

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Follitropin delta 12 μ g, 36 μ g, 72 μ g

(레코벨프리필드펜(유전자재조합), 한국페링제약(주))

제형, 성분·함량:

- 1관(0.36mL) 중 follitropin delta 12 μ g
- 1관(1.08mL) 중 follitropin delta 36 μ g
- 1관(2.16mL) 중 follitropin delta 72 μ g

효능 효과:

- 체외수정 또는 세포질 내 정자 주입술과 같은 보조생식술을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제5차 약제급여평가위원회: 2020년 5월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 4월 10일

※ 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

최종 결과

- 제약사가 █ 원/12μg/관, █ 원/36μg/관, █ 원/72μg/관 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2020년 제5차 약제급여평가위원회 평가결과

- 평가 금액 이하 수용 시 급여 적정성이 있음

- 신청품은 “체외수정(in vitro fertilization, IVF) 또는 세포질 내 정자 주입술(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)과 같은 보조생식술(Assisted Reproductive Technology, ART)을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극(Controlled Ovarian Stimulation)”에 허가 받은 약제로 대체약제 대비 임상적 유용성이 비열등하나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(█ 원/12μg/관, █ 원/36μg/관, █ 원/72μg/관) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 █ %) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

진료상 필수 여부

- 신청품(follitropin delta)은 ‘체외수정 또는 세포질 내 정자 주입술과 같은 보조생식술을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극’에 허가 받은 유전자재조합 난포자극호르몬 제제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 follitropin-α, follitropin-β, follitropin, urofollitropin이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

임상적 유용성

- 신청품(follitropin delta)은 alfa subunit과 beta subunit으로 구성된 FSH glycoprotein으로써, 기존의 재조합 FSH와 달리 인간 유래 세포주인 human retinal cell line(PER.C6^(R)) 내에서 생산된 첫 번째 재조합 FSH 제품임.

- 신청품은 기등재된 제품인 follitropin¹⁾, follitropin- α ²⁾ 및 follitropin- β ³⁾와 유효성분에 해당하는 아미노산 서열은 동일하나 당구조에 차이가 있으며⁴⁾⁵⁾, 신청품의 경우 당화사슬 패턴이 인간 유래 세포주에서 생산되어 인간 FSH와 더 유사함.
- rFSH는 교과서⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾에서 난포의 성장과 발달을 자극하여 배란 유도에 추천되고 있음.
- 신청품 관련 문헌으로, 혀가사항 용량으로 투약하여 안전성과 유효성을 평가한 비교임상시험 2편을 검토함.
 - [ESTHER-1] 보조생식술을 위해 과배란유도 첫 번째 사이클 시술이 예정되어 있는 여성 환자(n=1,326)를 대상으로, follitropin delta군 및 follitropin- α 군 1:1 무작위 배정, 평가자 맹검, 비열등성 3상 임상시험을 수행한 결과,¹⁵⁾
 - ✓ 1차 평가지표인 이식 후 10~11주차에 하나 이상의 자궁 내 생존 가능한 태아 수로 정의되는 임신 진행률의 두 투여군 간 차이는 - 0.9%(95% CI; -5.9%~4.1%)이며, 이식 후 10~11주차에 자궁 내 생존 가능한 태아 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값으로 정의되는 착상 진행률의 두 투여군간 차이는 - 0.6%(95% CI; -6.1%~4.8%)이었음.
 - ✓ 비열등성 마진은 - 8.0%이므로, 임신 진행률과 착상 진행률에 있어서 신청품 투여군이 follitropin- α 투여군에 비해 비열등함을 입증함.
 - [ESTHER-2] ESTHER-1 임상실험에 참여하여 첫 번째 사이클 시술을 받았으나 임신 진행에 실패한 여성(n=513)을 두 번째 사이클 대상으로, 두 번째 사이클 시술을 받았으나 임신에 실패한 여성(n=188)을 세 번째 사이클 대상으로, ESTHER-1 실험에서 투여받았던 follitropin delta 혹은 follitropin- α 을 그대로 투여 받으면서 평가자 맹검, 면역항원성 평가시험을 수행한 결과,¹⁶⁾
 - ✓ anit-FSH 항체가 생긴 환자수는 2번째 과배란유도 시술 주기에서 신청품 투여군 2명, follitropin- α 투여군 1명이었으며, 3번째 과배란유도 시술 주기에서는 신청품 투여군과 follitropin- α 투여군 모두 1명이었음.
 - ✓ 신청품 투여군에서 anit-FSH 항체가 발생된 확률은 2번째 사이클에서 0.79%, 3번째 사이클에서 1.05%로 1번째 사이클에서 발생된 확률인 1.05%와 유사한 수치임.
 - ✓ anti-FSH 항체의 발현은 난소반응에 영향을 주지 않았으며, 과배란유도 주기를 반복하는 동안 신청품 투여군의 면역항원성 증가는 관찰되지 않았음.
- 관련 학회의견에 따르면¹⁷⁾¹⁸⁾, 신청품은 유전자재조합 FSH(rFSH) 의약품으로 해당 약제가 포함된 rFSH는 배란유도를 위한 핵심 약제로 국내에서 배란유도시 가장 많이 선택되고 있음.
- 여러 교과서 등에서 rFSH 간의 임상적 효과 및 안전성은 보조생식술 및 무배란증에서 유사하다고 보고되고 있으나, 임상 자료¹⁹⁾를 바탕으로 살펴보았을 때 해당 약제의 경우 안전성 측면에서 OHSS 발생 위험이 높은 환자에서는 현재 사용하고 있는 follitropin- α 대비 낮은 OHSS 발생률을 나타낼 것으로 보임.

○ 비용 효과성

- 가이드라인, 급여기준(안), 학회의견 등을 고려하여 'follitropin- α , follitropin- β , follitropin, urofollitropin'을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제와 비교했을 때 임상적으로 비열등하고, 신청품의 1일 소요비용은 대체약제의 1일 소요비용 대비 고가임.
 - 보조생식술(상용량 기준): 신청품 █ 원/일, 대체약제 █ 원/일
 - 대체약제 가중평균가를 반영하여 산출한 신청약제의 단위비용은 █ 원/12 μ g/관, █ 원/36 μ g/관, █ 원/72 μ g/관임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액²⁰⁾은 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용과 동일한 █ 원/12 μ g/관, █ 원/36 μ g/관, █ 원/72 μ g/관임.

○ 재정 영향 검토

- 신청약가 기준
 - 제약사 제출 예상 사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차년도에 약 █ 억원, 3차년도에 약 █ 억원이 되며, 대체약제의 대체로 재정소요금액²³⁾은 1차년도 약 █ 억원, 3차년도 약 █ 억원 증가될 것으로 예상됨.
- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준
 - 제약사 제출 예상사용량²⁴⁾을 기준으로 산출한 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액²⁵⁾은 1차년도에 약 █ 억원, 3차년도에 약 █ 억원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(프랑스, 독일, 이탈리아, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 폴리트롭프리필드시린지주(폴리트로핀, 유전자재조합)((주)엘지화학), 고나도핀엔에프주사액프리필드시린지(인난포자극호르몬, 유전자재조합)(동아에스티(주))
- 2) 고날-에프펜주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)(머크(주))
- 3) 퓨레곤펜주(폴리트로핀베타, 재조합난포자극호르몬)(한국엠에스디(유))
- 4) 당단백질(glycoprotein)은 당이 폴리펩티드의 특정한 아미노산(아스파라긴, 세린, 트레오닌)과 결합한 단백질을 말하며, 당은 주로 여러 종류의 단당류가 연결된 당사슬(glycan)로 이루어져 있음. 당단백질은 생산과정 중 생산조건의 차이에 따라 아미노산 서열은 불변하나, 당사슬구조나 당사슬의 성분당 구성 등의 차이가 발생하여 당사슬 형태(glycoform)가 다양하게(heterogeneity) 존재함.
- 5) 결정신청약제 허가 관련 질의에 대한 회신(): 생물의약품 주성분 명칭은 국제일반명의 일반기준에 따라 당단백질의 경우 당화 패턴의 차이를 표시하는 방법으로 그리스문자(greek letter)를 표기하도록 하고 있음. 따라서 follitropin 제제의 경우에도 국제일반명 부여기준에 적합함을 입증하는 경우, 동일한 아미노산 서열로 구성된 인간난포자극포르몬에 대해 당구조의 다양성을 그리스문자로 표기하고 있음.
- 6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018)> Chapter 372. Hypopituitarism, Chapter 389. Infertility and Contraception
- 7) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS, 12e> Chapter 38 Introduction to endocrinology: The Hypothalamic–Pituitary Axis
- 8) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e(2019)> Chapter 55. Infertility, Chapter 59. Assisted Reproductive Technologies: In Vitro Fertilization & Related Techniques
- 9) 산부인과학 지침과 개요, 대한산부인과학회(2015)> 5장 생식 내분비학:여성불임
- 10) National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Published February 20, 2013. Fertility problems: assessment and treatment (CG156)
- 11) American Society for Reproductive Medicine. Medications for Inducing Ovulation (A Guide for Patients Revised 2016)
- 12) HKCOG Guidelines, Guideline on Induction of Ovulation (A Foundation College of Hong Kong Academy of Medicine 2011)
- 13) ESERE Guideline; Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. OCTOBER 2019, ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group
- 14) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2013, NICE Clinical Guideline
- 15) Nyboe Andersen A et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2):387–396.e4.
- 16) Bosch E et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. 2019, RBMO VOLUME 38 ISSUE 2.
- 17) 대한산부인과학회()
- 18) 대한생식의학회()
- 19) ESTHER-1 임상시험 결과에 근거함. Nyboe Andersen A et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2):387–396.e4.
- 20)

21) 제약사 제출 연도별 예상 사용량

| | 1차년도(2020) | 2차년도(2021) | 3차년도(2022) |
|---------------------|------------|------------|------------|
| 난임환자 중 rFSH 사용 환자 수 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 신청품의 예상 시장점유율 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 신청품의 예상 사용 환자 수 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 예상 사용량(개) | 12μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | 36μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | 72μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |

- 22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 연도별 예상 사용량 × 신청약가(12μg/관: [REDACTED] 원, 36μg/관: [REDACTED] 원, 72μg/관: [REDACTED] 원)
- 23) 재정증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 연도별 예상 사용량
- 24) 제약사 제출 연도별 예상 사용량

| | 1차년도(2020) | 2차년도(2021) | 3차년도(2022) |
|---------------------|------------|------------|------------|
| 난임환자 중 rFSH 사용 환자 수 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 신청품의 예상 시장점유율 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 신청품의 예상 사용 환자 수 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 예상 사용량(개) | 12μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | 36μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | 72μg/관 | [REDACTED] | [REDACTED] |

- 25) 동 채정소요금액은 요양급여비용의 총액이며(보험자 및 환자 부담금의 합), 검사비 등을 제외한 약품비만 고려함.