자비쎄프타주(세프타지딤/아비박탐)(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Ceftazidime/Avibactam 2g/0.5g
제형 및 성상	흰색 내지 연한 노란색의 분말이 투명한 바이알에 든 주사제
효능・효과	1. 적응증 • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 복잡성 복강내 감염(cIAI) 치료(메트로니다졸과 병용 가능) • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) 치료 • 18세 이상 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP) 치료 2. 유효균종 • 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa. • 복잡성 요로감염: 그람-음성균: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa. • 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.
용법・용량	1. 투여용량 1) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min을 초과하는 성인에 대한 용량 2) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m2을 초과하는 소아 환자에서의 용량

감염 종류	세프타지딤/아비박탐	투여간격	주입시간	치료기간
복잡성 복강내 감염	2g/0.5g	매 8시간마다	2시간	5-14일
신우신염을 포함한 복잡성 요로감염	2g/0.5g	매 8시간마다	2시간	5-14일
원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴	2g/0.5g	매 8시간마다	2시간	7-14일

	<table><tr><th>감염 종류</th><th>연령군</th><th>세프타지딤/아비박탐</th><th>투여간격</th><th>주입시간</th><th>치료기간</th></tr><tr><td rowspan="2">복잡성 복강내 감염 또는 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염</td><td>생후 6개월-18세 미만</td><td>50 mg/kg/ 12.5 mg/kg - 최대 2 g/0.5 g까지</td><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td><td>5-14일</td></tr><tr><td>생후 3개월-6개월 미만</td><td>40 mg/kg/ 10 mg/kg</td><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td><td>5-14일</td></tr></table> 내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은 유효 균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.
의약품 분류	618 (주로 그람양성, 음성균에 작용하는 것)
약리기전	광범위 3세대 cephalosporin(β-lactam)/β-lactamase inhibitor
품목허가일	2022년 12월 22일
주요허가조건	1.「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 의약품임. - 재심사기간 : 2022.12.22. ~ 2028.12.21.(6년) - 재심사신청기간: 2028.12.22. ~ 2029.3.21.(3개월 이내) 2.「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3.위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 4.만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **복잡성 복강내 감염**(cIAI, complicated intra-abdominal infection)[1)]

- 복강 내 감염은 복강 내 노출된 미생물에 의해 장기에 염증이 발생한 경우를 광범위하게 포함하며, 복막염 또한 복강과 그 안에 포함된 장기를 둘러싸고 있는 복막의 염증으로, 목적에 따라 다양하게 분류할 수 있음.

Table 1. Classification and common pathogens of peritonitis

Type	Subtype	Definition	Microbiology
Uncomplicated	Primary	Due to bacterial translocation or hematogenous seeding No break in integrity of the GI tract	Monomicrobial: Enteric Gram-negatives, *Enterococcus*, or streptococci
Complicated	Secondary	Microscopic or macroscopic perforation	Polymicrobial; Enteric Gram-negatives, Gram-positive cocci (*Enterococcus*, etc.), and enteric anaerobes
	Tertiary	Persistent or recurrent development after treatment of secondary peritonitis	Nosocomial organisms; enterococci, staphylococci; resistant Gram-negative bacilli, and yeast
Peritoneal dialysis associated		Seeding of the peritoneum due to dialysis catheter	Usually monomicrobial; skin flora, *Staphylococcus aureus*, yeast
Tuberculous		Peritonitis due to reactivation of *Mycobacterium tuberculosis* in the peritoneum	*Mycobacterium tuberculosis*

- 분류
  - ✓ 가장 흔한 분류는 해부학적 위치에 따라 분류한 복잡성과 비복잡성 복강 내 감염으로, 감염의 범위가 위장관을 넘어 복강으로 파급되어 농양이나 복막염이 발생한 경우를 복잡성 복강 내 감염으로 정의하는 반면, 해부학적인 구분이 유지되면서 단일 장기에 국한되어 발생한 염증은 비복잡성 복강내 감염으로 정의하고 주로 위장관 벽내 염증 병변을 의미함.
- 주요 원인균
  - ✓ 2016년부터 2018년까지 국내 6개 대학병원이 참여한 다기관 연구결과에 따르면, 총 2114개의 임상 분리주를 분석한 결과, 호기성 그람음성균(62.6%), 호기성그람양성균(33.7%), 진균(2.8%), 혐기균(0.9%) 순서로 흔하게 분리되었고, 가장 흔한 원인균으로 E. coli(23.8%), Enterococcus spp.(23.1%), Klebsiella spp.(19.8%)가 확인되었음.
  - ✓ E.coli와 Klebsiella spp.에서 ESBL(extended-spectrum beta-lactamase) 생성균이 차지하는 비율은 각각 39.8%와 17.7%이었고, imipenem 내성률은 각각 0.2%와 1.2%로 확인되었으며, P. aeruginosa와 A. baumannii의 경우 imipenem 내성률이 각각 77%와 37% 이었음[2)].
- 증상 및 진단[3)]

1) 성인 복강 내 감염 항생제 사용지침. 2022

2) Yoon YK et al.. Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from patients with intraabdominal infection in Korea: a multicenter study. J Korean Med Sci. 2019.

✓ (증상) 급성 혹은 서서히 진행되는 복통, 초기 내장 복막 둔통 발생 후 두정 복막(parietal peritonium)에 국한된 급성 중증 통증이 진행됨. 일반적으로 체온 증가 혹은 감소가 동반되며 (38도 이상, 36도 미만) 심박수(>90회/min)와 호흡수(respiratory rate>20회/min 또는 $PaCO_2$<32mmHg) 또한 증가함.

✓ (진단) 주로 임상적 증상을 통해 진단하며, 저혈압과 젖산 산증, 핍뇨, 급성 의식 저하와 같은 저관류 징후가 심각한 패혈증의 지표일 수 있음. 상태가 불안정한 중환자 또는 응급 환자는 초음파를 통하여 복강 내 감염원을 확인할 수 있고, 안정적인 환자의 경우 전산화 단층 촬영(CT, Computerized Tomography)을 통해 복강 내 감염 양상을 진단할 수 있음.

- 치료 가이드라인

▪ 성인 복강 내 감염 항생제 사용지침(2022)[4)]

✓ 환자 상태가 위중증인 지역사회 획득 복잡성 복막염인 경우 ceftolozane/tazobactam 또는 ceftazidime/avibactam과 metronidazole 병용 요법을 권고함.

✓ 의료관련 복잡성 복막염인 경우, 다제내성 녹농균 감수성을 고려해야 하며 다제내성균 감염 가능성이 높을 경우에는 meropenem, imipenem/cilastatin, doripenem을 권고하며 신기능이 양호한 경우 amikacin을 사용할 수 있음. 다제내성 그람 음성균에 대한 carbapenem 대체 요법으로는 ceftolozane/tazobactam 또는 ceftazidime/avibactam과 metronidazole 병용 요법을 권고함.

✓ 급성 담관염/담낭염 시, 내성률 높은 경우 carbapenem계열 항생제, piperacillin/tazobactam, tigecycline, amikacin, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam 투여를 권고함.

✓ 카바페넴 내성 장내세균속이 복강내에서 동정되는 경우 tigecycline, amikacin, colistin을 투여할 수 있음.

3) Sartelli, Massimo. A focus on intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery 5.1. 2010: 1-20.

4) 성인 복강 내 감염 항생제 사용지침. 2022

○ **복잡성 요로 감염(cUTI, complicated urinary tract infection)[5)]**

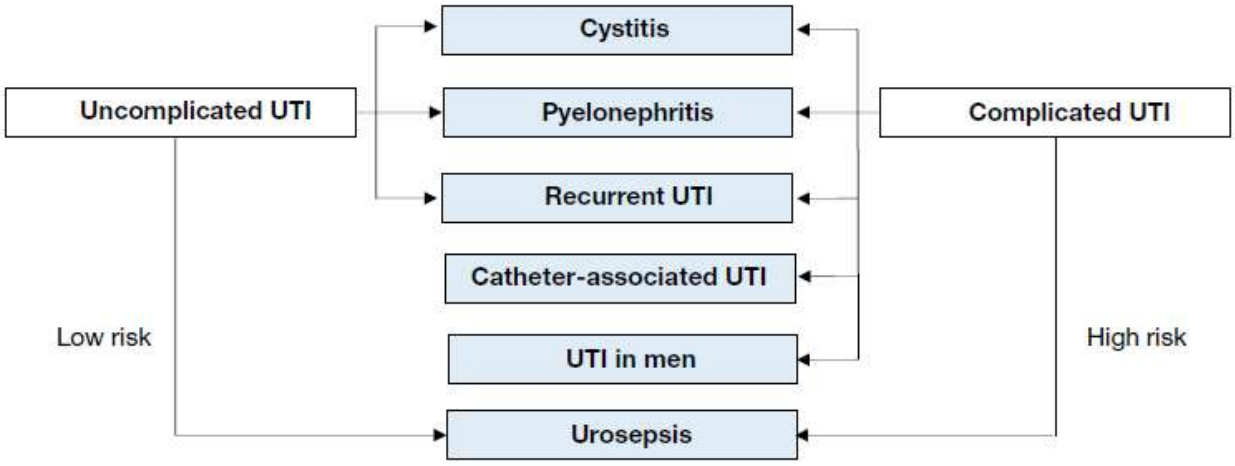
– 요로감염은 지역사회에서 흔하게 발생하는 감염질환으로 감염부위에 따라 상부요로감염(신우신염)과 하부요로감염(방광염, 전립선염)으로 나누어지며, 기저질환의 유무나 요로의 해부학적 또는 기능적 이상에 따라 단순 및 복잡성 요로감염으로 구분할 수 있음.

▪ 분류[6)]

✓ 비복잡성 요로 감염은 요로의 해부학적, 기능적 이상 또는 동반 질환이 없는 임신하지 않은 여성에서의 급성, 또는 재발성의 하부(비복잡성 방광염) 및/또는 상부(비복잡성 신우신염) 요로감염을 의미함.

✓ 복잡성 요로 감염은 비복잡성 요로 감염으로 정의되지 않은 모든 요로 감염(남성, 임산부, 요로의 해부학적, 기능적 이상이 있는 환자, 도뇨관 삽입, 신장질환, 당뇨병 등을 동반한 면역억제 환자)을 의미함.

Figure 1: Concept of uncomplicated and complicated UTI



▪ 주요 원인균[7)]

✓ 복잡성 요로 감염의 주요 원인균은 Escherichia coli (83%)이며, 이외에도 Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa와 같은 그람음성균과 Enterococci, coagulase-negative staphylococci, Staphylococcus aureus과 같은 그람양성균도 흔하게 검출됨.

▪ 증상 및 진단[8)]

✓ (증상) 배뇨 곤란, 급성 또는 빈번한 옆구리 통증, 늑골척추각압통, 치

5) 요로 감염 항생제 사용 지침. 2018

6) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2022

7) Bader, Mazen S et al. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgraduate medicine 122.6. 2010: 7-15.

8) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2022

골상부통증, 발열 등의 임상적 증상이 나타나며, 이러한 증상은 질병의 중증도에 따라 다양하게 나타날 수 있음.

✓ (진단) 복잡성 요로 감염이 의심되는 환자에서 임상적으로 의미 있는 세균뇨 여부를 결정하기 위해서는 실험실적 소변 배양 검사를 권고하고 있음.

- 치료 가이드라인

▪ 요로 감염 항생제 사용지침(2018)[9)]

✓ ESBL[10)] 생성 균주에 의한 신우신염의 non-carbapenem계 치료로 fosfomycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, cefepime, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, amoxicillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, amikacin 사용을 권고함.

▪ EAU 가이드라인(2022)[11)]

✓ 다제내성균 감염 복잡성 요로 감염에 ceftolozane/tazobactam, cefiderocol, imipenem/cilastatin+relebactam, ceftazidime/avibactam, plazomicin 투여를 권고함.

✓ 다제내성균 감염 비복잡성 신우신염의 경우 imipenem/cilastatin, meropenem, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, plazomicin 투여를 권고함.

▪ IDSA-AMR 가이드라인(2022)[12)]

✓ ESBL 생성 장내세균에 의한 신우신염 및 복잡성 요로 감염에는 ertapenem, meropenem, imipenem/cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole의 사용을 권고함.

✓ CRE에 의한 신우신염 및 복잡성 요로 감염에서 ertapenem/meropenem 저항성인 경우, ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatin/relebactam, cefiderocol의 투여를 권고함.

✓ DTR-P.aeruginosa[13)]에 의한 신우신염 및 복잡성 요로 감염에는 ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, imipenem/cilastatin/relebactam, cefiderocol 투여를 권고하며, 신기능이 양호한 경우 aminoglycosides를 투여할 수 있음.

---

9) 요로 감염 항생제 사용 지침. 2018

10) Extended Spectrum Beta-Lactamase

11) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2022

12) IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. 2022

13) Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance

✓ MDR-P.aeruginosa[14]에 의한 감염의 치료로 ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, imipenem/cilastatin/relebactam의 투여를 권고함.

○ **원내 감염 폐렴(HAP, Hospital-acquired pneumonia/VAP, ventilator-associated pneumonia)**

- 원내 감염 폐렴(HAP)은 입원 48시간 이후 원내 감염으로 인한 병원성 폐렴이며, 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)은 기관 내 삽관 후 48-72시간 이후 발생하는 폐렴을 의미함[15].
  - 주요 원인균[16]
    - ✓ HAP/VAP 환자의 11.8%가 카바페넴 내성균이었으며, 그 중 Stenotrophomonas maltophilia(44.0%)가 가장 흔하게 관찰되었고, Pseudomonas aeruginosa(35.32%), Acinetobacter baumannii(11.8%), Klebsiella pneumoniae(8.97%) 순으로 나타남.
  - 증상 및 진단[17]
    - ✓ (증상) 발열, 화농성 가래, 백혈구증, 산소지수 감소 등이 나타남.
    - ✓ (진단) HAP/VAP이 의심되는 환자에서 반정량적 배양을 통한 비침습적 샘플링(endotracheal aspiration)을 권고됨.
- 치료 가이드라인
  - NICE 가이드라인(2022)[18]
    - ✓ 내성 위험이 크고 중증의 증상을 동반한 경우, 1차 치료로 piperacillin/tazobactam, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, meropenem, ceftazidime/avibactam, levofloxacin 투여를 권고함.

---

14) Pseudomonas aeruginosa with multi-drug-resistance

15) Montravers, Philippe, Adela Harpan, and Elise Guivarch. Current and future considerations for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Advances in therapy 33. 2016: 151-166.

16) Zilberberg, Marya D et al. A novel algorithm to analyze epidemiology and outcomes of carbapenem resistance among patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: a retrospective cohort study. Chest 155.6. 2019: 1119-1130.

17) Kalil, Andre C et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases 63.5. 2016:e61-e111.

18) NICE guideline . Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. 2019

▪ IDSA/ATS 가이드라인(2016)[19]

(VAP의 초기 경험적 항생제 선택)

✓ 일반적으로 VAP 치료의 초기 경험적 항생제는 S.aureus, P.aeruginosa, 그리고 그 외 gram-negative bacilli를 모두 치료할 수 있는 약제를 선택할 것을 강력히 권고함.

✓ Pseudomonas에 대해서는 다제내성 위험이 있는 환자이거나 원내에서 검출되는 gram-negative pathogen의 10% 이상이 내성균인 환경, 혹은 환자가 있는 환경의 antibiogram이 미상인 경우에는 두 개 이상의 antipseudomonal antibiotics를, 그 외 저위험군의 경우에는 한 개의 antipseudomonal antibiotics 권고함.

✓ 다른 적절한 그람음성균에 활성을 가진 약제가 있는 경우 aminoglycoside와 colistin은 배제함.

(HAP(non-VAP)의 초기 경험적 항생제 선택)

✓ 경험적으로 치료를 받고 있는 HAP 환자의 경우 P.aeruginosa, 기타 gram-negative bacilli에 활성이 있는 약제를 선택할 것을 강력히 권고함.

✓ 경험적으로 치료를 받고 있고 Pseudomonas 또는 기타 그람 음성 감염의 가능성을 증가시키는 요인 또는 사망 위험이 높은 요인이 있는 HAP 환자의 경우 P.aeruginosa에 대한 활성이 있는 2개의 다른 클래스의 항생제를 권고하며 다른 모든 HAP 환자는 녹농균에 대해 활성이 있는 단일 항생제를 처방받을 수 있음.

✓ aminoglycoside를 항녹농균 단독으로 사용은 권장하지 않음.

(P.aeruginosa로 인한 HAP/VAP)

✓ 감수성 결과를 근거로 확정적 요법을 위한 항생제 선택을 권고함.

✓ aminoglycoside 단독요법은 권장하지 않음.

(ESBL 생성 그람음성균으로 인한 HAP/VAP)

✓ 감수성 결과를 근거로 확정적 요법을 위한 항생제 선택을 권고함.

(Carbapenem 내성 병원균으로 인한 HAP/VAP)

✓ polymyxin 정맥주사(colistin 또는 polymyxin B)를 권고함.

19) Kalil, Andre C et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases 63.5. 2016:e61-e111.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 cephalosporin 계열의 ceftazidime과 β-lactamase inhibitor인 avibactam의 복합제로, ceftazidime은 광범위 3세대 cephalosporin(β-lactam)으로서 페니실린 결합 단백질(penicillin binding protein, PBP)에 결합한 후, 박테리아 펩티드글리칸 세포벽의 합성을 억제하여 박테리아 세포 용해 및 세포사로 이어지며, avibactam은 β-lactamase inhibitor로서 ceftazidime이 β-lactamase에 의해 가수 분해되는 것을 억제함.

- 신청품은 Klebsiella pneumoniae carbapenemase(KPC) 및 Oxacillinase-48(OXA-48) 생성균을 포함한 카바페넴 내성 장내세균(CRE)[20], Extended-spectrum beta-lactamases(ESBL)[21], Ampicillin class C(AmpC) 생성균[22] 및 다제 내성 녹농균[23]에 대해 실험실적 활성이 있으며, carbapenem 내성균에 의해 감염된 소아 환자에서 국내 허가 및 가이드라인 상 추천된 유일한 항생제임.

- 학회의견[24][25][26][27]에 따르면, 신청품은 ceftolozane/tazobactam(저박사주)와 달리 CRE에서도 효과가 있고, 그 외에도 소아에서 사용한 임상 결과가 있기 때문에 안전성 우려가 높은 소아에서의 사용에 있어서 장점이 있음. 또한 약물 부작용 및 상호작용이 상대적으로 적고 조직 침투능이 우수하며, 중등도 이하의 간기능 이상에서 약물 용량 조절이 필요 없음.

- 또한, 신청품은 WHO에서 분류한 critical priority 그룹에 해당되는 병원균(주로 CRE)에서 다른 치료제에 내성이 발생한 경우 사용하는 reserve group antibiotics로 다른 항생제에 실패한 경우 마지막으로 사용하는 치료제이며, 2019년 이후로 WHO 성인 및 소아 대상 필수의약품으로 지정된 바 있음[28][29].

---

20) 카바페넴 내성 장내세균(CRE): carbapenemase-producing Enterobacteriaceae(CPE)와 non-CPE로 구분되며, CPE에는 KPC, OXA-48 생성 균주 등이 포함됨.

21) Extended-spectrum beta-lactamases(ESBL) 생성균: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae 등의 장내세균의 주된 내성기전

22) Ampicillin class C(AmpC) 생성균: Enterobacter, Citrobacter, Serratia 등의 주된 내성기전

23) 다제 내성 녹농균: penicillin, cephalosporin, fluoroquinolone, carbapenem 계열 중 3가지 계열 항생제에 내성을 보이는 경우

24) 대한항균요법학회(대항균 23-062호, 2023.5.8.)

25) 대한감염학회(대감학 23-077, 2023.5.9.)

26) 대비뇨의학회(대비뇨 2023-(21)-보27, 2023.5.9.)

27) 대한결핵호흡기내과학회(결학 제2023-289호, 2023.6.30.)

28) WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023

29) WHO Model List of Essential Medicines for Children - 9th list, 2023

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[30)31)]에서 다제내성 그람 음성균으로 인한 cIAI 및 cUTI에 추천되고 AmpC, ESBL, KPC를 생성하는 다제내성 그람 음성균에 효과가 있다고 소개되고 있으며, 국내 가이드라인 및 EAU 가이드라인, IDSA 가이드라인 등의 임상진료지침[32)33)34)35)36)37)38)]에서 ESBL 생성균 및 다제내성 녹농균, 카바페넴 내성 장내세균속 감염 치료에 권고되고 있음.

30) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e

31) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e

32) 성인 복강 내 감염 항생제 사용지침. 2022

33) 요로 감염 항생제 사용 지침. 2018

34) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2022

35) IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. 2022

36) IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. 2022

37) NICE guideline . Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. 2019

38) Kalil, Andre C et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases 63.5. 2016:e61-e111.

(4) 임상 연구 결과

① 복잡성 복강내 감염

○ [RECLAIM][39] 18세 이상의 성인 복잡성 복강내 감염(cIAI) 환자(n=1,066)를 대상으로 대조군[40](n=477) 대비 신청품과 metronidazole 병용요법군[41](n=476)의 효능 및 안전성을 평가한 다기관, 다국가, 이중맹검, 1:1 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험 결과

- (효능·효과) 1차 평가지표인 mMITT(microbiologically modified intention-to-treat)군[42](n=823)의 TOC(test of cure)[43] 방문에서의 임상적 치료율 결과 신청품군 81.6%, 대조군 85.1%으로 두 군간 차이는 -3.5%(95% CI, -8.64-1.58)로 신뢰구간의 하한(-8.64%)이 비열등성 한계인 -10%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- (효능·효과) MITT(modified intention-to-treat)군(n=1,043)과 CE(clinically evaluable)군(n=826)[44]의 TOC 방문에서의 임상적 치료율 결과 각각 신청품군 82.5%, 91.7%, 대조군 84.9%, 92.5% 으로 두 군간 차이는 -2.4%(95% CI, -6.90-2.10), -0.8%(95% CI, -4.61-2.89)로 신뢰구간의 하한(-6.90%, -4.61%)이 비열등성 한계(12.5%)에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

---

39) Mazuski et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clinical infectious diseases. 2016;1380-1389.

40) meropenem 1000mg 30min IVF every 8 hours

41) ceftazidime-avibactam 2g/0.5g 2hr IVF every 8hr+metronidazole 500mg 30min IVF every 8hr

42) mMITT: clinical dissease criteria를 만족하고 베이스라인에서 병원균이 최소 1가지 이상 검출된 환자로 이루어진 집단(FDA 요구 기준)

43) TOC: test of cure, 무작위배정 28-35일 이후 시점

44) MITT: clinical disease criteria를 만족하고 신청품을 투약한 환자로 이루어진 집단(EMA 요구 기준)
CE: MITT군에서 신청품의 효과에 영향을 주는 protocol deviation이 없는 환자로 이루어진 집단(EMA 요구 기준)

End Points	mMITT[a]		MITT[b]		CE at TOC[b]	
	Ceftazidime-Avibactam + Metronidazole (n = 413)	Meropenem (n = 410)	Ceftazidime-Avibactam + Metronidazole (n = 520)	Meropenem (n = 523)	Ceftazidime-Avibactam + Metronidazole (n = 410)	Meropenem (n = 416)
Primary						
Cure at TOC[c]	337 (81.6)	349 (85.1)	429 (82.5)	444 (84.9)	376 (91.7)	385 (92.5)
Difference[d] (95% CI), %	−3.5 (−8.64 to 1.58)		−2.4 (−6.90 to 2.10)		−0.8 (−4.61 to 2.89)	
Secondary						
Cure at EOT, No. (%)[e]	361 (87.4)	379 (92.4)	459 (88.3)	482 (92.2)	381 (92.9)	396 (95.2)
Difference (95% CI), %[d]	−5.0 (−9.24 to −0.93)		−3.9 (−7.57 to −0.29)		Not reported	
Cure at LFU visit[e]	340 (82.3)	347 (84.6)	429 (82.5)	436 (83.4)	369 (90.0)	376 (90.4)
Difference (95% CI), %[d]	−2.3 (−7.41 to 2.79)		−0.9 (−5.45 to 3.72)		Not reported	

Abbreviations: CE, clinically evaluable; CI, confidence interval; EOT, end-of-treatment; LFU, late-follow-up; MITT, modified intention-to-treat; mMITT, microbiologically MITT; TOC, test-of-cure.

[a] Primary analysis population for the US Food and Drug Administration.

[b] Co-primary analysis populations for the European Medicines Agency.

[c] The primary endpoint was clinical cure at TOC. The sponsor concluded noninferiority if the lower limit of the 95% CI at TOC was above −12.5% for the MITT and CE. The sponsor accepts that the Food and Drug Administration will conclude noninferiority if the lower limit of the 95% CI is above −10% for all populations.

[d] Difference in clinical cure rates. CIs for group differences are calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method. For subjects reviewed by the surgical review panel, the clinical response was based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment.

[e] Secondary endpoints were not formally assessed against a noninferiority margin.

- (안전성[45]) 모든 수준의 이상반응 발생률은 신청품군 45.9%, 대조군 42.9%이었으며, 가장 흔한 이상반응은 위장관계 장애로 나타남. 치료 중단으로 이어진 이상반응 발생률은 신청품군 2.6%, 대조군 1.3%이었고 사망으로 이어진 이상반응 발생률은 신청품군 2.5%, 대조군 1.5%이었으나 신청품과 관련이 없었음.

○ [cIAI-children][46] 생후 3개월 이상 18세 미만 복잡성 복강내 감염(cIAI) 환자(n=86)를 대상으로 대조군[47](n=22) 대비 신청품과 metronidazole 병용요법군[48](n=61)의 효능 및 안전성을 평가한 다기관, 다국가, 단일맹검, 3:1 무작위배정, 활성약 대조 2상 임상시험 결과

- (안전성[49]) 1차 평가지표인 LFU 방문 시 발생한 TEAEs[50] 발생률은 신청품군 52.5%, 대조군 59.1%이었고, 신청품의 가장 흔한 이상반응은 구토(14.8%), 주입부위 정맥염(6.6%), 혈전증(4.9%)순으로 나타남. 심각한 이상반응 발생률은 신청품군 8.2%, 대조군 4.5% 이었으나 신청품과 관련이 없었고 치료 중단 또는 사망으로 이어진 이상반응은 없었음.

- (효능·효과) 양 군의 모든 분석군에서 치료기간 동안 90% 이상의 증상 호전 및 미생물학적 반응률을 보였고 TOC[51]까지 유지되었음.

45) safety population: 무작위배정 6-7주 이후 평가(late follow-up visit, LFU)

46) Bradley et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥3 Months to <18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. The Pediatric infectious disease journal vol.38,8. 2019:816-824.

47) meropenem 20mg/kg IV every 8hr

48) 6세 이상 18세 미만: 2000mg CAZ/ 500mg AVI (body weight>=40kg), 50mg/kg CAZ/ 12.5mg/kg AVI (body weight<40kg)
6개월 이상 6세 미만: 50mg/kg CAZ/ 12.5mg/kg AVI
3개월 이상 6개월 미만: 40mg/kg CAZ/ 10mg/kg AVI

49) safety population: last dose of IV 또는 oral drug로 부터 20-35일 이후 평가(late follow-up visit, LFU)

50) TEAEs: treatment-emergent adverse events

② 복잡성 요로 감염

○ [RECAPTURE][52] 18세 이상의 복잡성 요로 감염(cUTI) 또는 급성 신우신염 성인 환자를 대상으로 대조군(doripenem, n=417)[53] 대비 신청품(n=393)[54]의 효능 및 안전성을 평가한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험 결과

- (FDA co-primary endpoints) 투여 5일 째 UTI 특이적 증상[55]의 해소된 비율이 신청품군 70.2%, 대조군 66.2%로 두 군간 차이는 4.0%(95% CI, -2.39-10.42)로 신뢰구간의 하한(-2.39%)이 비열등성 한계인 -10%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- (FDA co-primary endpoints) TOC[56] 시점에서 UTI 특이적 증상의 해소와 함께 미생물학적 반응률은 신청품군 71.2%, 대조군 64.5%로 두 군간 차이는 6.7%(95% CI 0.30-13.12)로 신뢰구간의 하한이 비열등성 한계인 -10%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- (EMA primary endpoint) mMITT군[57]에서 TOC 시점의 미생물학적 반응률은 신청품군 77.4%, 대조군 71.0%로 두 군간 차이는 6.4%(95% CI 0.33-12.36)로 신뢰구간의 하한이 비열등성 한계인 -12.5%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- (안전성[58]) 이상반응 발생률은 신청품군 36.2%, 대조군 31.0%이었으며 대부분 경-중등도이었음. 투여 중단으로 이어진 이상반응 발생률은 신청품군 1.4%, 대조군 1.2%이었고, 신청품군 2%이상의 환자에서 발생한 이상반응은 두통(7.4%), 구역(2.9%), 설사(2.7%), 변비(2.2%) 순서이었음.

---

51) TOC: test of cure, study drug 마지막 투여 8-15일 이후 시점

52) Wagenlehner Florian M., et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clinical Infectious Diseases.. 2016:754-762.

53) doripenem 500mg q8hr

54) ceftazidime-avibactam 2g/0.5g q8hr

55) dysuria, urgency, frequency, and suprapubic pain with onset/worsening within the previous 7 days

56) TOC: test of cure, 무작위배정 21-25일 이후 시점

57) mMITT: microbiological modified intent-to-treat population, 해당하는 기저 병원균과 최소한의 질병 기준을 충족하는 모든 무작위배정 환자군

58) safety population: 무작위배정 45-52일 이후 평가(late follow-up visit, LFU)

○ [cUTI-children][59] 생후 3개월 이상 18세 미만의 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) 환자(n=95)를 대상으로 대조군[60](n=28) 대비 신청품군[61](n=67)의 효능 및 안전성을 평가한 다기관, 다국가, 단일맹검, 3:1 무작위배정, 활성약 대조 2상 임상시험 결과

- (안전성[62]) 1차 평가지표인 LFU 방문 시 발생한 TEAEs 발생률은 신청품군 53.7%, 대조군 53.6%이었고, 신청품군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사(7.5%)와 요로감염(7.5%)이었으나 이상반응으로 보고된 요로감염은 신청품과 관련이 없는 것으로 판단됨. 심각한 이상반응 발생률은 신청품군 11.9%, 대조군 7.1%이었고, 그 중 신청품과 관련이 있다고 판단된 이상반응은 신경계 장애이었음.

- (효능·효과[63]) 투여 후 72시간 시점에서의 임상적 치료율은 신청품군 90.7%, 대조군 95.7%이었고 TOC[64] 시점까지 유지된 비율은 신청품군 88.9%, 대조군 82.6%이었음.

59) Bradley, John S., et al. Safety and efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the treatment of children≥ 3 months to< 18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial. The Pediatric Infectious Disease Journal 38.9. 2019:920-928.

60) cefepime administered IV q8h per local label recommendations (dose not to exceed 2000 mg per single infusion)

61) ceftazidiem-avibactam dose

TABLE 1. Ceftazidime–Avibactam Dosage Regimens by Age, Weight, and CrCL

Cohort [Weight (kg)]	Age Range	CrCl (≥50 mL/min)*	CrCl (≥30 to <50 mL/min)*
1 (≥40)	≥12 years to <18 years	2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam for patients ≥40 kg	1000 mg ceftazidime/250 mg avibactam
1 (<40)	≥12 years to <18 years	50 mg/kg ceftazidime/12.5 mg/kg avibactam	25 mg/kg ceftazidime/6.25 mg/kg avibactam
2 (≥40)	≥6 years to <12 years	2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam for patients ≥40 kg	1000 mg ceftazidime/250 mg avibactam
2 (<40)	≥6 years to <12 years	50 mg/kg ceftazidime/12.5 mg/kg avibactam for patients <40 kg	25 mg/kg ceftazidime/6.25 mg/kg avibactam
3	≥2 years to <6 years	50 mg/kg ceftazidime/12.5 mg/kg avibactam	25 mg/kg ceftazidime/6.25 mg/kg avibactam
4a	≥1 years to <2 years	50 mg/kg ceftazidime/12.5 mg/kg avibactam	25 mg/kg ceftazidime/6.25 mg/kg avibactam
4b	≥6 months to <1 year	50 mg/kg ceftazidime/12.5 mg/kg avibactam	25 mg/kg ceftazidime/6.25 mg/kg avibactam
	≥3 months to <6 months	40 mg/kg ceftazidime/10 mg/kg avibactam	20 mg/kg ceftazidime/5 mg/kg avibactam

Comparator: cefepime administered IV q8h per local label recommendations (dose not to exceed 2000 mg per single infusion). Both treatment groups: Optional oral switch allowed on day 4; after minimum of 72 hours IV therapy (9 doses if administered 3 times a day, and 6 doses if administered 2 times a day), to ciprofloxacin, cefixime, amoxicillin/clavulanic acid, or sulfamethoxazole/trimethoprim, dosed per local label recommendations.

CrCl indicates creatinine clearance; IV, intravenous.

*All ceftazidime-avibactam doses administered intravenously over 2-hour infusion q8h.

62) safety population: 신청품 또는 대조약의 마지막 투여 20-36일 이후 시점(late follow-up visit, LFU)

63) micro-ITT analysis set(microbiologic intent-to-treat): 신청품 n=54, 대조군 n=23, 총 n=77

64) TOC: test of cure, study drug 투여 8-15일 이후 시점

③ 원내 감염 폐렴

○ [REPROVE][65] 18세 이상의 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 성인 환자를 대상으로 대조군(meropenem, n=370)[66] 대비 신청품(n=356)[67]의 효능 및 안전성을 평가한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험 결과

- (효능·효과) 1차 평가지표인 cMITT군[68]에서 TOC[69] 시점의 임상적 완치율은 신청품군 68.8%, 대조군 73.0%로 두 군간 차이는 -4.2%(95% CI -10.76-2.46)로 신뢰구간의 하한(-10.76%)이 비열등성 한계인 -12.5%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

- (효능·효과) CE군[70]에서 TOC 시점의 임상적 완치율은 신청품군 77.4%, 대조군 78.1%로 두 군간 차이는 -0.7%(95% CI -7.86-6.39)로 신뢰구간의 하한(-7.86%)이 비열등성 한계인 -12.5%에 포함되므로 신청품의 비열등성이 입증됨.

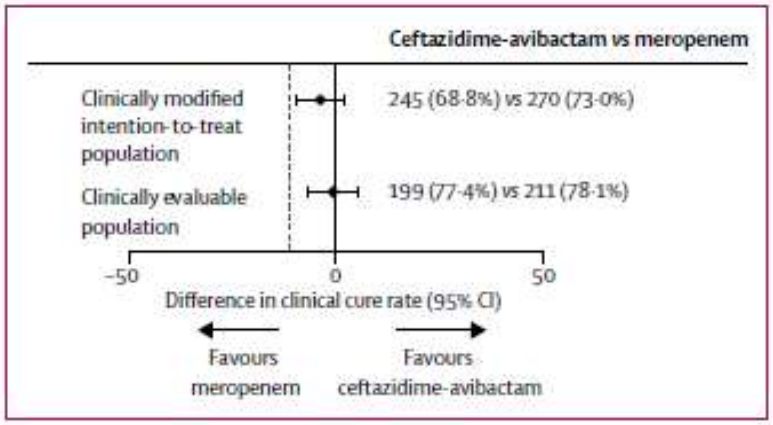


Figure 2: **Clinical cure rates at test-of-cure visit**
Data are number of patients with clinical cure (%). Dashed line indicates non-inferiority margin of -12·5%.

- (안전성[71]) 모든 이상반응 발생률은 신청품군 75%, 대조군 74%이었고 치료완 관련이 있다고 판단된 이상반응 발생률은 신청품군 16%, 대조군

65) Torres Antoni, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet Infectious Diseases. 2018: 285-295.

66) meropenem 1,000mg 30min IV infusion q8hr

67) ceftazidime-avibactam 2g/0.5g(fixed dose) 2hr IV infusion q8hr

68) cMITT: clinically modified intention-to-treat, 하나 이상의 적합한 Gram(-)균이 검출되거나 non-target pathogen이 검출되지 않은 inclusion criteria내에서 최소한의 질병 기준을 만족하는 환자군(신청품 n=356, 대조군 n=370)

69) TOC: test of cure, 무작위배정 21-25일 이후 시점

70) CE: clinically evaluable population, mITT군에서 신청품의 효과 평가에 영향을 미치지 않으며 임상시험 계획상에서 deviation이 없고 평가기간 내에 적절한 치료 과정을 받고 임상 효과를 평가할 수 있는 환자군(신청품 n=257, 대조군 n=270)

71) safety population: 신청품 n=405, 대조군 n=403)

13%이었음. 또한 심각한 이상반응 발생률은 신청품군 19%, 대조군 13%이었으며 신청품군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 설사(15%), 저칼륨혈증(11%), 빈혈(6%), 변비(6%), 구토(6%)이었음.

④ Meta analysis

○ **[메타분석, Wilson et al.]**[72] 다제내성균 감염 환자에서 신청품군(C/A)과 ceftolozane/tazobactam(C/T)군, meropenem/vaborbactam(M/V)군의 효과를 비교한 메타분석 결과

- 임상적 치료율[73]은 신청품군 73.0%(95% CI 67.7%-78.4%, I2=51.9%), 대조군 73.8%(95% CI 67.8%-79.7%, I2=78.8%)로 유사하였음. 또한 3군의 pooled 임상적 치료율은 73.3%(95% CI 68.9%-77.5%, I2=72.6%)이었고 평균 이상반응 발생률은 10.7%이었음.

Table 2. Stratified Analyses and Subanalyses of Included Studies

	Included Studies	Pooled Rate (CI), %	I^2 Value, %
Outcomes			
Clinical success	29	73.3 (68.9–77.5)	72.6
Microbiological success	19	67.9 (58.8–77.4)	87.9
Recurrence rate	14	33.9 (28.2–39.7)	47.3
Clinical success among subset analyses			
C/T-only studies	18	73.8 (67.8–79.7)	78.5
C/A-only studies	12	73.0 (67.7–78.4)	51.9
Salvage therapy patients	12	80.7 (78.0–83.4)	0.0
Studies with low risk of bias	16	72.7 (66.8–78.6)	80.0
Studies with moderate risk of bias	13	73.9 (67.7–80.1)	55.4

○ **[메타분석, Han et al.]**[74] 장내세균 감염(Enterobacteriaceae infection)에 사용되는 항생제의 효과 및 안전성을 비교한 네트워크 메타분석 결과

- 임상적 치료율[75]과 미생물학적 치료 성공률[76]에서 신청품군과 다른 carbapenem 계열 약제간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(RR 0.99, 95% CI 0.96-1.02; RR 1.05, 95% CI 0.96-1.16), 신청품군과 ceftolozane/tazobactam(CT)군도 두 가지 평가지표에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었음(RR 1.03, 95% CI 0.98-1.08; RR 1.03, 95% CI 0.97-1.09).

---

72) Wilson Geneva M et al. Meta-analysis of clinical outcomes using ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. Open Forum Infectious Diseases. Vol. 8. 2021.

73) clinical success: 더 이상 치료가 필요 없을 정도로 감염의 징후, 증상이 개선되거나 완전히 해소된 상태를 의미함.

74) Han Ruiying et al. Choosing optimal antibiotics for the treatment of patients infected with enterobacteriaceae: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Frontiers in Pharmacology. 2021:656790.

75) clinical success: 더 이상 치료가 필요 없을 정도로 감염의 징후, 증상이 개선되거나 완전히 해소된 상태를 의미함.

76) 각 RCT에서 정의된 상태로 메타분석함.

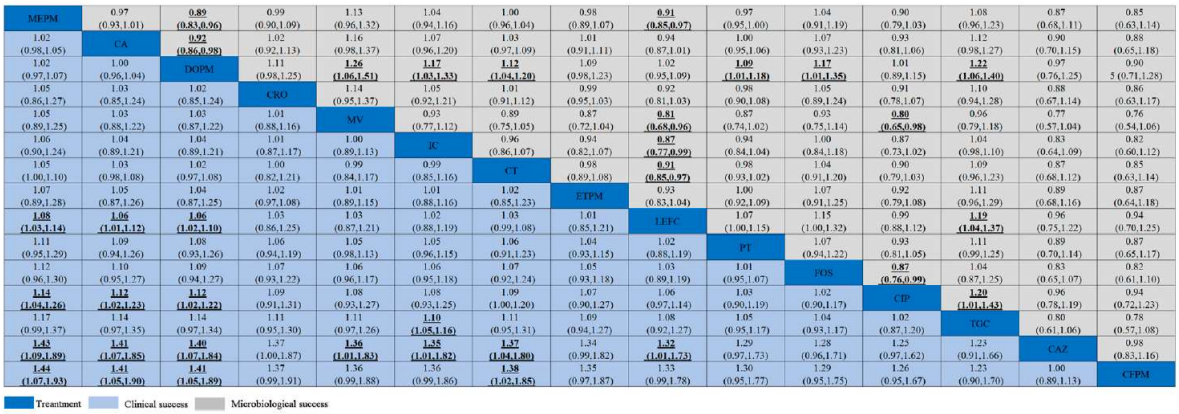


FIGURE 5 | Clinical success and microbiological success of interventions in the treatment of *Enterobacteriaceae* infections. Antibiotics were sorted in the order of decreasing clinical cure rate. The clinical success results were compared from left to right, and the microbiological success results should be read from right to left (the results were expressed by relative risk with 95% confidence interval). Significant results were shown in bold and underlined. CA, ceftazidime/avibactam; MV, meropenem/vaborbactam; MEPM, meropenem; DOPM, doripenem; IC, imipenem/cilastatin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; CIP, ciprofloxacin; PT, piperacillin/tazobactam; ETPM, ertapenem; LEFC, levofloxacin; FOS, fosfomycin; CT, ceftolozane/tazobactam; TGC, tigecycline; CRO, ceftriaxone.

- SUCRA(surface under the cumulative ranking curve) probabilities를 이용하여 모든 비교약제들과의 임상적 반응률에 대한 순위를 측정한 결과, 임상적 치료율에서 신청품군 77.7, ceftolozane/tazobactam(CT)군 63.5이었고 효능과 이상반응 등을 포함하여 계산한 최종 순위는 신청품군이 5위, CT군이 6위로 나타남.

TABLE 1 | Results of SUCRA in primary and secondary outcomes for *Enterobacteriaceae* infections.

Treatment	Clinical success		Microbiological success		Overall rank[a]	Adverse events		Mortality	
	SUCRA	Rank	SUCRA	Rank		SUCRA	Rank	SUCRA	Rank
Meropenem/vaborbactam	66.2	5	90.6	1	1	66	3	40.9	11
Meropenem	87.9	1	64.4	5	2	45.8	8	77.4	1
Imipenem/cilastatin	63.6	6	74.6	3	3	18.5	11	75.6	2
Ceftriaxone	67.7	4	57.7	7	4	—	—	39.9	12
Ceftazidime/avibactam	77.7	2	44.7	10	5	28.4	10	60.0	5
Ceftolozane/tazobactam	63.5	7	61.8	6	6	43.9	9	61.7	4
Tigecycline	23.8	13	87.7	2	7	16.2	12	—	—
Fosfomycin	36.7	11	74.4	4	8	43.9	9	43.9	8
Ertapenem	57.6	8	49.2	8	9	—	—	45.7	7
Doripenem	75.7	3	15	15	10	50.3	5	59.7	6
Piperacillin/tazobactam	41.1	10	45.5	9	11	82	1	37.5	13
Levofloxacin	46.6	9	19.9	14	12	60.8	4	63.8	3
Ciprofloxacin	28.9	12	22.2	11	13	67.5	2	42.8	9
Ceftazidime	6.5	14	21.9	12	14	47.9	6	41.0	10
Cefepime	6.5	15	20.4	13	15	47.6	7	10.1	14

SUCRA, the surface under the cumulative ranking curve. The orders of clinical success and microbiological success were from best to worst, while the adverse events and mortality were from lowest to highest.

[a]adding the order of clinical success and microbiological success together (Interventions with the same ranking would be re-ranked based on the sum of their SUCRA probabilities).

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[77)78)79)80)]에서는 동 약제가 ceftolozane/tazobactam(저박사주)에서는 항균력이 없는 일부 카바페넴 내성 장내세균속(CRE) 및 카바페넴 분해효소 생성 녹농균에 효과가 있고, 소아 환자의 다제내성균 및 CRE 감염에서 사용될 수 있는 유일한 신규 항생제로 신청품과 동등한 위치에 있는 대체 가능한 약물은 없으나, 주요 유효균종에서 ceftolozane/tazobactam(저박사주)과 겹치며 약리기전 및 가이드라인 등을 고려 시, 동일한 치료단계에서 사용 가능하다는 의견을 제시함.

77) 대한감염학회( )

78) 대한항균요법학회( )

79) 대한비뇨기학회 ( )

80) 대한결핵 및 호흡기학회 ( )

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “1. 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자의 복잡성 복강내 감염(cIAI), 2. 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자의 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI), 3. 18세 이상 성인 환자의 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)를 포함한 원내감염 폐렴(HAP)”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ceftolozane/tazobactam(저박사주)이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 2023년 제8차 약제급여기준소위원회 (일자: 2023년 7월 21일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[618] Ceftazidime + Avibactam 주사제 (품명: 자비쎄프타주)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함. - 아 래 - ○ 복잡성 복강 내 감염(Complicated intra-abdominal infections), 복잡성 요로감염(Complicated urinary tract infections)과 원내 감염 폐렴(Hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia)에 Carbapenem계 항생제에 실패한 경우 또는 다제내성 녹농균이나 카바페넴 내성 장내세균이 증명된 경우 요양급여를 인정하며, 투여 소견서를 첨부하여야 함.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 5개국(미국, 영국, 프랑스 이탈리아, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

○ NICE (2022. 8월): 급여 권고(subscription-based contract)

- 허가사항 범위 내에서 심각한 다제내성 그람음성균에 의한 감염을 치료하기 위한 요법으로 신청품을 권고함.
  - 신청품은 생후 3개월 이상의 소아와 성인에서 복잡성 복강내 감염, 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염, 원내감염폐렴 치료에 허가되었으며, 성인에서의 균혈증 치료 및 다른 적절한 치료법이 없는 호기성 그람음성균에 감염된 생후 3개월 이상의 소아와 성인의 치료에 허가됨.
  - 신청품은 미생물학 또는 감염병 전문가에 의하여 다른 적절한 치료적 대안이 없을 경우 사용해야 하며, 감수성 결과를 통해 다른 항생제에 감수성이 없고 신청품에 감수성이 있는 경우에 한하여 긴급한 치료가 필요한 환자에게 투여해야 함.
  - 2019년 영국은 항생제 내성 관리 및 개발 유인 제공을 위하여 새로운 급여 모델을 시범적으로 운영하여, 신청품의 사용량과 무관하게 NHS가 회사에 일정 금액을 지불하는 구독형 계약(subscription-based contract)을 적용함.
  - 구독형 계약을 위한 경제성 평가 결과, 상당한 불확실성이 존재하나 신청품의 incremental net health benefit이 20년 기간의 모델에서 약 8,880 QALYs라는 결론을 도출함.

○ SMC (2018. 1월): 급여 미권고

- 신청품은 성인에서 복잡성 복강내 감염, 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염, 원내감염폐렴 치료 및 다른 적절한 치료법이 없는 호기성 그람음성균에 감염된 성인의 치료에 허가되었으나, SMC에 급여 평가를 신청하지 않아 급여 권고하지 않음.
  - 신청품은 NICE에서 구독형 급여 모델 시범 운영(NICE-NHS England pilot project)에 채택된 약제로 SMC는 NICE의 시범 운영 과정에 참여하고 있어, 구독형 계약 적용 기간 동안 해당 약제에 대한 급여 권고 여부를 발표하지 않고 신청품이 필요한 환자에게 개별적인 위원회 심의를 통해 급여되도록 함.