포티닙 단일요법을 투여 받은 (n = 255), METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자 6 명 (2.4%)에서 보고되었으며, 중대한 사례가 2 명의 환자 (0.8%)에서 발생했고, 1 건의 사례는 치명적이었다.

ILD 와 유사한 반응을 나타내는 폐 증상이 있는지 환자를 모니터링해야 한다. 이 약의 투여

를 중단하고 환자는 즉시 간질성 폐 질환의 대체 진단이나 특이적 병인에 대해 조사되어야 한다. 이 약은 간질성 폐 질환이 확인되고 환자가 이에 따라 치료받는 경우 영구 중단되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
(1) 이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민증을 나타내는 환자
(2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응
이 약의 안전성 프로파일은 5 건의 공개-라벨, 단일군 시험에 등록된 다양한 고형암 환자 448 명을 대상으로 한 테포티닙의 노출을 반영하는데, 이 시험에서 환자들은 단일 제제인 테포티닙을 1 일 1 회 450 mg의 용량으로 투여 받았다. 이는 주요 임상시험 (VISION)에 포함된 METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자 255 명을 포함한다. VISION 시험의 환자 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 72 세 (범위: 41에서 94 세); 65 세 미만 21%; 남성 48%, 여성 52%; 백인 67%, 아시아인 28%. 이 시험에서 노출 기간의 중앙값은 22.3 주였다 (범위 0에서 188 주).
VISION 시험에서 관찰된 가장 흔한 이상반응은 부종, 주로 말초 부종 (환자의 60.0%), 오심, 설사, 크레아티닌 증가 및 저알부민혈증이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응으로 전신 부종 (2.0%) 및 말초 부종 (2.4%)이 보고되었다.
말초 부종이 영구 치료 중단 (3.5%), 일시적 치료 중단 (16.9%) 또는 용량 감량 (14.1%)의 가장 빈번한 원인이었다.

표. METex14 스키핑 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 이상반응 (VISION)

기관계 분류/이상반응	이 약 N=255	
	전체 Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
부종 [a]	178 (69.8)	24 (9.4)
위장관 장애		
오심	68 (26.7)	2 (0.8)
설사	67 (26.3)	1 (0.4)
구토	33 (12.9)	3 (1.2)
대사 및 영양 장애		
저알부민혈증 [b]	61 (23.9)	14 (5.5)
간담도 장애		
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	29 (11.4)	8 (3.1)
알칼리 인산분해효소(ALP) 증가	20 (7.8)	0 (0)

아스파라진산 아미노전이효소 (AST) 증가	19 (7.5)	3 (1.2)
임상 검사		
크레아티닌 증가 [c]	66 (25.9)	1 (0.4)
아밀라아제 증가 [d]	22 (8.6)	8 (3.1)
리파아제 증가	18 (7.1)	9 (3.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
ILD[e]	6 (2.4)	1 (0.4)

a 말초 부종, 부종, 전신 부종, 생식기 부종, 안면 부종, 국소 부종, 눈 주위 부종, 말초 종창, 음낭 부종의 용어를 포함한다.

b 저알부민혈증, 혈중 알부민 감소의 용어를 포함한다.

c 혈중 크레아티닌 증가, 고크레아티닌혈증의 용어를 포함한다.

d 아밀라아제 증가, 고아밀라아제혈증

e 간질성 폐 질환, 폐렴, 급성 호흡 부전의 용어를 포함한다.

간질성 폐 질환

간질성 폐 질환 (ILD) 또는 ILD-유사 반응이 권장 투여 요법으로 테포티닙 단일요법을 투여받은, METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 보고되었다 (“용법·용량”, “일반적 주의”항 참조)

간효소 증가

ALT 및/또는 AST의 증가는 대부분 심각하지 않고 낮은 등급이었다. ALT 및/또는 AST의 증가는 이 약의 영구적인 치료 중단으로 이어지지 않았으며 드물게 일시적인 중단 또는 용량 감소로 이어졌다. 실험실 수치에 근거하여, VISION 연구에서 ALT에 대한 환자의 42.0 %와 AST에 대한 환자의 32.9 %에서 최소 1 등급의 치료 중 가장 심한 증가가 관찰되었다. ALT에 대한 환자의 3.9%와 AST에 대한 환자의 2.4 %에서 3등급 이상으로 증가하였다 (“용법·용량”, “일반적 주의”항 참조)

ALP의 증가는 임상시험에서 주로 중증이 아니며, 심각하지 않고 무증상이었다. ALP의 증가는 용량 감소, 일시적 중단 또는 영구적 중단으로 이어지지 않았다. 관찰된 ALP 증가는 담즙 정체와 관련이 없다. 실험실 수치에 근거하여, VISION연구에서 ALP에 대한 환자의 47.5%에서 최소 1등급의 치료 중 가장 심한 증가가 관찰되었으며, 환자의 1.6%에서 3등급 이상으로 증가하였다.

크레아티닌 증가

실험실 수치에 근거하여, 크레아티닌에서 최소 1등급의 이동이 환자의 52.9%에 대해 문서화되었으며, 1 명의 환자가 3등급의 크레아티닌 증가에 이르는 이동을 보였다. 관찰된 크레아티닌 증가는 신 세뇨관 분비의 경쟁에 기인해 발생한 것으로 생각된다 (“일반적 주의”항 참조).

아밀라아제 또는 리파아제 증가
아밀라아제 또는 리파아제 증가는 대개 무증상으로 췌장염과 관련이 없었고 용량 감량 없이 관리될 수 있었다.
실험실 수치에 근거하여, VISION 시험에서 최소1 등급인 치료 중 가장 심한 증가가 아밀라아제의 경우 환자의21.6%, 리파아제의 경우 환자의 17.3%에서 관찰되었다. 3등급 이상에 이르는 증가는 아밀라아제의 경우 환자의4.3%, 리파아제의 경우 환자의 3.5%에서 발생하였다.

4. 일반적 주의
(1) 배아-태아 독성
이 약은 임신한 여성에게 투여할 때 태아에 해를 끼칠 수 있다(“임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능” 항 참조).
가임 여성 또는 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야 한다.
가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1 주일 동안 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1 주일 동안 차단 피임 방법을 사용해야 한다.

(2) ALT 및/또는 AST의 증가
ALT 및/또는 AST의 증가가 보고되었다.
간효소 (ALT 및 AST)와 빌리루빈은 이 약의 치료 시작 전과 그 이후에 임상적으로 지시된 대로 모니터링 해야 한다. 3등급 이상 증가가 발생하면 용량 조정이 권장된다.

(3) 실험실 검사 해석
비임상 시험 결과, 테포티닙 또는 그 주요 대사체가 신 세뇨관 수송체 단백질 유기 양이온 수송체 (OCT) 2 그리고 다약제 및 독소 압출 수송체 (MATE) 1 및 2를 억제하는 것으로 나타났다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보”항 참조). 크레아티닌은 이들 수송체의 기질이고, 크레아티닌에서 관찰된 증가 (“이상반응”항 참조)는 신장 손상보다는 능동적 세뇨관 분비 억제의 결과일 수 있다. 혈청 크레아티닌에 의존하는 신 기능 추정치 (크레아티닌 청소율 또는 추정 사구체 여과율)는 이 영향을 고려하여 신중하게 해석되어야 한다.

(4) 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
이 약은 운전이나 기계를 조작하는 능력에 영향을 미치지 않는다.

5. 상호작용

(1) P-gp 유도제
테포티닙은 P-당단백질 (P-gp)의 기질이다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보” 항 참조). 강력한 P-gp 유도제는 테포티닙의 노출을 감소시킬 가능성이 있다. 강력한 P-gp 유도제 (예를 들어, 카바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (St. John’s wort))의 병용 투여는 피해야 한다.

(2) P-gp 기질
테포티닙은 P-gp의 민감한 기질의 수송을 억제할 수 있다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보”항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 치료역이 좁은 P-gp-의존적 물질 (예를 들어, 디곡신)의 임상 효과 모니터링이 권장된다.

(3) BCRP 기질
테포티닙은 민감한 유방암 저항성 단백질 (BCRP) 기질의 수송을 억제할 수 있다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보” 항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 민감한 BCRP 기질의 임상 효과 모니터링이 권장된다.

(4) 메트포르민
생체 외(In-vitro) 데이터에 따르면, 테포티닙 또는 그 대사체는 OCT1 및 2 그리고 MATE1 및 2를 통해 매개되는 메트포르민의 신 배설 또는 간 흡수 억제를 통해 사람에서 병용-투여된 메트포르민에 대한 노출을 변경할 가능성이 있을 수 있다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보”항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 메트포르민의 임상 효과 모니터링이 권장된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능
남성 및 여성의 피임
이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성을 대상으로 한 임신 검사가 권장된다.
가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1 주일 동안 효과적인피임 방법을 사용해야 한다.
가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1 주일 동안 차단 피임 방법을 사용해야 한다.

(1) 임부
임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 임상 자료는 없다. 동물 시험은 최기형성을 보였다 (“전문가를 위한 정보, 독성 시험 정보”항 참조). 작용 기전 및 동물에서 발견한 사항에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다.
이 약은 여성의 임상 상태가 테포티닙 치료를 필요로 하지 않는 이상, 임신 기간 동안 사용

될 수 없다. 가임 여성 또는 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야 한다.

(2) 수유부
테포티닙 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부 및 수유하는 영아나 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약 치료 기간 동안 수유는 중단되어야 한다.

(3) 수태능
이 약이 수태능에 미치는 영향에 대하여 사람에서 연구된 자료는 없다. 랫드 및 개를 대상으로 한 반복-투여 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관의 형태학적 변화는 관찰되지 않았다 ("전문가를 위한 정보, 독성 시험 정보"항 참조).

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.

8. 과량 투여시의 처치
테포티닙은 최대 1,261 mg의 용량으로 조사되었다. 과량투여의 증상은 확인되지 않았다. 테포티닙 과량 투여 시 특별한 치료법은 없다. 과량 투여의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 증상 치료를 시작해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다.

10. 전문가를 위한 정보
(1) 약리작용
작용기전
MET의 발암 활성화는 암 치료에 대한 저항성을 매개할 뿐 아니라 암 세포 증식, 생존, 이동 및 침범, 그리고 종양 혈관신생을 촉진하는 것으로 나타났다.
테포티닙은 선택적이고 강력한, 가역적인 Type I 아데노신 삼인산 (ATP)-경쟁적 소분자 억제제 또는 MET이다. 테포티닙은 MET 인산화 및 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 (phosphatidylinositol 3-kinase)/단백질 키나아제 B 및 미토겐 (mitogen)-활성화 단백질 키나아제/세포 외-신호 조절 키나아제 경로와 같은 MET-의존적 후속 신호전달을 용량 의존적으로 차단한다.

테포티닙을 이용한 감수성 종양 세포의 치료는 MET-의존적 종양 세포의 증식, 비-부착 증식 및 이동을 억제했다. 테포티닙을 이용한 종양-보유 마우스의 치료는 MET 인산화의 효과적이고 지속적인 억제와 약력학적 생체표지자의 변화를 야기했는데, 이는 종양 세포 증식 억제, 증가된 종양 세포 자멸사 및 감소된 종양 혈관 신생을 시사한다.
테포티닙은 다양한 암 유형에서 기원한 다수의 종양 모델에서 종양 성장을 억제했다. 테포티닙의 항-종양 활성은 METex14 스키핑 변이와 같이, MET의 발암 활성화를 동반하는 종양에서 특히 현저했다. 또한, 테포티닙 치료는 전이 형성을 방지하였다.
테포티닙 치료는 또한 발암성 MET 활성화가 있는 비소세포폐암 환자-유래 이종 식으로부터 확립된 두개 내 뇌 전이 모델의 퇴행으로 이어졌다. 항정 상태의 랫드 뇌 조직에서 테포티닙의 미결합 농도는 혈장 내 상응하는 농도의 약 25%였다.
테포티닙의 항-종양 활성에 대한 주요 순환 대사체의 기여는 무시할 수 있는 것으로 간주된다.

(2) 약동학적 정보
① 흡수
음식물을 섭취한 상태에서 투여된 테포티닙 450 mg 단회 투여에 대해 71.6%의 평균 절대 생체이용률이 관찰되었으며, Cmax까지 소요된 시간의 중앙값은 8 시간이었다 (범위 6에서 12 시간).
음식물의 존재 (표준 고지방, 고칼로리 아침식사)는 테포티닙의 AUC를 약 1.6배까지 그리고 Cmax를 2배까지 증가시켰다.

② 분포
사람 혈장에서, 테포티닙은 높은 단백 결합을 보인다 (98%). 정맥 내 추적자 투여 이후 (기하 평균 및 geoCV%) 테포티닙의 평균 분포 용적 (Vz)은 574 L (14.4%)였다.
생체 외(In-vitro) 시험은 테포티닙이 P-당단백질 (P-gp)의 기질임을 보여준다. P-gp 억제제가 테포티닙 노출을 임상적으로 관련된 정도까지 변화시킬 것으로 예상되지 않지만, 강력한 P-gp 유도제는 테포티닙 노출을 감소시킬 가능성이 있다.

③ 대사
대사는 주요 배설 경로가 아니다. 테포티닙 배설의 25% 이상을 차지하는 대사 경로는 없다. 1 가지 주요 순환 혈장 대사체만이 확인되었다. 사람에서 테포티닙의 전반적인 유효성에 대한 주요 순환 대사체의 기여는 미미하다.

④ 배설
단회 정맥 내 투여 이후, 12.8 L/h의 총 전신 청소율 (기하 평균 및 geoCV%)이 관찰되었다.

테포티닙은 대변을 통해 주로 배설되고 (방사능 총 회수율 약 85%), 소변 배설은 경미한 배설 경로이다. 방사선 표지된 테포티닙 450 mg의 단회 경구 투여 이후, 미변화 테포티닙은 대변과 소변에서 각각 총 방사능의 45% 및 7%를 나타냈다. 주요 순환 대사체는 대변 내 총 방사능의 약 3%만을 차지했다.
테포티닙의 유효 반감기는 약 32 시간이다. 테포티닙 450 mg을 매일 여러 번 투여한 후, 축적의 중앙값은 Cmax에 대해 2.5배 그리고 AUC0-24h에 대해 3.3배였다.

⑤용량 및 시간 의존성
테포티닙의 노출은 임상적으로 관련된 용량 범위에서 450 mg까지 용량-비례적으로 증가한다. 테포티닙의 약동학은 시간에 따라 변화하지 않았다.

⑥특수 집단
집단 동력학 분석은 연령 (범위 18에서 89 세), 인종, 성별 또는 체중이 테포티닙의 약동학에 미치는 영향을 나타내지 않았다.

⑦신장애
경증 및 중등증 신장애 환자에 대한 노출은 임상적으로 유의미한 변화가 없었다. 중증 신장애 (크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자는 임상 연구에 포함되지 않았다.

⑧간장애
450 mg의 단회 경구 투여 이후, 테포티닙의 노출은 건강한 시험대상자와 경증 간장애 (Child-Pugh Class A) 환자에서 유사했고, 건강한 시험대상자와 비교하여 중등증 간 장애 (Child-Pugh Class B) 환자에서 약간 더 낮았다 (-13% AUC 및 -29% Cmax). 그러나 테포티닙의 유리 혈장 농도는 건강한 시험대상자, 경증 간장애 환자 및 중등증 간장애 환자에서 유사한 범위였다. 테포티닙의 약동학은 중증 간장애 (Child-Pugh Class C) 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

⑨약동학적 상호작용
가. 임상시험
테포티닙이 CYP3A4의 기질에 미치는 영향: 1 일 1 회 경구로 테포티닙 450 mg을 여러 번 투여해도 민감한 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 PK에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다.
테포티닙이 P-gp의 기질에 미치는 영향: 테포티닙은 P-gp의 억제제이다. 1 일 1 회 경구로 테포티닙 450 mg을 여러 번 투여하였을 때, 민감한 P-gp의 기질인 다비가트란 에텍실레이트 (dabigatran etexilate)의 약동학에 약간의 영향을 미쳤는데, 그 AUCt가 약 50%까지 그리고

Cmax가 약 40%까지 증가하였다.
제산제가 테포티닙에 미치는 영향: 오메프라졸의 병용-투여는 음식물을 섭취한 상태에서 투여되었을 때 테포티닙 및 그 대사체의 약동학에 뚜렷한 영향을 나타내지 않았다.
나. 생체 외 (In-vitro) 시험
테포티닙이 다른 수송체에 미치는 영향: 테포티닙 또는 그 주요 순환 대사체는 임상적으로 관련 있는 농도에서 BCRP, OCT1 및 2, 유기-음이온-수송 폴리펩티드 (OATP) 1B1 그리고 MATE1 및 2를 억제한다. 임상적으로 관련 있는 농도에서, 테포티닙이 담즙산염 유출 펌프 (BSEP)에 대한 아주 드문 위험성을 나타내며 OATP 1B3, 유기 음이온 수송체 (OAT)1 및 3에 대한 위험을 나타내지 않는다.
테포티닙이 UDP-글루쿠로노실전이효소 (glucuronosyltransferase; UGT)에 미치는 영향: UGT 1A1, 1A9 및 2B17에 대한 테포티닙 또는 주요 순환 대사체의 가해 위험성은 가능성이 낮은 것으로 간주되는 반면, 다른 동형 (UGT1A3/4/6, 및 2B7/15)에 대해서는 제외된다.
테포티닙이 CYP 450 효소에 미치는 영향: 임상적으로 관련 있는 농도에서, 테포티닙과 그 주요 순환 대사체는 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1에 대한 억제 위험성을 보이지 않는다. 테포티닙 또는 그 주요 순환 대사체는 CYP1A2, 및 2B6를 유도하지 않는다.

(3) 임상시험 정보
테포티닙의 유효성이 METex14 스키핑 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 (NSCLC) 성인 환자 (n = 146)를 대상으로 한 단일군, 공개라벨, 다기관 시험 (VISION)에서 평가되었다. 환자는 0 내지 1의 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)를 보였고 치료 경험이 없거나 전신 요법 이전에 최대 2 차수로 진행되었다. 중추신경계 전이를 보이는 신경학적으로 안정적인 환자는 허용되었다. 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 또는 역형성 림프종 키나아제 (ALK) 활성화 변이를 보이는 환자는 제외되었다.
환자의 연령 중앙값은 73 세 (범위 41에서 94)였고, 48%는 여성 그리고 52%는 남성이었다. 환자 대부분은 백인 (70%)이었고, 아시아인 환자 (26%)가 이를 뒤따랐으며 흡연을 한 적이 없거나 (42%) 과거 흡연자 (50%)였다. 대부분의 환자는 ≥ 65 세였고 (82%) 환자의 45%는 ≥ 75 세였다.
환자 대부분은 IV 기 질병을 보였고 (98%), 87%는 샘암종 조직학을 보였다. 환자의 10%는 안정적인 뇌 전이를 보였다. 환자는 일차 (45%) 또는 이차 이상의 (55%) 요법으로 테포티닙을 투여 받았다.
METex14 스키핑은 종양 (RNA-기반) 및/또는 혈장 (ctDNA-기반)에서 차-세대 염기서열분석을 통해 전향적으로 검사되었다.
환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 1 일 1 회 테포티닙 450 mg을 투여 받았다. 치료 기간의 중앙값은 8.02 개월 (범위 0.03에서 43.33 개월)이었다.

일차 유효성 결과 척도는 독립적 검토 위원회 (IRC)가 평가하는, 고형암에 대한 반응 평가 기준 (RECIST v1.1)에 따라 확인된 객관적 반응 (완전 반응 또는 부분 반응)이었다. 추가적인 유효성 결과 척도는 전체 생존과 더불어 IRC가 평가한 반응 기간 및 무-진행 생존을 포함했다.

표. ITT 집단을 대상으로 하는 IRC 평가를 통한 VISION 시험의 임상 결과

유효성 파라미터	ITT N = 146
객관적 반응률, % [95% CI]	45.2 [37.0, 53.6]
완전 반응, %	0
부분 반응, %	45.2
반응 기간 중앙값, 개월[α] [95% CI]	11.1 [8.4, 18.5]
반응 기간 [β]	
≥ 6 개월, 반응자의 %	74.2
≥ 9 개월, 반응자의 %	43.9
≥ 12 개월, 반응자의 %	21.2
무-진행 생존 기간 중앙값, 개월[α] [95% CI]	8.9 [8.2, 11.0]
전체 생존 중앙값, 개월[α] [95% CI]	17.6 [15.0, 21.0]

IRC= 독립적 검토 위원회, ITT= 치료-의향, CI= 신뢰 구간

α Product-limit (Kaplan-Meier) 추정치, Brookmeyer와 Crowley방법을 사용한 중앙값에 대한 95% CI

β 등록 기간으로 인해 일부 환자는 각각 ≥ 9개월 및 ≥ 12개월의 반응기간에 도달할 수 없었음.

유효성 결과는 METex14 스키핑 상태 확립에 사용된 검사 방식 (액체 생검 또는 종양 생검)과 상관이 없었다. 하위그룹에서 이전 치료, 뇌 전이의 존재 또는 연령에 따른 일관된 유효성 결과가 관찰되었다.

(4) 독성시험정보

랫드에서 26 주까지 그리고 개에서 39 주까지 경구 반복-투여 독성 시험이 수행되었다. 현저한 담관염 및 담관주위염에 수반되는 간-담도 파라미터의 증가가 개에서 kg당 1 일 30 mg의 테포티닙염산염수화물 용량부터 관찰되었다 (AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 1 일 1 회 450 mg에서의 사람 노출의 약 18%). 약간 증가된 간 효소가 랫드에서 kg당 1 일 15 mg의 테포티닙염산염수화물 용량부터 관찰되었다 (AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 1 일 1 회 450 mg에서의 사람 노출의 약 3%). 개에서, 구토와 설사가 kg당 1 일 2.5 mg의 테포티닙염산염수화물 용량 그리고 AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 450 mg에서의 사람 노출의 약 0.3%부터 관찰되었다. 모든 변화는 가역적인 것으로 입증되거나 가역성 또는 개선의 조짐을 보였다.

최대 무독성 용량 (NOAEL)은 랫드 대상 26-주 시험에서 kg당 1 일 45 mg의 테포티닙염산염수화물 그리고 개 대상 39-주 시험에서 kg당 1 일 10 mg의 테포티닙염산염수화물에서 확립되었다 (모두 AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 450 mg에서의 사람 노출의 약 4%에

해당)

① 유전독성
생체 외 시험 및 생체 내 시험에서 테포티닙의 돌연변이유발 또는 유전독성 효과는 관찰되지 않았다. 주요 순환 대사체도 돌연변이유발성이 없는 것으로 나타났다.

② 발암성
테포티닙의 발암 가능성을 평가하는 시험은 수행된 바 없다.

③ 생식독성
첫 경구 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 토끼가 기관형성 기간 동안 kg당 1 일 50, 150, 및 450 mg 용량의 테포티닙염산염수화물을 투여 받았다. 450 mg/kg 용량은 중증 모체 독성 효과로 인해 중단되었다. 150 mg/kg 그룹에서, 2 마리의 동물이 유산하였고 1 마리의 동물이 조기 사망했다. 평균 태아 체중은 kg당 1 일 ≥ 150 mg의 용량에서 감소되었다. 수반된 기형 견갑골 및/또는 이상위치의 쇄골 및/또는 종골 및/또는 거골과 함께 앞발 및/또는 뒷발의 이상회전을 포함하는 골격 기형의 용량-의존적 증가가 kg당 1 일 50 및 150 mg에서 관찰되었다.
두 번째 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 토끼가 기관형성 기간 동안 kg당 1 일 0.5, 5, 및 25 mg의 테포티닙염산염수화물을 경구 투여 받았다. 일반적으로 뒷다리 과신전(hyperextension)을 보이는 태아의 발생률 증가와 함께, 이상회전된 뒷다리를 보이는 2 마리의 기형 태아가 관찰되었다 (5 mg/kg 그룹 [AUC에 근거하여 테포티닙 1 일 1 회 450 mg의 권장 용량에서의 사람 노출의 약 0.21%]에서 1 마리 그리고 25 mg/kg 그룹에서 1 마리).
잠재적 수태능 저해를 평가하는 테포티닙의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 랫드와 개를 대상으로 하는 반복-투여 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관의 형태학적 변화는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30 ℃) 보관, 제조일로부터36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<붙임 2 참조>

○ **(최종결과보고서 제출)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제28조제1항

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.12.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.03.05.	2021.03.05.	2021.03.05.	2021.01.27.	-
보완접수 일자	2021.08.30.	2021.08.30.	2021.08.30.	2021.05.26.	-
최종처리 일자	2021.11.23	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2																3				4							5						6		7	8
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	X	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 간의 독성변화가 관찰됨
  - 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 효력시험에서 시험약은 MET kinase를 억제하며 마우스 폐암 이종이식 모델에서 항종양활성을 나타냄
  - 안전성약리시험에서 시험약은 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 낮은 것으로 나타남
- 주요 임상시험은 VISION 2상임
  - 해당군에서 평가된 ORR은 45.7, 44.6%, PFS는 10.9, 8.5개월, OS는 19.7, 16.3개월로 백금기반 1차 치료 및 백금 후 도세탁셀 등 세포독성항암제 치료 시 보고된 PFS, OS보다 연장된 결과가 나타남
  - 안전성 측면에서 간질성 폐질환, 간독성, 부종(흉막삼출) 등이 발생하였으며 이는 사용상의주의사항 및 RMP를 통해 관리함
    → 중증도가 심하며 이 약과의 인과관계가 의심되는 간질성폐질환/폐렴에 대해 다른 약물의 사례 등을 고려하여 경고항에 명시하는 것이 타당하다고 생각됨(시정)
- 대체치료가 없는 희귀의약품이며 2상으로 허가되는 경우에 해당하기 때문에 동반진단 의무대상이 아닌 것으로 판단됨

※ 동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인(2018.06)

> 2. 동반진단 의료기기의 허가 없이 의약품이 허가되는 경우
> 다음과 같은 경우 동반진단 의료기기의 허가없이 의약품이 허가될 수 있다.
> 1) 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품
> 심각하게 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품의 경우, 적절한 대체치료법이 존재하지 않고 의학적 미충족 수요(medical unmet need)가 있으며, 치료적 유익성이 아주 크다고 판단될 때는 동반진단 의료기기가 없는 경우에도 허가될 수 있다. 이 경우 동반진단 의료기기가 추후 허가되어 향후 의약품의 허가사항에 반영되어야 한다.

- RMP 중, 확인된 이상반응은 간질성폐질환이며 흉막삼출, QT간격 연장 등 잠재적인 위험성을 관리하도록 계획하였음
  - 시판후조사를 계획하고 있으며 전수조사 예정

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 텝메코정225밀리그램(테포티닙염산염수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: ATP 경쟁적 및 비가역적 MET 수용체 티로신키나아제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- Tepotinib은 중간엽-상피 이행인자(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)를 아데노신 삼인산염(adenosine triphosphate, ATP) 경쟁적 형식으로 매우 선택적이면서 강력하게 억제하는 가역적 I형 소분자 저해제이다. Tepotinib은 MET 인산화반응을 차단함으로써 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor, HGF) 의존적 및 비의존적 MET 신호전달을 억제하며, 여러 가지 암종으로 유도된 다양한 종양 모델에서 항암 활성을 나타내는 것으로 증명되었다. Tepotinib의 항암 활성은 MET 14번 엑손(METex14) 스키핑(skipping) 돌연변이(14번 엑손이 결손된 MET)나 고강도 MET 증폭(MET 유전자 카피 수 > 10)과 같은 MET의 발암성 변화가 존재하는 암종에서 특히 현저했다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- MET 신호전달의 발암성 이상 활성화는 흔히 공격적 표현형의 암 발현으로 이어진다. NSCLC의 대표적인 발암 유전인자로 지목되는 METex14 스키핑(skipping) 돌연변이의 빈도는 전체 NSCLC 증례 중 약 3%이다. 현 시점에 METex14 스키핑(skipping) 돌연변이가 존재하는 진행성 NSCLC를 특이적으로 표적화하는 승인된 치료법은 하나도 존재하지 않는다. 현존하는 약제들은 모두 임상적 혜택이 미미하고 만족스럽지 못하다고 평가된다. NSCLC의 METex14와 같은 발암 유전인자가 존재할 경우, 현존하는 비-표적화 제제들은 유효성이 약화되는 것으로 알려져 있다. 이는 METex14 스키핑(skipping) 돌연변이가 존재하는 NSCLC 환자 집단에게 선택성 있는 치료의 개발이라는 의학적 과제 해결 요구가 크다는 현실을 강조한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성폐렴, 간독성, 부종, 실험실학적 검사치 이상

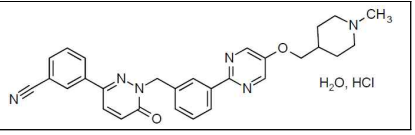
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정(2020.02.12.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식

테포티닙염산염수화물	Tepotinib hydrochloride hydrate	$C_{29}H_{31}N_6O_3Cl$ (MW 547.06)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	2중 LDPE bag/ HDPE drum	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

- 가혹시험(산화, 온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건- pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP blister (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC blister)	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 및 마우스를 대상으로 한 단회투여독성 시험에서 2000mg/kg까지의 용량 수준으로 독성의 증거가 전혀 밝혀지지 않았다. 개에서의 급성독성에 대한 정보는 단기간(즉 13일까지)의 경구 단계적 용량 증량 시험에서 얻어졌으며, 이를 통해 45mg/kg/day의 용량은 임상적으로 내약성이 우수했던 반면 고용량인 90mg/kg/day 및 180mg/kg/day는 먹이 섭취량 감소 및 체중 감소의 원인이 되었던 것으로 나타난다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- **Rat** : 270mg/kg/day까지의 용량을 사용한 랫드 대상의 초기 반복투여독성시험에서 최대무독성량(NOAEL)은 4주간의 시험 2건에 있어 90mg/kg/day로, 그리고 26주간의 시험에 있어 45mg/kg/day로 설정되었던 반면 최고내약용량은 확인되지 않았다. 조직병리에서 4주간의 시험 중 270mg/kg/day 및 26주간의 시험 중 135mg/kg/day로 경증의 간세포 비대, 최소 내지 경증의 갑상선 소포상피 활성화 및 장간막 림프절에서 대식세포 응집체가 밝혀졌다. 이 밖에도 4주간의 시험 중 고용량인 90mg/kg 또는 270mg/kg과 26주간의 시험 중 45mg/kg 및 135mg/kg으로 일부 암컷의 폐에서 폐포 대식세포 응집체(거품세포)의 처치 관련 발생이 확인되었다. 폐 및 림프절의 대식세포 응집체는 가역적이었으며 염증 반응과 전혀 연관되지 않았다. 따라서 이러한 변화는 독성 효과라기보다 반응성 현상인 것으로 여겨졌다. 모든 시험에서 간 효소의 경미한 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 모든 변화는 가역적인 것으로 판명되었거나 가역성의 조짐을 보였지만 암컷에서의 갑상선 활성화는 예외였다. 해당 갑상선 활성화는 생체 이물로 인해 강화된 간세포 대사의 맥락에서 알려진 이차적인 보상성 현상이다 (Hall et al. 2012).
- **비글견** : 개에서의 NOAEL은 4주간 및 39주간의 시험에서 10mg/kg/day로, 그리고 13주간의 시험에서 30mg/kg/day로 각각 설정되었다. 10mg/kg/day의 용량은 4주간의 시험에서 MTD라고 보수적으

로 여겨질 수 있는데 상위 용량인 40mg/kg/day가 개별적인 동물에서 먹이 섭취량 및 체중 손실의 상당한 감소로 인해 임상적으로 내약성이 없었기 때문이다. 13주간 및 39주간의 시험에서 시험한 최고 용량인 30mg/kg/day가 임상적으로 내약성이 있었으며 이들 시험에서 MTD는 설정되지 않았다. 4주간의 시험에서 2.5mg/kg/day 이상, 그리고 13주간 및 39주간의 시험에서 3mg/kg/day 이상인 용량 수준으로 모든 시험에 있어 위장관계 증상이 관찰되었다. 여기에는 구토 및 혈성 혼합물 또는 설사를 동반한 연하고 점액성이거나 그 중 어느 한쪽인 대변의 용량 의존적인 발생 및 중증도가 포함되었고 체중 감소 및 먹이 섭취량 감소가 동반되었다. 모든 개 대상의 시험에서 간담도계가 주된 표적 장기로 규명되었다. 간담도계 파라미터(글루탐산 탈수소효소, 알라닌 아미노전달효소, 아스파르테이트 아미노전달효소, 알칼리성 인산분해효소, 직접 빌리루빈(직접, 총 및 간접)) 증가는 모든 반복투여독성시험에서 확인되었고 4주간 및 39주간인 개 대상의 시험에서 동시에 일어났으며 간에서의 현저한 담관염, 담도주위염 및 염증성 침윤물을 동반하였다. 모든 변화는 가역적인 것으로 판명되었거나 가역성의 조짐을 보였다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 테포티닙은 세균 또는 포유류 세포를 대상으로 한 시험관 내 연구 2건 및 랫드를 대상으로 한 생체 내 소핵시험 1건에서 유전독성능의 증거를 전혀 나타내지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 토끼 : 토끼를 대상으로 한 예비 배·태자발생시험 2건에서 모체독성 효과(50mg/kg/day의 용량 수준부터) 및 5mg/kg/day의 용량 수준부터 용량 의존적으로 증가한 골격 기형의 수효(즉 동시에 일어나는 기형의 견갑골과 이상 위치의 쇄골과 종골과 거골 또는 그 중 어느 한쪽과 함께 앞발과 뒷발 또는 그 중 어느 한쪽의 회전 이상)가 밝혀졌다(투여 기간 종료 시 해당하는 평균 AUC가 56.7ng*h/mL였음, . 이러한 결과는 테포티닙에 기형 유발의 가능성이 있다고 결론을 내리기에 충분한 것으로 여겨졌으며 ICH S9의 권고사항에 따라 추가 배·태자독성 연구는 실시하지 않았다.

Species	Type of study	Route	Dose	Mean Total C_{max} (ng/mL)	Mean Total AUC (ng*h/mL)	C_{max} Total ratio (A/H)%	AUC Total ratio (A/H)%
Rabbit	Embryo-fetal toxicity	Oral	5 (mg/kg)	4.62[a]	56.7[a]	0.36	0.21
Rabbit	Embryo-fetal toxicity	Oral	0.5 (mg/kg)	0.27[a]	3.1[a]	$2.1x10^{-2}$	$1.1x10^{-2}$
Human	NA	Oral	500 mg	1291[b]	27438[b]	-	-

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

•「의약품의 품목허가·신고·심사규정」제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음

- 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 간의 독성변화가 관찰됨
- 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

Tumor model	MET activation	In vivo efficacy (monotherapy)	Study Report
Hs746T gastric cancer (sc)	*MET*ex14 skipping alteration High-level* *MET* gene amplification	Complete tumor regression in 10/10 mice at 6 mg/kg/qd	Study Report PSR-ONC-EMD1214063-004
H596 NSCLC (sc)	*MET*ex14 skipping alteration	Tumor growth inhibition T/C: 30% at 100 mg/kg/qd	Study Report ONC207-1-83MFH
EBC-1 NSCLC (sc)	High-level* *MET* gene amplification	Complete tumor regression in 10/10 mice at 25 mg/kg/qd	Study Report PSR-ONC-EMD1214063-004
MKN-45 gastric cancer (sc)	High-level* *MET* gene amplification	Partial tumor regression in 4/8 mice at 25 mg/kg/qd; T/C: -46%	Study Report DOV-325-1-42-MFH
MHCC97H HCC (sc)	High-level* *MET* gene amplification	Complete tumor regression in 9/10 mice at 100 mg/kg/qd	Study Report CrownBioMKG-CP-S002-subcutanZW
MHCC97H HCC (orthotopic)	High-level* *MET* gene amplification	Tumor regression in 9/9 mice at 100 mg/kg/qd; 2/9 complete regressions	Study Report CrownBioMKG-CP-S002-orthotopZW
LU5406 NSCLC brain met (sc)	High-level* *MET* gene amplification	Complete tumor regression in 5/5 mice at 125 mg/kg/qd	Study Report Crown Bioscience_E0177-U1708
LU5349 NSCLC brain met (sc)	High-level* *MET* gene amplification	Complete tumor regression in 5/5 mice at 125 mg/kg/qd	Study Report Crown Bioscience_E0177-U1708
LU5406 NSCLC brain met (othotopic)	High-level* *MET* gene amplification	Median tumor volume change (n=10) of -63% at 125 mg/kg/qd	Study Report ONC-E0176-U1902-MFH
LU5349 NSCLC brain met (orthotopic)	High-level* *MET* gene amplification	Median tumor volume change (n=10) of -84% at 125 mg/kg/qd	Study Report ONC-E0176-U1902-MFH
NIH 3T3 Tpr-Met (sc)	*MET* gene fusion	Complete tumor regression in 4/8 mice at 25 mg/kg/qd	Study Report PSR-ONC-EMD1214063-004

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 테포티닙 또는 이의 유리형 염기에 대한 시험관 내 및 생체 내 안전성 약리시험에서 치료적 용량인 500mg에 있어 환자의 항정상태 평균 유리형 Cmax와 동등하거나 이를 웃도는 농도 또는 노출 수준(Cmax)으로 유의한 표적 외, 심혈관계, 호흡기계 및 CNS 효과가 전혀 나타나지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

• 생체 내 시험(예를 들어 개에서의 독성동태), 그리고 사람 대상의 시험에서 테포티닙의 흡수 및 그에 따른 경구 생체이용률은 식후 상태 조건하에 해당 약물을 미분화된 물질로 투여한 경우 증가함이 확인되었다. 비임상시험 대상 종에서 최고 혈장 농도는 마우스의 경우 1시간 이하로, 그리고 암컷 원숭

이의 경우 12시간까지 관찰되었다(평균 tmax). 이 자료를 통해 대체로 꽤 느린 흡수가 시사된다. 그 경구 생체이용률의 범위는 수컷 랫드, 암컷 원숭이 및 개에서 20%보다 약간 더 큰 것부터 암컷 랫드에서 55%가량까지 이르렀다. 하지만 동물에서 전반적인 경구 노출에 대한 흡수된 분율 및 초회통과 제거의 실제 기여도는 미상임에 유의해야 한다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 테포티닙의 시험관 내 혈장 단백 결합은 종 전반에서 중등도였거나 높았으며 그 비결합형 분율(fu)의 범위는 마우스에서의 3%부터 개에서의 7%까지, 그리고 사람에서 1.6%와 3.4% 사이에 이르렀다. 사람(과 원숭이)의 혈장에서 유리형 분율의 경미한 농도 의존적 증가가 관찰되었다. 사람 혈장 알부민(HSA) 및 α-산 당단백질(AAG)은 사람의 혈장에서 주된 결합 상대로 규명되었다.
- 랫드를 대상으로 한 테포티닙에 따른 분포 시험(전신 자가조직 방사선촬영술 및 해부)에서 경구 투여한 후 총 방사능은 주로 위장관에 존재했던 것으로 밝혀졌다. 나머지 신체 중 간, 폐 및 신장에서, 그리고 투여한 지 24시간 후 림프절에서 최고 농도의 방사능이 발견되었다. 유색 동물의 경우 96시간인 연구 기간 내내 눈 및 피부에서 중간 농도의 방사능이 발견되었으며, 이는 해당 약물과 그 대사체 또는 어느 한쪽이 멜라닌 함유 구조에 결합할 수 있다는 가정으로 이어졌다. 랫드에서 테포티닙의 뇌 투과 가능성을 연구한 결과 (24시간 주입한 이후) 항정상태에서 평균 뇌 대 혈장의 비는 2.87이 되었다. 하지만 혈장 단백 결합보다 상당히 더 높은 뇌 조직 결합으로 인해 혈장 및 뇌에서 비결합형 약물의 분배계수(Kpu,u)는 0.25였다. 이를 통해 테포티닙은 잘 퍼지지 않지만 어느 정도의 뇌 투과를 보임이 시사된다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 시험관 내 CYP 표현형 분석 시험에서 CYP3A4 및 CYP2C8은 테포티닙의 대사에 기여하는 것으로 입증되었다. 하지만 이들 동형에 대한 특이적인 억제제의 유무에 따라 사람의 간세포에서 테포티닙을 배양한 결과 CYP3A4도 CYP2C8도 전반적인 산화적 간 대사에 뚜렷한 역할을 하지 않는 것으로 나타난다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 시험한 모든 종에서 주요 배설 경로는 대변이며 테포티닙의 높은 분율은 미변화체로 제거된다. 10mg/kg으로 경구 투여한 14C-테포티닙에 따른 암컷 개에서의 시험 결과를 통해 투여한 후 192시간 동안 약물 관련 방사능 중 91.4%가 대변으로 제거되었고 0.497%가 소변으로 제거되었음이 나타났다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 효력시험에서 시험약은 MET kinase를 억제하며 마우스 폐암 이종이식 모델에서 항종양활성을 나타냄
- 안전성약리시험에서 시험약은 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 낮은 것으로 나타남

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 18건, 1상 13건, 2상 3건, 3상 0건, 후향적 코호트 연구 2건

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 VISION(022)임

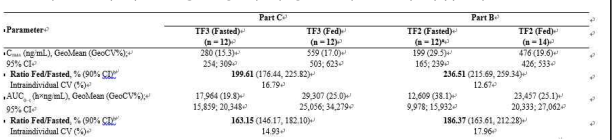
6.3. 생물약제학시험

• 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

- 현재의 제제는 정제 제제 3 (TF3)이며, 이는 제안된 상용 제제이기도 하다. TF3은 미분화 원료 의약품을 함유하는 250 mg 필름코팅정으로 제공되며, 제안된 임상 용량 500 mg으로 경구 투여된다. TF3은 제조 가능성 및 공정 완건성을 개선하기 위해 개발되었으며, 이전의 정제 제제 2 (TF2)와 비교해 정성정 및 정량적 조성이 다르고 약물 부하량이 감소하였다 (TF2). TF3 (2 × 250 mg) 및 TF2 (1 × 500 mg)의 생물학적 동등성이 복합 생물학적 동등성 및 음식물 영향 시험 (시험MS200095-0044)에서 입증되었고 두 제제에 대해 유사한 시험관 내 용출 프로파일이 확인되었다 . 총 용량 500 mg으로 투여되었을 때 TF3 제제의 100 mg 및 250 mg 함량 사이에도 생물학적 동등성이 입증되었다 (시험 MS200095-0038).

• (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

투여방법
이 약은 경구 투여한다. 정제는 음식물과 함께 투여되어야 하고 통째로 삼켜야 한다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
44	1상, 공개, 무작위배정	건강한 성인	단회, 500 mg, 2x2 TF3 vs TF2	AUC Cmax	공복 상태에서 TF3은 TF2와 생물학적으로 동등하다. TF3 및 TF2 모두에서 음식물이 테포티닙 생체이용률을 증가시켰다. 제안된 상용 테포티닙 제제 TF3에 대하여 음식물 영향이 관찰되었다. 시험 MS200095-0044에서 공복 상태와 비교하여 고칼로리 (약 800-1,000 칼로리) 고지방 (식사 총 칼로리 함량의 약 50%) 아침식사 후 AUC가 1.6배 증가하고Cmax가 2배 증가하는 등 생체이용률 증가가 보고되었다. 같은 시험에서, 이전의 제제 TF2에 대해서도 음식물 영향이 제시되었으며, 공복 상태와 비교하여AUC가 1.9배 증가하고Cmax가 2.4배 증가하는 등 생체이용률이 증가하였다. 
38	1상, 공개, 무작위배정	건강한 성인	단회, 500 mg, 2x2 250 mg vs 100 mg	AUC Cmax	제안된 임상 용량 500 mg 경구 투여 후, 공복 상태에서 TF3 100 mg 함량은 TF3 250 mg 함량과 생물학적으로 동등한 것으로 입증되었다. 주요 결과는 다음과 같았다: 100 mg (5 × 100 mg) 및 250 mg (2 × 250 mg) 함량 테포티닙 TF3의 평균 농도-시간 프로파일및

					PK 파라미터가 유사하게 관찰되었다. TF3 5 × 100 mg 함량 vs. 2 × 250 mg 함량에 대하여AUC0−t, AUC0−∞, Cmax에 대한 기하 최소 제곱 평균 비의 90% CI가 생물학적 동등성 허용 구간(80-125%)에 포함되었다.

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
001	1상, 공개	고형암, 149명 처방 1: 14일 동안 30-400 mg 1일 1회 투여 후 7일 동안 치료 미실시, N=42 처방 2: 3주 동안 매주3회 (예: 제1, 3, 5일) 30-315 mg 1일 1회 투여, N=45 처방 3: 휴약기간 없이 연속하여 300-1400 mg 1일 1회 투여, N=62		MTD 약동학	제1일에 단회투여 후에는 tepotinib의 흡수가 천천히 일어났고 최고 혈장 농도에 도달하기까지의 시간(tmax) 중앙값은 흡수 지체시간(tlag) 중앙값 0.25-1시간을 포함해 8-10시간째였다. 시점 0부터 24시간째까지의 곡선하면적(AUC0-24h)에 근거할 때 tepotinib 500 mg 정제 다회투여 후 축적비(Racc) 중앙값(최소값, 최대값)은 3.306(1.74, 5.75)이었다. 겉보기 t1/2 평균은 46시간으로 추정되었다. tmax나 겉보기 t1/2 추정치와 일치하게, 정상상태에서는 최고 농도(Cmax)와 최저 농도(Cmin) 사이에 농도 평균값(Cav)을 중심으로 작은 폭의 변동만 관찰되었고, 변동폭은 500 mg 캡슐 또는 정제를 1일 1회 투여한 후 각각 30.1%와 32.1%였다.
003	1상, 공개	고형암, 일본인, 12명, 215, 300, 500 mg		MTD	FIH 임상시험(Study EMR200095-001)에서 제안된 tepotinib의 임상 용량 500 mg 1일 1회가 일본인 진행성 고형암 환자들에게서 확정되었다. 500 mg 1일 1회를 (매일) 다회 경구투여했을 때 760-1127 ng/mL 사이의 Cav 값에 도달했고 이는 예측된 활성(목표) 농도 범위 390-823 ng/mL를 웃도는 것이었다.
007	1상, 공개	Part A: 건강한 사람, 6명, 500 mg Part B: 건강한 사람, 6명, 500 mg Part C: 건강한 사람, 15명, 100 mg		물질수지 (Mass balance, BA)	방사성활성은 주로 대변을 통해 배설되었다(기하평균 77.9%; 범위 69.4-82.5%). 뇨 배설은 총 방사성활성 물질의 13.6%만 차지했다(기하평균; 범위 8.8-17.7%). 뇨에서는 모약물이 투여된 총 방사성활성 물질의 7%를 차지했다. 대변에서는 모약물 tepotinib의 비중이 45%인 반면, 카이랄(chiral) 대사체 M506은 투여된 총 방사성활성 물질의 약 3%만 차지했다. 혈장 중 총 방사성활성과 tepotinib의 농도-시간 프로파일을 비교하면 소실속도 제한적 역학을 따르는 대사체가 생성됨을 알 수 있다. 참가자 6명에게 TF1 제형 tepotinib 100 mg 정제 5정을 단회 경구투여하고 4시간 뒤에 흔적용량의 14C-표지 tepotinib을 볼러스 주사로 투여하여 tepotinib의 절대 생체이용률을 조사하였다. 500 mg 용량 TF1 제형의 절대 생체이용률은 71.6%(기하평균; 범위 61.8-81.3%)로 추정되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 신장애 환자

신장애
경증 또는 중등증 신장애(크레아티닌 청소율 30에서 89 mL/min) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.

pop-PK 모델링 결과
집단 PK 분석(데이터마감일 2019년 2월 18일자)에는 베이스라인에 평가가능 eGFR 데이터가 존재하는 시험대상자 591명이 포함되었으며(평균 99.8 mL/min/1.73m2, StD 26.2 mL/min/1.73m2, 범위 39.4-236 mL/min/1.73m2), 그 중 24명이 중등증 신장 장애(eGFR ≥30 ~ < 60 mL/min/1.73m2)로 분류되었고 tepotinib PK 관찰치 388건(전체 데이터세트의 3.6%)에 해당했다. 공변량 분석에 의하면 tepotinib의 겉보기 청소율이 eGFR과 임상적으로 의미 있는 상관관계를 보이지 않는 것으로 확인되었는데, AUCss가 경증 내지 중등증 신장 장애(eGFR≤59 mL/min/1.73m2) 환자 집단에서 2% 더 컸고 이와 비교해 관찰된 eGFR 평균은 99.8 mL/min/1.73m2이었다. 크레아티닌 상승의 발생률은 베이스라인 신장 기능이 정상인 시험대상자들에 비해 베이스라인에 신장 장애가 있는 시험대상자들에서 더 높았다. 참고로, 크레아티닌 상승 TEAE는 주로 경증 내지 중등증이었고 중대하지 않으면서 빈번하지 않게 용량 조정을 초래했다. 혈청 크레아티닌 수치를 그래프로 분석했을 때 모든 연구에서 시간 경과에 따라 혈청 크레아티닌 농도 중앙값이 상승하는 일관성 있는 경향이 나타났고, 이는 tepotinib 노출 수준과 상관관계가 있는 것으로 여겨졌다. 혈청 크레아티닌 수치의 최대 변화는 tepotinib AUC24h 약 10 µg × h/mL 또는 MSC2571109A AUC24h 약 5 µg × h/mL 시점에 편평상태에 도달했다가 그 이후에는 더 이상 증가하지 않았다. 건강한 지원자에게 500 mg 단회투여 후 혈청 크레아티닌 수치 증가의 시간 경과를 살펴보면 이 효과가 가역적인 것으로 제시된다. 비임상 연구들에 의하면 tepotinib이나 MSC2571109A가 신장 세뇨관 수송체 단백 OCT2, MATE1, MATE2를 억제하는 것으로 추측된다. 크레아티닌이 OCT2 수송체와 MATE1/2 수송체의 기질이므로, 관찰된 크레아티닌 상승 효과의 추가분은 세뇨관 능동분비 억제 때문일 수 있다. 크리조티닙 투여 후 방사성활성 추적물질로 GFR을 측정한 환자 대상 연구에서는 실제 GFR이 내인적 크레아티닌 수치를 토대로 계산된 GFR 추정치(eGFR)보다 현저히 높은 것으로 나타났다(Meijer-Schaap 2018). Tepotinib 투여 중 크레아티닌 상승 현상은 신장독성 효과나 실제 GFR 변화를 반영하는 것이 아니라 신장 세뇨관 수송체에 대한 직접적인 억제 효과 때문일 것으로 짐작된다. 혈청 크레아티닌 수치를 토대로 한 신장기능 추정치(CrCL 또는 eGFR)를 해석할 때는 이 효과를 고려하여 신중해야 한다.

• 간장애 환자

간장애

경증(Child Pugh Class A) 또는 중등증(Child Pugh Class B) 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
028	1상, 공개	간장애 환자, 18명	단회 투여, 500 mg, 1000 mg까지 투여	약동학	총 혈장 농도에 근거한 tepotinib 노출(AUC와 Cmax)이 건강한 참가자들과 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자들 간에는 비슷했다. 중등증 간장애(Child-Pugh Class B) 환자들의 경우, 평균 총 혈장 AUC와 Cmax 수치가 건강한 참가자들에게서 관찰된 값보다 각각 약 13%와 29% 더 낮았다.

pop-PK 모델링 결과
통합 집단 PK 분석에서는 Child-Pugh 분류와 더불어, 간기능장애에 대한 NCI ODG 기준도 조사하였다. 간 장애 임상시험의 데이터와 일맥상통하게, 집단 PK 분석에서도 간기능장애가 경구투여 후 tepotinib의 PK에 약하게 영향을 미치는 것으로 나타났는데, NCI ODG의 간기능장애 또는 간경변 분류 등급이 높을수록 총 노출량이 감소했다. 총 노출량 감소의 크기는 여러 간기능장애 등급을 합한 전체 집단에서 20% 미만이며 여러 간경변 등급을 합한 전체 집단에서도 마찬가지이다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI)

4. 상호작용

(1) P-gp 유도제

테포티닙은 P-당단백질 (P-gp)의 기질이다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보” 항 참조). 강력한 P-gp 유도제는 테포티닙의 노출을 감소시킬 가능성이 있다. 강력한 P-gp 유도제 (예를 들어, 카바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (St. John's wort))의 병용 투여는 피해야 한다.

(2) P-gp 기질

테포티닙은 P-gp의 민감한 기질의 수송을 억제할 수 있다 (“전문가를 위한 정보, 약동학 정보”항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 치료역이 좁은 P-gp-의존적 물질 (예를 들어, 디곡신)의 임상 효과 모니터링이 권장된다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
032	1상, 공개	건강한 사람, 20명	기간 1에는 표준 컨티넨탈 아침식사를 시작한 지 30분째에 dabigatran etexilate 75 mg 단회투여 후 dabigatran의 PK를 평가하였다. 기간 2에는 7일 동안 표준 아침식사를 시작한 지 30분째에 tepotinib(TF2) 500 mg을 투여했다. 제8일에는 dabigatran etexilate와 tepotinib을 함께 투여하고 투여 후 72시간 동안 총 dabigatran(비포합 형태+포합 형태)의 PK를 평가하였다.	약동학	Tepotinib은 P-gp 지표기질인 dabigatran의 PK 노출에 약한 영향을 미쳤다. Tepotinib을 다회투여했을 때(치료 B) dabigatran 노출이 AUC0-t의 경우 51%, AUC0-∞의 경우 45%, 그리고 Cmax의 경우 38%만큼 어느 정도 증가했다.
039	1상, 공개	건강한 사람, 12명	치료 A: 표준 컨티넨탈 아침식사를 시작한 지 30분째에(아침식사는 25분 이내에 마쳐야 했음) tepotinib 500 mg (TF2 제형)을 비탄산 물 240 mL와 함께 단회 경구투여하였다. 치료 B: 제1-4일에 공복 상태에서 omeprazole을 물 240 mL와 함께 투여하였다. Omeprazole 투여 후 30분째에 표준 아침식사를 제공하였다. 제5일에 계획된 tepotinib 투여 시점 2시간 전에 공복 상태에서 omeprazole 40 mg을 비탄산 물 240 mL와 함께 투여하였다. 공복 상태에서 tepotinib 500 mg을 비탄산 물 240 mL와 함께 투여하였다. 치료 C: 제1-4일에 공복 상태에서 omeprazole을 물 240 mL와 함께 투여하였다. Omeprazole 투여 후 30분째에 표준 아침식사를 제공하였다. 제5일에 계획된 tepotinib 투여 시점 2시간 전에 공복 상태에서 omeprazole 40 mg을 비탄산 물 240 mL와 함께 투여하였다. Tepotinib 투여 30분 전에 표준 아침식사를 제공하고 25분 이내에 마치도록 했다. 아침식사를 시작한 지 30분째에 tepotinib 500 mg을 물 240 mL와 함께 투여하였다.	약동학	Omeprazole 병용투여는 공복 조건에서 투여한 tepotinib의 PK 프로파일에 현저한 영향을 미치지 않았으며, 관찰된 비 평균은 AUC0-t의 경우 108.87%, AUC0-∞의 경우 109.80%, 그리고 Cmax의 경우 104.10%였다. Omeprazole 존재하에 tepotinib 노출은 식후 조건에서 공복 조건에 비해 증가(AUC가 약 1.5배, Cmax가 약 2배)했다 .

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
2상	[MS200095-0022] MET 엑손 14(METex14) 스키핑 변이(skipping alteration) 또는 MET 증폭이	단일군, 공개	MET 엑손 14(METex14) 스키핑 변이 또는 MET 증폭이 있는 진행성(국소진행성 또	21일 기간의 주기로, 테포티닙 500 mg을 1일 1회, 경구투여	ORR DOR PFS 안전성	

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
	있는 진행성(국소 진행성 또는 전이성) 비소세포폐암을 대상으로 테포티닙(tepotinib)을 연구하기 위한 제 2상 단일군 시험(VISION)		는 전이성) 비소세포폐암 (NSCLC), 146명(코호트A)			코호트 A 의 유효성 요약(ITT-02 Oct 2019)

Endpoint	L+ N = 95	T+ N = 84	Combined[a] N = 146
ORR by independent evaluation (primary endpoint), % (95% CI)	47.4% (37.0, 57.9)	46.4% (35.5, 57.6)	45.2% (37.0, 53.6)
ORR by Investigator assessment, % (95% CI)	53.7% (43.2, 64.0)	57.1% (45.9, 67.9)	54.1% (45.7, 62.4)
DOR by independent evaluation[b], median (95% CI)	10.8 months (7.6, 18.5)	12.4 months (9.9, ne)	11.1 months (8.4, 18.5)
DOR by Investigator assessment[b], median (95% CI)	14.0 months (8.3, ne)	14.3 months (9.7, ne)	12.7 months (9.7, 18.3)
Objective DCR by independent evaluation, % (95% CI)	68.4% (58.1, 77.6)	73.8% (63.1, 82.8)	69.9% (61.7, 77.2)
Objective DCR by Investigator assessment, % (95% CI)	72.6% (62.5, 81.3)	81.0% (70.9, 88.7)	76.0% (68.3, 82.7)
PFS by independent evaluation[b], median (95% CI)	8.5 months (6.7, 10.9)	11.0 months (8.2, 13.7)	8.9 months (8.2, 11.0)
PFS by Investigator assessment[b], median (95% CI)	8.0 months (5.8, 9.7)	11.0 months (6.9, 14.5)	8.6 months (6.9, 11.0)
Overall survival[b], median (95% CI)	16.3 months (10.9, 21.0)	20.4 months (15.3, 29.7)	17.6 months (15.0, 21.0)

DCR=disease control rate, DOR=duration of response, ITT-02 Oct 2019=Intention-to-Treat analysis set restricted to subjects who received a first dose of tepotinib before 02 October 2019, L+=liquid biopsy positive, ne=not estimable, ORR=objective response rate, PFS=progression-free survival, T+=tumor tissue biopsy positive.

a. L+ 및/또는 T+.

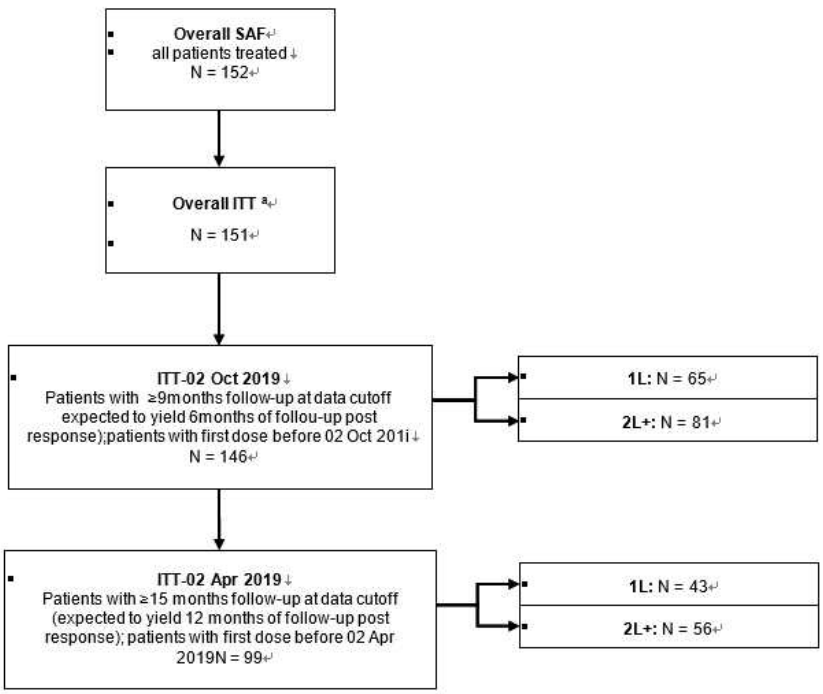
b. 누적-환계 (카플란-마이어) 추정치.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진행성 NSCLC를 가진 환자(편평세포 및 육종을 포함한 모든 유형). 1차 치료(1L)에 치료 경험이 없거나 2차 이하의 이전 치료를 받은 (2L+) 환자. METex14 스키핑 변이 또는 MET 증폭을 보유한 환자.

- 환자분포



② 유효성

- BIRC 평가

시험의 일차 평가변수는 독립 평가에 기반한 ORR이었고, 반응은 66명에서 관찰되었으며, ITT-02 Oct 2019에서 45.2% [95% CI: 37.0, 53.6]의 임상적으로 의미있는 ORR을 끌어냈다. 또한, 환자의 24.7%는 최상의 전체 반응으로 안정 병변을 경험하였다. ITT-02 Apr 2019에서 일관된 결과가 관

찰되었다(OR 45명; ORR 45.5% [95% CI: 35.4, 55.8]). 종양 크기 감소가 ITT-02 Oct 2019에 속한 대다수의 환자에서 관찰되었고, 모든 치료 차수에 걸쳐 감소는 일관되었다.
주요 이차 평가변수인 DOR 중간값(mDOR)은 ITT-02 Oct 2019에서 11.1개월이었다(95% CI: 8.4, 18.5). 시험이 여전히 진행 중이긴 하지만, 현재 mDOR은 테포티닙 투여의 임상 유익성을 강하게 지지한다. 테포티닙에 대한 반응 대부분은 조기에 발생하였고(첫 투여 후 3개월 이내) 치료 차수와 상관없이 깊고 지속 가능했다(최대 42개월). 대부분의 반응이 조기에 발생했지만, 몇몇 환자는 후기 발현 반응을 달성했는데, 이러한 결과는 투여 3개월 이후에도 여전히 반응이 발생할 수 있음을 보여주는 것이다. 특히, 확인된 완전 반응 또는 부분 반응이 있는 ITT-02 Oct 2019 환자 66명 중 모든 환자(100%)가 2020년 7월 1일 자료 마감 시점에 반응 발현 후 6개월 이상 추적 관찰을 받았으며, 대다수(56명[84.8%])가 ≥12개월 지속되는 반응을 나타냈거나 반응 발현 후 <12개월에 사건(질병 진행 또는 사망)을 경험했거나 어떤 이유로 인해 투여를 중단하였다.
ITT-02 Apr 2019 환자군에서 DOR에 대한 일관된 결과가 관찰되었다. ITT-02 Apr 2019 내에서 1명을 제외한 모든 환자가 반응 발현 후 12개월 이상의 추적 관찰 기간을 나타냈다.
지속 가능한 테포티닙 반응은 ITT-02 Oct 2019에서 8.9개월 [95% CI: 8.2, 11.0]의 임상적으로 의미 있는 PFS 중간값(mPFS) 및 17.6개월 (95% CI: 15.0, 21.0)의 OS 중간값(mOS)에 의해 더 반영되었다. ITT-02 Apr 2019에서 일관된 결과가 관찰되었다.
전반적으로, 1L 및 2L+ 환자 간에 그리고 두 환자군 내에서 유효성 결과는 일관되었다. 또한, ITT-02 Oct 2019 내에서 연령, 성별, 인종, 지리적 위치, ECOG PS, 치료 차수, 베이스라인 뇌 전이, 조직학적 분류, 최초 진단 시 및 시험 참여 시 임상 병기, 진단 후 첫 투여까지의 시간, 흡연 상태와 같이 분석된 다른 모든 부분집단에서 일관된 유익성이 관찰되었다. METex14 NSCLC가 고령 환자에서 더 자주 발생한다는 점을 고려하면, 연령(<65세, ≥65세, <75세 또는 ≥75세)과 무관한 일관된 유효성에 주목할 만하다.

표 5 유효성 결과, 독립 평가 VISION 코호트 A, ITT-02 Oct 2019 및 ITT-02 Apr 2019 환자군

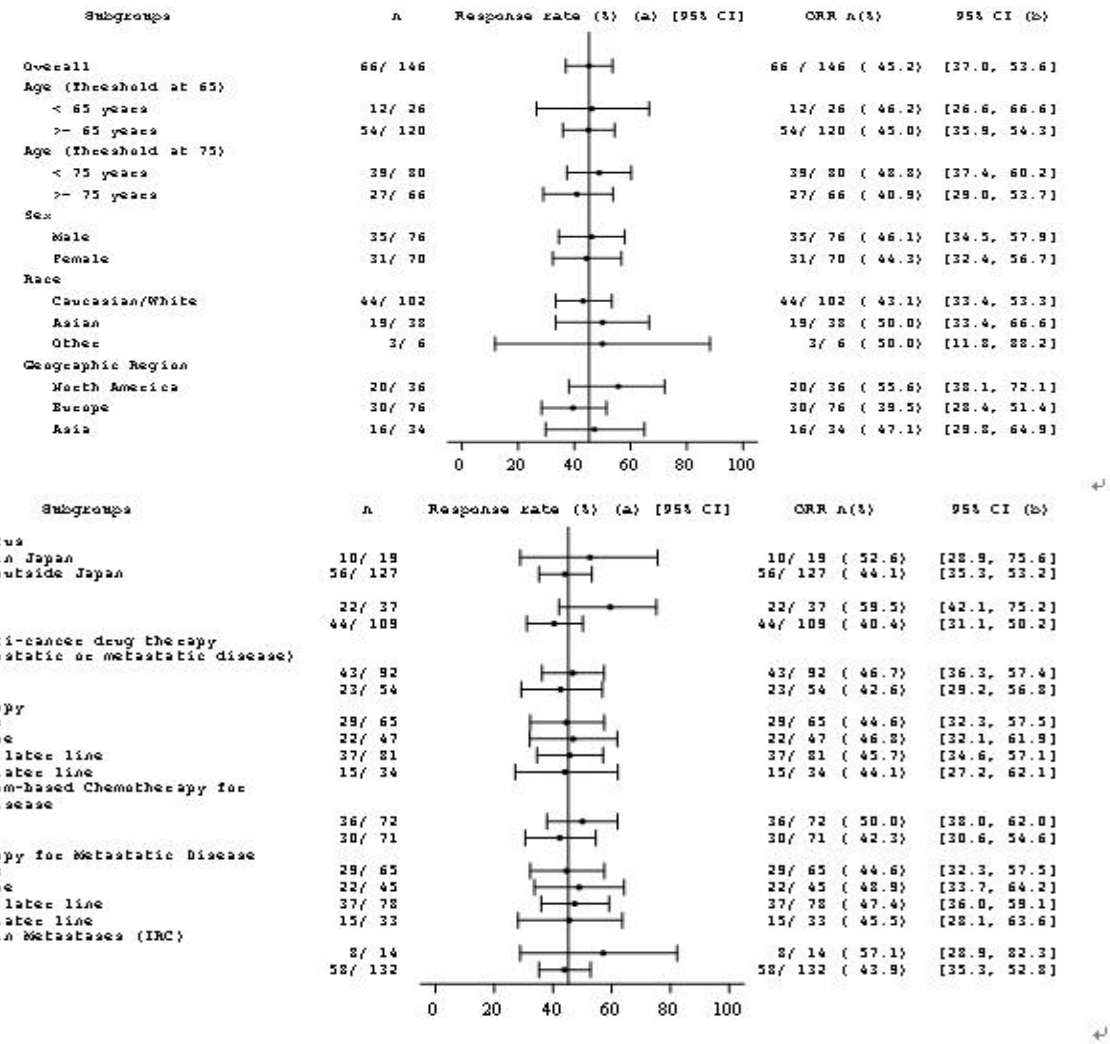
	Overall	1L	2L+
ITT–02 Oct 2019, N	146	65	81
ORR [a] n (%) [95% CI] [b]	66 (45.2) [37.0, 53.6]	29 (44.6) [32.3, 57.5]	37 (45.7) [34.6, 57.1]
mDOR, months [c] [95% CI] [d]	11.1 [8.4, 18.5]	10.8 [6.9, ne]	11.1 [9.5, 18.5]
DOR ≥ 6 months, n (% of responders)	49 (74.2)	21 (72.4)	28 (75.7)
mPFS, months [c] [95% CI] [d] Patients with event (PD/Death), n (%)	8.9 [8.2, 11.0] 86 (58.9)	8.5 [5.5, 11.3] 38 (58.5)	10.9 [8.2, 12.7] 48 (59.3)
mOS time [c], months [95% CI] [d] Patients with event, n (%)	17.6 [15.0, 21.0] 75 (51.4)	16.3 [9.7, 29.7] 35 (53.8)	19.7 [15.0, 21.0] 40 (49.4)
ITT–02 Apr 2019, N	99	43	56
ORR [a] n (%) [95% CI] [b]	45 (45.5) [35.4, 55.8]	19 (44.2) [29.1, 60.1]	26 (46.4) [33.0, 60.3]
mDOR, months [c] [95% CI] [d]	11.1 [8.4, 18.5]	ne [5.8, ne]	11.1 [8.4, 18.5]
DOR ≥ 6 months, n (% of responders)	34 (75.6)	14 (73.7)	20 (76.9)
mPFS, months [c] [95% CI] [d] Patients with event (PD/Death), n (%)	8.5 [6.8, 11.0] 67 (67.7)	8.0 [3.8, 11.3] 29 (67.4)	10.9 [6.7, 12.7] 38 (67.9)
mOS time [c], months [95% CI] [d] Patients with event, n (%)	17.0 [12.0, 20.4] 63 (63.6)	15.3 [8.5, 23.6] 28 (65.1)	17.1 [12.0, 21.0] 35 (62.5)

표 6 유효성 결과, 시험자 평가, VISION 코호트 A, ITT-02 Oct 2019 및 ITT-02 Apr 2019 환자군

	Overall	1L	2L+
ITT–02 Oct 2019, N	146	65	81
ORR [a] n (%) [95% CI] [b]	79 (54.1) [45.7, 62.4]	34 (52.3) [39.5, 64.9]	45 (55.6) [44.1, 66.6]
mDOR, months [c] [95% CI] [d]	12.7 [9.7, 18.3]	10.9 [7.1, ne]	12.7 [9.7, 17.1]
mPFS, months [c] [95% CI] [d] Patients with event (PD/Death), n (%)	8.6 [6.9, 11.0] 95 (65.1)	9.7 [6.8, 13.5] 39 (60.0)	8.3 [6.7, 11.0] 56 (69.1)
ITT–02 Apr 2019, N	99	43	56
ORR [a] n (%) [95% CI] [b]	55 (55.6) [45.2, 65.5]	23 (53.5) [37.7, 68.8]	32 (57.1) [43.2, 70.3]
mDOR, months [c] [95% CI] [d]	14.0 [9.7, ne]	10.9 [6.6, ne]	14.0 [9.7, ne]
mPFS, months [c] [95% CI] [d] Patients with event (PD/Death), n (%)	8.6 [6.7, 12.2] 68 (68.7)	8.6 [6.0, 15.3] 28 (65.1)	9.5 [5.5, 14.0] 40 (71.4)

- 출처 Section 2.7.3, Table 16.
- 1L=1차 치료, 2L+=2차 이상 치료, CI=신뢰구간, DOR=반응 지속기간, ITT=치료 의향, mDOR=반응 지속기간 중앙값, mPFS= 무진행 생존 중앙값, mOS= 전체 생존 중앙값, ne=추정 불가, ORR=객관적 반응률, PD=질병 진행
- a 확인된 완전 반응/부분 반응
- b Clopper-Pearson 방법을 이용해95% 정확 CI.
- c 누적한계(Kaplan-Meier) 추정
- d Brookmeyer 및Crowley 방법을 이용해 중앙값에 대한95% CI.

그림 24 독립적 평가에 근거한 객관적 반응의 Forest 그래프 – VISION 코호트 A – 2019 년 10 월 2 일자 ITT (통합 분석세트)



③ 안전성

- 약물에 대한 노출

▪	테포티닙 500 mg QD – SAF
▪특성	VISION 코호트 A + C (N=255)	POOL (N=448)
▪용량강도 (mg/3 weeks)		
▪평균 ± StD	9421.0 ± 1689.85	9592.8 ± 1547.88
▪중앙값	10455.9	10472.2
▪Q1; Q3	8516.7; 10500.0	9136.2; 10500.0
▪최소값; 최대값	1050; 10739	500; 10739
▪상대 용량강도 (%) 범주, n (%)		
▪< 60	15 (5.9)	19 (4.2)
▪≥ 60 – <80	44 (17.3)	64 (14.3)
▪≥ 80 – <90	19 (7.5)	37 (8.3)
▪≥ 90 – <110	177 (69.4)	328 (72.3)
▪≥ 110	0 (0.0)	0 (0.0)

테포티닙 치료기간 중앙값은 22.3주였다(범위: 0 ~ 188주). 모두 합쳐 177명(69.4%)의 환자가 계획된 테포티닙 용량의90% ~ 110%를 투여받았다. 76명(29.8%)의 환자는 적어도 한 번 테포티닙 용량감량을 경험했고, 127명(49.8%)의 환자는 투여 지연을 경험했다.

- 안전성 요약

전체적으로, 135명(52.9%)의 환자가 적어도 1건의 중증도 Grade ≥ 3TEAE를 경험했고, 41명(16.1%)의 환자는 적어도 1건의 중증도 Grade ≥ 4 TEAE를 경험했다. PT별 가장 빈번한 Grade ≥ 3 TEAE(≥ 4.0%)는 말초부종(7.8%), 저알부민혈증(5.5%), 흉막삼출(5.1%), 질병진행 (4.7%) 및 폐렴(4.3%)이었다.
115명(45.1%)의 환자가 적어도 1건의 중대한 TEAE를 경험했다. 중대한 TEAE는 31명(12.2%)의 환자에서 시험 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 가장 빈번한 중대한 TEAE(≥ 1%)는 흉막삼출(3.5%), 말초부종(2.4%), 호흡곤란(1.6%) 및 전신부종(1.6%)이었다.
치료 후 발생한 AE는 52명(20.4%)의 환자에서 테포티닙의 영구 중단으로 이어졌다; 환자의 ≥1%에서 보고된 사건은 다음과 같다: 말초부종(3.5%), 질병진행(1.6%), 호흡곤란(1.6%), 생식기부종(1.2%), 전반적 신체건강 쇠퇴(1.6%), 흉막삼출(2.0%) 및 폐렴(1.2%).

- 사망

86명(33.7%)의 환자는 시험기간 동안에 사망했다. 사망의 주요 원인은 다음과 같다:
질병진행: 66명(25.9%)
시험 치료와 관련된 AE :
1명(0.4%)의 환자는 간질성 폐질환 [ILD]에 속발된 급성 호흡부전과 호흡곤란을 경험했다.
1명(0.4%)의 환자는 사망 전 동의를 철회했다. 결과적으로, 이 사망은 임상 데이터베이스에 기록되지 않았다. 차후 검토에서 이 사망은 급성 간부전에 기인한 것으로 나타났다.
1명(0.4%)의 환자는 호흡곤란 SAE로 인해 사망했다. 사망이 자료마감일(2020년 7월 1일) 이후에 발생했기 때문에 사망일은 입력되지 않았다.
시험 치료와 관련 없는 AE: 14명(5.5%).
원인불명: 4명(1.6%).

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

	문헌		테포티닙		RWD	
치료경험	유	무	유	무	유	무
ORR(%)	4.4~23.0	46.9~63.5	45.7	44.6	25.0	33.3
DOR (month)			11.1	10.8	5.6	9.2

PFS 중간값 (month)	2.6~2.8	5~7	10.9	8.5	4.83	4.99
OS 중간값 (month)	6.7~10.6	10~16	19.7	16.3	18.96	20.63

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 특별 관심 이상반응

① 간질성 폐질환/폐렴

ILD 유사 사건은 일부 MET 억제제를 포함한 여러 티로신 키나아제 억제제(Skeoch 2018) 와 함께 보고되었다. 조직 수선 및 섬유증으로부터의 보호에서 HGF 및 MET 수용체의 잠재적 기전은 근섬유아세포의 변조이다. 근섬유아세포는 폐섬유증에서 상피 및 내피 세포 사멸을 유도하는 많은 세포 자멸유발인자의 주요 원천이다. HGF가 정상 조직의 재생을 촉진하고 폐, 심장, 신장 및 간의 섬유화성 개형을 방지하는 것으로 제안되었다(Panganiban 2011).
비임상시험에서, 랫트의 가역적인 폐포 대식세포 응집(거품세포)이 4주 시험 ≥ 90 mg/kg/day용량 및 26주 시험 ≥ 45 mg/kg/day 용량에서 관찰되었다; 이러한 소견과 환자에서 ILD의 확인된 위험의 관계는 명확하지 않다. 랫트와 개를 대상으로 한 어떤 반복투여 독성시험에서도 호흡곤란 또는 다른 폐 변형의 증거는 없었다.
VISION 코호트 A + C에서 ILD 유사 사건의 추정 발생률은 2.4%이다. 가장 빈번하게 보고된 용어는 폐렴(Pneumonitis) 이다. 사건은 대부분 중대하지 않은 사건이었고 1명은 치명적인 결과로 이어졌다. ILD 사건을 보고한 환자의 수는 테포티닙-유도 ILD 사건의 위험인자를 평가하기에 너무 적었다. 종양학자 커뮤니티는 이 위험의 진단 및 관리에 대해 잘 알고 있다. 완화조치는 제안된 허가사항의 경고 및 주의사항 부문에 설명되어 있다.

② 간독성

VISION 코호트 A + C에서, ALT 및/또는 AST 증가(통합용어) 사건은 빈번했다(31명, 12.2%). ALT 증가는 가장 빈번한 TEAE였다(29명, 11.4%). 사건은 대부분 중대하지 않았고 낮은 등급이었다(Grade 1 또는 2). ALT 및/또는 AST 증가는 영구적인 치료약 중단으로 이어지지 않았고, 드물게 일시적인 중단 또는 용량감량으로 이어졌다. 사건은 31명의 환자 중에 25명에서 해소되었다.
8명(3.1%)의 환자는 Grade≥3 사건을 경험했다. 이들 중에, 2명(0.4%)은 Grade 4의 ALT 및 AST 증가를 경험했다. Patient 907-0005는 간담도 독성 섹션에 기술되어 있고, 증례 고찰에는 Hy's Law 기준에 따라 가능성 있는 DILI로 기술되었다. Patient 652-0002는 테포티닙 시작 50일 후 Grade 4 사건을 경험한 것으로 기록되었다; 이 사건은 치료와 관련된 것으로 평가되었고 일시적인 테포티닙 중지를 요했다. 결과는 DCO 당시에 보고되지 않았다.
첫 발생까지의 시간 중앙값은 모든 등급의 ALT 및/또는 AST 증가에 대해6.14주였고 Grade≥3 사건에 대해 7.29주였다. ALT 및/또는 AST 증가 사건은 대부분의 환자(25/31)에서 해소되었다. 사건 수준에서, 보고된 56건의 사건 중 46건이 해소되었고, 56건 중 36건은 치료 중 해소되었다. ALT/AST 증가 해소까지의 시간 중앙값은 35.0일이었다.
Grade ≥ 3 ALT 및/또는 AST 증가 TEAE의 첫 에피소드를 경험할 가능성은 첫 투여로부터 약 28주 후에 안정기에 도달했다.
2명(0.8%)은 테포티닙 용량을 감량했고 9명(3.5%)은 아미노전이효소 증가 때문에 테포티닙을 일시적으로 중단했다. 영구적인 치료 중단은 없었다.

③ 크레아티닌 증가

VISION 코호트 A + C에서, 크레아티닌 증가는 흔하게 보고되었다(66명, 25.9%). 1명을 제외하고 모든 환자가 낮은 등급(Grade 1 또는 2) 사건을 경험하였고 1명(0.4%)은 중대한 사건을 경험했다. Grade 3 사건을 경험한 환자는 BUN의 동반 상승을 경험했다.
크레아티닌 증가 사건은 드물게 치료 중단으로 이어지거나 투여 일시중지 또는 용량감량을 요했다.
VISION 코호트 A + C에서 크레아티닌 증가 발생까지의 시간 중앙값은 3.14주였다. 해소까지의 시

간 중앙값은 85일이었다. 사건은 37명(14.5%)의 환자에서 해소되었다.
어떤 등급이든 크레아티닌 증가의 최초 에피소드를 경험할 가능성은 첫 투여로부터 약 60주 후에 안정기에 도달했다.

④ 아밀라아제/리파아제 증가

VISION 코호트 A + C에서, 아밀라아제 및/또는 리파아제 증가는 30명(11.8%)의 환자에서 보고되었다. TEAE는 대부분 중증도가 낮았다(Grades 1 및 2). 중증 아밀라아제 및/또는 리파아제 증가(Grade 3)는 16명(6.3%)의 환자에서 문서화되었다. Grade ≥ 4 사건은 없었다.
아밀라아제 증가는 22명(8.6%)에서 발생했다. 리파아제 증가는 18명(7.1%)에서 발생했다. 리파아제 증가 중대한 TEAE 는 2명(0.8%)에서 발생했고 중대한 아밀라아제 증가는 없었다. 모든 아밀라아제 및 리파아제 증가는 증상이 없었다. 췌장염을 경험한 환자는 없었다.
어떤 등급이든 리파아제/아밀라아제 증가 발생까지의 시간 중앙값은 11.93주였다. 리파아제/아밀라아제 증가 Grade 3 TEAE는 발생까지의 시간 중앙값이 더 늦었다(22.07주). 6명(2.4%)의 환자가 테포티닙을 일시적으로 중단했고 아밀라아제/리파아제 증가에 기인한 영구적인 치료 중단 또는 용량 감량은 없었다. 리파아제/아밀라아제 증가는 30명의 환자 중 18명에서 해소되었다. 해소까지의 시간 중앙값은 42.0일이었다.
어떤 등급이든 아밀라아제/리파아제 증가 TEAE의 첫 에피소드를 경험할 가능성은 첫 투여로부터 약 96주 후에 안정기에 도달했다.

⑤ 부종

VISION 코호트 A + C에서, 부종은 가장 빈번하게 보고된 TEAE(153; 60%)였고, 그 다음은 부종(18; 7.1%)과 전신부종(13; 5.1%)이었다. 부종 사건은 대부분 낮은 등급(Grade 1 ~ 2)이었다. 24명(9.4%)의 환자는 Grade 3부종 TEAE를 경험했고, Grade ≥ 4 사건은 보고되지 않았다. 대부분의 사건은 중대하지 않은 TEAE였다; VISION 코호트 A + C에서 환자의3.9%가 중대한 부종 TEAE를 경험했다. 전신부종을 경험한 환자의 절반 미만이 Grade 3 또는 중대한 사건을 경험했다(두 기준 모두5/13명). 각각 1명의 중대한 또는 중증 전신부종을 제외하고, 모두 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 간주되었다.
Grade ≥ 3부종은 덜 중증인 사건보다 나중에 발생하는 경향이 있었는데, 이는 시간 노출에 따른 잠재적 악화를 제시한다(모든 등급 및 Grade ≥ 3부종 발생까지의 시간 중앙값이 각각 7.86주 및 18.93주) . 해소까지의 시간 중앙값은 469일이었다.
부종을 경험한29명(11.4%)명의 환자는 완전히 회복되었다. 보고된 부종 사건의 수(178명에서 337건)와 부종 사건을 경험한 환자의 높은 비율(58.4%)은 환자당 보통 > 1건의 부종 에피소드를 경험했다는 것을 제시한다. 어떤 환자에서는 부종이 오랫동안 지속되었지만, 중요한 것은 부종 사건이 드물게 영구적인 치료 중단으로 이어졌다는 것이다(4.3%). 부종에 기인한 일시적인 치료 중단 및 치료 용량감량은 빈번했으며(각각 23.1% 및 18.8%), 이는 전반적으로 부종 사건이 관리 가능하다는 것을 나타낸다. 전신부종 사건은 6/13명에서 용량감량으로 이어졌고 8/13명에서 일시적인 치료 중단으로 이어졌다. 전신부종 때문에 영구적으로 치료를 중단한 환자는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

METex14 스키핑 변이를 보유한 진행성 NSCLC 환자에서 테포티닙의 유익성-위해성 평가가 뛰어난 치료 이점을 보여줘 미충족 의료 수요가 높은 해당 집단에서 제품 사용을 뒷받침한다. METex14 스키핑 변이는 예후가 좋지 않은 공격적인 종양을 야기한다. 현재, 일본 이외에서 구체적으로 METex14 스키핑 변이를 보유한 진행성 NSCLC를 표적으로 하는 이용 가능한 치료 방안은 없다. 이용 가능한 비표적 요법은 이와 같이 중증 질환을 가진 주로 고령 집단의 의료 수요를 만족스럽게 해결하지 못하는 것으로 보인다. 1일 1회 500 mg으로 경구 투여되는 테포티닙은 METex14 NSCLC 환자에 대해 내약성이 우수하고 관리 가능한 안전성 프로파일과 함께 실질적이면서도 임상적으로 의미 있는 유익성을 나타냈으며, 이로써 대상 집단에게 편리하고 매력적인 치료 방안을 제공

해 준다.
테포티닙의 유효성은 유의미하게 긴 mDOR과 함께 높고 임상적으로 의미 있는 ORR의 특징을 보여주었다. 테포티닙 투여에 따른 반응은 신속히 발현되었고, 오래 지속되며 지속 가능하였고, 이차 평가변수인 PFS 및 OS에서 확인된 임상적으로 의미 있는 결과를 통해 뒷받침되었다. 테포티닙의 유효성은 1L 및 2L+ 환자 전반에서도 일관성을 보여줘, 테포티닙이 발암 인자에 대한 선택적 표적 요법으로 작용한다는 점을 확인시켜 주었다. 분석된 모든 하위군 전반에서 일관된 유익성도 관찰되었고, 이로써 전체 집단에서 관찰된 유효성의 강건성을 확인할 수 있었다. METex14 NSCLC 환자가 대체로 고령 상태임을 감안하면, VISION 시험에서 테포티닙의 의미 있는 유익성이 75세 이상 환자를 포함한 연령군 전반에서 관찰되었다는 점이 중요하다.
테포티닙은 진행성 METex14 NSCLC 집단에서 기타 이용 가능한 비표적 요법(즉, 면역 관문 억제제)의 유효성보다 더 높은 유효성 수준을 보여주었으며, 이는 문헌, NIS 연구 및 VISION 시험 전 항암요법 비교를 통해 확인한 근거를 통해 제시되었다. 이용할 수 있는 이러한 치료요법과 관련해 테포티닙 투여 시 개선된 결과 이외에, 하위군 전반에서 관찰된 일관된 유효성이 테포티닙의 유익성을 더욱 확인시켜 주며 이전 치료요법과 상관없이 METex14 NSCLC 집단을 대상으로 사용하는 제안을 뒷받침한다.
VISION 시험에서 테포티닙은 METex14 스키핑 변이를 보유한 진행성 NSCLC 환자 255명에서 내약성이 우수하고 관리 가능한 안전성 프로파일과 연관성을 보여주었다. 이 표본 수는 이처럼 드문 질환에 대해 테포티닙의 안전성 프로파일을 규명하기에 충분하다고 생각한다.
테포티닙과 관련된 것으로 간주된 치명적인 결과를 동반한 사건은 드물었고, 특이적인 양상은 없었다. 보고된 사망 대부분은 기저 질환 진행과 관련이 있었다. 다른 중대한 사건은 대체로 기저 질환의 중증도를 반영하였다.
화학요법 투여 시 관찰된 세포독성 영향 또는 면역 관문 억제제 투여 시 관찰된 사이토카인 관련 및 면역 관련 AE는 테포티닙 투여 시에는 관찰되지 않았다. 효과가 없는 및/또는 독성 치료요법을 사용하는 경우 악화될 것으로 예상되므로, 환자의 삶의 질 평가로 관찰된 안정성은 진행성 질병이 있는 이 집단에서 증상이 조절된다는 뜻이다.
테포티닙 투여와 연관된 위해성은 용량 변경 및 표준 지지요법으로 관리되었다. 영구 투여 중단 발생률이 낮았을 뿐만 아니라 VISION 시험에서 순응도 및 상대 용량 강도가 높았던 결과가 이를 뒷받침한다. VISION 시험의 임상 경험에 근거해, 250 mg의 용량 감량 수준을 규정하였다. 노출-반응 분석은 이 용량이 환자의 80% 이상에서 의미 있는 MET 억제를 유지한다고 시사한다.
중요한 규명된 위해성인 ILD는 NSCLC 환경에서 MET 억제제를 포함한 TKI의 알려진 계열 효과이다. 종양전문의 집단은 이 위해성을 진단하고 관리하는 데에 매우 익숙하다. 제안된 허가사항의 경고 및 주의사항 항에 완화 조치가 서술되며, 증상이 발생한 경우 신중한 모니터링, ILD가 의심될 때 투여 일시 중지, ILD 진단 시 투여 중단 및 적절한 치료가 여기에 포함된다.
독성 시험에서 배태자 독성이 관찰되었고 이는 항암 요법으로 예상되는 바이다. 계획된 집단은 상당수의 여성 환자를 포함하지만 연령 중간값은 >70세이다. 허가사항에 효과적인 피임법을 사용하라는 권고는 적절한 것으로 여겨진다. 모유수유도 테포티닙 투여 시 허용되지 않는다.
기타 부분집단 또는 특수 상황에서 안전성 우려사항은 관찰되지 않았다. 가능성 있는 DDI는 허가사항에 제공된 권고를 통해 관리할 수 있으며, 이로써 동시에 동반 질환을 치료할 수 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 허가 조건

ACCELERATED APPROVAL REQUIREMENTS

Products approved under the accelerated approval regulations, 21 CFR 314.510, require further adequate and well-controlled clinical trials to verify and describe clinical benefit. You are required to conduct such clinical trials with due diligence. If postmarketing clinical trials fail to verify clinical benefit or are not conducted with due diligence, we may, following a hearing in accordance with 21 CFR 314.530, withdraw this approval. We remind you of your postmarketing requirement specified in your submission dated January 27, 2021. This requirement, along with required completion dates, is listed below.

4013-1 Submit the final reports including datasets from clinical studies to confirm and further characterize the clinical benefit of tepotinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping alterations who are treatment-naïve and who have previously received systemic therapy, by providing a more precise estimation of the blinded independent central review-assessed overall response rate and duration of response. This report will contain data from patients with

NSCLC harboring MET exon 14 skipping alterations; data from at least 130 patients who are treatment naïve, after all responders have been followed for at least 12 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first); and from at least 143 patients who have been previously treated with systemic therapy, after all responders have been followed for at least 6 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first).

Final Report Submission: 04/2023

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	머크(주)	**허가일**	2021.11.23
제품명	텝메코정225밀리그램(테포티닙염산염수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전3.0.1 (2021.6.10.)
주성분 및 함량	1정(854.16mg)중 테포티닙염산염수화물 250mg(테포티닙으로서 225mg)		
효능·효과	MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간질성 폐질환	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 사용설명서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
흉막삼출 QT 간격 연장 중증 간독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 사용설명서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
해당없음	해당없음	해당없음