

# 의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024.9.23.	접수번호	20240146936
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신청인 (회사명)	한국노바티스(주)		
제품명	셈블릭스정20밀리그램(애시미닙염산염), 셈블릭스정40밀리그램(애시미닙염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	애시미닙염산염(수196-31-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(105.000mg)중 애시미닙염산염 21.620mg(애시미닙으로서 20.000mg) 1정(208.000mg)중 애시미닙염산염 43.240mg(애시미닙으로서 40.000mg)		
기 허가 사항	허가일자	2022. 6. 9.	
	효능·효과	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.	
	용법·용량	<p>권장 용량</p> <p>이 약의 일일 권장 용량은 80mg이다. 이 약은 매일 같은 시간에 투여해야 하고, 80mg 1일 1회 또는 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 경구투여해야 한다.</p> <p>40mg 1일 2회 투여에서 80mg 1일 1회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 2회 용량 투여 약 12시간 후 1일 1회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 80mg 1일1회 투여를 유지한다.</p> <p>80mg 1일 1회 투여에서 40mg 1일 2회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일1회 용량 투여 약 24시간 후 1일 2회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 투여를 유지한다.</p> <p>용법 용량의 변경은 환자 관리를 위한 필요성에 의한 의사 재량에 따른다. 이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약 복용 최소 2시간 전과 복용 후 1시간까지는 음식 섭취를 피해야 한다.</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.</p> <p>투여 누락</p> <p>1일 1회 용법용량: 약 12시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.</p> <p>1일 2회 용법용량: 약 6시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이</p>	

용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

**용량 조절**

표1 및 표2에 제시된 바와 같이, 개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

약물이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 이 약을 표 1 및 표2에 제시된 대로 재개할 수 있다.

일일 총 투여용량 40mg에 내약성을 나타내지 못하는 경우 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다.

표 1. 용량 조절

초회 용량	용량 감량	재개 용량
80mg 1일 1회	40mg 1일 1회	80mg 1일 1회
40mg 1일 2회	20mg 1일 2회	40mg 1일 2회

선택된 약물이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절은 표2에 제시되어 있다.

표 2. 선택된 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

약물이상반응	이 약의 권장 용량 조절
<b>혈소판감소증 및/또는 호중구감소증</b>	
ANC <sup>1</sup> <1 x 10 <sup>9</sup> /L 및/또는 PLT <sup>2</sup> <50 x 10 <sup>9</sup> /L	ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및/또는 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 회복되는 경우: • 2주 이내: 초회 용량으로 이 약 투여를 재개한다. • 2주 초과: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 재발성 중증 혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 경우, ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
<b>무증상 아밀라아제 및/또는 리파아제 상승</b>	
>2 x ULN <sup>3</sup> 상승	<1.5 x ULN로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 감량된 용량에서 반응이 재발하는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다. • 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다. 췌장염을 배제하기 위한 진단 검사를 실시한다.
<b>비혈액학적 약물이상반응</b>	
3등급 이상 <sup>4</sup> 의 이상반응	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. • 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.
<sup>1</sup> ANC: absolute neutrophil count(절대 호중구 수); <sup>2</sup> PLT: platelets(혈소판); <sup>3</sup> ULN: upper limit of normal(정상치 상한). <sup>4</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 4.03을 기반으로 함.	

		간장애 환자 이 약을 투여받는 경증, 중증도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.  신장애 환자 이 약을 투여받는 경증, 중증도 또는 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.2.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이소라 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 (품질) 이민지 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

\* 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 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응률을 근거로 하고 있다.
2. 이전에 치료받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응률과 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.

### ○ 용법·용량

#### 권장 용량

이 약의 일일 권장 용량은 80mg이다. 이 약은 매일 같은 시간에 투여해야 하고, 80mg 1일 1회 또는 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 경구투여해야 한다.

40mg 1일 2회 투여에서 80mg 1일 1회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 2회 용량 투여 약 12시간 후 1일 1회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 80mg 1일1회 투여를 유지한다.

80mg 1일 1회 투여에서 40mg 1일 2회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일1회 용량 투여 약 24시간 후 1일 2회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 투여를 유지한다.

용법 용량의 변경은 환자 관리를 위한 필요성에 의한 의사 재량에 따른다.

이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

#### 투여방법

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약 복용 최소 2시간 전과 복용 후 1시간까지는 음식 섭취를 피해야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

#### 투여 누락

1일 1회 용법용량: 약 12시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

1일 2회 용법용량: 약 6시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

#### 용량 조절

표1 및 표2에 제시된 바와 같이, 개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

약물이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 이 약을 표 1 및 표2에 제시된 대로 재개할 수 있다.

일일 총 투여용량 40mg에 내약성을 나타내지 못하는 경우 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다.

표 1. 용량 조절

초회 용량	용량 감량	재개 용량
80mg 1일 1회	40mg 1일 1회	80mg 1일 1회
40mg 1일 2회	20mg 1일 2회	40mg 1일 2회

선택된 약물이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절은 표2에 제시되어 있다.

표 2. 선택된 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

약물이상반응	이 약의 권장 용량 조절
혈소판감소증 및/또는 호중구감소증	ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ 및/또는 PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 회복되는 경우: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2주 이내: 초회 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</li> <li>• 2주 초과: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</li> </ul> 재발성 중증 혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 경우, ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ 및 PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
무증상 아밀라아제 및/또는 리파아제 상승	<1.5 x ULN로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</li> </ul> 감량된 용량에서 반응이 재발하는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.</li> </ul> 췌장염을 배제하기 위한 진단 검사를 실시한다.
비혈액학적 약물이상반응	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</li> <li>• 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.</li> </ul>
3등급 이상 <sup>4</sup> 의 이상반응	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</li> <li>• 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.</li> </ul>

<sup>1</sup>ANC: absolute neutrophil count(절대 호중구 수); <sup>2</sup>PLT: platelets(혈소판); <sup>3</sup>ULN: upper limit of normal(정상치 상한). <sup>4</sup>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 4.03을 기반으로 함.

### 간장애 환자

이 약을 투여받는 경증, 중등증 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

### 신장애 환자

이 약을 투여받는 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

## ○ 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 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 투여하면 안 된다.

### 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것

#### 1) 골수억제

이 약을 투여받은 환자에서 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈이 발생했다. 중증 (NCI CTCAE 3 또는 4등급) 혈소판감소증 및 호중구감소증이 이 약 치료 중 보고되었다. 골수억제는 일반적으로 가역적이었으며 이 약의 일시 중단으로 관리되었다. 일반혈액검사(CBC)는 투여 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 이후에는 매월 또는 임상적 필요에 따라 실시해야 한다. 환자들을 골수 억제제의 징후 및 증상에 대해 모니터링 해야 한다.

혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 중증도에 기초하여, 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법·용량항 참조)

#### 2) 췌장 독성

이 약을 투여받은 환자 556명 중 11명(2%)에서 췌장염이 발생했으며, 환자 6명(1.1%)에서 3등급 반응이 발생했다. 3명(0.5%)이 이 약을 영구적으로 중단했으며, 6명(1.1%)은 췌장염으로 인해 이 약 투여를 일시 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자 556명 중 107명(19.2%)에서 혈청 리파아제와 아밀라아제의 무증상 상승이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 41명(7.4%)과 11명(2%)에서 발생했다. 11명(2%)이 혈청 리파아제와 아밀라아제의 무증상 상승으로 인해 이 약 투여를 영구 중단했다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 수치는 치료 중 매월 또는 임상적 필요에 따라 평가해야 하며, 환자들의 췌장 독성의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 췌장염 병력이 있는 환자의 경우 더 빈번한 모니터링을 실시하도록 한다. 혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승에 복부 증상이 동반되는 경우, 치료를 일시 중단하고 췌장염 배제를 위한 적절한 진단 검사를 고려해야 한다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승의 중증도에 따라 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법·용량항 참조)

#### 3) QT 간격 연장

이 약을 투여받은 환자 556명 중 5명(0.9%)에서 심전도 상의 심실재분극 간격(QT interval)이 연장되었다. ASCEMBL 임상시험에서 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF 상승과 함께 500ms를 초과하는 QTcF 연장이 발생했고, 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF연장이 발생했다.

이 약을 사용한 치료를 시작하기 전 심전도 검사를 실시하고 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링을 실시할 것이 권장된다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증을 치료하여야 하며, 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링해야 한다.

Torsades de Pointes를 유발할 위험이 있는 것으로 알려지는 의약품과 이 약을 병용하는 경우 주의를 기울여야 한다.

#### 4) 고혈압

이 약을 투여받은 환자 556명 중 88명(15.8%)에서 고혈압이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각

47명(8.5%)과 1명(0.2%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 고혈압 환자들에서, 반응의 최초 발생까지의 중앙값은 21.29주 (범위: 0.14~365주)였다. 5명(0.9%)이 고혈압으로 인해 투여를 일시적으로 중단했다. 이 약 투여 중 고혈압을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 표준 항고혈압 요법을 사용하여 관리해야 한다.

#### 5) 심혈관계 사건

대부분 기저 심혈관 질환 또는 위험인자가 있는 환자 및/또는 이전에 여러 티로신 키나아제 억제제 (TKI)에 대한 노출이 있는 환자에서 심혈관계 사건이 발생했다. 심혈관계 사건 (허혈성 심장질환 및 CNS 질환, 동맥 혈전 및 색전 질환) 및 심부전은 이 약을 투여한 환자 556명 중 각각 37명(6.7%)과 14명(2.5%)에서 발생했다.

심각한 이상사례는 심혈관계 사건 및 심부전으로 인해 각각 20명(3.6%) 및 10명(1.8%)에서 발생했다. 심혈관계 사건으로 인한 사망은 3명(0.5%)의 환자에서 발생했고 그 원인은 뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 장간막 동맥 혈전증 및 심근 경색이었으며, 심부전으로 인한 사망은 1명(0.2%)에서 발생했다.

심혈관 징후 및 증상에 대한 심혈관 위험인자 병력이 있는 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작한다. 3등급 이상 심혈관 독성의 경우 심혈관 독성의 지속성에 따라 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법 · 용량항 참조)

#### 6) 과민성

이 약을 투여받은 환자 556명 중 169명(30.4%)에서 과민성이 발생했으며, 환자 8명(1.4%)에서 3등급 이상의 사례가 보고되었다. 과민성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하고 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다.

#### 7) B형 간염 재활성화

다른 BCR-ABL1 티로신 키나아제 억제제(TKI) 투여 후 B형 간염 바이러스(HBV)의 재활성화가 이 바이러스의 만성 보균자 환자들에게 발생했다. 환자들에게 이 약으로 치료를 시작하기 전 HBV 감염 여부에 대한 검사를 실시해야 한다.

이 약을 이용한 치료가 필요한 HBV 보균자는 치료를 받는 기간 동안, 그리고 치료 종료 후 수개월 동안 활성 HBV 감염의 징후 및 증상을 면밀하게 모니터링해야 한다.

### 3. 이상반응

단독요법으로 이 약을 투여받은 만성기(chronic phase, CP) 및 가속기(accelerated phase, AP)의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 환자 556명에서 이 약의 전체적인 안전성 프로파일을 평가하였다. 이는 핵심 제3상 임상시험 J12301 (ASC4FIRST) (새로 진단된 Ph+ CML-CP 환자 N=200), 핵심 제3상 임상시험 A2301 (ASCEMBL) (이전에 2가지 이상의 TKI로 치료받은 Ph+ CML-CP 환자 N=156) 및 다음의 환자를 포함한 제 1상 임상시험 X2101의 안전성 분석군(safety pool)을 기반으로 한다.

- 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP) (N=115)
- T315I 돌연변이를 보유한 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP) (N=70)
- 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-AP) (N=15)

안전성 분석군(N=556)에는 이 약 10~200mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회로 투여받은 환자가 포함되었으며, 안전성 분석에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 83.29주(범위: 0.1~439주)였다. 최소 48주 이상 노출된 환자 및 최소 96주 이상 노출된 환자는 각각 79.3%, 42.4% 였다.

이 약을 투여받은 환자에서 모든 등급의 가장 흔한 약물이상반응(빈도  $\geq 20\%$ )은 근골격계 통증(32.9%), 혈소판감소증(28.1%), 피로(25%), 상기도 감염(23.7%), 두통(21.8%), 호중구감소증(21.6%) 및 설사(20%)였다. 또한 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(빈도  $\geq 5\%$ )은 혈소판감소증(16.5%), 호중구감소증(13.7%), creatinine 증가(9.4%) 및 고혈압(8.6%) 이었다.

이 약 투여 환자의 9.5%에서 중대한 약물이상반응이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 약물이상반응(빈도  $\geq 1\%$ )은 흉막 삼출(1.6%), 하기도 감염(1.4%), 혈소판감소증(1.3%), creatinine(1.1%) 및 발열(1.1%)이었다.

[임상시험에 따른 약물이상반응 요약]

임상시험에서 관찰된 약물이상반응 (표1)은 MedDRA 신체기관계 분류에 따라 열거되어 있다. 각 신체기관계 분류 내에서는 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 약물이상반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 군 내에서 약물이상반응은 중대성 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응에 대한 빈도 범주는 다음의 방식(CIOMS III)에 근거하였다: 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ); 흔하게( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ); 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ); 드물게( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ); 매우 드물게( $< 1/10,000$ ).

표 1. 임상시험에서 관찰된 약물이상반응

약물 이상 반응	모든 등급		$\geq 3$ 등급		모든 등급	
	샘플릭스 80mg QD N=200 n(%)	시험자 선정-TKI <sup>1</sup> 100-400mg QD or BID N=201 n(%)	샘플릭스 80mg QD <sup>1</sup> N=200 n(%)	시험자 선정-TKI <sup>1</sup> 100-400mg QD or BID N=201 n(%)	샘플릭스 안전성 분석군 <sup>2,3</sup> N=556 (%)	빈도 범주 <sup>3</sup> N=556 (%)
<b>감염 및 기생충 감염</b>						
상기도 감염 <sup>4</sup>	27 (13.5)	29 (14.4)	0	1 (0.5)	132 (23.7)	매우 흔하게
하기도 감염 <sup>5</sup>	8 (4)	9 (4.5)	0	3 (1.5)	36 (6.5)	흔하게
인플루엔자	4 (2)	5 (2.5)	0	0	21 (3.8)	흔하게
<b>혈액 및 림프계 장애</b>						
혈소판감소증 <sup>6</sup>	56 (28)	63 (31.3)	26 (13)	20 (10)	156 (28.1)	매우 흔하게
호중구감소증 <sup>7</sup>	50 (25)	66 (32.8)	20 (10)	35 (17.4)	120 (21.6)	매우 흔하게
빈혈 <sup>8</sup>	23 (11.5)	49 (24.4)	3 (1.5)	11 (5.5)	70 (12.6)	매우 흔하게
열성 호중구 감소증	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	4 (0.7)	흔하지 않게
<b>면역계 장애</b>						
과민성	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.2)	흔하지 않게
<b>내분비 장애</b>						
갑상선 기능저하증 <sup>9</sup>	5 (2.5)	1 (0.5)	0	0	10 (1.8)	흔하게
<b>대사 및 영양 장애</b>						
이상지질혈증 <sup>10</sup>	28 (14)	18 (9)	2 (1)	1 (0.5)	69 (12.4)	매우 흔하게
식욕 감퇴	5 (2.5)	10 (5)	0	1 (0.5)	31 (5.6)	흔하게

신경계 장애						
두통	27 (13.5)	30 (14.9)	1 (0.5)	0	121 (21.8)	매우 흔하게
어지러움	8 (4)	8 (4)	0	0	61 (11)	매우 흔하게
눈 장애						
시야 흐림	2 (1)	4 (2)	0	0	20 (3.6)	흔하게
안구 건조	11 (5.5)	8 (4)	0	0	32 (5.8)	흔하게
심장 장애						
두근거림	1 (0.5)	6 (3)	0	0	18 (3.2)	흔하게
혈관 장애						
고혈압 <sup>11</sup>	14 (7)	8 (4)	8 (4)	5 (2.5)	88 (15.8)	매우 흔하게
호흡기, 흉부 및 종격 장애						
기침	12 (6)	16 (8)	0	0	67 (12.1)	매우 흔하게
흉막 삼출	0	7 (3.5)	0	1 (0.5)	20 (3.6)	흔하게
호흡곤란	1 (0.5)	6 (3)	0	0	37 (6.7)	흔하게
비심장성 흉통	3 (1.5)	0	0	0	35 (6.3)	흔하게
위장관 장애						
चे장 효소 증 가 <sup>12</sup>	25 (12.5)	28 (13.9)	6 (3)	6 (3)	107 (19.2)	매우 흔하게
구토	11 (5.5)	18 (9)	0	0	75 (13.5)	매우 흔하게
설사	31 (15.5)	52 (25.9)	0	1 (0.5)	111 (20)	매우 흔하게
오심	18 (9)	39 (19.4)	0	0	92 (16.5)	매우 흔하게
복통 <sup>13</sup>	25 (12.5)	18 (9)	1 (0.5)	0	104 (18.7)	매우 흔하게
चे장염 <sup>14</sup>	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (0.5)	11 (2)	흔하게
간담도 장애						
간 효소 증가 <sup>15</sup>	19 (9.5)	31 (15.4)	4 (2)	10 (5)	79 (14.2)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가 <sup>16</sup>	7 (3.5)	15 (7.5)	0	1 (0.5)	25 (4.5)	흔하게
피부 및 피하조직 장애						
발진 <sup>17</sup>	30 (15)	37 (18.4)	0	4 (2)	107 (19.2)	매우 흔하게
소양증	13 (6.5)	7 (3.5)	0	0	58 (10.4)	매우 흔하게
두드러기	5 (2.5)	5 (2.5)	0	0	18 (3.2)	흔하게
근골격 및 결합조직 장애						
근골격 통증 <sup>18</sup>	46 (23)	61 (30.3)	2 (1)	1 (0.5)	183 (32.9)	매우 흔하게
관절통	19 (9.5)	15 (7.5)	0	1 (0.5)	108 (19.4)	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 상태						

피로 <sup>19</sup>	36 (18)	41 (20.4)	2 (1)	1 (0.5)	139 (25)	매우 흔하게
부종 <sup>20</sup>	5 (2.5)	17 (8.5)	0	0	44 (7.9)	흔하게
발열 <sup>21</sup>	11 (5.5)	10 (5)	0	0	49 (8.8)	흔하게
검사						
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	10 (5)	11 (5.5)	4 (2)	2 (1)	23 (4.1)	흔하게
심전도상 QT 연장	1 (0.5)	2 (1)	1 (0.5)	0	5 (0.9)	흔하지 않게
심전도상 T파 이상	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)	흔하지 않게
<sup>1</sup> 시험자-선택 TKI (IS-TKIs)는 이매티닙 (400 mg 1일 1회) 혹은 2세대 TKI (예. 닐로티닙 300 mg 1일 2회, 다사티닙 100 mg 1일 1회, 보수티닙 400 mg 1일 1회)를 포함한다. IS-TKI의 노출 기간 중앙값: 64.29주(범위: 1.3 ~ 103.1주), 2세대 TKI의 노출 기간 중앙값: 71.43주(범위: 1.3 ~ 103.1주), 이매티닙의 노출 기간 중앙값: 56.29주(범위: 2.7 ~ 99주) <sup>2</sup> 샘블릭스 노출 기간 중앙값: 83.29주(범위: 0.1~439주) <sup>3</sup> 샘블릭스 모든 등급 반응에 대한 안전성 분석군(J12301, A2301 및 X2101)에 기초한 빈도(N=556). <sup>4</sup> 상기도 감염에는 상기도 감염, 비인두염, 인두염 및 비염이 포함된다; <sup>5</sup> 하기도 감염에는 폐렴, 기관지염 및 기관지염이 포함된다; <sup>6</sup> 혈소판감소증에는 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소가 포함된다; <sup>7</sup> 호중구감소증에는 호중구감소증 및 호중구 수 감소가 포함된다; <sup>8</sup> 빈혈에는 빈혈 및 헤모글로빈 감소가 포함된다; <sup>9</sup> 감상선기능저하증에는 감상선기능저하증, 자가면역 감상선염, 혈액 감상선 자극 호르몬 증가, 자가 면역 감상선 기능저하증 및 원발성 감상선기능저하증이 포함된다; <sup>10</sup> 이상지질혈증에는 고중성지방혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 고콜레스테롤혈증, 혈중 중성지방 증가, 고지혈증 및 이상지질혈증이 포함된다; <sup>11</sup> 고혈압에는 고혈압 및 혈압 상승이 포함된다; <sup>12</sup> 췌장 효소 증가에는 리파아제 증가, 아밀라아제 증가 및 고리파아제혈증이 포함된다; <sup>13</sup> 복통에는 복통 및 상복부통증이 포함된다, <sup>14</sup> 췌장염에는 췌장염 및 급성 췌장염이 포함된다; <sup>15</sup> 간 효소 증가에는 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 감마-글루타미 전이효소 증가 및 고아미노전달효소혈증이 포함된다; <sup>16</sup> 혈중 빌리루빈 증가에는 혈중 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증이 포함된다; <sup>17</sup> 발진에는 발진, 반구진발진 및 소양성 발진이 포함된다; <sup>18</sup> 근골격계 통증에는 사지통증, 요통, 근육통, 골통, 근골격 통증, 경부 통증, 근골격성 흉통, 근골격 불편감이 포함된다; <sup>19</sup> 피로에는 피로 및 무력감이 포함된다; <sup>20</sup> 부종에는 부종 및 말초부종이 포함된다; <sup>21</sup> 발열에는 발열 및 체온 상승이 포함된다.						

ASCEMBL 연구에서, 이 약을 40mg 1일 2회로 투여받은 환자 156명 중 17.9%(모든 등급)와 7.1%(3/4 등급)에서 인산염(phosphate) 수치 감소가 실험실 검사치 이상으로 발생했다. ASC4FIRST 연구에서, 이 약을 80mg 1일 1회로 투여받은 환자 200명 중 13% (모든 등급)에서 정상 범위로부터의 인산염 수치 감소가 실험실 검사치 이상으로 발생했다.

● 골수 억제

이 약을 투여받은 환자 556명 중 156명(28.1%)에서 혈소판감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 39명(7%), 53명(9.5%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 혈소판감소증 환자 중, 반응 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6주(범위: 0.14~64.14주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 1.57주(95% CI, 범위: 1.14~2주)였다. 11명(2%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 70명(12.6%)은 혈소판

감소증으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 556명 중 120명(21.6%)에서 호중구감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 41명(7.4%)과 35명(6.3%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증 환자 중, 반응의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 7.07주(범위: 0.14~180.14주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 1.86주(95% CI, 범위: 1.29~2주)였다. 7명(1.3%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 52명(9.4%)은 호중구감소증으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 556명 중 70명(12.6%)에서 빈혈이 발생했으며, 3등급 반응은 22명(4%)에게 발생했다. 3등급 이상의 빈혈 환자 중, 반응의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 22.21주(범위: 0.14~207주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 0.79주(95% CI, 범위: 0.29~1.71주)였다. 빈혈로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 중단한 환자는 2명(0.4%)이었다.

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약은 항암제 투여 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.

2) 배태아 독성

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 조언해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

#### 5. 상호작용

1) 애시미닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4 저해제]

애시미닙은 CYP3A4 기질이다. 건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 억제제인 클래리트로마이신과 병용투여시 애시미닙의 AUC 및  $C_{max}$ 는 각각 36% 및 19% 증가하였다.

2) 애시미닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4 유도제]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 병용투여시 애시미닙의  $AUC_{inf}$ 는 14.9% 감소하였고  $C_{max}$ 는 9% 증가하였다.

PBPK 모델에서 리팜피신과 애시미닙 80mg 1일 1회의 병용투여로 애시미닙  $AUC_{tau}$ 와  $C_{max}$ 가 각각 52% 및 23% 감소할 것으로 예측되었다.

카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 또는 성요한초(St. John's wort; Hypericum perforatum) 등 강력한 CYP3A4유도제와 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[히드록시프로필- $\beta$ -사이클로텍스트린이 포함된 의약품]

애시미닙은 히드록시프로필- $\beta$ -사이클로텍스트린이 첨가제로 포함된 의약품과 병용투여 시 생체이용률이 감소될 수 있다. 애시미닙 40mg 용량 당 총 8g의 히드록시프로필- $\beta$ -사이클로텍스트린을 포함하는 이트라코나졸을 병용투여 후 건강한 시험대상자에서 애시미닙의  $AUC_{inf}$ 는 40.2% 감소하였다.

3) 애시미닙으로 인해 혈장 농도가 변할 수 있는 약물

[치료영역이 좁은 CYP3A4 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 1일 2회로 CYP3A4 기질인 미다졸람과 병용투여시 미다졸람의  $AUC_{inf}$

및  $C_{max}$ 는 각각 28% 및 11% 증가하였다.

PBPK 모델에서 미다졸람과 애시미닙 80mg 1일 1회 병용투여로 미다졸람  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 가 각각 24%, 17% 증가할 것으로 예측되었다.

펜타닐, 알펜타닐, 디히드로에르고타민, 에르고타민 등 치료영역이 좁은 것으로 알려진 CYP3A4 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[CYP2C9 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 1일 2회로 CYP2C9 기질인 와파린과 병용투여시 S-와파린의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$ 는 각각 41% 및 8% 증가하였다.

PBPK 모델에서 S-와파린과 애시미닙 80mg 1일1회 병용투여로 S-와파린의  $AUC_{tau}$ 와  $C_{max}$ 가 각각 52%, 4% 증가했다.

페니토인 또는 와파린 등 치료영역이 좁은 것으로 알려진 CYP2C9 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질]

PBPK모델에서 이 약은 OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질의 노출을 증가시킬 것으로 예측되었다.

설파살라진, 메토티렉세이트, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴을 포함하지만 이에 국한되지 않는 OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. OATP1B 및 BCRP 기질의 처방 정보에서 권장되는 용량 조절 기준을 참조하도록 한다.

임상 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

[P-gp 기질]

PBPK모델에서 이 약은 P-gp기질의 노출을 증가시킬 것으로 예측되었다. 디곡신, 다비가트란, 콜키신을 포함하지만 이에 국한되지 않는 P-gp 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다.

임상 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

#### 4) QT 연장 약물

이 약과 베프리딜, 클로로퀸, 클래리트로마이신, 할로판트린, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 피모짓 등 Torsades de Pointes를 유발할 위험이 있는 것으로 알려진 의약품을 병용투여하는 동안 주의를 기울여야 한다.

#### 5) 음식과의 상호작용

애시미닙의 생체이용률은 음식 섭취 시 감소한다.

### 6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

#### 1) 임부

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 이 약에 대해 임부를 대상으로 수행한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다.

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물 생식독성시험에서 기관형성기 동안 애시미닙을 경구투여한 결과 배자독성, 태자독성 및 최기형성을 유발하였다.

임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성이 있음을 조언해야 한다.

#### 2) 수유부

이 약 투여 후 에시미닙이 모유로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생물에 에시미닙이 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 모유 수유를 권장하지 않는다.

### 3) 가임여성

(1) 임신검사: 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

(2) 피임: 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 효과적인 피임법(임신을 1% 미만을 초래하는 방법)을 사용해야 한다.

(3) 수태능: 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드 수태능시험에서 에시미닙은 200mg/kg/day 용량에서 수컷의 정자 활동성과 정자 수에 대한 영향과 배자 치사에 대한 영향이 관찰되었으며, AUC 노출은 40mg 1일 2회, 80mg 1일1회 투여 환자에서 도달된 노출보다 각각 19배, 13배 높았다.

## 7. 소아 환자에 대한 투여

만18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령 환자에 대한 투여

ASC4FIRST, ASCEMBL 및 X2101 임상시험에서 이 약을 투여받은 556명의 환자 중 130명(23.4%)이 만 65세 이상의 환자였고, 31명(5.6%)은 만 75세 이상의 환자였다. 만65세 이상 환자와 젊은 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

## 9. 간장애 환자에 대한 투여

Child-Pugh 분류에 근거한 다양한 정도의 간장애를 보이는 암이 아닌 시험대상자를 대상으로 임상시험이 수행되었다. 에시미닙의  $AUC_{inf}$ 는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 간기능 시험대상자에 비해 경증, 중등증 및 중증 간장애 시험대상자에서 각각 22%, 3%, 66% 증가하였다.

## 10. 신장애 환자에 대한 투여

정상 신기능(절대 사구체여과율[aGFR]  $\geq 90\text{mL/min}$ ) 시험대상자 6명 및 투석을 요하지 않는 중증 신장애 (GFR  $15\sim <30\text{mL/min}$ ) 시험대상자 8명을 포함한 임상시험이 수행되었다.

에시미닙  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 신기능을 가진 대상자에 비해 중증 신장애 환자에서 각각 56%, 8% 증가하였다.

집단 약동학 모델에서 에시미닙의 항정상상태  $AUC_{0-24h}$ 중양값은 정상 신기능 시험대상자에 비해 경증~중등증 신장애 시험대상자에서 11.5% 증가한 것으로 나타났다.

## 11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. 임상시험에서 이 약은 최대 280mg 1일 2회 용량으로 투여 되었으며 독성 증가에 대한 증거는 없었다. 과량 투여가 의심되는 경우 일반 지지 조치 및 대증 치료를 시작해야 한다.

## 12. 적용상의 주의

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 25℃ 이하 실온에서 보관한다.
- 2) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.
- 3) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

### 14. 전문가를 위한 정보

#### 1) 약리작용

##### (1) 작용기전

에시미닙은 경구용의 강력한 ABL/BCR-ABL1 티로신 키나아제 억제제이다. 에시미닙은 ABL 미리스토일 포켓을 표적으로 하여 BCR-ABL1 융합 단백질의 ABL1 키나아제 활성을 억제한다.

##### (2) 약력학(PD)

In vitro에서 에시미닙은 3 nM 미만의 평균 IC<sub>50</sub>값으로 ABL1의 티로신 키나아제 활성을 억제한다. 환자 유래 암세포에서 에시미닙은 BCR-ABL1을 보유하는 세포의 증식을 특이적으로 억제하며 IC<sub>50</sub>값은 1~25 nM이다. 야생형의 BCR-ABL1을 발현하는 세포에서 에시미닙의 평균 IC<sub>50</sub>값은 0.61±0.21 nM로 세포 성장을 억제한다.

만성 골수성 백혈병(CML)의 마우스 이중 이식 모델에서, 에시미닙은 야생형의 BCR-ABL1을 포함하는 종양의 성장을 용량 의존적으로 억제했으며, 7.5mg/kg 1일 2회를 초과하는 용량에서 종양 퇴행이 관찰되었다.

##### [심장 전기생리학]

이 약의 투여는 노출 관련 QT간격 연장과 관련이 있다. 에시미닙 농도와 Fridericia 보정을 이용한 QT 간격의 베이스라인 대비 추정 최대 평균 변화( $\Delta$ QTcF) 사이의 상관관계를 10~280mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회 범위 용량의 이 약을 투여받은 Ph+CML 또는 Ph+ALL 환자 239명을 대상으로 평가하였다. 이 약 40mg 1일 2회 용량의 경우 추정 평균  $\Delta$ QTcF는 3.35ms(90% CI 상한: 4.43ms) 였으며 80mg 1일 1회 용량의 경우는 3.64ms(90% CI 상한: 4.68ms)였다.

#### 2) 약동학적 정보(PK)

##### (1) 흡수

에시미닙은 흡수가 빠르고, 용량과 상관없이 경구투여 후 2~3시간에 최고혈중농도에 도달한다. 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 항정상태에서 C<sub>max</sub>의 기하평균(geoCV%)은 각각 1781ng/ml(23%), 793ng/ml(49%)였다. AUC<sub>tau</sub>의 기하평균(geoCV%)은 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 각각 15112 ng\*h/ml(28%), 5262 ng\*h/ml(48%) 였다.

PBPK 모델에서 에시미닙의 흡수는 약 100%인 반면, 생체이용률은 약 73%인 것으로 예측되었다.

##### [음식의 영향]

음식 섭취는 에시미닙의 생체이용률을 감소시키며, 고지방식은 저지방식보다 에시미닙의 약동학에 더 큰 영향을 미친다. 에시미닙 AUC는 용량과 상관없이 공복 상태 대비 고지방식에서 62.3%, 저지방식에서 30% 감소한다.

##### (2) 분포

항정상태 에시미닙의 겔보기 분포용적은 집단 약동학 분석에 기초하여 111L 이다. 에시미닙은 주로 혈장에 분포하며, 용량과 상관없이 평균 혈액 대 혈장 비는 0.58이다. 에시미닙은 용량과 상관없이 97.3%가 사람 혈장 단백질에 결합한다.

##### (3) 대사

에시미닙은 주로 CYP3A4 매개 산화(36%), UGT2B7 및 UGT2B17 매개 글루쿠론화(각각 13.3%, 7.8%)를 통해 대사된다. PBPK 모델에서 지방암 내성 단백질(BCRP)을 통한 에시미닙 담즙분비가 총 전신

청소율의 31.1%를 차지하는 것으로 예측되었다. 애시미닙은 혈장 내 주요 순환 성분(투여 용량의 92.7%)이다.

(4) 배설

애시미닙은 주로 대변 배설을 통해 제거되며 신장 경로는 부 대사경로이다. [<sup>14</sup>C]-애시미닙의 80mg 단회 경구투여 후 건강한 시험대상자의 대변과 소변에서 애시미닙 투여량의 각각 80%, 11%가 회수되었다. 미변화 애시미닙의 대변 제거는 투여 용량의 56.7%를 차지한다.

집단 약동학 분석에 기초한 애시미닙의 경구 총 청소율(CL/F)은 6.31L/h이다. 애시미닙의 누적 반감기(T1/2)는 1일 용량 80mg에서 5.2시간이다.

(5) 선형성/비선형성

항정상태에서 애시미닙의 노출(AUC 및 C<sub>max</sub>)은 1일 1회 또는 1일2회로 투여한 10~200mg 용량 범위에서 용량 비례적 증가보다 약간 넘는 증가량을 보였다.

기하평균 축적비는 용량과 상관없이 약 2배였고, 40mg 1일 2회 용량에서 3일 이내에 항정상태에 도달하였다.

3) 임상시험 정보

새로 진단된 Ph+ CML-CP

다기관, 무작위 배정, 활성 대조 및 공개 제 3상 임상시험 ASC4FIRST에서 새로 진단된 만성기의 필라텔피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP) 성인 환자 치료에 대한 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다.

이 시험에서 총 405명의 환자가 이 약 또는 시험자 선정 TKI (IS-TKIs)에 1:1 무작위배정되었다. 무작위배정 전, 환자 특성 및 동반 질환에 따라 대조군으로 무작위 배정될 경우 사용할 시험자 선정 TKI (이매티닙 혹은 2세대 TKI)를 결정했다. 환자들은 EUTOS 장기 생존(ELTS) 위험 그룹(낮음, 중간, 높음)과 무작위 배정 전 TKI 선택(이매티닙 또는 2G TKI 계층)에 따라 계층화되었다. 환자들은 이 약 또는 IS-TKI를 투여받았으며, 수용할 수 없는 독성 또는 치료 실패가 발생할 때까지 치료를 지속하였다.

환자들의 연령 중앙값은 51세(범위: 18~86세)였으며, 여성은 36.8%, 남성은 63.2%였다. 405명의 환자 중 65세 이상은 23.5%, 이 중 75% 이상은 6.2%였다. 인종은 백인(53.8%), 아시아인(44.4%), 흑인(1%) 및 알려지지 않음(0.7%)이었다.

405명의 환자 중 200명은 이 약을 투여받았고 201명은 IS-TKI를 투여받았다. IS-TKI를 투여받은 201명의 환자 중 99명은 이매티닙, 49명은 닐로티닙, 42명은 다사티닙, 11명은 보수티닙을 투여받았다. 4명의 환자는 아무런 치료를 받지 않았다. 치료 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자의 경우 69.8주(범위: 0.7~107.7주), IS-TKI 투여 환자의 경우 64.3주(범위: 1.3~103.1주)였다. 48주까지 이 약 투여 환자의 90%와 IS-TKI 투여 환자의 80.6%가 여전히 치료를 받고 있었다.

시험은 48주 시점에서 주요 분자학적 반응률(MMR)을 평가하는 여러 가지 일차 평가변수가 있었다. 한 가지 일차 평가변수는 IS-TKI와 비교하여 이 약을 평가했다. 다른 일차 평가변수는 이매티닙 계열 내에서 IS-TKI와 비교하여 이 약을 평가했다. 이차 평가변수는 2G TKI 치료군 내에서 IS-TKI와 비교하여 이 약의 48주 시점에서의 MMR 이었다.

ASC4FIRST의 주요 유효성 결과는 표2에 요약되어 있다.

표2. 새로 진단된 만성기 Ph+CML 환자에서의 유효성 결과 (ASC4FIRST)

샘블릭스 80mg 1일 1회	IS-TKIs <sup>1</sup>		차이 (95% CI) <sup>2</sup>	p-값
	100-400mg 1일 1회 또는 1일 2회			
	전체 환자	이매티닙 계열	2G TKI 계열	

	(N=204)	(N=102)	(N=102)		
48주 MMR 비율(%) (95% CI)					
전체 환자 (N=201)	67.66 (60.72, 74.07)	49.02 (41.97, 56.10)		18.88 (9.59, 28.17)	<0.001 <sup>3</sup>
이매티닙 계열 (N=101)	69.31 (59.34, 78.10)		40.2 (30.61, 50.37)	29.55 (16.91, 42.18)	<0.001 <sup>4</sup>
2G TKI 계열 (N=100)	66 (55.85, 75.18)			57.84 (47.66, 67.56)	8.17 (-5.14, 21.47)

약어: MMR, 주요 분자 반응(BCR::ABL1<sup>IS</sup> ≤ 0.1%); IS-TKI, 시험자 선정-티로신 키나아제 억제제; 2G TKI, 2세대 티로신 키나아제 억제제; PRS-TKI, 무작위 배정 전 선택 TKI.

<sup>1</sup>IS-TKI는 이매티닙(400mg 1일1회) 및 2G TKI (예. 닐로티닙 300mg 1일 2회, 다사티닙 100mg 1일 1회 또는 보수티닙 400mg 1일 1회) 를 포함한다.

<sup>2</sup>PRS-TKI 및 베이스라인 ELTS 위험 그룹별로 층화한 common risk difference를 사용하여 추정

<sup>3</sup>PRS-TKI 및 베이스라인 ELTS 위험 그룹별로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel 단측 검정을 사용하여 조정된 p-값

<sup>4</sup>베이스라인 ELTS 위험 그룹별로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel 단측 검정을 사용하여 조정된 p-값

이 약 40mg 1일 2회 투여 시 48주 후 예측된 MMR 비율은 노출-반응 분석에 근거하여 이 약 80mg 1일 1회 투여 시 ASC4FIRST에서 관찰된 48주 후 MMR 비율과 유사하다.

이 약, IS-TKI, 이매티닙 계열의 IS-TKI, 2G TKI 계열의 IS-TKI를 투여한 환자의 MMR까지 걸린 시간의 중앙값은 다음과 같다: 각각 24.3주(95% CI: 24.1~24.6주), 36.4주(95% CI: 36.1~48.6주), 48.6주(95% CI: 36.1~59.6주), 36.1주(95% CI: 24.4~48.1주).

이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받은 Ph+ CML-CP

다기관, 무작위 배정, 활성 대조 및 공개 제 3상 임상시험(ASCEMBL)에서 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 Ph+ CML-CP 성인 환자 치료에 대한 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다.

이 시험에서 총 233명의 환자가 이 약 또는 보수티닙 투여군에 2:1 무작위배정되었으며 베이스라인의 주요 세포유전학적 반응(major cytogenetic response, MCyR) 상태에 따라 층화되어 이 약 40mg 1일 2회(N=157) 또는 보수티닙 500mg 1일 1회(N=76)를 투여받았다. 환자들은 수용할 수 없는 독성 또는 치료 실패가 발생할 때까지 치료를 지속했다.

환자들의 연령 중앙값은 52세(범위: 19~83세)였고, 이 중 65세 이상은 18.9%, 75세 이상은 2.6%였다. 환자들은 백인(74.7%), 아시아인(14.2%) 및 흑인(4.3%) 이었다. 233명의 환자 중 80.7%와 18%가 각각 ECOG 전신 수행 상태 0 또는 1이었다. 이전에 2,3,4,5차 이상의 이전 TKI를 투여받았던 환자들은 각각 48.1%, 31.3%, 14.6% 및 6%였다. 치료 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자는 156주(범위: 0.1~256.3주)였으며 보수티닙 투여 환자는 30.5주(범위: 1~239.3주)였다.

시험의 일차 평가변수는 24주 시점에서의 주요 분자학적 반응(MMR) 비율이었으며, 주요 이차 평가변수는 96주 시점에서의 MMR 비율이었다. MMR은 국제 척도(Internationale Scale, IS)에 따른 BCR-ABL1 비 ≤0.1%로 정의된다. 이차 평가변수는 24주 및 96주 시점의 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR) 비율이며 이는 골수의 최소 20개 중기를 시험한 결과 필라델피아 양성 중기가 없는 것으로 정의한다.

ASCEMBL의 주요 유효성 결과는 표3에 요약되어 있다.

표3. 이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제를 투여받은 만성기 Ph+CML 환자에서의 유효성 결과

	셈블릭스 40mg 1일 2회	보수티닙 500mg 1일 1회	차이 (95% CI)	p-값

24주 MMR 비율(%)(95% CI)	N=157 25.5 (18.9, 33.0)	N=76 13.2 (6.5, 22.9)	12.2 <sup>1</sup> (2.2, 22.3)	0.029 <sup>2</sup>
96주 MMR 비율(%)(95% CI)	37.58 (29.99, 45.65)	15.79 (8.43, 25.96)	21.74 <sup>1</sup> (10.53, 32.95)	0.001 <sup>2</sup>
24주 CCyR 비율(%)(95% CI)	N=103 <sup>3</sup> 40.8 (31.2, 50.9)	N=62 <sup>3</sup> 24.2 (14.2, 36.7)	17.3 <sup>1</sup> (3.6, 31.0)	0.019 <sup>2,4</sup>
96주 CCyR 비율(%)(95% CI)	39.81 (30.29, 49.92)	16.13 (8.02, 27.67)	23.87 <sup>1</sup> (10.3, 37.43)	0.001 <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>베이스라인 주요 세포유전학적 반응률에 대해 보정 시

<sup>2</sup>베이스라인 주요 세포유전학적 반응 상태로 증화한 Cochran-Mantel-Haenszel 양측 검정

<sup>3</sup>베이스라인에서 CCyR을 보이지 않은 환자에 기초한 CCyR 분석

<sup>4</sup>명목 p-값

노출-반응 분석에 근거하여, 이 약 80mg 1일 1회 투여에 대한 24주에서 예측된 MMR 비율은 이 약 40mg 1일 2회 투여로 ASCEMBL에서 관찰된 24주 시점 MMR 비율과 유사하였다.

48주 시점의 MMR 비율은 이 약을 투여 받은 환자에서 29.3%(95% CI: 22.32, 37.08), 보수티닙을 투여 받은 환자에서 13.2%(95% CI: 6.49, 22.87)였다. 이 약을 투여 받았고 120주 시점에서 MMR을 유지하는 환자의 Kaplan Meier 추정 비율은 97%(95% CI: 88.6, 99.2)였다.

ASCSEMBL에서는 이 약을 투여받은 환자 12.7%와 보수티닙을 투여받은 환자의 13.2%에서 베이스라인 시점에 한 가지 이상의 BCR-ABL1 돌연변이가 검출되었다. 이 약을 투여받은 환자의 24주 째 MMR은 베이스라인에서 BCR-ABL1 돌연변이가 있는 환자의 35.3%, 돌연변이가 없는 환자의 24.8%에서 각각 관찰되었다. 보수티닙을 투여받은 환자의 24주 째 MMR은 베이스라인에서 BCR-ABL1 돌연변이가 있는 환자의 25%, 돌연변이가 없는 환자의 11.1%에서 각각 관찰되었다. 3차, 4차, 5차 이상의 TKI 치료 차수의 치료에 무작위 배정된 환자에서 24주 째 MMR 비율은 이 약을 투여받은 환자에서 각각 29.3%, 25%, 16.1% 였고, 보수티닙을 투여받은 환자에서 20%, 13.8%, 0% 였다.

#### 4) 비임상시험 정보

##### (1) 안전성약리

안전성약리시험에서 에시미닙은 최대 600mg/kg/day 용량에서 랫드의 중추신경계 및 호흡기계에 영향을 미치지 않았다. 생체외시험에서 hERG 채널 억제에 대한 에시미닙의 IC<sub>50</sub>는 11.4 μM(임상권장용량 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 에시미닙 C<sub>max</sub> 대비 각각 최소 200배, 100배에 해당)이었다. 개를 대상으로 한 생체내 심장 안전성 시험에서 중등도의 심혈관 영향(심박수 증가, 수축기압 감소, 평균 동맥압 감소, 동맥 맥박압 감소)이 관찰되었다. 개에서 에시미닙을 6.3 μM(임상권장용량 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 에시미닙 C<sub>max</sub> 대비 각각 100배, 60배에 해당)까지 노출 시 QTc 연장은 관찰되지 않았다.

##### (2) 반복투여독성

반복투여독성시험에서 에시미닙의 표적 기관은 췌장, 간, 조혈계, 부신 및 위장관이었다.

개에서 췌장 영향(혈청 아밀라아제 및 리파아제 증가, 선방세포 병변)이 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자에서 도달된 수치 미만의 AUC 노출에서 발생했고, 나타난 증상은 회복되는 경향이 관찰되었다.

간 효소 및/또는 빌리루빈의 상승이 랫드, 개 및 원숭이에서 관찰되었다. 조직병리학적 간 변화(중심 소엽 간세포 비대, 약간의 담도 증식, 개별 간세포 괴사 증가 및 광범위 간세포 비대)가 랫드 및 원숭이에서 관찰되었다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~18배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가

역적이었다.

조혈계에 대한 영향(적혈구 질량 감소, 비장 또는 골수 색소 증가, 망상적혈구 증가)은 모든 종에서 경미한 재생성 혈관 외 용혈성 빈혈로 일치했다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~14배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

랫드의 십이지장에서는 600mg/kg/day 용량에서 점막 비대/증식(얇은 융모 연장과 함께 점막 두께의 증가)의 미세한 변화가 나타났는데, 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도보다 각각 30배 또는 22배 이상 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

최소한의 또는 약간의 부신 비대 및 경증~중등도의 다발충에서의 공포형성 감소가 나타났고, 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(원숭이) 그보다 13~19배(랫드) 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

### (3) 발암성 및 유전독성

애시미닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험, 사람 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상 시험 및 생체 내 설치류 소핵 시험에서 유전독성이 없었다.

2년간의 랫드 발암성 연구에서 암컷 랫드에게 30mg/kg/day 이상의 용량을 투여한 결과 난소 세르톨리 세포의 과다 형성으로 구성된 비종양성 증식이 관찰되었다. 최고 용량인 66 mg/kg/day에서 암컷 랫드의 난소에 양성 세르톨리 세포 종양이 관찰되었다.

66mg/kg/day 용량에서 암컷 랫드의 애시미닙에 대한 AUC 노출은 일반적으로 40mg 1일 2회 또는 80 mg 1일 1회 투여 환자보다 각각 8배 또는 5배 높았다. 수컷 랫드에서의 애시미닙과 관련된 종양 또는 과다 형성 소견은 모든 용량 수준에서 발견되지 않았다. 이러한 결과의 임상적 관련성은 현재 알려지지 않았다.

### (4) 생식발생독성

배태자 발생시험에서 임신한 동물의 기관형성기 동안 랫드와 토끼에 경구투여하였다.

랫드에서 애시미닙 600mg/kg/day는 모체 동물에게 내약성이 없어 조기 종료되었다. 150mg/kg/day 이하 용량에서는 애시미닙과 관련된 배태자 사망은 없었다. 25 mg/kg/day 및 150mg/kg/day에서 태자 체중은 용량에 따라 증가되었다. 주로 150mg/kg/day에서 발생 정도를 나타내는 태자의 요로 및 골격(두개골, 척추, 늑골)에서의 변화가 관찰되었고, 기형률(전신부종 및 심장 기형) 증가 및 일부 내장 변이도 관찰되었다. 모체와 태자의 무독성량(NOEL)은 각각 150mg/kg/day, 25mg/kg/day였다. 태자 무독성량에서의 AUC는 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

토끼의 경우, 300mg/kg/day는 모체 동물의 이환을 유발하여 조기 종료되었다. 배태자 사망을 나타내는 재흡수 발생률 증가 및 최기형성을 나타내는 심장기형의 낮은 발생률이 50mg/kg/day에서 관찰되었다. 태자의 성장에는 영향이 없었다. 모체 무독성량은 50mg/kg/day였으며 태자 무독성량은 15mg/kg/day였다. 태자 무독성량 15 mg/kg/day에서 AUC 노출은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

### (5) 광독성

마우스에서 애시미닙은 200mg/kg/day부터 용량 의존적인 광독성을 보였다. 무독성량인 60mg/kg/day에서 혈장 내  $C_{max}$ 은 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자보다 각각 15배, 6배 더 높았다.

## 1.3 원료의약품(DMF) 사항

○ 주성분명 : 애시미닙염산염 (등록번호 : 수196-31-ND)

- 제조소 명칭: Novartis Pharma Schweizerhalle AG.

- 제조소 소재지 : Rothausstrasse, 4133 Pratteln, Switzerland, 스위스

#### 1.4 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (시판 후 임상시험) “새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 대한 치료적 확증 임상시험 최종결과보고서를 제출할 것
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>
- (기타) 신약

#### 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 1.6 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.9.23.	-	-
보완요청일자	2025.1.10.	-	2025.1.10.
보완접수일자	2025.2.6.	-	2025.2.6.
최종처리일자	2025.2.	2024.9.23. (원료완제 연계심사)	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



- 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 라. 약물상호작용 등에 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 ‘셈블릭스정 20, 40밀리그램(애시미닙염산염)’의 효능·효과인 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은(3L) 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CP-CML) 환자의 치료에서 새로 진단되었거나(1L) 이전에 치료받은(2L) Ph+ CP-CML 환자의 치료로 적응증을 확대하고자 신청한 건임
- 동 건에서 제출된 임상시험은 새로 진단받은 Ph+ CP-CML 환자 대상 3상 1건, 이전에 두 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 CP-CML 환자 대상 3상 1건, 이전에 한 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CP-CML 성인 환자를 대상 2상 1건 및 1상 1건으로 총 4건임. 참고로, X2101 및 A2301 시험은 최초 허가 당시 제출된 바 있음

시험번호	시험제목	단계	대상자	자료마감일
CABL001J12301	새로 진단받은 Ph+ CP-CML 환자를 대상으로 경구 애시미닙과 IS(Investigator selected)-TKI를 비교하는 3상, 다기관, 공개, 무작위배정 연구	3상	새로 진단받은 Ph+ CP-CML 성인 환자	진행 중 (data cut-off '23.11.28.) *48주 투여 종료
CABL001A2301	이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료받은 만성기의 만성 골수성 백혈병(CMLCP) 환자에서 경구용 ABL001(애시미닙)을 보수티닙과 비교하는 제3상, 다기관, 공개, 무작위배정 시험	3상	이전에 두 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 CP-CML 성인 환자	진행 중 (data cut-off '23.03.22.) *EOT 종료
CABL001AUS08	만성기의 만성 골수성 백혈병 환자에서 애시미닙 1차(1st line) 및 2차(2nd line) 단독요법에 대한 2상, 다기관, 공개, 단일군, 용량 증량 연구	2상	이전에 한 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CP-CML 성인 환자	진행 중 (data cut-off '24.03.22.)
CABL001X2101	만성 골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 경구용 ABL001에 대한 제1상, 다기관, 공개 시험	1상	이전에 한 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CP-CML 성인 환자	종료

- 새로운 적응증(새로 진단된 Ph+ CP-CML 성인 환자의 치료)에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 ‘CABL001J12301(3상)’ 결과를 제출하였음
    - 동 시험은 필라델피아 염색체가 세포유전학적으로 확인된 CP-CML 환자로서 이전에 CML 치료 이력이 없는 환자를 대상으로 애시미닙과 IS-TKI(이매티닙 및 2G TKI)의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조, 다기관 3상 임상시험임
      - \* 층화 : ELTS (낮음 vs. 중간 vs. 높음), 무작위배정 전 선택한 TKI (이매티닙 vs. 2G TKI)
    - **(유효성)** 1차 유효성 평가변수는 48주 시점에서의 MMR로, 애시미닙 67.7% vs. IS-TKI 49.0%, 군간 차이 18.88%(95% CI 9.59, 28.17, P <0.001)로 우월성을 입증하였으며 이매티닙 투여군과 비교하였을 때도 일관성 있는 결과가 관찰되었음. naive 환자에게 이매티닙을 투여하였을 때 관찰된 48주 시점의 MMR 비율은 닐로티닙(ENESTnd, 닐로티닙 44% vs 이매티닙 22%), 다사티닙(DASISION, 다사티닙 46% vs 이매티닙 28%) 및 보수티닙(BFORE, 보수티닙 46% vs 이매티닙 34%) 임상시험에서 관찰된 수치와 유사함. ELTS 점수, 성별, 인종 및 연령에 대한 하위분석에서도 애시미닙에서 일관된 개선을 보였음. 2G TKI 투여군과 비교하였을 때 48주 시점에서의 MMR은 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 1차 목적인 이매티닙 투여군 혹은 전체 IS-TKI 투여군 대비 우월성을 입증하였고 2G TKI가 이매티닙 대비 우월성 입증 근거로 허가되었음을 고려하였을 때 이는 수용 가능함
- 베이스라인 이후 CCyR 평가는 의무가 아니었으므로 매우 적은 대상자(2명)가 48주 시점에 CCyR 평가를 수행하였으나 BCR-ABL1 비율 ≤1%을 달성한 환자의 비율은 애시미닙 87.06% vs. IS-TKI 72.55%, 군간 차이

14.78%(95% CI 7.44, 22.12, P <0.001)로 에시미닙군에서 더 높았음

- **(안전성)** 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 에시미닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AEs는 에시미닙 대비 IS-TKI에서 더 높았음. naive Ph+ CP-CML 환자 대상으로 에시미닙을 투여하였을 때 가장 흔한 AE( $\geq 10\%$ )는 COVID-19, 설사, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 피로, 두통, 혈소판감소증, 근육통, 발진, 빈혈, 리파아제 증가, 백혈구 수 감소, 호중구감소증 등이었으며 가장 흔한 ADR( $\geq 5\%$ )은 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증 등이었음. 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 에시미닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 GI 독성, 골수억제, 과민증, 간독성, 췌장 독성, 과민증, 간독성, 급성 췌장염, 출혈, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 및 CNS 질환, 동맥 폐색 사건, QTc 연장, 심부전, 광독성, 생식 독성, B형 간염 바이러스 재활성화를 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였으며 모두 에시미닙 투여군에서 낮거나 두 군에서 유사하였음

- 에시미닙의 긍정적인 유익성-위험성 프로파일은 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료받은 Ph+ CP-CML 환자(3L)를 대상으로 한 A2301 임상에서 확립되었으며, 새로 진단받은 환자(1L)를 대상으로 한 J12301 임상에서도 일관되었음. 치료 차수에 관계없이 유사한 CML 질병 과정과 예측 모델링 및 AUS08 임상 결과 2L으로 에시미닙 투여하였을 때 MMR 비율을 고려하면 이전에 1가지 이상의 TKI로 치료받은 환자(2L)를 대상으로 한 유익성-위험성 프로파일도 긍정적일 것으로 예상됨

## [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 샘블릭스정 20mg, 40mg (한국노바티스)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청 효능효과 : 새로 진단된 또는 이전에 치료받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료
- 약리작용 기전 : ABL1 키나아제와 키메라 BCR-ABL1 중양 단백질에 활성이 있는 선택적 티로신 키나아제 억제제(TKI)

### 1.2. 기원 및 개발경위

- BCR-ABL1 억제제

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 CP-CML 치료는 TKI가 1차 요법이며, 1차 요법의 TKI에 치료 실패 또는 불내성일 경우 다른 TKI 치료를 실시함. TKI를 순차적으로 사용할 경우 반응률 저하 및 질병 진행의 위험이 증가하기 때문에 초기 TKI 치료에서 최적의 반응을 달성하는 것이 중요함

**1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점**

- 에시미닙과 관련있는 특별 관심대상 이상반응은 골수억제, 체장 독성, 과민증, 간독성, B형 간염 바이러스 재 활성화, 생식 독성, GI 독성, 광독성, QTc 연장, 심부전, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 질환 및 CNS 질환, 출혈임

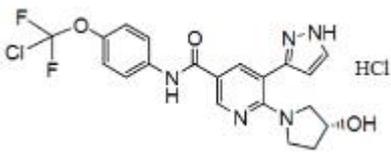
**1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항**

- ('22.06.09.) 품목허가

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

**2.1. 원료의약품(Drug substance)**

**2.1.1. 일반정보**

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	에시미닙염산염	Asciminib hydrochloride	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> · HCl (486.30)	

**2.1.2 원료의약품 시험항목**

성상     확인시험    시성치 (  pH     비선광도     굴절률     융점     기타 )  
 순도시험 (  유연물질     잔류용매시험     중금속     기타 )  
 건조감량/강열감량/수분     강열잔분/회분/산불용성회분  
 특수시험     기타시험(입자도)     정량법     표준품/시약·시액  
*\*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다*

**2.2. 완제의약품(Drug product)**

**2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)**

- 해당없음

**2.2.2. 완제의약품 시험항목**

성상     확인시험    시성치 (  pH     비중     기타 )  
 순도시험 (  유연물질     기타 )     건조감량/수분  
 특수시험     기타시험     함량시험     표준품/시약·시액  
*\*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.*

**제제시험**  
 봉해/용출시험     질량(용량)편차/제제균일성시험     입도시험/입자도시험  
 금속성이물시험     단위분무량시험/단위분무당함량시험  
 무균시험     미생물한도시험     불용성미립자시험     불용성이물시험  
 알코올수시험     엔도톡신/발열성물질시험     점착력시험     형상시험     기타시험

\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

- \* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- \* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE +	적합
가속시험	40℃/75% RH	PE/PETP/ALU/PETP	적합

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PCTFE-PVC/Alu Blister	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
가혹시험	2.4 million Lux hours/ 200 watt hours/sq. meter		적합

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 습기를 피하여 25℃ 이하 보관, 제조일로부터 36개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함

### 4. 독성에 관한 자료

- 최초 허가 당시 반복독성(랫드 26주, 원숭이 39주 포함), 유전독성, 생식독성(수태능/초기배, 배태자 발생), 국소내성 및 광독성 시험이 제출되었음. 추후 변경허가 신청 시 2년 랫드 대상 발암성 시험자료를 제출하여 사용상 주의사항에 반영되었음

### 5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 당시 안전성약리시험을 포함한 약리작용에 관한 자료가 제출되었으며 적응증 추가와 관련하여 추가 약리시험자료는 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음함

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA TOC 제출

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 6.5.1항 참조

## 6.3. 생물약제학시험

## 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)

- 최초 허가당시 X2101(CP/AP-CML 환자) 및 A2301 두 편의 시험에 참여한 353명에 대한 집단 약동학 분석이 수행되었으며, 시험 X2101의 BP-CML 및 ALL 환자 데이터와 더불어 시험 J12301의 naive CP-CML 환자, 시험 A2103의 간장애 환자, 시험 A2105의 신장애 환자 데이터를 포함하여 업데이트되었음. 새로운 모델링 데이터 세트에는 637명의 피험자로부터 얻은 총 10,254개의 PK 샘플이 포함되었으며, 연령 중앙값은 54세(범위 18~88세)였고 체중 중앙값은 75.8kg(범위: 34.9~184.2kg)이었음. 인구의 대다수는 남성(60.8%)과 비아시아계(73.8%)였음
- 시험 J12301에서 애시미닙의 PK 데이터는 이전에 검토된 애시미닙의 전체 PK 프로파일과 일치하였음. 애시미닙의 혈장 농도는 애시미닙 80mg을 qd 경구투여한 후 빠르게 증가했으며 Tmax 중앙값은 2.0시간으로 나타났음. 애시미닙의 최고 혈장농도(Cmax)의 기하평균은 1470ng/mL(CV% 기하평균: 38.2%), AUClast의 기하평균은 8590ng\*hr/mL(CV% 기하평균: 42.2%)이었으며 애시미닙의 최저 농도(Ctrough)는 방문기간 내내 유사했음(기하평균 범위: 161~188 ng/mL). 또한, 청소율과 이전 TKI 사용 횟수 간 상관관계가 관찰되지 않았음

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

#### [노출-유효성]

- 노출-유효성 분석에는 시험 J12301(DCO '23.11.28.), A2301(DCO '23.03.22.) 및 X2101(DCO '23.03.14.)의 총 430명의 CP-CML 환자가 포함되었으며 T315I 돌연변이를 보유한 환자는 분석에서 제외되었음. 베이스라인에서 430명의 환자 중 327명(76%)의 BCR-ABL1 IS 수치가 10%를 초과했고 연령 중앙값은 52세(범위: 18~86세)였으며 대부분의 환자는 백인(63%)이었음
- 치료라인(1L, 2L 또는 3L+)별로 종단적 BCR-ABL1을 특성화한 모델 기반 분석을 통해 2L의 경우, 1일 1회(80mg qd) 또는 1일 2회(40mg bid)로 투여되는 총 80mg의 일일용량은 48주차 MMR 비율이 54~63%, 96주차 MMR 비율이 66~74%에 달할 것으로 예측되었음

#### [노출-안전성]

- 모든 안전성 사건의 발생 확률은 이전에 치료받은 이력이 있는 CML 환자보다 새로 진단받은 CML 환자에서 더 낮았음. 치료 이력이 있는 환자에서 이상사례 발생률이 더 높은 것은 이전 TKI의 지속적인 사건, 교차불내성 발생률 증가, 다른 TKI에 대한 장기간 노출로 인한 질병 특성의 진화를 고려할 때 예상 가능함
- 환자의 노출 범위에서 3등급 이상의 리파아제 상승 발생률은 5.8~11.2%로, 애시미닙 노출이 증가됨에 따라 3등급 이상의 리파아제 상승 발생률을 약간 증가시켰음. 다른 모든 안전성 사건의 발생률은 애시미닙 노출 증가에 따라 증가하지 않을 것으로 보임

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. 핵심임상시험 [CABL001]12301 새로 진단받은 Ph+ CP-CML 환자를 대상으로 경구 애시미닙과 IS(Investigator selected)-TKI를 비교하는 3상, 다기관, 공개, 무작위배정 연구(ASC4FIRST) (자료마감일 '23.11.28.)				
3상	<p>새로 진단받은 Ph+ CP-CML 성인 환자 (n=405)</p> <p>애시미닙 80mg QD 또는 IS-TKI (이매티닙 400mg QD 또는 닐로티닙 300mg BID 또는 다사티닙 100mg QD 또는 보수티닙 400mg QD)</p> <p>*애시미닙 20, 40mg 제형</p>	<p>-1차</p> <p>평가변수:</p> <p>48주 시점에서 MMR</p>	<p>1. 가설: 다음 중 하나의 주요 목적을 달성</p> <p>-IS-TKI 대비 우월성 입증</p> <p>-이매티닙 대비 우월성 입증</p> <p>2. 시험설계</p> <p>-애시미닙 vs. IS-TKI 1:1 무작위배정</p> <p>3. 대상자</p> <p>-새로 진단받은 Ph+ CP-CML 성인 환자</p> <p>-FAS: 애시미닙 201명 vs. IS-TKI 204명</p> <p>-FAS<sup>MA</sup>: 애시미닙 101명 vs. IS-TKI 102명</p> <p>4. 투여방법</p> <p>-애시미닙 80 mg qd</p> <p>-이매티닙 400 mg qd; 닐로티닙 300 mg bid; 다사티닙 100 mg qd; 보수티닙 400 mg qd</p> <p>5. 1차 유효성 평가결과</p> <p>-48주 시점에서 MMR(FAS): 애시미닙 67.7% vs. IS-TKI 49.0%, 군간 차이 18.88%(95% CI 9.59, 28.17, P &lt;0.001)</p> <p>-48주 시점에서 MMR(FAS<sup>MA</sup>): ASCIMA 69.3% vs. IS-TKI<sup>MA</sup> 40.2%, 군간 차이 29.55%(95% CI 16.91, 42.18, P &lt;0.001)</p> <p>6. 안전성</p> <p>-노출기간 중앙값: 애시미닙 69.79주 vs. IS-TKI 64.29주</p> <p>-SAE: 애시미닙 11.0% vs. IS-TKI 15.9%</p> <p>-약물 관련 SAE: 애시미닙 4.0% vs. IS-TKI 5.0%</p> <p>-ADR: 애시미닙 75.0% vs. IS-TKI 89.6%</p> <p>-가장 흔한 AE</p> <p>: 애시미닙 - COVID-19, 설사, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 피로, 두통, 혈소판감소증, 근육통, 발진, 빈혈, 리파아제 증가, 백혈구 수 감소, 호중구감소증 등</p>	

				-가장 흔한 ADR : 에시미닙 - 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증 등																																								
<b>2. [CABL001A2301]</b> 이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료받은 만성기의 만성 골수성 백혈병(CMLCP) 환자에서 경구용 ABL001(에시미닙)을 보수티닙과 비교하는 제3상, 다기관, 공개, 무작위배정 시험 (ASCEMBL) (자료마감일 '23.03.22.)																																												
3상	이전에 두 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 CP-CML 성인 환자 (n=233)	에시미닙 40mg bid 또는 보수티닙 500mg qd  *에시미닙 20, 40mg 제형	-1차 평가변수: 24주 시점에서 MMR	1. 가설 -보수티닙 대비 우월성 입증(90% 검정력, 양측 5%) 2. 시험설계 -에시미닙 vs. 보수티닙 2:1 무작위배정 3. 대상자 -이전 2가지 이상 TKI 치료를 받은 CP-CML 성인 환자 -FAS: 에시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명 4. 투여방법 -에시미닙 40 mg bid, 보수티닙 500 mg qd 5. 1차 유효성 평가결과 -24주 시점에서 MMR: 에시미닙 25.48% vs. 보수티닙 13.16%, 군간 차이 12.2%(95% CI 2.19, 22.30, P 0.029) 6. 2차 유효성 평가결과 -96주 시점에서 MMR: 에시미닙 37.58% vs. 보수티닙 15.79%, 군간 차이 12.2%21.74%(95% CI 10.53, 32.95, P 0.001) -PFS																																								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">에시미닙 vs. 보수티닙</th> </tr> <tr> <th>자료마감일</th> <th>'20.05.25.</th> <th>'21.01.06.</th> <th>'23.03.22.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>f/u 중앙값 (연)</td> <td>0.8 vs. 0.7</td> <td>1.2 vs. 1.1</td> <td>3.0 vs. 1.1</td> </tr> <tr> <td>event 수 (%)</td> <td>7(4.5%) vs. 5(6.6%)</td> <td>7(4.5%) vs. 5(6.6%)</td> <td>18(11.5%) vs. 9(11.8%)</td> </tr> <tr> <td>1년 PFS K-M추정치 (%)</td> <td>95.1% vs. 88.6%</td> <td>96.3% vs. 91.1%</td> <td>96.4% vs. 91.3%</td> </tr> <tr> <td>3년 PFS K-M추정치 (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>85.2% vs. 84.0%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">에시미닙 vs. 보수티닙</th> </tr> <tr> <th>자료마감일</th> <th>'20.05.25.</th> <th>'21.01.06.</th> <th>'23.03.22.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>f/u 중앙값 (연)</td> <td>1.1 vs. 1.0</td> <td>1.6 vs. 1.6</td> <td>3.7 vs. 3.6</td> </tr> <tr> <td>event 수 (%)</td> <td>4(2.5%) vs. 1(1.3%)</td> <td>4(2.5%) vs. 1(1.3%)</td> <td>14(8.9%) vs. 5(6.6%)</td> </tr> <tr> <td>1년 OS K-M추정치</td> <td>97.6% vs. 98.6%</td> <td>98.0% vs. 98.6%</td> <td>98.0% vs. 98.6%</td> </tr> </tbody> </table>	에시미닙 vs. 보수티닙				자료마감일	'20.05.25.	'21.01.06.	'23.03.22.	f/u 중앙값 (연)	0.8 vs. 0.7	1.2 vs. 1.1	3.0 vs. 1.1	event 수 (%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)	18(11.5%) vs. 9(11.8%)	1년 PFS K-M추정치 (%)	95.1% vs. 88.6%	96.3% vs. 91.1%	96.4% vs. 91.3%	3년 PFS K-M추정치 (%)	-	-	85.2% vs. 84.0%	에시미닙 vs. 보수티닙				자료마감일	'20.05.25.	'21.01.06.	'23.03.22.	f/u 중앙값 (연)	1.1 vs. 1.0	1.6 vs. 1.6	3.7 vs. 3.6	event 수 (%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)	14(8.9%) vs. 5(6.6%)
에시미닙 vs. 보수티닙																																												
자료마감일	'20.05.25.	'21.01.06.	'23.03.22.																																									
f/u 중앙값 (연)	0.8 vs. 0.7	1.2 vs. 1.1	3.0 vs. 1.1																																									
event 수 (%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)	18(11.5%) vs. 9(11.8%)																																									
1년 PFS K-M추정치 (%)	95.1% vs. 88.6%	96.3% vs. 91.1%	96.4% vs. 91.3%																																									
3년 PFS K-M추정치 (%)	-	-	85.2% vs. 84.0%																																									
에시미닙 vs. 보수티닙																																												
자료마감일	'20.05.25.	'21.01.06.	'23.03.22.																																									
f/u 중앙값 (연)	1.1 vs. 1.0	1.6 vs. 1.6	3.7 vs. 3.6																																									
event 수 (%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)	14(8.9%) vs. 5(6.6%)																																									
1년 OS K-M추정치	97.6% vs. 98.6%	98.0% vs. 98.6%	98.0% vs. 98.6%																																									

				(%)			
				3년 OS			92.3% vs.
				K-M추정치	-	-	96.8%
				(%)			
				5년 OS			87.8% vs.
				K-M추정치	-	-	89.7%
				(%)			

6. 안전성  
 -(자료마감일 23.3.22) 노출기간 중앙값: 애시미닙 156.00주 vs. 보수티닙 30.50주  
 -SAE: 애시미닙 21.8% vs. 보수티닙 26.3%  
 -약물 관련 SAE: 애시미닙 5.1% vs. 보수티닙 13.2%  
 -ADR: 애시미닙 67.3% vs. 보수티닙 89.5%  
 -가장 흔한 AE  
 : 애시미닙 - 혈소판감소증, 두통, 호중구감소증, 피로, 관절통, 고혈압, 설사, 비인두염, 오심, COVID-19, 빈혈 등  
 : 보수티닙 - 설사, 오심, ALT 상승, 구토, 발진, AST 상승, 호중구감소증, 두통, 복통, 혈소판감소증, 피로 등

**3. [CABL001AUS08]** 만성기의 만성 골수성 백혈병 환자에서 애시미닙 1차(1st line) 및 2차(2nd line) 단독요법에 대한 2상, 다기관, 공개, 단일군, 용량 증량 연구(ASC2ESCALATE) (자료마감일 '24.03.22)

2상	새로 진단받거나(1L cohort) rr CP-CML (2L cohort) 성인 환자	2군:애시미닙 80mg qd로 시작	-유효성 -안전성	추적관찰기간 중앙값: 18.7주 이전 투여이력 -다사티닙: 42.9%(12/28명) -이매티닙: 35.7%(10/28명) -날로티닙: 17.9%(5/28명) -보수티닙: 3.6%(1/28명)
	*2L cohort: 1L TKI에 경고 또는 치료실패, 불응환자			3. 유효성 :24주 시점에서 MMR - 42.9%(12/28명) :24주 시점에서 BCR-ABL1≤10% - 92.9%(26/28명) :24주 시점에서 MR2.0 - 85.7%(24/28명) :24주 시점에서 MR4.0 - 25.0%(7/28명) :24주 시점에서 MR4.5 - 10.7%(3/28명) 4. 안전성 -노출기간 중앙값: 11.4주(범위 0-66) -≥3등급 AE: 25.4%(18/71명) -ADR: 66.2%(47/71명) -SAE: 2.8%(2/71명) -약물 관련 SAE: 1.4%(1/71명) -사망: 없음 -AE로 인한 치료 중단: 1.4%(1/71명) -가장 흔한 AE: 오심, 고혈압, 구토, 피로, 두통

**4. [CABL001X2101]** 만성 골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 경구용 ABL001에 대한 제1상, 다기관, 공개 시험

1상	rr CML (CP, AP, BP), Ph+ ALL 성인 환자  *1군: 이전 2차 이상 치료에 재발 또는 불응 CP 또는 AP CML 또는 이전 1가지 이상 TKI 치료 후 T315I 변이가 있는 CP 또는 AP CML 환자	1군:애시미닙 단독(CP, AP-CML) 10mg bid로 시작(T315I 변이가 있는 경우 150mg bid로 시작)	-유효성 -안전성	유효성 -1군(T315I 변이 無 CP-CML) :전체기간 동안 MMR - 40mg bid 72.0%, 80mg qd 57.1%, 200mg bid 50.0% :24주 시점에서 MMR - 40mg bid 16.0%, 80mg qd 28.6%, 200mg bid 16.7% :48주 시점에서 MMR - 40mg bid 16.0%, 80mg qd 35.7%, 200mg bid 16.7% 2. 안전성 -노출기간 중앙값: 215.4주 -≥3등급 AE: 67.5%→71.0% -ADR: 88.0%→89.5% -SAE: 39.5%→48.0% -약물 관련 SAE: 10.5%(21/200명, 3명 추가) -사망: 3.0%(8/200명, 2명 추가), 약물 관련성 없음 -AE로 인한 치료 중단: 7.5%(15/200명, 3명 추가)
----	--	--	--------------	---

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (CABL001J12301) 새로 진단받은 Ph+ CP-CML 환자를 대상으로 경구 애시미닙과 IS(Investigator selected)-TKI 를 비교하는 3상, 다기관, 공개, 무작위배정 연구 (자료마감일 '23.11.28.)

#### 1) 시험설계

- 공개, 활성대조, 다기관, 무작위배정, 3상
- 애시미닙 80 mg QD vs. IS-TKI\* 1:1 무작위배정
- \* 이매티닙 400mg QD 또는 닐로티닙 300mg BID 또는 다사티닙 100mg QD 또는 보수티닙 400mg QD
- \*\* ELTS 및 무작위배정 전 선택한 TKI(시험자는 환자와 상의하에 환자 특성과 동반질환 및 최신 치료 패러다임을 고려하여 환자가 대조군에 배정될 경우 이매티닙 또는 2G TKI에 대한 선호도를 선택함)로 총화되었음

#### 2) 목적

- (1차) 48주 시점에서의 주요 분자학적 반응(MMR) 비교
- (주요 2차) 96주 시점에서의 주요 분자학적 반응(MMR) 비교

#### 3) 유효성 평가변수

- 1차 유효성 평가변수: FAS (애시미닙 vs IS-TKI) 혹은 FASIMA (애시미닙 vs 이매티닙) 대상 48주에서의 MMR(Major Molecular Response, BCR-ABL1 ratio(IS) ≤0.1%) 발생률
- \* 48주 이전에 MMR을 보였으나 48주에서 MMR이 아닌 경우, 48주 이전 어떠한 사유로든 치료 중단한 경우

또는 치료실패 기준(ELN 2020)에 해당하는 경우는 실패로 간주. 단, 48주 PCR은 missing이나 36주 및 60주 시점에서 MMR인 경우 48주 MMR로 간주

<치료실패 기준>

- No CHR or >95% Ph+ metaphases at three months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >65% Ph+ metaphases at six months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >35% Ph+ metaphases at 12 months after randomization or thereafter
- Loss of CHR, CCyR or PCyR at any time after randomization
- Detection of new BCR-ABL1 mutations which potentially cause resistance to study treatment at any time after randomization
- Confirmed loss of MMR in 2 consecutive tests
- New clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells: CCA/Ph+: at any time after randomization
- Discontinuation from randomized treatment for any reason

- 주요 2차 평가변수: 96주에서의 MMR 발생률

#### 4) 대상환자

- 주요 선정기준

: 3개월 이내 CP-CML로 진단받은 성인 환자

: 필라델피아 염색체가 세포유전학적으로 확인된 CP-CML의 진단(ELN 2020)

- 말초혈액 및 골수에서 아세포 <15%
- 말초혈액 및 골수에서 아세포+전골수구 <30%
- 말초혈액에서 호염기구 <20%
- PLT 수  $\geq 100 \times 10^9/L$  ( $\geq 100,000/mm^3$ )
- 간 비장 비대를 제외하고, 골수외 백혈병 침범의 증거가 없음

- 주요 제외기준

: 이전에 화학요법 및/또는 생물학적 제제 또는 줄기세포 이식을 포함한 CML 치료 이력이 있는 환자( $\leq 2$ 주에 이매티닙, 닐로티닙, 다사티닙 또는 보수티닙 투여는 허용되나 무작위배정 이전 다른 TKI 투여는 허용되지 않음), CNS 침윤, 심근경색 등을 포함하여 심장 또는 심장 탈분극 이상자, 악성 종양, 급성 또는 만성 췌장염, 급성 또는 만성 간질환, HIV/HBV/HCV 중 감염자

#### 5) 투여방법

- 에시미닙 80mg qd 공복투여, IS-TKI (이매티닙 400mg qd 식후투여; 닐로티닙 300mg bid 공복투여; 다사티닙 100mg qd 식이에 상관없이 투여; 보수티닙 400mg qd 식후투여)

- 시험대상자가 투여를 중단\*하지 않는 한 EOT(약물 투여 시작 마지막 환자의 무작위배정 시점부터 5년)까지 약물 투여

\* 허용 불가능한 독성, 질병 진행, 치료 실패 경험 및/또는 조사자 혹은 시험대상자의 결정

- 에시미닙 감량기준

- 3등급 이상 호중구감소증 또는 혈소판감소증: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 이후  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개

- 열성 호중구감소증: 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개

- 모든 혈구감소증 재발: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 동일 용량으로 투여 재개

- 비혈액학적 독성

: 2등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단

: 3등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개

: 4등급 - 영구 중단

- 임상검사

: 혈청 크레아티닌 - ①  $>1.5 - 3.0 \times$  베이스라인;  $>1.5 - 3.0 \times$  ULN: 1등급 이하로 회복 시까지 투여중단, 동일 용량으로 투여 재개, ②  $>3.0 \times$  베이스라인;  $>3.0 \times$  ULN - 영구 중단

: 총빌리루빈 상승 - ①  $> 1.5 - 3.0 \times$  ULN: 투여 중단,  $\leq 1.5 \times$  ULN로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링.  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여재개,  $>14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ②  $> 3.0 - 10.0 \times$  ULN: 투여 중단,  $\leq 1.5 \times$  ULN로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링.  $\leq 14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개,  $>14$ 일 회복 시 치료 중단, 총 빌리루빈 수치가 베이스라인으로 회복 또는 4주 이상 안정화될 때까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링, ③  $> 10.0 \times$  ULN: 영구 중단, 총 빌리루빈 수치가 베이스라인으로 회복 또는 4주 이상 안정화될 때까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링

: AST 또는 ALT 상승 - ①  $> 3.0 - 5.0 \times$  ULN: 용량 유지, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) 간기능검사,  $\leq 3.0 \times$  ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링, ②  $> 5.0 - 10.0 \times$  ULN: 투여 중단, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) 간기능검사,  $\leq 3.0 \times$  ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링,  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여재개,  $>14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ③  $> 10.0 - 20.0 \times$  ULN: 투여 중단. 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) 간기능검사,  $\leq 3.0 \times$  ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링, 1단계 감량하여 재개, ④  $> 20.0 \times$  ULN: 영구 중단

: AST 또는 ALT 상승 및 총빌리루빈 상승 - 담즙정체 없이 총 빌리루빈  $>2.0 \times$  ULN을 동반한 AST 또는 ALT  $>3.0 \times$  ULN, 또는 총 빌리루빈  $>2 \times$  베이스라인 그리고  $>2.0 \times$  ULN을 동반한 AST 또는 ALT  $>3 \times$  베이스라인( $>8.0 \times$  ULN): DILI 가능성이 있을 경우 영구 중단, DILI가 아닌 경우 해소된 후 1단계 감량하여 재개

: 무증상 아밀레이즈 및/또는 리파아제 상승 - ①  $>1.0 - 1.5 \times$  ULN 또는  $>1.5 - 5.0 \times$  ULN: 용량 유지, 주 2회 검사, ②  $>5.0 \times$  ULN:  $\leq 1.5 \times$  ULN 또는 베이스라인으로 회복시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개,  $>7$ 일 회복 시 치료 중단, ③ 징후를 동반한  $>5.0 \times$  ULN: 영구중단

- 고혈압 - ① 수축기 BP  $\geq 160$ mm Hg 또는 이완기 BP  $\geq 100$ mm Hg: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개, ② 4등급: 영구 중단

- 췌장염 - ① 2등급: 무증상 방사선학적 췌장염: 회복 시까지 치료 중단,  $\leq 21$ 일 회복시 1단계 감량하여 재개,  $>21$ 일 치료 중단, ② 3등급: 영구중단

- 설사 - ① 2단계: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 동일 용량으로 투여 재개, 2등급 이상으로 재발 시 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 이후 1단계 감량하여 재개, ② 3등급: 치료 중단, ③ 4등급: 영구 중단

- 구역/구토 - ① 2단계: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 동일 용량으로 투여 재개, 2등급 이상으로 재발 시 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 이후 1단계 감량하여 재개, ② 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 이후 1단계 감량하여 재개, ③ 4등급: 영구 중단

- 발진/과민반응 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개,  $>7$ 일 회복 시 치료 중단, ② 4등급: 영구 중단

- 피로/무력증 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개,  $>7$

일 회복 시 1단계 감량하여 재개

6) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 노출도

	에시미닙			IS-TKI		
	이매티닙	2G TKI	전체	이매티닙	2G TKI	전체
	N=101 n(%)	N=100 n(%)	N=201 n(%)	N=102 n(%)	N=102 n(%)	N=204 n(%)
노출 기간 중앙값 (최소, 최대)	60.93주 (0.7, 107.7)	75.21주 (5.9, 105.1)	69.79주 (0.7, 107.7)	56.29주 (2.7, 99.0)	71.43주 (1.3, 103.1)	64.29주 (1.3, 103.1)
<8주	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	5 (5.1)	3 (2.9)	8 (4.0)
8-16주 미만	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
16-24주 미만	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)	8 (8.1)	2 (2.0)	10 (5.0)
24-48주 미만	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.5)	13 (13.1)	4 (3.9)	17 (8.5)
48-96주 미만	87 (87.0)	84 (84.0)	171 (85.5)	71 (71.7)	83 (81.4)	154 (76.6)
96-<144주	1 (1.0)	8 (8.0)	9 (4.5)	1 (1.0)	7 (6.9)	8 (4.0)
지속 투여	85 (84.2)	88 (88.0)	173 (86.1)	63 (61.8)	77 (75.5)	140 (68.6)
투여 중단	15 (14.9)	12 (12.0)	27 (13.4)	37 (36.6)	24 (23.5)	61 (29.9)
유효성 부족	6 (5.9)	4 (6.0)	12 (6.0)	21 (20.6)	10 (9.8)	31 (15.2)
AE	6 (5.9)	5 (5.0)	11 (5.5)	11 (10.8)	10 (9.8)	21 (10.3)
추적관찰 기간 중앙값 (최소, 최대)	14.3개월 (0.0, 24.8)	17.7개월 (4.7, 24.2)	16.3개월 (0.0, 24.8)	13.7개월 (0.0, 22.8)	17.0개월 (0.0, 23.7)	15.7개월 (0.0, 23.7)

- 용량 강도

	에시미닙 N=200	IS-TKI				
		전체 N=201	이매티닙 N=99	닐로티닙 N=49	다사티닙 N=42	보수티닙 N=11
평균 용량강도(SD) (mg/day)	76.1 (10.10)	361.2 (171.65)	381.2 (60.23)	563.1 (75.67)	89.3 (17.80)	320.0 (94.13)
평균 상대 용량강도(SD) (%)	95.17 (12.630)	91.95 (14.627)	93.66 (12.331)	93.85 (12.611)	88.85 (17.302)	79.99 (23.532)
≤ 75% (n(%))	17 (8.5)	25 (12.4)	10 (10.1)	5 (10.2)	7 (16.7)	3 (27.3)
> 75-90% (n(%))	6 (3.0)	26 (12.9)	11 (11.1)	3 (6.1)	8 (19.0)	4 (36.4)
> 90-110% (n(%))	177 (88.5)	150 (74.6)	78 (78.8)	41 (83.7)	27 (64.3)	4 (36.4)

- 용량 조절

n(%)	에시미닙 N=200	IS-TKI		
		이매티닙	2G TKI	전체

		N=99	N=102	N=201
용량감량(최소 1회 이상)	28 (14.0)	21 (21.2)	49 (48.0)	70 (34.8)
감량 사유				
AE	25 (12.5)	19 (19.2)	40 (39.2)	59 (29.4)
투약오류	3 (1.5)	0	4 (3.9)	4 (2.0)
투약 일시 중단	78 (39.0)	45 (45.5)	54 (52.9)	99 (49.3)
투약 중단 사유				
AE	60 (30.0)	36 (36.4)	45 (44.1)	81 (40.3)
투약 오류	17 (8.5)	11 (11.1)	6 (5.9)	17 (8.5)
연구 중단	27 (13.5)	37 (37.4)	24 (23.5)	61 (30.3)
연구 중단 사유				
유효성 부족	12 (6.0)	21 (21.2)	10 (9.8)	31 (15.4)
AE	11 (5.5)	11 (11.1)	10 (9.8)	21 (10.4)

## ② 환자 특성

- (대상자) 새로 진단된 Ph+ CP-CML 환자 애시미닙 201명 vs. IS-TKI 204명(총 405명)
- (연령 중앙값) 애시미닙 52.0세(범위 18, 79) vs. IS-TKI 50.5세(범위 19, 86)
- (성별) 남성 애시미닙 65.2% vs. IS-TKI 61.3%
- (인종) 백인 애시미닙 53.7% vs. IS-TKI 53.9%, 아시아인 애시미닙 44.8% vs. IS-TKI 44.1%
- (프레밍엄 추정 10년 CVD 위험 높음) 애시미닙 29.9% vs. IS-TKI 23.5%
- (찰슨 동반 질환 지수 추정 10년 생존 확률) 애시미닙 62.7% vs. IS-TKI 64.3%
- (ELTS 점수) 낮음 애시미닙 60.7% vs. IS-TKI 61.3%, 높음 애시미닙 27.9% vs. IS-TKI 27.9%
- (TKI 경험 이력) 애시미닙 11.9% vs. IS-TKI 4.9%
- (질병의 골수 외 침범) 애시미닙 6.5% vs. IS-TKI 6.4%
- (BCR-ABL1 >10%) 애시미닙 99.0% vs. IS-TKI 98.5%

## ③ 유효성 평가 결과

- 1) 분석 대상자군 FAS 애시미닙 201명 vs. IS-TKI 204명(총 405명)
- 2) 1차 유효성 평가변수
  - 48주 시점에서의 MMR(FAS): 애시미닙 67.7% vs. IS-TKI 49.0%, 군간 차이 18.88%(95% CI 9.59, 28.17, P <0.001)
  - 48주 시점에서의 MMR(FASIMA): ASCIMA 69.3% vs. IS-TKI 40.2%, 군간 차이 29.55%(95% CI 16.91, 42.18, P <0.001)
  - 48주 시점에서의 MMR에 대한 하위분석(FAS): ELTS 점수를 포함한 하위군 전반에서 일관된 MMR 효과 확인됨
  - 48주 시점에서의 MMR에 대한 하위분석(FASIMA): ELTS 점수를 포함한 하위군 전반에서 일관된 MMR 효과 확인됨
- 3) 2차 유효성 평가변수
  - 48주 시점에서의 MMR(FAS2GTKI): 애시미닙2G 66.00% vs. IS-TKI2G 57.84%, 군간 차이 8.17%(95% CI - 5.19,

21.50, P 0.116)

- 48주 시점에서의 MMR에 대한 하위분석(FAS2GTGI): ELTS 점수를 포함한 하위군 전반에서 애시미닙군에서 MMR 수치가 더 높았음
- 각 평가시점별 또는 평가시점까지의 MMR 비율: 모든 평가시점에서의 MMR 비율은 애시미닙에서 더 높았으며, 임상적으로 의미있는 차이는 12주차부터 관찰되기 시작했음

	평가시점별 MMR 비율 애시미닙 vs. IS-TKI	평가시점까지의 MMR 비율 애시미닙 vs. IS-TKI
12주	29.85% vs. 7.35%, 군 간 차이 22.55% (95% CI 15.32, 29.79)	29.85% vs. 7.35%, 군 간 차이 22.55% (95% CI 15.32, 29.79)
24주	57.71% vs. 33.82%, 군 간 차이 24.12% (95% CI 14.95, 33.29)	58.71% vs. 33.82%, 군 간 차이 25.12% (95% CI 16.01, 34.22)
36주	62.19% vs. 44.61%, 군 간 차이 17.83% (95% CI 8.42, 27.24)	63.68% vs. 45.10%, 군 간 차이 18.83% (95% CI 9.50, 28.16)
48주	67.66% vs. 49.02%, 군 간 차이 18.88% (95% CI 9.59, 28.17)	69.65% vs. 50.98%, 군 간 차이 18.92% (95% CI 9.78, 28.07)

- MMR 도달시간: 애시미닙 24.3주(95% CI 24.1, 24.6) vs. IS-TKI 36.4주(95% CI 36.1, 48.6), MMR 도달시간은 애시미닙에서 더 짧았음

- MMR 유지비율

	애시미닙(n=157) vs. IS-TKI(n=119)
반응 소실 비율	1.3%(2/157명) vs. 0.8%(1/119명)
48주 시점에서 유지 비율*	97.8%(95% CI 91.60, 99.50) vs. 98.9%(95% CI 92.70, 99.80)
* K-M	

- 12주 시점에서의 BCR-ABL1 ratio(% IS): BCR-ABL1 ratio ≤10%(EMR)은 애시미닙에서 더 높았음

n, (%)	애시미닙 vs. IS-TKI
≤0.0032%	2 (1.0) vs. 1 (0.5)
>0.0032% - ≤ 0.01%	4 (2.0) vs. 2 (1.0)
>0.01% - ≤ 0.1%	54 (26.9) vs. 12 (5.9)
>0.1% - ≤ 1%	92 (45.8) vs. 56 (27.5)
>1% - ≤ 10%	28 (13.9) vs. 72 (35.3)
>10%	13 (6.5) vs. 47 (23.0)
missing	8 (4.0) vs. 14 (6.9)
누적	
≤0.0032%	2 (1.0) vs. 1 (0.5)
≤0.01%	6 (3.0) vs. 3 (1.5)
≤0.1%	60 (29.9) vs. 15 (7.4)

≤1%	152 (75.6) vs. 71 (34.8)
≤10%	180 (89.6) vs. 143 (70.1)

· 각 평가시점별 또는 평가시점까지의 MR2.0(BCR-ABL1 ratio ≤1%) 비율: 모든 평가시점에서의 MR2.0 비율은 애시미닙에서 더 높았으며, 임상적으로 의미있는 차이는 8주차부터 관찰되기 시작했고 48주차까지 지속되었음

	평가시점별 MR2.0 비율 애시미닙 vs. IS-TKI	평가시점까지의 MR2.0 비율 애시미닙 vs. IS-TKI
8주	15.42% vs. 2.94%, 군 간 차이 12.52% (95% CI 7.02, 18.03)	15.42% vs. 2.94%, 군 간 차이 12.52% (95% CI 7.02, 18.03)
12주	75.62% vs. 34.80%, 군 간 차이 41.06% (95% CI 32.69, 49.44)	75.62% vs. 35.29%, 군 간 차이 40.58% (95% CI 32.18, 48.98)
24주	88.56% vs. 63.73%, 군 간 차이 25.11% (95% CI 17.40, 32.81)	90.55% vs. 64.71%, 군 간 차이 26.13% (95% CI 18.72, 33.54)
36주	87.56% vs. 68.14%, 군 간 차이 19.68% (95% CI 12.08, 27.28)	91.54% vs. 70.10%, 군 간 차이 21.70% (95% CI 14.55, 28.84)
48주	87.06% vs. 72.55%, 군 간 차이 14.78% (95% CI 7.44, 22.12)	92.54% vs. 76.96%, 군 간 차이 15.85% (95% CI 9.30, 22.40)

· 각 평가시점별 또는 평가시점까지의 MR4.0(BCR-ABL1 ratio ≤0.01%) 비율: 모든 평가시점에서의 MR4.0 비율은 애시미닙에서 더 높았으며, 임상적으로 의미있는 차이는 24주차부터 관찰되기 시작했고 48주차까지 지속되었음

	평가시점별 MR4.0 비율 애시미닙 vs. IS-TKI	평가시점까지의 MR4.0 비율 애시미닙 vs. IS-TKI
12주	2.99% vs. 1.47%, 군 간 차이 1.49% (95% CI - 1.35, 4.34)	2.99% vs. 1.47%, 군 간 차이 1.49% (95% CI - 1.35, 4.34)
24주	23.38% vs. 9.80%, 군 간 차이 13.66% (95% CI 6.63, 20.68)	23.38% vs. 9.80%, 군 간 차이 13.66% (95% CI 6.63, 20.68)
36주	31.34% vs. 14.71%, 군 간 차이 16.77% (95% CI 8.85, 24.69)	32.84% vs. 15.20%, 군 간 차이 17.78% (95% CI 9.74, 25.81)
48주	38.81% vs. 20.59%, 군 간 차이 18.38% (95% CI 9.96, 26.79)	40.80% vs. 22.06%, 군 간 차이 18.91% (95% CI 10.30, 27.52)

· MR4.0 도달시간: 애시미닙 60.1주(95% CI 48.6, 84.3) vs. IS-TKI NE(95% CI 72.9, NE)

· MR4.0 유지비율

	애시미닙(n=97) vs. IS-TKI(n=55)
반응 소실 비율	3.1%(3/97명) vs. 1.8%(1/55명)
48주 시점에서 유지 비율*	95.3%(95% CI 85.80, 98.50) vs. 97.2%(95% CI 81.90, 99.60)
* K-M	

· 각 평가시점별 또는 평가시점까지의 MR4.5(BCR-ABL1 ratio ≤0.0032%) 비율: 모든 평가시점에서의 MR4.5 비율

은 애시미닙에서 더 높았으며, 임상적으로 의미있는 차이는 24주차부터 관찰되기 시작했고 48주차까지 지속되었음

	평가지점별 MR4.5 비율 애시미닙 vs. IS-TKI	평가지점까지의 MR4.5 비율 애시미닙 vs. IS-TKI
12주	1.00% vs. 0.49%, 군 간 차이 0.51% (95% CI - 1.17, 2.20)	1.00% vs. 0.49%, 군 간 차이 0.51% (95% CI - 1.17, 2.20)
24주	14.43% vs. 5.39%, 군 간 차이 9.11% (95% CI 3.43, 14.80)	14.43% vs. 5.39%, 군 간 차이 9.11% (95% CI 3.43, 14.80)
36주	15.92% vs. 9.31%, 군 간 차이 6.71% (95% CI 0.34, 13.07)	16.92% vs. 10.29%, 군 간 차이 6.73% (95% CI 0.17, 13.28)
48주	16.92% vs. 8.82%, 군 간 차이 8.20% (95% CI 1.78, 14.62)	19.90% vs. 11.76%, 군 간 차이 8.26% (95% CI 1.26, 15.25)

- MR4.5 도달시간: 애시미닙 NE(95% CI 83.3, NE) vs. IS-TKI 96.1주(95% CI 96.1, NE)
- MR4.5 유지비율

	애시미닙(n=56) vs. IS-TKI(n=31)
반응 소실 비율	1.8%(1/56명) vs. 3.2%(1/31명)
48주 시점에서 유지 비율*	97.2%(95% CI 81.90, 99.60) vs. 100.0%(95% CI 100.0, 100.0)
* K-M	

- BCR-ABL1 비율(% IS): 모든 평가지점에서의 BCR-ABL1 비율은 애시미닙에서 더 높았으며, 임상적으로 의미있는 차이는 12주차부터 관찰되기 시작했음
- 완전 혈액학적 반응(CHR): 48주차에 애시미닙 투여군의 94.5%, IS-TKI 투여군의 94.1%에서CHR이 관찰되었으며, 임상적 차이는 없었음. 다만, 8주차 이전에 애시미닙 투여군에서 CHR이 더 빨리 달성되는 경향이 관찰되었음
- 치료 실패까지 시간

	애시미닙 vs. IS-TKI
event* 수(%)	27(13.4%) vs. 64(31.4%)
HR	0.38(95% CI 0.24, 0.60)
event까지 시간 중앙값(연)	NE(95% CI NE, NE) vs. 1.8(95% CI 1.60, NE)
1년 event free %	87.8%(95% CI 82.30, 91.70) vs. 74.3%(95% CI 67.60, 79.80)
K-M	
*ELN 기준에 따른 치료 실패, MMR 손실	

- 무실패 생존기간(FFS): 애시미닙 투여군에서 48주차까지 FFS에 도달할 확률은 IS-TKI 투여군 대비 더 높았음. 무작위배정 이후 48주차까지 추정된 FFS 확률은 애시미닙 투여군(94.5%, 95% CI 90.70, 97.10)이 IS-TKI 투여군(89.5%, 95% CI 84.80, 93.30)에 비해 더 높았음

- 무사건 생존기간(EFS)

	에시미닙(n=201) vs. IS-TKI(n=204)
event* 수(%)	25(12.4%) vs. 50(24.5%)
48주 EFS K-M추정치(%)	91.0%(95% CI 86.50, 94.50) vs. 83.6%(95% CI 78.10, 88.30)
*ELN 기준에 따른 치료 실패, MMR 손실, AE로 인한 시험 중단, AP/BC로의 진행, 사망	

- 무진행 생존율(PFS): 에시미닙 투여군에서 총 5/201명(2.5%), IS-TKI 투여군에서 8/204명(3.9%)의 환자에서 PFS 사건이 발생했음
- OS: 두 투여군 모두 치료 중 사망(치료 종료 후 최대 30일)은 발생하지 않았음. 에시미닙 투여군에서 총 2/201명(1.0%), IS-TKI 투여군에서 3/204명(1.5%)의 참가자가 연구 도중 사망했음

### 3) 탐색적 평가변수

- 베이스라인 후 약물 투여에 의한 BCR-ABL1 유전자 변이: 총 8명(4.0%)의 에시미닙 투여군에서 BCR-ABL1 유전자 변이가 관찰되었으며 특히 A337T/V가 빈번하게 나타났음
- \* 시험 종료 후 유전자 변이와 반응률 간 관련성에 대한 추가 분석이 수행될 예정임

## ③ 안전성 평가 결과

### 1) 이상반응 개요

- 약물 관련 AE(ADR)는 에시미닙군에서 75.0%, IS-TKI군에서 89.6%, 3등급 이상 ADR(에시미닙 vs. IS-TKI)은 25.5% vs. 37.8%, 약물 관련 SAE는 4.0% vs. 5.0%, 치료 중단을 초래한 AE는 4.5% vs. 10.4%로 전반적 AE는 IS-TKI군에서 발생빈도가 더 높았음. 전체 에시미닙 안전성 폴에서 보고된 전체 AE 및 약물 관련 AE의 발생률은 각각 95.1%와 78.1%였음. SAE 발생률은 27.3%, 치료 중단을 초래한 AE는 8.5%, 용량조정/중단으로 이어진 AE는 42.3%, 추가 치료가 필요한 AE는 79.7%였음

### 2) 가장 흔한 AE(≥10%)

- 에시미닙 - COVID-19(17.5%), 설사(15.5%), 호중구 수 감소(14.5%), 혈소판 수 감소(14.5%), 피로(14.0%), 두통(13.5%), 혈소판감소증(13.5%), 근육통(13.0%), 발진(13.0%), 빈혈(11.5%), 리파아제 증가(11.5%), 백혈구 수 감소(11.0%), 호중구감소증(10.5%)
- 에시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 낮은 AE - 설사, 빈혈, 오심, ALT 증가, AST 증가, 근육 경련
- 에시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 높은 AE - 없음

### 3) 3등급 이상 AE(≥2%)

- 에시미닙 - 혈소판감소증(8.0%), 호중구 수 감소(5.5%), 혈소판 수 감소(5.0%), 호중구감소증(4.5%), 고혈압(4.0%), 리파아제 증가(3.0%), ALT 증가(2.0%), 혈중 크레아틴 인산효소 증가(2.0%), 림프구 수 감소(2.0%)
- 에시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 낮은 3등급 이상 AE - 호중구감소증 등
- 에시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 높은 3등급 이상 AE - 없음

### 4) 약물이상반응(ADR)

- 전체 등급: 애시미닙 vs. IS-TKI 75.0% vs. 89.6%
- ≥ 3등급: 애시미닙 vs. IS-TKI 32.1% vs. 52.6%
- 애시미닙에서 5% 이상 보고된 ADR - 혈소판감소증(13.5%), 호중구감소증(10.0%), 빈혈(8.0%), 백혈구감소증(8.0%)
- 애시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 낮은 ADR - 빈혈, 설사, 오심, AST 증가, ALT 증가, 구토, 근육경련, 눈 주위 부종, 안면 부종, 말초 부종
- 애시미닙에서 IS-TKI 보다 5% 이상 발생빈도가 높은 ADR - 없음
- 애시미닙에서 3등급 이상 ADR( $\geq 1\%$ ) - 혈소판감소증(8.0%), 호중구감소증(4.5%), 빈혈(1.0%)

#### 5) 사망

- 총 사망 - 애시미닙 2명(1.0%)(1명은 HSCT 후 합병증으로, 1명은 간 및 간염 전이를 동반한 기관지 원발성 암종으로 인함) vs. IS-TKI 3명(1.5%)(3명 모두 이매테닙 투여)
- 치료 중 사망(치료 종료 후 30일 이내)은 두 군 모두에서 발생하지 않았음

#### 6) SAE

- 약물 관련성 무관: 애시미닙 11.0%(22명) vs. IS-TKI 15.9%(32명)
- 약물 관련: 애시미닙 4.0%(8명) vs. IS-TKI 5.0%(10명)
- 애시미닙 SAE - 대장 천공(1.0%), 발열, 복부 통증, 뇌혈관 사고, 혈소판감소증, 담낭염, 열성 호중구감소증, 두통, 췌장염, 급성 췌장염, 불안, 혈중 크레아틴 인산효소 증가, 급성 담낭염, 만성 폐쇄성 폐질환, 위염, 치조골염, 관절염 등(0.5%)
- 애시미닙 약물 관련 SAE - 혈소판감소증, 열성 호중구감소증, 췌장염, 급성 췌장염, 뇌혈관 사고, 복부 통증, 치조골염, 불안, 위염, 두통, 리파아제 증가, 신경통, 발열 및 자살 충동(0.5%)

#### 7) 치료 중단(discontinuation) 유도 AE

- 치료 중단을 유도한 가장 흔한 AE는 리파아제 상승(1.5%), 혈소판감소증(1.0%) 등이었음

#### 8) 투여 일시 중단 유도 AE

- 투여 일시 중단을 유도한 가장 흔한 AE는 혈소판감소증(혈소판 수 감소 포함), 호중구감소증(호중구 수 감소 포함), 피로, 리파아제 상승, 백혈구 수 감소, ALT 증가, 혈중 크레아틴 인산효소 증가 등이었음.

#### 9) 관심대상 이상사례(핵심임상시험 및 CP-CML 환자 대상 시험 통합분석)

- 골수억제, 췌장 독성, 과민증, 간독성, B형 간염 바이러스 재활성화, 생식 독성, GI 독성, 광독성, QTc 연장, 심부전, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 질환 및 CNS 질환, 출혈

GI 독성	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 34.5% vs. IS-TKI 45.3%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 15.5% vs. IS-TKI 33.8%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 1.0%였음</li> <li>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 45.0%, 치료 관련 AE는 23.2%, SAE는 2.5%였음</li> </ul>
골수억제	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 43.0% vs. IS-TKI 57.2%로 애시미닙에서 낮았음</li> </ul>

	<p>음. 치료 관련 AE는 애시미닙 39.5% vs. IS-TKI 52.7%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 1.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 39.4%, 치료 관련 AE는 32.0%, SAE는 1.3%였음</p>
과민증	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 24.0% vs. IS-TKI 41.3%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 16.5% vs. IS-TKI 36.8%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 30.4%, 치료 관련 AE는 18.0%, SAE는 0.9%였음</p>
간 독성(실험실 용어 포함)	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 16.5% vs. IS-TKI 26.9%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 12.5% vs. IS-TKI 22.9%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 20.3%, 치료 관련 AE는 11.2%, SAE는 0.4%였음</p>
간 독성(임상적 사건)	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.5% vs. IS-TKI 2.0%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 2.0%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 1.4%, 치료 관련 AE는 0.4%, SAE는 0.4%였음</p>
급성 췌장염	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 13.0% vs. IS-TKI 15.4%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 9.5% vs. IS-TKI 12.4%, SAE는 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 0.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 20.0%, 치료 관련 AE는 15.3%, SAE는 1.3%였음</p>
췌장 독성	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 1.0%로 두 군에서 유사하였음. 치료 관련 AE는 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 0.5%, SAE는 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 0.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 2.0%, 치료 관련 AE는 2.0%, SAE는 1.1%였음</p>
출혈	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 6.0% vs. IS-TKI 8.5%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 3.0%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 0.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 13.5%, 치료 관련 AE는 3.1%, SAE는 1.4%였음</p>
부종 및 체액 저류	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 3.5% vs. IS-TKI 12.4%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 10.0%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 1.0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 12.9%, 치료 관련 AE는 3.2%, SAE는 1.8%였음</p>
허혈성 심장 및 CNS 질환	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 6.0% vs. IS-TKI 6.5%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 2.5% vs. IS-TKI 3.5%, SAE는 애시미닙 1.0%</p>

	<p>vs. IS-TKI 1.0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 9.9%, 치료 관련 AE는 3.4%, SAE는 3.8%였음</p>
동맥 폐색 사건(AOE)	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 1.0%로 두 군에서 유사하였음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 0.5%, SAE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 0.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 6.7%, 치료 관련 AE는 2.2%, SAE는 3.6%였음</p>
QTc 연장	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.5% vs. IS-TKI 2.0%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 1.0%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0.5%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 4.0%, 치료 관련 AE는 0.5%, SAE는 0.7%였음</p>
심부전	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 0% vs. IS-TKI 2.0%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0.5%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 1.0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 2.5%, 치료 관련 AE는 0.5%, SAE는 1.8%였음</p>
광독성	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.0% vs. IS-TKI 1.0%로 두 군에서 유사하였음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0.5%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 2.7%, 치료 관련 AE는 1.1%, SAE는 0%였음</p>
생식 독성	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 0.5% vs. IS-TKI 1.0%로 애시미닙에서 낮았음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 1.3%, 치료 관련 AE는 0%, SAE는 0%였음</p>
B형 간염 바이러스 재활성화	<p>· 핵심임상시험에서 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%로 두 군에서 유사하였음. 치료 관련 AE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%, SAE는 애시미닙 0% vs. IS-TKI 0%였음</p> <p>· CP-CML 환자 대상 안전성 통합분석에서 전체 AE는 0.2%, 치료 관련 AE는 0%, SAE는 0.2%였음</p>

10) 실험실수치 이상

- 새로 또는 악화된 혈액학적 수치 이상(애시미닙 vs. IS-TKI)
  - : 혈소판수 감소 - 전체 등급 49.5% vs. 55.7%; 3등급 이상 12.5% vs. 10.9%
  - : 호중구수 감소 - 전체 등급 48.5% vs. 63.7%; 3등급 이상 12.5% vs. 19.4%
  - : 헤모글로빈 감소 - 전체 등급 72.0% vs. 87.1%; 3등급 이상 3.0% vs. 6.5%
  - : 림프구수 감소 - 전체 등급 83.5% vs. 90.0%; 3등급 이상 3.0% vs. 10.9%
  - : 백혈구수 감소 - 전체 등급 57.5% vs. 52.5%; 3등급 이상 5.0% vs. 8.3%

- 새로 또는 악화된 생화학적 수치 이상(에시미닙 vs. IS-TKI)
  - : ALT 상승 - 전체 등급 34.0% vs. 44.8%; 3등급 이상 1.5% vs. 5.5%
  - : AST 상승 - 전체 등급 18.5% vs. 32.8%; 3등급 이상 1.0% vs. 1.5%
  - : TG 상승 - 전체 등급 53.0% vs. 53.2%; 3등급 이상 2.0% vs. 1.5%
  - : 리파아제 상승 - 전체 등급 39.5% vs. 46.8%; 3등급 이상 9.5% vs. 9.5%
  - : 보정 칼슘 감소 - 전체 등급 47.0% vs. 75.6%; 3등급 이상 0.5% vs. 2.0%
  - : 크레아티닌 상승 - 전체 등급 17.5% vs. 31.3%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 아밀라아제 상승 - 전체 등급 23.0% vs. 28.9%; 3등급 이상 0.5% vs. 3.5%
  - : 빌리루빈 상승 - 전체 등급 16.0% vs. 18.4%; 3등급 이상 0% vs. 0.5%
  - : 콜레스테롤 상승 - 전체 등급 51.0% vs. 46.8%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 칼륨 감소 - 전체 등급 1.0% vs. 4.5%; 3등급 이상 0% vs. 1.0%
- **(CABL001A2301)** 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받았던 CML-CP 환자를 대상으로 보수티닙과 에시미닙의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정 공개 활성 대조군(보수티닙), 다기관 3상 시험(현재 진행 중)
  - \* update cutoff '23.03.22., f/u 48.8개월(범위 39.6~64.2개월)

### 1) 시험설계

- 공개, 활성대조, 다기관, 무작위배정, 3상
- 에시미닙 40 mg BID vs. 보수티닙 500 mg QD 2:1 무작위배정
- 보수티닙 배정환자 중 치료 실패한 대상자는 마지막 환자 무작위배정 후 96주 내 시험군으로 전환 가능. 치료 종료는 마지막 환자가 에시미닙으로 전환 후 48주까지 투여 후 96주까지 f/u을 치료 종료로 정의

### 2) 목적

- (1차) 48주 시점에서의 주요 분자학적 반응(MMR) 비교
- (주요 2차) 96주 시점에서의 주요 분자학적 반응(MMR) 비교

### 3) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수: FAS군 대상 24주에서의 MMR(Major Molecular Response, BCR-ABL1 ratio(IS)  $\leq 0.1\%$ ) 발생률 (24주 이전 치료 실패 기준에 해당하지 않은 경우에 해당)(중앙값 분석)
- \* 24주 이전에 MMR을 보였으나 24주에서 MMR이 아닌 경우, 24주 이전 어떠한 사유로든 치료 중단한 경우 또는 PCR missing은 실패로 간주. 단, 24주 PCR은 missing이나 16주 및 36주 시점에서 MMR인 경우 24주 MMR로 간주

<치료실패 기준>

- No CHR or >95% Ph+ metaphases at three months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >65% Ph+ metaphases at six months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >35% Ph+ metaphases at 12 months after randomization or thereafter
- Loss of CHR, CCyR or PCyR at any time after randomization
- Detection of new BCR-ABL1 mutations which potentially cause resistance to study treatment at any time after randomization
- Confirmed loss of MMR in 2 consecutive tests
- New clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells: CCA/Ph+: at any time after randomization
- Discontinuation from randomized treatment for any reason

- 주요 2차 평가변수: 96주에서의 MMR 발생률

#### 4) 대상환자

- 주요 선정기준

: 이전 2가지 이상 ATP binding site TKIs(이매티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 라도티닙 또는 포나티닙) 치료에 실패 또는 가장 최근 TKI 치료에 불내약성인 18세 이상 CP-CML(chronic phase chronic myeloid leukemia) 환자

\* 가장 최근 TKI 치료에 불내성인 경우 BCR-ABL1 ratio >0.1%(3개월에서 1%→0.1%로 변경)

: ECOG ≤2, 적절한 간기능, 신기능자, 전해질(K, Ca, Mg)의 정상 또는 치료 시작 전 ~ 첫 투여까지 정상 수치로 보정

- 주요 제외기준

: T315I 또는 V299L 변이가 있는 환자. 이전 AP/BC로 진행 후 CP CML인 경우, 조혈모세포 이식 또는 계획된 자, 심근경색 등을 포함하여 심장 또는 심장탈분근 이상자, 급성 췌장염, 급성 또는 만성 간질환, HIV/HBV/HCV 증 감염자, 중등도 또는 강력한 CYP3A 유도제/억제제 복용자

#### 5) 투여방법

- 애시미닙 40mg bid 공복투여, 보수티닙 500mg qd 식후 투여

- 시험대상자가 투여를 중단하지 않는 한 EOT(마지막 환자의 약물 투여 후 96주 혹은 스위치 애시미닙 마지막 환자의 약물 투여 후 48주)까지 약물 투여

\* 허용 불가능한 독성, 질병 진행, 치료 실패 경험 및/또는 조사자 혹은 시험대상자의 결정

- 애시미닙 감량기준

- 3등급 이상 호중구감소증 또는 혈소판감소증: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 이후 ≤14일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개

- 열성 호중구감소증: 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개

- 모든 혈구감소증 재발: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 동일 용량으로 투여 재개

- 비혈액학적 독성

: 2등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단

: 3등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개

: 4등급 - 영구 중단

- 임상검사

: 혈청 크레아티닌 - ① 2등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여중단, 동일 용량으로 투여 재개, ② 3등급 또는 4등급 - 영구 중단

: 총빌리루빈 상승 - ① > 1.5 - 3.0 x ULN: 투여 중단, ≤1.5 x ULN로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있

을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링. ≤14일 회복 시 동일 용량으로 투여재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ② > 3.0 - 10.0 x ULN\*: 투여 중단, ≤1.5 x ULN로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링. ≤14일 회복 시 동일 용량으로 투여재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개, 총 빌리루빈 수치가 베이스라인으로 회복 또는 4주 이상 안정화될 때까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링(LFT 포함), ③ > 10.0 x ULN\*: 영구 중단, 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링(LFT 포함)

: AST 또는 ALT 상승 - ① > 3.0 - 5.0 x ULN: 용량 유지, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사, ≤ 3.0 - 5.0 x ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, ② > 5.0 - 10.0 x ULN: 용량 유지, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사, ≤3.0 - 5.0 x ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, ≤14일 회복 시 동일 용량으로 투여재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ③ > 10.0 - 20.0 x ULN: 투여 중단. 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사, 베이스라인으로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, 1단계 감량하여 재개, ④ > 20.0 x ULN: 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사, ≤3.0 - 5.0 x ULN로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, 1단계 감량하여 재개(1단계 감량만 허용), > 5 xULN로 재발한 경우 치료 중단

: AST 또는 ALT 상승 및 총빌리루빈 상승 - 담즙정체 없이 총 빌리루빈 >2.0 x ULN을 동반한 AST 또는 ALT >3.0 x ULN, 또는 AST 또는 ALT >2 x 베이스라인 그리고 > 총 빌리루빈 3.0 x ULN: 영구 중단

: 무증상 아밀레이즈 및/또는 리파아제 상승 - ① 1 또는 2등급: 용량 유지, 주 2회 검사, ② 3등급: 1등급 또는 베이스라인으로 회복시까지 투여 중단, ≤7일 회복 시 1단계 감량하여 재개, >7일 회복 시 치료 중단, ③ 4등급: 영구중단

- 고혈압 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개, ② 4등급: 영구 중단
- 췌장염 - ① 2등급: 무증상 방사선학적 췌장염: 회복 시까지 치료 중단, ≤21일 회복시 1단계 감량하여 재개, >21일 치료 중단, ② 3등급: 영구중단
- 설사 - ① 2단계: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 동일 용량으로 투여 재개, 2등급 이상으로 재발 시 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 이후 1단계 감량하여 재개, ② 3등급: 치료 중단, ③ 4등급: 영구 중단
- 발진/과민반응 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, ≤7일 회복 시 1단계 감량하여 재개, >7일 회복 시 치료 중단, ② 4등급: 영구 중단
- 피로/무력증 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, ≤7일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개, >7일 회복 시 1단계 감량하여 재개
- QTcF 연장
  - : QTcF > 500ms 또는 베이스라인부터 QTcF 연장 > 60 ms인 경우 - ECG 검사 수행, QTcF 해소시까지 일시 중단, 비혈액학적 독성의 용량 감량에 따라 투여, 전해질 수치 정상화
  - : QTcF > 500ms 확인 후 - 일시 중단, 전해질 보정, ≤ 480 ms로 회복시까지 모니터링, ≤ 480ms 회복후 감량한 용량으로 투여재개, ECG 모니터링, 감량 후 ≤ 500ms 인 경우 다음 치료 동안 ECG 모니터링, 감량 후 > 500ms인 경우 투여 중단

## 6) 시험 결과

### ① 환자 참여 상태 및 중단

n(%)	자료마감일 20.5.25	자료마감일 21.1.6	자료마감일 23.3.22
------	---------------	--------------	---------------

	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	스위치 애시미닙 (n=24)	애시미닙 (n=156)	보수티닙 (n=76)	스위치 애시미닙 (n=25)
노출 기간 (중앙값)	43.36 (범위 0.1, 129.9)	29.21 (범위 1.0, 117.0)	67.14주 (범위 0.1, 162.1주)	29.71주 (범위 1, 149.3주)		156.00주 (범위 0.1, 256.3)	30.50주 (범위 1.0, 239.3)	44.0주 (범위 10, 182)
<24주	28 (17.9)	27 (35.5)	27 (17.3)	27 (35.5)		27 (17.3)	27 (35.5)	6 (24.0)
24주	128 (82.1)	49 (64.5)	129 (82.7)	49 (64.5)		129 (82.7)	49 (64.5)	19 (76.0)
48주	71 (45.5)	13 (17.1)	105 (67.3)	22 (28.9)		105 (67.3)	22 (28.9)	12 (48.0)
96주	16 (10.3)	5 (6.6)	38 (24.4)	8 (10.5)		88 (56.4)	19 (25.0)	7 (28.0)
지속 투여	97 (61.8)	22 (28.9)	89 (56.7)	17 (22.4)	11 (45.8)	0	0	0
투여 중단	59 (37.6)	54 (71.1)	67 (42.7)	59 (77.6)	13 (54.2)	156 (100.0)	76 (100.0)	17 (68.0)
투여 완료						77 (49.4)	8 (10.5)	8 (32.0)
유효성 부족	33 (21.0)	24 (31.6)	37 (23.6)	27 (35.5)	10 (41.7)	39 (25.0)	28 (36.8)	2 (8.0)
AE	8 (5.1)	16 (21.1)	9 (5.7)	18 (23.7)	2 (8.3)	11 (7.1)	21 (27.6)	1 (4.0)
추적관찰 기간(중앙값)	14.9개월 (범위 5.7~30.3개월)		22.3개월 (범위 13.1~37.7개월)			48.8개월 (범위 39.6~64.2개월)		

## ② 환자 특성

- (대상자) 이전 2가지 이상 TKI 치료에 실패한 CP-CML 환자 애시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명(총 233명)
- (연령 중앙값) 애시미닙 52세(범위 24, 83) vs. 보수티닙 52세(범위 19, 77)
- (성별) 여성 애시미닙 47.8% vs. 보수티닙 59.2%
- (인종) 백신 애시미닙 75.2% vs. 보수티닙 73.7%, 아시아인 애시미닙 14% vs. 보수티닙 14.5%
- (ECOG) 1 애시미닙 17.8% vs. 보수티닙 18.4%, 2 애시미닙 1.3% vs. 보수티닙 0
- (베이스라인에서 MCyR인 경우(by 골수검사)) 애시미닙 28%, 보수티닙 27.6%; IRT 시스템 근거 애시미닙 29.3%, 보수티닙 28.9%로 어느 경우든 두 군 유사
- (이전 치료) 이전 2차 치료 애시미닙 52.2% vs. 보수티닙 39.5%; 이전 3차 치료 애시미닙 47.8% vs. 보수티닙 60.5%
- (이전 TKI 치료에 불내약으로 이전 치료 중단 사례) 애시미닙 37.6% vs. 보수티닙 28.9%
- (이전 치료에 유효성 부족으로 이전 치료 중단 사례) 애시미닙 71.1% vs. 보수티닙 60.5%
- (이전 TKI) 다사티닙, 이매티닙은 두 군에서 유사, 닐로티닙과 포나티닙은 보수티닙에서 높았음
- (BCR-ABL1 변이) BCR-ABL1 변이 중 1가지 이상 변이가 있는 경우 애시미닙 12.7% vs. 보수티닙 13.2%; T315I 가 있는 경우 애시미닙 1.9%(3명) vs. 보수티닙 1.3%(1명), V299L 변이가 있는 경우 보수티닙 1명(1.3%)

## ③ 유효성 평가 결과

- 1) 분석 대상자군 FAS 애시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명(총 233명)
- 2) 1차 유효성 평가변수 \*자료마감일 20.5.25, 21.1.6, 23.3.22 동일
  - 24주 시점에서의 MMR(중앙값): 애시미닙 25.48% vs. 보수티닙 13.16%, 구간 차이 12.2%(95% CI 2.19, 22.30, P 0.029)(자료마감일 20.5.25, 21.1.6, 23.3.22 동일)

3) 2차 유효성 평가변수

- 96주 시점에서의 MMR(중양립): 애시미닙 37.58% vs. 보수티닙 15.79%, 군간 차이 21.74% (95% CI 10.53, 32.95, P 0.001)
- 각 평가시점별 또는 평가시점까지의 MMR 비율

	평가시점별 MMR 비율 애시미닙 vs. 보수티닙	평가시점까지의 MMR 비율 애시미닙 vs. 보수티닙
24주	25.48% vs. 13.16%, 군 간 차이 12.24% (95% CI 2.19, 22.30, p=0.029)	27.39% vs. 14.47%, 군 간 차이 12.85% (95% CI 2.40, 23.29, p=0.027)
96주	37.58% vs. 15.79%, 군 간 차이 21.74% (95% CI 10.53, 32.95, p=0.001)	42.68% vs. 23.68%, 군 간 차이 18.93% (95% CI 6.61, 31.25, p=0.005)
132주	36.94% vs. 10.53%, 군 간 차이 26.33% (95% CI 16.21, 36.45, p=0.000)	44.59% vs. 23.68%, 군 간 차이 20.83% (95% CI 8.49, 33.18, p=0.002)
156주	33.76% vs. 10.53%, 군 간 차이 23.16% (95% CI 13.14, 33.18, p=0.000)	45.22% vs. 23.68%, 군 간 차이 21.47% (95% CI 9.11, 33.82, p=0.001)

- MMR 도달시간(중양립): 애시미닙 16.3주(범위 4, 216) vs. 보수티닙 36.4주(범위 7, 216)
- MMR 유지비율

	애시미닙(n=74) vs. 보수티닙(n=19)
반응 소실 비율	2.7%(2/74명) vs. 5.3%(1/19명)
120주 시점에서 유지 비율*	97.0%(95% CI 88.6, 99.2) vs. 92.9%(95% CI 59.1, 99.0)
* K-M	

- 156주 시점에서의 BCR-ABL1 ratio(% IS)

	애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
≤0.0032%	14 (8.9) vs. 4 (5.3)
>0.0032% - ≤ 0.01%	16 (10.2) vs. 1 (1.3)
>0.01% - ≤ 0.1%	23 (14.6) vs. 3 (3.9)
>0.1% - ≤ 1%	18 (11.5) vs. 2 (2.6)
>1% - ≤ 10%	0
>10%	0
missing	3 (1.9) vs. 0

- 완전 세포유전학적 반응(CCyR 분석세트)

	평가시점별 CCyR 비율 애시미닙 vs. 보수티닙	평가시점까지의 CCyR 비율 애시미닙 vs. 보수티닙
24주	42 (40.78) vs. 15 (24.19), 군 간 차이 17.30% (95% CI 3.62, 30.99, p=0.019)	42 (40.78) vs. 15 (24.19), 군 간 차이 17.30% (95% CI 3.62, 30.99, p=0.019)

96주	41 (39.81) vs. 10 (16.13), 군 간 차이 23.87% (95% CI 10.30, 37.43, p=0.001)	51 (49.51) vs. 22 (35.48), 군 간 차이 14.56% (95% CI - 0.59, 29.70, p=0.065)
120주	37 (35.92) vs. 7 (11.29), 군 간 차이 24.86% (95% CI 12.39, 37.33, p=0.000)	51 (49.51) vs. 22 (35.48), 군 간 차이 14.56% (95% CI - 0.59, 29.70, p=0.065)
144주	35 (33.98) vs. 4 (6.45), 군 간 차이 27.84% (95% CI 16.63, 39.06, p=0.000)	51 (49.51) vs. 22 (35.48), 군 간 차이 14.56% (95% CI - 0.59, 29.70, p=0.065)

- CCyR 도달시간(중앙값): 애시미닙 24.3주(범위 23, 216) vs. 보수티닙 24.3주(범위 12, 53)
- CCyR 유지비율

	애시미닙(n=52) vs. 보수티닙(n=22)
반응 소실 비율	3.8%(2/52명) vs. 9.1%(2/22명)
96주 시점에서 유지 비율*	95.7%(95% CI 83.9, 98.9) vs. 83.6%(95% CI 48.0, 95.7)
* K-M	

- 치료 실패까지 시간

	애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
f/u 중앙값(연)	2.0 vs 0.5
event 수(%)	86(54.8%) vs. 69(90.8%)
HR	0.41(95% CI 0.29, 0.56)
event까지 시간 중앙값(연)	2.4(95% CI 1.0, NE) vs. 0.5(95% CI 0.5, 0.6)
1년 event free %	57.7%(95% CI 49.5, 65.0) vs. 25.0%(95% CI 15.9, 35.1)
3년 event free %	47.4%(95% CI 39.4, 55.0) vs. 10.5%(95% CI 4.9, 18.6)
K-M	

- PFS

	애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
f/u 중앙값(연)	3.0 vs. 1.1
event 수(%)	18(11.5%) vs. 9(11.8%)
event까지 시간 중앙값(연)	NE(95% CI NE, NE) vs. NE(95% CI 3.6, NE)
1년 PFS K-M추정치(%)	96.4%(95% CI 91.5, 98.5) vs. 91.3%(95% CI 79.9, 96.3)
3년 PFS K-M추정치(%)	85.2%(95% CI 76.8, 90.7) vs. 84.0%(95% CI 67.5, 92.6)

- OS

	애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
f/u 중앙값(연)	3.7 vs. 3.6
event 수(%)	14(8.9%) vs. 5(6.6%)
event까지 시간 중앙값(연)	NE(95% CI NE, NE) vs. NE(95% CI NE, NE)

1년 OS K-M추정치(%)	98.0%(95% CI 93.8, 99.3) vs. 98.6%(95% CI 90.3, 99.8)
3년 OS K-M추정치(%)	92.3%(95% CI 86.6, 95.7) vs. 96.8%(95% CI 87.9, 99.2)
5년 OS K-M추정치(%)	87.8%(95% CI 78.7, 93.1) vs. 89.7%(95% CI 76.3, 95.7)

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

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- (CABL001AUS08) 만성기의 만성 골수성 백혈병 환자에서 애시미닙 1차(1st line) 및 2차(2nd line) 단독요법에 대한 2상, 다기관, 공개, 단일군, 용량 증량 연구(ASC2ESCALATE) (자료마감일 '24.0.22.)

#### 1) 연구목적

- 만성기의 만성 골수성 백혈병 성인 환자에서 2L으로 투여 시 애시미닙의 유효성 평가
- 안전성과 내약성 평가

#### 2) 시험설계

- 다기관, 공개, 단일군, 용량 증량 2상 임상시험

#### 3) 환자집단

- 새로 진단받거나(1L cohort) rr CP-CML (2L cohort) 성인 환자
  - 1군: 새로 진단받은 환자
  - 2군: 1L TKI에 경고 또는 치료실패, 불응한 환자

#### 4) 투여방법

- 2군: 애시미닙 80mg qd로 시작. 투여 6개월 후 BCR-ABL1(IS)  $\leq 1\%$ 일 경우 동일 용량으로 투여 지속, 도달하지 못할 경우 200mg qd로 증량하여 투여

#### 5) 시험결과

##### ① 유효성

- 24주 시점에서 MMR - 42.9%(12/28명)
- 24주 시점에서 BCR-ABL1  $\leq 10\%$  - 92.9%(26/28명)
- 24주 시점에서 MR2.0 - 85.7%(24/28명)
- 24주 시점에서 MR4.0 - 25.0%(7/28명)
- 24주 시점에서 MR4.5 - 10.7%(3/28명)

##### ② 안전성

- 노출기간 중앙값: 11.4주(범위 0-66)
- $\geq 3$ 등급 AE: 25.4%(18/71명)
- ADR: 66.2%(47/71명)
- SAE: 2.8%(2/71명)
- 약물 관련 SAE: 1.4%(1/71명)
- 사망: 없음
- AE로 인한 치료 중단: 1.4%(1/71명)
- 가장 흔한 AE: 오심, 고혈압, 구토, 피로, 두통

- (CABL001X2101) 만성 골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 경구용 ABL001에 대한 제1상, 다기관, 공개 시험

#### 1) 연구목적

- 재발 또는 불응성 만성 골수성 백혈병(CP, AP, BP) 또는 Ph+ 급성 림프구성 백혈병 성인 환자에서 최대 내성 용량(MTD), 2상 권장용량(RP2D) 결정
- 안전성과 내약성 평가
- 약동학 평가

#### 2) 시험설계

- 다기관, 공개, 용량 증량, 최초 인체 대상(FIH) 1상 임상시험
- 5개 군으로 구성, 각 군은 용량 증량 파트로 시작

#### 3) 환자집단

- 재발 또는 불응성 CML (CP, AP, BP), Ph+ ALL 성인 환자
  - 1~4군: 이전 2차 이상 치료에 재발 또는 불응 CP 또는 AP CML 또는 이전 1가지 이상 TKI 치료 후 T315I 변이가 있는 CP 또는 AP CML 환자
  - 5군: 이전 1차 이상 치료에 재발 또는 불응 BP CML, ALL

#### 4) 투여방법

- 1군: 에시미닙 단독(CP, AP-CML) 10mg bid로 시작(T315I 변이가 있는 경우 150mg bid로 시작)
- 2군: 에시미닙과 닐로티닙 병용(CP, AP-CML)시 20 또는 40mg bid
- 3군: 에시미닙과 이매티닙 병용(CP, AP-CML)시 40, 60, 80mg bid 또는 40mg bid
- 4군: 에시미닙과 다사티닙 병용(CP, AP-CML)시 80, 160mg qd 또는 40mg bid
- 5군: 에시미닙 단독(BP-CML, ALL) 40mg bid로 시작
- 에시미닙은 bid 또는 qd로 공복투여(단, 이매티닙과 병용시에는 저지방식이에서 복용)

#### 5) 시험결과

##### ① 유효성

- 1군(T315I 변이 無 CP-CML)
  - 전체기간 동안 MMR - 40mg bid 72.0%, 80mg qd 57.1%, 200mg bid 50.0%
  - 24주 시점에서 MMR - 40mg bid 16.0%, 80mg qd 28.6%, 200mg bid 16.7%
  - 48주 시점에서 MMR - 40mg bid 16.0%, 80mg qd 35.7%, 200mg bid 16.7%

##### ② 안전성

- 노출기간 중앙값: 215.4주
- ≥3등급 AE: 67.5%→71.0%
- ADR: 88.0%→89.5%
- SAE: 39.5%→48.0%
- 약물 관련 SAE: 10.5%(21/200명, 3명 추가)
- 사망: 3.0%(8/200명, 2명 추가), 약물 관련성 없음
- AE로 인한 치료 중단: 7.5%(15/200명, 3명 추가)

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '새로 진단된 또는 이전에 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병 (Ph+ CML) 성인 환자의 치료'임
- 신청 질환(새로 진단된 Ph+ CP-CML 성인 환자의 치료)에 대한 안전성 및 유효성 입증자료로서 필라델피아 염색체가 세포유전학적으로 확인된 CP-CML 환자로서 이전에 CML 치료 이력이 없는 환자를 대상으로 에시미닙과 IS-TKI(이매티닙 및 2G TKI)의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정 공개, 활성 대조, 다기관 3상 임상시험이 제출되었음
- naive Ph+ CP-CML 환자 총 405명이 등록되어 에시미닙과 IS-TKI에 1:1 무작위배정(에시미닙 201명 vs. IS-TKI 204명)되었으며 ELTS 점수(낮음 vs. 중간 vs. 높음) 및 무작위배정 전 선택한 TKI(이매티닙 vs. 2G TKI)로 층화되었음. 두 군의 인구학적 특성 및 베이스라인에서의 질환 상태는 유사하였음
- 제출한 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 48주 시점에서의 MMR로, 에시미닙 67.7% vs. IS-TKI 49.0%, 군간 차이 18.88%(95% CI 9.59, 28.17, P <0.001)로 우월성 입증하였으며, 이매티닙 투여군과 비교하였을 때도 일관성 있는 결과가 관찰되었음. ELTS 점수, 성별, 인종 및 연령에 대한 하위분석에서도 에시미닙에서 일관된 개선을 보였음. 베이스라인 이후 CCyR 평가는 의미가 아니었으므로 매우 적은 대상자(2명)가 48주 시점에 CCyR 평가를 수행하였으나 BCR-ABL1 비율  $\leq 1\%$ 을 달성한 환자의 비율은 에시미닙 87.06% vs. IS-TKI 72.55%, 군간 차이 14.78%(95% CI 7.44, 22.12, P <0.001)로 에시미닙군에서 더 높았음
- 2차 평가변수에 있어서도 에시미닙군에서 IS-TKI군 보다 임상적 개선을 보였음
  - 각 시점별 MMR 비율은 12주 이상부터 두 군 차이가 뚜렷하게 증가하였고 MMR 도달시간은 에시미닙군에서 단축되었음
  - 12주 시점에서 BCR-ABL1 비율은 전반적으로 에시미닙군에서 더 깊은 반응을 보였고 MR4.5에 도달한 환자도 에시미닙군에서 높았음. 이는 MMR이 에시미닙군에서 높았던 것과 일관된 결과였음
  - 치료 실패의 event는 IS-TKI군에서 더 높았으며 에시미닙군은 IS-TKI군에 비해 48주 FFS 및 EFS 추정치가 모두 높았음. 자료마감일까지 PFS, OS 중앙값은 두 군 모두 도달하지 않았음
- 아울러, 이전에 한 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CP-CML 성인 환자를 대상으로 한 1상 임상시험 'AUS108'의 예비 유효성 결과 24주 시점의 MMR 비율은 42.9%이었음. 현재 2차 치료제로 승인된 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙 및 보수티닙 임상시험 결과와 비교하였을 때 24주 시점의 MMR 비율은 유사함

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 추적관찰 중앙값은 16.3개월이었으며, 에시미닙군의 노출기간 중앙값은 69.79주였음. 96주 이상 노출된 환자는 4.5%였으며, 86.1%가 투여 중이었음. 투여 중단을 초래한 사유로 유효성 부족이 6.0%로 가장 높았으며 AE로 인한 중단은 5.5%였음. 투여 지속은 에시미닙에서 IS-TKI보다 높았으며 투여 중단율은 IS-TKI에서 높았음. IS-TKI군에서의 투여중단은 29.9%였으며, 유효성 부족이 15.2%, AE가 10.3%였음
- 에시미닙군에서 계획 용량의 90~110%로 투여받은 비중이 더 높았으며 IS-TKI군의 경우  $\leq 75\%$  강도로 투여받은 비중도 에시미닙군 보다 높았음. 이는 용량조절에서도 나타난 양상으로 IS-TKI군에서 용량감량 비중이 에

시미닙군 보다 높았고 AE로 인한 감량 비율이 애시미닙군 보다 높았음. 유효성 부족으로 인한 영구 중단도 IS-TKI군에서 더 높아 전반적 내약성이 애시미닙에서 더 좋았음

- 약물 관련 AE(ADR)는 애시미닙군에서 75.0%, IS-TKI군에서 89.6%, 3등급 이상 ADR(애시미닙 vs. IS-TKI)은 32.1% vs. 52.6%, 약물 관련 SAE는 4.0% vs. 5.0%, 투여 중단을 초래한 AE는 30.0% vs. 46.3%로 전반적 AE는 IS-TKI군에서 발생빈도가 더 높았음
- 3상 임상시험에서의 안전성 개요는 다음과 같음
  - 애시미닙군에서 가장 흔한 AE는 COVID-19(17.5%), 설사(15.5%), 호중구 수 감소(14.5%), 혈소판 수 감소(14.5%), 피로(14.0%), 두통(13.5%), 혈소판감소증(13.5%), 근육통(13.0%), 발진(13.0%), 빈혈(11.5%), 리파아제 증가(11.5%), 백혈구 수 감소(11.0%) 및 호중구감소증(10.5%)이었으며 애시미닙군에서 IS-TKI군보다 발생빈도가 높은 AE로는 없었음. IS-TKI군에서 발생빈도가 더 높았던 AE는 설사, 빈혈, 오심, ALT 증가, AST 증가, 근육 경련였음
  - 애시미닙군에서 3등급 이상 사례로는 혈소판감소증(8.0%), 호중구 수 감소(5.5%), 혈소판 수 감소(5.0%), 호중구감소증(4.5%), 고혈압(4.0%), 리파아제 증가(3.0%), ALT 증가(2.0%), 혈중 크레아틴 인산효소 증가(2.0%) 및 림프구 수 감소(2.0%)이었으며, 애시미닙군에서 IS-TKI군 보다 발생빈도가 높은 3등급 이상 AE로는 없었음
  - 약물이상반응은 전체 등급: 애시미닙 vs. IS-TKI 75.0% vs. 89.6%, 3등급 이상 애시미닙 vs. IS-TKI 32.1% vs. 52.6%으로 IS-TKI군에서 더 높았으며 애시미닙군에서 가장 흔한 ADR로는 혈소판감소증(13.5%), 호중구감소증(10.0%), 빈혈(8.0%), 백혈구감소증(8.0%)이 있었음. 애시미닙군에서 3등급 이상 ADR은 혈소판감소증(8.0%), 호중구감소증(4.5%), 빈혈(1.0%)이었음
  - 총 사망례는 애시미닙군에서 2명, IS-TKI군에서 3명이었고 애시미닙군에서 치료 관련 사망례는 없었음
  - SAE는 총 애시미닙 11.0%(22명) vs. IS-TKI 15.9%(32명), 이 중 약물 관련 SAE는 애시미닙 4.0%(8명) vs. IS-TKI 5.0%(10명)에서 보고되었음. 애시미닙군에서 약물 관련 SAE는 혈소판감소증, 열성 호중구감소증, 췌장염, 급성 췌장염, 뇌혈관 사고, 복부 통증, 치조골염, 불안, 위염, 두통, 리파아제 증가, 신경통, 발열 및 자살 충동 각 1건씩 단일 사례로 있었음
  - 새로운 또는 악화된 실험실 수치 이상 중 애시미닙군에서 발생빈도가 더 높은 혈액학적 수치 이상은 없었음. 생화학수치 이상에서는 콜레스테롤 상승이 있었으나 모두 1~2등급이었음
- 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 애시미닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 GI 독성, 골수억제, 과민증, 간독성, 췌장 독성, 과민증, 간독성, 급성 췌장염, 출혈, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 및 CNS 질환, 동맥 폐색 사건, QTc 연장, 심부전, 광독성, 생식 독성, B형 간염 바이러스 재활성화를 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였으며 모두 애시미닙군에서 낮거나 두 군에서 유사하였음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 현재 국제 치료 가이드라인(ELN 2020 및 NCCN 2024)에서는 1차에서 사용된 TKI로 최적의 반응을 얻지 못하거나 내성, 불내성 및/또는 치료 관련 합병증이 발생한 환자의 경우 대체 TKI 치료로 전환할 것을 권장함. 1차에서 이매티닙으로 치료받은 환자의 경우 2차에서 2G TKI를 사용하며, 1차에서 2G TKI로 치료받은 환자의 경우 대체 2G TKI를 사용할 것을 권장함. 그러나 2G TKI 옵션이 모두 소진되었거나 동반 질환으로 인해 2G TKI를 사용할 수 없는 경우, 이후 차수에서 이매티닙을 사용하는 경우도 의료 현장에서 볼 수 있음(Mauro et al., 2023). CML의 치료 순서는 환자에게 매우 맞춤형되어 있으며 이매티닙 또는 2G TKI 중 치료 차수에 관계없이 사용됨
- 환자가 최적의 효과를 얻지 못하거나 1L 치료에 내성 또는 불내성을 보이는 환자의 경우, TKI를 순차적으로

사용해야 하며 반응을 저하 및 질병 진행의 위험이 증가함. 또한, 교차 내성으로 인해 이전 TKI에서 발생한 AE이 재발하는 경향이 있기 때문에 첫 번째 TKI에 불내성이 있는 환자에게는 ATP 결합 부위 TKI를 순차적으로 사용하는 것이 어려움. 잦은 치료 전환과 여러 순차적 TKI에 대한 노출은 이후 CML 치료차수에서 이러한 환자의 전체 생존을 악화와 관련이 있는 것으로 알려져 있음(Cortes, Lang 2021)

- 기존의 CML 치료제에도 불구하고 Ph+ CP-CML은 여전히 생명을 위협하는 심각한 질환이며 현재 사용가능한 치료제에 비해 유익성 대비 위험성을 개선하고 표적외 효과를 제한하는 특정 작용기전을 가진 더 강력하고 새로운 치료 옵션에 대한 요구가 높음
- 애시미닙은 핵심임상시험에서 새로 진단된 Ph+ CP-CML 환자에서 48주 시점에 MMR 67.7%를 보이며 임상적 유효성을 보였음
- 애시미닙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 COVID-19, 설사, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 피로, 두통, 혈소판감소증, 근육통, 발진, 빈혈, 리파아제 증가, 백혈구 수 감소, 호중구감소증 등이었으며 이전의 임상들에서 확인된 애시미닙의 안전성 프로파일과 일치하였음

## 6.6. 가교자료

- 동 규정 [별표 6]에 따라 희귀의약품 지정이 해제된 품목은 가교자료 제출 대상 아님

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 새로운 적응증(새로 진단된 Ph+ CP-CML 성인 환자의 치료)에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 'CABL001J12301(3상)' 결과를 제출하였음
  - 동 시험은 필라델피아 염색체가 세포유전학적으로 확인된 CP-CML 환자로서 이전에 CML 치료 이력이 없는 환자를 대상으로 애시미닙과 IS-TKI(이매티닙 및 2G TKI)의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조, 다기관 3상 임상시험임
    - \* 층화 : ELTS (낮음 vs. 중간 vs. 높음), 무작위배정 전 선택한 TKI (이매티닙 vs. 2G TKI)
  - **(유효성)** 1차 유효성 평가변수는 48주 시점에서의 MMR로, 애시미닙 67.7% vs. IS-TKI 49.0%, 군간 차이 18.88%(95% CI 9.59, 28.17, P <0.001)로 우월성을 입증하였으며 이매티닙 투여군과 비교하였을 때도 일관성 있는 결과가 관찰되었음. naive 환자에게 이매티닙을 투여하였을 때 관찰된 48주 시점의 MMR 비율은 닐로티닙(ENESTnd, 닐로티닙 44% vs 이매티닙 22%), 다사티닙(DASISION, 다사티닙 46% vs 이매티닙 28%) 및 보수티닙(BFORE, 보수티닙 46% vs 이매티닙 34%) 임상시험에서 관찰된 수치와 유사함. ELTS 점수, 성별, 인종 및 연령에 대한 하위분석에서도 애시미닙에서 일관된 개선을 보였음. 2G TKI 투여군과 비교하였을 때 48주 시점에서의 MMR은 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 1차 목적인 이매티닙 투여군 혹은 전체 IS-TKI 투여군 대비 우월성을 입증하였고 2G TKI가 이매티닙 대비 우월성 입증에 근거로 허가되었음을 고려하였을 때 이는 수용 가능함
    - 베이스라인 이후 CCyR 평가는 의무가 아니었으므로 매우 적은 대상자(2명)가 48주 시점에 CCyR 평가를 수행하였으나 BCR-ABL1 비율 ≤1%를 달성한 환자의 비율은 애시미닙 87.06% vs. IS-TKI 72.55%, 군간 차이 14.78%(95% CI 7.44, 22.12, P <0.001)로 애시미닙군에서 더 높았음
  - **(안전성)** 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 애시미닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AEs는 애시미닙 대비 IS-TKI에서 더 높았음. naive Ph+ CP-CML 환자 대상으로 애시미닙을 투여하였을 때 가장 흔한 AE(≥10%)는 COVID-19, 설사, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 피로, 두통, 혈소판감소증, 근육통, 발진, 빈혈, 리파아제 증가, 백혈구 수 감소, 호중구감소증 등이었으며 가장 흔한

ADR( $\geq 5\%$ )은 혈소관감소증, 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증 등이었음. 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 애시미닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 GI 독성, 골수억제, 과민증, 간독성, 췌장 독성, 과민증, 간독성, 급성 췌장염, 출혈, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 및 CNS 질환, 동맥 폐색 사건, QTc 연장, 심부전, 광독성, 생식 독성, B형 간염 바이러스 재활성화를 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행 하였으며 모두 애시미닙 투여군에서 낮거나 두 군에서 유사하였음

- 애시미닙의 긍정적인 유익성-위험성 프로파일은 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료받은(3L) Ph+ CP-CML 환자를 대상으로 한 A2301 임상에서 확립되었으며, 새로 진단받은(1L) 환자를 대상으로 한 J12301 임상에서도 일 관되었으며. 치료 차수에 관계없이 유사한 CML 질병 과정과 예측 모델링 및 AUS08 임상 결과 2L으로 애시미 닙 투여하였을 때 MMR 비율을 고려하면 이전에 1가지 이상의 TKI로 치료받은(2L) 환자를 대상으로 한 유익 성-위험성 프로파일도 긍정적일 것으로 예상됨

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- US FDA 허가

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

만성골수성백혈병 치료제 (TKI)							
구분	1세대 TKI	2세대 TKI		3세대 TKI	4세대 TKI	2세대 TKI	
품명	글리벡(이매티닙염산염)	스프라이셀정 (다사티닙)	타시그나캡슐 (닐로티닙염산염)	슈펙트캡슐 (라도티닙염산염)	아이클루루시그정 (포나티닙염산염)	셈블릭스정 (애시미닙)	보솔리프정 (보수티닙)
허가	2006.11.30.	2007.1.25.	2007.10.26.	2012.01.05.	2017.6.26.	2022.06.09.	2023.01.12.
효능 효과	1. 만성골수성백혈병 (Chronic Myeloid Leukemia; CML) - 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병 성인 및 소아 환자에서의 이 약의 효과는 만성골수성백혈병 성인 환자에서의	1) 새로이 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 성인환자의 치료. 이 약의 효과는 세포학적 반응률과 주요분자학적 반응률에 근거한다. 2) 이매티닙을 포함한 선행요법에	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	새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요분자유전학적, 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.	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,	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 유효성은 주요 분자학적 반응률과 세포유전학적 반응률을 근거로 하고	이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염 색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기,

<p>경우 전반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률 (progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.</p>	<p>저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인환자의 치료.</p> <p>4) &lt;소아, 생략&gt;</p>	<p>선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인 환자의 치료.</p> <p>이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응률을 근거로 하고 있다.</p> <p>3. &lt;소아, 생략&gt;</p>		<p>급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.</p>	<p>있다.</p>	<p>가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML)</p>
--	---	---	--	--	------------	--

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2022.6.9. (변경 2025.2.)
제품명	셈블릭스정20,40밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V2.2, 2024.09.20.
주성분 및 함량	애시미닙으로서 20, 40mg		
효능·효과	<p>1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응을 근거로 하고 있다.</p> <p>2. 이전에 치료받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응과 세포유전학적 반응을 근거로 하고 있다.</p>		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	추가적인 의약품 감시 활동	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
·급성 췌장염(단독 췌장 효소 증가 포함) ·골수 억제 ·QTc 연장	·시판 후 조사 ·임상시험의 데이터 평가	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
·간독성	·시판 후 조사 ·임상시험의 데이터 평가	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
·B형 간염 바이러스 감염 재활성화	·시판 후 조사 ·임상시험의 데이터 평가	
·생식 독성 ·과민증	·시판 후 조사	

### 3. 중요한 부족정보

·장기 안전성	·시판 후 조사 ·임상시험의 데이터 평가	-
·간장애 환자에서의 사용 ·신장애 환자에서의 사용	·시판 후 조사 ·임상시험의 데이터 평가	·첨부분서

- \* 첨부분서, 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)