

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

upadacitinib hemihydrate 15mg
(린버크서 방정15밀리그램, 한국애브비(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 정 중 upadacitinib hemihydrate (as upadacitinib) 15mg

☐ **효능 효과:**

- 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2020년 제8차 약제급여평가위원회: 2020년 8월 6일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 7월 3일

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

가. 평가 결과

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제와 효과가 유사하고 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■원) 이하이므로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab, tofacitinib, baricitinib 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 있으며, 교과서¹⁾²⁾에 류마티스 관절염 치료에 사용할 수 있는 JAK1 subtype에 선택적으로 작용하는 JAK 억제제로 소개되어 있고 임상진료지침³⁾에 따르면 표적합성 항류마티스제(tsDMARDs)는 첫 번째 항류마티스 약제 사용에도 질병의 활성도가 높은 경우 사용할 수 있는 약제로 권고되고 있음.
- [① SELECT-MONOTHERAPY(단독요법): MTX 실패 후 단독⁴⁾ MTX를 투여하였으나 반응이 불충분하며 2010 ACR/EULAR 기준⁵⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자(n=648)를 대상으로 무작위 배정, 위약대조, 이중맹검으로 신청품 15mg 또는 30mg, continued MTX 투여 3개의 군으로 1:1:1 비율로 나누어⁶⁾ 시험한 결과,
 - 1차 결과 변수인 14주째 ACR20 도달 비율은 신청품 15mg군에서 68%(147/217명), 신청품 30mg군에서 71%(153/215명), cMTX 군에서 41%(89/216명)이었으며, 14주째 DAS28(CRP)≤3.2에 도달한 비율은 신청품 15mg군에서 45%(92/217명), 신청품 30mg

군은 53%(114/215명), cMTX군은 19%(42/216명)으로 두가지 지표 모두 신청품 군에서 유의하게 높게 나타남($p < 0.0001$)

- 2차 결과 변수인 14주째 HAQ-DI⁷⁾변화는 신청품 15mg 군에서 -0.65(-0.73 to -0.57; $p < 0.001$), 30mg군 -0.73(-0.81 to -0.64; $p < 0.001$), cMTX군에서 -0.32(-0.41 to -0.24)로 감소하며 유의한 차이를 보였음
- 안전성과 관련하여 14주 동안 부작용 발생률은 MTX군 47%(102/216명), 신청품 15mg군 47%(103/217명), 30mg군 49%(105/215명)이었음
 - ✓ 14주 동안 심각한 부작용 발생률은 cMTX군, 신청품 15mg, 30mg군에서 각각 3%(6/216명), 5%(11/217명), 3%(6/215명)이었음.
- 폐색전증은 신청품 15mg군에서 risk factor를 갖고 있던 환자로부터 1회 보고되었으나 치료기간 내 정상 혈소판 수를 가짐

- [② SELECT-COMPARE(병용요법): MTX 치료 후 MTX 병용, adalimumab+MTX 직접 비교]⁸⁾ 2010 ACR/EULAR 기준⁹⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자 중 MTX를 안정적으로 3개월 이상 치료받은 환자($n=1,629$)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검 3상 연구로 신청품 15mg, 위약군, adalimumab 40mg 3개 투약군으로 2:2:1 비율로 나누어 MTX와 병용요법으로 투여하여 시험한 결과,

- 1차 결과변수인 12주째 ACR20 도달 비율은 신청품군 71%, 위약군 36%, adalimumab군 63%으로 나타났으며, 신청품군과 위약군의 차이는 34.1%($p \leq 0.0001$), 신청품군과 adalimumab군의 차이는 7.5%($p \leq 0.05$)였음¹⁰⁾
 - ✓ 12주째 ACR50, 70 모두 신청품군이 위약군, adalimumab군에 비해 유의미하게 높았음¹¹⁾
- 12주째 DAS28(CRP)<2.6에 도달한 비율은 신청품군 29%, 위약군 6%, adalimumab군에서 18%이었으며, 신청품은 위약군, adalimumab군 대비 통계적으로 유의한 차이가 있었음¹²⁾
- 12주째 HAQ-DI변화는 신청품 15mg 군에서 -0.60, adalimumab군에서 -0.49이었고 차이는 -0.11(-0.18 to -0.03; $p \leq 0.01$)으로 우월성¹³⁾을 보였음.
- 안전성 관련하여 26주 동안 약제 투약 중단으로 이어진 환자는 신청품군 3.5%, 위약군 2.3%, adalimumab군은 6.1%로 adalimumab군이 가장 많았으며 심각한 감염은 신청품군 1.8%, 위약군 0.8%, adalimumab군 1.5%였음
- VTE는 신청품군에서 DVT와 PE 1회(0.3%), 위약군 1회 PE(0.2%), adalimumab군 PE 3회(0.3%)가 있었으며, 모든 VTE 환자는 기존에 risk factor가 있었음

- [③48주 임상(②번 연장시험), MTX 병용, adalimumab+MTX 직접비교, switch]¹⁴⁾ 2010 ACR/EULAR 기준¹⁵⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자($n=1,629$)를 대상

으로 무작위 배정, 이중맹검 3상 연구로 신청품 15mg, 위약군, adalimumab 40mg 3개 투약군으로 2:2:1 비율로 나누어 48주까지 연장시험하여 분석한 결과,

- 1차 결과 변수인 ACR20, 50, 70 도달 비율은 신청품군+MTX투여군에서 adalimumab+MTX투여군 보다 모두 유의한 개선을 보였음¹⁶⁾
- 48주째 HAQ-DI의 향상 및 SF-36 PCS, FACIT-F, DAS28(CRP)<2.6, ≤3.2, CDAI ≤10 지표 모두 신청품+MTX투여군에서 adalimumab+MTX투여군에 비해 유의미하게 개선된 차이를 보였음¹⁷⁾
- 사전 정의된 기준¹⁸⁾에 따라 각 군에서 일부 환자군이 상대 약으로 switch 되었으며, switch 이후 6개월 동안 임상 결과를 분석한 결과,
 - ✓ rescue한 이후 환자들은 빠르게 개선되었으며, 신청품→adalimumab switch 환자군 대비 adalimumab→신청품 switch 환자군의 반응이 지속적으로 더 크게 나타남¹⁹⁾
- 안전성과 관련하여 보정된 심각한 부작용의 발생 노출은 신청품군에서 adalimumab 군에 비해 짧게 나타났으며(12.9 vs 15.6), 약제 중단에 이른 부작용 발생 노출 기간도 신청품군에서 더 짧았음(7.4 vs 11.1)
 - ✓ herpes zoster를 포함하는 감염의 발생 및 간질환에서는 신청품군의 부작용 발생 노출 기간이 더 길었음²⁰⁾

- [④SELECT-BEYOND(병용요법): bDMARDs 실패 후 csDMARDs 병용]²¹⁾ 2010 ACR/EULAR 기준²²⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자 중 하나 이상의 bDMARDs를 3개월 이상 치료했음에도 활동성 류마티스 관절염이 있거나 bDMARDs에 내약성이 없거나 독성이 있는 환자(n=498)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검 다기관 3상 연구로 신청품 15mg, 30mg, 위약군 12주 후 신청품 15mg, 위약군 12주 이후 신청품 30mg 4개 투약군으로 2:2:1:1 비율로 나누어 csDMARDs²³⁾를 병용 투여하여 시험한 결과,

- 1차 결과 변수인 12주째 ACR20 도달 비율은 신청품 15mg군 65% 위약군 28%로 유의한 개선을 보였으며($p<0.0001$), DAS28(CRP)≤3.2 도달한 환자 비율 또한 신청품 15mg군 43%, 위약군 14%로 유의한 개선을 보였음²⁴⁾
- 안전성 관련하여, 가장 많이 보고된 부작용은 상기도 감염, 비인두염, 요로감염, 류마티스 관절염의 악화였으며, 치료로 인한 부작용 발생 비율은 신청품 15mg군과 위약군은 비슷하였으나(56%, 95/169명 vs 56%, 91/164명) 신청품30mg에서 다소 높았음(67%, 111/165명)
 - ✓ 12주 동안 심각한 부작용은 신청품 15mg군에서 5%(8/167명), 신청품 30mg군²⁵⁾에서 7%(12/165명)이었으며 위약군에서는 발생하지 아니함

- [⑤SELECT-NEXT(병용요법): csDMARDs 실패 후 csDMARDs 병용]²⁶⁾ 2010 ACR/EULAR 기준²⁷⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자 중 최대 2개 이상의 csDMARDs²⁸⁾를 3개월 이상 치료했음에도 활동성 류마티스 관절염이 있는 환자

(n=661)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검 다기관 3상 연구로 신청품 15mg, 30mg, 위약군 12주 후 신청품 15mg, 위약군 12주 이후 신청품 30mg 4개 투약군으로 2:2:1:1 비율로 나누어 csDMARDs²⁹⁾를 병용 투여하여 시험한 결과,

- 1차 결과 변수인 12주째 ACR20 도달 비율은 신청품 15mg군 64% 위약군 36%로 유의한 개선을 보였으며($p<0.0001$), DAS28(CRP) ≤ 3.2 도달한 환자 비율 또한 신청품 15mg군 48%, 위약군 17%로 유의한 개선을 보였음³⁰⁾
 - ✓ 12주째 질병 활성 및 신체적 기능 관련 임상 지표(HAQ-DI, DAS28(DRP), CDAI, TJC68, SJ66, hsCRP 등) 모두 신청품 투여군이 위약군에 비해 유의한 개선을 보임
- 안전성 관련하여, 가장 많이 보고된 부작용은 구역구토, 비인두염, 상기도 감염, 두통이었으며, 약제 중단으로 이어진 부작용 발생 비율은 신청품 15mg군과 위약군은 동일하였으나(3%, 7/221명 vs 3%, 7/221명) 신청품 30mg군에서 다소 높았음(6%, 13/219명)
 - ✓ 위약군에 비해 신청품군에서 더 많은 감염이 발생하였으나 심각한 감염은 신청품 15mg군과 위약군은 1% 미만으로 비슷하였음

- 관련 학회의견³¹⁾에 따르면 adalimumab 외 다른 bDMARDs, tsDMARDs와 직접 비교임상은 없으나 간접비교 연구에서 topacitinib과 비교 시 우월한 유효성과 유사한 안전성을 보이므로 기 사용되고 있는 bDMARDs 및 tsDMARDs와 동일한 급여기준으로 적용되어야 할 것으로 판단됨

○ 비용 효과성 평가

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여 신청품의 대체약제로 etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab, golimumab, tofacitinib, baricitinib를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용은 ■■■■■원으로 대체약제의 가중 투약비용인 ■■■■■원 보다 저가로 비용효과적임
 - 약가협상생략기준금액³²⁾은 ■■■■■원/15mg임.

○ 재정 영향 검토

1) 신청 약가 기준

- 제약사 제출 예상 사용량³³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원 감소할 것으로 예상됨

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상 사용량³⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고,, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본 등 7개 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Ferri's Clinical advisor, 2021, Elsevier, Inc.
- 2) Goldman-Cecil Medicine 26e 2020
- 3) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019update. Ann Rheum Dis. Epub ahead of print: [4 April 2020]. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
- 4) Smolen JS, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019; 393: 2303 - 11.
- 5) 6점 이상의 SJC66(부종 관절수), 6점 이상의 TJC68(압통 관절수)과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐
- 6) 실제 임상에서는 5년까지 연장 연구를 위하여 14주 이후 위약군에 신청품 15mg 또는 30mg을 투여하였으며, 초기부터 신청품 지속 투여하는 시험군 15mg, 30mg, 위약군에서 14주 후 신청품 15mg, 30mg를 투여하는 총 4개 군으로 2:2:1:1:비율로 나누어 시험하였으나 동 연구에서는 14주 임상 결과를 분석하였기에 14주까지 투여된 비율로 서술하였음
- 7) health assessment questionnaire-disability index
- 8) Fleischmann R, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Arthritis & Rheumatology 2019;71(11):1788-1800.
- 9) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 5mg/L 이상의 hsCRP를 가짐
- 10) 1차 결과변수(12주째 ACR20도달한 비율) 분석 결과

	신청품군 (n=651)	위약군 (n=651)	adalimumab군 (n=327)
12주째 ACR20 도달한 비율	71%	36%	63%
시험군과의 차이 (95% CI)	-	34.1% (29.0-39.2)	7.5% (1.2-13.8)
p-value	-	p≤0.0001	p≤0.05

- 11) 1차 결과변수(12주째 ACR50 도달한 비율) 분석 결과

	신청품군 (n=651)	위약군 (n=651)	adalimumab군 (n=327)
12주째 ACR50	45%	29%	15%
시험군과의 차이 (95% CI)	-	16.1% (9.9-22.3)	30.3% (25.6-35.0)
p-value	-	p≤0.001	p≤0.001

- 12) 1차 결과변수(12주째 DAS28(CRP)<2.6도달한 비율) 분석 결과

	신청품군 (n=651)	위약군 (n=651)	adalimumab군 (n=327)
12주째 DAS28(CRP)<2.6도달한 비율	29%	6%	18%
시험군과의 차이 (95% CI)	-	22.6% (18.6-26.5)	10.7% (5.3-16.1)
p-value	-	p≤0.001	p≤0.001

- 13) multiplicity-controlled superior
- 14) Fleischmann RM, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis 2019;78:1454 - 1462.
- 15) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 5mg/L 이상의 hsCRP를 가짐
- 16) 48주째 ACR 20/50/70에 도달한 환자 비율

	ACR20	ACR50	ACR70
신청품+ MTX	65%	49%	36%
adalimumab + MTX	54%	40%	23%
p-value	< 0.01	< 0.01	< 0.01

17) 48주째 임상 지표별 결과 및 p-value

	HAQ-DI	SF-36 PCS	FACIT-F	DAS28 (CRP)<2.6	DAS28 (CRP)≤3.2	LDA (CDAI≤10)
신청품+MTX	-0.73	9.8	10.2	38	50	47%
adalimumab + MTX	-0.60	8.1	8.9	28	35	34%
p-value	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.05	≤ 0.01	≤ 0.001	≤ 0.001

18) 14, 18, 22주에 TJC와 SJC가 baseline에 비해 20%향상을 하지 못하면 위약군→신청품, 신청품→adalimumab, adalimumab→신청품으로 washout 없이 blind rescue하였고, background MTX는 유지함

19) 교체투여 치료를 시행한 환자군의 3, 6개월째 임상적 기능적 반응

n/N(%)	upadacitinib 15mg → adalimumab (n=251)		adalimumab → upadacitinib 15mg (n=159)	
	교체투여 후 3개월째	교체투여 후 6개월째	교체투여 후 3개월째	교체투여 후 6개월째
DAS28(CRP)≤3.2	71/255 (30.5)	91/230 (39.6)	77/150 (51.3)	82/147 (55.8)
DAS28(CRP)<2.6	34/233 (14.6)	49/230 (21.3)	45/150 (30.0)	51/147 (34.7)

20) Exposure adjusted event rates(EAER) for TEAE(E/100 Patient Years(95% CI)

*TEAE: treatment-emergent adverse events

	upadacitinib 15mg once daily (n=1417, PY=1243.3)	adalimumab (n=579, PY=467.8)
Serious AE	12.9 (11.0-15.1)	15.6 (12.2-19.6)
AE leading to discontinuation of study drug	7.4 (6.0-9.1)	11.1 (8.3-14.6)
Infection	86.8 (81.7-92.1)	79.1 (71.2-87.6)
herpes zoster	3.1 (2.2-4.2)	1.3 (0.5-2.8)
Hepatic disorder	17.7 (15.4-20.2)	13.9 (10.7-17.7)

21) Genovese MC, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391: 2513 - 24

22) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

23) csDMARDs : methotrexate, chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide

24) 12주째 1차 임상지표(ACR20, DAS28(CRP)≤3.2 도달 비율) 결과

	upadacitinib 15mg		upadacitinib 30mg		위약군	
	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N
ACR20	65% (57-72)	106/164	56% (49-64)	93/165	28% (22-35)	48/169
위약군과 차이, % (95% CI), p-value	36% (26-46) p<0.0001		28%(18-38) p<0.0001		-	
DAS28(CRP)≤3.2	43% (36-51)	71/164	42% (35-70)	70/165	14% (9-20)	24/169
위약군과 차이, % (95% CI), p-value	29% (20-38) p<0.0001		28% (19-37) p<0.0001		-	

25) 신청품 30mg 투여는 식약처 허가사항 용법용량에 해당하지 않음(신청품 식약처 용법용량 권장 용량 15mg 1일 1회 경구투여)

26) Burmester GR, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391: 2503 - 12

27) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

28) csDMARDs : methotrexate, sulfasalazine, leflunomide

29) csDMARDs : methotrexate, chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide

30) 12주째 1차 임상지표(ACR20, DAS28(CRP)≤3.2 도달 비율) 결과

	upadacitinib 15mg		upadacitinib 30mg		위약군	
	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N
ACR20	64% (58-70)	141/221	66% (60-73)	145/219	36% (29-42)	79/221
p-value	p≤0.0001		p≤0.0001		-	
DAS28(CRP)≤3.2	48% (42-55)	107/221	48% (41-55)	105/219	17% (12-22)	38/221
p-value	p≤0.0001		p≤0.0001		-	

31) 대한류마티스학회() 대한내과학회()

32)

33) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)

34) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

35) 재정 증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제시 예상 사용량

36) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)

37) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제의 가중평균가로 환산된 가격