

약제 요양급여의 적정성 평가결과

fostamatinib disodium hexahydrate (as fostamatinib 100, 150mg)
(타발리스정100,150밀리그램(포스타마티닙나트륨수화물), 제이더블유중외제약(주))

제형, 성분·함량:

- 1정 중 fostamatinib 100mg, 150mg

효능 · 효과

- 이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보파울라민, 로미플로스 팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료

약제급여평가위원회 심의일

2025년 제3차 약제급여평가위원회: 2025년 3월 6일

- 약제 급여기준소위원회 심의일: 2025년 1월 24일

※ 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

- 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
- “신청품은 “이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료”에 허가받은 약제로, 혈소판 반응 등에서 대체약제와 효과가 유사하나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■ 원/100mg/정, ■■■ 원/150mg/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 100%, ■■■ 원/100mg/정, ■■■ 원/150mg/정) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료”에 허가된 약제로 현재 eltrombopag, romiplostim 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.
- 임상적 유용성
 - 신청품은 “이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료”에 허가받은 약제로, 대식세포에 발현한 Fc γ 수용체를 매개로 하는 신호 전달을 억제하여 대식세포에 의한 혈소판 파괴를 저하시키고, B세포의 항혈소판 자가항체 생성을 억제하는 기전의 비장 티로신 키나아제 억제제(Spleen tyrosine kinase inhibitor)임.
 - 교과서1)2)에서 만성 면역 혈소판 감소증 환자에게 사용 가능한 2차 치료제 중 하나로 언급하고, 임상진료지침3)에서는 혈소판 감소증 치료의 subsequent treatment 약물 중 하나로 신청품을 언급함.

- [FIT1 + FIT2, 위약대조 3상]⁴⁾ 지속성 또는 만성 면역성 혈소판 감소증 성인 환자⁵⁾를 대상으로 신청품(n=101), 위약(n=49) 2:1 무작위 배정하여 신청품의 유효성, 안전성을 평가한 다기관⁶⁾, 이중눈가림, 위약 대조 3상 연구 결과,
 - (1차 유효성 평가변수) 24주차 stable response⁷⁾를 보인 환자의 비율은 신청품군에서 18%(18명/101명), 위약군 2%(1명/49명)로 신청품군에서 안정 반응을 보인 환자의 비율이 유의하게 높았음⁸⁾. (p=0.0003)
 - ✓ stable responder의 77%(14명/18명)은 14~24주 동안 6회 방문 모두에서 반응을 보였음.
 - (2차 유효성 평가변수) baseline platelet count < 15,000/uL이었던 환자⁹⁾가 12주차, 24주차 PLT \geq 30,000/uL이고, 적어도 20,000/uL 이상 증가를 달성한 비율로, 신청품 군에서 위약군 대비 더 높았음¹⁰⁾.
 - (post-hoc) overall response¹¹⁾, 반응시간¹²⁾, 반응에 따른 혈소판 수¹³⁾ 등을 분석함.
 - ✓ overall response는 신청품군에서 43%(43명/101명), 위약군 14%(7명/49명)로 신청품 군에서 유의하게 높았음. (p=0.0006)
 - ✓ 혈소판 수치 50,000/uL에 도달하는 시간의 중앙값은 overall responder 15일, stable responder 15.5일이었음.
 - ✓ (median platelet counts) stable responders 및 overall responders의 혈소판 수는 신 청품 투여 2주차에 증가하여 거의 모든 시점에서 50,000/uL 이상을 유지하였으며, 위 약군은 치료 기간 동안 50,000/uL 이하로 유지됨¹⁴⁾.
 - ✓ 24주 동안 혈소판 수의 중앙값은 stable responder 95,000/uL, overall responder 49,000/uL 이었음.
 - (subgroup 분석) 이전에 TPO-RA 치료를 받은 환자 47명 중 8명(17%)은 stable response를 보였음. 8명 모두 효과 부족으로 TPO-RA를 중단했었음.
 - (ITP 약제와 병용) baseline 14일 전까지 안정적인 용량으로 복용했던 ITP 약제¹⁵⁾는 병용투여를 허용하였으며, 70명(46%)의 환자가 동시 복용하였음. 이러한 동시 복용 약 물은 연구 참여 전에 효과가 나타날 가능성이 매우 높으므로 연구 결과에는 영향을 주 지 않았을 것이라 간주됨.
 - (출혈 관련 사건) 중등도/중증 출혈 관련 이상반응은 신청품군의 overall responder에 서 9%, stable responder에서 6% 발생함. (vs. 위약 16%) 심각한 출혈 관련 이상반응 은 신청품의 어떠한 반응군에서도 나타나지 않았고 위약에서 10% 발생함.
 - (구조 약물 사용) 신청품군에서 위약군보다 구조 약물을 덜 복용하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았음. (30% vs. 45%, P=0.07)
 - (안전성 평가) FIT1 및 FIT2 연구에서 신청품군의 83%, 위약군의 75% 환자가 이상반 응을 경험함.
 - ✓ 가장 흔한 이상반응은 설사(신청품군 31% vs. 위약군 15%), 고혈압(28% vs. 13%),

오심(19% vs. 8%), 혈기증(11% vs. 8%), ALT 증가(11% vs. 0%), AST 증가(9% vs. 0%)이었음.

- ✓ 전체 감염 발생은 신청품군에서 위약군 대비 빈번했지만(30% vs. 21%), 중등도 또는 중증 감염 발생률은 유사했음(8% vs. 6%).
 - ✓ 치료 중단으로 이어진 이상반응은 양군이 유사했음(10% vs. 8%).
 - ✓ 사망은 2명 발생함. (FIT1 위약군 1명, FIT2 신청품군 1명)¹⁶⁾
 - ✓ 혈전 색전증(thromboembolic event)은 발생하지 않았음.
- [3상 OLE 연장연구]¹⁷⁾ 위약대조 3상(FIT1 또는 FIT2)에서 24주 치료를 완료하였거나, 최소 12주간 치료를 완료하고 효과 부족으로 중단한 환자¹⁸⁾를 대상으로 신청품의 장기간 유효성과 안전성을 평가하기 위한 open-label 연장연구¹⁹⁾²⁰⁾를 수행한 중간 결과²¹⁾, (투여기간 최대 31개월)²²⁾²³⁾
- (유효성 평가변수) stable response, overall response 비율을 평가함.
 - ✓ stable response²⁴⁾를 보인 환자 비율은 18%(27명/146명)이었고, 이들의 혈소판 수치 중앙값은 89,000/uL (22,350–277,000)이었음.
 - ✓ overall response²⁵⁾를 보인 환자의 비율은 44%(64명/146명)이었고, 이들의 혈소판 수치 중앙값은 63,000/uL(14,500–277,000)이었음.
 - ✓ 이전 TPO-RA에 반응이 충분하지 않았던 환자 69명 중 24명(35%)에서 overall response를 보임. 반응을 보인 24명 중 14명은 지속적으로 혈소판 수치 \geq 30,000/uL 를 유지함.
 - (안전성 평가) 86%의 환자가 이상반응을 경험하였고, 가장 흔한 이상반응은 설사, 고혈압, 오심, 비출혈, ALT 증가였음.
 - ✓ 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도이었으며, 감량, 투여 중단, 약물 복용으로 관리 가능하였음.
 - ✓ 연장 연구 기간 동안 새롭게 보고되었거나 더 빈도가 높아진 독성(toxicities)이나 불내성(intolerabilities)은 발생하지 않음.
- [3상 OLE 5년 연장연구]²⁶⁾ Open-label 연장 연구의 5년²⁷⁾²⁸⁾ 결과로, 신청품의 장기 유효성, 안전성 및 Thromboembolic event 발생률을 평가함.
- (유효성 평가변수) 설정된 threshold(혈소판 수 \geq 50,000/uL 또는 \geq 30,000/uL)를 달성한 환자의 비율, 구조요법을 받은 환자의 비율로,
 - ✓ 1번 이상 혈소판 수치 \geq 50,000/uL를 달성한 환자는 54%(79명/145명)이었고, 64명 (44%, 64명/145명)은 12주까지 혈소판 수가 50,000/uL를 초과하였음.
 - ✓ 1번 이상 혈소판 수치 \geq 30,000/uL를 달성한 환자는 70%(101명/145명)이었고, 91명 (63%, 91명/145명)은 12주까지 혈소판 수가 30,000/uL를 초과하였음.
 - ✓ 혈소판 30,000/uL 초과이면서, 12주차까지 50,000/uL를 달성하지 못한 37명의 환자는

30,000/uL~50,000/uL 사이에서 안정화 되는 경향을 보였음.

- ✓ 44명(31%)의 환자는 baseline platelet 수치가 매우 낮았고(median 5,000/uL), 치료로 인한 이득이 없거나 제한적²⁹⁾이었으며, 대개 6개월 이내 투여를 중단하였음.
- ✓ 61명(41.8%)의 환자가 구조요법을 받았음.
- (안전성, thromboembolic event) 5년간 신청품을 투여 받은 환자 146명 중 1명(0.7%)에게서 thromboembolic event가 발생하였음.
- ✓ 87%(127명/146명)의 환자가 혈전증(thrombosis) 위험인자를 가지고 있었고, 85명(58%)은 여러 개의 위험인자를 가지고 있었음. (median 2: range 0-7)
- (안전성, 그 외 이상반응) 89% 환자에서 이상반응이 보고되었고, 69%는 경증~중등도이었음. 연장연구 기간 동안 부작용 발생이 증가하거나, 새롭게 발견된 이상반응은 없었음.
 - ✓ 가장 흔한 이상반응은 설사, 고혈압, 오심, 비출혈이었고, 10%의 환자에서 ALT가 증가함.
 - ✓ 치료 관련 이상반응으로 13명(9%)의 환자가 용량을 감량하였고, dose interruption은 24명(16%)의 환자에서 발생함.
 - ✓ 4건의 사망³⁰⁾ 중 치료와 관련된 것으로 평가된 건은 없었음.
- [네트워크 메타분석]³¹⁾ corticosteroids에 적절히 반응하지 않는 만성 ITP 환자의 치료로 eltrombopag, romiplostim, fostamatinib(신청품)과 비교하여 avatrombopag의 유효성 및 안전성을 평가한 네트워크 메타분석 결과,
 - (선정 기준)³²⁾ 18세 이상의 만성 ITP 환자를 대상으로 eltrombopag, romiplostim, fostamatinib(신청품), avatrombopag을 투여하고 위약 또는 비교 약제 중 하나와 비교하여 혈소판 반응까지 기간, 구조요법 필요성, 병용 약제의 사용 감소, 출혈 사건 발생률, 사망, 이상 반응 등을 평가한 RCT 연구로 7개 연구³³⁾가 선정됨.
 - (평가 결과) 모든 출혈사건 발생률 이외 유의한 차이가 관찰되지 않았음.
 - ✓ ‘모든 출혈사건 발생률’에서 avatrombopag은 eltrombopag, romiplostim 대비 유의하게 낮은 결과를 보고하였고, 신청품(fostamatinib)과는 유의한 차이를 보이지 않았음.
 - ✓ ‘지속적 혈소판 반응’, ‘구조요법 필요성’, ‘출혈사건(WHO 2-4등급)’, ‘부작용 평가’에서 avatrombopag은 모든 치료제(fostamatinib 포함) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
 - ✓ ‘ITP 병용약제 사용 감소’에서 avatrombopag은 eltrombopag, romiplostim 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었음. (fostamatinib은 ITP 병용약제 감소에 대한 데이터가 없어 평가되지 않음.)
- 관련 학회³⁴⁾에서는 신청품은 혈소판 파괴를 억제하는 새로운 기전의 약으로 혈소판 생성을 촉진하는 기전인 TPO-RA에서 발생할 수 있는 혈전증 우려가 적은 장점이 있으며, 위약 대조 임상을 통해 안전성 및 유효성을 확인하였고, 메타 분석에서도 대체약제 대비 유사함이 확인되므로 2차 약제로 급여 적정성이 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 eltrombopag, romiplostim을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 교과서, 임상진료지침, 임상연구 결과 등을 고려 시, 신청품은 대체약제 대비 효과가 유사하므로 투약비용 비교 대상에 해당함.
- 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED]원/일으로, 대체약제 가중 1일 소요비용 [REDACTED]원/일* 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 신청품의 단위비용은 [REDACTED]원/100mg/정, [REDACTED]원/150mg/정이고,
 - 약가협상생략 기준금액³⁵⁾은 [REDACTED]원/100mg/정, [REDACTED]원/150mg/정임.

* 대체약제 중 [REDACTED]

[REDACTED], 유사 심의사례를 고려하여 [REDACTED]

[REDACTED]을 적용하여 대체약제의 가중평균가를 산출함.

○ 재정 영향³⁶⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량³⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁸⁾ 1차년도 약 [REDACTED]원, 3차년도 약 [REDACTED]원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원 증가될 것으로 예상됨³⁹⁾.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상사용량⁴⁰⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

* 신청품의 대상 환자 수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

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

References

- 1) Goldman-Cecil Medicine, 27e(2023). Chapter 158. Thrombocytopenia
- 2) Hematology: Basic Principles and Practice, 8e(2023). Chapter 129, Diseases of Platelet Number: Immune Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia, and Posttransfusion Purpura
- 3) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia by the American Society of Hematology (2019)
- 4) Bussel J, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):921-930.
- 5) (등록기준) 18세 이상의 적어도 3개월 동안 primary ITP를 앓고 있는 환자, 연구 참여 전 3개월 이내에 3회 이상 평균 혈소판 수치가 < 30,000/uL 이어야함(구조 요법을 제외하고는 35,000을 넘는 수치는 없어야함), 이전에 ITP에 관련 1개 이상의 치료를 받은 환자, Kamofsky score \geq 70 인 환자
- 6) FIT1: 2014.7.~2016.4. 환자 등록, 호주, 캐나다, 덴마크, 헝가리, 이탈리아, 네덜란드, 영국, 미국(8 개 국가 35개 센터), FIT2: 2015.1.~2016.8. 환자 등록, 오스트리아, 불가리아, 체코, 독일, 노르웨이, 폴란드, 루마니아, 스페인, 미국(9개 국가 23개 센터)
- 7) stable response: 구조요법 없이 14~24주 사이 6번 방문 중 4번 이상 혈소판 수치 \geq 50,000/uL
- 8) 24주차 stable response 비율(%)

구분	24주차 stable response 비율(%)		
	FIT 1	FIT 2	POOLED
신청품군	9/51명 (18%)	9/50명 (18%)	18/101명 (18%)
위약군	0/25명 (0%)	1/24명(4%)	1/49명 (2%)
P value	p= 0.026	p= 0.152	p= 0.0003

9) more severe thrombocytopenia

10) 2차 유효성 평가 결과

구분	pooled analysis	
	12주	24주
신청품군	10/47명 (21%)	7/47명 (15%)
위약군	1/21명 (5%)	0/21명 (0%)

- 11) overall response: 첫 12주 이내 1번 이상 혈소판 수치 \geq 50,000/uL
- 12) time to response
- 13) overall or stable response and none
- 14) median platelet count over 24 weeks: 위약군 17,500/uL, fostamatinib non-responder 14,000/uL, fostamatinib responder 52,000/uL (Figure 1C)
- 15) 59명(39.3%) corticosteroids, 5명(3.3%) immunoglobulins, 7명(4.7%) azathioprine, 2명(1.3%) danazol 복용
- 16) FIT1 연구의 위약군 1명이 패혈증으로 사망하였고, FIT2 연구의 신청품군 1명이 DAY19에 형질 세포 클수종(plasma cell myeloma)으로 신청품 투여를 중단하였고 71일 뒤 사망하였음.
- 17) Bussel JB, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019 May;94(5):546-553.
- 18) OLE 전환 당시 혈소판 수치가 50,000/uL 이상인 경우 이전 연구와 동일한 용법·용량으로 투여 함. FIT1,2 non-responders는 신청품 100mg BID로 4주 투여 후 혈소판 수와 내약성에 따라 150mg BID로 증량
- 19) FIT3에서 신청품 투여 환자 수는 123명임. (신청품군 102명 중 79명이 신청품을 지속투여하고,

위 약군이었던 48명 중 44명이 신청품으로 전환하였음.)

- 20) OLE study의 123명을 포함하여 FIT1, 2, 3에서 신청품을 투여 받은 전체 환자 146명에 대한 결과를 분석함.
- 21) 해당 문헌 data cutoff: 2017.4.14.
- 22) 3상 연구(FIT1, FIT2) 환자 등록기간: 2014.7.~2016.8., 공개표지 연장연구(OLE, FIT3): 2014.10. 환자 등록 시작
- 23) median duration of treatment: 6.7개월
- 24) stable response: 신청품 치료 후 첫 3개월 동안 1회 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 이고, 이후 2~3개월마다 방문 시, 구조요법 없이 혈소판 수치 $\geq 50,000/\mu\text{L}$
- 25) 신청품 치료 후 첫 3개월 동안 1회 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/\mu\text{L}$
- 26) Cooper N, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021 Apr 30;12:20406207211010875.
- 27) data cutoff: 2019.12.
- 28) 임상 3상과 연장연구에서 신청품을 투여한 환자는 146명으로 신청품 노출은 총 229.4인년 (patient-year)이었고 평균 노출기간(mean duration of fostamatinib exposure)은 19개월(범위 1~61.7개월)이었음.
- 29) limited/no benefit from treatment
- 30) 폐렴, 패혈증, plasma cell myeloma, 심내막염(endocarditis)
- 31) Wojciechowski P, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2021 Jun;38(6):3113-3128.
- 32) 제외기준: 18세 미만, 아시안으로만 이루어진 연구, EMA 승인이 되지 않은 약제, 혈소판 수치 결과만 있는 연구, 비교 대상이 없는 연구, 투여기간이 9주 미만, non-RCT는 제외하였음
- 33) 7개의 RCT(eltrombopag 1개, romiplostim 2개, fostamatinib 2개, avatrombopag 2개)
- 34) 대한혈액학회([REDACTED])
- 35) 신청품은 새로운 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중 평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 100% 금액임.
- 36) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 37) 제약사 제출 예상 사용량

합량	1차년도	2차년도	3차년도
100mg	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정
150mg	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정

- 38) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 \times 신청약가
- 39) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) \times 제약사 제출 예상 사용량
- 40) 제약사 제출 예상 사용량

합량	1차년도	2차년도	3차년도
100mg	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정
150mg	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정	[REDACTED] 정