엘록테이트주250,500,1000,2000,3000IU(한국유씨비제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	엘록테이트주 [에프모록토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc융합단백, 유전자재조합)]
제형 및 성상	흰색-미황색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 첨부용제로 용해 시 입자가 보이지 않는 무색 투명-약간 불투명한 액
효능·효과	A형 혈우병(선천성 VIII 인자 결핍) 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적 예방요법 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트(von Willebrands disease) 환자의 치료에는 사용하지 않는다.
용법·용량	이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다. 이 약은 A형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약 한 바이알은 라벨에 표시된 국제단위 역가에 해당하는 재조합 VIII인자 (recombinant FVIII)를 함유한다. 이 약 1IU는 정상사람 혈장 1 mL 당 VIII인자의 활성과 동등하다. 이 약의 투여 용량 및 기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 생명을 위협하는 출혈이나 대수술의 경우에는 주의 깊은 대체요법의 조절이 특히 중요하다 (표1 참고). 투여용량은 아래 지침에 따라 추정할 수 있으나, VIII인자의 활성 분석과 같은 일상적인 표준 실험실적 검사를 수행할 것을 권장한다. 투여량 계산

이 약 1 IU는 체중 kg 당 VIII인자의 혈중활성도를 2 % [IU/dL]까지 증가시킬 것으로 예상한다. 이 약은 연장된 순환 반감기를 갖는 것으로 나타났다.

IU/dL(또는 정상 %)로서 표현되는 VIII인자 활성에 대해 예상되는 생체내 피크의 증가 및 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.

IU/dL(또는 정상 %) = [총 용량(IU)/체중(kg)] x 2 (IU/kg 당 IU/dL)

또는

용량(IU) = 체중(kg) x 필요한 VIII인자 증가치 (IU/dL 또는 정상 %) x 0.5 (IU/dL당 IU/kg)

환자의 약동학적 반응(반감기, 회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응은 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다.

12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다. 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다.

출혈 억제·예방 및 수술전후 관리

이 약의 용량 및 투여빈도는 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 최대 활성 시간이 연장될 것으로 예상하지 않는다.

아래 표에 나타난 출혈이 발생하는 경우, VIII인자 활성이 주어진 시간 동안 제시된 혈장 내 활성 수준 (정상의 % 또는 IU/dL) 이하로 떨어져서는 안 된다. 출혈이 발생한 경우와 수술 용량 결정에 아래 표를 참조한다.

표1: 출혈이 발생한 경우와 수술 시 용량 결정

출혈의 정도 / 수술 유형	**필요한 혈중 VIII 인자 농도 (% 또는 IU/dL)**	**투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)**
출혈		출혈이 해소되거나(통증을 통해 판단)

초기 혈관절증, 근육 출혈 또는 구강 출혈	20 ~ 40	치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
보다 심한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종	30 ~ 60	통증과 급성 기능장애가 해소될 때까지, 3 ~ 4일 또는 그 이상 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
생명을 위협하는 정도의 출혈	60 ~ 100	위협이 해소될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여 한다.
수술		치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 24시간마다 반복투여 한다.
경미한 수술, 발치 포함	30 ~ 60	
대수술	80 ~ 100 (수술 전/후 모두)	어느 정도 상처가 회복될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여하고, 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 VIII인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

[1] 일부 환자 및 상황에서는 투여 간격을 최대 36 시간까지 연장할 수 있다.

일상적 예방요법

권장용량은 3 ~ 5일 간격으로 1회 50 IU/kg이다. 용량은 25 ~ 65 IU/kg의 범위 내에서 환자의 임상반응에 기초하여 결정한다. 12세 미만의 소아에 대해서 투여 횟수를 증가시키거나 80 IU/kg까지 증량하는 것이 필요할 수 있다.

의약품 분류	339(기타의 혈액 및 체액용약) / 전문의약품
품목허가일	2017년 8월 29일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 혈우병은 X 염색체에 위치한 FVIII 혹은 FIX 유전자의 돌연변이로 FVIII 혹은 FIX 활성도가 정상인에 비해 감소된 선천성 출혈성 질환으로, 결핍된 혈액응고인자의 종류에 따라 A형(FVIII 결핍), B형(FIX 결핍) 혈우병으로 나뉨. 남성에서 주로 발병하고, 여성은 대부분 무증상의 보인자(carrier)임.[1] A형 혈우병은 남아 출생자 5,000~7,000명중 1명가량 발생하며, 혈우병A가 전체의 80%를 차지함.[2][3][4]

(2) 약제 특성

○ 신청품은 사람 면역글로불린 G1 (IgG1)의 Fc 도메인에 재조합 혈액응고인자 8인자(rFVIII)가 공유 결합된 형태로써, 기존의 다른 유전자재조합 제제에 비해 1.5~1.6배의 긴 반감기를 가짐. 이로 인해 투여횟수를 줄여 유지요법에 대한 환자 순응도 개선, 중심정맥카테터 사용 시 감염위험 감소 등의 장점이 있음. 신청품은 3세대 유전자재조합제제로써, 제조과정 및 최종단계에서 동물이나 인간의 단백질이 포함되지 않아 혈액매개 질환으로부터 상대적으로 안전함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서, 가이드라인에서 반감기가 연장된 새로운 유전자재조합 치료제로 소개되고 있음.[5][6]

- 최근 개발된 반감기가 긴 유전자재조합제제는 안전하고, 효과적이며 투여가 간편하고 투여횟수를 줄일 수 있음.[7]

---

1) Harisson international medicine 19e edition.

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

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

4) 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회. 2011.

5) Williams Hematology. 9e. 2016.

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

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

(4) 임상시험 결과

○ [Iorio et al][8] 다른 rFVIII 제제로 이전에 치료 받은 적이 있는 중등도 이상의 A형 혈우병 환자를 대상으로 지속적인 유지요법을 한 임상시험(시판 후 조사 연구를 포함)과 신청품인 rFVIIIFc[9]의 임상 시험간의 유지 요법에서의 연간출혈률[10](ABR, Annualized Bleeding Rate)과 주당 factor 사용량을 메타 분석을 수행한 결과,

- **[연간출혈률(ABR)]** 다른 rFVIII 제제들의 유지요법과 비교하여 신청품(rFVIIIFc)은 ABRs을 1.95회 유의하게 감소(p=0.007) 시켰으나 연구간 상당한 정도의 이질성이 존재함(I^2=79.5%, P<0.001)
- **[주당 factor 사용량]** 신청품(rFVIIIFc)의 주당 평균 사용량의 중앙값은 77.9 IU/kg였고, 기존 유전자재조합제제(rFVIII)의 주당 평균 사용량의 중앙값은 Lentz et al 연구에서 71.1 IU/kg로 신청품 보다 낮았고, 나머지 6개의 연구에서는 90.5~110.5 IU/kg로 신청품 보다 높았음.

○ [A-LONG][11] 이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 중증(FVIII level <1 % IU/dL) A형 혈우병 환자(n=165)[12]를 대상으로, 유효성, 안전성을 평가하고 신청품(rFVIIIFc)과 rFVIII(애드베이트주)의 약동학을 비교 평가하기 위해 무작위 배정[13], 다기관, open-label, 3상 임상시험을 수행한 결과,[14]

- **[유효성 평가]** 1차 평가 지표인 연간출혈률(ABR)이 1군(개별유지요법군), 2군(주1회 유지요법군)에서 3군(출혈 에피소드 치료군)에 비해 유의하게 감소함.(1군: 92% 감소(p<0.001), 2군: 76% 감소(p<0.001)), 각각의 ABR 값은 1군에서 1.6(IQR: 25%-75% 분위수, 0.0-4.7), 2군에서

8) Iorio et al. Haemophilia (2017), 1-9. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products.

9) Mahlangu et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. A- LONG; Blood. 2014 Jan 16;123(3):317-25.

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

11) Mahlangu J et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.

환자군(n=165)	참여자 그룹 정의
1군(n=118)	개별 유지 요법군<individualized prophylaxis regimmen> 1일째 25 IU/kg, 4일째 50 IU/kg, 유지용량 3~5일마다 25-65 IU/kg, 환자개별 반응에 따라 용량 및 간격 조절
2군(n=24)	주1회 유지요법 <weekly prophylaxis> 65 IU/kg
3군(n=23)	에피소드 치료요법<Episodic regimen> episodic (on-demand) 그룹으로 출혈 발생시 10-50 IU/kg

12)

13) 2군, 3군에 대해서만 무작위 배정

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.

3.6(1.9-8.4), 3군에서 33.6(21.1-48.7)이었음.

- **[안전성 평가]** 모든 환자에서 억제인자(중화항체)는 발생되지 않음(n=110, >50EDs[15]). 1, 2, 3군 환자(n=165) 중 108명이 이상반응을 경험하였으며 부작용은 비인두염, 관절통, 두통, 권태감 등이었음.

- **[약동학 평가]** 1군의 subgroup 대상(n=28)으로 rFVIII(애드베이트주)와의 약동학 평가를 수행한 결과, rFVIIIFc(신청품)의 최종 반감기가 rFVIII(애드베이트주)보다 유의하게 길었음. (19. vs. 12.4 hours; P<0.001)

○ **[Kids A-LONG]**[16] 이전에 치료받은 적이 있는 12세 미만의 중증(FVIII level <1% IU/dL)의 A형 혈우병 환자(n=69)를 대상으로, rFVIIIFc의 억제인자 발현, 약동학 등을 평가하기 위해 비무작위 배정, 다기관, open-label 임상시험을 수행한 결과,

- 1차 평가 지표인 억제인자 발현에 대해 신청품(rFVIIIFc)에 대한 억제인자(중화항체) 발현[17]은 없었음. 54명의 환자가 약동학 분석에 포함되었고, rFVIIIFc의 최종 반감기는 6세 미만에서 12.67[95% CI 11.23-14.11], 6세 이상에서 14.88[95% CI 11.98-17.77]이었음. 연간출혈률(ABR,median)은 전체기간 동안 1.96[IQR 0.00-3.96]이었음. 투여간격(median)은 약 3.5일이었음.

○ **[ASPIRE]**[18] A-LONG과 Kids A-LONG 연구를 완료한 A형 혈우병(FVIII level <1 % IU/dL) 환자(n=211)를 대상으로 신청품(rFVIIIFc)의 유지요법과 출혈 에피소드 치료에 대한 장기간 안전성과 효과의 중간 분석 결과,

- 선행연구기간을 포함한 각 연구의 투여기간 중앙값은 111.7주(A-LONG 환자), 51.1주(Kids A-LONG 환자) 이며 연장 연구기간 동안 용량[19]과 군[20]의 변경은 허용함. rFVIIIFc(신청품)의 모든 환자에서 억제인자(중화항체)[21] 발현이 나타나지 않았으며, 심각한 알러지 반응이나 아나필락시스, 사망은 보고되지 않음.

- A-LONG 환자 중 출혈 에피소드가 한 번도 발생하지 않은 비율은 1군(개별유지요법), 2군(주 1회 유지요법), 3군(변경 유지 요법) 각각 38.9%, 22.2%, 23.5% 이며 출혈 에피소드는 4군(출혈 에피소드

15) ED: exposure day, 억제인자 발현 예측에 사용되는 개념으로 투여의 단위기간인 1일이 1ED임.

16) Young G et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A.

17) Nijmegen-modified Bethesda assay titer로 0.6 BU/mL 이상이고, 약 2-4주 간격의 두 샘플에서 확인된 경우

18) Nolan B et al Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in subjects with haemophilia A

치료군)에 비해 유지요법군이 낮았음. 연간출혈률[median, IQR]은 1군 0.66[0.00-2.63], 2군 2.03[0.60-4.39], 3군 1.97[0.96,7.03], 4군 18.36[10.45-30.46]임. Kids A-LONG 환자 중 출 혈 에피소드가 한 번도 발생하지 않은 비율은 개별유지요법 환자 중 59.3%, 변경유지요법 환자 중 50.0%임. 연간출혈률[median, IQR]은 개별유지요법 환자중 6세 미만(n=29)은 0.00[0.00-2.00], 6세이상(n=30)은 1.54[0.00-3.41]이며 변경유지요법(n=1)의 경우, 6세미만에서 6.55, 6세 이상(n=1)에서 0.00이었음.

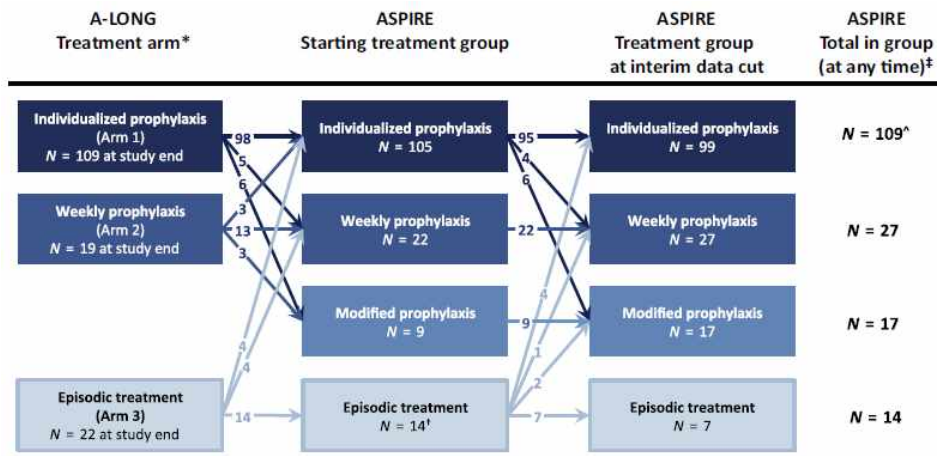
(5) 학회의견

○ 관련 학회 의견에서는, 신청품은 기존 유전자재조합 제제들에 비해 긴 반감기를 가지며, 예방 요법과 치료 요법 모두 동등해 보이는 유효성과 안전성을 보임. 또한, 기존 유전자재조합제제들과 비교시 유지요법에서 투여횟수가 감소되어 정맥투여의 불편함을 줄이고 삶의 질 개선에 기여할 수 있음.[22)23)]

19)

환자군(n=211)	참여자 그룹 정의
1군: 개별유지요법군(n=118)	1일째 25 IU/kg, 4일째 50 IU/kg 또는 유지용량 3~5일마다 25-65 IU/kg, 12세 미만, 필요한 경우 최대 80IU/kg, 2일 간격까지 투여함.
2군 : 주1회 유지 요법군(n=27)	65 IU/kg
3군: 변경유지요법군(n=17)	개별유지용법 또는 주1회 유지요법으로 적절하게 유지 되지 못하는 경우 적용
4군: 출혈 에피소드 치료군(n=14)	출혈 에피소드의 증증도에 따라 용량 결정

20)



21) 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 혈우병연구회. 3판. 2017.)

22) 한국혈전지혈학회([redacted])

23) 대한혈액학회([redacted])

(6) 진료상 필수여부

○ 신청품은 “A형 혈우병 환자의 출혈의 억제 및 예방, 수술전후 관리, 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Recombinant Blood Coagulation Factor Ⅷ, Moroctocog Alfa, Beroctocog Alfa 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료 상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준소위원회 (2017년 12월 20일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[339] Recombinant blood coagulation factor VIII Efmoroctocog alfa 주사제 (품명 : 엘록테이트주 등)	1. 입원환자의 경우 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여함을 원칙으로 함. 2. 외래 환자의 경우 허가사항 범위 내에서 아래와 같이 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 1회 투여용량(1회분) : 20-25 IU/kg 다만, 중등도(moderate) 이상 출혈의 경우 의사의 의학적 판단에 따라서 최대 30 IU/kg 나. 투여횟수 1) 매월 첫 번째 내원시는 4회분까지, 두 번째 내원시는 3회분(만 18세 이하의 중증 환자*는 4회분)까지 인정하여 매월 총 7회분(만 18세 이하의 중증 환자*는 8회분)까지 인정 2) 다만, 매월 7회분(만 18세 이하의 중증 환자*는 8회분)을 투여한 이후에 출혈이 발생하여 내원한 경우에는 1회 내원 당 2회분까지 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, 이태리, 스위스, 프랑스 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가결과

- 검색되지 않음