[붙임]

약제 요양급여의 적정성 평가결과

emicizumab 30mg, 60mg, 90mg, 105mg, 150mg

(헴리브라피하주사, JW중외제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 바이알 중 emicizumab 30mg, 60mg, 90mg, 105mg, 150mg

☐ **효능 효과:**

- 혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제VIII인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2019년 제10차 약제급여평가위원회: 2019년 11월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2019년 3월 20일
- 위험분담제 소위원회 심의일: 2019년 12월 2일[1)]
- 전문가 자문회의: 2019년 12월 20일[2)]

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

가. 평가 결과

☐ 급여의 적정성이 있음(사후관리 필요)

○ 신청품은 “혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법”에 사용하는 약제로, 우회치료제 보충요법과 비교 시 연간 출혈 발생률이 유의미하게 감소하므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용 효과비의 변동 폭이 큼.

- 질병의 위중도와 치료적 이익을 포함한 임상적 유용성 및 소요비용 비교 결과 등을 종합적으로 고려 시 급여의 적정성이 있으나 사후관리 방안이 필요한 것으로 판단됨.

○ 사후관리 방안 등

- 항체가 있는 혈우병 환자의 연간 출혈 횟수에 따라 대체약제와의 소요비용 차이가 큰 폭으로 변하는 점 등을 고려 시 재정에 미치는 영향에 대한 불확실성이 크므로 공단 협상 시 총액제한형을 적용하도록 함.
- 또한, 신청품은 향후 급여기준(안) 투여기간 및 투여대상이 확대될 가능성이 클 뿐만 아니라, 제 외국 허가사항을 참고 시 항체가 없는 A형 혈우병 환자까지 적응증이 확대될 가능성이 있음. 따라서 향후 사용범위 확대 시 비용-효과성 평가 등을 거쳐 급여 적정성 여부를 결정하도록 함.
- 제약사가 제출한 사후관리 계획서[3)]와 사후관리 결과보고서[4)]에 따른 사후관리를 실시하되, 사후관리에 따른 연간 출혈 감소율에 따라 약가를 인하하기로 함.
  - ▪ 사후관리 결과로 인한 약가 인하 시 총액제한형 cap에 대한 재협상이 필요함.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제VIII인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법”에 사용하는 약제로, 대체 가능한 다른 치료법이 없는 경우에 해당하지 않으므로 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)」에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성[5)]

- Emicizumab은 새로운 기전의 혈우병 약제로[6)7)8)9)], 개발 기전에 따라 분류 시 이중특이성 항체(Bispecific antibody)로 혈액응고 9인자와 10인자에 동시에 결합하여 혈우병 A 환자에게서 소실된 8인자의 역할을 대신함.
- 국내에서는 ‘항체가 있는 A형 혈우병 환자’에 허가 받았으나 미국, 일본 및 호주에서는 ‘항체가 없는 A형 혈우병 환자’ 예방요법에도 허가가 있음.
- 신청품은 교과서[10)11)12)13)]에 혈우병 A 환자 출혈 예방요법에 사용할 수 있는 약제로 언급되어 있고, 국내 임상진료지침[14)]에 새로운 혈우병 약제로 소개되어 있음.
- [HAVEN-1][15)] 12세 이상 혈우병 A 항체 환자이면서 임상시험 시작 시점 이전 24주 동안 6회 이상의 출혈을 경험한 고반응 항체[16)] 환자를 대상으로 한 3상, 다국가, 다기관 임상시험으로 Emicizumab 예방요법군(A, 35명)과 예방요법을 하지 않는 군(B, 18명)으로 2:1 무작위 배정 임상 시험을 수행하였음.
  - 1차 평가지표는 A, B군의 24주 동안 출혈률로 emicizumab 예방요법군의 ABR(annualized bleeding rate)은 2.9회, 비예방요법군은 23.3회로 출혈 감소율은 87%임($p<0.001$).
  - 2차 평가지표 중 하나인 출혈이 한 번도 발생하지 않은 환자 비율은 A군 63%, B군 6%로 유의한 차이를 보였음.
- [HAVEN-1, Health-related outcomes][17)] HAVEN-1에 포함된 A, B, C 군 환자를 대상으로 임상시험 시작 시점과 그 후 매달 건강 관련 지표(삶의 질, 건강상태 등)를 평가하였음.
  - 성인 환자를 대상으로 한 혈우병 특이적 삶의 질 도구(Haem-A-QoL[18)])로 측정한 총점과 Physical health 영역 점수는 A, B군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
  - 건강상태는 EQ-5D-5L[19)] 설문과 EQ-VAS(visual analogue scale)를 이용하여 측정한 결과, A군은 25주시점에서 B군 대비 유의미한 개선을 보였음.
- 관련 학회[20)]에 따르면 현재 국내에서 항체가 있는 혈우병 A형 환자의 경우, 예방요법을 받고 있는 환자는 없다고 할 수 있고, 출혈 발생 시 출혈에 대한 치료를 시행하고 있음.
  - 혈우병 항체 환자의 경우 항체가 없는 환자와 비교 시 합병증 발생률은 유사하나, 출혈 시 치료에 대한 반응률이 낮고 입원 기간이 길어질 수 있음.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 임상논문 및 학회의견 등을 참고하여 ‘출혈 시 사용하는 우회치료제 보충요법[21)]’을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 급여기준(안) 투여기간을 반영한 소요비용은 약 [redacted]원~ [redacted]원이고, 이는 출혈 치료비용까지 반영한 금액임.
- 대체약제의 경우 24주 간 소요비용은 연간 출혈 횟수에 따라 차이가 큼.
  - 경제성평가 기본분석에 반영된 40.7회를 반영하면 24주간 대체약제 소요비용은 약 [redacted]원, 신청품 주요 임상에서 보고된 23.3회를 반영하면 약 [redacted]원임.
- 신청품은 비예방요법군과의 직접비교 임상시험에서 연간 출혈률을 유의미하게 감소시켰으므로 임상적 유용성 개선이 인정되므로 경제성평가 대상에 해당함. “출혈 빈도가 24주간 6회 이상인 12세 이상 A형 혈우병 항체 환자”를 대상으로 한 경제성평가 검토 결과, 기본분석 ICER는 [redacted]원/QALY임.
  - 단, 신청 약가, 환자 체중, 연간 출혈률에 따른 ICER 변동 폭은 큼.
  - 분석기간은 주요 임상 결과를 확인할 수 있을 정도로 충분히 긴 것이 권장되는데 반해 경제성평가 모형에서는 급여기준(안)에서 제시된 투여기간인 24주로 설정되었음.

○ 재정 영향[22)]

- 제약사 제출 예상사용량[23)]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액[24)]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 됨.
  - 급여기준(안)의 투여기간 24주를 반영한 재정영향 검토 내역이고, 시장점유율이 과소 추정되었을 가능성이 있음을 고려 시 재정소요금액은 증가할 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품 약가는 A7 국가 모두에 수재되어 있고, 90mg은 일본에만 있음.

References

1) 2019년 제10차 약제급여평가위원회 심의에서 사후관리 방안이 필요한 것으로 심의됨에 따라, 사후관리 방안 검토를 위해 위험분담제 소위원회 심의를 거침.
2) 2019년 제4차 위험분담제 소위원회 심의 결과 전문가 자문이 필요하다는 의견에 따라 전문가 자문회의를 개최하였고, 통계 내용과 관련해서는 통계 전문가 자문을 거침.
3) 헴리브라피하주사 사후관리 계획서([redacted])
4) 헴리브라피하주사 사후관리 결과보고서(안)([redacted])
5) 임상적 유용성 중 임상문헌과 관련된 내용은 허가사항 범위 내에서 full publishment가 완료된 논문을 기준으로 검토함.
6) Current Medical Diagnosis & Treatment, 58th ed(2019), McGraw-Hill Education
7) Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 24ed(2018), McGraw-Hill Education
8) 혈우병 진료 매뉴얼, 제3판(2017), 범문에듀케이션
9) Ferri's Clinical Advisor 2020, Elsevier, Inc.
10) Harrison′s Principles of Internal Medicine, 20ed(2018), McGraw-Hill Education
11) Current Medical Diagnosis & Treatment, 58th ed(2019), McGraw-Hill Education
12) Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 24ed(2018), McGraw-Hill Education
13) Ferri's Clinical Advisor 2020, Elsevier, Inc.
14) 혈우병 진료 매뉴얼, 제 3판(2017), 범문에듀케이션
15) Johannes Oldenburg et al., Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, N Engl J Med 2017;377:809-18.
16) 혈장에 존재하는 항체 역가가 5BU/mL 이상인 경우를 의미함.
17) Johannes Oldenburg et al., The effect of emicizumab prophylaxis on health related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study, Haemophilia. 2019;25:33-44.
18) Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults. 10영역, 46개 항목으로 구성되어 있음.
19) European Quality of Life 5-Dimensions 5-levels
20) 한국혈전지혈학회([redacted]), 대한혈액학회([redacted])
21) 보충요법이란 혈우병 환자 출혈 발생 시 부족한 혈액응고 인자를 투여하여 출혈을 치료하는 방법을 의미하고, 항체 환자의 경우는 출혈 시 우회치료제를 사용하여 출혈을 치료하게 됨.
22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
23) 제약사 제출 함량별 예상 사용량은 아래 표와 같음.

	30mg	60mg	90mg	105mg	150mg
1차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

24) 절대재정 소요금액(연도별) = 함량별 신청약가 x 제약사 제출 함량별 예상사용량