지비주[다목토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)](바이엘코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	damoctocog alfa pegol 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU
제형 및 성상	흰색 또는 옅은 노란색의 동결건조분말 제제이고 용제 혼합 후 무색투명하고 입자가 없는 액상의 주사제이다.
효능·효과	이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제 • 수술 전후 출혈의 관리 • 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.
용법·용량	**출혈 시 보충요법** (On demand treatment) 이 약의 투여량의 계산은 체중 1kg당 제 8인자 1IU가 제 8인자 혈중 농도를 2IU/dL 증가시킨다는 경험적 연구 결과에 근거하고 있다. 이 약의 투여량은 다음의 계산식을 사용하여 결정된다: 투여량 (IU) = 체중(kg) x 필요한 제 8인자 증가치 (정상의 % 또는 IU/dL) x 예상된/관찰된 회복률의 상대적 수치 (예를 들어 회복률이 IU/kg 당2.0 IU/dL일 경우 0.5) 제 8인자의 예상 증가치 (IU/dL 또는 정상의 %) = [총 용량 (IU)/체중(kg)]x2 (IU/kg 당IU/dL) 회복률 “2%”는 “이 약 1IU/kg이 제 8인자의 활성을 2% 증가시킴”을 의미한다. 이 약의 필요한 용량은 출혈 양상이나 출혈 정도에 따라 결정된다. 아래 표에 나타난 출혈이 발생한 경우, 제 8인자활성이 주어진 시간동안 제시된 혈장 내 활성 수준([정상의 %] [IU/dL])이하로 떨어져서는 안된다. 출혈 발생 시 용량 결정은 아래의 표를 참고한다. 표 1: 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 출혈이 발생한 경우 및 출혈 시 보충요법 시 투여량 결정 지침

출혈/출혈성 이벤트의 수준	필요한 혈중 제 8인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	치료 기간
경미한 출혈 (예. 초기 혈관절증, 경증 근육 출혈,구강 출혈)	20-40	매 24-48 시간마다 반복 투여	출혈이 해소될 때까지
중등도의 출혈 (예. 보다 광범위한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종)	30-60	매 24-48시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지
중증의 출혈 (예. 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈, 위장 출혈, 중추신경계 출혈, 인두뒤 또는 후복막 공간 또는 장요근초 내 출혈, 생명 또는 사지를 위협하는 정도의 출혈)	60-100	매 8-24시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지

수술 전후 관리

수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표2와 같다. 제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

표2. 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 수술 전후 관리(수술 중의)를 위한 투여량 결정 지침

수술 종류	필요한 제 8인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 수술 (예. 발치)	30-60 (수술 전후)	매 24시간마다	출혈이 해소될 때까지 최소 1일
대수술 (두개 내, 복강 내, 흉곽 내 또는 관절 치환술)	80-100 (수술 전후)	매 12-24시간마다 반복 투여	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함. 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 제 8인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

일상적 예방요법 (Routine prophylaxis)

- 초기 권장 용량은 30~40 IU/kg 투여이며 매1주마다 2번씩 투여한다.
- 출혈 에피소드에 따른 조절 요법:
  - 5일 간격 45~60 IU/kg 투여요법으로 조절할 수 있다
  - 개개인에 따라 투여간격을 더 줄이거나 늘려서 요법을 조절할 수 있다.

의약품 분류	339(기타의 혈액 및 체액용약) / 전문의약품
품목허가일	2022년 7월 5일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

□ **혈우병(Hemophilia) 질환의 특성**[1)2)3)]

○ 혈우병은 X염색체에 위치한 유전자 돌연변이로 혈액응고 8인자(FⅧ) 또는 9인자(FIX) 활성도가 정상인에 비해 감소된 선천성 출혈 질환으로 FⅧ 활성도가 감소된 경우를 A형, FIX 활성도가 감소된 경우를 B형 혈우병으로 분류하며 2020년 말 국내 환자수는 A형 1,755명, B형 438명임.

○ 혈우병의 치료는 응고인자 보충요법(replacement therapy)이며, 크게 '필요시 보충요법(on-demand)' 또는 주기적으로 인자를 보충하는 '예방요법(routine prophylaxis)'이 있음.

- '필요시 보충요법'의 경우 출혈 부위와 정도에 따라, 응고인자에의 접근성에 따라 권장 투여량이 다르며 출혈 시에는 되도록 신속히 응고인자를 정맥 주사하는 것이 필수적임.
- '예방요법'이란 주기적으로 응고인자를 투여하여 인자활성도의 기저치를 1% 이상 (혈우병성 관절병증이 있는 경우 3%)으로 유지하여 출혈 빈도를 낮추고 합병증을 예방하는 방법임.

○ 혈우병 치료 응고인자는 혈장유래 응고인자와 유전자재조합 응고인자가 있으며 유전자재조합 응고인자는 반감기 연장 등 PK 값에 따라 Standard Half-life 제제와 Extended Half-life 제제로 구분됨.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 혈액응고 제8인자를 대체하는 유전자재조합 단백질로서, "A형 혈우병(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년 환자에서의 출혈 에피소드의 보충요법 및 억제, 수술 전후 출혈의 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법"에 허가 받은 약제로, 페길화(PEGylated)되어 청소율은 감소시키고 반감기를 연장시킨 제제임.

---

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022.

2) 2020 혈우재단백서. 한국혈우재단

3) 혈우병 진료 매뉴얼 3판. 대한혈액학회 혈우병연구회

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[4)5)] 및 임상진료지침[6)7)]에서 혈우병 환자의 치료로 응고인자 보충요법을 권고하고 있으며, 8인자 대체요법 중 반감기가 연장된 유전자재조합 제제중의 하나로 신청품을 제시하고 있음.

- 국제혈우병연맹의 가이드라인[8)]에 따르면 혈장유래제제와 유전자재조합제제 사이 권고수준의 차이는 없으나 국내 가이드라인[9)] 및 호주 가이드라인[10)]에서 바이러스, 크로이츠펠트-야콥병(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 등의 감염 가능성을 이유로 혈장유래제제보다 유전자재조합제제의 우선적 사용을 고려할 수 있다고 언급함.

- 또한 유전자재조합제제 중 반감기 연장 제제(EHL)는 표준 반감기 제제(SHL)보다 약 1.4-1.6배 정도의 연장된 반감기를 가지고 있으며 투여 횟수를 감소시킬 수 있으나, 소아를 제외한 환자군에서 청소율은 비슷한 수준임. EHL과 SHL 제제 중 권고수준의 차이는 없으며 환자의 약동학적 수치, 출혈 양상, 환자 선호 등을 모니터링하며 치료를 개별화 할 것을 권고함.

---

4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022.

5) Williams Hematology. 10e. 2020.

6) WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA. 3rd edition. 2020.

7) MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2022.

8) WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA. 3rd edition. 2020.

9) 2011 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회

10) Guidelines for the management of haemophilia in Australia. 2016.

(4) 임상시험 결과

○ [PROTECT VIII][11] 이전에 150일 노출기간 이상으로 FVIII 치료를 받은 12세~65세 중증[12] 남성 A형 혈우병 환자(n=134)를 대상으로 신청품을 비예방요법(출혈 시 보충요법) 또는 예방요법[13]으로 36주 투여한 다기관, open-label, 부분적 무작위 배정, 2/3상 임상시험 결과

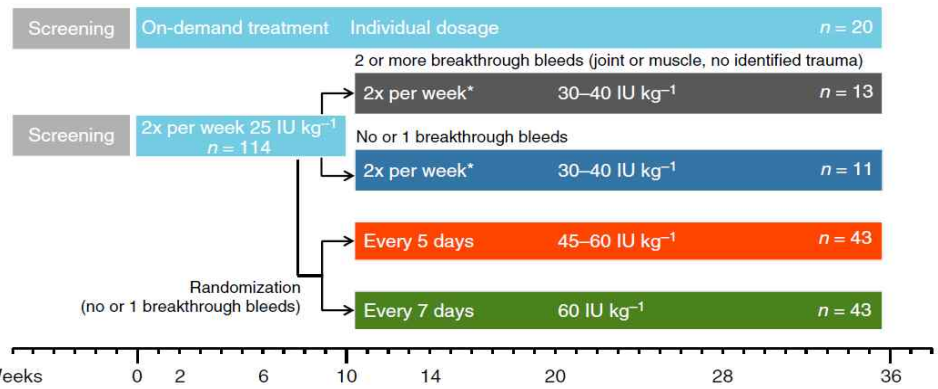
– **(일상적 예방요법)** 연간출혈률(ABR)[14]은 무작위 배정되지 않은 주2회 투여군에서 중앙값 1.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:5.2), 매 5일 투여군 중앙값 1.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:4.2), 매 7일 투여군 중앙값 3.9회(사분범위 Q1:0.0, Q3:6.5)로 나타남.

▪ 매 7일 투여군 중 출혈 조절이 되지 않은 11명(26%)은 투여 간격을 변경하였으며[15] 변경하지 않은 32명의 ABR 중앙값은 0.96회(사분범위 Q1:0.0, Q3:4.3)였음.

11) Reding MT et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost. 2017;15(3):411-419.

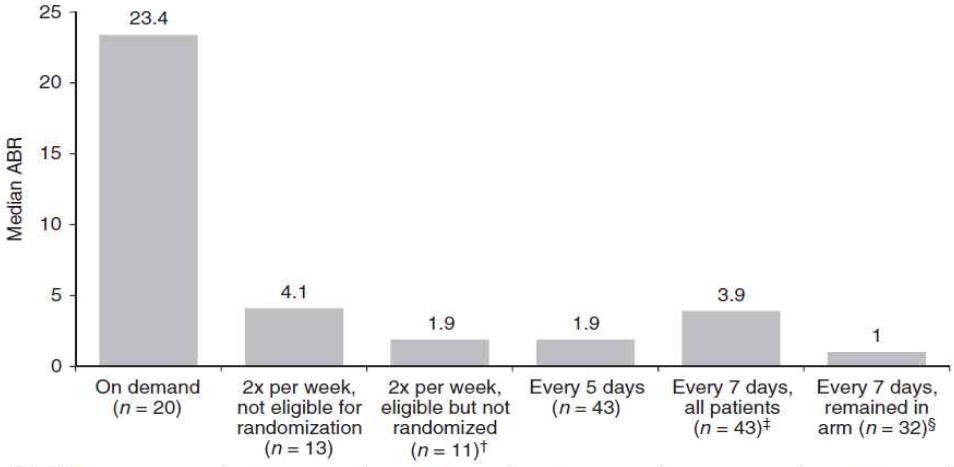
12) FVIII activity 〈 1%인 환자

13) 예방요법(114명): run-in 기간인 10주 동안 25IU/kg을 주2회 투여하였으며, run-in 기간에 출혈(breakthrough bleed)이 >1인 환자(13명)는 30~40IU/kg으로 주2회 투여하고, run-in 기간에 출혈(breakthrough bleed)이 ≤1인 환자는 매 5일(43명, 45~60IU/kg 투여) 또는 매 7일(43명, 60IU/kg 투여) 투여군으로 무작위 배정하였으며 무작위 배정에 참가하지 못한 환자(11명)는 주2회 (30~40IU/kg) 투여함.



14) annualized bleeding rate, 총 연간 출혈 횟수

15) 11명(26%)의 환자 중 8명은 매 5일 투여, 3명은 주2회 투여로 투여 간격을 변경함.



Q1; Q3*	17.8; 37.3	2.0; 10.6	0.0; 5.2	0.0; 4.2	0.0; 6.5	0.0; 4.3
Run-in ABR (weeks 0–10)	–	17.4	0	0	0	–
Mean total dose, IU kg^{-1} $year^{-1}$	–	4497.8	3341.1	3671.8	3466.0	–
Mean IU kg^{-1} $infusion^{-1}$	–	38.9	31.5	45.3	56.8	–

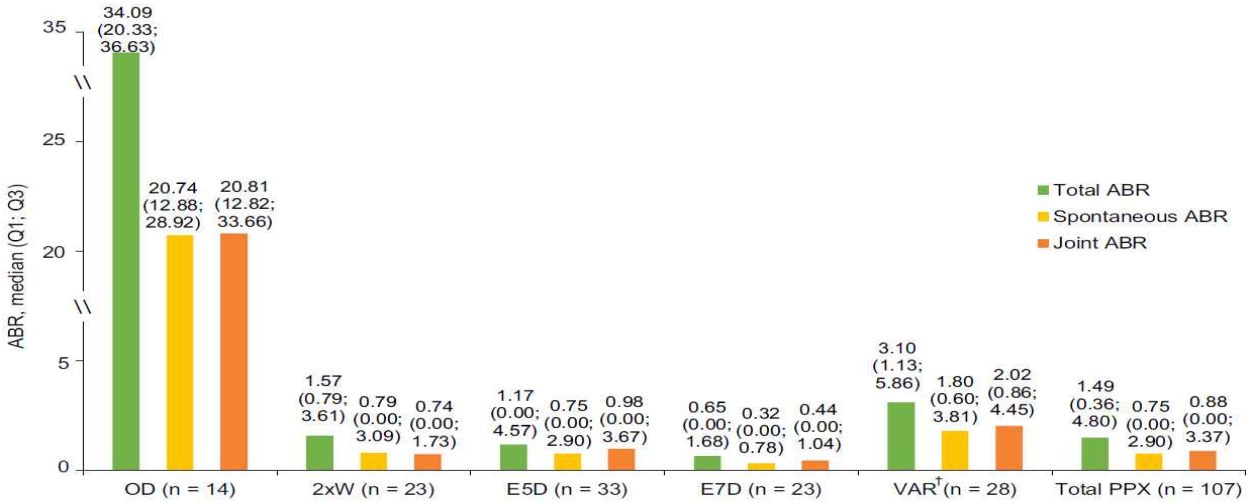
- **(출혈 시 보충요법, 출혈 에피소드의 조절)** 출혈 시 보충요법군과 예방요법군에서 총 702건의 출혈이 있었으며, 대부분의 출혈(90.6%)이 신청품 1회 또는 2회 투여로 치료되었고 투여량의 중앙값은 33.7IU/kg이었음.
- **(안전성 평가 결과)** FVIII 항체는 검출되지 않았고 100명(74.6%, 100/134)의 환자가 이상반응을 보고하였으며 비인두염(17.9%), 두통(11.9%), 관절통(7.5%), 요통(6%) 순이었음. 신청품과 연관된 이상반응은 12명의 환자에서 보고되었음(9%).

○ [PROTECT VIII extension][16] PROTECT VIII 임상시험을 완료한 환자 대상으로 신청품을 예방요법 또는 필요시 보충요법으로 노출기간 100일 이상 투여[17]한 다기관, open-label, 2/3상 임상시험 결과

- 연간출혈률(ABR)은 필요시 보충요법군에서 중앙값 34.09회(사분범위 Q1:20.3, Q3:36.6), 전체 예방요법군(Total PPX)에서 중앙값 1.49회(사분범위 Q1:0.36, Q3:4.80)로 나타났으며 투여방법을 변경하지 않은 예방요법군(2xW, E5D, E7D)에서 중앙값은 모두 2.0회 미만이었음.

16) Reding MT et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. Haemophilia. 2021;27(3):e347-e356.

17) 확장연구에서 예방요법 투여 환자(n=107)의 누적 연구 시간 중앙값은 3.2년(0.1-6.3)이며 노출 기간 중앙값은 211일(9-621)임.



- 안전성 평가 결과, FVIII 항체는 검출되지 않았으며 필요시 보충요법군의 71.4%(10/14), 예방요법군의 80.4%(86/107)에서 이상반응이 보고되었고 약과 관련된 이상반응은 총 10명(8.3%)의 환자에서 보고되었음(근골격계 질환, 실험실 수치 이상 등).

○ **[수술 전후 출혈 관리]**[18] 이전에 150일 노출기간 이상으로 FVIII 치료를 받은 12세~65세 중증[19] 남성 A형 혈우병 환자(n=20)를 대상으로 대수술(26건) 후 출혈 조절을 위해 신청품을 투여한 다기관, open-label 임상시험 결과

- 1차 평가지표인 수술 후 출혈 조절에 대한 평가[20]는 모든 수술에서 양호(17/26) 또는 우수(9/26)로 평가되어 혈우병이 아닌 환자에서 보고되는 예상 출혈과 유사하거나 더 적었음.

- 안전성 평가 결과 수술 중 출혈과 관련된 합병증은 없었으며 이상반응은 19건이 보고되었으나 대부분 약물과 관련이 없었음.

18) Santagostino E et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. Thromb Res. 2019;183:13-19.

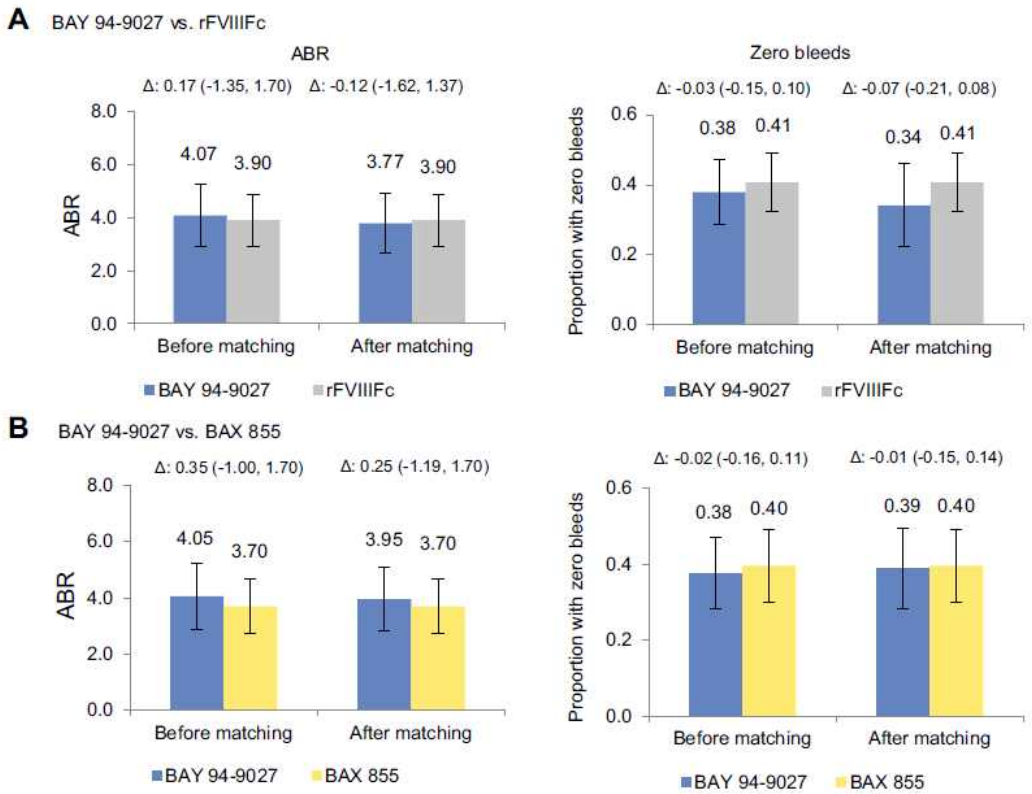
19) FVIII activity 〈 1%인 환자

20) 우수 - 예상과 비교하여 출혈 적음, 양호 - 예상한 정도의 출혈, 보통 - 예상과 비교하여 출혈 많음, 나쁨 - 출혈이 조절되지 않음

○ [MAIC 문헌][21] A형 혈우병 환자의 일상적 예방요법에서 신청품과 다른 3종의 유전자재조합 8인자 제제[22]에 대하여 MAIC(matching-adjusted indirect comparison) 방법을 이용하여 유효성 비교 평가한 결과

- 평균 연간출혈률(ABR)은 matching 이후 신청품과 다른 유전자재조합 8인자 제제 간 유사하였고, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음(3.77 vs 3.90 (엘록테이트(rFVIIIFc)군), 3.95 vs 3.70 (애디노베이트(BAX 855)군), 4.28 vs 6.30 (표준반감기제제(rAHF-PFM-2004)군), 1.87 vs 1.80 (표준반감기제제(rAHF-PFM-2012)군).

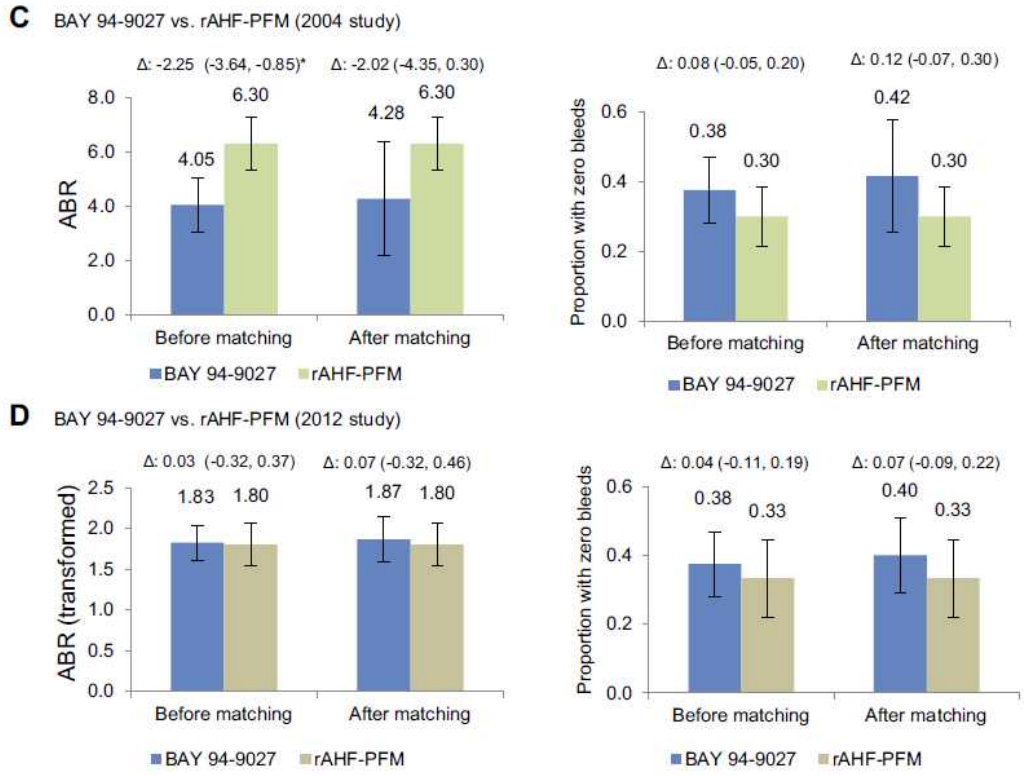
- zero bleeds 환자 비율은 matching 이후 신청품이 엘록테이트(rFVIIIFc)군과 애디노베이트(BAX-855)군보다 적었고, 표준반감기제제(rAHFPFM)군보다 많았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았음.



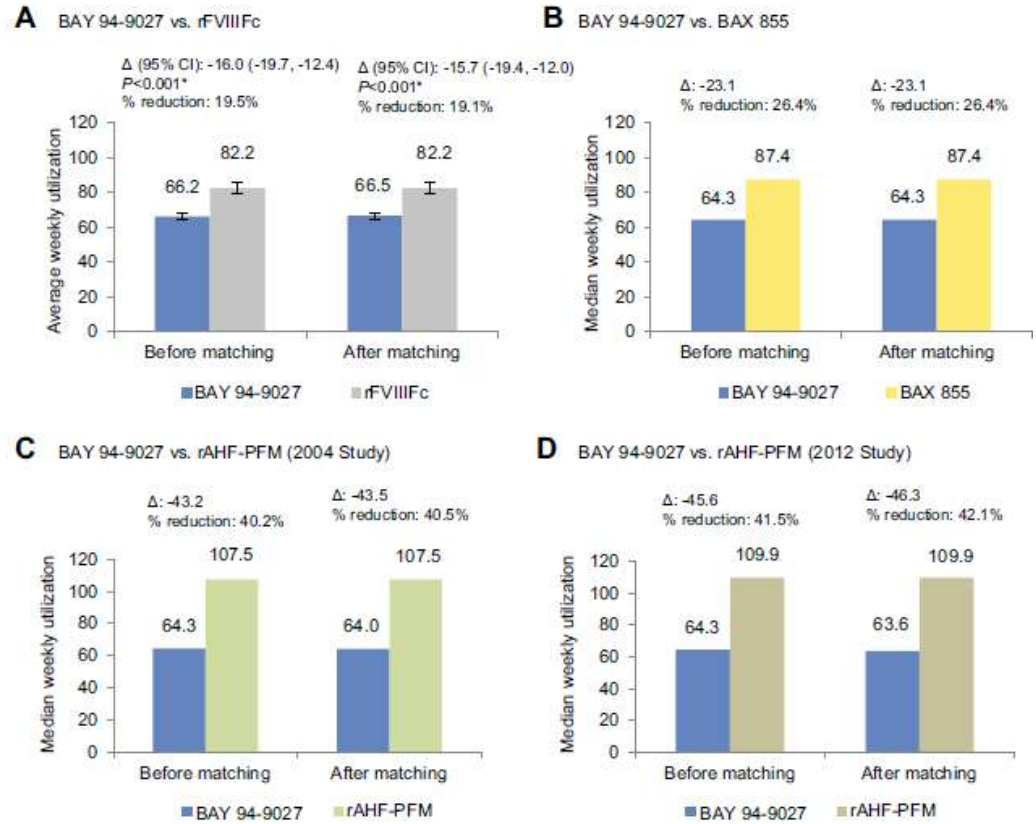
21) Batt K et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. J Blood Med.2019;10:147-159

22)

성분명	rFVIIIFc	BAX 855	rAHFPFM
일반명	엘록테이트 (Eloctate)	애디노베이트 (Adynovate)	표준반감기 8인자 제제 (recombinant antihemophilic factor/plasma/albumin-free method 제제)



- 8인자 제제 주간 투여용량은 matching 이후 신청품 66.5 IU/kg/week, 엘록테이트(rFVIIIFc)군 82.2 IU/kg/week으로 통계적으로 유의미하게 적었으며(P<0.001), 애디노베이트(BAX-855)군과 표준반감기제제(rAHFPFM)군과의 간접비교에서도 투여용량은 적었으나, p value가 측정되지 않았음.



○ [systematic review 문헌][23] 청소년 및 성인 A형 혈우병 환자의 예방요법으로 사용한 유전자재조합 제8인자 반감기 연장제제의 3상 임상시험에서의 출혈율(ABR)과 8인자 제제 사용량에 대한 체계적 문헌고찰 결과[24]

- Median ABR(IQR)은 앱스틸라(rVIII-SingleChain)군 1.14(0.00-4.30), 엘록테이트(rFVIIIFc)군 1.6(0.0-4.7), 애디노베이트(BAX-855)군 1.9(0.0-5.8), run-in 기간 동안 2번 이상 출혈을 경험한 신청품군(BAY 94-9027†) 4.1(2.0-10.6), 출혈 경험이 1번 이하인 신청품(BAY 94-9027‡)군 1.9(0.0-5.2) 이었음.
- 연간 약제 평균 사용량은 앱스틸라(rVIII-SingleChain)군에서 4472.5 IU/kg, 엘록테이트(rFVIIIFc)군에서 4440.8 IU/kg, 2번 이상 출혈을 경험한 신청품군(BAY 94-9027†)에서 4497.8 IU/kg, 출혈 경험이 1번 이하인 신청품(BAY 94-9027‡)군에서 3341.1 IU/kg으로 나타남.
- 체계적 문헌고찰은 각 연구 간의 차이가 있다는 제한점이 존재하나, 유전자재조합 제8인자 반감기 연장제제들 사이 유사한 유효성과 약제 사용량을 보였음.

Product[25] dose	Patients (n); Age (years), mean (SD)	ABR, median (IQR), mean [SD]	AsBR, median (IQR), mean [SD]	AjBR, median (IQR), mean [SD]	Consumption (IU/kg/year), median	Consumption (IU/kg/year), mean
rVIII-SingleChain 20-50 IU/kg 2 or 3 weekly	n=126; 29.7 (11.1)	1.14 (0.00-4.30) 3.32 [5.34]	0.00 (0.00-2.66) 2.33 [5.07]	Not reported	4282.9	4472.5 (SD: 1794.0)
rFVIIIFc 25 IU/kg on day 1, 50 IU/kg on day 4, followed by 25-65 IU/kg, every 3-5 days	n=117; 29 (12, 65)	1.6 (0.0-4.7), Not reported	0.0 (0.0-2.0), Not reported	0.0 (0.0-1.7) Not reported	4050.8	4440.8
BAX 855 45 ± 5 IU/kg 2weekly	n=120; 28 (12, 58)	1.9 (0.0-5.8), 3.7 [4.7]	0 (0.0-2.2), 2.1 [3.5]	0.0 (0.0-2.0) 1.8 [3.0]	4546	Not reported
N8-GP 50 IU/kg every 4 days	n=175; 30.6 (12.5)	1.18 (0.00-4.25) 3.04 [2.45-3.77]	0.00 (0.00-1.82) Not reported	0.85 (0.00-2.84) Not reported	Not reported	4845

23) Graf L et al. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. Journal of medical economics vol.23,12. (2020):1493-1498.

24) 포함된 논문의 결과 지표로 annualized bleeding rate(ABR), spontaneous ABR(AsBR), joint ABR(AjBR), rFVIII consumption 중 적어도 하나는 측정되어야 함.

BAY 94-9027† 30-40 IU/kg 2 weekly	n=13; 31.4 (11.6)	4.1 (2.0-10.6), Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	4497.8
BAY 94-9027‡ 30-40 IU/kg 2 weekly	n=11; 33.1 (11.0)	1.9 (0.0-5.2), Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	3341.1

†Group who experienced >1 bleed during the study run-in phase so were not eligible for randomization
‡Group who experienced ≤1 bleed in the study run-in phase who were eligible for randomization but not randomized as the randomization arms were full

25)

성분명	rVIII-SingleChain	rFVIIIFc	BAX 855	N8-GP	BAY 94-9027
일반명	앱스틸라주 (Afstyla)	엘록테이트 (Eloctate)	애디노베이트 (Adynovate)	Esperoct	지비주 (Jivi)

(5) 학회의견

○ 관련 학회[26][27]에 따르면 신청품은 대체약제와 비교 시 투여 간격이 가장 넓고 투여 간격 사이의 혈중 최저 농도치가 가장 높아 복약순응도가 다른 약제에 비해 좋고 안정적으로 질환을 관리할 수 있는 장점이 있다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “A형 혈우병(혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년 환자에서의 출혈 에피소드의 보충요법 및 억제, 수술 전후 출혈의 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Recombinant blood coagulation factor VIII 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여 대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2022년 12월 23일

구 분	세부인정기준 및 방법
[339] Damoctocog alfa pegol 주사제(품명: 지비주 500 IU 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여 대상 이전에 150일 노출기간 이상 치료받은 적이 있는 성인 및 청소년(12세 이상) 혈우병 A환자 나. 투여 방법 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) : 20-25 IU/kg

26) 대한혈액학회([redacted])

27) 한국혈전지혈학회([redacted])

구 분	세부인정기준 및 방법
	다만, 중등도(moderate) 이상 출혈의 경우 의사의 의학적 판단에 따라서 최대 30 IU/kg - 입원진료가 필요하나 외래진료를 받는 경우, 임상증상 및 검사 결과 등에 따라 용량 증대가 반드시 필요한 경우에는 의사소견서 첨부시 인정함 나) 투여횟수 (1) 매4주 첫 번째 내원 시는 4회분까지, 두 번째 내원시는 3회분(중증 환자*는 4회분)까지 인정하여 매4주 총 7회분(중증 환자*는 8회분)까지 인정 - 환자의 상태가 안정적인 경우 등 의학적 판단에 따라 매4주 1회 내원 시 총 7회분(중증 환자*는 8회분)까지 인정 가능함. (2) 다만, 매4주 7회분(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

※ 급여기준(안)은 급여로 평가된 경우에 한하여 적용되며, 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정 또는 재결정 신청 등에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 5개국(미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스)에 수재되어 있음

○ 제외국 평가 결과

- 검색되지 않음.