프랄런트펜주75,150밀리그램(알리로쿠맙)((주)사노피-아벤티스코리아)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	알리로쿠맙 75, 150mg
제형 및 성상	무색 내지 미황색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 주입기에 장착된 제품
효능・효과	1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다. 최대 내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-C 콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질저하 치료제와 병용하여 사용된다 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance)에서 단독으로 또는 다른 지질저하치료제와 병용하여 사용한다. 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 이 약은 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 LDL-C 수준을 저하시켜 심혈관 위험을 감소시키기 위하여, 다른 위험인자들의 교정에 대한 보조요법으로서 사용한다. 최대 내약용량의 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴이 금기인 환자에서 단독으로 또는 다른 지질저하 치료제와 병용하여 사용한다.
용법・용량	용량 이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인 (예: 신장증후군, 갑상선기증 저하증)은 먼저 제거되어야 한다. 이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 이상)가 필요한 환자들에게는 150mg을 시작 용량으로 고려할 수 있다. 이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료반응과 같은 환자의 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4-8주 후에 지질수치를 평가하여, 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 목표 LDL-콜레스테롤 감소치에 도달하기 위해 환자에게 필수적으로 요구되는 최저 용량을 투여해야 한다.

	이 약의 투여를 잊은 경우 환자는 생각난 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 이후부터는 기존에 정해진 투여일에 다시 투여하여야 한다. 특수환자군 간기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 없다. 신기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 제한적이다. 체중: 환자의 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 용법 이 약은 피하 주사용으로, 넓적다리, 복부 또는 상완 부위에 투여한다. 매 투여 시 마다 주사 부위를 순환하여 투여하는 것이 권고된다. 일광화상, 피부발진, 염증, 피부 감염과 같은 활성 피부 질환이나 상처가 있는 부위를 통하여 이 약을 주사하여서는 안 된다. 이 약을 다른 약과 동일한 주사 부위에 함께 주사하여서는 안 된다. 이 약은 환자 스스로 주사하거나 또는 보호자가 주사할 수 있다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다.
의약품 분류	218(동맥경화용제) / 전문의약품
ATC	C10AX14
약리기전	Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitor
품목허가일	2017년 1월 20일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)3)]

○ 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

- 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)은 흔한 상염색체 우성의 유전질환으로 서구의 조사에서 인구 500명당 한 명의 빈도로 알려져 왔으나, 최근 연구에서 217-250명당 한 명이라는 보고도 있음. 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR 유전자이며, 드물게 PCSK9이나 apoB 유전자 돌연변이에 의해 생김. HeFH 환자는 평생 높은 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)에 노출되기 때문에 심혈관 위험도가 뚜렷하게 높으며 치료하지 않을 경우 남자 중 50%, 여자 중 25%에서 조기 심혈관질환이 생기며, 심혈관 상대 위험도는 3.5-16배까지 높다고 보고됨.
- **[치료]** HeFH에서 관리는 생활습관 교정, 지질강하제 처방, 죽상경화성 심혈관질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)에 대한 검사를 포함함. 1차 약물로 스타틴을 사용하며, 목표에 도달하지 못할 경우 2차 약물로 에제티미브를 추가함. 상당수 HeFH 환자들이 스타틴-에제티미브 병합요법으로 목표에 도달하지 못할 수 있는데 이때에는 3차 약물로 담즙산 수지, PCSK9 억제제를 추가할 수 있음. 특히 PCSK9 억제제는 ASCVD가 동반된 환자, ASCVD가 없더라도 최고용량 스타틴-에제티미브 병합요법 후에도 LDL-C >180 mg/dL, ASCVD가 없더라도 추가적으로 심한 위험인자가 있고 최고용량 병합요법 후에도 LDL-C >140 mg/dL인 경우 권고하고 있음.

○ 죽상경화성 심혈관계 질환

- 지질 장애의 가장 흔한 임상적 징후는 apoB-100 lipoprotein 수치가 높아져서 나타나는 죽상경화성 심혈관계 질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)임. 죽상경화성 심혈관질환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 허혈 성 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)는 초고위험군으로서, 이차 예방을

1) 이상지질혈증 치료지침 제4판. 한국지질·동맥경화학회. 2018.

2) Goldman-Cecil Medicine. 26e. 2020.

3) 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2019) 00, 178

위해 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 함.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9(PCSK9) Inhibitor로 PCSK9과 결합하여 작용을 억제하는 단일클론항체임. PCSK9은 LDL을 제거하는 LDL 수용체와 결합하여 LDL 수용체 분해를 촉진시키는데, 이 과정을 억제하여 혈액에 LDL을 없앨 수 있는 LDL 수용체의 수를 증가시킴으로써 LDL-C 수치를 낮춤.[4)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[5)6)7)] 및 임상진료지침[8)9)]에서 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증과 죽상경화성 심혈관계 질환의 치료에 사용하도록 추천되고 있음

- 신청품은 최대 가용량의 스타틴±에제티미브 요법에도 LDL 콜레스테롤이 충분히 낮아지지 않을 경우 스타틴, 에제티미브와 병용하여 사용하는 약제로 언급되고 있음.

---

4) PDR. 2021.

5) Goldman-Cecil Medicine. 26e. 2020.

6) Current Medical Diagnosis and Treatment. 60e. 2021.

7) Conn's Current Therapy. 2021.

8) 이상지질혈증 치료지침 제4판. 한국지질·동맥경화학회. 2018.

9) 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2019) 00, 178

(4) 임상 연구 논문

▢ **신청품의 문헌으로 임상시험 9편을 검토함.**

○ [ODYSSEY HIGH FH][10] 최대내약용량의 스타틴으로 LDL-C 조절이 어려운 HeFH 환자를(n=107)[11] 대상으로 하는 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 기저치 대비 24주째 LDL-C 퍼센트 변화 등을 평가한 결과, 신청품군에서 45.7%, 대조군에서 6.6% 감소하였으며 두군 간의 차이는 39.1%로 유의한 차이를 나타냄($p<0.0001$).

○ [ODYSSEY FH I and FH II][12] 최대내약용량의 스타틴으로 LDL-C 조절이 어려운 HeFH 환자를(n=735; FH I(n=486), FH II(n=249))[13] 대상으로 하는 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 3상의 임상시험(FH I, FH II)에서 기저치 대비 24주째의 LDL-C 퍼센트 변화 등을 평가한 결과,

- [FH I] 신청품군에서 48.8% 감소, 대조군에서 9.1% 증가하였으며, 두군 간의 차이는 57.9%로 유의한 차이를 나타냄($p<0.0001$).
- [FH II] 신청품군에서 48.7% 감소, 대조군에서 2.8% 증가하였으며, 두군 간의 차이는 51.4%로 유의한 차이를 나타냄($p<0.0001$).

○ [ODYSSEY COMBO I][14] 최대내약용량의 스타틴으로 LDL-C 조절이 어려운 심혈관계 고위험군 환자(n=316)를[15] 대상으로 하는 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 임상시험에서 기저치 대비 24주째의 LDL-C 퍼센트 변화 등을 평가한 결과, 신청품군에서 48.2% 감소, 대조군에서 2.3%

---

10) Ginsberg, Henry N., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. Cardiovasc Drugs Ther (2016) 30:473-483

11) alirocumab(n=71), placebo(n=35)

12) Kastelein, John JP, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal (2015) 36, 2996-3003

13) FH I: alirocumab(n=323), placebo(n=163),
FH II: alirocumab(n=167), placebo(n=82)

14) Kereiakes, Dean J., et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. American Heart Journal. 2015;169:906-915.

15) alirocumab(n=209), placebo(n=107)

감소하였으며, 두군 간의 차이는 45.9%로 유의한 차이를 나타냄 (p<0.0001).

○ [ODYSSEY COMBO II][16] 최대내약용량의 스타틴으로 LDL-C 조절이 어려운 심혈관계 고위험군 환자(n=720)를[17] 대상으로 하는 이중 맹검, 활성약(ezetimibe) 대조 임상시험에서 스타틴의 보조 요법으로서 기저치 대비 24주째 LDL-C 변화를 비교한 결과, 신청품군에서 50.6% 감소, ezetimibe 군에서 20.7% 감소하였으며, 두 군간의 차이는 29.8%로 유의한 차이를 나타냄(p<0.0001)

○ [ODYSSEY ALTERNATIVE][18] 스타틴 불내성 원발성 고콜레스테롤혈증 환자(n=314)[19]를 대상으로 하는 무작위배정, 이중 맹검, 활성약 대조 임상시험에서 신청품과 ezetimibe, atrovastatin의 24주째 LDL-C 퍼센트 변화, 골격근 관련 반응 등을 평가한 결과,

- **[LDL-C 퍼센트 변화]** 신청품군에서 45% 감소, ezetimibe 투여군에서 14.6% 감소하였으며 두군 간의 차이는 30.4%로 유의한 차이를 나타냄(p<0.0001).
- **[골격근 관련 부작용]** 신청품군에서 atrovastatin 투여군에 비해 골격근 관련 부작용이 유의하게 더 낮게 나타남(hazard ratio 0.61, 95% confidence interval 0.38-0.99, p=0.042).

○ [ODYSSEY LONG TERM][20] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 또는 관상동맥성 심장질환 환자 등을(n=2,341)[21] 대상으로 하는 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 임상시험에서 신청품의 장기간 안전성 및 유효성을 평가한 결과,

- **[24주째 LDL-C 퍼센트 변화]** 기저치 대비 24주째 LDL-C 퍼센트 변화는 신청품군에서 61% 감소, 대조군에서 0.8% 증가하였으며 두군 간의

16) Cannon, Christopher P., et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European Heart Journal (2015) 36, 1186-1194.

17) alirocumab(n=479), placebo(n=241)

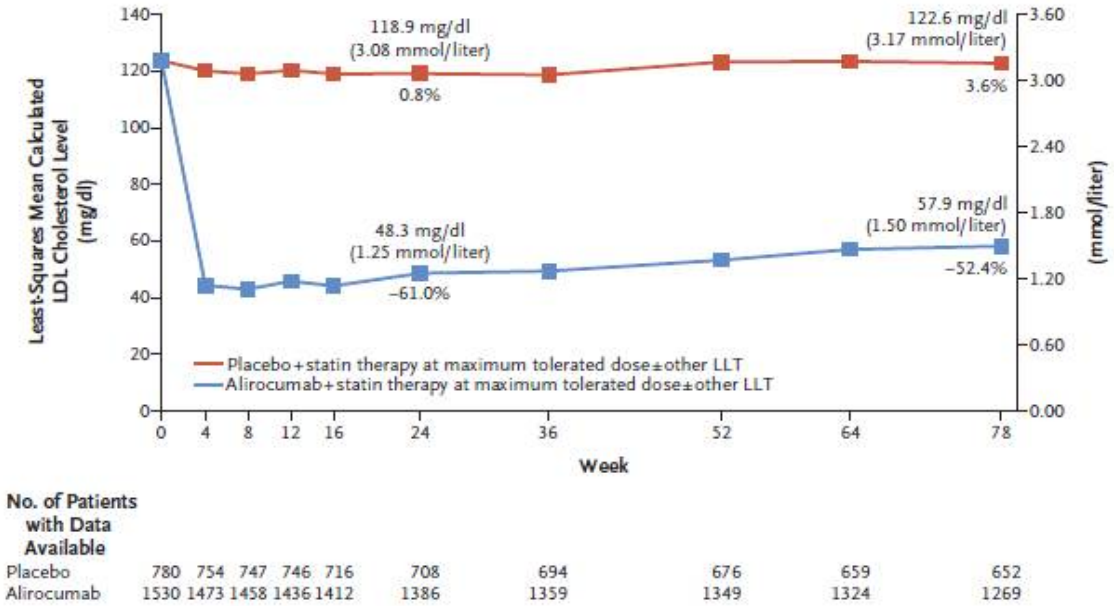
18) Moriarty, Patrick M., et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, 758-769

19) alirocumab(n=126), ezetimibe(n=125), atorvastatin(n=63)

20) Robinson, Jennifer G., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events.. New england journal of medicine. 2015; 372: 1489-1499.

21) alirocumab(n=1,553), placebo(n=788)

차이는 61.9%로 유의한 차이를 나타냄(p<0.001).



- **[78주째 LDL-C 퍼센트 변화]** 기저치 대비 78주째 LDL-C 퍼센트 변화는 신청품군에서 52.4% 감소, 대조군에서 3.6% 증가하였으며, 두 군간의 차이는 56%로 신청품군에서 LDL-C 감소가 지속됨(p<0.001).
- **[안전성 평가]** 치료 관련 부작용은 신청품군 81.0%, 대조군 82.5%로 두 군이 유사하게 나타났으며, 심혈관계 관련 부작용은 신청품군 4.6%, 대조군에서 5.1%로 나타남.

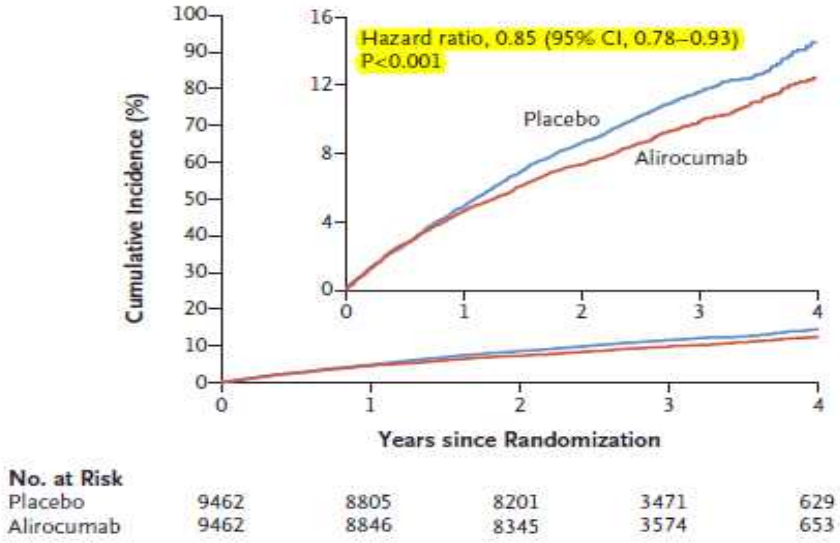
○ [ODYSSEY OUTCOMES][22] 고강도 스타틴 치료를 받는 급성관상동맥증후군 환자(n=18,924)를[23] 대상으로 하는 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험에서 심혈관계 관련 질환 개선에 대한 신청품의 유효성을 평가한 결과,

- **[1차 평가지표]**[24] 신청품군에서 대조군 대비 관상동맥질환, 뇌졸중 등의 질환 위험률이 유의하게 낮음(hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.93; p<0.001).

22) Schwartz G.G., et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New england journal of medicine. 2018. Nov 7.

23) alirocumab(n=9,462), placebo(n=9,462)

24) 관상동맥질환, 비치명적 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 입원을 필요로 하는 불안정 가슴조임증 발생의 복합 사망률



○ [ODYSSEY KT][25] 최대내약용량의 스타틴 치료를 받고 심혈관계 질환 발생률이 높은 고콜레스테롤혈증 환자(n=199)를[26] 대상으로 하는 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험에서 기저치 대비 24주째 LDL-C 퍼센트 변화를 평가한 결과, 신청품에서 57.1% 감소, 대조군에서 6.3% 증가하였으며, 두 군간 차이는 63.4%로 유의한 차이를 나타냄(p<0.0001)

○ [subanalysis of the ODYSSEY KT][27] ODYSSEY KT 하위분석으로서 한국인 환자(n=83)를[28] 대상으로 신청품의 안전성과 유효성을 평가한 결과, 기저치 대비 24주째 LDL-C 퍼센트 변화는 신청품군에서 65.7% 감소, 대조군에서 11.1% 증가하였으며, 두 군간 차이는 76.7%로 유의한 차이를 나타냄(p<0.0001)

25) Kwang Kon Koh, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). Journal of Clinical Lipidology (2018) 12, 162–172

26) 한국인(n=83), 대만인(n=116) 대상. alirocumab(n=97), placebo(n=102)

27) Nam, Chang-Wook, et al. Efficacy and safety of alirocumab in Korean patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk: subanalysis of the ODYSSEY-KT study. Korean J Intern Med 2019;34:1252-1262

28) alirocumab(n=40), placebo(n=43)

(5) 학회의견

○ 관련 학회[29)30)31)]에 따르면, 신청품은 기존 약제 대비 콜레스테롤 수치, 치료 반응 등 환자 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있는 장점을 가진 약제로, 국내·외 가이드라인에서 동일한 치료적 위치의 약제로 권고되고 있으며, 임상적 유용성 가치가 유사하다는 의견을 제시함.

▢ 대체 약제의 선정 결과

○ 신청품은 “원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증과 죽상경화성 심혈관계 질환”에 허가받은 주사제임.

- 약제급여목록에 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에 사용되는 약제로는 evolocumab, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, ezetimibe 등이 등재되어 있음.
- 약제급여목록에 죽상경화성 심혈관계 질환에 사용되는 약제로는 evolocumab 등이 등재되어 있음.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증, 죽상경화성 심혈관계 질환”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 evolocumab 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.

29) 한국지질·동맥경화학회([redacted])

30) 대한심장학회([redacted])

31) 대한내분비학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일잔: 2021년 2월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[218] Alirocumab 주사제 (품명: 프랄런트펜주 75밀리그램 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 : 만 18세 이상의 성인 환자에서 다음 중 한 가지에 해당하는 경우에 추가 투여 - 다 음 - 가. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증으로 확진된 경우※ : 최대내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 Ezetimibe를 병용 투여하였으나 반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C≥100mg/dL인 경우) ※ 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 확진은 Simon Broome(2006) 또는 Dutch(2004) 진단 기준 상의 Definite heFH에 부합하는 경우임 나. 스타틴 불내성 : 2개 이상의 기존 고지혈증 치료 약물(HMG-CoA reductase inhibitor 포함) 투여 후 근육증상이 있으면서 creatine kinase(CK) 수치가 상승한 근염(Myositis) 또는 횡문근융해증(Rhabdomyolysis)이 발생한 경우 2. 죽상경화성 심혈관계 질환 : 초고위험군※ 성인 환자에서 최대내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 Ezetimibe를 병용 투여하였으나 반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C≥70mg/dL인 경우)에 추가 투여 ※ 초고위험군 - 주요 ASCVD[1] 2개 이상이거나 - 주요 ASCVD[1] 1개와 고위험요인[2] 2개 이상인 경우 (ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease) 1) 주요 ASCVD • 최근 1년 이내 급성 관상동맥 증후군

구 분	세부인정기준 및 방법
	• 심근경색 과거력(상기의 최근 1년 이내 급성 관상동맥 증후군은 제외) • 허혈성 뇌졸중 과거력 • 증상이 있는 말초동맥질환(ABI<0.85인 파행의 과거력 또는 이전의 혈관재생술이나 절단) 2) 고위험요인 • 연령 65세 이상 • 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 • 주요 ASCVD가 아닌 관상동맥우회술이나 경피적 관상동맥중재술 과거력 • 당뇨병 • 고혈압 • 만성신장질환(eGFR 15-59mL/min/1.73m2) • 현재 흡연 • 최대내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 Ezetimibe 투여에도 불구하고 LDL-C≥100mg/dL인 경우 • 울혈성 심부전 과거력

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.