의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2025. 9. 1.	접수번호	20250158663
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건(위해성관리계획)		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		칼퀀스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아칼라브루티닙말레산염수화물(수248-19-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 / 1정(414밀리그램) 중 아칼라브루티닙말레산염수화물 129밀리그램(아칼라브루티닙으로서 100밀리그램))		
기 허가 사항	허가일자	2023.12.28.		
	효능·효과	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		
	용법·용량	이 약의 투여는 항암 요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 투여방법 이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1정) 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), 오비누투주맙은 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 복용을 잊은 약은 건너뛰고, 계획된 다음 복용 시간에 해당 복용량을 투여한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다. 용량 조절 약물상호작용 강한 CYP3A4억제제/유도제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용'항 참조)		

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>이상반응
Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절방법이 표 1에 나와 있다. 투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈이 있는 Grade 3의 혈소판 감소증, 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*
<table>
<tr><td>이상반응의 발생</td><td>용량 조절
(시작 용량 = 100 mg 1일 2회 투여)</td></tr>
<tr><td>1차 및 2차</td><td>100mg을 1일 2회 재투여</td></tr>
<tr><td>3차</td><td>100 mg을 1일 1회 재투여</td></tr>
<tr><td>4차</td><td>투여 중단</td></tr>
<tr><td colspan="2">* NCI CTCAE(National Cancer Institue Common terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03)에 따라 분류된 이상반응</td></tr>
</table>
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
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.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3"></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) 권준엽 주무관, 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

만성림프구성 백혈병(CLL) 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 3. 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법 외투세포 림프종(MCL) 1. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법 2. 자가 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암 요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. <u>투여방법</u> 이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. <u>만성 림프구성 백혈병(CLL)</u> 만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1정) 투여이며, 단독요법 또는 병용요법으로 사용된다. 이 약과 병용하는 약제의 투여방법은 해당 약제의 허가사항을 참고한다. 병용요법에 대한 자세한 정보는 다음 및 '사용상의 주의사항 11. 전문가용 정보'를 참고한다. 이 약은 약 12시간 간격으로 투여해야 한다. <오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법> 이 약의 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용요법에서 이 약은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다. 오비누투주맙을 병용하는 경우, 이 약은 제1주기에 시작하고(각 주기는 28일), 오비누투주맙은 제2주기에 시작하여 총 6주기동안 투여한다. 같은 날 투여 시, 이 약을 오비누투주맙보다 먼저 투여한다.

<베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법>
이 약의 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용, 또는 베네토클락스와의 병용요법에서 이 약은 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 또는 총 14주기(각 주기는 28일) 동안 계속 투여해야 한다.

이 약은 제1주기 제1일에 투여를 시작하여 총 14주기 동안 투여한다. 베네토클락스는 제3주기 제1일에 투여를 시작하여 총 12주기 동안 투여하며, 20 mg에서 시작하여 주 1회 간격으로 50 mg, 100 mg, 200 mg, 최종적으로 400 mg까지 증량한다.

이 약을 베네토클락스 및 오비누투주맙과 병용하는 경우, 오비누투주맙은 제2주기 제1일에 100 mg을 투여하고, 이어서 900 mg을 제2주기 제1일 또는 제2일에 투여한다. 이후 제2주기 제8일과 제15일에는 각 1,000 mg을 투여하고, 제3주기부터 제7주기까지는 각 주기 제1일에 1,000 mg을 투여한다. 오비누투주맙은 총 6주기 동안 투여한다.

외투세포 림프종(MCL)

외투세포 림프종 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1정) 투여이며, 단독요법 또는 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법으로 사용된다. 이 약과 병용하는 약제의 투여방법은 해당 약제의 허가사항을 참조한다. 병용요법에 대한 자세한 정보는 다음 및 '사용상의 주의사항 11. 전문가용 정보'를 참조한다.

<이 약과 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법>

이 약은 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 제1주기(각 주기는 28일)의 제1일부터 투여한다. 벤다무스틴은 각 주기의 제1일과 제2일에 90mg/m^2 으로 총 6주기동안 투여한다. 리툭시맙은 각 주기의 제1일에 375mg/m^2으로 총 6주기동안 투여한다. 첫 6주기 후에 반응(부분 반응 또는 완전 반응)을 달성한 환자는 유지요법으로 리툭시맙을 375mg/m^2으로 제8주기부터 30주기까지 매2주기마다 제1일에 최대 12회 추가 투여할 수 있다.

투여 누락

환자가 3시간 이상 이 약의 복용을 잊은 경우 복용을 잊은 약은 건너뛰고, 계획된 다음 복용 시간에 해당 복용량을 투여한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.

용량 조절

약물상호작용

강한 CYP3A4억제제/유도제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항 참조)

이상반응
이 약 단독요법 및 이 약과 오비누투주맙과의 병용요법 시 Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절방법이 표 1에 나와 있다.

투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈이 있는 Grade 3의 혈소판 감소증, Grade 4의 혈소판 감소증 또는 7일 넘게 지속되는 Grade 4의 중성구 감소증이 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.

표 1. 이상반응에 대한 권장 용량 조절*

이상반응의 발생	**용량 조절** (시작 용량=100mg 1일 2회 투여)
1차 및 2차	100mg을 1일 2회 재투여
3차	100mg을 1일 1회 재투여
4차	투여 중단
* NCI CTCAE(National Cancer Institue Common terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03)에 따라 분류된 이상반응	

이 약과 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법 시 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절방법이 표 2에 나와 있다.

표 2. 이 약과 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법 시 이상반응에 대한 권장 용량 조절

이상반응[a]	**이 약의 용량 조절** (시작 용량 = 100 mg 1일 2회 투여)
중성구 감소증	Grade 4 중성구 감소증이 7일 넘게 지속되면 이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 1 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 및 2차 이상반응 발생 시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(3차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 4차 이상반응 발생 시 이 약 투여를 중단한다.
혈소판 감소증	유의미한 출혈이 동반된 Grade 3 또는 Grade 4 혈소판 감소증 발생 시 이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 1 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 및 2차 이상반응 발생 시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(3차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 4차 이상반응 발생 시 이 약 투여를 중단한다.
비혈액학적 이상반응[b]	Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응 발생 시 이 약 투여를 일시 중단한다. Grade 3 비혈액학적 이상반응: Grade 3 이상반응이 Grade 1 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 및 2차 이상반응 발생 시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(3차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 4차 이상반응 발생 시 이 약 투여 중단을 고려한다. Grade 4 비혈액학적 이상반응:

	Grade 4 이상반응이 Grade 1 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(1차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 2차 이상반응 발생 시 이 약 투여 중단을 고려한다.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0에 따라 분류된 이상반응

[b] 3등급 이상의 종양 용해 증후군(TLS)이 발생하는 경우 이 약 투여를 일시 중단한다. TLS가 24~48시간 이내에 해소되면 이 약을 100mg 1일 2회로 재투여한다. TLS가 48시간 이후에 해소되면 베네토클락스를 한 단계 감량하여 재투여한다.

이 약과 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법 시 이상반응에 대한 권장 용량 조절방법이 표 3에 나와있다.

표 3. 이 약과 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법 시 이상반응에 대한 권장 용량 조절*

이상반응	**벤다무스틴 용량조절†**	**이 약의 용량조절** (시작 용량 = 100 mg 1일 2회 투여)
중성구 감소증	Grade 3 또는 Grade 4 중성구 감소증: 벤다무스틴 투여 일시 중단 이상반응이 Grade 2 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 벤다무스틴을 70 mg/m2로 재투여할 수 있다. 추가 용량 감량이 필요한 경우 벤다무스틴 투여를 중단한다.	Grade 4 중성구 감소증이 7일 넘게 지속되면 이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 2 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 이상반응 발생 시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(2차 및 3차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 4차 이상반응 발생 시 이 약 투여를 중단한다.
혈소판 감소증	Grade 3 또는 Grade 4 혈소판 감소증: 벤다무스틴 투여 일시 중단 이상반응이 Grade 2 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 벤다무스틴을 70 mg/m2로 재투여할 수 있다. 추가 용량 감량이 필요한 경우 벤다무스틴 투여를 중단한다.	유의미한 출혈이 동반된 Grade 3 또는 Grade 4 혈소판 감소증 발생 시 이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 2 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 이상반응 발생시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(2차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 3차 이상반응 발생 시 이 약 투여 중단을 고려한다.
Grade 4‡ 또는 조절되지 않는	벤다무스틴 투여 일시 중단 이상반응이 Grade 2 이하 또는	이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 2 이하 또는

Grade 3의 기타 혈액학적 독성	기저 수준으로 조절(회복)되면, 벤다무스틴을 70 mg/m2로 재투여할 수 있다. 추가 용량 감량이 필요한 경우 벤다무스틴 투여를 중단한다.	기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 이상반응 발생 시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(2차 및 3차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 4차 이상반응 발생 시 이 약 투여를 중단한다.
Grade 3 이상의 비혈액학적 독성	벤다무스틴 투여 일시 중단 이상반응이 Grade 1 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 벤다무스틴을 70 mg/m2로 재투여할 수 있다. 추가 용량 감량이 필요한 경우 벤다무스틴 투여를 중단한다.	이 약 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 Grade 2 이하 또는 기저 수준으로 조절(회복)되면, 이 약을 시작 용량(1차 이상반응 발생시) 또는 투여 간격을 늘려서 100mg 1일 1회(2차 이상반응 발생 시)로 재투여할 수 있다. 3차 이상반응 발생 시 이 약 투여를 중단한다.

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따라 분류된 이상반응

†이 표에 나와 있지 않은 이상반응에 대해서는 벤다무스틴의 허가사항참조

‡Grade 4 림프구 감소증은 벤다무스틴과 리툭시맙 투여 시 예상되는 결과이다. 림프구 감소증으로 인한 용량 조절은 임상적으로 중요하다고 간주되는 경우에만 수행된다(예: 관련 감염의 재발).

이 약과 병용하는 약제의 이상반응 관리에 대한 추가 정보는 해당 약제의 허가사항을 참고한다.

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

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.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환 환자(투여경험이 없음)

2) 중등증 또는 중증 심장병 환자(투여경험이 없음)

2. 이상반응

1) 다음과 같은 주요한 이상반응이 관찰되었다('3. 일반적 주의' 참조).

(1) 출혈
(2) 감염
(3) 혈구 감소증
(4) 제2원발성 암
(5) 심방세동

2) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

(1) 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 1,478명의 혈액암 환자 통합 자료에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염, 두통, 설사, 멍, 근골격 통증, 관절통, 구역, 피로, 기침 및 발진이었다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 감염, 제2원발성암, 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 혈소판 감소증 및 빈혈이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 14.6%였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 5.9%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 B형 간염 재활성화, 패혈증 및 설사였다.

(2) 아칼라브루티닙과 오비누투주맙을 병용투여한 223명의 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염, 근골격 통증, 설사, 두통, 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 기침, 피로, 관절통, 구역, 어지러움 및 변비였다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 감염, 혈소판 감소증 및 빈혈이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 10.8% 였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 6.7%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증, 설사 및 구토였다.

(3) 아칼라브루티닙과 베네토클락스를 병용투여한 291명의 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염, 중성구 감소증, 두통, 멍, 설사 및 근골격 통증이었다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 중성구 감소증이었다.
- 이상반응으로 인한 투여 중단은 환자의 7.6%에서, 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 5.8%에서 보고되었다. 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 코로나-19 폐렴 및 코로나-19이었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증이었다.

(4) 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙을 병용투여한 284명의 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염, 중성구 감소증, 두통, 멍, 설사, 구역 및 근골격 통증이었다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 중성구 감소증 및 혈소판 감소증이었다.
- 이상반응으로 인한 투여 중단은 환자의 13.7%에서, 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 6.3%에서 보고되었다. 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 코로나-19 폐렴 및 코로나-19이었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증이었다.

(5) 아칼라브루티닙과 벤다무스틴 및 리툭시맙을 병용투여한 297명의 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 중성구 감소증, 구역, 발진, 설사, 근골격 통증, 두통,

피로, 구토, 변비, 빈혈 및 혈소판 감소증이었다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 중성구 감소증, 발진, 혈소판 감소증, 빈혈, 폐렴, 제2원발성암, 고혈압 및 비흑색종 피부암을 제외한 제2원발성암이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 42.8%였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 코로나-19, 코로나-19 폐렴, 중성구 감소증 및 폐렴이었다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 10.1%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증 및 구역이었다.

3) 이상반응 표 목록

혈액암에 대한 치료로 아칼라브루티닙을 단독 또는 병용으로 투여받은 환자의 임상 시험에서 보고된 약물이상반응은 다음과 같다. 통합 자료에서 아칼라브루티닙 단독 투여기간의 중앙값은 38.2개월이었다. 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법에서 아칼라브루티닙 투여기간의 중앙값은 12.9개월이었다. 아칼라브루티닙과 벤다무스틴 및 리툭시맙의 병용요법에서 아칼라브루티닙 투여기간의 중앙값은 28.6개월이었다.

약물이상반응을 MedDRA 기관계 분류에 따라 정리하였다. 각 기관계에서는 이상반응을 빈도별로 분류하여, 빈도가 높은 약물이상반응부터 MedDRA 용어로 기재하였다. 빈도는 CIOMS III에 따라 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100, <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100); 드물게 (≥1/10,000, <1/1000); 매우 드물게 발생 (<1/10,000); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 4. 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 혈액암 환자에서 보고된 약물이상반응*(n=1,478)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상*
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게(25.8%)	1.2%
	폐렴	매우 흔하게(15.8%)	8.7%
	부비동염	매우 흔하게(11.4%)	0.4%
	요로감염	흔하게(9.9%)	1.8%
	기관지염	흔하게(9.7%)	0.6%
	헤르페스 바이러스 감염	흔하게(9.1%)	0.9%
	비인두염	흔하게(8.3%)	0%
	아스페르길루스 감염	흔하지 않게(0.7%)	0.6%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.4%)	0.3%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(17.6%)	6.7%
	비흑색종 피부암†	흔하게(9.9%)	1.4%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔하게(9.7%)	5.5%
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증†	매우 흔하게(19.4%)	17.5%
	빈혈†	매우 흔하게(17.1%)	9.5%
	혈소판 감소증†	매우 흔하게(11.5%)	6.2%
	림프구증	흔하지 않게(0.5%)	0.3%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군±	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(36.5%)	1.2%
	어지러움	매우 흔하게(13.9%)	0.1%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔하게(7.4%)	2.3%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(30.9%)	0%
	타박상	매우 흔하게(20.7%)	0%
	점상출혈	흔하게(8.9%)	0%
	반상출혈	흔하게(5.7%)	0%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(16.3%)	3.2%
	위장관출혈	흔하지 않게(0.9%)	0.7%

	두개강내출혈	흔하지 않게(0.1%)	0.1%
	고혈압	매우 흔하게(11.9%)	4.9%
	비출혈	흔하게(8.0%)	0.3%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(36.7%)	2.6%
	구역	매우 흔하게(21.8%)	0.8%
	변비	매우 흔하게(15.2%)	0.1%
	복통†	매우 흔하게(14.5%)	1.2%
	구토	매우 흔하게(14.0%)	0.7%
피부 및 피하조직 장애	발진†	매우 흔하게(20.3%)	0.9%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증†	매우 흔하게(31.9%)	1.8%
	관절통	매우 흔하게(24.0%)	0.9%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(23.6%)	2.0%
	무력증	흔하게(7.0%)	0.9%
임상 검사¶	헤모글로빈 감소§	매우 흔하게 (47.4%)	10.8%
	절대 중성구 수 감소§	매우 흔하게 (43.9%)	24.0%
	혈소판 감소§	매우 흔하게 (36.9%)	9.5%

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.

† 다중 약물이상반응 용어 포함

± ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1건 관찰되었다.

§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률

¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

표 5. 아칼라브루티닙 병용요법을 투여받은 혈액암 환자에서 보고된 약물이상반응(n=1,095)

기관계 분류	약물이상반응	빈도							
		아칼라브루티닙+오비누투주맙 (n=223)		아칼라브루티닙+베네토클락스 (n=291)		아칼라브루티닙+베네토클락스+오비누투주맙 (n=284)		아칼라브루티닙+벤다무스틴+리툭시맙 (n=297)	
		모든 등급	3등급 이상*	모든 등급	3등급 이상*	모든 등급	3등급 이상*	모든 등급	3등급 이상*
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게(31.4%)	1.8%	흔하게 (8.2%)	0.3%	흔하게 (6.3%)	0%	매우 흔하게 (18.2%)	0.3%
	부비동염	매우 흔하게(15.2%)	0.4%	흔하게 (2.7%)	0%	흔하게 (2.5%)	0%	흔하게 (6.4%)	0%
	비인두염	매우 흔하게(13.5%)	0.4%	흔하게 (1.4%)	0%	흔하게 (1.1%)	0%	흔하게 (5.4%)	0%
	요로감염	매우 흔하게(13%)	0.9%	흔하게 (3.1%)	0%	흔하게 (6.0%)	0.4%	매우 흔하게 (11.1%)	1.7%
	폐렴	매우 흔하게(10.8%)	5.4%	흔하게 (3.8%)	1.4%	흔하게 (5.3%)	3.9%	매우 흔하게 (16.2%)	8.8%
	기관지염	흔하게 (9.9%)	0%	흔하게 (2.1%)	0%	흔하게 (2.5%)	0%	흔하게 (6.4%)	0.3%
	헤르페스 감염†	흔하게 (6.7%)	1.3%	흔하게 (4.8%)	0%	흔하게 (3.5%)	0.4%	매우 흔하게 (12.8%)	1.0%
	진행 다초점 백색질 뇌증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%	빈도 불명	0%	빈도 불명	0%	빈도 불명	0%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.9%)	0.1%	빈도 불명	0%	빈도 불명	0%	흔하게 (1.3%)	0.3%

	아스페르길루스 감염†	매우 드물게(0%)	0%	빈도 불명	0%	흔하지 않게 (0.4%)	0.4%	흔하지 않게 (0.3%)	0.3%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(13%)	4.0%	흔 하 게 (5.2%)	1.7%	흔 하 게 (4.2%)	1.8%	매우 흔하게(17.8%)	7.4%
	비흑색종 피부암†	흔 하 게 (7.6%)	0.4%	흔 하 게 (3.1%)	0%	흔 하 게 (1.8%)	0.4%	매우 흔하게(11.1%)	2.0%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔 하 게 (6.3%)	3.6%	흔 하 게 (2.7%)	1.7%	흔 하 게 (2.5%)	1.4%	흔 하 게 (9.8%)	5.4%
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증†	매우 흔하게(31.8%)	30%	매우 흔하게 (37.1%)	32.3%	매우 흔하게 (50.4%)	46.1%	매우 흔하게 (54.9%)	50.2%
	혈소판 감소증†	매우 흔하게(13.9%)	9%	흔 하 게 (5.8%)	2.1%	매우 흔하게 (12.3%)	9.2%	매우 흔하게 (22.9%)	9.8%
	빈혈†	매우 흔하게(11.7%)	5.8%	흔 하 게 (6.9%)	3.8%	흔 하 게 (4.6%)	2.1%	매우 흔하게 (24.2%)	9.4%
	림프구증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%	빈도 불명	0%	흔하지 않게 (0.7%)	0.4%	흔하지 않게 (0.7%)	0%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군	흔 하 게 (1.8%)	1.3%	흔하지 않게 (0.3%)	0.3%	흔하지 않게 (0.4%)	0.4%	흔 하 게 (1.3%)	1.3%
신 경 계 장애	두통	매우 흔하게(43%)	0.9%	매우 흔하게 (35.1%)	1.4%	매우 흔하게 (28.2%)	0.4%	매우 흔하게(30.3%)	1.3%
	어지러움	매우 흔하게(23.8%)	0%	흔 하 게 (5.5%)	0%	흔 하 게 (6.7%)	0%	매우 흔하게(14.5%)	0.7%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔 하 게 (3.1%)	0.9%	흔하지 않게 (0.7%)	0.3%	흔 하 게 (2.1%)	0.7%	흔 하 게 (6.7%)	4.0%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(38.6%)	0%	매우 흔하게 (20.6%)	0%	매우 흔하게 (21.8%)	0%	매우 흔하게 (14.1%)	0.3%
	타박상	매우 흔하게(27.4%)	0%	매우 흔하게 (14.1%)	0%	매우 흔하게 (16.2%)	0%	매우 흔하게 (11.1%)	0%
	점상출혈	매우 흔하게(11.2%)	0%	흔 하 게 (4.8%)	0%	흔 하 게 (5.3%)	0%	흔 하 게 (2.0%)	0%
	반상출혈	흔 하 게 (3.1%)	0%	흔 하 게 (2.7%)	0%	흔 하 게 (3.9%)	0%	흔 하 게 (3.0%)	0.3%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(17.5%)	1.3%	흔 하 게 (8.9%)	0.7%	흔 하 게 (8.5%)	1.1%	매우 흔하게 (15.5%)	1.0%
	위장관출혈	흔 하 게 (3.6%)	0.9%	흔하지 않게 (0.7%)	0.3%	빈도 불명	0%	흔하지 않게 (0.3%)	0%
	두개강내출혈	흔하지않게 (0.9%)	0%	빈도 불명	0%	빈도 불명	0%	빈도 불명	0%
	고혈압†	매우 흔하게(13.5%)	3.6%	흔 하 게 (4.1%)	2.7%	흔 하 게 (3.9%)	2.1%	매우 흔하게(12.5%)	5.7%
	비출혈	흔 하 게	0%	흔 하 게	0%	흔 하 게	0%	흔 하 게	0%

		(8.5%)		(1.7%)		(4.2%)		(2.7%)	
호흡계, 흉부 및 종격 이상	폐염증[±]							흔하게 (2.4%)	0.3%
위 장 관 장애	설사	매우 흔하게(43.9%)	4.5%	매우 흔하게 (32.6%)	1.7%	매우 흔하게 (36.3%)	1.4%	매우 흔하게 (37.4%)	3.0%
	구역	매우 흔하게(26.9%)	0%	매우 흔하게 (14.8%)	0%	매우 흔하게 (21.8%)	0.7%	매우 흔하게 (42.8%)	1.3%
	변비	매우 흔하게(20.2%)	0%	흔 하 게 (6.5%)	0.3%	흔 하 게 (8.1%)	0%	매우 흔하게 (24.6%)	1.0%
	구토	매우 흔하게(19.3%)	0.9%	흔 하 게 (5.5%)	0%	흔 하 게 (6.7%)	0%	매우 흔하게 (25.6%)	0.7%
	복통[†]	매우 흔하게(14.8%)	1.3%	흔 하 게 (7.9%)	1.0%	흔 하 게 (8.1%)	0.7%	매우 흔하게 (12.1%)	2.0%
피부 및 피하조직 장애	발진[†]	매우 흔하게(30.9%)	1.8%	매우 흔하게 (12.0%)	0.3%	매우 흔하게 (16.2%)	1.1%	매우 흔하게(39.1%)	9.8%
근 골 격 및 결합 조직 장애	근골격 통증[†]	매우 흔하게(44.8%)	2.2%	매우 흔하게 (24.1%)	0.7%	매우 흔하게 (21.8%)	1.1%	매우 흔하게(34.3%)	3.7%
	관절통	매우 흔하게(26.9%)	1.3%	매우 흔하게 (12.7%)	1.0%	매우 흔하게 (10.9%)	0.4%	매우 흔하게(17.5%)	0.7%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(30.5%)	1.8%	매우 흔하게 (14.8%)	0.3%	매우 흔하게 (14.4%)	0%	매우 흔하게(29.3%)	2.7%
	무력증	흔 하 게 (7.6%)	0.4%	흔 하 게 (4.1%)	0%	흔 하 게 (3.2%)	0%	매우 흔하게(10.4%)	1.0%
임상 검사[¶]	절대 중성구 수 감소[§]	매우 흔하게(57.4%)	35%	매우 흔하게 (78.0%)	38.1%	매우 흔하게 (81.7%)	53.5%	매우 흔하게(76.8%)	56.6%
	혈소판 감소[§]	매우 흔하게(46.2%)	10.8%	매우 흔하게 (42.6%)	5.2%	매우 흔하게 (54.9%)	13.7%	매우 흔하게(69.4%)	17.8%
	헤모글로빈 감소[§]	매우 흔하게(43.9%)	9%	매우 흔하게 (34.7%)	6.5%	매우 흔하게 (45.8%)	3.5%	매우 흔하게(79.5%)	10.8%
	알라닌 아미노전이효소 증가[‡]	-	-	-	-	-	-	흔 하 게 (9.1%)	4.4%
	아 스 파 르 트 산 아미노전이효소 증가[‡]	-	-	-	-	-	-	흔 하 게 (8.1%)	3.0%

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.

[†]다중 약물이상반응 용어 포함

[±] 치명적 결과가 발생한 사례 1건이 보고되었다.

§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견
‡ ECHO 시험의 아칼라브루티닙과 벤다무스틴 및 리툭시맙 투여군에서의 약물이상반응

3. 일반적 주의

1) 출혈

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 혈소판 감소증 유무와 관계없이, 중추신경계 및 위장관계 출혈을 포함하는 중대한 출혈 사건이 발생하였다.

출혈 사건의 기전은 잘 확립되어 있지 않다.

항혈전제를 투여한 환자들은 출혈 위험이 증가할 수 있다. 항혈전제 사용에 주의하며, 항혈전제를 반드시 병용해야 하는 경우에는 출혈 징후에 대한 추가 모니터링을 고려한다. 와파린이나 다른 비타민 K 저해제는 이 약과 병용하지 않는다.

수술 전후 3일 이상 이 약을 중단하는 것의 유익성/위해성을 고려한다.

2) 감염

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 치명적 사건을 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 이는 중성구 감소증이 없는 환자에서 현저하게 발생하였고(중성구감소성 감염은 단독요법의 경우 10.1%, 병용요법의 경우 26.8%의 환자에서 보고됨), B형 간염 바이러스, 헤르페스 조스터 바이러스의 재활성화, 아스페르길루스증, 진행 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) 등을 포함한다.

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

이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와 상담이 권장된다. 환자가 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담해야 하고, B형 간염 재활성화를 막기 위해 환자는 지역 의료기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.

신경학적, 인지적 또는 행동학적 증상이나 징후가 새롭게 나타나거나 악화되는 환자에 대해서는 PML의 가능성을 고려한다. PML이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중단하고 적절한 진단평가를 실시한다.

3) 혈구 감소증

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서3등급 이상의 혈구 감소증(호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 등 포함)이 발생하였으므로, 전체 혈구 수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 용량 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 제2 원발성 암

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 피부암 및 비피부암을 포함하는 2차 원발성 암이 발생하였다. 피부암이 가장 흔하게 보고되었다. 환자의 피부암 형태에 대해 모니터링하고 필요시 햇빛에 노출되지 않도록한다.

5) 심방 세동/심장 부정맥

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 심방세동/조동 및 중대한 심장 부정맥이 보고되었다. 심방 세동 및 심방 조동의 증상(두근거림, 어지러움, 실신, 흉통, 호흡곤란 등)

을 모니터링하고 심전도를 적절히 확보하고, 적절히 관리한다.
이 약 복용 중 심방세동이 발생한 환자에 대해서는 혈전색전증의 위험인자를 면밀히 조사하도록 하며, 고위험 환자에 대해서는 잘 조절된 항응고제 사용과 이 약을 대체할 수 있는 치료법을 고려한다.

6) 종양 용해 증후군
아칼라브루티닙 치료 시 종양 용해 증후군이 보고되었다. 종양 용해 증후군의 위험이 있다고 간주되는 환자(예: 베이스라인에서 거대 종양이 있는 경우)에 대하여 종양 용해 증후군의 위험가능성을 평가하고, 필요시 면밀히 모니터링해야 한다.

7) 간질성 폐질환/폐염증
아칼라브루티닙과 벤다무스틴 및 리툭시맙 병용요법을 투여받은 외투세포 림프종 환자에서 간질성 폐질환/폐염증이 보고되었다. 간질성 폐질환/폐염증을 시사하는 폐 증상(예: 기침, 호흡곤란 또는 저산소증 등)에 대해 환자를 모니터링하고, 필요시 간질성 폐질환/폐염증을 관리해야 한다.

8) 약물 유발 간 손상을 포함한 간독성
이 약을 포함한 BTK 억제제로 치료받은 환자에서 심각하고 생명을 위협하며 잠재적으로 치명적인 약물 유발 간 손상(DILI) 사례를 포함한 간독성이 보고되었다.
이 약 치료 시작 시점과 치료 전반에 걸쳐 빌리루빈과 트랜스아미나제를 평가해야 하며, 투여 후 간 검사에서 이상을 보인 환자의 경우 간 검사 이상과 간 독성의 임상 징후 및 증상을 더 자주 모니터링 해야 한다. 약물 유발 간 손상이 의심되는 경우 투여를 보류하고, 약물 유발 간 손상이 확인되면 이 약을 중단해야 한다.

4. 상호작용
아칼라브루티닙과 활성대사체는 CYP3A4에 의해 일차적으로 대사되고, P-gp과 BCRP의 기질이다.
1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물
(1) CYP3A/P-gp억제제
건강한 성인(N=17)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A/P-gp 억제제(이트라코나졸 200 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 3.7배 및 5.1배 증가되었다.
강한 CYP3A/P-gp 억제제(케토코나졸, 코니밥탄, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 리토나비르, 텔라프레비르, 포사코나졸, 보리코나졸 등)와의 병용 투여는 피한다. 강한 CYP3A/P-gp 억제제를 단기간 투여하여야 하는 경우에는 이 약을 일시 중단한다.
CYP3A 억제제와 병용투여하는 경우에는 이상반응에 대한 면밀한 모니터링을 실시한다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물
(1) CYP3A 유도제
건강한 성인(N=24)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 9일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 68% 및 77% 감소되었다.
강한 CYP3A 유도제(페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀 등) 및 아칼라브루티닙의 혈중 농도를 예상치 못하게 감소시킬 수 있는 세인트존스워트와의 병용투여는 피한다.
(2) 위산 감소제
아칼라브루티닙 100mg 정제를 프로톤 펌프 억제제(라베프라졸 20mg 1일 2회 3일간)와 함께 사용했

을 때 약동학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약은 위산 감소제(프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제, 제산제)와 병용투여할 수 있다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물
(1) CYP3A 기질
In vitro 자료에 따르면 아칼라브루티닙이 CYP3A4 억제제로 작용할 가능성을 배재할 수 없다. 아칼라브루티닙은 CYP3A4 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 치료역이 좁은 CYP3A4의 기질(사이클로스포린, 에르고타민, 피모자이드 등)과 병용투여할 때에는 주의한다.
(2) CYP1A2 기질
In vitro 자료에 따르면 이 약은 CYP1A2를 유도한다. 이 약과 병용투여시 CYP1A2 기질인 약물(테오필린, 카페인 등)의 노출이 감소할 수 있다.
(3) 아칼라브루티닙 및 활성대사체(ACP-5862)의 약물수송시스템에 대한 영향
이 약은 장 BCRP를 억제하여 병용 투여된 BCRP 기질(메토트렉세이트 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. 위장관에서의 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 메토트렉세이트와 같은 치료역이 좁은 경구 BCRP 기질은 이 약과 6시간 간격을 두고 투여한다.
활성대사체인 ACP-5862는 MATE1을 억제하여 병용 투여된 MATE1 기질(메트포르민 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. MATE1에 의해 소실되는 메트포르민과 같은 약물을 병용투여하는 경우에는 노출이 증가하여 내약성에 변화가 생기는지 여부를 모니터링한다.

표 6. CYP3A 억제제/유도제

	병용 투여 약물	이 약의 권장 사용
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제	병용투여를 피한다. 강한 CYP3A 저해제를 단기간(7일 이내) 사용하여야 하는 경우에는 이 약을 일시중단한다.
	중등도 CYP3A 억제제	중등도 CYP3A 저해제를 병용투여하는 경우에는 이상반응을 면밀히 모니터링한다.
	약한 CYP3A 억제제	용량조절은 필요하지 않다.
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제	병용을 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신
이 약은 임신 중 사용해서는 안되며, 가임 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 피임하도록 교육한다.
임부에서 이 약의 사용경험은 충분하지 않다.
동물실험 결과를 바탕으로 유추할 때, 임신 중 이 약을 복용하는 것은 태아에게 위해를 가할 수 있다. 랫드에서 난산이, 토끼에서 태아 성장 감소가 관찰되었다.

2) 수유부
이 약이 사람에서 유즙으로 이행되는지 여부는 확인되지 않았고, 이 약이 수유를 받는 영아 또는 유즙 생산에 미치는 영향에 관련된 자료는 없다.
랫드를 이용한 동물실험에서 아칼라브루티닙 및 활성 대사체가 랫드의 유즙에서 확인되었다.
젖먹이 아기에 대한 위해성을 배제할 수 없으므로, 수유부는 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2일간 수유를 중지한다.

3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
아칼라브루티닙을 단독 투여받은 혈액암 환자(1,478명) 중 42%는 65세 이상 75세 미만이었고, 20.6%는 75세 이상이었다. 아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용요법으로 투여받은CLL 환자(223명) 중 47%는 65세 이상 75세 미만이었고, 26%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙을 베네토클락스와 병용요법으로 투여받은 CLL 환자(291명) 중 28.9%는 65세 이상 75세 미만이었고, 4.5%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙을 베네토클락스 및 오비누투주맙과 병용요법으로 투여받은 CLL 환자(284명) 중 24%는 65세 이상 75세 미만이었고, 6.3%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙을 벤다무스틴 및 리툭시맙과 병용요법으로 투여받은 MCL 환자(297명) 중 72%는 65세 이상 75세 미만이었고, 28%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

8. 과량투여
아칼라브루티닙의 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며, 과량 투여의 증상은 확립되지 않았다. 과량 투여 발생시, 환자의 이상반응 징후 또는 증상을 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증 치료를 실시한다.

9. 운전 및 기계 사용시 주의사항
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향이 없거나 미미하다. 하지만, 아칼라브루티닙 투여 중 피로 및 현기증이 보고되었고, 이러한 증상들을 나타내는 환자는 운전 또는 기계 사용시 주의해야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 증상이 사라질 때까지 운전이나 기계 조작은 피한다.

10. 보관 및 취급상 주의사항
1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 전문가용 정보

1) 약리작용

아칼라브루티닙은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. BTK는 B 세포 항원 수용체(BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 신호전달 분자이다. B 세포에서, BTK 신호전달은 B 세포 생존 및 증식의 결과를 나타내며, 세포 부착, 이동 및 주화성에 필요하다.

아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체(ACP-5862)는 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하여, 표적 외 상호작용이 경미한 가운데 BTK의 비가역적 비활성화를 유도한다.

(1) 약력학적 작용

100mg을 1일 2회 투여한 B세포 암 환자에서, 말초 혈액 내 정상 상태 BTK 점유 중앙값 ≥ 95%는 12시간 동안 유지되었고, 그 결과 권장 투여 간격 동안 BTK의 비활성화를 나타내었다.

(2) 심장 전기생리학

위약과 활성대조약을 포함하는 QT 정밀평가 시험(thorough QT study)에서 최대 권장 용량의 4배 용량까지 투여하였을 때, 임상적으로 의미 있는 QT/QTc 간격 연장이 관찰되지 않았다(예. 10 ms 이하).

2) 약동학적 정보

아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체, ACP-5862의 약동학은 건강한 시험대상자 및 B세포 암 환자에서 연구되었다. 아칼라브루티닙은 용량 비례성을 나타내며, 아칼라브루티닙 및 ACP-5862는 용량 범위 75-250mg에서 거의 선형의 동태를 나타낸다. 집단 PK 모델링 결과, 아칼라브루티닙 및 ACP-5862의 PK는 다양한 B세포 암 환자에서 유의하게 다르지 않음을 제시한다. B세포 암 환자(CLL 포함)에서 권장 용량인 100mg을 1일 2회 투여 시, 정상상태에서 아칼라브루티닙의 AUC24hr 및 Cmax의 기하평균은 각각 1,679 ng·h/mL 및 438 ng/mL였고, ACP-5862는 각각 4,166 ng·h/mL 및 446 ng/mL였다. 이 약은 칼퀸스 캡슐과 생물학적 동등성이 입증되었다.

(1) 흡수

칼퀸스정100밀리그램 1정을 단회 경구 투여 시, 최고 혈중 농도 도달 시간(Tmax)의 중앙값은 아칼라브루티닙 0.5(0.2, 3.0)시간, ACP-5862 0.75(0.5, 4.0)시간이었다. 이 약의 절대 생체 이용률은 25%였다.

음식물의 영향

건강한 시험대상자에게 고지방, 고열량식(약 918 칼로리, 탄수화물 59 g, 지방 59 g, 단백질 39 g)과 함께 칼퀸스정100밀리그램 1정을 단회 투여하고 공복 상태 투여와 비교하였을 때, AUC 평균은 비슷하였고, Cmax는 54%까지 감소하였으며, Tmax는 1-2시간 지연되었다.

(2) 분포

인체 혈장 단백질에 대한 가역적 결합은 아칼라브루티닙 97.5%였고, ACP-5862에 대해 98.6%였다. In vitro 평균 혈액-혈장 비는 아칼라브루티닙에 대해 0.8이었고, ACP-5862에 대해 0.7이었다. 평균 정상상태 분포 용적(Vss)은 아칼라브루티닙에 대해 약 34L였다.

(3) 대사

In vitro에서, 아칼라브루티닙은 주로 CYP3A 효소에 의해 대사되며, 경미하게 글루타티온 포합 및 아마이드 가수분해로 대사된다. ACP-5862는 혈장 내 주요 대사체로 확인되었으며, 기하 평균 노출은(AUC) 아칼라브루티닙의 노출에 비해 약 2-3배 더 높았다. ACP-5862는 BTK 억제와 관련하여 아칼라브루티닙에 비해 약 50% 더 낮은 효력을 나타낸다.

In vitro시험 결과, 아칼라브루티닙은 임상농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, 및 UGT2B7을 억제하지 않으며, 이 효소들의 기질에 영향을 주지 않는다.

In vitro시험 결과, ACP-5862은 임상농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1, 및 UGT2B7를 억제하지 않으며, 이 효소들의 기질에 영향을 주지 않는다.

수송 단백질과의 상호작용

In vitro에서, 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체(ACP-5862)는 P-당단백질 (P-gp) 및 유방암 내성 단

백질(BCRP)의 기질이다.
아칼라브루티닙은 in vitro에서 신장 흡수 수송체 OAT1, OAT3, OCT2, 또는 간 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니다. ACP-5862는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.
아칼라브루티닙 및 ACP-5862는 임상적으로 의미 있는 농도에서 P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다.
임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 장 BCRP 기질을 억제할 수 있지만, ACP-5862는 MATE1을 억제할 수 있다. 임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 MATE1을 억제하지 않는 반면, ACP-5862는 BCRP를 억제하지 않는다.
(4) 배설
칼퀀스정100밀리그램 1정을 단회 경구 투여 시, 아칼라브루티닙의 평균 말단 소실 반감기(t1/2)는 1.4시간, 활성 대사체 ACP-5862의 반감기는 6.6시간이었다.
B 세포 암환자에서 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 아칼라브루티닙의 경우 134 L/hr, ACP-5862의 경우 22 L/hr였다.
건강한 시험대상자에서 방사선 표지된 [14C]-아칼라브루티닙 100 mg을 단회 투여시, 용량의 84%는 대변으로 회수되었고 12%는 소변으로 회수되었으며, 용량의 2% 미만이 미변화체로 배설되었다.
(5) 특수 집단
집단 PK 분석에 근거할 때, 연령(18세 초과), 성별, 인종(코카시안, 아프리카계 미국인) 및 체중은 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체인 ACP-5862의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 보이지 않았다.
신장애 환자
아칼라브루티닙은 경미한 신장 배설을 나타낸다. 신장애 환자에 대한 약동학 시험은 실시되지 않았다.
집단 PK 분석에 근거할 때, 경증의 신장애 환자 408명(MDRD에 의해 평가된 eGFR 60 - 89 mL/min/1.73m2), 중등증의 신장애 환자 109명(eGFR 30 - 59 mL/min/1.73m2)에서 정상 신기능을 가진 192명의 환자에 비해(eGFR 90 mL/min/1.73m2 이상) 임상적으로 의미 있는 약동학 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙의 약동학은 중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73m2 미만) 또는 투석을 요하는 신장애 환자들에서 확인되지 않았다.
혈중 크레아티닌 수치가 기관 정상 상한치의 2.5배 이상인 환자들은 임상 시험에 포함되지 않았다.
간장애 환자
아칼라브루티닙은 간에서 대사된다.
간장애 환자를 대상으로 한 약동학시험에서 경증 간장애 환자(Child-Pugh A, n=6), 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B, n=6), 중증 간장애 환자(Child-Pugh C, n=8)의 아칼라브루티닙의 노출(AUC)은 정상 간기능을 가진 시험대상자(n=6) 대비 각각 1.9배, 1.5배 및 5.3배로 증가하였다.
집단 PK 분석에 근거하였을 때, 경증(n=79) 또는 중등증(n=6) 간장애 시험대상자(총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5-3배, AST는 임의의 수치)에서 정상 간기능을 가진 시험대상자(총 빌리루빈 및 AST가 정상 상한치 범위에 속함, n=651)에 비해 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보
<u>이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자</u>
<u>단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용요법</u>
이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자에 대한 칼퀀스 캡슐 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용요법의 안전성 및 유효성은 535명의 환자에 대한 무작위 배정, 다기관, 공개, 제 3상 임상시험

(ELEVATE-TN)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 아칼라브루티닙과 오비누투주맙, 아칼라브루티닙 단독 또는 오비누투주맙과 클로람부실을 투여 받았다. 65세 이상 또는 동반 질환이 있는 18-65세 환자들이 이 시험(ELEVATE-TN)에 포함되었고, 27.9%의 환자는 CrCl가 60 mL/min 미만이었다. 이 시험에서 항혈전제 사용은 허용되었으나, 와파린 또는 동등한 비타민 K 길항제에 의한 항응고요법이 요구되는 환자는 제외되었다.

시험대상자들은 다음 3가지 치료군에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G): 아칼라브루티닙 100 mg을 제 1주기의 제 1일부터 시작하여 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생시까지 1일 2회 투여하였다. 오비누투주맙은 제 2주기의 제 1일부터 시작하여 최대 6 주기 동안 투여하였다. 오비누투주맙 1,000 mg은 제 2주기의 제 1일과 2일 (제 1일에 100 mg, 제 2일에 900 mg), 8일과 15일에 투여하였고, 이후 제 3주기부터 제 7주기까지 제 1일에 1,000mg을 투여하였다. 각 주기는 28일이었다.
- 아칼라브루티닙 단독 요법: 아칼라브루티닙 100 mg을 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생까지 1일 2회 투여되었다.
- 오비누투주맙과 클로람부실(GClb): 오비누투주맙과 클로람부실은 최대 6주기 동안 투여되었다. 오비누투주맙 1,000 mg은 제 1주기의 제 1일과 2일(제 1일에 100mg 및 제 2일에 900mg) 그리고 제 8일과 15일에 투여한 후, 제 2주기부터 제 6주기까지 제 1일에 1,000mg을 투여하였다. 클로람부실 0.5 mg/kg은 제 1주기부터 제 6주기까지 제 1일과 15일에 투여하였다. 각 주기는 28일이었다.

1차 평가변수는 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군 대비 아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구증에 대한 규명이 포함된 IWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) 2008 기준에 따라 독립적 심사 위원회(IRC)에 의해 평가되었다(Cheson 2012). 추적관찰 중앙값 28.3개월 시점에서, IRC에 의한 PFS는 아칼라브루티닙과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군에서 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 90% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 7에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 나타내었다.

표 7. CLL 환자들에서 유효성 결과(ELEVATE-TN)

	아칼라브루티닙 + 오비누투주맙 N=179	아칼라브루티닙 단독 요법 N=179	오비누투주맙 + 클로람부실 N=177
무진행 생존*			
사건 수 (%)	14 (7.8%)	26 (14.5%)	93 (52.5%)
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11.2%)	82 (46.3%)
사망 (%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	11 (6.2%)
중앙값(95% CI), 개월	NR	NR (34.2, NR)	22.6 (20.2, 27.6)
HR† (95% CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
P-값	< 0.0001	< 0.0001	-
24 개월 추정치, % (95% CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)
전체 생존[a]			
사망 (%)	9 (5)	11 (6.1)	17 (9.6)

HR[+] (95% CI)	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	-
전체 반응률[*] (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93.9) (89.3, 96.5)	153 (85.5) (79.6, 89.9)	139 (78.5) (71.9, 83.9)
P-값	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi, n (%)	1 (0.6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR, n (%)	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)

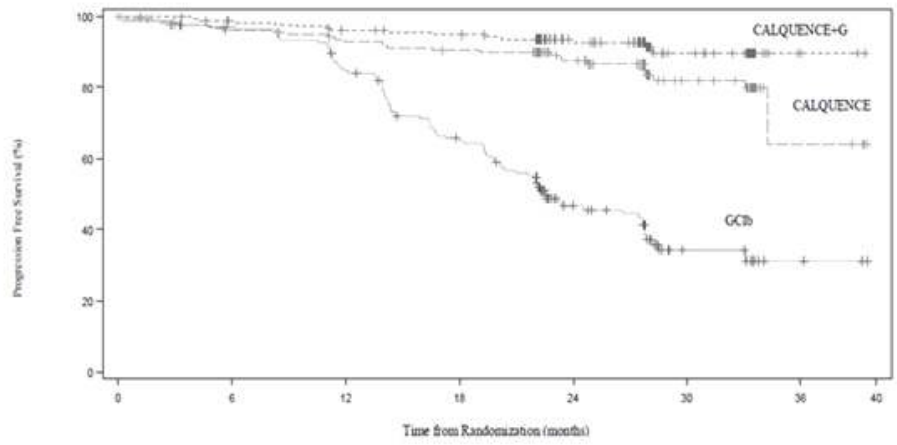
CI=confidence interval(신뢰 구간); HR=hazard ratio(위험비); NR=not reached(도달되지 않음); CR=complete response(완전 반응); CRi=complete response with incomplete blood count recovery(불완전 혈구 회복의 완전 반응); nPR=nodular partial response(결절 부분 반응); PR=partial response(부분 반응); PRL=PR with lymphocytosis(림프구증이 있는 PR); SD=stable disease(안정 병변); PD=progressive disease(진행 병변)

[*] IRC 평가에 따름

[+]층화된 Cox-비례 위험 모델에 근거함

[a] OS 중간값은 모든 군에서 도출하지 못함

그림 1. CLL 환자들에서 독립 심사 위원회 평가 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ELEVATE-TN) (ITT 집단)



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
CALQUENCE	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
CALQUENCE+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GCIb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용하거나 병용하지 않았을 때의 PFS 결과는 고위험 특성을 포함한 하위군들 간에 일치하였다. 고위험 CLL 집단에서(17p 결실, 11q 결실, TP53 돌연변이 및 돌연변이가 없는 IGHV), 아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용하거나 병용하지 않았을 때와 오비누투주맙과 클로람부실의 병용을 비교한 PFS의 HR은 각각 0.08 [95% CI (0.04, 0.15)] 및 0.13 [95% CI (0.08, 0.21)]이었다.

<u>이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자 - 고정 기간 투여</u>

베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법

이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자에 대한 칼퀀스와 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용, 또는 베네토클락스와의 병용 요법의 안전성 및 유효성은 867명의 환자에 대한 무작위 배정, 다기관, 공개, 제3상 임상시험(AMPLIFY)에서 평가되었다. 환자들은 아칼라브루티닙과 베네토클락스, 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙, 또는 연구자 선택 화학면역요법(FCR: 플루다라빈과 시클로포스파미드 및 리툭시맙 또는 BR: 벤다무스틴과 리툭시맙)을 투여받았다. AMPLIFY에는 18세 이상이고 del(17p) 또는 TP53 돌연변이가 없으며 이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자가 포함되었다. 이 시험에서 환자들은 와파린 또는 동등한 비타민 K 길항제를 제외한 항혈전제 투여가 허용되었다.

환자들은 다음과 같은 치료를 받도록 3개 군에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다.

- 아칼라브루티닙과 베네토클락스 투여군(AV): 아칼라브루티닙 100 mg 1일 2회 1주기의 Day 1부터 총 14주기 또는 질병 진행 혹은 수용할 수 없는 독성 발생까지 투여. 3주기의 Day 1에 베네토클락스 5주 용량 조정을 시작하여, 20 mg부터 매주 증량하여 50 mg, 100 mg, 200 mg, 최종적으로 400 mg 1일 1회 투여. 베네토클락스는 총 12주기 투여됨. 각 주기는 28일
- 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙 투여군(AVO): 아칼라브루티닙 100 mg 1일 2회 1주기의 Day 1부터 총 14주기 또는 질병 진행 혹은 수용할 수 없는 독성 발생까지 투여. 3주기의 Day 1에 베네토클락스 5주 용량 조정을 시작하여, 20 mg부터 매주 증량하여 50 mg, 100 mg, 200 mg, 최종적으로 400 mg 1일 1회 투여. 베네토클락스는 총 12주기 투여됨. 오비누투주맙 1,000 mg을 2주기의 Day 1 과 Day 2(Day 1 100 mg, Day 2 900 mg), Day 8 및 Day 15에 투여하고, 이후 3~7주기의 Day 1에 1,000 mg 투여. 각 주기는 28일
- 연구자 선택 화학면역요법(FCR/BR):
  - 플루다라빈과 시클로포스파미드 및 리툭시맙 투여군(FCR): 플루다라빈 (25 mg/m^2)과 시클로포스파미드(250 mg/m^2) Day 1~3에 최대 6주기 까지 투여. 리툭시맙은 1주기의 Day 1에 375 mg/m^2, 2주기부터 최대 6주기까지 Day 1에 500 mg/m^2 투여. 각 주기는 28일
  - 벤다무스틴과 리툭시맙 투여군(BR): 벤다무스틴 90 mg/m^2 최대 6주기까지 Day 1과 2에 투여. 리툭시맙 1주기의 Day 1에 375 mg/m^2, 2주기부터 6주기까지 Day 1에 500 mg/m^2 투여. 각 주기는 28일

환자들은 연령(65세 초과 또는 65세 이하), IGHV 돌연변이(돌연변이 대 돌연변이 없음), Rai 병기 (고위험 [≥3] 대 비-고위험) 및 지리적 지역(북미 및 서유럽 대 기타)으로 층화되었다. 표 8에는 시험 모집단의 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성이 요약되어있다.

표 8. 이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자의 베이스라인 환자 특성(AMPLIFY)

특성	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
연령, 세; 중앙값 (범위)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
남성; %	61.2	69.2	63.1
백인; %	91.1	86.7	86.9
ECOG 신체활동도 0-1점; %	90.0	95.1	90.3
진단에서 무작위 배정까지의 기간 중앙값 (개월)	28.5	26.1	29.6
≥ 5 cm 크기의 결절이 있는 거대 종양 (bulky disease); %	38.8	35.0	42.8
세포유전학적 특성/FISH 범주; %			
11q 결실	17.5	19.6	15.9
복잡한 핵형 (염색체 이상 ≥3개)	15.5	16.1	14.5
돌연변이가 없는 IGHV	57.4	59.1	59.3
Rai 병기; %			
0	1.0	0.3	1.4

Ⅰ	16.2	21.3	21.4
Ⅱ	35.7	37.8	33.4
Ⅲ	23.7	17.8	20.3
Ⅳ	23.4	22.7	23.4

1차 유효성 평가변수는 연구자 선택 화학면역요법(FCR/BR)군 대비 AV군의 IWCLL 2018 기준에 따른 독립적 심사 위원회(IRC) 평가 무진행 생존(PFS)이었다. 추가 유효성 평가변수는 AVO군과 연구자 선택 요법(FCR/BR)군 사이의 IRC 평가 PFS 및 AV군과 연구자 선택 요법(FCR/BR)군 사이의, AVO군과 연구자 선택 요법(FCR/BR)군 사이의 전체 생존이었다.

추적관찰 중앙값 41.3개월 시점에서, IRC 평가 PFS는 AV를 투여받은 환자에서 FCR/BR을 투여받은 환자에 비해 질병 진행 또는 사망 위험이 35% 감소하여 통계적 유의성을 보였다.

추적관찰 중앙값 42.0개월 시점에서, IRC 평가 PFS는 AVO를 투여받은 환자에서 FCR/BR을 투여받은 환자에 비해 질병 진행 또는 사망 위험이 58% 감소하여 통계적 유의성을 보였다.

1차 분석 시점에서, AV군과 FCR/BR군을 비교한 전체 생존 위험비는 0.33 [95% CI (0.18, 0.56)]이었으며, 총 60 건의 사망 사건이 있었다. AV군에서 18명(6.2%)이, FCR/BR군에서 42명(14.5%)이 사망하였다.

1차 분석 시점에서, AVO군과 FCR/BR군을 비교한 전체 생존 위험비는 0.76 [95% CI (0.49, 1.18)]이었으며, 총 79 건의 사망 사건이 있었다. AVO군에서 37명(12.9%)이, FCR/BR군에서 42명(14.5%)이 사망하였다.

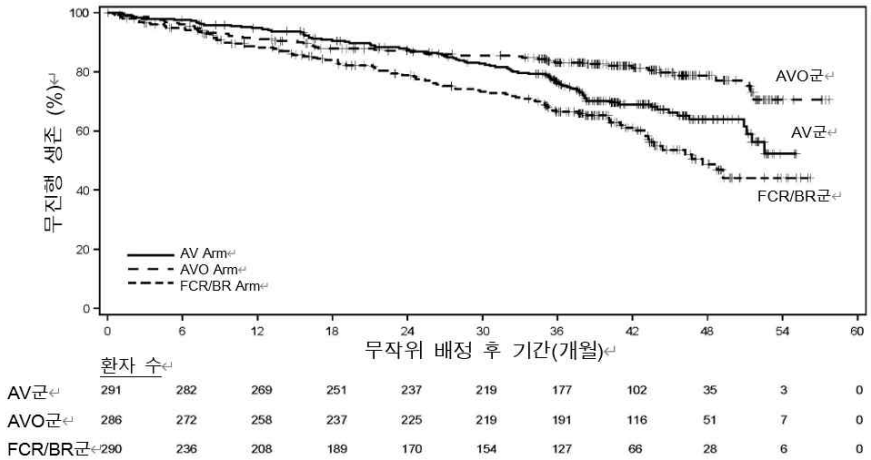
유효성 결과는 표 9에 기재되어 있다. IRC 평가 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 2에 나타내었다.

표 9. 이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자에서 유효성 결과(AMPLIFY)

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR** N=290
무진행 생존*			
사건 수 (%)	89 (30.6)	56 (19.6)	95 (32.8)
PD, n (%)	77 (26.5)	23 (8.0)	66 (22.8)
사망 (%)	12 (4.1)	33 (11.5)	29 (10.0)
중앙값 (95% CI), 개월	NC (51.1, NC)	NC (NC, NC)	47.6 (43.3, NC)
위험비† (95% CI)	0.65 (0.49, 0.87)	0.42 (0.30, 0.59)	-
P-값	0.0038	＜0.0001	-
전체 생존			
사망 사건 (%)	18 (6.2)	37 (12.9)	42 (14.5)
위험비† (95% CI)	0.33 (0.18, 0.56)	0.76 (0.49, 1.18)	-

NC= Not calculable(산출 불가);
* IRC 평가에 따름
** 연구자 선택요법에 따라 약 50%의 환자는 FCR로, 50%는 BR로 치료받을 예정이었음
† 층화된 Cox-비례 위험 모델에 근거함

그림 2. CLL 환자에서 IRC 평가 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선(AMPLIFY) (ITT 집단)



환자 수

AV군	291	282	269	251	237	219	177	102	35	3	0
AVO군	286	272	258	237	225	219	191	116	51	7	0
FCR/BR군	290	236	208	189	170	154	127	66	28	6	0

아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법이 PFS 위험 감소에 미치는 이점은 고위험 CLL 환자(돌연변이가 없는 IGHV)를 포함한 모든 임상적으로 관련된 하위군에서 일관성있었다. 돌연변이가 없는 IGHV를 보유한 환자에서 아칼라브루티닙과 베네토클락스와의 병용 또는 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용요법의 FCR/BR군에 대한 PFS 위험비는 각각 0.69 [95% CI (0.48, 0.97)] 및 0.35 [95% CI (0.23, 0.53)]였다.

<u>이전에 한 가지 이상 치료를 받은 CLL 환자</u>

재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)에서 칼퀸스 캡슐의 안전성과 유효성은 이전에 한 가지 이상 치료(BCL-2 억제제 또는 B세포 수용체 억제제 제외)를 받은 환자 310명에 대한 무작위배정, 다기관, 공개, 제 3상 시험 (ASCEND)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 아칼라브루티닙 단독요법 또는 두 가지 병용요법(이델라리십과 리툭시맙 병용요법 또는 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 중 연구자가 선택한 요법으로 치료받았다. 이 시험에서 환자들은 항혈전제의 투여가 허용되었다. 와파린 또는 동등한 비타민 K 길항제에 의한 항응고요법이 요구되는 환자는 제외되었다.
환자들은 다음과 같은 치료를 받도록 1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 아칼라브루티닙 100 mg 1일 2회 투여, 또는
- 연구자가 선택한 요법:

- 이델라리십 150 mg 1일 2회 + Cycle 1의 Day 1에 리툭시맙 375 mg/m2을 정맥 점적주입한 후, 500 mg/m2 용량으로 2주마다 총 4회 정맥 점적주입하고, 이후에는 4주마다 총 3회 점적주입 (총 8회 투여)
- 벤다무스틴 70 mg/m2 (각 28일 주기의 Day 1과 Day 2에 투여) + 최대 6주기 동안 각 28일 주기의 Day 1에 리툭시맙 (375 mg/m2/500 mg/m2) 투여

환자들은 17p 결실 돌연변이 상태 (돌연변이 있음 vs 없음), ECOG 신체활동도 (0 또는 1 vs 2) 및 이전의 치료 횟수 (1 ~ 3 vs ≥ 4)에 따라 층화하였다. 질병 진행이 확인된 후, 연구자가 선택한 요법인 이델라리십과 리툭시맙 또는 벤다무스틴과 리툭시맙에 무작위배정된 환자 35명이 칼퀸스 요법으로 전환하였다. 표 10 에는 시험 모집단의 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성이 요약되어 있다.

표 10. CLL 환자의 베이스라인 환자 특성(ASCEND)

특성	아칼라브루티닙 단독요법 N=155	연구자가 선택한 요법, 이델라리십 + 리툭시맙 또는 벤다무스틴 + 리툭시맙 N=155
연령, 세; 중앙값 (범위)	68 (32-89)	67 (34-90)
남성; %	69.7	64.5
백인; %	93.5	91.0
ECOG 신체활동도; %		
0	37.4	35.5
1	50.3	51.0
2	12.3	13.5
중앙값 진단 후 경과기간 (개월)	85.3	79.0
≥ 5 cm 크기의 결절이 있는 거대 종양 (bulky disease); %	49.0	48.4
중앙값 과거 CLL 치료 횟수 (범위)	1 (1-8)	2 (1-10)
과거 CLL 치료 횟수; %		
1	52.9	43.2
2	25.8	29.7
3	11.0	15.5
≥ 4	10.3	11.6
세포유전학적 특성/FISH 범주; %		
17p 결실	18.1	13.5
11q 결실	25.2	28.4
TP53 돌연변이	25.2	21.9
돌연변이가 없는 IGHV	76.1	80.6
복잡한 핵형 (염색체 이상 ≥3개)	32.3	29.7
Rai 병기; %		
0	1.3	2.6
I	25.2	20.6
II	31.6	34.8
III	13.5	11.6
IV	28.4	29.7

1차 평가변수는 대조군(두 가지 병용요법 투여군) 대비 아칼라브루티닙 단독투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구증에 대한 규명이 포함된 IWCLL 2008 기준에 따라 독립적 심사 위원회(IRC)에 의해 평가되었다(Cheson 2012). 추적관찰 중앙값 16.1개월 시점에서, PFS는 아칼라브루티닙 단독투여군에서 대조군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 69% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 11에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 3에 나타내었다.

표 11. CLL 환자의 IRC 평가에 근거한 유효성 결과 (ASCEND)

특성	아칼라브루티닙 단독요법 N=155	연구자가 선택한 요법, 이델라리십 + 리툭시맙 또는 벤다무스틴 + 리툭시맙 N=155
무진행 생존*		
사건 수 (%)	27 (17.4)	68 (43.9)
PD, n (%)	19 (12.3)	59 (38.1)
사망 사건 (%)	8 (5.2)	9 (5.8)
중앙값 (95% CI), 개월	NR	16.5 (14.0, 17.1)

HR[+] (95% CI)	0.31 (0.20, 0.49)	
P-값	< 0.0001	
15 개월 추정치, % (95% CI)	82.6 (75.0, 88.1)	54.9 (45.4, 63.5)
전체 생존a		
사망 사건 (%)	15 (9.7)	18(11.6)
위험비 (95% CI) [+]	0.84 (0.42, 1.66)	-
최적의 전반적인 반응률* (CR + Cri + nPR + PR)[**]		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81.3) (74.4, 86.6)	117 (75.5) (68.1, 81.6)
P-값	0.2248	-
CR, n (%)	0	2 (1.3)
PR, n (%)	126 (81.3)	115 (74.2)
반응지속기간 (DoR)		
중앙값 (95% CI), 개월	NR	13.6 (11.9,NR)

CI=confidence interval(신뢰구간); HR=hazard ratio(위험비); NR=not reached(도달되지 않음); CR=complete response(완전반응); Cri=complete response with incomplete blood count recovery (불완전한 혈구수 회복이 동반된 완전반응); nPR=nodular partial response(결절 부분반응); PR=partial response(부분반응); PD=progressive disease(질병진행)

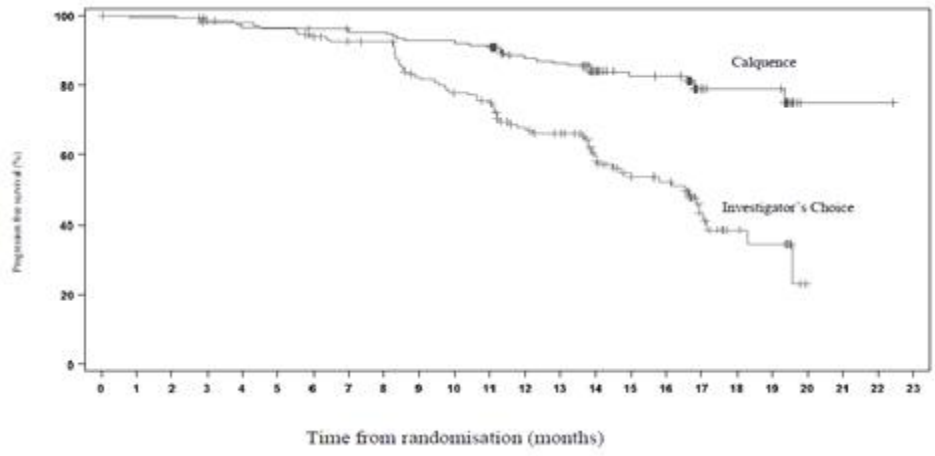
*IRC 평가에 따름

a 중앙값 OS는 두 치료군 모두에서 도달되지 않음. OS에 대해 P<0.6089.

**Cri 및 nPR의 값은 0이다.

[+]층화한 콕스비례위험모형에 근거함

그림 3. CLL 환자들에서 독립 심사 위원회 평가 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ASCEND) (ITT 집단)



Number of patients at risk

Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Investigator's Choice	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

아칼라브루티닙을 단독투여했을 때의 PFS 결과는 고위험 요소를 포함한 하위군에서 일관성 있었다. 고위험 CLL 인구집단 (17p 결실, 11q 결실, TP53 돌연변이 및 돌연변이가 없는 IGHV)에서, PFS HR은 0.25 [95% CI (0.16, 0.38)]였다.

<u>이전에 한 가지 이상 치료를 받은 MCL 환자(ACE-LY-004)</u>

이전에 한 가지 이상 치료를 받은 외투세포 림프종(MCL) 환자에서 칼퀀스의 안전성과 유효성은 124명에 대한 공개, 다기관, 단일군 제2상 시험(ACE-LY-004)에서 평가되었다. 모든 환자들은 질병이 진행되거나 허용되지

않는 독성이 발생할 때까지 아칼라브루티닙 100 mg을 1일 2회 투여받았다. 이 시험에서 이전에 BTK 억제제로 치료받은 환자는 포함되지 않았다. 1차 평가변수는 비호지킨 림프종에 대한 루가노 분류(Lugano Classification)에 따른 연구자 평가 전체 반응률이었다. 반응 지속기간은 추가 평가변수였다. 최종 유효성 결과(54개월)가 표 12에 제시되어 있다.

최종 분석에서, 연령 중앙값은 68세(범위 42~90세), 79.8%가 남성이었으며 74.2%가 백인이었다. 베이스라인에서, 92.8%의 환자가 ECOG 신체활동도 0 또는 1이었다. 진단 후 경과기간의 중앙값은 46.3개월이었으며, 과거 치료 횟수의 중앙값은 2회(범위 1~5회)였고, 이 중 17.7%가 이전에 줄기세포 이식을 받았다. 가장 흔한 과거 치료 요법은 CHOP 기반 요법(51.6%)과 ARA-C(33.9%)였다. 베이스라인에서, 37.1%의 환자가 최대 지름이 5 cm 이상인 종양을 적어도 하나 가지고 있었으며, 50.8%의 골수 침범을 포함하여 72.6%에서는 림프절 외 침범이 있었다. 단순화 MIPI 점수(연령, ECOG 점수, 기저 젖산탈수소효소 및 백혈구 수 포함)는 중간 위험군이 43.5%, 고위험군이 16.9%였다.

표 12. 1차 분석 시점 및 54개월 최종 분석에서 MCL 환자의 전체 반응률 및 반응지속기간(ACE-LY-004)

	1차 분석 시점§		54개월
	연구자 평가 N=124 n (%) (95% CI*)	독립적 심사 위원회(IRC) 평가 N=124 n (%) (95% CI*)	연구자 평가 N=124 n (%) (95% CI*)
전체 반응률			
전체 반응률	100 (80.6%) (72.6, 87.2)	99 (79.8%) (71.7, 86.5)	101 (81.5%) (73.5, 87.9)
완전 반응	49 (39.5%) (30.9, 48.7)	49 (39.5%) (30.9, 48.7)	59 (47.6%) (38.5, 56.7)
부분 반응	51 (41.1%) (32.4, 50.3)	50 (40.3%) (31.6, 49.5)	42 (33.9%) (25.6, 42.9)
평가 불가†	3 (2.4%) (0.5, 6.9)	5 (4.0%) (1.3, 9.2)	3 (2.4%) (0.5, 6.9)
반응지속기간(DoR)			
중앙값 (개월)	NE (13.5, NE)	NE (14.8, NE)	28.6 (17.5, 39.1)

CI = Confidence Interval(신뢰구간)
§ 1차 분석시점: 자료마감일 2017.2.28.(추적관찰기간 중앙값 15.2개월)
* 95% 정확 이항 신뢰구간
† 적절한 베이스라인 이후 질병 평가가 없는 대상자를 포함

이전에 치료 경험이 없는 MCL 환자(ECHO)

이전에 치료 경험이 없는 외투세포 림프종(MCL) 환자에 대한 칼퀀스의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 제3상 시험(ECHO)에서 평가되었다. ECHO에는 이전에 치료받은 적 없는 MCL이 확인된 65세 이상의 환자 598명이 포함되었다.

환자들은 다음과 같은 치료를 받도록 두 군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다.

- 아칼라브루티닙과 벤다무스틴 및 리툭시맙(BR) 투여군(CALQUENCE + BR): 아칼라브루티닙 100mg 1일 2회 1주기의 Day 1부터 지속 투여. 벤다무스틴 90 mg/m² 을 정맥 주사로 30분간 각 28일 주기의 Day 1과 Day 2에 투여; 리툭시맙 375 mg/m² 을 정맥주사로 각 28일 주기의 Day 1에 투여. 아칼라브루티닙 + BR은 최대 6주기 투여됨(유도요법)
- 위약과 벤다무스틴 및 리툭시맙(BR) 투여군(Placebo + BR): 위약 1일 2회 1주기의 Day 1부터 지속 투여. 벤다무스틴 90 mg/m² 을 정맥 주사로 30분간 각 28일 주기의 Day 1과 Day 2에 투여; 리툭시맙 375 mg/m² 을 정맥주사로 각 28일 주기의 Day 1에 투여. 위약 + BR은 최대 6주기 투여됨(유도요법)

아칼라브루티닙 또는 위약은 질병 진행 혹은 수용할 수 없는 독성 발생까지 지속적으로 투여되었다. 유도 요법이후, 환자가 반응(부분 반응 또는 완전 반응)을 보인 경우, 유지요법으로서 리툭시맙 375 mg/m² 을 매 2주기마다 Day 1에 30주기까지 최대 12회 추가로 투여하였다. 위약 + BR 투여군에 무작위 배정된 환자에서 질병 진행이 확인된 경우, 두 번째 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생까지 아칼라브루티닙 100mg 1일 2회 단독 요법으로 전환하는 것이 가능하였다.

환자 무작위 배정은 지리적 지역 (북미 vs 서유럽 vs 기타) 및 단순화 MIPI (MCL 국제 예후 인자) 점수 (0~3 vs 4~5 vs 6~11)에 따라 층화되었다.

연령 중앙값은 71세(65~86세)였고, 70.7%는 남성이었으며, 78.3%는 백인, 93.1%는 ECOG 신체활동도 0-1이었다. 단순화된 MIPI 점수는 33.1%가 저위험(0~3), 42.8%가 중간위험(4~5), 24.1%가 고위험(6~11)이었다. 총 37.7%의 환자에서 종양 부피가 5 cm 이상이었으며, 86%가 Ann Arbor 4기에 해당하였다. 각각 7.7%와 5.5%의 환자에서 공격적인 MCL 변종인 모세포 모양(blastoid) 변이형과 다형성형(pleomorphic) 변이형이 나타났다. 총 47.8%의 환자에서 Ki-67 점수가 30%이상이었다. 베이스라인 특성은 두 투여군에서 유사했다.

1차 유효성 평가변수는 이전에 치료받지 않은 MCL 환자에서 비호지킨림프종에 대한 루가노 분류(Lugano Classification)에 따른 독립적 심사 위원회(IRC)가 평가한 무진행 생존기간(PFS)이었다. 추가적으로, 전체 반응률이 IRC에 의해 평가되었다.
IRC 평가 무진행생존기간은 추적관찰 중앙값 49.8개월에서 평가되었다.

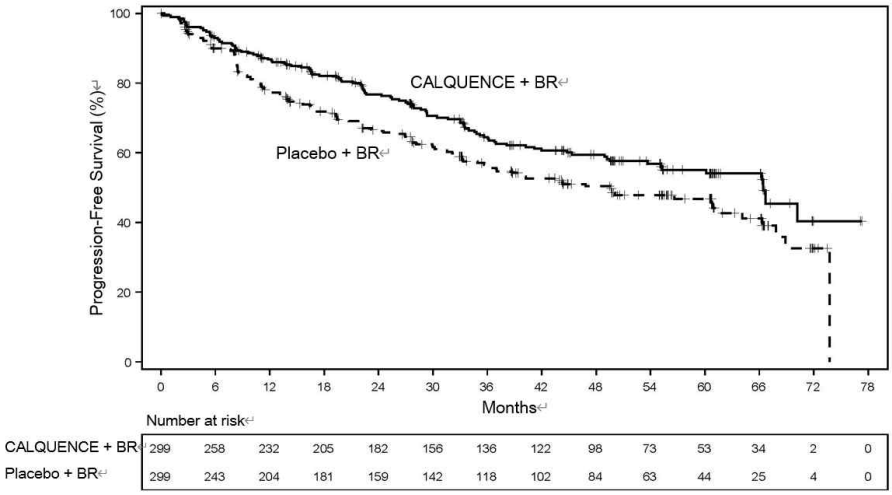
1차 PFS 분석 이후 6개월을 추가로 추적관찰한 결과, 추적관찰 중앙값은 63.0개월이었으며, 두 군 모두 전체 생존기간 중앙값에 도달하지 않았다. 총 218명이 사망하였는데, 아칼라브루티닙+BR군에서 105명(35.1%), 위약 + BR 군에서 113명(37.8%)이었다. 유효성 결과는 표 13에 기재되어 있다. PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 4에 나타내었다.

표 13. 이전에 치료 경험이 없는 MCL 환자에서 유효성 결과(ECHO)

	아칼라브루티닙 + BR N=299	위약 + BR N=299
IRC 평가 무진행 생존기간		
중앙값 (95% CI)	66.4 (55.1, NE)	49.6 (36.0, 64.1)
층화된* HR (95% CI)	0.73 (0.57, 0.94)	
p-값‡	0.0160	
IRC 평가 전체 반응률		
CR + PR, n (%)	272 (91.0)	263 (88.0)
95% CI	87.3,93.8	83.9, 91.3
CR, n (%)	199 (66.6)	160 (53.5)
PR, n (%)	73 (24.4)	103 (34.4)
p-값	0.2196	-

HR = hazard ratio(위험비), CR = complete response(완전반응), PR = partial response(부분반응), NE = not evaluable(평가불가)
* 무작위 배정 층화 요소: 지리적 지역 (북미, 서유럽, 기타) 및 IXRS에 의해 수집된 단순화된 MIPI 점수 (저위험 [0~3], 중간위험 [4~5], 고위험 [6~11])에 따라 층화됨. 위험비 (95% CI)에 대한 층화된 Cox 비례 위험 모델에 근거하여 추정. (IXRS = interactive voice/web response system)
‡ 층화시킨 로그 순위 검정에 근거하여 p-값 추정

그림 4. 이전에 치료 경험이 없는 MCL 환자에서 IRC 평가 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선(ECHO)



4) 독성시험 정보

(1) 발암성

아칼라브루티닙에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

(2) 돌연변이원성

이 약은 복귀돌연변이시험, in vitro 염색체이상시험 또는 in vivo 마우스 소핵시험의 유전독성시험 결과, 변이원성이 나타나지 않았다.

(3) 반복투여독성

랫드에 대한 반복투여독성시험 결과, 췌장에서 최소(minimal) 내지 경미한(mild) 현미경학적 소견(출혈/색소/염증/섬유화)이 모든 용량에서 관찰되었다. 6개월 반복투여독성시험에서 무독성량(NOAEL; No-observed adverse efffect level)은 30 mg/kg/day였고, 최소(minimal) 내지 경미한(mild) 신장 소견(세뇨관 호염기구, 세뇨관 신생, 염증)이 관찰되었다. NOAEL에서의 노출(AUC)은 수컷 및 암컷에서 각각 임상 노출(100mg, BID 투여)의 0.6배 및 1배였다. 최저유해용량(LOAEL; lowest adverse observed effct level)은 100 mg/kg/day로, 해당 용량에서 가역적인 신장(중간의(moderate) 세뇨관 퇴행) 및 간(hepatocyte necrosis) 독성이 관찰되었고, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 4.2배였다.

개에 대한 9개월 반복투여독성시험에서 NOAEL은 10 mg/kg/day로, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 3배였다. 신장에서 세뇨관 퇴행이, 비장 중량 감소, 적혈구 중량 감소 및 ALT와 ALP의 감소가 30 mg/kg/day(임상 노출의 9배 노출)에서 관찰되었다.

심장 독성이 최대내성용량(MTD; Maximum tolerated dose) 이상의 용량군을 투여받고 시험기간 중 사망한 랫드(심근 출혈, 염증, 괴사) 및 개(혈관주위/혈관 염증)에서 관찰되었다. 해당 용량에서 노출도는 랫드 및 개에서 각각 임상용량 대비 6.8배 및 25배였다. 심장독성의 가역성 여부는 평가되지 못했다.

(4) 생식 독성

권장 용량에서의 인체 노출 AUC의 각각 10배 노출에서 수컷 또는 9배 노출에서 암컷 랫드의 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

임신한 랫드에 대한 배태자 시험에서 임상 노출의 약 9배 노출까지 배태자 발달 및 생존에 미치는 영향은 없었고, 임상 노출의 2.3배를 초과하는 노출에서 난산(연장된/어려운 분만)이 관찰되었다.

태자의 혈장에서 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었고, 수유 중인 모체의 모유에서도 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었다.

임신한 토끼에 대한 배태자 시험에서, 임상 노출의 2.4배 이상에서 태자의 체중감소 및 골화 지연이

관찰되었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제5호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토 2건(20250003165, 20240219260)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025. 9. 1.	-
보완요청일자	2025. 11. 7. 2026. 1. 30.	2025. 11. 7. 2026. 1. 30.
보완접수일자	2026. 1. 6. 2026. 2. 9.	2026. 1. 6. 2026. 2. 9.
최종처리일자	2026. 2.13.	2026. 2. 11.

[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・심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 동 건은 기허가된 '칼퀀스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염)'의 품목 변경허가 건으로 만성 림프구성 백혈병 및 외투세포 림프종 환자 대상으로 아래 효능·효과를 추가하고자 신청하였음
  - 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법
  - 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법
  - 자가 조혈모세포 이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법

1) 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법

- 신청 효능·효과에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 이전에 치료받지 않은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자 대상 3상 임상시험(ACE-CL-311, AMPLIFY) 결과를 제출하였음
  - 동 시험은 이전에 치료받지 않은 CLL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙 또는 아칼라브루티닙과 베네토클락스를 병용투여한 후 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상 3상임
- **(유효성)** 이전에 치료받지 않은 CLL 환자에서 아칼라브루티닙+베네토클락스 병용요법(AV)은 1차 유효성 평가변수인 IWCLL 2018 기준에 따른 독립적 심사 위원회(IRC) 평가 무진행 생존(PFS)에 대하여 연구자가 선택한 화학면역요법(플루다라빈, 시클로포스파미드와 리툭시맙 혹은 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 대비 유의한 개선을 보였으며[HR 0.65(95% CI 0.49, 0.87), p 0.0038] OS에 대하여 대조군 대비 유의적 개선을 보임
  - 아칼라브루티닙, 베네토클락스와 오비누투주맙 병용요법(AVG)의 경우에도 PFS, uMRD에서 대조군 대비 유의적 개선을 보였고 OS에서는 개선 양상을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 유전인자(IGHV 변이, 11q 결손, complex karyotype 등) 등에 대한 하위 분석에서 일관된 개선 양상을 보임
  - AMPLIFY 시험은 del(17p) 혹은 TP53 변이가 없는 CLL 환자 대상으로 수행되었으나, 이전에 치료받지 않은 CLL 환자 대상으로 수행된 3상 임상시험(ELEVATE-TN)에서 del(17p) 또는 TP53 변이 환자 대상으로 아칼라브루티닙 단독 투여 또는 오비누투주맙 병용 투여에 대하여 임상적 유익성이 입증된 바 있으며, NCCN 가이드라인에서 del(17p)/TP53 변이가 있는 환자 대상으로 아칼라브루티닙+베네토클락스±오비누투주맙이 1차 치료로 권고되는 점을 고려하였을 때, 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨
- **(안전성)** 시험 전반에 걸쳐 TEAEs(전체 및 3등급 이상), SAEs(전체 및 3등급 이상), 시험 중단 및 투여 변경을 초래한 TEAEs 발생률은 대조군 대비 AV군에서 유사하거나 높았고 AVG군에서 높게 관찰됨. 관심대상 이상사례 중 백혈구감소증 및 중성구감소증의 발생률은 아칼라브루티닙 단독요법 풀에 비해 AV군 및 AVG군에서 더 높았으나 면역화학요법(FCR/BR) 대비 AV, AVG 병용 요법이 임상적 유익성을 보였으므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

2) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법

- ACE-LY-004 시험은 '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법'을 뒷받침하는 2상 임상시험으로 ≥1가지의 이전 치료에 재발하였거나 불응한 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙을 투여한 후 평가한 공개, 다기관, 단일군 시험임
- **(유효성)** R/R MCL 환자 124명에서 시험자가 평가한 ORR은 81.5%, CR 47.6%이고 [redacted]

  (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)
  - 임상시험 당시(2015년 개시) 이미 이브루티닙이 허가(미국 2013, 국내 2014)되었으나, 다국가 임상시험으로 일부 지역/국가에서는 이브루티닙이 표준 치료로 고려되지 않았으며 R/R MCL에 대한 이브루티닙의 연구가 여전히 진행 중이었기 때문에 이브루티닙 대조 임상시험 설계가 어려웠음. 아울러, 이후 허가된 자누브루티닙(미국 2019,

국내 2022) 역시 R/R MCL 환자 대상 단일군 임상으로 허가된 바 있음

- 이브루티닙 및 자누브루티닙의 허가 당시 임상시험 결과와 비교시 ORR 및 PFS에서 동등 이상의 유효성을 보였음

	CR	PR	ORR	[redacted]
신청 품목 (아칼라브루티닙)	47.6%	33.9%	81.5%	
이브루티닙	20.7%	46.8%	67.6%	
자누브루티닙	77.9%	5.8%	83.7%	

- '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법'에 대한 치료적 확증 임상시험이 제출되지 않았으나, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제6호바목에 따른 치료적 확증 임상시험 갈음에 대한 사유를 제출하였음

3) 자가 조혈모세포 이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법

- 신청 효능·효과를 뒷받침하는 치료적 확증 임상시험으로 이전에 치료받지 않은 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙을 병용투여한 후 평가한 무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험(ACE-LY-308, ECHO)를 제출함
- **(유효성)** Naive MCL 환자에서 위약과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법(PBR) 대비 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법(ABR)의 치료효과를 PFS로서 입증[HR 0.73(95% CI 0.57, 0.94), p 0.0160]하였으며 주요 2차 유효성 평가변수인 ORR 및 OS에서도 대조군 대비 개선 양상을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 기저질환, 유전인자 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임. 전체 생존 분석 결과 통계적으로 유의한 개선을 보이지 못하였나 성숙도가 낮았으며, 시험군에서 긍정적인 경향이 지속되었으므로 장기 생존에 대하여 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨
  - 국내 MCL 환자 대상 1차 치료제로 허가된 약물은 없으나 NCCN 가이드라인에 따르면 유도요법으로 벤다무스틴+리툭시맙 병용요법 후 리툭시맙 유지요법이 권고되고 있으므로 대조약 설정은 인정 가능함
  - 벤다무스틴+리툭시맙 병용요법의 경우 집중 유도요법이 부적절한 환자를 대상으로 투여 가능하나, 신청 효능 효과를 집중 유도요법이 부적절한 '자가 조혈모세포 이식이 부적절한 환자' 대상으로 한정하였으므로 신청 효능·효과의 범위는 적절한 것으로 판단됨
- **(안전성)** 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 아칼라브루티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE 발생 빈도는 ABR군 및 PBR군에서 유사하였음. Naive MCL 환자 대상으로 아칼라브루티닙을 투여하였을 때 가장 흔한 AE(≥10%)는 구역, 중성구감소증, 설사, COVID-19, 두통, 피로, 발열, 기침, 구토, 변비, 빈혈, 발진 및 주입 관련 반응이었으며 가장 흔한 ADR(≥10%)은 중성구감소증, 구역, 두통, 설사, 피로, 빈혈, 구토, 발진 및 중성구 수 감소였음. 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 아칼라브루티닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 심혈관계 사건, 혈구감소증, 출혈, 간 독성, 고혈압, 감염, 간질성 폐질환/폐염증, 제2 원발성 암 및 종양용해증후군을 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였으며 PBR군 대비 ABR군에서 발생 빈도가 유사하거나 높았으나 혈액암 환자를 대상으로 수행한 아칼라브루티닙 단독투여 풀에서 관찰된 발생률과 유사하였음

[약어 및 정의]

- AV; 아칼라브루티닙(Acalabrutinib) + 베네토클락스(Venetoclax)
- AVG; 아칼라브루티닙 + 베네토클락스 + 오비누투주맙(Obinutuzumab)
- BCL2; B-세포 백혈병/림프종 2 단백질(B-cell leukemia/lymphoma 2 protein)
- BR; 벤다무스틴(Bendamustine) + 리툭시맙(Rituximab)
- BTK; 브루톤 티로신 키나아제(Bruton's Tyrosine Kinase)
- CLL; 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia)

- del(17p); 17번 염색체의 짧은 팔(p-arm) 결손(deletion)
- DILI; 약물-유발 간 손상(Drug-induced Liver Injury)
- FCR; 플루다라빈(Fludarabine) + 시클로포스파미드(Cyclophosphamide) + 리툭시맙(Rituximab)
- IRC; 독립적 검토 위원회(Individual Review Committee)
- MCL; 외투 세포 림프종(Mantle Cell Lymphoma)
- NC: 산출 불가(Not Calculable)
- SLL; 소림프구성 림프종(Small Lymphocytic Lymphoma)
- TLS; 종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 칼퀀스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): [421] 항악성종양제
- 약리작용 기전: 공유 결합(covalent) BTK(Bruton's Tyrosine Kinase) 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 아칼라브루티닙은 공유 결합 BTK 억제제로 현재 '65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법' 및 '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법' 치료제 허가되어 있음
- 국내 허가
  - 칼퀀스캡슐100밀리그램(아칼라브루티닙), '21. 2. 5. 허가, 신약 ('26. 2. 5. 취하)
  - 칼퀀스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물), '23. 12. 28. 허가
- 국외 허가: 미국('17. 10. 31.), EU('20. 11. 5.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)
  - CLL은 유병률이 가장 높은 형태의 성인 백혈병으로, 연령 조정 발생률은 10만 인-년 당 3.3-6.4건이며, 진단 연령 중앙값은 70세임. CLL 진단은 최소 5×109 개의 단클론 B세포가 표면 항원 CD5, CD19, CD20 및 CD23을 공동 발현하는 것을 보여주는 면역 표현형과 말초 혈액에서의 수를 사용해 확정됨
  - CLL 치료는 IWCLL 가이드라인에 의해 정의된 진행성 또는 증상성/활동성 병변에 대한 증거가 있으면 시작됨. 초기 병변이 있는 환자는 초기 치료 시 생존 이점이 있는 것으로 확인되지 않았지만 대부분의 환자는 증상 또는 혈구 감소증 발병 시에 병변에 대한 요법이 필요함. 따라서 초기 병변이 있는 무증상 환자에서는 CLL 치료가 지연됨
  - NCCN 가이드라인에서 권고되는 CLL 환자 대상 1차 요법 BCL2i+anti-CD20 mAb, BCL2i+cBTKi±anti-CD20 mAb 또는 cBTK±anti-CD20 mAb임
  - BCL2 억제제에 불내성이거나 1차 치료중 질병이 진행한 환자는 2차 치료로서 공유 결합 BTK 억제제(cBTKi) 투여가 권고됨
- 외투 세포 림프종(Mantle Cell Lymphoma, MCL)
  - MCL은 림프절의 외투 구역의 B세포에서 발생하는 비호지킨림프종(NHL)의 이질적이고 흔치 않은 아형으로,

미국 및 유럽에서 성인 NHL의 약 7%를 차지하고, 발생률은 연간 100만명당 약 4~8건임(Teras et al., 2016). 연령대가 높아짐에 따라 발생률이 증가하며 MCL 진단을 받는 연령 중앙값은 68세임. MCL 환자의 약 3/4은 남성이고, 백인은 흑인보다 발생 빈도가 2배 더 높음

- 예후는 가변적이지만 MCL은 일반적으로 질병 경과가 공격적이며 재발률이 높음. 표준 항암화학요법으로 치료 시 완화 지속기간 중앙값은 약 1.5~3년이며, 생존기간 중앙값은 3~6년임. 완화기간을 연장하고 생존에 긍정적인 영향을 주는 장기 지속적인 R/R MCL 치료에 대한 미충족 의학적 요구가 현재 존재함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 알려진 주요 이상반응: 출혈, 감염, 혈구 감소증, 제2원발성암, 심방세동/조동

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등의 사전검토 2건(접수번호 20240219260, 20250003165)

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

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조제5호나목에 따라 임상시험결과로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA에 효능·효과 추가 신청 시 제출된 자료와 동일한 자료가 제출되었음을 공증한 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 효능·효과를 뒷받침하는 핵심 임상시험 3건(3상 2건, 2상 1건) 제출됨

6.3. 생물약제학시험

- ‘ACE-LY-308’ 임상시험은 아칼라브루티닙 캡슐 제제를 이용하여 수행되었으며, 정제 허가 시 기허가 캡슐 제제와 생물학적 동등성을 입증한 바 있음

6.4. 임상약리시험

6.4.4. 집단 약동학시험

- B-세포 악성종양 환자를 대상으로 한 11건의 아칼라브루티닙 임상시험(ACE-CL-001, ACE-CL-003, ACE-CL-006, ACE-CL-007, ACE-LY-002, ACE-LY-003, ACE-LY-004, ACE-LY-106, ACE-LY-308, ACE-MY-001 및 ACE-WM-001)에 AMPLIFY 시험을 포함하여 총 1,569명의 환자를 기반으로 한 집단 약동학 분석에서 환자의 내인성 및 외인성 인자에 따른 아칼라브루티닙 용량 조절이 필요치 않음. AMPLIFY 시험에서 오비누투주맙이 포함되거나 제외된 아칼라브루티닙 + 베네토클락스 병용요법 투여 후 아칼라브루티닙 및 ACP-5862(활성 대사체)의 노출은 아칼라브루티닙 단독요법 투여 후 노출과 유사하였음
- 'ACE-LY-004' 임상에 등록된 45명의 R/R MCL 환자를 포함한 B세포 악성 종양 환자 575명에 대한 Pop-PK 분석 결과 평가한 공변량(적응증 및 요법 차수 포함) 중 어느 것도 아칼라브루티닙/ACP-5862 노출에 임상적으로 관련있는 영향을 미치지 않았음
- 'ACE-LY-308' 임상에 등록된 249명의 naive MCL 환자를 포함한 B세포 악성 종양 환자 975명에 대한 Pop-PK 분석 결과 평가한 공변량(적응증 포함) 중 PPI 사용을 제외하고 아칼라브루티닙/ACP-5862 노출에 임상적으로 관련있는 영향을 미치지 않았으며 아칼라브루티닙+ BR 병용투여 후 아칼라브루티닙 및 ACP-5862의 노출은 아칼라브루티닙 단독요법 후 노출과 유사하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 효능·효과를 뒷받침하는 핵심 임상시험 3건(3상 2건, 2상 1건) 제출됨

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험 목적</th><th>대상 환자</th><th>투여 용량 및 방법</th><th>평가 항목</th><th>주요 결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">§ Efficacy: 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법
[ACE-CL-311. AMPLIFY] del(17p) 혹은 TP53 변이가 없는 이전에 치료받지 않은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙이 포함되거나 제외된 아칼라브루티닙 + 베네토클락스 병용요법의 유효성 및 안전성을 연구자가 선택한 화학면역요법과 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개 라벨, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>ACE-CL-311 (AMPLIFY)

PFS 중간 분석 (DCO: '24. 4. 30.)

추가 OS 분석 (DCO: '24. 10. 30.)</td><td>일차 목적
아칼라브루티닙+베네토클락스(AV, 군 A)의 유효성을 화학면역요법(FCR/BR, 군 C)과 비교

이차 목적
아칼라브루티닙+베네토클락스+오비누투주맙(AVG, 군 B)의 유효성을</td><td>del(17p) 또는 TP53 변이가 없고 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자 867명

군 A(AV): 291명
군 B(AVG): 286명
군 C (FCR/BR): 290명</td><td>14주기 투여(1주기 28일)

군 A: 아칼라브루티닙 + 베네토클락스(AV)

군 B: 아칼라브루티닙 + 베네토클락스 + 오비누투주맙(AVG)

군 C: 표준 면역화학요법 (플루다라빈 + 시클로포스파미드 + 리툭시맙(FCR) 또는 벤다무스틴+리툭시맙(BR))

아칼라브루티닙
- C1D1-C14D28: 100mg 1일 2회 경구투여</td><td>1차 유효성 평가변수
- 무진행 생존(PFS; IRC 평가); 군 A vs. 군 C
[redacted]</td><td>PFS([redacted]
<table><tr><th></th><th>군 A(AV) (N=291)</th><th>군 B(AVG) (N=286)</th><th>군 C (FCR/BR) (N=290)</th></tr><tr><td>사건 (%)</td><td>89 (30.6)</td><td>56 (19.6)</td><td>95 (32.8)</td></tr><tr><td>질병 진행</td><td>77 (26.5)</td><td>23 (8.0)</td><td>66 (22.8)</td></tr><tr><td>사망</td><td>12 (4.1)</td><td>33 (11.5)</td><td>29 (10.0)</td></tr><tr><td>PFS 중앙값 (개월) (95% CI)</td><td>NC (51.1, NC)</td><td>NC (NC, NC)</td><td>47.6 (43.3, NC)</td></tr><tr><td>HR (95% CI)</td><td>0.65 (0.49, 0.87)</td><td>0.42 (0.30, 0.59)</td><td>-</td></tr><tr><td>p-value</td><td>0.0038</td><td><0.0001</td><td></td></tr></table>[redacted]</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험 목적	대상 환자	투여 용량 및 방법	평가 항목	주요 결과
		화학면역요법(FCR/BR, 군 C)과 비교	1:1:1 무작위 배정 (연령, IGHV 변이, Rai stage, 지역으로 층화)	베네토클락스 - C3D1-C3D7: 20mg qd - C3D8-C3D14: 50mg qd - C3D15-C3D21: 100mg qd - C3D22-C3D28: 200mg qd - C4D1-C14D28: 400mg qd 오비누투주맙 - C2D1: 100mg or 1000mg - C2D2: 900mg (C2D1에 100mg 투여한 경우) - C2D8: 1000mg - C2D15: 1000mg - C3-C7, D1: 1000mg 리툭시맙 - C1D1: 375 mg/m^2 - C2-6, D1: 500 mg/m^2 플루다라빈 - C1-6, D1-3: 25 mg/m^2 시클로포스파미드 - C1-6, D1-3: 250 mg/m^2 벤다무스틴 - C1-6, D1-2: 90 mg/m^2	[redacted]	[redacted]
§ Efficacy: 자가 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법 **[ACE-LY-308, ECHO]** 이전에 치료 받지 않은 외투세포 림프종이 있는 시험대상자를 대상으로 하는 벤다무스틴 및 리툭시맙(BR) 단독투여 대 아칼라브루티닙(ACP-196)과의 병용 투여에 대한 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구						
3상	ACE-LY-308 (ECHO) PFS 중간 분석 (DCO1: '24. 2. 15.) 추가 OS	**일차 목적** 아칼라브루티닙+벤다무스틴+리툭시맙(ABR)의 무진행 생존 기간을 PBR (위약+벤다무스틴+리툭	t(11:14)(q13:q32) 염색체 전위 및/또는 cyclin D1이 과발현되고 전신 항암요법을 받은 이력이 없는 MCL	1주기 28일, 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생 시까지 지속적 투여 ABR 군: 아칼라브루티닙 + 벤다무스틴 + 리툭시맙 PBR 군: 위약 + 벤다무스틴 + 리툭시맙	**1차 유효성 평가변수** - 무진행 생존 (PFS; IRC 평가) [redacted]	[redacted]

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험 목적</th><th>대상 환자</th><th>투여 용량 및 방법</th><th>평가 항목</th><th>주요 결과</th></tr>
<tr><td></td><td>분석 (DCO: ‘24. 8. 12.)</td><td>시맙)과 비교하여 유효성 평가

이차 목적
아칼라브루티닙+벤다무스틴+리툭시맙(ABR)의 ORR, OS를 PBR (위약+벤다무스틴+리툭시맙)과 비교하여 유효성 평가</td><td>환자 598명

ABR군 299명, PBR군 299명

1:1 무작위 배정 (지역 및 sMIPI 점수로 층화)</td><td>아칼라브루티닙
- 100mg 1일 2회 경구투여

벤다무스틴
- C1-C6, D1-2: 90 mg/m^2

리툭시맙
- C1-C6, D1: 375 mg/m^2
- 유지요법: 유도요법 (1-6주기) 종료 시점에 반응(CR 또는 PR)을 달성한 환자에게 2주기마다 D1에 리툭시맙 375 mg/m^2 투여

31주기 이후:
아칼라브루티닙 단독 투여 또는 위약 단독 투여</td><td>[redacted]</td><td><table><tr><th></th><th>ABR (N=299)</th><th>PBR (N=299)</th></tr><tr><td>사건 (%)</td><td>110 (36.8)</td><td>137 (45.8)</td></tr><tr><td>사망</td><td>53 (17.7)</td><td>38 (12.7)</td></tr><tr><td>질병 진행</td><td>57 (19.1)</td><td>99 (33.1)</td></tr><tr><td>PFS 중앙값 (개월) (95% CI)</td><td>66.4 (55.1, NE)</td><td>49.6 (36.0, 64.1)</td></tr><tr><td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.73 (0.57, 0.94)-</td></tr><tr><td>p-value</td><td colspan="2">0.0160</td></tr></table>[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="7">§ Efficacy: 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법
[ACE-LY-004] 외투세포 림프종 환자 대상 아칼라브루티닙(ACP-196)에 대한 공개 라벨, 제2상 임상시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>ACE-LY-004

DCO ‘20. 12. 4. (54개월 평가)</td><td>일차 목적
재발/불응성 MCL 환자에서 아칼라브루티닙의 유효성 평가

이차 목적
아칼라브루티닙의 안전성, 약동학, 약력학 특성 규명</td><td>t(11:14)(q13:q32) 염색체 전위 및/또는 cyclin D1이 과발현되고 ≥1가지의 이전 MCL 치료에 재발했거나 불응인 환자 124명</td><td>아칼라브루티닙 100mg 1일 2회 경구투여

질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생 시까지 지속적으로 투여</td><td>1차 유효성 평가변수
- ORR (연구자 평가)
[redacted]</td><td>ORR(연구자 평가)<table><tr><th></th><th>12개월</th><th>24개월</th><th>54개월</th></tr><tr><td>ORR</td><td>89 (30.6)</td><td>-</td><td>101 (81.5)</td></tr><tr><td>CR</td><td>49 (39.5)</td><td>53(42.7)</td><td>59 (47.6)</td></tr><tr><td>PR</td><td>51 (41.1)</td><td>47(37.9)</td><td>42 (33.9)</td></tr><tr><td>SD</td><td>11 (8.9)</td><td>-</td><td>10 (8.1)</td></tr><tr><td>PD</td><td>10 (8.1)</td><td>-</td><td>10 (8.1)</td></tr><tr><td>NE</td><td>3 (2.4)</td><td>-</td><td>3 (2.4)</td></tr></table>[redacted]</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험 목적	대상 환자	투여 용량 및 방법	평가 항목	주요 결과
						[redacted]

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [ACE-CL-311. AMPLIFY] del(17p) 혹은 TP53 변이가 없는 이전에 치료받지 않은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙이 포함되거나 제외된 아칼라브루티닙 + 베네토클락스 병용요법의 유효성 및 안전성을 연구자가 선택한 화학면역요법과 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개 라벨, 제3상 임상시험

1) 시험설계

- 제3상, 다기관, 1:1:1 무작위 배정, 공개 임상시험
- 층화분석: 연령(>65세 vs. ≤65세), IGHV mutation(변이 vs. 비-변이), Rai stage(고위험[≥3] vs. 비-고위험[<3]), geographic region(북아메리카 vs. 유럽 vs. 기타)

RAI system		
병기		임상증상
0	저위험군	말초혈액과 골수에서 림프구 증가
I	중간 위험군	림프구증가+림프절종대
II		+비장종대±간종대
III	고위험군	+빈혈
IV		+혈소판감소

- C군의 경우 연구자 선택에 따라 FCR 또는 BR을 투여받으나, 65세 이하이며 크레아티닌 청소율이 70 mL/min 이상인 대상자에 한하여 FCR 투여가 가능함
- 마지막 시험대상자의 무작위 배정 후 약 5년 시점에 시험 종료(약 7년)

2) 시험대상자

<주요 선정기준>

- ECOG 0, 1, 2
- IWCLL 2018 기준에 따라 치료가 필요한 활동성 병변이 있는 자
- CLL 진단 기준을 충족한 자
  - B-세포 표지자(CD19, CD20 및 CD23) 및 CD5를 발현하는 단클론 B-세포(either kappa or lambda light chain restricted)
  - 혈액 림프구의 <55%인 전림프구
  - (초기 진단 후 어떤 시점에서든) 말초혈액 내 B-림프구 $\geq 5x10^9/L$ (5000/uL)

<주요 제외기준>

- del(17p) 또는 TP53 변이가 있는 자
- 동반질환이 있거나 단일 CIRS(Cumulative Illness Rating Scale)-G 점수 4 혹은 전체 CIRS-G 점수 >6의 기관계 손상이 있는 자

3) 투여방법

<군 A>

- 아칼라브루티닙+베네토클락스(AV), 14주기 투여

	Cycle, Day	Dose
아칼라브루티닙 (capsule)	C1D1-C14D28	100mg bid
베네토클락스	C3D1-C3D7	20mg qd
	C3D8-C3D14	50mg qd
	C3D15-C3D21	100mg qd
	C3D22-C3D28	200mg qd
	C4D1-C14D28	400mg qd

<군 B>

- 아칼라브루티닙+베네토클락스+오비투누투주맙(AVG), 14주기 투여

	Cycle, Day	Dose
아칼라브루티닙 (capsule)	C1D1-C14D28	100mg bid
오비누투주맙	C2D1	100mg 혹은 1000mg
	C2D2	900mg (C2D1에 100mg 투여하였을 경우)
	C2D8	1000mg
	C2D15	1000mg
	C3-C7, D1	1000mg
베네토클락스	C3D1-C3D7	20mg qd
	C3D8-C3D14	50mg qd
	C3D15-C3D21	100mg qd
	C3D22-C3D28	200mg qd
	C4D1-C14D28	400mg qd

<군 C>

- 플루다라빈+시클로포스파미드+리툭시맙(FCR) / 벤다무스틴+리툭시맙(BR), 14주기 투여

	Cycle, Day	Dose
리툭시맙	C1D1	375mg/m^2
	C2-6, D1	500mg/m^2
플루다라빈	C1-6, D1-3	25mg/m^2
시클로포스파미드	C1-6, D1-3	250mg/m^2
벤다무스틴	C1-6, D1-2	90mg/m^2

4) 가설 및 평가 항목

<가설>

- PFS 중앙값 AV군 72.1개월 vs. FCR/BR군 44.7개월, HR 0.62
- AV군 및 FCR/BR군에서 IRC가 평가한 PFS 사건 141건(최종 분석 시 필요한 188건의 75%) 발생 시 중간 분석 수행

<평가변수>

- 일차 평가변수: PFS by IRC, 군 A vs. 군 C
- 주요 2차 평가변수
  - PFS by IRC, 군 B vs. 군 C

- MRD 음성 비율
- OS

• 기타 2차 평가변수: PFS by 연구자, EFS, ORR, DoR, TTNT

5) 베이스라인 특성

• 총 867명의 환자가 등록됨(A군 291명, B군 286명 및 C군 290명)
• 인구학적 특성
- 연령: 중앙값 61.0세(26~86세), >65세 26.8%, ≤65세 73.2%
- 성별: 남성 64.5%, 여성 35.5%
- 인종: 백인 88.2%, 아시아인 3.6%, 아프리카계 미국인 2.4%
- del(11q) 17.6%, unmutated IGHV 58.6%, complex karyotype 15.3%
- ECOG 0~1 91.8%, bulky disease(≥5cm) 38.9%
- Rai Stage: I 19.6%, II 35.6%, III 20.6%, IV 23.2%

6) 유효성 평가 결과 ([redacted])

(1) 1차 유효성 평가변수: 무진행 생존(IRC 평가); 군 A(AV) vs. 군 C(FCR/BR)

• AV군은 대조군(FCR/BR) 대비 무진행 생존 기간에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 보였음. HR은 0.65(95% CI: 0.49, 0.87; p-값: 0.0038)였는데, 이는 AV 투여 시 질병 진행 또는 사망 위험의 35% 감소를 나타냄. AV군의 경우 PFS 중앙값은 도달되지 않았고 FCR/BR 군의 경우 mPFS는 47.6개월(95% CI: 43.3, NC)이었음

	군 A(AV), n=291	**군 B(AVG), n=286**	**군 C(FCR/BR), n=290**
event 수 (%)	89 (30.6)	56 (19.6)	95 (32..8)
질병 진행	77 (26.5)	23 (8.0)	66 (22.8)
질병 진행 없이 사망	12 (4.1)	33 (11.5)	29 (10.0)
중도절단	202 (69.4)	230 (80.4)	195 (67.2)
PFS 중앙값(개월) (95% CI)	NC (51.1, NC)	NC (NC, NC)	47.6 (43.3, NC)
HR (95% CI)	**0.65 (0.49, 0.87)**	**0.42 (0.30, 0.59)**	-
p-value	0.0038	<0.0001	-

• COVID-19 사망을 중도절단한 PFS 민감도 분석의 결과는 일차 분석과 일치하였음
• 하위군 분석 결과, FCR/BR군에 비해 AV군에 유리한 PFS 개선은 주요 하위군에 걸쳐 일관되게 관찰되었음

[redacted]

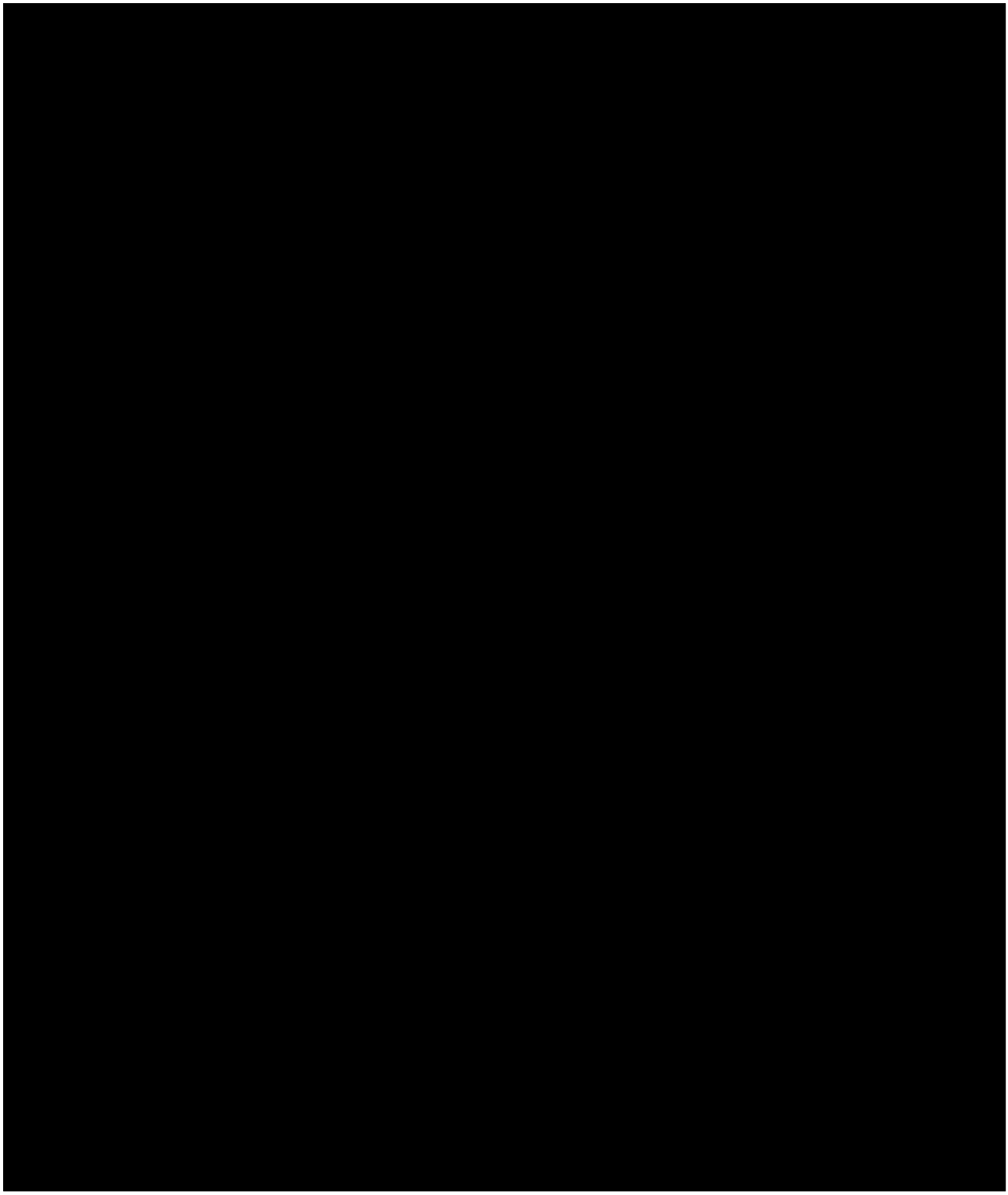
(2) 주요 2차 유효성 평가변수

[redacted]

[redacted]

(3) 기타 2차 유효성 평가변수

[redacted]



(4) 탐색적 평가변수

- 환자 자기 평가 결과(PRO); EORTC-QLQ-C30, IL27, FACIT-Fatigue, PGIC, PGIS 및 EQ-5D-5L
  - 치료군 간 유의한 차이는 없었음

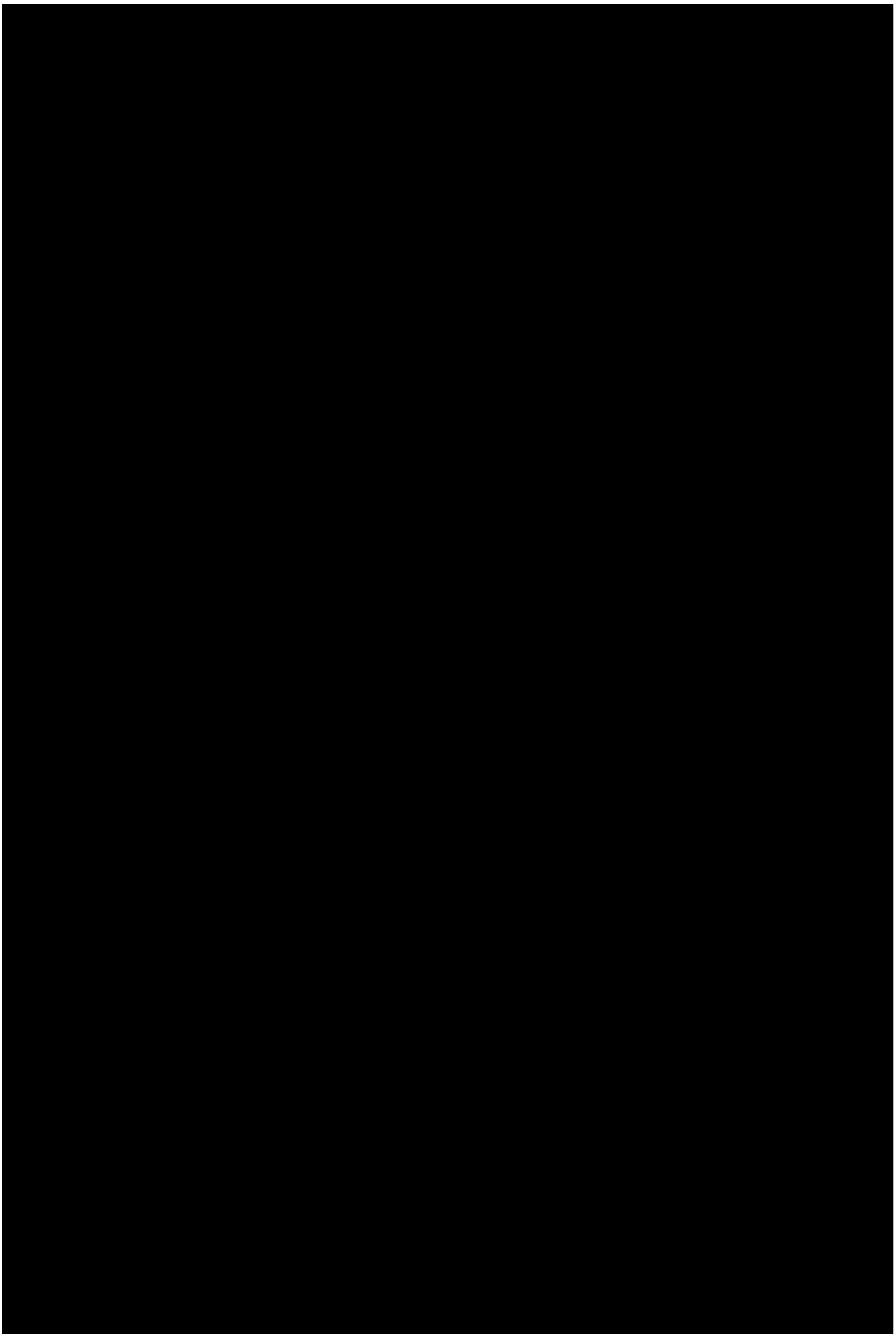
7) 안전성 평가 결과

[redacted]

(2) 주요 이상사례

- AV: 두통(35.1%), 설사(32.6%) 및 중성구감소증(30.9%)
- AVG: 중성구감소증(40.1%), 설사(36.3%), 두통(28.2%), 구역(21.8%) 및 COVID-19(20.4%)
- FCR/BR: 중성구감소증(38.2%), 구역(35.9%) 및 주입 관련 반응(32.8%)
- FCR/BR군보다 AV군에서 더 높게(>10% 차이) 보고된 TEAE: 두통(A군 35.1% vs. C군 7.7%), 설사(A군 32.6% vs. C군 10.8%), COVID-19(A군 18.9% vs. C군 2.3%), 타박상(A군 13.7% vs. C군 1.5%)
- FCR/BR군보다 AVG군에서 더 높게(>10% 차이) 보고된 TEAE: 설사(B군 36.3% vs. C군 10.8%), COVID-19(B군 20.4% vs. C군 2.3%), 타박상(B군 15.5% vs. C군 1.5%), 두통(B군 28.2% vs. C군 7.7%)
- 아칼라브루티닙과 관련 있는 것으로 간주되고 AV군과 AVG군에서 발생률이 가장 높은 TEAE(≥10%)는 두통(30.9% 및 21.5%), 중성구감소증(25.8% 및 31.7%), 설사(20.3% 및 20.8%), 타박상(11.7% 및 13.0%) 및 구역(9.6% 및 12.3%)이었음

[redacted]



[redacted]

6.5.2.2. **[ACE-LY-308, ECHO]** 이전에 치료 받지 않은 외투세포 림프종이 있는 시험대상자를 대상으로 하는 벤다무스틴 및 리툭시맙(BR) 단독투여 대 아칼라브루티닙(ACP-196)과의 병용 투여에 대한 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구

1) 시험설계

- 제3상, 다기관, 1:1 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조
- 층화 요인: 지리적 지역(북미, 유럽, 기타) 및 sMIPI 점수(저위험군, 중등도, 고위험군)

2) 시험대상자

<주요 선정기준>

- 65세 이상
- t(11;14)(q13;q32) 염색체 전위 및/또는 cyclin D1이 과발현된 MCL 환자
- MCL 치료를 필요로 하고 이전에 전신 항암요법을 받은 이력이 없음
- ECOG ≤2

<주요 제외기준>

- 치료의 목표가 줄기세포 이식 전 종양 감축술(debulking)인 환자

3) 투여방법 (1주기 28일)

- 유도요법(1-6주기): 아칼라브루티닙 또는 위약 + BR
  - 아칼라브루티닙: 100mg 1일 2회 경구투여
  - 벤다무스틴: D1, D2 90mg/m^2
  - 리툭시맙: D1 375mg/m^2

- 유지요법(7-30주기): 유도요법 종료 시점에 반응(CR 또는 PR)을 달성한 환자 대상
  - 아칼라브루티닙: 100mg 1일 2회 경구투여
  - 리툭시맙: 8주기부터 2주기마다 D1 375mg/m^2 투여 (최대 12회)

- 단독요법(31주기-): 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생시까지 아칼라브루티닙 또는 위약 투여 지속

4) 가설 및 평가 항목

<가설> PFS 위험비 0.67, 대조군 대비 시험군에서 PFS 49% 개선

<평가변수>

- 일차 평가변수: PFS(IRC 평가)
- 주요 2차 평가변수
  - ORR(IRC 평가)
  - OS
- 기타 2차 평가변수: PFS(연구자 평가), ORR(연구자 평가), 반응 기간, 반응까지의 시간

5) 베이스라인 특성

- 총 598명의 환자가 등록됨(ABR군 299명, PBR군 299명)
- 인구학적 특성
  - 평균연령 71.0세(65-86세), 남성 423명(70.7%), 백인 468명(78.3%)
  - ECOG 0~1 93.1%, bulky disease(≥5 cm) 37.6%
  - Ann Arbor Stage IV 86.0%, sMIPI High risk 24.2%
- 단계별 시험대상자 수
  - 유도요법 완료: ABR군 222명(74.2%) vs. PBR군 225명(75.3%)
  - 유지요법 진입: ABR군 213명(71.2%) vs. PBR군 214명(71.6%)
  - PBR군 → 아칼라브루티닙 단일요법: 51명(17.1%); 질병 진행 후 교차됨

6) 유효성 평가 결과[redacted]

(1) 1차 유효성 평가변수: 무진행 생존(IRC 평가)

- 시험군은 대조군에 비해 유의한 개선을 보였음(시험군 66.4개월, 대조군 49.6개월, HR 0.73, p=0.0160)

	ABR군, n=299	**PBR군, n=299**
F/U(개월, median)	46.1	44.4
PFS (IRC 평가)		
중앙값(개월) (95% CI)	66.4(55.1, NE)	49.6(36.0, 64.1)
HR(95% CI)	0.73(0.57, 0.94)	
p-value	0.0160	

(2) 주요 2차 유효성 평가변수

- ORR(IRC 평가): 시험군은 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타내지 않았으나 CR을 달성한 비율은 시험군 66.6%, 대조군 53.5%으로 시험군이 더 높았음

ORR (IRC 평가)	**ABR군, n=299**	**PBR군, n=299**
비율(%) (95% CI)	91.0(87.3, 93.8)	88.0(83.9, 91.3)
차이(%)	3.0(-2.0, 8.1)	
p-value	0.2196	

- OS: 시험군에서 대조군 대비 사망의 위험이 유의하게 감소하지 않았음.[redacted]

- [redacted]7로

(3) 기타 2차 유효성 평가변수



7) 안전성 평가 결과

(1) 안전성 개요

- 노출기간
  - 아칼라브루티닙/위약: ABR군 28.6개월(0.13~80.07개월), PBR군 24.6개월(0.03~76.35개월)
  - 벤다무스틴: ABR군 5.6개월(0.9~11.1개월), PBR군 5.6개월(0.9~7.4개월)
  - 리툭시맙: ABR군 27.5개월(0.9~28.6개월), PBR군 23.9개월(0.9~29.5개월)

- 이상반응 개요

n(%)	TEAE		Treatment-related TEAE	
	ABR군 (n=297)	PBR군 (n=297)	ABR군 (n=297)	PBR군 (n=297)
모든 이상사례	296(99.7)	294(99.0)	281(94.6)	274(92.3)
≥3등급 AE	264(88.9)	262(88.2)	262(88.2)	241(81.1)
중대한 이상사례	205(69.0)	184(62.0)	223(75.1)	220(74.1)
≥ 3등급 SAE	191(64.3)	166(55.9)	197(66.3)	190(64.0)
투여 중단				
모든 시험약	150(50.5)	105(35.4)	-	-
아칼라브루티닙/위약	127(42.8)	92(31.0)	-	-
벤다무스틴	46(15.5)	35(11.8)	-	-
리툭시맙	60(20.2)	60(20.2)	-	-
감량 투여				
모든 시험약	100(33.7)	81(27.3)	-	-
아칼라브루티닙/위약	30(10.1)	25(8.4)	-	-
투여 일시 중단				
모든 시험약	242(81.5)	207(69.7)	-	-
아칼라브루티닙/위약	219(73.7)	179(60.3)	-	-

(2) 이상사례 및 약물이상반응

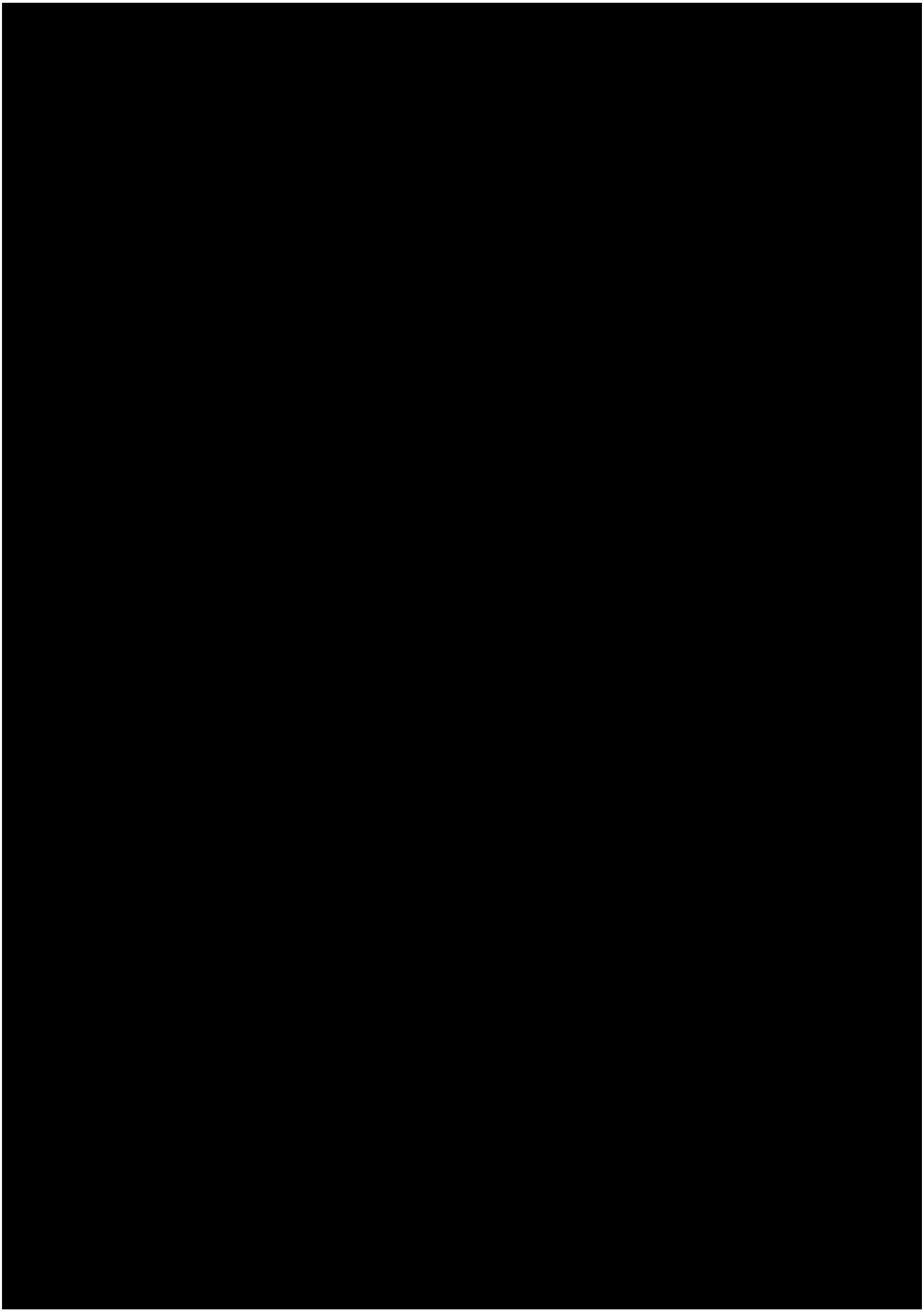
- 이상사례

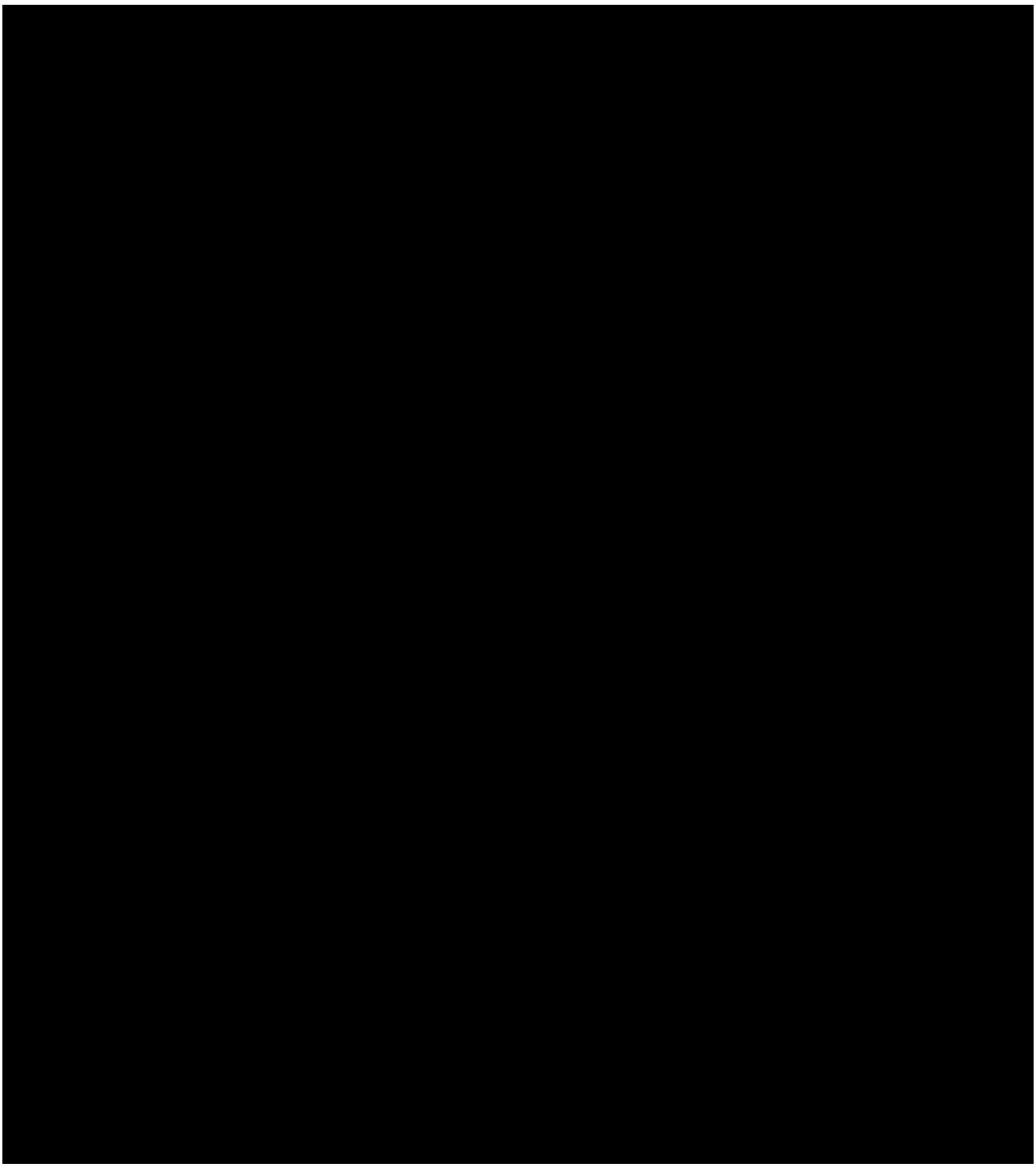
  - 주요 이상사례(≥20%)

	ABR, n=297	PBR, n=297
이상사례, n (%)	**296 (99.7)**	**294 (99.0)**
구역	127 (42.8)	112 (37.7)
중성구 감소증	119 (40.1)	123 (41.4)
설사	111 (37.4)	83 (27.9)
COVID-19	91 (30.6)	62 (20.9)
두통	90 (30.3)	42 (14.1)
피로	87 (29.3)	72 (24.2)
발열	86 (29.0)	72 (24.2)
기침	80 (26.9)	60 (20.2)
구토	76 (25.6)	41 (13.8)
변비	73 (24.6)	75 (25.3)
빈혈	68 (22.9)	60 (20.2)
발진	61 (20.5)	48 (16.2)
주입 관련 반응	43 (14.5)	65 (21.9)

  - 시험군에서 발생빈도가 ≥5%p 높은 이상사례: 두통(30.3% vs. 14.1%), 구토(25.6% vs. 13.8%), COVID-19(30.6% vs. 20.9%), 설사(37.4% vs. 27.9%), 반상구진 발진(15.8% vs. 6.4%), 등허리통증(16.2% vs. 9.4%), 기침(26.9% vs. 20.2%), 호흡곤란(15.2% vs. 9.4%), 구역(42.8% vs. 37.7%) 및 피로(29.3% vs. 24.2%)







6.5.2.3. [ACE-LY-004] 외투세포 림프종 환자 대상 아칼라브루티닙(ACP-196)에 대한 공개 라벨, 제2상 임상시험

1) 시험설계

- 2상, 공개 라벨, 단일군 시험

2) 시험대상자

<주요 선정기준>

- 18세 이상
- t(11;14)(q13;q32) 염색체 전위 및/또는 cyclin D1이 과발현된 MCL 환자
- 1가지 이상의 이전 MCL 치료 후 재발하였거나 불응인 자
- ECOG ≤2

<주요 제외기준>

- 이전 BCR 억제제(BTK 억제제 포함) 혹은 BCL-2 억제제 치료 이력

3) 투여방법 (1주기 28일)

- 아칼라브루티닙 100mg 1일 2회 경구투여 (28일 주기, 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생까지 지속 투여)

4) 베이스라인 특성 (R/R MCL 환자 124명)

- 인구학적 특성
  - 평균연령 68세(42~90세), 남성 99명(79.8%), 백인 92명(74.2%)
  - 이전 MCL 치료 차수 중앙값 2(1~5)
  - ECOG 0~1 92.7%, bulky disease(≥5 cm) 37.1%
  - Ann Arbor Stage IV 75.0%, sMIPI High risk 16.9%

5) 유효성 평가 결과

(1) 1차 유효성 평가변수: ORR(연구자 평가)

- ORR: 81.5%(95% CI: 73.5%, 87.9%); CR 47.6%, PR 33.9%

	12개월		24개월		54개월	
	n(%)	95% CI	n(%)	95% CI	n(%)	95% CI
ORR by INV	100(80.6)	72.6, 87.2	-	-	101(81.5)	73.5, 87.9
Best Response						
CR	49(39.5)	30.9, 48.7	53(42.7)	33.9, 51.9	59(47.6)	38.5, 56.7
PR	51(41.1)	32.4, 50.3	47(37.9)	29.3, 47.1	42(33.9)	25.6, 42.9
SD	11(8.9)	4.5, 15.3	-	-	10(8.1)	3.9, 14.3
PD	10(8.1)	3.9, 14.3	-	-	10(8.1)	3.9, 14.3
NE	3(2.4)	0.5, 6.9	-	-	3(2.4)	0.5, 6.9

(2) 2차 유효성 평가변수



6) 안전성 평가 결과

(1) 안전성 개요

- 노출기간
  - 아칼라브루티닙: 17.5개월(0.1~65.3개월)

[redacted]

(2) 이상사례 및 약물이상반응

- 이상사례: 99.2%(123/124)
  - 주요 이상사례: 두통 38.7%, 설사 37.9%, 피로 29.8%, 기침 23.4%, 근육통 21.8%, 구역 21.8%, 무력증 17.7%

[redacted]



6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 아칼라브루티닙 임상시험의 통합 안전성 분석 제출됨; 아칼라브루티닙 단독 투여(N=1,478), 아칼라브루티닙 병용 투여 (N=1,095)



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법
  - 핵심 임상시험(ACE-CL-311)에서 이전 치료받지 않은 CLL 환자에서 시험자가 선택한 화학면역요법(플루다라빈, 시클로포스파미드와 리툭시맙 혹은 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 대비 아칼라브루티닙과 베네토클락스 병용요법(AV)의 치료효과를 PFS로서 입증[HR 0.65(95% CI 0.49, 0.87), p 0.0038]

- uMRD 및 OS에서도 대조군 대비 유의적 개선을 보임
- 아칼라브루티닙, 베네토클락스와 오비누투주맙 병용요법(AVG)의 경우에도 PFS, uMRD에서 대조군 대비 유의적 개선을 보였고 OS에서는 개선 양상을 보임
- 연령, 인종, 성별, 지역, 유전인자(IGHV 변이, 11q 결손, complex karyotype 등), 기저질환 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임

- 자가 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법
  - 이전에 치료받지 않은 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙을 병용투여한 후 평가한 무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험(ACE-LY-308)에서 위약과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법 대비 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법의 치료효과를 PFS로서 입증[HR 0.73(95% CI 0.57, 0.94), p 0.0160]하였으며 주요 2차 유효성 평가변수인 ORR 및 OS에서도 대조군 대비 개선을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 기저질환, 유전인자 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임

- 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법
  - ≥1가지의 이전 치료에 재발하였거나 불응한 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙을 단독 투여 후 평가한 공개, 다기관, 단일군, 임상 2상 임상시험(ACE-LY-004)에서 아칼라브루티닙 단독 요법에 대하여 R/R MCL 환자 124명에서 시험자가 평가한 ORR은 81.5%, CR 47.6%이고 [redacted]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법
  - 노출기간은 AV군 아칼라브루티닙 12.9개월, 베네토클락스 11.1개월, AVG군 아칼라브루티닙 12.9개월, 베네토클락스 11.0개월, 오비누투주맙 5.5개월, FCR군 플루다라빈 5.6개월, 시클로포스파미드 5.6개월, 리툭시맙 5.5개월, BR군 벤다무스틴 5.6개월, 리툭시맙 5.6개월임
  - 시험 전반에 걸쳐 TEAEs(전체 및 3등급 이상), SAEs(전체 및 3등급 이상), 시험 중단 및 투여 변경을 초래한 TEAEs 발생률은 대조군 대비 AV군에서 유사하거나 높았고 AVG군에서 높게 관찰됨
- 자가 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법
  - 핵심임상시험(ACE-LY-308)에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 아칼라브루티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE 발생 빈도는 ABR군 및 PBR군에서 유사하였음. Naive MCL 환자 대상으로 아칼라브루티닙을 투여하였을 때 가장 흔한 AE(≥10%)는 구역, 중성구감소증, 설사, COVID-19, 두통, 피로, 발열, 기침, 구토, 변비, 빈혈, 발진 및 주입 관련 반응이었으며 가장 흔한 ADR(≥10%)은 중성구감소증, 구역, 두통, 설사, 피로, 빈혈, 구토, 발진 및 중성구 수 감소였음. 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 아칼라브루티닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 심혈관계 사건, 혈구감소증, 출혈, 간 독성, 고혈압, 감염, 간질성 폐질환/폐 염증, 제2 원발성 암 및 종양용해증후군을 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였으며 PBR군 대비 ABR군에서 발생 빈도가 유사하거나 높았으나 혈액암 환자를 대상으로 수행한 아칼라브루티닙 단독투여 풀에서 관찰된 발생률과 유사하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - 이전에 치료받지 않은 CLL 환자 대상 치료적 확증 임상시험(AMPLIFY)에서 아칼라브루티닙과 베네토클락스(AV) 혹은 베네토클락스/오비누투주맙(AVG) 병용요법이 화학면역요법 대비 PFS(1차), OS의 개선을 입증하였음. 또한, IGHV 변이, 11q 결손, complex karyotype 등 chromosomal abnormality가 있는 환자에서도 유효성의 개선 효과가 유사하게 나타남
  - 1가지 이상의 이전 치료에 재발하였거나 불응한 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙 투여한 후 평가한 임상시험 결과 R/R MCL 환자 124명에서 시험자가 평가한 ORR은 81.5%, CR 47.6%이고 PFS는 [redacted]로 추정됨. 이는 국내 R/R MCL 환자 대상 치료제로 허가되어 있는 BTK 억제제, 이브루티닙 및 자누브루티닙의 허가 당시 임상시험 결과와 비교 시 동등 이상의 유효성을 나타냄
  - 이전에 치료받지 않은 MCL 환자 대상 핵심임상시험(ECHO)에서 위약과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법 대비 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법의 치료효과를 PFS로서 입증[HR 0.73(95% CI 0.57, 0.94), p 0.0160]하였으며 주요 2차 유효성 평가변수인 ORR 및 OS에서도 대조군 대비 개선을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 기저질환, 유전인자 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임

- 위해성
  - AV 또는 AVG 병용 투여 시 TEAEs(전체 및 3등급 이상), SAEs(전체 및 3등급 이상), 시험 중단 및 투여 변경을 초래한 TEAEs 발생률은 대조군 대비 AV군에서 유사하거나 높았고 AVG군에서 높게 관찰됨. 아울러 관심대상 이상사례 중 백혈구감소증 및 중성구감소증의 발생률은 아칼라브루티닙 단독요법 풀에 비해 AV군 및 AVG군에서 더 높았음
  - 안전성 평가 결과 이전 임상들에서 확인된 아칼라브루티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 모니터링을 통해 관리 가능함
  - ACE-LY-004 임상시험에서 약물 유발 간 손상이 보고되었으나 허가사항에 반영되어 해당 위해성을 관리 가능함

- 유익성-위해성 평가
  - 제출된 임상시험에서 신청 효능효과에 대하여 아칼라브루티닙 단독 투여 또는 병용 투여는 대조군 대비 유의한 임상적 개선을 나타냈으며, 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 아칼라브루티닙의 알려진 위해성과 일치하였음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

1) 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법

- 신청 효능·효과에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 이전에 치료받지 않은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자 대상 3상 임상시험(ACE-CL-311, AMPLIFY) 결과를 제출하였음
  - 동 시험은 이전에 치료받지 않은 CLL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙과 베네토클락스 및 오비누투주맙 또는 아칼라브루티닙과 베네토클락스를 병용투여한 후 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상 3상임
- **(유효성)** 이전에 치료받지 않은 CLL 환자에서 아칼라브루티닙+베네토클락스 병용요법(AV)은 1차 유효성 평가

변수인 IWCLL 2018 기준에 따른 독립적 심사 위원회(IRC) 평가 무진행 생존(PFS)에 대하여 연구자가 선택한 화학면역요법(플루다라빈, 시클로포스파미드와 리툭시맙 혹은 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 대비 유의한 개선을 보였으며[HR 0.65(95% CI 0.49, 0.87), p 0.0038] OS에 대하여 대조군 대비 유의적 개선을 보임

- 아칼라브루티닙, 베네토클락스와 오비누투주맙 병용요법(AVG)의 경우에도 PFS, uMRD에서 대조군 대비 유의적 개선을 보였고 OS에서는 개선 양상을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 유전인자(IGHV 변이, 11q 결손, complex karyotype 등) 등에 대한 하위 분석에서 일관된 개선 양상을 보임
- AMPLIFY 시험은 del(17p) 혹은 TP53 변이가 없는 CLL 환자 대상으로 수행되었으나, 이전에 치료받지 않은 CLL 환자 대상으로 수행된 3상 임상시험(ELEVATE-TN)에서 del(17p) 또는 TP53 변이 환자 대상으로 아칼라브루티닙 단독 투여 또는 오비누투주맙 병용 투여에 대하여 임상적 유익성이 입증된 바 있으며, NCCN 가이드라인에서 del(17p)/TP53 변이가 있는 환자 대상으로 아칼라브루티닙+베네토클락스±오비누투주맙이 1차 치료로 권고되는 점을 고려하였을 때, 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨

• **(안전성)** 시험 전반에 걸쳐 TEAEs(전체 및 3등급 이상), SAEs(전체 및 3등급 이상), 시험 중단 및 투여 변경을 초래한 TEAEs 발생률은 대조군 대비 AV군에서 유사하거나 높았고 AVG군에서 높게 관찰됨. 관심대상 이상사례 중 백혈구감소증 및 중성구감소증의 발생률은 아칼라브루티닙 단독요법 풀에 비해 AV군 및 AVG군에서 더 높았으나 면역화학요법(FCR/BR) 대비 AV, AVG 병용 요법이 임상적 유익성을 보였으므로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 판단됨

2) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법

• ACE-LY-004 시험은 '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법'을 뒷받침하는 2상 임상시험으로 ≥1가지의 이전 치료에 재발하였거나 불응한 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙을 투여한 후 평가한 공개, 다기관, 단일군 시험임

• **(유효성)** R/R MCL 환자 124명에서 시험자가 평가한 ORR은 81.5%, CR 47.6%이고 [redacted]

- 임상시험 당시(2015년 개시) 이미 이브루티닙이 허가(미국 2013, 국내 2014)되었으나, 다국가 임상시험으로 일부 지역/국가에서는 이브루티닙이 표준 치료로 고려되지 않았으며 R/R MCL에 대한 이브루티닙의 연구가 여전히 진행 중이었기 때문에 이브루티닙 대조 임상시험 설계가 어려웠음. 아울러, 이후 허가된 자누브루티닙(미국 2019, 국내 2022) 역시 R/R MCL 환자 대상 단일군 임상으로 허가된 바 있음
- 이브루티닙 및 자누브루티닙의 허가 당시 임상시험 결과와 비교시 ORR 및 PFS에서 동등 이상의 유효성을 보였음
  * 참고: 이브루티닙 핵심 임상 시험대상자의 이전 치료 횟수 중앙값은 3임

	CR	PR	ORR	[redacted]
신청 품목 (아칼라브루티닙)	47.6%	33.9%	81.5%	
이브루티닙	20.7%	46.8%	67.6%	
자누브루티닙	77.9%	5.8%	83.7%	

- '이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법'에 대한 치료적 확증 임상시험이 제출되지 않았으나, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제6호바목에 따른 치료적 확증 임상시험 갈음에 대한 사유를 제출하였음

3) 자가 조혈모세포 이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법

• 신청 효능·효과를 뒷받침하는 치료적 확증 임상시험으로 이전에 치료받지 않은 MCL 환자를 대상으로 아칼라브루티닙과 벤다무스틴/리툭시맙을 병용투여한 후 평가한 무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험(ACE-LY-308, ECHO)를 제출함

• **(유효성)** Naive MCL 환자에서 위약과 벤다무스틴/리툭시맙 병용요법(PBR) 대비 아칼라브루티닙과

벤다무스틴/리툭시맙 병용요법(ABR)의 치료효과를 PFS로서 입증[HR 0.73(95% CI 0.57, 0.94), p 0.0160]하였으며 주요 2차 유효성 평가변수인 ORR 및 OS에서도 대조군 대비 개선 양상을 보임. 아울러, 연령, 인종, 성별, 지역, 기저질환, 유전인자 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임. 전체 생존 분석 결과 통계적으로 유의한 개선을 보이지 못하였나 성숙도가 낮았으며, 시험군에서 긍정적인 경향이 지속되었으므로 장기 생존에 대하여 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨

- 국내 MCL 환자 대상 1차 치료제로 허가된 약물은 없으나 NCCN 가이드라인에 따르면 유도요법으로 벤다무스틴+리툭시맙 병용요법 후 리툭시맙 유지요법이 권고되고 있으므로 대조약 설정은 인정 가능함
- 벤다무스틴+리툭시맙 병용요법의 경우 집중 유도요법이 부적절한 환자를 대상으로 투여 가능하나, 신청 효능 효과를 집중 유도요법이 부적절한 '자가 조혈모세포 이식이 부적절한 환자' 대상으로 한정하였으므로 신청 효능·효과의 범위는 적절한 것으로 판단됨

- **(안전성)** 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 아칼라브루티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE 발생 빈도는 ABR군 및 PBR군에서 유사하였음. Naive MCL 환자 대상으로 아칼라브루티닙을 투여하였을 때 가장 흔한 AE(≥10%)는 구역, 중성구감소증, 설사, COVID-19, 두통, 피로, 발열, 기침, 구토, 변비, 빈혈, 발진 및 주입 관련 반응이었으며 가장 흔한 ADR(≥10%)은 중성구감소증, 구역, 두통, 설사, 피로, 빈혈, 구토, 발진 및 중성구 수 감소였음. 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 아칼라브루티닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 심혈관계 사건, 혈구감소증, 출혈, 간 독성, 고혈압, 감염, 간질성 폐질환/폐염증, 제2 원발성 암 및 종양용해증후군을 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였으며 PBR군 대비 ABR군에서 발생 빈도가 유사하거나 높았으나 혈액암 환자를 대상으로 수행한 아칼라브루티닙 단독투여 풀에서 관찰된 발생률과 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2023. 12. 28.
제품명	칼퀀스정100밀리그램(아칼라브루티닙말레산염수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP V5S2 (2024. 4. 30.)
주성분 및 함량	이 약 1정 중, 아칼라브루티닙말레산염수화물 129밀리그램 (아칼라브루티닙으로서 100밀리그램)		
효능·효과	만성림프구성 백혈병(CLL) 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 3. 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 베네토클락스 및 오비누투주맙과의 병용 또는 베네토클락스와의 병용요법 외투세포 림프종(MCL) 1. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법 2. 자가 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료받은 적이 없는 성인 외투세포 림프종 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
출혈	이상반응에 대한 AE 추적조사 전수조사를 포함한 시판 후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용 설명서
제2원발성암 감염 빈혈	일반적인 의약품 감시 활동 전수조사를 포함한 시판 후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용 설명서

백혈구 감소증 혈소판 감소증 심방 세동/조동		
2. 중요한 잠재적 위해성		
간 독성	이상반응에 대한 AE 추적조사 전수조사를 포함한 시판 후 조사	첨부문서(안)
뇌혈관 사건	이상반응에 대한 AE 추적조사 전수조사를 포함한 시판 후 조사	없음
3. 중요한 부족정보		
	일반적인 의약품 감시 활동 전수조사를 포함한 시판 후 조사	없음
중등증 내지 중증 심장애 환자에서의 사용	이상반응에 대한 AE 추적조사 전수조사를 포함한 시판 후 조사	첨부문서(안)

* **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)**