

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

dulaglutide 0.75mg, 1.5mg

(트루리티티 0.75mg/0.5ml, 1.5mg/0.5ml 일회용 펜, 한국릴리(유))

제형, 성분·함량 :

- 1 일회용 펜 중 dulaglutide 0.75mg/0.5ml, 1.5mg/0.5ml

효능 효과

- 이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.
 - 설치류의 C 세포 암 발생과 인체에서의 발생에 대한 연관성이 불분명하므로 식이 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에 대한 1차 요법으로 권장되지 않는다.
 - 이 약은 췌장염의 병력이 있는 환자들에 대해 연구되지 않았다. 췌장염의 병력이 있는 환자에게는 다른 항 당뇨 치료법을 고려한다.
 - 제 1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약은 인슐린에 대한 대체 치료제가 아니다.
 - 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여, 중증의 위장관 질병이 있는 환자에서 연구되지 않았다. 기존의 중증 위장관 질병이 있는 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
 - 이 약과 기저 인슐린과의 병용은 연구되지 않았다.

약제급여평가위원회 심의일

2016년 제1차 약제급여평가위원회 : 2016년 1월12일

- 약제급여기준 소위원회 : 2015년 8월 27일, 심사위원자문 : 2015년 10월 1일

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

가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
 - 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여”에 허가받은 약제로, 비교약제인 exenatide 대비 투여횟수를 감소시켜 편의성이 개선되었으며, 경제성평가 결과 비용효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 대체 가능한 약제(exenatide, lixisenatide)가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.
- 임상적 유용성
 - 신청품은 GLP-1 receptor agonist 계열의 주사제로서, 교과서 및 임상진료지침 등에 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절이 충분하지 않은 경우 식이요법과 운동요법의 보조제로서 단독 또는 병용요법으로 사용하도록 언급됨¹⁾²⁾³⁾⁴⁾.
 - 설치류에서 갑상선 C세포 종양의 발생률을 증가시키며, 인체에서의 발생에 대한 연관성이 불분명하므로, 갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있거나 2형 다발성 내분비 선종(MEN 2)이 있는 환자에게는 금기임⁵⁾.
 - 신청품은 바늘 탈부착 및 남은 약물의 보관이 필요없는 1회용펜 제제이며, 주1회 투여하는 약제로 기등재 GLP-1 제제 대비 편의성면에서 개선됨⁶⁾⁷⁾.
 - 제2형 당뇨병 환자에서 신청품의 효과와 안전성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰과 메타분석 수행 결과⁸⁾,
 - 단독요법으로서 신청품은 대조군(placebo, metformin, liraglutide) 대비 통계적으로 유의한 HbA1c, FPG⁹⁾ 감소와 유사한 저혈당 위험도, 더 적은 체중 감소를 나타냄.
 - 경구 혈당강하제 또는 인슐린(lispro)에 부가요법으로서 신청품은 대조군 (placebo, sitagliptin, exenatide, liraglutide and glargine) 대비 통계적으로 유의한 HbA1c와 체중 감소를 나타냈으며, 유사한 FPG 감소와 저혈당 발생을 나타냄.
 - 제2형 당뇨병 환자에서 주1회 GLP-1 RA(albiglutide, dulaglutide, exenatide)의 위약 또는 다른 당뇨병제와의 효과와 안전성을 비교하기 위해 체계적 문헌고찰과 메타분

석을 수행한 결과¹⁰⁾, 다른 당뇨병용제와 비교시 주1회 GLP-1 RA는 sitagliptin, daily exenatide, insulin glargine 대비 HbA1c 강하 효과가 우수했으며, 주요 이상반응은 위장관계와 주사부위 반응임.

- 성인 제2형 당뇨병 환자에서 GLP-1 RA 주1회 제형의 효과와 안전성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰과 네트워크 메타분석(NMA) 수행 결과¹¹⁾, 주1회 GLP-1 RA는 위약 대비 HbA1c와 FPG를 감소시켰으며, 다른 주1회 GLP-1 RA와 비교하여 dulaglutide 1.5mg, exenatide, taspoglutide 20mg은 HbA1c, FPG, 체중의 큰 감소를 보임.
- metformin 과 pioglitazone 을 투여하는 환자를 대상으로 한 52주, 다기관, 평행군, dulaglutide 1.5mg, 0.75mg, exenatide 10mcg, 위약의 무작위 배정 임상시험 결과¹²⁾, 26주차 기저대비 HbA1c의 변화는 dulaglutide 1.5mg군 $-1.51 \pm 0.06\%$, 0.75mg군 $-1.30 \pm 0.06\%$, exenatide군 $-0.99 \pm 0.06\%$, 위약군 $-0.46 \pm 0.08\%$ 이었음. dulaglutide의 혈당강하효과는 두 함량 모두 26주차에 위약 대비 우월하였으며 exenatide 대비 26주, 52주차에 우월한 것으로 분석됨 (both adjusted one-sided $P < 0.001$).
- 경구 혈당강하제로 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자($n=810$)를 대상으로 한 78주, 공개, 무작위 배정 임상시험 결과¹³⁾, 52주차 기저대비 HbA1c 변화는 dulaglutide 1.5mg 군에서 $-1.08 \pm 0.06\%$, 0.75mg 군 $-0.76 \pm 0.06\%$, glargine 군에서 $-0.63 \pm 0.06\%$ 였으며, dulaglutide 1.5mg은 통계적인 우월성을 만족하고 0.75mg은 비열등성을 만족함.
- metformin 을 투여하는 제2형 당뇨병환자($n=807$)를 대상으로 한 52주, 무작위, 이중맹검 임상연구에서 dulaglutide 1.5mg, 0.75mg과 metformin 단독요법을 비교한 결과¹⁴⁾, 26주차 기저대비 HbA1c 변화는 dulaglutide 1.5mg군 $-0.78 \pm 0.06\%$; dulaglutide 0.75mg군 $-0.71 \pm 0.06\%$; metformin군 $-0.56 \pm 0.06\%$ 으로 dulaglutide 1.5mg 과 0.75mg은 각각 metformin 대비 우월한 결과를 나타냄. [LS mean difference -0.22% , -0.15% (one-sided $P < 0.025$, both comparisons)]
- 기존의 인슐린 요법으로 충분하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자($n=884$)를 대상으로 15개 국가 105개 기관에서 52주, 무작위, 공개, 3상, 비열등성(인정 한계: 0.4%) 임상시험에서 dulaglutide 1.5mg, 0.75mg 또는 insuline glargine(daily bedtime)(1:1:1)을 비교한 결과¹⁵⁾, glargine 대비 기저대비 26주차 HbA1c 변화는 dulaglutide 1.5mg 군에서 -0.22% (95% CI -0.38 to -0.07 , -2.40 mmol/mol [-4.15 to -0.77]; $p=0.005$), 0.75mg 군에서 -0.17% (-0.33 to -0.02 , -1.86 mmol/mol [-3.61 to -0.22]; $p=0.015$) 였음.
- metformin 치료에도 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자($n=1,098$)를 대상으로 한 104주간의 다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군 임상시험에서¹⁶⁾, 52주차 평균 HbA1c 변화는 dulaglutide 1.5 mg, dulaglutide 0.75 mg, sitagliptin 군에서 각각 $-1.10 \pm 0.06\%$,

-0.87 ± 0.06%, -0.39 ± 0.06% 였고, dulaglutide는 두 함량 모두 sitagliptin 대비 우월한 것으로 분석됨 (P<0.001, both comparisons).

- metformin 치료에도 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(n=599)를 대상으로 한 다기관, 무작위, 공개, 평행군, 3상 임상시험에서 주1회 dulaglutide 1.5mg과 1일1회 liraglutide 1.8mg를 비교한 결과¹⁷⁾, 26주차의 기저대비 HbA1c 변화는 dulaglutidied 군에서 -1.42% (SE 0.05), liraglutide 군에서 -1.36% (0.05) 로, 두 군간 HbA1c의 차이는 -0.06% (95% CI -0.19 to 0.07, P non-inferiority<0.0001)로 비열등함.

○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 허가받은 동일 계열 약제인 exenatide, lixisenatide를 신청품의 대체 약제로 선정함.
- 신청품과 대체약제의 1일 투약비용을 비교 시 신청품(■■■■원)은 대체약제(■■■■원) 대비 고가임¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾.
- 대체약제 대비 투여횟수 감소로 인한 임상적 유용성 개선이 인정되므로 경제성평가 대상에 해당하며, 비교 약제인 exenatide 대비 신청품의 비용-최소화 분석 결과 신청품의 연간 총 소요비용(■■■■원)은 비교약제(■■■■원) 대비 약 ■■■■원 절감되어 비용 효과적임.

○ 재정 영향²¹⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■명이²²⁾, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고²⁴⁾, exenatide, lixisenatide 의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원 증가될 것으로 예상됨²⁵⁾²⁶⁾.
- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 0.75mg 기준으로 1.5mg 사용량이 반영되지 않았으므로, 신청품의 시장점유율 및 고함량 사용에 따라 재정이 더 증가할 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국 등에 등재되어있음.

Reference

- 1) Martindale (2015): the complete drug reference
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. 2015
- 3) Basic & Clinical Pharmacology, 13e. 2014
- 4) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1):S1-94
- 5) 트루리시티 0.75mg/0.5ml, 1.5mg/0.5ml 일회용펜 품목허가증, 식품의약품안전처
- 6) 대한당뇨병학회()
- 7) 대한내분비학회()
- 8) Zhang L et al. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. Sci Rep. 2016 Jan 8;6:18904. doi: 10.1038/srep18904.
- 9) FPG: fasting plasma glucose(공복시혈당)
- 10) Zaccardi F et al. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis.
- 11) Karagiannis T et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1065-74. doi: 10.1111/dom.12541. Epub 2015 Sep 23.
- 12) Wysham C et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2159-67. doi: 10.2337/dc13-2760. Epub 2014 May 30.
- 13) Francesco G et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care DOI: 10.2337/dc14-1625
- 14) Umpierrez G et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2168-76. doi: 10.2337/dc13-2759. Epub 2014 May 19.
- 15) Blonde L et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. 2015 May 23;385(9982):2057-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9.
- 16) Nauck M et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2149-58. doi: 10.2337/dc13-2761. Epub 2014 Apr 17.
- 17) Dungan KM et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Epub 2014 Jul 10.
- 18) 신청품과 대체약제의 규격 단위는 급여목록에 펜으로 등재되어 있으나, 해당 적응증이 만성질환이고 투여기간이 동일한 점을 고려하여 일일투약비용으로 환산하여 비교함
- 19) 신청품의 단위비용은 신청가 기준이며, 대체약제 단위비용은 급여기준 확대에 의한 약가 인하(2015.10.1)를 반영한 약제급여목록의 상한금액임
- 20) 2014년도 연간 건강보험 청구량 기준임(lixisenatide 제제의 경우 2014.10.1일자로 약제급여목록에 등재되었으나 청구량은 없음).

- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) 2012-2014년 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함.
- 23) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: ■■■펜, 2차년도 ■■■펜, 3차년도 ■■■펜)
- 24) 절대재정소요금액 = 제약사 예상사용량 × 신청약가
- 25) 재정증감액 = 제약사 예상사용량 × (신청약가 - 대체약제 1주 가중투약비용)
- 26) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.