

약제 영양급여의 적정성 평가결과

cetorelix acetate (as cetorelix 0.25mg)

(세트로타이드주0.25밀리그램(세트로렐릭스아세트산염), 머크(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 병 중 cetorelix acetate 0.25mg

효능 효과 :

난모세포 채취 및 보조생식술을 수반하는 체외수정시술시 과배란 유도 (Controlled Ovarian Stimulation)에서 미성숙난자의 배란방지

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제13차 약제급여평가위원회 : 2017년 10월 27일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2017년 9월 20일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

- 제약사가 [REDACTED] 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2017년 제13차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “난모세포 채취 및 보조생식술을 수반하는 체외수정시술시 과배란 유도 (Controlled Ovarian Stimulation)에서 미성숙난자의 배란방지”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 효과가 유사하나, 투약비용이 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함
- 다만, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([REDACTED])이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([REDACTED])이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품(cetrorelix acetate)은 “난모세포 채취 및 보조생식술을 수반하는 체외수정시술시 과배란 유도(Controlled Ovarian Stimulation)에서 미성숙난자의 배란방지”에 허가받은 약제로, 현재 체외수정시술시 조기배란 방지에 사용 할 수 있는 Goserelin 3.6mg, Triptorelin 0.1mg, Triptorelin 3.75mg, Leuprolide 14mg가 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

- 신청품은 성선자극호르몬분비호르몬(GnRH)에 대해 높은 길항작용을 가지고 있으며, 뇌하수체에서의 성선자극호르몬분비호르몬 분비를 가역적으로 억제하는¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ GnRH antagonist로, 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 및 임상진료지침⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 에서 보조생식술(Assisted Reproductive Techniques, ART)의 과배란유도에서 미성숙된 난자의 조기 배란을 억제하기 위해 사용되는 것으로 권고됨
- 신청품은 triptorelin, buserelin과의 직접비교 임상결과 효과가 유사하였으며, GnRH agonist와 효과 차이가 없는 것으로 교과서에 언급됨⁴⁾⁷⁾
 - 과배란유도를 시행하는 여성(n=273)을 대상으로 cetrorelix군, buserelin군으로 2:1

무작위배정하여, 다기관, 후향적 연구를 수행한 결과¹²⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetrotrelx군에서 8.0 ± 4.9 개로 buserselin군의 10.6 ± 6.6 개에 비해 유의하게 적었음 ($P < 0.01$). 임상적 임신율은 cetrotrelx군과 buserelin군에서 22.3%와 25.9%로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이는 없음. 출산율에 있어 cetrotrelx군과 buserelin군에서 각각 18.1%와 22.4%로 통계적으로 유의한 차이는 없음. 등급 II 및 III의 난소과자극증후군(OHSS) 발생률은 buserelin군에서 6.5%로 cetrotrelx군의 1.1%에 비해 유의하게 높음($P=0.03$)

- 과배란유도를 시행하는 여성($n=273$)을 대상으로 cetrotrelx군, buserelin군으로 2:1 무작위배정하여, 다기관, 후향적 연구를 수행한 결과¹³⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetrotrelx군에서 7.1 ± 4.2 개, buserelin군에서 9.4 ± 5.5 개로 유의한 차이는 없음. 임상적 임신율은 cetrotrelx군에서 22%, buserelin군에서 26%로 유의한 차이는 없음. 등급 II 및 III의 난소과자극증후군(OHSS) 발생률은 cetrotrelx군에서 1.1%, buserelin군에서 6.5%로 buserelin군에서 유의하게 높음($P=0.03$)
- 과배란 유도를 시행하는 여성($n=131$)을 대상으로 cetrotrelx군, buserelin군으로 무작위배정, 단일기관, 임상 3상 연구를 수행한 결과¹⁴⁾, $\geq 15\text{mm}$ 이상의 난포의 수는 cetrotrelx군에서 12.7 ± 5.4 개로 buserelin군의 14.8 ± 6.0 개로 유의한 차이 없음($P=0.15$). 채취된 난모세포의 수는 cetrotrelx군에서 10.1 ± 4.6 개로 buserelin군의 10.6 ± 5.0 로 유의한 차이 없음($P=0.67$). 임상적 임신율 cetrotrelx군에서 시술 당 15.1%로 buserelin군의 16.9%로 유의한 차이 없음($P=0.79$). 난소과발현증후군의 발생률은 cetrotrelx군에서 8.5%, buserelin군에서 1.8%로 나타났으나 유의한 차이 없음($P=0.14$)
- 과배란 유도를 시행하는 여성($n=116$)을 대상으로 cetrotrelx군, triptorelin군으로 무작위배정, 전향적 연구를 수행한 결과¹⁵⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetrotrelx군에서 8.1 ± 2.4 개로 triptorelin군의 8.7 ± 3 개로 유의한 차이 없음. 양질의 배아의 수는 cetrotrelx군에서 3.5 ± 2.3 개, triptorelin군에서 3.8 ± 2.5 개로 유의한 차이 없음. 임상적 임신율은 cetrotrelx군에서 18.5%, triptorelin군에선 24.1%로 유의한 차이 없음

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 “GnRH agonist(Goserelin 3.6mg, Triptorelin 0.1mg, Triptorelin 3.75mg, Leuprolide 14mg)”를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하며, 신청품의 주기 당 투약비용 [REDACTED]은 대체약제의 주기 당 투약비용 [REDACTED]보다 고가임¹⁶⁾
 - 대체약제의 가중평균가¹⁷⁾를 반영한 신청약제의 단위비용은 [REDACTED] 임
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁸⁾은 [REDACTED] 임

○ 재정 영향¹⁹⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상환자 수는 약 [REDACTED]²⁰⁾이고, 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차 년도에 약 [REDACTED] 원, 3차 년도에 약 [REDACTED] 원이 되고, GnRH agonist의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 [REDACTED] 원, 3차 년도에 [REDACTED] 원 증가할 것으로 예상됨²³⁾

2) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 적용 시 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차 년도에 약 [REDACTED] 원, 3차 년도에 약 [REDACTED] 원이 예상되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음²³⁾

※ 신청품 대상 환자수, 투여기간, 신청품의 점유율 등에 따라 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재현황

- 신청품은 A7국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 영국에 등재되어 있음

Reference

- 1) Infertility in the Modern World, (2000) > Chapter 2. Reproductive possibilities for infertile couples: present and future.
- 2) Biotechnology and Biopharmaceutircla, 2e, (2013) > Chapter 12. Hormones
- 3) Reproductive Endocrinology & Infertility, 1e, (2006) > Chapter 21. Assisted reproductive technologies
- 4) Yen & Jaffe's reproductive endocrinology 6e, (2009)> Chaprer 28. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility.
- 5) Goldman's Cecil Medicine, 25th Edition(2016)> Chapter 236. Reproductive Endocrinology and Infertility, 1584-1597
- 6) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 11e (2013)> Chapter 53. Infertility
- 7) 부인과 내분비학, 대한산부인과내분비학회 (2012)> 19장 배란유도, 21장 과배란유도법
- 8) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e > Chapter 37: Hypothalamic & Pituitary Hormones
- 9) NICE guideline, Fertility problems: assessment and treatment, clinical guideline, published: 20 February 2013
- 10) American Society for Reproductive Medicine. Medications for Inducing Ovulation (A Guide for Patients Revised 2016)
- 11) HEFA guidelines, Getting started your guide to fertility treatment, 2016
- 12) C. Albano et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH)-antagonist cetrotirelix and the LH-RH-agonist buserelin. Human Reproduction 2000;15(3):526-531.
- 13) M. Ludwig et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrotirelix(Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. HArch Gynecol Obstet 2000; 264:29-32.
- 14) Pedro Xavier et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotirelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 120 (2005) 185 - 189
- 15) K. Stefanidis et al. A modified gonadotropin-releasing hormone(GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. FERTILITY AND STERILITY (2004); Vol. 82, NO. 5, 1446-8
- 16) [REDACTED]
- 17) [REDACTED]
- 18) [REDACTED]
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액이며(보험자 및 환자 부담금의 합), 검사비 등을 제외한 약품비만 고려함.
- 20) [REDACTED]
- 21) [REDACTED]
- 22) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가 [REDACTED] 병)
- 23) 재정증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상사용량