

프레비미스정·주240,480밀리그램(레테르모비르)(한국엠에스디(유))

가. 약제 정보

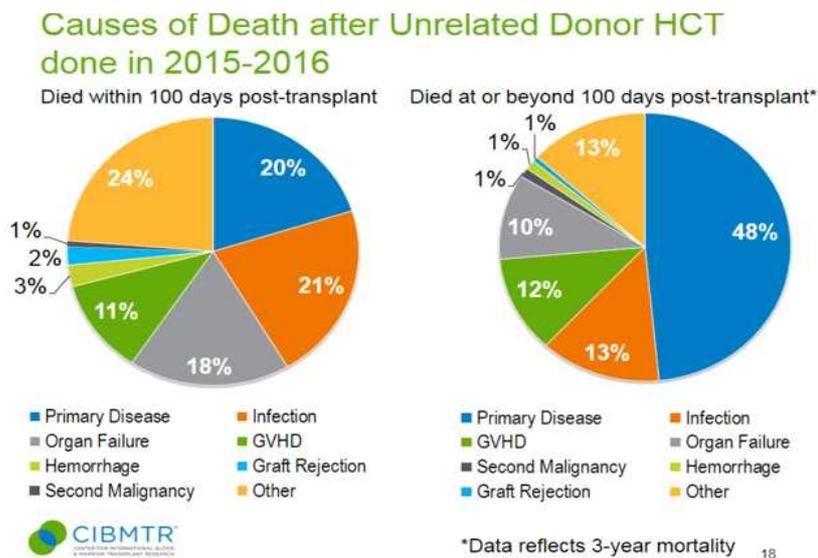
구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정/vial 중 letermovir 240, 480mg
제형 및 성상	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 프레비미스정240mg:노란색의 타원형 필름코팅정 ▪ 프레비미스정480mg:분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정 ▪ 프레비미스주240mg:무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제 ▪ 프레비미스주480mg:무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제
효능·효과	동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방
용법·용량	<p>이 약은 정맥주사 제형(240 mg 및 480 mg) 또한 사용할 수 있다. 이 약 정제와 정맥주사 제형은 의사의 결정에 따라 서로 교차해서 투여할 수 있으며, 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>이 약의 정맥주사제는 히드록시프로필 베타덱스 성분을 함유하고 있으므로 경구 투여가 불가능한 경우에만 사용한다. 환자가 경구 투여가 가능해질 경우 바로 정제로 교차하여 투여한다.</p> <p>1. 성인 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1일 1회 480mg이다. 동종 조혈모세포이식(allogeneic HSCT)을 받은 이후에 이 약의 투여를 시작해야 한다. 이 약은 이식 당일 및 이식 후 28일 이내에 시작할 수 있다. 이 약은 생착 전이나 후에 시작할 수 있다. 이식 후 100일까지 이 약을 계속 투여한다. 이 약은 사이클로스포린과 병용투여하는 경우 용량이 조절되어야 한다.</p>
의약품 분류	629(기타의 화학요법제), 전문의약품
품목허가일	2018년 12월 26일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

□ 조혈모세포이식¹⁾²⁾

- 조혈모세포는 혈액 성분을 만드는 세포로 골수, 말초혈액, 제대혈에 존재하며, 조혈모세포이식이란 조혈모세포의 분화와 증식 이상으로 인해 발생하는 각종 혈액 질환을 치료하기 위해 환자의 골수를 대량의 항암제 및 방사선을 통해 제거하고 건강한 조혈모세포를 넣어주어 회복시키는 방법임.
- 조혈모세포이식은 공여자와 수여자와의 관계에 따라 종류가 나뉨. 미리 채취하여 냉동 보관해두었던 자신의 조혈모세포(주로 말초혈액)를 이용하여 대량의 항암 및 방사선 치료에 따른 골수기능 저하를 회복시키는 것은 자가이식이며, 반면에 건강한 다른 사람의 조혈모세포를 이식하는 것은 동종이식임.
- 조혈모세포 이식에 따른 합병증으로는 전처치 등에 사용되는 항암제의 부작용, 이식편대숙주반응(GVHD), 감염, 범혈구감소증(호중구감소증 등)이 있으며, 조혈모세포 이식 후 감염으로 인한 사망은 13-21%로 일차 질환(Primary disease), GVHD와 함께 이식환자의 주요 사망 원인으로 제시되고 있음.³⁾

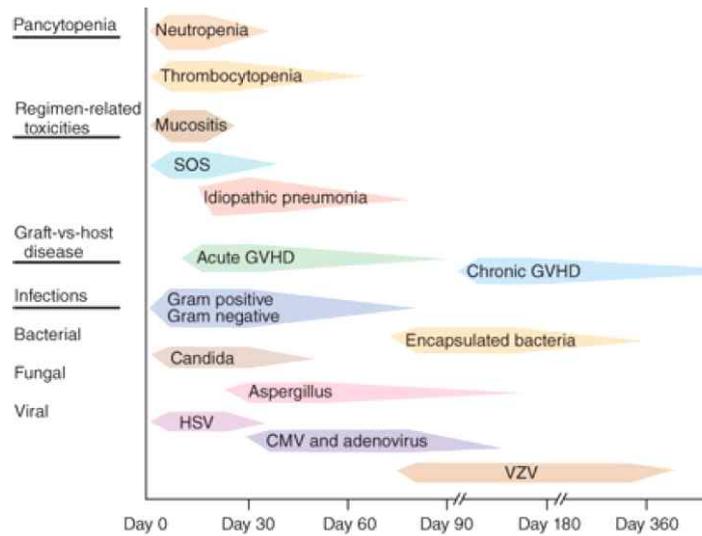


1) 한국백혈병어린이재단(2015) “조혈모세포이식”

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 110: Hematopoietic Cell Transplantation

3) CIBMTR(Center for International Blood & Marrow Transplant Research) 2018 summary slide

- 동종조혈모세포 이식은 자가조혈모세포이식에 비해 감염의 위험이 상당히 크고, 생착 시기부터 이식후 3개월까지 CMV는 가장 흔한 감염 원인 중 하나임.



□ 조혈모세포이식에서 CMV 감염 및 질환

- CMV는 입술이나 성기 주변의 포진을 일으키는 단순 포진 바이러스이며, 어린이의 수두, 성인의 대상포진을 일으키는 수두-대상포진 바이러스와 비슷한 DNA 바이러스로서 헤르페스 바이러스과에 속함. CMV는 타액, 체액, 백혈구 등의 세포 및 이식 장기 등의 조직에 의해 전파되며, 일차 감염 후 숙주의 세포에 일생 동안 잠복 감염을 유지하다가 면역력이 약한 일부 사람에서는 재활성화되어 여러 가지 질병이 발생하게 됨.
- CMV 감염은 크게 바이러스 감염 후 증상 발생까지의 시기를 기준으로 초감염과 재활성화 감염으로 구분할 수 있음. 우리나라의 경우 토착성 CMV 유행지역으로 100%에 가까운 사람들이 이미 CMV에 감염이 되어 항체를 형성하고 있어 국내 조혈모세포이식환자에서의 CMV 감염의 경우 초감염이 아닌 재활성화 감염으로 보아야함.⁴⁾
- CMV 감염 및 질환은 주로 이식 후 6개월 이내에 발생하며, 이식 후 2년까지 주로 발생한다고 알려진 만성 GVHD 기간 동안에도 CMV 감염의 위험이 있음.
 - (NCCN⁵⁾) CMV 예방을 위해서 동종조혈모세포이식 후 정기적(routine)

4) 질병관리본부 국가건강정보포털 “거대세포바이러스병: 질병정보”

5) NCCN Guideline(Version 1.2020) "Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections"

CMV 검사(surveillance)와 검사 결과에 따른 항바이러스제를 통한 선제적 치료를 권고하고 있으며, 검사는 주로 이식후 1-6개월 이내와 면역억제제 투여를 필요로 하는 만성 GVHD 기간 동안 해야 함.

- (교과서⁶⁾) 생착 후에도 특히 동종조혈모세포 이식환자에서는 상당한 감염의 위험이 있음. 생착으로부터 3개월 시점까지 가장 흔한 감염의 원인은 그람 양성균, 진균류와 CMV를 비롯한 바이러스임. 3개월 이후 감염 위험은 상당히 감소하나 지속적인 면역억제 치료를 필요로 하는 만성 GVHD 환자에서는 위험이 감소하지 않음. 대다수의 이식 센터는 후기(late) CMV 재활성화에 대해 주의깊은 모니터링을 권고하고 있음. 만성 GVHD는 동종 조혈모세포 이식 후 3개월에서 2년간 가장 많이 나타나며, 20-50%의 이식 환자에서 발병함.
- (Teira et al.(2016)⁷⁾) 제외국 조혈모세포이식환자 코호트를 후향적으로 분석한 문헌에 따르면 이식후 CMV 재활성화가 발생한 기간의 중간값은 36~40일이나 최대 355일에서도 발생함.

○ 조혈모세포이식환자와 같이 면역이 저하된 환자에서 최대 50% 정도의 환자가 CMV의 재활성화 됨. 이 경우 CMV 혈중농도를 감소시킬 목적으로 선제적 치료를 시작하지만, CMV 질환이 발생해도 항원혈증이나 DNA 혈증이 선행되지 않거나 동반되지 않기도 하여 이런 표지자들이 질환을 예측하지 못할 수도 있음. CMV 질환으로 발전시 폐렴이나 간염, 위장염, 망막염, 뇌염, 신장염, 방광염, 심근염, 척장염 등의 질환이 발생함.⁸⁾ 국내 대학병원에서 CMV 질환을 분석한 연구결과에 따르면, 동종 조혈모세포이식을 실시한 1,425명 중 총 41명인 2.9%에서 CMV 질환이 발생한 것으로 보고되었고,⁹⁾ 가장 많이 발생하는 CMV 폐렴은 표준치료약제로 치료를 시행하여도 30-70%의 높은 사망률을 보임.¹⁰⁾

- 국내 CMV의 유병현황

CMV 현황	유병율
국내 성인 CMV혈청 항체 양성율	95% ~ 100%
HSCT 환자의 CMV 재활성화율	최대 50%
HSCT 환자의 CMV 질환발생율	2.9%

6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 110: Hematopoietic Cell Transplantation

7) Teira et al. Blood 2016;127(20):2427-38 "Early CMV reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis"

8) 이동건 대한내과학회지 2013;84:158-67 "조혈모세포이식 환자에서 흔히 보는 감염"

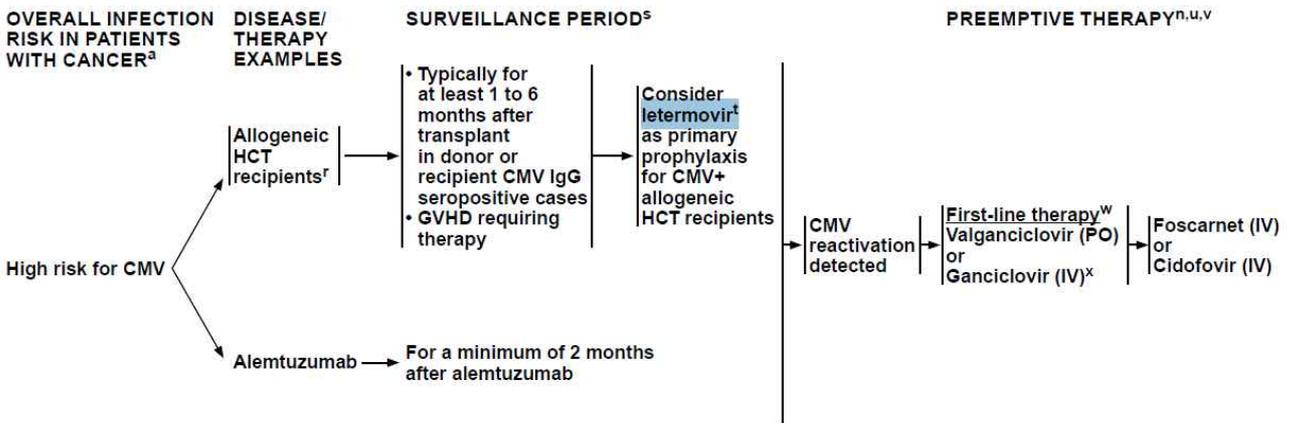
9) 최수미 등. 감염과화학요법 2009;41(1)9-20

10) 임재희 등. Korean J Heamatol 2009;44:315-9 "동종조혈모세포 이식 후 발생한 거대세포바이러스 폐렴에서 Ganciclovir와 Leflunomide 병합치료 경험 1예"

□ CMV 감염 및 질환 예방 및 치료¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾

- 동종조혈모세포 이식 후 CMV 관리를 위해 주기적인 CMV 모니터링과 이를 통한 CMV 선제적 치료(Preemptive Therapy, PET) 혹은 CMV 질환 치료를 시행해야 하며, 국내에는 예방요법이 시행되고 있지 않으나 제외국 가이드라인에서 동종조혈모세포이식 환자의 CMV 예방 요법으로 신청약인 letermovir(프레비미스)를 유일하게 추천하고 있음.
- PET은 CMV 재활성화가 감지되었으나 임상적 증상은 없는 경우 시행하는 치료임. PET로는 ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir의 항바이러스제가 권고되나, ganciclovir와 valganciclovir의 투여시 호중구 감소증, 혈소판감소증 등의 골수독성을, foscarnet과 cidofovir는 신장독성을 일으키는 것으로 알려져 있음.
- (NCCN) CMV 재활성화 또는 질환의 예방에 대해 GVHD 관련 치료 동안 혹은 동종조혈모세포 이식을 받은 경우 공여자 혹은 수혜자가 CMV IgG 혈청양성이라면 적어도 1~6개월간 매주 PCR 검사를 통해 모니터링을 하며, CMV 혈청 양성 동종조혈모세포이식환자를 대상으로 신청품을 이용한 일차적 예방요법을 시행을 고려할 것을 권고하고 있음.

PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) REACTIVATION OR DISEASE



^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 immunosuppressive therapy. For infection concerns and recommended prophylaxis for immune-targeted agents, see [INF-A](#).
^b See [Antiviral Agents \(FEV-C\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.
^r Higher risk transplant subgroups may exist and require different management strategies.
^s CMV surveillance consists of weekly monitoring by PCR (thresholds for treatment vary at individual sites).
^t Some centers consider the use of letermovir with acyclovir in high-risk patients through day 100 post-HCT and continue CMV surveillance. (See [Antiviral Agents \(FEV-C \[2 of 4\]\)](#)).
^u 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.
^v Clinicians should evaluate for end-organ disease and tailor duration of antiviral therapy accordingly.
^w 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.
^x Foscarnet or cidofovir should be used for cases of ganciclovir-resistant CMV or when ganciclovir is not tolerated (eg, ganciclovir-induced myelosuppression). Cidofovir should be used with caution due to concerns about kidney toxicity and cross-resistance with *UL54* mutations conferring ganciclovir resistance.

11) NCCN guidelines: Prevention and Treatment of Cancer-related Infections, version 1. 2020
 12) 대한항균요법학회지()
 13) The Japan Society for hematopoietic Cell Transplantation(JSHCT). 2018年 8月.
 14) 대만감염증학회 가이드라인(2018)

- (대만감염증학회) 조혈모세포이식환자 CMV 초기예방으로 레테르모비르를 권고함(2A)

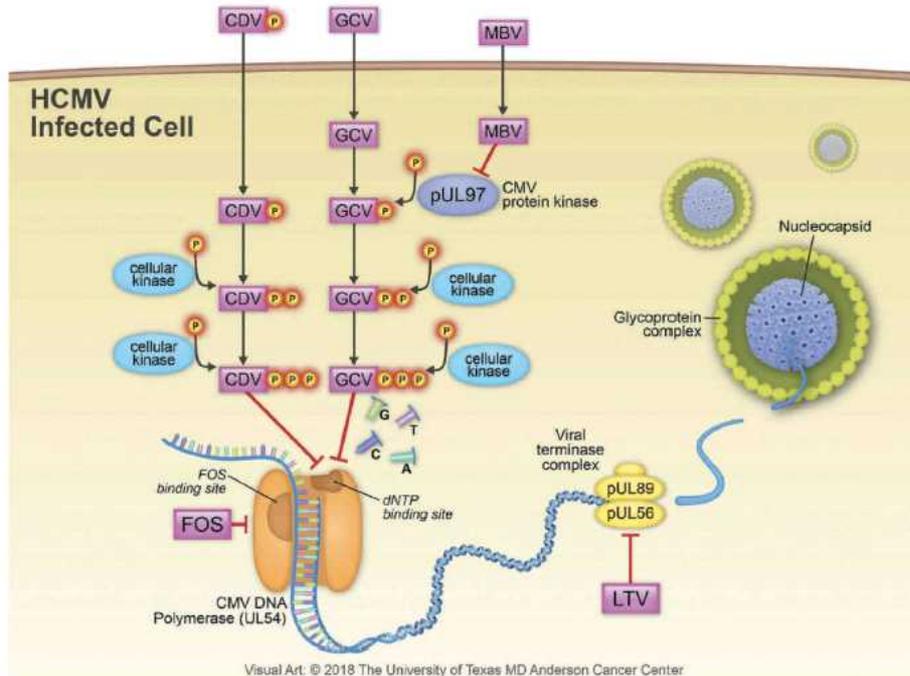
表 2.7.3.3 巨細胞病毒 (Cytomegalovirus) 肺炎治療說明與建議

嚴重度/ 治療情境	首選	另選 ^a
CMV確診後治療 (definitive therapy) ^b	造血幹細胞移植病人 ^{c,d} Ganciclovir ^e (1B) Foscarnet (1B) IVIG/CMV-specific IVIG (於 CMV 肺炎時與其他藥物併 用) (1B) 器官移植病人 ^{c,d} Ganciclovir ^e (1B) Valganciclovir (1B) 愛滋病毒感染者 ^{f,g} Ganciclovir ^e (1B)	造血幹細胞移植病人 ^{c,d} Valganciclovir (腸胃吸收正 常患者) (1B) Foscarnet+ganciclovir (1B)
CMV先發治療 (pre-emptive therapy) ^{h,i,j}	造血幹細胞移植病人 Ganciclovir ^e (1A) Valganciclovir (腸胃吸收正 常患者) (1B) 器官移植病人 ^k Ganciclovir ^e (1A) Valganciclovir (1A)	造血幹細胞移植病人 Foscarnet (1A) Foscarnet + ganciclovir (2B)
CMV初級預防		異體造血幹細胞移植病人 ^l Letemovir (2A) 器官移植病人: Ganciclovir ^e (2A) Valganciclovir (2A)
CMV次級預防		造血幹細胞移植病人 ^m Ganciclovir ^e (1C) Valganciclovir (1C)

- (일본조혈모세포이식학회) CMV 감염 예방에 대해 acyclovir 및 valganciclovir의 고용량 장기투여로 CMV 감염의 감소가 보고되었으나 효과가 낮고 반드시 CMV 감염의 모니터링이 동반되어야 함. Ganciclovir의 경우 골수억제 부작용으로 CMV 감염 위험이 낮은 환자에게는 추천되지 않고, CMV 감염증의 고위험군을 대상으로 한 예방투여에 대해서는 검토해볼 가치가 있다고 함. Valganciclovir 및 foscarnet은 권고할만한 데이터가 미비하여 추천되지 않음. 한편 독성이 낮고 예방치료로써 효과를 인정받은 신제품(letemovir)이 일본에서 2018년 3월에 동종조혈모세포이식환자의 CMV 감염 발생 억제에 허가 받았음을 언급함.

(2) 약제 특성

- 신청품은 다른 항바이러스제와 달리 바이러스 복제에 필요한 CMV DNA terminase 복합체(pUL51, pUL56, pUL89)와 CMV DNA 사슬과의 결합을 방해하여, DNA 복제의 마지막 단계인 복제된 DNA가 유전단위(genome)로 분리되는 과정과 바이러스 캡시드(capsid) 내로 들어가는 것(packing)을 억제함.¹⁵⁾¹⁶⁾ 또한 ganciclovir나 valganciclovir에서 나타나는 골수 억제와 연관되어 있지 않음.¹⁷⁾



(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서에서 동종조혈모세포이식을 받은 혈청양성인 성인환자의 CMV 감염예방요법으로 권고되고 있으며,¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾ 임상진료지침에서도 CMV 혈청 양성에 해당하는 동종 조혈모세포이식환자를 대상으로 신청품을 이용한 일차적 예방요법(primary prophylaxis) 시행을 고려할 것을 권고하고 있음.²¹⁾

15) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Section 11: Viral Diseases: General Considerations

16) Giuseppe Gerna, Daniele Lillieri & Fausto Baldanti (2019): An overview of letermovir: a cytomegalovirus prophylactic option, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2019.1637418

17) Current Medical Diagnosis & Treatment. 2019. Chapter 30: Common Problems in Infectious Diseases & Antimicrobial Therapy.

18) 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

19) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Section 11: Viral Diseases: General Considerations

20) Goldman's Cecil Medicine 25th ed. Chapter 178. Hematopoietic stem cell transplantation.

(4) 임상시험 결과

- [2상 임상]²²⁾ 동종조혈모세포 이식을 받은 성인 CMV 혈청양성환자로 이식으로부터 40일 이내에 생착의 징후가 있는 133명을 3:1로 무작위 배정하여 1일 1회 신청품(98명 중 60mg 33명, 120mg 31명, 240mg 34명) 또는 위약(33명)을 12주간 투여한 2상 임상, 위약대조, 이중맹검, 무작위, 다기관 임상시험에서
 - 1차 평가지표인 all-cause prophylaxis failure²³⁾는 용량의존적으로 나타났으며 신청품 120mg 투여군 및 240mg 투여군에서 위약군 대비 유의하게 낮은 수치를 보였음(120mg 투여군: 32%, 240mg 투여군: 29% vs 위약 투여군: 64%; 각각 P = 0.01, P = 0.007).

Table 1. Incidence of Failure of Prophylaxis against Cytomegalovirus Infection.*

Variable	Letermovir			Placebo (N=33)
	60 mg (N=33)	120 mg (N=31)	240 mg (N=34)	
Modified intention-to-treat population				
All-cause failure — no. (%)	16 (48)	10 (32)	10 (29)	21 (64)
Virologic failure — no. (%)	7 (21)	6 (19)	2 (6)	12 (36)
Odds ratio for failure with letermovir vs. placebo (95% CI)	0.54 (0.18–1.60)	0.27 (0.08–0.86)	0.24 (0.08–0.74)	—
P value (all-cause failure, letermovir vs. placebo)	0.32	0.01	0.007	—
Modified intention-to-treat population, excluding patients with CMV replication at screening or day 1 detectable by central laboratory†				
Detectable CMV on screening or day 1 — no. (%)	4 (12)	7 (23)	4 (12)	5 (15)
All-cause failure — no./total no. (%)	14/29 (48)	5/24 (21)	6/30 (20)	17/28 (61)
Virologic failure — no./total no. (%)	5/29 (17)	2/24 (8)	0	8/28 (29)
Odds ratio for letermovir vs. placebo (95% CI)	0.60 (0.18–1.95)	0.17 (0.04–0.68)	0.16 (0.04–0.60)	—
P value (all-cause failure, letermovir vs. placebo)	0.43	0.005	0.003	—

* Since no adjustment for multiple comparisons was performed, statistical comparisons are descriptive in nature. CI denotes confidence interval, and CMV cytomegalovirus.

† Patients were randomly assigned to a study group if tests at a local laboratory showed that they were negative for detectable CMV. Subsequent testing with the use of a centralized, standardized, validated CMV nucleic acid detection procedure identified patients with active CMV replication at screening or day 1.

- 치료기간 내에 발생한 심각한 이상반응은 신청품 투여군 대비 위약

21) NCCN guidelines: Prevention and Treatment of Cancer-related Infections, version 1. 2020

22) Roy F. Chemaly., et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2014;370:1781-9.

23) The analysis of all-cause prophylaxis failure included patients who discontinued the study drug because of virologic failure or for any other reason (e.g., an adverse event, nonadherence, or withdrawal of consent).

투여군에서 조금 더 빈번하게 발생하였으며(31% vs 36%), site investigators가 평가한 약물과 연관된 이상반응 또한 위약 투여군 대비 신청품 투여군에서 더 낮은 발생율을 보임(17% vs 33%).

Table 3. Serious Adverse Events That Emerged during Treatment (Reported in ≥5% of Patients in any Study Group in the Safety Population).

Event	Letermovir				Placebo (N=33)
	60 mg (N=33)	120 mg (N=31)	240 mg (N=34)	Total (N=98)	
	<i>number of patients (percent)</i>				
Any serious adverse event	9 (27)	12 (39)	9 (26)	30 (31)	12 (36)
Infections and infestations	3 (9)	5 (16)	7 (21)	15 (15)	8 (24)
Benign, malignant, and unspecified neoplasms, including cysts and polyps	1 (3)	4 (13)	2 (6)	7 (7)	1 (3)
Immune system disorders	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)	1 (3)
Metabolism and nutritional disorders	3 (9)	0	0	3 (3)	0
Nervous system disorders	0	3 (10)	0	3 (3)	1 (3)
Gastrointestinal disorders	0	2 (6)	0	2 (2)	1 (3)
General disorders and administration-site conditions	1 (3)	0	0	1 (1)	2 (6)

Table 2. Adverse Events and Most Frequent Adverse Events (Reported in ≥10% of Patients in any Study Group in the Safety Population) That Emerged during Treatment.*

Event	Letermovir				Placebo (N=33)
	60 mg (N=33)	120 mg (N=31)	240 mg (N=34)	Total (N=98)	
	<i>number of patients (percent)</i>				
Adverse events					
Any event	31 (94)	29 (94)	34 (100)	94 (96)	33 (100)
Any event leading to death	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)	1 (3)
Any drug-related event†	11 (33)	4 (13)	2 (6)	17 (17)	11 (33)
Most frequent adverse events					
Gastrointestinal disorders	17 (52)	22 (71)	26 (76)	65 (66)	20 (61)
Infections and infestations	17 (52)	18 (58)	23 (68)	58 (59)	25 (76)
Skin and subcutaneous-tissue disorders	13 (39)	17 (55)	15 (44)	45 (46)	11 (33)
General disorders and administration-site conditions	10 (30)	13 (42)	16 (47)	39 (40)	18 (54)
Metabolism and nutrition disorders	13 (39)	13 (42)	10 (29)	36 (37)	8 (24)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	9 (27)	15 (48)	10 (29)	34 (35)	10 (30)
Nervous system disorders	10 (30)	11 (35)	11 (32)	32 (33)	8 (24)
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	9 (27)	9 (29)	13 (38)	31 (32)	6 (18)
Immune system disorders	10 (30)	7 (23)	11 (32)	28 (29)	8 (24)
Renal and urinary disorders	5 (15)	10 (32)	10 (29)	25 (26)	6 (18)
Eye disorders	6 (18)	8 (26)	9 (26)	23 (23)	6 (18)
Blood and lymphatic system disorders	8 (24)	8 (26)	5 (15)	21 (21)	5 (15)
Psychiatric disorders	8 (24)	7 (23)	3 (9)	18 (18)	5 (15)

- [3상 임상]²⁴⁾ 동종조혈모세포 이식을 받은 18세 이상 CMV 혈청양성 환자 570명을 대상으로 2:1로 letermovir군 혹은 placebo군으로 무작위 배정 후, 이식 후 14주까지 경구 혹은 정맥투여 방법으로 letermovir 480mg 또는 동일 용량의 placebo(cyclosporine을 병용하는 경우 letermovir 또는 해당 placebo 용량을 240mg으로 감량 투여)를 투여한 3상, 이중맹검, 위약대조, 우월성, 무작위, 다기관 임상시험에서
 - 1차 평가지표인 24주 후 임상적으로 유의한 CMV 감염²⁵⁾ 환자 비율은 신청품 투약군에서 위약 투약군 대비 -23.5%의 더 낮은 수치를 보였음(lertermovir군 37.5%, placebo군 60.6%).
 - 24주차 전에 약을 중단하거나 24주 시점에 결측된 환자는 모두 primary event가 발생한 것으로 가정함.
 - 2차 평가지표인 14주 후 임상적으로 유의한 CMV 감염 환자 비율은 신청품 투약군에서 위약 투약군 대비 -31.3%의 더 낮은 수치를 보였음(lertermovir군 19.1%, placebo군 50.0%).

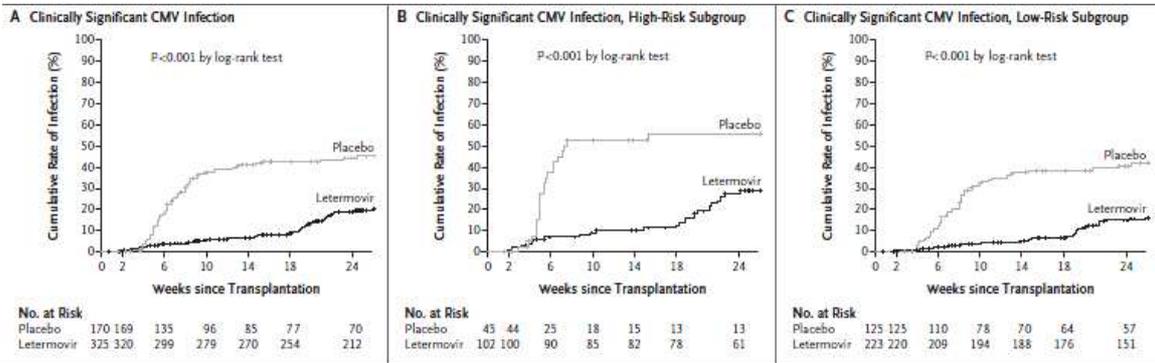
Table 2. Efficacy End Points (Primary Efficacy Population).*

End Point	Letermovir Group (N=325)	Placebo Group (N=170)	Difference (95% CI)	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point at wk 24 after transplantation	122 (37.5)	103 (60.6)	-23.5 (-32.5 to -14.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)		
Initiation of preemptive therapy	52 (16.0)	68 (40.0)		
CMV disease†	5 (1.5)	3 (1.8)		
Discontinued trial before wk 24	56 (17.2)	27 (15.9)		
Owing to adverse event	6 (1.8)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	28 (8.6)	12 (7.1)		
Owing to other reason‡	22 (6.8)	14 (8.2)		
Missing outcome in wk 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)		
Key secondary end point at wk 14 after transplantation	62 (19.1)	85 (50.0)	-31.3 (-39.9 to -22.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	25 (7.7)§	67 (39.4)		
Initiation of preemptive therapy	24 (7.4)	65 (38.2)		
CMV disease†	1 (0.3)	2 (1.2)		
Discontinued trial before wk 14	33 (10.2)	16 (9.4)		
Owing to adverse event	5 (1.5)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	14 (4.3)	6 (3.5)		
Owing to other reason‡	14 (4.3)	9 (5.3)		
Missing outcome in wk 14 visit window	4 (1.2)	2 (1.2)		

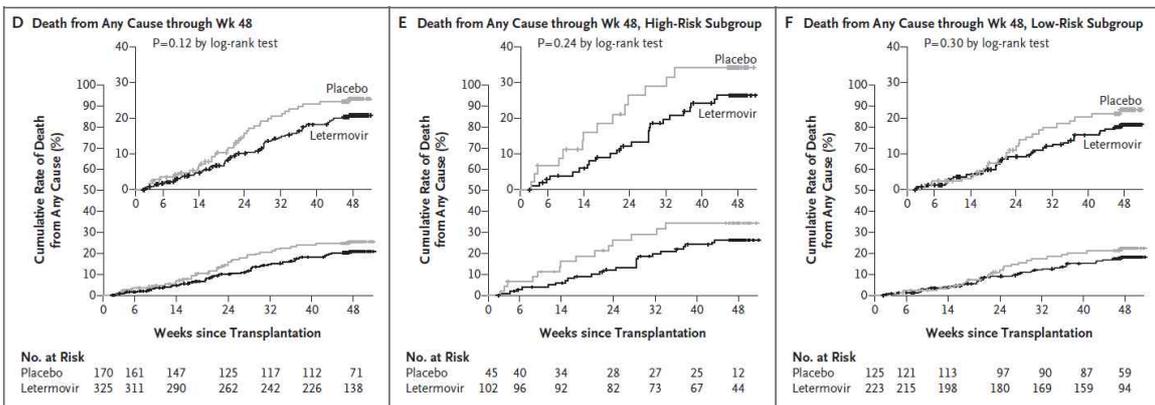
- 2차 평가지표인 Kaplan-Meier 방법을 이용한 24주차의 clinically significant CMV infection 발생률 분석 결과 letermovir군 18.9%, placebo군 44.3%로 두 군 간에 유의한 차이가 있었음(P<0.001).

24) F.M. Marty, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;377:2433-44.

25) clinically significant CMV infection defined as CMV diseases or CMV viremia leading to preemptive treatment



- 탐색적 평가 지표인 전체 사망률은 24주차 시점에서 신청품 투약군 10.2%, 위약 투약군 15.9%(P=0.03), 48주차 시점에서 신청품 투약군 20.9%, 위약 투약군 25.5%(P=0.12)으로 나타남.



- 안전성 관련 16주 이내에 발생한 이상반응의 빈도는 신청품 투약군과 위약 투약군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Letermovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)	Difference (95% CI)	P Value
	number of patients with event (percent)		percentage points	
Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07
GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26

* Shown here are adverse events of any severity that were reported in at least 10% of the patients through week 16 after transplantation. Differences were based on the method of Miettinen and Nurminen.²⁷ P values were calculated by a two-sided Fisher's exact test.

(5) 학회의견

- 관련학회²⁶⁾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 골수 독성(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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준소위원회, 2019년 6월 26일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[629] Letermovir 경구제 (품명: 프레비미스정 240, 480밀리그램) Letermovir 주사제 (품명: 프레비미스주)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상: 동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 성인으로 투여 시작 전 5일 이내 혈청 CMV 검사(PCR, antigen 모두)에서 음성으로 확인된 환자 나. 투여방법: 이식 당일 및 이식 후 28일 이내 투여를 시작하며, 이식 후 100일까지 지속 투여함. 다. 투여중지 기준 1) CMV 질환이 발생한 경우 2) 선제치료(Preemptive therapy)가 필요한 경우: 거대세포바이러스 항원 혈증(CMV antigenemia) (혈액내 CMV 항원 검출)이 1회 이상 확인되거나 혈액으로 실시한 CMV-PCR검사에서 1회 이상 양성으로 확인된 경우

- 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

26) 대한항균요법학회(), 대한혈액학회(), 대한감염학회()

(8) 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

○ 신청품은 CADTH에서 가격할인 등 조건 만족 시, NICE에서는 합의에 따른 계약시, SMC에서는 Patient Access Scheme 적용하여 권고하였으며, PBAC에서는 권고하지 않음.