

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

semaglutide 2mg/1.5mL, 4mg/3mL

(오젠폍프리필드펜(세마글루티드)_(2mg/1.5mL) 등 2품목,
노보노디스크제약주)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 프리필드펜 중 semaglutide 1.34mg/mL

☐ **효능·효과 :**

- 이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다.
 - 단독 투여
 - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여
- 제2형 당뇨병과 확진된 심혈관계 질환 성인환자에서 주요 심혈관계 사건(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 위험성을 감소시키기 위해 투여한다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제2차 약제급여평가위원회: 2023년 2월 9일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2022년 8월 12일

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

가. 평가 결과

- ☐ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다른 당뇨병 치료제와 병용투여”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하나 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여 함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(/2mg/1.5mL/펜) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 단독 투여 또는 병용 투여”등에 허가 받은 약제로, 현재 당뇨병에 허가받은 dulaglutide 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 단독 또는 다른 당뇨병 치료제와 병용투여”에 허가받은 피하주사제로, long acting GLP-1 receptor agonist 계열인 semaglutide가 주성분임.
- 신청품은 교과서¹⁾ 및 임상진료지침²⁾³⁾에서 죽상경화심혈관질환(Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD))을 동반한 제2형 당뇨병 환자 등에 권고되며, GLP-1 RA 계열 약제는 저혈당 위험이 낮고 체중감소 효과가 있는 것으로 소개되고 있음.
- [SUSTAIN 7]⁴⁾ 메트포민 단독요법으로 혈당조절이 불충분한(HbA1c 7.0~10.5%)⁵⁾ 제2형 당뇨병 성인 환자(n=1,201)를 대상으로, 신청품군(semaglutide, 0.5mg 또는 1.0mg/1주)과 대조군(dulaglutide, 0.75mg 또는 1.5mg/1주)을 1:1:1 무작위 배정하여, 오픈라벨, 비열등 검증(마진 0.4%), 다국가, 3b상 임상시험을 수행한 결과,
 - (1차 평가지표: 기저대비 40주차 HbA1c변화) 신청품군(저/고용량)에서 각각 -1.5%, -1.8%, 대조군(저/고용량)에서 각각 -1.1%, -1.4%였음. 추정치료 차이는 저용량군에서 -0.4% (95% CI -0.55 to -0.25), 고용량군에서 -0.41% (95% CI -0.56 to -0.25)로 나타났으며, 변화 차이의 신뢰구간 상한 값이 비열등성 마진인 0.4% 이하로 비열등성을 입증함. (both p<0.0001)
 - 2차 평가지표인 기저(93.4~96.4kg)대비 40주차 체중변화에서, 신청품군은 대조군 대비 저용량군에서 -2.26kg (95% CI -3.02 to -1.51), 고용량군에서 -3.55kg (95% CI -4.32 to -2.78)으로 통계적으로 유의하게 감소하였음. (both p<0.0001)
- [SUSTAIN 5]⁶⁾ 기저 인슐린(단독 또는 메트포민 병용)투여에도 HbA1c 7.0~10.0%인 제2형 당뇨병 성인 환자(n=397)대상으로 신청품군(semaglutide, 0.5mg 또는 1.0mg/1주)과, 위약군을 무작위배정(1:1:1), 이중맹검, 다국적, 3a상 임상시험을 수행한 결과⁷⁾,
 - (1차 평가지표: 기저대비 30주차 HbA1c변화) 위약대비 추정치료 차이는 저용량군에서 -1.35% (95% CI -1.61 to -1.10), 고용량군에서 -1.75% (95% CI -2.01 to -1.50)으로 통계적으로 유의하게 감소하였음.(both p<0.0001)

- 2차 평가지표인 기저대비 30주차 체중변화에서, 위약대비 추정치료 차이는 저용량군에서 -2.31kg (95% CI -3.33 to -1.29), 고용량군에서 -5.06kg (95% CI -6.08 to -4.04)이었음.(both $p < 0.0001$)
- 위장관계 이상반응 중 오심은 신청품군(저/고용량), 위약대조군에서 각각 11.4%, 16.8%, 4.5% 발생하였음.
- [SUSTAIN 4]⁸⁾ 메트포민 단독 혹은 설폰닐유레아 병용에도 혈당 조절이 불충분한(HbA1c 7.0~10.0%) insulin-naive 제2형 당뇨병 성인 환자($n=1,089$) 대상으로 신청품(semaglutide, 0.5mg 또는 1.0mg/1주)과 활성대조군(Insulin glargine)⁹⁾을 무작위배정(1:1:1), 오픈라벨, 비열등(마진 0.3%) 검정, 다국적, 3a상 임상시험을 수행한 결과¹⁰⁾,
 - (1차 평가지표: 기저대비 30주차 HbA1c변화) 신청품 저용량군은 -1.21% (95% CI -1.31 to -1.10), 고용량은 -1.64% (95% CI -1.74 to -1.54), 활성대조군은 -0.83% (95% CI -0.93 to -0.73) 감소¹¹⁾하였음.
 - 위장관계 이상반응은 신청품군(저/고용량) 및 대조군에서 각각 41%, 43%, 15% 발생하였고, 특히 오심은 각각 21%, 22%, 4% 발생하였음.
- 관련 학회¹²⁾에서는 long-acting GLP-1 수용체 효능제로서 단일성분 주사제인 동약제는, 같은 계열로서 임상비교연구도 수행된 바 있는 dulaglutide 주사제 수준의 급여범위 인정이 적절하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 dulaglutide¹³⁾¹⁴⁾를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 4주 소요비용은 원으로, 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 원 대비 고가임.
 - 소요비용은 상용량(0.5mg/1주)기준으로 산출¹⁵⁾하였으며, 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 및 약가협상생략기준금액¹⁶⁾은 저함량제품(2mg/1.5mL)에서 원, 고함량제품(4mg/3mL)에서 원임.

○ 재정 영향

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁷⁾는 약 명이며, 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾ 1차년도에 약 원, 3차년도에 약 원이 되고, 대체약제 가중평균가를 반영시 1차년도 원, 3차년도에 약 원이 됨.
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여용량, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 일본, 이태리, 프랑스, 스위스, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

- 1) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. McGraw Hill.
- 2) 2021 당뇨병 진료지침 제7판, 대한당뇨병학회
- 3) American Diabetes Association(ADA) Guideline: Standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl. 1):S125-S143
- 4) Pratley, Richard E et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. The lancet. Diabetes & endocrinology vol. 6,4 (2018): 275-286.
- 5) 최소 1500mg/일 Metformin으로 안정적인 치료를 받고 있거나, 스크리닝 최소 90일 전부터 Metformin 최대 허용 용량으로 치료를 받은 환자 (임상시험 전 기존 치료로 사용하던 Metformin 용량을 시험 기간 동안 필수로 유지함)
- 6) Rodbard, Helena W et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism vol. 103,6 (2018): 2291-2301.
- 7) 스크리닝 최소 90일 이전부터 기저인슐린(최소 0.25 IU/kg/d and/or 20 IU/d of insulin glargine, insulin detemir, insulin degludec, and/or neutral protamine Hagedorn insulin) 단독 혹은 methformin과 병용 (가능한 신청품군 및 위약군에서 시험기간 내내 유지)
- 8) Aroda, Vanita R et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. The lancet. Diabetes & endocrinology vol. 5,5 (2017): 355-366.
- 9) (시작 용량) Insulin glargine 10 IU once daily
- 10) 모든군에서 임상 시험 전에 투약하던 메트포민 및 설폰닐유레아 약제는 지속 복용함
- 11) (추정치료차이) 신청품(저/고용량)에서 각각 -0.38%(95% CI -0.52 ~ -0.24), -0.81%(95% CI -0.96 ~ -0.67)
- 12) 대한당뇨병학회(), 대한내분비학회()
- 13) [일반원칙] 당뇨병용제의 다. GLP-1 수용체 효능제 1) 경구제와 병용요법, 2)Insulin과 병용요법 (단일제)에 따라, 급여 인정 되는 GLP-1 수용체 효능제(단일제)는 dulaglutide가 유일함. (exenatide는 21.9.2. 허가취하)
- 14) (2022년 제7차 경제성평가소위원회, 2022.12.13.) 제약사는 비교약제 dulaglutide를 대상으로 경제성평가 자료를 제출 하였으나, 비용-효용 분석 대상에 해당하지 않는 것으로 심의되었음.

- ‘경구혈당강하제 또는 insulin으로 혈당 조절이 충분하지 않은 성인 제2형 당뇨병 환자’에서 비교약제 (dulaglutide) 대비 신청품의 비용-효용 분석을 검토한 결과,

(비용-효용 분석 대상 여부) 신청품의 효과자료원에서 비교약제 대비 임상적으로 의미있는 개선에 대한 불확실성, 단기간(40주)의 HbA1c 변화량 개선을 생존기간 연장 또는 효용 증가 간 연관성이 불분명한 점, 비교약제와 신청품에 대해 동일한 가격 수준으로 권고하고 있는 제외국 평가 결과 등을 고려시, 신청품은 비용-효용 분석 대상에 해당하지 아니함.

- 15) 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준 나-(2)에 따라 환산함. 고함량(4mg/3mL)품목의 가격은 상용량인 저함량(2mg/1.5mL)품목을 기준으로 산정된 금액임.
- 16) 신청품은 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 []를 곱한 금액
- 17) 2020-2022년도 EDI 청구 dulaglutide 상병코드 제2형당뇨병 관련 환자수(본인부담 100/100 제외)에서 연평균성장률(CAGR)을 산출하여 당해년도(2023년도) 기준 대상 환자수를 산출함.
- 18) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: []펜, 2차년도: []펜, 3차년도: []펜)
- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가