

아뉴이티 100, 200 엘립타 ((주)글락소스미스클라인)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	플루티카손푸로에이트 100 마이크로그램 플루티카손푸로에이트 200 마이크로그램
제형 및 성상	흰색가루가 충전된 블리스터가 규칙적으로 분포되어 있는 1개의 스트립이 플라스틱 용기에 장착된 정량 분무용 흡입제
효능·효과	12세 이상 소아 및 성인에서 천식의 유지 치료
용법·용량	이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 경구로 1회 흡입한다. 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 이 약은 반드시 경구 흡입으로만 투여해야 하며 이 약 흡입 후 입안을 물로 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다. 이 약의 시작용량은 환자의 천식 중증도에 따라 선택한다. 흡입용 코르티코스테로이드를 투여 받지 않은 환자의 경우, 일반적으로 시작용량은 100 μ g이 권장된다. 이외 환자의 경우, 이전의 천식 치료 요법 및 질환의 중증도에 따라 시작용량을 선택해야 한다. 치료 2주 후 이 약 100 μ g에 반응하지 않는 환자의 경우, 200 μ g으로 용량 증가 시 추가적으로 천식이 조절될 수 있다. 이 약의 최대 권장 용량은 1일 200 μ g이다.
의약품 분류	222 (진해 거담제): 전문의약품
품목허가일	2016년 11월 30일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 한국천식진료지침(2015)¹⁾

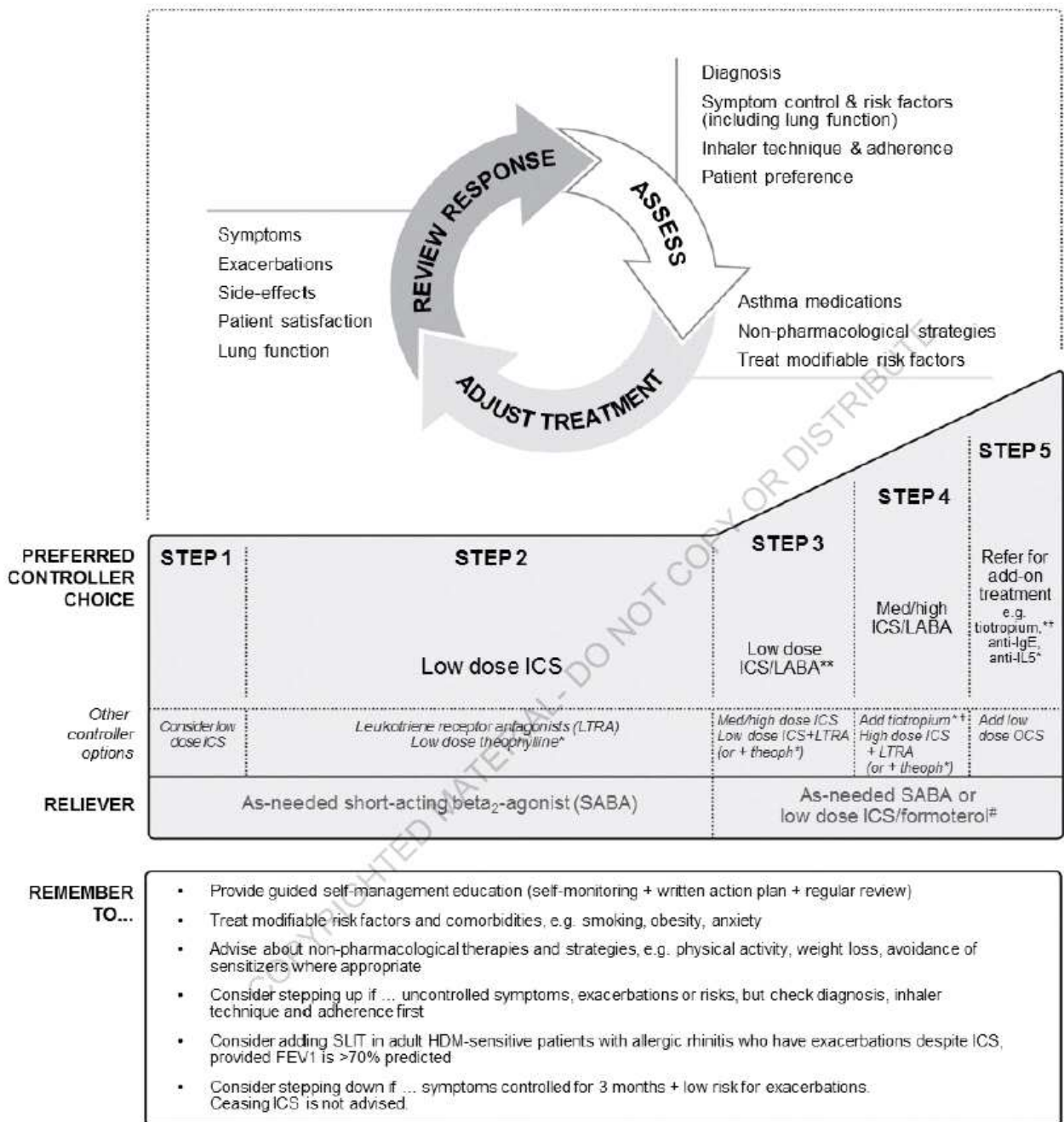
- 약물치료

- 천식 치료에 흡입스테로이드를 권고함(근거수준 높음, 강하게 권고함)
 - ✓ 흡입스테로이드는 천식 증상을 감소시키고, 삶의 질을 호전시키며, 폐기능을 개선시키고, 기도과민성을 감소시키고, 기도염증을 조절하며, 악화의 빈도와 중증도를 감소시키고, 천식으로 인한 사망을 감소시킴
- 효과적인 천식조절을 위하여 흡입스테로이드의 용량을 증가시키는 것 보다는 다른약제를 추가하는 것이 더 선호됨
- 흡입스테로이드 천식 조절이 안되면 흡입지속성베타작용체를 추가함(근거수준 높음, 강하게 권고함)
 - ✓ 흡입지속성베타작용체를 추가하는 것이 흡입스테로이드 단독 요법에 비해 천식 조절 상태에 더 빨리 도달하고, 천식 증상, 야간 증상을 감소시키고, 폐기능을 호전시키며, 흡입속효성베타작용제의 사용을 감소시키며, 천식 악화의 발생을 줄이고, 천식 관련 입원 위험을 감소시킴
- 흡입스테로이드로 잘 조절이 되지 않는 경우에, 항류코트리엔제를 추가하면 증상 조절에 도움이 되지만, 스테로이드 용량을 줄이고 추가하여야함.
 - ✓ 항류코트리엔제는 류코트리엔수용체 길항제인 montelukast, pranlukast, zafilukast 등과 류코트리엔 합성 억제제인 zileuton이 있으며 기침을 줄이고, 폐기능을 호전시키고, 기도염증을 감소시키며, 천식 악화를 감소시킴
- 천식 조절이 잘 되지 않는 경우, 경구스테로이드를 장기간 (2주 이상) 사용하는 경우가 있음. 부작용 위험이 커서 사용을 자제하여야 하며 천식환자에서 전신스테로이드의 사용보다 장기간 흡입스테로이드의 사용이 치료 지수 (therapeutic index)가 더 좋은 것으로 알려짐

1) 한국천식진료지침 2015

○ GINA guideline(2017)²⁾

- GINA 가이드라인에서는 아래와 같이 1단계에서 5단계까지 천식 치료법을 권장하고 있으며, 2단계에서 흡입스테로이드를 Evidence A 수준으로 권장하고 있으며, 천식증상조절, 폐기능 개선, 삶의 질 개선 및 천식악화와 입원률/사망률을 감소 시키는 것으로 언급하고 있음. 1,3,4단계에서도 다양한 dose의 흡입스테로이드 단독 또는 타 약제와의 병용을 other option으로 권고하고 있음.



(2) 약제 특성

- 신청품은 “12세 이상 소아 및 성인에서 천식의 유지 치료”로 허가받은 약제임.
 - 신청품의 주성분인 fluticasone furoate (FF)은 fluticasone propionate (FP)의 염변경 물질이 아님. FF의 furoate ester는 약효 물질의 필수적인 부분이며, fluticasone 스테로이드 backbone에 공유결합으로 연결되어있음. FF와 FP는 구조적으로 관련성이 있지만, ester moiety에 차이가 나고, 따라서 binding affinity에도 차이가 나는 약물역학적, 약물동력학적 특성이 차이가 나는 서로 다른 물질임³⁾.
 - 신청품은 천식치료에 사용되는 흡입 스테로이드로서, 기존 흡입 스테로이드의 1일 2~4회 흡입과는 차별화 된 1일 1회 용법임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서는 천식 치료에 흡입 스테로이드제를 사용하는 것으로 되어있으며, 국내·외 가이드라인⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 천식 치료의 모든 단계에서 흡입 스테로이드제를 권고하고 있음

(4) 임상시험 결과

- [메타분석]¹⁰⁾ 12세 이상 환자를 대상으로 신청품 (FF) 100 μ g 투여군 (1일 1회)과 fluticasone propionate (FP) 250 μ g 투여군 (1일 2회, DPI)을 비교한 두 개의 독립된 위약대비, 무작위 배정 비교연구¹¹⁾를 메타분석한 결과,
 - 1차 평가변수는 baseline 대비 pre-dose FEV1의 변화값¹²⁾으로, 두 투여군의 변화값의 차이값은 통계적으로 유의한 차이가 없었음 (치료군간 차

3) PBAC 평가결과 (2017.03)

4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13 Edition. 2017

5) Current Diagnosis & Treatment Pediatrics, 23 edition. 2014

6) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5 edition. 2015

7) 한국천식진료지침 2015

8) GINA 가이드라인 2017

9) SIGN 가이드라인 2016

10) Tomlinson et al. Comparative meta-analysis of the efficacy of once-daily fluticasone furoate 100mcg versus twice daily fluticasone propionate 250mcg in adolescents and adults with persistent asthma. Lung (2017) 195:571-574

11) FFA109685; NCT00603278 (FF 100mcg 투여군(n=105), FP 250mcg 투여군(n=100), FFA112059; NCT01159912 (FF 100mcg 투여군(n=114), FP 250mcg 투여군(n=114))

12) FEV1: 1초 강제 호기량

이: -1.7mL [95% CI $-80.4, +77.0$], $P=0.9664$). 신청품 투여군은 FP 투여군 대비 비열등 마진 200mL 기준을 만족하여 비열등성을 입증하였음

○ [무작위 대조 연구]¹³⁾ 12주간 흡입스테로이드 (ICS±LABA)를 최소 4주 이상 유지 용량으로 사용한 12세 이상의 천식 환자¹⁴⁾를 대상으로, 신청품 (FF) 200mcg 투여군 (1일 1회) ($n=194$), fluticasone propionate (FP) 500mcg 투여군 (1일 2회) ($n=195$), fluticasone furoate (FF)/ vilanterol (VI) $200/25\text{mcg}$ 투여군 (1일 2회) ($n=197$)으로 무작위배정, 다기관, 이중 맹검 임상 3상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과,

- 1차 평가변수는 baseline 대비 pre-dose FEV1의 변화값으로 24주 후 모든 투여군에서 baseline 대비 개선효과를 보임. FF/VI 투여군은 FF, FP 투여군 대비 유의성 있는 개선 효과를 보였으며 ($P<0.001$), FP 투여군 대비 신청품인 FF 투여군의 baseline 대비 pre-dose FEV1의 변화값 효과 차이는 18mL [95%CI $-66, 102$]으로 비열등성 마진 125mL 이내로 비열등성을 입증하였음
- 치료 중 이상반응은 모든 투여군에서 유사한 수준 (40-50%)이었으며, 비인두염과 두통이 가장 빈번이 발생함.

○ [무작위 대조 연구]¹⁵⁾ 12주간 흡입스테로이드 (ICS±LABA)를 최소 4주 이상 유지 용량으로 사용한 12세 이상의 천식 환자¹⁶⁾를 대상으로, 신청품 (FF) 100mcg 투여군 (1일 1회) ($n=114$), fluticasone propionate (FP) 250mcg 투여군 (1일 2회) ($n=114$), 위약군($n=115$)으로 무작위배정, 다기관, 이중맹검 임상3상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과,

- 1차 평가변수는 baseline 대비 pre-dose evening FEV1의 변화값으로 24주 후 FF, FP 투여군 모두에서 baseline 대비 개선효과를 보임. FF, FP 투여군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였으며 ($P=0.009$, $P=0.011$), FF와 FP 투여군의 효과 차이는 유사함을 보임.
- 이상반응, 약물 관련 이상반응, 치료 중 이상반응은 FF군에서 FP군, 위약군 대비 더 많이 발생하였지만, 이상반응으로 인한 투여중단은 유사하

13) O'Byrne et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J 2014;43:773-782

14) 기관지 확장제 사용 전 1초 강제호기량 (pre-bronchodilator FEV1)이 예측치의 40-90%이고, albutamol/salbutamol 흡입 후 FEV1 변화가 12%이상인면서 200ml 이상인 환자

15) Lotvall et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100mcg once-daily in patients with persistent asthma: A 24-week placebo and active-controlled randomised trial. Respiratory Medicine, 2014; 108:41-49

16) 기관지 확장제 사용 전 1초 강제호기량 (pre-bronchodilator FEV1)이 예측치의 40-90%이고, albutamol/salbutamol 흡입 후 FEV1 변화가 12%이상인면서 200ml 이상인 환자

였고 (위약군: 2명, FF군: 3명, FP군: 3명), 약물 관련 심각한 이상반응은 없었음.

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁷⁾¹⁸⁾에서는 신청품이 GINA 가이드라인에서도 기존 치료제와 비교하여 동등한 수준으로 권장되고 있고, 기존 치료제와 비교하여 임상적 유용성을 입증하였을 뿐만 아니라 1일 1회 흡입 용법으로 기존 치료제와 비교해 사용이 매우 편리하기 때문에, 환자의 복용순응도 개선을 통한 추가적인 치료효과도 기대할 수 있다는 의견임. 임상적 유용성, 사용의 편리성 및 가이드라인 권고 수준 등을 고려해 볼 때 급여함이 타당하다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “12세 이상 소아 및 성인에서 천식의 유지 치료”로 허가받은 약제로, 동일한 적응증에 허가받은 흡입 스테로이드 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 아니함

(7) 급여기준 검토 결과

- 약제급여기준 소위원회, 2017년 11월 22일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[222] Fluticasone furoate 흡입제 (품명:아뉴이티10 0엘립타 등)	허가사항 범위(12세 이상 소아 및 성인에서 천식의 유지 치료) 및 [일반원칙] 기관지천식 치료용 흡입제 “세부사항” 범위 내에서 요양급여를 인정함.

17) 대한천식알레르기학회()

18) 대한결핵 및 호흡기학회()

(8) 제외국 약가집 수재현황

- 신청품은 미국, 일본, 스위스 약가집에 수재되어 있음

- 제외국 평가결과
 - PBAC, CEDAC 에서는 천식 유지요법으로 급여 등재를 권고하고 있으며, NICE, SMC에서는 검색되지 않음.