스트렌식주 12,18,28,40,80밀리그램((주)한독)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Asfotase alfa 12,18,28,40,80mg
제형 및 성상	무색에서 미황색의 투명한 용액이 무색투명한 바이알에 든 주사제
효능·효과	소아기에 발병한 저인산효소증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법. 소아기는 주산기/영아기(발병 시 생후 0~6개월) 및 청소년기(발병 시 생후 6개월~만 18세)를 포함한다.
용법·용량	이 약은 대사성 질환이나 골질환 환자의 치료에 숙련된 의사의 감독 하에 시작 되어야 한다. 권장 용량은 아스포타제알파 6mg/kg/주(week)로 다음 중 하나의 방법으로 피하주사한다. • 2 mg/kg으로 일주일에 3회 • 1 mg/kg으로 일주일에 6회 주사 부위 반응으로 인해 6회 피하주사 하는 것은 환자의 내약성에 제한이 있을 수 있다.(사용상의 주의사항 3.약물이상반응 항 참고) 주산기/영아기 발병 환자 치료 시 위의 용량 투여로 효과가 부족한 경우(예.호흡상태, 성장, 또는 방사선 소견에서 개선이 없을 경우), 아스포타제알파 3 mg/kg으로 일주일에 3회 피하주사하여 일주일에 9 mg/kg까지 용량을 증량할 수 있다.[1)] - 중략 -
의약품 분류	395(효소제제), 전문의약품
품목허가일	2016년 2월 12일[2)]

1) 신청품 허가사항 중 용법용량 표3의 경우 증량할 수 있는 체중을 25kg까지만 제시하고 있음. 그 이상의 환자에 대한 내용 없음.

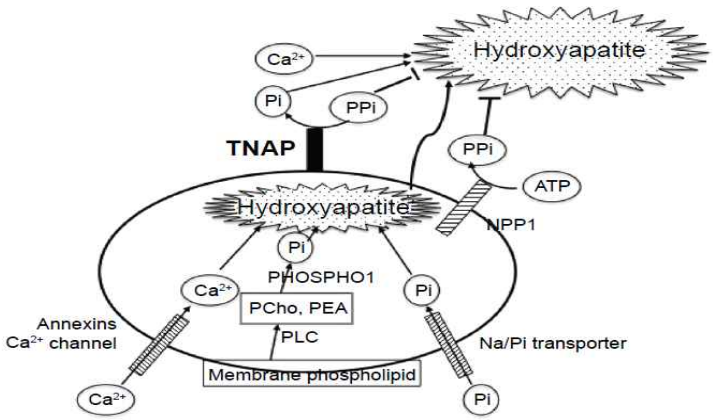
2) 2019.6.11. 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항(부작용) 변경됨

나. 주요 내용

(1) 임상적 유용성

○ **대상 질환의 특성**[3)]

- 저인산효소증(Hypophosphatasia, HPP)은 조직 비특이적 알칼라인포스포타제(Tissue non-specific Alkaline Phosphatase, TNSALP)를 코딩하는 유전자의 돌연변이에 의하여 효소 활동의 결함이 유발되는 유전 질환으로, 효소의 기질인 PPi, PLP, PEA이 분해되지 못하고 세포외 기질에 축적됨.
- 저인산효소증은 몇몇 성인에게서 나타나는 조기 치아소실부터 골격 저무기질화로 인한 자궁내 태아사망에 이르기까지 질환의 중증도가 매우 다양하게 나타남.



[그림 2] 뼈의 무기질화 과정

[소아기 발병 저인산효소증(pediatric-onset HPP) 분류 및 진단기준]

- 임상증상이 나타난 onset 시기에 따라 분류함[4)5)6)]
  - 출생 전후기(Perinatal) HPP: 출생 전후에 증상이 발현된 경우로서 두드러진 골감소증으로 인해 태아의 두개골, 두 개내 출혈, pyridoxine-의존성 발작, 갈비뼈 골절, 그리고 가슴뼈 기형 등으로 인한 호흡 부전과 무호흡 등으로 이어지는 등 대부분 심각한 증세를 나타냄.
  - 영아기(Infantile) HPP: 생후 6개월 이전에 성장 장애, 구루병적 기형, 두개골 저무기질화로 인한 두개골 조기유합증, 뇌압 상승, 폐렴 소인이 되는 흉부 변형 등의 임상증상이 확연히 나타남. 호흡부전으로 인

3) FDA(2015)

4) Harrison's Principles of internal medicine. 20e(2018)> Chapter 405. Paget's Disease and Other Dysplasias of bone

5) Pediatric Endocrinology. 4e. (2014)> Ch. 18 Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents

6) Vitamin D, Volume I: Biochemistry, Physiology and Diagnostics. 4e. (2018)> Ch. 54 Radiology of Rickets and Osteomalacia

해 대부분의 perinatal HPP환자와 약 50% 정도의 infantile HPP환자들이 1세가 되기 전에 사망하는 것으로 알려져 있음.

- 아동기(Childhood or juvenile) HPP: 생후 6개월부터 성인기(18세) 이전에 진단되는 경우로 임상 증상의 중증도가 경증에서 중증까지 매우 다양하게 나타남. 대부분의 환자에게서 유치 조기소실이 관찰되는 것이 특징적이며 구루병적 골격 기형으로 인한 걷기 지연, 걸음걸이 이상, 단지증, 장두증 등이 나타남.

– 저인산효소증의 치료로는 저인산효소증 자체의 치료보다는 저인산효소증으로 인해 나타나는 증상(호흡부전, 발작, 두개골조기유합증 등)을 조절하는 대증요법으로서 비타민 B6, NSAID, 칼슘섭취제한, 두개골조기유합증 증상 완화를 위한 신경학적 수술 등이 있으며, 저인산효소증의 원인인 TNSALP의 근본적인 결함을 치료하는 약제로는 신청품이 유일하게 언급되고 있음[7].

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “소아기에 발병한 저인산효소증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법”에 허가받은 약제임.

– (작용기전) 신청품은 human recombinant TNSALP-Fc-deca-aspartate 구조로 Cell membrane-targeted 효소대체 요법 치료제로 ALP가 세포 표면에 부착하여 작용하여 HPP 환자의 축적된 기질의 수치를 정상화 시키고, bone mineralization을 촉진시킴[8)9)].

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[10)11)12)13)14)15)16)]에서 비정상적 골격구조가 나타나는 소아기 발병 저인산효소증 환자의 치료제로서 신청품을 소개하고 있음. 현재

---

7) 대한의학유전학회(대한의학유전학회 2018-48, 2018.9.28.), 대한소아과학회(대소학 제51호, 2018.10.1., 대소학 제167호, 2018.11.30), 대한소아내분비학회(소내회 제2018-150호, 2018.10.5.), 대한유전성대사질환학회(유대학 제2018-48, 2018.10.8., 유대학 제2018-51호, 2018.11.12.), 대한내분비학회(대내학 제2018-172호, 2018.10.8.),

8) EMA(2015)

9) FDA(2015)

10) Pediatric Endocrinology. 4e. (2014)> Chapter. 18 Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents

11) Genetics of Bone biology and Skeleton disease. 2e. (2017)> Ch. 22 Hypophosphatasia

12) Harrison’s Principles of internal medicine. 20e(2018)> Chapter 405. Paget’s Disease and Other Dysplasias of bone

13) Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e (2018) > Chapter 8. metabolic bone disease > hypophosphatasia

14) William’s textbook of endocrinology, 14th edition (2019)

15) Current medical diagnosis & treatment(2019)> Chapter 26. Endocrine disorders Rickets & Osteomalacia

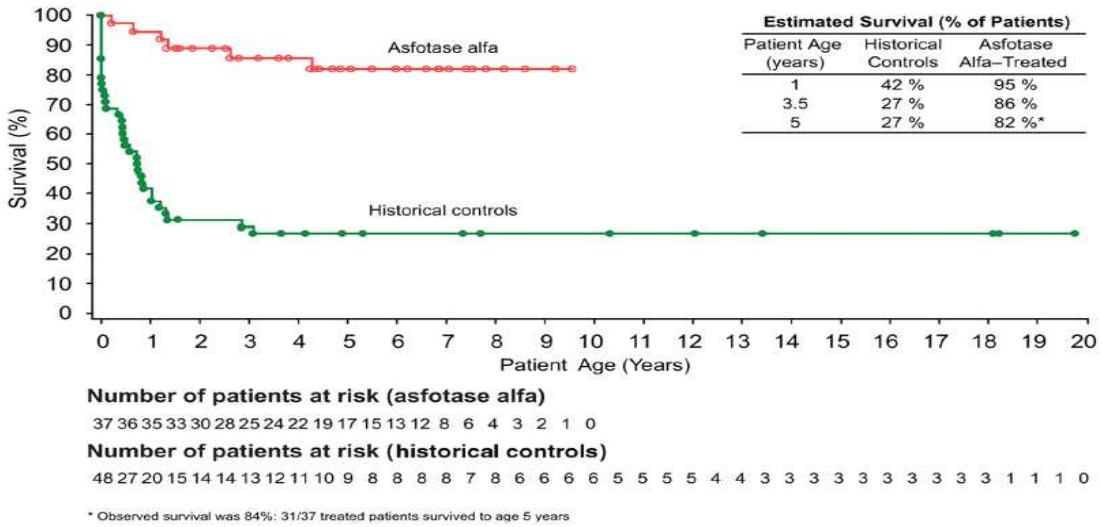
16) Nelson Textbook of Pediatrics (2020) > Chapter 724. Hypophosphatasia

저인산효소증 치료에 확립된 가이드라인은 없음.

(4) 임상시험 결과

○ [perinatal/infantile onset HPP: 과거대조군 대비 임상연구][17] 생후 6개월 이전에 증상이 발현된 5세 이하 소아 저인산효소증[18](신청품군 37명 vs 과거대조군 48명) 환자를 대상으로 공개, 다기관, 과거대조군 비교연구를 수행한 결과,

- 과거대조군 대비 신청품군에서 통계적으로 유의한 생존개선을 보임 ($p<0.0001$). 과거대조군 생존기간 중앙값은 8.9개월(95% CI, 5.1-14.0)이었고 신청품군 대부분이 data cutoff 기간(중앙값 약 4.3년)까지 대부분 생존하였음.



- 1세까지 생존한 환자비율은 신청품 투여군에서 95%(35명/37명), 과거대조군에서 42%(20명/48명)으로 나타났으며, 5세까지 생존한 환자비율은 신청품군에서 84%(31명/37명), 과거대조군에서 27%(13명/48명)으로 나타남.

- 골격 무기질화와 호흡기능과의 연관성을 살펴본 결과, 과거대조군 내 호흡보조장치를 필요로 한 환자 중 5%(1명/20명)가 생존했고 신청품군 내에서는 76%(16명/21명)가 생존함. 그 중 75%(12명/16명)는 호흡보조장

17) Whyte et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. The Journal of Clinical Endocrinology, 2016; 101(1): 334-42.

18) 아래 진단 기준 중 하나 혹은 그 이상 만족하는 HPP 환자
1) TNSALP 유전자 (ALPL) 돌연변이
2) 혈청 ALP 수치가 나이 보정된 정상수치보다 낮고, 혈장 5'-인산 피리독살(PLP) 또는 소변의 포스포에탄올아민이 정상 수치 범위의 상한치보다 높음
3) 혈청 ALP 수치가 나이 보정된 정상수치보다 낮고, 방사능 촬영사진 상에서 HPP와 관련된 흉부기형이 발견됨

치를 제거하였으며 RGI-C score가 적어도 2점 이상 증가함.

○ [Infantile onset/juvenile onset HPP: 과거대조군 비교 임상연구][19] 영아기 발병(infantile-onset), 아동기 발병(childhood-onset) 소아 저인산효소증환자(5-12세, 신청품군 13명 vs 과거대조군 16명)[20]를 대상으로 공개, 과거대조군 비교 연구를 수행한 결과,

- 1차 유효성평가지표인 기저치 대비 6주째 Radiographic Global impression of change scale score(RGI-C) 점수[21]는 신청품군에서 유의한 개선을 보였고(중앙값 +1.0[0.0, +2.0]; p=0.001), 6개월째 추가적인 개선이 보였으며 그 효과가 5년까지 유지됨(중앙값 +2.2[+1.7, +2.7]; p=0.0005). 과거대조군에서는 기저치 대비 RGI-C 점수에서 유의한 차이를 보이지 않았음.
  - 6개월째 RGI-C 반응군[22] 비율은 신청품군 69%(9/13), 과거대조군 6%(1/16)로 두군 간 유의한 차이를 보였고(p=0.007) 그 비율은 2년째 75%, 3년째 88%, 5년째 92%로 증가함.
  - Richets severity score(RSS)[23] 점수변화는 신청품군에서 기저치 대비 6개월째(중앙값 -1.5, p=0.0005), 1년째(중앙값 -1.25, p=0.001), 2년째(중앙값 -2, p=0.002) 모두 통계적으로 유의하게 감소하였고 과거대조군에서는 유의한 차이를 보이지 못함.
- 투여 첫 달에 치료와 관련된 반응(IAR, injection-associated reaction)이 나타난 환자는 4명이었으며, 모두 주사 투여 부위에서의 반응 (ISR, injection-site reaction)이며 경미하였음.

---

19) Whyte et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016;1(9):e85971

20) 과거대조군 선택기준: 방사능 촬영사진으로 HPP 관련 골격증상 근거가 발견된 경우, 혈청 ALP가 낮고 PLP 수치가 상승된 경우, 이전에 bisphosphonate 약물 치료를 받은 경우 제외, marrow cell transplantation 받은 경우 제외, 5-12세 나이의 방사능 촬영사진이 있는 경우, 손/손목 그리고 무릎 방사능 촬영사진이 6-26개월 간격으로 있는 경우

21) 소아기발병 HPP 환자의 RGI-C(방산 학적 사진을 통해 뼈의 무기질화를 점수화하여 골격 개선 정도를 평가하는 도구, 7-point score) 점수의 경우, -3점(severe worsening), -2(moderate worsening), -1(mild worsening), 0(no change), +1(minimal healing), +2(substantial healing), +3(complete or near healing)을 의미함.
(출처) validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: the radiographic global impression of change scale(2018)

22) RGI-C 점수 ≥2를 보인 환자군을 RGI-C반응군으로 정의함

23) RSS는 nutritional ricket(구루병)을 가진 환자의 손목과 무릎 등에서 나타나는 방사선학적 특징으로 질환의 중증도를 수치화할 수 있도록 개발된 평가도구임(10-point scale). RSS 점수가 높을수록 심각한 구루병으로 판단함.

(5) 학회의견

○ 관련 학회[24]에서는, 신청품은 근본적인 원인인 TNSALP 결핍을 치료할 수 있는 최초의 효소 대체요법으로 그 외 대증요법을 대체 가능한 약제나 치료법으로 볼 수 없다는 의견임. 신청품은 다수 임상을 통해 골 관련 증상과 더불어 호흡기능, 성장, 운동기능, 삶의 질 개선효과도 증명하였고 신청품의 적응증 역시 대증 요법 이외에 치료법이 없는 희귀질환이므로 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

- RGI-C는 저인산효소증의 골 증상 개선 정도를 측정하는데 있어 타당도 및 신뢰도가 높은 평가지표이며, 다른 임상적 지표 (RSS 등)와도 통계적으로 유의한 연관성을 보이는 지표라는 의견임.

(6) 진료상 필수여부

○ 해당 없음(생존기간의 상당기간 연장 등에 해당한다고 보기 어려움)

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준소위원회(2019년 11월 20일)[25]

구 분	세부인정기준 및 방법 신설(안)
[395] Asfotase alfa 주사제 (품명: 스트렌식주 40mg/mL 등)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 소아기 발병 저인산효소증 환자로서 다음 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 1) ALP(Alkaline phosphatase)가 연령 및 성별 참고수치 정상범위 미만이면서 PLP(Pyridoxal-5'-phosphate)가 정상 범위 초과

24) 대한의학유전학회([redacted]), 대한소아과학회([redacted]), 대한소아내분비학회([redacted]), 대한유전성대사질환학회([redacted]), 대한내분비학회([redacted]),

25) 2018년 10월 24일, 11월 21일 약제급여기준소위원회에서 검토된 바 있음.

<table>
<tr><th>구 분</th><th>세부인정기준 및 방법 신설(안)</th></tr>
<tr><td></td><td>
2) 치료 시작 전 방사선사진에서 저인산효소증의 특징적인 골 증상 확인
3) 치료 시작이 만 19세 미만
나. 투여 시작 기준
투여 시작 시 아래 각 환자군에 따른 투여 시작 기준을 만족하는 경우
- 아 래 -
<table>
<tr><th>환자군</th><th>투여 시작 기준</th></tr>
<tr><td>만 1세 미만 발병 환자</td><td>저인산효소증으로 확진된 경우</td></tr>
<tr><td>만 1세 이상 발병 만 1세-4세 환자</td><td>다음 중 1개 이상에 해당하는 경우
1) 발달 평가(K-DST(한국형 영유아 발달선별검사) 대근육 발달부분)에서 해당 나이의 운동발달단계에 도달하지 못한 경우
2) 지속적이거나 반복적인 근골격계 통증이 환자의 삶의 질에 심각한 영향(PedsQL; Pediatric Quality of Life inventory)을 주거나 두 종류 이상의 진통제에도 불구하고 완화되지 않는 경우</td></tr>
<tr><td>만 1세 이상 발병 만 5세-18세 환자</td><td>다음 중 1개 이상에 해당하는 경우
1) 다른 사람이나 보조 기구의 도움이 없이 300m 이상은 걸을 수 없는 등 운동성의 제한을 보이는 경우(Bleck Ambulation Efficiency Scoring 1~6)
2) 지속적이거나 반복적인 근골격계 통증이 환자의 삶의 질에 심각한 영향(PedsQL)을 주거나 두 종류 이상의 진통제에도 불구하고 완화되지 않는 경우</td></tr>
</table>
다. 평가방법
치료 시작 시, 치료 후 3개월, 6개월, 이후에는 6개월마다 임상평가(키, 체중, 호흡기능, 운동발달단계, 보행기능, 통증 등)를 하여야 함.

라. 투여 중지 기준
1) 치료 시작 후 1년마다 반응 여부에 대한 평가를 실시하여 아래 각 환자군별 중지기준에 해당하는 경우
- 아 래 -
<table>
<tr><th>환자군</th><th>투여 중지 기준</th></tr>
<tr><td>만 1세 미만 발병 환자 중 호흡기능 손상/부전 환자</td><td>다음 중 1개 이상에 해당하는 경우(단, 투여 5년 후에는 연령별 중지 기준에 따름)
1) 중대한 이상반응이 있는 경우
2) 다른 생명을 위협하는 진행성 질환으로 진단받은 경우
3) 치료 시작 2년 이후에도 호흡보조장치를 유지하는 경우</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

구 분	세부인정기준 및 방법 신설(안)

환자군	투여 중지 기준
그 외 만 18세 이하 환자	다음 중 2개 이상에 해당하는 경우 1) 키의 소실이 일어나거나 백분위선 내에서의 성장을 유지하지 못한 경우(5% 이상 감소) 2) 6분보행검사에서 개선이 없거나 기대치를 달성하지 못한 경우(치료 전 검사 대비 <25m 또는 <10% 증가) 혹은 Bleck 점수가 1단계 이상 하락한 경우 3) 진통제 투여 횟수의 유의한 감소를 달성하지 못했거나 PedsQL로 측정한 삶의 질에서 개선을 달성하지 못한 경우
만 19세 이상 환자	아래 중 1개 이상에 해당하는 경우 1) 3년 간 골절이 지속된 경우 2) 6분보행검사에서 개선이 없거나 기대치를 달성하지 못한 경우 (치료 전 검사대비 <25m 또는 <10% 증가) 혹은 Bleck 점수가 1단계 이상 하락한 경우 3) 진통제 투여 횟수의 유의한 감소를 달성하지 못했거나 삶의 질 개선의 기대치를 달성하지 못한 경우※ ※ 삶의 질 개선의 기대치를 달성하지 못한 경우: Brief Pain Inventory 2점 이하 개선이면서 EQ-5D-5L 0.15점 이하 개선

2) 기타 위원회에서 투여 중지가 필요하다고 판단되는 경우

마. 동 약제의 요양급여 인정여부에 대하여 사전 신청하여 승인 받은 경우에 한하여 인정함. 단, 사전신청서 제출 후 즉시 투여하는 경우는 추후 승인 시 종전 투여분을 소급 인정함.

2. 투여 및 약제 관리

가. 원내투여를 원칙으로 함. 다만, 의사의 판단 하에 안정된 질병활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우 투여방법에 대해 적절하게 교육 받았을 경우에만 자가 투여를 인정하며, 장기처방 시 1회 처방기간은 최대 4주분까지로 함.

나. 약제 투여기간 및 관리 등의 확인을 위한 '환자용 투약일지'를 환자가 작성하고 이를 요양기관이 관리하여야 함.

3. 스트렌식주의 사전승인을 위한 방법·절차 및 위원회 구성 등에 대한 세부사항은 건강보험심사평가원장이 정하고, 동 약제의 고시 적용에 있어 의학적 판단이 필요한 사항은 건강보험심사평가원장이 정하는 위원회 결정에 따름.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 영국, 독일 약가집에 수재되어 있음.[26)]

○ 제외국 평가 결과

- CADTH에서는 pediatric-onset HPP 환자의 효소대체요법으로 제한된 임상기준 및 투여조건을 만족 시 신청품 투여를 권고하고, NICE에서는 managed access arrangement 조건 하에 권고하고 있으며, PBAC에서는 LSDP를 통한 제공 여부를 검토 중임.

26) 프랑스의 경우 제품이 등재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.