

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Besifovir dipivoxil maleate

(as Besifovir dipivoxil 0.15g)

(베시보정(베시포비르디피복실말레산염), 일동제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 Besifovir dipivoxil maleate 183mg(Besifovir dipivoxil로서 150mg)

☐ **효능 효과 :**

성인에서의 만성 B형 간염 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제8차 약제급여평가위원회 : 2017년 7월 6일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2017년 6월 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

□ 최종결과

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

※ 2017년 제8차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “성인에서의 만성 B형 간염 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 비열등하고 소요비용이 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액1)(■■■■ 원/정)이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■■)을 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서의 만성 B형 간염 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 tenofovir, entecavir 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 체내에서 뉴클레오티드 유사체(Nucleotide analogue, NA)로 전환되는 전구 물질로 간에서 활성대사체인 구아노신일인산염 형태의 LB80317로 산화되어 경쟁적으로 HBV DNA 중합효소에 결합, HBV 복제를 억제하는 경구용 항바이러스제임²⁾
- 신청품은 세계최초 국내개발신약으로서 일부 임상진료지침³⁾에서 신청품의 임상시험에 대해 언급하고 있으나 만성 B형간염 치료로서 권고수준은 명확하지 않음. 그 외 교과서 및 다른 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에 수록되어 있지는 않음.
 - 임상진료지침⁷⁾⁸⁾에 따르면, 만성 B형 간염의 초치료로서 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론알파 중 하나를 우선적으로 고려하고 있음
 - ✓ 페그인터페론은 뉴클레오티드 유사체(Nucleot(s)ide analogue, NA)와 달리 임상진료지침⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾에서 비대상성 간경변, 면역억제요법 등의 환자에게는 투여 금기라고 명시되어 있으며 적용기간도 48주로 제한하고 있음.
 - ✓ EASL 2017 임상진료지침¹³⁾에서는 초치료 NA로 엔테카비르, 테노포비어(테노포비어 디소프록실 혹은 테노포비어 알라페나미드)를 추천하며 라미부딘, 아테포비어, 텔비부딘 등은 추천되지 않음.
- [Ching-Lung Lai et al.(2014)]¹⁴⁾ nucleot(s)ide 치료경험이 없는 만성 B형 간염 환자 대상으로 1군(besifovir 90mg군) 또는 2군(besifovir 150mg군), 또는 3군(entecavir 0.5mg군)으로 48주간 경구투여 후 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정, 다기관(대한민국, 홍콩) 2b 임상시험을 수행한 결과,
 - 기저치 대비 48주째 HBV DNA 수치 log변화량(HBeAg 양성 음성과 관계없이)에서 신청품군(besifovir 90mg, 150mg) 모두 각각 대조군(entecavir 0.5mg)과의 비열등성을 입증함
 - 2차평가변수인 ALT 정상화 비율, HBeAg 혈청전환 등에서 신청품과 대조군 간 유의한 차이가 없었음.
 - 신청품 투여군 환자 94.1%에서 L-carnitine 수치가 정상범위 미만으로 감소하였으며

L-carnitine 보충제를 복용 시 정상범위로 돌아옴.

- [Man-Fung Yuen et al.(2015)]¹⁵⁾이전 2b 임상시험(LG-BVCL007 시험)에 참여한 환자들을 대상으로 다기관, 공개디자인, 평행군 비교, 연장 2상 임상시험을 수행한 결과,

- HBV DNA 억제와 관련,
 - ✓ 기저치 대비 HBV DNA 수치 평균 감소는 세군 간 유의한 차이가 없었음($p>0.05$).
 - ✓ 48주, 96주째 HBV DNA 미검출 비율($<20\text{IU/mL}$) 비교 시, 세 군 모두 증가하는 추세를 보였으며(1군: 61.3%→80.7%; 2군: 64.3%→78.6%; 3군: 60%→80%) 48주 비율 및 96주 비율에서 세 군간 유의한 차이가 없었음($p>0.05$). HBeAg 양성 및 음성 하위집단분석에서도 세 군간 유의한 차이는 없었음($p>0.05$).
 - ✓ 기저치 대비 $\log_{10}\text{HBV DNA}$ 수치 평균 감소는 세군 간 유의한 차이가 없었음($p>0.05$).
- ALT 정상화 수치는 1군 90.3%, 2군 78.6%, 3군 93.3%로 나타났으며 세 군간 ALT 정상화 환자비율은 유의한 차이가 없었음($p>0.05$).
- 안전성 및 부작용 관련, 약제 내성 돌연변이는 없었으며, 약물관련 부작용은 없었음. 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 카르니틴 결핍이었으며, 수치 저하를 보인 환자(1군 83.9%, 2군 100%)는 카르니틴을 처방받았고, baseline 대비 0.5mg/dl이상 카르니틴 증가 환자는 없었음

- [제약사 제출 3상 임상 CSR자료]¹⁶⁾

- 1차 유효성 평가변수인 [redacted]에서 신청품군에서 [redacted]%([redacted]명/ [redacted]명), 대조군에서 [redacted]%([redacted]명/ [redacted]명)으로 비열등을 입증함
- 2차 유효성 평가변수는 두 군간 통계적 유의한 차이를 보이지 않음
 - ✓ [redacted]
 - ✓ [redacted]
- 중대한 이상반응은 총 [redacted]건(신청품군 [redacted]명, 대조군 [redacted]명)이 보고되었으나 [redacted]건은 약물과 관련성이 적은 것으로 판단된 이상반응이었으며 약물과 관련이 있는 이상반응은 [redacted]에서 [redacted]이었음.

- ✓ [redacted]
- ✓ [redacted]

- 관련 학회¹⁷⁾¹⁸⁾에서 신청품은 이전에 치료를 받지 않은 만성 B형 간염 환자를 대상으로 엔테카비어와 비교한 임상 2상 시험과 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 비교

한 3상 임상시험에서 유사한 효과와 안전성을 나타냈다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 tenofovir, entecavir 0.5mg을 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품과 대체약제의 1일 투약비용을 비교 시, 신청품+병용약제¹⁹⁾(■■■■원)는 대체약제(■■■■원) 대비 고가임.
- 신청약가, 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 및 약가협상 생략 기준금액은 다음과 같음.

신청약가	대체약제 가중평균가 ²⁰⁾	약가협상생략 기준 금액
■■■■원/정	■■■■원/정	■■■■원/정

○ 재정 영향²¹⁾

(가) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■명²²⁾이며, 제약사 제시 예상 사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원 증가될 것으로 예상됨.²⁵⁾

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제외국 약가집 수재현황

- A7 약가집에 수재되어있지 않음

Reference

- 1) [REDACTED]
- 2) 식품의약품안전처 허가사항(2017.5.15.) 약물 정보
- 3) SARIN, S. K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology international, 2016, 10.1: 1.
- 4) 대한 간학회 만성B형 간염 진료 가이드라인 2015
- 5) Terrault, Norah A., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology, 2016, 63.1: 261-283.
- 6) EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2017.
- 7) 2015 대한간학회 B형간염 진료 가이드라인
- 8) Terrault, Norah A., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology, 2016, 63.1: 261-283.
- 9) 2015 대한간학회 B형간염 진료 가이드라인
- 10) SARIN, S. K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology international, 2016, 10.1: 1.
- 11) EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2017.
- 12) Terrault, Norah A., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology, 2016, 63.1: 261-283.
- 13) EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2017.
- 14) Ching-Lung Lai et al. Phase IIb multicentred randomised trial of besifovir (LB80380) versus entecavir in Asian patients with chronic hepatitis B. Gut 2014;63:996 - 1004.
- 15) Man-Fung Yuen et al. Two-year treatment outcome of chronic hepatitis B infection treated with besifovir vs. entecavir: Results from a multicentre study. Journal of Hepatology 2015;62:526 - 32
- 16) [REDACTED]
- 17) 대한간학회([REDACTED].)
- 18) 대한내과학회([REDACTED].)
- 19) [REDACTED]
- 20) [REDACTED]
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) [REDACTED]
- 23) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: [REDACTED]정, 2차년도: [REDACTED]정, 3차년도: [REDACTED]정)
- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x (신청품+병용약제 1일 투약비용)
- 신청약가([REDACTED]원/정)에 병용약제 1일 비용([REDACTED]원)을 가산하여 산출
- 25) 재정증감액 = {(신청품+병용약제 1일 투약비용)-(대체약제의 가중평균가 1일 투약비용)} x 제약사제출 예상 사용량