

# 약제급여평가위원회 심의결과

doravirine 0.1g

(피펠트로정, 한국엠에스디(유))

**제형, 성분함량:**

- 1 정 중 doravirine 0.1g

**효능 효과:**

- 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 도라비린에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용요법

**약제급여평가위원회 심의일**

**2021년 제5차 약제급여평가위원회: 2021년 6월 3일**

- 식약처 허가일: 2019년 11월 22일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2021년 4월 16일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개 대상에서 제외하였습니다.

## 가. 평가 결과

최종 결과

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2021년 제5차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 도라비린에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용요법”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하나 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■원/정) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 도라비린에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Efavirenz, Rilpivirine 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 “이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 도라비린에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용요법”에 허가 받은 단일제로 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용하는 약제임.
- 신청품은 교과서<sup>1)2)3)4)</sup> 및 임상진료지침<sup>5)6)</sup>에서 항레트로바이러스요법으로서 신청품을 권고하고 있음.
- [DRIVE-AHEAD]<sup>7)</sup> 18세 이상, 이전에 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 환자에서, 신청품의 병용요법은 Efavirenz 병용요법군 대비 48주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율에서 비열등함을 입증함.
  - 1차평가지표인 48주 시점에서 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율은 신청품군 84.3%(307/364), 대조군 80.8%(294/364)로, 두 군의 차이는 비열등성 마진인 10%를 넘지 않아 신청품이 대조군 대비 48주 시점에서 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율에 비열등함을 입증함(Difference = 3.5%; 95% CI: -2.0%, 9.0%).
  - ✓ 연장 관찰 연구<sup>8)</sup>에서 96주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA<50 copies/mL달성 환자 비율은 신청품군 77.5%(282/364), 대조군 73.6%(268/364)으로 48주 시점 결과와 같이 비열등성을 입증함.(Difference = 3.8%; 95% CI: -2.4%, 10.0%)
  - 48주 시점 사전 명시해둔 신경정신계 이상사례 중 어지럼증, 수면장애, 변형된 감각 증추 부작용 범주에서는 대조군 대비 신청품군에서 유의한 감소를 보임. 전체(0~96주) 정신신경계 부작용 비율은 신청품군 26.4%, 대조군 58.5%로 나타남.
- [DRIVE-FORWARD]<sup>9)</sup> 18세 이상, 이전에 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 환자, 신청품 병용요법(신청품+2NRTI<sup>10)</sup>)은 Ritonavir-boosted Darunavir 병용요법(Darunavir 800mg, Ritonavir 100mg + 2NRTI<sup>11)</sup>) 대비 48주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율에서 비열등함을 입증함.
  - 1차평가지표인 48주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율은 신청품군 84%(321/383), 대조군 80%(306/383)로, 두 군의 차이는 비열등성 마진인

10%를 넘지 않아 신청품이 대조군 대비 48주 시점에서 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율에 비열등함을 입증함(Difference = 3.9%; 95% CI:-1.6%, 9.4%)

- ✓ 연장 관찰 연구<sup>12)</sup>에서 96주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자 비율은 신청품군 73%(277/379), 대조군 66%(248/376)로 나타나 신청품군이 대조군 보다 더 큰 치료효과를 나타냄 (Difference = 3.9%; 95% CI: 0.5%, 13.7%)
- 48주 시점 약물 관련 이상반응은 신청품군 117명(31%) 대조군 123명(32%)로 나타났고, 전체(0~96주) 약물 관련 이상반응은 각각 123명(32%)로 나타남.
- [기존치료 받던 환자 대상, DRIVE-SHIFT]<sup>13)</sup> 기존 치료를 받던 성인 HIV-1 감염환자<sup>14)15)</sup>(신청품군 n=450, 기존 치료군 n=223)를 대상으로 무작위배정, 다기관, 공개라벨, 비열등성 검정 3상 임상시험을 수행하여 신청품군 치료 변경효과 및 안전성을 평가한 결과,
  - 1차 유효성 평가지표인 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 환자 비율은 신청품군이 기존 치료군 대비 비열등한 것으로 나타남(difference 3.8%, 95% CI: -7.9%, 0.3%)
  - ✓ 24주 시점 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 환자 비율은 신청품군 93.7%, 기존 치료군 94.6%(Difference = -0.9%; 95% CI: -4.7%, 3.0%), 24~48주 HIV-1 RNA<50copies/mL인 환자 비율은 신청품군 90.8% 기존 치료군 94.7%로 나타남.
  - 24주 간 약물관련 이상반응은 신청품군 19.5%, 기존 치료군 2.2%로 나타났고 2% 이상 발생한 약물 관련 이상반응은 없었음.
  - ✓ ritonavir-boosted PI를 기존 치료군 대비 신청품의 기저치 대비 24주 시점 공복 LDL-C (신청품군 -16.5 vs 기존치료제군 -1.9, difference -14.7; 95% CI -18.9, -10.4; p<0.0001), non-HDL-C(신청품군 -24.7 vs 기존치료제군 -1.3, difference -23.0; 95% CI -28.0, -18.1; p<0.0001) 평균 변화량(mg/dL)에서 유의한 차이가 나타남.

### ○ 비용 효과성

- 허가사항, 교과서, 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 참고하여, 신청품과 동일계열 약제로 동일범위에서 급여 인정하는 것으로 검토된 “Efavirenz, Rilpivirine”을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용은 ■■■원으로 대체약제 가중 1일 소요비용 ■■■원 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용은 ■■■원/정임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액<sup>16)</sup>은 ■■■원/정임.

○ 재정 영향<sup>17)</sup>

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>18)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>19)</sup> 1차년도에 약 [ ] 원, 3차년도에 약 [ ] 원이 되고, Efavirenz, Rilpivirine의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [ ] 원, 3차년도에 약 [ ] 원이 증가될 것으로 예상됨<sup>20)</sup>.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>21)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [ ] 원, 3차년도에 약 [ ] 원이 되며, Efavirenz, Rilpivirine의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정증분은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)의 모든 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Conn's Current Therapy(2021)
- 2) Goldman-Cecil Medicine, 26th
- 3) Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e
- 4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e
- 5) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services) panel guideline(2019) Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV.
- 6) 국내 사람면역결핍바이러스 감염의 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2018). 대한에이즈학회
- 7) Chloe Orkin et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus - 1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD, Clinical Infectious Diseases. 2019;68(4):535-44
- 8) Chloe Orkin et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatmentnaive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Doubleblind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clinical Infectious Diseases. 2020;70(7):1344-1352.
- 9) Molina et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 May;5: e211-e220
- 10) Tenofovir 300mg / Emtricitabine 200mg 또는 Abacavir 600mg / Lamivudine 300mg
- 11) Tenofovir 300mg / Emtricitabine 200mg 또는 Abacavir 600mg / Lamivudine 300mg
- 12) Molina et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet HIV. 2020 Jun;7: e16-e26
- 13) Johnson M et al., Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate(DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2019;81(4):463-472.
- 14) Ritonavir- 또는 cobicistat-boosted protease inhibitor(Atazanavir, Darunavir, Lopinavir) 또는 cobicistat- boosted Elvitegravir 또는 NNRTI(Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine)와 2NRTI 병용요법으로 구성된 기존 치료요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이는 환자
- 15) 신청품군: immediate switch group(ISG)으로 연구 시작 시점에서 DOR 100mg/3TC 300mg/TDF 300mg의 고정용량 복합제로 즉시 치료요법을 변경  
대조군: Delayed Switch Group(DSG)으로, 24주까지 baseline regimen을 유지 후, 24주 시점에서 DOR 100mg/3TC 300mg/TDF 300mg의 고정용량 복합제로 치료요법을 변경
- 16) [Redacted]
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
200mg	[ ] 정	[ ] 정	[ ] 정

19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가

20) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등제 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

$$\text{제정증감액} = (\text{신청약가} - \text{대체약제의 가중평균가}) \times \text{제약사 제출 예상 사용량}$$

21) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
200mg	■ 정	■ 정	■ 정