약제 요양급여의 적정성 평가결과

fenfluramine HCl 0.3g (as fenfluramine 0.264g)

(핀테플라액(펜플루라민염산염), 한국유씨비제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병(120mL) 중 fenfluramine HCl 0.3g (as fenfluramine 0.264g)

☐ **효능 · 효과**

- 2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2026년 제6차 약제급여평가위원회: 2026년 6월 4일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2025년 8월 25일

※ 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 “2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법”에 허가받은 약제로, 위약 대비 MCSF(한달 평균 경련발작 변화량) 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성 평가에 따른 비용효과비가 수용가능하므로 급여의 적정성이 있음.

- 다만, 대체약제인 cannabidiol이 급여확대에 따른 약가 인하 협상 중인 점을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ”2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 cannabidiol 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법”에 허가된 약제로, 세로토닌 분비 촉진제로 세로토닌 방출을 통해 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C수용체를 포함하여 뇌의 특정 세로토닌 수용체에서 효능제로 작용하고 시그마-1 수용체의 양성 조절제로 작용하여 발작을 감소시킬 수 있음. 드라벳증후군에서 펜플루라민의 정확한 작용기전은 알려져 있지 않음.
- 교과서[1)2)3)4)] 에서 드라벳증후군 치료약제로 신청품을 소개하고 있음.
- 임상진료지침[5)6)]에서 드라벳증후군에 대한 부가요법으로 신청품을 권고하고 있음.
  - Valproic acid
    - ✓ 1차 요법으로 사용 권고 (PHYSICIANS: n = 18, 83%; CAREGIVERS: n = 9, 100%)
  - Clobazam
    - ✓ 1차 또는 2차 요법으로 사용 권고 (PHYSICIANS: n = 18, 83%; CAREGIVERS: n = 9, 89%)
  - Fenfluramine
    - ✓ 1차 또는 2차 요법으로 사용 권고 (PHYSICIANS: n = 19, 84%; caregivers: n = 8, 75%)
  - Stiripentol
    - ✓ 1차 또는 2차 요법으로 사용 권고 (physicians: n = 17, 71%; CAREGIVERS: n = 9, 100%)
  - Cannabidiol (pharmaceutical grade)

✓ 1차 또는 2차 요법으로 사용 권고 (physicians: n = 16, 31%; CAREGIVERS: n = 7, 86%)

✓ 1차, 2차 또는 3차 요법으로 사용 권고 (PHYSICIANS: n = 16, 81%)

▪ Topiramate

✓ 1차, 2차 또는 3차 요법으로 사용 권고 (physicians: n = 14, 64%; caregivers: n = 8, 75%)

Strong : 80%이상 패널들이 7이상의 의견 제출시, **Moderate:** 67%이상 패널들이 7이상 의견 제출시 , **No consensus:** 그 이하 (1: strongly disagree ~ 9: strongly agree)

- **[위약대조 3상①, stiripentol 병용 제외]**[7] 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=119)를 대상[8]으로 위약대비 신청품군 0.2mg/kg/day, 0.7mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1:1), 3상 임상시험[9]을 시행한 결과,

▪ [1차 평가[10]] 신청품 0.7mg군은 위약군 대비 평균 MCSF가 -62.3%로 통계적으로 유의한 감소를 보임. (95% CI -47.7 to -72.8, p<0.0001).

▪ [주요 2차 평가]

✓ 신청품 0.2mg군은 위약군 대비 평균 MCSF가 -32.4%로 통계적으로 유의한 감소를 보임. (95% CI -6.2 to -51.3, p=0.0209)

✓ 경련성 발작빈도 50% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 68%, 위약군 12%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 15, 95% CI 4.5-50.0, p<0.0001)

✓ 최장무발작기간은 신청품 0.7mg군의 평균값은 32.9일(SD=27.5), 중앙값은 25.0일(Range=2-97)이었고, 위약군 평균값은 10.6일(SD=6.0), 중앙값은 9.5일(Range=2-23)로 두 군간 차이의 추정치는 15.5일(6-25, p=0.0001)이었음

- [안전성 평가] 신청품을 투여받은 환자들에게서 가장 흔하게 나타난 비심혈관계 이상반응은 식욕 감소, 설사, 비인두염, 무기력, 졸림, 발열이었음

✓ 비심혈관계 이상반응은 경증 또는 중등도 수준이었으며, 신청품 0.7mg군에서는 38명중 35명, 0.2mg군에서는 37명 중 35명, 위약군에서는 26명 중 24명에 해당하였음.

✓ 사망사례는 없었으며, 중대한 이상반응 발생률은 위약군에서 10%, 신청품 0.7mg군에서 13%, 0.2mg군에서 10%로 보고 되었으며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 간질지속증으로 인한 입원으로, 위약군 2명, 신청품 0.7mg군 2명, 0.2mg/군은 1명 발생하였음.

✓ 폐동맥고혈압(PAH)이나 임상적으로 유의한 심혈관 이상 소견은 보고되지 않았음.

- **[위약대조 3상②, stiripentol 병용]**[11] Stiripentol 포함 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=115)를 대상[12]으로 위약군 대비 신청품 0.4mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1), 3상 임상시험[13]을 시행한 결과,

▪ [1차 평가[14]] 신청품군은 위약군 대비 평균 MCSF가 54.0% 통계적으로 유의하게 감소함. (95% CI 35.6-67.2, p<0.001).

▪ [주요 2차 평가]

✓ MCSF 50% 감소 환자비율은 신청품군 54%, 위약군 5%로 신청품군이 유의하게 높았음. (p<0.001)

✓ 최장무발작기간 중앙값은 신청품군 22.0일(Range=3-105)이었고, 위약군은 9.5일(Range=1-40)로 신청품군이 유의하게 길었음. (p=0.004)

▪ [안전성 평가] 신청품을 투여받은 환자들에게서 가장 흔하게 보고된 치료 중 발생 이상반응은 식욕 감소, 발열, 피로, 설사였음.

✓ 베이스라인 대비 7% 이상 체중이 감소한 환자는, 위약군 2명(4.5%), 신청품군 9명(20.9%)으로, 이 중 5명은 식욕 억제 작용이 있는 또 다른 항발작약(topiramate)을 병용 투여 중이었음.

✓ 판막성 심질환(valvular heart disease, VHD) 또는 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 어느 환자에게서도 전혀 발생하지 않았음.

- **[위약대조 3상③, stiripentol 병용 제외]**[15] 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=143)를 대상[16]으로 위약대비 신청품군 0.2mg/kg/day, 0.7mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1:1), 3상 임상시험[17]을 시행한 결과,

▪ [1차 평가[18]] 신청품 0.7mg군은 위약군 대비 평균 MCSF가 -64.8%로 통계적으로 유의한 감소를 보임 (95% CI -51.8 to -74.2, p<0.0001).

▪ [주요 2차 평가]

✓ 신청품 0.2mg군은 위약군 대비 평균 MCSF가 -49.9%로 통계적으로 유의한 감소를 보임. (95% CI -31.3 to -63.4, p<0.0001)

✓ 경련성 발작빈도 50% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 72.9%, 위약군 45.7%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 15, 95% CI 4.5-50.0, p<0.0001)

✓ 최장무발작기간은 신청품 0.7mg군의 평균값은 43.0일(SD=±33.6), 중앙값은 30.0일(Range=2-104)이었고, 위약군 평균값은 13.3일(SD=± 10.9), 중앙값은 10일(Range=2-65)로 두 군간 차이의 추정치는 23.5일(9-38, p<0.0001)이었음

▪ [안전성 평가] 신청품을 투여받은 환자들에게서 가장 흔하게 보고된(≥10%) 이상반응은 설사, 피로, 발열, 저혈당, 식욕 감소, 졸림, 떨림 등이었음.

✓ 중증 이상반응(severe TEAEs)은 위약군 1명(2.1%), 신청품 0.2mg군 4명(8.7%), 0.7mg군 3명(6.3%)에게서 보고됨.

✓ 중대한 이상반응(SAEs)은 총 8명의 환자에서 보고되었으며, 위약군 2명, 신청품 0.2mg군 3명, 0.7mg군 3명으로 보고됨.

- **[open-label 연장연구]**[19] ①②③ RCT를 완료한 환자 또는 신규 성인환자(n=374)를 대상[20]으로 신청품의 장기적 유효성 및 안전성[21]을 평가한 결과,

▪ [평가 결과[22]]

✓ 1일차에서 EOS(End of study)까지 MCSF의 변화(median)은 -66.8%임(p < 0.001).

✓ 한 달 기준 convulsive SFD(Seizure-free days)의 중앙값(median)은 베이스라인에서 19.3일(range 0-26.0)이었고 1 month~EOS의 중앙값은 24.5일로, 20.3% 증가함.(P<0.0001)

✓ 가장 긴 무발작 기간(median)은 42.5일(range 1-1,098).

✓ 마지막 방문 시 CGI-I 평가에서 보호자(caregiver) 61%, 연구자(investigator) 63%에서 '많이~매우 많이 개선'으로 평가함. QOLCE의 하위 분석[Energy/Fatigue(p=0.001), Language(p=0.01), General Health(p=.002), QOL(p=0.01), Overall QOL(p=0.03)]에서 유의미한 개선이 확인됨.

▪ [안전성 평가]

✓ 치료관련 이상반응(TEAE, Treatment-emergent AE)으로 투여를 중단한 환자는 식욕감소 3명, 비정상적행동(Abnormal behavior) 3명, 발작 2명이었음.

✓ 중증 TEAE는 99명(26.5%)으로, 발작 5.6%, 경련 지속증(status epilepticus) 4.0%, 폐렴 3.2%이 가장 흔했음.

✓ 연구 중 3명은 SUDEP(Sudden unexpected death in epilepsy)으로 사망했으나 약물과 관련이 없다고 간주됨.

✓ 최종방문 시점에 30명(8.0%)은 7% 이상의 체중감소를 보고함.

- **[NMA]**[23] 드라벳 증후군(DS) 환자에서 위약 대비 신청품, stiripentol, cannabidiol의 효과를 NMA 분석을 통해 평가[24]한 결과,

▪ [위약 대비 각 약제 평가 결과]

	MCSF 50% 이상 감소	MCSF 75% 이상 감소	MCSF 100% 이상 감소
CBD10	**RD 0.16 (95%CI 0.01~0.31)**	**RD 0.24 (95%CI 0.12~0.36)**	RD 0.02 (95%CI -0.03~0.07)
CBD20	**RD 0.19 (95%CI 0.08~0.31)**	**RD 0.11 (95%CI 0.03~0.20)**	**RD 0.04 (95%CI 0.00~0.08)**
CBD10_CLB	RD 0.18 (95%CI -0.01~0.38)	**RD 0.25 (95%CI 0.09~0.42)**	RD 0.03 (95%CI -0.05~0.10)
CBD20_CLB	**RD 0.25 (95%CI 0.10~0.40)**	**RD 0.14 (95%CI 0.02-0.25)**	RD 0.05 (95%CI -0.01~0.11)
FFA0_7	**RD 0.62 (95%CI 0.51~0.74)**	**RD 0.46 (95%CI 0.35~0.57)**	**RD 0.10 (95%CI 0.03~0.16)**
STP	**RD 0.64 (95%CI 0.46~0.81)**	**RD 0.52 (95%CI 0.34~0.70)**	**RD 0.36 (95%CI 0.19~0.53)**

CBD10, cannabidiol 10 mg/kg/day; CBD10_CLB, cannabidiol 10 mg/kg/day + clobazam; CBD20, cannabidiol 20 mg/kg/day; CBD20_CLB, cannabidiol 20 mg/kg/ day + clobazam; FFA0_7, fenfluramine 0.7 mg/kg/day; MCSF, monthly convulsive seizure frequency; RD, risk difference; STP, stiripentol 50 mg/kg/day; 95%CI, 95% confidence intervals.

✓ 신청품과 stiripentol은 모든 지표에서 위약대비 유의하게 큰 RD(risk difference) 감소를 보였음.

▪ [약제별 비교 평가 결과]

Indirect comparisons－Risk difference [95% confidence interval] for 50% responder rate								
	STP	***p*-value**	**FFA0_7**	***p*-value**	**CBD20**	***p*-value**	**CBD10**	***p*-value**
STP	STP							
FFA0_7	0.01 [−0.20; 0.22]	0.93	FFA0_7					
CBD20	**0.44 [0.23; 0.65]**	**<0.0001**	**0.43 [0.27; 0.59]**	**<0.0001**	CBD20			
CBD10	**0.47 [0.24; 0.71]**	**0.0001**	**0.46 [0.27; 0.65]**	**<0.0001**	0.03 [−0.12; 0.19]	0.72	CBD10	
CBD20_CLB	**0.39 [0.16; 0.62]**	**0.0009**	**0.38 [0.19; 0.56]**	**<0.0001**	CBD20_CLB			
CBD10_CLB	**0.45 [0.19; 0.71]**	**0.0007**	**0.44 [0.22; 0.66]**	**0.0001**	0.06 [−0.13; 0.26]	0.56	CBD10_CLB	
Placebo	**0.64 [0.46; 0.81]**	**<0.0001**	**0.62 [0.51; 0.74]**	**<0.0001**	**0.19 [0.08; 0.31]**	**0.0013**	**0.16 [0.01; 0.31]**	**0.036**
Indirect comparisons－Risk Difference [95% Confidence interval] for 75% responder rate								
	STP	***p*-value**	**FFA0_7**	***p*-value**	**CBD10**	***p*-value**	**CBD20**	***p*-value**

STP	STP							
FFA0_7	0.06 [−0.15;0.27]	0.59	FFA0_7					
CBD10	0.28 [0.06;0.50]	0.0126	0.22 [0.05; 0.39]	0.0112	CBD10			
CBD20	0.41 [0.21;0.61]	<0.0001	0.35 [0.21; 0.48]	<0.0001	0.13 [−0.01; 0.26]	0.0587	CBD20	
CBD10_CLB	0.27 [0.03; 0.51]	0.0272	0.21 [0.01; 0.40]	0.0345	CBD10_CLB			
CBD20_CLB	0.39 [0.17; 0.60]	0.0004	0.32 [0.16; 0.49]	0.0002	0.12 [−0.06; 0.29]	0.18	CBD20_CLB	
Placebo	0.52 [0.34; 0.70]	<0.0001	0.46 [0.35; 0.57]	<0.0001	0.24 [0.12; 0.36]	0.0001	0.11 [0.03; 0.20]	0.0112

Indirect comparisons－Risk Difference [95% Confidence interval] for 100% responder rate

	STP	p-value	FFA0_7	*p*-value	CBD20	*p*-value	CBD10	*p*-value
STP	STP							
FFA0_7	0.26 [0.08; 0.44]	0.0047	FFA0_7					
CBD20	0.32 [0.15; 0.49]	0.0003	0.06 [−0.02; 0.14]	0.14	CBD20			
CBD10	0.34 [0.16; 0.52]	0.0002	0.08 [0.00; 0.16]	0.0496	0.02 [−0.04; 0.08]	0.52	CBD10	
CBD20_CLB	0.31 [0.13; 0.49]	0.0008	0.05 [−0.04; 0.14]	0.28	CBD20_CLB			
CBD10_CLB	0.33 [0.15; 0.51]	0.0004	0.07 [−0.03; 0.17]	0.17	0.02 [−0.06; 0.10]	0.64	CBD10_CLB	
Placebo	0.36 [0.19; 0.53]	<0.0001	0.10 [0.03; 0.16]	0.0026	0.04 [0.00; 0.08]	0.0496	0.02 [−0.03;0.07]	0.44

✓ MCSF 50%, 75% 이상 감소에서, 신청품과 stiripentol은 유사한 RD를 보였으며, 두 약제 모두 cannabidiol 대비 유의하게 큰 RD를 보였음.

✓ MCSF 100% 이상 감소에서, stiripentol은 다른 모든 약제 대비 유의하게 큰 RD를 보였으며, 신청품은 cannabidiol 10mg/kg/d 대비 유의하게 큰 RD를 보였음.

▪ [위약 대비 각 약제 안전성 평가 결과]

	심각한 이상반응(SAE)	이상반응으로 인한 중단
CBD10	RD 0.05 (95%CI -0.07~0.18)	RD 0.00 (95%CI -0.04~0.04)
CBD20	RD 0.10 (95%CI 0.02~0.19)	RD 0.09 (95%CI 0.03~0.14)
CBD10_CLB	RD 0.08 (95%CI -0.08~0.24)	RD 0.00 (95%CI -0.04~0.05)
CBD20_CLB	RD 0.15 (95%CI 0.04~0.25)	RD 0.11 (95%CI 0.03-0.18)
FFA0_7	**RD 0.02 (95%CI -0.05~0.10)**	**RD 0.05 (95%CI -0.01~0.11)**
STP	RD -0.05 (95%CI 0.26~0.15)	RD -0.13 (95%CI -0.29~0.03)

✓ 심각한 이상반응과 이상반응으로 인한 중단은 신청품, stiripentol, cannabidiol 10mg군 모두 위약과 유의한 차이가 없었음.

▪ [약제별 안전성 비교 평가 결과]

Indirect comparisons—Risk differences [95% confidence interval] for discontinuations due to AEs

	STP	*p*-value	Placebo	*p*-value	CBD10	*p*-value	FFA0_7	*p*-value
STP	STP							
Placebo	−0.13 [−0.30; 0.03]	0.12	Placebo					
CBD10	−0.14 [−0.30; 0.03]	0.09	−0.00 [−0.04; 0.03]	1	CBD10			
CBD10_CLB	−0.14 [−0.30; 0.03]	0.09	−0.00 [−0.05; 0.04]	1	CBD10_CLB			
FFA0_7	**−0.18 [−0.36; −0.01]**	**0.0434**	−0.05 [−0.11; 0.01]	0.10	−0.05 [−0.12; 0.02]	0.16	FFA0_7	
CBD20	**−0.22 [−0.39; −0.05]**	**0.0112**	**−0.09 [−0.15; −0.03]**	**0.0033**	**−0.09 [−0.15; −0.03]**	**0.0033**	−0.04 [−0.12; 0.04]	0.33
CBD20_CLB	**−0.24 [−0.42; −0.06]**	**0.0090**	**−0.11 [−0.18; −0.03]**	**0.0041**	**−0.11 [−0.19; −0.03]**	**0.0071**	−0.06 [−0.15; 0.04]	0.22

- 관련 학회[25]에 따르면, 항발작약에 추가하여 사용할 수 있는 치료 옵션인 의료용 대마오일 cannabidiol이 보험 급여로 사용되고 있으나, 효과 및 내약성 한계 및 마약류 의약품 관리 등으로 인한 환자의 행정적 불편함을 고려하였을 때, 효과 및 내약성을 입증한 fenfluramine을 cannabidiol과 동일한 기준으로 조속한 급여가 필요하다는 의견임.

- 급여기준 검토결과[26],

▪ 관련 전문가는 드라벳 증후군은 초기에 발작을 조절할 경우 예후에 큰 영향을 미치는 질환으로, 동 약제는 임상연구나 외국의 RWD data를 근거로 인지기능 개선과

발작의 조절에 효과가 크고, CBD과 유사한 수준의 반응이 예상되므로 CBD과 동일한 급여기준 설정이 적절하다는 의견을 제시함. 선행약제와 관련하여 CBD이 최근 전문가자문회의에서 선행약제를 5종에서 3종으로 변경하는 것이 결정된 점, 신청품은 제외국 평가에서 2종 이상 항뇌전증약을 사용한 환자에서 권고되는 점, 가이드라인에서 1-2차 약제로 권고되는 점, 장기 연장연구에서 3.6개의 선행약제를 투여하고 있던 점을 고려하여 3종으로 설정하는 것이 타당하다는 의견을 제시함.

- CBD과 병용 투여는 근거가 부족하여 제한하는 것으로 결정함. 또한 전문가 의견에 따라 동 약제의 데이터는 아직 부족하므로, 심장 판막 등 부작용을 관찰하기 위해 심초음파는 주기적으로 평가하는 것이 적절하다고 논의됨.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 현행 허가사항 및 급여기준, 임상진료지침, 임상시험, 학회의견, 제외국평가 등을 고려하여 cannabidiol을 대체 약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]원으로, 대체약제 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임.
- (경제성평가) '2세 이상의 드라벳증후군 환자의 발작 치료를 위한 부가요법' 에서 "비교대상(cannabidiol)" 대비 "신청품(fenfluramine)"에 대한 경제성평가를 수행한 결과, 비용-효용분석의 기본분석 ICER는 [redacted]원/QALY임.

○ 재정 영향[27]

- 제약사 제출 예상사용량[28]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[29]은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.
  - 대체약제의 대체로 인한 추가재정소요금액[30]은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 4개국(영국, 독일, 프랑스, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Nelson Textbook of Pediatrics 22th Edition. (2025.)> Chapter 633. Seizures in Childhood
2) Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition.(2024.)> Chapter 24. Antiseizure Medications
3) Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics 11th edition
4) Conn′s Current Therapy 2025. > Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults
5) International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome, Wirrrell EC et al., 2022
6) A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome(2022)
7) Lieven Lagae et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254

8) 대상 환자 기준 (발췌)

포함기준	제외기준	피험자 특성
• 드라벳 증후군을 진단받고 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 2-18세 환자(가능한 경우 유전자 검사를 진행했지만, SCN1A 유전자 양성이 필수 등록기준은 아님) • 스크리닝 전 12주 동안 4주 기간 내에 최소 4번의 convulsive seizures가 발생한 경우	• 폐고혈압(pulmonary hypertension; 폐동맥 수축기압 > 35mmHg), 심·뇌혈관 질환(심근경색, 뇌졸중 등)의 병력 • 스크리닝 21일 이내 Stiripentol 투여, 스크리닝 전 혈 검사에서 Cannabidiol 양성	• 전체 환자의 평균 연령은 9.0세(range 2-18), 월 평균 발작빈도는 17.5-27.3, 평균 2.4개의 항경련제(median 2; range 0-5)를 투여받고 있었음 • 가장 일반적으로 Valproate (n=71, 60%), Clobazam (n=70, 59%),Topiramate(n=30, 25%), Levetiracetam (n=26, 22%)을 기존에 투여하고 있었음. • 58명(49%)의 환자는 이전에 Stiripentol로 치료를 받은 이력이 있고, 31명(26%)은 Cannabidiol로 치료를 받은 이력이 있음.

9) 시험기간

- 2016.1.15.-2017.8.14. 기간 동안 환자 모집 : 173명 -> 119명 무작위 배정
- 투약 기간: 14주

중재형태 : 아래 3개의 군으로 1:1:1무작위 배정

시험군 (n=40)	시험군 (n=39)	대조군 (n=40)
Fenfluramine 0.7mg/kg/day (1차 평가 지표)	Fenfluramine 0.2mg/kg/day	Placebo

* 하루 두 번 분할하여, 기존 항경련제에 추가 투여함. (최대용량 30mg/day)
* FEN 0.7mg군은 단계적으로 최종용량을 투여함(첫 4일: 0.2 mg/kg/day, 이후 4일: 0.4 mg/kg/day, 이후: 0.7 mg/kg/day)

10)

1차 평가지표	주요 2차 평가지표	기타 평가 변수
• **한 달 평균 경련발작 빈도(MCSF, Monthly convulsive seizure frequency)**의 변화 (위약 vs 0.7 mg)	• MCSF 변화 (위약 vs 0.2 mg/kg/day) • MCSF가 ≥ 50% 감소한 환자비율 • 가장 긴 무발작 기간	• MCSF ≥ 25, 75, 100% 감소한 환자비율 • near-seizure freedom(0-1회 convulsive seizure) 환자비율 • 한 달 기준 총 발작(Total seizure) 빈도 • 한 달 기준 구조요법(참가자별 평소 또는 처방된 요법에 따라 1개 이상의 약물이 투여됨) 사용일수 • Clinical Global Impression of Improvement. (최대 7점: 1점 매우 개선, 4점 변화없음, 7점 매우악화) • Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale. (부모·간병인이 작성하며, 0~100점으로 높을수록 개선) • Pediatric Quality of Life Inventory (아동 자가보고·부모 대리보고, 0~100점으로 높을수록 개선)

11) Rima Nabbout et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 Mar 1;77(3):300-308

12) 대상 환자 기준 (발췌)

포함기준	제외기준	피험자 특성
• DS 진단 후 Stiripentol 포함 항경련제 regimen(최소한 clobazam 또는 valproate) 치료에도 발작이 조절되지 않는 2-18세 • 폐동맥고혈압(PAH) 및 심·뇌혈관	• 세로토닌 활성 조절 약제 또는 sodium channel antagonist 또는 Cannabinoid 투여 환자 • 폐동맥 고혈압 또는 현	• 대부분의 환자는 기존에 3개의 AEDs (stiripentol-inclusive antiepileptic drug) 요법 (위약군: 44명 중 26명[59%], 펜플루라민군: 43명 중 19명[44%])을 투여받고 있었으며 또는 4개의 AEDs 요법(위약군: 44명 중 16명[36%], 펜플루라

질환(심근경색, 뇌졸중 등)이 없는 환자 • 스크리닝 전 12주 동안 4주 기간 내에 최소 4번의 convulsive seizures가 발생한 경우	재나 과거 심혈관계 또는 뇌혈관 질환(예: 심장판막병증, 심근경색, 뇌졸중) 병력이 있는 환자	민군: 43개 중 16개[37%])을 받고 있었음. • 프로토콜 상 기본적인 AEDs로 명시된 Stiripentol 외에 가장 빈번하게 투여되고 있었던 AED는 Clobazam, Levetiracetam, Topiramate, Valproate 였음.

13) 투약 기간: 15주 (Titration period 3주, Maintenance period 12주)

중재형태 : 아래 2개의 군으로 1:1 무작위 배정

시험군 (n=43)	대조군 (n=44)
펜플루라민 0.4mg/kg/day (최대 17mg/day) 하루 2번 분할하여 기존 항경련제에 추가	Placebo

* 시험군은 Titration 기간 동안 점차 증량하여 유지용량을 투여함 (첫 7일: 0.2 mg/kg/day, 이후 7일: 0.3 mg/kg/day, 이후: 0.4 mg/kg/day)

14)

1차 평가지표	주요 2차 평가지표	기타 평가 변수
• 한 달 평균 경련발작 빈도(MCSF, Monthly convulsive seizure frequency)의 변화	• MCSF가 ≥ 50% 감소한 환자비율 • 가장 긴 무발작 기간	• MCSF ≥ 25, 75, 100% 감소한 환자 비율 • near-seizure freedom(0-1회 convulsive seizure) 환자비율 • 한 달 기준 총 발작; Total seizure(including nonconvulsive seizure types) 빈도 • 한 달 기준 구조요법(참가자별 평소 또는 처방된 요법에 따른 약물이 투여됨) 사용일수 • Clinical Global Impression of Improvement(최대 7점: 1점 매우 개선, 4점 변화없음, 7점 매우악화.) • Quality of Life in Childhood Epilepsy cale (부모·간병인이 작성하며, 0~100점으로 높을수록 개선.) • Pediatric Quality of Life Inventory 4.0(아동 자가보고·부모 대리보고, 0~100점으로 높을수록 개선.) • Behavior Rating Inventory of Executive Function instruments.

15) Joseph Sullivan et al. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. Epilepsia. 2023;64:2653-2666.

16) 대상 환자 기준 (발췌)

포함기준	제외기준	피험자 특성
• 드라벳 증후군을 진단받고 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 2-18세 환자(가능한 경우 유전자 검사를 진행했지만, SCN1A 유전자 양성이 필수 등록기준은 아님) • 스크리닝 전 12주 동안 4주 기간 내에 최소 4번의 convulsive seizures가 발생한 경우	• 폐동맥 고혈압 병력, 심장초음파로 확인된 대동맥 또는 승모판을 포함한 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 심근경색 또는 뇌졸중에 의해 확립된 판막 역류 질환 환자 제외 • 현재 중추 작용 식욕감퇴제, 모노아민 산화효소 억제제, 또는 세로토닌 효능제 또는 길항제 특성을 지닌 중추 작용제로 치료 중인 환자 제외 • 스크리닝 전 21일 이내에 Stiripentol 투여 환자 제외	• 평균 연령은 9.3 ± 4.7세(±SD)였으며 51%는 남성이었고 Baseline MCSF(Median)는 28일간 12.7~18.0로 관찰됨. • 대부분의 환자가 1개 또는 2개 이상의 기존 AEDs Regimen을 투여 받고 있었음 (가장 많이 투여된 약제는 Valproate, Clobazam이였음)

17) 시험기간

- 2017.2.2.-2020.7.29. 기간 동안 환자 모집 : 169명 -> 143명 무작위 배정
- 투약 기간: 14주(Titration period 2주, Maintenance period 12주)

중재형태 : 아래 3개의 군으로 1:1:1무작위 배정

시험군 (n=48)	시험군 (n=46)	대조군 (n=48)
Fenfluramine 0.7mg/kg/day (1차 평가 지표)	Fenfluramine 0.2mg/kg/day	Placebo

* 하루 두 번 분할하여, 기존 항경련제에 추가 투여함. (최대용량 26mg/day)

* FEN 0.7mg군은 2mg/kg/day로 시작하여 14주 동안 단계적으로 용량을 증량해서 투여함.

18)

1차 평가지표	주요 2차 평가지표	기타 평가 변수
• **한 달 평균 경련발작 빈도(MCSF, Monthly convulsive seizure frequency)**의 변화 (위약 vs 0.7 mg)	• MCSF 변화 (위약 vs 0.2 mg/kg/day) • MCSF가 ≥ 50% 감소한 환자비율 • 가장 긴 무발작 기간	• MCSF ≥ 25, 75, 100% 감소한 환자비율 • near-seizure freedom(0-1회 convulsive seizure) 환자비율 • 한 달 기준 총 발작(Total seizure) 빈도 • 한 달 기준 구조요법(참가자별 평소 또는 처방된 요법에 따라 1개 이상의 약물이 투여됨) 사용일수 • Clinical Global Impression of Improvement. (최대 7점:

		1점 매우 개선, 4점 변화없음, 7점 매우악화) • Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale. (부모·간병인이 작성하며, 0~100점으로 높을수록 개선) • Pediatric Quality of Life Inventory (아동 자가보고·부모 대리보고, 0~100점으로 높을수록 개선)

19) Ingrid E. Scheffer et al. Long-term safety and effectiveness of fenfluramine in children and adults with Dravet syndrome. Epilepsia. 2025;00:1-14.

20) 대상 환자 기준 (발췌)

포함기준	제외기준	피험자 특성
• ①②③ RCT를 완료한 환자 또는 • 다음을 만족하는 신규성인환자 ✓ 19-35세 ✓ 스크리닝 전 12주 동안 4주 기간 내에 최소 4번의 convulsive seizures가 발생한 경우	• 소변검사 상 tetrahydrocannabinol(THC) 또는 혈액 검사 상 cannabidiol(CBD)이 양성인 경우 제외(OLE 연구 시작 당시 Cannabidiol은 아직 허가되지 않았음.) • carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, phenobarbital, phenytoin을 30일 이내에 복용한 경우 제외	• RCT를 완료한 환자 중 93.7%(324/349명)과 신규 성인 환자 48명이 연구에 포함됨. • 전체 환자의 평균 연령은 10.3세(range 2-32)였고, 평균 ASM 투여 개수는 3.6임. • Fenfluramine(FFA)의 평균 투여용량은 0.43mg/kg/day이었고, 투여기간(median)은 824일이었음.

21)

신규환자 모집기간	• 2018.2.-2023.1. 기간 동안 신규 환자 모집
시험방법	• 모든 환자는 Fenfluramine(FFA) 0.2 mg/kg/day을 한 달 동안 투여 후 0.2-0.7 mg/kg/day로 투여함.(최대 17 mg/day [with Stiripentol (STP)], 26 mg/day [without STP]) • 모든 환자는 1가지 이상의 ASM(antiseizure medication)을 병용투여 해야함. • OLE 동안 환자는 다른 연장연구 또는 시판약제로 전환 할 수 있었고, 2주의 taper period를 가짐.

22) 평가지표

- 한 달 평균 경련발작 빈도(MCSF, Monthly convulsive seizure frequency)의 변화, 가장 긴 무발작 기간, convulsive SFD(Seizure-free days) 환자 비율
- Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) score

23) Guerrini R et al. Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. Epilepsia Open. 2024;9:689-703.

24) 문헌 선택 (검색기간: ~ 2023.6.3.)

검색DB	선정결과
• 검색 DB: Cochrane, 미국 및 유럽의 규제기관과 HAT ✓ Population: DS를 진단받은 환자 (with or without confirmed SCN1A mutation). ✓ Intervention: Stiripentol(STP), Fenfluramine(FFA), Cannabidol(CBD) ✓ Comparator: 표준 항뇌전증약(ASM), 표준 ASM의 부가요법으로 사용되는 약물, 위약	• 8개의 RCT 문헌(STP 2개(1-2번), FFA 3개(3-5번), CBD 3개(6-8번)이 포함됨. ✓ Stiripentol 미국 허가에는 valproate(VPA) 병용은 명시된 것이 없지만 VPA 병용투여 없이 진행한 RCT는 없음. ✓ Fenfluramine study2는 Stiripentol을 모두 병용투여하고 있어, Stiripentol과 비교 시 분석에서 제외됨. ✓ Fenfluramine study 1과 3에서 Fenfluramine 0.2mg/kg/day 투여는 유지용량이 아니므로 분석에서 제외됨.

25) 대한신경과학회 ([redacted]), 대한소아신경학회 ([redacted])

26) 2025년 제10차 약제급여기준 소위원회(2025.8.25)

27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

28) 제약사제출 예상 사용량 (시장점유율 60%)

	2026	2027	2028	비고
핀테플라 예상 사용량 (병)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

29) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가

30) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자수에 기반한 신청품 절대재정 소요금액 - 대체약제 절대재정 소요금액