

피펠트로정(도라비린 100mg)(한국엠에스디(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	도라비린 100 mg
제형 및 성상	한 면에 'MSD 로고'와 '700'이 새겨져 있는 흰색의 타원형 정제
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
용법·용량	1. 권장 용량 성인은 1일 1회 100 mg 1정을 식사와 관계없이 경구로 복용한다. 2. 리파부틴과의 병용투여 이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 이 약 1정을 (약 12시간 간격을 두고) 1일 2회 투여한다(4. 상호작용 및 13. 약동학적 정보 참고)
의약품 분류	629(기타의 화학요법제)
품목허가일	2019.11.22

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾³⁾

○ AIDS(후천성 면역결핍증)의 정의

- HIV는 역전사효소에 의해 genomic RNA를 DNA로 전사시키는 것을 특징으로 하는 RNA 바이러스임. HIV 감염증은 넓은 스펙트럼을 가진 질환이므로 급성 HIV 증후군이 동반되지 않은 초기 감염기, 무증상기, 진행된 질환까지 넓은 범위에 걸쳐 나타남. CDC 분류체계에 따라 CD4+ T 세포의 수가 200/μL 미만인 경우이면 증상이나 기회감염 유무에 관계없이 AIDS로 정의됨.

○ HIV의 진단 및 모니터링

- 진단

- 선호되는 진단 방식은 HIV-1의 항체를 탐지하는 ELISA test이며, 확진을 위해 Western blot 방식이 사용됨. 즉, ELISA test에서 반응을 보이면서, 확진검사에서도 양성 반응을 보이는 경우, HIV 감염 환자로 확진됨.

- 모니터링

- HIV 감염으로 확진된 환자는 viral load와 CD4 cell 개수라는 대리지표를 모니터링 해야 함.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV 감염 환자 치료에 사용하는 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI; Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)임⁴⁾.

- 초치료 환자의 경우 2제의 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI)와 1제의 약제의 특성에 따라 NNRTI(비뉴클레오시드 역전사효소), INSTI(통합효소 억제제), PI(단백분해효소 억제제)를 병용 투여함⁵⁾

- 신청품의 허가사항 중 사용상 주의사항에 따르면 신청품의 혈장 농도가 유의하

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e > Part 8. Infectious disease> Section 14. Infections Due to Human Immunodeficiency Virus and Other Human Retroviruses> Chapter 182. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

2) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach, 9e> Chapter103. Human Immunodeficiency Virus Infection

3) Conn's Current Therapy 2013> The Infectious Disease >The patient with HIV Disease

4) EMEA Product Information, Mechanism of Action

5) 국내 사람면역결핍바이러스 감염의 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안, 2018, 대한에이즈학회

게 감소할 수 있고 이 약의 효과가 떨어지므로 이 약과 강력한 Cytochrome P450 (CYP) 3A 효소 유도제를 병용해서는 아니 됨.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁶⁾⁷⁾⁸⁾에서 최근 개발된 second-generation NNRTI⁹⁾ 계열인 항레트로바이러스 치료제의 하나로 소개되고 있으며, 가이드라인¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾에서 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자들에서 backbone(2NRTI)과 병용요법으로 권고됨.

(4) 임상시험 결과

- [DRIVE-AHEAD]¹³⁾ 18세 이상, 이전에 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 환자 대상, 신청품군(n=364)¹⁴⁾과 Efavirenz군(n=364)¹⁵⁾으로 무작위 배정하여 48주간 관찰한 3상, 비열등 검증, 다국가¹⁶⁾, 임상 시험결과,
 - 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%).

6) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2020.

7) Basic & Clinical Pharmacology, 15e. 2020.

8) Current Medical Diagnosis & Treatment 2021

9) doravirine, etravirine, rilpivirine

10) NIH Guidelines (National Institutes of Health) (2019.12.)

11) EACS Guidelines (European AIDS Clinical Society) v10.1 (2020.10.)

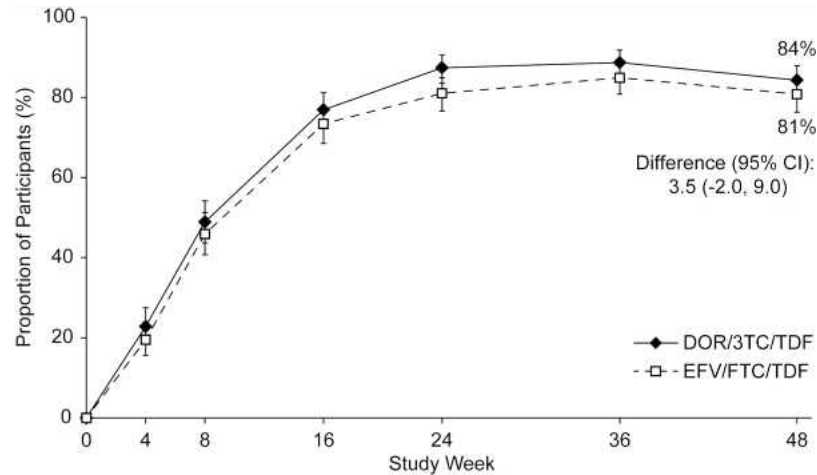
12) WHO UPDATE OF RECOMMENDATIONS ON FIRST- AND SECOND-LINE ANTIRETROVIRAL REGIMENS (2019.7.)

13) 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

14) Doravirine 100mg, Lamivudine 300mg, Tenofovir disoproxil fumarate 300mg의 고정용량 복합제를 1일 1회 경구투여

15) Efavirenz 600mg, Emtricitabine 200mg, Tenofovir disoproxil fumarate 300mg의 고정용량 복합제를 1일 1회 경구투여

16) 시험에 참여한 국가에 대한 내용이 명시되지 않음.



<시점에 따른 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 환자 비율>

- 연장 관찰 연구¹⁷⁾에서 96주 시점에서의 혈장 HIV-1 RNA<50 copies/mL 달성 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 감각중추 부작용 범주에서는 대조군 대비 신청품군에서 유의한 감소를 보임. 전체(0-96주) 정신신경계 부작용 비율은 신청품군 26.4%, 대조군 58.5%로 나타남.

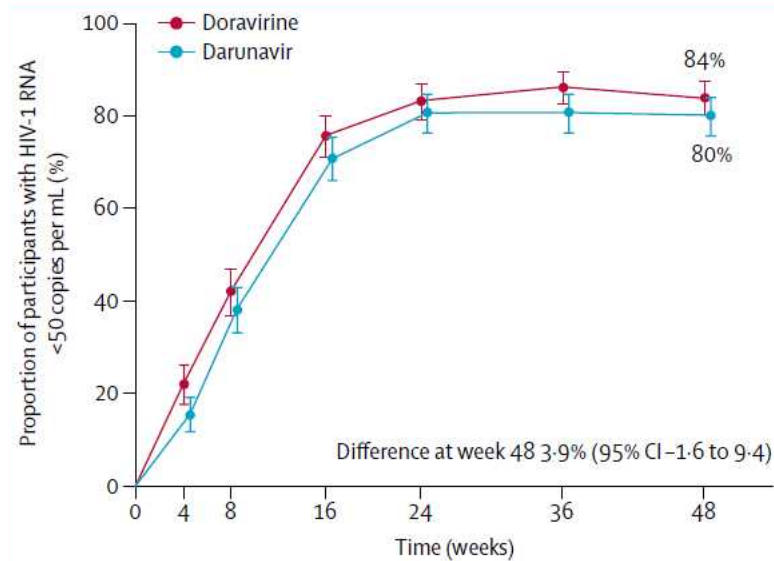
- [DRIVE-FORWARD]¹⁸⁾ 18세 이상, 이전에 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 환자를 대상으로 신청품군(n=383)과 Ritonavir-boosted Darunavir군(n=383)으로 무작위배정하여 48주간 관찰한 3상, 비열등 검증, 다국가 시험결과¹⁹⁾,

- 1차평가지표인 48주 시점에서 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%)

17) Chloe Orkin et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clinical Infectious Diseases. 2020 Feb.

18) 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

19) 15개국



<시점에 따른 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 환자 비율>

- 연장 관찰 연구²⁰⁾에서 96주 시점에서 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]²¹⁾ 기존 치료를 받던 성인 HIV-1 감염환자²²⁾²³⁾(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

20) 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

21) 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.

22) 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

23) 신청품군: immediate switch group(ISG)으로 연구 시작 시점에서 DOR 100mg/3TC 300mg/TDF 300mg의 고정용량 복합제로 즉시 치료 요법을 변경
대조군: Delayed Switch Group(DSG)으로, 24주까지 baseline regimen을 유지 후, 24주 시점에서 DOR 100mg/3TC 300mg/TDF 300mg의 고정용량 복합제로 치료요법을 변경

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.

(5) 학회 의견

- 관련 학회에 따르면²⁴⁾, 신청품은 기존 NNRTI 제제 대비 부작용 및 내성 발현이 낮은 약제로, 효과는 efavirenz와 darunavir 요법과 비열등하다는 의견임. HIV 치료에서는 약제 내성 출현, 상이한 안전성 프로파일, 기타 동반질환 및 이로 인한 병용 약제 투여 등을 고려하여, 장기간 HIV 치료가 적절하게 이루어질 수 있도록 다양한 치료 선택제가 필요하다는 면에서 급여 인정이 타당하다는 의견임.

(6) 진료상 필수여부

- 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, 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.

24) 대한감염학회 (), 대한에이즈학회 ()

(7) 급여기준 검토결과

구분	세부인정기준 및 방법(안)
<p>[629] 에이즈치료제</p>	<p>1. 에이즈 치료 시 약제를 동시에 병합 투여하는 '각테일요법'은 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 에이즈 관련 증상이 있는 HIV감염인 나. 증상이 없는 경우 1) CD4 Count < 350/mm² 2) 혈장 바이러스 수(Viral load) > 100,000Copies/ml [by RT-PCR(역전사 중합효소연쇄반응법)]인 경우 3) 그 외 감염내과 전문의가 치료제의 투약이 필요하다고 인정한 감염인 다. 초기 급성 HIV 감염 치료 시</p> <p>2. 상기 1항에 해당되지 아니하는 임신중인 감염인, 감염인 산모로부터 태어난 신생아, HIV에 노출된 의료종사자(주사침 등에 찔리는 등), 감염인의 배우자(사실혼 포함)에게 예방 목적으로 투여한 에이즈치료제(단독 혹은 복합)는 인정함.</p> <p>※ Rilpivirine(제품명: 에듀란트정)은 식품의약품안전처 허가사항 참조하여 혈장 바이러스 수(Viral load)≤100,000 copies/ml 환자에게 권고함.</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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