암부트라프리필드시린지주(부트리시란나트륨)(메디슨파마코리아주식회사)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1관 중 vutrisiran sodium 26.5mg(as vutrisiran 25mg)/0.5mL
제형 및 성상	맑은 무색 내지 황색의 용액이 들어있는 프리필드시린지
효능・효과	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)
용법・용량	이 약은 아밀로이드증 관리에 대해 잘 알고 있는 의사의 감독 하에 치료를 해야 한다. 장애의 축적을 방지하기 위해 질병 과정에서 가능한 한 조기에 치료를 시작해야 한다. 1) 용량 이 약의 권장 용량은 25밀리그램을 매 3개월에 1회 피하주사한다. 이 약으로 치료를 받는 환자에게 1일 권장섭취량의 비타민 A의 보충이 권장되나, 권장용량을 초과하지 않는다. (사용상의주의사항, 1.경고 참조) 3단계 다발신경병증으로 진행된 환자의 치료를 계속할지에 대한 결정은 전반적인 유익성과 위해성 평가를 바탕으로 의사의 판단에 따라 이루어져야 한다. <u>투여를 놓친 경우</u> 투여를 놓친 경우, 이 약을 가능한 빨리 투여해야 한다. 이후 가장 최근의 투여일로부터 매 3개월에 투여를 재개해야 한다. <u>고령자</u> 65세 이상 환자에서는 용량 조절은 필요하지 않다. <u>간장애</u> 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤ 1 x 정상 상한(ULN) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST) > 1 x ULN 또는 AST 값에 관계 없이 총 빌리루빈 > 1.0~1.5 x ULN)환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 간 이식 환자를 대상으로 연구된 적이 없다. <u>신장애</u> 경증 또는 중등도의 신장애(추정 사구체여과율[eGFR] ≥ 30 ~ < 90

	mL/min/1.73 m2) 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자를 대상으로 연구된 적이 없다. **2) 투여 방법** 이 약은 피하로만 투여되어야 한다. 피하 주사는 복부, 대퇴부, 상완 중 한 곳에 투여해야 한다. 이 약은 흉터 조직이나 붉어지거나 염증이 있거나 부어오른 부위에 주사해서는 안 된다. 복부에 주사하는 경우에는 배꼽 주변을 피해야 한다. (사용상의주의사항, 9. 적용상의 주의 참조)
의약품 분류	129(기타의 말초신경용약), 전문의약품
ATC	N07XX18
약리기전[1)]	변이 및 야생형 트랜스티레틴(TTR) 메신저 RNA(mRNA)를 특이적으로 표적으로 하는 이중 가닥 소형 간섭 리보핵산(siRNA)으로, RNA 간섭(RNAi) 과정을 통해 간에서 TTR mRNA의 촉매적 분해를 유발하여 변이 및 야생형 혈청 TTR 단백질 수준을 감소시킴.
품목허가일	2024년 11월 15일

1) 신청품의 식약처 허가사항 - 사용상의 주의사항> 11. 전문가를 위한 정보

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(TTR-FAP, Transthyretin familial amyloid polyneuropathy)[2)3)4)5)6)]

- (정의 및 역학) 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드증(ATTRv[7)]; hATTR[8)])은 트랜스티레틴(TTR) 유전자 변이에 의해 생기는 상염색체 우성질환임.
  - TTR 단백질은 주로 간에서 생성되어, 사량체(tetrameric)의 형태로 혈관을 순환하며 비타민 A와 티록신을 수송함. TTR 변이 유전자에 의해 생성된 TTR 단백질은 사량체가 쉽게 해리되어 단량체가 되고 잘못 접혀서 신경, 심장 등 신체의 여러 기관에 아밀로이드로 축적되며 질병을 유발함.
  - 질병을 유발하는 140개 이상의 TTR 유전자 변이가 알려져 있으며 유전형에 따라 지역 분포, 표현형(phenotype) 및 질병의 경과가 상이함. 표현형은 크게 신경병증과 심근병증으로 나뉘어지며 드물게 뇌수막이나 안구에도 영향을 미침. 국내 환자는 주로 신경병증과 심근병증의 혼합형의 형태로 나타나는 것으로 알려짐.

표현형	신경병증 (ATTRv-PN)		심근병증 (ATTRv-CM)
주요 유전자 변이형	Early-onset V30M	Late-onset V30, S77Y, E89Q, I107V	V112I, T60A, I68L, L111M
지역/인종	포르투갈, 일본	-	V122I : 아프리카계 미국인
발병 나이	31.9 ± 7.6세	64.5 ± 6.5세	74 ± 7세
남성 비율	50%	86%	80-85%
관련 증상	말초 및 자율신경증상	신경병증(80-90%) 심질환동반(4-20%)	심부전, 부종, 손목터널증후군(50%)
보행 보조도구	7년	2.6년	-

2) Adams D, et al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. Lancet Neurol. 2023;22(11):1061-1074.

3) Karam C, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve. 2024;69(3):273-287.

4) Adams D, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-S26.

5) Adams D, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis in the era of RNA interference, antisense oligonucleotide, and CRISPR-Cas9 treatments. Blood. 2023;142(19):1600-1612.

6) Choi K, et al. Characteristics of South Korean Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. J Clin Neurol. 2018;14(4):537-541

7) ATTR(transthyretin amyloidosis), v(variant)

8) hATTR(hereditary transthyretin amyloidosis)

표현형	신경병증 (ATTRv-PN)		심근병증 (ATTRv-CM)
사용까지 걸리는 시간			
진단 후 생존기간	10년	4.7년	2-3년
발병 후 생존기간	12년	7.3년	3-4년
주요 사망원인	악액질, 돌연사, 패혈증	심정지, 악액질, 2차 감염	심정지, 돌연사, 뇌졸중

[ATTRv 주요 표현형 및 특징][9]

- TTR-FAP[10]는 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드증에 의한 다발신경병증을 지칭하며, 최근에는 ATTRv-PN[11] 또는 hATTR-PN이라고도 함.

- (증상) 신경병증의 중증도는 보통 FAP 단계[12]나 PND[13]로 구분됨. 신경병증 증상 초기에는 ①기립성 저혈압, 비뇨기 증상, 성기능 장애 등의 자율신경계 증상과 ②통증, 감각 이상 등의 감각신경 증상이 나타나고, 점차 ③근육 및 보행 능력 약화 등의 운동신경 증상이 나타나며 최종적으로 걷지 못하게 됨.

FAP stage	증상	PND
Stage 0	무증상	
Stage 1	경증 보행 가능, 하지 국한 증상	PND I. 사지 감각 증상 있으나, 보행 능력 유지 PND II. 보행에 어려움이 있으나 도구 불필요
Stage 2	중등증 걸을수 있으나 도움 필요	PND IIIa. 1개 지팡이/목발 필요 PND IIIb. 2개 지팡이/목발 필요
Stage 3	중증 휠체어 사용하거나 침상 생활	PND IV. 휠체어 사용하거나 침상 생활

[증상의 중증도에 따른 FAP stage][14][15]

- (치료) 과거에는 간이식이 유일한 치료방법이었으나, 현재는 약물치료가 1차 치료법으로 사용됨.

  - TTR 생성을 억제하는 약제로 patisiran[16], vutrisiran(신청품)과 inotersen 등이 상용화됨.
  - TTR 사량체를 안정화하는 약제로 tafamidis와 diflunisal[17], acoramidis[18]

9) Adams D, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis in the era of RNA interference, antisense oligonucleotide, and CRISPR-Cas9 treatments. Blood. 2023;142(19):1600-1612.

10) TTR-FAP(transthyretin familial amyloid polyneuropathy)

11) PN(polyneuropathy)

12) FAP(familial amyloid polyneuropathy)

13) PND(Polyneuropathy Disability)

14) Adams D, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-S26.

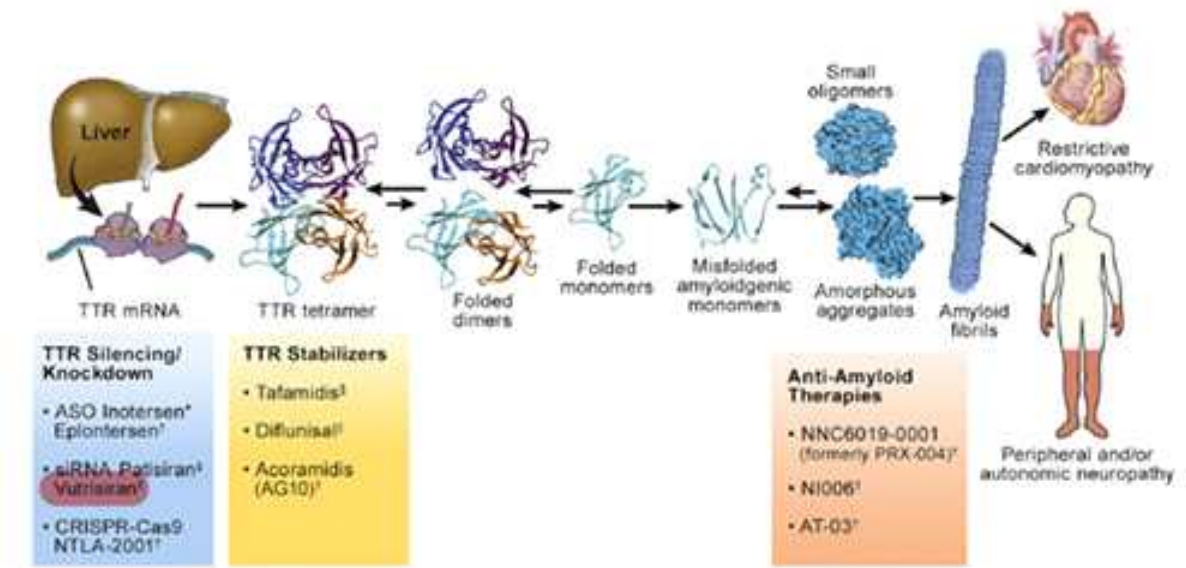
15) FAP stage와 PND 점수는 반드시 일치하지 않을 수 있음.

16) 신청품과 동일한 제약사인 Alnylam Pharmaceuticals에서 개발된 약제로, 미국(2018.8.) 및 유럽(2018.8.)에서 허가되었으나 국내 허가는 없음. Patisiran은 신청품과 작용기전은 동일하나 3주 간격으로 정맥주사하는 약제로, 신청품에서 투여 편의성이 개선되었음.

17) NSAIDs 계열 약제로, ATTRv-PN 1,2단계 치료에 대해 유럽(2025.7.)에서 허가되었으며, 해당 적응증에 대해 미국 및 국내 허가는 없음.

가 있음.

- 생성된 아밀로이드를 제거하는 기전의 약제는 상용화되지 않음.



[ATTRv 아밀로이드증 치료제의 약리기전][19]

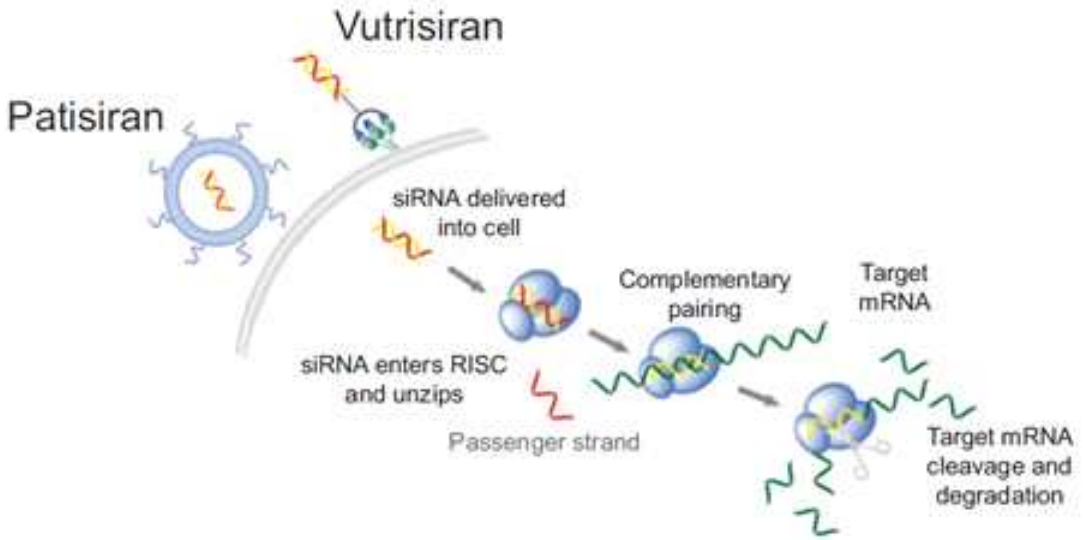
18) ATTR-CM 적응증에 대하여 미국 FDA(2024.11) 및 EMA(2025.2.)에서 허가되었으며, 국내 허가 없음.

19) Maurer MS. Overview of Current and Emerging Therapies for Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2022;185 Suppl 1:S23-S34.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)”에 허가받은 siRNA 약제임.

- 신청품은 변이 및 야생형 트랜스티레틴(TTR) 메신저 RNA(mRNA)를 특이적으로 표적으로 하는 이중 가닥 소형 간섭 리보핵산(siRNA)으로, RNA 간섭(RNAi) 과정을 통해 간에서 TTR mRNA의 촉매적 분해를 유발하여 변이 및 야생형 혈청 TTR 단백질 수준을 감소시킴[20].



[그림] 신청품의 약리기전[21]

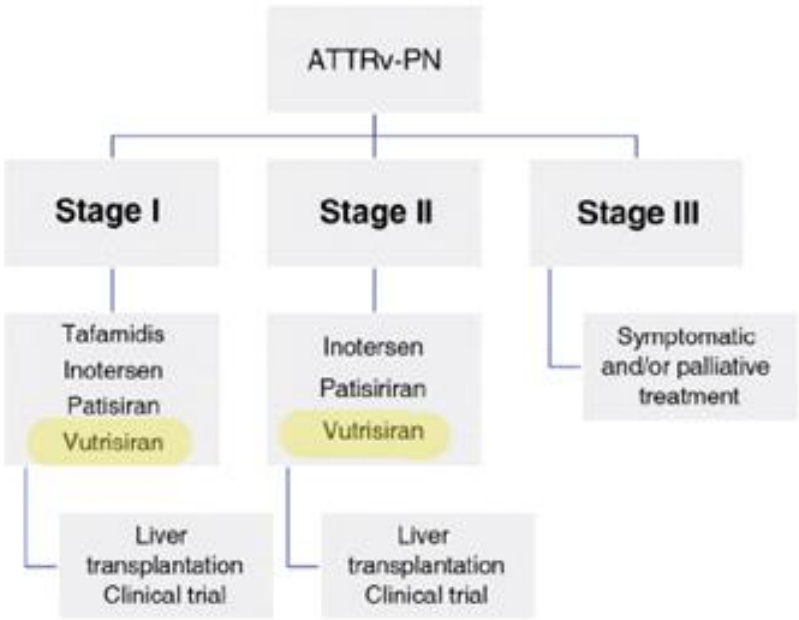
20) 신청품의 식약처 허가사항 - 사용상의 주의사항> 11. 전문가를 위한 정보

21) Karam C, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve. 2024;69(3):273-287.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 신청품은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 치료제로 언급됨.

- **[교과서]**[22)23)] 신청품은 TTR 단백질 생성을 억제하는 siRNA 약제로 신경병증의 진행을 억제한다고 언급됨.
- **[임상진료지침]**[24)25)] 신청품은 트랜스티레틴 아밀로이드성 신경병증에 사용될 수 있는 1차 치료제 중 하나로 권고됨.
  - 미국의 전문가 권고안[26)]에 따르면, 1차 치료제로 TTR 유전자 silencer를 권고하며, 그 중 하나로 신청품을 언급함. 질병이 진행된 상태인 FAP stage 3에서도 중단없이 투약해야 한다고 언급됨.
  - 스페인 전문가 권고안[27)]에서, 신청품은 stage 1,2 단계에서 사용할 수 있는 1차 치료제 중 하나로 소개함.



[스페인 전문가 권고안]

22) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition.

23) Current Medical Diagnosis & Treatment 2026, 67th Edition

24) Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve. 2024;69(3):273-287.

25) González-Moreno J, et al, Recommendations update for the diagnosis and treatment of transthyretin variant amyloidosis (ATTRv). Med Clin (Barc). 2024;163(6):e69-e77.

26) Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve. 2024;69(3):273-287.

27) González-Moreno J, et al, Recommendations update for the diagnosis and treatment of transthyretin variant amyloidosis (ATTRv). Med Clin (Barc). 2024;163(6):e69-e77.

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상문헌 2편을 검토함.

○ **[HELIOS-A, 허가임상]**[28)29)] 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자[30)] 164명을 대상으로 신청품과 patisiran에 3:1로 배정하여 외부 위약군 대비 신청품의 유효성 및 안정성을 평가한 공개라벨, 다기관, 무작위배정 3상 임상시험 결과[31)32)],

- (1차 평가변수) 기저치 대비 9개월 mNIS+7[33)] 점수변화[34)]는 신청품군 -2.24, 위약군 +14.76, 양 군간 차이 -17.00(95% CI -21.78 to -12.22, $p=3.54\times10^{-12}$)으로 통계적으로 유의한 개선을 보임[35)].

---

28) Adams D, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023;30(1):1-9.

29) Polydefkis M, et al. Comparison of efficacy outcomes with Vutrisiran vs. Patisiran in hATTR amyloidosis with polyneuropathy: Post-hoc analysis of the HELIOS-A study (S14.003). Neurology. 2023;100(17 Supplement 2):2963.

30) TTR 변이가 있고, 신경병증이 있으며(NIS 점수 5-130점), PND 점수 IIIb 이하, KPS(Karnofsky Performance Status) 점수 60% 이상인 18-85세 환자가 대상이며, 이전에 gene-silencing therapy를 받은 환자는 제외됨. TTR 안정제를 투여받았던 환자는 wash-out 기간(tafamidis 14일, diflunisal 3일)이후 참여 가능하였음. 간이식을 받았거나, 18개월내에 이식 예정인 환자, NYHA class III, IV 환자는 제외됨.

31) 신청품군의 95.5%(117/122), patisiran군의 90.5%(38/42)가 18개월 치료를 완료하였고, 치료를 중단한 9명의 주된 사유는 사망(5명)이었음.

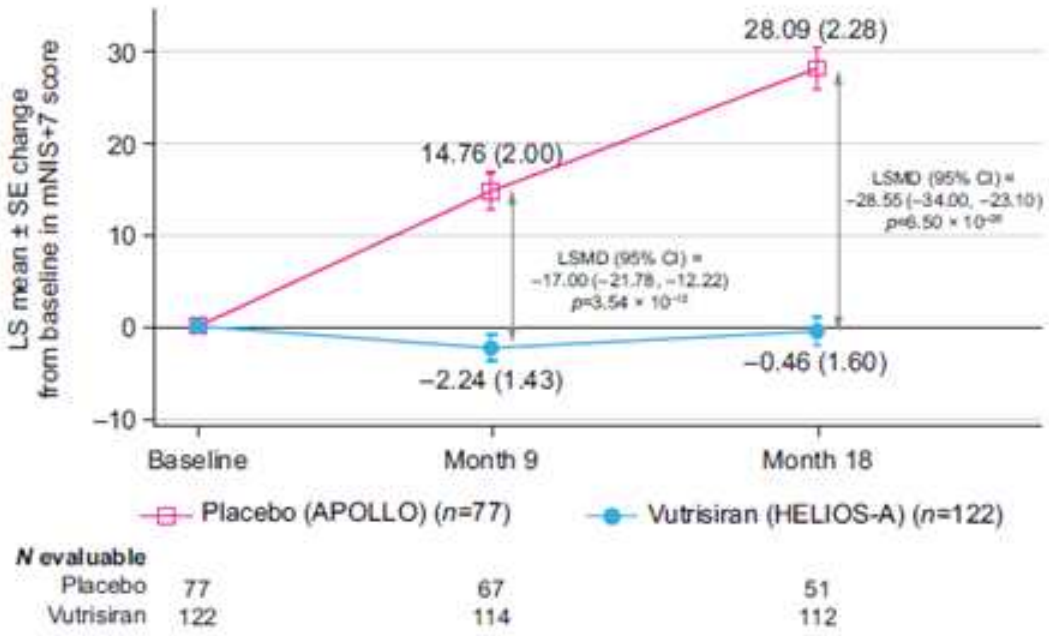
32) 신청품군은 피하주사로 3개월에 1회 25mg을 투여하고, patisiran군(내부대조군)은 정맥주사로 patisiran을 3주에 1회 0.3mg/kg을 투여함. 신청품의 유효성과 안전성은 APOLLO 연구의 위약군을 외부대조군으로 비교하여 평가함. 3군(신청품군, 내부대조군, 외부대조군)의 환자 특성은 전반적으로 비슷하였으나, NIS 점수 50 미만 비율 및 PND 점수 I/II 비율이 신청품군에서 더 높았음.

	APOLLO 위약군 (n=77)	HELIOS-A		
		Vutrisiran (n=122)	Patisiran (n=42)	Total (n=164)
중앙 나이 (IQR)	63 (15)	60 (20)	60 (12)	60 (18)
남성 (%)	58 (75.3)	79 (64.8)	27 (64.3)	106 (64.6)
TTR 안정화제 투약이력 (%)	41 (53.2)	75 (61.5)	33 (78.6)	108 (65.9)
Tafamidis	27 (35.1)	53 (43.4)	25 (59.5)	78 (47.6)
Diflunisal	14 (18.2)	22 (18.0)	8 (19.0)	30 (18.3)
NIS 점수, 명(%)				
<50	**35 (45.5)**	**78 (63.9)**	**27 (64.3)**	**105 (64.0)**
≤50-<100	33 (42.9)	39 (32.0)	13 (31.0)	52 (31.7)
≤100	9 (11.7)	5 (4.1)	2 (4.8)	7 (4.3)
PND 점수, 명 (%)				
I	**20 (26.0)**	**44 (36.1)**	**15 (35.7)**	**59 (36.0)**
II	**23 (29.9)**	**50 (41.0)**	**17 (40.5)**	**67 (40.9)**
IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)	23 (14.0)
IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)	15 (9.1)

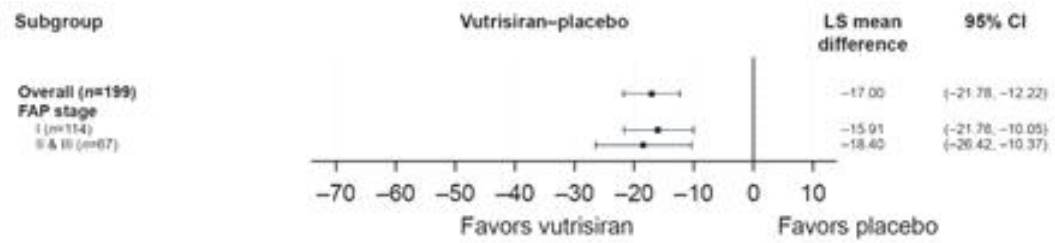
33) mNIS+7(modified NIS;Neuropathy Impairment Score): 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 증상을 평가하기 위한 도구로 주로 2가지 버전(Ionis, Alnylam)이 사용되고, 본 연구에서 사용된 버전($mNIS_{Alnylam}$)은 0점~304점으로 측정되며 점수가 높을수록 중증의 상태를 의미함. 점수는 5가지 영역인 ①근육 약화(0~192점: 양측의 24개 근육에 대해 각각 0점(정상)~4점(마비)으로 평가), ②반사(0~20점: 양측의 5개 근육에 대해 각각 0점(정상)~2점(반사없음)으로 평가), ③감각 (0~80점: 편측 10곳에서 열, 통증에 대해 각각 0점(정상)~2점(매우 감소)으로 평가하여 합한 점수의 2배값), ④신경 전도(0~10점: 5개 신경에서 각각 0점(정상)~2점(매우 감소)으로 평가), ⑤자율 신경 장애(0~2점: 0점(정상)~2점(매우 감소)으로 평가)에 대하여 복합 점수로 평가됨.

34) LS(Least square) mean change

35) mNIS+7 측정에 $mNIS+7_{ionis}$(-22.3점~346.4점)과 $mNIS+7_{Alnylam}$(0점~304점)가 주로 사용됨. Ionis사의 inotersen 3상 임상시험(NEURO-TTR)에서 사용된 $mNIS_{ionis}$에서 MCID는 2점으로 설정된 바 있음.(Benson MD et al, 2018). 또다른 문헌에서는 $mNIS_{ionis}$기준으로 임상적으로 의미있는 개선은 -4.0점, 악화는 +1.8점으로 추정하였음(Folkvaljon F et al, 2025)



- 신청품군의 50.4%의 환자에서 mNIS+7 점수가 개선[36]되었으며, 위약군에서는 18.2%였음(OR 4.8, 95% CI 2.4 to 9.5, nomial p=4.64×10−6)
- FAP 단계에 따른 하위군 탐색적 분석시, 양 군간 mNIS+7 점수 차이는 FAP 1단계 환자에서 −15.91(95% CI −21.76 to −10.05), 2/3단계[37] 환자에서 −18.40(95% CI −26.42 to −10.37)로 나타남.

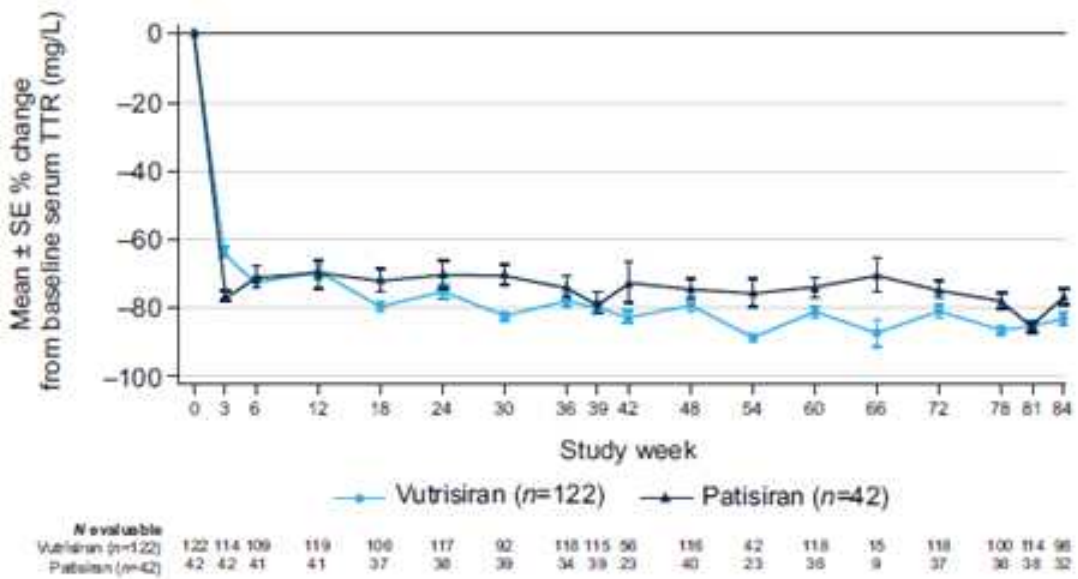


- (2차 평가변수) 18개월의 mNIS+7 및 삶의 질 관련 지표에서 신청품군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였으며, 신청품과 patisiran간 혈장 TTR 감소률의 비열등성을 입증함.
  - 기저치 대비 18개월 mNIS+7 점수변화는 신청품군 −0.46, 외부 위약군 +28.1, 양 군간 차이는 −28.55(95% CI −34.00 to −23.10, p=6.50×10^{-20})으로 통계적으로 유의한 개선을 보임.
  - 18개월 TTR 감소 비율 차이(median difference)는 내부 대조군인 patisiran 대비 5.28%(95% CI 1.17 to 9.25)로 비열등성 한계를 충족

36) 기저치 대비 mNIS+7점수가 감소한 경우

37) 외부 대조군인 Apollo 연구 위약군 77명 중 1명이 3단계 환자였음.

함(95% CI 하한 ≥ −10%)[38].



○ **[HELIOS-A, 삶의 질]**[39][40] HELIOS-A의 2차 평가변수인 삶의 질 관련 연구 결과,

- (Norfolk QOL-DN)[41] 기저치 대비 Norfolk QOL-DN 점수 변화는 9개월에 신청품군 −3.3, 위약군 +12.9로 양군간 차이 −16.2(95% CI −21.7 to −10.8, $p=5.43\times10^{-9}$), 18개월에는 신청품군 −1.2, 위약군 +19.8로 차이 −21.0(95% CI −27.1 to −14.9, $p=1.84\times10^{-10}$)로 신청품군에서 유의하게 개선됨[42].

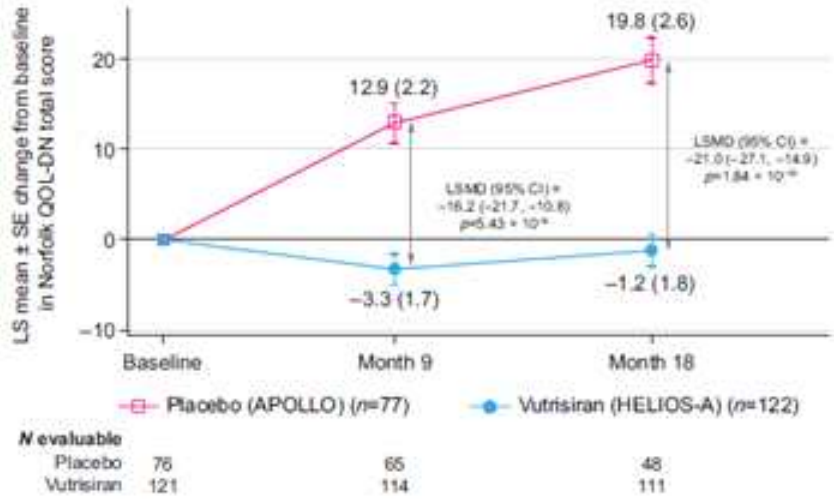
38) Polydefkis M, et al. Comparison of efficacy outcomes with Vutrisiran vs. Patisiran in hATTR amyloidosis with polyneuropathy: Post-hoc analysis of the HELIOS-A study (S14.003). Neurology. 2023;100(17 Supplement 2):2963.

39) Adams D, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023;30(1):1-9.

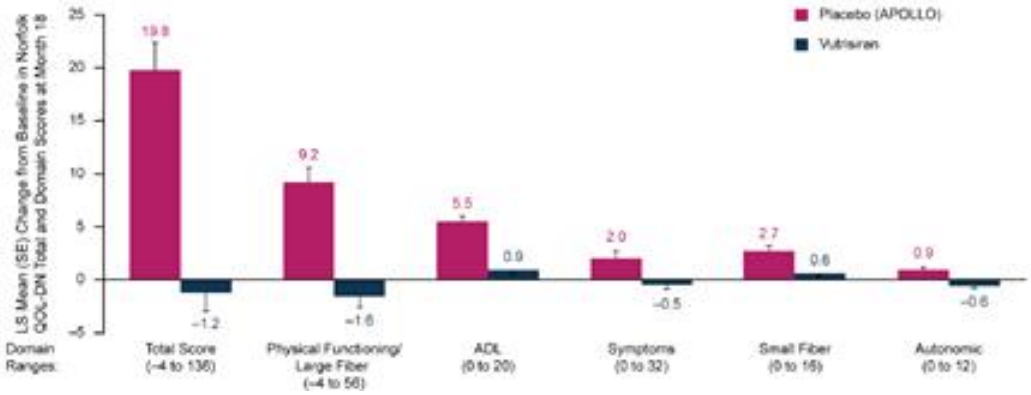
40) Obici L, et al. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. Neurol Ther. 2023;12(5):1759-1775.

41) Nolfolk QOL-DN(Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy): 당뇨병성 다발성 신경병증의 삶의 질을 평가하기 위해 개발된 도구로 Fx-005(tafamidis), NEURO-TTR(inotersen) 등 트랜스티레틴 아밀로이드성 신경병증의 임상시험의 주요 평가지표로도 사용됨. 5개 영역(신체기능/대신경섬유병증(physical function/large-fiber neuropathy), 일상 생활(activities of daily living), 증상(symptoms), 소신경섬유병증(small-fiber neuropathy), 자율신경병증(autonomic neuropathy))의 35개의 문항으로 구성되며, 총점은 -4점에서 136점이고, 점수가 낮을수록 높은 삶의 질을 의미함.

42) 가족성 트랜스티레틴 아밀로이드증에서 임상적으로 의미있는 Norfolk QOL-DN 점수 변화는 개선의 경우 -12.8~-4점, 악화의 경우 +5.9~14.7점으로 추정됨(Folkvaljon F et al, 2025)



- 18개월에 측정된 Norfolk QOL-DN의 5개의 영역별 점수 변화는 신청품이 위약 대비 모든 영역에서 개선된 경향을 보임.



- (mBMI)[43] 기저치 대비 18개월 mBMI 변화는 신청품군 25.0, 위약군 −115.7로 양 군간 차이는 140.7(95% CI 108.4 to 172.9, $p=4.16\times10^{-15}$)으로 나타나 신청품군에서 유의하게 개선됨[44].

43) mBMI(modified body mass index): 체중 감소(wasting) 및 자율신경계 위장관 기능을 반영하는 평가 지표로, BMI(체중[kg]/키[m]^2)×혈청 알부민수치[g/L]로 계산되며 점수가 낮을수록 악화된 영양상태를 의미함.

44) 가족성 트랜스티레틴 아밀로이드증에서 임상적으로 의미있는 mBMI 점수 변화는 개선의 경우 9.8kg/m^2×g/L, 악화의 경우 −40.9kg/m^2 × g/L으로 추정됨(Folkvaljon F et al, 2025)

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[45]에 따르면 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 stage 2로 진행한 환자를 위한 적절한 치료가 없는 상황으로, 신청품의 급여가 필요하다는 의견임.

- 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증은 유전성 말초신경병증 중 가장 빠르게 진행하여 장애를 유발하고 기대여명도 짧아지는 병으로, 50대 이후에 발병하면 더 빠르게 진행하며 발병 후 평균적으로 6-12년이 지나면 사망함.
- 외국 가이드라인에 따르면 tafamidis는 stage 1인 초기 다발신경병증에서만 처방하며, stage 2로 진행하면 vutrisiran 등의 ATTRv 억제제(TTR silencer)로 변경할 것을 권고함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)”에 허가 받은 약제로, 현재 급여 기준상 대체 가능한 다른 치료법이 없으나, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환이라고 보기 어려운 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

45) 대한신경근육질환학회([redacted]), 대한신경과학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

○ 2025년 제4차 약제급여기준 소위원회(2025년 4월 25일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[129] Vutrisiran sodium주사제 (품명: 암부트라프리필드시린지주)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 말초 또는 자율 신경병증의 증상이 있는 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(TTR-FAP: Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) 환자 중 1) 또는 2)에 해당하면서 다음 조건을 모두 만족하는 경우 1) 1단계※ 환자 중 Tafamidis meglumine 투여에도 효과가 불충분하거나 금기 또는 부작용 등으로 투여가 불가능한 경우 2) 2단계※ 환자 - 다 음 - 1) 조직검사에서 아밀로이드 침착 확인 2) 유전자검사에서 트랜스티레틴 유전자의 변이 확인 ※ 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 나. 제외대상 1) 간이식을 받은 경우 2) NHYA(New York Heart Association) class > II 다. 평가방법 6개월 간격으로 질병 Stability에 대한 평가(NIS-LL, mBMI, PND score 등)를 시행하여야 함. 라. 중지기준 1) 평가 결과 2회 연속 직전 NIS-LL 점수보다 2점 이상 악화된 경우

구 분	세부인정기준 및 방법
	2) 3단계※로 진행된 경우 2. 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증(hATTR)에 Tafamidis 경구제(품명: 빈다맥스캡슐61밀리그램)와의 병용투여는 인정하지 아니함. 3. 동 약제는 최초 투여 시 투여대상, 지속투여 및 투여중단 시 반응평가 등에 대한 객관적 자료(진료기록부, 조직검사결과지, 유전자검사지 등)를 반드시 제출하여야함. 4. 암부트라프리필드시린지주의 사후관리를 위한 방법·절차 및 위원회 구성 등에 대한 세부사항은 건강보험심사평가원장이 정하고, 동 약제의 고시 적용에 있어 의학적 판단이 필요한 사항은 건강보험심사평가원장이 정하는 위원회 결정에 따름.

(8) 제외국 등재 현황

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

○ 제외국 평가 결과

- NICE(2023.2): 권고(commercial arrangement[46])
  - 신청품은 stage 1 또는 stage 2의 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(hATTR-PN)에 권고됨.
  - 신청품은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증에 권고되는 약제인 patisiran과 유사한 방식으로 작용하며, 임상시험 및 간접비교 문헌에서 비슷한 효능을 보임.
  - 정맥주사제로 투여되는 patisiran의 1인당 사용량과 투여와 관련된 비용을 고려시, 피하주사로 투여되는 신청품이 소요비용이 낮음.
- SMC(2023.8.): 권고(PAS[47])
  - 신청품은 stage 1 또는 stage 2의 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(hATTR-PN)에 권고됨.
  - 신청품은 abbreviated process[48]로 평가됨.
    - ✓ Patisiran은 이중가닥 siRNA 약제로서 동일 적응증에 ultra-orphan

46) Simple discount 유형

47) PAS(Patient Acess Scheme)

48) 동일한 적응증, 동일한 치료계열(therapeutic class) 대체약제가 권고되는 경우에 한하여 abbreviated process로 평가 가능함.

medicine process를 통하여 권고된 바 있으며, 신청품 또한 이중가닥 siRNA 약제로서 치료 옵션 중에 하나가 될 것임.

✓ 신청품은 비용효과적인 PAS 적용하에 권고됨.

- CADTH(2024.2): 권고(약가인하 조건)

▪ 신청품은 stage 1 또는 stage 2의 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(hATTR-PN)에 권고됨.

✓ 유전자 변이가 확인되고 신경병증의 초기증상이 있으며 중증의 심부전(NYHA class III, IV)이 없는 간 이식을 받지 않은 PND stage Ⅰ~ⅢⅠb 이거나 FAP stage Ⅰ, Ⅱ 환자에게 급여 적용됨.

✓ 첫 평가는 치료 시작 후 9개월에 시행하며, 이후 6개월마다 환자 반응을 평가하여 치료 지속 여부를 결정함.

✓ hATTR-PN 치료경험이 있는 전문의가 처방하며, 다른 RNA 간섭 기전의 약물이나 트랜스티레틴 안정화제와 병용하지 않음.

▪ 신청품은 약가 인하 조건부로 권고됨.

✓ 신청품이 가격 premium을 받을 정도로 대체약제보다 효과가 우월하다는 근거가 충분하지 않으므로, 해당 적응증에 현재 급여되는 약제보다 고가일 수 없음.

- PBAC(2024.11): Section 100 권고 (RSA[49])

▪ 신청품은 stage 1 또는 stage 2의 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(hATTR-PN)에 권고됨.

✓ 치료 시작시 PND stage Ⅰ~ⅢⅠb 이거나 FAP stage Ⅰ, Ⅱ 환자로, 유전자 변이가 확인되고 신경병증의 초기증상이 있으며 중증의 심부전(NYHA class III, IV)이 없는 간 이식을 받지 않은 환자에게 적용됨.

✓ 단독 요법으로 사용하며, 신청품 투여 후 임상적 유용성을 보일 경우 지속 투여함.

▪ 신청품은 patisiran 대비 비용-최소화로 평가되었으며, patisiran 재평가 시점에서 신청품도 함께 재평가되어야 함.

✓ patisiran 급여 검토 당시, 장기 효과 및 안전성의 불확실성으로 인하여 등재 3년 뒤 비용효과성을 다시 평가하기로 한 바 있음. 신청품 또한 장기 연구 부재에 따른 불확실성이 있음.

49) Risk Sharing Arrangements