의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.6.</td><td>접수번호</td><td>20220231467</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">신약 전환</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">베이진코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">자누브루티닙(수969-1-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1캡슐(360mg) 중
자누브루티닙(별규) 80mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.2.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">외투세포 림프종(MCL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법
발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법
변연부 림프종 (MZL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다.
이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 경구투여한다.
1. 권장용량
이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회, 1회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다.
2. 복용을 놓친 경우
만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.
3. 용량 조절
1) 이상반응에 따른 용량 조절</td></tr>
</table>

3등급 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법은 아래의 표와 같다.

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상 반응 발생	용량 조절 (시작 용량: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회)
<혈액학적 독성> ·3등급 열성 호중구 감소증 ·유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 ·4등급 호중구감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) ·4등급 혈소판 감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) <비혈액학적 독성> ·3등급 이상의 비혈액학적 독성*	1차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회로 재개한다.
	2차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 2회 또는 160 mg 1일 1회로 재개한다.
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 1회로 재개한다.
	4차	이 약의 투여를 중단한다.
* 4등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개하고자 하는 경우, 유익성과 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다.		

무증상 림프구증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다.

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량감량이 필요하다. CYP3A 유도제와 병용 투여는 이 약의 노출 감소를 통해 효과를 낮출 수 있으므로 CYP3A를 유도할 가능성이 낮은 대체 약물의 사용을 고려한다.

표2. 병용약물을 고려한 용량 조절

병용약물		권장용량
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등)	병용투여를 피한다.
	중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린, 리파부틴 등)	중등도 CYP3A 유도제 병용은 주의를 요한다 (사용상의 주의사항 '5. 상호작

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">용'항 참조).
4. 간장애 환자에 대한 투여
중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다(사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자' 항 참조).</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.7.10.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3"><미국> Brukinsa capsule 80mg, 2019.11.14. 허가
<유럽> Brukinsa, 2021.11.22. 허가
<국내> 브루킨사캡슐80mg(자누브루티닙), 2022.02.24. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향, 이근아, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 서정원, 백주현, 홍정희
(품질) 권혁진, 이경신
(RMP) 김보라, 박선임, 이인선</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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

외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종 (MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL) 만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법

○ 용법·용량

- 변경사항 없음

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 위험이 높은 환자

2) B형 간염 보균자 또는 감염 병력이 있는 환자(HBsAg-음성 및 anti-HBc- 또는 anti-HBs-양성) (간염 바이러스가 재활성화될 수 있음)

3) 중증 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

4) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

1) 다음과 같은 주요한 이상반응이 관찰되었다('4. 일반적 주의' 참조).

(1) 출혈 : 중대하고 치명적인 출혈 사건이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 두 개내 출혈, 위장관내 출혈, 혈뇨(hematuria), 혈흉(hemothorax)을 포함한 3등급 이상의 출혈이 3.4%에서 보고되었고, 자반증과 점상출혈을 제외한 모든 등급의 출혈은 35%에서 보고되었다.

(2) 감염 : 중대하고 치명적인 감염 및 기회감염이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 3등급 이상의 감염이 27%에서 보고되었고, 폐렴이 가장 빈번하였고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

(3) 혈구감소증 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증(26%), 혈소판감소증(11%), 빈혈(8%)을 포함한 3등급 이상의 혈구감소증이 보고되었다. 4등급의 호중구감소증 및 혈소판감소증이 각각 13% 및 3.6%에서 보고되었다.

(4) 2차 원발성 악성종양 : 비피부암을 포함한 2차 원발성 악성종양이 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자의 14%에서 보고되었다. 비-흑색종 피부암이 8%로 가장 빈번하게 발생하였고, 악성 고형암(4%), 흑색종(1.7%), 혈액암(1.2%) 순으로 보고되었다.

(5) 심방세동 및 심방조동 : 이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 3.2%에서 보고되었고, 3등급 이상의 사건은 1.1%였다.

2) B세포 악성종양 환자에서의 통합분석 자료

이 약의 내약성은 1건의 제1상 임상시험(BGB-3111-1002), 1건의 제1/2상 임상시험(BGB-3111-AU-003), 4건의 제2상 임상시험(BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210, BGB-3111-214) 및 3건의 제3상 임상시험(BGB-3111-302, BGB-3111-304, BGB-3111-305)을 포함하는 총 9건의 임상시험에서 이 약을 투여받은 B세포 악성종양 환자 1550명으로부터 얻은 통합

자료를 바탕으로 한다. 이 약을 투여받은 환자 1550명 중, 중앙값 노출기간은 22.95개월이었다. 환자들 중, 73.6%는 자누브루티닙에 1년이상 노출되었고, 48%는 2년이상 노출되었으며, 23.5%는 3년 이상 노출되었고, 6.7%는 4년 이상 노출되었다.

9건의 임상시험에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥ 20%)은 호중구감소증, 혈소판감소증, 상기도감염, 출혈/혈종, 멍, 발진, 빈혈, 근골격 통증이었다. 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(≥ 5%)은 호중구감소증, 폐렴 및 혈소판감소증이었다.

중단 및 감량

이 약을 단독으로 투여받은 1550명의 환자 중, 41명(2.6%)의 환자가 약물이상반응으로 투여를 중단하였다. 투여 중단을 야기한 약물이상반응중 가장 흔하게 발생한 이상반응은 폐렴*(1.4%)이었다. 약물이상반응으로 인한 용량 감소 및 투여 일시중단은 각각 4.6% 및 22.5%에서 보고되었다.

*여러 개의 대표 용어를 포함함.

표1. 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응

MedDRA 기관계 대분류	그룹용어/대표용어	이 약 N=1550	
		모든 등급* (%)	3 등급 이상 (%)
감염 및 기생충감염	상기도 감염 [a]	32.8	1.9
	폐렴 [b#]	17.8	9.4
	폐렴	11.9	7.0
	하기도 감염	4.5	0.5
	요로감염	11.5	1.7
	기관지염	3.5	0.6
	B 형 간염 재활성화	0.9	0.5
혈액 및 림프계 장애	호중구감소†	48.8	20.5
	열성 호중구 감소	1.2	1.2
	혈소판감소†	35.8	6.9
	빈혈†	22.9	3.6
신경계 장애	어지러움 [c]	10.7	0.3
혈관 장애	출혈/혈종 [d#]	27.0	2.8
	혈뇨	9.5	0.6

	코피	7.4	0.1
	위장관 출혈	0.3	0.1
	멍 e	26.3	0.3
	타박상	18.1	0.0
	점상출혈	6.5	0.1
	반상출혈	2.5	0.1
위장관 장애	설사	18.8	1.5
	변비	12.3	0.3
피부 및 피하 조직 장애	발진 f	23.2	0.5
	전신 탈락 피부염	알수없음	알수없음
근골격 및 결합 조직 장애	근골격계 통증 g	22.6	1.6
	관절통	12.8	0.7
	허리통증	9.5	0.5
일반장애 및 투여부위 상태	피로 h	16.2	1.2
	피로	11.9	0.8
	무력증	3.5	0.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 i	18.6	0.1

* IWCLL 2008 등급 평가척도가 사용된 BGB-3111-304 와 BGB-3111-305 에서 혈액학적 독성을 제외하고, 이상사례는 NCI-CTCAE 에 따라 등급을 평가하였다 (LTE1 시험에 대해서는 v5.0 이 사용되었고 다른 모든 시험에 대해서는 v4.03 이 사용되었다)

† 실험실 측정치 기준

치명적인 이상반응 포함

a 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 인두염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

b 폐렴은 폐렴, 하기도감염, COVID19 감염, 진균성 폐렴, 비정형성 폐렴, 바이러스성 하기도 감염, , 기질화폐렴, 크립토코쿠스폐렴, 바이러스성폐렴, 세균성하기도감염, 흡인성 폐렴,인플루엔자 감염성 폐렴, 폐렴간균, 마이코플라즈마폐렴, 폐렴구균, 호흡기 세포융합 바이러스성 폐렴, 포도상구균폐렴, 폐렴 연쇄상구균을 포함한다.

c 어지러움은 어지러움, 현훈, 체위성 어지러움, 체위성 현훈, 중추신경계성 현훈을 포함한다.

d 출혈/혈종은 혈뇨, 코피, 혈종, 결막출혈,피부출혈,직장출혈, 구강출혈, 피하출혈,시술 후 출혈, 치질성 출혈, 상부위장출혈, 피하혈종, 망막출혈, 눈 출혈, 안와주위 출혈,질 출혈, 귀 출혈,위장관출혈,인두 출혈, 출혈, 시술 후 혈종, 경막하혈종, 대동맥벽내혈종, 유방출혈, 뇌출혈, 위궤양성 출혈, 두개내 출혈,안와주위 혈종, 시술 시 출혈, 음낭 출혈, 경막하 출혈,외상성 출혈, 외상성 두개내 출혈, 상처 출혈, 항문치열 출혈, 항문 출혈,동맥벽내혈종, 카테터 부위 출혈,위출혈, 이식편출혈, 근육혈종, 요로 출혈, 주사부위혈종. 주사부위 출혈. 복강내혈종. 눈물샘출혈. 대장출혈. 후두출혈. 하부 위장관출혈. 점막피부출혈, 골반혈종, 음경혈종, 폐혈종, 기도출혈, 후복막혈종, 공막 출혈,음낭혈종, 정색출혈, 비장혈종, 자발성 혈종, 자발성출혈, 신피막하혈종, 피막하신혈종, 혀출혈,종양 출혈, 제대출혈 및자궁 출혈을 포함한다.

e 멍은 타박상, 점상출혈, 반상출혈, 멍이 드는 경향 증가, 시술 후 타박상, 눈 타박상, 골 타박상, 혈관천자부위 멍, 주사부위 멍, 백신투여부위 멍을 포함한다.

f 발진은 발진, 반점 구진상 발진, 홍반, 구진상 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진,두드러기, 황반성 발진, 농포성 발진,혈관성발진, 다형 홍반, 발진성 각질, 눈꺼풀 발진, 바이러스성 발진, 외음부발진을 포함한다.

g 근골격계 통증은 관절통, 요통,근육통, 근골격계 통증,근골격계 불편감을 포함한다.

h 피로는 피로, 무력증, 졸음증을 포함한다.

i 기침은 기침 과 젖은 기침를 포함한다.

3) 외투세포림프종(MCL)

외투세포림프종 환자에서의 안전성은 두 편의 단일군 임상시험(BGB-3111-206, BGB-3111-AU-003)에 참여한 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 MCL 환자 118명에서 평가되었다.

여기에 포함된 환자의 연령 중앙값은 62세(범위: 34~86세)로, 남성 75%, 아시아인 75%, 백인 21%, ECOG 0~1인 환자 94%이고, 환자들의 이전 치료 중앙값은 2회(범위: 1~4회)였다.

BGB-3111-206 시험은 혈소판 수 ≥ 75 x 109/L와 성장인자 투여와 무관한 절대 호중구 수≥ 1 x 109/L , 간효소 ≤ 2.5 × ULN, 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN인 환자를 대상으로 하였고, BGB-3111-AU-003 시험은 혈소판 수≥ 50 x 109/L 와 성장인자 투여와 무관한 절대 호중구 수 ≥ 1 x 109/L, 간효소≤ 3 × ULN, 총 빌리루빈≤ 1.5 × ULN인 환자를 대상으로 하였다.

두 시험 모두 CLcr ≥ 30 mL/min인 환자로 참여가 제한되었고, 이전에 동종 조혈모세포이식을 받았거나, BTK억제제에 노출된 환자, HIV에 감염된 것으로 알려진 환자 그리고 활성 B형 또는 C형 간염의 혈청학적 증거가 있는 환자 및 강력한 CYP3A 억제제 또는 강력한 CYP3A 유도제가 필요한 환자는 제외하였다.

환자들은 이 약 160 mg을 1일 2회 또는 320 mg을 1일 1회 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자 중 79%는 6개월 이상 노출되었고 68%는 1년 이상 노출되었다.

이 약의 마지막 투여 후 30일 이내에 치명적인 사건은 118명의 MCL 환자 중 8명(7%)에서 발생했다. 치명적인 사례는 2명에서 발생한 폐렴, 1명에서 발생한 뇌출혈을 포함한다.

36명의 환자(31%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(11%) 그리고 출혈(5%)이었다.

이 약을 투여한 118명의 MCL 환자 중 8명(7%)의 환자가 임상시험에서 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 치료 중단을 초래한 가장 빈번한 이상반응은 폐렴(3.4%)이었다. 1 명(0.8%)의 환자는 용량 감량을 초래한 이상반응(B형 간염)을 경험하였다.

표 2에는 BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표 2. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구에서 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	환자의 비율(N=118)	
		모든 등급 %	3 등급 이상 %
혈액 및 림프계 장애	호중구감소증 및 호중구수 감소	38	15
	혈소판감소증 및 혈소판수 감소	27	5
	백혈구감소증 및 백혈구수 감소	25	5
	빈혈 및 헤모글로빈 감소	14	8
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ¶	39	0
	폐렴 §	15	10^
	요로 감염	11	0.8
피부 및 피하 조직 장애	발진 ‖	36	0
	멍 *	14	0
위장관 장애	설사	23	0.8
	변비	13	0
혈관 장애	고혈압	12	3.4
	출혈 †	11	3.4^
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 ‡	14	3.4
대사 및 영양 장애	저칼륨혈증	14	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	12	0

* 멍은 멍(bruise/bruising), 타박상, 반상출혈을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
^ 치명적인 이상반응 포함
† 출혈은 출혈, 혈종을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
‡ 근골격계 통증은 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 요통, 관절통, 관절염을 포함한다.
§ 폐렴은 폐렴, 진균성 폐렴, 크립토코쿠스 폐렴, 연쇄상구균 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염을 포함한다.
‖ 발진은 발진을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
¶ 상기도 감염은 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

외투세포림프종 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 유의한 이상반응에는 대출혈(3등급 이상의 출혈 또는 모든 등급의 CNS 출혈로 정의)(5%), 고요산혈증(6%) 및 두통(4.2%)을 포함한다.

실험실 매개변수	환자의 비율(N=118)	
	모든 등급(%)	3 등급 또는 4 등급(%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	45	20
혈소판 감소	40	7
헤모글로빈 감소	27	6
림프구증가증†	41	16
화학검사 이상		
혈중 요산 증가	29	2.6
ALT 증가	28	0.9
빌리루빈 증가	24	0.9

* 실험실 측정치 기준.
† 무증상 림프구증가증은 BTK 억제의 알려진 결과이다.

4) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서의 안전성은 BGB-3111-302(ASPEN) 시험의 2개 코호트에서 평가되었다. 코호트1에서는 MYD88 돌연변이(MYD88MUT)가 있는 WM 환자 199명이 무작위 배정되어 이 약(101명) 또는 이브루티닙(98명)을 투여받았다. 코호트2에서는 MYD88WT의 WM환자 26명과 MYD88 상태가 알려지지 않은 환자 2명이 포함되어 이 약을 투여받았다(단일군).

이 약을 투여받은 환자중에서, 93%는 6개월 또는 그 이상 노출되었고, 89%의 환자는 1년 이상 노출되었다.

ASPEN 시험의 코호트1에서, 이 약을 투여받은 환자(시험군 101명)의 연령 중앙값은 70세(45~87세)였으며, 남성 67%, 백인 86%, 아시아인 4%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 10%였다. 코호트2의 안전성 평가군(28명)에서의 연령 중앙값은 72세(39~87세)였으며, 남성 50%, 백인 96%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 4%였다.

코호트 1에서 중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 44%에서 발생하였다. 환자의 2%를 초과하여 발생한 중대한 이상반응에는 인플루엔자 (3%), 폐렴(4%), 호중구감소증 및 호중구수 감소(3%), 출혈(4%), 발열(3%) 및 열성호중구감소증(3%) 등이 있다. 코호트 2에서는 중대한 이상반응이 환자의 39%에서 발생하였고, 2명을 초과하는 환자에서 발생한 중대한 이상반응으로 폐렴(14%)이 보고되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 코호트 1 환자의 2%에서 발생하였고 출혈(1명), 호중구감소증 및 호중구수 감소(1명)을 포함하였다; 코호트 2에서는, 이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 7%에서 발생하였으며, 경막하출혈(1명) 및 설사(1명)를 포함하였다.

이상반응으로 인한 브루킨사의 투여 일시중지는 코호트 1 환자의 32%에서, 코호트 2 환자의 29%에서 발생했다. 환자의 2% 이상에서 투여 일시중지를 필요로 한 이상반응에는 코호트 1에서는 호중구감소증, 구토, 출혈, 혈소판감소증 및 폐렴이 포함하였다. 코호트 2에서 2명 이상의 환자에서 투여 일시중지를 하게 된 이상반응은 폐렴과 발열을 포함한다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 코호트 1 환자의 11%에서, 코호트 2 환자의 7%에서 발생하였다. 환자의 2%를 초과하여 용량 감량을 필요로 한 이상반응에는 코호트 1에서 호중구감소증을 포함하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 코호트 2에서는 2명 발생하였다 (각각 설사 및 폐렴).

표 4에는 ASPEN에서 코호트 1에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 4. 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	이 약 (N=101)		이브루티닙(N=98)	
		모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급(%)	모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급(%)
감염 및 기생 충 감염	상기도 감염 ¶	44	0	40	2
	폐렴 §	12	4	26	10
	요로 감염	11	0	13	2
위장관 장애	설사	22	3	34	2
	오심	18	0	13	1
	변비	16	0	7	0
	구토	12	0	14	1
전신 장애 및 투여 부위 상 태	피로 #	31	1	25	1
	발열	16	4	13	2
	말초 부종	12	0	20	0
피부 및 피하 조직 장애	멍 *	20	0	34	0
	발진 ‖	29	0	32	0
	가려움	11	1	6	0
근골격 및 결 합 조직 장애	근골격 통증 ǂ	45	9	39	1
	근육 경련	10	0	28	1
신경계 장애	두통	18	1	14	1
	어지러움	13	1	12	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	16	0	18	0
	호흡곤란	14	0	7	0
혈관 장애	출혈 †	42	4	43	9
	고혈압	14	9	19	14

* 멍은 "멍", "타박상" 또는 "반상출혈"을 포함하는 모든 관련용어를 포함한다.
† 출혈은 코피, 혈뇨, 결막 출혈, 혈종, 직장 출혈, 안와주위 출혈, 구강 출혈, 시술 후 출혈, 객혈, 피부 출혈, 치질 출혈, 귀 출혈, 눈 출혈, 출혈성 체질, 안와주위 혈종, 경막하 출혈, 창상 출혈, 위 출혈, 하부 위장관 출혈, 자발성 혈종, 외상성 혈종, 외상성 두개 내출혈, 종양 출혈, 망막 출혈, 혈변, 출혈성 설사, 출혈, 흑색변, 시술 후 혈종, 경막하 혈종, 항문 출혈, 출혈성 질환, 심낭 출혈, 폐경 후 출혈, 장루 부위 출혈, 지주막하 출혈을 포함한다.
# 피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.
ǂ 근골격계 통증은 요통, 관절통, 사지통증, 근골격계 통증, 근육통, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격계 흉통, 목 통증, 관절염 및 근골격계 불편감을 포함한다.
§ 폐렴은 하기도감염, 폐침윤, 폐렴, 흡인성 폐렴, 바이러스성 폐렴을 포함한다.
‖ 발진은 발진, 반구진 발진, 홍반, 홍반성 발진, 약물발진, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 소양성 발진, 피부염, 광 피부염, 여드름형 피부염, 정체 피부염, 혈관염 발진, 눈꺼풀 발진, 두드러기, 피부독성과 관련된 모든 용어를 포함한다
¶ 상기도감염은 상기도 감염, 후두염, 비인두염, 부비동염, 비염, 바이러스성 상기도 감염, 인두염, 리노바이러스 감염, 상기도 충혈을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 국소 감염, 심방세동또는 심방조동, 그리고 혈뇨를 포함하였다.

표 5는 ASPEN에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 5: 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상* (≥20%)

실험실 이상	이 약 [1]		이브루티닙 [1]	
	모든 등급(%)	3 등급 또는 4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급 또는 4 등급(%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	50	24	34	9
혈소판 감소	35	8	39	5
헤모글로빈 감소	20	7	20	7
화학검사 이상				
빌리루빈 증가	12	1.0	33	1.0
칼슘 감소	27	2.0	26	0
크레아티닌 증가	31	1.0	21	1.0
포도당 증가	45	2.3	33	2.3
칼륨 증가	24	2.0	12	0
요산염 증가	16	3.2	34	6
인산염 감소	20	3.1	18	0

* 실험실 측정치 기준.
[1] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 86 에서 101 까지 다양했다.

5) 변연부 림프종 (MZL)

두 개의 단일군 임상시험인 BGB-3111-214와 BGB-3111-AU-003에 참여한 이전에 치료를 받은 적이 있는 88명의 MZL 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다 [임상시험정보 참조(14.4)]. 이들 연구는 절대 호중구수 ≥ 1 x 109/L, 혈소판 수 ≥ 50 또는 ≥ 75 x 109/L 및 적절한 간기능을 요구하였고, 강한 CYP3A 억제제 또는 유도제 투여가 요구되는 환자는 제외하였다. 환자들은 이 약 160 mg을 1일 2회 (97%) 또는 320 mg을 1일 1회 (3%) 투여받았다. 두 연구에서 통합된 연령 중앙값은 70세 (37 ~ 95세)였으며, 남성 52%, 백인 64%이었고, 아시아인 19%이었다. 대부분의 환자 (92%)는 0~1의 ECOG 전신수행상태를 가졌다. 80%가 이 약을 6개월 이상 투여받았고, 67%는 이 약을 1년 이상 투여받았다.

2건의 치명적인 이상반응(2.3%)가 이 약의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생했다. 치명적인 이상반응은 심근경색과 Covid-19 관련 사망을 포함한다.

중대한 이상반응은 환자의 40%에서 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 발열(8%)과 폐렴 (7%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 6%에서 발생하였고, 용량감량은 환자의 2.3%에서, 일시중지는 환자의 34%에서 발생하였다. 용량 변경의 주요 원인은 호흡기 감염(13%)이었다.

표 6에는 BGB-3111-214 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 6. 이 약을 투여받은 MZL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	환자의 비율 (N=88)	
		모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 [a]	26	3.4
	요로 감염 [b]	11	2.3
	폐렴 [c†]	10	6
위장관 장애	설사 [d]	25	3.4
	복통 [e]	14	2.3
	오심	13	0
피부 및 피하 조직 장애	멍 [f]	24	0
	발진 [g]	21	0
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 [h]	27	1.1
혈관 장애	출혈 [i]	23	1.1
전신 장애	피로 [j]	21	2.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 [k]	10	0

† COVID-19 폐렴의 치명적인 사건 2 개 포함.

[a] 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 편도선염, 비염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

[b] 요로 감염은 요로 감염, 방광염, Escherichia 에 의한 요로 감염, 신우신염을 포함한다.

[c] 폐렴은 COVID-19 폐렴, 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, 하기도 감염, 기질화 폐렴을 포함한다.

[d] 설사는 설사 및 출혈성 설사를 포함한다.

[e] 복통은 복통, 상복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.

[f] 멍은 타박상, 반상출혈, 멍이 드는 경향 증가, 시술 후 타박상을 포함한다.

[g] 발진은 발진, 반점 구진상 발진, 소양성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응, 홍반, 광민감반응, 홍반성 발진, 구진상 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

[h] 근골격계 통증은 요통, 관절통, 근골격계 통증, 근육통, 사지 통증, 근골격계 흉통, 골통증, 근골격계 불편감, 경부 통증을 포함한다.

[i] 출혈은 코피, 혈뇨, 치질성 출혈, 혈종, 객혈, 결막 출혈, 출혈성 설사, 요로 출혈, 구강 출혈, 폐혈종, 피하 혈종, 치은 출혈, 흑색변, 상부 위장관 출혈을 포함한다.

[j] 피로는 피로, 졸음증, 무력증을 포함한다.

[k] 기침은 기침과 젖은 기침을 포함한다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 말초 신경병증, 이차성 원발암, 어지럼증, 부종, 두통, 점상출혈, 자반증 및 심방세동 또는 심방조동을 포함한다.

표 7은 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 7. MZL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상(≥ 20%)

실험실 이상 [1]	환자의 비율	
	모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	43	15
혈소판 감소	33	10
림프구 감소	32	8
헤모글로빈 감소	26	6
화학검사 이상		
포도당 증가	54	4.6
크레아티닌 증가	34	1.1
인산염 감소	27	2.3
칼슘 감소	23	0
ALT 증가	22	1.1
[1] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 87 에서 88 까지 다양했다.		

6) 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 **림프종**(SLL)

이 약의 안전성은CLL/SLL 환자 675명을 대상으로 이 약 (1일2회 160 mg 투여) 의 2건의 무작위대조 임상시험을 통해 평가되었다[임상시험 정보 참조 14.4]. 이 연구는 65세 이상 또는 총 누적질병 평가척도(CIRS)>6, 크레아티닌 청소율 30-69 mL/min, 또는 심각하거나 빈번한 감염 병력이 있는 18세에서 65세 사이의 환자로 정의되는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙 (FCR) 요법이 적합하지 않는 환자를 대상으로 하였다. AST나 ALT가 정상 상한치(Upper Limit of Normal, ULN)의 2배 이상, 또는 빌리루빈이 ULN의 3배 이상이고 강력한 CYP3A 억제제나 유도제가 필요한 환자는 제외했다.

BGB-3111-304 (SEQUOIA)

이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에 대한 이 약의 단독요법의 안전성이 무작위, 다기관, 공개, 활성대조시험를 통해 평가되었다 [임상시험 정보 참조 14.4]. 17p13.1염색체 결손(17p결손)이 없는 환자(코호트 1)는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 160mg 1일 2회를 투여받거나 (n=240) 또는 6주기(cycles)동안 벤다무스틴 및 리툭시맙(BR) 을 투여받았다 (n=227). 벤다무스틴은 각 주기의 첫 이틀 동안 90 mg/m2/day로 정맥투여 되었고, 리툭시맙은 1주기의 day 1에 375 mg/m2, 2-6주기의 day 1 에 500 mg/m2 이 투여되었다.

또한 비무작위 단일군(코호트2)의 17p결손이 있고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL환자 111명에 대해 이 약을 동일한 요법으로 평가하였다.

무작위 코호트: 17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL

17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서, 연령 중앙값은 70세였고, 남성 62%, 백인은89%, 아시아인은 2%, 흑인 2%이었다.대부분의 환자(93%)는 ECOG 전신수행상태 점수가 0에서

1이었다.

이 약의 노출기간 중앙값은 26개월이었으며 71%가 2년 이상 노출되었다.

이 약을 투여 받은 36%의 환자에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 5% 이상의 환자들에게서 발생한 중대한 이상반응은 COVID-19, 폐렴 및2차 원발성 악성종양(각각5%)이었다. 치명적인 이상반응은 11명의 환자(4.6%)에서 발생했으며 주요 사망 원인은 COVID-19 (2.1%) 이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 8%에서 발생하였고, 용량 감량은 환자의 8%에서, 일시중지는 환자의 46%에서 발생하였다. 이 약의 영구 중단의 주요 원인이 된 이상반응은 2차 원발성 악성종양과 COVID-19 였다. 용량 변경의 주요 원인(모든 환자의5% 이상)은 호흡기감염(COVID-19, 폐렴) 및 출혈이었다.

표 8에는 무작위 코호트에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 8. BGB-3111-304(SEQUOIA) 연구에서 17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체기관계	이상반응	17p 결손이 없는 CLL/SLL			
		이 약 (N=240)		벤다무스틴 및 리툭시맙 (N=227)	
		모든등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 [a]	33	1.7	17	0.4

감염 및 기생충 감염	상기도 감염 [b]	28	1.3	15	0.9
	폐렴 [c]	13*	5	8†	4
혈관 장애	출혈 [d]	27*	4	4	0.4
	고혈압 [e]	14	7	5	2.6
피부 및 피하조직 장애	발진 [f]	24	1.3	30	5
	멍 [g]	24	0	2.6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 [e]	15	0	10	0
위장관장애	설사	14	0.8	12†	0.9
	변비	10	0.4	18	0.0
	구토	10	0	33	1.3
전신 장애	피로 [h]	14	1.3	21	1.8
신생물	2 차 원발성 악성종양 [i]	13*	6	1.3	0.4
신경계 장애	두통 [e]	12	0	8	0
	어지러움 [j]	11	0.8	5	0

* 3 개의 치명적인 결과 포함

† 2 개의 치명적인 결과 포함

[a] 근골격계 통증은 근골격계 통증, 관절통, 요통, 사지통증, 근육통, 목통증, 척추통, 근골격계 불편감, 골통증을 포함한다.

[b] 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 비염, 인두염, 상기도 울혈, 후두염, 편도선염, 상기도 염증 및 관련 용어들을 포함한다.

[c] 폐렴은 폐렴, COVID-19 폐렴, 하기도 감염, 폐 침윤 및 특정 유형의 감염을 포함한 관련 용어들을 포함한다.

[d] 출혈은 혈종, 출혈 및 출혈을 나타내는 관련 모든 용어를 포함한다.

[e] 다수의 유사한 이상반응 용어를 포함한다.

[f] 발진은 발진, 피부염, 약물 발진 및 관련 용어를 포함한다.

[g] 멍은 멍, 타박상, 반상출혈을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

[h] 피로는 피로, 무기력, 무력증을 포함한다.

[i] 2 차 원발성 악성종양은 비흑색종 피부암, 악성 고형종양(폐, 신장, 비뇨생식기, 유방, 난소 및 직장 포함) 및 만성 골수성 백혈병을 포함한다.

[j] 어지러움은 현기증 및 어지러움을 포함한다.

해당 코호트에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응에는 COVID-19 (9%), 부종(8%), 상복부 통증(8%), 요로감염(7%) 및 심방세동 또는 조동(3.3%) 이 있었다.

표9는 이 코호트에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표9. BGB-3111-304(SEQUOIA) 에서17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

실험실 이상[a]	이 약		벤다무스틴 및 리툭시맙	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	37	15	80	53
헤모글로빈 감소	29	2.5	66	8
혈소판 감소	27	1.7	61	11
백혈구 증가	21[b]	21	0.4	0.4
화학검사 이상				
포도당 증가[c]	55	7	67	10
크레아티닌 증가	22	0.8	18	0.4
마그네슘증가	22	0	14	0.4
알라닌 아미노전이효소 증가	21	2.1	23	2.2

[a] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 이약 투여군에서 239, 벤다무스틴 및 리툭시맙 군에서 227 이었다. 등급은 NCI CTCAE 기준을 근거로 했다.

[b] 15%에서 림프구가 증가함

[c] 비 공복 상태

단일군 코호트: 17p결손이 있고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL

이전에 치료 받지 않은 17p del CLL/SLL 환자 111명의 연령 중앙값은 70세 였으며, 남성 71%, 백인은 95%, 아시아인은 1%이었다. 대부분의 환자(87%)는 ECOG 전신수행상태 점수가 0에서 1사이였다. 이 약의 노출 기간 중앙값은 30개월이었다.

치명적인 이상반응이 3명의 환자(2.7%)에서 발생하였으며 각각 폐렴, 신부전, 대동맥 박리 1명씩이었다. 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(8%) 및 2차 원발성 악성종양(7%) 이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 5%에서 발생하였고, 용량 감량은 환자의 5%에서, 일시중지는 환자의 51%에서 발생하였다. 용량 변경의 주요 원인(모든 환자의5% 이상)은 폐렴, 호중구소증, 2차 원발성 악성종양 및 설사였다.

표10에 이 코호트에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표10. BGB-3111-304(SEQUOIA) 17p 결손이 있고, 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	17p 결손이 있는 CLL/SLL 이 약 (N=111)	
		모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 [a]	38	0.0
	폐렴 [b]	20*	8
근골격 및 결합 조직 장애	근골격통증 [c]	38	2.7
피부 및 피하 조직 장애	발진 [d]	28	0.0
	멍 [e]	26	0.9
혈관 장애	출혈 [f]	28	4.5
	고혈압 [g]	11	5.4
신생물	2 차 원발성 악성종양 [h]	22†	6
위장관 장애	설사	18	0.9
	구토	16	0.0
	변비	15	0.0
	상복부통증 [g]	12	1.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 [g]	18	0.0
	호흡곤란 [g]	13	0.0
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로 [i]	14	0.9
신경계 장애	두통	11	1.8

* 1 개의 치명적인 결과 포함

† 13%의 비흑색종피부암 포함

[a] 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 비염, 인두염, 상기도 충혈, 상기도 염증, 바이러스성 상기도 감염 및 관련 용어를 포함한다.

[b] 폐렴은 폐렴, COVID-19 폐렴, 하기도 감염 및 특정 유형의 감염을 포함한 관련 용어를 포함한다.

[c] 근골격계 통증은 근골격계 통증, 관절통, 허리 통증, 사진 통증, 근육통, 목 통증, 골 통증을 포함한다.

[d] 발진은 발진, 피부염, 독성 피부 발진 및 관련 용어를 포함한다.

[e] 멍은 멍, 타박상 또는 반상출혈을 포함하는 모든 용어를 포함한다.

[f] 출혈은 혈종, 출혈 및 출혈을 나타내는 관련 용어를 포함한 모든 용어를 포함한다.

[g] 유사한 이산반응 용어를 여러 개 포함한다.

[h] 2 차 원발성 악성종양은 비흑색종 피부암, 악성 고형 종양(방광, 폐, 신장, 유방, 전립성, 난소, 골반 및 요관 포함) 및 악성 흑색종을 포함한다

[i] 피로는 피로, 무기력, 무력증을 포함한다.

해당 코호트에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응에는 요로감염(8%), 부종(7%), 심방세동 또는 조동(4.5%), COVID-19 (3.6%)가 있었다.

표11은 이 코호트에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표11. BGB-3111-304(SEQUOIA)에서17p결손이 있고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

실험실 이상[a]	이 약	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	42	19[b]
헤모글로빈 감소	26	3.6
혈소판 감소	23	0.9
화학검사 이상		
포도당 증가[c]	52	6
마그네슘 증가	31	0
크레아티닌 증가	27	0.9

[a] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 110 에서 111 까지 다양했다. 등급은 NCI CTCAE 기준을 근거로 하였다.

[b] 4 등급, 9%

[c] 비 공복 상태

BGB-3111-305 (ALPINE)

이전에 치료받은 CLL/SLL 환자에 대한 이 약의 단독요법의 안전성이 무작위, 다기관, 공개, 활성 대조시험를 통해 평가되었다[임상시험 정보 참조 14.4]. ALPINE 시험에서, 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 324명의 환자는 이 약 단독요법으로 1일 2회160mg 경구투여 받았으며, 324명의 환자는 이브루티닙 단독요법으로 420mg 경구투여 받았다. ALPINE 연구에서, 이 약에 대한 노출기간 중앙값은 24개월 이었다. 이 약 투여군에서 사망으로 이어진 이상반응이 24명의 환자(7%)에서 발생하였다. 1% 이상의 환자에서 발생한 사망으로 이어진 이상반응은 폐렴 (2.8%)와COVID-19 감염 (1.9%) 이었다.

이 약 투여군 104명의 환자(32%)가 1건 이상의 중대한 이상반응을 보고하였다. 환자의 5% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(10%), COVID-19 (7%) 및 2차 원발성 악성종양(5%) 이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 13%에서 발생하였고, 용량 감량은 환자의 11%에서, 일시중지는 환자의 42%에서 발생하였다. 치료 중단의 주요 원인은 폐렴이었다. 용량 변경의 주요 원인(모든 환자의 5% 이상)은 호흡기 감염(COVID-19, 폐렴) 및 호중구 감소증이었다.

표12에 ALPINE시험에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표12. BGB-3111-305(ALPINE) 에서 이 약을 투여받은 재발성/불응성 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체기관계	이상반응	이 약 (N=324)		이브루티닙 (N=324)	
		모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 [a]	27	1.2	22	1.2
	폐렴 [b]	18*	9	19†	11
	COVID-19 [c]	14*	7	10†	4.6
근골격 및 결합 조직 장애	근골격통증 [d]	26	0.6	28	0.6
혈관장애	출혈 [e]	24*	2.5	26†	3.7
	고혈압 [f]	19	13	20	13
피부 및 피하조직 장애	발진 [g]	20	1.2	21	0.9
	멍 [h]	16	0.0	14	0.0
위장관 장애	설사	14	1.5	22	0.9
전신 장애	피로 [i]	13	0.9	14	0.9
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 [f]	11	0.3	11	0.0
신경계 장애	어지러움 [f]	10	0.0	7	0.0

* 치명적인 결과 포함 : 폐렴(9 명), COVID-19(8 명), 출혈 (1 명)

† 치명적인 결과 포함 : 폐렴(10 명), COVID-19(9 명), 출혈 (2 명)

[a] 상기도 감염은 상기도 감염, 부비동염, 인두염, 비염, 비인두염, 후두염, 편도염 및 관련 용어를 포함한다.

[b] 폐렴은 폐렴, COVID-19 폐렴, 하기도 감염, 폐 침윤 및 특정 유형의 감염을 포함한 관련 용어를 포함한다.

[c] COVID-19 은 COVID-19, COVID-19 폐렴, 급성 COVID-19 후 증후군, SARS-CoV-2 검사 결과 양성을 포함한다.

[d] 근골격계 통증은 근골격계 통증, 관절통, 허리 통증, 사지 통증, 근육통, 목 통증, 척추 통증, 뼈 통증 및 근골격계 불편함을 포함한다.

[e] 출혈은 혈종, 출혈 및 출혈을 나타내는 관련 용어를 모두 포함한다.

[f] 다수의 유사한 이상반응 용어를 포함한다.

[g] 발진은 발진, 피부염 및 관련 용어를 포함한다.

[h] 멍은 멍, 타박상 또는 반상출혈을 포함하는 모든 용어를 포함한다.

[i] 피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 요로감염(9%), 심방 세동 또는 조동(4.6%)을 포함한 심실 위 부정맥(9%), 상복부 통증(8%), 두통(8%), 가려움증(6.2%), 변비 (5.9%) 및 부종(4.6%)이 있었다.

표13은 ALPINE 시험 에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표13. BGB-3111-305(ALPINE)에서 이 약을 투여받은 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

실험실 이상[a]	이 약		이브루티닙	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	43	15	33	16
헤모글로빈 감소	28	4	32	3.7
림프구 증가	24	19	26	19
혈소판 감소	22	4	24	3.4
화학검사 이상				
포도당 증가	52	5	29	2.8
크레아티닌 증가	26	0.0	23	0.0
인산 감소	21	2.5	13	2.2
칼슘 감소	21	0.6	29	0.0

[a]비율을 계산하는 데 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 이 약 투여군에서 321이었고 이브루티닙군에서 320에서 321까지 다양했다. 등급은 NCI CTCAE 기준을 기반으로 하였다.

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 중대하고 치명적인 출혈 사례가 보고되었다. 두개내 출혈 및 위장관 출혈, 혈뇨 및 혈흉을 포함한 3등급 이상의 출혈 사례가 보고되었고, 자반증 및 점상출혈을 포함한 모든 등급의 출혈 사례가 보고되었다.

출혈 사례의 기전은 잘 밝혀져 있지 않다.

이 약을 항응고제나 항혈소판제와 병용투여하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있다. 병용투여시의 유익성 및 위해성을 고려하여 투여하고, 병용투여시 출혈에 대한 증상이나 징후를 면밀히 모니터링한다.

또한, 수술적 중재가 과다 출혈을 야기할 수 있으므로, 수술이나 침습적 절차를 받는 환자의 경우에는 수술 전후 3~7일간 이 약의 일시중단하는 것에 대한 유익성 및 위해성을 고려한다.

2) 감염

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 치명적 및 비치명적 감염(박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염 포함)이 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 3등급 이상의 감염은 폐렴이었고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사 또는 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담하고, B형 간염 재활성화를 막기 위한 모니터링 및 관리가 필요하다.

기회 감염의 위험이 높은 환자에 대한 예방을 고려하도록 하며, 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 의학적 치료를 한다.

3) 혈구감소증

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증, 혈소판 감소증을 포함한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 보고되었다.

치료기간 중 전체 혈구수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 2차 원발성 악성종양

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 비피부암을 포함하는 2차 원발성 악성종양이 발생하였고, 피부암(기저세포암 및 편평세포암)이 가장 흔하게 보고되었다.

치료기간 중 환자를 주의깊게 모니터링하고, 자외선 차단제를 사용하는 등 환자에게 햇빛을 차단하도록 한다

5) 심방세동 및 심방조동

이 약 단독요법으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 보고되었다. 특히 심장위험인자, 고혈압 및 급성감염이 있는 환자에서 심장 관련 사건의 위험이 증가할 수 있다.

심방세동 및 심방조동의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 하고 적절하게 관리한다.

6) 종양용해증후군

이 약으로 치료시, 특히 만성 림프구성 백혈병(CLL) 치료를 받은 환자에서 종양용해증후군이 드물게 보고되었다. 베이스라인 위험도(예. 높은 종양 부담) 를 평가하고, 적절한 예방 조치를 취한다. 환자를 주의깊게 모니터링하고 적절하게 치료한다.

5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A에 의해 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물

중등도 이상의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 높여 이상반응을 증가시킬 수 있다. CYP3A 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우에는 이 약의 용량을 줄이고(용법용량 참조), 환자 상태와 이상반응 발생 여부를 주의깊게 관찰한다.

(1) 이트라코나졸: 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸 200 mg을 1일 1회 투여)와 이 약 20 mg을 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 2.6배 및 3.8배로 증가되었다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

중등도 이상의 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. 강한 CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 피하고, 중등도 CYP3A 유도제와의 병용투여는 주의를 요한다.

(1) 리팜피신: 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 1일 1회 투여)와 이 약 320 mg을 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 약 92% 및 93% 감소되었다.

(2) 리파부틴: 중등도 CYP3A 유도제(리파부틴 300mg을 1일 1회 투여)와 이 약 320mg을 병용투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC는 단독 투여시의 약 48% 및 44% 감소되었다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

(1) CYP3A 기질: 이 약과의 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.

(2) CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.

(3) P-gp 기질: 이 약과의 반복 병용투여시 디곡신의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.

6. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

임부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 여성은 이 약을 투여하는 동안 임신은 피하도록 한다.

가임여성은 이 약 복용 중 및 투여 종료 후 최소 1주일 동안은 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약이 임신기간 동안 투여되었거나, 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신한 경우에는 태아에 대한 위해성을 평가하여야 한다.

가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약으로 치료하는 동안 및 이 약 투여 종료 후 최소 1주일 동안은 임신을 하지 않거나 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다.

동물 실험에서 이 약을 임신한 랫드의 기관형성기에 투여하였을 때 임상용량의 약 5배의 노출에서 치명적인 심장 기형이 관찰되었고, 임신한 토끼에게 투여하였을 때 임상 권장용량의 약 32배 노출에서 착상 후 태자소실이 관찰되었다. 가임여성에게는 이 약 투여 시작 이전에 임신 검사를 권장한다.

2) 수유부

이 약 또는 대사체가 사람에서 모유로 분비되거나, 모유 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인

영아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.

영아에게 미칠 수 있는 이 약의 중대한 이상반응 가능성을 고려하여 이 약 투여 중 및 투여 후 2주 동안은 수유가 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약으로 치료받은 779명의 환자 중 65세 이상의 고령자는 53% 였고, 75세 이상의 고령자는 20% 였다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 약동학 평가 결과, 경증(Child-Pugh A), 중등증(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 AUC는 건강인에 비하여 각각 11%, 21% 및 60% 증가하였고, 비결합 AUC는 각각 23%, 43% 및 194% 증가하였다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자를 대상으로 하는 약동학 평가는 수행되지 않았으나, 이 약의 신배설율은 낮다. 집단 약동학 분석에서 경증 또는 중등증 신장애는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않았다. 중증 신장애(CrCl < 30 mL/min) 또는 투석이 필요한 환자에 대한 약동학 자료는 제한적이다.

11. 운전 및 기계사용시 주의사항

이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다.

이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 환자의 운전이나 기계 사용 가능성을고려하여야 한다.

12. 과량 투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 확인된 바 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태를 모니터링하면서 일반적인 지지요법을 실시한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.

3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.

4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. 이 약은 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하여 BTK의 활성을 비가역적으로 억제한다.

2) 약동학적 정보

이 약의 Cmax 및 AUC는 40 mg에서 320 mg(총 일일 권장용량의 0.13~1배) 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다. 반복 투여 후 제한된 전신 축적이 관찰되었다.

이 약을 160 mg 1일 2회 투여시 또는 320 mg 1일 1회 투여시 항정상태에서의 AUC 기하평균(%CV)은 각각 2,099(42%) ng・h/mL 및 1,917(59%) ng・h/mL였고, Cmax 기하평균(%CV)은 각각 295(55%) ng/mL 및 537(55%) ng/mL였다.

(1) 흡수

이 약의 Tmax 중앙값은 2시간이다.

건강한 시험대상자에서 고지방 식이(약 1,000 칼로리, 지방비율 50%) 후 투여시 이 약의 AUC 또는 Cmax의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 분포

이 약의 겉보기 분포용적(Vz/F)의 기하평균(%CV)은 537(73%)L이다.

이 약의 혈장단백 결합율은 약 94%이고, 전혈/혈장비(blood-to-plasma ratio)는 0.7~0.8이다.

(3) 대사

이 약은은 주로 사이토크롬 P450(CYP)3A에 의해 대사된다.

(4) 배설

이 약을 160 또는 320 mg 단회 경구 투여시 반감기는 약 2~4시간이다. 이 약의 겉보기 청소율의 기하평균(%CV)은 128(58%) L/hr이다.

건강한 성인에게 방사선 표지된 이 약을 320 mg 단회 투여시, 회수율은 변에서87%(미변화체 38%), 뇨에서 8%(미변화체 1% 미만)였다.

(5) 약물상호작용연구

① CYP3A 억제제: 이 약과 병용투여시 이 약의 농도를 증가시킬 수 있다.

표 14. CYP3A 억제제와 병용투여시의 노출 증가율

병용투여약물	이 약의 노출 증가율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
이트라코나졸(200mg QD)	157	278
예측값		
클래리트로마이신(250 mg BID)	175	183
딜티아젬(60mg TID)	151	157
에리트로마이신(500 mg QID)	284	317
플루코나졸(200 mg QD)	179	177
플루코나졸(400 mg QD)	270	284

② CYP3A 유도제: 이 약과 병용투여시 이 약의 노출을 감소시킨다.

표 15. CYP3A 유도제와 병용투여시의 노출 감소율

병용투여약물	이 약의 노출 감소율(%)	
	Cmax	AUC
측정값		
리팜피신	92	93
리파부틴	48	44

③ CYP3A 기질: 이 약과 미다졸람 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.

④ CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.

⑤ 기타 CYP 기질: 이 약과 병용투여시 와파린(CYP2C9 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑥ 수송체 시스템

· 이 약과의 병용 투여시 디곡신(P-gp 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.

· 이 약과 병용투여시 로수바스타틴(BCRP 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑦ 위산 저해제: 이 약과 오메프라졸(프로톤 펌프 저해제) 병용투여시 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

⑧ 시험관내 시험

· 이 약은 CYP2B6와 CYP2C8을 유도한다.

· 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 보이며, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3의 기질 또는 저해제가 아니다.

3) 약력학적 정보

말초혈액 단핵세포 및 림프절 생검에서 BTK 점유율

말초혈액 단핵세포에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 B세포 악성종양 환자에서 총 1일 용량으로서 320mg을 투여하였을 때 24시간 동안 100%로 유지되었다. 림프절에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 승인받은 권장 용량인 320mg 1일 1회 투여 또는 160mg 1일 2회 투여에서 각각 94% 및 100%였다.

QT/QTc 간격 및 심장 전기생리학에 미치는 영향

승인받은 권장 용량에서 (320mg 1일 1회 혹은 160mg 1일 2회) QTc간격에 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 최대 권장 용량의 1.5배(480mg)에 해당하는 단일 용량에서 이 약은 QT간격을 임상적으로 관련된 정도로까지(즉, ≥10msec) 연장하지 않았다.

4) 임상시험정보

(1) 외투세포림프종

BGB-3111-206: 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 시험대상자에서 BTK 억제제 BGB-3111의 유효성 및 안전성을 평가하는 단일군, 공개라벨, 다기관, 제2상 임상시험

외투세포림프종 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-206 시험에서 평가되었다. BGB-3111-206 시험은 이전에 치료를 받은 적이 있는 86명의 MCL 환자를 대상으로 한 제2상 공개, 다기관, 단일군 임상시험이다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약을 160 mg으로 1일 2회 경구투여하였다.

이 환자들의 연령 중앙값은 60.5세(범위: 34~75세)이고, 남성이 78%였다. 진단 이후 시험참여까지의 기간 중앙값은 30개월(범위: 3~102개월)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 2(범위: 1~4)였다. 가장 흔한 이전 치료는 CHOP 기반 치료 91%, 리툭시맙 기반 치료 74%였다. 대부분의 환자가 림프절외 침범(extranodal involvement, 71%)을 보였고, 불응성 환자가 52%였다. MCL의 모세포 모양 변이형(blastoid variant)이 14%의 환자에서 존재했다. MIPI 점수는 저위험 58%, 중간위험 29%, 고위험 13%였다. 통합된 생물학적 MIPI 점수(MIPI-b; 연령, ECOG 점수, 베이스라인 젖산탈수소효소, WBC 수 및 종양세포에서 Ki-67% 염색을 포함한다)는 45.3%에서 중간위험이었고 38.4%에서 고위험이었다.

종양 반응은 2014 루가노 분류(Lugano Classification)에 따라 평가하였으며, 일차 유효성 평가변수는 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 전체 반응률(overall response rate)이었다.

표 16. 독립검토위원회(IRC)에 따른 MCL 환자에서의 유효성 결과

	BGB-3111-206 시험 (N=86)
추적관찰 기간의 중앙값	18.4 months
ORR, n(%) (95% CI)	72(83.7%) (74.2, 90.8)
CR	59(68.6%)
PR	13(15.1%)
DoR 의 중앙값(개월) (95% CI)	19.5 (16.6, NE)
비고: N 을 기준으로 한 비율. ORR: 전체 반응률(overall response rate) CR: 완전반응(complete response) PR: 부분반응(partial response) DoR: 반응지속기간(duration of response) CI : 신뢰구간(Confidence internal) NE : 평가불가(Non-evaluable)	

24.8개월 추적관찰

전체 추적관찰 기간 24.8 개월 동안, 시험자가 평가한 전체 반응률은 83.7% 였고 95% CI 는 74.2 ~ 90.8% 였다. CR 비율은 77.9% (95% CI 67.7%~86.1%)였다. 중앙값 반응지속기간은 24.9 개월이었다. (95% CI 23.1, NE)

(2) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

BGB-3111-302: 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서 BTK억제제 BGB-3111 및 이브루티닙의 유효성 및 안전성을 비교하는 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관 임상시험

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-302시험에서 평가되었다. BGB-3111-302 시험은 무작위배정, 활성대조, 공개 임상시험으로 코호트1에서 MYD88 L265P 돌연변이(MYD88MUT) WM 환자 201명이 1:1로 무작위배정되어 이 약 160 mg 1일 2회 또는 이브루티닙 420 mg 1일 1회를 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여받았다. 코호트2에서는 정상 MYD88(MYD88WT)인 WM 환자 26명과 변이 여부가 확인되지 않은 환자 2명에게 이 약 160 mg을 1일 2회 투여하였다.

코호트1에서 연령 중앙값은 70세(범위: 38~90세)였고, 75세를 초과하는 환자가 28%(시험군 33%, 대조군 22%)였다. 남성이 67%, 코카시안이 91%였다. 임상시험 참여시, 혈청단백전기영동법(SPEP; serum protein electrophoresis)에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 국제예후점수평가법(IPSS; International Prognostic Scoring System) 고위험 환자는 시험군 46%, 대조군 44%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 94%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 6%였다. 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 4.6년이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범위: 1~8)이었다. 전체적으로 74명(37%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다. 재발성/불응성 환자는 164명(82%)이었고, 이 환자들에서 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 5.6년 이었다.

코호트2에서 연령 중앙값은 72세(범위: 39~87세)였고, 75세를 초과하는 환자가 43%였다. 남성 50%, 코카시안 96%였다. 임상시험 참여시, SPEP에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 IPSS 고위험 환자는 43%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 86%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 14%였다. 재발성/불응성 환자는 28명 중 23명(82%)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범

위: 1~5)이었다. 8명(29%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다

코호트1에서 1차 평가변수는 제6차 IWWM에서 업데이트된 반응 기준이 적용된 IRC 평가에 따른 완전반응(CR) 또는 매우 좋은 부분반응(VGPR)의 비율이었다.

표 17. 독립검토위원회(IRC)에 따른 WM 환자에서의 유효성 결과

반응 분류	R/R WM		ITT	
	이브루티닙 N = 81	자누브루티닙 N = 83	이브루티닙 N = 99	자누브루티닙 N = 102
추적관찰기간 (개 월, 범위)	18.79 (0.5, 30.0)	18.73 (0.4, 28.7)	19.38 (0.5, 31.1)	19.47 (0.4, 31.2)
Best Overall Rate, n(%)				
CR	-	-	-	-
VGPR	16(19.8%)	24(28.9%)	19(19.2%)	29(28.4%)
PR	49(60.5%)	41(49.4%)	58(58.6%)	50(49.0%)
VGPR 또는 CR rate, n(%)	16(19.8%)	24(28.9%)	19(19.2%)	29(28.4%)
95% CI[a]	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Risk difference(%)[b]	10.7		10.2	
95% CI[a]	(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)	
p-value[c]	0.1160		-	
MRR (PR 이상), n (%)	65(80.2%)	65(78.3%)	77(77.8%)	79(77.5%)
95% CI[a]	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Risk difference(%)[b]	-3.5		-0.5	
95% CI	(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)	

N 을 기준으로 한 비율

a 양측 Clopper-Pearson 95% 신뢰구간.

b 정규근사 및 IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및 > 65)으로 층화된 Sato의 표준오차(standard error)를 사용하여 계산된 Mantel-Haenszel 일반적 위험 차이 및 95% 신뢰구간. 이브루티닙은 대조군이다.

c IRT에 따른 층화 요인(층 CXCR4 WT 및 UNK을 통합하였다) 및 연령군(≤ 65 및 > 65)으로 층화된 CMH 검정

(3) 변연부 림프종 (MZL)

BGB-3111-214: 재발성 또는 불응성 변연부 림프종 환자에서 자누브루티닙 (BGB-3111)의 제2상, 공개 라벨형 임상시험

자누브루티닙의 유효성은 이전에 최소 1가지 이상의 항-CD20 기반 치료를 받은 적이 있는 MZL 환자 68명에 대한 제2상 공개 라벨형, 다기관, 단일군 임상시험 BGB-3111-214 [NCT03846427]에서 평가되었다. 환자 26명 (38.2%)은 림프절외 MZL을 가지고 있었고, 26명 (38.2%)은 림프절내 MZL을 가지고 있었고, 12명 (17.6%)은 비장형 MZL을 가지고 있었고, 4명 (6%)은 MZL 아형을 알 수 없었다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 자누브루티닙 160 mg을 1일 2회 경구 투여하였다. 환자의 연령 중앙값은 70세 (범위: 37 ~ 95)였고, 53%가 남성이었다. 초기 진단 후 경과된 시간의 중앙값은 61.5개월 (범위: 2.0 ~ 353.6)이었다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2 (범위: 1 ~ 6)였다. 22명 (32.4%)이 시험 등록 시 불응성 질병을 가지고 있었다.

자누브루티닙의 유효성은 이전에 치료 받은 적이 있는 MZL 환자 20명을 포함한 B세포 악성종양 환자에 대한 제1/2상, 공개 라벨형, 용량 확장, 전세계, 다기관, 단일군 임상시험인 BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]에서도 평가되었다. 대부분의 환자 (n=9 [45%])는 림프절외 MZL

을 가지고 있었고, 6명 (30%)은 비장형 MZL을 가지고 있었고, 5명 (25%)은 림프절내 MZL을 가지고 있었다. 자누브루티닙 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회 용량을 경구 투여하였다. 환자의 연령 중앙값은 69.5세 (범위: 52 ~ 85)였다. 남성 (50%)과 여성 (50%) 환자 분포는 동일하였다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2 (범위: 1~ 5)였다.

종양 반응은 두 임상시험 모두 2014 Lugano 분류를 따랐고, 1차 유효성 평가변수는 독립 검토 위원회 (IRC)가 평가한 전체 반응률이었다.

표 18. 독립검토위원회가 평가한 MZL환자의 유효성 결과

	BGB-3111-214 (N=66)*	**BGB-3111-AU-003 (N=20)**
CT 기반 ORR (95% CI)	56% (43.3, 68.3)	80% (56.3, 94.3)
CR	20%	20%
PR	36%	60%
DoR 의 중앙값 (개월) (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (8.4, NE)

*BGB-3111-214 의 환자 2 명은 MZL 이 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)으로 전환된 것으로 중앙 실험실에서 확인됨에 따라 유효성에 대한 평가가 불가하였다.
ORR: 전체 반응률(overall response rate), CR: 완전반응(complete response), PR: 부분반응(partial response), DoR: 반응지속기간(duration of response), CI: 신뢰구간(confidence interval), NE: 추정불가(not estimable)

BGB-3111-214에서, 반응 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 2.9개월이었다 (범위: 1.8 ~ 11.1개월). 전체 반응률은 MZL 아형 (림프절외, 림프절내, 비장형, 알 수 없는 아형)에 대해 각각 60.0%, 48.0%, 66.7%, 50.0%였다. PET-CT 우선 판독(55명, 이외 CT 평가) 시 전체 반응률은 67%(95% CI 54, 78)였으며 이 중 완전반응은 26%였다.

BGB-3111-AU-003에서, 반응 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 2.8개월이었다 (범위: 2.6 ~ 23.1개월) MZL 아형에 따른 전체 반응률은 각각 89% (림프절외), 100% (림프절내), 50% (비장형)였다.

(4) 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 **림프종**(SLL)

CLL/SLL 환자에 대한 이 약의 유효성은 2개의 무작위배정 대조시험을 통해 평가되었다.

BGB-3111-304 : 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자에서 벤다무스틴+리툭시맙 병용요법과 비교하여 자누브루티닙(BGB-3111)의 다국가, 3상, 공개-라벨, 무작위배정 임상시험(SEQUOIA)

BGB-3111-304는 17p 결핍(del(17p))이 없는 이전에 치료받은 적이 없는 CLL 및 SLL 환자 479명을 대상으로 한 자누브루티닙 단독요법(A군)과 벤다무스틴 및 리툭시맙 병용요법(B군)의 무작위배정, 다기관, 공개-라벨, 활성약 대조, 3상 임상시험이다 (코호트 1). BGB-3111-304 C군 (코호트 2)은 중앙에서 del(17p)가 확인된 이전에 치료받은 적이 없는 CLL 및 SLL 환자 110명을 대상으로 자누브루티닙 단독요법에 대한 다기관 단일군 임상시험이다.

두 코호트는 모두 65세 이상 환자와 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)의 항암면역요법에 부적합한 18 – 65세 환자를 모집하였다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 코호트 1의 A군과 B군 간에 대체로 균형이 유지되었다. 백인 환자의 비율은 A군(91.7%)이 B군(86.6%)에 비해 약간 더 높았다. 두 치료군 모두 연령 중앙값은 70세였고, 75세 이상의 환자 비율은 B군(22.3%)에 비해 A군(26.1%)에서 약간 더 높았으며 65-75세 환자 비율은 B군(58.4%)에 비해 A군(55.2%)에서 약간 더 낮았다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 코호트 1의 A군과 코호트 2(C군) 간에 대체로 비슷하였다. C군에서 연령 중앙값은 70세였다. 65세-75세 환자의 비율은 A군에서 55.2%였고 C군에서 61.3%였다. 아시아 태평양 지역 출신의 환자는 A군에서 13.7%였고 C군은 42.3%였다.

코호트 1에서, 무작위 배정은 연령 (65세 미만 vs 65세 이상), Binet 단계 (단계 C vs 단계 A 또는 B), 면역글로불린 중쇄 가변부위(IGHV) 변이 상태 (돌연변이 발생 vs 돌연변이 없음), 지리적 지역 (북미 vs 유럽 vs 아시아 태평양 지역)에 따라 층화하였다. 총 479명의 환자가 무작위 배정되었으며 (intent-to-treat[ITT] 분석 세트), 241명은 자누브루티닙 연속 단독요법에, 238명은 벤다무스틴 및 리툭시맙 병용요법 6주기에 무작위 배정되었다.

코호트 1에서, 자누브루티닙 치료군(A)의 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg 1일 2회 용량을 투여받았다. B군에서, 환자들은 6주기 동안 각 주기의 처음 2일 동안 90 mg/m2/day 용량으로 벤다무스틴을 투여받았고, 제1주기에는 375 mg/m2 용량으로, 제2주기 – 제6주기에는 500 mg/m2 용량으로 리툭시맙을 투여받았다. 각 치료 주기는 약 28일로 구성되었다.

코호트 2(C군)에서, 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 자누브루티닙 160 mg 1일 2회 용량을 투여받았다.

코호트 1에서, 일차 평가변수는 CLL에 대해서는 2008 iwCLL 지침과 SLL에 대해서는 Lugano 기준을 사용하여 독립적인 중앙 반응검토 위원회(Independent central Review Committee, IRC)가 평가한 무진행 생존기간이었다. 이차 평가변수는 IRC 평가에 따른 전체 반응률 (Overall Response Rate)이었다.

코호트 1에서, 추적관찰 기간의 중앙값은 25개월이었다(범위: 0 – 41.4). 24개월째 무사건 비율(event-free rate)은 자누브루티닙에 대해 85.5% (95% CI 80.1, 89.6)였고 벤다무스틴 + 리툭시맙에 대해 69.5% (95% CI 62.4, 75.5)였다. 코호트 2에서, 추적관찰 기간의 중앙값은 27.9개월(범위: 1 – 38.8)이었고 24개월째 무사건 비율은 88.9% (95% CI 81.3, 93.6)였다.

추가적인 유효성 결과는 아래의 표에 제시되어 있다.

표19. BGB-3111-304 유효성 결과

	코호트 1* Del(17p)이 없는 환자		코호트 2 Del(17p)이 있는 환자
평가변수	**자누브루티닙 (N = 241)**	**벤다무스틴 + 리툭시맙 (N = 238)**	**자누브루티닙 (N = 110)**
무진행 생존			
사건 수, n (%)	36 (14.9)	71 (29.8)	15 (13.6)
질병 진행, n (%)	27 (11.2)	59 (24.8)	14 (12.7)
사망, n (%)	9 (3.7)	12 (5.0)	1 (0.9)
중앙값(95% CI), 개월 [a]	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)	NE (NE, NE)
위험비(95% CI) [b]	0.42 (0.28, 0.63)		N/A
P 값 [c]	< 0.0001		N/A
전체 반응률 % (95% CI)	94.6% (91.0, 97.1)	85.3% (80.1, 89.5)	90.0% (82.8, 94.9)

ORR: 전체 반응률(overall response rate): CR+CRi+nPR+PR, CR: 완전반응(complete response), CRi: 불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응(complete response with incomplete hematopoetic recovery), nPR: 결절 부분반응(nodular partial response), PR: 부분반응(partial response), CI: 신뢰구간(confidence interval), NE: 추정 불가(not estimable)

* ITT 분석대상세트

a 카플란-마이어 추정에 근거함.

b 벤다무스틴 + 리툭시맙을 대조군으로 하는 층화시킨 콕스 회귀분석 모형에 근거함.

c 층화시킨 로그 순위검정에 근거함.

BGB-3111-305 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종 환자에서 이브루티닙과 비교하여 자누브루티닙(BGB-3111)의 3상, 무작위배정 임상시험(ALPINE)

BGB-3111-305는 무작위배정, 다기관,공개-라벨, 3상, 활성약 대조 임상시험이다. 이 연구는 이전에 최소 1가지 이상의 전신 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 CLL/SLL 환자 652명을 등록하였다. 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 자누브루티닙을 160 mg 1일 2회 경구로 투여받거나 이브루티닙을 420 mg 1일 1회 경구로 투여받도록 무작위 배정되었다.

무작위배정은 연령(65세 미만 vs 65세 이상), 지리적 지역(중국 vs 중국 이외 지역), 불응성 여부(예 또는 아니오), del(17p)/TP53 돌연변이 상태(있음 또는 없음)에 따라 층화하였다.

총 652명 중, 327명이 자누브루티닙 단독요법에 배정되었고, 325명은 이브루티닙 단독요법에 배정되었다. 유효성 평가는 ITT 집단의 처음 무작위 배정된 환자 415명의 사전 지정된 중간 분석 결과에 근거한다. 그 중, 207명은 자누브루티닙 단독요법에 무작위 배정되었고, 208명은 이브루티닙 단독요법에 무작위 배정되었다.

베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성은 intent-to-treat (ITT) 분석세트의 치료군과 처음에 무작위 배정된 415명의 환자들 간에 대체로 균형이 유지되었다. 자누브루티닙 치료군은 이브루티닙 치료군에 비해 여성 환자 비율이 더 높았다 (ITT 분석세트에서는 34.9% vs 28.6%; 처음 무작위 배정된 환자 415명에서는 31.4% vs 25.0%). ITT 분석세트에서, 중앙값 연령은 자누브루티닙 치료군에서 67세였고 이브루티닙 치료군에서 68세였으며, 처음 무작위 배정된 환자 415명의 두 치료군에서는 67세였다. ITT 분석세트의 두 치료군에서, 환자의 61.5%가 65세 이상이었다. 처음 무작위 배정된 환자 415명 중, 자누브루티닙 치료군에서 환자의 62.3%와 이브루티닙 치료군에서 환자의 61.5%가 65세 이상이었다. ITT 분석세트에서, 자누브루티닙 치료군에서 환자의 97.9%와 이브루티닙 치료군에서 96.0%가 ECOG 전신수행상태가 0 또는 1이었고, 처음 무작위 배정된 환자 415명(98.1%)에 대

해 자누브루티닙 치료군과 이브루티닙 치료군에서 각각 98.1%와 95.7%가 ECOG 전신수행상태가 0 또는 1이었다.

일차 평가변수는 CLL에 대해 2008 iwCLL 지침과 SLL에 대해 Lugano 기준을 사용하여 시험자가 평가에 따라 결정한 전체 반응률(부분반응 이상으로 정의됨)이었다.

유효성 결과는 아래의 표에 제시되어 있다.

표20. BGB-3111-305 연구의 유효성 결과 (415명의 처음 무작위 배정된 환자를 대상으로 사전에 지정된 중간분석)

	시험자가 평가함		독립적으로 평가됨*	
평가변수	**자누브루티닙 (N = 207)**	**이브루티닙 (N = 208)**	**자누브루티닙 (N = 207)**	**이브루티닙 (N = 208)**
전체 반응률 n (%) (95% CI)	162 (78.3) (72.0, 83.7)	130 (62.5) (55.5, 69.1)	158 (76.3) (69.9, 81.9)	134 (64.4) (57.5, 70.9)
반응비 [a] (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
비열등성 [b]	1-sided p-value < 0.0001		1-sided p-value < 0.0001	
우월성 [c]	2-sided p-value 0.0006		2-sided p-value 0.0121	
반응지속기간 [d]: 12 개월째 무사건 비율 % (95% CI)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

ORR: 전체 반응률(overall response rate): CR + Cri + nPR + PR, CR: 완전반응(complete response), CRi: 불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응(complete response with incomplete hematopoetic recovery), nPR: 결절 부분반응(nodular partial response), PR: 부분반응(partial response), CI: 신뢰구간(confidence interval)

* 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가함
[a] 반응비: 자누브루티닙 치료군에서 전체 반응률을 이브루티닙 치료군에서의 전체반응률로 나눈 추정된 비.
[b] 무반응비(null response ratio) 0.8558 에 대해 층화시킨 검정.
[c] 층화시킨 Cochran-Mantel-Haenszel 검정.
[d] 카플란-마이어 추정치.

자누브루티닙은 시험자가 평가한 전체 반응률에서 그리고 전반적인 반응에서 이브루티닙에 열등하지 않고 우월한 것으로 입증되었으며, 독립적으로 평가된 전체 반응률에서 이브루티닙에 대한 열등하지 않은 것으로 입증되었다.

처음 무작위배정된 환자 415명 중 del(17p) 변이가 있는 환자에서, 시험자 평가에 근거한 전체 반응률은 자누브루티닙 치료군에서는 80.5% (95% CI 65.1, 91.2; 41명 중 33명)이었고 이브루티닙 치료군에서는 50.0% (95% CI 33.4, 66.6; 38명 중 19명)였다. 독립적인 검토에 근거하여, 전체 반응률은 자누브루티닙 치료군에선 80.5% (95% CI 65.1, 91.2; 41명 중 33명)이었고 이브루티닙 치료군에서 55.3% (95% CI 38.3, 71.4; 38명 중 21명)였다.

처음 무작위배정된 환자 415명 중, 심방세동 및 조동의 발생률은 자누브루티닙 치료군에서 2.5%였고 이브루티닙 치료군에서 10.1%였다 (차이 -7.7%; 95% CI: -12.3%, -3.1%).

전체반응률(ORR) 최종분석

자료마감일 2021년12월01일 기준으로, 시험자 평가에 의한 전체반응률은 자누브루티닙 치료군(79.5%, [95% CI: 74.7% - 83.8%])은 이브루티닙 치료군(71.1%[95% CI: 65.8% - 75.9%])에 비해 높았다. (ITT 분석 세트)(표15). 두 치료군에 대한 반응비는 1.12(95% CI: 1.02 ~ 1.22) 였다.

del(17p)/TP53 돌연변이가 있는 환자에서의 시험자 평가에 의한 전체반응률은 자누브루티닙 치료군에서 81.3% (95% CI 70.7, 89.4; 75명 중 61명), 이브루티닙 치료군에서 65.3% (95% CI 53.5, 76.0; 75명 중 49명)였다. 독립적인 평가를 기준으로 전체반응률은 자누브루티닙 80.0%(95% CI 69.2, 88.4; 75명 중 60명), 이브루티닙 치료군에서 58.7% (95% CI 46.7, 69.9; 75명 중 44명)였다.

최종분석된 유효성 결과가 아래의 표에 제시되어있다.

표21. BGB-3111-305 에서의 유효성결과

	시험자가 평가함		독립적으로 평가됨 [a]	
평가변수	**자누브루티닙 (N = 327)**	**이브루티닙 (N = 325)**	**자누브루티닙 (N = 327)**	**이브루티닙 (N = 325)**
전체 반응률 [b] n (%) (95% CI)	260 (79.5) (74.7, 83.8)	231 (71.1) (65.8, 75.9)	263 (80.4) (75.7, 84.6)	237 (72.9) (67.7, 77.7)
반응률 비 [c] (95% CI)	1.12 (1.02, 1.22)		1.1 (1.01, 1.2)	
2-sided p-value[d]	0.0133		0.0264	
반응지속기간 [e] 12 개월째 무사건비율 % (95% CI)	92.2 (87.7, 95.1)	85.8 (79.5, 90.2)	91.6 (87, 94.6)	86.4 (80.5, 90.7)

ORR: 전체 반응률(overall response rate): CR + Cri + nPR + PR, CR: 완전반응(complete response), CRi: 불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응(complete response with incomplete hematopoetic recovery), nPR: 결절 부분반응(nodular partial response), PR: 부분반응(partial response), CI: 신뢰구간(confidence interval), HR: 위험비(hazard ratio)

[a] 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가함

[b] 응답자는 부분반응 이상의 최상의 전체반응을 보이는 환자로 정의됨

[c] 반응비: 자누브루티닙 치료군에서 전체 반응률을 이브루티닙 치료군에서의 전체반응률로 나눈 추정된 비.

[d] 2-sided p-value 는 층화시킨 Cochran-Mantel-Haenszel 검정을 통해 계산되었다.

[e] Greenwood 의 공식을 사용하여 추정된 95% CI 카플란-마이어 추정치.

22.1개월 무진행 생존에 대한 추산된 중앙값 추적 조사에서 시험자가 평가한 12개월 무진행 생존율은 자누브루티닙군에서 91.5% (95% CI, 87.8, 94.1), 이브루티닙군에서 84.5% (95% CI, 79.9, 88.1) 였다. 독립적인 평가에 의한 12개월 무진행 생존율은 자누브루티닙군에서 91.4%(95% CI 87.8, 94.1), 이브루티닙군에서 84.7% (95% CI, 80.2, 88.3) 였다.

무진행생존(PFS) 최종분석

사전에 정해진 최종 분석에서, 무진행생존 추적기간 중앙값은 **자누브루티닙군 31.4개월, 이브루티닙군 27.8개월이었다**. 자누브루티닙은 이브루티닙보다 무진행생존에서 우월성을 입증하였다. **독립중앙검토 결과,** 무진행생존 추적기간 중앙값은 **자누브루티닙군에서 32.9개월, 이브루티닙군에서** 28.1개월이었다.

전체반응률과 무진행생존에 대한 유효성결과가 아래의 표에 제시되어있다.

표22. BGB-3111-305 에서의 유효성 결과

평가변수	시험자가 평가함		독립적으로 평가함*	
	자누브루티닙 (N=327)	이브루티닙 (N=325)	자누브루티닙 (N=327)	이브루티닙 (N=325)
전체반응률 n (%) (95% CI)	273 (83.5) (79.0, 87.3)	241 (74.2) (69.0, 78.8)	282 (86.2) (82.0, 89.8)	246 (75.7) (70.7, 80.3)
반응비 [a] (95% CI)	1.12 (1.04, 1.22)		1.14 (1.05, 1.22)	
2-sided p-value[b]	0.0035		0.00007	
무진행생존				
사건 수, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)
위험비 [c] (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)		0.65 (0.49, 0.86)	
2-sided p-value[d]	0.0024		0.0024	
12 개월 째 PFS 비율 % (95% CI)[e]	91.3 (87.6, 93.9)	84.1 (79.6, 87.7)	92.5 (89.0, 94.9)	84.8 (80.3, 88.3)
24 개월 째 PFS 비율 % (95% CI)[e]	78.4 (73.3, 82.7)	65.9 (60.1, 71.1)	79.5 (74.5, 83.6)	67.3 (61.5, 72.4)

ORR: 전체 반응률(overall response rate): CR + Cri + nPR + PR, CR: 완전반응(complete response), CRi: 불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응(complete response with incomplete hematopoetic recovery), nPR: 결절 부분반응(nodular partial response), PR: 부분반응(partial response), CI: 신뢰구간(confidence interval),

[a] 반응비: 자누브루티닙 치료군에서 전체 반응률을 이브루티닙 치료군에서의 전체반응률로 나눈 추정된 비.

[b] 층화시킨 Cochran-Mantel-Haenszel 시험; 사전에 계획된 분석에서 충족된 우월성으로서 기술적 p-value.

[c] 이브루티닙을 대조군으로 하는 층화시킨 콕스 회귀분석 모형에 근거함.

[d] 층화시킨 로그 순위검정에 근거함.

[e] 카플란-마이어 추정치.

그림1. 시험자 평가에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)

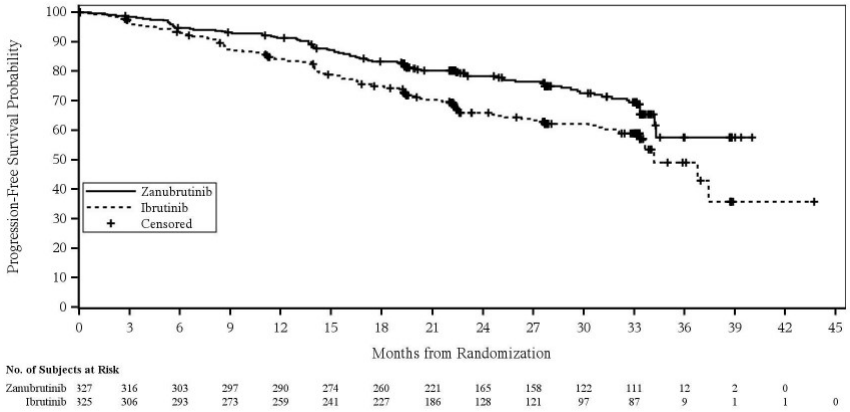
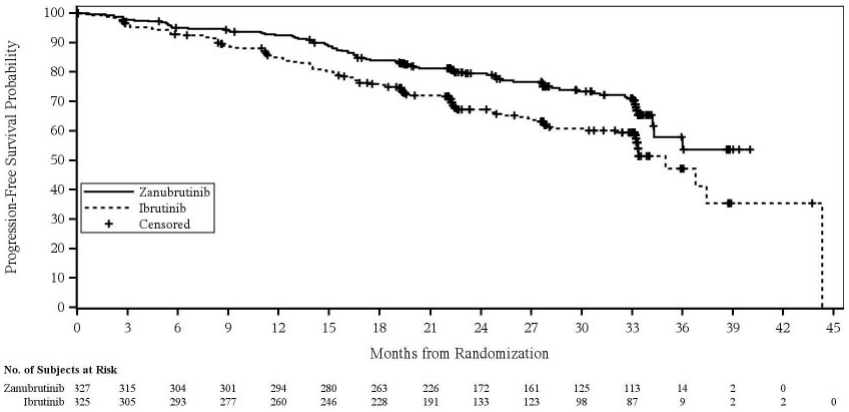


그림2. 독립적인 중앙 검토에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)



del(17p)/TP53 돌연변이가 있는 환자에서 시험자 평가에 의한 무진행 생존의 위험비는 0.53(95% CI 0.31, 0.88) 였다. 독립적인 검토에 근거한 위험비는 0.52 (95% CI 0.30, 0.88) 였다.

그림3. 17P 결손 또는 TP53 돌연변이가 있는 환자에 대하여 시험자 평가에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)

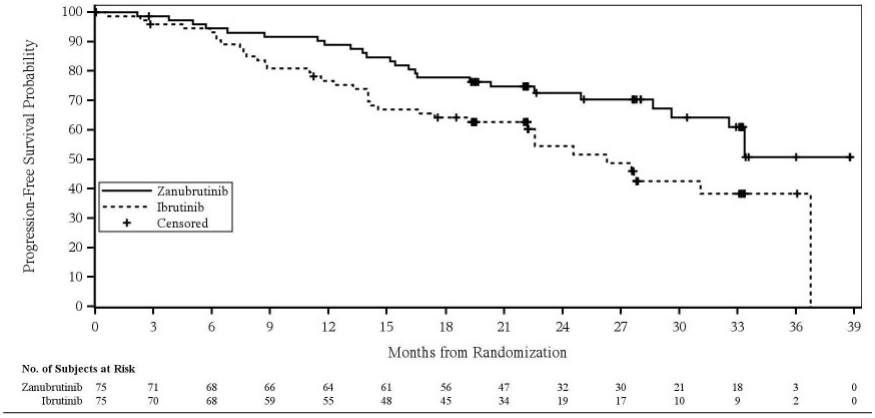
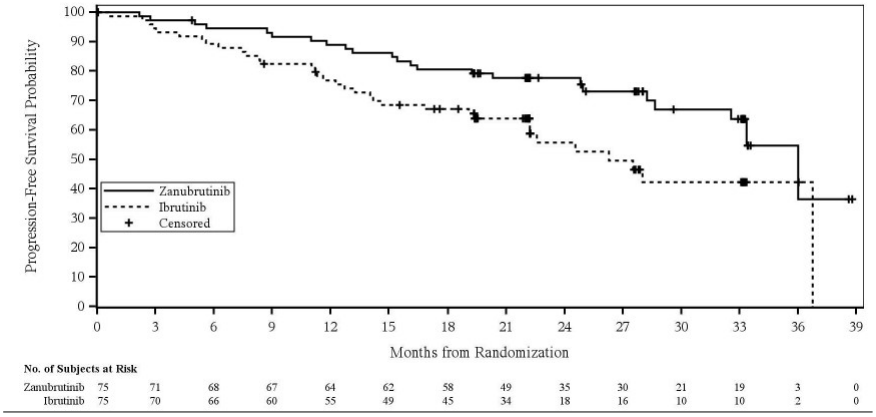


그림4. 17P 결손또는 TP53 돌연변이가 있는 환자에 대하여 독립적인 중앙 검토에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)



32.8개월의 추산된 중앙값 추적 조사에서 환자의 17%만이 사건을 경험하여 어느 군에서도 전체생존 중앙값에 도달하지 못하였다.

5) 독성시험정보

(1) 유전독성

이 약은 복귀돌연변이시험(Ames test)에서 돌연변이원성을 보이지 않았고, 표유류(CHO) 세포를 이용한 염색체 이상시험 및 생체내 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(2) 생식발생독성

수태능 및 초기배 시험에서 이 약 30~300 mg/kg/day를 랫드에 경구투여하였고, 생식능에 영향을 미치지는 않았으나 고용량(300 mg/kg/day) 투여군에서 정자의 형태학적 이상과 착상 후 소실 증가

가 관찰되었다. 300 mg/kg/day는 체표면적 기준으로 환산하였을 때, 임상권장용량의 약 10배이다.

배태자 독성시험이 랫드와 토끼에서 수행되었다.

랫드에 이 약 30, 75, 150 mg/kg/day를 투여하였는데, 모든 용량군에서 심장 이형성(2개 또는 3개의 챔버 형성)이 관찰되었다. 모체 독성은 관찰되지 않았다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다.

토끼에 이 약 30, 70, 150 mg/kg/day를 투여하였을 때 최고용량에서 착상 후 태자소실이 관찰되었다. 150 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 32배이고, 모체 독성도 관찰되었다.

출생전후 발생독성시험에서 랫드에 이 약을 30, 75, 150 mg/kg/day 투여하였을 때, 중간 용량 및 고용량군의 새끼(F1)는 이유 전 체중이 감소하였고 모든 용량군에서 이상 안구 소견(백내장, 돌출된 눈 등)을 보였다. 30 mg/kg/day는 임상권장용량 노출(160mg BID 투여시 AUC)의 5배이다.

1.3 허가조건 (변경 내용)

○ **(시판 후 임상시험)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조제6호 마목에 따라 '이전에 치료를 받지 않은 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자(BGB-3111-304)' 및 '재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종 환자(BGB-3111-305)'의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서를 제출되어야 함

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.5 사전검토

○ 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.12.06.	-
보완요청일자	2023.03.02. 2023.06.23.	2023.03.02. 2023.06.23.
보완접수일자	2023.05.15. 2023.07.03.	2023.05.15. 2023.07.03.
최종처리일자	2023.7.10.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제2조제8호 및 [별표1] 2. 새로운 효능

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																								
	1	2															3				4									5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	-
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

제5호의 자료는 기제출됨

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 규정 제27조7항에 따라 새로운 효능효과(CLL/SLL) 추가에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였고, 동 규정 제25조제2항제6호에 따라 희귀의약품에서 신약으로 전환 신청하였음
- **(CLL/SLL)** 현재 국내에서 CLL/SLL 적응증으로 허가된 치료제는 벤다무스틴±리툭시맙, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 베네토클락스, 오비누투주맙 등이 있음.
  - 2건의 임상시험에서 총 1304명의 R/R 및 TN CLL/SLL 환자를 대상으로 자누브루티닙의 안전성·유효성 평가를 실시하였음. FCR 요법이 부적절한 CLL/SLL 1차 치료제로 국내 허가된 벤다무스틴+리툭시맙 요법 또는 1차 및 2차 이상 치료제로 허가된 이브루티닙 대비 유효성을 평가하였음.
  - **TN 환자에서 핵심 임상시험(304연구)에서 1차 평가변수는 IRC에서 평가한 PFS**이었으며, 대조군(벤다무스틴+리툭시맙 요법) 대비 위험비 0.42(95% CI 0.28, 0.63, 2 sided p<0.0001) **로 통계적으로 유의미하게 개선되었음**. 시험자 평가 PFS는 위험비 0.42 (95% CI 0.27, 0.66; 2-sided p<0.0001)로 유의하게 개선됨. IRC 검토에 따른 전체 반응률은 우월성을 입증하였음. 자누브루티닙 투여군 94.6%(95% CI: 91.0%, 97.1%), B+R 85.3%(95% CI: 80.1%, 89.5%), 신뢰구간 미중복, 오즈비 3.162(95% CI: 1.608, 6.220)
  - **R/R환자에서는 이브루티닙 대비 조사자 기반 ORR을 평가**하였음. 1차 유효성 평가는 처음 모집된 415명에 대한 시험자 평가 ORR이었으며, 자누브루티닙군 78.3%, 이브루티닙군 62.5%로 비열등성을 입증하였고, 응답비율은 1.25(1.10-1.41)로 우월성에 대하여 두 분석 모두 통계적으로 유의하였음. 사전 계획된 전체 모집단(600명)에 대한 최종 ORR 분석 결과 총 652명의 대상자에서 **시험자 평가 전체 반응률은 시험군 79.5%(95% CI 74.7, 83.8), 대조군 71.1%(95% CI 65.8, 75.9)이었고, 이브루니팁 대비 자누브루티닙 비열등성을 입증하였음. 반응비는 1.12 (95% CI 1.02, 1.22, p<0.0001)**
  - 두 핵심시험 모두 공개 시험이었으나, CLL 반응 평가는 종양부담(group A)와 조혈기관(또는 골수) 기능평가(group B)로 정의되며, 혈소판 및 중성구 수와 헤모글로빈 수치, 백혈구 수와 전신증상 등이 평가기준을 포함되어 있어 일부분은 객관적 평가가 가능함. 305 연구의 1차 유효성 평가변수는 **시험자 평가 ORR이지만, 2차 평가변수인 IRC에 의한 반응률 평가 결과와 높은 일치율이 확인되었고, 일관된 경향성이 확인되었음.** 304연구에서 관찰된 바와 유사한 시험자 vs IRC 평가간 일치율이 확인되어 시험자 평가결과의 신뢰성이 입증된 것으로 판단되며, 인정가능할 것으로 사료됨.
  - 신청 효능효과는 임상 근거자료에 따라 65세 이상이거나 플루다라빈 기반 치료요법이 적절하지 않은 새롭게 진단된 CLL/SLL 환자 및 R/R 환자로 한정하여 보완제출하여 인정가능함
  - 핵심 임상시험 결과보고서(304 및 305연구)에 무진행 생존(PFS) 및 전체생존(OS)에 대한 중간분석 결과만 제출되었으므로, 동 결과가 포함된 최종 결과보고서 제출이 필요함(허가조건)
- 기허가 적응증에서와 유사하게 WM 및 CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙은 BTK 저해제로서 계열효과에 따른 출혈, 혈구감소, 감염, 심방세동/심방조동, 2차 원발암, 설사 등이 이상반응으로 보고되었음. 유사 품목인 이브루티닙과 비교 시 이상반응 발생률은 유사하였으나 이로 인한 투여중단, 용량감량 발생률은 자누브루티닙이 낮아 투약 중 적절한 모니터링으로 관리 가능함을 시사함. 안전성 프로파일은 대체로 기존에 알려진 것과 유사하였으나, 종양용해증후군이 특히 CLL 환자에서 더 많이 발생하여 사용에 주의가 필요할 것으로 사료되어 일반적 주의사항에 추가하였음

- **신청된 사용상의 주의사항 중**
  - 이상반응 항목에 추가된 적응증 관련 임상시험 통합 안전성 분석 결과를 바탕으로 이상반응 발생률을 변경신청하였으며, 타당함
  - MCL 임상시험 정보에 이전 제출된 결과보고서 근거로 24개월 생존율 자료 정보가 추가됨

- **(위해성관리계획)** 신청 품목은 희귀의약품 해제하면서 위해성관리계획 변경제출함. 신규 적응증(CLL/SLL) 추가에 따른 업데이트 및 안전성 검토항목(중요한 잠재적 위해성에 중증 피부 이상반응 추가), 의약품 감시계획 등 RMP 변경신청함.

1) (안전성 중점검토항목) 변경신청사항인 중요한 잠재적 위해성 항목에 중증 피부 이상반응(TEN)을 추가하고자 하며, 의약품과의 인과관계는 입증되지 않았으나, 이 약의 단독요법 또는 병용요법을 투여받은 환자에서 사망이 발생하였으므로, 잠재적 위해성에 포함하는 것은 타당함
2) (시판후 조사) CLL/SLL 적응증을 포함하여 품목의 전반적인 시판후 조사계획을 수정하였음.

[약어 및 정의]

- CLL 만성 림프구성 백혈병
- SLL 소림프구성 림프종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 제품명/코드명 : 브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙) / BGB-3111
- 신청 효능효과:
  외투세포 림프종(MCL)
  이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법
  발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)
  이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법
  항암면역요법이 부적합한 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자의 1차 치료의 단독요법
  변연부 림프종 (MZL)
  이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법
  만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 백혈병(SLL)
  만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소 림프구성 백혈병(SLL) 성인 환자에서의 단독요법
- 신청 용법용량: 1일 1회 320mg 또는 1일 2회 160mg
- 대상환자 연령: **성인(18세 이상)**
- 약리작용 기전: BTK저해제. BTK의 선택적 억제제로(IC_{50} 0.3. nM) BTK ATP pocket에서 Cys481과 공유결합을 형성하여 BTK 활성을 비가역적으로 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 림프종(SLL) 치료
- 개발프로그램 : CLL/SLL 환자 대상 2건의 다국가 핵심 임상 BGB-3111-304(3상), BGB-3111-305(3상) 및 2건의 지지시험 결과 제출. 안전성은 통합분석됨

- 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL) 치료제로서의 의학적 요구
  - 서구에서 흔한 백혈병, 연간 10만명 당 4.2건 발생하며, 80세 이상 노인에서 30건 이상으로 증가
  - CLL 및 SLL은 임상적 증상 및 질병진행 경과는 서로 다르지만, 예후적으로 유의한 여러 환자관련 요인(연령, 동반질환 등), 질환관련 요인(병기, 면역글로불린 중쇄 유전자 재배열 상태), 염색체 17p13.1 상의 TP53 좌위 소실(del(17p))에 대한 예후 측면에서 동일 질환으로 통합적으로 고려됨. 특히, 17p13.1이 소실된 환자뿐만 아니라, TP53 유전자 돌연변이가 있는 환자는 화학면역요법에서 암울한 예후를 보이며, 항-CD20 항체의 추가로는 극복할 수 없는, 유전독성 화학요법 저항이 현저히 나타나는 경향이 있음.
  - 전체 5년 생존율은 미국에서 85% 이상으로, 위험 수준이 가장 높은 환자 하위군의 5년 생존율은 25% 미만으로 예상됨.
  - CLL의 병기는 수정된 라이(Rai) 또는 비넷(Binet) 병기분류법에 따라 분류
  - CLL은 치료 가능하지만 기본적으로 완치할 수 없는 질환으로 간주됨. 치료방법은 주로 화학요법(특히, 알킬화제)에 기반함. 1990년대 수행된 임상시험 결과, 플루다라빈은 CLL 노인환자를 제외하고 클로람부실과 비교하여 PFS 향상이 확인되어 상대적으로 젊은 CLL 환자 표준요법으로 인정되었고, 리툭시맙 등 항-CD20 항체 추가 시 치료경험이 없는 CLL의 임상적 결과가 유의하게 향상됨. CLL 치료 표준은 B세포 수용체(BCR) 신호전달 억제제가 개발되어 다양한 옵션이 있음

- 본 허가자료에서는 10건의 B세포 악성종양 환자에 대한 임상시험에서 확보한 자료 및 그동안 연구된 임상시험 결과 요약 자료와 통합분석자료(안전성) 제출
  - CLL/SLL: BGB-3111-304 연구(3상), BGB-3111-305 연구(3상), BGB-3111-205 연구(2상), BGB-3111-AU-003 연구(다양한 B세포 림프종)
  - 기타: 안전성 분석 포함 BGB-3111-1002, BGB-3111-206, BGB-3111-210, BGB-3111-214, BGB-3111-302 BGB-3111-LTE1(연장연구)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 백혈병(SLL)

• 개요[1)]

- 서양에서는 가장 흔한 백혈병 중 하나이나 아시아에서는 흔하게 발생하지 않음. 고령자에서 흔하며, 소아에서는 거의 발병하지 않음. 여성보다는 남성에서, 흑인보다는 백인에서 더 빈번하게 나타남
- 림프계 종양들은 일정 유전적 이상과 관련이 있으며, CLL/SLL에 대해 확인된 세포유전학적 이상은 t(14;15)(q32;q13)임
- 진단을 위해 말초혈액검사, 혈액화학검사(골수검사), 혈청단백전기영동 등이 시행되고, 병적인 림프절 종대를 찾기 위해 흉부 혹은 복부 방사선검사가 필요한 경우도 있음
- B세포 유래 만성 림프구성 백혈병의 예후를 반영할 수 있도록 고안된 2개의 병기평가방법(아래 표)이 보편적으로 사용됨. 이 외에도 ZAP-70, CD38의 표현, 면역글로불린 변화부위(variable region)의 돌연변이가 예후 예측에 추가로 사용되고 있음

1) HARRISON'S 내과학, 제19판 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회(2017)

RAI system				Binet system		
병기		임상증상	생존기간 중앙값(년)	병기	임상증상	생존기간 중앙값(년)
0	저위험군	말초혈액과 골수에서 림프구 증가	> 10	A	임상적 림프절종대 3곳 미만 빈혈과 혈소판감소증 없음	> 10
I	중간 위험군	림프구증가+림프절종대	7	B	임상적 림프절종대 3곳 이상 빈혈과 혈소판감소증 없음	7
II		림프구증가+림프절종대 + 비장종대±간종대				
III	고위험군	림프구증가+빈혈	1.5	C	혈색소 ≤ 10 g/dL 혈소판 < 100,000/μL	2
IV		림프구증가+혈소판감소				

- 면역학적 합병증(자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 혈소판감소증, 저감마글로불린혈증 등)이 자주 발생하나, 이러한 이상이 예후에 의미 있게 영향을 미치지는 않으며 이로 인해 더 높은 병기로 평가하지 않음
- 저위험군은 특별한 치료없이 경과를 관찰하고, 정상 혈액세포들이 적정량 존재한다면 림프절 종대 혹은 간/비종대가 존재하는 중간 위험군에서도 치료를 개시하지 않는 경향이 있음. Rai stage III와 Binet stage C와 같이 처음부터 골수침습이 관찰되는 경우에는 대부분 초진과 함께 치료가 개시되며, 면역학적 합병증은 항백혈병 치료와 별개로 이루어짐

. 클로람부실 또는 플루다라빈을 단독 또는 병합요법으로 사용하는 것이 가장 빈번함. 플루다라빈은 심각한 면역억제 현상이 나타나는 단점이 있으나 완전관해를 유도할 수 있는 유일한 약물임

. FCR(플루다라빈/시클로포스파미드/리툭시맙) 병용투여시 69%에서 완전관해를 얻을 수 있고, 관해가 유도된 환자들의 절반에서 분자생물학적 관해를 얻을 수 있음

* 리툭시맙 375~500 mg/m^2, D1/플루다라빈 25 mg/m^2 + 시클로포스파미드 250 mg/m2, D2~4(1주기) 또는 D1~3(2주기 이후)

. 림프종의 형태로 발병하는 환자의 경우 플루다라빈 병용요법이 바람직하나, 대부분 CVP(시클로포스파미드/빈크리스틴/프레드니손) 혹은 CHOP(시클로포스파미드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손) 복합화학요법을 시행하는 경향이 있음

. 알렘투주맙(anti-CD52)은 CLL에 효과적인 새로운 항체이나, B세포 뿐 아니라 T세포에도 항원이 발현되어 리툭시맙보다 면역능 억제효과가 더 큼

. 최근 개발된 2 종류의 CD20 단클론 항체인 오파투무맙과 오비누투주맙이 치료제로 사용 가능하며, 이전에 치료를 받았던 환자에서 효과가 입증되었음. BTK억제제인 이브루티닙과 PI3Kδ억제제인 이델라리시브와 같은 신호전달체계의 표적치료제도 효과를 보였으나, 이들의 이상적인 조합이나 치료 순서에 대해서는 아직 정립되지 않았음

. 젊은 환자들에게는 골수이식이 고려될 수 있음. 동종골수이식은 치료 가능성이 높지만, 치료 관련 사망률도 높음

• NCCN Guideline (CLL/SLL, Version 2.2023, 2023.1.25.)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• BTK 저해제 계열 효과: 위장관계 반응(설사), 혈액독성(출혈, 혈구감소), 감염, 심혈관계 독성(심방세동), 2차 원발성 악성종양

* 미국에 허가된 BTK 저해제: IMBRUVICA(ibrutinib), CALQUENCE(acalabrutinib), BRUKINSA(zanubrutinib)

IMBRUVICA(ibrutinib) capsules/tablets, for oral use (2013)	CALQUENCE(acalabrutinib) capsules, for oral use (2017)	BRUKINSA(zanubrutinib) capsules, for oral use (2019)
5. Warnings and precautions 5.1 Hemorrhage 5.2 Infections 5.3 Cytopenias 5.4 Cardiac Arrhythmias 5.5 Hypertension 5.6 2nd Primary Malignancies 5.7 Tumor Lysis Syndrome 5.8 Embryo-Fatal Toxicity	5. Warnings and precautions 5.1 Serious and Opportunistic Infections 5.2 Hemorrhage 5.3 Cytopenias 5.4 2nd Primary Malignancies 5.5 Atrial Fibrillation/Flutter	5. Warnings and precautions 5.1 Hemorrhage 5.2 Infections 5.3 Cytopenias 5.4 2nd Primary Malignancies 5.5 Cardiac Arrhythmias 5.6 Embryo-Fatal Toxicity

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀 지정 검토

1) 희귀지정 신청(최초)

- 2020.5.14. 희귀지정 신청(접수번호 20200101297)
- 2020.6.2. 검토의뢰 회신

> **<검토의견>**
> 1. 신청 대상질환인 “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종”에 대하여 기존 대체의약품보다 유효성이 개선된 의약품에 해당함

2) 희귀지정 신청(적응증 추가)

- 2020.9.3. 희귀지정 신청(접수번호 20200189250)
- 2020.12.1. 시정적합

> **<시정사항>**
> 1. 효능효과를 ‘이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 환자의 치료’로 시정

- 희귀 지정
  - 식약처 공고 제2020-268호(2020.7.1.)

연번	성분(일반명)	질환명
274	자누브루티닙(경구제)	한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종

  - 식약처 공고 제2021-001호(2021.1.4.)

연번	성분(일반명)	질환명
274	자누브루티닙(경구제)	1. 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종 2. 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자의 치료

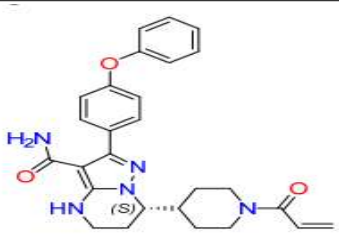
- 희귀의약품 품목 허가 - 제7조제6호바목 적용하여 3상 임상시험 제출 면제(허가 및 변경허가시)
  - 2022.02.24. 희귀의약품 품목허가(접수번호 20200261693) : WM 및 MCL 림프종

- 2022.09.19. 효능효과 추가(MZL 림프종) 변경허가(접수번호 20220054335)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide	Zanubrutinib	$C_{27}H_{29}N_5O_3$ (MW 471.55)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

• 자누브루티닙 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(이성질체, 금속불순물))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입도분포, XRD) ■ 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)

• 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

제제시험
■ 붕해/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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병, PP 마개	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명(미국 TOC 제출(2023.03.28.) - CLL/SLL

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건, 2상 2건, 3상 2건
  - 이전 제출된 임상약리시험, 1상, 1/2상 및 2상시험 포함
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CLL/SLL에 대한 3상 2편(BGB-3111-304 및 305) 자료가 제출됨.
- CLL/SLL

표 1: 시판허가신청서에서 유효성 및/또는 안전성 데이터를 제공하는 임상시험의 핵심 설계 특징

시험 장소	시험 설계	환자군	자누브루티닙 용량	치료받은 환자의 수 [a]			첫 환자 첫 투여일 / 데이터 마감일/ 시험 현황
				자누브루티닙		대조약	
				CLL/SLL	모두		
핵심 시험							
BGB-3111-304 (AU, 중국, EU [AT, BE, CZ, ES, FR, IT, PO, SW], NZ, UK, RUS, US)	3 상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험	TN CLL/SLL 환자	160 mg BID	코호트 1 에 240 명/ 코호트 1a 에 40 명 [b]/ 코호트 2 에 111 명	코호트 1 에 240 명/코호트 1a 에 40 명/코호트 2 에 111 명	코호트 1 에 227 명/코호트 1a 에 38 명(B + R)	2017 년 10 월 31 일/ 2021 년 5 월 7 일 / 진행중
BGB-3111-305 (AU, 중국, EU [BE, CZ, ES, FR, GE IT, NL, PO, SW,], TR, NZ, UK, US)	3 상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험	R/R CLL/SLL 환자	160 mg BID	324	324	324 (이브루티닙)	2018 년 11 월 5 일 2020 년 12 월 31 일/ 진행중
지지 시험							
BGB-3111-AU-003 (AU, NZ, SK, US, IT, UK)	1/2 상, 단일군, 용량증가, 코호트 확장	R/R 또는 TN CLL/SLL, DLBCL, FL, HCL, MALT, MCL, MZL, NHL, RT 또는 WM 환자	160 mg BID 320 mg QD	123 (101 R/R, 22 TN)	373	NA	2014 년 9 월 16 일/ 2021 년 3 월 31 일/ 종료
BGB-3111-205 중국	2 상, 단일군	R/R CLL/SLL 환자	160 mg BID	91	91	NA	2017 년 3 월 9 일/ 2020 년 9 월 11 일/ 종료
BGB-3111-1002 중국	1 상, 단일군	R/R CLL/SLL, MCL, WM/LPL, FL, MZL, HCL 또는 nGCB DLBCL 환자	160 mg BID 320 mg QD	9	44	NA	2016 년 7 월 5 일/ 2020 년 8 월 30 일/ 종료
BGB-3111-206 중국	2 상, 단일군	R/R MCL 환자	160 mg BID	NA	86	NA	2017 년 3 월 2 일/ 2020 일 9 월 8 일/ 종료

시험 장소	시험 설계	환자군	자누브루티닙 용량	치료받은 환자의 수 [a]			첫 환자 첫 투여일 / 데이터 마감일/ 시험 현황
				자누브루티닙		대조약	
				CLL/SLL	모두		
BGB-3111-210 중국	2 상, 단일군	R/R WM 환자	160 mg BID	NA	44	NA	2017 년 8 월 31 일/ 2021 년 1 월 11 일/ 종료
BGB-3111-214 (AU, 중국, EU [CZ, FR, IT], NZ, SK, UK, US)	2 상, 공개, 단일군 시험	R/R MZL 환자	160 mg BID	NA	68	NA	2019 년 2 월 19 일/ 2021 년 4 월 16 일/ 진행중
BGB-3111-302 (AU, UK, US, EU [CZ, ES, GE, FR, GR, IT, NL, PO, SW])	3 상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험	R/R 또는 TN WM 환자	160 mg BID	NA	129	98 (이브루티닙)	2017 년 1 월 25 일/ 2021 년 2 월 1 일/ 진행중
BGB-3111-LTE1 [c]	장기 연장	이전에 베이진(BeiGene) 모시험(parent study)에 등록된, B 세포 악성종양 환자	모시험에서 160mg BID 또는 320mg QD 의 초기 투여계획	BGB-3111-AU-003 n = 82 BGB-3111-1002 n = 3 BGB-3111-205 n = 60	337 BGB-3111-AU-003 n = 201 BGB-3111-1002 n = 11 BGB-3111-205 n = 60 BGB-3111-206 n = 40 BGB-3111-210 n = 25	NA	진행중
통합 안전성 분석군에 속한 총 환자 수				**938**	**1550**	NA	NA

출처: Module 2.7.4 의 표 1

6.3. 생물약제학시험

- 생체시료 분석법 관련 업데이트

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy : CLL/SLL							
3상	Study BGB-311-304 SEQUOIA	del(17p)가 없는 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 활성대조 시험, del(17p)가 없는 환자를 대상으로한 베네토클락스와의 비교평가를 포함하여 del(17p)가 있는 환자를 대상으로 한 단일군 시험	del(17p)이 없는 및 del(17p)이 있는 TN CLL/SLL 환자 670명	Cohort 1 160 mg BID 대조군: B+R Cohort 2 160mg BID 단일군	질병진행까지 투여	1차 유효성 코호트 1의 IRC 평가 PFS 2차 유효성 코호트 1(투여군 A 및 B): IRC 및 시험자 평가 ORR (PR-L 이상), OS, IRC 및 시험자 평가 DOR, 시험자 평가 PFS, PROs 코호트 2(투여군 C, del(17p)이 있는 환자): IRC 및 시험자 평가 ORR, PFS, DOR 탐색적 유효성 시험자 평가 PFS2, 베이스라인 예후 및 예측지표와 관련된 임상적 결과(예 PFS, ORR, DOR, OS), 통합 코호트 1/1a의 OS 및 PROs, 코호트 2의 OS 및 PROs	B+R보다 우월한 자누브루티닙의 PFS 입증: 위험비 0.42(0.28, 0.63), 2 sided p<0.0001 del(17p) 및 TP53 환자를 포함한 하위군에서 명백한 임상적 유익성이 확인됨
3상	Study BGB-311-305 ALPINE	무작위배정, 다기관, 공개시험	R / R CLL/SLL 652명	160 mg BID	질병진행까지 투여	1차 유효성 시험자 평가 ORR (CR/CRi + nPR + PR) 2차 유효성 시험자 평가 PFS 및 DOR, IRC 평가 PFS, ORR, DOR, 치료실패까지의 시간, OS, IRC 및 시험자 평가 PR-L 이상 비율, PROs 추가 유효성 임상적 결과(예 ORR, PFS, DOR, OS)와 예후 및 예측 생체지표간 상관성, MRD 음성률, 자가투여활동 및 QoL 설문지	이브루티닙보다 우월한 자누브루티닙의 ORR이 입증: 자누브루티닙군 78.3%(95% CI 72.0. 83.7), 이브루티닙군 62.5%(95% CI 55.5, 69.1), del(17p) 및 TP53 환자를 포함한 하위군에서 명백한 임상적 유익성이 확인됨
2상	Study BGB-311-205	단일군, 다기관 시험	R / R CLL/SLL 91명	160 mg BID	질병진행까지 투여	1차 유효성 IRC 평가 전체반응률 2차 유효성 시험자 평가 전체 반응률, 반응까지의 시간, 반응 지속 시간, PFS 등	IRC 평가 ORR - 전체반응률 PR-L 이상의 최고반응을 보인 CLL환자 및 부분반응 이상을 성취한 SLL 환자 87.9%

							(95% CI 79.40%~93.81%, 32% 귀무가설 관련 p<0.0001)
1/2상	Study BGB-3111-AU-003		373명 CLL/SLL 123명	160 mg BID 320 mg QD	질병진행까지 투여	1차 유효성 CR 또는 VGPR 도달한 환자 분율 2차 유효성 반응까지의 시간, PFS, OS 등	시험자가 평가한 전체 반응률 94.2%(97/103명, 95% CI 87.8%-97.8%)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목
§ CLL/SLL : pivotal 시험(BGB-3111-304)			
이전에 치료를 받지 않은 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자를 상대로 벤다무스틴 + 리툭시맙과 BGB-3111 을 비교하는 국제, 3상, 공개, 무작위배정 시험 An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) **- 시험기간: 2017.10.31.~마감일 2021.05.07.(ongoing)**			
3상 (14개국 153개 기관)	TN CLL/SLL 670명 코호트 1 479명 코호트 1 479명 (자누브루티닙군 241명, B+R군 238명), 코호트 1a (자누브루티닙군 40명, B+R군 40명), 코호트 2 (자누브루티닙 111명)	시험약: 160mg PO BID 대조약(투여군 B, 코호트1/1a): 벤다무스틴 6회 주기 중 첫 2일 90mg/m2/day IV, 리툭시맙 1주기 375mg/m2, 2~6주기 500mg/mg2 질병진행 전까지 투여	1차 유효성 코호트 1의 IRC 평가 PFS 2차 유효성 코호트 1(투여군 A 및 B): IRC 및 시험자 평가 ORR (PR-L 이상), OS, IRC 및 시험자 평가 DOR, 시험자 평가 PFS, PROs 코호트 2(투여군 C, del(17p)이 있는 환자): IRC 및 시험자 평가 ORR, PFS, DOR 탐색적 유효성 시험자 평가 PFS2, 베이스라인 예후 및 예측지표와 관련된 임상적 결과(예 PFS, ORR, DOR, OS), 통합 코호트 1/1a의 OS 및 PROs, 코호트 2의 OS 및 PROs 안전성 이상사례 및 중증 이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 신체검사, 활력징후
• **환자 참여상태 및 베이스라인 특성** : 선정기준 FCR이 부적합한 환자 - 연령 중앙값은 70.0세, 65세 이상 314 명(80.3%), 베이스라인 ECOG 활동도 2인 환자 35명(9.0%), B형 간염 코어 항체(HBcAb)에 양성인 환자 51 명(13.0%) - 모든 환자는 CLL/SLL 진단을 받았다. 최초 진단부터 첫 시험 치료까지의 시간 중앙값 2.20년 - 이전에 항암요법 받은 환자 없었음 • **유효성** · 일차 유효성 평가변수는 del(17p)+ 돌연변이가 없는 환자(코호트 1)에서 B+R(투여군 B)에 대비한 자누브루티닙(투여군 A)의 **독립 중앙 검토 PFS: 층화 로그순위 검정 적용**			

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목

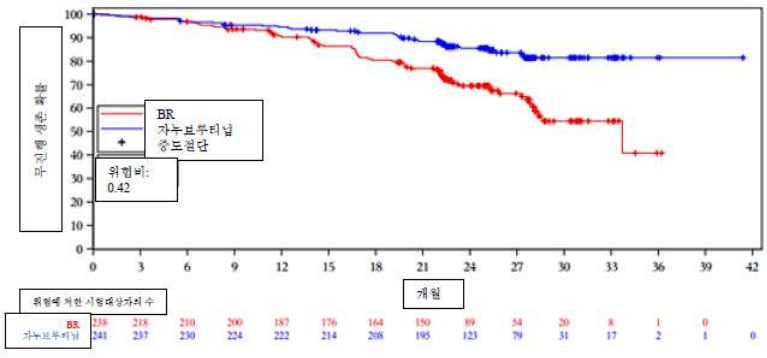
표 5: 독립 중앙 검토로 평가한 무진행 생존, 코호트 1 과 코호트 2(ITT 분석대상군[코호트 1], 그리고 중앙실험실에서 del(17p)이 확인된 환자[코호트 2]가 포함된 안전성 분석대상군)

	코호트 1 (del(17p)이 없음)		코호트 2 (del(17p)이 있음)
	자누브루티닙 (N = 241)	B+R (N = 238)	자누브루티닙 (N = 110)
무진행 생존			
사건, n (%)	36 (14.9)	71 (29.8)	15 (13.6)
진행성 병변	27 (11.2)	59 (24.8)	14 (12.7)
사망	9 (3.7)	12 (5.0)	1 (0.9)
중도절단, n (%)	205 (85.1)	167 (70.2)	95 (86.4)
기록된 진행성 병변/사망이 없음	195 (80.9)	140 (58.8)	93 (84.5)
베이스라인/베이스라인 후 평가가 없음	2 (0.8)	16 (6.7)	0 (0.0)
기록된 진행성 병변/사망이 없음: 동의 철회/추적조사 실패	3 (1.2)	6 (2.5)	1 (0.9)
계획된 병변 평가의 2회 연속 결측 후 진행성 병변/사망	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)
기록된 진행성 병변/사망이 없음: 비-계획서 항암 요법	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
새로운 항암요법 후 진행성 병변/사망	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
추적조사 기간(개월)			
중앙값(95% CI) [a]	25.1 (24.9, 25.4)	24.6 (22.8, 25.2)	27.9 (27.7, 29.2)
(Min, Max)	(0.0, 41.4)	(0.0, 36.2)	(1.0, 38.8)
위험비(95% CI) [b]	0.42 (0.28, 0.63)	N/A	N/A
단측 p-값(로그순위) [c]	<.0001 (-4.349)	N/A	N/A
무진행 생존(개월) [d]			
중앙값(95% CI)	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (27.5, NE)	22.1 (17.5, 25.2)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (33.7, NE)	NE (NE, NE)
다음 시점에서 무사건 생존율, % (95% CI) [e]			
12 개월	94.5 (90.8, 96.8)	90.2 (85.4, 93.5)	93.6 (87.0, 96.9)
18 개월	91.9 (87.7, 94.8)	80.5 (74.4, 85.2)	89.9 (82.5, 94.3)
24 개월	85.5 (80.1, 89.6)	69.5 (62.4, 75.5)	88.9 (81.3, 93.6)
30 개월	81.5 (74.6, 86.6)	54.4 (43.8, 63.9)	84.9 (76.0, 90.8)
36 개월	81.5 (74.6, 86.6)	40.8 (17.5, 63.1)	84.9 (76.0, 90.8)

출처: Module 2.7.3 의 표 8 및 표 16.
약어: B+R, 벤다무스틴 + 리툭시맙; CI, 신뢰구간; IRT, 대화형 응답 기술; N/A, 해당 없음; NE = 추정 불가.
층화 요인: IRT에 따른 연령(< 65세 vs ≥ 65세), 비넷 병기(C vs A 또는 B), 그리고 IGHV 돌연변이 여부(돌연변이 있음 vs 돌연변이 없음)

[a] 추적조사 기간 중앙값은 역 카플란-마이어법으로 추정하였다.
[b] 위험비와 95% CI는 B+R 투여군이 기준군으로 포함된 층화 콕스 회귀 모델에서 도출되었다.
[c] 층화 로그순위 검정 적용.
[d] 무진행 생존의 중앙값과 기타 사분위수는 카플란-마이어법으로 추정하였으며, 95% CI는 브룩마이어-크라울리 방법을 사용해 추정하였다.
[e] 무사건 생존율은 카플란-마이어법으로 추정하였으며, 95% CIs는 그린우드 공식을 사용해 추정하였다.

그림 1: 코호트 1 에서 독립 중앙 검토에 따른 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 그래프(ITT 분석대상군)



데이터 마감일: 2021 년 5 월 7 일; 데이터 추출일: 2021 년 6 월 28 일; 데이터 출처: ADTTEIRC
약어: BR, 벤다무스틴 + 리툭시맙; KM, 카플란-마이어; CI, 신뢰구간

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목

표 6: 코호트 1 과 2 에서 독립 중앙 검토에 따른 병변 반응의 분석(ITT 분석대상군[코호트 1], 그리고 중앙실험실에서 del(17p)이 확인된 환자[코호트 2]가 포함된 안전성 분석대상군)

	코호트 1 (del(17p) 없음)		코호트 2 (del(17p) 있음)
	자누브루티닙 투여군 A (N = 241)	B+R 투여군 B (N = 238)	자누브루티닙 투여군 C (N = 110)
최고 전체 반응, n (%)			
완전반응	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)
결절 부분반응	3 (1.2)	14 (5.9)	2 (1.8)
부분반응	206 (85.5)	153 (64.3)	88 (80.0)
림프구증가 동반 부분반응	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)
안정 병변	7 (2.9)	14 (5.9)	11 (10.0)
진행성 병변	2 (0.8)	1 (0.4)	0
평가불가	1 (0.4)	1 (0.4)	0
첫 평가 전 중단	3 (1.2)	19 (8.0)	0
전체 반응[a] 비율, n (%)	228 (94.6)	203 (85.3)	99 (90.0)
(95% CI)	(91.0, 97.1)	(80.1, 89.5)	(82.8, 94.9)
오즈비(95% CI)	3.162 (1.608, 6.220)	N/A	N/A
완전반응 비율(CR/CRi), n (%)	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)
(95% CI)	(3.8, 10.6)	(10.8, 20.3)	(2.6, 12.7)
오즈비(95% CI)	0.400 (0.216, 0.743)	N/A	N/A
부분반응 이상 비율, n (%)	225 (93.4)	203 (85.3)	97 (88.2)
(95% CI)	(89.4, 96.2)	(80.1, 89.5)	(80.6, 93.6)
오즈비(95% CI)	2.526 (1.341, 4.757)	N/A	N/A
림프구증가 동반 부분반응 이상까지의 시간[b](개월)			
n	228	203	99
평균(SD)	3.37 (1.514)	3.11 (0.944)	3.76 (2.737)
중앙값	2.87	2.89	2.86
Q1, Q3	2.79, 3.09	2.76, 3.09	2.79, 3.02
Min, Max	1.8, 14.2	1.9, 11.1	1.9, 19.4
부분반응 이상까지의 시간[b](개월)			
n	225	203	97
평균(SD)	3.38 (1.523)	3.11 (0.944)	3.61 (2.254)
중앙값	2.89	2.89	2.86
Q1, Q3	2.79, 3.09	2.76, 3.09	2.79, 3.02
Min, Max	1.8, 14.2	1.9, 11.1	1.9, 13.9

· 이차 평가변수: **시험자 평가 PFS**

코호트 1의 대조군에서 중앙값 도달, 시험군은 미도달. 12, 24 및 36개월 시점 무사건 생존률은 시험군 95.8%, 87.7% 및 84.5%, 대조군은 91.2%, 76.5% 및 0.0%(즉, NE)

· 이차 평가변수: **반응 지속시간**

(독립중앙검토) **반응자는 시험군 228/241명(94.6%), 대조군 203/238명(85.3%),** 질병진행 시험군 21명, 대조군 53명, 사망 시험군 6명, 대조군 5명

(시험자 검토) 독립중앙검토 평가결과와 일치

· **이차 평가변수: OS** – OS우월성 분석을 하기에 연구가 검증되지 않았고, B+R군은 질병진행시 전환투여 허용됨

코호트 1에서 추적조사기간(시험군 26.5개월, 대조군 25.1개월)에서 보고된 사망자수는 시험군 16명(6.6%), 대조군 14명(5.9%), OS 중앙값에는 시험군 미도달, 대조군 37.8개월

※ 보완제출자료: OS

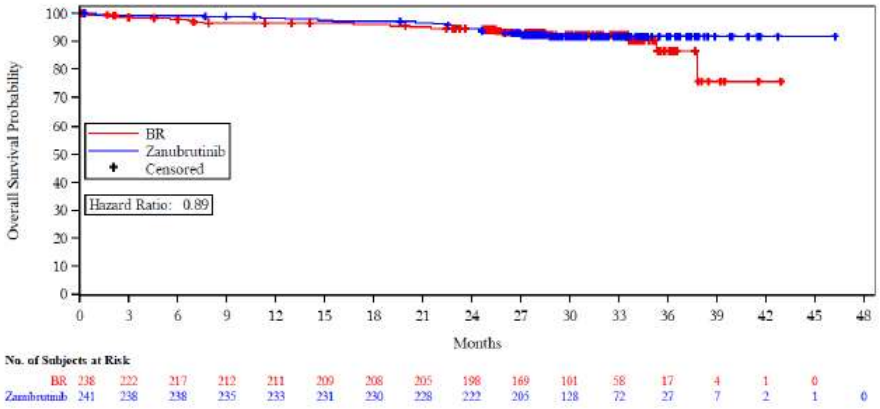
전체 생존(OS) 추가서류는 DCO(2021.9.7.) 시점에서 OS 추적관찰 데이터를 제공하기 위해 작성되었고, 초기 DCO(2021.5.7.) 이후 추가 추적관찰 자료를 제시하였다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목

Table 7: Analysis of Overall Survival in Cohort 1 (Intent-to-Treat Analysis Set)

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)
Overall Survival		
Deaths, n (%)	19 (8.0)	19 (7.9)
Censored, n (%)	219 (92.0)	222 (92.1)
Not known to have died	219 (92.0)	222 (92.1)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) [a]	28.6 (28.2, 30.5)	30.4 (30.2, 30.9)
(Min, Max)	(0.0, 42.9)	(0.3, 46.3)
Hazard Ratio (95% CI) [b]		0.89 (0.47, 1.68)
1-sided p-value (Log-Rank) [c]		0.3580 (-0.364)
Overall Survival (Months) [d]		
Median (95% CI)	NE (37.8, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (35.3, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [e]		
12 Months	96.4 (93.0, 98.2)	98.3 (95.6, 99.4)
18 Months	96.0 (92.4, 97.9)	97.1 (93.9, 98.6)
24 Months	94.6 (90.7, 96.9)	94.5 (90.7, 96.8)
30 Months	92.3 (87.6, 95.2)	91.8 (87.4, 94.7)
36 Months	86.4 (74.2, 93.1)	91.8 (87.4, 94.7)

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival in Cohort 1 (Intent-to-Treat Analysis Set)



☞ 추가 OS결과를 제출하였으나, 최종보고서는 아님

· 이차 평가변수: 환자보고 결과(코호트 1)

자누브루티닙군이 B+R군보다 전반적 건강상태, 신체 및 역할 기능척도, 피로, 메스꺼움/구토 및 설사 증상감소에서 좋은 효과, 통증 점수는 두 군에서 유사

• **안전성**

· 통합분석 결과 참고

§ CLL/SLL : pivotal 시험(BGB-3111-305)

재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종 환자를 상대로 이브루티닙과 자누브루티닙을 비교하는 3상, 공개, 무작위배정 시험

A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

- 시험기간: 2018.11.01.~마감일 2020.12.31..(ongoing)

3상	R/R CLL/SLL	자누브루티닙(시험군)	1차 유효성

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목
(15개국 117개 기관)	652명	160mg BID 질병 진행 전까지 투여 이브루티닙(대조군) 420mg QD	시험자 평가 ORR (CR/CRi + nPR + PR) <u>2차 유효성</u> 시험자 평가 PFS 및 DOR, IRC 평가 PFS, ORR, DOR, 치료실패까지의 시간, OS, IRC 및 시험자 평가 PR-L 이상 비율, PROs <u>추가 유효성</u> 임상적 결과(예 ORR, PFS, DOR, OS)와 예후 및 예측 생체지표간 상관성, MRD 음성률, 자가투여활동 및 QoL 설문지 <u>안전성</u> 주요 2차평가변수 : 심방세동/조동 발생률 기타 2차평가변수: 이상사례, 중증이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 신체검사, 활력징후

• 환자 참여상태 및 베이스라인 특성

- 연령 중앙값은 67.0세, 65세 이상 198명(61.1%) 베이스라인 ECOG 활동도가 2인 환자 7 명(2.2%), HBcAb 양성 37명(11.4%)

- 모든 환자는 CLL/SLL 진단을 받았다. 최초 진단부터 첫 시험 치료까지의 시간 중앙값은 6.95년

- 이전 1차 치료 받은 환자 190명(58.6%), 2차 치료 받은 환자 86명(26.5%), 3차 치료받은 환자 26명(8.0%)

• 유효성

① 일차 유효성 평가

· 일차 유효성 평가변수는 시험자 평가로 측정한 PR 이상(즉, CR/CRi + PR + 결절 PR)으로 정의

- 설정근거: “수정된” 2008 년 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크숍(IWCLL) 가이드라인(Hallek et al 2008) 및 SLL 환자의 비호지킨 림프종(NHL)에 대한 루가노 분류(Cheson et al 2014)

· 무작위배정된 첫 415명 하위군에 대하여 분석 (총 652명)

· 시험자 평가 전체 반응률: 시험군 78.3%(95% CI 72.0. 83.7), 대조군 62.5%(95% CI 55.5, 69.1),

이브루니팁 대비 자누브루티닙 비열등성 입증: 반응비 1.25 (95% CI 1.10, 1.41, 사전 지정된 0.005 단측 알파에 대해 통계적으로 유의한 $p<0.0001$),

이브루티닙 대비 자누브루티닙 우월성 입증: 사전 지정된 0.0099의 양측 알파에 대해 통계적으로 유의한 $p=0.0006$

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목

표 7: 시험자 평가 병변 반응에 대한 중간 분석(치료의향 분석대상군, 415 명의 첫 무작위배정 환자)

반응 카테고리	자누브루티닙 (N = 207)	이브루티닙 (N = 208)
최고 전체 반응, n (%)		
완전반응	3 (1.4)	3 (1.4)
불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응	1 (0.5)	0 (0.0)
결절 부분반응	1 (0.5)	0 (0.0)
부분반응	157 (75.8)	127 (61.1)
림프구증가 동반 부분반응	21 (10.1)	39 (18.8)
안정 병변	17 (8.2)	28 (13.5)
진행성 병변	1 (0.5)	2 (1.0)
평가불가	0 (0.0)	0 (0.0)
첫 평가 전 중단	6 (2.9)	8 (3.8)
미평가	0 (0.0)	1 (0.5)
전체 반응률[a], n (%)	162 (78.3)	130 (62.5)
(95% CI)[d]	(72.0, 83.7)	(55.5, 69.1)
반응 비[b](95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)	
	비열등성 단측 p-값[c] <0.0001	
	우월성 양측 p-값[c] 0.0006	
반응까지의 시간(개월)		
N	162	130
평균(SD)	5.61 (2.835)	6.34 (3.047)
중앙값	5.59	5.65
Q1, Q3	2.89, 8.28	3.09, 8.34
Min, Max	2.7, 14.1	2.8, 16.7
CR/CRi의 비율, n (%)	4 (1.9)	3 (1.4)
(95% CI)[d]	(0.5, 4.9)	(0.3, 4.2)
PR-L 이상의 비율, n (%)	183 (88.4)	169 (81.3)
(95% CI)[d]	(83.2, 92.4)	(75.3, 86.3)

출처: Module 2.7.3 의 표 19.
약어: CR, 완전반응; CRi, 불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응; PR-L, 림프구증가 동반 부분반응.

· 시험자 평가 전체반응률에 대한 민감도 및 하위분석

첫 무작위배정 환자 415명의 ITT 분석대상군에서 시험자 평가 전체반응률과 일치

사전 지정된 분석 시 특히 치료가 더 어려운 del(17p) 및/또는 TP53 돌연변이 환자의 하위군을 포함해(위험 차: 30.5%[95% CI: 10.5%, 50.5%]), 분석된 모든 인구통계 또는 병변 하위군에서 관찰된 시험자 평가 전체 반응률은 자누브루티닙 투여군이 더 높았다.

※ 보완제출자료: 652명 ORR

ORR 최종분석 결과(DCO 2021.12.1., Attachment 4)., 총 652명의 대상자에서
- 시험자 평가 전체 반응률: 시험군 79.5%(95% CI 74.7, 83.8), 대조군 71.1%(95% CI 65.8, 75.9)
- 반응비 1.12 (95% CI 1.02, 1.22, p<0.0001),

(검토의견) 계획된 600명(n=652)의 대상자에 대한 최종 ORR 분석결과가 제출되었고, 중간분석결과에서 통계적으로 유의성 있게 입증된 바와 같이 이브루티닙 대비 자누브루티닙에 일관성 있는 호의적인 효과가 확인되었음.

② 이차 유효성 평가(DCO 2020년 12월 31일)

· IRC 검토에 따른 전체반응률: 시험군 76.3%(95% CI 69.9, 81.9) 대조군 64.4%(95% CI 57.5, 70.9), 비열등성이 입증되었으며, 사전 지정된 0.005의 양측 알파값에 대해 통계적으로 유의한 1 sided p<0.0001 확인됨. 우월성은 2 sided p value 0.0121에 도달하지 않았으나, 베이지안 추정치에 따르면 우월할 사후 확률은 99% 초과

· ITT 분석세트에서 이브루티닙군 대비 자누브루티닙군의 시험자가 평가한 PFS 의 위험비는 0.47 (95% CI 0.29, 0.76)

12개월 PFS는 시험군 93.3%, 대조군 83.1%, PFS 사건은 시험군 27명(8.3%), 대조군 50명(15.4%)에서 발생. 추적조사기간 중앙값 시험군 11.6개월, 대조군 11.3개월, 시험자 평가와 IRC 평가는 일치

IRC 평가 PFS 위험비는 0.61 (95% CI 0.39, 0.95), 12개월 PFS는 시험군 90.4%, 대조군 81.7%, IRC 평가 PFS 사건

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목

은 시험군 36명(11.0%), 대조군 52명(16.0%), 추적조사기간 중앙값은 두군 모두 11.3개월

· 시험자가 평가한 반응지속시간: 첫 415명 중 반응을 보인 환자는 시험군 78.3%, 대조군 62.5%, 추적조사기간 중앙값은 각각 10.1개월과 8.3개월, 반응 지속시간 중앙값은 시험군 미도달, 대조군 16.6개월(95% CI 13.7, NE), 12개월 시점 무사건 유지 비율 시험군 89.8%, 대조군 77.9%, IRC 검토 12개월 무사건 생존율은 시험군 90.3%, 대조군 78.0%

※ 보완제출자료:

시험 BGB-3111-305의 경우, 자료마감일에 **ORR 최종 분석** 및 ~~OS를 포함한~~ **PFS 최종 분석** 결과가 포함된 CSR 제출.

BGB-3111-305(ALPINE)는 R/R CLL/SLL 환자 약 600명(계획된 환자 수)에서 이브루티닙과 비교하여 자누브루티닙의 진행중인 3상, 무작위배정 임상시험으로, **1차 평가변수는 시험자 평가에 따른 ORR**이었다. 이브루티닙 대비 ORR 우월성은 시험자 평가에 의한 중간 전체 반응 분석(DCO 2020.12.31.)에서 충족되었고, 독립적인 중앙검토평가에 따른 ORR 우월성은 최종 반응 분석에서 충족되었다(DCO 2021.12.1.).

2차 평가변수인 PFS에 대한 사전에 계획된 최종 분석은 DCO(2022.8.8.)에 수행되었다. 중앙값 추적관찰 **29.6개월**에, 자누브루티닙은 이브루티닙에 비해 **시험자 평가 및 독립중앙검토평가에 따라 현저하게 우월한 PFS**를 나타낸 것으로 입증되었다(**HR: 0.65** [95% CI: 0.49~0.86], **p=0.0024**). 시험자 평가 24개월 PFS는 자누브루티닙군 78.4%, 이브루티닙군 65.9%였고, 독립적인 중앙 검토 평가 24개월 PFS는 자누브루티닙 군 79.5%, 이브루티닙군 67.3%였다. **중앙값 PFS는 자누브루티닙 치료군에서 도달되지 않았고, 이브루티닙 치료군에서 시험자 및 독립적인 중앙 검토 평가에서 각각 34.2개월과 35.0개월**이었다. PFS에 대한 다수의 민감도 분석 결과는 1차 PFS 분석 결과를 뒷받침해주었다.

중간 및 최종 ORR 분석에서 **시험자 및 IRC 평가에 따른 ORR이 통계적으로 우월**한 것으로 입증된 후, PFS최종분석에서 ORR(부분반응 또는 완전반응)은 시험자 평가(83.5% vs 74.2%) 및 독립적인중앙 검토평가(86.2% vs 75.7%)에서 자누브루티닙치료가 이브루티닙에 비해 계속해서 더 높았다.(DCO 2022.8.8.)

반응지속기간, 치료 실패 발생까지의 시간, 전체 생존을 포함한 기타 2차 유효성 평가변수는 이브루티닙에 비해 자누브루티닙 치료에서 **일관되게 개선된 양상을 보였다.**

완전하지는 않지만, **전체 생존은 이브루티닙 대비 자누브루티닙의 유해한 치료 효과를 보이지 않았고(HR: 0.76, 95% CI: 0.51~1.11), 대부분의 환자들은 자료마감일을 기준으로 생존**하였다.

GHS/QoL에서 더 높은 개선으로 평가되는 HRQoL의 임상적으로 유의미한 차이가 이브루티닙 대비 자누브루티닙에서 관찰되었고, 자누브루티닙에 대해 다른 증상에서 약간 더 높은 개선이 보고되었다. 어떠한 치료군에서도 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다. 자누브루티닙은 이브루티닙에 비해 보다 긍정적인 안전성 프로파일을 나타냈고, 사망 건수가 더 적었음을 포함하여 치료 중단 발생률도 더 낮았고 심장 사건 발생률도 더 낮았다.

이러한 데이터는 자누브루티닙이 경구 생체이용률, 긍정적인 약물간 상호작용 특성, BTK에 대한 강화된 선택성을 포함하여 최적화된 약리학적 특성을 보유한 강력하고 선택적인 BTK 억제제라는 사실을 뒷받침하였다. 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 보유한 자누브루티닙은 이전에 BTK 억제제로 치료받은 적이 없는 R/R CLL/SLL 환자를 위한 잠재적인 새로운 표준치료가 될 수 있을 것이다.

☞ OS 중앙값에는 미도달하였고, 제출된 보고서가 최종보고서는 아님

(검토의견) 최종보고서 제출 필요(허가조건 부여)

※ (참고) 미국 PMR 조건: 304, 305연구는 진행중이며, 304연구는 이차 원발성 종양에 대한 추가 평가 및 전체생존 결과(원인분석 포함)를 포함한 최종 결과보고서(FU 8년 이상 포함)를 2025년 5월까지 FDA에 제출예정임.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목
· 환자 보고 결과: 이브루티닙군 보다 더 큰 향상을 보고함 • **안전성** · 통합분석 결과 참고			

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

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
§ B세포 악성종양					
[Study BGB-3111-AU-003] B 세포 림프구양 악성종양 환자를 상대로 BTK 억제제 BGB-3111 의 안전성과 약동학적 특성을 연구하는 1/2상, 공개, 다회투여, 용량증가, 확장 시험 **시험종료: 2021.03.31.**					
1/2상	BGB-3111-AU-003	공개, 반복투여, 용량 증량(P1) 및 용량 확장 시험 (P2)	R/R 또는 naive B 세포 악성 종양	385 (P1 17, P2 368) **CLL/SLL 125 (naive 22 R/R 103)** MCL 53 (naive 16, R/R 37) WM 78 (naive 24, R/R 54)	**<1차 유효성>** **• CR 또는 VGPR 도달한 환자 분율** - 시험자가 평가한 전체 반응률 94.2%(97/103명, 95% CI 87.8%-97.8%) - del(17p) 환자와 유사 92.3%(12/13명, 95% CI 64.0%-99.8%) - R/R CLL/SLL PR 이상 비율 90.3%, del(17p) 있는 환자에서는 84.6%로 낮았다. - R/R CLL/SLL 환자 CR/CRi 비율은 모두 15.5%, del(17p)+ 환자에서 CR/CRi 비율은 7.7%(1명) - TN CLL/SLL 환자의 전체 반응률(PR-L 이상) 또는 PR 비율은 모두 100.0%(22명, 95% CI 84.6%-100.0%), del(17p) 돌연변이 여부에 따른 차이 없음 - TN 환자 중 del(17p) 여부에 상관없이 CR/CRi 비율은 22.7%, del(17p) + 환자에서 CR 없음 - 320mg QD 요법에서 반응률 100.0%(40명, 95% CI 91.2%-100.0%), 160mg BID 요법에서 반응률은 92.8%(77/83명, 95% CI 84.9%-97.3%) del(17p)+ 환자 비율은 87.5%로 더 낮았음 **<2차 유효성>** **• 무진행생존** - 추적조사 중앙값 40.9개월(0~67.9개월) - 2건의 병변진행, 2건 사망 포함 29명(23.2%)에서 관찰됨. 85명(68.0%) 환자가 중도절단, 6명은 동의철회 - R/R CLL/SLL · 전체 PFS 중앙값 61.4개월(95% CI: 50.4, NE) · 추적조사 중앙값 39.4개월 · 24건(23.3%) 사고 관찰, 23건 병변진행, 1건 사망
<유효성 평가변수> - 1차: CR 또는 VGPR 도달한 환자 분율 - 2차: OS - 탐색적 변수: ORR 및 MRR, VGPR/CR, ORRm MRR 기간, VGPR.CR, MR, OR까지의 시간, PFS, IgM과 Hb 농					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
도의 변화, 림프절과 비장 용적 변화 <하위그룹 분석> - 성별, 연령(65세 및 75세 기준) - 이전치료: 0 vs 1~2 vs > 2 - ECOG: 0 vs ≥ 1 - genotype: $MYD88^{L265P}$/$CXCR4^{WT}$ vs $MYD88^{L265P}$/$CXCR4^{WHIM}$ vs $MYD88^{WT}$ - 베이스라인의 IgM, β-2 microglobulin, 혈소판, Hb 농도, 골수외 질환 유무 <투여량> (mg) - (P1) 40 → 80 → 160 → 320 QD(또는 160 BID) - (P2) 320 QD(또는 160 BID)					· PFS 중앙값은 del(17p)+ 환자 50.2개월, del(17p)-환자 61.4개월 · 12, 24, 36개월 시점에서 전체 PFS 생존율은 96.0%, 90.6%, 82.8% - TN CLL/SLL · PFS 중앙값 평가 불가, 추적조사 중앙값 49.4개월 · 5명(22.7%)에서 4건의 병변진행, 1건 사망 관찰 · 12, 24, 36, 48개월 PFS 생존율은 95.2%, 90.5%, 81.0%, 74.4% • **전체생존** - OS 중앙값 미도달 - 추적조사 중앙값 48.9개월(5.3~71.5개월) • **안전성** · 통합분석 결과 참고
§ CLL/SLL					
[Study BGB-3111-205] 재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자를 상대로 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제 BGB-3111의 안전성과 유효성을 평가하는 단일군, 공개, 다기관 2상 시험 마감일 2020.09.11. (종료)					
2상	BGB-3111-205	이전 치료이력이 있는 R/R CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙의 안전성 및 유효성 평가	R / R CLL/ SLL	91	• 환자상태 모든 환자에서 시험 중단되었고, 종료됨 시험 추적조사 중앙값은 33.91개월(0.8~41.4개월) 대부분 환자(n=60)는 시험치료 완료, 장기연장으로 전환 15명은 질병진행, 14명은 이상사례로 인해 중단, 1명은 시험자 재량으로 중단, 1명은 추가 치료에 대한 동의 철회로 중단함

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					• 노출정도 상대 용량 강도 중앙값 100% • 일차 유효성: IRC 평가 ORR - 전체반응률 PR-L 이상의 최고반응을 보인 CLL환자 및 부분반응 이상을 성취한 SLL 환자 87.9% (95% CI 79.40%~93.81%, 32% 귀무가설 관련 p<0.0001) 하위군별 IRC 평가 전체 반응률: 모든 하위군에 걸쳐 일치 • 2차 유효성 PFS(IRC 검토): 중앙값 미도달, 24 및 36개월 PFS는 80.5% (95% CI 70.52%~87.42%), 68.1% • 탐색적 평가변수 OS: 중앙값 미도달, 24 및 36개월 추정 OS는 각각 89.8%(95% CI 81.27~94.55) 및 86.5%(95% CI 76.62~92.44), 데이터 마감일 기준 OS 추적조사 기간 중앙값 35.1개월 (0.8~41.4) • **안전성** · 통합분석 결과 참고

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당없음

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

❍ CLL/SLL 적응증

1) 시험군

• 인구통계 및 베이스라인 병변 특성

- 인구통계

인구통계(304 및 305 연구)

표 24: 인구통계 및 베이스라인 특성(BGB-3111-304 및 BGB-3111-305 환자)

	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	자누브루티닙 투여군 A (N = 241)	벤다무스틴 + 리툭시맙 투여군 B (N = 238)	자누브루티닙 del(17p)+ 투여군 C (N = 110)	자누브루티닙 투여군 A (N = 207)	이브루티닙 투여군 B (N = 208)
성별, n(%)					
남성	154 (63.9)	144 (60.5)	78 (70.9)	142 (68.6)	156 (75.0)
여성	87 (36.1)	94 (39.5)	32 (29.1)	65 (31.4)	52 (25.0)
인종, n(%)					
아시아인	4 (1.7)	9 (3.8)	1 (0.9)	25 (12.1)	25 (12.0)
백인	221 (91.7)	206 (86.6)	104 (94.5)	168 (81.2)	177 (85.1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
복합인종	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
미보고	9 (3.7)	21 (8.8)	4 (3.6)	4 (1.9)	4 (1.9)
불명	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
연령(세)					
n	241	238	110	207	208
평균(SD)	69.8 (7.74)	69.3 (7.39)	69.8 (7.78)	66.2 (9.98)	67.1 (9.13)
중앙값	70.0	70.0	70.0	67.0	67.0
Min, Max	40, 86	35, 87	42, 86	35, 90	36, 89
연령군, n(%)					
< 65세	45 (18.7)	46 (19.3)	16 (14.5)	78 (37.7)	80 (38.5)
≥ 65세 ~ < 75세	133 (55.2)	139 (58.4)	67 (60.9)	88 (42.5)	85 (40.9)
≥ 75세	63 (26.1)	53 (22.3)	27 (24.5)	41 (19.8)	43 (20.7)
지리적 지역, n(%)					
아시아	3 (1.2)	6 (2.5)	1 (0.9)	26 (12.6)	26 (12.5)
호주/뉴질랜드	30 (12.4)	32 (13.4)	46 (41.8)	20 (9.7)	16 (7.7)
유럽	174 (72.2)	172 (72.3)	51 (46.4)	130 (62.8)	124 (59.6)
북미	34 (14.1)	28 (11.8)	12 (10.9)	31 (15.0)	42 (20.2)

- 병력

• 최초 진단부터 첫 시험약 투여까지의 시간은 BGB-3111-305(7.3년)와 BGB-3111-AU-003(8.4년) 간에 유사하였지만, 최초 진단부터 첫 시험약 투여까지의 시간은 BGB-3111-205에서 더 짧았다(3.3년)

• 대부분의 R/R 환자(90.1%)는 CLL 질환자였다(전체 95.2%). 하지만 SLL 질환자는 BGB-3111-205(9.9%)가 BGB-3111-305(3.4%), BGB-3111-AU-003(3.0%)보다 더 많았다.

• 고위험 환자 비율은 Study BGB-3111-205(69.2%)가 BGB-3111-305(41.1%), BGB-3111-AU-003(43.4%)보다 더 높았다. BGB-3111-205 환자들 또한 이전에 이식받은 비율이 더 높았다.

• 혈구감소 발생률은 BGB-3111-205(72.5%)가 BGB-3111-305(48.3%), BGB-3111-AU-003(53.5%)보다 더 높았다.

• del(17p)+ 및 del(17p) 또는 TP53 돌연변이 발생률은, del(17p)이 20%, del(17p)/TP53이 거의 1/4에 가까웠던 BGB-3111-205를 제외하고 모든 R/R 시험에 걸쳐 유사하였다.

2) 노출 정도

- BGB-3111-304, 코호트 1의 전체 노출 기간 중앙값은 벤다무스틴, 리툭시맙 및 자누브루티닙 투여군에서 각각 5.52개월, 5.59개월 및 26.07개월이었다.

- BGB-3111-305의 노출 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군과 이브루티닙 투여군에서 각각 15.28개월과 14.59개월이었다.

- 상대 용량 강도는 핵심 시험과 모든 R/R 시험에 걸쳐 높았는데, 이는 순응도가 높다는 것을 시사한다. 모든 시험에서 자누브루티닙 투여군에 속한 환자의 용량 감소 횟수는 대부분 1회였다. 가장 흔한 용량 감소의 이유는 이상사례였다.

3) 유효성

• 유효성 목표 및 평가변수

표 3: 본 임상적 유효성 요약에 포함된 핵심 시험의 유효성 목표 및 평가변수

BGB-3111-304 (개정 4.0)		BGB-3111-305 (개정 3)	
목표	평가변수 *	목표	평가변수 *
일차		일차	
코호트 1 의 투여군(del(17p)이 없는 환자, 자누브루티닙 vs 벤다무스틴 + 리툭시맙)의 유효성을 비교한다(IRC 에서 결정한 PFS 로 측정).	코호트 1 의 IRC 평가 PFS	자누브루티닙과 이브루티닙의 유효성을 비교한다(시험자 평가로 결정된 ORR 로 측정)	시험자 평가 ORR(CR/CRi + nPR+ PR)
이차		이차	
코호트 1 의 투여군 A 와 B 의 유효성을 비교한다.	IRC 및 시험자 평가 ORR(PR-L 이상) OS IRC 및 시험자 평가 DOR 시험자 평가 PFS PROs [b]	자누브루티닙과 이브루티닙의 유효성을 비교한다.	시험자 평가 PFS IRC 평가 PFS IRC 평가 ORR IRC 및 시험자 평가 DOR 치료 실패까지의 시간 OS IRC 및 시험자 평가 PR-L 이상의 비율 PROs [b]
코호트 2(del(17p)이 있는 환자)에서 투여군 C 에 대한 유효성을 평가한다.	IRC 및 시험자 평가 ORR IRC 및 시험자 평가 PFS IRC 및 시험자 평가 DOR		
탐색적		탐색적	
추가 유효성 분석	시험자 평가 PFS2(투여군 A, B 및 C) 베이스라인 예후 및 예측 지표 [a]와 관련된 임상적 결과(예: PFS, ORR, DOR, OS) 통합 코호트 1/1a 의 OS 코호트 2(투여군 C)의 OS 통합 코호트 1/1a [a] 의 PROs 코호트 2(투여군 C)[a]의 PROs	추가 유효성 분석	임상적 결과(예: ORR, PFS, DOR, OS)와 예후 및 예측 생체지표 [a] 간 상관성 MRD 음성률 자가투여 활동 및 QoL 설문지

표 4: 본 임상적 유효성 요약에 포함된 지지 시험(BGB-3111-AU-003 과 BGB-3111-205)의 유효성 목표 및 평가변수

Study BGB-3111-AU-003(개정 8.0)		Study BGB-3111-205(개정 2.0)	
목표	평가변수 *	목표	평가변수 *
일차(CLL/SLL 만)		일차	
자누브루티닙의 예비 항종양 작용을 평가한다.	시험자 평가 ORR(PR-L 이상)	R/R CLL/SLL 에서 자누브루티닙 160 mg PO BID 의 유효성을 평가한다.	IRC 평가 ORR(PR-L 이상)
차(CLL/SLL 만)		이차	
자누브루티닙의 예비 항종양 작용을 평가한다.	PR 이상의 비율 완전반응률 MRD 제거율 PFS OS TTR DOR	자누브루티닙의 유효성을 평가한다.	IRC 평가 PFS IRC 평가 DOR IRC 평가 TTR 시험자 평가 ORR
탐색적		색적	
자누브루티닙에 대한 임상적 반응과 임상적 요인 및 생체지표 간 관계를 탐색한다.	CLL 에 대한 확립된 예후 및 생체지표와 임상적 반응의 상관성	자누브루티닙의 유효성을 평가한다.	OS

• 전체 유효성 평가 결과

① 전체 반응

[IRC 평가]

- 전체 반응은 시험약의 항암효과에 대한 직접적인 측정지표이며, 임상적 유익성을 측정하기 위해 PFS와 함께 사용할 수 있다. 핵심 시험 BGB-3111-304와 BGB-3111-305에서 독립 중앙 검토로 평가한 전체 반응이 표 31에 요약되어 있다.

- Study BGB-3111-205에서 독립 중앙 검토로 평가한 전체 반응은 6.5.2항에 기술되어 있는 것을 참조한다. Study BGB-3111-AU-003에 속한 CLL/SLL 환자에 대해서는 독립 중앙 검토에 따른 전체 반응률 평가를 실시하지 않았다.

- 무엇보다 Studies BGB-3111-304와 BGB-3111-305에서 PR-L, PR 및 그 이상의 최고 전체 반응은 각 평가 사이에 최소 8주의 간격을 둔 확인이 요구되었다. 그리고, PR-L의 병변 평가에 이은 PR 이상의 병변 평가는 Study BGB-3111-304에서만 PR의 최고 전체 반응으로 확인할 수 있었다. 독립 중앙 검토에 따른 반응과 관련해 다른 시험에서는 반응 확인이 요구되지 않았다.

- 요법의 차수와는 독립적으로, 높은 전체 반응이 두 핵심시험 모두에서 확인되었다. Study BGB-3111-304의 경우 PR 이상을 성취한 환자의 비율은 자누브루티닙 투여군 A에서 93.4%, 자누브루티닙 투여군 C에서 88.2%였던 반면, B+R 투여군 B에서 85.3%였다.

- Study BGB-3111-304의 경우 PR-L 이상을 성취한 환자의 비율은 자누브루티닙 투여군 A에서 94.6%, 자누브루티닙 투여군 C에서 90.0%였던 반면, B+R 투여군 B에서 85.3%였다. Study BGB-3111-305의 경우 PR-L 이상을 성취한 환자의 비율은 자누브루티닙 투여군 A에서 85.5%였던 반면, 이브루티닙 투여군 B에서 81.7%였다.

표 31: 독립 중앙 검토에 따른 병변 반응의 분석(BGB-3111-304 및 BGB-3111-305 환자)

	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	자누브루티닙 투여군 A (N = 241)	벤다무스틴 + 리툭시맙 투여군 B (N = 238)	자누브루티닙 del(17p)+ 투여군 C (N = 110)	자누브루티닙 투여군 A (N = 207)	이브루티닙 투여군 B (N = 208)
최고 전체 반응, n(%)					
완전반응(CR)	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)	3 (1.4)	2 (1.0)
불완전한 골수 회복을 동반한 완전반응(CRi)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
결절 부분반응(nPR)	3 (1.2)	14 (5.9)	2 (1.8)	1 (0.5)	0 (0.0)
부분반응(PR)	206 (85.5)	153 (64.3)	88 (80.0)	154 (74.4)	132 (63.5)
림프구증가 동반 부분반응(PR-L)	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	19 (9.2)	36 (17.3)
안정 병변	7 (2.9)	14 (5.9)	11 (10.0)	21 (10.1)	25 (12.0)
비-진행성 병변	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
진행성 병변	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.9)
불명 a	4 (1.7)	20 (8.4)	0 (0.0)	7 (3.4)	9 (4.3)
CR 또는 CRi 의 비율, n(%)	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)	3 (1.4)	2 (1.0)
(95% CI) b	(3.8, 10.6)	(10.8, 20.3)	(2.6, 12.7)	(0.3, 4.2)	(0.1, 3.4)
PR-L 이상(PR-L + PR 이상)의 비율, n(%)	228 (94.6)	203 (85.3)	99 (90.0)	177 (85.5)	170 (81.7)
(95% CI) b	(91.0, 97.1)	(80.1, 89.5)	(82.8, 94.9)	(80.0, 90.0)	(75.8, 86.7)

출처: ADSL, ADRS. 데이터 마감일: 2021 년 5 월 7 일(304), 2020 년 12 월 31 일(305). 데이터 추출일: 2021 년 6 월 28 일(304), 2021 년 5 월 19 일(305).
약어: CI, 신뢰구간; Max, 최대; Min, 최소; PR-L, 림프구증가 동반 부분반응; SD, 표준편차.
주: 이 분석에서 BGB-3111-305 시험의 환자는 무작위배정된 첫 415 명의 환자로 한정됨 (+: 투여군 C 에 등록된 del(17p)이 없는 1 명의 환자는 이 요약에 포함되지 않았다.
a 불명에는 평가불가의 최고 전체 반응분류 아니라 데이터 마감일 또는 새로운 CLL/SLL 요법 이전의 평가가 없는 환자가 포함된다.
b 클로퍼-피어슨 신뢰구간.
/bgb_3111-filing_cli_2021/sas/dev/pgm/tfl/t-adf-eruic-in.sas 08SEP2021 02:51 t-15-adf-eruic-in-t.rtf

[시험자 평가]

- 핵심시험에서 시험자 평가 전체반응은 IRC 평가와 유사하였음. Study BGB-3111-305에서 PR-L, PR 및 그 이상의 최고 전체 반응은 각 평가 간 최소 8주의 간격을 둔 확인이 요구되었다. 다른 시험에서는 시험자 평가에 따른 반응과 관련해 이 요구사항이 적용되지 않았다.

R/R CLL/SLL 환자

- R/R 환자의 CR 발생률은 BGB-3111-305와 비교해 추적조사 기간이 더 긴 시험(BGB-3111-AU-003 및 BGB-3111-205)에서 더 높게 나타났다. 이 결과는 BTK 억제제에 대한 반응이 시간이 지남에 따라 깊어진다는 점에서 예상된 것이다.

- PR-L 이상을 성취한 R/R 환자의 비율은 전체 R/R 자누브루티닙 환자에서 87.7%, BGB-3111-305에서 88.4%, BGB-3111-AU-003에서 94.9%, 그리고 BGB-3111-205에서 78.0%였다.

• **IRC 평가 반응 지속 시간**

- Study BGB-3111-304에서 사건 발생률은 B+R 투여군 B(28.6%)가 자누브루티닙 투여군 A(11.6%)와 투여군 C(9.3%)보다 더 높았다. 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A와 B+R 투여군 B 모두에서 22.1개월이었고, del(17p)+ 환자의 자누브루티닙 투여군 C에서 25.1개월이었다. 반응 지속시간은 투여군 A와 투여군 C에서 도달하지 못하였지만 B+R 투여군 B에서는 30.6개월이었다.

- Study BGB-3111-305의 사건 발생률은 이브루티닙 투여군 B(12.7%)가 자누브루티닙 투여군 A(8.2%)보다 더 높았다. 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 9.2개월이었던 반면 이브루티닙 투여군 B에서는 8.3개월이었다. 반응 지속시간 중앙값은 이브루티닙 투여군 B에서 도달하지 못하였으며, 자누브루티닙 투여군 A에서는 16.7개월이었는데, 이 결과는 위험에 처한 환자가 거의 없을 때 발생한 사건과 시한 추적조사 기간으로 인해 신뢰할 수 없는 것으로 간주되었다.

표 34: 독립 중앙 검토에 따른 반응 지속시간(BGB-3111-304 및 BGB-3111-305 환자)

	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	자누브루티닙 투여군 A (N = 241)	벤다무스틴 + 리툭시맙 투여군 B (N = 238)	자누브루티닙 del(17p)[c] 투여군 C (N = 110)	자누브루티닙 투여군 A (N = 207)	이브루티닙 투여군 B (N = 208)
반응 지속시간(부분반응 이상)					
반응자의 수	225	203	97	158	134
사건, n(%)	26 (11.6)	58 (28.6)	9 (9.3)	13 (8.2)	17 (12.7)
중도절단, n(%)	199 (88.4)	145 (71.4)	88 (90.7)	145 (91.8)	117 (87.3)
추적조사 기간(개월)					
중앙값(95% CI) [a]	22.1 (21.4, 22.3)	22.1 (21.2, 22.6)	25.1 (24.9, 25.6)	9.2 (8.3, 10.9)	8.3 (8.3, 10.1)
(Min, Max)	(3.3, 38.7)	(3.8, 32.3)	(5.6, 35.9)	(1.4, 19.2)	(2.6, 19.7)
반응 지속시간(개월) [b]					
중앙값(95% CI)	NE (NE, NE)	30.6 (25.5, NE)	NE (NE, NE)	16.7 (14.3, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	20.1 (17.7, 24.6)	NE (NE, NE)	14.3 (14.0, NE)	NE (9.9, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (30.6, NE)	NE (NE, NE)	NE (16.7, NE)	NE (NE, NE)

• **시험자 평가 반응 지속 시간**

Studies BGB-3111-304 및 BGB-3111-305

- 독립 검토와 유사하게, BGB-3111-304의 사건 발생률은 B+R 투여군(22.7%)이 자누브루티닙 투여군 A(10.0%)와 투여군 C(14.3%)보다 더 높았다. 추적조사 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 19.4개월, 자누브루티닙 투여군 C에서 23.1개월, 그리고 B+R 투여군 B에서 19.8개월이었다. 반응 지속시간 중앙값은 투여군 A과 투여군 C에서 도달하지 못하였으며, B+R 투여군 B에서는 30.6개월이었다.

- Study BGB-3111-305의 사건 발생률은 이브루티닙 투여군 B(12.3%)가 자누브루티닙 투여군 A(5.6%)보다 더 높았다. 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 10.1개월이었고, 이브루티닙 투여군 B에서 8.3개월이었다.

R/R CLL/SLL 환자

- R/R 환자의 추적조사 기간 중앙값은 전체 R/R 환자에서 13.9개월, BGB-3111-305에서 10.1개월, BGB-3111-AU-003에서 31.5개월, 그리고 BGB-3111-205에서 27.6개월이었다.

- BGB-3111-305에서 R/R 환자의 12개월 무사건 생존율은 89.8%였다.

- 12개월 및 24개월 시점의 무사건 생존율은 전체 R/R 환자에서 각각 91.4%와 81.6%, BGB-3111-AU-003에서 각각 95.3%와 88.2%, 그리고 BGB-3111-205에서 각각 85.4%와 74.1%였다.

[IRC 평가]

Studies BGB-3111-304 및 BGB-3111-305

- Study BGB-3111-304연구의 cohort 1에서 IRC가 평가한 **PFS는 일차 평가변수**였다. ITT 분석군에서 **독립 중앙 검토로 평가한 PFS의 위험비는 B+R 투여군에 대비해 자누브루티닙 투여군에서 0.42(95% CI: 0.28, 0.63, 2 sided p<0.0001)**였다. PFS 사건비율은 B+R 투여군 B(29.8%)가 자누브루티닙 투여군 A(14.9%)와 자누브루티닙 투여군 C(13.6%)보다 더 높았다. (통계적 유의성은 입증 못함)

- 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 25.1개월, B+R 투여군 B에서 24.6개월, 그리고 자누브루티닙 투여군 C에서 27.9개월이었다. PFS 중앙값은 투여군 A와 투여군 C에서 도달하지 못하였으며, B+R 투여군 B에서는 33.7개월이었다.

- BGB-3111-304에서 12개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A와 자누브루티닙 투여군 C에서 각각 94.5%와 93.6%였고, B+R 투여군 B에서 90.2%였다. 24개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A와 자누브루티닙 투여군 C에서 각각 85.5%와 88.9%였고, B+R 투여군 B에서 69.5%였다.

- Study BGB-3111-304에서 독립 중앙 검토로 평가한 PFS에 대한 카플란-마이어 분석이 그림 2(Section 2.2.5.1, 코호트 1/투여군 A와 B)와 그림 6(Section 2.2.5.2.2.3, 코호트 2/투여군 C)에 제시되어 있다.

- BGB-3111-305에서 독립 중앙 검토로 평가한 PFS에 대한 민감도 분석은 새로운 항암(CLL/SLL) 요법을 받은 환자에 대해 대체 중도절단을 적용해 수행되었다. ITT 분석대상군뿐만 아니라 무작위배정된 첫 415명의 환자에 대한 민감도 분석 결과는 ITT 분석대상군에서 독립 중앙 검토로 평가한 PFS와 모두 일치하였다.

- Study BGB-3111-305에서 관찰된 PFS사건은 자누브루티닙 투여군 A(13.5%)가 이브루티닙 투여군 B(21.6%)보다 더 적었다.

- BGB-3111-305의 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 13.9개월, 이브루티닙 투여군 B에서 14.0개월이었다. PFS 중앙값은 이브루티닙 투여군 B에서 도달하지 못하였지만 자누브루티닙 투여군 A에서는 22.1개월이었는데, 이 결과는 위험에 처한 환자가 거의 없을 때 발생한 사건으로 인해 신뢰할 수 없는 것으로 간주되었다.

- BGB-3111-305에서 12개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A에서 92.2%였던 반면, 이브루티닙 투여군 B에서는 82.2%였다. 독립 중앙 검토로 평가한 PFS에 대한 카플란-마이어 분석은 BGB-3111-305 임상시험 보고서의 표 14.2.1.7.1.5와 본 SCE의 Section 2.3.5.2.3에 제시되어 있다.

[시험자 평가]

Studies BGB-3111-304 및 BGB-3111-305

- 시험자가 평가한 결과는 독립 중앙 검토로 평가한 결과와 유사하다. Study BGB-3111-304에서 관찰된 사건은 B+R 투여군 B(23.9%)가 자누브루티닙 투여군 A(12.0%)와 자누브루티닙 투여군 C(15.5%)보다 더 많았다.

- 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 22.8개월, B+R 투여군 B에서 22.6개월, 그리고 자누브루티닙 투여군 C에서 27.7개월이었다. PFS 중앙값은 투여군 A와 투여군 C에서 도달하지 못하였으며, B+R 투여군 B에서는 33.7개월이었다.

- BGB-3111-304에서 12개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A와 자누브루티닙 투여군 C에서 각각 95.8%와 94.5%였던 반면, B+R 투여군 B에서는 91.2%였다. 24개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A와 자누브루티닙 투여군 C에서 각각 87.7%와 87.0%였던 반면, B+R 투여군 B에서는

76.5%였다.

- Study BGB-3111-305에서 사건을 경험한 환자는 자누브루티닙 투여군 A(10.1%)가 20.7% 이브루티닙 투여군 B(20.7%)보다 더 적었다.

- BGB-3111-305의 추적조사 기간 중앙값은 BGB-3111-304보다 더 짧았으며, 자누브루티닙 투여군 A와 이브루티닙 투여군 B에서 각각 14.0개월과 13.9개월이었다. PFS 중앙값은 BGB-3111-305 자누브루티닙 투여군 A에서 도달하지 못하였으며, 이브루티닙 투여군 B에서 22.3개월이었다.

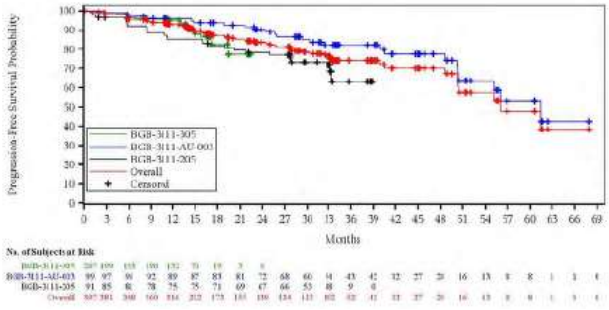
- BGB-3111-305에서 12개월 시점의 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군 A에서 94.9%였고, 이브루티닙 투여군 B에서 84.3%였다.

- 시험자 평가 PFS와 관련해 사전 지정된 여러 민감도 분석이 수행되었다. 수행된 모든 민감도 분석의 결과는 ITT 분석대상군에서 시험자 평가 PFS와 관련해 관찰된 결과와 일치하였다.

표 39: 시험자 평가 무진행 생존에 대한 분석(재발성/불응성 CLL/SLL 자누브루티닙 환자)

	BGB-3111-305 자누브루티닙 투여군 A (N = 207)	BGB-3111-AU-003 자누브루티닙 (N = 99)	BGB-3111-205 자누브루티닙 (N = 91)	R/R CLL/SLL 자누브루티닙 (N = 397)
무진행 생존				
사건, n(%)	21 (10.1)	24 (24.2)	26 (28.6)	71 (17.9)
진행성 병변	15 (7.2)	23 (23.2)	20 (22.0)	58 (14.6)
사망	6 (2.9)	1 (1.0)	6 (6.6)	13 (3.3)
중도절단, n(%)	186 (89.9)	75 (75.8)	65 (71.4)	326 (82.1)
기록된 PD/사망 없음	178 (86.0)	66 (66.7)	59 (64.8)	303 (76.3)
베이스라인/베이스라인 후 평가 없음	5 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (1.8)
연속된 병변 평가 결측 후 PD/사망	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
기록된 PD/사망 없음: 시험 중단	2 (1.0)	5 (5.1)	5 (5.5)	12 (3.0)
새로운 항암요법	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
추적조사 기간(개월)				
중앙값(95% CI) a	14.0 (13.9, 14.3)	39.4 (33.9, 44.9)	33.1 (33.1, 33.2)	17.5 (16.7, 22.1)
(Min, Max)	(0.0, 22.4)	(0.0, 67.9)	(0.0, 38.9)	(0.0, 67.9)
무진행 생존기간(개월) [b]				
중앙값(95% CI)	NE (NE, NE)	61.4 (50.4, NE)	NE (33.4, NE)	56.0 (50.2, NE)
Q1 (95% CI)	NE (17.1, NE)	48.6 (30.2, 55.2)	27.7 (16.0, NE)	33.4 (27.6, 50.2)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (61.4, NE)
다음 시점에서 무사건 생존율, % (95% CI) [c]				
12 개월	94.9 (90.7, 97.2)	95.9 (89.4, 98.4)	85.3 (76.0, 91.2)	92.9 (89.8, 95.1)
18 개월	82.6 (70.1, 90.2)	93.7 (86.6, 97.1)	81.9 (72.1, 88.5)	87.4 (83.1, 90.6)
24 개월	NE (NE, NE)	90.3 (82.2, 94.8)	78.4 (68.3, 85.6)	83.6 (78.6, 87.6)
36 개월	NE (NE, NE)	82.2 (72.0, 88.9)	63.4 (47.4, 75.7)	74.3 (67.4, 80.0)

Figure 11: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Assessed by Investigator: Relapsed/Refractory CLL/SLL Patients Treated With Zanubrutinib



• OS

Studies BGB-3111-304 및 BGB-3111-305

- BGB-3111-304의 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 26.5개월, B+R 투여군 B에서 25.1개월, 그리고 자누브루티닙 투여군 C에서는 30.4개월이었다.

- 예상한 대로, 투여군에 걸쳐 **실제 전체 생존 중앙값에는 도달하지 못하였으며,** 예외적으로 Study BGB-3111-304에서는 **B+R 투여군의 중앙값이 37.8개월**이었는데, 그러나, 곡선의 해당 지점에서 위험에 처

한 환자의 수가 적고 제한된 사건 수로 인해 결론을 내릴 수 없다.

- BGB-3111-305의 경우 전체 생존 중앙값에 도달하지 못하였다. BGB-3111-305의 추적조사 기간 중앙값은 자누브루티닙 투여군 A에서 15.6개월, 이브루티닙 투여군 B에서 15.4개월이었다.
- Study BGB-3111-304 코호트 1의 전체 생존에 대한 카플란-마이어 분석이 Section 2.2.5.2.1.6과 그림 5에 제시되어 있다.
- Study BGB-3111-305의 전체 생존에 대한 카플란-마이어 분석이 BGB-3111-305 임상시험 보고서의 그림 8에 제시되어 있다.

4) 안전성

- **통합분석 대상 임상시험: 10건의 임상시험**(1상 2건, 2상 4건, 3상 3건(핵심임상 2건), 연장시험 1건)에 등록된 CLL/SLL 및 기타 B세포 악성종양 환자 1550명 대상

- **노출**

- 모든 자누브루티닙 환자군에서 노출 기간 중앙값은 22.95 개월. 노출 기간이 12개월 이상 1141명(73.6%), 24개월 이상 744명(48%), 36개월 이상 365명(23.5%), 48개월 이상 104명(6.7%). 총 노출(환자월)은 37,019.66
- 모든 자누브루티닙 환자군과 비교해 모든 R/R CLL/SLL 투여군은 노출기간(중앙값)이 15.77 개월로 더 짧았다. 모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 노출기간이 12개월 이상 365명(69.5%), 24개월 이상 155명(29.5%), 36개월 이상 130명(24.8%), 48개월 이상 36명(6.9%). 총 노출(환자월)은 10,999.72
- 모든 CLL/SLL 환자군에서 노출 기간 중앙값은 22.93개월이었고, 이는 모든 자누브루티닙 환자군과 거의 일치하였다. 노출기간이 12개월 이상 727명(77.4%), 24개월 이상 440 명(46.9%), 36개월 이상 156 명(16.6%), 48개월 이상 52 명(5.5%). 총 노출(환자월)은 21,718.21

- **시험군 특성**

모든 자누브루티닙 환자군의 연령 중앙값 67.0세, 950 명(61.3%)의 환자는 ≥ 65 세였고, 95 명(6.1%)의 환자는 베이스라인에서 ECOG 활동도가 2 였으며, 244 명(15.7%)의 환자는 베이스라인에서 B 형 간염 코어 항체(HBcAb) 양성을 보였다. 남성 환자는 이 환자군의 66.3%를 구성하였으며, 대부분의 환자(66.6%)는 백인이었다. 총 525 명의 환자는 R/R CLL/SLL 병변이 있었다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 최초 진단부터 첫 시험 치료까지의 시간 중앙값은 4.05 년이었다. 환자의 약 절반(52.3%)은 베이스라인에서 혈구감소를 보였다. 구체적으로 말해, 베이스라인에서 빈혈, 호중구감소 및 혈소판감소를 보인 환자의 비율은 각각 37.1%, 9.7% 및 24.5%였다.

모든 R/R CLL/SLL 환자군과 모든 CLL/SLL 환자군의 인구통계 결과는 모든 자누브루티닙 환자군과 일치하였다. 모든 R/R CLL/SLL 환자군과 모든 CLL/SLL 환자군에서 연령 중앙값은 각각 66.0 세와 68.0 세였으며, 두 환자군 모두에서 대부분의 환자는 남성과 백인이었다. 최초 병변 진단부터 첫 시험 치료까지의 시간 중앙값은 모든 R/R CLL/SLL 환자군과 모든 CLL/SLL 환자군에서 각각 6.43 년과 4.50 년이었다. 이 두 CLL/SLL 환자군에서 환자의 약 절반은 베이스라인에서 혈구감소를 보였다.

- **이상사례 개요**

① 요약

모든 자누브루티닙 환자군에서 1550 명의 환자 중 1483 명(95.7%)은 ≥ 1 건의 이상사례(등급 무관)를 보고하였다. ≥ 3 등급 이상사례가 환자의 57.9%에서 보고되었으며, 623 명의 환자(40.2%)는 중대성 기준을 충족한 이상사례를 보고하였다(표 13). 사망과 치료 중단으로 이어지는 이상사례는 각각, 환자의 4.9%와 9.3%에서 보고되

었다. 최소 1 회의 용량 감소로 이어지는 이상사례는 116 명의 환자(7.5%)에서 보고되었으며, 649 명(41.9%)의 환자는 이상사례로 인해 1 회 이상의 치료 일시중지가 요구되었다(Module 2.7.4 의 Section 2.1.5.3). 표 13 에 제시된 대로, 이 전체 결과는 데이터 풀(즉, 모든 R/R CLL/SLL 환자군과 모든 CLL/SLL 환자군)에 걸쳐 전반적으로 일관적이었다. 5 개의 모든 환자군(Studies BGB-3111-304 와 Study BGB-3111-305에서 자누브루티닙을 투여받은 환자 포함)에서 사망, 치료 중단 또는 용량 감소로 이어지는 이상사례를 보고한 환자의 비율은 유사하였다. 구체적으로 말해, BGB-3111-304, BGB-3111-305, 모든 R/R CLL/SLL, 모든 CLL/SLL 및 모든 자누브루티닙 환자군에서 ≥ 3 등급 이상사례를 최소 1 회 보고한 환자의 비율은 각각 51.7%, 44.1%, 57.1%, 55.0% 및 57.9%였으며, 최소 1 건의 중대한 이상사례를 보고한 환자의 비율은 각각 37.1%, 21.6%, 35.2%, 36.4% 및 40.2%였다. 사망으로 이어지는 치료 유발 이상사례의 상응하는 빈도는 각각 3.6%, 4.0%, 4.0%, 3.8% 및 4.9%로 모두 유사하였다(

표 13: 치료 유발 이상사례에 대한 전체 요약(안전성 분석대상군)

	304 자누브루티닙 (N = 391) n (%)	305 자누브루티닙 (N = 324) n (%)	모든 R/R CLL/SLL 자누브루티닙 (N = 525) n (%)	모든 CLL/SLL 자누브루티닙 (N = 938) n (%)	모든 자누브루티닙 (N = 1550) n (%)
최소 1건의 TEAE를 경험한 환자	371 (94.9)	291 (89.8)	492 (93.7)	885 (94.3)	1483 (95.7)
3등급 이상	202 (51.7)	143 (44.1)	300 (57.1)	516 (55.0)	897 (57.9)
중대한	145 (37.1)	70 (21.6)	185 (35.2)	341 (36.4)	623 (40.2)
사망으로 이어짐	14 (3.6)	13 (4.0)	21 (4.0)	36 (3.8)	76 (4.9)
치료 중단으로 이어짐	27 (6.9)	21 (6.5)	46 (8.8)	75 (8.0)	144 (9.3)
용량 감소로 이어짐	25 (6.4)	24 (7.4)	45 (8.6)	70 (7.5)	116 (7.5)
투여 일시중지로 이어짐	175 (44.8)	98 (30.2)	199 (37.9)	388 (41.4)	649 (41.9)
치료 관련	282 (72.1)	216 (66.7)	399 (76.0)	701 (74.7)	1181 (76.2)
치료 관련 3등급 이상	93 (23.8)	82 (25.3)	191 (36.4)	292 (31.1)	485 (31.3)

모든 환자군에서 걸쳐 가장 빈번히(>10%) 보고된 이상사례는 다양한 대표용어로 구성되어 있었으며, 이상사례는 새로운 안전성 실마리 정보 없이 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 이 이상사례들은 여러 기관계 분류(SOCs)에 걸쳐 산재해 있었으며, 상기도 감염, 설사, 타박상, 기침, 호중구감소, 고혈압을 포함하였다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 가장 흔히 보고된 이상사례는 상기도 감염(432 명[27.9%]), 설사(292 명[18.8%]) 및 타박상(281 명[18.1%])이었다. 흔한 이상사례는 통합 안전성 분석대상군의 데이터 그룹에 걸쳐 전반적으로 일관적이었지만, 노출 및 추적조사의 기간이 상대적으로 짧았던 BGB-3111-305 환자군에서 여러 이상사례(예: 발진, 기침, 변비, 두통 및 관절통)의 발생률이 상대적으로 더 낮았다. 자누브루티닙 치료를 받은 환자에서 흔히 보고된 이상사례의 범위는 브루킨사 처방 정보에 포함되어 있는 이전에 보고된 분석에 기초해 예상한 자누브루티닙의 안전성 프로파일과 일치하며, 모든 CLL/SLL 환자군에서 흔히 보고된 이상사례는 모든 자누브루티닙 환자군에서 보고된 것과 일치한다.

모든 환자군에서 대부분의 환자는 치료와 관련된 것으로 간주된 이상사례를 최소 1 건 경험하였다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 가장 흔한 치료 관련 이상사례(등급 무관)에는 호중구수 감소(14.0%), 타박상(13.5%) 및 호중구감소(10.3%)가 포함되었다(Module 2.7.4 의 표 13). 이와 유사하게, 모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 환자군에서 가장 흔히 보고된 3 건의 치료 관련 이상사례는 호중구수 감소, 타박상 및 호중구감소였다.

3 등급 이상 이상사례는 절반이 넘는 환자에서 발생하였다. 구체적으로 말해, 최소 1 건의 ≥ 3 등급 이상사례를 보고한 환자의 비율은 모든 자누브루티닙, 모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 환자군에서 각각 57.9%, 57.1% 및 55.0%였다(Module 2.7.4 의 표 14). 모든 자누브루티닙 환자군에서 ≥ 3 등급의 가장 흔한 이상사례(환자의 ≥ 5%)는 호중구감소(9.7%), 호중구수 감소(8.7%), 폐렴(7.0%), 고혈압(6.3%) 및 빈혈(5.2%)이었다. ≥ 3 등급 이상사례의 유형은 기타 통합 환자군에 걸쳐 전체적으로 일관적이었다. 모든 R/R CLL/SLL 환자군의 경우 환자의 ≥ 5%에서 보고된 ≥ 3 등급 이상사례는 호중구수 감소(12.4%), 호중구감소(10.3%), 폐렴(8.6%) 및 고혈압(6.9%)이었다. 모든 CLL/SLL 환자군의 경우 환자의 ≥ 5%에서 보고된 ≥ 3 등급 이상사례는 호중구감소(9.5%), 호중구수 감소(8.3%), 고혈압(6.4%) 및 폐렴(6.3%)이었다.

② 사망사례

환자군의 고령과 기저 악성종양을 고려해볼 때, 사망은 자누브루티닙 임상시험에서 예상치 못한 이상사례가 아니었다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 207 명(13.4%) 환자는 시험 중에 사망하였지만, 가장 흔한 사망 원인은 진행성 병변의 합병증이었다(98 명[6.3%])(Module 2.7.4 의 표 15). 사망 중에서 53 건은 시험약 마지막 투여 후 30 일 내에 발생하였으며, 이상사례 발생에 기인하였다. 전체적으로, 치명적인(5 등급) 이상사례는 76 명(4.9%)의 환자에서 보고되었으며, 가장 흔한 사망 원인은 폐렴(11 명[0.7%] 환자), COVID-19(9 명[0.6%]) 또는 다발성 장기 부전 증후군(5 명[0.3%])이었다(Module 2.7.4 의 표 16).

모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 42 명(8.0%)의 환자는 시험 도중에 사망하였다. 모든 자누브루티닙 환자군과 마찬가지로, 모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 발생한 사망의 가장 흔한 원인은 진행성 병변이었다(18 명[3.4%]). 15 명(2.9%)의 환자는 이상사례로 인해 사망하였다. 20 건의 사망은 마지막 시험 치료 후 30일 내에 발생하였으며, 이 중 13건은 이상사례에 기인하였다. 전체적으로 5 등급 이상사례는 21명의 환자(4.0%)에서 보고되었다. 모든 CLL/SLL 환자군의 결과는 기타 데이터 그룹과 일치하였다. 69명(7.4%)의 환자는 시험 도중에 사망하였으며, 가장 흔한 사망 원인은 이상사례(3.2%)와 진행성 병변(2.8%)이었다. 이 중 32건의 사망은 마지막 시험 치료 후 30 일 내에 발생하였다. 25건의 원인은 이상사례였다. 5등급 이상사례는 36명(3.8%)의 환자에서 보고되었다.

세 통합 데이터 그룹 모두에서 사망으로 이어지는 이상사례는 감염 및 침습 SOC에서 가장 흔히 관찰되었는데, 이는 사망으로 이어지는 치료 유발 이상사례의 대다수를 차지하였다. 즉, '모든 자누브루티닙 환자군에서 76 명의 환자 중 39 명(51.3%), 모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 21 명의 환자 중 16 명(76.2%), 그리고 모든 CLL/SLL 환자군에서 36 명의 환자 중 23 명(63.9%).'

③ 중대한 이상사례

- 가장 흔한 중대한 이상사례 각 데이터그룹> 3%에서 보고된 유일한 특정 중대한 이상사례는 폐렴
- Module 2.7.4 의 표 17). 감염 및 침습 SOC 의 이상사례는 각 통합 데이터 그룹 내 모든 치료 유발 중대한 이상사례의 약 절반을 구성하며, 요로 감염, 봉와직염 및 COVID-19/COVID-19 폐렴 각각은 중대한 이상사례(대표용어)와 관련해 환자의 약 1%를 차지한다.
- 모든 자누브루티닙 환자군(n=1550)에서 623 명(40.2%)의 환자는 최소 1 건의 중대한 이상사례를 보고하였다. 폐렴은 106 명(6.8%)의 환자에서 보고되었다. 모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 185 명(35.2%)의 환자는 최소 1 건의 중대한 이상사례를 보고하였다. 폐렴은 44 명(8.4%)의 환자에서 보고되었다. 모든 CLL/SLL 환자군에서 341 명(36.4%)의 환자는 최소 1 건의 중대한 이상사례를 보고하였다. 폐렴은 57 명(6.1%)의 환자에서 보고되었다.

④ 기타 유의한 이상사례

모든 자누브루티닙 환자군(n=1550)에서 이상사례로 인해 용량 감소가 요구되는 환자는 많지 않았다(7.5%). 이 중 가장 흔한 이상사례는 설사(10 명), 호중구감소, 폐렴 및 심방세동(각각 9 명), 타박상(7 명), 관절통과 호중구수 감소(각각 5 명), 고혈압(4 명), 그리고 B 형 간염 재활성화, 구토, 자반, 혈소판감소 및 피로(각각 3 명)였다. 이와 유사하게 이상사례로 인해 시험을 중단한 환자는 매우 적었으며(9.3%), 이러한 이상사례에는 폐렴(14 명), COVID-19(10 명), 유방암(4 명), 그리고 설사, B 형 간염 및 다발성 장기 부전 증후군(각각 3 명)이 포함되었다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 이상사례로 인해 치료를 일시중지한 환자는 41.9%였으며, 이러한 이상사례에는 호중구감소(4.8%), 폐렴(4.5%) 및 설사(2.3%)가 포함되었다.

모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 환자군에서 용량 감소로 이어지는 이상사례를 경험한 환자의 비율은 각각 8.6%와 7.5%였고, 치료가 중단된 환자의 비율은 각각 8.8%와 8.0%였으며, 치료가 일시중지된 환자의 비율은 각각 37.9%와 41.4%였다.

⑤ 특별관심대상 이상사례

- BTK 억제제 계열과 관련된 것으로 알려진 이상사례: 모든 자누브루티닙 환자군에서 빈혈, 고혈압, 2 차 원발성 악성종양, 및 혈소판감소의 EAIRs 은 그 범위가 100 인월 당 0.57 ~ 0.75 명으로 유사하였다. 호중구감소, 출혈 및 감염의 EAIRs 는 각각, 100 인월 당 1.54, 3.85 및 6.84 명이었다.

(1) 출혈/대출혈

출혈은 실세계 상황에서 BTK 억제제 치료 시 비교적 빈번히 발생하는 합병증이며, 적어도 부분적으로는 BTK 억제로 유도된 혈소판 기능장애에 의해 매개되는 것으로 보인다. 출혈은 자누브루티닙 및 기타 BTK 억제제에 대한 허가사항 경고 및 주의사항에 포함되었다.

출혈(경중도 무관)은 모든 자누브루티닙, 모든 R/R CLL/SLL+ 및 모든 CLL/SLL 환자군 모두에서 각각 더 흔하게 보고되었다. 노출 조정 발생률로 평가 시, 그 비율 또한 유사하였다(각각, EAIRs: 3.85. 4.98 및 4.04 명/100 인월).

출혈 부위는 세 통합 데이터 풀에 걸쳐 일관적이었다. 이전 경험과 마찬가지로, 대부분의 출혈 이상사례는 경중도 측면에서 1 또는 2 등급이었으며, 대부분은 피부 또는 점막 부위에서 발생하였다(예: 타박상, 자반, 점상출혈, 비혈 및 혈뇨를 포함하는 대표용어). 모든 자누브루티닙 환자군에서 출혈 이상사례는 발생 전에 혈소판감소가 있었던 환자에서 더 흔하게 관찰되었다(위험비 1.44; 95% CI: 1.17, 1.77). 이와 유사하게, 2 주 내 항혈전제 사용은 출혈의 더 높은 위험비와 관련이 있었다(1.34 [95% CI: 1.14, 1.58]).

사망으로 이어지는 출혈은 3 명의 환자(뇌출혈, 출혈 변환 뇌졸중 및 경막하 혈종)에서 보고되었다.

Study BGB-3111-304 에서 전등급 출혈의 EAIR(명/100 인월)은 3.14 였고, ≥ 3 등급 출혈의 EAIR 은 0.18 이었다. Study BGB-3111-305 에서 전등급 출혈의 EAIR(명/100 인월)은 4.20 이었으며, ≥ 3 등급 출혈의 EAIR 은 0.17 이었다. 따라서, **출혈의 전체 발생률은 Study BGB-3111-304 와 Study BGB-3111-305 간에 명백한 차이가 있었지만, EAIRs 는 두 시험 간에 더 일관적**이었다. 그리고, 출혈의 EAIRs 는 Study BGB-3111-305 에서 자누브루티닙(4.20)과 BTK 억제제 이브루티닙(4.30) 간에 유사하였다(표 12). 예상한 대로, Study BGB-3111-304에서 출혈의 EAIR은 B+R 투여군이 더 낮게 나타났다(0.51)(표 10).

대출혈은 세 환자군 모두에서 흔하지 않았다(모든 자누브루티닙, 모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 환자군에서 각각, 조발생률 4.5%, 2.3% 및 3.6%; 0.19, 0.11 및 0.16 명/100 인월). 모든 자누브루티닙 환자군에서 첫 출혈(등급 무관)의 유병률은 자누브루티닙 노출의 첫 6 개월 동안 가장 높게 나타났으며, 그 이후에는 6~12 개월의 연속된 노출 기간 동안 24 개월째 및 그 이후까지 크게 감소하였다. 자누브루티닙 치료 환자의 경우 대출혈의 EAIRs 는 Study BGB-3111-304(0.23)와 Study BGB-3111-305(0.17)에서 낮게 나타났다. 이 비율은 각 시험에서 대조약 투여군과 유사하였다(Study BGB-3111-304 코호트 1 에서 B+R 의 경우 0.08[표 10] 그리고 Study BGB-3111-305 에서 이브루티닙의 경우 0.30[표 12]).

(2) 심방세동/조동

심방세동은 전세계적으로 이환 및 사망의 주요 원인이며, 1 세대 BTK 억제제 이브루티닙과 자누브루티닙을 구분짓는 중요하고 임상적으로 관련이 있는 이상사례로 간주해야 한다. 이브루티닙 유도 심방세동은 인간 심장에서 여러 기능을 하는 것으로 알려진 BTK 및 관련 키나아제(TEC, HER2 또는 Csk 등)의 억제에 기인한다는 가설을 세웠다(Xiao et al 2020). 심방세동의 조건에서 BTK 및 TEC 전사체 모두는 동성 리듬 하에 있을 때 더 높은 발현을 보이는데, 이는 심장 스트레스의 조건 하에서 BTK 및 TEC가 심장에서 여러 기능을 할 수 있다는 것을 시사한다.

심방세동 또는 조동은 모든 자누브루티닙 환자군의 환자를 포함해 기타 모든 통합 환자군에서 **흔하지 않았다(조발생률과 EAIRs 각각, 3.2%와 0.13 명/100 인월).** 심방세동/조동을 보인 대부분의 환자는 고혈압의 병력(55.1%) 및 심방세동의 이전 병력(24.5%)을 포함해 알려진 위험 요인을 지니고 있었다. 어떤 환자군에서도 이상사례가 치료 중단 또는 사망으로 이어진 경우는 없었다. 심방세동/조동의 빈도는 24 개월째와 그 이후까지 자누브루티닙 노출의 연속 6 ~ 12 개월 기간에 걸쳐 거의 변하지 않았다.

모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 심방세동/조동의 조발생률과 EAIRs(각각 2.5%와 0.12 명/100 인월)는 모든 자누브루티닙 환자군에서 확인된 것과 유사하였다. 모든 CLL/SLL 환자군에서 심방세동/조동의 조발생률과 EARIs(2.8%와 0.12 명/100 인월) 또한 유사하였다. 심방세동/조동의 중대한 이상사례와 ≥ 3 등급 이상사례는 각각, 모든 자누브루티닙, 모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 데이터 그룹에 속한 환자의 약 1%에서 발생하였다. 이 결과는 심방세동 및 조동의 EAIR 가 자누브루티닙보다 이브루티닙 치료 시에 더 높았던 Study BGB-3111-305 의 결과(자누브루티닙: 0.16 명/100 인월 vs 이브루티닙: 0.79 명/100 인월)와 일치하였다(표 12). Study BGB-3111-304 코호트 1 에서 심방세동/조동의 EAIR 은 자누브루티닙 투여군과 B+R 투여군에서 각각 0.13 명과 0.12 명/100 인월이었다(표 10).

모든 자누브루티닙 환자군에서 총 138 명의 환자가 심방세동 또는 심방조동의 병력을 보고하였으며, 이들 중 49 명은 심방세동 또는 심방조동의 치료 유발 이상사례를 경험하였다. 심방세동 또는 조동의 병력이 있는 138 명의 환자 중에서 63 명(45.7%)은 시험약 시작 전에 항응고제를 투여받았으며, 이들 중 2 명은 자누브루티닙의 첫 투여 전에 모든 항응고제를 중단하였다. 심방세동 또는 심방조동의 치료 유발 이상사례를 경험한 49 명의 환자 중에서 31 명(63.3%)은 자누브루티닙 첫 투여일에 또는 그 이후에 새로운 항응고제를 시작하였다. 심방세동/조동의 병력 및/또는 이상사례가 있는 138 명의 환자 중에서 98 명(71.0%)은 자누브루티닙과 항응고제 치료를 동시에 받았으며, 이 98명의 환자 중 46 명은 출혈 이상사례(등급 무관)를 경험하였다(Module 2.7.4 의 Section 2.1.5.4.3). 출혈 이상사례 중에서 중대하거나 3 등급 이상인 이상사례는 11 건이었고, **자누브루티닙의 영구 중단으로 이어진 경우는 3 건**이었다. 5 등급 출혈 이상사례는 관찰되지 않았다.

(3) 고혈압

고혈압은 특히 노인 암 환자에서 가장 흔한 동반질환 중 하나이다. 고혈압이 오랫동안 지속되면 심부전이 발생하게 된다. 프레이밍햄 심장 연구(Framingham Heart Study)에서 고혈압은 새롭게 심부전 진단을 받은 환자의 > 90%에서 선행 사건이었다. 연령 및 심부전 위험 요인을 조정한 후, 남성에게 심부전이 발생할 위험은 혈압이 정상인 남성보다 고혈압 환자에서 2 배 더 높았다.

모든 자누브루티닙 환자군에서 **전등급 및 ≥ 3 등급 고혈압은 각각, 환자의 13.0%와 6.5%**에서 보고되었다. 상응하는 EAIRs는 각각 0.61 명과 0.28 명/100 인월이었다. **≥ 3 등급 고혈압은 100 명(6.5%)의 환자에서 각각 보고**되었다. **고혈압이 중대한 경우는 희귀하였으며(0.3%), 고혈압은 치료 중단 또는 사망으로 이어지지 않았다.** 고혈압의 빈도는 24 개월째와 그 이후까지 자누브루티닙 노출의 연속 6 개월 기간에 걸쳐 변하지 않았다. 고혈압의 비율은 고혈압 병력이 없는 환자(10.8%)보다 고혈압 병력이 있는 환자(15.8%)에서 더 높게 나타났다.

모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 고혈압의 조발생률과 EAIR(각각 14.1%와 0.76 명/100 인월)은 모든 자누브루티닙 환자군과 유사하였다. 모든 CLL/SLL 환자에서 고혈압의 조발생률과 EAIR(각각 13.6%와 0.66 명/100 인월) 또한, 모든 자누브루티닙 환자군과 유사하였다. Study BGB-3111-304 에서 고혈압의 EAIR 은 자누브루티닙 투여군과 B+R 투여군 모두에서 100 인월 당 < 0.5 명이었다. 고혈압의 EAIRs 는 Study BGB-3111-305 에서 투여군 간에 균형을 이루고 있었다.

(4) 2 차 원발성 악성종양

모든 자누브루티닙 환자군에서 **2차 원발성 악성종양의 조발생률은 12.4%**였으며, 상응하는 EAIR 은 0.57 명

/100 인월이었다. 이 비율은 모든 R/R CLL/SLL 환자군(각각 9.0%와 0.46 명/100 인월)과 모든 CLL/SLL 환자군(각각 11.6%와 0.55 명/100 인월)에서 일관적이었다. 모든 환자군에 걸쳐 **가장 흔한 2차 원발성 악성종양은 비-흑색종 피부암**(주로, 기저세포 및 편평세포암종)으로서, 2 차 원발성 악성종양 이상사례의 대다수를 차지하였다(즉, 모든 자누브루티닙 환자군에서 115/192명[60.0%]). 이 소견은 자외선 매개 피부암(주로, 편평세포 및 기저세포암종뿐만 아니라 흑색종) 발생률이 세계에서 가장 높은 호주와 뉴질랜드의 시험기관에 등록된 환자가 불균형적으로 많았던 것에서 주로 기인한 것으로 보인다. **피부 흑색종 이상사례는 16명**의 환자(과거 병력이 있는 2명 포함)에서 보고되었으며, **비-흑색종 피부암의 TEAEs는 136건**(과거 병력이 있는 43건 포함)이 보고되었다. **2차 원발성 악성종양의 기타 유형은 명백한 유형 패턴 없이 다양한 기관계에 걸쳐 발생하였다.**

의학 검토에서 2차 원발성 악성종양을 보인 192명의 환자 중 6명은 시험 대상 병변 또는 병변의 변경을 경험하였다. 50건의 2차 원발성 악성종양 치료 유발 이상사례를 경험한 42명의 환자는 악성 종양의 유형이 동일한 병력이 있었던 반면, **160명의 환자는 병력이 없는 184건의 2차 원발성 악성종양 치료 유발 이상사례를 보고**하였다. 무엇보다, 일부 환자는 병력이 있거나 없는 여러 이상사례(시험 대상 병변 포함)를 경험하였다.

총 115명의 환자는 피부암 이상사례를 보고하였다.

새로운 원발성 악성종양 중 44건은 자누브루티닙 투여 개시 후 90일 내에 진단되었는데, 이는 악성종양이 존재했음에도 시험 치료 개시 전에 진단받지 않았을 수도 있다는 것을 시사한다. 이 이상사례 중 22건은 동일한 종류의 악성종양 과거 병력이 있는 환자에서 발생하였다.

대부분의 2차 원발성 악성종양은 1등급 또는 2등급이었다. 3등급 이상의 2차 원발성 악성종양은 모든 자누브루티닙 환자군에 속한 84명의 환자(5.4%)에서 보고되었으며, 이상반응은 8명의 환자(0.5%)에서 사망으로 이어졌다(2명의 환자에서 급성 골수성 백혈병; 기타 모든 이상사례는 1명의 환자에서 보고되었음). 2차 원발성 악성종양은 29명(1.9%)의 환자에서 치료 중단으로 이어졌다.

(5) 종양용해증후군

종양용해증후군은 희귀하였으며, 모든 환자군에 걸쳐 1% 미만의 환자에서 발생하였다(EAIRs 0.01 명/100 인월). 모든 자누브루티닙 환자군에서 보고된 종양용해증후군의 단일 증례(병변 진행으로 인한 자누브루티닙을 중단하고 하루가 지나 시작된 증상을 보인 83 세의 TN MCL 남성)를 제외하고, 사망으로 이어진 이상사례는 없었다. 보고된 종양용해증후군 이상사례 중에서 어떤 환자군이든 치료 중단으로 이어진 경우는 없었다.

※ 사용상의 주의사항 관련 보완제출자료

BeiGene의 임상시험 데이터베이스 검토 결과에 따르면, 자누브루티닙 단독요법으로 치료받은 **총 5/1550명(0.3%)의 환자가 TLS를 보고**하였다(위에 언급된 확증적 시험 SEQUOIA 및 ALPINE에서 각각 1명 포함). 환자는 아래의 Table 14에 기술되어 있다. 이러한 5명 중, 3명은 기저질환 진행을 경험하였고, 3명 중 2명은 새로운 항암치료를 시작하였다. 따라서, 1550명 중 2명(0.1%)만이 자누브루티닙 단독요법 중 TLS를 경험하였다.

확인된 바와 같이, MCL 환자 3 명이 TLS 를 경험하였다.모든 환자가 치명적인 사례를 포함하여 질병 진행으로 자누브루티닙을 영구 중단하였거나 다른 항암치료를 시작하였기 때문에, 3명 중 누구도 자누브루티닙 치료에 기인한 것으로 판단된 것은 없었다.

1. Patient S107-2-03은 1년 동안 자누브루티닙을 투여받았고 최적의 반응으로 부분반응(PR)을 달성한 재발성/불응성 MCL가 있는 68세 남성 환자였다. TLS 사례는 사례 발생 전 24일에 환자가 질병 진행으로 인해 자누브루티닙을 중단한 후 발생하였다. 중요한 사실은 TLS를 유발하는 것으로 알려진 치료제인 **venetoclax를 사용한 후 TLS가 발생**하였다는 것이었다. 사례는 중증도가 3등급이었고, **중대하였으며, 치료에 따라 소실되었으며, 자누브루티닙과 관련 없는 것으로 평가**되었다.
2. Patient S1222-2-179는 약 1.5년 동안 자누브루티닙을 투여받았고 최적의 반응으로 PR을 달성한 재발성/불응성 MCL이 있는 76세 남성 환자였다. TLS 사례는 환자가 자누브루티닙 치료에도 질병 진행을 경험하고, **연구 치료를 중단(535 일째, 사례 발생 ~4 주 전) 한 이후에 발생**하였다. 사례는 중증도가

3 등급이었고, **중대하지 않았고, 치료에 따라 소실되었고, 자누브루티닙과 관련 없는 것으로 평가**되었다.

3. Patient S2215-2-366은 **치명적인 결과를 초래한 TLS**의 TEAE를 경험한 이전에 치료받은 적이 없는 MCL이 있는 83세 남성 환자였다. 이 환자는 림프절 비대와 비장의 상당한 비대로 인한 질병 진행을 경험하였고, **사례 발생 전 11일에 자누브루티닙을 중단**하였다. 이후, 환자는 **TLS와 관련 있는 것으로 알려진 약물인 벤다무스틴을 시작**하였고, 이후 TLS가 악화되었으며 환자는 사망하였다. **벤다무스틴 시작과 자누브루티닙 중단 간에 시간 관계를 고려하여, 치명적인 TLS 사례는 자누브루티닙 치료와 관련 없는 것으로 판단**되었다. 질병 진행과 벤다무스틴 투여가 이 환자에서 유발요인일 가능성이 훨씬 높으므로, BeiGene은 이 치명적인 사례를 라벨에 포함시키지 않아야 한다고 판단하고 있다.

TLS를 경험한 CLL 환자는 2명이었다.

1. Patient 8605-006은 이전에 치료받은 적이 없는 CLL이 있는 71 세 중국인 여성 환자였다. 환자는 베이스라인에서 종양 부담이 높았고 SPD(종양 직경 곱의 합: sum of the product of diameters)는 15469.9cm였고, 대규모 비장 비대가 있었고, 절대 백혈구 수는 101x10^9/L였다. **TSL의 위험이 높으므로, 환자는 빈혈이 있었고 경구 수액 투여량(oral fluid intake)을 증가시키고 매일 실험실 검사 결과를 보고하도록 권고**하였다. 그러나, 환자는 의학적 조언을 따르지 않았다. 시험 5일째에, 환자는 방광 및 신장 결석과 관련된 요로 감염을 보고하였고 병원에 입원하였다. 이후, 실험실 검사 결과에 따르면, 고칼륨혈증 및 저칼슘혈증과 관련된 급성 신장-애가 있었다. 4 등급 TLS가 보고되었다. 자누브루티닙을 중단하였고, 환자는 지속적 신대체요법(CRRT)을 받았고 소실되었다. 이 환자에 대해 자누브루티닙을 처음에 **1일 80mg의 감소된 용량으로 재시작하였고, 결과적으로 중단 전 용량으로 회복**되었다. 의사 치료 불순응이 이 사례의 발생과 중증도에 상당한 기여를 하였다.

2. Patient 001115-004는 수직 직경 공의 합(sum product of perpendicular diameters)이 7602 mm^2인 표적 병변이 6개였고 비표적 병변이 5개 있는 표적 병변의 종양 부담이 높은 상태로 등록된 재발성 또는 불응성 CLL이 있는 68세 남성 환자였다. 자누브루티닙의 첫 투여는 2019년 12월 2일에 시작하였고, 2019년 12월 6일, 환자는 4등급 TLS로 입원하였다. 환자는 병용약물로 치료받았다. 사례는 2019 년 12 월 11일에 소실되었고, **시험자에 의해 시험 치료와 관련 있는 것으로 평가되었다. TLS 소실 후 자누브루티닙을 재시작하였고 사례는 재발되지 않았다.**

(검토의견) 인과관계는 명확하지 않으나, 고위험 CLL 환자에서 이 약을 투여했을 때 TLS가 2건이나 발생하였으므로 이 약의 사용시 주의가 필요할 것으로 판단되어 TLS를 사용상의 주의사항에 포함시키는 것으로 2차보완 후 신청사항 수정하였음

(6) 감염

시험군을 고려해 예상한 대로, 모든 환자군에 걸쳐 감염(주로 동폐 및 요로 감염)이 일관되게 보고되었다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 1019 명(65.7%)의 환자는 최소 1 건의 감염을 보고하였다(EAIR, 6.84 명/100 인월). 중대한 감염과 ≥ 3 등급 감염은 각각 307 명(19.8%)과 338 명(21.8%)의 환자에서 보고되었다.

사망으로 이어진 감염은 39 명의 환자(2.5%)에서 발생하였다(11 명의 환자에서 발생한 폐렴, 9 명의 환자에서 발생한 COVID-19, 3 명의 환자에서 발생한 COVID-19 폐렴, 그리고 각각 2 명의 환자에서 발생한 진균성 폐렴, 패혈증 및 패혈쇼크 포함). 31 명의 환자(2.0%)는 최소 1 건의 기회감염을 보고하였다.

모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 331 명(63.0%)의 환자는 최소 1 건의 감염을 보고하였다(EAIR 8.46 명/100 인월). 모든 CLL/SLL 환자군에서 595 명(63.4%)의 환자는 최소 1 건의 감염을 보고하였다(EAIR 6.30 명/100 인월). 따라서, 감염 발생률은 통합 안전성 분석대상군 풀에 걸쳐 일관적이었다.

치료 유발 감염은 B-cell malignant 환자에서 BTK 억제제 치료를 중단한 유의한 이유이다. 자누브루티닙 치료 환자에서 더 큰 감염 위험과 잠재적으로 관련이 있는 베이스라인 요인을 식별하기 위한 평가가 실시되었다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 동시 ≥ 3 등급 호중구감소(첫 감염 발생일에 또는 그 전 14 일 내에 시작된 호중구감소 이상사례, 또는 감염 보고가 없는 환자의 경우 치료 유발 기간 내에 시작된 호중구감소로 정의됨)는 첫 감염(등급 무관)까지의 시간에 대한 HR 2.18(95% CI 1.36 ~ 3.50)과 관련이 있었다. 자누브루티닙 위험 시작 후 1 년 내 폐렴 또는 기타 감염의 병력, 만성 폐쇄성 폐질환, IgG 측정값 > 40 g/L, ANC 수 <1x109/L 같은 베이스라인 위험 요인 또한, 감염 위험 증가와 관련이 있었으며, HR 의 범위는 1.33 ~ 1.46 이었다.

(7) 혈구감소

- (빈혈) 모든 자누브루티닙 환자군에서 환자의 **37.1%는 베이스라인에서 빈혈**이 있었으며, 218 명(14.1%)의 환자는 치료 유발 빈혈을 경험하였다. ≥ 3 등급 빈혈 이상사례는 환자의 5.2%에서 보고되었다. 중대한 빈혈 이상사례는 21 명(1.4%)의 환자에서 보고되었으며, 2 명의 환자는 빈혈로 인해 시험 치료를 중단하였다. 전등급 및 ≥ 3 등급 빈혈의 EAIRs 는 각각, 0.64 명과 0.22 명/100 인월이었다. 치료 유발 빈혈 환자 218 명 중 79 명(36.2%)은 발생 후 30 일 내에 적혈구 수혈을 받았다. 치료 유발 이상사례, ≥ 3 등급 및 적혈구 수혈을 포함한 모든 R/R CLL/SLL 및 모든 CLL/SLL 환자군에 대한 빈혈 이상사례 분석은 모든 자누브루티닙 환자군과 유사하였다. 빈혈(등급 무관)의 EAIRs 는 전체적으로 낮았으며, Study BGB-3111-304(코호트 1: 자누브루티닙: 0.18 vs B+R: 1.01[표 10])와 Study BGB-3111-305(자누브루티닙: 1.17 vs 이브루티닙: 1.56 [표 12])에서 대조약 치료를 받은 환자와 비교 시, 자누브루티닙 치료 환자에서 더 낮았다. 그 결과에 따르면 두 시험 간 빈혈 조발생률의 차이(Study BGB-3111-304 에서 6.4%, 그리고 Study BGB-3111-305 에서 12.0%)는 주로, 서로 다른 노출 기간에 기인한 것이었다.

- (호중구감소) 호중구는 세균성 감염에 대한 급성 염증성 반응과 숙주방어에서 중요한 역할을 한다. 호중구감소가 발생하면 주로 체표면 상의 상재균에 의해 감염에 취약해진다. 중증 호중구감소에서 감염 위험이 가장 높다. 호중구감소는 모든 통합 분석 하위군에 걸쳐 가장 흔한 혈구감소였다. 이 이상사례는 전형적으로 중대하지 않으며, 시험 투여계획에 큰 지장을 주지 않고 효과적으로 관리할 수 있다. 모든 자누브루티닙 환자군에서 환자의 9.7%는 베이스라인에서 호중구감소를 보였다. 총 427 명(27.5%)의 환자는 그룹 용어로서 최소 1 건의 치료 유발 호중구감소를 보고하였으며, ≥ 3 등급 이상사례는 환자의 18.5%에서 보고되었다(환자의 1.2%에서 발생한 열성 호중구감소 포함). 29 명(1.9%)의 환자는 중대성 기준을 충족하는 이상사례를 보고하였다. 전등급 및 ≥ 3 등급 호중구감소의 EAIRs 는 각각, 1.54 명과 0.92 명/100 인월이었다. 호중구감소의 발생률은 기타 통합 안전성 분석 하위군에 걸쳐 일관성을 보였다. 모든 R/R CLL/SLL 환자군에서 172 명(32.8%)의 환자는 최소 1 건의 치료 유발 호중구감소를 보고하였으며, ≥ 3 등급은 환자의 22.1%에서 보고되었다(0.4%에서 발생한 열성 호중구감소 포함). 전등급 및 ≥ 3 등급 호중구감소의 EAIR 은 각각, 2.38 명과 1.37 명/100 인월이었다. 모든 CLL/SLL 환자군에서 241 명(25.7%)의 환자는 최소 1 건의 치료 유발 호중구감소를 보고하였으며, ≥ 3 등급 이상사례는 환자의 17.8%에서 보고되었다(0.6%에서 발생한 열성 호중구감소 포함). 전등급 및 ≥ 3 등급 호중구감소의 EAIRs 는 각각, 1.45 명과 0.92 명/100 인월이었다. 호중구감소는 이브루티닙 치료와 비교해 자누브루티닙 치료 시에 확인되는 완전한 BTK 점유와 호중구 내 BTK 역할과 관련된 표적내 효과인 것으로 상정된다. 호중구 과립구의 발생과 기능에 있어 BTK 의 중요한 역할이 BTK 결핍 마우스에서 입증되었다(Fiedler et al 2011). 흥미로운 사실은, BTK 결핍 마우스는 시험관 내 및 생체 내에서 과립구 조혈이 증가하는 반면, BTK 치료를 받은 환자에서는 호중구감소가 관찰되었다는 점이다. 하지만, BTK 결핍 호중구는 기능 손상을 동반해, GM-CSF 신호전달 및 과립구-대식세포 콜로니자극인자(GM-CSF) 유도 성숙에서 결함을 보였다. 그리고, 이러한 마우스의 호중구는 엘라스타제, 락토페린, 골수세포형과산화효소를 포함한 여러 과립 단백질의 발현에 결핍이 있는 것으로 확

인되었다(Fiedler et al 2011). 이 데이터는 호중구 발생과 기능에 BTK 가 관여한다는 사실을 보여준다.

호중구감소(등급 무관) 환자 분석(모든 자누브루티닙 환자군에 속한 환자 n = 427)에서 34 명(8.0%)의 환자는 호중구감소 발생 후 14 일 내에 시작되는 것으로 정의되는 ≥ 3 등급 동시 감염을 경험하였다(Module 2.7.4 의 표 34). 그리고, 총 286 명(18.5%)의 환자는 1 건의 3 등급 이상 호중구감소 이상사례를 보고하였다. 이들 중 25 명(8.7%)은 동시 ≥ 3 등급 감염을 보고하였으며, 21 명(7.3%)은 동시 중대한 감염을 보고하였다. 3 상 시험 BGB-3111-304 와 BGB-3111-305 의 CLL/SLL 환자에서, 동시 ≥ 3 등급 감염 발생률은 각각 4.5%와 2.9%였다. 따라서, 대다수의 ≥ 3 등급 감염은 호중구감소(또는 전등급 또는 ≥ 3 등급)가 선행되지 않았다.

- (혈소판감소) 모든 자누브루티닙 환자군에서 환자의 24.5%는 베이스라인에서 혈소판감소를 보였으며, 247 명(15.9%)의 환자는 그룹 용어로서 최소 1 건의 치료 유발 혈소판감소를 보고하였다. 1 건 이상의 ≥ 3 등급 이상사례가 환자의 5.7%에서 보고되었으며, 14 명(0.9%)의 환자는 중대성 기준을 충족하는 이상사례를 보고하였다. 전등급 및 ≥ 3 등급 혈소판감소의 EAIRs 는 각각, 0.75 명과 0.25 명/100 인월이었다. 23 명(9.3%)의 혈소판감소 환자는 발생 후 30 일 내에 혈소판을 수혈받았다. 이 결과는 모든 R/R CLL/SLL 환자군(17.5%; EAIR: 0.99 명/100 인월) 및 모든 CLL/SLL 환자군(13.0%; EAIR: 0.62 명/100 인월)에서의 혈소판감소 발생률과 일치하였다.

• 임상 실험실 검사 평가

Study BGB-3111-304(코호트 1):

- 악성 CLL 세포에 대한 시험약의 알려진 치료 효과와 일치하는 변화를 보여준 절대 림프구수를 제외하고, 임상적으로 관련이 있는 변화는 어떤 투여군에서도 관찰되지 않았다. 호중구감소는 두 투여군 모두에서 베이스라인 대비 ≥ 2 단계의 독성 등급 변화를 보인 가장 흔한 혈액검사 매개변수 이상이었다. 호중구 감소는 자누브루티닙 투여군(21.7%)보다 B+R 투여군(72.7%)에서 더 흔하게 나타났다. 림프구 감소와 백혈구 감소는 자누브루티닙 투여군보다 B+R 투여군에서 더 흔하게 관찰되었다. 하지만, 백혈구 증가는 B+R 투여군보다 자누브루티닙 투여군에서 더 흔하게 발생하였는데, 이는 BTK 억제제 투여 시 관찰되는 일시적인 치료 관련 림프구증가였다.
- 3 또는 4 등급 혈액 실험실 검사 이상은 자누브루티닙 투여군(35.8%)보다 B+R 투여군(90.3%)에서 더 흔하게 나타났다. 3 또는 4 등급 혈청화학검사 이상 또한, 자누브루티닙 투여군(10.8%)보다 B+R 투여군(15.9%)에서 더 흔하게 나타났다. 포도당 증가, ALT 증가 및 인산염 감소는 B+R 투여군에서 관찰된 가장 흔한 3 또는 4 등급 혈청화학검사 매개변수 이상이었다(각각 4.4%, 3.1% 및 3.1%). 나트륨 감소와 포도당 증가는 자누브루티닙 투여군에서 관찰된 가장 흔한 3 또는 4 등급 혈청화학검사 매개변수였다(각각, 3.8%와 3.3%). Hy 의 법칙에 대한 기준을 충족한 환자는 없었다.

Study BGB-3111-305:

- 두 투여군 모두에서 관찰된 절대 림프구수의 감소를 제외하고, 주기 16 까지 어떤 투여군에서도 임상적으로 관련이 있는 변화는 관찰되지 않았다. 두 투여군 모두에서 호중구 감소와 백혈구 증가는 베이스라인 대비 ≥ 2 단계의 독성 등급 변화를 보인 가장 흔한 혈액검사 매개변수 이상이었다. 이 이상사례 중에서 호중구 감소의 발생률은 자누브루티닙 투여군이 이브루티닙 투여군보다 더 높았다.
- 알라닌아미노기전달효소 증가(이브루티닙 투여군에서 더 높은 비율), 아스파르트산아미노기전달효소 증가(이브루티닙 투여군에서 더 높은 비율), 인산염 감소(자누브루티닙 투여군에서 더 높은 비율), 칼륨 감소(자누브루티닙 투여군에서 더 높은 비율), 빌리루빈 증가(이브루티닙 투여군에서 더 높은 비율)를 제외하고, 베이스라인 대비 2 단계 이상의 악화된 독성 등급 변화를 보인 환자의 비율은 자누브루티닙 투여군과 이브루티닙 투여군 간에 전반적으로 유사하였다.
- 이브루티닙 투여군에 속한 1 명의 환자는 Hy 의 법칙 기준을 충족하는 비정상적인 간 효소 및 빌리루빈 결과를 보고하였다. 하지만, 이 환자는 시험 참여 전에 동시 담낭염 진단을 받았으며, 변동하는 간 효소 패턴을 보

였다. 따라서, 이 증례는 Hy 의 법칙 증례로 결론을 내릴 수 없다.

• **기타**

- 5.5.1. 약물 상호작용

자누브루티닙과 기타 병용약물(특히, 강력한 P450 (CYP)3A 억제제와 유도제) 사용 시, 약물 상호작용 가능성이 존재한다. 자누브루티닙의 PK 는 3 건의 특정 약물 상호작용 임상시험 BGB-3111-104, BGB-3111-108 및 BGB-3111-112 에서 평가하였다. 중등도 및 약한 CYP3A 억제제와 CYP3A 유도제가 자누브루티닙의 약동학적 특성이 미치는 영향을 예측하기 위해 생리학 기반의 PK 모델을 개발하였다.

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

• 미제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

BTK 점유도가 높으면 CLL/SLL를 포함한 혈액 악성종양에서 깊고 지속적인 관해를 성취할 가능성이 극대화된다는 가설을 세웠다(Tam 2019). 이 가설은 자누브루티닙 치료를 받은 CLL/SLL 환자에서 확인되었다. B+R보다 우월한 자누브루티닙의 유효성이 Study BGB-3111-304에서 입증되었고, 이브루티닙보다 우월한 자누브루티닙의 유효성이 Study BGB-3111-305에서 입증되었다. del(17p) 및 TP53 돌연변이 환자를 포함한 하위군에 걸쳐 명백한 임상적 유효성이 확인되었다. 이 데이터는 Study BGB-3111-205에서 치료받은 중국의 고위험 R/R 환자에서 도출된 데이터, 그리고 Study BGB-3111-AU-003에 참여한 TN 및 R/R CLL/SLL 환자에서 도출된 장기 데이터로 추가로 뒷받침되었다.

Studies BGB-3111-304 와 BGB-3111-305 모두에서, **자누브루티닙은 대조약 B+R 및 이브루티닙보다 각각 우월한 전체 반응률과 PFS 를 보였다.**

Study BGB-3111-304

Study BGB-3111-304 의 코호트 1 에서 독립 중앙 검토로 평가한 PFS 측면에서 자누브루티닙은 B+R 보다 우월하였으며, 통계적으로 유의한 < 0.0001 의 단측 p-값이 확인되었다. 위험비는 0.42(95% CI: 0.28, 0.63)였다. 시험자 평가에서 입증된 바에 따르면 유효성 측면에서 자누브루티닙은 독립 중앙 검토로 관찰된 것과 유사한 우월성을 보였고, 위험비는 0.42(95% CI: 0.27, 0.66)였으며, 통계적으로 유의한 < 0.0001 의 단측 p-값이 확인되었다. 돌연변이가 없는 IGHV 또는 del(11q) 환자 등, 전통적으로 화학면역요법에 반응적이지 않은 하위군에서도 우월성이 관찰되었다. 그리고, 독립 중앙 검토로 측정한 전체 반응률은 자누브루티닙 투여군(94.6%[95% CI: 91.0%, 97.1%])이 B+R 투여군(85.3% [95% CI: 80.1%, 89.5%])보다 더 높았고, 신뢰구간이 중복되지 않았으며, 오즈비는 3.162(95% CI: 1.608, 6.220)였다.

예상한 대로, **전체 생존에서 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 데이터 마감일 시점에서 대부분의 환자는 생존해 있었고 중도절단되었다.** 추적조사 기간 중앙값(자누브루티닙 투여군 26.5 개월, 그리고 B+R 투여군 25.1 개월) 동안, 전체 생존 중앙값은 자누브루티닙 투여군에서 도달하지 못하였으며, B+R 투여군에서 37.8 개월이었다. 그러나 적은 환자수와 제한된 사건 수로 인해 결론을 내릴 수 없었다.

Study BGB-3111-304 에서 B+R 투여군에 무작위배정된 환자는 독립 중앙 검토로 병변 진행이 확인된 후에 자누브루티닙으로 다음 차수의 치료를 받을 수 있었다(즉, **투여전환이 가능**하였다). 병변이 진행된 환자는 후속 요법을 받을 수 있었는데, 이는 잠재적으로 전체 생존 분석을 교란할 수 있었다. 그리고, B+R 치료 기간이 고정되어 있어 투여군 간에 투여 시점이 서로 달랐다. 즉, B+R 투여군에 속한 모든 환자는 COVID 감염이 확산되기 전인 2019 년 12 월 20 일까지 치료를 완료한 반면(그리고 추정컨대, 완료 직후에 면역이 부분적으로 또는 완전히 재

구성된 반면), 2020 년 ~ 2021 년 전세계적으로 COVID- 19 팬데믹이 휩쓸고 있는 동안에도 여전히 치료를 받고 있었다. 사망을 포함해 위험에 처한 이 환자군에서 COVID-19 관련 사건이 자누브루티닙 투여군에 불균형적으로 영향을 주었을 수도 있다.

Study BGB-3111-304 에서 **del(17p) 돌연변이가 있는 환자는 del(17p) 돌연변이가 없는 환자와 유효성 결과가 유사하였다.** 27.9 개월의 시험 추적조사 기간(중앙값) 동안 코호트 2 에서 독립 중앙 검토로 측정한 PFS 중앙값에는 도달하지 못하였으며, 24 개월 PFS 는 88.9%였다. 그리고, 코호트 2 의 전체 반응률은 코호트 1 에서 90.0%(95% CI: 82.8%, 94.9%)로 관찰된 비율과 유사하였다.

Study BGB-3111-304 의 환자군은 ≥ 65 세 또는 18 ~ 64 세로 정의된 FCR 치료에 적합하지 않은 환자가 포함되었으며, 다음 요인 중 1 가지 또는 그 이상에 해당되어야 했다. 즉, '누적질환평가척도(CIRS) 점수 > 6, 크레아티닌 청소율 <70 mL/min, 또는 지난 2 년 내 중증 감염 또는 다중 감염의 이전 병력.' 등록된 환자군은 이전에 치료받지 않은 모든 CLL 환자를 대표하지 않았지만 Study BGB-3111-304 에서 도출된 유효성 및 안전성 데이터는 연령, 동반질환 또는 세포유전학적 특성에 상관없이 모든 TN CLL/SLL 환자에게 적용될 수 있는데, 이는 하기사항으로 뒷받침된다.

- CLL/SLL에서 자누브루티닙의 투여계획과 빈도는 환자의 연령, 동반질환 또는 요법의 차수에 상관없이 동일, 이용 가능한 임상약리 및 생체지표 데이터는 연령 또는 동반질환과 관계없이 일관된 노출을 보인다. 안전성 또는 유효성 프로파일의 예상되는 차이로 인해 의학적으로 적합하거나 부적합한 환자에 대한 자누브루티닙 **용량의 조절이 요구되지 않으며,** 적합한 환자군의 동반질환이 상대적으로 더 적어 자누브루티닙의 투여 일시중지 또는 용량 조절의 빈도가 더 적을 것으로 예상된다. 마지막으로, 연령, 적합도 또는 세포유전학적 특성과 관계없이 CLL/SLL 에서 임상적 활성을 평가하기 위해 동일한 평가변수가 사용되는데, 이는 Study BGB-3111-304 의 결과가 베이스라인 인구통계에 관계없이 모든 TN CLL/SLL 환자에게 적용 가능하다는 것을 시사한다.
- ECOG1912 시험에서 **del(17p)이 없는 < 70 세 TN CLL 환자군에게 이브루티닙과 리툭시맙 병용투여 시, FCR 보다 우월한 유효성을 보였다.** 33.6 개월 추적조사(중앙값)의 중간 분석에서 병변이 진행되지 않은 환자의 비율은 이브루티닙-리툭시맙 투여군에서 89.4%(95% CI, 86.0 ~ 93.0)였던 반면, FCR 투여군에서는 72.9%(95% CI, 65.3 ~ 81.3)였으며, 병변 진행 또는 사망에 대한 상응하는 위험비는 0.35(95% CI, 0.22 ~ 0.56; P<0.001)였다. ECOG1912 시험의 환자 연령 중앙값은 Study BGB-3111-304 보다 낮았지만, 모든 환자의 40.6%는 60 세 ~ 70 세였으며, 환자의 97.7%는 ECOG 는 0 또는 1 이었다. Study BGB-31111-304 에서 모든 환자의 75.8%는 75 세 미만이었고, 모든 환자의 92.7%는 ECOG 가 0 또는 1 이었다. Study BGB-3111-304 에서 **< 65 세 또는 ≥ 65 세 환자의 하위군 분석에 따르면 자누브루티닙이 B+R 보다 우월**하였으며, 거대 종양(LDi ≥ 5 cm 로 정의됨), 돌연변이가 없는 IGHV 및 del11q 환자(위험비: 각각, 0.52[95% CI: 0.27, 0.97], 0.24[95% CI: 0.13, 0.43] 및 0.21[95% CI: 0.09, 0.50])를 포함한 **고위험 하위군 분석에서도 자누브루티닙이 B+R 보다 일관되게 우위를 보였다.** 그리고 ≥ 65 세 TN CLL 환자를 상대로 B+R 과 이브루티닙 +/- 리툭시맙을 비교하는 AO41202 시험에서 확인한 대로, 항-CD20 요법 추가 시에 BTKi 단일요법보다 활성이 유의하게 향상되지 않는 것으로 보인다.
  - 독일 CLL 시험군(GCLLSG) CLL10 시험에서 도출된 데이터에 따르면 상대적으로 젊은 환자에서 PFS가 BR보다 우월하였지만 **≥ 65 세의 환자의 경우 그 결과는 두 요법 모두에서 유사**하였으며, B+R의 경우 독성이 상대적으로 낮았다. 그리고 FCR은 중증 호중구감소 및 감염의 발생률 증가와 관련이 있었다.
- 무엇보다, BTK 억제제 계열은 CLL에서의 안전성과 유효성 프로파일이 잘 규명되어 있어, TN CLL 관리를 위한 NCCN 및 ESMO 지침에 포함되어 있다. 고령의 환자와 상대적으로 젊은 환자, 그리고 적합과 부적합을 구분하는 것은 CLL을 위한 화학요법이 포함된 요법을 선택하는 데 있어 의의가 있을 수 있지만, 이러한 구분은 연령 또는 적합성 수준에 상관없이 선호되는 요법으로 등재된 동일한 표적요법과 BTK 억제제를 병용하는 데 있어 중요한 것으로 보이지 않는다. 그리고, 특정 이상사례의 비율이 이브루티닙 치료를 받은 65 세 이상의 환자에서 더 높게 보고되긴 했지만 PF 프로파일은 연령에 상관없이 일관적이고, 용량 조절이 고령의 환자에게 요구되지 않는다. 이브루티닙과 마찬가지로 65세 이상의 환자에게 아칼라브루티닙 투여 시에 안전성 또는 유효성 프로파일의 차이가 관찰되지 않으며, 고령의 환자에 대한 용량 조절이 요구되지 않는다. Study BGB-3111-304 에

서 도출된 안전성 및 유효성 데이터, Study BGB-3111-305 에서 도출된 안전성 데이터, 그리고 자누브루티닙 및 기타 BTK 억제제와 관련해 이전에 규명된 안전성 및 유효성 프로파일에 따르면 TN CLL/SLL에서 젊은 환자와 고령의 환자 간에 치료 선택을 구분하는 것은 의의가 없을 수 있다. 따라서, Study BGB-3111-304에서 도출된 자누브루티닙의 유효성 및 안전성 데이터는 전체 TN CLL 환자군에 적용할 수 있어야 한다.

Study BGB-3111-305

Study BGB-3111-305 의 경우 시험 계획서에서 지정한 일차 평가변수 즉, **시험자가 평가한 전체 반응률(PR 이상) 측면에서 이브루티닙에 대비한 우월성(양측 p = 0.0006)이 충족되었다. 독립 중앙 검토로 측정한 반응에서도 이브루티닙에 대비한 자누브루티닙의 비열등성이 입증되었으며(단측 p < 0.0001),** 시험자 평가 전체 반응률과의 일치율은 자누브루티닙의 경우 94.2%, 그리고 이브루티닙의 경우 93.3%였다. 우월성에 대한 베이지안 추정치에서 입증된 바에 따르면 독립 중앙 검토로 평가한 ORR 측면에서 자누브루티닙이 이브루티닙보다 우월할 사후 확률은 99%를 초과한다. **전체 반응률 또한, del(11q)(83.6% vs 69.1%), 그리고 치료가 어려운 del(17p)/TP53(80.5% vs 50.0%)을 포함한 분자 하위군에서 더 높게 나타났다**. 이브루티닙보다 자누브루티닙에서 두드러진 연장이 관찰되었다. 반응 지속시간, 치료 실패까지의 시간, 전체 생존을 포함한 기타 이차 평가변수에서 자누브루티닙 투여 시 일관된 향상 패턴이 확인되었다.

Module 2.7.3 의 Section 1.4.3.2(Study BGB-3111-305 의 유효성 목표 및 평가변수)에 논의된 대로, 의뢰자는 반응 지속시간 및 예비 PFS 와 함께 전체 반응률을 평가변수로 사용하는 것은 Study BGB-3111-305 에서 타당한 것으로 간주한다. 이러한 시험에서 해답을 얻으려면 5 년 내지 7 년 또는 더 긴 기간 동안 진행되어야 하므로 잠재적으로 생명을 구할 수 있는 새로운 요법을 환자가 사용하지 못할 수 있다는 점에서 이와 같이 긴 PFS 기간은, 유효성을 평가하기에 과학적으로 가장 적절한 시험 설계인 새로운 제제와 승인된 저분자 억제제의 비교를 현실적으로 불가능하게 만든다. 규제인허가 선례, 최근에 승인된 새로운 요법의 가용성, 그리고 무진행 생존 기간을 고려해볼 때, TN 및 R/R CLL/SLL 모두에서 자누브루티닙과 관련해 제출된 전체 임상시험 자료집과 함께 **CLL/SLL에서 승인 가능한 평가변수로 전체 반응률을 사용하는 것은 과학적이고 임상적으로 의미있는 대조약을 사용하는 시험에서 매우 효과적인 새로운 요법을 효율적으로 개발하고 승인할 수 있는 타당한 수단이 될 것이다.**

전체 반응률은 CLL 에서 무병 생존(DFS), PFS 및 전체 생존 같은 임상적으로 의미있는 결과와 상관성이 있는 것으로 입증되었다. UK 만성 림프구성 백혈병 포럼에서는 추적조사 기간이 최소 1 년인 환자로부터 데이터를 수집하였다. 16 개월의 추적조사 기간(중앙값)에서 315 명의 환자로부터 도출된 데이터에 따르면 1 년 무중단 생존율은 73.7%였고, 1 년 전체 생존율은 83.8%였다. 이 시험에 참여한 311 명의 환자에 대한 반응 평가를 이용할 수 있었다. 환자는 임상의가 측정한 반응에 기초해 "반응자"(85%) 또는 "비반응자"(14.5%)로 분류되었다. 1 년 DFS 와 OS 는 반응 환자가 비반응 환자보다 통계적으로 우월하였다(OS: 90.2% vs 46.7%; p <0.0001). 반응의 깊이와 PFS 간 상관성은 9 곳의 USA 암센터에서 진행된 CLL 환자에 대한 다기관 후향적 코호트 시험에서, 그리고 이브루티닙 치료 환자가 포함된 Connect® CLL 레지스트리(199 곳의 USA 기관, 80% 지역시험기관)에서 확인되었다. 시험자가 평가한 반응의 깊이(CR vs PR vs PR-L vs 안정 병변 vs 진행성 병변)는 상대적으로 더 긴 PFS 와 상관성이 있는 것으로 확인되었다.

지지 시험 BGB-3111-AU-003 및 BGB-3111-205

TN 및 R/R CLL/SLL 을 모두 연구한 Study BGB-3111-AU-003 에서 도출된 장기 데이터는 자누브루티닙 유효성을 추가로 뒷받침해준다. 이 시험에서 R/R CLL/SLL 환자 103 명의 전체 반응률(PR-L 이상)은 94.2%(102 명 중 97 명; 95% CI: 87.8%, 97.8%)로 높게 나타났다. 그 비율은 del(17p)이 있는 환자에서 유사하게 나타났다(92.3%[13 명 중 12 명; 95% CI: 64.0%, 99.8%]). 전체 PR 이상 비율은 90.3%였으며, del(17p) 돌연변이가 있는 환자에서 그 비율은 더 낮게 나타났다(84.6%). CR/CRi 비율은 전체적으로 15.5%였으며, del(17p)이 있는 환자에서 그 비율은 7.7%(1 명)이었다. TN CLL/SLL 환자에서 전체 반응률(PR-L 이상)과 PR 비율은 100.0%(두 평가변수 모두의 경우 22 명; 95% CI: 84.9%, 100.0%)였으며, del(17p) 돌연변이 여부에 따른 비율 차이는 보이지 않았다. 전체 CR/CRi 비율은 22.7%였다. del(17p)이 있는 환자 중 누구도 CR 을 성취하지 못하였다. 이러한 반응 측

면에서 del(17p)+ 환자의 무사건 생존율은 36 개월 시점에서 80%에 가까웠다. 그리고, 12 개월 PFS(95.9%)와 12 개월 전체 생존(97.9%)은 Study BGB-3111-305 에서 확인된 결과(각각 94.9%와 97.0%)와 거의 일치하였다. 외삽법을 적용하면 Study BGB-3111-305 와 Study BGB-3111-AU-003 은 2 년 및 3 년 시점에서 각각 기준점 PFS 비율 90.6%와 82.8%

그리고 2 년 및 3 년 시점에서 전체 생존율 각각 95.9%와 91.2%의 깊은 반응과 장기간 효력지속을 통해 유사한 유익성이 지속될 것으로 예상해볼 수 있다.

세 시험 모두에 걸쳐 R/R 환자군의 데이터를 평가할 경우 전체반응률은 >80%였으며, 반응 지속시간 측면에서 12 개월 무사건 비율은 > 90%, 그리고 18 개월 반응 지속시간은 > 85%로 확인되었다. 이와 유사하게, 18 개월 PFS 는 87.4%, 그리고 18 개월 전체 생존율은 93.9%로 확인되었다. 무엇보다, 지속적인 반응에는 좋지 않은 예후 특성을 지닌 중국 출신의 환자 91 명이 포함되었다. 이와 유사하게, 예후가 좋지 않은 것으로 알려진 del(17p) 또는 TP53 돌연변이가 있는 환자의 통합 데이터에서는, 82.5%의 18 개월 PFS 로 높은 반응률이 확인되었는데, 이는 CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙의 임상적 활성이 장기간 지속된다는 사실을 추가로 뒷받침해준다.

Study BGB-3111-AU-003 에 등록된 치료 경험이 없는 CLL/SLL 환자는 그 수가 적어 제한적이긴 했지만, 전체 반응률(PR-L 이상 및 PR 이상)이 100.0%(두 평가변수 모두, 22 명; 95% CI: 84.9%, 100.0%)였고, del(17p) 돌연변이 여부에 따른 비율 차이는 보이지 않았다. Study BGB-3111-304 에서 유사한 결과가 확인되었다. 반응은 장기간 지속되었으며(2 년 시점에서 반응 지속시간 무사건 생존율 >85%), 2 년 및 3 년 기준점 PFS 분석에서 각각 90%와 81%의 비율을 보였다. 이 데이터는 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙의 유효성을 추가로 뒷받침해준다.

중국의 R/R 환자에 대한 단일군 2 상 시험 BGB-3111-205 는 일차 평가변수를 충족하였으며, 전체 반응률은 87.9%였다(95% CI: 79.40%, 93.81%; $p < 0.0001$). IGHV 돌연변이가 없는 환자가 56.0%이고, del(17p) 및/또는 TP53 돌연변이를 포함해 예후가 좋지 않은 세포유전학적 특징을 지닌 환자가 20%를 넘는 등, 대부분의 환자가 임상적 진행성 병변과 좋지 않은 예후를 지니고 있음에도 이와 같이 높은 전체 반응률을 보였다. 그리고, 환자의 79.1%는 가장 최근 전신 요법에서 CLL 이 불응성을 보였다.

요컨대, 자누브루티닙은 여러 차수의 요법에 걸쳐, 그리고 상대적으로 치료가 더 어려운 하위군(예: del(17p))에서 깊고 장기간 지속되는 반응으로 효과를 보여주었다. 이 데이터는 이브루티닙, 아칼라브루티닙 및 베네토클락스를 포함한 B 세포 수용체 표적 제제와 화학면역요법을 포함한 승인된 요법과 적어도 유사하거나 경우에 따라 우월하다. 따라서 전체 데이터는 위험 분류와 관계없이 TN 및 R/R CLL/SLL 환자군 모두에서 자누브루티닙의 잠재적인 유용성을 강력히 뒷받침해준다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 잘 통제된 2 건의 대규모, 무작위배정, 핵심, 3 상 시험(BGB-3111-304 및 BGB-3111-305)의 데이터에 주로 기반을 두고 있고 7 건의 추가 시험에서 자누브루티닙 치료를 받은 환자의 집단 데이터로 뒷받침되는 구체적인 안전성 증거에서 입증된 바에 따르면 CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙은 화학요법 및 이브루티닙과 비교해 긍정적인 안전성 프로파일을 제공한다. 2 건의 핵심 시험은 표준 화학요법(B+R) 또는 1 세대 BTK 억제제(이브루티닙)의 안전성과 자누브루티닙의 안전성을 명확히 비교할 수 있도록 해준다. 핵심 시험의 환자뿐만 아니라 통합 안전성 분석대상군의 환자는 연령, 성별, 인종, 지리적 지역, 병변 상태 및 전반적 건강 측면에서 일반적인 CLL/SLL 환자군을 대표하며, 통합 데이터의 표본 크기와 치료 기간은 중요한 하위군에서 안전성을 평가하기에 충분하다. 요컨대, 임상시험 자료집은 추가 적응증 측면에서 자누브루티닙의 안전성 특성을 규명하고, CLL/SLL 치료제로서 자누브루티닙과 관련된 위험을 관리하기 위한 지침을 제공하기에 충분하다.

Study BGB-3111-304

Study BGB-3111-304 에서 투여군의 안전성 프로파일은 승인된 처방 정보의 결과와 일치한다.

자누브루티닙과 B+R(벤다무스틴+리툭시맙)은 작용 기전이 서로 달라, 혈구감소(특히, 호중구감소)와 위장관 이상

사례(특히, **메스꺼움과 구토)의 발생률은 자누브루티닙 투여군이 B+R 투여군보다 훨씬 더 낮았다**. 정맥 내 투여 요법과 경구 투여 약물 비교 시에 예상한 것처럼, **열병, 발진 및 주입 관련 반응의 발생률 또한, 자누브루티닙 투여군이 B+R 투여군보다 더 낮았다**. 자누브루티닙 이상사례로 인한 치료 중단 비율(자누브루티닙 8.3%; B+R 13.7%) 또는 용량 조절 비율(자누브루티닙 47.9%; B+R 70.0%)이 자누브루티닙보다 B+R 투여 시에 더 높다는 것으로 입증된 것처럼, B+R 의 경우 어느 정도의 안전성 영향으로 용량이 제한될 수 있다.

Study BGB-3111-305

Study BGB-3111-305 에서는 자누브루티닙과 1 세대 BTK 억제제 이브루티닙을 비교하였다. 무엇보다 설사, 심방세동/조동 같은 독성 발생률은 BTK 억제제 이브루티닙보다 자누브루티닙 치료를 받은 환자에서 훨씬 더 낮게 나타났다. 사전 지정된 분석에서 자누브루티닙은 **심방세동/조동의 빈도가 이브루티닙보다 더 낮아**, 이 이상사례와 관련해 **이브루티닙보다 우월하다는 것이 입증**되었다(두 투여군 간 **차이: -7.7%**(95% CI: -12.3%, -3.1%; p = 0.0014)). 이상사례, 중대한 이상사례, 3 등급 이상 이상사례, 치료 관련 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례 또는 용량 조절의 비율은 이브루티닙보다 자누브루티닙 투여 시에 더 낮았다. 이 데이터는 자누브루티닙과 이브루티닙 비교 시, 심방세동/조동, 출혈, 대출혈, 고혈압, 폐렴과 설사의 누적 및 노출 조정 발생률이 자누브루티닙보다 이브루티닙 투여 시에 모두 더 높게 나타난 반면, 호중구감소가 자누브루티닙 투여군에서 더 높았고, 감염 발생률이 두 투여군 모두에서 유사했던 WM 환자에서 확인된 결과와 일치한다.

대규모(N = 1550) 통합 안전성 분석대상군에서 전체 자누브루티닙의 안전성 프로파일은 핵심 CLL/SLL 환자군에 걸쳐 일관적인 것으로 보였다. 더 큰 규모의 통합 모든 자누브루티닙 환자군에서 안전성 소견을 평가할 경우 자누브루티닙에 대한 새로운 실마리 정보는 식별되지 않았다. 앞서 Study BGB-3111-305 와 관련해 언급한 것처럼, 자누브루티닙 치료를 받은 환자의 심방세동/조동의 전체 발생률(3.2%)은, 일반 집단에서 심방세동 발생의 위험을 분석하는 종적 시험에서 수집한 데이터보다 더 긍정적이다(Krahn et al 1998). 마지막으로, 자누브루티닙 치료를 받는 동안 항응고제로 치료를 받은 심방세동 또는 심방 조동 CLL/SLL 환자의 중대한 또는 ≥ 3 등급 출혈 발생률은 낮았으며, 이 이상사례로 인해 자누브루티닙을 중단한 환자는 없었다. 결론적으로, 자누브루티닙은 CLL/SLL 환자에 대한 기존 치료 옵션보다 안전성과 내약성이 향상되었음을 확인하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요

① 질병 특성

CLL/SLL 은 서방 세계에서 가장 흔한 백혈병으로서, USA 에서 모든 백혈병의 약 25% ~ 35%를 차지하며(Siegel et al 2021), 연간 사망 건수는 61,000 건으로 추정된다(암에 대한 질병부담 연구 연합 2017). US 에서 CLL 의 발생건수는 100,000 명 당 4.9 건이며(SEER Explorer 2021), 유럽에서 CLL/SLL 발생건수는 100,000 명 당 4.9 건이다(Sant et al 2010). 캐나다에서 2018 년 CLL/SLL 발생건수는 100,000 명 당 6.0 건으로 추정되었다(캐나다 연방통계청).

CLL/SLL 는 주로 노인에게 발생하는 질환이며, 진단 연령 중앙값은 72 세이다(Eichhorst et al 2021). 진단 시점에서 연령과 관련된 임상적 차이는 민족 집단이 서로 다른 CLL 환자에서 식별되었다. 중국 환자는 진단 시점에서 연령 중앙값이 62 세로 더 젊었다(Ruchlemer 및 Polliack 2013).

CLL/SLL 은 종종 서서히 진행되지만 쇠약하게 만들 수 있는 다양한 징후와 증상으로 나타난다. 전형적으로 초기에는 림프절이 비대해지고 반복적인 감염의 양상을 보인다. 비장 비대에 부차적으로 조기 포만감과 복부 불편감이 발생할 수 있으며, 혈구감소의 증상(점막피부 출혈, 점상출혈, 피로)이 나타날 수도 있다. 이 질환은 치료할 수 있지만 기본적으로 완치는 불가능한 것으로 간주된다.

다양한 환자 관련 요인(예: 연령과 동반질환)과 병변 관련 요인(예: 병기와 면역글로불린 중쇄 재배열 상태)은 예후적 유의성을 지니고 있다. 핵심적인 예후 요인인 염색체 17p13.1 상의 TP53 좌위 소실(del(17p))은 진단 시점에 환자의 약 5% ~ 16%에서 존재하였으며, 환자가 치료를 받는 과정에서 시간이 지남에 따라 발생하였다

(Moreno et al 2019; Dohner et al 2000; Tam et al 2009). 17p13.1 이 소실된 환자뿐만 아니라 병변에 TP53 돌연변이가 있는 환자는 화학면역요법에 대한 반응이 좋지 않으며, 항-CD20 항체의 추가로는 극복할 수 없는 유전독성 화학요법 내성이 현저히 나타난다(Hallek et al 2010; Seiffert et al 2012). 좋지 않은 예후의 추가 지표에는 CD38 양성(Durig et al 2002)과 돌연변이가 없는 IgVH 유전자가 포함된다.

② 치료 방법

CLL/SLL 치료는 병기, 이전 치료 여부, 그리고 del(17p)의 존재와 부재에 따라 결정된다. 최근 몇 십년까지 CLL 치료는 화학요법(특히, 알킬화제인 클로람부실, 시클로포스파미드, 더 최근에는 벤다무스틴)에 기반을 두고 있었다. 1990 년대에 퓨린 유사체 플루다라빈은 CLL 노인 환자를 제외하고 클로람부실보다 PFS 의 향상 수준이 더 높은 것으로 임상시험에서 확인되어, 상대적으로 젊은 CLL 환자를 위한 표준 초기 요법이 되었다(Rai et al 2000). 리툭시맙 같은 항-CD20 항체를 화학요법에 추가하면 이전에 치료받지 않은 CLL의 임상적 결과가 유의하게 향상되었다(Bauer et al 2012; Goede et al 2015; Bryan 및 Borthakur, 2010, Reff et al 1994). BRC 신호 전달에 대한 효과적인 억제제가 등장하면서 CLL/SLL 에 대한 치료 표준이 변화를 거듭하여, 현재는 다양한 치료법과 단일제제 요법을 선택할 수 있다.

요법에 대한 반응이 제한적이거나 없어 결국 병으로 쓰러지고 마는 환자를 포함해 악성종양 또는 공격성 림프종 환자를 위한 요법의 일차 목표는 관해 기간을 연장하거나 가능하면 완치하는 것이다. 이에 따라, 이 암을 앓고 있는 환자를 위한 새로운 치료 개발은 PFS 의 측정에 더해, 전체 생존율을 높이는 데 목표를 두고 있었다. 전체 생존은 임상시험에서 명백한 측정지표이긴 하지만 이를 일차 평가변수로 사용하면 긴 추적조사 기간이 종종 요구되고, 여러 교란 요인이 유입될 수 있으며, 잠재적으로 유익한 새로운 요법을 식별하는 과정이 길어질 수 있다. 특히, 전체 생존은 CLL/SLL 같은 지연성 림프종 및 백혈병 환자에 대한 시험의 평가변수로는 적합하지 않다. 이러한 장애는 자연사가 매우 길고, 일반적으로 치유가 불가능하여, 전형적으로 전신 치료는 전체 반응률을 향상시켜 임상적 증상을 완화하고 PFS 를 연장하는 방향으로 진행된다.

전체 반응은 시험 대상 약물의 항암 효과를 측정하는 직접적인 지표이며, 임상적 유익성을 측정하기 위해 PFS 와 함께 사용할 수 있다. CLL/SLL 에서 이브루티닙과 아칼라브루티닙을 연구하는 대규모 시험의 PFS 와 함께 전체 반응률은 비반응과 대조적으로 반응에서 명백한 상관성을 보인다는 사실과 적시의 판독을 고려해볼 때 유용한 평가변수라 할 수 있다.

CLL/SLL 의 일차 요법은 환자의 건강 상태, 그리고 돌연변이의 존재 또는 부재에 따라 결정된다. 다수의 환자는 연령과 동반질환으로 인해 다제제 화학면역요법을 견뎌낼 수 없다. ESMO 지침에 따르면 동반질환이 없는 ≤ 65 세 환자의 경우 FCR, > 65 세의 건강한 환자의 경우 B+R, 아니면 IGHV 돌연변이가 있고 TP53 돌연변이 또는 del17p 가 없는 동발질환자의 경우 Cl+O 등의 화학면역요법이 일차 치료로 권장된다(Eichhorst et al 2021).

del(17p) 또는 TP53 돌연변이가 없고 > 65 ~ 70 세이거나 주요 동반질환이 있는 환자의 경우 캐나다에서 권장하는 치료 옵션에는 이브루티닙, B+R, Cl+O 또는 단일제제 클로람부실이 포함된다(CARE 2019). 그 외 환자에게는 FCR 또는 이브루티닙이 권장된다. 일차 del(17p) 환자를 위해 특별히 승인된 치료가 현재 부재한 상태이며, TP53 돌연변이 또는 del(17p)이 있는 CLL/SLL 환자는 전형적으로 화학면역요법에 반응이 좋지 못하다. 현재 이 하위군에게는 B 세포 수용체를 억제하는 제제 즉, 아칼라브루티닙, 이브루티닙, 베네토클락스(+/- 오비누투주맙), 및 이델라리십 + 리툭시맙을 포함한 요법이 권장된다(Eichhorst et al 2021). del(17p) 또는 TP53 돌연변이가 있는 TN CLL 환자에게 권장되는 치료제는 이브루티닙이다(CARE 2019).

일차 요법 후 진행성 CLL/SLL 관리는 첫 관해의 지속시간에 따라 결정된다. 관해 기간이 36 개월 보다 더 긴 환자의 경우에는 일차 요법이 다시 실시될 수 있다. 그 외 환자의 경우에는 후속 요법은 일차로 사용된 요법과

환자의 건강 상태에 따라 결정된다(Hallek 2019). 치료 불응성 병변(6 개월 내 재발)이나 del(17p) 또는 TP53 돌연변이가 있는 환자도 고려할 필요가 있다. 이러한 환자를 위한 치료 옵션에는 베네토클락스 기반 요법, 이브루티닙 요법, 이델라리십 + 리툭시맙, 알렘투주맙 또는 레날리도마이드 + 리툭시맙이 포함된다(Hallek 2019; Stilgenbauer et al 2016; Stilgenbauer et al 2018). NCCN 지침에서는 예후 위험 및 동반질환과 관계없이 CLL/SLL 의 이차 및 후속 치료를 위해 아칼라브루티닙(+/- 오비누투주맙), 이브루티닙 및 베네토클락스(+/- 리툭시맙)를 카테고리 1 요법으로 제시하고 있다(CLL 에 대한 NCCN 지침, 2021).

1 세대 BTK 억제제와 PI3K 억제제를 포함한 현재 CLL/SLL 치료 옵션은 유의한 독성을 지니고 있다(이브루티닙의 경우 심방세동, 그리고 PI3K 억제제의 경우 대장염). 이러한 독성은 내약성을 제한하고, 치료 중단으로 이어질 수 있다. 그리고, 흔히 병용투여되는 특정 약물의 사용(양성자 펌프 억제제와 아칼라브루티닙 병용 등)은 현재 요법에서 제한될 수 있다. 따라서 TN 및 R/R CLL/SLL 모두에서 유효성이 긍정적이고 내약성이 더 우수한 프로파일을 지닌 치료 옵션이 필요하다.

• 유익성

자누브루티닙은 이브루티닙과 비교해 표적외 활성이 유의하게 더 낮고 경구 생체이용률이 더 높은 BTK 억제제이다. 자누브루티닙은 순환 및 결절 림프구에서 완전하고 지속적으로 BTK 를 억제하고, 1 세대 BTK 억제제인 이브루티닙과 비교해 여러 면에서 우위를 점하고 있다. CLL/SLL 치료에 있어 자누브루티닙의 유익성은 2 건의 시험 즉, 이전에 치료받지 않은 환자에 대한 시험(Study BGB-3111-304)과 이전에 치료받은 환자에 대한 시험(Study BGB-3111-305)에서 입증되었다. 이 시험들은 Study BGB-3111-AU-003 의 TN 및 R/R CLL/SLL 환자와 Study BGB-3111-205 의 R/R CLL 환자에 대한 단일군 데이터로 뒷받침된다. Study BGB-3111-AU-003 에서 진행된 3 년이 넘는 장기 치료와 함께 2 건의 추가 시험에서 지지 데이터를 제공하였다.

Study BGB-3111-304 에서 입증된 자누브루티닙의 유익성에는 하기사항이 포함된다.

• 코호트1에서 del(17p)이 없는 환자의 결과 :

• 독립 중앙 검토에 따른 PFS(일치 시험 평가변수) 측면에서 B+R 에 대비한 우월성(PFS 중앙값: 미도달 vs 33.7 개월): 통계적으로 유의하지 않은 단측 p-값<0.0001 및 위험비 0.42(95% CI: 0.28, 0.63)

• 시험자 평가에 따른 유사하게 우월한 PFS 결과(PFS: 미도달 vs 33.7 개월): 통계적으로 유의한 단측 p-값 < 0.0001 및 위험비 0.42(95% CI: 0.27, 0.66)

• IGHV 돌연변이가 없거나 del(11q)이 있는 환자 등, 전통적으로 화학면역요법에 반응을 보이지 않는 하위군에서의 PFS 우월성

• 독립 중앙 검토에 따른 전체 반응률의 우월성: 자누브루티닙 투여군 94.6%(95% CI: 91.0%, 97.1%), B+R 85.3%(95% CI: 80.1%, 89.5%), 신뢰구간 미중복, 오즈비 3.162(95% CI: 1.608, 6.220)

• 코호트 2 에서 del(17p)이 있는 환자의 유사한 결과: 독립 중앙 검토로 평가한 코호트 2 의 PFS 중앙값에는 도달하지 못하였으며, 24 개월 PFS 는 88.9%였음; 전체 반응률 90.0%(95% CI: 82.8%, 94.9%)

• 안전성 향상: B+R 과 비교해 자누브루티닙 투여 시 더 낮은 발생률을 보인 3 등급 이상사례, 중대한 이상사례, 용량 조절 및 치료 중단으로 이어지는 이상사례 포함

• 환자 보고 결과에 따라 B+R 보다 자누브루티닙 투여 시에 관찰된 삶의 질 측정지표의 더 큰 향상: 예를 들어, EORTC QLQ-30 의 GHS/QoL, 신체 기능 및 역할 기능 하위 척도에 대한 점수와 베이스라인 EQ-5D-5L VAS 대비 평균 변화는 24 주째까지 B+R 보다 자누브루티닙 투여 시에 일관되게 더 큰 향상을 보임.

Study BGB-3111-305 에서 입증된 자누브루티닙의 유익성에는 하기사항이 포함된다.

• 시험자가 평가한 전체 반응률(일차 시험 평가변수)의 비열등성(단측 p-값 < 0.0001) 및 우월성(양측 p-값 = 0.0006): 시험자 반응 비 1.25(95% CI: 1.10, 1.41)로 평가한, 이브루티닙(62.5%; 95% CI: 55.5%, 69.1%) 대비 자누브루티닙(78.3%; 95% CI: 72.0%, 83.7%)의 우월성

• 독립 중앙 검토로 평가한 유사한 전체 반응: 이브루티닙(전체 반응률 64.4%; 95% CI: 57.5%, 70.9%; 단측 p-값 < 0.0001)에 대비한 자누브루티닙(전체 반응률 76.3%; 95% CI: 69.9%, 81.9%)의 비열등성; 우월성에 대한 베이지안 추정치에서 입증된 바에 따르면 독립 중앙 검토로 평가한 ORR 측면에서 자누브루티닙이 이브루티닙보다 우월할 사후 확률이 > 99%이다.
• 하위군, 특히 del(11q) 환자(83.6% vs 69.1%)와 치료가 어려운 del(17p)/TP53 환자(80.5% vs 50.0%)에서 이브루티닙에 대비한 자누브루티닙의 전체 반응률 향상
• 이브루티닙과 비교해 자누브루티닙 투여 시 연장된 PFS: 시험자 평가에 따른 PFS 위험비 0.47(95% CI: 0.29, 0.76), 독립 중앙 검토에 따른 PFS 위험비 0.61(95% CI: 0.39, 0.95); del(17p) 하위군 PFS 의 12 개월 무사건 생존율의 경우 자누브루티닙 100.0%, 이브루티닙 77.4%.
• 핵심 2 차 평가변수를 포함해 앞서 확인된 대로, 이브루티닙과 비교해 자누브루티닙에서의 안전성 향상: 상대적으로 더 낮은 심방세동/조동 발생률(자누브루티닙 2.5%; 이브루티닙 10.1%; p = 0.0014)과 설사 발생률(자누브루티닙 11.7%; 이브루티닙 18.8%); 이상사례로 인해 자누브루티닙 치료를 중단한 환자는 매우 적음(자누브루티닙 6.5%; 이브루티닙 10.5%)
• 이브루티닙과 비교해 자누브루티닙 투여 시에 삶의 질 측정지표 향상: EORTC QLQ-C30 의 GHS/QoL, 신체 기능, 피로 및 설사 하위 척도 점수의 향상, 그리고 베이스라인 EQ-5D-5L VAS 대비 변화의 향상

2 건의 핵심 3 상 시험(BGB-3111-304 및 BGB-3111-305)에서 TN 또는 R/R CLL/SLL 환자를 위한 치료제로서 자누브루티닙의 상당한 유익성이 전반적으로 규명되었다. 그 결과는 유익한 효과의 장기 지속성에 대한 증거를 제공하는 2건의 2상 시험에서 도출된 유효성/안전성 데이터로 추가로 뒷받침된다. 기타 5건의 시험을 포함한 통합 유효성 데이터 또한, 자누브루티닙 유익성에 대한 구체적인 증거를 제공해준다.

• 위해성

심방세동/조동을 포함한 여러 역효과가 BTK 억제제 약물 계열과 관련이 있었으며, 특정 이상사례 분석을 위해 이러한 이상사례가 사전 정의되었다. 이러한 역효과는 BTK 억제의 특이도와 표적외 효과의 차이가 부분적으로 작용하여 의약품 간에 서로 다른 빈도와 경중도로 관찰되었다.

일부 역효과와 관련해 타당한 기전적 원인이 식별되었다. 예를 들어, BTK 억제제와 관련된 일차 지혈 결함은 혈소판 내 본빌레브란트 인자-당단백질 Ib(GPIb) 및 콜라겐-당단백질 VI(GPVI) 축에 대한 영향을 매개되는데, 전자는 BTK 를 통해, 그리고 후자는 BTK 또는 TEC 억제를 통해 발생한다. 그리고, 혈소판 부착 후 혈전 안정성을 매개하는 C 형 렉틴 유사 수용체 2(CLEC-2)는 BTK 및 TEC 억제에 의해 손상된다. X-관련성 저감마글로불린혈증 환자는 콜라겐(즉, GPVI) 매개 혈소판 활성화가 약간 저하되어 있긴 하지만 출혈 소인을 지니고 있지 않았는데, 이는 티로신과 키나아제가 활성을 보이는 신호전달 축의 BTK 부재를 TEC 활성이 보완할 수 있다는 것을 시사한다. 그리고, 선천성 또는 후천성 GPVI 결핍 환자는 이브루티닙에서 확인된 것과 유사한 출혈 소인을 지니고 있다. BTK 는 골수성 전구세포의 발생과 성숙에서 중요한 역할을 하는데, 이는 말초 혈액 혈구감소와 BTK 억제가 관련이 있는 이유를 설명해준다. 임상적 소견과 마찬가지로 여러 기전 시험(시험관내 마우스 모델 및 생체외)에서 입증된 바에 따르면, 이브루티닙과 비교해 자누브루티닙은 혈소판 기능과 수용체 방출에 영향을 미치지 않고 BTK 억제에서 선택도가 더 높은 것으로 보였다.

기타 효과와 관련된 기전은 명확히 식별되지 않았다. 예를 들어, 이브루티닙 매개 심방세동/조동의 기전적 기초는 완전히 이해하지 못하였다. BTK 와 TEC 에 대한 유전자 모두가 인간 심장에서 전사적으로 활성화되고, 이러한 유전자가 심방세동 환자에서 증가한다는 증거가 존재한다. BTK 와 TEC 는 PI3K(p110α)/AKT 경로의 활성을 조절하는 것으로 알려져 있다. 심장 내 PI3K 신호전달 감소는 심방세동의 선행요인일 수 있다. 실제로, 심방세동의 기타 위험 요인(예: 비만, 노화, 당뇨병) 또한, PI3K(p110α) 신호전달 감소로 이어질 수 있다.

자누브루티닙이 이브루티닙보다 더 선택적인 BTK 억제제이고, 표피성장인자 수용체(EGFR) 및 구조적으로 관련

이 있는 기타 키나아제(야누스 키나아제 3[JAK3], 간세포암종에서 발현된 티로신 키나아제[TEC], 인터루킨-2 유도성 TK 세포 키나아제[ITK] 포함)에 대한 표적외 활성이 낮다는 점을 고려해볼 때, BTK 와 관련된 여러 독성에 대한 영향이 감소된 것으로 보인다.

자누브루티닙 회사 핵심 안전성 정보(CCSI)에 제시된 사용 시 특별 경고 및 주의사항(Section 1.1.4)은 160 mg 1 일 2 회 또는 320 mg 1 일 1 회의 투여계획으로 자누브루티닙 단일제제(즉, 단일요법)를 투여받은 1550 명의 환자의 노출에서 도출된 데이터를 반영한다. 이 임상시험 경험에는 상당한 장기 노출이 포함되어 있으며, 1000 명이 넘는 환자가 ≥ 1 년 동안 자누브루티닙을 투여받았고, 100 명이 넘는 환자가 ≥ 4 년 동안 자누브루티닙을 투여받았다. 전체적으로, 본 신청서의 위험성 평가는 37,019.66 환자년의 광범위한 자누브루티닙 노출에 기반을 두고 있었다.

이 약의 특별 경고 및 주의사항 섹션에는 BTK 억제제 약물 계열과 일치하고 자누브루티닙의 통합 안전성 분석에 맞춰 조정된 자누브루티닙 단일요법의 위험 카테고리가 포함되어 있고, CLL/SLL 적응증을 추가해 이 전체 카테고리를 유지하는 것이 제안되며, 라벨에 반영된다.

- 출혈

중대하고 치명적인 출혈 이상사례가 혈액 악성종양 환자에서 발생하였다. 두개내 및 위장관 출혈, 혈뇨와 혈흉을 포함한 3 등급 이상 출혈이 환자에서 보고되었다. 자반과 점상출혈을 포함한 출혈 이상사례(등급 무관)가 혈액 악성종양 환자에서 발생하였다.

출혈 이상사례의 기전은 제대로 파악되어 있지 않다.

자누브루티닙은 항혈소판제 또는 항응고제 요법을 받는 환자에서 출혈의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 출혈 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 수술 유형과 출혈 위험에 따라 수술 전후 3 ~ 7 일 동안 유익성-위해성을 평가하여 자누브루티닙 보류.

- 감염

치명적이고 치명적이지 않은 감염(세균성, 바이러스성 및 진균성 및 패혈증 포함)과 기회감염이 자누브루티닙 단일요법으로 치료받은 혈액 악성종양 환자에서 발생하였다. 3 등급 이상 감염이 이 환자들에서 발생하였다. 가장 흔한 3 등급 이상의 감염은 폐렴이었다. B 형 간염 바이러스(HBV) 재활성화로 인한 감염이 발생하였다. 감염 위험이 높은 환자에 대해 표준요법에 따라 예방을 고려, 감염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 치료 필요.

- 혈구감소

호중구감소, 혈소판감소 및 빈혈을 포함한 3 또는 4 등급 혈구감소가 자누브루티닙 단일요법으로 치료받은 혈액 악성종양 환자에서 보고되었다. 치료 동안 전혈구수 모니터링.

- 2 차 원발성 악성종양

비-피부 암종을 포함한 2 차 원발성 악성종양이 자누브루티닙 단일요법으로 치료받은 혈액 악성종양 환자에서 발생하였다. 가장 빈번한 2 차 원발성 악성종양은 피부암(기저세포암종과 피부의 편평세포암종)이었다. 환자에게 자외선 차단제 사용 권고.

- 심방세동 및 심방조동

심방세동과 심방조동이 자누브루티닙 단일요법으로 치료받은 혈액 악성종양 환자(특히, 심장 위험 요인인 고혈압과 급성 감염이 있는 환자)에서 발생하였다. 모니터링 및 관리 필요.

- 종양용해증후군

종양용해증후군은 특히, CLL에 대한 치료를 받은 환자에서 자누브루티닙 투여 시에 간혹 보고되었다. 베이스라인 위험(예: 높은 종양 부담)을 평가하고 적절한 예방조치를 취한다. 환자를 면밀히 모니터링하고 적절히 치료한

다.
그리고 자누브루티닙을 투여하는 동안에는 임신을 피할 것을 여성에게 권고한다. 자누브루티닙을 임신 동안 사용한다면, 또는 환자가 자누브루티닙을 투여하는 동안 임신하게 되면, 태아에 대한 잠재적인 위험을 그 환자에게 알려야 한다. 모유 내 자누브루티닙 또는 대사산물의 존재 여부, 모유 수유한 아이에 미치는 영향 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 전무한 상태이다. 모유 수유한 아이는 자누브루티닙으로 인한 중대한 이상반응을 보일 가능성이 있어, 자누브루티닙 치료 동안, 그리고 마지막 투여 후 최소 2 주 동안 모유 수유를 않도록 산모에게 조언해야 한다.
처방 정보에서는 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여 시 자누브루티닙 독성의 위험이 증가할 수 있어 용량을 줄여 투여할 것을 권고할 것이다. 또한 처방 정보에서는 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 병용 투여 시 자누브루티닙 혈장 농도를 감소시킬 수 있다고 지적할 것이다.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
자누브루티닙은 이브루티닙과 비교해 BTK 선택도와 경구 생체이용률이 유의하게 더 높은 BTK 억제제이며, 순환 및 결절 림프구 모두에서 BTK 를 완전히 지속적으로 억제한다. 이러한 특징은 CLL/SLL 환자에서 기타 BTK 억제제(즉, 이브루티닙)과 비교해 몇 가지 핵심적인 유익성과 안전성 향상을 제공한다. Study BGB-3111-305 에서 BTK 억제제와 관련된 특별 관심 대상의 이상사례가 자누브루티닙 투여 시에 발생하였지만, 이브루티닙보다 발생률이 전반적으로 더 낮았다. 이브루티닙 투여 시 발생하는 이상사례로 인해 치료가 제한적일 수 있다는 점에서 자누브루티닙 투여 시 발생하는 상대적으로 낮은 이상반응 발생률은 아마도 가장 주목할 만한 것으로 보인다. 또한, Study BGB-3111-304 에서 자누브루티닙은 핵심 이상사례 분석 측면에서 대조약 B+R 보다 안전성이 향상되었다.
자누브루티닙에 대한 유익성-위험성 평가는 CLL 에 대한 2 건의 전세계적 핵심 2 상 시험, CLL/SLL 환자도 평가한 2 건의 추가 시험, 그리고 다양한 B 세포 악성종양에 대한 5 건의 추가 시험이 포함된 임상개발 프로그램에 기반을 두고 있다. 전체적으로, 이 시험들은 1518 명의 개별 환자로 구성된 광범위한 유효성 데이터베이스, 그리고 자누브루티닙을 투여받은 1550 명의 개별 환자로 구성된 안전성 데이터베이스(총 노출 37019.66 환자월)를 제공하였다.
Study BGB-3111-304 에서 입증된 바에 따르면 독립 중앙 검토에 따른 PFS 에 기초해 TN 환자군에서 자누브루티닙의 유효성이 우월하였다. 일차 시험 평가변수인 PFS 중앙값은 자누브루티닙 투여군에서 도달하지 못하였으며, B+R 투여군에서는 33.7 개월이었다(단측 p-값 < 0.0001). ITT 분석대상군에서 독립 중앙 검토로 평가한 코호트 1 의 PFS 에 대한 위험비는 B+R 투여군에 대비해 자누브루티닙 투여군에서 0.42(95% CI: 0.28, 0.63)였다.
시험자 평가 시 코호트 1 의 PFS 또한, B+R 투여군보다 자누브루티닙 투여군에서 향상되었다(위험비: 0.42[95% CI: 0.27, 0.66]). 독립 중앙 검토에 따른 전체 반응률 또한, B+R 투여군(85.3%[95% CI: 80.1%, 89.5%])과 비교해 자누브루티닙 투여군(94.6%[95% CI: 91.0%, 97.1%])에서 향상되었다. 오즈비는 3.162(95% CI: 1.608, 6.220; p-값 = 0.0006)였다.
시험자가 전체 반응률 평가 시에 유사한 소견이 관찰되었다. 코호트 1 의 반응 지속시간은 B+R 투여군보다 자누브루티닙 투여군에서 더 길었다. 좋지 않은 결과에 대한 세포유전학적 예후 요인인 del(17p)이 있는 환자가 등록된 코호트 2 의 환자는 del(17p)이 없는 환자와 유효성 결과가 유사하였다. 코호트 2 에서 독립 중앙 검토로 평가한 PFS 중앙값에는 도달하지 못하였으며, 24 개월 PFS 는 88.9%였다. 코호트 2 의 ORR은 90.0%(95% CI: 82.8%, 94.9%)였다.
Study BGB-3111-305 에서 이브루티닙 투여군(62.5% [95% CI: 55.5%, 69.1%])에 대비한 자누브루티닙 투여군

(78.3% [95% CI: 72.0%, 83.7%])의 전체 반응률을 통해, R/R CLL/SLL 환자에서 이브루티닙에 대비한 자누브루티닙의 비열등성(반응 비 1.25[95% CI: 1.10, 1.41]; 단측 p-값 < 0.0001)뿐만 아니라 우월성(p-값 = 0.0006)을 확인할 수 있었다. 독립 중앙 검토로 평가한 전체 반응률에서 일관된 결과가 관찰되었다. 12 개월 PFS 무사건 생존율은 자누브루티닙 투여군(94.9% 시험자; 90.4% 독립 중앙 검토)이 이브루티닙 투여군(84.3% 시험자; 81.7% 독립 중앙 검토)보다 수치상 더 높았다. 독립 중앙 검토로 평가한 PFS 의 위험비는 0.61 이었다(95% CI: 0.39, 0.95). 반응 지속시간과 전체 생존은 두 투여군 간에 유사하였다.

무엇보다 2 상 시험 BGB-3111-205 에서는 대부분 치료 경험이 많고 가장 최근의 전신 요법에 불응성을 보인 임상적 병기가 진행된 CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙에 대한 반응이 관찰되었다. 전체 반응률은 87.9%(95% CI: 79.40%, 93.81%;)였다. Study BGB-3111-AU-003 에 등록된 R/R CLL/SLL 환자의 전체 반응률은 전체 환자군(94.2% [95% CI: 87.8%, 97.8%]), 그리고 del(17p)이 있는 환자의 하위군(n = 13)(92.3% [95% CI: 64.0%, 99.8%])에서 높고 서로 유사하였다. 지지 유효성 시험에서 도출된 결과는 고위험 R/R CLL/SLL 환자에서 자누브루티닙의 유익성을 추가로 뒷받침해준다. 무엇보다, Study BGB-3111-AU-003 에서 무사건 생존율이 36 개월 시점에 거의 82.8%여서 효력이 장기간 지속되었다.

Study BGB-3111-AU-003 에서 R/R 병변의 12 개월 PFS(96%)와 12 개월 전체 생존(98%)은 Study BGB-3111-305 에서 확인된 결과(각각, 95%와 97%)와 매우 유사하였다. 외삽법을 적용하면 Study BGB-3111-305 에서 자누브루티닙 치료를 받은 환자는 Study BGB-3111-AU-003 에서 관찰된 것과 유사한 유익성을 유지할 것으로 예상해볼 수 있다.

무엇보다, 이전에 평가한 환자군(3 상 시험 BGB-3111-302 의 WM)에서 관찰된 것처럼 자누브루티닙을 투여받은 환자는 Study BGB-3111-305 에서 이브루티닙을 투여받은 환자보다 삶의 질(EORTC QLQ-C30 의 GHS/QoL, 신체 기능, 피로 및 설사 하위척도 점수, 그리고 EQ-5D-5L VAS 의 베이스라인 대비 변화 포함)이 더 크게 향상되었다. 이러한 삶의 질 측정지표는 만성 투여 항암 요법에서 안정적이고 지속적인 투여를 유지하는 능력에 대한 중요한 지표이다.

자누브루티닙은 대조약(즉, Study BGB-3111-304 에서 B+R, 그리고 Study BGB-3111-305 에서 이브루티닙)과 비교해 치료 제한 이상사례가 더 적고, 치료 관련 이상사례, 중대한 이상사례, 용량 조절 또는 치료 중단으로 이어지는 이상사례의 발생률이 더 낮아, 자누브루티닙 투여 시에 내약성과 삶의 질이 향상된다는 증거를 제공해준다. 이브루티닙과 비교해 자누브루티닙 투여 시, 치료 기간이 경과함에 따라 위험이 감소하였다.

통합 안전성 데이터에 따르면 23 개월의 치료 기간(중앙값) 이후, R/R 환자의 대규모 풀(N = 525)을 포함한 대규모 CLL/SLL 환자군(N = 938)에 대한 광범위한 안전성 분석에서 자누브루티닙과 관련된 새로운 안전성 실마리 정보는 식별되지 않았다. 자누브루티닙 노출과 관련된 독성은 기존의 안전성 평가로 쉽게 모니터링되며, 일반적으로 용량 조절 및 지지 요법 조치를 통해 관리가 가능하다. 모든 자누브루티닙 통합 데이터 풀에 대한 9 건의 시험에서, 자누브루티닙 중단으로 이어지는 이상사례를 경험한 환자는 10% 미만이었다.

종합해보면, 자누브루티닙은 긍정적인 PFS 와 ORR, 장기간 효력지속, 그리고 관련 삶의 질 측정지표, 내약성 평가(치료 일시중지로 이어지는 이상사례 등), 그리고 중요한 안전성 평가에서 향상된 결과를 통해 CLL/SS 환자 치료에 있어 명확한 임상적 유익성이 있다. 기타 여러 시험, 데이터 풀 및 환자 하위군의 일관된 지지적 결과와 함께 2 건의 핵심 시험에서 도출된 결과는 CLL/SLL 환자 치료에 있어 자누브루티닙이 긍정적인 유익성-위험성을 지니고 있다는 구체적인 증거를 제공한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음
  - 품목규정 [별표6] I. 2. 가호에 따라 희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목으로 가교자료 제출 제외 대상임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

구분	미국	유럽
제품명	**BRUKINSA® (zanubrutinib) capsules, for oral use**	BRUKINSA 80 mg hard capsules
회사명	BeiGene USA, Inc.	
허가일자	2019.11.14. 최초승인, MCL(priority, orphan) 2021.8.31. WM 추가 2021.9.14. MZL 추가 2023.1.19. CLL 추가	2021.11.22. 최초승인 2022.10.28. MZL 추가 2022.11.15. CLL 추가
분류	희귀	
효능・효과	**1 INDICATIONS AND USAGE** **1.1 Mantle Cell Lymphoma** BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. **1.2 Waldenström's Macroglobulinemia** BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) *[see Clinical Studies (14.2)]*. **1.3 Marginal Zone Lymphoma** BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one anti–CD20-based regimen. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate *[see Clinical Studies (14.3)]*. Continued approval	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy. BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).

	for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. **1.4 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma** BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) *[see Clinical Studies (14.4)]*.	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3	신청품목
제품명	임브루비카캡슐140밀리그램(이브루티닙) 2014.08.08. 허가, 희귀	칼퀀스캡슐100밀리그램(아칼라브루티닙) 2021.02.05. 허가, 희귀 * 2021.09.13. 희귀해제	벤다무스틴염산염 심벤다주, 한국에자이 (2011.5.31. 신약) * 2014.6.16. 희귀해제 2021.10.27. 취하	브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)
효능효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법 만 65세 이상의 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는	1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법 2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법	1. 이전 치료 경험이 없는 여포형 림프종에서 리툭시맙과 병용요법 2. 플루다라빈이 포함된 항암화학요법이 부적합하며 Binet stage B 또는 C에 해당하는 만성 림프구성 백혈병(CLL)의 일차 치료 요법 3. 자가조혈모세포 이식에 적합하지 않고 진단 시 신경병증으로 인해 탈리도마이드 또는 보르테조밉의 투여가 부적합한 65세 이상의 Durie-Salmon stage III 또는 진행성 stage II에 해당되는	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종 (MZL)

	만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 단독요법 만 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툭시맙과의 병용요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서 단독요법 이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증환자에서 리툭시맙과의 병용요법 만성 이식편대 숙주질환(cGVHD) 이전에 한 가지 이상의 전신치료를 받은 경험이 있는 만성 이		다발골수종 환자에게 프레드니손과 병용요법	이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL) 만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법

	식편대 숙주질환			
용 법 용량	이 약은 매일 같은 시각에, 1컵의 물과 함께 1일 1회 경구 투여한다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않도록 한다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다. 이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 계속 복용하여야 한다. 외투세포 림프종(MCL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 560 mg (140 mg 캡슐 4개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나,	이 약의 투여는 항암요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 투여방법 이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 캡슐은 씹거나, 녹이거나, 열어서는 안된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1캡슐) 투여이며, 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용 요법으로 사용된다. 이 약은 약 12시간 간격으로 투여해야 한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여는 계속되어야 한다. 오비누투주맙을 병용하는 경우, 이 약은 제 1주기에 시작하고 (각 주기는 28일), 오	항암화학요법제의 점적 투여는 경험이 있는 적합한 의사의 지시에 따라 이루어져야 한다. 항암화학요법제를 투여함에 따라 혈액학적 독성이 증가하여 골수 기능 부전이 나타날 수 있다. 백혈구 및/또는 혈소판 수치가 각각 <3,000/㎕ 또는 <75,000/㎕ 까지 감소된 경우, 치료를 시작해서는 안 된다. ○ 이전 치료 경험이 없는 여포형 림프종에서 리툭시맙과의 병용요법 4주 간격으로 벤다무스틴 염산염으로서 90 mg/m2(체표면적)을 1일 및 2일째에, 그리고 리툭시맙 375mg/m2을 1일째 정맥투여한다. 최대 6주기 투여한다. ○ 만성 림프구성 백혈병의 단일요법 100 mg/m2(체표면적)을 4주 간격으로 1일 및 2일째에 투여한다. ○ 다발골수종	이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다. 이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 경구투여한다. 1. 권장용량 이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회, 1회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다. 2. 복용을 놓친 경우 만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다. 3. 용량 조절 1) 이상반응에 따른 용량 조절

	항-CD20 약제(리툭시맙 또는 오비누투주맙)와 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툭시맙 또는 오비누투주맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하면 이 약을 항-CD20 약제보다 먼저 투약할 것이 권장된다. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증에서 단독요법 또는 리툭시맙과 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툭시맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날	비누투주맙은 제 2주기에 시작하여 총 6주기동안 투여한다. 같은 날 투여 시, 이 약을 오비누투주맙보다 먼저 투여한다. 투여 누락 환자가 3시간 이상 이 약의 복용을 잊은 경우, 계획된 다음 복용 시간에 해당 복용량을 투여한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다. 용량 조절 약물상호작용 강한 CYP3A4억제제/유도제 및 위산 감소제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항 참조) 이상반응 Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법이 표 1에 나와 있다. 투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈	4주 간격으로 벤다무스틴염산염 120 - 150 mg/m2을 1일 및 2일째에, 프레드니손 60 mg/m2을 1 - 4일 동안 정맥 또는 경구로 투여한다. 백혈구 및/또는 혈소판 수치가 각각 <3,000/μL 또는 <75,000/μL인 경우 투여를 중단 또는 연기하여야 한다. 백혈구 수치가 >4,000/μL 및 혈소판 수치가 >100,000/μL로 증가한 후, 이 약을 다시 투여할 수 있다. 백혈구 및 혈소판 수치는 14 - 20일에 거쳐 최저에 도달하며 재생에는 3 - 5주가 소요된다. 투여 휴지기 동안에도 혈구 수치에 대한 주의깊은 모니터링이 권장된다(사용상 주의사항-4번 참조). 비혈액학적 독성의 경우 투여 용량 감량은 이전 주기의 CTC* 최저 등급을 참조한다. CTC 3급 독성이 나타나면 50%까지의 투여 용량 감량을 권장하며 CTC 4급 독성의 경우 투여 중단을 권장한다.	3등급 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법은 아래의 표와 같다. **약물이상반응** / **이상반응 발생** (시작 용량: 32 <비혈액학적 독성> · 3 등급 열성 호중구 감소증 · 유의미한 출혈을 동반한 3 등급 혈소판 감소증 · 4 등급 호중구감소증(연속으로 10 일 넘게 지속됨) · 4 등급 혈소판 감소증(연속으로 10 일 넘게 지속됨) <비혈액학적 독성> · 3 등급 이상의 비혈액학적 독성* 1 차 — 이 약의 투여를 이상반응이 1 등급 후, 160 mg 1 일 재개한다. 2 차 — 이 약의 투여를 이상반응이 1 등급 후, 80 mg 1 일 재개한다. 3 차 — 이 약의 투여를 이상반응이 1 등급 후, 80 mg 1 일 4 차 — 이 약의 투여를 * 4 등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다. 무증상 림프구증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다. 2) 약물상호작용에 따른 용량조절 CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량감량이 필요하다. CYP3A 유도제와 병용 투여는 이 약의 노출 감소를 통해 효과를 낮출 수 있으므로 CYP3A를 유도할 가능성이 낮은 대체 약물의 사용을 고려한다. 표2. 병용약물을 고려한 용량 조절 **병용약물** CYP3A 억제제 — 강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등) 중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로넥다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비아 오렌지 등) CYP3A 유도제 — 강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등) 중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린, 리파부틴 등) 4. 간장애 환자에 대한 투여

	에 투약이 필요하면 이 약을 리툭시맙 보다 먼저 투약할 것이 권장된다. 만성 이식편대 숙주질환(cGVHD) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg(140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나, 기저 암종이 재발하거나, 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 용량 조절 중등도 이상의 CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량 조절이 요구된다. 3등급 이상의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 감염 또는 열을 동반한 호중구감소증 또는 4등급의 혈액학적 독성이 새로 발생하거나 악화되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하도록 한다. 독성의 증상들이 1등급 또는 기저상태(회복)로 해소되고 나면, 이 약을 다시 초회 투여 용량으로 재개할 수 있다. 독성이 재발하는 경우에는, 용량을 1캡슐(140mg/일)만큼 감량하여 복용하도록 한다.	이 있는 Grade 3의 혈소판감소증, Grade 4의 혈소판감소증 또는 7일 이상 지속되는 Grade 4의 호중구감소증이 발생하는 경우에는 이 약을 일시 중단해야 한다. 이상반응이 Grade 1 또는 베이스라인 수준으로 조절(회복)되면, 표 1에 권장된 바와 같이 이 약의 투여를 다시 시작한다(4. 상호작용 항 참고). 표 1. 이상반응에 대한 권장 용량 조절* 	이상반응의 발생	등 (시작 용량 = 10
---	---
1차 및 2차	100mg을 1일 2회 재투여
3차	100mg을 1일 1회 재투여
4차	투여 중단	 * NCI CTCAE(National Cancer Institue Common term vents, version 4.03)에 따라 분류된 이상반응 신장애 환자 경증 또는 중등증 신장애 환자(MDRD(Modification of diet in renal disease equation)로 추산한 eGFR이 30 mL/min/1.73㎡ 이상)에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73㎡ 미만) 또는 말기 신장질환 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다. 간장애 환자	투여 용량 변경이 필요한 환자의 경우, 개별적으로 계산하여 감량된 용량을 치료주기 1일 및 2일째에 투여하여야 한다. 조제 및 투여 방법은 사용상 주의사항 중 10번의 적용상의 주의를 참조한다. ※ CTC(Common Toxicity Criteria): 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)에서 제시한 독성분류기준 ○ 간기능부전 환자 약동학적 데이터에 따르면 경증의 간기능부전 환자 (혈청 빌리루빈 수치 <1.2 mg/dL)에 대한 용량 조절은 불필요하다. 중등도의 간기능부전을 나타내는 환자 (혈청 빌리루빈 1.2 - 3.0 mg/dL)에게는 30%의 용량 감량이 권고된다. 중증의 간기능부전 환자 (혈청 빌리루빈 수치 >3.0 mg/dL)에 대한 데이터는 없다 (사용상 주의사항-1번 참조). ○ 신기능부전 환자	중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다(사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자' 항 참조).

	필요한 경우 추가적으로 140mg만큼 이차 감량을 고려할 수도 있다. 이들 독성이 2회에 걸친 용량 감량 후에도 지속되거나 재발되는 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 권장 용량 조절 방법은 아래와 같다.  복용을 놓친 경우 만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 환자는 놓친 용량을 보충하기 위해 추가 캡슐을 복용해서는 안 된다. 신장애 환자 경증 또는 중등증 신장애 환자(크레아티닌 청소율≥30mL/min)에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않지만, 수분공급을 유지하고 혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 간장애 환자	경증 또는 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A, Child-Pugh B, 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5～3배이고 AST는 임의의 수치)에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하고 AST는 임의의 수치)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.	약동학적 데이터에 따르면 크레아티닌 청소율이 >10 mL/min에 해당하는 환자에 대한 용량 조절은 불필요하다. 중증의 신기능 부전 환자에 있어 사용 경험은 제한적이다. <주사 용액 조제방법> 1) 조제방법 이 약은 바이알을 개봉한 즉시 혼화하여야 한다. 혼화한 용액은 즉시 생리식염 주사액으로 희석하여야 한다. 2) 혼화 25 mg의 벤다무스틴 염산염이 포함되어 있는 바이알은 10mL의 주사용수로 흔들어 혼화한다. 100mg의 벤다무스틴 염산염이 포함되어 있는 바이알은 40mL의 주사용수로 흔들어 혼화한다. 혼화액은 mL당 벤다무스틴염산염을 2.5 mg 함유하며 투명한 무색 용액의 성상을 나타낸다.	

독성 발현	외투세포 림프종(MCL) 최복 후 용량 조절 시작용량 = 560 mg(4 캡슐)	만성 림프 림프종(SL 혈증(WM) 시작
1차	1일 1회 560mg(4 캡슐)으로 재투여	1일 1회 42
2차	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여	1일 1회 28
3차	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여	1일 1회 14
4차	투여 중단	

	암환자가 아닌 간장애 환자를 대상으로 한 연구에서 이 약에 대한 혈중농도 증가가 나타났다. 경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)의 권장용량은 1일 140 mg(1 캡슐)이다. 이 약의 독성 징후를 모니터링 하고, 필요 시 용량 조절 가이드를 따르도록 한다. 중등증의 간장애(Child-Pugh Class B) 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.		3) 투여 용액이 투명해지는 즉시 (대개 5 - 10분 후), 투여용량을 생리식염 주사액으로 희석하며 최종 용량이 약 500 mL가 되도록 만든다. 이 약을 생리식염 주사액 이외의 다른 주사용수로 희석하여서는 안 된다. 이 약은 30 - 60분에 걸쳐 정맥 주사로 점적 투여한다. 4) 기타 주의사항 : 사용상의 주의사항 중 “10. 적용상의 주의” 항 참조	
허 가 조건	1. 삭제 2. 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제28조1항에 근거하여, “이전에 한 가지 이상의 전신 치료를 받은 경험이 있는 만성 이식편대숙주 질환(cGVHD)”에 대한 “스테로이드 의존성/불응성 cGVHD 환자에서 이브루티닙의 상대적 유효성을 조사하는 다기관 전향적/후향적 비중재적 대조군 연구”의 최종 결과 보고서를 2025.12.31.까지 제출할 것	1. 신약 2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임. - 재심사기간 : 2021.9.13.~2027.9.12.(6년) - 재심사신청기간 : 2027.9.13.~2027.12.12. 3.「신약 등의 재심사기준」을 준수할 것. 4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가	1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임. - 재심사기간 : 2014.6.16. ~ 2020.6.15. - 재심사신청기간: 2020.6.16. ~ 2020.9.15. 2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2013-251(2013.12.20.)을 준수할 것. 3. 만일, 정당한 사유	

	3. 매년 1월말까지 동 품목에 대한 임상시험 진행 현황, 국내 시판 여부 등 유통 현황 등을 제출할 것 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소 할 수 있음	후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.. 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.	없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.	

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베이진코리아(유)	**허가일**	2022.2.24.
제품명	브루킨사캡슐80밀리그램 (자누브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 3.1 (TBD)
주성분 및 함량	자누브루티닙 80밀리그램		
효능·효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종 (MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL) 만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화조치 방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 출혈	·일반적인 의약품 감시 활동	·첨부문서

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화조치 방법
· 주로 심방세동 및 조동으로 발현된 심장 부정맥 · 혈구감소증 · 감염 · 2차 원발성 악성종양(비흑색종피부암 이외) · 2차 원발성 비흑색종 피부암	·시판 후 조사	·환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 약물상호작용 · 최기형성 · 중증 피부 이상반응	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 중증 간장애 환자에 대한 안전성 · 중증 신장애/투석환자에 대한 안전성 · 장기안전성(>2년) · 소아환자에 대한 안전성 · 임부 및 수유부에 대한 안전성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용사용설명서

*** 첨부문서, 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)**