

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Ruxolitinib phosphate(as ruxolitinib 5, 15, 20mg)  
 6.60, 19.80, 26.40mg

(자카비정 5, 15, 20밀리그램, 한국노바티스(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 5mg: 1정 중 ruxolitinib phosphate(as ruxolitinib 5mg) 6.60mg
- 15mg: 1정 중 ruxolitinib phosphate(as ruxolitinib 15mg) 19.80mg
- 20mg: 1정 중 ruxolitinib phosphate(as ruxolitinib 20mg) 26.40mg

**효능 효과 :**

- 중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료:  
 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증  
 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였음.

**약제급여평가위원회 심의일**

**2013년 제6차 약제급여평가위원회: 2013년 6월 20일**

**2014년 제1차 약제급여평가위원회: 2014년 1월 9일 [재평가]**

- 암질환심의위원회: 2013년 5월 29일

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

## 가. 평가 결과

### □ 기심의결과 유지(비급여)

- 신청품은 “중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료: 일차성 골수섬유화증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증”에 허가받은 경구제로 비장부피 감소에 있어 위약 또는 BAT(best available therapy) 대비 개선되었으나 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함.
  - 신청품은 현행 투여되는 약제 대비 약 300배 이상 고가이나 비용관련 입증자료가 제시되지 않음.
  - 임상 사용상 필요한 함량(10, 25mg)의 제품이 신청되지 않음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료: 일차성 골수섬유화증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증”에 허가받은 약제로, 현재 골수섬유화증에 사용되고 있는 hydroxyurea가 급여<sup>1)</sup>되고 있으며, 관련 교과서<sup>2)3)</sup> 및 제외국 가이드라인<sup>4)5)</sup>에서도 동 질환의 치료제로 권고되고 있는 점 등을 고려 시, 신청품은 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 선택적인 JAK1/2 tyrosine kinase inhibitor<sup>6)</sup>로 골수섬유화증으로 인한 비장비대 및 동반 증상을 완화시키는 약제로, 교과서<sup>7)8)9)</sup>에 임상시험 중인 약물로 소개되고 있음.
- 제외국 가이드라인에 따르면 일차성골수섬유화증에 사용할 수 있는 약제로 ruxolitinib, hydroxyurea, thalidomide, lenalidomide 등이 권고되고 있고<sup>10)</sup>, 비장비대 치료의 first-line으로 혈구감소증이 없는 경우 hydroxycarbamide<sup>11)</sup>를 권고하고 있고 second-line으로 JAK 저해제가 권고되고 있음<sup>12)</sup>.

- IPSS 진단기준<sup>13)</sup> intermediate-2 이상 일차성골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증의 18세 이상 환자(N=309)를 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 3상 임상시험<sup>14)</sup>에서 ruxolitinib과 위약을 1:1로 투여한 결과, 1차 효과변수인 24주 시점에서 35%이상의 비장부피 감소를 보인 환자 비율은 ruxolitinib 군 41.9%, 위약군 0.7%임(p<0.001).
  - 24주 시점에서 ruxolitinib 군 10명(6.5%), 위약군 14명(9.1%)의 환자가 사망하였고 (HR 0.67; 95%CI, 0.30~1.50; p=0.33), 4개월 뒤(planned data-collection cutoff) 분석에서는 ruxolitinib 군 13명(8.4%), 위약군 24명(15.6%)의 환자가 사망하였음(HR 0.50; 95% CI, 0.25~0.98; p=0.04).
- IPSS 진단기준 intermediate-2 이상 일차성골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증의 18세 이상 환자(N=219)를 대상으로 한 무작위, 3상 임상시험<sup>15)</sup>에서 ruxolitinib과 BAT(best available therapy)<sup>16)</sup>를 2:1로 투여한 결과, 1차 효과변수인 48주 시점에서 35%이상의 비장부피 감소를 보인 환자 비율은 ruxolitinib 군 28%, BAT군 0%임(p<0.001).
  - 48주 시점에서 overall survival의 HR은 0.70(95% CI, 0.20~2.49), 약 2개월 뒤(관찰 기간 중간값 61.1주) overall survival 분석 결과 HR은 1.01(95% CI 0.32~3.24)임.
- 기심의 이후 발표된 COMFORT-2의 3년 follow up(median FU 151주) 자료<sup>17)</sup>에서 overall survival의 경우 ruxolitinib 군(n=146)이 BAT군(n=73, hydroxyurea 47%) 보다 OS의 향상을 보였음(HR 0.48; 95% CI 0.28-0.85; p=0.009).
  - 그러나 ruxolitinib 군의 72.6%(106/146), BAT 군의 61.6%(45/73)의 환자가 extension phase에서 ruxolitinib을 투여받았고, 장기 관찰의 통계적 생존분석은 계획되지 않은 분석이었음. 2013년 review 논문<sup>18)</sup>에서도 COMFORT-2 long term FU의 생존 효과 분석에 대해 위와 같은 한계점을 서술하고 있음<sup>19)</sup>.
- 암질환심의위원회<sup>20)</sup>에 의견에 따르면, BJH guideline 및 NCI guideline에서 myelofibrosis에 신청품을 권고하고 있고, 3상 무작위 배정 비교임상시험에서 placebo 대비 비장크기의 감소와 생존을 연장 효과를 보였으며, best available therapy(주로 hydroxyurea)와의 무작위 배정 비교 임상시험에서도 비장크기의 유의한 감소효과를 보였으므로 임상에서 필요한 약제로 판단됨.
- 학회의견에 따르면, 신청품은 대상 환자들의 비장비대를 감소시켜 불편함을 감소시키고 질환과 관련된 증상을 완화시켜 삶의 질을 개선시키는 장점이 있음. 단점이라

면 치료 초기에 혈액학적 부작용이 보다 심해 이에 대한 보조적 요법이 필요하다는 점이나 통상적인 혈액학적 치료를 감안한다면 이는 충분히 조절가능하고 치료대비 효과를 고려 시 감내할 만한 수준임. 궁극적으로 생존기간의 연장을 반영할 수 있다면 타 약제에 비해 월등히 우수하다고 볼 수 있음<sup>21)</sup>.

#### ○ 비용 효과성

- 중간위험군 또는 고위험군의 골수섬유화증 치료에 허가받은 약제는 없으며, 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에 공고되고 있고, 가이드라인<sup>22)23)</sup>에서 골수섬유화증 치료에 사용하는 약제인 hydroxyurea와의 소요비용을 비교함.
- 신청품의 1일 소요비용은 ■■■원으로, hydroxyurea 1일 소요비용 ■■■원 보다 고가임.
- 신청품은 위약, BAT 대비 비장부피 감소 등에 있어 개선되었으나, 소요비용이 고가로, 이에 상응하는 경제성이 소명되지 아니하여 비용효과성이 불분명함.

#### ○ 재정 영향<sup>24)</sup>

- 해당 적응증의 대상 환자수<sup>25)</sup>는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>26)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>27)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원임.
  - 신청품의 함량별 사용량, 점유율, 환자수 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

#### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일에 등재되어 있음.
  - 단, 미국에는 5, 10, 15, 20, 25mg 다섯 가지 함량이 등재되어있고, 영국 및 독일에는 5, 15, 20mg 세 가지 함량이 등재되어있음.

## Reference

- 1) 암환자에게 처방 · 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항
- 2) Williams hematology, 8th ed. (2010), Chapter 86. PRIMARY MYELOFIBROSIS
- 3) Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. Chapter 160. Myeloproliferative Disorders
- 4) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis, 2012, BJH guideline; Ruxolitinib also improved overall quality-of-life measure with low toxic effects in both studies but with no benefit in overall survival.
- 5) NCI(National Cancer Institute), 2013
- 6) Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 6th ed(2012)
- 7) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th ed(2011)
- 8) Perry's The Chemotherapy Source Book, 5th ed(2012)
- 9) Williams hematology, 8th ed(2010)
- 10) NCI(National Cancer Institute), Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment, 2013.11.20.
- 11) 국제일반명(INN; international nonproprietary name)으로 hydroxyurea와 동일함.
- 12) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis, 2012, BJH guideline
- 13) IPSS(international Prognostic Scoring System)는 예후예측모델로 예후인자들을 바탕으로 환자의 위험도를 분류함.

	예후인자수*
Low	0
intermediate-1	1
intermediate-2	2
high	≥3

\* 5가지 예후인자(진단 시): 나이>65세, 전신증상 양성, Hb<10g/dl, 백혈구수>25X10<sup>9</sup>/L, 말초혈액세포 ≥1%

- 14) Srdan Verstovsek et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis, N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807
- 15) Claire Harrison et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis, N Engl J Med 2012 Mar 1;366(9):787-98
- 16) antineoplastic agent(51%)—most frequently hydroxyurea(47%)— and glucocorticoids(16%); a total of 33% of patients received no therapy.
- 17) Francisco Cervantes, et al., Three-year efficacy, safety and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis, blood, 2013(Epub ahead of print)
- 18) John Mascarenahs et al, A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis, Blood. 2013 Apr 9.
- 19) These conclusions should however be considered preliminary since the improved overall survival was only observed when the COMFORT-2 study was amended to allow for patients to be observed during an extension phase. The survival analysis was not initially planned at the time of the conception of these studies and almost half of the patients were no longer receiving treatment with ruxolitinib at the time of the analysis. It is also important to emphasize that both randomized studies were not constructed with sufficient patient numbers to determi

ne the effect of the study drug on patient survival. These methodological issues surely have the potential to impact, to some degree, the conclusions derived from these studies. Studies which are appropriately powered to assess the effect of this therapeutic modality on long term survival are still needed and would be preferable.

- 20) 암질환심의위원회, 2013.5.29.
- 21) 대한암학회( )
- 22) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis, 2012, BJH guideline
- 23) NCI(National Cancer Institute), 2013
- 24) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 25)
- 26) 1차년도: 5mg 정, 15mg 정, 20mg 정  
 2차년도: 5mg 정, 15mg 정, 20mg 정  
 3차년도: 5mg 정, 15mg 정, 20mg 정
- 27) 절대제정소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상 사용량 X 용량별 약가