

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

ferric hydroxide carboxymaltose complex(as Fe 0.5g,1g)  
(페린젝트주10mL,20mL,제이더블유중외제약(주))

**제형, 성분함량 :**

- 1병(10mL) 중 Fe 500mg
- 1병(20mL) 중 Fe 1000mg

**효능 효과 :**

- 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자

**약제급여평가위원회 심의일**

**2018년 제3차 약제급여평가위원회: 2018년 2월 22일**

※ 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 약제로 비교약제인 iron hydroxide sucrose complex와의 직접비교 임상시험 결과, 혈액투석환자를 제외한 환자에서 Hb수치 변화 및 Hb수치가 상승한 환자 비율은 비열등하며, 투약 횟수가 감소되어 편의성 개선이 있으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용-효과적이지 않고, 10mL 신청가격이 외국조정평균가보다 고가이므로 비급여함.
- 혈액투석환자에 대해서는 상대적 임상적 유용성 개선 여부는 불분명하고 대체약제 대비 소요비용이 고가로, 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
  - 임상 사용상 필요한 함량의 제품(2mL)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 iron hydroxide sucrose complex, iron dextran 주사제가 등재되어 있으므로, 대체 가능성을 고려시 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품(ferric carboxymaltose)은 수산화제이철(ferric hydroxide)이 carboxymaltose에 둘러싸여 있는 정맥 주사제로, 투여후 세망내피계(reticuloendothelial system)로 전달되어 철 결합 단백질과 결합하는 철결핍 빈혈 치료제임<sup>1)2)3)</sup>.
- 신청품은 교과서에 수재되어 있으며<sup>4)5)6)7)8)9)10)11)</sup>, 임상진료지침에서 경구용 철분제 복용이 불충분하거나 복용이 불가능한 철결핍 환자의 치료에 추천되고 있음<sup>12)13)14)15)16)17)18)19)20)</sup>.

### [정맥용 철분주사제 대조 임상시험]

- (비정상 자궁 출혈) 비정상 자궁 출혈이 있는 철결핍성 빈혈 환자(6.0g/dl~10.9g/dl, n=60)를 대상으로 iron sucrose를 대조군으로 1:1 무작위배정, 단일국가(India), 공개표지 임상시험을 수행한 결과<sup>21)</sup>,

- 일차 평가지표인 기저상태 대비 Hb 수치 상승은 6주 시점에서 신청품군  $4.8 \pm 1.3\text{g/dl}$ 로 iron sucrose군  $3.7 \pm 1.53\text{g/dl}$  대비 유의하게 높았으나( $p=0.005$ ), 12주 시점에서는 두 군간 유의한 차이가 없었음( $p=0.11$ ).
  - 이차 평가지표인 정상 Hb 수치( $\geq 12\text{g/dl}$ ) 도달 환자 비율은 12주 시점에서 신청품군 75%, iron sucrose군 65%로 두 군간 유의한 차이는 없었음( $p=0.38$ ).
  - 이상반응은 두 군에서 유사하였음. 신청품군에서 위염 2건, 가려움증 2건, 일시적 발열 1건이 보고되었으며, iron sucrose군에서 발열 2건, 위염 2건, 구토 2건, 주사부위 통증 3건, 가려움증 1건이 보고되었음.
- (분만) 분만 후 철결핍성 빈혈환자( $\text{Hb} < 10\text{g/dl}$ ,  $n = 366$ )를 대상으로, iron sucrose, oral iron(ferrous ascorbate)을 대조군으로 1:1:1 비무작위배정, 단일국가(India), 공개표지 비교 임상시험을 수행한 결과<sup>22</sup>),
- 평가지표는 2주 또는 6주시점에서의 Hb 및 혈청 ferritin 수치 상승으로, 모든 군에서 유의한 수치 상승이 있었음.
  - Hb 및 혈청 ferritin 수치 상승은 신청품군에서 iron sucrose군, oral iron군 대비 유의하게 높게 나타남.
  - 이상반응 발생은 신청품군에서 대조군 대비 유의하게 낮게 나타났으며( $p < 0.0001$ ), 중대한 이상반응 또는 아나필락시스 반응은 모든 군에서 발생하지 않았음.
- (비투석 만성신부전증) 비투석 만성신부전증이 있는 철결핍 빈혈환자( $\text{Hb} < 11.5\text{g/dl}$ ,  $n=2,584$ )를 대상으로, iron sucrose를 대조군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 비열등성, 공개표지 임상시험을 수행한 결과<sup>23</sup>),
- 일차 평가지표인 기저상태 대비 평균 Hb 수치 변화(치료기간인 56일 중 가장 높은 값과 기저상태의 차이)는 신청품군  $1.13\text{g/dl}$ , iron sucrose군  $0.92\text{g/dl}$ , 두 군간 차이의 95% 신뢰구간은  $0.13\text{--}0.28\text{g/dl}$ 로, 비열등성 한계점인  $0.2\text{g/dl}$  기준으로 비열등성을 입증함.
  - 이차 평가지표인 Hb 수치가  $1\text{g/dl}$  이상 증가한 환자 비율은 신청품군 48.6%으로 iron sucrose군 41.0% 대비 유의하게 높았으며, 두 군간 차이의 95% 신뢰구간은 3.6%–11.6%로, 비열등성 한계점인 -7.5%를 기준으로 비열등성을 입증함.
  - 응급치료가 필요한 이상반응(사망, 비치명적인 심근경색, 비치명적인 뇌졸중 및 심근경색, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 저혈압)의 비율은 신청품군 13.7%과 대조군 12.1%에서 유의한 차이가 없었음(95%CI, -1.10–4.25%).
- (염증성 장질환) 염증성 장질환이 있는 철결핍 빈혈환자(여성  $\text{Hb} 7\text{--}12\text{g/dl}$ , 남성  $7\text{--}13\text{g/dl}$ ,  $n=485$ )을 대상으로, iron sucrose를 대조군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 비열등성, 공개표지 임상시험을 수행한 결과<sup>24</sup>),

- 일차 평가지표인 기저상태 대비 12주시점에서 Hb 수치가 2g/dl 이상 증가한 환자 비율은 신청품군 65.8%로 iron sucrose군 53.6% 대비 유의하게 높았음.
    - ✓ 두 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간은 3.07-20.97(p=0.004)로, 비열등성 한계점인 -7%를 기준으로 비열등성을 입증하였음.
  - 이차 평가지표인 정상 Hb 수치(여자  $\geq 12$ g/dl, 남자g/dl), TSAT 수치(20%-50%), ferritin 수치( $\geq 100\mu\text{g/dl}$ ) 도달 비율 또한 신청품군에서 iron sucrose군 대비 유의하게 높았음.
  - 이상반응은 신청품군 13.9%, iron sucrose군 11.3%로 두 군간 유의한 차이는 없었음 (p=0.413).
    - ✓ 신청품군에서 중대한 이상반응 1건(폐색전증)이 보고됨.
- (만성신부전증) 만성 신부전(HD-CKD, NDD-CKD)<sup>25)</sup>이 있는 철결핍 빈혈 환자 (HD-CKD  $\leq 12.5$ g/dl, NDD-CKD  $\leq 11.5$ g/dl, n=517) 를 대상으로, standard medical care(SMC<sup>26)</sup>)를 대조군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 공개표지, 3상 임상시험을 수행한 결과<sup>27)</sup>,
- 일차 평가지표인 이상반응 발생률은 HD-CKD, NDD-CKD 환자에서 신청품군 30.3%, SMC군 32.8%로 두 군간 유의한 차이는 없었음.
    - ✓ 중대한 이상반응 발생률은 HD-CKD 환자에서 두 군간 유의한 차이가 없었으나, NDD-CKD 환자에서 신청품군 2.9%, SMC군 9.4%로 두 군간 유의한 차이가 있었음.
  - 이차 평가지표인 기저상태 대비 Hb 수치가 1g/dl 이상 증가한 환자 비율 및 Hb 수치가 12g/dl 초과한 환자비율은 두 군에서 유의한 차이가 없었음.
  - 신청품군과 정맥용 철분주사제(iron sucrose 또는 sodium ferric gluconate)군<sup>28)</sup>을 비교한 결과,
    - ✓ Hb 수치 변화는 전체, HD-CKD, NDD-CKD 환자에서 두 군간 유의한 차이가 없었음 (각각 p=0.649, p=0.116, p=0.225).
    - ✓ ferritin 수치 변화는 전체 환자에서는 신청품군이 정맥용 철분주사제군 대비 유의하게 높았음(p $\leq 0.001$ ). HD-CKD 환자에서는 정맥용 철분주사제군이, NDD-CKD 환자에서는 신청품군이 각 대조군 대비 유의하게 높았음(각각 p=0.004, p $\leq 0.001$ ).

### [위약 대조 임상시험]

- (위절제술) 위암 환자 중 위절제술을 받고 5-7일 시점에 급성 정상 혈량성 빈혈이 있는 환자(7g/dl $\leq$ Hb<10g/dl, n=454)<sup>29)</sup>를 대상으로, 위약을 대조군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 환자눈가림, 3상 임상시험(FAIRY)을 수행한 결과<sup>30)</sup>,
- 일차 평가지표인 12주 시점에서 기저상태 대비 Hb수치가 2g/dl 이상 증가하였거나 Hb수치가 11g/dl 이상인 환자 비율은 신청품군 92.2%로, 위약군 54.0% 대비 유의하게 높았음(두 군간 차이 38.2%, 95%CI 33.6-42.8%, p=0.001).

- 이차 평가지표인 3주 및 12주 시점에서 Hb수치가 10g/dl, 11g/dl, 12g/dl 이상인 환자 비율은 측정 시점 모두에서 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높게 나타남.
  - 3주 및 12주 시점에서 혈청 ferritin 및 TSAT 수치는 신청품군에서 위약군 대비 높게 나타났음(p=0.001)
  - 다른 빈혈 치료가 필요한 환자 비율은 신청품군 1.4%로 위약군 6.8% 대비 유의하게 낮았음(두 군간 차이 5.5%(95%CI 3.3%-7.6%), p=0.006).
  - 이상반응 발생은 신청품군 6.8%로 위약군 0.4% 대비 높게 나타났으나, 두 군에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았음.
- (만성 심부전) 만성 심부전이 있는<sup>31)</sup> 철 결핍 환자(9.5≤Hb≤13.5g/dl, n=459)<sup>32)</sup>를 대상으로, 위약을 대조군으로 2:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검 임상시험(FAIR-HF)을 수행한 결과<sup>33)</sup>,
- 일차 평가지표는 24주 시점에서의 자가보고 Patient Global Assessment(PGA)와 NYHA functional class으로,
    - ✓ (PGA) 신청품군 50%, 위약군 28%의 환자가 매우(much) 또는 중간 정도(moderately)로 개선되었다고 보고하였고, 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 나타냄(odds ratio 2.51;95%CI 1.75-3.61,p<0.001).
    - ✓ (NYHA functional class<sup>34)</sup>) 신청품군 47%, 위약군 30%의 환자가 NYHA 기능등급 I 또는 II로, 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 나타냄(odds ratio 2.40;95%CI 1.55-3.71,p<0.001).
  - 이차 평가지표인 4주, 12주 시점에서의 자가보고 Patient Global Assessment와 NYHA functional class 또한 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 개선되었음 (p<0.001).
  - 사망률, 이상반응 발생률, 중대한 이상반응 발생률은 두 군 간에 유사하였고, 심혈관 질환으로 인한 입원율은 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 낮았음.
- 관련 학회의견에 따르면<sup>35)36)37)38)39)</sup>, 신청품은 기존 정맥용 철분주사제 대비 효과 및 안전성이 유사하거나 우월하며, 1회 고용량 투여가 가능하여 병원 방문 횟수를 줄이면서 빈혈 교정의 효과를 빨리 얻을 수 있는 장점이 있음.

#### ○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 대체약제로 iron hydroxide sucrose complex, iron dextran를 선정함.
- 신청품은 1회 최대 1000mg까지 투여할 수 있는 정맥용 철분주사제로, 비교약제인 iron hydroxide sucrose complex와의 직접비교 임상시험 결과, 효과는 비열등하고,

- 혈액 투석 환자를 제외한 환자에서 투약 횟수가 감소되어 편의성 개선이 있으므로 임상적 유용성 개선이 인정되어 경제성 평가 자료 제출 대상에 해당함.
- 혈액 투석 환자의 경우, 1회 최대 투여량이 200mg인 점을 고려시 편의성 개선이 없으므로, 상대적 임상적 유용성 개선 및 비용 효과성이 불분명하고, 필요함량인 2mL(100mg)가 신청되지 않았음.

- 총 철 투여량<sup>40)</sup> 기준 신청품 투약비용은 [ ] 원(혈액투석환자의 경우 [ ] 원)으로 대체약제 가중 투약비용 [ ] 원보다 고가임<sup>41)</sup>.

- 혈액투석환자를 제외한 환자를 대상으로 제출된 경제성평가자료(비용-최소화 분석)를 검토한 결과, 분석에 적용된 대상환자군, 방문횟수, 비용자료원이 비용을 과대 추정할 가능성이 있는 점 등을 고려시, 수용하기 어려움.

○ 재정 영향

- 혈액투석 환자 포함시 신청품의 대상환자수는 약 [ ]명<sup>42)</sup>이고, 혈액투석 환자 제외시 신청품의 대상 환자수는 약 [ ]명<sup>43)</sup>임. 제약사제출 예상 사용량<sup>44)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>45)</sup>은 1차년도 약 [ ] 원, 3차년도 약 [ ] 원이 됨<sup>46)</sup><sup>47)</sup>.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여 횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품 10mL는 독일, 이탈리아, 스위스, 영국, 20mL는 독일, 스위스, 영국 약가집에 수재 되어 있음.



## Reference

- 1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2018)
- 2) Funk F et al. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):345-53.
- 3) Lyseng-Williamson KA et al. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56.
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015)> Chapter 126. Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias
- 5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2018)> Chapter 41. Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins
- 6) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e (2017)> Chapter 100. Anemias
- 7) CURRENT Diagnosis & Treatment: Cardiology, 5e (2017)> Chapter 26. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
- 8) Williams Obstetrics, 24e (2014)> Chapter 56. Hematological Disorders
- 9) Williams Hematology, 9e (2016)> Chapter 43. Iron Deficiency and Overload
- 10) Williams Gynecology, 3e (2016)> Chapter 39. Preoperative Considerations
- 11) Basic & Clinical Pharmacology, 13e (2015)> Chapter 33. Agents Used in Cytopenias; Hematopoietic Growth Factors
- 12) International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency (2017)
- 13) European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases (2015)
- 14) 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure
- 15) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure
- 16) The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications
- 17) 만성 심부전 진료지침 (대한심장학회 심부전연구회, 2016)
- 18) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
- 19) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (2017)> Chapter 2. Use of iron to treat anemia in CKD
- 20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer -and Chemotherapy-Induced Anemia(Version 2. 2018)
- 21) Mahey R et al. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Apr;133(1):43-8.
- 22) Rathod S et al. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015 Jan-Apr;5(1):25-30.
- 23) Onken JE et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29(4):833-42.

- 24) R Evstatiev 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.
- 25) HD-CKD: Hemodialysis-dependent chronic kidney disease, 혈액투석 만성신부전  
NDD-CKD: Non-dialysis-dependent chronic kidney disease, 비투석 만성신부전
- 26) 의사선택에 따라 정맥용 철분주사제(iron sucrose, sodium ferric gluconate, iron dextran), 경구용 철분제, 미치료(no iron treatment) 실시함.
- 27) C Charytan 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 Apr;28(4):953-64.
- 28) SMC subgroups of IV iron and iron sucrose/sodium ferric gluconate use
- 29) 수술 후 발생하는 급성 정상혈량성 빈혈은 혈액 손실을 수액으로 대체했을 때 발생하며, 특히 위 절제술을 받은 위암환자는 위장에서 철을 흡수하는 능력이 떨어져 급성 정상혈량성 빈혈이 발생할 수 있음.
- 30) Kim YW et al. Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hemoglobin Response Among Patients With Acute Isovolemic Anemia Following Gastrectomy: The FAIRY Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 23;317(20):2097-2104.
- 31) New York Heart Association (NYHA) functional class II or III, a left ventricular ejection fraction of 40% or less (for patients with NYHA class II) or 45% or less (for NYHA class III)
- 32) 철 결핍 빈혈 유무와 관계 없이 철 결핍을 보이는 만성 심부전 환자를 대상으로 하였으며, 철결핍성 빈혈(Hb $\leq$ 12g/dl) 환자를 대상으로 하위 분석을 수행함.
- 33) 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.
- 34) New York Heart Association 기능 등급
  - class I: 신체 활동에 제한이 없음. 일상 활동에서 증상이 없음.
  - class II: 신체 활동에 약간의 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동에는 증상이 있음.
  - class III: 신체 활동에 심한 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동보다 낮은 활동 시에도 증상이 있음.
  - class IV: 안정 시에도 증상이 있으며, 신체 활동으로 증상이 심해짐.
- 35) 대한산부인과학회( )
- 36) 대한신장학회( )
- 37) 대한심장학회( )
- 38) 대한혈액학회( )
- 39) 대한내과학회( )
- 40) 성인 60kg 기준, 총 철 투여량 1,000mg~1,500mg
- 41)
- 42) 대체약제 iron dextran, iron hydroxide sucrose complex를 청구한 환자수의 연평균 성장률(CAGR)을 반영하여 당해연도를 기준으로 산출함.



43) [redacted] 대체약제 iron dextran, iron hydroxide sucrose complex를 청구한 환자 중 혈액투석 ([redacted]) 환자를 제외한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해연도를 기준으로 산출함.

[redacted]

44) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1000mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

45) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가([redacted] 원/10mL(500mg), [redacted] 원 /20mL(1000mg))

46) [redacted]

47) [redacted]