

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

tenofovir disoproxil fumarate 300mg
(비리어드정 ,(주)유한양행)

제형, 성분·함량 :

- 연한 청색의 아몬드 모양의 필름코팅정

효능 효과

- HIV-1 감염 : 성인에서 HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 함유 복합제제와 함께 병용투여하지 않는다.
- 만성 B형 간염 : 성인 만성 B형 간염을 치료한다.

약제 급여 평가 위원회 심의일

2012년 제7차 약제급여평가위원회 : 2012년 6월 28일

- 중앙심사평가조정위원회 : 2012년 3월 29일

※ 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.

※ 2012년 제7차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “HIV-1 감염”, “만성 B형 간염”에 허가받은 약제로 “HIV-1 감염” 적응증에 있어 대체약제 대비 효과가 유사하며 “만성 B형 간염”의 경우 대체약제 대비 임상적 유용성 개선이 불분명하나, 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중 평균가로 환산된 금액 [REDACTED] 원/정 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만성 B형 간염”, “HIV-1 감염”에 허가 받은 약제로 대상 질환은 희귀 질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 HIV 감염 치료제로 인정된 경구용 핵산 유도체이며, 유럽과 미국 등에서 만성 B형간염 치료제로서도 허가를 받은 약제임.¹⁾
- 만성 B형 간염²⁾³⁾
 - 신청품은 아데포비어와 유사한 구조와 비슷한 작용 구조를 가지며 중합효소에 의해 바이러스 내로 유입됨으로써 연쇄의 종결 역할을 매개하여 HBV DNA 복제를 억제하는 역할을 하며, wild-type, lamivudine-resistant HBV에 매우 효과적이며, 아데포비어에 반응이 느리거나 제한적인 환자에서도 효과적임.
 - 만성 B형 간염 치료제 중 tenofovir와 entecavir는 내성발현율에 있어서 가장 낮은 약제들이므로 1차 단독치료로 반드시 사용되어야 하며, 이들 약제들은 HBV DNA suppression 및 검출되지 않는 HBV DNA를 조절하는데 있어서도 다른 항바이러스제들과 비교 시 가장 적합함.⁴⁾

- 만성 B형 간염의 1차 치료제로 신청품과 entecavir, tenofovir, pegINF가 추천됨. lamivudine, telbivudine은 장기간 치료시 높은 내성 발현율로 인하여 선호되지 않으며, 단기간 치료를 위한 환자에 대하여만 투여토록 함. adefovir는 다른 nucleos(t)ides 계열에 비하여 내성 발현율이 낮으나, 1년 치료 이후부터 내성율이 높아지므로 이전에 동 약제를 치료받지 않은 환자의 2차 치료제로 적합함.⁵⁾
- 대한 간학회 가이드라인에 의하면 HBeAg 양성 혹은 음성인 만성 B형 간염의 초 치료 약제로 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파 중 하나 사용을 우선적으로 고려하며 그 외의 항바이러스제들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료 반응에 따라 약제의 지속적인 사용 혹은 변경 여부를 결정함. 또한, 항바이러스 내성 발현 시 추가적인 내성발행을 막기 위해 연속적인 단일 약제처방을 피해야 하고 교차내성을 고려하여 nucleoside 약제(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어) 한가지와 nucleotide 약제(아데포비어, 테노포비어) 한가지를 병합 치료할 것을 권장함.⁶⁾
- 신청품의 pivotal study는 adefovir 대비 효과개선을 나타낸 결과를 보였으며, 대한 간학회 가이드라인에서는 일부 후향적 연구결과에 근거하여 lamivudine 내성을 극복하는데 adefovir에 비해 신청품이 효과적인 것으로 판단된다고 언급함.
- 대상성 간질환을 동반한 HBeAg-negative or HBeAg-positive 만성 B형 간염 환자를 대상으로 진행된 다기관(15개국/106개기관), RCT, 이중맹검, phase III 임상 연구로 study 102(HBeAg-negative 환자(382명) 대상), study 103(HBeAg-positive 환자(272명) 대상)에서 adefovir와 비교 임상 연구가 진행된 결과,⁷⁾
- : primary efficacy end point로 48주째에 HBV DNA level이 400copies/mL 미만이면서 histologic improvement 개선여부를 평가한 결과, 신청품군이 대조군에 비해 높은 효과를 보임.

구분	tenofovir	adefovir	P-value	stratum-adjusted relative difference, %(95% CI)
HBeAg(-) 환자군	71%	49%	<0.001	54.1%(44.6 to 63.6)
HBeAg(+) 환자군	67%	12%	<0.001	23.5%(13.2 to 33.8)

- : secondary end point로 HBV DNA와 ALT 수치의 변화를 측정하였고, 48주째의 ALT 정상화에 있어서 study 102(HBeAg(-))의 신청품군과 대조군에서 유사한 비율로 정상화를 보였으며, study 103(HBeAg(+))에서는 신청품군이 확연히 높은 정상화 결과를 보임(68% vs. 54%, P=0.03). study 103(HBeAg(+))에서의 HBeAg seroconversion 비율은 신청품군이 대조군과 비교시 유사한 결과를 보였으며 (21% vs. 18%, respectively, P=0.36), HBsAg loss 비율은 3% vs. 0%(P=0.02)로 신청품군이 높게 나타남.
- : 대조군에 비하여 신청품군에서 지속적으로 나타난 이상반응은 구역이었고, 전체 시험군 중에 가장 심각하게 발생한 이상반응은 hepatocellular carcinoma였으나

(study 103, 3명) 이는 만성 B형 간염의 합병증으로 알려지고 있으며, 시험 기간 동안 사망자는 없었음.

- HIV-1

- 신청품은 뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 억제제(NRTI)로 바이러스의 RNA가 DNA로 변화하는 것을 억제하여 바이러스의 증식을 지연함.
- 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ 및 임상진료지침¹¹⁾¹²⁾¹³⁾, 관련학회¹⁴⁾에서 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자의 치료에 신청품을 사용하도록 추천하고 있으며, HIV 치료제는 단독으로 사용 시 내성이 쉽게 발생하므로 다른 항레트로바이러스(비뉴클레오사이드 역전사효소억제제, 단백효소억제제 등)제제와 병용 투여함을 권고함.
- 국내 가이드라인¹⁵⁾에서는 초치료 환자에서 고강도 항레트로바이러스요법은 2제의 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제조합(NRTI) + 1제의 단백분해효소 억제제(PI) 또는 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NNRTI)를 병용해서 3제 약제를 투여를 권고함에 따라 abacavir/lamivudine(AI), zidovudine/lamivudine(AI), didanosine/lamivudine(BI)을 권고하고 있음.
- DHHS 가이드라인에서는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자에 있어 2제의 NRTI 조합으로 tenofovir+lamivudine(AI), zidovudine+lamivudine(BI), abacavir+lamivudine(emtricitabine)(BI)이 추천됨.¹⁶⁾
- 치료경험이 없는 환자(NNRTI 혹은 protease inhibitor, 4주 이내의 NRTIs의 치료가 없는 환자)로 HIV RNA level이 5000 copies/mL 이상인 HIV 환자(총 600명)를 대상으로 다국적 81개 기관(South America, 유럽, US)에서 무작위, 이중맹검 임상시험을 수행한 결과,¹⁷⁾
 - : 1차 평가변수인 48주째 HIV RNA level이 400 copies/mL 미만을 유지하는 환자의 비율이 신청품군이 80%, 대조군이 84%의 결과를 보임.(95% CI for the difference, -10.4 to 1.5%)
 - : 2차 평가변수인 48주째 HIV RNA level이 50 copies/mL 미만을 유지하는 환자의 비율은 유의한 차이가 없었으며, 추가적으로 48주, 96주, 144주째에서도 유의한 차이가 없었음.
 - : 144주에 걸쳐서 내성발현여부를 분석한 결과, 두 군 모두 각 16% 환자에게서 내성을 나타냄(P=.91)
 - : Grade 3,4 의 독성은 두 군간 유사하였으며, 신청품군에서 triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol의 증가율이 더 낮게 나타남.

○ 비용 효과성

- 신청품의 1일 투약비용은 [REDACTED] 원으로 “만성 B형 간염”의 대체약제 1일 가중투약비용 [REDACTED] 원보다 고가에 해당하며, “HIV-1 감염”의 대체약제 1일 가중투약비용

원보다 저렴함.

- 다만, 만성 B형 간염 및 HIV-1 감염의 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 원/정입.¹⁸⁾

- 만성 B형 간염

- 동일 적응증에 허가받아 보험급여 되고 있는 약제로 경구용 항바이러스 제제 중 최근 임상진료지침¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾, 관련 학회의견²²⁾²³⁾ 및 국내 B형 간염 환자 현황²⁴⁾ 등을 고려하여 초치료 시 entecavir 0.5mg, 내성 치료시에는 adefovir를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 만성 B형 간염에서의 대체약제 1일 가중투약비용 대비 고가임.²⁵⁾
 - 신청품은 비교약제인 entecavir 대비 간접비교 결과, 바이러스억제효과 등의 개선이 불분명하므로 경제성 평가 대상에 해당하지 않음.

- HIV-1

- 동일 적응증에 허가받아 보험급여 되고 있는 약제로 신청품과 같이 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자의 치료제로서 현행 급여기준 및 교과서²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾ 가이드라인²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾을 근거하여 다른 항레트로바이러스(비뉴클레오사이드 역전사효소억제제, 단백효소억제제 등)제제와 병용 투여하는 동일 기전의 단일성분 NRTI 제제로 didanosine, stavudine, zidovudine, abacavir를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 HIV-1에서의 대체약제의 1일 가중투약비용 대비 저렴함.

○ 재정 영향³²⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ³³⁾이고, 제약사 제출 예상사용량³⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 약 , 3차년도에 약 임.
- 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 원, 3차년도에 원 증가될 것으로 예상됨³⁶⁾³⁷⁾

2) 대체 약제 가중 평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상사용량³⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁹⁾은 1차년도에 약 원, 3차년도에 약 원임.⁴⁰⁾⁴¹⁾
- 해당 적응증의 대상 환자수 ⁴²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액은 없음. 다만, 제약사의 예상사용량⁴³⁾을 기준으로 산출시에는 1차년도에 약 원, 3차년도에 원 절감될 것으로 예상됨.⁴⁴⁾⁴⁵⁾

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Harrison's online - Harrison's Principles of Internal medicine, 18e. Chapter 306. Chronic hepatitis
- 2) 대한 간학회 만성 B형 간염 진료가이드라인(2011)
- 3) American Association for the study of Liver Diseases(AASLD) practice guidelines : Chronic hepatitis B(update 2009)
- 4) EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B - European Association for the Study of the Liver(Journal of Hepatology 50(2009)227-424)
- 5) American Association for the study of Liver Diseases(AASLD) practice guidelines : Chronic hepatitis B(update 2009)
- 6) 대한 간학회 만성 B형 간염 진료가이드라인(2011) - 치료전략(권고사항)
- 7) N Engl J Med 2008;359:2442-55 : Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B
- 8) Harrison's Online-Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition
- 9) Goldman: Cecil Medicine, 23rd edition
- 10) Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach, 8th edition
- 11) Antiretroviral therapy for HIV infectoin in adults and adolescents(2010 Revision, WHO)
- 12) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents(2011, DHHS panel)
- 13) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2011, 대한에이즈학회)
- 14) 대한감염학회(), 대한화학요법학회()
- 15) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2011, 대한에이즈학회)
- 16) Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents(Developed by the DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents a Working Group of the office of AIDS Research Advisory Council(OARAC), January 10, 2011)
- 17) JAMA.2004;292:191-201 - Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients
- 18) 신청품은 만성 B형 간염과 HIV-1 감염의 적응증에 허가가 있는 바, 가중평균가 산출 시 각 적응증의 2011년 청구 환자수를 DW 분석하여 상병별 환자수를 보정하여 가중평균가를 산출함.(만성 B형 간염 실인원수 : , HIV-1 실인원수 :)
- 19) 대한 간학회 만성 B형 간염 진료 가이드라인(2011)
- 20) EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B - European Association for the Study of the Liver(Journal of Hepatology 50(2009)227-424)
- 21) American Association for the study of Liver Diseases(AASLD) practice guidelines : Chronic hepatitis B(update 2009)
- 22) 대한간학회()
- 23) 대한내과학회()
- 24) 2011년 EDI 청구 환자수 : 만성 B형 간염(,) 명
대한 간학회, 대한 내과학회 의견 : 이전에 라미부딘 장기투여에 따른 타 약제 내성 환자가 많은 우리나라 현실을 감안할 때 신청품의 시급한 도입이 필요하며, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어 내성 환자에서도 신청품은 효과적인 치료로 사용될 수 있어 진료상 반드시 필요한 약제임.
- 25) 대체약제인 entecavir 0.5mg과 adefovir의 2011년 청구 환자수를 DW 분석하여 약제별 환자수를 보정하여 가중평균가를 산출함.(entecavir 0.5mg , adefovir)
- 26) Harrison's Online-Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition
- 27) Goldman: Cecil Medicine, 23rd edition
- 28) Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach, 8th edition
- 29) Antiretroviral therapy for HIV infectoin in adults and adolescents(2010 Revision, WHO)
- 30) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents(2011, DHHS panel)
- 31) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2011, 대한에이즈학회)
- 32) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 33) 2011년 EDI 청구 환자수 : 만성 B형 간염() 명 + HIV-1() 명 = 총 명
- 34) 제약사제출 예상 사용량(정)

	만성 B형 간염	HIV-1
1차년도		
2차년도		
3차년도		

35) 절대재정소요금액 = Σ(제약사제시 예상사용량 x 합량별 신청약가)

36) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

37) 재정증감액 = (신청품 1일 투약비용-대체약제 1일 투약비용)*제약사제시 예상사용량

-만성 B형 간염의 대체약제의 대체로 인하여 1차년도에 [] 원 증가, 3차년도에 [] 원 증가될 것으로 예상됨.

-HIV-1 감염의 대체약제의 대체로 인하여 1차년도에 [] 원 절감, 3차년도에 [] 원 절감될 것으로 예상됨.

38) 제약사제출 예상 사용량(정)

	만성 B형 간염	HIV-1
1차년도		
2차년도		
3차년도		

39) 절대재정소요금액=합량별 '제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가'의 합

40) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

41) 재정증감액 = (신청품 1일 투약비용-대체약제 1일 투약비용)*제약사제시 예상사용량

42) 2011년 EDI 청구 환자수 : 만성 B형 간염([]) []명 + HIV-1([]) []명 = 총 []명

43) 제약사제출 예상 사용량(정)

	만성 B형 간염	HIV-1
1차년도		
2차년도		
3차년도		

44) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

45) 재정증감액 = (신청품 1일 투약비용-대체약제 1일 투약비용)*제약사제시 예상사용량

-만성 B형 간염의 대체약제의 대체로 인하여 1차년도에 [] 원 증가, 3차년도에 [] 원 증가될 것으로 예상됨.

-HIV-1 감염의 대체약제의 대체로 인하여 1차년도에 [] 원 절감, 3차년도에 [] 원 절감될 것으로 예상됨.