

약제 영양급여의 적정성 평가결과

remdesivir 100mg

(베클루리주정맥주사용동결건조분말(렘데시비르), (길리어드사이언스코리아(유)))

☐ 제형, 성분·함량:

- 1바이알 중, remdesivir 100mg

☐ 효능·효과

- 1) PCR 검사 등을 통해 확진된, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료:
 - 폐렴
 - 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자
 - 보조산소 치료가 필요한 환자
 - 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자
- 2) PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2024년 제9차 약제급여평가위원회: 2024년 8월 29일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2023년 11월 24일, 2023년 12월 15일

※ 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 “1) PCR 검사 등을 통해 확진된, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료: 폐렴, 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자, 보조산소 치료가 필요한 환자, 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자” 및 “2) PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료”에 허가받은 약제로,
- “PCR 검사 등을 통해 확진된 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료”의 경우, 대체요법 대비 임상적으로 회복될 때까지의 시간의 중앙값 등의 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- 다만, 경제성 평가 결과에 불확실성이 있고, 임상적·재정적 불확실성 관리가 필요한 점을 고려하여 [REDACTED], 코로나바이러스감염증 유행정도 및 중증도에 따라 환자수 변동이 상당함에 따라 협상 시 이에 대한 충분한 고려가 필요함.
- “PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료”에 대해서는 제약사로부터 비용효과성 자료가 제출되지 않아 비용효과성이 불분명함에 따라 환자가 약값 전액을 본인부담 하는 것으로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1) PCR 검사 등을 통해 확진된, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 입원한 성인 및 소아(생후 28일 이상이고 체중 3 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료: 폐렴, 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO2) 94% 이하인 환자, 보조산소 치료가 필요한 환자, 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자, 2) PCR 검사 등을 통해 확진된, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증의 성인 및 소아(체중 40 kg 이상) 코로나바이러스감염증-19 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 해당 적응증의 가이드라인에서 언급되는 대체 가능한 치료법(코르티코스테로이드제 등)이 급여되고 있는 점을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- (약제 특성)¹⁾ 신청품은 아데노신 뉴클레오티드 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 전구약물로 작용하여 세포 내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 뉴클레오티드 삼인산 대사체를 형성함. 이후, 램데시비르 삼인산은 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)의 유사체로 작용하여 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) RNA 의존적 RNA 중합효소(RdRP; RNA dependent RNA Polymerase)에 의해 신생 RNA 사슬에 편입하기 위해 자연 ATP 기질과 경쟁하며, 이는 바이러스 RNA 복제 중 사슬 형성 종료를 지연시킴.
 - 추가적인 작용기전으로 램데시비르 삼인산은 뉴클레오티드 농도가 높을 때 발생하는 바이러스 중합효소의 작용 결과로 바이러스 RNA의 주형에 혼입되어 RNA 합성을 억제할 수 있음. 바이러스 RNA의 주형에 램데시비르 뉴클레오티드가 존재할 때, 상보적인 뉴클레오티드의 결합 효과가 감소되어 바이러스의 RNA 합성을 저해함.
- 신청품은 교과서²⁾³⁾에서 COVID-19 환자에 투여할 수 있는 뉴클레오티드 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 중합효소 억제제로 소개되고 있음.
- WHO가이드라인⁴⁾에서 중증으로 진행위험이 높은 환자 및 중증 환자에게 신청품의 투여를 권고(conditional)하고 있으며, NIH⁵⁾에서는 중증으로 진행위험이 높은 환자 및 전통적인 산소요법이 필요한 입원환자에게 신청품의 투여를 권고하고 있음.(성인: BⅡa~BⅢ, 소아: BⅢ~CⅢ)
- [성인, ACTT-1, 2020]⁶⁾ 18세 이상 covid-19로 입원한 환자(n=1,062)를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 시행한 결과,
 - [1차 평가지표] 임상적으로 회복될 때까지의 시간의 중앙값은 remdesivir군에서 위약군 대비 짧게 나타남.(remdesivir군 vs. 위약군: 10일 vs. 15일, rate ratio of recovery 1.29; 95% CI, 1.12 to 1.49, P-value<0.001(log-rank test))
 - [2차 평가지표] 14일까지 사망률은 전체환자대상에서 remdesivir군에서 위약군 대비 유의하게 낮음(remdesivir군 vs. 위약군: 6.7% vs. 11.9%, Hazard ratio 0.55; 95% CI, 0.36 to 0.83). 29일까지 사망률은 전체환자대상에서 통계적으로 유의하지 않았음(remdesivir군 vs. 위약군: 11.4% vs. 15.2%, Hazard ratio 0.73; 95% CI, 0.52 to 1.03).
 - [안전성 평가] 심각한 이상반응은 remdesivir군 24.6%(131/532), 위약군 31.6%(163/516)에서 보고됨. 심각한 호흡부전 이상반응은 remdesivir군에서 8.8%의 환자에서 47건, 위약군에서 15.5%의 환자에서 80건 보고됨.
- [소아, Christoph D. spinner, et al.]⁷⁾ 18세 이상 또는 40kg 이상의 12세 이상 18세 미만의 중등도 covid-19로 입원한 환자(n=596)를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상시험을 시행한 결과,
 - [유효성 평가] 11일차의 임상적 상태는 remdesivir 5일 요법군이 표준치료군 보다

유의하게 개선됨.(오즈비, 1.65; 95% CI, 1.09 to 2.48; P-value = 0.02) 반면, 10일 요법군은 표준치료군 대비 유의한 차이를 보이지 못 함.(P-value = 0.18)

- [안전성 평가] 28일차 까지 총 9명의 환자가 사망했으며, remdesivir 5일 요법군에서 1%(2/191), 10일 요법군에서 2%(3/193), 표준치료군에서 2%(4/200)이었고, remdesivir와 관련된 사망은 없었음. 구역(10%(37/384) vs. 3%(6/200)), 저칼륨혈증(6%(23/384) vs. 2%(4/200)), 두통(5%(20/384) vs. 3%(5/200))이 표준치료군 보다 remdesivir 투여군에서 자주 발생하였음.

- [국내, Joo, eun jeong, et al.][8) 18세 이상의 중증 covid-19로 입원한 국내 환자(n=86)를 대상으로 다기관, 후향적 코호트 연구를 시행한 결과,

- [유효성 평가] 입원 28일차 전에 인공호흡기가 필요한 환자의 비율은 remdesivir 투여군에서 대조군 대비 유의하게 낮았음(remdesivir 투여군 vs. 대조군: 22.9%(11/48) vs 44.7%(17/38), p-value = 0.032).

- [체계적 문헌 고찰, Alain amstutz, et al.][9) covid-19로 입원한 환자에서 remdesivir의 효과를 평가하기 위한 무작위 대조 임상 연구에 대한 체계적 문헌 고찰 결과, 총 9개(n=10,480)의 무작위 대조 임상 연구가 포함되었고,

- 피험자 중 백신 접종을 받은 환자는 없었음.
- [유효성 평가] 무작위 배정 후 28일차 사망률은 remdesivir 투여군에서 12.5%(662/5317) 대조군에서 14.1%(706/5005)로 나타남(보정 오즈비, 0.88, 95% CI 0.78 to 1.00, P-value = 0.045).
 - ✓ 28일차 고유량 산소 치료를 받은 환자를 포함하여 인공호흡기를 착용한 환자에서 사망률은 remdesivir 투여군에서 30.0%(253/844) 대조군에서 28.5%(241/846)로 나타남(보정 오즈비, 1.10, 95% CI 0.88 to 1.38).
 - ✓ 28일차 저유량 산소 치료 또는 산소 치료를 받지 않은 환자에서 사망률은 remdesivir 투여군에서 9.1%(409/4473) 대조군에서 11.2%(465/4159)로 나타남(보정 오즈비, 0.80, 95% CI 0.70 to 0.93)

- 감염학회¹⁰⁾에서 신청품은 임상연구에서 산소 치료가 필요한 중증 COVID-19 환자에서 침습적 기계환기의 필요성을 감소시켰으며, 비입원 경증, 중등증 환자의 경우 입원이나 사망 위험 감소와 연관이 있다는 의견을 제시했으며, 소아감염학회¹¹⁾에서는 소아에서 사용 가능한 COVID-19 항바이러스제는 신청품이 유일하며, 미국 국립 보건원(NIH) 등 가이드라인에서 소아 환자에서 신청품의 투여를 권고했음을 언급함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 허가사항 및 임상진료지침, 학회의견, 임상연구문헌 등을 고려하여 BSC(best supportive care)¹²⁾로 선정

- (소요비용) 신청품의 1인당 소요비용은 중증 입원 환자 ■■■■■ 원 + BSC 비용, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 환자 ■■■■■ 원 + BSC 비용으로 대체약제 소요비용 대비 고가이며, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 환자에 대해서는 경제성평가 자료가 제출되지 않음
- (경제성평가) 비교약제 대비 29일차 사망확률 등을 유의하게 개선하였으므로, 경제성평가 대상에 해당하며, ‘중증 COVID-19로 입원한 환자’ 대상 표준치료법 대비 신청품에 대한 경제성평가소위원회 심의결과, 기본분석 ICER는 ■■■■■ 원/QALY임.
 - 자료원의 한계 등으로 효과 및 효용추정, 비용에 불확실성이 있는 바, 향후 재평가 권고
- (위험분담제) 신청품은 자료원의 한계 등으로 경제성 평가 결과에 불확실성이 있고, 대상 환자수 및 재정영향의 변동이 상당하여 임상적·재정적 불확실성 관리가 필요한 점 등을 고려하여 ■■■■■의 필요성이 있음¹³⁾.
 - 다만, 코로나바이러스감염증 유행정도 및 중증도에 따라 환자수 변동이 상당함에 따라, 총액 협상 시 이에 대한 충분한 고려가 필요함

○ 재정 영향¹⁴⁾

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁵⁾은 1차년도 약 ■■■■ 억원, 3차년도 약 ■■■■ 억원으로 예상
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 신청품의 식약처 허가사항
- 2) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7th Edition (2022)
- 3) Goldman-Cecil Medicine 27th edition (2023)
- 4) Therapeutics and COVID-19 LIVING GUIDELINE 13 JANUARY 2023. WHO.
- 5) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH.

• A: 강한 권고 • B: 보통 권고 • C: 약한 권고	• I(높은 수준의 근거): 주요제한이 없는 1개 이상의 무작위 시험, 해당 시험에 대한 강력한 하위 그룹 분석 또는 주요제한이 없는 메타 분석 • IIa(중간 수준의 근거): I 등급 기준을 충족하지 않는 무작위 임상시험과 무작위 임상시험의 하위그룹 분석 • IIb(중간 수준의 증거): 주요제한이 없는 관찰 연구 • III: 전문가 의견
--	---

- 6) Beigel, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26.
- 7) Spinner CD et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. JAMA. 2020;324(11):1048-1057.
- 8) Joo, Eun Jeong et al. Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. J Korean Med Sci. 2021 Mar 22;36(11):e83.
- 9) Amstutz, Alain et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2023;11: 453 - 64.
- 10) 대한감염학회 ()
- 11) 대한소아감염학회 ()
- 12) best supportive care로 코로나바이러스감염증-19로 인한 증상 완화를 위해 투여되는 NSAIDs, 코르티코스테로이드제, 해열제 등을 포괄하는 요법
- 13) '24년 제1차 위험분담제소위원회('24.7.18.)
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 신청약가