약제 급여 평가 위원회 평가 결과

raltegravir potassium 434.4mg(as raltegravir 400mg)
(이센트레스정, 한국엠에스디(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 raltegravir 400mg

☐ **효능 효과 :**

- 3 계열의 항레트로바이러스제(단백분해효소억제제(PI), 뉴클레오시드유사체역전사효소저해제(NRTIs),비뉴클레오시드유사체역전사효소저해제(NNRTIs)) 치료 경험이 있는, 각 계열에서 적어도 한 가지 이상의 의약품에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법

☐ **약제급여평가위원회 심의 일**

2009년 제5차 약제급여평가위원회 : 2009년 5월 21일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2009년 3월 16일

※ 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 허가범위인 “3 계열의 항레트로바이러스제 치료경험이 있는, 각 계열에서 적어도 한 가지 이상의 의약품에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료”에 사용되는 Integrase Inhibitor로, 기존치료에 실패한 환자에 대한 임상적 유용성이 인정되고, 비교약제의 치료기간당 소요비용(평균) 대비 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “3 계열의 항레트로바이러스제(PI, NRTIs, NNRTIs) 치료경험이 있는, 각 계열에서 적어도 한 가지 이상의 의약품에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 기존치료에 실패한 HIV 감염환자에 허가받은 darunavir, enfuvirtide 등이 등재되어 있으므로, 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성 평가

- 신청품은 HIV 감염환자에 허가받은 새로운 계열의 HIV integrase inhibitor로 바이러스 DNA가 숙주 세포의 DNA로 이동하는 integration 과정을 억제함[1)]
- 신청품의 대상 환자군인 기존 치료 약제에 내성이 있는 경우, 이전 치료 내역과 과거 저항성 시험 결과에 따라 새로운 class를 포함한 적어도 2개, 적절하게는 3개의 fully active drug을 권장하며, 신청품 및 darunavir, etravirine, 새로운 기전의 약제인 enfuvirtide 등이 추천되고 있음[2)3)]
  - 해당 환자에 사용할 수 있는 약제(darunavir, enfuvirtide) 중 신청품과 동일한 기전의 대체 약제는 없음[4)]
- 임상문헌 검토결과, 세가지 계열(PI, NRTI, NNRTI)의 항바이러스제에 내성을 보이는 HIV 감염환자를 대상으로 이중맹검, 위약(OBT, optimized background therapy) 대조, 3상 임상시험을 수행하여 raltegravir의 16주째 HIV RNA level이 400카피 미만인 환자의 비율(ITT분석)을 평가한 결과 시험군이 위약군에 비해 치료에 성공한 환자의 비율이 유의하게 많았음(77.5% vs 41.9%, $p<0.0001$)[5)].
  - raltegravir군에서 가장 흔한 약물-관련성 실험실적 이상반응은 serum cholesterol triglyceride와 aminotransferase level의 상승이었고, raltegravir로 인한 암발생의 상대적 위험도는 1.2(95% CI 0.4~4.1)로 나타났음

- 해당 환자군에서 신청품과 enfuvirtide, darunavir을 간접비교시 효과가 서로 유사함
  - 신청약제 임상시험의 세부집단분석 결과 신청품군의 효과가 enfuvirtide군 보다 유사하거나 높았음(48주, 바이러스부하가 50개 미만으로 감소된 환자의 비율: 신청품군: 60%, N=191 vs enfuvirtide군: 57%, N=23)[6)]
  - [redacted] [7)8)9)10)]

○ 비용효과성 평가

- 교과서, 가이드라인, 허가사항 등[2)3)4)]을 고려하여, 현 급여목록에서 다제내성 환자에 사용할 수 있는 약제인 "darunavir, enfuvirtide"가 신청품의 대체 및 비교약제이나[11)], 해당 환자별 최적화요법에 따라 대체약제는 병용되어 사용 가능함.
  - [redacted]
- 신청품과 비교약제와의 효과를 간접비교한 결과에 따라 비용-최소화 방법으로 검토시 비용 효과적임[12)].
  - 비교약제의 보험청구량 자료가 없고, 시장의 사용량 자료가 미흡한 점을 고려[13)]하여 신청품([redacted]원)과 비교약제의 평균일일투약비용([redacted]원)을 비교시 신청품은 비교약제 대비 저가로 검토됨

○ 재정 영향 검토

- 신청품 투여 대상환자수는 1차년도(2010년)에 [redacted]명에서 3차년도(2012년)에 [redacted]명[14)]으로 증가할 것으로 예상되며, 제약사 제출 예상사용량[15)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원임[16)]
- 비교약제(darunavir, enfuvirtide)가 무상공급 되고 있고, 병용되어 사용될 수 있는 점을 고려하면, 보험재정은 절대재정 소요금액 만큼 증가될 것으로 예상됨.
  - 다만, 비교약제의 현 상한금액 대비 신청품의 예상 사용량 반영시, 신청품 도입후 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 감소될 것으로 예상됨[17)]

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 미국, 일본, 프랑스, 영국, 호주 등에서 급여되고 있음
- 비교 약제(enfuvirtide, darunavir)의 제외국 등재 가격과의 상대비율 적용가격에 비해 고가임

Reference

1) Harrison's internal medicine, 17th ed
2) Clinical Scenarios in Management of Patients with Antiretroviral Treatment Failure (November 3, 2008 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents)
3) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of international AIDS Society USA Panel. JAMA 2008:300(5):555-570
4) 대한감염학회, 대한화학요법학회 의견 ([redacted])
5) David A. Cooper, 등; Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 infection. NEJM 359;4:2008
6) Cooper DA, Steigbigel RT 등, Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008;359(4):355-65

[redacted]

7) 제약사 제출자료 ([redacted])
8) [redacted] 허가 임상시험 ([redacted])
9) [redacted] 허가 임상시험 ([redacted])
10) 제약사 제출자료([redacted])

11) 보험청구량이 없으므로 둘다 비교
12) 제약사에서 제출한 [redacted]에 의한 비용 효과성 판단은 부적절함.
13) 현재 고시가격에 대해 보험청구되지 않고 희귀센터를 통해 무상공급되고 있음
14) ○ [redacted]
15) [redacted]
16) ○ 절대재정 소요금액= 제약사제시 연간 사용량 * 신청약가
17) ○ 재정증분=신청품예상 투약일수[a] * (신청품의 1일소요비용[b]-비교약제 평균일일소요비용[c])
    a) 신청품 1일 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1일 투여갯수로 나눈값([redacted])
    b) 신청품의 1일 소요비용: [redacted]원
    c) 대체약제인 enfuvirtide와 darunavir/r의 08년 청구량 자료가 없으므로, 신청품 도입시 두 약제를 동일한 비율(1:1)로 대체한다고 가정하여 1일 소요비용(평균)을 산출함[[redacted]]