

## 약제 요양급여의 적정성 평가결과

trafermin 500 $\mu$ g

(피블라스트 스프레이, (주)대웅제약)

**제형, 성분·함량:**

- 1 바이알(5mL) 중 trafermin 500 $\mu$ g

**효능 효과:**

- 욱창, 화상(2도 또는 3도)으로 인한 국소적 피부손상, 하지궤양

**약제급여평가위원회 심의일**

**2020년 제10차 약제급여평가위원회: 2020년 10월 12일**

**2021년 제2차 약제급여평가위원회: 2021년 3월 4일**

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2016년 9월 21일

※ 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

### 비급여

- 신청품은 “욕창, 화상(2도 또는 3도)으로 인한 국소적 피부손상, 하지궤양”에 허가받은 약제로 신청품과 대체약제의 약물특성의 차이, 임상자료의 대상 환자의 화상정도 등을 고려시 대체약제와의 상대적 임상적 유용성 평가에 불확실성이 크며, 대응용량 등 비교 기준이 명확하지 않아 비용효과성이 불분명하여 비급여 함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “욕창, 화상(2도 또는 3도)으로 인한 국소적 피부손상, 하지궤양”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용 가능한 약제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품(trafermin)은 재조합 인간 염기성 섬유아세포 성장인자(bFGF)로서, 혈관내피세포, 섬유아세포 등에 존재하는 FGF수용체에 특이적으로 결합하고, 혈관 신생작용과 육아형성 촉진작용 등을 보임으로서 치유효과를 나타냄. 또한, bFGF는 콜라겐합성, 창상구축, 상피화, 기질생성 등을 촉진시킴<sup>1)2)3)</sup>.
- 신청품은 항균작용이 없으며, 세포증식 촉진작용으로 인해 악성종양이나 기왕력이 있는 환자에 대한 신중투여를 권고함<sup>4)</sup>.
- 일본 열상학회 가이드라인<sup>5)</sup>에 따르면, 2도 화상의 치료에 있어서 신청품의 병용을 고려해도 좋다고 언급하고 있으며, 일본 피부과학회 가이드라인<sup>6)</sup>에서는 2도 화상의 치료에 신청품의 사용을 권고(1A)하고 있음.
  - 열상학회 가이드라인은 기침의와 변동사항이 없으며, 동종유래배양피부에 대해 reference 등에 언급되어 있지 않음. 또한, 피부과학회 가이드라인은 가피제거술을 제외한 다른 외과적인 프로세스는 언급하지 않기로 하고 있어 가피제거술 이후에 사용하는 대체약제의 경우 가이드라인에 언급되지 않음. 따라서, 가이드라인으로 신청품과 대체약제의 임상적 유용성을 비교하는 것은 어려움.
- [3상 임상시험]<sup>7)</sup> 2도 화상환자(TBSA 8.9±4.3%~9.5±5.0%)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 수행한 결과, 신청품+연고+거즈군이 연고+거즈군에 비해 상피화 기간이 유의하게 단축됨(12±2.2일 vs. 15±2.7일, p<0.01). 또한, 완치 1년후 흉터에 대한 평가 결과,
  - Vancouver scale scores의 임상적 평가는 유의한 개선을 보임(p<0.01).
  - maximal scar extension과 scar retraction의 ratio, elasticity(cutometer로 측정)에서 bFGF군(신청품+연고+거즈군)이 non-bFGF(연고+거즈군)군에 비해 유의하게 높았음 (0.23±0.10 vs 0.14±0.06mm, 0.59±0.20 vs. 0.49±0.15mm: scar extension, scar elasticity, bFGF vs. non- bFGF, p<0.01)
  - durometer 분석(direct skin hardness, bFGF vs non-bFGF; 16.2±3.8 vs. 29.3±5.1, p<0.01) 및 transepidermal water loss, water content, corneal thickness(p<0.01)에서 유의한 차이를 보임.

- [국내 관찰연구]<sup>8)</sup> 2도 화상을 수상한 57명의 환자에게 수상 후 4일 이내에 신청품을 적용한 단일군 관찰시험 결과, 상피화 기간은 표재성 2도 화상 환자(19명)에서 평균 7.2일 ( $\pm 1.5$ 일, 범위 4일~9일), 심재성 2도 화상 환자(30명, 38명중 수술을 받은 8명 제외)에서 11.2일( $\pm 1.7$ 일, 범위 9일~14일) 소요됨. 초기에 수술이 필요할 것으로 판단된 심재성 2도 화상의 20예에서 신청품을 적용한 결과 8예에서만 수술을 시행함.
- [간접비교 자료] 제약사는 위약군을 공통대조군으로 신청품과 칼로덤의 재상피화 기간을 간접비교하여 제출하였으나, 화상 정도와 면적 등 환자의 중증도, 연령, 약제 생산 및 적용 방법, 공통 대조군의 결과값 차이 등을 고려할 경우 문헌간의 동질성, 교환가능성을 인정하기 어려워 간접비교에 불확실성이 존재함.
- [PMS 분석 연구]<sup>9)</sup> PMS 자료를 바탕으로 한 신청품과 대체약제의 간접비교는 대상 환자군 등의 차이가 있어 효과 비교가 곤란함.
  - 임상 전문가 자문 결과, 현재까지의 연구결과로는 비교효과를 평가할 수 없으며, 피블라스트의 경우 화상 후 짧은 시간 안에 도포하고 있어<sup>10)</sup> 대상 환자의 화상정도에 차이가 있을 수 있다는 의견임. 또한, 신청품 대상 환자와 케라힐-알로 대상 환자는 입원/외래에서 차이<sup>11)</sup>가 있어 대체약제와의 상대적 임상적 유용성 평가에 불확실성이 있음<sup>12)</sup>.
  - 투여개시일 10일을 기준으로 sub-group 간 재상피화 기간에 차이가 없다는 분석 결과로 평균 투여개시일이 10일 이내인 두 약제의 상대적 임상적 유용성을 판단하기 어려움. 신청품이 입원/외래 간 재상피화 기간이 차이가 없다는 결과를 제출하였으나, 케라힐-알로의 경우 외래환자는 3~4일 간격 내원으로 인해 재상피화 여부를 바로 파악하기 힘들어 재상피화 기간이 차이가 있을 수 있다고 언급하고 있으므로 입원/외래 차이로 인한 불확실성이 해소되었다고 보기 어려움.
- 관련 학회<sup>13)</sup>에서는 대체약제와의 효능비교나 대체가능성에 관련된 임상시험결과는 없기 때문에 두 약제간의 임상적 유용성 비교나 대응 용량을 추정하기 위한 추가연구가 필요하나, 신청품은 스프레이 제형으로 투약 시 환부의 형태나 면적에 구애받지 않는 등 새로운 치료적 대안이 될 수 있다는 의견임.

#### ○ 비용 효과성

- 신청품의 식약처 허가사항, 급여기준 등을 고려하여 사람유래피부각질세포(칼로덤), 동종피부유래각질세포(케라힐-알로)를 대체약제로 선정함.
- 신청품과 대체약제의 식약처 허가 및 관련 임상 등을 고려 시, 소요비용<sup>14)</sup>은 신청품 ~ 원<sup>15)</sup>이고 대체약제는 ~ 원<sup>16)</sup>임.
- 신청품과 대체약제의 대응용량 등 비교 기준이 명확하지 않아 비용효과성이 불분명함.

