리브텐시티정(마리바비르)(한국다케다제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 마리바비르 200mg
제형 및 성상	파란색의 타원형의 필름코팅정
효능·효과	간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료
용법·용량	이 약 400mg을 (200mg 2정) 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. (1일 800mg) 이 약은 경구용으로만 투여되며, 식사 유무와 관계없이 복용할 수 있다. 속방정으로 통째로 복용하거나, 분쇄하여 복용하거나, 분쇄한 정제를 비위관 또는 구강위관을 통해 투여할 수 있다. 투여를 놓친 경우 환자가 이 약의 투여를 놓친 경우 기억하는 즉시 복용하도록 한다. 만약 다음 복용시점까지 기억하지 못하였을 경우, 놓친 용량을 건너뛰고 기존의 복용 일정으로 돌아간다. 환자는 다음 용량을 두 배로 복용하거나, 처방 용량을 초과하여 복용해서는 안된다. 용량 조절 이 약의 효과를 감소시킬 가능성이 있으므로, 강력한 사이토크롬 P450 3A(CYP3A) 유도제인 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 같은 약물과 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 만약 이 약이 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 함께 복용된다면, 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약을 카바마제핀과 병용투여 할 때에는 이 약 800mg(200mg 4정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용투여 할 때에는 이 약 1200mg(200mg 6정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. 간장애 환자 경증(Child-Pugh Class A), 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애 환자 경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하

	지 않는다. 혈액 투석 중인 환자를 포함한 말기 신부전환자(ESRD)에 대하여 연구된 바가 없다. 고령자 65세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 소아 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이에 대한 자료는 없다.
의약품 분류	629, 기타의 화학요법제
품목허가일	2022년 12월 27일
주요허가조건	1. 희귀의약품 2. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 3. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품임 - 재심사기간 : 2022.12.27. ~ 2026.12.26.(4년) - 재심사신청기간: 2026.12.27. ~ 2026.03.26. 4. '신약 등의 재심사 기준'(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

▢ 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병

○ 질환 정의

- 거대세포바이러스(CMV, cytomegalovirus)의 감염은 고형장기 이식 및 골수이식 후 1-6개월 사이에 흔히 발생하며, 바이러스가 면역억제제의 사용으로 인해 재활성화 되는 것으로 면역이 억제된 환자에서는 감염 발생 시 CMV 질환으로 진행하여 심각한 이환률와 사망률을 나타냄[1].

○ 역학

- 이식은 크게 고형장기이식(SOT, solid organ transplantation)과 조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation)로 나뉘며 한국에서 2022년 기준 3,822건의 SOT와 1,338건의 HSCT가 시행되었고, 2022년 기준 장기 등 이식대기자는 49,765명으로 꾸준히 증가하고 있음[2]. 이식 환자들은 거부반응을 줄이기 위해 면역억제요법을 받으며, 그로 인해 CMV 감염 등의 기회감염 가능성이 높음[3].
- CMV는 장기이식 후 성적에 안 좋은 영향을 줄 수 있는 가장 흔하고 중요한 바이러스이며[4], 우리나라에서는 CMV 항체 양성률은 9세부터 성인에서 약 95-98%로 매우 높음. CMV는 평소에는 활성화 되지 않고 잠복감염 상태로 존재하며, 전신적인 면역상태가 약화되면 일시적으로 재활성화가 됨[5].

1) 조윤숙, 문미라. 장기이식환자의 CMV 감염의 예방 및 치료 경향 및 항바이러스 제제에 의한 부작용 관리. 병원약사회지 30.5. 2013: 408-414.

2) 장기 등 이식 및 인체조직기증 통계_2023 1분기

3) McDonald-Hyman C et al. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Science Translational Medicine. 2015;7(280):280rv2.

4) Lee SO, Razonable RR. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. World J Hepatol 2010:325-336.

5) 이상오. 간이식 후 감염. Single Topic Symposium (STS). Vol. 2012. No. 2. 대한간학회. 2012.

○ 이식 후 CMV 발병기전

- CMV 1차 감염[6]: 이전에 CMV에 노출된 경험이 없는 환자에서 처음으로 CMV가 검출된 것으로 정의되며, 1차 감염이후 대개 무증상의 잠복기 형태로 존재하며 면역 억제 상태의 환자에서 재활성화되어 CMV 감염과 CMV 종말 장기 질환으로 이어질 수 있음.
- CMV 재활성화[7][8]: 재활성화 기전은 대부분 알려지지 않았지만, 바이러스에 대한 면역 조절 손상과 관련이 있는 것으로 판단됨. 동종이식 거부반응, 패혈증, 항림프구 항체 제제(antithymocyte globulin, muromonab-CD3 등) 투여 등의 과정에서, 잠복 상태의 바이러스의 재활성화에 일정한 역할을 하는 사이토카인 및 기타 염증 유발 매개체가 방출됨.
- CMV 재감염 및 재발[9][10]: CMV 재감염은 초기 감염을 일으킨 균주와 다른 CMV 균주를 보유한 것으로 확인되었을 때를 의미함. CMV 재발은 지난 4주 이내에 바이러스가 검출되지 않았던 환자에서 CMV 복제 바이러스가 검출되었을 때를 의미하며, 이러한 재발성 감염은 잠복성 바이러스의 재활성화 또는 재감염일 수 있음.
- 불응성/내성 CMV 감염[11]: 불응성 CMV 감염은 적절한 항바이러스제 치료 시작 후 최소 2주 뒤에도 반응을 보이지 않는 CMV 감염이며[12], 내성 CMV 감염은 하나 이상의 항바이러스제 치료제에 내성을 나타내는 유전자 돌연변이를 가진 CMV에 감염된 경우이며, 이러한 돌연변이는 항바이러스제에 대한 감수성을 감소시켜 치료 효과를 떨어뜨림.

---

6) Styczynski, Jan. Who is the patient at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation. Infectious Diseases and Therapy 7.2018:1-16.

7) Ljungman Per et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clinical Infectious Diseases. 2016:ciw668.

8) Dropulic et al. The impact of cytomegalovirus infection on solid organ transplantation. Advanced Studies in Medicine 6.7;2006:319.

9) Styczynski, Jan. Who is the patient at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation. Infectious Diseases and Therapy 7.2018:1-16.

10) Ljungman Per et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clinical Infectious Diseases. 2016:ciw668.

11) Yong Michelle K et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27.12. 2021:957-967.

12) 혈장 또는 혈액의 CMV DNA 수치가 1 $\log_{10}$ 이하로 감소하지 않는 경우를 의미함.

○ 임상적 특성[13)]

- CMV 감염: 증상과 관계없이 바이러스 복제의 근거가 있는 경우(체액 또는 조직 검체에서 CMV 분리 또는 바이러스 단백질(항원) 또는 핵산 검출)를 의미함.

- CMV 질병[14)15)]
  - CMV 바이러스 증후군[16)]: 혈액 중 CMV 검출과 함께 발열, 권태감, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 비정형 림프구증가증, 및 간 아미노전이효소 수치 증가 등의 증상이 나타남.
  - 조직 침습성 CMV(종말 장기 질환): 말단 장기의 조직에서 높은 CMV viral DNA level이 검출되고 관련 임상적 증상이 존재하면 CMV 종말 장기 질환으로 정의되며, 조직 손상을 일으켜 장기 기능부전을 초래할 수 있음(CMV 폐렴, 위장 CMV 질병, CMV 중추신경계 질환, CMV 망막염).

▢ 불응성/내성 CMV 감염의 치료

○ 임상진료지침[17)18)]에 따르면 불응성/내성 CMV 질병의 경험적 치료로 고용량의 IV ganciclovir 또는 foscarnet을 권고하는 동시에 돌연변이 검사를 시행할 것을 추천하며, UL54 돌연변이는 foscarnet 내성 또는 ganciclovir, foscarnet, cidofovir 간 교차 내성 가능성을 나타내므로 maribavir를 사용할 수 있다고 언급됨.

○ NCCN 가이드라인[19)]에서 ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, cidofovir에 불응성인 이식후 CMV 감염 환자에서 maribavir를 권고함(category 2A).

---

13) Humar A. et al. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation. 2009:9.s4.

14) Dropulic et al. The impact of cytomegalovirus infection on solid organ transplantation. Advanced Studies in Medicine 6.7;2006:319.

15) Ljungman Per et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clinical Infectious Diseases. 2016:ciw668.

16) solid organ transplantation의 경우에만 해당함.

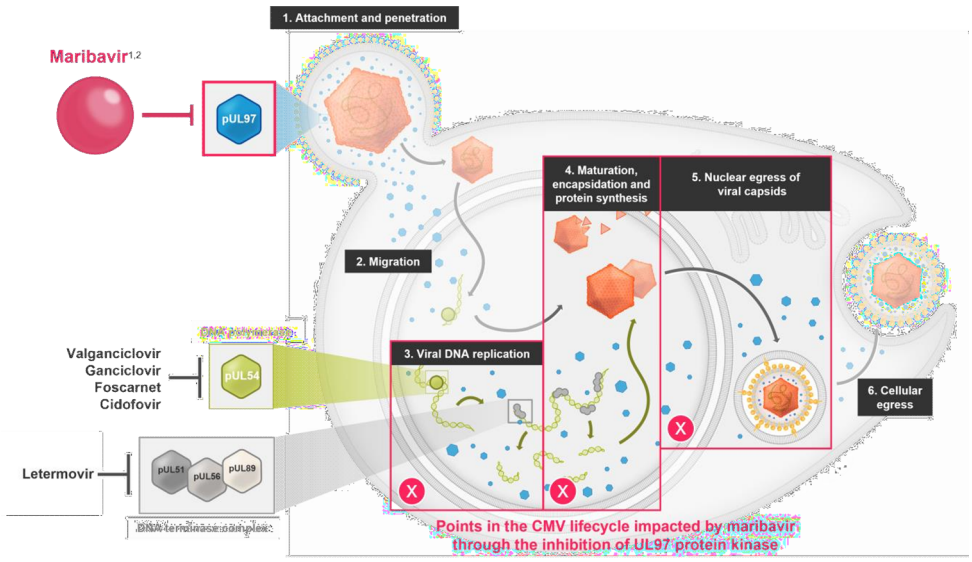
17) Razonable Raymund R., Atul Humar. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical transplantation 33.9. 2019:e13512.

18) Yong Michelle K et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27.12. 2021:957-967.

19) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines Version 1.2023

(2) 약제 특성

○ 신청품은 benzimidazole riboside 계열 약제로 UL97 kinase를 특이적으로 억제하여 성숙한 CMV DNA 복제 및 캡슐화를 억제하여 감염된 세포의 핵에서 바이러스가 방출되는 과정을 차단하는 기전을 가지고 있음[20].



- 미국 FDA는 2021년 신청품을 이식 후 CMV 감염에 사용하는 약제로 기존 치료제와의 작용기전의 차이를 인정하여 first-in-class 약제로 분류하였고, 대체약제가 없으며 신청품의 3상 임상시험에 근거한 임상적 효과와 안전성을 기반으로 Breakthrough Therapy로 지정함[21].

- 학회의견[22][23][24][25]에 따르면, 신청품은 UL97 kinase와 UL97 kinase의 natural substrate의 활성을 경쟁적으로 억제하여 인산화를 저해함으로써 CMV DNA 복제를 억제하고, 바이러스 encapsidation, viral capsid의 downstream regulation을 일으키는 multi-modal 작용을 가지고 있어 valganciclovir/ganciclovir로 인하여 유발된 내성에 교차내성을 보일 확률이 낮고 광범위한 내성을 나타내는 UL54 변이는 신청품의 감수성에 영향을 주지 않음.

20) Prichard, Mark N. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. Reviews in medical virology vol. 19,4. 2009:215-29.

21) FDA Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approval 2021

22) 대한이식학회([redacted])

23) 대한조혈모세포이식학회([redacted])

24) 대한항균요법학회([redacted])

25) 대한감염학회([redacted])

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[26)27)28)] 및 임상진료지침[29)30)31)]에서 불응성/내성 CMV 감염 치료에 효과가 있는 첫 번째 UL97 kinase inhibitor로 권고하고 있음.

- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice[32)]
  - 불응성/내성 CMV 질병의 경험적 치료로 고용량의 IV ganciclovir(~10mg/kg q12hr) 또는 foscarnet을 권고하며 돌연변이 검사를 시행할 것을 추천함.
  - 또 다른 치료 옵션으로 cidofovir와 maribavir, off-label letermovir의 사용 가능성을 언급함.

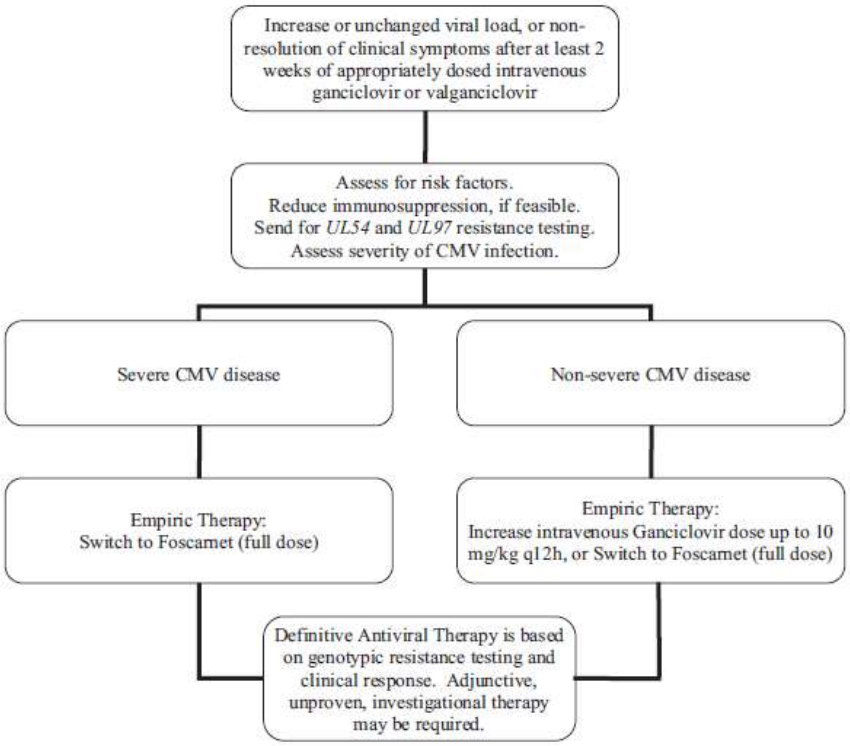


FIGURE 2 Algorithm for evaluation and management of refractory and resistant cytomegalovirus infection and disease

26) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022

27) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2017

28) Goldman0Cecil Medicine. 26e

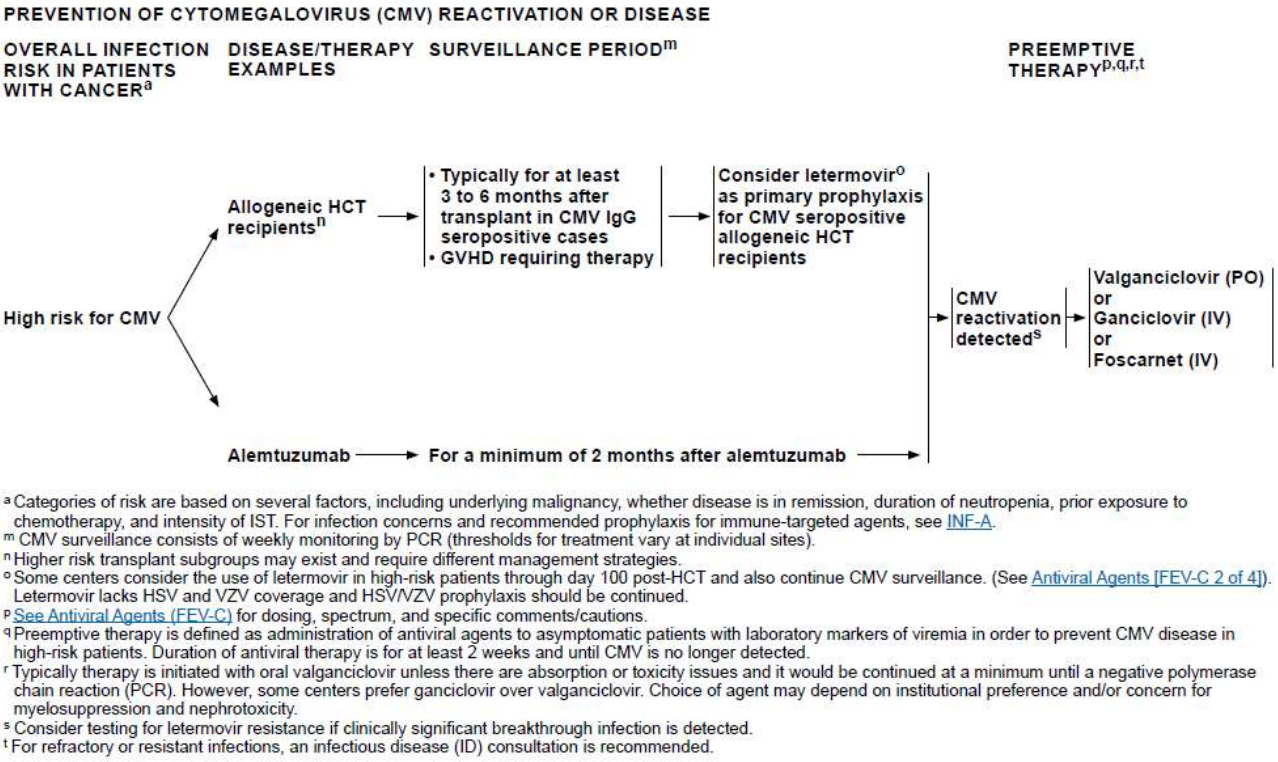
29) Razonable Raymund R., Atul Humar. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical transplantation 33.9. 2019:e13512.

30) Yong Michelle K et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27.12. 2021:957-967.

31) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines Version 1.2023

32) Razonable Raymund R., Atul Humar. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical transplantation 33.9. 2019:e13512.

- ASTCT(American Society for Transplantation and Cellular Therapy) guideline-HSCT[33)]
  - 불응성/내성 CMV 감염 치료는 내성 유발 돌연변이와 이전 항바이러스제 사용력, 부작용 등을 고려하여 개별화할 것을 권고함. 높은 수준의 UL97 돌연변이가 나타나면 foscarnet으로 변경할 것을 권고했으며, 낮은 수준의 UL97 돌연변이가 나타날 경우 고용량의 ganciclovir (7.5-10mg/kg q12hr)를 권고함.
  - UL54 돌연변이는 foscarnet 내성 또는 ganciclovir, foscarnet, cidofovir 간 교차 내성 가능성을 나타내므로 maribavir를 사용할 수 있다고 언급됨.
- NCCN guideline(version 3.2022)[34)]
  - 암 관련 질환의 예방 및 치료에 대한 NCCN 가이드라인에 따르면 조혈모세포이식 후 CMV 재활성화 발생 시, valganciclovir, ganciclovir, foscarnet을 권고하고 있음.
  - 항CMV 약제 중 하나로 ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, cidofovir에 불응성인 이식후 CMV 감염 환자에서 maribavir를 권고함(category 2A).



[a] Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of IST. For infection concerns and recommended prophylaxis for immune-targeted agents, see INF-A.
[m] CMV surveillance consists of weekly monitoring by PCR (thresholds for treatment vary at individual sites).
[n] Higher risk transplant subgroups may exist and require different management strategies.
[o] Some centers consider the use of letermovir in high-risk patients through day 100 post-HCT and also continue CMV surveillance. (See Antiviral Agents [FEV-C 2 of 4]). Letermovir lacks HSV and VZV coverage and HSV/VZV prophylaxis should be continued.
[p] See Antiviral Agents (FEV-C) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.
[q] Preemptive therapy is defined as administration of antiviral agents to asymptomatic patients with laboratory markers of viremia in order to prevent CMV disease in high-risk patients. Duration of antiviral therapy is for at least 2 weeks and until CMV is no longer detected.
[r] Typically therapy is initiated with oral valganciclovir unless there are absorption or toxicity issues and it would be continued at a minimum until a negative polymerase chain reaction (PCR). However, some centers prefer ganciclovir over valganciclovir. Choice of agent may depend on institutional preference and/or concern for myelosuppression and nephrotoxicity.
[s] Consider testing for letermovir resistance if clinically significant breakthrough infection is detected.
[t] For refractory or resistant infections, an infectious disease (ID) consultation is recommended.

33) Yong Michelle K et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27.12. 2021:957-967.

34) NCCN guidelines. 2022

ANTIVIRAL AGENTS[a]

Agent	Typical Dosing Based on Indication[b]	Spectrum	Comments/Cautions
Baloxavir	Treatment: 40 mg or 80 mg PO based on weight	Influenza A & B	• There are limited data for use in immunosuppressed patients. • Data show an emergence of resistance in healthy people.
Cidofovir	Treatment: Cidofovir 5 mg/kg IV every wk for 2 wks, followed by cidofovir 5 mg/kg every 2 wks with probenecid 2 gm PO 3 h before the dose, followed by 1 gm PO 2 h after the dose and 1 gm PO 8 h after the dose and IV hydration. Evidence is limited for treatment of adenovirus; when used, ID consult is strongly recommended.	CMV HSV VZV Adenovirus	• Hydration and probenecid required to reduce nephrotoxicity • Ocular toxicity, bone marrow toxicity
Foscarnet	Prophylaxis for CMV: 60 mg/kg IV every 8–12 h for 7 d, followed by 90–120 mg/kg IV daily until day 100 after HCT.[e,6,7] Preemptive therapy for CMV: Induction for 2 wks, either 60 mg/kg IV every 8 h or 90 mg/kg IV every 12 h. Therapy: Acyclovir-resistant HSV (40 mg/kg every 8 h for 7–10 days); CMV disease (90 mg/kg every 12 h for 2 wks followed by 90–120 mg/kg daily for at least an additional 2–4 wks and resolution of all symptoms). Consider adding IVIG for CMV pneumonia.	HSV VZV CMV HHV-6	Drug of choice for acyclovir-resistant HSV and VZV and ganciclovir-resistant CMV • Nephrotoxic; monitor electrolytes Clinical data are limited for HHV-6 and HHV-8. Treatment should be reserved for clinically documented disease; ID consult is highly recommended.
Letermovir	Primary prophylaxis for CMV seropositive recipients (R+) who undergo allogeneic HCT: 480 mg PO daily or daily IV infusion over 1 h beginning between Day 0 and 28 post-transplantation and continue for 100 days post-transplant. Reduce dose to 240 mg PO/IV daily if co-administered with cyclosporine.	CMV	• Has not been studied as an agent for treatment. • Has multiple drug interactions, including azoles, cyclosporine, and tacrolimus; see package insert. • Not active against other herpes group viruses (including HSV and VZV). Acyclovir is also needed.
Maribavir	Treatment: 400 mg PO BID	CMV	• Indicated for post-transplant CMV infection refractory to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, and cidofovir. ID consult is highly recommended. • No activities against HSV, VZV, or HHV-6 • Inhibitor of HCMV-encoded kinase UL97 • Virologic failure due to resistance can occur and cross-resistance between maribavir and ganciclovir/valganciclovir has been observed • Not recommended to be co-administered with ganciclovir/valganciclovir • Monitor for drug interactions • May cause dysgeusia
Oseltamivir[f]	Prophylaxis: 75 mg PO daily[g,8] Treatment: 75 mg BID (typically for 5 days)	Influenza A & B	May cause nausea (improved when taken with food)
Zanamivir[f]	Prophylaxis: 2 oral inhalations (5 mg/inhalation) daily Treatment: 2 oral inhalations (5 mg/inhalation) BID	Influenza A & B	Duration influenced by nature of exposure (ongoing vs. time limited); may cause bronchospasm

(4) 임상 연구 결과

○ [SOLSTICE][35] 이전에 최소 14일 이상의 항CMV 치료를 받았지만 불응성 또는 내성의 CMV 감염[36]을 보이는 12세 이상의 고형장기이식 또는 조혈모세포 이식 환자를 대상으로 IAT[37]군(n=117) 대비 maribavir군(n=235)의 효능 및 안전성을 평가한 2:1 무작위배정, 공개, 다기관, 활성약 대조 3상, 8주 복용, 12주 f/u 임상시험 결과,

35) Avery RK et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases. 2022: 10;75(4):690-701.

36) 최근 14일 이상의 anti-CMV treatment agents(IV ganciclovir, PO valganciclovir, IV foscarnet, IV cidofovir) 치료 후에도 전혈 또는 혈장의 CMV DNA level의 >1 $\log_{10}$ 감소를 보이지 못한 refractory CMV infection

37) IAT: investigator-assigned treatment, 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트, 시도포비어 중 연구자 선택 치료

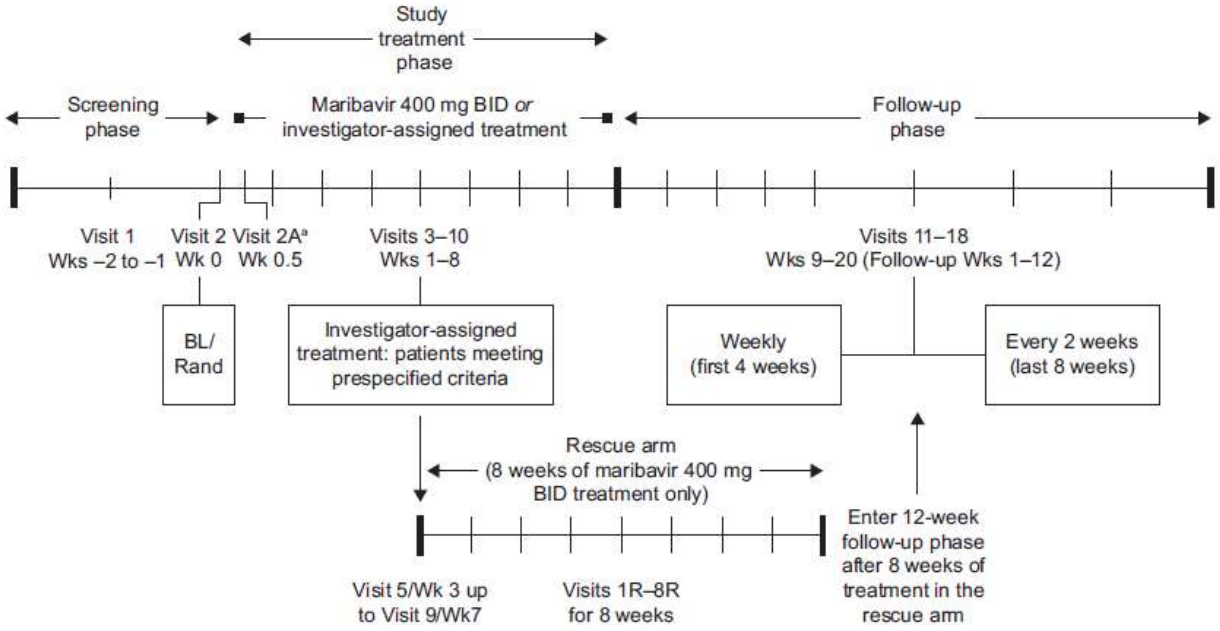


Figure 1. Trial design. [a]Visit 2A/2A(R) was only required for patients receiving tacrolimus, cyclosporine, everolimus, or sirolimus at visit 2/2R. Abbreviations: BID, twice daily; BL, baseline; R, rescue; Rand, randomization; Wk, week.

- (1차 평가지표) 8주차에 CMV 바이러스혈증 제거 달성[38] 환자는 신청품군 55.7%, 대조군 23.9%로 두 군간 보정된 차이[39]는 32.8%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 22.80-42.74; P<0.001).
- (2차 평가지표) 16주차 까지 CMV 바이러스혈증 제거 달성 및 증상 조절[40] 유지 환자는 신청품군 18.7%, 대조군 10.3%로 두 군간 보정된 차이[41]는 9.5%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 2.02-16.88; P=0.01).
- (재발 관련 지표) 첫 8주 동안 CMV 바이러스혈증 제거 달성 이후 재발률은 신청품군 17.9%, 대조군 12.3%이었지만, 8주 이후 임상적으로 유의미한 재발률은 신청품군 26%, 대조군 35.7%로 나타남.

38) 최소 5일 간격의 2번의 연속적인 검사에서 plasma CMV DNA level이 137IU/mL 미만으로 검출된 경우

39) 두 군간의 차이는 Cochran–Mantel–Haenszel weighted average across strata of baseline central laboratory CMV viral load (low, <9100 IU/mL; intermediate/high, ≥9100 IU/mL) and transplant type (SOT, HCT)으로 얻어진 값임.

40) 증상 조절: 기존의 증상이 있던 환자에서 CMV disease/syndrome의 해소/개선 또는 기존의 증상이 없던 환자에서 CMV disease/syndrome이 발생하지 않는 것을 의미함.

41) 두 군간의 차이는 Cochran–Mantel–Haenszel weighted average across strata of baseline central laboratory CMV viral load (low, <9100 IU/mL; intermediate/high, ≥9100 IU/mL) and transplant type (SOT, HCT)으로 얻어진 값임.

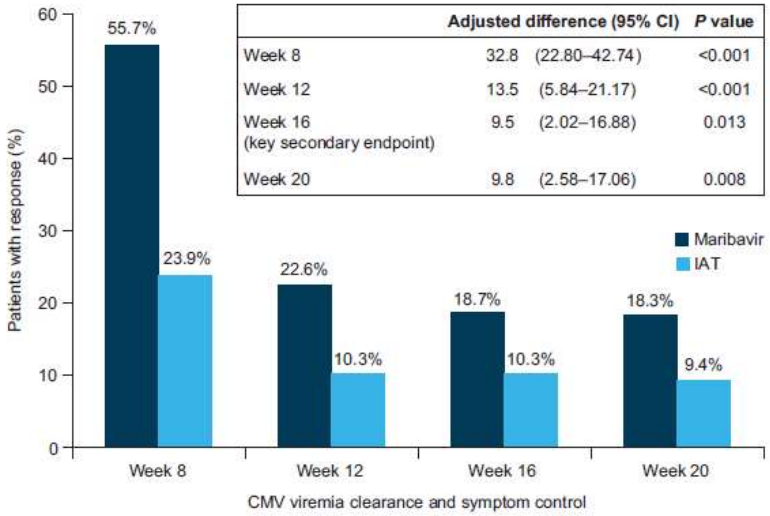


Figure 4. Secondary endpoints: confirmed viremia clearance and symptom control at week 8 and maintained through week 12, week 16 (key secondary endpoint), and week 20 (randomized population). Symptom control was defined as resolution/improvement of CMV disease/syndrome for patients symptomatic at baseline or absence of the development of CMV disease/syndrome for patients asymptomatic at baseline. Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; IAT, investigator-assigned therapy.

- (안전성) 치료 관련 부작용 발생률은 신청품군 60.3%, 대조군 49.1%이었으며, 그에 따른 치료 중단률은 신청품군 13.2%, 대조군 31.9%로 신청품군에서 더 적은 것으로 나타남. 신청품군에서 가장 흔하게 나타난 부작용은 미각이상증(37.2%)이었음.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[42)43)44)45)]에서는 신청품과 치료적 위치가 동일하고 급여권 내에서 대체가능한 약제는 없으며, ganciclovir, valganciclovir에 반응이 없으면 foscarnet, cidofovir를 개별 환자의 상황에 맞게 임상의의 판단에 따라 사용하고 있으나 ganciclovir, foscarnet, cidofovir 모두 UL54 변이에 영향을 받아 교차내성의 가능성 있으므로 신청품이 ganciclovir, valganciclovir를 대체할 가장 유용한 약제로 판단되고, 신청품의 3상 임상시험 결과에서 8주차 바이러스혈증 제거율이 대조군에 비해 높아 임상적 유효성이 있고 안전성을 입증하였다는 의견을 제시함.

42) 대한이식학회([redacted])

43) 대한감염학회([redacted])

44) 대한항균요법학회([redacted])

45) 대한조혈모세포이식학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 차수 상관없이 CMV 감염환자의 치료에 허가받은 ganciclovir가 급여 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2023년 6월 16일

구 분	세부인정기준 및 방법
[629] Maribavir 경구제 (품명: 리브텐시티정 200밀리그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 고형장기이식 또는 조혈모세포이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료가 필요하고 동 약제 투여 시작 전 5일 이내 혈청 CMV-PCR 검사결과 양성으로 확인된 성인 환자로서 다음 중 하나를 만족하는 경우 - 다 음 - 1) 최소 2주 이상 간시클로버 또는 발간시클로버 투여 후에도 거대세포바이러스 양(viral load)이 기저치 대비 변화가 없거나 증가하는 경우 2) 염기서열분석 검사 결과 임상적으로 의미 있는 거대세포바이러스 약제 내성 유발 돌연변이가 1개 이상 확인된 경우 3) 심각한 혈액학적 부작용 등으로 간시클로버 또는 발간시클로버의 지속 치료가 불가능한 경우 나. 투여중지 기준: 동 약제 투여 후 2주째의 혈액 CMV-PCR 검사 결과 거대세포바이러스 양(viral load)의 변화가 없거나 증가한 경우 다. 간시클로버 또는 발간시클로버와의 병용투여는 인정하지 아니함

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 3개국(미국, 영국, 이탈리아) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- CADTH (2022. 11월): 급여 권고
  - 신청품은 이전에 1가지 이상의 항바이러스제 치료(간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어)에 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염/질병의 치료에 권고됨.
    - ✓ 신청품은 SOLSTICE study를 통해 대조군(investigator-assigned antiviral treatments, IAT) 대비 임상적 효과를 보였음.
    - ✓ 전문가들은 CMV 재발에 의해 재치료가 필요한 환자들은 이전에 동일한 항바이러스제를 재투여할 수 있으며 치료 비반응군의 경우 다른 항바이러스제로 교차투여할 수 있고, 신청품(maribavir)에 유전적 돌연변이가 존재하여 내성을 나타나거나 2주 이상 투여 후에도 CMV viral load의 변화가 없거나 증가할 경우 신청품의 투여를 중단해야 한다고 권고함.
    - ✓ CADTH의 경제성 평가 결과, IAT군 대비 신청품의 ICER는 $403,089/QALY로 환자군의 WTP(willingness-to-pay) threshold인 $50,000/QALY를 초과하여 비용 효과적이지 않으며, 최소한 4.5% 가격 인하가 필요함.

- NICE (2023. 1월): 급여 권고(PAS, simple discount)
  - 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어를 포함한 치료에 대하여 불응성(refractory)인 성인 환자에서 조혈모세포이식 또는 고형장기이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염의 치료에 신청품을 권고함.
    - ✓ 신청품은 SOLSTICE study를 통해 대조군(investigator-assigned antiviral treatments, IAT) 대비 임상적 효과를 보였지만 임상시험 설계가 open-label로 진행되었고, 대조군에서 연구자가 환자의 CMV 치료법 및 면역억제제 치료도 변경 가능했기 때문에 결과에 편향이 발생할 수 있고 불확실성이 존재할 수 있음.
    - ✓ 신청사는 IAT군과 비교한 경제성 평가를 제출하였음. 위원회는 임상적 효과의 불확실성 및 경제성 평가 모델의 높은 불확실성 때문에 수용 가능한 ICER 수준은 £20,000/QALY으로 판단하였고 신청품의

confidential commercial arrangements(simple discount) 가격을 고려하였을 때 수용 가능한 것으로 판단됨.

- SMC (2023. 9월): 급여 권고(PAS, simple discount)
  - 신청품은 이전에 1가지 이상의 항바이러스제 치료(간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어)에 불응성인(내성여부와 상관없이) 성인 환자에서 이식(SOT, HSCT) 후 거대세포바이러스(CMV) 감염/질병의 치료에 권고됨.
    - ✓ 이식 후 불응성 CMV 감염은 CMV로 인한 종말장기질환과 치료 관련 사망률의 증가와 연관이 있으며, 신청품은 해당 적응증의 first-in-class 약제임.
    - ✓ SOLSTICE study에서 신청품은 이식 후 불응성 CMV 감염 환자들에서 IAT군 대비 CMV viraemia clearance를 향상시켰으며, ganciclovir와 같은 1차 치료제에 반응하지 않은 환자들에게 유용한 치료적 선택이 될 수 있다고 판단함.
    - ✓ 비용-효용 분석결과, 기본분석에서 IAT군 대비 신청품의 ICER는 -£4,133으로 maribavir dominant로 분석됨.