약제 요양급여의 적정성 평가 결과

daptomycin 350mg, 500mg

(펜토신주 350, 500밀리그램 외 6품목, 건일제약(주) 외 3개사)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1병 중 daptomycin 350, 500mg

☐ **효능 효과 :**
1. 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염
2. 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2021년 제2차 약제급여평가위원회 : 2021년 3월 4일

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

가. 평가 결과

□ 최종 결과

○ 제약사가 [redacted]원/500mg, [redacted]원/350mg 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2021년 제 3차 약제급여평가위원회 평가결과: 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

□ (건일제약(주), ㈜펜믹스) 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 '① 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염, ② 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증'에 허가된 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/500mg, [redacted]원/350mg) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

□ (보령제약(주), 영진약품(주)) 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 '① 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염, ② 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증'에 허가된 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 또한, 신청품은 국가필수의약품으로 지정된 항균제로, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으나, 제외국에서 경제성평가를 수행한 것이 확인되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하지 않음.
- 단, 신청품과 동시에 심의 중인 동일 성분 타 제약사 약제들의 비용 효과성 평가 결과를 고려하여[1], 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/500mg, [redacted]원/350mg) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 '① 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염, ② 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증'에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 linezolid 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 '① 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염, ② 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증'에 허가된 항생제로, 세균 세포막에 결합하여 살균작용을 나타내는 cyclic lipopeptide 계열 항생제임[2)3)].

<복합성 피부 및 피부 연조직 감염(Skin and Soft Tissue Infections, SSTI)>

- 신청품은 교과서[4)5)6)7)] 및 임상진료지침[8)9)]에서 그람양성균에 의한 성인의 복합성 피부 및 피부 연조직 감염에 대한 치료제로 권고 및 언급되고 있음.
- **[Arbeit RD, et al]**[10)] 그람 양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염인 18-85세 성인 환자(n=1,092)[11)]를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 평가자 맹검(evaluator-blinded), 표준치료법(penicillinase-resistant penicillin[12)] 또는 vancomycin) 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 임상적 성공률(clinical success rate)[13)]은 임상적으로 평가 가능한(clinically evaluable) 902명 환자[14)] 중 대조군(n=446) 84.2% 대비 신청품군(n=456)에서 83.4%(difference 95% CI, -5.8 ~ 5.0)로, 비열등성 입증을 위해 사전에 정해둔 통계적 기준을 충족하였음.
  - 안전성 평가 결과, 이상반응의 빈도와 분포를 포함한 신청품의 안전성과 내약성은 대조 약물과 유사하였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도에 해당하였음.

<MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)에 의한 심내막염을 포함한 균혈증(S. aureus Bacteremia/Infective Endocarditis, SAB/IE)>

- 신청품은 교과서[15)16)17)18)] 및 임상진료지침[19)20)21)22)]에서 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는 Staphylococcus aureus 균혈증에 대한 치료제로 권고 및 언급되고 있음.
- **[Fowler VG, et al]**[23)] 임상 약물 투여 2일 전 Staphylococcus aureus 감염 양성인 18세 이상 성인 환자(n=246)를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, open-label, 표준치료법(vancomycin 또는 antistaphylococcal penicillin[24)] +gentamicin 병용요법) 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 임상적 성공률(clinical success rate)[25)]은 대조군

(n=115) 41.7% 대비 신청품군(n=120) 44.2%(difference 95% CI, -10.2 ~ 15.1)로, 비열등성 입증을 위해 사전에 정해둔 통계적 기준을 충족하였음[26].

- MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)에 감염된 subgroup의 임상적 성공률은 대조군(n=44) 31.8% 대비 신청품군(n=45) 44.4%로, 12.6%(95% CI, -7.4 ~ 32.6; p=0.28) 차이를 보였음.
- 안전성 평가 결과, 이상반응의 빈도와 분포를 포함한 신청품의 안전성과 내약성은 대조 약물과 유사하였으며, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도에 해당하였음.

- **[Rehm SJ, et al]**[27] 신청품 투여 2일 전 Staphylococcus aureus 감염 양성인 18세 이상 성인 환자(n=88)[28]를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, open-label, 표준치료법(vancomycin+gentamicin 병용요법) 대조 신청품의 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 임상적 성공률(clinical success rate)[29]은 대조군(n=43) 32.6% 대비 신청품군(n=45) 44.4%로, 11.9%(95% CI, -8.3 ~ 32.1) 차이를 보였으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.
- 관련학회[30]에 따르면, MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 및 VSE(Vancomycin susceptible Enterococci)에 의한 균혈증 치료에서 1차 약물 치료에 실패하는 경우(vancomycin 사용시 신독성이 발생하는 경우, 신기능이 나쁘거나 혈액투석 중인 경우, 적절한 항생제 투여에도 호전이 없거나 균혈증이 지속되는 경우 등) 신청품의 우선 처방이 필요할 것으로 보인다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

<복합성 피부 및 피부 연조직 감염(Skin and Soft Tissue Infections, SSTI)>

- 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려하여 vancomycin, teicoplanin, linezolid를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간당 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제의 소요비용인 [redacted]원 ~ [redacted]원보다 고가임.

<MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)에 의한 심내막염을 포함한 균혈증(S. aureus Bacteremia/Infective Endocarditis, SAB/IE)>

- 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려하여 linezolid를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간당 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제의 가중 소요비용인 [redacted]원 보다 고가임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 (500mg)[redacted]원, (350mg)[redacted]원임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액[31]은 (500mg)[redacted]원, (350mg)[redacted]원임.
- 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제 해당 여부
  - 신청품은 '① 성인의 그람양성균에 의한 복합성 피부 및 피부 연조직 감염, ② 성인의 Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는

Staphylococcus aureus 균혈증'에 허가 받은 약제로, 국가필수의약품으로 지정된 항균제이고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으나, 제외국에서 경제성평가를 수행한 것이 확인되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하지 않는 것으로 검토됨.

○ 재정 영향[32]

<복합성 피부 및 피부 연조직 감염(Skin and Soft Tissue Infections, SSTI)>

- 해당 적응증의 제약사 제시 예상 사용량[33]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[34]은 아래와 같이 예상됨.

구분	건일제약(주)/(주)펜믹스	보령제약(주)	영진약품(주)
절대 재정 소요 금액	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]

<MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)에 의한 심내막염을 포함한 균혈증(S. aureus Bacteremia/Infective Endocarditis, SAB/IE)>

- 해당 적응증의 제약사 제시 예상 사용량[35]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[36]은 아래와 같이 예상됨.

구분	건일제약(주)/(주)펜믹스	보령제약(주)	영진약품(주)
절대 재정 소요 금액	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]	(1차년도) [redacted] (3차년도) [redacted]

References

1) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 >1.3.3. 기심의 및 동시에 심의되는 약제들의 비용 효과성 고려

○ 임상적으로 대체가능한 약제의 경우, 등재 의약품 외에도 기심의 및 동시에 심의 중인 약제들의 비용 효과성 평가 결과를 고려하여, 신청약제의 비용 효과성을 판단할 수 있음.

2) FDA 허가사항(CUBICIN® (daptomycin for injection) for Intravenous Use Initial U.S. Approval: 2003).

3) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 43: Beta-Lactam Antibiotics & Other Cell Wall- & Membrane-Active Antibiotics

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 140: Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents

5) Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 28e, 2019. >Chapter 28: Antimicrobial Chemotherapy

6) Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 4e, 2020. >Chapter 1: Anti-Infective Therapy

7) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 43: Beta-Lactam Antibiotics & Other Cell Wall- & Membrane-Active Antibiotics

8) Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection(피부 및 연조직 감염 진료 지침. 대한감염학회 등.) Kwak, et al. Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

9) Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA Guideline). Stevens DL, et al. Clinical Infectious Diseases 2014;59(2):e10 - 52.

10) The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Arbeit RD, et al. Clin Infect Dis. 2004 Jun 15;38(12):1673-81.

11) SSTI로 인해 입원과 96시간 이상의 비경구 항생제 투약이 필요한 환자들이 모집되었음.

12) Penicillinase-resistant penicillin(PRP)에는 cloxacillin, nafcillin, oxacillin, flucloxacillin이 있음.

13) 임상적 성공(Clinical success)은 더 이상 항생제 투여가 필요하지 않은 증상 및 증후를 보이는 회복을 의미하며, 평가의 baseline은 첫 번째 약물 투여 48시간 전 평가하며, test-of-cure는 마지막 약물 투여 후 6-20일 후 평가함.

14) 임상적으로 평가 가능한 환자 집단은 전체 ITT 환자 중 사전에 프로토콜에 명시된 평가 및 교란변수의 부재와 관련한 포함/배제 기준에 부합하는 환자를 의미함.

15) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 140: Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents

16) Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 28e, 2019. >Chapter 28: Antimicrobial Chemotherapy

17) Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 4e, 2020. >Chapter 1: Anti-Infective Therapy

18) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 43: Beta-Lactam Antibiotics & Other Cell Wall- & Membrane-Active Antibiotics

19) 심혈관계 감염 진료지침 권고안. 대한감염학회 등. Infect Chemother 2011;43(2):129-177.

20) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children (IDSA Guideline). Liu C, et al. Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18 - e55.

21) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Habib G, et al. European Heart Journal (2015) 36, 3075 - 3123.

22) Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications(AHA Scientific Statement). Larry M, et al. Circulation. 2015;132:1435-1486.

23) Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. Fowler VG, et al. N Engl J Med. 2006 Aug 17;355(7):653-65.

24) Antistaphylococcal penicillin에는 nafcillin, oxacillin, flucloxacillin이 있음.

25) 임상적 성공(Clinical success)은 감염의 증상이나 증후가 더 이상 나타나지 않아 치료 약물에 반응을 보이는 것을 의미하며, 마지막 약물 투여 후 42일차 방문시 평가함.

26) 사전에 정해둔 비열등성 마진은 95% CI의 하한이 -20% 안에 들어가는 것을 의미함.

27) Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. Rehm SJ, et al. J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6):1413-21.

28) 해당 임상시험은 Fowler VG, et al(2006) 임상시험의 사전에 계획된 subgroup 분석 결과로, MRSA에 감염된 환자를 대상으로 신청품과 daptomycin+gentamicin 병용요법을 투여받은 환자를 대상으로 함.

29) 임상적 성공(Clinical success)은 감염의 증상이나 증후가 더 이상 나타나지 않아 치료 약물에 반응을 보이는 것을 의미하며, 마지막 약물 투여 후 42일차 방문시 평가함.

30) 대한감염학회([redacted]), 대한항균요법학회([redacted])

31) [redacted]

32) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합).

33) 제약사 제시 예상 사용량

구분	내용											
	건일제약(주)/(주)펜믹스				보령제약(주)				영진약품(주)			
신청품		1차년	2차년	3차년		1차년	2차년	3차년		1차년	2차년	3차년
예상	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
사용량	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

34) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가

35) 제약사 제시 예상 사용량

구분	내용											
	건일제약(주)/(주)펜믹스				보령제약(주)				영진약품(주)			
신청품		1차년	2차년	3차년		1차년	2차년	3차년		1차년	2차년	3차년
예상	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	350mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
사용량	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	500mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

36) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가