

조스파타정40밀리그램(한국아스텔라스제약(주))

가. 약제 정보

| 구 분 | 내 용 |
|----------|---|
| 심의 대상 구분 | 결정신청 |
| 주성분 함량 | gilteritinib fumarate 44.2mg (gilteritinib 40mg) |
| 제형 및 성상 | 미황색의 원형 필름코팅정제 |
| 효능·효과 | FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료 |
| 용법·용량 | <p>이 약의 치료 시작 전에 FLT3 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.</p> <p>[투여 방법]</p> <p>이 약은 식이와 관계없이 1일 1회 경구로 투여한다. 정제를 자르거나 부수지 않는다.</p> <p>이 약은 매일 같은 시간에 투여한다. 투여를 잊었거나 해당 시각에 투여하지 않은 경우, 가능한 빨리 당일 내에 그리고 다음 복용 시점보다 12시간 이전에 투여하고, 다음날부터 기존 시각으로 돌아간다. 12시간 이내에 2회 분량을 투여하면 안 된다.</p> <p>이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 날 정상적인 투여 일정에 맞추어야 한다.</p> <p>[투여 용량]</p> <p>이 약의 권장 시작 용량은 길테리티닙으로서 1일 1회 120mg 이다. 이 약의 투여 전, 첫 주기 동안 치료 8, 15일째, 두 번째 주기 동안 2주마다, 그리고 이후 치료기간 중 매월 크레아틴 인산활성효소를 포함한 혈액화학 검사 수치를 평가한다. 또한, 이 약의 투여 전, 치료 첫 주기의 8일째와 15일째, 그리고 이후 두 번의 연속된 투여 주기를 시작하기 전에 심전도 검사를 실시한다.</p> <p>일일 용량은 120mg에서 80mg으로 감량할 수 있다.</p> |
| 의약품 분류 | 421, 항악성종양제 |
| 품목허가일 | 2020년 3월 6일 |

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML)¹⁾

- 주로 골수에 미성숙 백혈구 세포의 축적과 정상 혈액 세포 생산 장애를 특징으로 하는 조혈 조직의 악성 질환으로 초기에 빈혈과 혈소판 감소증의 증상을 나타냄.
- 2018년 국내 골수성 백혈병 발생자수는 2,425건으로 전체 암 발생의 1%를 차지함²⁾.
- 급성 골수성 백혈병 유전자 변이 중 FLT3 변이는 막결 영역에서 발생하는 ITD 변이와 tyrosine kinase domain에서 발생하는 TKD 변이가 있으며 약 30%의 성인 급성 골수성 백혈병 환자에서 나타남.
- 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병의 치료는 대개 관해유도와 관해 후 치료로 나뉘며, 초기의 목적은 빨리 완전관해를 얻는 것임.
 - 가장 흔히 사용되는 관해유도요법은 cytarabine과 anthracycline(daunorubicin, idarubicin 등)의 복합화학요법이 있으며 관해 후 치료는 재발 방지 및 생존기간 연장을 위해 강력한 항암요법과 동종조혈모세포 이식이 사용됨.
 - 재발 또는 불응인 경우 구제화학요법으로 치유를 얻는 것은 매우 힘들며, 2번째 관해를 얻은 환자의 경우 동종조혈모세포 이식이 필요함.

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e

2) 2018년 암등록 통계, C92~C94(골수성 백혈병)

(2) 약제 특성

- 신청품은 “FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료”에 허가받은 경구 항암제로, FMS 유사 타이로신 키나아제 (FLT3) 및 AXL의 억제제임.
 - FLT3는 티로신 키나아제 수용체로 골수구계열과 림프구계열의 발달에 중요함. FLT3로 인코딩 된 단백질의 비정상적인 활성화는 골수성 전구 세포의 증식을 초래하고 세포자멸사를 억제함. 신청품은 FLT3에 특이적으로 결합하여 억제하는 표적치료제임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서에서 신청품에 해당하는 FLT3 kinase inhibitor에 대해 FLT3 변이가 있는 재발성 급성 골수성 백혈병에 효과를 보이고 있다고 언급하였으며³⁾⁴⁾, 가이드라인에서는 신청품을 FLT3 변이가 있는 재발성/불응성 AML 성인 환자에게 권고함⁵⁾⁶⁾.
 - NCCN Guidelines Ver.3. 2021, Acute Myeloid Leukemia



NCCN Guidelines Version 3.2021 Acute Myeloid Leukemia (Age ≥18 years)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

THERAPY FOR RELAPSED/REFRACTORY DISEASE¹

Clinical trial¹

Targeted therapy:

- Therapy for AML with FLT3-ITD mutation
 - ▶ Gilteritinib² (category 1)
 - ▶ Hypomethylating agents (azacitidine or decitabine) + sorafenib^{3,4}
- Therapy for AML with FLT3-TKD mutation
 - ▶ Gilteritinib² (category 1)
- Therapy for AML with IDH2 mutation
 - ▶ Enasidenib⁵
- Therapy for AML with IDH1 mutation
 - ▶ Ivosidenib⁶
- Therapy for CD33-positive AML
 - ▶ Gemtuzumab ozogamicin⁷

Aggressive therapy for appropriate patients:

- Cladribine + cytarabine + G-CSF ± mitoxantrone or idarubicin^{8,9}
- HiDAC (if not received previously in treatment) ± (idarubicin or daunorubicin or mitoxantrone)¹⁰
- Fludarabine + cytarabine + G-CSF ± idarubicin^{11,12}
- Etoposide + cytarabine ± mitoxantrone¹³
- Clofarabine ± cytarabine ± idarubicin^{14,15}

Less aggressive therapy:

- Hypomethylating agents (azacitidine or decitabine)
- LDAC (category 2B)
- Venetoclax¹⁶ + HMA/LDAC^{17,18}

3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e, 2019

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e

5) NCCN Guidelines Ver.3. 2021, Acute Myeloid Leukemia

FLT3-ITD 변이, FLT3-TKD 변이 재발성/불응성 급성 골수성 백혈병 성인환자에게 권고(category 1),

6) Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.
표준항암화학요법이 불가능한 1차 불응 및 재발성 AML 환자에게 권고(I, A).

- Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.

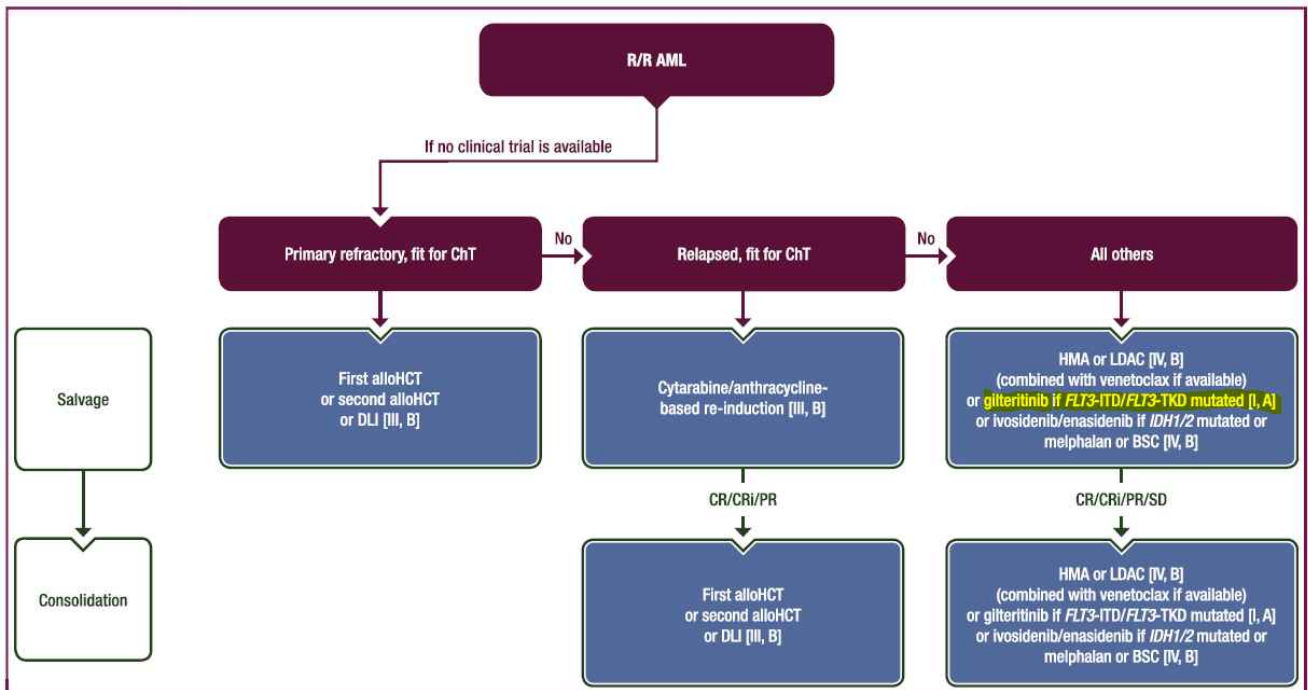


Figure 3. Treatment algorithm for second-line treatment in relapsed/refractory AML patients. alloHCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CR, complete remission; CRI, complete remission with incomplete haematological recovery; DLJ, donor lymphocyte infusion; HMA, hypomethylating agent; LDAC, low-dose cytarabine; PR, partial remission; R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease.

(4) 임상시험 결과

- FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 AML 환자 대상으로 신청품의 유효성과 안전성을 관찰한 다국가, 다기관, 공개, 무작위배정, 구제화학요법⁷⁾ 대조 3상 임상시험 결과⁸⁾,
 - 1차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival, OS)과 신청품군의 완전관해(CR) 또는 부분적 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CR_h) 반응률이며, median OS는 신청품군이 9.3개월, 구제화학요법군이 5.6개월(HR 0.64, 95% CI 0.49-0.83; p<0.001)이고, CR/CR_h 반응률은 34.0%임⁹⁾.
 - OS에 영향을 미칠 수 있는 조혈모세포이식¹⁰⁾을 censoring한 민감도 분석 결과, median OS는 신청품군 8.3개월, 구제화학요법군 5.3개월(HR 0.575, 95% CI 0.434-0.762)임.
 - 안전성 평가 결과, 3등급 이상의 이상반응은 신청품군에서 patient-year당 19.34건, 구제화학요법군에서 patient-year당 42.44건 발생하였으며, 치료제와 관련된 중대한 이상반응은 신청품군에서 patient-year당 7.11건, 구제화학요법군에서 patient-year당 9.24건 발생하였음.

(5) 학회의견

- 관련 학회에 따르면¹¹⁾ 신청품은 FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자에게 3상 임상시험을 통해 치료적 이익이 입증되었고, 다른 치료약제는 주사제제인 반면 신청품은 경구제로 투여편의성이 우수하며, 해당 질환 환자의 기대여명이 수개월 내외로 매우 짧고 치료대안이 없어서 급여적용이 필수적이라는 의견임.

7) 구제화학요법은 mitoxantrone+etoposide+cytarabine(MEC)/fludarabine+cytarabine+granulocyte colony-stimulating factor+idarubicin(FLAG-IDA)/low-dose cytarabine/azacitidine으로 총 네가지임.

8) Perl et al, Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. New England journal of medicine 2019; 381:1728-1740

9) CR은 신청품군 21.1%, 구제 화학요법군 10.5%(Risk Diffenence 10.6, 95% CI 2.8-18.4), CR/CR_h는 신청품군 34.0%, 구제화학요법군 15.3% (Risk Diffenence 18.6, 95% CI 9.8-27.4)

10) 조혈모세포이식환자 비율은 신청품군 25.5%(247명 중 63명), 구제화학요법군 15.3%(124명 중 19명)임.

11) 대한혈액학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 급성골수성백혈병에 cytarabine 등이 급여되고 있는 점 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

- 제139차 암질환심의위원회(2021년 2월 24일)

32. 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia)

[2군 항암제를 포함한 요법]

| 연번 | 항암요법 | 투여대상 | 투여단계 | 투여요법 |
|----|----------------------------|---|-------|------|
| 8 | Gilteritinib ^{주4} | 기존치료에 불응성이거나 재발된 FLT3 변이 양성 급성골수성백혈병 ※ FLT3변이는 ITD(internal tandem duplication)와 TKD(tyrosine kinase domain)변이 모두 포함 | 2차 이상 | - |

주4. 동종조혈모세포이식이 가능한 환자에게 관해유도요법으로 2주기 급여 인정함. 다만, 동종조혈모세포이식 준비기간을 고려하여 2주기 투약 후 반응평가에서 PR(부분관해) 이상의 반응을 보이면서, 동종조혈모세포이식 사전승인을 받은 경우(또는 이에 준하는 입증자료를 제시한 경우)에 한해 2주기 추가 투여를 급여 인정함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 5개국(미국, 영국, 독일, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가 결과
 - CADTH에서는 비용효과성 개선을 조건으로 권고하며, NICE는 commercial arrangement 적용하여 권고, SMC는 patient access scheme 적용하여 권고함.