빈다켈캡슐20밀리그램(타파미디스메글루민염)(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	tafamidis meglumine (as tafamidis 12.2mg) 20mg
제형 및 성상	흰색~분홍색의 현탁액이 든 회백색~연한 노랑색의 불투명한 장방형의 연질캡슐제
효능·효과	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(이 약은 1단계 증후성 다발신경병증 성인 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다.)
용법·용량	이 약은 권장용량으로 1일 1회, 1회 20mg 경구투여함. 이 약은 경구 투여제제로 연질 캡슐을 으깨거나 자르지 않고 통째로 삼킴. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있음. 이 약 복용 후 바로 구토를 하였을 때에는 구토물로부터 이 약을 확인함. 이 약이 구토물로부터 확인되면 가능한 이 약을 추가로 복용하고, 확인된 캡슐이 없는 경우에는 추가 투여하지 않고 평소와 같이 다음 날 이 약의 투여를 재개함. 1. 투여시 고려사항 1) 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 관리에 대한 지식이 충분한 의사가 치료를 시작하고, 이러한 의사의 감독하에 치료가 유지되어야 함. 2) 이 약은 트랜스테린 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(TTR-FAP) 환자의 표준 치료법(대증요법 포함)에 추가하며, 의사는 환자를 모니터링하고 표준치료의 일부로서 간이식을 포함한 다른 치료의 필요성에 대하여 평가를 계속하여야 함. 3) 간 이식 후 이 약 사용에 관한 자료가 없으므로, 간 이식을 받은 환자에서 이 약의 투여는 중단되어야 함. 2. 간장애 환자 1) 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않음.
의약품 분류	129, 기타의 말초신경용약
품목허가일	2015년 4월 28일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환 특성

○ 가족성 아밀로이드성 다발신경병증[1)2)3)4)5)]

- 아밀로이드증은 조직과 장기의 세포외공간에 비정상적인 섬유상 단백질이 침착되어 전신 장기(신장, 심장, 신경, 위장관 등)의 기능 부전을 일으키는 희귀질환임.
- 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(familial amyloidotic polyneuropathy, FAP)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로, 아밀로이드 전구단백질인 transthyretin (TTR), apolipoprotein A-1, gelsolin의 변이로 발생하며, TTR[6)] 변이가 가장 흔함(이하 TTR-FAP).
  - 정상 TTR은 4량체(tetrameric)로 안정화되어 있으나 변이 TTR은 구조가 깨지면서 아밀로이드 축적이 발생함. 이 아밀로이드가 말초신경과 다른 기관에 비정상적으로 침착되어 말초 신경병증이 나타나는 경우 TTR-FAP로 분류됨.
  - 유병률은 일반적으로 인구 100만 명당 1명이고, 우리나라에서는 역학조사가 이루어지지 않았을 만큼 극희귀질환임. 질병의 시작에서 사망까지 기대여명은 5년~15년으로 보고됨.
  - 초기에 간이식을 받는 것이 유일하게 진행을 막을 수 있는 치료 방법이었으나 장기 추적 연구에서 다시 말초신경병증이 재발함이 확인되었음. 최근 tafamidis(신청품)과 diflunisal과 같은 약물치료가 질병의 진행을 억제해 준다는 연구결과가 보고되었음. 이 외에 small interfering RNA 기법을 이용해 원인 유전자 발현을 차단하는 치료도 임상 시험 중임.

---

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015> chapter 137. Amyloidosis

2) First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. 2016

3) 전은석, 아밀로이드증의 조기진단과 예후인자 발굴을 위한 연구, 2015

4) 대한신경과학회([redacted]), ([redacted])

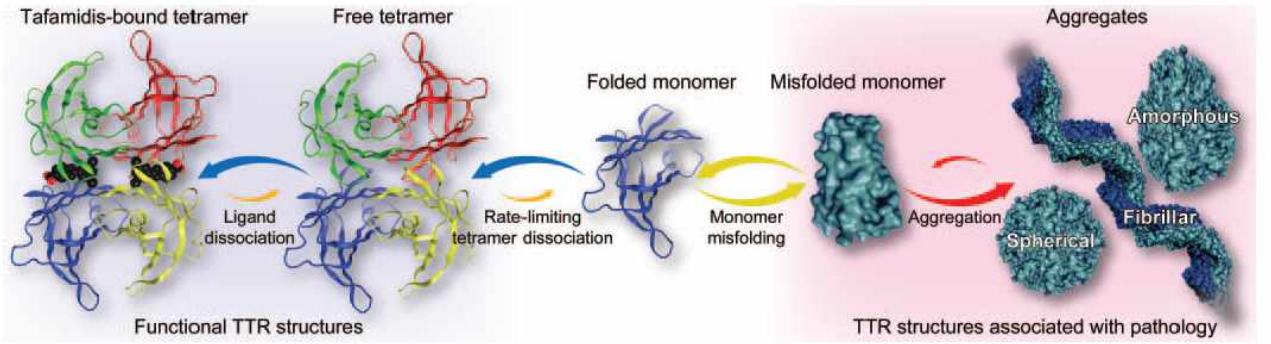
5) Schmidt HH, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2018 May;57(5):829-837.

6) TTR 유전자는 염색체 18q11.2-12에 위치하며 TTR은 간에서 합성되어 혈액과 뇌척수액 내에 존재하면서 타이록신(T4)와 레티놀을 운반하는 역할을 함.

(2) 약제 특성[7][8][9]

○ 신청품은 transthyretin(TTR) 단백질의 사합체(tetramer) 안정화제로서, TTR 단백질 tetramer가 분해되어 아밀로이드를 형성하는 과정을 억제함으로써 TTR-FAP의 진행을 완화시키는 약물임.

- TTR tetramer의 조기 용해 응집체 생성의 속도 제한 단계를 차단함으로써, 단백질이 변이되어 신경독성을 일으키는 아밀로이드 섬유가 축적되는 것을 방지함.



Tafamidis, depicted as the black space-filling structure with a red carboxyl group, binds to tetrameric TTR (far left), slowing TTR tetramer dissociation, which is the rate-limiting step for TTR amyloid fibril formation. Thus, the TTR-tafamidis complex is locked in a functional, nonamyloidogenic state, rendering the neurodegenerative amyloidogenesis cascade inaccessible. TTR = transthyretin.

- 트랜스티레틴(Transtyretin, TTR)은 간에서 주로 합성되고 일부 뇌의 choroid plexus epithelium과 안구의 retinal pigment epithelium에서 합성되는 127-아미노산 동형사중체(homotetrameric) 단백질임.
  - TTR은 티록신(thyroxine)과 결합하거나 레티놀결합단백질과 결합하여 티록신 또는 레티놀 비타민의 운반에 관여하는 혈장단백질로, 평소에는 4합체(tetramer)와 단일체(monomer)의 평형 형태(equilibrium)로 존재하고 있음.
  - TTR 단백질에 변이가 일어나면 tetramer가 불안정해지며, 이로 인해 아밀로이드 축적이 발생하게 됨.

7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015> chapter 137. Amyloidosis

8) Coelho T, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012 Aug 21;79(8):785-92.

9) Adams D, Théaudin M, Cauquil C et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(3):435.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[10][11][12][13][14][15]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[16][17]에서 TTR-FAP 환자의 치료제로 추천되고 있음.

- 간이 돌연변이 TTR의 일차적인 출처이기 때문에, '간이식'이 치료법으로 언급되고 있고, 특히 초기 단계, Val30Met 변이, 신경병증 증상이 경증인 경우에 추천되고 있음.
  - 간이식을 하더라도 간이식 전에 발생한 기관 손상은 회복될 수 없고, 특정 유전자 변이(Val30Met)에 특이적인 효과를 보이며, 심근병증에 대한 개선이 없으며, 간이 아닌 다른 기관(choroid plexus epithelium, retinal pigment epithelium)에서 변이 단백질이 생성되어 다시 재발할 수 있는 제한점이 있다고 언급되어 있음.
  - 아울러, 대기 시간, 간이식에 따른 외과적 절차 및 이식 거부반응, 감염으로 인한 생명을 위협하는 합병증에 대한 위험이 따른다고 제시되어 있음.
- diflunisal[18](국내미허가·비유통의약품[19],off-label)은 stage가 더 진행되거나 tafamidis를 사용할 수 없을 때 투여하도록 언급되고 있음.

○ **유럽 임상진료지침(ATTReuNET[20])[21]**

- 신청품이 간이식보다 우선적으로 권고되고 있으며, 신청품 복용후 질병진행시 간이식을 하도록 언급되어 있음.
  - 50세 미만이면서 간이식이 금기가 아닌 stage 1 환자의 경우 tafamidis를 우선적으로 복용하고, 질병진행시 간이식을 수행하도록 권고하고 있음.
  - 50세 초과이거나 간이식이 금기인 stage 1 환자에 대해 tafamidis를 투여토록 권고하고 있음.
  - diflunisal은 stage 2 환자에게서 권고 되고 있음.

---

10) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015> chapter 137. Amyloidosis

11) Adams and Victor's Principles of Neurology, 10e, 2014> chapter 46. Diseases of the Peripheral Nerves

12) Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders, 2014> chapter 10. Familial amyloid polyneuropathy

13) Kelley's Textbook of Rheumatology. 10e. 2017

14) Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care. 2014

15) Handbook of Clinical Neurology. 2013

16) First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. 2016

17) Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm (2018)

18) nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAID), increasing the tetrammer dissociation barrier via small molecule binding and by binding to the 99% unoccupied L-thyroxine binding sites in TTR

19) 한국희귀·필수의약품센터를 통해 공급됨.

20) European Network for TTR-FAP

21) First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. 2016

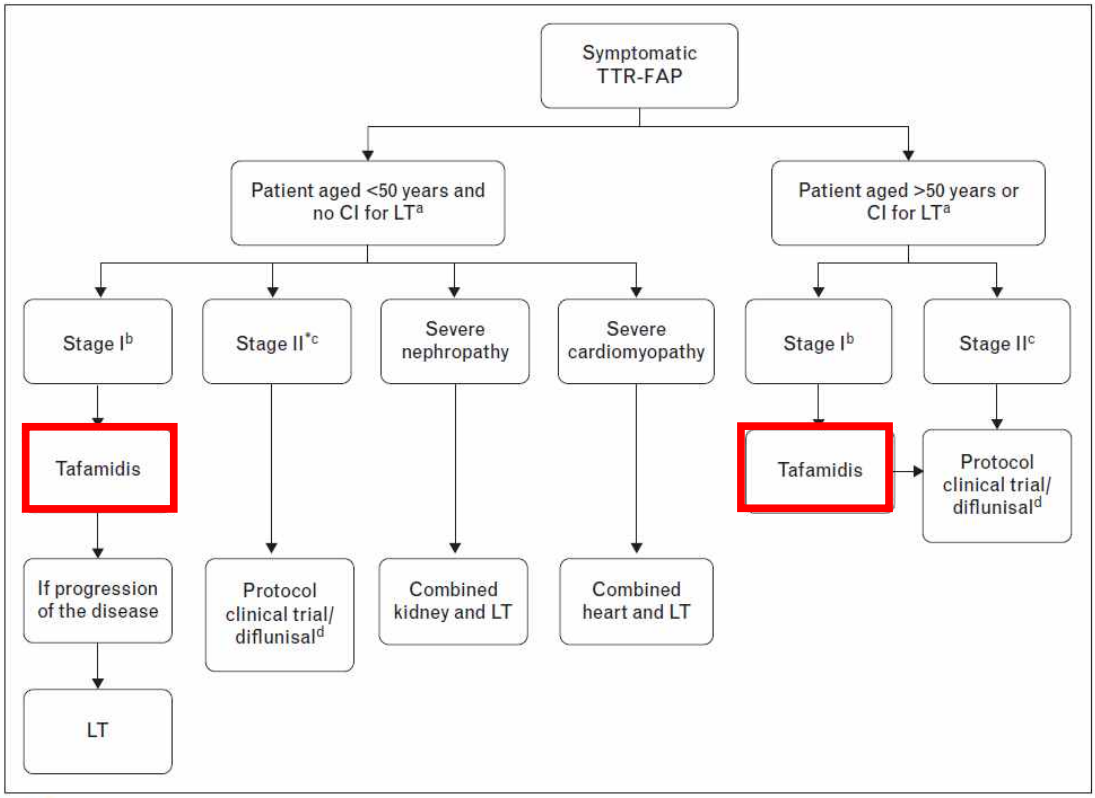


FIGURE 1. Strategy for specific therapy in TTR-FAP. CI, contraindications; LT, liver transplantation; TTR-FAP, transthyretin familial amyloid polyneuropathy. [a]CI for LT include: active and uncontrolled cancer; aged > 50 years for males and >70 years for females [39▪▪,77], except for Italy (aged >65 years); modified body mass index below 800 kg/m^2; some non-Val30Met *TTR* mutations; cardiac insufficiency. [b]Stage I: walking unaided outside. [c]Stage II: walking with aid. [d]Protocol clinical trial for antisense oligonucleotides, small interfering RNA, combination doxycycline–tauroursodeoxycholic acid; or diflunisal off-label. Adapted from [1▪].

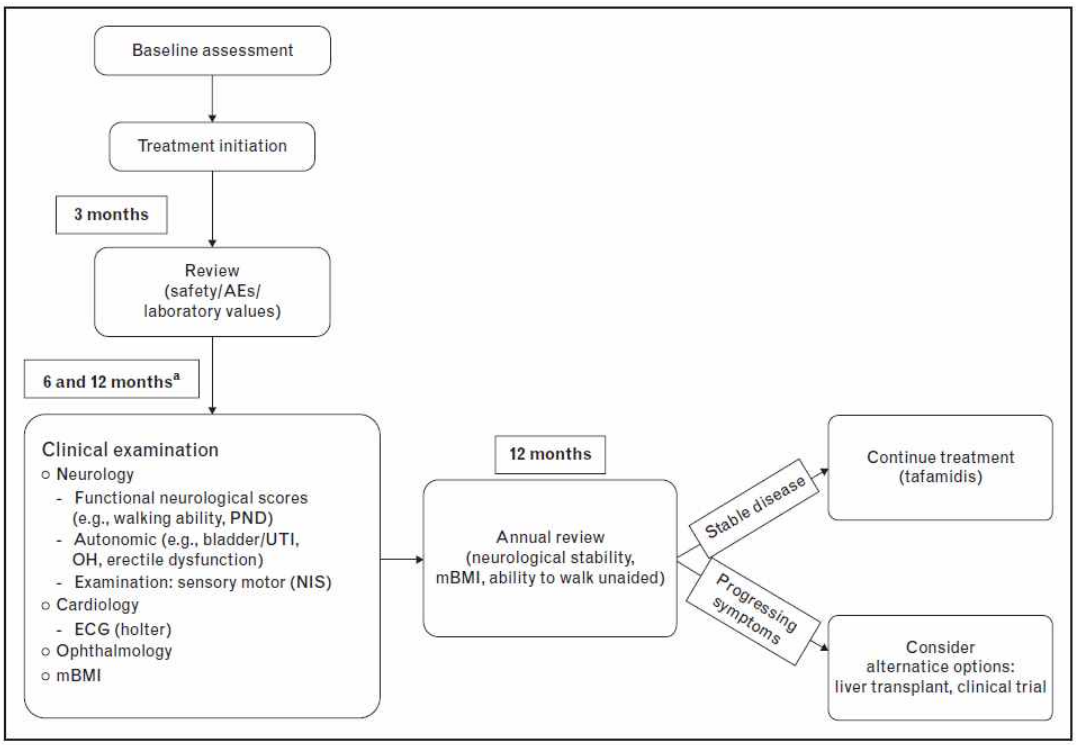


FIGURE 2. Algorithm for patient follow-up during treatment for TTR-FAP (compiled from clinical experience of ATTReuNET in March 2014). AE, adverse event; ECG, electrocardiogram; mBMI, modified body mass index; NIS, Neurological Impairment Scale; OH, orthostatic hypotension; PND, modified polyneuropathy disability score; TTR-FAP, transthyretin familial amyloid polyneuropathy; UTI, urinary tract infection. [a]Quarterly basis for those with more advanced (stage II, III) disease unless responding well to treatment.

○ **일본 임상진료지침**[22)]

- 간이식을 1차 치료로 권고하고 있고, 간이식이 적합하지 않은 환자 또는 간이식을 받기 전까지 tafamidis를 투여토록 함.
  - 특히, early-stage의 Val30Met TTR-FAP 환자에 대해 간이식이 높은 생존율을 보임에 따라, 일본에서는 간이식이 1차 치료 옵션임.
- 간이식 적합성에 대한 평가가 이루어져야하며, 간이식이 적합하지 않은 경우 tafamidis를 투여토록함.
- 간이식 대상에 해당한다면, 심장의 위험요소에 대한 평가가 이루어져야함. 위험요소가 없다면 간이식을 수행하며, 간이식 전까지 tafamidis를 투여함. 위험요소가 있다면 간이식을 수행하거나(간이식 전까지 tafamidis 투여), tafamidis를 투여할 수 있음.

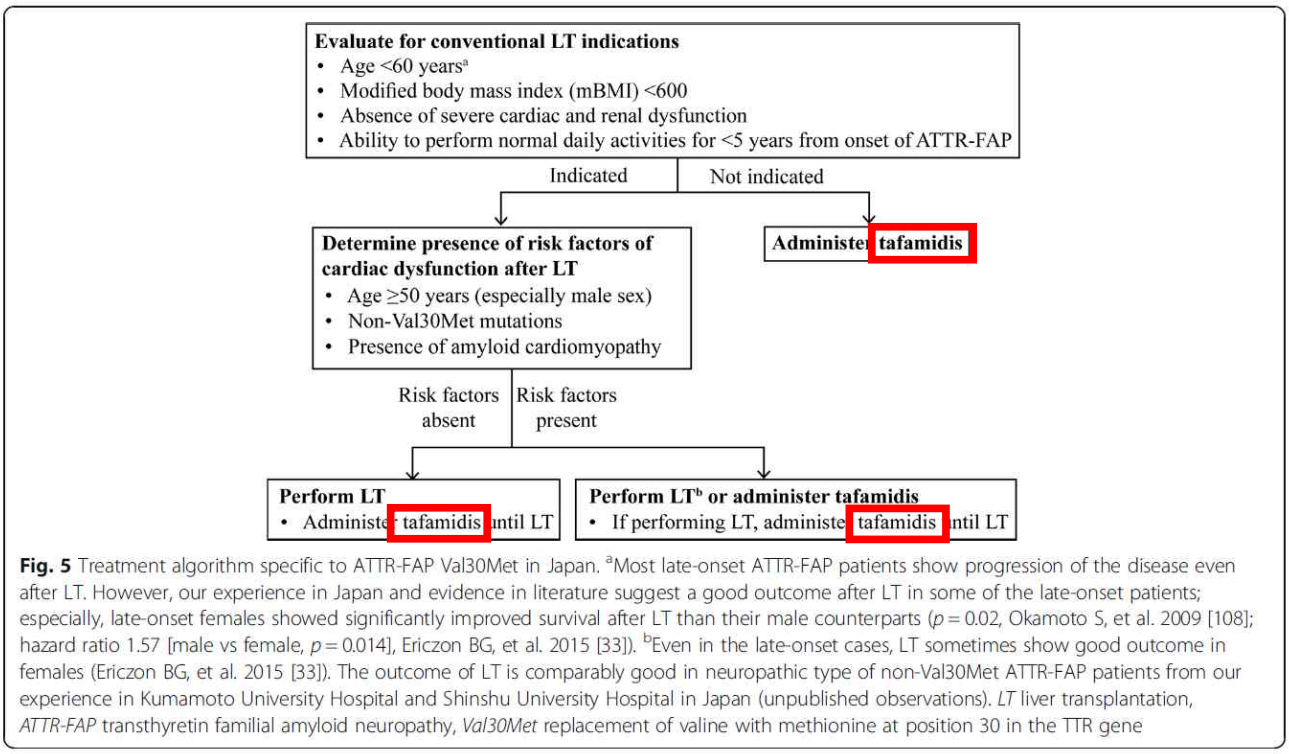


Fig. 5 Treatment algorithm specific to ATTR-FAP Val30Met in Japan. [a]Most late-onset ATTR-FAP patients show progression of the disease even after LT. However, our experience in Japan and evidence in literature suggest a good outcome after LT in some of the late-onset patients; especially, late-onset females showed significantly improved survival after LT than their male counterparts ($p = 0.02$, Okamoto S, et al. 2009 [108]; hazard ratio 1.57 [male vs female, $p = 0.014$], Ericzon BG, et al. 2015 [33]). [b]Even in the late-onset cases, LT sometimes show good outcome in females (Ericzon BG, et al. 2015 [33]). The outcome of LT is comparably good in neuropathic type of non-Val30Met ATTR-FAP patients from our experience in Kumamoto University Hospital and Shinshu University Hospital in Japan (unpublished observations). *LT* liver transplantation, *ATTR-FAP* transthyretin familial amyloid neuropathy, *Val30Met* replacement of valine with methionine at position 30 in the TTR gene

※ 일본의 경우 허가사항에 stage 제한이 없음.

22) Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm (2018)

(4) 임상시험 결과

○ 신청품의 임상문헌으로 V30M/non-V30M/일본인 대상 임상시험, 연장연구를 포함한 총 7편을 분석함.

- V30M 환자[23]를 대상으로 한 핵심임상시험에서, 질병의 진행을 억제하고 삶의 질 감소를 늦추는 양상을 보였으며, non-V30M 환자를 대상으로 한 임상시험에서 TTR 안정화, 신경학적 평가지표 등의 변화를 보임.
- 장기 연장시험에서 질병 진행을 지연시키는 결과를 보였으며, 새로운 이상반응은 보고되지 않았음.

① **[Coelho T, et al. 2012, Fx-005]** 18~75세의 조직검사(biopsy)를 통해 아밀로이드 축적이 확인된 Karnofsky performance status 50 이상의 말초 또는 자율 신경병증이 있는 Val30Met[24] TTR-FAP 환자(n=128)를 대상으로 tafamidis 20mg군, 위약군으로 1:1 무작위배정, 18개월 투여, 다기관, 이중맹검, 2/3상 임상시험을 수행한 결과[25],

- 공동 일차 평가지표인 18개월 시점에서 NIS-LL[26] 반응자[27] 및 TQOL[28] 변화량은 전체 환자(ITT)[29] 분석시 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 사전에 정의된 EE군에 대한 분석 결과, 두 군간 유의한 차이를 나타냄.

		tafamidis군	위약군	Difference
ITT (n=125)	NIS-LL 반응자	45.3%	29.5%	15.8%, p=0.068 (95%CI -0.9- 32.5)
	TQOL 점수 변화	2.0±2.3	7.2±2.4	-5.2, p=0.116 (95%CI -11.8 - 1.3)
EE (n=87)	NIS-LL 반응자	60.0%	38.1%	21.9%, p=0.041
	TQOL 점수 변화	0.1	8.9	-8.8, p=0.045

23) 30번 위치의 염기가 발린(valine) 대신 메치오닌(methionine)으로 변이된 Val30Met 돌연변이

24) 30번 위치의 염기가 발린(valine) 대신 메치오닌(methionine)으로 변이된 Val30Met 돌연변이

25) Coelho T, et al, Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. Neurology. 2012 Aug 21;79(8):785-92.

26) NIS-LL: 하지 신경병증 손상 점수 Neuropathy Impariment Score-Lower Limb,
- 운동, 감각 및 반사 활동의 원위부로부터 근위부로의 쇠퇴를 측정, 근육 약화(1~8번), 반사(9, 10번), 감각(11~14번)의 하위점수로 구성되며, 각각의 항목은 왼쪽과 오른쪽 팔다리로 구분됨, 0~88점으로 점수가 낮을수록 좋음.
- 근육 약화(muscle weakness): 8개의 점수로 표시하며, 최대 64점임.
  : 0=정상, 1=25% 약화, 2=50% 약화, 3=75% 약화, 3.25= 중력에 대항하여 움직임, 3.5=중력과 관계없이 움직임, 3.75=근육 경련, 움직임 없음, 4= 활동 불능(마비)
- 반사(reflexes): 3개의 점수로 표시하며, 최대 8점임. 0=정상, 1=감소, 2=없음
- 감각(sensation): 3개의 점수로 표시하며, 최대 16점임. 0=정상, 1=감소, 2=없음

27) 기저상태 대비 2점 미만에서 증가한 경우를 '반응자'로 정의함.

28) Norfolk 삶의 질 총점-당뇨병성 말초신경병증(Norflok Quality of Life-Diabetic Neuropathy)
- 육체 및 정서적 측면에서 삶에 미치는 영향을 측정하는 설문지로, 환자가 평가하는 35문항으로 구성됨.
- -2~138점으로 점수가 낮을수록 삶의 질이 좋음.

29) · ITT: 무작위배정 환자 중 적어도 1번의 dose 받고, 1번 이상 coprimary 평가를 했거나 간이식으로 인한 중단 환자, 평가를 진행한 환자는 missing data를 LOCF(last observation carried forward, 탈락직전에 관측된 값을 최종값으로 대체)방법으로 처리하였고, 간이식으로 인한 중단 환자는 nonresponder로 간주함.
- EE: Efficacy-Evaluable, ITT 대상 환자 중 protocol에 따라 임상시험을 완료한 환자만 포함하는 분석군으로 대다수 환자가 간이식 대기자로 중단 환자를 예상하여 미리 정의하였음.
- 무작위배정된 128명중 88명(69%)의 환자는 간 이식 대기자였으며 각 군의 13명(21%)씩 치료 중단하였음

▪ ITT군 분석에서 유의한 차이를 입증하지 못한 것과 관련하여, 예상(10%)보다 많은 환자들이(21%) 간이식을 받으며 중도 탈락하였고, ITT 분석에서 이들을 무반응자(nonresponders)로 분류하였기 때문에, 검정력이 감소되어(underpowered), 통계적 유의성을 입증하지 못하였다고 언급되어있음.

- 전반적인 이상반응 발생은 두 군에서 유사하였으며, 이상반응으로 인한 투여 중단은 tafamidis군 6.2%, 위약군 4.8%였고, 중대한 이상반응은 tafamidis군 9.2%, 위약군에서 7.9%였음.

▪ tafamidis군에서 흔하게 보고된 이상반응은 감염(요로감염, 질감염), 위장관계(설사, 상복부 통증) 증상이었음.

② **[Coelho T, et al. 2013, Fx-006]** Fx-005 18개월 완료한 환자(n=85)를 대상으로 tafamidis-tafamidis(T-T)군, placebo-tafamidis(P-T)군으로[30] 하여 12개월 투여, 공개표지, 다기관, 단일군 임상시험을 수행한 결과[31],

- 12개월 시점에서 tafamidis-tafamidis군의 경우,

▪ 신경학적 기능(neurologic function, NIS-LL, large-fiber function, small-fiber function) 또는 TQOL 변화(monthly rate of change)는 이전의 tafamidis 18개월 복용시와 유의한 차이가 없었음.

▪ mBMI[32] 변화(monthly rate of change)는 감소하였지만, mBMI level은 치료 이전 대비 지속적으로 증가하였음.

- 12개월 시점에서 placebo-tafamidis군의 경우,

▪ 신경학적 기능 악화 monthly rate가 유의하게 감소하였음(NIS-LL monthly rate of change: Fx-005 0.34 vs Fx-006 0.16; p=0.01).

▪ TQOL 변화(monthly rate of change)도 유의하게 감소하였음 (Fx-005 0.61 vs Fx-006 -0.16; p<0.001).

▪ mBMI의 경우, Fx-005에서 감소하였으나(monthly rate of change -1.77), Fx-006에서 유의하게 증가하였음(monthly rate of change 5.19,; p<0.0001).

- 총 30개월의 효과를 보았을 때, T-T군에서 P-T군 대비 신경학적 기능 지표(NIS-LL, NIS-LL muscle weakness, large/small-fiber function)가 상대적으로 안정적이었으며, TQOL과 mBMI도 유지됨.

- tafamidis를 초기단계부터 복용한 T-T군이 P-T군 대비 신경학적 기능 악화가 지연되었음.

---

30) Fx-005에서 위약군에 배정되었던 환자를 tafamidis 투여군으로 전환하였고, tafamidis군은 지속적으로 tafamidis를 투여하였음.

31) Coelho T, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2013 Nov;260(11):2802-14.

32) mBMI: modified body mass index. 영양실조 및 체중 감소 측정, 질병단계에 대한 임상지표로서 사망하기까지의 기간, 위장관계 증상 및 신경계 기능과 상관관계가 있음.
mBMI is obtained by multiplying the BMI (weight [kg]/height^2[m^2]) by serum albumin concentration(g/L). As an endpoint, mBMI may be more reflective of nutritional status than BMI because it corrects for the effect of edema due to low serum albumin level on BMI

③ [Merlini G, et al.2013, Fx1A-201] 18~75세의 조직검사(biopsy)를 통해 아밀로이드 축적이 확인된 Karnofsky performance status 50 이상의 증상이 있는 'Val30Met 또는 Val122Ile 변이'가 아닌 TTR-FAP 환자(n=21)를 대상으로 tafamidis 20mg 단일군, 12개월 투여, 공개표지, 2상 임상시험을 수행한 결과[33],

- 일차 평가지표인 6주 시점에서의 TTR 안정화[34][35]는 평가가 가능했던 19명 중 18명에서 안정화되었음(94.7%)[36]. 이차 평가지표인 6개월, 12개월 시점에서의 TTR 안정화는 모든 환자가 TTR 안정화를 나타내었음(100%).
- 12주 시점에서 신경학적 기능 점수 변화 관련, 기저상태 대비 NIS, NIS-LL, NIS-UL[37]은 각각 평균 5.3, 2.7. 2.5 증가하였음.
- 17명(81%)의 환자가 적어도 하나의 이상반응을 경험하였으며, 가장 흔한(10% 이상 보고된) 이상반응은 넘어짐, 설사, 말단통증, 어지럼증, 호흡곤란, 구토, 변비였음.

④ [Waddington Cruz M, et al. 2016] Fx-005, Fx-006에 포함된 환자 중 tafamidis 투여 시작 시점에서 경증 신경병증(mild neuropathy, 질병의 중증도 낮음, NIS-LL 10 이하)(n=71[38])의 환자를 대상으로(하위그룹 분석) 5.5년 투여에 대한 중간 분석을 수행한 결과[39],

- 신경학적 증상악화 및 영양 악화에 대한 longitudial analysis에서
  - 시간의 흐름에 따른 기저상태 대비 평균 NIS-LL 점수변화는 1년 0.6, 2년 1.3, 3.5년 2.2, 4.5년 3.5, 5.5년 5.3이었으며, NIS-LL 0-5군(n=50)과 NIS-LL>5-10군(n=21)간에는 비슷한 양상이었음.
  - 영양 상태는 기저상태 대비 유의한 악화가 나타나지 않았음.
- 새로운 안전성 또는 이상반응에 대한 문제는 없었음.
- 직접 대조군이 없어 tafamidis의 효과 측정에 제한이 있음. 기존 문헌에서 보고된 NIS-LL 증가는 연간 4점/1년[40], 6점/1년[41]이었음.

---

33) Merlini G, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2013 Dec;6(6):1011-20.

34) percent stabilization response defined as > 32%

35) A relationship between TTR tetramer stabilization and clinical outcomes has been established in carriers of the Val30Met mutation that simultaneously carry an ARg104His or Thr119Met trans-suppressor mutation on their second TTR allele. Such compound heterozygotes develop mild pathology or no disease because the trans-suppressor mutation increase the kinetic barrier for teterameric dissociation, thereby blocking the rate-limiting step of mayloid formation.

36) 6주 시점에서 TTR 안정화를 보이지 못한 환자 1명은 복약순응도 또는 이상반응과 관련된 문제가 없어, tafamidis 복용을 지속하였고, 3개월 시점에서 TTR 안정화를 보였음. 그리고, 장기이식으로 인해 12개월 시점 이전에 투여를 중단하였음.

37) Neuropathy Impairment Score of the upper limbs

38) 71명 중 51명은 T-T군이었으며, 20명은 P-T군이었음. Data cut off 시점에서 48명이 치료를 유지함.

39) Waddington Cruz M, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid. 2016 Sep;23(3):178-183.

40) Coelho T, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2013 Nov;260(11):2802-14.

41) Berk JL, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trail. JAMA

⑤ [Barroso FA, et al. 2017] Fx-005, Fx-006, Fx1A-201 임상시험의 총 10년 연장 연구 중 6년에 대한 중간 분석 결과(n=93)[42)43)44)],

- V30M T-T군에서 V30M P-T군 대비 NIS-LL 변화가 더 적었고(7.4 vs 12.2), 두 군간 차이가 지속됨(18개월 시점: -2.8, 66개월 시점: -4.9).
- TQOL은 다양한 변화를 보였지만 일반적으로 시간에 따라 증가하고, P-T군에서는 위약복용(0-18개월) 구간에서 크게 증가하였으며, 66개월에서 두 군간 평균 증가는 유사하였음(4.0 vs 6.0).
- non-V30M군에서 일부 말초신경병증의 진행이 관찰됨.

⑥ [Ando Y, et al. 2016] 20~75세의 조직검사(biopsy)를 통해 아밀로이드 축적이 확인된 Karnofsky performance status 50 이상의 말초 신경병증 또는 증상이 있는 신경병증을 가진 V30M, non-V30M 일본인 환자(n=10)를 대상으로 tafamidis 20mg 단일군, 78주 투여, 공개지표, 3상 임상시험을 수행한 결과[45)],

- 일차 평가지표인 8주시점에서의 TTR stabilization(percent stabilization≥ 32%)은 10명 모두 달성하였음. 26주 시점 10명, 52주 시점 9명, 78주 시점 8명에서 TTR stabilization이 관찰됨.
- 이차 평가지표 관련, NIS, NIS-LL, NIS-UL 점수는 1.5년동안 상대적으로 작게 점진적으로 증가하였음(NIS-LL 26주 2.1, 52주 3.6, 78주 3.3). NIS-LL 반응자(NIS-LL 변화 2점 미만) 비율은 26주에 80%, 52주에 60%, 78주에 40%였음.

⑦ [Mundayat R, et al. 2018] THAOS(Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey[46)])에 등록된 환자들(n=529, tafamidis군 274, 미치료군 255)[47)]을 대상으로 matching 기법[48)]을 이용해서 미치료 대비 taamidis의 효과를 후향적으로 평가한 결과[49)],

---

2013;310:2658-67.

42) Barroso FA, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. Amyloid. 2017 Sep;24(3):194-204

43) V30M T-T군 38명, V30M P-T군 37명, non-V30M 18명
기저상태에서에서 Non-ATTR-V30M 환자군의 유병기간이 길고, 고령, 신경손상정도와 QoL이 좋지 않았음.
(T-T군; P-T군; NonV30M) (Age: 40.7, 38.6, 63.6 NIS-LL mean: 6.8, 11.6, 31.1 TQOL: 24.1, 29.9, 53.9)

44) Fx-005, Fx-006, Fx1A-201을 마친 환자들을 대상으로한 연장 연구로, 2009년부터 시작하여 총 10년 관찰 예정임.

45) Ando Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. J Neurol Sci. 2016 Mar 15;362:266-71.

46) The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey(THAOS) is the largest ongoing international disease registry collecting longitudinal data in patients with amyloid TTR amyloidosis.

47) 선정기준
· TTR 변이가 확인된 환자, 증상이 있는 환자, 최소 한 번 이상의 추가 관찰 방문이 있는 환자
· Coutinho stage 1: 어려움 없이 걸을 수 있는 환자(mPND score 1) 또는 어려움은 있지만 도움 없이 걸을 수 있는 환자(mPND score 2)
제외기준
· wild-type ATTR 환자, 심장 증상이 우세한 표현형(예를 들어 Val122Ile, Ile68Leu, Leu111Met, Thr60Ala)
· tafamidis외 다른 치료를 받은 환자(간이식 또는 diflunisal)
· 유병기간이 8.6년 이상(분석이 왜곡될 가능성으로 인해 유병기간이 긴 환자(3/4분위수 이상)는 제외함)

- 2년 시점에서 tafamidis군은 미치료군 대비 NIS-LL, NCS, NCS sub-scale, TQOL에서 유의한 차이를 보였음. Karnofsky score, mBMI에서는 두 군간 유의한 차이가 없었음.
- 기저상태에서 환자들은 모두 stage 1이었고, 2년 시점에서 tafamids군은 98.6%, 미치료군은 97.3%가 stage 1이었음. 사망은 미치료군에서만 7건 발생하였음.

(5) 학회 의견[50)]

○ 관련 학회의견에 따르면, 장기 임상시험을 통해 위약대비 효과와 안전성이 입증되었고, 현재 이와 동등하거나 우월한 효과를 가져 대체할 수 있는 약제가 없는 상황에서 stage 1의 TTR-FAP 환자에게 투약할 때 보험 인정하는 것이 타당하다는 의견임. 아울러, 신청품은 신경학적 장애 진행을 늦추며 생존기간을 연장시킬 것으로 판단된다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(이 약은 1단계 증후성 다발신경병증 성인 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다)”에 허가받은 약제로, 생존기간의 상당 기간 연장 등이 불분명한 점을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준소위원회(2018년 4월 18일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[129] Tafamidis meglumine 경구제 (품명	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상

48) matching 방법
- mutation group: Val30Met, non-Val30Met
- 출생 국가(country of origin)
- 성향점수(propensity score): TQOL, disease duration, Karnofsky score, NCS score(Reflex, Sensory, Motor), blood urea nitrogen(BUN), modified body mass index(mBMI)

49) Mundayat R, et al. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey(THAOS)

50) 대한신경과학회([redacted]), ([redacted])

구 분	세부인정기준 및 방법
: 빈다켈캡슐 20밀리그램)	○ 말초 또는 자율 신경병증의 증상이 있는 1단계※ 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자로서 다음 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 1) 조직검사에서 아밀로이드 침착 확인 2) 유전자검사에서 트랜스티레틴 관련 변이 확인 나. 평가방법 6개월 간격으로 상기 투여기준 및 질병 Stability(NIS-LL, mBMI, PND score 등)에 대한 평가를 통하여 지속투여에 대한 투여 소견서를 첨부하여야 함. ※ TTR-FAP stages of disease(ATTReuNET) Stage 0 - Asymptomatic Stage 1 - Mild, ambulatory, symptoms at lower limbs limited Stage 2 - Moderate, further neuropathic deterioration, ambulatory but requires assistance Stage 3 - Severe, bedridden/wheelchair-bound with generalized weakness

(8) 제외국 약가집 수재현황

○ 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국 5개국 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- NICE, SMC, PBAC, CADTH 평가결과는 검색되지 않음.