약제 요양급여의 적정성 평가결과

vosoritide 0.4mg, 0.56mg, 1.2mg

(복스조고주0.4, 0.56, 1.2밀리그램(보소리타이드), ㈜삼오제약)

▢ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 vosoritide 0.4mg, 0.56mg, 1.2mg

▢ **효능 · 효과**

- 골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료. 연골무형성증의 진단은 반드시 적절한 유전자 검사(FGFR3 변이)를 통해 확인되어야 한다.

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2025년 제12차 약제급여평가위원회: 2025년 12월 4일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2025년 5월 23일

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

가. 평가 결과

▢ (사후관리 조건부) 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 임상연구에서 연간 성장 속도 등에서 유의한 개선을 보여 임상적 필요성이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 소수의 소아 환자에 사용되는 희귀질환 치료제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 임상적으로 의미 있는 삶의 질 개선을 입증하였으며, 경제성 평가 자료 생산의 어려움이 인정가능하며, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로 인정 가능함.
- 또한, 신청품의 [redacted], [redacted] 등을 고려하여 [redacted]를 조건으로 급여의 적정성이 있음. 제약사는 [redacted]하여야 함.
- 아울러, 신청품은 [redacted] 등을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 생존기간의 상당기간 연장 여부 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료”에 허가된 약제로 C-type natriuretic peptide(C형 나트륨이뇨펩타이드) 유사체임.
- 교과서[1)2)3)]에서 신청품은 임상연구에서 연골무형성증 소아를 대상으로 연간 성장 속도, 신체 비율 개선 등의 유효성을 입증한 약제로 언급됨.
- 임상진료지침[4)5)6)7)]은 연골무형성증에 대한 증상 및 합병증 관리에 대한 보존적 치료에 관한 것이 주를 이루었다가, 새로운 치료제인 신청품이 나오면서 신청품 투여를 위한 전문가 합의가 출간됨. 신청품의 성장 관련 효과와 연골무형성증으로 인한 합병증을 고려할 때, 가능한 신청품의 조기 치료를 권고하고 있음.
- **[111-301, 위약대조 3상][8)]** 5세 이상 18세 미만의 유전자 검사로 확진된 연골무형성증(n=121)[9)10)]를 대상으로, 신청품군(n=60), 위약군(n=61)으로 1:1 배정하여 52주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[11)], 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상 시험 결과[12)],
  - (1차 유효성 평가변수) baseline 대비 52주차 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity)의 변화로, 신청품군 1.71cm/year, 위약군 0.13cm/year으로 유의적인 차이를 보임. (차이 1.57cm/year, $p<0.0001$)
  - (주요 2차 유효성 평가변수) baseline 대비 52주차 height Z score, 상체-하체 비율[13)]의 변화로,
    - ✓ 52주차 height Z score 변화는 신청품군 0.27, 위약군 -0.01로 유의한 차이가 있었음.
    - ✓ 52주차 상체-하체 비율의 변화는 신청품군과 위약군 간 차이가 없었음.
  - (기타 2차 유효성 평가변수) 골 대사 관련 marker(혈청 collagen type X marker 농도, real-time marker of endochondral ossification[14)]), 건강 관련 삶의 질 등이 평가됨.
    - ✓ ‘골 대사 관련 marker’ 모두 위약군 대비 신청품군에서 상승하였음.
    - ✓ 뼈 나이는 양 군에서 정상적으로 진행됨.
    - ✓ DEXA[15)]로 측정한 골 미네랄 함량과 골 미네랄 밀도는 양 군 간 유의한 차이가 없었음.
    - ✓ 건강 관련 삶의 질은 PedsQL[16)], QoLISSY[17)]로 평가되었으며, 양 군 간 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.

✓ 기능적 독립성(WeeFIM)[18] 평가에서도 양 군 간 유의한 차이가 없었음.

▪ (안전성 평가) 신청품군 98%(59명/60명), 위약군 98%(60명/61명)의 환자에서 하나 이상의 이상반응을 보고하였으며, 대부분의 이상반응은 경증이었음.

✓ 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(injection site response)으로 모두 심각하지 않고 일시적이었음.

✓ 3등급 이상의 과민반응(hypersensitivity) 또는 아나필락시스는 보고되지 않았음.

✓ 임상적으로 유의한 심혈관계 변화는 관찰되지 않음.

✓ 7명(신청품군 3명[19], 위약군 4명[20])의 환자에서 9건의 심각한 이상반응(serious adverse event)이 보고되었고, 신청품 투여와 관련이 없는 것으로 평가되었음.

✓ 혈청 항-약물 항체(ADA; anti-drug antibody)가 42%(25명/60명) 환자에서 양성이었고, 중화항체(neutralising antibody)는 검출되지 않았음. 항-약물 항체 존재와 '연간 성장속도' 또는 '과민 반응 또는 주사 부위 반응의 빈도 또는 중증도' 사이의 연관성은 없었음.

- **[111-302, 111-301의 연장 연구❶]**[21] 6개월 이상의 baseline observational growth study[22]와 52주의 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상 시험을 완료한 환자(n=119)[23]를 대상으로 공개 시험(open-label)으로 전환하여 모두 신청품을 투여하고 연장 연구를 수행한 결과[24], (data cutoff: 2020.11.2.)

▪ (유효성 평가변수) 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity) 변화, 신장 증가량(Height Gain), height Z score 변화, 상체-하체 비율 변화를 평가함.

✓ 연간 성장 속도는 6개월 간격으로 평가되었으며, 연장 연구에서 측정한 78주차, 104주차 결과는 신청품 지속군과 신청품 전환군이 유사하였음.

✓ 2년 동안 신청품을 지속 투여한 환자군[25]과 치료받지 않은 환자군[26]의 비교를 위하여 ANCOVA 모델[27]을 사용하여 신장 증가량(height gain), Height Z-score, 상체-하체 비율을 분석함. 신장 증가량(Height Gain)은 신청품 지속군에서 +3.52cm 증가함. (첫 1년 +1.73cm, 2년 차 +1.79cm) ANCOVA로 분석한 신장 증가량의 LS mean 차이는 +3.34cm(95%CI, 2.76-3.93)이고, ANCOVA로 분석한 Height Z-score의 LS mean 차이는 +0.44(95%CI, 0.25 to 0.63)이었으며, ANCOVA로 분석한 상체-하체 비율의 LS mean 차이는 -0.05(95%CI, -0.09 to -0.01)로, 신청품 지속군에서 더 큰 감소를 보였음.

✓ 골 연령은 왼손 및 손목의 X-ray를 이용하여 Greulich 및 Pyle 방법으로 평가하였으며, 모든 어린이에서 104주 동안 골 연령이 정상적으로 증가되었음.

✓ (안전성 평가) 새롭게 보고된 이상반응은 없었으며, 대부분의 이상반응이 경미하고 신청품 투여로 인한 심각한 이상반응은 없었음.

▪ 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(injection site response)으로 모두 심각하지

않고 일시적이었음.

- **[111-302, 111-301의 연장 연구❷]**[28] 3상 연장 연구의 추가 분석 결과[29][30], (data cutoff: 2023.2.25., 평균 투여기간 4년)
  - (유효성 평가변수) 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity), height Z score, 상체-하체 비율, Arm span to standing height ratio를 평가함.
    - ✓ 12개월 간격으로 측정한 연간 성장 속도는 평균 신장 그룹[31]과 유사하였고, 비치료군[32] 대비 지속적으로 높았음.
      - 6세~16세 연령에서 치료군과 비치료군의 평균 연간 성장 속도의 차이는 남자 1.84cm/년, 여자 1.44cm/년이었으며, 이를 통해 추정한 6세~16세 사이 11년 동안의 키 성장 이득(additional height gain)은 남자 20cm, 여자 16cm로 예측되었음.
      - baseline에서의 연간 성장 속도(baseline AGV)가 큰 환자에서 AGV 변화량이 적었음. 이런 negative correlation에도 신청품 투여군은 위약군 대비 연간 성장 속도(mean absolute AGV)가 컸기 때문에 분명한 치료 이익이 있음을 보여줌.
    - ✓ baseline 대비 Height Z-score의 변화량은 비치료 연골무형성증 환자(CLARITY)[33] 및 평균 신장 인구(CDC)[34]와 비교하였을 때 모두 시간에 따라 지속적으로 증가함.
      - 3년 차 비교 단면 분석[35] 결과, 비치료 환자 대비 신청품 투여로 인한 height gain은 5.75cm(95%CI, 4.93-6.57, p<0.0001)로 유의적인 키 성장 이득을 보였음.
    - ✓ Upper-to-lower ratio는 어린 연령에서 개선 효과가 두드러졌으며, 3년 시점 신청품 치료군과 비치료군의 LS mean difference는 -0.09(95%CI, -0.15 to -0.02, p=0.0087)이었음.
    - ✓ Arm span to standing height ratio는 연구 내내 0.89 정도로 지속적으로 유지되었고, 비치료군과 유사하였음.
  - (안전성 평가) 최대 6년(총 치료 노출시간 464.05인년)까지 양호한 안전성 profile이 관찰되었음.
    - ✓ long-term daily injection 관련 후유증이 관찰되지 않았으며, 사망이 발생하지 않았음.
    - ✓ SAE는 119명 중 22명(18.5%)에서 나타났으며, 일반적으로 기저질환으로부터 기인하였음.
      - 치료 관련 중대한 이상반응(unsolved cervicothoractic kyphoscoliosis)으로 1명이 신청품 투여를 중단하였고, 치료와 관련하여 genu varum이 1명에게 발생하였음.
      - 7명(5.9%)에서 외상으로 인한 골절이 발생하였고, 치료를 받는 동안 신청품 투여를 지속함.
    - ✓ 골 연령은 남녀 모두 연구 내내 정상적으로 진행되었고, BMD Z score에 변화가 관찰되지 않았음.
- **[111-201, 위약대조 2상]**[36] 3개월~59개월, 유전자 검사로 임상적 진단이 확인된 연골

무형성증(n=64)[37][38] 소아를 대상으로 신청품군(n=32), 위약군(n=32)으로 1:1 배정하여 52주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[39], 이중눈가림, 위약 대조 2상 임상 시험으로[40],

- (대상 환자 배정 및 투여용량) 나이에 따라 3종의 cohort에 배정하였으며(cohort 1: 24~59개월, cohort 2: 6~23개월, cohort 3: 0~5개월), 각각의 cohort에 신청품의 적정 용량을 결정하기 위한 sentinel군[41]을 두고, 나머지 환자들을 신청품과 위약으로 1:1 무작위 배정함.
- 1차 평가변수(co-primary endpoint)는 안전성 및 내약성, baseline 대비 52주차 height Z-score 변화로,
  - ✓ (Height Z-score) ANCOVA로 분석한 52주차 LS mean Height Z-score 변화는 신청품군에서 위약군 대비 +0.25(95%CI, -0.02 to 0.53) 이득이 있었으며,
  - ✓ 이런 차이는 모든 코호트에서 일관되었지만, 코호트 1에서 코호트 3으로 갈수록 95% 신뢰구간이 넓어졌음.
- (안전성 및 내약성) 적어도 한 번 이상 시험약물을 투여 받은 75명[42]의 결과가 분석됨.
  - ✓ 모든 참가자가 최소 1건 이상의 이상반응을 겪었으며, 대부분 경미한 주사부위 반응과 주사부위 홍반이었음.
  - ✓ 이상 반응은 신청품군(n=43, 총 치료 노출 42.73인년[43])에서 총 8,737건 발생하였으며, 환자 당 연간 이상 반응 발생률은 204.5건/년이었음. 위약군(n=32, 총 치료 노출 32.0인년)에서는 총 2,357건 발생하였고, 환자 당 연간 이상반응 발생률은 73.6건/년으로 보고됨.
  - ✓ 중대한 이상반응(Serious adverse events)은 신청품군 7%(3명/43명)[44], 위약군 6%(6명/32명)[45]에서 발생함.
  - ✓ 사망은 신청품 투여군 1명에서 발생하였음. 대후두공 협착으로 인한 경수수질 척수 압박이 사망 원인으로 고려됨.
  - ✓ AESIs(Adverse events of special interest)로 골절은 신청품군 1명(2%), 위약군 1명(3%)에서 발생하였고, 폐쇄성 수면 무호흡증은 신청품군 3명에서 보고되었으나, 수면지표의 악화와는 연관이 없었음. 3등급 이상의 과민반응 및 아나필락시스는 없었음.
  - ✓ 임상적으로 유의미한 심혈관 변화는 없었음. 혈압의 변화는 모두 경미하고 일시적이며, 증상을 동반하지 않았음.
- (2차 평가변수) 서있을 때 키 또는 신체 길이 변화(height gain), 연간 성장속도(Annual Growth Velocity), 상체-하체 비율[46]의 변화, 수면 무호흡증, 두개골 또는 뇌 형태 변화, 면역원성, 골 대사 지표, 삶의 질을 평가함.
  - ✓ 서있을 때 키 또는 신체 길이는 신청품군에서 위약군 대비 +0.77cm/년(95%CI,

-0.02 to -1.56) 더 증가함.

- ✓ 연간 성장속도(AGV)는 신청품군에서 위약군 대비 +0.78cm/년(95%CI, 0.02 to 1.54)만큼 더 증가함.
- ✓ 상체-하체 비율 변화는 신청품군에서 위약군 대비 -0.77(95%CI, -0.17 to 0.04)만큼 더 감소함.
- ✓ 신청품 투여 후 혈장 cGMP 수치는 투여 전 보다 상승하여 투여 후 1시간에 최고치를 도달한 반면 위약군은 변화가 없었음.
- ✓ 혈청 콜라겐 X marker의 평균 변화는 신청품군이 위약군 대비 컸음.
- ✓ 면역원성 평가에서 신청품군 19%(8명/43명)의 환자에서 항-약물 항체(ADAs) 양성이었고, 모든 ADA 양성 환자들은 모든 시점의 중화 항체 검사에서 음성이었음. ADA 형성은 신청품의 안전성, 유효성, 약동학적 특징에 영향을 미치지 않았음.
- ✓ 두개골 및 뇌 형태 변화를 평가한 결과, 가장 어린 연령 그룹인 Cohort 3에서 가장 빠르고 두드러진 성장이 관찰됨. Cohort 3에서 52주차 baseline 대비 MRI 변화를 비교한 결과, (신청품군 vs. 위약군) 얼굴 부피 증가는 44% vs. 34%, 부비동 부피 증가는 129% vs. 48%, 대후두공 면적 증가는 44% vs. 25%로 나타남. 성장 속도가 상대적으로 더 느린 Cohort 1, 2에서는 변화의 차이가 크지 않아 양 군의 차이가 보이지 않았음.
- ✓ 신청품군의 52주차 수면 지표는 위약군 대비 악화되지 않았음. 3명[47]의 환자가 수면 지표의 악화가 없는 폐쇄성 수면 무호흡증을 보고함.
- ✓ 건강 관련 삶의 질은 양 군 간 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

- **[HRQoL 분석, 111-301 및 연장연구 111-302 환자]**[48] 위약 대조 3상 임상(111-301)과 연장 연구(111-302)에서 신청품을 투여 받은 연골무형성증 환자(n=119)에서 건강 관련 삶의 질을 분석한 결과[49],

  - (평가 항목) Baseline[50][51] 대비 QoLISSY[52] 점수 변화를 평가하였으며, 5세~7세 환자는 caregiver report version, 8세 이상 환자는 self-report version으로 매 6개월마다 수집함.
    - ✓ 3년 차 baseline 대비 QoLISSY 총점 변화는 caregiver-reported 3.25(15.48), self-reported 5.43(17.43)이었음.
    - ✓ 3년 차 baseline 대비 QoLISSY 신체적 점수 변화는 caregiver-reported 5.99(19.41), self-reported 6.32(20.15)이었고, 사회적 점수 변화는 caregiver-reported 2.85(8.29), self-reported 6.76(22.64)이었음.
  - 신청품 치료군의 결과를 해석하기 위하여 관찰 연구(111-901) 및 3상 연구(111-301) 위약군에서의 observational data를 이용하여 모델을 생성하고 비치료군 setting에서

1-year increase 추정치를 분석함.

✓ 보호자 평가 신청품 치료군의 변화량은 비치료군에서 추정되는 변화량 보다 컸음.

✓ Height Z-score가 ≥ 1 SD 증가한 환자 하위그룹에서 QoLISSY 신체적, 사회적 점수가 크게 증가하여, HRQoL과 유의미한 상관관계가 있다고 분석되었음.

✓ 반면에, 상체-하체 비율에 따른 영향은 불분명하였음[53].

- 관련 학회[54]에서 신청품은 FGFR3 유전자의 신호전달 경로에 작용하여 연골의 형성에 관여하는 근본적인 치료제로, 뚜렷한 치료 방법이 없었던 연골무형성증 환자에 현재 유일한 치료제이므로 급여인정이 필요하다는 의견임.
- 급여기준 검토결과[55], 신청품은 3상 임상연구에서 유효성과 안전성이 확인되고, 연골무형성증 질환의 원인 경로를 조절하는 유일한 약제인 점, 현행 치료법인 외과적 수술의 합병증 등 고려 시 급여의 필요성이 있는 것으로 논의됨.
  - (투여대상) 전문가 의견을 참조하여 FGFR3에서 특정 유전자형(Gly380Arg 또는 Gly375Cys)이 확인된 4개월 이상의 연골무형성증 환자로, 성장가능성이 있으면서 사지연골연장술을 시행한 이력이 없는 경우로 결정하며, 효과평가는 식약처 허가 및 학회의견을 참고하여 6개월 간격으로 성장판 폐쇄여부와 연간 성장 속도로 평가하는 것이 적절함.
  - (중단 기준) 성장이 종료된 성장판이 폐쇄된 경우나 치료 반응이 없거나 약제 순응도가 낮은 연간 성장 속도 1.5cm/년 미만인 경우에는 투여를 중지함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 임상시험에서 위약 대비 연간 성장 속도 등의 성장 관련 지표에서 유의한 개선을 보였으며, 신청품과 사지연장술 간의 직접비교 자료는 없으나, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려 시 임상적 유용성 개선이 인정 가능함.
  - 신청품은 소수의 소아 환자에 사용되는 희귀질환 치료제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 임상적으로 의미 있는 삶의 질 개선을 입증하였으며, 경제성평가 자료 생산의 어려움이 인정가능하며, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로 인정 가능함.
- (대체약제) 신청품은 현행 급여기준, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려 시, 신청품의 대체약제(치료법)으로 사지연장술을 선정함.
- (소요비용) 신청품의 연간 소요비용은 (표시가) [redacted]원, (실제가) [redacted]원으로 대체약제(치료법)의 연간 소요비용인 [redacted]원[56] 대비 고가임.
- (위험분담제) 제약사가 제시한 [redacted] 유형은 적절하며, 제약사가 제출한 [redacted]은 급여기준(안) 및 질환의 특성 등을 고려 시 수용 가능함.
- [redacted][57].

✓ 이후, 제약사는 [redacted] 제출함. ([redacted])

▪ ([redacted]) [redacted]

○ 재정 영향[58]

- 제약사 제출 예상 사용량[59]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액[60]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상됨.

▪ 현행 치료법의 대체로 추가 재정소요금액[61]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여 기간 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 22e. 2025. Chapter 412. Paget's Disease and Other Dysplasias of Bone
2) Nelson Textbook of Pediatrics, 12e. 2025. Chapter 737. Disorders Involving Transmembrane Receptors
3) Williams Textbook of Endocrinology, 15e. 2025 Chapter 22. Normal and Aberrant Growth in Children
4) Savarirayan R, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2025 May;21(5):314-324.
5) Tofts LJ, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. J Paediatr Child Health. 2023 Feb;59(2):229-241.
6) Hoover-Fong J, et al. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20201010.
7) Cormier-Daire V, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 31;16(1):333.
8) Savarirayan R, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 Sep 5;396(10252):684-692.

9) 등록기준: 5세 이상, 18세 미만, 최소 6개월 이상의 성장 관찰 연구(study 111-901)를 완료한 환자, 연골무형성증의 임상적 진단이 유전자 검사로 확정된 환자.
10) 제외기준: 성장판이 폐쇄되거나, 뼈 수술이 계획되어 있거나, 심각한 수면 무호흡증, 기타 성장에 영향을 주는 것으로 알려진 의학적 상태의 환자는 제외됨.
11) 7개 국가 24개 센터(호주, 독일, 일본, 스페인, 터키, 미국, 영국)
12) 환자 모집 기간: 2016.12.12.~2018.11.7., 52주 임상시험 완료: 2019.10.31.
13) upper-to-lower segment ratio [sitting height/(standing height - sitting height)]
14) endochondral ossification: 연골 내 골화
15) DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry
16) PedsQL; Pediatric Quality of Life Inventory
17) QoLISSY; Quality of Life of Short Statured Youth
18) WeeFIM; Functional Independence Measure for children
19) 3등급 인플루엔자(influenza), 3등급 요골 골절(radial fracture), 2등급 아데노이드 비대(adenoidal hypertrophy), 3등급 수면 무호흡증(sleep apnoea syndrome)
20) 3등급 충수염(appendicitis), 3등급 아데노이드 비대(adenoidal hypertrophy), 2등급 호흡곤란(dyspnoea), 3등급 두개내압 증가(intracranial pressure increased), 3등급 척수압박(spinal cord compression)

21) Savarirayan R, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med. 2021 Dec;23(12):2443-2447.

22) Study 111-901: baseline 성장 관찰 연구
23) 3상 임상에 참여한 환자 121명 중 119명이 연장 연구에 참여하였음. (신청품군 58명, 위약군 61명)
24) data cutoff(2020.11.2.), 111-301 연구에서 위약군으로 배정되었던 환자군은 1년, 신청품 투여군으로 배정되었던 환자군은 2년 결과임.
25) 3상 연구에서 신청품군으로 배정되어 1년 동안 신청품을 투여 받고 연장연구에서도 지속 투여한

환자 58명 중 104주차 시점에 키 측정이 가능한 환자 52명이 대상

26) 3상 연구에서 위약군으로 배정된 환자 중 위약 투여 전 성장 관찰 연구에서 1년 데이터가 있는 환자 38명을 치료 받지 않은 군(2년)으로 간주하여 신청품 지속투여군과 비교함.

27) ANCOVA(analysis of covariance) model

28) Savarirayan R, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. Med. 2025 May 9;6(5):100566.

29) 연장 연구에 참여한 119명 중 data cutoff(2023.2.25.) 시점에서 8명이 연구를 중단하였음. (주사부담 3명, 최종 키에 근접 2명, 사지연장술 선택 2명, follow-up loss 1명)

30) 추적관찰 기간: 111-301 연구에서 위약군으로 배정되었던 환자군은 3년 이상, 신청품 투여군으로 배정되었던 환자군은 4년 이상임. Data cutoff(2023.2.25.) 시점의 평균 투여기간(mean(SD) treatment duration)은 4.0 (0.8)년임. (최소: 1.7년, 최대 6.2년)

31) Kelly A, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):2104-12.

32) Hoover-Fong JE, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522.

33) Hoover-Fong JE, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522.

34) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Clinical Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm. Accessed 24 January 2022. (2022).

35) Comparative cross-sectional analyses at 3 years

36) Savarirayan R, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2024 Jan;8(1):40-50.

37) 등록기준: 60개월 미만, baseline 성장 연구 또는 관찰 기간을 완료한 환자, 유전자 검사로 연골무형성증이 확진된 환자.

38) 제외기준: 해당 질환 이외 기타 저신장증(short stature conditions), 내분비 관련 질환 동반, 비정상적인 심장 기능 또는 심박수, 경수 수질 척수 압박(cervicomedullary spinal compression)의 증거, 체중 5kg 미만, 과거에 사지연장술을 받았거나 계획된 환자, 등록 6개월 이내 장골(long bone)에 골절이 있는 환자

39) 4개 국가 16개 센터(호주, 일본, 미국, 영국)

40) 환자 모집 기간: 2018.5.13.~2021.3.1., 임상시험 종료: 2022.1.26.

41) 일본 제외: 일본은 연령에 따라 0~23개월 30.0ug/kg, 24-59개월 15.0ug/kg 용량으로 투여함.

42) 11명 sentinels, 64명 무작위 배정군

43) total treatment exposure(person-year)

44) 산소 포화도 감소, RSV 모세기관지염(respiratory syncytial virus bronchiolitis), 영아 돌연사 증후군, 폐렴

45) 소발작 간질, 자폐, 위장염, 구토, 파라인플루엔자 감염, 호흡곤란, 두개골 골절, 중이염

46) upper-to-lower segment ratio [sitting height/(standing height - sitting height)]

47) Cohort 2의 신청품 투여환자, Cohort 2의 sentinel, Cohort 3의 신청품 투여환자

48) Savarirayan R, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of

health-related quality of life. Genet Med. 2024 Dec;26(12):101274.

49) Data cut-off: 2023.2.25. (임상시험을 중단한 경우를 제외하면 모든 환자는 신청품을 3년간 투여하였고, 111-301에서 치료군에 속했던 경우에는 최대 4년까지 투여함.)

50) Baseline은 신청품 투여 첫 날을 기준으로 함. baseline[mean(SD)]에서 Height Z-score은 -5.12(1.09), upper-to-lower ratio는1.98(0.19), QoLISSY total score는 caregiver-reported 57.46(19.03), self-reported 64.50(18.44)임.

51) Baseline characteristics

Characteristics	신청품 투여군 (n=119)
Age	
Mean (SD)	9.2(2.6)
Female(%)	56(47.1)
Race (%)	
Asian	21(17.6)
Black or African American	5(4.2)
White	85(71.4)

52) Quality of Life in Short Statured Youth(QoLISSY): 단신 아동의 건강 관련 삶의 질을 평가하기 위해 개발된 설문지로 보호자 보고 버전(4세~18세)과 자가 보고 버전(8세 이상)이 사용됨. 두 버전 공통으로 핵심 영역(신체적, 사회적, 정서적 영역)의 22개 항목과 대처(coping), 신념(belief) 영역의 14개 항목으로 구성되어 있고, 보호자 보고 버전에만 미래 기대(future), 부모에 미치는 영향(effects on parents)이 포함되어 있음. QoLISSY 점수는 0~100점으로 변환되고 높은 점수일수록 삶의 질이 높은 것을 의미함.

53) small sample size (n=7)

54) 대한의학유전학회([redacted]), 대한소아내분비학회([redacted]), 대한소아청소년과학회([redacted]), 대한소아정형외과학회([redacted])

55) 2025년 제5차 약제급여기준 소위원회(2025.5.23.)

56) [redacted]

57) 2025년 제5차 위험분담제소위원회(2025.9.29.)

58) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

59) 제약사 제출 예상 환자수는 1차년도 [redacted]명, 3차년도 [redacted]명이며, 이에 따른 제약사 제출 예상 사용량

함량	1차년도	2차년도	3차년도
0.4mg	[redacted] 병	[redacted] 병	[redacted] 병
0.56mg	[redacted] 병	[redacted] 병	[redacted] 병
1.2mg	[redacted] 병	[redacted] 병	[redacted] 병

60) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가

61) 재정증감액 = (신청약제 연간 소요비용 - 사지연장술 연간 소요비용) × 제약사 제출 대상 환자수