

약제 영양급여의 적정성 평가결과

letermovir 240mg, 480mg

(프레비미스정·주 240, 480밀리그램, 한국엠에스디(유))

제형, 성분·함량:

- 1 정(또는 바이알) 중 letermovir 240mg, 480mg

효능 효과:

- 동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성 [R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제5차 약제급여평가위원회: 2020년 5월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2019년 6월 19일

- 경제성평가 소위원회 심의일: 2020년 1월 20일, 2020년 4월 17일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “동종 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성 [R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방요법”에 허가받은 약제로, CMV 예방요법 미실시와 비교 시 clinically significant CMV infection의 감소 등 임상적 유용성 개선이 인정되며 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려할 때 경제성평가 결과인 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방”에 허가받은 약제로 생존을 위협할 정도의 심각한 질환 혹은 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우라고 보기 어려운 점 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 바이러스 복제에 필요한 CMV DNA terminase 복합체(pUL51, pUL56, pUL89)와 CMV DNA 사슬과의 결합을 방해하여 복제된 DNA가 genome으로 분리되는 과정과 캡시드(capsid) 내로 들어가는 것(packaging)을 억제하며¹⁾²⁾, 다른 항바이러스제와 달리 골수 기능 억제와 연관되어 있지 않음.³⁾
- 교과서에서 동종조혈모세포이식을 받은 혈청양성 성인 환자의 CMV 감염예방요법으로 신청품을 권고하고 있으며,⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 임상진료지침에서도 CMV 혈청 양성에 해당하는 동종조혈모세포이식환자를 대상으로 일차적 예방요법(primary prophylaxis)을 시행할 것을 권고하고 있으며, 신청품을 예방적 요법으로써 추천하고 있음.⁷⁾
- [3상 임상]⁸⁾ 동종조혈모세포 이식을 받은 CMV 혈청양성환자 570명을 2:1로 letermovir 군 및 placebo군으로 무작위 배정 후, 이식 후 14주까지 letermovir 480mg 경구 또는 정맥 투여, 동일 용량의 placebo 경구 또는 정맥 투여(cyclosporine을 병용하는 경우 letermovir 또는 해당 placebo 용량을 240mg으로 감량 투여)한 3상, 이중맹검, 위약대조, 무작위, 다기관 임상시험에서,
 - 1차 평가지표인 24주 후 임상적으로 유의한 CMV 감염⁹⁾ 환자 비율은 신청품 투약

군에서 위약 투약군 대비 -23.5% 유의하게 더 낮은 수치를 보였음(letermovir군 37.5%, placebo군 60.6%, $p<0.001$).

- 2차 평가지표인 14주 후 임상적으로 유의한 CMV 감염 환자 비율은 신청품 투약군에서 위약 투약군 대비 -31.3% 유의하게 더 낮은 수치를 보였음(letermovir군 19.1%, placebo군 50.0%, $p<0.001$).
 - 안전성 관련 16주 이내에 발생한 이상반응의 빈도는 신청품 투약군과 위약 투약군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 관련학회¹⁰⁾는 국내 CMV 항체 양성률이 높은 상황에서 신청품을 이용한 CMV 예방요법이 이식시 사망으로 이어질 수 있는 CMV의 감염과 질환을 예방할 수 있어 임상적으로 유용하다고 판단함. 또한 예방요법은 이식 초기부터 투여되므로 조혈모세포 생착에 영향을 미치지 않아야하고 골수독성(myelotoxicity)이나 신독성(nephrotoxicity)과 같은 안전성에 대한 검증도 필수적인데 신청품은 생착에 이르는 과정 및 이상반응이 placebo와 유사하여 기존에 시행되지 못했던 CMV 예방요법을 가능하게 했다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 동종조혈모세포이식을 받은 CMV 혈청양성 환자의 CMV 감염 및 질환 예방에 허가받은 약제로 임상진료지침 및 교과서¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾, 학회의견¹⁵⁾ 고려시 예방요법으로써 신청품을 대체할 만한 약제는 없음.
- 신청품의 치료기간당 투약비용은 [REDACTED]원임.¹⁶⁾
- 신청품을 이용한 CMV 예방요법은 현행 치료법인 CMV 예방요법 미시행 대비 임상적으로 중요한 CMV 감염 및 질환 발생률 감소 등의 임상적 유용성 개선이 인정되고 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며 ICER는 [REDACTED]원/QALY임.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 제약사 제시 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾ 1차년도에 약 [REDACTED]억원, 3차년도에 약 [REDACTED]억원이 될 것으로 예상됨.
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수, 예방요법 시행을 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 아래표와 같이 제외국 약가집에 수재되어 있음.



구 분	프레비미스 240mg(/12mL)	프레비미스 480mg(/24mL)
정제	미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국, 프랑스	미국, 독일, 이탈리아, 스위스, 프랑스
주사제	미국, 일본, 독일	미국, 독일

References

- 1) Gerna G et al. An overview of letermovir: a cytomegalovirus prophylactic option. Expert Opinion on Pharmacotherapy(2019), DOI: 10.1080/14656566.2019.1637418
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Section 11: Viral Diseases: General Considerations
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment. 2019. Chapter 30: Common Problems in Infectious Diseases & Antimicrobial Therapy.
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Section 11: Viral Diseases: General Considerations
- 5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. Chapter 2017 Part 1: The Goodman & Gilman Year in Review: 2017 New and Noteworthy FDA Approvals
- 6) Goldman's Cecil Medicine 25th ed. Chapter 178. Hematopoietic stem cell transplantation.
- 7) NCCN guidelines: Prevention and Treatment of Cancer-related Infections, version 1. 2020
- 8) Marty FM et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;377:2433-44.
- 9) clinically significant CMV infection defined as CMV diseases or CMV viremia leading to preemptive treatment
- 10) 대한항균요법학회(), 대한혈액학회(), 대한감염학회()
- 11) NCCN guidelines: Prevention and Treatment of Cancer-related Infections, version 1. 2020
- 12) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. Chapter 2017 Part 1: The Goodman & Gilman Year in Review: 2017 New and Noteworthy FDA Approvals
- 13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Section 11: Viral Diseases: General Considerations
- 14) Goldman's Cecil Medicine 25th ed. Chapter 178. Hematopoietic stem cell transplantation.
- 15) 대한항균요법학회(), 대한감염학회()
- 16) 신청품의 3상 임상시험(Marty FM et al, 2017)에서 신청품 평균 투여일수 일 기준
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사 제출 예상 사용량

구분		등재 1년차	등재2년차	등재 3년차
제약사 제시 예상사용량	240mg 정제(1정)	정	정	정
	240mg 주사제(1주)	주	주	주
	480mg 정제(1정)	정	정	정
	480mg 주사제(1주)	주	주	주

- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가