

올루미엔트정2,4밀리그램(바리시티닙)(한국릴리(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 baricitinib 2, 4mg
제형 및 성상	2mg: 한면에는 “Lilly”, 다른 면에는 “2”가 음각된 밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정 4mg: 한면에는 “Lilly”, 다른 면에는 “2”가 음각된 분홍색의 원형 필름코팅정
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.
용법·용량	이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여함. 성인에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg임. 만 75세 이상의 고령 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게도 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있음. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해서도 1일 1회 2 mg 용량이 고려될 수 있음.
의약품 분류	142 (자격요법제)
ATC	L04AA37
약리기전	Selective inhibitor of Janus kinase(JAK)1/JAK2 ¹⁾
품목허가일	2017년 12월 11일

1) Rheumatology, 7th ed(2019), Elsevier, Inc.

(1) 대상 질환의 특성²⁾³⁾

- 류마티스 관절염(RA; Rheumatoid Arthritis)은 전신적 자가 면역질환으로 손, 발과 같은 말단 관절에 염증을 일으킴. 만성적, 진행성 질환이므로 염증을 치료하지 않으면 활막과 뼈를 부식시키고 관절을 파괴하여 기능을 상실하게 됨.
 - 진단시점에서의 환자 연령은 40, 50대가 가장 많고, 국민건강조사⁴⁾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 질병조정 항류마티스 약제(DMARDs; 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)⁵⁾에 따르면 첫 번째 DMARD 치료에 실패하고 나쁜 예후 인자(poor prognostic factor)⁶⁾가 있다면 생물학적 DMARDs를 추가하거나 표적합성 DMARDs(tsDMARDs; targeted synthetic DMARDs) 사용을 고려할 수 있음.
 - bDMARDs에는 TNF-inhibitor 계열 약제인 adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab과 그 외 계열 약제인 abatacept, rituximab, tocilizumab 등이 있음.
 - tsDMARDs에는 tofacitinib, baricitinib이 있음.

2) Ferri's Clinical advisor, 2018, Elsevier, Inc.

3) 해리슨 내과학, 제 19판(2017), 도서출판 MIP

4) 2016 국민건강통계, 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016), 보건복지부 질병관리본부

5) 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.

6) 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

(2) 약제 특성

- Baricitinib은 tyrosine kinase inhibitor 계열 JAK(Janus kinases) 1/2 억제제로 동일 계열 약제인 tofacitinib(Xeljanz[®])에 이은 두 번째 경구제 약제임⁷⁾.
 - Tofacitinib은 JAK1/3 억제제로 하루에 두 번 복용하는 경구제인 반면, 신청품은 1일 1회 복용할 수 있음.
 - 두 약제 이상반응은 유사한 프로파일을 보이거나 JAK2를 억제하는 baricitinib의 경우 적혈구 감소증, JAK3을 억제하는 tofacitinib의 경우 herpes zoster 감염이 주목할 만한 차이점임.
 - 미국식품의약국(FDA)에서는 임상시험 안전성 평가 결과, baricitinib 4mg을 복용한 경우 2mg에 비해 정맥혈전색전증, 기회 감염, 결핵 등의 발생률이 높은 점을 우려해 최종적으로 2mg만을 허가 승인하였음⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾.
 - 국내 허가사항은 유럽의약품안전청(EMA) 허가사항과 동일하고, 사용상 주의사항에서 정맥혈전색전증과 관련된 내용이 명시되어 있음¹¹⁾¹²⁾.
 - 4mg 안전성 문제와 관련하여 식품의약품안전처(MFDS)에 재검토 계획 등에 대해 질의하였고, 현재 재검토 계획은 없다는 의견 회신을 받았음¹³⁾.
- ※ 안전성 문제 등으로 국내 4mg에 대한 허가가 취소되는 경우, 신청품의 임상적 유용성 및 비용효과성에 대한 재평가가 필요함.

7) Rheumatology, 7th ed(2019), Elsevier, Inc.

8) FDA Briefing Document Arthritis Advisory Committee Meeting, April 23, 2018

9) FDA 허가사항, OLUMIANT(baricitinib) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval 2018(2018.5.31.)

10) 미국식품의약국(FDA) 심의 이력

- 2016.1.14 : 최초로 NDA(new drug application) 제출
- 2017.4.12 : 혈전증을 포함한 안전성 이슈가 대두되었고, 용법·용량에 대한 benefit-risk 평가 결과 unfavorable하여 추가 자료를 요청함.
- 2017.12.4 : resubmission
- 2018.5.31 : 2mg만 허가함.

11) 허가사항 사용상 주의사항 일부 발췌

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것	5. 일반적주의
1) 감염이 의심되는 환자	6) 정맥혈전색전증
2) 결핵 병력이 있는 환자	심부정맥혈전증과 폐색전증의 발생이 이 약을 투여중인 환자에서 보고되었다. 이 약은 고령, 비만, 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE)의 병력 또는 수술 진행 중이고 움직이지 못하는 환자와 같이 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE) 위험인자를 지닌 환자들에게 주의 깊게 투여되어야 한다. 만약 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE)의 임상적 징후가 나타나면, 이 약 투여는 일시적으로 중단하여야 하며, 환자들은 즉각적으로 평가된 다음, 적절하게 치료되어야 한다.
3) 면역력이 약화된 환자(중략)	
10) 정맥혈전색전증의 위험이 있는 환자	

12)

	국내(2017.12.) 및 유럽(2017.3.) 허가사항	미국 허가사항(2018.5.31.)
효능·효과	하나 이상의 항류마티스제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료	하나 이상의 TNF 길항제에 반응하지 않는 성인의 중등도 내지 중증 활동성 류마티스 관절염 치료
용법·용량	권장 용량은 1일 1회 4mg임. 만 75세 이상의 고령 환자 등, 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해서도 1일 1회 2 mg 용량이 고려될 수 있음.	권장 용량은 1일 1회 2mg임.

13) 결정신청약제 관련 질의 회신():

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹⁴⁾¹⁵⁾에 류마티스 관절염 치료에 효과적인 JAK 억제제로 소개되어 있고, 임상진료지침¹⁶⁾¹⁷⁾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.

(4) 임상시험 결과

- [체계적 문헌 고찰]¹⁸⁾ Glucocorticoids(GCs), conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs(csDMARDs), targeted synthetic DMARDs(tsDMARDs: tofacitinib, baricitinib)의 효과를 평가하기 위해 2013년부터 2016년까지 수행된 무작위 임상 시험에 대한 체계적 문헌 고찰(SLR: systematic literature review)에서 tsDMARDs에 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]¹⁹⁾ 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 반응률²⁰⁾은 baricitinib군에서 높았음(70% vs 40%, p<0.001).

14) Ferri's Clinical advisor, 2018, Elsevier, Inc.

15) Rheumatology, 7th ed(2019), Elsevier, Inc.

16) 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.

17) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1-26.

18) 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)으로 인해 메타분석은 수행하지 않았음.

19) Peter C. Taylor et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2017;376:652-62.

- Baricitinib은 adalimumab 대비 12주째 ACR20 반응률과 DAS28-CRP²¹⁾ 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 baricitinib군 8%, adalimumab군 4%임.
- [RCT, RA-BEACON]²²⁾ 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 4mg의 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 4mg을 복용한 환자 중 2명에게서 nonmelanoma skin cancer가 발생하였음.
- [RCT, RA-BUILD]²³⁾ 생물학적 DMARDs를 복용한 적이 없고, 1가지 이상의 csDMARDs에 반응하지 않거나 불내성인 류마티스 관절염 환자(n=684)를 대상으로 한 위약대조, 이중맹검, 24주 3상 임상에서 background 치료를 유지하면서 위약군, baricitinib 2mg, 4mg군으로 1:1:1 비율로 나누어 시험한 결과, 1차 결과변수인 위약 대비 baricitinib 4mg의 12주째 ACR20 반응률은 62% vs 39%임(p≤0.001)
- 치료 기간동안 이상반응 발생률은 위약, baricitinib 2mg, 4mg군 각각에서 71%, 67%, 71%로 유사하였고, 심각한 부작용 발생은 드물었고 발생률은 군간 유사하였음(5%, 3%, 5%)

20) 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.

21) DAS28-CRP는 C-reactive protein(CRP) 측정을 통해 28개 관절의 질병 활성도를 측정하는 지표로 점수가 높을수록 질병 활성도가 높음.

22) Mark C. Genovese et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2016;374:1243-52.

23) 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.

- [RCT, RA-BEGIN]²⁴⁾ csDMARD 및 bDMARD를 투여한 적이 없는 류마티스 관절염 환자(n=584)를 대상으로 한 무작위 배정, 이중맹검, 52주 3상 임상에서 MTX군, baricitinib 4mg군, baricitinib 4mg+MTX군으로 4:3:4 비율로 나누어 시험한 결과, 1차 결과변수인 MTX군 대비 baricitinib 4mg 단독요법 24주째 ACR20 반응률은 77% vs 62%로 비열등성을 입증하였음($p \leq 0.001$).
- 2차 결과변수인 24주째 MTX 대비 baricitinib 단독요법의 ACR20 반응율에 대한 우월성 검증에서 baricitinib은 우월성을 보였음($p \leq 0.01$).
- 52주 동안 이상반응으로 인한 투여 중단율은 MTX군, baricitinib 단독군, baricitinib과 MTX 병용군 각각에서 5%, 6%, 11%이고, 중대한 이상반응 발생률은 10%, 8%, 8%임.

(5) 학회의견²⁵⁾

- bDMARD와 tsDMARD는 같은 단계에서 선택할 수 있는 약제이고, 직접비교임상, 메타분석 결과에서 bDMARD 간의 유의한 치료효과 차이는 없으며 bDMARD 또는 tsDMARD는 약제에 따라 다소 차이가 있으나 cDMARD(합성 류마티스 약제)와 병용하는 것이 효과적임.
- 약물 선택시 동반질환이나 이전 병력, 임신 가능성, 투여 주기 및 경로에 대한 선호 등을 종합적으로 고려하여 약제를 선택하고, baricitinib은 경구제로 cDMARD와 병용 시 경구 투여만으로 치료할 수 있는 장점이 있음.

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

- 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.

24) 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

25) 대한류마티스학회(), 대한내과학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2018년 2월 21일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Baricitinib 경구제 (품명: 올루미언트정 2밀리그램 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정 기준 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 - 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

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

○ 제외국 평가결과

- PBAC(2018년 3월)²⁷⁾ : Recommended
 - 효과와 안전성 측면에서 대체약제인 bDMARD 대비 우월성을 보이지 못하였으므로 가장 저렴한 bDMARD와의 비용-최소화 분석을 토대로 baricitinib을 권고함.
- SMC (2017년 8월) : accepted for restricted use
 - 중증 류마티스 관절염 환자(DAS28 5.1 이상)로 ① csDMARDs 병용 요법에도 반응하지 않거나, ② TNF antagonist로 조절되지 않는 경우 또는 ③ rituximab을 사용할 수 없는 환자에게 단독 또는 MTX와의 병용요법으로 사용하는 것을 권고함.
- NICE (2017년 8월) : accepted for restricted use
 - 중증 류마티스 관절염 환자(DAS28 5.1 이상)로 ① csDMARD에 반응하지 않거나, ② 하나 이상의 생물학적 DMARDs에 반응하지 않고 rituximab을 사용할 수 없는 경우 PAS(patient access scheme) 조건으로 단독 또는 MTX와의 병용요법으로 사용하는 것을 권고함.

※ CADTH(캐나다) 평가 결과는 없음.

26) 미국에서는 2mg만 허가승인 받았음.

27) 총 3번(2017.7, 2017.11, 2018.3)에 걸쳐 Public Summary Document가 발행되었고, 1, 2차에서 평가가 연기(deferred)된 사유는 clinical need가 불확실*하고 안전성에 대한 우려가 있으며, TGA 평가(delegate's overview)가 보류되었기 때문임.

* The PBAC noted the availability of a number of alternative bDMARDs listed on the PBS for the treatment of severe RA and concluded that it was uncertain how baricitinib addressed a clinical need that was not provided by another bDMARD.