의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.11.5.	접수번호	20240202339, 20240201005
변경신청사항		효능효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항, 허가조건 변경		
신 청 인 (회사명)		한국오츠카제약(주)		
제 품 명		아이클루시그정15밀리그램(포나티닙염산염), 아이클루시그정45밀리그램(포나티닙염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		포나티닙염산염(해당없음)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(45mg) 필름코팅정 / 1정 중 포나티닙염산염 48.08mg(포나티닙으로서 45mg) (15mg) 필름코팅정 / 1정 중 포나티닙염산염 16.03mg(포나티닙으로서 15mg)		
기 허가 사항	허가일자	2017.6.26.		
	효능·효과	1. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 2. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.		
	용법·용량	1. 권장 용량 만성기-CML(CP-CML) 권장 시작 용량은 1일 1회 경구 45mg이며, ≤1% BCR-ABL1IS에 도달하면 1일 1회 경구 15 mg 까지 감량한다. 반응이 소실된 환자는 이전에 내약한 용량인 1일 1회 경구 30mg 또는 45mg으로 이 약의 용량을 다시 증량할 수 있다. 다시 증량된 용량에서 반응의 소실 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다. 3개월까지 혈액학적 반응이 나타나지 않으면 이 약의 중단을 고려한다. 가속기-CML(AP-CML), 급성기-CML(BP-CML) 및 Ph+ ALL 이 약의 최적 용량은 확인되지 않았다. 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 45mg이다. 주요 세포유전학적 반응에 도달한 가속기 CML 환자에 대해 이 약의 감량을 고려해야 한다. 반응의 소실 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다. 3개월 까지 반응이 없다면, 이 약의 중단을 고려해야 한다. 이 약은 음식물에 상관없이 복용할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 정제를 으깨거나, 부수거나, 자르거나, 씹지 않는다. 투여가 누락된 경우, 해당 용량을 건너뛰고 다음날 정기적으로 예정된 시간에 처방된 용량을 복용한다.		

2. 이상반응에 대한 용량 조절

이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절은 표 1에 제시하고 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량은 표 2에 제시한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절

이상반응	중증도	이 약의 용량 조절
동맥 폐색성 사례(AOE): 심혈관 또는 뇌혈관	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	3 또는 4등급	이 약을 중단한다.
동맥 폐색성 사례(AOE): 말초혈관 및 기타 또는 정맥 혈전색전성 사례(VTE)	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	3등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
심장 부전	2 또는 3등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
간독성	AST 또는 ALT가 ULN의 3배 초과	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	AST 또는 ALT가 적어도 ULN의 3배 초과이며 동시에 빌리루빈이 ULN의 2배 초과이고 알칼리 인산분해효소가 ULN의 2배 미만	이 약을 중단한다.
췌장염 및 리파아제 상승	혈청 리파아제가 ULN의 1 - 1.5배	해소될 때까지 이 약의 일시 중지를 고려한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	혈청 리파아제가 ULN의 1.5 - 2배이거나, 무증상으로 ULN의 2 - 5배인 경우, 또는 방사선 소견이 있는 무증상 췌장염	0등급이나 1등급 (ULN의 1.5배 미만)이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	유증상이며 혈청 리파아제가 ULN의 2 - 5배	증상이 완전히 해소될 때까지 이 약을 일시 중지하고 리파아제 상승이 0등급

	인 경우, 유증상의 3등급 췌장염, 또는 무증상이며 혈청 리파아제가 ULN의 5배 초과인 경우	이나 1 등급으로 회복된 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	무증상 췌장염 및 혈청 리파아제가 ULN의 5배 초과	이 약을 중단한다.
골수억제	ANC가 1 x 10^9/L 미만 또는 혈소판이 50 x 10^9/L 미만	ANC가 적어도 1.5 x 10^9/L이고 혈소판이 적어도 75 x 10^9/L가 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
기타 비-혈액학적 이상반응	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	3 또는 4등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.

CTCAE v5.0 기준: 1등급 경증, 2등급 중등증, 3등급 중증, 4등급 생명을 위협
ULN = Upper Limit of Normal for lab; AOE = Arterial Occlusive Event; VTE = Venous Thromboembolic Event; ANC = absolute neutrophil count

표 2: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량

용량 감량	AP-CML, BP-CML, CP-CML 및 Ph+ ALL 환자에 대한 용량
1차	1일 1회 경구 30mg
2차	1일 1회 경구 15mg
후속 감량	1일 1회 경구 15mg을 내약할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.

3. 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여 시의 용량 조절
이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여는 피한다. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우에는 이 약의 용량을 표 3에서 권장하는 대로 감량해야 한다.
제거 반감기의 3 - 5배 동안 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후, 강력한 CYP3A 억제제를 개시하기 전에 내약했던 이 약의 용량으로 재개한다.

표 3: 강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 이 약의 권장 용량

이 약의 현재 용량	강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 이 약의 권장 용량
1일 1회 경구 45mg	1일 1회 경구 30mg
1일 1회 경구 30mg	1일 1회 경구 15mg

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3"><table><tr><td>1일 1회 경구 15mg</td><td>강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용 투여를 피한다</td></tr></table>
4. 간장애 환자에서의 용량 조절
기존에 간장애 (Child-Pugh A, B, 또는 C)가 있는 환자는 이 약의 시작 용량을 1일 1회 경구 30 mg으로 감량한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.4.14.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이소라 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 새로 진단된 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료로서 화학요법과의 병용 요법. 이 약의 유효성은 유도단계 종료 시점에 미세잔존질환 (MRD) 음성 완전 관해율(CR)을 근거로 하고 있다. 2. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 3. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.

○ 용법·용량

1. 권장 용량 새로 진단된 Ph+ ALL 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 30mg이며, 유도 종료 시 미세 잔존 질환 (MRD)-음성 (≤0.01% BCR::ABL1/ABL1) 완전 관해 (CR)에 도달하면 1일 1회 경구 15 mg까지 감량한다. 반응의 소실 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 최대 20주기(각 주기는 28일) 동안 화학요법과 병용으로 이 약을 계속 투여한다. 만성기-CML(CP-CML) 권장 시작 용량은 1일 1회 경구 45mg이며, ≤1% BCR-ABL1IS에 도달하면 1일 1회 경구 15 mg 까지 감량한다. 반응이 소실된 환자는 이전에 내약한 용량인 1일 1회 경구 30mg 또는 45mg으로 이 약의 용량을 다시 증량할 수 있다. 다시 증량된 용량에서 반응의 소실 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다. 3개월까지 혈액학적 반응이 나타나지 않으면 이 약의 중단을 고려한다. 가속기-CML(AP-CML), 급성기-CML(BP-CML) 및 Ph+ ALL 이 약의 최적 용량은 확인되지 않았다. 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 45mg이다. 주요 세포유전학적 반응에 도달한 가속기 CML 환자에 대해 이 약의 감량을 고려해야 한다. 반응의 소실 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다. 3개월 까지 반응이 없다면, 이 약의 중단을 고려해야 한다. 이 약은 음식물에 상관없이 복용할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 정제를 으깨거나, 부수거나, 자르거나, 씹지 않는다. 투여가 누락된 경우, 해당 용량을 건너뛰고 다음날 정기적으로 예정된 시간에 처방된 용량을 복용한다.

2. 이상반응에 대한 용량 조절

이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절은 표 1에 제시하고 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량은 표 2에 제시한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절

이상반응	중증도	이 약의 용량 조절
동맥 폐색성 사례(AOE): 심혈관 또는 뇌혈관	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	3 또는 4등급	이 약을 중단한다.
동맥 폐색성 사례(AOE): 말초혈관 및 기타 또는 정맥 혈전색전성 사례(VTE)	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	3등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
심장 부전	2 또는 3등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
간독성	AST 또는 ALT가 ULN의 3배 초과	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	AST 또는 ALT가 적어도 ULN의 3배 초과이며 동시에 빌리루빈이 ULN의 2배 초과이고 알칼리 인산분해효소가 ULN의 2배 미만	이 약을 중단한다.
췌장염 및 리파아제 상승	혈청 리파아제가 ULN의 1 - 1.5배	해소될 때까지 이 약의 일시 중지를 고려한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	혈청 리파아제가 ULN의 1.5 - 2배이거나, 무증상으로 ULN의 2 - 5배인 경우, 또는 방사선 소견이 있는 무증상 췌장염	0등급이나 1등급 (ULN의 1.5배 미만)이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	유증상이며 혈청 리파아제가 ULN의 2 - 5배인 경우, 유증상의 3등급 췌장염, 또는 무증상	증상이 완전히 해소될 때까지 이 약을 일시 중지하고 리파아제 상승이 0등급이나 1 등급으로 회복된 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.

	이며 혈청 리파아제가 ULN의 5배 초과인 경우	
	무증상 췌장염 및 혈청 리파아제가 ULN의 5배 초과	이 약을 중단한다.
골수억제	ANC가 1 x 10^9/L 미만 또는 혈소판이 50 x 10^9/L 미만	ANC가 적어도 1.5 x 10^9/L이고 혈소판이 적어도 75 x 10^9/L가 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
기타 비-혈액학적 이상반응	1등급	해소될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다.
	2등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 동일한 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다.
	3 또는 4등급	0등급이나 1등급이 될 때까지 이 약을 일시 중지한 후, 다음 낮은 용량에서 재개한다. 재발한 경우에는 이 약을 중단한다.

CTCAE v5.0 기준: 1등급 경증, 2등급 중등증, 3등급 중증, 4등급 생명을 위협
ULN = Upper Limit of Normal for lab; AOE = Arterial Occlusive Event; VTE = Venous Thromboembolic Event; ANC = absolute neutrophil count

표 2: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량

용량 감량	AP-CML, BP-CML, CP-CML 및 단독요법을 받고 있는 Ph+ ALL 환자에 대한 용량	새로 진단된 Ph+ ALL 환자에 대한 용량
1차	1일 1회 경구 30mg	1일 1회 경구 15mg
2차	1일 1회 경구 15mg	1일 1회 경구 15mg을 내약할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.
후속 감량	1일 1회 경구 15mg을 내약할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.	

3. 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여 시의 용량 조절
이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여는 피한다. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우에는 이 약의 용량을 표 3에서 권장하는 대로 감량해야 한다.
제거 반감기의 3 – 5배 동안 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후, 강력한 CYP3A 억제제를 개시하기 전에 내약했던 이 약의 용량으로 재개한다.

표 3: 강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 이 약의 권장 용량

이 약의 현재 용량	강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 이 약의 권장 용량
1일 1회 경구 45mg	1일 1회 경구 30mg
1일 1회 경구 30mg	1일 1회 경구 15mg
1일 1회 경구 15mg	강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용 투여를 피한다

4. 간장애 환자에서의 용량 조절
CP-CML, AP-CML, BP-CML 및 단독요법을 받고 있는 Ph+ ALL 환자의 경우, 기존 간장애 (Child-Pugh A, B, 또는 C)환자에서는 이 약의 시작 용량을 1일 1회 경구 45mg에서 1일 1회 경구 30 mg으로 감량한다.
새로 진단된 Ph+ ALL 환자의 경우, 경증 간장애 (Child-Pugh A) 환자에게 이 약을 투여할 때 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증 간장애 (Child-Pugh B 또는 C) 환자는 면밀히 모니터링하고 이상반응이 발생할 경우에는 이 약의 용량을 조절한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 동맥 폐색성 사례
이 약을 투여 받은 환자에게 사망을 포함한 동맥 폐색성 사례가 발생했다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 6%가 동맥 폐색성 사례를 경험했고, 그 중 3.1%, 1.8% 및 1.2%가 각각 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경험하였다. 첫 번째 동맥 폐색성 사례 발생까지 시간의 중앙값은 11.3개월 (범위: 8일 - 2.8년)이었다. 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 3.7%의 환자에서 발생했다; 가장 빈번한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 심근 경색 (1.2%), 말초 동맥 폐색성 질환 (1.2%), 협심증 및 뇌혈관 사고 (각 0.6%)였다. 치명적인 동맥 폐색성 사례인 급사는 1명의 환자 (0.6%)에서 발생했다. 동맥 폐색성 사례는 연령이 높아질수록 빈도가 증가했다.
PhALLCON 연구에서는 조절되지 않는 고혈압, 고중성지방 혈증 또는 당뇨병이 있는 환자는 제외되었다. 임상적으로 유의하거나, 조절되지 않거나, 활성인 심혈관 질환 (이 약의 최초 투여 전 6개월 이내에 심근 경색, 말초혈관경색, 혈관 재형성 시술, 정맥 혈전색전증, 임상적으로 유의한 심방/심실 부정 빈맥, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함)이 있는 환자도 제외되었다.
OPTIC 연구에서 45mg (45mg ➔ 15mg)의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중, 14%가 동맥 폐색성 사례를 경험하였고, 그 중 7%, 4.3% 및 2.1%가 각각 심혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경험하였다. 최초 심혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 4.7개월 (범위: 12일-2.1년), 11.7개월 (범위: 15일-1.6년) 및 3.6개월 (범위: 23일-6.3개월)이었다. 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례가 6%의 환자에서 발생하였고, 가장 흔한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 동맥 혈전증, 허혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌경색 및 불안정 협심증 (각 1.1%)이었다. 치명적인 동맥 폐색성 사례가 2명의 환자 (2.1%)에게 발생하였으며, 두 사례 모두 급사였다. 동맥 폐색성 사례는 연령이 증가할수록 더 흔하게 나타났다.
OPTIC 연구에서는 조절되지 않는 고혈압 또는 당뇨병 환자와 임상적으로 유의하거나 조절되지 않거나 활성인 심혈관 질환 (심근 경색, 말초혈관경색, 혈관 재형성 시술, 울혈성 심부전, 정맥 혈전색전증 또는 임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 포함) 환자가 제외되었다. PACE 연구에서는 조절되지 않는 고중성지방혈증 환자와 임상적으로 유의하거나 활성인 심혈관 질환 (임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 또는 이 약의 최초 투여 전 3개월 이내에 심근 경색, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함) 환자가 제외되었다. 이 약의 유익성이 위해성을 초과할 것으로 예상되는지 여부를 고려한다.
PACE 연구에서 449명의 환자 중 26%가 동맥 폐색성 사례를 경험하였으며, 그 중 15%, 7% 및 11%가 각각 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경험하였다. 일부 환자는 재발성 또는 다병소성 혈관 폐색을 경험하였다. 최초 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 1년 (범위: 1일-4.1년), 1.4년 (범위: 2일-4.5년) 및 2년 (범위: 10일-4.9년)이었다. 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례가 14%의 환자에서 발생하였고, 가장 흔한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 말초 동맥 폐색성 질환 (3.1%), 심근 경색 (2%), 관상동맥질환 (1.6%) 및 뇌경색 (1.6%)이었다.

치명적인 동맥 폐색성 사례가 9명의 환자 (2%)에게 발생하였으며, 가장 흔한 치명적 동맥 폐색성 사례는 심정지 (0.9%)였다.
PACE 연구에서 45mg으로 치료 시작 후 2주 이내 및 하루 15mg 정도의 낮은 용량에도 치명적이고 생명을 위협하는 동맥 폐색성 사례가 발생하였다.
심혈관 위험인자가 있었던 환자와 없었던 환자 모두에서 동맥 폐색성 사례를 경험하였으며, 여기에는 50세 이하 환자도 포함되어 있었다. 동맥 폐색성 사례는 연령이 증가할수록, 그리고 허혈, 고혈압, 당뇨병 또는 고콜레스테롤혈증의 과거력이 있는 환자일수록 더 흔하게 나타났다. 동맥 폐색성 사례 환자에서 가장 흔한 위험인자는 고혈압 (67%; 77/115), 고콜레스테롤혈증 (59%; 68/115) 및 비허혈성 심장 질환 (43%; 49/115)의 병력이었다.
PACE 연구에서 환자들에게 심근 경색과 함께 또는 그 뒤에 심장 부전이 발생하였다. 환자들은 혈관 재형성 시술 (관상동맥, 뇌혈관 및 말초동맥)을 받아야 했다. 이 약은 뇌로 혈액을 공급하는 주요 동맥 (예: 경동맥, 추골동맥, 중대뇌 동맥)의 여러 분절에서 협착을 유발하였다.
환자들은 수지 또는 원위 사지 괴사가 발생하여 절단술을 받아야 했다. 몇몇 환자들에서 고혈압의 악화, 불안정 또는 저항성 고혈압과 관련된 신장 동맥 협착이 발생하였다.
이 약은 심근 경색, 사전 혈관 재형성, 뇌졸중의 병력이 있는 환자에서 잠재적인 치료의 유익성이 위해성을 상회하지 않는 경우 사용되어서는 안 된다. 이 환자들에서 다른 치료 방법이 없는지 먼저 고려되어야 한다.
이 약의 투여를 시작하기 전에, 환자의 병력, 신체검사 등을 포함한 심혈관계 상태를 평가해야 하며 심혈관계 위험인자를 적극적으로 관리해야 한다. 심혈관계 상태는 지속적으로 모니터링 되어야 하고 이 약을 투여하는 동안 심혈관계 위험과 관계된 질환들에 대한 의학 및 보조요법이 적절하게 이뤄져야 한다.
고혈압은 동맥 혈전성 사례의 위해성에 영향을 끼칠 수 있다. 고혈압이 의학적으로 관리되지 않을 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다.
동맥 폐색성 사례의 증거를 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고). 유익성-위해성을 고려하여 이 약의 재개 여부를 결정한다.

2) 정맥 혈전색전성 사례
이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 또는 중증 정맥 혈전색전성 사례가 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 12%에서 정맥 혈전색전성 사례가 발생하였으며, 여기에는 3.1%에서 발생한 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 정맥 혈전색전성 사례도 포함되었다. 정맥 혈전색전성 사례에는 심부 정맥 혈전증 (6%), 표재성 정맥 혈전증 (2.5%), 색전증 (1.8%), 폐 색전증과 혈전증 (각 1.2%) 및 경정맥 혈전증과 망막 정맥 폐색 (각 0.6%)이 포함되었다. 첫 번째 정맥 혈전색전성 사례 발생까지 시간의 중앙값은 2.5개월 (범위: 6일 – 1.8년)이었다. 화학요법과 병용하여 포나티닙을 투여받은 Ph+ ALL 환자에서 기기 관련 혈전증 사례가 보고되었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 1명의 환자가 정맥 혈전색전성 사례 (1등급 망막 정맥 폐색)를 경험하였다.
PACE 연구에서 449명의 환자 중 6%에서 정맥 혈전색전성 사례가 발생하였으며, 여기에는 5.8%에서 발생한 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 정맥 혈전색전성 사례도 포함되었다. 정맥 혈전색전성 사례에는 심부정맥 혈전증 (2.2%), 폐색전증 (1.8%), 표재 혈전 정맥염 (0.7%), 망막 정맥 폐색 (0.7%) 및 시야 상실을 동반한 망막 정맥 혈전증 (0.4%)이 포함되었다. 정맥 혈전색전성 사례는 BP-CML환자 62명 중 10%, Ph+ ALL 환자 32명 중 9%, CP-CML 환자 270명 중 6% 그리고 AP-CML 환자 85명 중 3.5%에서 발생하였다.

혈전 색전증과 혈관 폐색에 대한 모니터링을 실시해야하며 시야 감소와 시야 흐림이 나타나면 안저검안경 검사를 포함한 안과 검사를 실시해야 한다. 혈관 폐색이 나타나면 바로 투여를 일시 중지해야 한다. 이 약의 재개 여부는 유익성-위해성을 고려하여 이뤄져야 한다.
정맥 혈전색전성 사례의 증거를 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

3) 심장 부전
이 약을 투여 받은 환자에서 치명적, 중대한 또는 중증 심장 부전 사례가 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 6%에서 심장 부전이 발생하였고, 1.2%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 심장 부전을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 심장 부전 사례 (>1명의 환자)는 뇌나트륨 이뇨 펩타이드 (BNP) 증가였다 (2.5%).
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 13%에서 심장 부전 사례가 발생하였고, 1.1%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 심장 부전을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 심장 부전 사례들 (각각 >1명)은 좌심실 비대증 (3.2%) 및 BNP 증가 (3.2%)였다.
PACE 연구에서 치명적 또는 중대한 심장 부전이 발생하였다. 심장 부전 사례는 449명의 환자 중 9%에서 발생하였으며, 7%가 중대한 또는 중증 (3등급 이상) 심장 부전을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 심장 부전 사례들 (≥2%)은 울혈성 심부전 (3.1%) 및 박출률 감소 (2.9%), 그리고 심부전 (2%)이었다.
심장 부전 징후 또는 증상에 대해 모니터링하고, 임상적 필요에 따라 심장 부전을 관리한다. 새로운 또는 악화되는 심장 부전에 대해 이 약을 일시 중지한 다음 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

4) 간 독성
이 약은 간부전 및 사망을 포함한 간 독성을 유발할 수 있다. 3명의 환자에서 사망을 야기한 전격성 간부전이 발생하였으며, 이들 중 1명의 환자는 이 약을 시작한 후 1주 이내에 간부전이 발생하였다. 이러한 치명적인 사례는 급성기(Blast Phase, BP) CML 또는 Ph+ ALL 단독요법 환자에서 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 66%에서 간 독성이 발생하였고, 30%는 3 또는 4등급 간 독성을 경험하였다. 간 독성 발생까지 시간의 중앙값은 15일 (범위: 1일 - 10개월)이었다. 가장 빈번한 간 독성 사례는 알라닌 아미노 전이 효소 (ALT), 아스파르트산 아미노 전이 효소 (AST), 감마-글루타밀 전이 효소 (GGT), 빌리루빈 및 알칼리 인산 분해 효소 상승, 알부민 감소 및 혈액 섬유소원 감소였다. ALT 또는 AST 상승을 보고한 73명의 환자 중 6%에서는 최종 추적조사일까지 상승이 해소되지 않았다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 28%의 환자에서 간독성이 발생하였으며, 6%가 3 또는 4등급 간독성을 경험하였다. 간독성 발생 시점까지의 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 3일에서 4.1년)이었다. 가장 흔한 간독성 사례들은 ALT, AST, 알칼리 인산 분해 효소 및 GGT의 상승이었다. ALT 또는 AST 상승을 보고한 21명의 환자 중 29%는 최종 추적조사일까지 사례가 회복되지 않았다.
PACE 연구에서 449명의 환자 중 32%에서 간독성이 발생하였고, 13%가 3 또는 4등급 간독성을 경험하였다. 간독성 발생 시점까지의 기간 중앙값은 3.1개월(범위: 1일 - 4.9년)이었다. 가장 흔한 간독성 사례들은 ALT, AST, GGT, 빌리루빈 및 알칼리 인산 분해 효소의 상승이었다. ALT 또는 AST 상승을 보고한 88명의 환자 중 9%는 최종 추적조사일까지 사례가 회복되지 않았다.
베이스라인 및 그 이후 월 1회 이상 또는 임상적 필요에 따라 간 기능을 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않아야 한다.

3. 이상사례
임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응의 발생률을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

1) 임상시험
주요 처방 정보에 확인된 가장 흔한 이상반응은 두 안전성 분석군을 기반으로 하였다. 첫 번째는 1일 1회 경구 45mg의 시작 용량에서 이 약을 단일 제제로 투여 받은 543명의 CML 또는 저항성이거나 불내성인 Ph+ ALL 환자의 통합 안전성 분석군 (OPTIC 및 PACE 연구)에서 확인된 주요 이상반응은 다음과 같다. 이 통합 안전성 분석군에서 가장 흔한 (>20%) 이상반응은 발진 및 관련 병태, 관절통, 복통, 두통, 변비, 건성 피부, 고혈압, 피로, 체액저류 및 부종, 발열, 오심, 췌장염/리파아제 상승, 출혈, 빈혈, 간 기능부전 및 동맥 폐색성 사례였다. 가장 흔한 3 또는 4등급 임상검사치 비정상 (>20%)은 혈소판 수 감소, 중성구 수 감소 및 백혈구 감소였다.
두 번째 안전성 분석군은 1일 1회 경구 30 mg의 시작 용량에서 화학요법과 병용으로 이 약을 투여 받은 163명 새로 진단된 Ph+ ALL 환자 (PhALLCON 연구)에서 비롯되었다. 가장 흔한 이상반응 (>20%)은 간 기능 장애, 관절통, 발진 및 관련 병태, 두통, 발열, 복통, 변비, 피로, 오심, 구강 점막염, 고혈압, 췌장염/리파아제 상승, 말초 신경 병증, 출혈, 발열성 중성구 감소증, 체액 저류 및 부종, 구토, 지각 이상 및 심부정맥이 포함되었다. 가장 흔한 3 또는 4등급 임상검사치 비정상 (>20%)에는 백혈구 수 감소, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 림프구 수 감소, 헤모글로빈 감소, 리파아제 증가 및 ALT 증가가 포함되었다.

새로 진단된 Ph+ ALL
새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 수행한 무작위 배정, 활성 대조, 다기관 시험인 PhALLCON 연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 환자들은 저강도 화학요법과 병용으로 이 약 (n=163) 또는 이매티닙 (Imatinib) 600 mg (n=81)을 투여 받은 다음 이 약 또는 이매티닙을 단일 제제로 계속 투여 받았다 (이매티닙과 화학요법 병용은 성인 환자에서 승인된 요법이 아니다). 이 약을 투여한 군의 환자는 이 약의 시작 용량인 1일 1회 경구 30 mg을 화학요법과 병용으로 투여 받고, 유도 종료 시 MRD-음성 CR에 도달하면 1일 1회 경구 15 mg까지 감량했다. 노출 기간의 중앙값은 이 약을 투여한 군에서 9.0개월 (범위: <1개월 - 4.2년) 및 이매티닙군에서 5.2개월 (범위: <1개월 - 4.4년)이었다.
조절되지 않은 고혈압, 고중성지방 혈증 또는 당뇨병이 있는 환자 및 임상적으로 유의하거나, 조절되지 않거나, 활성인 심혈관 질환 (이 약의 최초 투여 전 6개월 이내에 심근 경색, 말초혈관경색, 혈관재형성 시술, 정맥 혈전색전증, 임상적으로 유의한 심방/심실 부정 빈맥의 병력, 심근 경색, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함)이 있는 환자는 제외되었다.
중대한 이상반응은 화학요법과 병용으로 이 약을 투여 받은 환자의 63%에서 발생했다. >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 발열성 중성구 감소증 (18%), 발열 (6%), 혈소판 감소증 (4.3%), 패혈증 (3.7%), 패혈성 쇼크 (3.7%), 빈혈 (2.5%), 출혈 (2.5%), 중성구 감소증 (2.5%), 췌장염 (2.5%), 말초

신경 병증 (2.5%), 폐렴 (2.5%) 및 급성 신 손상 (2.5%)이 포함되었다. 치명적인 이상반응은 화학요법과 병용으로 이 약을 투여 받은 환자의 6%에서 발생하였으며, 패혈증 (3.7%), 급사, 폐염증 (pneumonitis) 및 호흡 부전 (각 0.6%)이 포함되었다.
이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 13%의 환자에서 발생하였다. >2%의 환자에서 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례와 패혈증이 포함되었다.
이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절 (투여 일시 중지 또는 용량 감량)은 71%의 환자에서 발생하였다. >5%의 환자에서 이 약의 투여 일시 중지 또는 용량 감량을 초래한 이상반응에는 ALT 증가, 중성구 감소증, 리파아제 증가, 혈소판 감소증, AST 증가, 발열성 중성구 감소증 및 복통이 포함되었다.
PhALLCON 연구에서 화학요법과 병용으로 이 약 또는 이매티닙을 투여 받은 환자의 이상반응은 표 4에서 요약한다.

표 4: PhALLCON 연구에서 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 나타난 이상반응 (>10%)

이상반응	아이클루시그 30mg → 15mg + 화학요법 (n=163)		이매티닙 (Imatinib) 600mg + 화학요법 (n=81)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
간담도 장애				
간독성	66	30	57	14
근골격 및 연결조직 장애				
관절통[a]	47	4.3	35	1.2
근육통	13	1.2	10	1.2
신경계 장애				
두통	45	1.8	43	1.2
말초 신경 병증	33	1.2	24	1.2
지각 이상	22	0	10	0
말초 감각 신경 병증	12	0	12	0
피부 및 피하조직 장애				
발진 및 관련 병태	47	1.2	33	1.2
위장관계 장애				
복통[b]	43	4.9	28	0
변비	41	0.6	21	1.2
오심	37	3.1	52	7
구강 점막염	35	4.9	30	10
췌장염/ 리파아제 상승	34	15	37	20
구토	24	1.2	40	2.5
설사	20	0	35	2.5
전신 장애				
발열	44	4.3	26	2.5
피로 또는 무력증	40	2.5	38	3.7
체액 저류 및 부종	24	0.6	48	3.7
각종 혈관 장애				
고혈압	34	14	15	7
출혈	31	1.8	30	7
정맥 혈전색전성 사례	12	3.1	10	2.5
혈액 및 림프계 장애				
발열성 중성구 감소증	28	25	22	20
대사 및 영양 장애				
당부하 장애	20	4.9	20	9
고지혈증	16	1.2	15	1.2

식욕 감소	10	0	19	3.7
각종 심장 장애				
심부정맥	22	2.5	17	6
감염				
패혈증[(c)]	17	12	15	11
폐렴	11	7	11	6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	6	0
호흡 곤란	13	1.2	4.9	2.5

CTCAE v5.0 기준

(a) 관절통, 관절염, 등허리 통증, 옆구리 통증, 척추 내 추간판 변성, 관절 종창, 골관절염, 목 통증, 통증, 사지 통증, 피부 통증, 좌골 신경통, 척추 통증, 건염 및 건초염 포함.

(b) 복부 불편감, 복부 팽창, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 만성 위염, 결장염, 장염, 소장결장염, 위궤양, 위염, 위장염, 위장관 통증, 위식도 역류 질환 및 헬리코박터 위염 포함.

(c) 복부 패혈증, 균혈증, 세균성 패혈증, 기기 관련 패혈증, 대장균 혈증, 진균 혈증, 클레브시엘라 균혈증, 클레브시엘라 패혈증, 호중구 감소성 패혈증, 슈도모나스 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 포도상 구균 패혈증, 연쇄구균 균혈증 및 요로성 패혈증 포함.

이 약과 화학요법을 투여 받은 환자의 ≤10%에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응: 요로 감염 (10%), 동맥 폐색성 사례 (6%), 심부전 (6%) 및 급성 신 손상 (4.3%).

PhALLCON 연구에서 화학요법과 병용으로 이 약 또는 이매티닙을 투여 받은 환자의 임상검사치 비정상은 표 5에서 요약한다.

표 5: PhALLCON 연구에서 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 선별적 임상검사치 비정상 (≥20%)

임상검사치 비정상	아이클루시그 30mg → 15mg + 화학요법 (n=163)		이매티닙 (Imatinib) 600mg + 화학요법 (n=81)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 임상검사치				
백혈구 감소	79	71	78	70
림프구 수 감소	77	61	94	89
중성구 수 감소	66	63	57	53
혈소판 수 감소	65	62	64	53
헤모글로빈 감소	53	38	59	49
간 기능 검사				
ALT 증가	69	21	62	7
AST 증가	53	7	48	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	44	1.2	24	0
총 빌리루빈 증가	25	0.6	24	0
직접 빌리루빈 증가	24	4.3	24	1.2
췌장 효소				
리파아제 증가	60	24	78	38
아밀라아제 증가	24	4.3	24	1.2
화학				
칼슘 감소	67	3.1	69	4.9
인산염 감소	58	16	85	36
칼륨 감소	44	10	74	25
알부민 감소	42	1.8	56	0

포도당 증가	34	2.5	38	2.5
크레아티닌 증가	34	3.7	15	4.9
나트륨 감소	32	3.1	35	3.7
칼륨 증가	31	3.7	12	0
마그네슘 감소	15	0.6	31	2.5

ALT = 알라닌 아미노 전이 효소, AST = 아스파르트산 아미노 전이 효소
CTCAE v5.0 기준

선행 치료 받은 CP-CML
OPTIC 연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 환자들은 이 약의 세 가지 시작 용량인 45mg 경구 1일 1회 (n=94), 30mg 경구 1일 1회 (n=94) 또는 15mg 경구 1일 1회 (n=94) 중 한 가지를 투여 받았다. 조절되지 않는 고혈압 또는 당뇨병 환자와 임상적으로 유의하거나, 또는 조절되지 않거나, 또는 활성인 심혈관 질환 (심근 경색, 말초혈관경색, 혈관 재형성 시술, 울혈성 심부전, 정맥 혈전색전증 또는 임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 포함) 환자는 제외되었다. 권장 시작 용량 (45mg)에 대한 안전성 정보만 아래에서 설명하였다. 이 약 45mg을 시작 용량으로 1일 1회 경구투여 받은 환자는 ≤1% BCR::ABL1IS달성 시 15mg 1일 1회로 의무적인 용량 감량이 있었다. 이들 환자 중 76%는 1년 이상 노출되었고 38%는 2년 넘게 노출되었다. 반응을 토대로 용량을 15mg으로 감량하기까지의 기간 중앙값은 6.4개월 (범위: 3.1개월 – 1.8년)이었다.
45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 34%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례 (9%, 그 중 2.1%는 급사), 심부정맥 (6%), 혈소판 감소증 (5%), 발열 (4.3%), 빈혈 (3.2%), 복통 (3.2%), 심방세동 (2.1%), 췌장염/리파아제 상승 (2.1%), 중성구 감소증 (2.1%) 및 고혈압 (2.1%)이 포함되었다. 2명의 환자 (2.1%)에서 치명적인 이상반응이 발생하였고, 둘 모두 급사였다.
45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 19%에서 이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단이 발생하였다. >2%의 환자에서 영구 중단을 초래한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례, 혈소판 감소증, 고혈압 및 급사가 포함되었다.
45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 71%에서 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절 (투여 일시 중지 또는 용량 감량)이 발생하였다. >5%의 환자에서 투여 일시 중지 또는 용량 감량이 필요한 이상반응에는 혈소판 감소증, 췌장염/리파아제 상승, 중성구 감소증, 간 기능부전, 발진 및 관련 병태, 그리고 빈혈이 포함되었다.
가장 흔한 (>20%) 이상반응은 발진 및 관련 병태, 고혈압, 관절통, 고지혈증, 간 기능부전, 췌장염/리파아제 상승 및 복통이었다. 가장 흔한 (>20%) 3 또는 4등급 임상검사치 비정상은 혈소판 수 감소 및 중성구 수 감소였다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에 대한 이상반응은 표 6과 같다.

표 6: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 다음 ≤1% BCR-ABL1IS 달성 후 15mg으로 감량한 CP-CML 환자에서 발생한 이상반응 (≥10%)

이상반응	아이클루시그 45mg → 15mg (N=94)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
피부 및 피하조직 장애		
발진 및 관련 병태	51	3.2
건성 피부	12	0
각종 혈관 장애		
고혈압	32	12

동맥 폐색성 사례	14	6
출혈	12	2.1
근골격 및 연결조직 장애		
관절통[a]	30	0
대사 및 영양장애		
고지혈증[b]	28	2.1
위장관계 장애		
복통[c]	25	3.2
췌장염/리파아제 상승	23	15
변비	11	0
간담도 장애		
간독성	28	6
신경계 장애		
두통	17	0
전신장애 및 투여부위 이상		
발열	16	1.1
피로 또는 무력증	10	1.1
각종 심장 장애		
심부정맥	16	4.3
심부전	13	1.1

CTCAE v5.0 기준

[a]관절통에는 관절통, 관절염, 등허리 통증, 척추 내 추간판 변성, 골관절염, 통증, 경부 통증, 사지 통증, 피부 통증, 좌골신경통, 척추 통증, 건염, 건초염이 포함된다.

[b]고지혈증에는 혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 중성지방 증가, 이상 지질 혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방 혈증, 저밀도 지질 단백질 증가가 포함된다.

[c]복통에는 복부 불편감, 복부 팽창, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 만성위염, 결장염, 장염, 소장결장염, 위궤양, 위염, 위장염, 위장관 통증, 위식도역류질환, 헬리코박터 위염이 포함된다.

표 7: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 CP-CML 환자에서 베이스라인 대비 악화된 선별적 임상검사치 비정상 (>20%)

임상검사치 비정상	아이클루시그 45mg → 15mg (N=94)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 임상검사치		
혈소판 수 감소	65	31
백혈구 감소	56	13
중성구 수 감소	55	22
림프구 감소	42	7
헤모글로빈 감소	35	14
간기능 검사		
ALT 증가	49	1.1
AST 증가	40	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	23	1.1
화학적 검사치		
포도당 증가	48	1.1
중성지방 증가	44	3.2
인산염 감소	27	3.2
중탄산염 감소	27	0
췌장 효소		
리파아제 증가	34	12

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase

CTCAE v5.0 기준 (다만 포도당 증가는 CTCAE v4.03 기준).

선행 치료 받은 CML 또는 Ph+ ALL

PACE 연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 연구에는 BCR::ABL T315I 돌연변이가 있는 환자를 포함하여, 선행 키나제 억제제에 저항성이거나 불내성을 보이는 CML 또는 Ph+ ALL 환자가 포함되었

다. 조절되지 않는 고중성지방 혈증 환자와 임상적으로 유의하거나 활성인 심혈관 질환 (임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 또는 이 약의 최초 투여 전 3개월 이내에 심근 경색, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함) 환자는 제외되었다. 환자들은 1일 1회 45 mg의 시작 용량으로 이 약을 경구 투여 받았다 (N=449). 이상반응의 관리를 위하여 1일 1회 경구 30mg 또는 1일 1회 경구 15mg까지 용량 감량이 허용되었다. 지속적인 동맥 폐색성 사례 및 정맥 혈전색전성 사례 발생을 고려하여, 임상시험에서 약 2년의 추적조사 이후에도 여전히 1일 1회 45mg을 경구 투여받고 있는 환자들에게 용량감량을 하도록 권고하였다. 임상시험 완료 시점에서 (추적조사 60개월), 이 약 투여 지속기간의 중앙값은 CP-CML 환자에서 32개월, AP-CML환자에서 19개월, BP-CML 환자에서 2.9개월, 그리고 Ph+ ALL 환자에서 2.7개월 이었다.

이 약을 투여 받은 환자의 69%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례 (20%), 폐렴 (10%), 심부정맥 (8%), 췌장염/리파아제 상승 (7%), 복통 (6%), 심부전 (6%), 출혈 (6%), 패혈증 (5%), 정맥 혈전색전성 사례 (5%), 체액 저류 및 부종 (4.5%), 발열 (4.5%), 속발성 암 (5%), 빈혈 (3.3%), 고혈압 (3.1%), 혈소판 감소증 (3.1%), 발열성 중성구 감소증 (2.9%) , 연조직염 (2.7%) 및 관절통(2.2%)이 포함되었다. 치명적인 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 9%에서 발생하였으며, 가장 흔히 발생한 치명적인 이상반응은 동맥 폐색성 사례 (2%), 패혈증 (1.6%) 및 출혈 (1.3%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 CP-CML 환자의 21%, AP-CML 환자의 12%, BP-CML 환자의 15% 그리고 Ph+ ALL 환자의 9%에서 발생하였다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 혈소판 감소증 (4.5%)과 동맥 폐색성 사례 (4%)였다.

발생한 이상반응으로 인해 71%의 환자가 이 약의 투여를 3일 이상 일시 중지하였고, 발생한 이상반응으로 인해 68%의 환자가 이 약의 용량을 감량하였다. >5%의 환자에서 투여 일시 중지 또는 용량 감량을 필요로 했던 이상반응은 혈소판감소증 (31%), 췌장염/리파아제 상승 (17%), 복통 (14%), 발진 및 관련 병태 (14%), 중성구 감소증 (14%), 간 기능부전 (12%), 동맥 폐색성 사례 (10%), 관절통 (8%), 빈혈 (7%), ALT 상승 (6%) 및 AST 상승 (5%)을 포함한다.

가장 흔한 (>20%) 비-혈액학적 이상반응은 발진 및 관련 병태, 관절통, 복통, 피로, 변비, 두통, 건성 피부, 체액 저류 및 부종, 간 기능부전, 고혈압, 발열, 오심, 출혈, 췌장염/리파아제 상승, 동맥 폐색성 사례, 설사, 구토 및 근육통이었다.

표 8: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 CML 또는 Ph+ ALL 환자에서 나타난 이상반응 (>10%)

	CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML (N=62)		Ph+ ALL (N=32)	
이상반응	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)
피부 및 피하조직 장애								
발진 및 관련 병태	75	9	68	12	55	7	50	3.1
건성 피부	42	3.3	32	1.2	26	1.6	25	0
탈모	8	0	11	0	8	0	6	0
근골격 및 연결조직 장애								
관절통	61	9	58	6	52	4.8	41	0
근육통	24	1.1	21	0	18	0	6	0
근육 연축	14	0	7	0	4.8	0	13	0
골 통증	14	0.4	13	1.2	11	3	9	3
근골격 통증	11	1.5	7	0	8.1	0	6	3
위장관계 장애								
복통	54	11	49	9	45	13	34	6
변비	42	2.6	29	2.4	27	0	53	3.1
췌장염/라파아제 상승	32	19	21	15	19	16	9	6
오심	29	0.7	32	0	34	1.6	22	0
설사	20	0.7	29	2.4	24	3.2	13	3.1

구토	19	1.5	27	0	27	1.6	25	0
구강 점막염[a]	16	1.1	20	1.2	24	0	9	3.1
전신장애								
피로 또는 무력증	44	3.7	47	8	36	4.8	34	3.1
체액저류 및 부종	31	3.7	37	3.5	32	4.8	41	6
발열	26	1	40	7	36	3	25	0
오한	8	0	12	0	13	1.6	9	0
신경계 장애								
두통	43	3.3	31	1.2	31	3.2	25	0
신경 병증	26	3.3	18	2.4	13	0	13	0
어지러움	17	0.4	11	0	4.8	0	3.1	0
각종 혈관 장애								
고혈압[b]	42	30	53	28	48	6	31	25
동맥 폐색성 사례	31	17	22	12	13	10	13	6
출혈	23	3	38	12	37	8	31	13
간담도 장애								
간독성	32	10	39	14	34	19	16	13
각종 심장 장애								
심부정맥	19	7	17	4.7	24	8	25	6
심부전	9	5	8	4.7	16	10	6	3.1
호흡기, 흉부 및 종격동 장애								
기침[c]	19	0	24	0	21	0	6	0
호흡 곤란[d]	19	3	20	3.5	23	6	16	0
감염								
상기도감염[e]	14	1.1	13	0	13	1.6	3.1	0
요로감염[f]	12	2.2	14	3.5	1.6	1.6	9	0
비인두염	12	0	18	0	3.2	0	3.1	0
폐렴	8	4.8	18	11	18	13	22	16
연조직염	4.4	1.9	8	3.5	13	4.8	0	0
패혈증[g]	2.6	1.9	11	6	18	6	28	25
대사 및 영양장애								
식욕감소	13	0.4	14	1.2	8	0	31	0
고지혈증	13	0.7	7	0	3.2	0	3.1	0
임상검사치								
체중 감소	10	0.4	9	0	4.8	0	13	0
정신 장애								
불면	11	0	13	0	11	0	13	0
불안	4.8	0	18	0	8	0	6	0
혈액 및 림프계 장애								
발열성 중성구 감소증	1.1	1.1	4.7	4.7	13	13	25	25

CTCAE v4.03 기준으로 등급을 나누었다.

[a]구강 점막염에는 아프타성 궤양, 잇몸 통증, 입술 물집, 입술 통증, 입술 종창, 입 궤양 형성, 구인두통증, 구강 점막 물집 형성, 구강점막발진, 구강통증, 인두 궤양화, 구내염, 혀 궤양 형성이 포함된다.

[b]혈압 측정으로 확인

[c]기침에는 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군이 포함된다.

[d]호흡 곤란에는 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란이 포함된다.

[e]상기도 감염에는 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염이 포함된다.

[f]요로 감염에는 대장균 요로 감염, 요로 감염 및 세균성 요로 감염이 포함된다.

[g]패혈증에는 복부 패혈증, 균혈증, 기기 관련 패혈증, 대장균 혈증, 진균 혈증, 클레브시엘라 균혈증, 클레브시엘라 패혈증, 중성구 감소성 패혈증(Neutropenic sepsis), 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 포도상 구균 패혈증, 연쇄구균 균혈증 및 요로성 패혈증이 포함된다.

≤10%의 환자에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응: 당부하 장애 (9%)*, 정맥 혈전색전성 사례 (6%)*, 속발성 암*(6%) 및 갑상선 저하증 (3%).

* 그룹화된 용어: 속발성 암에는 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 흑색종, 만성 골수단핵구성 백혈병, 대장암, 상피 모양 중피종, 재발성 대세포 폐암, 폐 신생물, 악성 복수, 골수 형성 이상 증후군, 전이성 신경 내분비 암종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 갑상선 신생물, 외음부암이 포함된다; 정맥 혈전색전성 사례에는 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 폐색, 망막 정맥 혈전증, 표재 혈

전 정맥염, 정맥 색전증, 정맥 폐색성 간 질환, 간문맥 혈전증이 포함된다; 당부하 장애에는 혈당 증가, 당뇨병, 당부하 장애, 당화 혈색소 증가, 고혈당증, 인슐린 저항성 및 2형 당뇨병이 포함된다.

PACE 연구에서의 3 또는 4등급 혈액학적 임상검사치 비정상 또는 모든 등급의 비혈액학적 임상검사치 비정상은 표 9와 표 10에서 요약한다.

표 9: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 환자에서 선별적 3 또는 4등급* 혈액학적 임상검사치 비정상 (N=449)

임상검사치 비정상	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML (N=62) (%)	Ph+ ALL (N=32) (%)
혈액학				
혈소판수 감소	35	49	45	47
중성구 수 감소	23	52	48	59
백혈구 감소	12	37	48	63
림프구 감소	10	25	32	19
헤모글로빈 감소	8	31	52	34

* CTCAE v4.03 기준

표 10: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 환자에서 선별적 비혈액학적 임상검사치 비정상 (≥20%)

임상검사치 비정상	통합 안전성 분석군 N=449	
	모든 등급* (%)	3 또는 4등급 (%)
화학적 검사치		
포도당 증가	54	7
인산염 감소	34	10
칼슘 감소	30	0.9
나트륨 감소	27	4.9
크레아티닌 증가	21	0.2
칼륨 증가	20	2.2
중탄산염 감소	20	0.2
간기능 검사		
ALT 증가	41	6
AST 증가	35	3.6
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	2
알부민 감소	28	0.2
빌리루빈 증가	13	0.9
췌장 효소		
리파아제 증가	40	14
아밀라아제 증가	18	3.6

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase.

*CTCAE v 4.03 기준

새로 진단된 만성기 CML 환자에서의 임상시험

새로 진단된 CP-CML 환자를 대상으로 진행된 전향적 무작위 임상시험에서 1차 치료제로서 이 약 45mg을 단독으로 1일 1회 투약 시, 이매티닙(Imatinib) 400mg 단독 1일 1회 투약 대비 중대한 이상반응의 위험이 2배 증가되었다. 치료에 노출된 기간의 중앙값은 6개월 미만이었다. 이 시험은 안전을 위하여 중단되었다.

동맥과 정맥 혈전증 및 혈관폐색이 이 약을 투여한 군에서 이매티닙(Imatinib)을 투여한 군 대비 적어도 2배는 빈번하게 나타났다. 이매티닙 투여환자 대비 이 약을 투여한 환자들에서 골수 억제, 췌장염, 간독성, 심부전, 고혈압, 피부 및 피하조직 질환의 발병률이 더 높게 나타났다. 이 약은 새로 진

단된 CP-CML 환자의 치료에 사용하지 않는다.

2) 국외 시판 후 조사 결과
이 약의 시판 후 사용기간 동안 다음의 이상반응들이 확인되었다. 이 이상반응들은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
신경계 장애: 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군(RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)
대사 및 영양장애: 탈수
피부 및 피하조직 장애: 중증 피부 반응 (예: 다형홍반, 스티븐스-존슨증후군), 상처 치유 장애, 지방층염(결절 홍반 포함)
수포 형성, 벗겨짐, 점막 침범 또는 전신증상과 같은 피부 반응이 의심되는 경우 의사에게 즉시 보고하도록 환자들에게 경고해야 한다.
혈액 및 림프계 장애: 혈전성 미세 혈관 병증
각종 혈관 장애: 동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열
각종 위장관 장애: 위장관 천공, 루
각종 내분비 장애: 갑상선 항진증

3) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 6년 동안 146명의 환자를 대상으로 시판 후 조사를 실시한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 71.23% (104/146 명, 총 356 건)으로 보고되었다.
이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 11에 나열하였다.

표 11: 시판 후 조사 결과에서 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응

발현빈도	기관계명	중대한 약물이상반응 8.90% (13/146, 24건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.33% (18/146, 33건)
때때로 (0.1~5% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	탈락 피부염	소양증, 두드러기, 탈락 피부염, 홍반성 발진, 피부염, 접촉 피부염, 피부 자극
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증, 범혈구 감소증, 중성구 감소증, 혈소판 감소증	범혈구 감소증, 혈구 감소증, 림프절병증
	임상 검사	중성구 수 감소, 혈소판 수 감소	간 기능 수치 증가(Liver function test increased)
	각종 위장관 장애	급성 췌장염	급성 췌장염, 복부 압통, 소화 불량, 미란성 위염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 통증	
	각종 신경계 장애	시신경염	시신경염, 다발성 경화증, 근육 강직
	감염 및 기생충 감염		비정형 폐렴, 진균성 폐렴, 슈도모나스 감염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란	발성 장애
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	급성 신 손상
	간담도 장애		고빌리루빈 혈증
	대사 및 영양 장애		고칼륨 혈증
	근골격 및 결합 조직 장	근육통	

	애		

4. 일반적 주의

1) 고혈압

이 약을 투여 받은 환자에서 고혈압성 위기를 포함하여 중대한 또는 중증 고혈압이 발생하였다.

PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 34%에서 고혈압이 발생했다; 14%는 중대한 또는 중증 고혈압을 경험하였다. 활력징후 데이터를 토대로, 최초 혈압이 정상인 60명의 환자 중 15명 (25%)에서 1등급 혈압 상승이 발생하였고, 최초 혈압이 2등급 미만인 134명의 환자 중 67명 (50%)에서 2등급이 발생하였으며, 최초 혈압이 3등급 미만인 160명의 환자 중 63명 (39%)에서 3등급이 발생하였다.

OPTIC 연구에서는 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 32%에서 고혈압 사례가 보고되었고, 12%는 중대한 또는 중증 고혈압을 경험하였다. 활력징후 데이터를 토대로, 최초 혈압이 정상인 18명의 환자들 중 8명 (44%)에서 1등급 혈압 상승이 발생하였고, 최초 혈압이 2등급 미만인 81명의 환자들 중 28명 (35%)에서 2등급이 발생하였으며, 최초 혈압이 3등급 미만인 92명의 환자들 중 18명 (20%)에서 3등급이 발생하였다. 3명의 환자 (3.2%)는 고혈압성 위기를 경험하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 32%에서 고혈압 사례가 보고되었고, 13%가 중대한 또는 중증 고혈압을 경험하였다. 베이스라인 혈압이 정상인 환자들 중 베이스라인 이후 2등급 이상의 수축기 또는 이완기 혈압 상승은 449명의 환자들 중 44%에서 발생하였다. 1등급 혈압 상승은 26%, 2등급은 45% 그리고 3등급은 26%에서 발생하였다. 2명의 환자 (<1%)가 4등급 고혈압 (고혈압성 위기)을 경험하였다.

환자들은 혼돈, 두통, 흉통 또는 숨참과 관련된 고혈압에 대한 응급 임상적 중재가 필요할 수 있다.

베이스라인에서 임상적 필요에 따라 혈압을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 고혈압을 관리해야 한다. 고혈압이 의학적으로 조절되지 않는다면, 이 약을 일시 중지, 용량 감량 또는 중단한다 (용법용량 참고). 유의하게 고혈압이 악화되고 불안정하거나 저항성고혈압이 발생할 경우, 이 약을 일시 중지하고 신장 동맥 협착 평가를 고려한다.

2) 췌장염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 또는 중증 췌장염이 발생하였다.

PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 34%에서 췌장염이 발생하였으며, 15%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 췌장염을 경험하였다. 췌장염 발생까지 시간의 중앙값은 8일 (범위: 1일 – 2년)이었다. 용량 조절을 초래한 임상적 췌장염이 발생한 7명의 환자에서는 3주 이내에 췌장염이 해소되었다. 아밀라아제 상승의 임상검사치 비정상은 25%의 환자에서 발생한 반면 리파아제 상승은 60%의 환자에서 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 23%에서 췌장염이 발생하였으며, 15%가 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 췌장염을 경험하였다. 췌장염은 1.1%의 환자에서 치료의 중단 및 20%의 환자에서 투여 일시 중지 및/또는 용량 감량을 야기하였다. 췌장염 발생 시기의 중앙값은 23일 (범위: 3일 – 5.6개월)이었다. 임상적 췌장염으로 용량 조절 또는 치료 중단이 야기된 2명의 환자에서 췌장염은 2주 이내에 해소되었다. 아밀라아제 상승의 임상검사치 비정상은 11%의 환자에서 발생한 반면 리파아제 상승은 34%의 환자에서 발생하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 26%에서 췌장염이 발생하였으며, 17%가 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 췌장염을 경험하였다. 췌장염은 환자의 0.4%에서 치료의 중단 및 환자의 17%에서 일시 중지 및/또는 용량 감량를 야기하였다. 췌장염 발생 시기의 중앙값은 29일(범위: 1일 – 4년) 이었다. 용량 조절 또는 치료 중단을 초래한 임상적 췌장염 28건 중 19건은 2주 이내에 해소되었다. 아밀라아제 상승의 임상검사치 비정상은 18%의 환자에서 발생한 반면 리파아제 상승은 39%의 환자에서 발

생하였다.
처음 2개월 동안은 2주마다, 이후에는 월 1회 또는 임상적 필요에 따라 혈청 리파아제를 모니터링한다. 췌장염 또는 알코올 남용의 과거력이 있는 환자에서 추가적인 혈청 리파아제 모니터링을 고려한다. 중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 이 약을 중단한다 (용법용량 참고). 리파아제 상승이 복부 증상과 동반된 경우, 췌장염에 대해 평가한다.

3) 신경병증
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 68%에서 말초 신경 병증이 발생하였으며, 3.1%는 3 또는 4등급 말초 신경 병증을 경험하였다. 가장 빈번한 말초 신경 병증은 말초 신경 병증 (33%), 지각 이상 (22%) 및 말초 감각 신경 병증 (12%)이었다. 말초 신경 병증 발생까지 시간의 중앙값은 1.1개월 (범위: 1일 – 17.2개월)이었다. 뇌신경 병증은 163명의 환자 중 0.6%에서 보고되었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 9%에서 신경병증이 발생하였다. 말초신경병증은 6%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 말초신경병증은 감각저하 (2.1%), 근육쇠약 (2.1%) 및 지각 이상 (2.1%)이었다. 뇌신경병증은 2명의 환자에서 발생하였다. 말초신경병증 및 뇌신경병증 발생 시기의 중앙값은 각각 7.7개월 (범위: 1.5개월 – 1.4년) 및 2.1년 (범위: 1일 – 4.2년)이었다.
PACE 연구에서는 22%의 환자에게 신경병증이 발생하였고, 2.4%가 3 또는 4등급 신경병증을 경험하였다. 말초신경병증은 449명의 환자들 중 20%에서 발생하였으며, 1.8%가 3 또는 4등급 말초신경병증을 경험하였다. 가장 흔한 말초신경병증은 지각 이상 (5%), 말초신경병증 (4.5%) 및 감각저하 (3.6%)였다. 뇌신경병증은 3%의 환자에서 발생하였고, 0.7%가 3 또는 4등급이었다. 말초신경병증 및 뇌신경병증 발생 시기의 중앙값은 각각 5.3개월 (범위: 1일 – 4.6년) 및 1.2년 (범위: 18일 – 4년)이었다.
감각저하, 감각과민, 지각 이상, 불편감, 작열감, 신경병성 통증 또는 쇠약과 같은 신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

4) 안구 독성
이 약을 투여 받은 환자에서 실명 또는 둔화된 시야를 야기한 중대한 안과 독성이 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 33%에서 안구 독성이 발생하였으며, 1.8%는 중대한 또는 중증 안구 독성을 경험하였다. 가장 빈번한 안구 독성은 둔화된 시야 및 눈 건조였다. 망막 독성은 4.3%의 환자에서 발생했다; 0.6%는 3등급 망막 정맥 폐색을 경험하였다. 가장 빈번한 망막 독성 사례 (>1명의 환자)는 망막 출혈 (1.8%)이었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 11%에서 안구 독성이 발생하였으며, 1.1%가 중대한 또는 중증 안구 독성을 경험하였다. 가장 흔한 안구 독성은 시야흐림 및 눈통증이었다. 연령 관련 황반 변성 및 망막 정맥 폐색을 포함한 망막 독성이 2.1%의 환자에서 발생하였다.
PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 30%에서 안구 독성이 발생하였으며, 3.6%가 중대한 또는 중증 안구 독성을 경험하였다. 가장 흔한 안구 독성은 눈 건조, 시야흐림 및 눈통증이었다. 망막 독성은 3.6%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 망막 독성은 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 망막 출혈 및 유리체 부유물 (각각 0.7%)이었다. 베이스라인 및 치료 중 주기적으로 종합 안과 검사를 실시한다.

5) 출혈
이 약을 투여 받은 환자에서 치명적이고 중대한 출혈 사례가 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 31%에서 출혈이 발생하였으며, 2.5%는 중대한 출혈을 경험하였다. 두개 내 출혈은 가장 빈번하게 보고된 중대한 출혈로, 1.2%의 환자에서 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 12%에서 출혈이 발생하였으며, 1명의 환자가 중대한 경막하혈종을 경험하였다.
PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 28%에서 출혈이 발생하였으며, 6%가 중대한 출혈을 경험하고 1.3%가 치명적인 출혈을 경험하였다. 중대한 출혈의 발생률은 AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 더 높았다. 위장관 출혈 및 경막하혈종은 가장 흔하게 보고된 중대한 출혈로, 각각 0.9%의 환자에서 발생하였다. 대부분의 출혈은 4등급의 혈소판 감소증이 있는 환자에서 발생하였다. 출혈을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다.

6) 동맥류 및 동맥 박리
고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및/또는 동맥 박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥 박리의 위험을 주의 깊게 고려해야한다.

7) 체액 저류
이 약을 투여 받은 환자에서 치명적이고 중대한 체액 저류가 발생하였다.
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 24%에서 체액 저류가 발생하였으며, 1.2%는 심장막 삼출(1.2%)을 포함한 중대한 체액 저류를 경험하였다. 가장 빈번하게 발생한 체액 저류는 말초 부종(11%)과 흉막 삼출 (6%)이었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 5%에서 체액 저류가 발생하였다. 가장 흔한 체액 저류 사례는 말초부종 (2.1%) 및 흉막 삼출 (2.1%)이었다.
PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 33%에서 체액 저류 사례가 발생하였으며, 4.5%가 중대한 체액 저류를 경험하였다. 뇌 부종 중 1건은 치명적이었다. 중대한 체액 저류에는 흉막 삼출 (1.6%), 심장막 삼출 (1.6%), 및 혈관부종 (0.4%)이 포함되었다.
가장 흔한 체액 저류 사례는 말초부종 (17%), 흉막 삼출 (9%), 심장막 삼출(4.2%) 및 말초 종창 (3.8%)이었다.
체액 저류에 대해 모니터링하고, 임상적 필요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

8) 심부정맥
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 22%에서 심부정맥 사례가 발생하였다. 2.5%는 3 또는 4등급 심부정맥을 경험하였으며, 빈맥, 실신, 심방세동 및 심실 위 빈맥 (각 0.6%)이 포함되었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 16%에서 심장 부정맥이 발생하였으며, 4.3%는 3 또는 4등급 심장 부정맥을 경험하였다. 3 또는 4등급 심장 부정맥에는 심방세동, 심폐정지, 심실 위 기외수축 및 실신이 포함되었다.
PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 20%에서 심장 부정맥이 발생하였으며, 7%가 3 또는 4등급 심장 부정맥을 경험하였다. 부정맥을 보고한 89명의 환자들 3.4%에서 심실성 부정맥이 발생하였으며, 한 사례는 3 또는 4등급이었다. 환자의 1%에서 심박조율기 삽입을 요하는 증상성 서맥부정맥이 발생하였다.
심방세동은 가장 흔한 심장 부정맥이었으며 (8%), 3.3%가 3 또는 4등급 이었다. 다른 3등급 또는 4등급 부정맥 사례들은 실신(2%), 빈맥 및 서맥 (각각 0.4%) 및 QT 간격 연장, 심방 조동, 동성 서맥, 심실 위 빈맥, 심실 빈맥, 심방 빈맥, 완전 방실 차단, 심폐정지, 의식 소실 및 동결절 기능 장애(각각 0.2%)이 포함되었다. 환자 31명은 부정맥으로 인해 입원하였다.

느린 심박수(실신, 어지러움) 또는 빠른 심박수(흉통, 두근거림 또는 어지러움)의 징후 및 증상에 대해 모니터링하고 임상적 필요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다.

9) 골수 억제
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 66%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 63%에서 발생), 65%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 62%에서 발생), 그리고 53%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 38%에서 발생)이 발생하였다. 3 또는 4등급 골수 억제 발생까지 시간의 중앙값은 27일 (범위: 1일 – 9.2개월)이었다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 55%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 22%에서 발생), 65%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 31%에서 발생) 그리고 35%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 14%에서 발생)이 발생하였다. 3 또는 4등급 골수억제의 발생 시기 중앙값은 1.4개월 (범위: 1일 – 1.2년)이었다.
PACE 연구에서는 환자의 56%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 34%에서 발생), 63%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 40%에서 발생), 그리고 52%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 20%에서 발생)이 발생하였다. 골수억제의 발생률은 CP-CML 환자보다 AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 더 높았다.
중증 골수억제(3 또는 4등급)가 치료 초기에 관찰되었고, 발생 시기 중앙값은 29일 (범위: 1일 – 4.1년)이었다.
처음 3개월 동안은 2주마다, 이후에는 월 1회 또는 임상적 필요에 따라 전혈구검사를 실시한다. ANC가 1×109/L 미만이거나 혈소판이 50×109/L 미만일 경우, ANC가 최소 1.5×109/L 그리고 혈소판이 최소 75×109/L가 될 때까지 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개한다 (용법용량 참고).

10) 종양 용해 증후군
PhALLCON 연구에서는 163명의 환자 중 0.6%에서 중대한 종양 용해 증후군이 발생하였다. 고요산혈증은 10%의 환자에서 발생하였다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 1.1%에서 중대한 종양 용해 증후군이 발생하였다. 고요산혈증은 2.1%의 환자에서 발생하였다.
PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 0.4%에서 중대한 종양 용해 증후군이 발생하였다. 진행성 AP-CML 환자에서 1건, BP-CML 환자에서 1건의 사례가 발생하였다. 고요산혈증은 환자의 7%에서 발생하였다.
이 약의 투여를 시작하기 전에 반드시 적절한 수분공급을 하고 높은 요산 수치에 대해 치료한다.

11) 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군
이 약을 투여받은 환자에서 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군(RPLS: 가역적 후뇌 병증 증후군으로도 알려짐)이 보고되었다. 환자는 고혈압, 발작, 두통, 각성도 감소, 정신기능변화, 시야 상실 및 기타 시각 및 신경장애를 보일 수 있다. 진단을 확인하기 위해서는 자기공명영상(MRI)이 필요하다. 해소될 때까지 이 약을 일시 중지한다. RPLS가 해소된 환자에서 이 약을 재개하는 것의 안전성은 알려지지 않았다.

12) 상처 치유 장애 및 위장관 천공
이 약을 투여 받은 환자에서 상처 치유 장애가 발생하였다. 선택적 수술 전 최소 1 주 이상 이 약의

투여를 일시 중단한다. 큰 수술 후 최소 2 주 동안 그리고 충분한 상처 치유 시까지 이 약을 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 치료 후 이 약의 투여 재개에 대한 안전성은 확립되지 않았다.
이 약을 투여 받은 환자에서 위장관 천공 또는 루가 발생하였다. 위장관 천공이 발생한 환자는 이 약을 영구적으로 중단한다.

13) 배태자 독성
이 약의 작용기전 및 동물연구에서의 결과를 토대로 할 때, 이 약은 임신한 여성에 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 동물 생식독성시험에서, 임신한 랫드를 대상으로 기관형성기 동안 포나티닙을 경구투여한 결과, 사람권장용량에서의 인체 노출보다 낮은 노출 용량에서 발달에 부정적인 영향을 유발하였다. 임산부에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 조언한다. 가임기 여성의 경우 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투약 이후 3주간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.

14) B형 간염 재활성화
BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스의 보균자에서 B형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.
환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B형 간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

5. 상호작용
다른 약물의 이 약에 대한 영향
강력한 CYP3A 억제제
이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여는 혈장 포나티닙 농도를 증가시켜서 이 약의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A 억제제(예: 보세프레비어, 클래리스로마이신, 코니밥탄, 자몽주스, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비어/리토나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프레비어, 텔리스로마이신, 보리코나졸)의 병용 투여를 피해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여를 피할 수 없을 경우, 이 약의 용량을 감량한다 (용법용량 참고).
강력한 CYP3A 유도제
이 약과 강력한 CYP3A 유도제의 병용 투여는 혈장 포나티닙 농도를 감소시킨다. 포나티닙의 유익성이 포나티닙 노출 감소의 위해성을 상회하지 않는 한, 이 약과 강력한 CYP3A 유도제(예: 카르바마제핀, 페니토인, 리팜핀 및 세인트 존스 워트 (St. John’s Wort))의 병용은 피해야 한다. 유효성 감소에 대해 환자를 모니터링한다. CYP3A 유도 가능성이 없거나 최소인 병용 약물의 선택을 권장한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
위해성 요약
동물에서의 소견 및 작용 기전을 토대로 할 때, 이 약은 임신한 여성에 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 여성을 대상으로 이 약을 사용한 데이터는 없다. 동물생식독성시험에서, 임신한 랫드를 대상으로 기관형성기 동안 이 약을 경구투여한 결과, 사람 권장 용량(1일 최대 45mg)에서의

인체 노출보다 낮은 노출 용량에서 발달에 부정적인 영향을 유발하였다. 임산부에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 조언한다.
특정 인구집단에서 주요 선천성 기형 및 유산에 대해 추정된 기저 위험은 알려지지 않았다. 모든 임신기에는 선천적 기형, 유산 또는 기타 유해한 결과에 대한 기저 위험을 가지고 있다.

동물 데이터
기관형성기에 포나티닙 0.3, 1 및 3 mg/kg/일을 투여 받은 임신한 랫드에서 배태자 발달에 대한 포나티닙의 영향을 연구하였다(각 시험군별 랫드 25마리). 모체 독성 용량 3 mg/kg/일 (최대 권장 용량 45 mg/일을 투여 받은 환자에서의 AUC와 동등)에서, 포나티닙은 배태자 독성을 유발하였으며, 이는 태아 흡수 증가, 체중 감소, 외형 변화, 여러 연조직 및 골격 변화, 그리고 골화 감소로 나타났다. 또한 배태자 독성은 1 mg/kg/일 (45mg/일의 최대 권장 용량을 투여 받은 환자에서의 AUC의 약 24%)에서도 관찰되었으며, 여러 태아 연조직 및 골화 감소를 포함한 골격 변화가 포함되었다.

2) 수유부
위해성 요약
사람의 모유에 포나티닙의 존재여부, 젖먹이 유아 또는 모유생산에 대한 영향과 관련된 데이터는 없다.
젖먹이 유아에서 포나티닙에 의해 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약 투여하는 동안과 마지막 투약 이후 1주일 동안 수유를 중단 하도록 조언한다.

3) 가임기 여성 및 남성
이 약은 임산부에게 투약할 시 태아에게 해로울 수 있다.
임신테스트
이 약을 시작하기 전에 가임기 여성의 임신여부를 확인하도록 한다.
피임
여성
이 약의 투여기간 및 마지막 투약 이후 3주 동안 가임기 여성에게 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.
수태능
여성
동물 데이터를 토대로 할 때, 이 약은 가임기 여성에서 가임능력 손상을 유발할 수 있다. 수태능력에 대한 이 영향이 가역적인지는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
어린 동물에서의 독성자료
생후 15일된 랫드를 대상으로 포나티닙 하루 0.75, 1.5 또는 3mg/kg/일 용량을 21일 동안 경구 위관 투여한 발육기 독성시험이 진행되었다. 이 연구에서 어린 랫드의 발달 기준척도(질개구, 음경포피분리 또는 뼈 측정)에 대한 포나티닙의 부정적 영향은 나타나지 않았다. 생후 15일째의 어린 랫드에게 포나티닙 1일1회 3mg/kg/일 경구투여한 결과 치료개시 이후 6에서 7일째에 염증반응과 연관된 사망이 발생하였다. 3mg/kg/일의 용량은 소아에 대한 mg/m2기준 45mg/일의 사람 최대 권장 용량의 약 0.32배에 해당한다.
8. 고령자에 대한 투여

PhALLCON 연구에서 이 약을 투여 받은 163명의 Ph+ALL 환자 중 21%가 65세 이상이었고 7%가 75세 이상이었다. 전반적으로 젊은 환자들에 비해 65세 이상 환자들 사이에서 이 약의 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 동맥 폐색성 사례는 65세 이상 환자의 21% (7/34) 및 65세 미만 환자의 2.3% (3/129)에서 발생했다.
OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 94명의 CP-CML 환자들 중 17%가 65세 이상이었고 2.1%가 75세 이상이었다. 65세 이상 환자 (27%)는 65세 미만 환자 (47%)보다 12개월 시점에서 ≤1% BCR-ABL1IS 비율이 더 낮았다. 동맥 폐색성 사례는 65세 이상 환자의 38% (6/16) 및 65세 미만 환자의 9% (7/78)에서 발생하였다.
PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 449명의 환자들 중 35%가 65세 이상이었고 8%가 75세 이상이었다. CP-CML 환자에서, 65세 이상 환자 (40%)는 65세 미만 환자 (65%)보다 주요 세포유전학적 반응률이 낮았다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서, 65세 이상 환자 (45%)는 65세 미만 환자 (44%)와 혈액학적 반응률이 유사했다. 65세 이상 환자의 35% (54/155)와 65세 미만 환자의 21% (61/294)에서 동맥 폐색성 사례가 발생하였다.
65세 이상 환자는 혈관 폐색, 혈소판 수 감소, 말초 부종, 리파아제 상승, 호흡곤란, 무력증, 근육 연축 및 식욕 감소를 포함한 이상반응을 경험할 확률이 높다. 일반적으로, 고령 환자에 대한 용량 선택은 간, 신장 또는 심장 기능 저하의 더 높은 빈도 및 동반 질환 또는 다른 약물 요법을 반영하여 신중을 기해야 한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자는 간기능이 정상인 환자에 비해 이상반응을 경험할 확률이 더 높다. CP-CML, AP-CML, BP-CML 및 단독요법을 받고 있는 Ph+ ALL 환자의 경우, 기존 간장애 (Child-Pugh A, B 또는 C) 환자에서는 이 약의 시작 용량을 감량한다. 새로 진단된 Ph+ ALL 환자의 경우, 경증 간장애 (Child-Pugh A) 환자에게 이 약을 투여할 때 용량 조절은 권장되지 않는다. 기존의 중등증 또는 중증 간장애 (Child-Pugh B 또는 C)가 있는 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 평가되지 않았으며, 이상반응 발생률의 증가 가능성에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이상반응이 발생할 경우 이 약의 용량을 조절한다(용법용량 참고).
간장애 환자에서 반복 투여 또는 30 mg이 넘는 용량의 안전성은 연구되지 않았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치
임상시험에서 이 약의 과량 투여가 보고되었다. 환자 1명에게 비위관을 통해 540mg을 투여한 것으로 추정되었다. 과량 투여 2시간 후에 환자는 520 msec의 비보정 QT 간격을 보였다. 이후 ECG에서 480 및 400 msec의 비보정 QT 간격과 함께 정상적인 동리듬이 나타났다. 환자는 과량 투여로부터 9일 후에 폐렴 및 패혈증으로 사망하였다. 또 다른 환자는 1주기 제 2일에 165 mg을 자가 투여하였다. 이 환자는 제 3일에 피로와 비-심장 흉통을 경험하였다. 1명의 환자에서 12일 동안 매일 90 mg의 반복 투여는 폐렴, 전신성 염증 반응, 심방세동 및 중등도의 심장막 삼출을 유발하였다.
과량 투여가 발생할 경우, 이 약을 일시 중지하고 환자를 관찰하면서 지지 치료를 적절하게 제공한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용 기전

포나티닙은 키나제 억제제이다. 포나티닙은 각각 0.4 및 2.0 nM의 IC_{50}농도에서 ABL 및 T315I 돌연변이 ABL의 in vitro 티로신 키나제 활성을 억제하였다. 포나티닙은 0.1 - 20 nM의 IC_{50}농도로 키나제의 VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH 수용체 및 SRC 계열의 구성요소와 KIT, RET, TIE2 및 FLT3를 포함하여, in vitro 키나제 활성을 억제하였다. 포나티닙은 T315I을 포함한 네이티브 또는 돌연변이 BCR::ABL을 발현하는 세포의 in vitro 생존을 억제하였다. 마우스에서, 포나티닙 치료는 대조군과 비교하여 네이티브 또는 T315I 돌연변이 BCR::ABL을 발현하는 종양의 크기를 감소시켰다.

(2) 약력학

PACE 연구의 용량-안전성 상관관계에서, 15-45 mg의 용량 범위에 걸쳐서 3등급 이상의 이상반응 (고혈압, 혈소판 감소증, 췌장염, 중성구 감소증, 발진, ALT 상승, AST 상승, 리파아제 상승, 골수억제)가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 용량 외에도 고령과 허혈, 고혈압, 당뇨병 또는 고콜레스테롤혈증의 병력 또한 동맥 폐색성 사례의 발생률을 높이는 기여 인자였다.

OPTIC 연구에서는 12개월 시점에서의 포나티닙 노출과 분자적 반응률 간의 노출-반응 상관관계가 관찰되었다. 높은 포나티닙 노출과 혈소판 감소증 (≥3등급) 및 동맥 폐색성 사례를 포함한 이상반응의 높은 발생률 간에 상관관계가 관찰되었다.

임상에서 포나티닙에 의한 혈소판 응집이 나타나는 농도 및 0.7 μg/mL (1.23 μM)까지의 농도에 대해 in vitro에서는 유의한 억제가 관찰되지 않았다.

심장 전기생리학

이 약 30 mg, 45 mg 또는 60 mg (승인된 최대 권장 시작 용량의 0.67 - 1.33배)을 1일 1회 경구투여 받은 39명의 암 환자에서 이 약의 QT 간격 연장 가능성을 평가하였다. 평균 QTc 간격의 큰 증가 (즉, > 20 msec)는 관찰되지 않았다.

(3) 약동학

암 환자에게 투여한 포나티닙은 2mg - 60mg (승인된 최대 권장 시작 용량의 0.04 - 1.33배)의 용량 범위에 걸쳐 항정 상태 Cmax 및 AUC 모두에서 대략 용량 비례적인 증가를 보였다. 진행성 혈액학적 악성 종양 환자에서, 추정 항정 상태에서 매일 이 약 45mg 1일 1회 경구 투여 시 평균 (CV%) Cmax 및 AUC(0-24)는 각각 73 ng/mL (74%) 및 1253 ng•hr/mL (73%)였다. 진행성 혈액학적 악성 종양 환자에서, 추정 항정 상태에서 매일 이 약 30mg 1일 1회 경구 투여 시 평균(CV%) Cmax 및 AUC(0-24)는 각각 65ng/mL(28%) 및 1080ng•hr/mL(29%)였다. 최초 투여와 추정 항정 상태 간에 노출이 약 90% (중앙값) [범위: 20% - 440%] 증가하였다.

흡수

포나티닙의 절대 생체이용률은 알려지지 않았다. 포나티닙의 최고 농도는 경구 투여 후 6시간 이내에 관찰된다.

음식물 영향: 22명의 건강한 지원자에서, 고지방식 (단백질, 탄수화물 및 지방으로 각각 약 150, 250 및 500 - 600 칼로리를 포함하여, 약 900 - 1000 칼로리) 또는 저지방식 (단백질, 탄수화물 및 지방으로 각각 약 56, 428 및 63 칼로리를 포함하여, 약 547 칼로리)을 섭취한 후의 혈장 포나티닙 노출 (AUC 및 C_{max})은 공복 상태와 비교해 다르지 않았다.

분포
포나티닙은 in vitro에서 99% 이상 혈장 단백질과 결합한다. In vitro에서, 단백질과 강하게 결합하는 다른 약물 (이부프로펜, 니페디핀, 프로프라놀롤, 살리실산 및 와파린)에 의한 포나티닙 (145 nM)의 혈장 단백질 결합 대체는 없었다. 암 환자에서 28일 동안 이 약 45 mg의 1일 1회 경구 투여 후에 항정 상태 겉보기 분포용적의 평균 (CV%)은 1,223 L (102%)이다.

대사
용량의 최소 64%는 제 1상 및 제 2상 대사를 거친다. CYP3A4, 그리고 정도는 덜하지만 CYP2C8, CYP2D6 및 CYP3A5가 in vitro에서 포나티닙의 제 1상 대사에 관여한다. 또한 포나티닙은 에스테라제 및/또는 아미다제에 의해서도 대사된다.

제거
암 환자에서 28일 동안 이 약 45 mg 1일 1회 경구 투여 후에 포나티닙의 말단 제거 반감기 평균 (범위)은 약 24 (12-66)시간이었다.
배설
방사성 표지 포나티닙의 단회 경구 투여 후에 분변에서 방사선량의 약 87%, 그리고 소변에서 약 5%가 회수되었다.
특수 환자군
연령 (19 – 85세), 체중 (41 – 152 kg) 및 경증에서 중등도 신장애 (Cockcroft-Gault 공식으로 추정한 크레아티닌 청소율 30 – 89 mL/min)를 토대로 한 포나티닙의 약동학에서 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.
간장애
간기능이 정상인 시험대상자와 경증 [Child-Pugh A], 중등도 [Child-Pugh B] 및 중증 [Child-Pugh C] 간장애가 있는 시험대상자에게 이 약 30 mg의 단회 경구 용량을 투여하였다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교해서, 간장애가 있는 시험대상자에서 포나티닙 노출의 증가 경향이 없었다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교해서, 간장애가 있는 시험대상자에서 이상반응 (예: 중증 췌장염 1건을 포함한 각종 위장관 질환)의 발생률이 증가하였다.
신장애
이 약은 중증 신장애 환자에서 연구되지 않았다. 신장 배설은 포나티닙의 주요 제거 경로가 아니지만, 중증 신장애가 간 제거에 영향을 미칠 가능성은 확인되지 않았다.
약물 상호작용
임상시험
강력한 CYP3A 억제제
포나티닙과 케토코나졸 (강력한 CYP3A 억제제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 78% 증가시키고 C_{max}를 47% 증가시켰다.
강력한 CYP3A 유도제
포나티닙과 리팜핀 (강력한 CYP3A 유도제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 62% 감소시키고 C_{max}를 42% 감소시켰다.
제산제
포나티닙과 란소프라졸 (프로톤 펌프 억제제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 6% 감소시키고 C_{max}를 25% 감소시켰다.
In vitro 연구

CYP 효소
포나티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A 또는 CYP2D6를 억제하지 않고, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A를 유도하지 않는다.
수송체 시스템: 포나티닙은 P-당단백질 (P-gp) 및 유방암 내성 단백질 (BCRP) 모두에 대한 약한 기질이다. 포나티닙은 유기 음이온 수송 폴리펩티드 (OATP1B1, OATP1B3) 및 유기 양이온 수송체 1 (OCT1)에 대한 기질이 아니다.
포나티닙은 P-gp, BCRP 및 담즙산염 배출펌프 (BSEP)를 억제한다. 포나티닙은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 또는 유기 음이온 수송체 OAT1 및 OAT3를 억제하지 않는다.

2) 비임상 독성
발암성, 변이원성, 수태능력 이상
2년간 진행된 발암성 연구에서, 수컷과 암컷 랫드에 매일 각각 0.05, 0.1, 0.2 와 0.2, 0.4, 0.8mg/kg/일 을 경구투여하였다. 시험 최대용량에서의 동물 노출은 1일 1회 15mg 및 45mg 용량에서 인체노출(AUC 기준)의 0.3에서 0.8배였다. 포나티닙은 암컷에게 0.8mg/kg/일 투여 시, 음핵선의 편평세포암의 통계적으로 유의한 증가를 유발하였다.
포나티닙은 박테리아를 이용한 변이원성 (Ames) 시험에서 변이원성이 아니었고, 사람 림프구를 이용한 염색체 이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았으며, in vivo 마우스 소핵 시험에서 최대 2,000 mg/kg까지 경구 투여시, 염색체 이상을 유발하지 않았다.
포나티닙은 여성의 수태능력을 손상시킬 수 있다. 수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 한 수태능력시험에서, 암컷 수태능력 기준척도가 1.5mg/kg/일 용량투여시 저하되었다. 이는 사람 최대 권장 용량 45mg/일 (AUC=1296 h・ng/mL) 및 15mg/일 (451.8 h・ng/mL)에서 사람의 일일 항정상태(daily steady state) AUC의 각각 0.43 및 1.23배와 동일한 노출이다. 착상전 배아폐사와 착상후 배아폐사의 근거가 암컷 랫드에서 관찰되었다. 랫드 수태능력시험에서 수컷 수태능력 기준척도에 대한 영향은 나타나지 않았으나, 원숭이를 대상으로 한 반복독성시험에서, 권장 용량 45mg/일을 투여받은 환자에서의 혈중 약물노출(AUC)의 3.3배에 가까운 노출에서 상피의 변성이 나타났다.

3) 임상시험
새로 진단된 Ph+ ALL
245명의 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에 대한 무작위 배정, 활성 대조, 다기관, 라벨 공개 시험인 PhALLCON 연구(NCT03589326)에서 화학요법과 병용 시 이 약의 유효성을 평가하였다. 무작위 배정은 유도 요법 시점에 연령에 따라 층화하였다 (18 - <45세; ≥45 - <60세; 그리고 ≥60세). 화학요법과 병용으로 이 약 1일 1회 경구 30 mg (n=164) 또는 이매티닙 1일 1회 경구 600 mg (n=81)을 투여 받도록 환자들을 무작위 배정하였다 (이매티닙과 화학요법 병용은 성인 환자에서 승인된 요법이 아니다). 유도기를 완료하고 MRD-음성 완전 관해 (CR)에 도달한 후에 이 약의 용량을 1일 1회 15 mg으로 감량하였다. 15 mg으로 용량 감량 후 언제라도 환자의 MRD-음성이 소실될 경우, 1일 1회 30 mg까지 다시 증량하는 것이 허용되었다. 유도 종료 시 MRD-음성과 함께 CR 또는 불완전 혈액학적 회복을 동반한 CR (CRi)에 도달한 환자만이 시험자의 재량에 따라 임상시험 요법을 계속할 수 있었다.
환자들은 임상시험계획서에 따라 스크리닝 기간 동안 급성 질환을 관리하기 위해 무작위 배정 전에 티로신 키나제 억제제를 제외하고 1주기의 선택적인 전단계 (prephase) 요법을 받을 수 있었다.
환자들은 20주기의 화학요법과 병용으로 이 약 또는 이매티닙을 투여 받은 후 단독요법으로 이 약 또는 이매티닙을 투여 받도록 무작위 배정되었다 (새로 진단된 Ph+ ALL에서 화학요법 후 단독요법으로 이 약 또는 이매티닙은 허용된 요법이 아니다). 각 주기는 28일 동안 지속되었다.
◦ 유도기(1-3주기): 이 약 30mg 또는 이매티닙 600mg 1일 1회와 다음의 병용:

• 빈크리스틴: 제1일 및 제14일에 1.4 mg/m2 IV (최대 2 mg)
• 덱사메타손: <60세 – 제1일에서 제4일까지 및 제11일에서 제14일까지 경구로 40 mg; ≥60세 – 제1일에서 제4일까지 및 제11일에서 제14일까지 경구로 20 mg

◦ 공고기(4-9주기, 메토트렉세이트와 시타라빈을 번갈아 투여): 이 약 30mg(또는 MRD 음성 CR의 경우 15mg으로 감량) 또는 이매티닙 600mg 1일 1회와 다음의 병용:

• 메토트렉세이트(4, 6 및 8주기): <60세 – 제1일에 1000 mg/m2 IV; ≥60세 – 제1일에 250 mg/m2 IV 또는
• 시타라빈 (5, 7 및 9주기): <60세 – 제1, 3 및 5일에 12시간마다 1000 mg/m2 IV; ≥60세 – 제1, 3 및 5일에 12시간마다 250 mg/m2 IV

◦ 유지기(10-20주기): 이 약 30mg(또는 MRD 음성 CR의 경우 15mg으로 감량) 또는 이매티닙 600mg 1일 1회와 다음의 병용:

• 빈크리스틴: 빈크리스틴: 각 주기의 제1일에 1.4 mg/m2 IV; 최대 2 mg 및
• 프레드니손*: <60세 – 제1일에서 제5일까지 경구로 200 mg; ≥60 – 69세 – 제1일에서 제5일까지 경구로 100 mg; ≥70세 – 제1일에서 제5일까지 경구로 50 mg

* 프레드니손(경구)을 사용할 수 없는 경우 프레드니솔론(경구)을 고려한다.

환자들은 병용요법 후에 CR로부터의 재발, 질병의 진행 (PD), 조혈모세포 이식 (HSCT), 대안 치료의 시작 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 또는 이매티닙을 단독요법으로 계속 투여 받았다.
무작위 배정 분석군의 인구통계학 및 베이스라인 질환 특성은 표 12에서 기술한다.

표 12: PhALLCON 연구의 인구통계학 및 질환 특성

등록 시 환자 특성	아이클루시그 30mg → 15mg + 화학요법 (N=164)	이매티닙 600mg + 화학요법 (N=81)
나이(세)		
중앙값(년) (범위)	54 (19-82)	52 (19-75)
연령 범주, n(%)		
18-<45세	58 (35%)	29 (36%)
45-<60세	45 (27%)	22 (27%)
≥60세	61 (37%)	30 (37%)
성별, n(%)		
여성	90 (55%)	43 (53%)
인종, n(%)		
백인	104 (63%)	62 (77%)
보고되지 않음	28 (17%)	2 (3%)
아시아인	20 (12%)	11 (14%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	9 (5%)	4 (5%)
ECOG 수행 상태, n(%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
베이스라인 BCR::ABL1 주요 변이		
p190	114 (70%)	53 (65%)
p210	40 (24%)	25 (31%)
미확인/ 검사하지 않음	10 (6%)	3 (4%)
전단계 요법[a]	74 (45%)	41 (51%)
동반 질환, n(%)		
고혈압	58 (35%)	30 (37%)

당뇨병	39 (24%)	24 (30%)
이상 지질 혈증	29 (18%)	23 (28%)

(a) 환자들은 임상시험계획서에 따라 무작위 배정 전에 티로신 키나제 억제제를 제외하고 1주기의 선택적인 전단계 (prephase) 요법을 받을 수 있었다.

투여받은 환자 244명 중 96%가 유도요법을 완료했고(이 약군 96%, 이매티닙군 95%), 84%가 최소 한 주기의 공고요법을 받았으며(이 약군 89%, 이매티닙군 75%), 31%가 유지요법을 시작했다(이 약군 36%, 이매티닙군 21%). 병용 요법을 완료한 후, 환자의 21%가 단일 요법으로 이 약을 투여받았고 9%가 이매티닙을 투여받았다. 전체 HSCT 비율은 이 약군에서 34%(56/164명)였던 반면 이매티닙군에서 48%(39/81명)였다.

주요 유효성 결과 척도는 유도 종료 시 MRD 음성 CR이었다. MRD 음성은 중앙 실험실 검사를 통해 측정된 대로 ≤0.01% BCR::ABL1로 정의되었다. CR 상태는 시험자가 평가한 대로 최소 4주 동안 혈액학적 회복을 동반한 골수외 질환이 없고 골수내 아세포가 <5%인 것으로 정의되었다. MRD 음성 CR 및 분자학적 반응 분석을 위한 환자 모집단에는 중앙 실험실 검사를 통해 측정된 대로 베이스라인 BCR::ABL1 우성 변종이 p190 또는 p210인 232명의 무작위 배정된 환자가 포함되었다(이 약군 환자 154명 및 이매티닙군 환자 78명).

전체 생존율에 대한 추적조사 기간 중앙값은 이 약군은 20.43개월(95% CI: 18.39, 23.93)이었고 이매티닙군은 18.14개월(95% CI: 13.86, 24.25)이었다.

이 연구에서는 이매티닙군에 비해 이 약군에 무작위 배정된 환자의 유도 종료 시 MRD-음성 CR 비율이 통계적으로 유의성 있게 더 높은 것으로 입증되었다. 유효성 결과는 표 13에 요약되어 있다.

표 13: PhALLCON에서 Ph+ ALL 환자의 유효성 결과[a]

등록 시 환자 특성	아이클루시그 30mg → 15mg + 화학요법 (N=154)	이매티닙 600mg + 화학요법 (N=78)
유도 종료 시 MRD-음성 CR[b]		
유도 종료 시 도달 % (n/N)	30% (46/154)	12% (9/78)
위험도 차이 (95% CI)[c]	0.18 (0.08, 0.28)	
P-값[d]	0.0004	
상대 위험도 차이 (95% CI)[e]	2.59 (1.33, 5.03)	

MRD: 미세 잔존 질환, CR: 완전 관해(완전 반응), MR: 분자학적 반응, BCR::ABL1: breakpoint cluster region-Abelson.
(a) 베이스라인 시 중앙 실험실 검사를 통해 측정한 대로 BCR::ABL1 우성 변종이 p190 또는 p210인 232명의 무작위 배정된 환자를 기준으로 하였다.
(b) MRD-음성 CR 비율은 MRD-음성 CR(≤0.01% BCR::ABL1/ABL1 또는 cDNA에서 BCR::ABL1 전사가 감지되지 않으면서 ≥10,000 ABL1 전사, 그리고 CR 기준을 충족)에 도달한 환자의 비율로 정의되었다.
(c) 차이 및 95% CI: 이 약의 보정된 위험 - 이매티닙의 보정된 위험 및 그 95% CI.
(d) P-값은 무작위 배정 층화 인자(연령)에 따라 층화하는 코크란 멘텔 헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) 카이 제곱 검정에 기반한다. 18 ~ <45세, ≥45 ~ <60세 및 ≥60세
(e) 보정된 상대 위험도 및 해당 95% CI는 각주 [d]에 정의된 CMH 방법에 기반하였다.

만성기 (CP) CML

용량 최적화 임상시험인 OPTIC 연구(NCT02467270)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 적합한 환자는 2가지 이상의 선행 키나제 억제제에 저항성 또는 저항성/불내성을 보이거나 T315I 돌연변이가 있는 CP-CML 환자였다. T315I 돌연변이 검사는 말초혈액에 대해 p190 또는 p210 BCR::ABL 영역의 Sanger 서열분석을 통해 실시하였다. CP-CML에서의 저항성은 선행 키나제 억제제 요법을 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)에 도달하지 못하거나 새로운 BCR::ABL1 키나제 영역 돌연변이 또는 새로운 클론성 진화가 발생하는 것으로 정의하였다. 환자는 임상시험 등록 시 >1%의 BCR::ABL1^{IS}(실시간 중합효소 연쇄반응을 통해)를 보여야 했다. 환자는 세 가지 시작 용량인 45mg 경구 1일 1회, 30mg 경구 1일 1회 또는 15mg 경구 1일 1회 중 한 가지를 투여 받았다. 45mg 또는 30mg의 시작 용량을 투여 받은 환자는 ≤1% BCR::ABL1^{IS}달성 시 15mg 1일 1회로 용량을 감량하였다. 주요 유효성 결과 척도는 12개월 시점의 ≤1% BCR::ABL1^{IS}였다. 45mg 코호트 (N=94)에 대한 추적조사 기간 중앙값은 27.0개월이었다. 45mg의 권장 시작 용량에 대한 유효성 결과만 아래에서 설명하였다.

총 282명의 환자가 이 약을 투여 받았고, 94명은 45mg의 시작 용량, 94명은 30mg의 시작 용량, 그리고 94명은 15mg의 시작 용량을 투여 받았다. 45mg의 시작 용량을 투여 받은 환자들에 대한 베이스라인 인구통계학 특성은 표 14에서 기술한다.

표 14: OPTIC 연구에서의 인구통계학 및 질환 특성

베이스라인 환자 특성	아이클루시그 45mg → 15mg (N = 94)
나이	
중앙값 (년) (범위)	46 (19 – 81)
성별, n (%)	
남성	50 (53%)
인종, n (%)	
백인	73 (78%)
아시아인	16 (17%)
기타/알려지지 않음	4 (4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (1%)
ECOG 수행 상태, n (%)	
ECOG 0 또는 1	93 (99%)
과거 병력	
진단으로부터 처음 투여까지의 기간 중앙값 (년) (범위)	5.5 (1 – 21)
선행 키나제 억제제에 대한 저항성, n (%)	92 (98%)
하나 또는 그 이상의 BCR::ABL 키나제 영역 돌연변이의 존재, n (%)	41 (44%)
선행 키나제 억제제의 수, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥3	50 (53%)
베이스라인 T315I 돌연변이	25 (27%)
동반 질환	
고혈압	29 (31%)
당뇨병	5 (5%)
고콜레스테롤혈증	3 (3%)
허혈성 심장병의 과거력	3 (3%)

유효성 결과는 표 15에서 요약한다.

표 15: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 CP-CML 환자의 유효성 결과

	아이클루시그 45mg → 15mg (N=93)[a]

12개월 시점에서의 분자학적 반응[b]	
전체 ≤1% BCR-ABL1^{IS} 비율 % (n/N) (95% CI)[c]	44% (41/93) (34%, 55%)
T315I 돌연변이가 있는 환자 % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
T315I 돌연변이가 없는 환자 % (n/N) (95% CI)	44% (29/66)[d] (32%, 57%)
12개월 후 세포유전학적 반응	
주요 (MCyR)[e] % (n/N) (95% CI)	48% (44/91)[f] (38%, 59%)
T315I 돌연변이가 있는 환자 % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
T315I 돌연변이가 없는 환자 % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) (34%, 59%)

(a) ITT 분석군 (N=93)은 b2a2/b3a2(p210) 유전자를 가진 환자로 정의하였다.
(b) 일차 평가변수는 12개월 시점에서의 ≤1% BCR-ABL1IS 비율이었다. 말초혈액을 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응검사(qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR-ABL / ABL 의 비율이 1% 이하인 것으로 정의되어 있다 (즉, ≤0.1% BCR-ABLIS; 환자들은 반드시 b2a2/b3a2 (p210) 유전자를 가지고 있어야 함).
(c) 95% CI는 이항 정확 (Clopper-Pearson) 방법을 이용하여 계산한다.
(d) 93명의 환자들 중 2명은 베이스라인 돌연변이 평가가 이루어지지 않았기 때문에 돌연변이 분석에 의한 반응에서 제외되었다.
(e) 이차 평가변수는 12개월까지의 완전 (검출 가능한 Ph+ 세포 없음) 및 부분 (최소 20개 이상의 중기 (metaphase) 중 1%에서 35%의 Ph+ 세포 존재) 세포유전학적 반응이 포함된 MCyR였다.
(f) 분석은 베이스라인에서 최소 20개 이상의 중기를 조사하여 세포유전학적 평가를 받은 환자로 정의한 ITT 세포유전학적 분석군 (N = 91)을 토대로 한다. 베이스라인에 완전한 세포유전학적 반응을 보인 1명의 환자는 분석에서 제외되었다.
(g) 91명의 환자들 중 1명은 베이스라인 돌연변이 평가가 이루어지지 않았기 때문에 돌연변이 분석에 의한 반응에서 제외되었다.

≤1% BCR::ABL1^{IS}에 도달한 후 용량을 감량한 45명의 환자들 중 28명 (62%)은 감량한 용량에서 최소 90일 이상 반응이 유지되었다. 이들 28명의 환자들 중 18명 (64%)은 최소 1년 이상 반응이 유지되었다. 반응 (MR2) 기간의 중앙값에는 도달하지 않았다.

만성기 (CP), 가속기 (AP), 급성기 (BP) CML 및 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL)
단일군, 공개, 다국가, 다기관 임상시험인 PACE 연구(NCT01207440)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 적합한 환자는 선행 키나제 억제제에 저항성이거나 불내성을 보이는 CML 및 Ph+ ALL 질환이 있었다. 환자들은 질병 단계 (CP-CML, AP-CML 또는 BP-CML/Ph+ ALL), 선행 키나제 억제제에 대한 저항성 또는 불내성 (R/I) 및 T315I 돌연변이의 유무를 토대로 6개 코호트 중 1개로 배정되었다. T315I 돌연변이 검사는 말초혈액에 대해 p190 또는 p210 BCR::ABL 영역의 Sanger 서열분석을 통해 실시하였다.
CP-CML에서의 저항성은 선행 키나제 억제제를 투여 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)의 도달에 실패한 것으로 정의하였다. 선행 키나제 억제제를 투여 받는 동안 어느 시점에서든 반응의 소실, 또는 완전 세포유전학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생 또는 AP-CML 또는 BP-CML로의 진행을 경험한 CP-CML 환자도 저항성으로 간주하였다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL에서의 저항성은 선

행 키나제 억제제 투여 도중 주요 혈액학적 반응 (AP-CML에서 3개월까지, 그리고 BP-CML 및 Ph+ ALL에서 1개월까지)에의 도달 실패, 주요 혈액학적 반응의 소실 (시점 상관없이), 또는 완전 주요 혈액학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생으로 정의하였다.
불내성은 CP-CML 환자에서 완전 세포유전학적 반응 또는 APCML, BP-CML 또는 Ph+ ALL 환자에서 주요 혈액학적 반응이 없는 상태에서, 최적의 관리에도 불구하고 독성으로 인해 선행 키나제 억제제 투여를 중단하는 경우로 정의하였다.
환자들에게 이 약 45mg의 시작 용량으로 1일 1회 경구로 투여하였다.
CP-CML 환자에 대한 주요 유효성 결과 척도는 완전 및 부분 세포유전학적 반응 (CCyR 및 PCyR)이 포함된 주요 세포유전학적 반응 (MCyR)이었다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에 대한 주요 유효성 결과 척도는 완전 혈액학적 반응 (CHR) 또는 백혈병의 증거가 없는 상태 (NEL)로 정의한 주요 혈액학적 반응 (MaHR)이었다.
임상시험에서 449명의 환자를 등록하였으며, 그 중 444명이 유효성 분석에 적합하였다: CP-CML 환자 267명 (R/I 코호트: N=203, T315I: N=64), AP-CML 환자 83명, BP-CML 환자 62명 및 Ph+ ALL 환자 32명. 환자 5명은 T315I 돌연변이 상태가 확인되지 않아 유효성 분석에 적합하지 않았으며, 이들 환자는 이전에 다사티닙 또는 닐로티닙을 투여 받지 않았다.
임상시험 완료 시에 임상시험(모든 코호트)의 추적조사 기간 중앙값은 40.5개월 (범위: 0.1개월 – 79.5개월)이었다. 투여 지속기간의 중앙값은 CP-CML 환자에서 35개월, AP-CML환자에서 21.1개월, BP-CML 환자에서 3.2개월 그리고 Ph+ ALL 환자에서 2.9개월 이었다. 베이스라인 인구통계학 특성은 표 16에서 기술한다.

표 16: PACE 연구에서의 인구통계학 및 질환 특성

베이스라인 환자특성	유효성 분석군 N=444
나이	
중앙값 (년), (범위)	59 (18 – 94)
성별, n (%)	
남성	236 (53%)
인종, n (%)	
백인	349 (79%)
아시아인	57 (13%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	25 (6%)
기타/알려지지 않음	13 (3%)
ECOG 수행 상태, n (%)	
ECOG=0 또는 1	409 (92%)
과거 병력	
진단으로부터 처음 투여까지의 기간 중앙값 (년), (범위)	6.1 (0.3 – 29)
선행 키나제 억제제에 대한 저항성, n (%)	374 (88%)
하나 또는 그 이상의 BCR::ABL 키나제 부분 돌연변이의 존재 여부*, n (%)	244 (55%)
선행 키나제 억제제의 수, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥3	249 (56%)
베이스라인 T315I 돌연변이	128 (29%)
동반 질환	
고혈압	159 (35%)
당뇨병	57 (13%)
고콜레스테롤혈증	100 (22%)
허혈 질환의 과거력	67 (15%)

* 베이스라인에서 하나 또는 그 이상의 BCR::ABL 키나제 부분에 돌연변이가 검출된 환자들에서 37개의 특정 돌연변이가 발견되었다.

유효성 결과는 표 17 및 표 18과 같다.

표 17: PACE 연구에서 저항성 또는 불내성을 보이는 CP-CML 환자에서의 유효성

	전체 (N=267)	코호트	
		R/I 코호트 (N=203)	T315I 코호트(N=64)
세포유전학적 반응			
주요 [a](MCyR) (95% CI)	55% (49%, 62%)	51% (44%, 58%)	70% (58%, 81%)
완전 (CCyR) (95% CI)	46% (40%, 52%)	40% (33%, 47%)	66% (53%, 77%)
주요 분자학적 반응[b] (95% CI)	40% (35%, 47%)	35% (28%, 42%)	58% (45%, 70%)

[a]CP-CML 코호트에 대한 일차 유효성 평가변수는 12개월까지의 완전 (검출 가능한 Ph+ 세포 없음) 및 부분 (최소 20 metaphases 중 1%에서 35%의 Ph+ 세포 존재) 세포유전학적 반응이 포함된 MCyR이었다.

[b]CP-CML 코호트에 대한 2차 유효성 평가변수는 말초혈액에서 측정된 MMR(투약시작 이후 최소 1회 MMR 기준에 도달한 환자의 비율)이었다. MMR은 말초혈액을 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응검사(qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR::ABL / ABL 의 비율이 0.1% 이하인 것으로 정의되어 있다(즉, ≤0.1% BCR::ABL^{IS}; 환자들은 반드시 b2a2/b3a2 (p210) 유전자를 가지고 있어야 함).

MCyR 또는 MMR에 도달한 CP-CML 환자에서, 반응까지의 기간 중앙값은 각각 3개월 (범위: 1.8 – 12.3개월) 및 6개월 (범위: 2 – 60.2개월)이었다. 최소 60개월의 추적조사에서, MCyR (범위: 1일 – 70.1개월) 및 MMR(범위: 1일 – 67.8개월) 지속 기간은 중앙값에 아직 도달하지 않았다.

표 18: PACE 연구에서 저항성 또는 불내성을 보이는 진행성 환자에서의 유효성 (R/I 및 T315I 코호트 포함)

	AP-CML 전체 (N=83)	BP-CML 전체 (N=62)	Ph+ ALL 전체 (N=32)
혈액학적 반응			
주요a (MaHR) (95% CI)	57% (45%, 68%)	31% (20%, 44%)	41% (24%, 59%)
완전b(CHR) (95% CI)	51% (39%, 62%)	21% (12%, 33%)	34% (19%, 53%)

[a]AP-CML, BP-CML 및 Ph+ALL에서 일차 유효성 평가변수는 완전 혈액학적 반응과 백혈병의 증거가 없는 상태로 정의한 6개월까지의 MaHR이었다.

[b]CHR: WBC ≤ ULN, ANC ≥1000/mm^3, 혈소판 ≥100,000/mm^3, 말초 혈액에 모세포 또는 전골수세포 없음, 골수 모세포 ≤5%, <5% 말초 혈액의 골수구와 후골수구 합, 말초 혈액의 호염기성 세포 <5%, 골수외 관여 없음 (간비대 또는 간비장비대는 포함하지 않음).

AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 MaHR까지의 기간 중앙값은 각각 0.8개월 (범위: 0.4 – 6.3개월), 1.0개월 (범위 0.4 – 4개월) 및 0.7개월 (범위: 0.4 – 6개월)이었다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 MaHR의 지속 기간 중앙값은 각각 14개월 (범위: 1.3 – 74.3개월), 6.5개월 (범위: 1.9 – 64.7개월) 및 3.5개월 (범위: 1.9 – 13.7개월)이었다.

CP-CML 환자에서의 용량 감량

제2상 임상시험(PACE)에서 다음의 이상사례에 투약용량 감량이 권장 되었다; 혈관폐색성 사례 발생의 위해성을 감소시키기 위하여 이상사례가 없는 모든 CP-CML 환자에게 예비적인 투약용량 감량이 이 임상시험에서 추가적으로 권고 되었다.

최소 48개월 추적조사 및 예비적인 투약용량 감량 약 2년 이후, 110명의 CP-CML 환자가 치료를 지속 중이었다. 치료를 지속 중인 환자 중 대부분 (82/110; 75%)에서 마지막 투약용량은 15mg이었지만, 환자의 24/110 (22%)는 30mg, 4/110 (4%)는 45mg이었다.

이 제2상 임상시험(PACE)에서, CP-CML 환자 86명이 45mg용량에서 MCyR를 나타냈으며, CP-CML 환자 45명이 30mg으로 투약용량 감량 후(대부분 이상사례로 인해 감량) MCyR를 나타냈다.

최초 심혈관, 뇌혈관 및 말초동맥 폐색성 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 351일, 611일, 605일이었다. 노출로서 보정하였을 때, 최초 동맥 폐색성 사례의 발생률은 추적조사 중 최초 2년에서 가장 높았으며, 일일 용량을 감량함에 따라 감소하였다 (예비적인 용량감량 권고에 따름). 용량 이외의 인자들도 동맥 폐색의 위해성에 영향을 미칠 수 있다.
이 제2상 임상시험(PACE)에서의 데이터에 의하면 투약용량을 감량했던 모든 CP-CML 환자에서 반응(주요 세포유전학적 반응(MCyR) 또는 주요 분자학적 반응(MMR))이 유지되었다. 표 19는 45mg에서 MCyR과 MMR을 나타낸 환자에 대한 자료를 보여주고 있다; 30mg에서 MCyR 및 MMR을 나타낸 환자에 대한 자료도 확인 가능하다.
용량을 감량했던 다수의 환자들이 현재 확인 가능한 추적기간동안 반응(MCyR및 MMR)을 유지하였다. 일부 환자들은 개별 유익성-위해성 평가에 근거하여 투여용량을 감량하지 않았다.

표 19: 45mg 용량에서 MCyR 또는 MMR를 나타낸 CP-CML 환자에서의 반응 유지(2017년 2월 6일 데이터 기준)

	45mg에서 MCyR 도달 (N=86)		45mg에서 MMR 도달 (N=63)	
	환자 수	MCyR 유지	환자 수	MMR 유지
용량 감량하지 않은 경우	19	13 (68%)	18	11 (61%)
30mg으로만 감량한 경우	15	13 (87%)	5	3 (60%)
30mg으로 감량하여 3개월 이상 투여	12	10 (83%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 6개월 이상 투여	11	9 (82%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 12개월 이상 투여	8	7 (88%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 18개월 이상 투여	7	6 (86%)	2	2 (100%)
30mg으로 감량하여 24개월 이상 투여	6	6 (100%)	2	2 (100%)
30mg으로 감량하여 36개월 이상 투여	1	1 (100%)	-	-
15mg으로 감량한 경우	52	51 (98%)	40	36 (90%)
15mg으로 감량하여 3개월 이상 투여	49	49 (100%)	39	36 (92%)
15mg으로 감량하여 6개월 이상 투여	47	47 (100%)	37	35 (95%)
15mg으로 감량하여 12개월 이상 투여	44	44 (100%)	34	33 (97%)
15mg으로 감량하여 18개월 이상 투여	38	38 (100%)	29	29 (100%)
15mg으로 감량하여 24개월 이상 투여	32	32 (100%)	23	23 (100%)
15mg으로 감량하여 36개월 이상 투여	8	8 (100%)	4	4 (100%)

이 약의 항백혈병성 작용은 제1상 임상시험(투약용량 증량 시험, CML 및 Ph+ALL 환자 65명 대상, 현재 진행중)에서도 평가되었다. 43명의 CP-CML환자 중 31명에게서 MCyR이 나타났으며, 추적조사 기간의 중앙값은 55.5개월(범위: 1.7에서 91.4개월)이었다. 보고시기에 25명의 CP-CML 환자들이 MCyR을 나타냈다.(MCyR의 기간 중앙값에는 도달하지 않았다.)

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ “새로 진단된 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료로서 화학요법과의 병용 요법”에 대한 치료적 확증 임상시험자료(Ponatinib-3001)의 최종결과보고서가 제출되어야 함

○ **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가신고심사규정’제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.11.5.	-
보완요청일자	2025.2.3.	2025.2.3.
보완접수일자	2025.3.21.	2025.3.21.
최종처리일자	2025.4.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「의약품의 품목허가.신고.심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제8호
[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법용량 의약품

제출자료 / 구분	자료번호[주1)]																							
	1	2		3				4								5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
2. 새로운 효능군 의약품	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
5. 새로운 용법용량 의약품	○	해당 없음	해당 없음	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 기허가된 '아이클루시그정 15, 45밀리그램(포나티닙염산염)'의 효능·효과인 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 환자의 치료에서 새로 진단된 Ph+ ALL 환자의 치료로 적응증을 확대하고자 신청하였음
- 새로운 적응증(새로 진단된 Ph+ ALL 성인 환자의 치료)에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 'Ponatinib-3001(3상)' 결과를 제출하였음
  - 동 시험은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자를 대상으로 포나티닙 또는 이매티닙과 저강도 화학요법을 병용투여한 후 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상 3상임
  - **(유효성)** 새로 진단된 Ph+ ALL 시험대상자에서 저강도 화학요법과 병용하여 포나티닙과 이매티닙을 비교하였을 때 포나티닙을 투여한 경우 유도단계 종료 시 통계적으로 유의한 MRD-음성 CR이 달성되었음. 연령, 성별, 인종 및 유전자 변이(p190 혹은 p210)에 대한 하위분석에서도 포나티닙에서 일관된 개선을 보였음
  - **(안전성)** 포나티닙은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에 1차 요법으로 화학요법과 병용 투여 시 포나티닙에 대해 새로운 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았으며 이매티닙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있는 것으로 나타났음

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아이클루시그정 15mg, 45mg (한국오츠카제약)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청 효능효과

1. 새로 진단된 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료로서 화학요법과의 병용 요법. 2. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 3. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.

- 약리작용 기전 : BCR-ABL1 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- BCR-ABL1 억제제

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 급성 림프모구성 백혈병(ALL)은 골수, 혈액 및 골수 외 부위에서 림프계 전구세포의 악성 변형 및 증식에 의해 발생하며 필라델피아 염색체 양성(Ph+) ALL은 성인 ALL의 약 20-30%를 차지하는 희귀하고 공격적인 아형임. Ph+ ALL은 9번과 22번 염색체의 상호 전좌로 인해 breakpoint cluster region(BCR) 암호화 서열과 Abelson 1(ABL1)의 티로신 키나제 암호화 영역이 융합되어 발생함. 그 결과 ABL1 티로신 키나제 활성의 구조적 활성화를 동반한 BCR-ABL1 융합 종양 단백질이 발현되어, 세포신호 전달 경로를 활성화하고 세포증식 및 생존을 촉진함. 따라서, BCR-ABL1은 티로신 키나제 억제제(TKI)의 치료 표적이며, BCR-ABL1 수준의 정량적 평가를 사용하여 미세 잔존 질환(MRD)을 모니터하고 질병 반응을 평가함
- NCCN 가이드라인에서는 새로 진단된 Ph+ ALL이 있는 성인 환자에게 화학요법 및/또는 코르티코스테로이드와 TKI를 병용하여 유도 치료를 시작하거나 진단 후 가능한 한 빨리 임상시험에 참여할 것을 권장함. 개별 환자에 대한 최신 치료 전략은 환자 특성(예: 연령, 동반 질환)을 기준으로 하며, 반응 평가(즉, 완전 관해[CR] 및 MRD)에 따라 결정됨. 이러한 전략에는 화학요법과 TKI를 병용하여 치료를 시작해서 계속하거나, 조혈모세포 이식(HSCT) 후 TKI로 유지요법을 받거나, 대체요법으로의 전환이 포함될 수 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 포나티닙과 관련있는 특별 관심대상 이상반응은 동맥 폐색성 사례(AOE) 및 정맥 혈전색전성 사례(VTE)임

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- ('17.06.26.) 품목허가
- 「희귀의약품 지정 공고」(식약처 고시) 제2025-005호(2025.01.03.)

연번	성분(제형)	대상질환
221	포나티닙 (경구제)	1. 만성 골수성 백혈병의 치료 2. 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL)의 치료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제7조5호 나목에 따라 효력시험 자료는 임상시험 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 6.5.1항 참조

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 포나티닙 PK는 시험 3001에 참여한 환자와 이전의 popPK 분석에 포함된 환자 간에 유사한 것으로 관찰되었음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[노출-유효성]

- 포나티닙 노출과 유도 종료 시 MRD 음성 CR 도달 확률 간의 관계를 평가하기 위해 노출-유효성 분석을 실시하였음. 노출-유효성 분석을 위한 분석군에는 시험 3001에서 포나티닙군에 무작위배정된 환자 중에 중앙검사실 평가를 통해 확인된 BCR-ABL1 p190 또는 p210 변이가 있고 임상시험의 데이터마감일을 기준으로 적절한 PK 정보를 이용할 수 있는 150명이 포함되었음
- 노출-유효성 분석에서, 포나티닙 노출과 유도 종료 시 MRD 음성 CR 도달 확률 간에 통계적으로 유의한 관계가 확인되지 않았음[오즈비(95% CI)=1.01(0.982-1.03); p=0.619]

[노출-안전성]

- 노출-안전성 분석을 위한 분석군에는 시험 3001 데이터마감일을 기준으로 적절한 안전성 및 PK 정보를 이용할 수 있는 포나티닙 투여 환자 166명이 포함되었음
- 포나티닙 노출과 AE 발생률 간의 관계를 평가한 노출-안전성 분석에서, AOE(p=0.202), VTE(p=0.689), 리파아제 증가(p=0.766) 및 혈소판 감소증(p=0.788)에 대해 통계적으로 유의한 관계가 확인되지 않았음. 다만, 포나티닙 노출과 고혈압(p=0.0340) 및 ALT 증가(p=0.0034) 간에는 통계적으로 유의한 노출-안전성 관계가 확인되었으며,

노출이 높을수록 이러한 AE를 경험할 확률이 더 높았음. 최종 노출-안전성 모델에 따르면, 포나티닙 용량을 30 mg에서 15 mg으로 감량하면 고혈압 또는 ALT 증가를 경험할 위험이 각각 37.7% [오즈비(95% CI)=0.623(0.403-0.963)] 및 44.2% [오즈비(95% CI)=0.558(0.376-0.828)] 감소할 것으로 예측되었음

- 노출-용량 조정 TTE 분석에서, 포나티닙 노출은 1주기 제1일부터 임상시험의 유도단계 종료 시까지 AE 관련 첫 번째 용량 감량 또는 투여 일시 중지까지의 시간에 대해 통계적으로 유의한 예측인자가 아니었음(p=0.321). 유도 종료 시 MRD 음성 CR에 도달한 환자들을 고려한 유도단계 후(즉, 4주기 제1일 후) TTE 분석에서는, 포나티닙 노출이 AE 관련 첫 번째 포나티닙 용량 감량 또는 투여 일시 중지까지의 시간에 대해 통계적으로 유의한 예측인자로, 노출이 높을수록 위험 증가와 관련이 있었음(p=0.0454)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 임상시험성적자료 : 2상 2건, 3상 1건

시험번호	시험제목	단계	대상자	자료마감일
Ponatinib-3001 (PhALLCON)	새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 저강도 화학요법과 병용하여 포나티닙과 이매티닙을 비교하는 3상, 무작위, 공개, 다기관 연구	3상	새로 진단된 Ph+ ALL 성인 환자	진행 중 (data cut-off '22.08.12.) *EOI 종료
INCB 84344-201	포나티닙을 이용한 Ph+/BCR-ABL 양성 ALL의 치료	2상	치료 경험이 없거나 화학요법/줄기세포이식 치료에 적합하지 않은 60세 이상 Ph+ ALL 환자	종료
AP24534 -11-001	Ph+ 및/또는 BCR-ABL 양성 ALL 환자에서 hyper-CVAD와 포나티닙을 병용한 2상 연구	2상	치료 경험이 없거나 1~2주기의 화학요법(±TKI)을 투여받은 새로 진단된 Ph+ ALL 혹은 림프구성 CML(AP, BP) 성인 환자	진행 중 (data cut-off '20.12.14.)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[PhALLCON] 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 저강도 화학요법과 병용하여 포나티닙과 이매티닙을 비교하는 3상, 무작위, 공개, 다기관 연구								
3상	Ponatinib-3001 (PhALLCON)	안전성 및 유효성	무작위, 공개	새로 진단된 Ph+ ALL 성인 환자 245명	하단 참고	하단 참고	OS, EFS 등	하단 참고
	<시험설계> -제3상, 다기관, 무작위, 공개 임상시험							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

<주요 선정기준>

-2017 NCCN 가이드라인에 따라 정의된 새로 진단된 Ph+ 혹은 BCR-ABL 양성 ALL

-ECOG 점수 ≤2

<투여방법 및 투약기간>

-CR로부터 재발, PD, HSCT 혹은 대체 치료의 시작, 수용 불가능한 독성 발생 전까지 투여

-용량 증량과 관련하여, 유도요법 종료 후 반응 소실에 따른 용량 증량과 이상반응 회복에 따른 용량 증량*이 포나티닙군의 25.8%, 이매티닙군의 3.7%에서 발생하였음

* ≥2등급 비혈액학적 독성 발생 후 최소 1개월간 ≤1등급 회복되거나 ≥3등급 혈액학적 및 비혈액학적 독성 발생 후 ≤2등급 회복하여 보조 요법으로 관리 가능할 경우

1) 유도 단계(1-3주기)

-TKI(포나티닙 혹은 이매티닙) + Vincristine + Dexamethasone

-포나티닙: 30mg qd

-이매티닙: 600mg qd

-빈크리스틴: 제1일 및 제14일에 1.4mg/m2 IV(최대 2mg)

-덱사메타손: <60세의 경우 제1일~제4일 및 제11일~제14일 40mg QD,
≥60세의 경우 제1일~제4일 및 제11일~제14일 20mg QD

-유도단계 종료 시점에 1차 평가변수를 만족한 시험대상자는(혹은 CR을 달성하였지만 1차 평가변수는 만족하지 못한 시험대상자의 경우 시험자의 재량에 따라) 공고 및 유지 단계로 진입

2) 공고 단계(4-9주기)

-TKI(포나티닙 혹은 이매티닙) + Methotrexate + Cytarabine

-포나티닙: 30mg qd → MRD-음성 CR 도달할 경우 15mg qd로 감량

-이매티닙: 600mg qd

-메토트렉세이트(4, 6, 8주기): <60세의 경우 제1일에 1000mg/m2 IV, ≥60세의 경우 제1일에 250mg/m2 IV

-시타라빈(5, 7, 9주기): <60세의 경우 제1일, 제3일 및 제5일에 12시간 간격으로 1000mg/m2 IV,
≥60세의 경우 제1일, 제3일 및 제5일에 12시간 간격으로 250mg/m2 IV

3) 유지 단계(10-20주기)

-TKI(포나티닙 혹은 이매티닙) + Vincristine + Prednisone

-포나티닙: 30mg qd → MRD-음성 CR 도달할 경우 15mg qd로 감량

-이매티닙: 600mg qd

-빈크리스틴: 매주기 제1일에 1.4mg/m2 IV

-프레드니손: <60세의 경우 제1일~제5일 200mg QD,
60~69세의 경우 제1일~제5일 200mg QD,
≥70세의 경우 제1일~제5일 50mg QD

4) 단일요법 단계

-TKI(포나티닙 혹은 이매티닙)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

<평가변수>

-일차 평가변수 : 유도단계 종료 시점에 MRD-음성 CR을 달성한 시험대상자 비율

-MRD 음성 (MR4) : ≤0.01% BCR-ABL1/ABL1, 또는 BCR-ABL1 transcript가 검출되지 않음

-CR (NCCN 기준과 동일): 최소 4주 이상 다음의 조건을 모두 만족함

·No circulating blasts and <5% blasts in the BM

·Normal maturation of all cellular components in the BM

·No extramedullary disease (CNS involvement, lymphadenopathy, splenomegaly, skin/gum infiltration, testicular mass)

·ANC >1000/ul (or >1.0x10^9/L)

·Platelets >100,000/ul (or >100x10^9/L)

-CRi (NCCN 기준과 동일) : 혈소판 및/또는 ANC를 제외한 CR 기준을 충족함

<분석군>

-ITT 분석군 중 중앙 실험실 검사에서 BCR-ABL1 p190 혹은 p210 변이가 확인된 환자를 대상으로 MRD-음성 CR 및 분자학적 반응(MR4 및 MR4.5)을 평가하며, 이외 EFS를 포함한 유효성 평가는 ITT 분석군을 대상으로 수행됨. QOL 및 PRO 평가는 안전성 분석군에서 수행됨

↳ MRD 음성, MR4 및 MR4.5의 경우 BCR-ABL1 전사체 정량화가 필요하므로 대부분의 ALL 환자가 가지고 있는 p190 혹은 p210 변이가 확인된 환자를 대상으로 평가하였음

<결과> [시험 시작 2018.07.30., 유효성 평가 결과 DCO 2022.08.12., 안전성 평가 결가 DCO 2023.06.30.]

• 베이스라인 특성

-총 245명의 환자가 등록됨(포나티닙군 164명 및 이매티닙군 81명)

-추적조사기간 중앙값은 군간 유사하였음[포나티닙군 20.43개월(95% CI: 18.39, 23.93) 및 이매티닙군 18.14개월(95% CI: 13.86, 24.25)

-노출기간 중앙값은 포나티닙군의 경우 7.3개월(<1~39개월)이었고 이매티닙군의 경우 5.1개월(<1~41개월)이었음

-각 투여군에서 비슷한 비율의 환자가 임상시험을 중단하였음[포나티닙군 29명(17.7%) 및 이매티닙군 18명(22.2%)]. 포나티닙군[21명(12.8%)]에서 사망으로 인해 연구를 중단한 환자 비율이 이매티닙군[13명(16.0%)]에 비해 약간 더 낮았음

-약물 투여를 중단한 환자의 비율은 포나티닙군[95명(57.9%)]이 이매티닙군[70명(86.4%)]에 비해 더 낮았음. 투여 중단의 주된 사유 중 가장 흔한 것은 HSCT 및 유효성 부족[포나티닙군 12명(7.3%) 및 이매티닙군 21명(25.9%)]으로, 이매티닙군보다 포나티닙군에서 더 낮은 비율의 환자에 대해 보고되었음. 특히, MRD 음성 도달 실패로 인해 투여를 중단한 환자가 이매티닙군[15명(18.5%)]보다 포나티닙군[7명(4.3%)]에서 더 적었음. AE로 인해 약물 투여를 중단한 환자 수에서는 군간 차이가 관찰되지 않았음[포나티닙군 20명(12.2%) 및 이매티닙군 10명(12.3%)]

-시험대상자 244명 중 233명, 96%(포나티닙군 156/163명, 96% 및 이매티닙군 77/81명, 95%)가 유도단계를 완료하였으며 84%(포나티닙군 145/163명, 89% 및 이매티닙군 61/81명, 75%)가 최소 1주기 이상의 공고요법을 투여받았음. 31%(포나티닙군 59/163명, 36% 및 이매티닙군 17/81명, 21%)가 유지요법을 시작하였고 이후 20.9%(34/163명)의 포나티닙군 및 8.6%(7/81명) 이매티닙군이 단일요법을 받았음

-전체 HSCT 비율은 포나티닙군의 34%(56/164명) 및 이매티닙군 48%(39/81명)이었으며 단계별 비율은 알 수 없음

-포나티닙군의 연령 중앙값은 54.0세(범위 19-82세), 여성이 54.9%, 백인 63.4% 및 아시아인 12.2% 포함

-이매티닙군의 연령 중앙값은 52.0세(범위 19-75세), 여성이 53.1%, 백인 76.5% 및 아시아인 13.6% 포함

-대부분 환자의 ECOG 점수는 0 또는 1이고 골수외 질환이 없는 상태로 임상시험에 참여하였음. 포나티닙군의 환자가 이매티닙군의 환자에 비해 질병 부담이 약간 더 높았으며, 골수아세포 수 중앙값이 포나티닙군은 80.0%인데 비해 이매티닙군은 75.0%였음. 전체 환자 중 거의 절반[포나티닙군 74명(45.1%) 및 이매티닙군 41명(50.6%)]이 prephase therapy(TKI 제

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

외)를 받은 후 임상시험에 참여하였음. 베이스라인 p190 또는 p210 BCR-ABL1 변이가 있는 환자의 비율은 문헌에 보고된 비율과 유사했으며(ALL 환자의 75%가 p190 변이를 가지고 있으며 25%가 p210 변이를 가지고 있음), 대부분의 환자가 p190 BCR-ABL1 변이[포나티닙군 114명(69.5%) 및 이매티닙군 53명(65.4%)]를 가지고 있었음

• 유효성 평가 결과 [DCO 2022.08.12.]

1) EOI(유도단계 종료) 시 MRD-음성 CR

-베이스라인 p190 또는 p210 변이가 있는 ITT 모집단 232명 중 EOI 시 MRD-음성 CR 비율이 포나티닙군(34.4%)에서 이매티닙군(16.7%)에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았으며 p-값은 0.0021이었음. 보정한 위험도 차이를 기준으로, EOI 시 반응을 달성한 환자의 비율은 포나티닙군이 이매티닙군보다 절대적으로 18% 더 높았음. 특히, 포나티닙 투여 시 MRD-음성 CR 비율이 이매티닙에 비해 2배가 넘었음[2.06 (95% CI: 1.19, 3.56)]. 따라서, 포나티닙과 화학요법의 병용은 EOI 시 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 더 높은 MRD-음성 CR 비율을 제공하여, 이매티닙 대비 우월성을 입증하였음

-EOI 시 MRD-음성 CR에 대한 하위군 분석 결과 이매티닙군 대비 포나티닙군의 환자에 유리한 유익성을 보였음

-모든 연령 하위군의 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 MRD-음성 CR이 개선된 것으로 나타나기는 했으나 특히 60세 이상 환자에서 MRD-음성 CR에 도달할 가능성이 포나티닙군에서 3.87배 더 높았음. 또한 유전자 변이(p190 또는 p210)가 하나라도 있는 포나티닙군의 환자도 이매티닙군의 환자에 비해 MRD-음성 CR 비율이 개선된 것으로 나타났음. p190 변이가 있는 환자는 포나티닙군에서 2.27배 더 높았고 p210 변이가 있는 환자는 1.41배 더 높았음

2) EFS(무작위배정일부터 모든 원인의 사망, EOI까지 CR 도달 실패 또는 CR로부터 재발)

-포나티닙군에서 34건(20.7%) 및 이매티닙군에서 24건(29.6%)을 포함하여 58건(44.6%)의 EFS 사례가 보고되었음

-EFS에 대한 추적조사 중앙값은 포나티닙군에서 17.32개월(95% CI: 15.39, 20.57)이었고 이매티닙군에서는 15.86개월(95% CI: 10.82, 22.21)이었음

-포나티닙군은 EFS 중앙값에 도달하지 않았고 이매티닙군은 29.04개월(95% CI: 22.29, NE)이었음

-포나티닙군에서 EFS 사례를 경험할 위험이 34.8% 감소한 것으로 보고되어, 위험비(HR)는 0.652(95% CI: 0.385, 1.104)였음

-EFS의 K-M 곡선은 공고요법 후(약 12개월 시점에) 분리되기 시작하는 것으로 보이며 시간이 지남에 따라 추가로 계속 분리됨. 24개월 시점에 EFS의 K-M 추정치는 이매티닙군[59.8% (95% CI: 43.1, 73.1; n=17)]보다 포나티닙군[71.6% (95% CI: 60.9, 79.8; n=38)]에서 더 높았음

3) 기타 2차 유효성 평가변수

① EOI 후 단계에서 MRD-음성 CR 비율

-EOI 시 MRD-음성 CR 비율은 포나티닙군이 이매티닙군에 비해 상당히 더 높았음. 이후에도, 포나티닙군의 MRD-음성 CR 비율이 이매티닙군에 비해 더 높은 것으로 보고되었으며, 공고단계 종료 시에 MRD-음성 CR 비율에서 가장 큰 차이가 보고되었음(포나티닙군 77.4% vs 이매티닙군 18.8%)

② MRD-음성 CR 지속기간

-데이터 마감 시점에, 포나티닙군은 이매티닙군에 비해 유도 후 MRD-음성 CR의 지속기간이 더 길어 반응이 지속되는 경향을 보였다. p190/p210 변이가 있는 ITT 모집단에서 EOI 시 MRD-음성 CR에 도달한 환자 중에, 유도 후 MRD 음성 상태를 소실한 환자의 비율은 포나티닙군(11.3%)과 이매티닙군(7.7%)에서 유사했으며, CR로부터 재발한 환자의 비율은 이매티닙군(38.5%)에 비해 포나티닙군(5.7%)에서 상당히 더 낮았음. 포나티닙군에서는 MRD-음성 CR 소실까지의 시간 중앙값에 도달하지 않았고 이매티닙군에서는 18.04개월(95% CI: 8.43, 27.75)이었음. 9개월에 MRD-음성 CR 상태를 유지한 환자의 K-M 추정 비율은 이매티닙군[85.7% (95% CI: 33.4, 97.9; n=6)]에 비해 포나티닙군[95.2% (95% CI: 81.9, 98.8; n=25)]에서 수치적으로 더 높았음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

③ 분자학적 반응률[MR3, MRD 음성(MR4 이상) 및 MR4.5]

-EOI 시 분자학적 반응

·EOI 시 BCR-ABL1/ABL1 수준 ≤0.01%(MR4)로 정의한 MRD 음성 비율은 이매티닙군(22.1%)에 비해 포나티닙군(43.0%)의 환자에서 더 높았음. BCR-ABL1/ABL1 수준 ≤0.0032%(MR4.5)로 정의한 깊은 분자학적 반응은 이매티닙군(14.7%)에 비해 포나티닙군(26.8%)의 환자에서 더 높은 비율로 보고되었음

-추가 시점에서 분자학적 반응

·이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 더 이른 시점 및 임상시험기간 내내 더 높은 비율의 MRD 음성(MR4 이상으로 정의) 및 깊은 분자학적 반응(MR4.5로 정의)에 도달하였음. 유도단계(3주기) 종료 시, 포나티닙군에서 더 높은 비율의 MR4 (포나티닙군 43.0% vs 이매티닙군 22.1%) 및 MR4.5 (포나티닙군 26.8% vs 이매티닙군 14.7%)가 관찰되었음

·공고단계(9주기) 종료 시, 포나티닙군의 MR4 및 MR4.5 비율은 각각 91.7% 및 62.5%였으며(이매티닙군의 경우 MR4 46.7%, MR4.5 26.7%) EOT 시점에 포나티닙군의 MR4 및 MR4.5 비율은 각각 40.3% 및 27.4%였으며(이매티닙군의 경우 MR4 34.6%, MR4.5 21.2%)이었음. EOC까지 MRD 음성의 누적 비율은 이매티닙군(44.9%)에 비해 포나티닙군(62.1%)에서 더 높았음. EOC까지 MR4.5 비율도 이매티닙군(25.6%)보다 포나티닙군(45.8%)에서 더 높았음

④ MR4 및 MR4.5 지속기간

-MR4 지속기간

·데이터 마감 시점에 MRD 음성 소실을 경험한 환자(p190 또는 p210 변이가 있으며 EOI 시 적어도 MR4 반응에 도달한 환자로 정의)의 비율은 포나티닙군(12.9%)이 이매티닙군(20.0%)에 비해 낮았음. 포나티닙군에서는 MRD 음성 소실까지의 시간 중앙값에 도달하지 않았지만 이매티닙군에서는 20.89개월(95% CI: 10.86, NE)에 도달하였음. K-M 곡선은 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 유도요법 후 2년동안 지속적으로 더 낮은 사례 비율을 보였음. 21개월에 MRD 음성을 유지할 확률은 포나티닙군에서 64.8%(95% CI: 40.3, 81.3, n=10)였고 이매티닙군에서는 50.0%(95% CI: 5.8, 84.5, n=2)였음

-MR5 지속기간

·데이터 마감 시점에 EOI 시 MR4.5의 깊은 분자학적 반응에 도달한 환자(p190 또는 p210 변이가 있는 환자) 중에, 포나티닙군 및 이매티닙군에서 각각 6명(15.4%) 및 2명(20.0%)의 환자가 MR4.5 반응의 소실을 경험하였음. 포나티닙군에서는 깊은 분자학적 반응 소실까지의 시간 중앙값에 도달하지 않았지만 이매티닙군에서는 25.57개월(95% CI: 10.79, NE)에 도달하였음

⑤ 여러 구간에서 CR 및 CRi

-EOI 시 CR 및 CRi

·EOI 시 CR 또는 CRi 비율은 포나티닙군(87.8%)과 이매티닙군(87.7%)의 환자에서 유사하게 관찰되었음. EOI 시 CR 비율은 이매티닙군(79.0%)에 비해 포나티닙군(86.0%)에서 약간 더 높게 관찰되었음. EOI 시 CRi 비율은 이매티닙군(8.7%)에 비해 포나티닙군(1.8%)에서 약간 더 낮게 관찰되었음

-EOI 후 투여 주기 종료까지 또는 종료 시에 CR 및 CRi

·포나티닙군과 이매티닙군의 환자에서 임상시험 기간내내 각 주기 종료 시에 유사한 CR 또는 CRi 비율을 달성하거나 유지한 것으로 관찰되었음. 3주기 및 9주기 종료 시에 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 더 높은 CR 비율이 관찰되었음. 3주기(포나티닙군 2.1% vs 이매티닙군 9.9%) 및 9주기(포나티닙군 3.6% vs 이매티닙군 25.0%) 종료 시에 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 더 낮은 CRi 비율이 관찰되었음

·포나티닙군과 이매티닙군의 환자에서 3주기 이후 임상시험 기간내내 각 주기가 끝날 때까지, 지정 시점 또는 그 전에 언제든 유사한 누적 CR 또는 CRi 비율을 달성한 것으로 관찰되었음. 포나티닙군과 이매티닙군의 환자에서 임상시험 기간내내 유사한 CR 비율이 관찰되었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

⑥ CR 지속기간

-CR 반응자 중에 CR로부터 재발한 환자의 비율은 이매티닙군(15.6%)에 비해 포나티닙군(8.9%)에서 더 낮았음

-데이터 마감 시점에 포나티닙군의 환자는 이매티닙군의 환자에 비해 CR 지속기간이 더 긴 경향을 보였음. 포나티닙군에서는 CR로부터 재발까지의 시간 중앙값에 도달하지 않았고 이매티닙군에서는 22.32개월(95% CI: 19.04, NE)이었음

-K-M 곡선은 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 약 12개월 시점에 지속적으로 더 낮은 사례 비율을 보이기 시작하여 유도요법 후 2년 기간동안 계속되었음. 데이터 마감 기준으로 21개월에 CR을 유지할 확률은 포나티닙군의 경우 83.1%(95% CI: 70.3, 90.8; n=28)였고 이매티닙군의 경우 56.8%(95% CI 31.4, 75.8; n=7)였음

⑦ EOI 시 ORR

-ITT 모집단에서 EOI(3주기)까지 언제든 보고된 CR 또는 CRi로 정의한 ORR은 포나티닙군[93.9% (95% CI 89.1, 97.0)]과 이매티닙군[97.5% (95% CI 91.4, 99.7)]에서 유사하였음

⑧ HSCT를 받거나 받지않은 임상시험 참여 환자의 CR로부터 재발

-CR 반응자 중에 HSCT를 받았는지 여부에 상관없이 포나티닙군이 이매티닙군에 비해 CR로부터 재발한 비율이 더 적었음

⑨ PIF

-EOI(3주기)까지 CR 또는 CRi에 도달하지 못한 환자로 정의한 PIF 비율은 포나티닙군[6.1% (95% CI 3.0, 10.9)]과 이매티닙군[2.5% (95% CI: 0.3, 8.6)] 간에 유사하였음

⑩ Treatment failure까지의 시간(무작위배정된 약물 투여 종료, MRD 음성 CR 소실 없이 HSCT를 받은 경우는 제외)

-데이터 마감 시점에 치료실패 사례 비율은 포나티닙군(23.8%)이 이매티닙군(44.4%)에 비해 낮았음

-포나티닙군에서는 치료 실패까지의 시간 중앙값에 도달하지 않았고 이매티닙군에서는 21.93개월(95% CI: 12.25, NE)이었음

-치료 실패 사례가 없는 환자의 비율은 포나티닙군이 이매티닙군에 비해 9개월(84.4% vs 64.3%) 및 21개월(74.5% vs 52.1%)에서 상당히 더 높았음. K-M 곡선은 유도요법 후 2년기간동안 이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 지속적으로 더 낮은 사례 비율을 보였으며, 포나티닙과 화학요법을 병용투여받은 환자의 경우 반응이 일관되고 지속적인 경향을 나타냈음

-포나티닙군의 환자는 치료 실패까지의 시간이 54.5% 개선된 것으로 나타나, 이매티닙군의 환자에 비해 치료 실패까지의 시간이 연장되는 경향을 보였음(HR 0.455 [95% CI: 0.289, 0.718])

⑪ OS

-OS 분석은 데이터 마감 시점에 제한된 수의 사망 사례를 토대로 하였음: 포나티닙군에서 21건(12.8%) 및 이매티닙군에서 13건(16.0%). 어느 투여군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못하였으며 임상시험의 추적 조사기간 중앙값은 포나티닙군의 경우 20.43개월(95% CI: 18.39, 23.93)이었고 이매티닙군의 경우 18.14개월(95% CI: 13.86, 24.25)이었음

3) 탐색적 평가변수

① QOL 평가

-포나티닙군에서 시간 경과에 따른 EQ-5D-5L VAS 기준으로 QOL 점수의 의미있는 악화는 없었음. EQ-5D-5L VAS 점수는 포나티닙군에서 임상시험 기간 내내 증가하였고 이매티닙군에서는 임상시험 기간내내 비교적 안정적이었음. EOT 시 평균 EQ-5D-5L VAS 점수는 포나티닙군에서 베이스라인 대비 증가하였고[4.5 (SD 18.41), n=70], 이매티닙군에서는 베이스라인 대비 감소하였음[-6.0 (SD 17.98), n=52]. 투여군간 LS 평균 차이는 8.43 (95% CI 2.55, 14.31)이었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

② FACT-Leu 평가

-포나티닙군에서 시간 경과에 따른 신체적 안녕 및 정서적 안녕 하위척도 점수를 포함하여 암 요법의 기능 평가 - 백혈병 (Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia, FACT-Leu) 하위척도 점수의 의미있는 악화는 없었음. 평균 FACT-Leu 하위척도 점수는 포나티닙군에서 임상시험 기간내내 증가하였고 이매티닙군에서는 임상시험 기간내내 비교적 안정적이었음. 평균 FACT-Leu 하위척도 점수는 포나티닙군에서 베이스라인(49.11)부터 EOT(50.93)까지 증가하였고[2.47 (SD 9.82), n=68], 이매티닙군에서는 베이스라인(50.24)부터 EOT (47.74)까지 감소하였음[-3.75 (SD 10.632), n=48]. EOT 시 투여군간 LS 평균 차이는 4.48 (95% CI 1.23, 7.74)이었으며 포나티닙군에 유리한 경향을 보였음

4) 사후분석

·PFS

-PFS의 사후분석은 EFS 기준(무작위배정일부터 모든 원인의 사망, EOI까지 CR 도달 실패 또는 CR로부터 재발)에 EOT까지 MRD 음성 도달 실패 또는 MRD 음성 소실을 추가하여 평가하였음

-데이터 마감 시점에 포나티닙군에서 77건(47.0%) 및 이매티닙군에서 54건(66.7%)의 사례가 있었음

-PFS에 대한 임상시험 추적조사기간 중앙값은 포나티닙군에서 20.68개월(95% CI 17.32, 24.29)이었고 이매티닙군에서는 19.18개월(95% CI 14.32, 30.54)이었음. 포나티닙군에서 PFS 사례를 경험할 위험이 이매티닙군에 비해 41.8% 감소한 것으로 보고되었으며 HR은 0.582 (95% CI 0.410, 0.827)였음. 아울러, 포나티닙과 화학요법 병용 시 포나티닙군의 PFS 중앙값이 이매티닙군 대비 12개월 증가하였음[19.96개월(95% CI 11.79, NE) vs. 7.86개월(95% CI 6.21, 12.39)]

• 안전성 평가 결과 [DCO 2023.06.30.]

-안전성 모집단(포나티닙 혹은 이매티닙을 최소 1회 투여받은 환자)에 포함된 244명의 환자(포나티닙군 163명 및 이매티닙군 81명)에 대해, 노출기간 중앙값은 포나티닙군에서 9.0개월 (범위: <1개월 - 4.2년) 및 이매티닙군에서 5.2개월 (범위: <1개월 - 4.4년)이었음

-TEAE 및 SAE는 인과관계에 상관없이 두 투여군 모두 비슷한 비율의 환자에서 발생하였음

-모든 인과관계의 3 또는 4등급 TEAE는 두 군 모두 비슷한 비율의 환자에서 발생하였으며 3 또는 4등급의 투여관련 TEAE는 이매티닙군(59.3%)에 비해 포나티닙군(68.1%)에서 약간 더 높은 비율의 환자에서 발생하였음

-각 투여군에서 동일한 비율의 환자가 임상시험용 의약품의 초회용량 투여부터 마지막 투여 후 30일 이내 사이에 사망하였음[포나티닙군 9명(5.5%) 및 이매티닙군 5명(6.2%)]. 연구자가 포나티닙과 관련이 있는 것으로 평가한 사망은 없었음

-이상반응으로 인한 영구 중단은 포나티닙군 12.9% 및 이매니팁군 8.6%의 환자에서 발생하였음

-이상반응으로 인한 용량 조절 (투여 일시 중지 또는 용량 감량)은 포나티닙군 71.2% 및 이매니팁군 53.1%의 환자에서 발생하였음

1) 흔한 이상사례

-포나티닙군에서 가장 흔한 이상반응 (>20%)은 간 기능 장애, 관절통, 발진 및 관련 병태, 두통, 발열, 복통, 변비, 피로, 오심, 구강 점막염, 고혈압, 췌장염/리파아제 상승, 말초 신경 병증, 출혈, 발열성 중성구 감소증, 체액 저류 및 부종, 구토, 지각 이상 및 심부정맥이었음

2) 중증 TEAE

-중대한 이상반응은 화학요법과 병용으로 포나티닙군 환자의 63%에서 발생함. 포나티닙군에서 >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 발열성 중성구 감소 증 (18%), 발열 (6%), 혈소판 감소증 (4.3%), 패혈증 (3.7%), 패혈성 쇼크 (3.7%), 빈혈 (2.5%), 출혈 (2.5%), 중성구 감소증 (2.5%), 췌장염 (2.5%), 말초 신경 병증 (2.5%), 폐렴 (2.5%) 및 급성 신 손상 (2.5%)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

이었음. 치명적인 이상반응은 포나티닙군의 6%에서 발생하였으며, 패혈증 (3.7%), 급사, 폐염증 (pneumonitis) 및 호흡 부전 (각 0.6%)이 포함됨

3) 약물이상반응

-포나티닙군(88.3%)과 이매티닙군(81.5%)에서 유사한 비율의 투여 관련 TEAE가 발생하였음.

-포나티닙 혹은 이매티닙 투여한 환자의 >20%에서 발생한 PT 별 투여 관련 TEAE는 ALT 증가(31.9% vs 25.9%), 리파아제 증가(22.7% vs 24.7%), 호중구 수 감소(22.7% vs 18.5%), 혈소판감소증(20.2% vs 22.2%), 빈혈(16.0% vs 27.2%) 및 구역 (12.3% vs 30.9%)이었음

-이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 더 높은 비율의 환자(절대 차이 ≥5%)에서 발생한 PT 별 투여 관련 TEAE는 고혈압, AST 증가 및 고요산혈증이었음

-이매티닙군에 비해 포나티닙군에서 더 적은 비율의 환자(절대 차이 ≥5%)에서 발생한 PT 별 투여 관련 TEAE는 오심, 말초부종, 빈혈, 설사, 호중구 수 감소, 저칼륨혈증, 구토, 얼굴부종, 안와주위부종 및 저알부민혈증이었음

4) 사망

-데이터 마감일 기준으로 14명의 환자가 임상시험 중에 임상시험용 의약품의 초회 용량 투여부터 마지막 투여 후 30일 이내 사이에 사망하였음: 포나티닙군 9명(5.5%) 및 이매티닙군 5명(6.2%). 이매티닙군에서 사망을 초래한 TEAE 1건(의식 수준 저하)은 투여와 관련이 있는 것으로 간주되었으며 포나티닙에 기인한 사망은 없었음

5) SAE

-TE-SAE는 포나티닙군(63.2%)과 이매티닙군(56.8%)에서 비슷한 비율의 환자에서 발생하였음

-포나티닙군 환자의 ≥2%에서 발생한 투여 관련 중대한 TEAE에는 발열성 호중구감소증, 췌장염이 포함된 반면, 이매티닙군에서 가장 흔한(환자의 ≥2%) 투여 관련 중대한 TEAE는 발열성 호중구감소증, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 패혈성 쇼크 및 패혈증이었음

6) 특별관심 이상사례

-AOE

·포나티닙군 6.1% 및 이매니팁군 2.5%가 동맥 폐색성 사례를 경험했고, 포나티닙군 3.1%, 1.8% 및 1.2%가 각각 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경 험함

·3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 포나티닙군의 3.7% 의 환자에서 발생하였고, 이매티닙군에서는 보고되지 않았음. 포나티닙에서 가장 빈번한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 심근 경색 (1.2%), 말초 동맥 폐색성 질환 (1.2%), 협심증 및 뇌혈관 사고 (각 0.6%)였음

·포나티닙군에서 치명적인 동맥 폐색성 사례인 급사 (0.6%)는 투여와 관련이 없는 것으로 간주되었고, 이매티닙군에서 치명적인 동맥 폐색성 사례인 의식수준 저하(1.2%)는 투여와 관련이 있는 것으로 간주되었음

-VTE

·포나티닙군 12.3% 및 이매니팁군 9.9%에서 정맥 혈전 색전성 사례가 발생하였으며, 포나티닙군 3.1% 및 이매티닙군 2.5%에서 발생한 중대한 또는 중증 (3 또는 4등 급) 정맥 혈전색전성 사례도 포함되었음

·포나티닙군에서 발생한 VTE는 심부 정맥 혈전증 (5.5%), 표재성 정맥 혈전증 (2.5%), 색전증 (1.8%), 폐 색전증과 혈전증 (각 1.2%) 및 경정맥 혈전증과 망막 정맥 폐색 (각 0.6%)이 포함되었고 이매티닙군에서는 심부정맥 혈전증 (7.4%), 색전증 및 폐 색전증(각 1.2%)이 포함되었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

7) 기타 유의한 AE

-심부전

·심부전은 포나티닙군 5.5% 및 이매티닙군 6.2%에서 발생하였음. 포나티닙군의 1.2%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 심부전을 경험하였고 이매니팁에서는 발생하지 않음. 가장 빈번하게 보고된 심부전 사례 (>1명의 환자)는 포나티닙군에서 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드(BNP) 증가(2.5%) 및 이매티닙군에서 심부전(3.7%)이었음

-QT 연장을 포함한 심장 부정맥

·포나티닙군 21.5% 및 이매티닙군 17.3%에서 심부정맥 사례가 발생함

·대부분의 환자는 1또는 2등급 사례를 경험하였음. 포나티닙군 2.5%에서 3 또는 4등급 심부정맥을 경험하였으며, 빈맥, 실신, 심방세동 및 심실 위 빈맥 (각 0.6%)이 포함되었음. 이매티닙군 6.2%에서 3 또는 4등급 심부정맥을 경험하였으며, 실신 (3.7%) 및 심방세동 (2.5%)이 포함되었음

-췌장염 및 아밀라제 또는 리파아제 상승

·포나티닙군 34.4% 및 이매티닙군 37.0% 에서 췌장염이 발생함. 포나티닙군 15.3% 및 이매니팁군 19.8%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 췌장염을 경험함.

·포나티닙군의 췌장염 발생까지 시간의 중앙값은 8.0일(범위: 1 - 727일), 이매니팁군은 9.5일 (범위 :1 - 113일)이었음.

-간독성

·포나티닙군 65.6% 및 이매니팁군 56.8%에서 간 독성이 발생하였고, 포나티닙군 30.1% 및 이매니팁군 13.6%는 3 또는 4등급 간 독성을 경험함 포나티닙군에서 가장 빈번한 간 독성 사례(환자의 ≥10%)는 ALT 증가(46.6%), AST 증가(25.8%) 및 감마글루타밀 전이효소 증가(13.5%)였고, 이매티닙군에서는 ALT 증가(34.6%), AST증가(19.8%) 및 저알부민혈증(11.1%) 이었음

·포나티닙군에서 간 독성 발생까지 시간의 중앙값은 15.0일 (범위: 1 - 305일), 이매니팁군은 8.0일 (범위: 1 - 260일)이었음

·ALT 또는 AST 상승을 보고한 환자는 포나티닙군 73명, 이매니팁군 32명이며, 포나티닙군 73명 중 6%에서는 최종 추적조사일까지 상승이 해소되지 않았고, 이매티닙군에서 해소되지 않은 사례는 없었음.

-골수 억제

··포나티닙군 65.6%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 63.2%에서 발생), 65.0%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 62.0%에서 발생), 그리고 53.4%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 38.0%에서 발생)이 발생하였고 이매니팁군 64.2%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 53.1%에서 발생), 59.3%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 49.4%에서 발생) 그리고 56.8%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 53.1%에서 발생)이 발생함

·3 또는 4등급 골수 억제 발생까지 시간의 중앙값은 포나티닙군에서 27.0일 (범위: 1 - 281일)이었고 이매니팁군에서 14.0일 (범위: 1 - 145일)이었음

-출혈

·포나티닙군 30.7% 및 이매니팁군 29.6%에서 출혈이 발생함 포나티닙군 2.5% 및 이매니팁군 6.2%는 중대한 출혈을 경험함

-체액 저류

·포나티닙군 23.9% 및 이매티닙군 48.1%에서 체액 저류가 발생함 포나티닙군 1.2% 및 이매니팁군 2.5%는 중대한 체액 저류를 경험함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	-고혈압 ·포나티닙군 33.7% 및 이매니팁군 14.8%에서 고혈압이 발생함 포나티닙군 13.5% 및 이매니팁군 7.4%는 중대한 또는 중증 고혈압을 경험함							

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[INCB 84344-201] 포나티닙을 이용한 Ph+/BCR-ABL 양성 ALL의 치료								
2상	INCB 84344-201	유효성	공개, 단일군	치료 경험이 없거나 화학요법/줄기세포이식 치료에 적합하지 않은 60세 이상 Ph+/BCR-ABL 양성 ALL 환자 44명	하단 참고	하단 참고	6개월에 완전 혈액학적 반응(CHR) 상태인 환자의 비율 등	하단 참고
	<시험설계> -제2상, 공개, 단일군 임상시험 **<투여방법 및 투약기간>** -포나티닙 투여 전 7~14일간 스테로이드(프레드니손) 전처치 -48주간(6주 x 8주기) 포나티닙 45mg QD + 1주기 29일간 스테로이드(제22일부터 감량) 지속 -28일마다 척수내 치료(메토트렉세이트/시타라빈/덱사메타손) **<결과>** **• 베이스라인 특성** -44명 모두 임상시험의약품을 최소 1회 이상 투여받았음. 총 27명(61.4%)이 임상시험의 핵심 단계를 완료했고, 17명(38.6%)은 핵심 단계 중에 투여를 중단하였음. 핵심 단계에서 투여 중단 사유는 환자 6명(13.6%)에서 과도한 독성(골수 독성, 장기 부전 및 독성 사망 포함), 6명(13.6%)에서 의사의 결정, 3명(6.8%)에서 문서화된 혈액학적 또는 골수외 재발, 1명(2.3%)에서 사망 및 1명(2.3%)에서 세포유전학적 재발이었음 -임상시험 핵심 단계 동안, 포나티닙 노출기간 중앙값은 333.0일(2~341일)이었고, 일일 포나티닙 용량 중앙값은 34.16mg이었으며 포나티닙 총 누적 용량 중앙값은 8925.0mg이었음. 전체 임상시험 기간(핵심 및 연장 단계) 동안 데이터 마감일(2021.09.30)에 포나티닙 노출기간 중앙값은 415.0일이었고 일일 포나티닙 용량 중앙값은 30.47mg이었으며 포나티닙 총 누적 용량 중앙값은 14,100mg이었음				

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	• 유효성 평가 결과 1) 6개월에 완전 혈액학적 반응(CHR) 상태인 환자의 비율 -다음 모두에 해당하는 것으로 정의하였음: 골수에서 아세포 <5%, 말초혈액 감별 검사에서 아세포 없음, 다형핵 백혈구 ≥ 1.5×109/L, 혈소판 수 ≥100× 109/L 및 백혈병의 골수외 침범 증거 없음 -투여 6개월 시점에 환자의 86.4%(38/44명)가 CHR 상태였음 2) 혈액학적 반응 -CHR 상태인 환자의 비율은 제6주에 90.9%, 제12주에 84.1%, 제24주에 86.4%, 제36주에 65.9% 및 제48주에 56.8%였음 -42명의 환자가 투여 중 언제든 CHR에 도달하였음 3) 세포유전학적 반응 -완전 세포유전학적 반응(CCyR) 상태인 환자의 비율은 제6주에 47.7%, 제12주에 43.2%, 제24주에 54.5%, 제36주에 36.4% 및 제48주에 34.1%였음 -34명의 환자가 투여 중 언제든 CCyR에 도달하였음 4) 분자학적 반응 -완전 분자학적 반응(CMR) 상태인 환자의 비율은 제6주에 47.7%, 제12주에 47.7%, 제24주에 40.9%, 제36주에 40.9% 및 제48주에 36.4%였음 -36명의 환자가 투여 중 언제든 CMR에 도달하였음 -주요 분자학적 반응(MMR) 상태인 환자의 비율은 제6주에 34.1%, 제12주에 25.0%, 제24주에 31.8%, 제36주에 18.2% 및 제48주에 13.6%였음 5) EFS 및 OS -최종 데이터 마감일 시점에 EFS 중앙값은 29.54개월(95% CI: 18.27, 60.32)이었고 OS 중앙값은 61.67개월(95% CI: 25.82, NE)이었음							
[AP24534-11-001] Ph+ 및/또는 BCR-ABL 양성 ALL 환자에서 hyper-CVAD와 포나티닙을 병용한 2상 연구								
2상	AP24534-11-001	유효성	단일군	치료 경험이 없거나 1~2주기의 화학요법(±TKI)을 투여받은 새로 진단된 Ph+ ALL 혹은 CML(AP, BP) 성인 환자 87명	하단 참고	하단 참고	2년 시점의 EFS 등	하단 참고
	<시험설계> -제2상, 단일군 임상시험 **<투여방법 및 투약기간>** -8주기(21일 x 8주기)동안 포나티닙 + 화학요법 -포나티닙: 1주기의 14일간 45mg QD 투여,							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	2주기부터 CMR 상태가 아닌 환자의 경우 30 mg QD, CMR 상태인 환자의 경우 15 mg QD -화학요법: 제1, 3, 5, 7주기에 hyper-CVAD(시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신 및 덱사메타손) 혹은 제2, 4, 6, 8주기에 고용량 메토트렉세이트, 시타라빈 투여 -이후 최대 24개월간 28일 주기로 포나티닙 + 빈크리스틴 + 프레드니손 병용투여 -이후 포나티닙 단일요법으로 무기한 투여 **<결과>** [DCO 2020.12.14.] **• 베이스라인 특성** -총 87명의 환자가 등록되어 임상시험 요법을 최소 1회 이상 투여받았음. 데이터 마감 시점에 임상시험 요법을 받는 환자가 없었고 45명(51.7%)이 여전히 장기 추적조사 단계였음 -투여 주기 수 중앙값은 14(1-96)였으며, 포나티닙 노출기간 중앙값은 398일(7-2935일)이었음. 과반의 환자(52.9%)는 노출기간이 ≥12개월이었고, 24.1%의 환자는 노출기간이 ≥36개월이었음. 전반적으로 포나티닙 용량 강도 중앙값은 18.4mg/day(8-45mg/day)였음 **• 유효성 평가 결과** 1) 2년 시점의 EFS -2년 시점에 보고된 EFS 비율은 75.1%였으며 26명의 환자(29.9%)가 임상시험 중에 EFS 사례를 나타냈음 2) 전체 반응 -베이스라인에서 CR을 보인 18명을 포함하여 87명 모두 CR을 보였음 -대부분의 환자(88.4%)가 MMR을 보였으며, 78.3%의 환자에서는 CMR이 나타났음 3) OS -추적조사기간 중앙값은 45.1개월(95% CI: 36.5, 63.1)이었음. 12, 24 및 36개월에 OS 비율은 각각 88.2%, 81.5% 및 78.2%였음							

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- (유효성) ISE는 시험 3001에서 포나티닙과 저강도 화학요법을 병용투여받은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자 172명, 포나티닙을 단독요법으로 투여받은 저항성/불내성 Ph+ ALL가 있는 시험 AP24534-10-201의 32명 및 AP24534-11-106의 12명을 포함하여, 총 216명의 Ph+ ALL 환자의 유효성 데이터에 대한 개요를 제공함. 전반적으로, 화학요법과 병용 또는 단독요법으로의 포나티닙 투여는 새로 진단된 Ph+ ALL 및 저항성/불내성 Ph+ ALL 환자에 임상적으로 유의미한 이점을 제공하였음
- (안전성) ISS는 시험 3001에서 포나티닙과 저강도 화학요법을 병용투여받은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자 171명, 시험 201 또는 106에서 포나티닙 단독요법을 투여받은 저항성/불내성 Ph+ ALL 환자 44명 및 시험 201과 203에서 포나티닙 단독요법을 투여받은 저항성/불내성 CML 환자 699명을 포함하여 총 914명 환자의 안전성 데이터에 대한 개요를 제공함. ISS에 기술되어있는 안전성 데이터는 포나티닙에 대해 알려져있는 확립된 안전성 프로파일과 일치하며, 시험 3001의 데이터 마감일 기준으로 새로운 안전성 소견은 없었음. 간독성 사례는 저항성/불내성 Ph+ ALL 및 CML 모집단보다 새로 진단된 Ph+ ALL 모집단의 환자에서 더 높은 비율로 관찰되었으나 새로 진단된 Ph+ ALL 모집단에서 치명적인 간독성 사례는 없었고, 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 간독성 사례도 거의 없었으며, 데이터 마감 시점까지 대부분의 사례가 해소되었음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 2022년 12월 13일 기준으로 포나티닙에 대해 수령한 10,063건의 시판 후 사례에서 총 16,041건의 중대한 약물 이상반응이 보고되었음. 대부분의 중대한 약물이상반응은 계획된 자료 수집 체계를 통해 보고되었으며 시판 후 데이터에서 규명된 모든 안전성 문제는 사용상 주의사항에 기재되어 있음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 새로 진단된 Ph+ ALL 시험대상자에서 저강도 화학요법과 병용하여 포나티닙과 이매티닙을 비교하였을 때 포나티닙을 투여한 경우 유도단계 종료 시 통계적으로 유의한 MRD-음성 CR이 달성되었음. 연령, 성별, 인종 및 유전자 변이(p190 혹은 p210)에 대한 하위분석에서도 포나티닙에서 일관된 개선을 보였음

Efficacy Endpoint	포나티닙군 (N=154)	이매티닙군 (N=78)
MRD-negative CR status at the EOI		
Achieved % (n/N)	34.4 (53/154)	16.7 (13/78)
Risk difference (95% CI)	0.18 (0.06, 0.29)	
p-value	0.0021	

- 국내외 성인 Ph+ ALL 치료제로 허가받은 TKI는 없으나, 이매티닙은 1세대 TKI로 Ph+ ALL 환자를 대상으로 항암화학요법과 병용 투여한 2상 임상시험이 다수 있으며 현재 NCCN 가이드라인에 따르면 Ph+ ALL로 새로 진단된 성인 환자에 이매티닙과 다약제 항암요법의 병용이 권고되고 있으므로 대조약 설정의 타당성이 인정됨

- 1차 평가변수로 사용된 유도단계 종료 시점에 MRD-음성 CR을 달성한 환자의 비율과 관련하여, ALL 환자에서 유도단계 후 MRD 수치가 질병의 재발 가능성을 예측하는 중요한 인자임이 밝혀져 있으며(ref. NCCN guildlines) 이매티닙 연구를 포함한 3건의 2상 임상시험(INCB84344-201, AP24534-11-001 및 GRAAPH-2005)으로 메타 분석 결과 EOI 시 MRD 음성 CR과 EFS 결과 간 유의한 연관성이 입증되었음
  - 로그-수준 분석에서 EOI 시 분자학적 반응이 깊을수록 (BCR-ABL1/ABL1 낮을수록) 더 긴 EFS가 관찰되었으며 EOI 시 MRD 음성 CR을 보인 환자와 CR만 보인 환자를 비교했을 때 장기 생존 이득(EFS 및 OS)이 관찰되었음
  - 주요 예후인자(연령, 성별, 베이스라인 시점의 백혈구 수 및 SCT 여부)와 임상시험 간 EFS 또는 OS 정의 차이에 대해 보정하거나 보정하지 않고 실시한 IPD(개별 환자 데이터) 분석 결과는 보정 모델과 비보정 모델 모두에서 EOI 시 MRD 음성 혹은 MRD 음성 CR과 더 나은 EFS 결과 간에 유의한 연관성을 나타냄

- 아울러, 전체 시험대상자의 약 47%[115/245명, 포나티닙군 74명(45.1%) vs 이매티닙군 41명(50.6%)]가 무작위배정 전 1주기의 prephase therapy를 받았으나 투여 약물별 빈도가 군간 유사하였고 1차 평가변수에 대한 하위군 분석 결과 prephase therapy 유무와 관련없이 포나티닙군에서 높은 MRD-음성 CR이 관찰되었음

Efficacy Endpoint	Prephase therapy O		Prephase therapy X	
	포나티닙군 (N=69)	이매티닙군 (N=40)	포나티닙군 (N=85)	이매티닙군 (N=38)
MRD-negative CR status at the EOI				
Achieved % (n/N)	33.3 (23/69)	12.5 (5/40)	35.3 (30/85)	21.1 (8/38)
Risk difference (95% CI)	0.21 (0.06, 0.36)		0.14 (-0.02, 0.31)	
p-value	0.0069		0.0901	

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 포나티닙은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에 1차 요법으로 화학요법과 병용 투여 시 포나티닙에 대해 새로운 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았으며 이매티닙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있는 것으로 나타났음
  - 총 244명의 환자(포나티닙군 163명 및 이매티닙군 81명)가 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받았으며 노출기간 중앙값은 포나티닙의 경우 7.3개월이었고 이매티닙의 경우 5.1개월이었음
  - TEAE, 3 또는 4등급 TEAE, SAE 및 사망 발생률이 군간 유사하였으며 사망 사례 중 포나티닙과 관련이 있는 것으로 평가된 TEAE는 없었음. 투여 일시중지를 초래한 TEAE의 발생률은 이매티닙군(39.5%) 대비 포나티닙군(68.1%)에서 높았으나 TEAE로 인한 용량 감량 및 투여 중단의 발생률은 투여군 전반에 걸쳐 유사하였음
  - 아울러, AOE의 드물게 발생하였고 VTE의 발생률은 포나티닙군과 이매티닙군 간에 유사하였음. 포나티닙군에서 치명적인 AOE나 VTE를 경험한 환자는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 새로 진단된 Ph+ ALL 환자 대상 포나티닙과 화학요법의 병용 투여가 이매티닙 대비 임상적 유익성을 제공하였음. 일차 평가변수인 EOI 시 유의한 MRD-음성 CR이 관찰되었고 이러한 결과는 베이스라인 특성에 상관없이 나타났으며, 이매티닙 투여군에 비해 EOI 시 더 깊은 분자학적 반응률(MR4.5), 반응이 지속되는 경향 및 초기 EFS 비율에서도 일관된 결과가 확인되었음

- 아울러, 포나티닙은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에서 화학요법과 병용 투여 시 이매티닙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있는 것으로 나타났음. 이 임상시험에서 AOE의 발생은 드물었고 AOE 및 VTE의 발생은 포나티닙군과 이매티닙군 간에 유사하였으며 중대하거나 중증인 심부전 사례는 포나티닙군에서 드물었음. 포나티닙군에서 치명적인 AOE, VTE 또는 심부전 사례를 경험한 환자는 없었음. 고혈압 및 간독성은 이매티닙군보다 포나티닙군에서 더 높은 비율의 환자에서 발생하였으나, 이러한 사례의 대부분은 1 또는 2등급이었고 포나티닙의 용량 조절 가이드라인에 따라 투여 시 관리 가능하였음. 대부분의 사례가 해소되었고, 이러한 사례로 인해 약물 투여를 중단한 환자가 거의 없었음

6.6. 가교자료

- 동 규정 [별표 6]에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 대상 아님

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 건은 기허가된 '아이클루시그정 15, 45밀리그램(포나티닙염산염)'의 효능·효과인 다른 티로신 키나제 억제제

(TKI)로 치료되지 않는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 환자의 치료에서 새로 진단된 Ph+ ALL 환자의 치료로 적응증을 확대하고자 신청하였음

- 근거자료로서 제출된 핵심 임상시험은 Ponatinib-3001 (PhALLCON) 으로, 새로 진단된 Ph+ ALL 환자를 대상으로 포나티닙 또는 이매티닙과 저강도 화학요법을 병용투여한 후 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상 3상임
- **(유효성)** 새로 진단된 Ph+ ALL 시험대상자에서 저강도 화학요법과 병용하여 포나티닙과 이매티닙을 비교하였을 때 포나티닙을 투여한 경우 유도단계 종료 시 통계적으로 유의한 MRD-음성 CR이 달성되었음. 연령, 성별, 인종 및 유전자 변이(p190 혹은 p210)에 대한 하위분석에서도 포나티닙에서 일관된 개선을 보였음. 국내외 성인 Ph+ ALL 치료제로 허가받은 TKI는 없으나, 이매티닙은 1세대 TKI로 Ph+ ALL 환자를 대상으로 항암화학요법과 병용 투여한 2상 임상시험이 다수 있으며 현재 NCCN 가이드라인에 따르면 Ph+ ALL로 새로 진단된 성인 환자에 이매티닙과 다약제 항암요법의 병용이 권고되고 있으므로 대조약 설정의 타당성이 인정됨. 1차 평가변수로 사용된 유도단계 종료 시점에 MRD-음성 CR을 달성한 환자의 비율과 관련하여, ALL 환자에서 유도단계 후 MRD 수치가 질병의 재발 가능성을 예측하는 중요한 인자임이 밝혀져 있으며 (ref. NCCN guildlines) 이매티닙 연구를 포함한 3건의 2상 임상시험(INCB84344-201, AP24534-11-001 및 GRAAPH-2005)으로 메타 분석 결과 EOI 시 MRD 음성 CR과 EFS 결과 간 유의한 연관성이 입증되었음. 아울러, 전체 시험대상자의 약 47%[115/245명, 포나티닙군 74명(45.1%) vs 이매티닙군 41명(50.6%)]가 무작위배정 전 1주기의 prephase therapy를 받았으나 투여 약물별 빈도가 군간 유사하였고 1차 평가변수에 대한 하위군 분석 결과 prephase therapy 유무와 관련없이 포나티닙군에서 높은 MRD-음성 CR이 관찰되었음
- **(안전성)** 포나티닙은 새로 진단된 Ph+ ALL 환자에 1차 요법으로 화학요법과 병용 투여 시 포나티닙에 대해 새로운 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았으며 이매티닙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있는 것으로 나타났음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- US FDA 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

성분명(제품명)	국내 기허가 효능·효과
1세대 TKI	
글리벡필름코팅정 (이매티닙메실산염) *한국노바티스㈜ *2006.11.30. 신약	만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia; CML) - 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병 성인 및 소아 환자에서의 이 약의 효과는 만성골수성백혈병 성인 환자에서의 경우 전반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률(progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.
2세대 TKI	
스프라이셀정 (다사티닙) *한국비엠에스(유) *2007.01.25. 신약	1) 새로이 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료. 이 약의 효과는 세포학적 반응률과 주요분자학적 반응률에 근거한다. 2) 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료. 3) 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병

	(Ph+ ALL) 성인환자의 치료. 4) 만 1세 이상의 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아환자의 치료. 5) 새로이 진단받은 만 1세 이상의 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL) 소아환자에서 항암화학요법과의 병용 요법
타시그나캡슐 (닐로티닙염산염 일수화물) *한국노바티스㈜ *2007.10.26. 신약	1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요분자학적, 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다. 2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료. 이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응률을 근거로 하고 있다. 3. 새로 진단된 만 2세 이상의 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 소아 환자 및 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 소아 환자의 치료
슈펙트캡슐 (라도티닙염산염) *일양약품㈜ *2012.01.05. 신약	새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요분자유전학적, 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.
보술리프정 (보수티닙일수화물) *한국화이자제약㈜ *2023.01.12. 신약	이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)
3세대 TKI	
아이클루시그정 (포나티닙염산염) *한국오츠카제약㈜ *2017.06.26. 희귀	1. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 2. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.
4세대 TKI	
셈블릭스정 (애시미닙염산염) *한국노바티스㈜ *2022.06.09. 희귀	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응률과 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.
생물학적제제	
블린사이토주 (블리나투모맙) *암젠코리아유한회사 *2015.11.03. 희귀	1. 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 성인 및 소아에서 미세잔존질환(minimal residual disease, MRD)이 0.1% 이상인 첫번째 또는 두번째 관해상태의 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료. 2. 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 성인 및 소아에서 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.
베스폰사주	재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료

(이노투주맙 오조가마이신) *한국화이자제약㈜ *2019.01.03. 희귀	필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자는 1가지 이상의 티로신 키나제 억제제(TKI)에 실패한 적이 있어야 한다.
킴리아주 (티사젠렉류셀) *한국노바티스㈜ *2021.03.05. 희귀	25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오츠카제약(주)	**허가일**	2017.6.26.
제품명	아이클루시그정15,45밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V13.0, 2025.03.21.
주성분 및 함량	포나티닙으로서 15, 45mg		
효능·효과	1. 새로 진단된 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료로서 화학요법과의 병용 요법. 이 약의 유효성은 유도단계 종료 시점에 미세잔존질환 (MRD) 음성 완전 관해율(CR)을 근거로 하고 있다. 2. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 3. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 중대한 감염 • 다음을 포함한 혈관 폐쇄성 사례: - 동맥 폐쇄성 사례(AOE) · 심장동맥 폐쇄성 사례 · 뇌동맥 폐쇄성 사례 · 말초혈관 동맥 폐쇄성 사례 · 망막 동맥 폐쇄성 사례 및 시력 손실 - 정맥 혈전/색전 사례(VTE) · 망막 정맥 혈전 사례 및 시력 손실	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사(종료)	• 일반적인 위해성 완화 조치
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 최기형성	• 일반적인 의약품 감시활동	• 일반적인 위해성

		완화 조치
3. 중요한 부족정보		
없음	없음	없음

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)