

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

recombinant blood coagulation factor IX, nonacog gamma
250, 500, 1000, 2000, 3000IU

(릭수비스주 250, 500, 1000, 2000, 3000 IU, 박스엘타(유))

제형, 성분·함량 :

- 1명 중 recombinant blood coagulation factor IX, nonacog gamma 250, 500, 1000, 2000, 3000 IU

효능 효과 :

- 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방
- 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)
- 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용되지 않는다.

약제급여평가위원회 심의일

2016년 제3차 약제급여평가위원회 : 2016년 3월 3일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2016년 1월 20일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의 견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 투약비용이 대체약제 가중투약비용보다 저렴하여 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제가 중평균가의 █████) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하나, 현재 동일 적응증에 허가받은 유전자재조합 혈액응고 9인자 제제인 nonacog-alfa가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 유전자재조합 혈액응고 9인자(nonacog-gamma)로서 혈우병 B환자에게 투여 시 혈장 내에 부족한 9인자가 일시적으로 보충되고, aPTT (activated partial thromboplastin time, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간)이 하락하여 환자의 혈액 응고 결함을 일시적으로 보완함.¹⁾
- 교과서²⁾³⁾⁴⁾ 및 가이드라인⁵⁾⁶⁾에서 혈우병 B에 혈장유래 9인자제제 및 유전자재조합 혈액응고 9인자 제제를 권고함. 신청품은 3세대 유전자재조합 인자 제제로서 nonacog-alfa제제와 함께 혈우병 B환자에게 권고됨.⁷⁾
- 이전에 치료 받은 경험이 있는⁸⁾, 중증(FIX level <1%) 또는 중등도(FIX level ≤2%) 혈우병 B로서 FIX 억제인자의 과거 병력이 없는 12-65세 환자(n=73)를 대상으로 신청품의 PK, 지혈 유효성 및 안전성, 면역원성, QoL 평가 등을 목적⁹⁾으로 전향적, 다기관, 1/3상 임상시험을 수행한 결과¹⁰⁾,
 - **Pharmacokinetic:** $AUC_{0-72h}/dose$ ¹¹⁾에서 신청품과 BeneFIX의 PK동등성이 확인됨(90%CI03%~109%)¹²⁾.
 - **Haemostatic efficacy:** 1주 2회 투여하는 prophylaxis군 연출혈율¹³⁾은 4.2로 기존 보고된 on-demand 투여(ABR 20.0) 대비 79% 출혈빈도가 낮았음. prophy-

laxis군 56명 중 24명(43%)이 관찰기간동안 출혈이 발생하지 않았으며, 평균 연출혈율은 4.26(±5.80)로 나타남. on-demand군에서 총 249건의 급성 출혈 중 211(84.7%)건이 신청품 투여 1~2회만에 조절되었으며, 61.4%에서 1회 투여로 출혈이 조절되었음. 모든 출혈 에피소드에서 지혈효과에 대한 평가결과 96.0%에서 excellent 또는 good을 나타냄¹⁴⁾.

- **Safety:** 임상시험기간 동안 37명(50.7%)에서 90건의 이상반응이 발생하였으며, 이 중 신청품과 연관된 이상반응은 미각이상 2건(1명), 말초 통증 1건이었음.
 - **HRQoL:** prophylaxis군에서 베이스라인 대비 약 6개월 시점에서의 추적검사 간에 SF-36의 Physical Component Score(p=0.0189), Bodily Pain(p=0.0146), Role Physical(p=0.0162) 도메인, EQ-5D VAS Score(p=0.005)에서 통계적으로 유의한 개선이 보고됨. 기타 측정에서는 시험기간 동안 중요한 변화가 나타나지 않았음. on-demand군에서는 베이스라인과 추적검사 간 유의한 차이가 보고되지 않았음.
- 이전에 치료 받은 경험이 있는¹⁵⁾, 중증(FIX level <1%) 또는 중등도(FIX level ≤2%) 혈우병 B로서 수술 예정이거나 응급 수술, 치과 및 다른 침습치료를 받은 12-65세 환자(n=14)를 대상으로 신청품의 지혈 유효성 및 안전성 평가 등을 목적으로 전향적, open-label, uncontrolled, 다기관, 3상 임상시험을 수행한 결과¹⁶⁾
- **Haemostatic efficacy:** 큰 수술의 경우 수술 당일 평균 IX인자 활성도는 신청품 초기 용량 투여 후 6.6%에서 107.6%로 증가하였으며, 수술 후 초기 3일 동안 사전주입 IX인자 수치는 권장 수치인 80-100% 미만이었음. 가벼운 수술의 경우 평균 IX인자 활성도는 초기 용량 투여 후 3.6%에서 81.4%로 증가하였으며, 수술 후 첫날 평균 사전주입 수치는 이후 이틀 동안 변하지 않았음. 수술 중 평균 혈액 손실량은 236.8mL이었으며, 혈액 손실량은 큰수술에서 가벼운 수술보다 높게 나타났고(평균 300.9 vs. 1.7mL) 정형외과 수술에서 가장 높았음.(460.0mL).
 - **Safety:** BAX326를 투여한 14명의 환자 중간평가에서 심각한 이상반응, 알려지 반응 또는 혈전성 병변이 나타나지 않았음. 치료와 관련된 항체 반응 혹은 IX인자 저해제는 관찰되지 않았음. BAX326과 무관한 14건의 심각하지 않은 이상반응(경증 8건, 중등도 6건)이 6명(42.9%)의 환자에서 보고되었으며, 수술 후 통증(3명), 발열(2명), 빈혈(1명), 혈소판 증가증(1명), 수술 후 발열(1명), 수술 후 혈중(1명), 수술 후 부종(1명), 관절증(1명), ALT 증가(1명), 두통(1명), 고혈압(1명)이었음. 출혈 합병증은 연구 기간 동안 보고되지 않음.
- 이전에 치료 받은 경험이 있는¹⁷⁾, 중증(FIX level <1%) 또는 중등도(FIX level ≤2%) 혈우병 B로서 FIX 억제인자의 과거 병력이 없는 12세 미만환자(n=23)를 대상으로 신청품 유지요법의 PK, 지혈 유효성 및 안전성평가 등을 목적으로 전향적, 다기관, 2/3상 임상시험을 수행한 결과¹⁸⁾,

- **Pharmacokinetic:** 신청품 초기 투여 용량 75±5 IU/kg 이후 회복률 증분(IR)¹⁹의 중앙값은 0.69 IU/dL : IU/kg (range: 0.31 - 1.00)이었으며, 추적기간 26주 동안 회복율은 일정하게 유지됨.
 - **Haemostatic efficacy:** 최소 3개월의 유지요법을 매주 2회 투여 받은 결과, 유지요법 치료 기간동안 87%(21/23)의 환자에서 자연출혈이 발생하지 않았으며 39.1%(9/23)는 출혈이 발생하지 않았음. 14명 환자에서 26건의 출혈이 발생하였으며, 관절부위 7건, 비-관절 부위 19건이었으며, 대부분은 상처로 인한 출혈(23/26)이었음. 대부분의 출혈(88.5%)은 신청품 1~2회 주입만에 지혈되었으며, 출혈 건당 신청품의 평균사용량은 94.4(±52.41) IU/kg였음. 지혈효과에 대한 평가결과, 96.2% 출혈에서 excellent 또는 good을 나타냄.
 - **Safety:** 신청품 관련 이상반응은 발생하지 않음. 6-12세 미만 연령군 3명에서 심각한 이상반응 4건이 발생함. 각각 피하 출혈, 상완골 골절, 중심정맥카테터 연관 감염 및 혈관절증이었음.
- 관련 학회²⁰⁾²¹⁾에서는 신청품은 제조 과정 상 인간 단백질 및 동물 단백질은 추가되지 않은 유전자재조합 IX 응고인자이며, nanofiltration 한가지 방법만 적용한 nonacog-alfa와는 달리 solvent/detergent와 15nm nanofiltration의 두가지 바이러스 불활화 및 제거 공정을 거침으로서, 혈액매개 병원균의 전파 위험을 낮추고, 혈액응고 제9인자의 공급을 공여 사람혈장에 의존하지 않기 위함에 유전자 재조합 제제의 임상적 의의가 있다고 의견을 제시함.
- 또한, activated FIX함량이 낮아(0.009 IU/mL vs nonacog-alfa 0.106 IU/mL) 인간에서 혈전 생성 가능성을 낮출 수 있을 것으로 기대된다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)”에 허가 받은 약제로, 교과서²²⁾²³⁾²⁴⁾, 가이드라인²⁵⁾²⁶⁾, 학회의견²⁷⁾²⁸⁾ 등을 고려 시, 유전자재조합 혈액응고 9인자 제제인 nonacog-alfa를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 지혈유효성에 대한 대체약제와의 직접비교임상시험은 없으나, 모든 형태의 9인자 제제는 동일한 기전으로 지혈작용을 나타내고, phase I 임상시험에 대체약제와의 PK 동등성을 입증하였으며²⁹⁾, 대체약제인 nonacog-alfa와 신청품의 안전성 및 유효성은 유사하다는 학회의견³⁰⁾³¹⁾등을 고려 시, 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 신청품의 1회 가중투약비용은 ████████ 원으로, 대체약제 1회 가중투약비용인 ████████ 원 대비 저렴함.

- 신청요법의 약가협상생략기준금액은 ■■■원/IU임.³²⁾

○ 재정 영향³³⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수³⁴⁾는 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량³⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차 년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고³⁶⁾, 대체 약제의 대체로 인한 재정증가는 없을 것으로 예상됨.³⁷⁾

- 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 스위스에 등재되어있음.³⁸⁾

Reference

- 1) 신청품 EMEA 허가사항
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. Chapter 116. Coagulation Disorders
- 3) Williams Hematology, 8e (2010), Chapter 124. Hemophilia A and Hemophilia B
- 4) Goldman's Cecil Medicine 24th(2012). CHAPTER 177. HEMORRHAGIC DISORDERS: COAGULATION FACTOR DEFICIENCIES
- 5) WFH GUIDELINES: Guidelines for the management of hemophilia(2013)
- 6) MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS (Revised September 2014)
- 7) MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS(revised 2014.9.)
- 8) 혈장유래 및/또는 재조합 FIX 제제로 최소 150 EDs(exposure Days)동안 치료받은 적이 있음(피험자 의무기록에 근거).
 - 피험자가 150 EDs을 증명할 수 있는 문서화된 병력이 없을 경우, 다음 2가지 요건을 충족해야 등록 가능
 - 1) FIX-제품(혈장유래 또는 재조합 FIX 농축물, 동결침전물, 또는 신선냉동혈장)에 100-150 EDs 노출
 - 2) IMMUNINE 프로토콜 050901에 참가했었고, 등록 전 누적으로 Immunine에 적어도 50 EDs 노출 또는 혈장유래 및/또는 재조합 FIX 제제에 적어도 총 150EDs 노출
- 9)

환자군	n	시험목적	시험 설계	시험 방법
PK 연구	25	BeneFIX와 PK parameters를 비교하여 PK 동등성 확인	무작위, 맹검, 대조, 교차연구	신청품, BeneFIX ; 75 ± 5 IU/kg 1회(PK) 정맥 주입
Prophylactic cohort (예방)	56	BAX326의 지혈 유효성, 안전성, 면역원성, HR QoL 평가	open label, single arm, uncontrolled 연구	6개월간 또는 최소 50 EDs 동안, 주2회, 50 IU/kg (40-60 IU/kg, 필요시 75IU/kg로 증량 가능)
On-demand cohort (지혈)	14			출혈 중증도에 따라 신청품 용량 계산: 체중(kg) × FIX 필요량 (% or IU/dL) × 1.3 IU/kg
pk 반복 평가	23	연구에 참가한 환자 대상 PK 반복 평가	open label, uncontrolled 연구	신청품 75 ± 5 IU/kg로 1회(PK) 정맥 주입.

- 10) Windyga et al., Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B. Haemophilia. 2014 Jan;20(1):15-24.
- 11) area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 72 h post infusion
- 12) margins of equivalence defined as 80 - 125%
- 13) the annualized bleed rate (ABR)
- 14) Rating scale for treatment of bleeding episodes.

Excellent	Full relief of pain and cessation of objective signs of bleeding (e.g. swelling, tenderness and decreased range of motion in the case of musculoskeletal haemorrhage) after a single infusion. No additional infusion is required for the control of bleeding. Administration of further infusions to maintain haemostasis would not affect this scoring
-----------	--

Good	Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding after a single infusion. Possibly requires more than one infusion for complete resolution
Fair	Probable and/or slight relief of pain and slight improvement in signs of bleeding after a single infusion. Required more than one infusion for complete resolution
None	Probable and/or slight relief of pain and slight improvement in signs of bleeding after a single infusion. Required more than one infusion for complete resolution

- 15) who had received treatment with Bax326 in a parent (pivotal or continuation) study
- 16) Windyga et al., Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia. 2014 Sep;20(5):651-8.
- 17) 6~12세 미만의 환자는 최소 150 EDs, 6세 미만은 최소 50 EDs
- 18) Urasinski et al., Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. Haemophilia. 2015 Mar;21(2):196-203.
- 19) Incremental Recovery
- 20) 한국혈전지혈학회()
- 21) 대한혈액학회()
- 22) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. Chapter 116. Coagulation Disorders
- 23) Williams Hematology, 8e (2010), Chapter 124. Hemophilia A and Hemophilia B
- 24) Goldman's Cecil Medicine 24th(2012). CHAPTER 177 HEMORRHAGIC DISORDERS: COAGULATION FACTOR DEFICIENCIES
- 25) WFH GUIDELINES: Guidelines for the management of hemophilia(2013)
- 26) MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS(revised 2014.9.)
- 27) 한국혈전지혈학회()
- 28) 대한혈액학회()
- 29) Windyga et al., Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B. Haemophilia. 2014 Jan;20(1):15-24.
- 30) 한국혈전지혈학회()
- 31) 대한혈액학회()
- 32) 신청품은 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 ■■■를 곱한 금액을 협상생략기준금액으로 함.
- 33) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 34) 2013~2015년 청구자료에서 nonacog-alfa(베네픽스주)를 투여한 실인원수를 산출하고 해당 3개년의 연평균성장율(CAGR)을 적용하여 당해연도 환자수를 추정함.
- 35) 제약사 제출 예상사용량 (1차 년도 ■■■ IU, 2차 년도 ■■■ IU, 3차 년도 ■■■ IU)
- 36) 절대재정 = 제약사 제출 예상사용량 × 신청가
- 37) 재정증감액 = (신청품 투약비용 - 대체약제 투약비용) × 제약사 제출 예상 사용량
- 38) 프랑스의 경우 약가집에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.