

## 약제 영양급여의 적정성 평가결과

finerenone 10mg, 20mg

(케렌디아정 10mg, 20mg(피네레논), 바이엘코리아(주))

**제형, 성분·함량:**

- 1정 중 finerenone 10mg, 20mg

**효능·효과**

- 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소

**약제급여평가위원회 심의일**

**2023년 제11차 약제급여평가위원회: 2023년 10월 12일**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2022년 10월 21일, 11월 25일, 2023년 4월 21일

- 경제성평가소위원회 심의일: 2023년 8월 18일

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 신부전 복합지표 등의 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
  - 다만, 신청품은 대상 환자수에 불확실성이 있고, 기존치료제와 병용하여 추가투여되는 약제로, 재정증가 우려가 상당함에 따라 이를 고려한 협상의 필요성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ACE억제제, ARB제제가 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자의 치료에 사용하는 무기질 코르티코이드 수용체(MR)의 비스테로이드성 선택적 길항제로, MR의 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유화를 약화시키는 약제임.<sup>1)</sup>
- 교과서<sup>2)</sup>에서 신청품은 미네랄코르티코이드(MR) 길항제로서 CKD환자의 단백뇨를 감소시키며, 신장 및 심혈관 질환의 예후를 개선시키는 것으로 언급됨. 또한 해당 약제가 CKD 성인환자의 신장기능 저하, 비치명적 심근경색, 질환으로 인한 사망위험 감소를 위해 FDA 승인을 받은 것으로 언급됨.
- 임상진료지침<sup>3)</sup>에 따르면 eGFR  $\geq 25$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 정상 혈청 칼륨 농도이면서 최대

내약 용량으로 ACE 억제제 또는 ARB제제를 복용중이며 알부민뇨를 가진 환자에게 신청품을 권고함.

- **[FIDELIO-DKD]**<sup>4)</sup> 18세 이상의 제2형 당뇨병성 만성 신장병 환자를 대상으로 run-in기간(4~16주)동안 최대 내약 용량의 ACE억제제 또는 ARB로 투약 후, screening기간에 선정 기준<sup>5)6)</sup>을 만족한 5,734명을 대상으로 신청품군(n=2,833)과 위약군(n=2,841)으로 1:1 무작위 배정하여 투여<sup>7)</sup>한 뒤, 투여시점으로부터 1개월, 4개월, 이후 4개월 간격 2.6년간 신청품과 위약 간의 유효성, 안전성을 평가하였음.
  - 1차 평가지표인 신장 복합지표<sup>8)</sup>의 발생율은 신청품군에서 17.8%(504/2,833), 위약군에서 21.1%(600/2,841) 발생하여 신청품군이 위약군 대비 유의하게 낮은 발생률을 보였음(HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93).
  - 2차 평가지표인 심혈관계 복합지표<sup>9)</sup>의 발생율은 신청품군에서 13.0%(367/2,833), 위약군에서 14.8%(420/2,841) 발생하여 신청품군이 유의하게 낮았음(HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99).
  - 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군에서 이상반응 발생률은 유사하였으며 심각한 이상반응은 각각 31.9%, 34.3% 였고 고칼륨혈증과 관련된 이상반응이 18.3%, 9.0%로 신청품군에서 2배 높게 나왔으나 치명적인 고칼륨혈증 부작용은 보고되지 않았음.
- **[FIGARO-DKD]**<sup>10)</sup> 18세 이상의 제2형 당뇨병성 만성 신장병 환자를 대상으로 run-in기간(4~16주)동안 최대 내약 용량의 ACE억제제 또는 ARB로 투약 후, screening기간에 선정 기준<sup>11)12)</sup>을 만족한 7,437명을 대상으로 신청품군(n=3,686)과 위약군(n=3,666)으로 1:1 무작위 배정하여 투여<sup>13)</sup>한 뒤, 투여시점으로부터 1개월, 4개월, 이후 4개월 간격으로 3.4년간 신청품과 위약 간의 유효성, 안전성을 평가하였음.
  - 1차 평가지표인 심혈관계 복합지표<sup>14)</sup>의 발생율은 신청품군에서 12.4%(458/3,686), 위약군에서 14.2%(519/3,666) 발생하여 신청품군이 유의하게 낮았음(HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98).
  - 2차 평가지표인 신장 복합지표의 발생율은 신청품군에서 9.5% (350/3,686), 위약군에서 10.8%(395/3,666) 발생하였으나 유의한 차이는 없었음(HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01).
  - 기타 평가지표인 모든 원인으로 인한 사망 및 입원은 신청품, 위약군간 유의한 차이가 없었으며, 4주 이상 기준선 대비 eGFR 수치가 57%감소한 환자는 신청품군에서 8.9%, 위약군에서 11.5%로 유의한 차이를 보임.(HR 0.76; 95% CI, 0.65 to 0.90).
  - 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군에서 이상반응 발생률은 유사하였으며 심각한 이상반응은 각각 31.4%, 33.2% 였고 고칼륨혈증과 관련된 이상반응이 신청품군 10.8%, 위약군 5.3% 발생하였으나 사망이나 입원, 투약중지로 이어진 부작용건은 없었음.

- [FIDELITY pooled analysis]<sup>15)</sup> FIDELIO-DKD와 FIGARO-DKD 임상시험의 개별 환자 데이터를 수집하여 신청품(n=6,519)과 위약(n=6,507)의 유효성과 안전성 분석 결과,
  - 1차 평가지표인 심혈관계 복합지표는 신청품군에서 12.7% 위약군에서 14.4% 발생하여 신청품군이 위약군 대비 발생 위험이 14% 감소하였음(HR 0.86; 95% CI 0.78-0.95).
  - 2차 평가지표인 신장 복합지표의 발생률은 신청품군에서 5.5% 위약군에서 7.1% 발생하여 신청품군이 위약군 대비 발생 위험이 23% 감소하였음(HR 0.77; 95% CI 0.67-0.88).
  - 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군에서 이상반응 발생률은 유사하였으며 심각한 이상반응은 각각 31.6%, 33.7% 였고 고칼륨혈증과 관련된 이상반응이 신청품군 14.0%, 위약군 6.9% 발생하였음.
- 관련 학회<sup>16)17)18)</sup>에서는 신청품이 당뇨병성 만성신부전 환자에서 ACE억제제, ARB제제 등에 추가 치료로 신장기능 보호와 심혈관계 합병증 방지에 효과가 있어 궁극적으로 당뇨병성 신증에 의한 말기신부전으로의 진행을 억제하여 신대체 요법을 받는 환자의 수를 억제시킬 수 있으며 심혈관계 합병증 발생을 낮추어 입원율과 사망률을 낮추는 효과를 가져올 수 있다는 의견임.

#### ○ 비용 효과성

- 국내 허가사항, 가이드라인<sup>19)</sup> 등을 참고하여 “제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 환자”의 현행 치료로서 ACE억제제(captopril, lisinopril, ramipril), ARB제제(losartan, irbesartan, fimasartan)를 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 [ ] 원이며, 기존약제와 병용 투여하는 신청품의 특성상 대체 약제 대비 고가임(신청품 포함 병용요법: [ ] ~ [ ] 원, 대체약제: [ ] ~ [ ] 원).
- (경제성평가) 신청품은 기존 요법과 병용하여 투여하는 약제로 ACE억제제, ARB제제 대비 eGFR 수치감소, 신장, 심혈관계 원인 사망률 등을 개선하였으므로 경제성평가 대상에 해당하며, 비용-효용분석 결과 기존 치료법 대비 ICER는 [ ] 원/QALY임.
  - 분석기간, 환자특성, 투여중단, 비용산출 등의 불확실성을 고려한 ICER는 [ ] ~ [ ] 원/QALY임.

#### ○ 재정 영향<sup>20)</sup>

- 제약사 제출 예상사용량<sup>21)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>22)</sup>은 1차년도 약 [ ] 억원, 3차년도 약 [ ] 억원이며, 신청품은 기존 치료제에 추가 투여하는 약제로 절대 재정 소요금액 만큼 재정 소요가 증가할 것으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 6개국(미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음<sup>23)</sup>.

## Reference

- 1) 신청품 국내 허가사항, 사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’
- 2) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e, Chapter 29: Drugs Affecting Renal Excretory Function
- 3) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD
  - 권고수준 1: 대부분의 환자들에게 권고함
  - 권고수준 2: 개별 환자에 따라서 제안할수 있음
  - 근거수준 A: 높은 근거수준으로 평가내용과 효과가 거의 일치
  - 근거수준 B: 중간 정도의 근거수준으로 평가내용과 실제효과가 비슷하나 잠재적으로 다를수 있음
- 4) G.L. Bakris et al, Effect of Finerenone on Chronic Kidney disease Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2020;383:2219-29.
- 5) ACE억제제 또는 ARB로 치료를 받은 환자 임상 선정 기준
  - 1) run-in 방문 전에 4주 이상 ACE억제제 혹은 ARB 또는 둘 다를 복용하고 있는 환자
  - 2) run-in 방문과 함께 ACE억제제와 ARB 둘 중 하나만 시작한 환자(run-in 기간: 4-16주)
  - 3) 스크리닝 방문 전에 4주 이상 용량 조절 없이 라벨 상 최대 내약 용량으로 ACE억제제와 ARB 둘 중 하나를 복용하고 있는 환자

### 6) CKD 환자 임상 선정 기준

CKD 기준 set	UACR(mg/g)	eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	당뇨병성망막병증
1군	30이상 300미만	25이상 60미만	○
2군	30이상 5000이하	25이상 75미만	×

### 7) Finerenone의 eGFR 수치별 투여용량

eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	투여용량
25이상 60미만	10mg 1일 1회, 1달 이후 20mg 1일 1회
60이상	20mg 1일 1회

- 8) ① 4주 이상 eGFR 수치가 기준선 대비 40% 이상 감소  
 ② ESKD(end stage kidney disease) 이거나 eGFR < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 으로 감소  
 ③ 신장원인으로 인한 사망
- 9) ① 심혈관 원인으로 인한 사망  
 ② 심부전으로 인한 입원  
 ③ 비치명적 심근경색  
 ④ 비치명적 뇌졸중
- 10) B. Pitt et al., Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2021;385:2252-63.
- 11) ACE억제제 또는 ARB로 치료를 받은 환자 임상 선정 기준
  - 1) run-in 방문 전에 4주 이상 ACE억제제 혹은 ARB 또는 둘 다를 복용하고 있는 환자
  - 2) run-in 방문과 함께 ACE억제제와 ARB 둘 중 하나만 시작한 환자(run-in 기간: 4-16주)
  - 3) 스크리닝 방문 전에 4주 이상 용량 조절 없이 라벨 상 최대 내약 용량으로 ACE억제제와 ARB 둘 중 하나를 복용하고 있는 환자

### 12) CKD 환자 임상 선정 기준

CKD 기준 set	UACR(mg/g)	eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
1군	30이상 300미만	25이상 90미만
2군	30이상 5000이하	60이상

### 13) Finerenone의 eGFR 수치별 투여용량

eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	투여용량
25이상 60미만	10mg 1일 1회, 1달 이후 20mg 1일 1회

60이상	20mg 1일 1회
------	------------

- 14) ① 심혈관 원인으로 인한 사망  
 ② 심부전으로 인한 입원  
 ③ 비치명적 심근경색  
 ④ 비치명적 뇌졸중
- 15) R. Agarwal et al., Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis, European Heart Journal (2022) 43, 474 - 484
- 16) 대한신장학회( )
- 17) 대한내과학회( )
- 18) 대한당뇨병학회( )
- 19) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21) 제약사 제출 예상 사용량(유지 및 최대 용량 20mg이나 대부분이 eGFR 25-60에 해당하여 10mg로 시작할 것으로 예상하며, 3상 연구 근거로 함량 별 비율 가정)

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
10mg			
20mg			
합			

- 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 23) 제외국 약가 현황

함량	미국	일본	독일	이탈리아	스위스	영국	평균
10mg							
20mg							