

1. 이베니티주프리필드시린지(로모소주맵, 유전자재조합)(암젠코리아(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 프리필드시린지(1.17ml) 중 로모소주맵(romosozumab) 105mg
제형 및 성상	무색 내지 미황색의, 입자를 거의 포함하지 않는 약액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 무색 투명 플라스틱 프리필드시린지
효능·효과	1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가
용법·용량	<p>이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다. 이 약의 권장 용량은 1회 210 mg(105 mg을 다른 투여부위로 연속 2번)을 한 달에 한 번, 총 12회 피하 주사하는 것이다.</p> <p>모든 환자는 칼슘과 비타민 D 보조제를 추가적으로 복용해야 한다. 정해진 투여일에 이 약을 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매달 투여한다.</p> <p>이 약의 치료를 완료한 후, 골흡수 억제제로의 골다공증 치료 전환이 필요하다.</p>
의약품 분류	399[따로 분류되지 않는 대사성 의약품]
품목허가일	2019년 5월 31일

(1) 대상 질환의 특성

○ 골다공증의 정의

- 골강도의 손상으로 골절의 위험이 증가되는 골격계 질환으로 세계보건기구(WHO)는 “골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환”으로, 미국국립보건원(NIH)는 “골강도의 약화로 골절의 위험성이 증가되는 골격계 질환”으로 정의함
- 골강도는 골량(quantity)과 골질(quality)에 의해 결정됨. 골량은 주로 골 밀도에 의해 표현되고 골질은 구조, 골교체율, 무기질화, 미세 손상 축적 등으로 구성됨.

○ 골다공증의 병인

- 20대 중반에서 30대 초반까지 골형성이 골흡수를 능가하여 최대골량이 형성되는 골모델링(bone modeling), 30~50세까지는 골흡수와 골형성이 순차적으로 발생하여 평형을 이루어 골량이 유지되는 골재형성(bone remodeling), 폐경 이후 급격한 골소실이 관찰됨.
- 성장기의 낮은 최대골량 형성과 빠른 골소실이 위험요인이며 최대골량 형성은 유전적 영향이 큼.

○ 골밀도 측정

- 골밀도는 현재 임상적으로 골다공증의 진단에 가장 유용한 기준으로 사용됨
- 이중에너지 X선 흡수계측법(DXA, dual-energy X-ray absorptiometry):
골밀도 측정의 표준검사이며 요추와 대퇴골은 골다공증 골절이 흔히 발생하는 부위로 이 두 부위의 골밀도를 측정하여 가장 낮은 수치를 기준으로 골다공증을 진단함.

○ 결과의 해석

- 골밀도는 연령, 성별, 종족 간의 정상 평균값과 비교하여 해석함
- T-score
 - ‘(환자의 측정값-젊은 연령의 평균값)/젊은 연령의 표준편차’

- 골절에 대한 절대위험도를 나타내기 위해 골량이 가장 높은 연령층의 골밀도와 비교한 값
- 골밀도 측정기에 따라 측정 단위나 절대 수치가 달라도 비교가 가능함

- Z-score

- '(환자의 측정값-동일 연령집단의 평균값)/동일 연령집단의 표준편차'
- 소아, 청소년, 폐경전 여성, 50세 미만의 남성에서는 Z-score를 사용함
- Z-score가 -2.0 이하면 '연령 기대치 이하(below the expected range for age)'라고 정의함
- WHO에서는 골밀도 검사 결과를 다음과 같이 구분함

◎ 표 6-2 골밀도에 따른 진단기준

1	$T\text{-값} \geq -1.0$	정상
2	$-1.0 > T\text{-값} > -2.5$	골감소증
3	$T\text{-값} \leq -2.5$	골다공증
4	$T\text{-값} \leq -2.5$ + 골다공증 골절	심한 골다공증

○ 골다공증 골절

- 골다공증 골절에는 척추골절, 대퇴골절, 손목골절, 상완골골절 등이 있으며, 서 있는 정도의 작은 외력에 의하여 발생함.
- 주요 위험인자로 낮은 골밀도, 골다공증 골절 병력과 가족력, 저체중, 흡연 등이 있음.
- 골다공증 골절 후 골밀도와 관계없이 척추, 대퇴골, 손목골절 등 2차 골절의 발생위험이 높음.
- 50세 이상 여성에서 척추 골절의 생애 위험이 3분의 1로 추정됨. 둔부 골절은 5분의 1로 추정됨. 초기 골절이 있는 폐경후 여성은 연속적인 골절이 있을 위험이 상당히 큼.

○ 골다공증 치료제의 종류 및 사용지침

- 국내에서 골다공증 치료제로 승인된 약제는 골흡수억제제로 비스포스포네이트제제인 alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, zoledronic acid 등이 있으며, 여성호르몬, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERMs), RANKL 억제제인 denosumab, 골형성촉진제로 부갑상선 호르몬제인 teriparatide 및 기타로 분류할 수 있는 활성형 비타민D 등이 있음. [Romosozumab은 출간 당시 허가 전이었기 때문에 치료제 종류 항목에 언급되지 않았으며, 별도의 목차에서 소개됨]

(2) 약제 특성

- 신청품은 “1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가”에 허가받은 약제임.
- 신청품은 골형성을 억제하는 Sclerostin 단백질에 대한 단클론항체로, 골형성을 촉진하며 일시적으로 골흡수를 억제하는 골형성 촉진제임¹⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾⁸⁾에서 골절의 위험성이 높은 환자에게 사용가능한 약제로 언급하고 있음.

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 404: Osteoporosis

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018.

3) Williams Gynecology, 4e. 2020.

4) Conn's Current Therapy 2020.

5) Goldman-Cecil Medicine 26th. 2020.

6) 골다공증 진료 지침 2019, 대한골대사학회

7) Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update 2020.

8) National Osteoporosis Foundation(NOF). Treatment for Osteoporosis. Last Reviewed 09/07/2018

(4) 임상 연구 논문

□ 신청품의 문헌으로 무작위배정 비교 임상 시험 4편을 검토함.

○ [위약 대조 3상 임상(FRAME)]⁹⁾ 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 발생률¹⁰⁾은 신청품/denosumab군 1.6%(58명/3,589명), 위약/denosumab군 2.5%(90명/3,591명)으로 있었으며(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)]¹¹⁾ 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)

9) Cosman F et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2016;375:1532-43

10) 비척추 골절 및 통증성 척추 골절을 포함한 모든 증상적 골절

11) Saag K.G et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-27

- [Teriparatide 대조 3상 임상(STRUCTURE)]¹²⁾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)]¹³⁾골다공증과 취약한 골절이 있는 55 ~ 89세(평균 72.1세)의 골다공증 남성(n=245)을 대상으로 2:1 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 임상시험 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)).

12) 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

13) 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.

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회 (일자: 2020년 7월 3일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[399] Romosozumab 주사제 (품명: 이베니티주프리 필드시린지)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 기존 Bisphosphonate 제제 중 한 가지 이상에 효과가 없거나* 사용할 수 없는 환자로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 1) 65세 이상의 폐경 후 여성 2) 중심골[Central bone: 요추, 대퇴(Ward's triangle 제외)]에서 이중 에너지 방사선 흡수 계측(Dual-Energy X-ray Absorptiometry: DEXA)으로 측정된 골밀도 검사결과 T-score -2.5 SD 이하

14) 대한골다공증학회()

15) 대한골대사학회()

16) 대한정형외과학회()

17) 대한내분비학회()

구 분	세부인정기준 및 방법
	<p>3) 골다공증성 골절이 2개 이상 발생(과거에 발생한 골절에 대해서는 골다공증성 골절에 대한 자료를 첨부하여야 함.)</p> <p>나. 투여기간: 일생에서 1개월 간격으로 총 12회까지만 인정</p> <p>다. 평가방법: 동 약제 투여 종료 후 골밀도검사를 실시하여 기저치 대비 동일 또는 개선이 확인되는 경우 골흡수억제제로 전환 투여 인정</p> <p>라. 골흡수억제제(Alendronate 경구제 또는 Denosumab 주사제)로 전환 투여는 동 약제 투여 종료 후 마지막 투여일로부터 1개월 이내에 투여를 시작하고, 최대 12개월까지 인정</p> <p>마. 동 약제의 허가사항 중 ‘사용 상 주의사항(지난 1년 이내에 심근경색이나 뇌졸중이 있었던 환자 등)’을 반드시 참고하여 투여하여야 함.</p> <p>※ 효과가 없는 경우란 1년 이상 충분한 투여에도 불구하고 새로운 골절이 발생한 경우를 의미함.</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 4개국(미국, 독일, 영국, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.
- 신청품은 호주(PBAC)에서 위험분담제 적용을 통해 권고됨.