

오젠틱프리필드펜(세마글루티드)_(2mg/1.5mL) 등 2품목(노보노디스크제약(주))

가. 약제 정보	
구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 프리필드펜 중 semaglutide 1.34mg/mL
제형 및 성상	무색 또는 거의 무색의 투명한 액이 든 무색투명한 카트리지가 장착된 용량 조절이 가능한 프리필드펜
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.
용법·용량	이 약의 시작 용량은 주 1회 세마글루티드 0.25 mg이다. 4주 이후, 용량을 주 1회 0.5 mg으로 증가시킨다. 주 1회 0.5 mg으로 최소 4주 동안 투여한 후 추가적인 혈당 조절이 필요한 경우 용량을 주 1회 1 mg으로 증가시킬 수 있다. 주 1회 1 mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 기존의 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 요법 또는 나트륨-글루코스 공동수송체 2(SGLT2) 저해제와 병용하여 사용할 수 있으며, 투여 중인 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 또는 SGLT2 저해제의 용량은 변화없이 유지할 수 있다. 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용할 수 있으며, 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 4. 약물이상반응 항 참고). 이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다. 다만, 이 약의 투여를 시작하고 인슐린 용량을 감량하는 경우 설포닐우레아 및 인슐린의 용량 조절을 위해 자가혈당모니터링이 필요하다. 인슐린 용량 감량에 대한 단계별 접근이 권장된다.

	[투여방법] 이 약은 복부, 대퇴부, 상완부에 피하주사한다. 이 약은 정맥주사 또는 근육주사로 투여해서는 안 된다. 주사 부위는 용량 조절 없이 바뀔 수 있다. 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다. 투여방법과 관련된 추가적인 정보는 사용상의 주의사항 10.적용상의 주의항을 참고한다. · 투여를 잊은 경우 투여를 잊은 경우, 투여 예정일로부터 5일 이내인 경우 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 만약 5일을 초과하였다면, 놓친 용량은 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 날에 투여하여야 한다. · 투여 요일을 변경하고자 하는 경우 필요시 일주일 중 투여하는 요일을 바꿀 수 있으나, 직전 투여와 다음 투여와의 간격이 최소 3일 이상(72시간 초과)이어야 한다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.
의약품 분류	396(당뇨병용제) / 전문의약품
품목허가일	2022년 4월 28일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾

- 제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 점진적인 인슐린 분비 결함으로 인한 고혈당이 특징인 대사이상 증후군이며, 미세혈관/대혈관 합병증 발생에 영향을 줌.
- (진단기준)²⁾ ① 당화혈색소 6.5% 이상 또는 ② 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는 ③ 75g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는 ④ 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상
- (혈당조절 목표) 제2형 당뇨병 환자의 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이며, 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절함.

(2) 약제 특성

- 신청품은 ‘제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다른 당뇨병 치료제와 병용투여’ 등에 허가받은 피하주사제로, long acting GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) 계열인 semaglutide가 주성분임.
- GLP-1 RA는 혈당 의존적 인슐린 분비증가, 글루카곤 분비억제, 위장배출 지연, 체중감소, 식욕억제 등의 작용을 하며, 오심, 구토 등의 부작용이 있음

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾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.

1) 2021 당뇨병 진료지침, 대한당뇨병학회

2) ①~③ 중 하나에 해당하는 경우 서로 다른 날 검사를 반복해야 하지만, 동시에 시행한 검사들에서 두 가지 이상을 만족한다면 바로 확진할 수 있음.

3) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. McGraw Hill.

4) 2021 당뇨병 진료지침 제7판, 대한당뇨병학회

5) American Diabetes Association(ADA) Guideline: Standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl. 1):S125-S143

(4) 임상시험 결과

- [SUSTAIN 7 – dulaglutide 직접비교, MET 병용]⁶⁾ 메트포민 단독요법으로 혈당조절이 불충분한(HbA1c 7.0~10.5%)⁷⁾ 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 1:1:1:1 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 차이)⁸⁾ 저용량군에서 -0.4% (95% CI -0.55 to -0.25), 고용량군에서 -0.41% (95% CI -0.56 to -0.25)차이로 신청품군의 HbA1C가 더 감소한 것으로 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 감소⁹⁾하였음. (both p<0.0001)
 - 위장관계 이상반응으로 인한 조기 투여중단은 신청품군(저/고용량)에서 각각 5%, 6%, 대조군(저/고용량)에서 각각 2%, 5% 발생하였음.
- [SUSTAIN 5 – 기저 Insulin 병용]¹⁰⁾ 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), 이중 맹검, 다국적, 3a상 임상시험을 수행한 결과¹¹⁾,
 - (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

6) 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.

7) 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)

8) ETD; Estimated treatment difference

9) 신청품군(저/고용량) -4.6kg(SE 0.28) 및 -6.5kg(SE 0.28), 대조군(저/고용량) -2.3kg(SE 0.27) 및 -3.0kg(SE 0.27)

10) 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.

11) 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)

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 – MET+SUL 병용]¹²⁾ 메트포민 단독 혹은 설포닐유레아 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)¹³⁾을 무작위배정(1:1:1), 오픈라벨, 비열등(마진 0.3%) 검정, 다국적, 3a상 임상시험을 수행한 결과¹⁴⁾,

- (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) 감소¹⁵⁾하였음.

- 위장관계 이상반응은 신청품군(저/고용량) 및 대조군에서 각각 41%, 43%, 15% 발생하였고, 특히 오심은 각각 21%, 22%, 4% 발생하였음.

(5) 학회의견

○ 관련 학회¹⁶⁾에서는 long-acting GLP-1 수용체 효능제로서 단일성분 주사제인 동 약제는, 같은 계열로서 임상비교연구도 수행된 바 있는 dulaglutide 주사제 수준의 급여범위 인정이 적절하다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

○ 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 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정

12) 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.

13) (시작 용량) Insulin glargine 10 IU once daily

14) 모든군에서 임상 시험 전에 투약하던 메트포민 및 설포닐유레아 약제는 지속 복용함

15) (추정치료차이) 신청품(저/고용량)에서 각각 -0.38%(95% CI -0.52 ~ -0.24), -0.81%(95% CI -0.96 ~ -0.67)

16) 대한당뇨병학회(), 대한내분비학회()

제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회('22.8.12.)

구 분	세부인정기준 및 방법
[일반원칙] 당뇨병 용제	인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담함. - 아 래 - 가. 경구용 당뇨병치료제 (중략) 다. GLP-1 수용체 효능제 1) 경구제와 병용요법 가) 투여대상 Metformin+Sulfonylurea계 약제 병용투여로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 중 (1) 체질량지수(BMI: Body mass index) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 또는 (2) Insulin 요법을 할 수 없는 환자 나) 투여방법 (1) 3종 병용요법(Metformin +Sulfonylurea+GLP-1 수용체 효능제)을 인정 (2) 3종 병용요법으로 현저한 혈당개선이 이루어진 경우 2종 병용요법(Metformin+GLP-1 수용체 효능제)을 인정 2) Insulin과 병용요법(단일제) 가) 투여대상 기저 Insulin(Insulin 단독 또는 Metformin 병용) 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 나) 투여방법 기저 Insulin+GLP-1 수용체 효능제(+Metformin)을 인정 (중략) [주사제] · Insulin 주사제 · GLP-1 수용체 효능제(단일제): Dulaglutide, Exenatide¹⁷⁾, Semaglutide · Insulin + GLP-1 수용체효능제 (복합제): Insulin glargine + Lixisenatide, Insulin degludec + Liraglutide

17) 허가 취하(2021.9.2.)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 일본, 영국, 프랑스, 이탈리아, 스위스) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

– PBAC(2019년11월, 2021년3월):

- (경구제 병용) ①Metformin 또는 ②Metformin + sulfonylurea 병용 권고
- (인슐린 병용) Insulin + metformin + 신청품 3종병용 권고

– CADTH(2019년 5월): Metformin + 신청품 권고

- 2차로 사용(metformin 병용)되는 다른 혈당강하제와 비교 시 높은 가격을 책정할 근거가 충분하지 않음.

– NICE(2019년 4월): Metformin + GLP-1 RA + 경구제제, 3종병용 권고

- Metformin + 다른 2가지 경구제제에도 적절한 혈당조절이 되지 않으면서, BMI가 35이상 이거나, 비만과 관련된 심리적 문제가 있을 경우 등

– SMC(2018년 11월): 경구제 병용요법 및 기저 인슐린 병용요법에 권고