

리알트리스나잘스프레이액 18mL,31mL((주)유한양행)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1mL 중 올로파타딘 6mg, 모메타손푸로에이트 0.25mg
제형 및 성상	흰색의 현탁액이 일정량씩 분무되는 불투명한 플라스틱 용기에 든 비강 분무액
효능·효과	성인 및 12세 이상 청소년: 계절 알레르기비염 증상의 치료
용법·용량	계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공에 2번씩 분무하십시오. 비강 내 투여로만 사용하십시오. 사용하기 전 용기를 잘 흔들어 주십시오. 처음 사용 시 6번 분무하고, 14일 이상 사용되지 않은 경우 2번 분무하거나 미세한 약액이 분무 될 때까지 분무하여 주십시오. 눈이나 구강으로는 분무하지 마십시오. 나자케어리알트리스 나잘스프레이액은 비강 내 적용하는 점비현탁제입니다. 펌프를 1회 누를 때마다 0.1mL 현탁액이 분무되며, 올로파타딘염산염 0.665mg(올로파타딘으로서 0.6mg)과 모메타손푸로에이트 0.025mg을 포함하고 있습니다.
의약품 분류	132(이비과용제), 전문의약품
품목허가일	2020년 6월 22일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 알레르기성 비염(Allergic rhinitis, AR)
 - 알레르기성 비염은 type 2 T helper cell에 의해 유도되는 IgE 매개 과민반응으로 재채기, 콧물, 비강 소양증 및 율혈 증상이 나타나고 환자의 약 2/3에서 가려움증, 눈물을 포함한 눈 증상이 나타남. 수면방해, 집중력 장애, 학습장애 등 성인과 소아 모두 삶의 질에 영향을 미치는 만성질환임.¹⁾²⁾

(2) 약제 특성

- 신청품은 12세 이상 청소년 및 성인에서 “계절 알레르기비염 증상의 치료”로 허가받은 비강분무 스프레이제로, H1 수용체에 histamine과 경쟁적으로 작용하는 2세대 항히스타민제와 항염증 작용을 하는 코르티코스테로이드의 복합제임

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서³⁾⁴⁾에서는 계절성 알레르기비염 환자의 치료로 비강내 스테로이드(INCS), 비강내 항히스타민제(INAH) 등을 소개하고 있고, 가이드라인⁵⁾⁶⁾에 따르면 12세 이상의 중등도/중증 지속성 계절성알레르기비염환자(VAS≥5/10)의 코증상을 완화시키기 위해 INCS⁷⁾와 INAH⁸⁾의 병용투여를 추천하고 있음

1) Ferri's Clinical Advisor 2022, 105-106.e1

2) Middleton's Allergy: Principles and Practice, 40, 636-658.e1

3) Goldman-Cecil Medicine, 398, 2548-2556.e2, 2020. Approach to the Patient with Nose, Sinus, and Ear Disorders TREATMENT

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e Allergic Rhinitis

5) AAAAI/ACAAI Joint Task Force Practice Parameters 2020

6) Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence

7) Intranasal corticosteroid(INCS) 비강분무 스테로이드제

8) Intranasal antihistamine(INAH) 비강분무 항히스타민제

(4) 임상시험 결과

○ [활성약 대조 3상 시험]⁹⁾ 계절성 알레르기 비염환자(n=278)를 대상으로 러시아 6개 도시의 9개 기관에서 신청품군, 대조군(azelastine/mometasone)으로 무작위 배정, 공개 임상 3상 연구를 수행한 결과,

- 1차 평가지표로 baseline 대비 14일간의 치료기간 동안 신청품군과 대조군의 총 비증상 반영점수(rTNSS)¹⁰⁾ 평균 변화의 차이는 0.3815(90% CI -0.6979; 0.06509, p=0.0476)로 대조군 대비 비열등성 입증에 통계적으로 유의한 결과를 보임

1차 평가지표(rTNSS)		신청품군	대조군 (Azelastine/mometasone)	rTNSS변화의 추정 LSM 차이	p value
LSM	MMRM분석	-5.4136	-5.0321	0.3815	p=0.0476
	ANCOVA분석	-5.2521	-4.8750	0.3771	p=0.0400

- 2차 평가지표인 baseline 대비 14일간의 치료기간 동안 총 비증상 즉각점수(iTNSS)¹¹⁾ 평균 변화는 LOCF ANCOVA분석 결과, 신청품과 대조군의 차이는 0.3687(95% CI -0.7213; - 0.01615, p=0.0405)로 유의한 감소 결과를 보였지만, MMRM 분석 결과 0.3599(95% CI -0.7298; 0.009966, p=0.0565)로 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임
- 안전성 평가결과, 신청품군 44명(31.88%), 대조군 47명(33.57%)에서 이상반응이 보고되었으며 대부분 경증에서 중등도로 나타남

9) Nenasheva N.M. et al. Efficacy and safety of the combination medication GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: a Russian multicenter randomized open-label clinical trial *Nenasheva N.M.* _Practical Allergology. 2021 No.1. P.66-77

10) rTNSS(총 비증상 반영점수, reflective Total Nasal Symptom Score) : 지난 12시간동안의 콧물, 코막힘, 코가려움, 재채기 등 4개의 코관련 증상의 합(최대 12점)

종류 \ score	3	2	1	0
Sneezing (하루평균 재채기횟수)	11회 이상	6-10회	1-5회	0회
Rhinorrhea (하루평균 코푸는 횟수)	11회 이상	6-10회	1-5회	0회
Obstruction (코막힘과 구강호흡의 정도)	코막힘이 아주 심하고 하루 중 구강호흡이 많다	코막힘이 심하고 간혹 구강호흡이 있다	코는 막히나 구강호흡은 없다	없다
Itching (생활에 불편한 정도)	너무 심해서 하루 종일 코를 만져야 한다	1과 3의 중간	별로 불편하지 않다	없다

11) iTNSS(총 비증상 즉각점수, instantaneous Total Nasal Symptom Score) : 다음 투약 직전의 콧물, 코막힘, 코가려움, 재채기 등 4개의 코관련 증상의 합(최대 12점)

○ [위약 및 활성약 대조 2상 시험]¹²⁾ 계절성알레르기비염 18~65세 성인환자(n=180)를 대상으로 1일 1회 및 1일 2회 투여별 신청품군, olopatadine 투여군, azelastine+fluticasone 복합제(AzeFlu)군과 위약군으로 이중맹검, 무작위배정으로 2상 임상시험 한 결과,

- 1차 평가지표로 총 비증상 즉각점수(iTNSS)의 평균 변화는 1일 1회 및 1일 2회 신청품군이 위약 대비 차이가 각각 -3.60(95% CI-4.89 to -2.30, p<0.0001)과 -3.05(95% CI-4.35 to -1.76, p<0.0001)로 모두 개선을 보임
- 2차 평가지표로 1일 1회 및 1일 2회 신청품군이 olopatadine군 대비 총 비증상 즉각점수(iTNSS)의 평균 변화는 모두 개선을 보였고(p<0.001, p<0.0001), Azeflu군과 비교해서는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 포함함(p=0.44, p=0.12)

treatment	least squares mean difference [LSMD]	p value
1일2회 신청품 vs Olopatadine	-2.94 (95% CI, -4.23 to -1.64)	p<0.0001
1일1회 신청품 vs Olopatadine	-2.39 (95% CI, -3.69 to -1.10)	p<0.001
1일2회 신청품 vs Azeflu	-1.09 (95%CI, -2.46 to 0.28)	p=0.12
1일1회 신청품 vs Azeflu	-0.53 (95% CI,-1.90 to 0.83)	p=0.44

- 안전성 평가 결과 이상반응은 신청품군과 대조군에서 유사하였으며 대부분 경증에서 중등도로 나타났고 가장 많이 나타난 이상반응은 두통과 미각장애임

○ [위약 및 활성약 대조 3상 시험-①]¹³⁾ 계절성알레르기비염 성인환자(n=1,180)를 대상으로 신청품군(n=302), olopatadine군(n=297), mometasone군(n=294), 위약군(n=287)으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험 한 결과,

- 1차 평가지표로 총 비증상 반영점수(rTNSS) 평균 변화는 위약 대비 개선된 결과를 보였고(LSMD¹⁴⁾ -0.98, 95% CI -1.38 to -0.57, p<0.001), olopatadine군과 비교해서도 개선된 결과를 보임(LSMD -0.61, 95% CI -1.01 to -0.21, p=0.003), mometasone군 대비해서는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임(LSMD -0.39, 95% CI -0.79 to 0.01, p=0.059)
- 2차 평가지표로 총 비증상 즉각점수(iTNSS)의 baseline 대비 평균변화는 위약군(p<0.001), olopatadine군(p=0.005), mometasone군(p=0.041)대비해서 모두 개선된 결과를 보임

12) Piyush Patel, MD et al. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. American College of Allergy, Asthma & Immunology 2018 1081-1206

13) Frank C. Hampel, M.D. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 40:261-272, 2019

14) LSMD(least squares mean difference)

- 안전성 평가결과, 치료 유발 부작용(TEAEs)¹⁵⁾발생률은 신청품군 12.9%, olopatadine 군 12.5%, mometasone군 7.1%, 위약군 9.4%로 나타났고, 7명이 이상반응으로 시험을 중단했지만 심각한 이상반응(SAE)은 보고되지 않음

○ [위약 및 활성약 대조 3상 시험-②]¹⁶⁾ 12세 이상의 2년 이상 계절성알레르기비염의 병력이 있는 1,176명의 환자를 대상으로 신청품군, olopatadine군, mometasone군, 위약군으로 무작위 배정하여 3상 임상시험 한 결과,

- 1차 평가지표로 위약 대비 baseline에서부터 치료종료시점까지 rTNSS 평균 변화 차이는 -1.09(95% CI -1.49 to -0.69, $p<0.001$), olopatadine 대비 -0.44(95% CI -0.84 to -0.05, $p=0.03$), mometasone 대비 -0.47(95% CI -0.86 to -0.08, $p=0.02$)로 모두 개선된 결과를 보임
- 2차 평가지표로 baseline에서부터 치료종료시점까지 iTNSS의 평균변화는 신청품군이 위약($p<0.001$), olopatadine($p=0.04$), mometasone($p=0.008$) 대비 모두 개선된 결과를 보임
- 안전성 평가결과, 139명(11.8%)에서 1개 이상의 TEAE가 발생했고 대부분 경증 또는 중등증으로 코불편감, 미각장애, 코피, 상기도감염 등이 나타남

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁷⁾¹⁸⁾에서는 신청품은 기존의 등재약품과 동일하게 비강분무스테로이드와 2세대 항히스타민제라는 동일 범주의 성분을 포함하고 있으므로 기등재 되어 있는 유사 복합제들에게 적용된 보험급여의 기준을 동일하게 적용하는 것이 타당하다고 판단함

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “성인 및 12세 이상 청소년에서 계절 알레르기비염 증상의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 mometasone furoate/azelastine hydrochloride, fluticasone propionate/azelastine hydrochloride가 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의

15) Treatment-emergent adverse events(TEAEs)

16) Gary N. Gross, MD et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. American College of Allergy, Asthma & Immunology 2019 1081-1206

17) 대한천식알레르기학회()

18) 대한이비인후과학회()

요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2021년 2월 19일, 2021년 10월 15일)

구분	세부인정기준 및 방법
[132] olopatadine /mometasone furoate (품명: 리알트리스나잘스프레이액(18mL, 31mL))	허가사항 범위(성인 및 12세 이상 청소년의 계절 알레르기비염) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 1개국(영국)¹⁹⁾의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

– 검색되지 않음

19) 영국에 등재된 함량은 240dose임