약제 요양급여의 적정성 평가결과

albutrepenonacog alfa 250, 500, 1000, 2000IU

(아이델비온주250, 500, 1000, 2000IU

[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)], 씨에스엘베링코리아(유))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 Albutrepenonacog alfa 250, 500, 1000, 2000IU

☐ **효능 · 효과:** B형 혈우병 (혈액응고 제 9인자의 선천성 결핍) 환자에서

- 출혈의 억제 및 예방
- 수술 전· 후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방)
- 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법

이 약은 혈우병 B환자의 면역관용유도에 사용하지 않는다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2024년 제3차 약제급여평가위원회: 2024년 3월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 11월 6일[1)]

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

건강보험심사평가원
HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “B형 혈우병(혈액응고 제 9인자의 선천성 결핍) 환자에서 출혈의 억제 및 예방, 수술 전· 후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법”에 허가받은 생물학적 제제로, 대체약제와 비교시 연간 출혈률 등의 임상적 유용성 비열등성이 인정되며 경제성평가 결과 비용효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “B형 혈우병(혈액응고 제 9인자의 선천성 결핍) 환자에서 출혈의 억제 및 예방, 수술 전· 후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 eftrenonacog α 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 재조합 응고 제 9인자와 재조합 알부민이 융합된 재조합 단백질로, 지혈에 필요한 부족한 제 9인자를 효과적으로 대체하고 더 긴 투여 간격을 가능하게 함.
  - 신청품의 반감기 연장과 전신 노출의 강화는 긴 내인성 반감기를 갖는 재조합 알부민과의 융합에 의해 이루어지는데, 알부민은 면역 방어 또는 면역 반응에 관여하지 않는 약 20일의 긴 반감기를 가진 혈장 내 천연의 비활성 운반 단백질이므로, 재조합 응고 제 9인자와 알부민의 유전적 융합은 제 9인자의 반감기를 연장시킴.
  - 신청품은 제 9인자가 활성화될 때까지 순환에서 그대로 유지되고, 응고가 필요한 상황에서 알부민이 절단되고 활성화된 제 9인자(FIXa)가 방출됨.
- 신청품은 교과서[2)3)4)5)] 및 임상진료지침[6)7)8)]에서 연장된 반감기를 가진 알부민 융합 9인자 제제로, 중증 “B형 혈우병(혈액응고 제 9인자의 선천성 결핍) 환자에서 출혈의 억제 및 예방, 수술 전· 후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법”에 사용하도록 추천되고 있음.
- **[체계적 문헌고찰][9)]** 이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2%) 환자에서 9인자 예방요법 관련 3상 시험의 체계적 검색을 수행하였으며, 6개 제품을 연구한 7개 문헌으로부터 연간 출혈률(ABR[10)]), 연간 자연 출혈률(AsBR[11)]), 연간 관절 출혈률(AjBR)을 발췌함.
  - ABR, AsBR, AjBR의 범위는 각각 0-3.0, 0-1.0, 0-1.1 (평균=0.8-4.26, 0.13-2.6, 0.34-2.85)로 관찰되었으며, 모든 변수에서 신청품(rIX-FP)이 가장 낮은 중앙값 및 평균을 달성함.

① (ABR) 주요 표준반감기 및 다른 연장된 반감기 9인자 제제[12)] 대비 신청품의 7일 예방요법이 유의하게 ABR 평균이 낮은 것으로 분석됨.

✓ 신청품과 베네픽스주(rFIX; Lambert et al. 연구) 사이에서 관찰된 유의성 한계

(p=0.05)를 제외한다면, 다른 모든 9인자 연구 대비 신청품의 유의한 차이가 관찰됨(p=0.02 or less).

② (AsBR, AjBR) AsBR의 경우 베네픽스주(rFIX) 대비 신청품이 유의하게 낮았으며(p=0.04), AjBR의 경우 릭수비스주(BAX326) 대비 유의하게 낮은 것으로 분석됨(p=0.0001).

- **[3상, 12세 이상]**[13] 이전에 치료받은 적이 있는 12-61세의 중증 B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2%) 남성 환자 63명을 대상으로 신청품의 유효성, 안전성, 약동학을 평가한 전향적, 비무작위, 다국가, 공개표지, 3상 시험에서
  - (설계) 피험자는 예방요법군(group 1) 또는 출혈시 치료군(group 2)에 배정되었으며, 1차 유효성 평가지표는 군간 AsBR의 개인 내 비교(intraindividual comparison)로 측정된 출혈 예방 효과 평가였음.
    - ✓ Group 1은 첫 26주간 7일 간격 예방요법을 받은 이후, 유지요법 간격을 7일, 10일, 14일로 변경하여 투여함(평균 투여기간 각각 50주, 38주, 51주).
    - ✓ Group 2은 첫 26주간 출혈 시 치료 이후, 7일 간격 예방요법을 투여함(평균 투여기간 45주).
  - (유효성) 출혈시 치료군에서 예방요법군으로 변경된 환자에서 AsBR 중앙값의 100% 감소 및 표적 관절(target joint)이 100% 치료됨(AsBR 중앙값 15.43 vs. 0.00, P<0.0001).
    - ✓ 모든 예방요법군에서 AsBR 중앙값은 0.00이었음.
    - ✓ 출혈의 98.6%가 성공적으로 치료되었으며, 93.6%가 신청품 1회 투여로 치료됨.
  - (약동학) 최종 반감기 평균은 102시간이었음.
    - ✓ 환자들은 1주 간격 40 IU/kg 또는 2주 간격 75 IU/kg 예방요법에서 평균적으로 각각 20 IU/dL 또는 12 IU/dL 9인자 활성 농도를 유지함.
  - (안전성) 항체 발생 환자 및 밝혀진 다른 안전성 우려는 없었음.
    - ✓ 54명(85.7%)에서 347건의 치료를 요하는 이상반응이 보고되었으며, 이상반응 대부분은 경증 또는 중등증이었음(283 mild, 59 moderate, 5 severe).
    - ✓ 가장 빈번히 보고된 치료를 요하는 이상반응은 비인두염(16명(25.4%), 38건), 두통(15명(23.8%), 34건), 관절통(9명(14.3%), 19건), 인플루엔자(7명(11.1%), 10건) 순으로 나타남.
- **[3상 연장/장기, 21일 요법]**[14][15] 이전에 신청품 3상 시험 또는 수술 후 신청품 예방요법을 시작했었던 13-63세의 B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2%) 남성 환자 59명을 대상으로 신청품의 장기 안전성 및 유효성을 평가한 다기관, 공개표지, 3상 연장 시험에서
  - (설계) 피험자는 이전에 7일(35-50 IU/kg), 10일 또는 14일(50-75 IU/kg) 간격으로 치

료되었으며, 6개월 이상 14일 요법에 잘 조절되는 18세 이상의 환자들은 21일 요법(100 IU/kg)으로 교체할 수 있었음.

- (유효성) AsBR 중앙값은 7일 요법군 0.00 (0.00, 1.67), 10일 요법군 0.28 (0.00, 1.10), 14일 요법군 0.37 (0.00, 1.68), 21일 요법군 0.00 (0.00, 0.45)으로 확인됨.
  - ✓ 7일 요법 대비 14일, 21일 요법 모두 효과가 유사한 것으로 입증됨.
  - ✓ 출혈의 96.5%가 신청품의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료됨.
- (약동학) 최종 반감기 평균은 143.2시간으로 관찰됨.
  - ✓ 정상 상태의 9인자 활성 농도 평균은 7일 요법군에서 22%, 21일 요법군에서 7.6%로 관찰됨.
- (안전성) 항체 발생 환자는 없었으며, 신청품의 내약성은 우수한 것으로 관찰됨.
  - ✓ 51명(86.4%)에서 330건의 치료를 요하는 이상반응이 보고되었으며, 이 중 97%가 경증 또는 중등증이었음.
  - ✓ 가장 빈번히 보고된 치료를 요하는 이상반응은 관절통(19명(32.2%), 25건), 두통(6명(10.2%), 12건), 비인두염(7명(11.9%), 10건), 위장염(6명(10.2%), 6건) 순으로 나타남.
- (장기 유효성) 21일 요법으로 교체한 환자들의 AsBR 중앙값은 0.0으로 관찰됨.
  - ✓ 21일 요법 투여 6개월 후, 2명의 환자가 14일 요법으로 교체됨.
- (장기 약동학) 측정된 9인자 활성 농도 중앙값은 신청품 100 IU/kg 1회 투여 후 21일까지 >5 IU/dl 수준을 유지함.
- (장기 안전성) 항체, 과민반응 또는 혈전색전증 모두 발생하지 않았음.

- **[1/2상, 12세 이상]**[16)17)] 이전에 치료받은 적이 있는 12-65세의 B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2%) 환자 17명을 대상으로, 10-14일간 평가된 신청품의 약동학과 11개월간 투여된 7일 예방요법의 안전성 및 유효성을 평가한 공개표지, 전향적 2상 시험에서 13명은 7일 예방요법이 투여되었고, 4명은 출혈시 치료를 받음.
  - (유효성) 7일 예방요법군에서 AsBR의 평균은 1.25, 중앙값은 1.13으로 분석됨.
    - ✓ 모든 출혈이 신청품의 1회 또는 2회 투여로 치료됨.
    - ✓ 이전 연구에서 출혈시 치료받았던 예방요법 환자 3명에서 이전 관찰 수치 대비 AsBR의 85% 수준을 초과하여 감소됨.
  - (안전성) 항체 발생 환자는 없었음.
    - ✓ 14명(82.4%)에서 46건의 응급치료를 필요로 하는 이상반응이 보고되었으며, 모든 이상반응은 경증 또는 중등증이었음.
- **[3상/장기, 12세 미만]**[18)19)] 이전에 치료받은 적이 있는 1-11세의 중증 또는 중등도의

B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2 IU/dl) 남성 환자 27명을 대상으로 신청품을 77주까지 주1회 예방요법으로 투여하면서 출혈시 치료한 전향적, 비무작위, 다국가, 공개표지, 3상 시험에서 1차 평가지표는 안전성 및 약동학이었음.

- (유효성) AsBR 중앙값은 0.00 (0.00, 0.91)이었으며, 6세 미만과 6세 이상군이 유사하였고, 7일 예방 용량 중앙값은 46 IU/kg로 관찰됨.
  - ✓ 출혈의 97.2%가 신청품 1회 또는 2회 투여로서 성공적으로 치료되었으며, 88.7%가 1회 투여로 치료되었고(95% CI 92%-99%), 총 치료의 96%가 효과적이었다고 평가됨.
- (약동학) 최종 반감기 평균은 91.4시간이었으며, 이전 9인자 치료제 보다 4.3배 증가되었고, 청소율은 1.11ml/h/kg로 이전 9인자 치료제 보다 6.4배 감소됨.
  - ✓ 예방기간 동안 환자들의 9인자 활성 농도 중앙값은 13.4 IU/dl 수준을 유지함.
- (안전성) 항체 발생 환자 및 밝혀진 다른 안전성 우려는 없었음.
  - ✓ 26명(96.3%)에서 152건의 응급치료를 필요로 하는 이상반응이 보고되었으며, 이상반응 대부분은 경증 또는 중등증이었음(126 mild, 23 moderate, 3 severe).
- (장기 용법) 기저 시 대비 연구 말미에는 용량 간격이 같은 환자가 16명이었으며, 연장된 환자와 단축된 환자는 각각 4명씩이었음.
- (장기 유효성) 7일 및 10일 요법군의 AsBR 중앙값은 0.0, 14일 요법군은 1.1로 관찰됨.
  - ✓ 7일과 14일 요법은 자연 출혈 억제 효과면에서 유사하였음; AsBR 차이의 평균 -1.2 (-2.6 to 0.3) bleeding episode/year/subject.
  - ✓ 출혈의 96%가 신청품의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료됨.
- (장기 약동학) 14일 요법군에서 정상 상태의 9인자 활성 농도 평균은 >7.2 IU/dL로 유지됨.
- (장기 안전성) 항체 발생 환자는 없었음.

- **[수술 전·후]**[20] 3개의 3상 임상시험에서 수술을 경험한 중증 또는 중등도의 B형 혈우병(9인자 활성 농도≤2%) 소아 및 성인 환자 21명에서 수술전·후 신청품의 유효성과 안전성을 측정함.
  - (용량) 8명에서 시행된 9건의 주요 정형외과 수술 및 수술 후 14일 동안 신청품은 평균 7회(범위 6-12) 투여되었으며, 신청품 투여량 평균은 수술 전 87 IU/kg, 총 375 IU/kg였음.
  - (유효성) 모든 수술에서 지혈 효과를 excellent (17명) 또는 good (4명)으로 평가하였으며, 21건 수술 중 20건에서 수술 전 1회 투여만으로 수술 중 지혈을 유지함.
  - (안전성) 항체 발생 환자는 없었음.

✓ 정형외과 수술을 받은 5명에서 8건의 이상반응(발열 등)이 보고되었으며, 모두 경증 또는 중등증이었음.

- (학회의견) 관련 학회[21]에 따르면, 신청품은 표준 반감기 제제 대비 반감기 연장 효과를 나타내며, 예방요법의 효능이 유지되고, 주간 소모량과 주사 횟수의 감소가 유의하게 확인되므로 임상적 효과 및 필요성이 인정되는 약제로 도입이 필요하다는 의견임.
  - 또한 반감기 연장 제제인 알프로릭주와 신청품의 약동학적 차이는 있지만, 효과 및 사용량에 큰 차이가 없을 것이라는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 식약처 허가와 급여기준에서 동등한 치료범위에 포함되어 해당 적응증에 현재 사용되고 있는 유전자재조합 9인자 제제인 베네픽스주(nonacog alpha), 릭수비스주(nonacog gamma), 알프로릭스주(eftrenonacog alfa)를 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 연간 소요비용은 [redacted]원으로, 대체약제 가중 연간 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/IU임.
- (경제성평가) 신청품은 대체약제와 비교시 예방요법의 연간 출혈률에 대한 임상적 유용성 비열등성이 인정되며, 비용-최소화분석 결과 기본 비교대안(알프로릭스주) 대비 신청품의 총 보건의료비용이 절감되므로 비용효과성이 인정됨[22].

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상 사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[23]은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원이 되고, 베네픽스주 등의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원 증가될 것으로 예상됨[24].

※ 신청품의 대상 환자수, 투여량, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청된 약제로 2020년 기결정신청 시 약제급여기준 소위원회에서 심의되었으며, 당시 회신된 학회의견을 참고함.
2) Katzung's Basic & Clinical Pharmacology. 16e. 2024. Chapter 34: Drugs Used in Disorders of Coagulation
3) Williams Hematology. 10e. 2021. Chapter 122: Hemophilia A and Hemophilia B
4) Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 9e. 2020. Chapter 235: Hemophilias and von Willebrand's Disease
5) Pharmacotherapy Principles and Practice. 5e. 2019. Chapter 67: Coagulation and Platelet Disorders
6) National Bleeding disorders foundation. MASAC Document 280 - MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System (Aug, 2023.)
7) Hart DP, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. Ther Adv Hematol. 2022 Apr 2;13:20406207221085202.
8) Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
9) Davis J, et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. J Med Econ. 2019 Oct;22(10):1014-1021.
10) annualized bleeding rate
11) annualized spontaneous bleeding rate
12) (표준반감기 제제) rFIX: 베네픽스주, BAX326: 릭수비스주, (연장반감기 제제) rIX-Fc: 알프로릭스주
13) Santagostino E, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016 Apr 7;127(14):1761-9.
14) Mancuso ME, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1065-1074.
15) Pabinger I, et al. Extended half-life factor IX prophylaxis up to every 21 days in hemophilia B: a longitudinal analysis of the efficacy and safety in selected adult patients. Res Pract Thromb Haemost. 2023 May 25;7(4):100195.
16) Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. Thromb Res. 2013 Mar;131 Suppl 2:S11-4.
17) Martinowitz U, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia. 2015 Nov;21(6):784-90.
18) Kenet G, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. Thromb Haemost. 2016 Sep 27;116(4):659-68.
19) Kenet G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. Thromb Haemost. 2020 Apr;120(4):599-606.

20) Négrier C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. Haemophilia. 2016 Jul;22(4):e259-66.

21) 한국혈전지혈학회([redacted]), 대한혈액학회([redacted])

22) 2023년 제8차, 2023년 제11차, 2024년 제2차 경제성평가 소위원회 심의

23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 신청약가

24) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정 증감액 = (신청품의 연간 투약비용 - 대체약제 가중 연간 투약비용) × 제약사 제출 예상 환자수([redacted])