

약제 영양급여의 적정성 평가결과

romosozumab 105mg

(이베니티주프리필드시린지, (암젠코리아(유)))

제형, 성분·함량:

- 1 프리필드시린지 중 romosozumab 105mg

효능 효과:

- 1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
- 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제9차 약제급여평가위원회: 2020년 9월 9일 ~ 2020년 9월 10일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 7월 3일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 투약비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액¹⁾ 이하로 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 teriparatide 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 골형성을 억제하는 Sclerostin 단백질에 대한 단클론항체로, 골형성을 촉진하며 일시적으로 골흡수를 억제하는 골형성 촉진제이며^{2) 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 및 임상진료지침⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 골절의 위험성이 높은 환자에게 사용가능한 약제로 언급하고 있음.}

- 관련 학회¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾에서 신청품은 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성에게 효과적인 약제로 teriparatide, 위약, alendronate 대비 골밀도 증가 효과 및 골절 위험 감소효과를 보였으며 특히 teriparatide 투여 시 반응이 불충분한 전고관절, 대퇴경부에 대해 골밀도 증가효과를 보인 점에서 특징점이 있다는 의견을 제시함.

- [위약 대조 3상 임상(FRAME)]¹⁴⁾ 전고관절 또는 대퇴골경부 골밀도 T-score가 -2.5~-3.5인 폐경 후 골다공증 여성(n=7,180)을 대상으로 신청품과 위약군을 나누어 12개월 치료 후 denosumab으로 12개월 전환투여한 1:1 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,

- 공동 1차 평가지표인 새로운 척추골절 발생률은 치료 12개월까지 신청품/denosumab군 0.5%(16명/3,321명), 위약/denosumab군 1.8%(59명/3,322명)이었으며 (risk ratio, 0.27; 95% confidence interval[CI], 0.16 to 0.47; P<0.001), 치료 24개월까지 신청품/denosumab군 0.6%(21명/3,325명), 위약/denosumab군 2.5%(84명/3,327명)이었음(risk ratio, 0.25; 95% CI, 0.16 to 0.40; P<0.001)

- 치료 12개월까지의 임상적 골절 발생률¹⁵⁾은 신청품/denosumab군 1.6%(58명/3,589명), 위약/denosumab군 2.5%(90명/3,591명)으로 이었으며(hazard ratio, 0.64; 95% CI, 0.46 to 0.89;p=0.008), 치료 24개월까지의 임상적 골절 발생률은 신청품/denosumab군 2.8%(99명/3,589명), 위약/denosumab군 4.1%(147명/3,591명)이었음 (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.52 to 0.87; P=0.002)

- [Alendronate 대조 3상 임상(ARCH)]¹⁶⁾골다공증과 취약한 골절이 있는 55 ~ 90세(평균 74.3세)의 폐경 후 골다공증 여성(n=4,093)을 대상으로 신청품과 alendronate를 나누어 12개월 치료 후 alendronate로 12개월 전환투여한 1:1 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,

- 1차 유효성 평가변수인 24개월까지의 새로운 척추골절 발생률은 신청품/alendronate군 6.2%(127명/2,046명), alendronate/alendronate군 11.9%(243명/2,047명)이었음(risk ratio, 0.52; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.66; P<0.001).
- 1차 분석시점(중앙값 33개월 시점)에서의 임상적 골절 발생률은 신청품/alendronate군 9.7%(198명/2,046명), alendronate/alendronate군 13%(266명/2,047명)이었음 (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.61 to 0.88; P<0.001)
- [Teriparatide 대조 3상 임상(STRUCTURE)]¹⁷⁾이전에 bisphosphonate 복용 이력이 있는 55 ~ 90세의 폐경 후 골다공증 여성(n=436)을 대상으로 신청품과 teriparatide를 1:1 무작위 배정한 오픈-라벨, 3상 임상시험 결과,
 - 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12개월 전고관절 골밀도 변화율은 신청품군 2.6%(95% CI, 2.2 to 3.0), teriparatide군 -0.6%(95% CI, -1.0 to -0.2)으로 teriparatide군 대비 유의한 차이를 나타냄(3.2%(95% CI, 2.7 to 3.8; P<0.0001)).
- [위약 대조 3상 임상(BRIDGE)]¹⁸⁾골다공증과 취약한 골절이 있는 55 ~ 89세(평균 72.1세)의 골다공증 남성(n=245)을 대상으로 2:1 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 임상 시험 결과,
 - 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12개월 요추 골밀도 변화율은 신청품군 12.1%(95% CI, 11.2 to 13.0), 위약군 1.2%(95% CI, 0.2 to 2.2)으로 위약 대비 유의한 차이를 나타냄(10.9%(95% CI, 0.6 to 12.2); P<0.001).
 - 2차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12개월 전고관절 골밀도 변화율은 신청품군 2.5%(95% CI, 2.1 to 2.9), 위약군 -0.5%(95% CI, -1.1 to 0.1)으로 위약 대비 유의한 차이를 보임(3.0%(95% CI, 2.3 to 3.7; P<0.001). 베이스라인 대비 12개월에 대퇴골 경부 변화율은 신청품군 2.2%(95% CI, 1.5 to 2.9), 위약군 -0.2%(95% CI, -1.0 to 0.6)으로 위약 대비 유의한 차이를 보임(2.4%(95% CI, 1.5 to 3.3; P<0.001)).

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여 신청품의 대체약제로 teriparatide를 선정함.
- 신청품의 연간 소요비용은 ■■■■■ 원으로 대체약제의 가중 투약비용인 ■■■■■ 원 대비 저가임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 ■■■■■ 원/관으로 대체약제 중 포스테오주 약가 인하 시행(2020.8.25.) 반영하여 대체약제 가중평균가로 환산된 금액을 산정하였으며, 현재 집행정지 소송이 진행 중인 테리본피하주사의 약가 인하 시행을 반영한 대체약제 가중평균가보다 저가로 신청함

○ 재정 영향¹⁹⁾

- 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²¹⁾ 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 감소할 것으로 예상됨²²⁾

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 독일, 영국, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 신청품은 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균금액 임(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액).
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 404: Osteoporosis
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018.
- 4) Williams Gynecology, 4e. 2020.
- 5) Conn's Current Therapy 2020.
- 6) Goldman-Cecil Medicine 26th. 2020.
- 7) 골다공증 진료 지침 2019, 대한골대사학회
- 8) Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update 2020.
- 9) National Osteoporosis Foundation(NOF). Treatment for Osteoporosis. Last Reviewed 09/07/2018
- 10) 대한골다공증학회()
- 11) 대한골대사학회()
- 12) 대한정형외과학회()
- 13) 대한내분비학회()
- 14) Cosman F et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2016;375:1532-43
- 15) 비척추 골절 및 통증성 척추 골절을 포함한 모든 증상적 골절
- 16) Saag K.G et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-27
- 17) Langdahl B.L et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594
- 18) Lewiecki E.M et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 103: 3183 - 3193, 2018.
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 []관, 2차년도 []관, 3차년도 []관
- 21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액
- 22) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함. 다만, 테리본피하주사 소송 종료로 인하여 시행될 경우 재정 감소분은 발생하지 않을 것임