트림보우흡입제100/6/12.5(베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤푸마르산염수화물, 글리코피로니움브롬화물)(코오롱제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	재결정신청
주성분 함량	베클로메타손 디프로피오네이트 100ug/1회 포르모테롤 푸마르산염수화물(미분화) 6ug/1회 글리코피로니움 브롬화물 12.5ug/1회 (글리코피로니움으로서 10ug/1회)
제형 및 성상	무색 또는 노란색을 띤 액이 일정량씩 분무되는 밸브가 장착된 알루미늄캔에 든 정량분무제
효능·효과	1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않고 반복적 악화 이력이 있는 천식의 유지요법 [허가일: 2023.4.20.] 2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소) [허가일: 2019.9.17.]
용법·용량	1. 천식 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다. 만약 이 약의 투여 간격 사이에 증상이 발생하면, 즉각적인 증상 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다. ○ 성인 : 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 1회 2번, 1일 2회이다. 2. 만성폐쇄성폐질환 ○ 성인 : 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 1회 2번, 1일 2회이다. ○ 소아 18세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. ○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없다.
의약품 분류	229 (기타의 호흡기관용약)
품목허가일	2019년 9월 17일
주요허가조건	- 재심사대상(6년)[2019-09-17～2025-09-16] - 의약품 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP) 대상

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

① 천식(Asthma)[1)2)3)]

- **(천식 정의)** 천식은 만성기도염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 보이는 질환임. 가변적인 호기 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 호흡기 증상(천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 등)의 병력이 있는 상태로 정의되나, 천식이 진행되면 병의 후기에는 기류 제한이 가역적이지 않고 지속적일 수 있음. 다양한 양상의 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 그리고 기침 등이 천식의 전형적인 증상이며, 증상과 증상의 강도는 시간에 따라 변함.
  - 천식악화는 호흡곤란, 기침, 천명, 또는 가슴답답함과 같은 증상이 지속적으로 나빠지고, 폐기능이 지속적으로 감소하는 상황으로, 환자의 상태가 일상적인 수준에서 변화하여 치료의 변화가 필요하게 되는 상태를 말함.
- **(역학)** 천식은 전세계적으로 가장 흔한 만성질환 중 하나로 성인에서 약 4.3%의 유병률을 보이며, 2021년 국민건강영양조사에 따르면 우리나라의 경우 성인에서 천식 진단 경험률은 3.2%였음.
- **(원인)** 천식의 원인으로는 유전적 요인 등의 숙주 인자(유전인자, 비만, 성별)가 가장 대표적이며 증상 악화에는 주로 환경 인자(알레르기 항원, 감염, 직업성 감작물질, 흡연 등)가 관여함.
- **(진단)** 천식은 특징적인 증상과 가변적인 호기 기류제한으로 진단함. 가변적 호기 기류제한은 기관지확장제 반응 혹은 기타 검사로 확인되어야 하며, 조절제 치료 이전에 확정되어야 함. 천식의 진단 단계에서 검사 및 병력 청취를 통한 유발인자, 천식을 악화시킬 만한 동반질환, 자가관리를 위한 환자 개개인의 질병에 대한 지식과 약물 사용 방법 및 천식 조절 상태에 근거한 중증도의 평가가 진행되어야 함.
- **(천식 환자 분류)** 천식의 중증도는 환자의 증상 조절을 위해 필요한 약제의 단계와 급성 악화에 따라 후향적으로 분류하며, 경증(mild), 중등도(moderate), 중증(severe) 천식은 아래와 같이 정의함.
  - 경증 천식(mild asthma): 1단계 또는 2단계 치료(필요시 ICS-formoterol 단독, 또는 저용량 ICS와 필요시 SABA 사용)로도 잘

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

2) 천식진료지침(대한결핵 및 호흡기학회, 2022)

3) GINA guideline(Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 update)

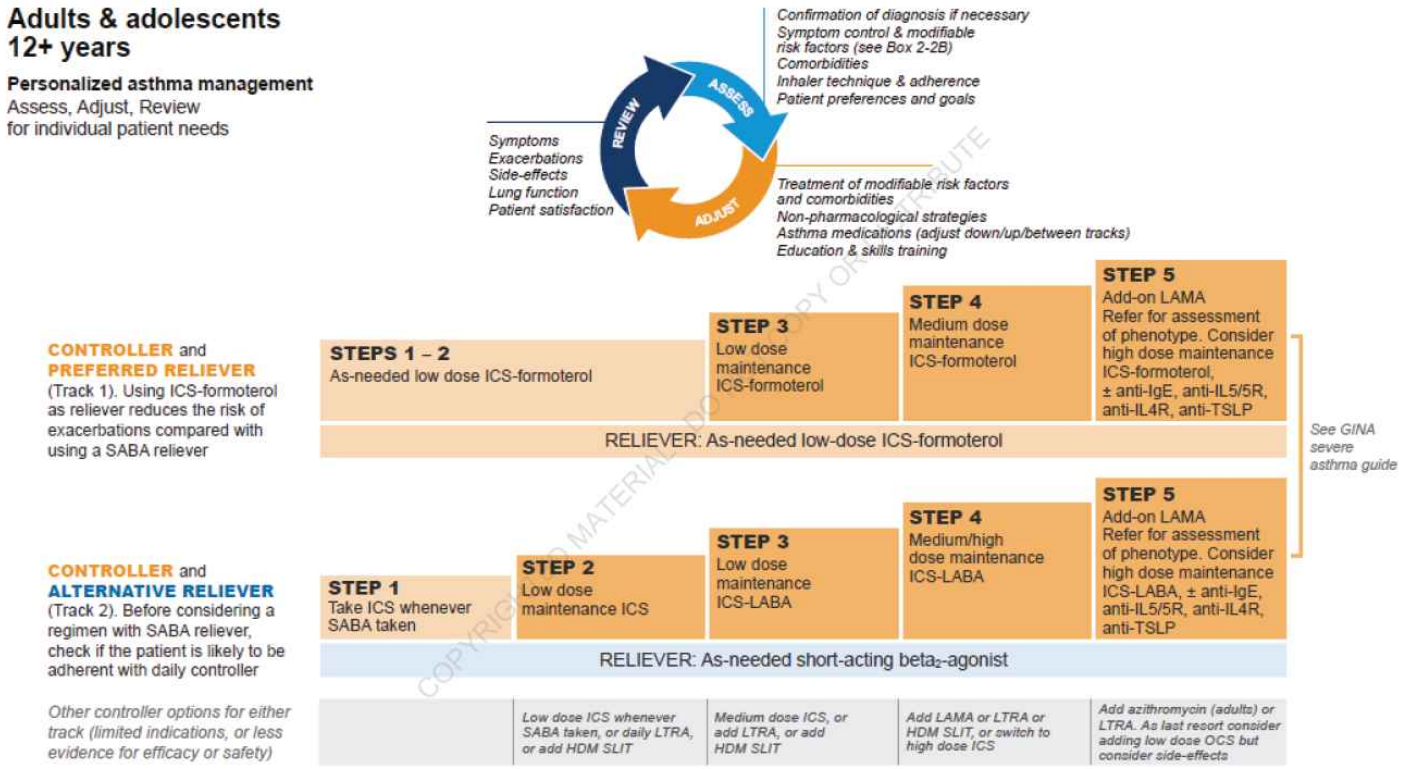
조절되는 천식.

- 중등증 천식(moderate asthma): 3단계 또는 4단계 치료(저용량 또는 중간용량의 ICS-formoterol 투여)로도 잘 조절되는 천식.
- 중증 천식(severe asthma): 고용량의 ICS-LABA 투여에도 증상이 적절히 조절되지 않는 천식 또는 조절되지 않는 상태를 막기 위해 고용량의 ICS-LABA 투여가 필요한 천식.

1. 반복적인 호흡기 증상의 병력	
임상양상	진단적 특징
천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 (문화와 연령의 차이에 따라 표현은 다를 수 있음)	두 가지 이상의 호흡기 증상 (성인에서 다른 호흡기 증상 없이 기침만 있는 경우 천식은 드물다.) - 시간에 따른 변화를 보이며 다양한 강도로 나타남 - 야간 또는 기상 직후 악화되는 증상 - 운동, 웃음, 알레르겐, 찬 공기 등에 의해 유발되는 증상 - 바이러스 감염에 의해 유발 또는 악화
2. 가변적인 호기 기류제한 확인	
임상양상	고려사항, 정의, 기준
2.1 호기 기류 제한	FEV_1이 낮을 때 최소 한 번 이상 FEV_1/FVC (<0.75-0.8) 감소 확인
그리고	
2.2 심한 폐기능 변동 (아래 검사 중 하나 이상)	폐기능 변동이 심할수록, 자주 나타날수록 진단적 가치가 높음 초기검사에서 음성일때, 증상이 있을때 혹은 이른 아침에 검사를 시행할 수 있음
기관지확장제에 의한 가역반응 양성	Salbutamol 200-400 mcg (또는 동량의 다른 흡입속효성베타작용제) 흡입 10-15분 후 FEV_1의 증가 >12%이면서 >200 ml (>15%이면서 >400 ml 증가한 경우 더 신뢰) 검사 전 흡입속효성베타작용제(SABA) 최소 4시간, 하루 2번 사용하는 흡입지속성베타작용제(LABA) 사용시 24시간이상 혹은 하루 1번 사용하는 LABA 사용시 36시간 이상 중단
2주 이상 과도한 최대호기유량의 변동	평균 일중 최대호기유량 변동 > 10% (일일 2회 측정)
4주 이상 항염증 치료 후 폐기능 호전	4주 치료 후 FEV_1 증가가 >12%이면서 >200 ml, 또는 최대호기유량 >20% 증가(단 호흡기 감염이 없는 경우에)
운동 유발검사 양성	운동 후 FEV_1 감소가 >10%이면서 >200 ml
기관지유발검사 양성	메타콜린 흡입 후 FEV_1 감소 ≥20% 과호흡, 고장성 생리식염수 혹은 만니톨 흡입 후 FEV_1 감소 ≥15%
외래 매 방문 시 측정한 폐기능의 과도한 변동 (특이도는 좋으나 민감도는 떨어짐)	반복 측정한 폐기능검사에서 FEV_1 변동 >12%이면서 >200 ml (단 호흡기 감염이 없는 경우에)

[표] 천식의 진단기준(천식진료지침, 2022)

- **(치료 목표)** 천식 치료의 목표는 적절한 증상조절과 정상적인 활동수준의 유지와 천식에 의한 사망, 급성악화, 지속적인 기류제한, 치료 부작용 발생 위험성의 최소화임.



[그림] 천식 환자에서 증상 조절을 위한 약제의 선택(GINA guideline, 2022)

- **(약물 치료)** 천식 치료 약제는 조절제와 증상완화제로 나뉘며, 조절제는 항염증 효과와 천식 증상을 조절하여 장기간 매일 꾸준히 사용하는 약제로 ICS 등이 있고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시켜 필요할 때만 사용하는 약제로, 저용량 ICS-formoterol 등의 약제가 포함됨. 천식의 각 치료 단계별 약제 투여 권고는 아래와 같으며, 환자의 증상이나 급성악화에 따라 단계 올림 또는 내림을 고려함.
  - 1-2단계: 저용량의 ICS-formoterol의 필요시 사용이 우선적으로 권고되며, 대체 방법으로 매일 저용량의 ICS를 규칙적으로 사용하면서 필요시 LABA를 병행하여 사용할 수 있음.
  - 3-4단계: 급성악화가 지속되면, 저용량의 ICS-formoterol (beclometasone-formoterol 혹은 budesonide-formoterol) 유지 및 완화요법이 권고됨.
  - 5단계: <u>고용량 ICS-LABA 사용, 중간용량 혹은 고용량 ICS-LABA로 조절되지 않는 경우 LAMA 추가</u>, azithromycin 추가, 생물학적제제(항IgE, 항IL-5/5R, 항 IL-4Rα) 추가, 혹은 저용량 경구스테로이드 추가 등이 고려됨.

② 만성폐쇄성폐질환(COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease)[4)5)6)7)]

- **(COPD 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. COPD의 국내 유병률은 40세 이상 성인에서 13.4% 정도로 알려져 있음.
  - 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)** 흡연 등 위험인자 노출력 있는 성인에서 호흡 곤란, 기침, 가래가 만성적으로 동반되는 경우 폐활량 측정법으로 진단하며, 기관지 확장제 투여 후의 FEV1/FVC 비율이 0.7보다 낮아야 함.
- **(COPD 환자 분류)** 환자의 호흡곤란 증상과 폐기능 정도, 악화 위험을 종합하여 GOLD guideline에서는 Group A, B, E로 나누고, 국내 진료 지침에서는 가군, 나군, 다군으로 나눔.
  - GOLD guideline(2023): Group A, Group B, Group E로 분류

분류	Group A	Group B	Group E
조건	악화 이력: 0–1회, mMRC[8)] 0–1 or CAT[9)] < 10	악화이력: 0–1회, mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10	악화이력: ≥ 2 or 입원할 정도의 악화 1번 이상

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition

5) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD guideline) 2023.

6) 일차 의료용 근거기반 만성폐쇄성폐질환 임상진료지침(2019, 대한의학회)

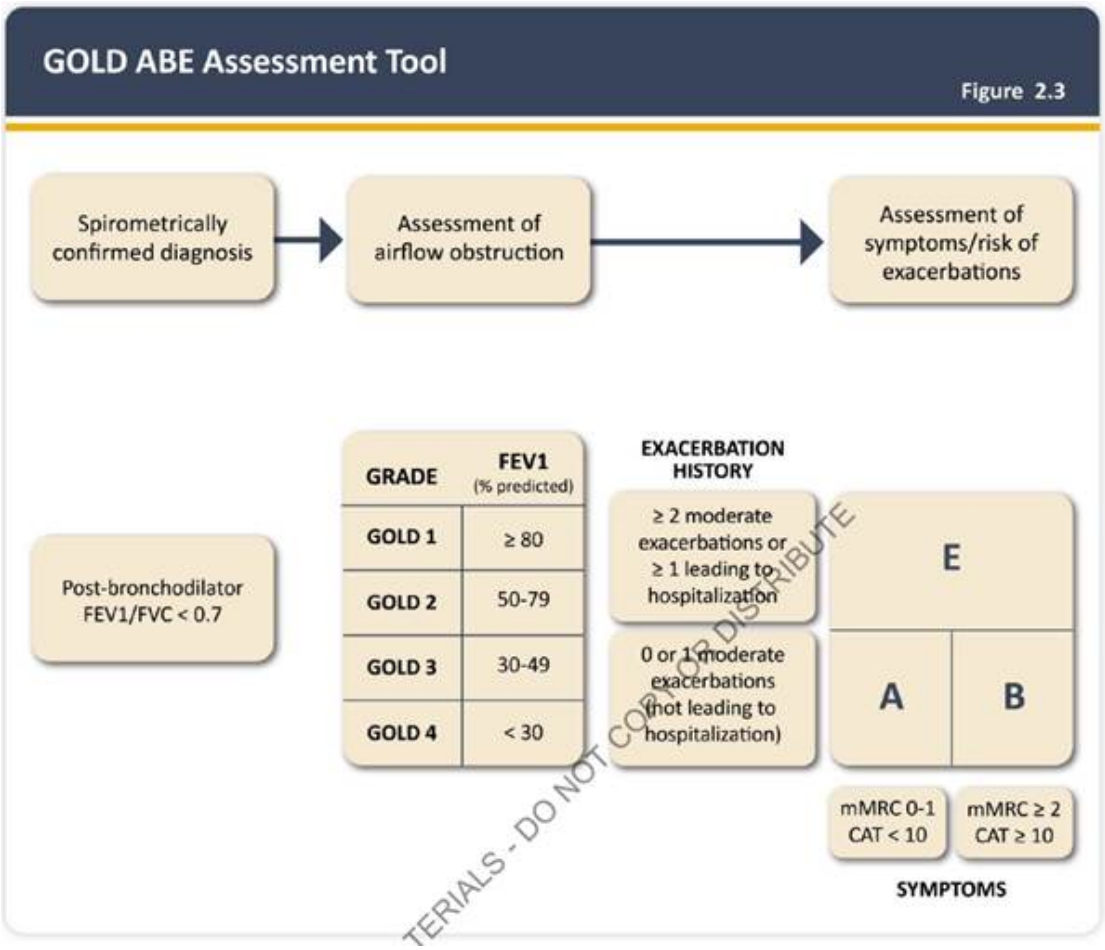
7) 국내 COPD 진료지침 2018. (대한결핵및호흡기학회)

8) 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.

9) 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
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



(그림) GOLD guideline(2023) - GOLD ABE assessment tool[10)]

- 국내 COPD 진료지침(2018): 가군, 나군, 다군으로 분류

분류	가군	나군	다군
조건	FEV1 ≥ 60% 악화 이력: 0-1회, mMRC 0-1 or CAT < 10	FEV1 ≥ 60% 악화이력: 0-1회, mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10	FEV1 < 60% 악화이력: ≥ 2 or 입원할 정도의 악화 1번 이상

- **(치료 목표)** COPD의 치료목표는 적절한 증상 조절과 급성 악화, 질병 진행 등의 위험 감소임.
- **(약물 치료)** 기관지 확장제가 기본적인 치료제로, 급성 증상 조절을 위해

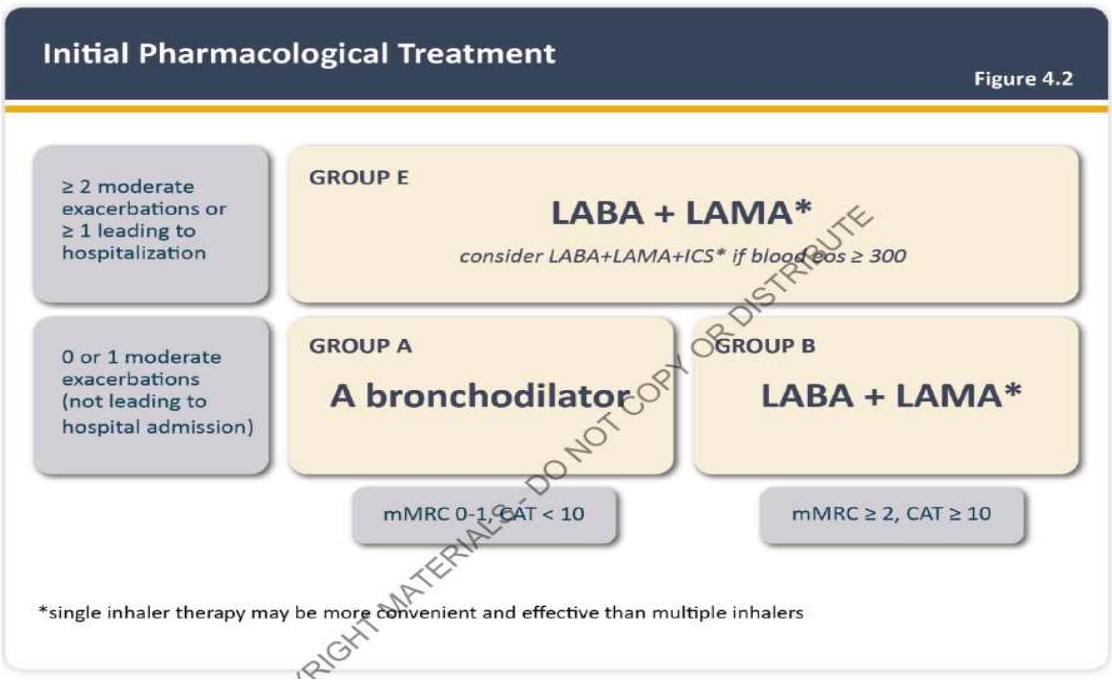
나는 집에서 활동하는 데 전혀 제약을 받지 않는다	↔	나는 집에서 활동하는 데 많은 제약을 받는다	⓪①②③④⑤
폐질환에도 불구하고 나는 외출하는 데 자신이 있다	↔	폐질환으로 인하여 나는 외출하는 데 전혀 자신이 없다	⓪①②③④⑤
나는 잠을 깊이 잔다	↔	폐질환으로 인하여 나는 잠을 깊이 자지 못한다	⓪①②③④⑤
나는 기운이 왕성하다	↔	나는 전혀 기운이 없다	⓪①②③④⑤
총 점			

10) GOLD Stage and Severity(출처: GOLD guideline 2023)

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

속효성 치료제가 권고되며 지속적인 증상이 있으면 지속성 기관지 확장제가 권고됨. 환자의 증상과 악화 위험도에 따라 GOLD guideline은 Group A, B, E로, 국내 COPD 진료 지침에서는 가군, 나군, 다군으로 환자를 분류하여, 분류에 따라 약물 치료가 달리 권고됨.

- Group A 또는 가군: 속효성 기관지확장제를 일차로 권고하나, 급성 악화 또는 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란 지속시 LAMA[11] 또는 LABA[12] 처방 권고함.
- Group B 또는 나군: 나군 환자는 LABA 또는 LAMA 단일제 일차로 권고하나, 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우에는 복합제 투여 권고함.
- Group E 또는 다군: **LABA + LAMA가 일차 치료로 권고되나, 호중구 수치가 300cells/㎕인 경우, 급성 악화 또는 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란 지속되는 경우 LABA + LAMA + ICS[13] 투여 권고**함.
- 급성악화의 경우, 약물 치료로 기관지 확장제, ICS, 항생제가 권고됨.

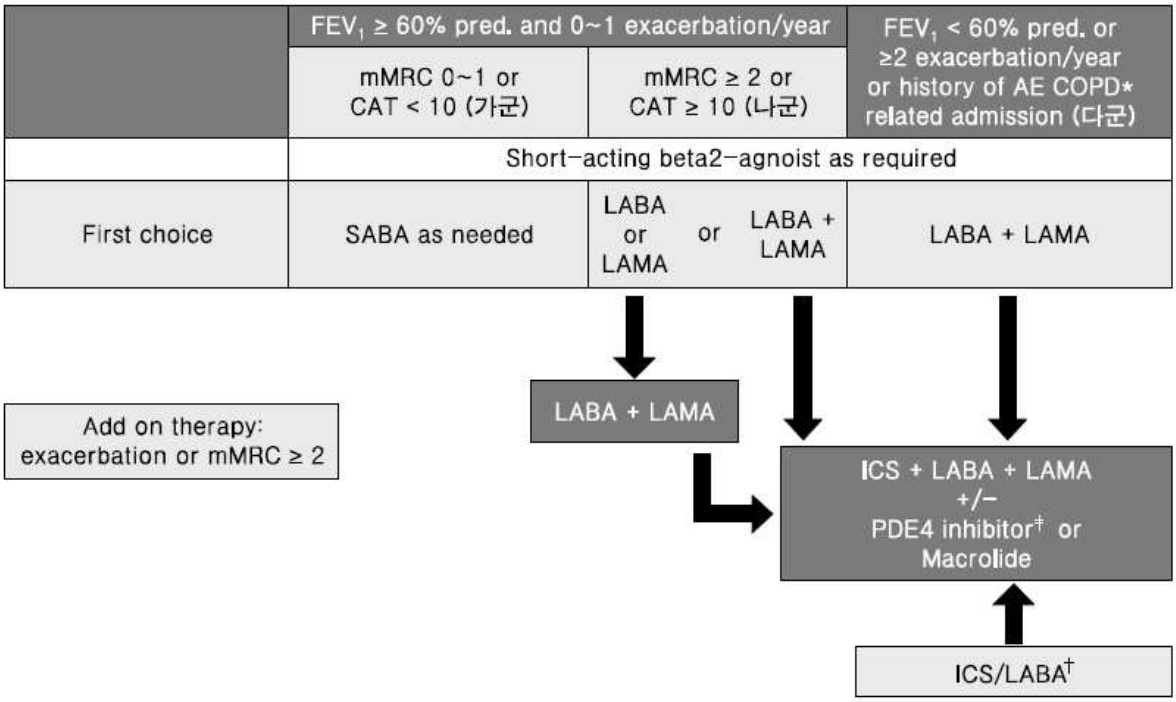


(그림) GOLD guideline(2023) – 초기 약물 치료

11) LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist

12) LABA: Long-Acting Beta 2-Agonists

13) ICS: Inhaled Corticosteroid.



(그림) 국내 COPD 진료지침(2018) - 안정 시 COPD의 약물 단계치료

(2) 약제 특성[14)]

○ 신청품은 '1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않고 반복적 악화 이력이 있는 천식의 유지 요법, 2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지 요법 (증상 조절 및 악화 감소)'에 허가된 약제임.

- 신청품은 ICS/LABA/LAMA(Inhaled Corticosteroid/Long Acting β 2-adrenoceptor Agonist/Long Acting Muscarinic Antagonist) 3가지 성분으로 구성되어 정량분무흡입기(MDI)[15)]를 통해 투여되는 복합흡입제이며, 천식과 COPD에서 기관지를 확장시키고 염증을 낮추는 등의 작용을 함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

① 천식(Asthma)

○ 교과서[16)] 및 임상진료지침[17)18)]에서 중간 용량 이상의 ICS/LABA 병용 요법에 잘 조절되지 않는 천식환자에 LAMA의 add-on 요법이 권장되며, 신청품을 포함한 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제를 치료제 중 하나로 권고함.

- GINA guideline(2022)에서, 중간용량 또는 고용량의 ICS와 LABA 병용 요법에도 조절되지 않는 성인 천식 환자에서 신청품을 포함한 ICS/LABA/LAMA 3제 요법(beclometasone/formoterol/glycopyrronium, mometasone/indacaterol/glycopyrronium)이 선호되는 옵션으로 권고됨(preferred, evidence A).

② 만성폐쇄성폐질환(COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

○ 신청품을 포함한 ICS/LABA/LAMA 3제 요법은 교과서[19)]에서 ICS/LABA 또는 LABA/LAMA 치료에도 호흡곤란이나 급성악화가 조절되지 않는 경우 권고되며, 국내·외 임상진료지침[20)21)]에서는 ICS/LABA 혹은 LABA/LAMA

---

14) 트림보우흡입제100/6/12.5(베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤푸마르산염수화물, 글리코피로니움브롬화물) 허가사항> 사용상의 주의사항 '11. 전문가를 위한 정보'

15) MDI (Metered-dose inhaler)

16) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

17) GINA guideline(Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 update)

18) 천식진료지침(대한결핵 및 호흡기학회, 2022)

19) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.

치료에도 불구하고 급성악화 또는 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되거나, 높은 호중구 수치를 보이는 경우 권고됨.

- GOLD guideline(2023)에 따르면, ICS/LABA/LAMA 3제 요법은 ICS/LABA, LABA/LAMA, LAMA 단일 치료와 비교해서 폐 기능을 늘리고, 급성악화를 줄이며(evidence A), LABA 또는 LAMA 단일 투여 중 추가 악화가 있고 호산구 수치가 300 cells/uL 이상인 경우 또는 LABA/LAMA 2제 요법 투여 중 추가 악화가 있고 호산구 수치가 100 cells/uL 이상인 경우에 권고됨.

20) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD), 2023.

21) COPD 진료지침 2018. (대한결핵및호흡기학회)

(4) 임상 연구 결과

① 천식(Asthma)

○ [TRIMARAN and TRIGGER][22] 이전 12개월동안 최소 한번 이상의 악화를 경험하고, 조절되지 않는 천식 성인 환자(TRIMARAN: n=1,155, TRIGGER: n=1,437)를 대상[23]으로 한 52주, 다기관·다국적, 무작위 배정[24], 이중 맹검, 평행 그룹, 활성약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과,

- [TRIMARAN_중간용량 ICS] 1차 평가지표는 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량[25]와 52주차의 중등도-중증의 천식 악화율임. 대조군 대비 신청품군(BDP100/FF/GB)에서 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화가 유의하게 개선되었으며, 52주차의 중등도-중증의 천식 악화율은 더 낮았음.
  - 투여 전 FEV1의 26주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference: △ 0.057L [95% CI: 0.015-0.099], p =0.008) [그림 A, 왼쪽]
  - 52주차의 중등도-중증 천식 악화율은 대조군 대비 15% 감소함(adjusted rate ratio 0.85 [95% CI 0.73-0.99], p = 0.033) [그림 B, 왼쪽]
- [TRIGGER_고용량 ICS] 1차 평가지표는 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량과 52주차의 중등도-중증 천식 악화율임. 2제 투여군(BDP/FF) 대비 3제 투여군(BDP200/FF/GLY)에서 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량이 유의하게 개선되었으며, 52주차의 중등도-중증 천식 악화율은 3제 투여군에서 더 낮았으나, 2제 투여군 대비 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
  - 투여 전 FEV1의 26주차의 3제 투여군과 2제 투여군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference: △ 0.073L [95% CI: 0.026-0.120], p =0.0025) [그림 A, 오른쪽]

---

22) Johann Christian Virchow, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

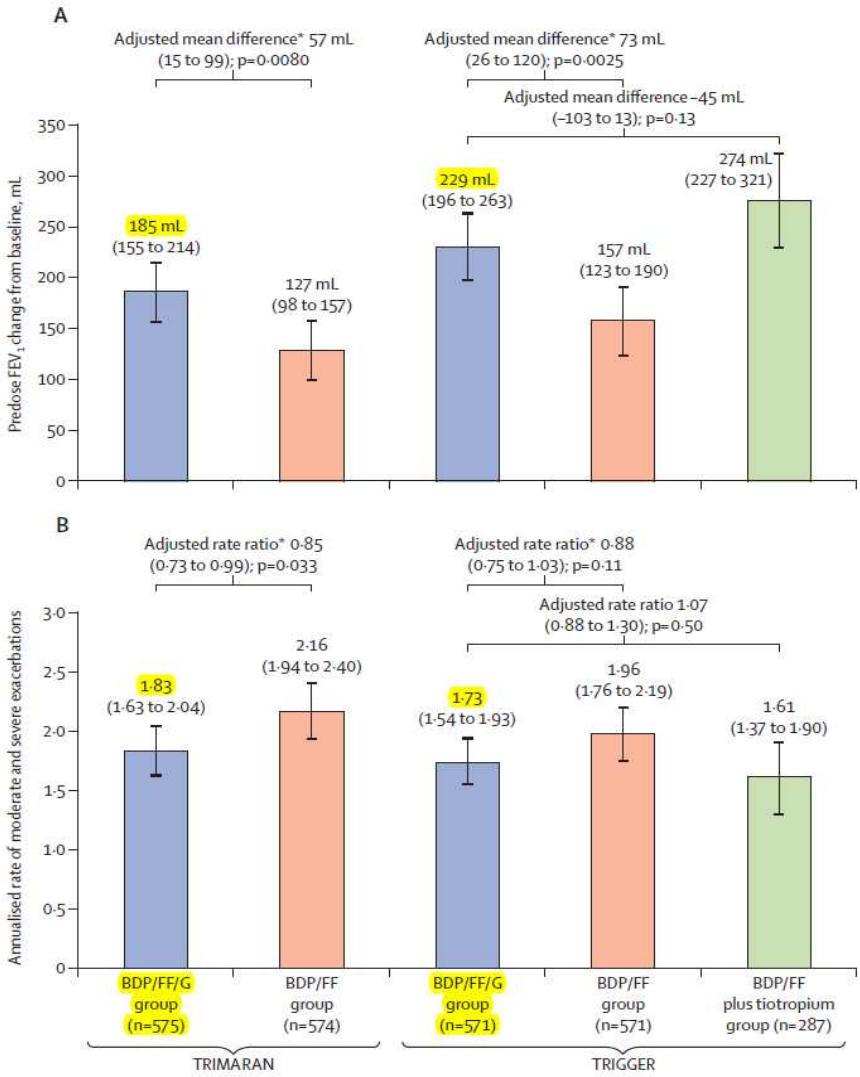
23) 대상 환자: 18-75세 성인 환자, 40세 이전에 진단되고 1년 이상의 천식 병력이 있는 환자, FEV1 ≤ 80%, 기관지 확장제 투여 10-15분 후 FEV1 변화가 12% 이상이면서 200mL 이상인 경우, 조절되지 않는 천식(Asthma Control Questionnaire-7 [ACQ-7] ≥1.5)

24) ① TRIMARAN: 신청품군과 대조군 1:1 배정
- 신청품군(n=579): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide 100/6/12.5μg (BDP/FF/GLY) MDI 하루 2번 2회씩 투여 (하루 총 투여량: 400/24/50μg),
- 대조군(n=576): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate 100/6μg (BDP/FF) MDI 하루 2번 2회씩 투여 (하루 총 투여량: 400/24μg),

② TRIGGER: 3제 투여군, 2제 투여군, open-triple 투여군 2:2:1 배정
- 3제 투여군(n=573): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide 200/6/12.5μg (BDP/FF/GLY) MDI 하루 2번 2회씩 투여(하루 총 투여량: 800/24/50μg)
- 2제 투여군(n=576): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate 200/6μg (BDP/FF) MDI 하루 2번 2회씩 투여(하루 총 투여량: 800/24μg)
- open-triple 투여군(n=288): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate 200/6μg MDI 하루 2번 2회씩 투여 + tiotropium 2.5 μg 하루 1번 2회씩 투여(하루 총 투여량: 800/24μg + 5μg)

25) 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량(Pre-dose (morning) FEV1 change from baseline at week 26): 26주차의 약제 투여 전의 (아침) FEV1(1초 강제호기량)와 기저치와의 차이량.

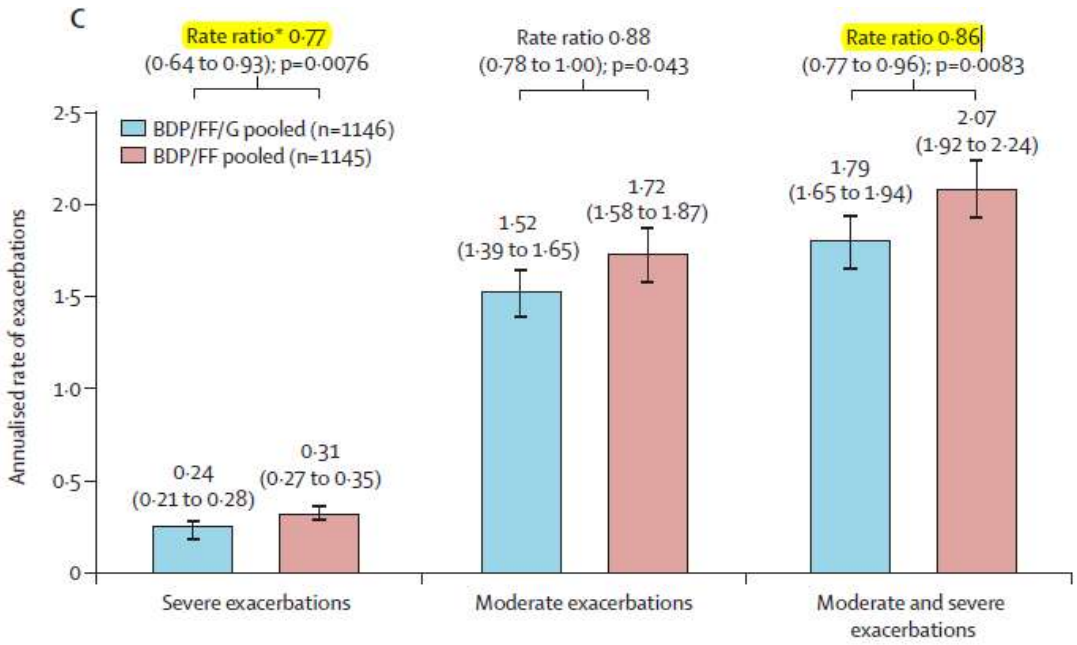
- 52주차 동안의 중등도-중증의 악화율은 3제 투여군에서 2제 투여군 대비 낮았으나 통계적으로 유의하지 않음(adjusted rate ratio 0.88 [95% CI 0.75-1.03], p = 0.11) [그림 B, 오른쪽]



- [TRIMARAN_중간용량 ICS] 2차 평가지표 결과는,
  - 26주차에서 FEV1 기준치 최고 변화량은 신청품군(0.485L, 95% CI 0.453-0.516)이 대조군(0.401L, 95% CI 0.369-0.432)에 비해서 변화량이 더 큼 (adjusted mean difference: △ 0.084L [95% CI 0.040-0.129], p=0.0002)
  - 26주 동안 평균 아침 PEF 기준치 변화량[26]은 신청품군(5.3L/min, 95% CI 1.9-8.7)이 대조군(-3.1L/min, 95% CI -6.5 to 0.3)에 비해 더 큼 (adjusted mean difference: △8.5L/min [95% CI 3.6-13.3], p=0.0006)

26) 26주동안 평균 아침 PEF 기준치 변화량(Average morning Peak Expiratory Flow change from baseline over 26 weeks): 약제 투여전의 PEF(최대호기유량)와 기저치 차이의 평균값.

- [TRIGGER_고용량 ICS] 2차 평가지표 결과는,
  - 26주차에서 FEV1 기준치 최고 변화량은 3제 투여군(0.522L, 95% CI 0.488-0.556)이 2제 투여군(0.417L, 95% CI 0.383-0.451)에 비해서 변화량이 더 큼 (adjusted mean difference: △ 0.105L [95% CI 0.057-0.153], p<0.0001)
  - 26주차에서 평균 아침 PEF 기준치 변화량은 3제 투여군(10.1L/min, 95% CI 6.7-13.5)이 2제 투여군(2.3L/min, 95% CI -1.1 to 5.7)에 비해 더 큼 (adjusted mean difference: △7.8L/min [95% CI 3.0-12.6], p=0.0014)
- [TRIMARAN/TRIGGER_pooled analysis] 연간 중등도-중증 천식 악화율을 TRIMARAN 및 TRIGGER를 통합하여 분석한 결과 3제 투여군(BDP/FF/GLY)이 2제 투여군(BDP/FF)에 비해 중증 악화율 및 중등도-중증 악화율을 유의하게 낮춤.[그림 C]



- 안전성 평가결과, 이상반응은 TRIMARAN의 경우 신청품군 75%, 대조군 79%가 발생했고, TRIGGER에서는 각각 3제 투여군 72%, 2제 투여군 77%, open-triple 투여군 73%가 발생했으며, 대부분 경증 또는 중등도로 나타남.
  - 폐렴은 TRIMARAN의 경우 대조군 1%가 발생했고, TRIGGER에서는 모든 투여군에서 1%씩 발생하였음. 치료관련 심각한 부작용은 TRIMARAN의 경우 신청품군에서 심방세동 1건이 발생했으며, TRIGGER에서 3제 투여군 식도 칸디다염 1건, 2제 투여군에서 폐렴 1건, 폐쇄각녹내장 1건이 발생하였음.
  - TRIMARAN의 신청품군에서 3명, TRIGGER 3제 투여군에서 1명, 2제

투여군에서 1명의 환자가 사망했으며 이 중 연구약물과 관련된 사례는 없었음.

② 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)

○ [TRILOGY][27] 이전 12개월동안 최소 한번 이상의 중등도 혹은 중증의 COPD 악화를 경험하고, 최소 2개월 이상 ICS/LABA 또는 ICS/LAMA 또는 LABA/LAMA 또는 LAMA 단독투여를 처방받았던 40세 이상 COPD 환자(n=1,368)를 대상[28]으로 한 52주, 다기관·다국적, 무작위 배정(1:1)[29], 이중 맹검, 평행 그룹, 활성약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 26주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량과 투여 2시간 후 FEV1의 기저치 변화량[30] 차이는 대조군 대비 신청품군에서 유의하게 개선되었음. 평균 이행성 호흡곤란 지수(TDI: Transition Dyspnea Index) focal score[31]는 신청품군과 대조군 모두 개선된 결과를 보였지만, 대조군 대비 조정된 신청품군의 평균 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
  - 투여 전 FEV1의 26주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference between treatments) = △0.081 L, 95% CI: 0.052-0.109, p <0.001) [그림 A]
  - 투여 2시간 후 FEV1의 26주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference between treatments) = △0.117 L, 95% CI: 0.086-0.147, p <0.001) [그림 B]
  - TDI focal score의 26주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference between treatments) = 0.21, 95% CI: -0.08-0.51, p =0.160) [그림 C]

---

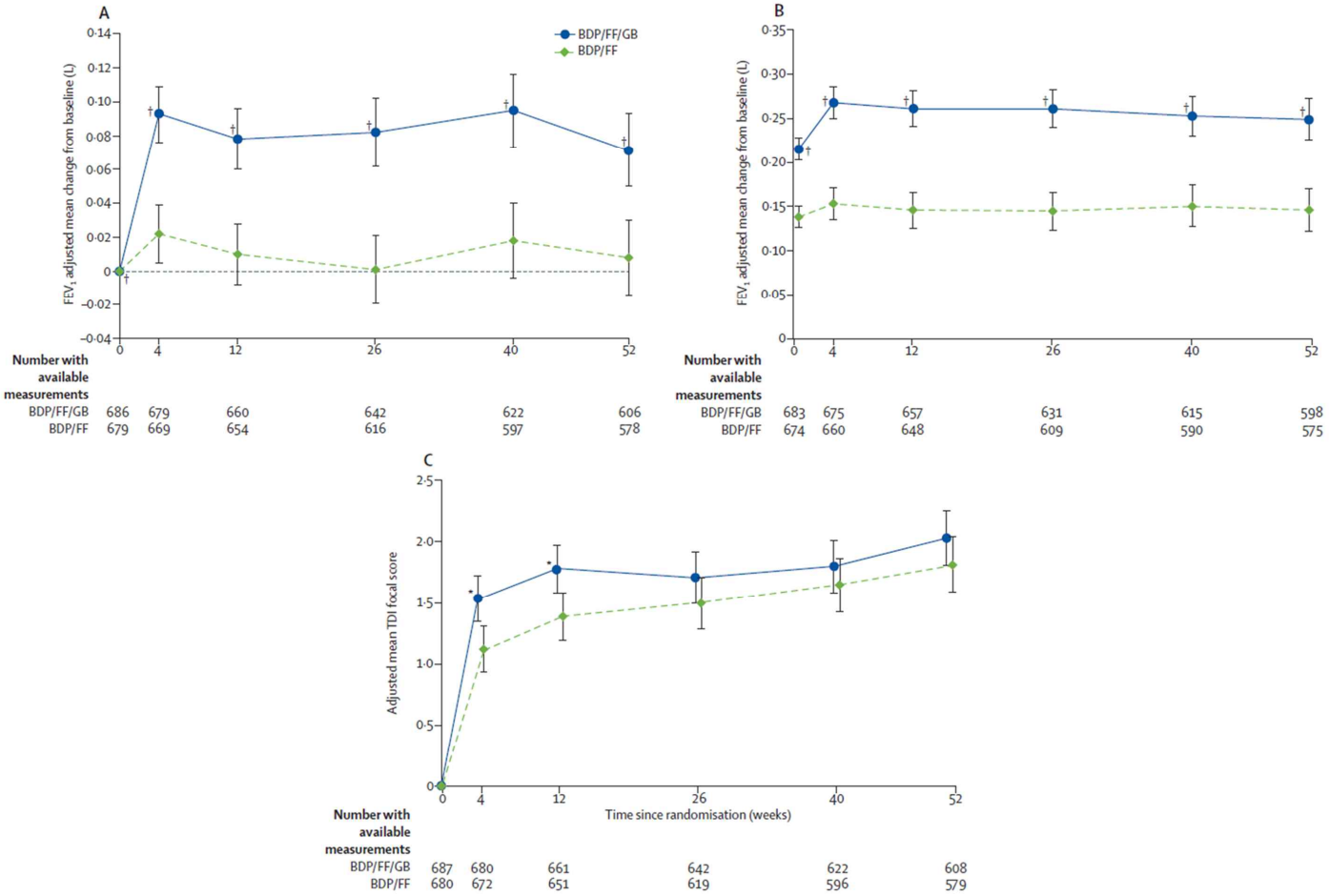
27) Singh et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963-73.

28) 배제 환자: 천식, 알러지성 비염, 아토피 환자, 심각한 심혈관계 질환 환자

29) 하루 2번 2회씩 MDI 방식으로 아래와 같이 투여함.
- 신청품군(n=687): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide[BDP/FF/GLY] 100/6/12.5㎍(하루 총 투여량: 400/24/50㎍),
- 대조군(n=681): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate[BDP/FF] 100/6㎍ (하루 총 투여량: 400/24㎍)

30) 26주차의 투여 2시간 후 FEV1 기저치 변화량(change from baseline in 2hr post-dose FEV1 at week 26): 26주차에 약제 투여 2시간 후에 측정된 FEV1(1초 강제호기량)의 기저치와의 차이량.

31) 평균 이행성 호흡곤란 지수(TDI: Transition Dyspnea Index) focal score: 일상생활에서 호흡곤란 정도를 자가측정하는 도구로 기저 호흡곤란 지수(BDI: Baseline Dyspnea Index)와 비교하여 호흡곤란을 유발하는 기능적 손상의 변화 정도(Changes in functional impairment), 작업의 정도(Changes in magnitude of task), 노력의 정도(Changes in magnitude of effort) 이렇게 3개의 도메인에서 각각 -3점에서 +3점까지 평가한 총 점수로 나타냄.(범위: -9점 ~ +9점)



- 2차 평가지표 결과는,
  - 연간 중등도-중증 악화율은 대조군 대비 23%가 감소함(rate ratio 0.77 [95% CI 0.65-0.92], p=0.005)
  - 치료기간 동안 두 군 간의 투여 전 FEV1의 평균 차이는 0.072 L(95% CI 0.048-0.096; p<0.001)로 나타남
  - SGRQ[32] 총점은 12주차 이후 모든 방문에서 4단위 이상의 감소로 임상적으로 개선된 결과를 보였으며 4, 12, 52주차에 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(52주차의 mean treatment difference -1.69 [95% CI -3.20 to -0.17]; p=0.029)
  - 26주차까지 rescue medication(salbutamol)의 사용 빈도는 신청품군이 대조군에 비해 낮았고, 12주차까지 rescue medication없이 지낸 날의 비율이 신청품군이 대조군에 비해 더 높은 결과를 보임
  - 신청품군은 첫 번째 중등도-증증 악화까지의 시간을 대조군 대비 유의

32) SGRQ(The St George's Respiratory Questionnaire): COPD 환자에 대한 삶의 질 측정도구로, 증상영역, 활동 영역, 영향영역의 총 세 가지 영역과 50개의 항목으로 이루어져 있음. 0부터 100까지 score가 있고, 점수가 낮을수록 삶의 질이 높고, 점수가 높을수록 삶의 질이 낮으며, 4단위 이상의 감소를 임상적으로 의미있는 개선으로 간주함.

하게 연장함 (HR 0.80 [95% CI 0.67-0.97] p=0.020)

- 안전성 평가 결과, 의약품 투여 이후 발생한 이상반응(Treatment emergent adverse event, TEAE) 비율은 신청품군과 대조군에서 각각 54%, 56%로 유사하게 나타났고,
  - 치료와 관련된 사망은 보고되지 않았음. 신청품군에서 심각한 치료관련 부작용으로 심방세동이 발생했으나 15일 이내에 해결되었고 투여 중단은 없었음.

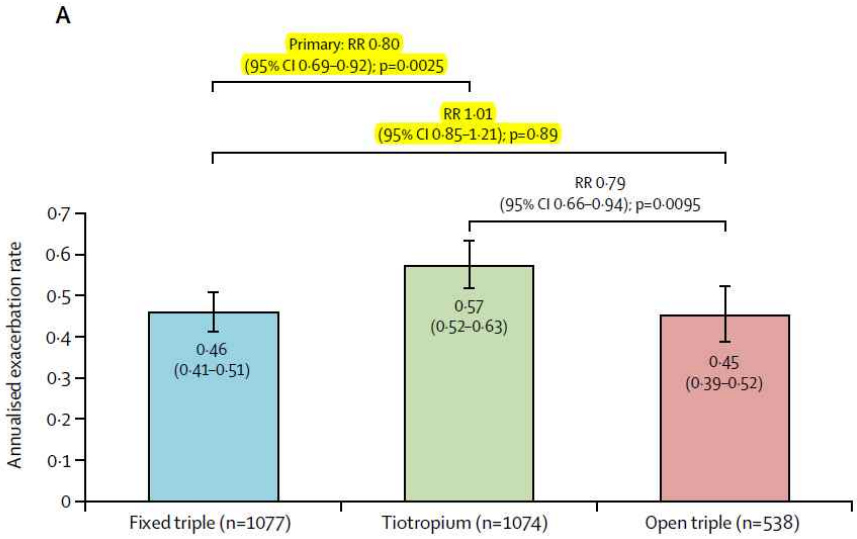
○ [TRINITY][33] 이전 12개월동안 최소 한번 이상의 중등도 혹은 중증의 COPD 악화를 경험하고, 최소 2개월이상 ICS/LABA 또는 ICS/LAMA 또는 LABA/LAMA 또는 LAMA 단독투여를 처방받았던 40세 이상 COPD 환자(n=2,691)를 대상[34]으로 한 52주, 다기관·다국적, 무작위 배정(2:2:1)[35], 이중 맹검, 평행 그룹, 활성약 대조 임상 3상 시험 결과,

- 1차 평가지표인 52주차의 중등도-중증 COPD 악화율은, 신청품군 0.46(95% CI 0.41-0.51), tiotropium 투여군 0.57(95% CI 0.52-0.63), open-triple 투여군 0.45(95% CI 0.39-0.52)였음.
  - 신청품군이 tiotropium 투여군 대비 중등도-중증 COPD 악화율이 20% 감소됨(adjusted rate ratio = 0.80, 95% CI: 0.70-0.92, p = 0.0025)
  - 신청품군과 open-triple 투여군(BDP/FF + tiotropium)의 중등도-중증 COPD 악화율은 유사함(adjusted rate ratio = 0.98, 95% CI: 0.81-1.02, p =0.03).

33) Vestbo et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 1919-29.

34) 배제 환자: 천식, 알러지성 비염, 아토피 환자, 심각한 심혈관계 질환 환자

35) 각 군은 아래와 같이 투여함.
- 신청품군(n=1078): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide[BDP/FF/GLY] 100/6/12.5㎍ MDI 방식으로 하루 2번 2회씩 투여(하루 총 투여량: 400/24/50㎍),
- tiotropium 투여군(n=1075): tiotropium 18㎍ DPI 방식으로 하루 1번 1회씩 투여 (하루 총 투여량: 18㎍)
- open-triple 투여군(n=538): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate 100/6㎍ MDI 방식으로 하루 2번 2회씩 투여 + tiotropium 18㎍ DPI 방식으로 하루 1번 1회씩 투여(하루 총 투여량: 400/24/18㎍),



- 2차 평가지표 결과는,
  - 52주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량은 신청품군에서 0.082L (95% CI 0.065-0.100), tiotropium 투여군에서 0.021L(0.003-0.039), open-triple 투여군에서 0.085L(0.061-0.110) 으로 나타남
    - ✓ 신청품은 tiotropium 투여군 대비 FEV1이 개선되었음 (mean difference △0.061L [0.037-0.086]; p<0.0001)
    - ✓ 신청품과 open triple 투여군은 FEV1 변화량에서 비열등했음 (△ -0.003L [-0.033 ~ + 0.027]; p=0.85).
  - 첫 번째 중등도-중증 COPD 악화까지의 기간은 tiotropium 투여군 대비 유의하게 연장되었고, open-triple 투여군과는 비슷한 결과를 보임
  - 첫 번째 중증 COPD 악화까지의 기간은 신청품군이 tiotropium 투여군 대비 유의하게 연장했고 (HR 0.70 [95% CI 0.52-0.95]; p=0.0208) open-triple 투여군 대비 비슷한 결과를 보임(1.05 [0.70-1.56]; p=0.82)
  - 투여전 inspiratory capacity(IC)의 변화는 tiotropium 투여군 대비 개선되었고 open-triple 투여군 대비 비슷한 결과를 보임
  - rescue medication(salbutamol) 사용은 tiotropium 투여군에서 더 많았으며, open-triple 투여군 대비 유사한 결과를 보임.
- 안전성 평가결과, 각 그룹에서 신청품군(55%), tiotropium 투여군(58%), open-triple 투여군(58%)로 비슷한 비율의 이상 반응을 보였으며 대부분 경증 또는 중등도로 나타났음.
  - 치료와 관련된 심각한 부작용으로 tiotropium 투여군에서 중등도에서 중증으로 간주되는 협심증 1건이 발생하여 연구에서 제외되었으나, 완전히 회복되었음.

- 약제 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 COPD 악화로 나타났고 치료와 연관된 사망은 보고되지 않았음.

○ [TRIBUTE][36] 이전 12개월동안 최소 한번 이상의 중등도 혹은 중증의 COPD 악화를 경험하고, 최소 2개월이상 ICS/LABA 또는 ICS/LAMA 또는 LABA/LAMA 또는 LAMA 단독투여를 처방받았던 40세 이상 COPD 환자(n=1,532)를 대상[37]으로 한 52주, 다기관·다국적, 무작위 배정(1:1)[38], 이중 맹검, 평행 그룹, 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 52주차의 중등도-중증 COPD 악화율은 신청품군은 0.5(95% CI 0.45-0.57), 대조군(IND/GLY)은 0.59(95% CI 0.53-0.67)였음.
  - 신청품군의 중등도-중증 COPD 악화율은 대조군과 비교해 유의하게 낮았음 (adjusted rate ratio = 0.85, 95% CI: 0.72-1.00, p = 0.0043).

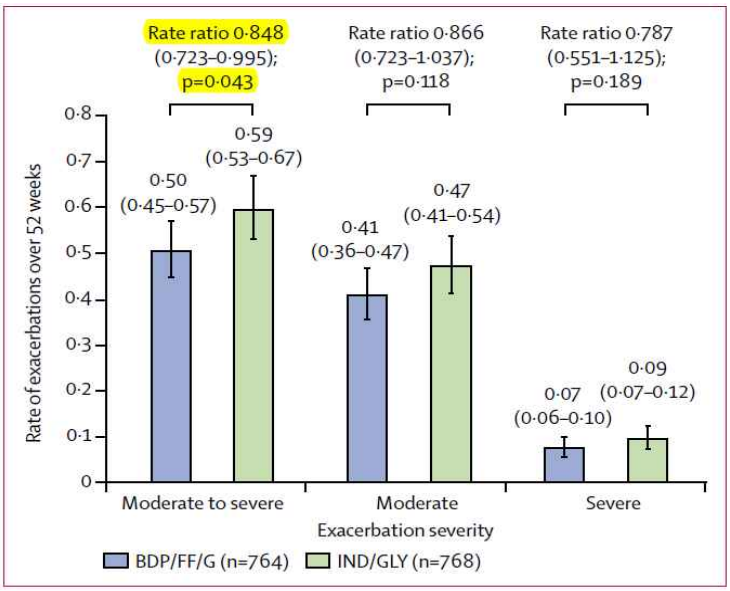


Figure 2: **Adjusted rate of moderate-to-severe, moderate, and severe COPD exacerbations**

36) Papi et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 1076-84.

37) 배제 환자: 천식, 심각한 심혈관계 질환 환자

38) 각 군은 아래와 같이 투여함.
- 신청품군(n=764): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide[BDP/FF/GB] 100/6/12.5㎍ MDI 방식으로 하루 2번 2회씩 투여(하루 총 투여량: 400/24/50㎍),
- 대조군(n=768): indacaterol/glycopyrronium[IND/GLY] 85/43㎍ 하루 1번 1회씩 투여 (하루 총 투여량: 85/43㎍)

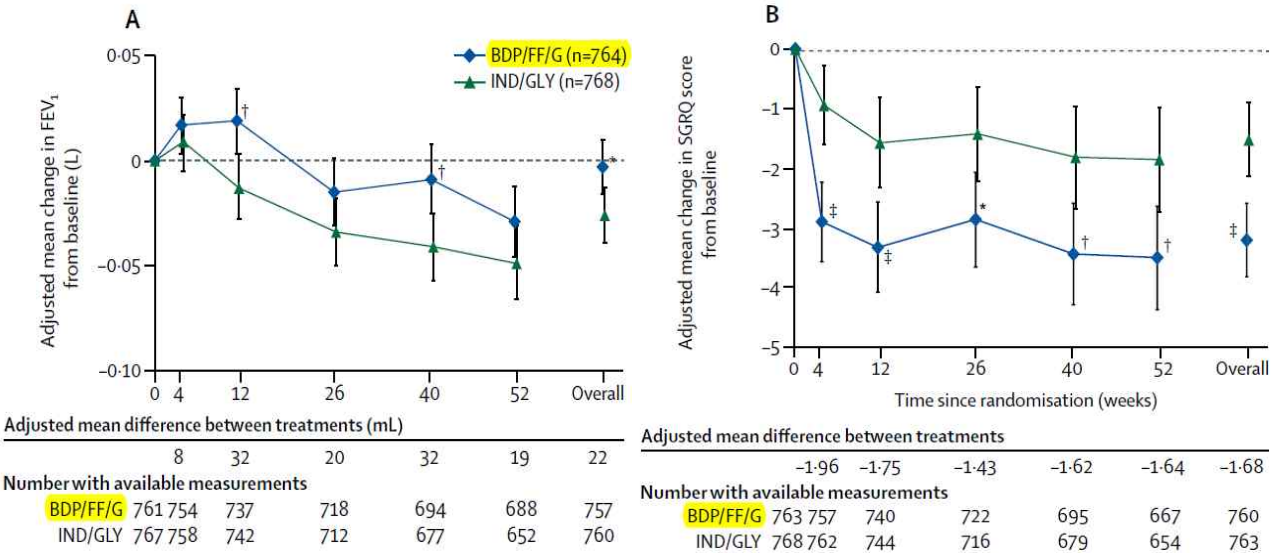
	Patients with a response		Odds ratio (95% CI)	p value
	BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)		
Pre-dose FEV_1*				
Week 26	176 (23%)	156 (20%)	1·18 (0·92–1·50)	0·194
Week 52	145 (19%)	125 (16%)	1·19 (0·91–1·55)	0·198
SGRQ total score†				
Week 26	310 (41%)	292 (38%)	1·13 (0·92–1·40)	0·255
Week 52	311 (41%)	279 (36%)	1·22 (0·99–1·51)	0·068

BDP/FF/G=beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium. IND/GLY=indacaterol and glycopyrronium. FEV_1=forced expiratory volume in 1 s. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. *Response defined as ≥100 mL increase from baseline. †Response defined as ≥4 units decrease from baseline.

Table 2: **FEV_1 and SGRQ responder analysis**

- 2차 유효성 평가 결과,
  - 첫 번째 중등도 또는 중증 악화까지의 기간은 두 군 간의 차이가 없음 (HR 0.901, 95% CI 0.763-1.064, p=0.219).
  - FEV1의 평균 변화와 SGRQ 총점수는 대조군 대비 개선된 결과를 보였지만 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임.[그림 A, B]
  - 투여전 FVC의 평균변화와 rescue medication(salbutamol 또는 terbutaline)의 사용횟수는 두 군 간의 비슷한 결과를 보임.
  - 치료 종료 시점에서의 CAT 점수의 변화는 신청품군에서 -0.8, 대조군에서 -0.6으로 나타남.
  - EXACT-호흡기 증상 총점[39]의 변화는 첫 12주 동안 대조군 대비 개선된 결과를 보였지만 그 이후로는 차이가 없었음.

39) EXACT-Respiratory Symptoms scale: 안정 COPD 환자의 호흡기 증상에 대한 치료제의 효과를 측정하기 위한 도구로, 3개 범주(호흡 증상, 기침&가래 증상, chest 증상)의 11개 EXACT-PRO 질문 점수의 가중된 합으로 나타냄.(weighted sum of 11 questions from the EXACT-PRO questionnaire)



- 안전성 평가결과, 이상반응은 신청품군에서 64%, 대조군에서 67% 으로 유사하게 나타났으며 대부분 경증 또는 중등도로 나타남.
  - 폐렴은 두 군에서 모두 4%에서 보고되었고, 치료관련 심각한 부작용은 신청품군에서 배뇨곤란 1건, 대조군에서 심방세동 1건으로 각각 나타남.
  - 치료 중단을 초래한 이상반응은 주로 COPD 악화였으며 신청품군에서 더 낮게 보고됨. 37명의 환자가 사망했지만 이 중 연구약물과 관련된 사례는 없었음.

○ [TRIVERSYTI][40] 이전 12개월 동안 최소 한번 이상의 중등도 혹은 중증의 COPD 악화를 경험하고, 최소 2개월 이상 ICS/LABA 또는 ICS/LAMA 또는 LABA/LAMA 또는 LAMA 단독투여를 처방받았던 40세 이상 COPD 환자(n=708)를 대상[41]으로 한 24주, 3개국(중국, 대만, 한국), 무작위 배정(1:1)[42], 이중 맹검, 평행 그룹, 활성약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 24주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량과 투여 2시간 후 FEV1의 기저치 변화량 차이는 대조군 대비 신청품군에서 유의하게 개선되었음.

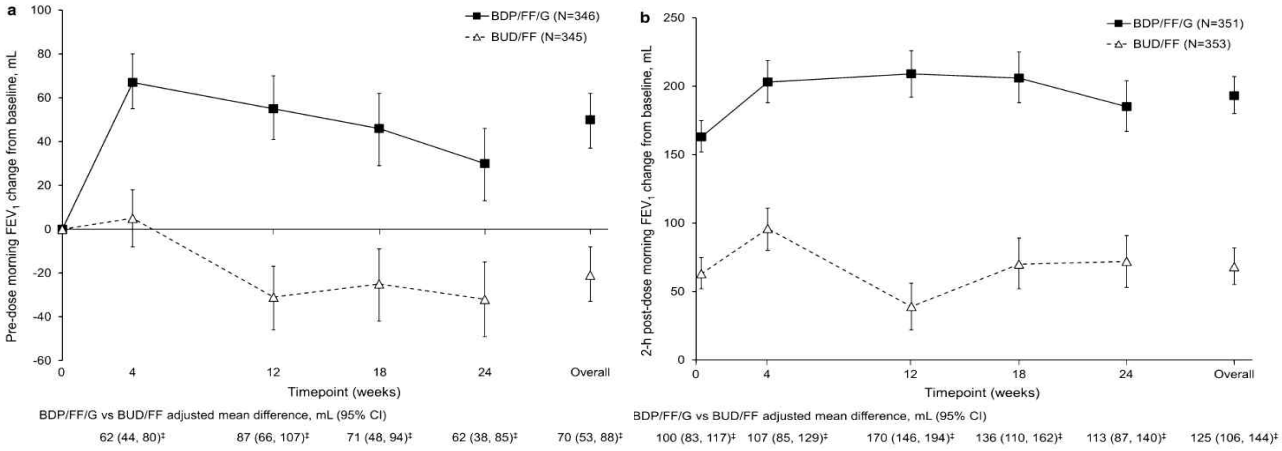
---

40) Jinping Zheng, et al. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. Respir Res (2021) 22:90 https://doi.org/10.1186/s12931-021-01683-2.

41) 배제 환자: 천식

42) 하루 2번 2회씩 아래와 같이 투여함.
- 신청품군(n=351): beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide[BDP/FF/GLY] 100/6/12.5㎍ MDI (하루 총 투여량: 400/24/50㎍),
- 대조군(n=355): budesonide/formoterol [BUD/FF] 160/4.5μg DPI (하루 총 투여량: 640/18㎍)

- 투여 전 FEV1의 24주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference between treatments) = △0.062 L, 95% CI: 0.038-0.085, p <0.001) [그림 a]
- 투여 2시간 후 FEV1의 24주차 군간 평균 변화 차이(adjusted mean difference between treatments) = △0.113 L, 95% CI: 0.087-0.140, p <0.001) [그림 b]



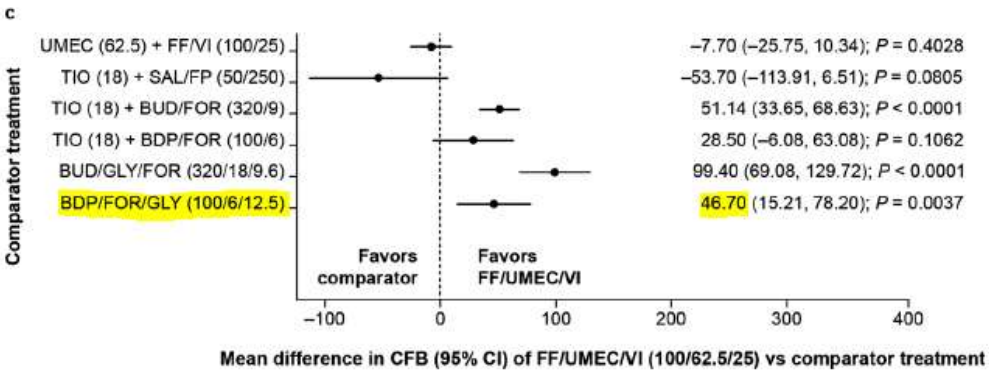
- 2차 평가지표 결과는,
  - 연간 중등도-중증 COPD 악화율은 대조군 대비 43%가 감소함(rate ratio 0.570 [95% CI 0.422-0.769], p < 0.001)
  - 신청품군은 첫 번째 중등도-증증 COPD 악화까지의 시간을 대조군 대비 유의하게 연장함 (HR 0.55, 95% CI 0.40-0.75, p < 0.001)
- 안전성 평가결과, 이상반응은 신청품군에서 61.1%, 대조군에서 67%로 신청품군에서 적게 나타났으며, 대부분 경증 또는 중등도로 나타남.
  - 폐렴은 신청품군에서 2.3%, 대조군에서 3.7% 발생하였고 치료관련 심각한 부작용은 신청품군에서 간손상 1건이 발생했으며 후에 회복됨.
  - 치료 중단을 초래한 이상반응은 주로 COPD 악화였으며 신청품군 8명(2.3%), 대조군에서 13명(3.7%)였음. 신청품군에서 1명, 대조군에서 3명의 환자가 사망했으며 이 중 연구약물과 관련된 사례는 없었음.

○ **[네트워크 메타분석 1]**[43] 40세 이상의 성인 COPD 환자에서 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제의 효과를 최소 24주 이상 비교한 무작위배정 임상시험을 대상[44]으로, 트렐리지(FF/VI/UMEC)와 2제 및 3제 복합제와의

43) Afisi S. Ismaila, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol(FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. Adv Ther (2022) 39:3957-3978.

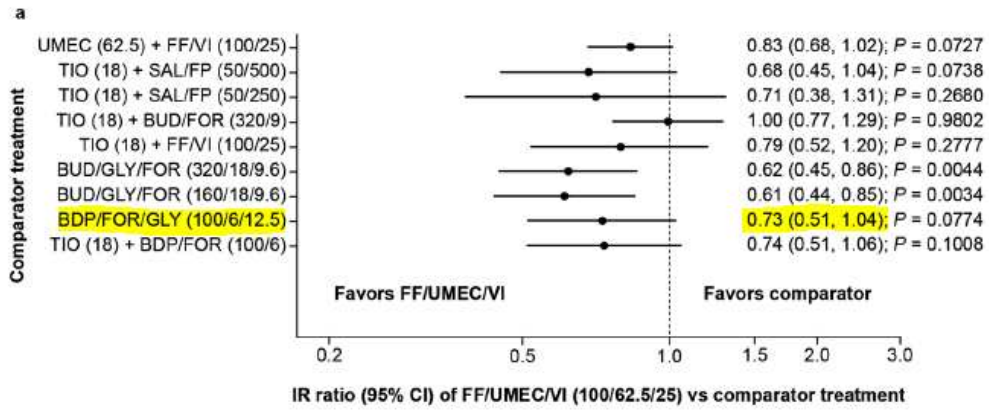
효과비교를 목적으로 네트워크 메타분석을 시행한 결과[45],

- 24주차의 투여 전 FEV1 기저치 변화량은 신청품이 트렐리지(FF/VI/UMEC)보다 유의하게 낮았음.(mean difference 46.70mL, 95% CI 15.21-78.20; p = 0.0037)



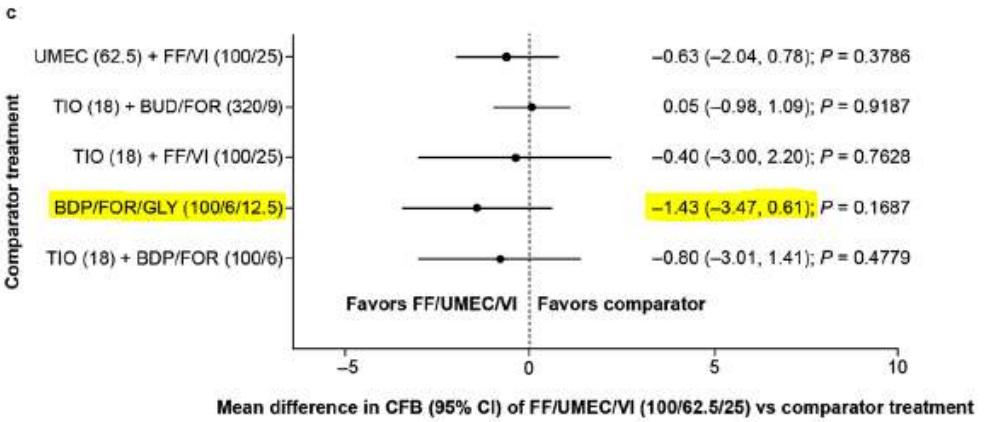
Ranking	P-score
TIO (18) + SAL/FP (50/250)	0.991335
UMEC (62.5) + FF/VI (100/25)	0.917017
FF/UMEC/VI (100/62.5/25)	0.870477
TIO (18) + BDP/FOR (100/6)	0.772805
BDP/FOR/GLY (100/6/12.5)	0.667053
TIO (18) + BUD/FOR (320/9)	0.642772
BUD/GLY/FOR (320/18/9.6)	0.354549

- 24주차까지 관찰된 중등도-중증 COPD 연간 악화율[46]은 트렐리지(FF/VI/UMEC)보다 낮았으나, 유의하지는 않음(incidence rate ratio 0.73, 95% CI 0.51-1.04; p=0.0774)



Ranking	P-score
FF/UMEC/VI (100/62.5/25)	0.947689
TIO (18) + BUD/FOR (320/9)	0.933395
UMEC (62.5) + FF/VI (100/25)	0.755115
TIO (18) + FF/VI (100/25)	0.713318
TIO (18) + BDP/FOR (100/6)	0.618692
BDP/FOR/GLY (100/6/12.5)	0.605628
TIO (18) + SAL/FP (50/250)	0.539432
TIO (18) + SAL/FP (50/500)	0.511574
BUD/GLY/FOR (320/18/9.6)	0.396058
BUD/GLY/FOR (160/18/9.6)	0.357849

- 24주차의 SGRQ 총점수 변화는 트렐리지(FF/VI/UMEC)가 신청품보다 더 컸으나, 유의하지는 않음(mean difference -1.43, 95% CI -3.47~0.61; p=0.1667)



Ranking	P-score
TIO (18) + BUD/FOR (320/9)	0.840691
FF/UMEC/VI (100/62.5/25)	0.838753
TIO (18) + FF/VI (100/25)	0.747033
UMEC (62.5) + FF/VI (100/25)	0.67317
TIO (18) + BDP/FOR (100/6)	0.661317
BDP/FOR/GLY (100/6/12.5)	0.491814

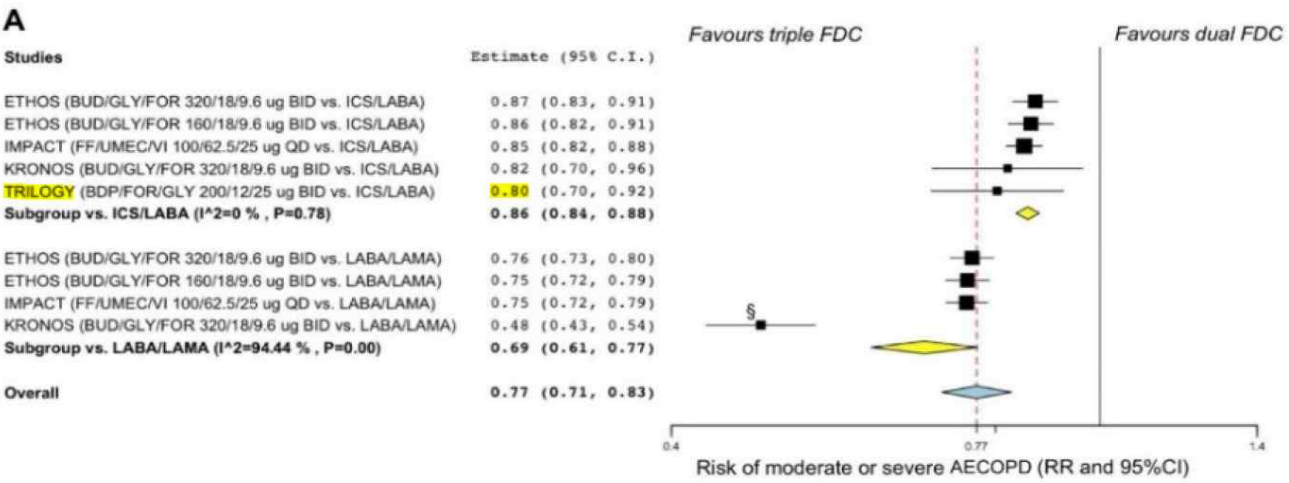
44) 23편 문헌 선정,

45) 해당 연구는 GlaxoSmithKline의 후원을 받아 이루어졌으며, 평가지표는 트렐리지(FF/VI/UMEC, 100/25/62.5μg)와의 비교로 측정되었음.

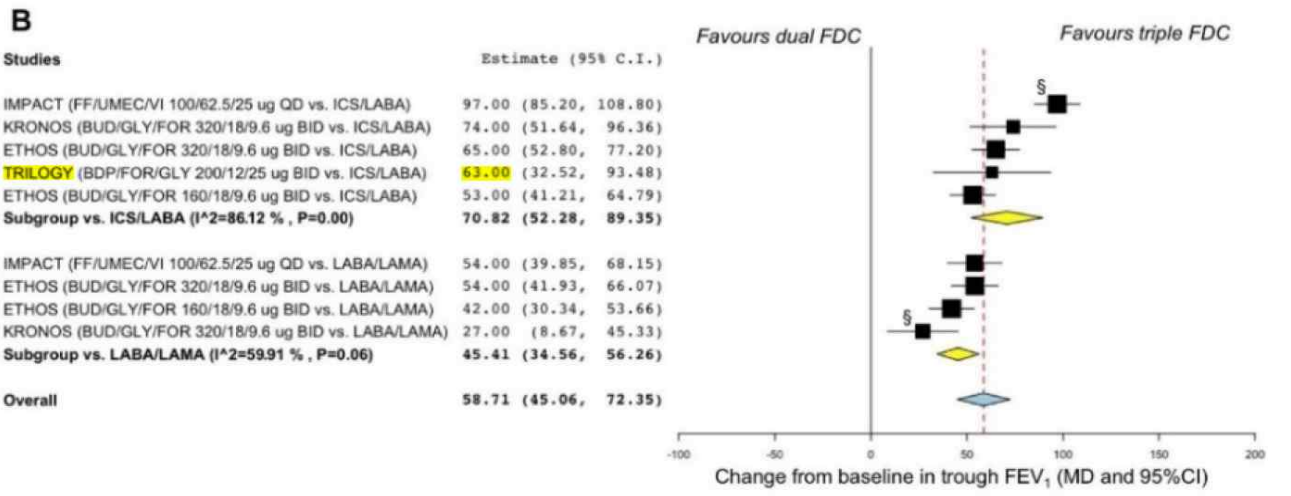
46) 이질성이 높음(I^2 = 94.93%)

○ **[네트워크 메타분석 2]**[47] 40세 이상의 성인 COPD 환자에서 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제와 2제 복합제(ICS/LABA 또는 LABA/LAMA)를 최소 24주 이상 비교한 무작위배정 임상시험을 대상[48]으로, 신청품을 포함한 3제 복합제와 2제 복합제의 효과비교 및 3제 복합제간의 효과비교를 목적으로 메타분석을 시행한 결과,

- 중등도-중증 COPD 연간 악화 위험도는 2제 복합제에 비해 3제 복합제에서 유의하게 낮았으며 (overall RR 0.77, 95% CI 0.71-0.83, p<0.001)



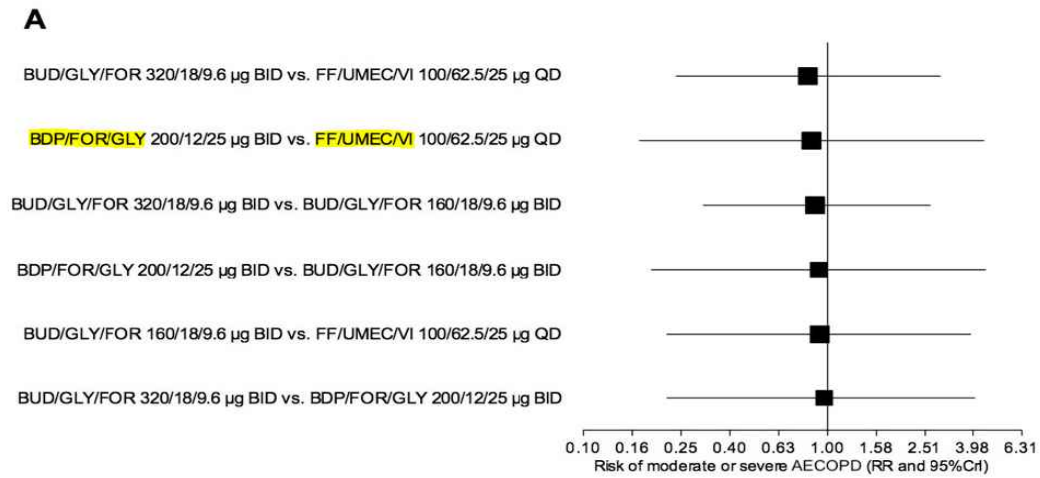
- 투여 전 FEV1 기저치 변화량은 3제 복합제가 2제 복합제보다 유의하게 높았음.(overall mean difference △ 59mL, 95% CI 45-72, p<0.001)

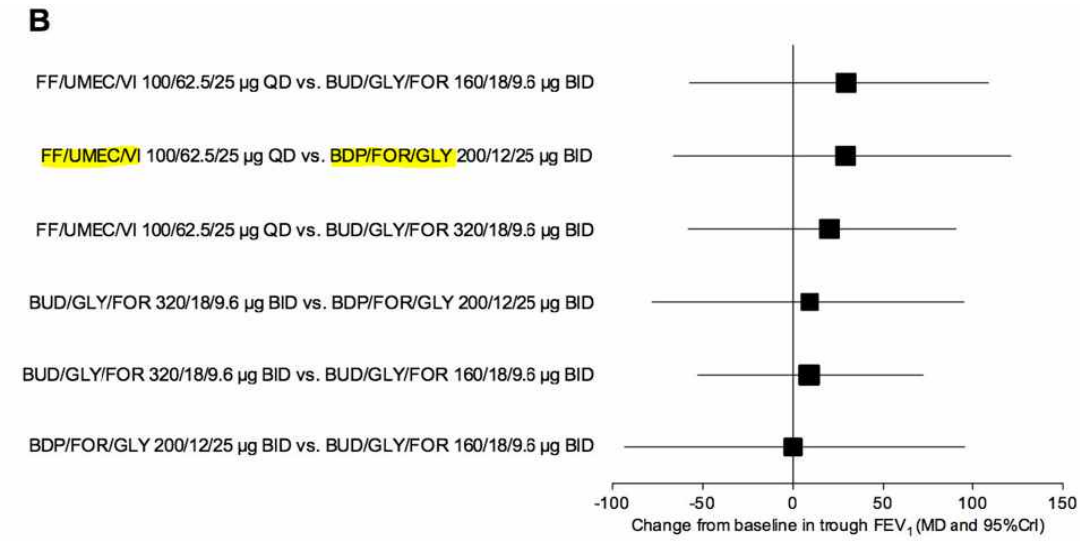


47) Paola Rogliani, et al. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. J. Clin. Med. 2022, 11, 4491. https://doi.org/10.3390/jcm11154491.(제약사 제출 자료)

48) 3상 RCT 4개 포함 [① ETHOS (Budesonide/formoterol/glycopyrronium: 브레즈트리), ② IMPACT(FF/VI/UMEC: 트렐리지엘립타), ③ KRONOS(BUD/FF/GLY: 브레즈트리), ④ TRILOGY(BDP/FF/GLY: 트림보우)],

- 네트워크 메타분석에서 중등도-중증 COPD 연간 악화 위험도[그림 A] 및 투여 전 FEV1 기저치 변화량[그림 B]은 3제 복합제간의 유의한 차이가 없었음.





- 안전성 관련, 3제 복합제는 2제 복합제 보다 심각한 부작용(total SAEs)의 위험도가 높지 않았음.(overall RR 1.03, 95% CI 0.98-1.08)

(5) 학회 의견

① 천식(Asthma)

○ 관련 학회[49]에 따르면, 신청품은 성인의 천식 환자 대상 3상 임상(TRIMARAN, TRIGGER)을 통해 2제 복합제(BDP/FF)와 비교하여 FEV1 개선과 중등도-중증의 악화 발생률 감소를 보였으며, 정량흡입제(MDI) 제형으로 분말흡입기(DPI) 제형인 기등재된 ICS + LABA + LAMA 3제 복합제와 비교하여 상대적으로 적은 힘으로 흡입이 가능하다는 장점이 있음.

- 아울러, ICS/LABA 2제 복합제와 LAMA 단일 흡입제를 병용 투여하는 경우는 서로 다른 흡입기 2개를 사용하여 투여가 필요하므로 하나의 흡입기를 통해 투여되는 신청품이 복약 편의성, 흡입기 교육과 복약 순응도 측면에서 볼 때 이점이 있을 것으로 판단된다는 의견이었음.

② 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)

○ 관련 학회[50]에 따르면, 신청품은 2제 복합제(ICS/LABA, LABA/LAMA)와 비교하여 COPD 환자 대상 3상 임상에서 폐기능 개선 및 중등증-중증 악화 발생률 감소를 보였고, 국내·외 가이드라인에서 2제 복합제 사용에도 불구하고 증상이 개선되지 않거나 악화되는 경우 권고됨.

- 아울러, 2제+1제 투여(ICS/LABA + LAMA)와 비교하여 중등도-중증 악화 비율 및 약제 투여 전 FEV1 변화 등에 대해서 비열등함을 보였고, 서로 다른 흡입기 2개를 사용하여 투여하는 2제+1제 투여와 달리 신청품은 하나의 흡입기를 통해 투여되므로 복약 편의성, 흡입기 교육과 복약 순응도 측면에서 볼 때 이점이 있을 것으로 판단된다는 의견이었음.

49) 대한천식알레르기학회([redacted]), 대한결핵 및 호흡기학회([redacted])

50) 대한결핵 및 호흡기학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “1) 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않고 반복적 악화 이력이 있는 천식의 유지요법, 2) 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 약제(천식: Mometasone/Indacaterol/Glycopyrronium 3제 흡입제 등, COPD: Fluticasone/Vilanterol/Umeclidinium 3제 복합제 등)가 급여되고 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2023년 8월 25일

구 분	세부인정기준 및 방법
[229] Beclometasone dipropionate + Formoterol fumarate + Glycopyrronium bromide (품명:트림보우 흡입제)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 만성폐쇄성폐질환 ○ 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 호흡곤란 등의 증상이 적절하게 치료되지 않는 중증의 성인(만 18세 이상) 만성폐쇄성폐질환으로 다음의 조건을 만족하는 경우 - 다 음 - 1) FEV1값이 예상 정상치의 50% 미만인 경우 또는 2) 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우 또는 입원으로 이어진 악화가 1회 이상 발생하였을 경우에는 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 2. 천식 ○ 중간 또는 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 지속성 흡입 베타-2 작용제의 병용 유지요법에도 불구하고 12개월 이내에 한 번 이상 중증의 악화 경험이 있는 성인(만 18세 이상) 천식환자의 유지요법

(8) 제외국 등재 현황

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

○ 제외국 평가 결과

① 천식(Asthma)

- PBAC (2022년 3월): Recommended
  - 신청품은 중증 성인 천식 환자에게 다음과 같이 권고됨.
    - ✓ ICS + LABA를 적절히 투여하고 있음에도 불구하고, 12개월안에 1번 이상의 중증 악화가 발생한 경우 (중증 악화: 전신스테로이드 투여가 필요한 경우)
    - ✓ 기투여하는 ICS의 용량은 최소 budesonide 800μg 혹은 이와 동등한 ICS 용량일 것
  - 비용-최소화 분석을 통해, 신청품과 중간 용량 에너제어(MF/IND/GLY)와 비교하였으며, 에너제어와 신청품의 효과에 대한 비열등성이 인정됨.
  - 규정에 따라 ICS + LABA + LAMA 3제 병용요법인 대체약제 구성요소의 최저가격 조합 이하여야 한다고 평가함.
  - 에너제어를 대체약제로 수행한 비용최소화 분석에서는 중간 용량 ICS인 신청품(BDP/FF/GLY, 100/6/10μg) 2회 분무와 중간 용량 ICS인 에너제어(MF/IND/GLY, 68/114/46μg) 1회 분무와 등유효 용량이라고 기술함.
- NICE (2021년 3월): Recommended
  - 천식 환자의 ICS+LABA+LAMA 3제 요법은 중간 용량의 ICS + LABA 투여에도 조절되지 않는 경우 선택할 수 있는 치료 옵션중 하나로 권고됨.
- SMC (2021년 2월): Accepted
  - 신청품은 중간 용량의 ICS와 LABA의 병용요법으로도 12개월 이내에 한 번 이상의 중증 악화를 경험한 성인의 천식에 권고함.

② 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)

- PBAC (2020년 11월): Recommended
  - 비용-최소화 분석을 통해, ICS + LABA 또는 LABA + LAMA 병용요법으로 적절하게 치료되지 않는 중증의 만성 폐쇄성폐질환(COPD) 성인환자의 유지 치료에 대해 급여적정성이 승인되었음.
  - 대체약제로 트렐리지엘립타 및 ICS + LABA + LAMA 3제 병용요법을 선정하였으며 규정에 따라 대체약제 구성요소의 최저가격 조합 이하여야 한다고 평가함.
  - 트렐리지엘립타를 대체약제로 수행한 비용최소화 분석에서는 트림보우 흡입제 2회 분무가 트렐리지엘립타 1회 분무와 등유효 용량이라고 기술함.

- NICE (2018년 5월): Recommended
  - 다음 사항들을 고려하여 COPD 환자들에게 ICS/LABA/LAMA 3제 요법을 권고함.
    - ✓ (ICS/LABA 복용 시) 심한 악화(입원 필요)가 있거나, 1년이내 2번의 중등도 악화가 있었거나, 일상적 증상이 계속해서 삶의 질에 부정적 영향을 미치는 경우
    - ✓ (LABA/LAMA 복용 시) 심한 악화(입원 필요)가 있거나, 1년 이내 2번의 중등도 악화가 있는 경우
    - ✓ (LABA/LAMA를 복용하되, 일상적 증상이 삶의 질에 영향을 미칠 시) 3개월간 투여 후 개선여부를 평가하며, 개선되지 않으면 다시 LABA + LAMA로 전환하며 개선되면 계속 투여
  - 일반적으로 흡입제 선택 시 흡입기기의 유형과 수, 그리고 비용을 가능한 최소화할 것을 권고함.
  - 3제 요법의 경우, 비용효과성 측면에서는 단일 흡입기기를 이용한 3제 복합제가 더 비용효과적이지만, 일부 COPD 환자들에게 2+1제 병용요법이 필요한 상황을 고려하여 두 방식 중 하나를 우선 권고하지는 않음.

- SMC (2017년 8월): Accepted
  - 신청품은 ICS/LABA로 조절되지 않는 성인에서의 중등도 및 중증 COPD에서의 유지 요법'에 허가받은 약제로, 사용을 승인함. 단, 중증 COPD(1초에 강제 호기량이 50% 미만으로 예측된 정상)으로 급여가 제한됨.