

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

enavoglitazin 0.3mg

(엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진), (주)대웅제약,
이글렉스정0.3밀리그램(이나보글리플로진), 한올바이오파마(주),
베나보정0.3밀리그램, 대웅바이오(주))

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 enavoglitazin 0.3mg

효능 효과 :

- 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조
제로 투여
 - 단독요법 및 병용요법

약제급여평가위원회 심의일

2023년 제3차 약제급여평가위원회: 2023년 3월 2일

- 약제급여기준 소위원회: 2023년 2월 10일

※ 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

- 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하나 소요비용이 대체약제 대비 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 90%, ■원/정) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.
- 다만, 당뇨병용제 일반원칙 확대가 진행 중임에 따라 신청품의 급여범위 및 사용량의 변화 등이 있을 수 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 SGLT-2 저해제 계열의 약제들이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 당뇨병용제로, Sodium-Glucose Cotransporter-2(SGLT-2) 저해제임.
- 신청품은 국내 개발 신약으로 2022년 최초로 허가받아 현재 교과서 및 임상진료지침에 수재되어 있지 않으나, 동일 계열의 SGLT-2 저해제에 대해 교과서¹⁾²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 제2형 당뇨병 치료에 사용되는 약제로 언급되어 있음. 2022 미국당뇨병학회 가이드라인 및 국제 임상진료지침에서 동맥경화성 심혈관질환(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD), 심부전 또는 만성신장질환 고위험군인 제2형 당뇨병 환자의 초치료에 SGLT-2 저해제±Metformin 치료를 권고하며, 2021 한국 당뇨병 진료지침에서 심부전, 죽상경화심혈관질환 또는 만성신장질환을 동반한 경우 SGLT-2 저해제를 포함한 치료를 우선 고려할 것을 권고함.
- [enavogliiflozin vs dapagliiflozin 비열등성 시험]⁷⁾ Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(n=199)에서 metformin과 병용요법으로써 Dapagliiflozin 대비 신청품군⁸⁾의 비열등성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 2제 병용, 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - [유효성] 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 -0.80(0.06)%p, 대조군(Dapagliiflozin 10mg) -0.75(0.06)%p 이었으며, 두 군간 차이(LS Mean Difference)는 -0.04%p로, 95% 신뢰구간 상한이 비열등성 마진 0.35% 보다 작았음. HbA1c<7% 달성 시험대상자 비율은 신청품군 61.05%, 대조군 62.22% 이었으며, 치료적 반응을 달성한 시험대상자 비율은 신청품군 78.95%, 대조군 75.56%였음.
 - [안전성] 치료 중 부작용 발생 건수(TEAEs)는 신청품군 24%, 대조군 22%(P=0.7958) 이었으나 대부분 경증이었음. 약물관련 이상반응(ADRs)은 신청품군 1%, 대조군 7% 으로 나타났으며(P=0.0341), 신청품의 주된 부작용으로는 방광염이 있었음.
- [3상 DWP16001301]⁹⁾ 제2형 당뇨병 환자(n=161)를 대상으로 신청품 단독요법의

유효성과 안전성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 임상시험을 수행한 결과,

- [유효성] 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 █%p, 대조군 █%p 였으며, 두 군간의 차이(LS Mean Difference)는 █p로 통계적으로 유의하였음(█).
 - [안전성] 전체 이상반응 발현율은 신청품군 █%(█명, █건), 대조군 █%(명, █건)으로, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(█). 신청품군의 약물이상반응으로는 방광염, 신우신염, 입마름, 야뇨증, 골수억제, 이상지질혈증, 생식기 가려움증이 나타났으나, 전체 약물이상반응 발현율은 신청품군 █%(명, █건), 대조군 █%(명, █건)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(█).
- [3상 DWP16001303]¹⁰⁾ Metformin과 Gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(n=265)에서 Metformin+Gemigliptin과 병용요법으로써 Dapagliflozin 대비 신청품군의 유효성과 안전성측면의 비열등성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 3제 병용 3상 임상시험을 수행한 결과,
- [유효성] 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 █%p, 대조군(Dapagliflozin 10mg) █%p 였으며, 두 군간 차이(LS Mean Difference)는 █%p로, 95% 신뢰구간 상한이 비열등성 마진 █% 보다 작았음.
 - [안전성] 신청품군의 약물이상반응으로는 질염, 무기력함, 출음, 가려움증, 저혈압이 나타났으나, 약물이상반응 발현율은 신청품군 █%(█명, █건), 대조군 █%(명, █건)으로, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(█).
- 관련 학회¹¹⁾에서는 신청품이 SGLT-2 저해제 계열의 약제로 체중감소 효과와 심혈관질환에 대한 긍정적 효과를 고려한다면 제2형 당뇨병 환자의 관리에 있어 활용도가 높으며, 기존 허가된 동일 계열 약제들의 임상시험에 한국인 수가 많지 않았던 반면 신청품은 국내 개발 신약으로 한국인을 대상으로 한 유효성 및 안전성 연구 결과를 가지고 있는 약제로서 임상에서 안전하고 효과적으로 활용 가능할 것이라는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 SGLT-2 저해제를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제와 효과가 유사하고 한국인을 대상으로 한 임상시험을 진행하여 임상에서 안전하게 활용 가능하여 급여의 적정성이 있으나, 소요비용이 대체약제보다 고가임.
- 현재 고시된 약가를 기준으로 산출된 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 다음과 같음.

■ 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용: █ 원/정

■ 신청품의 약가협상생략기준금액¹²⁾: █ 원/정

※ 단, 최근 당뇨병용제 일반원칙 확대가 진행 중으로, 향후 이를 반영 시 신청품의 급여기준(안), 대체약제 가중평균가로 환산된 신청품 단위비용, 사용량 등의 변동이 있을 수 있음.

○ 재정 영향¹³⁾

- 신청약가 기준

■ 해당 적용증의 대상 환자수¹⁴⁾는 약 █ 명이며, 제약사 제출 예상사용량¹⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁶⁾ 1차년도 약 █ 원, 3차년도 약 █ 원이고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원이 증가될 것으로 예상됨.¹⁷⁾

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

■ 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾ 1차년도 약 █ 원, 3차년도 약 █ 원이고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여기간, 시장 점유율 및 당뇨병용제 일반원칙 확대 진행 상황 등에 따라 사용량 및 재정영향이 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약이며, 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.

Reference

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022
- 2) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018
- 3) Goldman-Cecil Medicine. 26e. 2020
- 4) American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes; 2022. 10 - 38p.
- 5) Blonde, L. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. Endocrine Practice; 2022. 923–1049p,
- 6) 당뇨병진료지침. 2021.
- 7) Han, Kyung Ah et al. Efficacy and Safety of Enavogliblozin versus Dapagliflozin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week, Double-Blind, Randomized Trial. Diabetes & metabolism journal;2023
- 8) enavogliblozin 0.3mg(DWP16001)
- 9) [REDACTED]
- 10) [REDACTED]
- 11) 대한당뇨병학회([REDACTED])
- 12) 신청품은 기준 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균 금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 [REDACTED] % 금액임.
- 13) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 14) 2020~2022년 청구자료 중 상병 E11~14로 SGLT-2 저해제 계열 약제를 처방받은 환자수에서 연 평균성장률([REDACTED]%, CAGR)을 산출하여 당해연도(2023년) 기준 대상 환자수를 산출함.
- 15) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 [REDACTED] 정, 2차년도 [REDACTED] 정, 3차년도 [REDACTED] 정
- 16) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 17) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 18) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 [REDACTED] 정, 2차년도 [REDACTED] 정, 3차년도 [REDACTED] 정
- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가