

# 1. 앵스틸리주[로복토코그알파(혈액응고인자Ⅷ, 유전자제조합)](씨에스엘베링코리아유한회사)

## 가. 약제 정보

| 구 분      | 내 용   |
|----------|---|
| 심의 대상 구분 | 결정신청  |
| 주성분 함량   | Lonoctocog alfa 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU  |
| 제형 및 성상  | 맑고 무색 내지 미황색의 액체가 무색투명한 바이알에 충전된 주사제로, 실질적으로 눈에 보이는 입자가 없다.   |
| 효능·효과    | A형 혈우병 (혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- 출혈 억제 및 예방</li> <li>- 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법</li> <li>- 수술 전후 예방 (외과적 예방)</li> </ul> <p>이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다</p>  |
| 용법·용량    | <b>[필요 시 투여]</b><br>필요한 제 8인자 용량의 계산은 체중 1 kg 당 1 IU의 제 8인자가 혈장의 제 8인자 활성을 2 IU/dL 만큼 증가시킨다는 경험적 수치를 바탕으로 한다. IU/dL(또는 정상 %)로 표현되는 제 8인자 활성에 대해 예상되는 생체 내 피크의 증가는 다음의 식을 사용하여 계산한다.<br><br>$\text{제 8인자의 예상 증가치(IU/dL 또는 정상\%)} = [\text{총 용량(IU)} / \text{체중(kg)}] \times 2(\text{IU/kg 당 IU/dL})$<br><br>제 8인자의 생체 내 피크의 증가를 얻기 위해 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.<br>$\text{용량(IU)} = \text{체중(kg)} \times \text{필요한 제 8인자 증가치(IU/dL 또는 정상\%)} \times 0.5(\text{IU/dL 당 IU/kg})$<br>투여용량과 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다.<br><br>출혈의 억제 및 예방을 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표1과 같다. 제 8인자 활성은 목표 범위 또는 그 이상으로 유지되어야 한다:<br><br>표1. 출혈의 억제 및 예방을 위한 투여량 |

| 출혈의 정도 /<br>수술 유형          | 필요한 혈중<br>제 8인자 농도<br>(% 또는 IU/dL) | 투여 빈도 (시간) /<br>치료 기간 (일)  |
|----------------------------|------------------------------------|--|
| <b>출혈</b>                  |                                    |  |
| 조기 혈관절증, 근육<br>출혈 또는 구강 출혈 | 20 ~ 40                            | 출혈이 해소될 때까지 매 12<br>~ 24 시간마다 반복투여 한다.   |
| 보다 광범위한 출혈,<br>근육 출혈 또는 혈종 | 30 ~ 60                            | 출혈이 해소될 때까지 매 12<br>~ 24 시간마다 반복투여 한다.   |
| 생명을 위협하는 출혈                | 60 ~ 100                           | 출혈이 해소될 때까지 매 8 ~<br>24 시간마다 반복투여 한다.  |
| <b>수술</b>                  |                                    |  |
| 발치를 포함하는 경미<br>한 수술        | 30 ~ 60                            | 치료될 때까지 적어도 하루 동<br>안, 매 24 시간마다 반복투여<br>한다.   |
| 대수술                        | 80 ~ 100<br>(수술 전 및 수술 후)          | 상처가 회복될 때까지 매 8 ~<br>24 시간 마다 반복투여 하고,<br>그 후로는 적어도 추가 7일 동<br>안 제 8인자 활성을 30~60 %<br>(IU/dL)로 유지할 수 있도록 치<br>료를 지속한다. |

**[일상적 예방요법]**

12세 이상의 청소년 및 성인의 경우, 초기 권장 용량은 20~50IU/kg이  
며 주 2~3회 투여한다.

12세 미만의 소아의 경우, 초기 권장 용량은 30~50IU/kg이며 주 2~3  
회 투여하고, 높은 청소율을 보이므로 체중에 따라 투여 횟수를 증가  
시키거나 증량하는 것이 필요할 수 있다.

투여요법은 환자의 임상반응에 따라 조정할 수 있다.

|               |                    |
|---------------|--------------------|
| <b>의약품 분류</b> | 339, 기타의 혈액 및 체액용약 |
| <b>품목허가일</b>  | 2020년 1월 20일       |

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### □ 혈우병(Hemophilia) 질환의 특성<sup>1)</sup>

- 혈우병은 X염색체에 위치한 유전자 돌연변이로 혈액응고 8인자(FVIII) 또는 9인자(FIX) 활성도가 정상인에 비해 감소된 선천성 출혈 질환임. 혈우병은 X염색체 관련 열성 출혈 질환으로 남자 환자들은 임상적으로 증상이 나타나지만, 여성의 경우에는 한 개의 돌연변이 유전자만을 갖게 되어 일반적으로 증상이 없음.
  - FVIII 활성도가 감소된 경우를 A형, FIX 활성도가 감소된 경우를 B형 혈우병으로 분류하며 혈우병 A와 B는 임상적으로는 구별되지 않음.
    - 국내 환자수는 A형 1,721명(약 70%), B형 427명임(2018년 말 기준).
- 혈우병 환자의 경우 응고인자 활성도에 따라 중증(<1%), 중등증(1~5%), 경증(>5~40%)으로 분류됨(정상인의 VIII인자 및 IX 인자 활성도는 50~150%).
  - 중증 환자의 경우 평균 주 1~2회 정도 출혈을 경험하며 특이한 외상없이 자연출혈 위험이 있으므로 유지요법<sup>2)</sup> 대상이 되고, 관절, 근육, 심부연조직의 자연출혈도 흔하게 나타남.<sup>3)</sup>
  - 중증도에 따른 혈우병 A 환자 비율은 중증(72.6%), 중등증(16.4%), 경증(10.7%), 모름(0.3%) 으로 나타남

| 중증도 | 응고인자 농도   | 출혈 에피소드                              |
|-----|---|--------------------------------------|
| 중증  | < 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml)<br>or<br>< 1 % of normal   | 근육이나 관절 내의 자발적 출혈                    |
| 중등증 | 1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml)<br>or<br>1-5% of normal | 자발적 출혈은 가끔 발생.<br>경미한 외상 또는 수술 후 출혈  |
| 경증  | 5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) or<br>5-<40% of normal | 자발적 출혈은 드물게 나타남. 중증<br>외상 또는 수술 후 출혈 |

1) 혈우병 백서 2018. 한국혈우재단

2) 정기적으로 응고인자를 투여하여 응고 인자 활성도를 1% 이상으로 유지하여 출혈로 인한 합병을 예방하고자 하는 치료법임.

3) 혈우병지침서. 한국혈전지혈학회. 2011.

□ 혈우병의 치료<sup>4)5)</sup>

- 혈우병의 치료는 응고인자 보충요법(replacement therapy)이며, 크게 ‘필요 시 보충요법(on-demand)’ 또는 주기적으로 인자를 보충하는 ‘유지요법(maintenance therapy)’이 있음.
  - ‘필요시 보충요법’의 경우 출혈 부위와 정도에 따라, 응고인자에의 접근성에 따라 권장 투여량이 다르며 출혈 시에는 되도록 신속히 응고인자를 정맥 주사하는 것이 필수적임.
  - ‘유지요법’이란 주기적으로 응고인자를 투여하여 인자활성도의 기저치를 1% 이상 (혈우병성 관절병증이 있는 경우 3%)으로 유지하여 자연출혈을 예방하는 방법임.
- 혈우병 치료 응고인자는 혈장유래 응고인자와 유전자재조합 응고인자가 있음. 유전자재조합 응고인자는 혈장유래 제제에 비해 바이러스 감염이 훨씬 낮으며 A형 혈우병의 치료약으로 권고됨.<sup>6)</sup>

<유전자재조합 8인자 제제 종류>

| Product Name                         | Manufacturer /distributor                         | Bioengi- neering                                    | Cell Type Used in Culture    | Genera- tion/ Human or Animal Protein in Culture | Method of Viral Inactivation or Depletion                                       | Stabilizer in Final Vial                           | Doses for Routine Prophylaxis Per Manufacturer's Prescribing Information   |
|--------------------------------------|---|---|------------------------------|--|---|--|--|
| Advate                               | SHIRE (Baxalta, Baxter)                           | None  | Chinese Hamster Ovary (CHO)  | Third/ None                                      | 1. Immunoaffinity chromatography<br>2. Solvent/detergent                        | 1. Mannitol, 3.2-8%w/v<br>2. Trehalose, 0.8-2% w/v | 1) 25-40IU/kg 3-4 times/wk or every three days to maintain trough level >1%<br>2) Adjust dose based on clinical response   |
| ADYNOVATE Approved 2015              | SHIRE (Baxalta, Baxter)                           | PEGyla- tion  | Chinese Hamster Ovary (CHO)  | Third/ None                                      | 1. Immunoaffinity chromatography<br>2. Solvent/detergent (Tris/polysorbate 80)  | 1. Mannitol<br>2. Trehalose                        | 1) Adults, adolescents ≥12 yo 40-50 IU/kg 2 times a week.<br>2) Children <12 yo 55-70 IU/kg 2 times a week<br>3) Adjust dose based on clinical response.   |
| AFSTYLA Approved 2016                | CSL Behring                                       | Single chain rFVIII                                 | Chinese Hamster Ovary (CHO)  | Third/ None                                      | 1. Solvent/detergent<br>2. Nanofiltration, 20nm                                 | Sucrose, 6mg/mL                                    | 1) Adults, adoles >12yo: 20-50 IU/kg 2-3 times/wk.<br>2) Children <12yo: 30-50 IU/kg 2-3 times/wk.<br>3) More frequent or higher doses may be required to account for the higher clearance in young children.                                |
| Product Name                         | Manufacturer /distributor                         | Bioengi- neering                                    | Cell Type Used in Culture    | Genera- tion/ Human or Animal Protein in Culture | Method of Viral Inactivation or Depletion                                       | Stabilizer in Final Vial                           | Doses for Routine Prophylaxis Per Manufacturer's Prescribing Information   |
| ELOCTATE Approved 2014, revised 2016 | BIOVERATIV (Biogen Idec)                          | B- Domain Deleted - IgG-1 Fc- domain Fusion Protein | Human Embryonic Kidney (HEK) | Third/ None                                      | 1. Detergent (Polysorbate 20)<br>2. Nanofiltration, 15 nm                       | Sucrose  | 1) 50 IU/kg every 4 days. Adjust to 25-65 IU/kg every 3-5 days based on clinical response.<br>2) Children <6 yo: 50 IU/kg 2X/wk. Adjust dose to 25-65 IU/kg every 3-5 days.<br>3) Children may require up to 80 IU/kg given more frequently. |
| Kogenate FS Helixate FS              | Bayer (Helixate FS* + distributed by CSL Behring) | None  | Baby Hamster Kidney (BHK)    | Second/ Human Plasma Protein Solution            | 1. Immunoaffinity chromatography<br>2. Solvent/detergent                        | Sucrose, 0.9-1.3%/vial                             | 1) Adults: 25 IU/kg 3X per week.<br>2) Children: 25 IU/kg every other day.   |
| Kovaltry Approved 2016               | Bayer   | None  | Baby Hamster Kidney (BHK)    | Third/ None                                      | 1. Detergent<br>2. Nanofiltration, 20nm   | Sucrose, 1%  | 1) Adults, adolescents: 20-40 IU/kg 2-3 X/wk<br>2) Children <12 Years: 25-50 IU/kg 2-3 X/wk or QOD<br>3) Adjust dose based on clinical response  |
| NovoEight                            | Novo Nordisk (Bagsvaerd, Denmark)                 | B- domain truncate d                                | Chinese Hamster Ovary (CHO)  | Third/None                                       | 1. Immunoaffinity chromatography<br>2. Solvent/detergent<br>3. Nanofilter, 20nm | Sucrose, 3 mg/mL                                   | 1) Adults, adolescents: 20-50 IU/kg 3X/wk or 20-40 IU/kg QOD<br>2) Children <12 yrs: 25-60 IU/kg 3X/wk or 25-50 IU/kg QOD  |

4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19e. 2015.

5) 혈우병 진료 매뉴얼 3판. 대한혈액학회 혈우병연구회

6) MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS. National Hemophilia Flundation for all bleeding disorders, MASAC Document#253. Revised April 23, 2018

## (2) 약제 특성

- 신청품은 혈액응고 제8인자를 대체하는 유전자재조합 단백질로서, “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.
  - wildtype, full-length 제8인자에서 발생하는 B-domain을 제거하고 heavy chain과 light chain을 공유결합시킨 단일 사슬형 구조(single chain)로, 혈장 중 von Willebrand factor(VWF)와의 결합친화력과 단백질의 안정성이 증가되어 약동학적 특성이 개선됨.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서<sup>7)8)9)</sup>에서 A형 혈우병의 기본 치료인 8인자 대체요법 중 유전자재조합 제제로서 언급하고 있고, 혈액 유래 또는 재조합제제가 동일하게 효과적이고 안전하지만, 제조과정에서 인간이나 동물의 단백질에 노출되지 않는 유전자 재조합제제를 선호한다고 언급되어 있음. 임상진료지침<sup>10)</sup>에서는 바이러스 불활성 혈장유래(plasma-derived) 또는 유전자재조합제제(recombinant concentrate)의 사용을 우선 권고하고 있고, 혈장유래제제는 유전자재조합제제를 사용할 수 없는 경우에 사용토록 권고하고 있음<sup>11)12)13)</sup>
  - 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.

7) Consultative Hemostasis and Thrombosis. 4e. 2019. chapter 3. Hemophilia A and Hemophilia B

8) Conn's current therapy. 2020. HEMOPHILIA AND RELATED CONDITIONS

9) Rodak's Hematology. 6e. 2020. Hemophilia A Therapy

10) Guidelines for the management of hemophilia\_WFH 2<sup>nd</sup> edition.. 2012

11) MASAC(The Medical and Scientific Advisory Council) Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. 2018.

12) Guidelines for the management of haemophilia in Australia. 2016.

13) 혈우병 지침서(2011)\_한국혈전지혈학회

#### (4) 임상시험 결과

- 신청품의 문헌으로 12세 이상 환자군 대상 임상시험 1편, 12세 미만 환자군 대상 임상시험 1편, 약동학 임상시험 1편을 선정하여 총 3편을 검토함.
- [AFFINITY, 12세 이상 환자군]<sup>14)</sup> 12세 이상의 중증 혈우병 A<sup>15)</sup>환자(n=173, 유지 요법(n=146) vs 필요시 보충 요법(n=27))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)<sup>16)</sup>은 유지 요법 주3회 투여군(n=79) 중앙값 0.0회(사분범위 Q1: 0.0, Q3: 3.6), 유지 요법 주2회 투여군(n=47) 중앙값 0.0회(사분범위 Q1: 0.0, Q3: 1.1), 필요시 보충 요법 중앙값 11.73회(Q1: 2.8, Q3: 36.5)로 나타남.
  - 연간출혈률(ABR)<sup>17)</sup>은 유지 요법 주3회 투여군 중앙값 1.93회(Q1: 0.0, Q3: 4.9), 유지 요법 주2회 투여군 중앙값 0.0회(Q1: 0.0, Q3: 3.3), 필요시 보충 요법군 중앙값 19.64회(Q1: 6.2, Q3: 46.5)였음.

|                            | Study 1001(12~65세) |                  |
|----------------------------|--------------------|------------------|
|                            | 유지 요법(N=146)       | 필요시 보충 요법(N=27)  |
| ABR<br>Median (Q1,Q3)      | 1.14 (0-4.2)       | 19.64 (6.2-46.5) |
| AsBR<br>Median (Q1,Q3)     | 0 (0.0-2.4)        | 11.73 (2.8-36.5) |
| Zero bleeding episodes 환자수 | 63 (43.2%)         | 1 (3.7%)         |

#### 임상시험에서의 유효성 평가결과

- 총 835건의 출혈 event에 대한 신청품의 출혈조절 효과는 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 in-

14) Mahlangu J, et al. Efficacy and safety of rFVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-637

15) FVIII activity < 1%인 환자

16) 환자당 연간 자연 출혈률(annualized spontaneous bleeding rate, AsBR). 1년동안 발생하는 자연적 혹은 자발적 출혈횟수.

- 중증의 경우, 외상이나 외부의 충격이 없이도 출혈을 일으킬 수 있는데, 이를 '자연출혈'이라고 함. 중증 에서는 관절 또는 연조직의 심한 출혈이 저절로 반복하여 발생하고 손상 후 또는 수술 후 심한 출혈이 발생함.

17) Annual bleeding rate, 1년동안 발생하는 출혈 횟수

idence 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) 신청품의 반감기는 약 12.9시간으로 나타났으며, clearance 3.05mL/kg per hour를 보임. 청소년의 PK(≥12 to <18세)는 성인(≥18세)과 다르지 않았음.

○ [AFFINITY KIDS, 12세 미만 환자군]<sup>18)</sup> 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 시험책 임자가 4-point scales<sup>19)</sup>을 이용하여 평가한 결과, 모든 출혈발생에 대한 치료 성공률(4-point rating scale: excellent 또는 good)은 96.3%로 나타남(excellent 85.3%(296회), good 11%(38회))
- 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.

|                            | Study 3002 (12세 미만) |                   |
|----------------------------|---------------------|-------------------|
|                            | 유지요법 (N=80)         | 필요시 보충 요법 (N=3)   |
| ABR<br>Median (Q1,Q3)      | 3.69 (0.0-7.2)      | 78.56 (35.1-86.6) |
| AsBR<br>Median (Q1,Q3)     | 0 (0.0-2.2)         | 31.76 (0.0-42.7)  |
| Zero bleeding episodes 환자수 | 21 (26.3%)          | 0                 |

**임상시험에서의 유효성 평가결과**

- [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

18) 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

19) 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

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]<sup>20)</sup> 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) 반감기는 신청품군 14.5h, 대조군 13.3h로 유의한 차이를 보였고(p=0.0013), 투여 후 48시간에서 신청품 투여군 FVIII 활성이 모든 환자군에서 >1%로 나타났으나 대조군 환자군에서는 일부(2/27) 1% 미만으로 나타남.

---

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

## (5) 학회의견

- 학회의견<sup>21)</sup><sup>22)</sup> 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.

## (6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “A형 혈우병 (혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에 서의 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, efmoroctocog 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.

## (7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(2020년 8월 14일)

| 구 분   | 세부인정기준 및 방법   |
|---|---|
| [339]<br>Lonoctocog alfa<br>주사제<br>(품명:<br>앱스틸라주 250<br>IU 등) | 1. 입원환자의 경우 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으 로 함.<br>2. 외래환자의 경우 허가사항 범위 내에서 아래와 같이 투여 시 요양급여 를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.<br>- 아 래 -<br>가. 1회 투여용량(1회분) : 20-25 IU/kg<br>다만, 중등도(moderate) 이상 출혈의 경우 의사의 의학적 판단에 따라서 최대 30 IU/kg |

21) 한국혈전지혈학회( )

22) 대한혈액학회( )

| 구 분 | 세부인정기준 및 방법  |
|-----|--|
|     | <p>- 입원진료가 필요하나 외래진료를 받는 경우, 임상증상 및 검사 결과 등에 따라 용량 증대가 반드시 필요한 경우에는 의사소견서 첨부시 인정함</p> <p>나. 투여횟수</p> <p>1) 매4주 첫 번째 내원시는 4회분까지, 두 번째 내원시는 3회분(중증 환자*는 4회분)까지 인정하여 매4주 총 7회분(중증 환자*는 8회분)까지 인정</p> <p>- 환자의 상태가 안정적인 경우 등 의학적 판단에 따라 매4주 1회 내원 시 총 7회분(중증 환자*는 8회분)까지 인정 가능함.</p> <p>2) 다만, 매4주 7회분(중증 환자*는 8회분)을 투여한 이후에 출혈이 발생하여 내원한 경우에는 1회 내원 당 2회분까지 인정하며, 의사소견서를 첨부하여야 함.</p> <p>3) 원내투여한 경우에는 급여인정 투여횟수 산정 시 원내투여분을 포함</p> <p>* 중증(severe) 환자: 응고인자 활성도가 1% 미만인 환자</p> |

### (8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 5개국(미국, 이탈리아, 일본, 스위스, 독일)에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
  - 검색되지 않음