

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ipragliflozin L-proline(as ipragliflozin 50mg) 64.3mg
(슈글렛정50밀리그램, 한국아스텔라스제약㈜)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 ipragliflozin L-proline(as ipragliflozin 50mg) 64.3mg

효능 효과 :

- 이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동 요법의 보조제로 투여한다.
 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
 2. 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제7차 약제급여평가위원회 : 2015년 6월 4일

- 급여기준 자문위원회 심의일 : 2015년 2월 12일)

※ 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

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로 Dapagliflozin 대비 혈당강하효과 등 효과 측면에서 비열등하고 투약비용은 동일하므로 급여의 적정성이 있음.
 - 단, 제약사가 약가협상생략기준금액 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 SGLT-2 저해제인 Dapagliflozin이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
 - SGLT2 inhibitor는 가이드라인에서 제 2형 당뇨병 환자의 치료제로 추천되고 있으며²⁾, 신청품은 SGLT2 선택성이 SGLT1보다 2.54배로 높은 나트륨-글루코스-공동수송체2(SGLT2)의 저해제로서, SGLT2를 매개한 포도당 재흡수를 억제하여 요중 포도당 배설을 촉진하는 새로운 기전의 혈당강하제임³⁾.
 - SGLT inhibitor는 HbA1c를 0.5-1.0% 정도 감소시키며, 저혈당 유발의 위험성이 중등도이고, 체중을 감소시키는 경향성을 보임^{4,5)}. 또한 신청품 투여로 인한 매우 흔한 이상 반응은 생식기 감염 및 요로 감염이었으며, 임상시험에서 이상반응으로 인해 투여 중단을 유발한 경우는 드물었음.
 - SGLT2 inhibitor는 insulin 분비와 무관하게 선택적으로 작용하며, 뇨를 통해 배출 가능한 glucose threshold 이상의 양을 배출시키지 않으므로 저혈당의 위험성이 낮은 임상적 특징을 가짐⁶⁾.
 - 신청품과 위약대비 3상 임상시험 결과^{7,8,9,10)} 혈당강하능(HbA1c)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 체중 감소의 경향도 유의하게 나타남. 또한 동일계열 약제인 dapagliflozin 대비 간접비교¹¹⁾에서도 비열등성을 입증함.

[단독투여 위약대조 임상시험]

- 적어도 12주 전에 진단받은 HbA1c 7.4%~10.5%, BMI 20~45kg/m²인 20세 이상의 일본인 제2형 당뇨병 환자(n=129)를 대상으로 16주간 무작위배정, 이중 맹검, 위약 또는 metformin 대조 3상 임상 시험 결과¹²⁾, 기저 상태로부터 HbA1c(%)이 위약 투여군 대비 Ipragliflozin 투여군에서 유의하게 감소했음(placebo-adjusted mean change: $-1.24 \pm 0.15\%$ [95%CI $-1.54, -0.95$], $p < 0.001$).
- 기저 상태 대비 평균 FPG¹³⁾ 감소 효과는 ipragliflozin투여군이 위약 투여군대비 통계적으로 유의한 차이를 보임.(adjusted mean difference: $-45.8 \pm 4.9\text{mg/dL}$ [95%CI $-55.5, -36.1$], $P < 0.001$).
- 전체 이상반응은 양군에서 유사하였으며 (59.7% vs. 53.2%, $P = 0.482$), 치료와 연관된 이상반응의 경우는 신청품 및 위약군에서 각각 16.1%, 9.0%로 신청품군에서 많이 발생하였으나 통계적인 유의성은 없었음.($P = 0.287$).
 - ✓ 저혈당 관련 이상반응은 신청품군에서 1건(1.6%)발생하였으며, 요로감염(urinary tract infection) 관련 이상반응은 위약군에서 1건(1.5%), 생식기 감염(genital infection) 관련 이상반응의 경우 신청품군에서 2건(3.2%)발생함.

[Metformin 병용투여 위약 대조 임상시험]

- Metformin 단독 요법으로 불충분한 혈당조절($7.4\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.9\%$)을 보이는 일본인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중 맹검, 평행 설계, 위약 대조 3상 임상시험을 24주간 수행(n=168)한 결과¹⁴⁾, 24주 시점에서 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 ipragliflozin투여군($-0.87\% \pm 0.655\%$)이 위약 투여군($0.38\% \pm 0.703\%$)대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(adjusted mean difference: -1.30% [95%CI $-1.501, -1.095$], $p < 0.001$).
- 기저 상태 대비 평균 FPG 감소 효과는 ipragliflozin투여군($-1.23 \pm 1.484\text{mg/dL}$)이 위약 투여군($0.59 \pm 1.526\text{mg/dL}$)대비 통계적으로 유의한 차이를 보임.(adjusted mean difference: -2.19 mg/dL [95%CI $-2.609, -1.769$], $P < 0.001$).
- 이상반응의 경우 양군에서 비슷하게 발생하였음. 저혈당 관련 이상반응을 관찰되지 않았으나, 삼투성 이뇨작용(osmotic diuresis)으로 인한 다뇨 및 변비 관련 이상반응은 위약 대비 신청품군에서 더 높게 나타남.(5.4 vs. 1.8% 및 4.5 vs. 1.8%). 방광염(Cystitis)은 신청품군에서 덜 발생하였으며, 생식기 감염(genital infection)관련 이상반응은 관찰되지 않음.

[Thiazolidinedione계 병용투여 위약 대조 임상시험]

- Pioglitazone(15,30 or 45mg/day) 단독 요법의 4주 이상 투여에도 불구하고 HbA1c 7.4-9.9%인 일본인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중 맹검, 평행 설계, 위약 대조 3상 임상시험을 24주간 수행하고(n=152, period I), 임상시험 20주 시점에서 $7.4\% \leq \text{HbA1c} < 8.4\%$ 인 환자의 경우 24주 임상시험 종료 후 신청품을 100mg으로 증량하는 open label, 비맹검, 연장 임상시험을 28주간 수행(n=84, period II)한 결과,¹⁵⁾
 - period I 임상시험의 경우, 24주 시점에서 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 ipragliflozin 투여군($-0.64 \pm 0.609\%$)이 위약 투여군($0.22 \pm 0.811\%$) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(adjusted mean difference: $-0.88\% [95\%CI -1.108, -0.648]$, $p < 0.001$).
 - 기저 상태 대비 평균 FPG 감소 효과는 ipragliflozin 투여군($-36.4 \pm 33.35\text{mg/dL}$)이 위약 투여군($6.1 \pm 30.99\text{mg/dL}$) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임.(adjusted mean difference: $-41.0\text{mg/dL} [95\%CI -50.34, -31.66]$, $P < 0.001$).
 - ✓ 전체 이상반응 발생율은 양군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나($p=0.710$), 임상시험약과 관련된 이상반응의 경우 위약군 9.3% 대비 신청품군 25.8%로 통계적으로 유의한 차이가 있었음($p=0.018$). 저혈당 관련 이상반응은 ipragliflozin 투여군에서 중등도의 저혈당 1건($1.0\% [1/97]$) 발생하였으며, 발생 당일에 해소되었음(resolved). 요로감염(urinary tract infection) 관련 이상반응의 발생률은 위약투여군에서 1.9% [1/54], ipragliflozin 투여군에서 3.1% [3/97]였으며, 생식기 감염(genital infection) 관련 이상반응의 경우 ipragliflozin 투여군에서만 2.1% [2/97] 발생함. 다뇨(polyuria) 및 빈뇨(pollakiuria) 관련 이상반응은 ipragliflozin 투여군에서만 13.4% [13/97] 발생하여 신청품군에서 높게 나타났으나, 모두 경증이었음.
 - period II 임상시험의 경우, 24주 이후에도 신청품을 50mg복용한 군의 경우 24주 시점 대비 52주 시점에서의 HbA1c 7.0% 미만인 환자 비율은 33.3% (12/36)에서 44.4% (16/36)였으며, 100mg으로 증량한 군의 경우 24주 시점 대비 52주 시점에서의 HbA1c 7.0% 미만인 환자 비율은 0.0%에서 15.2% (5/33)로 증가함.
 - ✓ 임상시험 시작시점부터 52주까지의 신청품 관련 전체 이상반응은 81.4% (79/97)였으며, 대부분 경증이었음. 저혈당 관련 이상반응은 1.0% (1/97), 요로감염 (urinary tract infection) 및 생식기 감염(genital infection) 관련 이상반응의 발생률은 모두 4.1% (4/97), 다뇨(polyuria) 및 빈뇨(pollakiuria) 관련 이상반응은 13.4% (13/97)로 나타남.

[Sulfonylurea계 병용투여 위약 대조 임상시험]

- Sulfonylurea계 약물16)단독 요법으로 불충분한 혈당조절(기저 HbA1c 7.4-9.9%)을 보이는 일본인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중 맹검, 평행 설계, 위약 대조 3상 임상시험을 24주간 수행하고(n=240, period I), 임상시험 20주 시점에서 불충분한 혈당조절($7.4\% \leq \text{HbA1c} < 8.4\%$)을 보이는 환자의 경우 24주 임상시험 종료 후 신청품을 100mg으로 증량하는 open label, 비맹검, 연장 임상시험을 28주간 수행(n=178, period II)한 결과¹⁷⁾,
- period I 임상시험에서 24주 시점의 기저 상태 대비 평균 HbA1C 감소 효과는 ipragliflozin투여군($-0.83 \pm 0.717\%$)이 위약 투여군($0.32 \pm 0.963\%$) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(adjusted mean difference: $-1.14\%[95\%CI -1.348, -0.936]$, $p < 0.001$).
 - ✓ 기저 상태 대비 평균 FPG 감소 효과는 ipragliflozin투여군($-41.4 \pm 30.80\text{mg/dL}$)이 위약 투여군($-1.0 \pm 40.20\text{mg/dL}$)대비 통계적으로 유의한 차이를 보임.(adjusted mean difference: $-38.0\text{mg/dL}[95\%CI -45.27, -30.75]$, $P < 0.001$).
 - ✓ 전체 이상반응 발생율 및 임상시험약과 관련된 이상반응 발생율은 신청품에서 더 높게 나타났으나, 양군간 통계적으로 유의한 차이는 없었으며($p=0.032, 1.000$), 대부분 경증으로 나타남. 위약 대비 신청품군에서 높은 발생율을 나타낸 이상반응은 빈뇨(pollakiuria) 및 갈증(thirst)으로 각각 14/166 vs. 1/76명, 12/166 vs. 1/76명으로 나타남.
- period II 임상시험에서 기저상태 대비 52주 시점의 평균 HbA1C 감소 효과는 신청품 50mg 복용군의 경우 -1.02% , 100mg 복용군의 경우 -1.00% 였으며, 24주 이후에도 신청품을 50mg복용한 군의 경우 24주 시점 대비 52주 시점에서의 HbA1c 7.0% 미만인 환자 비율은 50.9% (29/57)에서 29.8%(17/57)로 변화하였으며, 100mg으로 증량한 군의 경우 24주 시점 대비 52주 시점에서의 HbA1c 7.0% 미만인 환자 비율은 0.0%에서 9.9%(7/71)로 증가함.
- ✓ 임상시험 시작시점부터 52주까지의 신청품 관련 전체 이상반응은 86.7%(144/166)였으며, 저혈당 관련 이상반응의 발생률은 4.2% (7/166), 요로감염(urinary tract infection)관련 3.0%(5/166), 생식기 감염(genital infection) 관련 1.8%(3/166), 다뇨(polyuria) 및 빈뇨(pollakiuria) 관련 이상반응은 10.2%(17/166)로 나타남.
- 학회 의견¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾에 따르면, 신청품은 SGLT-2(sodium/glucose cotransporter 2) 저해제로서 정상적인 내인성 포도당의 생성을 손상시키지 않으면서 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 공복 및 식후 혈당을 개선시키는 새로운 계열의 당뇨병 용제임. 동일한 SGLT-2억제제인 dapagliflozin과의 임상적인 효과 및 부작용 등에 대한 직접 비교임상시험은 없으나, 간접비교를 통해 혈당강하 효과는 dapagliflozin대비 유사하거나

나 우월할 것으로 보이고, 저혈당 및 부작용의 발생빈도 및 체중감소 효과는 비슷할 것으로 판단됨.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 허가받은 동일 약리기전(SGLT-2 저해제)의 약제인 dapagliflozin을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 비열등하고²¹⁾, 신청품의 1일 투약비용은 █원으로, 대체약제 1일 투약비용인 █원과 동일임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 █원/정임.²²⁾

○ 재정 영향²³⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수²⁴⁾는 █명이고, 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원이 되고²⁶⁾, 대체 약제의 대체로 인한 재정증가는 없을 것으로 예상됨.
 - 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 기 결정신청(2014.9.5.) 당시 심의
- 2) AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. ENDOCRINE PRACTICE Vol 19 No. 2 March/April 2013
- 3) Veltkamp et al. Combination Treatment With Ipragliflozin and Metformin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 8, 2012
- 4) Conn's Current Therapy 2014. Section 14. Endocrine and Metabolic disorders.
- 5) AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. ENDOCRINE PRACTICE Vol 19 No. 2 March/April 2013
- 6) Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. S.A Jabbour et al. International Journal of Clinical Practice.
- 7) Kashiwagi A et al., Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. Diabetology International 18 Mar 2014
- 8) Kashiwagi A et al., Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes, Obesity and Metabolism Volume 17, Issue 3, pages 304-308, March 2015.
- 9) Kashiwagi A et al., Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study), Diabetol Int 04 jul 2014.
- 10) Kashiwagi A et al., Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study, Diabetol Int 17 jun 2014.
- 11) 제약사 제출자료. 「슈글렛 (Ipragliflozin)의 임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 자료 (vs. Dapagliflozin)」
- 12) Kashiwagi A et al., Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. Diabetology International 18 Mar 2014
- 13) fasting plasma glucose
- 14) Kashiwagi A et al., Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes, Obesity and Metabolism Volume 17, Issue 3, pages 304-308, March 2015.
- 15) Kashiwagi A et al., Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study), Diabetol Int 04 jul 2014.
- 16) treatment with sulfonylurea alone at a stable dose (≥ 1.25 mg/day glibenclamide, ≥ 40 mg/day gliclazide, or ≥ 1 mg/day glimepiride) for ≥ 4 weeks before the screening period.
- 17) Kashiwagi A et al., Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study, Diabetol Int 17 jun 2014.
- 18) 대한내분비학회(██████████)
- 19) 대한내과학회(██████████)
- 20) 대한당뇨병학회(██████████)

- 21) 제약사 제출자료. 「슈글렛 (Ipragliflozin)의 임상적 유용성평가를 위한 간접비교 자료 (vs. Dapagliflozin)」
- 22) 기존계열 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액에 90%를 곱한 금액
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) [REDACTED]
- 25) 제약사 제출 예상사용량 (1차 년도: [REDACTED]정, 2차 년도: [REDACTED]정, 3차 년도: [REDACTED]정)
- 26) 절대재정 소요금액 = 제약사 연도별 예상사용량 × 신청가([REDACTED]원)