

약제 요양급여의 적정성 평가결과

baloxavir marboxil 40mg

(조플루자정40밀리그램, (주)한국로슈)

제형, 성분 · 함량:

- 1 정 중 baloxavir marboxil 40mg

효능 효과:

- 성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작한다.)

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제10차 약제급여평가위원회: 2020년 10월 12일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 5월 13일

- 경제성평가 소위원회 심의일: 2020년 8월 21일

※ 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

- 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 소요비용이 대체약제보다 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(원/40mg/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 %) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 oseltamivir 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 인플루엔자 바이러스 m-RNA 합성에 필요한 “cap-snatching” endonuclease 를 억제하여 바이러스의 복제를 방지하는 CAP-엔도뉴클리아제 억제제로, 새로운 기전의 항바이러스제임¹⁾²⁾.
- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾에 새로운 기전으로 처음 개발 된 약제로 언급되어 있음. 임상진료 지침⁶⁾에서 급성의 단순 인플루엔자 환자에 사용하도록 추천함.
- [CAPSTONE-1]⁷⁾ 12~64세 인플루엔자 환자(n=1,064⁸⁾)를 대상으로 이중맹검, 위약 대조, oseltamivir 대조, 무작위배정, 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표로 증상 완화 시간(time to alleviation of symptom; TTAS)을 평가한 결과,
 - mTTAS(median TTAS)는 baloxavir 투여군은 53.7시간, oseltamivir 투여군은 53.8시간, 위약군은 80.2시간으로 위약군 대비 유의하게 개선됨(p<0.001).
 - Virologic 지표 평가 결과, 바이러스 검출 기간(duration of infectious virus detection)의 중앙값은 baloxavir 투여군이 oseltamivir 투여군 대비 48시간 감소함(p<0.001).
 - 안전성 평가 결과 처방과 연관된 부작용 발생 비율은 baloxavir 투여군에서 4.4%, oseltamivir 투여군에서 8.4%, 위약군에서 3.9%로 oseltamivir 투여군 대비 유의하게 감소하였음(p=0.009).
- [CAPSTONE-2]⁹⁾ 12세 이상 인플루엔자 합병증의 고위험군인 인플루엔자 환자(n=1,163)를 대상으로 이중맹검, 위약 대조, oseltamivir 대조, 무작위배정, 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표로 증상 개선 시간(time to improvement of influenza symptoms; TTIS)을 평가한 결과,
 - mTTIS(median TTIS)는 baloxavir 투여군은 73.2시간, oseltamivir 투여군은 81.0시간, 위약군은 102.3시간으로 위약군 대비 유의하게 개선되었고(p<0.0001), oseltamivir 투여군 대비 개선은 통계적으로 유의하지 않았음.
 - 2차 평가지표 중 바이러스 검출의 지속 중단 시간(time to sustained cessation of infectious virus detection)의 중앙값은 baloxavir 투여군에서 위약군 및 oseltamivir 투여군 대비 96시간 감소하였음.

- 안전성 평가 결과 부작용은 baloxavir 투여군 25%, 위약군 30%, oseltamivir 투여군 28% 환자에서 보고되었고, 가장 흔한 부작용은 기관지염, 부비강염, 설사, 메스꺼움이었음.
- 관련 학회¹⁰⁾¹¹⁾에서는 oseltamivir와 비교하여 조플루자정의 유효성, 안전성은 동등하거나 일부 나을 것으로 추정되며, 1회 경구 투여하는 복약편이성이 우수한 치료제로 복약 순응도를 증가시킬 수 있는 장점이 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 가이드라인, 급여기준(안), 학회의견 등을 고려하여 oseltamivir, zanamivir를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간당 소요비용은 원으로 대체약제의 치료기간당 소요비용인 원 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영하여 산출한 신청품의 단위비용은 원/40mg/정임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위 비용과 동일한 원/40mg/정임.
- 신청품은 비교약제 대비 1차 효과지표인 인플루엔자 증상 완화 시간에서 개선을 보이지 못 하였고, 2차 효과 지표 중 바이러스 배출 중단 시간에서 보인 차이로 양군의 감염규모를 예측하여 효과 및 비용차이를 나타내는 모형을 구축하였으나, 학회의견 및 전문가 자문결과와 같이 대리지표(바이러스 배출 중단 시간)와 최종지표(인플루엔자 증상개선) 간의 상관성이 입증되었다고 보기 어려운 바, 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우므로 비용·효용분석대상으로 검토 불가한 것으로 경제성평가 소위원회에서 심의됨.

○ 재정 영향¹²⁾

- 신청약가 기준
 - 제약사 제출 예상사용량¹³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁴⁾ 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되고, baloxavir marboxil의 대체로 재정소요금액¹⁵⁾은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 증가될 것으로 예상됨.
- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준
 - 제약사 제출 예상사용량¹⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁷⁾은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되며, baloxavir marboxil의 대체로 인한 재정증분은 없음.
- ※ 신청품의 대상 환자 수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 2개국(미국, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 15e, 2018
- 2) Principles of Pharmacology for Respiratory Care. 3rd, 2019
- 3) Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 15e, 2018
- 4) Principles of Pharmacology for Respiratory Care. 3rd, 2019
- 5) Harrison's principles of internal medicine, 20e, 2018
- 6) Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians, CDC(Centers for Disease Control and Prevention), 2019
- 7) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med. 2018;379(10):913-923.
- 8) 성인(20~64세)은 baloxavir군(376명), oseltamivir군(377명), placebo군(193명) 2:2:1로 배정, 청소년(12~19세)은 baloxavir군(80명), placebo군(38명) 2:1로 무작위 배정함.
- 9) Michael G. Ison et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza(CAPSTONE-2):a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet infect dis. 2020.
- 10) 대한항균요법학회()
- 11) 대한감염학회()
- 12) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 13) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정
- 14) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 15) 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 16) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정
- 17) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액