

셈블릭스정20,40밀리그램(애시미닙염산염)(한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 애시미닙염산염으로서 21.62mg, 43.24mg (애시미닙으로서 20mg, 40mg)
제형 및 성상	열은 노란색의 모서리가 있는 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
효능·효과	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료
용법·용량	<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> <ul style="list-style-type: none"> 투여를 놓친 경우 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. 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.
의약품 분류	421 (항악성종양제)
품목허가일	2022년 6월 9일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾

- 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)은 골수구계 세포가 백혈구를 만드는 과정에서 생긴 악성 혈액질환으로 환자의 90% 이상에서 특징적인 유전자의 이상(필라델피아 염색체의 출현)으로 혈액세포가 과다하게 증식하여 백혈구와 혈소판 등이 증가하며, 만성적인 경과를 보이는 혈액암임.
 - 환자의 병기는 크게 만성기, 가속기, 급성기로 구분하며 진단 시 환자의 90% 이상은 만성기 상태에 있으며, 보통 환자는 특별한 증상 없이 지내는 경우가 많음. 만성기의 증상으로는 피로, 체중감소, 식욕부진, 복부팽만, 조기포만감, 발한, 비장비대, 간비대 등이 나타남.
 - 만성 골수성 백혈병은 9번 염색체와 22번 염색체의 각각에서 일정 부분이 전달된 후 두 조각이 서로 위치를 바꾸어 이동하는 현상, 즉 전위(t(9;22)(q34;q11))에 의해서 생긴 필라델피아 염색체에 의해서 발병함.
 - 만성기의 만성 골수성 백혈병 환자들은 risk score에 따라 1차 치료제가 달라지게 되며, low-risk score 환자의 경우 1세대 티로신 키나아제 억제제(TKI) imatinib 또는 2세대 TKI bosutinib, dasatinib, nilotinib이, intermediate 또는 high risk score 환자의 경우 2세대 TKI bosutinib, dasatinib, nilotinib이 권고되고 있음.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가된 약제로, ABL1 미리스토일이라는 포켓을 표적하여, BCR-ABL의 활성화를 억제(STAMP inhibitor³⁾)하는 작용기전을 가지고 있는 4세대 티로신 키나아제 억제제임.⁴⁾
- 신청품은 2021년 FDA에서 asciminib의 작용기전의 혁신성 및 기존 3세대 TKI 제제와의 직접비교 임상시험 결과를 기반으로 Breakthrough Therapy로 지정을 받았음.⁵⁾

1) 국가암정보센터(<https://cancer.go.kr/>)

2) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 1, 2023

3) Specifically Targeting the Abelson kinase Myristoyl Pocket Inhibitor

4) Hughes TP et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure, New England Journal of Medicine;2019;381,24: 2315-2326

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾에서 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료받은 성인 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML)환자의 치료”에 사용하도록 추천되고 있으며, 기존의 TKI 제제들과 다르게 non-ATP 방식의 ABL 미리스토일 부위에 결합하여 BCR-ABL1을 차단하는 새로운 기전의 TKI로 소개되고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [ASCEMBL]¹¹⁾ 이전에 최소 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기(chronic phase) 만성 골수성 백혈병 환자(n=233)를 대상으로 bosutinib군(n=76) 대비 asciminib군(n=157)의 효능 및 안전성을 평가한 24주, 공개, 다기관, 2:1 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험 결과
 - 1차 평가지표인 24주차 주요 분자학적 반응률(BCR-ABL1 \leq 0.1%, Major Molecular Response, MMR) 결과 신청품군 25.5%, 대조군 13.2%으로 MCyR¹²⁾ status 보정 후 두 군간 MMR 차이는 12.2%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 2.19-22.30; P= 0.029).
 - 치료관련 부작용 중 Grade 3 이상의 부작용 발생률은 신청품군 50.6%, 대조군 60.5%이었음. 치료 중단으로 이어진 부작용 발생률은 신청품군 5.8%, 대조군 21.1%로 나타났으며, 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 부작용은 신청품군에서는 혈소판감소증(3.2%)으로 나타남.

5) FDA Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approval 2021

6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2017

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

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

9) Williams Hematology. 10e 2021

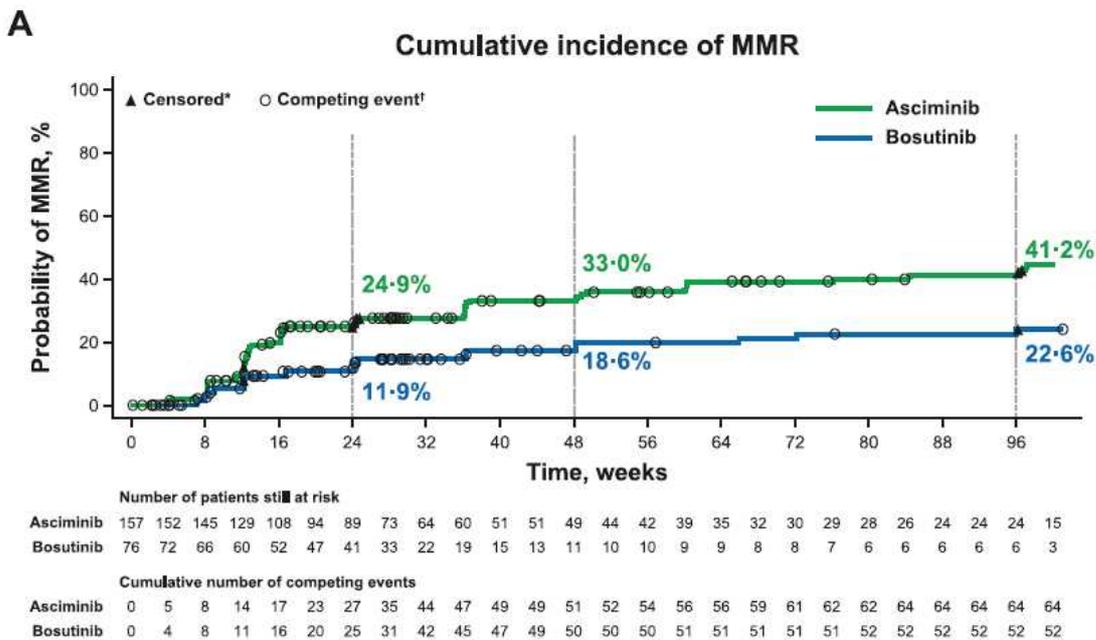
10) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 1, 2023

11) Réa D et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021;138,21: 2031-2041.

12) Major Cytogenetic Response

○ [longer-term follow-up of ASCEMBL]¹³⁾ 3상 ASCEMBL 임상시험의 중앙 추적 기간 2.3년의 추적 조사 결과

- 96주차 주요 분자학적 반응률(MMR) 결과 신청품군 37.6%, 대조군 15.8%으로 MCyR status 보정 후 두 군간 MMR 차이는 21.7%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 10.53-32.95; P=0.001).
- Grade 3 이상의 부작용 발생률은 신청품군 56.4%, 대조군 68.4%로 나타났다으며, 신청품군의 가장 흔한 부작용으로는 혈소판감소증(22.4%)과 호중구감소증(18.6%)로 나타남.



○ [asciminib vs other TKIs 간접비교 논문]¹⁴⁾ 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML)환자를 대상으로 3차 이상에서 asciminib과 다른 티로신 키나아제 억제제의 효과 및 안전성을 간접 비교한 결과

- 주요 분자학적 반응률(MMR)의 경우, 신청품군은 ponatinib군 대비 6개월과 12개월 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보임(6개월: RR(Relative Risk) 1.55; 95% CI, 1.02-2.36, 12개월: RR 1.48; 95% CI, 1.03-2.14).
- 완전 세포학적 반응률(CCyR)의 경우, 신청품군은 ponatinib군 대비 유의한 차이가 없었음(6개월: RR 1.11; 95% CI, 0.81-1.52, 12개월: RR 0.97; 95% CI, 0.73-1.28).

13) Hochhaus, Andreas et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* vol.37,3. 2023; 617-626.

14) Atallah, Ehab et al. Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2023

- 신청품군은 nilotinib/dasatinib군 대비 6개월과 12개월 시점의 CCyR에서 유의한 차이를 보임(6개월: RR 3.57; 95% CI, 1.42-8.98, 12개월: RR 2.03; 95% CI, 1.12-3.67).

(5) 학회의견¹⁵⁾

- 관련 학회에서는 만성 골수성 백혈병에서 2차 약제를 사용한 환자의 약 50%가 MMR 도달에 실패하며, 신청품은 ponatinib과 비교 시 MMR 도달 및 장기적 효과에 있어 임상적 효과가 기대되며, 안전성 측면에서 동맥폐색증과 같은 중대한 부작용이 적어 기존의 TKIs 제제를 사용한 환자에게 새로운 치료대안이 될 수 있다는 의견과 신청품과 ponatinib은 작용기전 상의 차이가 있어 교차투여가 가능하다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ponatinib 이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회, 2023년 3월 22일

34. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia)			
[2군 항암제를 포함한 요법]			
연번	항암요법	투여대상	투여단계
6	asciminib	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성인 18세 이상 만성골수성백혈병	3차 이상
※ 단, T315I 또는 V299L 변이가 없는 경우에 급여 인정함.			

※ 급여기준(안)은 급여로 평가된 경우에 한하여 적용되며, 세부 사항 공고 행정 예고 의견수렴 과정 또는 재결정 신청 등에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음.

15) 대한혈액학회()

(8) 제외국 등재 현황

○ A8 국가 중 미국, 일본, 영국, 독일, 스위스 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- NICE (2022. 8월): Recommended(commercial arrangement)

- 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자에 급여 권고

- CADTH (2022. 6월): Recommended

- T315I/V299L 돌연변이의 증거가 없고 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자에 급여 권고

- SMC (2022. 11월): accepted for use(Patient Access Scheme (PAS))

- T315I 돌연변이가 없는 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자에 급여 권고

- PBAC (2022. 11월): Recommended.

- 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 환자와 이전에 1가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기 또는 가속기의 T315I 돌연변이가 있는 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 환자에 급여 권고