

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

liraglutide 6mg/ml (18mg/3ml)
(빅토자펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드),
노보노디스크제약(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 펜 중 liraglutide 6mg/ml

효능 효과 :

이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위한 식이요법과 운동요법의 보조제로써 다음 요법으로 투여한다.

- 이 약 단독 투여

- 경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린 요법으로 혈당조절 효과가 불충분한 경우, 경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린과 이 약의 병용 투여.

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제8차 약제급여평가위원회 : 2017년 7월 6일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “제 2형 당뇨병의 혈당조절”에 허가받은 약제로, 메타분석 결과 등을 고려 시 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하나, 대체 약제 대비 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.
 - 단 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액() 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체 약제 가중 평균가의 100%)을 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

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 (dulaglutide, albiglutide, exenatide, lixisenatide)가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 아니함.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 GLP-1 receptor agonist 계열의 주사제로서, 교과서 등에 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절이 충분하지 않은 경우 식이요법과 운동요법의 보조제로서 경구 혈당강하제 및 기저인슐린과 단독 및 병용요법으로 사용하도록 언급됨¹⁾²⁾³⁾
- liraglutide, dulaglutide, albiglutide, lixisenatide, exenatide를 대상으로 하는 RCT 문헌 14개를 대상으로 메타 분석을 실시한 결과⁴⁾, 위약대비 상대적인 HbA1c 감소율이 -1.03[95% CI -1.55 to -0.51](liraglutide 1.8mg), -0.71[-1.16 to -0.26](liraglutide 1.2mg), -0.75[-1.11 to -0.43](exenatide 10mcg), -0.5[-0.75 to -0.25](lixisenatide 20mcg), -1.09[-1.75 to -0.43](dulaglutide 1.5mg), -0.69[-1.11 to -0.28](albiglutide)로서 liraglutide는 다른 GLP-1 약제와 유사한 효과를 보임.
- Metformin으로 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로(n=599) 신청품 1.8mg/day와 dulaglutide 1.5mg/week을 투여하는 환자를 1:1 무작위 배정하여 시행한 26주, 다기관, 평행군, 공개임상시험 결과⁵⁾, 26주차 HbA1c의 변화는 liraglutide

1.8mg군에서 -1.36%, dulaglutide 1.5mg군에서 -1.42%로 비열등하였음. (ETD=-0.06%[95%CI -0.19 to 0.07], p<0.0001)

- 경구 혈당강하제로 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(n=841)를 대상으로, 신청품과(0.6mg/일, 1주차 1.2mg, 2주차에 1.8mg으로 증량) albiglutide (30mg/주, 6주차에 50mg/주로 증량)를 비교한 32주간의 다국가, 공개, 3상 비열등성 임상시험 결과⁶⁾, 일차평가변수인 기저대비 HbA1c 변화량은 albiglutide군에서 -0.78% (95%CI -0.87 to -0.69), liraglutide 군에서 -0.99%(-1.08 to -0.90) 이고, 두군간 치료 차이는 0.21%(0.08 - 0.34; non-inferiority p value = 0.0846) 였음.
- HbA1c 7.5-10.5%을 만족하며 metformin 치료 최소 3개월 이상 투여하며 혈당조절이 잘 되지 않는 18세 이상 제2형 당뇨병환자(n=404)를 대상으로 한 26주, 무작위, 이중맹검 임상연구에서 liraglutide 1.8mg, lixisenatide 20mcg와의 metformin 병용요법을 비교한 결과⁷⁾, 26주차 기저대비 HbA1c 변화는 liraglutide 1.8mg군에서 -0.6%(HbA1c change -1.8%, -20mmol/mol vs-1.2%, -13.3mmol/mol) 통계적으로 유의한 감소를 보여주며, Estimated Treatment difference(ETD) -0.62% [95% CI, -0.8 to -0.4, p<0.0001]을 보였음.
- 3개월 이상 metformin이나 sulfonylurea, 또는 두 약제를 동시에 최대용량으로 투여해도 혈당조절이 안정적으로 치료되지 않는 HbA1C 7~11%인 18~80세 제2형 당뇨병환자 464명을 대상으로 공개, 평행군, 무작위배정 시험을 수행한 결과, liraglutide 1.8mg군에서 26주 동안 HbA1C 수치 변화의 평균값이 exenatide군보다 유의하게 더 컸음. (-1.12%[SE 0.08] vs 0.79%[0.08], ETD -0.33; 95% CI -0.47 to -0.18; p<0.0001)⁸⁾

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 dulaglutide, albiglutide, lixisenatide, exenatide를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청품의 1일 투약비용은 [redacted] 원으로 대체약제 투약비용 [redacted] 원보다 고가임.
- 신청약가, 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 및 약가협상 생략 기준금액은 다음과 같음.

(원/펜)

신청약가	대체약제 가중평균가	약가협상생략 기준 금액
[redacted]	[redacted]	[redacted]

○ 재정 영향

(가) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 []명⁹⁾이며, 제약사 제시 예상 사용량¹⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹¹⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액이 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원 증가될 것으로 예상됨.¹²⁾

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액¹³⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 []원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 영국, 일본, 스위스, 이탈리아에 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) Sheena Kayaniyil et al. a network meta-analysis comparing Exenatide Once Weekly with other GLP-1 Receptor agonists for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2016
- 5) Dungan K.M. 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
- 6) Pratley RE et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014
- 7) Nauck et al. Once-Daily Liraglutide versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes : A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016 Sep;39(9):1501-9
- 8) 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.
- 9) 2016년 대체약제(dulaglutide, albiglutide, exenatide, lixisenatide)를 청구한 환자의 실인원수.
- 10) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: ■■■, 3차년도 ■■■)
- 11) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 12) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 13) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 신청약가