

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

ferric citrate hydrate 500mg

(네폭실캡슐500mg(구연산제이철수화물), 한국교와기린(주))

**제형, 성분·함량:**

- 1캡슐 중 ferric citrate hydrate 500mg

**효능·효과**

- 혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선

**약제급여평가위원회 심의일**

**2023년 제4차 약제급여평가위원회: 2023년 4월 6일**

- 약제급여기준 소위원회: 2022년 11월 25일, 2023년 1월 13일

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

## 가. 평가 결과

- 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
  - 신청품은 “혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 소요비용이 대체약제보다 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.
    - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■원) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■%, ■원)이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선"에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 Calcium acetate, Sevelamer carbonate, Lanthanum carbonate, Sucroferric oxyhydroxide가 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 "혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선"에 허가된 약제로, 신청품에서 용출된 +3가 철 이온( $Fe^{3+}$ )은 위장관 내에서 음식의 인산염( $PO_4^{3-}$ )과 결합하여 불용성 인산철 침전물을 형성하고, 이 침전물이 대변으로 제거되어 인산염의 흡수를 줄이고 혈중 인산염의 농도를 감소시킴.
  - 또한, 일부 +3가 철 이온은 생체에서 효소에 의해 +2가 철 이온( $Fe^{2+}$ )으로 환원되어 십이지장에서 흡수되어 최종적으로 혈장으로 운반되어 적혈구 생성에 이용됨.
- 신청품은 교과서<sup>1)2)3)</sup>에서 철 함유 인결합제로 혈중 인산염 농도를 낮추고, 체내로 철이 흡수되므로 경구 철 보충제로 사용될 수 있고, 지속적으로 투여 시 철분이 과다하게 흡수될 수 있다고 언급됨.
  - 교과서<sup>4)5)6)</sup> 및 임상진료지침<sup>7)8)</sup>에서 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 치료는 식이 제한 및 적절한 투석요법, 인결합제를 통한 조절을 권고하고 있으며, 인결합제 종류로는 Calcium 계열<sup>9)</sup>, Magnesium 계열<sup>10)</sup>, Aluminum 계열<sup>11)</sup>, 철분 계열<sup>12)</sup>, 기타 계열 약제<sup>13)</sup>들을 언급하고 있음.
  - ✓ 임상진료지침<sup>14)</sup>에서는 성인 환자에서 고칼슘혈증, 혈관 석회화 등의 부작용을 우려하여 고칼슘혈증이 되지 않도록 Calcium 계열 인결합제의 용량을 제한할 것을 제안하고 있으며, Aluminum의 독성을 피하기 위해 Aluminum 계열 인결합제의 장기간 사용을 피할 것을 권고하며, 철분기반 인결합제에 대해 장기 환자 중심 데이터가 부재하며, 추가적인 연구가 필요한 것으로 언급됨.
- [Lewis JB, et al.]<sup>15)</sup> 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자(n=441)<sup>16)</sup>를 대상으로 한 다기관, 활성약 대조<sup>17)</sup>, 무작위, 공개 3상 임상시험 결과,
  - [1차 평가지표, 혈중 인 수치] 활성약과 비교한 52주 동안, 시험군과 활성대조군 간의 평균 혈중 인 수치는 유의한 차이를 보이지 않았고, 위약과 비교한 마지막 4주째 시험군과 대조군 간의 혈중 인 수치의 차이는  $-2.2 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ (P-value<0.001)로 시험군에서 혈중 인 수치가 더 낮았음.

- [2차 평가지표, ferritin 및 TSAT<sup>18)</sup>의 변화, 철분 정맥주사(IV iron) 및 ESA<sup>19)</sup> 사용량] 시험군에서 활성대조군 대비 ferritin 및 TSAT이 유의하게 증가하였고 (ferritin(ng/ml): 282(95% CI 197 to 366) p-value<0.001, TSAT(%): 9.5(95% CI 6.4 to 12.6) p-value<0.001) 철분 정맥주사 및 ESA 사용량은 유의하게 감소하였음 (IV iron(mg/wk): -12.5(95% CI -17.2 to -7.9) p-value<0.001, ESA 사용량 (units/wk): -1191(95% CI -2,632 to 0) p-value=0.04).
  - [안전성] 모든 부작용 발생률은 시험군 90.3%, 활성대조군 89.3%으로 유사하였으며, 주된 부작용은 위장관계 부작용이었음.
- [Chien-Te Lee, et al.]<sup>20)</sup> 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자(n=183)<sup>21)</sup>를 대상으로 한 다기관, 위약 대조, 무작위, 이중 맹검 3상 임상시험 결과,
- [1차 평가지표, 혈중 인 수치] 8주 투여 후, 위약군의 혈중 인 수치는 높게 유지되었으나, 시험약 투여 군에서는 첫 1주 동안 혈중 인이 감소하였고, 이후에도 감소된 수치가 유지되었음.(8주차 기저치 대비 혈중 인 수치 변화량: 위약군 vs. 4g/day 군 vs. 6g/day 군: 0.08 vs. -1.60 vs. -2.27mg/dL, p<0.001)
  - [기타 평가지표, ferritin, TSAT, 헤모글로빈의 변화] 8주 투여 후, ferritin은 시험약 투여 군에서 유의하게 증가하였으나, TSAT, 헤모글로빈에서는 유의한 차이를 보이지 못함.(8주차 기저치 대비 혈중 ferritin 변화량: 위약군 vs. 4g/day 군 vs. 6g/day 군: -41.75 vs. 73.90 vs. 103.40ng/mL, p=0.008)
  - [안전성] 부작용은 대부분 경증이었음, 대변색 변화를 제외한 부작용 발생률은 세 군 모두에서 유사하였으며, 시험약 투여군의 주된 부작용은 대변색 변화였음.(대변색 변화 발생률: 위약군 vs. 4g/day 군 vs. 6g/day 군: 2/36(5.6%) vs. 28/75(37.3%) vs. 27/72(37.5%))
- [메타분석]<sup>22)</sup> Ferric citrate의 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 및 빈혈에 대한 효과를 분석하기 위한 체계적 문헌 고찰 결과, 총 1,754명이 포함된 16개의 무작위 배정 임상연구가 포함되었음.
- [유효성] ferric citrate는 만성 신장질환 환자에서 혈중 인을 위약 대조군 대비 유의하게 감소시켰으나(-1.76mg/dL, 95% CI -2.78 to -0.75, P-value=0.0007), ferric citrate 와 활성 대조군<sup>23)</sup>간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(-0.09mg/dL, 95% CI -0.35 to 0.17, P-value=0.51). ferric citrate는 활성 대조군 및 위약 대조군 대비 헤모글로빈 레벨을 개선시켰음.(vs 활성 대조군: 0.43g/dL, 95% CI 0.04 to 0.82, P-value=0.03, vs 위약 대조군: 0.39g/dL, 95% CI 0.04 to 0.73, P-value=0.03)
  - [안전성] ferric citrate 군의 가장 흔한 부작용은 설사, 변비, 복통을 포함한 위장관계 부작용이었음. 부작용 발생률은 ferric citrate 군과 활성 대조군 간에 유사하였음.(relative risk: 0.94, 95% CI -0.8 to 1.1, P-value=0.45) Ferric citrate 군은 위약 대조군 대비 부작용 발생률이 높았음.(relative risk: 1.19, 95% CI 1.04 to 1.37,

P-value=0.009)

- 관련 학회<sup>24)</sup>에서는 가이드라인에서 고칼슘혈증을 피하기 위해 칼슘계열의 인 결합제 투여를 제한할 것을 권고하고 있어 ferric citrate가 유용하며 일반적인 인결합제에 비해 철분이 함유되어 있어 빈혈교정에 추가적인 효과가 있다는 의견임.
  - 신청품의 안전성과 관련하여 과거에 citrate와 aluminum 성분 약제를 다량으로 복용할 때 aluminum 체내 축적 발생 가능성이 있었으나 현재 citrate에 의한 aluminum toxicity가 발생 보고된 경우가 없고 가능성도 거의 없어 안전성에 문제가 없을 것이라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 임상연구논문 등을 고려하여 비칼슘계열 인 결합제<sup>25)</sup>를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용(■ 원)은 대체약제 가중 1일 소요비용(■ 원) 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용: ■ 원/캡슐
  - 신청품의 약가협상생략기준금액<sup>26)</sup>: ■ 원/캡슐

○ 재정 영향<sup>27)</sup>

- 신청약가 기준
  - 해당 적응증의 대상 환자수<sup>28)</sup>는 약 ■ 만명이며, 제약사 제출 예상사용량<sup>29)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>30)</sup> 1차년도 약 ■ 억원, 3차년도 약 ■ 억원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 1차년도에 약 ■ 억원, 3차년도에 약 ■ 억원 증가할 것으로 예상됨.

※ 2022년 비칼슘계열 인결합제 청구데이터<sup>31)</sup> 고려 시, 제약사가 제출한 절대재정소요금액은 과다추정 되었을 가능성이 있음.

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준
  - 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액<sup>32)</sup>은 1차년도에 약 ■ 억원, 3차년도에 약 ■ 억원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정 증분은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자 수, 투여량, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 약가집에 수재되어 있는 국가 없음.<sup>33)34)</sup>

## Reference

- 1) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023(2022)> Chapter 22-12: CHRONIC KIDNEY DISEASE
- 2) Goldman-Cecil Medicine 26th edition 2020>Chapter 121 Chronic Kidney Disease
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e 2022> Chapter 52: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover
- 4) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023(2022)> Chapter 22-12: CHRONIC KIDNEY DISEASE
- 5) Goldman-Cecil Medicine 26th edition 2020>Chapter 121 Chronic Kidney Disease
- 6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e 2022> Chapter 52: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover
- 7) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)
- 8) Hwang E et al. Management of chronic kidney disease - mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. Kidney Res Clin Pract. 2015 Mar;34(1):4-12.
- 9) Calcium acetate, Calcium carbonate
- 10) Magnesium hydroxide, Magnesium carbonate
- 11) Aluminum hydroxide
- 12) Ferric citrate, Sucroferric oxyhydroxide
- 13) Sevelamer hydrochloride, Sevelamer carbonate, Lanthanum carbonate, Bixalomer, Colestilan
- 14) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)
- 15) Julia B. Lewis, et al. Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis. J Am Soc Nephrol 26: 493 - 503, 2015.
- 16) 시험군(n=292), 활성 대조군(n=149): sevelamer(n=73), calcium acetate(n=36), sevelamer와 calcium acetate 병용(n=40)

○ 포함기준

- 연구 시작 전 최소 3개월 이상 주3회 혈액투석 혹은 복막투석을 받는 성인 말기신장질환자
- 환자 스크리닝 전 3-18정/캡슐의 인결합제를 사용하던 환자
- 스크리닝 검사에서 혈청 페리틴이 1000ng/ml 미만, 혈청 TSAT가 50% 미만, 혈청인이 2.5~8.0 mg/dL

○ 제외기준

- 스크리닝 전 6개월 이내에 부갑상선 절제술을 받은자
- 경구용 철분 보충제 혹은 비타민 C치료가 명백히 필요한 자
- 아세트산칼슘이나 세벨라머 치료에 부적합한 자

- 17) 52주 활성약 대조 후 4주 위약 대조 시험. 52주간의 활성약 대조 기간 동안 일 평균 복용 용량은 ferric citrate: 8g/day, calcium acetate: 5.13g/day, sevelamer: 7.2g/day 였음.
- 18) transferrin saturation
- 19) erythropoietin-stimulating agent
- 20) Chien-Te Lee, et al. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Nephrol. 2015;28:105-113
- 21) 위약군(n=36), ferric citrate 4g/day군(n=75), ferric citrate 6g/day(n=72)

- 포함기준
  - 스크리닝 방문 이전 3개월 이상 주3회 혈액 투석을 받는 18세 이상 말기신부전 환자
  - 스크리닝 방문 이전 1개월 동안 일정 용량의 인 결합제를 복용하고 있는 환자
  - 스크리닝 방문 4주 이전에 urea reduction ratio(URR)가 65% 이상이고, 혈청 칼슘이 8-10.5mg/dL, 헤마토크리트 20% 이상인 환자
  - 스크리닝 방문 이전 1개월 동안 일정용량의 비타민 D 또는 calcitriol을 복용하고 있는 환자
- 제외기준
  - 임신 중이거나 수유 중인 경우, 임상적으로 중요한 위장관계 장애, 울혈성 심부전
  - 3차성 부갑상선기능항진증이 있거나 부갑상선절제술 직후
  - 임상적 관련이 있는 위 마비를 동반한 당뇨병
  - 심전도 검사 상 임상적으로 유의미한 불안정
  - 기록된 철 알레르기 또는 혈색소증의 병력이 있는 경우, ferritin > 800ng/mL

- 22) Li Li, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. RENAL FAILURE 2022, VOL. 44, NO. 1, 1112 - 1122.
- 23) sevelamer, calcium carbonate, lanthanum carbonate, sodium ferrous citrate
- 24) 대한신장학회( )
- 25) Sevelamer carbonate, Lanthanum carbonate, Sucroferric oxyhydroxide
- 26) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균 금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 % 금액임.
- 27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 28) 2020-2022년 청구자료 중 Sevelamer carbonate, Lanthanum carbonate, Sucroferric oxyhydroxide 를 처방받은 환자 수에서 연평균성장률(0.69%, CAGR)을 산출하여 당해연도(2023년) 기준 대상 환자 수를 산출함.
- 29) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 - 캡슐, 3차년도 - 캡슐
- 30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 31)

주성분 (제품명)	비칼슘계열 인결합제					합계
	sevelamer carbonate (렌벨라정 등)	sevelamer carbonate (렌벨라산 0.8그램)	lanthanum carbonate (포스레놀정)	lanthanum carbonate (포스레놀산)	sucroferric oxyhydroxide (벨포로츄어블정)	
제형	ATB	APD	ATB	APD	ATB	-
2022년 청구금액 (억 원)						

- 32) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가
- 33) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준

별첨2. 외국조정평균가  
 2. 외국조정평균가 산출 방법  
 다) 외국약가는 성분·제형·함량이 같고 회사명 또는 제품명이 같은 제품 중 최대 포장제품 중 최고가 제품을 검색한다. 단, 회사명 또는 제품명이 같은 제품이 없을 경우는 동일성분·동일제형·동일함량의 최대포장제품 중 최고가제품으로 검색(미국의 경우 Federal Upper Limit price(FUL), Repackagers of products(Repack), Unit Dose 포장제품은 제외)한다.

- 34) 미국에 1g, 일본에 250mg 함량의 ferric citrate 성분의 약제가 등재되어 있음.