

약제 요양급여의 적정성 평가결과

ibuprofen 400mg

(칼도롤주사액 400mg, (주)한국디비팜)

제형, 성분·함량 :

- 1ml 중 주성분 ibuprofen 100mg (4ml/바이알)

효능 효과 :

- (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법
- (2) 해열

약제급여평가위원회 심의 일

2013년 제5차 약제급여평가위원회: 2013년 5월 23일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2013년 4월 15일

※ 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

○ 비급여

- 신청품은 “(1)중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법 (2)해열”에 허가받은 약제로, 대체 약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체 약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■원/1바이알) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음.¹⁾

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “(1)중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법 (2)해열”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 사용가능한 약제가 다수 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

(1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법

- Ibuprofen은 cyclooxygenase 억제제로 교과서 및 가이드라인에서 중등도(mild to moderate) 통증 및 암성통증에 opioid와 병용요법으로 권장되고 있음.²⁾
- Opioid의 병용요법으로 Acetaminophen과 NSAIDs 계열³⁾ 약제가 권장되고 있음.⁴⁾⁵⁾
- Opioid와 nonopioid진통제의 병용요법은 상승작용이 있으며, 마약성 진통제의 용량을 감소시켜 부작용을 감소시킨다고 언급되고 있음.⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾
- 신청품은 위약대비 통증에 효과가 있지만 NSAIDs 계열에 속하는 약제들 중 아직까지 어느 약제가 더 우월한지를 판단하기는 어렵다는 의견임.¹⁰⁾¹¹⁾
- 학회의견에 의하면 여러 종류의 NSAIDs 및 acetaminophen 등의 약제 중 어떠한 약제가 더 우수한 효과를 가지느냐에 대한 문헌적 증거는 없다고 함.¹²⁾
- 통증관련, 정형외과 수술전,후 환자(n=185)를 대상으로 한 임상시험에서 몰핀 PCA투여하에 Ibuprofen 800mg IV와 위약을 투여한 후 일차결과변수인

‘AUC-VASM¹³⁾’를 측정 한 결과,¹⁴⁾ Ibuprofen 800mg 투여군에서 25.8%가량 유의하게 감소하였으며(p<0.001) ‘AUC-VASR¹⁵⁾’은 Ibuprofen 800mg 투여군에서 31.8% 가량 유의하게 감소하였음.(p<0.001) ‘AUC-VRS¹⁶⁾’이 Ibuprofen 800mg 투여군에서 20.2%가량 유의하게 감소하였음. 몰핀 사용량은 Ibuprofen 800mg 투여군에서 30.9%가량 감소됨.(p<0.001)

- 통증관련, 수술후 환자(n=406)를 대상으로 한 임상시험¹⁷⁾에서 몰핀 PCA투여하에 Ibuprofen 400mg IV, 800mg IV, 위약을 투여한 결과,¹⁸⁾ 일차결과변수인 ‘몰핀 사용량’이 Ibuprofen 400mg IV 투여군에서 유의한 차이가 없었으며 Ibuprofen 800mg IV투여군에서 22%가량 감소됨.(P=0.030) 이차결과변수인 (patient self reports pain score¹⁹⁾) VASR²⁰⁾이 Ibuprofen 투여군에서 점수가 낮았으며(400mg 34점 800mg 31점 vs. 위약42점) VASM²¹⁾은 Ibuprofen 투여군에서 점수가 낮았음.(400mg 51점 vs. 800mg 48점 vs. 위약 59점)
- 통증관련, 복식자궁 절제술(abdominal hysterectomy)수술후 여성환자(n=319)를 대상으로 한 임상시험에서 몰핀 PCA투여하에 Ibuprofen 800mg IV, 위약을 투여한 결과,²²⁾ 일차결과변수인 ‘수술후 24시간 이내 몰핀 요구량’이 Ibuprofen 투여군에서 약 19%가량 유의하게 감소됨.(P<0.001)
- 제약사에서는 위약을 공통대조군으로 하여 ketorolac과의 간접비교자료를 제출하였으나 교환가능성, 동질성에 대한 검토가 이루어지지 않았고 비교결과가 제시되지 아니하였음.

(2) 해열

- 교과서에서 신청품과 경구 Aspirin, Acetaminophen은 해열을 감소시키는데 동등하게 효과가 있으며 NSAIDs 계열은 PGE2 synthesis를 억제함으로써 발열을 감소시킨다고 언급되고 있음. ²³⁾²⁴⁾²⁵⁾
- 신청품은 NSAIDs 로서 ‘해열’에 효과적이지만 GI(Gastrointestinal)관련 부작용으로 인해 Acetaminophen이 우선적으로 사용됨. Aspirin lysine의 경우 해열작용은 신청품과 유사하지만 신청품에 비해 위장관 부작용이 있고 소아의 경우 Reye’s syndrome 부작용을 유발할 가능성이 있음.
 - ✓ Ibuprofen 은 성인의 해열작용에서 acetaminophen에 비해 다소 우수한 것으로 관찰됨, 부작용의 빈도는 두 약제가 유사하다는 학회의견이 제시됨.²⁶⁾²⁷⁾
- 해열관련, 화상 환자(n=61)를 대상으로 한 무작위, 이중맹검 임상시험에서 Ibuprofen 800mg IV와 위약을(30분간 매6시간마다 120시간)투여 하였을 때 일차결과변수인 AUC-T°(0-24 hours)²⁸⁾를 비교한 결과²⁹⁾ Ibuprofen 800mg은 위약 대비 7.37°F가량 온도를 감소시킴.(p=0.008)
 - ✓ Ibuprofen 800mg IV투여군과 위약군에서 가장 흔한 이상반응은 백혈구 증가증, 빈혈,GI disorder 등이며 두 군간 유의할 만한 차이가 없음.
 - ✓ 이차 결과 변수인 AUC-T°(0-120 hours)에 있어 Ibuprofen 800mg은 위약대

비 유의한 차이가 없었으며 (n=61;P=0.475), pain score인 VAS,VRS³⁰⁾의 유의한 차이가 없었음.(P=0.403)

- 해열관련, 병원입원 환자 중 7일간 발열(101°F=38.3°C)이 지속되는 환자(n=120)를 대상으로 한 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험 결과,³¹⁾ ‘Ibuprofen 100mg, 200mg, 400mg IV 4시간 간격으로 투여후 101.0°F 이하로 발열이 감소한 환자 비율’이 Ibuprofen 400mg IV투여군에서 45%가량 높았음.(p=0.0005)
 - ✓ Ibuprofen 투여후 101.0°F (38.3°C) 이하로 발열이 감소한 환자 비율은 Ibuprofen 100mg 투여군에서 19/31(61%) p=0.0264, Ibuprofen 200mg 투여군에서 12/30(70%) p=0.0043, Ibuprofen 400mg 투여군에서 24/31(77%) p=0.0005 위약 투여군에서 9/28(32%) 임.
 - ✓ 24시간동안 Ibuprofen 투여후 28일간 추적조사에 의하면 신부전이나 출혈을 포함한 안전성 지표에 대해 위약대비 임상적으로 유의한 차이가 없었음.
- 위약을 공통대조군으로 하여 ketorolac과의 간접비교자료가 제출되었으나 교환가능성, 동질성에 대한 검토가 이루어지지 않았고 비교결과가 제시되지 아니하였음.

○ 비용 효과성

- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: ■■■원/1바이알³²⁾

(1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법

- 현재 “통증조절”의 적응증에 급여되고 있는 치료제³³⁾는 다수 등재되어 있으며, 교과서 및 가이드라인에서 Acetaminophen 및 NSAIDs 가 치료제로 권고되므로³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾ 신청품의 대체약제는 “diclofenac sodium, diclofenac-베타-dimethy-amino ethanol, ketoprofen, ketorolac tromethamine, naproxen sodium, propacetamol HCl ” 로 선정함.
- 투약비용 비교시, 신청품의 일일소요비용은 ■■■원으로, 대체약제의 가중일일 소요비용 ■■■원보다 고가임.

(2) 해열

- 현재 “해열”의 적응증에 급여되고 있는 치료제인 “propacetamol HCl, aspirin lysine”을 대체약제로 선정함.
- 투약비용 비교시, 신청품의 일일소요비용은 ■■■원으로, 대체약제의 가중일일 소요비용 ■■■원보다 고가임.

○ 재정 영향³⁸⁾

(1) 신청약가 기준

- 신청품의 대상 환자수는 약 ■■■명³⁹⁾이고 제약사 제출 예상사용량⁴⁰⁾을 기준으로

신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴¹⁾은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원 증가 될 것으로 예상됨.⁴²⁾

- 제약사에서는 신청품의 시장점유율([REDACTED])을 기준으로 대상 환자수를 추계하였으므로 건강보험 청구 환자수와 차이가 있으며 신청품의 시장점유율에 따라 재정 영향은 큰 폭으로 증가 할 가능성이 있음.

(2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량⁴³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁴⁾은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원 감소 될 것으로 예상됨.⁴⁵⁾

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가에 등재되어 있지 않음.⁴⁶⁾

○ 신청품의 제외국 평가결과는 검색되지 않음.

Reference

- 1) 2012년 EDI청구량(진통: 마약성 진통제 약효분류번호 811(아편알카로이드계),812(합성마약)와 병용으로 쓰이는 NSAIDs 계열약제의 청구량, 해열: 해열(R50)을 사용한 NSAIDs계열 주사)으로 가중을 주어 산출된 각 적응증별 일일투약비용을 환자수로 가중(통증:해열, [REDACTED]명:[REDACTED]명([REDACTED])하여 산출된 가격임.
- 2) WHO analgesic ladder
- 3) Ibuprofen, naproxen, ketorolac 을 언급함.
- 4) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition. 2011 (online), Chapter.69: Pain Management
- 5) Lentz: Comprehensive Gynecology, 6th Edition. 2012 (online), Chapter.25: Postoperative Counseling and management
- 6) Lentz: Comprehensive Gynecology, 6th Edition. 2012 (online), Chapter.25: Postoperative Counseling and management
- 7) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. 2011 (online), Chapter.71: Pediatric pain management
- 8) SIGN - Control of pain in adults with cancer, November 2008
- 9) Harrison 내과학 Ch.12.Pain: Pathophysiology and Management, 17th Edition.
- 10) SIGN - Control of pain in adults with cancer, November 2008
- 11) Systematic Review_ NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain, McNicole ED, cochrane collaboration, published in Issue 6, 2011
- 12) 대한통증학회([REDACTED])
- 13) Area Under the Curve - VAS(visual analog scale) assessed with movement (AUC-VASM)

- 14) A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen for Treatment of Pain in Post- Operative Orthopedic Adult Patients, Neil Singla, Pain Medicine 2010;11:1284-1293
- 15) Area Under the Curve - VAS(visual analog scale) assessed with rest (AUC-VASR)
- 16) 신청품의 효과와 안전성을 측정하기위한 도구로서 VRS (Verbal Response Scale)가 사용됨.
- 17) 정형외과, 복부수술 환자로 PCA(Patient controlled analgesia) 펌프나 병원관계자에 의해 morphine 을 투여받은 모든 환자는 1:1:1의 비율로 Ibuprofen 400mg, 800mg, placebo를 투여 받았음.
- 18) A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen 400mg and 800mg Every 6 Hours in the Management of Postoperative Pain, Stephen Southworth, Clinical Therapeutics, Vol.31, Number 9, 2009
- 19) VAS (visual analog scale) scale:0= no pain to 100= intense pain
- 20) VASR (assessed using patient self-reporting with a Visual Analog Scale(VAS) with rest), scale:0= no pain to 100= intense pain morphine PCA 투여 하에 신청품과 위약을 투여 12-24시간 후 측정된 결과값임.
- 21) VASM (assessed using patient self-reporting with a Visual Analog Scale(VAS) with movement), scale:0= no pain to 100= intense pain
- 22) A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen in the Management of Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy, Peter B. Knoll Pain practice, 2011
- 23) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. 2012 (Online), Chapter.16: Fever and Hyperthermia
- 24) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition. 2012 (online) Chapter 34. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents
- 25) SIGN - Management of sore throat and indications for tonsilectomy, April 2010
- 26) 대한통증학회 ()
- 27) Catherine A Pierce, Bryan Voss. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A meta analysis and quqlitative review ann pharmacother 210;44:489-506
- 28) 치료 24시간 이내에 AUC-T°(area under the curve for temperature)를 측정하여 발열 감소 효능 평가함.
- 29) A Prospective, Multi-center, Randomized, Double-Blind Trial of IV Ibuprofen for Treatment of Fever and Pain in Burn Patients, John T. Promes, J of Burn care and research vol. 32, No.1, Jan. 2011
- 30) 신청품의 효과와 안전성을 측정하기위한 도구로서 VAS (Visual Analog Scale), VRS (Verbal Response Scale)가 사용됨.
- 31) A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo- controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. Critical Care 2010, 14 : R125
- 32) 2012년 EDI청구량(진통: 마약성 진통제 약효분류번호 811(아편알카로이드계),812(합성마약)와 병용으로 쓰이는 NSAIDs 계열약제의 청구량, 해열: 해열(R50)을 사용한 NSAIDs계열 주사)으로 가중을 주어 산출된 각 적응증별 일일투약비용을 환자수로 가중(통증:해열, 명:명())하여 산출된 가격임.
- 33) Diclofenac sodium 75mg, diclofenac-베타-dimethy-amino ethanol 90mg, ketoprofen 100mg, ketorolac tromethamine 30mg, naproxen sodium 275mg, propacetamol HCl 1g 등
- 34) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition. 2011 (online), Chapter.69: Pain Management
- 35) Harrison 내과학 Ch.12.Pain: Pathophysiology and Management, 17th Edition.
- 36) SIGN - Control of pain in adults with cancer, November 2008
- 37) Lentz: Comprehensive Gynecology, 6th Edition. 2012 (online), Chapter.25: Postoperative Counseling and management
- 38) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 39) 2012년 연간 건강보험 EDI 청구심사분-

