

## 약제요양급여의 적정성 평가 결과

Tofacitinib citrate (as tofacitinib 5mg) 8.078mg  
(젤잔즈정5밀리그램, 한국화이자제약주)

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 tofacitinib citrate (as tofacitinib 5mg) 8.078mg

**효능 효과 :**

- 이 약 투여 전에 적어도 1개 이상의 생물학적 항류마티스제제(DMARDs; Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 성인 활성 류마티스관절염의 치료에 사용된다. 이 약은 단독 또는 메토틱렉세이트(MTX; methorexate)와 병용으로 사용한다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

**약제급여평가위원회 심의일**

**2014년 제12차 약제급여평가위원회: 2014년 11월 6일**

- 급여기준자문위원회: 2014년 9월 25일

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

## 가. 평가 결과

### □ 최종결과

○ 제약사가 ■■■■■ 이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2014년 제12차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “적어도 1개 이상의 생물학적 항류마티스제제(DMARDs; Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 성인 활성 류마티스관절염의 치료”에 허가받은 약제로 생물학적 항류마티스제제에 반응이 불충분하거나 부작용 등으로 치료를 중단하는 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자에 있어서 대체약제와 효과 차이가 있다고 보기 어려우나 투약비용이 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용: ■■■■■ 원/5mg

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “적어도 1개 이상의 생물학적 항류마티스제제(DMARDs; Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 성인 활성 류마티스관절염의 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 tocilizumab, abatacept, rituximab, certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab, infliximab 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 경구 투여가 가능한 janus tyrosine kinase (JAK) inhibitor로 JAK-1, JAK-3를 선택적으로 저해하여 염증성 tyrosine의 세포내 신호전달체계를 억제하는 표적 합성 항류마티스제제(targeted synthetic DMARDs)임.

- 교과서에서<sup>1)2)</sup> 신청품은 임상시험을 통하여 단독 혹은 methotrexate(MTX)와 병용투여 시 류마티스관절염 치료에 효과가 있었으며 MTX와 병용투여 시 adalimumab과 비슷한 효과가 있었다고 언급되어 있음. 중증 감염 발생 위험은 다른 생물학적제제와 유사한 정도이고 결핵, 다른 기회감염, 대장 천공, 종양이 발생하였으나 발생률은 다른 생물학적제제와 유사한 정도 였음. 다만 대상포진 발생위험도는 신청품에서 높게 나타났고 호중구감소증, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 증가됨.
- 가이드라인<sup>3)</sup>에서는 신청품은 다른 생물학적 제제에 실패한 경우 고려해볼 수 있다고 언급되어 있음.
- MTX 또는 DMARD 치료에 실패한 활동성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 위약 또는 adalimumab과 비교한 8편의 RCT 논문(2편은 adalimumab과 비교)의 SR<sup>4)</sup>에서 효과지표(ACR 반응률, HAQ) 및 안전성에 대한 메타분석 결과,
  - 위약 대비 12주째 American College of Rheumatology(ACR) 반응률 (20/50/70) 평가시 tofacitinib은 통계적으로 유의한 개선을 보였고 ( $p < 0.00001$ ), 12주째 심각한 이상반응 발생률 (RR 0.81; 95% CI 0.31, 2.14;  $p = 0.67$ ) 및 이상반응에 의한 치료 중단율(RR 1.14; 95% CI 0.72, 1.80;  $p = 0.57$ )도 유의한 차이가 없었음
  - adalimumab 대비 12주째 ACR 반응률 (20/70) 평가시 tofacitinib은 통계적으로 유의한 차이가 없었고 ACR 50 반응률은 adalimumab에 비해 RB (Relative Benefit) 0.65(95% CI 0.49, 0.87,  $p = 0.003$ )로 우월한 효과를 보임. 12주째 심각한 이상반응 발생률(RR 2.00; 95% CI 0.78, 5.13;  $p = 0.32$ ) 및 이상반응에 의한 치료 중단율 (RR 1.17; 95% CI 0.56, 2.45;  $p = 0.68$ )도 tofacitinib과 adalimumab 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- 적어도 한개 이상의 DMARDs를 투약한 경험이 있는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 tofacitinib (단일요법 또는 MTX 병용요법)의 유효성과 안전성을 알아본 RCT의 SR<sup>5)</sup>에서 효과지표(ACR 반응률, HAQ) 및 안전성에 대한 메타분석 결과,
  - 위약 대비 12주째 ACR20 반응률 평가시 odds가 tofacitinib이 위약에 비해 4배 이상 높았고(overall OR = 4.15; 95% CI, 3.23 to 5.32;  $I^2 = 66\%$ ) HAQ-DI 변화량도 tofacitinib이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음(SMD = -0.62, 95% CI = -0.735 to -0.506).
  - 감염 발생률은 위약군 대비 tofacitinib군에서 높았지만 (overall SMD= 1.96, 95% CI= 1.428 to 2.676, 그림4) tofacitinib 5mg군(subgroup SMD= 1.52, 95% CI= 0.644 to 3.594)은 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 호중구 수치는 유의하게 감소하였고 혈색소 수치, LDL와 HDL 콜레스테롤 수치는 유의

하게 증가하였음.

- TNF inhibitor에 불충분한 반응을 보이는 중등도 내지 중증의 성인 류마티스 관절염 환자(n=399)를 대상으로 6개월간 진행된 이중맹검, 3상 임상시험에서 tofacitinib 5mg(n=133명), tofacitinib 10mg(n=134명), placebo(n=132명, 3개월 후 tofacitinib 5mg(n=66명), tofacitinib 10mg(n=66명)으로 전환)을 methotrexate와 병용하여 1일 2회 투여한 결과<sup>6)</sup>,
  - 1차 결과변수인 3개월째 ACR 20 반응률이 tofacitinib 5mg군(41.7%, p=0.0024)과 tofacitinib 10mg군(48.1%, p<0.0001)은 placebo군(24.4%)에 비하여 유의한 차이를 보였음. 또한 Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) 변화량은 tofacitinib 5mg군이 -0.43 ([-0.36 to -0.15]; p<0.0001), 10mg군이 -0.46 ([-0.38 to -0.17]; p<0.0001), 위약군이 -0.18 정도의 개선을 보였음. 치료 3개월 후 disease activity score(DAS) 28 점수가 2.6 미만인 비율은 tofacitinib 5mg군(6.7%, p=0.0496), 10mg군 (8.8%, p=0.0105)이 위약군(1.7%)보다 높았음.
  - 가장 흔한 부작용은 설사 (4.9%), 비인두염 (4.1%), 두통 (4.1%), 요도염 (3.0%) 이었고, 위약군은 오심 (6.8%)이었음.
- MTX에 불충분한 반응을 보이는 성인 활동성 류마티스 관절염 환자(n=509)를 대상으로 12개월간 진행된 이중맹검, 3상 임상시험에서 tofacitinib 5mg(n=204명), tofacitinib 10mg(n=201명), adalimumab 40mg(n=204명), placebo(n=108, 3개월 후 ACR20 이상 개선율이 없으면 tofacitinib 5mg, tofacitinib 10mg으로 전환)을 대상으로 MTX와 병용하여 1일 2회 투여한 결과<sup>7)</sup>,
  - 1차 결과변수인 6개월째 ACR20 반응률이 tofacitinib 5mg군은 51.5%, tofacitinib 10mg군은 52.6%, adalimumab군은 47.2%로 placebo군 28.3%에 비하여 유의한 차이를 보였음(모두 p<0.001). 또한 3개월 후 HAQ-DI 변화량과 6개월 후 DAS28 점수가 2.6 미만인 비율 모두 위약군에 비해 활성 치료군에서 유의하게 개선되었음.
  - 부작용이 위약군에 비해 tofacitinib군에서 더 빈번하게 나타났고 폐결핵이 tofacitinib 10mg군에서 2명 발생하였음. tofacitinib군은 LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 수치 증가 및 호중구 수 감소와 관련이 있었음.
- 중등도 내지 중증 성인 활동성 류마티스 관절염 환자 4,102명(Tofacitinib 5, 10mg + DMARD 병용요법 : 2,742명, Tofacitinib 5, 10mg 단독요법: 1,360명)를 대상으로 진행된 장기 연장 임상시험<sup>8)</sup>에서,

- 신청품의 효과는 48개월까지 지속되었음. ACR20, ACR50, ACR70 반응률은 1개월째에 각각 72.5% (n=2923/4032), 48.0% (n=1937/4032), 27.4% (n=1104/4032)이었고, 48개월째에는 74.4% (n=96/129), 49.6% (n=64/129), 34.1% (n=44/129)이었음. DAS로 정의된 관해(<2.6 점) 환자 비율은 tofacitinib 5mg군에서 baseline대비 48개월째에 23.1%에서 21.6%로 꾸준히 유지됨. HAQ-DI 평균점수는 tofacitinib 5mg의 경우 baseline대비 48개월째 1.4에서 0.8로 개선됨.
  - 60개월 투여 후 20.8% 환자가 투여를 중단했음. 가장 흔한 부작용은 비인두염(12.7%), 상기도감염(10.5%)이었고 중증 감염은 4.5%의 환자에서 3.1건/100 patient-years의 발생률로 보고되었음.
- 학회의견<sup>9)</sup>에 따르면 신청품은 장기간 안전성에 대한 자료가 부족하고 일부 임상시험에서 대상포진, 결핵 등이 높은 빈도로 관찰되어 추적 관찰이 필요하나 기존 치료방법이 실패한 이후 사용을 고려할 수 있는 경구약제로 환자의 삶의 질과 투약 순응도를 개선할 수 있는 새로운 치료옵션이라는 의견임.

#### ○ 비용 효과성

- 류마티스 관절염 치료제로 신청품과 같이 TNF- $\alpha$  길항제에 반응이 불충분한 환자에 허가된 rituximab과, 급여기준상 한가지 TNF- $\alpha$  길항제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 다른 TNF- $\alpha$  길항제로 교체투여(SWITCH)가 인정가능한 non TNF- $\alpha$  길항제(tocilizumab, abatacept) 및 TNF- $\alpha$  길항제(certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab, infliximab)를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제간 효과 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 연간총소요비용(■■■■ 원) 대체약제의 가중 연간총소요비용(■■■■ 원)<sup>10)</sup>에 비해 고가임
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■ 원/5mg

#### ○ 재정 영향<sup>11)</sup>

##### 1) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>12)</sup>는 ■■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>13)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 되고, tocilizumab, abatacept, rituximab, certolizumab, golimumab,

etanercept, adalimumab, infliximab의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원으로 증가될 것으로 예상됨<sup>14)</sup>

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>15)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>16)</sup>은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 되고, 신청품의 도입후 tocilizumab, abatacept, rituximab, certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab, infliximab의 대체로 재정소요금액은 없을 것으로 예상됨

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 스위스에 등재되어있음.

## Reference

- 1) Martindale (2013)
- 2) Marc C. Hochberg et al, Rheumatology, Six ed.
- 3) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update :Ann Rheum Dis 2013;0:1-18.
- 4) Kawalec, et al, Clin Rheumatol. In Press, 2013 The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.
- 5) Asres Berhan et al, BMC Musculoskeletal Disorders, 14:332-343, 2013, Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies
- 6) Gerd R Burmester, et al. Lancet. 2013 Feb 9;381(9865):451-60, Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial
- 7) Ronald F. et al, N Engl J Med 2012;367(6):508-519, Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.
- 8) Jurgen Wollenhaupt, et al, J Rheumatol; 41:837 - 52. 2014 Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies
- 9) 대한류마티스학회 ( )
- 10) .
- 11) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 12) .
- 13) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 14) 재정증분 = (치료기간 당 신청품의 소요비용 - 치료기간 당 대체약제 소요비용) x 제약사 제출 신청품 예상사용량
- 15) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 16) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 x 대체약제 가중평균가