약제 요양급여의 적정성 평가결과

cefiderocol tosilate sulfate hydrate (as cefiderocol 1g)

(페트로자주1그램(세피데로콜토실산염황산염수화물), 제일약품(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 세피데로콜으로서 1.0g

☐ **효능 · 효과**

1. 적응증

- 성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료
- 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP)치료

2. 유효균종

- 복잡성 요로감염: 그람-음성균:Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae complex
- 인공호흡기관련 폐렴을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP/VAP):
  그람-음성균: Acinetobacter baumannii complex, Escherichia coli, Enterobacter cloacae complex, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2025년 제9차 약제급여평가위원회: 2025년 9월 4일

- 약제 급여기준소위원회 심의일: 2025년 7월 18일

※ 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 “성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI), 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP)치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 광범위한 항균 스펙트럼을 가지고 있어 임상적 필요성이 인정되나, 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 국가필수의약품 중 항균제로 해당질환 및 급여 대상군의 특성 등을 고려할 때 국내에서 경제성평가로 급여 적정성을 평가하기가 곤란하다고 판단되며, 외국 조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되고 있는 약제로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로 인정 가능하다고 판단되므로 제외국 조정 최저가 대비 약가 수준을 고려 시 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 신청품은 감염질환의 특성 상 예상환자수 산출이 어려우며, 항생제 내성에 따른 재정에 미치는 영향이 불확실한 점 등을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료,성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP)치료”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 ceftolozane/tazobactam(저박사주), ceftazidime/avibactam(자비쎄프타주)가 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료,성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP)치료”에 허가받은 주사제로, 페니실린 결합 단백질(penicillin-binding proteins, PBPs)에 결합함으로써 그람음성균의 펩티도글리칸 세포벽 생성을 억제하는 siderophore 계열의 세팔로스포린 항생제임.
- 교과서[1]에서 신청품은 다제내성 그람음성균(multidrug-resistant gram-negative bacteria)에 의한 복잡성 요로감염(cUTIs), 신우신염(pyelonephritis), 원내 감염 폐렴 치료에 신청품을 언급됨.
- 임상진료지침[2]에서 신청품은 ESBL[3], 유도성 ampC[4], CRE으로 인한 단순 방광염, CRE으로 인한 신우신염 및 cUTI, NDM 및 MBL, OXA-48, *DTR-P.aeruginosa*[5], CRAB[6]으로 인한 감염 치료에 언급됨.

- [APEKS-cUTI, 2상][7] 복잡성 요로감염(cUTI, compilcated urinary tract infection)환자(448명)를 대상으로 이미페넴/실라스타틴(148명) 대비 신청품(300명)의 비열등성을 확인하기 위한 다국가/다기관, 2:1 무작위배정, 이중눈가림, 비열등성 시험, 2상 임상 연구 결과,
  - 1차 평가지표: 치료 평가 시점(TOC, test of cure)에서 임상적 반응과 제균율의 복합 평가 변수이며 신청품군에서 72.6%(183/252), 대조군에서 54.6%(65/119)임. 비열등성 한계인 15-20%를 만족하여, 비열등성을 입증함[95%CI, 8.23-28.92;p=0.0004].
  - 안전성: 가장 흔한 부작용은 설사(신청품군 4% vs 대조군 6%), 주사부위 반응(4% vs 5%), 변비(3% vs 4%)임.

- [APEKS-NP, 3상][8] 원내 감염 및 인공호흡기 관련 세균성 폐렴(HAP/VAP) 또는 그람 음성 병원체로 인한 세균성 폐렴(HCAP) 환자 대상(300명)으로 대조군인 메로페넴(152명)과 비교하여 신청품(148명)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 병렬 그룹, 무작위 배정, 비열등성 시험, 3상 연구 결과,
  - 1차 평가지표: 치료 14일 째 모든 원인으로 인한 사망률이며, 신청품군에서 12.4%(18/145명), 대조군에서 11.6%(17/146)으로, 비열등성 한계인 12.5%를 만족하여, 비열등성을 입증함[95%CI, -6.7 to 8.2;p=0.002].
  - 안전성: 가장 흔한 TEAEs는 요로감염(신청품군 16%, 대조군 11%), 저칼륨혈증(신청품군 11%, 대조군 15%)임.
- [CREDIBLE, 3상][9] 카바페넴 내성을 가진 그람 음성균 감염 환자(152명)에서 신청품(101명)과 최선의 가용 치료(BAT, best available therapy)(51명)[10]의 효과 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 무작위 배정, 공개라벨, 3상 연구이며,
  - 1차 평가지표[11]: HAP/VAP/HCAP[12], 혈류감염(BSI)/패혈증 환자의 TOC 임상적 반응과 cUTI 환자의 TOC 제균율이며, HAP/VAP/HCAP, BSI/패혈증에서 신청품군과 BAT군 임상적 반응이 유사하며, cUTI에서 신청품군(53%)이 BAT군(20%)보다 제균율이 높음.
  - 안전성: 흔하게 보고된 TEAEs는 설사(신청품군 19%%, 대조군 12%), 발열(신청품군 14%, 대조군 12%), 패혈성 쇼크(신청품군 13%, 대조군 14%), 구토(신청품군 13%, 대조군 14%)임.

- 관련 학회[13]에서는 기존 항균제와 차별화된 독특한 작용기전을 보유하고 있는 점, 현존하는 항균제 중 가장 넓은 항균 스펙트럼을 보유하고 있는 점, 이에 정부에서도 보건의료에 필수적인 약제임을 인정하여 국가필수의약품으로 지정한 점을 비추어 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

- 급여기준 검토결과[14], 신청품은 복잡성 요로감염, 원내 폐렴 환자를 대상으로 대조군 대비 비열등성이 입증되었고, 가이드라인, 전문가 의견, 제외국 평가 결과 등을 참조 시

carbapenem 내성균 치료에 임상적 유용성이 있으므로 급여 적정성이 있다고 논의됨.

- Acinetobacter균 관련, 기존 항생제로는 효과를 볼 수 없는 등 임상적 필요도가 크고 임상시험 환자군 기저특성에 따른 차이로 사망률이 대조군보다 높을 수 있다는 전문가 의견 등 참조하여 카바페넴 내성 아시네토박터균이 증명된 원내 감염 폐렴 치료에 1차 투여로 급여 인정하고, 그 외 저박사와 자비쎄프타주 급여기준을 참고하여 2차적으로 carbapenem계 항생제에 실패한 경우 또는 1차적으로 다제내성 녹농균 또는 카바페넴 내성 장내세균이 증명된 경우에 급여 인정하는 것으로 결정됨.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 교과서 및 임상진료지침, 급여기준 등을 고려 시, ceftazidime/ avibactam, ceftolozane/tazobactam을 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 치료기간[15]당 투약비용은 (표시가) [redacted]원, (실제가) [redacted]원으로, 대체약제 치료기간 당 투약비용(cUTI: [redacted]원~[redacted]원, HAP/VAP: [redacted]원~[redacted]원) 대비 고가임
- (경제성평가 생략) 신청품은 국가필수의약품에 해당하는 항균제로서 해당질환 및 급여 대상군의 특성 등을 고려할 때 국내에서 경제성평가로 급여 적정성을 평가하기가 곤란하여 제외국에서 경제성평가를 수행하지 아니한 약제로 판단되며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 판단됨.

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량[16]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액[17]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]억 원, 3차년도 [redacted]억 원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]억 원, 3차년도에 약 [redacted]억 원으로 예상됨.
- 추가재정 소요금액[18]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원임.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 5개국(미국, 영국, 프랑스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Harrison principles of Internal medicine 22nd edition (2025), McGraw-Hill
2) IDSA guideline Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections
3) ESBL (Extended-Spectrum β-Lactamase, 광범위 β-lactamase)
4) AmpC β-lactamase, 세팔로스포린(특히 2세대, 3세대), 페니실린, β-lactamase inhibitor 조합 항생제를 분해하는 효소
5) DTR-P. aeruginosa (Difficult-To-Treat Resistant Pseudomonas aeruginosa)
6) CRAB (Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii)
7) Portsmouth S, Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2018 Dec;18(12):1319-1328.
8) Wunderink RG, Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):213-225.
9) Bassetti M et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):226-240.
10) 콜리스틴 기반 치료 또는 비콜리스틴 기반 치료이며 최대 3가지 항생제 병용 투여 가능 (tigecycline, ampicillin-sulbactam, fosfomycin, cefepime 등)
11) 1차 평가지표

	임상적 반응		제균율	
	신청품군(80명)	BAT(38명)	신청품군(80명)	BAT(38명)
HAP/VAP/HCAP	50%(20/40)	53%(10/19)	23%(9/40)	21%(4/19)
BSI/Sepsis	43%(10/23)	43%(6/14)	30%(7/23)	29%(4/14)
cUTI	71%(12/17)	60%(3/5)	53%(9/17)	20%(1/5)

12) 원내 감염 및 인공호흡기 관련 세균성 폐렴 또는 그람 음성 병원체로 인한 세균성 폐렴: HAP(hospital-acquired pneumonia), VAP(ventilator-associated pneumonia), HCAP(healthcare-associated pneumonia)
13) 대한감염학회( ), 대한항균요법학회( ), 대한비뇨의학회( ), 대한결핵 및 호흡기학회( )
14) 약제급여기준 소위원회(2025년 7월 18일)
15) 적응증 별 권장 투여기간의 중앙값을 치료기간으로 고려하여 투약비용을 산출함.

구분	신청품	ceftazidime /avibactam	ceftazidime /avibactam
복잡성 요로감염(cUTI)	7-14일(10.5일)	5-14일(9.5일)	7일
원내폐렴/인공호흡기 관련 폐렴(HAP/VAP)		7-14일(10.5일)	8-14일(11일)

16) 제약사 제출 예상 환자수는 1차년도 명, 3차년도 명이며, 이에 따른 제약사 제출 예상 사용량

연도	1차년도	2차년도	3차년도
예상사용량	병	병	병

17) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가
18) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (제약사 신청가 - 대체약제 가중평균가)