

트렐리지200엘립타흡입제(플루티카손푸로에이트/유메클리디늄브롬화물/빌란테롤트리페나테이트)((주)글락소스미스클라인)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	플루티카손 푸로에이트(미분화) 200 μ g 유메클리디늄 브롬화물(미분화) 74.2 μ g (유메클리디늄으로서 62.5 μ g) 빌란테롤 트리페나테이트(미분화) 40 μ g (빌란테롤로서 25 μ g)
제형 및 성상	흰색가루가 충전된 2개의 블리스터 스트립이 플라스틱 용기에 장착된 정량 분무용 흡입제
효능·효과	성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법
용법·용량	이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다. 이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 하며, 이 약 흡입 후 입안을 물로 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다. 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 규칙적으로 사용하도록 한다. 만약 이 약의 투여 간격 사이에 증상이 발생하면, 즉각적인 증상 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다. 환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 의학적 조언을 통해서만 용량을 변경해야 한다. 1. 성인 플루티카손푸로에이트 100μg + 유메클리디늄 62.5μg + 빌란테롤 25μg을 1일 1회 흡입하거나 또는 플루티카손푸로에이트 200μg + 유메클리디늄 62.5μg + 빌란테롤 25μg을 1일 1회 흡입한다. 플루티카손푸로에이트 + 유메클리디늄 + 빌란테롤 100/62.5/25μg 및 200/62.5/25μg은 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다. 환자의 이전 치료요법(흡입용 코르티코스테로이드 용량)을 고려하여 천식 증상을 조절할 수 있는 적절한 용량을 선정한다. 저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 시작용량으로 플루티카손푸로에이트 100μg + 유메클리디늄 62.5μg + 빌란테롤 25μg이 고려되어야 한다. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 플루티카손푸로에이트 200μg + 유메클리디늄 62.5μg + 빌란테롤 25μg이 고려되어야 한다. 만약 환자가 플루티카손푸로에이트 + 유메클리디늄 + 빌란테롤 100/62.5/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/62.5/25μg으로 용

	량 증가를 고려할 수 있으며 200/62.5/25μg으로 적절히 조절되지 않는 환자는 의학적 판단에 따라 다른 치료방안을 모색하여야 한다. 2. 소아 만 18세 미만 소아의 천식 치료에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다. 3. 고령자 (>65세) 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 4. 신장애헌자 신장애헌가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 앒다. 5. 간장애헌자 간장애헌 환자는 코르티코스떼로이드 관련 전신 이상 반응의 위험이 증가할 수 있으므로 간장애헌 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 증등도 및 중증의 간장애헌 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/62.5/25μg이다.
의약품 분류	229(기타의 호흡기관용약) / 전문의약품
품목허가일	2022년 9월 26일
주요허가조건	[약사법 제32조] 및 [의약품등의 안전에 관한 규칙] (총리령) 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상약품임 - 재심사기간: 2022.09.26. ~ 2024.5.10.(6년 잔여) - 재심사신청기간: 2024.05.11. ~ 2024.8.10. 2. 신약 등의 재심사기준을 준수할 것 3. 위해성관리계획을 승인받은대로 실시하고 그 결과를 매년 보고할 것 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 앒을 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 천식(asthma)¹⁾²⁾

- **(정의)** 천식은 만성기도염증을 특징으로 다양한 임상특징을 나타내는 질환으로, 가변적인 호기 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡 곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 것으로 정의됨.
- **(진단)** 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 전형적인 임상 증상과 폐기능 검사 등을 통해 가변적 호기 기류제한을 확인함으로써 진단 가능함.
- **(조절의 평가)** 천식 치료 목적에 도달한 후에는 장기간 조절 상태를 유지해야 함. 천식조절의 평가는 임상증상(주간 증상, 야간 증상, 증상완화제 사용, 폐기능)의 조절 뿐 만 아니라 급성 악화, 폐기능의 급속한 저하 및 치료에 따른 부작용 등 기대되는 향후 위험요소까지 포함해야 함.

천식증상조절			천식 증상 조절 정도		
지난 4주 간의 증상			조절 천식	일부 조절 천식	조절되지 않는 천식
- 일주일간 3회 이상의 주간천식 증상	있음 □	없음 □			
- 천식으로 인한 야간수면방해	있음 □	없음 □	4항목	1-2 항목	3-4 항목
- 일주일에 3회 이상 SABA 증상완화제 사용	있음 □	없음 □	모두 없음	있음	있음
- 천식으로 인한 활동 제한	있음 □	없음 □			

(그림) 천식증상 조절의 평가

- **(치료 목표)** 천식의 치료 목표는 적절한 증상조절과 정상적인 활동수준의 유지, 천식에 의한 사망, 급성악화, 지속적인 기류제한, 치료 부작용 발생 위험성의 최소화임.
- **(단계별 치료전략)** 조절에 근거한 천식치료에서 약물치료 및 비약물치료는 평가, 치료, 검토를 포함하는 연속적인 주기 내에서 조정됨. 장기간의 천식 치료를 위한 약물의 선택은 다음 3가지 주된 범주로 나뉨.
 - **조절제:** 규칙적인 유지치료를 위해 사용됨. 기도 염증을 감소시키고, 증상을 조절하며, 천식의 급성악화나 폐기능 저하 등의 위험성을 감소시킴.
 - **증상완화제:** 급성악화와 같은 돌발적 증상 악화시 증상 완화를 위해 사용됨. 증상완화제 사용을 줄이고, 증상완화제를 사용하지 않는 것이 천

1) 천식 진료지침 2022 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회. 2022.

2) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Global Initiative for Asthma(GINA).

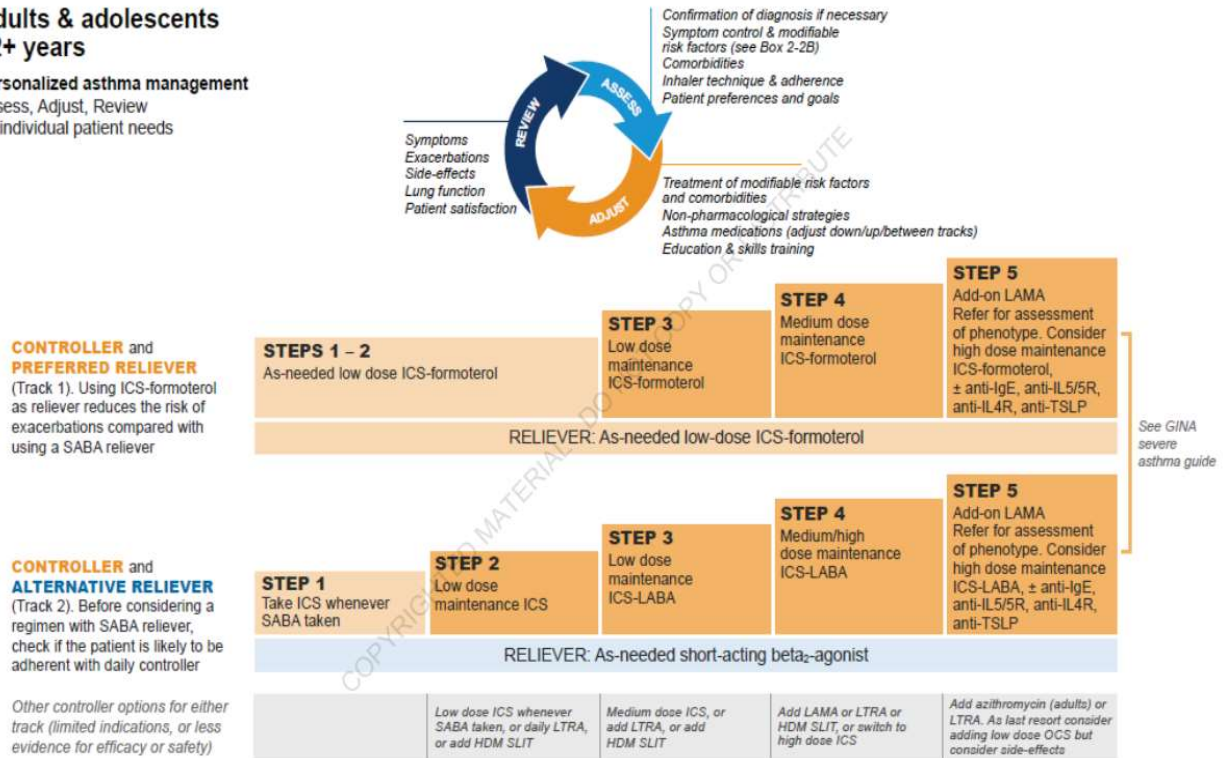
식 관리의 중요한 목표임.

- 중증 천식 환자에서 부가적 치료: 고용량 흡입스테로이드-지속성흡입베타작용제의 적절한 사용과 교정 가능한 위험 인자의 치료에도 불구하고 천식 증상의 지속 혹은 급성악화가 동반될 때 고려함.

Box 3-5A. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



HDM: house dust mite; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist; SLIT: sublingual immunotherapy. For recommendations about initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 3-4A (p.55) and 3-4B (p.56). See Box 3-6, p.63 for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents.

(그림) 증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

(2) 약제 특성³⁾

- 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.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾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.

3) 신청품 식약처 허가사항(2022.9.26.)

4) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7e, 2022 > Chapter 62. Asthma: Diagnosis and Management

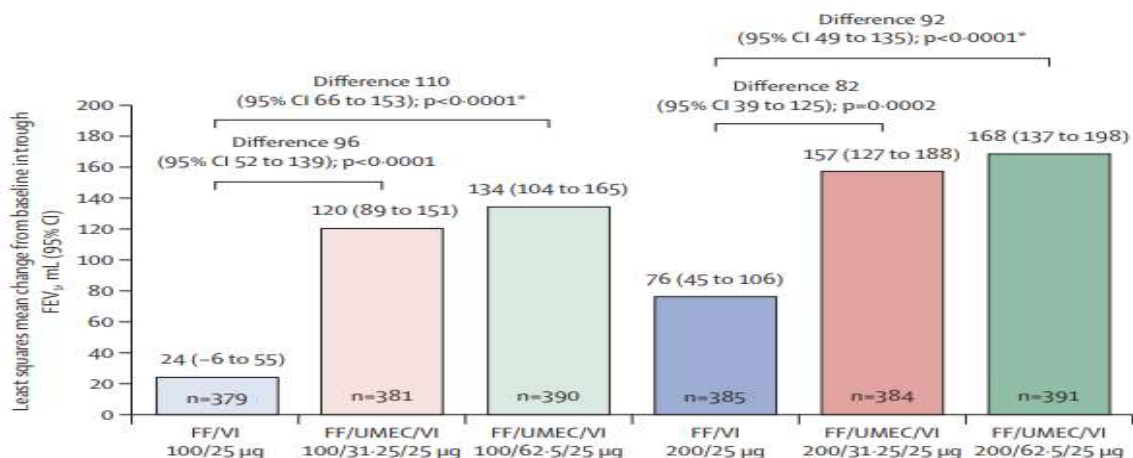
5) Conn's Current Therapy 2023 > Asthma in Adolescents and Adults

6) 천식 진료지침 2022 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회. 2022.

7) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Global Initiative for Asthma(GINA).

(4) 임상 연구 결과

- [Laurie A Lee, et al.]⁸⁾ 18세 이상의 ICS/LABA⁹⁾ 병용 유지 요법으로 잘 조절되지 않는 천식 환자(n=2436)를 대상으로 한 다기관, 활성약 대조¹⁰⁾, 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 FEV₁¹¹⁾ 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 FF군

8) 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.

9) ICS: Inhaled Corticosteroid), LABA: Long Acting β 2-adrenoceptor Agonist

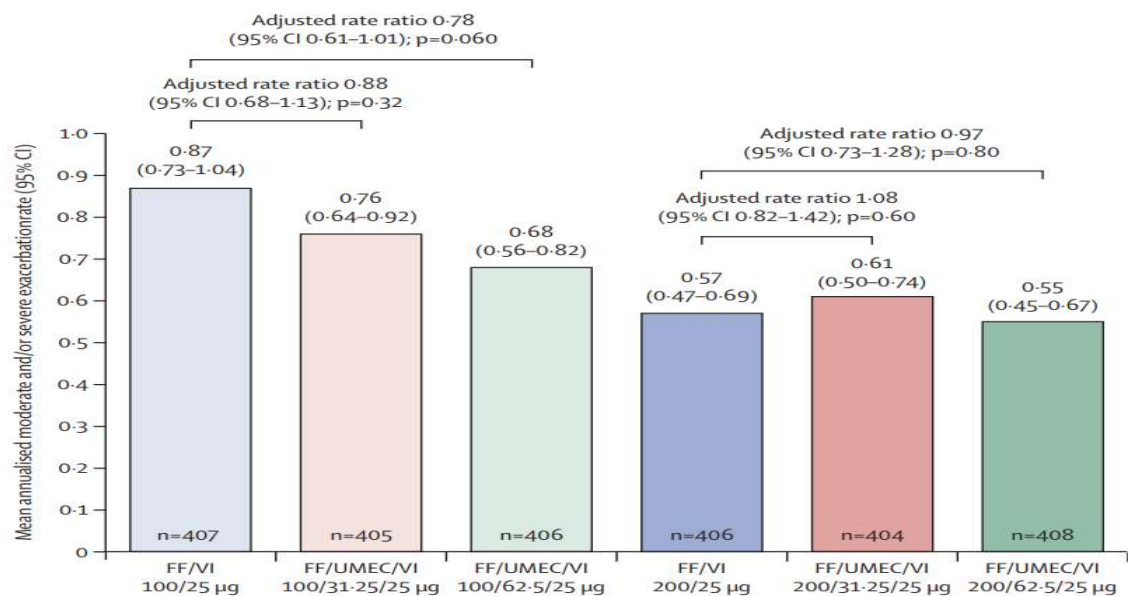
10)	시험군(환자 수)				대조군(환자 수)	
	FF/UMEC/VI 100/31.25/25	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	FF/UMEC/VI 200/31.25/25	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 (신청품)	FF/VI 100/25	FF/VI 200/25
	405	406	404	408	407	406

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

11) 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)

에서 중등 용량의 FF군 대비 중등 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/M 100/25 (n=407)	FF/UMEC/M 100/31.25/25 (n=405)	FF/UMEC/M 100/62.5/25 (n=406)	FF/M 200/25 (n=406)	FF/UMEC/M 200/31.25/25 (n=404)	FF/UMEC/M 200/62.5/25 (신청품) (n=408)
중등 천식 악화 발생 횟수	106	112	113	73	73	69
평균 연간 중등 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(폐색전

증, 비대성 심근병증), FF/VI 200/25 군에서 1건(순환허탈)) 이 중 폐색전증은 시험약과 관련이 있는 것으로 조사되었음.

(5) 학회 의견

- 관련 학회에 따르면, 신청품은 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제로 염증 감소 및 기관지 확장 기전을 통해 천식 환자의 폐기능을 효과적으로 개선하고, 사용법이 간편하여 복약순응도를 개선시키므로 급여 타당성이 충분하다는 의견¹²⁾과 유럽 허가를 받지 못 했으므로 급여 적용에 신중을 기할 필요가 있다는 의견¹³⁾이 제시됨.

12) 대한천식알레르기학회(대알학 제2022-130호, 제2023-105호, 2022.12.5., 2023.8.27.)

13) 대한결핵 및 호흡기학회(결학 제2022-439호, 2022.12.8.)

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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)¹⁴⁾ 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.

14)

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 (Micronized) Budesonide + Salmeterol xinafoate
ICS/LABA/LAMA 복합제	Fluticasone propionate + Vilanterol trifenate + Umeclidinium bromide ^{주1)} 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2023년 10월 23일

구 분	세부인정기준 및 방법
[229] Vilanterol trifenate + Umeclidinium + Fluticasone furoate 흡입제 (품명: 트렐리지200 엘립타 흡입제)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 중간 또는 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 지속성 흡입 베타-2 작용제의 병용 유지요법에도 불구하고 12개월 이내에 한 번 이상 중증의 악화 경험이 있는 성인 천식환자에게 투여 시 요양급여를 인정함.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 2개국(미국, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

– NICE, SMC, CADTH: 검색결과 없음.

– PBAC (2021.11.): recommended

- 트렐리지200엘립타 흡입제는 18세 이상의 성인 환자에서 치료 시작 전 12개월 내에 최적의 천식 요법(흡입용 코르티코스테로이드(최소 800 μ g의 budesonide/일 또는 이에 상응하는 용량)과 지속형 베타2 작용제)에도 불구하고 최소 1회 이상의 중증 천식 악화를 경험한 경우 권고됨.
- 비용최소화 분석이 이루어졌으며, indacaterol acetate/glycopyrronium bromide/mometasone furoate 150/50/160(품명: 에너제어흡입용캡슐 150/50/160마이크로그램)가 비교 약제로 고려되었고, 고용량 ICS/LABA + tiotropium 흡입제 병용 요법도 적절한 대체 요법으로 고려되었음.
- 트렐리지200엘립타 흡입제의 약가는 ICS/LABA/LAMA 병용 요법의 가장 저렴한 조합의 가격 이하여야 함.