약제 요양급여의 적정성 평가 결과

pretomanid 200mg
(도브프렐라정200밀리그램, 비아트리스코리아㈜)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 pretomanid 200밀리그램

☐ **효능 효과:**

○ 유효균종

결핵균 (Mycobacterium tuberculosis)

○ 적응증

성인의 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법

제한적 사용

결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준 치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2022년 제9차 약제급여평가위원회: 2022년 9월 1일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2022년 3월 18일, 7월 29일

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

가. 평가 결과

▢ 최종 결과

○ 제약사가 [redacted]이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2022년 제9차 약제급여평가위원회 평가결과

○ 신청품은 ‘성인의 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법” 치료에 허가받은 약제로, 대체약제 병용요법 대비 높거나 유사한 치료 성공률과 치료기간 단축을 보여 대체약제 병용요법 대비 열등하다고 보기 어려우나, 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하여 비급여함

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/200mg) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 병용요법의 가중평균가 환산금액의 [redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인의 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 결핵에 허가받은 약제들의 병용요법이 쓰이고 있어, 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

○ 임상적 유용성

- 신청품은 니트로이미다조옥사진(nitroimidazooxazines)으로 알려진 화합물 종류에 속하는 새로운 화학 물질로 결핵균의 세포벽을 구성하는 미콜산(mycolic acid)의 생합성을 억제하여 M. tuberculosis가 복제되는 것을 억제함

- 신청품은 교과서[1)2)] 및 임상진료지침[3)]에서 Fluoroquinolone 내성이 있는 다제내성결핵(MDR, Multi-drug resistant tuberculosis) 환자 치료에 사용하도록 권고되고 있음

- **[Nix-TB]**[4)] 14세 이상, 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵 환자(N=109)에 대한 신청품 + bedaquiline + Linezolid 병용요법(BPaL)으로 26주간 투약 후 24개월 추적 관찰한 단일군, 다기관(남아프리카 공화국), 3상 임상시험 결과,

  ▪ 일차평가지표인 투약 종료 후 6개월차 결핵균 객담 배양검사 결과에서 90%(98명; 95% CI 83-95명)가 긍정적 치료 성과(favorable outcome)[5)]를 보였고, 10%(11명)에서 부정적 치료 성과(unfavorable outcome)[6)]를 나타냄.

  ✓ unfavorable 11명 중 7명은 사망(6명은 치료중, 1명은 follow-up기간에 원인 불명), 1명은 치료 중 동의 철회, 2명은 follow-up기간에 재발, 1명은 추적 손실됨.

  ✓ (subgroup analysis) ITT에 포함된 피험자 중 치료에 성공한 피험자 수는 XDR-TB 피험자 71명 중 63명(89%; 95% CI 79.0-95.0%)이었고, MDR-TB 피험자 38명 중 35명(92%; 95% CI 78.6 -98.3%)이었음.

  ▪ 모든 환자들은 치료기간 동안 한 가지 이상의 부작용을 경험하였고, 그 중 19명(17%)에서는 serious adverse event가 관찰됨. 62명(57%)의 환자들에서 grade 3이상의 부작용이 관찰되었으며, 신경계 독성이 29명(26.6%), 혈액 및 림프관련 부작용 14명(12.9%), 감염 관련 10명(9.2%)이 포함됨.

- **[코호트 연구]**[7)] 전향적으로 수행된 두 코호트(Nix-TB[신청품+ bedaquiline + Linezolid 투여군, N=109][8)], XDR-TB[bedaquiline + 병용약제[9)] 투여군, N=102][10)])를 비교한 연구결과,

▪ 코호트 간 치료 성과 비교 시 favourable outcome으로 치료를 완료한 피험자 비율은 XDR-TB군은 65.1%(56/86), Nix-TB군은 89.9%(98/109)으로 신청품군에서 유의하게 더 높은 결과를 나타냄(P<0.01)

▪ 두 코호트의 52주간 치료 성과 비교 시 음성전환까지 걸리는 시간(culture conversion probability)은 XDR-TB군 대비 Nix-TB군에서 유의하게 짧게 나타남(P<0.001)

✓ 또한, 사망까지 걸리는 시간도 XDR-TB군 대비 Nix-TB군에서 유의하게 길게 나타남(P<0.001)

- 관련학회[11)12)]에서는 신청품이 포함된 BPaL(Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid)요법은 부작용 빈도가 높으나, linezolid 용량 감량으로 부작용 빈도를 감소시킬 수 있다는 의견과 광범위약제내성결핵(XDR, extensively drug resistance tuberculosis)과 치료 불응하는 다제내성결핵(MDR, Multi-drug resistant tuberculosis) 환자에서 90%에 달하는 높은 치료 성공률을 보여, 이는 Bedaquline과 linezolid을 포함한 기존 치료법의 치료성공률과 비슷하거나 높은 결과이며, 기존 치료제 대비 짧은 26주 치료만으로도 높은 치료 성적을 유도할 수 있다는 점에서 효과가 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 임상진료지침, 학회 의견 등을 고려하여 현재 다제내성결핵에 급여 인정되고 있는 bedaquiline 또는/및 delamanid를 포함하는 병용요법을 대체약제 요법으로 선정함

- 신청품 포함 병용요법 치료기간(26주)당 투약비용은 [redacted]원으로 대체약제 병용요법 치료기간(총 19개월[13)])당 투약비용 [redacted]원[14)] 대비 고가임

○ 재정 영향[15)]

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명이며, 제약사 제출 예상사용량[16)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[17)]은 1차 년도에 약 [redacted]원, 3차 년도에 약[redacted]원임

* 신청품 포함 전체 병용요법 소요금액 1차년도 [redacted]원, 3차년도 [redacted]원

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 이탈리아 약가집에 수재되어 있음

References

1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, Chapter 60: Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy, 2017
2) Basic & Clinical Pharmacology, 15e, Chapter 47: Antimycobacterial Drugs, 2020
3) World Health Organization, WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module4: Treatment of drug-resistant tuberculosis
4) Francesca C. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis 2020; N Engl J Med 382;10:893-902
5) '긍정적 치료 성과(favorable outcome)'은 '투약 후 6개월 차에 치료 실패의 증거 없이 세균학적인 검사결과가 음성으로 판정된 경우'로 정의되었음
6) '부정적 치료 성과(Unfavorable outcome)'는 '투약 후 중 임상적 또는 세균적 치료 실패, 투약 후 세균 relapse, 재발 하지 않더라도, 대체 치료가 필요하거나 시험 중단 또는 사망 시'로 정의되었음
7) S. Oelofse et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB:a comparison of prospective cohorts 2021;INT J TUBERC LUNG DIS 25(6):453 - 60
8) Francesca C. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis 2020; N Engl J Med 382;10:893-902
9) LZD 600mg(84%), pyrazinamide (98%), clofazimine (96%), levofloxacin (91%), para-amino-salicylic acid (PAS) (90%) and terizidone (89%)
10) Olayanju O, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. Eur Respir J 2018; 51(5): 1800544.
11) 대한결핵 및 호흡기학회( )
12) 대한감염학회( ), 대한항균요법학회( )
13) 국내 결핵진료지침(2020)에서 총 치료기간을 18~20개월로 권고함에 따라, 총 투여기간 19개월(집중치료기 6개월, 유지치료기 평균 13개월)로 산출함
14) 대체약제의 병용요법별 보정 청구량 산출이 불가하여, 대체약제 병용 요법 소요비용의 산술 및 가중평균으로 산출함.
15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
16) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
pretomanid 예상 사용량(정)			

17) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가