약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ceftolozane 1g/tazobactam 0.5g

(저박사주, 한국엠에스디(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1병 중 ceftolozane 1g/tazobactam 0.5g

☐ **효능 효과 :**

- 복잡성 복강내 감염(이 약과 메트로니다졸 병용 투여)
- 복잡성 요로 감염(신우신염 포함)
- 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2022년 제6차 약제급여평가위원회: 2022년 6월 2일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 10월 16일[1)]

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로 감염(신우신염 포함), 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)의 치료”에 허가 받은 약제로, 임상적 유용성이 있으나 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 국가필수의약품에 해당하는 항균제이고 제외국에서 경제성평가 수행 여부에 대한 조건을 만족하며 제외국 3개국 이상에 등재되어 있어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

  ▪ 단, 신청품은 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하나 희귀질환치료제나 항암제에 비해 대상 환자수가 많고 항생제 내성에 따른 재정에 미치는 영향이 불확실한 바 약가 협상 시 이에 대한 고려가 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로 감염(신우신염 포함), 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 colistin sodium methanesulfonate, carbapenem계 항생제 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 “복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로 감염(신우신염 포함), 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)의 치료”에 허가받은 항생제로 cephalosporin 계열의 ceftolozane 성분과 β-lactamase 억제제인 tazobactam의 복합제임.
  - ceftolozane은 페니실린 결합 단백질(PBP, penicillin binding protein)에 결합하여 박테리아의 세포벽 합성을 억제하고 이를 통해 세포사를 유도함으로써 살균 작용을 나타냄.
  - tazobactam은 일부 β-lactamase로부터 ceftolozane의 가수분해를 보호하여 활성 스펙트럼을 넓히는 역할을 함.
- 신청품은 교과서[2)3)4)5)] 및 임상진료지침[6)7)8)9)10)11)]에서 ESBL(Extended-Spectrum β-Lactamase) 생성 장내세균 및 내성 녹농균에 효과적이며 복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로 감염, 원내 감염 폐렴의 치료에 사용하도록 권고되고 있음.
- **[복잡성 복강내 감염]**[12)] 18세 이상의 복잡성 복강내 감염 환자(n=993)를 대상으로 신청품과 metronidazole 병용요법[13)]군과 meropenem[14)]군으로 1:1 무작위 배정한 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,
  - 1차 평가지표인 MITT(microbiological intention-to-treat)군[15)]의 TOC(test of cure) 방문[16)]에서의 임상적 치료율[17)]의 차는 -4.2%이며(95% CI −8.91 to 0.54, 신청품군 83.0%[323/389] vs meropenem군 87.3%[364/417]) 신뢰구간의 하한(-8.91%)이 비열등성 한계인 -10%보다 크므로 신청품의 비열등성이 입증됨.
  - 안전성 평가 결과 이상반응은 신청품군 44.0%, 대조군 42.7%로 유사하였으며 대부분 경-중등도였고, 약물과 관련된 중대한 이상반응은 각 1건이었음.
- **[복잡성 요로 감염]**[18)] 18세 이상의 복잡성 하부 요로 감염 또는 신우신염으로 진단된 농뇨가 있는 입원 환자(n=1,083)를 대상으로 신청품[19)]군과 levofloxacin[20)]군으로 1:1 무작위 배정한 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,
  - 1차 평가지표인 mMITT(microbiological modified intention-to-treat)군[21)]의

TOC(test of cure) 방문[22]에서의 복합적 완치율[23]의 차는 8.5%이며(95% CI 2.3 - 14.6, 신청품군 76.9%[306/398] vs levofloxacin군 68.4%[275/402]) 신뢰구간의 하한(2.3%)이 비열등성 한계인 -10%보다 크므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- 안전성 평가 결과 이상반응의 발생률은 두 군이 유사하였으며(신청품군 34.7%, 대조군 34.4%) 대부분 경-중등도였고, 중대한 이상반응은 신청품군 2.8%, 대조군 3.4%이었음.

- **[원내 감염 폐렴]**[24] 18세 이상의 삽관과 기계적 호흡을 시행한 인공호흡기 관련 폐렴(VAP) 또는 기계 호흡이 필요한 병원 획득 폐렴(HAP) 환자(n=726)[25]를 대상으로 신청품[26]군과 meropenem[27]군으로 1:1 무작위 배정한 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 28일 동안의 모든 원인에 의한 사망률은 신청품군 27%(87/362), meropenem군 25.3%(92/364)로 차이는 1.1%(95% CI, -5.1 to 7.4) 였으며 신뢰구간의 하한(-5.1%)이 비열등성 한계인 -10%보다 크므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- 2차 평가지표인 TOC(test of cure) 방문[28]에서의 임상적 치료율[29]은 신청품군 54.4%(197/362), meropenem군 53.3%(194/364)로 비열등함(weighted treatment difference, 1.1%; 95% CI -6.2 to 8.3, 비열등성 한계 12.5%).

- 안전성 평가 결과 최소 한 번의 이상반응이 나타난 환자의 비율, 치료중단을 발생시키는 이상반응 빈도, 이상 반응의 중증도는 두 군이 유사하였으며 중대한 이상반응은 신청품군 42%, 대조군 36%이었음.

- 관련 학회[30][31][32][33]에서는 신청품은 그람 음성균에 광범위하게 작용하며 녹농균에 높은 활성을 가지는 약제로, 카바페넴 내성 장내세균이나 다제내성 녹농균 등의 증가로 인하여 신독성 등 부작용이 많은 항생제까지 사용되고 있는 현실에서 중증환자의 감염 질환 치료를 위해 신청품의 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회 의견 등을 고려하여 colistin sodium methanesulfonate를 대체약제로 선정함[34].

- 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]~[redacted]원[35]으로 대체약제 1일 소요비용 [redacted]원 대비 고가임.

- 신청품은 국가필수의약품에 해당하는 항균제이고 제외국에서 경제성평가 수행 여부에 대한 조건을 만족하며 제외국 3개국 이상에 등재되어 있어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

○ 재정 영향[36]

① 복잡성 복강내 감염

- 제약사 제출 예상사용량[37]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[38] 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.

② 복잡성 요로 감염

- 제약사 제출 예상사용량[39]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[40] 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.

③ 원내 감염 폐렴

- 제약사 제출 예상사용량[41]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[42] 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자 수, 투여량, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 일본, 이탈리아, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청 약제로 이전 결정신청([redacted]) 검토 시 심의되었음.
2) Current Medical Diagnosis & Treatment 2022.
3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
4) Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections, 19th, 2019.
5) 항생제의 길잡이, 4th, 2016.
6) The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection, 2017.
7) The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.
8) 요로감염 항생제 사용지침, 2018.
9) EAU Guidelines on Urological Infections, 2021.
10) 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.
11) Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. 2018. European Respiratory Society. ERJ Open Res 2018; 4: 00028-2018
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 1가지 이상 동정된 환자로 이루어진 집단
16) 약물 최초 투여로부터 24-32일 후 방문
17) 임상적 치료율: 감염의 징후 및 증상이 완전 해소되거나 유의하게 개선된 경우
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: 베이스라인에 요로병원균이 최소 1가지 이상 동정되고 최소 1회 이상 약물을 투여 받은 환자로 이루어진 집단
22) 시험약 최종 투여로부터 5-9일 후 방문
23) 복합적 완치율(composite cure): 임상적 증상의 완전한 해소 및 현저한 개선과 미생물학적 박멸(베이스라인에 105CFU/mL 이상이었던 모든 요로병원균이 104 CFU/mL 미만으로 감소)
24) Kollef et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2019;19: 1299 - 311.
25) 인공호흡기 관련 폐렴(VAP) - 71%(519/726), 기계 호흡이 필요한 병원 획득 폐렴(HAP) - 27%(207/726)
26) ceftolozane/tazobactam(3g) 매 8시간마다 정맥투여
27) meropenem(1g) 매 8시간마다 정맥투여

28) 마지막 약물 투여로부터 7-14일 후
29) 모든 또는 대부분의 임상적 징후 및 증상의 완전한 해소
30) 대한항균요법학회( )
31) 대한감염학회( )
32) 대한비뇨의학회( )
33) 대한결핵및호흡기학회( )
34) colistin sodium methanesulfonate는 방광염, 신우신염에 효능효과를 가지고 있으며 허가사항 범위를 초과하여 '기존 모든 항생제에 내성을 보이는 녹농균'에 급여 인정되는 약제로 허가사항 범위가 아닌 복잡성 복강내 감염과 원내 감염 폐렴에서는 참고약제로 제시함.
35) 복잡성 복강내 감염 원, 복잡성 요로 감염 원, 원내 감염 폐렴 원
36) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
37) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
복잡성 복강내 감염			

38) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가(병용약제(metronidazole)의 비용은 포함하지 않음.)
39) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
복잡성 요로 감염			

40) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
41) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
원내 감염 폐렴			

42) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가