

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

insulin degludec 300, 600 I.U

(트레시바플렉스터치주 100, 200단위/밀리리터, 노보노디스크제약주)

- 제형, 성분·함량 :**
 - 1관 중 insulin degludec 100, 200U/ml
- 효능 효과 :**
 - 성인에서의 당뇨병 치료
- 약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제2차 약제급여평가위원회 : 2015년 1월 15일
 - 급여기준 자문위원회 심의일 : 2014년 5월 21일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “성인에서의 당뇨병 치료”에 허가받은 인슐린 제제로 비교약제인 insulin glargine 대비 HbA1c 강하효과 등 효과 측면에서 비열등하고, 야간 저혈당 발생빈도 등 안전성 측면에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으며, 경제성 평가결과 제1형 당뇨병 및 경구용 당뇨병용제와 병용하는 제 2형 당뇨병에 투여 시 비용 효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.
- 단, 경제성 평가결과 속효성 인슐린과 병용하는 제2형 당뇨병의 경우는 비용 효과적이지 않으므로 해당 약제와 병용 시 약값전액본인부담하는 것으로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서의 당뇨병 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 insulin glargine, insulin detemir 가 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 인슐린 유사체로 피하 조직에서 수용성 multi-hexamer로 변환되어, 수용성 저장소를 형성하고, 순환계로 지속적으로 insulin을 수송하여 장시간동안 평평한 약동학적 프로파일 양상을 나타냄¹⁾.
 - 신청품이 insulin glargine 보다 두 배 이상 긴 반감기를 나타내며(25.4시간vs.12.5시간)²⁾, 일간 변이성(day-to-day variability)은 4배 정도 낮게 나타남³⁾.
 - 신청품의 경우 최소 8시간에서 40시간까지 투여시간을 탄력적으로 조절할 수 있으며⁴⁾⁵⁾, 기존 장시간형 인슐린제제에 비해 자가혈당모니터링(SMBG)의 횟수를 감소시킬 수 있음.⁶⁾
- 교과서 및 가이드라인에서 제1형 당뇨병의 경우 혈당조절을 위해서 인슐린은 인슐린 정상 분비 패턴에 가깝게 투여되어야 하므로, 기저 인슐린 level이 24시간 유지되어야

하며, 매 식사 때마다 속효성 인슐린의 투여가 동시에 이루어져야한다고 권고함.⁷⁾ 제2형 당뇨병의 경우 마르거나 심각한 체중감소가 있는 환자, 경구용 당뇨병용제를 사용할 수 없는 환자 또는 입원했거나 급성 질환을 앓고 있는 환자 등의 경우 제2형 당뇨병이더라도 처음부터 인슐린 투여를 고려해야하며⁸⁾, 적절한 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 당화혈색소 6.5% 이상이면 인슐린요법을 고려해야한다고 권고함⁹⁾.

- 신청품과 insulin glargine을 비교한 RCT phase 3 문헌 7편에 대한 메타분석 결과,¹⁰⁾¹¹⁾ 제1형 및 제2형 당뇨병 모두에서 insulin glargine과 비교했을 때, HbA1c 감소에서 T1DM, T2DM_insulin naive, T2DM_BB군 모두 IGlar군과의 비열등성을 입증하였으며, 야간 저혈당 발생율이 통계적으로 유의하게 낮았음.

[T1DM: Insulin glargine과의 대조 임상시험, Insulin aspart 병용투여]

- 제1형 당뇨병 환자(n=629)를 대상으로 52주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, 평행 설계, insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상¹²⁾에서 1일 1회 일정시간에 신청품과 비교대안을 투여하고 매 식사 시 insulin aspart를 병용투여한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 IDec군(0.40%, SE0.03)과 IGlar(0.39%, SE0.07)군이 유사하여, 비열등함을 보임(ETD¹³⁾ - 0.01%, 95%CI - 0.14~0.11; p<0.0001 for one-sided test of non-inferiority evaluated at the 2.5% level).
 - 52주 시점에서 측정된 평균 기저 FPG¹⁴⁾ 의 경우 IDec군은 1.3mmol/L(SE 0.2)에서 7.8 mmol/L (0.2)로 IGlar군은 1.4 mmol/L(0.4)에서 8.3 mmol/L(0.3)으로 감소함. FPG의 평균 감소의 경우 양군에서 유의한 차이가 없었음(estimated treatment difference of -0.33mmol/L; 95% CI - 1.03~0.36; p=0.35).
 - 평균 9-point SMPG¹⁵⁾ profiles의 경우 양군에서 모두 감소함. 평균 식전 SMPG는 IDec군에서 통계적으로 유의하게 낮았음(ETD¹⁶⁾ - 0.55 mmol/L; 95%CI - 1.03~ - 0.08; p=0.023).
 - 52주 시점에서 평균 일일 기저 인슐린, 식전 인슐린, 총 인슐린의 용량은 양군 모두 14%, 10%, 11% 감소하였으며, IDec 과 IGlar의 평균 용량 비율은 0.91이었음(ETD 0.86; 95%CI 0.81~0.92).
 - 전체저혈당발생빈도 및 주간저혈당발생빈도는 양군간 유사하였음. 야간저혈당발생빈도의 경우 IDec군은 투여시작 8주 후부터 뚜렷하게 나타났으나 연구 종료시점에서 25% 감소하였음. 중증저혈당발생빈도는 양군이 차이 없었음.
 - 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도이었으며, 기저 인슐린과의 연관성이 없는 것으

로 평가되었음. 전체 부작용 발생비율 및 중증 부작용 발생비율은 양군간 유사하였음. 기저인슐린과 연관된 중증 부작용들은 저혈당, 저혈당성 의식불명, 저혈당성 발작이었음. 4건의 중증부작용은 심혈관계 부작용과 관련이 있는 것으로 판명되었으며, 이중 3건은 치명적이었음.

- 제1형 당뇨병 환자(n=629)를 대상으로 52주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, 평행 설계, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상¹⁷⁾의 104주 extended study¹⁸⁾에서 야간 저혈당발생빈도는 IDec군에서 유의하게 낮게 발생하였으며 (ERR 0.75, 95%CI 0.59~0.95; P=0.02). 전체 저혈당발생빈도의 경우 양군이 유사하였음. 중증 저혈당발생빈도의 경우 IDec군이 IGlar군에 비해 낮게 나타남.
 - 대부분의 부작용은 경증이었으며, 양군에서 유사하게 나타남. 심혈관계 부작용의 경우 IDec군에서 8건(1.7%), IGlar군에서 2건(1.3%)발생함.
- 제1형 당뇨병 환자(n=493)를 대상으로 26+26주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, 평행 설계, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상¹⁹⁾에서 26주까지는 IDec Forced-Flex²⁰⁾, IDec, IGlar를 투여하고, 27주~52주에는 IDec Free-Flex²¹⁾, IGlar를 투여하였으며, 매식사시 Insulin aspart를 병용 투여한 결과,
 - 26주까지 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 IDec Forced-Flex군(-0.40%)과 IGlar(-0.58%)군이 유사하여, 비열등함을 보였음.(ETD: 0.17%points; 95% CI 0.04~0.30). IDec Forced-Flex군(-0.40%)과 IDecrns(-0.41%)군도 차이를 보이지 않았음(ETD 0.01%points; 95% CI -0.13~0.14).
 - ✓ 26주 시점에서 측정된 평균 기저 FPG의 감소는 IDec Forced-Flex군과 IGlar군 간 차이가 없었으나(IDeg Forced-Flex, 1.28; IDeg, 2.54; IGlar, 1.33 mmol/L), IDec Forced-Flex군에 비해 IDeg군이 더 많이 감소되었음(ETD 0.95mmol/L, 95%CI 0.15~1.75, P=0.021).
 - ✓ 26주 시점에서 평균 9-point SMPG profiles는 세군에서 유사하게 나타남. IDeg Forced-Flex군의 경우 IGlar군과 비교하였을 때, 점심 식전의 SMPG 결과의 차이를 보임(ETD 0.85mmol/L, 95%CI 0.12~1.57, P=0.022).
 - ✓ 전체저혈당발생빈도 및 중증저혈당발생빈도의 경우 세군간 차이가 없었으나, 야간저혈당발생빈도의 경우 IDec Forced-Flex군이 IGlar군보다 40%의 낮은 발생빈도를 나타내었으며(ERR 0.60 95%CI 0.44~0.82,P=0.001), IDec군도 IGlar군에 비해 37%의 낮은 발생빈도를 나타냄(ERR 0.63, 95%CI 0.46~0.86, P=0.003).

- 52주 시점의 평균 HbA1C는 26주 시점과 비교하여 약간 상승하였으나 baseline보다 낮아 비열등성을 입증함.(upper 95% CI limit below a predefined noninferiority mark of 0.4%)²²⁾.
 - ✓ 52주 시점에서 측정된 평균 기저 FPG의 감소는 IDec Free-Flex군이 IGlac군보다 유의하게 감소함(ETD 1.07mmol/L, 95%CI 1.82~0.32, P=0.005).
 - ✓ 52주 시점에서 평균 9-point SMPG profiles는 두군에서 유사하게 나타났으나, 저녁 식후 90분에 측정한 SMPG의 경우 IDeg Free-Flex군이 IGlac군보다 통계적으로 유의하게 감소하였음(ETD -0.82mmol/L, 95%CI -1.53~-0.12, P=0.022).
 - ✓ 전체저혈당발생빈도 양군간 차이가 없었음. 중증저혈당발생빈도의 경우 소수의 환자에서 발생하긴 하였으나, IDeg Free-Flex군이 IGlac군에 비해 53%낮은 발생빈도를 나타냄.(ERR 0.47, 95%CI 0.23~0.94, P=0.033]. 야간저혈당의 경우 IDeg Free-Flex군이 IGlac군에 비해 27%의 낮은 발생빈도를 보였으며(ERR 0.73, 95%CI 0.54~0.98, P=0.035), FAS²³⁾분석에서도 25% 감소를 보였음(ERR 0.75 95%CI 0.58~0.97, P=0.026).
- 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 0~26주, 27~52주 동안 각 군에서 안정적으로 유지됨.
- 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 기저 인슐린과의 연관성이 없는 것으로 평가되었음. 중증 부작용 발생율의 경우 0~26주까지 IDeg Forced-Flex, IDeg, IGlac군에서 각각 5.5%, 4.2%, 5.0%였으며, 0~52주까지 IDeg Free-Flex, IGlac군에서 각각 7.6%, 7.5%였음.

[T1DM: Insulin detemir와의 대조 임상시험, Insulin aspart 병용투여]

- 제1형 당뇨병 환자(n=456)를 대상으로 26주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, 평행 설계, Insulin detemir 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상²⁴⁾에서 1일1회 일정시간에 신청품과 비교대안을 투여하고 매식사시 Insulin aspart를 병용투여한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 IDec군(0.73%)과 IDet(0.65%)군이 유사하여, 비열등함을 보임(ETD: -0.09%, 95%CI -0.23~0.05; p=0.21).
 - 26주 시점에서 FPG는 IDec군이 IDet군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으며(ETD -1.66mmol/l, 95%CI -2.37~-0.95, p<0.0001). 4:00AM 측정 PG는 IDet군이 IDec군에 비해 낮았음(ETD 0.89 mmol/l, 95%CI 0.19~1.58, p=0.013).
 - 9-point SMPG profile의 변화는 양군에서 유사하였음(estimated mean treatment

ratio 0.95, 95%CI 0.85~1.07, p=0.43].

- 26주 시점에서 평균 기저 인슐린 사용량은 IDec군, IDet군에서 각각 0.36 , 0.41U/kg이였으며, IDet군의 경우 32%가 BID로 사용하고 있었음. IDec/IDet 용량 비율은 0.87임.
- 26주 시점에서 평균 체중증가는 IDec군, IDet군 각각 1.5kg(0.2), 0.4kg(0.2) 였음 (ETD 1.08kg, 95%CI 0.58~1.57, p<0.0001).
- 중증 저혈당발생빈도는 양군에서 유사하게 나타났으며(ERR 0.92, 95%CI 0.46~1.81, p=0.80), 전체저혈당발생빈도도 양군이 유사하였음(ERR 0.98, 95%CI 0.80~1.20, p=0.86). 야간저혈당발생빈도의 경우 IDec군이 IDet군에 비해 34% 낮은 빈도를 보였음(ERR 0.66, 95%CI 0.49~0.88, p=0.0049). 야간중증저혈당은 드물게 나타났음(IDec 0.09건/PYE, IDet 0.08건/PYE). 주간저혈당발생빈도의 경우 양군이 유사하였음(ERR 1.03, 95%CI 0.84~1.27, p=0.77).
- 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 비인두염, 두통, 저혈당이였으며, 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도로 평가되었음. 중증 부작용 발생율의 경우 양군이 유사하였음(IDec 0.23건/PYE, IDet 0.18 건/PYE), 빈번하게 나타난 중증 부작용은 양군 모두에서 저혈당이였음.

[T2DM: Insulin glargine과의 대조 임상시험, 경구용 당뇨병용제 병용투여]

- 인슐린을 투여한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자(n=460)를 대상으로 26주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상²⁵⁾에서 기저인슐린과 metformin±DPP4 inhibitor를 병용한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 IDec군과 IGlar군 모두 1.3±1.01%(14.3±11.0 mmol/mol, mean±SD)로 비열등성을 입증함(ETD 0.04, 95% CI 20.11~0.19).
- 26주 시점에서 FPG의 경우 IDec군이 IGlar군보다 통계적으로 유의하게 감소함(ETD 20.42, 95%CI 20.78~20.06). 평균 9-point SMPG profiles의 경우 양군이 유사하였음.
- 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 IDec, IGlar군이 각각 0.53, 0.60U/kg으로 IDec군이 IGlar군보다 통계적으로 유의하게 적게 사용됨 평균 용량 비율은 0.89였음(estimated treatment ratio: 0.86; 95%CI 0.81~0.92).
- 중증 저혈당은 발생하지 않았으며, 전체저혈당발생빈도의 경우 IDec, IGlar군에서 각각 1.22, 1.42 건/PYE²⁶⁾로 나타남(ERR 0.86, 95%CI 0.58~1.28, P=0.46).
- 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 두통, 설사, 비인두염이였음. 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 기저 인슐린과의 연관성이 없는 것으로 평가되었음.

임상시험과 관련 가능성이 있는 부작용의 발생비율은 IDec군이 IGlar군보다 작았음 (0.38, 0.52 건/PYE). 중증 부작용 비율은 각각 6.6%, 4.4%로 보고되었으며, 치명적인 부작용은 2건으로 모두 심혈관계 부작용이었으며, IGlar군에서 발생함.

- 인슐린을 투여한 적이 없는 동양인(한국인 포함) 제2형 당뇨병 환자(n=435)를 대상으로 26주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상²⁷⁾에서 기저인슐린과 경구용 당뇨병용제(DPP4 inhibitor 제외)를 병용한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소는 IDec, IGlar군에서 각각 -1.24, -1.35%로, 비열등성을 입증함(ETD 0.11%, 95%CI -0.03~0.24).
 - 26주 시점에 기저 상태로부터 FPG의 평균 감소는 IDec, IGlar군에서 각각 2.88, 2.97mmol/L임(ETD -0.09mmol/L, 95%CI -0.41~0.23, P=0.59). 아침공복 SMPG의 약제 내 일간변이성²⁸⁾의 경우 IDeg, IGlar군 각각 16.3%, 18.2%로 통계적으로 유의한 차이가 있었음(treatment ratio 0.89, 95%CI 0.80~0.99, P=0.013).
 - 평균 9-point SMPG profiles의 경우 양군이 유사하였으며, 9-point SMPG profiles의 전체 평균의 경우 각 군에서 8.1, 7.8 mmol/L 로 나타남(ETD 0.24mmol/L, 95%CI -0.11~0.59, P=0.18).
 - 연구 시작 시점에서 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 양군의 차이가 없었으나(9U; 0.14U/kg), 연구 종료시점에서 IDec, IGlar군이 각각 19U(0.28U/kg), 24U(0.35U/kg) 시작 시점에 비해 20%의 유의한 차이가 생겼음(mean ratio 0.80, 95%CI 0.71~0.90, P=0.0004).
 - 중증저혈당의 경우 IGlar군에서 1 episode가 발생하였음. 전체 저혈당발생빈도의 경우 양군 차이가 없었으며(각각 3.0, 3.7건/PYE; RR²⁹⁾ 0.82, 95%CI 0.60~1.11, P=0.20), 야간저혈당발생빈도의 경우도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(각각 0.8, 1.2 건/PYE; RR 0.62, 95%CI 0.38~1.04, P=0.07).
 - 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 기저 인슐린과의 연관성이 없는 것으로 평가되었음. 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 비인두염, 상기도감염, 당뇨병성 망막병증이었음. 중증 부작용 비율은 각 군이 유사하였으며(0.1건/PYE), 2건의 중증 부작용의 경우 임상시험과 관련 가능성이 제기되었으며, IDec군에서 익사(drowning), IGlar군에서 중증 저혈당임.
- 인슐린을 투여한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자(n=1030)를 대상으로 52주간 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, treat to target, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상³⁰⁾에서 기저인슐린과 metformin±DPP4 inhibitor를 병용한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과에서 비열등성을 입증함(ETD 0.09%, 95%CI -0.04~0.22).

- 평균 FPG 감소는 IDeg, IGlار군 각각 5.9에서 3.8mmol/L로, 6.4에서 3.3mmol/L로 감소하였으며, IGlار군에 비해 IDeg군에서 통계적으로 유의하게 FPG reduction 이 더 크게 나타났음(ETD 20.43mmol/L, 95%CI 20.74~20.13; P=0.005). 9-point SMBG profiles는 임상시험 시작 시에는 양군이 유사하게 나타났으며, 종료 시에도 양군이 유사하게 감소하였음.
 - 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 임상시험 시작 시(1 week)에는 유사하게 나타났으며(IDeg 0.12U/kg, IGlار 0.11U/kg), 임상시험기간 중 용량적정을 하였으나 종료 시에도 유사한 양상을 나타냄(IDeg 0.59U/kg, IGlار 0.60U/kg).
 - 전체저혈당발생빈도는 양군이 유사하였음(P=0.106). 야간저혈당발생빈도의 경우 IDeg군이 IGlار군에 비해 통계적으로 유의하게 적게 발생함(ERR 0.64, 95%CI 0.42~0.98; P=0.038). 중증저혈당은 거의 발생하지 않았으나, IDeg군이 통계적으로 유의하게 낮게 나타남(0.003 vs 0.023 건/PYE, P=0.017).
 - 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 이 중 7%(236/3,525)만이 기저 인슐린과 연관이 있는 것으로 추정되었음. 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 비인두염, 두통, 설사였음. 중증 부작용의 경우 IDeg, IGlار군에서 각각 8.1%(62/766), 10.1%(26/257) 발생하여, 유사한 양상을 나타냄. 인슐린과 관련된 중증 부작용의 경우 3건의 저혈당 발생이 있었음.
- 인슐린을 투여한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자(n=1030)를 대상으로 52주간 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, treat to target, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상³¹⁾의 104주 extended study³²⁾에서 safety analysis set 평가 결과, 전체 저혈당발생빈도의 경우 양 군에서 유사하였으며(ERR 0.84, 95%CI 0.68~1.04, P=0.115), 야간 저혈당 발생빈도의 경우 IDeg군이 통계적으로 유의하게 낮았음(ERR 0.57, 95%CI 0.40~0.81, P=0.002). 중증 저혈당발생빈도의 경우 IDeg군이 통계적으로 유의하게 낮게 나타남(ERR 0.31, 95%CI 0.11~0.85, P=0.023).
- 임상시험과 관련된 부작용 발생빈도는 양군에서 유사하게 나타났으며(0.19건/PYE), 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 비인두염, 두통, 설사였음. 중증 부작용발생빈도는 IDeg군, IGlار군에서 각각 0.15, 0.17 건/PYE로 낮은 발생율을 보였으며, 가장 자주 발생한 중증 부작용은 cardiac disorders로 양 군에서 모두 0.05 건/PYE였음. 임상시험과 연관된 중증 부작용은 양 군에서 유사하게 발생함(0.01건/PYE).
- 제2형 당뇨병 환자(n=687)를 대상으로 26주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상³³⁾에서 IDeg Flex³⁴⁾, IDeg, IGlار를 투여한 결과, 평균 HbA1 감소에서 IDeg Flex군이 IGlار군과 비열등성을

입증했으며(ETD 0.04%, 95%CI -0.12~0.20), IDec군도 IGlar군과 비열등성을 입증함(ETD-0.13%, 95%CI -0.29~0.03)].

- 26주 시점에서 평균 FPG 감소는 IDeg Flex군이 IGlar군에 비해 유의하게 감소하였으며(ETD -0.42mmol/L, 95%CI -0.82~-0.02, P=0.04), IDeg군과 비교해서는 유의한 차이가 없었음(ETD -0.05mmol/L, 95%CI -0.45~0.35, P=NS). 평균 9-point SMPG profiles의 경우 세 군이 유사하였음.
- 26주 시점에서 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 세 군이 유사하였음(0.6U/kg).
- IDeg Flex군과 IGlar군에서 전체 저혈당발생빈도(ERR 1.03, 95%CI 0.75~1.40, P=NS) 및 야간 저혈당발생빈도(ERR 0.77, 95%CI 0.44~1.35], P = NS)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. IDeg Flex군과 IDeg군에서의 전체 저혈당발생빈도(ERR 1.10, 95%CI 0.79~1.52, P=NS) 및 야간저혈당발생빈도(ERR 1.18, 95%CI 0.66~2.12, P=NS)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 전체 부작용 발생비율은 세 군이 유사하였으며, 군간 특이적인 부작용 패턴은 발견되지 않음. 대부분(>95%)의 부작용은 경증 또는 중등도였음.

[T2DM: Insulin glargine과의 대조 임상시험, Insulin aspart 병용투여]

- 제2형 당뇨병 환자(n=1006)를 대상으로 52주간 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, treat to target, 평행 설계, Insulin glargine 대조 비열등성을 입증하기 위한 3상 임상³⁵⁾에서 1일 1회 일정시간에 신청품과 비교대안을 투여하고 매식사시 Insulin aspart를 병용투여한 결과, 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 IDec군(-1.10%)과 IGlar(-1.18%)군이 유사하여, 비열등함을 보임(ETD 0.08%, 95%CI -0.05~0.21)
- FPG 감소는 IDec군, IGlar군 각각 2.3, 2.0mmol/L이었으며(ETD -0.29mmol/L, 95%CI -0.65~0.06; p=0.1075), 9-point SMPG profiles의 경우 임상시험 시작 시에는 양군이 유사하게 나타났으며, 종료 시에도 양군이 유사하게 감소하였음.
- 평균 기저 인슐린 사용량의 경우 임상시험 시작과 종료 시 양군의 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 전체, 야간, 주간 저혈당의 경우 IDec군이 IGlar군에 비해 통계적으로 유의하게 적게 발생함. 전체저혈당발생빈도의 경우 IDec군과 IGlar군 각각 11.09, 13.63건/PYE으로 ERR 0.82(95%CI 0.69~0.99; p=0.0359)로 나타남. 중증 저혈당은 거의 발생하지 않았으며, 야간 저혈당발생빈도의 경우 IDec군과 IGlar군 각각 1.39, 1.84건/PYE였음(ERR 0.75, 95% CI 0.58~0.99, p=0.0399).

- 부작용 발생비율의 경우 양군이 유사하였음. 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 비인두염, 상기도감염, 두통이었음. 중증 부작용의 경우 저혈당이 가장 빈번하게 보고됨(IDec군 3%(20/753명), IGlar군 3%(7/251명)). 중증저혈당발생빈도의 경우 양군에서 차이가 없었음(IDec군 21건/100PYE³⁶, IGlar군 20건/100PYE).

[T2DM: sitagliptin과의 대조임상시험, 경구용당뇨병용제 병용투여]

- 인슐린을 투여한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자(n=458)를 대상으로 확증적, 26주, 다기관, 무작위배정, onpen-label, sitagliptin 대조 3상 임상³⁷)에서 1일1회 8~40시간 간격으로 Insulin degludec 투여군과 1일1회 100mg의 sitagliptin투여군을 비교하고, metformin, SU, glinides 또는 Pioglitazone을 병용한 결과, baseline으로부터의 평균 HbA1c 변화량은 IDec군과 sitagliptin군이 각각 -1.52%, -1.09%로 IDec군이 통계적으로 우월함을 입증함(ETD -0.43%, 95%CI -0.61~-0.24).
- 26주 시점에서의 평균 FPG 감소는 IDec군과 sitagliptin군이 각각 -3.41mmol/l(-61.4 mg/dl), -1.24mmol/l(-22.3 mg/dl)였음(ETD -2.17 mmol/l, 95%CI -2.59~-1.74). 평균 전체 9-point profile 의 경우 IDec군이 sitagliptin군보다 낮았음(ETD -1.31mmol/l, 95% CI -1.69~-0.94).
- 식사 시 FPG는 IDec군에서 더 높게 나타남. 전체 식사 시 ETD 0.35mmol/l(95%CI 0.05~0.65)였으며, 아침 식사 시 ETD는 0.54mmol/l(95%CI 0.07~1.02)였음. 야간 혈당 변화는 IDec군에서 더 크게 나타남(ETD -0.94mmol/l, 95%CI -1.43~-0.46).
- 저혈당의 발생은 IDec군에서 더 높았지만 야간 저혈당의 발생율은 두 군 간의 차이가 없었다. 중증의 저혈당은 1건 발생하여 통계적 분석을 시행하지 않았으며, 야간 중증 저혈당은 보고되지 않았음.
- 저혈당 발생빈도는 IDec군과 sitagliptin군 각각 3.07건/건/PYE, 1.26건/건/PYE이었으며(ERR 3.81 95%CI 2.40~6.05), 저혈당발생비율은 IDec군과 sitagliptin군 각각 42.5%와 12.7%였음. 야간저혈당발생빈도의 경우 각각 0.52, 0.30 건/PYE 였음(ERR 1.93 95%CI 0.90~4.10).
- 전체부작용 발생율은 양군에서 유사하였음. 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 빈번하게 발생한 부작용은 양군 모두에서 두통, 설사, 비인두염, 오심이었음. 임상시험과 관련성이 있는 부작용발생비율을 양 군에서 유사하였음.

[기타]

- 인슐린을 투여한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자(n=222)를 대상으로 26주, 다기관, 무작위 배정, open-label, phase 3b 임상³⁸⁾에서 metformin과 병용하여 하루에 한번 8~40시간 간격으로 투여한 IDecSimple군과 IDecStep-wise군을 비교한 결과³⁹⁾, 평균 HbA1c 감소에서 IDegSimple군이 IDegStep-wise군과 비교하여 비열등성을 입증함(ETD -0.16% 95%CI -0.39~0.07).
 - 26주 시점에서의 평균 FPG 감소는 양 군간 차이 없었으며(ETD -0.57mmol/L, 95%CI -1.30~0.17), 8-point profile 감소의 경우도 양 군간 차이 없었음.
 - 26주 시점에서의 평균 인슐린 사용량의 경우 IDecSimple군, IDecStep-wise군 각각 62U(0.61 U/kg), 48U(0.50 U/kg)였으며, 평균 체중 증가의 경우 각각 1.6, 1.1kg으로 유의한 차이가 없었음(ETD 0.46kg, 95%CI -0.35~1.26)
 - 전체 저혈당발생빈도의 경우 각각 1.60, 1.17건/PYE로 양 군간 차이가 없었음(P=0.4273). 중증 저혈당의 경우 IDecSimple군에서 1건이 발생하였으며, 야간 저혈당발생빈도의 경우 각각 0.21, 0.10건/PYE로 통계적으로 유의한 차이 없었음(P=0.2047).
 - 부작용과 중증부작용은 양군에서 유사하게 발생함. 대부분의 부작용은 경증 또는 중등도였으며, 임상시험과 관련된 부작용확률은 낮은 것으로 평가됨(IDegSimple:10.0%, IDegStep-wise: 7.2%).
- 학회 의견⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾에 따르면, 신청품은 수용성의 멀티 헥사머를 형성하는데 이는 저장소를 형성하여, 지속적이고 서서히 혈관에 흡수되므로, 상용량에서 42시간이 넘는 작용시간을 나타내며 2-3일 후 도달하는 정상상태(steady state)에서의 혈중 농도는 매우 안정적으로 일간 변화(day-to-day variability)가 적고 저혈당의 위험성이 낮다는 장점이 있음. 또한 투여시점의 탄력성과 자가 혈당 측정 횟수를 줄이는 등의 편익이 존재함.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 교과서⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾ 및 가이드라인⁴⁶⁾⁴⁷⁾, 학회 의견⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾, 급여기준 자문위원회 의견⁵¹⁾ 등을 고려하여 Insulin glargine, Insulin detemir를 신청품의 대체 약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■ 원이고, 대체 약제의 가중 일일 투약비용은 ■■■ 원임.
- 신청품은 Insulin glargine 및 Insulin detemir와의 직접비교 임상시험결과 혈당조절능 (HbA1c)에 있어서 비열등하고, 저혈당발생측면에서 개선된 효과를 보였으며, 소요비용이 고가로 경제성 평가 대상에 해당함.
 - 비교 약제인 Insulin glargine과의 비용-효용 분석 결과 ICER는 제1형 당뇨병 환자군에서 ■■■~■■■ 원/QALY, 경구용항당뇨병용제와 병용하는 제2형당뇨병 환자군에서 ■■■~■■■ 원/QALY, 블루스인슐린과 병용하는 제2형 당뇨병 환자군에서 ■■■~■■■ 원/QALY임.

○ 재정 영향⁵²⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수⁵³⁾는 ■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량⁵⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차 년도에 약 ■■■ 원, 3차 년도에 약 ■■■ 원이 되고⁵⁵⁾, 대체 약제의 대체로 재정소요금액은 1차 년도에 약 ■■■ 원, 3차 년도에 약 ■■■ 원 증가될 것으로 예상됨⁵⁶⁾⁵⁷⁾.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Jonassen I, et al., Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104 - 114.
- 2) Heise T et al., Insulin degludec has a two-fold Longer Half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. *Diabetes*. 2011;60
- 3) Heise T et al., Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Sep;14(9):859-64.
- 4) Meneghini et al., The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily. *Diabetes Care* 36:858 - 864, 2013
- 5) Mathieu et al., Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013, 98(3):1154 - 162
- 6) Philis-Tsimikas et al., Insulin Degludec Once-Daily in Type 2 Diabetes: Simple or Step-Wise Titration (BEGIN: Once Simple Use). *Adv Ther* (2013) 30:607 - 22
- 7) Goldman's Cecil Medicine. 21th edition. Chapter 237. Type 2 Diabetes Mellitus
- 8) Harrison's Online 18th, Chapter 338. Diabetes Mellitus
- 9) 대한당뇨병학회: 당뇨병 진료지침 2013. 제 2부. 당뇨병의 관리
- 10) R. E. Ratner et al., Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 175 - 84, 2013.
- 11) Vora J et al., Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Ther*. 2014 Aug 1.
- 12) Heller et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial, *Lancet* 2012; 379: 1489 - 7
- 13) estimated treatment difference
- 14) fasting plasma glucose
- 15) Self-Measured Plasma Glucose
- 16) estimated treatment difference between IDec and IGLar
- 17) Heller et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial, *Lancet* 2012; 379: 1489 - 7
- 18) Bode et al., Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal - -Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet*

Med. 2013 Nov;30(11):1293-7

- 19) Mathieu et al., Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013, 98(3):1154 - -1162
- 20) 월,수,금은 아침시간에 투여, 화,목,토,일은 저녁시간에 주사하여, 투여 간격이 최소 8시간에서 최대 40시간까지 차이가 남.
- 21) All participants randomized to IDeg in the main study were offered participation in the extension with instructions to take IDegOD at any time of day
- 22) extension trial set 분석 결과
- 23) full analysis set
- 24) Davies MJ et al., Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr 7.
- 25) Gough et al., Low-Volume Insulin Degludec 200units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similar to InsulinGlargineWith a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve PatientsWith Type2Diabetes. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online May 28, 2013
- 26) episodes/patient-year
- 27) Onishi et al., Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, ontrolled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig*. 2013 Nov 27;4(6):605-12.
- 28) estimated within-subject day-to-day variation (CV%)
- 29) rate ratio
- 30) Zinman et al., Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naïve PatientsWith Type 2 Diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.
- 31) Zinman et al., Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naïve PatientsWith Type 2 Diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.
- 32) Rodbard et al., Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013 Nov;30(11):1298-304
- 33) Meneghini L et al., The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):858-64.
- 34) 월,수,금은 아침시간에 투여, 화,목,토,일은 저녁시간에 주사하여, 투여 간격이 최소 8시간에서 최대 40시간까지 차이가 남.
- 35) Garber et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus

- Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1498 - .507
- 36) events per 100 patient-years of exposure
 - 37) Philis-Tsimikas A et al., Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. Diabetes Obes Metab. 2013 Aug;15(8):760-6
 - 38) Philis-Tsimikas A et al., Insulin Degludec Once-Daily in Type 2 Diabetes: Simple or Step-Wise Titration (BEGIN: Once Simple Use). Adv Ther (2013) 30:607 - 622
 - 39) Self-adjustment of IDeg dose was to be performed once-weekly
 - IDec simple^군: dose adjustment was based on a single pre-breakfast SMBG measurement.
 - IDeg Step-wise^군: dose adjustment was based on the lowest of 3 consecutive days' pre-breakfast SMBG measurements.
 - 40) 대한내분비학회 ()
 - 41) 대한당뇨병학회 ()
 - 42) 대한내과학회 ()
 - 43) Goldman's Cecil Medicine. 24th edition. (2012), Chapter 236. Type 1 Diabetes Mellitus, Chapter 237- Type 2 Diabetes Mellitus
 - 44) Goodman & Gildman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., Chapter 43. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia
 - 45) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e., Chapter 344. Diabetes Mellitus
 - 46) 대한당뇨병학회: 당뇨병 진료지침 2013. 제 2부. 당뇨병의 관리
 - 47) AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. ENDOCRINE PRACTICE Vol 19 No. 2 March/April 2013
 - 48) 대한내분비학회 ()
 - 49) 대한내과학회 ()
 - 50) 대한당뇨병학회 ()
 - 51) 약제급여평가위원회 급여기준 자문위원회(2014.08.28)
 - 52) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 53) 2013년 연간 EDI청구분 중 장시간형인슐린(Insulin glargine, Insuline determir)을 사용한 환자수
 - 54) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: U, 2차년도: U, 3차년도: U)
 - 55) 절대재정 소요금액 = 제약사 연도별 예상사용량 × 신청품 단위비용{ }
 - 56) 직전년도의 대체 약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
 - 57) 재정증감액=(신청품 단위비용(원/U)-대체약제 가중일일투약비용/40U) x 제약사 제시 예상사용량(U)