

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

zabofloxacin D-aspartate hydrate(as zabofloxacin 366.69mg) 512.98mg
(자보란테정, 동화약품(주))

□ 제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 zabofloxacin D-aspartate sesquihydrate(as zabofloxacin 366.69mg) 512.98mg

□ 효능 효과 :

1. 유효균종

- 1) 그람양성균 : 폐렴연쇄구균(*Streptococcus pneumoniae*)(페니실린 내성균, 마크로라이드 내성균 및 다제내성균* 포함), 화농성연쇄구균(*Streptococcus pyogenes*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)(메티실린 감수성 및 내성균 포함), 메티실린 감수성 및 내성 coagulase 음성 포도상구균(MSCNS/MRCNS), 엔테로코쿠스 피칼리스(*Enterococcus faecalis*) • 엔테로코쿠스 파시움(*Enterococcus faecium*) 등의 장내구균 (반코마이신 내성 장내구균(VRE)) 포함)
- 2) 그람음성균 : 헤모필루스 인플루엔자(*Hemophilus influenzae*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*) • 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*) 등의 클레브시엘라, 대장균(*E. coli*), 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*) • 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*) 등의 아시네토박터, 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*) • 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*) 등의 장내구균, 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) • 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*) 등의 프로테우스, 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)
- 3) 이형균 : 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*) • 마이코플라스마 호미니스(*Mycoplasma hominis*) 등의 마이코플라스마, 클라미도필라 뉴모니아(*Chlamydophila pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)

* 다제내성균: 다제내성 폐렴연쇄구균은 페니실린, 2세대 세팔로스포린 (세푸록심 등), 마크로라이드 중 두 가지 이상의 항균제에 대하여 동시에 내성인 균주를 말한다.

2. 적응증

호흡기 감염 : 만성폐쇄성폐질환(만성기관지염, 폐기종 포함)의 급성 악화

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2015년 제10차 약제급여평가위원회 : 2015년 9월 3일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “호흡기 감염 : 만성폐쇄성폐질환(만성기관지염, 폐기종 포함)의 급성 악화”에 허가받은 국내개발신약으로, moxifloxacin과의 직접비교 임상시험 결과 효과면에서 비열등하고 비용 효과성이 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

- 제약사가 약가협상생략기준금액 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “호흡기 감염 : 만성폐쇄성폐질환(만성기관지염, 폐기종 포함)의 급성 악화”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 경구용 퀴놀론계 항생제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 그람양성균, 그람음성균, 이형균¹⁾에 유효한 fluoroquinolone계 항생제로, fluoroquinolone 계열은 교과서에 만성폐쇄성폐질환의 급성악화의 치료옵션으로 언급되어 있음²⁾³⁾⁴⁾.

▪ 신청품은 개발 단계일 때 gemifloxacin의 유사체(analog)로 내약성이 더 좋을 것으로 예상된다고 교과서에 언급되었고, quinolone계 항생제 중 gemifloxacin, moxifloxacin 등과 같은 그룹으로 분류되어 있음⁵⁾.

(1) 만성폐쇄성폐질환의 세균성 급성악화 증상⁶⁾을 나타낸 환자(n=428)를 대상으로 한 3상 임상시험에서 신청품(zabofloxacin 367mg)을 5일간 1일 1회 투여한 군과 moxifloxacin 400mg을 7일간 1일 1회 경구투여 한 군을 비교한 군을 비교 시 임상적 치유에 해당하는 반응율에서 비열등성을 입증함.

▪ 1차 유효성 평가 변수인 치료 평가 시점(TOC⁷⁾)의 임상적 치유⁸⁾에 해당하는 임상반응율은 주 분석군인 PP(per protocol)군에서 비열등하였음(신청품군 86.7%, moxifloxacin군 86.3%, 95% CI -7.65, 8.56, 비열등성 한계: CI 하한선 -10% 이상). ITT(intention to treat)군 분석결과 또한 두 군 간 비열등하였음(78.03% vs. 79.14%, 95% CI -9.88, 7.67, 비열등성 한계: CI 하한선 -10% 이상).

✓ 만성기관지염 유무로 층화분석 시, PP군에서 만성기관지염이 있는 경우에 신청품은 moxifloxacin에 비해 비열등하지 않았으나, 만성기관지염이 없는 경우에는 비

열등하였음. ITT군에서는 만성기관지염이 있는 경우와 없는 경우 모두 비열등하지 않았음.

✓ 만성기관지염 여부에 따른 임상적 치유(Clinical cure)에 해당하는 임상반응율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(PP군 $p=0.8696$, ITT군 $p=0.8118$).

▪ 2차 유효성 평가변수인 연구 종료시점(EOS⁹⁾)의 임상반응율은 두 군간 유의한 차이를 보이지 않음(PP군 분석 시, 76.22% vs. 70.99%, $p=0.2837$). 바람직한 미생물학적 반응¹⁰⁾은 TOC, EOS 시점에서 모두 유의한 차이가 없었음($p=0.2189$)($p=0.9020$).

▪ 2차 유효성 평가변수인 EXACT-PRO¹¹⁾ total score 변화량 분석 결과, TOC에서 신청품군에서 유의한 개선을 보였으며(PP군 분석 시, -6.90 vs. -4.29, $p=0.0271$), EOS에서는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았음(PP군 분석 시, -8.74 vs -6.91, $p=0.1553$). CAT score¹²⁾ 총점 변화량에서는 TOC 시점에서 신청품군은 유의한 개선을 보였으며(PP군 분석 시, -4.46 vs. -2.48, $p=0.0065$), EOS 시점에서는 유의한 차이를 보이지 않았음(PP군 분석 시, -5.25 vs. -3.63, $p=0.0555$).

▪ 안전성 평가 결과, 이상반응 발현율은 시험군에서 36.6%, 대조군 38.9%로 두 군간 유의한 차이가 없었음($p=0.6539$). 약물 관련 이상반응은 신청품군에서 설사(2.3%), 구역(1.7%), 어지러움(1.7%), 가슴통증(1.1%) 등이 있었고, 대조군에서 구역(2.4%) 등이 있었음.

✓ 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은, 시험군은 25건, 대조군은 23건으로 통계적 유의한 차이가 없었음($p=0.9667$). 중대한 이상반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 7건, 대조군은 8건으로 통계적 유의한 차이가 없었음($p=0.7212$).

(2) 관련 학회에서는 퀴놀론계 약제로 levofloxacin, moxifloxacin 등의 타 퀴놀론 계열 약제와 비슷한 대상에 사용될 것이라는 의견이었음¹³⁾.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 약리기전, 급여기준 및 학회의견 등을 고려하여 moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin, lomefloxacin 대체약제로 선정함.

- 신청품의 치료기간 당 소요비용은 ■■■■■원(/5일)이고, 대체약제의 가중 소요비용은 ■■■■■원(/5-7일)로 대체약제 대비 고가이며 대체약제의 최고가 ■■■■■원(/5일) 대비 저가임.

▪ 대체약제 가중평균가로 환산된 가격은 ■■■■■원(/정)이며, 약가협상 생략기준 금액¹⁴⁾은 ■■■■■원(/정)임0

○ 재정 영향¹⁵⁾

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁶⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁸⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 기존 fluoroquinolone계 항생제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 증가할 것으로 예상됨¹⁹⁾.
- 신청품 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가에 등재되어있지 않음.

○ 기타 사항

- 제약사는 신청품과 관련하여 자사(물질)특허 보유, 국내임상시험 수행, 국내연구·개발 투자 및 연구개발 인프라 구축 수준, 수출(예정), 혁신형제약기업 인증관련 등에 대한 자료를 제출함.

Reference

- 1) ① 그람양성균 : 폐렴연쇄구균(*Streptococcus pneumoniae*)(페니실린 내성균, 마크로라이드 내성균 및 다제내성균* 포함), 화농성연쇄구균(*Streptococcus pyogenes*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)(메티실린 감수성 및 내성균 포함), 메티실린 감수성 및 내성 coagulase 음성 포도상구균(MSCNS/MRCNS), 엔테로코쿠스 피칼리스(*Enterococcus faecalis*) • 엔테로코쿠스 파시움(*Enterococcus faecium*) 등의 장내구균 (반코마이신 내성 장내구균(VRE)) 포함)
- ② 그람음성균 : 헤모필루스 인플루엔자(*Hemophilus influenzae*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhais*), 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*) • 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*) 등의 클레브시엘라, 대장균(*E. coli*), 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*) • 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*) 등의 아시네토박터, 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*) • 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*) 등의 장내구균, 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcesens*), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) • 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*) 등의 프로테우스, 스테노트로포모나스 말토포필리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)
- ③ 이형균 : 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*) • 마이코플라스마 호미니스(*Mycoplasma hominis*) 등의 마이코플라스마, 클라미도필라 뉴모니아(*Chlamydophila pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)
 - * 다제내성균: 다제내성 폐렴연쇄구균은 페니실린, 2세대 세팔로스포린 (세푸록심 등), 마크로라이드 중 두 가지 이상의 항균제에 대하여 동시에 내성인 균주를 말한다.
- 2) Current Medical Diagnosis & Treatment(2015, McGraw-Hill Global Education Holdings) > Chapter 9. Pulmonary Disorders
- 3) Fishman's pulmonary diseases and disorders 5th (2015) > Chapter 42: Course and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary
- 4) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th(2015) > Chapter 67. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 5) Antibiotics and Chemotherapy 9th (2010) > Chapter 26. Quinolones
- 6) 다음의 징후와 증상을 나타내는 자.
 - i. 화농성 객담이 있거나 객담의 양이 증가한 경우.
 - ii. 호흡곤란이 증가한 경우.
- 7) 치료 평가 시점(TOC; Test of Cure) : 투약(Day1) 후 7일째부터 13일째 중(Day10±3) 치료 상태 평가
- 8) 임상적 치유(Clinical cure) : 대상질환의 임상적 징후 및 증상이 완전하게 소멸되었거나 개선된 경우
- 9) 연구 종료 시점(EOS; End of Study) : 투약(Day1) 후 29일째부터 43일째 중(Day36±7) 치료 상태 평가
- 10) 박멸 또는 박멸로 추정
- 11) EXACT-PRO(Exacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome, EXACT-PRO) : 만성폐질환악화도구 설문지
- 12) CAT(COPD Assessment Test) score : 만성폐쇄성폐질환의 평가검사
- 13) 대한감염학회()
- 14)
- 15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 16) 2012-2014년 간 상병코드 로 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함
- 17) 제약사제출 예상사용량(1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정)
- 18) 절대재정소요금액=신청약가 x 예상사용량
- 19) 재정증분 = (치료기간 당 신청품의 소요비용 - 치료기간 당 대체약제 소요비용) x 제약사 제출 신청품 예상사용량