약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Bictegravir sodium (as Bictegravir 50mg), Emtricitabine 0.2g, Tenofovir alafenamide fumarate (as Tenofovir alafenamide 25mg)

(빅타비정, 길리어드사이언스코리아(유))

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 Bictegravir sodium (as Bictegravir 50mg)
  Emtricitabine 0.2g
  Tenofovir alafenamide fumarate (as Tenofovir alafenamide 25mg)

▢ **효능 효과 :**

- 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료

▢ **약제급여평가위원회 심의일**

2019년 제3차 약제급여평가위원회 : 2019년 3월 21일

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

가. 평가 결과

▢ 최종 결과

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

※ 2019년 제 3차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 임상적 유용성이 열등하다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted])이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI)와 통합효소억제제(INSTI)로 구성된 복합제(elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine) 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 항레트로바이러스 고정용량(fix dose) 복합제로, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI: emtricitabine, tenofovir alafenamide fumarate)와 통합효소억제제(INSTI:

bictegravir) 로 구성됨.

- 신청품은 기등재 의약품인 젠보야정(elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir alafenamide fumarate/ emtricitabine)에서 통합효소 억제제를 bictegravir로 변경하여 개발된 의약품임. 기존의 젠보야정은 booster로서 cobicistat를 포함하고 있고, cobicistat는 강력한 CYP3A억제제이며 CYP3A의 기질로서 CYP3A 대사에 크게 의존하고 높은 초회 통과 대사를 보이는 약물은 cobicistat와 병용 투여 시 약물의 노출을 크게 증가시킬 수 있어 약물 상호작용에 주의해야 함. 또한 cobicistat는 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제하기 때문에 혈중 크레아티닌 수치를 높일 수 있음.[1)2)3)]

- 교과서[4)5)] 및 임상진료지침[6)]에 따르면, 모든 HIV 감염인에게 고강도 항레트로바이러스요법을 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 교과서[7)]에서 INSTI-based regimen으로서 초치료요법으로 elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir/ emtricitabine, raltegravir/ tenofovir/ emtricitabine, dolutegravir/ tenofovir/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine과 함께 권고되고 있으며, 임상진료지침[8)9)]에서 INSTI-based regimen으로서 dolutegravir/ tenofovir/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine 요법 등과 함께 AI 등급 수준의 regimen으로 권고됨.

- [GS-US-380-1489][10)] 치료 경험이 없는 HIV 감염 성인 환자를 대상으로 bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir alafenamide 25 mg 복합제 또는 dolutegravir 50 mg, avacavir 600mg, lamivudine 300mg 복합제 투여군을 1:1로 무작위 배정하여 위약과 함께 1일 1회 144주간 투약한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 3상, 비열등성 임상 시험을 수행한 결과,

  - 1차 유효성 평가지표인 48주 후 HIV-1 RNA ≤50 copies/mL인 환자 비율은 bictegravir 복합제 투여군 314명 중에서 290명(92.4%), dolutegravir 복합제 투여군 315명 중에서는 293(93.0%)명으로 dolutegravir 복합제 대비 bictegravir 복합제는 비열등성을 보임(Non-inferiority margin -12%, difference -0.6%, 95.002% CI -4.8 to 3.6, p=0·78).

  - dolutegravir 복합제 투여군 보다 bictegravir 복합제 투여군에서 구역 발생률이 적게 보고 되었으며, 약물과 연관된 이상반응 또한 bictegravir에서 적은 발생율

을 보였고, 이것은 대부분 약물 관련 구역으로 인한 차이였음(5% [n=17] vs 17% [n=55]; p<0·0001).

- [GS-US-380-1490][11] 치료 경험이 없는 HIV 감염(HIV-1 RNA ≥500 copies/mL) 성인 환자를 대상으로 bictegravir 50mg, emtricitabine 200mg, tenofovir alafenamide 25mg 복합제 또는 dolutegravir 50mg와 emtricitabine 200mg + tenofovir alafenamide 25mg 복합제 병용요법군을 1:1로 무작위 배정하여, 위약군과 함께 1일 1회 144주간 투약한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 3상 비열등성 임상 시험을 수행한 결과,

  - 1차 유효성 평가변수인 48주 후 HIV-1 RNA ≤50 copies/mL인 환자 비율은 bictegravir 복합제 투여군 320명 중에서는 286명(89.4%)이었고, dolutegravir 복합요법 투여군 325명 중에서는 302(92.9%)명으로 dolutegravir 복합요법 대비 bictegravir 복합제는 비열등성을 보임(Non-inferiority margin -12%, difference -3.5%, 95.002% CI -7.9 to 1.0, p=0·12).

  - 약물에 의한 이상반응은 dolutegravir 복합요법 투여군에 비해 bictegravir 복합제 투여군에서 더 적게 보고되었음(bictegravir 복합제 투여군 18%(57/320) vs. dolutegravir 복합요법 투여군 26%(83/325), p=0.022)

- [3상, Switching from therapy based on a boosted protease inhibitor][12] 기존에 (boosted atazanavir 또는 darunavir) + (emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate 또는 abacavir/ lamivudine) 병용 요법으로 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제효과를 보이고(혈장 HIV-1 RNA <50 copies/mL) eGFR 수치가 50ml/min 이상인 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 1:1로 무작위 배정하여 bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir alafenamide 25 mg 복합제로 switching 하거나 기존의 boosted protease inhibitor 병용요법을 그대로 유지하는 군으로 나누어 48주간 투약한 다기관, 무작위 배정, 공개, 활성대조군, 비열등성 3상 임상 시험을 수행한 결과,

  - 1차 유효성 평가지표인 48주 후 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL인 환자 비율은 bictegravir 복합제 투여군에서 290명 중 5명(2%), boosted protease inhibitor 병용요법군 287명 중에서는 5(2%)명으로 boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군은 비열등성을 보임(Non-inferiority margin 4%, difference 0·0%, 95·002% CI −2·5 to 2·5).

  - 약물과 관련된 이상반응은 boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군에서 더 빈번하게 보고되었으나, 대부분 grade 3 또는 4의 경증 또는 중등도 부작용이었음.

- [3상, Switching from dolutegravir, abacavir, and lamivudine][13] 기존에 50 mg

dolutegravir, 600 mg abacavir, and 300 mg lamivudine (복합제 또는 단일제 복합요법)으로 3개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제효과를 보이고(혈장 HIV-1 RNA <50 copies/mL) eGFR 수치가 50ml/min 이상인 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 1:1로 무작위 배정하여 bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir alafenamide 25 mg 복합제로 switching 하거나 기존의 dolutegravir 요법을 그대로 유지하는 군으로 나누어 48주간 투약한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조군, 비열등성 3상 임상 시험을 수행한 결과,

- 1차 유효성 평가지표인 48주 후 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL인 환자 비율은 bictegravir 복합제 투여군에서 282명 중 3명(1%), dolutegravir 요법을 유지한 군에서는 281명 중 1명(<1%)으로, dolutegravir 요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군은 비열등성을 보임(Non-inferiority margin 4%, difference 0·7%, 95·002% CI −1·0 to 2·8; p=0·62).
- 약물과 관련된 이상반응은 bictegravir 복합제 투여군에서 23명(8%), Dolutegravir 요법을 유지한 군에서 44명(16%)으로, bictegravir 복합제 투여군에서 더 적게 발생하였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도로 보고되었음.

- [3상, Switching in Women][14] 기존에 INSTI- 및 PI-를 기반으로 한 복합제 또는 복합요법(elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide 또는 elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil 또는 atazanavir+ritonavir+emtricitabine/ tenofovir disoproxil)으로 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제효과를 보이고(HIV-1 RNA <50 copies/mL) CrCl 수치가 50ml/min 이상인 여성 환자를 대상으로 1:1 무작위 배정하여bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 복합제로 switching 하거나 기존의 요법을 그대로 유지하는 군으로 나누어 48주간 투약한 다기관, 무작위 배정, open-label, 활성대조군, 비열등성 3상 임상 시험을 수행한 결과,

  - 1차 유효성 평가 지표인 48주 후 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL인 환자 비율은 bictegravir 복합제 투여군 234명 중에서 4명(2%), 기존 요법을 유지한 군 236명 중에서는 4명(2%)으로 dolutegravir 요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군은 비열등성을 보임(Non-inferiority margin 4%, difference 0·0%, 95·001% CI −2.9·0 to 2·9).
  - 약물과 관련된 이상반응은 bictegravir 복합제 투여군에서 20명(9%), 기존 요법을 유지한 군에서 13명(6%)으로 bictegravir 복합제 투여군에서 더 많이 발생하였으나, 이상반응으로 인해 약물 투약을 중지한 환자는 두 군 모두 부재하였음.

- 관련 학회에서는 신청품이 기존의 tenofovir disoproxil fumarate가 가지는 신장애 및 골밀도 감소 관련 단점을 개선한 TAF 기반의 약제로 더 효과적이고 안전하게 치료할 수

있지만, 최근 Lipid profile이 다소 증가된다는 보고가 있어 주의가 필요하다고 함.[15] 또한, 식사와 관계없이 하루 한알 복용한다는 점에 있어서 복약순응도의 개선으로 치료효과도 개선을 보일 것으로 기대함. 더불어, 기존약제 대비 booster인 cobicistat이 없어 CYP3A 대사에 의존하는 약물과의 상호작용이 적기 때문에 동반질환이 있는 환자들이 여러 약물을 복용할 때 안전하게 처방할 수 있을 것이라는 의견임.[16][17]

○ 비용 효과성

- "항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료"에 허가받은 약제로, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 임상문헌, 관련 학회의견 등을 고려하여 single-tablet regimen 복합제(2NRTI+INSTI)인 elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir alafenamide/ emtricitabine, elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir disoproxil/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 비열등하고, 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 가중평균가인 [redacted]원 대비 고가로 비용효과적이지 않음.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용은 [redacted]원/정 임.

○ 재정 영향[18]

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액[20]은 1차년도에 약 [redacted]억 원, 3차년도에 약 [redacted]억 원이 되고, elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir alafenamide/ emtricitabine, elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir disoproxil/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 증가할 것으로 예상됨.[21]

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

○ 제약사 제출 예상사용량[22]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액[23]은 1차년도에 약 [redacted]억 원, 3차년도에 약 [redacted]억 원이 되고, elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir alafenamide/ emtricitabine, elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir disoproxil/ emtricitabine, dolutegravir/ abacavir/ lamivudine의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 프랑스에 등재되어있음.

Reference

1) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services) panel guideline. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2018)
2) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. JAMA. 2018;320(4):379-396.
3) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안: 2015년 개정판, 대한에이즈학회
4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders
5) Mitchell H. Katz. Current Medical Diagnosis & Treatment 2019 Chapter 31: HIV Infection & AIDS
6) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services) panel guideline. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2018)
7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders
8) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services) panel guideline. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2018)
9) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. JAMA. 2018;320(4):379-396.
10) Gallant Joel et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017; 390: 2063 - 72.
11) Sax PE et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380 - 1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017; 390: 2073 - 82.
12) Daar ES et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018; 5: e347 - 56.
13) Molina JM et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018; 5: e357 - 65.
14) Cissy Kityo et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Women. Presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4 7, 2018, Boston, MA
15) 대한감염학회([redacted])
16) 대한에이즈학회([redacted])
17) 대한항균요법학회([redacted])
18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

19) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도(2019)	2차년도(2020)	3차년도(2021)
대체약제 치료 환자 수 (명)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
제약사 예상 신청품의 시장점유율	[redacted]	[redacted]	[redacted]
신청품 등재 시 예상 환자 수(명)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
예상 사용량 (정)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

20) 절대재정 소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상 사용량

21) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제 가중평균가) × 제약사 제시 예상 사용량

22) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도(2019)	2차년도(2020)	3차년도(2021)
대체약제 치료 환자 수 (명)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
제약사 예상 신청품의 시장점유율	[redacted]	[redacted]	[redacted]
신청품 등재 시 예상 환자 수(명)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
예상 사용량 (정)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 대체약제 가중평균가