

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

micronized fluticasone furoate 100 μ g/회, micronized vilanterol trifenate
(as vilanterol 25 μ g/회) 40 μ g/회 (30 dose),
micronized fluticasone furoate 200 μ g/회, micronized vilanterol trifenate
(as vilanterol 25 μ g/회) 40 μ g/회 (30 dose)
(렐바100엘립타, 200엘립타, (주)글락소스미스클라인)

제형, 성분·함량 :

- 1 회당 micronized fluticasone furoate 100 μ g, micronized vilanterol trifenate (as vilanterol 25 μ g/회) 40 μ g (30 dose/통),
- 1 회당 micronized fluticasone furoate 200 μ g, micronized vilanterol trifenate (as vilanterol 25 μ g/회) 40 μ g (30 dose/통)

효능 효과 :

- 렐바100엘립타 : 1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료 2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV1 수치가 70% 미만인 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료
- 렐바200엘립타 : 1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제3차 약제급여평가위원회 : 2015년 2월 5일

- 급여기준자문위원회: 2014년 9월 25일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 [REDACTED] 이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2015년 제3차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품 두 품목 중 렐바100엘립타는 "1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료, 2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV1 수치가 70% 미만인 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료"에, 렐바200엘립타는 "1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료"에 허가받는 약제임. 신청품은 대체약제 대비 1일 흡입 횟수의 감소로 복용 편의성이 있고, 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여 함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(렐바100엘립타: [REDACTED] 원, 렐바200엘립타: [REDACTED] 원) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료, 2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV1 수치가 70% 미만인 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료"로 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필

요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서¹⁾ 및 가이드라인²⁾³⁾⁴⁾에서 천식과 COPD 환자의 유지요법에 사용하는 약제로 언급되고 있음.
- 신청품은 1일 1회 투여하는 ICS/LABA(inhaled corticosteroids/long acting β -adrenoceptor agonist) 복합제로, 흡입 파우더가 충전된 2개의 블리스터 스트립이 장착된 흡입기(DPI⁵⁾, 엘립타디바이스)를 이용하여 경구 흡입으로 투여함⁶⁾.
- 관련 학회의견⁷⁾에서 신청품은 국내외 천식 및 COPD 진료 가이드라인에서 first option으로 권고되고 있는 ICS/LABA의 병용요법에 해당하는 제제로 현재 급여목록에 있는 1일 2회 용법의 ICS/LABA들과 비교 시 투약 순응도의 개선이 기대되며, 흡입제제의 경우 투약 순응도에 따른 질병의 경과가 경구제제에 비해 민감하기 때문에 순응도 개선이 흡입제제에 있어 중요한 요소라 할 수 있다는 의견이 있었음.
- 천식 환자에서 신청품(fluticasone furoate/vilanterol)은 fluticasone propionate/salmeterol 과 비교 시⁸⁾ 0-24h serial weighted mean FEV1에서 유의한 차이를 나타내지 않았고, 유사한 내약성을 보였음. 신청품과 fluticasone furoate 또는 fluticasone propionate 단독 투여 군과 비교 시⁹⁾¹⁰⁾ 천식의 중증악화 및 FEV1 변화량에서 개선을 나타냈음.
 - [fluticasone propionate/salmeterol 직접비교임상¹¹⁾] 12세 이상 천식환자 중 야간 폐기능 검사 결과에서 FEV1 이 정상 수치의 40%에서 85%인 환자(n=806) 대상으로 신청품(fluticasone furoate/vilanterol 100/25 μ g)과 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 μ g 대조 무작위배정, 양측눈가림, 3상 연구에서 1차 평가지표인 24주 짜 0-24h serial weighted mean FEV1¹²⁾은 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (신청품군 341mL, fluticasone propionate/salmeterol 군 377mL, adjusted mean treatment difference -37mL [95% CI, -88 to 15 mL; P=0.162]).

: 치료 관련 이상반응의 발생률은 두 군간 유사하였고(신청품군 53%, 대조군 49%), 가장 흔하게 발생한 이상반응은 비인두염, 두통임.
- COPD 환자에서 신청품은 fluticasone propionate/salmeterol 과 비교 시¹³⁾ 0-24h serial weighted mean FEV1에서 통계적으로 개선을 보였으나 임상적으로 유의한 차이는 아니며, 유사한 내약성을 보임. 신청품과 vilanterol 단독투여와 비교 시¹⁴⁾ 연간 악화(exacerbation) 발생률에서 개선을 나타냈고, fluticasone furoate 단독투여, vilanterol 단독투여 또는 위약과 비교 시¹⁵⁾¹⁶⁾, weighted mean FEV1, trough FEV1은 위약 및 fluticasone furoate 단독투여 대비 개선을 나타냈고, vilanterol 단독투여 대비 유의한

차이가 없었음.

- [fluticasone propionate/salmeterol 직접비교임상¹⁷⁾] 40세 이상 COPD 환자 중 흡연력 10 pack-year 이상, FEV1/FVC 비율 0.7 이하, FEV1이 정상예상치의 70% 이하인 환자 대상으로, 신청품(fluticasone furoate/vilanterol 100/25 μ g)과 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 μ g 대조 무작위배정, 양측눈가림, 3개의 3상 연구의 pooled data(n=1,860) 분석 결과, 1차 평가지표인 12주 쯤 0-24h serial weighted mean FEV1은 신청품군이 fluticasone propionate/salmeterol군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으나 임상적으로 유의한 차이는 아님(신청품군 162mL, fluticasone propionate/salmeterol군 122mL, mean difference 41mL, p<0.001).

: 치료 중 이상반응의 발생률은 두 군간 유사하였고(신청품군 27%, 대조군 28%), 가장 흔하게 발생한 이상반응은 비인두염, 두통임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 임상진료지침¹⁸⁾¹⁹⁾, 급여기준논의 결과²⁰⁾, 학회의견²¹⁾ 등을 고려하여 동일 계열인 ICS/LABA 복합 흡입제를 신청품의 대체약제로 선정함.
 - 천식 : fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone dipropionate/formoterol, fluticasone propionate/formoterol
 - COPD : fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol
- 신청품 중 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 μ g은 천식과 COPD에 허가받았으며, fluticasone furoate/vilanterol 200/25 μ g은 천식에만 허가받았음. 천식 적응증의 경우, 질환의 위중도에 따라 ICS/LABA 제제의 사용 용량이 구분되어, 신청품은 함량별로 대상환자가 구분되어짐. 따라서 신청품의 각 함량별 상용량에 대응하는 대체약제의 대응용량을 신청품과 대체약제 간 직접비교임상, 대체약제들 간 직접비교 임상, 천식 가이드라인, 학회의견 등을 기반으로 적용하여 투약비용을 비교함²²⁾.
- 신청품과 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■ 원(100엘립타), ■■■■■ 원(200엘립타)로, 대체약제의 1일 가중 투약비용인 원(100엘립타 기준)²³⁾, ■■■■■ 원(200엘립타 기준) 대비 고가임.

○ 재정 영향²⁴⁾

- 해당적응증의 대상 환자수²⁵⁾는 약 [REDACTED]명이고, 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁷⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]억원, 3차년도에 약 [REDACTED]억원이 되고, ICS/LABA 흡입제의 대체로 인한 재정영향은 1차 년도에 약 [REDACTED]억, 3차년도에 약 [REDACTED]억이 증가할 것으로 예상됨²⁸⁾.
- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 [REDACTED]로 추후 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Genomic and Personalized Medicine , Second Edition (2013) Chapter 75. Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 2) GINA guideline 2014.(Global Initiative for Asthma)
- 3) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2014. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
- 4) 만성폐쇄성폐질환(COPD) 진료지침, 대한결핵및호흡기학회 만성폐쇄성폐질환 진료지침 개정위원회, 2014
- 5) Dry Powder Inhaler
- 6) 렐바100엘립타, 200엘립타 품목허가증
- 7) 대한천식알레르기학회 ([REDACTED])
- 8) Woodcock A, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144(4):1222-9
- 9) Bateman ED, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax. 2014 ;69(4):312-9.
- 10) Paul M. O'Byrne et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J 2014;43:773-782
- 11) Woodcock A, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144(4):1222-9
- 12) weighted mean FEV1 : determined by calculating the area under the curve (AUC) during the 24 h post-dose interval and then dividing that value by 24 h.
- 13) Dransfield et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol(100/25mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol(250/50mcg) in COPD patients. Respir Med. 2014;108:1171-9.

- 14) Dransfield MT, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):210-23.
- 15) Kerwin EM, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respir Med.* 2013 ;107(4):560-9.
- 16) Boscia JA, et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clin Ther.* 2012;34(8):1655-66.e5
- 17) Dransfield et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol(100/25mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol(250/50mcg) in COPD patients. *Respir Med.* 2014;108:1171-9.
- 18) GINA guideline 2014.(Global Initiative for Asthma)
- 19) Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guideline, updated 2014
- 20) 2014년 제12차 약제급여평가위원회 급여기준 자문위원회(회의 일자: 2014.9.25.)
- 21) 대한천식알레르기학회(), 대한결핵및호흡기학회()
- 22)
- 23) 렐바100엘립타의 경우 적응증이 천식, COPD 두가지로 각 적응증별 가중투약비용을 환자수 비중 (2014년 하반기 EDI, 신청약제의 각각 적응증별 대체약제 투여받은 실인원수)으로 가중하여 산출함.

	가중투약비용(1일)	환자수 비중	질환 가중 투약비용(1일)
천식	원	% (명)	원
COPD	원	% (명)	

※ 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 :

- 3.2. 허가 적응증이 다수인 약제의 경우 > 3.2.1. 적응증별 사용량 또는 환자수 산출이 가능한 경우
 - 약제별 대상 환자군(적응증)에 차이가 있고 이를 구분하여 산출이 가능한 경우, 사용량 또는 환자수를 근거로 적응증별 소요비용 가중
- 24) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 25) 2014년 연간 ICS/LABA 제제(fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone dipropionate/formoterol, fluticasone propionate/formoterol)를 투여 받은 환자수(EDI 청구자료)
- 26) 제약사제출 예상사용량(통)

	1차년도	2차년도	3차년도
렐바100엘립타			
렐바200엘립타			

- 27) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청약가
- 28) 재정영향 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) x 제약사제시 연간예상사용량