약제 요양급여의 적정성 평가결과

tafamidis 61mg

(빈다맥스캡슐61밀리그램(타파미디스), 한국화이자제약㈜)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 캡슐 중 tafamidis 61mg

☐ **효능 · 효과**

- 정상형(wild type) 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 성인 환자의 심혈관계 사망률 및 심혈관계 관련 입원의 감소

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2024년 제10차 약제급여평가위원회: 2024년 10월 10일

- 약제 급여기준 소위원회 심의일[1]: 2022년 4월 22일, 2022년 7월 29일

※ 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 “정상형 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 성인환자의 심혈관계 사망률 및 심혈관계 관련 입원의 감소”에 허가받은 약제로, 위약 대비 사망률 및 심혈관계 관련 입원을 감소시켜 임상적 유용성 개선이 인정되며, 제약사가 제시한 [redacted]을 적용한 경제성평가 결과, 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “정상형 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 성인환자의 심혈관계 사망률 및 심혈관계 관련 입원의 감소”에 허가받은 약제로, 예상 환자수 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “정상형(wild type) 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 성인환자의 심혈관계 사망률 및 심혈관계 관련 입원의 감소”에 허가된 약제로, 선택적으로 TTR(transthyretin)을 안정화하여 사량체(tetramer)가 단량체(monomer)로 분리되는 것을 막아 아밀로이드 생성을 억제함으로써 질환의 질행을 늦추는 기전임[2)3)].
- 교과서[4)5)]에서 신청품은 최초로 FDA 승인 받은 ATTR-CM 치료제로서 생존을 연장하고 보행능력과 삶의 질 감소를 지연시키는 약제로 수재되어 있고, 임상진료지침[6)7)8)]에서 정상형 및 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드 심근병증 환자[9)]의 증상완화, 심혈관 관련 사망 및 입원을 줄이기 위하여 신청품 투약을 권고함.
- **[ATTR-ACT, 위약대조 3상]**[10)] 18~90세 성인 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증 환자 441명[11)]을 대상으로 tafamidis meglumine 80mg, tafamidis meglumine 20mg, 위약군으로 2:1:2 무작위 배정[12)]하여 30개월 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험 결과,
  - (1차 유효성 평가변수)[13)] 모든 원인 사망률(all-cause mortality), 심혈관 관련 입원(cardiovascular-related hospitalizations)이었으며,

✓ 모든 원인 사망률(all-cause mortality)은 신청품군 29.5%(78명/264명), 위약군 42.9%(76명/177명)로 신청품군에서 유의하게 낮았음. (HR 0.70, 95%CI 0.51-0.96, p=0.0030)

✓ 심혈관 관련 입원(cardiovascular-related hospitalizations)은 신청품군 0.48회/1년, 위약군 0.70회/1년로 신청품군에서 유의하게 적었음. (relative risk ratio 0.68, 95%CI 0.56-0.81, p=0.0048)

▪ (주요 2차 유효성 평가변수) 6분 보행 검사(6-minutes walk test)의 변화 및 KCCQ-OS[14] 점수를 분석하였음.

✓ 30개월 차 기저치 대비 6분 보행 검사에서 신청품군은 위약군 대비 보행거리 감소 정도가 더 적었음. (75.68m, standard error 9.24, p<0.001)

✓ KCCQ-OS로 측정한 삶의 질 점수에서도 신청품군이 위약군 대비 더 완만한 감소를 보였음. (13.65, standard error 2.13, p<0.001)

▪ (안전성 평가) safety profile은 신청품군과 위약군에서 유사하였고 신청품 용량(80mg, 20mg)에 따른 유의미한 차이가 없었음.

✓ 이상반응으로 인한 용량 감소는 신청품군 2명(0.8%), 위약군 4명(2.3%)에서 보고되었으며, 실험실적 수치는 양 군에서 유사하였음.

✓ 이상반응(TEAEs)으로 인한 투여 중단은 신청품군 53명(20.1%), 위약군 46명(26.0%)에서 발생함.

✓ 이전에 보고[15]된 설사와 요로감염은 신청품군에서 위약군 대비 더 적게 발생하였음. (신청품군 vs. 위약군; 설사 12.1%(32명) vs. 22.0% (39명), 요로감염 9.5%(25명) vs. 15.3%(27명))

- **[ATTR-ACT, 연장연구]**[16] 3상 임상(ATTR-ACT)[17]의 연장연구로, 3상 임상 완료 후 연장연구(LTE)[18]에 등록 가능하였으며, tafamidis 투여군 배정은 유지하고, 위약군은 tafamidis meglumine 80mg, tafamidis meglumine 20mg로 2:1 재배정되었음. LTE protocol 변경[19]으로 모든 환자군은 tafamidis meglumine 80mg과 생물학적으로 동등[20][21][22]한 용량인 tafamidis 61mg으로 전환하였으며, 신청품 용량에 따른 유효성을 평가함. (median follow-up: 51개월)[23]

▪ (유효성 평가변수) 모든 원인 사망률(all-cause mortality) 분석 결과,

✓ tafamidis meglumine 80mg군은 tafamidis meglumine 20mg군 대비 30% 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났음. (p=0.0374)

✓ tafamidis meglumine 80mg군은 20mg군과 비교하여 나이, NT-proBNT, 6MWT, 모든 공변량(covariate)로 보정된 사망률에서도 각각 유의한 차이를 보였음.

▪ (안전성 평가) ATTR-ACT 연구(30개월) 결과와 유사하였으며, 연장 기간과 통합하여 분석 시, tafamidis meglumine 80mg군 227명, 20mg군 115명이 각각 평가 가능

하였음.

✓ 중대한 이상반응(serious TEAEs)은 tafamidis meglumine 80mg군에서 69.6%, 20mg군에서 72.2% 발생하였고,

✓ 중증의 이상반응(severe TEAEs)은 tafamidis meglumine 80mg군에서 53.3%, 20mg군에서 53.0% 발생하였음.

✓ 이상 반응으로 인한 투여 중단 비율은 tafamidis meglumine 80mg군 17.6%, 20mg군 20.0%이었고, 이상 반응으로 용량을 줄인 환자는 없었음.

- **[ATTR-ACT, 추가 연장연구]**[24] 3상 임상(ATTR-ACT) 연장연구의 추가 분석 결과[25], (median follow-up: tafamidis 지속 투여군 58.5개월, 위약에서 tafamidis로 전환한 환자군 57.1개월)[26]

▪ (유효성 평가변수) 모든 원인 사망률(all-cause mortality)을 분석함.

✓ 모든 원인 사망률은 tafamidis 지속 투여군 44.9%, 위약-tafamidis 전환군 62.9%로, '신청품 지속 투여군'은 '위약에서 신청품으로 전환된 환자군' 대비 41% 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났음. (Hazard ratio 0.59, 95%CI 0.44-0.79, p<0.001)

✓ 중앙 생존기간 추정치[27]는 tafamidis 지속 투여군 67.0개월(47.0-NE), 위약-tafamidis 전환군 35.8개월(29.7-41.1)로 분석되었고, 5년 생존률 추정치[28]는 각각 53.2%, 32.4%로 분석되었음.

✓ Genotype에 따른 하위그룹 분석 결과, tafamidis 지속투여군과 위약-tafamidis 전환군의 사망률 차이는 정상형 환자에서 HR 0.61, 95%CI 0.43-0.87, p=0.006, 유전성 환자에서 HR 0.57 95%CI 0.33-0.99, p=0.05로 분석됨.

✓ NYHA class에 따른 하위그룹 분석 결과, 지속투여군과 위약-tafamidis 전환군의 사망률 차이는 NYHA class I, II 환자군에서 HR 0.56, 95%CI 0.38-0.82, p=0.003, NYHA class III 환자군에서 HR 0.65, 95%CI 0.41-1.01, p=0.06로 분석됨.

▪ (안전성 평가) 이전에 보고된 안전성 결과와 유사하였으며, 연장연구에서 새롭게 보고된 안전성 우려는 나타나지 않았음.

- **[ATTR-ACT, 추가 연장연구, 업데이트]**[29] 3상 임상(ATTR-ACT) 연장연구의 추가 분석 결과, (median follow-up: tafamidis 지속 투여군 61개월, 위약에서 tafamidis로 전환한 환자군 60개월)[30]

▪ (유효성 평가변수) NYHA class에 따른 모든 원인 사망률(all-cause mortality)을 분석함.

✓ NYHA Class III 환자군에서 모든 원인 사망률은 tafamidis 지속 투여군 63.6%, 위약-tafamidis 전환군 81.0%이었음. (HR 0.64, 95%CI 0.41-0.99, p=0.0460)

✓ NYHA Class I, II 환자군에서 모든 원인 사망률은 tafamidis 지속 투여군 40.5%, 위약-tafamidis 전환군 61.4%이었음. (HR 0.50, 95%CI 0.35-0.73, p=0.0003)

▪ (안전성 평가) 전반적인 tafamidis 투여군의 safety profile은 이전에 보고된

ATTR-ACT 연구 및 이전 시점의 연장연구 결과와 일관되었음.

- 관련 학회[31]에 따르면, 신청품은 다수의 가이드라인에서 ATTR-CM 치료에 권고되고 있고, 3상 임상연구에서 사망률을 감소시키고 연장연구에서 장기효과를 입증하는 등 해당 적응증에 치료적 효과를 입증한 유일한 약제이므로 급여가 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 신청품의 허가사항, 임상 연구, 임상진료지침 등을 고려하여 현행치료인 이뇨제(furosemide, torasemide, spironolactone, hydrochlorothiazide 등)를 선정함.
- (소요비용) 신청품의 4주 소요비용은 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원으로 대체약제 4주 소요비용인 [redacted]원~[redacted]원 대비 고가임.
- (경제성평가) '정상형(wild type) 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, ATTR-CM) 성인환자' 대상 통상치료법(이뇨제) 대비 신청품에 대한 경제성평가를 수행한 결과, 비용-효용분석의 기본분석 ICER는 (표시가 기준) [redacted]원/QALY, (실제가 기준) [redacted]원/QALY 임.
- (위험분담제) [redacted]

○ 재정 영향[32]

- 제약사 제출 예상사용량[33]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[34]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

Reference

1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 기결정신청(2022.2.16.) 시 약제급여기준소위원회에서 논의됨.
2) Coelho T, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012 Aug 21;79(8):785-92.
3) Coelho T, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. Neurol Ther. 2016;5(1):1-25.
4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e (2022). Chapter 112. Amyloidosis, Chapter 259. Cardiomyopathy and Myocarditis
5) Current Medical Diagnosis & Treatment (2023). 13-37: Amyloidosis
6) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.
7) 대한심부전학회 심부전 진료지침(2022)
8) Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e876-e894.
9) ESC guideline은 NYHA I~II 환자, 대한심부전학회 진료지침 및 AHA/ACC/HFSA guideline에서는 NYHA I~III 환자에 신청품을 권고함.
10) Mathew S. Maurer, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-16.
11) 신청품군과 위약군 환자 특성은 유사하였으며, 평균 연령은 신청품군 74.5세, 위약군 74.1세였음. NYHA class II 환자의 비율은 신청품군 61.4%, 위약군 57.1%로 양군에서 모두 가장 높았음.
12) tafamidis군(80mg, 20mg) 264명, 위약군 177명
13) 신청품군 결과는 tafamidis meglumine 80mg, 20mg의 결과를 합하여 위약군과 비교함.
14) KCCQ-OS(Kansas City Cardiomyopathy Questionnare-Overall summary)
15) Coelho T, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012;79:785-92
16) Damy T, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):277-285.
17) ATTR-CM 연구: 성인 환자 441명 대상으로 tafamidis meglumine 80mg, tafamidis meglumine 20mg, 위약군으로 2:1:2 무작위 배정하여 30개월 동안 안전성과 유효성을 평가(각군 순서대로 176명, 88명, 177명)
18) LTE(Long-term extension study): tafamidis meglumine 80mg군은 총 164명(3상 연구에서 80mg 투여 환자 176명 중 110명이 연장연구에 등록, 위약군에서 80mg군으로 전환된 환자 54명), tafamidis meglumine 20mg군은 총 88명(3상 연구에서 20mg 투여하던 환자 88명 중 60명이 연장연구에 등록, 위약군에서 20mg군으로 전환된 환자 28명)이었음.
19) 연장연구 프로토콜(LTE protocol) 변경: 특정한 투여기간 기준이 아닌 프로토콜 변경 날짜(2018.7.20.)에 따라 tafamidis 61mg으로 전환함. median duration은 39개월이었음.
20) 신청품의 허가 임상시험은 tafamidis 61mg이 아닌 tafamidis meglumine 20mg x 4캡슐로 시행하였으나, tafamidis meglumine 80mg과 신청품인 tafamidis 61mg의 생물학적 동등성을 입증하는 문헌을 제출하여 신청품이 허가됨.
21) Lockwood PA, et al. The Bioequivalence of Tafamidis 61mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20mg Capsules in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Oct;9(7):849-854.

22) (참고) tafamidis meglumine 20mg(품명: 빈다켈캡슐20밀리그램)은 '트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증'에 허가(2015.4.28.) 및 등재(2018.10.1.)되어 있음.
23) Data cut-off: 2019.8.1. (median follow-up: 51개월)
24) Perry Elliott, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022;15:e008193.
25) 3상 연구(ATTR-ACT)에서 tafamidis meglumine 20mg 투여 받았던 환자 88명은 이번 분석에서 제외하였음.
26) Data cut-off: 2020.3.20.
27) Kaplan-Meier estimates of time to event, median(95%CI), months
28) Kaplan-Meier preliminary estimates of 5-year survival rate
29) Perry Elliott, et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. Eur J Heart Fail. 2023;25(11):2060-2064
30) Data cut-off: August 1, 2021
31) 대한심부전학회( ), 대한심장학회( ), 대한유전성대사질환학회( )
32) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
33) 제약사제출 예상사용량(1차년도: 캡슐, 2차년도: 캡슐, 3차년도: 캡슐)
34) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가