# 약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

## Ibuprofen 10mg/2ml

### (페데아주(이부프로펜), (주)삼오제약)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 앰플(2ml) 중 Ibuprofen 10mg

☐ **효능 효과 :**

- 임신기간이 34주 미만인 조산아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의 일**

**2012년 제4차 약제급여평가위원회: 2012년 3월 22일**

**2012년 제7차 약제급여평가위원회: 2012년 6월 28일[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(2012년 제4차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “임신기간이 34주 미만인 조산아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 동맥관 폐쇄 효과 등 임상적 유용성이 유사하나 대체약제가 공급되지 않아 진료상 필요한 약제임. 다만 신청품의 소요비용이 대체약제와 동일성분 제제의 공급 가능한 금액 등을 고려 시 저렴하나, A7 조정평균가보다 고가이므로 비급여함.

### ☐ 최종결과

○ 2012년 제7차 약제급여평가위원회평가결과: 급여

- 신청품은 “임신기간이 34주 미만인 조산아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 동맥관 폐쇄 효과 등 임상적 유용성이 유사하고, 기등재된 대체약제가 공급되지 않고 있으며 대체약제와 동일성분 제제의 공급 가능한 금액보다 저렴한 점 및 국가적 출산장려정책 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.
- 다만, 신청품은 대체약제 투약비용 및 A7 조정평균가보다 고가이므로 대체약제가 정상 공급되는 경우에는 신청품의 가격에 대한 재평가가 필요하며, 동 사항을 감안하여 협상 토록 함.

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “임신기간이 34주 미만인 조산아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증의 치료”에 허가받은 약제로, 대체 가능한 약제가 등재되어 있는 점 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 cyclooxygenase 억제제로 교과서[1] 및 임상진료지침[2]에서 indomethacin과 함께 신생아 동맥관 개존증[3](patent ductus arteriosus)에 추천되고 있음.
- 임신기간 37주 미만[4]의 저체중(<2500g) 출산아 중 동맥관 개존증으로 진단받은 환자를 대상(n=566)으로 ibuprofen 주사와 indomethacin 주사의 효과와 안전성을 살펴본 메타분석[5] 결과 일차결과변수인 PDA 폐쇄율은 두 약제 간 통계적으로 유의한 차이가 없고

(IBU 223/294, INDO 200/272, RR= 1.02; CI 0.94, 1.10), 혈청크레아티닌 수치는 ibuprofen 군에서 유의하게 낮고(WMD[6] 0.44; CI 0.25, 0.63; P<0.001) 요량 감소 정도도 ibuprofen 군에서 유의하게 적으나(WMD 0.74; CI 0.55, 0.94; P<0.001), 메타분석에 포함된 9개의 논문 중 2개의 논문에서 보고하고 있는 산소요법을 필요로 하는 환자 비율(IBU 52/94; 55.3%, INDO 38/94; 40.4%)은 ibuprofen 군에서 유의하게 높음(RR 1.37; CI 1.01, 1.86; P≤0.04)

- 임신기간 37주 미만의 조산아 또는 체중 2500g 미만의 출산아 중 출생 후 28일 내에 동맥관 개존증을 진단받은 환자를 대상으로 무작위 또는 준무작위(quasi-randomized)배정 임상시험을 실시한 ibuprofen 주사 vs placebo 대조 임상시험 1편(n=136), ibuprofen (경구 또는 정맥주사) vs indomethacin(경구 또는 정맥주사)의 대조 임상시험 20편(n=956)을 대상으로 메타분석[7]한 결과 ibuprofen과 indomethacin의 무작위 배정 비교임상 시험 20편의 일차결과변수인 PDA 폐쇄에 대한 실패율은 두 군간 통계적으로 유의할만한 차이가 없었고(RR 0.94 95% CI 0.76, 1.17), 이차결과변수(총 30개 항목) 중 두 개 이상의 논문에서 군 간 유의할 만한 차이를 보인 항목은 세 가지 항목(괴사성장염, 요량 감소(<1cc/kg/hr), 치료 후 72시간 시점에서의 혈청 크레아티닌 수치)임.
  - 괴사성장염(15개 논문(n=865)에서 보고, RR 0.68 95% CI 0.47, 0.99; p=0.05), 요량 감소(6개의 논문(n=576)에서 보고, RR 0.28 95% CI 0.14, 0.54; p=0.0001), 혈청 크레아티닌 수치(8개의 논문(n=491)에서 보고, WMD -4.70 mmol/L 95% CI -8.88 -0.53; p=0.02) 모두 ibuprofen 군에서 부작용 발생율이 유의하게 적음.

- 임신기간 37주 미만의 저체중(<2500g) 출산아 중 출생 후 24시간이 지난 후 동맥관 개존증으로 진단받은 환자를 대상으로 시험한 무작위 또는 준무작위 배정 임상 시험 중 ①ibuprofen 주사 vs indomethacin 주사 11편(n=643)의 메타분석, ②indomethacin 주사 vs placebo 9편(n=666)의 메타분석, ③두 개(①,②)의 메타분석을 indirect 메타분석(Network meta-analysis)을 이용하여 ibuprofen 주사와 placebo를 비교분석한 메타분석[8] 결과, ①에서의 PDA 폐쇄 효과에 있어 ibuprofen과 indomethacin의 효과는 유사(RR=1.00, 95%CI 0.93, 1.08)하였고, 두 약제 각각과 placebo의 효과를 비교한 결과(②, ③) 두 약제 모두 placebo에 비해 PDA 폐쇄율에 있어 두 배 정도의 효과를 보임(indomethacin주사 vs placebo: RR=2.41, 95% CI 1.72, 3.36; p<0.00001), ibuprofen주사 vs placebo: RR 2.40, 95% CI 2.03, 2.84; p<0.00001).
  - ibuprofen과 indomethacin의 메타분석 결과 이차결과변수 중 CLD(chronic lung disease)의 위험성이 ibuprofen 투여 군에서 유의하게 높음(RR=1.28, 95% CI 1.03, 1.60; p=0.03)

- 임신기간 34주 미만의 호흡곤란증후군(RDS respiratory distress syndrome) 증상을 보이며 동맥관 개존증을 진단받은 조숙아(n=44)를 대상으로 항이뇨 호르몬 분비에 대한 이부프로펜 주사와 인도메타신 주사의 효과를 비교한 무작위 배정 임상시험[9]을 분석한 결과, indomethacin 투여 군에서 유의할 만한 항이뇨 호르몬 분비 감소(21.8 +/-20.8 vs

13.8 +/- 12.9; p<0.05)가 나타났고 이에 따라 요중 sodium 감소, 요 삼투압 감소도 나타났으며, ibuprofen 군의 요중 sodium 감소는 통계적으로 유의하지 않음.

- 학회의견[10]에 따르면 신청품과 indomethacin 주사와의 안전성과 임상적 유용성에 대한 연구 보고는 많지만 아직까지 어느 약제가 더 우월한지 판단하기 어려운 상황이며, 신청품은 미숙아를 비롯한 신생아에서 혈역학적으로 유의한 동맥관 개존증의 예방 및 치료에 필요한 약제로 현재 희귀의약품센터를 통해 공급 받는 것은 많은 문제점이 있으며 저제충 출산아 및 미숙아에 대한 적극적 치료가 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- "신생아 대동맥관 개존증의 예방 및 치료"에 허가를 받은 약제로 급여 목록에 등재되어 있는 indomethacin 주사(인도신1밀리그람주®)를 대체약제로 선정함.

- 신청품은 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 1cycle 당 소요비용은 [redacted]원[11]이며, 대체약제의 소요비용은 [redacted]원임.

- 현재 공급 가능한 indomethacin 주사제의 소요비용은 약 [redacted]원 임[12].

- 대체약제의 공급이 원활하지 못하여 해당제약사([redacted])에서는 식약청에 품목 취하원을 제출하였으나 식약청에서는 동 제제의 안정적 공급을 위해 당분간 허가 유지 조치하였음. 또한, [redacted] 없으며 국내 생산 재개 및 공급 시기 파악은 불가능한 상황이고 미숙아의 동맥관 개존증 치료를 위해 페데아주의 적극적 검토를 요청하였음[13].

○ 재정 영향[14]

- 해당 적응증의 대상 환자수[15]는 약 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[16]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[17]은 1차년도, 3차년도에 각각 약 [redacted]원이고, 기 등재된 indomethacin의 대체로 재정소요금액은 1차년도, 3차년도 각각 약 [redacted]원 증가할 것으로 예상됨[18].

- 다만, 기등재된 indomethacin 주사제가 정상적으로 공급되고 있지 않은 점을 고려시 신청품의 절대재정소요금액 만큼 재정이 소요될 것으로 판단됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 영국, 독일, 이태리에 등재되어 있으며, 신청가격은 제외국 조정평균가보다 고가임.

## Reference


1) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed.
2) Evidence-based care guideline for necrotizing enterocolitis (NEC) among very low birth weight infants, 2010, Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3) 동맥관은 폐동맥과 대동맥이 연결되어 있는 구조로 정상적으로 태아에서는 열려 있다가 출생 후 24시간 이내에 닫힘.
4) 임상논문에 명시된 대상환자군 모집 기준은 37주 미만이지만 실제 메타분석에 포함된 각 임상시험 대상 환자의 임신기간은 다음과 같음.

| 논문 총 9개 | 임신기간(주) | 대상환자수(명) |
|---|---|---|
| Lago 2002 | <32 | 175 |
| Mosca 1997 | <31 | 16 |
| Patel 1995 | <28 | 12 |
| Patel 2000 | <35 | 33 |
| Pezzati 1999 | <33 | 17 |
| Plavka 2001 | <30 | 41 |
| Su 2003 | ≤32 | 63 |
| Van overmeire 1997 | <33 | 40 |
| Van overmeire 2000 | <32 | 148 |

5) R.L Thomas et al. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent duc tus arteriosus. Eur J Pediatr. 2005 Mar;164(3):135-40.
6) WMD(weighted mean difference): 다변량 변수에 대한 치료 효과를 보여줌
7) Ohlsson A et al. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD003481
8) L J Jones et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for P DA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jan;96(1):F45-52.
9) Zanardo V et al. Effects of ibuprofen and indomethacin on urinary antidiuretic hormone excretion in preterm infants treated for patent ductus arteriosus. Fetal Diagn Ther. 2005 Nov-Dec;20(6):534-9.
10) 대한신생아학회([redacted]), 대한소아과학회([redacted]), 대한소아심장학회([redacted])
11) 환자의 체중에 따라 3~5병 사용하고, 소요비용은 4병을 기준으로 하여 중간값을 산출함
12) 한국희귀의약품센터 자료 제공 ([redacted])

- 현재 Indomethacin 제제의 공급가능 여부

| 국가 | 제약사명 | 제품명 | 예정 단가 (1mg/vial) | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | 약 [redacted]원(운송비별도) | 보통 1명의 환아당 3 바이알 사용 |

13) 인도메타신 주사제 허가 관련 질의에 대한 회신([redacted])
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) EDI 청구환자수 [2011년 [redacted] 상병으로 청구한 수진자연령 만1세미만의 환자수]
16) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: [redacted]pack, 2차년도: [redacted]pack, 3차년도: [redacted]pack; 1 pack은 4앰플)
17) 절대재정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 x 신청품 소요비용
18) 재정증감액 = 제약사제시 예상사용량 x (신청품 소요비용 - 대체약제 소요비용)