약제 요양급여의 적정성 평가결과

nintedanib esilate 100mg, 150mg

(오페브연질캡슐 100, 150mg, 한국베링거인겔하임(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 캡슐 중 nintedanib 100mg, 150mg

☐ **효능 효과:**

1. 특발성 폐섬유증의 치료
2. 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연
3. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2021년 제9차 약제급여평가위원회: 2021년 10월 7일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2021년 3월 19일

※ 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

▢ 비급여

○ 신청품은 ‘1) 특발성 폐섬유증의 치료, 2) 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, 3) 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료’에 허가된 약제로,

- ‘진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환의 치료’에서 위약 대비 FVC(노력성폐활량) 연간 감소율이 유의하게 개선되어 임상적 필요성이 인정되나, 경제성평가 결과 비용효과적이지 않으며
- ‘특발성 폐섬유증의 치료’ 및 ‘전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연’에서 위약 대비 FVC(노력성폐활량) 연간 감소율이 유의하게 개선되어 임상적 필요성이 인정되나, 비용 효과성이 불분명하여 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 '① 특발성 폐섬유증의 치료, ② 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, ③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료'에 허가 받은 약제로, 해당 약제가 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우가 아닌 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 '① 특발성 폐섬유증의 치료, ② 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, ③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료'에 허가된 약제로, 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR α, β), 섬유아세포 성장인자 수용체(FBFR 1-3), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR 1-3) 등의 tyrosine kinase inhibitor 임[1].
- 신청품은 교과서[2][3] 및 임상진료지침[4][5]에서 ① 특발성 폐섬유증, ② 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, ③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료제로 권고 및 언급되고 있음.
- **[INPULSIS]**[6] 5년 이내 특발성 폐섬유증을 진단받은 40세 이상 환자(n=1,061)[7]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(3:2), 이중 맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 FVC[8] 연간 감소율(annual rate of decline in FVC)은 INPULSIS-1, INPULSIS-2 모두 위약군 대비 신청품군에서 통계적으로 유의하게 개선되었음.

	FVC 연간 감소율(annual rate of decline in FVC) (mL/yr)		
	Nintedanib	Placebo	Difference (95% CI)
INPULSIS-1	- 114.7 (n=309)	- 239.9 (n=204)	**125.3** [95% CI: 77.7-172.8; p<0.001]
INPULSIS-2	- 113.6 (n=329)	- 207.3 (n=219)	**93.7** [95% CI: 44.8-142.7; p<0.001]

  - 또한 첫 번째 급성악화까지 걸리는 시간(time to the first acute exacerbation)은 INPULSIS-1에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고(HR=1.15; 95% CI: 0.54-2.42; p=0.67), INPULSIS-2에서는 신청품군이 위약군 대비 통계적으로 유의한 시간 증가를 보였음(HR=0.38; 95% CI: 0.19-0.77; p=0.005).
  - 안전성 평가 결과, 가장 많이 나타난 이상반응은 설사였음. INPULSIS-1에서 시험군 61.5% vs. 위약군 18.6%, INPULSIS-2에서 시험군 63.2% vs. 위약군 18.3%의 환자에서 이상반응이 보고되었음.

- [SENSCIS][9] 12개월 이내 HRCT를 통해 10% 이상 섬유화가 확인된 18세 이상 간질성 폐질환 환자(n=576)[10]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(1:1), 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 FVC[11] 연간 감소율(annual rate of decline in FVC)은 위약군(n=288) −93.3±13.5mL/yr 대비 신청품군(n=287)에서 −52.4±13.8 mL/yr로 통계적으로 유의하게 개선되었음(△=41.0mL, 95% CI: 2.9-79.0; p=0.04).
  - 또한 52주차 mRSS(modified Rodnan skin score) 및 SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)의 점수변화는 양 군에서 통계적으로 유의미한 차이를 나타내지 않음.
  - 안전성 평가 결과, 이상반응(any adverse event) 발생 비율은 양 군에서 유사했음. 가장 많이 나타난 이상반응은 설사(신청품군 75.7% vs. 위약군 31.6%)였음.
- [INBUILD][12] nintedanib 또는 pirfenidone을 제외한 표준치료[13]에도 불구하고 스크리닝 전 24개월 이내 진행성 표현형을 나타내는 조건[14]을 하나 이상 만족하는 18세 이상 간질성 폐질환 환자(n=663)[15]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(1:1), 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 FVC[16] 연간 감소율(annual rate of decline in FVC)은 위약군(n=331) -187.8±14.8mL/yr 대비 신청품군(n=332)에서 -80.8±15.1mL/yr로 통계적으로 유의하게 개선되었음(△=107.0mL, 95% CI: 65.4-148.5; p<0.001).
  - 또한 52주간 급성 악화 또는 사망한 환자 비율(percentage of patients who either died or had an acute exacerbation)은 신청품군(n=332)에서 7.8%, 위약군(n=331)에서 9.7%였음(HR=0.80; 95% CI: 0.48-1.34).
  - 안전성 평가 결과, 이상반응(any adverse event) 및 심각한 이상반응(serious adverse event) 발생 비율은 양 군에서 유사했음. 가장 많이 나타난 이상반응은 설사(신청품군 66.9% vs. 위약군 23.9%)였음.

○ 비용 효과성

- **(① 특발성 폐섬유증, ② 전신경화증 연관 간질성폐질환)** 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려시 해당 적응증에 대해 신청품의 대체 가능한 약제는 존재하지 않으며[17], 제약사로부터 별도의 비용효과성 입증자료가 제출되지 않음.
- **(③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환)** 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려시 해당 적응증에 대해 신청품의 대체 가능한 약제는 없음.
- 신청품의 1일 투약비용은 (표시가) 원, (실제가) 원임.
- '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환'에 대한 '신청품(nintedanib)+최적지지요법'의 '위약+최적지지요법' 대비 비용-효용분석 자료를 검토한 결과, 적절한 비용-효과비 산출을 위해서는 개별 환자 관찰값 및 최대 관찰 시점을 반영한 분석의 제출이 필요하며, 현 시점 제출된 분석으로 도출된 비용-효과비에는 불확실성이 잔존함.

- 신청품의 위험분담 적용대상 여부 및 위험분담제 적용유형의 적절성 검토 결과, '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환(주적응증)'에서 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제1항 제1호」의 조건을 만족하지는 않으나, 신청품과 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고, 질환의 중증도, 사회적 영향, 기타 보건의료에 미치는 영향 등을 고려시 위험분담 적용 대상이며, 제약사가 제시한 의 위험분담안은 수용가능함.

○ 재정 영향[18)]

- '특발성 폐섬유증'의 제약사 제시 예상 사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[19)]은 표시가 기준 1차년도 약 억원, 3차년도 약 억원, 실제가 기준 1차년도 약 억원, 3차년도 약 억원이 예상됨.

- '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환'의 제약사 제시 예상 사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[20)]은 표시가 기준 1차년도 약 억원, 3차년도 약 억원, 실제가 기준 1차년도 약 억원, 3차년도 약 억원이 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 모든 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품 식약처 허가사항(2020.8.6.)
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 287: Interstitial Lung Disease
3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2017. >eChapter 2020: Goodman & Gilman Year in Review New and Noteworthy FDA Approvals
4) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회. 2018.
5) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society Documents. 2015.
6) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82.
7) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC(forced vital capacity) 50% 이상, predicted DLCO(diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30% 이상 80% 미만, 지난 12개월 이내 흉부 HRCT를 수행했어야 함.
8) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량
9) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Distler O, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.
10) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC(forced vital capacity) 40% 이상, predicted DLCO(diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30% 이상 90% 미만, 지난 12개월 이내

HRCT를 통해 10% 이상 섬유화 진행이 확인되어야 함.

11) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량

12) Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Flaherty KR, et al. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.

13) Treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD

14) 질병의 진행을 나타내는 조건으로는 ① 연간 predicted FVC 감소량 10% 이상, ② 5% ≤ 연간 predicted FVC 감소량 <10% 이면서 호흡기 증상의 악화, ③ 5% ≤ 연간 predicted FVC 감소량 <10% 이면서 HRCT 상 섬유화 진행 확인이 있음.

15) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC(forced vital capacity) 45% 이상, predicted DLCO(diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30% 이상 80% 미만, 지난 24개월 이내 질병 진행을 나타내는 조건을 하나 이상 확인된 경우임.

16) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량

17) 특발성 폐섬유증에 대하여 신청품의 급여기준(안)에 따라 pirfenidone 이후 2차 약제로 투여 가능함.

18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가

20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가