지셀레카정100,200밀리그램(필고티닙말레산염)(한국에자이(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 필고티닙말레산염 127.24밀리그램(필고티닙으로서 100밀리그램) 1정 중 필고티닙말레산염 254.48밀리그램(필고티닙으로서 200밀리그램)
제형 및 성상	100mg: 한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “100”이 음각된 베이지색의 장방형 필름코팅정 200mg: 한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "200"이 음각된 베이지색의 장방형 필름코팅정
효능・효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 **1.류마티스 관절염** 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX) 와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와 병용투여하지 않는다. **2.궤양성 대장염** 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료.
용법・용량	1. 권장 용량 **류마티스 관절염** 류마티스 관절염이 있는 성인 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 200 mg이다. **궤양성 대장염** 유도 및 유지 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 200 mg이다. 첫 10주간의 유도요법 시 치료적 유익성을 충분히 보이지 않은 궤양성 대장염 환자의 경우, 증상의 부가적인 완화를 위해 12주간 추가적인 유도요법(1일 1회 200 mg)으로 투여할 수 있다(“사용상의 주의사항 -12.

	전문가를 위한 정보"참조). 22주의 투여 이후에도 치료적 유익성을 보이지 않는 경우, 이 약 투여를 중단해야 한다. (중략) 2. 특수 집단 1) 고령자 **류마티스 관절염** 임상 경험이 제한적이므로 75세 이상의 환자에게는 1일 1회 100 mg의 시작 용량이 권장된다. **궤양성 대장염** 75세 이상의 환자에서는 투여 경험이 없다. 2) 신장애 경증 신장애(크레아티닌 청소율[creatinine clearance, CrCl] 60 mL/min 이상) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 신장애(CrCl 15 mL/min 이상, 60 mL/min 미만) 환자의 경우 이 약 100 mg을 1일 1회 투여하는 것이 권장된다. 말기 신장 질환 (CrCl 15 mL/min 미만) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 말기 신장 질환 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 3) 간장애 경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh A 또는 B) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 4) 소아 18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 3. 투여 방법 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 경구 투여한다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 이 약을 씹거나 으깨거나 분할할 수 있는지 여부는 연구되지 않았으며, 통째로 삼키는 것이 권장된다.
의약품 분류	142, 자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)
품목허가일	2022년 4월 1일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

① 류마티스 관절염

○ 류마티스 관절염(RA; Rheumatoid Arthritis)은 전신 자가 면역질환으로 손, 발과 같은 말단 관절에 염증을 일으킴. 만성적, 진행성 질환이므로 염증을 치료하지 않으면 연골과 뼈에 미란을 형성하고 관절을 파괴하여 기능을 상실하게 됨[1].

- 진단시점에서의 환자 연령은 40, 50대가 가장 많고, 국민건강조사[2]에 따르면 의사로부터 류마티스성 관절염 진단을 받은 적이 있는 사람은 30세 이상에서 2.1%(남자 0.9%, 여자 3.2%)임.

○ RA 치료에 사용되는 약은 비스테로이드성 항염제(NSAIDs), 글루코코르티코이드, 전통적인 질병조절 항류마티스 약제(cDMARDs; conventional disease-modifying antirheumatic drugs), 생물학적 DMARDs(biological DMARDs; bDMARDs)로 크게 나눌 수 있음.

- 일부 환자는 MTX(methotrexate) 한 가지로 질병이 적절히 조절되기도 하지만, 대부분의 경우 질병 활성도 변동 및 독성 발생과 관련된 치료 경과에 따라서 다양한 병합 DMARD 요법이 필요함.
- 유럽 류마티스 관절염 가이드라인(EULAR)[3]에 따르면 첫 번째 DMARDs 치료에 실패하고 나쁜 예후 인자[4]가 있다면 생물학적 DMARDs를 추가하거나 표적합성 DMARDs(tsDMARDs; targeted synthetic DMARDs) 사용을 고려할 수 있음.
  - bDMARDs에는 TNF-α 억제제인 adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab과 abatacept, rituximab, tocilizumab 등이 있음.
  - tsDMARDs에는 tofacitinib, baricitinib, peficitinib, upadacitinib, filgotinib 등이 있음.

---

1) Ferri's Clinical advisor, 2023

2) 2016 국민건강통계, 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016), 보건복지부 질병관리본부

3) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:685-699

4) Poor prognostic factor: ① Persistently moderate or high disease activity despite csDMARD therapy according to composite measures including joint counts, ② High acute phase reactant levels, ③ High swollen joint counts, ④ Presence of RF(rheumatoid factor) and/or ACPA(anticitrullinated protein antibody), especially at high levels, ⑤ Presence of early erosions, ⑥ Failure of two or more csDMARDs

② 궤양성 대장염

○ 궤양성 대장염(Ulcerative Colitis, UC)은 대장의 점막 또는 점막하층에 국한된 염증을 특징으로 하는 만성 염증성 장질환(IBD, Inflammatory Bowel Disease)으로, 병변의 범위에 따라 직장염(염증이 항문연에서 15 cm까지 침범), 좌측대장염(직장에서 비장만곡 부위까지 침범), 광범위 대장염(비장만곡 이상의 부위까지 침범)으로 분류됨[5)6)].

- 임상증상으로는 혈변, 설사, 대변 절박증이 있으며, 질병의 범위와 중증도에 따라 차이가 있음.

○ 활동성 궤양성 대장염의 치료 목표는 증상과 점막의 염증을 호전시켜 임상적 관해(clinical remission) 및 내시경적 관해(endoscopic remission)를 유도하고, 가능하면 오랜 기간 동안 관해를 유지하는 것으로 임상적 관해는 직장 출혈의 소실과 배변 습관의 정상화를 의미하며, 내시경적 관해는 치료 시작 후 3~6개월 후 내시경적 평가를 통해 확인함[7)].

- 주로 사용되는 약제로 ASAs(sulfasalazine, mesalamine), corticosteroids, 면역억제제(azathioprine, mercaptopurine, cyclosporine, methotrexate), 항생제(metronidazole, ciprofloxacin), TNF-α 억제제(infliximab, adalimumab, golimumab), 항인테그린 제제(vedolizumab, ustekinumab), JAK 억제제(tofacitinib) 등이 있음[8)].

(2) 약제 특성

○ 신청품은 류마티스 관절염 및 궤양성 대장염 치료에 허가받은 JAK1 억제제로 JAK-STAT(signal transducers and activators of transcription) 신호전달을 차단하여 DNA 전사 및 유전자 발현에 영향을 주고 면역, 세포 증식 및 분화, 세포 자멸사에 관여하여 항염증 작용을 일으킴[9)].

- 신청품은 JAK1에 대한 선택적 억제제로, JAK1의 ATP 결합부위에 가역적, 선택적으로 결합하여 STAT의 인산화를 차단하며 JAK2/3에 미치는 영향은 최소화되어 비선택성 JAK억제로 발생가능한 부작용과 독성을 감소시킴.

- 동일 계열 약제 중 tofacitinib, baricitinib은 각각 JAK 1/3, JAK1/2를

---

5) 최창환 외. 궤양성 대장염 진단 가이드라인. 대한소화기학회지. 2009;53:145-160

6) Ungaro et al. Ulcerative colitis. The Lancet 2017;389:1756-1770

7) Na et al. Korean clinical practice guidelines on biologics and small molecules for moderate-to-severe ulcerative colitis. Intest Res. 2022

8) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e, 2022

9) 서검석 외 1인. 가까운 미래에 사용할 수 있는 유망한 치료 약제. Korean J Gastroenterol. 2018;71(2):81-88

억제하나, 신청품은 JAK1을 선택적으로 억제하므로 NK세포 및 림프구 수 감소, 빈혈 등의 부작용의 우려가 적음[10].

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[11][12][13][14]에서 JAK1 선택적 억제제로 소개되어 있으며,

- (류마티스 관절염) 임상진료지침[15]에서 표적합성 항류마티스약제(tsDMARDs)로 분류됨.
  - 항류마티스 약제 단독 사용에도 질병 활성도가 중등도 이상인 경우 bDMARDs 또는 tsDMARDs를 추가할 수 있고, b/tsDMARDs 사용에도 활성도가 낮아지지 않으면 다른 b/tsDMARDs로 교체할 수 있음.
- (궤양성 대장염) 임상진료지침[16][17][18][19][20]에 신청품이 직접 언급되어 있지는 않지만 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 관해 유도 및 유지 요법에 JAK 억제제를 권고함.

---

10) Winthrop et al. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol, 2017;13(4):234-243

11) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e, 2022

12) Oxford Textbook of Rheumatoid Arthritis, 2020

13) Inflammatory Immune Disease: Molecular Mechanisms, Translational Approaches and Therapeutics, 2021

14) Greenberger's CURRENT Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy, 4e, 2022

15) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:685-699

16) NICE guideline, Ulcerative colitis: management, 2019

17) ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis, 2022

18) AGA(American Gastroenterological Association) Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis, 2020

19) ACG(American College of Gastroenterology) Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, 2019

20) KASID(Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Korean clinical practice guidelines, 2022

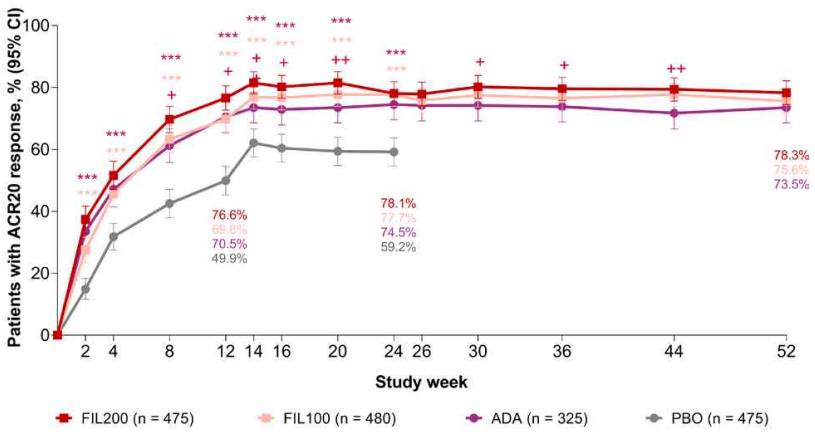
(4) 임상 시험 결과[21]

① 류마티스 관절염

○ **[FINCH1, MTX 치료 후 MTX 병용]**[22] MTX 치료에도 불구하고 활동성인 류마티스 관절염 환자[23](n=1,755)를 대상으로 무작위배정(3:3:2:3)[24], 이중맹검, 다국적, 다기관 3상 연구로 신청품 200mg(FIL200)군, 100mg(FIL100)군, adalimumab(ADA)군, 위약군으로 나누어 MTX와 병용 투여하여 52주 동안 시험한 결과,

- 1차 평가지표인 12주째 ACR20 도달 비율[25]은 FIL200군 77%, FIL100군 70%, ADA군 71%, 위약군 50%로, 신청품군은 위약군 대비 유의한 결과 보임(p<0.001)[26].

그림. 52주 동안 ACR20 도달률



21) 모든 임상시험에서 JAK inhibitior 노출 이력이 있는 환자는 제외되었음

22) Combe B, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2021;80(7):848-858

23) 2010 ACR/EULAR 기준에 따라 류마티스 관절염을 진단받은 18세 이상의 환자 및 12주 이상 MTX 치료가 진행 중이면서 MTX를 4주 이상 7.5~25mg/week로 안정적으로 유지중임에도 불구하고, 6개 이상 부종관절수와 6개 이상 압통관절수로 정의되는 중등도~중증 류마티스 관절염 환자

24) filgotinib 200mg, 100mg군, adalimumab군, 위약군을 3:3:2:3으로 무작위배정

	filgotinib		adalimumab (n=325)	placebo (n=475)
	200mg(n=475)	100mg(n=480)		
0-24주	1일 1회	1일 1회	2주마다 1회	2주마다 1회
25-52주				filgotinib 100mg or 200mg으로 재 무작위배정
모든 투약군에 MTX 함께 복용				

25) 20% improvement in ACR(American College of Rheumatology) criteria
ACR criteria: 부종관절수와 압통관절수 및 다음 5개 지표 중 3개 이상에서 개선(acute phase reactant, patient assessment, healthcare provider assessment, pain scale, disability/functional questionnaire)

26) 1차 평가지표 결과, 12주째 ACR20 도달률

	FIL200군 (n=475)	FIL100군 (n=480)	ADA군(n=325)	위약군 (n=475)
ACR20 도달, % (95% CI)	76.6 (72.7-80.5)	69.8 (65.6-74.0)	70.5 (65.3-75.6)	49.9 (45.3-54.5)
위약군과 차이, % (95% CI)	26.7 (20.6-32.8)	19.9 (13.6-26.2)	20.6 (13.6-27.5)	-
p value	<0.001			

- 2차 평가지표는 12주째 HAQ-DI[27] 변화, DAS28(CRP)[28]<2.6인 환자 비율, DAS28(CRP)≤3.2인 환자 비율에 대한 비열등성 및 24주째 mTSS(modified Total Sharp Score)[29] 변화를 평가함.
  - 12주째 HAQ-DI 변화는 FIL200군 -0.69, FIL100군 -0.56, ADA군 -0.61, 위약군 -0.42로 신청품군은 위약군 대비 유의하게 개선됨 (p<0.001).
  - 12주째 DAS28(CRP)<2.6인 환자 비율은 FIL200군 34.1%, FIL100군 23.8%, ADA군 23.7%, 위약군 9.3%로 신청품군은 위약군 대비 개선됨.
  - 12주째 DAS28(CRP)≤3.2인 환자 비율은 FIL200군 49.7%, FIL100군 38.8%, ADA군 43.4%, 위약군 23.4%로 FIL200군은 ADA군 대비 비열등하였으며(p<0.001), FIL100군은 비열등성에 도달하지 못함 (p=0.054).
  - 24주째 관절구조 손상의 방사선학적 진행을 평가하는 mTSS 점수는, 위약군과 차이가 FIL200군 -0.27(p<0.001), FIL100군 -0.25(p=0.001)로 위약 대비 유의하게 감소함.
- 안전성 관련하여 24주 동안 약제 투약 중단으로 이어진 환자는 FIL200군 3.2%, FIL100군 1.9%, ADA군 4.0%, 위약군 3.2%로 ADA군이 가장 많았으며 심각한 TEAE(treatment-emergent adverse event) 발생률은 모든 환자군에서 유사하였으나, 24주 동안 위약 대비 신청품군 또는 ADA군에서 감염성 또는 심각한 감염성 TEAE가 발생함(심각한 감염 FIL200군 1.7%, FIL100군 1.7%, ADA군 2.5%, 위약군 0.8%).

○ **[FINCH2, bDMARDs 실패 후 csDMARDs 병용]**[30] 1개 이상의 bDMARDs에 실패한 활동성 류마티스 관절염 환자[31](n=448)를 대상으로 무작위배정(1:1:1)[32], 이중맹검, 다국적, 다기관 3상 연구로 FIL200군, FIL100군 및 위약군으로 csDMARDs와 병용 투여[33]하여 24주 동안 시험한 결과,

---

27) 건강 평가 설문지 장애 지수(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI)

28) DAS28(CRP): Disease Activity Score in 28 joints with CRP
<2.6: disease remission, ≥2.6 and <3.2: low activity, ≥3.2 and <5.1: moderate activity, ≥5.1: high activity

29) 관절 미란의 수와 크기, 손발 관절 공간이 좁아지는 정도를 측정하는 구조적 손상의 복합 점수. 방사선학적 진행을 측정함.

30) Genovese MC, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(4):315-325

31) 6개 이상 swollen joints와 6개 이상 tender joints이면서, 18세 이상의 류마티스 관절염으로 진단받은 환자 중 혈청 CRP 수치가 4mg/L 이상이고, csDMARDs 치료에도 활동성 류마티스 관절염이면서 1개 이상의 bDMARDs에 불충분한 반응 또는 불내성을 보인 환자.
모든 bDMARDs는 무작위배정 4주 이상 전에 중단함.

32) filgotinib 200mg군, filgotinib 100mg군, 위약군 1:1:1로 무작위배정함.

33) csDMARDs: MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine, 또는 leflunomide(MTX와 leflunomide 병용은 허용안함)

- 1차 평가지표인 12주째 ACR20 도달 비율은 FIL200군 66.0%, FIL100군 57.5%, 위약군 31.1%로 유의한 개선을 보였음(p<0.001)[34].

- 2차 평가지표는 12주 및 24주째 HAQ-DI 변화, DAS28(CRP)≤3.2인 환자 비율, 만성질환 치료의 기능적 평가-피로 점수, 24주째 SF-36 점수변화를 평가함.
  - 12주째 HAQ-DI 변화는 FIL200군 -0.55, FIL100군 -0.48로 위약군 -0.23 대비 유의하게 감소함(p<0.001).
  - 12주, 24주째 DAS28(CRP)≤3.2인 환자 비율은 12주째 FIL200군 40.8%, FIL100군 37.3%, 위약군 15.5%였으며, 24주째 FIL200군 48.3%, FIL100군 37.9%, 위약군 20.9%로 12주, 24주째 모두 위약군 대비 개선되었음[35].

그림. ACR20 도달률

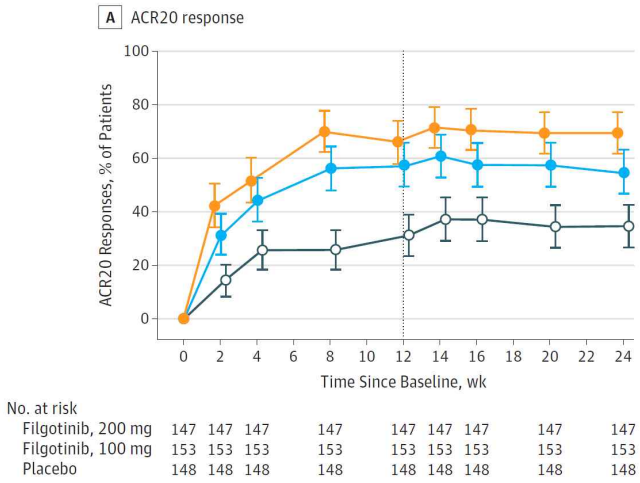
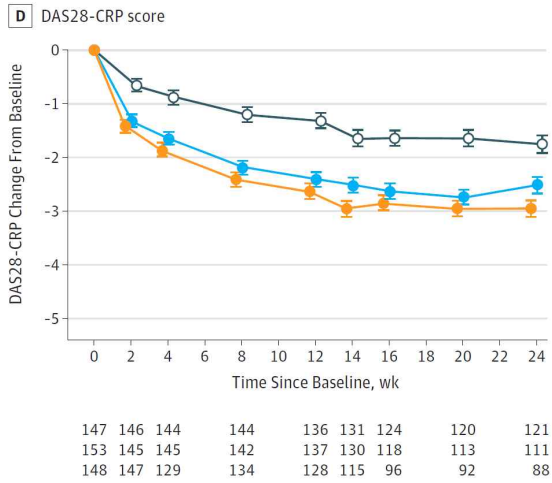


그림. DAS28-CRP 점수



- 안전성 관련하여, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염, 상기도감염, 설사, 기관지염, 두통이었으며, 심각한 TEAE는 FIL200군 4.1%, FIL100군 5.2%, 위약군 3.4%였음.

34) 1차 평가지표 결과, 12주째 ACR20 도달률

	FIL200군 (n=147)	FIL100군 (n=153)	위약군 (n=148)
ACR20 도달, %(95% CI)	66.0 (58.0-74.0)	57.5 (49.4-65.7)	31.1 (23.3-38.9)
위약군과 차이, %(95% CI)	34.9 (23.5-46.3)	26.4 (15.0-37.9)	-
p value	<0.001	<0.001	-

35) 12주 및 24주째 DAS28(CRP)≤3.2인 환자 비율

		FIL200군 (n=147)	FIL100군 (n=153)	위약군 (n=148)
12주째	DAS28(CRP)≤3.2, %	40.8	37.3	15.5
	위약군과 차이, %(95% CI)	25.3(14.7-35.8)	21.7(11.4-32.0)	-
	p value	<0.001	<0.001	-
24주째	DAS28(CRP)≤3.2, %	48.3	37.9	20.9
	위약군과 차이, %(95% CI)	27.4(16.3-38.4)	17.0(6.2-27.7)	-
	p value	<0.001	0.003	-

② 궤양성 대장염

○ **[SELECTION, 유도 및 유지요법]**[36] 최소 6개월 이전에 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염[37]을 진단받은 18-75세의 환자(n=1,348)에서, 신청품의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 2b/3상 시험을 58주 동안 실시한 결과[38],

- 생물학적 제제 사용 경험이 없는 환자(biologic-naive)를 유도그룹A[39], 생물학적 제제 사용 경험이 있는 환자(biologic-experienced)를 유도그룹 B[40]로 배정하였음.

- 1차 평가지표는 10주차(유도연구) 및 58주차(유지연구)의 임상적 관해율[41]로,
  - 10주차(유도연구) 그룹A에서 FIL200군(26.1%)은 위약군(15.3%) 대비 유의미한 차이를 보였으며(절대차 10.8%, p=0.0157), 그룹B에서도 FIL200군(11.5%)은 위약군(4.2%) 대비 유의미한 차이를 보였음(절대차 7.2%, p=0.0103). 두 그룹 모두에서 FIL100군은 위약군 대비 유의미한 차이가 없었음[42].

---

36) Feagan BG, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10292):2372-2384

37) Mayo 점수 6-12점; 내시경 하위점수 2점 이상, 직장 출혈 하위점수 1점 이상, 대변 빈도 하위점수 1점 이상, 의사의 종합평가 하위점수 2점 이상

38) 연구 디자인 (n=1,348)

	유도그룹 A (n=659) (2:2:1)			유도그룹 B (n=689) (2:2:1)		
0-10주 (유도연구)	filgotinib 200mg (n=245)	filgotinib 100mg (n=277)	placebo (n=137)	filgotinib 200mg (n=262)	filgotinib 100mg (n=285)	placebo (n=142)
11-58주 (유지연구)	임상적 관해 또는 MCS 관해를 보인 환자(n=391)를 induction filgotinib 또는 placebo로 2:1 무작위 배정					

* 경구 5-ASA, 경구 corticosteroid 및 immunosuppressants(Azathioprine, 6-MP or MTX)를 포함한 안정적인 용량의 궤양성 대장염 치료제 병용 투여 허용

** placebo에 반응을 보인 환자들(n=93)은 유지연구에서도 계속 placebo를 투여

39) 유도그룹 A(biologic-naive): corticosteroid 또는 immunosuppressants 약제에 불응성이 있거나 부적절한 반응 혹은 반응이 없으면서, TNF antagonists 또는 vedolizumab에 경험이 없는 환자

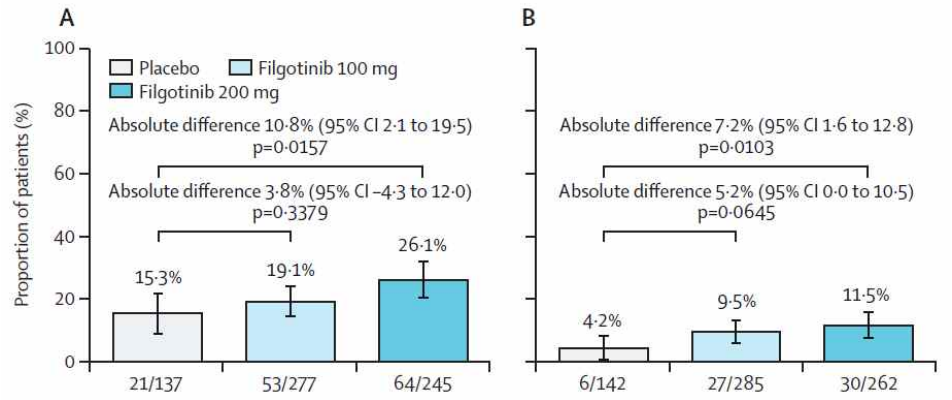
40) 유도그룹 B(biologic-experienced): TNF antagonists 또는 vedolizumab 약제에 불응성이 있거나 부적절한 반응 혹은 반응이 없으면서, 스크리닝 전 8주 이내에 TNF antagonists 또는 vedolizumab에 경험이 없는 환자

41) 임상적 관해(clinical remission): Mayo 3개 구성요소(내시경, 직장 출혈, 대변 빈도 하위 점수)로 정의; 내시경 하위점수 0 또는 1, 직장 출혈 하위점수 0 및 대변 빈도 하위 점수가 기저 대비 적어도 1점 감소하여 0 또는 1에 이른 것

42) 1차 평가지표 결과, 10주차(유도연구) 임상적 관해율

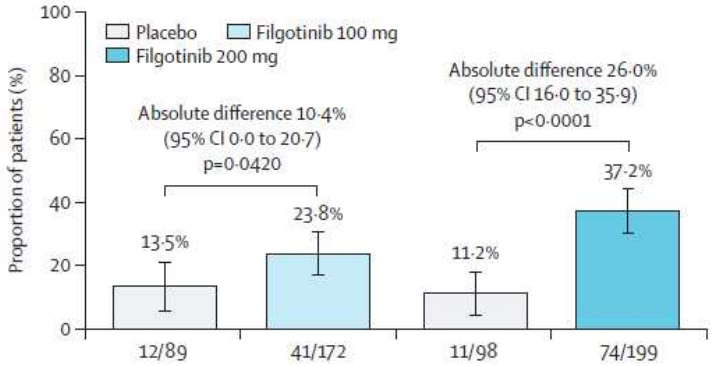
	유도그룹 A (biologic-naive)			유도그룹 B (biologic-experienced)		
	FIL200 (n=245)	FIL100 (n=277)	위약군 (n=137)	FIL200 (n=262)	FIL100 (n=285)	위약군 (n=142)
임상적 관해율, %	26.1	19.1	15.3	11.5	9.5	4.2
위약군과 차이, %	10.8	3.8	-	7.2	5.2	-
p-value	0.0157	0.3379		0.0103	0.0645	

그림. 10주차(유도연구) 유도그룹 A, B의 임상적 관해율



- 58주차(유지연구)에서 FIL200군, FIL100군 모두 위약군과 유의미한 차이를 보였음(절대차 각 10.4%, 26.0%)[43].

그림. 58주차(유지연구) 임상적 관해율



- 58주차 FIL200군의 하위그룹 분석 결과 생물학적 제제 경험 여부, 이전 TNF-α 억제제, vedolizumab 실패 및 이중불응[44] 여부에 관계없이 위약 대비 일정한 임상적 관해율을 보였음[45].

– 가장 흔한 이상반응은 유도연구에서 비인두염, 두통, 궤양성 대장염이었고, 유지연구에서 궤양성 대장염의 악화, 비인두염, 관절통, 두통, 복통, 상기도 감염이었으며, 유도연구와 유지연구 모두에서 FIL200군, FIL100군 및 위약군 간 치료 관련 이상반응 발생률은 유사하였음[46].

43) 1차 평가지표 결과, 58주차(유지연구) 임상적 관해율

	FIL200 (n=199)	위약군 (n=98)	FIL100 (n=172)	위약군 (n=89)
임상적 관해율, %	37.2	11.2	23.8	13.5
위약군과 차이, %	26.0	-	10.4	-
p-value	<0.0001	-	0.0420	-

44) TNF-α 억제제 및 vedolizumab 모두 실패

45) 58주차(유지연구) 하위그룹 분석(FIL200군)

	생물학적제제 경험		TNF 억제제		vedolizumab		이중 불응 TNF 억제제&vedolizumab	
	(유도그룹B)	(유도그룹A)						
이전 실패 경험	○	×	○	×	○	×	○	×
위약군과 차이 (95% CI)	19.4 (7.0-31.7)	31.9 (16.8-47.1)	17.4 (3.6-31.2)	31.0 (17.1-44.8)	27.5 (10.0-45.0)	25.3 (13.5-37.2)	25.8 (6.2-45.5)	25.4 (13.8-33.9)

(5) 학회의견

① 류마티스 관절염

○ 관련 학회[47]에 따르면, 신청품은 임상시험 결과에서 adalimumab 대비 유사한 수준, 위약 대비 우월한 효과를 보였으며, 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였음. 또한 신청품은 선택적 JAK1 억제제인 upadacitinib과 비슷한 효과를 보일 것으로 생각되며, JAK 2나 3를 일부 억제하는 tofacitinib, baricitinib에 비해 혈액학적 이상반응 발생률이 낮을 것으로 생각됨. 신청품은 현재 사용되고 있는 JAK 억제제와 유사한 수준의 치료효과와 안전성을 기반으로 기존의 JAK 억제제와 대체약제로 경쟁할 것으로 보인다는 의견임.

② 궤양성 대장염

○ 관련 학회[48]에 따르면, 신청품은 임상시험 결과 중등도-중증 궤양성대장염 환자에서 이전 생물학적제제 치료 경험에 관계없이 장기적으로 뛰어난 치료효과를 보였으므로 궤양성대장염 환자들에게 유용한 새로운 치료옵션이 될 것으로 기대되며, 위약과 유사한 수준의 안전성을 보였음. 특히 JAK1 선택성으로 혈액학적 이상반응에 영향이 적어 안정적인 지속투여가 가능하다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료”, “보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제인 tofacitinib 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

---

46) 치료 관련 이상반응 발생률

치료 관련 이상반응	유도연구			유지연구				
	FIL200 (n=507)	FIL100 (n=562)	위약군 (n=279)	FIL200 (n=202)	위약군* (n=99)	FIL100 (n=179)	위약군** (n=91)	위약군*** (n=93)
이상반응	53.6%	50.4%	56.3%	66.8%	59.6%	60.3%	65.9%	61.3%
심각한 이상반응	4.3%	5.0%	4.7%	4.5%	0	4.5%	7.7%	4.3%

*, **, ***: 유도연구 시 각 filgotinib 200mg, 100mg, 위약에 반응을 보인 환자를 유지연구 시 induction filgotinib 또는 placebo로 2:1 무작위 배정

47) 대한류마티스학회([redacted])

48) 대한장연구학회([redacted]), 대한소화기학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2023년 5월 19일

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Filgotinib 경구제 (품명: 지셀레카정 100밀리그램 등)	1. 각 약제별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 성인의 류마티스 관절염 1) 투여대상 ACR/EULAR 진단기준(2010년 제정)에 부합하는 성인 류마티스 관절염 환자 중 다음 한 가지에 해당하고 두 가지 종류 이상(MTX(methotrexate) 포함)의 DMARDs(Diease Modifying AntiRheumatic Drugs)로 6개월 이상(각 3개월 이상) 치료하였으나, 치료효과가 미흡하거나 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한 환자 (다만, MTX 사용이 불가능한, 간질환 또는 신부전 등의 경우에는 MTX를 제외한 두 종류 이상의 DMARDs 사용) - 다만, 65세 이상 환자, 심혈관계 고위험군 환자, 악성 종양 위험이 있는 환자에서는 기존 치료제(TNF 억제제 등 생물학적 제제)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 함. - 다 음 - 가) DAS28이 5.1 초과 나) DAS28이 3.2 ~ 5.1이고 영상 검사 상 관절 손상의 진행이 있는 경우 ※ DAS28(Disease Activity Score in 28 joints) · DAS28(ESR)= 0.56×√(TJC-28) + 0.28×√(SJC-28) + 0.014×VAS + 0.70×ln(ESR) · DAS28(CRP)= 0.56×√(TJC-28) + 0.28×√(SJC-28) + 0.014×VAS + 0.36×ln(CRP+1) + 0.96 TJC: 압통 관절수 SJC: 부종 관절수 VAS: 환자의 전반적인 상태보고 2) 평가방법 가) 동 약제를 6개월간 사용 후 평가시 DAS28이 1.2 이상 감소한 경우 추가 6개월간의 사용을 인정함. 나) 이후에는 6개월마다 평가를 하여 첫 6개월째의 평가 결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함. 나. 성인의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염 1) 투여대상 Corticosteroid나 6-Mercaptopurine 또는 Azathioprine 등 보편적인 치료 약제에 대해 적정한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 상기 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양성 대장염 환자 - 다만, 65세 이상 환자, 심혈관계 고위험군 환자, 악성 종양 위험이 있는 환자에서는 기존 치료제(TNF 억제제 등 생물학적 제제)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 함.

구 분	세부인정기준 및 방법
	※ 중등도-중증의 궤양성 대장염 환자 : 아래의 점수를 합산하여 중등도-중증 궤양성 대장염 여부를 판정(Mayo score 6 to 12 and Endoscopy subscore ≥ 2)

※ 궤양성대장염 활동평가를 위한 메이요 점수시스템(Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity)

배변빈도(Stool frequency)
- 0 = Normal no. of stools for this patient
- 1 = 1 to 2 stools more than normal
- 2 = 3 to 4 stools more than normal
- 3 = 5 or more stools more than normal
- Subscore, 0 to 3

직장출혈(Rectal bleeding)
- 0 = No blood seen
- 1 = Streaks of blood with stool less than half the time
- 2 = Obvious blood with stool most of the time
- 3 = Blood alone passes
- Subscore, 0 to 3

내시경 결과(Findings on endoscopy)
- 0 = Normal or inactive disease
- 1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
- 2 = Moderate disease (Marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)
- 3 = Severe disease (Spontaneous bleeding, ulceration)
- Subscore, 0 to 3

의사의 종합평가(Physician's global assessment)
- 0 = Normal
- 1 = Mild disease
- 2 = Moderate disease
- 3 = Severe disease
- Subscore, 0 to 3

2) 평가방법

동 약제를 22주 동안 투약 후 평가하여 다음 각 호의 조건을 모두 충족하는 경우 지속적인 투여를 인정함.

- 다 음 -

가) Mayo score가 최초 투여시점 보다 30% 이상 감소하고 3점 이상 감소한 경우

나) Rectal bleeding subscore 1점 이상 감소 또는 Rectal bleeding subscore 0점 또는 1점인 경우

2. 종양괴사인자알파저해제(TNF-α inhibitor: Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab 주사제) 또는 Abatacept, Tocilizumab, Ustekinumab, Vedolizumab 주사제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 또는 복약순응도 개선의 필요성이 있는 경우(교체한 약제는 최소 6개월 투여를 유지

구 분	세부인정기준 및 방법
	하도록 권고함)에 동 약제로 교체투여(Switch)를 급여로 인정하며, 이 경우에는 교체투여에 대한 투여소견서를 첨부하여야 함. 3. 장기처방 시 1회 처방기간은 퇴원할 경우 및 외래의 경우에는 최대 30일분까지로 함. 다만, 최초 투약일로부터 24주 이후에 안정된 질병활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우 최대 60~90일분까지 인정함. 4. 동 약제의 허가사항 중 '사용 상 주의사항(금기 등)'을 반드시 참고하여 투여하여야 함. 5. 동 약제를 사용하는 경우에는「TNF-α inhibitor 사용 시 잠복결핵 치료지침」을 따라야 함.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8국가 중 5개국(영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가결과

① 류마티스 관절염

- NICE(2022.2.): 권고(PAS, simple discount)
  - 2개 이상의 cDMARDs 집중 치료에 적절하게 반응하지 않는 성인 활동성 류마티스 관절염 환자에 다음 조건에서 MTX와 병용요법으로 권고함.
    - ✓ 중등도 또는 중증(DAS28≥3.2)
  - 최소 1가지 bDMARDs를 포함한 다른 DMARDs에 적절하게 반응하지 않거나, 투여 불가능한 성인 활동성 류마티스 관절염 환자에 다음 조건에서 MTX와 병용요법으로 권고함.
    - ✓ 중증(DAS28>5.1), rituximab을 사용할 수 없는 경우
  - 최소 1가지 bDMARDs와 rituximab 에 적절하게 반응하지 않는 성인 활동성 류마티스 관절염 환자에 다음 조건에서 MTX와 병용요법으로 권고함.
    - ✓ 중증(DAS28>5.1)
  - 위 세 조건에 부합하며 MTX 금기 또는 내약성이 없는 환자에서 단독요법 가능함.
  - 치료 시작 6개월 이후 EULAR 기준 중등도 이상의 반응이 있을때 치료를 계속할 수 있으며, 6개월 시점에 초기 반응이 지속되지 않으면 치료를 중단해야함.

- SMC(2022.9.): 제한적 사용(PAS, simple discount)
  - 하나 이상의 DMARDs에 적절하게 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활동성 성인 류마티스 관절염 환자 치료, 단독 또는 MTX와 병용 가능
  - SMC 제한사항
    - ✓ cDMARDs와 병용한 집중 치료에 반응하지 않는 중증 질환(DAS28>5.1) 환자 및 rituximab 투여가 적절하지 않고 TNF 억제제로 적절하게 조절되지 않는 중증 질환 환자
    - ✓ 2가지 이상의 cDMARDs 집중치료로 충분히 조절되지 않는 중등도(DAS28 3.2 내지 5.1) 성인 환자에서 MTX와 병용요법 또는 MTX가 금기인 경우 단독요법
    - ✓ Patient Access Scheme(PAS) 이행 조건
- CADTH: 평가결과 없음.
- PBAC: 평가결과 없음.

② 궤양성 대장염

- NICE(2022.6.): 권고(PAS, simple discount)
  - 중등도에서 중증 성인 활동성 궤양성 대장염 치료에 권고
    - ✓ 통상적인 또는 생물학적 치료에 내약성이 없거나, 치료에 반응이 없거나 충분하지 않은 경우
- SMC(2022.4.): 제한적 사용
  - 통상적인 치료 또는 생물학적 제제 치료에 반응이 불충분하거나, 반응이 소실되거나 내약성이 있는 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 성인 환자의 치료
    - ✓ Patient Access Scheme(PAS) 이행 조건
- CADTH: 평가결과 없음.
- PBAC: 평가결과 없음.