

약제 요양급여의 적정성 평가결과

nintedanib 100mg, 150mg

(오페브연질캡슐100,150밀리그램, 한국베링거인겔하임(주))

제형, 성분·함량:

- 1캡슐 중 nintedanib esilate 120.4mg, 180.6mg(nintedanib으로서 100mg, 150mg)

효능 · 효과

- 특발성 폐섬유증의 치료
- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 폐기능 감소 자연
- 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2025년 제1차 약제급여평가위원회: 2025년 1월 9일

- 약제급여기준 소위원회 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

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “① 특발성 폐섬유증의 치료, ② 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 폐기능 감소 지연, ③ 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료”에 허가받은 약제로,
 - “진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료*”는 위약 대비 FVC(노력성 폐활량) 연간 감소율이 유의하게 개선된 점 등 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성 평가 결과, 비용 효과비가 수용 가능하므로, 급여의 적정성이 있음.
 - * “전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 폐기능 감소 지연 환자”는 “진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료”에 포함하여 검토
 - 다만, “특발성 폐섬유증의 치료”에서 위약 대비 FVC(노력성 폐활량) 연간 감소율이 유의하게 개선되어 임상적 필요성이 인정되나, 비용 효과성이 불분명하여 약값전액본인 부담함.

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 허가받은 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 inhibitor임¹⁾.
 - 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾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(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- [INPULSIS]¹⁰⁾¹¹⁾ 5년 이내 특발성 폐섬유증으로 진단받은 40세 이상 환자를 대상 (n=1,066)으로 한 52주, 이중맹검, 무작위배정(3:2), 위약 대조 3상 임상시험 결과,

	신청품군	위약 대조군	Difference(95% CI)
INPULSIS-1	-114.7 (n=309)	-239.9 (n=204)	125.3(77.7-172.8) $p < 0.001$
INPULSIS-2	-113.6 (n=329)	-207.3 (n=219)	93.7(44.8-142.7) $p < 0.001$
pooled analysis	-113.6 (n=638)	-223.5 (n=423)	109.9(75.9-144.0) $p < 0.001$

- (1차 평가지표) FVC 연간 감소율은 INPULSIS-1, INPULSIS-2 모두 신청품군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선됨.
- (2차 평가지표) 첫 번째 급성악화까지 걸리는 시간(time to the first acute exacerbation) 결과는 INPULSIS-1에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없으며(HR 1.15; 95% CI 0.54-2.42; p=0.67), INPULSIS-2에서는 신청품군이 위약군 대비 통계적으로 유의한 시간 증가를 보임(HR 0.38; 95% CI 0.19-0.77; p=0.005). 통합 분석 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(HR 0.64; 95% CI 0.39-1.05; p=0.08).
- (안전성) 두 임상시험에서 심각한 이상반응(serious adverse events)은 신청품군과 위약군 모두 유사했음. 가장 흔한 이상반응은 설사로, INPULSIS-1에서 신청품군 190명 (61.5%), 위약군 38명(18.6%), INPULSIS-2에서 신청품군 208명(63.2%), 위약군 40명 (18.3%) 발생함.

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

- [SENCSIS]¹²⁾ 18세 이상 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자를 대상(n=576)으로 한 52주, 이중맹검, 무작위배정(1:1), 위약 대조 3상 임상시험 결과,
 - (1차 평가지표) FVC 연간 감소율은 신청품군에서 $-80.8 \pm 15.1 \text{mL/yr}$ 대비 위약 대조군 $-187.8 \pm 14.8 \text{mL/yr}$ ($\Delta = 107.0 \text{mL}$, 95% CI $65.4 - 148.5$; $p < 0.001$)으로 통계적으로 유의하게 개선됨.
 - (2차 평가지표) 52주차 로드난 피부 점수(modified Rodnan Skin Score, mRSS)¹³⁾ 결과, 신청품군 -2.17 ± 0.27 , 위약군 -0.88 ± 0.87 ($\Delta = -0.21$, 95% CI $-0.94 - 0.53$; $p=0.58$)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음.
 - (안전성) 이상반응(any adverse events) 및 심각한 이상반응(serious adverse events)은 신청품군과 위약군 모두 유사했으며, 투약중단으로 이어진 이상반응은 신청품군(46명, 16%)이 위약군(25명, 87%) 대비 높게 나타남. 가장 흔한 이상반응은 설사로, 신청품군에서 218명(24.0%), 위약군에서 62명(21.5%) 발생함.

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

- [INBUILD]¹⁴⁾ 표준치료(신청품 또는 pirfenidone을 제외)에도 불구하고 스크리닝 전 24개월

이내 진행성 표현형을 나타내는 조건을 하나 이상 만족하는 18세 이상 간질성 폐질환 환자(n=663) 대상으로 한 52주, 이중맹검, 무작위배정(1:1), 위약 대조 3상 임상시험 결과,

- (1차 평가지표) FVC 연간 감소율은 신청품군에서 $-80.8 \pm 15.1 \text{ mL/yr}$ 대비 위약 대조군 $-187.8 \pm 14.8 \text{ mL/yr}$ ($\Delta = 107.0 \text{ mL}$, 95% CI 65.4 - 148.5; $p < 0.001$)으로 통계적으로 유의하게 개선됨.
- (2차 평가지표) 사망 또는 간질성 폐질환으로 인한 첫 급성악화까지의 시간, 사망까지의 시간 분석 결과,

간질성 폐질환의 급성악화 및 사망			
	신청품군	위약 대조군	Hazard Ratio(95% CI)
at 52wk	26/332(7.8%)	32/331(9.7%)	0.8(0.48-1.34)
until first database lock	41/332(12.3%)	59/331(17.8%)	0.68(0.46-1.01)
사망			
at 52wk	16/332(4.8%)	17/331(5.1%)	0.94(0.47-1.86)
until first database lock	27/332(8.1%)	38/331(11.5%)	0.70(0.43-1.15)

- (안전성) 이상반응(any adverse events) 및 심각한 이상반응(serious adverse events)은 신청품군과 위약군 모두 유사했음. 가장 흔한 부작용은 설사로, 신청품군에서 222명(66.9%), 위약군에서 79명(23.9%) 발생함. 메스꺼움, 구토, 식욕 감소 및 체중 감소는 신청품군이 위약군보다 더 자주 발생함.
- [INBUILD 연장, final database lock]¹⁵⁾ 모든 환자가 follow-up 방문 종료 또는 공개 라벨 연장 연구(INBUILD-ON)에 등록한 시점인 final database lock에서 보고한 유효성 결과, 사망은 신청품군에서 36명(10.8%), 위약군 45명(13.6%) 발생하였으며 통계적 우월성을 입증하지 못함(HR 0.78, 95% CI 0.5-1.21; nomian p=0.26).

- 관련 학회¹⁶⁾에 따르면,

- 신청품은 특발성 폐섬유증에서 pirfenidone과 더불어 대규모 3상 연구에서 치료효과와 안전성이 증명된 두 가지 밖에 없는 항섬유화제 중 한가지로, 두 약제는 부작용 profile이 다르기 때문에 한 가지 약에 부작용이 심한 경우 서로 대체할 수 있어야 한다는 의견임.
- 신청품은 전신경화증 연관 간질성 폐질환 및 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환 관련 3상 연구에서 폐기능 감소를 완화하는 것이 증명된 유일한 항섬유화제임. 기존 치료법인 스테로이드나 면역억제제는 자가면역이나 염증을 억제하는 것으로 신청품은 해당 치료에도 불구하고 진행하는 섬유화에 대한 치료제이므로 대체 가능한 약제가 없다는 의견임.

○ 비용 효과성

① 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 임상진료지침, 관련 학회의견 등을 고려 시, 신청품의 대체약제는 없음.
- 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED] 원임.
- 해당 적응증에 대한 별도의 경제성평가 자료가 제출되지 않음¹⁷⁾.

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

- 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 폐기능 감소 자연 환자는 “진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료”에 급여범위가 설정되어 검토되었음.

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

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 임상진료지침, 관련 학회의견 등을 고려 시, 신청품의 대체약제는 없음.
- 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED] 원임.
- (경제성평가) “진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료”에 대상 “신청품 + 최적지지요법”的 “위약 + 최적지지요법” 대비 비용-효용분석의 기본 분석 ICER는 [REDACTED] 원/QALY임.

○ 재정 영향¹⁸⁾

① 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원으로 예상됨

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

- 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 폐기능 감소 자연 환자는 “진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료”에 급여범위가 설정되어 검토되었음.

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

- 제약사 제출 예상 사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원으로 예상됨

* 신청품의 대상 환자수 및 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 신청품 식약처 허가사항(2020.8.6.)
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e. 2022.
- 4) Goldman-Cecil Medicine E-book. 2023.
- 5) Martindale: The Complete Drug Reference.
- 6) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.
- 7) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.
- 8) An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. 2024.
- 9) Hoffmann-Vold A-M et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol 2020.
- 10) Richeldi L et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2071–2082.
- 11) INPUSIS는 두 개의 동일 설계(replicate) 3상 임상시험으로 INPULSIS-1, INPULSIS-2로 수행되었음.
- 12) Distler O et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis - Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518–2528.
- 13) 로드난 피부 점수(mRSS)는 17부위의 촉진(palpation)을 통해 환자의 피부 두께를 평가하기 위해 사용되며, 각 부위의 점수는 0에서 3점으로 매겨지며 최대 점수는 51점임. 점수가 높을수록 피부 경화가 악화됨을 나타냄.
- 14) Flaherty KR et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718–1727.
- 15) Flaherty KR, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022;59(3):2004538.
- 16) 대한결핵 및 호흡기학회(), 대한내과학회()
- 17) [REDACTED]
- 18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 19) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
100mg(캡슐)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
150mg(캡슐)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- 20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가
- 21) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
100mg(캡슐)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
150mg(캡슐)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- 22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가