

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

pirfenidone 200mg

(피레스파정 200밀리그램, 일동제약주식회사)

제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 pirfenidone 200mg

효능 효과 :

- 특발성 폐섬유증의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제5차 약제급여평가위원회 : 2015년 4월 9일

2015년 제8차 약제급여평가위원회 : 2015년 7월 9일 [재평가]

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2013년 01월 21일¹⁾

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

가. 평가결과

□ 1차 심의결과(2015년 제5차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “특발성 폐섬유증”에 허가받은 경구제로 위약 대비 무진행 생존 기간 등 효과면에서 개선되었으며 임상적 필요성이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 입증되지 아니하였으므로 비급여함.

□ 최종 결과(2015년 제8차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “특발성 폐섬유증”에 허가받은 약제로 허가사항 적응증 및 급여기준에 해당하는 경증에서 중등도의 특발성 폐섬유증의 치료에 대체가능한 치료법(약제포함)이 없음. 해당 질환은 기대여명이 2년을 초과하나, 비가역적인 진행성 질환으로 신체의 주요 장기에 심각한 손상을 주는 치명적 질환에 해당하고, 질환의 특성상 갑작스런 급성악화로 조기 사망할 수 있어 임상적 필요성이 인정되며, 위약 대비 무진행 생존 기간 등 효과면에서 개선되었으나, 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명함.
- 다만, 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담적용유형(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 시책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비를 수용하여 급여로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “특발성 폐섬유증의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 대체 가능한 다른 치료법이 없는 경우에 해당되나, 소수의 환자집단을 대상으로 하는 경우에 해당하지 않아 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차등에 관한 규정 제6조(진료 상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 형질 전환 성장 인자(transforming growth factor- β , TGF- β), 섬유아세포 증식 인자(fibroblast growth factor) 및 혈소판 유래 성장 인자(platelet-derived growth factor, PDGF)의 수치를 감소시켜, 항섬유화, 항염증, 항산화 작용을 갖는 약제임²⁾.

- 신청품은 위약 대비 질병의 진행 속도를 늦추고 FVC(forced vital capacity)의 감소율을 낮추며 무진행 생존기간(progression free survival time)을 연장시켜 특발성 폐섬유증 치료제로서의 가능성이 인정된다고 교과서³⁾ 및 가이드라인⁴⁾에 언급되어 있음.
 - 가이드라인⁵⁾에서 신청품은 위약 대비 ‘6분 보행 후의 산소 포화도(6MWT SpO₂)’ 및 ‘VC(vital capacity) 감소율’을 개선시켜 치료적 이점이 인정되는 약제에 해당하며, 3제요법(acetylcysteine, azathioprine, prednisolone), N-acetylcysteine, anti-coagulant therapy과 함께 ‘약한 비추천’으로 권고⁶⁾하고 있음.
 - 상기 가이드라인 이후 임상시험^{7,8)}에서 3제요법, acetylcysteine은 위약군 대비 FVC 변화에서 유의한 차이를 보이지 못하거나 사망률이 오히려 높고, anticoagulation therapy도 낮은 이점과 mortality 증가로 임상시험이 중간에 종료된 바 있음. 유럽 국가의 IPF 치료 가이드라인에서 주요 변화는 3제요법, anticoagulation이 ‘강한 비추천’으로, 신청품이 ‘1차 치료로 권고’ 또는 ‘약한 권고’ 되고 있음⁹⁾.
- 체계적 문헌 고찰 결과¹⁰⁾, 신청품은 위약 대비 질병의 진행을 약 30% 감소시키며(HR 0.70, 95% CI 0.56-0.88; p=0.002), FVC(forced vital capacity) 또는 VC(vital capacity)로 측정되는 폐기능의 유의한 개선을 입증하였음(평균값 차이 0.08L, 95% CI 0.03-0.13; p=0.0006).
- 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상 연구¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ 결과 신청품은 위약 대비 FVC (forced vital capacity) 또는 VC(vital capacity)의 유의한 개선을 입증하였으며 무진행 생존기간의 유의한 차이를 보였음.
 - 특발성 폐섬유증 환자(n=779)를 대상으로 한 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구 (CAPACITY)¹⁴⁾ 결과, pirfenidone(2,403mg/일)은 위약 대비 72주간 일차 유효성 지표(베이스라인 대비 predicted FVC(forced vital capacity)% 변화)에서 유의한 개선을 입증하였음(p=0.005).
 - ✓ 이차 유효성 지표인 무진행 생존기간(PFS time)¹⁵⁾은 위약 대비 신청품군에서 26% 증가하였으며(p=0.025), 6분 보행거리(6MWT)는 24m 증가하여 유의한 차이를 입증하였음(p=0.0009).
 - ✓ 전체 사망률(all-cause mortality) 및 IPF 관련 사망률(IPF-related mortality)은 위약 대비 신청품 군에서 낮은 경향성을 보였음.
 - ✓ 단, 상기 임상연구 중 CAPACITY 결과는 임상설계가 거의 동일한 CAPACITY-1 및 CAPACITY-2의 통합분석(pooled analysis) 결과에 해당하나, CAPACITY-1 및 CAPACITY-2 각각의 분석결과는 일치 하지 않았음. 이에 대해 해당문헌에서 CAPACITY-2 연구에서 유의하지 않은 결과를 보인 사유로 신청품군과 placebo군에서의 환자 baseline characteristic에서 폐쇄성기도질환의 불균형을 언급하고 있음.

- 이전 3상 임상 연구(CAPACITY)를 완료한 위약군 환자(n=178)를 대상으로 신청품을 투약하여 60주간 치료 효과를 관찰한 개방형 연장 연구(RECAP)¹⁶⁾ 결과, pirfenidone(2,403mg/일)은 60주간 일차 유효성 지표(predicted FVC 10% 이상 감소 환자 비율, predicted FVC% 변화, 전반적 생존기간(OS))에서 CAPACITY 임상 연구의 pirfenidone 투약군의 결과와 유사한 결과를 나타내었음.
- 특발성 폐섬유증 환자(n=555)를 대상으로 한 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구(ASCEND)¹⁷⁾ 결과, pirfenidone(2,403mg/일)은 1년(52주)간 위약 대비 일차 유효성 지표(베이스라인 대비 predicted FVC(forced vital capacity)% 변화)에서 유의한 개선을 입증하였음(p<0.001).
 - ✓ 이차 유효성 지표인 무진행 생존기간(PFS time)¹⁸⁾은 위약 대비 신청품군에서 유의한 차이를 입증하였음(HR 0.57, 95% CI 0.43-0.77;p<0.001).
 - ✓ 사망률은 위약 대비 신청품군에서 더 낮은 경향성을 보였으나 유의성을 입증하지는 못하였으며, 다만 ASCEND 및 CAPACITY 임상 연구들의 통합 환자군에서 전반적인 사망률 및 IPF로 인한 사망률은 신청품군에서 유의하게 낮았음.
- 특발성 폐섬유증 환자(n=267)를 대상으로 한 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구(SP3)¹⁹⁾ 결과, pirfenidone 고용량군(1,800mg/일) 및 저용량군(1,200mg/일)은 위약 대비 1년(52주)간 일차 유효성 지표(베이스라인 대비 VC(vital capacity) 변화량)에서 유의한 개선을 입증하였음(각 p=0.0416, p=0.0394).
 - ✓ 이차 유효성 지표인 무진행 생존기간(PFS time)²⁰⁾은 위약 대비 고용량군에서 유의한 차이를 나타내었으나(p=0.0280), 저용량군에서는 유의성이 없었음(p=0.0655).
 - ✓ 신청품은 광과민성반응, 식욕부진, 어지럼증, γ-GTP의 상승 등의 이상반응이 위약 대비 높게 나타났으나, 이상반응으로 인한 투약 중단율은 군간 유의한 차이가 없었음.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가 적응증인 특발성 폐섬유증에 대체 가능한 약제는 없음.²¹⁾
- 신청품의 연간 투약비용은 ■■■■■ 원임(실제 약가 기준 연간 투약비용은 ■■■■■ 원임).
- 신청품과 비교약제(위약)와의 직접비교 임상연구 결과²²⁾²³⁾²⁴⁾ 신청품은 위약 대비 FVC(forced vital capacity) 또는 VC(vital capacity)의 유의한 개선을 입증하였고, 무진행 생존기간의 유의한 차이를 보였으며, 소요비용이 고가로 경제성 평가 대상에 해당함.

- 경증 및 중등도 특발성 폐섬유증 환자” 대상, 신청품과 비교약제(위약)의 비용-효용 분석 결과, 기본분석 ICER는 []원/QALYs이고, 투약중단을 미적용한 민감도 분석 결과는 []원/QALYs임.
- 신청품은 위험분담 적용대상²⁵⁾이고, 제약사가 제시한 위험분담제안(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과 기본분석 ICER는 []원/QALYs이고, 투약중단을 미적용한 민감도 분석결과는 []원/QALYs임.

○ 재정 영향

- 신청품의 대상 환자수는 []명이고²⁶⁾, 제약사 제출 예상사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고²⁸⁾, 대체 약제가 없으므로 절대재정 소요금액 전액이 재정증분으로 검토됨.
 - ※ 위험분담 적용 실제 약가 기준 연간 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원임²⁹⁾.
- 다만, 제약사에서 신청품의 대상 환자수를 급여기준 대상 환자의 약 []로 가정하여 과소 추정된 경향이 있으므로 재정부담은 더 증가할 가능성이 있음³⁰⁾.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본에 등재되어 있음
 - 일본 외 A7 국가(프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 미국)에서는 제품명이 Esbriet® (pirfenidone 267mg)로 출시되어 있으며 국내 허가함량과 상이함.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2012년 결정신청 당시의 중앙심사평가조정위원회의 검토 결과임.
- 2) Maher TM et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathobiology of Novel Approaches to Treatment. Clinics in Chest Medicine 2012;33:69-83
- 3) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 2010, 5th edition > Chapter 57. Idiopathic Interstitial Pneumonias
- 4) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathobiology of Novel Approaches to treatment. Cln Chest Med. 2011. Vol 33. 69-83
- 5) Raghu G et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824
- 6) 권고수준이 '약한 비추천'라는 것은 대다수의 환자에게는 추천되지 않으나 일부의 환자군에게 투약의 적절성이 인정됨을 의미함(The recommendation against the use of the following agents for the treatment of IPF is weak; that is, these therapies should not be used in the majority of patients with IPF, but may be a reasonable choice in a minority)
- 7) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. "Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis." The New England journal of medicine 366.21 (2012): 1968.7
- 8) Martinez, Fernando J., et al. "Randomized Trial of N-acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." The New England journal of medicine 370.22 (2014): 2093.
- 9) Xaubet, Antoni, et al. "Review of IPF diagnosis and management recommendations in Europe." Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease 30.4 (2013): 249-261.
- 10) Paolo Spagnolo et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database of Systemic Review. Issue 9, 2010.
- 11) Paul W Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-69
- 12) Talmadge et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The New England Journal of Medicine 2014;370(22):2083-92
- 13) Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35:821-829
- 14) Paul W Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-69
- 15) 무진행 생존기간(PFS)은 predicted FVC%가 10% 이상 감소하거나 predicted DLCO가 15% 이상 감소한 경우, 또는 사망까지의 시간으로 정의함(progression-free survival: time to confirmed \geq 10% decline in percentage predicted FVC, \geq 15% decline in percentage predicted DLCO or death).
- 16) Costabel U et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis:2014;31(3):198-205
- 17) Talmadge et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The New England Journal of Medicine 2014;370(22):2083-92
- 18) 무진행 생존기간(PFS)은 predicted FVC가 10% 이상 감소하거나 6분 보행거리가 50m 이상 감소한 경우, 또는 사망이 발생하기까지의 시간으로 정의함(Progression-free survival was defined as the time to the first occurrence of any one of the following: a confirmed decrease of 10 percentage points or more in the percentage of the predicted FVC, a confirmed decrease of

