도프텔렛정20밀리그램(아바트롬보팍말레산염)((주)한독)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 avatrombopag maleate (as avatrombopag 20mg)
제형 및 성상	한 쪽 면에 “AVA” 다른 쪽 면에 “20” 가 각인된 연한 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
효능・효과	1. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료 2. 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장 절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료
용법・용량	**1. 만성 간질환 환자** 이 약은 1일 1회 식사와 함께 환자의 혈소판 수에 따라 40mg(2정) 또는 60mg(3정)을 예정된 시술을 받기 10~13일 전에 5일간 복용한다(표 1). 이 약의 마지막 용량을 투여하고 5~8일 후에 예정된 시술을 받아야 한다. 표 1. 시술 예정인 만성 간질환 환자에 대한 투여 용량과 투여 기간 **혈소판 수 ($\times10^9$/L)** / **1일 1회 투여 용량** / **투여 기간** 40 미만 / 60mg (3정) / 5일 40 이상 ~ 50 미만 / 40mg (2정) / 5일 **모니터링** 혈소판 수가 적절히 증가한 것을 확인하기 위하여 이 약으로 치료하기 전과 시술 당일에 혈소판 수를 측정한다. **2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자** 출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(50×10^9/L)에 도달 및 유지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절해야 한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. **초기 용량** 이 약을 식사와 함께 1일 1회 20mg(1정) 투여한다(용량 단계 4). **모니터링** 이 약 치료 시작 후, 혈소판 수가 50×10^9/L 이상의 안정적 수치가 될 때까지 매주 1회 이상 혈소판 수를 측정한다. 이 약을 매주 1~2회 투여받는 경우에는 치료 첫 주에 혈소판 수를 주 2회 모니터링한다.

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td></td><td>
치료 기간 중 용량 조절 후에도 매주 2회 혈소판 수를 측정하여야 한다.
치료 첫주에 혈소판 수가 400x10^9/L를 초과할 잠재적 위험이 있으므로 혈소판 증가 증상이나 징후를 주의깊게 모니터링해야 한다.
혈소판 수가 안정화되면 최소 한달에 한번 혈소판 수를 측정한다.
이 약 투여를 중단한 후 최소 4주 동안 매주 혈소판 수를 측정한다.

용량 조절
혈소판 수 측정결과에 따라 용량을 조절한다 (표 2 및 표 3 참고). 하루에 40mg(2정)을 초과하지 않는다.

표 2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에 대한 이 약의 용량 조절
<table>
<tr><th>혈소판 수 (×10^9/L)</th><th>용량 조절 또는 조치</th></tr>
<tr><td>최소 2주간 이 약 투여 후 50 미만</td><td>• 표 3에 따라 용량 한 단계를 증가시킨다.
이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.</td></tr>
<tr><td>200 초과, 400 이하</td><td>• 표 3에 따라 용량 한 단계를 감소시킨다.
이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.</td></tr>
<tr><td>400 초과</td><td>• 이 약 투여를 중지한다.
• 혈소판 모니터링 주기를 주 2회로 늘린다.
혈소판 수가 150×10^9/L 미만으로 된 후, 현 투여 중인 용량 단계에서 표 3에 따라 한 단계를 낮추고 치료를 다시 시작한다.</td></tr>
<tr><td>4주간 이 약 40mg을 1일 1회 투여한 후 50 미만</td><td>이 약 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td>2주간 이 약 20mg을 주 1회 투여한 후 400 초과</td><td>이 약 투여를 중단한다.</td></tr>
</table>
표 3. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서의 적정을 위한 이 약 용량 단계
<table>
<tr><th>투여 용량≠</th><th>용량 단계</th></tr>
<tr><td>40mg 1일 1회</td><td>6</td></tr>
<tr><td>40mg 주 3회 투여 및 같은 주의 남은 4일 동안에는 20mg 투여</td><td>5</td></tr>
<tr><td>20mg 1일 1회*</td><td>4</td></tr>
<tr><td>20mg 주 3회</td><td>3</td></tr>
<tr><td>20mg 주 2회 또는 40 mg 주 1회</td><td>2</td></tr>
<tr><td>20mg 주 1회</td><td>1</td></tr>
<tr><td colspan="2">* CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도나 강력한 이중 유도제 또는 중등도나 강력한 이중 억제제를 복용하는 환자를 제외하고 모든 환자에 대한 초기 용량 용법.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>의약품 분류</td><td>339(기타의 혈액 및 체액용약), 전문의약품</td></tr>
<tr><td>품목허가일</td><td>2024.11.26.</td></tr>
</table>

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

❶ 만성 간질환(Chronic liver disease, CLD)환자의 혈소판 감소증

○ 정의

- 심각한 혈소판 감소증(혈소판 수치 50×10^9/L 미만)은 만성 간 질환(Chronic liver disease, CLD)의 일반적인 합병증으로 환자의 최대 78%에서 발생함[1)]
- 원인은 다양하나, 주요 기전으로는 간 질환에 따른 문맥압 상승으로 인한 혈소판의 비장 격리(splenic sequestration)와 간에서 생성되는 혈소판 생성의 주요 생리적 조절인자인 TPO 생성 감소임[2)]
  - 만성 간 질환자의 경우 혈소판 수가 감소하게 되므로 심각한 출혈, 치료 결과 저하 및 사망의 위험이 증가함

○ 발생 원인

- 간 질환은 향후 간경병증 및 간세포암종으로 진행될 수 있으므로 환자들은 높은 수준의 모니터링[3)], 즉, 침습적 진단 및 시술이 수회 발생하게 되고, 일반적으로 매년 1~3회의 출혈 위험이 있는 침습적 시술을 받게됨
  - 침습적 시술에는 임상적으로 필요한 간 생검, 흉강천자, 생검을 포함 또는 포함하지 않는 내시경/대장내시경/기관지경 검사, 화학절제, 고주파 절제술, 간 션트 삽입, 혈관 카테터 삽입 및 치과 시술까지 포함됨.[4)]

○ 치료

- CLD 및 중증 혈소판 감소증 환자는 출혈 위험을 줄이기 위해 침습적 시술 직전에 예방적 혈소판 수혈을 받는 것이 현재 표준 치료임[5)].
  - 예방적 혈소판 수혈은 측정된 혈소판 수, 임상 가이드라인 및 시술의 출혈 위험에 대한 의료인의 임상적 판단에 따라 결정됨.

---

1) Miller JB, et al.. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease and the Role of Thrombopoietin Agonists. PubMed. 2019 Jun 1;15(6):326-32.

2) Frenzel C, et al. Complications and risk factors in 2731 diagnostic mini-laparoscopies in patients with liver disease. Liver International. 2012 Mar 9;32(6):970-6.

3) Wiegand J, et al. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. Deutsches Aerzteblatt Online [Internet]. 2013 Feb 8;110(6). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583179/

4) Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. Liver International. 2016 Dec 27;37(6):778-93.

5) Elsaid MI, et al. The burden associated with thrombocytopenia and platelet transfusions among patients with chronic liver disease. Journal of Medical Economics. 2019 Dec 15;23(4):378-85.

❷ 만성 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, ITP)

○ 정의

- 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, 이하 ITP)은 혈소판 파괴와 혈소판 생성 장애를 수반하는 자가 면역 질환으로 비정상적인 혈소판 수의 감소를 특징으로 함[6].
- ITP는 혈소판 수가 100×10^9/L 미만으로 정의되며 많은 ITP 환자는 출혈, 피부 출혈 또는 자반병(소혈관 출혈로 인한 자주색 반점 발진) 위험이 증가함.[7]
- ITP는 혈소판에 대한 자가면역 반응에 의해 유발되는 것이나[8], 잠재적으로 이전 감염[9] 또는 유전적 위험 인자에 의해 유발될 수 있음.[10]
- ITP는 1차 또는 2차성으로도 분류하여 정의하며, 1차성 ITP는 기저 원인이 없는 혈소판 감소증을, 2차성 ITP는 기저 질환(예: 감염 또는 악성 종양) 또는 약물 노출로 인해 발생하는 모든 면역 매개성 혈소판 감소증을 포함함.

○ 증상

- ITP 환자는 혈소판 수 100×10^9/L 미만으로, 정상 범위 150×10^9/L - 400×10^9/L) 대비 매우 낮은 혈소판 수치를 나타냄.
- 50×10^9/L 미만의 혈소판 수치는 외상으로 인한 위험한 출혈 위험이 증가할 수 있고, 20×10^9/L 이하에서는 자발적인 출혈이 발생할 수 있음.
  - **(출혈)** ITP의 가장 흔한 임상 증상으로, 여기에는 피부, 구강 및 위장관과 같은 부위의 점막 피부 출혈이 포함됨.
    - ✓ 출혈 위험 증가는 또한 ITP 환자에서 사지의 자반증을 유발할 수 있음[11].
    - ✓ 성인 ITP 환자는 어린이보다 두개내 출혈의 위험이 더 큼. 국제 협력 연구의 최근 보고서에 따르면 ITP로 새로 진단된 성인 환자 6/340(1.76%)에서 두개내 출혈이 발생한 것에 비해 어린이 환자에서는 10/1,784(0.56%)에서만이 발생[12]하여, 상대적으로 낮았음.

---

6) Provan D, et al. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Advances in Therapy. 2015 Oct;32(10):875-87.

7) Kayal L, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Contemporary Clinical Dentistry [Internet]. 2014;5(3):410. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147825/

8) Swinkels M, et al, Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. Frontiers in Immunology [Internet]. 2018 Apr 30;9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937051/

9) Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. Current Opinion in Immunology. 2017 Dec;49:51-5.

10) Li J, et al. Inflammation-Related Gene Polymorphisms Associated With Primary Immune Thrombocytopenia. Frontiers in Immunology. 2017 Jun 28;8.

11) Kistangari G, et al. Immune Thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2013 Jun;27(3):495-520.

12) Kuhne T, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational

- **(피로)** 성인 ITP 환자의 피로 발생률은 건강한 피험자 대비 유의미하게 상당히 높았음(22%~39%)[13].
- **(혈전증)** ITP 환자에서는 혈전증의 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났음.
  - ✓ ITP 환자 대 ITP가 없는 환자의 혈전색전증(TEE) 위험비는 1.41이고, ITP 환자에서 정맥 혈전증 발생률이 더 높은 것으로 나타남[14].

○ 치료[15]

- ITP 치료의 주요 목표는 혈소판 수를 출혈 증상이 나타나지 않는 수치인 30 x 10^9/L까지 조절하는 것임.
- 일차성 ITP의 경우, 1차 치료로 corticosteroids와 intravenous immunoglobulin (IVIg)을 시행함. 이에 불응시, 2차 치료로 Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-RA), splenectomy을 추천함.
  - 1차 치료인 코르티코스테로이드 치료는 자가 면역 항체의 생성과 이로 인한 혈소판의 파괴를 감소시키며, 면역글로불린 치료는 자가 항체에 의한 혈소판 파괴를 방지함. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 치료(IVIg)에 불응하거나 의존적인 환자는 2차 치료를 고려할 수 있음.
  - TPO-RA는 체내 혈소판 형성인자 수용체에 작용하여 혈소판 형성 신호를 전달함. 따라서 거대핵세포의 생존과 혈소판 생산능력을 증가시켜 혈소판 수를 향상시킴. 현재 국내에는 eltrombopag과 romiplostim이 있음.
    - ✓ 약제 선택기준은 가이드라인 바탕으로 투약편의성을 우선 고려하고 환자(임상의) 선호 및 방문가능 일수 등을 고려하여 선택함. 일반적으로 비침습적인 eltrombopag을 우선적으로 사용하고, eltrombopag에 효과가 부족하거나 식이 제한으로 인한 복약 순응도가 떨어지는 것으로 판단되는 경우 romiplostim으로 약제를 변경하여 사용하고 있음.

---

registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011 Aug 31;96(12):1831-7.

13) Newton JL, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. European Journal of Haematology [Internet]. 2011 May 1;86(5):420-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323737/

14) Sarpatwari A, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010 Feb 9;95(7):1167-75.

15) 대한혈액학회([redacted])

(2) 약제 특성[16)]

○ 신청품은 "❶ 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료" 및 "❷ 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료"에 허가된 약제임.

- 신청품은 경구로 투여하는 소분자 TPO(thrombopoietin) 수용체 작용제로, 골수 전구 세포에서 거대핵세포의 증식과 분화를 자극하여 혈소판 생성을 증가시키며, TPO수용체에 결합 시 TPO와 경쟁하지 않고 TPO의 혈소판 생성에 부가 효과를 나타냄.

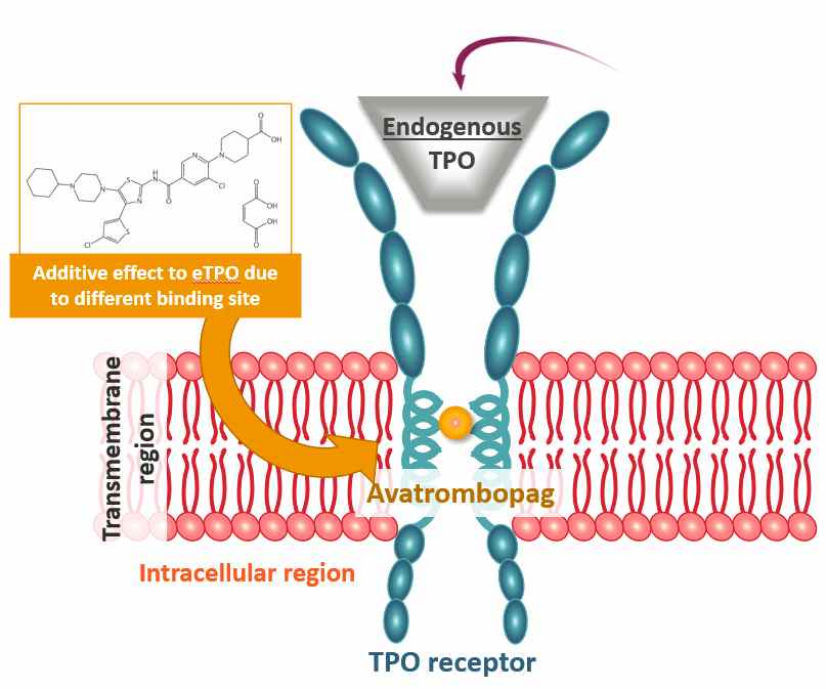

그림 1 아바트롬보팍의 구조 및 작용기전(출처: Sobi™)

16) 신청품의 식품의약품 안전처 허가사항

(3) 교과서 및 임상진료지침

❶ 만성 간질환(Chronic liver disease, CLD) 환자의 혈소판 감소증

○ 교과서[17]에서 TPO-RA[18](avatrombopag, lusutrombopag[19])가 혈소판 감소증이 있는 CLD 환자에게 수술시의 혈소판증가를 위하여 승인되었다고 언급하고 있으며, 가이드라인[20]에서는 시술이 예정되어 있는 중등도-중증[21] 혈소판감소증이 있는 모든 CLD 환자에게 혈소판 수혈의 대체로 TPO-RA (avatrombopag, lusutrombopag) 치료의 고려를 언급함.

❷ 만성 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, ITP)

○ 교과서[22]에서 ITP 환자의 2차 치료로 TPO-RA를 포함한 약제들(romiplostim, eltrombopag, avatrombopag, fostamatinib)이 적절하다고 언급하고 있으며, 가이드라인[23][24]에서 지속되는 만성 ITP의 후속 치료 약제로 TPO-RA(avatrombopag, eltrombopag, romiplostim)를 권고(A, Ib)[25]하고 있음

17) Decision Making in Perioperative Medicine: Clinical Pearls. 2021. > Chapter 22: Coagulation Disorders

18) TPO-RA: Thrombopoietin-Receptor Agonist

19) 국내 미허가 제품

20) Practice Guidelines of the Central European Hepatologic ollaboration (CEHC) on the3 Use of Thrombopoietin Receptor gonists in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing nvasive Procedures (2021)

21) 중등도 혈소판 감소증: 50-100 X 10^9/L, 중증 혈소판 감소증: < 50 X 10^9/L

22) Hematology: Basic Principles and Practice, Eighth Edition, 2023 > Chapter129. Diseases of Platelet Number

23) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia by the American Society of Hematology (2019)

24) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

25)

Evidence level	Definition
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of RCTs
Ib	Evidence obtained from ≥1 RCT
IIa	Evidence obtained from ≥1 well-designed controlled study without randomization
IIb	Evidence obtained from ≥1 other type of well-designed quasi-experimental study*
III	Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlated studies, and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
* Refers to a situation in which implementation of an intervention is not under the control of the investigators, but an opportunity exists to evaluate its effect.	

Grade of recommendation	Definition	Level of evidence
A	Requires ≥1 RCT as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation	Ia, Ib
B	Requires the availability of well-conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation	IIa, IIb, III
C	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality.	IV
Adapted from the National Guidelines Clearinghouse (www.guideline.gov).		

(4) 임상시험 결과

❶ 만성 간질환(Chronic liver disease, CLD)환자의 혈소판 감소증

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상시험 1편, 관찰 코호트 문헌 1편을 검토함.

○ **[ADAPT1+ADAPT2, 위약 대조 3상]**[26] 18세 이상의 만성 간질환 환자(CLD) 환자(n=231, 204)[27]를 대상[28]으로 위약군 대비 신청품군의 유효성과 안전성 비교를 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 3상 시험을 시행한 결과,

- [1차 평가지표[29]] 혈소판 수혈 또는 구제요법[30]이 필요하지 않은 환자의 비율은
  - ADAPT-1: 낮은 혈소판 코호트[65.6%(59/90) vs. 22.9%(11/48), p<0.0001]및 높은 혈소판 코호드[88%(52/59) vs. 34.9%(15/34), p<0.0001] 모두에서 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높았음.
  - ADAPT-2: 낮은 혈소판 코호트[68.6%(48/70) vs. 34.9%(15/43), p=0.0006]및 높은 혈소판 코호트[87.9%(51/58) vs. 33.3%(11/33), p<0.0001] 모두에서 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높았음.
- [2차 평가지표[31]]
  - 시술 당일 목표 혈소판 수($\geq 50\times10^9$/L) 도달한 환자의 비율은

---

26) Terrault N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. Gastroenterology [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Mar 12];155(3):705-18.

27) 대상 환자 수 및 중재 형태
- 베이스라인 PLT 수치에 따라 2개의 코호트로 나뉘어 5일간 투약함(2:1 randomized).

코호트별 대상 환자수	ADAPT-1(n=231) :2014.2-2017.1		ADAPT-2(n=204): 2013.12-2017.1	
	Ava	Pla	Ava	Pla
낮은 혈소판 ($<40\times10^9$/L): Ava 60mg/일	90	48	70	43
높은 혈소판 (40 to $<50\times10^9$/L): Ava 40mg/일	59	34	58	33

- Follow-up은 Avatrombopag 마지막 투여 후 30일까지 진행됨

28) 대상환자 기준

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 18세 이상의 만성 간 질환 환자 • 베이스라인의 평균 혈소판 수< $50x10^9$/L • 허용된 시술을 받을 예정으로, 연구자의 의견에 따라 기준치 대비 혈소판 수가 임상적으로 유의하게 증가하지 않는 한, 출혈 위험을 해결하기 위해 혈소판 수혈이 필요한 환자 • 선별 시 말기 간 질환 모델(MELD, Model for End-stage Liver Disease) 점수 24점 이하 • 베라파밀(verapamil)을 제외한 P-glycoprotein 억제제를 복용하는 경우, 스크리닝 전 7일 동안 안정적인 용량을 유지해야 함	• (부분 또는 완전)혈전증을 포함한 모든 동맥 또는 정맥 혈전증의 병력 • 스크리닝 시 주요 문맥, 문맥 분지 또는 비장 장간막 시스템의 일부에 혈전증(부분 또는 완전)의 증거 • 스크리닝 시 문맥 혈류 속도 <10cm/초	• 인구통계학적 특성 및 질병 특성은 ADAPT-1과 ADAPT-2 모두에서 치료 그룹 간에 균형을 이루었으며([표1] 참조), 94%의 환자가 각 연구를 완료함 • 대부분의 환자(60.8%)가 연구 프로토콜에서 정의된 출혈 위험이 낮은 시술을 받았고, 치료 그룹간 예정된 시술은 균형을 이루었음

29) 1차 평가지표: 예정된 시술 이후 7일차까지 혈소판 수혈 또는 구제요법이 필요하지 않은 참가자의 비율

30) 구제요법: 혈소판, 전혈 또는 적혈구 수혈, 혈장, 냉동침전물, 비타민 K, 데스모프레신, 재조합 활성화 인자 VII, 아미노 카프로산, 트라넥사믹산, 수술적 개입 또는 중재적 방사선학

31) 2차 평가지표: 시술 당일(혈소판 수혈 또는 시술 전) PLT≥$50x10^9$/L 달성 환자(=반응자)의 비율, 시술 당일(혈소판 수혈 또는 시술 전)의 기준치 대비 혈소판 수치 변화율

- ✓ ADAPT-1: 낮은 혈소판 코호트에서 신청품군 대비 위약 68.9% vs. 4.2%, p<0.0001 였고, 높은 혈소판 코호트에서는 88.1% vs. 20.6%, p<0.0001 였음.
- ✓ ADAPT-2: 낮은 혈소판 코호트에서 신청품군 대비 위약 67.1% vs. 7.0%, p<0.0001 였고, 높은 혈소판 코호트에서는 93.1% vs. 33.3%, p<0.0001 였음.

▪ baseline 대비 시술 당일 혈소판 수 평균 변화는

- ✓ ADAPT-1: 낮은 혈소판 코호트에서 신청품군 대비 위약 32.0×10^9/L vs. 0.8×10^9/L, p<0.0001, 높은 혈소판 코호트에서는 37.1×10^9/L vs. 1.0×10^9/L, p<0.0001.
- ✓ ADAPT-2: 낮은 혈소판 코호트에서 신청품군 대비 위약 $31.3\times10^9$9/L vs. 3.0×10^9/L, p<0.0001, 높은 혈소판 코호트에서는 44.9×10^9/L vs. 5.9×10^9/L, p<0.0001

- [안전성 평가] 전반적으로 safety profile은 신청품군과 위약 간 유사했음. 두 연구에서 보고된 대부분은 이상반응은 경증~중등도였고 가장 흔한 이상반응은 복통, 소화불량, 오심, 발열, 현기증, 두통이었음. 신청품과 위약 모두 심각한 이상반응 발생률은 낮고 유사했음.

▪ ADAPT-1의 High baseline PLT 집단에서 2건의 사망 사례가 있었지만 연구와 관련 없는 것으로 간주됨

- [출혈 사건[32)]] 두 연구의 두 코호트 모두에서 bleeding events(WHO Grade≥2)[33)]는 신청품군과 위약군간 유사했음(높은 혈소판 코호트 및 낮은 혈소판 코호트에서 각각 3.8% vs 3.3% and 2.6% vs 4.6%).

▪ ADAPT-2의 높은 혈소판 코호트 중 3명의 환자에게 혈전색전성 TEAE가 보고됨(신청품군에서 1명, 위약군에서 2명).

32) AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event, AESI, adverse event of special interest;

33) WHO bleeding scale (grade 0, no bleeding; grade 1, petechiae; grade 2, mild blood loss; grade 3, gross blood loss; and grade 4, debilitating blood loss)

○ **[코호트 관찰 연구]**[34] 18세 이상의 만성 간질환(CLD)과 혈소판감소증이 있는 환자(n=50)를 대상[35]으로 관찰 코호트 연구[36]을 시행한 결과,

- [유효성 평가[37]] baseline부터 시술 당일(신청품 첫 번째 투여 후 8~15일, n=38)까지 혈소판 수의 평균변화는 41.1 × 10^9/L (SD: 33.29 × 10^9/L), 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈이 요구되지 않는 환자의 비율은 98% (n=49; 95% CI: 89.4~99.9%)였음
- [반응자 분석[38]] 32명 중 27명이 (84.4%)이 ≥ 50 × 10^9/L에 도달함
- [안전성 평가] 모든 환자는 5일 동안 하루 한 번 신청품에 노출되었고 유의한 안전 문제는 없었음.
  - 사망자는 없었고 2명에게 심각한 이상반응이 발생했으나 치료와 관련되지 않은 것으로 간주됨. 대부분 경증(6%)~중등도(6%)의 TEAE를 보였고 가장 흔한 이상반응은 위장 장애 관련이었음.

34) Sanjaya K. Satapathy et al. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. Medicine(Baltimore) 2023;102:40

35) 대상환자 기준

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 18세 이상의 만성 간 질환과 관련된 혈소판감소증 환자로 시술전에 avatrombopag을 투여할 예정이였거나 투여했던 환자 • 후향적 등록(시술 당일 이후 등록을 동의한 환자)의 경우 최소한 avatrombopag 투여 약 7일전부터 혈소판 수치를 측정했고, 시술 당일에도 혈소판 수치가 측정 가능해야 함 • 연구 전이나 중에 병용 약물을 복용한 환자도 포함	없음	• 피험자의 가장 흔한 시술은 상부 위장관 내시경 검사였음 (without Biopsy 15명, with Biopsy 6명) • 평균 CTP(Child-Turcotte-Pugh) grade는 6.7 • 평균 baseline 혈소판 수는 46.9×10^9/L • 5명은 이전에 avatrombopag에 노출되었던 환자임 ※ CPT 등급: A등급 6~7 / B등급 7~9 / C등급 10~15

* 치료: 시술 10~13일 전 avatrombopag 권장 용량을 5일간 복용 (마지막 복용 후 5~8일 이내 시술 실시)
* 50명 중 1명의 환자가 avatrombopag 권장 용량을 모두 복용하고 시술이 취소됨
* 50명의 환자 중, 2명은 별도의 시술로 재등록됨-> 각각 6주 간격, 8주 간격

36) 미국, 최종 25개 장소에서 50명의 환자를 후향적 등록

37) 평가지표: baseline부터 시술 당일까지 혈소판 수의 변화, 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈이 요구되지 않는 환자의 비율

38) - 반응자 정의 : 혈소판 수 ≥ 50 × 10^9/L를 달성한 환자
- 분석 대상 환자 : 혈소판 수 < 50 × 10^9/L였던 환자(n=41, 82%). 20명(40%)은 baseline 혈소판 < 40 × 10^9/L이었고 21명(42%)은 40 × 10^9/L ≤ 혈소판수 < 50 × 10^9//L이었음. 41명중 32명이 시술당일 혈소판 수 데이터 기록함.

❷ 만성 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, ITP)

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상시험 2편, 체계적 고찰 NMA 문헌 1편을 검토함.

○ **[위약 대조 3상]**[39] 18세 이상의 만성 면역 혈소판 감소증(cITP) 환자(n=49)[40]를 대상[41]으로 위약군 대비 신청품군의 유효성과 안전성 비교를 위한 무작위, 이중맹검, parallel군 3상 시험을 시행한 결과,

- [1차 평가지표[42]] 혈소판 반응이 나타난 누적주수 중앙값이 신청품군이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(12.4 vs 0.0주; P<0.0001).

- [2차 평가지표[43]]
  - 8일째에 혈소판 반응이 나타난 환자의 비율이 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 높았음(65.63% vs 0.0%; P<0.0001).
  - 병용ITP약물 사용 감소 비율은 신청품군이 위약군에 비해 높았으나, baseline에서 적은 수의 환자가 병용 ITP을 사용했기 때문에 통계적 유의성에 도달하지 못함(33.3% vs 0.0%; P=0.1348).

- [기타 평가지표[44]]
  - 치료 마지막 8주 중 6주 이상 혈소판 반응을 보인 환자로 정의되는 혈소판

---

39) Jurczak W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin recoptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. British Journal of Haematology. 2018 Sep 7;183(3):479-90.

40) 대상 환자 수(n=49) 및 중재 형태 (2012.2.6. ~ 2015.4.9.)

구분	기간	시험군 (n=32)	대조군(n=17)
Core study	-치료기간: 6개월 -감량 및 fup: 8주	avatrombopag 20mg/일 로 시작 후 5mg ~ 40 mg/일로 용량조절 및 병용약제 감량조절 가능	위약
Extension phase*	-치료기간: 96주 -감량 및 fup: 8주 (open-label)	- 대상: core stydy의 치료기간까지 끝낸 환자 또는 치료기간 중 효과 부족*으로 중단한 39명의 환자 - avatrombopag 20mg/일 로 시작 후 용량조절 및 병용약제 감량조절 가능	

* 효과 부족: 최대 용량인 40mg 용량으로 3주 이상 치료 후에도 < 30×10^9/L인 경우

41) 대상환자 기준

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 만 18세 이상 • cITP(12개월 이상 지속) 진단 환자 • 2번의 혈소판수 검사 평균 < 30 x 10^9/L • ITP와 일치하는 말초혈액 도말 검사와 ITP에 대해 하나 이상의 치료법을 이전에 받았거나, 골수이형성증후군이나 혈소판감소증의 다른 원인을 배제하기 위해 3년 이내에 ITP와 일치하는 골수 검사를 받았어야 함.	• 이차성 면역성 혈소판 감소증(예: 인간 면역결핍 바이러스[HIV] 또는 C형 간염 바이러스[HCV]에 감염된 것으로 알려진 헬리코박터 파일로리 유발 ITP 참가자 또는 알려진 전신성 홍반성 루푸스 참가자, 골수형성 이상증후군 등) • 중대한 건강 상태 또는 병력(간염, 심혈관질환 등) • 무작위 배정 4주 이내 romiplostim 또는 eltrombopag을 사용한 환자.	• 대부분의 환자가 baseline 혈소판 수가 낮았고 (≤15×10^9/L; 57.1%) 비장절제술을 받지 않음(67.3%) • 44.9% 환자는 병용 ITP 약물을 투여함 • 약 30% 환자는 이전에 5개 이상의 ITP 약물을 투여받았었음 • Core study+Extension phase 기간 동안 72.3% 환자가 적어도 32주 동안 신청품에 노출되었고 29.8%는 적어도 52주 동안 노출됨

42) 1차 평가지표: 6개월의 치료기간 동안 출혈에 대한 구조요법 없이 혈소판 반응이 나타난 누적주수(정의: 혈소판 수가 50 x 10^9/L 이상)

43) 2차 평가지표: 치료 8일째에 혈소판 반응이 나타난 환자의 비율, 병용 ITP 약물 사용이 감소한 환자의 비율, 안전성.

44) Exploratory Endpoints: 치료 마지막 8주 중 6주 이상 혈소판 반응을 보인 환자로 정의되는 혈소판 반응 지속률, 출혈 발생률 및 중증도, 구조 요법을 받은 환자의 비율

반응 지속률이 신청품군이 위약보다 더 높았음 (34.4% vs. 0.0%; P = 0.009).

- 출혈 발생률은 신청품군과 위약군간 유의한 차이가 없었으나(43.8% vs. 52.9%, P = 0.5394), 신청품군의 노출 기간이 위약에 비해 2.6배 더 길다는 것을 조정시 신청품이 더 낮았음.
- 구조 요법을 받은 환자는 신청품군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었음(21.9% vs. 11.8%, P = 0.4668)

– [Extension phase[45)]] 전반적으로 혈소판 반응률은 extension 기간인 36주까지 지속되었고, 38주부터 혈소판 수치는 더 낮아지고 다양해졌지만 적은 환자수로 (N < 15) 해석은 제한됨

– [안전성 평가[46)]]

- TEAE는 신청품군이 위약군보다 더 높았고 (96.9% vs. 58.8%) SAEs 역시 신청품군이 위약군보다 더 높았음(28.1% vs. 5.9%).
- 신청품군 중 4명은 3등급의 TEAE(코피, 점상출혈, 두통, 혈소판 감소)를 경험하였음.
- 26주 core study동안 3명의 환자에게 혈전색전증 관련 이상반응이 보고되었고, Extension phase에서 추가로 1건이 보고됨.

○ **[중국인 대상, 위약 대조 3상]**[47)] 18세 이상의 만성 면역 혈소판 감소증 (cITP) 환자(n=74)[48)]를 대상[49)]으로 위약군 대비 신청품군의 유효성과

45) Extension phase 평가지표 : 혈소판 반응률, 출혈, 구제요법 사용

46) SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event

47) Heng Mei, et al. Avatrombopag for adult chronic primary immune thrombocytopenia: a randomized phase 3 trial in China. British Journal of Haematology. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023 Aug 1;7(6):102158-8.

48) 대상 환자 수(n=74, FAS) 및 중재 형태 (2021.5.5. ~ 2021.8.6.)

구분	기간	시험군 (n=48)	대조군(n=26)
Core study	-치료기간: 6주 -감량 및 fup: 8주	avatrombopag 20mg/일 로 시작 후 20mg ~ 40 mg/일로 용량조절 및 병용약제 감량조절 가능	위약
Extension phase*	-치료기간: 26주 -감량 및 fup: 8주 (open-label)	- 대상: core stydy의 치료기간까지 끝낸 환자 또는 치료기간 중 효과 부족*으로 중단한 39명의 환자 - avatrombopag 20mg/일 로 시작 후 용량조절 및 병용약제 감량조절 가능	

* 효과 부족: 최대 용량인 40mg 용량으로 3주 이상 치료 후에도 < 30×10^9/L인 경우 또는 구조 요법 3번 이상 혹은 3주 동안 연속으로 사용

49) 대상환자 기준

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 18-80세 • cITP(12개월 이상 지속) 진단 환자 • 혈소판수 < 30 x 10^9/L • 말초 혈액 도말 검사에서 ITP 소견	• 2차 TIP 또는 다른 원인으로 인한 ITP 증상 • 동맥 또는 정맥 혈전증 병력 혹은 가족력 • 스크리닝시 항응고제 또는 항혈소판제 사용 • 심각한 심혈관 질환 병력 • 무작위 배정 이전 12주 안에 비장 절제술을 받았거나 Rituximab 사용한 경우 • 무작위 배정 후 4주 이내에 cyclophosphamide, vincristine, TPO-RA 사용 • 무작위 배정 전 주에 혈소판 수혈 실시	• 통계학적 및 질병 특성은 그룹 간 유사했음 • baseline에서 ITP 약물 병용한 환자는 Avatrombopag군 33% 위약군 50%였음 • 이전 TPO-RA 사용은 Avatrombopag군 56.3%, 위약군 69.2%였음

안전성 비교를 위한 무작위, 이중맹검, 3상 시험을 시행한 결과,

- [1차 평가지표[50]] 6주차 혈소판 반응률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음. (77.08% vs 7.69%; P < .0001)
- [2차 평가지표[51]]
  - 8일째에 혈소판 반응률(72.9% vs 3.9%, 반응률 차이 69.1%, 95% CI 3.8-83.6)과 지속적인 혈소판 반응(43.8% vs 0.0%, 반응률 차이 43.75%, 95% CI 33.31-61.16)에서 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 높았음.
  - 6주간 ITP 관련 출혈사건은 신청품군 70.8% 위약군 88.5%에서 보고되었고 WHO 출혈 분류[52] Grade 3에 해당되는 환자는 없었음.
  - 첫 ITP 관련 출혈이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 신청품과 위약사이 유사했음(6.0일 vs 5.0일, HR 0.62, 95% CI 0.35-1.09).
  - 6주간 구조 요법은 신청품이 위약보다 더 적은 환자에게 사용 됨(4.2% vs 23.1%)
- [Core기간 안전성 평가[53]]
  - TEAE는 신청품군이 위약군보다 더 높았고 (85.4% vs. 76.9%), 신청품군에서 흔한 이상반응은 상기도 감염, 혈소판 상승, 점상출혈, 두통, 빈혈, 저혈압이었음.
  - Grade≥3 이상반응은 각각 4.2% vs 19.2%였는데 약물 관련으로 간주되지 않았으며, AESI (혈전 이상반응, 혈전색전증 이상반응, WHO

50) 1차 평가지표: 6주차 구조 요법 없이 혈소판 수 ≥ 50×10^9/L으로 정의되는 혈소판 반응률

51)

평가지표	avatrombopag n=48, n (%)	placebo n=26
6주차의 PLT 반응율 a	37 (77.08), (62.69, 87.97)	2 (7.69), (0.95, 25.13)
차이 %(95% CI)	69.39 (56.15, 86.26), p<.0001	
PLT 완전 반응 b	12 (25.00), (13.64, 39.60)	0 (0.00), (0.00, 13.23)
차이 %(95% CI)	25.00 (15.40, 40.91)	
PLT 부분 반응 c	13 (27.08), (15.28, 41.85)	0 (0.00), (0.00, 13.23)
차이 %(95% CI)	27.08 (17.11, 43.15)	
1회 이상 PLT 반응 (6주)	41 (85.42), (72.24, 93.93)	4 (15.38), (4.36, 34.87)
위험비 %(95% CI)	5.14 (2.13, 12.39)	
8일차의 PLT 반응률	35 (72.92), (58.15, 84.72)	1 (3.85), (0.10, 19.64)
차이 %(95% CI)	69.07 (53.75, 83.56)	
PLT 반응까지의 시간(중앙값)	8.0 (8.0, 9.0)	미달성
HR %(95% CI)	9.74(3.37, 28.12)	
지속적인 PLT 반응 d	21 (43.75), (29.48, 58.82)	0 (0), (0.00, 13.23)
차이 %(95% CI)	43.75 (33.31, 61.16)	
PLT반응의 누적 지속기간(중간값)	4.1 (2.5, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)

a. 구제요법 없이 PLT≥50×10^9/L에 도달한 환자 비율
b. 최소 1주 간격을 두고 2회 연속 PLT≥100×10^9/L & 출혈없음
c. PLT≥30×10^9/L & 베이스라인 대비 2배이상 증가 & 출혈없음
d. 최초 혈소판 반응 후 75% 이상의 주(week)에서 400×10^9/L>PLT≥50×10^9/L인 환자비율. 구조요법을 받은 환자의 경우, 구조요법 후 8주간은 반응이 없는 환자로 분류됨

52) WHO bleeding scale (grade 0, no bleeding; grade 1, petechiae; grade 2, mild blood loss; grade 3, gross blood loss; and grade 4, debilitating blood loss)

53) SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event, AESI, AEs of special interest

grade 3/4 bleeding events)는 없었음.

- [Extension까지 안전성 평가]
  - 신청품군에서 98.6%가 1개 이상의 TEAE를 경험하였고 72.2%에서 치료 관련 TEAE을 경험함.
  - 27.8%의 환자는 TEAE로 인하여 치료중지가 필요했고, 이 중 치료 관련 TEAE으로 인한 치료중단은 1건임.
  - Grade≥3 TEAE는 23.6%, SAE는 19.4%에서 보고되었고 이 중 1건은 치료와 관련된 것으로 간주됨.

○ **[eltrombopag 대조 3상, 조기종료]**[54] 18세 이상의 만성 면역 혈소판 감소증(cITP) 환자(n=22)[55]를 대상[56]으로 eltrombopag 대비 신청품의 유효성과 안전성 비교를 위한 무작위, 이중맹검, 3상 시험을 시행한 결과,

- [유효성 평가] 투여 8일차 혈소판 수의 중앙값은 신청품군 40.0×10^9/L, eltrombopag 25.0×10^9/L이었고 7일차 또는 8일차에 혈소판 수 ≥ 50×10^9/L 달성한 환자는 신청품군 5/11명, eltrombopag 4/11명이었음
- [안전성 평가] 신청품군 9명(75%), Eltrombopag 8명(72.7%)에서 치료와 관련된 TEAE가 보고됨. 치료군 각 3명에서 3등급 또는 4등급의 TEAE를 경험했으며, 신청품군 중 1명은 혈전 관련 TEAE 보고됨. 신청품군 6명, Eltrombopag 9명으로부터 1등급 또는 2등급 출혈 관련 이상반응이 보고됨.

54) Michael D. Tarantino et al. A phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial evaluating efficacy and safety of avatrombopag versus eltrombopag in ITP British Journal of Haematology 2023;202;pages 897-899.

55) 대상 환자 수(n=74, FAS) 및 중재 형태

구분	기간	시험군 (n=11)	Eltrombopag(n=11)
Core study	-계획기간: 6개월 -시험기간: 6주	Avatrombopag(매일 5~40mg)	매일 25~75mg

56) 대상환자 기준

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 18세 이상으로 ITP 진단 받은지 12개월 이상인 환자 • 두 번의 PLT 검사 평균 < 30×10^9/L • 이전에 ITP 관련 하나 이상의 치료를 받은 환자 • 골수이형성증후군이나 혈소판감소증의 다른 원인을 배제하기 위해 3년 이내에 ITP와 일치하는 골수 검사를 받았어야함	• 2차 TIP • 악성 빈혈 혹은 골수이형성증후군 등 • 동맥 또는 정맥 혈전증, 심혈관 질환 관련 고위험 인자 2개 이상 등	• Avatrombopag의 혈소판 평균은 13,000, Eltrombopag은 약 18,000이었음

※ 신청품과 대체약제간 간접비교 결과

○ **[네트워크 메타분석1]**[57] 18세 이상의 만성 ITP 환자를 대상[58]으로 TPO-RA 약제들의 효능 및 안전성을 비교하기 위해 RCT들에 대한 메타분석[59]을 수행한 결과,

- [선정 문헌[60]] 7개의 RTC(eltrombopag 1개, romiplostim 2개, fostamatinib 2개, avatrombopag 2개)가 포함됨.
  - baseline의 연령과 혈소판수의 중앙값 범위는 각각 41~57세, 14×10^9~24×10^9/L이었음

57) Piotr Wojciechowski et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Advances in Therapy 2021;Volume38;pages 3113-3128.

58)

study design: RCT (9주 미만은 제외됨)		
	포함기준	배제기준
Population	18세 이상의 Chronic ITP 환자	18세 미만, 아시아인만으로 이루어진 연구
Intervaentions	eltrombopag, romiplostim, fostamatinib, avatrombopag	EMA 승인되지 않은 약물
Comparators	위약 혹은 comparators 중 하나	비교대상이 없는 연구
Outcomes	• 혈소판 반응 기간 • 출혈에 대한 구조 치료 필요성 • concomitant ITP treatments 사용 감소 • Bleeding events • 사망 • 이상 반응 • 이상반응 총 횟수 • 치료 관련 이상반응 총 횟수 • 심각한 이상반응 총 횟수 • 간독성 등	-

59)

타당성 분석 및 이질성
- 모든 치료법에서 동일한 측정변수는 아래와 같음. ▪ 지속적 혈소판 반응 ▪ 구제요법의 필요성 ▪ WHO 2~4등급 출혈 사건 - fostamatinib: 병용 ITP 치료 감소에 대한 데이터 없음 - romiplostim: 간 기능 관련 검사 데이터가 이질적이고 한정적이어서 간독성에 대한 네트워크 비교가 제한됨 - 지속적 반응: 다른 임상시험과 FIT 1, FIT 2의 정의가 달랐으나, 모든 치료에서 비교가 가능할 정도로 비교적 유사했음. - 출혈 사건: 모든 치료법 간의 비교를 위해 WHO 2-4등급 출혈이 로미플로스팀 임상연구에서 보고된 2-5등급 출혈과 FIT 1, FIT 2의 중등도-중증 출혈과 동일한 것으로 가정함

60) 네트워크 메타분석에 포함된 연구문헌

시험	설계	중재 대 대조약	투여 요법	추적관찰 기간(주)	1차 지표
AVA-302	제3상, MC, DB, RCT	AVA(n = 32) vs PLC (n = 17)	20 mg QD	26	6개월 치료기간 동안 50×10^9/L 이상의 PC를 나타낸 주 수
AVA-305	제3상, MC, DB, RCT	AVA (n = 12) vs ELT (n = 11)	20 mg QD vs 50 mg QD	등록 미달로 인해 조기 종료됨 (6주)	6개월 치료기간 동안 국소 PC의 베이스라인 대비 변화
RAISE	제3상, MC, DB, RCT	ELT (n = 135) vs PLC (n = 62)	50 mg QD	30 (26 중재+4 추적관찰)	반응 비율[치료일마다; 제10, 14, 18, 22주; 치료 후 제1, 2주 및 제4주]
NCT00102323 (비장절제술 O)	제3상, MC, DB, RCT	ROM (n = 42) vs PLC (n = 21)	1 μg/kg	36 (24 중재 + 12 추적관찰)	치료 마지막 8주 동안 지속가능한 혈소판 반응 및 다른 혈소판 반응 매개변수
NCT00102336 (비장절제술 X)		ROM (n = 41) vs PLC (n = 21)			
FIT 1 FIT 2	제3상, MC, DB, RCT	FOS (n = 51) vs PLC(n = 25)	100 mg BID	24	안정 반응(제14주와 제 24주 사이에 마지막 6회 방문 중 4회 이상 방문)
AVA avatrombopag, BID twice a day, ELT eltrombopag, DB double-blind, FOS fostamatinib, MC multicenter, PC platelet count, PLC placebo, QD once a day, ROM romiplostim, RCT randomized controlled trial					

- [평가 결과[61]] 신청약제는 eltrombopag와 romiplostim 대비 모든 출혈사건에 있어서는 유의하게 우월한 결과를 보였고, 다른 지표 결과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
  - '모든 출혈사건'에 있어서 eltrombopag, romiplostim 대비 발생률 비율이 각각 0.38(95% CI: 0.19-0.75), 0.38(95% CI: 0.17-0.86)로 유의하게 낮았음.
  - '지속적 혈소판 반응'과 'ITP치료 병용약제 사용 감소'에서는 eltrombopag, romiplostim 대비 높은 odds ratio를 보였으나, 통계적 유의성은 달성하지 못함.
  - '구제요법 필요성'에서는 eltrombopag, romiplostim대비 더 높은 발생률 비율을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았음.
  - '출혈 사건(WHO 2-4등급)'에 있어서는 eltrombopag대비 낮은 발생률 비율을 보였고, romiplostim대비 더 높은 발생률 비율을 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았음.
- [안전성] 신청품군은 eltrombopag, fostamatinib, romiplostim대비 부작용 발생률에 있어서 유의한 차이가 없었음.

61)

측정변수	결과	AVA와의 비교 [95%CI]			
		PLC	ELT	ROM	FOS
지속적 혈소판 반응	오즈비	102.80 [3.87, NE]	7.06 [0.21, NE]	2.16 [0.03, NE]	9.10 [0.12, NE]
구제요법 필요성	발생률 비율	0.73 [0.15, 3.52]	1.61 [0.30, 8.57]	2.10 [0.39, 11.43]	1.97 [0.37, 10.55]
ITP치료 병용약제 사용 감소	오즈비	48.75 [1.34, NE]	16.08 [0.37, NE]	3.71 [0.06, NE]	No data
모든 출혈 사건	발생률 비율	0.34 [0.18, 0.66]	0.38 [0.19, 0.75]	0.38 [0.17, 0.86]	0.69 [0.28, 1.67]
출혈 사건 (WHO 2-4등급)	발생률 비율	0.50 [0.12, 2.02]	0.74 [0.20, 2.83]	1.13 [0.23, 5.63]	1.31 [0.24, 7.12]
이상반응	발생률 비율	0.63 [0.36, 1.10]	0.64 [0.36, 1.13]	0.63 [0.32, 1.25]	0.91 [0.46, 1.81]
중대한 이상반응	발생률 비율	2.09 [0.35, 12.30]	3.14 [0.49, 19.50]	No data	6.15 [0.86, 42.80]
간독성	발생률 비율	3.68 [0.19, 71.05]	1.98 [0.11, 36.13]	No data	0.26 [0.00, 41.05]

참고: 통계적으로 유의미한 결과는 파란색으로 표기
약어: AVA, avatrombopag; CI, confidence interval; ELT, eltrombopag; FOS, fostamatinib; PLB, placebo; ROM, romiplostim; NE, 측정불가
* WHO bleeding scale (grade 0, no bleeding; grade 1, petechiae; grade 2, mild blood loss; grade 3, gross blood loss; and grade 4, debilitating blood loss)

○ **[네트워크 메타분석2]**[62] 18세 이상의 ITP 환자를 대상[63]으로 TPO-RA 약제들의 유효성 및 치료와 연관된 이상반응의 발생률을 평가하기 위해 총 14건[64]의 RCT들(n=1,360)에 대한 메타분석을 진행한 결과,

- [평가 결과[65]] 모든 치료의 상대적 비교에서 신청품(OR, 89.27; 95%CI: 22.56-353.28), romiplostim(OR, 51.10; 95% CI: 11.72-222.81), eltrombopag(OR, 12.04; 95% CI: 7.56-19.18)이 위약보다 유의하게 더 나은 혈소판 반응을 나타냄
  - 혈소판 반응에서 신청품은 eltrombopag보다 유의미하게 더 나은 효과(OR, 7.42; 95% CI: 1.74-31.69)를 보였고, romiplostim대비 더 나은 수치를 보였으나(OR, 1.75; 95% CI: 0.23-13.10) 통계적으로 유의하지 않았음.
  - 신청품은 혈소판 반응률 SUCRA 값이 87.5로 가장 높았음.
- [안전성] TRAEs에서 신청품은 eltrombopag(OR, 0.39; 95% CI: 0.02-8.98) 및 romiplostim (OR, 0.57; 95% CI: 0.02-15.99)대비 더 낮은 수치를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, TRAEs SUCRA 값은 신청품이 37.0로 가장 낮았음.

---

62) Liu Y, et al. Efficacy and Incidence of Treatment-Related Adverse Events of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Study. Acta Haematologica [Internet]. 2023 Jun 5 [cited 2023 Nov 24];146(3):173-84

63)

	선정 기준	제외 기준
집단	ITP 성인(≧18세) 환자	다른 치료(rituximab 등)와 병용요법을 받는 환자
중재	avatrombopag, eltrombopag, romiplostim, hetrombopag, rh TPO 중 하나라도 포함	N/A
결과	다음 두 결과지표 중 최소 하나이상 포함 - 각 시험에서 정의된 혈소판 반응(PLT≧50×10^9/L) 달성 수 - 치료와 관련된 이상반응 수	N/A
시험설계	출판된 RCT	- 리뷰, 회의 요약, 서한 등 - 누락 또는 불완전한 정보의 임상

64) 총 14개의 문헌이 선택됨

연구	디자인	중재법	치료기간	피험자수
Jurczak et al., 2018	3상	AVA vs. PLC	6개월(D8)	49(32/17)
Kuter et al., 2008	3상	ROM vs. PLC	24주	145(83/42)
Mei et al., 2021		ELT vs. rhTPO	2주	96(48/48)
Bussel et al., 2014	2상	AVA vs. PLC	28일	20(15/5)
Cheng et al., 2011	3상	ELT vs. PLC	6개월	197(135/62)
Shirasugi et al., 2011	3상	ROM vs. PLC	12주	34(22/12)
Huang et al., 2018		ELT vs. PLC	6주	35(17/18)
Yang et al., 2016	3상	ELT vs. PLC	8주	155(104/51)
Tomiyama et al., 2012		ELT vs. PLC	6주	23(15/8)
Mei et al., 2021	3상	HET vs. PLC	10주	256(171/85)
Bussel et al., 2006		ROM vs. PLC	6주	21(17/4)
Bussel et al., 2007		ELT vs. PLC	6주	117(88/29)
Bussel et al., 2009		ELT vs. PLC	6주	114(76/38)
Hanny Al-Samkari and Nagalla, 2021	3상	AVA vs. PLC	6개월(D28)	49(32/17)
Hanny Al-Samkari and Nagalla, 2021	3상	AVA vs. PLC	6개월(D6)	49(32/17)

65) 메타분석에 포함된 측정변수
- 혈소판 반응: 혈소판 수가 50 x 10^9/L 이상
- 치료와 관련된 이상반응

○ **[네트워크 메타분석3]**[66] 18세 이상의 ITP 환자를 대상[67]으로 Targeted therapies간의 bleeding risk 감소를 비교하기 위해 RCT들에 대한 메타분석을 진행한 결과,

- [선정 문헌] 위약과의 9개의 RCT 선정 (신청품 위약대조 임상3상 포함). 모든 연구 대상은18세 이상의 PLT < 30 x 10^9/L 인 환자임.
- [1차 평가지표[68]] eltrombopag, fostamatinib, romiplostim, 신청품을 포함한 5개 RCT의 총 major bleeding은 위약군 대비 OR 0.43 (95% CI 0.21-0.91, p value = 0.01)였으며, 신청품은 OR 1.67(0.06-43.14)로 출혈경향은 증가시키나 통계적으로 유의하지 않았음.
- [2차 평가지표[69]] eltrombopag, fostamatinib, romiplostim, 신청품을 포함한 5개 RCT의 총 major bleeding은 위약군 대비 OR 0.66 (95% CI 0.45-0.97, p value = 0.04)였으며, 신청품은 OR 0.69(0.21-2.25)로 출혈경향은 감소시키나 통계적으로 유의하지 않았음.

66) Inbar Cohen et al. Targeted therapies for immune thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Hematology 2021;Volume100;pages 2879-2887.

67)

대상환자 특성
• baseline의 연령 중앙값 범위는 47~54세였고 PLT 중앙값의 범위는 16×10^9/L~20×10^9/L 이었음 • 대부분 환자 (ragnge: 50~63%)는 ITP 치료를 3개 이상 받았으며 치료 기간 범위는 43~120일이었음

68) 1차 평가지표: major bleeding(**WHO grade 3-4, moderate ~ severe한 bleeding events, severe한 bleeding events)

69) 2차 평가지표: minor bleeding, 이상반응, 심각한 이상반응, 치료 중단, 모든 사망률, PLT > 50×10^9/L

(5) 학회 의견

❶ 만성 간질환(Chronic liver disease, CLD)환자의 혈소판 감소증

○ 관련 학회[70]에 따르면, 혈소판 감소증이 있는 만성 간질환 환자의 출혈이 염려되는 다양한 시술에 예방적으로 시행하는 혈소판 수혈의 경우, 수혈 즉시 혈소판이 상승하여 응급 시술 전 고려할 수 있으나, 반복적으로 진행할 경우 면역 반응 및 감염, 복수/흉수의 합병증 위험 발생 가능성과 수혈 수급이 원활하지 않은 의료 상황을 고려하였을 때, 예정된 시술에서는 신청품을 사용하는 것이 임상적으로 유용하며, 또한 경구용 약제로서 투약이 편하고, 위약과 유사한 안전성을 보임

❷ 만성 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, ITP)

○ 관련 학회[71]에 따르면, 교과서 및 가이드라인에서 신청품은 romiplostim과 eltrombopag과 동등한 위치로 언급되고 있으며, eltrombopag과의 직접 비교에서 보인 높은 혈소판 반응율을 고려할 때 기존의 TPO-RA와 동등 또는 그 이상의 치료적 이익이 있을 것으로 고려된다는 의견임. 또한 편의성면에서는 신청품이 경구용이며 식이의 제한이 없기에 환자의 복약 순응도도 보다 높아질 것으로 기대됨

70) 대한간학회([redacted]), 대한혈액학회([redacted])

71) 대한혈액학회([redacted])

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 "❶ 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료" 및 "❷ 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장 절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료"에 허가 받은 약제로, ❶ 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료에 현행 치료법으로 혈소판 수혈, ❷ 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 eltrombopag, romiplostim 등이 급여되고 있는 점 등을 고려시, 대체 가능한 다른 치료법(약제 포함)이 있으므로, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 1월 24일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[339] Avatrombopag maleate 경구제 (품명: 도프텔렛정20밀리그램)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증 치료 1) 투여개시: 혈소판수 50,000/㎕ 미만 2) 투여기간: 예정된 시술을 받기 10~13일 전에 5일간 복용 나. 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자의 혈소판 감소증 치료 1) 투여대상: corticosteroid와 immunoglobulin에 불응인 환자 2) 투여개시 - 혈소판수 20,000/㎕ 이하 또는 - 혈소판수 20,000~30,000/㎕ 이더라도 임상적 의의가 있는 출혈(중추신경계질환, 위장관출혈, 안출혈 등)이 있는 경우 3) 투여중단 및 재치료 - 1일 최대 용량으로 4주간 투여 후에도, 투여개시 시점 대

	비 다음의 반응이 없을 경우 투여를 중단하고, 재치료는 인정하지 아니함. - 다 음 - • 혈소판수 20,000/㎕ 이하인 경우: 혈소판수가 20,000/㎕ 초과 • 혈소판수 20,000~30,000/㎕ 이더라도 임상적 의의가 있는 출혈(중추신경계질환, 위장관출혈, 안출혈 등)이 있는 경우: 임상적 의의가 있는 출혈이 멈추고 투여개시 당시 혈소판수보다 증가 4) 투여기간: 치료당 최대 6개월까지 인정함 ※ 허가사항 중 용법·용량 및 사용상의 주의사항(경고, 일반적 주의, 간장애 환자에 대한 투여 등)을 반드시 준수하여 투여하여야 함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A8국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

❶ 만성 간질환(Chronic liver disease, CLD) 환자의 혈소판 감소증

- NICE: 침습적 시술을 계획하고 있는 혈소판수 50 × 109/L 미만인 성인 만성 간질환 환자의 심각한 혈소판 감소증 치료에 허가 내 권고.
- SMC: 권고.
- CADTH, PBAC: 평가결과 없음.

❷ 만성 면역 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenia, ITP)

- NICE: 다른 치료(eg. corticosteroids, immunoglobulin)에 반응하지 않는 일차성 성인 만성 면역 혈소판 감소증에 대한 치료 옵션으로 허가 내 권고.

- SMC: 심각한 증상이 있는 ITP 또는 고위험 출혈이 있는 환자에 제한하여 사용하도록 권고(PAS; Patient Access Scheme).
- PBAC: 권고
- CADTH: 평가결과 없음.