

린버크서방정15밀리그램(유파다시티닙반수화물)(한국애브비(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용						
심의 대상 구분	결정신청						
주성분 함량	1정(494.5 밀리그램) 중 유파다시티닙으로서 15 밀리그램						
제형 및 성상	한 면에 “a15”가 새겨진 보라색의 양면이 볼록한 장방형 서방성 필름코팅정						
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 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK)억제제와는 병용 투여하지 않는다.						
용법·용량	1. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 <u>15 mg</u>을 1일 1회 경구 투여하는 것이다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 분할하거나, 부수거나, 씹어서는 안 된다. 2. 약물 복용을 놓친 경우 이 약의 복용을 누락한 경우, 가능한 빨리 복용해야 한다. 이후 용량은 예정된 시간에 규칙적으로 복용한다. 3. 복용 중지 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC)가 500 cells/mm³ 미만이거나, 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC)가 1000 cells/mm³ 미만이거나, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다(경고, 이상반응 항 참조). 환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다(경고 항 참조). 표 1. 실험실 수치 이상이 있는 경우 투여 중지 권장 사항 <table> <tr> <th>실험실 수치</th><th>조치</th></tr> <tr> <td>절대 호중구 수(ANC)</td><td>ANC가 <1000 cells/mm³인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.</td></tr> <tr> <td>절대 림프구 수(ALC)</td><td>ALC가 <500 cells/mm³인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치</td></tr> </table>	실험실 수치	조치	절대 호중구 수(ANC)	ANC가 <1000 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	절대 림프구 수(ALC)	ALC가 <500 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치
실험실 수치	조치						
절대 호중구 수(ANC)	ANC가 <1000 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.						
절대 림프구 수(ALC)	ALC가 <500 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치						

		료를 재개할 수 있다.
	헤모글로빈(Hb)	Hb가 <8 g/dL인 경우에는 치료를 중지해야 하며 Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
	간 트랜스아미나제	약인성 간 손상이 의심되는 경우에는 치료를 일시적으로 중지해야 한다.
	4. 특수 집단에서의 투여 1) 소아 만 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. (후략)	
의약품 분류	142 (자격요법제)	
품목허가일	2020년 6월 4일	

나. 주요 내용

(1) 임상적 유용성

○ 류마티스 관절염(RA; Rheumatoid Arthritis)¹⁾

Definitions and Epidemiology

- 전신적 자가 면역질환으로 손, 발과 같은 말단 관절에 염증을 일으킴. 만성적, 진행성 질환이므로 염증을 치료하지 않으면 활막과 뼈를 부식시키고 관절을 파괴하여 기능을 상실하게 됨.
- 발생율은 북유럽과 미국의 경우 매년 인구 1,000명 당 0.15~0.60명이고, 발병률은 인종 간의 차이가 크며 0.5~1.0%의 분포를 가짐.
 - 진단시점에서의 환자 연령은 40, 50대가 가장 많고, 남성보다 여성에서 2~3배 호발하며, 위험요인은 유전적 요소, 연령, 흡연, 비만 등임.
 - 국민건강조사²⁾에 따르면 의사로부터 류마티스성 관절염 진단을 받은 적이 있는 비율은 30세 이상에서 2.1%(남자 0.9%, 여자 3.2%), 65세 이상에서 4.5%(남자 1.8%, 여자 6.5%)로 여성에서 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 60-69세에 유병율이 최고에 이름³⁾

Diagnosis

- ACR(American College of Rheumatology)과 EULAR(European League against Rheumatism)에서는 2010년에 류마티스 관절염 분류기준을 개정하였음.
 - 새롭게 개정된 진단 기준에 따른 점수 분포는 0~10점이고, 6점 이상이면 류마티스 관절염으로 진단함.
 - 이 진단 기준은 지속되는 활막염과 관절 손상을 동반한 만성질환으로 발전할 가능성이 높은 환자를 구별하는 역할을 함.

1) Ferri's Clinical advisor, 2021, Elsevier, Inc.

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

3) Won SY, Cho SK, Kim D, et al. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. Rheumatology International 2018;38(4):649-56care and drug utilization. Rheumatology International 2018;38(4):649-56

<류마티스 관절염 분류기준>

	점수
관절침범 (0~5)	1개의 큰 관절(어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 발목 관절)
	2~10개의 큰 관절
	1~3개의 작은 관절(손허리손가락, 근위 손가락 뼈사이, 엄지의 손가락뼈사이, 발허리발가락, 손목 관절)
	4~10개의 작은 관절
	>10개의 관절(적어도 1개의 작은 관절 포함)
혈청검사 (0~3)	RF 음성과 ACPA 음성
	RF 저양성 또는 항-CCP항체 저양성 (정상 상한치의 3배 이하)
	RF 고양성 또는 항-CCP항체 고양성 (정상 상한치의 3배보다 큰 경우)
급성반응단백 (0~1)	정상 CRP와 정상 ESR
	비정상 CRP 또는 비정상 ESR
증상의 기간 (0~1)	6주 미만
	6주 이상

Treatment

- 류마티스 관절염 환자의 임상적 질병 활성도는 전반적인 염증의 부하를 반영하면서 치료 결정에 가장 영향을 주는 변수임.
- ACR 20, 50 및 70 호전기준은 ‘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%, 50% 및 70% 호전’을 의미하고 임상시험에서 치료군 간 반응을 비교하는 평가기준으로 가장 흔하게 쓰임.
- RA 치료에 사용되는 약은 비스테로이드성 항염제(NSAIDs), 글루코코르티코이드, 전통적인 질병조정 항류마티스 약제(DMARDs; disease-modifying antirheumatic drugs), 생물학적 DMARDs로 크게 나눌 수 있음.
- 일부 환자는 MTX처럼 한 가지 DMARD로 질병이 적절히 조절되기도 하지만, 대부분의 경우 질병 활성도 변동 및 약제 관련 독성 발생과 관련된 치료 경과에 따라서 다양한 병합 DMARD 요법이 필요함.
- 유럽 류마티스 관절염 가이드라인(EULAR)⁴⁾에 따르면 첫 번째 DMARD 치료에 실패하고 나쁜 예후 인자(poor prognostic factor)⁵⁾가 있다면 생

4) 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

물학적 DMARDs를 추가하거나 표적합성 DMARDs(tsDMARDs; targeted synthetic DMARDs) 사용을 고려할 수 있음.

- bDMARDs에는 TNF-inhibitor 계열 약제인 adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab과 abatacept, rituximab, tocilizumab 등이 있음.
- tsDMARDs에는 tofacitinib, baricitinib, peficitinib, upadacitinib 등이 있음.

○ 유럽 류마티스 관절염 가이드라인(EULAR)⁶⁾

Recommendations	LoE	SoR	LoA
1. 류마티스 관절염으로 진단과 동시에 DMARD 치료를 시작해야 함.	1a	A	9.8
2. 치료의 목적은 환자 각각에서 관해 또는 낮은 질병 활성도를 유지하는 것임*	11	A	9.7
3. 질병 활성화되어 있는 경우 1~3달마다 모니터링을 해야함. 치료 시작 후 3달이 지나도 진전이 없거나 치료 시작 후 6개월 이후에 치료목표를 달성하지 못하였으면 치료법을 변경해야함.	2b	B	9.3
4. MTX(methotrexate)는 처음 치료법에 포함되어야 함.	1a	A	9.4
5. MTX 금기 환자이거나 초기에 내약성을 보인 경우 leflunomide 또는 sulfasalazine을 치료법으로 고려해야함.	1a	A	9.0
6. 단기용법 glucocorticoid는 csDMARDs 시작 또는 변경 시점에서 사용할 수 있으나 사용기간을 최소화 해야함	1a	A	8.9
7. 첫 번째 csDMARD 치료에 실패하고 poor prognostic factor*가 없다면 다른 csDMARDs를 사용함	5	D	8.4
8. 첫 번째 csDMARD 치료에 실패하고 poor prognostic factor*가 있다면 bDMARD [†] 를 추가하거나 tsDMARD [‡] 사용 또한 고려할 수 있음	1a	A	9.3
9. bDMARDs 또는 tsDMARDs는 csDMARD와 병용해야 함; csDMARD를 같이 사용할 수 없는 경우 IL-6 inhibitors와 tsDMARDs를 사용할 것을 권고함.	1a	A	8.9
10. b [#] 또는 tsDMARDs ^{##} 치료에 실패한 경우 다른 b [†] 또는 tsDMARD [‡] 를 사용함; TNF-inhibitor 실패 시 다른 약리기전의 약물을 사용할 수도 있고 2차 TNF-inhibitor를 사용할 수도 있음	#b ##5	A D	8.9
11. Glucocorticoid 감량 후에도 관해가 유지된다면, 특히 csDMARDs를 병용하는 치료인 경우, b 또는 tsDMARDs 감량을 고려할 수 있음.	1b	A	9.2
12. 관해가 유지된다면 csDMARD의 감량을 고려함.	2b	B	9.0

5) Poor prognostic factor: ① Moderate(after csDMARD therapy) to high disease activity according to composite measures, 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 Combinations of the above, ⑥ Presence of early erosions, ⑦ Failure of two or more csDMARDs

* For definitions of remission, low disease activity and poor prognostic factors

† Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab and TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab (whether boDMARDs or EMA-approved/FDA-approved bsDMARDs).

‡ Janus kinase inhibitors.

bDMARDs, biological DMARDs; boDMARDs, biological originator DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6, interleukin 6; JAK, Janus kinase; LoA, levels of agreement; LoE, levels of evidence (according to the standards of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine); MTX, methotrexate; n.a., not applicable; RA, rheumatoid arthritis; SoR, strengths of recommendation; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs (currently Janus kinase inhibitors)

- Recommendation 10.과 관련하여 TNF-inhibitor 실패 시 다른 TNF-inhibitor로 약물을 변경할 수는 있으나, JAK-inhibitor와 IL-6 inhibitor의 경우 같은 약리기전 내에서 교체 시 효과에 대해 입증된 바는 없음.
- 또한 TNF-inhibitor 이외의 약물 사용 후 TNF-inhibitor를 사용하는 것에 대한 유효성 및 안전성에 대한 연구도 없음.

○ 미국 류마티스 관절염 가이드라인(ACR)⁷⁾

- 발병 기간 6개월 미만인 경우를 Early RA, 6개월 이상인 경우를 Established RA로 나누어 권고안을 제시함.

Early RA - 발병 기간 6개월 미만

1. 질병 활성도에 관계없이 treat-to-target 치료를 권함
2. 질병 활성도가 낮고 DMARD⁸⁾ 투약 경험이 없다면
 - DMARD 단독요법(MTX preferred)을 2제요법 보다 우선적으로 권함
 - DMARD 단독요법(MTX preferred)을 3제요법 보다 우선적으로 권함
3. 질병 활성도가 중등도 이상이고 DMARD 투약 경험이 없다면
 - DMARD 단독요법을 2제요법 보다 우선적으로 권함
 - DMARD 단독요법을 3제요법 보다 우선적으로 권함
4. DMARD 단독요법(± glucocorticoid)을 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면 DMARDs 병용요법 또는 TNFi 또는 non-TNF를 권함(모든 경우 ±MTX)
5. DMARDs 병용요법 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면
 - TNFi 단독요법을 tofacitinib 단독요법보다 우선적으로 권함
 - TNFi + MTX를 tofacitinib + MTX 보다 우선적으로 권함
6. DMARD 또는 biologic DMARD을 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면

6) Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. 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]

7) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1-26.

2015년 발행된 자료로 upadacitinib에 대한 언급은 없음.

저용량 glucocorticoid를 추가할 것을 권함

7. 질병 발작(disease flare)이 있으면 최소 용량의 glucocorticoid를 추가하고 최소한의 기간 동안 사용할 것을 권함
-

Established RA - 발병 기간 6개월 이상

1. 질병 활성도에 관계없이 treat-to-target 치료를 권함
 2. 질병 활성도가 낮고 DMARD 투약 경험이 없다면 DMARD 단독요법(MTX preferred)을 TNFi보다 우선적으로 권함
 3. 질병 활성도가 중등도 이상이고 DMARD 투약 경험이 없다면
 - DMARD 단독요법(MTX preferred)을 tofacitinib보다 우선적으로 권함
 - DMARD 단독요법(MTX preferred)을 DMARD 병용요법보다 우선적으로 권함
 4. DMARD 단독요법을 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면 traditional DMARDs 병용요법을 사용하거나 TNFi 또는 non-TNF 또는 tofacitinib을 추가할 것을 권함(모든 경우 $\pm$ MTX)
 5. TNFi 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면서 DMARDs를 사용하고 있지 않다면 TNFi 단독요법 보다는 하나 이상의 DMARDs를 추가할 것을 권함
 6. TNFi 단독요법에도 질병 활성도가 중등도 이상이면
 - non-TNFi($\pm$ MTX)를 TNFi($\pm$ MTX) 보다 우선적으로 권함
 - non-TNFi($\pm$ MTX)를 tofacitinib($\pm$ MTX) 보다 우선적으로 권함
 7. non-TNFi 단독요법에도 질병 활성도가 중등도 이상이면 다른 non-TNFi($\pm$ MTX)를 tofacitinib($\pm$ MTX)보다 우선적으로 권함
 8. TNFi를 2개 이상 순차적으로 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면 non-TNFi($\pm$ MTX)를 사용하는 것을 TNFi($\pm$ MTX) 또는 tofacitinib($\pm$ MTX) 사용하는 것 보다 우선적으로 권함
 9. Multiple TNFi를 사용했음에도 질병 활성도가 여전히 중등도 이상이면서 non-TNF biologic을 선택할 수 없는 경우 tofacitinib($\pm$ MTX)을 다른 TNFi($\pm$ MTX)보다 우선적으로 권함
 10. 최소 하나 이상의 TNFi와 최소 하나 이상의 non-TNF를 사용했음에도 질병 활성도가 중등도 이상이면
 - 다른 non-TNF($\pm$ MTX)를 사용하는 것을 tofacitinib보다 우선적으로 권함
 - tofacitinib($\pm$ MTX)을 사용하는 것을 TNFi보다 우선적으로 권함
 11. DMARD, TNFi, non-TNF 치료에도 질병 활성도가 중등도 이상이면 단기간 저용량 glucocorticoid를 추가할 것을 권함
-

8) DMARD라 함은 traditional/conventional DMARD를 의미하고 HCQ(hydroxychloroquine), LEF(leflunomide), MTX(methotrexate), SSZ(sulfasalazine)을 포함하며 azathioprine, cyclosporine, minocycline, 금(gold)은 포함하지 않음. tofacitinib 또한 포함하지 않음.

-
12. DMARD, TNFi, non-TNF 치료에도 질병 발작(disease flare)이 있으면 최소 용량의 glucocorticoid를 추가하고 최소한의 기간 동안 사용할 것을 권함
-
13. 관해에 도달하면
- DMARD를 감량할 것을 권함
 - TNFi, non-TNF, tofacitinib을 감량할 것을 권함
-
14. 질병 활성도가 낮으면
- DMARD 치료를 지속할 것을 권함
 - 중단보다는 TNFi, non-TNF, tofacitinib 치료를 지속할 것을 권함
-
15. 관해에 도달했다고 하더라도 RA치료를 중단하지 않을 것을 권함
-

(2) 약제 특성

- 신청품은 tyrosine kinase inhibitor계열인 JAK(Janus kinases) 1에 대해 선택적이고 가역적인 억제제로서 JAK-signal transducers and activators of transcription (STAT) 신호전달이 차단되어 세포외 화학 신호가 세포 핵으로 전달이 되지 않기 때문에 DNA 전사 및 유전자 발현에 영향을 미쳐 면역, 세포 증식 및 분화, 세포 자멸사에 영향을 줌으로써 감염증 작용을 일으킴⁹⁾
- 동일 계열 약제인 tofacitinib(Xeljanz[®]), baricitinib(Olumiant[®])는 각각 JAK 1/3, JAK1/2를 선택적으로 억제하나, 신청품은 JAK 1을 강력하게 저해함
- Tofacitinib은 1일 2회 복용, baricitinib은 1일 1회 복용함

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹⁰⁾¹¹⁾에 류마티스 관절염 치료에 효과적인 JAK 억제제로 소개되어 있고, 임상진료지침¹²⁾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.

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

10) Ferri's Clinical advisor, 2021, Elsevier, Inc.

11) Goldman-Cecil Medicine 26e 2020

12) 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) 임상시험 결과

- 신청품의 임상문헌으로 무작위 배정 위약군 대조 임상시험 3편, adalimumab 직접 비교 임상 2편으로 총 5편을 분석함¹³⁾
- [① SELECT-MONOTHERAPY(단독요법): MTX 실패 후 단독]¹⁴⁾ MTX를 투여하였으나 반응이 불충분하며 2010 ACR/EULAR 기준¹⁵⁾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 나누어¹⁶⁾ 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 30mg군은 53%(114/215명), cMTX 군은 19%(42/216명)으로 두가지 지표 모두 신청품 군에서 유의하게 높게 나타남($p<0.0001$)
 - 2차 결과 변수인 14주째 HAQ-DI¹⁷⁾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-COMPADE(병용요법): MTX 치료 후 MTX 병용, adalimumab+MTX 직접 비교]¹⁸⁾ 2010 ACR/EULAR 기준¹⁹⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염

13) 모든 임상시험에서 JAK inhibitor 노출 이력이 있는 환자는 제외되었음

14) 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.

15) 6점 이상의 SJC66(부종 관절수), 6점 이상의 TJC68(압통 관절수)과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

16) 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 2:2:1:1비율로 나누어 시험하였으나 동 연구에서는 14주 임상 결과를 분석하였기에 14주까지 투여된 비율로 서술하였음

17) health assessment questionnaire-disability index

18) 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.

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%($p \leq 0.05$)였음²⁰⁾
 - 12주째 ACR50, 70 모두 신청품군이 위약군, adalimumab군에 비해 유의미하게 높았음²¹⁾
- 12주째 DAS28(CRP)<2.6에 도달한 비율은 신청품군 29%, 위약군 6%, adalimumab군에서 18%이었으며, 신청품은 위약군, adalimumab군 대비 통계적으로 유의한 차이가 있었음²²⁾
- 12주째 HAQ-DI변화는 신청품 15mg 군에서 -0.60, adalimumab군에서 -0.49이었고 차이는 -0.11(-0.18 to -0.03; $p \leq 0.01$)을 보이며 우월성²³⁾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

19) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 5mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

20) 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	-	$p \leq 0.0001$	$p \leq 0.05$

21) 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	-	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$

22) 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	-	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$

23) multiplicity-controlled superior

factor가 있었음

- [③48주 임상(②번 연장시험), MTX 병용, adalimumab+MTX 직접비교, switch]²⁴⁾
2010 ACR/EULAR 기준²⁵⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자(n=1,629)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검 3상 연구로 신청품 15 mg, 위약군, adalimumab 40mg 3개 투약군으로 2:2:1 비율로 나누어 48주 까지 연장시험하여 분석한 결과,
 - 1차 결과 변수인 ACR20, 50, 70 도달 비율은 신청품군+MTX투여군에서 adalimumab+MTX투여군 보다 모두 유의한 개선을 보였음²⁶⁾
 - 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 보였음²⁷⁾
 - 사전 정의된 기준²⁸⁾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 나타남²⁹⁾
 - 안전성과 관련하여 보정된 심각한 부작용의 발생 노출은 신청품군에서 adalimumab군에 비해 짧게 나타났으며(12.9 vs 15.6), 약제 중단에 이

24) 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.

25) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 5mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

26) 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

27) 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

28) 14, 18, 22주에 TJC와 SJC가 baseline에 비해 20%향상을 하지 못하면 위약군→신청품, 신청품→adalimumab, adalimumab→신청품으로 washout 없이 blind rescue하였고, background MTX는 유지함

29) 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)

른 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 길었음³⁰⁾

○ [④SELECT-BEYOND(병용요법): bDMARDs 실패 후 csDMARDs 병용]³¹⁾ 2010 ACR/EULAR 기준³²⁾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 csDMARDs³³⁾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 보였음³⁴⁾
- 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

30) 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)

31) 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

32) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

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

34) 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) $p<0.0001$		-	

30mg군³⁵⁾에서 7%(12/165명)이었으며 위약군에서는 발생하지 아니함

- [⑤SELECT-NEXT(병용요법): csDMARDs 실패 후 csDMARDs 병용]³⁶⁾ 2010 ACR/EULAR 기준³⁷⁾을 만족하는 18세 이상 활동성 류마티스 관절염 환자 중 최대 2개 이상의 csDMARDs³⁸⁾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 csDMARDs³⁹⁾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 보였음⁴⁰⁾
 - 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

35) 신청품 30mg 투여는 식약처 허가사항 용법용량에 해당하지 아니함(신청품 식약처 용법용량 권장용량 15mg 1일 1회 경구투여)

36) 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

37) 6점 이상의 SJC66, 6점 이상의 TJC68과 3mg/L 이상의 hsCRP를 가짐

38) csDMARDs : methotrexate, sulfasalazine, leflunomide

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

40) 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	$p \leq 0.0001$		$p \leq 0.0001$		-	
DAS28(CRP) ≤ 3.2	48% (42-55)	107/221	48% (41-55)	105/219	17% (12-22)	38/221
p-value	$p \leq 0.0001$		$p \leq 0.0001$		-	

(5) 학회의견⁴¹⁾

- 신청품은 EULAR 권고안 등에서 bDMARD 및 tsDMARD와 치료적 동등성을 갖고 있고 임상시험 결과에서 adalimumab 및 위약, MTX 대비 유의하게 우월한 임상효과를 보였음. 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

(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”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.

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준 소위원회, 2020년 7월 3일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Upadacitinib 경구제 (품명: 린버크서방정15 밀리그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 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(Disease 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) - 다 음 -

41) 대한류마티스학회(()) 대한내과학회(())

구 분	세부인정기준 및 방법
	1) DAS28이 5.1 초과 2) DAS28이 3.2 ~ 5.1이고 영상 검사 상 관절 손상의 진행이 있는 경우 ※ DAS28(Disease Activity Score in 28 joints) ◦ $DAS28(ESR) = 0.56 \times \sqrt{(TJC-28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC-28)} + 0.014 \times VAS + 0.70 \times \ln(ESR)$ ◦ $DAS28(CRP) = 0.56 \times \sqrt{(TJC-28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC-28)} + 0.014 \times VAS + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.96$ TJC: 압통 관절수 SJC: 부종 관절수 VAS: 환자의 전반적인 상태보고 나. 평가방법 1) 동 약제를 6개월간 사용 후 평가시 DAS28이 1.2 이상 감소한 경우 추가 6개월간의 사용을 인정함. 2) 이후에는 6개월마다 평가를 하여 첫 6개월째의 평가 결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함. 다. 종양괴사인자알파저해제(TNF-α inhibitor: Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab 주사제) 또는 Abatacept, Tocilizumab 주사제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 또는 복약순응도 개선의 필요성이 있는 경우(교체한 약제는 최소 6개월 투여를 유지하도록 권고함)에 동 약제로 교체투여(Switch)를 급여로 인정하며, 이 경우에는 교체투여에 대한 투여소견서를 첨부하여야 함. 라. 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. 마. 동 약제의 허가사항 중 ‘사용 상 주의사항(금기 등)’을 반드시 참고하여 투여하여야 함. 바. 동 약제를 사용하는 경우에는 「TNF-α inhibitor 사용 시 잠복결핵 치료지침」을 따라야 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황) 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 독일, 스위스, 프랑스, 이탈리아, 영국) 약가집에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
 - 신청품은 NICE, CADTH, PBAC에서 급여를 권고하고 있음