

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

linagliptin 5mg (트라젠타정, 한국베링거인겔하임)

제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 linagliptin 5mg

효능 효과 :

- 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.

3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.

약제 급여 평가 위원회 심의

2012년 제3차 약제급여평가위원회 : 2012년 2월 23일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2012년 2월 6일

※ 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 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.1)”에 허가받은 경구제로 혈당강하 효과가 대체약제 대비 열등하지 않고 소요비용이 대체 약제 가중 평균가보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”로 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.2)”에 허가 받은 DPP-4 저해제 계열 약제로 현재 DPP-4 저해제 계열 약제는 vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin이 급여 목록에 등재되어 있음.
- [단독투여: 신청품과 placebo 비교임상시험] 제 2형 당뇨병 환자(남녀 18~80세, BMI ≤ 40 kg/m²)에게 linagliptin 5mg(5mg once daily, n=336)과 위약(n=167)을 매일 1일 1회 24주간 무작위 배정하였을 때³⁾ linagliptin의 위약으로 보정한 HbA1c의 평균변화는 -0.69%(p<0.0001)였고 기저값⁴⁾으로부터 평균변화(adjusted mean changes)신청품 -0.44%, 위약 0.25%(p<0.0001)였음.⁵⁾ .
- [Metformin병용 투여: 신청품과 placebo 비교임상시험] Metformin(≥ 1500 mg)을 투약 중인 제 2형 당뇨병 환자(남녀 18~80세, BMI ≤ 40 kg/m²)에게 linagliptin 5mg(n = 524) 또는 위약(n = 177)을 이중맹검, 무작위 배정하여⁶⁾ 매일 1일 1회 24주간 투여했을 때 신청품과 위약의 기저값⁷⁾으로부터 평균변화(adjusted mean changes)는 HbA1c (-0.49 vs 0.15%, 치료군간 차이 -0.64%), FPG (-0.59 vs. 0.58 mmol/l), 2hPPG (-2.7 vs 1.0 mmol/l)로 linagliptin 5m군이 위약군대비 유의하게 감소됨(p<0.0001)⁸⁾
- [Metformin병용 투여: 신청품과 placebo 비교임상시험] Metformin을 투약 중인 제 2형 당뇨병 남녀 환자(333명, 21~75세, BMI 25~40kg/m²)에게 이중맹검으로

linagliptin(1,5,10mg), 위약 또는 (open-label) glimepiride을 무작위 배정하여⁹⁾ 매일 1일 1회 12주간 metformin에 부가투여했을 때 위약으로 보정한 HbA1c의 평균감소는 linagliptin 1mg는 -0.40%, 5mg는 -0.73%, 10mg는 -0.67%이며 linagliptin군과 위약군의 차이가 통계적으로 유의하였음¹⁰⁾.

- [Metformin, Sulphonylurea와 병용투여: 신청품과 placebo 비교임상시험] metformin과 sulphonylurea 병용투여로도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2형 당뇨병환자(남녀 18~80세, BMI ≤40 kg/m²)¹¹⁾에게 linagliptin 5mg(n=792) 또는 위약(n=263)을 무작위 배정으로 매일 1일 1회 24주간 metformin과 sulphonylurea에 부가하여 투여하였을 때¹²⁾ 위약으로 보정한 linagliptin의 HbA1c의 평균변화는 -0.62%[95% CI -0.73 to -0.50%; P < 0.0001]로 linagliptin이 위약대비 유의한 차이가 있었음¹³⁾ .
- [pioglitazone과 병용투여: 신청품과 placebo 비교임상시험] 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2형 당뇨병환자(남녀 18~80세, BMI ≤40 kg/m²)¹⁴⁾에게 linagliptin 5mg(n=259) 또는 위약(n=130)을 무작위 배정하여 매일 1일 1회 24주간 pioglitazone 30 mg과 병용하여 투여하였을 때¹⁵⁾ 위약과 linagliptin의 HbA1c의 평균변화의 차이는 -0.51%[95% CI -0.71, -0.30; p < 0.0001]로 linagliptin이 위약대비 더 큰 감소를 보였음¹⁶⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 신청품은 “제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가 받은 경구제로, 학회의견¹⁷⁾, 교과서¹⁸⁾, 보험급여기준¹⁹⁾ 등 참조하여 DPP-4 inhibitor 계열 약제인 vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 DPP-4 저해제로 신청품은 위약과의 직접비교임상시험에서 「HbA1C 감소 효과」에서 유의한 차이가 있었고 DPP-4 저해제와의 직접비교임상시험 자료는 검색되지 않았으나 학회의견²⁰⁾, 교과서²¹⁾ 등을 고려 시 신청품이 기타 DPP4 inhibitor 대비 열등하다고 보기 어려우며 신청품의 1일 투약비용 ■■■은 대체약제 가중 평균가(투약비용) ■■■보다 저가에 해당함(병용약제의 투약비용 포함 시)²²⁾²³⁾.
 - 병용약제의 투약비용 불포함 시, 신청품의 1일 투약비용 ■■■은 대체약제 가중 평균가 ■■■²⁴⁾보다 저가에 해당함

○ 재정 영향²⁵⁾

1) 신청약가 기준

- 건강보험 청구환자²⁶⁾를 기준으로 해당적응증의 대상 환자수는 약■■■이고, 제약사 제출 예상사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁸⁾은 1차년도에 약■■■, 3차년도에 약■■■이 되고, DPP-4 억제제(sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin)의 대체

로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■, 3차년도에 약 ■■■■ 절감될 것으로 예상됨²⁹⁾³⁰⁾

- 대응함량, 점유율 변화 등에 따라 변동 가능함

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국³¹⁾, 영국에 약가가 등재되어있음.

Reference

- 1) 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
 2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용 투여한다.
 3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 2) 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
 2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용 투여한다.
 3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 3) multicentre, randomized, double blind, parallel-group phase III study
- 4) 치료를 받지 않거나 한가지 경구당뇨병약을 투약한 제2형 당뇨병 환자, HbA1c (%) Baseline 평균 값은 위약 8.00 (s.e. 0.07), linagliptin 8.00 (s.e. 0.05)
- 5) Del Prato S et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial, *Diabetes Obes Metab.* 2011 Mar;13(3):258-67
- 6) randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study
- 7) Mean baseline HbA1c and fasting plasma glucose (FPG) were 8.1% and 9.4 mmol/l, respectively.
- 8) Taskinen MR et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):65-74.
- 9) 12-week, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study(glimepiride는 open-label treatment arm)
- 10) Forst T et.al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Dec;27(12):1409-19.
- 11) Baseline HbA1c was similar at 66 mmol/mol (8.14%) and 66 mmol/ mol (8.15%) in the placebo and linagliptin groups
- 12) multi-centre, 24-week, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study (Argentina, Belgium, Canada, China, Germany, Korea, the Philippines, Russia, Taiwan, Turkey and the UK.)
- 13) Owens et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24 week randomised study. *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1352-61.

- 14) HbA1c 7.5~11.0%.
- 15) randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group study
- 16) Gomis R et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011 Jul;13(7):653-61.
- 17) 대한내과학회 ()
- 18) Bope and Kellerman: Conn's Current Therapy 2012, 1st ed.
- 19) 당뇨병용제 일반원칙(고시 제2011-134호, '11.11.1. 시행)
- 20) 대한내과학회 ()
- 21) Bope and Kellerman: Conn's Current Therapy 2012, 1st ed.
- 22)
- 23) . 병용약제 및 투여용량 등에 따라 변동가능함
- 24)
- 25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 26)
- 27) 제약사제출 예상 사용량()
- 28) 절대재정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 x 신청약가
- 29) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
- 30) 재정증감액 = (신청품 1일 투약비용-대체약제 1일 투약비용)*제약사제시 예상사용량
- 31) 미국약가는 Red book on line에 의함