약제 요양급여의 적정성 평가결과

pemigatinib 4.5mg, 9mg, 13.5mg

(페마자이레정4.5, 9, 13.5밀리그램(페미가티닙), ㈜한독)

▢ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 pemigatinib 4.5mg, 9mg, 13.5mg

▢ **효능 · 효과**

- 1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2, 섬유아세포 성장인자 수용체2) 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2025년 제1차 약제급여평가위원회: 2025년 1월 9일

- 암질환 심의위원회 심의일: 2024년 8월 28일

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

가. 평가 결과

▢ (사후관리 조건부) 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암”에 허가받은 약제로, 현행치료 대비 무진행 생존기간, 생존기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 소수의 환자에 사용되는 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되고 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았으며, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로 인정 가능함. 아울러, [redacted] 등을 고려하여 [redacted]를 조건으로 급여의 적정성이 있음.
  - 제약사는 [redacted]를 제출하여야 하며, [redacted]를 확인하도록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 ‘fluorouracil + leucovorin 요법’ 등이 급여되고 있어 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 FGFR1, 2, 3의 인산화효소(kinase) 억제제로, FGFR의 인산화와 그에 따른 신호전달을 억제하여, 점 돌연변이, 증폭, 융합, 또는 재배열 등에 의해 FGFR 유전자가 변형된 세포의 생존력을 감소시킴[1)2)].
- 신청품은 교과서[3)4)5)]에서 FGFR2 융합 또는 재배열 담관암 환자 대상 단일군 2상 연구에서 유효성을 입증하여 FDA 신속승인을 받은 약제로 언급되고, 임상진료지침[6)7)]에서 1차 치료 이후 질병이 진행한 FGFR2 융합 또는 재배열 담관암에 권고됨.
- **[FIGHT-202, 단일군 2상][8)]** 이전에 치료받은 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 담관암 환자(n=146)[9)]를 대상으로 FGF/FGFR status에 따라 코호트[10)]를 나눠, 다기관[11)],

공개표지, 단일군 2상 임상시험을 수행한 결과[12],

- (1차 유효성 평가변수) FGFR2 재배열 또는 융합이 있는 환자(코호트 A)의 객관적 반응률(ORR)로, 35.5%(95%CI, 26.5-45.4)로 보고됨[13][14][15].
- (2차 유효성 평가변수) 코호트 B, C의 객관적 반응률, '모든 코호트에서의 반응지속기간(DOR), 질병조절율(DCR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS)'으로, 'FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자군'에서 무진행 생존기간의 중앙값(mPFS)은 6.9개월(6.2-9.6)이고, 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 21.1개월(14.8-NR)로 나타남[16].
- (안전성 평가) 가장 많이 보고된 이상반응은 고인산혈증으로, 모든 인과관계 이상반응(all causality AEs) 중 60%(88명/146명), 치료관련 이상반응(treatment-related adverse events) 중 55%(81명/146명)를 차지함.
  - ✓ 3등급 이상의 이상반응[17]은 64%(93명/146명)의 환자에서 보고되었으며, 그 중 가장 빈번한 것은 저인산혈증(18명(12%)), 관절통(9명(6%)), 구내염(8명(5%)), 저나트륨혈증(8명(5%)), 복통(7명(5%)), 피로(7명(5%))이었음.
  - ✓ 심각한 이상반응(serious adverse event)은 45%(65명/146명)의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번한 심각한 이상반응은 복통(7명), 발열(7명), 담관염(5명), 흉막 삼출(5명)이었음.
  - ✓ 9%(13명/146명)의 환자가 이상반응으로 투여를 중단하였고, 49%(71명/146명)의 환자가 연구 중 사망했으며, 질병 진행으로 인한 사망이 42%(61명/146명)로 가장 많았음. 치료와 관련된 사망자는 없었음.
  - ✓ 장액성 망막 박리(serous retinal detachment)[18]와 관련된 이상반응은 4%(6명/146명)에서 발생하였고, 치료와 관련 없다고 평가된 3등급 1명을 제외한 나머지 환자는 1등급 또는 2등급으로 평가됨.

- **[FIGHT-202, 단일군 2상, 최종결과]**[19] 단일군 2상 임상시험(FIGHT-202)의 최종결과를 분석한 결과[20],
  - (1차 유효성 평가변수) FGFR2 재배열 또는 융합이 있는 환자(코호트A)의 객관적 반응률(ORR)로, 37.0%(95%CI, 27.9-46.9)로 보고[21][22][23]됨.
  - (2차 유효성 평가변수) 코호트 B, C의 객관적 반응률, '모든 코호트에서의 반응지속기간(DOR), 질병조절율(DCR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS)'으로,
    - ✓ FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자군에서 무진행 생존기간의 중앙값(mPFS)은 7.0개월(6.2-9.6)이고, 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 17.5개월(14.4-22.9)이었음[24].
  - (안전성 평가) 모든 환자에서 한 가지 이상의 이상반응이 발생하였고, 3등급 이상의 이상 반응을 보고한 환자는 68.7%(101명/147명)이었음.
    - ✓ 가장 흔한 이상반응(TEAEs)[25]은 고인산혈증(58.5%), 탈모(49.7%), 설사(47.6%)이었음.
    - ✓ 치료 관련 이상반응(Treatment-related TEAEs)은 91.8%(135명/147명)의 환자에

서 보고되었고, 32.7%(48명/147명)의 환자에서 3등급 이상의 치료 관련 이상반응이 보고되었음.

✓ 심각한 이상반응(Serious AEs)은 전체 환자의 46.3%에서 발생함. (복통 4.8%, 발열 4.8%, 담관염 4.1%)

✓ 임상적으로 주목할 만한 TEAEs[26]은 81.6%의 환자에서 발생하였고, 고인산혈증(60.5%), 손톱독성(44.9%), 저인산혈증(23.8%), 장액성 망막박리(4.8%)로 보고됨.

✓ 10.2%(15명/147명)의 환자가 이상반응으로 신청품 투여를 중지함.

- **[Real-world 코호트 연구의 통합분석]**[27] Real-world setting에서의 신청품의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 프랑스(PEMI-REAL study)와 이탈리아(PEMI-BIL study)에서 각각 수행된 후향적 코호트 연구[28]를 합쳐 분석한 결과[29][30],

▪ (1차 유효성 평가변수) 객관적 반응률(ORR)은 45.8%(33명/72명)이었음.

▪ (2차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)는 8.7개월(95%CI, 7.3-11.8), 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 17.1개월(95%CI, 12.7-NA)로 보고되었음.

▪ 투여단계 2차 치료에 따른 무진행 생존기간(mPFS)은 신청품 8.6개월 vs. 항암화학요법 3.4개월(HR 3.88, 95%CI 18.1-8.31)로 분석됨.

▪ (안전성 평가)[31] 97.2%(70명/72명)의 환자에서 이상반응(any grade)이 발생함.

✓ 가장 흔한 이상반응은 피로(69.4%), 안구 독성(68%, 안구건조, 각막염 및 망막박리 포함), 손톱 독성(61.1%), 피부독성(41.6%, 홍반 및 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상을 포함), 고인산혈증(55.6%), 구내염(48.6%), 설사(36.1%)였음.

✓ 3등급 이상 반응은 16명(22.2%)에게 발생하였고, 4등급 이상 반응 또는 이상 반응으로 인한 사망 사례는 없었음.

✓ 29명(40.3%)의 환자에서 일시적인 투약 중지, 24명(33.3%)의 환자에서 용량 감소가 필요했으며, 이상반응으로 인해 영구적인 중단이 필요한 환자는 1명(1.4%)이었음.

- **[Real-world medical chart review study, US]**[32] 신청품을 투여한 환자의 특성, 치료 패턴, 치료 결과 분석을 위하여 후향적으로 미국 다기관 의료 기록을 분석한 결과[33],

▪ (유효성 평가변수)[34] 탐색적 목적으로 신청품 투여 환자의 유효성 결과를 분석함[35].

✓ 객관적 반응률(ORR)은 59.2%(50.0-68.4)이었고, 완전반응(CR) 5%(6명/120명), 부분반응(PR)을 달성한 환자는 54.2%(65명/120명)이었음.

✓ 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 7.4개월(6.4-8.6)이고, 무진행 생존 비율(point estimates)은 3개월 시점 95.8%(90.3-98.2), 6개월 시점 71.5%(61.4-79.4)로 보고됨.

✓ 전체 생존 비율(point estimates)은 3개월 시점 95.8%(90.3-98.2), 6개월 시점 88.4%(80.3-93.3)로 보고됨.

- 관련 학회[36]에 따르면, 신청품은 해당 암종 최초의 표적치료제로서 단일군 2상 연구를

통해 높은 반응률, 오래 지속되는 항종양효과, 생존기간의 연장, 관리 및 예측 가능한 안전성 프로파일을 입증하였으므로 급여인정이 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 현행 급여기준, 임상 진료지침, 학회의견 등을 고려하여 'fluorouracil + leucovorin', 'fluorouracil + cisplatin' 요법을 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 소요비용([redacted]원/1주기(3주))은 대체약제([redacted]원~[redacted]원/2주) 대비 고가임.
- (경제성평가 생략) 신청품은 소수의 환자에 사용되는 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고, 외국조정평균가 산출의 대상인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
- (위험분담제) 신청품은 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제2항 제1호」 조건을 충족하여 위험분담제 적용대상에 해당하는 것으로 판단되며, [redacted].
  - 다만, [redacted].

○ 재정 영향[37]

- 제약사 제출 예상사용량[38]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[39]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원 원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 유전자 진단 비율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국 약가집(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)에 수재되어 있음.

References

1) 식약처 허가사항 > 의약품 품목허가 보고서
2) Goyal L, et al. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. Cancer Treat Rev. 2021 Apr;95:102170.
3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022. Chapter 82. Tumors of the Liver and Biliary Tree
4) Goldman-Cecil Medicine, 27th Edition, 2024. Chapter 186. Liver and Biliary Tract Cancers
5) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e. 2023. Chapter 37. Cancer of the Biliary Tree
6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers, version 5. 2024.
7) Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Feb;34(2):127-140.
8) Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):671-684.

9) 등록기준: 18세 이상의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 담관암 환자, 방사선학적으로 측정가능한 병변이 있고, FGF/FGFR status에 대해 문서화된 결과가 있으며, 최초 1회 이상의 전신 치료를 받고 질병이 진행한 환자, ECOG 0-2점, 기대 수명이 최소 12주 이상
10) FGF/FGFR status에 따른 코호트 분류 및 환자 수

구분	코호트 A FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자	코호트 B 다른 FGF/FGFR 변형이 있는 환자	코호트 C FGF/FGFR 변형이 없는 환자
환자 수	107명	20명	18명
전체 환자 수	146명 (1명의 환자는 어떠한 코호트에도 배정되지 않았음.)		
중재방법	pemigatinib 13.5mg/day 2주 투여 후 1주 휴약을 1주기로 하여 질병이 진행될 때까지 투여함.		

11) 미국, 프랑스, 대한민국, 이탈리아, 독일, 스페인, 이스라엘, 일본, 영국, 벨기에, 태국, 대만 등 (146 sites)
12) Data cut-off: 2019.3.22.
13) 코호트 A 환자 107명 중 완전반응(CR) 3명, 부분반응(PR) 35명, 안정병변(SD) 50명, 질병진행(PD) 16명, 평가 불가 3명으로 평가됨.
14) mF/U: 전체 환자들의 추적관찰기간 중앙값은 17.8개월(11.6-21.3)이었으며, 코호트 A는 15.4개월(9.3-19.0), 코호트 B는 19.9개월(19.2-21.1), 코호트 C는 24.2개월(23.7-24.7)이었음.
15) mDoT: 치료 지속 기간 중앙값은 코호트 A에서 7.2개월, 코호트 B는 1.4개월, 코호트 C는 1.3개월이었음.
16) primary and secondary efficacy outcomes

	Cohort A FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자 (n=107)	Cohort B 다른 FGF/FGFR 변형이 있는 환자 (n=20)	Cohort C FGF/FGFR 변형이 없는 환자 (n=18)
ORR	35.5%(26.5-45.4)	0	0
mDOR	7.5개월 (5.7-14.5)	-	-
DCR	82%(75-89)	40%(19-64)	22%(6-48)
mPFS	6.9개월 (6.2-9.6)	2.1개월 (1.2-4.9)	1.7개월 (1.3-1.8)
mOS	21.1개월 (14.8-NR)	6.7개월 (2.1-10.6)	4개월 (2.3-6.5)

17) all causality, grade 3 or worse adverse events
18) clinically notable AEs로 고인산혈증, 저인산혈증, 손톱독성, 장액성 망막박리를 평가함. serous retinal detachment의 원인으로 subretinal fluid accumulation을 언급함.

19) Vogel A, et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. ESMO Open. 2024 Jun;9(6):103488.

20) Data cut-off: 2021.7.8.

21) 코호트 A 환자 108명 중 완전반응(CR) 3명, 부분반응(PR) 37명, 안정병변(SD) 49명, 질병진행(PD) 16명, 평가 불가 3명으로 평가됨.

22) mF/U: 추적관찰기간 중앙값은 전체 환자 45.4개월(19.9-53.7)이었으며, 코호트 A는 42.9개월(19.9-52.2), 코호트 B는 47.5개월(43.7-51.1), 코호트 C는 51.9개월(49.5-53.7)이었음.

23) 투여 지속기간의 중앙값(Median duration of exposure to pemigatinib)은 전체 환자군 5.9개월(0.2-51.1), 코호트 A는 7.2개월(0.2-51.1), 코호트 B는 1.4개월(0.2-12.9), 코호트 C는 1.2개월(0.2-4.7)이었음.

24) primary and secondary efficacy outcomes

	Cohort A FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자 (n=108)	Cohort B 다른 FGF/FGFR 변형이 있는 환자 (n=20)	Cohort C FGF/FGFR 변형이 없는 환자 (n=17)
ORR	37.0%(27.9-46.9)	0	0
mDOR	9.1개월(6.0-14.5)	-	-
DCR	82.4%(73.9-89.1)	40.0%(19.1-63.9)	17.6%(3.8-43.4)
mPFS	7.0개월(6.1-10.5)	2.1개월(1.2-4.9)	1.5개월(1.4-1.8)
mOS	17.5개월(14.4-22.9)	6.7개월(2.1-10.6)	4.0개월(2.0-4.6)

25) TEAEs; treatment-emergent adverse events

26) clinically notable AEs로 고인산혈증, 저인산혈증, 손톱독성, 장액성 망막박리를 평가함.

27) Parisi A, et al. Pemigatinib for patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions or rearrangements: A joint analysis of the French PEMI-BIL and Italian PEMI-REAL cohort studies. Eur J Cancer. 2024 Mar;200:113587.

28) 프랑스(PEMI-REAL study): 25 기관, 환자 수 49명, 이탈리아(PEMI-REAL study): 14개 기관, 환자 수 23명의 기록을 평가하였으며, 총 환자 수는 72명임.

29) 2020.7~2022.9에서의 medical record를 평가함. Data cutoff: 2023.4.

30) Activity and effectiveness outcomes during treatment with pemigatinib

	Patients(N=72) N (%)
Best overall response	
Complete response (CR)	2 (2.7)
Partial response (PR)	31 (43.1)
Stable disease (SD)	28 (38.8)
Progressive disease (PD)	9 (12.5)
Not evaluable (NE)	2 (2.7)
Objective response rate(ORR)	33 (45.8)
Disease control rate (DCR)	61 (84.7)
Median Duration of Response (DoR, months)	7(95%CI: 5.8-9.3)
Mean DoR (months)	8.2 (SD: 3.9)
Median follow-up time (months)	19.5 (95%CI: 15-30.5)
Progression-free survival (PFS)	
Median PFS (months)	8.7(95%CI: 7.3-11.8)
12-month PFS rate	32.8%
Overall survival (OS)	
Median OS (months)	17.1(95%CI: 12.7-NA)
12-month OS rate	60.6%

31) 투여주기 중앙값: 8 cycles(range 1-28; IQR 13-5)

32) Saverno K, et al. Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in

the US. Oncologist. 2024 Aug 21:oyae204. doi: 10.1093/oncolo/oyae204.

33) 연구의 1차 목적은 미국의 일상적인 임상에서 신청품 투여 환자의 특성, 유전자 검사패턴, 치료 패턴의 분석이고, 탐색적 목적으로 유효성 결과를 분석하는 것임.

34) Exploratory clinical outcomes

35) pemigatinib clinical outcomes

	All Patients (N=120)
Patient alive at data abstraction, n (%)	71 (59.2)
Best response available, n (%)	116 (96.7)
rwORR, n (%) (95% CI)	71 (59.2) (50.0-68.4)
Best response	
rw Complete response(CR), n(%) (95%CI)	6 (5.0) (1.8-12.9)
rw Partial response(CR), n(%) (95%CI)	65 (54.2) (42.5-65.4)
rw Stable disease (SD), n(%) (95%CI)	33 (27.5) (18.4-39.0)
rw Progressive disease (PD), n(%) (95%CI)	12 (10.0) (4.9-19.3)
Unknown, n(%) (95%CI)	4 (3.3) (1.0-10.6)
KM-estimated rwPFS	
Censored observations,	61 (50.8)
Events,	59 (49.2)
Median (95% CI), months	7.4 (6.4-8.6)
Point estimates for rwPFS	
3 months	
Number at risk	115
Point estimate (%) (95% CI)	95.8 (90.3-98.2)
6 months	
Number at risk	57
Point estimate (%) (95% CI)	71.5 (61.4-79.4)
Point estimates for rwOS	
3 months	
Number at risk	115
Point estimate (%) (95% CI)	95.8 (90.3-98.2)
6 months	
Number at risk	73
Point estimate (%) (95% CI)	88.4 (80.3-93.3)

36) 대한소화기암연구학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

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

38) 제약사제출 예상사용량

함량	1차년도	2차년도	3차년도
13.5mg	[redacted] 정	[redacted] 정	[redacted] 정
9mg	[redacted] 정	[redacted] 정	[redacted] 정
4.5mg	[redacted] 정	[redacted] 정	[redacted] 정

39) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가