

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Glecaprevir 100mg/Pibrentasvir 40mg (마비렛정, 한국애브비(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 Glecaprevir 100mg/Pibrentasvir 40mg

☐ **효능 효과 :**

- 만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제6차 약제급여평가위원회 : 2018년 4월 26일

- 약제급여기준 소위원회 : 2018년 3월 21일

※ 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 “만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고, 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■)1) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 직접 작용 항바이러스제인 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, daclatasvir, sofosbuvir, asunaprevir, ledipasvir, elbasvir/grazoprevir가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서2)3)4)와 임상진료지침5)6)에서 C형 간염 치료제로서 HCV NS5A 저해제와 NS3/4A 프로테아제 저해제 병용요법으로 유전자형 1~6형의 치료제 및 기존 DAA(Direct acting agent) 치료제의 실패 대안으로 Glecaprevir/Pibrentasvir의 복합제를 기술하고 있음.
 - 직접 작용 항바이러스제는 기존 치료제(인터페론 포함 요법 등) 대비 내성 발현, 이상반응, 약물 상호작용이 적고 대부분 SVR 달성률이 우수한 특징을 가져 더 선호되고 있으며, 신청품 포함 요법은 asunaprevir+daclatasvir, sofosbuvir+ribavirin, sofosbuvir+ledipasvir 등과 함께 추천되고 있음.
- [Chayama et al.]7) 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(interferon/peginterferon±ribavirin 요법) 유전자형 1형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 8주(간경변 없음) 또는 12주(대상성 간경변) 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12(Sustained virologic response, SVR)8)는 glecaprevir/pibrentasvir 8주 투여군에서 99.2%(128/129)로 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12주 투여군의

100%(52/52) 대비 비열등성을 입증하였으며, glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군에서는 100%(38/38)였음.

- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 권태감이었음.
- [Toyoda et al.]⁹⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 (IFN/pegIFN±RBV 요법) 유전자형 2형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 8주(간경변 없음) 또는 12주(대상성 간경변)¹⁰⁾ 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 glecaprevir/pibrentasvir 8주 투여군에서 97.8%(88/90)로 sofosbuvir+ribavirin(SOF+RBV) 12주 투여군의 93.5%(43/46) 대비 비열등성을 입증하였으며, glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군에서는 100%(18/18)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 신청품의 8주 투여군에서 SOF+RBV 12주 투여군 대비 모든 이상반응 및 약물 관련 이상반응이 통계적으로 유의하게 적었음. 신청품의 12주 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 가려움증, 혈중 빌리루빈 증가였음.
- [Zeuzem et al.]¹¹⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 (IFN/pegIFN+RBV 요법 또는 SOF+RBV+pegIFN 요법) 유전자형 1, 3형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1형의 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 99.1%(332/335), 99.7%(331/332)로 과거 대조군 대비 비열등 하였고, 유전자형 3형(초치료)의 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 94.9%(149/157), 95.3%(222/233)로 sofosbuvir+daclatasvir 12주 투여군의 96.5%(111/115) 대비 비열등성을 입증하였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통, 피로, 메스꺼움이었음.
- [Poordad et al.]¹²⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 있는(sofosbuvir/ledipasvir 또는 sofosbuvir+simeprevir(SMV) 또는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±RBV 등의 요법) 유전자형 1, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 또는 16주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1, 4형(5형, 6형 환자는 없음)의 glecaprevir/pibrentasvir 12주 또는 16주 투여군에서 각각 88.6%(39/44), 91.4%(43/47)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통이었음.
- [Wyles et al.]¹³⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 (IFN/pegIFN±RBV 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 3형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주(치료 경험이 없음) 또는 16주(치료 경험이 있음) 용법의 유효

효성과 안전성을 평가한 결과, 1차 평가지표인 SVR12는 대상성 간경변이 있는 glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군(치료 경험이 없음)에서 97.5%(39/40), 16주 투여군(치료 경험이 있음)에서 95.7%(45/47)이었음.

- 간경변이 없으며, 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 3형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 또는 16주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 SVR12는 간경변이 없으며, 치료 경험이 있는 glecaprevir/pibrentasvir 12주 또는 16주 투여군에서 각각 90.9%(20/22), 95.5%(21/22)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로와 두통이었음.
- [Kumada et al.]¹⁴⁾ 1)간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, DAA 치료 경험이 있는(asunaprevir+daclatasvir 또는 PegIFN+RBV+SMV 또는 SOF+RBV 요법) 유전자형 1, 2형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가, 2)중증 신장애틀 겪고 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN 기반요법) 유전자형 1, 2형 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가, 3)간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN 기반요법) 유전자형 3형 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 SVR12는 DAA 치료 경험이 있는 유전자형 1, 2형 glecaprevir/pibrentasvir 8주 투여군에서 93.9%(31/33)였고, 중증 신장애틀 겪는 유전자형 1, 2형 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 100%(12/12)였고, 유전자형 3형 glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군에서 83.3%(10/12)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 두통, 가려움증, 복부 팽만, 발진, 혈중 크레아티닌 증가 및 관절통이었음.
- [Gane et al.]¹⁵⁾ 중증 신장애틀 겪고 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 1~6형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 SVR12는 glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군에서 98.1%(102/104)였음.
 - 환자의 총 24%는 최소한 하나 이상의 중대한 이상반응을 경험했고, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 가려움증, 피로, 메스꺼움이었음.
- [Asselah et al.]¹⁶⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 2, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 2형의 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 97.9%(142/145), 99.5%(195/196) 였으며, 유전자형 4~6형의 glecaprevir/pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 93.1%(54/58), 99.2%(120/121) 였음.
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로, 두통, 가려움이었음.
- [Forns et al.]¹⁷⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 (IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 glecaprevir/pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형의 glecaprevir/pibrentasvir 12주 투여군에서 99%(145/146)였음. (1형 99%, 2형 100%, 4형 100%, 5형 100%, 6형 100%)
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통, 피로이었음.
- 관련 학회에서는, 신청품은 높은 SVR12 비율을 달성하는 치료 효과를 보이며, 국내에 최초로 도입되는 모든 유전자형에 사용이 가능한 DAA 제제라는 특성을 가지고 있음. 특히 우리나라의 C형 간염 환자 중 절반 가까이 차지하는 유전자형 2형 환자 중, 신장기능이상인 환자의 유일한 치료제이며 간경변증이 없는 환자의 경우 8주의 치료기간이 적용되어 빠른 치료 효과를 기대할 수 있다는 의견을 제시하였음.¹⁸⁾¹⁹⁾

○ 비용 효과성

- 마비렛정은 ‘만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료’에 허가받았음.
- 신청품의 대체요법으로 성인의 만성 C형 간염 치료에서 급여 인정되고 있는 직접 작용 항바이러스제 포함 요법인 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin, daclatasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + pegIFN-α + ribavirin, ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin, daclatasvir + asunaprevir, sofosbuvir + ribavirin, elbasvir/grazoprevir ± ribavirin 등을 선정함.
- 신청품은 대체요법 대비 효과가 유사하고, 신청품의 치료기간당 투약비용은 []으로, 대체요법의 치료기간당 투약비용인 [] 대비 저렴하므로 비용 효과적임.
- 신청약가는 대체약제 가중평균가로 환산된 금액([]) 및 약가협상생략기준금액([]) ²⁰⁾ 이하임.

○ 재정 영향²¹⁾

- 해당적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■²²⁾이고, 제약사 제시 예상사용량²³⁾을 기준으로 절대재정 소요금액²⁴⁾은 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 예상됨. ombitasvir /paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin, daclatasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + pegIFN-α + ribavirin, ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin, daclatasvir + asunaprevir, sofosbuvir + ribavirin, elbasvir/grazoprevir ± ribavirin 등의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 절감될 것으로 예상됨.²⁵⁾
 - 신청품의 대상 환자수, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 마비렛정은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) [Redacted]
- 2) Harrison's Infectious Diseases, 3rd
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2018
- 4) The APRN's Complete Guide to Prescribing Drug Therapy 2018
- 5) 2017 대한간학회 C형 간염 진료 가이드라인
- 6) AASLD guideline, Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (2016)
- 7) Chayama et al. J Gastroenterol 2017 Sep 25. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5.
- 8) SVR12는 치료 종료 후 12주차에서 HCV RNA를 정량할 수 없거나 불검출 되는 것을 의미함
- 9) Toyoda et al. Hepatology. 2018;67:505-513
- 10) Chayama et al. J Gastroenterol 2017 Sep 25. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5.
- 11) Zeuzem et al. N Engl J Med. 2018;378:354-69.
- 12) Poordad et al. Hepatology 2017 Nov 20. doi: 10.1002/hep.29671.
- 13) Wyles et al. Hepatology. 2018;67:514-523.
- 14) Kumada et al. J Gastroenterol 2017 Oct 20. doi: 10.1007/s00535-017-1396-0.
- 15) Gane et al. N Engl J Med 2017;377:1448-55.
- 16) Asselah et al. Clinical Gastroenterology Hepatology 2018;16(3):417-426.
- 17) Forns et al. Lancet Infect Dis. 2017;1062-1068
- 18) 대한간학회([Redacted])
- 19) 대한내과학회([Redacted])
- 20) [Redacted]
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) [Redacted]
- 23) 제약사 제출 예상 사용량 : 제약사 제출 예상 사용량 ([Redacted])
- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 25) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량