

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Alogliptin benzoate (as alogliptin 6.25, 12.5, 25 mg) 8.5, 17, 34 mg
(네시나정 6.25, 12.5, 25밀리그램, 한국다케다제약주)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 alogliptin benzoate (as alogliptin 6.25, 12.5, 25 mg) 8.5, 17, 34 mg

☐ **효능 효과 :**

- 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
 - 메트포르민 또는 설폰닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
 - 치아졸리딘디온 및 메트포르민 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
 - 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2013년 제10차 약제급여평가위원회 : 2013년 10월 10일

※ 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

- 제약사가 [REDACTED] 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2013년 제10차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. 메트포르민 또는 설폰닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여, 치아졸리딘디온 및 메트포르민 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여, 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성이 열등하다고 보기 어려우나 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함
- 다만, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 [REDACTED] 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. 메트포르민 또는 설폰닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여, 치아졸리딘디온 및 메트포르민 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여, 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 약제 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 제2형 당뇨병 환자에게 혈당조절을 위해 단독 또는 병용 요법으로 추천되는 DPP-4 저해제 계열의 경구용 혈당강하제임¹⁾²⁾³⁾
- 신청품을 포함하는 DPP-4 저해제는 incretin (GLP-1, GIP) 분해 억제, 포도당의존 인슐린 분비, 글루카곤 분비 억제 등의 작용을 하고, 저혈당과 체중 증가가 없는 장점이 있으며⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾, 장기투여 시 안전성이 불분명함⁸⁾⁹⁾
- [체계적 문헌고찰 및 메타분석] 제2형 당뇨병 환자에서 incretin-based therapy인 GLP-1 receptor agonists와 DPP-4 inhibitors의 효과를 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 결과, 이 약물들은 HbA_{1C}와 공복혈당에서 유의한 감소를 나타냄¹⁰⁾
- [메타분석] 제2형 당뇨병 환자에서 DPP-4 inhibitor인 vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin의 유효성을 평가하기 위한 메타분석 결과, 이 약물들은 HbA_{1C}에서 유의한 감소를 나타냄¹¹⁾
- [단독투여: 위약 대조 RCT] HbA_{1C} 7-10%, BMI 23-45 kg/m²인 18-80세의 treatment-naive¹²⁾ 제2형 당뇨병 환자 329명에서 26주간 alogliptin의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 alogliptin 12.5 mg, alogliptin 25 mg, placebo군으로 2:2:1 무작위배정하여 이중 맹검, 위약대조, 다기관 시험을 시행한 결과, alogliptin 12.5 mg 투여군(-0.56%, p<0.001)과 25 mg 투여군(-0.59%, p<0.001)이 위약군(-0.02%)에 비해 평균 HbA_{1C}가 유의하게 큰 감소를 보였음¹³⁾
- [Metformin 병용투여: 위약 대조 RCT] 3개월 이상 metformin 단독요법¹⁴⁾에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 HbA_{1C} 7-10%, BMI 23-45 kg/m²인 18-80세의 제2형 당뇨병 환자 527명에서 26주간 alogliptin과의 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해

metformin + alogliptin 12.5 mg, metformin + alogliptin 25 mg, metformin + placebo 투여군으로 2:2:1 무작위배정하여 이중 맹검, 위약대조, 다기관, 다국적 시험을 시행한 결과, 평균 HbA_{1C} 변화(SE)는 위약군 -0.1% (0.1), alogliptin 12.5 mg 투여군 -0.6% (0.1), alogliptin 25 mg 투여군 -0.6% (0.1)로 alogliptin 투여군이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음($p<0.001$)¹⁵⁾

- [Sulphonylurea 병용투여: 위약 대조 RCT] 3개월 이상 sulphonylurea 단독요법¹⁶⁾에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 HbA_{1C} 7-10%, BMI 23-45 kg/m²인 18-80세의 제2형 당뇨병 환자 500명에서 26주간 alogliptin과의 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 glyburide + alogliptin 12.5 mg, glyburide + alogliptin 25 mg, glyburide + placebo 투여군으로 2:2:1 무작위배정하여 이중 맹검, 위약대조, 다기관, 다국적 시험을 시행한 결과, alogliptin 12.5 mg 투여군(-0.39%, $p<0.001$)과 25 mg 투여군(-0.53%, $p<0.001$)이 위약군(+0.01%)에 비해 LS (least squares) 평균 HbA_{1C} 감소가 유의하게 큰 차이를 보였음¹⁷⁾
- [Thiazolidinedione 병용투여: 위약 대조 RCT] 4개월 이상 thiazolidinedione 단독요법¹⁸⁾에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 HbA_{1C} 6.9-10.4%인 20세 이상의 제2형 당뇨병 일본 환자 339명에서 alogliptin과의 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 pioglitazone + alogliptin 12.5 mg, pioglitazone + alogliptin 25 mg, pioglitazone + placebo 투여군으로 2:2:1 무작위배정하여 12주간 이중 맹검, 위약대조, 다기관 시험 후 40주간 공개라벨 연장 시험을 시행한 결과, 12주 시점에서 alogliptin 12.5 mg 투여군(-0.91%, $p<0.0001$)과 25 mg 투여군(-0.97%, $p<0.0001$)이 위약군(-0.19%)에 비해 LS 평균 HbA_{1C} 감소가 유의하게 큰 차이를 보였음¹⁹⁾
- [Metformin + pioglitazone 병용투여: 위약 대조 RCT] 2개월 이상 metformin + pioglitazone 병용요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분²⁰⁾한 HbA_{1C} 7-10%, BMI 23-45 kg/m²인 18-80세의 제2형 당뇨병 환자 803명에서 alogliptin과의 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 metformin + pioglitazone 30 mg + alogliptin 25 mg (이하 시험군), metformin + pioglitazone 45 mg + placebo (이하 대조군) 투여군²¹⁾으로 1:1 무작위배정하여 52주간 이중 맹검, 활성대조, 다기관, 다국적, 평행군 시험을 시행한 결과, 26주 시점과 52주 시점에서 대조군(각 -0.42%, -0.29%)에 비해 시험군(각 -0.89%, -0.70%)에서 LS 평균 HbA_{1C} 감소가 유의하게 큰 차이를 보였음($p<0.001$)²²⁾
- 학회 의견²³⁾²⁴⁾²⁵⁾에 따르면 신청품은 다른 DPP-4 억제제와 유사한 혈당 감소, 췌장보호, 체중변화, 지질농도 등 임상 효과와 안전성을 보임

○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 허가받은 동일 계열 약물인 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin을 신청품의 대체약제로 선정함

Reference

- 1) Endocrinology: Adult and Pediatric, 6ed> Chapter 35. Glucagon and the Glucagon-Like peptides
- 2) Textbook of Diabetes, 4ed> Chapter 60. Future drug treatment for type2 Diabetes
- 3) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- 4) Williams Textbook of Endocrinology, 12 ed> Chapter 31. Type 2 Diabetes Mellitus> Management of Type 2 Diabetes> Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes
- 5) Endocrinology: Adult and Pediatric, 6ed> Chapter 48. Management of Type 2 Diabetes Mellitus
- 6) Textbook of Diabetes, 4ed> Chapter 60. Future drug treatment for type2 Diabetes
- 7) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- 8) Williams Textbook of Endocrinology, 12 ed> Chapter 31. Type 2 Diabetes Mellitus> Management of Type 2 Diabetes> Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes
- 9) Endocrinology: Adult and Pediatric, 6ed> Chapter 35. Glucagon and the Glucagon-Like peptides
- 10) Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012 Jun;34(6):1247-1258.e22.
- 11) Esposito K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jul;13(7):594-603.
- 12) 혈당강하제를 복용하지 않거나 지난 3달에서 7일 미만 혈당강하제를 복용한 경우
- 13) DeFronzo RA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2315-7.
- 14) ≥ 1500 mg daily dose, excepting those patients with documentation at screening indicating intolerance to this dose, whereupon the patient's maximum tolerated dose of metformin was used
- 15) Nauck MA, et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2009 Jan;63(1):46-55.
- 16) Patients were prescribed glyburide at a dosage of 10 mg/day (or 5 mg/day if documentation at screening indicated that the 10 mg/day dosage could not be tolerated)
- 17) Pratley RE, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Feb;11(2):167-76.
- 18) a stable dose of pioglitazone (15 or 30 mg/day)
- 19) Kaku K, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Nov;13(11):1028-35.
- 20) inadequate glycaemic control defined as either (i) A1c ≥ 7.0 and $\leq 10.0\%$ on metformin (1500 mg or MTD) and pioglitazone 30 mg (Met+Pio30) for at least 2 months before screening, or (b) A1c $\geq 7.5\%$ on metformin and another OAD (excluding pioglitazone 30 or 45 mg or DPP-4 inhibitors) and subsequently A1c ≥ 7.0 and $\leq 10.0\%$ after switching and stabilization with Met+Pio30 for 16 weeks
- 21) alogliptin placebo and pioglitazone 15 mg (Met+Pio45 group), in addition to open-label Met+Pio30
- 22) Bosi E, et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind,

active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Dec;13(12):1088-96.

- 23) 대한당뇨병학회 [REDACTED]
- 24) 대한내과학회 [REDACTED]
- 25) 대한내분비학회 [REDACTED]
- 26) Williams Textbook of Endocrinology, 12 ed> Chapter 31. Type 2 Diabetes Mellitus> Management of Type 2 Diabetes> Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes
- 27) Endocrinology: Adult and Pediatric, 6ed> Chapter 35. Glucagon and the Glucagon-Like peptides
- 28) Endocrinology: Adult and Pediatric, 6ed> Chapter 48. Management of Type 2 Diabetes Mellitus
- 29) Textbook of Diabetes, 4ed> Chapter 60. Future drug treatment for type2 Diabetes
- 30) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- 31) 대한당뇨병학회 [REDACTED]
- 32) 대한내과학회 [REDACTED]
- 33) 대한내분비학회 [REDACTED]
- 34) 병용약제의 투약비용은 병용약제 및 투여용량 등에 따라 변동가능함
- 35) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준에 의거하여 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준에 따라 환산함
- 36) 2012년도 EDI상 E11(인슐린-비의존 당뇨병) 상병 환자수 중 현재 등재되어 있는 DPP-4 저해제인 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin을 청구한 환자수
- 37) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- 38) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 신청약가
예상사용량 [REDACTED]에서 신청품 [REDACTED]점유한다는 가정에서 절대재정소요금액을 산출함
- 39) 직전년도의 대체약제 간 청구 비중이 신청품 등재전후의 청구 비중과 동일하다고 가정함
- 40) 재정증감액 = (신청품 일일투약비용 - 대체약제 일일투약비용) × 제약사 제시 예상사용량
[REDACTED]
[REDACTED]
- 41) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- 42) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 대체약제 가중평균가
[REDACTED]
[REDACTED]
- 43) 신장에 환자 수에 따라 12.5 mg, 6.25 mg을 사용될 경우 등