오페브연질캡슐100,150mg(한국베링거인겔하임(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1캡슐 중 닌테다닙 100mg, 150mg
제형 및 성상	(100mg) 밝은 황색의 점성 현탁액을 포함하고 있는 타원형의 불투명한 연한 분홍색 젤라틴 연질 캡슐 (150mg) 밝은 황색의 점성 현탁액을 포함하고 있는 타원형의 불투명한 갈색 젤라틴 연질 캡슐
효능·효과	1. 특발성 폐섬유증의 치료 2. 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연 3. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료
용법·용량	- **성인 1일 2회, 1회 150mg을 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장**한다. 식사 후 즉시 복용하며 투여 시 씹거나 분쇄하지 말고 물과 함께 캡슐 전체를 복용한다. - 1회 150mg, 1일 2회 요법에 내약성이 좋지 않을 경우에만 1회 100mg, 1일 2회 요법이 권장된다. - 이 약을 사용한 치료는 이 약의 효능효과와 관련된 상태의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 처음 치료 시 간기능 및 임신 검사를 수행한다. - 복용 시점에서 복용을 놓쳤을 경우 다음 투여 시간에 권장용량을 투여하여야 한다. 이 때 추가용량을 투여해서는 안 된다. 1일 권장용량 300mg을 초과해서 투여해서는 안 된다.
의약품 분류	229(기타의 호흡기관용약)

나. 주요내용

(1) 대상 질환의 특성

① 특발성 폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- **(정의)** 원인불명의 섬유성 간질성 폐렴이 만성적으로 진행하는 질환으로, 최근 특발성 폐섬유증의 발병기전은 폐포 상피 세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상받음으로써 발생한다고 알려져 있음.
- **(치료)** 특발성 폐섬유증 환자에서 폐기능(FVC, forced vital capacity)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 pirfenidone 및 nintedanib의 사용을 권장하며, 폐이식은 폐이식을 받지 않은 군에 비해 생존율을 증가시키므로 적절한 시기에 고려함.

② 전신경화증 연관 간질성 폐질환(Systemic sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD)

- **(정의)** 결체조직질환이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인하여 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환으로, 이 병과 관련된 간질성 폐질환을 결체조직질환 연관 간질성 폐질환이라고 함. 전신경화증 연관 간질성 폐질환(SSc-ILD)은 간질성 폐질환이 동반될 수 있는 대표적이고 흔한 결체조직질환 연관 간질성 폐질환임.
- **(치료)** 결체조직질환 연관 간질성 폐질환은 광범위하고 임상상도 매우 다양하여, 대규모 무작위 대조군 연구가 거의 없으며 표준치료법도 정립되어 있지 않음. ILD가 진단시부터 중증이거나 진행이 빠른 경우 저용량의 steroid, azathioprine, cyclophosphamide(CYC), mycophenolate mofetil(MMF) 등의 사용을 고려할 수 있음.

③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease, PF-ILD)

- **(정의)** 간질성 폐질환(ILD)은 폐 간질부(interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증세포들의 침윤 및 때로는 섬유화(fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환들을 총칭함. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD)는 비교적 최근에 생긴 개념이며, ILD의 분류와 상관없이 서서히 섬유화가 진행하는 모든 간질성 폐질환(ILD)을 말함.
- **(치료)** 이론적으로 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD)가 pathogenesis에서 염증과 섬유화가 같이 있는 상태이므로 면

역억제제와 항섬유화제를 차례로 혹은 같이 사용하는 것이 유용할 수 있음. 전신경화증 연관 간질성 폐질환(SSc-ILD) 이외의 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD) 역시 초기에는 steroid나 면역억제제를 사용하며, 섬유화가 진행하는 경우 항섬유화제를 써 볼 수 있음.

- **(질환 간 상관관계)** 전신경화증 연관 간질성 폐질환(SSc-ILD)와 특발성 폐섬유증(IPF)은 교집합이 없으나, 전신경화증 연관 간질성 폐질환(SSc-ILD) 중 일부는 점점 섬유화가 진행하는 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD)일 수 있음. 특발성 폐섬유증(IPF)은 연구자에 따라 PF-ILD로의 포함 여부가 달라질 수 있음.

(2) 약제 특성

○ 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 inhibitor임.

- 신청품은 해당 kinase의 ATP 결합 포켓에 경쟁적으로 결합하여 세포 내 신호전달 캐스캐이드를 차단하는데, 이 과정은 간질성 폐질환 섬유조직 리모델링 발병기전과 관련이 있는 것으로 밝혀짐.

- 신청품은 procollagen, IL-1b 및 TIMP-1 감소와 섬유아세포 증식 및 활성화 억제, 염증세포의 감소를 통해 폐섬유화를 억제하는 것이 보고되었음.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[1)2)] 및 임상진료지침[3)4)]에서 ① 특발성 폐섬유증, ② 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, ③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료제로 권고 및 언급되고 있음.

- **(① 특발성 폐섬유증)** 폐기능(FVC, forced vital capacity)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 pirfenidone 및 nintedanib의 사용을

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 287: Interstitial Lung Disease

2) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2017. >eChapter 2020: Goodman & Gilman Year in Review New and Noteworthy FDA Approvals

3) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회. 2018.

4) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society Documents. 2015.

권장함(근거수준: 보통, 권고수준: 강함)[5].

- **(② 전신경화증 연관 간질성 폐질환)** 전신경화증 연관 간질성 폐질환의 효과적인 치료를 위해 nintedanib의 사용을 권장함(Level of agreement: 100%)[6].

- **(③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환)** 신청품 관련 언급 내용 없음.

(4) 임상시험 결과

① 특발성 폐섬유증

○ [INPULSIS][7] 5년 이내 특발성 폐섬유증을 진단받은 40세 이상 환자(n=1,061)[8]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(3:2), 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 **FVC[9] 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]

- 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.

② 전신경화증 연관 간질성 폐질환

○ [SENSCIS][10] 12개월 이내 HRCT를 통해 10% 이상 섬유화가 확인된 18

5) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회. 2018.

6) Evidence-based consensus statements for the identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis in Europe. 2020.

7) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82.

8) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC(forced vital capacity) 50% 이상, predicted D_{LCO}(diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30% 이상 80% 미만, 지난 12개월 이내 흉부 HRCT를 수행했어야 함.

9) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량

10) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Distler O, et al. N Engl J Med. 2019 Jun

세 이상 간질성 폐질환 환자(n=576)[11]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(1:1), 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 **FVC[12] 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).

- 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.

③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환

○ **[INBUILD][13]** nintedanib 또는 pirfenidone을 제외한 표준치료[14]에도 불구하고 스크리닝 전 24개월 이내 진행성 표현형을 나타내는 조건[15]을 하나 이상 만족하는 18세 이상 간질성 폐질환 환자(n=663)[16]를 대상으로 한 52주, 다국가/다기관, 무작위배정(1:1), 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 **FVC[17] 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.

27;380(26):2518-2528.

11) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC(forced vital capacity) 40% 이상, predicted D_{LCO}(diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30% 이상 90% 미만, 지난 12개월 이내 HRCT를 통해 10% 이상 섬유화 진행이 확인되어야 함.

12) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량

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

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

15) 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.

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

17) FVC, forced vital capacity: 노력성 폐활량

(5) 학회의견

○ 관련 학회[18]에 따르면, 신청품은 전신경화증 연관 간질성 폐질환 및 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환 관련 3상 연구[19][20]에서 폐기능 감소를 완화하는 것이 증명된 유일한 항섬유화제로 대체가능한 약제가 없다는 의견을 제시함. 아울러 특발성 폐섬유증에서는 pirfenidone과 대체가능하며, 두 약제는 부작용 profile이 다르기 때문에 한 가지 약에 부작용이 심한 경우 서로 대체할 수 있어야 한다는 의견을 제시함.

(6) 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (2021년 3월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[229] Nintedanib 경구제 (품명: 오페브연질캡슐 100밀리그램, 150밀리그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 투여대상 **가. 특발성 폐섬유증** ○ 고해상 흉부전산화단층촬영(HRCT)과/또는 수술적 폐조직 생검(surgical lung biopsy)으로 확진된 특발성 폐섬유증 환자로서 - pirfenidone 지속투여에도 질병이 진행(12개월 이내 Predicted FVC가 10% 이상 감소)하였거나, 심각한 광과민증 등의 심한 부작용(소견서 등 객관적인 자료 첨부)으로 사용할 수 없는 경우 2차 약제로 투여 시 인정

18) 대한결핵및호흡기학회( ), 대한내과학회( )

19) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Distler O, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.

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

	나. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환 ○ 고해상 흉부전산화단층촬영(HRCT)으로 확인된 만성 섬유성 간질성 폐질환 환자로서 다음 조건을 모두 만족하는 경우(단, 특발성폐섬유증은 제외함.) - 다 음 - 1) Predicted forced vital capacity(FVC) 45% 이상 2) Predicted carbon monoxide diffusing capacity(DLco) 30% 이상이고 80% 미만 3) 기존치료(스테로이드, 면역억제제)에도 불구하고 최근 24개월 이내 가), 나), 다) 중 하나 이상이 확인된 경우 가) relative decline in predicted FVC(%)가 10% 이상 나) 5% ≤ relative decline in predicted FVC(%) < 10% 이면서, 호흡기 증상의 악화 다) 5% ≤ relative decline in predicted FVC(%) < 10% 이면서, HRCT에서의 섬유화 진행 2. 평가방법 치료 시작 후 12개월마다 평가(HRCT 및 폐기능검사)를 하여야 함. 3. 투여 중지기준 반응평가를 실시하여 질병 진행(12개월 이내 Predicted FVC가 10% 이상 감소하면서 HRCT 악화 소견)이 확인되는 경우 투여를 중단함.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 약가집에 모두 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

① 특발성 폐섬유증

- NICE (2016년 1월): Recommended
  - 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상, 80% 이하인 특발성 폐섬유증'에 사용을 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- SMC (2015년 9월): accepted for restricted use
  - 신청품은 'Predicted FVC 80% 이하인 특발성 폐섬유증'에 사용을 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- PBAC (2016년 11월): Recommended
  - 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상인 특발성 폐섬유증'에 사용을 권고하며, 해당 권고는 Special Pricing Arrangements가 적용된 것을 고려함.
- CADTH (2015년 10월): Recommended
  - 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상인 특발성 폐섬유증'에 사용을 권고하며, 신청품의 약제비는 pirfenidone의 약제비를 초과하지 않은 것을 조건으로 함.

② 전신경화증 연관 간질성 폐질환

- NICE : Suspended
  - PF-ILD 치료를 위한 신청품의 평가가 현재 진행 중이며, SSc-ILD 환자군이 PF-ILD 환자군 내 포함되므로, 해당 평가를 중단함.

※ SMC(스코틀랜드), CADTH(캐나다), PBAC(호주) 평가결과는 검색되지 않음.

③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환

- NICE (TBC[21]): In progress
- SMC (2021년 5월): accepted for use
  - 신청품은 '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환'에 사용을 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- PBAC (2021년 3월): Not recommended
  - 신청품은 '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환'에 사용을 권고하지 않음.
  - 신청품과 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 경제성 평가 분석 결과 ICER는 불확실하고 과소평가되었을 수 있음($55,000-$75,000/QALY). 불확실성의 주된 이유는 전체 생존 효과(overall survival benefit) 불확실성 때문임.
- CADTH (2021년 4월): Recommended
  - 신청품은 'Predicted FVC 45% 이상인 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환'에 사용을 권고하며, 가격 인하를 조건으로 함.

21) The expected publication date is to be confirmed(TBC).