

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Tenofovir alafenamide fumarate 28.04mg

(베플리디정, 길리어드사이언스코리아(유))

**제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 Tenofovir alafenamide fumarate 28.04mg

**효능 효과 :**

성인에서의 만성 B형 간염 치료

**약제급여평가위원회 심의일**

**2017년 제11차 약제급여평가위원회: 2017년 9월 13일**

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2017년 7월 19일

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

## 가. 평가 결과

### ○ 최종결과

- 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액( ) 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2017년 제 11차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “성인의 만성 B형 간염 치료”에 허가받은 경구용 항바이러스제로 대체약제 대비 효과가 비열등하고 소요비용이 대체약제 대비 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액( 원/정)이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 90%)을 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인의 만성 B형 간염 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 “tenofovir disoproxil fumarate, entecavir 등”이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인의 만성 B형 간염 치료”에 허가받은 경구용 항바이러스제로, 체내에서 tenofovir diphosphate로 전환되어 HBV 역전사효소에 의해 바이러스 DNA 안으로 통합되어 HBV 증식을 억제하고 DNA 연쇄 종결반응을 야기하는 기전의 치료제임.
- 신청품은 교과서<sup>1)2)</sup>에 TDF와 비슷한 효능의 신약으로 언급되고 있으며, 임상진료지침<sup>3)</sup>에서 성인의 만성 B형 간염 치료에 추천되고 있음.
- [Maria Buti et al.(2016)]<sup>4)</sup> 18세 이상의 HBeAg-negative인 만성 B형 간염 환자 (plasma HBV DNA>20,000IU/mL)(n=425)를 대상으로 신청품(n=285)과 TDF(n=140)를 비교한 무작위배정, 이중맹검, 비열등 임상시험 결과,
  - 1차 유효성 평가지표인 '48주째 HBV DNA<29IU/mL 환자의 비율'은 신청품군(TAF)에서 94%(268/285), TDF군에서 93%(130/140)로 신청품군은 TDF군 대비 비열등성을 입증하였음.(adjusted difference 1.8% [95%CI -3.6 to 7.2; p=0.47], non-inferiority

margin: 10%)

- 안전성 평가지표인 '48주째 골반뼈 골밀도(hip BMD) 평균 변화량'과 '48주째 척추 골밀도(spine BMD) 평균 변화량'에서 신청품군은 TDF군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였고( $p < 0.0001$ ), '혈청 크레아티닌 변화'는 양 군간 통계적으로나 임상적으로 유의한 차이가 없었고( $p = 0.32$ ), 'eGFR의 변화'에서는 eGFR 감소 중간값이 TAF군에서 TDF군에 비해 더 낮았음.( $p = 0.004$ )
- 이상반응의 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 가장 많이 보고된 이상반응은 두통, 비인두염, 상기도감염 이었음.

- [Henry LY Chan et al.(2016)]<sup>5)</sup> 18세 이상의 HBeAg-positive인 만성 B형 간염 환자(plasma HBV DNA > 20,000 IU/mL)(n=873)를 대상으로 신청품(n=581)과 TDF(n=292)를 비교한 무작위배정, 이중맹검, 비열등 임상시험 결과,

- 1차 유효성 평가지표인 '48주째 HBV DNA < 29 IU/mL 환자의 비율'은 신청품군(TAF)에서 64%(371/581), TDF군에서 67%(195/292)로 신청품군은 TDF군 대비 비열등성을 입증하였음.(adjusted difference -3.6% [95%CI -9.8 to 2.6;  $p = 0.25$ ], non-inferiority margin: 10%)
  - ✓ 2차 유효성 평가지표인 '48주째 HBeAg 소실된 환자 비율'은 신청품군에서 14%(78/565), TDF군 12%(34/285)에서 나타났음. '48주째 anti-HBe로의 HBeAg 혈청 전환(seroconversion)된 환자 비율'은 신청품군에서 10%(58/565), TDF군에서 8%(23/285)였음.
- 안전성 평가지표인 '48주째 골반뼈 골밀도(hip BMD) 평균 변화량'과 '48주째 척추 골밀도(spine BMD) 평균 변화량'에서 신청품군은 TDF군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였고( $p < 0.0001$ ), '혈청 크레아티닌 변화'에서 신청품군은 TDF군 대비 통계적으로 유의하게 더 적은 증가를 보였으며( $p = 0.02$ ) 'eGFR의 변화'에서 TDF 대비 유의하게 적은 eGFR 감소 중간값을 보였음( $p < 0.0001$ )
- 이상반응의 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 가장 많이 보고된 이상반응은 상기도감염, 비인두염, 두통이었음.

- 관련 학회에서는, Tenofovir alafenamide (TAF)는 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)와 같이 테노포비어를 주성분으로 하는 전구 약물이며, TDF에 비해 혈장 안정성을 개선하여 10분의 1 용량으로 바이러스학적 유효성 및 안전성을 입증하였고 신장 및 골 안전성에서 유의한 개선을 보였다는 의견을 제시하였음<sup>6)7)</sup>

#### ○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 '초치료 약제'로 Tenofovir disoproxil fumarate(TDF), Entecavir 0.5mg, '내성치료 약제'로 TDF 단독

요법, TDF 병용 요법, Adefovir 병용 요법을 신청품의 대체약제로 선정함

- 신청품과 대체약제의 1일 투약비용을 비교 시, 신청품( ■■■원)은 대체약제( ■■■원) 대비 고가임.
  - 대체 약제 가중평균가로 환산된 금액: ■■■원/정
  - 약가협상생략기준금액8): ■■■■원/정

○ 재정 영향

(가) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■명<sup>9)</sup>이며, 제약사 제출 예상 사용량<sup>10)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>11)</sup>은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원 증가될 것으로 예상됨.<sup>12)</sup>

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액<sup>13)</sup>은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 스위스, 독일에 수재되어있음.

## Reference

- 1) Zakim and Boyer's Hepatology Seventh Edition (2018) > Chapter 33. Treatment of Hepatitis B
- 2) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition Eighth Edition (2015) > Chapter 148. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus
- 3) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection
- 4) Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:196-206
- 5) Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:185-195
- 6) 대한간학회( )
- 7) 대한내과학회( )
- 8) 신청품을 기존 계열의 약제로 인정 시 약가협상생략기준금액임
- 9) ( )
- 10) 제약사 제출 예상사용량 ( )
- 11) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 연도별 예상 사용량 x 신청약가
- 12) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 13) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 연도별 예상 사용량 x 대체약제 가중평균가