약제 요양급여의 적정성 평가결과

inclisiran sodium 300mg

(렉비오프리필드시린지(인클리시란나트륨), 한국노바티스(주))

▢ **제형, 성분·함량:**

- 1관 중 inclisiran sodium 300mg (as inclisiran 284mg)

▢ **효능 · 효과**

- 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비 가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여
  - ▪ 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여
  - ▪ 스타틴 불내성 환자 또는 스타틴 금기환자에서 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2025년 제4차 약제급여평가위원회: 2025년 4월 3일

- 약제 급여기준소위원회 심의일: 2025년 2월 24일

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

가. 평가 결과

▢ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 '원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비 가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여'에 허가받은 약제로, 대체약제와 LDL-C 감소 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 [redacted]원/관 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법"에 허가받은 약제로, 대체 가능한 약제가 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법"에 허가받은 약제로, 혈중 존재하는 PCSK9[1] 단백질에 결합하여 억제하는 기존 단일클론항체 약물과 달리, 세포 내에서 mRNA 촉매 분해를 통해 PCSK9 단백질 번역을 억제하는 기전의 siRNA[2] 제제임.
- 교과서[3]에서 이형 접합 가족성 고콜레스테롤(HeFH) 환자 및 LDL-C 수치를 낮추어야 하는 죽상경화성 심혈관 질환 환자의 보조요법으로 언급됨.
- 국내 이상지질혈증 진료지침(2022)[4]에서 신청품은 siRNA로서, PCSK9 합성을 억제하며, LDL-C를 효과적으로 낮추는 약제로 소개하고 있으며, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자인 경우 최대 내약용량 스타틴/에제티미브 병용요법 후에 목표치에 도달하지 못한 경우 추가 투여할 것을 권고함.
- **[ORION-9, 위약대조 3상]**[5] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단받은 환자를 대상(482명)으로, 신청품과 위약 대조군으로 1:1 무작위 배정하여, 다국가/다기관, 이중눈가림, 3상 임상시험 결과,
  - 510일 LDL-C 변화율: 신청품군 -39.7%, 위약군 8.2%로 신청품군이 위약군 대비 47.9% 유의하게 개선됨(95% CI, −53.5 to −42.3; p<0.001).
  - 90일에서 540일까지 LDL-C 변화율[6] : 신청품군 -38.1%, 위약군 6.2%, 신청품군이

위약군 대비 44.3% 개선됨(95% CI, −41.1 to −35.1).

- 이상반응은 신청품군 76.8%(185/241), 위약군 71.7%(172/240)에서 발생함. 대부분 mild to moderate로 이상반응으로 인한 치료중단은 양 군에서 보고되지 않음.

- **[ORION-10, ORION-11, 위약대조 3상]**[7] 18세 이상의 죽상경화성 심혈관질환을 진단받은 환자(ORION-10, 1,561명), 죽상경화성 심혈관질환 또는 동등 위험성 질병[8]을 가진 환자(ORION-11, 1,617명)을 대상으로 신청품의 유효성, 안전성을 검증하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조군, 병렬 그룹(parallel group), 3상 임상시험 결과,

  - 510일 LDL-C 변화율 및 90일에서 540일까지 시간 조정 LDL-C 변화율[9]: 두 지표 모두 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높았음.

	ORION-10		ORION-11	
	신청품군	위약군	신청품군	위약군
510일 LDL-C 변화율	-51.3%	1.0%	-45.8%	4.0%
비교	−52.3% (95% CI, -55.7 to −48.8; p<0.001)		-49.9% (95% CI, −53.1 to −46.6; p<0.001)	
90일에서 540일까지 LDL-C 변화율	-51.3%	2.5%	-45.8%	3.4%
비교	-53.8% (95% CI, −56.2 to −51.3; p<0.001)		-49.2% (95% CI, −51.6 to −46.8; p<0.001)	

  - 540일 투여 기간 동안 이상반응은 (ORION-10) 신청품군 73.5%, 위약군 74.8%, (ORION-11) 신청품군 82.7%, 위약군 81.5%에서 발생함.

  - 중대한 이상반응(Serious adverse events)은 (ORION-10) 신청품군 22.4%, 위약군 26.3%, (ORION-11) 신청품군 22.3%, 위약군 22.5%에서 발생함.

- **[ORION-8, 연장연구]**[10] 죽상경화성 심혈관계 질환(ASCVD) 또는 동등 위험성 질병을 가진 환자 또는 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증 환자를 대상으로 한 2상(ORION-3, 284명)과 3상(ORION-9,10,11, 2,991명)의 오픈 라벨 연장 연구(최대 6.8년), 다국가/다기관 임상시험 결과,

  - LDL-C 목표를 달성한 환자의 비율: ASCVD 환자군에서 79.4%(2,205명), 동등 위험성 질병 환자군에서 74.3%(526명) 달성함.

  - 이전 연구에서 신청품군이면서 ORION-8에서 신청품군인 환자 중 14.4%(217/1,512)가 MACE[11]와 관련된 사건을 경험하였으며, 이전 연구에서 위약군이면서 ORION-8에서 신청품군인 환자 중 16.3%(241/1,478)가 MACE와 관련된 사건을 경험함. 신청품을 장기 투여받은 환자가 MACE 사건 경험률이 더 낮았으나, 통계적으로 유의하지 않음[hazard ratio (95% CI): 0.85 (0.71 to 1.03); p = 0.091].

- **[ORION-18, 아시안 3상]**[12] 죽상경화성 심혈관계 질환 또는 동등 위험성 질병을 가진 아시아 환자를 대상(345명)으로, 신청품과 위약 대조군으로 1:1 무작위 배정한 이중 눈가림, 다국가/다기관, 3상 임상시험 결과,

- 기준치 대비 330일까지의 LDL-C 변화율: 신청품군 위약 대비 -57.2%(-63.1 to -51.3; p<0.001)로 유의하게 개선됨.
- 기준치 대비 90일에서 360일까지 시간 조정된 LDL-C 변화: 신청품군 위약 대비 -59.0mg/dL(-65.13 to -52.87; p<0.0001), -56.27%(-61.02 to -51.52; p<0.0001)로 유의하게 개선됨.
- 신청품군의 73.5%, 위약군 66.7%의 환자가 치료 유발 이상반응 경험하였으며, 대부분 경증에서 중증도임.

- **[사후 분석 ORION-9,10,11]**[13] 세가지 3상 임상 연구에서 탐색적 지표인 신청품의 심혈관 사건(MACE) 영향을 분석하는 연구(3,660명)로서, 심혈관 사건(MACE)을 고정효과로 메타 분석한 결과, 신청품군보다 위약군에서 MACE 발생률이 높았음.

변수[14]	임상시험	신청품군 N(%)	사건 수	위약군 N(%)	사건 수	Odds ration(95% CI)
MACE	Pooled ORION-9, 10,11	131(7.1)	141	172(9.4)	201	0.74(0.58-0.94)
	ORION-9	10(4.1)	10	10(4.2)	11	1.00(0.41-2.44)
	ORION-10	58(7.4)	66	79(10.2)	90	0.71(0.50-1.01)
	ORION-11	63(7.8)	65	83(10.3)	100	0.73(0.52-1.03)
치명적 및 비치명적 심근경색	Pooled ORION-9,10,11	33(1.8)	34	41(2.3)	45	0.80(0.50-1.27)
치명적 및 비치명적 뇌졸중	Pooled ORION-9,10,11	13(0.7)	14	15(0.8)	16	0.86(0.41-1.81)

- 540일 차, Kaplan-Meier MACE 추정률은 신청품군 7.4%, 위약군 9.5%이었으며, Cox 회귀 분석 결과, 신청품 대 위약의 MACE HR은 0.75(95% CI 0.60-0.94)임.
- 주사 부위 이상반응은 신청품군 5%(91명), 위약군 0.7%(12명)으로 신청품군이 높았으나, 대부분 경증이고 심각하고 지속되는 이상반응은 없음.
- **[네트워크 메타분석]**[15] 고콜레스테롤 혈증 또는 심혈관 고위험군 환자를 대상으로 한 치료제 무작위배정 임상 시험 중 23개의 연구를 선정하여, 상대적인 효능을 평가하기 위해 네트워크 메타분석을 시행한 결과,
  - Base case[16]에서 신청품과 대체약제와의 LDL-C 감소 효과의 차이를 비교한 결과, evolocumab, alirocumab과 유사하였으며 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - All-comers[17]에서 HeFH 환자들을 대상으로 LDL-C 감소 효과의 차이를 비교한 결과, evolocumab, alirocumab과 유사하였으며 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 관련학회[18]에 따르면, 신청품은 대체약제인 PCSK9 mAb 제제(evolocumab, alirocumab)와 임상적 효과 및 안전성이 유사하여 치료적 위치가 동등하고 연 2회 투여만으로도 LDL-C를 지속적으로 감소시키는 투약 편의성이 개선된 약제라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 evolocumab, alirocumab을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1년 소요비용은 [redacted]원/1년으로, 대체약제의 1년 가중평균 소요비용 [redacted]원/1년 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균금액을 고려한 신청품의 단위비용 및 약가협상생략 기준금액[19]은 [redacted]원/관임.

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상 사용량[20]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[21]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액[22]은 1차년도 약 [redacted], 3차년도 약 [redacted] 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량[23] 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이고, 유지용량 기준 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없으나, 신청품의 용법·용량에 따라 투여 첫해 소요재정이 증가될 수 있음.

※ 신청품의 대상 환자 수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 스위스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

References

1) PCSK9, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
2) siRNA(small interfering RNA): 소형 간섭 RNA
3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition>Chapter 37: Drug Therapy for Dyslipidemias (2022)
4) 이상지질혈증 진료지침 5판, 한국지질동맥경화학회 진료지침위원회 (2022)
5) Raal FJ, Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.
6) 90일에서 540일까지 시간 조정된 LDL-C 백분율 변화로, 90일에서 540일까지의 최고값과 최저값 비율 변화의 평균값임.
7) Kausik K. Ray, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL-C Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382:1507-19.
8) 동등 위험성 질병: 2형 당뇨병, 가족성 고콜레스테롤 혈증, 10년 안의 심혈관질병 예측 확률이 20%이상, 10년 안의 심혈관 질병 예측 확률(10-year risk of a cardiovascular event)은 Framingham Risk Score를 반영하며 이는 성별, 나이, 총 콜레스테롤 수치, 혈압, 당뇨, 흡연 유무로 점수를 측정함.
9) 90일에서 540일까지 시간 조정된 LDL-C 백분율 변화: 90일에서 540일까지의 최고값과 최저값 비율 변화의 평균값
10) Wright RS, Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024 Oct 14;120(12):1400-1410.
11) MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), 주요 심혈관계사건
12) Huo Y, Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. JACC Asia. 2023 Nov 14;4(2):123-134. doi: 10.1016/j.jacasi.2023.09.006. PMID: 38371290; PMCID: PMC10866732.
13) Ray KK, Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):129-138.
14) 용어 정의(MedDRA-defined preferred terms)

CV event	용어 정의
MACE	▪ 심장사(Cardiac death) - 심장 질환 SOC(system organ class)의 치명적 SAE(serious adverse event) - 전신 질환 SOC(system organ class)의 치명적 SAE(serious adverse event) ✓ 사망, 급성 심장사, 심장사, 외견상 사망 ▪ 심정지(Cardian arrest) - 심정지 ▪ 비치명적 심근경색(non-fatal MI) - 심근경색 ▪ 치명적 및 비치명적 뇌졸중(fatal and non-fatal stroke) - 중추신경계 출혈, 뇌혈관 사고
치명적 및 비치명적 심근경색	급성 심근경색, 심근경색
치명적 및 비치명적 뇌졸중	뇌경색, 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 열공성 뇌졸중, 뇌혈관 사고

15) Burnett H, Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2022 May;38(5):777-784.
16) Base case 분석은 최대내약용량의 스타틴을 사용하는 ASCVD 또는 심혈관위험 고위험군 환자를 대상으로 함.
17) All-comers 분석은 base case 분석의 환자군과 더불어 HeFH 환자를 대상으로 한 연구 6건을 포함함: ORION-9, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, NCT01266876, ODYSSEY, HIGH FH,

RUTHERFORD-2

18) 한국지질동맥경화학회 ( ), 대한내분비학회(.), 대한심장학회( )

19) 새로운 계열 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조 제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 를 곱한 금액

20) 제약사 제시 예상 사용량(1차년도: 관, 2차년도: 관, 3차년도: 관)

21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가

22) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)

23) 제약사 제시 예상 사용량(1차년도: 관, 2차년도: 관, 3차년도: 관)