약제 요양급여의 적정성 평가 결과

insulin degludec 300IU + liraglutide 10.8mg (줄토피플렉스터치주, 노보노디스크제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1펜(3mL) 중 insulin degludec 300IU, liraglutide 10.8mg

☐ **효능 효과 :**

- 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 다음의 경우에 경구 혈당강하제와 병용 투여한다.
  - 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우
  - GLP-1 수용체 효능제와 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우
  - 기저 인슐린과 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2020년 제12차 약제급여평가위원회: 2020년 12월 3일

- 급여기준소위원회: 2020년 11월 6일

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

가. 평가 결과

▢ 제약사가 [redacted]원 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있음.

※ 2020년 제12차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음.

○ 신청품은 “기존 치료로 혈당조절효과가 불충분한[1] 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 경구 혈당강하제와 병용 투여”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 HbA1C 감소 등 임상적 유용성이 유사하나 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/펜) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “기존 치료로 혈당조절효과가 불충분한[1] 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 경구 혈당강하제와 병용 투여”로 허가 받은 약제로, 현재 당뇨병에 허가받은 insulin glargine/lixisenatide 복합제 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “기존 치료로 혈당조절효과가 불충분한[1] 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 경구 혈당강하제와 병용 투여”로 허가받은 자가주사제로, 기저인슐린으로 ultra long acting 인슐린인 insulin degludec과 long acting GLP-1 수용체 효능제인 liraglutide의[2] 고정용량 복합제이며[3], 식사에 관계없이 1일 1회 투약함[4].
- 신청품은 교과서에서[5][6], 고정용량 복합제로 개개인에 최적화된 용량을 설정하는 데는 한계가 있으나, 효과적이며 체중 증가를 일으키지 않는 인슐린 혼합 제제로 소개하고 있음. 가이드라인에서, 기저인슐린 치료 이후 공복혈당은 유지되나 식후혈당이 조절되지 않는 경우 기저인슐린에 GLP-1 RA(Receptor Agonist)를 병용할 것을 권고하고 있으며[7], 해당 요법은 저혈당 위험이 낮고 체중감소 효과가 있는 것으로 소개하고 있음[8].
- **[기저인슐린 증량 대비 3상, DUAL V]** Insulin glargine과 metformin 투약에도 혈당이 적절히 조절되지 않는[9] 성인 2형 당뇨환자를 대상으로, 신청품군과(insulin degludec/liraglutide 복합제, maximum insulin dose 50 IU, n=278) insulin glargine 추가 투약군으로(no maximum dose, n=279) 무작위배정하여 26주간 관찰한 다국가, 공개, 3상, 비열등 검증 임상시험에서,[10]
  - 2주에 1회, 자가측정한 공복혈당의 평균이 72mg/dL 이하이거나 90mg/dL 이상일 경우 2단위씩 투약을 감량 또는 증량하였으며, 신청품군의 1일 투약량은 insulin degludec 50IU/liraglutide 1.8mg을 넘지 못하도록 하였고, 기저인슐린 증량군의 투약량은 제한하지 않았음. 기저상태 HbA1C는 신청품군 8.4%, 인슐린 증량군 8.2%로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 그 외의 두 군의 특성 또한 유사하였음.
  - 1차평가지표인 기저상태 대비 26주차 HbA1C 변화는 신청품군 -1.81%, 기저인슐린 증량군 -1.13%로 신청품군의 HbA1C가 0.59% 더 감소한 것으로 나타났으며, 변화 차이의 신뢰구간 상한값이 비열등성 마진인 0.3%[11] 이하로 비열등성을 입증함(95% CI -0.74 ~ -0.45, $p<0.001$).
  - 기저상태 대비 26주차 몸무게는 신청품군은 1.4kg 감소, 기저인슐린 증량군은 1.8kg 증가하여 신청품군의 몸무게가 유의하게 더 감소한 것으로 나타남(차이(95% CI) -3.20(-3.77 ~ -2.64), $p<0.001$).
  - 저혈당은 신청품군의 28.4%에서, 기저인슐린 증량군의 49.7%에서 나타났으며, 이는

1인년당(patient-year) 신청품군에서 2.24회, 대조군에서 5.05회로, 신청품 군의 저혈당 발생이 유의하게 낮았음(Rate Ratio(95% CI) 0.46(0.30-0.61), p<0.001).

- **[속효성 인슐린 추가 대비 3상, DUAL VII]** Insulin glargine과 metformin 투약에도 혈당이 적절히 조절되지 않는[12] 성인 2형 당뇨환자를 대상으로 신청품군과(insulin degludec/liraglutide 복합제, n=252) 속효성 인슐린 추가군(insulin glargine + insulin aspart 병용투여, n=254) 무작위배정하여 26주간 관찰한 다국가, 공개, 3상(3b) 비열등 검증 임상시험에서,[13]
  - 용량 조절은 2주에 1회 시행하였으며, 자가측정 공복혈당은 평균 72mg/dL ~ 90mg/dL을 목표로 함. Metformin은 시험 전과 같은 용량으로 투약함. 기저상태 HbA1C는 두 군 모두 8.2%였으며, 그 외의 모집된 두 군의 특성 또한 유사하였음.
  - 1차평가지표인 기저상태 대비 26주차 HbA1C 변화는 신청품군 -1.5%, 속효성 인슐린 추가군 -1.5%였으며, 신청품군과 속효성 인슐린 추가군의 HbA1C 변화의 상한값은 비열등성 마진인 0.3% 이하로 비열등성을 입증함(차이 0.02%(95% CI -0.16 ~ 0.12), p<0.0001).
  - 저혈당은 신청품군의 19.8%, 속효성 인슐린 추가군의 52.3%에서 나타났으며, 이는 신청품군은 인년당 1.07회, 속효성 인슐린 추가군은 인년당 8.17회로, 신청품군의 저혈당 발생이 속효성 인슐린 추가군보다 유의하게 낮았음(Rate Ratio(95% CI)0.11(0.08-0.17), p<0.0001).
  - 26주간 체중 변화는 신청품군 0.9kg 감소, 속효성 인슐린 추가군은 2.6kg 증가하여 신청품군의 체중이 유의하게 더 감소함(차이(95% CI) -3.6kg(-4.2 ~ -2.9), p<0.0001).
- **[iGlarLixi 대비 NMA[14]]** 기저인슐린 치료에도 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자를 대상으로 시행한 신청품(insulin degludec/liraglutide 복합제)과 대조약(insulin glargine/lixisenatide 복합제)의 3상 임상시험 선정하여 네트워크 메타분석을 시행한 결과[15],
  - 두 군의 인슐린 투약량은 유의한 차이가 없었으나 신청품군의 HbA1C가 대조군보다 유의하게 더 낮아졌으며(HbA1C차이(95% CI) -0.44%(-0.71 ~ -0.17)), 체중 또한 신청품군이 대조군보다 유의하게 더 감소됨(차이(95% CI) -1.42kg(-2.50 ~ -0.35).
- 관련 학회에 따르면[16], 기저인슐린의 치료에도 불구하고 혈당 조절 목표에 도달하지 못한 경우에는 기저인슐린과 GLP-1 RA의 병용을 고려하도록 권고하며, 신청품은 기저인슐린과 GLP-1 RA의 고정용량 복합제로서, 각각의 용량을 설정할 수 없어 섬세한 조절에는 어려움이 있을 수 있으나, 식사 시간 등에 구애받지 않고 1일 1회 투약할 수 있으며, 주사투여 횟수를 줄임으로써 장기 치료를 필요로 하는 당뇨병 환자의 순응도를 개선시킬 수 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 학회 의견 등을 참고하여 신청품의 대체약제로 insulin glargine/lixisenatide 복합제와 기저인슐린(insulin glargine, insulin detemir, insulin degludec) 단일제와 GLP-1 수용체 효능제(dulaglutide, exenatide) 단일제의 병용요법을 선정함.

- 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 가중소요비용인 [redacted]원[17] 대비 고가임.

○ 재정 영향[18]

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명이며[19], 제약사 제출 예상사용량[20]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[21] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량[22]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[23]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

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

Reference

1) ● 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우
   ● GLP-1 수용체 효능제와 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우
   ● 기저 인슐린과 경구 혈당강하제의 병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우
2) Endocrinology: Adult and Pediatric, Seventh Edition, 2016
3) American Diabetes Association, 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98 - S110
4) PRESCRIBING INFORMATION, XULTOPHY® 100/3.6 (insulin degludec and liraglutide injection), for subcutaneous use, 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018.
6) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2021
7) 당뇨병 진료지침 제6판: 대한 당뇨병학회 2019.
8) American Diabetes Association, 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98 - S110
9) 20-50단위의 insulin glargine과 1일 1500mg이상의 metformin을 8주 이상 투약하여도 HbA1C가 7%-10%이며 BMI가 40 미만
10) Lngvay et al, Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes, The DUAL V Randomized Clinical Trial, JAMA. 2016;315(9):898-907
11) The non-inferiority margin of 0.3% was selected based on existing US Food and Drug Administration (FDA) guidance, and is considered in the field the minimal clinically significant change for HbA1c level.
12) 20-50단위의 insulin glargine과 1일 1500mg이상의 metformin을 90일 이상 투약하여도 HbA1C가 7%-10%이며 BMI가 40 미만
13) Billings et al, Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial, Diabetes Care 2018;41:1009 - 1016
14) Network Meta Analysis
15) Evans et al, An indirect treatment comparison of the efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) and insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin, JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS, 2018 VOL. 21, NO. 4, 340 - 347
16) 대한내분비학회([redacted]), 대한당뇨병학회([redacted])
17) [redacted]
18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
19) [redacted]
20) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 [redacted]펜, 2차년도 [redacted]펜, 3차년도 [redacted]펜
21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가
22) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 [redacted]펜, 2차년도 [redacted]펜, 3차년도 [redacted]펜
23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액