

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

denosumab 60mg(60mg/mL)

(프롤리아프리필드시린지, 암젠코리아유한회사)

제형, 성분·함량 :

- 1관(1ml) 중 denosumab 60mg

효능 효과 :

- 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
- 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
- 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
- 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제6차 약제급여평가위원회 : 2017년 6월 8일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2016년 12월 22일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1) 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료, 2) 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료, 3) 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료, 4)아로마타제 저해제 보조요법을 받고있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료”에 허가받은 약제로, 위약 대비 골절 위험을 유의하게 감소시키고 알렌드로네이트, 리세드로네이트 대비 골밀도 등을 유의하게 개선시켰으며, 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1) 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료, 2) 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료, 3) 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료, 4)아로마타제 저해제 보조요법을 받고있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 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 RANKL(Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand)의 작용을 저해하는 단일클론 항체로, 파골세포의 형성, 활성을 촉진하는 물질인 RANKL의 작용을 저해하여 골흡수 과정을 차단함²⁾
- 신청품은 교과서 및 임상 가이드라인에서 남성과 여성의 골다공증 치료에 사용하도록 추천되고 있음³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾
- (FREEDOM Trial)¹¹⁾ T-score가 $-2.5SD \sim -4SD$ 인 60~90세 여성 중 비스포스포네이트를 3년 미만으로 복용하였으며 미복용기간이 12개월 이상인 폐경 후 골다공증 여성(n=7,868)을 대상으로 위약군과 신청품군으로 무작위배정, 이중맹검하여 36개월간 관찰한 임상시험 연구 결과,
 - 척추 영상검사 비교가 가능한 7,393명의 환자에서 1개 이상의 새로운 척추골절의 발생 위험은 신청품군이 위약군보다 낮은 것으로 나타남. 새로운 척추 골절은 위약군(n=3,691)에서 264명, 신청품 투여군(n=3,702)에서 86명 발생하여, 위약과의 위험비

(Hazard Ratio)는 0.32(95%CI 0.26-0.41)로 나타남.

- 위약군 대비 데노수맙 투여군에서 비척추골절, 고관절골절, 새로운 임상적 골절, 2개 이상의 새로운 척추골절 발생의 위험이 낮게 나타남. 각각의 위험비(HR)는 비척추 골절 발생에서 0.80(95%CI 0.67-0.95), 고관절 골절발생에서 0.60(95%CI 0.37-0.97), 새로운 임상적 골절 발생에서 0.31(95%CI 0.20-0.47), 2개 이상의 새로운 척추골절 발생에서 0.39(95%CI 0.24-0.63)로 나타남.
- (meta-analysis)¹²⁾ 폐경 후 여성을 대상으로 골다공증 치료제 투여시의 골절발생을 평가지표로 나타낸 무작위배정 임상시험을 선정하여 체계적 문헌고찰과 간접비교 등을 수행하여 골절 발생의 상대위험(Relative Risk)을 나타낸 연구 결과,
- 신청품은 위약대비 골절 발생의 상대위험(RR)이 유의하게 낮은 것으로 나타남. 신청품의 골절 발생의 상대 위험은 새로운 척추골절에서 0.33(95%CI 0.26-0.41), 임상적 척추골절에서 0.32(95%CI 0.21-0.48), 비척추골절에서 0.81(95%CI 0.69-0.96)로 나타남.
 - 신청품을 활성약과 비교하였을 때, 척추골절 발생의 RR이 유의하게 낮은 것으로 나타남. 신청품의 척추골절 발생의 RR은 알렌드로네이트 대비 0.58(95% CI 0.42-0.79), 경구 비스포스포네이트 대비 0.57(95% CI 0.43-0.74), 랄록시펜 대비 0.50(95% CI 0.37-0.73)로 나타남.
 - 타 부위의 골절발생 및 졸레드론산, 이반드로네이트, 테리파라타이드와의 비교시(척추골절 기준, 각각 1.08(95% CI 0.78-1.51), 0.64(95%CI 0.41-1.01), 0.97(95%CI 0.55-1.58)) 상대위험은 유의한 차이를 관찰할 수 없었음.
- (meta-analysis)¹³⁾ 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 골다공증 치료제 투여시 임상적 또는 형태적 척추 골절 발생을 일차 또는 이차 평가지표로 하고, 3년 이상 연구관찰한 무작위배정, 이중맹검으로 시행한 연구를 선정하고 체계적 문헌고찰 등을 수행하여 새로운 척추 골절 발생의 Odds Ratio를 나타낸 결과,
- 신청품은 위약과 비교시 새로운 척추 골절 발생의 OR이 유의하게 낮은 것으로 나타남. 위약과 비교한 신청품의 OR은 0.31(95%CI 0.24-0.39)로 나타남.
 - 활성약인 알렌드로네이트, 리세드로네이트는 신청품과 비교시, 새로운 척추 골절 발생의 OR이 유의하게 높음. 알렌드로네이트, 리세드로네이트의 OR은 각각 1.63(95%CI 2.27-1.17), 1.84(95%CI 2.63- 1.29)로 나타남.
 - 졸레드론산을 신청품과 비교한 결과, 새로운 척추 발생의 OR은 유의한 차이를 나타내지 않음. 졸레드론산의 OR은 1.01(95%CI 1.37-0.71)을 나타냄. 새로운 척추골생 발생 감소에 가장 효과적인 약물일 확률은 졸레드론산이 52%, 데노수맙이 46%로 나타남.
- (meta-analysis)¹⁴⁾ 폐경 후 여성에서 골다공증 치료제를 위약과 비교하여 골절 발생 위험을 일차 또는 이차 평가지표로 나타낸 임상시험을 선정하여 체계적 문헌고찰 등

- 을 시행한 연구 결과,
- 신청품의 척추 골절 발생의 OR은 알렌드로네이트, 탈록시펜과 비교시 유의하게 낮은 것으로 나타남. (알렌드로네이트와 비교시 0.63(95%CI 0.38 -0.97), 탈록시펜과 비교시 0.51(95%CI 0.29-0.83)).
 - 에티드로네이트, 이반드로네이트, 졸레드론산, 테리파라타이드와의 비교시(척추 골절 기준 OR 각각 0.58(95%CI 0.26-1.15), 0.67(95%CI 0.35-1.19), 1.16(95%CI 0.66-1.88), 1.06(95%CI 0.50-1.99)) 및 타 부위에서의 골절발생은 유의한 차이가 관찰되지 않음.
- (meta-analysis)¹⁵⁾ 골다공증 환자를 대상으로 치료제 투여시의 골절 발생을 비교한 무작위 배정 임상시험을 선정하여 체계적 문헌고찰 등을 시행한 결과,
- 신청품은 위약대비 부위별 골절 발생의 OR이 유의하게 낮은 것으로 나타남(고관절 골절 0.50(95%CI 0.27-0.86), 척추골절에서 0.33(95%CI 0.19-0.65), 비척추골절에서 0.74(95%CI 0.56-0.94)).
 - 타 약제와의 비교시 유의한 차이가 관찰되지 않음.
- (meta-analysis)¹⁶⁾ 골밀도가 낮은 폐경 후 여성에서 denosumab과 알렌드로네이트 70mg의 골절발생, 골밀도, 안전성을 비교평가한 무작위배정 임상시험을 선정하여 체계적 문헌고찰 등을 시행한 연구 결과,
- 1년 시점의 골절 위험의 OR은 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나(1.42(95%CI 0.84-2.40)), 신청품군은 요추, 대퇴 경부 등에서 유의한 골밀도 증가의 차이를 나타냄.
- (meta-analysis)¹⁷⁾ 폐경 후 골다공증 여성에서 골다공증 약제의 척추 및 비척추 골절 예방 효과를 비교하기 위하여 문헌검색 등을 수행한 결과, 신청약은 알렌드로네이트와 리세드로네이트보다 척추 골절 발생을 의미있게 감소시켰으며, 신청약과 비교한 두 약제의 OR은 각각 1.67(95% CI 1.06-2.67), 1.84(95% CI 1.16-2.92)를 나타냄.
- (DIRECT Trial)¹⁸⁾ 50세 이상으로, 1개~4개의 척추골절이 있고, 요추의 BMD가 -1.7 SD이하 또는 total hip의 BMD가 -1.6SD이하이며, 비스포스포네이트 복용 경험이 3년 이하이고 최근 6개월은 복용 경험이 없는 골다공증 환자(n=1,262)를 대상으로 위약대조, 무작위배정, 이중맹검으로 24개월간 관찰한 임상시험 결과,
- 1차평가지표인 2년간 관찰한 악화된 또는 새로운 척추골절 발생률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 낮은 것으로 나타남. 해당 지표의 발생률은 신청품군(n=511) 3.6%, 위약군(n=511) 10.3%로 HR은 0.343(95% CI 0.194-0.606)이었음.
 - 알렌드로네이트군(weekly, n=251)으로 또한 무작위배정, 공개 관찰하였으며 악화된 또는 새로운 척추골절 발생률은 7.2%였음. 신청품 대비 HR은 언급되지 않음.
 - 새로운 척추골절의 발생률은 신청품군이 위약군 및 알렌드로네이트군보다 낮았음. 각각의 발생률은 신청품군 2.2%, 위약군 8.6%, 알렌드로네이트군 5.1%로 신청품의 위약

대비 HR은 0.260(95%CI 0.129-0.521), 알렌드로네이트군 대비 HR은 0.416(95%CI 0.180-0.962)으로 나타남.

- (한국인 대상 RCT)¹⁹⁾ 60-90세의 폐경후 여성으로, Tscore가 -2.5SD 이하, -4.0SD이상인 골다공증 환자를 대상으로 신청품과 위약대조, 무작위배정, 이중맹검으로 6개월간 관찰한 결과, 신청품군(n=68)의 척추 BMD는 위약군(n=66)보다 3.21%point(95%CI 2.06%p-4.36%p) 높게 나타남. 이중맹검 관찰 이후 공개로 두 군 모두에 신청품을 투여하여 6개월간 연장시험한 결과 두 군 모두 BMD가 지속적으로 증가함.
- (알렌드로네이트 대조 RCT)²⁰⁾ T-score가 -2SD 이하이며 최소 1개의 고관절 골절 또는 2개의 척추골절이 있는 폐경 후 여성(n=1,189)을 대상으로 무작위배정, 이중맹검으로 알렌드로네이트 70mg/1주일 군을 대조군으로 하여 12개월간 BMD 평균 증가율을 관찰한 연구 결과, 신청품군(n=595)은 알렌드로네이트군(n=594)보다 유의하게 BMD가 더 증가하였음. Total hip trochanter, 요추, 대퇴경부에서의 BMD는 각각 신청품군이 알렌드로네이트군보다 1.0%p(95%CI 0.7%p-1.2%p), 1.0%p(95%CI 0.6%p-1.4%p), 1.1%p(0.7%p-1.4%p), 0.6%(95%CI 0.3%p-1.0%p) 더 높게 나타남.
- (리세드로네이트 대조 RCT)²¹⁾ 55세 이상 폐경후 여성으로, daily 또는 weekly 알렌드로네이트를 1달 이상 처방받았으나, 중단하였거나 복용순응도가 낮은 환자(n=870)를 대상으로 무작위배정, 공개로 리세드로네이트 150mg/1개월 군을 대조군으로 하여 12개월간 total hip BMD의 평균 증가율을 관찰한 연구 결과, 신청품군(n=435)의 total hip BMD는 2.0%(95CI 1.8%-2.3%)증가하여 리세드로네이트군(n=435) BMD보다 1.6%p(95%CI 1.2%p-2.0%p) 더 증가한 것으로 나타남.
- (이반드로네이트 대조 RCT)²²⁾ 55세 이상 폐경후 여성으로, daily 또는 weekly 비스포스포네이트를 1달 이상 처방받았으나, 중단하였거나 복용순응도가 낮으며 T-score가 -2SD이하 -4SD이상인 환자(n=833)를 대상으로, 무작위배정, 공개로 이반드로네이트군 150mg/1개월 군을 대조군으로 하여 12개월간 관찰한 연구결과, 1차평가변수인 total hip BMD 증가율은 신청품군(n=417)이 2.3% 이반드로네이트군(n=416)이 1.1%로, 신청품군의 BMD가 1.1%p(95%CI 0.8%p-0.5%p) 더 증가한 것으로 나타남.
- (졸레드론산 대조 RCT)²³⁾ 55세 이상 폐경 후 여성으로 2년 이상 경구 비스포스포네이트제제를 복용하였으며 T-score가 -2.5SD 이하이거나 대퇴경부골절 또는 2개 이상의 척추골절 또는 고관절 골절이 있는 골다공증 환자(n=643)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검하여 졸레드론산 5mg/1년 군과 12개월간 BMD 평균 증가율을 관찰한 연구 결과, 신청품군(n=321)군의 BMD는 졸레드론산군(n=322)보다 유의하게 더 증가하였음. 신청품은 졸레드론산군보다 total hip, 요추, 대퇴 경부에서의 BMD가 각각 1.4%p

(95%CI 1.0%p-1.7%p), 2.1%p(95%CI 1.6%p-2.6%p), 1.2%p(0.7%p-1.7%p) 더 높게 나타남.

- (골다공증 남성)²⁴⁾ 30-85세의 남성으로 T-score가 -2.0SD이하 -3.5SD이상이며 최근 2년간 누적하여 3개월, 최근 1년간 1개월의 비스포스포네이트 복용력이 없는 환자 (n=242)를 대상으로 이중맹검, 무작위배정, 위약대조로 관찰한 결과, 1차평가변수인 1년간 요추 BMD 증가율은 신청품군(n=121)은 5.7%, 위약군은 0.9%로 신청품군의 요추 BMD가 4.8%p(95%CI 4.0%p-5.6%p) 더 증가한 것으로 나타남.
- (ADT중인 전립선암 환자)²⁵⁾ 안드로겐 박탈 요법(androgen deprivation therapy)을 12개월 이상 받을 것으로 예상되는 비전이성 전립선암 환자(n=1,468)를 대상으로 이중맹검, 무작위배정, 위약대조로 관찰한 결과,
 - 1차 평가 지표인 24개월간 요추 BMD 증가율은 신청품군(n=734)이 위약군(n=734)보다 6.7%p(5.6% vs -1.0%, p<0.001) 더 큰 것으로 나타남.
 - 36개월 시점에서 새로운 척추골절 발생 상대위험은 신청품군이 위약군보다 낮았음. 새로운 척추골절 발생은 신청품군이 1.5%, 위약군이 3.9%로 HR은 0.38(95CI 0.19-0.78)로 나타남.
 - 모든 부위에서의 골절발생률은 신청품군 5.2%, 위약군 7.2%로 RR은 0.72(95CI 0.48-1.07, p=0.10)로 나타남.
- (AI 치료중인 유방암 환자)²⁶⁾ 비전이성 조기 유방암 환자로 아로마타제 억제제 보조요법을 받고 있는 환자를 대상으로 이중맹검, 무작위배정, 위약대조로 36개월간 첫 번째 임상적 골절까지의 기간을 관찰한 결과, 신청품군에서의 골절 발생 위험이 위약군보다 낮은 것으로 나타남. 신청품군(n=1,711)에선 5.0%(65명), 위약군(n=1,709)에선 9.6%(129명)에게서 골절이 발생하였고, HR은 0.50(95%CI 0.39-0.65)을 나타냄.
- (AI 치료중인 유방암 환자)²⁷⁾ 18세 이상의 조기 유방암 환자로 아로마타제 억제제 보조요법(adjuvant aromatase inhibitor therapy)을 받고 있으며 BMD가 -1.0SD이하 -2.5SD이상인 환자(n=352)를 대상으로 이중맹검, 무작위배정, 위약대조로 관찰한 결과, 1차 평가 지표인 12개월간 요추 BMD 변화율은 신청품군(n=125)이 위약군(n=127)보다 5.5%p(p<0.0001) 더 높은 것으로 나타남. 24개월간 신청품군에서 3명(2%), 위약군에서 5명(4%)에게서 비척추성 골절이 발생함.
- 관련학회의견²⁸⁾에 따르면, 신청품은 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 알렌드로네이트, 리세드로네이트와의 직접 비교 연구에서 두 약제 대비 의미있는 골밀도 증가 효과를 보였으며 위약 대비 의미있게 척추골절의 위험을 감소시킴²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾. 남성 골다공증 환자 대상의 임상 시험에서도 위약군 대비 유의하게 높은 골밀도 증가 반응을 보임³²⁾.

- 신청품은 비스포스포네이트제제와 달리 가역적으로 작용하는 장점이 있어 부작용이 적으며, 6개월에 1회 피하주사하는 투여의 편리성으로, 높은 복용순응도, 지속성을 보일 수 있는 치료대안으로 제시됨.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 관련 급여기준(안), 가이드라인 등을 고려하여, 신청품 대상환자의 현행치료로서 risedronate, alendronate, ibandronate, pamidronate, etidronate, zoledronic acid, raloxifene, bazedoxifene, elcatonin, teriparatide 등이 사용가능함.
- 신청품의 1일 투약비용은 [] 원으로, 대체약제의 1일 투약비용인 [] 원 대비 고가임³³⁾³⁴⁾.
- 경제성평가 결과(비용-효용분석)
 - 신청품은 알렌드로네이트, 리세드로네이트 대비 골밀도 등을 유의하게 개선시켜 경제성평가 대상에 해당하며, “폐경 후 여성 골다공증 환자 중 T-score가 -2.5SD 이하인 경우로서, bisphosphonate제제를 1년 이상 투여했음에도 새로운 골다공증성 골절이 발생하거나 1년 이상 투여 후에도 골밀도 검사 상 T-score가 이전보다 감소한 경우 또는 bisphosphonate에 금기인 환자”를 대상으로 신청품과 비교약제(no treatment)의 비용-효용분석을 검토한 결과, 신청품의 ICER는 [] 원/QALY³⁵⁾.

○ 재정 영향³⁶⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수³⁷⁾는 약 [] 명이며, 제약사 제출 예상사용량³⁸⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고³⁹⁾, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원 증가될 것으로 예상됨⁴⁰⁾.

※ 신청품의 대상환자수, 투여일수, 시장점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 모두 (미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)에 등재되어있음

Reference

- 1) 급여기준 추가 자문(2017.04.21)
- 2) Bone et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women, *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 2149 - 2157, 2008
- 3) Harrison's Internal Medicine(19th) >Chapter 425. Osteoporosis
- 4) Goldman-Cecil Medicine(25th), Chapter 243. Osteoporosis
- 5) Endocrinology: Adult and Pediatric(6th), Chapter 69, Osteoporosis
- 6) Osteoporosis(4th), Chapter83, Medical treatment
- 7) NICE, Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women, Technology appraisal guidance [TA204] 2010.10.27.
- 8) 골다공증의 진단 및 치료 지침(2015), 대한골대사학회
- 9) 골다공증 치료 지침, 2015, 대한골다공증학회
- 10) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis, 2016
- 11) Cummings et al, Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis(FREEDOM Trial), *NEJM* 2009;361(8):756-765
- 12) Freemantle et al, Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis, *Osteoporosis Int.* 2013, 24(1):209-217
- 13) Migliore et al. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17: 658-667, 2013
- 14) Hopkins et al, The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women, *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:209
- 15) Murad et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2012, 97(6):1871 - 1880
- 16) Lin et al, Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis, *Int J Clin Pract*, April 2012, 66, 4, 399 - 408
- 17) Zhang et al, Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, *Menopause.* 2015 Sep;22(9):1021-5
- 18) Nakamura et al, Clinical Trials Express: Fracture Risk Reduction With Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men With Osteoporosis: Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT), *J Clin Endocrinol Metab*, July 2014, 99(7):2599 - 2607
- 19) Jung-mun Koh et al, Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial with Open-Label extension, *Yonsei Med J* 2016 Jul;57(4):905-914
- 20) Brown et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and

Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial, J Bone Miner Res 2009;24:153 - 161

- 21) Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. Bone 2014;58:48-54
- 22) Recknor C et al. Denosumab Compared With Ibandronate in Postmenopausal Women Previously Treated With Bisphosphonate Therapy, Obstet Gynecol 121:1291 - 9, 2013
- 23) Miller et al, Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates, J Clin Endocrinol Metab, 2016 Aug;101(8):3163-70
- 24) Langdahl et al, A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 100.4 (2015): 1335-1342.
- 25) Smith MR et al, Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer, New England Journal of Medicine 2009;361(8):754-755
- 26) Grant et al, Adjuvant denosumab in breast cancer(ABCSG-18): a multicentre, randomised, double blind, placebo-controlled trial, Lancet 2015; 386: 433 - 43
- 27) Ellis GK et al, Randomized Trial of Denosumab in Patients receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors for Nonmetastatic Breast Cancer, Journal of Clinical Oncology 2008;28(30):4875-4882
- 28) 대한정형외과학회(), 대한골대사학회(), 대한골다공증학회()
- 29) Brown et al, Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial(DECIDE), JBMR 2009;24(1):153-161
- 30) Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. Bone 2014;58:48-54
- 31) Cummings et al, Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis(FREEDOM Trial), NEJM 2009;361(8):756-765
- 32) Orwoll et al, A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density, J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9)
- 33) [Redacted]
- 34) [Redacted]
- 35) [Redacted]
- 36) 동 재정소요금액은 영양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 37) 급여기준(안)에 해당하는 환자에 대한 근거자료원이 제한적으로, 제약사 제시 환자 수 추정방법을 일부 차용하여 추정하여 대상환자수 추정에 불확실성이 있음.

