약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ceftolozane sulfate (as ceftolozane 1g)/tazobactam sodium (as tazobactam 0.5g)

(저박사주, 한국엠에스디(유))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1바이알 중 ceftolozane/tazobactam 1.5g

☐ **효능 효과 :**

- 18세 이상의 성인에서 다음의 유효 균종에 의한 감염의 치료에 사용한다.

1. 적응증

- 복잡성 복강내 감염(이 약과 메트로니다졸 병용 투여)
- 복잡성 요로 감염(신우신염 포함)

2. 유효 균종

- 복잡성 복강내 감염: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus salivarius.
- 복잡성 요로 감염: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2019년 제6차 약제급여평가위원회 : 2019년 6월 20일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2018년 11월 21일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

○ 신청품은 “복잡성 복강내 감염” 및 “복잡성 요로 감염”에 허가 받은 약제로, 비교약제인 [redacted]과 비교 시 임상적 치료율 등이 열등하다고 보기 어려워 임상적 필요성이 인정되나 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서 해당 유효 균종에 의한 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로 감염의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 [redacted] 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 녹농균과 장내세균과에 대한 항균력이 우수한 새로운 cephalosporin 및 β-Lactamase 저해제임[1)2)].
- 신청품은 교과서[3)4)5)6)] 및 임상진료지침[7)8)9)10)11)]에서 ESBL(Extended-Spectrum β-Lactamase) 생성 장내세균 및 내성 녹농균에 의한 복강내 감염 및 요로 감염의 치료에 사용하도록 권고되고 있음.
- **[ASPECT-cIAI]**[12)]18세 이상의 복잡성 복강내 감염 입원 환자(n=993)를 대상으로 신청품+metronidazole 병용요법[13)] 및 meropenem[14)] 1:1 무작위 배정, 다기관, 이중 맹검, 3상 임상시험 결과, 1차 효과지표인 MITT(microbiological intent-to-treat)군[15)]의 TOC(test of cure) 방문[16)]에서의 임상적 치료율[17)]의 차는 신뢰구간의 하한(-8.91%)이 비열등성 한계인 -10%보다 크므로 신청품의 비열등성이 입증됨(신청품 83.0%[323/389] vs meropenem 87.3%[364/417]; weighted difference, −4.2%; 95% confidence interval, −8.91% to .54%).
- **[ASPECT-cUTI]**[18)]18세 이상의 복잡성 하부 요로 감염 또는 신우신염으로 진단된 농뇨가 있는 입원 환자(n=1,083)를 대상으로 신청품[19)] 및 levofloxacin[20)] 1:1 무작위 배정, 다기관, 이중 맹검, 3상 임상시험 결과, 1차 효과지표인 mMITT(microbiological modified intent-to-treat)군[21)]의 TOC(test of cure) 방문[22)]에서의 종합적 반응률[23)]의 차는 신뢰구간의 하한(2.3%)이 비열등성 한계인 -10%보다 크므로 신청품의 비열등성

이 입증됨(신청품 76.9%[306/398] vs levofloxacin 68.4%[275/402], 95% CI 2.3 - 14.6).

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 급여기준 등을 참고하여, 성인에서 해당 유효 균종에 의한 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로 감염의 치료에 신청품 포함요법과 동등한 수준으로 권고되며, 신청품과 동일범위에서 급여 인정하는 것으로 검토된 "[redacted]"을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 1일 소요비용은[redacted]원(복잡성 복강내 감염) 및 [redacted]원(복잡성 요로 감염)으로 대체약제 가중 1일 소요비용[24] [redacted]원 대비 고가임.

  ▪ 대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용은 [redacted]원/병

- 신청품의 대체약제는 [redacted]로, 청구량이 가장 많은 [redacted]을 비교약제로 선정하는 것이 적절하며, 선정된 비교약제 대비 현재로써는 임상적 유용성의 개선에 대한 근거가 부족하므로 비용-효용분석대상에 해당하지 않는 것으로 경제성평가 소위원회에서 심의됨.

○ 재정영향[25]

① 복잡성 복강내 감염

- 제약사 제출 예상사용량[26]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[27] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, [redacted]의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약[redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가될 것으로 예상됨[28].

② 복잡성 요로 감염

- 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, [redacted]의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약[redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가될 것으로 예상됨[31].

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 약가집 수재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 이태리, 영국, 일본 약가집에 수재되어 있음[32].

Reference

1) 항생제의 길잡이, 4th, 2016.
2) Pharmacotherapy. 2015 Jul;35(7):701-15.
3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019.
4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
5) Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections, 9th, 2019.
6) 항생제의 길잡이, 4th, 2016.
7) The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection, 2017.
8) The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.
9) 요로감염 항생제 사용지침, 2018.
10) EAU Guidelines on Urological Infections, 2017.
11) Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party, 2018.
12) Solomkin J. et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). Clin Infect Dis. 2015 May 15;60(10):1462-71.
13) ceftolozane/tazobactam(1.5g) + metronidazole(500mg) 매 8시간마다 정맥투여
14) meropenem(1g) 매 8시간마다 정맥투여
15) MITT: 시험약의 감수성 여부와 관련 없이 베이스라인에 복강내 병원균이 최소 1 가지 이상 동정된 환자로 이루어진 집단
16) 약물 최초 투여로부터 24-32일 후 방문
17) Clinical cure was defined as complete resolution or significant improvement in signs and symptoms of the index infection, such that no additional antimicrobials or interventions were required. Events defining clinical failure included death due to cIAI prior to the TOC visit, persisting or recurrent infection requiring additional intervention, treatment with additional antimicrobials for ongoing symptoms of IAI, and/or surgical site infection.
18) Wagenlehner F.M. et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet. 2015 May 16;385(9981):1949-56.
19) ceftolozane/tazobactam(1.5g) 매 8시간마다 정맥투여
20) levofloxacin(750mg) 1일 1회 정맥투여
21) mMITT: 소변배양에서 한 가지 또는 두 가지 요로병원균이 최소 10^5CFU(colony-forming units)/mL 이상 동정된 집단
22) 시험약 최종 투여로부터 5-9일 후 방문
23) 종합적 반응률: 임상적 증상의 완전한 해소 혹은 현저한 개선과 미생물학적 박멸을 보인 비율(베이스라인에 10^5CFU/mL 이상이었던 모든 요로병원균이 10^4CFU/mL 미만으로 감소)
24) 2018년 각각의 적응증에 대해 청구된 환자수로 가중한 소요비용
25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
26) 제약사 제출 예상 사용량(단위 : 캡슐, 제약사 제출 총 사용량에서 적응증별 예상 환자수의 비율로 추정한 값으로 시장점유율 반영)
27) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청품+병용약제 1회 투약비용)

28) 재정증감액 = {(신청품+병용약제 1회 투약비용)-대체약제 1일 가중소요비용을 반영한 신청품의 단위비용} x 제약사 제출 예상 사용량

29) 제약사 제출 예상 사용량(단위 : 캡슐, 제약사 제출 총 사용량에서 적응증별 예상 환자수의 비율로 추정한 값으로 시장점유율 반영)

30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

31) 재정증감액 = (신청약가-대체약제 1일 가중소요비용을 반영한 신청품의 단위비용) x 제약사 제출 예상 사용량

32) 프랑스, 독일의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.