

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ertugliflozin L-pyroglutamic acid (as ertugliflozin 5mg, 15mg)
(스테글라트로정 5, 15밀리그램, 한국엠에스디(유))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 ertugliflozin 5, 15mg

☐ **효능 효과 :**

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

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제11차 약제급여평가위원회 : 2018년 8월 23일

- 약제급여기준소위원회 : 2018년 7월 18일

※ 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 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로 대체약제보다 열등하다고 보기 어렵고, 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액¹⁾ 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”로 허가받은 나트륨-글루코스-공동수송체2(SGLT2)의 저해제임²⁾.
- 신청품은 교과서³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 단독요법 혹은 병용요법으로 사용하도록 추천되고 있음.
- [VERTIS MONO - 단독요법]⁷⁾⁸⁾ 식이조절과 운동요법만으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7.0%~10.5%)을 보이는 제2형 당뇨병 성인 환자(n=461)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 26주차 당화혈색소(HbA1c) 변화량임.
 - 26주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(placebo-adjusted mean difference 5mg -0.99%; 95% CI -1.22 to -0.76; p<.001, 15mg -1.16%; 95% CI -1.39 to -0.93; p<.001).
 - 여성에서 생식기 진균 감염이 신청품 투여군에서 위약군보다 유의하게 높게 나타남(16.4%; p=0.043[5mg], 22.6%; p=0.005[15mg] vs. 5.6%[위약]).

- [VERTIS MONO extension - 단독요법 장기연장]⁹⁾¹⁰⁾ 식이조절과 운동요법만으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7.0%~10.5%)을 보이는 제2형 당뇨병 성인 환자(n=461)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약/metformin¹¹⁾ 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 52주차 안전성과 내약성임.
 - 모든 이상 반응과 중대한 이상 반응, 약물관련이상반응은 Ertugliflozin군과 대조군에서 비슷한 결과를 보임.
 - 52주 시점에서 여성에서 생식기 진균 감염이 신청품 투여군에서 위약군보다 유의하게 높게 나타남(26.9%; p=0.010[5mg], 29.0%; p=0.005[15mg] vs. 9.9%[위약/metformin]).
 - 52주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)의 변화량은 26주 시점에서의 감소량이 유지됨(위약/metformin -1.0%, 5mg -0.9%, 15mg -1.0%).
- [VERTIS SITA - sitagliptin 초기 병용투여 위약 대조 임상시험]¹²⁾¹³⁾ 식이조절과 운동요법만으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 8.0%~10.5%)을 보이는 제2형 당뇨병 성인 환자(n=291)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 26주차 당화혈색소(HbA1c) 변화량임.
 - 26주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(placebo-adjusted mean difference E5/S100 -1.2%; 95% CI -1.5 to -0.8; p<.001, E15/S100 -1.2%; 95% CI -1.6 to -0.9; p<.001).
 - 저혈당, 요로감염, 생식기 진균 감염에 대하여 신청품 투여군은 위약군 대비 유의한 차이를 보이지 않음.
- [VERTIS MET - metformin 복용 환자에 신청품 추가 병용투여 위약 대조 임상시험]¹⁴⁾¹⁵⁾ Metformin 단독요법(≥ 1500 mg/일, ≥ 8 weeks)으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자(HbA1c 7.0%~10.5%)(n=621)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약/metformin(met) 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 26주차 당화혈색소(HbA1c) 변화량임.
 - 26주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)이 위약/metformin 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(placebo-adjusted mean difference 5mg/met -0.7%; 95% CI -0.9 to -0.5; p<.001, 15mg/met -0.9%; 95% CI -1.0 to -0.7; p<.001).
 - 약물관련이상반응 중 여성에서 생식기 진균 감염이 Ertugliflozin 15mg에서 위약보다 유의하게 높게 나타남(5.5%[5mg/met], 6.3%; p=0.032[15mg/met] vs. 0.9%[위약/met]).

- 26주 시점에서 DXA(dual energy X-ray absorptiometry)를 통해 측정된 골밀도에 대하여 신청품 투여군은 위약군과 유사한 결과를 보임.
- **[VERTIS SU - metformin 복용 환자에 신청품 추가 병용투여 glimepiride 대조 임상시험]¹⁶⁾¹⁷⁾** Metformin 단독요법(≥ 1500 mg/일, ≥ 8 weeks)으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자(HbA1c 7.0%~9.0%)(n=1326)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, glimepiride/metformin(met) 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 52주차 신청품 15mg의 glimepiride/met 대비 비열등성 입증임.
 - 52주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)의 차이는 glimepiride/met 대비 신청품 15mg/met 투여군에서 0.1%(95% CI -0.0 to 0.24)로 비열등성 마진 0.3%보다 신뢰구간 상한이 낮아 비열등성을 만족함.
 - 저혈당은 신청품 투여군에서 glimepiride군 대비 유의하게 낮게 발생하고(5mg/met 5.6%, 15mg/met 8.2%, glimepiride/met 27.2%), 생식기 진균 감염은 신청품 투여군에서 glimepiride군보다 유의하게 높게 나타남(신청품 투여군 2.1-10%, glimepiride/met 0-1.4%).
- **[VERTIS SITA2 - metformin과 sitagliptin 병용에 신청품 추가 병용 임상시험]¹⁸⁾¹⁹⁾** Metformin과 sitagliptin 병용요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자(HbA1c 7.0%~10.5%)(n=464)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약/metformin/sitagliptin 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 26주차 당화혈색소(HbA1c) 변화량임.
 - 26주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)이 위약 대비 신청품 투여군에서 유의하게 감소했음(placebo-adjusted mean difference 5mg/met/sita -0.7%; 95% CI -0.9 to -0.5; $p < .001$, 15mg/met/sita -0.8%; 95% CI -0.9 to -0.6; $p < .001$).
 - 26주 시점에서 약물관련이상반응은 신청품 투여군에서 위약군보다 높게 나타났으며(5mg/met/sita 10.9%, 15mg/met/sita 14.4%, 위약군 8.5%), 주로 생식기 진균 감염이었음(여성기준 5mg/met/sita 8.0%, 15mg/met/sita 12.7%, 위약/met/sita 1.9%).
- **[VERTIS FACTORIAL - metformin 복용 환자에 신청품 또는 sitagliptin 추가 병용투여 임상시험]²⁰⁾²¹⁾** Metformin 단독요법(≥ 1500 mg/일, ≥ 8 weeks)으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자(HbA1c 7.5%~11.0%)(n=1233)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성약(ertugliflozin 5mg(E5), ertugliflozin 15mg(E15), sitagliptin 100mg(S100) 대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 26주차 당화혈색소(HbA1c) 변화량임.
 - 26주 시점에서 기저 상태로부터 HbA1c(%)의 변화량은 병용투여군²²⁾에서 각각의

약제의 단독투여군²³⁾ 대비 유의하게 높음(E5 대비 E5/S100: -0.5%(95% CI, -0.6 to -0.3), E15 대비 E15/S100: -0.4%(95% CI, -0.6 to -0.3), S100 대비 E5/S100: -0.4%(95% CI : -0.6 to -0.3), S100 대비 E15/S100: -0.5%(95% CI: -0.6 to -0.3)).

- 이상 반응, 중대한 이상 반응, 부작용으로 인한 치료중단은 군간 유의한 차이를 보이지 않음. 약물관련이상반응은 병용투여 군에서 시타글립틴 단독투여 군보다 높게 나타났으며(26주차, S100 4.9%, E5/S100 11.1%, E15/S100 16.0%), 가장 흔한 이상반응은 생식기 진균 감염이었음(여성기준 26주차, E5 4.9%, E15 7.0%, S100 1.1%, E5/S100 5.0%, E15/S100 7.6%).

○ 비용 효과성

- 신청품은 “성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위한 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받았음. 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 동일 적응증 및 약리기전 약물인 dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제보다 효과가 열등하다고 보기 어려우며, 신청품의 1일 소요비용은 ■■■원으로, 대체약제 가중 1일 소요비용인 ■■■원 대비 저렴하므로 비용효과적임.

○ 재정 영향²⁴⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾ 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, ertugliflozin의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 절감될 것으로 예상됨²⁷⁾.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량²⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되며, ertugliflozin의 대체로 인한 재정증분은 없음.

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

○ 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) [REDACTED]
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 397 Diabetes Mellitus
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 397 Diabetes Mellitus
- 4) Consensus statement by AACE/ACE on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary, endocrine practice Vol 24 No.1 January 2018
- 5) American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1)
- 6) 대한당뇨병학회 - 제2형 당뇨병 약제치료지침 2017
- 7) Terra S.G. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. Diabetes Obes Metab. 2017 May;19(5):721-728.
- 8) 시험군: Ertugliflozin 5mg, Ertugliflozin 15mg
대조군: 위약(Phase A)
- 9) Aronson R. et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20(6):1453-1460.
- 10) 시험군: Ertugliflozin 5mg, Ertugliflozin 15mg
대조군: 위약/Metformin (Phase A: 위약, Phase B: Metformin)
- 11) Phase A(26주): 위약, Phase B(26주): Metformin
- 12) Miller S. et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Ther. 2018 Feb;9(1):253-268.
- 13) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)
대조군: 위약
- 14) Rosenstock J. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):520-529.
- 15) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin, Ertugliflozin 15mg + Metformin
대조군: 위약 + Metformin
- 16) Hollander P. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. Diabetes Ther. 2018 Feb;9(1):193-207.
- 17) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin, Ertugliflozin 15mg + Metformin
대조군: Glimepiride + Metformin (Glimepiride 용량: 1mg부터 시작하여 최대 6~8mg까지 증량, median 3mg)
- 18) Dagogo-Jack S. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):530-540
- 19) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin + Sitagliptin, Ertugliflozin 15mg + Metformin +

Sitagliptin

대조군: 위약 + Metformin + Sitagliptin

- 20) Pratley R.E. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018 May;20(5):1111-1120
- 21) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)

대조군: Ertugliflozin 5mg(E5), Ertugliflozin 15mg(E15), Sitagliptin 100mg(S100)

- 22) Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)
- 23) Ertugliflozin 5mg(E5), Ertugliflozin 15mg(E15), Sitagliptin 100mg(S100)
- 24) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 25) 제약사 제출 예상 사용량(단위 : 정, 시장점유율 반영)

	1차년도	2차년도	3차년도
5mg	■	■	■
15mg	■	■	■

- 시장점유율 : 1차년도 ■, 2차년도 ■, 3차년도 ■

- 26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가
- 27) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

- 28) 제약사 제출 예상 사용량(단위 : 정, 시장점유율 반영)

	1차년도	2차년도	3차년도
5mg	■	■	■
15mg	■	■	■

- 시장점유율 : 1차년도 ■, 2차년도 ■, 3차년도 ■