

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

Dexmedetomidine HCl 200 μ g/vial

(프리세덱스주 호스피라코리아)

제형, 성분·함량 :

- 1vial 중 Dexmedetomidine HCl 200 μ g

효능 효과 :

- 1. 집중치료 관리하의 진정

집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정.

2. 수술 및 시술 시 비삽관 환자의 의식하 진정

(1) 감시 하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC)

(2) 의식 하 광섬유 삽관(Awake Fiberoptic Intubation, AFI)

약제급여평가위원회 심의 일

2011년 제5차 약제급여평가위원회 : 2011년 3월 31일

2011년 제9차 약제급여평가위원회 : 2011년 7월 21일 (재평가)

※ 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

□ 1차 평가 결과(2011년 제5차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “1. 집중치료 관리 하의 진정 (집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정) 2. 수술 및 시술 시 비삽관 환자의 의식하 진정 (1) 감시하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC), 2) 의식 하 광섬유 삽관(Awake Fiberoptic Intubation, AFI)” 에 허가받은 약제로 집중치료 관리 하의 진정에서 비교약제인 midazolam대비 호흡억제 작용이 적은 장점은 있으나, 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하고, 대체약제와의 형평성을 고려하여 비급여함.
- 단, 제약사가 집중치료 관리 하의 진정(집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정)에서 대체약제 가중평균비용으로 환산된 가격(■)이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음. (이 경우, 대체약제와의 형평성을 고려하여 세부 급여 기준 추가 검토 후 재통보 예정)

□ 재평가 결과(2011년 제9차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “1. 집중치료 관리 하의 진정 (집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정) 2. 수술 및 시술 시 비삽관 환자의 의식하 진정 (1) 감시하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC), 2) 의식 하 광섬유 삽관(Awake Fiberoptic Intubation, AFI)” 에 허가받은 약제로 집중치료 관리 하의 진정에서 비교약제인 midazolam대비 호흡억제 작용이 적은 장점은 있으나, 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하고, 대체약제와의 형평성을 고려하여 비급여함.
- 단, 제약사가 집중치료 관리 하의 진정(집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정)에서 대체약제 가중평균비용으로 환산된 가격(■)이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음. (이 경우, 대체약제와의 형평성을 고려하여 세부 급여 기준 추가 검토 후 재통보 예정).

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1. 집중치료 관리 하의 진정 - 집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정 2. 수술 및 시술 시 비삽관 환자의 의식하 진정 - (1) 감시하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC), (2) 의식 하 광섬유 삽관(Aw

ake Fiberoptic Intubation, AFI)” 에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 기등재되어 있는 약제로서 midazolam, lorazepam, diazepam, propofol등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 α_2 -adrenergic agonists로 호흡억제 작용은 낮고, 진정-최면작용과 진통작용을 발휘하는 비교적 새로운 제제이며, 최대 용량을 투여하여도 전신마취로써는 사용되어지지 않고¹⁾, 수술 후 중환자실에서 기계적 환기를 시행 받는 환자들에게 진정 목적으로 사용 시 propofol이나 benzodiazepine에 비해 아편유사제의 사용을 50% 이상 감소시킴.²⁾
- 검색된 임상문헌 대부분이 신청품의 허가된 용법용량(부하용량 1mcg/kg, 유지용량 0.2~0.7mcg/kg/hr) 보다 고용량을 투약한 결과로, 허가된 용법용량을 사용한 논문은 위약대조 1편, propofol대조 1편이며 신청품 사용시 propofol을 추가하여 사용함.
- 24시간 이상 기계 호흡을 할 것으로 예상되는 내과계/외과계 중환자실 환자(n=375)를 대상으로 **midazolam**대조, 이중맹검, 무작위배정, 시험 시작부터 발관 할 때까지 (ICU퇴실)투약하고, 최대 30일 임상시험을 수행한 결과, dexmedetomidine군은 midazolam군 대비 목표 RASS범위³⁾(-2~+1)유지시간 비율(Percentage of time within target RASS range, 일차 결과변수)에는 유의한 차가 없었음. dexmedetomidine군에서 77.3%, midazolam군에서 75.1%임.(difference 2.2%, 95%CI, -3.2%~7.5%; P=0.18).⁴⁾
 - 발관까지 소요된 평균일수(기계호흡기간)는 dexmedetomidine군에서 midazolam군 대비 짧았음.[3.7일 (95% CI, 3.1~4.0) vs 5.6일 (95% CI, 4.6~5.9; P=0.1)]
 - 중환자실(ICU) 체류기간은 dexmedetomidine군에서 5.9일 (95% CI, 5.7 to 7.0)이었고, midazolam군에서 7.6일 (95% CI, 6.7 to 8.6 ; P=.24)이었으나 차이가 통계적으로 유의하지 않음.
 - 부작용으로 인한 약물중단은 두 군에서 유사하였으며, 신청품의 가장 흔하게 나타난 부작용은 서맥으로 dexmedetomidine군에서 42.2%(103/244), midazolam군에서 18.9%(23/122)가 발생하였음(P<.001).
- 관상동맥우회술(CABG)를 시술 받은 후 중환자실에 입원한 환자(n=295)를 대상으로 **propofol**대조, 무작위배정, open label, 목표 RASS에 도달하고 발관까지 최소 6시간에서 최대 24시간 동안 임상시험을 수행한 결과, dexmedetomidine군과 propofol군 모두에서 목표 진정 범위 수준을 유지하였음.(RASS score 4.5 vs 4.7, p=0.259).⁵⁾
 - 기계호흡시 morphine을 필요로 하지 않는 비율은 dexmedetomidine군이 propofol군 보다 높았음.(72%,104/144 vs 37%, 54/145, p<0.001).
 - 약물치료에 의한 부작용은 두 군에서 유사하였나[105(71%) vs 98(67%), p=0.

453], 고혈압은 dexmedetomidine군에서 propofol군 보다 자주 나타났으며[18 (12%) vs 6(4%), p=0.018], 심실성 빈맥은 dexmedetomidine군 보다 propofol군에서 자주 나타남.[0(0%) vs 7(5%), p=0.007].

- 복부 또는 골반 수술 후 적어도 8시간 이상 기계 호흡을 하는 환자(n=20)를 대상으로 **propofol대조**, 무작위배정, 목표 RASS에 도달하고 발관할 때까지 투약한 임상 시험을 수행한 결과, dexmedetomidine군과 propofol군 모두에서 목표 진정 범위 수준을 유지하였음.[RASS score 5(4-5) vs 5(4-6), p=0.68].⁶⁾
 - 추가적인 진통제가 필요한 경우에는 alfentanyl을 투여하였으며 dexmedetomidine군이 propofol군 보다 적은 alfentanyl을 투여 받았음[0.8(0.65-1.2)mg/hr vs 2.5(2.2-2.9)mg/hr; p=0.004].
- 24시간 이상 기계 호흡을 하고 있는 내과계 및 외과계 중환자실 환자(n=106)를 대상으로 **lorazepam대조**, 무작위배정, 목표 RASS에 도달 할 때까지, 최대 120시간 투여, 이후 약물투여는 ICU 기본관례에 따른 임상시험을 수행한 결과, dexmedetomidine군이 lorazepam군 대비 무섭망 또는 무혼수로 생존한 일수가 길었으며(7.0일 vs 3.0일, p=.01), 혼수 발생율은 dexmedetomidine군이 lorazepam군 대비 낮았음(63% vs 92%, p<.001).⁷⁾
 - Dexmedetomidine과 lorazepam군에서 1~28일간 무기계호흡 생존일수(22일 vs 18일, p=.22) 및 중환자실 체류일수(7.5일 vs 9일, p=0.92)에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 패혈증 및 비패혈증환자(n=102)를 대상으로 **lorazepam대조**, 무작위배정, 이중맹검, 목표 RASS에 도달 할 때까지 5일 이상 투여하는 임상시험을 수행한 결과, 패혈증 환자군에서 dexmedetomidine군이 lorazepam군 대비 12일 시험기간 동안 섭망 또는 혼수가 존재하지 않는 일수가 길었음(6.1일 vs 2.9일, p=.005)⁸⁾
 - 1~28일간 무기계호흡 생존일수가 dexmedetomidine군이 lorazepam군 대비 길었음(15.2일 vs 10.1일, p=.03)
 - 중환자실 체류 일수는 dexmedetomidine군과 lorazepam군에서 유의한 차이가 없었으며(13.4일 vs 12.2일, p=0.81)과 28일간의 사망률은 dexmedetomidine군이 lorazepam군 대비 낮았음(16% vs 41%, p=0.03)
- 성인 중환자의 진정과 진통제로서 dexmedetomidine 사용한 clinical trials, letters, editorial reviews, RCT 임상시험을 **메타분석**한 문헌을 검토한 결과, ICU입원기간과 기계호흡기간에서 문헌들 간에 이질성이 유의하게 존재하며, pooling시, dexmedetomidine은 ICU입원기간 감소(WMD -0.48days, 95%CI -0.18~ -0.78일, P=0.002)와 상관관계를 보이나, 기계호흡기간 감소와는 상관관계가 보이지 않음.⁹⁾
 - Dexmedetomidine은 모든 연구가 pooled되었을 때, 서맥의 위험도를 높이는 것으로 보이지는 않으나(RR 1.82, 95%CI 0.66-5.03, P=0.25). loading dose와 높은 유지용량 모두 사용한 연구에서는 loading dose와 높은 유지용량 모두

사용하지 않은 연구에 비해 유의하게 서맥의 위험도가 높았음.(두 층화간의 RR비율=7.68, 95%CI 1.44-30.20, z=2.426, p=0.015).

- 이증맹검을 하지 않은 문헌 제외시 ICU체류기간 감소는 상관관계가 없는 것 (WMD -0.79days, 95%CI -2.06~0.48일, P=0.22, $I^2=69.1%$)으로 분석됨.
- 섬망 위험($I^2=71.6%$)과 병원체류기간($I^2=68.9%$)에서 문헌간 유의한 이질성이 존재함.

- 동 약제는 '인공호흡을 실시하는 환자의 진정'에 투여시 midazolam, propofol 등과 비교해서 호흡억제 부작용이 적고 진통제 요구량을 줄이는 장점이 있으나, 동 약제에 비해 소요비용이 저렴하고 동일한 상병에 약값 전액을 환자가 부담토록 하고 있는 propofol, remifentanil과의 형평성을 고려하여 급여 인정이 곤란함.¹⁰⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 최면진정제로, 신청약제의 전반적인 사용 및 교과서, 가이드라인과 허가사항을 고려시 midazolam, lorazepam, diazepam, propofol을 신청품의 대체약제로 선정함¹¹⁾.
- 신청품의 1일 투약비용은 []¹²⁾으로, 대체약제 가중일일투약비용인 []¹³⁾보다 고가임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 []¹⁴⁾/병임.
- 신청약제와 비교약제([])간 []를 고려하여 비용 최소화 분석을 제출하였으나, 중환자실 체류 기간 및 투여용량에 대한 민감도 분석결과와 허가사항 투여기간 등을 고려 시 비용효과성이 불분명함¹⁵⁾.

○ 재정 영향¹⁶⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량¹⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [], 3차년도에 약 []이 되고, 대체약제 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [], 3차년도에 약 [] 증가될 것으로 예상됨¹⁸⁾¹⁹⁾.

2) 대체약제 가중평균 비용으로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량¹⁷⁾²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²¹⁾은 1차년도에 약 [], 3차년도에 약 []으로 예상되고, 대체약제 대체로 인한 재정증분은 없음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본에 등재되어있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11e. Chapter 13. General Anesthetics.
- 2) Miller's Anesthesia 7th edition
- 3) Richmond Agitation and Sedation Scale(RASS)
- 4) Richard R. Riker et al.. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients: A Randomized Trial: JAMA. 2009;301(5):489-499
- 5) Herr DL et al. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003 Oct;17(5):576-84.
- 6) Venn RM et al. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. British Journal of Anaesthesia 2001 Nov;87(5):684-90
- 7) Pandharipande PP et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients The MENDS Randomized Controlled Trial. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2644-53
- 8) Pandharipande PP et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients The MENDS Randomized Controlled Trial. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2644-53
- 9) Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients meta-analysis. Intensive Care Med. 2010 Jun;36(6):926-39.
- 10) 중앙심사평가조정위원회 (일자: 2011년 3월 14일)
- 11) Remifentanil은 Martindale 등 교과서에 따르면 Opioid계 진통제로 분류되며, 비상근위원 자문결과 진정목적이 주된 신청품과는 분류가 다르다는 의견임. Diazepam등은 교과서, 가이드라인에서 해당 적응증에서의 사용이 제시되어 있고, 실제 많이 사용되지 않은 부분은 가중평균비용 산출시 반영됨.
- 12) [REDACTED]
- 13) 대체약제 중 propofol은 전액본인부담이므로, 대체약제 가중평균한 1일 투약비용 산출시 propofol제 의한 비용([REDACTED]) (2010년 성인 중환자실 입원([REDACTED])의 인공호흡 실시([REDACTED])한 환자 청구량 분석, 유지량을 기준으로 각 성분 함량에 대한 보정청구량을 산출하여 가중평균)
 - Propofol의 1일 비용은 [REDACTED]으로 propofol대비 신청품이 고가에 해당함.
- 14) 대체약제 가중평균한 1일 투약비용을 1일 투여 개수로 나눈값.
- 15) 기심의 대비 인하가격을 반영한 결과임
- 16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) 제약사 예상 환자수는 [REDACTED]이고, [REDACTED]을 가정하였으나 2010년 EDI 청구현황 분석에 의한 환자수 및 허가된 사용일 수 24시간 고려 시 재정영향 변동이 가능함.
- 18) 재정증분 = 신청품의 예상 투약일수a) * {신청품의 1일 투약비용 b)-대체약제의 가중평균일일투약 비용c)}
 - a) 신청품 1일 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1일 투여 개수로 나눈값([REDACTED])
 - b) 신청품의 1일 소요비용: [REDACTED]
 - c) 대체약제 가중평균 1일 투약비용: [REDACTED]
- 19) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
- 20) 제약사제출 연간 예상사용량 ([REDACTED])
- 21) 절대재정소요금액={신청품의 예상 사용량 × 대체약제 가중평균 1일 투약비용을 반영한 신청약제의 단위비용([REDACTED])}. 제약사 제시 예상 사용량 기준