약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Susoctocog alfa 500I.U

(오비주르주[서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)], 한국다케다제약㈜)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 이 약은 흰색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제이고, 첨부용제는 무색투명한 액이 든 무색투명한 유리 주사기이다. 첨부용제로 녹였을 때 무색투명한 액상 주사제가 된다.
  (바이알 1병 중 Susoctocog alfa 500U)

☐ **효능 · 효과**

- 성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2023년 제11차 약제급여평가위원회: 2023년 10월 12일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2023년 8월 25일

※ 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 “성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료”에 허가받은 약제로, 중증 출혈 반응 등에서 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 ([redacted]원/IU) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료”에 허가받은 약제로, 현재 혈액응고인자 FVIII의 항체를 가진 혈우병 환자의 치료에 허가받은 eptacog alfa 주사제(rFVIIa) 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료”에 허가받은 유전자 재조합 돼지8인자(rpFVIII; recombinant porcine FVIII)로, 후천성 혈우병 A 환자는 혈액응고8인자에 대한 자가항체(anti-hFVIII antibody)로 인해 FVIII의 결핍 상태가 되며, 신청품(rpFVIII)은 부족한 FVIII를 일시적으로 대체하여 지혈 효과를 나타냄.

- 교과서[1)2)3)]에서 후천성 혈우병 A환자의 급성 출혈 치료약제로 언급되며, 임상진료지침[4)]에서 우회인자(rFVIIa, aPCC)와 함께 후천성 혈우병 A 환자의 급성 출혈 치료에 1차 치료제로 권고됨.

- **[OBI-1-301, 2/3상 임상][5)]** 심각한 출혈[6)]을 보이는 18세 이상의 성인 후천성 혈우병 A형 환자(n=28)[7)] 대상으로 OBIZUR 투여의 유효성과 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 전향적 단일 코호트, 공개 라벨 2/3상 임상으로,
  - 초기 투여 용량은 200U/kg이며, 환자의 임상적 상태와 8인자 활성도 등을 고려하여 investigator가 판단하여 추가 투여 이뤄짐[8)].
  - 1차 평가지표는 치료 시작 24시간 후에 중증 출혈 반응 비율이며, 투여 군 모두(n=28) 양성 반응(효과적 또는 부분적으로 효과적)[9)]을 보였음(100%, 95% CI; 88.1 to 100).
    - ✓ 24시간 이후, 4명의 환자가 임상에서 제외[10)]되었음.
    - ✓ 24명의 환자에서 첫 24시간 동안 신청품 누적 투여 중앙값은 458.7U/kg이며, 투여 횟수는 3.5번, 투여 간격은 7.4시간이었음.
    - ✓ 24명의 환자의 총 투여량은 누적 투여 중앙값은 1,637U/kg, 1회당 투여 중앙값은 133U/kg, 투여 일수 중앙값은 7일이었음.
  - 최종적으로 85.7%(24/28) 환자가 출혈 조절에 성공하였으며, 이중 신청품 1차 투여로 조절된 환자 비율은 94%(16/17)이며, 2차 투여로 조절된 환자 비율은 73%(8/11)였음.
  - 안전성 관련 27명의 환자 중 7명이 사망했으며 패혈증(2명), 두개내 출혈(2명), 신

부전(1명), 전신 진균증(1명), 장출혈(1명)으로 인한 사망이며 출혈과 관련된 사망으로 신청품과 연관성은 없다고 평가됨.

✓ 심각한 이상반응이 6명에서 발생하였으며, 복통, 변비, 저칼슘혈증 등이었으며 이 중 약제 투여와 연관된 부작용은 없었음.

- **[2상 임상]**[11] 생명에 지장이 없는 출혈[12]을 보이고, 사람8인자 항체를 가진 12세 이상의 선천성 혈우병 A형 환자(n=9)[13] 대상으로 OBIZUR 투여[14]의 유효성과 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 전향적, 공개 라벨 2상 임상으로,
  - 9명의 환자에서 25번의 출혈이 있었고, 신청품 투여를 통한 출혈 조절 여부를 평가하였으며, 모든 출혈이 최대 8번의 투여 이후 조절되었음. 출혈당 투여 횟수 중앙값은 1회(범위: 1-8회)였고, 80%(20회/25회)가 1번의 투여 후에 출혈이 조절됨.
  - 안전성 관련하여 총 3건의 신청품 투여 관련 부작용이 보고되었으며, 2건은 경증의 주사 관련 불편감이었고, 1건은 AST/ALT의 상승이 있었음.
- **[1상 임상]**[15] 12세 이상의 사람8인자 항체를 가진 선천성 혈우병 A 환자[16][17] 대상으로 신청품(OBIZUR, n=4)과 대조군(Hyate:C, n=5)[18] 1회 투여 후에 PK 및 안전성을 평가한 무작위 1상 임상으로, 미국 8개 센터가 참여했으며 대조약인 Hyate:C의 생산 중단으로 인해 목표 환자수(각 군별 12명)에 도달하지 못한 채로 조기 종료되어, preliminary 결과만 발표되었음.
  - 1차 평가지표로 8인자 활성도를 통한 PK를 평가하였고, 8인자 활성도는 1단계 응고시험(OSCA: one-stage clotting assay) 및 발색 분석법(chromogenic assay)으로 평가하였으며, Cmax, tmax, AUC는 대조군보다 신청품에서 높았음.
  - 안전성관련, 두 명의 대조군 환자에서 투여 관련 부작용 있었으며, 조절가능하였고 grade 평가 되지 않음.
- 관련 학회[19]에서 신청품은 후천성 혈우병 A 환자의 출혈치료에 8인자의 응고기전을 우회하여 작용하는 우회인자(rFVIIa, aPCC)와 함께 같은 수준으로 권고되는 약제이며, 임상시험에서 다양한 8인자 역가를 가진 환자의 지혈 효과를 보였고 혈전증 위험이 있는 우회인자와 달리, 8인자 활성 모니터링을 통해 혈전증 위험을 낮춘 장점이 있는 약제라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 현행 급여기준 및 교과서, 임상진료지침, 학회의견, 제외국평가 등을 고려하여, rFVIIa, aPCC를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 중증 출혈 반응 등에서 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 1회 출혈당 소요비용([redacted]원)은 대체약제 가중 1회 출혈당 소요비용([redacted]원) 대비 고가임.

- 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용[20]: [redacted]원/IU
- 신청품의 약가협상생략기준금액[21]: [redacted]원/IU

○ 재정 영향[22]

- 제약사 제출 예상사용량[23]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액[24]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가될 것으로 예상됨.

- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준
  - 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수, 출혈 횟수, 투여 용량 및 기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 5개국(미국, 영국, 프랑스, 이탈리아, 스위스) 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Williams Hematology 10e, 2021.
2) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e, 2022.
3) Hematology 8e, 2023.
4) Andreas Tiede, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020 Volume 105(7):1791-1801.
5) R. Kruse-Jarres, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. Haemophilia (2015), 21, 162 - 170.
6) serious bleed: threatening vital organ function, requiring a blood transfusion, compromising muscle viability or neurovascular integrity, or impacting a major joint 등.
7) 제외 기준: anti-rpFVIII antibody titer가 20BU 이상인 경우, 3시간 이내 rFVIIa 투여이력 있거나 7시간 이내 aPCC 투여이력 있는 경우
8) 목표 8인자 최저 활성은 투여 24시간 이내에 '> 80%'이나, 중증의 출혈(중증 표재성, 두 개내 출혈 등)인 경우 '> 50%'이며, 24시간 이후에는 모든 출혈에 50% 이상임.
9) 효과 평가 지표(efficacy assessment criteria)

Response	Efficacy assessment	Assessment criteria		
		Control of bleeding	Clinical assessment	FVIII activity levels
Positive	효과적(Effective)	Bleeding stopped	Clinical control	≥ 50%
Positive	부분적으로 효과적 (Partially effective)	Bleeding reduced	Clinical stabilization, or Improvement, or Alternative reason for bleeding	≥ 20%
Negative	효과가 불출분 (Poorly effective)	Bleeding slightly reduced or unchanged	Not clinically stable	< 50%
Negative	효과 없음 (Not effective)	Bleeding worsening	Clinically deteriorating	< 20%

10) 제외 사유: 이후 출혈에서 효과 불충분(1명), 잠재적 추가 출혈 위험성(1명), sepsis(1명), 돼지8인자 역가 발현(1명)
11) J. N. MAHLANGU, et al. Recombinant B-domain-deleted porcine sequence factor VIII (r-pFVIII) for the treatment of bleeding in patients with congenital haemophilia A and inhibitors. Haemophilia (2017), 23, 33 - 41.
12) 9명은 모두 남성이었고, 그 중 8명은 중증 혈우병 A(FVIII levels < 1%)이며, 1명은 중등증 혈우병 A(FVIII levels: 1-5%)임.
13) 제외 기준: anti-pFVIII antibody titer가 20BU 이상인 경우, 생명을 위협하는 출혈인 경우, 7일 이내 8인자 제제, aPCC 투여이력 있거나 3일 이내 rFVIIa 투여이력 있는 경우.
14) 신청품 투여 방법

기저 8인자 항체 역가	loading dose	further dose*
< 0.8BU/mL	50U/kg	2번째, 3번째 투여 용량: 50U/kg, 4번째에서 6번째 투여 용량: 100U/kg, 7번째, 8번째 투여 용량: 150U/kg
> 0.8BU/mL	몸무게(kg) × 80mL/kg × (1-haematocrit) × pFVII inhibitor 역가	

* loading dose 투여 후 5시간반에서 6시간 뒤에 평가한 뒤 출혈이 조절되지 않는 경우 추가 투여하며, 6시간 간격으로 투여함.

15) C. L. KEMPTON, et al. Pharmacokinetics and safety of OBI-1, a recombinant B domain-deleted porcine factor VIII, in subjects with haemophilia A. Haemophilia (2012), 18, 798 - 804.

16) 모든 환자는 중증 혈우병 A임(FVIII levels < 1%)

17) 제외 기준: anti-pFVIII antibody titer가 20BU 이상인 경우, 다른 출혈 질환 있는 경우, 72시간 내로 우회인자 투여 이력 있는 경우.

18) 투여 용량: Obizur 100U/kg, Hyate:C 100U/kg
* Hyate:C는 돼지8인자 단백질로서, 1980년대부터 사용되었으나 porcine parvovirus 검출 등 안전성 문제로 2004년에 시장에서 철수하였음.

19) 한국혈전지혈학회( ), 대한혈액학회( )

20)

21) .

22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

23) 제약사 제출 예상 사용량 :

24) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량