약제 요양급여의 적정성 평가결과

damoctocog alfa pegol 500, 1000, 2000, 3000IU

(지비주 500,1000,2000,3000IU, 바이엘코리아(주))

▢ **제형, 성분·함량:**

- damoctocog alfa pegol 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU

▢ **효능 효과:**

- 이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다.
  - 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제
  - 수술 전후 출혈의 관리
  - 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

  이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

▢ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제5차 약제급여평가위원회: 2023년 5월 4일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2022년 12월 23일

※ 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

▢ 평가 금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “A형 혈우병(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년 환자에서의 출혈 에피소드의 보충요법 및 억제, 수술 전후 출혈의 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법”에 허가받은 약제로 대체약제와 효과는 유사하나 소요비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(원/IU) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중 평균가의 100%)이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “A형 혈우병(혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년 환자에서의 출혈 에피소드의 보충요법 및 억제, 수술 전후 출혈의 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Recombinant blood coagulation factor VIII 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 혈액응고 제8인자를 대체하는 유전자재조합 단백질로서, 페길화(PEGylated)되어 청소율은 감소시키고 반감기를 연장시킨 제제임.
- 교과서[1)2)] 및 임상진료지침[3)4)]에서 8인자 대체요법 중 반감기가 연장된 유전자재조합 제제의 하나로 신청품을 제시하고 있음.
  - 세계혈우연맹 가이드라인은 반감기 연장 제제는 표준 반감기 제제와 유사한 예방 수준으로 투여횟수를 감소시키거나, 동일 투여횟수로 표준 반감기 제제보다 높은 예방 수준을 얻을 수 있다고 언급함.
- **[PROTECT VIII][5)]** 이전에 150일 노출기간 이상으로 FVIII 치료를 받은 12세~65세 중증[6)] 남성 A형 혈우병 환자(n=134)를 대상으로 신청품을 출혈 시 보충요법 또는 예방요법[7)]으로 36주 투여한 다기관, open-label, 부분적 무작위 배정, 2/3상 임상시험 결과,
  - (일상적 예방요법) 연간출혈률(ABR)[8)]은 무작위 배정되지 않은 주2회 투여군에서 중앙값 1.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:5.2), 매 5일 투여군 중앙값 1.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:4.2), 매 7일 투여군 중앙값 3.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:6.5)로 나타남.

- (출혈 시 보충요법, 출혈 에피소드의 조절) 출혈 시 보충요법군과 예방요법군에서 총 702건의 출혈이 있었으며, 대부분의 출혈(90.6%)이 신청품 1회 또는 2회 투여로 치료되었고 투여량의 중앙값은 33.7IU/kg이었음.
- (안전성 평가 결과) FVIII 항체는 검출되지 않았고 100명(74.6%, 100/134)의 환자가 이상반응을 보고하였으며 비인두염(17.9%), 두통(11.9%), 관절통(7.5%), 요통(6%) 순이었음. 신청품과 연관된 이상반응은 12명의 환자(9%)에서 보고되었음.

- **[PROTECT VIII extension]**[9] PROTECT VIII 임상시험을 완료한 환자 대상으로 신청품을 예방요법 또는 필요시 보충요법으로 노출기간 100일 이상 투여[10]한 다기관, open-label, 2/3상 임상시험 결과,
  - 연간출혈률(ABR)은 필요시 보충요법군에서 중앙값 34.09회(사분범위 Q1:20.3, Q3:36.6), 전체 예방요법군(Total PPX)에서 중앙값 1.49회(사분범위 Q1:0.36, Q3:4.80)로 나타났으며 투여방법을 변경하지 않은 예방요법군(2xW, E5D, E7D)에서 중앙값은 모두 2.0회 미만이었음.
  - 전체 예방요법군(Total PPX)의 20.6%가 출혈이 발생하지 않았으며, 29.9%에서 관절출혈(joint bleeds)이 발생하지 않았음.
  - PROTECT VIII 임상시험에 등록되었던 134명의 환자 중 36명의 환자[11]가 5년 이상 신청품 투여를 지속하였고 ABR 중앙값은 1.14(Q1:0.43, Q3:2.10)였음.
  - 안전성 평가 결과, FVIII 항체는 검출되지 않았으며 필요시 보충요법군의 71.4%(10/14), 예방요법군의 80.4%(86/107)에서 이상반응이 보고되었고 약과 관련된 이상반응은 총 10명(8.3%)의 환자에서 보고되었음(근골격계 질환, 실험실 수치 이상 등).
- **[수술 전후 출혈 관리]**[12] 이전에 150일 노출기간 이상으로 FVIII 치료를 받은 12세~65세 중증[13] 남성 A형 혈우병 환자(n=20)를 대상으로 대수술(26건) 후 출혈 조절을 위해 신청품을 투여한 다기관, open-label 임상시험 결과,
  - 1차 평가지표인 수술 후 출혈 조절에 대한 평가[14]는 모든 수술에서 양호(17/26) 또는 우수(9/26)로 평가되어 혈우병이 아닌 환자에서 보고되는 예상 출혈과 유사하거나 더 적었음.
  - 안전성 평가 결과 수술 중 출혈과 관련된 합병증은 없었으며 이상반응은 19건이 보고되었으나 대부분 약물과 관련이 없었음.
- **[엘록테이트주 대비 약동학 평가지표 비교]**[15] 이전에 8인자 제제로 치료를 받은 성인 남성 중증 혈우병 A 환자 대상(n=18)으로 무작위 배정, 단일 용량 교차 투여[16], 1상 임상시험 결과[17],
  - **(약동학 평가지표)** AUC_{last}[18]는 신청품군 2940IU h/dL, 대조군 2360IU h/dL로 유의한 차이를 보였고(p=0.0001), 청소율은 신청품군 0.0200 dL/h/kg, 대조군 0.0250

dL/h/kg로 유의한 차이가 나타남(p=0.0001). 반감기는 신청품군 16.3h, 대조군 15.2h로 신청품의 반감기가 유의하게(p<0.05) 길었음.

- **[애디노베이트 대비 약동학 평가지표 비교]**[19] 이전에 8인자 제제로 치료를 받은 성인 남성 중증 혈우병 A 환자 대상(n=18)으로 무작위 배정, 단일 용량 교차 투여[20], 1상 임상시험 결과,
  - **(약동학 평가지표)** 표준화된 AUC는 신청품군 43.8h kg/dL, 대조군 36.0h kg/dL, ratio는 1.22(95% CI 1.11-1.33, p=0.0004)로 신청품군이 우월하였고 반감기는 신청품군 17.0h, 대조군 16.0h로 신청품의 반감기가 유의하게(p=0.0064) 길었음.
- **[MAIC 문헌]**[21] A형 혈우병 환자의 일상적 예방요법에서 신청품과 다른 3종의 유전자재조합 8인자 제제[22]에 대하여 MAIC(matching-adjusted indirect comparison) 방법을 이용하여 유효성 비교 평가한 결과,
  - 평균 연간출혈률(ABR)은 matching 이후 신청품과 다른 유전자재조합 8인자 제제 간 유사하였고, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음(3.77 vs 3.90 (엘록테이트(rFVIIIFc)군), 3.95 vs 3.70 (애디노베이트(BAX 855)군), 4.28 vs 6.30 (표준반감기제제(rAHF-PFM-2004)군), 1.87 vs 1.80 (표준반감기제제(rAHF-PFM-2012)군).
  - zero bleeds 환자 비율은 matching 이후 신청품이 엘록테이트(rFVIIIFc)군과 애디노베이트(BAX-855)군보다 적었고, 표준반감기제제(rAHFPFM)군보다 많았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았음.
  - 8인자 제제 주간 투여용량은 matching 이후 신청품 66.5 IU/kg/week, 엘록테이트(rFVIIIFc)군 82.2 IU/kg/week으로 통계적으로 유의미하게 적었으며(P<0.001), 애디노베이트(BAX-855)군과 표준반감기제제(rAHFPFM)군과의 간접비교에서도 투여용량은 적었으나, p value가 측정되지 않았음.
- **[systematic review 문헌]**[23] 청소년 및 성인 A형 혈우병 환자의 예방요법으로 사용한 유전자재조합 제8인자 반감기 연장제제의 3상 임상시험에서의 출혈율과 8인자 제제 사용량에 대한 체계적 문헌고찰 결과[24],
  - Median ABR(IQR)은 앱스틸라(rVIII-SingleChain)군 1.14(0.00-4.30), 엘록테이트(rFVIIIFc)군 1.6(0.0-4.7), 애디노베이트(BAX-855)군 1.9(0.0-5.8), 2번 이상 출혈을 경험한 신청품군(BAY 94-9027†) 4.1(2.0-10.6), 출혈 경험이 1번 이하인 신청품(BAY 94-9027‡)군 1.9(0.0-5.2) 이었음.
  - 연간 약제 평균 사용량은 앱스틸라(rVIII-SingleChain)군에서 4472.5 IU/kg, 엘록테이트(rFVIIIFc)군에서 4440.8 IU/kg, 2번 이상 출혈을 경험한 신청품군(BAY 94-9027†)에서 4497.8 IU/kg, 출혈 경험이 1번 이하인 신청품(BAY 94-9027‡)군에서 3341.1 IU/kg으로 나타남.
  - 체계적 문헌고찰은 각 연구 간의 차이가 있다는 제한점이 존재하나, 유전자재조합 제8인자 반감기 연장제제들 사이 유사한 유효성과 약제 사용량을 보였음.

- 관련 학회[25][26]에 따르면 신청품은 대체약제와 비교 시 투여 간격이 가장 넓고 투여 간격 사이의 혈중 최저 농도치가 가장 높아 복약순응도가 다른 약제에 비해 좋고 안정적으로 질환을 관리할 수 있는 장점이 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회 의견 등을 고려하여 Recombinant blood coagulation factor VIII(애드베이트주, 코지네이트-에프에스주), beroctocog α, moroctocog α(그린진에프주), efmoroctocog α(엘록테이트주), rurioctocog α pegol(애디노베이트주), lonoctocog α(앱스틸라주)를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 유사하나 신청품의 연간 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 연간 소요비용 [redacted]원 대비 고가로 비용 효과적이지 않음.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/IU임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액[27]은 [redacted]원/IU임.

○ 재정 영향[28]

(가) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 1-3차년도 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1-3차년도 약 [redacted]원 증가할 것으로 예상됨[31].

(나) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량[32]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[33]은 1-3차년도 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

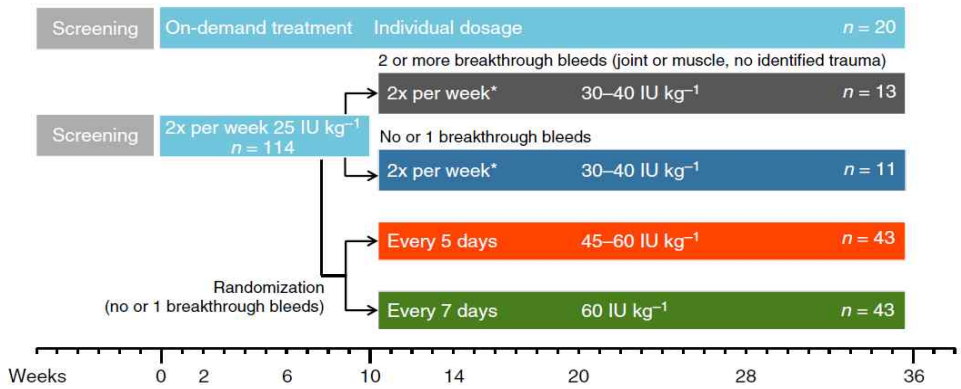
※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스에 수재되어 있음.

Reference

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022.
2) Williams Hematology. 10e. 2020.
3) WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA. 3rd edition. 2020.
4) MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2022.
5) Reding MT et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost. 2017;15(3):411-419.
6) FVIII activity 〈 1%인 환자
7) 예방요법(114명): run-in 기간인 10주 동안 25IU/kg을 주2회 투여하였으며, run-in 기간에 출혈(breakthrough bleed)이 >1인 환자(13명)는 30~40IU/kg으로 주2회 투여하고, run-in 기간에 출혈(breakthrough bleed)이 ≤1인 환자는 매 5일(43명, 45~60IU/kg 투여) 또는 매 7일(43명, 60IU/kg 투여) 투여군으로 무작위 배정하였으며 무작위 배정에 참가하지 못한 환자(11명)는 주2회(30~40IU/kg) 투여함.



8) annualized bleeding rate, 총 연간 출혈 횟수
9) Reding MT et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. Haemophilia. 2021;27(3):e347-e356.
10) 확장연구에서 예방요법 투여 환자(n=107)의 누적 연구 시간 중앙값은 3.2년(0.1-6.3)이며 노출 기간 중앙값은 211일(9-621)임.
11) BAY 94 - 9027: 2 × W (n = 4); E5D (n = 10); E7D (n = 8); VAR (n = 14)
12) Santagostino E et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. Thromb Res. 2019;183:13-19.
13) FVIII activity 〈 1%인 환자
14) 우수 - 예상과 비교하여 출혈 적음, 양호 - 예상한 정도의 출혈, 보통 - 예상과 비교하여 출혈 많음, 나쁨 - 출혈이 조절되지 않음
15) Shah A et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. Ann Hematol. 2019;98(9):2035-2044.
16)

Fig. 1 Study design



17) 시험 전 anti-PEG IgM을 가진 환자 1명은 이상치로 분류하여 분석에서 제외함.

18) area under the curve from time 0 to the last data point

19) Solms A et al. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. Ann Hematol. 2020;99(11):2689-2698.

20)

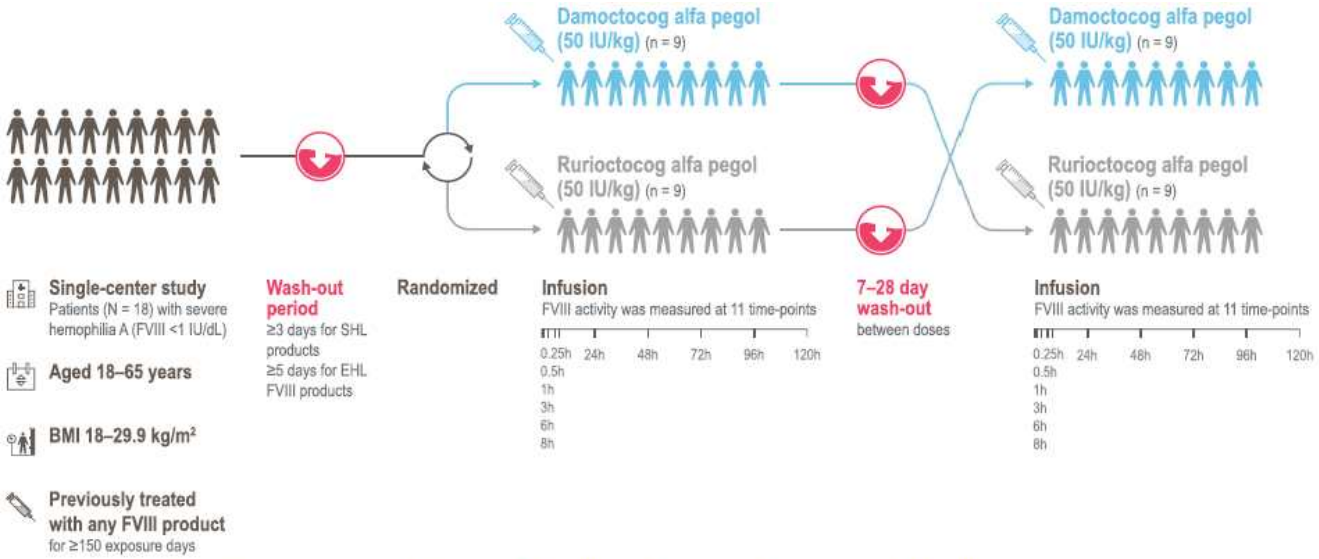


Fig. 1 Study design. BMI, body mass index; EHL, extended half-life; FVIII, factor VIII; SHL, standard half-life

21) Batt K et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. J Blood Med.2019;10:147-159

22)

성분명	rFVIIIFc	BAX 855	rAHFPFM
일반명	엘록테이트 (Eloctate)	애디노베이트 (Adynovate)	표준반감기 8인자 제제 (recombinant antihemophilic factor/plasma/albumin-free method 제제)

23) Graf L et al. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. Journal of medical economics vol.23,12. 2020;1493-1498.

24) 포함된 논문의 결과 지표로 annualized bleeding rate(ABR), spontaneous ABR(AsBR), joint ABR(AjBR), rFVIII consumption 중 적어도 하나는 측정되어야 함.

25) 대한혈액학회([redacted])

26) 한국혈전지혈학회([redacted])

27) 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 100%를 곱한 금액

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

29) 제약사 제출 예상사용량 (500IU: [redacted]vial, 1000IU: [redacted]vial, 2000IU: [redacted]vial, 3000IU: [redacted]vial, 1-3차년도: [redacted]IU)

30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

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

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

32) 제약사 제출 예상사용량 (500IU: [redacted]vial, 1000IU: [redacted]vial, 2000IU: [redacted]vial, 3000IU: [redacted]vial, 1-3차년도: [redacted]IU)

33) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가