

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

recombinant blood coagulation factor VIII-Single Chain,
lonoctocog α 250I.U, 500I.U, 1KI.U, 2KI.U, 3KI.U
(엡스틸라주 250I.U, 500I.U, 1KI.U, 2KI.U, 3KI.U,
씨에스엘베링코리아(유))

제형, 성분함량 :

- 1 병 중 Recombinant blood coagulation factor VIII-Single Chain lonoctocog α
250I.U, 500I.U, 1KI.U, 2KI.U, 3KI.U

효능 효과 :

A형 혈우병 (혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의
- 출혈 억제 및 예방
- 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법
- 수술 전후 예방 (외과적 예방)
이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제12차 약제급여평가위원회: 2020년 12월 3일

- 약제급여기준소위원회: 2020년 8월 14일

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

가. 평가 결과

제약사가 [] 원 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있음.

※ 2020년 제12차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음.

○ 신청품은 “A형 혈우병 성인 및 소아환자에서의 출혈억제 및 예방, 출혈예방 또는 빈도감소를 위한 일상적인 예방요법, 수술 전후 예방”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 효과는 유사하나 소요비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([]원/IU) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “A형 혈우병 (혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의 출혈 억제 및 예방, 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법, 수술 전후 예방 (외과적 예방)”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 recombinant blood coagulation factor VIII, beroctocog α, moroctocog α, efmoctocog α, rurioctocog α pegol 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.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 혈액응고 제8인자를 대체하는 유전자재조합 단백질로서, wildtype, full-length 제8인자에서 발생하는 대부분의 B-domain이 제거된 단일 사슬 재조합 제8인자 구조로, “A형 혈우병(혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의 출혈억제 및 예방, 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법, 수술 전후 예방”에 허가 받은 약제임.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾³⁾에서 A형 혈우병의 기본 치료인 8인자 대체요법 중 유전자재조합 제제로서 언급하고 있고, 임상진료지침에서는 바이러스 불활성 혈장유래(plasma-derived) 또는 유전자재조합제제(recombinant concentrate)의 사용을 우선 권고하고 있고⁴⁾, 혈장유래제제는 유전자재조합제제를 사용할 수 없는 경우에 사용토록 권고하고 있음⁵⁾⁶⁾⁷⁾
 - 유전자재조합 혈액응고 8인자 제제는 반감기 연장 등 PK 값에 따라 Standard Half-life 제제와 Extended Half-life 제제로 구분되어 있으나, 혈우병 A형 치료제 선택에 있어 이러한 구분에 따른 선택은 언급되어 있지 않음.
- **[AFFINITY, 12세 이상 환자군]⁸⁾** 12세 이상의 중증 혈우병 A환자(n=173, 유지요법(n=146) vs 필요시 보충요법(n=27)⁹⁾를 대상으로 다기관, open-label, 비무작위 배정 1/3상 임상시험으로 신청품의 유효성, 안전성, 약동학 평가를 수행한 결과,
 - [유효성 평가지표] 1차 평가 지표인 환자당 연간 자연 출혈률(AsBR)¹⁰⁾은 유지요법 주3회 투여군(n=79) 중앙값 0.0(사분범위 Q1: 0.0, Q3: 3.6), 유지요법 주2회 투여군(n=47) 중앙값 0.0(사분범위 Q1: 0.0, Q3: 1.1), 필요시 보충요법군 중앙값 11.73(Q1: 2.8, Q3: 36.5)으로 나타남.
 - ✓ 연간출혈률(Annualized bleeding rate, ABR)은 유지요법 주3회 투여군 중앙값 1.93(Q1: 0.0, Q3: 4.9), 유지요법 주2회 투여군 중앙값 0.0(Q1: 0.0, Q3: 3.3), 필요시 보충요법군 중앙값 19.64(Q1: 6.2, Q3: 46.5)이었음.
 - ✓ 총 835건의 출혈 event에 대한 신청품의 출혈조절 효과¹¹⁾는 excellent 603건(72.2%), good 180건(21.6%), moderate 52건(6.2%), poor or no response는 보고되지 않았음. 약 80.9%의 경우 지혈을 위하여 신청품 단회투여로 조절이 가능하였음(2회 투여 12.6%, 3회 이상 투여 6.5%)

✓ 유지요법 환자 약 43%는 임상시험 연구기간 동안 출혈 치료가 없었음.

- [안전성 평가지표] FVIII의 항체는 검출되지 않았으며(inhibitor incidence 0%(95% CI, 0.0-2.1)) 174명의 환자 중 113명(64.9%)이 총 292건의 치료 응급상황을 경험함. 이상반응의 중증도는 77%가 경증이었으며 가장 흔한 이상반응은 비인두염, 관절통, 두통이었음. 약물과 관련된 이상반응은 7.5%가 경험함.
- [약동학 지표] 반감기는 12.9시간, IR(Incremental recovery) 1.99 IU/dL per IU/kg, clearance 3.05mL/kg per hour를 보임. 청소년의 PK(≥12 to <18세) PK는 성인(≥18세)과 다르지 않았음.

- **[AFFINITY KIDS, 12세 미만 환자군]¹²⁾** 12세 미만인 중증의 혈우병 A 환자(n=84, 유지 요법 81명, 필요시 보충 요법 3명)에서 다기관, open-label, 3상 임상시험으로 신청품의 유효성, 안전성, 약동학 평가를 수행한 결과,

- [유효성 평가지표] 모든 출혈 에피소드 조절에 있어 지혈 효과를 시험책임자가 4-point scales¹³⁾을 이용하여 평가한 결과, 모든 출혈발생에 대한 치료 성공률(4-point rating scale: excellent 또는 good)은 96.3%로 나타남(excellent 85.3%(296건), good 11%(38건))
 - ✓ 특히, 단회 투여로 조절된 환자가 85.9%(298명), 2회 투여로 조절된 환자가 9.8%(34명), 3회 이상 투여로 조절된 환자가 4.3%(15명)로 나타남.
 - ✓ 유지요법군에서의 median ABR은 3.69(Q1, Q3: 0.00, 7.20)이었고, median AsBR은 0.00(Q1, Q3 : 0.00, 2.20) 이었음.
- [안전성 평가지표] FVIII의 항체는 검출되지 않았으며(inhibitor incidence 0%(95% CI, 0.0-5.6)), 64명의 환자에서 총 183건 응급치료 이상반응이 나타났고, 대부분(137건)은 경미(mild), 42건은 중등도(moderate), 4건은 중증(severe)으로 나타남.
- [약동학 평가지표] 반감기를 살펴본 결과, 6세 미만에서는 평균10.4h, 6세~12세 미만 환자군에서는 평균 10.2h로 나타남.

- **[애드베이트주 대비 약동학 평가지표 비교]¹⁴⁾** 이전에 8인자 포함 제제로 치료를 받은 (노출일 150일 이상), 18세~65세 남성 중증 혈우병 A 환자군을 대상(n=27)으로 대조군(애드베이트 투여군) 대비 신청품의 PK, 안전성 등을 확인한 결과,

- [약동학 평가지표] 투여 후 48시간에서 신청품 투여군 FVIII 활성이 모든 환자군에서 >1%로 나타났으나 대조군 환자군에서는 일부(2/27) 1% 미만으로 나타남.
- 관련학회¹⁵⁾¹⁶⁾에 따르면 기존(Standard half-life, SHL)제제 및 반감기 연장제제(Extended half-life, EHL)와 비교하여 효과는 대등하고, Standard 제제 대비 반감기를 포함한 약동학적 측면에서 투여횟수를 줄일 수 있는 편의성을 제공할 것이라는 의견임.
 - 신청품의 임상연구에서 기존 약제에 상응하는 ABR(annualized bleeding rate, 연간출혈률)을 보였고, SHL과 EHL 등 기존 약제 대비 유사한 유효성을 보였다고 할 수 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 임상 문헌, 학회의견 등을 참고하여, 유전자재조합 8인자 제제인 Recombinant Blood Coagulation Factor VIII, Rurioctocog Alpha, Efmorococog Alpha, Morococog Alpha, Berococog Alpha를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 연간 투약비용은 [] 원으로 대체약제 연간 가중 투약비용인 [] 원 대비 고가임.

○ 재정 영향¹⁷⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²¹⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 5개국(미국, 이탈리아, 스위스, 프랑스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Consultative Hemostasis and Thrombosis. 4e. 2019. chapter 3. Hemophilia A and Hemophilia B
- 2) Conn's current therapy. 2020. HEMOPHILIA AND RELATED CONDITIONS
- 3) Rodak's Hematology. 6e. 2020. Hemophilia A Therapy
- 4) Guidelines for the management of hemophilia_WFH 2nd edition.. 2012
- 5) MASAC(The Medical and Scientific Advisory Council) Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2018.
- 6) Guidelines for the management of haemophilia in Australia. 2016.
- 7) 혈우병 지침서(2011)_한국혈전지혈학회
- 8) Mahlangu J, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-637
- 9) FVIII activity < 1%인 환자
- 10) 환자당 연간 자연 출혈률(annualized spontaneous bleeding rate, AsBR)
- 11)

rating	Treatment of bleeding events	Treatment during surgery
Excellent	Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding (ie, swelling, tenderness, and/or increased range of motion in the case of musculoskeletal hemorrhage) within :8 h after the first rVIII-SingleChain injection	Hemostasis clinically not significantly different from normal(eg, achieved hemostasis comparable to that expected during similar surgery in a nonfactor-deficient patient) in the absence of other hemostatic intervention, and estimated blood loss during surgery is not :20% higher than the predicted blood loss for the intended surgery
Good	Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding at :8 h after the first rVIII-SingleChain injection, but requires 2 injections for complete resolution	Normal or mildly abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (eg, slight oozing, prolonged time to hemostasis with somewhat increased bleeding compared with a nonfactor-deficient patient in the absence of other hemostatic intervention), or estimated blood loss is :20% but #30% higher than the predicted blood loss for intended surgery
Moderate	Probable or slight beneficial effect within :8 h after the first rVIII-SingleChain injection; requires more than 2 injections for complete resolution	Moderately abnormal hemostasis in terms of quantity and/ or quality (eg, moderate hemorrhage that is difficult to control) with estimated blood loss greater than what is defined as "good"
Poor/ no response	No improvement at all or condition worsens (ie, signs of bleeding) after the first rVIII-SingleChain injection and additional hemostatic intervention is required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution	Severely abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (eg, severe hemorrhage that is difficult to control) and/or additional hemostatic intervention required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

- 12) Stasyshyn O, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 636 - 644

- 13) 치료성공은 excellent와 good에 해당한다 평가하였음.

- Excellent: 첫 투여 후 약 8시간 이내에 출혈 징후의 확실한 통증 완화 and/or 향상
- Good: 첫 투여 후 약 8시간 이내에 출혈 징후의 확실한 통증 완화 and/or 향상 - 완전한 해결을 위해 두 번의 주입이 필요

- 14) Klamroth. R, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia (2016), 22, 730 - 738

- 15) 한국혈전지혈학회([])

- 16) 대한혈액학회([])

- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

- 18) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 []IU, 2차년도 []IU, 3차년도 []IU

- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가

- 20) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 []IU, 2차년도 []IU, 3차년도 []IU

- 21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액