레테브모캡슐40, 80밀리그램(셀퍼카티닙)(한국릴리(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	재결정신청
주성분 함량	1캡슐 중, selpercatinib 40mg, 80mg
제형 및 성상	(40mg) 흰색 내지 거의 흰색 내지 연노란색의 가루를 포함한 “Lilly”, “3977” 및 “40 mg”이 검은 잉크로 인쇄된 불투명한 회색의 경질캡슐 (80mg) 흰색 내지 거의 흰색 내지 연노란색의 가루를 포함한 “Lilly”, “2980” 및 “80 mg”이 검은 잉크로 인쇄 된 불투명한 밝은 청색의 경질캡슐
효능・효과	**1.국소 진행성 또는 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암** 이 약은 RET 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. **2.전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암** 이 약은 전신 요법을 요하는 RET 변이가 있는 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. **3.이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암** 이 약은 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 RET 유전자 융합이 있는 진행성 또는 전이성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.
용법・용량	1. 환자 선택 종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다. 이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여

구 분	내 용
	야 한다. 2. 중요한 투여 지침 이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 3. 권장 용량 체중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다. • 50kg 미만: 120mg • 50kg 이상: 160mg 질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회 (약 12시간마다) 경구 투여한다. 캡슐을 통째로 삼킨다. 캡슐을 부수거나 씹지 않는다. 놓친 용량은 다음 예정된 투여까지 6시간 이상 남아 있지 않는 한 투여하지 않는다. 이 약을 투여한 후 구토한 경우, 추가 용량을 투여하지 말고 다음 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다. (후락)
의약품 분류	421(항악성종양제)
ATC	L01EX22
약리기전	RET(Rearranged during transfection) 선택적 억제제
품목허가일	2022년 3월 11일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 폐암(Lung cancer)[1)2)3)4)5)6)]

- **(정의 및 분류)** 폐암은 폐에 생긴 악성 종양으로, 병리학적 기준에 따라 비소세포폐암(NSCLC, Non small cell lung cancer) 및 소세포폐암(SCLC, small cell lung cancer)으로 구분함. 비소세포폐암은 폐암의 80~85%, 소세포폐암은 15~20%를 차지하며, 비소세포폐암은 조직학적 유형에 따라 편평상피세포암과 비편평상피세포암(선암, 대세포암 등)으로 크게 분류할 수 있음.
  - 선암(adenocarcinoma)은 폐암의 가장 흔한 하위 유형으로 비흡연자에서 가장 흔히 발생하며, 대부분 말초형으로 나타나고 초기에 혈관과 림프절을 침범하므로 원발 병소가 작은 시기에도 원격전이를 흔히 일으킴.
  - 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)은 주로 폐 중심부에서 발견되며, 남자에게 흔하고 흡연과 관련이 많음. 현미경적으로 세포간교(intercellular bridge)와 각화(keratin)가 특징적임.
  - 대세포암(large-cell carcinoma)은 폐암의 4~10%를 차지하며, 폐표면 근처(폐 말초)에서 주로 발생함. 암세포가 대체적으로 크며 일부는 빠르게 증식·전이하는 경향이 있어 다른 비소세포폐암들보다 예후가 나쁜 편임.
- **(증상)** 폐암의 일반적인 증상은 기침, 객혈, 호흡곤란, 체중 감소 및 흉통이며, 주위조직 침범과 전이 등으로 인하여 쉰 목소리, 연하곤란, 상대정맥증후군, 두통, 구토, 뼈의 통증 등이 나타날 수 있음.
- **(진단)** 비소세포폐암의 경우, 환자의 예후 및 치료반응을 예측하기 위해 진단 시 바이오마커를 활용함. EGFR, ALK, ROS1, BRAF 검사는 반드시 시행하고, 음성일 경우 RET, MET 등의 검사를 권장하며, RET 융합은 조직생검 후 NGS(Next Generation Sequencing) 검사법을 통해 진단하는 것이 권장됨.
- **(병기)** 비소세포폐암은 TNM 분류법을 활용한 AJCC 병기 체계에 따라 크게 Ⅰ~Ⅳ로 병기를 구분하며, 국소 진행(locally advanced)은 통상적으로

1) 국가암정보센터(www.cancer.go.kr) > 내가 알고 싶은 암 > 암의 종류 > 전체암 보기 > 폐암 (last accessed 2022.11.1.)

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 11e. 2019. Chapter 47 The Molecular Biology of Lung Cancer

3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2023. version 2.

4) 대한폐암학회, 폐암 진료지침 3판, 2023

5) Bruno R, Fontanini G. Next generation sequencing for gene fusion analysis in lung cancer: a literature review. *Diagnostics.* 2020;10:521.

6) AJCC, Lung cancer early detection, diagnosis, and staging. https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nsclc.html

stage IIIA/B를 지칭하며 전이성(metastatic)은 stage IV를 의미함.

○ 갑상선암[7][8][9]

- **(정의 및 분류)** 악성 갑상선 결절로, 기원이 되는 세포의 종류와 세포의 성숙정도(분화도)에 따라 분류함.
  - **(기원)** 여포세포에서 기원하는 유두암, 여포암, 저분화암, 미분화암(역형성암)과 여포세포 이외의 세포에서 기원하는 수질암과 림프종이 있음.
  - **(분화도)** 세포의 구조와 기능이 특수화된 정도를 '분화도'라고 하는데 분화가 잘 안된 미분화암은 분열 속도나 퍼져나가는 속도가 빠르고 방사성 요오드, 방사선 조사나 항암치료에 대한 성적이 좋지 않은 경우가 많음.
- **(역학)** 갑상선암의 조직학적 형태에 따른 국내 발생빈도는 2022년 기준 유두암 95.2%, 여포암 2.3%, 수질암 0.4%, 역혁성암 0.3%로 나타남.
- **(치료)** 가장 중요한 치료방법은 수술이며, 종류, 크기, 연령, 병기를 고려하여 절제 범위를 정하게 됨.
  - **(분화암)** 절제술 이후 재발 방지를 위해 방사성 요오드 치료를 실시하며, 초기엔 일반적으로 예후가 양호함. 시간이 지나면서 섭취능이 점차 감소되며 결국 약 40-70%에서는 방사성요오드 치료에 불응하게 됨.

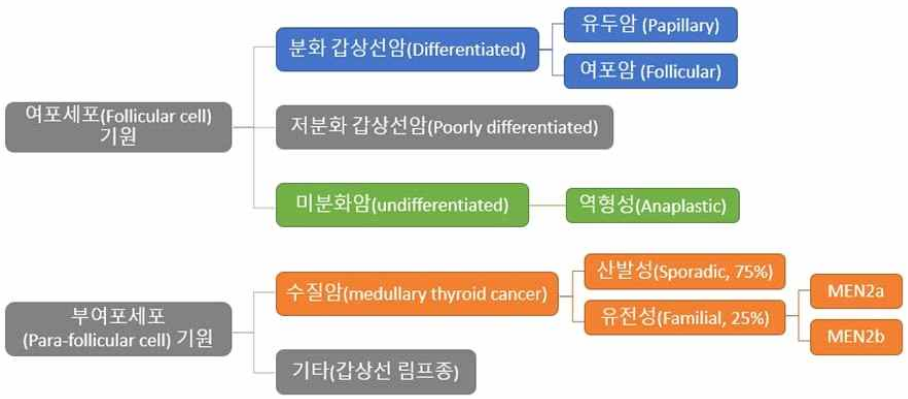


그림. 갑상선암의 분류

7) 국가암정보센터(www.cancer.go.kr) > 내가 알고 싶은 암 > 암의 종류 > 전체암 보기 > 갑상선암 (last accessed 2023.3.9.)

8) American Cancer Society, Thyroid Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

9) 대한갑상선학회 갑상선 분화암 진료권고안, Int J Thyroidol 2024 May 17(1): 168-1812024

○ RET Alteration[10)11)12)13)14)15)16)]

- RET(REarranged during Transfection)은 세포 증식과 분화에 영향을 주는 tyrosine kinase receptor로, RET 유전자와 KIF5B, CCDC6 등의 domain 간의 재배열(rearrangement) 또는 점 돌연변이(point mutation) 등으로 인해 RET 단백질의 과발현이 유발되어 발암인자로 작용함.
- 비소세포폐암에서 대표적으로 발견되는 주요 유전자 변이는 EGFR, ALK, ROS1 이며, RET 융합(fusion)[17)]은 전체 비소세포폐암의 약 1~2%에서 확인됨. RET 융합 비소세포폐암의 경우, 다른 비소세포폐암의 일반적인 특성과 달리 선암[18)], 비흡연자, 젊은 연령, 아시아인[19)]에서 유병률이 높은 경향이 있으며 진행성(advanced) 병기, 높은 화학항암제 민감성(특히, pemetrexed)과 연관이 있음.
- 갑상선 수질암에서는 RET 변이(mutation)가 약 70%에서 나타나며[20)], 갑상선 유두암의 경우 10~20%[21)22)23)]에서 RET 융합이 있다고 알려져 있음.

---

10) Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol 2017;35:1403-1410.

11) Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2018;13:27-45.

12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2023. version 2.

13) Gou Q, Gou Q, Gan X, Xie Y. Novel therapeutic strategies for rare mutations in non-small cell lung cancer. Sci Rep. 2024;14(1):10317.

14) Yoo SS, Jin G, Jung HJ, et al. RET fusion genes in Korean non-small cell lung cancer. J Korean Med Sci. 2013;28(10):1555-1558.

15) Roberto Ferrara, MD et al. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 1. (2017)

16) Ferrara R, Auger N, Auclin E, et al. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Jan;13(1):27-45.

17) RET rearrangement의 일종

18) 국소 진행성 또는 전이성 RET 융합 양성 NSCLC 환자를 대상으로 수행된 신청품 3상 임상시험(LIBRETTO-431)에서 대부분의 환자는 선암 아형에 해당함.

<표> LIBRETTO-431 환자군 기저특성

특성	ITT-펨브롤리주맙		ITT	
	셀퍼카티닙(N=129)	대조군(N=83)	셀퍼카티닙(N=159)	대조군(N=102)
NSCLC 아형, n (%)				
Adenocarcinoma	**128 (99)**	**80 (96)**	**158 (99)**	**99 (97)**
NSCLC not otherwise specified	1 (1)	3 (4)	1 (1)	3 (3)
PD-L1 status, n (%)				
Negative	31 (24)	12 (14)	38 (24)	20 (20)
Positive	55 (43)	39 (47)	66 (42)	47 (46)
RET fusion result, n (%)				
Positive	58 (45)	31 (37)	69 (43)	39 (38)
KIF5B-RET	54 (42)	41 (49)	70 (44)	50 (49)
CCDC6-RET	13 (10)	8 (10)	16 (10)	9 (9)
Other-RET	4 (4)	3 (3)	4 (3)	4 (4)

19) Chen Lin et al. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis, Cancer Biology & Therapy 16:7, 1019--1028; July 2015

20) L.J. Wirth, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancer. N Engl J Med,2020;383:825-835

21) Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical

- RET rearrangement는 보통은 EGFR, ROS1, BRAF, METex14 skipping, ALK genetic variants와 overlap 되지 않으나, EGFR 또는 KRAS mutations과 드물게 overlap 된다는 일부 보고[24)25)]도 있음.

landscapes. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Mar;15(3):151-167 (5~10% RET/PTC)

22) Parimi, V., Tolba, K., Danziger, N. et al. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. NPJ Precis Oncol. 2023 Jan 23;7(1):10. (RET 융합은 NSCLC에서 1.14%, PTC에서 9.09%로 보고됨.)

23) Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1988-1997 (RET aberration in PTC: 13.0%)

24) Lee SE, Lee B, Hong M, et al. Comprehensive analysis of RET and ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2015;28:468-479.

25) Kim JO, Lee J, Shin JY, et al. KIF5B-RET Fusion gene may coincide oncogenic mutations of EGFR or KRAS gene in lung adenocarcinomas. Diagn Pathol 2015;10:143.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암, 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암”에 허가받은 경구용 항암제임.

- 신청품은 최초의 RET을 표적으로 하는 tyrosine kinase inhibitor로, RET을 선택적으로 억제하는 기전을 가지고 있어, 기존 다중 키나아제 억제제[26]의 부작용을 줄이며, 뇌혈관장벽(Blood-Brain barrier, BBB) 투과율이 높아 지속가능한 두개 내 활성(intracranial efficacy)[27]을 보여, 뇌전이 동반 비율이 상대적으로 높은 RET 융합 양성 비소세포폐암 환자에서 장점을 가짐.

(3) 교과서 및 임상진료지침

① RET 융합-양성 비소세포폐암

○ 신청품은 교과서[28)29)30)31)]와 임상진료지침[32)33)34)35)]에서 RET 재배열 양성 비소세포폐암 환자에 소개 및 권고됨.

- (NCCN, v5. 2026)[36)] RET 재배열(rearrangement) 양성 비소세포폐암 투여

---

26) 기존 다중 키나아제 억제제의 3등급 이상 가장 흔한 이상반응은 sorafenib 수족증후군(76%), levatinib 고혈압(42%), vandetanib 설사(11%) 및 QT 연장(8%)이었으며, 신청품의 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(21.6%), 수족증후군(0%), 설사(6.3%), QT연장(4.1%) 이었음.

27) Vivek Subbiah, Justin F Gainor, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial Clin Cancer Res. 2021 Aug 1;27(15):4160-4167.

28) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2025. Bronchogenic carcinoma

29) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics 14e, 2023

30) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e, 2022. Chapter 73

31) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e, 2022

32) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2025. version 7.

33) S.H. Lee, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer. (2024)

34) Dwight H. Owen, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.3. J Clin Oncol 43(2025):e2-e16.

35) 대한폐암학회, 폐암 진료지침, 2023

36) 업데이트된 가이드라인에서 selpercatinib은 1차 치료 권고 수준 상향(2A→1), 2차 이상의 후속치료 옵션으로는 삭제됨.
Updates in Version 1.2025 of the NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer from Version 11.2024 include:

• First-Line Therapy -**RET rearrangement** discovered prior to first-line systemic therapy ◇ **Selpercatinib** changed from a **category 2A to a category 1** ◇ Cabozantinib removed as a option (also applies to NSCL-J 1 of 6) ◇ Systemic therapy (NSCL-K) removed as an option • Subsequent Therapy ◇ Selpercatinib or pralsetinib removed as options following systemic therapy (also applies to NSCL-J 1 of 6)

단계 1차에서 category 1[37](preferred[38])로 권고함.

- 진행성 또는 전이성 질환인 경우, 조직학적 하위유형(histological subtype)으로 분류하여 선암, 대세포암, 명시되지 않은 비소세포폐암(NSCLC not otherwise specified, 이하 NOS)인 경우, **RET를 포함한 (category 1)** 분자생물학적 검사(molecular testing)나 PD-L1 검사(category 1)를 수행하여 결과에 따라 치료법을 달리할 것을 권고함.
- RET 재배열 양성인 경우, 1차 치료제로 신청품(selpercatinib)(catergory 1) 또는 pralsetinib을 권고함.
- 진행성 또는 전이성 폐선암의 전신요법으로 pembrolizumab + pemetrexed + platinum 요법(category 1) 또는 백금기반 항암제 병용요법(category 1) 등이 권고됨.

- **(ESMO, 2026)** RET 재배열 양성 비소세포폐암 환자의 1차 치료로 selpercatinib을 권고함 [Ⅰ, A; MCBS score 3, ESCAT[39] 1-A]

- **(ASCO, 2026.v3)**
  - **(RET 재배열 양성 비소세포폐암)**
    - ✓ 투여단계 1차 치료로 selpercatinib 권고함(evidence quality; High, strength of recommendation; strong)
    - ✓ 이전에 RET 표적 치료제를 투여 받지 않은 환자의 2차 치료로 신청품을 권고함(moderate, strong)
  - **(Driver alteration 표적 치료 옵션이 없거나, 사용할 수 없는 비소세포폐암)[40]**
    - ✓ PD-L1, TPS ≥50%인 경우 pembrolizumab 단독요법 (High, Strong)
    - ✓ PD-L1, TPS ≥1~49%인 경우, pembrolizumab + carboplatin +

37)

Category	NCCN Categories of Evidence and Consensus
1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

38)

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

39) ESCAT(ESMO scale of clinical actionability for molecular targets): A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine *1-A: Access to the treatment should be considered standard of care, Prospective randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point

40) 환자가 모든 사용 가능한 표적치료제를 이미 사용했거나 사용 가능한 표적치료제 옵션이 없는 경우, 의사는 nondriver alteration 가이드라인에 따른 표준치료를 따를 수 있다고 언급하고 있음.

pemetrexed (Moderate, Strong)

✓ Unknown 또는 negative PD-L1, TPS <1%인 경우, pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed (Moderate, Weak)

- **(폐암 진료지침 3판, 2023)** 진행성, 전이성 비소세포폐암에서 병리학적 아형 감별 및 분자학적 검사(EGFR, ALK, PD-L1: category 1)를 권고하며, RET 배열 양성인 경우 1차 치료로 selpercatinib 또는 pralsetinib을 권고함.

② RET-변이 갑상선 수질암(Medullary thyroid cancer, MTC), ③ RET 융합-양성 갑상선암(Thyroid cancer, TC)

○ 신청품은 교과서[41)42)43)44)]와 임상진료지침[45)46)47)]에서 RET-변이 갑상선 수질암과 RET 융합-양성 갑상선암에 권고됨.

- **(NCCN 임상진료지침, v1, 2025)**
  - Kinase inhibitor 치료는 이상반응으로 인해 환자 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있으므로, 무증상이고 질병 진행이 느리다면 사용하지 않는 것이 적절할 수 있다고 언급함.
  - **(MTC)** 신청품은 전신요법이 필요한 RET-변이 양성 갑상선 수질암에 category 1(preferred)로 권고됨.
  - **(TC)** 신청품은 RET 융합-양성 갑상선암에 권고됨.
    - ✓ 진행 및 증상이 있는 분화 갑상선암(방사성 요오드 치료에 불응한 유두암 등) (Useful in certain circumstances, 2A)
    - ✓ 전신요법이 필요한 전이성 역분화암 (preferred, 2A)
- **(ESMO 임상진료지침, 2022)** 신청품은 전신요법을 요하는 RET-변이 갑상선 수질암 및 진행성/전이성 RET 융합-양성 분화 갑상선암에 권고됨.
  - **(MTC)** 신청품은 '**cabozantinib 및 vandetanib 투여 경험이 있는**(EMA)' 또는 '**MKI(multi-kinase inhibitor) 투여 경험과 무관한**(FDA)' 전신요법을 요하는 성인 또는 12세 이상 소아의 RET-변이 갑상선 수질암에서 권고됨. [V, B[48)]; MCBS score 3, ESCAT[49)] 1-B]

---

41) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2025

42) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition, 2023

43) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e, 2022

44) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e, 2022

45) NCCN, Clinical practice guidelines in on Oncology: Thyroid carcinoma, Version 1, 2025

46) ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer Ann Oncol. 2022 Jul;33(7):674-684.

47) Belli C et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. Ann Oncol. 2021;32(3):337-350.

48) (The ESMO grading of recommendations) *갑상선수질암 3상 임상연구 문헌 출간 이전 시점
- Levels of evidence(V): studies without a control group, case reports, expert opinions

- (DTC) 신청품은 ‘sorafenib **및** lenvatinib **투여 경험이 있는** 성인 환자의 진행성/전이성 RET 융합-양성 분화 갑상선암(EMA)’ 또는 ‘**MKI 투여 경험과 무관한** 성인 또는 12세 이상 소아의 RAI(radioactive iodine) 불응성인 진행성/전이성 RET 융합-양성 분화 갑상선암(FDA)’에서 권고됨. [V, B; MCBS score 3]

- Grades of recommendation(B): strong or moderate evidence for efficacy but with limited clinical benefit, generally recommended

49) *1-B: Access to the treatment should be considered standard of care, Prospective non-randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1

(4) 임상 연구 논문

① 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

○ [LIBRETTO-431][50] 새로 진단된 진행성 RET 융합-양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 신청품군(selpercatinib, n=159)과 대조군(pemetrexed + platinium ± pembrolizumab, n=102)[51]을 1.6:1로 무작위배정하여 수행한 다국적(한국인 포함), 다기관, 오픈라벨, 3상 임상시험 결과,
*mf/u 19개월, data cut-off 2023.5.1.

- **(1차 평가변수: BICR[52] PFS)**
  - **(ITT-pembrolizumab)** PFS(Progression-free survival, 무진행 생존기간) 중앙값은 신청품군 24.8개월, 대조군 11.2개월로 신청품군에서 유의하게 연장되었음. (HR 0.46, 95% CI 0.31-0.70, p<0.001)
  - **(Overall ITT)** PFS 중앙값은 신청품군 24.8개월, 대조군 11.2개월로 신청품군에서 유의하게 연장되었음. (HR 0.48, 95% CI 0.33-0.70, p<0.001)
- **(2차 평가변수)**
  - **(OS)** 검정력 달성을 위한 목표치를 175건으로 사전 설정하였으나, 분석 시점에 50명(28.6%, 50/175)이 사망하여 데이터는 미성숙했음.
    - ✓ **(ITT-pembrolizumab)** HR 0.96 (95% CI 0.50, 1.83)
    - ✓ **(Overall ITT)** HR 1.04 (95% CI 0.58, 1.87)
- **(처치전환)** 대조군에 무작위배정된 환자 중 질병 진행이 확인되는 경우, 처치전환이 허용되었으며, 치료를 중단하거나 치료를 받기 전 참여를 중단한 환자가 처치전환하여 selpercatinib(61.8%, 42/68) 또는 다른 RET 억제제(15%)를 투여받았음.

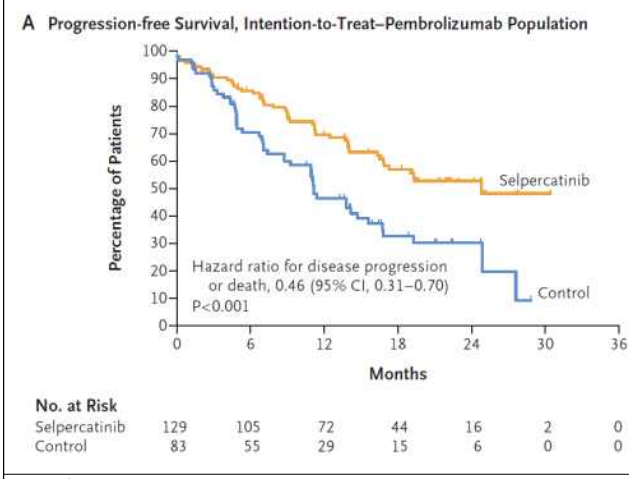
---

50) Zhou et. al, First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC, N Engl J Med. 2023;389(20):1839-1850

51) Pembrolizumab + pemetrexed + platinium 투여군인 ITT-Pembrolizumab군과 pemetrexed + platinium ± Pembrolizumab 투여군인 Overall ITT군으로 구분하여 분석을 수행함.

52) 맹검 독립 중앙 검토 (blinded independent central review)

그림. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival



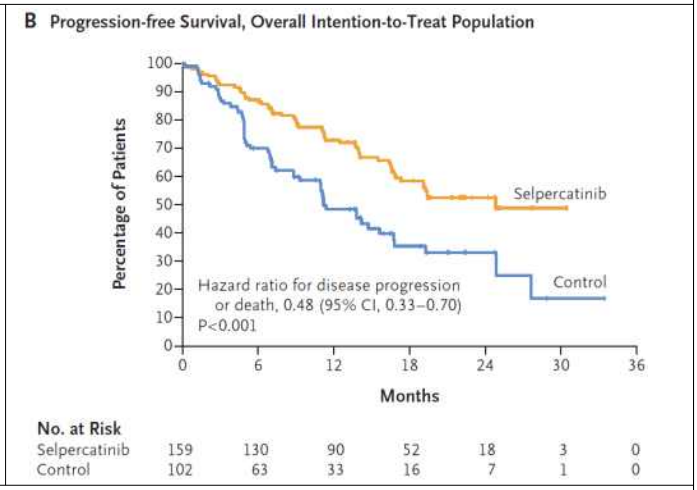
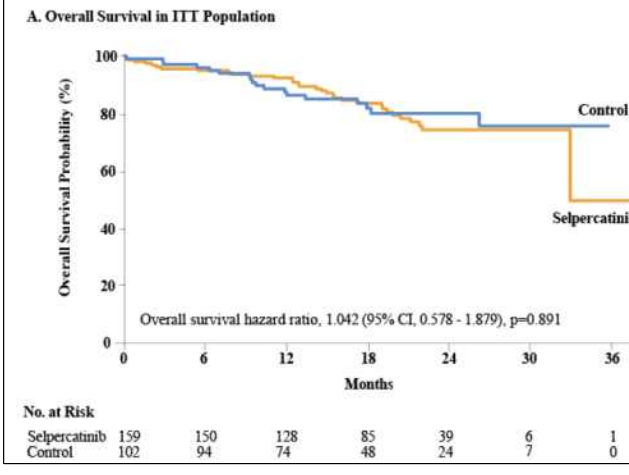
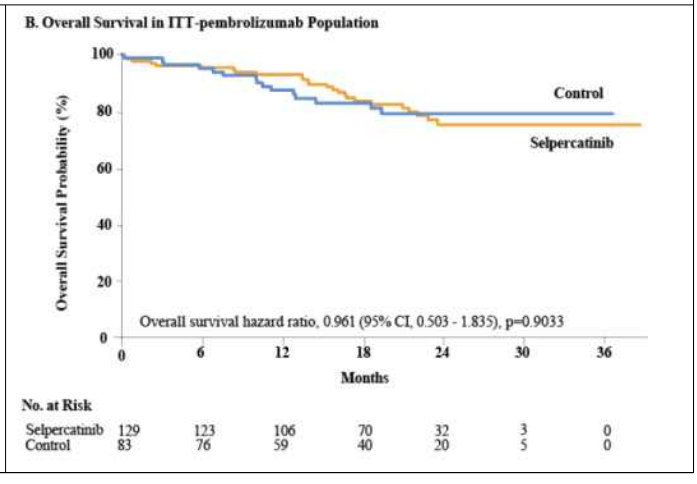


그림. Kaplan-Meier estimates of overall survival



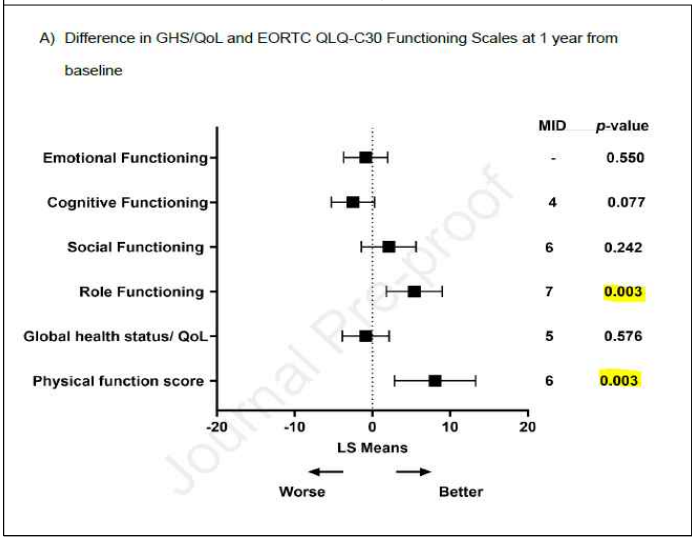


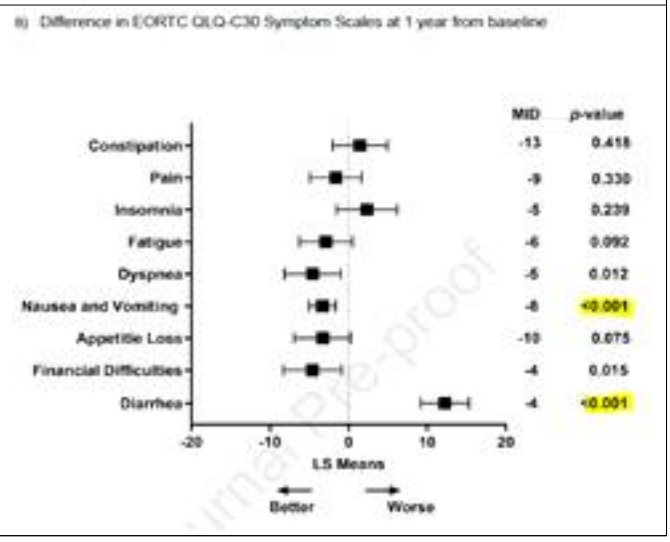
- **(환자보고결과, PRO[53])**
  - **(폐 증상 악화 비율)** 신청품군 23%, 대조군 43%
  - **(폐 증상 악화까지의 기간 중앙값)** 신청품군 NR, 대조군 1.9개월 (HR 0.34, 95% CI 0.20-0.55)
  - **(EORTC QLQ-C30)** 기저시점 대비 1년 시점의 삶의 질을 측정한 결과, 대조군 대비 role functioning, physical function score, Nausea와 vomiting에 대해 통계적으로 유의한 개선이 입증되었고, diarrhea에대해서는 통계적으로 유의한 악화를 나타냄[54].

53) PRO(Patient reported outcome)
(폐 증상 악화 비율) NSCLC-SAQ 총점이 기저상태 대비 2점 이상 증가한 환자의 비율
(폐 증상 악화까지의 기간) NSCLC-SAQ 총점이 무작위배정 시점으로부터 최초 2점 이상 증가한 시점까지의 기간
* NSCLC-SAQ (Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire) : 폐 증상을 평가하기 위한 도구로 총점 range는 0 [no symptoms] ~ 20점 [worst symptoms]; 2점은 threshold for clinically meaningful change에 해당함.

54) Mean difference
- Role functioning: 5.39 (95% CI 1.81, 9.98) *MID < 7
- Physical function score: 8.09 (95% CI 2.82, 13.37) *MID > 6
- Nausea and vomiting: -3.35 (95% CI -5.02, -1.67) *MID < -8
- Diarrhea: 12.22 (95% CI 9.15, 15.30) *MID < -4

그림. Difference in QoL at 1 year from baseline as measured by EORTC QLQ-C30 in the ITT-pembrolizumab





- (안전성 평가)
  - **(3등급 이상 치료관련 이상반응)** 신청품군 70%(111/158), 대조군 57%(56/98)
  - **(이상반응으로 인한 용량감량)** 신청품군 51.3%(81/158), 대조군 28.6%(28/98)
  - **(이상반응으로 인한 투여중단)** 신청품군 10.1%(16/158), 대조군 2%(2/98)
  - **(가장 흔한 3등급 이상 이상반응)** 신청품군 AST 수치 증가 13%(20/158), ALT 수치 증가 22%(35/158), 고혈압 20%(32/158)

○ **[LIBRETTO-431 CNS 임상성과]**[55] LIBRETTO-431 연구 내 두 개 내 측정이 가능한 환자(n=243)에 대하여 두개 내 유효성(intracranial efficacy)을 분석한 결과,

- 기저상태에 뇌 전이가 없는 환자의 12개월 누적 뇌전이 발생률은 신청품군 1,1%, 대조군 14.7%로 신청품군에서 유의미한 예방효과를 나타냄. (HR 0.17, 95% CI 0.04-0.69)
- 기저상태에 뇌 전이가 있는 환자의 12개월 누적 뇌전이 발생률은 신청품군 25.7%, 대조군 33.3%로 신청품군에서 더 낮은 경향을 보임.

55) Pérol M, Solomon BJ, Goto K, et al. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2024;42(21):2500-2505. doi:10.1200/JCO.24.00724

○ [LIBRETTO-001][56)57)]이전 치료 경험이 없거나(n=69), 이전에 백금기반 요법 치료를 받은 적이 있는(n=247) 국소 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 단일군, 1/2상 임상연구 최종 분석결과, *mf/u 25.1개월, data cut-off 2023.1.13.

- **(1차 평가변수: ORR[58)])**
  - **(이전 치료 경험이 없는 환자군)** 82.6% (95%CI 71.6, 90.7)
  - **(이전에 백금기반 요법 치료를 받은 적이 있는 환자군)** 61.5% (95%CI 55.2, 67.6)
- **(2차 평가변수)**
  - **(이전 치료 경험이 없는 환자군)**
    - ✓ **(DOR 중앙값)** 20.3개월 (95%CI 15.4, 29.5)
    - ✓ **(PFS 중앙값)** 22.0개월 (95%CI 16.5, 24.9)
    - ✓ **(OS 중앙값)** NR (95%CI 37.8, NE)
  - **(이전에 백금기반 요법 치료를 받은 적이 있는 환자군)**
    - ✓ **(DOR 중앙값)** 31.6개월 (95%CI 20.4, 42.3)
    - ✓ **(PFS 중앙값)** 26.2개월 (95%CI 19.3, 35.7)
    - ✓ **(OS 중앙값)** 47.6개월 (95%CI 35.9, NE)

56) [LIBRETTO-001, data cutoff 2023.1.13.] - et. al, Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Final Safety and Efficacy, Including Overall Survival, From the LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol 43(2025):1758-1764,

57) ※LIBRETTO-001 cut off 시점별 비교 *초기 efficacy cohort

Data cutoff		2019년 12월 16일*		2021년 6월 15일		2023년 1월 13일	
항목		이전 치료 경험 없는 환자 (n=39)	이전에 백금계 기반 항암화학 요법 치료 경험 있는 환자 (n=105)	이전 치료 경험 없는 환자 (n=69)	이전에 백금계 기반 항암화학 요법 치료 경험 있는 환자 (n=247)	이전 치료 경험 없는 환자 (n=69)	이전에 백금계 기반 항암화학 요법 치료 경험 있는 환자 (n=247)
1차 평가변수	객관적 반응률(ORR)	85% (70-94)	64% (54-73)	84% (73-92)	61% (55-67)	82.6% (71.6-90.7)	61.5% (55.2-67.6)
	완전 관해(CR)	0% (0명)	2% (2명)	6% (4명)	7% (18명)	7.2% (5명)	8.1% (20명)
	부분 관해(PR)	85% (33명)	62% (65명)	78% (54명)	54% (133명)	75.4% (52명)	53.4% (132명)
	안정 상태(SD)	10% (4명)	29% (30명)	9% (6명)	33% (81명)	10.1% (7명)	32.4% (80명)
	질병 진행(PD)	3% (1명)	4% (4명)	4% (3명)	3% (7명)	4.3% (3명)	2.8% (7명)
	평가 불가(NE)	3% (1명)	4% (4명)	3% (2명)	3% (8명)	2.9% (2명)	3.2% (8명)
2차 평가변수	반응 지속기간 (median DoR)	NE (12.0-NE)	17.5개월 (12.0-NE)	20.2개월 (13.0-NE)	28.6개월 (20.4-NE)	20.3개월 (15.4 to 29.5)	31.6개월 (20.4 to 42.3)
	무진행 생존기간 (median PFS)	NE (13.8-NE)	16.5개월 (13.7-NE)	22.0개월 (13.8-NE)	24.9개월 (19.3-NE)	22.0개월 (16.5 to 24.9)	26.2개월 (19.3 to 35.7)
	전체생존기간 (Overall survival)	NE (NE-NE)	NE (22.3-NE)	NE (27.9-NE)	NE (33.5-NE)	NE (37.8 to NE)	47.6개월 (35.9 to NE)
	1년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	92.7% (83.3-96.9)	87.9% (83.0-91.4)	94.1개월 (85.1 to 97.8)	87.9개월 (83.1 to 91.5)
	2년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	69.3% (55.2-79.7)	68.9% (62.2-74.7)	74.3개월 (61.9 to 83.1)	67.9개월 (61.5 to 73.5)
	3년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	57.1% (35.9-73.6)	58.5% (49.7-66.3)	65.6개월 (52.4 to 75.9)	56.6개월 (49.8 to 62.8)

58) ORR was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed complete response or partial response. Response was confirmed by a repeat assessment ≥28 days

② RET-변이 갑상선 수질암

○ [LIBRETTO-531][59] 이전에 muti-kinase inhibitor로 치료받은 경험이 없는 12세 이상(18세 미만 환자 1명)의 진행성, 국소 진행성 또는 전이성 RET 변이 갑상선 수질암 환자를 대상으로 신청품군(selpercatinib, n=193)과 대조군(cabozantinib 또는 vandetanib, n=98)을 2:1로 무작위배정하여 수행한 다국가, 다기관, 오픈라벨 3상 임상시험 결과,
*mf/u 15개월, data cut-off 2023.5.22.

- **(1차 평가변수: BICR PFS)**
  - **(PFS 중앙값)** 신청품군 NR, 대조군 16.8개월로 신청품군에서 유의하게 연장되었음. (HR 0.28, 95% CI 0.16-0.48, p<0.001)
  - **(24개월 시점 PFS)** 신청품군 76.4%, 대조군 37.2%
- **(2차 평가변수)**
  - **(18개월 시점 OS)** 신청품군 95.5%, 대조군 92.8%
  - **(모든 원인으로 인한 사망 위험비)** HR 0.37 (95% CI 0.15, 0.95)
- **(처치전환)** 대조군에 무작위배정된 환자(n=98) 중 질병 진행이 확인되는 경우, 처치전환이 허용되었으며, 이에 따라 질병이 진행된 환자 31명 중 24명(77%, 24/31)이 selpercatinib으로 처치전환하였고, data cut-off 시점에 19명이 치료를 유지함.
- **(안전성 평가)**
  - **(3등급 이상 치료관련 이상반응)** 신청품군 52.8%(102/158), 대조군 76.3%(74/98)
  - **(이상반응으로 인한 용량감량)** 신청품군 38.9%(75/158), 대조군 77.3%(75/98)
  - **(이상반응으로 인한 투여중단)** 신청품군 4.7%(9/158), 대조군 26.8%(26/98)
  - **(가장 흔한 3등급 이상 이상반응)** 신청품군 고혈압 18.7%(36/158), ALT 수치 증가 10.4%(20/158)

59) Hadoux et. al, LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer, Future Oncol. 2022;18(28):3143-3150.

그림. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival

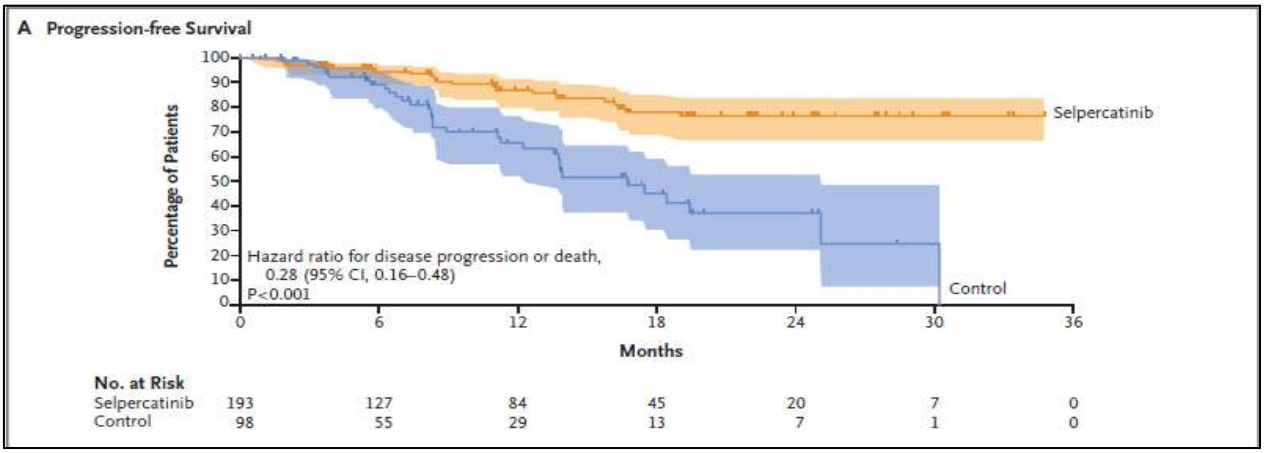


그림. Subgroup analysis of progression-free survival

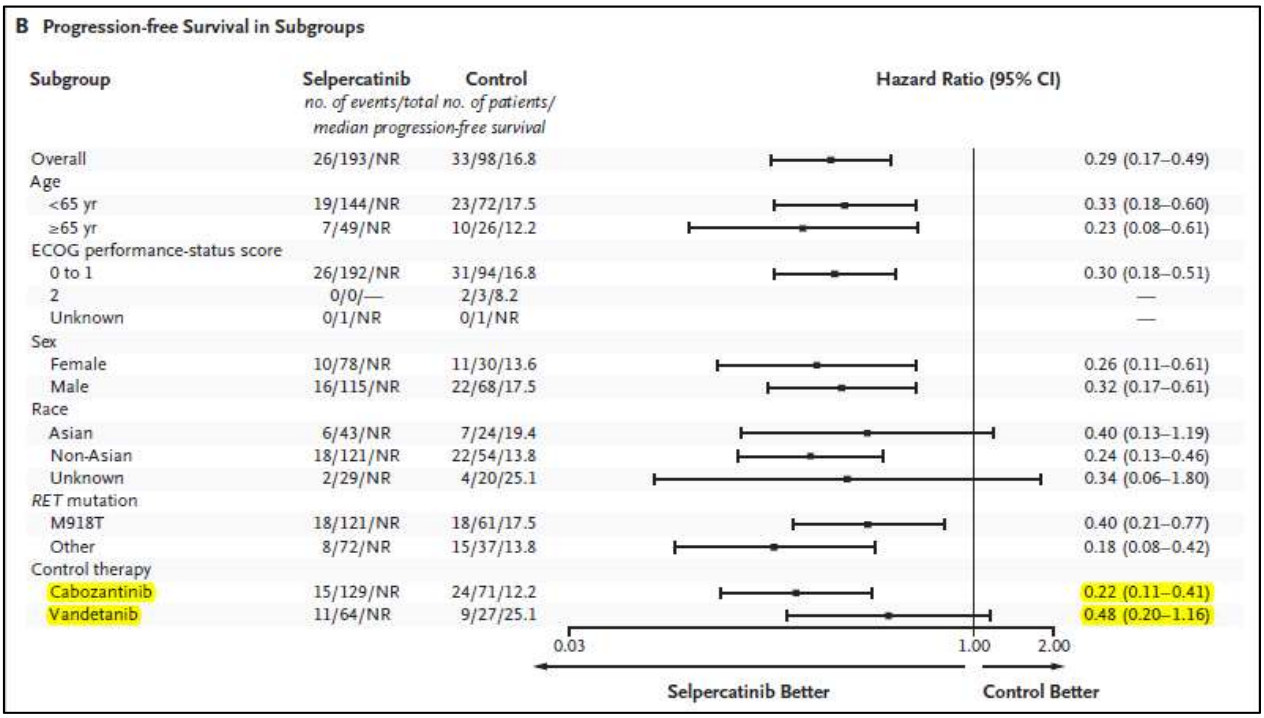
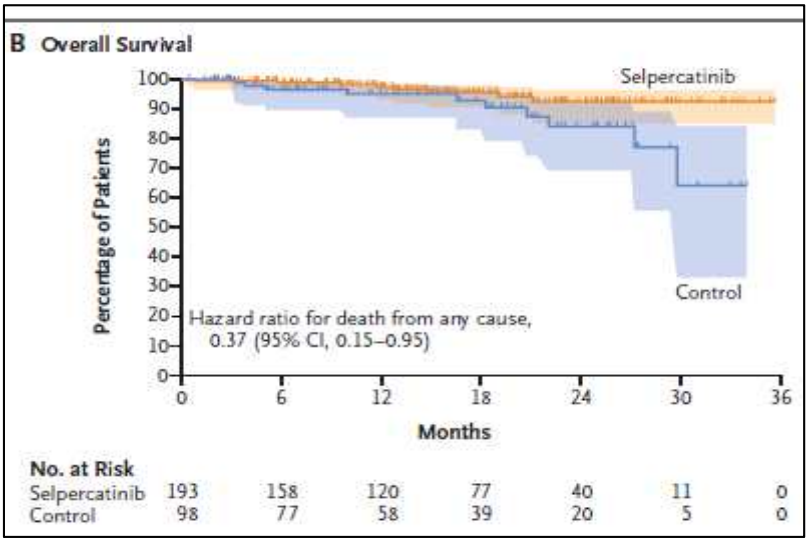


그림. Kaplan-Meier estimates of overall survival



○ [LIBRETTO-001][60] 이전 muti-kinase inhibitor(MKI) 치료 경험이 없거나 (n=143), 치료를 받은 적이 있는(n=152) 국소 진행성 또는 전이성 RET 변이 갑상선 수질암 환자를 대상으로 한 단일군, 1/2상 임상연구 최종 분석결과, *mf/u 약 43개월, data cut-off 2023.1.13.

- (1차 평가변수: ORR[61])
  - (MKI 치료 경험이 없는 환자군) 84.5% (95%CI 76.6, 90.5)
  - (MKI 치료를 받은 적이 있는 환자군) 82.5% (95%CI 75.3, 88.4)
- (2차 평가변수)
  - (MKI 치료 경험이 없는 환자군)
    - ✓ (DOR 중앙값) NR (95%CI 51.3, NE)
    - ✓ (PFS 중앙값) NR (95%CI, 53.1, NE)
  - (MKI 치료를 받은 적이 있는 환자군)
    - ✓ (DOR 중앙값) 45.3개월 (95%CI 33.6, NE)
    - ✓ (PFS 중앙값) 41.4개월 (95%CI, 30.2, NE)

60) [LIBRETTO-001, data cutoff 2023.1.13.] Wirth et. al, Durability of Response With Selpercatinib in Patients With RET-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. J Clin Oncol 42:3187-3195, 2024

61) ORR was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed complete response or partial response. Response was confirmed by a repeat assessment ≥28 days

[기검토 문헌][62]

① 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

○ [LIBRETTO-001][63][64] 이전 치료 경험이 없거나(n=69), 이전에 백금기반요법 치료를 받은 적이 있는(n=247) 국소 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 단일군, 1/2상 임상연구 결과,

- 1차 평가변수인 객관적 반응률(ORR)[65]은 이전 치료 경험이 없는 환자군에서 84.1%(95%CI 73-92), 이전에 백금기반요법 치료를 받은 적이 있는 환자군에서 61.1%(95%CI 55-67)이었음.

- 2차 평가변수 결과[66]로는
  - 이전치료 경험이 없는 환자군에서 반응기간(DoR) 중앙값은 20.2개월(95%CI 13.0-NE), 무진행 생존기간(PFS) 중앙값은 22.0개월(95%CI 13.8-NE), 3년 생존율(3-year OS, %)은 57.1% (95%CI 35.9-73.6)임.
  - 이전에 백금기반요법 치료를 받은 적이 있는 환자군에서 반응기간(DoR) 중앙값은 28.6개월(95%CI 20.4-NE), 무진행 생존기간(PFS) 중

62) 2023년 제5차 약제급여평가위원회(2023.5.4.) 심의 당시 검토된 임상문헌임.

63) [LIBRETTO-001, data cutoff 2019.12.16.] A. Drilon, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-small-cell lung cancer. N Engl J Med,2020;383:813-24

64) [LIBRETTO-001 update, data cutoff 2021.6.15.] A. Drilon, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394. doi: 10.1200/JCO.22.00393.

65) 1차 결과변수: Objective response rate (ORR; RECIST v1.1, independent review committee), 2차 결과변수: duration of response (DoR), progression-free survival (PFS), overall survival, safety

66) 유효성 평가 결과

Data cutoff		2019년 12월 16일		2021년 6월 15일	
항목		이전 치료 경험 없는 환자 (n=39)	이전에 백금계 기반 항암화학요법 치료 경험 있는 환자 (n=105)	이전 치료 경험 없는 환자 (n=69)	이전에 백금계 기반 항암화학요법 치료 경험 있는 환자 (n=247)
1차 평가변수	객관적 반응률(ORR)	85% (70-94)	64% (54-73)	84% (73-92)	61% (55-67)
	완전 관해(CR)	0% (0명)	2% (2명)	6% (4명)	7% (18명)
	부분 관해(PR)	85% (33명)	62% (65명)	78% (54명)	54% (133명)
	안정 상태(SD)	10% (4명)	29% (30명)	9% (6명)	33% (81명)
	질병 진행(PD)	3% (1명)	4% (4명)	4% (3명)	3% (7명)
	평가 불가(NE)	3% (1명)	4% (4명)	3% (2명)	3% (8명)
2차 평가변수	반응 지속기간 (median DoR)	NE (12.0-NE)	17.5개월 (12.0-NE)	20.2개월 (13.0-NE)	28.6개월 (20.4-NE)
	무진행 생존기간 (median PFS)	NE (13.8-NE)	16.5개월 (13.7-NE)	22.0개월 (13.8-NE)	24.9개월 (19.3-NE)
	전체생존기간 (Overall survival)	NE (NE-NE)	NE (22.3-NE)	NE (27.9-NE)	NE (33.5-NE)
	1년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	92.7% (83.3-96.9)	87.9% (83.0-91.4)
	2년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	69.3% (55.2-79.7)	68.9% (62.2-74.7)
	3년-전체생존율(%)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	[redacted] (제약사 제출 내부자료)	57.1% (35.9-73.6)	58.5% (49.7-66.3)

앙값은 24.9개월(95%CI 19.3-NE), 3년 생존율(3-year OS, %)은 58.5%(95%CI 49.7-66.3)이었음.

- 신청품 투여 전 baseline에서 측정 가능한 CNS 전이가 있는 26명[67]에 대한 intracranial ORR은 85%(95%CI 65-96)로, 26.9%(7/26명)의 환자에게서 CR결과를 보였음.
- 안전성 평가 결과, 가장 흔한 3등급 이상의 치료관련 이상반응은 고혈압(14%), ALT 상승(12%), AST 상승(10%), 저나트륨혈증(6%), 림프구감소증(6%)으로 보고됨.

○ [LIBRETTO-001, CNS 임상성과][68] 신청품의 단일군, 1/2상 임상연구에서 뇌 전이가 있는 RET 융합-양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 두개 내 유효성(intracranial efficacy)을 분석한 결과,

- 신청품 투여 전 baseline에서 뇌 전이 동반 환자는 80명이었고, 측정 가능한 22명에 대한 intracranial ORR은 82%(95%CI 60-95)로, 23%(7/26명)의 환자에게서 CR 결과를 보였음.
- 2차 평가 변수인 intracranial DoR 중앙값은 NE(95%CI 9.3-NE), intracranial PFS 중앙값은 13.7개월(95%CI 10.9-NE)이었음.

67) 2021년 6월 15일 data cut-off 기준 26명

68) Vivek Subbiah, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Clin Cancer Res. 2021 Aug 1;27(15):4160-4167

○ **[간접비교 문헌]**[69] 외부대조군을 이용하여 신청요법과 기존 치료의 반응률, 무진행생존기간, 전체생존기간을 비교하였음.

① Real-world control과 비교[70][71]

- 객관적 반응률(ORR,%)[72]은 투여단계 1차에서 신청품군 87.2%, real-world control 58.57%~66.7%[73] 범위였고, RET 융합-양성 환자군만을 대상으로 분석한 미보정 분석에서는 수치적으로 개선을 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았음[74]. 투여단계 2차 이상에서의 객관적 반응률은 신청품군 67.7%, real-world control 25.0%~41.4%로, 모든 분석방법에서 신청품군이 통계적으로 유의한 개선된 결과를 보임.

- 무진행생존기간[75]은 투여단계 1차에서 신청품 NA개월, real-world

69) Rolfo C, Hess LM, Jen MH, et al. External control cohorts for the single-arm LIBRETTO-001 trial of selpercatinib in RET+ non-small-cell lung cancer. Clinical Trial ESMO Open.2022 Aug;7(4):100551.

70) 자료원: The nationwide (US-based) Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomics Database(CGDB)

71) 신청품 임상시험에서의 단일군 결과와 비교를 위하여 분석방법을 RET 융합-양성이 있는 환자군(analytic strategy 1), RET 융합 조건을 제외한 모든 환자군(analytic strategy 2), RET 융합 조건을 제외한 모든 환자를 기반으로 RET 보정을 적용한 환자군(analytic strategy 3)으로 나누어 분석하였으며, 백금기반 항암요법 치료 이력 유무에 따라 민감도 분석을 하였음.

72) Tumor response of selpercatinib versus real-world control (ORR %)

분석방법	first-line setting			
	before entropy balancing		after entropy balancing	
	selpercatinib	real-world control	selpercatinib	real-world control
Analytic Strategy 1 (RET fusion+)	87.2%	66.7%	NA (could not be applied to Analytic Strategy 1 due to the small sample size.)	
	p=0.06			
Analytic Strategy 2 (all patients)	87.2%	59.2%	87.23%	58.57%
	p<0.0001		P<0.0001	
sensitivity analysis (ICI + platinum)	87.2%	65.6%	87.2%	60.5%
	p=0.002		P=0.0002	
분석방법	**post-progression setting**			
	before entropy balancing		after entropy balancing	
	selpercatinib	real-world control	selpercatinib	real-world control
Analytic Strategy 1 (RET fusion+)	67.7%	25.0%	NA (could not be applied to Analytic Strategy 1 due to the small sample size.)	
	p=0.004			
Analytic Strategy 2 (all patients)	67.7%	35.6%	67.7%	41.4%
	p<0.0001		P<0.0001	
sensitivity analysis (ICI + platinum)	67.68%	33.86%	67.68%	34.08%
	p<0.0001		P=0.0002	

73) 분석방법에 따른 반응률의 범위를 표기함.

74) 투여단계 1차, 미보정 분석군(analytic strategy 1)에서 객관적 반응률은 신청품군 87.2% vs real-world control 66.7% (p=0.06)로 유의하지 않았음.

75) Progression of survivial of selpercatinib versus real-world control

분석방법 (real-world control)	first-line setting			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
Analytic Strategy 1 (RET fusion+)	selpercatinib	NA (11.5-NA)	0.31 (0.16-0.64)	0.0007
	real-world control	6.7 (NA)		
Analytic Strategy 2 (all patients)	selpercatinib	NA (11.5-NA)	0.21 (0.19-0.24)	<0.0001
	real-world control	5.6 (NA)		
Analytic Strategy 2 (all patients + RET adjustment factor)	selpercatinib	NA (11.5-NA)	0.31 (0.27-0.35)	<0.0001
	real-world control	8.3 (NA)		

control 3.6~9.3개월이었고, 투여단계 2차 이상에서는 신청품 19.3개월, real-world control 3.6~5.2개월로 신청품이 유의한 개선을 보였음.

- 전체 생존기간[76]은 투여단계 2차 이상의 결과만 분석되었으며, 신청품 NA개월, real-world control 9.0개월~NA개월이었음.

② Clinical control과 비교[77]

- 비교약제 임상연구에서의 환자개별자료(IPD)를 이용하여 신청품과 효과를 비교한 결과, 무진행생존기간[78]은 투여단계 1차에서 신청품군 NA개월,

Sensitivity analysis of Analytic Strategy 2 (all patients + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.28 (0.24-0.34)	0.0002
	real-world control	3.6 (NA)		
Sensitivity analysis of Analytic Strategy 3 (all patients + RET adjustment factor + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	NA (11.5-NA)	0.34 (0.28-0.41)	0.0001
	real-world control	9.3 (NA)		
분석방법	post-progression setting			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
Analytic Strategy 1 (RET fusion+)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.29 (0.16-0.53)	<0.0001
	real-world control	4.0 (2.0-12.2)		
Analytic Strategy 2 (all patients)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.27 (0.24-0.32)	<0.0001
	real-world control	4.3 (NA)		
Analytic Strategy 2 (all patients + RET adjustment factor)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.31 (0.28-0.36)	<0.0001
	real-world control	5.2 (NA)		
Sensitivity analysis of Analytic Strategy 2 (all patients + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.28 (0.24-0.34)	0.0002
	real-world control	3.6 (NA)		
Sensitivity analysis of Analytic Strategy 3 (all patients + RET adjustment factor + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	19.3 (13.9-NA)	0.33 (0.27-0.39)	0.0005
	real-world control	4.3 (NA)		

76) Overall survival of selpercatinib versus real-world control

분석방법	post-progression			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
Analytic Strategy 1 (RET fusion+)	selpercatinib	NA (25.7-NA)	0.95 (0.33-2.73)	0.92
	real-world control	NA (15.2-NA)		
Analytic Strategy 2 (all patients)	selpercatinib	NA (25.7-NA)	0.25 (0.21-0.29)	<0.0001
	real-world control	10.6 (NA)		
Analytic Strategy 2 (all patients + RET adjustment factor)	selpercatinib	NA (25.7-NA)	0.38 (0.32-0.45)	0.001
	real-world control	16.8 (NA)		
Sensitivity analysis of Analytic Strategy 2 (all patients + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	NA (25.7-NA)	0.21 (0.17-0.26)	0.0002
	real-world control	9.0 (NA)		
Sensitivity analysis of Analytic Strategy 3 (all patients + RET adjustment factor + prior platinum-based therapy)	selpercatinib	NA (25.7-NA)	0.31 (0.25-0.39)	0.001
	real-world control	14.9 (NA)		

77) 자료원: keynote-189의 pemetrexed+platinum arm, REVEL trial의 docetaxel arm에서 환자개별자료(individual patient-level data)

78) Progression of survival of selpercatinib versus clinical control

분석방법	first-line setting (LIBRETTO-001 vs. KEYNOTE-189)			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
TMLE (targeted minimum loss-based estimation)	selpercatinib	NA (NA-NA)	0.49 (0.26-0.93)	0.026
	pemetrexed + platinum	12.0 (11.0-13.0)		
Matching using propensity scoring	selpercatinib	NA (13.83-NA)	0.38 (0.20-0.75)	0.003
	pemetrexed + platinum	7.43 (6.18-NA)		
Matching using a genetic algorithm	selpercatinib	NA (13.83-NA)	0.51 (0.26-0.98)	0.045
	pemetrexed + platinum	NA (7.39-NA)		
Propensity score weighting using a generalized boosted model	selpercatinib	NA (13.83-NA)	0.35 (0.18-0.69)	0.002
	pemetrexed + platinum	7.43 (4.27-16.99)		

pemetrexed+platinum군 7.42개월~12.0개월로 신청품이 유의한 개선을 보였고, 투여단계 2차 이상에서는 신청품 19.2개월, docetaxel 5.39~9.0개월로 신청품이 유의한 개선을 보였음.

- 전체 생존기간[79]은 투여단계 2차 이상의 결과만 분석되었으며, 신청품 NA개월, docetaxel 18.69개월~NA개월로 신청품군이 유의한 개선을 보임.

② RET-변이 갑상선 수질암, RET 융합 양성 갑상선암

○ [LIBRETTO-001][80] 이전 치료 경험이 없는 RET-변이 갑상선 수질암(n=88), 이전에 vandetanib 또는 cabozantinib 치료를 받은 적이 있는 RET-변이 갑상선 수질암(n=55), 이전 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 갑상선암(n=19) 환자를 대상으로 한 단일군, 1/2상 임상연구 결과,

- 1차 평가변수인 객관적 반응률(ORR)[81]은 이전 치료 경험이 없는 RET-변이 갑상선 수질암에서 73%(95%CI 62-82), 이전 치료를 받은 적이 있는 RET-변이 갑상선 수질암에서 69%(95%CI 55-81), 이전 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 양성 갑상선암에서 79%(95%CI 54-94)이었음.

Propensity score weighting using logistic regression	selpercatinib	NA (13.83-NA)	0.34 (0.18-0.62)	<0.0001
	pemetrexed + platinum	7.42 (6.18-10.41)		
분석방법	post-progression setting (LIBRETTO-001 vs. REVEL)			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
TMLE (targeted minimum loss-based estimation)	selpercatinib	NA (NA-NA)	0.39 (0.29-0.52)	<0.00001
	docetaxel	9.0 (7.0-NA)		
Matching using propensity scoring	selpercatinib	19.32 (16.53-NA)	0.21 (0.16-0.27)	<0.00001
	docetaxel	5.09 (4.73-6.64)		
Matching using a genetic algorithm	selpercatinib	19.32 (16.53-NA)	0.27 (0.20-0.35)	<0.00001
	docetaxel	8.15 (6.67-8.25)		
Propensity score weighting using a generalized boosted model	selpercatinib	19.32 (16.53-NA)	0.24 (0.17-0.32)	<0.00001
	docetaxel	7.23 (6.11-8.44)		
Propensity score weighting using logistic regression	selpercatinib	19.32 (16.53-NA)	0.21 (0.16-0.28)	<0.0001
	docetaxel	5.39 (4.86-6.67)		

79) Overall survival of selpercatinib versus clinical control

분석방법	post-progression setting (LIBRETTO-001 vs. REVEL)			
		median months(95%CI)	HR(95%CI)	p value
TMLE (targeted minimum loss-based estimation)	selpercatinib	NA (NA-NA)	0.51 (0.35-0.74)	<0.00001
	docetaxel	NA (NA-NA)		
Matching using propensity scoring	selpercatinib	NA (25.66-NA)	0.39 (0.27-0.57)	<0.00001
	docetaxel	18.69 (16.10-29.96)		
Matching using a genetic algorithm	selpercatinib	NA (25.66-NA)	0.64 (0.43-0.96)	0.029
	docetaxel	29.96 (28.25-NA)		
Propensity score weighting using a generalized boosted model	selpercatinib	NA (25.66-NA)	0.53 (0.34-0.82)	0.003
	docetaxel	29.96 (18.43-NA)		
Propensity score weighting using logistic regression	selpercatinib	NA (25.66-NA)	0.41 (0.28-0.59)	<0.0001
	docetaxel	19.09 (16.10-NA)		

80) [LIBRETTO-001] L.J. Wirth, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancer. N Engl J Med,2020;383:825-835

81) 1차 결과변수: Objective response rate (ORR; RECIST v1.1, independent review committee) 2차 결과변수: duration of response (DoR), progression-free survival (PFS), safety

- 2차 평가변수 결과[82]로는
  - 이전 치료 경험이 없는 RET-변이 갑상선 수질암에서 반응기간(DoR) 중앙값 22.0개월(95%CI, NE-NE), 무진행 생존기간(PFS) 중앙값 23.6 개월(95%CI, NE-NE), 1년 무진행 생존률 92%(95%CI, 82-97)이고,
  - 이전 치료를 받은 적이 있는 RET-변이 갑상선 수질암에서 반응기간 (DoR) 중앙값 NE(95%CI, 19.1-NE), 무진행 생존기간(PFS) 중앙값 NE(95%CI, 24.4-NE), 1년 무진행 생존률 82%(95%CI, 69-90)이었음.
  - 이전 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 갑상선암에서 반응기간(DoR) 중앙값 18.4개월(95%CI, 7.6-NE), 무진행 생존기간(PFS) 중앙값 20.1 개월(95%CI, 9.4-NE), 1년 무진행 생존률 64%(95%CI, 37-82)의 결과를 보였음.
- 안전성 평가 결과, 가장 흔한 3등급 이상의 치료관련 이상반응은 고혈압 (21%), ALT 상승(11%), AST 상승(9%), 저나트륨혈증(8%), 림프구감소증(6%)으로 보고되어 전체 환자군의 안전성 profile과 유사하였음.

82) 유효성 평가결과

구 분	이전 치료 경험이 없는 RET 변이 갑상선 수질암 (n=88)	이전 치료 경험이 있는 RET 변이 갑상선 수질암 (n=55)	이전 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 갑상선암 (n=19)
Objective response, % (95% CI)	73 (62-82)	69 (55-81)	79 (54-94)
Best response, no. (%)			
CR	10 (11)	5 (9)	1 (5)
PR	54 (61)	33 (60)	14 (74)
SD	20 (23)	14 (25)	4 (21)
PD	2 (2)	1 (2)	0 (0)
Duration of response			
Median follow-up, mo	7.8	14.1	17.5
Patients with a response, no.	64	38	15
mDOR, mo (95% CI)	22.0 (NE-NE)	NE (19.1-NE)	18.4 (7.6-NE)
Progression-free survival			
Median follow-up, mo	11.1	16.7	13.7
mPFS, mo (95% CI)	23.6 (NE-NE)	NE (24.4-NE)	20.1 (9.4-NE)
1-yr PFS, % (95% CI)	92(82-97)	82(69-90)	64(37-82)

(5) 학회 의견

○ **(폐암[83])** 신청품은 기존 비소세포폐암 1차 치료제인 pembrolizumab 병용요법과 직접비교한 3상 임상시험 결과에서 유의미한 무진행생존기간 개선, 안전성 프로파일, 뇌 전이 지연 및 두 개 내 활성 효과 등을 바탕으로 약제의 유효성을 입증하였으므로, 급여의 적정성이 있다고 판단됨.

○ **(갑상선수질암, 갑상선암[84])** 기존 치료제는 RET를 선택적으로 억제하지 않아 RET 선택적 치료제에 대한 미충족 수요가 있으며, 임상시험을 통해 높은 반응률, 우수한 안전성 프로파일을 입증하였으므로 급여의 적정성이 있다고 판단됨.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “국소진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암”, “전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암”, “이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암”에 허가 받은 약제로, 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 2025년 제179차 암질환심의위원회 (2025.9.3.)

① 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

2 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)
4. 고식적요법(palliative)
투여단계: 1차 이상
- stage IIIA 이상으로 각 연번의 투여대상에 해당하는 경우 요양급여를 인정함

연번	항암요법	투여대상
27	Selpercatinib	RET 융합-양성 국소 진행성 또는 전이성 (stage IIIB 이상, 비편평상피세포)

83) 대한항암요법연구회([redacted]), 대한폐암학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]) 등

84) 대한갑상선학회([redacted].), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한암학회([redacted]) 등

② RET-변이 갑상선 수질암

5 갑상선암(Thyroid Cancer)
2. 고식적요법(palliative)

연번	항암요법	투여대상	투여단계
6	selpercatinib	성인 및 만 12세 이상 소아에서 질병이 진행되어* 전신 요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC) * 14개월 이내 질병이 진행된 경우 ※ selpercatinib 투여 후 실패한 경우 vandetanib 약값 전액을 본인이 부담토록 함	1차 이상

※ 이전에 다른 TKI(tyrosine kinase inhibitor)제제 투여 후 실패한 경우 약값 전액을 본인이 부담토록 함 → <lenvatinib과 sorafenib만 적용될 수 있도록 변경>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가 결과

① 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

○ NICE

- **(투여단계 1차, 2023.6.26.)** 권고 (managed access agreement)
  - **(급여 대상)** 신청품은 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자에서 다음의 조건을 만족하는 경우 권고됨.
    - ✓ 투여단계 1차 (untreated)
    - ✓ managed access agreement[85] 조건을 따르는 경우
  - 추가적인 근거를 통해 생존기간 연장 등에 대한 근거가 뒷받침되는 경우 비용효과적일 수 있으며, 진행중인 위약 대조 임상시험을 통해 생존기간 연장이 입증되는 경우 불확실성이 해소될 수 있음. 이에 신청품은 managed access 조건 하에서 권고됨.

85) 일정 기간 한시적으로 NHS 급여를 허용하되, 해당 기간동안 임상적, 경제성평가 상의 불확실성을 해소하기 위한 자료를 수집하도록 정한 합의

- **(치료 옵션)** RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암에서 pemetrexed + 백금기반 항암요법 또는 pembrolizumab + pemetrexed + 백금기반 항암요법이 표준치료(standard treatment)이며, 신청품은 또 다른 옵션임.
- **(임상적 유용성)** 신청품은 효과적일 것으로 보이긴 하나, 표준치료와의 직접비교 근거가 부재하고 위약 대조 임상시험도 진행중이기 때문에 불확실성이 있음. 간접비교 결과, 표준치료 대비 전체생존 및 무진행생존기간을 연장시킬 것으로 보이나, 역시 불확실성이 있음.
- **(비용효과성)** 임상적 유용성이 불확실하므로, 비용효과성 역시 불확실성이 있음. 질환의 중증도, 삶의 양적, 질적 개선을 고려하더라도, 수용 가능한 비용효과비를 상회함. 이에, 신청품은 routine use로 권고될 수 없음.
- **(Severity modifier[86])** QALY 가중치 1.2 적용
- **(혁신성)** 신청품은 특정 변이를 표적하므로, 내약성 및 효과 측면에서 적합하며, 혈뇌 장벽을 투과하여 RET 융합-양성 비소세포폐암에서 높은 뇌 전이에 대한 관리가 가능한 점을 고려하여, 혁신성을 인정함.

- **(투여단계 2차 이상, 2025.2.19.)** 권고 (commercial arrangement)
  - **(급여 대상)** 신청품은 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자에서 다음의 조건을 만족하는 경우 권고됨.
    - ✓ 투여단계 2차 이상 (has been treated before)
    - ✓ commercial arrangement 조건을 따르는 경우
  - **(치료 옵션)** 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암에서 docetaxel(항암화학요법)이 일반적 치료(usual treatment)임. 또는, docetaxel + nindetanib(표적 항암제) 병용요법도 고려됨.
  - **(임상적 유용성)** 신청품과 docetaxel 또는 docetaxel + nindetanib와의 직접비교 임상시험은 부재하나, 간접비교 결과를 고려시 전체생존 및 무진행생존기간을 연장시킬 것으로 보임(may increase).
  - 질환의 중증도, 삶의 양적, 질적 개선을 고려 시, 신청품의 비용효과비는 수용 가능한 범위이므로, 권고함.
  - **(임상적 필요도)** 1차 치료가 필요한 시점에 약 30%의 환자가 molecular testing이 불가능한 상황에 놓여있어 신청품을 2차 이상 치료

86) NICE technology appraisal and highly specialised technologies guidance: the manual (PMG36) (2026)

<Decision modifiers: severity>

6.2.12 위원회는 NHS의 표준치료를 사용하였을때의 미래의 건강 손실로 정의되는 상태의 중증도를 고려하며, 이때 산출되는 미충족되는 건강 필요의 정도를 통해 질환의 중증도를 정의함. The committee will consider the severity of the condition, defined as the future health lost by people living with the condition with standard care in the NHS (including use of other available treatments, diagnostics, or best supportive care). The extent of unmet health need is reflected within the severity definition.

6.2.16 위원회는 특정 기술이 중증도가 높은 적응증에 적용되는 경우, QALY에 높은 가중치를 부여함. The committee may apply a greater weight to QALYs if technologies are indicated for conditions with a high degree of severity.

단계에 사용하게 됨. molecular testing이 더 효과적으로 이루어진다면 해당 투여단계의 환자는 점차 감소할 것으로 예상됨.

- **(Severity modifier)** QALY 가중치 1.2 적용
- **(비용효과비 수용 수준)** 신청품과 비교약제(docetaxel, docetaxel + nindetanib) 간 간접비교 결과의 불확실성이 높으나, RET 융합-양성 비소세포폐암 환자가 소수이고, 2차 이상 단계는 더 적을 것이므로, 근거 생산이 어려운 조건임을 인정하여 신청품의 비용효과비는 수용 가능한 수준으로 결론내림.

○ SMC

- **(투여단계 1차, 2023.10.6.)** 권고 (향후 재평가 조건)
  - 이전 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자에 대하여 향후 재평가를 조건으로 잠정적으로 (interim basis subject) 권고됨.
  - **(대체약제)** 현재 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 환자는 oncogenic driver mutation이 없는 환자와 동일한 표준치료를 받게 됨.
    - ✓ pembrolizumab monotherapy (if PD-L1 ≥50%)
    - ✓ pembrolizumab + 백금 기반 항암화학요법 + pemetrexed (if PD-L1 <50%)
    - ✓ 백금 기반 항암화학요법 + pemetrexed (if immunotherapy 금기 또는 PD-L1 발현이 없음)
    - ✓ atezolizumab (if PD-L1 ≥50% or ≥10% tumour-infiltrating immune cells)
    - ✓ pralsetinib (if RET 변이)
  - LIBRETTO-001에 따른 신청품의 ORR 개선은 임상적으로 의미있는 수준이며, CNS 반응에 대해서도 항암화학요법 대비 의미있는 개선을 나타냄. 다만 단일군 임상이므로 대체약제와의 간접비교를 통해 PFS 및 OS의 우월성을 주장했으나 연구간 이질성(RET 변이 상태 등), 방법론, 자료 미성숙 등으로 인해 결과의 완건성이 부족하며, 안전성, 삶의 질이 비교되지 않아 불확실성이 있음.
  - 신청품은 orphan equivalent medicine[87]으로 높은 비용효과비가 수용 가능한 수준에 해당하며, 향후 재평가 조건으로 권고됨.
- **(투여단계 2차 이상, 2021. 10. 8.)** 비권고
  - **(임상적 필요도)**

87) Orphan medicine: 품목 허가 시점에 희귀질환치료제 지위를 부여받은 의약품으로 정의되며, 500만명 당 2,500명 미만에게 영향을 주는 질환을 적응증으로 하는 경우 등에 해당함. A medicine with a Great Britain (GB) orphan marketing authorisation from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (i.e. conditions affecting fewer than 2,500 people in a population of 5 million) or a medicine to treat an equivalent size of population irrespective of whether it has designated orphan status.

✓ **(질환의 특성)** RET 융합은 비소세포폐암의 약 1~2%에서 발생하며, 일반적인 비소세포폐암과 달리 젊은 비흡연자에서 발생하는 경향이 있고, 다른 oncogenic driver와 배타적임(mutually exclusive). 또한 다른 비소세포폐암과 유사하게 뇌 전이 비율이 약 20~50%로 높음.

✓ 신청품은 orphan equivalent 및 end of life criteria[88]를 충족함.

▪ **(불확실성)** 주요 효과자료원인 LIBRETTO-001은 단일군, 공개 1/2상 임상시험이며, 전체 생존자료가 미성숙함. 간접비교의 경우, 자료원간 일반화 가능성에 불확실성이 있음 (ex, 선행치료 차수, RET 융합 양성이 아시아인에서 더 흔하므로, 임상시험 환자군의 약 50%를 차지, RET 상태에 따른 보정이 불가함).

○ CDA-AMC (2022.7) 권고 (Reimbursement with condition)

▪ 이전 치료 경험이 있거나, 또는 치료를 받은 적이 없는 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자에 대하여 권고됨.

✓ 신청품은 종양 감소, 종양 제거 효과를 나타냈으며, 특히 비소세포폐암 환자에게 흔한 뇌 종양 감소를 나타냄. 다만, 경제성평가 결과, 신청품은 보건의료체계 내 적절한 가치를 보이진 않아, 약가 인하기 필요함.

✓ 신청품은 높고 지속적인 반응성과 관리가능한 부작용 프로파일을 보임.

▪ **(비교약제)**

✓ 이전 치료 경험이 없는 환자: Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin (triple therapy), Pemetrexed + carboplatin/cisplatin (dual therapy)

✓ 이전 치료 경험이 있는 환자: Docetaxel, Atezolizumab, Nivolumab

▪ **(불확실성)** 위원회는 신청품의 HRQoL, OS, PFS 자료의 불확실성을 인정하였으며, 비교약제와의 간접비교 결과에서 신청품이 favorable 하나 내적, 외적 타당도에 제한점이 존재해 불확실성이 있다고 언급함.

○ PBAC (2024.7.) 권고 (Special pricing arrangements apply)

▪ 신청품은 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자에 대하여 권고됨. 임상적 근거에 따라 Pembrolizumab + pemetrexed + 백금기반 항암화학요법 (PC) 대비 PFS에 대한 우월성은 뒷받침되나 OS 이득의 크기는 여전히 불확실함. 이에 위원회는 OS 효과 추정 시 더 보수적인 외삽을 적용하는 것이 적절하다고 평가함.

88) End of life medicine: 현행 표준치료를 적용하였는데도 불구하고 3년 이내에 사망에 도달하는 질환에 사용하는 의약품. A medicine used to treat a condition at a stage that usually leads to death within 3 years with currently available treatments.

- LIBRETTO-431에서 신청품은 Pembrolizumab + PC 대비 OS 결과의 통계적 유의성이 입증되지 않았음 (HR = 0.961; 95% CI: 0.503, 1.879). 위원회는 대조군의 75%가 치료를 중단하고 신청품 등의 RET inhbitor로 처치전환하였으며, OS 자료가 미성숙하므로 처치전환 보정을 수행한 OS 추정결과도 신뢰도가 낮다고 언급함.
- 추후 LIBRETTO-431 결과 제출이 필요함.
- 신청품 권고와 관련한 사항은 아래와 같음.
  - ✓ OS 이득의 크기가 불확실하므로, 신청품은 대체약제 대비 상당한 임상적 개선이 나타났다고 보기 어려움.
  - ✓ 해당 적응증에서 사용 가능한 다른 치료들이 존재하므로, 신청품은 높고 위급한 미충족 필요도가 있는 약제라고 보기 어려움.

② RET-변이 갑상선 수질암, RET 융합-양성 갑상선암

○ NICE

- **(투여단계 1차, 2025.2.12.)** 권고, commercial arrangement
  - 신청품은 RET-변이 진행성 갑상선수질암에 대하여 다음과 같은 조건으로 권고됨.
    - ✓ 12세 이상
    - ✓ 표적 항암제로 치료받은 경험이 없는 경우
    - ✓ commercial arrangement
  - **(치료 옵션)** 약물 치료를 시작하기 전에 수술을 통해 갑상선을 제거하게 됨. 일반적인 치료로 cabozantinib(표적 항암제) 또는 최적지지요법(routine care 및 monitoring)
  - 대체약제와의 직접비교 임상시험은 부재하며 간접비교를 통해 전체생존 및 무진행생존기간의 개선을 나타냄.
  - **(임상적 필요도)** 갑상선수질암은 RET 변이가 상대적으로 흔하고, 나쁜 예후를 나타내며 전체 갑상선암의 약 4%를 차지함. 진행성(advanced) 질환으로의 질병 진행(progressing) 가능성이 높아 효과적이고 내약성이 좋은 치료제 옵션이 필요함.
  - **(임상적 유용성)** 제약사는 LIBRETTO-531이 평가에 활용하기에 미성숙하다고 판단하여 LIBRETTO-001을 활용하여 간접비교를 수행하였으며, 위원회는 cabozantinib, lenvatinib, sorafenib, BSC 대비 신청품에서 PFS, OS의 개선이 있어보이긴 하나 개선 정도가 불확실하다고 언급함.
  - **(Severity modifier)** QALY 가중치 1.2 적용. 단, BSC와의 비교에만 해당

▪ 허가사항 범위에 포함되는 12세~17세 소아에 대한 ICER가 별도로 제시되지는 않았으나, 해당 집단은 소수일 것으로 보이며 급여 대상에 포함함.

- **(투여단계 2차 이상, 2025.2.12)** 권고, commercial arrangement
  - ▪ 신청품은 RET-변이 진행성 갑상선수질암에 대하여 다음과 같은 조건으로 권고됨.
    - ✓ 12세 이상
    - ✓ cabozantinib 또는 vandetanib 투여 이후 전신요법을 필요로 하는 경우
    - ✓ commercial arrangement
  - ▪ **(치료 옵션)** 표적 항암제 치료 경험이 있는 RET 변이 갑상선암 환자에서의 일반적 치료(usual treatment)는 최적지지요법(BSC)임.
  - ▪ 임상 근거에 따라 신청품이 BSC 대비 전체생존 및 무진행생존기간을 연장시킬 것으로 보이나, 직접비교임상이 부재해 불확실성이 있음.
  - ▪ 질환의 중증도, 삶의 양적, 질적 영향을 고려할 때 신청품의 비용효과는 수용 가능한 수준이므로 권고함.

○ SMC

- **(투여단계 1차, 2025.5.9.)** 권고
  - ▪ 신청품은 RET-변이 진행성 갑상선수질암에 대하여 다음과 같은 조건으로 권고됨.
    - ✓ 12세 이상
    - ✓ 전신치료를 받은 경험이 없는 경우
    - ✓ Patient access scheme
  - ▪ **(대체약제)** 진행성 RET 변이 갑상선수질암은 완치가 불가하며, 제거, 방사선 요법, 전신치료를 통해 관리하게 됨. 다중 키나아제 억제제인 (MKI, multikinase inhibitors) cabozantinib 또는 vandetanib가 RET-변이 진행성 갑상선수질암에 허가되어 있으나, 급여되지 않음 (비권고, SMC1022/15, SMC797/12). 그럼에도 환자들은 cabozantinib 또는 vandetanib을 주로 사용할 것으로 보이며, BSC는 소수에서만 사용하게 됨.
  - ▪ 신청품은 orphan equivalent criteria을 충족함.
  - ▪ **(임상 근거)** 신청품의 cabozantinib 또는 vandetanib 대비 3상 임상시험 (LIBRETTO-531)은 대조군 내 무작위성의 부재로 인해 기저특성에 불균형이 존재하므로, MAIC(matching adjusted indirect comparison)을 통해 세 치료군간 기저특성을 조정함.
    - ✓ 간접비교 결과, 신청품은 cabozantinib 대비 PFS 및 OS에서 우월성을

입증하였으며, vandetanib 대비 PFS 및 OS에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, favorable한 경향을 보임.

※ 기심의 평가내역[89)]

① 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

○ NICE (2022.1.12.): recommended(CDF, Managed access arrangement)

- 신청품은 '면역요법 또는 백금기반 항암요법을 받은 적이 있고, 전신요법이 필요한 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자'의 치료에 대하여 Managed access arrangement를 이행하는 조건으로 Cancer Drug Fund(CDF) 내에서 사용이 권고됨.
  - 신청품의 임상연구에서는 신청품과 다른 치료제를 직접 비교하지 않았고, 임상연구에서의 이익이 장기간 지속될지 여부가 불확실함.
  - 따라서, 신청품의 비용효과성이 불분명하므로 NHS 내에서의 일상적인 사용(routine use)가 아닌 CDF에서의 사용을 권고함.

○ SMC (2021.11.8.): Not recommended

- 신청품은 면역요법 또는 백금기반 항암요법을 받은 적이 있고, 전신요법이 필요한 RET 융합-양성 진행성 비소세포폐암 성인 환자의 치료로 NHS scotland에서의 사용이 권고되지 않음.
  - 비용효과성이 불분명하였으며, 회사가 수용가능한 재정분담안을 제시하지 못하였다고 언급함.

○ CDA-AMC (2022.4.28.): 조건부 권고(가격 인하)

- 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암 성인 환자의 치료로 신청품을 조건부 권고함.
  - 신청품은 현재 표적치료제가 없는 RET 융합-양성 비소세포폐암 환자들에게 치료적 요구도가 인정되나, 비용효과성이 불분명함.
  - 신청품의 ICER는 QALY당 $418,720~$529,397로, 이는 임계값인 $50,000/QALY를 고려할 때, 비용효과적이지 않으며 70~93%의 가격 인하가 필요함.

○ PBAC: 평가결과 없음.

89) 2023년 제5차 약제급여평가위원회(2023.5.4.) 심의 당시 검토된 제외국평가 결과임.

② RET-변이 갑상선 수질암, RET 융합-양성 갑상선암

○ NICE (2021.11.3.): recommended(CDF, Managed access arrangement)

- 신청품은 ‘sorafenib 또는 lenvatinib 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 성인의 진행성 RET 융합-양성 갑상선암’, ‘carbozantinib 또는 vandetanib 치료경험이 있는 12세 이상의 진행성 RET-변이 갑상선 수질암’의 치료에 대하여 Managed access arrangement를 이행하는 조건으로 Cancer Drug Fund 내에서 사용이 권고됨.
  - 신청품의 임상 근거는 진행 중인 단일군 연구에 기반한 것으로, 치료를 받는 환자의 생존기간에 따라 비용효과성이 달라질 수 있음.
  - 따라서, 데이터가 더 축적될 수 있도록 CDF에서의 신청품 사용을 권고함.

○ SMC (2021.8.6.): accepted(interim, Patient Access Scheme)

- ‘sorafenib 또는 lenvatinib 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 성인의 진행성 RET 융합-양성 갑상선암’, ‘carbozantinib 또는 vandetanib 치료경험이 있는 12세 이상의 진행성 RET-변이 갑상선 수질암’의 치료에 대하여 잠정적으로 NHSScotland 내에서 신청품 사용이 허용됨.
  - Patient Access Scheme(PAS) 이행 조건

○ CDA-AMC

[DTC, 2022.6.29.]: 조건부 권고(가격 인하)

- ‘sorafenib 또는 lenvatinib 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 성인의 진행성/전이성 RET 융합-양성 분화 갑상선암’에 신청품을 권고함.
  - 신청품은 중요한 patient-identified needs를 충족하는 것으로 보이나, best supportive care(BSC)와 비교하여 비용효과적이지 않음.
  - 신청품의 ICER는 QALY당 $402,705(RET 변이 검사 포함하면 $405,245)로, 이는 임계값인 $50,000/QALY를 고려할 때, 비용효과적이지 않으며 89%의 가격 인하가 필요함.

[MTC, 2022.9.26.]: 조건부 권고(가격 인하)

- ‘이전 치료에 실패한 12세 이상의 진행성/전이성 RET-변이 갑상선 수질암[90]’에 신청품을 권고함.
  - 신청품은 또 다른 경구치료제 옵션에 대한 필요성, 삶의 질 개선, 부작

90) patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET-mutant MTC who have progressed on, are intolerant to, or have a contraindication to first-line therapy

용 개선 등 환자 요구도를 충족하는 것으로 보이나, 급여가 적용되는 비교약제 대비 비용효과적이지 않음.

- 신청품의 ICER는 vandetanib과 비교 시 QALY당 $350,341(RET 변이 검사 포함하면 $350,703), BSC와 비교 시 QALY당 $347,785(RET 변이 검사 포함하면 $348,105)로 이는 임계값인 $50,000/QALY를 고려할 때, 비용효과적이지 않으며 각각 78%, 87%의 가격 인하가 필요함.

○ PBAC: 평가결과 없음.