

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

baricitinib 2mg, 4mg

(올루미엔트정 2, 4밀리그램, 한국릴리(유))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 baricitinib 2, 4mg

☐ **효능 효과 :**

- 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료
- 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여 할 수 있음. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않음.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제10차 약제급여평가위원회 : 2018년 7월 26일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2018년 2월 21일

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

가. 평가 결과

□ 최종 결과

- 제약사가 4mg ■■■원/정, 2mg ■■■원/정 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2018년 제 10차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(4mg ■■■원/정, 2mg ■■■원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액¹⁾(4mg ■■■원/정, 2mg ■■■원/정)이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab, tofacitinib 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 표적합성 항류마티스제(Targeted Synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs; tsDMARDs)로 분류할 수 있고, 약리기전은 Janus kinases(JAKs) 1/2 inhibitor로 동일 계열 약제인 tofacitinib에 비해 반감기가 길고 하루 한 번 경구로 복용하는 약제임²⁾³⁾.
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾에 류마티스 관절염 치료에 사용할 수 있는 JAK 억제제로 소개되어

있으며, 임상진료지침⁶⁾⁷⁾에 따르면 표적합성 항류마티스제는 첫 번째 항류마티스 약제 사용에도 질병의 활성도가 높은 경우 사용할 수 있는 약제로 권고되고 있음.

- [체계적 문헌 고찰]⁸⁾ 글루코코르티코이드(Glucocorticoids), 합성 류마티스 약제(csDMARDs; conventional synthetic DMARDs), 표적합성 류마티스 약제(tsDMARDs)의 효과를 평가하기 위해 2013년부터 2016년까지 수행된 무작위 임상 시험에 대한 체계적 문헌 고찰(SLR: systematic literature review)에서 tsDMARDs인 baricitinib, tofacitinib에 대한 평가 결과는,
 - 8개의 baricitinib 문헌, 9개의 tofacitinib 문헌에서 두 약제의 단독 또는 MTX 병용요법은 다양한 환자군(MTX naive, csDMARD 또는 bDMARD에 반응하지 않는 환자)에서 위약군 대비(background MTX) 효과를 입증하였음.
 - 안전성과 관련하여 tofacitinib은 호중구 및 림프구 수치 감소를 보인 반면, baricitinib은 적혈구 수치 감소를 보였음.
- [RCT, RA-BEAM]⁹⁾ MTX에 반응이 불충분한 류마티스 관절염 환자(n=1,307)를 대상으로 baricitinib의 효과를 알아보기 위한 위약 및 adalimumab 대조, 이중맹검, 52주 3상 임상시험에서 MTX를 background therapy로 하고 위약군, baricitinib 4mg군, adalimumab군으로 3:3:2 비율로 나누어 시험한 결과, 1차 결과변수인 위약 대비 baricitinib 12주째 ACR20 반응률¹⁰⁾은 baricitinib군에서 높았음(70% vs 40%, $p<0.001$).
 - Baricitinib은 adalimumab 대비 12주째 ACR20 반응률과 DAS28-CRP¹¹⁾ 평가 결과 통계적으로 우월한 결과를 보였음(ACR20 response: 70% vs 61%; $p=0.01$, DAS28-CRP: -2.24 vs -1.95; $p<0.001$).
 - 24주 동안 이상반응으로 시험을 중단한 환자 비율은 위약군 3%, baricitinib군 5%, adalimumab군 2%이고, 52주까지의 중대한 이상반응 발생률(SAEs; serious adverse events)은 각각 8%, 4%임.
- [RCT, RA-BEACON]¹²⁾ 1가지 이상의 TNF 억제제 또는 생물학적 DMARDs에 반응하지 않거나 불내성인 류마티스 관절염 환자(n=527)를 대상으로 한 위약 대조, 이중맹검, 24주 3상 임상에서 기존 복용하던 약물에 위약, baricitinib 2 또는 4mg를 투여하는 환자 비율을 1:1:1로 하여 시험한 결과, 1차 결과변수인 위약 대비 baricitinib 4mg 12주째 ACR20 반응률은 55% vs 27%임($p<0.001$).
 - 이상반응으로 인한 투여 중단율은 위약군, 2mg군, 4mg군 각각에서 4%, 4%, 6%이고 중대한 이상반응 발생률은 7%, 4%, 10%임.
 - Baricitinib 4mg군에서 시험기간 동안 2건의 주요한 심혈관계 사건이 발생하였고, baricitinib 4mg군을 복용한 환자 중 2명에게서 nonmelanoma skin cancer가 발생하였음.
- [RCT, RA-BUILD]¹³⁾ 생물학적 DMARDs를 복용한 적이 없고, 1가지 이상의

대비 효과는 우월하다고 볼 수 없고¹⁸⁾ 안전성은 유사한 것으로 보이나, 임상적으로 의미 있는 편의성 개선은 인정하기 어려운 것으로 판단됨¹⁹⁾. Etanercept 대비 비열등성 입증을 위한 간접비교는 무작위배정 임상시험 간 대상환자 및 공통대조군의 사건발생률이 상이한 점 등 교환가능성 가정이 만족하지 않으므로 불확실성이 존재하며, 안전성 및 편의성 측면에서도 임상적으로 의미 있는 개선이 있다고 인정하기는 곤란한 것으로 판단됨.

○ 재정 영향²⁰⁾

- 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수²¹⁾는 약 ■■■명이며, 제약사 제출 예상사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²³⁾ 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 증가될 것으로 예상됨²⁴⁾.

- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 2mg은 A7 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있고, 4mg은 미국을 제외한 6개국에 수재되어 있음²⁶⁾

Reference

- 1) [REDACTED]
- 2) Rheumatology, 7th ed(2019), Elsevier, Inc.
- 3) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis 2017;76:960 - 977.
- 4) Ferri's Clinical advisor, 2018, Elsevier, Inc.
- 5) Rheumatology, 7th ed(2019), Elsevier, Inc.
- 6) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis 2017;76:960 - 977.
- 7) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1 - 26.
- 8) Chatzidionysiou K et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1102-1107. 체계적 문헌 고찰에서 문헌간의 이질성(heterogeneity)로 인해 메타분석은 수행하지 않았음.
- 9) Peter C. Taylor et al., Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2017;376:652-62.
- 10) ACR 20은 '관절 수, 질병 중증도에 대한 의사/환자의 평가, 통증 척도, 혈청 급성기 반응 물질 (ESR 또는 CRP) 및 환자 설문지를 이용한 장애에 대한 기능적 측정에서 각각 20% 호전'을 의미함.
- 11) DAS28-CRP는 C-reactive protein(CRP) 측정을 통해 28개 관절의 질병 활성도를 측정하는 지표로 점수가 높을수록 질병 활성도가 높음.
- 12) Mark C. Genovese et al., Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2016;374:1243-52.
- 13) Dougados M. et al., Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 2017;76:88 - 95.
- 14) Roy Fleischmann et al., Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506 - 517
- 15) 대한류마티스학회([REDACTED]), 대한내과학회([REDACTED])
- 16) [REDACTED]
- 17) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준, 1.1.2. 경제성 평가 및 투약비용 비교를 위한 비교약제 선정기준, 비교할만한 등재 의약품이 있는 경우는 이들 중 가장 많이 사용되는 것을 비교대상으로 함. 경우에 따라 한 가지 의약품만이 아닌 복수의 의약품과 비교할 수도 있으며, 비교할 만한 의약품이 없는 경우는 수술 등 다른 치료방법도 비교대상이 될 수 있음.
- 18) RA-BEAM 문헌 2차 평가 지표에서 baricitinib 4mg은 adalimumab 대비 12주 ACR20 반응율에서 우월성을 입증하였으나, 24, 52주 시점의 효과 비교에 있어서는 다중 검정으로 인한 1종 오류 증가 가능성이 통제 되지 않았으므로 신청품의 효과가 우월하다고 할 수 없음. 또한 NICE(영국), PBAC(호주) 평가결과에서 baricitinib은 adalimumab 대비 효과가 유사(similar) 또는 동등(equi-effective)하다는 결론을 내린 바 있음.

- 19) Adalimumab은 2주에 한 번 투여하는 피하 주사제이고, 자가 투여가 가능한 점을 감안 시 병원 방문 횟수 감소 등의 이점은 없음. 또한, 대체약제 중 경구제인 켈잔즈정®(tofacitinib)이 있으므로 이를 고려 시 임상적으로 의미 있는 편의성 개선을 인정하기엔 제한점이 있음.
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21) 2015~2017년도 EDI 청구 환자수(biological DMARDs를 청구한 실인원수)에서 연평균 성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도(2018년도) 기준 대상 환자수를 산출함.
- 22) 제약사 제출 예상 사용량, 1~3년차의 시장점유율은 각각 ■%, ■%, ■%임.

	1차년도	2차년도	3차년도
2mg	■	■	■
4mg	■	■	■

- 23) 절대재정 소요금액 = (제약사 제출 연도별 각 함량 예상 사용량 × 함량별 신청 약가)의 합
- 24) 재정증감액(상용량 기준) = 제약사 제출 연도별 예상 사용량 × (신청품 1일 소요비용 - 대체약제 가중평균가로 환산된 1일 소요비용)
직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
- 25) 절대재정 소요금액(상용량 기준) = 제약사 제출 연도별 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산된 1일 소요비용
- 26) 미국에서는 2mg만 허가승인 받았음.