

오페브연질캡슐100,150밀리그램(닌테다닙에실산염)(한국베링거인겔하임(주))

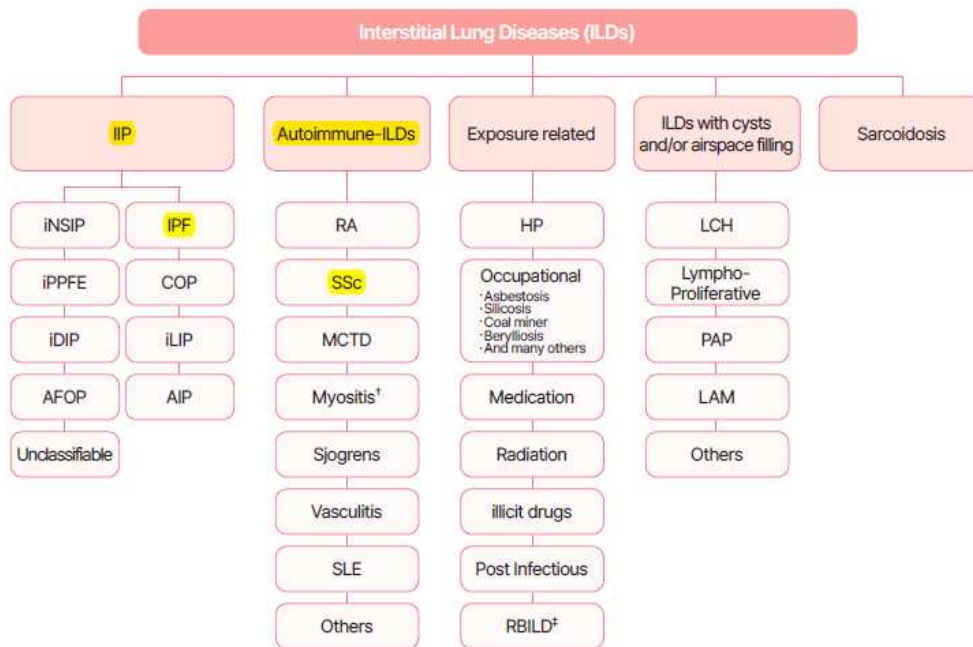
가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청(재결정신청)
주성분 함량	1캡슐 중 nintendanib esilate 120.4mg, 180.6mg (nintendanib으로서 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(IPF) 2. 전신경화증 연관 간질성폐질환(SSc-ILD) 환자의 폐기능 감소 지연 3. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환의 치료(PPF)
용법·용량	- 성인 1일 2회, 1회 150mg을 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장한다. 식사 후 즉시 복용하며 투여 시 씹지 말고 물과 함께 캡슐 전체를 복용한다. 캡슐을 열거나 분쇄하지 않는다. - 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)
ATC	L01EX09
약리기전	Tyrosine kinase inhibitor
품목허가일	2016년 10월 21일(특발성폐섬유증) 2020년 2월 12일(전신경화증 연관 간질성 폐질환) 2020년 6월 6일(진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환)

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 폐 간질부(interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증 세포들의 침윤 및 때로는 섬유화(fibrosis)가 동반되는 비정상적인 질환을 총칭함.1)2)3)4)5)6)



① 특발성 폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- (정의) 특발성폐섬유증은 뚜렷한 원인이 없는 만성 진행성 폐섬유화로 인해, 점진적으로 악화되는 호흡곤란과 폐기능 감소를 특징으로 하는 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)임. IPF는 원인이 분명하지 않은 ILD인 특발성 간질성폐렴(Idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중에서 가장 흔한 질환임.

1) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.

2) Maher TM et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res 2021 Jul 7;22:197.

3) An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. 2024.

4) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.

5) Joung KI et al. Nationwide epidemiologic study for fibrosing interstitial lung disease(F-ILD) in South Korea: a population-based study. BMC Pulmonary Medicine 2023;23:98.

6) Kwon BS et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease other than idiopathic pulmonary fibrosis: Prevalence and clinical outcome. KATRD 2020 Nov 16.

- 최근 연구에서 상피세포의 반복적인 손상과 복구 과정의 이상이 중요 원인으로 확인됨. 이외에, 면역반응, 노화, 유전적 요인, 흡연 또는 먼지와 같은 환경적 노출도 IPF의 위험을 증가시킬 수 있음.
 - 한국은 전세계에서 가장 높은 특발성폐섬유증 유병률(4.51명/1만명)을 보임(일본 0.89명/1만명, 유럽 및 북미 0.33-2.98명/1만명). 해당 문헌에서는 유전적 또는 환경적 요인(가습기 살균제, 공기오염)을 원인으로 추측함.
- 흉부 고해상도 컴퓨터 단층촬영(high-resolution CT, HRCT)는 진단에 필수적인 검사로, 유발 원인이 확인되지 않는 환자에서 특징적인 특발성폐섬유증의 HRCT 소견을 보이는 경우(UIP⁷⁾ 혹은 probable UIP) 조직검사 없이도 IPF를 진단할 수 있으나, 그렇지 않을 경우 조직 검사 후 HRCT와 조직형의 조합에 의해 진단함.
- (임상증상) 원인 불명의 만성적인 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음을 특징으로 하는 진행성, 비가역적 섬유화 질환임. 50세 이후로 주로 발생하며 남성, 흡연과 연관되어 있음.
 - IPF 환자의 약 1/4에서 갑자기 임상경과의 악화 및 폐기능의 급속한 저하를 갖는 급성악화를 경험함. 산소치료 등 보전적 치료와 고용량의 스테로이드 치료가 시행되나 아직 효과가 입증된 치료는 없으며 예후가 불량함. 항섬유화제는 급성악화를 예방하는 효과가 있을 수 있음.
- (치료) 약물치료로는 항섬유화제(pirfenidone, nintedanib)을 사용하며, 비약물 치료에는 호흡재활 요법, 산소 치료, 기침 및 호흡곤란 증상에 대한 대증 요법과 더불어 질환의 경과상담 및 말기 관리를 하는 완화요법이 있음.
- (예후) 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병임. 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 질환 자체에 기인함. 그러나 질병의 자연 경과에는 매우 광범위하고 다양하여, 개별 환자에 있어서의 질병 경과 예측이 어려움.

7) 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)

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

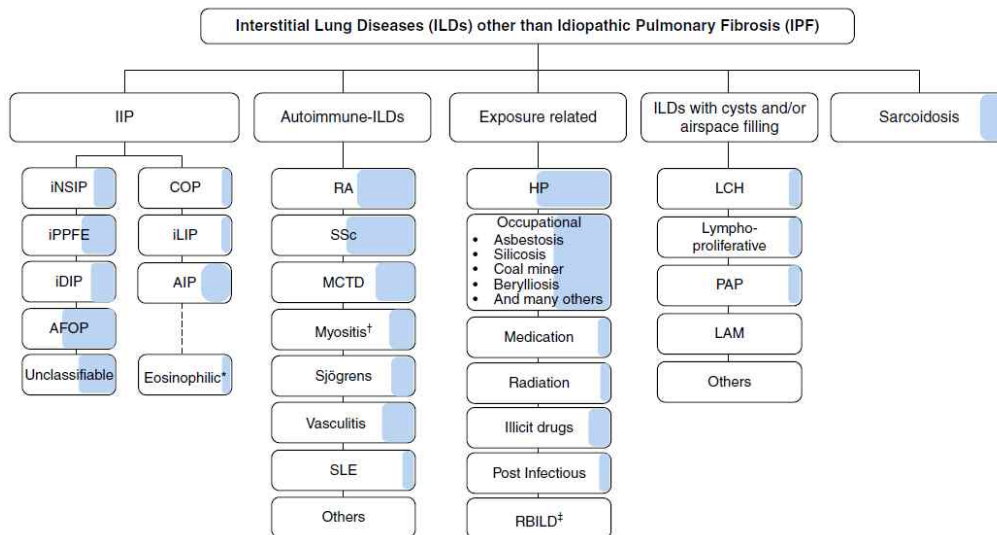
- (개요) 전신경화증 연관 간질성 폐질환(SSc-ILD)은 간질성 폐질환이 동반될 수 있는 대표적이고 흔한 결체조직질환 연관 간질성 폐질환(CTD-ILD)⁸⁾임.
 - 전신경화증(SSc)환자에서 ILD에 의한 폐기능 이상 빈도는 70%정도 나타나며, HRCT로 스크리닝 했을 때 50-70%의 유병률을 보임.
 - 일반적으로, 피부 이외 장기를 침범하는 광범위전신경화증(diffuse SSc)에서 ILD가 흔하고, 가장 흔히 발견되는 자가 항체는 anti-Scl-70임. 이 항체가 양성인 환자의 85%에서 ILD가 발생하며, 이 항체의 농도와 ILD의 중증도 및 활성도가 관련이 있다고 보고됨.
 - 진단을 위해서는 흉부 HRCT, 폐기능검사(pulmonary function test, PET) 및 6분도보검사(6-minute walk test, 6MWT) 시행이 필수적임.
 - 병리소견 중 가장 흔한 양상은 섬유성 비특이간질폐렴 형태이며, 10% 미만에서 세포성 비특이간질폐렴으로 나타남.
 - SSc-ILD 환자의 경우 초기 3-4년간 ILD의 진행위험성이 가장 크기 때문에(44-55%) 정기적인 PET를 통해 폐기능 감소 여부를 확인해야 함.
- (치료) CTD-ILD는 무작위 대조군 연구가 적고, 근거가 부족하여 표준 치료법은 정립되어 있지 않음.
 - 국내 가이드라인에 따르면 SSc-ILD 치료로 mycophenolate mofetil(MMF), tocilizumab, rituximab을 조건부 권고하고 있음.

③ 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)⁹⁾

- (정의) IPF 아닌 간질성 폐질환(Non-IPF ILD) 중 적절한 치료에도 불구하고 급속히 섬유화가 진행되는 질환군을 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)으로 정의함.

8) 결체조직질환(Connective Tissue Disease, CTD)이란, 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 징후가 발생하는 질환을 의미함. 이때, 과도한 면역반응이 폐손상을 유발하여, 폐가 섬유화되는 질환을 결체조직질환 연관 간질성 폐질환(CTD-ILD)이라고 함

9) 신청품 허가 당시 질병의 진단기준이 완전히 확립되지 않은 상태였기 때문에 해당 질환에 대해 '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성폐질환(Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease, PF-ILD)'로 명명되었으나, 최근 제외국 및 국내 진료지침에서 해당질환에 대해서 '진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)'로 명명 및 정의가 제시됨.



[ATS/ERS/JRS/ALAT 가이드라인] 진행성 폐섬유증을 주로 나타내는 간질성 폐질환(색이 있는 영역이 PPF를 나타내는 환자의 예상 비율을 나타냄)

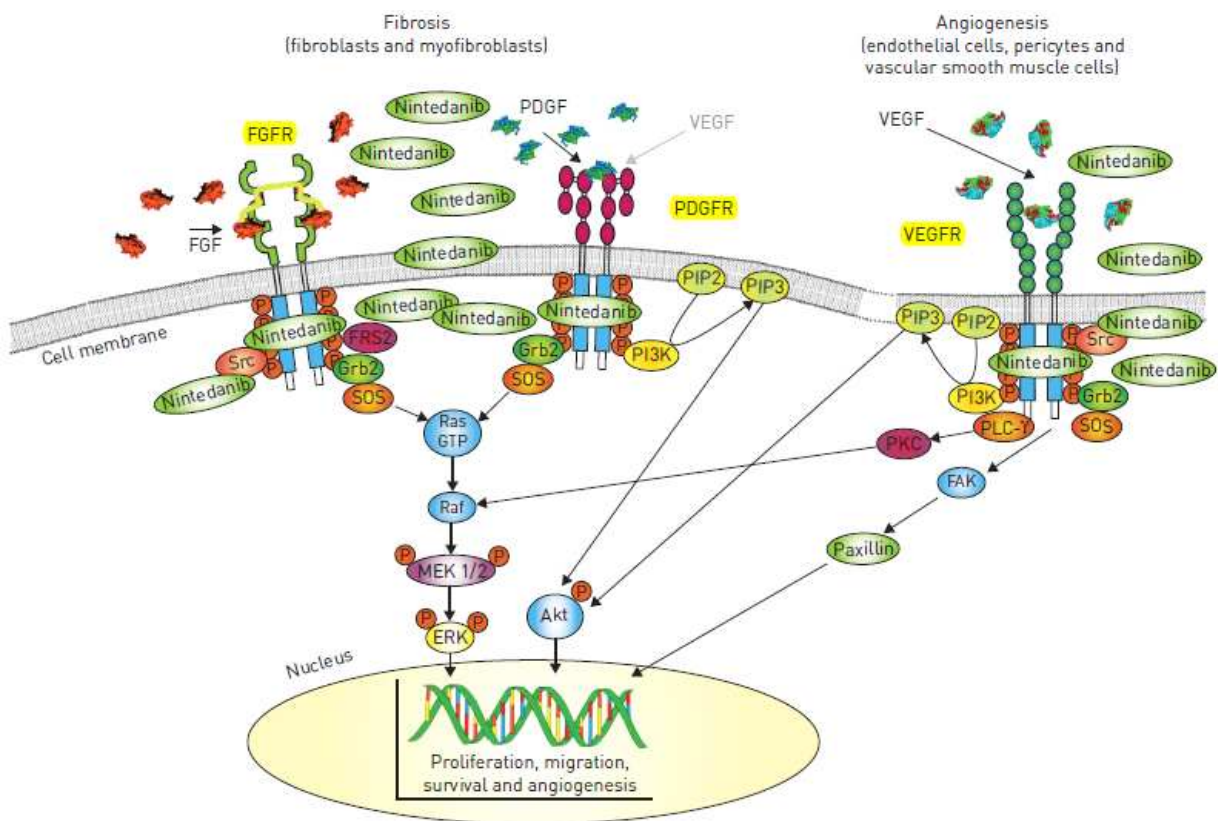
- 영상의학적으로 폐 섬유화가 있는 간질성 폐질환 환자에서, 다음의 3가지 중 설명되지 않는 최소 2가지를 만족해야함.
 - 호흡기 증상의 악화
 - 질병 진행의 생리학적 근거 중 한 가지 이상
 - ✓ 1년 추적관찰한 FVC 값이 5% 이상의 절대값 감소를 보이는 경우
 - ✓ 1년 추적관찰한 DLCO¹⁰⁾(혈색소로 보정된) 값이 10% 이상의 감소를 보이는 경우
 - 질병 진행의 영상학적 근거 중 한 가지 이상¹¹⁾
- 국내 역학연구에 따르면, PPF 환자수는 2011년 1,216명에서 2018년 5,325명으로 점진적으로 매년 증가하여 2018년 기준 10만명당 10.38명의 유병률을 보이며, 평균 유병나이는 69.2세임.
- (치료) IPF의 진행을 늦추는 항섬유화제가 PPF의 진행도 늦출 수 있음. nintedanib은 조권부 사용을 권고하지만, pirfenidone 사용에 대해서는 추가 연구가 더 필요함.
- (예후) '05-'15년도에 서울아산병원에서 IPF를 제외한 ILD 환자에 대한 역학 연구에 따르면, 진행성 표현형을 가지는 간질성 폐질환(PF-ILD) 환자의 생존 기간 중앙값이 약 3.85-5.9년으로 분석됨.

10) CO 가스에 대한 폐확산능(Diffusing capacity of Lung for CO, DLCO)

11) ① Bronchiectasis와 동반된 Traction bronchiectasis, ② traction bronchiectasis가 동반된 ground-glass opacity, ③ 새로운 미세한 망상음영, ④ 망상 음영의 거친 형태로의 변화, ⑤ 새로이 발견된 혹은 이전보다 증가된 honeycombing 및 폐엽 용적 감소

(2) 약제 특성¹²⁾¹³⁾

- 신청품은 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR α , β), 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR 1-3), 혈관 내피세포 성장인자 수용체(VEGFR 1-3) 등의 tyrosin kinase inhibitor임.
- 신청품은 intracellular ATP-binding pocket에 결합하여 kinase 활성화를 차단함으로써 섬유아세포 증식(proliferation), 이동(migration), 분화(differentiation) 및 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)의 분비를 억제함.
- 해당 과정은 폐섬유화의 주요 발병 인자인 PDGF, FGF, VEGF를 차단하여 항섬유화 및 항염증활성으로 폐섬유화를 억제하는 것으로 보고됨.



12) 식약처 의약품 품목허가 보고서

13) Wollin L et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015 May;45(5):1434-45.

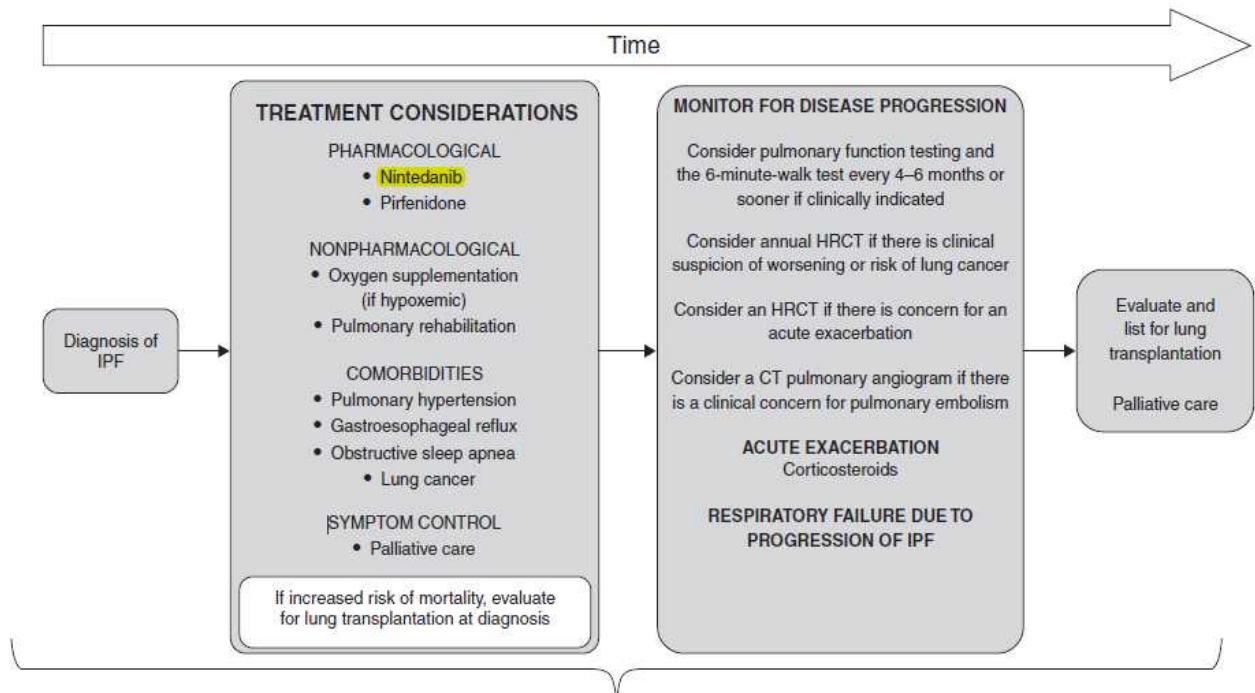
(3) 교과서 및 임상진료지침

① 특발성 폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

○ 신청품은 교과서¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ 및 임상진료지침¹⁸⁾¹⁹⁾에서 특발성 폐섬유증으로 진단된 환자에게 권고 및 언급되고 있음.

– An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults(2022)²⁰⁾

- IPF 치료로 약리학적(신청품 및 피르페니돈) 치료법과 비약리학적(산소 보충 및/또는 폐 재활) 치료법 모두 고려할 것을 권고함(Conditional recommendation, moderate confidence in effect estimates).



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

15) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e. 2022.

16) Goldman-Cecil Medicine E-book. 2023.

17) Martindale: The Complete Drug Reference.

18) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.

19) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.

20) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.

– 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침(2023)²¹⁾

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서 FVC 감소 속도 지연 및 사망률 감소를 위해 신청품을 권고함(근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC감소 속도 지연을 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8,

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 8/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC 감소 속도 지연을 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/8, 조건부 권고 3/8

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

○ 신청품은 교과서²²⁾²³⁾에서 언급하고 있으며, 임상진료지침²⁴⁾²⁵⁾에서 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 치료에 권고됨.

– An Official ATS Clinical Practice Guideline: Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease(2024)²⁶⁾

- 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자의 치료에 신청품을 조건부 권고함 (conditional recommendation, very low-quality evidence).

21) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.

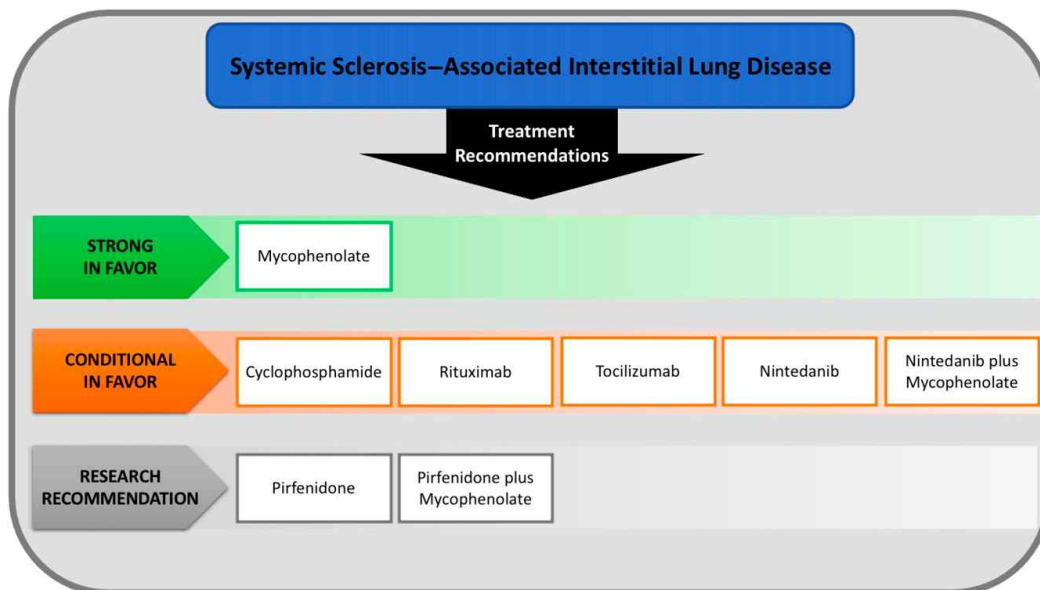
22) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

23) Goldman-Cecil Medicine E-book. 2023.

24) An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. 2024.

25) 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.

26) An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. 2024.



– The identification and management of ILD in SSc: Evidence-based European consensus statements (2020)²⁷⁾

- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자의 효과적인 치료를 위해 신청품을 권고함(Level of agreement: 100%).

③ 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)

○ 신청품은 교과서²⁸⁾에서 언급하고 있으며, 임상진료지침²⁹⁾³⁰⁾에서 진행성 폐섬유증 환자의 치료에 조건부 권고됨.

– An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults(2022)³¹⁾

- 표준치료에 실패한 진행성 폐섬유증 환자의 치료로 신청품을 사용할 것을 권고함(conditional recommendation, low quality evidence)

– 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침(2023)³²⁾

- 전문가 합의에 따라 표준 치료에 실패한 진행성 폐섬유증 환자의 치료제로 신청품 사용을 권고함(근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

27) 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.

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

29) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.

30) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.

31) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022.

32) 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회. 2023.

(4) 임상 연구 논문

- 신청품의 임상문헌으로 3상 임상시험 관련 5편(추가관찰연구, 아시아 하위 그룹 분석 2편 포함)을 검토함.

① 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- [INPULSIS]³³⁾³⁴⁾ 5년 이내 특발성 폐섬유증으로 진단받은 40세 이상 환자를 대상(n=1066)³⁵⁾³⁶⁾으로, 신청품과 위약 대조군으로 3:2 무작위 배정하여, 다국가/다기관(24개 국가, 205기관), 이중 눈가림, 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 52주간 측정된 FVC³⁷⁾ 연간 감소율(annual rate of decline in FVC)결과, INPULSIS-1, INPULSIS-2 모두 신청품군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음.

FVC 연간 감소율(annual rate of decline in FVC), mL/yr			
	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

- 주요 2차 평가지표로 첫 번째 급성악화까지 걸리는 시간(time to the first acute exacerbation)결과,
 - 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(pooled analysis) 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(HR 0.64; 95% CI 0.39-1.05; p=0.08)
- 두 임상시험에서, 심각한 이상반응(serious adverse events)은 신청품군과

33) Richeldi L et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2071-2082.

34) INPULSIS는 두 개의 동일 설계(replicate) 3상 임상시험으로 INPULSIS-1, INPULSIS-2로 수행되었음.

35) 추가적인 환자 포함 기준은 predicted FVC 50% 이상, predicted DL_{co}(Diffusion capacity of lung for carbon monoxide) 30-79%, 12개월 이내에 흉부 HRCT를 수행했어야 함.

36) INPULSIS 전체 1066명이 무작위 배정되었으며, 그 중 적어도 한번 투약한 환자(n=1061)을 대상으로 분석됨.

	nintedanib	placebo	total
INPULSIS-1	309명	204명	513명
INPULSIS-2	329명	214명	548명

37) forced vital capacity : 노력성 폐활량

위약군 모두 유사했음.

- 심각한 이상반응은 INPULSIS-1에서 신청품군 298명(96.4%), 위약군 181명(88.7%), INPULSIS-2에서 신청품군 311명(94.5%), 위약군 198명(90.4%) 발생함.
- 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]³⁸⁾ 스크리닝 전 7년 이내 레이노 현상이 아닌 증상(non-Raynaud's symptom)이 시작된 18세 이상 전신경화증 연관 간질성 폐질환 환자를 대상(n=576)³⁹⁾으로, 신청품군(n=288)과 위약군(n=288)으로 1:1 무작위 배정하여, 다국가/다기관(32개 국가), 이중 눈가림, 3상 임상 시험 결과,
 - 1차 평가지표인 52주간 측정된 FVC 연간 감소율(annual rate of decline in the FVC) 결과, 신청품군에서 $-52.4 \pm 13.8 \text{ mL/yr}$ 대비 위약군 $-93.3 \pm 13.5 \text{ mL/yr}$ ($\Delta = 41.0 \text{ mL/yr}$, 95% CI 2.9-79.0; $p=0.04$)으로 통계적으로 유의하게 개선됨.
 - 주요 2차 평가지표인 52주차 로드난 피부 점수(modified Rodnan Skin Score, mRSS)⁴⁰⁾ 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.
 - 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.
 - 심각한 이상반응은 신청품군에서 69명(24.0%), 위약군에서 62명(21.5%) 발생함.
 - 가장 흔한 이상반응은 설사로, 신청품군에서 218명(75.7%), 위약군에서 91명(31.6%) 발생함.

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

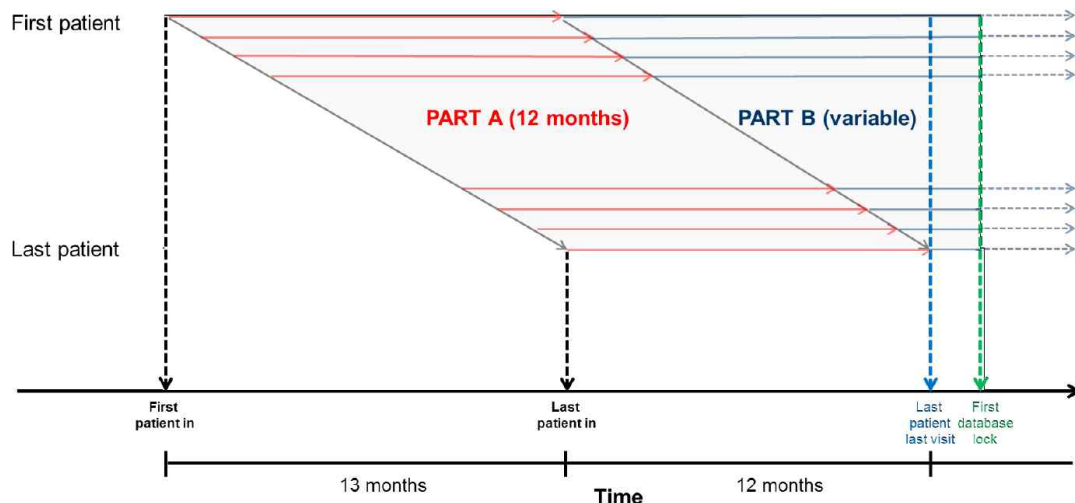
39) 스크리닝전 12개월 이내 고해상도 컴퓨터 단층촬영(high-resolution CT)을 통해 10% 이상 섬유화가 확인되고 predicted FVC(forced vital capacity) 40% 이상, DLco(diffusion capacity of the lung for carbon monoxide) 30%-89%인 환자.

40) 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.

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

○ [INBUILD]⁴¹⁾ 고해상도 컴퓨터 단층촬영(high-resolution CT)에서 질병의 범위가 10% 초과하는 섬유성 폐질환(fibrosing lung disease)⁴²⁾을 가지고 있으며, 표준치료 (nintedanib 또는 pirfenidone을 제외)에도 불구하고 스크리닝 전 24개월 이내 진행성 표현형을 나타내는 조건을 하나 이상 만족하는 18세 이상 간질성 폐질환 환자를 대상(n=663)⁴³⁾으로, 신청품(n=332)과 위약 대조군(n=331)으로 1:1 무작위 배정하여, 다국가/다기관 (15개 국가, 153개 기관), 이중 눈가림, 3상 임상시험 결과,

※ 임상시험은 두 파트(part A, part B)로 나누어짐. part A는 각 환자에게 52주간 진행된 기간⁴⁴⁾, part B는 모든 환자가 part A를 완료할 때까지 nintedanib 또는 위약을 투여받은 기간임⁴⁵⁾.



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

42) defined as reticular abnormality with traction bronchiectasis, with or without honeycombing

43) 대상환자

① 선정기준

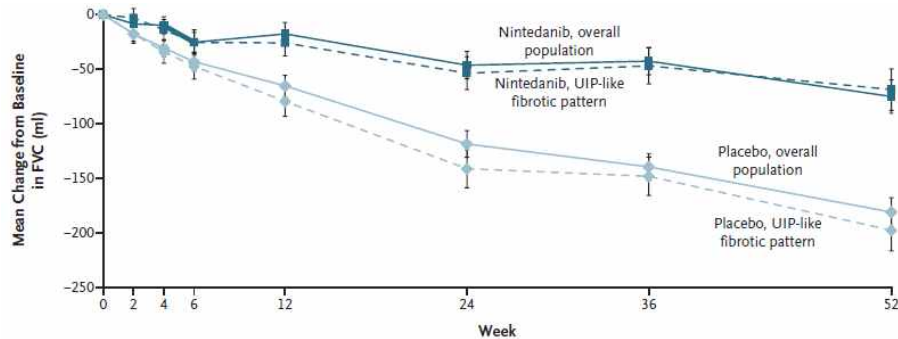
- 18세 이상 성인
- IPF를 제외한 섬유성 간질성 폐질환(fibrosing interstitial lung disease)
- 흉부 HRCT 상 lung volume의 10% 이상 섬유화
- nintedanib, pirfenidone을 제외한 standard therapy에도 불구하고, 24개월 이내에 아래와 같은 disease progression 조건 중 하나 이상에 해당하는 경우
 - relative decline in FVC% pred $\geq 10\%$
 - $5 \leq$ relative decline in FVC% pred $< 10\%$ 이면서 호흡기 증상의 악화
 - $5 \leq$ relative decline in FVC% pred $< 10\%$ 이면서 흉부 촬영에서의 섬유화 진행 확인
 - 호흡기 증상의 악화 및 흉부 촬영에서의 섬유화 진행 확인
- predicted FVC $\geq 45\%$
- $30\% \leq$ 일산화탄소 배출능 (Carbon Monoxide Diffusion Capacity, DLco) 예상치 $< 80\%$

② 제외조건: azathioprine, cyclosporine, MMF, 일일 20mg 이상의 glucocorticoid를 투여한 환자

44) 평균 약물 노출기간(part A): 신청품군 10.3 \pm 3.8개월, 위약군 11.2 \pm 2.6개월

45) 평균 약물 노출기간(first database lock): 신청품군 15.0 \pm 6.8개월, 위약군 16.2 \pm 5.5개월

- 1차 평가지표인 52주간 측정된 FVC 연간 감소율(annual rate of decline in the FVC)은 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.



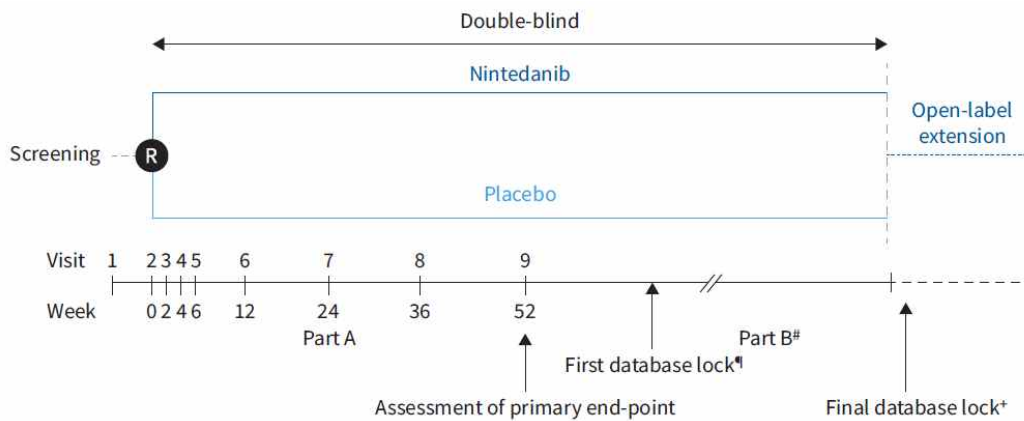
- 주요 2차 평가지표로 간질성 폐질환의 사망 또는 간질성 폐질환으로 인한 첫 급성악화까지의 시간⁴⁶⁾, 사망까지의 시간을 분석함.

간질성 폐질환의 급성악화 및 사망			
	신청품군 (n=332)	위약 대조군 (n=331)	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)

- 이상반응(any adverse events) 및 심각한 이상반응(serious adverse events)은 신청품군과 위약군 모두 유사했음.
 - 심각한 이상반응은 신청품군에서 107명(32.2%), 위약군에서 110명(33.2%) 발생함.
 - 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.
- 치명적인 이상반응(fatal adverse event)는 신청품군에서 위약군보다 덜 발생하였으며(3.3% vs. 5.1%), 신청품군에서는 위약군보다 영구적인 용량 감소로 이어진 이상반응의 비율이 더 높았으며(33.1% vs. 4.2%), 복용 중단으로 이어진 이상반응의 비율 또한 신청품군이 더 높았음(19.6% vs. 10.3%).

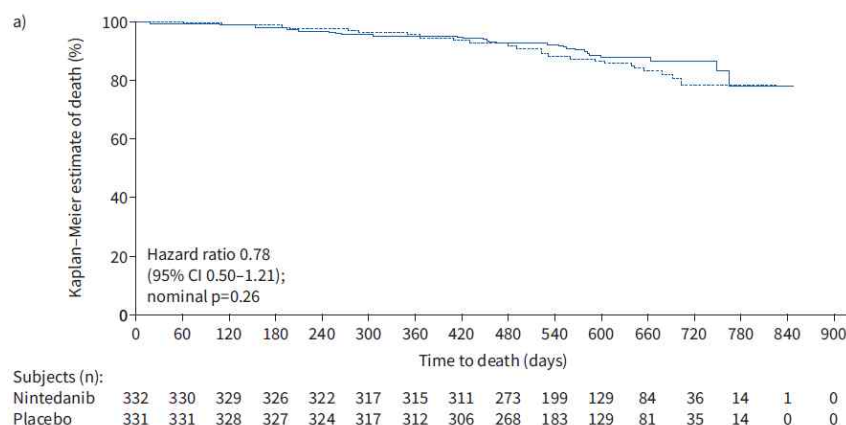
46) 급성악화란, 임상적으로 유의한 호흡기 악화로 다음의 기준을 모두 만족하는 새롭거나 확장된 폐포 이상으로 정의함. ①호흡곤란(dyspnea) 발생 혹은 급성 악화(주로 1개월 이내), ②CT로 확인된 새로운 양측 고립성 폐결절(ground-glass opacity) 혹은 간질성 폐질환의 섬유화에 해당하는 바탕 무늬(background pattern)의 중첩 강화, ③충분히 설명되지 않는 심부전 혹은 체액량 과잉(fluid overload) 악화)

- (추가관찰 임상연구)⁴⁷⁾ first database lock 이후 모든 환자가 follow-up 방문 종료 또는 공개 라벨 연장 연구(INBUILD-ON)에 등록한 시점인 final database lock⁴⁸⁾에서 보고한 유효성 결과,



time-to-event 평가지표			
	신청품군 (n=332)	위약 대조군 (n=331)	Hazard Ratio(95% CI)
Absolute decline FVC \geq 5% predicted	217(65.4%)	263(79.5%)	0.67(0.56–0.81) nominal p<0.0001
Relative decline in FVC \geq 5% predicted	245(73.8%)	285(86.1%)	0.71(0.6–0.84) nominal p<0.0001
Absolute decline FVC \geq 10% predicted	114(34.3%)	160(48.3%)	0.64(0.50–0.81) nominal p=0.0002
Relative decline in FVC \geq 10% predicted	161(48.5%)	221(66.8%)	0.63(0.51–0.77) nominal p<0.0001

- 사망은 신청품군에서 36명(10.8%), 위약군 45명(13.6%) 발생하였음.
(HR 0.78, 95% CI 0.5–1.21; nominal p=0.26)



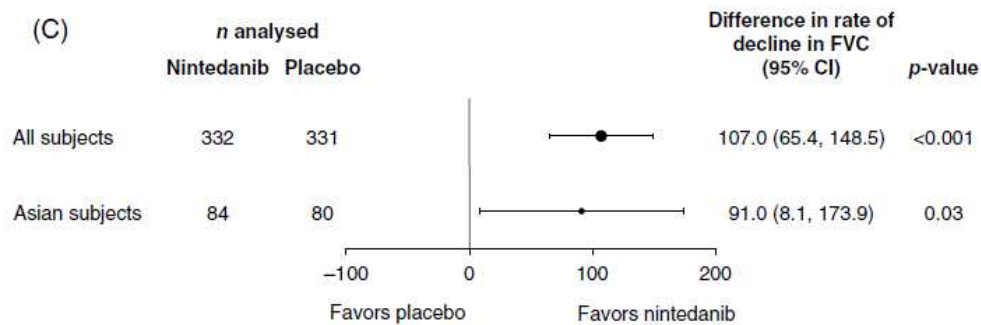
47) Flaherty KR, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022;59(3):2004538.

48) 평균 약물 노출기간(final database lock): 신청품군 15.6±7.2개월, 위약군 16.8±5.8개월

- (Asian 하위그룹 분석)⁴⁹⁾ INBUILD 임상시험 참여 환자 중 아시아인 대상 (n=164)⁵⁰⁾으로 하위그룹 분석 결과,

※ 해당 분석은 final database lock 데이터 기준임.

- 1차 평가지표인 FVC 연간 감소율(annual rate of decline in the FVC)은 신청품군에서 -116.8mL/yr, 위약군에서 -207.9mL/yr($\Delta=91.0$ mL/yr, 95% CI 8.1-173.9; nominal p=0.03)으로 전체 환자군과 일관된 결과를 보임.



[52주간 측정된 FVC 연간 감소율 차이의 전체 환자군과 아시아 하위그룹 결과]

- 주요 2차 평가지표 결과,
 - ✓ 간질성 폐질환의 급성악화 및 사망(Acute exacerbations of ILD or deaths)은 신청품군 5명(6.0%), 위약군 20명(25.0%) 발생함 (HR 0.24, 95% CI 0.09-0.64)
 - ✓ 사망은 신청품군에서 4명(4.8%), 위약군에서 13명(16.3%) 발생함(HR 0.31, 95% CI 0.01-0.96)

49) Inoue Y et al. Nintedanib in Asian patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Results from the INBUILD trial. Respirology. 2023;28:465-474.

50) 신청품군 n=84, 위약 대조군 n=80

(5) 학회 의견

① 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

- 관련 학회⁵¹⁾에 따르면, 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 의견을 제시함.

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

③ 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)

- 관련 학회⁵²⁾에 따르면, 신청품은 전신경화증 연관 간질성 폐질환 및 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환 관련 3상 연구⁵³⁾⁵⁴⁾에서 폐기능 감소를 완화하는 것이 증명된 유일한 항섬유화제임. 기존 치료법인 스테로이드나 면역억제제는 자가면역이나 염증을 억제하는 것으로 신청품은 해당 치료에도 불구하고 진행되는 섬유화에 대한 치료제이므로 대체가능한 약제가 없다는 의견을 제시함.

– SSc-ILD나 PPF는 기존 질환을 치료하는 것 이외에 간질성폐질환을 적극적으로 치료하여야 생존을 증가시킬 수 있고 악화 시에 폐이식 이외에 치료법이 없기 때문에 신청품의 급여가 필요하다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 요양급여대상여부의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

51) 대한결핵및호흡기학회(), 대한내과학회()

52) 대한결핵및호흡기학회(), 대한내과학회()

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

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

(7) 급여기준 검토 결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2021년 3월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[229] Nintedanib 경구제</p> <p>(품명: 오펜브렌질캡슐 100밀리그램, 150밀리그램)</p>	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>1. 투여대상</p> <p>가. 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환</p> <p>○ 고해상 흉부전산화단층촬영(HRCT)으로 확인된 만성 섬유성 간질성 폐질환 환자로서 다음 조건을 모두 만족하는 경우(단, 특발성폐섬유증은 제외함.)</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) Predicted forced vital capacity(FVC) 45% 이상</p> <p>2) Predicted carbon monoxide diffusing capacity(DLco) 30% 이상이고 80% 미만</p> <p>3) 기존치료(스테로이드, 면역억제제)에도 불구하고 최근 24개월 이내 가), 나), 다) 중 하나 이상이 확인된 경우</p> <p>가) relative decline in predicted FVC(%)가 10% 이상</p> <p>나) $5\% \leq \text{relative decline in predicted FVC}(\%) < 10\%$ 이면서, 호흡기 증상의 악화</p> <p>다) $5\% \leq \text{relative decline in predicted FVC}(\%) < 10\%$ 이면서, HRCT에서의 섬유화 진행</p> <p>2. 평가방법</p> <p>치료 시작 후 12개월마다 평가(HRCT 및 폐기능검사)를 하여야 함.</p> <p>3. 투여 중지기준</p> <p>반응평가를 실시하여 질병 진행(12개월 이내 Predicted FVC가 10% 이상 감소하면서 HRCT 악화 소견)이 확인되는 경우 투여를 중단함.</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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

□ 제외국 평가결과

① 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

○ NICE (2016년 1월): Recommended

- 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상, 80% 이하 특발성 폐섬유증 환자'에게 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- 신청품과 대체약제 pirfenidone 및 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, predicted FVC 50-80% 환자군에서 약가인하를 적용하여 신청품은 pirfenidone 대비 dominant(더 효과적이며 비용은 저렴한 경우)로 평가됨.
 - predicted FVC 80% 이상 환자군에서 신청품과 BSC 비교시 £30,000/QALY 이상으로 비용효과적이지 않음으로 평가됨.

○ SMC (2015년 9월): Recommended

- 신청품은 'Predicted FVC 80% 이하 특발성 폐섬유증 환자'에게 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- 신청품과 주요 대체약제로 pirfenidone과 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, PAS 조건하에 신청품이 pirfenidone보다 dominant로 평가됨.
 - 신청품은 희귀의약품에 준하는 약제(orphan-equivalent medicine)로서, 경제성 평가에 대한 불확실성을 수용함.

○ PBAC (2016년 11월): Recommended

- 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상 특발성 폐섬유증 환자⁵⁵⁾'에게 권고하며, 해당 권고는 Special Pricing Arrangements가 적용된 것을 고려함.
- 신청품과 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 \$ 75,000-\$ 105,000/QALY로, RSA

55) 추가적인 대상환자 조건: HRCT로 12개월 이내 IPF 진단, FEV1/FVC > 0.7, DLco ≥ 30%, 다른 원인으로 인한 ILD 제외

약제임을 고려하여 수용 가능하다고 평가됨.

○ CADTH(2015년 10월): Recommended

- 신청품은 'Predicted FVC 50% 이상 특발성 폐섬유증 환자'에게 권고하며, 해당 권고는 신청품의 약제비는 pirfenidone의 약제비를 초과하지 않은 것을 조건으로 함.
- 신청품은 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 \$248,186/QALY, pirfenidone과 비교시 dominant로 평가됨.
 - nintedanib(\$109/일)이 pirfenidone(\$117/day) 보다 일일 소요비용이 적음.

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

○ NICE: Suspended

- SSc-ILD 환자군이 PF-ILD 환자군 내 포함되므로, 해당 평가를 중단함.
- ※ SMC, CADTH, PBAC 평가결과는 검색되지 않음.

③ 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)

○ NICE(2021년 11월): Recommended

- 신청품은 '진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD) 환자'의 치료 옵션으로 권고됨.
 - 신청품은 commercial arrangement를 통해 할인된 약가가 적용되고 있음.
- 신청품은 NICE의 end of life criteria⁵⁶⁾를 충족하지 않음.
 - INBUILD 임상시험의 위약군은 24개월 이상 생존 하였으며, 항섬유화제를 투여하지 않은 PF-ILD 환자군의 전체 생존 중앙값은 2-5년이었음.
- 신청품과 표준치료(placebo)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 £20,000-30,000/QALY 범위 안에 있으므로 비용 효과적으로 평가됨.

56) ① Small patient population, ② Prognosis (<24 months), ③ Life-extension (>3 months)

○ SMC(2021년 5월): Recommended

- 신청품은 'IPF를 제외한 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD) 환자'에게 권고하며, 해당 권고는 PAS(Patient Access Scheme) 적용으로 신청품의 비용효과성이 개선된 것을 고려한 것임.
- 신청품과 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 £44,013/QALY⁵⁷⁾로, 희귀의약품에 준하는 약제(orphan-equivalent medicine)임을 고려하여 수용 가능하다고 평가됨.

○ PBAC(2021년 9월): Recommended

- 신청품은 'IPF를 제외한 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD) 환자'에게 권고함.
- 신청품과 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 \$45,000-55,000/QALY로, 비용 효과성에 대한 불확실성이 남아있지만 PF-ILD의 효과적인 치료제에 대한 높은 미충족 수요를 고려하여 수용 가능하다고 평가됨.
 - 2021년 3월 평가 시, 경제성 평가 분석 결과 \$55,000-75,000/QALY로 ICER의 불확실성 등으로 권고하지 않았음. 그러나 재평가 시, 약가 인하 및 RSA(총액 제한형)을 통해 비용효과성을 개선함.

○ CADTH(2021년 4월): Recommended

- 신청품은 'Predicted FVC 45% 이상인 진행성 표현형을 나타내는 만성 섬유성 간질성 폐질환(PF-ILD) 환자'에게 권고하며, 해당 권고는 가격 인하를 조건으로 함.
- 신청품과 BSC(best supportive care)를 비교한 비용-효용 분석(cost-utility analysis)이 제출되었으며, 분석 결과 \$154,688/QALY로, \$50,000/QALY를 맞추기 위해서는 77% 이상의 약가 인하가 필요함.
 - 해당 분석 결과는 상당한 불확실성을 가지고 있으며, 신청품의 OS 개선이 없다고 가정했을 때 ICER는 \$317,832/QALY로 증가함.