약제 요양급여의 적정성 평가 결과

idarucizumab 2.5g

(프락스바인드주사제, 한국베링거인겔하임(주))

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알(50mL) 중 idarucizumab 2.5g

▢ **효능 효과 :**

- 이 약은 프라닥사캡슐(다비가트란에텍실레이트메실산염) 특이적 역전제로서 프라닥사캡슐 투여 환자에서 다음과 같은 항응고효과의 긴급 역전이 필요한 경우에 사용함.
  - 응급 수술/긴급 처치 시
  - 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 발생 시

▢ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제 2차 약제급여평가위원회 : 2018년 1월 25일

2018년 제12차 약제급여평가위원회 : 2018년 9월 20일[재심의]

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2017년 11월 22일

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

가. 평가 결과

☐ 1차 심의 결과(2018년 제2차 약제급여평가위원회)

○ 재심의

- 경제성평가 생략 가능 여부 등과 관련한 추가 검토 후 재심의 하도록 함.

☐ 최종 결과(2018년 제12차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “프라닥사캡슐 특이적 역전제로 프라닥사캡슐 투여 환자에서 응급수술/긴급처치, 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 발생 시”에 사용하는 약제로 대체가능한 약제가 없으므로 임상적 필요성은 인정되나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
- 다만, 신청품은 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준」에서 인정하는 희귀질환 치료제에 해당하지 않으나, 생명을 위협하는 경우에 사용하는 약으로 대상 환자수가 소수이므로 희귀질환 치료제에 준한다고 볼 수 있으며, 단일군 임상으로 허가받았고 외국 7개국 중 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격을 고려시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “프라닥사캡슐 특이적 역전제로 프라닥사캡슐 투여 환자에서 응급수술/긴급처치, 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 발생 시”에 사용하는 약제로, 생존기간의 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증된 경우에 해당하지 않으므로 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)」에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 humanized monoclonal antibody fragment로 dabigatran에 특이적으로 작용하며 그 외의 항응고제에 대해서는 역전효과를 보이지 않음[1].
  - Dabigatran이 트롬빈과 결합하는 것보다 350배 강한 친화력으로 dabigatran과 결합하여 dabigatran의 항응고 효과를 완전히 역전시키고, 투여 후 약 12~24시간 이후에는 혈장에서 소실되므로 24시간 후에 dabigatran 치료를 재개할 수 있음.
- Idarucizumab은 교과서[2][3][4][5]에 dabigatran의 특이적 역전제로 소개되어 있으며 최초의 NOAC(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) 특이적 역전제임.
- 임상진료지침[6][7]에 따르면 dabigatran을 투여하는 환자에게 항응고제의 역전 효과가 필요한 경우 idarucizumab을 우선적으로 권고하고, idarucizumab을 사용할 수 없는 경우에 PCC(prothrombin complex concentrate), aPCC(activated PCC) 등이 사용 가능함.
- [RE-VERSE AD][8] 조절되지 않거나 생명을 위협하는 출혈 환자(A군: 301명)와 응급수술 환자(B군: 202명)를 대상으로 dabigatran에 대한 idarucizumab의 항응고제 역전 효과를 알아보기 위한 단일군, 다국적, 전향적 3상 임상 시험 결과, 1차 지표인 diluted thrombin time 또는 ecarin clotting time[9]으로 측정한 역전율은 idarucizumab 투여 4시간 이내에 100%(95% CI 100-100)임.
  - 역전은 나이, 성별, 신기능, dabigatran 초기 농도에 관계없이 빠르게 일어났음.
  - A군 중 24시간 내에 완전 지혈을 보인 환자의 지혈까지 평균 시간은 2.5시간(95% CI 2.2-3.9)이고, B군에서 idarucizumab 투여 후 수술 시작까지의 평균 시간은 1.6시간임.
  - 30일째 사망률은 두개강내 출혈 환자에서 16.4%, 위장관계 출혈 환자에서 11.1%, 다른 부위 출혈 환자에서 12.7%임.
- [GLORIA-AF][10] 1개 이상의 뇌졸중 위험인자를 가지고 심방세동으로 새로이 진단받은 환자를 대상으로 한 대규모, 다국적, 전향적, registry program으로 dabigatran 복용 환

자로서 2년 follow-up를 마친 2,937명에 대한 중간 분석 결과,

▪ 뇌졸중 발생률은 100 person-years 당 0.63, major bleeding 발생률은 1.12, 생명을 위협하는 출혈 발생률은 0.54임.

※ 실제 임상 현실(routine clinical practice)에서 프라닥사캡슐을 복용하는 심방세동 환자에 대한 최초의 대규모 전향적 cohort 연구로, 프라닥사캡슐의 pivotal 문헌인 RE-LY[11]와는 임상 설계, 대상 환자 특성 및 환자의 출혈 위험도가 다름. RE-LY 연구는 용량 결정이 무작위 배정 방식으로 이루어진 반면, 본 연구에서는 의사가 환자의 상태에 따라 투여 용량을 결정하였음.

- 관련학회[12] 의견에 따르면 새로운 경구용 항응고제(NOAC; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)는 기존 약제대비 출혈과 같은 부작용 발생률을 크게 낮추었음에도 불구하고, 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈이 발생할 경우에는 이를 대비할 수 있는 효과적인 길항제가 반드시 필요한 상황임.

▪ Dabigatran의 항응고 효과를 역전시키기 위해 1차적으로 권장되는 약은 idarucizumab이 유일함. 항응고제 투약 시 발생하는 출혈에 대해 공통적으로 사용하는 약인 aPCC, PCC는 출혈이 진행되고 있는 상태에서의 효과는 분명하게 입증되지 않았음. Recombinant factor VIIa(rFVIIa)는 프라닥사캡슐 사용 시 출혈에 대한 치료제로 권고되고 있지 않으며, 활성탄 또한 생명을 위협하는 출혈과 같은 위급한 경우에 고려되는 치료법이 아님.

○ 비용 효과성

- '약물 및 화학 약품에 의한 중독시 응급해독'에 허가받은 활성탄은 항응고제를 복용한 지 한 두 시간이 경과한 경우에 한해 효과를 기대할 수 있고, aPCC 제제는 혈우병 환자에 사용하도록 되어 있으며 국내에서 사용 가능한 PCC 제제는 없음. 임상진료지침 및 학회의견에 따르면 dabigatran 복용 중인 환자에서 생명을 위협하는 출혈 발생 등 응급한 상황이 발생하는 경우 신청품을 우선적으로 사용하도록 하고 있음. 이를 종합적으로 고려 시 신청품의 대체약제는 없음.

- 신청품의 소요비용은 1회에 [redacted]원임.

- 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제 해당 여부

▪ 신청품의 경우 세부 평가기준[13]에 따르면 현행 인정되는 희귀질환에는 해당하지 않으나, 생명을 위협하는 경우에 사용하는 약으로 대상 환자수가 소수인 경우에 해당하므로 희귀질환 치료제에 준한다고 판단됨. 또한 대체 가능한 다른 치료법이 없고, 단일군 임상자료로 허가받았으며 외국 7개국 중 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 생략 가능 약제에 해당함.

○ 재정 영향[14)]

- 제약사 제출 예상사용량[15)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[16)]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원임.
  - 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 이탈리아, 영국, 미국, 일본 약가집에 수재되어 있음.

Reference

1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th ed(2018), McGraw-Hill Education
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed(2018), McGraw-Hill Education
3) Current Medical Diagnosis & Treatment, 58th ed(2019), McGraw-Hill Education
4) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th ed(2017), McGraw-Hill Education
5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th ed(2018), McGraw-Hill Education
6) EHRA guideline, Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary, Europace 2015;17:1467 - 1507
7) ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016, European Heart Journal(2016) 37, 2893 - 2962
8) Charles V. Pollack et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med 2017;377:431-41.
9) These measurements were chosen because they correlate linearly with dabigatran concentrations measured with the use of mass spectroscopy. Complete reversal was defined as a decrease in the diluted thrombin time or ecarin clotting time to a normal level.
10) Menno V. Huisman et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry, Am Heart J. 2018 Apr;198:55-63. 기심의 이후 발표된 논문으로 제약사가 추가로 제출하였음.
11) Stuart J. Connolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, N Engl J Med 2009;361:1139-51.
12) 대한심장학회([redacted]), 대한내과학회([redacted]), 대한부정맥학회([redacted]), 대한뇌졸중학회([redacted])
13) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.6 희귀질환 치료제 해당여부에 대한 평가기준
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합).
15) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 [redacted]바이알, 2차년도 [redacted]바이알, 3차년도 [redacted]바이알
16) 절대재정 소요금액 = 신청약제 소요비용 x 제약사 제출 년도별 예상사용량