

팍스로비드정(니르마트렐비르, 리토나비르)(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	니르마트렐비르 20정과 리토나비르 10정이 1팩으로 구성됨 - 니르마트렐비르(nirmatrelvir) 150mg/1정 - 리토나비르(ritonavir) 100mg/1정
제형 및 성상	이 약은 니르마트렐비르와 리토나비르가 함께 포장된 제품임 - 니르마트렐비르: 분홍색의 타원형 필름코팅정제 - 리토나비르: 흰색에서 거의 흰색의 장방형 필름코팅정제
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
용법·용량	1. 중요 용법·용량 정보 이 약은 니르마트렐비르정과 리토나비르정이 함께 포장되어 있다. <u>니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다.</u> 처방 시 이 약 각 유효성분의 복용 용량이 명시되어야 한다('2. 권장 용량' 및 '3. 특수 환자군' 항 참조). 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2의 전파를 최소화하기 위해 5일 간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다. <u>이 약은 코로나-19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 베이스라인에서 코로나-19 증상이 경증이라도 증상 발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나-19로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5일 간의 치료 과정을 완료해야 한다.</u> 이 약의 복용을 잊은 경우, 복용해야 할 시간으로부터 8시간이 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용해야 할 시간으로부터 8시간이 경과한 경우 놓친 용량은 복용하지 않고, 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다. 이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

구 분	내 용
	<p>이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨트리거나, 부수지 않아야 한다.</p> <p>2. 권장 용량 이 약은 <u>니르마트렐비르 300mg(150mg 2정)과 리토나비르 100mg(100mg 1정) 총 3정을 함께 1일 2회로 5일 동안 경구투여</u>한다.</p> <p>3. 특수 환자군</p> <p>1) 신장장애 환자 용량 경증의 신장장애 환자(eGFR \geq 60 - <90 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다. 중등도의 신장장애 환자(eGFR \geq 30 - <60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1정)의 총2정을 동시 복용하며, 1일 2회 5일 간 투여한다. 처방 시에는 이 약 각 유효성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장장애 관련 투여방법에 대해 설명을 해야 한다. 이 약은 향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장장애(eGFR <30 mL/min) 환자에게 권장되지 않는다. 중증 신장장애 환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.</p> <p>2) 간장애 환자 경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh C등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적 자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.</p>
의약품 분류	629, 기타의 화학요법제
품목허가일	2023년 7월 14일 (※ 식품의약품안전처 긴급사용승인일: 2021년 12월 27일)

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

□ 코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19)

○ 질환 정의¹⁾ 및 역학

- (정의) 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)은 Coronaviridae과에 속하는 SARS-CoV-2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)가 원인이 되어 발생하는 호흡기 질환으로, 사람 사이의 비말, 공기로 전파됨. 감기, 독감, 폐렴과 유사한 호흡기 증상을 나타내며, 증상이 나타나기 전의 잠복기는 1~14일(평균 5일)임.²⁾
- (진단) 「코로나바이러스감염증-19 대응지침」³⁾에서는 1) 검체에서 코로나19 특이 유전자 검출되거나, 2) 신속항원검사(전문가용) 검사 결과 양성인 경우 코로나19 확진환자로 정함.
- (역학) COVID-19은 2019년 12월 중국의 우한 지방에서 처음으로 보고되어, 전세계로 빠르게 전파되었으며 2020년 3월 WHO에서 COVID-19에 대한 팬데믹이 선언되었음. 2023년 12월 기준 전세계 누적 COVID-19 감염자수는 약 7.7억명, 누적 사망자수는 약 700만명이며(출처: WHO data⁴⁾), 2023년 8월 기준으로 국내 누적 감염자수는 약 3,400만명, 누적 사망자수는 약 3.6만명임(출처: 질병관리청⁵⁾).
 - 국내에서는 2020.1월 제1급 감염병으로 지정되었고, 2022.4월 제2급 감염병으로 변경되었으며, 이 후 질병 위험도 감소로 2023.8월 제4급 감염병으로 전환됨.⁶⁾
 - 2023.5월 WHO 팬데믹 해제됨.

1) Goldman Cecil Medicine, 27e.

2) COVID-19 진료권고안. 신종감염병 중앙임상위원회 국립감염병연구소 (2022.2.26.)

3) 코로나바이러스감염증-19 대응 지침 제14판(중앙방역대책본부·중앙사고수습본부, 2023.8.31.)

4) 출처: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

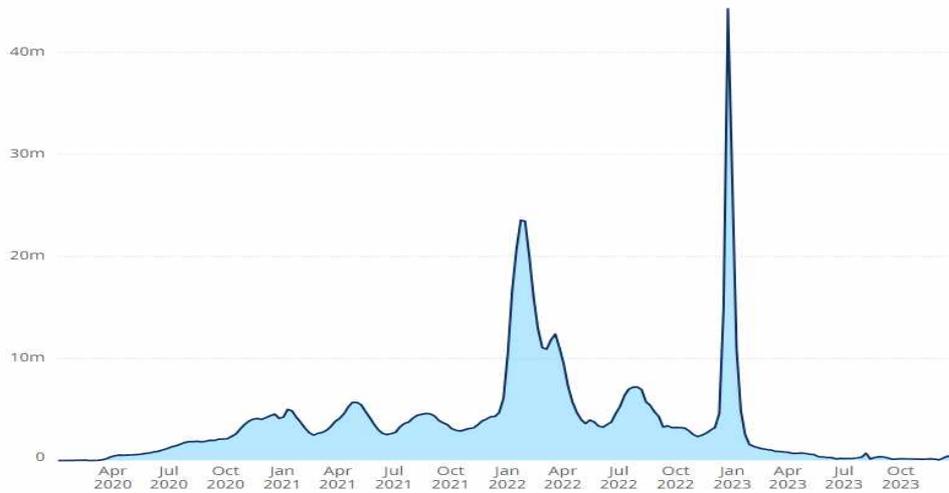
5) 질병관리청 코로나19 양성자(표본) 감시현황. <https://ncov.kdca.go.kr/bdBoardListR.do?brdId=1&brdGubun=11>

6) 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제2조(정의)

- ① 제1급감염병: 생물테러감염병 또는 치명률이 높거나 집단 발생의 우려가 커서 발생 또는 유행 즉시 신고하여야 하고, 음압격리와 같은 높은 수준의 격리가 필요한 감염병.
- ② 제2급감염병: 전파가능성을 고려하여 발생 또는 유행 시 24시간 이내에 신고하여야 하고, 격리가 필요한 감염병.
- ③ 제3급감염병: 그 발생을 계속 감시할 필요가 있어 발생 또는 유행 시 24시간 이내에 신고하여야 하는 감염병
- ④ 제4급감염병: 제1급감염병부터 제3급감염병까지의 감염병 외에 유행 여부를 조사하기 위하여 표본감시 활동이 필요한 감염병

Total COVID-19 cases reported to WHO (weekly)

World, January 2020 - present



[그림] 전세계 COVID-19 신규확진자수 (출처: WHO)



[그림] 국내 COVID-19 신규확진자수(출처: 통계청)

- COVID-19는 무증상인 경우(약 40%)도 있고, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS: Acute respiratory distress syndrome)(약 3%)과 같이 치명적인 경우까지 다양하며, 사망(약 1%)에 이르는 경우도 있음.⁷⁾
 - 코로나 장기 후유증(Long COVID)은 Post-COVID condition(PCC)라고도 불리며, COVID-19 감염 후 3개월 이상 지속되는 건강 문제를 뜻함.⁸⁾ 일상 생활에 영향을 줄 수 있는 매우 다양한 증상이 포함되며, 피로, 호흡기 증상(호흡 곤란, 기침 등), 신경학적 증상(brain fog 증상, 두통, 냄새나 맛의 이상), 소화기 증상(설사 등) 등이 있음. 대부분의 환자가 시간이 지남에 따라 호전되나 증상은 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 동안 지속될 수 있으며, COVID-19 환자의 약 10-20% 정도가 경험했다는 보고가 있음.⁹⁾

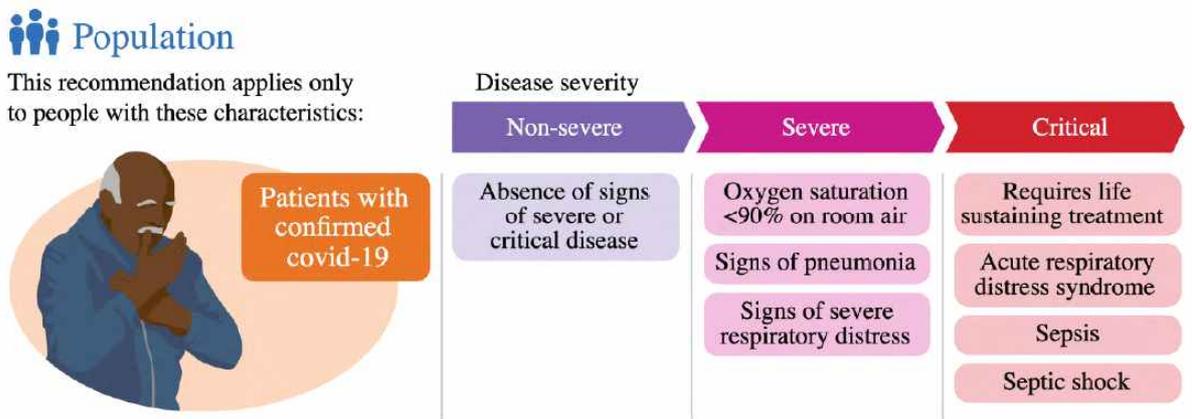
7) Goldman Cecil Medicine, 27e. 2024.> Chapter 337. COVID-19 TREATMENT AND VACCINATION

8) CDC: Long COVID or Post-COVID Conditions. 출처: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>

9) WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). 출처: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>

○ WHO 중등도 분류¹⁰⁾: WHO에서 정의한 COVID-19 중등도 분류는 아래와 같으며, 발생 환자 중 약 80% 이상이 경증이고, 중증은 약 14%, 위중한 (critical) 경우는 약 5% 정도로 알려짐.¹¹⁾

- Non-severe COVID-19: 중증에서 위중(Severe or critical) COVID-19의 증상이 없는 경우
- 중증(Severe) COVID-19: room air에서 90% 이하 산소포화도인 경우, 폐렴, 중증 호흡기 장애(severe respiratory distress)가 있는 경우
- 위중(Critical) COVID-19: 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 패혈증(sepsis), 패혈쇼크(septic shock) 등의 인공호흡기와 같은 생명유지 치료가 필요한 상태.



[그림] WHO의 COVID-19 중등도 분류

- NIH 중등도 분류¹²⁾: 산소포화도가 중등도를 결정하는 가장 중요한 변수임
- 무증상(Asymptomatic or presymptomatic infection): COVID-19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음
 - 경증(Mild illness): COVID-19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡곤란, 기타 흉부 촬영 검사상 이상소견 없음
 - 중등도(Moderate illness): 임상적인 평가 또는 영상검사에서 호흡기질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상
 - 중증(Severe illness): 산소포화도 94% 미만, (PaO₂/FiO₂) < 300mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과
 - 심각(Critical illness): 호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/ 또는 다발성 기관 장애

10) Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, WHO(2023.1.13.)

11) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. (Last updated June 26, 2023)

12) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.(Last updated: 2023.4.20.)

○ 바이러스 변이

- 2020년 초반에 SARS-CoV-2 변종이 처음 나타났고, 이 후 2020년 후반 다른 SARS-CoV-2 변종들이 전 세계 여러 지역에서 출현하여 지배적인 지역 바이러스가 되었음. 최근에는 Omicron 변종이 전 세계적인 COVID-19 감염의 주요 원인이 되었음.¹³⁾
- 바이러스 변이는 바이러스의 확산 정도, 질환의 심각도, 백신의 효과 등에 영향을 미칠 수 있으며 WHO¹⁴⁾와 국내 질병관리청¹⁵⁾에서는 SARS-CoV-2 변이를 모니터링 변이바이러스(VUMs: Variants under monitoring), 기타 변이바이러스(VOIs: Variants of Interest), 주요 변이바이러스(VOCs: Variants of Concerns)로 분류하여 감시함.
 - VUMs: 바이러스 특성 변화 가능성이 있고, 초기 검출 증가 추세가 있으나, 역학적 증가가 부족하여 강화된 모니터링 및 평가가 필요한 경우.
 - VOIs: ① 기존 코로나19 바이러스 대비 다른 형질을 보이거나 다른 형질을 유도할 수 있는 아미노산 변이를 가진 경우이고 ② 지역사회 전파/다수 감염사례/집단발생 또는 다수 국가에서 검출되었을 경우.
 - VOCs: ① 전파력 증가 혹은 역학적으로 부정적 변화가 확인되고, ② 병원성 증가 혹은 임상적으로 질환 중증도 변화가 확인되거나, ③ 진단, 백신, 치료제 등의 유효성 저하가 확인된 변이 바이러스.

○ 치료

- 비입원 환자의 주요 치료 목적은 중증으로의 악화 및 입원, 사망을 방지하는 것임. 경증에서 중등증의 비입원 환자인 경우 대증 요법(symptom management)이 권고되며, 중증으로 진행될 위험이 높은 고위험 환자인 경우 nirmatrelvir/ritonavir(A II a)과 remdesivir(B II a)가 우선적으로 권고됨.¹⁶⁾
 - nirmatrelvir/ritonavir 또는 remdesivir의 투여가 어려운 경우, molnupiravir(C II a)가 대체 치료로 권고됨.

13) Goldman Cecil Medicine, 27e. 2024.> Chapter 337. COVID-19 TREATMENT AND VACCINATION

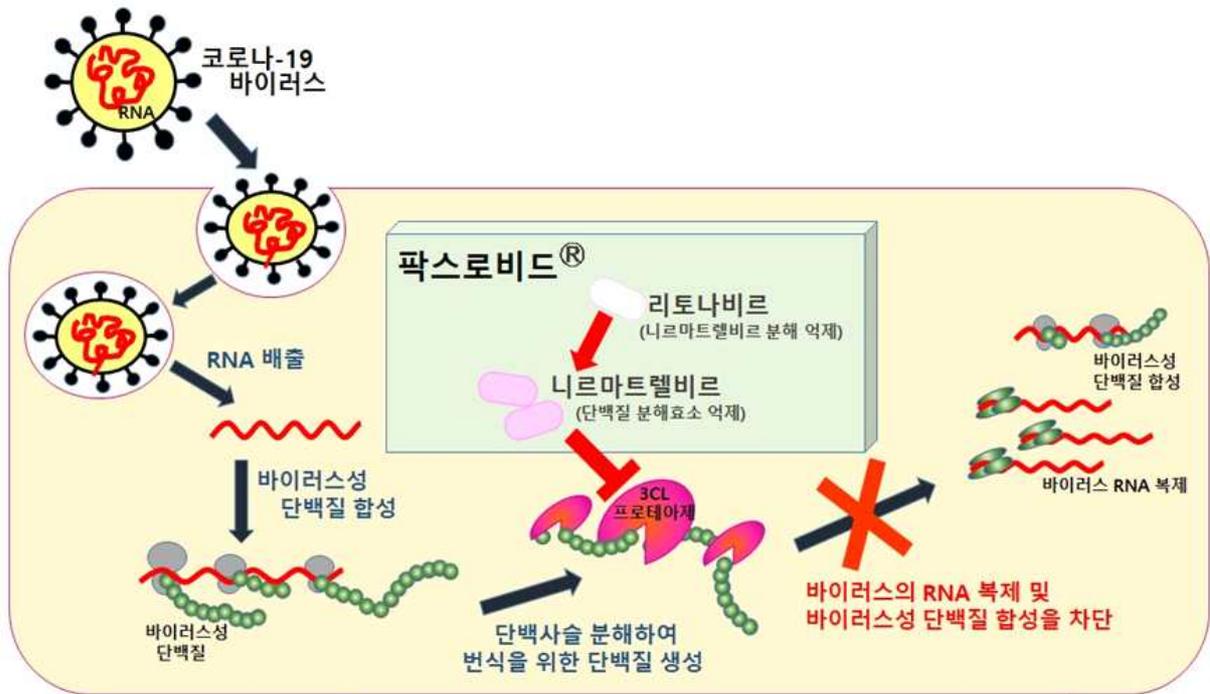
14) WHO Technical document: Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants,

15) 질병관리청>감염병>코로나19 유전자 감시>코로나19 변이바이러스,
<https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a20107020000>

16) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.(Last updated: 2023.4.20.)

(2) 약제 특성

- 신청품은 protease 억제제인 nirmatrelvir와 HIV protease 억제제로 사용되는 ritonavir로 구성되어 있음. nirmatrelvir는 SARS-CoV-2의 main protease(M^{pro})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.¹⁷⁾
- ritonavir는 강력한 CYP3A 억제제로 다양한 성분과 약물 상호작용을 일으키므로, 병용 약제에 대한 주의가 요구됨.¹⁸⁾



[그림] 팍스로비드 작용기전¹⁹⁾

- 식품의약품안전처는 신청품을 ‘공중보건 위해 감염병 예방 또는 치료의약품’의 사유로 2023.3월 우선(신속)심사 품목으로 지정함.²⁰⁾

17) FDA label. PAXLOVID™ (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets)

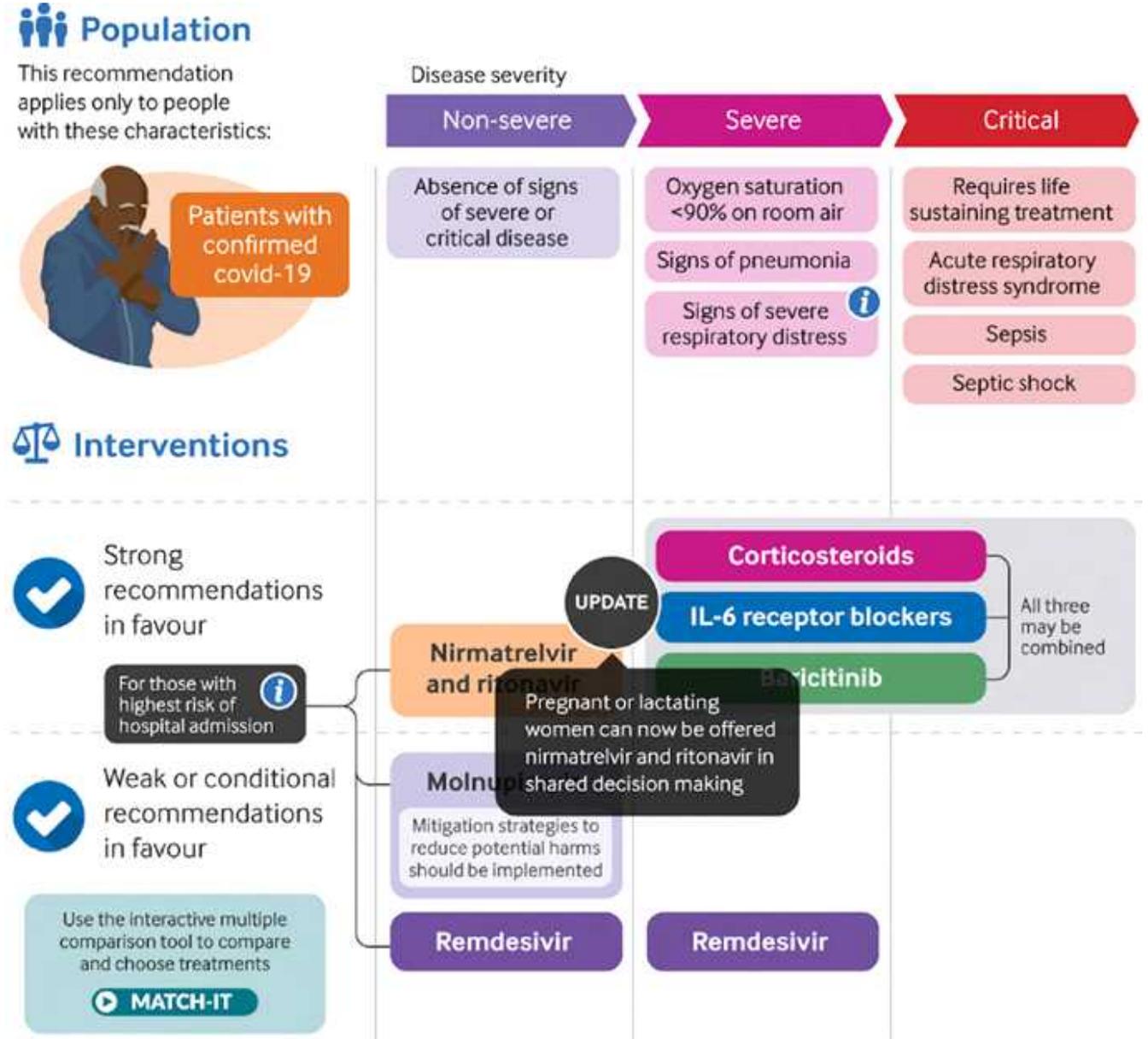
18) FDA label. PAXLOVID™ (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets) > Warning.

19) 먹는 코로나19 치료제 ‘팍스로비드’ 긴급사용승인 (식품의약품안전처 보도자료, 2021.12.27.)

20) 의약품 신속심사 보고서(식품의약품안전처 신속심사과, 2023.9월)

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서²¹⁾에서 및 임상진료지침²²⁾²³⁾²⁴⁾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)

21) Goldman Cecil Medicine, 27e. 2024.

22) Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, WHO(2023.1.13.)

23) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.(Last updated: 2023.4.20.)

24) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. (Last updated June 26, 2023)

Table 2a. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With Mild to Moderate COVID-19 Who Do Not Require Supplemental Oxygen

Patient Disposition	Panel's Recommendations
All Patients	<ul style="list-style-type: none"> All patients should be offered symptom management (AIII). The Panel recommends against the use of dexamethasone^a or other systemic corticosteroids in the absence of another indication (AIIb).
Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 ^b	<p><i>Preferred therapies. Listed in order of preference:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^{c,d} (AIIa) Remdesivir^{d,e} (BIIa) <p><i>Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Molnupiravir^{d,f,g} (CIIa)
<p>Each recommendation in the Guidelines receives a rating for the strength of the recommendation (A, B, or C) and a rating for the evidence that supports it (I, IIa, IIb, or III). See Guidelines Development for more information.</p>	

- [IDSA, 2023] 중증으로 진행 위험이 높은 고위험의 경증-중등증의 COVID-19 환자에 권고(Conditional recommendation, low certainty of evidence)

(4) 임상 연구 논문

□ 신청품의 임상문헌으로 무작위 위약 대조군 시험 1편이 검색되었고, 그 외에 제약사에서 제출한 국내 RWE 연구 3편을 추가함.

○ [EPIC-HR]²⁵⁾ 중증 COVID-19로 진행할 위험이 높으며, 증상이 있고, 백신 미접종의 COVID-19 성인 환자²⁶⁾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,²⁷⁾

- 1차 평가지표는 증상 발현 후 3일 이내에 투여 시작(mITT)²⁸⁾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 통계적

25) Jennifer Hammond, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386:1397-408.

26) 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

27) 환자 모집 기간은 2021.7.16.부터 2021.12.9.이며, 당시 코로나바이러스의 유행 변이는 Delta variant 였음.

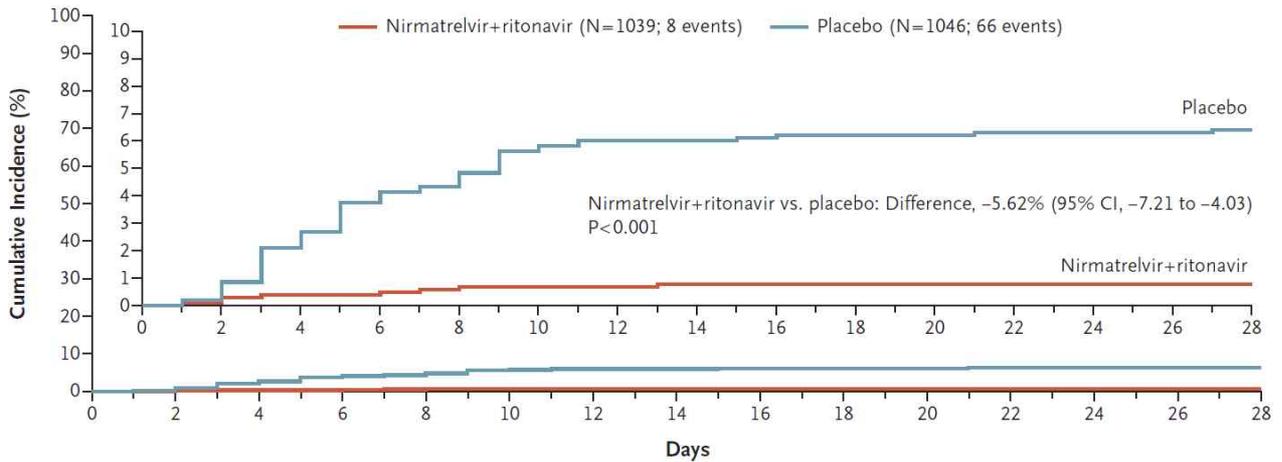
28) 환자군 분류

환자군	정의	신청품군	위약군
① FAS(Full Analysis Set)	무작위 배정된 전체 환자	1,120명	1,126명
② SAS(Safety Analysis Set)	① 환자 + 1번 이상 실험 약제 투여	1,109명	1,115명
③ mITT(Modified Intention-to Treat)	② 환자 + 1번 이상 f/u 검사 + COVID-19 항체치료 경험 없음 + 증상 발현 3일 이내 치료를 시작	697명	682명
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	1,039명	1,046명
⑤ mITT2(Modified Intention-to Treat 2)	② 환자 + 1번 이상 f/u 검사 + 증상 발현 5일 이내 치료를 시작	1,109명	1,115명

으로 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.

B Covid-19-Related Hospitalization or Death from Any Cause through Day 28 among Patients Treated ≤ 5 Days after Symptom Onset



No. at Risk

NMV-r	1039	1034	1023	1013	1007	1004	1002	1000	997	995	993	993	993	993	992
Placebo	1046	1042	1015	990	977	963	959	959	955	953	951	948	948	948	945

- (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 $0.868 \pm 0.105 \log_{10}$ copies/mL (95% CI, -1.074 to -0.6615; $p < 0.001$) 감소함.
- 증상 발현 후 5일 이내 치료를 시작한 환자군에서 D5의 viral load가 $0.695 \pm 0.085 \log_{10}$ copies/mL (95% CI, -0.861 to -0.530; $p < 0.001$) 감소함.

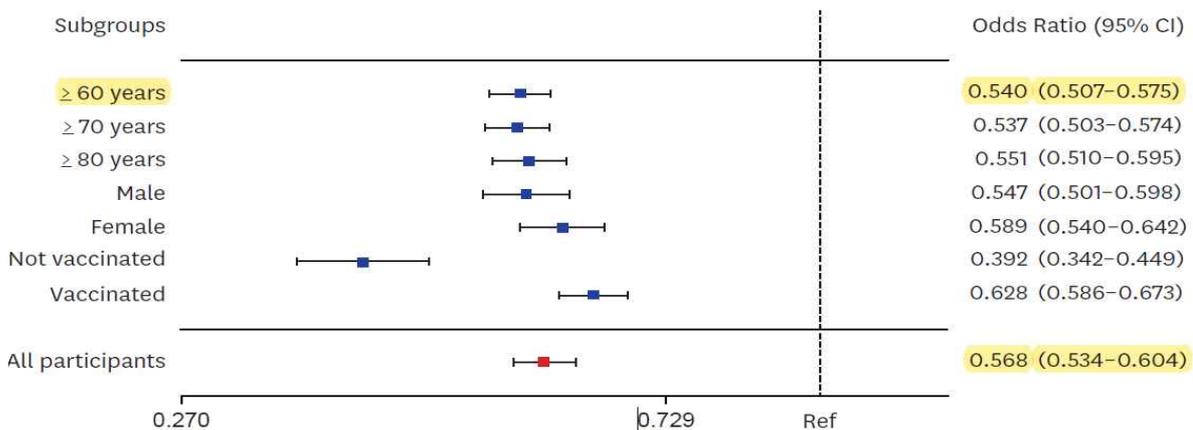
- (안전성) 치료 기간 및 치료 후의 모든 이상반응 발생률은 신청품군 22.6%(251/1,109), 위약군 23.9%(266/1,115)로 유사하였으나, 치료 관련 부작용의 경우 신청품군 7.8%(86/1,109), 위약군 3.8%(42/1,115)로 신청품군에서 더 높았으며, 신청품군의 치료관련 주요 이상 반응은 미각이상증(5.6% vs. 0.3%)과 설사(3.1% vs. 1.6%)였음.

- 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]²⁹⁾ 오미크론 변이 유행시기인 2022.7.1.부터 2022.11.30.까지 중증 진행 위험인자 1개 이상이 있는 12세 이상의 경증-중등증 COVID-19 환자³⁰⁾를 전국 의료데이터³¹⁾에서 추출하여, 신청품 투여군(n=420,966)과 신청품을 투여하지 않은 대조군(n=1,515,959)³²⁾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)



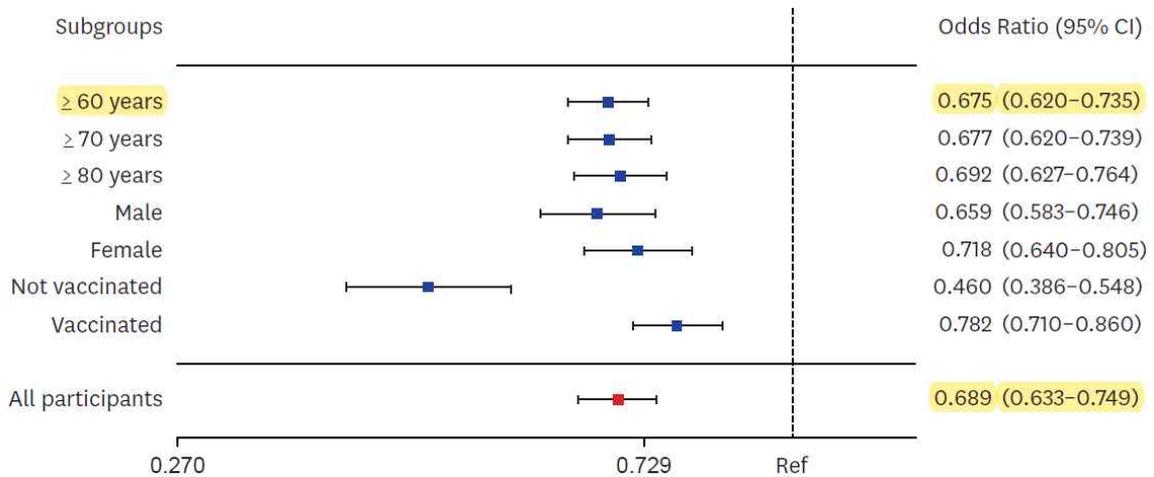
[그림] 위·중증 및 사망 sub-group 오즈비

29) 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.

30) ① 60세 이상 환자 또는 ② 12세 이상 60세 미만이며 기저질환이 있거나 면역억제 상태 환자

31) 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

32) 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



[그림] 사망 sub-group 오즈비

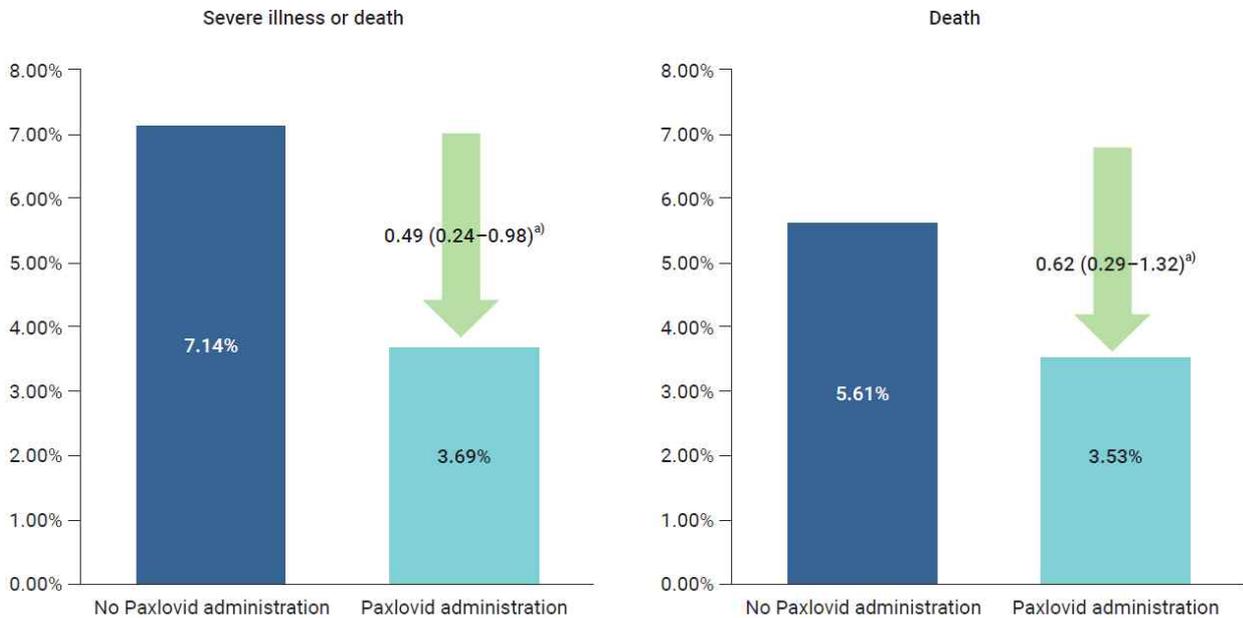
○ [국내 RWE 2]³³⁾ 오미크론 변이 유행시기인 2022.2.6.부터 2022.4.2.까지 국내 5개의 요양병원 입원 환자(residents) 및 근무자(workers) 총 2,241명 중에서 COVID-19 확진된³⁴⁾ 신청품 투약군(n=623) 및 대조군(n=196) 대상으로 후향적 코호트 분석한 결과,

- 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 주사제³⁵⁾ 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)

33) 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.

34) 요양병원 입원환자 및 근무자 2,241명 중에서 신청품 투약군 623명과 미투약군 196명 선별함.

35) remdesivir 주사제: 베클루리주[길리어드사이언스코리아(유)], regdanvimab 주사제: 렉키로나주[(주)셀트리온]



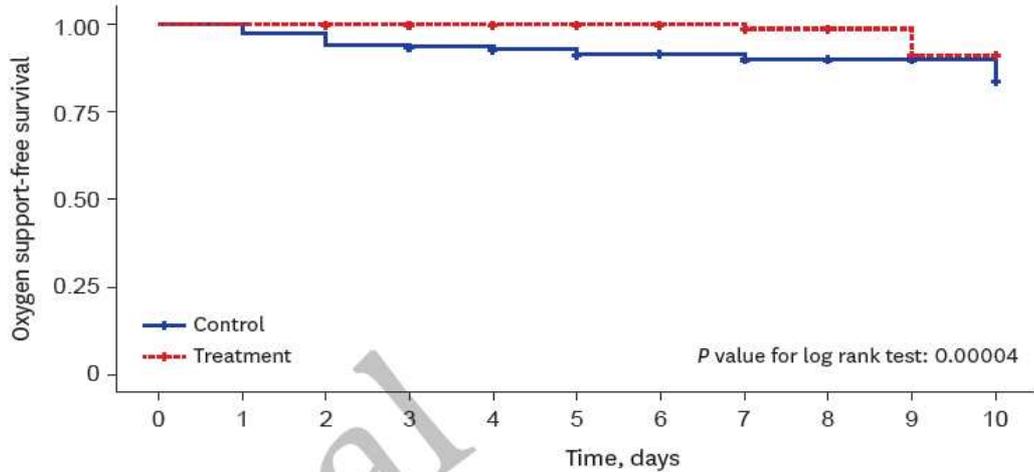
- [국내 RWE 3]³⁶⁾ 오미크론 변이 유행시기인 2022.2.1.부터 2022.4.30.까지 국내 4개의 병원 입원 환자 중 COVID-19 확진³⁷⁾된 신청품 투약군 (n=236) 및 대조군(n=236) 대상³⁸⁾으로 후향적 코호트 분석한 결과,
 - 1차 평가지표는 중등도 점수(severity score) 3 이상의 산소치료 요구도이며, 신청품 투약군에서 산소치료가 필요한 경우는 0.8%(2/236), 대조군은 9.3%(22/236)으로 신청품 투약군의 산소치료 요구도가 유의하게 낮았음.(adjusted hazard ratio[aHR] 0.07, 95% CI 0.01-0.31; p<0.001)
 - 산소치료 시작까지의 증상 기간은 신청품 투약군과 대조군 모두에서 6일(IQR, 5-7)이었음.

36) 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.

37) inclusion criteria: 1) 증상 발현된 지 5일 이내인 경증-중등증 COVID-19, 2) 중증 진행 위험인자*가 있는 경우, 3) 입원 후 최소 24 시간 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 ≥ 30, 면역저하자)이 있는 환자

38) 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)



No. at risk											
Control	236	236	230	222	217	199	155	69	34	21	15
Treatment	236	236	236	235	231	216	169	76	22	13	9

- 2차 평가지표인 중증 진행 또는 사망 위험도³⁹⁾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)

Variables	Requirement for oxygen support	Requirement for mask and high flow oxygen	Mortality
Nirmatrelvir-ritonavir	0.07 (0.01-0.30)*	0.33 (0.02-4.20)	0.11 (0.00-3.67)
Age	1.03 (1.00-1.07)*	1.06 (0.98-1.16)	1.10 (0.99-1.23)
Charlson's Comorbidity Index	1.00 (0.80-1.24)	1.11 (0.62-1.97)	1.29 (0.62-2.67)
BMI	0.92 (0.82-1.04)	0.98 (0.75-1.29)	0.96 (0.69-1.31)
NEWS2	1.36 (1.08-1.71)*	1.50 (0.79-2.85)	1.63 (0.80-3.32)
Sex			
Men	1.00	1.00	1.00
Women	0.37 (0.15-0.88)*	0.72 (0.09-5.48)	0.22 (0.01-2.73)
Immunosuppressant use			
No	1.00	Not included	Not included
Yes	0.68 (0.07-5.94)	Not included	Not included
Time from symptom onset to admission	0.67 (0.48-0.95)*	0.37 (0.11-1.28)	0.50 (0.18-1.37)
COVID-19 vaccination			
Inappropriate ^a	1.00	1.00	1.00
Appropriate ^b	0.84 (0.33-2.11)	0.24 (0.02-2.50)	0.08 (0.00-1.47)

39) 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)

(5) 학회 의견

- 관련 학회⁴⁰⁾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.

40) 대한감염학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 점 등을 고려시, 약제의 요양 급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

※ 관련근거

: 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조

<진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제>

환자의 진료에 반드시 필요하다고 인정하는 약제는 다음 각 항의 어느 하나와 같다.

- ① 다음 각 목을 모두 만족하는 경우
 1. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우
 2. 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우
 3. 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우
 4. 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증된 경우
- ② 기타 위원회가 환자의 진료에 반드시 필요하다고 평가하는 경우

(7) 급여기준 검토 결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2023년 11월 24일)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[629]</p> <p>Nirmatrelvir+ Ritonavir 경구제 (품명 : 팍스로비드정)</p>	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p>1. 입원이나 사망을 포함한 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)가 확인된 성인 환자 중 다음을 만족하는 경우 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 투여대상</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 연령 60세 이상 2) 18세 이상의 면역저하자 또는 기저질환을 하나 이상 가진 환자 3) 1) 또는 2)에 해당하면서 코로나-19로 인한 산소치료가 필요하지 않은 경우 <p style="padding-left: 40px;">※ 면역저하자 및 기저질환 범위는 [붙임] 참조</p> <p>나. 투여기간: 증상발생 후 5일 이내 투여시작, 연속 5일간 투여</p>

※ [붙임] 면역저하자 및 기저질환 범위

○ 기저질환 범위

: 당뇨, 고혈압, 심혈관질환, 만성 신장질환, 만성 폐질환, 체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상, 신경발달장애 또는 정신질환자*

○ 면역저하자 범위

1. 질환상태

- (1) 현재 종양 또는 혈액암에 대한 치료를 받고 있는 자
- (2) 조혈모세포이식 후 2년 이내인 환자 또는 이식 2년 경과한 경우라도 면역학적 합병증 (만성이식편대숙주병)이나 면역억제 치료중인 자
- (3) B세포 면역요법 치료를 받은지 1년 이내인 환자
- (4) 겸상구빈혈 또는 헤모글로빈증, 지중해빈혈증으로 치료를 받고 있는 자
- (5) 일차(선천)면역결핍증(항체결핍, DiGeorge syndrome, Wiskottt–Aldrich syndrome 등)으로 치료중인 자
- (6) 폐이식 환자
- (7) 고형장기이식 후 1년 이내인 환자 또는 최근 급성거부반응 등으로 면역요법 치료를 받고 있는 환자
- (8) HIV 감염 환자(CD4+ T세포수 <50 cells/mm³)
- (9) 심각한 복합 면역결핍증 환자
- (10) 자가면역 또는 자가염증성 류마티스 환자
 - 1) 항류마티스 약물(Disease modifying anti-rhumatic drugs, DMARDs) 치료를 받고 있는 환자
 - 2) 과거 심각한 감염의 병력이 있었던 환자
- (11) 비장 절제 환자
- (12) 기능적 해부학적 무비증 또는 비장 기능장애

2. 면역억제제

※ 아래 약물 중 한가지 이상을 사용하여 치료를 받고 있는 자

- (1) 고용량 코르티코스테로이드(20mg 이상의 용량으로 2주 이상 처방받은 자)
- (2) 알킬화제(alkylating agents)
- (3) 길항물질(antimetabolites)
- (4) 이식 관련 면역억제제(transplant-related immunosuppressive drugs)
- (5) 암 화학요법제(cancer chemotherapeutic agents)
- (6) 종양 괴사(TNF) 차단제(tumor-necrosis factor(TNF) blockers)
- (7) 면역억제제 또는 면역조절제인 기타 생물학적 제제(biologic agents)
- (8) Burton tyrosine kinase inhibitor 제제

*** 신경발달 장애 및 정신질환자 범위**

신경발달 장애

- 1) 유전성 신경질환(다운증후군, fragile x 증후군 등)
- 2) 뇌성마비
- 3) 주의력결핍/과잉행동장애(ADHD)
- 4) 자폐 범주성 장애
- 5) 지적장애
- 6) 레트증후군
- 7) 기타 신경발달 장애(인지기능 저하 또는 의사소통장애 등)

퇴행성 신경질환

- 1) 치매
- 2) 헌팅턴병
- 3) 파킨슨병
- 4) 기타 퇴행성 신경질환

정신질환

- 1) 조현병 스펙트럼
- 2) 분열형 및 망상장애
- 3) 조증에피소드
- 4) 기타 정신병적 증상 (psychotic feature) 이 있는 정신질환자 등

※ 그 외, 의료진이 판단 하에, 본인의 건강상태 인지 및 자기의사표현이 어려운 정신 및 신경질환자

☞ 단, 처방시 정신과약과 Paxlovid 간의 약물상호작용에 대한 면밀한 검토가 필요함

(8) 제외국 등재 현황

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

□ 제외국 평가결과

○ NICE, SMC (2024. 3월 개정): 급여 권고

- 신청품은 아래와 같은 산소 치료가 필요 없는 성인 COVID-19 환자에 권고됨.

- 고위험군: 다운증후군을 포함한 유전적 질환, 고형암, 혈액학적 질환, 조혈모세포 이식 환자, 신장/간 질환 환자, 장기 이식 환자, 천식 등 호흡기 환자, 면역 결핍 환자, 신경 질환 환자.
- 70세 이상
- 체질량 지수(BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- 당뇨병 또는 심부전 환자.

- 신청품을 포함한 중증 COVID-19로의 진행 위험을 낮추는 치료제들의 고위험군 정의가 조금씩 다르나, 보건복지부가 의뢰한 독립 자문 그룹 보고서(Independent advisory group report commissioned by the Department of Health and Social Care; 일명 “McInnes report”)에 근거하여 나이를 포함한 COVID-19로 인한 입원 및 사망 등에 취약한 환자군이 정의되었음.

- 임상 연구를 근거로 신청품은 대증 치료와 비교하여 경증 COVID-19에 효과적이라고 평가함.

- 신청품의 업데이트된 가격은 confidential 하므로 결과에 공개되지 않음.

○ CADTH (2024. 1월): 급여 권고(reimburse with conditions)

- 신청품은 입원이나 사망을 포함한 중증 COVID-19로 진행될 위험이 높은 경증-중등증 성인 COVID-19 환자에 권고됨.

- 바이러스 검사에서 양성인 경우
- 백신 접종 여부와 관계 없이 투여 가능.
- 고위험군: 다음과 같은 중등증-중증의 면역억제자로서, 조혈모세포 이식 환자, 고형 장기 이식 환자, 혈액암 환자, 면역억제제 투여 또는 면역억제 상태 환자, 항암제 투여 환자, HIV 감염 환자, 신질환 환자.

- 신청품의 pivotal 3상 임상(EPIC-HR)의 대상 환자와 현재의 COVID-19 고위험군 환자군이 차이가 있고, 변이 바이러스가 달라 해당 임상은 약제의 효과에 대한 적절한 정보를 주지 못하는 것으로 평가함. 그 외에 EPIC-SR과 여섯 개의 관찰적 코호트 임상이 평가에 포함되었으며, 해당 임상 결과에 근거하여 백신 접종을 진행한 중등도에서 중증의 면역 억제 환자에서도 신청품의 효과가 있는 것으로 평가됨.
- 신청품과 표준 치료(SOC; standard of care)와 비교한 경제성평가 분석 결과 ICER는 신청 가격 기준 \$442,082임. 적절한 ICER 수준은 \$50,000 이며 약 62%의 가격인하가 필요하다고 평가됨.

○ PBAC (2023.11월): 급여 권고

- 신청품은 중증으로 진행될 위험이 높은 다음과 같은 조건의 경증-중등증 성인 COVID-19에 권고됨.
 - 바이러스 검사(PCR 검사 또는 RAT 검사) 양성인 경우
 - 백신 접종 여부와 관계없이 투여
 - 70세 이상, 중등도에서 중증의 면역억제 상태, 과거 COVID-19로 인해 입원 경험이 있는 경우, 2개 이상의 고위험인자*가 있는 50-69세 환자.
- * 고위험인자: 시설거주자, 장애, 신경학적 질환(뇌졸중, 치매, 탈수초성 질환 등), 심부전, 관상동맥질환, 심근병증, 비만, 당뇨병, 신장 장애, 간경화.