의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025. 7. 9.</td><td>접수번호</td><td>20250120409</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 위해성관리계획</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">비라토비캡슐75밀리그램(엔코라페닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엔코페라닙</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(499.5밀리그램) 중 엔코라페닙 75.0mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021. 8. 19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약의 치료 시작 전에 종양 검체에서의 BRAF V600E 변이 상태는 확인하여야 한다. BRAF V600E 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.
세툭시맙과 병용요법으로 이 약의 권장용량은 경구 300mg(75mg 캡슐 4개) 1일 1회이다. RAS 변이 상태는 세툭시맙의 처방정보에 적합해야 한다. 이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다. 세툭시맙의 권장 투여 정보는 세툭시맙의 처방정보를 참조한다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 투여를 잊은 경우 다음 번 용량 투여 전 12시간 이내라면 잊은 용량을 투여하지 않는다.
이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 예정된 투여 일정을 지속한다.
1) 이상반응에 따른 용량 조절
세툭시맙을 중단하는 경우, 이 약도 중단한다.
이 약과 관련된 이상반응에 대한 용량 감소 및 용량 조절 권장지침을 표 1과 표 2에 제시하였다.
표 1: 이상반응에 따른 용량 감량
<table>
<tr><td>조치</td><td>권장용량</td></tr>
<tr><td>1차 용량 감소</td><td>225mg(75mg 캡슐 3개) 1일 1회, 경구</td></tr>
<tr><td>2차 용량 감소</td><td>150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회, 경구</td></tr>
<tr><td>후속 조절</td><td>이 약 150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회에 내약성이 없는 경우 영구 중단</td></tr>
</table>
표 2: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권장지침
<table>
<tr><td>이상반응 중증도[a]</td><td>이 약의 용량 조절</td></tr>
<tr><td colspan="2">새로운 원발암</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

피부 외 RAS 돌연변이 양성 암	이 약의 투여를 영구 중단한다.
포도막염	
· 1~3등급	특정 안과 요법에 반응하지 않는 1 또는 2등급 포도막염, 또는 3등급 포도막염의 경우 최대 6주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 호전되는 경우 동일 또는 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
QTc 연장	
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 이하 증가	QTcF가 500ms 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 감소된 용량으로 재개한다. · 1회를 초과하여 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 초과 증가	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간독성	
· 2등급 AST 또는 ALT 증가	이 약의 용량을 유지한다. · 4주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3 또는 4등급 AST 또는 ALT 증가	표 하단 기타 이상반응 참조.
피부(손발 피부 반응[HFSR] 제외)	
· 2등급	2주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3등급	0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 최초 발생의 경우 동일한 용량으로 재개한다. 재발의 경우 용량을 감소한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응(출혈 및 HFSR 포함)[b]	
· 2등급 재발 또는 · 3등급 최초 발생	최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 4등급 최초 발생	이 약의 투여를 영구 중단하거나 최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 3등급 재발	이 약의 투여 영구 중단을 고려한다.
· 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.

[a] 미국 국립 암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.03

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>[b] 세툭시맙과의 병용요법에서 새로운 원발 피부암, 포도막염/홍채염/홍채섬모체염 이외의 안과 사례, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 심장기능장애, 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승, 횡문근융해증, 정맥 혈전색전증에 대해서는 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

2) 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량 조절
이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제는 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 표 3의 권장지침에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다. CYP3A4 억제제 병용 중단 시, CYP3A4 억제제 제거 반감기의 3~5배 기간이 지난 후부터 이 약의 CYP3A4 병용 이전 용량을 적용한다.
표 3: 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 이 약의 용량 감소 권장지침
<table>
<tr><th>현재 일일 용량[a]</th><th>중등도 CYP3A4 억제제 병용 시 용량</th><th>강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 용량</th></tr>
<tr><td>300 mg</td><td>150mg
(75mg 캡슐 2개)</td><td>75 mg</td></tr>
<tr><td>225 mg</td><td>75 mg</td><td>75 mg</td></tr>
<tr><td>150 mg</td><td>75 mg</td><td>75 mg[b]</td></tr>
</table>
[a] 현재 일일 용량은 적응증에 기초한 이 약의 권장용량 또는 표 1의 용량 권장지침에 기초한 이상반응으로 인해 감소된 용량을 나타낸다.
[b] 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 시 이 약 75mg QD 용량에서 이 약의 노출은 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 150mg QD 용량에서보다 높고 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 225mg QD 용량에서의 노출과 유사할 것으로 예상된다. 150mg 용량 수준에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용하는 경우 환자를 이상반응에 대해 면밀하게 모니터링하고 임상적 판단에 따른다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.1.9.</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">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최유정 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장
(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장</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

1. BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 환자의 치료로서 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용요법 2. 이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법

○ 용법·용량

환자선별
이 약의 치료 시작 전에 종양 검체에서의 BRAF V600E 변이 상태는 확인하여야 한다. BRAF V600E 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 3. 일반적 주의'를 참고한다.

권장 용량
이 약의 권장 용량은 300mg(75mg 캡슐 4개)을 1일 1회 경구 투여한다.
RAS 변이 상태는 세툭시맙의 처방정보에 적합해야 한다.
이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다.
세툭시맙과 화학요법제의 권장 투여 정보는 각 의약품의 처방정보를 참조한다.
세툭시맙 및 mFOLFOX6(플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴)와 병용요법
•세툭시맙 및 mFOLFOX6은 격주에 1회 투여한다.
•세툭시맙의 용량은 500mg/m^2 투여한다.
•mFOLXFOX6 요법은 옥살리플라틴 85mg/m^2, 류코보린 400mg/m^2, 플루오로우라실(5-FU) 400 mg/m^2 을 볼루스 정맥 주입 후, 5-FU 2400 mg/m^2 를 46~48시간 동안 지속 정맥 주입한다.
세툭시맙 병용요법
• 세툭시맙은 주 1회 투여한다. 초기 용량은 400mg/m^2 이며, 이후 유지 용량은 250mg/m^2 이다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 투여를 잊은 경우 다음 번 용량 투여 전 12시간 이내라면 잊은 용량을 투여하지 않는다.
이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 예정된 투여 일정을 지속한다.

1) 이상반응에 따른 용량 조절
세툭시맙을 중단하는 경우, 이 약도 중단한다.
이 약과 관련된 이상반응에 대한 용량 감소 및 용량 조절 권장지침을 표 1과 표 2에 제시하였다.
표 1. 이상반응에 따른 용량 감량

조치	권장용량
1차 용량 감소	225mg(75mg 캡슐 3개) 1일 1회, 경구

2차 용량 감소	150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회, 경구
후속 조절	이 약 150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회에 내약성이 없는 경우 영구 중단

표 2. 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권장지침

이상반응 중증도[a]	이 약의 용량 조절
새로운 원발암	
피부 외 RAS 돌연변이 양성 암	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간 독성	
·2등급 AST 또는 ALT 증가	이 약의 용량을 유지한다. · 4주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 이후 동일한 용량으로 재개한다.
·3 또는 4등급 AST 또는 ALT 증가	표 하단 기타 이상반응 참조.
포도막염	
·1~3등급	특정 안과 요법에 반응하지 않는 1 또는 2등급 포도막염, 또는 3등급 포도막염의 경우 최대 6주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 호전되는 경우 동일 또는 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
·4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
QTc 연장	
·QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 이하 증가	QTcF가 500ms 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 감소된 용량으로 재개한다. 1회를 초과하여 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
·QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 초과 증가	이 약의 투여를 영구 중단한다.
피부(손발 피부 반응[HFSR] 제외)	
·2등급	2주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 동일한 용량으로 재개한다.
·3등급	0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 최초 발생의 경우 동일한 용량으로 재개한다. 재발의 경우 용량을 감소한다.
·4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응(출혈 및 HFSR 포함)[b]	
·2등급 재발 또는 ·3등급 최초 발생	최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
·4등급 최초 발생	이 약의 투여를 영구 중단하거나 최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다.

	0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
·3등급 재발	이 약의 투여 영구 중단을 고려한다.
·4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.

[a] 미국 국립 암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.03

[b] 세툭시맙과의 병용요법에서 새로운 원발 피부암, 포도막염/홍채염/홍채섬모체염 이외의 안과 사례, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 심장기능장애, 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승, 횡문근융해증, 정맥 혈전색전증에 대해서는 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

2) 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제는 병용투여하지 않는다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 표 3의 권장지침에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다. CYP3A4 억제제 병용 중단 시, CYP3A4 억제제 제거 반감기의 3-5배 기간이 지난 후부터 이 약의 CYP3A4 병용 이전 용량을 적용한다.

표 3. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 이 약의 용량 감소 권장지침

현재 일일 용량[a]	중등도 CYP3A4 억제제 병용 시 용량	강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 용량
300 mg	150mg (75mg 캡슐 2개)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg[b]

[a] 현재 일일 용량은 적응증에 기초한 이 약의 권장용량 또는 표 1의 용량 권장지침에 기초한 이상반응으로 인해 감소된 용량을 나타낸다.

[b] 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 시 이 약 75mg QD 용량에서 이 약의 노출은 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 150mg QD 용량에서보다 높고 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 225mg QD 용량에서의 노출과 유사할 것으로 예상된다. 150mg 용량 수준에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용하는 경우 환자를 이상반응에 대해 면밀하게 모니터링하고 임상적 판단에 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

다음의 이상반응에 대한 내용은 3. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

- 새로운 원발암, BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진, 간 독성, 출혈, 포도막염, QT 연장, 배아-태아 독성, 병용 요법과 관련된 위험

<임상시험 경험>

1) 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 요법인 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

이 약 300mg을 1일 1회 세툭시맙(500mg/m^2, 2주 간격) 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 안전성은 BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암 환자 232명을 대상으로 한 무작위, 공개 라벨, 활성 대조 임상시험(BREAKWATER)에서 평가되었다. 11.3) 임상시험 참조

BREAKWATER 시험에서는 췌장염, 연수막병, 약물치료가 필요한 만성 염증성 장 질환, 그리고 임상

적으로 중대한 심혈관 질환 (예: 심근 경색, 급성 관상 동맥 증후군, 뉴욕 심장 학회 분류 II급 이상의 울혈성 심부전, 연장된 QTcF 간격(≥480ms), 연장된 QTcF 증후군 병력) 및 활동성 감염 상태를 보유한 환자는 제외되었다.

이 약을 투여받은 환자 중 73%는 6개월 이상, 48%는 1년 이상 치료를 받은 것으로 나타났다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중 46.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 3%를 초과하여 보고된 중대한 이상반응은 장 폐쇄, 발열(각각 4.7%, 3.9%) 및 빈혈(3.4%)이었다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중, 치명적인 장 폐쇄는 0.9%에서 발생하였으며, 치명적인 장천공 및 위장관 천공은 각각 0.4%에서 발생하였다.

이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단한 환자는 14%에서 발생하였다. 환자의 1% 이상에서 영구 중단 사유로 보고된 이상반응은 리파아제 증가였다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 중단은 68%의 환자에서 발생하였다. 5% 이상에서 용량 중단을 유발한 이상반응은 빈혈, 발열, COVID-19, 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 설사였다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 25%의 환자에서 발생하였다. 2% 이상에서 용량 감소를 유발한 이상반응은 빈혈, 관절통, 리파아제 증가, 구역, 신경 독성, 구토였다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용했을 때 가장 흔하게(25% 이상) 보고된 이상반응은 말초 신경 병증, 구역, 피로, 설사, 식욕 감소, 구토, 출혈, 복통, 관절통, 발열, 변비였다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용했을 때 가장 흔하게(10% 이상) 보고된 3 또는 4등급의 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 중성구 수 감소, 헤모글로빈 감소, 백혈구 수 감소, 포도당 증가였다.

BREAKWATER 시험에서 확인된 이상반응 및 임상검사치 이상은 각각 표 1 및 표 2에 제시되어 있다.

표 1. BREAKWATER 시험에서 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 N=232		mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ±베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙 N=229	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
신경계 장애				
말초 신경 병증[b]	69	19	59	9
두통	15	<1	9	0
미각 이상	15	0	14	0
신경 독성	11	6	8	0
위장관 장애				
구역	54	3	50	4
설사	42	1	50	5
구토	36	4	22	2
복통[b]	32	5	31	2
변비	27	<1	23	<1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[b]	53	7	41	5
발열[b]	29	2	16	<1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	38	2	27	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통[b]	32	3	6	<1
근병증[b]	22	0	8	<1
피부 및 피하 조직 장애				
발진[b]	36	1	6	0

탈모	23	0	11	0
건성 피부[b]	22	<1	6	0
여드름양 피부염[b]	20	1	1	0
피부 과다 색소 침착	19	0	3	0
소양증	14	0	4	<1
혈관 장애				
출혈[b]	34	3	21	1
정신과적 장애				
불면[b]	13	0	9	0

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

표 2. BREAKWATER 시험에서 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 ≥20%에서 발생한 임상검사치 이상(모든 등급)[a]

임상검사치 이상[b]	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6		mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ±베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학 검사				
헤모글로빈 감소	68	19	50	6
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	67	5	43	1
중성구 수 감소	66	37	63	35
백혈구 감소	66	12	59	8
혈소판 수 감소	65	1	57	3
INR 증가	47	1	23	1
화학 검사				
리파아제 증가	85	53	57	28
크레아티닌 증가	70	1	72	1
포도당 증가	56	11	40	2
알라닌 아미노 전이 효소 증가	43	1	44	3
알부민 감소	42	1	27	1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	40	1	41	2
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	3	35	1
칼륨 감소	38	5	23	5
칼슘 감소	33	4	22	2
마그네슘 감소	27	1	12	1
나트륨 감소	23	3	17	4

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]비율 산출에 사용된 분모는 베이스라인 수치와 적어도 하나 이상의 치료 후 임상검사치가 있는 환자 수에 따라 220명에서 227명 사이로 달라짐.

2) BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

세툭시맙(초기 용량 400mg/m^2 이후 250mg/m^2 주 1회)과 병용한 이 약 300mg 1일 1회의 안전성이 무작위 배정, 공개, 활성 대조 임상시험(BEACON CRC)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명을 대상으로 평가되었다. BEACON CRC 임상시험에서 길버트 증후군 병력, 좌심실 박출률 이상, 연장된 QTc(> 480ms), 조절되지 않는 고혈압, 망막 정맥 폐쇄(RVO) 병력 또는 현재 증거, 또는 RVO에 대한 현재 위험인자가 있는 환자는 제외되었다. 노출 기간 중간값은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여한 환자의 경우 4.4개월이었고, 세툭시맙과 병용하여 이리노테칸 또는 5-플루오로우라실(5-FU)/폴린산(FA)/이리노테칸(FOLFIRI) 주입 투여를 받은 환자의 경우는 1.6개월이었다.

세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(≥ 25%) 이상반응은 피로, 구역, 설사,

여드름양 피부염, 복통, 식욕 감소, 관절통 및 발진이었다.

이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 33%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 구토(4%), 피로(4%), 구역(4%), 발열(3%) 및 설사(3%)였다. 이 약의 용량 감소를 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 피로(2%), 관절통(2%) 및 말초 신경 병증(2%)이었다. 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 10%가 이 약의 투여 영구 중단을 초래한 이상반응을 경험했고, 이 중 환자 1명을 초과하여 (>0.5%) 발생한 이상반응은 없었다.

표 3과 표 4는 각각 BEACON CRC에서 확인된 약물이상반응과 임상검사치 이상을 나타낸 것이다.

표 3. BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약과 세툭시맙 N=216		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 N=193	
	모든 등급 (%)	≥ 3등급[b] (%)	모든 등급 (%)	≥ 3등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[c]	51	7	50	8
발열[c]	17	1	15	1
위장관 장애				
구역	34	1	41	1
설사[c]	33	2	48	10
복통[c]	30	4	32	5
구토	21	1	29	3
변비	15	0	18	1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	27	1	27	3
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통[c]	27	1	3	0
근병증[c]	15	1	4	0
사지 통증	10	0	1	0
피부 및 피하 조직 장애				
여드름양 피부염[c]	32	1	43	3
발진[c]	26	0	26	2
소양증[c]	14	0	6	0
멜라닌 세포 모반	14	0	0	0
건성 피부[c]	13	0	12	1
신경계 장애				
두통[c]	20	0	3	0
말초 신경 병증[c]	12	1	6	0
혈관 장애				
출혈[c]	19	2	9	0
정신과적 이상				
불면[c]	13	0	6	0

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]이 약과 세툭시맙 병용군에서 4~5등급 이상반응은 5등급 출혈(n=1)로 한정되었다.

[c]관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

이 약과 세툭시맙을 병용투여한 환자의 <10%에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.

위장관 장애: 췌장염

표 4. BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 임상검사치 이상 (모든 등급)

임상검사치 이상[b]	이 약과 세툭시맙		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙	
	모든 등급(%)	3등급 및 4등급(%)	모든 등급(%)	3등급 및 4등급(%)
혈액학 검사				
빈혈	34	4	48	5
림프구 감소증	24	7	35	5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	13	1	7	1
화학 검사				
저마그네슘 혈증	19	0	22	1
알칼리 인산 분해 효소 증가	18	4	30	7
ALT 증가	17	0	29	3
AST 증가	15	1	22	2
저칼륨 혈증	12	3	32	5
저나트륨 혈증	11	2	13	2

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]베이스라인 수치와 적어도 하나 이상의 투여 중 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다.

3. 일반적 주의

1)BRAF V600E 돌연변이 검사

이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 BRAF V600E 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

BEACON 및 BREAKWATER 시험에서는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)와 각 지역에서의 검사(중합효소연쇄반응 시험방법 혹은 차세대 염기서열분석)를 통하여 BRAF V600E 변이 상태를 확인하였다. 원칙적으로 각 지역에서의 검사를 통하여 등록된 환자는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)로 변이상태를 재확인하였다.

2) 새로운 원발암

BRAF 억제제를 투여받은 환자에서 피부 및 피부 외 새로운 원발암이 관찰되었으며, 이 약 투여로도 발생할 수 있다.

■ 피부암

BEACON CRC 시험에서, 각질 가시 세포종(KA)을 포함한 피부 편평 세포 암종(cuSCC)이 CRC 환자의 1.4%에서 발생했으며, 이 약과 세툭시맙을 병용 투여한 환자의 1.4%에서 새로운 원발성 흑색종이 발생했다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX와 병용 투여한 환자에서 멜라닌 세포 모반이 5.6%, 피부 유두종이 3%, 기저 세포 암종 1.3%, 피부 편평 세포 암종이 0.9%, 각질 가시 세포종이 0.4%, 악성 제자리 흑색종 0.4% 발생하였다.

투여를 시작하기 전, 투여 중 2개월마다, 그리고 투여 중단 후 최대 6개월 동안 피부과적 평가를 실시한다. 의심되는 피부 병변은 절개하여 피부병리학적 평가를 통해 관리한다. 새로운 원발 피부암에

대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

■ 피부 외 암

작용 기전에 근거할 때, 이 약은 돌연변이 또는 기타 기전을 통한 RAS 활성화와 관련된 암의 생성을 촉진할 수 있다. 이 약을 투여하는 환자는 피부 외 암의 징후 및 증상에 대해 모니터링한다. RAS 돌연변이 양성 피부 외 암의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

3)BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진

생체 외 시험 결과, BRAF 억제제에 노출된 BRAF 야생형 세포에서 MAP-키나아제 신호전달의 역설적 활성화 및 세포 증식 증가가 확인되었다. 이 약을 시작하기 전 BRAF V600E 돌연변이에 대한 증거를 확인한다.

4) 간 독성

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자에서 간 기능 검사 수치의 3 또는 4등급 상승 발생률은 알칼리 인산 분해 효소 2.6%, ALT 1.3%, AST 1.3%였다.

이 약 투여 전 간 기능 검사를 실시하고 치료 중에는 매월 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링한다. 이상반응의 중증도에 따라 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단을 고려한다.

5)출혈

BEACON CRC에서, 이 약과 세툭시맙을 병용투여한 환자의 19%에서 출혈이 발생했다. 환자의 0.5%에서 발생한 치명적 위장관 출혈을 포함하여 3등급 이상의 출혈은 환자의 1.9%에서 발생했다. 가장 빈번한 출혈 사례는 비출혈(6.9%), 혈변 배설(2.3%) 및 직장 출혈(2.3%)이었다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 34%에서 출혈이 발생하였으며, 3%에서는 3 또는 4등급의 중대한 출혈이 보고되었다.

이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

6) 포도막염

홍채염 및 홍채 섬모체염을 포함한 포도막염이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자에서 포도막염의 발생률은 0.4%였다. 각 방문에서 시각 증상에 대해 평가한다. 정기적으로, 그리고 새로운 시각장애 발생 또는 시각장애 악화 시 안과적 평가를 실시하고 새로 발생하거나 지속되는 안과 소견을 추적 관찰한다. 이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

7） QT 연장

이 약은 일부 환자에서 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중 4.0%(9/226)에서 QTcF 간격이 500ms를 초과하여 연장된 것으로 측정되었다.

이미 QTc 연장이 발생했거나 알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥성 부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전 등 QTc 연장 발생에 대한 유의한 위험이 있는 환자 및 QT 연장과 관련된 다른 의약품을 투여 중인 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 저칼륨 혈증 및 저마그네슘 혈증을 교정한다. QTc > 500ms의 경우 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

8） 배아-태아 독성

작용 기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 권장용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다.

여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 알려주어야 한다.

9) 병용 요법과 관련된 위험
이 약은 세툭시맙 또는 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용 요법으로 사용해야 한다. 추가적인 위험 정보에 대해서는 세툭시맙 및 mFOLFOX6의 개별 구성 약물 성분의 처방정보를 참조한다.

4. 약물 상호작용

1)이 약에 대한 다른 약의 영향

■ 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제의 병용은 이 약의 혈장 농도를 증가시키며 이 약의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제(자몽주스 포함)는 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 감소시킨다.

■ 강력한 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 이 약의 혈장 농도와 유효성을 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제는 병용투여하지 않는다.

2) 다른 약에 대한 이 약의 영향

■ 민감한 CYP3A4 기질

이 약은 항정상태에서 강력한 CYP3A4 유도제이다. 이 약과 병용으로 CYP3A4 기질의 농도(호르몬 피임약 포함)가 감소될 수 있어 [11.1).③ 약동학 참조], 이러한 기질의 효능이 저하될 수 있다. 최소한의 농도 저하가 기질의 치료 실패로 이어질 수 있기때문에 이 약과 CYP3A4 기질과의 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 승인된 허가사항에 따라 기질의 용량을 조정해야 한다.

■ OATP1B1, OATP1B3, 또는 BCRP 기질

이 약과 OATP1B1, OATP1B3, 또는 BCRP 기질의 병용은, 기질의 농도를 증가시키고, 이들 약제의 독성을 증가시킬 수 있다.

병용투여 시, 환자의 노출 증가의 징후와 증상에 대해 면밀히 관찰하고, 이러한 기질의 용량 조정을 고려하여 주의 깊게 사용하여야 한다. [11.1).③ 약동학 참조]

3)QT 간격을 연장하는 약물

이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 이 약과 QT/QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물은 병용투여하지 않는다.

5. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1)임부

■ 위험에 대한 개요

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 임신 중 이 약의 투여에 대해 이용 가능한 임상 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다(자료 참조). 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.

■ 동물시험 자료

생식독성시험에서, 랫드의 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 20mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 농도-시간 곡선하 면적[AUC]에 기초한 인체 노출의 약 46배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소 및 전체 골격 변이 발생률 증가가 야기되었다. 임신한 토끼의 경우, 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 75mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 AUC에 기초한 인체 노출의 약 312배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소, 전체 골격 변이 발생률 증가 및 총 임신 소실을 포함한 착상후 소실 증가가 야기되었다. 공식적으로 태반 이행 시험은 실시되지 않았지만, 랫드와 토끼 모두

에서 태아의 혈장에 이 약 노출이 모체 노출의 각각 최대 1.7%와 0.8%였다.
2) 수유부
■ 위험에 대한 개요
인간의 모유에서 이 약 또는 그 대사물의 존재 또는 이 약이 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응 가능성이 있으므로, 여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2주 동안은 모유수유를 하지 않도록 권고한다.
3) 가임여성 및 남성
■ 임신 검사
이 약을 시작하기 전 가임여성의 임신 상태를 확인한다.
■ 피임
이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다.
여성
가임여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 적어도 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 가능성이 있으므로 환자와 비호르몬성 피임방법에 대해 상담한다.
■ 불임
남성
300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량을 투여한 수컷 랫드에서의 결과에 근거하여, 이 약의 사용은 남성의 생식능력에 영향을 미칠 수 있다.

6. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암 환자 중 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여받은 232명 중, 84명(36%)은 65세 이상, 16명(7%)은 75세 이상이었다.
이 약 300mg QD를 세툭시맙과 병용투여받은 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명 중, 62명(29%)이 65세~75세 미만이었으며, 20명(9%)이 75세 이상이었다.
노인 환자와 젊은 환자 간에 이 약과 세툭시맙 또는 세툭시맙 및 mFOLFOX6 병용요법의 안전성 또는 효과에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

8. 간 장애 환자에 대한 투여
경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90 mL/min) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(CLcr < 30 mL/min) 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

10. 과량투여
이 약은 혈장 단백에 86% 결합하므로, 이 약의 과량투여에 대한 치료로 혈액투석은 효과가 없을 가능성이 높다.

11. 전문가를 위한 정보

1)임상약리

①작용 기전

이 약은 BRAF V600E 및 야생형 BRAF와 CRAF를 표적으로 하는 키나아제 억제제로, 생체 외 무세포 분석에서 IC50 값은 각각 0.35, 0.47 및 0.3nM이다. BRAF V600E와 같은 BRAF 유전자 돌연변이는 종양 세포 성장을 자극할 수 있는 BRAF 키나아제의 본질적 활성화를 야기할 수 있다. 이 약은 또한 생체 외에서 JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 및 STK36을 포함한 다른 키나아제에도 결합하여 임상적으로 도달 가능한 농도(≤0.9㎛M)에서 이들 키나아제에 대한 리간드 결합을 감소시킬 수 있었다.

이 약은 BRAF V600 E, D 및 K 돌연변이 발현 종양 세포주의 생체 외 성장을 억제했다. BRAF V600E 발현 종양 세포를 이식한 마우스에서 이 약은 RAF/MEK/ERK 경로 억제와 관련된 종양 퇴행을 유도했다.

BRAF 돌연변이 CRC 상황에서 EGFR 매개 MAPK 경로 활성화 유도가 BRAF 억제제에 대한 내성 기전인 것으로 확인되었다. 비임상 모델에서 BRAF 억제제와 EGFR을 표적으로 하는 약제의 병용으로 이러한 내성 기전을 극복할 수 있는 것으로 나타났다.

돌연변이 BRAF V600E가 있는 직결장암 마우스 모델에서 이 약과 세툭시맙의 병용은 각 약물의 단독투여보다 높은 항종양 효과를 보였다.

②약력학

■ 심장 전기 생리학

이 약의 QT 연장 가능성을 평가하기 위한 단독 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 비니메티닙과 병용하여 이 약의 권장용량을 투여받은 성인 흑색종 환자 대상 시험의 QTc 중심경향분석에 근거할 때, 베이스라인 대비 최고 평균(90% CI) QTcF 변화(Δ QTcF)는 18(14~22)ms였다.

③약동학

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 BRAF V600E 또는 V600K 돌연변이가 있는 진행성 및 절제 불가능하거나 전이성인 피부 흑색종 및 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC를 포함한 고형암 환자를 대상으로 시험되었다. 단회투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~700mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.3배)에서 용량 비례적이었다. 1일 1회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~800mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.7배)에서 용량 비례 미만이었다. 항정 상태는 15일 내에 도달되었으며, 노출은 제1일 대비 50% 낮았다. AUC의 시험대상자 간 편차(CV%)는 12%~69% 범위였다.

■ 흡수

이 약의 Tmax 중간값은 2시간이다. 용량의 최소 86%가 흡수된다.

음식의 영향

고지방, 고칼로리 식사(대략 단백질 150 칼로리, 탄수화물 350 칼로리, 지방 500 칼로리로 구성)와 함께 이 약 100mg(최대 권장용량 300mg의 0.3배)의 단회투여 후, 평균 최대 이 약 농도(Cmax)가 36% 감소했으며 AUC에 대한 영향은 없었다.

■ 분포

겉보기 분포용적의 기하평균(CV%)은 164L(70%)이다. 생체 외에서 이 약의 단백결합률은 86%이다. 혈액-혈장 농도 비는 0.58이다.

■ 제거

이 약의 평균(CV%) 말단 반감기( )는 3.5시간(17%)이며, 겉보기 청소율은 제1일에 14L/h(54%)이고 450mg 용량에서의 항정상태에서 32L/h(59%)로 증가한다.

■ 대사

이 약은 주로 CYP3A4(83%)에 의해 대사되며, CYP2C19(16%) 및 CYP2D6(1%)에 의해서도 더 적은 정도로 대사된다.

■ 배설

이 약 100mg의 단회 방사성표지 투여 후, 투여된 용량의 47%(미변화 5%)가 대변에서 회수되었으며 47%(미변화 2%)가 소변에서 회수되었다.

■ 특정 인구집단

연령(19~94세), 성별, 체중(34~168kg), 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 및 경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90mL/min)에 기초하여 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약 약동학에 대한 인종이나 민족, 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh Class B 또는 C), 중증 신장애(CLcr < 30mL/min)의 영향은 시험되지 않았다.

■ 약물 상호작용 시험

임상시험

• CYP3A 억제제

포사코나졸(강력한 CYP3A4 억제제) 또는 딜티아젬(중등도 CYP3A4 억제제)의 병용투여는 이 약 50mg(최대 권장용량 300mg의 0.2배) 단회투여 후 이 약의 AUC를 각각 3배 및 2배 증가시켰으며 Cmax를 각각 68% 및 45% 증가시켰다

• 강력한 CYP3A4 유도제

이 약 노출에 대한 CYP3A4 강력한 유도제의 영향은 시험되지 않았다. [약물 상호작용4.1) 이 약에 대한 다른 약의 영향 참고]

• 중등도 CYP3A4 유도제

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg 1일 2회를 중등도 CYP3A4 유도제인 모다피닐과 반복 투여 시 이 약의 단독투여에 비해 항정상태 AUC는 24%, Cmax는 20% 감소하였다.

• 이 약이 CYP3A4 기질에 미치는 영향

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg을 1일 2회를 민감성 CYP3A4 기질인 미다졸람 2mg 단회 투여와 함께 반복 투여 시, 미다졸람 2mg 단독투여에 비해 AUC는 82%, Cmax는 74% 감소하였다.

• 이 약이 다른 CYP 기질에 미치는 영향

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg을 1일 2회의 반복 투여가 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6 기질의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 효과는 없었다.

• 프로톤 펌프 억제제

라베프라졸과 병용투여했을 때 이 약 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

• 세툭시맙

이 약의 권장용량 300mg과 세툭시맙을 병용투여했을 때 이 약 또는 세툭시맙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

• 옥살리플라틴

이 약의 권장용량 300mg과 mFOLFOX6을 병용투여했을 때 이 약 또는 옥살리플라틴의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

• 수송체 시스템

로수바스타틴(OPTP1B1, OATP1B3 및 BCRP에 민감한 기질)의 단회투여와 함께 이 약 450mg 1일 1회 반복 투여는 로수바스타틴 Cmax를 2.7배, AUC를 1.6배 증가시켰다.

시험관 내(in vitro) 시험

• CYP/UGT 효소

이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6 및 CYP3A의 가역적 억제제이며, CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장

농도에서 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도제이다.
• 수송체 시스템
이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-당단백(P-gp)의 기질이지만, 유방암 내성 단백질(BCRP), 다제내성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP1B1, OATP1B3) 또는 유기 양이온 수송체(OCT1)의 기질은 아니다.
이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-gp, BCRP, OCT2, 유기 음이온 수송체(OAT1, OAT3), OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제이지만, OCT1 또는 MRP2의 억제제는 아니다.

2)비임상 시험
①발암성, 돌연변이원성, 생식능력 장애
이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 세균 복귀돌연변이, 포유류 세포 염색체 이상 또는 랫드 골수 소핵을 평가하는 시험에서 유전독성이 없는 것으로 평가되었다.
동물을 대상으로 이 약의 단독 생식능력 시험은 수행되지 않았다. 랫드 대상의 일반 독성시험에서 고환 및 부고환 무게 감소, 고환의 세관 퇴화, 부고환의 정자부족이 AUC에 기초한 300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량에서 관찰되었다. 비인간 영장류 독성시험의 어느 성별에서도 생식기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
②동물 독성 및/또는 약리
4주 및 13주 시험 모두에서 이 약 용량 20mg/kg/day(AUC 기준 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 22배) 이상을 투여한 랫드의 위에서 과형성 및 과다각화증의 이상 조직병리 소견이 발생했다.

3)임상시험
① 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 요법인 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암
이 약은 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용하여 무작위배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험(BREAKWATER CRC; NCT04607421)에서 평가되었다.
등록 대상 환자는 Qiagen therascreen BRAF V600E RGQ PCR 키트를 사용하여 확인된 BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암(CRC) 환자였다.
주요 등록 기준에는 전이성 질환에 대해 이전에 전신치료를 받은 적이 없을 것, 선택적 BRAF 억제제 또는 EGFR 억제제를 사용한 이력이 없을 것, 환자가 면역관문억제제 치료에 부적합한 경우를 제외하고는 종양이 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)이 아닐 것, 종양이 RAS 변이 음성이거나 RAS 변이 상태가 확인되지 않았으며, 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행능력 점수가 0~1일 것 등이 포함되었다.
무작위배정은 ECOG 수행능력 점수(0 대 1)와 지역(미국/캐나다, 유럽, 기타 국가)에 따라 계층화되었다.
환자들은 초기에는 아래 세 가지 치료군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 이후 이 약과 세툭시맙 병용군(158명)의 등록 종료 이후에는 1:1로 무작위 배정되었다.
• 이 약 300mg을 1일 1회 경구 투여 및 세툭시맙 500mg/m² 를 2주 간격 정맥 투여 (이 약과 세툭시맙 병용군)
• 이 약 300mg을 1일 1회 경구 투여 및 세툭시맙 500mg/m² 정맥 투여 및 mFOLFOX6를 2주 간격으로 병용 투여 (이 약 + 세툭시맙 + mFOLFOX6 병용군)
• mFOLFOX6(2주 간격), 또는 FOLFOXIRI(2주 간격), 또는 CAPOX(3주 간격)를 각각 베바시주맙과 병용 또는 단독 투여 (제품설명서에 따라 투여)
mFOLFOX6는 옥살리플라틴 85mg/m² , 류코보린 400mg/m² , 플루오로우라실(5-FU) 400 mg/m² 의 볼루스 정맥 주입 후 플루오로우라실 2400 mg/m² 를 46~48시간에 걸쳐 연속 정맥 주입하는 요법으

로 구성되었다.
CAPOX는 옥살리플라틴 130mg/m² 정맥 주입과 카페시타빈 1000mg/m² 경구제를 1일 2회, 1~14일 동안 투여하는 요법으로 구성되었다.
FOLFOXIRI는 이리노테칸 165mg/m², 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², 그리고 플루오로우라실 2400 또는 3200mg/m² (지역 표준 치료 지침에 따라)를 46~48시간에 걸쳐 지속 정맥 주입하는 요법으로 구성되었다.
치료는 질병 진행, 허용 불가능한 독성, 동의 철회, 추적 불가, 또는 사망 시까지 지속되었다. 승인된 치료요법(본 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.
주요 평가변수는 BICR에 의해 평가된 PFS와 ORR이었다. 추가 유효성 평가변수에는 BICR에 의해 평가된 반응지속기간(DoR)과 OS가 포함되었다. OS와 PFS는 무작위 배정된 전체 환자에서 평가되었으며, ORR과 DoR은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 환자 하위군에서 평가되었다.
총 236명의 환자가 이 약+세툭시맙+mFOLFOX6 투여군에, 243명의 환자가 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 환자의 중앙 연령값은 61세였고, 50%가 여성, 60%가 백인, 37%가 아시아인, 0.4%가 다인종, 0.2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 2.5%는 인종이 보고되지 않았다. 인종・민족별로는 12%가 히스패닉 또는 라틴계, 81%가 비히스패닉 또는 라틴계, 7%는 보고되지 않았다. 또한, 54%의 환자가 기저 ECOG 수행능력 점수 0을 보였다.
이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 경우, 활성 대조군 대비 PFS, ORR 및 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 유효성 결과는 표 5 및 그림 1, 그림 2에 요약되어 있다.
표 5. BREAKWATER 시험의 유효성 결과

유효성 평가 변수	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 N=236	mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ± 베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙 N=243
무진행 생존 (BICR 기초)		
사례 수(%)	122 (51.7)	132 (54.3)
질병 진행	105 (45)	109(45)
사망	17 (7)	23 (10)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
HR (95% CI)[a,b]	0.53 (0.41, 0.68)	
P-값[b,c]	<0.0001	
객관적 반응률 (BICR 기초)[d]		
ORR (95% CI)	61% (52%, 70%)	40% (31%, 49%)
CR	2.7%	1.8%
PR	58%	38%
P-값[b,e]	0.0008	
반응 지속시간 (BICR 기초)[d]		
DoR 중간값, 개월 (95% CI)	13.9 (8.5, NE)	11.1 (6.7, 12.7)
% DoR ≥6 개월	69%	34%
% DoR ≥12 개월	22%	11%
전체 생존[f]		
사례 수(%)	94 (39.8%)	148 (60.9%)
OS 중간값, 개월(95% CI)	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.49 (0.38, 0.63)	

P-값[b,g]	<0.0001

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응지속시간); N = 환자 수; NE = 추정 불가; ORR = Objective response rate(객관적 반응률); PR = Partial response (부분 반응); HR = Hazard ratio (위험비); OS = Overall survival (전체생존기간); PFS = Progression-free survival (무진행생존기간)

[a.] 계층화된 Cox 비례위험 모형에 근거한 위험비.

[b.] 무작위 배정 시 ECOG 수행능력 점수와 지리적 지역에 따라 계층화함.

[c.] 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.023에서 검정함.

[d.] ORR 하위군은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 피험자를 포함함.

[e.] 코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test); 단측 유의수준(alpha) 0.001에서 검정함.

[f.] 최종 분석에 필요한 전체 사건의 81.5%에서 수행된 중간 OS 분석.

[g.] 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.012에서 검정함.

그림 1. BREAKWATER 시험에서 무진행 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선

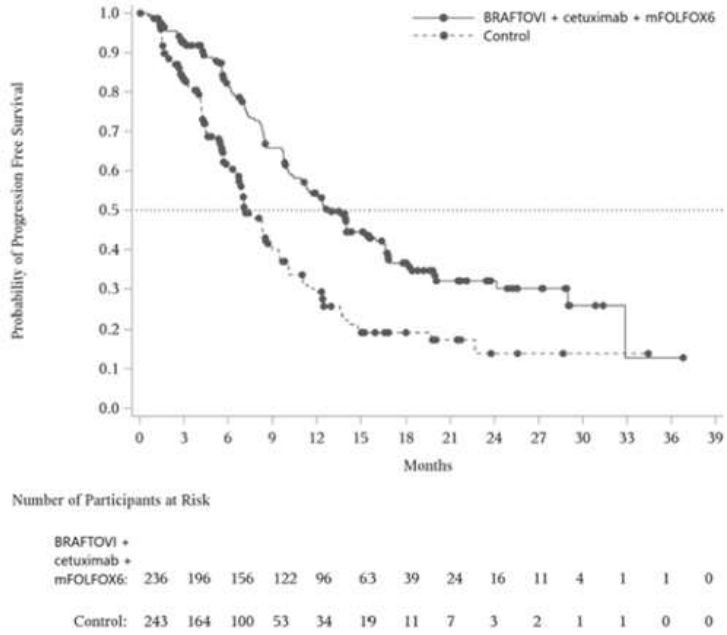
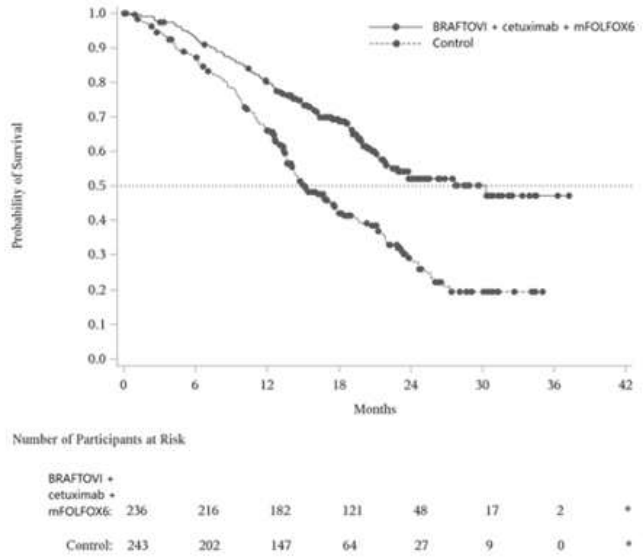


그림 2. BREAKWATER 시험에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



② BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

이 약은 세툭시맙과 병용요법으로 무작위 배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험(BEACON CRC; NCT02928224)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암(CRC)이 있고 1가지 또는 2가지 이전 요법 후 질병이 진행된 환자를 대상으로 평가되었다. 기타 주요 적합성 기준에는 RAF, MEK 또는 EGFR 억제제를 이전에 투여받지 않았고, 종양 RAS 상태와 관련하여 현지 표시기재 내용에 따라 세툭시맙 투여에 적합하고, ECOG 수행 상태(PS) 0~1인 것이 포함되었다. 무작위 배정은 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행 상태(0 vs 1), 이전의 이리노테칸 사용(예 vs아니요), 사용한 세툭시맙 제품(미국 허가 vs EU 승인)으로 층화되었다.

환자들은 다음 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 세툭시맙의 병용
- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 비니메티닙 및 세툭시맙의 병용
- 이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 (대조군)

모든 환자에서 세툭시맙의 용량은 초회 용량으로 400mg/m^2 정맥 투여 후 250mg/m^2 주 1회 투여였다.

대조군 환자에게는 세툭시맙과 함께 각 28일 주기의 제1일과 15일에 이리노테칸 180mg/m^2 정맥 투여 또는 FOLFIRI 정맥 투여(제1일과 15일 이리노테칸 180mg/m^2 , 제1일과 15일에 폴린산 400mg/m^2, 이후 제1일과 15일에 플루오로우라실 400mg/m^2 정맥내 일시 투여 후 2일에 걸쳐 플루오로우라실 2,400mg/m^2/day 연속 주입)가 이루어졌다.

투여는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되었다. 허가된 요법(이 약과 세툭시맙 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.

주요 유효성 결과 척도는 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 결과 척도에는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)로 평가된 무진행 생존(PFS), 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DoR)이 포함되었다. 모든 무작위 배정 환자에서 OS와 PFS가 평가되었다. ORR과 DoR은 이 시험에서 이 약/세툭시맙 군(n=113)과 대조군(n=107)의 무작위 배정 부분에 포함된 첫 220명 환자의 부분집합에 대해 평가되었다.

총 220명의 환자가 이 약/세툭시맙 군에, 221명이 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 441명에서, 연령 중간값은 61세였고, 53%가 여성이었으며, 80%가 백인, 그리고 15%가 아시아인이었다. 50%에서 베이스라인 ECOG 수행 상태가 0이었고, 66%가 1가지의 이전 요법을 투여받았으며, 34%는 두 가지의 이전 요법을 투여받았다. 93%가 이전에 옥살리플라틴을 투여받았고 52%는 이전에 이리노테칸을 투여받았다.

이 약과 세툭시맙의 병용요법에서 활성 대조약 대비 OS, ORR 및 PFS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 6과 그림 3에 요약되었다.

표 6. BEACON CRC의 유효성 결과

	이 약과 세툭시맙 N = 220	이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 N = 221
전체 생존		
사례 수(%)	93 (42)	114 (52)
OS 중간값, 개월(95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
P-값[a,c]	0.0003	
전체 반응률(BICR에 기초)		
ORR (95% CI)[d]	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
P-값[a,e]	<0.0001	
DoR 중간값, 개월(95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6 NR)
무진행 생존(BICR에 기초)		
사례 수(%)	133 (60)	128 (58)
질병 진행	110 (50)	101(46)
사망	23 (10)	27 (12)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
P-값[a,f]	<0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응 지속 기간); HR = Hazard ratio(위험비); NR = Not reached(도달되지 않음); ORR = Overall response rate(전체 반응률); OS = Overall survival(전체 생존); PFS = Progression-free survival(무진행 생존); PR = Partial response(부분 반응).

[a]무작위 배정 시 ECOG PS, 세툭시맙 출처(US 허가 vs EU 승인) 및 이전의 이리노테칸 사용에 따라 층화한다.

[b]층화 Cox 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazard model)

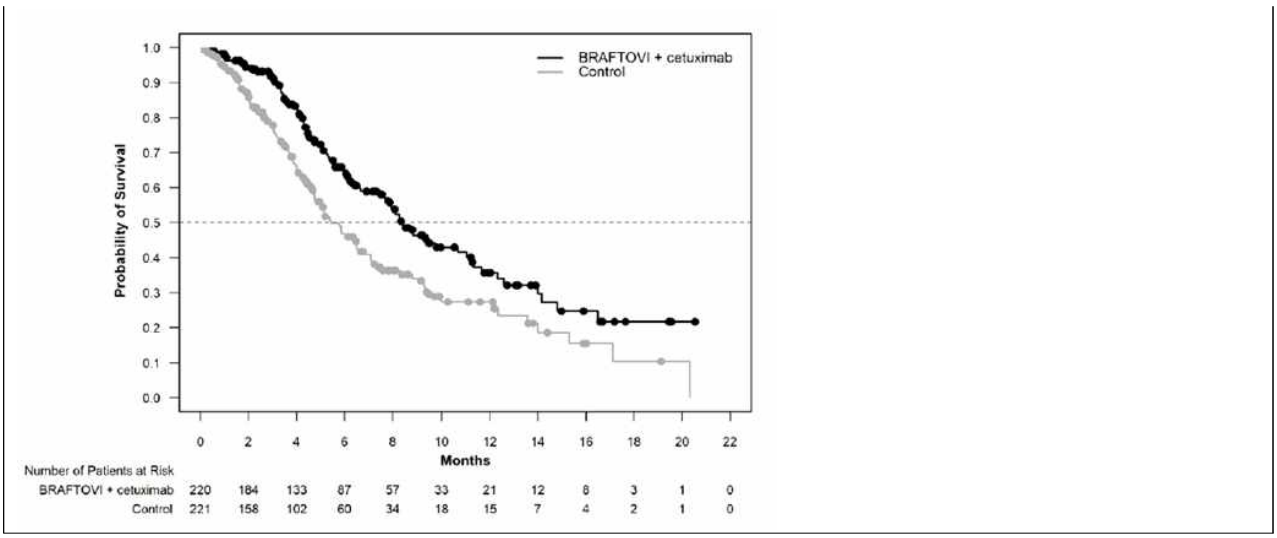
[c]층화된 로그 랭크 검정(stratified log-rank test). 알파 수준 0.0084에서 검정한다.

[d]이 약/세툭시맙 군(n=113) 및 대조군(n=107)

[e]코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test). 알파 수준 0.05에서 검정한다.

[f]층화된 로그 랭크 검정. 알파 수준 0.0234에서 검정한다.

그림 3. BEACON CRC에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025. 7. 9.	-
보완요청일자	2025. 9. 9.	2025. 9. 9.
보완접수일자	2025. 12. 16.	2025. 12. 16.
최종처리일자	2026. 1. 9.	-

[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(식품의약품안전처고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 / 구분	자 료 번 호																					
	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)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	해당없음	해당없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
제출여부	○	해당없음	해당없음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 :

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 기허가 의약품인 '비라토비캡슐75밀리그램(엔코라페닙)'의 새로운 효능·효과(BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 환자의 치료로서 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용요법)를 추가하기 위한 변경허가 신청 건임.
- 신청 효능효과에 대하여 국내 희귀의약품 지정되었음.

- 신청 효능효과에 대한 안전성·유효성을 입증하는 핵심 임상시험자료로서 전이성 BRAF V600E 변이가 있는 직결장암 환자에서 1차 요법으로서 화학요법과 병용 또는 병용하지 않은 엔코라페닙과 세툭시맙의 병용요법에 대하여 표준요법과 비교하는 공개, 다기관, 무작위배정 3상 임상시험(BREAKWATER)을 제출하였음.
  해당 시험은 BRAF V600E 돌연변이 mCRC 환자 중 1가지 이하의 이전 전신 요법을 받은 환자를 대상으로 FOLFIRI 또는 mFOLFOX6와 병용한 엔코라페닙과 세툭시맙(EC, encorafenib+cetuximab) 병용요법의 안전성, 내약성 및 약동학(PK)을 평가하는 SLI (Safety Lead-in)과, SLI 결과에 따라 이전 치료 경험이 없는 BRAF V600E 변이 mCRC 환자에서 EC+mFOLFOX6 요법과 표준치료군에 대하여 PFS 및 ORR에 대하여 비교(독립 중앙 검토, BICR)하는 본 시험의 두 단계로 구성되었음.
  - 본 시험 결과, BRAF V600E 변이가 있는 mCRC 환자에서 엔코라페닙과 세툭시맙, mFOLFOX6 병용은 활성 대조(표준 치료군; 베바시주맙±mFOLFOX6, 베바시주맙±FOLFIRI, 베바시주맙±CAPOX) 대비 1차 유효성 평가 변수인 ORR, PFS에 대해 통계적 유의성을 입증하였음.

유효성 평가 변수	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 n=236	mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ± 베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙 n=243
무진행 생존(BICR 기초)		
사례 수(%)	122 (51.7)	132 (54.3)
질병 진행	105 (45)	109(45)
사망	17 (7)	23 (10)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
HR (95% CI)	0.53 (0.41, 0.68)	
P-값	<0.0001	
객관적 반응률*(BICR 기초)		
ORR (95% CI)	61% (52%, 70%)	40% (31%, 49%)
CR	2.7%	1.8%
PR	58%	38%
P-값	0.0008	
전체 생존		
사례 수(%)	94 (39.8%)	148 (60.9%)
OS 중간값, 개월(95% CI)	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
HR (95% CI)	0.49 (0.38, 0.63)	
P-값	<0.0001	

* ORR 하위군은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 환자를 포함함

- 안전성과 관련하여, BRAF V600E 변이를 가진 mCRC 환자에서 EC + mFOLFOX6 군과 대조군의 안전성 프로파일이 개별 성분들의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였고 내약성이 확인되었으며 새로운 안전성 신호는 관찰되지 않았음.

- 상기 안전성 및 유효성 검토 결과를 종합할 때, BRAF V600E 변이가 있는 mCRC 환자의 치료로서 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용 요법에서 유효성 및 안전성이 확인된 바, 신청 사항은 인정가능함.

[약어 및 정의]

- 5-FU: 5-fluorouracil
- ADR: adverse drug reaction
- AE: adverse event
- AESI: adverse event of special interest
- BICR: blinded independent central review
- BOR: best overall response
- BRAF: serine/threonine-protein kinase B-Raf
- CAPOX: capecitabine/oxaliplatin
- CRC: colorectal cancer
- DCO: data cut-off
- DOR: duration of response
- FAS: Full Analysis Set
- FOLFIRI: 5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/irinotecan
- FOLFOX: 5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/oxaliplain
- FOLFOXIRI: 5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/oxaliplatin/irinotecan
- mFOLFOX6: modified FOLFOX-6
- PCD: primary completion date

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 제품명: 비라토비캡슐75밀리그램(엔코라페닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421, 항악성종양제
- 약리작용 기전: RAF/MEK/ERK 경로를 억제하는 매우 선택적인 ATP 경쟁적 소분자 RAF 키나제 억제제
- 신청 효능효과에 대하여 국내 희귀의약품 지정되었음.

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었으며, 미국 허가 당시 제출된 자료와 동일함을 증명하는 자료제출 증명서 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료: 총 1편(3상 1편, 핵심임상시험) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(공개, 다기관, 3군, 무작위배정, 제3상 시험(DCO: 25.01.06.)

[BREAKWATER] An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First-Line Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy Versus Standard of Care Therapy With a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic BRAF V600E-Mutant Colorectal Cancer

환자수	투여 용량 및 일정	평가 항목	결과
FAS n=479 - EC + mFOLFOX6 Arm, n=236 - Control Arm, n=243	• EC (Arm A): - encorafenib 300 mg PO QD + cetuximab 500 mg/m2 IV Q2W • EC + mFOLFOX6 (Arm B): - encorafenib 300 mg PO QD + cetuximab 500 mg/m2 IV Q2W + mFOLFOX6 IV Q2W • Control (Arm C): - mFOLFOX6 ± bevacizumab(Q2W) 또는 FOLFOXIRI ± bevacizumab(Q2W) 또는 CAPOX ± bevacizumab(Q3W)	<1차> PFS, ORR <2차> OS 등	**<유효성>** **EC n=158** / **EC+mFOLFOX6 n=236** / **대조군 n=243** **PFS** 사건 발생 환자 수 (%): 102 (64.6) / 122 (51.7) / 132 (54.3) 중앙값, 개월 (95% CI): 6.8 (5.7, 8.3) / 12.8 (11.2, 15.9) / 7.1 (6.8, 8.5) 위험비 (95%CI): - / 0.53 (0.41, 0.68) p-값: <0.0001 **ORR**: 45.6% / 65.7% / 37.4 완전 반응: 1.9% / 4.7% / 3.3% 부분 반응: 43.7% / 61.0% / 34.2% **전체 생존** 사건 발생 환자 수 (%): 92(58.2) / 94(39.8) / 148(60.9) 중앙값, 개월 (95% CI): 19.5 (17.6, 22.5) / 30.3 (21.7, NE) / 15.1 (13.7, 17.7) 위험비 (95%CI): - / 0.49 (0.375, 0.632) p-값: <0.0001 **<안전성>** · 모든 원인과 치료 관련 부작용, Grade 5 AE 발생 빈도는 EC+mFOLFOX6 군과 대조군 간 대체로 유사하였음. SAE, 모든 원인 및 치료 관련 3/4등급 부작용과 부작용으로 인한 용량 감량, 중단 빈도는 대조군보다 높았음.

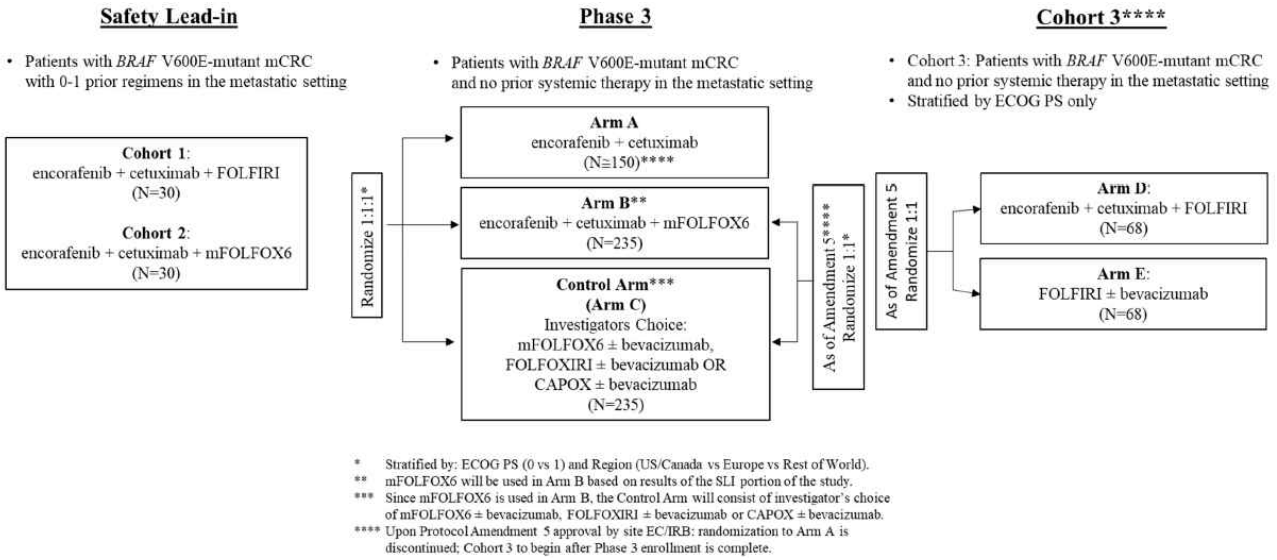
(SLI 단계 (DCO: 23.12.22.))

Prior to Phase 3, a 2-cohort SLI was conducted of EC in combination with either FOLFIRI or mFOLFOX6 in participants with BRAF V600E-mutant mCRC who had ≤1 prior systemic regimen(s) for metastatic disease.

환자수	투여 용량 및 일정	평가 항목	결과
FAS n=57 - EC + mFOLFOX6 Cohort, n=27 - EC + FOLFIRI Cohort, n=30	• EC + mFOLFOX6 (Cohort 2): encorafenib 300 mg PO QD + cetuximab 500 mg/m2 IV Q2W + mFOLFOX6 IV Q2W • EC + FOLFIRI (Cohort 1): encorafenib 300 mg PO QD + cetuximab 500 mg/m2 IV Q2W + FOLFIRI IV Q2W	DLTs 발생률 등	**<안전성>** SLI 연구에서 EC + mFOLFOX6와 EC + FOLFIRI 두 병용요법 모두 내약성이 확인되었음. mFOLFOX6 코호트에서는 용량제한독성(DLT)이 관찰되지 않았으며, FOLFIRI 코호트에서는 1례의 DLT가 보고되었는데, 이는 7일 이상 지속된 Grade 4 호중구감소증이었음.

<핵심임상시험, [BREAKWATER]>

- 대상환자: BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암(mCRC) 환자
- 설계: 다기관, 무작위배정(1:1:1), 공개라벨



- 3상 임상 단계 이전에 안전성, 내약성 및 약동학 평가를 위한 safety lead in 단계로 2개의 코호트(SLI (Safety Lead-in), 요법별 최대 30명)가 진행됨. 이는 BRAF V600E 변이 mCRC 환자 중 1가지 이하의 이전 전신 요법을 받은 환자들을 대상으로, FOLFIRI 또는 mFOLFOX6과 병용한 EC의 안전성, 내약성 및 약동학(PK)을 평가함. SLI 결과를 바탕으로 3상 Arm B에 활용할 항암화학요법 조합을 결정하였고, SLI 데이터 검토 결과 Arm B는 EC+mFOLFOX6 병용으로 구성되었음.
- 시험 초기에는 환자들이 A군, B군, C군에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었으나, 임상시험 계획서 변경 5 승인에 따라 A군(EC+cetuximab) 등록이 중단되었고, 환자들은 B군(EC + mFOLFOX6) 또는 C군(SOC 화학요법)에 1:1로 무작위 배정됨.
- 제3상 본시험은 EC+mFOLFOX6 군과 표준 치료군 간 무진행생존(PFS)과 객관적 반응률(ORR)을 독립 중앙 검토(BICR)로 통계적 유의성을 입증하기 위해 비교하였음.
- 코호트 3에서는 EC+FOLFIRI와 FOLFIRI±베바시주맙의 효과를 비교하는 2군 무작위 연구로, 3상 등록 완료 후 진행되었으며, 연구가 수행 중임.
- 총 620명 이상이 참여하며, 무작위 배정은 ECOG 수행상태와 지역을 기준으로 층화함. 치료는 질병 진행 또는 부작용, 동의 철회 시까지 진행되고, 이후에도 생존 및 추가 치료 상황을 추적함.

- 환자 분포: BREAKWATER 3상 연구는 전 세계 29개국 258개 기관에서 2021년 11월부터 2023년 12월까지 무작위 배정으로 진행되었음. 총 1,047명이 참여를 위해 선별되었고 이 중 637명이 무작위 배정되어 각 군의 치료를 시작하였음. EC 군(158명), EC + mFOLFOX6 군(236명), 대조군(243명)에서 실제로 최소 1회 치료를 받은 인원은 EC 군(153명), EC + mFOLFOX6 군(232명), 대조군(229명)임.

- 유효성 결과

① 1차 유효성 평가 결과

■ BICR에 의해 평가된 PFS

- PFS의 일차 분석은 미리 정해진 유의성 기준 0.023에서 단측 로그 순위 검정으로 254건의 사건을 토대로 수행되었음. EC + mFOLFOX6 군의 중앙 추적관찰 기간은 16.8개월, 대조군은 9.8개월이었음. 위험비(HR)는 0.53으로, 진행 또는 사망 위험이 47% 감소함을 의미하며, 통계적으로 유의하였음. mPFS는 EC + mFOLFOX6 군 12.8개월, 대조군 7.1개월이었음. 12개월 무진행 확률은 각각 54.3%와 29.3%였음.

■ BICR에 의해 평가된 ORR

- 주요 ORR 분석은 이전에 Phase 3 FAS의 ORR 부분집합(EC + mFOLFOX6 군 110명, 대조군 110명)을 대상으로 ORR PCD 시점에 수행되었으며, EC + mFOLFOX6 군이 대조군에 비해 BICR 기준으로 확인된 ORR은 각각 60.9%와 40.0%이었음. 교차비(odds ratio)는 2.443(p=0.0008)로 통계적으로 유의한 개선을 보였음. 완전 관해(CR)와 부분 관해(PR)는 EC + mFOLFOX6 군에서 각각 2.7%와 58.2%로, 대조군의 1.8% 및 38.2%보다 높았음(Phase 3 ORR PCD: 2023년 12월 22일).
- 모든 Phase 3 연구 참가자(EC + mFOLFOX6 군 236명, 대조군 243명)를 대상으로 PFS DCO 시점에서도 ORR 분석이 수행되었는데, 이 분석은 기술적 성격을 띠었으며 주요 ORR 분석 결과와 일관된 결과가 나타났음. EC + mFOLFOX6 군에서 BICR 기준 확인된 ORR은 65.7%(95% 신뢰구간: 59.4%~71.4%)로 대조군의 37.4%(95% 신뢰구간: 31.6%~43.7%)보다 높았음. 또한, EC + mFOLFOX6 군에서는 완전 관해(CR)와 부분 관해(PR)가 각각 11명(4.7%)과 144명(61.0%)에서 관찰되었고, 대조군에서는 CR 8명(3.3%), PR 83명(34.2%)에서 나타났음.

② 2차 유효성 평가 결과

■ 전체생존(OS)

- OS 분석은 3 상 완전분석세트(FAS)를 대상으로 사전에 정해진 유의수준 0.023(단측 층화 로그 순위 검정)에서 두 번째 중간 분석으로 수행되었음. 자료 마감일 시점에 총 242건의 사망 이벤트(전체 분석에 필요한 이벤트의 81.5% 정보 비율)가 발생하였으며, EC + mFOLFOX6 군에서는 94명(39.8%), 대조군에서는 148명(60.9%)의 참가자가 사망하였음.
- 전체 생존기간에 대한 중앙 추적관찰 기간은 EC + mFOLFOX6 군에서 21.8개월(95% 신뢰구간: 20.4~23.4개월), 대조군에서 22.2개월(95% 신뢰구간: 18.9~23.5개월)이었으며, 사망 위험비(HR)는 0.49(95% 신뢰구간: 0.375~0.632, p<0.0001)로 사망 위험이 51% 감소한 것으로 평가되었음.
- 중앙 전체 생존기간은 EC + mFOLFOX6 군에서 30.3개월(95% 신뢰구간: 21.7개월부터 미도달), 대조군에서 15.1개월(95% 신뢰구간: 13.7~17.7개월)이었음. 24개월 생존 확률은 EC + mFOLFOX6 군에서 52.0%(95% 신뢰구간: 43.9~59.4%), 대조군에서 29.0%(95% 신뢰구간: 22.1~36.3%)로 나타났음.
- 사전에 규정된 모든 하위군 전반에서 EC + mFOLFOX6의 OS 유익성은 일차 OS 분석에서 관찰된 바와 일치함.

■ BICR에 의해 평가된 DOR

- 반응을 보인 시험대상자에서 BICR에 따른 DOR 중앙값은 EC + mFOLFOX6 군에서 13.9개월 (95% CI: 10.9, 18.5), 대조군에서 10.8개월 (95% CI: 7.6, 13.4)이었으며, 각각 반응을 보인 시험대상자의 27.7% 및 17.6%가 이후 진행이나 사망 없이 여전히 진행 중이었음. 객관적 반응자 중 EC + mFOLFOX6 군의 71.0% 및 대조군의 41.8%가 6개월 이상 지속되는 객관적 반응을 보였으며, 34.8% 및 17.6%는 12개월 이상 지속되는 반응을 보임.

■ BICR에 의해 평가된 TTR

- 반응을 보인 시험대상자에서 BICR에 따른 TTR 중앙값은 EC + mFOLFOX6 군에서 7.0주 (범위: 5.1, 103.6), 대조군에서 7.3주 (범위: 5.4, 48.0)였으며, 둘 다 대략적으로 첫 요법 중 종양 스캔 시점에 해당하였음.

• 안전성 결과

BRAF V600E-돌연변이 mCRC 시험대상자에서 EC + mFOLFOX6 요법 투여는 내약성이 있었으며 안전성 프로파일은 일반적으로 개별 병용요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로파일과 일치하였음. 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않았음.

- 시험 요법 노출기간 중앙값은 EC + mFOLFOX6 군(N = 232)에서 49.8주(범위: 1.3 ~ 161.9주), 대조군(N=229)에서 25.9주(범위: 2.0 ~ 150.0주)였고 시험대상자의 28.4% 및 6.6%는 자료마감일에도 여전히 시험 요법을 받고 있었음.
- 가장 흔한 모든 원인 이상반응(AE)은 EC + mFOLFOX6 군에서 오심(53.9%), 빈혈(46.1%), 설사(41.8%), 식욕 감소(37.5%), 구토(36.2%), 호중구 감소(34.1%), 관절통(31.5%), 발진(30.2%)으로, 대조군에서는 설사(50.2%)와 오심(49.8%)이 가장 흔했음.

- Grade 3 또는 4의 중증 이상반응은 EC + mFOLFOX6 군에서 81.5%, 대조군에서 66.8% 발생했으며, EC + mFOLFOX6 군에서 더 자주 발생한 중증 이상반응은 주로 mFOLFOX6 요법과 관련된 골수억제(호중구 수 감소 19.0% vs 17.0%, 호중구감소증 15.1% vs 10.0%, 빈혈 15.1% vs 3.9%)와 신경병증(말초 신경병증 7.8% vs 3.5%, 말초 감각 신경병증 6.9% vs 3.5%)이었음. 이러한 이상반응은 치료 기간이 길어질수록 더 자주 나타나는 경향이 있었음.
- 중대한 이상반응(SAE)은 EC + mFOLFOX6 군에서 46.1%, 대조군에서는 38.9%에서 발생하였으며, EC + mFOLFOX6 군에서 가장 흔한 SAE는 장 폐쇄(4.7%), 발열(3.9%), 빈혈 및 질병 진행(각각 3.4%)이었고, 대조군에서는 발열성 호중구 감소증(3.9%)과 복통(3.1%)이었음.
- 연구 치료 후 28일 이내 사망은 EC + mFOLFOX6 군에서 4.7%, 대조군에서 4.4% 보고되었고, 대부분은 연구 대상 질병에 의한 사망이었음(각각 3.9%, 3.1%). EC + mFOLFOX6 군의 주요 Grade 5 이상반응은 질병 진행(2.6%)과 장 폐쇄(0.9%)였고, 대조군에서는 일반적인 신체 건강 악화(0.9%)가 가장 흔했음. 치료 관련 Grade 5 이상반응은 EC + mFOLFOX6 군에서 발생하지 않았으며, 대조군에서는 0.4%가 치료 관련 중증 패혈증으로 보고되었음.

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 민원에서 제출된 핵심임상시험 결과, 주요 유효성 평가변수에서 대조군 대비 EC + mFOLFOX6 군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었음.
  - PFS: EC + mFOLFOX6 군 12.8개월 vs 대조군 7.1개월, HR 0.53 (0.41, 0.68), p<0.0001
  - ORR: EC + mFOLFOX6 군 60.9% vs 대조군 40.0%, OR 2.443 (1.348, 4.380), p=0.0008
  - OS: EC + mFOLFOX6 군 30.3개월 vs 대조군에서 15.1개월, HR 0.49 (0.38, 0.63), p<0.0001

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- BRAF V600E 변이를 가진 mCRC 환자에서 EC + mFOLFOX6 군과 대조군의 안전성 프로파일이 개별 성분들의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였고 내약성이 확인되었으며 새로운 안전성 신호는 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 상기 안전성 및 유효성 검토 결과를 종합할 때, BRAF V600E 변이가 있는 mCRC 환자의 치료로서 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용 요법에서 유효성 및 안전성이 확인된 바, 신청 사항은 인정 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	2021.08.19.
제품명	비라토비캡슐75밀리그램 (엔코라페닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	2.0(2025.)
주성분 및 함량	이 약 1캡슐(499.5mg) 중, 엔코라페닙(별규) 75.0mg		
효능·효과	1. BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 환자의 치료로서 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용 요법 2. 이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 속발성 피부 신생물: 피부 편평세포암종 및 새로운 원발성 흑색종	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· QT 간격 연장 · RAS 돌연변이를 동반하는 비피부성 악성 종양 · 강하거나 중등도의 CYP450 3A4 억제제의 동반 사용으로 인한 과다 노출 · 중등도~중증 간장애 환자에서의 과다 노출	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
3. 부족정보		
· 중증 신기능 장애 환자에 대한 약물 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서

* 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)