

약제 요양급여의 적정성 평가결과

fluticasone furoate(micronized)/umeclidinium
bromide(micronized)/vilanterol trifenate(micronized)
200 μ g/62.5 μ g/25 μ g

(트렐리지200엘립타흡입제, (주)글락소스미스클라인)

☐ 제형, 성분 · 함량:

- 1회 분무 당 fluticasone furoate(micronized)/umeclidinium bromide(micronized)(as umeclidinium)/vilanterol trifenate(micronized)(as vilanterol) 200 μ g/62.5 μ g/25 μ g

☐ 효능 · 효과

- 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2023년 제12차 약제급여평가위원회: 2023년 11월 9일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2023년 3월 31일¹⁾, 2023년 8월 25일, 2023년 10월 23일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법”에 허가받은 3제 복합 흡입제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 대체약제 대비 소요비용이 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

- 다만, 신청품과 동일성분약제(트렐리지엘립타)의 천식 급여확대가 진행되고 있어 이에 대한 고려가 필요함에 따라 협상생략기준금액을 제시하지 않음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 흡입 스테로이드제(ICS), 흡입 지속성 항콜린제(LAMA), 흡입 스테로이드/지속성 베타작용제 복합제(ICS/LABA), 흡입 스테로이드/지속성 베타작용제/지속성 항콜린제 복합제(ICS/LABA/LAMA)²⁾ 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법”에 허가된 약제로, ICS/LABA/LAMA(Inhaled Corticosteroid/Long Acting β 2-adrenoceptor Agonist/Long Acting Muscarinic Antagonist) 3제 복합제임.
- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾ 및 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서 지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 유지 요법으로 적절히 조절되지 않는 성인 천식 환자의 천식 유지 치료제로 권고 및 언급되고 있음.
 - GINA guideline(2022)에 따르면, 중간용량 혹은 고용량 ICS/LABA (Inhaled Corticosteroid/Long Acting β 2-adrenoceptor Agonist) 병용 유지 요법으로 조절되지 않는 경우(Step 4~Step 5), LAMA(Long Acting Muscarinic Antagonist) add-on 요법을 권고하고 있으며, 이 때 별도의 tiotropium를 추가하거나 또는 ICS/LABA/LAMA를 3제 복합제로 사용할 수 있음.
- [Laurie A Lee, et al.]⁷⁾ 18세 이상의 ICS/LABA⁸⁾ 병용 유지 요법으로 잘 조절되지

않는 천식 환자(n=2436)를 대상으로 한 다기관, 활성약 대조⁹⁾, 무작위 배정, 이중맹검 임상시험 결과,

- [시험자 특성] 지난 1년간 경구 corticosteroid 또는 입원을 요하는 악화를 경험하지 않은 환자의 비율은 37%, 악화를 1회 경험한 환자의 비율은 48%, 악화를 2회 이상 경험한 환자의 비율은 16%로 나타남.
- [1차 평가지표] 24주차 기저치 대비 FEV1¹⁰⁾ 변화와 관련하여 FF/VI에 UMEC 62.5 μ g 또는 31.25 μ g를 추가하여 투여하는 것은 24주차 FEV1을 유의하게 개선시켰음.
 - ✓ FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 (110mL, 95% CI: 66-153; p<0.001)
 - ✓ FF/UMEC/VI 200/62.5/25(신청품) vs. FF/VI 200/25 (92mL, 95% CI: 49-135; p<0.001)
 - ✓ FF/UMEC/VI 100/31.25/25 vs. FF/VI 100/25 (96mL, 95% CI: 52-139; p<0.0001)
 - ✓ FF/UMEC/VI 200/31.25/25 vs. FF/VI 200/25 (82mL, 95% CI: 39-125; p=0.0002)
- [2차 평가지표] 중등도 또는 중증 천식 악화의 평균 연간 발생 비율 관련하여 FF/VI에 UMEC 62.5 μ g 또는 31.25 μ g를 추가하여 투여하는 것은 중등도 또는 중증의 천식 악화 빈도를 감소시키지는 못했으나, 고용량의 FF군에서 중등 용량의 FF군 대비 중증 천식 악화 빈도가 감소했음.
 - ✓ FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25: 0.68 vs. 0.87(aRR(adjusted rate ratio) 0.78, 95% CI: 0.61-1.01, p=0.060)
 - ✓ FF/UMEC/VI 200/62.5/25(신청품) vs. FF/VI 200/25: 0.55 vs. 0.57 (aRR 0.97, 95% CI: 0.73-1.28, p=0.80)
 - ✓ FF/UMEC/VI 100/31.25/25 vs. FF/VI 100/25 : 0.76 vs. 0.87 (aRR 0.88, 95% CI: 0.68-1.13, p=0.32)
 - ✓ FF/UMEC/VI 200/31.25/25 vs. FF/VI 200/25: 0.61 vs. 0.57 (aRR 1.08, 95% CI: 0.82-1.42, p=0.60)

	FF/VI 100/25 (n=407)	FF/UMEC/ VI 100/31.25/25 (n=405)	FF/UMEC/ VI 100/62.5/25 (n=406)	FF/VI 200/25 (n=406)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 (n=404)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 (신청품) (n=408)
중증 천식 악화 발생 횟수	106	112	113	73	73	69
평균 연간 중증 천식 악화 발생률 (95% CI)	0.38 (0.30-0.49)	0.38 (0.30-0.49)	0.41 (0.32-0.52)	0.26 (0.20-0.34)	0.25 (0.19-0.34)	0.23 (0.17-0.30)

- [안전성 평가] 부작용을 경험한 시험 대상자의 비율은 각 군 간에 유사하였고, 약물과 관련된 부작용 발생 비율도 4~7%로 각 군 간에 유사하였으나, 2건은 심각한 부작용이었음.

(FF/UMEC/VI 100/31.25/25 군에서 발생한 폐색전증 1건, FF/UMEC/VI 200/62.5/25 군에서 발생한 심방세동 1건)

- ✓ 가장 흔하게 보고된 부작용은 비인두염(13~15%), 두통(5~9%), 상기도 감염(3~6%)이었음.
- ✓ 3건의 사망이 발생함.(FF/UMEC/VI 100/31.25/25 군에서 2건(폐색전증, 비대성 심근병증), FF/VI 200/25 군에서 1건(순환허탈)) 이 중 폐색전증은 시험약과 관련이 있는 것으로 조사되었음.

- 관련 학회에 따르면, 신청품은 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제로 염증 감소 및 기관지 확장 기전을 통해 천식 환자의 폐기능을 효과적으로 개선하고, 사용법이 간편하여 복약 순응도를 개선시키므로 급여 타당성이 충분하다는 의견¹¹⁾과 유럽 허가를 받지 못 했으므로 급여 적용에 신중을 기할 필요가 있다는 의견¹²⁾이 제시됨.

○ 비용 효과성

- 현행 대체약제 급여기준 및 신청품의 설정된 급여기준, 가이드라인 등을 고려하여 신청품과 동일한 ICS/LABA/LAMA 복합제인 고용량 IND/GLY/MF 복합제(150/50/160)를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 신청품의 1개월(30회) 소요비용(■원)은 대체약제 가중 1개월(30회) 소요비용(■원) 대비 저가로, 비용효과적임.

○ 재정 영향¹³⁾

- 제약사 제출 예상사용량¹⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁵⁾ 1차년도 약 ■억원, 3차년도 약 ■억원이고, 대체약제의 대체로 인한 재정 증분은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 2개국(미국, 일본) 약가집에 수재되어 있음

References

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 본 약제급여기준 소위원회는 기결정신청 시에 개최되었음.
- 2) 천식 흡입제 분류

분류	성분
ICS 단일제	Fluticasone furoate
LAMA 단일제	Tiotropium bromide
ICS/LABA 복합제	Fluticasone propionate + Formoterol fumarate dihydrate
	Fluticasone furoate + Vilanterol trifenate
	Beclomethasone dipropionate + Formoterol fumarate dihydrate
	(Micronized) Budesonide + Formoterol fumarate dihydrate
	Fluticasone propionate + Salmeterol xinafoate
	Mometasone furoate + Indacaterol acetate
ICS/LABA/LAMA 복합제	(Micronized) Budesonide + Salmeterol xinafoate
	Fluticasone propionate + Vilanterol trifenate + Umeclidinium bromide ^{제1}
	Mometasone furoate + Indacaterol acetate + Glycopyrronium bromide

- 주1. 식약처 허가는 만성폐쇄성폐질환, 천식 모두에 허가되었으나, 급여기준(고시 제2021-152호(약제), (2021.6.1. 시행)) 상 천식에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
- 3) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7e, 2022 > Chapter 62. Asthma: Diagnosis and Management
 - 4) Conn's Current Therapy 2023 > Asthma in Adolescents and Adults
 - 5) 천식 진료지침 2022 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회. 2022.
 - 6) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Global Initiative for Asthma(GINA).
 - 7) Laurie A Lee, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med. 2021 Jan;9(1):69-84.
 - 8) ICS: Inhaled Corticosteroid), LABA: Long Acting β 2-adrenoceptor Agonist
 - 9) 대상 환자 수

시험군(환자 수)				대조군(환자 수)	
FF/UMEC/VI 100/31.25/25	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	FF/UMEC/VI 200/31.25/25	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 (신청품)	FF/VI 100/25	FF/VI 200/25
405	406	404	408	407	406

* FF: fluticasone furoate, UMEC: umeclidinium, VI: vilanterol

- 10) 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)
- 11) 대한천식알레르기학회()
- 12) 대한결핵 및 호흡기학회()
- 13) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 14) 제약사 제출 예상 사용량
1차년도 - 통, 3차년도 - 통
- 15) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가