아이클루시그정 15, 45 밀리그램 (한국오츠카제약(주))

가. 약제 정보

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td>심의대상 구분</td><td>결정신청</td></tr>
<tr><td>주성분 함량</td><td>1정 중 포나티닙으로서 15mg, 45mg</td></tr>
<tr><td>제형 및 성상</td><td>흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅 정제</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>1. 권장 용량
권장 시작 용량은 1일 1회 45 mg 이다. 주요 세포유전학적 반응에 도달한 만성기 CML 및 가속기 CML 환자에 대해 이 약의 감량을 고려해야 한다.
3개월 (90일)까지 반응이 없다면, 이 약의 중단을 고려해야 한다.
이 약은 음식물에 상관없이 복용할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

2. 골수억제에 대한 용량 조절
백혈병과 연관성이 없는 호중구 감소증 (ANC* < 1.0 x 109/L) 및 혈소판 감소증 (혈소판 수 <50 x 109/L)에 대한 용량 조절 제안을 표 1에 요약하였다.
표 1: 골수억제에 대한 용량 조절 제안
<table>
<tr><td rowspan="3">ANC* < 1 x 109/L
또는
혈소판 수 < 50 x 109/L</td><td>첫번째 발생:
• 이 약의 투여를 일시 중지하고 ANC ≥ 1.5 x 109/L 및 혈소판 수 ≥ 75 x 109/L로 회복된 후 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>두번째 발생:
• 이 약의 투여를 일시 중지하고 ANC ≥ 1.5 x 109/L 및 혈소판 수 ≥ 75 x 109/L로 회복된 후 30 mg으로 투여 재개한다.</td></tr>
<tr><td>세번째 발생:
• 이 약의 투여를 일시 중지하고 ANC ≥ 1.5 x 109/L 및 혈소판 수 ≥ 75 x 109/L로 회복된 후 15mg으로 투여 재개한다.</td></tr>
</table>
*ANC = absolute neutrophil count</td></tr>
</table>

3. 비-혈액학적 약물이상반응에 대한 용량 조절
중대한 비-혈액학적 약물이상반응이 발생할 경우, 용량을 조절하거나 치료를 일시 중단한다. 동맥 또는 정맥 폐쇄성 약물이상반응이 있는 환자에서는, 잠재적인 유익성이 재발성 동맥 또는 정맥 폐쇄의 위해성을 상회하고 환자에게 다른 치료 선택이 없는 경우 외에는, 이 약의 투여를 재개하지 않는다. 동맥 또는 정맥 폐쇄 이외의 중대한 약물이상반응의 경우, 중대한 약물이상반응이 해소되거나 치료 재개의 잠재적인 유익성이 위해성을 상회하는 것으로 판단될 때까지 이 약의 투여를 재개하지 않는다.

1) 간 독성
간 독성에 대한 권장 용량 조절은 표 2에 요약하였다.
표 2: 간 독성에 대한 권장 용량 조절

간 아미노전이효소 > 3 x ULN* (2 등급 이상)	45 mg에서 발생 시: • 이 약의 투여를 일시 중지하고 간 기능을 모니터링 한다. • 1등급 (< 3 × ULN) 이하로 회복된 후 30 mg으로 투여 재개한다. 30 mg에서 발생 시: • 이 약의 투여를 일시 중지하고 1등급 (< 3 × ULN) 이하로 회복된 후 15 mg으로 투여 재개한다. 15 mg에서 발생 시: • 투여를 중단해야 한다.
AST 또는 ALT ≥ 3 x ULN 동시에 빌리루빈 > 2 x ULN 이며 알칼린포스파타제 < 2 x ULN	투여를 중단해야 한다.

* ULN = Upper Limit of Normal

2) 췌장염 및 리파아제 상승
췌장 약물이상반응에 대한 권장 용량 조절은 표 3에 요약하였다.
표 3: 췌장염 및 리파아제 상승에 대한 권장 용량 조절

무증상의 1 등급 또는 2 등급의 리파아제 상승	이 약의 투여를 일시 중지하거나 감량을 고려해야 한다.
무증상의 3 등급 또	45 mg에서 발생 시:

는 4등급의 리파아제 상승 (> 2 x ULN*) 또는 방사선 소견이 있는 무증상 췌장염 (2 등급의 췌장염)	• 이 약의 투여를 일시 중지하고 1 등급 이하로 (< 1.5 x ULN) 회복된 후 30 mg으로 투여 재개한다. 30 mg에서 발생 시: • 이 약의 투여를 일시 중지하고 1 등급 이하로 회복된 후 15 mg으로 투여 재개한다. 15 mg에서 발생 시: • 투여를 중단해야 한다.
증상을 보이는 3 등급의 췌장염	45 mg에서 발생 시: • 이 약의 투여를 일시 중지하고 증상이 완전히 해소되고 리파아제가 1 등급 이하로 회복된 후 30 mg으로 투여 재개한다. 30 mg에서 발생 시: • 이 약의 투여를 일시 중지하고 증상이 완전히 해소되고 리파아제가 1 등급 이하로 회복된 후 15 mg으로 투여 재개한다. 15 mg에서 발생 시: • 투여를 중단해야 한다.
4 등급의 췌장염	투여를 중단해야 한다.

* ULN = Upper Limit of Normal

4. 강력한 CYP3A 억제제와 병용할 경우의 용량 조절
이 약을 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여할 경우에는 권장 용량을 1일 1회 30 mg으로 감량해야 한다.

5. 간장애 환자에게 사용할 경우의 용량 조절
간장애 (Child-Pugh A, B, 또는 C) 환자에서 권장 시작 용량은 1일 1회 30 mg이다.

의약품 분류	421 (항악성종양제): 전문의약품
품목허가일	2017.06.26

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

① 만성 골수성 백혈병(CML)[1)2)3)4)5)]

○ 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)은 9번 염색체와 22번 염색체의 전좌에 의한 필라델피아 염색체의 비정상적 유전자(9번 염색체의 ABL 유전자와 22번 염색체의 BCR 유전자)의 생산물인 BCR-ABL tyrosine kinase가 백혈구 생성 신호를 보내 혈액세포가 비정상적으로 과다하게 증식함.

○ CML은 일반적으로 만성기(chronic phase), 가속기(accelerated phase), 급성기(blast phase)의 3단계로 진행되며, 질병의 단계가 진행될수록 생존기간이 짧지만, 대부분의 환자는 만성기로 진단되고 있음.

○ 치료에 대한 반응은 혈액학적(hematologic response, HR), 세포유전학적(cytogenetic response), 분자적 반응(molecular response, MR)으로 분류함.

○ 만성 골수성 백혈병의 증상은 적혈구의 감소로 인한 피로감, 체중감소, 발열, 야간발한, 비장비대로 인한 좌측 상복부의 불편함 등이 있음.

② 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ALL)[6)]

○ 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 림프구에서 시작되고 매우 빨리 진행됨. 유전자 검사를 통해 필라델피아 염색체가 발견되면 필라델피아 염색체 양성 ALL(Ph+ALL)로 분류되며 필라델피아 음성 ALL보다 예후가 불량함.

○ 필라델피아 염색체 양성 ALL은 소아 ALL환자의 3%에서 발생하고, 성인 ALL환자의 약 25%를 차지함.[7)]

---

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Tenth Edition, 2015

2) Williams Hematology 9e, 2016

3) MD Anderson Manual of medical oncology 3e, 2016

4) Harrison's Manual of Medicine, 19e (2016)

5) Harrison's principles of Internal Medicine, 19e (2015)

6) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e(2016)

7) Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. NEngl J Med 2004;350:1535-1548

(2) 약제 특성

○ 신청품은 pan-BCR-ABL tyrosine kinase 활성을 억제하는 3세대 tyrosine kinase inhibitor 계열약제임.

○ Tyrosine kinase 억제제 돌연변이의 15-20%를 차지하는 T315I 돌연변이(threonine이 isoleucine으로 전환되는 돌연변이)는 주로 threonine에 작용하여 약효를 발휘하는 기존 2세대 tyrosine kinase 억제제(dasatinib, nilotinib, radotinib)는 효과가 없음. Ponatinib은 isoleucine에도 작용이 가능하여, T315I 돌연변이에 효과적인 약제임.[8)]

○ 신청품은 imatinib과 비교하여 BCR-ABL을 500배 강력하게 억제하고 T315I 돌연변이를 억제하는 유일한 약제임.[9)10)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[11)12)13)14)]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[15)16)17)18)]에서 다른 TKI로 치료되지 않는 CML, Ph+ALL 또는 T315I 양성 CML, Ph+ALL 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음.

① 만성 골수성 백혈병(CML)

<NCCN Guideline : Chronic Myeloid Leukemia>[19)]

○ Treatment options based on BCR-ABL1 mutation profile

- Ponatinib은 다른 TKI가 적절하지 않거나 T315I muatation이 있는 경우 투여가능하며, T315I 돌연변이가 있는 경우 ponatinib, omacetaxine,

---

8) Kimberly E Price, Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia, Onco Targets Ther. 2013; 6: 1111-1118.

9) O Hare T, AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. 2009Nov6;16(5):401-12.

10) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2016, 3rd Edition

11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition

12) Drug Facts and Comparisons, 2017

13) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2016, 3rd Edition

14) Harrison's Manual of Medicine, 2016, 19th Edition

15) NCCN clinical practice guidelines in oncology version 2. 2018 : Chronic Myeloid Leukemia

16) NCCN clinical practice guidelines in oncology v5. 2017 : Acute Lymphoblastic Leukemia

17) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv41-iv51, 2017

18) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 5): iv69-iv82, 2016

19) NCCN clinical practice guidelines in oncology v2. 2018 : Chronic Myeloid Leukemia

allogenic HCT, 임상시험 참여를 category 2A로 권고하고 있음.

TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

Mutation	Treatment Recommendation[j]
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib,[k] Omacetaxine,[l] allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial

[j]Patients with disease that is resistant to primary treatment with imatinib should be treated with nilotinib, dasatinib, or bosutinib in the second-line setting. Patients with disease that is resistant to primary treatment with nilotinib or dasatinib could be treated with an alternate TKI (other than imatinib) in the second-line setting.
[k]Ponatinib is a treatment option for patients with a T315I mutation or for patients for whom no other TKI is indicated
[l]Omacetaxine is a treatment option for patients with disease that is resistant and/or intolerant to 2 or more TKIs.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CML-5

Version 2.2018, 10/19/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

<ESMO Guideline : Chronic Myeloid Leukemia>[20)]

○ Treatment options for chronic phase CML patients

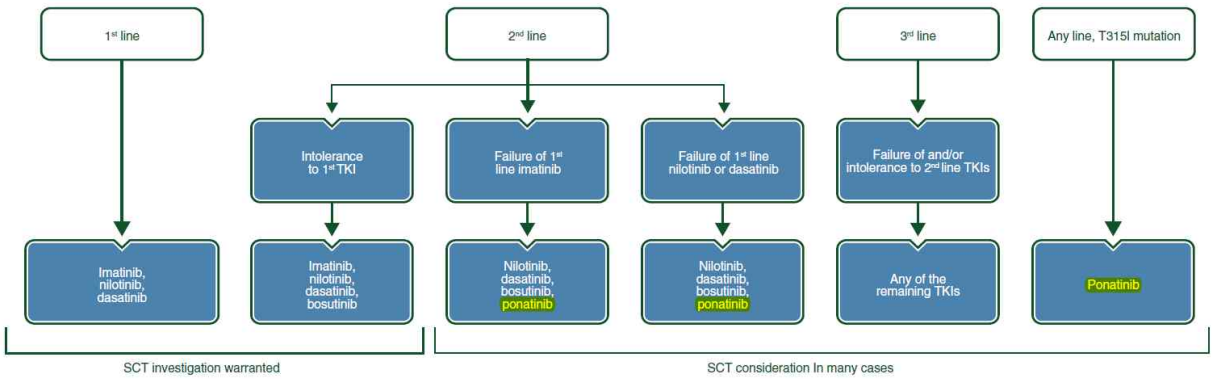


Figure 1. Treatment options for chronic phase CML patients.
CML, chronic myeloid leukaemia; SCT, stem cell transplantation; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- 투여단계 1차 TKIs (imatinib, nilotinib, dasatinib)에 실패한 경우 ponatinib을 권고하며(V, A), ponatinib은 다른 TKI에 부적절하거나 T315I mutation이 확인된 경우 적응증에 해당됨.

○ First-line management of chronic phase CML

- 만성기 CML의 1차 치료로 imatinib, dasatinib, nilotinib 사용 가능

○ Management of resistant and refractory disease

- 1차 치료 실패 시 BCR-ABL1 돌연변이 검사를 통해 2차 약제 선택
- 돌연변이 검사는 1차 치료로 imatinib, dasatinib, nilotinib을 사용하여 실패한 만성기 CML 환자 또는 가속기, 급성기 CML로 진단된 환자에게 시행.
- Ponatinib은 T315I 돌연변이가 있는 경우나 다른 TKI로 치료되지 않는 경우 사용

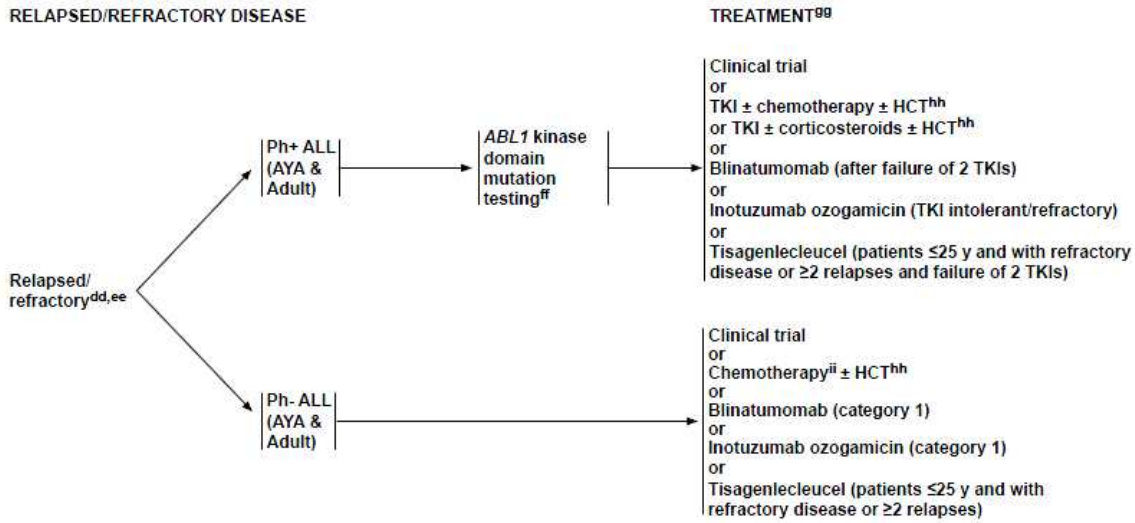
20) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv41-iv51, 2017

- 동종 조혈모세포 이식은 2개 이상의 TKI 사용 이후 실패한 만성기 CML 환자 또는 T315I 돌연변이 양성 환자에게 ponatinib 사용 이후 권장. 급성기, 가속기 CML 환자에게는 동종 조혈모세포 이식이 중요한 치료법이 될 수 있으나, 이식이 불가능한 환자에게는 TKI 단독치료 또는 항암치료 동반 TKI 치료를 시행함.

② 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ALL)

<NCCN Guideline: Acute Lymphoblastic Leukemia>[21)]

○ Relapse/Refractory disease, Treatment



- 초기 완전 관해 이후 재발성/불응성인 Ph+ALL환자는 돌연변이 검사를 통해 가장 적합한 tyrosine kinase 억제제를 선택하여 다른 항암요법, corticosteroid 또는 동종 조혈모세포 이식과의 조합, blinatumomab (2개 이상의 tyrosine kinase 억제제에 실패한 경우), inotuzumab, ozogamicin, tisagenlecleucel 등을 권고하고 있음.
- 이 중 국내 급여기준에 적합한 치료법은 TKI, 항암요법, 동종조혈모세포이식과의 조합임.

21) NCCN clinical practice guidelines in oncology v5. 2017 : Acute Lymphoblastic Leukemia

○ Treatment options based on BCR-ABL1 mutation profile

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (3 of 6)

REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY ALL[a,g]

Ph-positive ALL:
- Dasatinib[27,28]
- Imatinib[29]
- Ponatinib[30,h]
- Nilotinib[31]
- Bosutinib[32]
- Blinatumomab (for B-ALL) (after failure of 2 TKIs)[33,i]
- Inotuzumab ozogamicin (for B-ALL) (TKI intolerant/refractory)[34,j]
- The TKIs noted above may also be used in combination with any of the induction regimens noted on ALL-D 1 of 6 that were not previously given.
- Tisagenlecleucel (for B-ALL) (patients ≤25 y and with refractory disease or ≥2 relapses and failure of 2 TKIs)[35,k]
- MOpAD regimen (category 2B): methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease and TKI.[36]
- The regimens listed on ALL-D 4 of 6 for Ph-negative ALL may be considered for Ph-positive ALL refractory to TKIs.

TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

Mutation	Treatment Recommendation
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib

- 초기 완전 관해 이후 재발성/불응성인 경우 BCR-ABL1 돌연변이 검사를 하여 돌연변이에 적합한 tyrosine kinase 억제제를 선택하여 치료하는데, T315I를 치료할 수 있는 약제는 ponatinib임.

- Ponatinib은 심각한 심혈관 독성의 부작용으로 인해 다른 tyrosine kinase 억제제가 부적절하거나 T315I 돌연변이가 확인된 Ph+ALL에 사용가능하도록 FDA에 허가받음.

- Tyrosine kinase 억제제로 치료되지 않는 경우 재발성/불응성 Ph-ALL에 쓰는 약제를 고려할 수 있음. 이 중 Ph+ALL 국내 급여기준에 적합한 치료법은 hyper-CVAD임.

REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY ALL[a,g]

Ph-negative ALL:
- Blinatumomab (for B-ALL) (category 1)[37,i]
- Inotuzumab ozogamicin (for B-ALL) (category 1)[34,j]
- Cytarabine-containing regimens[38]
- Alkylator combination regimens[39]
- Nelarabine (for T-ALL)[40]
- Augmented hyper-CVAD: hyper-fractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, and pegaspargase; alternating with high-dose methotrexate and cytarabine[41]
- Vincristine sulfate liposome injection (VSLI)[42,43]
- Clofarabine-containing regimens (for B-ALL)[44,45]
- MOpAD regimen: methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease.[36]
- Tisagenlecleucel (for B-ALL) (patients ≤25 y and with refractory disease or ≥2 relapses)[35,k]

<ESMO Guideline : Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients>[22)]

○ Targeted therapies - tyrosine kinase inhibitors in Ph+ALL

- 1차 치료로 항암화학요법과 함께 imatinib을 투여하고, 치료 실패 시, BCR-ABL1 돌연변이 검사 결과에 따라 nilotinib, dasatinib, ponatinib을 투여함. ponatinib은 심혈관 독성이 크지만, T315I 돌연변이에 효과를 보이는 유일한 3세대 tyrosine kinase 억제제임.

22) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 5): iv69-iv82, 2016

Table 4. Recommendations for TKI/chemotherapy combinations in adults with Ph+ ALL

	Recommendation
Adults with Ph+ ALL should be treated front line with a combination of imatinib or second-generation TKI and chemotherapy.	Mandatory
Reduced-intensity chemotherapy may be used in combination with TKI during the first treatment cycles, to minimise early toxicity and mortality.	Recommended
TKI should be administered as continuously as possible, with respect to haematological tolerance.	Recommended
There is no standard post-remission treatment in patients not receiving allogeneic SCT because of no donor or advanced age. Prolonged administration of imatinib/consolidation chemotherapy followed by imatinib maintenance should be applied.	Recommended
Allogeneic SCT in first CR with a standard myeloablative conditioning probably remains the best post-remission option in younger patients with a donor. The role of reduced-intensity conditioning allogeneic SCT remains to be evaluated in this ALL subset.	Recommended
Post-SCT imatinib maintenance is recommended for 1–2 years of duration.	Recommended
Prolonged monitoring of *BCR-ABL1* MRD levels is recommended, associated with resistance mutation screening in patients with persistent MRD detection or re-increasing MRD levels. Results should be used to guide the switch towards a second- or third-generation TKI in these higher risk patients.	Recommended

TKI, tyrosine kinase inhibitor; Ph+, Philadelphia-positive; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; SCT, stem-cell transplantation; CR, complete remission; MRD, minimal residual disease.

(4) 임상시험 결과

① 만성 골수성 백혈병(CML)

○ **[단일군 2상 임상시험 – 허가임상자료[23]]**[24] 18세 이상의 이전에 dasatinib 혹은 nilotinib으로 치료를 받았고 이에 저항성 혹은 불내성이거나 TKI 치료 후에 T315I 돌연변이가 발생한 CML 또는 Ph+ALL인 환자를 대상(n=444)으로 신청품 초기용량 45mg/day를 투여한 단일군, 다기관, 2상 임상시험을 실시하여, 6개의 환자군[25]에 대한 15개월 중간 분석 결과,

– **(만성기 CML)** 1차 평가지표인 12개월까지의 주요 세포유전학적 반응률(major cytogenetic response, MCyR)[26]은 56%(95% CI : 50-62), 2

23) 의약품심사조정과-4156, 2017.6.

24) J.E. Cortes et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. The New England Journal of Medicine, 2013;369(19):1783-96

25) 환자는 질병 단계, 타 약물 불내성/저항성 및 T315I 돌연변이 여부에 따라 6개의 코호트로 분류
- A: 만성기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=203)
- B: 만성기 CML, T315I 양성(n=64)
- C: 가속기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=65)
- D: 가속기 CML, T315I 양성 (n=18)
- E: 급성기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=38)
- F: 급성기 CML, T315I 양성 (n=24)

* dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성인 환자 코호트는 1차 치료로 imatinib을 쓴 환자, imatinib을 쓰지 않은 환자 모두 포함되어 있고, imatinib만 쓴 환자는 다른 TKI로 치료되지 않는 코호트에 배정되지 않음. 다만 T315I 양성인 코호트에는 imatinib만 쓴 환자도 포함되어 있음.

* CP-CML에서의 저항성은 선행 TKI 요법을 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)의 도달에 실패한 것으로 정의하였다. 선행 TKI 요법을 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 선행 TKI 요법 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.

26) 주요 세포유전학적 반응 (MCyR) = CCyR + PCyR

차 평가지표인 완전 혈액학적 반응률(complete hematologic response, CHR)[27]은 94%, 주요 분자학적 반응률(major molecular response, MMR)[28] 은 34%, 완전 세포유전학적 반응률(complete cytogenetic response, CCyR)은 24%, 12개월 무진행 생존율(progression-free survival rate, PFSR)은 80%, 12개월 전체 생존율(overall survival rate, OSR)은 94%임.

- **(가속기 CML)** 1차 평가지표인 6개월 내 주요 혈액학적 반응률(MaHR)[29]은 55%(95% CI, 44-66), 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 39%, 완전 혈액학적 반응률(CCyR)은 24%, 주요 분자학적 반응률(MMR)은 16%, 12개월 무진행 생존율는 55%(중앙값 18개월), 12개월 전체 생존율는 84%임.
- **(급성기 CML)** 1차 평가지표인 6개월 내 주요 혈액학적 반응률(MaHR)은 31%(95% CI, 20-44), 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 23%, 완전 세포유전학적 반응률(CCyR)은 18%, 12개월 무진행 생존율은 19%(중앙값 4개월), 12개월 전체 생존율은 29%(중앙값 7개월)
- 비혈액학적 독성 중에서 가장 흔한 부작용은 발진(34%), 복통(22%)이고, 3도 이상의 가장 흔한 부작용은 리파아제의 상승으로 만성기 CML의 10%, 가속기 CML의 13%, 급성기 CML의 11%, Ph+ALL의 6%에서 발생함. 혈액학적 독성 중 3도 이상의 부작용으로 가장 흔한 것은 혈소판 감소로 만성기 CML의 32%, 가속기 CML의 33%, 급성기 CML의 26%, Ph+ALL의 6%에서 발생함.

○ **[52개월 추적관찰결과]**[30] 동맥 폐색증으로 78%의 환자가 초기 투여량인 45mg에서 15mg으로 감량하였음. 270명의 만성기 CML 환자 분석 시, 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 60%, 완전 혈액학적 반응률(CCyR)은 54%, 주

완전 세포유전학적 반응 (CCyR) : 검출 가능한 Ph+ 세포 없음
부분 세포유전학적 반응 (PCyR) : 최소 20개의 분열중기세포 중 1%에서 35%의 필라델피아 염색체 존재

27) 완전 혈액학적 반응 (CHR) : WBC ≤ ULN, ANC ≥1000/mm3, 혈소판 ≥100,000/mm3, 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)

28) 주요 분자학적 반응(MMR) : 역전사 중합효소 연쇄반응검사(qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR-ABL / ABL 의 비율이 0.1% 이하인 것

29) MaHR : CHR (Complete hematologic response) 또는 NEL (No evidence of leukemia)
CHR (complete hematologic response) : WBC ≤ ULN, ANC ≥1000/mm3, 혈소판 ≥100,000/mm3, 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)
NEL : 백혈병의 증거가 없는 상태

30) Hagop M. Kantarjian. et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts). J Clin Oncol 35, 2017(suppl; abstr 7012)

요 분자학적 반응률(MMR)은 40%로 용량감량 이후에도 임상적 효과를 유지함.

○ 동맥폐색으로 인한 심근경색, 뇌경색, 뇌혈관의 협착, 말초동맥질환의 부작용이 아이클루시그정 투여 환자의 최소 35%에서 발생함.[31)]

② 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ALL)

○ **[단일군 2상 임상시험 - 허가임상자료]**[32)] 18세 이상의 이전에 dasatinib 혹은 nilotinib으로 치료를 받았고 이에 저항성 혹은 불내성이거나 TKI 치료 후에 T315I 돌연변이가 발생한 CML 또는 Ph+ALL인 환자[33)]를 대상으로 신청품 초기 용량 45mg/day를 투여한 단일군, 다기관, 2상 임상시험을 실시하여, 15개월 중간 분석 결과,

- 1차 평가지표인 6개월 내 발생한 주요 혈액학적 반응률(MHR)은 41%(95% CI, 24-59)로 기존 약제로 치료되지 않는 Ph+ALL에서는 50%, T315I 양성 Ph+ALL에서는 36%임. 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 47%, 완전 세포유전학적 반응률(CCyR)은 38%, 12개월 무진행 생존율은 7%, 12개월 전체 생존율은 40%임.

○ **[27.9개월[34)], 35.3개월[35)] 추적관찰 결과]** 전체 생존율은 27.9개월에서 18%, 35.3개월에서 16%임.

(5) 학회의견

○ 관련 학회에서는, 신청품은 기존의 TKI로 치료되지 않거나, 다른 TKI로 치료가 불가능한 T315I 돌연변이가 있는 경우의 만성골수성백혈병(CML), 필라델피아 양성 급성림프구성백혈병(Ph+ALL) 환자에게 유일한 치료 약제라는 의견을 제시함.[36)37)]

---

31) FDA, KFDA 허가사항

32) J.E. Cortes et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. The New England Journal of Medicine, 2013;369(19):1783-96

33) Total (N=32)
Ph+ ALL, Resistant/Intolerant to dasatinib, nilotinib (N=10)
Ph+ ALL, T315I (N=22)

34) J.E. Cortes et al. Long-Term Follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial, Blood 2014;124:3115

35) J.E. Cortes et al. Ponatinib Efficacy and Safety in Heavily Pretreated Leukemia Patients : 3-Year Results of the PACE trial (초록), 20th Congress of European Hematology Association, P234, 11-14 June, 2015

36) 대한종양내과학회 ([redacted])

37) 대한혈액학회 ([redacted])

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 치료적 위치가 동등한 약제는 없으나 hydroxyurea, hyper-CVAD 등이 현행 치료법으로 사용되므로 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 암질환심의위원회(일자 : 2017.10.18.)

34. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia)
[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계
5	ponatinib	가. 'imatinib'을 포함한 다른 티로신 키나제 억제제(TKI)에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 18세 이상 만성골수성백혈병 (1) 만성기 (chronic phase) (2) 가속기 (accelerated phase) (3) 급성기 (blast phase)	3차 이상
		나. 'imatinib'을 포함하지 아니한 다른 티로신 키나제 억제제(TKI)에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 18세 이상 만성골수성백혈병 (1) 만성기 (chronic phase) (2) 가속기 (accelerated phase) (3) 급성기 (blast phase)	2차 이상
		다. T315I 양성인 18세 이상 만성골수성백혈병의 만성기	2차 이상
		라. T315I 양성인 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 18세 이상 만성골수성백혈병 (1) 가속기 (accelerated phase) (2) 급성기 (blast phase)	1차 이상

35. 급성림프모구백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia)
[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
16	ponatinib	dasatinib의 치료에 저항성 또는 불내성을 보이는 18세 이상의 필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병 단, T315I 변이가 확인된 경우는 1차 이상에서 급여 인정함	3차 이상	-

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청약제 15mg은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 이태리, 독일, 영국, 45mg은 미국, 프랑스, 이태리, 독일, 영국 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- SMC, NICE, pCODR, PBAC에서 기존의 TKI로 치료되지 않거나, 다른 TKI로 치료가 불가능한 T315I 돌연변이가 있는 경우의 만성골수성백혈병(CML), 필라델피아 양성 급성림프구성백혈병(Ph+ALL) 성인 환자의 치료에 신청품 급여를 권고하고 있음.