

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

empagliflozin 10, 25mg

(자디앙정10, 25밀리그램, 한국베링거인겔하임(주))

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 empagliflozin 10, 25mg

효능 효과 :

- 이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1) 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2) 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

3) 메트포르민과 피오글리타존 병용요법, 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

4) 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

약제급여평가위원회 심의일

2016년 제3차 약제급여평가위원회 : 2016년 3월 3일

- 급여기준자문위원회 심의일: 2016년 1월 20일

※ 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 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식 Mayo법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액() 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식 Mayo법 및 운동요법의 보조제”로 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 dapagliflozin, ipragliflozin 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 약제의 영양급여대상여부의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움

○ 임상적 유용성

- SGLT2 저해제는 교과서 및 가이드라인에서 제 2형 당뇨병 환자의 치료제로 추천되고 있으며¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, SGLT2 억제제를 통해 글루코스 재흡수가 약리학적으로 차단되면 글루코스의 노 배설이 증가하여 제2형 당뇨병 환자의 혈당수치가 내려감. 또한 작용기전이 insulin과 무관하기 때문에 저혈당 발생률이 낮고, 칼로리 소실과 삼투성 이뇨 작용이 유도되어 체중과 혈압이 감소함⁶⁾. SGLT2 저해제는 HbA1c를 1.0% 이상 감소시키며, 저혈당 유발의 위험성이 상대적으로 낮으며, 혈압을 낮추고 체중을 감소시키는 경향성을 보임. 하지만, 신장에 발생을 주의해야하며 간 또는 신장의 손상이 진행되는 경우 사용해서는 안 됨. 드물게 인슐린과 병용시 케토산증이 발생할 수 있음⁷⁾
- 신청품의 문헌검색 결과,
 - RCT 10편에 포함된 제 2형 당뇨병 환자 6203명을 대상으로 비교군(위약 또는 다른 당뇨병치료제) 대비 empagliflozin의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 체

계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과⁸⁾, empagliflozin 10mg의 위약 대비 HbA1c의 차이(WMD, weighted mean difference)는 -0.62% (95%CI -0.68 to -0.57%)로 혈당강하효과가 증가하였으며, 25mg는 -0.66% (95%CI -0.76 to -0.57%)으로 10mg과 비슷한 효과를 나타냄. Metformin 및 sitagliptin 대비 혈당강하효과는 비슷하게 나타났음.(10mg 15mg 각각 WMD 0.04% ;95%CI -0.07 to 0.16% , -0.11% ;95%CI -0.25 to 0.03%)

- Metformin 단독요법(운동 및 식이요법 포함)으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7-10%)을 보이는 제2형 당뇨병 환자(n=638)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 24주간 수행한 결과⁹⁾, 기저 상태에서부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(10mg, 25mg 각각 -0.57% ;95%CI -0.70 to -0.43 ; $p<0.001$, -0.64% ;95%CI -0.77 to -0.50 ; $p<0.001$).
- Sulfonylurea+metformin요법(운동 및 식이요법 포함)으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7-10%)을 보이는 제2형 당뇨병 환자(n=669)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 24주간 수행한 결과¹⁰⁾, 기저 상태에서부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(10mg, 25mg 각각 -0.64% ;95%CI -0.77 to -0.51 ; $p<0.001$, -0.59% ;95%CI -0.73 to -0.46 ; $p<0.001$).
- Pioglitazone 또는 pioglitazone+metformin요법(운동 및 식이요법 포함)으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7-10%)을 보이는 제2형 당뇨병 환자(n=499)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 평행시험, 위약대조 3상 임상시험을 24주간 수행한 결과¹¹⁾, 기저 상태에서부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(10mg, 25mg 각각 -0.48 ± 0.09 ;95%CI -0.66 to -0.29 ; $p<0.001$, -0.61% ;95%CI -0.79 to -0.42 ; $p<0.001$).
- MDI insulin(multiple daily injections of Insulin)±metformin(운동 및 식이요법 포함)으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7.5-10%)을 보이는 제2형 당뇨병 환자(n=563)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 평행시험, 위약대조 임상시험을 52주간 수행한 결과¹²⁾, 기저 상태에서부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 18주, 52주에서 각각 유의하게 감소했음(18주 10mg, 25mg 각각 $-0.44\pm 0.08\%$;95%CI -0.59 to -0.29 ; $p<0.001$, $-0.52\pm 0.07\%$;95%CI -0.67 to -0.37 ; $p<0.001$)(52주 10mg, 25mg 각각 $-0.38\pm 0.11\%$;95%CI -0.59 to -0.16 ; $p<0.001$, $-0.46\pm 0.11\%$;95%CI -0.67 to -0.25 ; $p<0.001$).
- Basal glargine or detemir insulin or NPH insulin ± metformin and/or sulphonylurea로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7-10%)을 보이는 제2형 당뇨병 환자(n=494)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 평행시험, 위약대조 2상(IIb) 임상시험을 78주간 수행한 결과¹³⁾, 기저 상태에서부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여

군에서 18주, 78주에서 각각 유의하게 감소했음(18주 10mg, 25mg 각각 $-0.6 \pm 0.1\%$; 95%CI -0.8 to -0.4 ; $p < 0.001$, $-0.7 \pm 0.1\%$; 95%CI -0.9 to -0.5 ; $p < 0.001$)(78주 10mg, 25mg 각각 $-0.5 \pm 0.1\%$; 95%CI -0.7 to -0.2 ; $p < 0.001$, $-0.6 \pm 0.1\%$; 95%CI -0.9 to -0.4 ; $p < 0.001$).

- Metformin 단독요법($\geq 1500\text{mg/day}$, 고정용량)으로 치료받던(HbA1c 7-10%) 제2형 당뇨병 환자($n=638$)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 평행연구, glimepiride 대조 3상 임상시험을 2년(+2년 extension)간 수행한 결과¹⁴⁾, 52주에서 기저 상태로 부터 HbA1c(%)의 감소는 glimepiride 대비 신청품 투여군에서 비열등 하였으며(-0.07% ; 95%CI -0.15 to 0.01), 104주에서 기저 상태로 부터 HbA1c(%)이 glimepiride 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(-0.11% ; 95%CI -0.19 to -0.02 ; $p=0.0153$).
- 심혈관계 질환을 가지는 제2형 당뇨병 환자($n=7028$)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 48개월간 수행한 결과¹⁵⁾, 심혈관성 원인, 비치명적 심근경색(silent MI 제외), 비치명적 뇌졸중으로 인한 사망에서 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 낮았음(HR, 0.86 ; 95.02%CI 0.74 to 0.99 ; $p < 0.001$ for noninferiority and $p=0.04$ for superiority).

- 학회 의견¹⁶⁾¹⁷⁾에 따르면 신청품은 동일 기전의 약제들과 비교한 직접적인 비교임상 연구는 없으나, 간접비교 또는 network meta-analyses 등을 이용하여 비교하면 단독, 2제요법, 3제요법, 인슐린 병합요법 모두에서 유사한 정도의 혈당강하 효과를 보이는 것으로 평가됨.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 약리기전, 급여기준 및 학회의견 등을 고려하여 동일 약리기전인 dapagliflozin, ipragliflozin을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과면에서 유사하고, 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■ 원, 대체약제의 1일 투약비용은 ■■■■■ 원으로 비용 효과적임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■■ 원/10mg, ■■■■■ 원/25mg 원임.¹⁸⁾

○ 재정 영향¹⁹⁾

- 신청품의 대상 환자수²⁰⁾는 ■■■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원

원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액 증분은 없음.

- 신청품의 대상 환자 수, 신청품의 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Goldman's Cecil Medicine. 25th edition. Chapter 229. Type 2 Diabetes Mellitus
- 2) Conn's Current Therapy 2016. Section 11. Endocrine and Metabolic disorders.
- 3) 대한당뇨병학회: 당뇨병 진료지침 2015. 제 2부. 당뇨병의 관리
- 4) Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149 [adapted]
- 5) AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 No. 4 April 2015
- 6) EMA(European Medicines Agency) 허가사항 참조
- 7) Conn's Current Therapy 2016. Section 11. Endocrine and Metabolic disorders.
- 8) Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. A. Liakos. et al. Diabetes Obes Metab 2014 16(10): 984-993.
- 9) Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hans-Ulrich Häring et al. 2014. Diabetes Care 37(6): 1650-1659.
- 10) Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with Type 2 diabetes. Hans-Ulrich Häring et al. 2013. Diabetic Medicine 32: 89.
- 11) Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. C. S. Kovacs et al. 2014. Diabetes Obes Metab 16(2): 147-158.
- 12) Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Julio Rosenstock et al. Diabetes Care 2014;37:1815-1823.
- 13) Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Rosenstock et al. 2015. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 936 - 948.
- 14) Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Martin Ridderstråle et al. 2014. Lancet Diabetes Endocrinol2(9): 691-700.
- 15) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Bernard Ainsman, et al. N Engl J Med, 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
- 16) 대한내분비학회()
- 17) 대한당뇨병학회()
- 18) ()
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20) EDI 청구 환자수 : 대체약제인 dapagliflozin 및 ipragliflozin을 청구한 환자수()
- * ()
- 21) 제약사제출 예상사용량 (1차년도 정/10mg, 정/25mg, 2차년도 정/10mg, 정/25mg, 3차년도 정/10mg, 정/25mg)