

인레빅캡슐(페드라티닙염산염수화물)((유)한국비엠에스제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1캡슐 중, fedratinib 100mg
제형 및 성상	흰색의 과립이 들어있는 상하부 적갈색의 경질 캡슐
효능·효과	<p>이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 일차성 골수섬유증 - 진성적혈구증가증 후 골수섬유증 - 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 <p>이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.</p>
용법·용량	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 페드라티닙으로서 400mg이다.</p> <p>- 중략 -</p> <p>이 약의 치료는 환자에게 임상적 유의성이 있는 한 계속할 수 있다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 대해서 용량조절을 고려해야한다 (표1). 1일 1회 200mg의 용량에 내약성을 보이지 않는 경우에는 이 약의 치료를 중지한다.</p> <p>- 후략 -</p>
사용상 주의사항	<p>1. 경고</p> <p>1) 베르니케 뇌병증을 포함한 뇌병증</p> <p>이 약을 투여한 환자에서 베르니케 뇌병증을 포함한 중대하고 치명적인 뇌병증 사례가 보고되었다. 베르니케 뇌병증은 티아민 (비타민 B1) 결핍으로 인한 신경학적 응급상황이다. 베르니케 뇌병증의 징후와 증상에는 운동실조, 정신상태 변화, 눈근육 마비 (예:안진, 복시)가 포함될 수 있다. 정신 상태 변화, 혼동 또는 기억 장애가 발생한 경우 베르니케 뇌병증을 포함한 잠재적인 뇌병증의 가능성을 의심해야 하며 신경학적 검사, 티아민 수치 검사 및 영상 검사를 포함한 신속하고 전체적인 평가를 실시해야한다.</p> <p>이 약의 치료를 시작하기 전과 치료를 시작한 후 주기적으로 환자의 티아민 수치와 영양학적 상태를 평가해야한다 (예, 치료 첫 3개월 동안은 매월, 이후 매 3개월마다). 티아민 결핍증이 있는 환자에서는 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 치료 전과 치료 중에 티아민 수치가 낮은 경우 티아민 보충을 실시해야한다. 뇌병증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중지하고 모든 가능한 원인을 평가하는 동시에 비경구 티아민 치료를 시작해야한다. 증상이 해소되거나 개선되고, 티아민 수치가 정상화 되기까지 환자들을 모니터링 해야한다.</p> <p>- 후략 -</p>
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2022년 4월 27일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 진성적혈구증가증(Polycythemia vera, PV), 본태성혈소판증가증(Essential thrombocythemia, ET), 일차성골수섬유증(Primary myelofibrosis, PMF)의 발병 기전 및 역학
 - 진성적혈구증가증(Polycythemia vera, PV), 본태성혈소판증가증(Essential thrombocythemia, ET), 일차성골수섬유증(Primary myelofibrosis, PMF)은 유전자 돌연변이¹⁾로 인한 JAK-STAT(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 신호전달 경로를 활성화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있음.
 - 유병률은 PV의 경우 10만명당 ~57명, ET의 경우 10만명당 38~57명, PMF의 경우 10만명당 0.3~5.7명임.
 - 진성적혈구증가증 후 골수섬유증(post-Polycythemia vera myelofibrosis, 이하 post-PV MF)은 PV의 진단 후 10 ~ 15년이 지난 환자의 약 15%에서 발생하며, 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증(post-Essential thrombocythemia myelofibrosis, 이하 post-ET MF)은 ET의 진단 후 10년이 지난 환자의 약 4%, 15년이 지난 시점에는 약 9%에서 발생하는 것으로 알려져 있음.
- PMF, post-PV MF, post-ET MF의 증상 및 치료²⁾
 - 주요 증상으로 골수 외 조혈에 의한 비장 비대, 골수의 섬유화가 있으며 비장의 크기가 커짐에 따라 복통, 비장 경색을 포함한 합병증을 유발할 수 있고, 골수 외 조혈에 의한 간비대, 문맥 고혈압, 식도 또는 위 정맥류 등도 나타남. 또한, 피로, 미열, 체중 감소, 빈혈 등의 증상이 동반됨.
 - 위험도에 따라 치료 전략을 달리 하며 저위험군이면서 무증상인 경우 경과를 관찰하고, 증상이 있을 경우에는 빈혈, 출혈, 감염 위험 증가 등의 증상에 대응하기 위한 수혈, 항생제 투여 및 대증요법 등이 이뤄짐.
 - 조혈모세포 이식이 골수섬유증을 완치할 수 있는 유일한 치료법으로 여겨지나, 위험도가 높아 환자의 나이, 상태 등을 고려해야 하며, 조혈모세포 이식 외의 치료로는 JAK2 억제제(ruxolitinib, fedratinib), Peginterferon alfa-2a, hydroxyurea 가 언급됨.

1) JAK V617F, JAK exon 12, MPL W515 K/L, CALR 등

2) NCCN. Myeloproliferative Neoplasms. version 3.2022

(2) 약제 특성

- 신청품은 "이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료; 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증"에 허가된 약제임.
- 신청품은 Janus Kinase 2(JAK2)를 억제하는 경구 인산화효소 억제제로 세포전달 과정에서의 신호전달 및 전사 활성화 인자인 STAT(signal transducer and activator of transcription)의 인산화를 감소시켜 세포의 증식을 억제하고, 세포사멸을 유도하여 질환을 완화함.³⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾에서 골수섬유증에 투여하여 비장비대 등의 증상을 개선할 수 있는 JAK2 억제제로 언급되며, 가이드라인⁶⁾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.

3) Moshe Talpaz, et al. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. Leukemia volume 35, pages1-17 (2021).

4) Hematology: Basic Principles and Practice, 7th edition

5) Goldman-Cecil Medicine, 26th edition

6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms. version 3. 2022

(4) 임상시험 결과

- [JAKARTA-2]⁷⁾ 18세 이상의 ruxolitinib 치료를 받은 적이 있는 DIPSS⁸⁾ 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.⁹⁾
 - [1차 평가지표] 6주기¹⁰⁾ 종료시점에 평가 가능한¹¹⁾ 전체 환자의 비장 반응률¹²⁾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 비율¹³⁾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.

7) 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.

8) dynamic international prognostic scoring system

9) last observation carried forward, LOCF 가정을 적용

10) 1일 1회 fedratinib 400mg(최소 200mg/day ~ 최대 600mg/day), 연속 28일 투여를 1주기로 하여 6주기 투여

11) 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))

12) MRI 또는 CT 스캔으로 측정된 비장의 부피가 기저치 대비 35% 이상 감소한 환자의 비율

13) 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

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁴⁾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 결과¹⁵⁾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.

(6) 진료상 필수 여부

- 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.

14) 대한혈액학회()

15) 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 제156차 암질환심의위원회, 2023년 2월 1일

39. 기타 암		
연번	대상질환	항암화학요법
23	골수증식성질환	<p>fedratinib</p> <p>투여대상: 이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 일차성 골수섬유증 - 진성적혈구증가증 후 골수섬유증 - 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 <p>※ 반응평가기준은 IWG-ELN guideline에 따라 CI (Clinical Improvement) 이상일 경우 투여 지속</p>

(8) 제외국 등재 현황

- A7 국가 중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
 - PBAC은 평가 결과 조회되지 않고, CADTH에서는 ruxolitinib 치료 비용을 초과하지 않는 조건으로 1차 치료로 권고하며, NICE는 managed access agreement 적용하여 권고, SMC는 patient access scheme 적용하여 권고함.