레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙)(암젠코리아유한회사)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	evolocumab 140mg
제형 및 성상	투명 내지 유백색, 무색 내지 미황색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 일회용 자동주입기에 장착된 제품
효능・효과	12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용. 이 약의 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 효과는 아직 확인되지 않았다.
용법・용량	**용량** 권장 용량은 월 1회 420 mg이다. *신장애 환자* 경증내지 중등도의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. *간장애 환자* 경증 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. *고령자(65세 이상)* 65세 이상의 고령자에서 용량을 조절할 필요가 없다. *소아* 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해 12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다. **투여방법** 이 약은 피하로 주사한다. 복부, 허벅지 또는 상완에 투여하며 주사 부위는 번갈아 주사하며 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않는다. 이 약은 정맥 또는 근육 주사하지 않는다.

	월 1회 420 mg의 용량을 3개의 프리필드시린지(펜)를 사용하여 30분 이내에 연속하여 투여해야 한다. 주사 전에 프리필드시린지(펜)를 최소 30분 간 실온에 둔다. 뜨거운 물 또는 전자레인지와 같은 가열기구를 사용하여 이 약을 데워서는 안 된다. 이 약은 적절한 교육을 실시한 후에 환자가 자가투여하도록 한다. 또한 이 약 투여는 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자에 의해 실시되어야 한다. 각 프리필드시린지(펜)는 1회용이다.
의약품 분류	218(동맥경화용제) / 전문의약품
품목허가일	2017년 4월 13일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 가족성 고콜레스테롤혈증(Familial hypercholesterolemia)[1)2)]

- 가족성 고콜레스테롤혈증은 유전자의 돌연변이로 인해 나타나며 상염색체 우성으로 유전되는 질환임. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)과 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)으로 나뉘며, HoFH에서 LDL-C 농도가 HeFH보다 높은 경향을 나타냄.

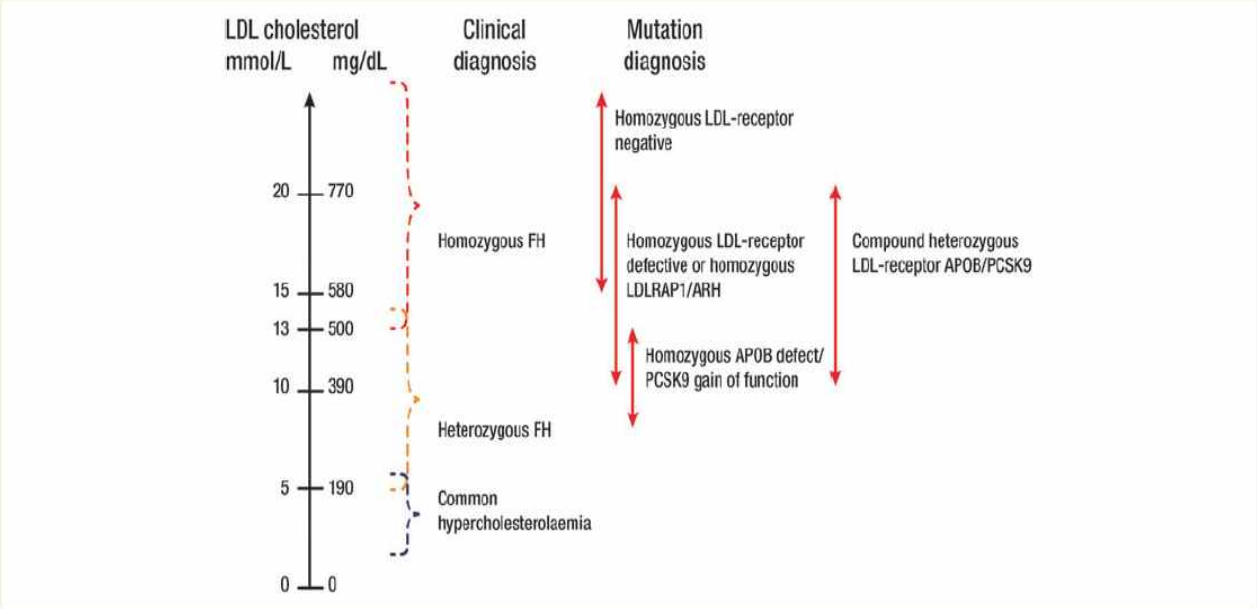


Figure 4 Phenotypic variability in homozygous familial hypercholesterolaemia. For full explanation and relevant literature refer to Supplementary material online. LDL, low-density lipoprotein; APOB, apolipoprotein B; PCSK9, pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9; LDLRAP1, LDL receptor adaptor protein 1 (i.e. ARH, autosomal recessive hypercholesterolaemia).

1) Cuchel M, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35: 2146-.57.

2) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19e. 2015.

○ **동협접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)[3)4)]**

- 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증은 LDL-C(low-density lipoprotein cholesterol)의 흡수를 조절하는 LDL 수용체 자체 또는 경로의 부재, 손상을 특징으로 함. LDL 수용체의 양쪽 대립 형질에 돌연변이가 생긴 것으로 LDL-C 수치는 약 400~1000mg/dL 이상이며 TG는 일반적으로 정상임.
- LDL 수용체의 돌연변이는 apoB가 LDL 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 LDL 수용체 단백질의 부재를 야기함. 그 결과, LDL-C의 재흡수에 결함이 생기므로 혈청 내 LDL-C 수치가 올라감.
- 치료 받지 않은 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 일반적으로 20세 이전에 아테롬성 동맥경화증, 대동맥판 질환, 관상동맥 심장질환(CHD) 증상이 나타남.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9(PCSK9) Inhibitor로 PCSK9가 LDL 수용체에 결합하는 것을 저해하여 PCSK9-매개 LDL 수용체 파괴를 막고 LDL 수용체가 간세포 표면으로 재순환하도록 함. 따라서 혈액에 LDL을 없앨 수 있는 LDL 수용체의 수를 증가시킴으로써 LDL-C 수치를 낮춤.[5)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음.[6)7)]

- LDL-C가 스타틴으로 충분히 저하되지 않으면 다른 콜레스테롤-저하제 추가를 고려하도록 하며 신청품을 소개하고 있으며, PCSK9 inhibitor는 LDL-C 농도를 40~60% 낮출 수 있다고 언급되어 있음.[8)]

---

3) Ito MK, et al. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia Drugs 2015. 75:1715-1724.

4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19e. 2015.

5) PDR. 2016.

6) Current Medical Diagnosis & Treatment. 56e. 2017.

7) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10e. 2017.

8) Bays, et al. National Lipid Association(NLA) Annual Summary of Clinical Lipidology 2016.

(4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 신청품의 위약 대조 임상시험 1편과, 신청품의 장기 유효성, 안전성 시험의 중간분석 연구를 검토함.

○ [TESLA Part B] 12세 이상의 유전적으로 확인되거나 임상적으로 진단[9]받은 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자(n=49)[10]를 대상으로 12주간의 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,[11]

- **[유효성 평가]** 12주째의 기저치로부터 LDL 콜레스테롤 퍼센트 변화를 비교한 결과, 12주째 LDL 콜레스테롤은 시험군에서 기저치 대비 23.1% 감소하였으며, 대조군 대비는 30.9%(p<0.0001) 감소함.

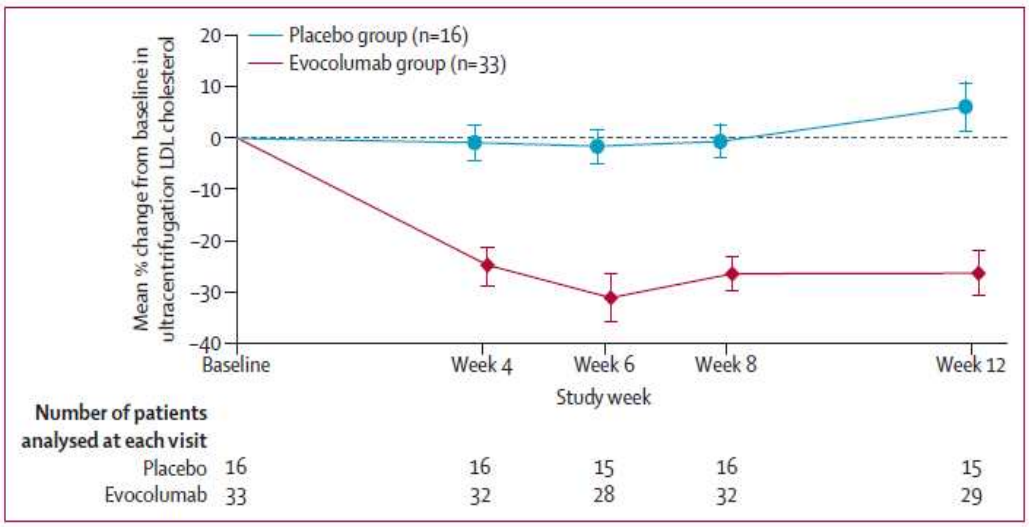


Figure 2: **Mean percentage change in ultracentrifugation LDL cholesterol concentration from baseline to week 12**
Vertical lines represent standard error around the mean. The plot is based on observed values and no imputation was used for missing values. Number of patients represents those analysed for this endpoint at each visit.

- **[안전성 평가]** 치료 관련 부작용은 시험군에서 33명 중 12명(36%)의 환자에서 발생하였고, 대조군에서 16명 중 10명(63%)의 환자에서 발생함. 가장 빈번한 부작용은 상기도 감염으로 시험군에서 3명(9%), 대조군에서 1명(6%) 발생함.

---

9) 임상적 진단: 치료 받기 전 LDL 콜레스테롤 농도가 >500mg/dL이면서, 10세 이전에 황색종이 있거나 부모가 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Heterozygous familial hypercholesterolemia;HeFH) 환자

10)

시험군(n=33)	evolocumab + high intensity statin(100%) + ezetimibe(91%)
대조군(n=16)	placebo + high intensity statin(100%) + ezetimibe(94%)

※ high intensity therapy: atorvastatin≧40mg daily or rosuvastatin≧20mg daily

11) Raal, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.

○ [TAUSSIG] 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 진행 중인 5년 연구[12]에서 최소 12주간 신청품을 투여받은 12세 이상의 유전적으로 확인되거나 임상적으로 진단[13]받은 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자(n=106)[14]를 중간분석한 open-label, 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,[15]

- **[유효성 평가]** 전체 환자에서 12주째의 기저치 대비 LDL 콜레스테롤 평균 감소는 20.6%로 나타났으며, 48주째는 23.3%로 LDL 콜레스테롤 감소가 지속됨.
  - [no apheresis at study entry(n=72)] 12주째에 22.2%의 감소가 나타났으며, 48주째는 26.7%로 LDL 콜레스테롤 감소가 지속됨.
  - [apheresis at study entry(n=34)] 12주째에 17.3%의 감소가 나타났으며, 48주째는 15.8%로 LDL 콜레스테롤 감소가 지속됨.

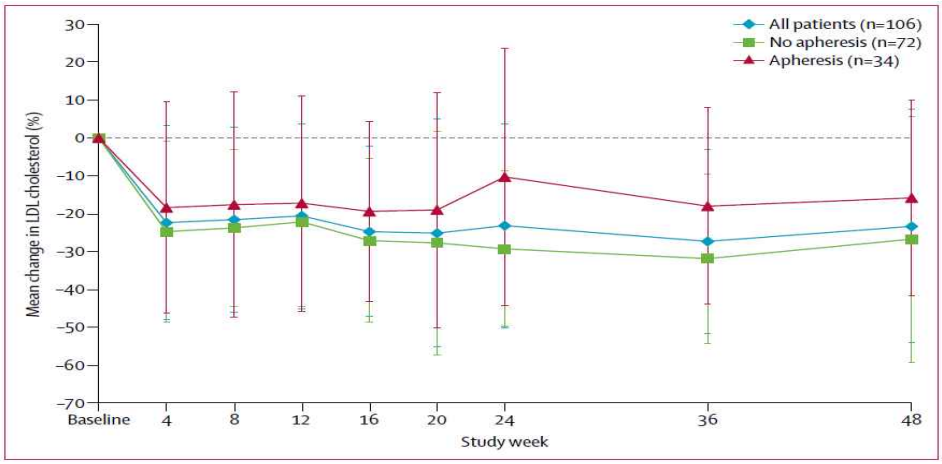


Figure 1: **LDL cholesterol change between baseline and 48 weeks**
Figure shows data for 106 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab, all together and by apheresis status at study entry. Data are mean and error bars show SD.

- **[안전성 평가]** 82명(77%)의 환자에서 치료 관련 이상반응이 보고되었음. 대부분이 경미한 것으로 비인두염, 인플루엔자, 두통등이 발생함. 심각한 부작용은 18명(17%)의 환자에서 보고되었으며, 대부분이 심혈관 질환으로 질병의 자연 경과에 의한 것임.

---

12) HoFH 환자를 포함한 severe familial hypercholesterolemia 환자(n=300)를 대상으로 진행 중인 장기연구로 2020년 완료 예정

13) 임상적 진단: 치료 받기 전 LDL 콜레스테롤 농도가 >500mg/dL이면서, 10세 이전에 황색종이 있거나 부모가 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Heterozygous familial hypercholesterolemia;HeFH) 환자

14)

no apheresis at study entry(n=72)	evolocumab(4주 간격 투여) + statin(100%) + ezetimibe(88%)
on apheresis at study entry(n=34)	evolocumab(2주 간격 투여) + statin(100%) + ezetimibe(94%)

15) Frederick J Raal, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017.

(5) 학회의견

○ 관련 학회 의견에 따르면, 신청품은 스타틴, 에제티미브 이외에 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 사용할 수 있는 유일한 약물이며, LDL 콜레스테롤 농도를 낮추어 심혈관 질환 발생으로 인한 조기 사망의 위험을 감소시키는 측면에서 매우 중요한 약제임. 최근에 미국 및 유럽에서 발표된 권고안에서는 스타틴 ± 에제티미브 치료로 목표에 도달하지 못한 경우 신청품을 포함한 PCSK9 억제제와 스타틴과의 병용요법을 권고하고 있음.[16)17)]

(6) 진료상 필수여부

○ 신청품은 “12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, ezetimibe 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

(7) 급여기준[18)] 검토결과

○ 약제급여기준소위원회 (일자: 2017년 7월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[218] Evolocumab 주사제 (품명 : 레파타주프리필드펜)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다음의 기준을 모두 만족하는 경우 HMG-CoA reductase inhibitor와 Ezetimibe에 병용 투여 - 다 음 - 가. 치료 전 LDL-C≥500mg/dL 또는 유전자 검사(LDLR, LDLR-API, APOB, PCSK9)로 확진된 경우

16) 한국지질·동맥경화학회([redacted])

17) 대한내과학회([redacted])

18) 보건복지부 고시 제 2018-158호, ‘18.8.1. 시행

구 분	세부인정기준 및 방법
	나. 고용량 HMG-CoA reductase inhibitor와 Ezetimibe를 투여하였으나 반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C≥70mg/dL 인 경우)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- PBAC, AWMSG에서는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 신청품 급여를 권고하고 있으며, SMC에서는 권고되지 아니함.