약제 요양급여의 적정성 평가결과

tepotinib hydrochloride hydrate 250mg

(텝메코정225밀리그램(테포티닙염산염수화물), 머크(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 tepotinib hydrochloride hydrate 250mg (tepotinib 225mg)

☐ **효능 · 효과**

- MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

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

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2024년 제12차 약제급여평가위원회: 2024년 12월 5일

- 암질환심의위원회 심의일: 2024년 10월 2일

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

건강보험심사평가원
HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 열등하다고 보기 어려우며, 치료적 위치와 제약사 제시 위험분담안([redacted])을 고려한 소요비용이 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

- 아울러, [redacted]이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법이 급여되고 있으므로 대체 가능성을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료"에 허가된 MET tyrosine kinase inhibitor(MET TKI)로서 MET 의존성 신호체계(downstream signaling pathway)를 억제하여 암 세포의 성장과 이동을 차단하여 항종양 효과를 나타냄.
- 신청품은 교과서[1)2)]에서 MET exon 14 skipping 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자의 표적치료제로 언급되며, 임상진료지침[3)4)5)]에서 METex14 skipping 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료제로 권고되며, 1차 치료제로 우선 권고됨.
  - [NCCN, 2024] MET exon 14 skipping 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차, 2차 치료(preferred, category 2A)
  - [ESMO, 2023] MET exon 14 skipping 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료(III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT[6)]: I-B) 및 2차 치료(III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B)
  - [ASCO, 2024] MET exon 14 skipping 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차, 2차 치료 (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong)
- **[VISION, 2상 연구]**[7)] METex14 skipping 변이가 액체 생검 또는 조직 생검으로 확인

된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자 대상(n=152)으로 신청품(1일 1회 tepotinib 450mg)을 투여한 단일군, 공개, 다기관, 2상 임상 결과,[8]

- METex14 결손 변이를 갖는 cohort A(n=152)에 대한 결과이며, 유효성 평가는 최소 9개월 이상 follow-up한 환자(n=99)를 대상으로 이루어짐[9].
- 1차 평가지표인 독립적 평가에 의한 객관적 반응률(ORR; objective response rate)[10]은 전체 환자(n=99) 46.5%(95% CI, 36 to 57), 액체 생검군(n=66) 48%(95% CI, 36 to 61), 조직 생검군(n=60) 50%(95% CI, 37 to 63)임.
  - ✓ 모든 반응은 부분 반응(PR)이었고, 완전 반응(CR)은 없었음.
- 2차 평가지표는 아래와 같음.
  - ✓ 연구자 평가에 의한 객관적 반응률(ORR)은 전체 환자(n=99) ORR은 56%(95% CI, 45 to 66), 액체 생검군(n=66)은 56%(95% CI, 43 to 68), 조직 생검군(n=60)은 62%(95% CI, 48 to 74)임.
  - ✓ 반응 기간 중앙값(mDOR)은 독립적 평가에서 전체 환자(n=46) 11.1개월(95% CI, 7.2 to NE)이며 액체 생검군(n=32) 9.9개월(95% CI, 7.2 to NE), 조직 생검군(n=30) 15.7개월(95% CI, 9.7 to NE)임.
  - ✓ 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)는 독립적 평가에서 8.5개월(95% CI, 6.7 to 11.0)이며 액체 생검군 8.5개월(95% CI, 5.1 to 11.0), 조직 생검군 11개월(95% CI, 5.7 to 17.1)임.
  - ✓ 전체 생존기간 중앙값(mOS)는 17.1개월(95% CI, 12.0 to 26.8)이며, 액체 생검군 15.8개월(95% CI, 9.5 to NE), 조직 생검군 22.3개월(95% CI, 15.3 to NE)임.
- [뇌전이] 11명의 뇌전이 환자에서 독립적 평가에 의한 객관적 반응률은 55%(95% CI, 23 to 83), 반응 기간 중앙값은 9.5개월(95% CI, 6.6 to NE), 무진행 생존기간 중앙값은 10.9개월(95% CI, 8.0 to NE)임.
- [안전성] 신청품 투여와 관련된 부작용은 전체 환자(n=152)의 89%에서 보고되었으며, 가장 흔한 이상 반응은 말초 부종 63%(96/152), 구역 26%(39/152), 설사 22%(33/152) 이었음. 3등급 이상의 부작용은 25%(38/152) 환자에서 보고되었으며, 가장 흔한 3등급 이상 부작용은 말초부종 7%(11/152)였음.
  - ✓ 부작용으로 인해 약물의 감량이 필요한 환자는 33%(50/152)였으며, 영구적 약물 중단한 환자는 11%(17/152)였음. 말초부종으로 인한 약물 중단이 가장 많았음.

- **[VISION, 2상 연구_연장]**[11] METex14 skipping 변이가 액체 생검 또는 조직 생검으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자 대상(n=313)으로 신청품(1일 1회 tepotinib 500mg)을 투여한 단일군, 공개, 다기관, 복합코호트, 2상 임상 결과,[12]

- cohort A(n=152)와 cohort C(n=161)를 합친 전체 313명에 대한 결과로 전체 환자에서 이전 치료력이 없는 환자(treatment-naïve)는 164명, 이전 치료력이 있는 환자

(previously treated)는 149명이었음.

- 1차 평가지표인 독립적 평가에 의한 객관적 반응률(ORR; objective response rate)은 전체 환자(n=313) ORR 51.4%(95% CI, 45.8 to 57.1), treatment-naïve군(n=164) 57.3%(95% CI, 49.4 to 65.0), previously treated군(n=149) 45.0%(95% CI, 36.8 to 53.3)임.
- 2차 평가지표는 아래와 같음.
  - ✓ 반응 기간 중앙값(mDOR)은 전체 환자(n=313) 18.0개월(95% CI, 12.4 to 46.4), treatment-naïve군(n=164) 46.4개월(95% CI, 13.8 to NE), previously treated군(n=149) 12.6개월(95% CI, 9.5 to 18.5)임.
  - ✓ 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)는 전체 환자(n=313) 11.2개월(95% CI, 9.5 to 13.8), treatment-naïve군(n=164) 12.6개월(95% CI, 9.7 to 17.7), previously treated군(n=149) 11.0개월(95% CI, 8.2 to 13.7)임.
  - ✓ 전체 생존기간 중앙값(mOS)는 전체 환자(n=313) 19.6개월(95% CI, 16.2 to 22.9), treatment-naïve군(n=164) 21.3개월(95% CI, 14.2 to 25.9), previously treated군(n=149) 19.3개월(95% CI, 15.6 to 22.3)임.
- [뇌전이] 57명의 뇌전이 환자에서 객관적 반응률(ORR)은 56.1%(95% CI, 42.4 to 69.3)이었고, 반응 기간 중앙값은 9.0개월(95% CI, 5.6 to NE), 무진행 생존기간 중앙값은 8.5개월(95% CI, 6.8 to 19.4), 전체 생존기간 중앙값은 17.5개월(95% CI, 10.3 to 22.3)임.
- [안전성] 신청품 투여와 관련된 부작용은 전체 환자(n=313)의 91.7%에서 보고되었으며, 가장 흔한 부작용은 말초부종(67.1%), 오심(23.3%), 저알부민혈증(23.6%)였고, 3등급 이상의 부작용은 34.8%(109/313) 환자에서 보고되었으며, 가장 흔한 3등급 이상 부작용은 말초부종 11.2%(35/313)였음.
  - ✓ 부작용으로 인해 약물의 감량이 필요한 환자는 33.5%(105/313)였으며, 영구적 약물 중단한 환자는 14.7%(46/313)였음. 말초부종으로 인한 약물 중단이 가장 많았음.
  - ✓ 3명의 환자가 신청품 투여와 관련된 사망으로 보고되었음.[13]

- **[VISION, 2상 연구_아시안 환자]**[14] VISION 연구(cohort A, cohort C)에 등록된 아시아 환자 106명(한국인 20명, 일본인 38명 포함)에 대한 서브 그룹 결과로,[15]
  - 1차 평가지표인 독립적 평가에 의한 객관적 반응률(ORR)은 전체 환자(n=106) 56.6%(95% CI, 46.6 to 66.2)이며, treatment-naïve군(n=50) 64.0%(95% CI, 49.2 to 77.1), previously treated군(n=56) 50.0%(95% CI, 36.3 to 63.7)임.
    - ✓ treatment-naïve군(n=50)은 부분 반응(PR) 32명, 안정 병변(SD; stable disease) 11명이며, previously treated군(n=56)은 부분 반응(PR) 28명, 안정 질병(SD)는 15명임.

- 2차 평가지표는 아래와 같음.
  - ✓ 반응 기간 중앙값은 전체 환자(n=106) 18.5개월(95% CI, 10.4 to NE), treatment-naïve군(n=50) 20.7개월(95% CI, 10.4 to NE), previously treated군(n=56) 10.8개월(95% CI, 5.6 to 20.8)임.
  - ✓ 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)는 전체 환자(n=106) 13.8개월(95% CI, 10.8 to 22.0), treatment-naïve군(n=50) 16.5개월(95% CI, 9.6 to 49.7), previously treated군(n=56) 12.1개월(95% CI, 6.8 to 19.9)임.
  - ✓ 전체 생존기간 중앙값(mOS)는 전체 환자(n=106) 25.5개월(95% CI, 19.3 to 36.4), treatment-naïve군(n=50) 32.7개월(95% CI, 16.3 to NE), previously treated군(n=56) 23.7개월(95% CI, 17.1 to 34.4)임.
- [안전성] 신청품 투여와 관련된 부작용은 전체 환자(n=106)의 95.3%에서 보고되었으며, 가장 흔한 이상 반응은 말초 부종 62.3%(66/106), 혈중 creatinine 상승 38.7%(41/106), 설사 32.1%(34/106) 이었음. 3등급 이상의 부작용은 39.6%(42/106) 환자에서 보고되었으며, 가장 흔한 3등급 이상 부작용은 말초부종 7.5%(8/106)였음.
  - ✓ 부작용으로 인해 약물의 감량이 필요한 환자는 30.2%(32/106)였으며, 영구적 약물 중단한 환자는 13.2%(14/106)였음.

- 관련 학회[16]에 따르면, 신청품은 임상진료지침에서 MET 엑손 결손 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 우선 권고되는 약제로, 장기 임상을 통해 약제의 효과와 안전성이 입증되었고, 경구 투여 약제로서 기존에 정맥투여로 인한 입원 등 의료자원의 소모를 줄일 수 있는 장점이 있어 신청품의 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

신청품의 허가사항 및 급여기준(안), 임상진료지침, 임상연구문헌, 학회의견 등을 고려하여 [redacted] 요법을 대체약제로 선정함.

※ 다만, [redacted]

- 신청품의 1주기(21일) 소요비용은 실제가 기준 [redacted]원으로 대체약제의 실제가 기준 1주기 소요비용인 [redacted]원 대비 저가임[17]
  - 대체약제 소요비용을 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/정임.

○ 재정 영향[18]

- 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[20]은 표시가

기준으로 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 실제가 기준으로 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 실제가 기준 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 감소할 것으로 예상됨.[21)]

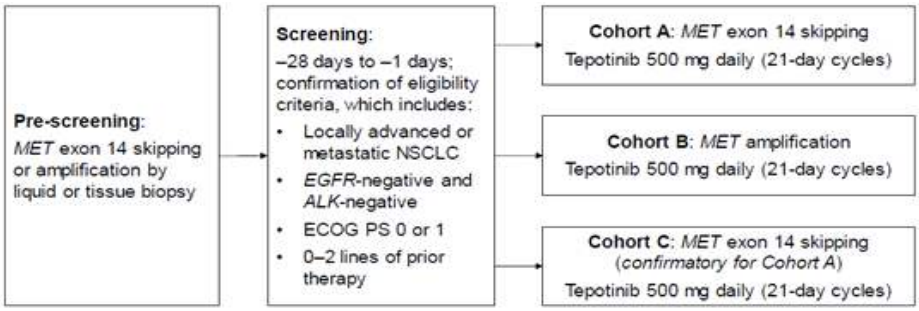
※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국 약가집(미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본)에 수재되어 있음.

References

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e> Chapter 78. Chapter 78: Neoplasms of the Lung
2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e.>Chapter 30. Non-small cell Lung cancer
3) NCCN guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer, v11 2024.
4) Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up(2023). https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009 Volume
5) Therapy for Stage IV Non‐Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.1. (J Clin Oncol 42:e44-e59)
6) ESCAT(ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets): ESMO의 표적치료제에 대한 평가 지표로, 특정 유전자 변이가 얼마나 해당 항암치료와 연관이 있는지를 tier Ⅰ등급(ready for routine use)부터 tier Ⅹ등급(Lack of evidence)로 총 6단계로 나누어 평가함. tier Ⅰ등급은 level of evidence에 따라 ⅠA부터 ⅠC로 나뉨.
7) P.K. Paik, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 skipping Mutations. N Engl J Med, 2020. 383(10), 931‐943.
8) cutoff date: 2020.1.1., tepotinib 치료기간 중앙값: 6.9개월
   - 안전성군(n=152)의 follow up 기간 중앙값: 11.8개월, 유효성군(n=99)의 follow-up 기간 중앙값: 17.4개월
   - 안전성군: tepotinib 치료 경험 있는 환자수, 유효성군: 최소 9개월 이상 follow up한 환자수
9) VISION 연구는 아래와 같이 총 3개의 cohort로 설계되었음.
   - 첫 번째 임상문헌(Paik, 2020)은 cohort A의 결과이며, 두 번째 및 세 번째 임상문헌(Julien Mazieres 2023, Terufumi Kato 2024)은 cohort A와 C의 결과임.



10) ORR(objective response rate): 완전반응(CR; complete response rate)과 부분반응(PR; partial response rate)의 합임
11) Julien Mazieres, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14‐Skipping Non‐Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-1266.
12) cutoff date: 2022.11.20., 전체 환자(n=313)의 follow up 기간 중앙값: 32.6개월(범위: 0.3 - 71.9)
   - cohort A follow up 중앙값: 35개월 이상, cohort C follow up 중앙값: 18개월 이상
13) 첫 번째 환자는 간질성 폐질환(ILD; interstitial lung disease)으로 인한 호흡 곤란이 사망 원인이며, 2번째 환자는 약물 중단 후에 급성 간부전이 원인이었음. 세 번째 환자는 폐암과 관련한 다발성 장기 부전으로 사망하였으나 causality report가 누락되어 약물 관련 사망으로 분류되었음.
14) Terufumi Kato, et al. Efficacy and safety of tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 skipping enrolled in VISION. British Journal of Cancer (2024) 130:1679‐1686.
15) cutoff date: 2022.11.20.,
   - cohort A follow up 중앙값: 35개월 이상, cohort C follow up 중앙값: 18개월 이상

16) 대한폐암학회[redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

17) [redacted]

18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

19)제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
텝메코정	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정

20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

21) (신청약가 - 대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량