

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

trafermin 500 μ g

(피블라스트스프레이, (주)대웅제약)

제형, 성분·함량 :

- 1바이알(5ml) 중 trafermin 500 μ g

효능 효과 :

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

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제10차 약제급여평가위원회 : 2017년 8월 3일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2016년 9월 21일¹⁾²⁾

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용 (신청자의견, 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 비급여함.

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 고려시 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 촉진시킴³⁾⁴⁾⁵⁾.
- 신청품은 항균작용이 없으며, 세포증식 촉진작용으로 인해 악성종양이나 기왕력이 있는 환자에 대한 신중투여를 권고함⁶⁾.
- 2도 화상환자(TBSA⁷⁾ 8.9±4.3%~9.5±5.0%)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험⁸⁾을 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.

- 신청품과 백당/포비돈 요오드 연고를 비교한 허가 임상문헌⁹⁾에서 피부궤양 환자 218명을 대상으로 신청품군(0.01% KCB-1(1바이알의 bFGF 0.5mg를 첨부용제 5ml에 용해), K군) 109명, 대조군(백당, 포비돈 요오드 연고(100g 중 정제백당 70.0g, 포비돈 요오드 3.0g), S군) 109명으로 나누어 4주간 시험한 결과, 욕창, 열상궤양, 하퇴궤양에서 K군은 S군과 동등한 개선율을 나타냈음.
- 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(±1.5일, 범위 4일~9일), 심재성 2도 화상 환자(30명, 38명중 수술을 받은 8명 제외)에서 11.2일(±1.7일, 범위 9일~14일) 소요됨. 초기에 수술이 필요할 것으로 판단된 심재성 2도 화상의 20예에서 신청품을 적용한 결과 8예에서만 수술을 시행함¹⁰⁾.
- 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.
- 일본 가이드라인¹¹⁾에 따르면, 2도 화상의 치료에 있어서 신청품의 병용을 고려해도 좋다고 언급하고 있음(A등급¹²⁾).
- 관련 학회¹³⁾에서는 대체약제와의 효능비교나 대체가능성에 관련된 임상시험결과는 없기 때문에 두 약제간의 임상적 유용성 비교나 대응 용량을 추정하기 위한 추가연구가 필요하나, 신청품은 스프레이 제형으로 투약시 환부의 형태나 면적에 구애받지 않는 등 새로운 치료적 대안이 될 수 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 식약처 허가사항, 급여기준 등을 고려하여 사람유래피부각질세포(칼로덤), 동종 피부유래각질세포(케라힐-알로)를 대체약제로 선정함.
- 신청품과 대체약제의 식약처 허가 및 관련 임상 등을 고려시, 소요비용¹⁴⁾은 신청품 원¹⁵⁾이고 대체약제는 원임¹⁶⁾
- 신청품과 대체약제의 약물특성이 다르고 임상자료의 대상 환자의 화상정도, 주요평가지표 등을 고려 시 대체약제와의 상대적 임상적 유용성 평가에 불확실성이 크고 대응용량 등 비교 기준이 명확하지 않아 비용효과성이 불분명함.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁸⁾는 약 ■■■■■명으로 분석되었고 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원임.

※ 신청품의 대상환자수, 투여일수, 시장점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청 약제로 최초 결정신청시의 급여기준소위원회 일자임.
- 2) 급여기준 추가 자문(2017.7.5)
- 3) Martindale, electronic ver.
- 4) Drugs in Japan, 2008
- 5) 새로운 창상치료, 창상치료연구회, 고려의학
- 6) 허가사항의 사용상 주의사항 참조
- 7) TBSA : Total burn surface area
- 8) Akita et al, Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing, Wound rep reg:2008(16)635-641
- 9) 이시바시 야스마사 등. 피부 궤양에서 KCB-1의 임상 평가 : KCB-1과 백당/포비돈 요오드 연고의 비교를 통한 3상 시험.
- 10) 조기현 외, 2도 화상의 치료에서 Fibroblast Growth Factor(Fiblast)의 임상적 적용, 대한화상학회지 제 12권 제2호 115-120, 2009
- 11) 일본 열상학회 가이드라인 개정 제2판. 2015.
- 12) Ia(무작위대조시험 RCT의 메타분석에 대한), Ib(적어도 한개 이상의 무작위대조시험 RCT에 대한)의 연구가 존재함
- 13) 대한외과학회(), 대한피부과학회(), 대한화상학회()
- 14) 약제비 기준이며 드레싱 비용 등 추가시 증가할 수 있음
- 15)
- 16)
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 대체약제인 칼로덤의 2013, 2014, 2015년 환자수의 연평균 성장률을 반영하여 산출함.
- 19) 제약사 제출 예상 사용량 : 1차년도 개, 2차년도 개, 3차년도 개
- 20) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가