

# 스테글라트로정5,15밀리그램(에르투글리플로진L-피로글루탐산)(한국엠에스디(유))

## 가. 약제 정보

| 구 분      | 내 용  |
|----------|--|
| 심의 대상 구분 | 결정신청   |
| 주성분 함량   | 1정 중 ertugliflozin 5, 15mg   |
| 제형 및 성상  | 5mg : 한 면에 '701'이 새겨진 분홍색의 양면이 볼록한 삼각형의 필름코팅정<br>15mg : 한 면에 '702'가 새겨진 빨강색의 양면이 볼록한 삼각형의 필름코팅정  |
| 효능 · 효과  | 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.<br>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.<br>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.<br>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.<br>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.<br>- 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.<br>- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.           |
| 용법 · 용량  | 이 약의 권장 시작용량은 단독요법 및 메트포르민 등 다른 혈당 강하제와의 병용요법에 대하여 1일 1회 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 아침에 경구투여 한다. 이 약 5 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 15 mg으로 증량할 수 있다.<br><br>체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. [사용상의 주의사항, 2. 신중투여 3) 저혈압 항 및 3. 이상반응 2) 특정 이상반응 ① 체액량 감소 항 참조].<br><br>특수집단<br>•신장애 환자<br>이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 |

|        |   |
|--------|---|
|        | <p>시작해서는 안된다.</p> <p>사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.</p> <p>경증의 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p><b>•간장애 환자</b></p> <p>경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p> <p><b>•고령자</b></p> <p>연령에 따른 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적 이므로 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. [사용상의 주의사항, 8. 고령자에 대한 투여 항 참조].</p> |
| 의약품 분류 | 396 (당뇨병용제): 전문, 수입의약품  |
| 품목허가일  | 2018년 8월 17일  |

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

- 대한당뇨병학회 – 제2형 당뇨병 약제치료지침 2017<sup>1)</sup>

#### 1-1. 제2형 당뇨병환자의 경구약제

##### I. 초기치료 원칙

1. 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관 개선 및 적절한 약물치료가 필요하다. [A]
2. 약제의 작용기전과 효능, 부작용, 비용 및 환자의 특성과 선호도를 고려하여 적절한 단독 또는 병합요법 약제를 선택한다. [E]

##### II. 약제치료의 원칙

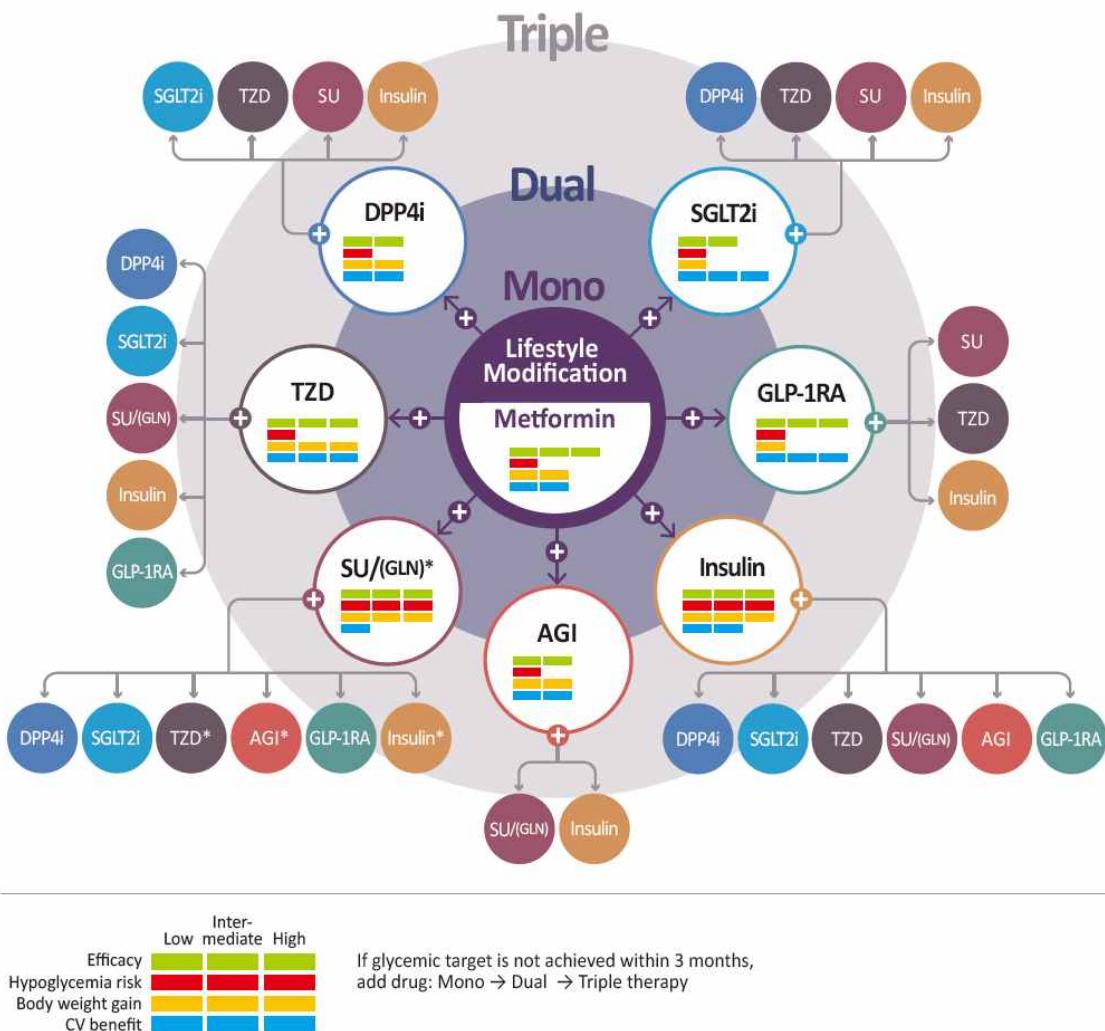
1. 경구약제 단독 요법 시 첫 치료제로 메트포르민을 사용한다. [A]
2. 첫 치료제로 메트포르민 사용이 어려운 경우 임상적 상황을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. [E]
3. 단독요법으로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 서로 다른 약제의 병합요법을 시행한다. [A]
4. 환자에 따라 진단 시점부터 2제 병합요법을 시행한다. [B]
5. 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나 혈당조절이나 부작용을 고려하여 조기에 병합요법을 시행한다. [B]
6. 약제 병합 시 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중 증가, 심혈관질환 위험 등을 고려한다. [E]
7. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용,

1) 근거수준

| 근거 수준 | 정의  |
|-------|---|
| A     | 권고 사항에 대한 명확한 근거가 있는 경우:<br>충분한 검증력을 가지고 잘 수행되어 일반화가 가능한 다기관-무작위 조정 임상연구 (RCT) 결과 혹은 메타분석을 통해 명확하게 입증된 경우 |
| B     | 권고 사항에 대한 신뢰할 만한 근거가 있는 경우:<br>잘 수행된 코호트연구 혹은 환자-대조군 연구를 통해 이를 뒷받침할 만한 근거가 있는 경우                          |
| C     | 권고 사항에 대한 가능한 근거가 있는 경우:<br>신뢰할 수는 없으나 소규모 기관에서 수행된 무작위화된 임상연구결과 혹은 관찰연구 및 중례 보고 등을 통한 관련 근거는 있는 경우       |
| E     | 전문가 권고 사항:<br>권고사항에 대해 뒷받침할 만한 근거는 없으나 대한당뇨병학회 전문가의 의견  |

순응도를 고려하여 선택하는 것이 좋다. [C]

## 2. 제2형 당뇨병 약제치료 알고리듬



새로 진단된 제2형 당뇨병의 치료는 생활 습관 조절부터 시작하여 유지함. 당화혈색소 목표는 6.5% 미만이며, 생활 습관 조절로도 목표에 도달하지 못한 경우 즉시 혈당강하제를 시작함. 첫 진단 시 당화혈색소가 7.5% 미만인 경우 생활습관조절과 함께 metformin 단독요법을 시작할 수 있음. Metformin의 금기증이나 부작용이 있을 경우 환자 상태에 따라 다른 계열 약제로 단독요법을 사용할 수 있음. 초기 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우, 2제 병합요법을 고려함. 이 경우 대개 metformin에 두번째 약제를 병합하는 것이 일반적이나, 환자 상태에 따라 다른 기전을 가진 약제의 병합도 사용할 수 있음. 2제 병합요법으로도 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우 3제 병합요법을 시행함. 약제 병합은 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중 증가, 심혈관질환 발생 및 국내 임상자료 결과 여부를 우선적으로 고려함. 4가지

항목에 대한 각 약제별 특징을 막대 그래프로 표시하였음.

○ AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm<sup>2)</sup>

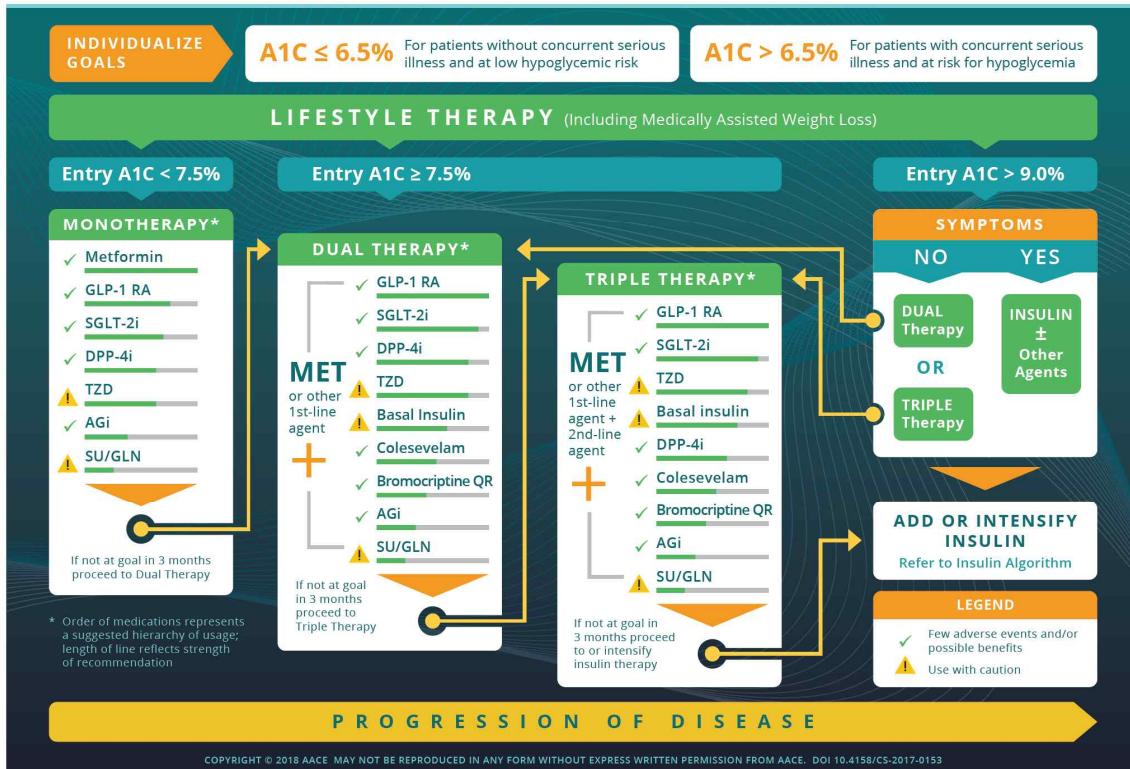
– Principles

- 생활습관 조절은 필수적이나, 약물치료와 동시에 이뤄져야 함.
- 체중 감량은 당뇨병 전단계 환자 및 과체중 당뇨병 환자에게 필수적임.
- 목표 HbA1c 수치는 다양한 요소(연령, 동반 질환, 유병 기간, 저혈당 위험성, 환자의 동기, 복약 순응도, 수명 등)에 근거해서 개인적으로 조절되어야 함. HbA1c 수치 6.5% 이하가 적절한 수준임.
- 공복시 혈당 및 식후 혈당 수치 모두가 조절 목표가 됨.
- 치료제의 선택도 개별적으로 이루어져야 함. 치료제 선택에 영향을 미치는 요소 중 저혈당 유발의 위험성, 체중 증가의 위험성 등을 우선적으로 고려함.
- 초기의 A1C 수치를 근거로 치료요법이 결정되나 상황에 따라 치료요법이 변경되기도 함.
- 치료는 지질, 혈압, 합병증 관리 등과 함께 이뤄져야 함.
- 병용 요법 시 적절한 수준으로 혈당을 조절하기 위해 상보적인 기전을 갖는 약제들의 병용투여가 이루어져야 함.
- 치료요법은 지속적으로 약물복용이 가능하도록 간단해야 함.

---

2) Consensus statement by AACE/ACE on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary, endocrine practice Vol 24 No.1 January 2018

## Glycemic Control Algorithm



- 첫 진단 시 A1C<7.5%인 경우 단독요법을 시작함(metformin이 선호됨).
- 초기 A1C>7.5%이거나 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우, 환자는 2제 요법을 고려함(metformin 포함 요법이 선호되나, 환자에 따라 다른 기전을 가진 약제의 병합도 사용 가능함.)
- 2제 병합 요법으로 3개월 이내 목표 혈당에 도달하지 못하면 3제 요법을 시행함.
- SGLT-2 저해제는 단독요법에서는 metformin과 GLP-1 수용체 작용제에 이어 3번째로 추천되는 약물이고, 2제요법 또는 3제요법에서는 GLP-1 수용체 작용제에 이어 2번째로 추천되고 있음.

## Profiles of Antidiabetic Medications



|                     | MET  | GLP-1 RA                          | SGLT-2i  | DPP-4i  | AGi      | TZD<br>(moderate dose) | SU<br>GLN                   | COLSVL  | BCR-QR   | INSULIN            | PRAML    |
|---------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------|------------------------|-----------------------------|---------|----------|--------------------|----------|
| <b>HYP0</b>         | Neutral  | Neutral                           | Neutral  | Neutral   | Neutral  | Neutral                | Moderate/<br>Severe<br>Mild | Neutral | Neutral  | Moderate to Severe | Neutral  |
| <b>WEIGHT</b>       | Slight Loss  | Loss                              | Loss   | Neutral   | Neutral  | Gain                   | Gain                        | Neutral | Neutral  | Gain               | Loss     |
| <b>RENAL / GU</b>   | Contra-indicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | Exenatide Not Indicated CrCl < 30 | Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)<br><br>Genital Mycotic Infections<br><br>Effective in Reducing Albuminuria | Neutral  | Neutral                | More Hypo Risk              | Neutral | Neutral  | More Hypo Risk     | Neutral  |
|                     |  | Possible Benefit of Liraglutide   | Possible Benefit of Empagliflozin                      |   |          |                        |                             |         |          |                    |          |
|                     |  |                                   |  |   |          |                        |                             |         |          |                    |          |
| <b>GI Sx</b>        | Moderate   | Moderate                          | Neutral  | Neutral   | Moderate | Neutral                | Neutral                     | Mild    | Moderate | Neutral            | Moderate |
| <b>CHF</b>          | Neutral  | See #1                            | See #2   | See #3  | Neutral  | Moderate               | Neutral                     | Neutral | Neutral  | CHF Risk           | Neutral  |
| <b>CARDIAC</b>      |  |                                   |  |   |          | May Reduce Stroke Risk | Possible ASCVD Risk         | Benefit | Safe     | Neutral            |          |
| <b>ASCV</b>         |  |                                   |  |   |          |                        |                             |         |          |                    |          |
| <b>BONE</b>         | Neutral  | Neutral                           | Mild Fracture Risk                                     | Neutral   | Neutral  | Moderate Fracture Risk | Neutral                     | Neutral | Neutral  | Neutral            | Neutral  |
| <b>KETOACIDOSIS</b> | Neutral  | Neutral                           | DKA Can Occur in Various Stress Settings               | Neutral   | Neutral  | Neutral                | Neutral                     | Neutral | Neutral  | Neutral            | Neutral  |

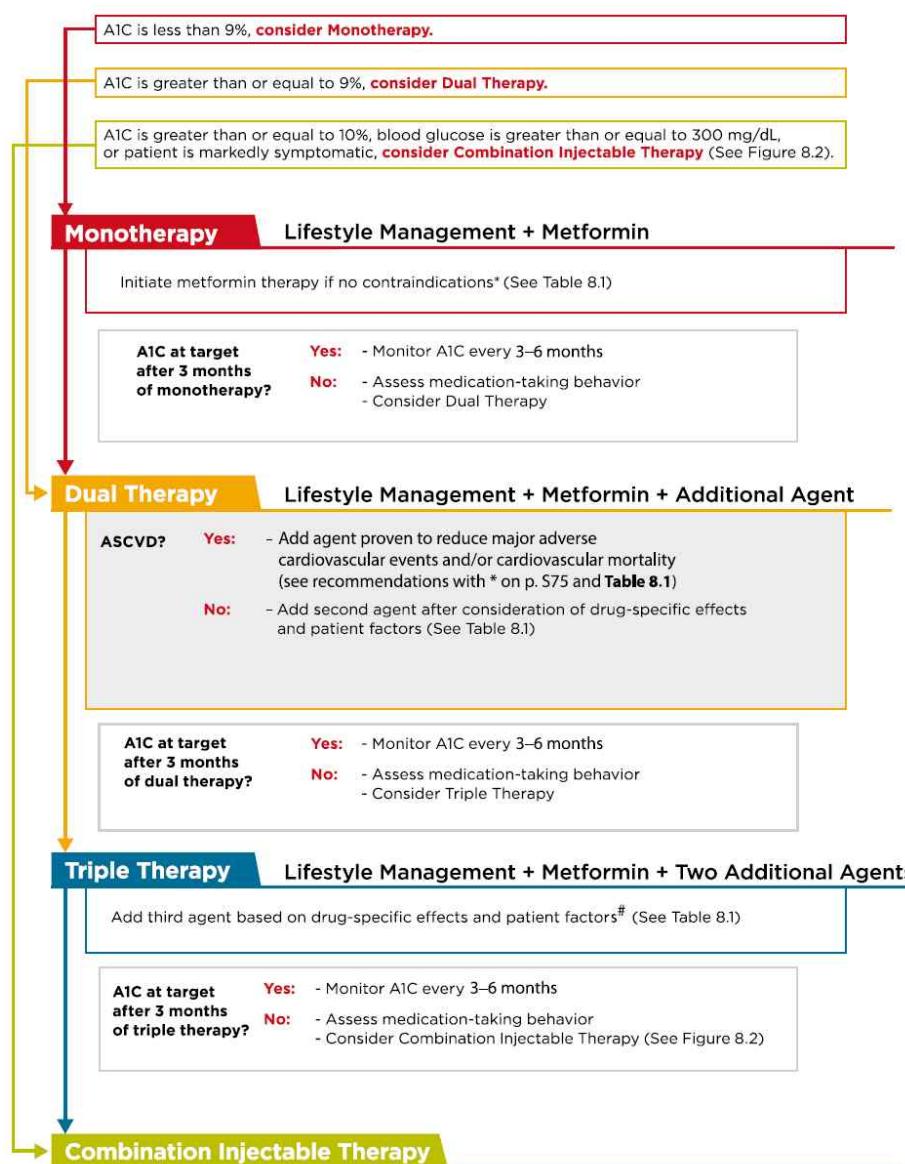
█ Few adverse events or possible benefits    █ Likelihood of adverse effects  
█ Use with caution

1. Liraglutide—FDA approved for prevention of MACE events.
2. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin shown to reduce MACE events.
3. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.

COPYRIGHT © 2018 AACE. MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. DOI 10.4158/CS-2017-0153

○ ADA Guideline, Standards of medical care in diabetes, 2018<sup>3)</sup>

- 목표 당화혈색소<7.0%
- 초기 A1C<9%인 경우 metformin 단독요법을 시행함.
- 초기 A1C≥9%이거나 metformin 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우, 환자는 2제 요법을 고려함.(동맥경화성심혈관질환 여부를 고려하여 두 번째 약제를 선택함(empagliflozin, liraglutide)).
- 초기 A1C≥10%이거나 2제 병합 요법으로 3개월 이내 목표 혈당에 도달하지 못하면 3제 요법을 시행함.



3) American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1)

## (2) 약제 특성

- 신청품은 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”로 허가받은 나트륨-포도당-공동수송체2(SGLT2)의 저해제임<sup>4)</sup>.
  - SGLT2 저해제는 교과서 및 가이드라인에서 제 2형 당뇨병 환자의 치료제로 추천되고 있으며<sup>5)6)7)8)</sup>, 포도당 재흡수를 억제하는 기전으로 insulin과 무관하기 때문에 저혈당 발생률이 낮고, 칼로리 소실과 삼투성이뇨 작용이 유도되어 체중과 혈압이 감소함. Empagliflozin은 당뇨병 치료제 중 최초로 심혈관계 사망 위험감소 효과가 입증되었고, 신청품을 포함한 다른 SGLT2 저해제도 심혈관계 안전성 대규모 임상 진행 중임.
- 당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 대사질환을 통칭함. 제2형 당뇨병은 한국인 당뇨병의 90%~95%를 차지하고 인슐린 감수성 저하와 상대적 인슐린 결핍이 원인임. 심장마비, 뇌졸중, 신부전, 망막증, 신경합병증 등과 같은 만성 합병증을 유발하므로, 당화혈색소를 6.5% 미만으로 조절함과 함께 혈압, 이상지질혈증 등의 위험인자 관리가 필요함.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서<sup>9)</sup> 및 임상진료지침<sup>10)11)12)</sup>에서 “성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 단독 요법 혹은 병용 요법으로 사용하도록 추천되고 있음.

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 397 Diabetes Mellitus

5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 397 Diabetes Mellitus

6) Consensus statement by AACE/ACE on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary, endocrine practice Vol 24 No.1 January 2018

7) 대한당뇨병학회 - 제2형 당뇨병 약제치료지침 2017

8) American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1)

9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 397 Diabetes Mellitus

10) Consensus statement by AACE/ACE on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary, endocrine practice Vol 24 No.1 January 2018

11) American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1)

12) 대한당뇨병학회 - 제2형 당뇨병 약제치료지침 2017

#### (4) 임상시험 결과

- 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 시험 7편이 검색됨.
- [VERTIS MONO - 단독요법]<sup>13)14)</sup> 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]<sup>15)16)</sup> 식이조절과 운동요법만으로 불충분한 혈당조절(HbA1c 7.0%~10.5%)을 보이는 제2형 당뇨병 성인 환자(n=461)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약/metformin<sup>17)</sup> 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%).

13) 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.

14) 시험군: Ertugliflozin 5mg, Ertugliflozin 15mg  
대조군: 위약(Phase A)

15) 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.

16) 시험군: Ertugliflozin 5mg, Ertugliflozin 15mg  
대조군: 위약/Metformin (Phase A: 위약, Phase B: Metformin)

17) Phase A(26주): 위약, Phase B(26주): Metformin

○ [VERTIS SITA – sitagliptin 초기 병용투여 위약 대조 임상시험] <sup>18)19)</sup>  
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] <sup>20)21)</sup> Metformin 단독요법( $\geq$ 1500 mg/일,  $\geq$ 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.

18) 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.

19) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)  
대조군: 위약

20) 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.

21) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin, Ertugliflozin 15mg + Metformin  
대조군: 위약 + Metformin

○ [VERTIS SU - metformin 복용 환자에 신청품 추가 병용투여 glimepiride 대조 임상시험]22)23) Metformin 단독요법( $\geq 1500$  mg/일,  $\geq 8$  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 평가 지표는 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]24)25) 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(여성 기준 5mg/met/sita 8.0%, 15mg/met/sita 12.7%, 위약/met/sita 1.9%).

22) 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.

23) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin, Ertugliflozin 15mg + Metformin

대조군: Glimepiride + Metformin (Glimepiride 용량: 1mg부터 시작하여 최대 6~8mg까지 증량, median 3mg)

24) 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

25) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Metformin + Sitagliptin, Ertugliflozin 15mg + Metformin + Sitagliptin

대조군: 위약 + Metformin + Sitagliptin

- [VERTIS FACTORIAL – metformin 복용 환자에 신청품 또는 sitagliptin 추가 병용투여 임상시험]26)27) Metformin 단독요법( $\geq$ 1500 mg/일,  $\geq$ 8 weeks)으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자(HbA1c 7.5%~11.0%)(n=1233)를 대상으로 다기관, 이중 맹검, 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 병용투여군<sup>28)</sup>에서 각각의 약제의 단독 투여군<sup>29)</sup> 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%).

## (5) 학회의견

- 학회의견<sup>30)31)</sup>에 따르면 스테글라트로정과 동일 기전인 dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin과 직접 비교 임상연구는 없으나, 스테글라트로정의 허가임상 및 기존 약제들의 임상연구를 간접적으로 비교하였을 때, 단독요법 및 병용요법에서 스테글라트로정의 혈당강하 효과는 다른 SGLT2 억제제와 유사하며 부작용의 발생 빈도도 비슷한 것으로 판단되며 안전성에 대한 확립은 추후에 더 많은 데이터가 필요함.

26) 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

27) 시험군: Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)  
대조군: Ertugliflozin 5mg(E5), Ertugliflozin 15mg(E15), Sitagliptin 100mg(S100)

28) Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(E5/100S), Ertugliflozin 15mg + Sitagliptin 100mg(E15/100S)

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

30) 대한당뇨병학회(██████████)

31) 대한내분비학회(██████████)

## (6) 진료상 필수 여부

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

## (7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2018년 7월 18일)

| 구 분              | 세부인정기준 및 방법  |
|------------------|--|
| [일반원칙]<br>당뇨병 용제 | <p>인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 경구용 당뇨병치료제</p> <p>1) 단독요법</p> <p>다음의 하나에 해당하는 경우 Metformin 단독투여를 인정하고, Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제의 단독 투여를 인정하며, 이 경우 투여소견을 첨부하여야 함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가) 혜모글로빈A1C(HbA1C) <math>\geq 6.5\%</math></p> <p>나) 공복혈장혈당 <math>\geq 126\text{mg/dl}</math></p> <p>다) 당뇨의 전형적인 증상과 임의혈장혈당 <math>\geq 200\text{mg/dl}</math></p> <p>라) 75g 경구당부하검사 후 2시간 혈장혈당 <math>\geq 200\text{mg/dl}</math></p> <p>2) 병용요법</p> <p>가) 2제요법</p> <p>(1) 단독요법으로 2~4개월 이상 투약해도 다음의 하나에 해당하는 경우 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>(가) HbA1C <math>\geq 7.0\%</math></p> <p>(나) 공복혈당 <math>\geq 130\text{mg/dl}</math></p> <p>(다) 식후혈당 <math>\geq 180\text{mg/dl}</math></p> <p>(2) HbA1C <math>\geq 7.5\%</math> 경우에는 Metformin을 포함한 2제 요법을 처음부터 인정함.</p> <p>○ Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제를 포함한 2제 요법을 처음부터 인정하며,</p> |

| 구 분   | 세부인정기준 및 방법         |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
|---|---------------------|--------------|-------------|---------------------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
|   | 이 경우 투여소견을 첨부하여야 함. |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
|   | (3) 인정 가능 2제 요법     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 구 분   | Metformin           | Sulfonylurea | Meglitinide | $\alpha$ -glucosidase inhibitor | Thiazolidinedione | DPP-IV inhibitor | SGLT-2 inhibitor |               |               |               |
| Metformin   | [Black]             | 인정           | 인정          | 인정                              | 인정                | 인정               | dapagliflozin    | ipragliflozin | empagliflozin | ertugliflozin |
| Sulfonylurea  | 인정                  | [Black]      | [X]         | 인정                              | 인정                | 인정               | 인정               | [X]           | [X]           | [X]           |
| Meglitinide   | 인정                  | [X]          | [Black]     | 인정                              | 인정                | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
| $\alpha$ -glucosidase inhibitor   | 인정                  | 인정           | 인정          | [Black]                         | [X]               | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
| Thiazolidinedione   | 인정                  | 인정           | 인정          | [X]                             | [Black]           | 인정               | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
| DPP-IV inhibitor  | 인정                  | 인정           | [X]         | [X]                             | [X]               | 인정               | [Black]          | [X]           | [X]           | [X]           |
| SGLT-2 inhibitor  | dapagliflozin       | 인정           | 인정          | [X]                             | [X]               | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
|   | ipragliflozin       | 인정           | [X]         | [X]                             | [X]               | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
|   | empagliflozin       | 인정           | [X]         | [X]                             | [X]               | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
|   | ertugliflozin       | 인정           | [X]         | [X]                             | [X]               | [X]              | [X]              | [X]           | [X]           | [X]           |
| (4) 2제요법 투여대상으로 2제요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정함.  |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 나) 3제요법   |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| ○ 2제 요법을 2~4개월 이상 투여해도 HbA1C가 7% 이상인 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함. 단, 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니되나, Metformin+Sulfonylurea +Empagliflozin은 인정함. |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 나. Insulin 요법   |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 1) 단독요법   |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 가) 초기 HbA1C가 9% 이상인 경우, 성인의 자가면역당뇨병 (LADA), 제1형 당뇨병과 감별이 어려운 경우, 고혈당과 관련된 급성합병증, 신장·간손상, 심근경색증, 뇌졸중, 급성질환 발병 시, 수술 및 임신한 경우 등에는 Insulin 주사제 투여를 인정함.            |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 나) 경구용 당뇨병 치료제 병용투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin요법을 인정함.  |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 2) 경구제와 병용요법  |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| Insulin 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin과 경구용 당뇨병치료제의 병용요법을 인정함.  |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |
| 가) Insulin과 경구용 당뇨병치료제 2종까지 병용요법을 인정함. 단, 경구용 당뇨병 치료제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어  |                     |              |             |                                 |                   |                  |                  |               |               |               |

| 구 분 | 세부인정기준 및 방법   |
|-----|---|
|     | <p>서는 아니 됨.</p> <p>나) <u>Ertugliflozin</u>, Ipragliflozin은 Insulin 주사제와 병용시 인정하지 아니함.</p> <p>다. GLP-1 수용체 효능제</p> <p>1) 경구제와 병용요법</p> <p>가) 투여대상</p> <p>Metformin+Sulfonylurea계 약제 병용투여로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 중</p> <p>(1) 체질량지수(BMI: Body mass index)<math>\geq 25\text{kg}/\text{m}^2</math> 또는</p> <p>(2) Insulin 요법을 할 수 없는 환자</p> <p>나) 투여방법</p> <p>(1) 3종 병용요법(Metformin +Sulfonylurea+GLP-1 수용체 효능제)을 인정</p> <p>(2) 3종 병용요법으로 현저한 혈당개선이 이루어진 경우 2종 병용요법<br/>(Metformin+GLP-1 수용체 효능제)을 인정</p> <p>2) Insulin와 병용요법</p> <p>가) 투여대상</p> <p>기저 Insulin(Insulin 단독 또는 Metformin 병용) 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우</p> <p>나) 투여방법</p> <p>기저 Insulin+GLP-1 수용체 효능제※(+Metformin)을 인정</p> <p>라. 각 단계에서 명시한 기간에 해당하지 않더라도 신속한 변경을 요하는 경우에는 투여소견 첨부 시 사례별로 인정함.</p> <p>마. 복합제는 복합된 성분수의 약제를 투여한 것으로 인정함.</p> <p>바. 급여 인정용량</p> <p>각 약제별 용법·용량 범위 내에서 급여하며, 다음의 인정용량을 초과한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) Repaglinide 경구제(복합제 포함): 1일 최대 6mg</p> <p>2) Pioglitazone 경구제(복합제 포함): 1일 최대 30mg</p> <p>3) Metformin 성분이 포함된 복합제에 Metformin 단일제 추가 투여 시(복합제 용량 포함)</p> <p>가) 일반형: 1일 최대 2,550mg</p> <p>나) 서방형: 1일 최대 2,000mg</p> <p>다) 일반형과 서방형 병용: 1일 최대 2,550mg까지 인정하나, 서방형을 2,000mg까지 투여 시에는 추가투여 할 수 없음</p> <p>4) Glimepiride 성분이 포함된 복합제에 Glimepiride 단일제 추가투여 시: 복합제 내 함량을 포함하여 1일 최대 8mg</p> <p>※ 대상약제</p> |

| 구 분 | 세부인정기준 및 방법   |
|-----|---|
|     | <p>[경구제 중 단일제]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Biguanide계: Metformin HCl</li> <li>· Sulfonylurea계: Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride, Glipizide</li> <li>· Meglitinide계: Mitiglinide calcium hydrate, Nateglinide, Repaglinide</li> <li>· <math>\alpha</math>-glucosidase inhibitor계: Acarbose, Miglyitol, Voglibose</li> <li>· Thiazolidinedione계: Lobeglitazone sulfate, Pioglitazone HCl</li> <li>· DPP-IV inhibitor계: Alogliptin, Anagliptin, Evogliptin, Gemigliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin phosphate, Teneligliptin, Vildagliptin</li> <li>· SGLT-2 inhibitor계: Dapagliflozin, Empagliflozin, <u>Ertugliflozin</u>, Ipragliflozin,</li> </ul> <p>[경구제 중 복합제]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Glibenclamide+Metformin HCl, Gliclazide+Metformin HCl, Glimepiride+Metformin HCl</li> <li>· Mitiglinide calcium hydrate+Metformin HCl, Nateglinide+Metformin HCl, Repaglinide+Metformin HCl</li> <li>· Voglibose+Metformin HCl</li> <li>· Lobeglitazone sulfate+Metformin HCl, Pioglitazone HCl+Metformin HCl</li> <li>· Pioglitazone HCl+Glimepiride, Rosiglitazone maleate+Glimepiride</li> <li>· Alogliptin+Metformin HCl, Anagliptin+Metformin HCl, Evogliptin+Metformin HCl, Gemigliptin+Metformin HCl, Linagliptin+Metformin HCl, Saxagliptin+Metformin HCl, Sitagliptin phosphate+Metformin HCl, Teneligliptin+Metformin HCl, Vildagliptin+Metformin HCl</li> <li>· Alogliptin+Pioglitazone HCl</li> <li>· Dapagliflozin+Metformin HCl, Empagliflozin + Metformin HCl</li> </ul> <p>[주사제]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insulin 주사제</li> <li>· GLP-1 수용체 효능제: Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Lixisenatide</li> <li>· Insulin glargine + Lixisenatide</li> </ul> |

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 미국 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
  - PBAC (2018. 3월): 5mg recommended
    - 신청품 5mg은 dapagliflozin, empagliflozin과 비교 시 유효성, 안전성의 비열등성이 입증되어 sulphonylurea 또는 metformin과의 추가병용요법으로 급여 권고됨.
    - 신청품은 비교약제인 dapagliflozin 10mg, empagliflozin 10mg, 25mg와 비용-최소화 분석 결과, 비용-효과성이 입증됨.
    - 5mg로 불충분한 혈당조절을 보인 환자에게 15mg 투여 시 효과가 개선된다는 근거 자료가 없으며, 5mg와 비교 시 15mg의 부작용 발생율이 높은 점을 고려하여 15mg는 급여 권고되지 않음.
  - PBAC (2018.7.): 15m g recommended
    - 추가 자료 제출을 통해 15mg의 임상적 유용성이 인정됨.