

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

teriparatide 0.6mg(0.25mg/mL)

(포스테오주, 한국릴리(유))

제형, 성분함량 :

- 1mL 중 teriparatide 250 μ g

효능 효과 :

- 폐경기 이후 여성 및 골질의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료
- 골질의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2016년 제9차 약제급여평가위원회 : 2016년 7월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2015년 9월 16일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 ‘폐경기 이후의 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료’ 등에 허가받은 약제로, 미치료(위약) 대비 골절발생위험이 감소되었으며, 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료’ 등에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 sodium risedronate, sodium alendronate 등이 등재되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 골 동화작용을 하는 외인성 부갑상선호르몬 유사체(1-34hPTH; teriparatide)로 골질량을 증가시키고 골 미세구조를 복원함¹⁾²⁾
- 신청품은 교과서 및 임상 가이드라인에서 남성과 여성의 골다공증 치료에 사용하도록 추천되고 있음³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾
- (Fracture Prevention Trial) 척추골절이 있는 폐경 후 여성(n=1,637)을 대상으로 위약군, 테리파라타이드 20 μ g 및 테리파라타이드 40 μ g군을 이중맹검,무작위배정(1:1:1)하여 18개월간 위약대조 임상시험을 실시한 결과⁹⁾, 총 1,326명의 환자 중 1개 이상의 새로운 척추골절이 생긴 환자는 위약군(n=448)에서 64명, 테리파라타이드 20 μ g 투여군(n=444)¹⁰⁾에서 22명이었으며, 위약군 대비 테리파라타이드 20 μ g 투여군에서 1개 이상의 새로운 척추골절 위험이 65%(RR=0.35, 95%CI 0.22-0.55) 감소함. 1개 이상의 새로운 비척추골절발생위험은 53% 감소함(RR=0.47, 95%CI 0.25-0.88)나타남¹¹⁾
 - (FPT의 하위분석연구) 척추골절이 있는 폐경 후 골다공증 여성환자를 대상으로 수행된 임상시험(Fracture Prevention Trial, N=1637)의 하위그룹분석 결과¹²⁾에서 위약 및 테리파라타이드 (20 μ g/d)에서 새로운 척추 골절 위험과 척추 골절의 중증도 또는 골절 개수의 연관성을 평가한 결과, teriparatide는 위약 투여군과 달리, 과거 골절 기왕력과 관련된 미래의 골절(future fracture)의 위험도 증가와 관련이 없음
 - (FPT의 하위분석연구) FPT의 위약군과 신청품 투여군에서 기존 골절과 새로운 골절 위험 간의 연관성을 평가한 결과¹³⁾, 위약군의 경우 기존 척추 골절의 개수가 1개, 2개, 3개 이상일 때 새로운 척추골절 발생률은 각각 6.8%, 15.7%, 22.6%이었고 신청품 투여군은 3.4%, 5.8%, 7.2%이었음. 위약군과 달리, 신청품군에서는 기존의

척추 골절 개수가 새로운 척추 골절 위험 또는 중증 척추골절 위험과 통계적 유의성이 없었음(각 $p=0.15$, $p=0.26$)

- (FPT의 하위분석연구) FPT의 75세 미만과 75세 이상에서 각각 신청품의 유효성을 평가한 결과¹⁴, 75세 미만군의 경우 신청품군 4.9%, 위약군 14.1%가 새로운 척추골절이 발생하였고($RR=0.35$, $ARR=9.2\%$, $NTT=11$, $p<0.01$), 신청품군 2.4%, 위약군 5.9%가 새로운 비척추 취약골절이 발생함($RR=0.41$, $ARR=3.5\%$, $NTT=29$, $p<0.05$). 75세 이상군에서는 신청품군 5.2%, 위약군 15.1%가 새로운 척추골절이 발생하였고($RR=0.35$, $ARR=9.9\%$, $NTT=11$, $p<0.05$), 신청품군 3.2%, 위약군 4.2%가 새로운 비척추 취약골절이 발생함($RR=0.75$, $ARR=1.1\%$, $p=0.661$).

- 45세 이상, 허리통증이 동반되는 골다공증성 척추골절환자 710명¹⁵을 대상으로 테리파라타이드와 리세드로네이트를 무작위배정(1:1)하여 이중맹검, 활성약 대조 임상시험을 실시한 결과¹⁶, 치료 6개월 시점에서 초기상태 대비 허리 통증 중증도가 30% 이상 감소한 여성 환자의 비율(0-10점 척도 이용)은 투여군간 유의한 차이가 없었음

- 요추의 및 대퇴골 경부의 BMD 증가량은 신청품군이 리세드로네이트군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음¹⁷. 연구 종료 시점에서 포스테오 투여군의 척추 골절 발생률(4.4%)은 리세드로네이트의 발생률(9.4%) 대비 유의하게 낮았음($p=0.01$)

- 55세 이상의 골절 고위험 골다공증¹⁸ 일본남녀를 대상으로 무작위배정하여, 24개월간 위약대조 임상시험을 실시한 결과¹⁹, 0~12개월간 요추 L2-L4의 BMD 변화(%)는 위약군에서 $0.04\pm 4.34\%$, 테리파라타이드군에서 $9.82\pm 5.36\%$ ($p<0.001$)였음²⁰

- 24개월시점²¹의 요추 L2-L4의 BMD 변화(%)는 위약+테리파라타이드군에서 $9.11\pm 5.14\%$, 테리파라타이드군에서 $13.42\pm 6.12\%$ 였음

- 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자($n=428$)를 대상으로 한 18개월간의 무작위배정(1:1), 이중맹검, 활성약대조 임상시험을 실시한 결과²², 테리파라타이드 20 μg 투여군에서 베이스라인으로부터 평균 lumbar spine 골밀도 증가율이 알렌드로네이트 투여군보다 유의하게 증가하였음(각 $7.2\pm 0.7\%$ vs $3.4\pm 0.7\%$, $P<0.001$). 18개월 시점에서 테리파라타이드 투여군의 total hip 골밀도 변화는 $3.8\pm 0.6\%$, 알렌드로네이트 투여군은 $2.4\pm 0.6\%$ 이었고, 양군 간의 차이는 1.4%였음(95% CI: 0.4-2.4; $p=0.005$).

- (후속연구) Saag(2007)에서 18개월을 연장한 총 36개월간의 임상시험 결과²³, 베이스라인에서부터 각 시점 및 종료점까지 lumbar spine, total hip, femoral neck의 평균 골밀도 변화량은 알렌드로네이트 투여군보다 테리파라타이드 투여군에서 유의하게 높았음. 그 수치는 테리파라타이드 투여군, 알렌드로네이트 투여군에서 각각 lumbar spine (11.0% vs 5.3% ; $P<0.001$), total hip (5.2% vs 2.7% ; $P<0.001$), femoral neck (6.3% vs 3.4% ; $p<0.001$)임

- Spin 또는 hip의 골밀도가 젊은 성인 남성의 평균보다 2SD 낮은 남성($n=437$)을 대상으로 11개월간 무작위배정, 위약 대조 임상시험을 실시한 결과²⁴, lumbar spine 골밀도는 teriparatide 20 μg 투여군($n=151$)²⁵에서 베이스라인 대비 $5.87\pm 4.50\%$ (위약 대비

p<0.001), femoral neck 골밀도는 1.53±3.95% (위약 대비 p=0.029) 증가함

- EUROFORS study²⁶⁾에서 24개월 동안 테리파라타이드를 투여받은 폐경 후 골다공증 여성에 대하여 기존 AR²⁷⁾ 투여경험 및 AR투여 반응에 따라 24개월 후 효과를 평가한 결과²⁸⁾, AR 비치료군의 요추 BMD 절대값의 변화(0.095±0.006g/cm³:13.1%)는 AR 전치료군(0.074±0.004g/cm³:10.2%)과 AR 치료반응부족군(0.071±0.003g/cm³:9.8%)에 비해 유의하게 컸음(각각 p=0.003, p<0.001). 24개월 시점 대퇴경부 BMD의 변화율은 세 군 모두 베이스라인 대비 유의하게 증가하였으며²⁹⁾(p<0.001) 통계적으로 유의한 차이가 없었음
 - AR 치료반응부족군에서 대퇴경부 BMD는 6개월 후에 감소하였으며, AR 비치료군과 AR치료반응부족군의 대퇴경부 BMD 차이는 12개월까지 유의하였음(0.014±0.004 g/cm³; +2.2% versus 0.001±0.002 g/cm³; +0.1%; p=0.003)

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 관련 급여기준(안), 가이드라인 등을 고려하여 “risedronate, alendronate, zoledronate, etidronate, ibandronate, palmidronate, bazedoxifene, raloxifene, elcatonin” 을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED]으로, 대체약제의 치료기간당 소요비용 [REDACTED]보다 고가임.
- 경제성평가 결과(비용-효용분석)
 - ‘기존 골흡수억제제(alendronate, risedronate, etidronate 등) 중 한 가지 이상에 효과 없거나 사용할 수 없으며, 65세 이상이고 T-score -2.5 SD 이하이면서 골다공증성 골절이 2개 이상 발생한 환자’를 대상으로 신청품과 비교대안(위약)의 비용-효용분석 검토결과, 신청품의 ICER는 [REDACTED]임

○ 재정 영향³⁰⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수³¹⁾³²⁾는 [REDACTED]이며, 제약사 제출 예상사용량³³⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 [REDACTED], 3차년도에 [REDACTED]원이 되고³⁴⁾, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 [REDACTED], 3차년도에 [REDACTED] 증가될 것으로 예상됨³⁵⁾.

※ 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 모두에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Harrison's Internal Medicine(25th) >Chapter 354. Osteoporosis
- 2) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) - NICE Clinical Guideline 161 (January 2011)
- 3) Harrison's Internal Medicine(25th) >Chapter 354. Osteoporosis
- 4) Williams Textbook of Endocrinology, 12 ed > Chapter 29. Metabolic Bone Disease >Osteoporosis
- 5) Goldman-Cecil Medicine, 243, 1637-1645.e3 (2016)
- 6) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) - NICE Clinical Guideline 161 (January 2011)
- 7) Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):1802-22
- 8) 골다공증의 진단 및 치료 지침(2015), 대한골대사학회
- 9) Neer et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344(19):1434-41.
- 10) 본 연구에서는 teriparatide 40 μ g 투여군(n=139)도 시행했으나 허가기준에 해당하지 않으므로 요약에서 제외함
- 11) 해당 RR은 취약골절(골다공증성 골절)에 따른 결과이며, 본 연구에서 teriparatide 40 μ g 투여군(n=139)의 시행결과는 허가기준에 해당하지 않으므로 생략함
- 12) Marcus et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18(1):18-23.
- 13) Gallagher et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1583-7.
- 14) Boonen et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. J Am Geriatr Soc. 2006 May;54(5):782-9.
- 15) 포스테오 투여군: 360명, 리세드로네이트: 350명
- 16) Hadji P., et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures Osteoporosis International 2012;23(8):2141-50
- 17) 요추 BMD 증가량은 리세드로네이트 투여군(2.63 \pm 0.5%) 대비 신청폼 투여군 (7.8 \pm 0.5%)이 통계적으로 유의하게 높았으며(p<0.001), 대퇴골 경부의 BMD 증가량도 리세드로네이트 투여군 (0.77 \pm 0.4%) 대비 포스테오 투여군(2.11 \pm 0.4%)이 유의하게 높았음(p=0.02).
- 18) 골절 고위험자
→ 골절 고위험자란 다음 중 1개 이상 부합되는 자를 의미함
 - 최소 하나의 취약성 척추 골절이 있으며, 요추 L2-L4의 BMD가 young adult mean (YAM)의 <80%일 때
 - 65살 이상이고, 요추 L2-L4의 BMD가 YAM의 <70%일 때
 - 55살 이상이고, 요추 L2-L4의 BMD가 YAM의 <65%일 때→ YAM 80%는 T-score -1.7, YAM 70%는 T-score -2.6과 대략 동등함
- 19) Akimitsu Miyauchi et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. Bone 2010;47:493 - 502
- 20) 0~12개월간 BMD 변화(%) (위약 vs. 테리파라타이드군)

- 요추 L1-L4: 0.11±4.42% vs. 10.23±5.74% (p<0.001)
 - 대퇴경부: 0.46±3.89% vs. 2.24±5.74% (p=0.015)
 - 고관절(total hip): -0.22±3.38% vs. 2.66±4.22% (p<0.001)
- 21) 24개월 중 첫 12개월 이중맹검, 이후 12개월 공개시험으로 진행됨
 - 22) Saag et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2028-39.
 - 23) Saag et al. Effects of Teriparatide Versus Alendronate for Treating Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009 Nov;60(11):3346-55.
 - 24) Orwoll ES et al. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)]Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18(1):9-17.
 - 25) 본 연구에서는 teriparatide 40 µg 투여군(n=139)도 시행했으나 허가기준에 해당하지 않으므로 요약에서 제외함
 - 26) 골다공증으로 진단된 폐경 후 여성을 대상으로 테리파라타이드 치료 1년후에 여러 후속치료들(테리파라타이드 포함)을 평가하기 위한 2년간의 무작위배정 전향적연구임
 - 27) Antiresorptive : 골흡수억제제를 의미
 - 28) Obermayer-Pietsch et al. Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in Postmenopausal Women With Severe Osteoporosis With and Without Prior Antiresorptive Treatment Journal of Bone and Mineral Research. 2008;23(10):1591-1600.
 - 29) AR 비치료군:3.4%, AR전치료군:3.9%, AR 치료반응부족군:3.9%
 - 30) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 31) 급여기준(안)에 해당하는 환자에 대한 근거자료원이 제한적이며, 제약사 제시 환자 수 추정방법에 따라 추정함
 - 32) ※ 참고: 학회의견
 - 대한골다공증학회(),대한골대사학회()대한정형외과학회(): 이미 골절이 발생한 중증 골다공증 환자의 경우, 공식 집계나 국가 통계자료를 기반으로 한 정확한 환자 수 추정에는 어려움이 있으나, 일반 골다공증 치료 환자 중 극히 소수의 환자에 해당될 것으로 예측됨
 - 33) 제약사 제출 예상사용량
 - ※ 대상환자수에 대한 근거자료원의 한계 등으로 인해 예상사용량 산출에 불확실성이 있음

- 34) 절대재정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량
 - 35) 재정증감액 = (신청약가 기준 신청품 연간소요비용-대체약제 연간소요비용) × 제약사 제출 예상환자수(, ,)
 - 대체약제 연간소요비용은 대체약제 의 중간값을 적용하여 산출함. 재정증감액은 제약사 제출 예상환자수를 기준으로 산출하여 불확실성이 있음