

티발리스정100,150밀리그램(포스타마티닙나트륨수화물)(제이더블유중외제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 fostamatinib 100mg, 150mg
제형 및 성상	100mg: 연한 황적색의 원형 필름코팅정 150mg: 연한 황적색의 타원형 필름코팅정
효능·효과	이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스티움 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료
용법·용량	<p>이 약은 혈액 질환 치료에 충분한 경험이 있는 의사가 치료를 시작하고 감독해야 한다.</p> <p>1. 권장용량 권장 시작 용량은 포스타마티닙으로서 100mg 1일 2회이다. 이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.</p> <p>권장 시작 용량을 4주 이상 투여해도 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$) 이상으로 증가하지 않을 경우 150mg 1일 2회로 증량한다. 출혈 위험을 감소하기 위해 혈소판 수가 최소 $50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$)에 도달 및 유지할 수 있는 가장 낮은 용량을 투여한다.</p> <p>이 약의 최대 용량은 150mg 1일 2회이다. 이 약 투여를 놓친 경우, 환자에게 다음 예정된 투여 시간에 처방된 용량을 복용할 수 있도록 한다.</p> <p>2. 모니터링 이 약은 투여 시작 전에 아래의 검사 결과를 확보하고, 이 약을 투여하면서 지속적으로 평가한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈소판 수가 적어도 $50 \times 10^9/L$ 이상으로 안정될 때까지 2주마다 혈소판 수와 중성구 수를 포함하여 일반 혈액검사(CBC검사)를 실시하고 안정된 후에는 정기적으로 일반 혈액검사(CBC검사)를 실시한다. • 이 약 투여로 인해 혈압 상승이 나타나는 경우가 있으므로 혈압이 안정될 때까지는 2주마다 혈압을 측정하고 안정된 후에는 정기적으로 측정한다. • 이 약 투여로 인해 간 기능 장애가 나타나는 경우가 있으므로 2주마다 AST, ALT 및 빌리루빈 등의 간기능 검사를 실시하고 안정된 후에는 정기적으로 간기능 검사를 실시한다. <p>(중략)</p> <p>4. 투여 중단 이 약을 12주간 투여에도 불구하고, 임상적으로 유의한 출혈을 막을 수 있을 정도로 혈소판 수가 증가하지 않는다면 이 약의 투여를 중단한다</p>
의약품 분류	339(기타 혈액 및 체액용약), 전문의약품, 희귀의약품
품목허가일	2025년 1월 20일

(1) 대상 질환의 특성

○ 면역 혈소판 감소증 (Immune thrombocytopenia, ITP)

- (정의) 면역 혈소판 감소증은 혈소판 파괴와 혈소판 생성 장애를 수반하는 일종의 자가면역 질환으로 비정상적인 혈소판 감소로 피부에 점출혈과 특징적인 자색반이 생김¹⁾. 혈액 내에는 혈소판이 1uL 당 15만 개에서 40만 개가 존재하며, 10만 개 이하인 경우를 임상적으로 의미 있는 혈소판 감소증으로 정의함²⁾.
- 면역혈소판감소증이 1년 이상 유지되는 경우 만성 면역혈소판감소증으로 정의하는데 소아의 경우 일시적으로 생겼다가 회복하는 급성 면역혈소판 감소증이 흔한 반면, 성인에서는 만성 혈소판감소증이 더 많음. 발병률은 나라마다 다양한데 우리나라는 성인의 경우 매년 10만 명당 1~12명 정도 발병하고, 성인의 경우 20~40세에 잘 생기지만, 모든 연령에서 발생 가능하고 여자에서 발생 빈도가 높음.
- (진단) 면역성 혈소판 감소증의 진단은 보통 혈소판 감소증을 동반하는 다른 질환들, 약제, 재생불량빈혈이나 골수형성이상증후군과 같은 다른 질환들을 배제함으로써 이루어짐. 배제 진단은 국내에서만 아니라 국제적인 진단법으로 사용하고 있음. 혈액검사에서는 적혈구와 백혈구의 수치는 정상 범위를 유지하며 혈소판만 감소되어 있으며, 다른 혈액질환을 감별하는데 말초혈액 도말검사(혈액 속 혈구의 크기와 모양을 관찰하는 검사)가 도움이 되며, 다른 질환 감별을 위해 골수검사를 시행하기도 함³⁾.
- (치료)⁴⁾ 면역 혈소판 감소증 환자의 치료 목적은 혈소판 수치를 정상으로 회복시키는 것이 아니라 출혈의 위험을 최소화 하는 것임. 혈소판 수치가 30,000/uL 이상으로 유지되는 경우에는 자연적으로 출혈이 생길 가능성이 낮으므로 특별한 치료 없이 주기적인 관찰만 할 수도 있음.
 - 1차 치료에는 스테로이드가 표준요법으로 사용됨. 일반적으로 프레드니손 체중 당 0.5~2mg을 매일 사용하며, 2~4주 치료 후에 서서히 감량하면서 중단하게 되는데 60~70% 환자에서 효과가 있음. 스테로이드에

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

2) 대한혈액학회, 환우과 가족을 위한 혈액 질환 소개서: 면역 혈소판 감소증, 제2판(2018)

3) 대한혈액학회, 환우과 가족을 위한 혈액 질환 소개서: 면역 혈소판 감소증, 제2판(2018)

4) YH Park, et al. Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts recommendations. Blood Res. 2022 Mar 31;57(1):20-28.

장기간 노출되는 것을 피하기 위해 덱사메타손 40mg을 4일간 사용하고 효과가 없는 경우 반복하는 방법도 1차 치료로 사용됨.

- 출혈, 수술 등으로 혈소판을 빨리 회복시켜야 할 경우나 스테로이드를 사용할 수 없는 경우 정맥 내 면역글로불린 치료를 시행함. 면역글로불린은 체중 당 2g을 2~5일간 나누어서 투여함. 효과가 빨리 나타나고 70% 정도에서 반응을 보이지만 대개 3~4주 정도 지속되어 효과가 일시적임.
- TPO(thrombopoietin)는 혈소판 생성을 자극하는 물질로 간에서 주로 만들어짐. 최근 TPO-RA(thrombopoietin receptor agonists)가 개발되어 사용되고 있는데 eltrombopag은 매일 25~50mg을 공복에 복용하며 romiplostim은 체중 당 1ug 용량으로 시작하여 매주 피하 주사하며 혈소판 수치가 회복되는 정도에 따라 증량하거나 중단할 수 있음.
- 스테로이드나 TPO-RA 치료에 효과가 없는 경우 환자에 따라서는 혈소판이 파괴되는 장소인 비장을 제거하는 비장절제술이 도움이 될 수 있음. 비장절제 후 패혈증의 위험이 증가하기 때문에 수술 전에 피막형세균에 대한 예방접종이 필요함.

(2) 약제 특성⁵⁾

- 신청품은 “이전 치료(예: 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보박올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료”에 허가받은 약제로 혈소판이 파괴되는 것을 억제하는 새로운 기전의 약제임.
- 신청품은 생체 내에서 활성체인 R406으로 대사되어 비장 티로신 키나아제를 억제함. 비장 티로신 키나아제 억제는 대식세포에 발현한 Fcγ수용체를 매개로 하는 신호 전달을 억제하여 항혈소판 자가항체가 결합된 대식세포에 의한 혈소판 파괴를 저하시킴. 또한 B세포에서 비장 티로신 키나아제 신호의 활성화를 저해함으로써 R406은 B세포의 항혈소판 자가항체 생성을 억제함.

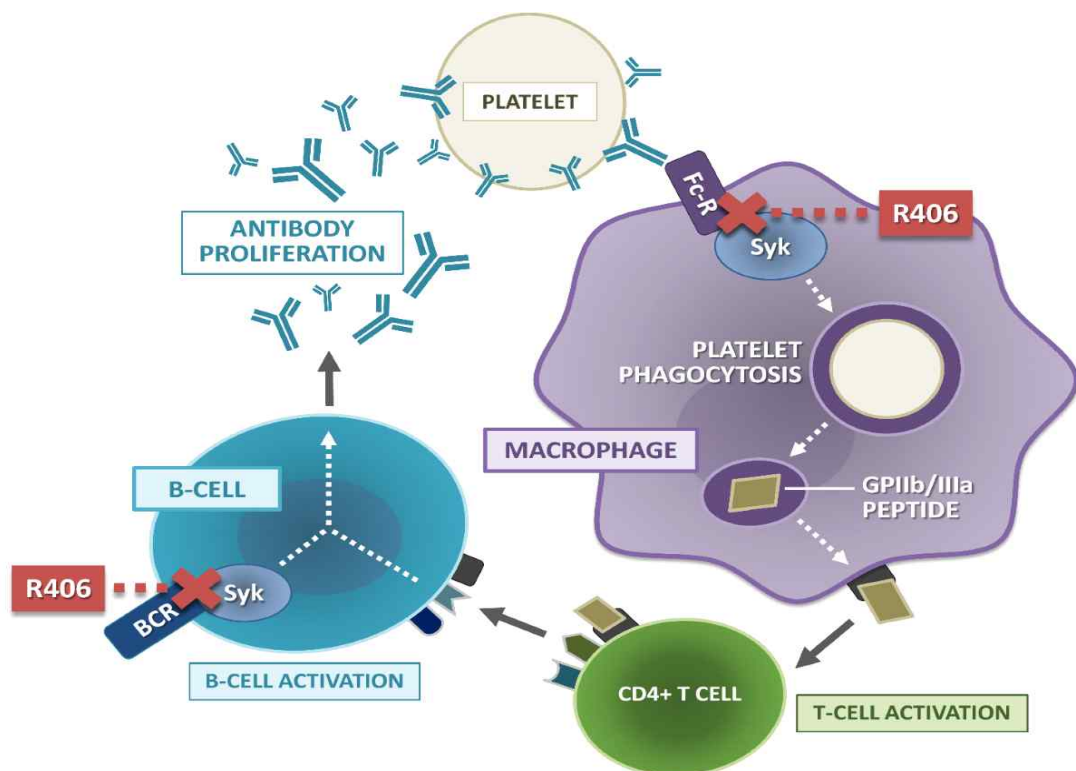


그림. Fostamatinib의 작용기전 (자료원: Paik J. Drugs. 2021 Jun;81(8):935–943.)

5) 신청품 식약처 허가> 12. 전문가를 위한 정보 > 1) 약리작용 정보

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁶⁾⁷⁾에서 만성 면역 혈소판 감소증 환자에게 사용 가능한 2차 치료제 중 하나로 언급하고, 임상진료지침⁸⁾에서는 혈소판 감소증 치료의 subsequent treatment 약물 중 하나로 신청품을 언급함. 미국 혈액학회 가이드라인⁹⁾¹⁰⁾에서는 12개월 이상 지속되는 ITP 환자에게 rituximab, 비장절제술, TPO-RAs를 환자 특성, 선호도를 반영하여 선택하도록 권고함. 신청품 관련하여 임상 연구가 추가되었지만, 대부분 여러 약물에 실패한 환자를 대상으로 했다는 점에서 2차 치료제로서의 역할은 한계가 있다고 언급하고 있음.

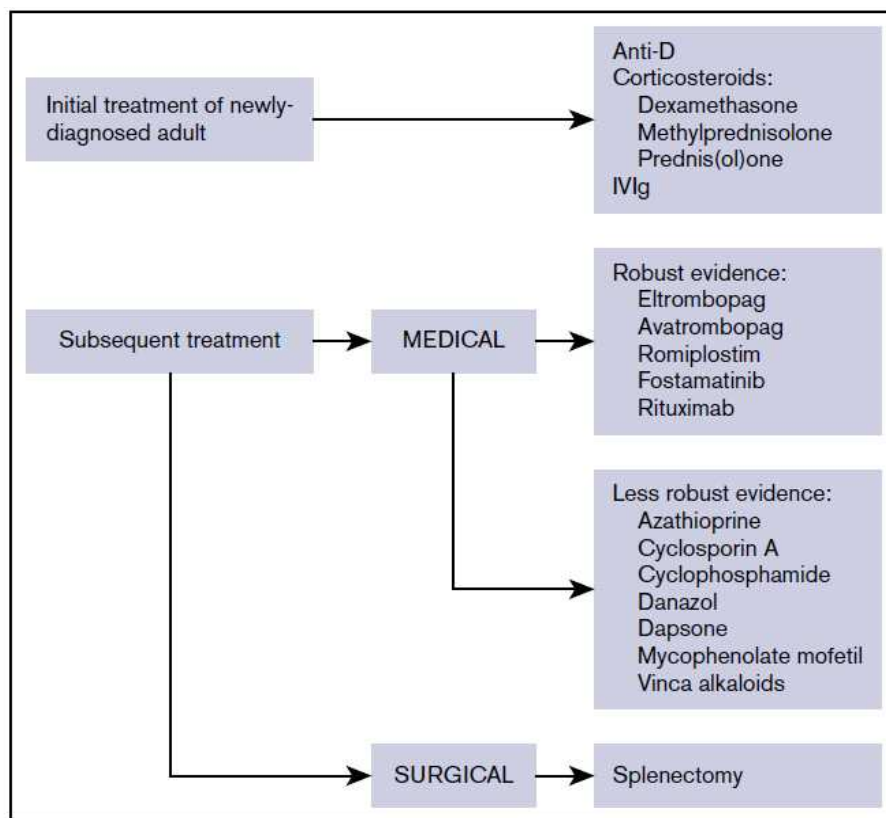


Figure 1. Overview of therapies for the treatment of adult ITP. The evidence available for medical therapies is indicated.

그림. 성인 ITP 환자의 치료

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

6) Goldman-Cecil Medicine, 27e(2023). Chapter 158. Thrombocytopenia

7) Hematology: Basic Principles and Practice, 8e(2023). Chapter 129, Diseases of Platelet Number: Immune Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia, and Posttransfusion Purpura

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

9) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

10) The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2024 Jul 9;8(13):3578-3582.

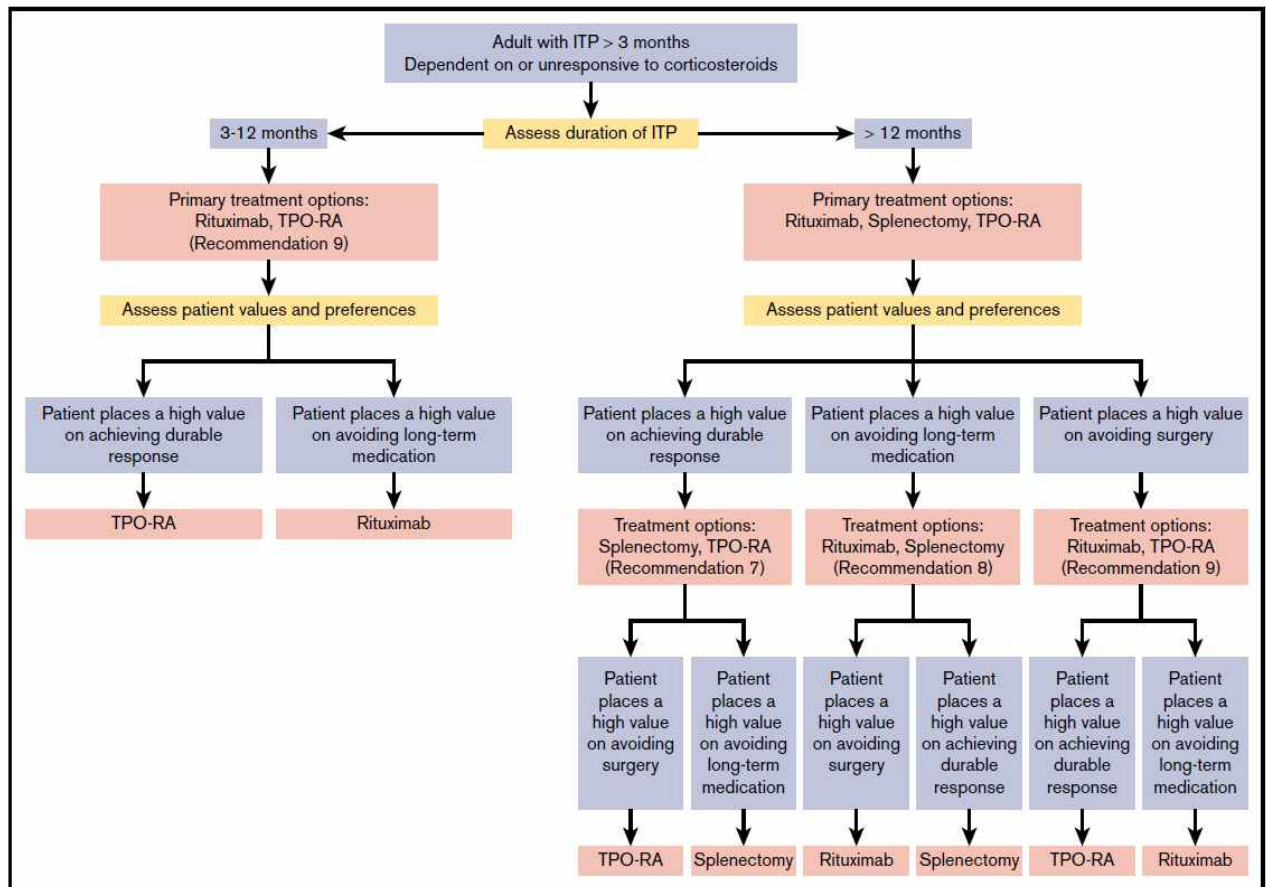


Figure 1. Algorithm for the selection of second-line therapy in adults with ITP. Selection of second-line therapy in adults with ITP should be individualized based on duration of disease and patient values and preferences. Other factors that may influence treatment decisions include frequency of bleeding sufficient to require hospitalization or rescue medication, comorbidities, compliance, medical and social support networks, cost, and availability of treatments. Patient education and shared decision-making is encouraged. Patient characteristics are shown in blue boxes, actions in yellow boxes, and treatment options in red boxes. Numbered recommendations corresponding to each treatment option are provided.

그림. 성인 ITP 환자의 2차 치료 선택 알고리즘 (자료원: ASH guideline, 2019)

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 허가 임상문헌 1편 및 연장 연구 2편과 네트워크 메타분석 1편을 검토함.
- [FIT1 + FIT2, 위약대조 3상]¹¹⁾ 지속성 또는 만성 면역성 혈소판 감소증 성인 환자¹²⁾를 대상으로 신청품(n=101), 위약(n=49) 2:1 무작위 배정하여 신청품의 유효성, 안전성을 평가한 다기관¹³⁾, 이중눈가림, 위약 대조 3상 연구 결과,
 - (1차 유효성 평가변수) 24주차 stable response¹⁴⁾를 보인 환자의 비율은 신청품군에서 18%(18명/101명), 위약군 2%(1명/49명)로 신청품군에서 안정 반응을 보인 환자의 비율이 유의하게 높았음. (p=0.0003)
 - stable responder의 77%(14명/18명)은 14~24주 동안 6회 방문 모두에서 반응을 보였음.

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 ¹⁵⁾	p= 0.0003

- (2차 유효성 평가변수) baseline platelet count < 15,000/uL이었던 환자¹⁶⁾가 12주차, 24주차 PLT ≥ 30,000/uL이고, 적어도 20,000/uL 이상 증가를 달성한 비율로, 신청품군에서 위약군 대비 더 높았음.

11) 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.

12) (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* ≥ 70

* Kamofsky score: 환자의 신체 기능적 상태와 일상생활 활동을 수행하는 능력을 측정하는 도구
 100점: 정상
 90점: 정상적 활동 가능. 사소한 질병의 증상이 있음
 80점: 노력을 하면 정상적 활동 가능. 질병 관련 일부 증상이 있음
 70점: 정상적인 활동을 수행하거나 일을 할 수 없음
 (중략)
 10점: 임종 단계, 치명적
 0점: 사망

13) FIT1: 2014.7.~2016.4. 환자 등록, 호주, 캐나다, 덴마크, 헝가리, 이탈리아, 네덜란드, 영국, 미국(8개 국가 35개 센터)

FIT2: 2015.1.~2016.8. 환자 등록, 오스트리아, 불가리아, 체코, 독일, 노르웨이, 폴란드, 루마니아, 스페인, 미국(9개 국가 23개 센터)

14) stable response: 구조요법 없이 14~24주 사이 6번 방문 중 4번 이상 혈소판 수치 ≥ 50,000/uL

15) FIT2의 결과만 분석하였을 때는 통계적 유의성을 입증하지 못함.

16) more severe thrombocytopenia

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

– (post-hoc) overall response¹⁷⁾, 반응시간¹⁸⁾, 반응에 따른 혈소판 수¹⁹⁾ 등을 분석함.

- overall response는 신청품군에서 43%(43명/101명), 위약군 14%(7명/49명)로 신청품군에서 유의하게 높았음. ($p=0.0006$)

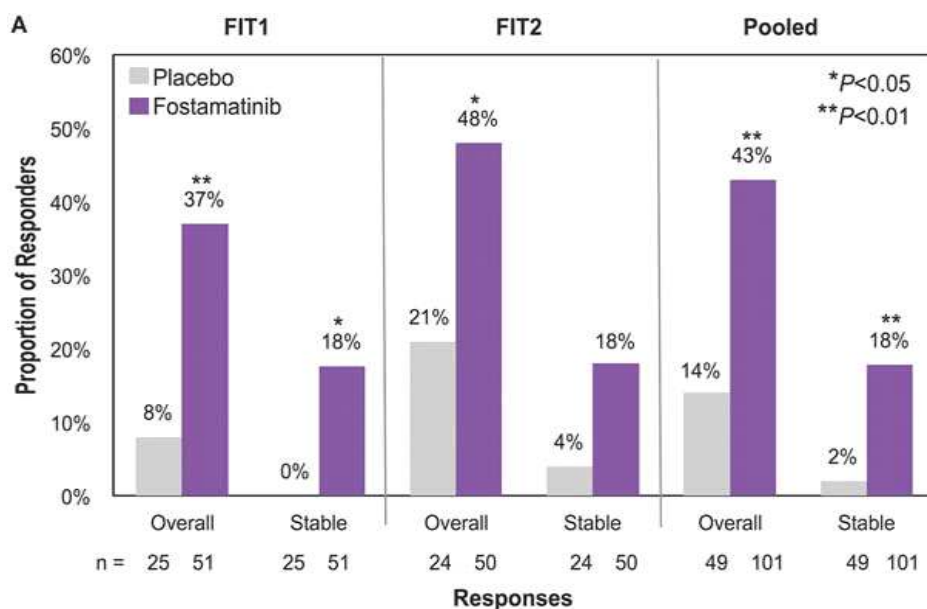


그림. (A) 혈소판 반응 (FIT1, FIT2, pooled populations)

stable response 또는 overall response를 달성한 환자의 비율

- 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 신청품 투여 2주차에 증가하여 거의 모든 시점에서 50,000/uL 이상을 유지하였으며, 위약군은 치료 기간 동안 50,000/uL 이하로 유지됨²⁰⁾.
- ✓ 24주 동안 혈소판 수의 중앙값은 stable responder 95,000/uL, overall responder 49,000/uL 이었음.

17) overall response: 첫 12주 이내 1번 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/uL$

18) time to response

19) overall or stable response and none

20) median platelet count over 24 weeks: 위약군 17,500/uL, fostamatinib non-responder 14,000/uL, fostamatinib responder 52,000/uL (Figure 1C)

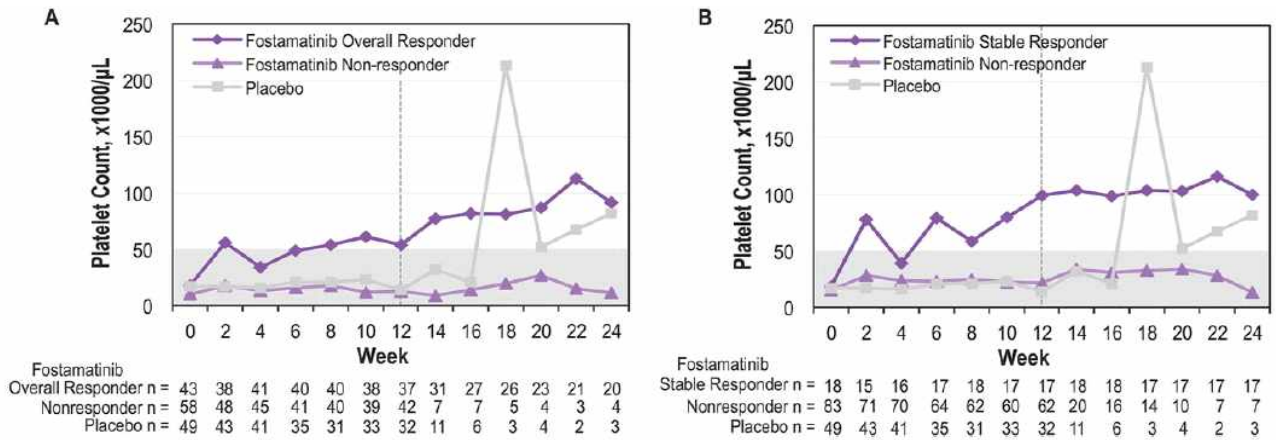


그림. 혈소판 수 (A) overall responder, (B) stable responder
(점선: 12주 cutoff time for response)

- (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 약제²¹⁾는 병용투여를 허용하였으며, 70명(46%)의 환자가 동시 복용하였음. 이러한 동시 복용 약물은 연구 참여 전에 효과가 나타날 가능성이 매우 높으므로 연구 결과에는 영향을 주지 않았을 것이라 간주됨.
- (출혈 관련 사건) 중등도/중증 출혈 관련 이상반응은 신청품군의 overall responder에서 9%, stable responder에서 6% 발생함. (vs. 위약 16%) 심각한 출혈 관련 이상반응은 신청품의 어떠한 반응군에서도 나타나지 않았고 위약에서 10% 발생함.

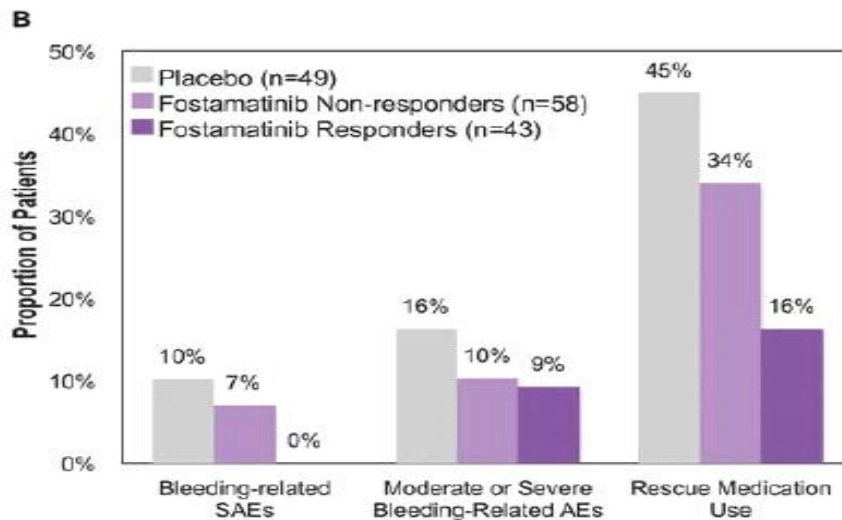


그림. (B) Bleeding related events and rescue medication use

- (구조 약물 사용) 신청품군에서 위약군보다 구조 약물을 덜 복용하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았음. (30% vs. 45%, P=0.07)

21) 59명(39.3%) corticosteroids, 5명(3.3%) immunoglobulins, 7명(4.7%) azathioprine, 2명(1.3%) danazol 복용

- (안전성 평가) FIT1 및 FIT2 연구에서 신청품군의 83%, 위약군의 75% 환자가 이상반응을 경험함.
 - 가장 흔한 이상반응은 설사(신청품군 31% vs. 위약군 15%), 고혈압(28% vs. 13%), 오심(19% vs. 8%), 현기증(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)²²⁾
 - 혈전 색전증(thromboembolic event)은 발생하지 않았음.
- [3상 OLE 연장연구]²³⁾ 위약대조 3상(FIT1 또는 FIT2)에서 24주 치료를 완료하였거나, 최소 12주간 치료를 완료하고 효과 부족으로 중단한 환자²⁴⁾를 대상으로 신청품의 장기간 유효성과 안전성을 평가하기 위한 open-label 연장연구²⁵⁾²⁶⁾를 수행한 중간 결과²⁷⁾, (투여기간 최대 31개월)²⁸⁾²⁹⁾
 - (유효성 평가변수) stable response, overall response 비율을 평가함.
 - stable response³⁰⁾를 보인 환자 비율은 18%(27명/146명)이었고, 이들의 혈소판 수치 중앙값은 89,000/uL (22,350-277,000)이었음.
 - overall response³¹⁾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.

22) FIT1 위약군 1명: 폐혈증, FIT2 신청품군 1명: DAY19에 형질세포 골수종(plasma cell myeloma)으로 신청품 투여를 중단하였고 71일 뒤 사망

23) 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.

24) OLE 전환 당시 혈소판 수치가 50,000/uL 이상인 경우 이전 연구와 동일한 용법·용량으로 투여함. FIT1,2 non-responders는 신청품 100mg BID로 4주 투여 후 혈소판 수와 내약성에 따라 150mg BID로 증량

25) FIT3에서 신청품 투여 환자 수는 123명임. (신청품군 102명 중 79명이 신청품을 지속투여하고, 위약군이었던 48명 중 44명이 신청품으로 전환하였음.)

26) OLE study의 123명을 포함하여 FIT1, 2, 3에서 신청품을 투여 받은 전체 환자 146명에 대한 결과를 분석함.

27) 해당 문헌 data cutoff: 2017.4.14.

28) 3상 연구(FIT1, FIT2) 환자 등록기간: 2014.7.~2016.8.
공개표지 연장연구(OLE, FIT3): 2014.10. 환자 등록 시작,

29) median duration of treatment: 6.7개월

30) stable response: 신청품 치료 후 첫 3개월 동안 1회 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/uL$ 이고, 이후 2~3개월마다 방문 시, 구조요법 없이 혈소판 수치 $\geq 50,000/uL$

31) 신청품 치료 후 첫 3개월 동안 1회 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/uL$

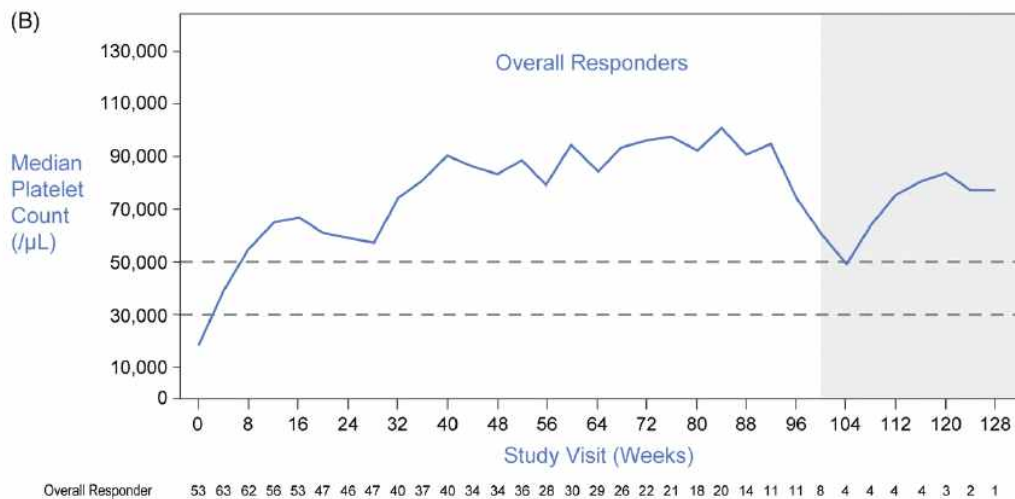
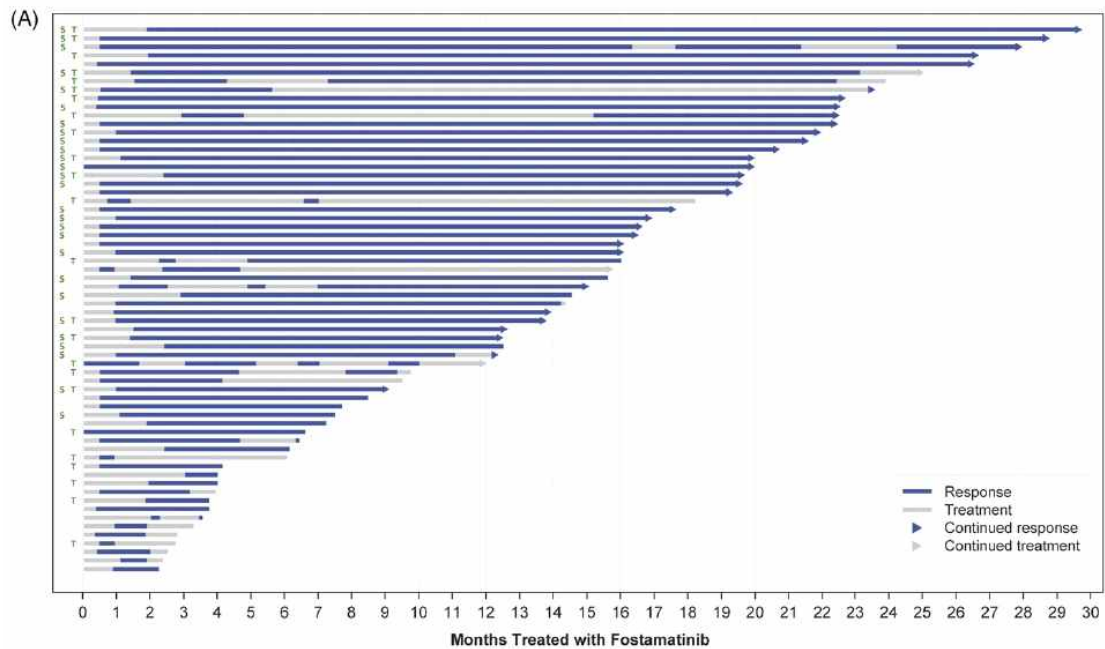


FIGURE 2 A, Duration of response in overall responders. Arrow at the end of each lane indicates continuation of response and/or treatment. S, stable responder; T, failed prior therapy with thrombopoietin receptor agonist. Note: End of response defined as two platelet $<30\,000/\mu\text{L}$ at least 4 weeks apart (or use of rescue therapy). B, Median platelet levels over time in overall responders including stable responders. Shaded area indicates timepoints with less than 10 patients contributing data

- (안전성 평가) 86%의 환자가 이상 반응을 경험하였고, 가장 흔한 이상 반응은 설사, 고혈압, 오심, 비출혈, ALT 증가였음.
- 대부분의 이상 반응은 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.

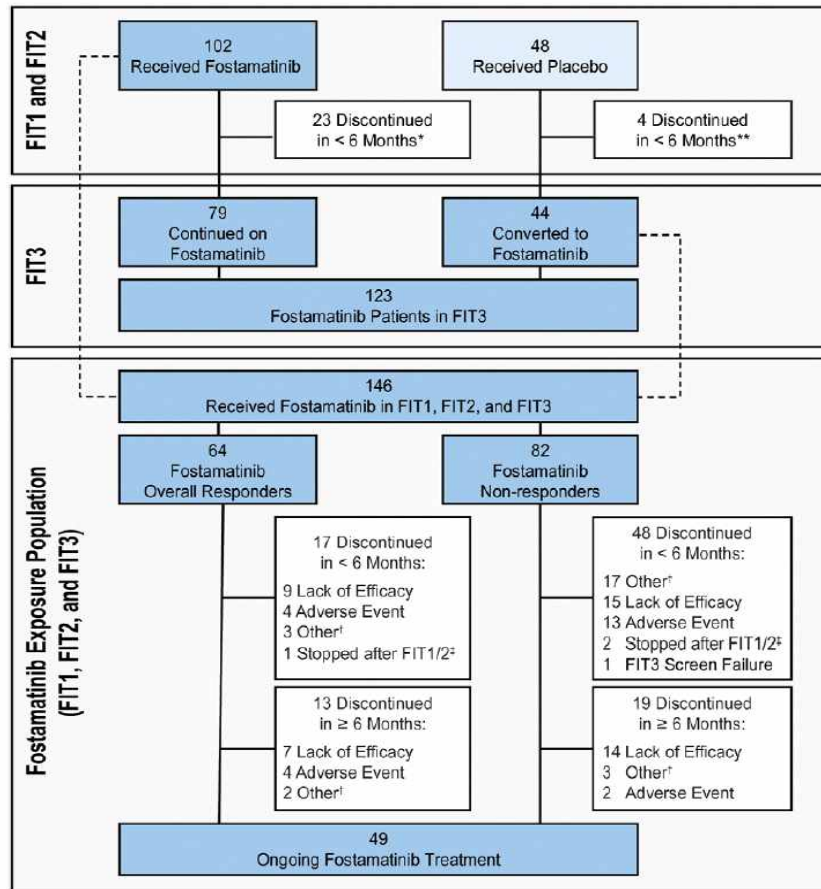


FIGURE 1 Disposition

* Reasons for discontinuation included in total fostamatinib exposure population information

** 4 discontinued due to AEs

† Other may include: lost to follow-up, non-compliance, physician decision, subject decision

‡ After completing initial study (FIT1 or FIT2), patient chose not to enter extension study

- [3상 OLE 5년 연장연구]³²⁾ Open-label 연장 연구의 5년³³⁾³⁴⁾ 결과로, 신청품의 장기 유효성, 안전성 및 Thromboembolic event 발생률을 평가함.
- (유효성 평가변수) 설정된 threshold(혈소판 수 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 또는 $\geq 30,000/\mu\text{L}$)를 달성한 환자의 비율, 구조요법을 받은 환자의 비율로,
 - 1번 이상 혈소판 수치 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 를 달성한 환자는 54%(79명/145명)이었고, 64명(44%, 64명/145명)은 12주까지 혈소판 수가 $50,000/\mu\text{L}$ 를 초과하였음.
 - 1번 이상 혈소판 수치 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ 를 달성한 환자는 70%(101명/145명)이었고, 91명(63%, 91명/145명)은 12주까지 혈소판 수가 $30,000/\mu\text{L}$ 를 초과하였음.

32) 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.

33) data cutoff: 2019.12.

34) 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.

- 혈소판 30,000/uL 초과이면서, 12주차까지 50,000/uL를 달성하지 못한 37명의 환자는 30,000/uL~50,000/uL 사이에서 안정화 되는 경향을 보였음. (아래 그림)
- 44명(31%)의 환자는 baseline platelet 수치가 매우 낮았고(median 5,000/uL), 치료로 인한 이득이 없거나 제한적³⁵⁾이었으며, 대개 6개월 이내 투여를 중단하였음.

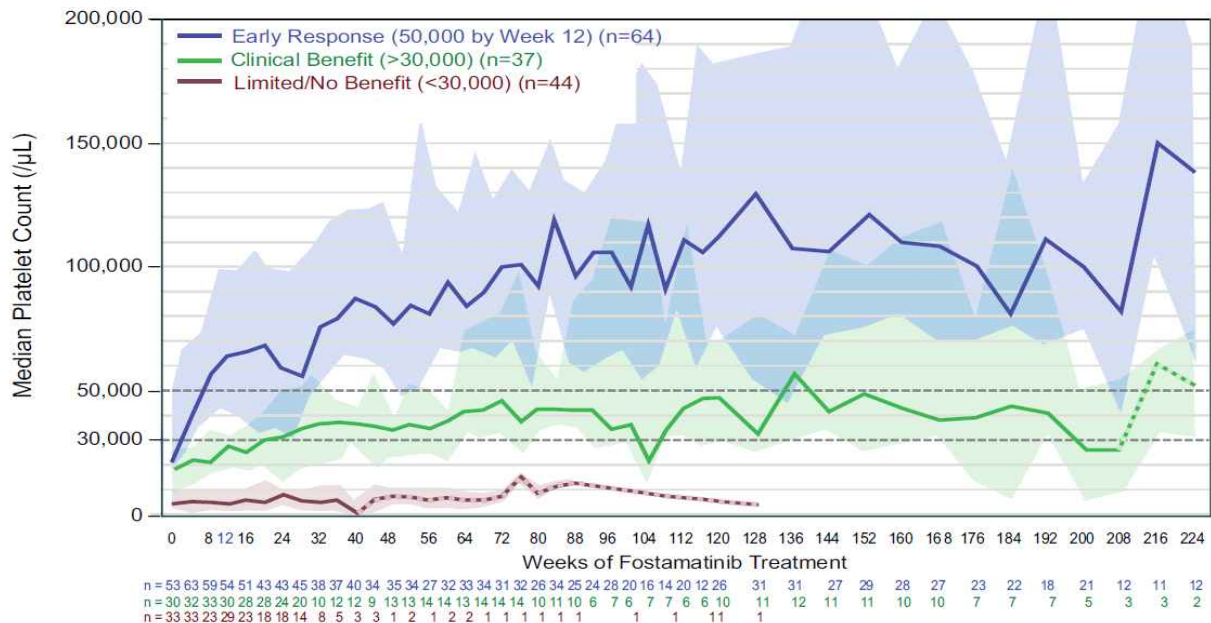


그림. Platelet count over time in patients (early response; dark blue, clinical benefit without an early response; green, limited/no response; red)

- 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 이상 반응은 없었음.
 - 가장 흔한 이상 반응은 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 사망³⁶⁾ 중 치료와 관련된 것으로 평가된 건은 없었음.

35) limited/no benefit from treatment

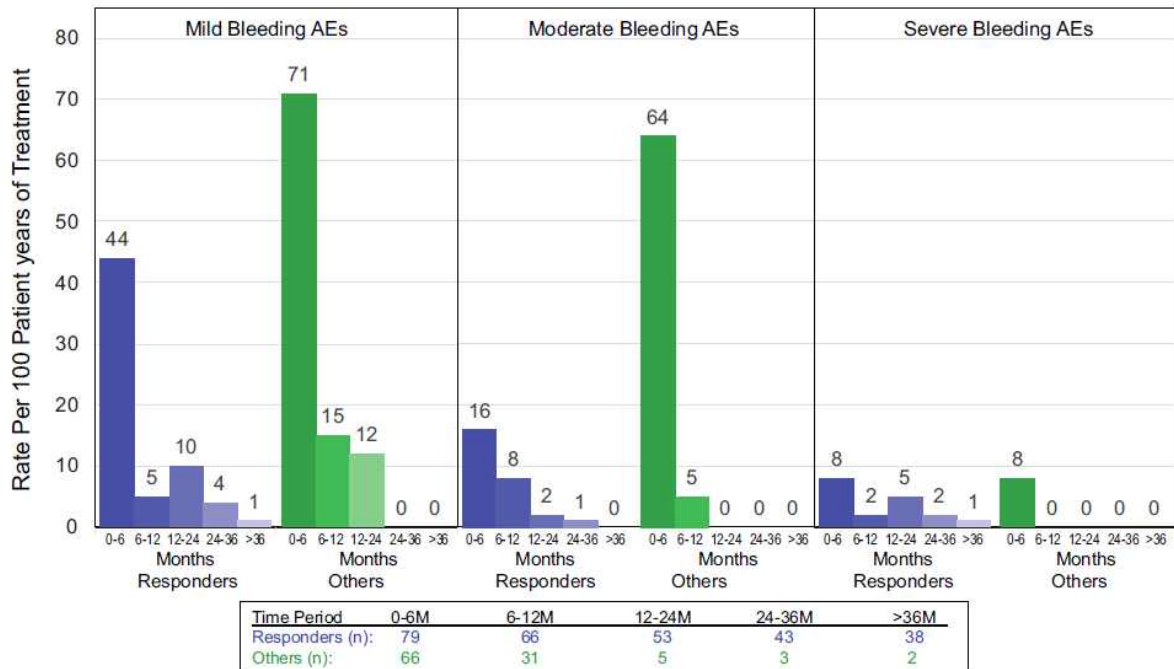


Figure 2. Exposure-adjusted rate of bleeding events by standard MedDRA query in responders (platelet count $\geq 50,000/\mu\text{L}$) and others (all counts $< 50,000/\mu\text{L}$). Rate is per 100 patient-years and is shown in 6-month increments.
AE, adverse event; M, months; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

- [네트워크 메타분석]³⁷⁾ corticosteroids에 적절히 반응하지 않는 만성 ITP 환자의 치료로 eltrombopag, romiplostim, fostamatinib(신청품)과 비교하여 avatrombopag의 유효성 및 안전성을 평가한 네트워크 메타분석 결과,
 - (선정 기준)³⁸⁾ 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 연구³⁹⁾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.

36) 폐렴, 패혈증, plasma cell myeloma, 심내막염(endocarditis)

37) 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.

38) 제외기준: 18세 미만, 아시아인으로만 이루어진 연구, EMA 승인이 되지 않은 약제, 혈소판 수치 결과만 있는 연구, 비교 대상이 없는 연구, 투여기간이 9주 미만, non-RCT는 제외하였음

39) 7개의 RCT(eltrombopag 1개, romiplostim 2개, fostamatinib 2개, avatrombopag 2개)

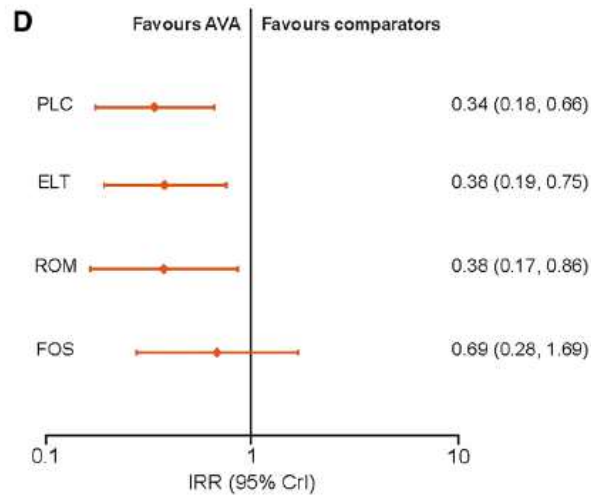


그림. Bleeding events 발생

- ‘지속적 혈소판 반응’, ‘구조요법 필요성’, ‘출혈사건(WHO 2-4등급)’, ‘부작용 평가’에서 avatrombopag은 모든 치료제(fostamatinib 포함) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

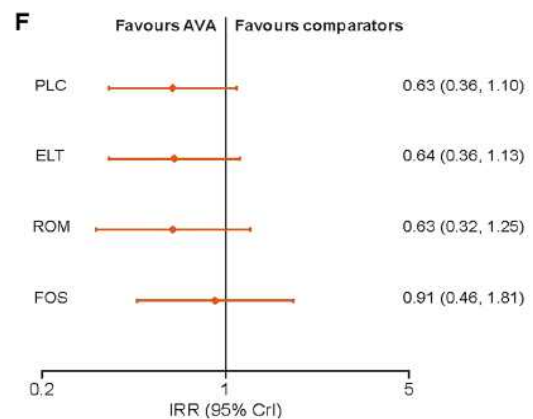
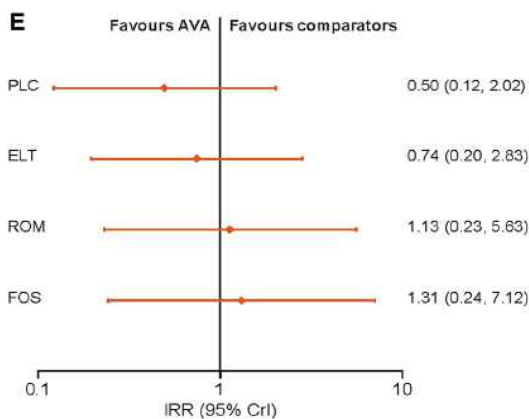
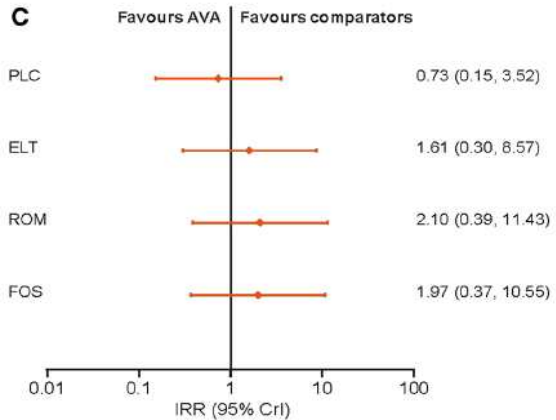
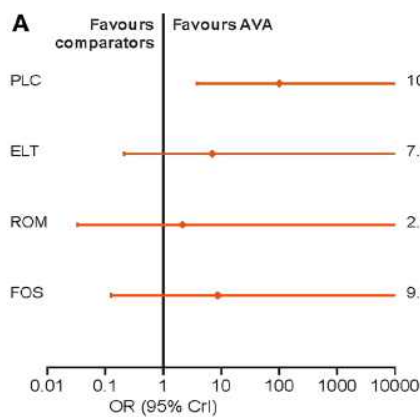


그림. (A) 지속적 혈소판 반응, (C) 구조요법 필요성, (E) WHO 2-4등급 출혈 사건 발생, (F) 이상 반응

- ‘ITP 병용약제 사용 감소’에서 avatrombopag은 eltrombopag, romiplostim 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었음. (fostamatinib은 ITP 병용약제 감소에 대한 데이터가 없어 평가되지 않음.)

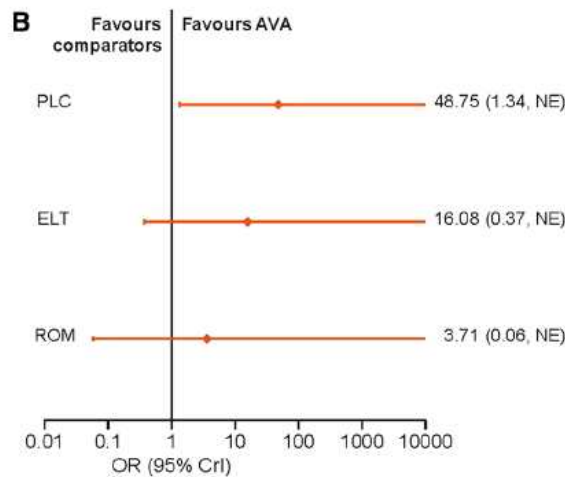


그림. ITP 병용약제 사용의 감소

(5) 학회 의견

- 관련 학회⁴⁰⁾에서는 신청품은 혈소판 파괴를 억제하는 새로운 기전의 약으로 위약 대조 임상을 통해 안전성 및 유효성을 확인하였고, 메타 분석에서도 대체약제 대비 유사함이 확인되므로, 2차 약제로 급여 적정성이 있다는 의견임.
- 현재 국내에서는 TPO-RA로 치료 중인 환자에서 부작용이나 효과 부족이 발생하였을 때, 대체할 수 있는 약제가 없음. 평생 감염의 우려를 관찰해야 하는 비장절제술을 시행하거나 국내 허가 및 급여가 되지 않는 rituximab을 투여해야 함.
- 신청품은 혈소판 생성을 촉진하는 기전인 TPO-RA에서 발생할 수 있는 혈전증 우려가 적은 장점이 있으며, 신청품은 스테로이드에 효과가 없었던 환자는 물론이고, 당뇨병, 암, 고혈압 등 혈전증에 우려가 있는 환자에게 우선적으로 고려할 수 있는 약제임.
- 신청품은 TPO-RA와 기전이 달라 부작용 및 용법에서 차이가 뚜렷하기 때문에 임상 효과, 부작용, 선호도, 순응도에 따라 환자에게 최선의 약제를 선택할 수 있도록 급여가 필요하다는 의견임.

40) 대한혈액학회()

(6) 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 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 1월 24일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[339] Fostamatinib disodium hexahydrate 경구제 (품명: 타발리스정100 밀리그램 등)	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 투여대상: corticosteroid와 immunoglobulin에 불응인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP)</p> <p>나. 투여개시</p> <ul style="list-style-type: none"> - 혈소판수 $20,000/\mu l$ 이하 또는 - 혈소판수 $20,000 \sim 30,000/\mu l$ 이더라도 임상적 의의가 있는 출혈(중추신경계질환, 위장관출혈, 안출혈 등)이 있는 경우 <p>다. 투여중단 및 재치료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1일 최대 용량으로 12주간 투여 후에도, 투여개시 시점 대비 다음의 반응이 없을 경우 투여를 중단하고, 재치료는 인정하지 아니함. <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈소판수 $20,000/\mu l$ 이하인 경우: 혈소판수가 $20,000/\mu l$ 초과 • 혈소판수 $20,000 \sim 30,000/\mu l$ 이더라도 임상적 의의가 있는 출혈(중추신경계질환, 위장관출혈, 안출혈 등)이 있는 경우: 임상적 의의가 있는 출혈이 멈추고 투여개시 당시 혈소판수보다 증가

구 분	세부인정기준 및 방법
	<p>라. 투여기간: 치료당 최대 6개월까지 인정함</p> <p>※ 허가사항 중 용법·용량 및 사용상의 주의사항(경고, 일반적 주의, 간장애 환자에 대한 투여 등)을 반드시 준수하여 투여하여야 함</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE⁴¹⁾에서는 이전에 TPO-RA를 투여한 적이 있거나, 이에 적합하지 않은 경우, 성인 불응성 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 치료 옵션으로 신청품을 권고함.
- SMC⁴²⁾에서는 severe symptomatic ITP 또는 출혈 위험이 높은 환자로서 TPO-RA를 포함한 다른 치료제에 적절한 반응을 보이지 않았거나, TPO-RA 사용이 적절하지 않은 환자의 치료에 신청품을 권고함.
- CADTH⁴³⁾에서는 비권고, PBAC은 평가결과 없음.

41) commercial arrangement(simple discount)

42) Patient access scheme(PAS), Under the PAS, a discount is offered on the list price of the medicine.

43) 비교대안 선정 등 비용효과성 판단 근거 불확실성