

피라지르프리필드시린지(이카티반트아세테이트)(샤이어파마코리아(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	이카티반트아세테이트 10.47mg/mL 총 3mL (이카티반트로서 30mg)
제형 및 성상	무색 투명한 액이 든 무색 투명한 프리필드시린지
효능·효과	성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작증상의 치료
용법·용량	이 약은 의료전문가의 지도하에 투여해야 한다. 성인에서 이 약의 권장용량은 이카티반트로서 30밀리그램을 복부에 1회 피하 주사하는 것이다. 대부분의 경우, 이 약의 1회 주사로 증상이 완화되었다. 증상이 개선되지 않거나 효과가 불충분할 경우 6시간 간격으로 투여할 수 있다. 24시간 이내에 3회를 초과하여 투여하지 않는다. 임상시험에서 한 달 동안 8회를 초과하여 투여한 경험은 없다.
사용상 주의사항	5. 일반적 주의 1) 이 약을 이전에 투여한 적이 없는 환자는 처음 투여 시 의료기관에서 투여하거나 또는 의사의 지도 하에 투여해야 한다. 자가 투여 후 증상의 개선이 불충분하거나 증상이 재발하는 경우, 환자는 의학적 조언을 구하고 의료기관에서 적절한 용량을 투여 받을 것이 권장된다. 후두부 발작을 경험한 환자들은 항상 의학적 조언을 구해야 하고 집에서 투여한 경우에도 의료기관에서 관찰되어야 한다.
의약품 분류	기타의 순환계용약(219): 전문, 희귀의약품
ATC	B06AC02 (drugs used in hereditary angioedema)
약리기전	bradykinin receptor 2 antagonist ¹⁾
품목허가일	2014년 6월 26일

1) Goldman's Cecil Medicine 25th edition, 2016.

(1) 대상 질환의 특성

○ Hereditary Angiodedema and Related Diseases²⁾

- (정의) 유전성 혈관부종(Hereditary angioedema, HAE) 및 관련 병증은 bradykinin과 같은 혈관작용 펩티드에 매개된 혈관부종의 발작이 재발되는 특성을 가짐.
- (진단) HAE 혹은 AAE 진단을 입증하는 가장 좋은 시험은 특히 발작 시, C1 INH 수치 및 기능, C4 수치를 측정하는 것임.
- (급성발작 치료) C1 INH 농축물(Berinert; 20units/kg 정맥투여)과 icatibant (Firazyr, 30mg 피하 투여, bradykinin receptor 2 antagonist), 그리고 ecallantide (Kalbitor, 30mg 피하 투여, kallikrein inhibitor)는 모두 급성 발작을 위한 치료제로 FDA에서 승인받았음.
 - 만약 이러한 성분들을 사용할 수 없는 경우, 기도 부종의 치료는 분무화되어 기도로 전달되는 racemic epinephrine (1:1000)과 근주(20~30분 간격으로 1:1000의 0.2~0.3mL) racemic epinephrine을 포함해야 함. 진정 작용을 하는 항히스타민제의 추가는 도움될 수 있음. 치료하는 의사는 기관삽관을 실시할 준비를 해야 하며, 필요하다면 기관지 절개술을 실시할 수 있는 조건이 갖추어진 수술실이 필요함.
 - 급성 발작에는 C1 INH를 공급하기 위하여 신선동결혈장(FFP) 2단위를 투여하여 중지시킬 수 있으나 일부 환자들은 kinin의 생성이 증가하여 부종이 더 심해질 수 있으므로, 비록 FFP가 생존을 위협하지 않는 급성 발작에는 도움이 될 수 있을지라도, 생존을 위협하는 후두 부종에는 추천되지 않음.

2) Goldman's Cecil Medicine 25th edition, 2016. Chapter 252. URTICARIA AND ANGIOEDEMA > Hereditary Angiodedema and Related Diseases

○ WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema, 2012.

– On-Demand treatment OF HAE-1/2

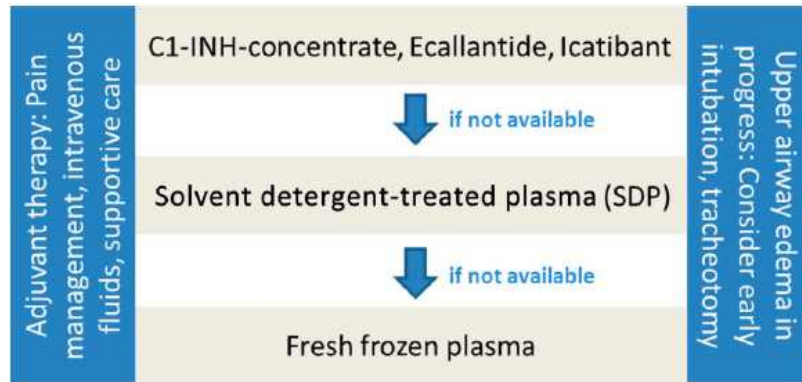


FIGURE 3. Treatment algorithm for HAE-1/2.

- 안면, 목, 복부의 기능 저하/쇠약을 일으키는 모든 발작은 on-demand treatment를 고려해야 함. 상기도 영향을 미치는 발작 치료는 반드시 해야 하며, 발작은 가능한 빨리 치료해야 함(Evidence grade: D, strength of recommendation: strong).
- HAE 발작 치료에는 C1-INH 또는 ecallantide 또는 icatibant가 추천 됨(Evidence grade: A, strength of recommendation: strong). 이 약제들이 사용가능하지 않을 때는 solvent detergent-treated plasma (SDP)로 치료해야 하며, SDP가 사용가능하지 않을 때는 frozen plasma로 치료해야 함(Evidence grade: D, strength of recommendation: strong).
- 유전성 혈관부종의 일차 치료제

계열	성분	상품명	투여 경로	유효성	안전성	제한	자가 투여	나이
C1-INH	Plasma-Derived C1-INH	Berinert®	IV	+++	+++*	+†	+	All (≥12 in US)
		Cinryze®	IV	+++	+++*	+†	+	≥12
	Recombinant C1-INH	Ruconest®	IV	+++	+++	+‡	-	≥18
Kallikrein Inhibitor	ecallantide	Kalbitor®	SC	+++	+++	+§	+	≥18
Bradykinin Receptor Antagonist	icatibant	Firazyr®	SC	+++	+++	+	-	>16

IV, intravenous; SC, subcutaneous.

* Blood product.

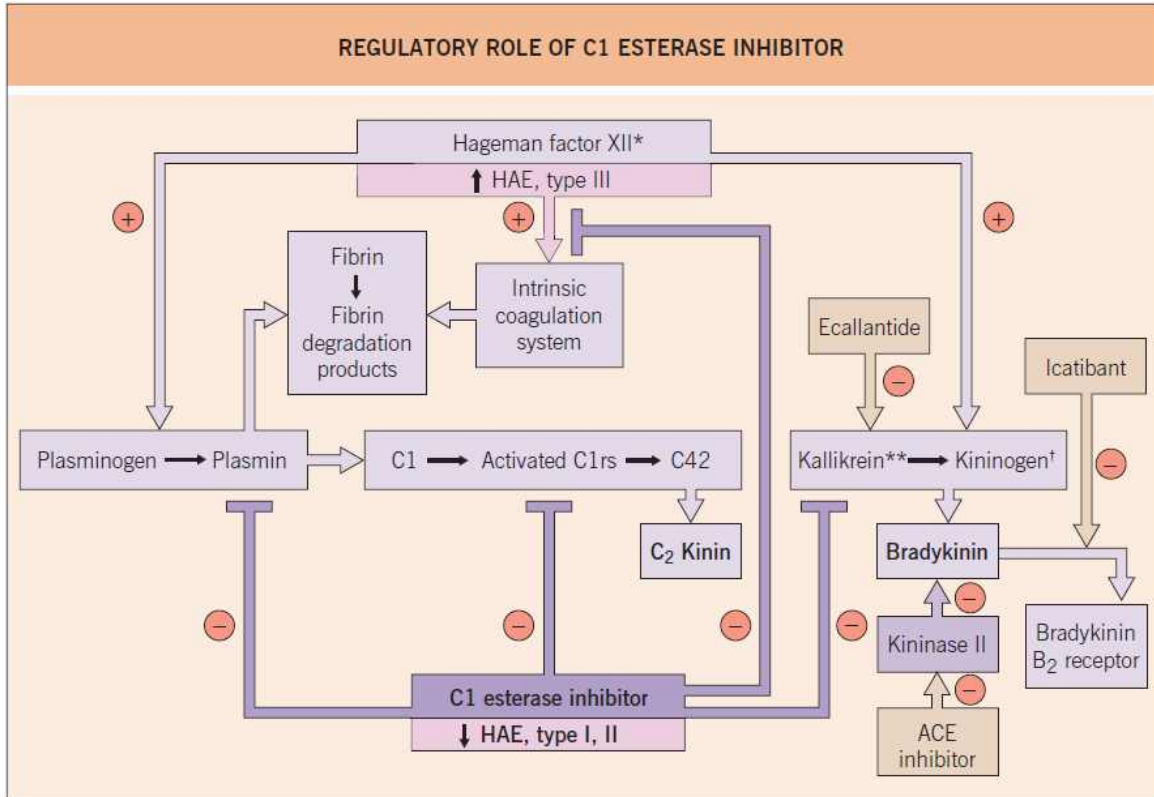
† Pretreatment vaccination recommended.

‡ Pretreatment and repeated allergological testing required.

§ Special attention required in acute ischemic heart disease/unstable angina and in the first week after cerebral infarction.

|| Posttreatment observation/keep refrigerated.

– Regulatory role of C1 esterase inhibitor³⁾



Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced urticaria is believed to result from the inhibition of endogenous kininase and a subsequent increase in bradykinin. Icatibant and ecallantide have recently been approved for the emergency treatment of hereditary angioedema (HAE). Icatibant, a decapeptide, is a specific bradykinin B₂ receptor antagonist. Ecallantide, a 60-amino acid recombinant protein, selectively inhibits kallikrein.

*The active form of Hageman factor (XII) is XIIa.

**Kallikrein is formed from prekallikrein.

†High-molecular-weight.

- 진행성 상기도 부종 초기에는 기관내삽관 또는 기관절개술을 고려하는 것을 권장함. 발작이 관측되면 adjuvant therapy (통증 조절, intravenous fluids, supportive care 등)를 받는 것이 권장됨. 단, HAE의 특정 치료법이 지체없이 시행해야 함(Evidence grade: D, strength of recommendation: strong).

(2) 약제 특성

- 신청품은 브래디키닌(bradykinin)과 유사한 구조를 가진 합성 펩타이드로서, 브래디키닌 2형 수용체에 선택적으로 길항하는⁴⁾ 복부 피하 주사제로 자가 투여가 가능함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾에서 성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종 급성발작증상의 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음.
 - WAO/EAACI 임상진료지침(2017)에 따르면, 신청품은 HAE 발작에서 권고되며(A, strong), 같은 수준으로 권고되는 비급여 약제로는 C1-INH, ecallantide 등이 존재함.

4) Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed.

5) Goldman's Cecil Medicine 25th edition. 2016.

6) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8e. 2012.

7) Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care. 1st edition. 2014.

8) Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8e. 2016.

9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. 2018. Chapter 39: Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists.

10) Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. Allergy. 2018 Jan 10.

11) US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. 2013.

12) Canadian hereditary angioedema guideline. 2014.

13) German Guideline for Hereditary Angioedema due to C1-INH Deficiency. 2011.

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 임상문헌으로 위약 대조 임상시험(FAST-1, FAST-3) 및 활성 대조 임상시험(FAST-2)이 검색됨.
- [FAST-1¹⁴⁾] 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=56)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 다기관 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 증상완화시간(중간값)은 신청품군에서 2.5시간, 위약군에서 4.6시간이었음(p=0.14).
- [FAST-2¹⁵⁾] 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=74)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 다기관 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 증상완화시간(중간값)은 신청품군에서 2.0시간, tranexamic acid 군에서 12.0시간이었음(p<0.001).

Table 2. Clinical Outcomes in the FAST-1 and FAST-2 Trials, According to Study Group.*

Outcome	FAST-1			FAST-2		
	Icatibant (N=27)	Placebo (N=29)	P Value	Icatibant (N=36)	Tranexamic Acid (N=38)	P Value
Time to clinically significant relief of the index symptom (primary end point) — hr			0.14			<0.001
Median	2.5	4.6		2.0	12.0	
IQR	1.1–6.0	1.8–10.2		1.0–3.5	3.5–25.4	
Time to first symptom improvement — hr						
According to patient			<0.001			<0.001
Median	0.8	16.9		0.8	7.9	
IQR	0.5–2.0	3.2–NA		0.4–1.4	1.1–NA	
According to investigator			<0.001			<0.001
Median	1.0	5.7		1.5	6.9	
IQR	0.8–2.0	2.0–11.2		0.7–3.0	4.0–13.8	
Time to almost complete relief of symptoms — hr			0.08			<0.001
Median	8.5	19.4		10.0	51.0	
IQR	2.5–31.5	10.2–55.7		2.8–23.2	12.0–79.5	
Clinically significant relief of the index symptom at 4 hr after start of study drug — % (95% CI)	67 (46–84)	46 (28–66) [†]	0.18	80 (63–92) [‡]	31 (16–48) [‡]	<0.001

* NA denotes not available, CI confidence interval, and IQR interquartile range.
[†] Data are missing for one patient.
[‡] Data are missing for two patients.

- [FAST-3¹⁶⁾] 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=88)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 다국가/다기관 임상시험에서, 피하/복부 발작 시 1차 평가지표인 증상 중증도의 감소 시간은 신청품군에서 2.0시간, 위약군에서 19.8시간으로 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 후두 발작 시 증상완화시간(중간값)은 신청품군(n=3)에서 2.5시간(1.3, 3.0), 위약군(n=2)¹⁷⁾에서 3.2시간(1.0, 5.4)으로 나타남.

14) Cicardi M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532–41.

15) Cicardi M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532–41.

16) Lumry WR, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Dec;107(6):529–37.

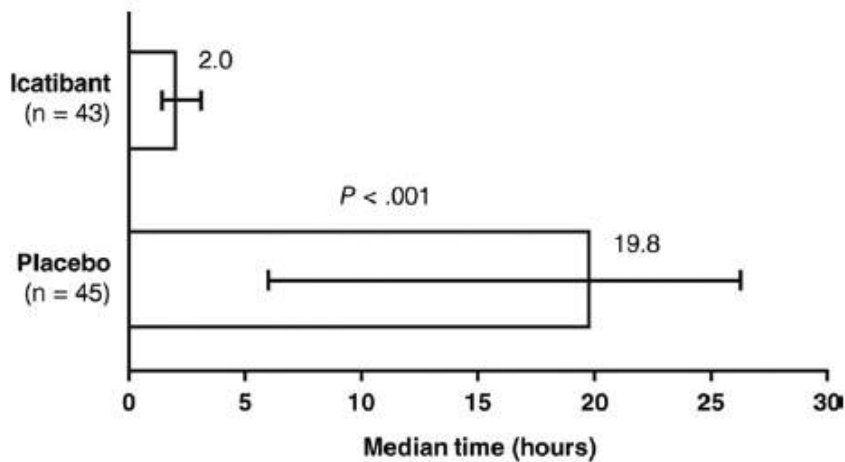


Figure 2. Median (95% CI) time to onset of symptom relief (*nonlaryngeal ITT population*). Subjects who did not achieve symptom relief within the observation period were censored at the last observation time (icatibant, $n = 0$; placebo, $n = 3$).

(5) 학회의견

- 관련 학회의견¹⁸⁾에 따르면, 국내에서 유전성 혈관부종의 급성발작 치료에 대체가능한 약제가 없으며, 신청품은 교과서, 임상진료지침 및 연구문헌을 통해 C1 에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종의 급성발작 1차 치료제로서 유효성이 입증되었다는 의견을 제시함.
- 아울러, 신청품은 합성 펩타이드로서 혈장유래 품목과는 달리 감염 우려가 없다는 점, 상온 보관이 가능하여 원내 비치가 용의한 점, 빠른 처치가 중요한 급성발작증상에서 자가 주사로 즉시 치료가 가능하다는 점 등이 신청품의 임상적인 장점이라는 의견임¹⁹⁾.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작증상의 치료”에 허가 받은 약제로, 해당 질환에 선동결혈장 제제가 사용되고 있는 점과, 생존기간 연장 등에 대한 자료

17) Both subjects randomized to placebo received icatibant; 1 initially (for a laryngeal subject who rapidly worsened after randomization and was considered severe enough to warrant treatment) and 1 as rescue medication administered 3.4 hours after initial dosing with placebo.

18) 대한천식알레르기학회()

19) 대한의학유전학회()

가 없는 점 등을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2016년 6월 22일²⁰⁾)

구분	세부인정기준
Icatibant 주사제 (품명: 피라지르프리필드 시린지)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 혈청검사 등으로 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)이 확진된 환자의 급성발작시(acute attacks) 인정하며, 자가주사로 1회분 처방 가능함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- CDEC (캐나다), SMC (스코틀랜드), PBAC (호주)에서 신청품은 “C1-에스테라제 결핍에 의한 성인의 유전성 혈관부종 환자의 급성발작증상 치료”에 대한 급여가 권고됨.

20) 약제급여기준 소위원회 위원 자문()