약제 요양급여의 적정성 평가결과

belumosudil mesylate micronized 242.50mg (as belumosudil 200mg)

(레주록정200밀리그램(벨루모수딜메실산염(미분화)), (주)사노피-아벤티스코리아)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 belumosudil mesylate micronized 242.50mg (as belumosudil 200mg)

☐ **효능 · 효과**

- 이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2025년 제9차 약제급여평가위원회: 2025년 9월 4일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2025년 2월 21일

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 임상연구에서의 반응률 등을 고려 시 임상적 필요성이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」의 ‘희귀질환자 산정 특례 대상’에 해당하는 질환의 치료제에 해당하지 않으나, 생명을 위협하거나 만성적으로 쇠약하게 하는 질병에 사용하는 약제로 대상 환자수가 소수인 희귀질환에 준하는 질병의 치료제로 인정 가능함. 또한, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되어 임상적 필요도가 인정되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우에 해당하고, 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되고 있으므로 경제성평가 자료 생략 가능 약제로 인정 가능하고, 제약사가 제출한 [redacted] 위험분담안을 적용시 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, [redacted]

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법(cyclosporine)이 급여되고 있는 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료”에 허가된 약제로, ROCK2(Rho-associated, coiled-coil 함유 단백질 인산화효소2) 억제제임.
- 신청품은 교과서[1)2)3)]에서 cGVHD의 1차 치료인 전신 스테로이드 치료에 불응하는 경우 사용할 수 있는 새로 개발된 약제로 소개되고 있으며, 임상진료지침[4)5)6)]에서 cGVHD의 1차 치료인 전신 스테로이드 치료에 불응하는 경우 사용할 수 있는 후속요법으로 소개되고 있음.
- **[ROCKstar, 2상]**[7)] 이전에 최소 2종류(2~5차) 전신치료를 받았던 환자(n=132)[8)9)]를 대상으로 신청품 200mg 1일 1회 투약(QD)군(n=66), 200mg 1일 2회 투약(BID)군(n=66) 1:1 무작위배정[10)], 다기관, 공개 라벨 2상 임상시험을 수행한 결과,
  - (1차 평가지표)[11)] 최고 전체 반응률(best Overall Response Rate; best ORR)은 QD군 74%(95% CI 62-84%), BID군 77%(95% CI 65-87)로 나타남.
  - (2차 평가지표)[12)] 반응 지속기간(Duration of Response; DOR), 반응까지 걸린 시간(Time to response;TTR), Lee Symptom Scale(LSS) 요약 점수 변화[13)], 무실패 생존(Failure-free survival; FFS), 스테로이드(Corticosteroid; CS) 용량 감량 및 전체 생존(Overall Survival; OS)에서 효과를 보임.
    - ✓ DOR의 중앙값은 54주, TTR의 중앙값은 5주(범위, 4-66주)로, 91%의 환자가 6개월 내로 반응을 보였으며 나머지 9%는 6~12개월 사이에 나타났음. 반응이 있던 환자의 59%는 20주 이후에도 반응이 유지됨. 2년 OS는 89%(95% CI, 82-93)였음.
  - (기타 분석결과) 모든 하위 그룹[14)]에서 높은 ORR(61-85%)이 나타났고, 이전 Ruxolitinib 치료 받은 하위군의 ORR은 68%(95% CI 51-83%)로 나타남.
  - 안전성 관련, 신청품은 상대용량강도(Relative Dose Intensity; RDI) 중앙값 99.7%, 81%의 피험자가 RDI>95%를 넘는 용량을 투여 받았음
    - ✓ 1종류 이상의 중증 이상반응을 경험한 환자는 200mg 1일 1회군 27명 (41%),

200mg 1일 2회군 23명(35%)으로 총 50명(38%)였으며, 이 중 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 폐렴이었음.

- ✓ 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) 3-4등급 이상반응은 폐렴(8%), 고혈압(6%), 고혈당(5%)이었고, 24%의 환자는 간기능검사(Liver Function Tests; LFTs) 수치 상승을 경험함.
- ✓ 이상반응으로 치료를 중단한 환자 28명(21%) 중 신청품과 관련이 있을 가능성이 있는 환자는 16명(12%) 이었고, 연구 기간중 사망한 환자 14명 중 신청품과 연관 가능성이 있는 환자는 2명이었음.
- ✓ 3단계 이상의 혈액학적 이상반응은 빈혈(3%), 호중구감소증(2%), 혈소판감소증(2%)에서 나타났으며, 치료를 필요로 하는 EBV 감염환자 1명 및 CMV 활성화 환자 1명이 발생했으나 신청품 치료와는 무관한 것으로 평가됨.

- **[장기 추적 관찰 결과]**[15] 신청품 관련 2개의 2상 임상시험(KD025-208[16], ROCKstar[17]) 및 장기 추적 관찰 결과(KD025-217)[18]를 통합분석(pooled analysis)한 결과[19],
  - (1차 평가지표) 전체 환자군에서 best ORR[20]은 72%로, 200mg QD군 73%, 200mg BID군 74%, 400mg QD군 57%로 보고됨.
  - (2차 평가지표) 장기 특이적 반응률, DOR, FFS, 다음 치료까지의 시간(Time to next treatment, TTNT), LSS 요약 점수 변화 및 스테로이드 용량 감량 등에서 효과를 보임.
    - ✓ 장기 특이적 best ORR은 관절(66%), 하부 위장관(72%), 상부 위장관 (61%), 구강(56%), 식도(55%), 눈(43%), 피부(34%), 간(29%) 및 폐(30%)였음.
    - ✓ DOR의 중앙값은 62.3주로(범위 36.1-82.6주), 200mg QD군에서는 69.9주(범위 28.0-168.1주), 200mg BID군에서는 65.6주(범위 35.0-95.4주) 및 17.3주(범위 4.1주~50.0주)로 보고됨.
    - ✓ FFS의 중앙값은 200mg QD군에서 15.2개월(범위, 10.2-24.2개월), 200mg BID군에서 15.9개월(범위, 11.0-27.3개월) 및 400mg QD군에서 9.7개월(범위, 2.6-16.1개월)로 나타났으며, 전체 환자에서 무실패 생존률은 1년차 56%(95% CI 49%-63%), 2년차 40%(95% CI 33%-47%)로 나타남.
    - ✓ 전체 환자에서 TNTT의 중앙값은 22.1개월(범위, 15.2-40.3개월)이었으며 36개월 시점까지 47%가 새로운 전신 cGVHD 치료를 시작하였음.
  - 안전성 관련, 각 이상반응의 발생률은 이전 결과와 비교해 안정적으로 유지되었고, 새로운 치료 관련 이상반응(TEAE)은 발생하지 않았음.
    - ✓ 치료를 중단한 환자(n=185)의 중단사유는 cGVHD의 진행 55명(26%), 의사의 중단 결정 26명 (13%), 이상반응으로 인한 중단 23명 (11%), 기저 암의 재발 12명 (6%) 등으로 확인됨.

✓ 장기 추적 관찰에서 이상반응으로 약물을 중단하는 환자의 비율은 1년차 19명(9%), 2년차 3명(1%), 3년차 1명(<5%)로 시간에 따라 감소함이 관찰됨.

✓ 총 13명의 환자 (6.3%)가 신청품 치료를 완료한 뒤 28일 이내로 사망하였는데, 이 중 2명은 신청품과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 평가하였음.

- **[중국 2상]**[21] 이전에 최소 1~5가지의 전신치료를 받았던 환자(n=30)[22][23]를 대상으로, 중국 내 다기관, 공개, 단일군 2상 임상시험을 수행한 결과,

  ▪ (1차 평가지표) ORR[24]은 73.3%(95% CI 54.1-87.7%)로 반응한 모든 환자는 부분 반응(PR)을 보였음.

  ▪ (2차 평가지표) DOR, LSS점수 변화, FFS, TTNT 등의 지표에서 효과를 보임.

  ▪ 안전성 관련, 내약성이 양호하고 다수의 TEAEs는 경증에서 중등도로 이전의 연구들 대비 새로운 안전성 문제는 없었음.

  ✓ 약물 노출 중앙값은 10.3개월(범위, 0.5-18.4개월) 및 RDI 중앙값은 99.5%(범위 91.1-100.0%)였음.

  ✓ 약물 연관 TEAE는 19명(63.3%)에서 발생하였고, 그 중 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE는 폐렴이었음(5명, 16.7%)

  ✓ 약물과 연관된 중증의 이상반응을 보인 환자는 4명(13.3%)이었고, 이상반응으로 치료를 중단한 환자는 5명(16.7%) 이었음.

- 관련 학회[25]에 따르면, 신청품은 기존 치료제가 없던 3차 이상의 만성 이식편대 숙주질환(cGVHD) 환자들을 대상으로 임상적 유효성, 안전성을 입증하였고, 약리기전상 cGVHD환자에서 가장 큰 문제가 되는 섬유화 반응을 억제하며 가역적으로 조절할 수 있어 삶의 질 개선에도 도움을 준다는 의견임.

- 급여기준 검토결과[26], 해당 질환에서 섬유화 억제 반응에 대한 미충족 수요 등을 고려시 급여 필요성은 인정되며, 다음과 같이 급여기준을 설정하는 것으로 논의됨.

  ▪ (투여대상) 임상현장에서의 Ruxolitinib의 치료적 위치 및 전문가의견 등 참고하여 'Ruxolitinib을 포함한 2차 치료에 실패한 경우'에 인정하는 것으로 논의됨.

  ▪ (지속투여) 투여 6개월 후에 질병의 진행이 없으면서 12개월 이후 반응을 보이는 환자에게 지속투여를 인정하고, 반응이 천천히 나타나서 지속적으로 유지되는 약제특성에 근거하여 모니터링은 3개월 주기로 평가하며 최대투여기간의 제한 없이 임상연구 디자인과 동일하게 질병진행 전까지 투여하는 것으로 결정됨.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 신청품은 급여기준(안), 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여, 신청품의 대체약제는 현행 치료(cyclosporine)를 선정함.

- (소요비용) 신청품의 연간 소요비용은 (표시가) [redacted]원, (실제가) [redacted]원으로 대체약제 연간 소요비용인 [redacted]원~[redacted]원 대비 고가임.

▪ 신청품 허가사항상 CYP3A유도제 혹은 양성자 펌프 억제제 병용시 1일 2회로 증량 필요하며, 증량 투여시 연간 소요비용은 (표시가) [redacted]원, (실제가) [redacted]원임.

- (경제성평가 생략) 신청품은 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」의 '희귀질환자 산정 특례 대상'에 해당하는 질환의 치료제에 해당하지 않으나, 생명을 위협하거나 만성적으로 쇠약하게 하는 질병에 사용하는 약제로 대상 환자수가 소수인 희귀질환에 준하는 질병의 치료제로 인정 가능함. 또한, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되어 임상적 필요도가 인정되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우에 해당하고, 외국 8개국 중 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 자료 생략 가능 약제로 인정 가능한 것으로 심의됨.
- (사후관리) 제약사의 [redacted] 및 위험분담 계약기간만료 평가 시 임상적 유용성 및 비용효과성 자료 제출을 조건으로 함.
  ▪ 위험분담제소위원회 논의결과, [redacted]27).
  ▪ 위험분담제 소위원회 이후, [redacted].

○ 재정 영향[28]

- 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 3개국(미국, 영국, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Goodman & Gilman 14e.(2024.)
2) Goldman-Cecil Medicine, 27e.(2024.)
3) Manual of Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.(2024.)
4) NCCN Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Guideline (ver 1. 2025.)
5) CTTC Consensus-Based Guideline 2024 for Management and Treatment of Chronic GVHD and Future Directions for Development.(2024.): Cell Therapy Transplant Canada.
6) KSBMT Handbook 조혈모세포이식의 실제(제2판 2023, 대한조혈모세포이식학회)
7) Cutler et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host-disease after 2 or More Prior Lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood vol. 138,22 2021 2278-2289.
8) ROCKstar trial 주요 대상 환자 선정 기준

포함 기준	제외 기준
• 동동 조혈모세포 이식을 경험한 12세 이상 • 이전 2-5 종류의 cGVHD 전신 치료 경험 • 스크리닝 기간 이전에 안정 용량으로 2주 이상 스테로이드 투여 • 지속적인 cGVHD 증상 및 전신치료 • Karnofsky(16세 이상)/Lansky(16세 미만) 수행 점수 60점 이상	• 스크리닝에 앞서 최소 2주 동안 전신 치료가 안정되지 못한 환자; • 스크리닝 기간중 기저 암의 조직학적 재발 또는 이식후 림프증식성 질환 • 현재 Ibrutinib 치료를 받는 환자; 무작위배정 28일 이전에 washout 되는 경우 허용됨.

9) 2018.9. ~ 2019.8. 기간동안 132명의 환자가 등록되었고, data cut off는 2020.8.19.였음. 치료기간 중앙값은 10개월(범위, 0.4-22.0)이었고, 추적 관찰기간 중앙값은 14개월(범위, 1-22개월)이었음. 대상 환자의 연령 중앙값은 56세(범위 21-77세)였고, cGVHD 진단으로부터 등록까지 경과 시간의 중앙값은 28개월(범위 2-162개월)이었음. 스크리닝 시점에서 2014 NIH Consensus에 따른 중등증 환자수(31%), 중증 환자수(67%) 였으며, 침범된 장기 수가 4개 이상인 환자는 52%였음. 폐 침범 환자는 36%였으며, 이 중 38%는 NIH 폐 증상 점수 2점이었음. 이전 치료 차수 중앙값은 3회였으며 72%는 마지막 치료에 불응하였음. 34%는 Ibrutininb, 29%는 ruxolitnib을 마지막으로 받음. 72%는 이전 치료차수 3차 이상이었음. 스테로이드 용량 중앙값 0.2mg/kg/day, 평균 0.25mg/kg/day prednisone 등가용량이었음.
10) 층화 요소: 이전 Ibrutinib 치료경험(Y/N), 중증 cGVHD 여부(Y/N)

* 단 Ibrutinib은 국내 cGVHD 적응증이 없고, 신청품 급여기준(안)의 선행 치료약제인 Ruxolitinb의 이전 복용 여부는 본 임상시험의 층화 요소가 아님.

11) 1차 평가지표인 best ORR은 2014 NIH Consensus 기준에 따라 수행된 반응률 평가에서, 완전 반응(Complete response; CR) 또는 부분 반응(Partial response; PR)을 보인 피험자의 비율임.
12) 무실패 생존(FFS)은 새로운 전신 cGVHD 치료, 비재발 사망, 혈액암의 재발을 겪지 않은 경우로, DOR은 초기 반응을 시점으로 진행하기까지의 시간 또는 진행(문서에 의해 정의된)까지의 기간으로 정의 되었고, TTNT는 첫 치료부터 새로운 전신 cGVHD까지의 기간으로 측정되었음. 스테로이드 용량은 prednisone 등가 용량으로서 mg/kg/d로 표시되었으며, 스테로이드 용량이 prednisone 등가 용량으로서 0.9mg/kg/d 이상 증가한 경우 새로운 전신치료를 시작한 것으로 봄. LSS 점수는 cGVHD 증상 부담을 측정하는 점수 체계로, 감소한 LSS 점수 ≧ 7점인 경우 임상적으로 유의미한 개선이 있는 것으로 봄.
13) 본 임상시험에서는 7-day LSS summary score 방식이 이용되었으며, cGVHD 7개의 하위 분야(피부, 눈, 폐, 구강, 영양, 에너지, 정신), 총 28개의 항목에 대해 지난 7일간 증상을 0-4점 척도(Not at all, slightly, moderately, quite a bit, extremely)로 점수를 매긴 뒤, 0-100점 척도로 변환한 점수임.
14) 스크리닝시 중증 cGVHD(Y/N), 최근 전신 치료에서 최고 반응(불응/불응X), 등록 이전 cGVHD의 지속기간(>50 percentile, ≦50th percentile), 베이스라인에서 침범된 장기 수(≧4, <4), 이전 전신 치료 차수(≧4, <4), 이전 ibrutinib 치료 경험, 이전 Ruxolitinib 치료 경험, 1주기 1일차에 PPI 복

용중(Y/N)

15) S.J lee et al. Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host-Disease: Analysis of Long-Term Results From the KD025-208 and ROCKstar Studies. Transplantation and Cellular Therapy. 31(2025)434.e1 434.e10

16) 신청품의 dose-finding study로 200mg 1일 1회, 200mg 1일 2회 및 400mg 1일 1회 총 세 개의 코호트로 진행되었음.

17) ROCKstar의 추적관찰에는 data cutoff (2020.8.19.) 이후 바이오마커 코호트 연구에 등록된 20명의 환자 및 2명의 청소년 코호트의 환자가 포함되었음.

18) KD025-208와 ROCKstar 연구에 포함된 총 23명의 환자에서 신청품 장기 치료의 효능과 안전성을 평가하기 위한 시험.

19) 전체 추적 관찰기간 중앙값 31.4개월 동안 코호트1 (200mg 1일 1회 복용, n=95), 코호트2 (200mg 1일 2회 복용, n=92), 코호트3 (400mg 1일 1회 복용, n=21) 총 208명에 대한 통합 분석으로, 치료 기간의 중앙값은 코호트1에서 9.2개월, 코호트2에서 11.1개월 및 코호트 3에서 9.0개월 이었으며 약 10%의 환자가 36개월 이상 신청품으로 치료 받았음.

20) 반응률 평가는 2014 NIH Consensus 기준에 따라 수행됨.

21) Wang et al. phase II study of belumosudil for chronic graft versus host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China. BMC Medicine (2024) 22:142

22) 주요 대상 환자 선정 기준

포함기준	제외기준
• 18세 이상의 동종 조혈모세포 이식을 받은 환자 • 전신 치료를 필요로 하는 cGVHD 증상을 겪는 환자 • 이전 1~5 종류의 cGVHD 전신 치료 경험 • 스크리닝 기간 이전에 안정 용량으로 2주 이상 glucocorticoid 투여	• 연구 진입 28일 안에 cGVHD 임상시험용 전신 치료제를 받은 환자. 단 적어도 28일 이상 경과되어 washout 되거나 5번의 반감기 이상이 지난 경우는 허용됨. • 스크리닝 시점 기저 암의 재발 또는 이식후 림프증식성 질환 • 현재 Ibrutinib 치료를 받는 환자; 단, 첫 시험약 복용 28일 이전 투여로 washout 되는 경우 허용됨.

23) 추적 관찰 기간의 중앙값은 12.9개월이었으며(범위, 1.7-18.4개월), 평균 투여기간은 10.3개월(범위, 0.5-18.4개월)이었고 평가시점에 12명 (40%)의 환자가 치료를 완료하였음.

24) 반응률 평가는 2014 NIH consensus 기준에 따라 수행됨.

25) 대한조혈모세포이식학회( )

26) 약제급여기준 소위원회(2025년 2월 21일)

27) 25년 제4차 위험분담제소위원회(2025.7.21.)

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

29) 제약사 제출 예상 환자수는 1차년도 약 명, 3차년도 약 명이며(제약사 제출 시장점유율 % 반영), 이에 따른 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
예상 사용량(정)			

30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가