

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg, Emtricitabine 200mg

(트루바다정, (주)유한양행)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg, Emtricitabine 200mg

효능 효과 :

- 성인에서 HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스(비뉴클레오사이드 역전사효소억제제, 단백효소억제제 등)제제와 병용 투여한다.
- 항레트로바이러스 치료 시 엠트리시타빈과 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 병용요법의 유익성은 단지 항레트로바이러스 치료경험이 없는 HIV-1 감염환자(treatment-naive)에서 수행된 연구에 근거하여 입증되었다.

약제 급여 평가 위원회 심의일

2011년 제11차 약제급여평가위원회 : 2011년 9월 22일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2011년 8월 8일

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

가. 평가 결과

□ 최종 결과

○ 제약사가 ■■■■■ 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2011년 제11차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 ‘성인에서 HIV-1 감염의 치료’에 사용하는 약제로 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않으며, 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용-효과적이지 않으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 ■■■■■ 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘성인에서 HIV-1 감염의 치료’에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 stavudine, zidovudine, didanosine, abacavir, lamivudine 등이 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시, 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 뉴클레오타이드 유사체 역전사효소 억제제로 교과서¹⁾²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 HIV-1 감염의 1차 약제로 추천됨.
- 치료 경험이 없는 HIV 감염환자(n=517)를 대상으로, 무작위, 비맹검, 임상시험을 수행한 결과, 신청품+efavirenz 투여군은 zidovudine/lamivudine+efavirenz군과 비교해 비열등하였음⁷⁾
 - 1차 평가변수인 48주째 HIV RNA level이 400카피/mL 미만을 유지하는 환자의 비율이 신청품군(+efavirenz)이 zidovudine/lamivudine(+efavirenz)군에 비해 유의하게 많았음(84% vs 73%, p=0.002)
 - 2차 평가변수인 48주째 HIV RNA level을 50카피/mL 미만을 유지하는 환자의 비율에서는 두 군간 유의한 차이가 없었음(67% vs 61%; p=0.16)
 - 다른 2차 평가변수인 48주 째 CD4 cell count는 신청품군이 유의한 증가를 나타냄(270 vs 237cells/mm³, p=0.036)
 - 약물과 관련된 이상반응으로 투약을 중단한 환자의 비율은 시험군이 4%(발진 1%, 오심 1% 미만 등) 대조군이 9%(빈혈 6%, 오심2% 등)로 시험군이 유의하게

더 적었음(p=0.02).

- 치료 경험이 없는(7일 이하의 항레트로바이러스 치료 경험이 있는) 16세 이상의 HIV-1 감염환자(n=797)를 대상으로, 무작위, 부분 맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, 신청품(+efavirenz 또는 ritonavir-boosted)은 abacavir+lamivudine(+efavirenz 또는 ritonavir-boosted)군에 비해 1차 평가변수인 바이러스학적 치료 실패⁸⁾까지의 시간이 유의하게 길었음(HR=2.33; 95% CI=1.46-3.72; p<0.001)⁹⁾

- 바이러스학적 치료 실패 환자의 비율은 신청품군이 26명(7%), abacavir-lamivudine군이 57명(14%)였음.
- 3,4 등급의 부작용의 경우 신청품군이 78명(20%/통증, 불편감, 무력감 등), abacavir-lamivudine군이 130명(33%/통증, 불편감, 발열 등)에서 나타났으며, 부작용이 나타나기까지의 시간은 신청품군이 유의하게 짧았음(HR=1.89, 95% CI=1.43-2.50; p<0.001)
- 48주째 공복 (혈중)지질과 관련해서는 abacavir+lamivudine군이 신청품군에 비해 전반적으로 많은 증가가 있었음(total cholesterol: 34 vs. 26 mg/dL, p<0.001; HDL cholesterol: 9 vs. 7mg/dL, p=0.05; triglyceride: 26 vs. 3mg/dL, p=0.001)

※ 기존 항바이러스 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 신청품으로 전환(switch) 후의 임상문헌

- 6개월 이상 zidovudine+lamivudine(+efavirenz)을 안정적으로 투여받고 있는 18세 이상의 HIV-1 감염환자(n=234)를 대상으로, 무작위, 비맹검, 다기관 4상 임상시험을 수행함. zidovudine+lamivudine(+efavirenz)을 투여 받는 환자 중 일부를 신청품(+efavirenz)으로 스위치 하였으며, 그 결과 1차평가 변수인 24주, 48주째의 헤모글로빈 수치는 신청품이 대조군이 비해 유의하게 더 높았음(24주째 평균 차이 0.37g/dL, 95%CI=0.15-0.58g/dL, p<0.001; 48주째 평균 차이 0.6g/dL 95%CI= 0.39-0.81g/dL, p<0.001)¹⁰⁾

- 기타 평가변수인 48주에서의 HIV-1 RNA level이 50카피/mL 미만인 환자의 비율은 두 군간 유의한 차가 없었음(시험군 90%, 대조군 84%, p=0.25). 또한, CD4 cell count 변화의 경우에는 zidovudine+lamivudine을 유지하는 군이 신청품군에 비해 유의하게 높았음(신청품군 -2 cells/mm³, 대조군 +33cells/mm³, p=0.003)
- Lipids의 변화는 두 군간 공복 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 차이는 24주째는 유의하게 낮았으나, 48주째에는 유의한 차이를 보이지 않았음.
- Limb fat mass의 base line 대비 48주째의 변화는 신청품이 유의하게 높게 나타났음(신청품-대조군=448g, 95% CI=57-839, p=0.025).

- 기존 복합 항바이러스요법(2제의 NRTI와 1제의 PI 혹은 NNRTI를 병용)을 3개월 이상 안정적으로 받고 있는 HIV 감염 환자 중, 6개월 이상 바이러스양(viral load)이 400카피/mL 이하이고, 공복 트리글리세라이드가 2.3~11.4mmol/L 이고/혹은 LDL-콜레스테롤이 4.1mmol/L을 초과하는 환자를 대상으로, 무작위, 비맹검, 다기관 임상

시험을 수행함. 무작위 배정을 통해 일부 대상자(총 91명 중 46명)의 NRTI 복합 요법을 신청품으로 스위치 하였으며, 그 결과 1차 평가 변수인 12주 짜 트리글리세라이드와 LDL콜레스테롤 수치의 변화는 신청품과 대조군이 유의한 차이를 보였음 (트리글리세라이드: 신청품군 -0.5mmol/L, 대조군 -0.1mmol/L, 군간 차이: -0.4mmol/L, p=0.034; LDL 콜레스테롤: 신청품군 -0.4mmol/L, 대조군 -0.1mmol/L, p=0.031)¹¹⁾

- 12주째, LDL 콜레스테롤 수치가 4.1mmol/L을 넘는 환자의 비율이 신청품군이 48%에서 26%로 감소하였으며 대조군의 경우(기저치 49%) 변화가 없었음
- 또한, 12주 짜 HIV-1 RNA 레벨은 두 군 모두에서 변화가 없었음

○ 비용 효과성

- HIV-1 감염의 치료에 허가를 받은 약제 중 신청품과 동일 기전을 가진성분은 zidovudine, abacavir, stavudine, didanosine, lamivudine이 등재되어 있음. 또한 임상진료지침¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ 과 학회의견¹⁵⁾을 고려하여 zidovudine+lamivudine, abacavir+lamivudine, stavudine+lamivudine, didanosine+lamivudine"을 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품은 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나, 신청품의 1일 투약비용은 █████으로, 대체약제 가중평균가인 █████¹⁶⁾ 대비 고가로 비용 효과적이지 않음.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 █████임.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준
 - 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 █████, 3차년도에 █████이 되고, stavudine+lamivudine, zidovudine+lamivudine, didanosine+lamivudine, abacavir+lamivudine의 대체로 인한 재정 증분은 █████

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 모두(미국, 영국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 일본)에 등재되어 있음

Reference

- 1) Harrison's Online-Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition
- 2) Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach, 8th edition
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 23rd edition
- 4) Antiretroviral therapy for HIV infectoin in adults and adolescents(2010 Revision, WHO)
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents(2011, DHHS panel)
- 6) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2011, 대한에이즈학회)
- 7) Joel E. Gallant, M.D. et al., Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs.Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV, N Engl J Med 2006;354:251-60
- 8) 바이러스학적 치료 실패(virologic failure): 16주 부터 24주 까지의 HIV-1 RNA수치가 ≥ 1000 copies/ml, 24주 또는 이후의 수치가 ≥ 200 copies/mL
- 9) Paul E. Sax et al.; Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. N Engl J Med 2009;361:2230-40.
- 10) Martin Fisher et al. A randomized comparative trial of continued Zidovudine/Lamivudine or replacement with Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine in Efavirenz-treated HIV-1-Infected individuals, Acquir Immune Defic Syndr, 2009;51:562-568
- 11) M. A. Valantin et al. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 556-561
- 12) Antiretroviral therapy for HIV infectoin in adults and adolescents(2010 Revision, WHO)
- 13) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents(2011, DHHS panel)
- 14) 국내 HIV 감염인의 HIV/AIDS 진단 및 치료에 관한 임상진료지침 권고안(2011, 대한에이즈학회)
- 15) 대한화학요법학회
- 16)
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사제출 예상 사용량
- 19) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 대체약제 가중평균가