

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

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중, bosutinib 100mg, 400mg, 500mg
제형 및 성상	보솔리프정 100mg: 노란색의 양면이 볼록한 필름코팅정 보솔리프정 400mg: 주황색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정 보솔리프정 500mg: 빨간색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
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)
용법·용량	1. 권장용량 이 약은 1일 1회 음식물과 함께 경구 투여한다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 부수거나 잘라서는 안 된다. 질병의 진행 또는 치료에 불내약성이 나타나기 전까지는 이 약 투여를 지속한다. 이 약 투여를 12시간 이상 잊은 경우, 환자는 해당 용량을 건너뛰고 다음 날에 처방된 용량을 투여해야 한다. 1) 새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML) 이 약의 권장용량은 보수티닙으로서 1일 1회 400 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다. 2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 급성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골 수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML) 이 약의 권장용량은 보수티닙으로서 1일 1회 500 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다. 2. 용량증가 성인 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 환자의 임상 시험에서 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 얻지 못하거나 유지하지 못했고, 권장 시작용량에서 3등급 이상의 이상반응이 없었던 환자 에게는 1일 1회 100 mg씩 증량하여 최대 1일 1회 600 mg까지 허용되었다. <이하 생략>
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2023년 1월 12일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)¹⁾

- 만성 골수성 백혈병은 골수구계 세포가 백혈구를 만드는 과정에서 생긴 악성 혈액질환으로 환자의 90% 이상에서 특징적인 유전자(BCR-ABL1)의 출현(필라델피아 염색체의 출현)으로 혈액세포가 과다하게 증식하여 백혈구와 혈소판 등이 증가하며, 만성적인 경과를 보이는 혈액암임.

- 상태에 따른 분류

▪ 만성기(Chronic phase)

✓ 진단 시 환자의 90% 이상은 만성기 상태에 있으며 과거에 글리벡(imatinib)과 같은 TKI²⁾ 치료가 없었던 시기에는 약 3~4년간만 이 상태에서 지속되고 악화되나 근래에는 새로운 치료법으로 많은 환자에서 더 오랫동안 지속됨. 보통 환자는 특별한 증상 없이 지내는 경우가 많음. 혈액 검사 시 혈소판의 증가와 빈혈을 보이며, 골수 검사에서도 백혈구 계열의 세포가 적혈구 계열보다 무려 50배나 증가된 양상을 보임(정상적인 백혈구 계열과 적혈구 계열의 비율은 3:1임). 또한 미성숙 모세포(blast cell)가 10% 이하를 보임.

▪ 가속기(Accelerated phase)

✓ 만성기에서 급성기로 바로 급 전환할 수도 있으나 대체로 중간에 가속기를 거치게 됨. 만성기에서 하던 약물 치료에도 불구하고, 이 시기에서는 혈액검사 상 백혈구 수가 계속 증가하고 혈소판 감소를 보이며, 호염기구가 증가하고 말초혈액에서 모세포가 증가함. 골수검사에서는 모세포가 10% 이상, 호염기구 또는 호산구가 10% 이하로 나타나며, 골수의 섬유화가 두드러지게 됨. 백혈병 세포는 더 급속하게 생성되고 점차로 미성숙한 형태로 진행되어 골수 혹은 말초혈액에서 악성골수 모세포가 증가하게 되며, 이 기간에는 비장이 커지면서 염색체의 추가적인 이상을 동반함.

▪ 급성기(Blast phase)

✓ 자연적인 경과로 골수의 20% 이상이 악성골수모세포와 전골수세포로 가득 차게 되며 하나의 미성숙 모세포는 수백만 개의 쓸모없는 백혈구를 생산하는 급성기로 전환됨. 백혈구의 급속한 증가로 비장에 침착

1) 국가암정보센터(<https://cancer.go.kr/>)

2) tyrosine kinase inhibitor

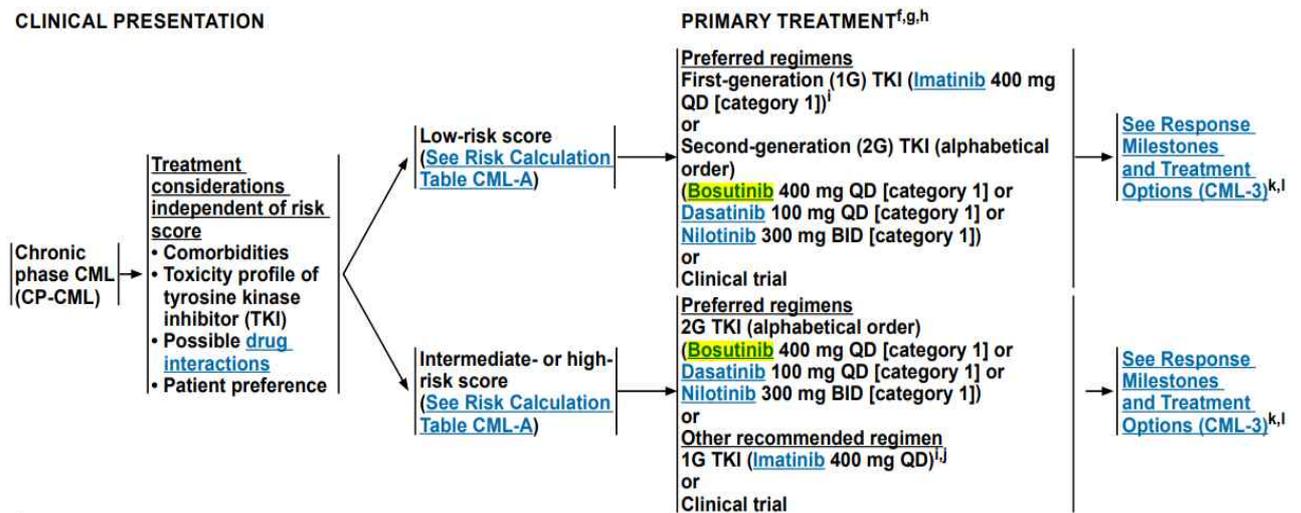
되고 크기도 커지며, 골수 검사와 혈액 검사를 해보면 미성숙 모세포가 20% 이상 또는 모세포들이 골수에 모여 있는 양상을 볼 수 있음. 급성기는 급성백혈병과 유사한 결과를 밟으며, 진단 시에서 급성기로 이행되는 시기는 개인차가 있으며 주로 TKI에 대한 저항성과 관련 있음.

○ 만성 골수성 백혈병의 치료

- 만성 골수성 백혈병은 imatinib을 포함한 dasatinib, nilotinib, bosutinib 등 최근에 개발된 각종 표적항암제에 좋은 치료효과를 보이고 있어 적극적으로 정확한 치료가 아주 중요하며, 만성골수성 백혈병의 치료는 크게 (1)약물요법과 (2)조혈모세포이식으로 분류됨.³⁾⁴⁾

1.약물요법
hydroxyurea
interferon-alpha(IM.SC)
표적항암제: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
2.조혈모세포이식

▪ NCCN Chronic Myeloid Leukemia (Version 2. 2023)⁵⁾



- ✓ NCCN CML 임상진료지침에 따르면, 만성기 만성 골수성 백혈병 환자들은 risk score에 따라 1차 치료제가 달라지게 됨. Low-risk score 환자의 경우 1세대 TKI imatinib 또는 2세대 TKI bosutinib, dasatinib, nilotinib이, Intermediate or high risk score 환자의 경우

3) 대한혈액학회. 혈액학. 2018.

4) 김대영 et al. 만성골수성백혈병 한국 치료 가이드라인-대한혈액학회. 대한내과학회지, 2015;88.4: 406-419.

5) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 2, 2023

2세대 TKI bosutinib, dasatinib, nilotinib이 권고되고 있음.

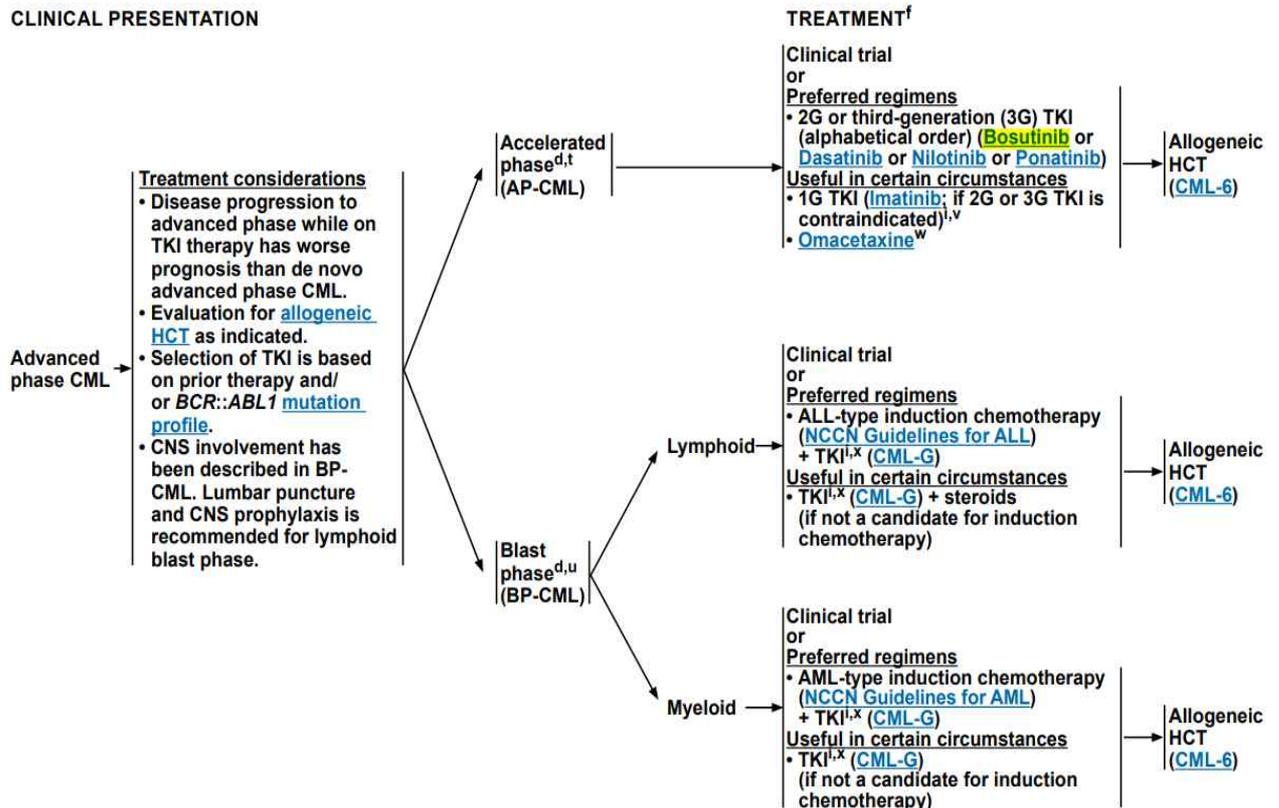
EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES^{k,l}

BCR::ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months ^m
>10% ⁿ	YELLOW	RED	
>1%–10%	GREEN		YELLOW
>0.1%–1%	GREEN		LIGHT GREEN
≤0.1%	GREEN		

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS	RECOMMENDATIONS
RED	TKI-resistant disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^o 	Switch to alternate TKI (CML-5) and evaluate for allogeneic HCT
YELLOW	Possible TKI resistance	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^o Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for MCoR at 3 mo or CCyR at 12 mo 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (other than imatinib) (CML-G) ^p and Consider evaluation for allogeneic HCT
LIGHT GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> If treatment goal is long-term survival: ≤1% optimal If treatment goal is treatment-free remission: ≤0.1% optimal 	<ul style="list-style-type: none"> If optimal: continue same TKI If not optimal: shared decision-making with patient^{q,r}
GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response (CML-E) and side effects 	Continue same TKI (CML-G) ^s

- ✓ 3개월, 6개월, 12개월 반응 평가(BCR-ABL1 수치)에 따라 1차 치료에 저항성이나 불내약성을 보이는 환자들의 경우 다른 TKI 치료제(2차 치료)로 변경하는 것을 권고하고 있음.

CLINICAL PRESENTATION



- ✓ 가속기 만성 골수성 백혈병 환자들은 임상 시험에 참여하거나 2세대 TKI(bosutinib, dasatinib, nilotinib) 또는 3세대 TKI(ponatinib)이 권고되며, 2세대 또는 3세대 TKI에 금기인 경우 imatinib이 권고됨.

- ✓ 급성기 만성 골수성 백혈병 환자들은 림프구성과 골수성으로 나뉘어, 임상시험에 참여하거나 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병 각각에 적합한 유도 항암화학요법과 TKI⁶⁾의 병용요법이 권고됨.

TREATMENT RECOMMENDATIONS BASED ON BCR::ABL1 MUTATION PROFILE

- Patients with disease resistant to primary treatment with imatinib should be treated with **bosutinib**, dasatinib, or nilotinib in the second-line setting, taking into account BCR::ABL1 kinase domain mutation status.
- Patients with disease resistant to primary treatment with **bosutinib**, dasatinib, or nilotinib can be treated with an alternate TKI (other than imatinib) in the second-line setting, taking into account BCR::ABL1 kinase domain mutation status. The durability of these responses is frequently limited.
- The table below lists the BCR::ABL1 kinase domain mutations that should NOT be treated with asciminib, **bosutinib**, dasatinib, or nilotinib.

THERAPY	CONTRAINDICATED MUTATIONS ²
Asciminib ^y	A337T or P465S
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, or F317L ^{aa}
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I
Ponatinib , ^{bb} Omacetaxine , ^{cc} allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial	None

- ✓ 1차 치료로 imatinib을 투여하다 내성이 생긴 환자는 2차 치료로 bosutinib, dasatinib, nilotinib을 BCR-ABL1 돌연변이를 고려하여 투여해야 하며, 1차 치료로 bosutinib, dasatinib, nilotinib을 투여하다 내성이 생긴 환자는 imatinib을 제외한 다른 TKI를 BCR-ABL1 돌연변이를 고려하여 2차 치료로 투여할 수 있음.
- ✓ bosutinib의 경우, T315I, V299L, G250E, F317L 돌연변이에 금기임.

Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines(2017)⁷⁾

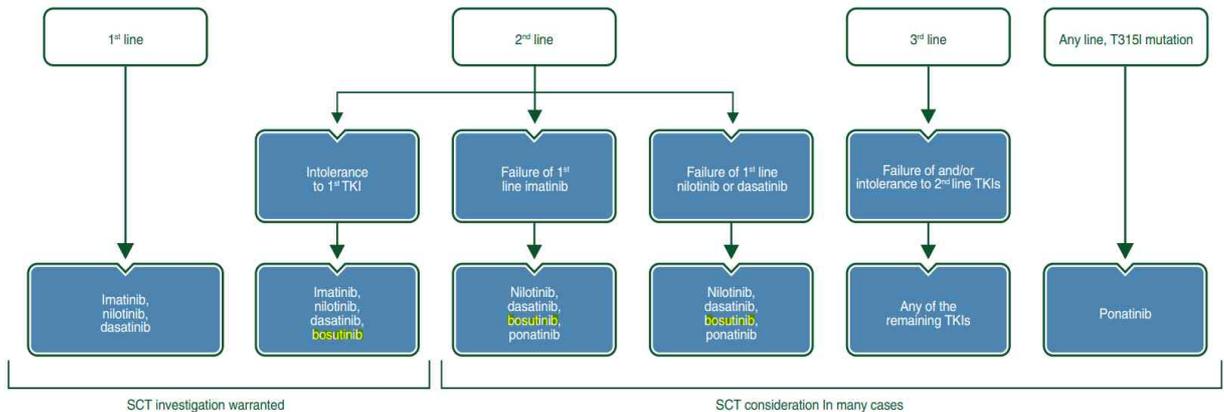


Figure 1. Treatment options for chronic phase CML patients. CML, chronic myeloid leukaemia; SCT, stem cell transplantation; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- ✓ ESMO 임상진료지침에 따르면, 만성기 만성 골수성 백혈병의 1차 치료로 imatinib, nilotinib, dasatinib을 권고하며, 2차 치료로는 1차 치료에 불내성인 경우, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib을 권고

6) asciminib 을 제외한 TKI(bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib)들이 구분 없이 권고됨.

7) Hochhaus A et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28: iv41-iv51.

하고, 1차 치료에서 imatinib에 실패한 경우, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib을 권고하고, 1차 치료에서 nilotinib 또는 dasatinib에 실패한 경우, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib이 권고됨. 3차 치료로는 2차 TKI 치료에 실패한 또는 불내성이 있는 경우, 투여한 적이 없는 TKI로 변경이 권고됨. T315I 돌연변이가 있는 경우, 치료 차수에 상관 없이 ponatinib이 권고됨.

- European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia(ELN guideline)⁸⁾
 - ✓ 2020년 ELN 임상진료지침에 따르면, 만성기 만성 골수성 백혈병의 1차 치료로 imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, radotinib, interferon-alpha를 권고하며, 1차 치료에 실패한 경우, BCR-ABL1 돌연변이를 고려하여 치료제를 선택할 것을 권고함.
 - ✓ 2차 이상 치료제로 3세대 TKI인 ponatinib을 권고하고 있으며, 특별한 권고사항은 없으나 새로운 치료제로 asciminib을 언급하고 있음.

8) Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34.4: 966-984.

○ 만성 골수성 백혈병 치료 반응 평가⁹⁾

- 만성 골수성 백혈병의 반응 평가는 혈액학적, 세포유전학적 및 분자학적 반응으로 분류함.

Table 3. Criteria for response in CML

Hematologic response (HR)	
Complete hematologic response (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Peripheral blood (PB) WBC < $10 \times 10^9/L$ • Platelets < $450 \times 10^9/L$ • No immature cells, such as myelocytes, promyelocytes, or blasts in PB • No signs or symptoms of disease with disappearance of palpable splenomegaly
Cytogenetic response (CyR)	
Complete (CCyR ^a)	No Ph+ metaphases
Partial (PCyR ^a)	1-35% Ph+ metaphases
Minimal (mCyR)	36-65% Ph+ metaphases
Minor (minCyR)	66-95% Ph+ metaphases
No CyR	> 95% Ph+ metaphases
Molecular response (MR)	
MR ^{4.5}	≥ 4.5 -log reduction in International scale of BCR-ABL mRNA (BCR-ABL ^{IS} $\leq 0.0032\%$)
MR ⁴	≥ 4 -log reduction in International scale of BCR-ABL mRNA (BCR-ABL ^{IS} $\leq 0.01\%$)
Major (MMR)	≥ 3 -log reduction in International scale of BCR-ABL mRNA (BCR-ABL ^{IS} $\leq 0.1\%$)

CML, chronic myelogenous leukemia; WBC, white blood cell; CCyR, complete cytogenetic response; PCyR, partial cytogenetic response; mCyR, minimal cytogenetic response; minCyR, minor cytogenetic response, IS, international units; MMR, major molecular response.

^aA minimum of 20 metaphases should be examined. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) can replace chromosome study after achieving a CCyR, and more than 200 metaphase nuclei should be evaluated.

- 분자학적 반응은 BCR-ABL 실시간 정량 PCR¹⁰⁾ 검사를 이용하여 BCR-ABL mRNA와 대조 유전자 전사체들의 비율이 감소하는 정도를 확인하여 판정함. BCR-ABL RQ-PCR¹¹⁾ 검사는 MMR¹²⁾까지 매 3개월마다, 이후에는 매 3-6개월마다 시행함.
- TKI의 종류와 관계없이 1차 치료 후 3개월 째 BCR-ABL/ABL 전사체 비가 10% IS¹³⁾(1 log 감소) 이하로 감소하는 것이 PFS¹⁴⁾ 및 OS¹⁵⁾에 중요한 예측인자로 밝혀짐.

9) 김대영 et al. 만성골수성백혈병 한국 치료 가이드라인-대한혈액학회. 대한내과학회지. 2015;88.4: 406-419.

10) 중합효소연쇄반응검사(polymerase chain reaction, PCR)

11) 실시간 정량 PCR 검사(real time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR)

12) major molecular response

13) international scale

14) 무진행 생존율(progression free survival, PFS)

15) 전체 생존율(overall survival, OS)

(2) 약제 특성¹⁶⁾

- 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.

(3) 교과서¹⁷⁾¹⁸⁾ 및 임상진료지침¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾

- 신청품은 교과서에서 만성 골수성 백혈병 치료를 위한 2세대 티로신 키나아제 억제제²²⁾ 중 하나로 소개되고 있으며, NCCN 가이드라인에서 1차 또는 2차 치료제로 dasatinib, nilotinib과 동일한 권고수준으로 권고되고 있음.

16) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

17) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022

18) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e. 2022

19) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 2, 2023

20) Hochhaus A et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28: iv41-iv51.

21) Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34.4: 966-984.

22) 1세대: imatinib, 2세대: nilotinib, dasatinib, bosutinib, radotinib, 3세대: ponatinib

(4) 임상시험 결과

- [BFORE]²³⁾²⁴⁾ 18세 이상의 새로 진단된 필라델피아 염색체 양성인 만성 골수성 백혈병 만성기 환자(n=536)²⁵⁾를 대상²⁶⁾으로 신청품과 imatinib의 유효성과 안전성 비교를 위한 무작위 공개 3상 시험을 시행한 결과,
 - [1차 평가지표] 치료 시작 후 12개월 시점 MMR²⁷⁾ 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 CCyR²⁸⁾ 반응률은 신청품 군에서 imatinib 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고, 5년 시점 누적 MMR, CCyR 반응률도 우세하게 나타났음.

구분	반응률, %		odds ratio(95% CI)	p value (1-sided)
	bosutinib	imatinib		
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 높

23) 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.

24) 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.

25) bosutinib(n=268), imatinib(n=268)

26) 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, 간경변증 또는 비대상성 간 질환 • 무작위 배정 후 14일 이내의 대수술 또는 방사선 요법 • 임상적으로 중대한 위장관계 장애

27) 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.

28) CCyR: 완전 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response.), 골수 흡입물에서 최소 20개 이상의 증기에 있는 세포들을 분석 시, 0%의 Ph+ 세포일 때로 정의됨.

았음(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.]²⁹⁾ 18세 이상의 imatinib에 저항성 또는 불내약성을 보이는 필라델피아 염색체 양성인 만성 골수성 백혈병 환자(n=284)³⁰⁾를 대상³¹⁾으로 2차 치료제로 bosutinib의 유효성과 안전성 비교를 위한 단일군 공개 2상 시험을 시행한 결과,

- [유효성 평가지표] 5년 시점에 누적 MCyR³²⁾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 발생

29) 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.

30) 총 284명, imatinib 저항성(n=195), imatinib 불내성(n=89)

31) 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

32) 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.

하였고, 혈소판 감소증이 17명으로 가장 흔하게 발생하였음.

- [Bogdan Muresan, et al.]³³⁾ 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 동등한 효과가 있는 것으로 나타남.
 - 24개월 시점 MMR, CCyR, 질병의 진행 정도 등에서 신청품과 nilotinib 간의 비교, 신청품과 dasatinib 간의 비교는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

33) 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.

(5) 학회의견

- 관련 학회³⁴⁾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.

(6) 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, radotinib 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

34) 대한혈액학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 암질환심의위원회(2023.7.26.)

34. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia) [2군 항암제를 포함한 요법]			
연번	항암요법	투여대상	투여단계
7	bosutinib	'imatinib이 포함된 선행요법'에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 18세 이상의 필라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병 (1) 만성기(chronic phase) (2) 가속기(accelerated phase) (3) 급속기(blast phase)	2차 이상

(8) 제외국 등재 현황

- A8 국가 중 8개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국, 캐나다) 약가집 모두에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
 - NICE, SMC, CADTH: 권고(2차 이상), PBAC: 조회되지 않음.