

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Elvitegravir 150mg, Emtricitabine 200mg,
Tenofovir alafenamide fumarate (as Tenofovir
alafenamide 10mg) 11.2mg, Cobicistat silicon
dioxide (as cobicistat 150mg) 288.5mg

(젠보야정, 길리어드사이언스코리아(유))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 Elvitegravir 150mg
Emtricitabine 200mg
Tenofovir alafenamide fumarate (as Tenofovir alafenamide 10mg) 11.2mg
Cobicistat silicon dioxide (as cobicistat 150mg) 288.5mg

☐ **효능 효과 :**

- 성인 및 청소년(만 12세 이상, 체중 35kg이상)의 HIV-1 감염치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2016년 제15차 약제급여평가위원회 : 2016년 12월 1일

※ 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

□ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 "성인 및 청소년(만 12세 이상, 체중 35kg이상)의 HIV-1 감염치료"에 허가받은 약제로, 대체약제인 동일 기전의 성분으로 구성된 복합제와 비교 시 효과면에서 유사하고, 투약 비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액((대체약제 가중평균가의 100%)¹⁾²⁾ 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

○ 급여 기준(안)³⁾

구분	세부인정기준 및 방법
[629] 에이즈 치료제	1. 에이즈 치료시 약제를 동시에 병합 투여하는 ‘각테일요법’은 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정함 - 아 래 - 가. 에이즈 관련 증상이 있는 HIV 감염인 나. 증상이 없는 경우 (1) CD4 count<350/mm³ 이거나 (2) 혈장 바이러스 수(viral load)>100,000copies/mL[by RT-PCR(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/mL 환자에게 권고함. (고시 제 2015-184호, '15. 11. 1.)

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 및 청소년(만 12세 이상, 체중 35kg이상)의 HIV-1 감염치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI)와 통합효소억제제(INSTI)로 구성된 복합제 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 및 청소년(만 12세 이상, 체중 35kg이상)의 HIV-1 감염치료”에 허가받은 항레트로바이러스 고정용량(fix dose) 복합제로, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI: emtricitabine, tenofovir alafenamide fumarate)와 통합효소억제제(INSTI: elvitegravir) 및 pharmacokinetic enhancer(cobicistat⁴⁾)로 구성됨.
- 신청품은 기등재 의약품인 스트리빌드정(elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine)의 tenofovir disoproxil fumarate(TDF)를 tenofovir alafenamide(TAF)로 변경하여 개발된 의약품임. tenofovir은 위장관에서 혈장으로 흡수되지 않기 때문에 prodrug 형태로 투여함.
 - TAF는 TDF 대비 혈장 내 안정성이 높고, 대부분 표적세포 내에서 활성물질로 전환되어 전신 노출이 적어, TDF 대비 신장 및 골 질환 관련 부작용의 위험이 낮음.⁵⁾
- 교과서⁶⁾⁷⁾ 및 임상진료지침⁸⁾⁹⁾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 약제로 병용 투여함.
- 신청품은, 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾에서 INSTI-based regimen으로서 elvitegravir/cobicistat/tenofovir(TDF)/emtricitabine, dolutegravir/abacavir/lamivudine 요법 등과 함께 AI 등급 권고 수준의 regimen으로 추천됨.
- Antiretroviral-naive HIV-1 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험을 수행한 결과, 신청품 투여군(EVG/c/FTC/TAF)은 비교군(EVG/c/FTC/TDF) 대비 48주 시점의 HIV-1 RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율에서 비열등성을 입증하였음(92% vs 90%; difference 2.0%, 95% CI -0.7% to 4.7%, non-inferiority margin 12%)¹²⁾¹³⁾

- 상기 임상시험의 관찰연구¹⁴⁾에서, 신청품 투여군은 비교군 대비 96주 시점의 HIV-1 RNA concentration 50 copies/mL 미만 환자의 비율에서 비열등성을 유지하였음(86.6% vs 85.2%, difference 1.5%, non-inferiority margin 12%)
- TDF 포함 요법으로 치료를 받고 있으며 HIV-1 RNA 50copies/mL 미만으로 유지되고 있는 환자 대상, 3상, 다기관, 무작위배정, 공개 임상시험을 수행한 결과, 신청품 투여군은 TDF 포함요법 투여군 대비 48주째 HIV-1 RNA concentration 50 copies/mL 이하 환자 비율에서 비열등성을 입증하였음.(97% vs 93%, difference 4.1%, 95% CI 1.6% to 67%, non-inferiority margin 12%)¹⁵⁾¹⁶⁾
- 신청품의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사, 오심, 구토, 상기도감염이었으며, 신청품군은 TDF군에 비해 단백뇨 증가량과 골밀도 감소량이 적었음.¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾
- 관련 학회에서는, 신청품은 바이러스 억제 효과가 우수하여 ‘recommend regimen’으로써 추천되고 있으며, 기동제 의약품인 스트리빌드정에 비해 신기능 저하, 골밀도 감소에 대하여 개선된 바가 있으며, 1일 1정이라는 편의성이 있다는 의견을 제시하였음.²⁰⁾²¹⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 “성인 및 청소년(만 12세 이상, 체중 35kg이상)의 HIV-1감염치료”에 허가받은 약제로, 항레트로바이러스 요법(antiretroviral therapy)에 허가받은 동일기전의 성분으로 구성된 복합제(INSTI+2NRTI)인 elvitegravir/cobicistat/tenofovir(TDF)/emtricitabine, abacavir/lamivudine/dolutegravir를 대체 약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 유사하고²²⁾²³⁾, 신청품의 1일 투약비용은 []원으로, 대체약제의 1일 투약비용인 []원 대비 저렴하므로 비용효과적임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 []원/정임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 []원/정임.²⁴⁾

○ 재정 영향²⁵⁾

- 해당적응증의 대상 환자수²⁶⁾는 약 []명이고, 제약사 제출 예상사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁸⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, elvitegravir/cobicistat/tenofovir(TDF)/emtricitabine, abacavir/lamivudine/dolutegravir 의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 []원, 3차년도에 약 []원이 절감될 것으로 예상됨.²⁹⁾

○ 제 외국 약가집 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 스위스에 등재되어있음.

Reference

- 1) 희귀질환에 사용되는 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 100%를 곱한 금액
- 2) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준>1.6.희귀질환치료제 해당여부에 대한 평가 기준
- 3) 약제 급여기준 소위원회 자문결과 (2016.11.21.)
- 4) 항 바이러스 효능을 가지지 않은 pharmacologic booster로서, 항바이러스 제제들의 trough 농도 (Cmin)을 증가시켜 1일 1회 요법을 가능하게 함.
- 5) Paul E Sax et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15
- 6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. (2015)> chapter 226: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders
- 7) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 8th ed. (2015)> chapter 130: Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection
- 8) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2016.7.14.)
- 9) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안: 2015년 개정판, 대한에이즈학회
- 10) DHHS(U.S. Department of Health and Human Services), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2016.7.14.)

Rating of Recommendations: A=strong; B=moderate;C=optional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized controlled trials or observational cohort studied with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

- 11) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014; Jul 23-30; 312(4):410-25.
- 12) Paul E Sax et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15
- 13) EVG: elvitegravir(150mg)/ c: cobicistat(150mg)/ FTC Emtricitabine(200mg)/ TAF: Tenofovir alafenamide(10mg) fumarate/ TDF: Tenofovir disoproxil fumarate(300mg)
- 14) David Wohl et al. A randomized, double-blind comparison of Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):58-64.
- 15) Anthony Mills et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan;16(1):43-52.
- 16)

이전 치료법	n	변경 후 치료법	n
EVG 150mg/c 150mg/FTC 200mg/TDF 300mg	459	EVG/c/FTC /TAF(as TA 10mg)	959
efavirenz 600mg+emtricitabine 200mg+TDF 300mg	376		
cobicistat-boosted atazanavir 300mg+ emtricitabine 200mg+TDF 300mg	216	TDF 포함 치료법 유지	477
ritonavir-boosted atazanavir 300mg+ emtricitabine 200mg+TDF 300mg	385		

- 17) Paul E Sax et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15
- 18) David Wohl et al. A randomized, double-blind comparison of Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):58-64.
- 19) Anthony Mills et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan;16(1):43-52.
- 20) 대한에이즈학회()
- 21) 대한감염학회()
- 22) Paul E Sax et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15
- 23) Anthony Mills et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan;16(1):43-52.
- 24) 희귀질환에 사용되는 약제로, 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액
- 25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 26) 대체약제인 스트리빌드정(elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate /cobicistat)은 2014년도 2월에 등재되었으며, 트리멕정(abacavir/lamivudine/dolutegravir)은 2015년도 11월에 등재되어, 과거 3년간의 연평균성장률(CAGR)을 반영한 당해연도(2016년) 환자수를 산출하기 곤란한 이유로, 2016년 상반기(2016.1.~2016.6.)에 해당 대체약제를 청구한 환자수(명+명)를 산출함.
- 27) 제약사 제출 예상 사용량:

1차년도		정
2차년도		정
3차년도		정

- 28) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 29) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량