알프로릭스주[혈액응고인자IX-Fc융합단백(rFIXFc), 에프트레노나코그-알파(유전자재조합)]250,500,1000,2000,3000IU(한국유씨비제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청 (재평가)
주성분 함량	에프트레노나코그-알파(혈액응고인자 IX-Fc융합단백)(유전자재조합) 250, 500, 1000, 2000, 3000IU
제형 및 성상	흰색-미황색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 첨부용제로 용해 시 입자가 보이지 않는 무색 투명-약간 불투명한 액
효능·효과	B형 혈우병 (선천성 IX 인자 결핍증) 환자에서의 - 출혈의 억제 및 예방 - 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)
용법·용량	이 약은 B형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약의 투여 용량 및 기간은 IX인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 환자의 약동학적반응(반감기,회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응이 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다. 이 약에 대한 임상검사에서 IX인자의 활성도는 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)시약 또는 사용한 표준품에 따라 다르게 나타날 수 있다. (사용상의주의사항 '2.다음 환자에는 신중히 투여할 것 4) 실험실적 검사'항 참고). 이 약 1 IU는 체중 kg 당 IX인자 혈중활성도를 1% [IU/dL]만큼 증가시킨다. IU/dL (또는 정상대비 %)로 표시하는 IX인자의 필요 용량 또는 예상 in vitro 최고 농도 증가량은 다음의 식을 사용하여 계산한다. 필요한 IX인자 증가치 IU/dL (또는 정상 %) = [총 용량(IU) /체중(kg)] × 회복률(R) (IU/kg 당 IU/dL) **투여량 계산** 용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %) × 회복률(R)의 역수 (IU/dL 당 IU/kg) 12세 이상의 환자 용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %) × 0.985 (IU/kg per IU/dL)[1] 12세 미만의 환자

용량(IU)	=	체중(kg)	×	필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %)	×	1.424 (IU/kg per IU/dL)[2]

1 12세 이상의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 1.0154 IU/dL per IU/kg을 기초로 계산됨

2 12세 미만의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 0.7022 IU/dL per IU/kg 을 기초로 계산됨

12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다 (사용상의 주의사항 '5.소아에 대한 투여'항 참고). 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다.

출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리

아래 출혈의 경우, FIX 활성도는 혈장 활성치 (% 또는 IU/dL) 이하로 떨어지면 안 된다. 출혈 억제 및 예방 및 수술 전후 관리를 위한 투여량은 다음 표1을 따른다.

표1. 출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리를 위한 투여량

출혈 정도 및 수술의 유형	요구되는 순환 IX인자 농도 (IU/dL 또는 %)	투여 빈도/ 투여 기간(일)
경미한 출혈 조기 혈관절증, 근육 또는 구강 내	20-40	통증으로 확인할 수 있는 출혈이 멈추거나, 치유 될 때까지 48시간마다 반복 투여한다.
중등도 출혈 혈관절증, 근육 또는 혈종	30-60	통증 및 급성장애가 치유 될 때까지 24-48시간 마다 반복 투여한다.
심한 출혈 (생명을 위협하는 출혈)	60-100	위협이 없어질 때까지 8-24시간 마다 반복 투여한다.
간단한 수술 (단순 발치 포함)	30-60	치유 될 때까지 필요한 경우 24시간 후에 반복 투여한다. 환자 및 상황에 따라 투여 간격을 최대 48시간까지 연장할 수 있다.
대수술	80-100 (수술 전, 후)	적절히 상처가 치유 될 때까지, 필요시, 8-24시간마다 반복 투여한 후, 최소 7일간 반복투여 하여 30~60 % (IU/dL)의 FIX 활성도를 유지시킨다.

일상적 예방요법

권장초회 투여량은 주 1회 50IU/kg 또는 10-14일 간격으로 1회 100 IU/kg 이다. 개별 임상반응에 기초하여 약물 투여요법을 조절한다.

의약품 분류	339(기타의 혈액 및 체액용약), 전문의약품
품목허가일	2017년 5월 25일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **혈우병**[1)2)]

- 혈우병은 X 염색체에 위치한 F8 혹은 F9 유전자의 돌연변이로 FVIII 혹은 FIX 활성도가 정상인에 비해 감소된 선천성 출혈성 질환으로, 결핍된 혈액 응고인자의 종류에 따라 A형(FVIII 결핍), B형(FIX 결핍) 혈우병으로 나뉨. 혈우병B는 전 세계적으로 모든 인종의 남자 10,000명당 1명에서 발생하며, 혈우병A가 전체의 80%를 차지함. 혈우병은 X염색체 관련 열성 출혈 질환으로 남자 환자들은 임상적으로 증상이 나타나지만, 여성의 경우에는 한 개의 돌연변이 유전자만을 갖게 되어 일반적으로 증상이 없음.
- 혈우병 A와 B는 임상적으로는 구별되지 않음. 질병의 표현형은 응고인자 VIII 또는 IX의 남아 있는 활동도와 상관이 있고, 이에 따라 중증(1%미만), 중등증(1~5%), 혹은 경증(6~30%)으로 구분됨.

- **혈우병의 중증도 분류**[3)4)]

중증도	응고인자 농도	출혈 에피소드
중증	< 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml) or < 1 % of normal	근육이나 관절 내의 자발적 출혈
중등증	1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml) or 1-5% of normal	자발적 출혈은 가끔 발생. 경미한 외상 또는 수술 후 출혈
경증	5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) or 5-<40% of normal	자발적 출혈은 드물게 나타남. 중증 외상 또는 수술 후 출혈

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

2) 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회. 2011.

3) WFH(World Federation of Hemophilia). Guidelines for the management of hemophilia. 2e. 2013.

4) 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회. 2011.

- **혈우병 환자의 출혈 분류**[5)]

  - 경증 출혈: 출혈 시 혈액 응고인자 투여가 필요하지 않고 압박, 관찰 등의 조치로 지혈이 가능한 출혈
  - 중등증 출혈: 관절 및 근육 출혈이 대표적이며, 위급한 출혈은 아니나 항상 혈액 응고인자의 투여가 필요한 출혈
  - 중증 혹은 사지 및 생명을 위협하는 출혈: 즉시 충분히 혈액 응고인자를 보충하는 치료를 하지 않을 경우 해당 사지에 심각한 장애를 초래할 수 있거나 생명을 위협할 수 있는 출혈로, 생명을 위협할 수 있는 출혈로는 중추신경계 출혈, 인두, 후두부 및 경부, 안구, 위장관, 후복벽 출혈 및 수술, 심각한 외상으로 인한 출혈 등이 있음.

- 중증 환자의 경우 뚜렷한 외상없이 출혈이 발생할 수 있으며, 1주일에 평균 1회 정도의 관절 혹은 근육 출혈이 발생하며, 중등증 환자는 1달에 한번 정도의 출혈이 있음. 경증 환자의 경우는 외상이나, 수술 시에만 지혈에 문제가 발생됨. 그러나 FIX의 활성도와 출혈의 양상이 일치하지 않는 경우도 있어 중증 환자의 약 10% 정도는 출혈의 임상 양상이 중등도 환자와 같고 중등증 환자의 일부에서는 중증 환자의 출혈의 임상 양상을 나타내기도 함.

○ **혈우병의 치료**[6)]

- 혈우병 치료를 위한 응고인자 투여는 출혈이 발생하는 경우 투여 또는 예방적으로 투여하는 두 가지 방법이 있음. 1차 예방은 출혈을 예방하기 위해 특히 출혈관절증 환자에 투약하여 응고인자 레벨을 1% 이상으로 유지하는 전략임. 혈우병 남아들은 정기적인 간격으로 투약 받으면 사춘기에 이를 때까지 관절의 이상 없이 성장할 수 있음. 예방요법은 어린 환자들에게는 점점 일반적인 치료임.

- 응고인자 VIII과 IX는 단위로 측정됨. 1단위는 정상 혈장 1mL에 응고인자 VIII 100ng/mL 혹은 응고인자 IX 5g/mL가 포함되어 있는 것으로 정의됨. 체중 1kg당 응고인자 VIII 1단위는 혈장 응고인자 VIII레벨을 2% 상승시킴. 응고인자 IX의 공급은 응고인자 VIII과는 상이함. 이는 주입 후 응고인자 IX의 회복은 예측되는 수준의 50%밖에 되지 않기 때문임.

5) 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회. 2011.

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

(2) 약제 특성

○ 신청품은 FcRn에 결합하는 IgG1의 Fc 영역을 포함하는 재조합, 융합 단백질임. 신청품의 FIX 성분이 FIX 혈액응고 활성을 유지하는 동안, 신청품에 결합된 Fc 부분이 Fc receptor에 작용하여 IgG1의 장기적인 순환 소실 반감기를 이루게 함. FcRn은 immunoglobulin을 순환계로 순환시키고 혈장 반감기를 연장시켜서 리소좀 분해를 지연시키는 자연발생 pathway의 일부임.[7)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서, 가이드라인에서 반감기가 연장된 새로운 유전자재조합 치료제로 소개되고 있음.[8)9)]

- 최근 개발된 반감기가 긴 유전자재조합제제는 안전하고, 효과적이며 반감기를 2~4배 연장시켜 투여가 간편하고 투여횟수를 줄일 수 있음.[10)]

○ **유전자재조합 9인자 제제[11)]**

- 유전자재조합 9인자 제제는 Chinese hamster ovary(CHO) cell로부터 유래됨. 혈장유래 제제에 비해 바이러스 감염이 훨씬 낮으며 B형 혈우병의 치료약으로 권고됨.

<유전자재조합 9인자 제제>

Product Name	Manufacturer	Generation	Cell type used in Culture	Human or Animal Protein Used in Culture Medium	Method of Viral Inactivation or Depletion	Stabilizer In Final Vial	Specific Activity (IU factor IX/mg total protein)
BeneFix	Pfizer	Third	Chinese Hamster Ovary (CHO)	None	1. Affinity chromatography 2. Nanofiltration, 35 nm	Sucrose	200-360
Ixinity	Emergent Biosolutions	Third	Chinese Hamster Ovary (CHO)	None	1.Solvent detergent 2. Ion exchange chromatography 3. Nanofiltration, 20 nm	Mannitol Trehalose	200-285
Rixubis	Baxter/Baxalta	Third	Chinese Hamster Ovary (CHO)	None	1. Solvent-detergent 2. Nanofiltration, 15 nm	Mannitol Sucrose	≥200

7) FDA(2014)

8) Williams Hematology. 9e. 2016.

9) MASAC(The Medical and Scientific Advisory Council) Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2016.

10) Goldman-Cecil Medicine. 25e. 2016.

11) MASAC(The Medical and Scientific Advisory Council) Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2016.

○ 반감기가 연장된 유전자재조합 9인자 제제[12)]

- 반감기가 연장된 유전자재조합 9인자 제제는 Human embryonic kidney(HEK) cell로부터 유래됨. 인간 IgG의 Fc를 가지고 있어 상피세포에 의한 분해를 억제하여 반감기가 연장되는 제제가 있으며, B형 혈우병의 치료약으로 권고됨.

<반감기가 연장된 유전자재조합 9인자 제제>

Product Name	Manufac-turer	Mechanism of Prolonged Half-life	Gener-ation	Cell Type used in Culture	Human or Animal Protein Used in Culture Medium	Method of Viral Inactivation or Depletion	Stabilizer In Final Vial	Starting Dose for Prophylaxis
ALPROLIX	Biogen	IgG-1 Fc Domain Fusion Protein	Third	Human Embryonic Kidney (HEK)	None	1. Affinity chromatography 2. Nanofiltration, 35nm	Sucrose Mannitol	50 IU/kg every 7 days OR 100 IU/kg every 10 days
IDELVION	CSL Behring	Albumin Fusion Protein	Third	Chinese Hamster Ovary	None	1.Solvent/detergent (polysorbate 80) 2.Nanofiltration,	Sucrose Mannitol	For patients ≥ 12 yrs, 25-40 IU/kg every 7 days OR 50-75 IU/kg every 14 days. For patients <12 yrs, 40-55 IU/kg every 7 days.

12) MASAC(The Medical and Scientific Advisory Council) Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2016.

(4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 유효성, 안전성을 평가하기 위한 단일군 임상시험 2편과, 장기간의 유효성, 안전성을 평가한 시험 1편이 검색됨.

○ **[B-LONG]** 이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 중증(FIX level ≤ 2 IU/dL)의 B형 혈우병 환자(n=123)[13]를 대상으로, 출혈의 예방 및 치료, 수술 전후 관리에 대한 rFIXFc(신청품)의 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하기 위해 비무작위 배정, 다기관, open-label, 3상 임상시험을 수행한 결과,[14]

- **[유효성 평가]** 1군, 2군(유지요법 치료군)에서 3군(출혈 에피소드 치료군)에 비해 연간출혈률[15](ABR, Annualized Bleeding Rate)이 유의하게 감소함.(1군: 83%(p<0.001), 2군: 87%(p<0.001))
  - 연간출혈률(95% CI)은 1군에서 3.12(2.46-3.95), 2군에서 2.40(1.67-3.47), 3군에서 18.67(14.01-24.89)이었음.
  - 총 636회의 출혈 에피소드가 있었으며 주로 관절의 자발적 출혈이었음. 이 중 90.4%는 1회 투여로 출혈이 멈추었으며, 97.3%는 1~2회 투여로 출혈이 멈추었음.
- **[안전성 평가]** 모든 피험자에서 억제인자(중화항체)는 발생되지 않음. 1, 2, 3군 환자(n=119) 중 88명이 이상반응을 경험하였으며 부작용의 대부분은 혈우병 환자들에게 일반적으로 나타나는 반응이었음.
- **[약동학 평가]** 1군의 subgroup 대상(n=22) rFIX(베네픽스주)와의 약동학 평가를 수행한 결과, rFIXFc(신청품)의 최종 반감기가 rFIX(베네픽스주)보다 유의하게 길었음. (82.1 vs. 33.8 hours; P<0.001)

---

13)

환자군(n=123)	참여자 그룹 정의
1군(n=63)	주1회 유지요법 (Weekly prophylaxis) 1주 50 IU/kg의 rFIXFc를 유지요법을 치료받게 되며 환자에 반응에 따라 첫 투약 이후 용량 조절
2군(n=29)	개별 유지요법(Interval-adjusted prophylaxis) 10일 1회 100 IU/kg의 rFIXFc를 투약 받게 되며 첫 투약 이후 환자의 반응에 따라 투여간격을 조절
3군(n=27)	에피소드 치료요법(Episodic treatment) episodic (on-demand) 그룹으로 출혈 발생시 20-100 IU/kg의 rFIXFc를 투약 받게 되며 질병의 위중도에 따라 용량을 조절
4군(n=12) ※8명은 1,2,3군 환자	수술 치료 (Peri-operative treatment) 수술 종류에 따라 40-100 IU/kg 투여

14) Powell JS, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med. 2013 Dec 12;369(24):2313-23.

15) the number of bleeding episodes per participant divided by the number of days in the efficacy period, multiplied by 365.25

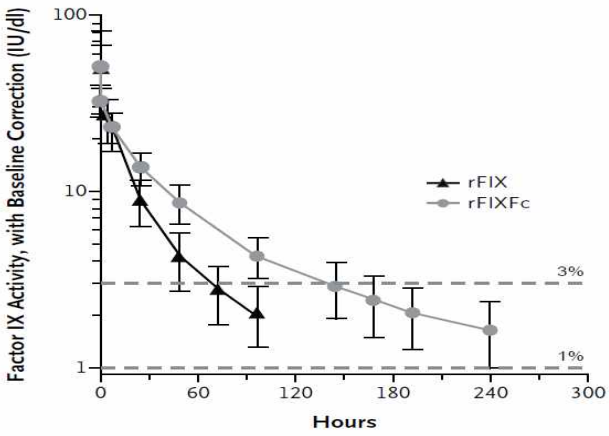


Figure 2. Duration of Factor IX Activity with Recombinant Factor IX and rFIXFc at a Dose of 50 IU per Kilogram of Body Weight.

○ [Kids B-LONG] 이전에 치료받은 적이 있는 12세 미만의 중증(FIX level ≤ 2 IU/dL)의 B형 혈우병 환자(n=30)를 대상으로, rFIXFc(신청품)의 억제인자 발현, 약동학 등을 평가하기 위해 비무작위 배정, 다기관, open-label 임상시험을 수행한 결과, rFIXFc에 대한 억제인자(중화항체) 발현은 1건도 없었음. 22명의 환자가 약동학 분석에 포함되었고, rFIXFc의 최종 반감기는 6세 미만에서 66.5[95% CI 55.9-79.1], 6～11세에서 71.1[95% CI 64.4-78.6]이었음. 기존 rFIX제제(베네픽스주)의 최종 반감기는 6세 미만에서 18.2 [95% CI 15.5-21.3], 6～11세 19.2[95% CI 17.6-20.9]이었음.[16)]

○ [B-YOND] B-LONG과 Kids B-LONG 연구를 완료한 B형 혈우병(FIX level ≤ 2 IU/dL) 환자(n=116)를 대상으로 선행연구기간을 포함하여 39.5개월(B-LONG 환자), 21.9개월(Kids B-LONG 환자)동안 rFIXFc(신청품)의 장기 유효성, 안전성을 평가한 결과,[17)] 모든 환자에서 억제인자(중화항체)[18)] 발현이 없었으며, 심각한 알러지 반응이나 아나필락시스는 보고되지 않음.

- B-YOND에 참여하기 전 연구에서 rFIXFc 유지요법을 받은 환자들 대부분이 본 연구에서 투여간격이 유지되거나 늘어남.
  - 12세 이상 환자의 83.1%는 투여간격 유지, 5.6%는 투여간격 증가
  - 12세 미만 환자의 78.3%는 투여간격 유지, 17.4%는 투여간격 증가

16) Fischer K, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol 2017; 4: e75-82.

17) Pasi KJ, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. Thromb Haemost. 2017 Feb 28;117(3):508-518.

18) 중화항체가 형성되면 결핍된 응고인자를 투여해도 지혈 반응이 효과적으로 일어나지 않음. 또한, 치료 관련 인자와 관련해서 항체는 첫 인자 노출 10일 이내에 발생하는 경향을 보이고, 노출 50일 이후에 발생하는 경우는 드묾. (혈우병 진료 매뉴얼. 대한혈액학회 혈우병 연구회. 3판. 2017.)

(5) 학회의견

○ 관련 학회 의견에 따르면, 신청품은 기존 유전자재조합 제제들에 비해 긴 반감기를 가지며, 예방 요법과 치료 요법 모두 동등 이상의 유효성과 안전성을 보임. 또한, 기존 유전자재조합제제들과 비교시 유지요법에서 투여횟수가 대략 50~70% 감소하여 정맥투여의 불편함을 줄이고 삶의 질 개선에 기여할 수 있음.[19)20)]

(6) 진료상 필수여부

○ 신청품은 “B형 혈우병 환자의 출혈의 억제 및 예방, 수술전후 관리, 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 nonacog alpha, nonacog gamma 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2017년 10월 25일)

구 분	세부인정기준 및 방법
Recombinant blood coagulation factor IX-Fc fusion protein Eftrenonacog α 주사제 (품명 : 알프로릭스주)	1. 입원환자의 경우 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2. 외래환자의 경우 허가사항 범위 내에서 아래와 같이 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 1회 투여용량(1회분) - 30 IU/kg(소아는 42 IU/kg) 다만, 중등도(moderate) 이상 출혈의 경우 의사의 의학적 판단에 따라서 최대 40 IU/kg(소아는 최대 56 IU/kg) 나. 투여횟수 1) 매월 첫 번째 내원시는 2회분까지, 두 번째 내원시는 1회분(중증 환자*는 2회분)까지 인정하여 매월 총 3회분 (중증

19) 한국혈전지혈학회([redacted])

20) 대한혈액학회([redacted])

	환자*는 4회분)까지 인정 2) 다만, 매월 3회분(중증 환자*는 4회분)을 투여한 이후에 출혈이 발생하여 내원한 경우에는 1회 내원 당 1회분까지 인정하며, 의사소견서를 첨부하여야 함. 3) 원내투여한 경우에는 급여인정 투여횟수 산정 시 원내투여분을 포함 * 중증(severe) 환자: 응고인자 활성도가 1% 미만인 환자

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 프랑스, 이탈리아, 스위스에 수재되어 있음.[21)]

○ 제외국 평가결과

- 신청품의 제외국 평가결과는 검색되지 않음.

21) 독일, 영국의 경우 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.