핀테플라액(펜플루라민염산염)(한국유씨비제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청 (제2차 허가-평가-협상 병행 시범사업)
주성분 함량	1병(120mL) 중 fenfluramine HCl 0.3g (as fenfluramine 0.264g)
제형 및 성상	무색 투명한 액이 흰색 불투명한 플라스틱 병에 든 액
효능・효과	2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법
용법・용량 및 사용상주의사항 (발췌)	뇌전증 치료에 숙련된 의사가 처방을 시작하고 감독해야 한다. 이 약은 경구 투여해야 하며 음식과 함께 또는 공복 상태에서 복용 가능하다. 이 약과 관련한 판막성 심장 질환 및 폐동맥 고혈압을 평가하기 위해 이 약 투여 전, 투여 중 6개월마다, 그리고 최종 투여 후 3~6개월에 심초음파 검사를 실시해야 한다('1. 경고' 항 참조). 이 약은 표 1에 따라 환자 체중 기반 권장용량으로 1일 2회 투여한다. 투여시작 후 7일 간격으로 용량을 증량한다. 보다 빠른 적정이 필요한 환자의 경우 4일 간격으로 증량할 수 있다. 임상 반응에 따라 필요시 최대 권장용량까지 증량할 수 있다. 이 약의 1일 최대 권장 용량은 26mg 이다. 표1: 투여 용량 <table><tr><th>투여기간</th><th>체중 기반 용량</th><th>최대 총 1일 용량</th></tr><tr><td>시작용량</td><td>0.1mg/kg 1일 2회</td><td>26 mg</td></tr><tr><td>7일 차</td><td>0.2mg/kg 1일 2회</td><td>26 mg</td></tr><tr><td>14일 차 (필요시 추가 증량)</td><td>0.35mg/kg 1일 2회</td><td>26 mg</td></tr></table> 스티리펜톨과 병용하는 경우에는 이 약의 혈장농도가 증가하므로 반드시 이 약의 용량을 감량해야 한다('6. 상호작용' 항 참조). 표 3. 스티리펜톨 병용 환자에서 권장 용량 <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">스티리펜톨과의 병용 투여</th></tr><tr><th>체중 기반 용량</th><th>최대 총 1일 용량</th></tr><tr><td>시작 용량</td><td>0.1mg/kg 1일 2회</td><td>17 mg</td></tr><tr><td>7일 차</td><td>0.15 mg/kg 1일 2회</td><td>17 mg</td></tr><tr><td>14일 차 (필요시 추가 증량)</td><td>0.2mg/kg 1일 2회</td><td>17 mg</td></tr></table>

구 분	내 용
	1회 복용량(mL)은 다음과 같이 계산한다. 환자 체중(kg) × 체중기반 용량(mg/kg) ÷ 2.2 mg/mL = 1회 복용량(mL) 계산된 용량은 가장 가까운 눈금 단위로 반올림해야 한다.
의약품 분류	항전간제 (113)
ATC	N03AX26
약리기전	세로토닌 분비 촉진제 세로토닌 방출을 통해 다수의 5HT 수용체 아형을 자극함.
품목허가일	2025년 12월 18일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 정의

- 드라벳 증후군(Dravet Syndrome, DS)은 영아기에 시작되는 심각한 발달성 뇌전증성 뇌병증(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)으로, 약 2만 명~4만 명당 1명(1:20,000~1:40,000)의 빈도로 발생하는 희귀질환임[1].
- 첫 발작은 생후 5~8개월 사이에 주로 발열(열성)로 인해 전신 또는 편측(한쪽 몸)의 강직-간대 발작이 시작됨. 이후 무열성 발작과 다양한 발작 유형이 추가됨.
- 발작의 변화: 시간이 지나면서 근간대(myoclonic), 비전형적 결신(atypical absence), 부분(focal), 전신 강직-간대(tonic-clonic) 등 다양한 발작 유형이 나타남.[2]
- 발달 및 인지 장애: 초기에는 정상 발달을 보이나, 발작 발생 후 매우 심한 운동, 언어, 인지 기능 저하가 진행하고 퇴화가 나타나기도 함. 2~5세 사이에 지적장애가 뚜렷해지며, 근긴장저하(hypotonia), 운동실조(ataxia), 보행 이상 등이 동반됨.
- 동반 증상: 자폐 스펙트럼 장애, 행동 문제, 수면 장애, 성장 및 영양 문제, 감각 정보 처리 문제, 자율신경계 이상 등이 추가될 수 있음.

○ 역학

- 드라벳 증후군은 질병관리청으로부터 2022년에 유병률이 극히 낮거나 별도의 상병코드가 없는 질환의 경우 '극희귀질환'으로 지정된 바, 매우 드문 질환으로 알려져 있음.
- 최근 체계적 문헌 고찰을 통해 발표된 연구(Sullivan 2024)[3]에 따르면, 발병률 데이터를 보고한 8개의 연구를 통해 전 세계적으로 드라벳 증후군 발병률은 인구 100,000 명당 2.17~6.5 명으로 추정된다고 보고됨.
- 국가 수준마다 조금씩 차이가 있을 수 있지만, 동 문헌에서 유병률의 경우 4개의 연구를 통해 인구 100,000명당 1.2-6.5명으로 얘기하고 있으며, 많은 연구에서 드라벳 증후군의 유병률은 인구 100,000명당 약 2명

1) Chopra, R., & Isom, L. L. (2014). Untangling the dravet syndrome seizure network: the changing face of a rare genetic epilepsy. Epilepsy currents, 14(2), 86-89. https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.2.86

2) Wirrell EC. (2022) International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome, Epilepsia.:63:1761-1777.

3) Sullivan J. et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. Epilepsia. 2024:65(5):1240-63.

으로 보고하고 있음[4].

○ **치료[5]**

- 치료 목표: 발작 빈도 감소, 인지 및 운동 기능 보존, 삶의 질 향상, SUDEP(예상치 못한 갑작스러운 사망) 위험 감소임.
- 약물 치료[6][7]:
  - 1차 치료제: 발프로산(valproic acid), clobazam 등이 권장됨.
  - 2차 치료제: stiripentol, topiramate, 케톤식이요법, cannabidiol(CBD), fenfluramine(FFA) 등이 추가될 수 있음.
- 금기 약물: sodium 채널 차단제(예: 카바마제핀, 라모트리진, 옥스카바제핀, 페니토인 등)은 SCN1A 변이를 갖고 있는 환자에서 증상 악화 위험이 있어 사용을 피해야 함.
- 비약물 치료: 물리치료, 작업치료, 언어치료, 행동치료 등 다학제 접근이 필요함.

4) Chopra, R., & Isom, L. L. (2014). Untangling the dravet syndrome seizure network: the changing face of a rare genetic epilepsy.:Epilepsy currents,160:14(2), 86-89. https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.2.86

5) 대한소아신경학회 (대소신 2025-6-18, 2025.6.30.)

6) Cross, J. H., Caraballo, R. H., Nabbout, R., Vigevano, F., Guerrini, R., & Lagae, L. (2019). Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. Epilepsia, 60 Suppl 3, S39-S48. https://doi.org/10.1111/epi.16334

7) Cardenal-Muñoz, E., Auvin, S., Villanueva, V., Cross, J. H., Zuberi, S. M., Lagae, L., & Aibar, J. Á. (2022). Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. Epilepsia open, 7(1), 11-26.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법" 에 허가된 약제로, 세로토닌 분비 촉진제로 세로토닌 방출을 통해 다수의 5HT 수용체 아형을 자극함.

- 펜플루라민은 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.

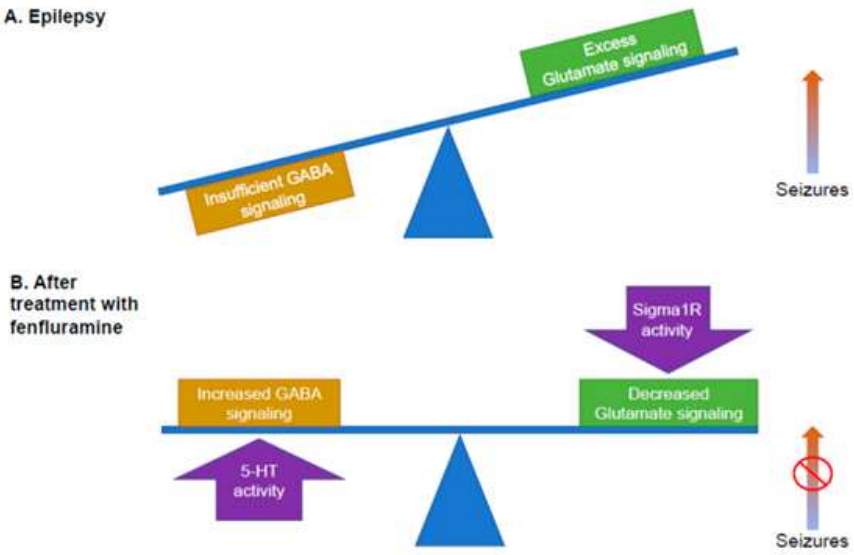


그림 1. 억제성 GABA 신호와 흥분성 Glutamate 신호간의 균형(balance beam) 가설

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[8)9)10)11)] 에서 드라벳증후군 치료약제로 신청품을 소개하고 있음.

○ 임상진료지침[12)13)]에서 드라벳증후군에 대한 부가요법으로 신청품을 권고하고 있음.

- International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrom(2022)
  - 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%)

---

8) Nelson Textbook of Pediatrics 22th Edition. (2025.)> Chapter 633. Seizures in Childhood

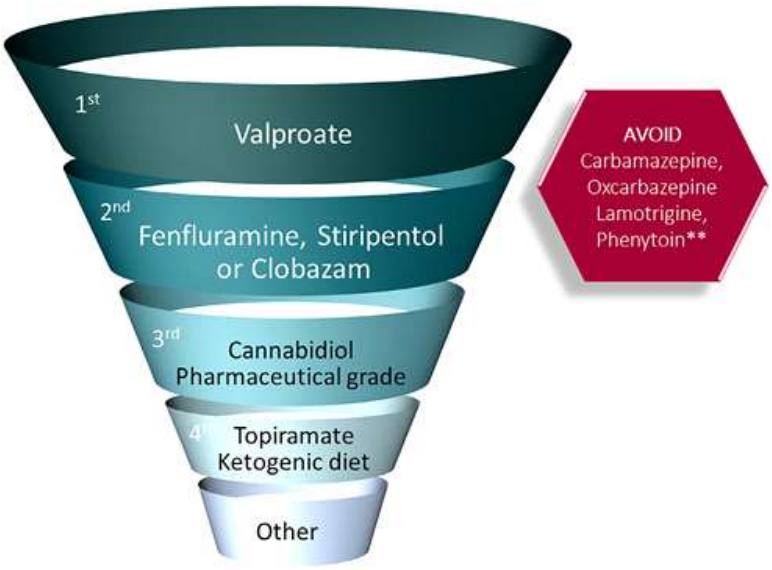
9) Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition.(2024.)> Chapter 24. Antiseizure Medications

10) Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics 11th edition

11) Conn's Current Therapy 2025. > Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults

12) International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome, Wirrrell EC et al., 2022
※ Strong : 80%이상 패널들이 7이상의 의견 제출시, Moderate: 67%이상 패널들이 7이상 의견 제출시 , No consensus: 그 이하 (1: strongly disagree ~ 9: strongly agree)

13) A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome(2022)



Therapeutic algorithm for maintenance therapies for management of seizures in Dravet syndrome

- A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome(2022)
  - 드라벳 증후군의 1차 치료는 Valproate, clobazam 등을 포함한 다양한 항뇌전증약을 투여하며, 이후 escalation therapy로 Stiripentol, Cannabidiol, Fenfluramine을 투여함.

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품의 임상문헌으로 위약대조 3상 임상시험 3편, 연장연구 1편, 네트워크 메타 분석 1편, 총 5편을 검토함.

○ **[위약대조 3상①, stiripentol 병용 제외]**[14] 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=119)를 대상[15]으로 위약대비 신청품군 0.2mg/kg/day, 0.7mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1:1), 3상 임상시험[16]을 시행한 결과,

- [1차 평가[17]] 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)

---

14) 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

15) 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.

16) 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)		

17)

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)

- 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

- [기타 2차 평가]
  - MCSF 25% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 90%, 위약군 35%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 22.3, 95% CI 6-84)
  - MCSF 75% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 50%, 위약군 2%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 55.1, 95% CI 6-526)
  - 28일 동안의 구제약물 사용일수는 신청품 0.7mg군은 28일 중 평균 0.9일(SD=1.9), 중앙값 0일(range: 0-8)이고, 위약군은 28일 평균 3.1일(SD=4.6), 중앙값 1.7일(range: 0-24)이었음(p<0.0001)
  - 28일 동안 베이스라인 대비 경련 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군은 -74.9%(-100~196.4), 위약군은 -19.2%(-76.1~51.8)였음(p<0.0001).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 전체 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군은 -68.3%(-100~35.6), 위약군은 -16.2%(-77.6~601)였음(p<0.0001).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 기타 발작빈도(부분발작, 결신 또는 비전형적 결신발작, 근간대성발작, 간헐적 무긴장성 발작, 기타 또는 분류 불가능한 발작 등) 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군에서 -76%(-100~69.2), 위약군은 -55.6%(-100~723.6)였음(p=0.0458).
  - Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I, 임상 전반적 개선척도)에서 치료 종료 시점에 '많이~매우 많이 개선'으로 평가한 비율은 환자 또는 보호자 평가에서 시험군(FEN 0.7mg, 0.2mg군) 22명(55%), 16명(41%) vs 위약군 4명(10%), 연구자(investigator) 평가에서 25명(62%), 16명(41%) vs 4명(10%)로 시험군이 유의하게 높았음.
  - 14주 치료기간 이후 the Quality of Life in Childhood Epilepsy instrument 평가에서 시험군과 위약군 간의 유의미한 차이는 없음.

- [안전성 평가] 신청품을 투여받은 환자들에게서 가장 흔하게 나타난 비심혈관계 이상반응은 식욕 감소, 설사, 비인두염, 무기력, 졸림, 발열이었음
  - 비심혈관계 이상반응은 경증 또는 중등도 수준이었으며, 신청품 0.7mg

군에서는 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]**[18] Stiripentol 포함 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=115)를 대상[19]으로 위약군 대비 신청품 0.4mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1), 3상 임상시험[20]을 시행한 결과,

– [1차 평가[21]] 신청품군은 위약군 대비 평균 MCSF가 54.0% 통계적으로

---

18) 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

19) 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 질환(심근경색, 뇌졸중 등)이 없는 환자 • 스크리닝 전 12주 동안 4주 기간 내에 최소 4번의 convulsive seizures가 발생한 경우	• 세로토닌 활성 조절 약제 또는 sodium channel antagonist 또는 Cannabinoid 투여 환자 • 폐동맥 고혈압 또는 현재나 과거 심혈관계 또는 뇌혈관 질환(예: 심장판막병증, 심근경색, 뇌졸중) 병력이 있는 환자	• 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%], 펜플루라민군: 43개 중 16개[37%])을 받고 있었음. • 프로토콜 상 기본적인 AEDs로 명시된 Stiripentol 외에 가장 빈번하게 투여되고 있었던 AED는 Clobazam, Levetiracetam, Topiramate, Valproate 였음.

20) 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)	

21)

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.

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)
- [기타 2차 평가]
  - 경련성 발작빈도 25% 감소 환자비율은 신청품군 70%, 위약군 27%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 6.4, 95% CI 2.5-16.5)
  - 경련성 발작빈도 75% 감소 환자비율은 신청품군 35%, 위약군 2%로 신청품군이 유의하게 높았음. (odds ratio 23.7, 95% CI 2.9-191.8)
  - 28일 동안의 구제약물 사용일수는 신청품군은 중앙값 1.4일(SD 2.2)이고, 위약군은 중앙값 1.2일(SD 2.6)로 유의한 차이가 없었음. (p=0.25)
  - 28일 동안 베이스라인 대비 경련 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품군 -63.1%(-100~115.0), 위약군은 -1.4%(-82.8~435.1)였음(p<0.001).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 전체 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품군은 -41.1%(-100~133.2), 위약군은 -5.9%(-73.8~375.6)였음(p=0.003).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 비경련성 발작 변화 중앙값은 신청품군에서 -0.5%(-100~611.2), 위약군은 -49.7%(-100~529.4)로 신청품군이 더 낮은 효과를 보였음 (p=0.18).
  - Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I, 임상 전반적 개선 척도)에서 치료 종료 시점에 '많이~매우 많이 개선'으로 평가한 비율은 환자 또는 보호자 평가에서 시험군 14명(33%) vs 위약군 9명(21%)(p=0.14), 연구자(investigator) 평가에서 19명(44%) vs 7명(16%)이었음(p=0.008).
- [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]**[22] 기존 항경련제로 발작이 조절되지 않는 드라벳 증후군 환자(n=143)를 대상[23]으로 위약대비 신청품군 0.2mg/kg/day, 0.7mg/kg/day의 다국가, 이중맹검, 무작위 배정(1:1:1), 3상 임상시험[24]을 시행한 결과,

- [1차 평가[25]] 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), 중

22) 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.

23) 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)

24) 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.		

25)

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)

앙값은 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

- [기타 2차 평가]
  - MCSF 25% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 83.3%, 위약군 13%로 신청품군이 유의하게 높았음. (p<0.0001)
  - MCSF 75% 감소 환자비율은 신청품 0.7mg군 17.9%, 위약군 4.2%로 신청품군이 유의하게 높았음. (p<0.0001)
  - 28일 동안의 구제약물 사용일수 중앙값은 신청품 0.7mg군은 0일(range: 1-18.2)이고, 위약군은 0.71일(range: 0-19.9)이었음(p<0.0001)
  - 28일 동안 베이스라인 대비 경련 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군은 -73.7%(-100~795), 위약군은 -7.6%(-83~143)였음(p<0.0001).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 전체 발작 빈도 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군은 -65.9%, 위약군은 -8.6%였음(p<0.0001).
  - 28일 동안 베이스라인 대비 기타 발작빈도(부분발작, 결신 또는 비전형적 결신발작, 근간대성발작, 간헐적 무긴장성 발작, 기타 또는 분류 불가능한 발작 등) 변화 중앙값은 신청품 0.7mg군에서 -76.8%, 위약군은 -21.0%(-100~723.6)였음(p=0.0386).
  - Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I, 임상 전반적 개선척도)에서 치료 종료 시점에 '많이~매우 많이 개선'으로 평가한 비율은 환자 또는 보호자 평가에서 시험군(FEN 0.7mg, 0.2mg군) 30명(62%), 16명(35%) vs 위약군 4명(8%), 연구자(investigator) 평가에서 31명(65%), 17명(37%) vs 4명(8%)로 시험군이 유의하게 높았음.
- [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][26] ①②③ RCT를 완료한 환자 또는 신규 성인환자(n=374)를 대상[27]으로 신청품의 장기적 유효성 및 안전성[28]을 평가한 결과,

- [평가 결과[29]]
  - 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.

- [사후분석]
  - STP(Stiripentol) 투여여부에 따른 결과

	combined with STP (n=75)	without STP (n=234)	p value
FFA daily doses, mean ± SD	0.33 ± 0.08 mg/kg/day	0.48 ± 0.15 mg/kg/day	
baseline MCSF per 28 days, Median	14 (range, 2.7-213.3)	17 (range, 2.7-2700.7)	
percentage change in MCSF from Day 1 to EOS, Median	−36.2%	−71.6%	< 0.0001

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

27) 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.

28)

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.

29) 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

	combined with STP (n=75)	without STP (n=234)	p value
median SFDs increased	+ 6.6%	+ 23.6%	< 0.0001
clinically meaningful improvement by caregivers / investigators	46.4% / 50%	66.2% / 67.5%	both < 0.05

- 투여 2년차 병용투여 약물의 감소 (n=219)
  - ✓ 4개 병용군(n=40)의 55%, 5개 병용군(n=6)의 67%에서 병용 약물의 갯수가 감소했으며, 2개 병용군(n=61) 79%, 3개 병용군(n=89) 84%는 개수에 변화가 없었음. 3년차에는 많은 환자가 다른 연장연구로 전환되어 평가되지 않음.

- [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.
  - 경미한 승모판 역류(MR, Mitral regurgitation) 및 대동맥판 역류(AR, Aortic regurgitation)가 67명(17.9%)에서 발생했으나 병리학적 소견이 아닌 정상적인 수치였음.

○ [NMA][30] 드라벳 증후군(DS) 환자에서 위약 대비 신청품, stiripentol, cannabidiol의 효과를 NMA 분석을 통해 평가[31]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

30) 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.

31) 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.

- 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

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[32]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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 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.

32) 대한신경과학회 ( ), 대한소아신경학회 ( ),

(7) 급여기준 검토결과

○ 2025년 제 8차 약제급여기준 소위원회 (일자: 2025년 8월 25일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[113] Fenfluramine 경구제 (품명: 핀테플라액)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 2세 이상의 환자에서 드라벳 증후군(Dravet syndrome)과 관련된 발작 치료 시 부가요법 가. 투여대상 3종 이상의 기존 항뇌전증약(valproate, clobazam 등)을 충분한 내약용량으로 투여하였으나 최초 항뇌전증약 투여시점 보다 50% 이상 발작 빈도 감소를 보이지 않은 환자 나. 투여방법 Cannabidiol과 병용투여는 인정하지 아니함. 다. 평가방법 1) 동 약제를 3개월간 사용 후 평가하여 동 약제 최초 투여시점 보다 50% 이상 경련발작(convulsive seizure) 빈도 또는 모든 종류의 발작 빈도가 감소한 경우 3개월의 추가 투여를 인정함. 2) 이후에는 3개월마다 평가하여 첫 3개월째의 평가 결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함. 3) 발작 빈도 및 투약 등의 확인을 위한 일지(seizure calendar)를 환자 및 보호자가 작성하고 이를 요양기관이 관리하여야 함. 4) 심초음파는 투여 전, 투여 후 6개월, 이후 1년 간격으로 모니터링 하여 지속투여 여부를 결정해야 함.

※ 관련 약제 급여기준 변경(안)

구 분	현행	변경(안)
[113] Cannabidiol (품명: 에피디올렉스 내복액)	식품의약품안전처장이 인정한 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 (생 략) 나. 투여방법 Clobazam과 병용 투여함.(단, Clobazam에 금기 또는 부작용으로 투여할 수 없는 경우 단독투여를 인정함)	식품의약품안전처장이 인정한 범위 내에서 아 래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 (생 략) 나. 투여방법 1) Clobazam과 병용 투여함.(단, Clobazam에 금기 또는 부작용으로 투

구 분	현행	변경(안)
	<추 가> (이하 생략)	여할 수 없는 경우 단독투여를 인정함) 2) Fenfluramine과 병용투여는 인정하지 아니함. (이하 생략)

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 4개국 약가집(영국, 독일, 프랑스, 이탈리아)에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

○ NICE (2022.7.) : **권고** (commercial arrangement)

- 2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법으로 다음의 조건을 만족시 투여 권장함.
  - 2종 이상의 항경련제 투여에도 조절되지 않는 발작
  - 6개월마다 경련성 발작의 빈도를 평가하여 치료시작 전 6개월과 비교하여 적어도 30% 감소되지 않았을 경우 중지함.
  - 제약사는 commercial arrangement에 따라 약제 공급
- 권고 이유
  - Fenfluramine의 발작감소 효과가 cannabidiol + clobazam 보다 효과적일 수 있고, SOC와 비교시 삶의 질도 향상시킬 수 있음.
  - 비용-효과성 평가 결과는 NICE 수용범위에 있고, 경제성 평가 이외에, 발작지속시간 단축, 더 적은 비 경련성 발작, QoL에서 이점이 있음.

○ SMC(2023.11.) : **권고** (PAS)

- 2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법으로 다음의 조건을 만족시 투여 권장함.
  - 2종 이상의 항경련제 투여에도 조절되지 않는 발작
- 권고이유
  - 높은 비용-효과비를 적용할 수 있는 SMC 결정 요인들을 고려하여 fenfluramine의 이익을 고려했으며, 해당 약제가 희귀의약품으로 더 큰 불확실성을 수용할 수 있음.

○ PBAC(2024.11.) : **권고**

- 중증의 드라벳 증후군에 적어도 2종의 다른 항령련제에 대한 부가요법으로 아래와 같은 기준으로 권고
  - 적어도 2종 이상의 항경련제 투여에도 절절히 조절되지 않는 전신 강직

-간대발작이나 전신 간대성 발작

- 권고이유
  - 난치성 및 중증형태의 뇌전증에 대한 높은 충족되지 않은 요구가 있음을 인지함
  - 일부 환자에 있어서 fenfluramine이 cannabidol보다 유의한 효과 향상을 보였음을 고려함.

○ CDA-AMC : 검색안됨