

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

### Liraglutide 18 mg/3 ml

(빅토자 펜주6밀리그램/밀리리터, 노보노디스크제약㈜)

**제형, 성분·함량 :**

- 1 펜 중 liraglutide 18 mg/3 ml

**효능 효과 :**

- 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위하여 다음 요법으로 투여한다.
  - 식이요법과 운동요법의 보조제로서 이 약 단독투여
  - 메트포르민 또는 설폰닐우레아 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 메트포르민 또는 설폰닐우레아와 병용투여
  - 메트포르민과 설폰닐우레아 또는 메트포르민과 치아졸리딘디온의 이중요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 이들 약물과 병용투여

**약제급여평가위원회 심의일**

**2013년 제4차 약제급여평가위원회 : 2013년 4월 18일**

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2012년 12월 17일

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

## 가. 평가 결과

### □ 최종결과

#### ○ 비급여

- 신청품은 “성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위하여 다음 요법으로 투여한다. 식이요법과 운동요법의 보조제로서 이 약 단독투여, 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 메트포르민 또는 설포닐우레아와 병용투여, 메트포르민과 설포닐우레아 또는 메트포르민과 치아졸리딘디온의 이중요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 이들 약물과 병용투여”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성 비교 결과 대체약제보다 열등하다고 보기 어렵고 편의성이 인정되나 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■■ 원/편) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위하여 다음 요법으로 투여한다. 식이요법과 운동요법의 보조제로서 이 약 단독투여, 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 메트포르민 또는 설포닐우레아와 병용투여, 메트포르민과 설포닐우레아 또는 메트포르민과 치아졸리딘디온의 이중요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 이들 약물과 병용투여”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 소수의 희귀질환 등에 해당하지 않고, 현재 동일 적응증에 허가받은 exenatide 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 receptor agonist 계열의 혈당강하용 주사제임<sup>1)2)3)4)</sup>
- 신청품은 성인 제2형 당뇨병 환자에서 경구용 혈당강하제의 병용요법 등으로 사용가능하며 혈당의존적 인슐린 분비 증가, 글루카곤 분비 억제, 위장배출 지연, 체중감소, 식욕억제 등의 작용이 있다고 교과서 등에 언급됨<sup>5)6)7)8)9)10)11)12)</sup>
- 신청품 1.8 mg/day와 exenatide의 직접비교 임상자료 2건(extension study 1편 포함)이 검색되었고, liraglutide 1.2 mg/day와 exenatide의 직접비교 임상자료는 검색되지 않음<sup>13)</sup>
- 3개월 이상 metformin이나 sulfonylurea, 또는 두 약제를 동시에 최대용량으로 투여해도 혈당조절이 안정적으로 치료되지 않아 HbA<sub>1c</sub>가 7~11%인 18~80세 제2형 당뇨병 환자 464명을 대상으로 공개라벨, 활성 대조군, 평행군, 무작위배정 시험을 수행한 결과, liraglutide 1.8 mg/day<sup>14)</sup>, exenatide<sup>15)</sup>를 투여 시 liraglutide 1.8 mg/day군은 비교약제군 대비 26주 평균 HbA<sub>1c</sub> 수치 감소가 유의하게 더 컸음(-1.12%[SE 0.08] vs 0.79%[SE 0.08], ETD -0.33; 95% CI -0.47 to -0.18; p<0.0001)<sup>16)</sup>
- 3개월 이상 metformin이나 sulfonylurea, 또는 두 약제를 동시에 최대용량으로 투여해도 혈당조절이 불충분하여 HbA<sub>1c</sub>가 7~11%인 18~80세 제2형 당뇨병 환자 389명을 대상으로 무작위배정하여 시험을 진행한 결과, liraglutide 1.8 mg/day를 40주 동안 지속적으로 투여한 군에서 26주차 대비 40주차의 HbA<sub>1c</sub> 수치가 유의하게 감소하지 않았고, 체중이 감소했으며(-0.4 ± 0.15 kg, p=0.0089), exenatide 20 µg/day에서 liraglutide 1.8 mg/day로 변경 투여한 군에서 HbA<sub>1c</sub> 감소(-0.32 ± 0.043%, p<0.0001), 공복혈당 감소(-0.9 ± 0.16 mmol/l, p<0.0001), 체중감소(-0.9 ± 0.15 kg, p<0.0001)가 유의하였음<sup>17)</sup>
- 신청품과 동일 계열의 기등재된 exenatide는 비슷한 임상적 치료 효과와 부작용 발생을 보이므로 대체 가능하다는 학회의견이 제시됨<sup>18)19)</sup>

- 1일 2회 사용하는 exenatide에 비해 동 약제는 1일 1회 사용하므로 편의성이 있음<sup>20)</sup>
- FDA의 black box warning, KFDA에서 신청품은 갑상선 수질암(medullary thyroid carcinoma, MTC) 환자 또는 가족력 있는 사람과 다발내분비샘종양(multiple endocrine neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자에게는 금기로 언급됨<sup>21)22)23)24)</sup>

#### ○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 허가받은 동일 약리기전 약물인 exenatide를 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제의 1일 투약비용인 ■■■■■원보다 고가임
- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■■원/펜임

#### ○ 재정 영향

##### 1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수<sup>25)</sup>는 약 ■■■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>26)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>27)</sup>은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 되고, exenatide의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원으로 증가될 것으로 예상됨<sup>28)</sup>

##### 2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>29)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>30)</sup>은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 되고, exenatide의 대체로 인한 재정증분은 ■■■■■

#### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가인 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음

#### Reference

- 1) Martindale 37th: the complete drug reference, 2011.
- 2) Goldman: Goldman's Cecil Medicine, 24th ed.>Chapter 237. Type 2 Diabetes Mellitus
- 3) Melmed: Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed.>Chapter 31. Type 2 Diabetes Mellitus>Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes
- 4) Rakel: Textbook of Family Medicine, 8th ed.>Chapter 34. Diabetes Mellitus>Management>Pharmacologic Therapies
- 5) Harrison's online>Chapter 344. Diabetes Mellitus>Long-term treatment

- 6) Goldman: Goldman's Cecil Medicine, 24th ed.>Chapter 237. Type 2 Diabetes Mellitus
- 7) 당뇨병 진료지침, 대한당뇨병학회, 2011.
- 8) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes(2009), London: NICE.
- 9) Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus(2010), London: NICE.
- 10) Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- 11) Management of diabetes: a national clinical guideline(2010), Scottish Intercollegiate Guideline Network.
- 12) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract.* 2011 Mar-Apr;17 Suppl 2:1-53.
- 13) 신청품 허가용량: [REDACTED], 신청품 DDD: [REDACTED]  
비교약제(exenatide) 허가 용량: [REDACTED], 비교약제 DDD: [REDACTED]
- 14) 첫째 주 0.6 mg/day, 둘째 주 1.2 mg/day, 이후 24주간 1.8 mg/day 투여
- 15) 처음 4주간: 10  $\mu$ g/day, 이후 22주간: 20  $\mu$ g/day 투여
- 16) Buse JB et al, Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009 Jul 4;374(9683):39-47.
- 17) Buse JB et al, Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1300-3.
- 18) 대한당뇨병학회([REDACTED])
- 19) 대한내분비학회([REDACTED])
- 20) 중앙심사평가조정위원회(2012.12.17.)
- 21) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract.* 2011 Mar-Apr;17 Suppl 2:1-53.
- 22) Harrison's online>Chapter 344. Diabetes Mellitus>Long-term treatment
- 23) Melmed: Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed.>Chapter 31. Type 2 Diabetes Mellitus>Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes
- 24) 한국 식약처 허가 사항
- 25) 2012년도 EDI상 [REDACTED] 환자수
- 26) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: [REDACTED], 2차년도: [REDACTED], 3차년도: [REDACTED])
- 27) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량  $\times$  신청약가
- 28) 재정증감액 = (신청가 - 대체약제 가중평균가로 환산된 가격)  $\times$  제약사 제출 예상사용량
- 29) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: [REDACTED], 2차년도: [REDACTED], 3차년도: [REDACTED])
- 30) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량  $\times$  대체약제 가중평균가로 환산된 가격