약제 요양급여의 적정성 평가결과

ferric hydroxide carboxymaltose complex(as Fe 0.1g,0.5g,1g)

(페린젝트주2mL,10mL,20mL, 제이더블유중외제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1병(2ml) 중 Fe 0.1g
- 1병(10ml) 중 Fe 0.5g
- 1병(20ml) 중 Fe 1g

☐ **효능 효과 :**
- 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2020년 제10차 약제급여평가위원회 : 2020년 10월 12일

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍 환자”에 허가받은 약제로, 급여기준(안) 대상 환자군에서 비교약제인 iron hydroxide sucrose complex와의 직접비교 임상시험 결과, 혈액투석 환자군을 제외한 환자군에서 1차 평가지표인 Hb수치 변화 등에서 비열등하였고, 투약 횟수가 감소되어 편의성 개선이 인정되며, 비용최소화분석 결과, 혈액투석 환자군를 제외한 환자군에서 비용효과성을 입증하여 급여의 적정성이 있음

- 다만, 혈액투석 환자군에서는 비용효과성을 입증하지 못함에 따라 환자가 약값 전액을 본인부담하는 것으로 하고, 추후 급여 확대 신청 시에는 해당 환자군에 대한 비용효과성 평가를 수행하도록 함

- 철분주사제 급여기준 확대(’20.5.8.) 등으로 비혈액투석 환자군과 혈액투석 환자군의 비율 산출 과정에서 불확실성이 있는 점을 고려하여 공단 협상 시 을 적용하도록 함

- 또한, 등재 후 모니터링을 통해 해당 환자 비율의 변동으로 인해 주·부 대상환자(비혈액투석 및 혈액투석 환자군)가 변동될 경우 약가재협상을 실시하도록 함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 '경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자'에 허가받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단 대상 여부 등을 고려시 약제의 요양급여 대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 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[1)2)3)].

- 학회의견[4)5)6)7)8)]에 따르면 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.

[정맥용 철분주사제 대조 임상시험]

- **(과다 월경)**[9)] 철결핍성 빈혈 증상을 동반한 월경과다 여성 환자의(n=101) 수술 전 치료에 iron sucrose를 대조군으로 하여 1:1 randomized, open-label 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표인 첫 번째 투여 후 2주안에 Hb level≥10g/dL까지 수치가 상승한 환자의 비율은 신청품 투여군(78.8%)과 iron sucrose 투여군(72.3%) 사이에 큰 차이가 없었음(p=0.452).
  - 그러나, 신청품 투여군은 Hb level≥10g/dL까지 도달하는데 7.7일이 소요되었으며, iron sucrose 투여군은 10.5일이 소요되어(p=0.013), 신청품군이 대조군에 비해 빠르게 Hb level을 교정시킴.
  - Hb level 평균값은 신청품 투여군에서 더 높게 나타났으나 그 차이가 통계학적으로 유의하지 않았음.(p=0.079)
  - 양 투여군 모두 사망이나 아나필락틱 반응, 수혈 요구 등의 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 가장 흔한 부작용은 두통이었음.

- **(임신여성의 철결핍성 빈혈)**[10)] 중등도 및 중증 빈혈을 동반한 임신 여성(60g/L<Hb<100g/L, n=100)을 대상으로 iron sucrose를 대조군으로 하여 1:1 randomized, open-label 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표인 12주 시점에서의 기저상태 대비 Hb 수치 상승과 관련하여, 신청품

투여군이 iron sucrose 투여군보다 유의하게 높게 나타났으며(29g/L vs 22g/L; p value<0.001), 비열등성을 입증함.(95% CI -6.5(-8.0,-5.0), 비열등성 마진 -10g/L)

- 2차 평가지표인 페리틴 혈청 수치 상승과 관련하여 신청품 투여군이 투여 후 3주차에서 유의하게 높게 나타났으나, 12주차가 되는 시점에서는 양 투여군간 차이는 발견되지 않았음.
- 2차 평가지표인 fatigue score 관련하여 신청품 투여군이 더 높은 개선 수치를 보였으며, 기저상태 대비 Hb 수치 상승과 관련하여, 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군보다 유의하게 높게 나타났음.(29g/L vs 22g/L; p value<0.001)
- 양 투여군 모두 심각한 부작용은 보고되지 않았음.

- **(비정상 자궁출혈)**[11] 비정상 자궁 출혈이 있는 철결핍성 빈혈 환자(60.0g/L~109.9g/L, n=60)를 대상으로 iron sucrose를 대조군으로 하여 1:1 randomized, 단일국가(India), open-label 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표인 기저상태 대비 Hb 수치 상승과 관련하여 6주차에서는 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높게 나타났으나(48±13g/L vs 37±15.3g/L, p=0.005), 12주차가 되는 시점에서는 양 투여군간 유의한 차이가 발견되지 않았음.(p=0.11)
  - 이차 평가지표인 정상 Hb 수치(≥120.0g/L) 도달 환자 비율은 12주 시점에서 신청품 투여군 75%, iron sucrose 투여군 65%로 두 군간 유의한 차이는 없었음.(p=0.38)
  - 이차 평가지표인 12주 시점에서 기저상태 대비 혈청 ferritin 수치 상승 관련, 신청품 투여군(10.0(3.9-28.0)㎍/L→ 92(30-600)㎍/L)이 iron sucrose 투여군(8.8(2.3-20.0) ㎍/L→ 57(10-150)㎍/L) 대비 유의하게 높았음.(p<0.001)
  - 기저상태에서 신청품 투여군의 100%, iron sucrose 투여군의 93% 환자가 피로를 경험하였음[12]. 12주 시점에서는 두 군 모두에서 유의한 피로도 감소가 나타났으며(p<0.001), 두 군간 유의한 차이는 없었음.(numeric-scale score p=0.49, LSAS score p=0.5)
  - 평균 철 결핍량은 신청품 투여군 1524.2±261.2mg, iron sucrose 투여군 1462.8±195.8mg으로 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 철 보충에 요구되는 투여 횟수는 신청품 투여군에서 유의하게 감소함.(1.8±0.34 vs 4.7±0.79; p<0.001)
  - 이상반응은 양 투여군에서 유사하게 나타남. 신청품 투여군에서 위염 2건, 가려움증 2건, 일시적 발열 1건이 보고되었으며, iron sucrose 투여군에서 발열 2건, 위염 2건, 구토 2건, 주사부위 통증 3건, 가려움증 1건이 보고되었음.
- **(비투석 만성신부전증)**[13] 비투석 만성신부전증이 있는 철결핍성 빈혈 환자(Hb<11.5g/dL, n=2,584)를 대상으로 iron sucrose를 대조군으로 하여 1:1 randomized, multicenter, noninferiority, open-label 임상시험을 수행한 결과,

- 1차 평가지표인 52일 동안 기저상태 대비 평균 Hb 수치 변화와 관련하여 신청품 투여군과 iron sucorse 투여군간 비열등성을 입증함.(1.13g/dL vs 0.92g/dL; 95% CI 0.13-0.28g/dL; 비열등성 마진 −0.2g/dL)
- 이차 평가지표인 Hb 수치가 1g/dL 이상 상승한 환자의 비율은 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높았으며 비열등성을 입증함.(48.6% vs 41.0%; 95% CI 3.6-11.6%; 비열등성 마진 -7.5%)
- 이차 평가지표인 평균 ferritin, TSAT 변화도 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높았음.
- 응급치료가 필요한 이상반응(사망, 비치명적인 심근경색, 비치명적인 뇌졸중 및 심근경색, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 저혈압)의 비율은 신청품 투여군 13.7%, iron sucrose 투여군 12.1%로 유의한 차이가 없었음.(95% CI -1.10-4.25%)
- 사전에 정의된 약물 투여와 관련된 일시적인 고혈압은 신청품 투여군에서 유의하게 발생빈도가 높았으나, 투여 30분 후에 대부분 해소되었음.

- **(염증성 장질환)**[14] 염증성 장질환이 있는 철결핍성 빈혈 환자(여자 Hb 7-12g/dL, 남자 Hb 7~13g/dL, n=485)를 대상으로 iron sucrose를 대조군으로 하여 1:1 randomized, multicenter, noninferiority, open-label 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표인 기저상태 대비 12주시점에서 Hb 수치가 2g/dL이상 증가한 환자 비율은 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높았으며, 비열등성을 입증함.(65.8% vs 53.6%; p=0.004; 95% CI 3.07-20.97; 비열등성 마진 -7%)
  - 2차 평가지표인 정상 Hb 수치(여성 ≥12g/dL, 남성 ≥13g/dL), TSAT 수치(20%-50%), ferritin 수치(≥100㎍/dL) 도달 비율 또한 신청품 투여군에서 iron sucrose투여군 대비 유의하게 높았음.
  - 이상반응 발생률은 신청품 투여군 13.9%, iron sucrose 투여군 11.3%로 두 군간 유의한 차이는 발견되지 않았음.(p=0.413)
  - ✓ 다만, 신청품 투여군에서 중대한 이상반응인 폐색전증 1건이 보고됨.

[위약 대조 임상시험]

- **(심장수술 전)**[15] 철결핍(ferritin <100ng/mL) 또는 철결핍성 빈혈(여자 Hb<12g/dL, 남자 Hb<13g/dL) 증상이 있는 관상동맥우회술(CABG), 판막 수술, CABG+판막수술 일정이 잡힌 성인 환자(n=484)의 치료에 위약을 대조군으로 하여 단일기관, 무작위 배정, 이중눈가림 임상시험을 수행한 결과.
  - 1차 평가지표인 수술 당일부터 7일 동안 투여된 RBC 투여 횟수는 위약투여군 중앙

값 1 unit(IQR 0-3)에서 신청품 투여군이 0 units(0-2; Mann-Whimey test p=0.036)로 RBC 수혈을 감소시켰으며, 신청품 투여군은 수술 후 90일 동안에서도 RBC 수혈을 감소(p=0.018)시킴.

- 2차 평가지표를 분석했을 때 신청품 투여군은 수혈된 RBC unit이 적었음에도 불구하고, 수술 후 7일 간 Hb 농도, 망상적혈구 수 및 망상적혈구 Hb 함량이 더 높았음. 또한 RBC 손실과 관련해서 위약 투여군에 비해 신청품 투여군이 유의하게 더 낮았음.
- 중대한 이상반응 발생은 신청품 투여군 73명(30%), 위약 투여군 79명(33%)로 나타났으며(OR 0.88; 95% CI 0.60-1.29), 심장 및 뇌혈관의 주요이상반응 발생은 신청품 투여군 23명(10%), 위약 투여군 21명(9%)로 나타났으며(OR 1.10; 95% CI 0.59-2.04), 수술 후 90일까지의 사망률은 신청품 투여군 18명(7%), 위약 투여군 14명(6%)로 나타나 두 군간 유사함을 보임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여 신청품은 정맥용 철분주사제인 iron hydroxide sucrose complex와 대체가능할 것으로 판단됨.
- 신청품은 급여기준(안) 대상 환자군에서 대체약제 대비 효과가 비열등하였고, 상용량 당 소요비용은 일반 환자군에서 신청품은 원, 대체약제는 원이고, 혈액 투석 환자군에서는 신청품은 ~ 원, 대체약제는 ~ 원으로 산출되어 신청품의 소요비용은 대체약제 대비 고가임.
- 제약사는 일반 환자군, 혈액 투석 환자군을 대상으로 각각 비용최소화 분석을 제출하였고, 일반환자(혈액 투석 환자 제외)에서 신청품과 비교약제(iron hydroxide sucrose complex)의 치료기간 당(총 철 투여량 1,000mg 기준) 비용최소화 분석 결과, 신청품군의 총 소요비용은 비교약제군의 총 소요비용(원)과 동일하게 산출되어, 모형의 가정 등을 고려 시 제약사가 제시한 분석결과는 수용 가능한 것으로 판단됨.
- 다만, 혈액 투석 환자를 대상으로 분석한 비용최소화 분석 결과, 신청품은 비교약제 대비 비용효과성을 입증하지 못하였음.

○ 재정 영향[16]

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[17]은 1차년도 약 억원, 3차년도 약 억원임.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 영국, 이태리, 독일, 스위스 등 4개 약가집에 수재되어 있음.

References

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) 대한산부인과학회(대산부 제2017-82호, 2017.2.22.)
5) 대한신장학회(대신학 제2017-037호, 2017.2.24.)
6) 대한심장학회(대심장 제2017-061호, 2017.3.2.)
7) 대한혈액학회(대혈학 2017-046, 2017.3.3.)
8) 대한내과학회(대내학 2017-130호, 2017.3.13.)
9) Lee SH et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.45, No.4:858-864, April 2019.
10) Jose A et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancyrandomised controlled trial. Jose et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:54
11) 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.
12) assessed using four-point numeric scale (숫자평가척도) and LASA(linear analog scale assessment)
13) 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.
14) 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.
15) Spahn DR et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. The Lancet 2019, 393:10187 (2201-2212)
16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
17) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가