소마버트주10,15,20,25,30mg(페그비소만트)(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분함량	1병 중 pegvisomant 10, 15, 20, 25, 30mg
제형 및 성상	흰색 내지 옅은 회백색의 케이크가 든 투명한 바이알과 무색의 투명한 용액이 들어있는 투명한 프리필드 시린지
효능·효과	수술 및/또는 방사선 치료에 적절한 반응을 보이지 않으며, 소마토스타틴 유사체 치료로 IGF-I 수치가 정상화되지 않거나, 불내약성인 성인 말단비대증의 치료
용법·용량	말단비대증의 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 시작해야 한다. **1. 투여용량** 의료전문가의 감독 하에 이 약 80 mg 부하용량을 피하로 투여한다. 다음날부터, 1 mL의 용제로 재구성된 이 약 10 mg을 1일 1회 피하주사로 투여한다. 용량 조절은 혈중 IGF-I 수치에 기반해야 한다. 혈중 IGF-I 농도를 연령에 따른 정상 범위내로 유지하고, 최적의 치료반응을 유지하기 위해, 혈중 IGF-I 농도를 4-6주 간격으로 측정해야 하며, 5 mg/day씩 적절하게 용량을 조절한다. 최대용량으로 30 mg/day를 초과해서는 안된다. <이 약 투여시작 전, 베이스라인에서의 간효소 수치 평가> 이 약 투여를 시작하기 전에, 환자는 베이스라인에서의 간기능 검사를 실시해야 한다(혈중 알라닌 아미노전달효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전달효소(AST), 혈중 총 빌리루빈(TBIL) 및 알칼리성 인산분해효소(ALP)). 베이스라인에서의 간검사 수치에 기반 한 이 약 시작용량의 권장사항과 이 약 투여 중 간검사 수치 모니터링 관련 권장사항은 '사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 - 표 2'를 참조한다. **2. 투여방법** 이 약은 피하주사로 투여되어야 한다. 지방비대증을 방지하기 위해, 매일 주사부위를 바꾸어야 한다.
의약품 분류	249(기타의 호르몬제)
품목허가일	2020년 9월 16일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 말단비대증[1)2)3)]

- **(정의)** 말단비대증은 성장호르몬의 과다 분비가 원인인 질환으로, 약 95%의 환자가 성장호르몬 분비성 뇌하수체 종양으로 인해 발생함. 인구 100만 명당 연간 발병률이 3.3명, 유병률이 40-130명으로 추정되는 희귀질환임.
  - 수술 및/또는 방사선 치료에 적절히 반응을 보이지 않는 경우는 1) 최저 성장호르몬 수치가 1μg/L 이상이거나, 또는 2) 인슐린성 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 수치가 연령 및 성별에 따른 정상 범위 이상인 경우로 정의됨.
  - 소마토스타틴 유사체 치료로 성장호르몬 과분비가 정상적으로 조절되는 경우는 1) 평균 성장호르몬 수치가 2.5μg/L 이하이고, 2) 인슐린성 성장인자(IGF-1) 수치가 정상 범위로 유지되는 경우로 정의됨.
- **(임상증상)** 주요 임상증상은 성장호르몬과 인슐린성 성장인자(IGF-1)의 증가로, 심혈관 질환, 대사성 질환, 악성 종양, 호흡 기능 이상 등이 발생하고 외모의 지속적 변화가 유발되는 것임.
- **(치료)** 일차적인 치료는 수술이며, 수술 3개월 후 경구 당부하 검사를 통해 성장호르몬이 1μg/L 이하로 억제되지 않는 것이 확인되는 경우(잔여 종양이 있음) 내과적 치료를 시작할 수 있음. 내과적 치료에는 소마토스타틴 유사체(octreotide, lanreotide, pasireotide), 성장호르몬 수용체 길항제(pegvisomant), 경구용 도파민 작용제(cabergoline) 등이 사용됨. 만약 수술적 치료가 불가능한 경우에는 약물 치료를 일차적으로 고려할 수 있음.
- **(치료목표)** 종양 크기의 감소, 성장호르몬 및 인슐린성 성장인자(IGF-1)의 정상화, 임상 증상 및 징후의 개선임.

---

1) 말단비대증 환자에서 소마토스타틴 유사체 사용에 대한 권고안(Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. 대한내과학회. The Korean Journal of Medicine: Vol. 94, No. 6, 2019.

2) 대한내분비학회 가이드라인: 말단비대증. 대한내분비학회. 2011.

3) 대한내분비학회([redacted]), 대한신경외과학회([redacted])

(2) 약제 특성[4)5)]

○ 신청품은 '수술 및/또는 방사선 치료에 적절한 반응을 보이지 않으며, 소마토스타틴 유사체 치료로 IGF-I 수치가 정상화되지 않거나, 불내약성인 성인 말단비대증의 치료'에 허가된 약제로, 세포 표면의 성장호르몬 수용체와 결합하여 세포 내 성장호르몬의 신호 전달을 방해하는 성장호르몬 수용체 길항제(Growth Hormone receptor antagonist, GHRA)임.

- 성장호르몬 작용 억제는 인슐린성 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 혈중 농도를 감소시키고, 유리 IGF-1, ALS(the acid labile subunit of IGF-1), 인슐린 유사 성장인자 결합 단백질-3(IGFBP-3)과 같은 다른 성장호르몬 반응성 혈중 단백질도 감소시킴.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[6)7)8)] 및 임상진료지침[9)10)11)12)13)]에서 수술 및/또는 방사선 치료에 적절한 반응을 보이지 않으며, 소마토스타틴 유사체 치료로 IGF-I 수치가 정상화되지 않거나, 불내약성인 성인 말단비대증의 치료제로 권고 및 언급되고 있음.

- 전문가 합의[14)15)]에 따르면, 1세대 소마토스타틴 유사체(octreotide acetate, lanreotide acetate) 치료가 부적절하거나 유효하지 않은 경우,

---

4) 신청품 식약처 허가사항(2020.9.16.)

5) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 37: Hypothalamic & Pituitary Hormones

6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 371: Physiology of Anterior Pituitary Hormones

7) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2017. >Chapter 42: Introduction to Endocrinology: The Hypothalamic-Pituitary Axis

8) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 37: Hypothalamic & Pituitary Hormones

9) Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Laurence Katznelson, et al. J Clin Endocrinol Metab, November 2014, 99(11):3933-3951

10) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly. 2011 Update. Laurence Katznelson, et al. Endocr Pract. Jul-Aug 2011;17(suppl 4).

11) 말단비대증 환자에서 소마토스타틴 유사체 사용에 대한 권고안(Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. 대한내과학회. The Korean Journal of Medicine: Vol. 94, No. 6, 2019.

12) Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2020.

13) A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Shlomo Melmed, et al. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):552-561.

14) Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2020.

15) A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Shlomo Melmed, et al. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):552-561.

1세대 소마토스타틴 유사체의 증량, 2세대 소마토스타틴 유사체(pasireotide pamoate), 혹은 신청품의 사용을 권고하고 있음.

(4) 임상시험 결과

○ [Trainer PJ, et al][16] 임상양상, 영상의학적 평가(CT 또는 MRI), 내분비학적 평가(혈중 IGF-1 검사 등)를 통해 말단비대증으로 진단받은 환자(n=112)[17]를 대상으로 한 12주, 다기관, 무작위배정[18], 이중 맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 **baseline 대비 12주차의 평균 혈중 IGF-1 농도의 % 변화율**(percentage change in serum IGF-1 concentration from baseline to week 12)은 대조군(n=31) -4.0±16.8% 대비 신청품 10mg군(n=26), 15mg군(n=26), 20mg군(n=28)에서 각각 -26.7±27.9%, -50.1±26.7%, -62.5±21.3%(p<0.001 for each comparison with placebo)로 용량 의존적으로 통계적으로 유의하게 감소하였음.

- 또한 **12주차 혈중 IGF-1 농도의 정상화 비율**(Normalization of IGF-1 levels at week 12)도 대조군(n=31) 10% 대비 신청품 10mg군(n=26), 15mg군(n=26), 20mg군(n=28)에서 각각 38%, 75%, 82%(p<0.001 for each comparison with placebo)로 용량 의존적으로 통계적으로 유의한 결과를 보였음.
- 안전성 평가 결과, 이상반응 발생은 신청품군과 대조군에서 유사하였으며 대부분 경증이었음. 가장 많이 나타난 이상반응은 상기도 감염이었음.

○ [van der Lely AJ, et al][19] 18세 이상 성인 말단비대증 환자(n=152)[20]를 대상으로 한 다기관, open-label, 신청품의 장기[21] 3상 임상시험 결과[22], 혈중 IGF-1 농도는 각각 6개월(n=131) 코호트군에서 467μg/L(SE 24), 12

16) Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. Trainer PJ, et al. N Engl J Med. 2000 Apr 20;342(16):1171-7.

17) 모집된 전체 112명의 환자 중 93명이 수술을 받았으며 그 중 57명이 방사선 치료도 함께 받았음. 6명의 환자는 수술 없이 방사선 치료만 받았으며, 9명은 약물 치료만 진행하였음. 또한 4명의 환자는 아무런 치료를 받지 않았음. 12주 이내 서방형 소마토스타틴 유사체를 투여받은 적이 있는 환자는 제외되었음. 또한 스크리닝 단계에서 혈중 IGF-1의 농도가 정상 범위 상한의 1.3배 이상(at least 1.3 times the upper limit of the age-adjusted normal range)인 환자들만이 포함되었음.

18) 환자들은 신청품 10mg, 20mg, 30mg, 또는 위약 중 한 가지 약제를 투여받았음.

19) Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. van der Lely AJ, et al. Lancet. 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.

20) 첫 번째 스크리닝에서 소마토스타틴 유사체 및 도파민 작용제의 치료가 중단되었으며, 두 번째 스크리닝은 소마토스타틴 유사체 중단 2주 후, 도파민 효능제 중단 5주 후 이루어졌음. 또한 혈중 IGF-1의 농도가 정상 범위 상한의 1.3배 이상(at least 1.3 times the upper limit of the age-adjusted normal range)인 환자들만이 포함되었음.

21) 신청품의 평균 치료기간은 425일이었음.

22) 신청품은 10mg/day를 시작용량으로 환자의 혈중 IGF-1 농도가 정상화될 때까지 8주 간격으로 5mg/day씩 증량 혹은 감량하여 투여되었음.

개월(n=90) 코호트군에서 526μg/L(SE 29), 18개월(n=39) 코호트군에서 523μg/L(SE 40)로 50% 이상 유의하게 감소하였음(p<0.001). 또한 12개월 이상 신청품을 투여받은 군의 97%(90명 중 87명)에서 혈중 IGF-1 수치 정상화가 나타났음.

- 안전성 평가 결과, 가장 많이 나타난 이상반응은 감염이었으나(33%) 심각하지 않으면서 치료를 거의 필요로 하지 않는 상기도 감염이었음.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[23]에 따르면, 소마토스타틴 유사체 치료로 성장호르몬 및 IGF-1 수치가 정상화되지 않는 경우 신청품이 소마토스타틴 유사체와 동등하게 대체약품으로써 사용될 수 있을 것이라는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수여부

○ 신청품은 '수술 및/또는 방사선 치료에 적절한 반응을 보이지 않으며, 소마토스타틴 유사체 치료로 IGF-I 수치가 정상화되지 않거나, 불내약성인 성인 말단비대증의 치료'에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 pasireotide pamoate 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

23) 대한내분비학회([redacted]), 대한신경외과학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

구 분	세부인정기준 및 방법
[249] Pegvisomant 주사제 (품명: 소마버트 10,15,20,25,30 밀리그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 수술 및/또는 방사선 치료에 적절한 반응을 보이지 않는 성인 말단비대증 환자로 소마토스타틴 유사체(Octreotide 30mg 또는 Lanreotide 120mg)를 최소 24주간 투여하였으나 충분한 반응을 보이지 않는 다음의 경우 - 다 음 - - 인슐린성 성장인자(IGF-1, Insulin-like growth factor 1)가 정상범위상한(ULN)의 1.3배 이상

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 약가집에 모두 수재되어 있음.