

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

tegoprazan 50mg

(케이캡정50밀리그램, 씨제이헬스케어(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 tegoprazan 50mg

**효능 효과 :**

- 미란성 위식도역류 질환의 치료
- 비미란성 위식도역류 질환의 치료

**약제급여평가위원회 심의일**

**2018년 제14차 약제급여평가위원회 : 2018년 11월 22일**

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2018년 08월 08일

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

## 가. 평가 결과

### □ 최종 결과

○ 제약사가 ■■■원/정 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2018년 제 14차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “미란성 및 비미란성 위식도역류 질환의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 임상적 유용성이 열등하다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7.이 적용된 금액보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
- 다만, 제약사가 대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7.이 적용된 금액(■■■원/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘미란성 및 비미란성 위식도역류 질환의 치료’에 허가를 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Ilaprazole, Esomeprazole 제제<sup>1)</sup>, Rabeprazole sodium, Lansoprazole 제제<sup>2)</sup>, Dexlansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole 제제<sup>3)</sup>, S-pantoprazole sodium trihydrate 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- P-CAB 계열의 신청품은 위벽 세포 내의 세관막에 축적된 후, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase의 칼륨 결합 부위에 경쟁적으로 결합하여 산 분비를 억제함<sup>4)</sup>.
- 교과서<sup>5)6)</sup>에서는 신청품을 “위식도역류 질환 환자의 치료”에 사용되고 프로톤 펌프억제제(PPI)의 단점이 보완된 약제로 소개하고 있음.
  - 교과서<sup>7)8)</sup> 및 임상진료지침<sup>9)10)11)</sup>에 따르면 미란성 및 비미란성 위식도역류 질환에 있어 프로톤 펌프 억제제(PPI)가 히스타민 수용체 길항제(H<sub>2</sub>-RA)보다 우월한 효과를 보여, 가장 효과적인 치료제로 권고됨(근거 및 권고 등급: 1A).

- [3상, CJ APA 304]<sup>12)</sup> 미란성 식도염 환자(erosive esophagitis) 302명을 대상으로 tegoprazan 50mg 1일 1회 경구 투여한 후 치료효과가 esomeprazole 40mg 대비 비열등함을 입증하고 안전성을 확인하고자 한, 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조인 제 3상 임상 시험을 수행한 결과, 주 분석군인 PPS(Per Protocol Set)분석군에서의 1차 유효성 평가변수인 상부위장관 내시경 검사상 LA 분류법에 따른 8주 누적 치유<sup>13)</sup>율은 tegoprazan 50mg 투여군에서 █████%로 esomeprazole 40mg 투여군(█████%)과 비교하여 비열등함을 보였음(Non-inferiority margin █████, 95% CI █████, P █████).
  - 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █████%(█████), █████%(█████), esomeprazole 40mg에서 각각 █████%(█████), █████%(█████)로 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 가장 많이 발현된 이상반응은 ‘Gastrointestinal disorders’로 tegoprazan 50mg 투여군에서 █████%, esomeprazole 40mg 투여군에서 █████%였음.
- [2상, CJ APA 201]<sup>14)</sup> 미란성 식도염 환자(erosive esophagitis) 206명을 대상으로 tegoprazan 50mg 및 esomeprazole 40mg을 1일 1회 경구 투여한 후 두 약물의 안전성 및 유효성을 비교하여 tegoprazan의 적정 용법 및 용량을 평가하고자 한, 이중눈가림, 무작위배정, 용량-탐색 임상시험을 수행한 결과, 주 분석군인 FAS(Full Analysis Set)군에서의 1차 유효성 평가 변수인 8주 후 미란성 식도염 누적(내시경 검사상) 치료율에서 tegoprazan 50mg군은 Esomeprazole 40mg군 대비 비열등하였음(Non-inferiority margin █████, 90% CI █████, P █████).
  - 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █████%(█████), █████%(█████), esomeprazole 40mg에서 각각 █████%(█████), █████%(█████)로 투여군 간 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 가장 많이 발현된 이상반응은 ‘Gastrointestinal disorders’로 tegoprazan 50mg 투여군에서 █████%, esomeprazole 40mg 투여군에서 █████%였음.
- [3상, CJ APA 302]<sup>15)</sup> 비미란성 위식도역류 질환(non erosive esophagitis) 환자 324명을 대상으로 tegoprazan 50mg 또는 위약을 4주간 1일 1회 경구 투여한 후, tegoprazan 50mg의 유효성 및 안전성을 평가하고자 한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 치료적 확증 임상시험 결과, 1차 평가변수인 투여 후 4주 RDQ 평가점수를 이용한 7일 연속 주증상의 소실률에서 tegoprazan 50mg 투여군이 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 높았음(P █████).
  - 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █████%(█████),

■%(■), 위약군에서 각각 ■%(■), ■%(■)로 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p ■).

- 관련학회<sup>16)17)18)</sup>에서는 신청품이 기존의 PPI에서 나타나는 단점(느린 약효 발현, 야간 산분비 억제 실패, 식사 영향에 따른 약물 투여 제한, 약물상호작용 우려, CYP2C19 유전형에 따른 개인간 약효 차이 등)을 극복하고, unmet needs를 충족시켜줄 수 있는 적절한 치료제(빠른 효과, 긴 약물 반감기와 작용 지속시간, 높은 야간 위산 분비억제 효과, 음식물 섭취와 무관한 투여, 낮은 약물상호작용 및 낮은 개인간 약효 차이 등)로 판단함.

### ○ 비용 효과성

- 신청품은 “미란성 및 비미란성 위식도역류 질환의 치료”에 허가받은 칼륨 경쟁적 산분비 억제제(P-CAB)로 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 관련 학회의견 등을 고려하여 프로톤 펌프 억제제(PPI)를 대체약제로 선정함<sup>19)</sup>.
- 신청품은 대체약제와의 임상시험, 교과서, 임상진료지침, 관련 학회 의견, 전문가 자문 등을 고려 시 대체약제 대비 임상적 유용성은 유사하나, 소요비용이 고가임.
- 신청품의 1일 소요비용은 ■으로, 대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7이 적용된 금액인 ■ 대비 고가로 비용 효과적이지 않음.

### ○ 재정 영향<sup>20)</sup>

#### 1) 신청약가 기준

- [미란성 위식도역류 질환] 해당 적응증의 대상 환자수<sup>21)</sup>는 약 ■명이며, 제약사 제출 예상사용량<sup>22)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>23)</sup> 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되고, PPI의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 증가될 것으로 예상됨<sup>24)</sup>.
- [비미란성 위식도역류 질환] 해당 적응증의 대상 환자수<sup>25)</sup>는 약 ■명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>26)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>27)</sup>은 1차년도 약 ■원, 3차년도 약 ■원이며, PPI의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 증가될 것으로 예상됨.<sup>28)</sup>

#### 2) 대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7이 적용된 금액 기준

- [미란성 위식도역류 질환] 제약사 제출 예상사용량<sup>29)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되며, 대체약제 가중

평균가의 가산으로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원이 증가될 것으로 예상됨<sup>30)</sup>.

- [비미란성 위식도역류 질환] 제약사 제출 예상사용량<sup>31)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원이 되며, 대체약제 가중평균가의 가산으로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원이 증가될 것으로 예상됨.<sup>32)</sup>

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

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

## Reference

- 1) Esomeprazole, Esomeprazol strontium tetrahydrate, Esomeprazol magnesium
- 2) Lansoprazole, Lansoprazole(LFDT)
- 3) Pantoprazole sodium, Pantoprazole hemimagnesium monohydrate
- 4) Yuko Akazawa et al. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(6) 845 - 852.
- 5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 317 Peptic Ulcer Disease and Related Disorders.
- 6) Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 3rd ed. (2019). Ch. 24 Gastroesophageal Reflux Disease.
- 7) Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 3rd ed. (2019). Ch. 24 Gastroesophageal Reflux Disease.
- 8) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 317 Peptic Ulcer Disease and Related Disorders.
- 9) 위식도역류 질환임상진료지침 개정안 2012 (대한소화기기능성질환·운동학회).
- 10) Journal of Gastroenterology and Hepatology 23 (2008) 8 - 22. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: Update.
- 11) Surg Endosc(2014) 28:1753-1773. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease.
- 12) [REDACTED]
- 13) 치유는 LA 분류법에 따른 미란 또는 균열이 “존재하지 않는(not present)” 경우를 말함. “존재하지 않는(not present)”의 정의: No breaks(erosions) in the esophageal mucosa(however, edema, erythema, or friability may be present)
- 14) [REDACTED]
- 15) [REDACTED]
- 16) 대한소화기기능성질환·운동학회 ([REDACTED])
- 17) 대한내과학회([REDACTED])
- 18) 대한소화기내시경학회 ([REDACTED])
- 19) 허가사항 및 급여기준(안)을 고려 시 미란성 위식도역류 질환의 치료인 경우 Ilaprazole, Esomeprazole 제제, Rabeprazole sodium, Lansoprazole제제, Dexlansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole 제제, S-pantoprazole sodium trihydrate와 모두 대체가능하나, 비미란성 위식도역류 질환의 경우 Esomeprazole 제제, Rabeprazole sodium, Lansoprazole제제, Dexlansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole 제제, S-pantoprazole sodium trihydrate과 대체가능할 것으로 판단됨.
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21) 2015-2017년 청구자료에서 상병 [REDACTED]([REDACTED])에 Ilaprazole, Esomeprazole, Esomeprazol strontium tetrahydrate, Esomeprazol magnesium, Rabeprazole sodium, Lansoprazole, Lansoprazole(LFDT), Dexlansoprazole Omeprazole, Pantoprazol sodium, Pantoprazole hemimagnesium monohydrate, S-pantoprazol sodium trihydrate을 사용한 환자 중 초치료 권장용량으로 사용한 환자수로만 산출하여 해당 3개년의 연평균성장율(CAGR)을 적용 후 당해연도 환자수(2018)를 추정함. 미란성 및 비미란성 위식도역류 질환 중복환자를 제외하지 않아 환자수가 과대 추정되었을 가능성이 있음.
- 22) 제약사 제출 예상 사용량

|                                 | 1차년도(2019) | 2차년도(2020) | 3차년도(2021) |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| 미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장  |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장 |            |            |            |
| 제약사 예상 신청품의 시장점유율               |            |            |            |
| 미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(a)   |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(b)  |            |            |            |
| 신청품 총 예상 사용량(a+b)               |            |            |            |

23) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

24) 재정증감액 = (신청약가-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

25) 2015-2017년 청구자료에서 상병 [ ]( [ ])에 Esomeprazole, Esomeprazol strontium tetrahydrate, Esomeprazol magnesium, Rabeprazole sodium, Lansoprazole, Lansoprazole(LFDT), Dexlansoprazole Omeprazole, Pantoprazol sodium, Pantoprazole hemimagnesium monohydrate, S-pantoprazol sodium trihydrate를 사용한 환자 중 초치료 권장용량으로 사용한 환자수 (Esomeprazole 제제, Rabeprazole sodium, Pantoprazole 제제, S-pantoprazole sodium trihydrate의 경우 치료용량과 유지용량이 구분되지 않아, 미란성 위식도역류 질환에서의 각 성분별 초치료 권장용량으로 사용한 환자수 비율을 사용하여 환자수를 보정함)로만 산출하여 해당 3개년의 연평균성장률(CAGR)을 적용한 후 당해연도 환자수(2018)를 추정함. 미란성 및 비미란성 위식도역류 질환중복환자를 제외하지 않아 환자수가 과대 추정되었을 가능성이 있음.

26) 제약사 제출 예상 사용량

|                                 | 1차년도(2019) | 2차년도(2020) | 3차년도(2021) |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| 미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장  |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장 |            |            |            |
| 제약사 예상 신청품의 시장점유율               |            |            |            |
| 미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(a)   |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(b)  |            |            |            |
| 신청품 총 예상 사용량(a+b)               |            |            |            |

27) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

28) 재정증감액 = (신청약가-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

29) 제약사 제출 예상 사용량

|                                 | 1차년도(2019) | 2차년도(2020) | 3차년도(2021) |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| 미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장  |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장 |            |            |            |
| 제약사 예상 신청품의 시장점유율               |            |            |            |
| 미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(a)   |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(b)  |            |            |            |
| 신청품 총 예상 사용량(a+b)               |            |            |            |

30) 재정증감액 = (대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7.이 적용된 금액-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

31) 제약사 제출 예상 사용량

|                                 | 1차년도(2019) | 2차년도(2020) | 3차년도(2021) |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| 미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장  |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 대체약제(PPI) 전체시장 |            |            |            |
| 제약사 예상 신청품의 시장점유율               |            |            |            |
| 미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(a)   |            |            |            |
| 비미란성 위식도역류 질환에서의 신청품 예상 사용량(b)  |            |            |            |
| 신청품 총 예상 사용량(a+ b)              |            |            |            |

32) 재정증감액 = (대체약제 가중소요비용에 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.7이 적용된 금액-적용증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량