

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

sucroferric oxyhydroxide 2.5g

(벨포르츠헤어블정, (주)프레제니우스메디칼케어코리아)

**제형, 성분·함량:**

- 1정 중 sucroferric oxyhydroxide(as Fe III 0.5g) 2.5g

**효능 효과:**

- 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절

**약제급여평가위원회 심의일**

**2019년 제4차 약제급여평가위원회 : 2019년 4월 25일**

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2018년 12월 19일

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

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절”에 허가받은 약제로, 비교약제인 sevelamer carbonate 대비 효과가 비열등하고, 경제성평가 결과 비용효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 calcium acetate, sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate, lanthanum carbonate 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 다핵철(III) 옥시수산화물(polynuclear iron(III)-oxyhydroxide) 기반 인결합제로, 위장관에서 식이 인산염(dietary phosphate)과 결합하여 혈중으로 흡수되는 것을 방지하는 약제임<sup>1)2)3)</sup>.
- 교과서<sup>4)5)6)</sup> 및 임상진료지침<sup>7)8)9)10)</sup>에서 고인산혈증 치료는 식이 제한 및 적절한 투석요법, 인결합제를 통한 조절을 권고하고 있으며 인 조절을 위해 사용되는 약제는 칼슘계열 인결합제와 비칼슘계열 인결합제를 언급하고 있음.
  - 신청품은 교과서<sup>4)5)6)</sup>에서 비칼슘형 인결합제로 장기간 사용에서 혈청 인 농도를 효과적으로 개선시키고, 환자에게 약물 복용 부담을 감소시키는 약제로 언급되고 있음.
  - 신청품과 동일한 계열인 비칼슘계 인결합제로는 sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate 그리고 lanthanum carbonate가 사용되고 있으며, 비칼슘계 인결합제들은 안전성이 입증되어 있고 다양한 효용성이 있음.
- [Floege J et al.]<sup>11)</sup> 18세 이상의 혈액 또는 복막투석을 받고 있는 고인산혈증 환자<sup>12)</sup>

(n=1,059)를 대상으로 2:1 무작위배정, 다기관, 공개, 2단계(two-stage), sevelamer carbonate 대조, 27주 투여 3상 임상시험을 수행한 결과,

**<stage 1: baseline ~ 24주>**

- 기저상태의 혈청 인 농도는 신청품군 2.5mmol/L, sevelamer군 2.4mmol/L이었으며 두 군 모두에서 치료 시작 후 빠른 인 감소 효과를 보였으며 이후 24주까지 효과가 유지됨
- 주요 2차 평가지표인 기저상태 대비 12주 시점의 혈청 인 감소량은 신청품군 -0.71mmol/L로 sevelamer군 -0.79mmol/L 대비 비열등성을 입증함(Least-squares mean difference의 97.5% upper CI: 0.15, predefined non-inferiority margin: 0.19)

**<stage 2: 24주 ~ 27주>**

- 신청품군의 stage 1(24주) 치료를 완료한 혈액투석 환자를 유지용량군(24주 시점의 투여용량)과 저용량군(250mg/day)으로 무작위배정하여 3주동안 투여한 결과, 신청품 유지용량군에서 혈청 인 농도는 유의한 변화가 없었으나 저용량군에서 0.6mmol/L 증가하여 유지용량군의 우월성을 입증함.(p<0.001)
- PA21 투여군에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 위장관계 장애로서 설사(23.6%), 변 색깔 변화(16.1%)순임.
- [Long-term study]<sup>13)</sup> 상기 3상 임상시험을 완료한 환자(n=659)에게 신청품 및 SEV의 유지용량으로 28주간 투여한 결과,
  - 1년 시점, 신청품군의 혈청 인 농도는 기저상태 대비 -0.70(SD 0.66)mmol/L, sevelamer군 -0.66(SD 0.68)mmol/L로 감소하였고 두 치료군간의 유의한 차이는 없었음(p=0.45).
  - 52주 시점, 평균 혈청 인 농도가 KDOQI 목표 범위(1.13-1.78mmol/L) 내로 유지된 환자의 비율은 신청품군 52%, sevelamer군 55%였고, KDOQI 목표범위 이하로 유지된 환자는 신청품군 60%, sevelamer군 62%로 나타남.
  - 안전성 평가 결과, 치료 중단을 야기하는 치료 관련 부작용은 신청품군에서 sevelamer군 대비 많이 발생하였고(29.0 vs. 10.3%) 이는 치료 초기에 많이 발생함.
- 관련 학회에서는 투석환자의 고인산혈증 치료에서 신청품은 sevelamer와 동등한 유효성을 나타내는 한편, 하루에 복용하는 알약 수가 적어 환자의 순응도를 높이고, 혈청 인 수치를 정상범위로 유지하는데 도움이 될 수 있다는 의견임.<sup>14)15)</sup>

○ 비용 효과성

- 허가사항, 교과서, 임상진료지침, 학회의견, 급여기준 등을 참고하여, sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate, lanthanum carbonate를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 비열등하나, 신청품의 1일 소요비용<sup>16)</sup>은 [redacted] 원으

로, 대체약제 가중 1일 소요비용인 [ ] 원 대비 고가임.

- 경제성 평가(비용-최소화 분석) 결과 신청품은 비교약제인 sevelamer carbonate 대비 혈청 인 감소 효과에서 비열등성을 입증하였고, 신청품의 연간 소요비용([ ] 원)은 비교약제인 sevelamer carbonate의 연간 소요비용([ ] 원) 대비 [ ] 원 절감됨.

○ 재정 영향<sup>17)</sup>

- 제약사 제출 예상 사용량<sup>18)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액<sup>19)</sup>은 1차년도에 약 [ ] 원, 3차년도에 약 [ ] 원이 되고, sevelamer carbonate의 대체로 재정소요 금액은 1차 년도에 약 [ ] 원, 3차 년도에 약 [ ] 원이 절감 될 것으로 예상됨<sup>20)</sup>.

※ 신청품의 대상 환자수 및 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 모두에 등재되어있음.

## References

- 1) 식품의약품안전처 허가사항
- 2) Cernaro V et al. Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *Nephrol Renovasc Dis.* 2016 Feb 2;9:11-9.
- 3) Wilhelm et al. The iron-based phosphate binder PA21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clinical Nephrology*, Vol. 81 - No. 4/2014 (251-258)
- 4) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019(2019)> Chapter 22. Kidney Disease
- 5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2018)> Chapter 48: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover
- 6) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e (2017)> Chapter 44: Chronic Kidney Disease
- 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) 2017년 KDIGO 만성 콩팥병-미네랄뼈질환 가이드라인 업데이트: 변경 사항과 주요 시사점, 대한신장학회 대외협력위원회
- 9) 만성콩팥병 진료지침(2008), 대한신장학회
- 10) 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.
- 11) Floege J et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients . *Kidny Int.* 2014 Sep;86(3):638-647
- 12) 약물 세척기간 동안 혈청 인 수치가  $\geq 1.94$  mmol/L(6.0mg/dL)
- 13) Floege J et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients . *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):1037-1046.
- 14) 대한신장학회( )
- 15) 대한내과학회( )
- 16) 신청품 및 대체약제는 환자의 혈청 인 수치에 따라 증감하며 투여하는 약제로 WHO DDD를 기준으로 1일 소요비용을 산출함

	sucroferric oxyhydroxide	sevelamer hydrochloride	sevelamer carbonate	lanthanum carbonate
WHO DDD	1.5g	6.4g	6.4g	2.25g

- 17) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사 제시 예상 사용량(1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 19) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가
- 20) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

$$\text{제정증감액} = (\text{신청약가} - \text{대체약제의 가중평균가}) \times \text{제약사 제출 예상 사용량}$$