브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램(한국아스트라제네카(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	재결정신청
주성분함량	1회 분무량 중 budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate hydrate 160/7.2/5마이크로그램
제형 및 성상	분무 후에는 흰색 가루만 남고 기화되는 흰색 현탁액이 코팅된 알루미늄 캐니스터에 들어있는 흡입용 정량분무 에어로솔제
효능・효과	성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 완화 및 악화 감소)
용법・용량	추천 용량 이 약은 1회 2번을 최대 1일 2회(아침, 저녁) 입으로 흡입한다. 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 한 신속히 투여해야 하고 다음 투여는 원래의 시간에 이루어져야 한다. 투여하지 못한 용량을 보충하기 위해 용량을 2배로 투여해서는 안 된다. <후략>
의약품 분류	222(진해거담제), 전문의약품
ATC	R03AL11
품목허가일	2021년 11월 9일

나. 약제 정보

(1) 대상 질환의 특성

○ 만성폐쇄성폐질환(COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease)[1)2)3)]

- **(정의)** COPD는 지속적인 호흡기 증상과 완전히 회복되지 않는 기류제한의 증상이 나타나는 질병 상태로 정의되며, 주로 흡연, 실내·외 대기오염 등의 외부인자와 유전자, 연령, 성별, 기도 과민반응 등 숙주인자가 상호작용하여 발생함. 가장 흔한 증상은 기침, 가래, 호흡곤란 등이며, 폐기종(emphysema), 만성 기관지염(chronic bronchitis), 소기도 질환(small airway disease)을 동반함.
  - 급성 악화: 호흡곤란, 기침, 가래의 증상이 2주 이내로 급격히 악화되는 상태로 정의되며, 호흡기 감염, 폐의 자극 등이 원인이 되어 발생하는 국소 또는 전신의 염증반응 증가와 관련이 있음.
- **(진단 및 분류)**[4)] 흡연 등 위험인자 노출력 있는 성인에서 호흡 곤란, 기침, 가래가 만성적으로 동반되는 경우 폐활량 측정법(spirometry)으로 진단하며, 확진을 위해서는 기관지 확장제 투여 후의 FEV1/FVC 비율이 0.7보다 낮아야 함.
  - GOLD guideline은 환자의 증상[5)6)] 및 악화 이력에 따라 Group A, B, E

1) Harrison's Principles of Internal Medicine 22e

2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD guideline) 2026.

3) COPD 진료지침 2024 개정. (대한결핵및호흡기학회)

4) GOLD Grades and and Severity of Airflow Obstruction in COPD (GOLD guideline 2026)

Grade	중증도	기준
GOLD 1	Mild	FEV1/FVC < 0.7, FEV1 ≥ 80% 예상 정상치
GOLD 2	Moderate	FEV1/FVC < 0.7, 50% ≤ FEV1 < 80% 예상 정상치
GOLD 3	Severe	FEV1/FVC < 0.7, 30% ≤ FEV1 < 50% 예상 정상치
GOLD 4	Very Severe	FEV1/FVC < 0.7, FEV1 < 30% 예상 정상치

5) mMRC 호흡곤란점수 (modified Medical Research Council Dyspnea Scale)

mMRC 호흡곤란점수	호흡곤란 내용
0	힘든 운동을 할 때만 숨이 차다.
1	평지를 빨리 걷거나, 약간 오르막 길을 걸을 때 숨이 차다.
2	평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걷거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
3	평지를 약 100m 정도 걷거나, 몇 분 동안 걸으면 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
4	숨이 너무 차서 집을 나설 수 없거나, 옷을 입거나 벗을 때도 숨이 차다.

6) CAT 삶의 질 평가(COPD Assessment Test): 8개의 항목으로 구성되며, 각 항목당 0점에서 5점으로 평가하며 8개 항목 점수를 모두 합한 값임. 삶의 질이 가장 좋은 상태는 0점이고 점수가 높아질수록 삶의 질이 나쁨을 의미하며 40점이 가장 나쁜 상태임.

평가 항목			점수
나는 전혀 기침을 하지 않는다	↔	나는 항상 기침을 한다	⓪①②③④⑤

로, 국내 COPD 진료지침에서는 악화 이력에 따라 저위험군, 고위험군으로 분류하여 초기 치료 및 이후 약물 치료의 조정을 구분하여 권고하고 있음.

✓ GOLD guideline(2026)

구분	Group A	Group B	Group E
조건	전년도 중등도, 중증 악화 이력: 0회, mMRC 0-1 CAT < 10	전년도 중등도, 중증 악화 이력: 0회,mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10	전년도 중등도, 중증 악화 이력≥1회

✓ 대한 결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침(2024)

구분	악화
고위험군	지난해에 2회 이상 급성 악화가 있었거나, 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상
저위험군	지난해에 악화가 없었거나 1회

- (약물치료) COPD의 치료 목표는 적절한 증상 조절과 급성 악화, 질병 진행 등 위험을 감소시키는 것임. 기관지 확장제(LAMA[7] 및 LABA[8])가 기본적인 치료제로 언급되며 호산구 수치에 따라 ICS[9]를 추가할 수 있음. 필요에 따라 rofulumilast, azithromycin을 투여하거나 dupilumab 등 생물학적제제가 사용될 수 있음.

나는 가슴에 전혀 가래가 없다	↔	나는 가슴에 가래가 가득 차 있다	⓪①②③④⑤
나는 전혀 가슴이 답답함을 느끼지 않는다	↔	나는 가슴이 아주 답답함을 느낀다	⓪①②③④⑤
나는 언덕이나 계단을 오를 때 전혀 숨이 차지 않는다	↔	나는 언덕이나 계단을 오를 때 아주 숨이 차다	⓪①②③④⑤
나는 집에서 활동하는 데 전혀 제약을 받지 않는다	↔	나는 집에서 활동하는 데 많은 제약을 받는다	⓪①②③④⑤
폐질환에도 불구하고 나는 외출하는 데 자신이 있다	↔	폐질환으로 인하여 나는 외출하는 데 전혀 자신이 없다	⓪①②③④⑤
나는 잠을 깊이 잔다	↔	폐질환으로 인하여 나는 잠을 깊이 자지 못한다	⓪①②③④⑤
나는 기운이 왕성하다	↔	나는 전혀 기운이 없다	⓪①②③④⑤
총 점			

7) LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist

8) LABA: Long-Acting Beta 2-Agonists

9) ICS: Inhaled Corticosteroid.

(2) 약제 특성[10)]

○ 신청품은 '성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 완화 및 악화 감소)'에 허가된 약제로, ICS+LABA+LAMA 복합제임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품과 관련하여 교과서[11)12)]에서 ICS+LABA+LAMA 3제 요법이 COPD 환자의 사망률을 감소시킬 수 있다고 소개되며, 임상진료지침[13)14)]에서 ICS+LABA 또는 LABA+LAMA로 적절히 조절되지 않는 성인 COPD 환자에 ICS+LABA+LAMA 3제 요법을 권고함

- ICS+LABA+LAMA 3제 요법은 2제 요법(LABA+LAMA 또는 ICS+LABA) 보다 COPD 환자에서의 폐 기능, 삶의 질을 개선시키고 악화 위험을 줄인다고 언급하고 있음.
  - 국내 COPD 가이드라인(2024)에서는 고위험군 환자 중 혈액 호산수 수치가 300개/μL 이상인 환자는 초기 치료로 ICS+LABA+LAMA를 권장하며, LABA+LAMA 병용에도 급성 악화를 경험하거나, mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 ICS+LABA+LAMA 3제 요법을 권고함.
  - GOLD guideline(2026)에서는 Group E 환자의 초기 치료시 혈액 호산수 수치가 300개/μL 이상인 경우 ICS+LABA+LAMA를 고려할 수 있으며, LABA+LAMA 투여중 연 1회 이상 중등도 악화를 경험한 환자의 혈액 호산구 수치가 100개/μL 인 경우 ICS+LABA+LAMA 3제 요법을 권고함.

---

10) 신청품 식약처 허가사항(2021.11.9.)

11) Goldman-Cecil Medicine, 27th Edition,

12) Harrison's Principles of Internal Medicine 22e

13) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD guideline) 2026.

14) 국내 COPD 진료지침 2024. (대한결핵및호흡기학회)

(4) 임상 연구 논문

○ [ETHOS][15] 전년도에 한 번 이상의 악화 이력[16]이 있고, 중등도에서 중증의 COPD가 있는 40세~80세의 성인 환자(n=8,509)[17]를 대상으로 한 52주, 다기관, 무작위 배정(1:1:1:1)[18], 이중 맹검, 평행군, 활성약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 중등증 또는 중증의 COPD 급성 악화 연간 발생률[19]은 고용량 budesonide(360㎍) 및 저용량 budesonide(160㎍) 3제 투여군이 glycopyrrolate/formoterol 2제 투여군(GF)과 budesonide/formoterol 2제 투여군(BF) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음[20].
  - 고용량 BGF(n=2,137) vs. GF(n=2,120) : 1.08 vs. 1.42 (24% 감소) (rate ratio 0.76; 95% CI 0.69-0.83, p < 0.001)
  - 고용량 BGF(n=2,137) vs. BF(n=2,131) : 1.08 vs. 1.24 (13% 감소) (rate ratio 0.87; 95% CI 0.79-0.95, p = 0.003)
  - 저용량 BGF(n=2,121) vs. GF(n=2,120) : 1.07 vs. 1.42 (25% 감소) (rate ratio 0.75; 95% CI 0.69-0.83, p < 0.001)
  - 저용량 BGF(n=2,121) vs. BF(n=2,131) : 1.07 vs. 1.24 (14% 감소) (rate ratio 0.86; 95% CI 0.79-0.95, p = 0.002)
  - 고용량 BGF(n=2,137)과 저용량 BGF(n=2,121)은 서로 유의한 차이 없었음 (rate ratio 1.00; 95% CI 0.91-1.10)
- 2차 평가지표 결과는,
  - 52주차에 중등도에서 중증의 COPD 악화 발현 환자수는 고용량 BGF(48%), 저용량 BGF(47.8%), GF(49.8%), BF(50.9%)으로, 고용량 BGF vs. GF (HR 0.88; 95% CI 0.81-0.96, p = 0.004), 고용량 BGF vs. BF (HR 0.89; 95% CI 0.81-0.97, p = 0.006)임.

---

15) Klaus F. Rabe, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med 2020;383:35-48.

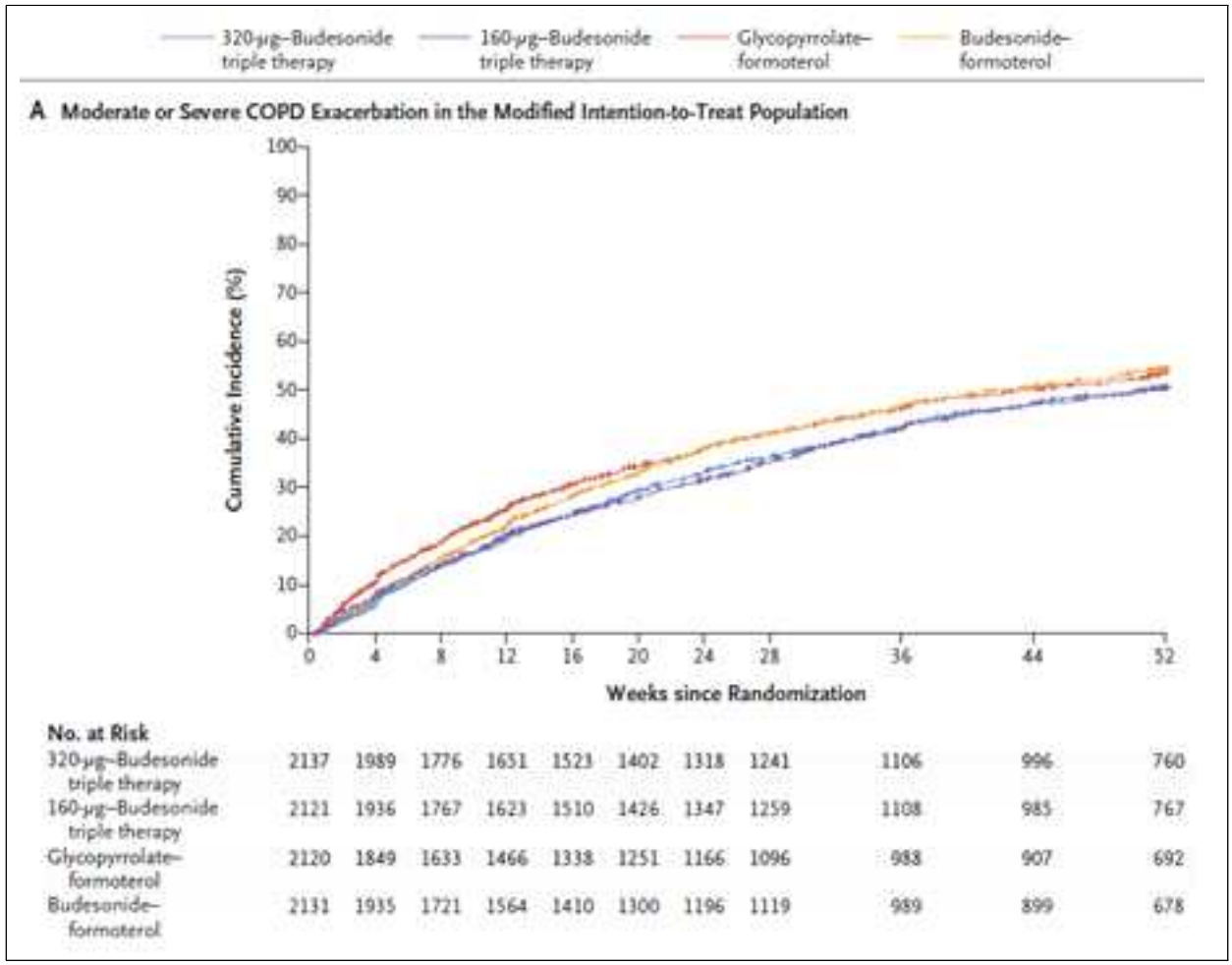
16) FEV1 < 50% 예상 정상치인 환자의 경우 전년도에 1번 이상의 중등도에서 중증의 COPD 악화 이력이 있어야 하고, FEV1 ≥ 50% 예상 정상치인 환자의 경우 전년도에 2번 이상의 중등도 COPD 악화 또는 1번 이상의 중증 COPD 악화 이력이 있어야 함.

17) 선정된 대상 환자들은 CAT 점수(COPD Assessment Test)가 10점 이상이었고, FEV1/FVC < 0.7이며, 25% < FEV1 < 65% 예상 정상치였음.

18) 환자들은 하루 두 번 MDI 방식으로 ① budesonide/glycopyrronium/formoterol(BUD/GLY/FOR) : 320㎍/18㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 640/36/19.2㎍), ② BUD/GLY/FOR : 160㎍/18㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 320/36/19.2㎍), ③ GLY/FOR : 18㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 36/19.2㎍), ④ BUD/FOR : 320㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 640/19.2㎍) 중 한 가지 약제를 투여 받음.

19) 중등도 COPD 악화: 최소 3일 이상 전신 스테로이드제 또는 항생제 아니면 두 가지 약제를 모두 사용하게 되는 경우, 중증 COPD 악화: 악화로 인하여 입원이나 사망이 발생하는 경우.

20) ITT(intention-to-treatment) 기준.



(그림) 중등도-중증 악화 누적발생률

- 중증 COPD 악화 1년 발생률은 고용량 BGF(0.13), 저용량 BGF(0.14), GF(0.15), BF(0.16)임.
- 사망률(모든 원인 포함)은 고용량 BGF(28/2137, 1.3%), 저용량 BGF(39/2121, 1.8%), GF(49/2120, 2.3%), BF(34/2131, 1.6%)임.

– 안전성 평가 결과, 이상반응 발생은 모든 치료군 간 유사하였으며 가장 흔하게 나타난 이상반응은 비인두염, COPD, 상기도 감염이었음.

- 이상반응 비율: 고용량 BGF(63.8%), 저용량 BGF(63.8%), GF(61.7%), BF(64.5%)
- 심각한 이상반응 비율: 고용량 BGF(19.9%), 저용량 BGF(21%), GF(20.4%), BF(20.6%)
- 폐렴 발생 비율: 고용량 BGF(4.2%), 저용량 BGF(3.5%), GF(2.3%), BF(4.5%)

○ [KRONOS][21] 최소 6주 이상의 2가지 이상의 흡입제 유지 치료에 실패한[22] 중등도에서 중증의 COPD[23]가 있는 40세~80세의 성인 환자(n=1,902)[24]를 대상으로 한 24주, 다기관, 무작위 배정(2:2:1:1)[25], 이중맹검, 평행군, 활성약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 24주차 평균 FEV1 AUC0-4(0-4h)[26]에서 신청품군인 budesonide/glycopyrrolate/formoterol 3제 투여군(BGF MDI)은 budesonide/formoterol 2제 MDI 투여군(BFF MDI) 및 budesonide/formoterol 2제 DPI 투여군(BUD/FORM DPI) 대비 통계적으로 유의하게 개선함을 보였음[27].
  - BGF MDI(n=639) vs. BFF MDI(n=314) : 305mL vs. 201mL(△=104mL; 95% CI 77 to 131, p<0.0001)[28]
  - BGF MDI(n=639) vs. BUD/FORM DPI(n=318) : 305mL vs. 214mL(△=91mL; 95% CI 64 to 117, p<0.0001)
  - BGF MDI(n=639) vs. GFF MDI(n=625) : 305mL vs. 288mL(△=16mL; 95% CI -6 to 38, p=0.1448)
- 1차 평가지표인 baseline 대비 24주차의 아침 투여전 trough FEV1[29] 변화에서 신청품군인 3제 투여군(BGF MDI)은 2제 투여군(GFF MDI, BFF MDI) 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임.
  - BGF MDI(n=639) vs. GFF MDI(n=625) : 147mL vs. 125mL(△=22mL; 95% CI 4 to 39, p=0.0139)
  - BGF MDI(n=639) vs. BFF MDI(n=314) : 147mL vs. 73mL(△=74mL; 95% CI 52 to 95, p<0.0001)
  - BGF MDI(n=639) vs. BUD/FORM DPI(n=318) : 147mL vs. 88mL(△=59mL; 95% CI 38 to 80, p<0.0001)

---

21) Gary T. Ferguson, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease(KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 747-58.

22) 최소 6주 이상 2가지 이상 흡입제 유지 치료를 받았음에도 CAT 점수(COPD Assessment Test)가 10점 이상으로 증상이 있는 경우

23) CAT 점수(COPD Assessment Test)가 10점 이상이었고, 25% < FEV1 < 80% 예상 정상치 였음.

24) 전년도 악화 이력은 필수가 아니었음. 환자들 중 1,411명(74%)는 전년도에 악화 이력이 없었고, 88%는 중증 악화이력 없고, 중등도 악화도 1회 이하 경험하였음.

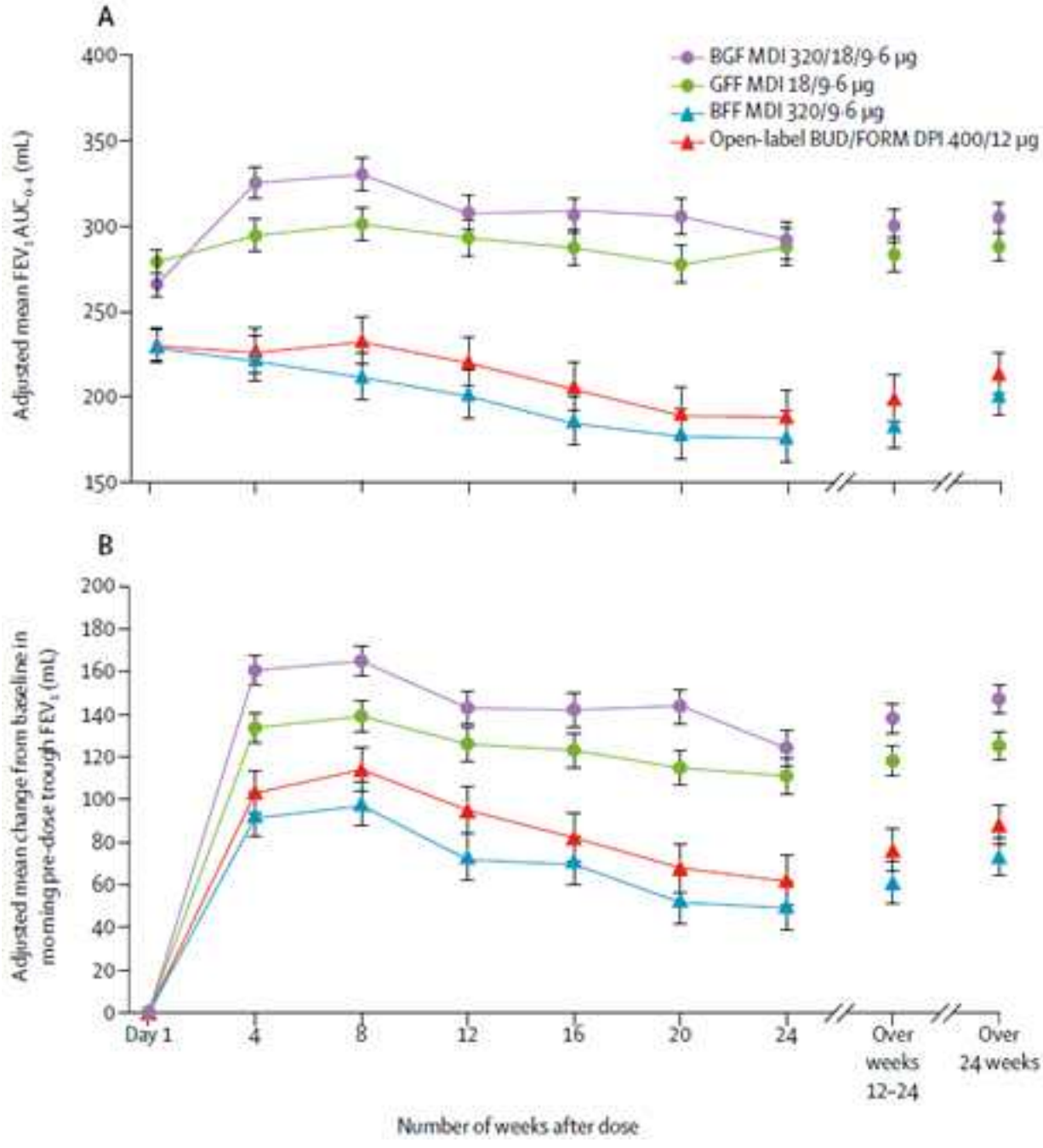
25) 환자들은 ① budesonide/glycopyrronium/formoterol MDI (BUD/GLY/FOR) : 320㎍/18㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 640/36/19.2㎍), ② GLY/FOR MDI: 18㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 36/19.2㎍), ③ BUD/FOR MDI: 320㎍/9.6㎍(하루 총 투여량: 640/19.2㎍), ④ open-label BUD/FOR DPI: 400㎍/12㎍(하루 총 투여량: 800/24㎍)으로 2:2:1:1로 배정되어 하루 두 번 약제를 투여 받았음.

26) FEV1 area under the curve from 0 to 4 h(AUC0-4) over 24 weeks.

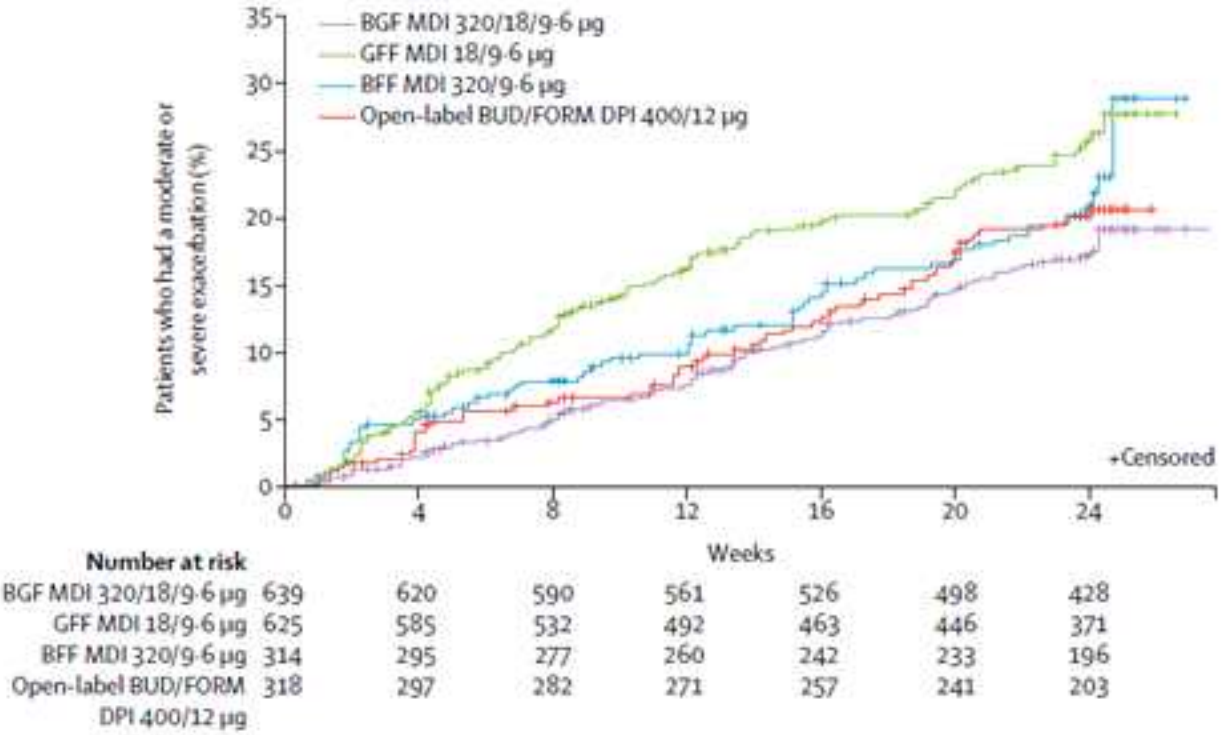
27) ITT(intention-to-treatment) 기준.

28) 단위: LSM(Least squares mean)

29) change from baseline in mornig pre-dose trough FEV1 over 24 weeks


A
B
BGF MDI 320/18/9·6 µg
GFF MDI 18/9·6 µg
BFF MDI 320/9·6 µg
Open-label BUD/FORM DPI 400/12 µg
Adjusted mean FEV1 AUC0-4 (mL)
Adjusted mean change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 (mL)
400
350
300
250
200
150
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Day 1
4
8
12
16
20
24
Over weeks 12–24
Over 24 weeks
Number of weeks after dose

- 또한 2차 평가 지표 중 중등도에서 중증의 COPD 급성 악화 연간 발생률(model-estimated rate of moderate or severe COPD exacerbations)은 신청품군인 BGF MDI가 다른 2제 요법 보다 낮은 비율을 보였으나, GFF MDI에서만 통계적으로 유의하게 낮았음.
  - BGF MDI(n=639) vs. GFF MDI(n=625) : 0.46 vs. 0.95 (rate ratio 0.48; 95% CI 0.37 to 0.64, p<0.0001)
  - BGF MDI(n=639) vs. BFF MDI(n=314) : 0.46 vs. 0.56 (rate ratio 0.82; 95% CI 0.58 to 1.17, p=0.2792)
  - BGF MDI(n=639) vs. BUD/FORM DPI(n=318) : 0.46 vs. 0.55 (rate ratio 0.83; 95% CI 0.59 to 1.18, p=0.3120)



(그림) 중등도-중증 악화 누적발생률

- 안전성 평가 결과, 이상반응 발생은 모든 치료군 간 유사하였으며 가장 흔하게 나타난 이상반응은 비인두염, COPD, 상기도 감염 등이었음.
  - 이상반응 비율: BGF MDI(61%), GFF MDI(61%), BFF MDI(56%), BUD/FORM DPI(58%)
  - 심각한 이상반응 비율: BGF MDI(9%), GFF MDI(11%), BFF MDI(7%), BUD/FORM DPI(9%)
  - 폐렴 발생 비율: BGF MDI(2%), GFF MDI(2%), BFF MDI(2%), BUD/FORM DPI(1%)

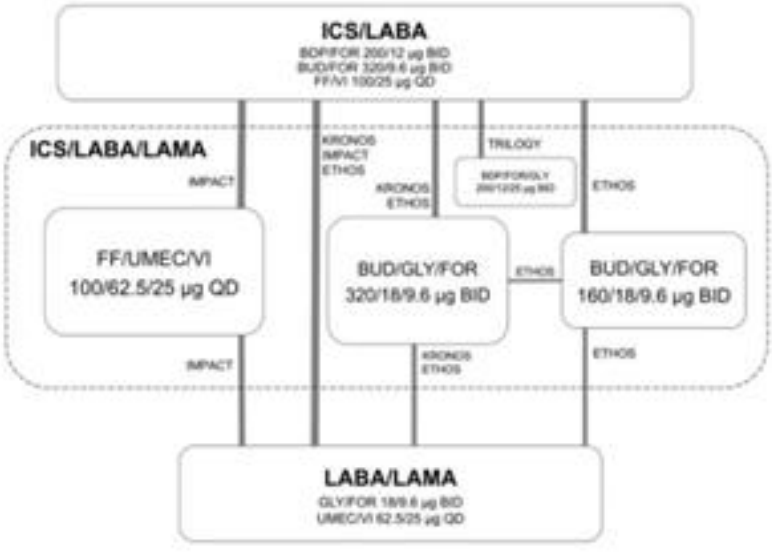
○ **[네트워크 메타분석; NMA]**[30] COPD관련 고정 용량 3제 복합제들의 유효성과 안전성을 확인하기 위하여 관련된 무작위 배정 임상시험들을 네트워크 메타분석한 결과[31],

- 고정 용량 3제 복합제 사이에서 급성 악화 등 유효성 지표와 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality; ACM) 위험등의 안전성 지표에서 유의한 차이는 확인되지 않았음.

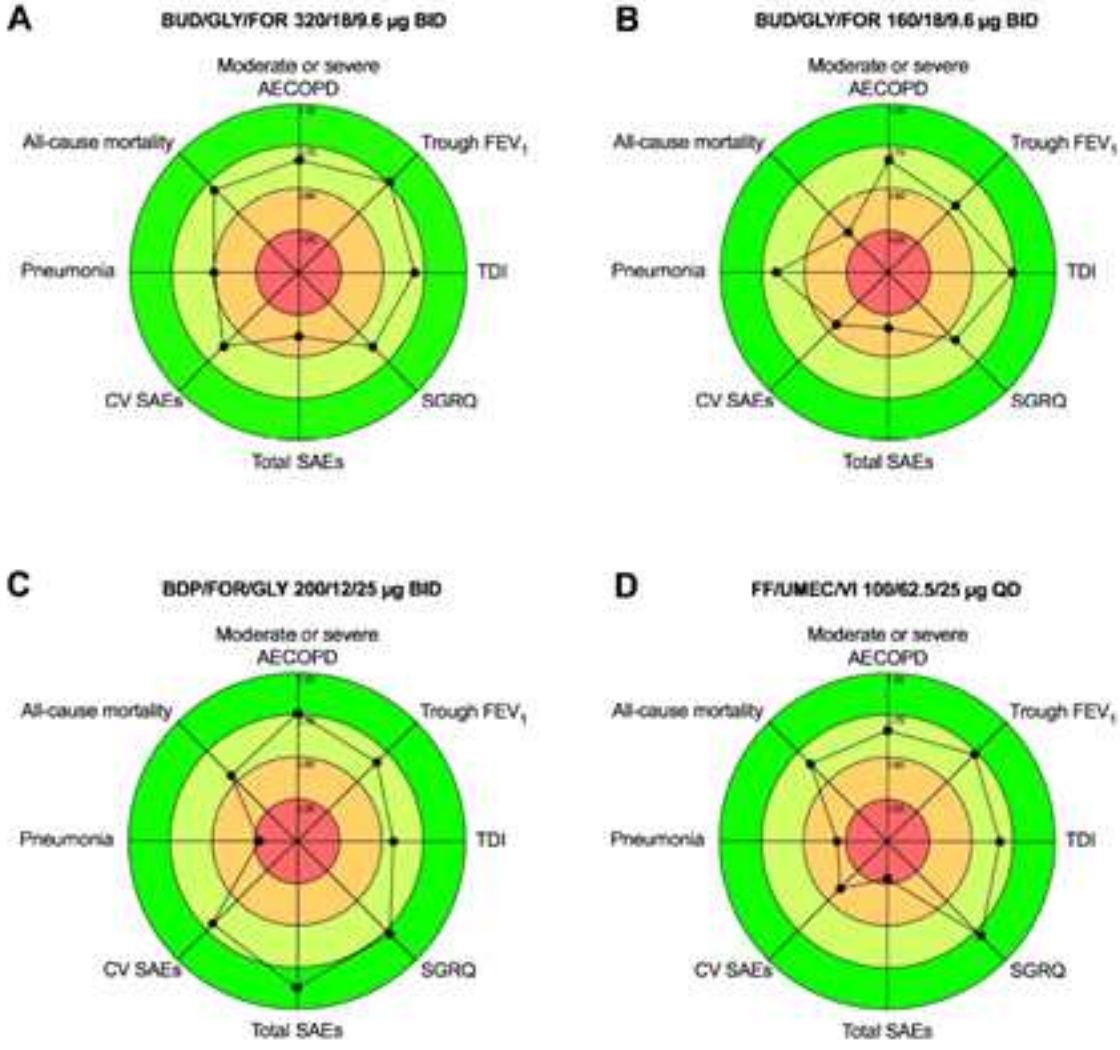
Comparisons	Efficacy				Safety			
	Number of Moderate or Severe AECOPD (RR)	Trough FEV_1 (mL)	TDI (Score)	SGRQ (Score)	Total SAEs (RR)	CV SAEs (RR)	Pneumonia (RR)	All-Cause Mortality (RR)
BDP/FOR/GLY 200/12/25 μg BID vs.								
BUD/GLY/FOR 320/18/9.6 μg BID	1.03 (0.25–4.49) ++	−9.28 (−95.15–78.11) ++	−0.09 (−0.65–0.49) ++	−0.53 (−2.89–1.87) ++	0.78 (0.22–2.54) ++	1.02 (0.32–3.33) ++	1.34 (0.50–3.59) +++	1.11 (0.31–3.12) +++
BUD/GLY/FOR 160/18/9.6 μg BID	0.92 (0.19–4.48) ++	0.03 (−93.27–95.63) ++	−0.09 (−0.73–0.47) ++	−0.63 (−3.20–1.89) ++	0.72 (0.19–2.58) +++	0.84 (0.25–2.80) +++	1.54 (0.56–4.39) ++++	0.81 (0.24–2.53) +++
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg QD	0.86 (0.17–4.41) ++	−29.01 (−121.27–66.14) ++	0.01 (−0.61–0.64) ++	−0.07 (−2.56–2.46) ++	0.68 (0.17–2.51) +++	0.67 (0.20–2.19) +++	1.17 (0.43–3.27) +++	1.07 (0.33–3.20) +++
BUD/GLY/FOR 320/18/9.6 μg BID vs.								
BUD/GLY/FOR 160/18/9.6 μg BID	0.89 (0.33–2.63) +++	8.96 (−52.73–71.98) +++	−0.02 (−0.43–0.33) +++	−0.17 (−1.68–1.45) +++	0.93 (0.39–2.30) +++	0.82 (0.37–1.69) +++	1.14 (0.60–2.27) ++++	0.73 (0.37–1.61) ++++
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg QD	0.83 (0.24–2.92) ++	−20.11 (−90.78–58.07) ++	0.09 (−0.36–0.56) ++	0.47 (−1.27–2.31) ++	0.87 (0.31–2.43) ++	0.65 (0.26–1.49) +++	0.85 (0.43–1.85) +++	0.95 (0.40–2.42) +++
BUD/GLY/FOR 160/18/9.6 μg BID vs.								
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg QD	0.93 (0.22–3.89) ++	−29.36 (−108.70–57.26) ++	0.11 (−0.37–0.66) ++	0.62 (−1.38–2.66) ++	0.94 (0.30–3.05) ++	0.80 (0.30–1.98) ++	0.75 (0.34–1.72) ++++	1.28 (0.55–3.30) ++++

30) Rogliani P et al. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. J Clin Med. 2022 Aug 1;11(15):4491.

31) 포함된 연구들 사이의 네트워크



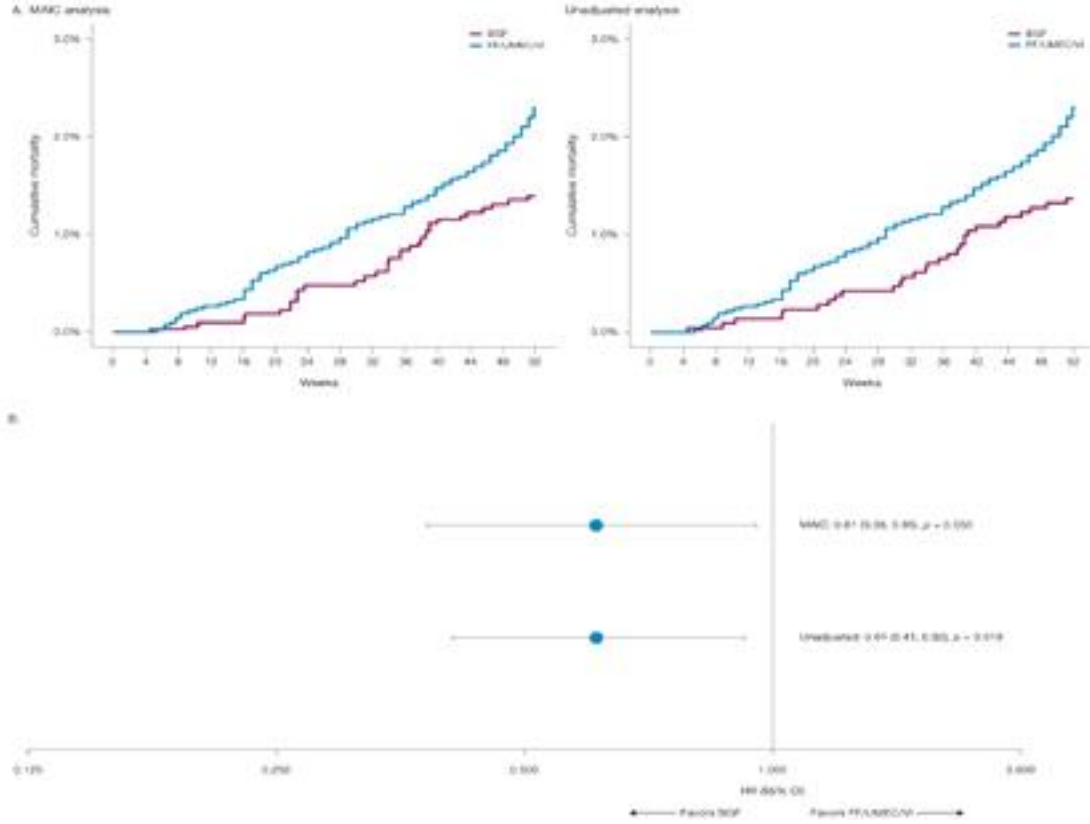
– IBiS[32] 유효성/안전성 혼합 프로파일에 따르면 트림보우(면적 백분율: 41.41%), 브레즈트리(면적 백분율: 38.27%), 트렐리지(면적 백분율: 36.26%) 순으로 나타났고, 유효성 측면에서는 트렐리지 가장 높은 프로파일을 보였음(면적 백분율: 50.54%).



32) IBiS(Implemented Bidimensional Surface under the cumulative ranking curve analysis): 유효성 및 안전성 관련 지표를 가중치를 주거나 표준화된 방식으로 결합하여 비교할 수 있게한 종합평가 지표로, 점수가 높을수록 더 좋은 유효성/안전성 프로파일을 가짐

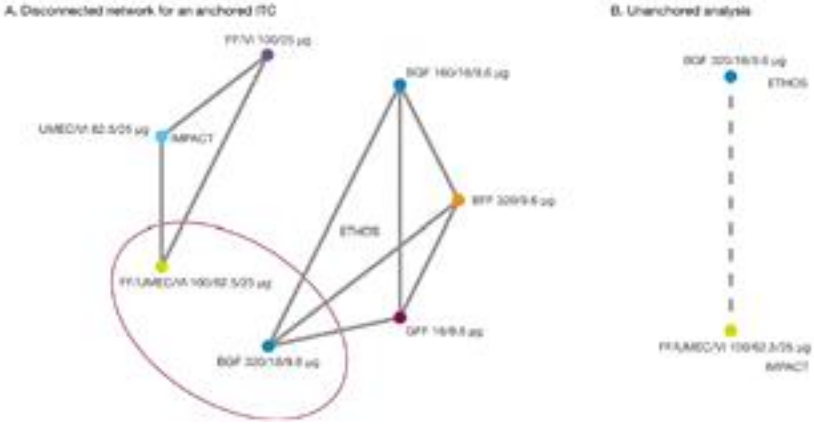
○ **[매칭조정 간접비교; MAIC]**[33] 중등도에서 중증 의 COPD 환자를 대상으로 한 연구인 ETHOS(신청품)와 IMPACT(트렐리지엘립타)를 매칭조정 간접비교(matching-adjusted indirecet comparison; MAIC)하여 모든 원인에 의한 사망률(all cause mortality;ACM)을 비교한 결과[34],

- 주된 분석으로 공통대조군이 없는 MAIC이 수행되었으며, 신청품은 트렐리지엘립타 대비 52주 동안 ACM을 39% 통계적으로 유의하게 감소시켰고(HR 0.61, 95% CI (0.38, 0.95), p = 0.030), 비 보정 분석에서도 동일하게 감소가 나타남(HR 0.61, 95% CI (0.41, 0.92, p = 0.019).



33) Stolz D. et al. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison based on ETHOS and IMPACT. Curr Med Res Opin. 2023 Oct;39(10):1395-1405.

34) 탐색적으로 LABA/LAMA의 Class effect를 바탕으로 공통대조군 있는 MAIC이 수행되었으나, 문헌 본문에 기재된 주된 분석인 공통대조군이 없는 MAIC 수행 결과만 회의자료에 제시함.



(5) 학회 의견

○ 관련 학회[35]는 신청품이 3상 임상시험을 통해 2제 복합제 대비 폐기능 개선 및 급성악화 감소, 사망 감소 등 효과를 입증한 점, 특히 현재 사용중인 3제 복합제의 임상시험 대상군에 비해 악화 이력이 없거나(KRONOS 연구), 중등도 악화가 1회만 있는 환자들을 포함(ETHOS 연구)했다는 점에서 임상적인 유용성이 있으며, 다른 3제 복합제와의 효과 비교시 유의한 차이가 없고, 흡입력이 낮은 환자에게 사용 가능한 장치로, 폐렴 위험도가 낮은 흡입 스테로이드인 budesonide를 포함하고 있다는 점을 고려하였을 때 급여 적정성이 있다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 '성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법'에 허가 받은 약제로, 유사한 적응증에 사용 가능한 약제로 3제 복합제(Fluticasone furoate + Vilanterol trifenatate + Umeclidinium bromide 등)가 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

35) 대한천식알레르기학회([redacted]), 대한결핵및호흡기학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2026년 1월 30일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[222] Budesonide + Formoterol fumarate + Glycopyrronium bromide 흡입제 (품명:브레즈트리에어로스피어흡입제 160/7.2/5.0마이크로그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 중등도 이상의 성인(만 18세 이상) 만성폐쇄성폐질환 가. 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법에도 불구하고 다음의 조건을 만족할 경우 - 다 음 - 1) FEV1 값이 예상 정상치의 60% 미만인 경우 또는 2) 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우(투여소견서 참조하여 인정) ※ 급성악화는 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화 등으로 약제의 변경 또는 추가(항생제·스테로이드제 등)가 필요한 경우를 말함 나. 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법에도 불구하고 호흡곤란 등의 증상이 적절히 조절되지 않는 경우

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 8개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE (2018.5.): ICS/LABA/LAMA 3제 요법 권고됨. 다만, 신청품 임상은 포함되지 않음.
  - COPD 흡입제는 NICE 가이드라인에 따라 권고되나, 신청품의 3상 임상이 NICE 가이드라인 출판 이후에 publish되어 신청품 임상은 포함되지 않았음.
  - ICS/LABA/LAMA 3제 요법은 가이드라인에 따라 동일하게 권고됨. 신청품은 가이드라인 평가 이후에 허가되어 신청품은 포함되지 않음.
    - ✓ ICS/LABA 또는 LABA/LAMA 투여에도 삶의 질을 떨어뜨리는 증상이 계속되는 경우, 중증 악화를 경험하는 경우, 또는 1년 동안 2번 이상의 중등도 악화를 경험하는 경우에 ICS/LABA/LAMA가 권고됨.
  - 흡입제를 선택할 때 개수를 최소화하고 비용을 줄이는 방식을 고려할 것이 권고됨.
  - 3제 사용과 2제+1제 사용과의 임상적 유효성의 차이는 없으나, 한 개의 흡입제 사용이 두 개의 흡입제 사용보다 더 경제적이나, 일부 환자들에게는 두 개의 흡입제 사용이 더 적절할 수도 있다고 언급함.
- SMC (2021.1.): accepted for resticted use
  - 신청품은 ICS/LABA 또는 LABA/LAMA에 적절하게 반응하지 않는 중증의 COPD 성인 환자의 유지치료에 사용을 권고함. (FEV1가 예상 정상치의 50% 아래인 경우).
- PBAC (2021.7.): Recommended
  - 신청품은 ICS/LABA 또는 LABA/LAMA에 적절하게 반응하지 않는 중등도에서 중증의 COPD 성인 환자의 유지치료에 권고함.
  - FF/VIL/UMEC(트렐리지엘립타)와 효과와 안전성에 대한 비열등성이 인정되었고, 이를 비교 대안으로 비용최소화분석(CMA)으로 평가되었음.
    - ✓ 트렐리지(FF/VIL/UMEC)는 main comparator로, 트림보우(BEC/FOR/GLY)는 검토 당시 listing 되어 있지 않아, near-market comparator로 검토됨.
  - 신청품 가격은 listing된 3제 요법 및 각 단일제 조합의 가장 낮은 가격보다 높아서는 안되며, 3제 요법(트렐리지)과 동일한 종류의 RSA가 적절하다고 언급함.

- CADTH (2021.9.): Recommended
  - 신청품은 만성 기관지염(chronic bronchitis), 폐기종(emphysema)의 증상을 보이는 COPD 환자의 장기적인 유지치료제로 권고되며, 아래와 같은 조건을 만족해야 함.
    - ✓ 신청품은 제약사에서 제출한 간접비교를 근거로 볼 때 FF/VIL/UMEC (트렐리지)와 유사한 효과와 안전성을 보이므로, 트렐리지와 유사한 조건으로 약제를 투여할 것을 권고함.
    - ✓ 신청품의 약가는 COPD의 유지치료에 권고되는 ICS/LABA/LAMA를 단독 혹은 병용요법을 사용했을 때의 비용(drug program cost) 중 가장 낮은 가격을 초과할 수 없음.