

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Bosutinib monohydrate(as bosutinib 0.1, 0.4, 0.5g)

(보솔리프정100,400,500밀리그램(보수티닙일수화물),
한국화이자제약(주))

제형, 성분 · 함량:

- 1정 중, bosutinib 100mg, 400mg, 500mg

효능 · 효과

- 이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다.

1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)
2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

약제급여평가위원회 심의일

2023년 제10차 약제급여평가위원회: 2023년 9월 7일

- 암질환심의위원회 심의일: 2023년 7월 26일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “이 약은 다음과 같은 성인 환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라텔피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML), 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라텔피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)”에 허가받아 투여단계 2차 이상으로 급여범위 설정된 약제로, 주요분자학적 반응 등에서 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

－ 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■■원/100mg/정, ■■■■원/400mg/정, ■■■■원/500mg/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■■■■%, ■■■■원/100mg/정, ■■■■원/400mg/정, ■■■■원/500mg/정)이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이 약은 다음과 같은 성인 환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML), 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)”에 허가 받은 약제로, 현재 dasatinib, nilotinib 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML), 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)”에 허가된 약제임.
 - 신청품은 tyrosine kinase inhibitor(TKI)로 CML을 촉진하는 BCR-ABL kinase를 억제함. 신청품은 쥐 유래(murine) 골수 세포주에서 발현된 18개 imatinib 내성 형태의 BCR-ABL kinase 중 16 개를 억제했고, T315I 및 V299L 돌연변이는 억제하지 않았음.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에서 만성 골수성 백혈병 치료를 위한 2세대 티로신 키나아제 억제제³⁾ 중 하나로 소개되고 있으며, NCCN 가이드라인⁴⁾에서 1차 또는 2차 치료제로 dasatinib, nilotinib과 동일한 권고수준으로 권고되고 있음.
- [BFORE]⁵⁾⁶⁾ 18세 이상의 새로 진단된 필라델피아 염색체 양성인 만성 골수성 백혈병 만성기 환자(n=536)⁷⁾를 대상⁸⁾으로 신청품과 imatinib의 유효성과 안전성 비교를 위한 무작위 공개 3상 시험을 시행한 결과,
 - [1차 평가지표] 치료 시작 후 12개월 시점 MMR⁹⁾ 반응률은 신청품 군에서 imatinib 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음.(47.2% vs. 36.9%; odds ratio, 1.55 [95% CI, 1.07 - 2.23], p-value: 0.020)
 - [2차 평가지표] 치료 시작 후 12개월 시점 CCyR¹⁰⁾ 반응률은 신청품 군에서 imatinib 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고, 5년 시점 누적 MMR, CCyR 반응률도 우세하게 나타났음.

구분	반응률, %			
	bosutinib	imatinib	odds ratio(95% CI)	p value(1-sided)
12개월 시점 CCyR	77.2	66.4	1.74(1.16 to 2.61)	0.0075
5년 시점 누적 MMR	73.9	64.6	1.57(1.08 to 2.28)	- (명시되어 있지 않음)

5년 시점 누적 CCyR	83.3	76.8	1.52(0.97 to 2.39)	
---------------	------	------	--------------------	--

- [안전성 평가] 약물 치료 후 발생한 부작용의 발생 빈도는 신청품 군과 imatinib 군에서 유사했으나(98.9%(265/268) vs. 98.9%(262/265)), grade3/4의 부작용의 발생 빈도는 신청품 군에서 imatinib 군에 비해 높았음(73.5%(197/268) vs. 57.0%(151/265)). 또한, 부작용으로 인한 약물 투여 중단율도 신청품 군에서 imatinib 군에 비해 높았음(25.4%(68/268) vs. 14.3%(38/265)).

- [Carlo Gambacorti-Passerini, et al.][11] 18세 이상의 imatinib에 저항성 또는 불내약성을 보이는 필라델피아 염색체 양성인 만성 골수성 백혈병 환자(n=284)[12]를 대상[13]으로 2차 치료제로 bosutinib의 유효성과 안전성 비교를 위한 단일군 공개 2상 시험을 시행한 결과,

- [유효성 평가지표] 5년 시점에 누적 MCyR[14]을 획득한 환자 비율은 60%(156/262), 누적 CCyR을 획득한 환자 비율 50%(130/262), 누적 MMR을 획득한 환자 비율 42%(82/197)이었음.

구분	imatinib 저항성(n=195)		imatinib 불내성(n=89)		total(n=284)	
	2년 시점	5년 시점	2년 시점	5년 시점	2년 시점	5년 시점
반응률, 평가 가능한 환자들 중 반응을 보인 환자 수(%) [95% CI]						
누적 MCyR	102/182 (56) [48.5-63.4]	107/182 (59) [51.3-66.0]	49/80 (61) [49.7-71.9]	49/80 (61) [49.7-71.9]	151/262 (58) [51.4-63.7]	156/262 (60) [53.3-65.5]
누적 CCyR	79/182 (43) [36.1-50.9]	88/182 (48) [40.9-55.9]	41/80 (51) [39.8-62.6]	42/80 (53) [41.0-63.8]	120/262 (46) [39.7-52.0]	130/262 (50) [43.4-55.8]
누적 MMR	42/127 (33) [25.0-42.0]	57/127 (45) [36.1-54.0]	20/70 (29) [18.4-40.6]	25/70 (36) [24.6-48.1]	62/197 (31) [25.1-38.5]	82/197 (42) [34.7-48.8]

- [안전성 평가] 부작용으로 인한 약물 복용 중단은 24%(67/284)에서 발생하였고, 혈소판 감소증이 17명으로 가장 흔하게 발생하였음.

- [Bogdan Muresan, et al.][15] 만성기 만성 골수성 백혈병 환자에서 1차 치료로 신청품, dasatinib, nilotinib의 유효성을 매칭 조정 간접 비교(Matching-adjusted indirect comparison; MAIC)를 통해 분석한 결과,

- 신청품은 새로 진단된 만성기 만성 골수성 백혈병 환자에서 dasatinib, nilotinib과 유사한 효과가 있는 것으로 나타남.

✓ 24개월 시점 MMR, CCyR, 질병의 진행 정도 등에서 신청품과 nilotinib 간의 비교, 신청품과 dasatinib 간의 비교는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

- 관련 학회[16]에 따르면, 만성 골수성 백혈병 환자에 투여하는 각각의 TKI는 고유한 부작용 프로파일을 가지고 있어 이는 약제 선택에 있어 중요한 요인이 되며, 비교적 관리 가능한 부작용 프로파일을 가진 신청품은 심장 및 혈관 관련 질환을 앓고 있거나 위험 인자를 보이는 환자에게 특히 우선적으로 고려될 수 있다는 의견임. 또한, 신청품의 대체 가능 약제로 1차 치료에서는 dasatinib, nilotinib이며, 2차 이상 치료의 경우에는 dasatinib,



nilotinib, ponatinib이 있으며, ponatinib은 3세대 TKI로 T315I 돌연변이 환자 등에 투여된다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 현행 항암제 공고 및 신청품의 설정된 급여기준(투여대상 및 투여단계), 가이드라인, 제외국 평가 등을 고려하여 신청품과 동일한 세대의 TKI인 dasatinib, nilotinib을 대체 약제로 선정함.
- 신청품은 주요분자학적 반응 등에서 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 1일 소요비용(■■■■ 원)은 대체약제 가중 1일 소요비용(■■■■ 원) 대비 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 ■■■■ 원/100mg/정, ■■■■ 원/400mg/정, ■■■■ 원/500mg/정 임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁷⁾은 ■■■■ 원/100mg/정, ■■■■ 원/400mg/정, ■■■■ 원/500mg/정 임.

○ 재정 영향¹⁸⁾

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■■ 명¹⁹⁾이며, 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾ 1차년도 약 ■■■■ 원, 3차년도 약 ■■■■ 원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원 증가할 것으로 예상됨.
- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 되고, Ph+ CML에서 2차 이상 약제로 사용 시, dasatinib, nilotinib의 대체로 인한 재정증분은 없으나, 신청품과 대체약제 간 교차투여 가능성이 있으므로 교차투여로 인한 재정증가 가능성에 대한 고려가 필요함.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 8개국 약가집 모두에 수재되어 있음

References

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022
- 2) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e. 2022
- 3) 1세대: imatinib, 2세대: nilotinib, dasatinib, bosutinib, radotinib, 3세대: ponatinib
- 4) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 2, 2023
- 5) Jorge E. Cortes, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2017;36:231-237.
- 6) Tim H. Brümmendorf et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022;36:1825 - 1833.
- 7) bosutinib(n=268), imatinib(n=268)
- 8) 대상환자 기준

포함기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> • 6개월 이내 새로 진단된 BCR/ABL1 양성 만성 골수성 백혈병의 만성기 환자 • 만 18세 이상 성인환자 • 간, 신장, 췌장의 기능이 정상인 환자 	<ul style="list-style-type: none"> • 이전에 TKI를 포함하여 만성 골수성 백혈병 약물 치료를 진행한 환자 (hydroxyurea, anagrelide는 제외) • 과거 또는 현재의 중추신경계 침범 • 임상적으로 중대한 심장 질환력 • HIV, B형 간염, C형 간염, 간경병증 또는 비대상성 간 질환 • 무작위 배정 후 14일 이내의 대수술 또는 방사선 요법 • 임상적으로 중대한 위장관계 장애

- 9) MMR: 주요 분자학적 반응(major molecular response), BCR-ABL 변이 유전자/ABL 정상 유전자 비율이 국제 규모(international scale, IS)에서 0.1% 이하로 정의됨.
- 10) CCyR: 완전 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response), 골수 흡인물에서 최소 20개 이상의 중기에 있는 세포들을 분석 시, 0%의 Ph+ 세포일 때로 정의됨.
- 11) Carlo Gambacorti-Passerini et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. Haematologica. 2018 Aug;103(8):1298-1307.
- 12) 총 284명, imatinib 저항성(n=195), imatinib 불내성(n=89)
- 13) 대상환자 기준

포함기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> • Ph+ CML 또는 Ph+ ALL • 만 18세 이상 성인환자 • ECOG 상태가 0 혹은 1인 환자 • Imatinib 저항성 (≥ 600 mg/일) 혹은 Imatinib 불내성 (모든 복용량) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib 복용 시작 후 7일 이내에 hydroxyurea 또는 anagrelide를 제외한 항증식성 또는 항백혈병 요법을 받은 환자 • 3개월 이내 동종 조혈모세포 이식받은 환자 • T315I Bcr-Abl 돌연변이 환자

- 14) MCyR: 주요 세포유전학적 반응(major cytogenetic response), CCyR 및 partial CyR(PCyR)로 구성되며, CCyR은 기존 골수 세포유전학에서 최소 20개의 중기에서 Ph+ 세포가 0%이면 달성되며, PCyR은 1~35% Ph+ 세포가 존재할 때 달성됨.
- 15) Bogdan Muresan et al. An indirect comparison between bosutinib, nilotinib and dasatinib in first-line chronic phase chronic myeloid leukemia. CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2021, VOL. 37, NO. 5, 801 - 809.
- 16) 대한혈액학회()
- 17) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균

금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 ██████% 금액임.

18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

19) 2020~2022년에 만성 골수성 백혈병 상병으로 dasatinib 또는 nilotinib을 투여 받은 19세 이상 환자 수를 청구자료로 산출하고 연평균 변화율 ██████%를 적용하여 1~3년차 dasatinib, nilotinib 투여(1차, 2차 이상 구분 없이) 예상 환자 수를 산출한 뒤, 제약사에서 주장한 2차 이상의 치료를 받는 환자 비율 적용한 결과 ██████명으로 예상됨.

20) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가