

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

ferric hydroxide carboxymaltose complex

(Fe 500mg) 1,800mg

페린젝트주(제이더블유중외제약(주))

제형, 성분·함량 :

- 1병(10ml) 중 수산화제이철카르복시말토오스복염(철로서 500mg) 1800mg

효능 효과 :

- 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자

약제급여평가위원회 심의일

2014년 제3차 약제급여평가위원회 : 2014년 3월 6일

- 급여기준 자문위원회 심의일: 2014년 2월 13일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자”에 허가받은 주사제로, 철 결핍 빈혈 환자에 쓸 수 있는 IV 철분주사제제 중 하나이며, 허가사항에 최대 1회 투여량이 1000mg(Fe)으로 1주 1회 투여 등의 편의성이 있으나, 기존 대체 약제와의 상대적 임상 효과 개선여부는 불분명하고, 대체약제 대비 소요비용이 고가로, 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함
 - 임상 사용상 필요한 함량의 제품(100mg, 1,000mg)이 신청되지 않았음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자”에 허가받은 주사제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ferric chloride, iron dextran, iron hydroxide sucrose complex 주사제가 등재되어 있어, 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 지속방출형 철분 주사제로 안정성이 낮은 Iron sucrose에 비하여 저혈압 등을 유발하는 free iron 방출 위험이 낮고, 고용량의 철분을 투여할 수 있어 주 2-3회 투여 횟수를 주 1회로 단축하는 편의성이 있고, 동일하게 고용량 투여가 가능한 Iron dextran에 비하여 anaphylactic reaction이 낮은 장점이 있음. 또한, Iron sucrose와 Iron dextran에 비하여 투여시간이 짧고 test dose가 불필요한 장점이 있음¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
- 만성신장질환에서 철분주사제는 혈액투석환자에서 권장되나⁵⁾⁶⁾, 신장내과 분야 학회에서 신청품은 혈액투석환자에서 연구대상이 적고, 안전성이 확립되어 있지 않아 급여로 인정하기 어렵다고 회신함⁷⁾
- 산부인과 학회에서는 동일 축적용량을 투여했을시 타 철분주사제와 유효성은 비슷하고, 안전성 측면에서 iron sucrose와 유사 또는 부작용이 낮을 것으로 보이며, 편의성 측면에서 한번에 고용량을 투여하여, 투여 횟수 감소로 인해 병원 방문을 감소

시켜 환자의 불편 및 의료비 감소의 이점이 있음을 회신함⁸⁾

- 염증성 장질환에서 경구철분제보다 철분주사제가 선호되고, 심각한 빈혈($Hb \leq 10g/dl$), 경구철분제에 반응이 불충분한 경우는 반드시 철분주사제를 사용해야함⁹⁾
- 심부전에서 철분주사제 연구는 제한적이고, 장기 안전성에 대한 근거는 아직 없으며, 철분주사제의 부작용이 드물게 보고 되고 있음. 단, 신청품이 한편의 대규모 임상시험에서 운동기능 및 삶의질 개선을 보였음¹⁰⁾¹¹⁾
- 급여기준 자문 위원회¹²⁾에서, 신청품은 교과서, 가이드라인 등에 철 결핍 빈혈 환자에 쓸 수 있는 IV iron compound 중 하나로, 임상논문 등을 참조시 기존 대체 약제와의 상대적 임상 효과 개선여부는 불분명하나, 허가사항에 최대 1회 투여량이 1000mg(Fe)으로 1주 1회 투여 등의 편의성이 있어, 기존 철분주사제와 동일한 기준으로 인정하되, 비용효과성 등을 고려하여 급여여부 결정이 필요하다고 논의됨.

<만성신장질환 관련 논문>

- 만성 신부전(non-dialysis-dependent chronic kidney disease, NDD-CKD) 환자¹³⁾ (n=2,584)를 대상으로, Iron sucrose를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 비열등성(비열등성 마진 $-0.2g/dl$) 임상시험¹⁴⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 평균 Hemoglobin(Hb) 변화(치료기간인 56일 중 가장 높은 값과 baseline의 차이)는 신청품군에서 유의하게 높았음(신청품 1.13g/dl vs iron sucrose 0.92g/dl; 95% CI 0.13-0.28)
 - 2차 결과지표인 Hb 수치가 1g/dl 이상 증가한 환자 비율 및 평균 ferritin, TSAT 변화도 신청품군에서 유의하게 높았음($Hb \geq 1g/dl$, 신청품 48.6% vs iron sucrose 41.0%; 95% CI 3.63-11.57%)
 - 단, 총철투여량이 신청품은 1,500mg, iron sucrose는 1,000mg이었음
 - 응급치료가 필요한 이상반응(사망, 비치명적인 심근경색, 비치명적인 뇌졸중 및 심근경색, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 저혈압)의 비율은 신청품군과 대조군에서 유의한 차이가 없었음(신청품 13.71% vs iron sucrose 12.14%; 95% CI -1.10-4.25)
 - 사전에 정의된 약물 투여와 관련된 일시적인 고혈압은 신청품군에서 유의하게 발생빈도가 높았으나, 투여 30분 후에 대부분 해결되었음.
- 만성 신부전(Hemodialysis-dependent chronic kidney disease, HD-CKD) 및

NDD-CKD) 환자¹⁵⁾(n=517)를 대상으로, standard medical care(SMC)¹⁶⁾를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 임상시험¹⁷⁾을 수행한 결과 (sub-group 인 철분주사제와 비교시)

- 1차 결과지표인 이상반응 발생율은 HD-CKD(n=97) 및 NDD-CKD(n=416) 환자에서 철분주사제 투여군 신청품군 간에 유의한 차이가 없었음. 단, 심각한 이상반응 발생율은 NDD-CKD 환자에서 철분주사제 투여군이 신청품군보다 유의하게 높았음.(신청품군 2.9% vs 철분주사제 투여군11.3%; p<.01)
- 2차 결과지표인 Hb 수치가 1g/dl이상 증가한 환자비율 및 Hb가 12g/dl이상인 환자비율에서 철분주사제 투여군과 신청품군 간에 유의한 차이가 없었음
- 평균 Hemoglobin(Hb) 변화는 HD-CKD 환자에서 철분주사제 투여군 신청품군 간에 유의한 차이가 없었으며, NDD-CKD 환자에서도 유의한 차이가 없었음.(HD-CKD: 신청품군 0.22, 철분주사제 투여군 0.53, NDD-CKD: 신청품군 0.55, 철분주사제 투여군 0.42)
- ferritin 및 TSAT 변화는 NDD-CKD 환자에서 철분주사제 투여군 대비 신청품군에서 유의하게 높았음.
- 단, 총철투여량은 HD-CKD 환자에서 신청품군 200mg 철분주사제군 561mg, NDD-CKD 환자에서 신청품군 958mg, 철분주사제군 699mg 이었음

<염증성장질환 관련 논문>

- 염증성장질환(IBD) 환자¹⁸⁾(n=485)를 대상으로, Iron sucrose를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 비열등성(비열등성 마진 -7%) 임상시험¹⁹⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 Hb 수치가 2g/dl 이상 증가한 환자 비율(84일째)은 신청품군에서 유의하게 높았음(신청품 65.8% vs iron sucrose 53.6%; p=.004)
 - 2차 결과지표인 Hb 수치가 2g/dl 이상 또는 Hb 수치가 정상인 환자의 비율, ferritin 정상($\geq 100\mu\text{g/L}$)비율, TSAT 정상(20-50%) 비율 또한, iron sucrose 대비 신청품군에서 유의하게 높았음(신청품 83.8%, 42.5%, 52.7% iron sucrose 75.9%, 27.3%, 36.4%)
 - 단, 총철투여량은 신청품 1,377mg, iron sucrose 1,160mg이었음
 - 이상반응은 신청품군 13.9%, Iron sucrose군 11.3%로 유의한 차이가 없었음

(p=0.413)

- 염증성장질환(IBD) 환자²⁰⁾(n=200)를 대상으로, 경구철분제 ferrous sulfate를 대조군으로 2:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 비열등성(비열등성 마진 -0.5g/dl) 임상시험²¹⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 평균 Hemoglobin(Hb) 변화(치료기간인 84일 대비 baseline의 차이)는 ferrous sulfate군 대비 신청품군에서 비열등성을 입증함(신청품 3.7g/dl vs ferrous sulfate 2.8g/dl; lower limit of 95% CI -0.44g/dl, p=0.6967)
 - 2차 결과지표인 Hb 수치가 2g/dl 이상 증가한 환자 비율은 2주, 4주에서 신청품군이 유의하게 높았으나, 8주, 12주에서는 유사하였음
 - Ferritin 정상(100-800µg/L) 비율은 전 기간에 걸쳐 신청품군이 유의하게 높았으나, TSAT 정상(20-50%) 비율은 2주, 4주에 신청품군이 유의하게 높았으나, 12주에는 유사하였음.
 - 치료와 관련된 이상반응은 ferrous sulfate군에서 28.5%, 신청품군에서 22.2%였고 이상반응으로 인한 임상 중단률은 각각 7.9%, 1.5%임(p=0.057). 전반적인 이상반응 발생은 두 시험군 사이에서 유의한 차이를 보이지 못함(p=0.0693)

<만성심부전 관련 논문>

- 만성심부전(CHF) 환자²²⁾(n=459)를 대상으로, placebo를 대조군으로 2:1 무작위 배정, double blind 다기관 3상 임상시험²³⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 24주 자가보고 Patient Global Assessment(PGA)와 NYHA functional class가 대조군 대비 신청품군에서 유의하게 개선됨(PGA: Odds ratio for being in a better rank, 2.51; 95% confidence interval [CI], 1.75 to 3.61, NYHA: odds ratio for improvement by one class, 2.40; 95% CI, 1.55 to 3.71)
 - 2차 결과지표인 24주 6-minute walk test와 quality-of-life assessments가 대조군 대비 신청품군에서 유의하게 개선됨(각각 p<.001)
 - 사망률, 이상반응 발생률, 심각한 이상반응 발생률은 두 군간에 유사하였으며, 심혈관질환으로 인한 입원율은 신청품군에서 대조군보다 유의하게 낮았음(hazard ratio, 0.53; 95% CI, 0.25 to 1.09; P=0.08)

<분만후 빈혈 관련 논문>

- 분만 후 빈혈을 가진 여성 환자²⁴⁾(n=291)를 대상으로, 경구철분제 ferrous sulfate를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 임상시험²⁵⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 Hb 수치가 12g/dl 이상인 환자비율은 6주째 ferrous sulfate군 대비 신청품군에서 유의하게 높았음.(신청품군 91.4% vs ferrous sulfate군 66.7%, p<.0001)
 - 2차 결과지표인 Hb 수치가 3g/dl 이상 증가한 환자비율(A), ferritin 변화, TSAT 변화도 ferrous sulfate군 대비 신청품에서 유의하게 높았음.((A)신청품 91.4% vs ferrous sulfate군 64.6%, p<.0001)
 - 약제와 관련된 부작용 발생률은 신청품군 10.6% ferrous sulfate군 21.8%이고, 약제와 관련된 심각한 부작용은 두 군 모두 없었음.
- 분만 후 빈혈을 가진 여성 환자²⁶⁾(n=349)를 대상으로, 경구철분제 ferrous sulfate를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 비열등성(비열등성 마진 -0.5g/dl) 임상시험²⁷⁾을 수행한 결과
 - 1차 결과지표인 평균 Hemoglobin(Hb) 변화(치료기간인 84일 대비 baseline의 차이)는 ferrous sulfate군 대비 신청품군에서 비열등성을 입증함(신청품 3.37g/dl vs ferrous sulfate 3.29g/dl)
 - 2차 결과지표인 Hb 수치가 12g/dl 이상(12-16) 증가한 환자비율은 신청품군과 ferrous sulfate군에서 유의한 차이를 보이지 못하였으며, ferritin(50-800µg/L) 비율, TSAT(20-50%) 비율은 신청품군에서 ferrous sulfate에 비하여 유의하게 높았음.
 - 전반적인 부작용은 두 군 간에 유의한 차이가 없었음(p=.510)
 - 소화기관계 부작용은 ferrous sulfate군에서 신청품군 대비 유의하게 높았고, 주사 부위의 일반적인 부작용은 신청품군에서 유의하게 높았음.

<대량자궁출혈 관련 논문>

- 대량자궁출혈(HUB)이 있는 여성 환자²⁸⁾(n=453)를 대상으로, 경구철분제 ferrous sulfate를 대조군으로 1:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 임상시험²⁹⁾을 수행한 결과

- 1차 결과지표인 Hb 수치가 2g/dl 이상 증가한 환자비율은 6주째 ferrous sulfate 군 대비 신청품군이 유의하게 높았음.(신청품 82% vs ferrous sulfate군 62%; p<.001)
- 2차 결과지표인 Hb 수치가 12g/dl 이상인 환자비율, Hb수치가 3g/dl 이상 증가한 환자비율에서도 ferrous sulfate군 대비 신청품군이 유의하게 높았음.
- 약제와 관련한 심각한 부작용은 발생하지 않음. ferrous sulfate군이 위장관계 부작용(변비, 설사, 구역, 구토)이 더 발생하였고, 신청품군이 일시적인 피로감, 두통, 현기증, 발진, 미각장애가 더 발생함
- 약제와 관련된 부작용으로 임상시험을 중단한 환자는 ferrous sulfate군 7명, 신청품군에서 5명임

○ 비용 효과성

- 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자에 허가받은 주사제는 ferric chloride, iron dextran, iron hydroxide sucrose complex가 요양급여 인정되고 있어, 상기 약제들을 대체 약제로 선정함
- 총철투여량 기준³⁰⁾ 신청품의 투약비용은 ■■■원(혈액투석환자의 경우 ■■■원), 대체 약제 가중 투약비용 ■■■원³¹⁾보다 고가임
- 신청품은 만성신장질환, 염증성 장질환, 심부전, 출산후, 대량 자궁출혈 적응증에서 철분주사제 등과 직접비교 임상시험 결과, 기존 대체 약제와의 상대적 임상 효과 개선여부가 불분명하나, 최대 1회 투여량이 1,000mg(Fe)로 1주 1회 투여 등의 편의성이 있음
- 제약사에서 비용효용분석 경제성평가 자료를 제출하였으나, 기존 대체약제와의 상대적 임상 효과 개선여부가 불분명함

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수³²⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량³³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 ■■■원, 3차년도에 ■■■원이 되고, 기존 철분주사제³⁵⁾의 대체로 재정소요금액³⁶⁾은 1차년도에 ■■■원, 3차년도에 ■■■원으로 증가될 것으로 예상됨.

- 제약사에서 제시한 예상사용량은 신청품의 적응증 중 만성신부전, 염증성 장질환만을 대상으로 환자수를 산출하고, 예상 점유율을 1차년도 █████%, 3차년도 % 적용하였으며, 환자 1인당 1년에 1회 1,000mg만을 투여한다고 가정한 점을 고려시 과소 추정되었을 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음.
- 단, 미국에는 750mg이 유럽국가에는 100mg, 500mg, 1,000mg(일부국가)이 등재 또는 허가되어 있음.

Reference

- 1) MHRA, Public assessment report Ferinject 50mg Iron/ml solution for injection/infusion DCPAR,
- 2) Brenner and Rector's the Kidney, Ninth Edition(2012) Chapter 56 Hematologic Aspects of Kidney Disease
- 3) Geisser et al, The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject): structure/reactivity relationships of iron preparations. Port J Nephrol Hypert 2009; 23(1): 11-16
- 4) 철분주사제별 허가사항
- 5) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (2006)
- 6) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. Kidney Int Suppl. 2012 Aug;2(4):279-335.
- 7) 대한내과학회() & 대한신장학회()
- 8) 대한산부인과학회()
- 9) Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases 2007. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1545.1553
- 10) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012
- 11) Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians 2013. Qaseem et al, Ann Intern Med. 2013 Dec 3;159(11):770-9.
- 12) 급여기준 자문 위원회 (2014.2.13.)
- 13) $Hb \leq 11.5$ g/dl이고, ferritin ≤ 100 ng/mL 이거나 ferritin ≤ 300 ng/mL 이면서 transferrin saturation (TSAT) $\leq 30\%$ 인 환자
- 14) Jane E et al, Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant (2013) 0: 1-12.
- 15) NDD-CKD 환자: $Hb \leq 11.5$ g/dl, TSAT $\leq 30\%$, ferritin ≤ 300 ng/mL, HD-CKD 환자: $Hb \leq 12.5$ g/dl, TSAT $\leq 30\%$ and ferritin ≤ 500 ng/mL
- 16) 의사선택에 따라 oral iron, iron sucrose, sodium ferric gluconate, iron dextran 투여
- 17) Charytan C et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. Nephrol Dial Transplant (2013) 28: 953-964
- 18) 경증-중등도 또는 관해상태인 염증성 장질환(IBD) 환자로 페리틴 수치 $100\mu\text{g/L}$ 미만, 헤모글로빈 수치 7-12g/dl(여성), 7-13g/dl(남성)인 철결핍성 빈혈 환자
- 19) Evstatiev R et al, FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2011 Sep;141(3):846-853.e1-2.
- 20) 염증성장질환(IBD) 환자 중 철결핍성 빈혈 환자 (Hb 수치 11g/dl 이하이면서 트랜스페린 포화도 [TfS] 20% 미만 이거나 페리틴농도 $100\mu\text{g/L}$ 미만)
- 21) Kulnigg S et al, A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2008 May;103(5):1182-92
- 22) New York Heart Association(NYHA) functional class II 또는 III이고 left ventricular ejection fraction(LVEF)이 40% 이하 (NYHA class II인 경우) 또는 45% 이하, (NYHA class III인 경우)

- 철결핍 (ferritin level<100µg/l 또는 transferrin saturation이 20% 미만인 경우라면 ferritin 수치가 100~299 µg/l사이)을 보이며, Hb 수치가 95~135 g/l인 만성 심부전 환자
- 23) Anker SD et al, Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Engl J Med. 2009 Dec 17;361(25):2436-48 2011 Sep;141(3):846-853.e1-2.
- 24) 분만 10일 미만에 Hb 수치가 10 g/dl 이하인 여성
- 25) Seid MH, et al, Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(4):435 e1-7.
- 26) 분만 후 Hb 수치가 10.5 g/dl 이하인 철결핍성 빈혈 여성
- 27) Breymann C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Apr;101(1):67-73
- 28) Hb수치가 11g/dl이하인 anemia에 해당하고, heavy uterine bleeding을 겪고 있는 환자(tampons만 으론 bleeding을 control할 수 없거나, 하루에 12개 이상의 pads를 사용하거나 4개 이상의 tampons를 사용했을 경우 또는 7일이상 bleeding이 지속될 경우), serum transferrin saturation이 25%, serum ferritin이 100ng/ml 이하
- 29) Van Wyck DB et al, Breymann C, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. Transfusion. 2009;49(12):2719-28.
- 30) ██████████
- 31) ██████████
- 32) ██████████
- 33) 제약사제출 예상사용량 (단위: vial)

구분	1차년도	2차년도	3차년도	4차년도	5차년도
계	██████	██████	██████	██████	██████
IBD	██████	██████	██████	██████	██████
CHF	██████	██████	██████	██████	██████

- 34) 절대재정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 x 신청약가
- 35) ferric chloride, iron dextran, iron hydroxide sucrose complex 주사제
- 36) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 환자수 × (신청품의 투약비용 - 대체약제의 투약비용, 총철투여량 1,000mg 기준)