파발타캡슐200밀리그램(입타코판염산염수화물)(한국노바티스㈜)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1캡슐 중 Iptacopan hydrochloride monohydrate 225.8mg (as iptacopan 200mg)
제형 및 성상	흰색 또는 거의 흰색 내지 연자줏빛 분홍색 분말이 든 연노란색의 경질 캡슐제
효능·효과	성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료
용법·용량	피낭성 세균에 의한 심각한 감염의 위험을 줄이기 위해, 폐렴구균(Streptococcus pneumoniae) 및 수막구균(Neisseria meningitidis A, C, W, Y 및 B형)에 대해 백신 접종을 실시해야 한다. 가능한 경우, B형 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae Type B)에 대한 백신 접종을 받을 것을 권장한다. 백신은 국내 예방접종 지침 권장 사항에 따라 이 약으로 치료하기 최소 2주 전에 투여되어야 한다. 이 약의 권장용량으로 200mg을 1일 2회 식사와 관계없이 경구투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 부수거나 씹지 않아야 한다. 복용을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 이 약 1회 복용량을 복용하고 (다음 예정된 복용일정 바로 전일지라도) 정규 복용 일정을 재개하도록 한다. <항 C5 (에쿨리주맙, 라불리주맙) 치료법에서 이 약으로 전환하는 환자> 갑작스러운 치료 중단으로 인한 용혈의 잠재적 위험을 줄이기 위하여, - 에쿨리주맙에서 전환하는 환자의 경우, 에쿨리주맙 마지막 용량을 투여하고 1주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다. - 라불리주맙에서 전환하는 환자의 경우, 라불리주맙 마지막 용량을 투여하고 6주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다. 그 외 다른 PNH 치료법에서 이 약으로 전환하는 경우, 이 약의 치료 시작 시점에 대한 사용 가능한 자료는 없다.
의약품 분류	142(자격요법제(비특이성 면역원제제를 포함)), 전문의약품
ATC	L04AJ08
약리기전	신청품은 보체 대체 경로의 주된 단백분해효소인 Factor B에 선택적으로 작용하여 C3의 절단, 하향 인자(downstream effector)의 생성과 말단 경로의 증폭을 조절함. C3b 매개 EVH(혈관 외 용혈)와 말단 보체 및 MAC 매개 IVH(혈관 내 용혈)를 모두 조절함.
품목허가일	2024년 8월 29일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; PNH)[1)2)3)4)]

- **(정의)** 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 PIGA(Phosphatidylinositol-glycan class A) 유전자의 후천적 돌연변이로 인해 비정상적인 보체 반응이 일어나게 되면서 지속적으로 적혈구 용혈이 나타나는 희귀난치성 질환임.
  - PIGA 유전자의 변형은 GPI(Glycosylphosphatidylinositol) 생성에 장애를 가져오고 적혈구 막을 보체의 공격으로부터 방어하는 단백인 GPI-anchor protein(CD55, CD59)이 결손 되면서 적혈구가 보체에 의해 쉽게 파괴되어 지속적인 용혈을 일으킴.
    - ✓ CD55는 보체계에서 C3 전환효소를 억제하여 절단되는 C3의 양을 줄이며, CD59는 세포막공격복합체(Membrane attack complex; MAC)의 형성을 억제하여 보체의 활성을 차단하는 역할을 함. PNH 적혈구에는 CD59가 없어 MAC의 공격을 받아 혈관 내 용혈(Intravascular hemolysis; IVH)이 발생하며, CD55의 결핍으로 C3b를 통한 opsonization 및 식균작용으로 인한 혈관 외 용혈(Extravascular hemolysis; EVH)이 발생함.
- **(증상)** PNH 환자는 다양한 증상과 징후를 나타내며, 만성용혈빈혈의 임상소견(피로, 호흡곤란 등)을 보이고, 밤 혹은 이른 아침에 혈색소가 섞인 검은색 소변을 배뇨하는 것이 특징적임. 보체의 공격으로 인한 혈관 내 용혈과 함께 적혈구 내 free 혈색소 등이 혈장에 유리되어 생명을 위협하는 혈전증, 만성신장질환, 폐고혈압, 장기손상 등 다양한 합병증이 나타날 수 있음.
  - 혈전증은 PNH 관련 사망률의 40-67%에 달하는 사망의 주요 원인으로, PNH 환자 중 20-40%에서 발생하며 혈전증을 처음으로 경험한 환자의 사망 위험은 5-10배 증가함.
- **(진단)** PNH의 진단은 주요 임상 증상을 확인하고, 용혈을 확인하는 검사와 질환의 원인이 되는 GPI 결핍 세포를 측정하는 유세포분석(Flow cytometry) 검사로 이루어짐.

---

1) 대한혈액학회, 혈액학, 3판, 2018. > 7.3 발작야간혈색소뇨증

2) 희귀질환헬프라인(https://helpline.kdca.go.kr) > 희귀질환정보 > 발작성 야간혜모글로빈뇨

3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023 > Ch 13-11. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

4) Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811.

- PNH 환자에서 형태학적으로 적혈구는 정상으로 보이며, 혈색소 수치는 감소하고, 젖산탈수효소(Lactate dehydrogenase; LDH)는 증가하는데 이는 용혈 정도에 비례함[5].
- PNH로의 확진은 유세포분석법으로 적혈구 및 과립구에서 측정한 발작성 야간 혈색소뇨증 클론의 크기를 평가하여 이루어짐.

- **(치료)** PNH 환자 중 대다수가 경증이며, 치료를 필요로 하지 않음. 골수형성이상 또는 재생불량성 빈혈 등이 있는 중증의 환자의 경우 조혈모세포 이식을 고려할 수 있음. 중증의 용혈 또는 혈전증 환자의 경우 보체 억제제인 eculizumab 치료가 필요함.

- **(역학)** PNH의 유병률은 영국에서 1,000,000명 당 3.5명으로 보고된 바 있으며[6], 국내 연간 PNH 발생자수는 2020년에 29명으로 보고됨[7].

- **(예후)** 과거 수혈 등 대증요법으로만 치료받은 PNH 환자의 진단 시로부터 중앙생존기간은 10-15년 정도이며[8], 국내 용혈성 PNH 환자에서도 일반인구 대비 사망 위험이 4.8배 높은 것으로 보고된 바 있음[9].
  - 보체 억제제인 eculizumab 개발 이후, eculizumab 치료를 받은 PNH 환자들은 일반인구와 유사한 생존율을 보임[10]. 국내 eculizumab 투여 환자에 대한 후향적 분석 결과, 치료기간 중앙값 52.7개월에서 전체 생존율은 96.2%였으며, 대부분의 환자(76/80명)에서 LDH 수치는 안정화되었고(LDH 정상 상한치의 1.5배 이내), 28.8%(23/80명)의 환자에서 혈관외 용혈(EVH)이 발생하였음[11].

---

5) 보체 매개 혈관 내 용혈을 측정하는데 일반적으로 LDH가 사용되고 있으며(LDH가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이상인 환자는 용혈성 환자로 분류), 용혈 환자는 LDH의 증가 외에도 합토글로빈 감소, 빌리루빈 증가, 망상적혈구의 증가를 보임.

6) Richard SJ et al. The Incidence and Prevalence of Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria and Aplastic Anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004 - 2018. Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):211-218.

7) 질병관리청, 2020 희귀질환자 통계 연보.

8) Hillmen P et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258.

9) Jang JH et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci. 2016;31(2):214-221.

10) Kelly R et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786-92.

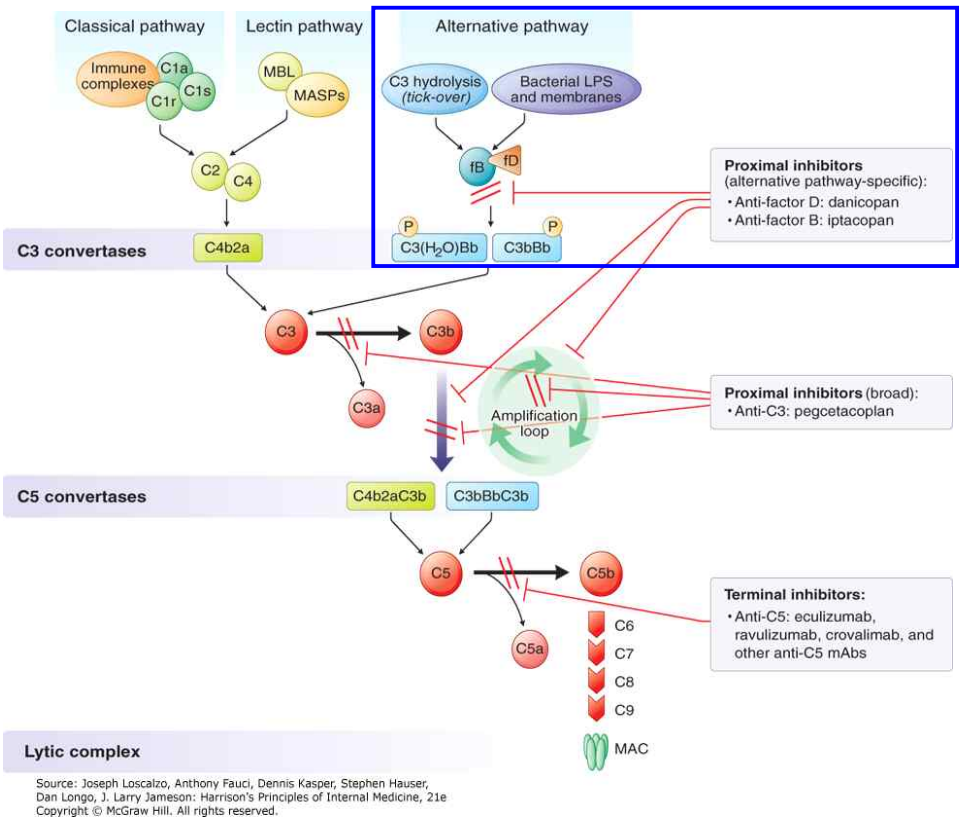
11) Kim JS et al. Long-Term Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and High Disease Burden: Real-World Data From Korea. J Korean Med Sci. 2023 Oct 23;38(41):e328.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료"에 허가된 약제로, 보체계의 여러 가지 경로 중 대체경로(AP, Alternative Pathway)에서 근위부(proximal)에 작용하여 C3 단편매개 EVH(혈관외용혈)와 말단(terminal) 보체매개 IVH(혈관내용혈)를 감소시키는 Factor B 억제제임[12)13)].

- 기존 치료제인 eculizumab, ravulizumab은 보체계의 말단에 작용하여 IVH를 감소시키는 말단 보체(C5) 억제제이며, pegcetacoplan은 C3 및 C3b에 결합하여 C3의 절단 및 보체 활성화의 하류 단계를 조절하여 IVH 및 EVH를 모두 감소시키는 C3 억제제임

- IVH는 하류 MAC에 의해 매개되는 반면, EVH는 C3b 옵소닌화에 의해 촉진되며, 신청품은 C3b 및 MAC 형성 과정에 모두 작용하여 IVH 및 EVH를 모두 감소시킴.



- 기존 치료제는 유지 용량으로 eculizumab은 2주 1회, ravulizumab은 8주 1회 정맥투여, pegcetacoplan은 주2회 피하투여로 자가 주사 가능하며, 신청품은 경구제로서 1일 2회 복용함

12) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.(2022.)

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[14)15)16)] 및 임상진료지침[17)]에서 혈관 내 용혈(IVH)과 혈관 외 용혈(EVH)을 모두 억제하는 Factor B 억제제로 언급됨

- PNH 환자에서 혈관 외 용혈이 지속되는 환자의 치료옵션으로 C5억제제보다 우월해 보인다고 언급되며,
- 1차 말단 보체 억제제 치료시 임상적으로 관련된 EVH가 발생한 경우, 근위 보체 억제제인 iptacopan, pegcetacoplan으로 변경 또는 말단 보체 억제제에 danicopan 부가요법을 권고함

14) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.(2022.)

15) Hematology; Basic Principles and Practice.(2023.)

16) Goldman-Cecil Medicine, 27th.(2024.)

17) Onkopedia, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) Guideline.(2024.9.)

(4) 임상 시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상시험 2건에 대한 결과를 보고한 총 1편의 문헌[18]을 검토함.

○ [APPLY-PNH] 6개월 이상 C5억제제(Eculizumab, Ravulizumab) 치료에도 불구하고 지속적으로 평균 헤모글로빈(Hb) 수치가 10g/dL 미만인 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자(n=97)[19]를 대상으로 신청품 및 C5억제제로 8:5 무작위배정[20], 다기관, 공개 표지, 3상 임상시험을 수행한 결과[21],

---

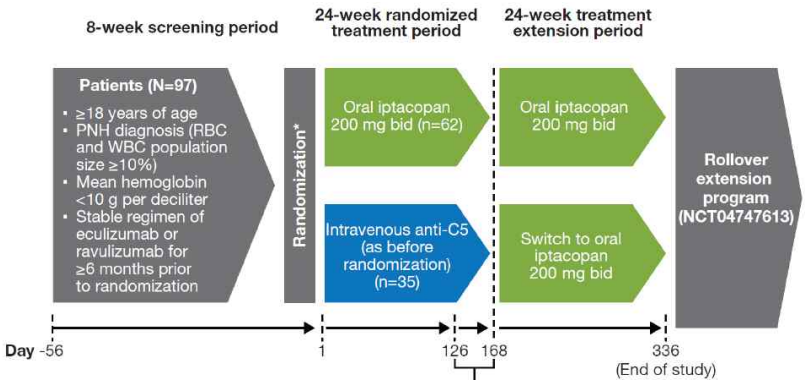
18) Regis Peffault de Latour, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.
- APPLY-PNH trial: (시작) 2021.1.25. (data cutoff) 2022.9.26.
- APPOINT-PNH trial: (시작) 2021.7.18. (data cutoff) 2022.11.2.

19) 대상환자 모집기준

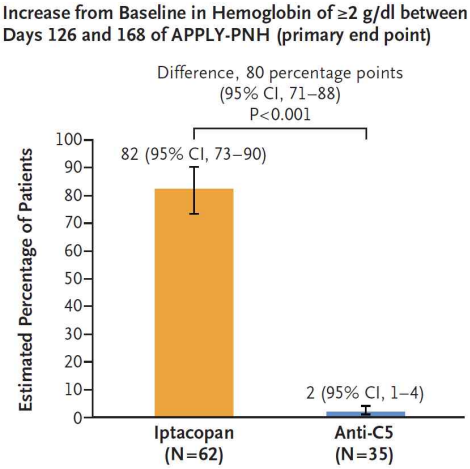
- 고감도 유세포 분석으로 측정한 RBC , WBC과립구/단핵구 클론크기가 10% 이상인 만 18세 이상의 PNH환자
- 평균 헤모글로빈 수치가 10g/dL 미만인 환자
- 골수 기능부전에 해당하지 않는 환자
- 무작위 배정 전 최소 6개월 동안 에쿨리주맙 또는 라불리주맙을 안정적으로 투여한 환자.
- 투여전 Neisseria meningitidis 백신 접종이 필요. 이전에 접종 받지 않았거나 추가접종이 필요하다면 최초투여로부터 적어도 2주 전에 백신 접종
- 투여전 S.pneumoniae 및 H.influenzae 백신 접종이 필요. 백신접종을 받지 않았다면 최초 투여로부터 적어도 2주 전에 백신 접종

20) 무작위배정은 스크리닝 이전 사용하던 항C5 약제의 종류(Eculizumab 또는 Ravulizumab)와 지난 6개월 내 수혈 여부(예 또는 아니오)로 층화 배정됨.

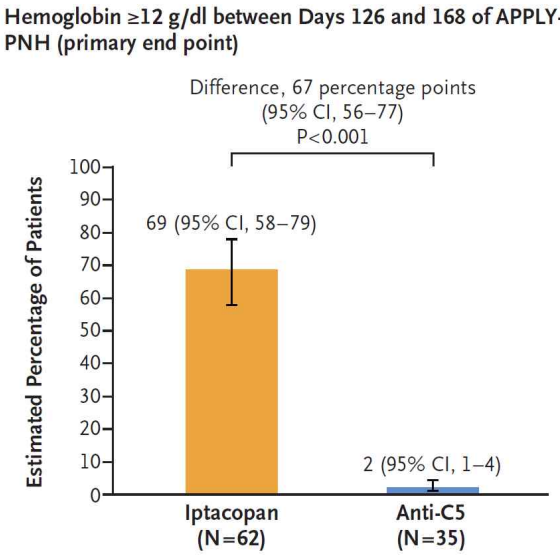
21) 임상시험 디자인



– (1차 평가지표①) 수혈 없이[22] 평균 Hb[23]가 베이스라인 대비 2g/dL 이상 증가를 보인 비율은 신청품 82%(51명/60명)로 C5 억제제 2%(0명/35명) 대비 유의한 개선을 보임(Difference 80%, 95% CI 71-88; p<0.001).



– (1차 평가지표②) 수혈 없이 평균 Hb 수치가 12g/dL 이상인 비율은 신청품 69%(42명/60명)로 C5억제제 2%(0명/35명) 대비 유의한 개선을 보임(Difference 67%, 95% CI, 56-77; p<0.001).



22) day 14~168 사이에 적혈구 수혈을 받지 않았고, 프로토콜에서 정해놓은 수혈 기준에 해당하지 않음

23) day126~168 사이에 수혈 없이 시행한 4번의 평가 중 3번 이상 측정하여 구한 값

- (2차 평가지표) 신청품은 C5 억제제 대비 수혈 회피율, 기준점 대비 Hb 변화, FACIT-F[24]척도 점수 변화, 절대망상적혈구수 변화에서 유의한 개선을 보였음

평가지표	신청품군	C5 억제제	Difference(95% CI)	p-value
수혈 회피율(%)	95	26	69(51 to 84)	<0.001
Hb 변화(g/dL)	3.6	-0.06	3.7(3.2 to 4.1)	<0.001
FACIT-F 점수 변화	8.6	0.3	8.3(5.3 to 11.3)	<0.001
절대 망상적혈구수 변화($x10^{-9}$/L)	-115.8	0.3	-116.2(-132.0 to -100.3)	<0.001

  - 베이스라인 대비 %로 나타낸 LDH변화량에서 두 군간의 차이를 입증하지 못함(신청품군 -3.5% (95%CI -10.0~3.4) vs. C5억제제군 -2.4%)

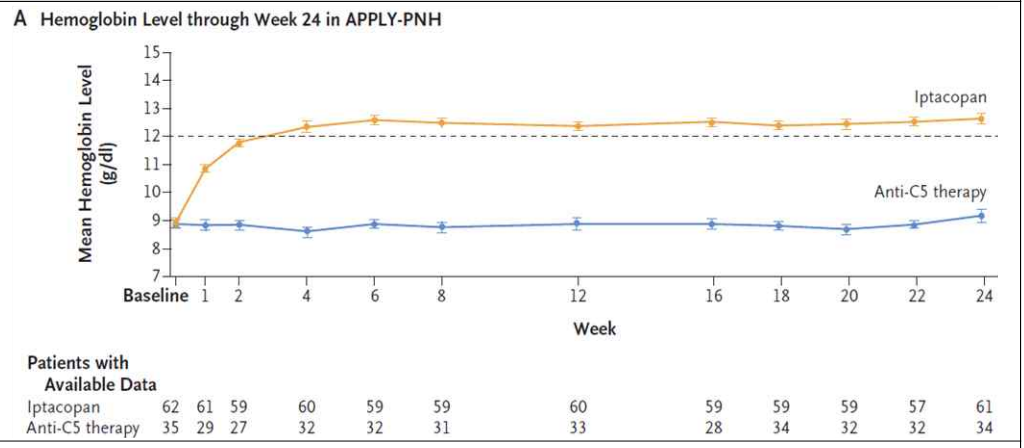
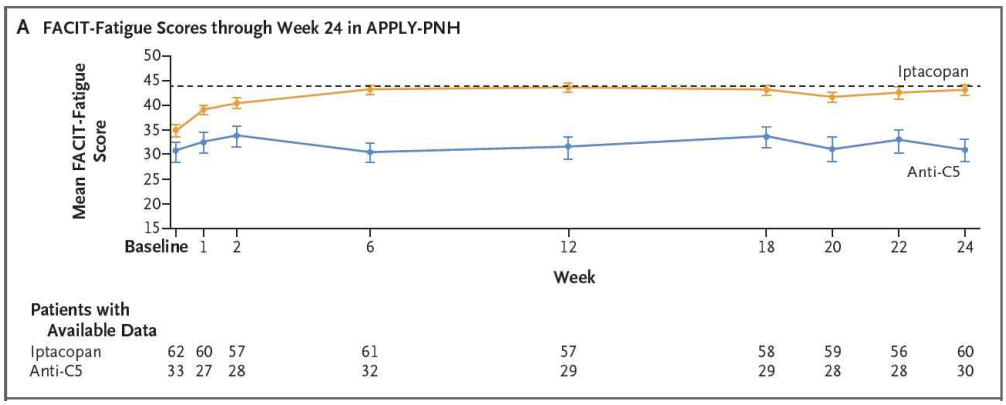
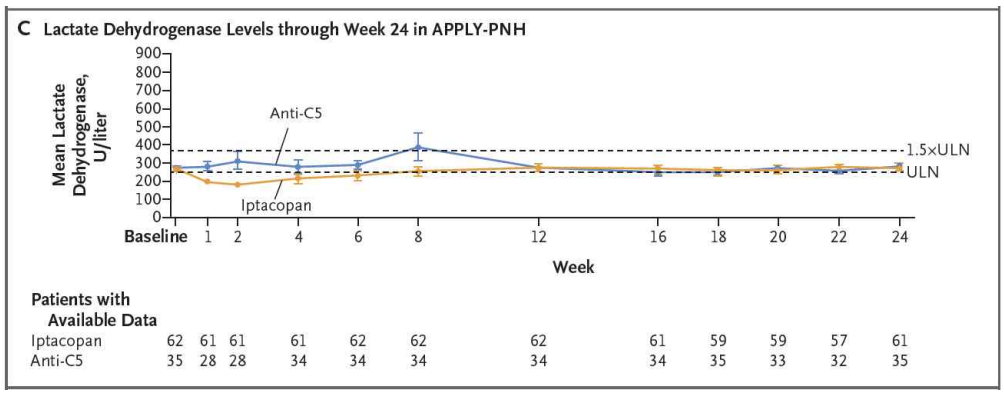
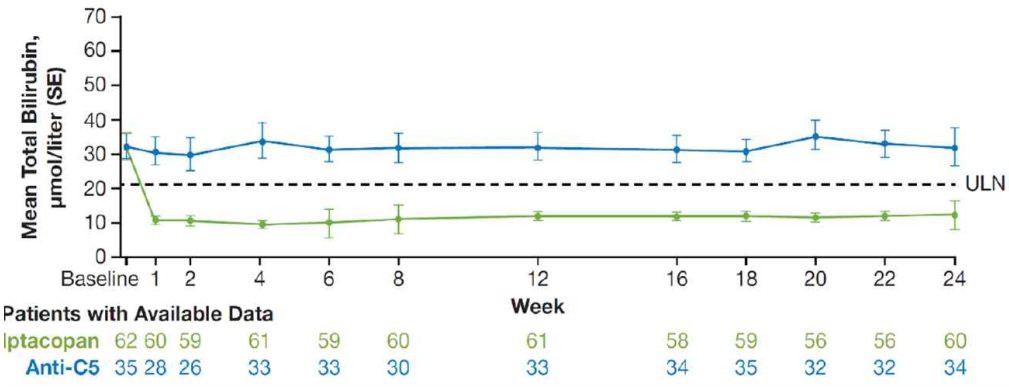
- 기타 혈액학적 지표에서 신청품이 C5 억제제 대비 개선된 수치를 보임.

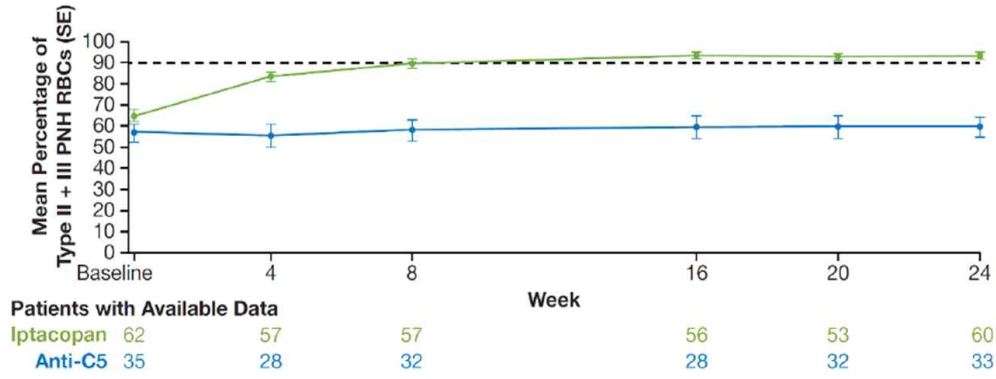
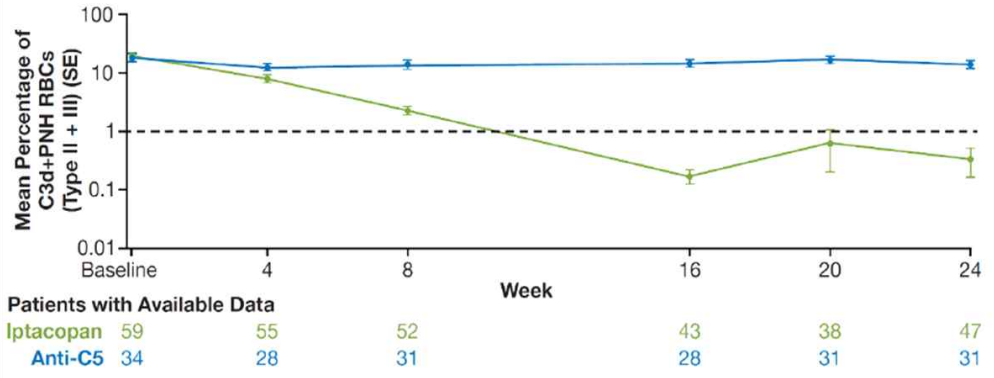
지표	신청품군	C5 억제제
Hb 수치(g/dL)	12.6	9.2
총 빌리루빈 평균 수치(μmol/L)	12.5	31.4
평균 총 PNH 적혈구(Type II+III)[25] 분율(%)	93.2	59.7
평균 C3d+ PNH 적혈구(Type II+III)[26] 분율(%)	0.3	13.5

24) FACIT-F(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)는 자가 보고된 피로도와 일상 활동 및 질환이 기능에 미치는 영향을 전반적으로 평가하는 설문조사 도구임. 점수의 범위는 0부터 52 사이로 점수가 높을수록 피로도가 적음.

25) Type II PNH 적혈구는 CD55, CD59가 일부 결핍된 적혈구를, Type III PNH 적혈구는 CD55, CD59가 전부 결핍된 적혈구로 Type II+III PNH 적혈구 증가는 용혈 감소를 의미함.

26) C3d+(C3 deposition) PNH 적혈구는 혈구 표면에 C3단편이 축적된 적혈구를 말하며, C3d+ PNH 적혈구의 분율은 혈관 외 용혈 정도를 나타냄

평가지표	결과
Hb 수치	
FACIT-Fatigue 점수	
LDH 수치	
총 빌리루빈 평균 수치	

평가지표	결과
평균 총 PNH 적혈구 (Type II+III) 분율	
평균 C3d+ PNH 적혈구 (Type II+III) 분율	

- (안전성) 24주의 치료기간동안 사망이나 치료 중단[27]으로 이어진 부작용은 발생하지 않았으며, 중대한 이상반응은 신청품의 10%, C5 억제제의 14%에서 보고됨.
  - 신청품에서 C5 억제제보다 더욱 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(16% vs. 3%), 설사(15% vs. 6%), 비인두염(11% vs. 6%), 메스꺼움(10% vs. 3%)임. 두통, 설사, 메스꺼움은 심각하지 않았으며 발병 후 일주일 이내에 해결됨.[28]
  - 임상적 돌발성 용혈(Breakthrough hemolysis; BTH)[29]은 신청품 62명 중 2명, C5 억제제 35명 중 6명에서 나타남.
    - ✓ 신청품군에서 2명의 환자에게 총 2건의 돌발성 용혈이 발생함(경증(Mild) 1건, 중등도(Moderate) 1건)[30]. 중등도 부작용의 경우 Type I PNH 적혈구 표면에 C3단편이 축적된 것이 관찰되어 면역 매개 용혈에 부분적으로 기인한 것으로 보고됨.

27) 신청품군에서 1명의 환자가 임신으로 투약 중단함.

28) 연구기간 동안 신청품군에서 주요 혈관 이상반응으로 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack) 1건이 발생하였으나 치료와 관련되지 않는다고 연구자가 판단함.

29) LDH가 정상 상한치(ULN)의 1.5배 이상이면서 다음 중 하나를 만족하는 경우 돌발성 용혈(Breakthrough hemolysis; BTH)로 정의됨.
i) Hb 2g/dL 이상 감소
ii) PNH 증상/징후 (확실한 혈색소뇨, 용혈 위기, 연하곤란, 그 외 임상적으로 PNH와 연관된 것이 분명한 증상/징후)

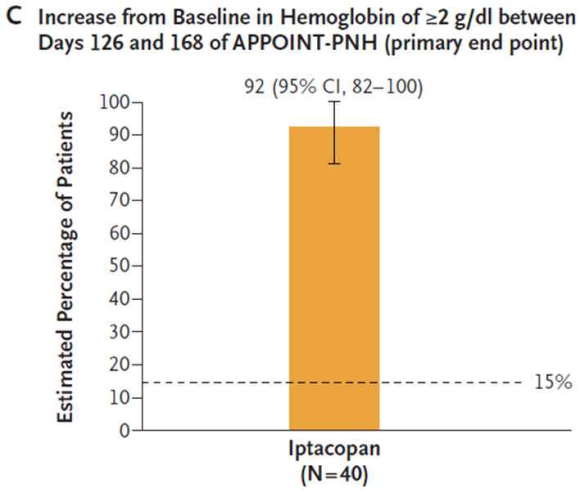
30) TEAE(Treatment Emergent Adverse Effect) 기준에 따름.

✓ C5 억제제군에서 6명의 환자에게 총 11건의 돌발성 용혈이 발생함 (경증 2건, 중등도 8건, 중증(Severe) 1건)

▪ C5 5억제제군에서 2건의 혈관 외 용혈(중증 1건, 경증 1건)이 발생함

○ [APPOINT-PNH] 이전에 보체억제제 투여 경험이 없는 PNH 성인 환자(n=40)[31]를 대상으로 다기관, 공개표지, 신청품군 단일군 임상시험을 수행한 결과[32],

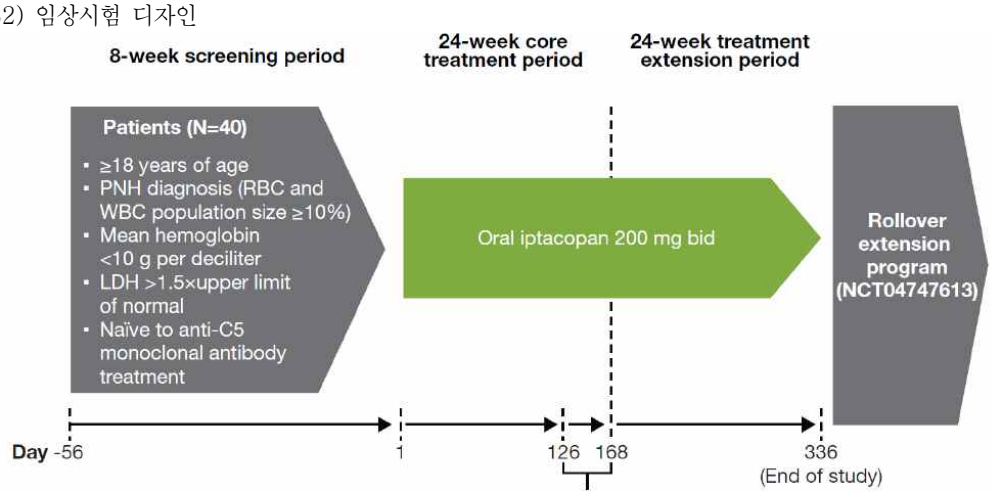
- (1차 평가지표) 수혈 없이 Hb 수치가 베이스라인 대비 2g/dL 이상 증가를 보인 비율은 92.2% (31명/33명[33], 95% CI 82.5-100.0)로 사전에 명시된 임계값인 15%를 초과함



31) 대상환자 모집 기준

- 고감도 유세포 분석을 통해 PNH를 진단받은 18세 이상 환자
- 헤모글로빈(Hb)이 10g/dL 미만
- LDH가 정상 상한치(ULN; 339U/L)의 1.5배 초과
- 폐렴구균, 수막구균(A, C, W, Y, B형) 및 헤모필루스 인플루엔자(HiB) 백신접종 또는 치료시작 14일 이전에 받은 경우
- (제외대상) C5 억제제를 포함하여 보체 억제제를 투여 받은 경우

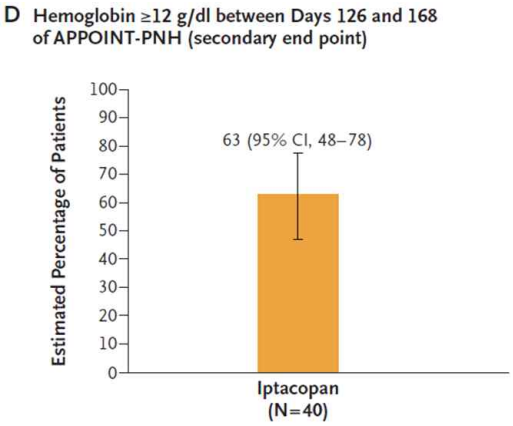
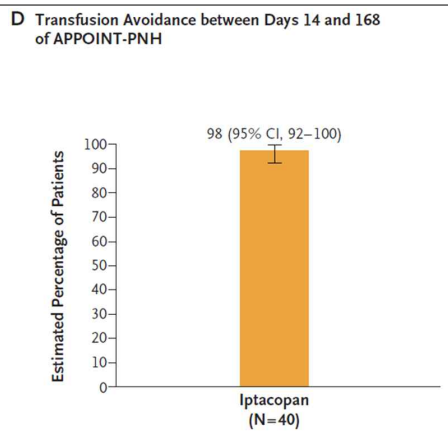
32) 임상시험 디자인

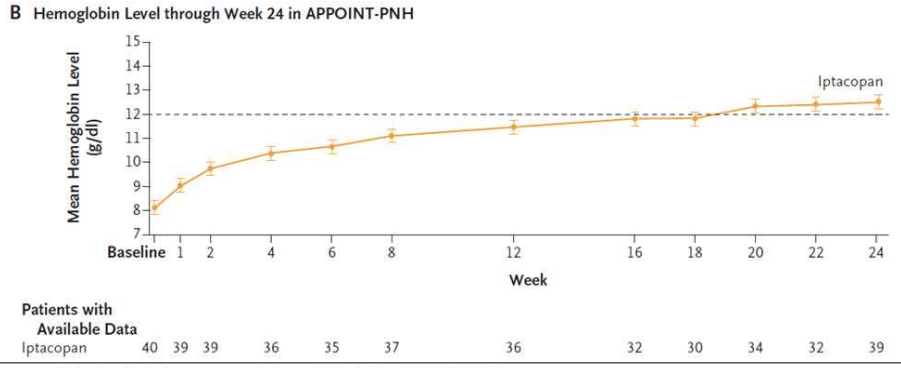
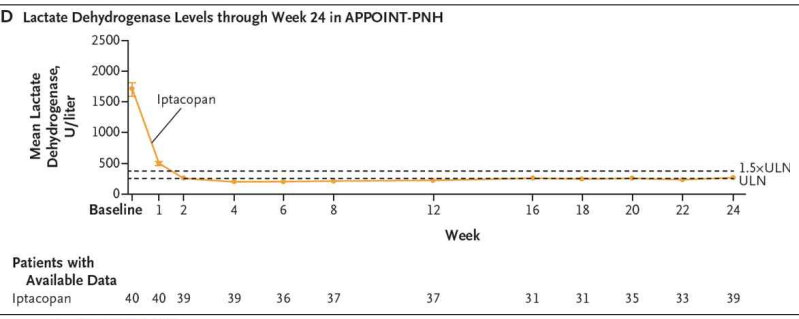
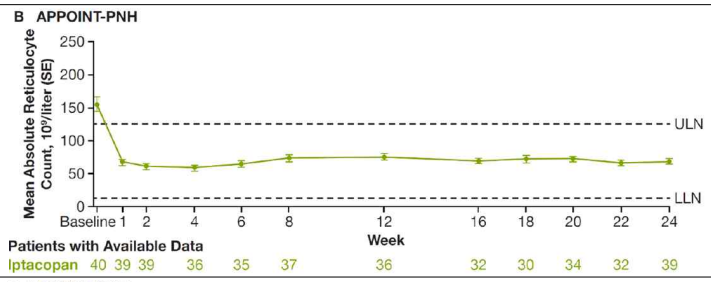
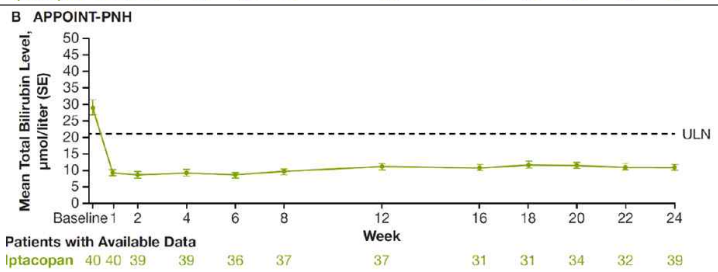
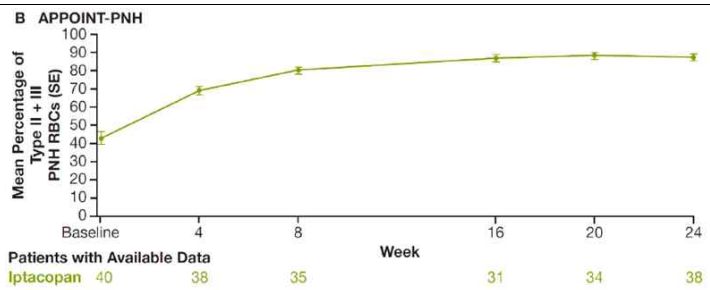
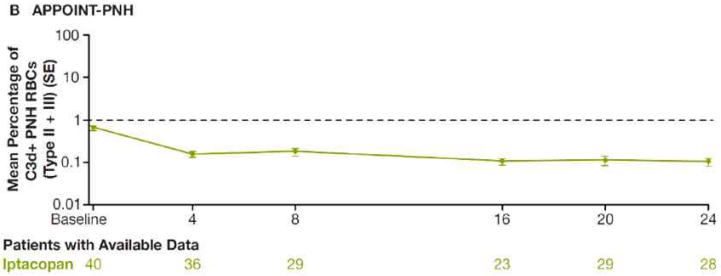


33) 해당 기간 중 일부 누락된 데이터로 7명 환자의 반응을 확인할 수 없었음.

- (2차 평가지표) 수혈 없이 평균 Hb가 12g/dL 이상인 비율, 수혈 회피율, 베이스라인 대비 Hb 변화, FACIT-F 변화, 기준점 대비 LDH 변화, 절대 망상적혈구수 변화 등에서 다음과 같은 결과를 보임.

평가지표	신청품	95% CI
평균 Hb가 12g/dL 이상인 비율(%)	63	48 to 78
수혈 회피율(%)	98	92 to 100
베이스라인 대비 Hb 변화(g/dL)	4.3	3.9 to 4.7
베이스라인 대비 FACIT-F 변화	10.8	8.7 to 12.8
절대 망상적혈구수 변화($x10^{-9}$/L)	-82.5	-89.3 to -75.6
베이스라인 대비 LDH 변화(%)	-83.6	-84.9 to -82.1
평균 Hb 수치(g/dL)	12.6	-
총 빌리루빈 평균 수치(μmol/L)	10.7±0.8	-
평균 총 PNH 적혈구(Type II+III) 분율(%)	87.1±1.6	-
평균 C3d+ PNH 적혈구(Type II+III) 분율(%)	<1%	-

평가지표	결과
평균 Hb가 12g/dL 이상인 비율	
수혈 회피율	

평가지표	결과
Hb 수치	
평균 LDH 수치	
절대 망상적혈구수 변화	
총 빌리루빈 평균 수치	
평균 총 PNH 적혈구(Type II+III) 분율	
평균 C3d+ PNH 적혈구(Type II+III) 분율	

- (안전성) 24주동안 사망이나 치료 중단으로 이어진 부작용은 발생하지 않았으며, 중대한 이상반응은 신청품 10%에서 보고됨.
  - 가장 흔한 부작용은 두통(28%), COVID-19(15%), 상기도 감염(13%) 순이었음. 두통은 심각하지 않았으며 발병 후 일주일 이내에 해결됨.
  - 1건의 중증(Severe) 세균성 폐렴이 발생함[34].
  - 임상적 돌발성 용혈과 주요 혈관 이상반응은 발생하지 않음.

34) 원인균은 동정되지 않았고 연구자는 신청품과 관련이 없다고 판단하였음.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[35]에 따르면, 새로운 작용기전으로 혈관 내외 용혈을 유의미하게 개선하여 ravulizumab과 유사한 LDH 수치 개선 효과에 더해 헤모글로빈 수치를 상승시키는 등의 부가적인 치료 이점을 제공함.

○ pegcetacoplan을 대체가능한 약제로 볼 수 있고, 경구 복용할 수 있어 복약 편의성을 개선한 약제로, 환자들의 심리적인 질병 부담을 경감시키는데도 도움을 줄 수 있음.

35) 대한혈액학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 pegcetacoplan등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2024년 12월 20일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Iptacopan 경구제 (품명: 파발타캡슐)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. -아 래- ○ 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 1) 투여대상: 다음 가), 나) 조건 중 하나에 해당하는 경우 가) 유세포분석(Flow cytometry)으로 측정한 발작성야간혈색소뇨증과립구 클론크기(PNH granulocyte clone size)가 10% 이상이고, 유산탈수효소(LDH: Lactate dehydrogenase)가 정상 상한치의 최소 1.5배 이상이면서 C5 억제제(Eculizumab 또는 Ravulizumab 주사제)를 금기 등으로 투여할 수 없는 만 18세 이상의 환자로서 다음 하나에 해당하는 경우 - 다 음 - (1) 혈전증: PNH 진단 전후로 치료적 항응고제 요법이 필요했던 혈전 또는 색전증 기왕력이 있으며 MRI, CT, Angiography, Sonography 등 영상자료로 확인 된 경우 (2) 폐부전: 정상적인 활동의 제한을 초래하는 흉통 그리고/또는 숨가쁨(New York Heart Association Class III)이 있다는 심장내과 전문의의 소견과 함께 아래 중 하나를 만족하는 경우 - 아 래 - (가) NT-ProBNP※의 의미있는 상승(> 160 pg/mL) ※ NT-ProBNP: N-말단 전구 뇌성나트륨이뇨펩타이드 (N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide) (나) Doppler echocardiography상 폐동맥고혈압의 확인 (다) 침습적 혈관 압력 측정으로 폐동맥고혈압의 확인 (3) 신부전: 신부전 병력(eGFR≤60mL /min/1.73㎡)이 있으며 아래 중 하나를 만족하는 경우 - 아 래 - (가) Biopsy로 hemosiderin 침착 (MRI상 hemosiderosis로 대신할 수 있음)이 확인되며 지속적인 Creatinine 상승을 보이는 경우(eGFR<60mL /min/1.73㎡) (나) Acute renal failure가 있으며 투석이 필요한 경우 (4) 평활근 연축: 입원, 마약성 진통제가 필요한 중증의 재발성 통증 에피소드 나) C5 억제제 급여기준을 만족하여 6개월 이상 급여로 투여하였으나 헤모글로빈(Hb)이 10 g/dL 미만인 경우 또는 부작용 등으로 교체투여의 필요성이 있는 경우 (교체투여에 대한 투여소견서 첨부) 2) 교체투여 가) 동 약제 급여기준을 만족하여 급여로 투여 중 반응이 불충분하거나 부작용 등으로 투여할 수 없는 경우 C5 억제제(단독투여 또는 Danicopan 경구제 병용투여)로 교체투여는 투여소견서 첨부 시 사례별로 인정함 나) 동 약제 급여기준을 만족하여 급여로 투여 중 부작용 등으로 투여할 수 없

구 분	세부인정기준 및 방법
	는 경우 Pegcetacoplan 주사제로 교체투여는 투여소견서 첨부 시 사례별로 인정함 다) 동 약제 급여기준을 만족하여 급여로 투여 중 임신이 확인되는 경우 산후 3개월까지 Eculizumab 주사제로 교체투여를 인정하며, 이후에는 동 약제로 다시 교체투여하여야 함. 라) 동 약제 급여기준을 만족하지 못하여 전액본인부담으로 투여 중 임신이 확인되는 경우 산후 3개월까지 Eculizumab 주사제 급여기준의 1) 투여대상 가) 혈전증~라) 평활근 연축을 제외한 다른 기준을 만족할 경우 Eculizumab 주사제로 교체투여를 인정하며, 이후에는 동 약제로 다시 교체하여 전액본인부담으로 투여하여야 함. 3) 제외 대상 가) 과립구 클론(Granulocyte clone) 크기가 10% 미만인 환자 나) 재생불량성 빈혈에 다음 중 두 가지 이상 해당되는 경우 (1) 호중구수 0.5 X 10^9/L 미만 (2) 혈소판수 20 X 10^9/L 미만 (3) 망상적혈구(Reticulocyte) 25 X 10^9/L 미만 (4) 중증의 골수 저세포성(Bone marrow hypocellularity) 다) 다른 생명을 위협하는 질환(급성 골수성 백혈병 또는 고위험성 골수형성이상 증후군 등)을 동반하고 있어서 장기적인 예후에 치료로 인한 효과를 기대할 수 없는 환자 라) 치료에 대한 반응을 저하시킬 것으로 예측되는 다른 의학적 상태의 존재 마) 임신 및 산후 3개월 이내 4) 치료 효과 평가 치료 시작 후 매 6개월마다 모니터링하여 투여 유지 여부를 평가함 가) 모니터링 자료 (1) 6개월 간격 제출 자료 (가) 유산탈수효소(LDH: Lactate dehydrogenase) (나) 전체 혈구수와 망상 적혈구 (다) 지난 6개월 동안의 수혈 현황 (라) 철 시험 (마) 요소, 전해질 및 사구체여과율(eGFR) (바) 최근 임상 병력 (2) 12개월 간격 제출 자료 (가) 수막구균 백신 접종 확인 증명서 (나) 처음 적합성의 근거가 된 임상 증상에 대한 경과보고서 (다) 유세포분석(Flow cytometry)로 측정한 과립구 클론 크기 나) 투여 유지 기준 평가 후 다음과 같은 경우가 아니면 투여를 지속할 수 있음 - 다 음 - (1) 치료 효과를 평가하기 위한 모니터링 자료를 제출하지 않은 경우 (2) 파발타캡슐 투여에도 LDH가 정상 상한치 1.5배 이하로 지속적으로 감소하지 않는 경우 또는 LDH 수치가 정상 수치의 1.5배 이하로 유지하

구 분	세부인정기준 및 방법
	다가 다시 1.5배 이상으로 지속적으로 상승하는 경우(LDH 검사 주기는 2~4주로 함). 단, 수술, 감염, 등으로 인한 LDH 증가 사례는 사례별로 인정토록 함. (3) 파발타캡슐 투여에도 신기능이 악화되어 지속적인 신장투석요법을 유지해야 하는 경우 (4) 파발타캡슐 투여에도 생명을 위협하는 새로운 혈전이 발생한 경우 (5) 6개월 간격 모니터링 시 다음 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 (가) 호중구수 0.5 x 10^9/L미만 (나) 혈소판수 20 x 10^9/L미만 (다) 망상적혈구(reticulocyte) 25 x 10^9/L미만 (6) Allogeneic stem cell transplantation을 시행하여 PNH관련 증상이 호전된 경우 (7) 12개월 모니터링 시 과립구 크기가 10% 미만이며 LDH가 정상 상한치 이하인 경우 (8) 기타 투여중지가 필요하다고 판단되는 경우 의학적 타당성 등을 감안하여 사례별로 인정함. ※ 동종조혈모세포이식(Allogeneic stem cell transplantation)의 인정 기준을 충족하는 경우 적극적 치료 방법인 이식을 고려하여야 함. 5) 투여 및 약제관리 가) 장기처방 시 1회 처방기간은 퇴원 및 외래의 경우에는 최대 30일분까지로 함. 나) 약제 투여기간 및 관리등의 확인을 위한 '환자용 투약일지'를 환자 또는 보호자가 작성하고 이를 요양기관이 관리하여야 함. 6) 조혈모세포이식을 실시하는 요양기관("조혈모세포이식의 요양급여에 관한 기준"의 인력·시설 및 장비 기준에 적합한 요양기관)에 한하여 요양급여 인정함. 2. 파발타캡슐은 중대한 피낭성 세균 감염에 대한 감수성을 증가시키므로 모든 환자가 투약 최소 2주전에 수막구균 및 폐렴구균, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신을 투여 받아야 하며 최신의 백신 접종지침에 따라 재접종해야 함. 단, 파발타캡슐을 즉시 투여해야 하는 경우 백신을 동시에 투여하며 항생제치료를 병행할 수 있음.

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 3개국 약가집(미국, 영국, 일본)에 수재되어 있음

▢ 제외국 평가결과

○ NICE(영국, 2024년 9월): 권고(patient access scheme)

- 신청품은 용혈성 빈혈이 있는 성인 PNH 환자에 commercial arrangement (patient access scheme; simple discount)에 따라 회사에서 제공시 권고됨.
- C5 억제제를 치료를 받은 후에도 빈혈이 있는 사람의 경우 iptacopan이 eculizumab과 ravulizumab 보다 효과적이며, 간접비교에 따르면 iptacopan이 pegcetacoplan 보다 효과적이지만 불확실성 있음
  - APPLY-PNH 개별 환자 데이터와 PEGASUS 공개 데이터를 사용하여 anchored 및 unanchored MAIC 수행한 결과, iptacopan이 pegcetacoplan 대비 더 유리한 결과를 보이나(more favourable outcomes), 상대적인 치료 효과에 불확실성이 있다고 평가함.
- pegcetacoplan을 비교약제로 하여 대비 비용-효용 분석을 수행하였으며, 가장 타당한 비용 대비 효과 추정치는 NHS 재원의 허용 가능한 범위 내에 있다고 판단함

○ SMC(스코틀랜드, 2024년 12월): 권고(patient access scheme)

- 신청품은 용혈성 빈혈이 있는 성인 PNH 환자에게 PAS(Patient Access Scheme; discount) 조건 하에 급여 권고됨.
- 보체억제제 투여 경험이 있는 환자에게 C5 억제제(eculizumab, ravulizumab)와 pegcetacoplan이 비교약제로 선정되어 비용-효용 분석이 수행되었음
- 간접비교 자료들은 대조군의 차이 및 유효 표본수의 차이 등의 한계가 있음.

○ PBAC(호주, 2024년 7월) : 권고 (risk sharing arrangement)

- C5 억제제 치료에 반응이 불충분한 성인 PNH 환자에게 pegcetacoplan 대비 비용을 최소화하고 risk Sharing Arrangement를 적용시 권고됨
- PBAC은 pegcetacoplan 대비 신청품의 비열등성에 대한 주장을 수용하는 것이 합리적이라는 의견임

- 직접비교 임상시험이 없고 간접비교의 경우 제시된 두 시험(APPLY-PNH와 PEGASUS)간 차이점들로 인해 bucher 방법 또는 MAICs를 활용한 간접비교 결과는 불확실성이 있음.
- 다만 이전 pegcetacoplan 급여 과정에서 유사한 불확실성이 수용된 적이 있었고, 제약사 제출 간접비교(MAIC)에서 임상적으로 중요한 결과가 객관적이고 유의미한 차이가 없음을 보였다고 평가하였음.

– pegcetacoplan을 비교약제로 하여 비용 최소화 분석을 수행하였고, 비용 효과성을 입증함

- pegcetacoplan의 치료 초기 4주 동안은 C5 억제제 병용요법 때문에 추가로 소모되는 비용이 있어, 신청품의 연간치료비용이 비교약제 대비 낮은 것으로 추정됨.

○ CADTH(캐나다, 2025년 2월, draft) : 권고

– C5 억제제 치료에 반응이 불충분한 성인 PNH 환자에게 권고됨.

– 신청품과 pegcetacoplan의 직접비교 연구가 없기에 제약사가 제출한 간접비교(APPLY-PNH, PEGASUS)를 바탕으로 임상적 유용성을 평가하였으나 불확실성이 있음.

- iptacopan군의 유효 표본 크기가 작고 매칭 및 조정을 거친 뒤에도 여러 요인들의 불균형이 해소되지 않은 채 남아있음

– 가격은 pegcetacolan의 비용을 초과하지 않도록 협상되어야함.

- 회사에서 제출한 신청품의 가격은 pegcetacoplan의 공개된 가격보다 낮았음.
- 신청품과 pegcetacoplan 모두 작용기전상 유사한 약제라는 임상 전문가의 의견이 있긴 하지만, 제출된 간접비교만으론 신청품이 pegcetacoplan 보다 더 나은 유효성 내지 안전성을 갖는다는 결론을 내리기엔 근거가 강하지 않으므로 신청품이 pegcetacoplan 보다 가격적 우위를 가져갈 근거는 없음.