약제 요양급여의 적정성 평가 결과

(micronized) dolutegravir sodium(as dolutegravir 50mg) 52.6mg
abacavir sulfate(as abacavir 600mg) 702mg
lamivudine 300mg

(트리멕정, ㈜글락소스미스클라인)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 (micronized) dolutegravir sodium(as dolutegravir 50mg) 52.6mg
  abacavir sulfate (as abacavir 600mg) 702mg
  lamivudine 300mg

☐ **효능 효과 :**

- 성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제10차 약제급여평가위원회 : 2015년 9월 3일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 [redacted]원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2015년 제10차 약제급여평가위원회 평가결과 : 비급여

- 신청품은 "성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료"에 허가받는 약제로, 대체약제인 동일 기전의 성분으로 구성된 복합제(INSTI+2NRTI; elvitagravir+emtricitabine/tenofovir+cobicistat)와 비교 시 효과면에서 유사하나, 투약비용이 대체약제 대비 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액인 [redacted]원/정 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 [redacted]) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI)와 통합효소억제제(INSTI)로 구성된 복합제(elvitegravir+emtricitabine/tenofovir+cobicistat) 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 항레트로바이러스 고정용량(fix dose) 복합제로, HIV RNA가 double strand DNA로 역전사되는 과정을 차단하는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI: abacavir, lamivudine)와, HIV 바이러스 DNA가 숙주세포 염색체로 통합되는 과정을 차단하는 통합효소억제제(INSTI: dolutegravir)로 구성됨.[1)]
- 교과서[2)3)] 및 임상진료지침[4)5)]에 따르면, 모든 HIV 감염인에게 고강도 항레트로바이러

스요법을 시행할 것을 권고하고 있고, 치료 경험이 없는 환자에서는 2개의 nucleoside reverse-transcriptase inhibitor(NRTI) backbone에 protease inhibitor(PI), non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI), integrase strand transter inhibitor (INSTI) 중의 한 가지를 제3의 약제로 병용 투여함.

- 신청품은, 임상진료지침[6)7)]에서 INSTI-based regimen으로서 dolutegravir+tenofovir/emtricitabin, elvitegravir+cobicistat+tenofovir/emtricitabine, raltegravir+tenofovir/emtricitabine 요법과 함께, AI 등급 권고 수준의 regimen으로 추천됨.

- Antiretroviral-naive HIV 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 HIV RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율이 48주와 96주 시점에서 dolutegravir(+2NRTI) 투여군은 raltegravir(+2NRTI) 투여군 대비 비열등이 입증됨(48주 시점: 88% vs. 85%; difference 2.5%; 95% CI -2.2% to 7.1%; non-inferiority margin 10%, 96주 시점: 81% vs. 76%; difference 4.5%; 95% CI -1.1% to 10%; non-inferiority margin 10%).[8)9)]

- Antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive HIV 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 HIV RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율이 48주 시점에서 dolutegravir(+2NRTI) 투여군은 raltegravir(+2NRTI) 투여군 대비 개선을 보임(71% vs. 64%; difference 7.4%; 95% CI 0.7% to 14.2%; p=0.03).[10)]

- Antiretroviral-naive HIV 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 HIV RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율이 48주 시점에서 신청품은 efavirenz+tenofovir/emtricitabine 투여군 대비 비열등성 기준[11)]을 만족함과 동시에 개선[12)]을 보임(88% vs. 81%; difference 7%; 95% CI 2% to 12%; p=0.003).[13)]

- Antiretroviral-naive HIV 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 HIV RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율이 48주 시점에서 efavirenz+tenofovir/emtricitabine 투여군 대비, elvitegravir+tenofovir/emtricitabine+cobicistat[INSTI+2NRTI][14)]은 비열등 하였음(87.6% vs. 84.1%; difference 3.6%, 95% CI -1.6% to 8.8%; non-inferiority margin 12%; p>0.005).[15)]

- efavirenz+tenofovir/emtricitabine 투여군을 대조군으로 한 신청품 투여 임상과 대체 약제인 elvitegravir+tenofovir/emtricitabine+cobicistat 투여 임상에서의 환자군 특성은 나이, baseline HIV-1 RNA, baseline CD4 count 등 기저상태에서 유사하였음.

- 신청품의 임상시험(제Ⅱb상~제Ⅲb상)에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역(12%), 불면(7%), 어지러움(6%), 두통(6%)이었음.[16)]

- 관련 학회[17]에서는, 신청품은 국제 및 국내 가이드라인에서 치료 경험이 없는 초치료 환자의 치료 시 CD4+ T cell 수와 관계없이 높은 근거 수준(AI)으로 권고되고, HIV 환자를 대상으로 한 임상에서 항바이러스 억제효과 뿐 아니라, CD4+ cell 변화에 있어서도 임상적 유용성이 입증되었고, 기존 약제들과 비교 시 내성에 대한 유전적 한계가 높아 내성 발생이 낮으며, 1일 1정이라는 편의성이 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료”에 허가받은 약제로, 항레트로바이러스 요법(antiretroviral therapy)에 허가받은 동일기전의 성분으로 구성된 복합제(INSTI+2NRTI)인 elvitagravir+emtricitabine/tenofovir+cobicistat[18]를 대체 약제로 선정함.

- 신청품은 대체약제 대비 효과면에서 유사하나,[14][16][19] 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원으로, 대체약제의 1일 투약비용인 [redacted]원 대비 고가이므로, 비용 효과적이지 않음.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/정임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액은 [redacted]원/정임.[20]

○ 재정 영향[21]

1) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수[22]는 약 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[23]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[24]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, elvitagravir+emtricitabine/tenofovir+cobicistat 의 대체로 재정증분은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가할 것으로 예상됨.[25]

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량[24]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[26]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, elvitagravir+emtricitabine/tenofovir+cobicistat 의 대체로 인한 재정증분은 없음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 스위스에 등재되어 있음.

Reference

1) EMEA, FDA: mechanism of action
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. (2015)> chapter 226: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders
3) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 8th ed. (2015)> chapter 130: Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection
4) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS(U.S. Department of Health and Human Services), 2015.
5) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안, 대한에이즈학회, 2013.
6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents(last updated April 8, 2015;, DHHS panel)

Rating of Recommendations: A=strong; B=moderate;C=optional
Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized controlled trials or observational cohort studied with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

7) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014; Jul 23-30; 312(4):410-25.
8) Raffi, F. et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. The Lancet. 2013; 381:735-43.
9) Raffi, F. et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013; 13:927 - 35.
10) Pedro Cahn, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV : week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013;382: 700-8.
11) 1차 유효성 평가지표의 차이의 two-sided 95% CI 의 하한선이 10% 미만인 경우 비열등한 것으로 평가함.
12) ITT분석에서 비열등성을 만족한 경우, 우월성 검정이 수행됨.; If both the per-protocol and intention-to-treat analyses showed the noninferiority of dolutegravir and abacavir - lamivudine, testing for superiority was to be conducted. In addition, if the intentionto-treat analysis showed noninferiority, the following two superiority comparisons were also prespecified to be tested, with the use of the fallback procedure.
13) Sharon L. Walmsley et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-18.
14) 신청품과 동일한 기전의 성분으로 구성된 복합제로 대체약제로 선정함.
15) Paul E Sax. et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomized, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012 Jun 30; 379:2439-48.
16) 트리멕정 품목허가증, 사용상 주의사항, 식품의약품안전처
17) 대한감염학회 ([redacted].)

18) 대체약제 구성 성분의 기전: INSTI(elvitegravir)+2NRTI(tenofovir/emtricitabine)+PK enhancer(cobicistat: 항 바이러스 효능을 가지지 않은 pharmacologic booster로서, 항바이러스 제제들의 trough 농도(Cmin)를 증가시켜 1일 1회 요법을 가능하게 함.)

19) 대한감염학회 ([redacted]), 대한에이즈학회 ([redacted]), 대한화학요법학회 ([redacted])

20) [redacted]

21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

22) [redacted]

23) 제약사 제출 예상 사용량:

1차년도	[redacted]정
2차년도	[redacted]정
3차년도	[redacted]정

24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가 ([redacted])

25) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량

- 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가: [redacted]

26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가