

약제 요양급여의 적정성 평가결과

nirmatrelvir 150mg, ritonavir 100mg

(팍스로비드정, 한국화이자제약(주))

제형, 성분·함량:

- 1팩(30정)은 nirmatrelvir 20정과 ritonavir 10정으로 구성
1정 중 nirmatrelvir 150mg, ritonavir 100mg

효능·효과:

입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)

<사용 제한>

이 약은 COVID-19의 노출 전 또는 노출 후 예방효과에 대해 허가되지 않았음

약제급여평가위원회 심의일

2024년 제9차 약제급여평가위원회: 2024년 8월 29일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2023년 11월 24일

※ 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 “입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)”에 허가받은 약제로, 현행 치료 대비 COVID-19로 인한 입원 및 모든 원인으로 인한 사망 위험도를 유의하게 낮추는 등 임상적 유용성 개선이 인정되며 제약사가 제시한 위험분담안(환급형)을 적용한 경제성평가 결과 비용효과비가 수용가능하므로 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.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법(대증 요법)이 급여되고 있는 점을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Main protease(Mpro) 억제제인 nirmatrelvir와 HIV protease 억제제로 사용되는 ritonavir로 구성되어 있음. nirmatrelvir는 SARS-CoV-2의 main protease(Mpro)를 저해하여 바이러스의 다단백질(viral polyprotein)인 pp1a와 pp1ab가 분해되어 바이러스의 복제가 진행되는 것을 막는 역할을 하며, ritonavir는 강력한 cytochrome P450(CYP) 3A 저해제로서 nirmatrelvir의 분해를 막아 혈중에 치료 농도로 유지되도록 보조 역할을 함.¹⁾
 - ritonavir는 강력한 CYP3A 억제제로 다양한 성분과 약물 상호작용을 일으키므로, 병용 약제에 대한 주의가 요구됨.
 - 식품의약품안전처는 신청품을 ‘공중보건 위해 감염병 예방 또는 치료의약품’의 사유로 2023.3월 우선(신속)심사 품목으로 지정함.²⁾
- 신청품은 교과서³⁾에서 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 중증으로 진행 위험이 높은 고위험의 경증-중등증의 COVID-19 환자에 우선적으로 권고됨.
 - [WHO, 2023] 입원 위험이 높은 비중증 COVID-19 환자에 권고(strong recommendation, moderate certainty evidence)
 - [NIH, 2023] 중증으로 진행 위험이 높은 고위험의 경증-중등증의 COVID-19 환자에 권고(A II a)
 - [IDSA, 2023] 중증으로 진행 위험이 높은 고위험의 경증-중등증의 COVID-19 환자에 권고(Conditional recommendation, low certainty of evidence)
- [EPIC-HR]⁷⁾ 중증 COVID-19로 진행할 위험이 높으며, 증상이 있고, 백신 미접종의 COVID-19 성인 환자⁸⁾를 대상으로 신청품군(n=1,120) 대비 위약군(n=1,126)의 효능 및 안전성을 평가한 1:1 무작위배정, 다국가 · 다기관, 위약 대조 2/3상 임상시험 결과,⁹⁾
 - 1차 평가지표는 증상 발현 후 3일 이내에 투여 시작(mITT)¹⁰⁾한 신청품군(n=697)과 위약군(n=682)의 28일차까지의 COVID-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망 환자의 비율이며, 신청품군은 0.72%(5/697), 위약군은 6.45%(44/682)으로,

Kaplan-Meier 방식으로 추정된 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보였음. (0.72% vs. 6.53%; Δ - 5.81%, 95% CI - 7.78 to -3.84; $p < 0.001$)

- ✓ 신청품군의 입원 비율은 0.72%(5/697), 사망 환자는 없었고, 위약군에서 입원 비율은 6.45%(44/682), 사망 환자 비율은 1.32%(9/682)임.
- ✓ 위약군 대비 신청품군의 COVID-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 상대적 위험 감소(relative risk reduction)는 88.9%임.
- 2차 평가지표는 증상 발현 후 5일 이내에 투여 시작한 신청품군($n=1,039$)과 위약군($n=1,046$)의 28일차까지의 COVID-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망 환자의 비율이며, 신청품군은 0.77%(8/1,039), 위약군은 6.31%(66/1,046)으로, Kaplan-Meier 방식으로 추정된 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보였음.(0.78% vs. 6.40%; Δ - 5.62%, 95% CI - 7.21 to - 4.03; $p < 0.001$).
- ✓ 신청품군의 입원 비율은 0.77%(8/1,039), 사망 환자는 없었고, 위약군의 입원 비율은 6.21%(65/1,046), 사망 환자 비율 1.15%(12/1,046)임.
- ✓ 위약군 대비 신청품군의 COVID-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 상대적 위험 감소(relative risk reduction)는 87.8%임.
- (viral load 관련) 전체 모집 환자 중 70% 환자(1,574/2,246)에서 baseline(D1)과 5일차(D5)에 각각 비인두 검체로 viral load를 측정하였으며, 환자 특성에 따른 보정 후 D5의 mL 당 viral load 로그 평균값을 비교한 결과,
 - ✓ 증상 발현 후 3일 이내 치료를 시작한 환자군에서 D5의 viral load가 $0.868 \pm 0.105 \log_{10} \text{ copies/mL}$ (95% CI, -1.074 to -0.6615; $p < 0.001$) 감소함.
 - ✓ 증상 발현 후 5일 이내 치료를 시작한 환자군에서 D5의 viral load가 $0.695 \pm 0.085 \log_{10} \text{ copies/mL}$ (95% CI, -0.861 to -0.530; $p < 0.001$) 감소함.
- (안전성) 치료 기간 및 치료 후의 모든 이상반응 발생률은 신청품군 22.6%(251/1,109), 위약군 23.9%(266/1,115)로 유사하였으나, 치료 관련 부작용의 경우 신청품군 7.8%(86/1,109), 위약군 3.8%(42/1,115)로 신청품군에서 더 높았으며, 신청품군의 치료관련 주요 이상 반응은 미각이상증(5.6% vs. 0.3%)과 설사(3.1% vs. 1.6%)였음.
 - ✓ 신청품군과 위약군에서 치료 관련 Grade 3/4의 이상반응 비율(0.5% vs. 0.4%), 심각한 이상반응 비율(0.1% vs. 0), 치료 중단으로 이어지는 이상반응 비율(0.8% vs. 0.6%)은 위약군과 유사했음.
 - ✓ 신청품군에서 가장 빈번하게 보고된 심각한 이상반응은 COVID-19 폐렴(0.5%), COVID-19(0.2%), 신장 크레아티닌 청소율 감소(0.2%)였으며, 이 중 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 이상반응은 없었음.

- [국내 RWE 1]¹¹⁾ 오미크론 변이 유행시기인 2022.7.1.부터 2022.11.30.까지 중증 진행 위험인자 1개 이상이 있는 12세 이상의 경증-중등증 COVID-19 환자¹²⁾를 전국 의료데이터¹³⁾에서 추출하여, 신청품 투여군($n=420,966$)과 신청품을 투여하지 않은 대조군

(n=1,515,959)¹⁴)으로 후향적 코호트 분석한 결과,

- 투여군과 대조군에서 가장 흔한 기저 질환은 고혈압(40.6% vs 46.4%), 고지혈증(21.1% vs 25.2%), 당뇨병(20.4% vs 22.0%)이며, 환자 95% 이상이 1번 이상 SARS-CoV-2 백신을 접종함.
- 1차 평가지표는 신청품 투여에 따른 위·중증 COVID-19 진행 및 사망의 오즈비(OR, odds ratio)로 신청품 투여군이 대조군에 비해 위·중증 COVID-19 진행 및 사망의 위험도를 낮춤.
 - ✓ 12세 이상 환자군: 위·중증 및 사망 오즈비 0.568(95% CI, 0.534-0.604), 사망 오즈비 0.689(95% CI, 0.633-0.749)
 - ✓ 60세 이상 환자군: 위·중증 및 사망 오즈비 0.540(95% CI, 0.507-0.575), 사망 오즈비 0.675(95% CI, 0.620-0.735)

- [국내 RWE 2]¹⁵) 오미크론 변이 유행시기인 2022.2.6.부터 2022.4.2.까지 국내 5개의 요양병원 입원 환자(residents) 및 근무자(workers) 총 2,241명 중에서 COVID-19 확진된¹⁶) 신청품 투약군(n=623) 및 대조군(n=196) 대상으로 후향적 코호트 분석한 결과,

- 전체 관찰 대상(n=2,241) 중에서 COVID-19 발생자 비율은 71.9%(1,612/2,241)이고, 확진 환자 중 44.5%(718/1,612)가 치료제를 투여함.
 - ✓ 신청품 투여 환자 비율은 86.8%(623/718)이고, 나머지 13.2%(95/718)는 remdesivir 주사제 또는 regdanvimab 주사제¹⁷) 투여하였음.
- 1차 평가지표는 중증 COVID-19 또는 사망 발생 위험비로 중증 COVID-19 또는 사망 조발생률(crude rate)은 신청품 투여군 3.7%(23/623), 대조군은 7.1%(14/196)으로 신청품 투여군의 중증 COVID-19 및 사망 위험도가 낮았음(adjusted risk ratio[aRR] 0.49; 95% CI 0.24-0.98)
 - ✓ 사망 조발생률은 신청품 투여군 3.5%(22/623), 대조군은 5.6%(11/196)으로 신청품 투여군의 사망 위험도가 더 낮았으나 유의하지는 않음.(aRR 0.62; 95% CI 0.29-1.32)

- [국내 RWE 3]¹⁸) 오미크론 변이 유행시기인 2022.2.1.부터 2022.4.30.까지 국내 4개의 병원 입원 환자 중 COVID-19 확진¹⁹)된 신청품 투약군(n=236) 및 대조군(n=236) 대상²⁰)으로 후향적 코호트 분석한 결과,

- 1차 평가지표는 중등도 점수(severity score) 3 이상의 산소치료 요구도이며, 신청품 투약군에서 산소치료가 필요한 경우는 0.8%(2/236), 대조군은 9.3%(22/236)으로 신청품 투여군의 산소치료 요구도가 유의하게 낮았음.(adjusted hazard ratio[aHR] 0.07, 95% CI 0.01-0.31; p<0.001)
 - ✓ 산소치료 시작까지의 중앙 기간은 신청품 투약군과 대조군 모두에서 6일(IQR, 5-7)이었음.
- 2차 평가지표인 중증 진행 또는 사망 위험도²¹)는 신청품 투여군은 0.4%(1/236), 대조군은 1.7%(4/236)으로 대조군이 더 높았으나, 유의한 차이는 없었음. (aHR 0.11;

95% CI 0.00-3.67)

- (학회 의견) 관련 학회²²⁾에서는 신청품은 허가 임상에서 중증 진행 고위험군 대상으로 COVID-19로 인한 입원 및 사망 빈도의 감소를 보였고, 오미크론 변이 유행 시기에 진행된 국내·외 후향적 연구에서도 65세 이상 환자 등 고위험군에서 COVID-19로 인한 입원 및 사망 위험의 감소를 보여 임상적 유용성이 있으며, 중증 코로나바이러스감염증-19으로 진행될 위험이 높은 환자에게 신청품의 급여가 적절하다는 의견을 제시함.
 - 신청품은 국내에 도입된 다른 COVID-19 경구치료제인 molnupiravir 경구제(라게브리오)와 보다 임상에서 보인 입원 및 사망 감소의 정도가 더 크고, 임신부에 사용 가능한 장점이 있음. 다만, 신청품과 다른 약제의 약물 상호작용이나 신기능 저하 환자에게 투여의 주의가 필요함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 관련 교과서, 임상진료지침, 학회 의견 등을 고려할 때 경증에서 중증도의 코로나바이러스감염증-19에 현행 치료로 사용되는 대중 요법²³⁾을 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 치료기간 소요비용(5일)은 [REDACTED] 원임.
- (경제성평가) 신청품과 위약 대조군(BSC)와의 직접 비교 임상시험 결과, 코로나바이러스감염증-19로 인한 입원 및 모든 원인으로 인한 사망 위험도 등에서 임상적 유용성이 개선되었으므로 경제성 평가 대상에 해당하며, ‘입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)’ 대상으로 통상적인 대중요법(BSC) 대비 신청품에 대한 경제성평가소위원회 심의결과를 반영한 경제성평가 기본분석 ICER는 [REDACTED] 원/QALY임.
 - 다만, 자료원의 한계 등으로 효과, 효용 추정 및 비용에 불확실성이 있는 바, 향후 재평가를 권고함
- (위험분담제) 신청품은 코로나19 감염병 위기관리 대응에 필요한 약제로 자료원의 한계 등으로 경제성 평가 결과에 불확실성이 있고, 대상 환자수 및 재정영향의 변동이 상당하여 임상적·재정적 불확실성 관리가 필요한 점 등을 고려하여 [REDACTED] 필요성이 있음.

○ 재정 영향

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원으로 예상됨.
 - ※ COVID-19의 유행 정도, 환자 중증도, 고위험 환자 비율, 약제 본인부담으로 인한 처방량 감소 등에 따라 환자수 및 사용량 추계에 변동성이 크므로 불확실성이 존재하며,

재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국 약가집(미국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다)에 수재되어 있음.

References

- 1) FDA label. PAXLOVID™ (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets)
- 2) 의약품 신속심사 보고서(식품의약품안전처 신속심사과, 2023.9월)
- 3) Goldman Cecil Medicine, 27e. 2024.
- 4) Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, WHO(2023.1.13.)
- 5) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.(Last updated: 2023.4.20.)
- 6) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. (Last updated June 26, 2023)
- 7) Jennifer Hammond, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386:1397-408.
- 8) Inclusion criteria: 최소 1개 이상의 COVID-19 관련 증상이 있고, 증상 발현 후 5일 안에 RT-PCR로 확진된, 최소 1개 이상의 중증으로 진행 위험을 높이는 요인*이 있는 18세 이상 성인 COVID-19 환자.
- * 다음 중 1개 이상의 의학적 상태/기저질환: ① 60세 이상, ② BMI > 25, ③ 흡연자(기흡연 경력 포함), ④ 면역저하자(면역억제 질환 또는 면역억제 약물을 투여중인 경우), ⑤ 만성 폐질환, ⑥ 고혈압, ⑦ 뇌심혈관계 질환(심근 경색, 뇌졸중, 일과성허혈발작 등), ⑧ 제 1형, 2형 당뇨병, ⑨ 만성 신장 질환, ⑩ Sickle cell disease, ⑪ 신경발달장애, ⑫ 암환자(active cancer) 등
- 9) 환자 모집 기간은 2021.7.16.부터 2021.12.9.이며, 당시 코로나바이러스의 유행 변이는 Delta variant 였음.
- 10) 환자군 분류

환자군	정의
① FAS(Full Analysis Set)	무작위 배정된 전체 환자
② SAS(Safety Analysis Set)	① 환자 + 1번 이상 실험 약제 투여
③ mITT(Modified Intention-to Treat)	② 환자 + 1번 이상 f/u 검사 + COVID-19 항체치료 경험 없음 + 증상 발현 3일 이내 치료를 시작
④ mITT1(Modified Intention-to Treat 1)	② 환자 + 1번 이상 f/u 검사 + COVID-19 항체치료 경험 없음 + 증상 발현 5일 이내 치료를 시작
⑤ mITT2(Modified Intention-to Treat 2)	② 환자 + 1번 이상 f/u 검사 + 증상 발현 5일 이내 치료를 시작

- 11) Jong Mu Kim, et al. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug, Against the Omicron BA.5 Variant in Korea: Severe Progression and Death Between July and November 2022. J Korean Med Sci. 2023 Jul 10;38(27):e211.
- 12) ① 60세 이상 환자 또는 ② 12세 이상 60세 미만이면서 기저질환이 있거나 면역억제 상태 환자
- 13) 의료데이터 출처: 의약품 적정사용 (Drug Utilization Review, DUR) 데이터베이스, 건강보험심사평가원 (Health Insurance Review and Assessment Service, HIRA)의 코로나19 환자 정보 관리 시스템, 질병관리청의 코로나19 정보 관리 시스템
- 14) 포함기준: 오미크론 변이에 감염된 경증-중등증 COVID-19 환자, 중증화 진행 위험인자 1개 이상 포함(60세 이상, 12세-60세인 경우 기저질환자이거나 면역 저하자), 산소 요법이 필요하지 않은 경우
- 15) Hanul Park, et al. The effectiveness of Paxlovid treatment in long-term care facilities in South Korea during the outbreak of the Omicron variant of SARS-CoV-2. Osong Public Health Res Perspect 2022;13(6):443-447.
- 16) 요양병원 입원환자 및 근무자 2,241명 중에서 신청품 투약군 623명과 미투약군 196명 선별함.
- 17) remdesivir 주사제: 베클루리주[길리어드사이언스코리아(유)], regdanvimab 주사제: 렉키로나주[(주)셀트리온]

- 18) Min-Kyung Kim, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir and Its Acceptability in High-Risk COVID-19 Patients. J Korean Med Sci. 2023 Sep 4;38(35):e272.
- 19) Inclusion criteria: 1) 증상 발현된 지 5일 이내인 경증-중등증 COVID-19, 2) 중증 진행 위험인자*가 있는 경우, 3) 입원 후 최소 24시간 경과 후에 보조산소 치료가 필요하지 않거나 실내공기(room air)에서 산소포화도가 94% 이상인 경우.
* 위험인자: ① 60세 이상 환자 또는 ② 40세 이상, 60세 미만이면서 동반 질환(당뇨, 고혈압, 심혈관계 질환, 만성 신장 질환, 만성 호흡기계 질환, 만성 간질환, 신경질환, BMI \geq 30, 면역저하자)이 있는 환자
- 20) 4개 병원에 입원한 40세 이상 환자 2,782명 중에서 신청품 투약군 258명과 미투약군 376명을 선별하였고, 분석을 위해 신청품 투약군과 미투약군 236명을 매칭조정하였음(propensity score-matching)
- 21) 중증 진행의 정의: facial mask를 통한 산소 공급(score 4), 비침습적 기계적 환기(score 5), 침습적 기계적 환기(score 6), 다발성 장기부전 혹은 체외막산소공급(score 7), 죽음(score 8)
- 22) 대한감염학회()
- 23) best supportive care로 코로나바이러스감염증-19로 인한 증상 완화를 위해 투여되는 NSAIDs, 코르티코스테로이드제, 해열제 등을 포괄하는 요법
- 24) 절대제정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 \times 신청약가