

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Fedratinib dihydrochloride monohydrate(as fedratinib 0.1g)
(인레빅캡슐(페드라티닙염산염수화물), (유)한국비엠에스제약)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중, fedratinib 100mg

☐ **효능 효과 :**

- 이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료

- 일차성 골수섬유증
- 진성적혈구증가증 후 골수섬유증
- 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제2차 약제급여평가위원회: 2023년 2월 9일

- 암질환심의위원회: 2022년 6월 29일, 2022년 12월 14일, 2023년 2월 1일

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

가. 평가 결과

☐ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료; 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증”에 허가받은 약제로, 단일군 임상시험에서 높은 반응률 등 임상적 유용성이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
- 다만, 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식약처의 허가를 받은 경우이며, 위원회에서 정한 외국 조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료; 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증”에 허가 받은 약제로, 현재 hydroxyurea가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료; 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증”에 허가받은 약제로, Janus Kinase 2(JAK2)를 억제하여 세포전달 과정에서의 신호전달 및 전사 활성화 인자인 STAT(signal transducer and activator of transcription)의 인산화를 감소시켜 세포의 증식을 억제하고, 세포사멸을 유도하여 질환을 완화함.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에서 골수섬유증에 투여하여 비장비대 등의 증상을 개선할 수 있는 JAK2 억제제로 언급되며, 가이드라인³⁾에서 혈소판수 $50 \times 10^9/L$ 이상이고 조혈모세포 이식 대상이 아니면 ruxolitinib(category 1) 또는 fedratinib(category 1) 또는 임상연구에 참여(category 2A)가 권고됨. 이후, 반응이 없는 경우 이전에 사용하지 않은 JAK 억제제 투여가 권고됨.
- [JAKARTA-2]⁴⁾ 18세 이상의 ruxolitinib 치료를 받은 적이 있는 DIPSS⁵⁾ intermediate-1, intermediate-2, high risk 군에 해당하는 PMF, post-PV MF, post-ET MF 환자(n=97)를 대상으로 단일군, 다기관 공개 2상 시험을 시행한 결과,
 - 해당 시험을 포함하여 8개의 임상연구에 걸쳐 fedratinib이 투여된 877명 환자들 중, 7건의 베르니케 뇌병증으로 의심되는 사례가 보고됨에 따라, 해당 시험은 조기 종료되었음.
 - ✓ 일부 환자들은 6주기까지 투여가 이뤄지지 않았고, 이 환자들의 경우 가장 마지막에 관찰된 데이터를 가지고 효과를 평가함.⁶⁾
 - [1차 평가지표] 6주기⁷⁾ 종료시점에 평가 가능한⁸⁾ 전체 환자의 비장 반응률⁹⁾은 55%((46/83), 95% CI 44 - 66)이었고, ruxolitinib 저항성이 있는 환자의 비장 반응률은 53%(29/55), ruxolitinib 불내성인 환자의 비장 반응률은 63%(17/27)이었음.
 - [2차 평가지표] 6주기 종료시점에 총 증상 점수가 기저치 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율¹⁰⁾은 전체 환자의 26%(23/90)이었고, ruxolitinib 저항성이 있는 환자군에서는 21%(13/61), ruxolitinib 불내성인 환자군에서는 32%(9/28)이었음.
 - [안전성] 97명의 모든 환자가 이상반응을 적어도 한번 경험하였음. 가장 흔한 혈액학적 이상반응은 빈혈(grade3-4(37/97), 38%)과 혈소판 감소증(grade3-4(21/97), 22%)이었고,

19%(18/97)가 부작용 때문에 치료를 중단하였음.

- 관련 학회¹¹⁾에 따르면, 현재 골수섬유화증 환자에게 ruxolitinib 치료 후 사용할 수 있는 약제가 hydroxyurea 등 대증적 치료뿐이며, 이러한 대증적 치료를 받은 골수섬유화증 환자의 기대 여명 중앙값은 14-15개월에 불과한 것에 반해, JAKARTA-2 연구의 추가 분석 결과¹²⁾에 따르면, ruxolitinib을 중단한 환자에게 fedratinib을 투여할 경우, 중앙무진행생존기간(mPFS)은 13.3개월, 21개월 시점까지 전체 환자의 절반 이상이 생존하여 전체 생존율의 중앙값에 도달하지 않은 점을 고려하여 ruxolitinib에 실패한 골수섬유화증 환자에서 fedratinib과 치료적 위치가 동등한 약제는 없으므로 급여가 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 현행 항암제 공고, 가이드라인, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 치료적 위치는 동등하지 않으나 hydroxyurea를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간(1년) 당 소요비용은 실체가 기준 [REDACTED] 원으로, 대체약제 치료기간(1년, 52주) 당 소요비용인 [REDACTED] 원~[REDACTED] 원 대비 고가임
- 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식약처의 허가¹³⁾를 받은 경우이며, 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되고 있는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 검토됨.
 - fedratinib 실사용 데이터 연구결과¹⁴⁾ 및 ruxolitinib 치료를 중단한 골수섬유화증 환자의 예후와 관련된 연구¹⁵⁾에서 ruxolitinib 치료를 중단한 골수섬유화증 환자의 median OS는 12~13개월로 관찰된 점과 관련 학회 의견으로¹⁶⁾ ruxolitinib 치료를 중단한 골수섬유화증 환자의 기대여명은 4.9~15개월로 생존을 위협하는 심각한 질환에 해당한다는 의견을 고려 시, 신청품은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용하는 약제임
 - 신청품은 A7 국가중 6개국(미국, 영국, 독일, 이탈리아, 프랑스, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음

○ 재정 영향

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은¹⁷⁾ 표시가 기준으로 1차년도에 약 [REDACTED] 억원, 3차년도에 약 [REDACTED] 억원이고, 실체가 기준으로 1차년도에 약 [REDACTED] 억원, 3차년도에 약 [REDACTED] 억원으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 독일, 영국, 프랑스, 스위스, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Hematology: Basic Principles and Practice, 7th edition
- 2) Goldman-Cecil Medicine, 26th edition
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms. version 3. 2022
- 4) Claire N Harrison et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol. 2017;4(7): 317 - 324.
- 5) dynamic international prognostic scoring system
- 6) last observation carried forward, LOCF 가정을 적용
- 7) 1일 1회 fedratinib 400mg(최소 200mg/day ~ 최대 600mg/day), 연속 28일 투여를 1주기로 하여 6주기 투여
- 8) 14명의 환자가 효과 평가에서 제외됨.(기저 측정치 분실(n=3), 3주기 평가를 받지 않음(n=4), 동의를 철회함(n=2), 시험약과 무관한 부작용 발생(n=4), 시험약 치료 첫 6일 내 질환의 진행(n=1))
- 9) MRI 또는 CT 스캔으로 측정한 비장의 부피가 기저치 대비 35% 이상 감소한 환자의 비율
- 10) 6주기 시점에 MF-SAF(modified myelofibrosis symptom assessment form, 골수섬유화증 증상평가 도구(피곤, 비장비대로 인한 복통 등의 증상을 평가함))를 이용한 총 증상 점수가 기저치 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율
- 11) 대한혈액학회(■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■)
- 12) Harrison et al., Overall and progression-free survival in patients treated with fedratinib as first-line myelofibrosis therapy and after prior ruxolitinib: results from the JAKARTA and JAKARTA2 trials. Hemasphere 5 (2021): S203.
- 13) 결정신청약제 허가 관련 질의 회신(■■■■, ■■■■)
- 14) Francesco Passamonti, et al. Real-world outcomes with fedratinib therapy in patients who discontinued ruxolitinib for primary myelofibrosis. ASH 2021. Blood 138 (2021), 3645-3646 (포스터 발표자료)
- 15) Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Ann Hematol 2018;97:435-41.
- 16) 대한혈액학회(■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■)
- 17) 절대제정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량