

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Cinacalcet 25mg, 75mg

(레그파라정, 제일기린)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 25mg: 1 정 중 cinacalcet 25mg
- 75mg: 1 정 중 cinacalcet 75mg

☐ **효능 효과 :**

- 투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2010년 제8차 약제급여평가위원회 : 2010년 8월 19일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 8월 16일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 [REDACTED] 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2010년 제8차 약제급여평가위원회 평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료”에 허가받은 약제로, 칼슘 및 인 농도가 높은 환자군에 투여할 수 있는 장점이 있으나, 대체약제와의 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
 - 레그파라정 25mg: [REDACTED]
 - 레그파라정 75mg: [REDACTED]

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀·난치성 질환에 해당하나¹⁾, 현재 동일 적응증에 허가받은 paricalcitol 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 만성신부전 환자의 이차성 부갑상선기능항진증에서 PTH 조절에 사용하는 약제로²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾, 칼슘수용체에 작용하여 PTH의 합성 및 분비를 억제하고 혈청 칼슘과 인을 감소시키는 새로운 기전의 치료제임²⁾.
- PTH가 상승한 투석 중인 만성신부전 환자에서 PTH를 낮추기 위하여 calcitriol 및 기타 vit D제제, calcimimetics의 사용 또는 calcimimetics와 calcitriol 또는 기타 vit D제제의 병용이 추천됨⁸⁾.
- PTH $\geq$ 300pg/mL, Ca $\geq$ 9.0mg/dL인 환자를 대상으로 위약대조, 이중맹검 임상시험을 수행한 결과, 14주 후에 PTH $\leq$ 250pg/mL인 환자의 비율은 cinacalcet이 위약보다 유의하게 많았음⁹⁾. (cinacalcet 51.4%, 위약 2.8%, p<0.001; cinacalcet 72명, 위약 71명)

- 임상시험 종료 시 median iPTH는 cinacalcet에서 유의한 감소가 있었으나(606.5→241.0), 위약은 유의한 차이가 없었음(552.0→544.0)
- cinacalcet은 위약과 비교 시 혈청 칼슘, 인, 칼슘-인 수치의 유의한 감소가 있었음.
- 만성 신장질환 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증 치료를 목적으로 한 임상시험을 메타분석한 결과¹⁰⁾, cinacalcet과 위약의 모든 원인의 사망률은 유의한 차이가 없었으나(5trials, 1,285명; RR 0.75; 95%CI,0.30~1.88), 치료 종료 시 PTH 수치는 cinacalcet이 위약보다 유의하게 낮았음.(4trials, 1,278명; WMD¹¹⁾ -290.49pg/mL ;95% CI, -359.91~ -221.07)
 - cinacalcet과 위약군의 인 결합제, calcitriol, vit D analogues의 사용에 유의한 차이를 나타내지 않았음.(5 trials)
 - cinacalcet군에서 오심, 구토의 위험이 증가하였고, 저혈압 발생 빈도가 낮음. 다만, 소수의 임상시험에서 보고되었으므로 해석에 주의해야함.
 - 치료 종료 시 혈청 칼슘(3 trials, 1,201명; WMD -0.85mg/dL; 05%CI, -1.14~ -0.56), 혈청 인(1,195명; WMD -0.29mg/dL; 95%CI, -0.50~-0.08), 칼슘×인(3 trials, 1,204명; WMD -7.90mg²/dL²; 95%CI, -10.25~-5.54) 수치는 위약과 비교 시 cinacalcet에서 유의하게 낮았음.
- 만성 신장질환 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증 치료 목적의 임상시험을 메타분석한 결과¹²⁾, 모든 원인의 사망률은 cinacalcet과 위약 사이에 유의한 차이가 없었으나(4 trials, 1,184명; RR 0.81; 95% CI, 0.45~1.45), 갑상선절제술(RR 0.07; 95% CI, 0.01~0.55), 골절(RR 0.46; 95% CI, 0.22~0.95), 심혈관질환으로 인한 입원(RR 0.61; 95% CI, 0.43~0.86)발생율은 cinacalcet이 유의하게 낮았음.

○ 비용 효과성

- 신청품과 동일 적응증에 허가 받은 약제 중 혈청 칼슘 및/또는 인 수치가 상승한 이차성 부갑상선기능항진증 환자에서 사용할 수 있는¹³⁾ paricalcitol을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간당 총 소요비용(■■■■■원)은 대체약제의 총 소요비용(■■■■■원)보다 고가임¹⁴⁾.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: ■■■■■원/25mg정, ■■■■■원/75mg정
- 신청품은 vit D제제 대비 칼슘 및 인 농도가 높은 환자군에 투여할 수 있는 장점이 있고 소요비용이 고가로 경제성평가대상에 해당하나, ■■■■■ 제출된 경제성평가 자료에 의한 신청품의 비용효과성은 불분명함¹⁵⁾.
 - 급여기준(안)에 따른 현행치료와의 비교 자료는 제출되지 않음.

○ 재정 영향¹⁶⁾

- 대상 환자수¹⁷⁾는 1차년도에 []명에서 3차년도에 []명으로 증가할 것으로 예상되나 급여기준(안)에 따른 환자수는 더 적을 수 있음.

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 절대재정소요금액¹⁸⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, paricalcitol의 대체로 인한 재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원으로 증가될 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, paricalcitol의 대체로 인한 재정소요금액은 없음.
 - 신청품과 vit D제제를 병용하는 경우 재정소요금액이 증가할 수 있음.
 - paricalcitol 복용 환자수 기준 신청품의 예상 재정소요금액은 제약사 제시 신청품의 재정소요금액보다 적음²¹⁾.

○ 제 외국 등재 현황

- cinacalcet은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 일본에 등재되어 있음.
 - 단, 신청품의 국내 함량과 동일한 함량은 일본만 등재되어 있음.

Reference

- 1) 해당 질환은 보건복지부의 2010년 「희귀·난치성질환자 의료비지원사업」 대상 질환임.
- 2) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed(2008), Expert Consult
- 3) Brenner: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. 2007(Chapter 56 - Vitamin D, Calcimimetics, and Phosphate-Binders)
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. on-line. McGrawHill.
- 5) Martindale. 36th ed.(2009). Pharmaceutical Press
- 6) KDIGO(Kidney disease improving global outcomes): Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International. 2009;76(113):si-s130
- 7) Westmead NSW (Australia): CARI - Caring for Australasians with Renal Impairment; Use of calcimimetic drugs. Nephrology 2006 Apr;11(S1):S240-4

- 8) KDIGO(Kidney disease improving global outcomes): Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International. 2009;76(113):si-s130
- 9) Masafumi Fukagawa et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 328-335
- 10) Giovanni F.M. Strippoli et al. Meta-Analysis of Biochemical and Patient-Level Effects of Calcimimetic Therapy. American Journal of Kidney Diseases. 2006;47(5):715-726
- 11) WMD: weighted mean difference
- 12) John Cunningham et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney International. 2005;68:1793-1800
- 13) KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201
- 14) 신청품은 단독 또는 vit D제제와 병용하여 사용할 수 있고, 개별 환자의 상태, 병용 약제의 종류 및 용량에 따라 투약비용이 달라지므로, 급여기준(안)에 따라 혈청 칼슘 수치가 상승한 환자군에서 사용할 수 있는 paricalcitol을 대체하는 경우를 기준으로 투약비용을 비교함.

신청품은 허가사항에 따라 혈청칼슘 및 PTH 검사횟수를 반영함.

paricalcitol은 허가사항에 따라 혈청칼슘, 인 및 PTH 검사횟수를 반영함. 다만, PTH의 경우 용량 조절기에는 더 빈번하게 검사를 수행하도록 하고 있으므로, 용량조절기에는 가이드라인(KDOQI, 2003)에 따라 월 1회 측정하는 것으로 함.

- 15) 제약사소명(): .
- 16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) 투석 중인 부갑상선기능항진증 환자 중 vit D 제제 복용 중인 환자수. 과거 3년() 환자수를 기준으로 가중이동평균 방법을 이용하여 향후 연간 환자수를 예측함.
- 18) 절대재정소요금액 = 제약사제시 신청품의 예상사용량 × 신청약가
- 19) 재정증감 = 신청품의 예상사용량에 따른 보정청구량 × (신청품의 소요비용 - 대체약제의 소요비용) 신청품 단독투여 기준.
- 20) 절대재정소요금액 = 제약사제시 신청품의 예상사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산된 신청품금액
- 21) paricalcitol 복용 환자수 기준 신청품의 재정소요금액 = paricalcitol 복용 환자수 × 신청품의 1일 투약비용 ×