빅타비정(길리어드사이언스코리아(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 Bictegravir 50mg/ Emtricitabine 200mg/ Tenofovir alafenamide 25mg
제형 및 성상	한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “9883”이 음각된 자갈색의 장방형 필름코팅정
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
용법・용량	이 약의 치료는 HIV-1 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다. 투여량 1일 1회 1정 투여 투여 방법 경구용 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다(전문가를 위한 정보 중 ‘15. 약동학적 정보’ 참조). 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. 투여를 놓친 경우 투여 시간을 놓친 경우 보통 복용하던 시간에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 용량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이후에 구토가 발생한 경우에는 이 약을 추가 복용하지 않아도 된다.
의약품 분류	629 (기타의 화학요법제): 전문, 신약
품목허가일	2019년 1월 18일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

1. HIV(후천성 면역결핍증) 질환(AIDS)의 정의 및 분류[1)2)]

- 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 거쳐 나타남.
- HIV 감염 및 AIDS 분류에 대한 최신 CDC의 분류체계는 HIV 감염과 관련된 임상 증상과 함께 CD4+T 세포수 등급으로 정해지며 0~3,unknown의 5가지 등급이 있음. 첫 HIV 감염 진단 6개월 이내에 HIV test가 음성을 보일 경우, stage 0으로 판정되며, 이후 6개월 째 진단시 까지 유지됨. 한 가지 이상의 특정 기회 감염이 진단될 경우 stage 3(AIDS)로 분류됨. 반면에, CD4+T 세포 수 시험결과 및 면역학적 범주로도 등급이 결정되며, 이러한 범주에 속하지 않을 경우 stage U(unknown)으로 분류됨.

CDC HIV Infection Stages 1–3 Based on Age-Specific CD4+ T Lymphocyte Count or CD4+ T Lymphocyte Percentage of Total Lymphocytes[a]

	Age on Date of CD4 T+ Lymphocyte Test					
	<1 Year		1–5 Years		6 Years through Adult	
Stage[a]	Cells/μL	%	Cells/μL	%	Cells/μL	%
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750–1499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

[a]The stage is based primarily on the CD4+ T lymphocyte count; the CD4+ T lymphocyte count takes precedence over the CD4+ T lymphocyte percentage, and the percentage is considered only if the count is missing.

- HIV 감염 환자는 전 세계의 거의 모든 나라에서 보고되고 있으며, UNAIDS[3)]에 따르면, 2017년 약 3,510만 명이 HIV 감염인 상태로 살고 있으며, 이 중 1,800만명이 2017년에 신규환자로 보고되었고, 약 94만 명이 에이즈로 인해 사망함.

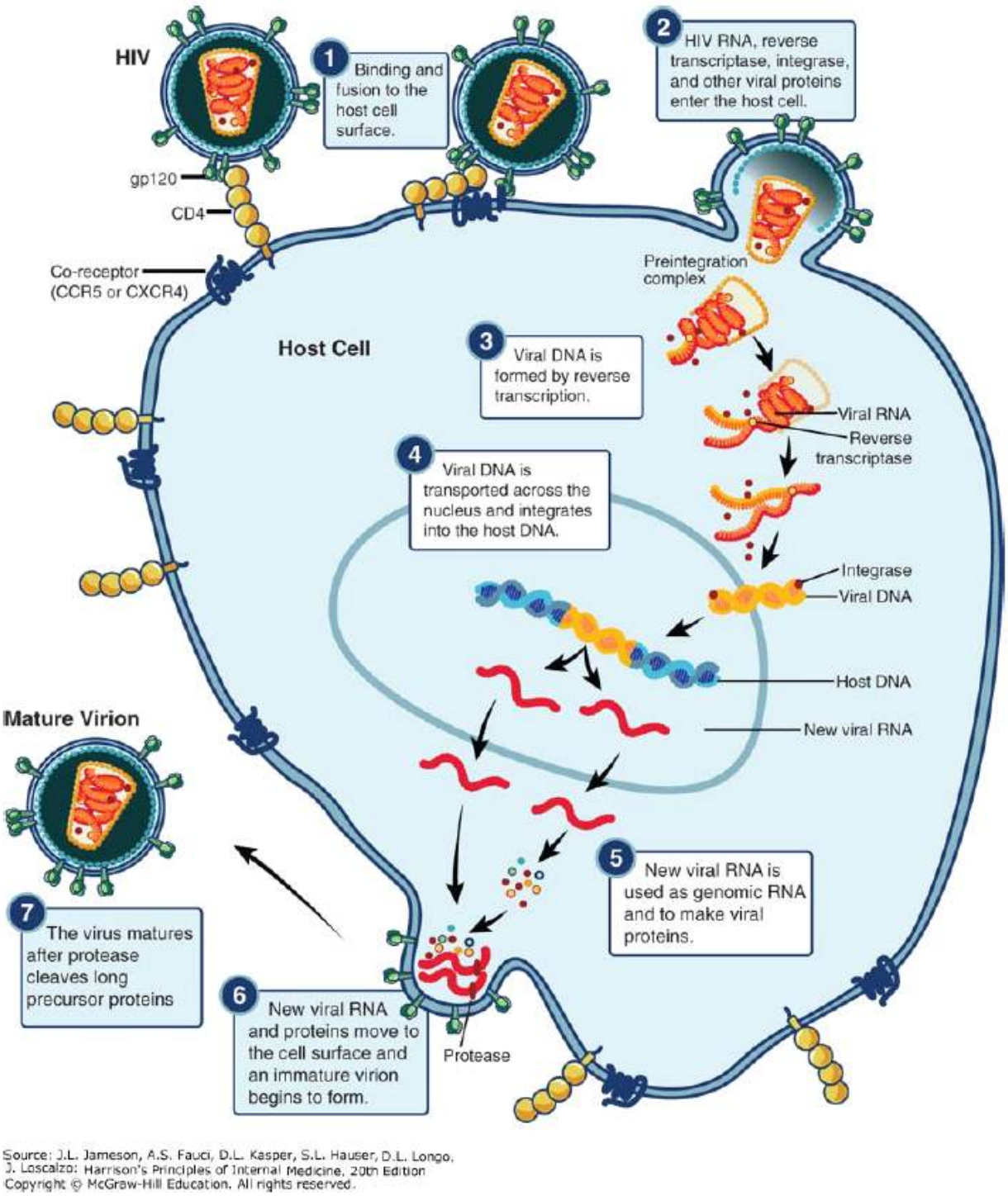
1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

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

3) UNAIDS DATA 2018

2. HIV의 생활사[4)5)]

FIGURE 197-3
The replication cycle of HIV. See text for description. *(From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.)*



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- HIV의 증식은 gp120 단백의 N 말단 근처 V1 부위가 숙주세포 표면에 있는 CD4 수용체와 높은 친화력으로 결합하는 것에서 시작함. 일단 gp120이

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

5) Infectious Diseases. 3rd Edition. Chapter 100. Antiviral therapy

CD4 수용체에 결합하면, gp120은 보조수용체와(CCR5 또는 CXCR4)의 결합을 위해 바이러스의 입체 형태가 변하고 gp41 단백이 새롭게 노출됨.

- gp41 단백이 수구세포막을 뚫고 들어간 후 용수철처럼 당기면 바이러스와 숙주세포가 가깝게 근접하여 융합이 일어남. 그 후, 바이러스 RNA, 바이러스 효소, 핵막 단백질 HIV genomic으로 구성된 preintegration 복합체가 표적세포의 세포질로 방출됨. 이 복합체가 세포질을 가로질러 핵에 도달하면, 바이러스 역전사효소 촉매작용으로 genomic RNA가 DNA로 역전사되고, 단백질 껍질이 열리면서 double-stranded HIV-DNA가 나옴.
- 핵에서 integrase 효소에 의해 바이러스 DNA가 숙주세포 염색체로 통합됨. 숙주세포가 활성화되면, proviral DNA가 genomic RNA 혹은 mRNA로 전사됨. 전사된 후 HIV mRNA는 translation, glycosylation, mysristylation, phosphorylation, cleavage 과정을 거치면서 변형됨.
- 숙주세포막의 lipid rafts 부위에서 progeny virion의 발아가 일어나고 핵의 외피가 형성됨. 바이러스의 단백분해효소는 이후 gag-pol 전구체의 분할을 촉매하여 성숙된 virion이 만들어짐.

3. HIV의 진단 및 모니터링[6)]

- 진단
  - 선호되는 진단 방식은 HIV-1의 항체를 탐지하는 ELISA test이며, 확진을 위해 Western blot 방식이 사용됨. 즉, ELISA test에서 반응을 보이면서, 확진검사에서 양성 반응을 보이는 경우, HIV 감염 환자로 확진됨.
- 모니터링
  - HIV 감염으로 확진된 환자는 viral load와 CD4 cell 개수라는 두 개의 대리지표를 모니터링 해야 함.
    - ✓ Viral load: plasma에 있는 복제된 viral RNA(HIV RNA)의 개수 측정을 통해 viremia의 정도를 정량화할 수 있음. reverse transcriptase-coupled polymerase chain reaction, branched DNA, transcription-mediated amplification, and nucleic acid sequence-based assay를 통해 HIV RNA의 개수를 측정할 수 있음.
    - ✓ CD4 cell count: HIV의 공격에 의해 CD4 수용체를 이루는 세포의 파괴가 일어나므로, 혈중 CD4 lymphocytes의 수는 질병의 진행 정도에 대한 주요한 대리지표임. 정상 성인의 CD4 세포수는 500~1600cells/mm3 또는 총 림프구 수의 40~70%임.

6) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach, 10e> Chapter40. Human Immunodeficiency Virus Infection

4. HIV 감염증 치료의 원칙[7)]

① 계속되는 HIV의 증식은 면역계의 손상 및 에이즈로의 진행, 전신 면역 활성화를 초래함.

② 혈장 HIV RNA 수치는 HIV증식의 규모와 CD4+ T cell 파괴의 속도를 나타냄. CD4+ T cell의 수는 면역계의 현재 능력을 나타냄.

③ 바이러스 증식을 최대한 억제하는 것이 치료의 목표임. 억제가 잘 될 수록 약물 내성 바이러스의 출현 가능성은 낮아짐.

④ 가장 효과적인 치료 전략은 과거에 환자에게 한 번도 사용하지 않았으면서, 환자가 과거에 사용한 약물과 교차내성이 없는 효과적인 항 HIV약물들을 병합하여 동시에 시작하는 것임.

⑤ 병합요법에 사용되는 항레트로바이러스 약물들은 최적의 스케쥴과 용량에 따라서 투약되어야 함.

⑥ 사용가능한 약제는 제한되어 있음. 항레트로바이러스 치료에 대한 결정은 환자의 향후 치료 요법에 장기적인 영향을 줄 수 있음.

⑦ 여성은 임신상태와 관계없이 적절한 항레트로바이러스 요법을 받아야 함.

⑧ 치료원칙은 소아나 성인에게 동일하게 적용됨. HIV에 감염된 소아의 치료시 특별히 약물학적, 바이러스학적, 면역학적으로 고려해야하는 사항들이 있음.

⑨ 복약순응도는 주어진 치료 요법으로부터 최대한의 효과를 얻기위한 중요한 요소임. 치료요법이 간단할수록 환자가 순응하기 쉬워짐.

(2) 약제 특성[8)]

○ 신청품은 항레트로바이러스 고정용량(fix dose) 복합제로 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI: emtricitabine, tenofovir alafenamide fumarate)와 통합효소 억제제(INSTI: bictegravir) 로 구성됨.

- Bictegravir는 통합효소 억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)로, 통합효소(integrase)의 활성 부위에 결합하여 HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 DNA 통합을 억제하며, Bictegravir는 HIV-1과 HIV-2에 대해 활성을 보임.

- Emtricitabine은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)로, 세포 효소에 의해 인산화되어

7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

8) EMA. Summary of product characteristics of BIKTARVY. 2018

emtricitabine triphosphate를 형성함. Emtricitabine triphosphate는 HIV 역전사효소에 의해 바이러스의 DNA에 통합되어 HIV 복제를 억제하고 DNA 사슬을 종결시킴(DNA chain-termination). Emtricitabine은 HIV-1, HIV-2, HBV에 대해 활성을 보임.

- Tenofovir alafenamide는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제(nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI)로, tenofovir의 전구약물임. Tenofovir alafenamide는 세포내로 침투할 수 있고, 혈장 안정성을 높여 세포 내에서 cathepsin A에 의해 가수분해되어 활성화되기 때문에 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 및 대식세포(macrophage)내에 주입되는 것에 있어 TAF는 TDF보다 더 효율적임. 세포 내 tenofovir는 이후 인산화되어 약물학적으로 활성 대사체인 tenofovir diphosphate가 되고, tenofovir diphosphate는 HIV 역전사효소에 의해 바이러스의 DNA에 통합되어 HIV 복제를 억제하고 DNA 사슬을 종결시킴(DNA chain-termination). Tenofovir alafenamide는 HIV-1, HIV-2, HBV에 대해 활성을 보임

- 신청품은 기등재 의약품인 젠보야정(elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide fumarate/emtricitabine)에서 통합효소 억제제를 bictegravir로 변경하여 개발된 의약품임. 기존의 젠보야정은 booster로서 cobicistat를 포함하고 있고, cobicistat[9]는 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.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[10][11] 및 임상진료지침[12]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 transfer inhibitor (INSTI) 중의 한 가지를 제3의

9) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안: 2015년 개정판, 대한에이즈학회

10) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

11) Mitchell H. Katz. Current Medical Diagnosis & Treatment 2019 Chapter 31: HIV Infection & AIDS

12) 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)

약제로 병용 투여함.

○ 신청품은, 교과서[13]에서 INSTI-based regimen으로서 초치료요법으로 elvitegravir/cobicistat /tenofovir/emtricitabine, Raltegravir /tenofovir/emtricitabine, dolutegravir/tenofovir/emtricitabine, dolutegravir/abacavir/lamivudine과 함께 권고되고 있으며, 임상진료지침[14)15)]에서 INSTI-based regimen으로서 dolutegravir/tenofovir/emtricitabine, dolutegravir/abacavir/lamivudine 요법 등과 함께 AI 등급 수준의 regimen으로 권고됨.

Initial Combination Regimens Recommended for Most Treatment-Naïve Patients Regardless of HIV RNA Level or CD4 Count

Dolutegravir + tenofovir* + emtricitabine**
Raltegravir + tenofovir* + emtricitabine**
Bictegravir + tenofovir*+ emtricitabine**
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir* + emtricitabine**
Dolutegravir + abacavir + lamivudine** (only for those HLA-B*5701 negative)

*Tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate are two forms of tenofovir approved by FDA. Tenofovir alafenamide has fewer bone and renal toxicities while tenofovir disoproxil fumarate is associated with lower lipid levels.

**Lamivudine may substitute for emtricitabine and vice versa.

– 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자에서의 초치료 병합요법

▪ 치료 경험이 없는 환자에서의 항레트로바이러스 요법은 일반적으로 2개의 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)와 다음 세 가지 계열 중 한 개를 제3의 약제로 병용하여 사용: 통합효소 억제제(INSTI), 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), PK 촉진자와 함께 단백분해효소 억제제(PI)

대부분의 HIV 감염환자에게 권고하는 초 치료 요법

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI plus 2 NRTIs:

Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

- BIC/TAF/FTC (AI)
- DTG/ABC/3TC[a] (AI)—if HLA-B*5701 negative
- DTG plus tenofovir[b]/FTC[a] (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- RAL[c] plus tenofovir[b]/FTC[a] (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)

특정 임상 상황에서 권고하는 초치료 요법

13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. (2018)> chapter 197: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders

14) 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)

15) 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.

These regimens are effective and tolerable but have some disadvantages when compared with the regimens listed above or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred
INSTI plus 2 NRTIs: **Note:** For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens. • EVG/c/tenofovir[b]/FTC (**BI** for both TAF/FTC and TDF/FTC) • RAL[c] plus ABC/3TCa **(CII)—if HLA-B*5701 negative and HIV RNA <100,000 copies/mL** **Boosted PI plus 2 NRTIs:** (In general, boosted DRV is preferred over boosted ATV) • (DRV/c or DRV/r) plus tenofovir[b]/FTC[a] **(AI)** • (ATV/c or ATV/r) plus tenofovir[b]/FTC[a] **(BI)** • (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TCa **—if HLA-B*5701 negative (BII)** **NNRTI plus 2 NRTIs:** • DOR/TDF[b]/3TC (BI) or DOR plus TAF[b]/FTC (BIII) • EFV plus TDF[b]/FTC[a] (BI for EFV 600 mg/TDF/FTC or EFV 600 mg/TDF/3TC, BII for EFV 600 mg plus TAF/FTC) • RPV/tenofovir[b]/FTC[a] **(BI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm^3** **Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used or Are Not Optimal:** • DTG plus 3TC (BI) • DRV/r plus RAL BID (CI)**—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm^3** • DRV/r once daily plus 3TC[a] (CI)

a3TC와 FTC는 서로 대체제이다. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC, TAF/FTC는 두 개의 NRTI로 복합제로서 사용 가능하고, 3제 복합제의 한 부분으로도 포함되어 있다. 비용, 접근성, 복합제 성상 가능성은 3TC와 FTC 중에 어느 것을 선택할지 고려하게 되는 요소이다.
bTAF와 TDF는 FDA에서 승인된 tenofovir 형태이다. TAF는 TDF에 비해 뼈와 신장 독성이 적고, 반면 TDF는 지질 수치를 낮추는 것과 관련되어 있다. 안전성, 비용, 접근성은 두 약제 중에 어느 것을 선택할지 고려하게 되는 요소이다.
cRAL는 RAL 400mg 1일 2회 또는 RAL 1200mg(600mg 2정) 1일 1회 중에 선택할 수 있다.

- 치료경험이 있는 환자에 대한 요법

Panel's Recommedations
• 발전된 ARV 요법과 HIV 약물 내성에 대한 더 나은 이해는 특정 상황에서 효과적인 요법으로 변경하는 것을 가능하게 함. • 치료 요법 변경의 기본 원칙은 향후 치료 옵션이 안정적으로 바이러스 억제를 유지하게 하는 것임 (AI). • 새로운 ARV 치료 요법을 선택하기 전에, 누적된 내성 결과와 과거의 ARV 치료요법의 독성, 내약성, 바이러스 반응 등의 환자의 전체적인 ARV 병력을 검토하는 것이 중요함 (AI). • 이상반응 및 약물간/약물-음식물간 상호 작용, 약물 복용 부담, 임신, 비용, 치료 요법을 단순화하려는 욕구 등이 치료요법을 변경하게끔 함. 계열 내 및 계열 간 요법 변경은 일반적으로 새로운 ARV 제제에 대한 내성이 없다면 바이러스 억제 기능을 유지함 (AI). • Boosted protease inhibitor 또는 통합효소억제제의 단독 요법은 수용할 수 없는 바이러스 치료 실패율과 내성의 발달과 연관되어 있음. 따라서, 단일요법제로의 요법 변경은 권장되지 않음 (AI).

- B 형 간염 바이러스(HBV)/ HIV 동시 감염자에서 ARV 치료요법을 변경할 시, HBV 감염에 대한 활성도는 계속 유지되어야함. HBV 약물의 중단은 HBV의 재 활성화로 이어질 수 있으며, 이것은 심각한 간세포 손상을 초래할 수 있음.
- 한 가지 이상의 약물 계열에 내성 병력이 있는 환자에서 치료요법 변경을 계획할 시, HIV 전문가와의 상담을 고려해야함 **(BIII).**
- 내약성, 바이러스 억제, 복약순응도 및 안전성을 평가하기 위한 면밀한 모니터링은 치료요법 변경 후 3개월 동안 권장됨 **(AIII).**

(4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 3상 시험 4편 및 학회에서 발표된 포스터 1편을 분석함.

① 치료 경험이 없는 환자 대상

○ **[GS-US-380-1489]**[16] 치료 경험이 없는 HIV 감염(HIV-1 RNA ≥500 copies/mL; HLA-B*5701-negative; B형 간염 비 감염자, emtricitabine, tenofovir, lamivudine, avacavir에 내성이 없고, eGFR≥ 50ml/min) 성인 환자를 대상으로 bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg, and 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).

- 2차 유효성 평가지표인 고관절 및 요추뼈의 미네랄 농도 변화율은 bictegravir 복합제 투여군과 dolutegravir 복합제 투여군 간 비슷한 수치를 보였음(bictegravir 복합제 투여군 vs dolutegravir 복합제 투여군의 48주 후 평균 변화율: 고관절 -0·78% (SD 2·22) vs -1·02% (2·31)(least-squares mean difference 0·238%, 95% CI -0·151 to 0·626; p=0·23), 요추뼈 -0·83% (3·19) vs -0·60% (3·10) (-0·235, -0·766 to 0·297; p=0·39; figure 3).

16) 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 trialLancet 2017; 390: 2063-72.

	B/F/TAF group (n=314)	DTG/ABC/3TC group (n=315)	B/F/TAF *vs* DTG/ABC/3TC	
			Difference (95% CI)*	p value†
HIV-1 RNA <50 copies per mL	290 (92·4%)	293 (93·0%)	−0·6% (−4·8 to 3·6)	0·78
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	3 (1·0%)	8 (2·5%)	..	..
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	2 (0·6%)	6 (1·9%)	..	..
Discontinued because of poor efficacy	0	0	..	..
Discontinued for other reasons (last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL)‡	1 (0·3%)	2 (0·6%)	..	..
No virological data	21 (6·7%)	14 (4·4%)	..	..
Discontinued because of adverse event or death	0	4 (1·3%)	..	..
Discontinued for other reasons (last available HIV-1 RNA <50 copies per mL)‡	16 (5·1%)	9 (2·9%)	..	..
Missing data, but receiving study drug	5 (1·6%)	1 (0·3%)	..	..
HIV-1 RNA <50 copies per mL by missing-equals-failure analysis	290/314 (92·4%)	294/315 (93·3%)	−0·9% (−5·1 to 3·2)	0·65
HIV-1 RNA <50 copies per mL by missing-equals-excluded analysis	290/292 (99·3%)	294/301 (97·7%)	1·6% (−0·7 to 4·0)	0·10

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise specified. B/F/TAF=bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. DTG/ABC/3TC=dolutegravir, abacavir, and lamivudine. * Difference (95·002% CI for snapshot analysis, 95% CI for missing-equals-failure and missing-equals-excluded analyses) based on Mantel–Haenszel proportions adjusted by baseline HIV-1 RNA (≤100 000 *vs* >100 000 copies per mL) and region (USA *vs* ex-USA). †p value based on the Cochran–Mantel–Haenszel test, stratified by baseline HIV-1 RNA (≤100 000 *vs* >100 000 copies per mL) and region (USA *vs* ex-USA). ‡Other reasons include participants who discontinued study drug at the investigator's discretion, withdrawal at the decision of the participant, loss to follow-up, non-compliance with study drug, protocol violation, pregnancy, and study termination by the sponsor.

Table 2: Virological outcomes at week 48

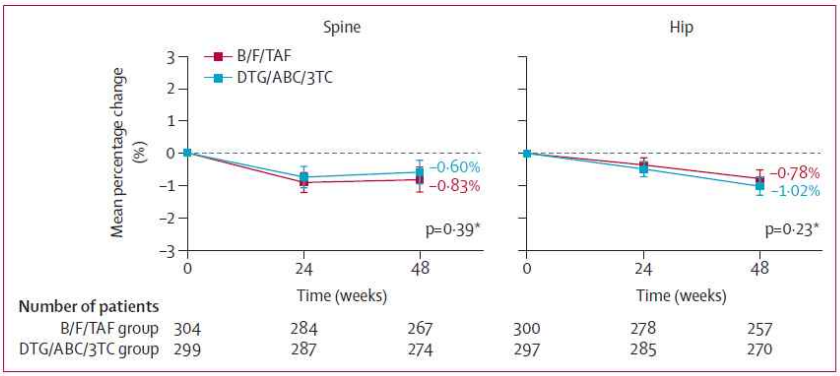


Figure 3: Mean percentage change from baseline in hip and lumbar spine bone mineral density
As determined by dual energy X-ray absorptiometry scan. Error bars represent 95% CIs. B/F/TAF=bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. DTG/ABC/3TC=dolutegravir, abacavir, and lamivudine. *B/F/TAF versus DTG/ABC/3TC at week 48 by ANOVA.

- 두 투약군 모두에서 좋은 내약성을 보였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도로 보고되었음. dolutegravir 투여군 보다 bictegravir 투여군에서 구역 발생률이 적게 보고 되었으며, 약물과 연관된 이상반응 또한 bictegravir에서 적은 발생율을 보였고, 이것은 대부분 약물 관련 구역으로 인한 차이였음(5% [n=17] vs 17% [n=55]; p<0·0001). 두 그룹 모두에서 사망자는 발생하지 않았음.

○ [GS-US-380-1490][17] 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

17) 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 trialLancet 2017; 390: 2073-82.

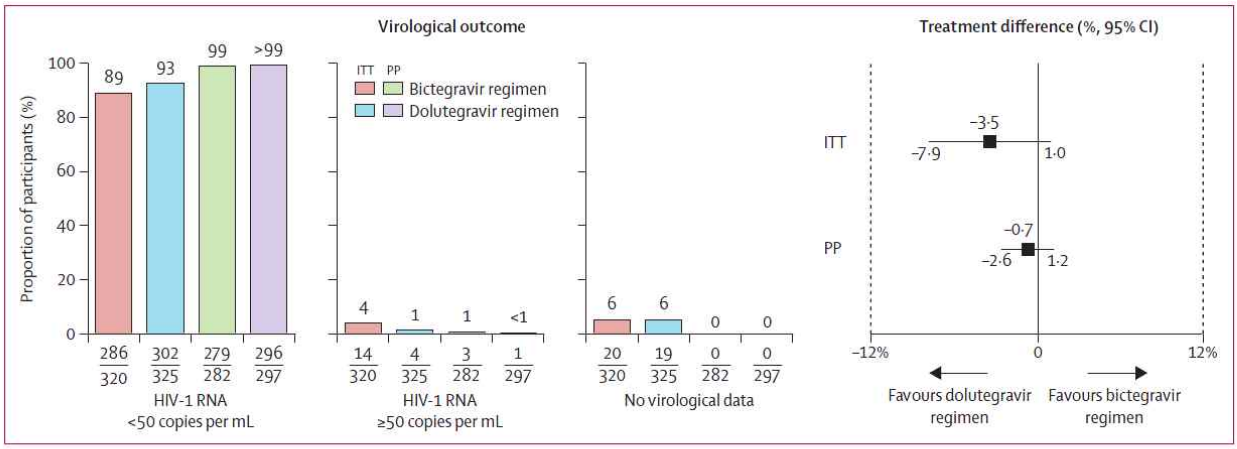


Figure 2: Virological outcome at week 48

The left three panels show results of the snapshot analysis, in which participants in both the ITT and PP populations were classified as having HIV-1 RNA <50 copies per mL, HIV-1 RNA ≥50 copies per mL, or no virological data. The far right panel shows the treatment difference with 95% CI for both the ITT and PP populations. ITT=intention-to-treat population. PP=per-protocol population.

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 투여군에서는 320명 중 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).

- 이상반응의 발생률 및 중증도는 두 군간 유사하였고, 이상반응에 의해 치료를 중단한 환자는 bictegravir 복합제 투여군에서 2%(5/320), dolutegravir 복합요법 투여군에서 <1%(1/325)이었음.
- 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).

② 치료 경험이 있는 환자 대상

○ **[3상, Switching from therapy based on a boosted protease inhibitor]**[18] 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

18) 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.

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)
Adverse event ≥5%		
Headache	40 (13%)	40 (12%)
Diarrhoea	37 (12%)	39 (12%)
Nausea	25 (8%)	29 (9%)
Nasopharyngitis	22 (7%)	31 (10%)
Fatigue	19 (6%)	26 (8%)
Upper respiratory tract infection	15 (5%)	23 (7%)
Lymphadenopathy	17 (5%)	18 (6%)
Pyrexia	14 (4%)	21 (6%)
Back pain	11 (3%)	20 (6%)
Insomnia	16 (5%)	14 (4%)
Influenza	17 (5%)	10 (3%)
Arthralgia	16 (5%)	9 (3%)

Data are n (%).

Table 3: Adverse events

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 투여군 290명 중에서 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).

- 2차 유효성 평가변수인 48주 후 혈장 HIV-1 RNA≤ 50copies/mL인 환자 비율은 boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, HIV-1 RNA≤ 20copies/mL인 환자비율은 86%, boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군은 85% 였음(difference 1·2%, 95% CI −4·7 to 7·1; p=0·73). 또한, baseline 대비 CD4 세포수의 변화는 bictegravir 복합제 투여군에서 25 cells/μL [SD 151], boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군에서 0 cells/μL [159](p=0·068)로 baseline 대비 평균 변화율은 bictegravir 복합제 투여군에서 0·5% [SD 3·56], boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군에서 0·5% [3·53]를 보임(p=0·85).

- 두 투약군 모두에서 좋은 내약성을 보였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도로 보고되었음. 이상반응 발생율은 bictegravir 복합제 투여군 290명 중에서 233명(80%) boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군 287명 중에서 226명(79%)이었음. boosted protease inhibitor 병용요법을 유지한 군 대비 bictegravir 복합제 투여군에서 두통 발생이

	Bictegravir group (n=290)	Boosted protease inhibitorgroup (n=287)	Difference (95·002% CI); p value
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	5 (2%)	5 (2%)	−0·0% (−2·5 to 2·5); 1·00
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL in week 48 window	2 (1%)	2 (1%)	..
Treatment discontinued before week 48 because of lack of efficacy	1 (<1%)	0	..
Treatment discontinued before week 48 because of adverse event or death with last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	0	0	..
Treatment discontinued before week 48 for other reasons* with last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	2 (1%)	3 (1%)	..
No virological data available	18 (6%)	27 (9%)	..
Discontinued study because of adverse event or death with last available HIV-1 RNA <50 copies per mL	3 (1%)	2 (1%)	..
Discontinued study because of other reasons* with last available HIV-1 RNA <50 copies per mL	10 (3%)	19 (7%)	..
On study drug but missing data in the week 48 window	5 (2%)	6 (2%)	..
HIV-1 RNA <50 copies per mL	267 (92%)	255 (89%)	3·2% (−1·6 to 8·2); 0·20
Missing data treated as treatment failure	269/290 (93%)	261/287 (91%)	1·8% (−2·8 to 6·5); 0·45†
Missing data treated as participant exclusion	269/272 (99%)	261/264 (99%)	0·0% (−2·2 to 2·4); 1·00†

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise stated. *Other reasons include investigator's decision, participant's decision, loss to follow-up, non-compliance with study drug, protocol violation, pregnancy, and study terminated by sponsor. †Data are difference (95% CI); p value.

Table 2: **Virological outcomes at week 48**

더 빈번하게 보고되었으나, 대부분 경증이고 약물 중단을 유발하지는 않았음.

	Bictegravir group (n=290)	Boosted protease inhibitor group (n=287)
Any adverse event	233 (80%)	226 (79%)
Grade 3 or 4 adverse event	13 (4%)	18 (6%)
Serious adverse event	17 (6%)	20 (7%)
Treatment-related adverse event	54 (19%)	6 (2%)
Treatment-related serious adverse event	1 (<1%)	0
Adverse event leading to study drug discontinuation*	2 (1%)	1 (<1%)
Death†	1 (<1%)	1 (<1%)
Most common adverse events‡		
Headache	35 (12%)	12 (4%)
Diarrhoea	24 (8%)	18 (6%)
Nasopharyngitis	21 (7%)	34 (12%)
Upper respiratory tract infection	21 (7%)	22 (8%)
Back pain	13 (4%)	17 (6%)
Arthralgia	12 (4%)	15 (5%)

Data are n (%). *Included rash (n=1) and schizophrenia (n=1) in the bictegravir group and acetabulum fracture and acute kidney injury (n=1) in the boosted protease inhibitor group. †Causes of death included lung cancer with metastasis to the brain (n=1) in the bictegravir group and blunt force trauma to the head (n=1) in the boosted protease inhibitor group. ‡Occurred in ≥5% of participants in either group.

Table 3: **Summary of adverse events**

○ [3상, Switching from dolutegravir, abacavir, and lamivudine][19] 기존에 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir, 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,

19) 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.

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 투여군 282명 중에서 3명(1%), dolutegravir 요법을 유지한 군 281명 중에서는 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 복합제 투여군에서 44명(16%)으로, bictegravir 복합제 투여군에서 더 적게 발생하였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도로 보고되었음.

○ [3상, Switching in Women][20] 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 배정하여 bictegravir/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%, 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.

20) 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

(5) 학회의견

○ 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.[21] 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.[22][23]

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

○ 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, 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 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과(2019년 1월 30일)

○ 허가사항 범위 내에서 ‘에이즈 치료제’ 고시 세부사항에 의거하여 인정함.

구분	세부인정기준 및 방법
[629] 에이즈 치료제	1. 에이즈 치료시 약제를 동시에 병합 투여하는 ‘칵테일요법’은 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정함 - 아 래 - 가. 에이즈 관련 증상이 있는 HIV 감염인 나. 증상이 없는 경우 (1) CD4 count<350/㎣ 이거나 (2) 혈장 바이러스 수(viral load)>100,000copies/mL[by RT-PCR

21) 대한감염학회([redacted])

22) 대한에이즈학회([redacted])

23) 대한항균요법학회([redacted])

	(역전사 중합효소연쇄반응법)]인 경우 (3) 그 외 감염내과 전문의가 치료제의 투약이 필요하다고 인정한 감염인 2. 또한 위 1항의 가,나 사항에 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. ※ Rilpivirine(제품명 : 에듀란트정)은 식약청 허가사항 참조하여 viral load≤100,000copies/㎖ 환자에게 권고함. (고시 제 2015-184호, '15. 11. 1.)

(8) 제 외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 프랑스 약가집에 수재되어 있음.