의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2023.11.3.	접수번호	20230187184
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건 변경		
신 청 인 (회사명)		베이진코리아(유)		
제 품 명		브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		자누브루티닙(수969-1-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80mg		
기 허가 사항	허가일자	2022.2.24.		
	효능·효과	투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종 (MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL) 만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법		
	용법·용량	이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다. 이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 경구투여한다. 1. 권장용량 이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회, 1회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다.		

2. 복용을 놓친 경우

만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.

3. 용량 조절

1) 이상반응에 따른 용량 조절

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

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상반응 발생	용량 조절 (시작 용량: 320 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 2회)
<혈액학적 독성> ·3등급 열성 호중구 감소증 ·유의미한 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 ·4등급 호중구감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) ·4등급 혈소판 감소증(연속으로 10일 넘게 지속됨) <비혈액학적 독성> ·3등급 이상의 비혈액학적 독성*	1차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회로 재개한다.
	2차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 2회 또는 160 mg 1일 1회로 재개한다.
	3차	이 약의 투여를 일시 중단한다. 이상반응이 1등급 이하 또는 기저상태로 회복된 후, 80 mg 1일 1회로 재개한다.
	4차	이 약의 투여를 중단한다.

* 4등급 비혈액학적 독성이 발생한 환자에게 동일 용량으로 재개하고자 하는 경우, 유익성과 위해성을 면밀히 평가하여 결정한다.

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

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

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

표2. 병용약물을 고려한 용량 조절

병용약물		권장용량
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등)	병용투여를 피한다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린, 리파부틴 등)</td><td>중등도 CYP3A 유도제 병용은 주의를 요한다(사용상의 주의사항 ‘5. 상호작용’ 항 참조).</td></tr>
</table>
4. 간장애 환자에 대한 투여
중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다(사용상의 주의사항 ‘9. 간장애 환자’항 참조).</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024.7.</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">FDA(허가 2019.11.14.), 캐나다(허가 2021.3.30.), EMA(허가 2021.12.15.) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이소라 주무관, 박소라 연구관, 홍정희 과장
(위해성) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

외투세포 림프종(MCL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법

발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법

변연부 림프종 (MZL)
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법

만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL)
만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법
이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법

소포성 림프종(FL)
이전에 최소 두가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자에서의 오비누투주맙과의 병용요법
소포성 림프종(FL)에 대한 이 약의 유효성은 반응률에 근거하였으며 치료적 확증 시험에서 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않는다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다.
이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 경구투여한다.

1. 권장용량
이 약의 1일 총 권장용량은 1일 1회 320 mg(80 mg 캡슐 4개) 또는 약 12시간 간격으로 1일 2회, 1회 160 mg(80 mg 캡슐 2개)을 경구 투여한다.

2. 복용을 놓친 경우
만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면, 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다.

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

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

약물이상반응	이상반응	용량 조절

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

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

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

표2. 병용약물을 고려한 용량 조절

병용약물		권장용량
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제(포사코나졸, 보리코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 텔라프레비어 등)	80mg 1일 1회
	중등도 CYP3A 억제제(에리트로마이신, 시프로플록사신, 딜티아젬, 드로네다론, 플루코나졸, 베라파밀, 아프레피탄트, 이매티닙, 자몽주스, 세비야 오렌지 등)	80mg 1일 2회
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트 등)	병용투여를 피한다.
	중등도 CYP3A 유도제(보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린, 리파부틴 등)	병용투여를 피한다. 중등도 CYP3A 유도제 투여가 불가피한 경우, 이 약 용량을 최대 320 mg 1일 2회 투여로 증량한다. (사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).

4. 간장애 환자에 대한 투여
중증 간장애 환자에 대한 이 약의 권장용량은 80 mg 1일 2회이며, 이상반응을 면밀히 모니터링한다 (사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 위험이 높은 환자

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

3) 중증 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

4) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

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

(1) 출혈 : 중대하고 치명적인 출혈 사건이 이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 두 개내 출혈, 위장관내 출혈, 혈뇨(hematuria), 혈흉(hemothorax)을 포함한 3등급 이상의 출혈이 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 3.8%에서 보고되었고, 환자의 0.2%는 치명적이었다. 자반증과 점상출혈을 제외한 모든 등급의 출혈은 32%에서 보고되었다.

(2) 감염 : 중대하고 치명적인 감염 (박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염을 포함)과 기회감염이 이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 보고되었다. 3등급 이상의 감염이 26%에서 보고되었고, 폐렴이 가장 빈번하였고(7.9%), 3.2%의 환자에서 치명적인 감염이 발생하였다. B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

(3) 혈구감소증 : 이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증(21%), 혈소판감소증(8%), 빈혈(8%)을 포함한 3등급 이상의 혈구감소증이 보고되었다. 4등급의 호중구감소증 및 혈소판감소증이 각각 10% 및 2.5%에서 보고되었다.

(4) 2차 원발성 악성종양 : 비피부암을 포함한 2차 원발성 악성종양이 이 약으로 치료받은 혈액암 환자의 14%에서 보고되었다. 비-흑색종 피부암이 8%로 가장 빈번하게 발생하였고, 흑색종(1%)을 포함하는 악성 고형암(7%) 및 혈액암(0.7%) 순으로 보고되었다.

(5) 심방세동 및 심방조동 : 이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 4.4%에서 보고되었고, 3등급 이상의 사건은 1.9%였다.

2) B세포 악성종양 환자에서의 통합분석 자료

이 약 단독요법의 안전성 프로파일은 만성 림프구성 백혈병(N=938), 발덴스트롬 마크로불린혈증(N=249), 외투세포 림프종(N=140), 변연부 림프종(N=93), 소포성 림프종(N=59)과 기타 B-세포 악성종양 환자(N=71)를 포함하는 B-세포 악성종양 환자 1550명으로부터 얻은 통합 자료를 바탕으로 하며, 노출기간 중앙값은 34.41개월이었다.

이 약의 단독요법에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥ 20%)은 상기도감염§(36%), 멍§(32%), 출혈/혈종§(30%), 호중구감소증§(30%), 근골격 통증§(27%), 발진§(25%), 폐렴§(24%), 설사(21%) 및 기침§(21%)이었다. 이 약의 단독요법에서 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(>3%)은 호중구감소증§(21%), 폐렴§(14%), 고혈압§(8%), 혈소판감소증§(6%), 빈혈(6%) 및 출혈/혈종§(4%)이었다.

이 약과 오비누투주맙 병용요법의 안전성 프로파일은 이 약과 오비누투주맙을 병용요법으로 투여받은 소포성 림프종 환자 143명의 ROSEWOOD 연구 자료를 바탕으로 하며, 노출기간 중앙값은 12.35개월이었다. 이 약과 오비누투주맙과의 병용요법에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응(≥20%)은 혈소판감소증§(37%), 호중구감소증§(31%) 및 피로§(27%)였다. 이 약과 오비누투주맙과의 병용요법에서

가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(>3%)은 호중구감소증§(25%), 혈소판감소증§(16%), 폐렴§(15%) 및 빈혈(5%)이었다.

중단 및 감량

이 약을 단독으로 투여받은 1550명의 환자 중, 4.8%의 환자가 약물이상반응으로 투여를 중단하였다. 투여 중단을 야기한 약물이상반응중 가장 흔하게 발생한 이상반응은 폐렴§(2.6%)이었다. 약물이상반응으로 인한 용량 감소는 5%에서 보고되었다.

자누브루티닙을 오비누투주맙과의 병용요법으로 투여받은 143명 중, 4.9%의 환자가 약물이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 치료 중단을 초래한 가장 빈번한 약물이상반응은 폐렴§(4.2%)이었다. 용량 감량을 초래한 약물이상반응은 7.0%의 환자에서 발생하였다.

혈소판 수 감소†(임상검사를 바탕으로 한)가 이 약과 오비누투주맙을 병용투여한 환자의 65%(모든 등급) 및 12%(3등급 또는 4등급)에서 관찰되었으며, 이에 비해 오비누투주맙을 투여받은 환자의 43%(모든 등급) 및 11%(3등급 또는 4등급)에서 관찰되었다. 모든 등급과 3등급 또는 4등급 혈소판 수 감소가 이 약 단독요법을 투여받은 환자의 39% 와 7.8%에서 각각 보고되었다.

표1. B세포 악성종양 환자에 대한 임상시험에서 보고된 이 약의 단독투여 시 이상반응

MedDRA 기관계 대분류	그룹용어/ 대표용어	이 약 N=1550	
		모든 등급* (%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충감염	상기도 감염§	36	2
	폐렴§,#	24	14
	폐렴	15	8
	하기도 감염	5	<1
	요로감염§	14	2
	기관지염	4	<1
	B형 간염 재활성화	<1	<1
혈액 및 림프계 장애	호중구감소§	30	21
	열성 호중구 감소	2	2
	혈소판감소§	18	6
	빈혈§	16	6
신경계 장애	어지러움§	12	<1
심혈관 장애	심방세동 및 조동	5	2
혈관 장애	멍§	32	<1
	타박상	20	0
	점상출혈	7	<1
	자반증	5	<1
	반상출혈	3	<1
	출혈/혈종§,#	30	4
	혈뇨	11	<1
	코피	8	<1
	위장관 출혈	<1	<1
	고혈압	17	8
위장관 장애	설사	21	2
	변비	14	<1
피부 및 피하 조직 장애	발진§	25	<1
	소양증	8	<1
	전신 탈락 피부염	알수없음	알수없음
근골격 및 결합 조직 장애	근골격계 통증§	27	2
	관절통	15	<1
	허리통증	12	<1
일반 장애 및 투여 부위 상태	피로§	18	1
	피로	14	1
	무력증	4	<1
	말초부종	9	<1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침§	21	<1
대사 및 영양 장애	종양용해증후군§,#	<1	<1
임상 검사	호중구 수 감소†,±	52	22
	혈소판 감소†,±	39	8

	헤모글로빈 감소†,±	26	4

* 등급은 National Cancer Institute Common Technology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 4.03.)을 기준으로 평가하였다.
†실험실 측정치 기준
±백분율은 기준선 평가와 적어도 한 번 이상의 기준선 이후 평가가 모두 가능한 환자 수를 기준으로 함.
§여러개의 이상반응 대표용어 포함
#치명적인 이상반응 포함

표2. 소포성 림프종 환자에 대한 BGB-3111-212 연구에서 보고된 이 약과 오비누투주밥 병용요법으로 투여 시 이상반응(N=143)

MedDRA 기관계 대분류	그룹용어/ 대표용어	모든 등급* (%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충감염	상기도 감염§	14	<1
	폐렴§,#	20	15
	폐렴	13	11
	하기도 감염	4	<1
	요로감염§	10	2
	기관지염	2	0
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소§	37	16
	호중구감소§	31	25
	빈혈§	12	5
신경계 장애	어지러움§	4	0
심혈관계 장애	심방 세동 및 조동	3	1
혈관 장애	출혈/혈종§	16	<1
	혈뇨	5	0
	코피	<1	0
	멍§	15	0
	타박상	8	0
	점상출혈	6	0
	자반증	2	0
	반상출혈	1	0
	고혈압	4	<1
위장관 장애	설사	19	3
	변비	13	0
피부 및 피하 조직 장애	발진§	10	0
	소양증	7	0
	전신 탈락 피부염	알수없음	알수없음
근골격 및 결합 조직 장애	근골격계 통증§	18	2
	허리통증	11	<1
	관절통	4	0
일반 장애 및 투여 부위 상태	피로§	27	1
	피로	15	0
	무력증	12	<1
	말초부종	2	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침§	13	0
임상 검사	혈소판 감소†,±	65	12
	호중구 수 감소†,±	48	18
	헤모글로빈 감소†,±	31	<1

* 이상사례는 National Cancer Institute Common Technology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version) 5.0)에 따라 등급을 나눴다.
†실험실 측정치 기준
§여러개의 이상반응 대표용어 포함
#치명적인 이상반응 포함
±백분율은 기준선 평가와 적어도 한 번 이상의 기준선 이후 평가가 모두 가능한 환자 수를 기준으로 함.

3) 외투세포림프종(MCL)

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

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

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

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

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

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

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

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

표3에는 BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표3. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구에서 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체 기관계	이상반응	환자의 비율(N=118)	
		모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염¶	39	0
	폐렴§	15	10^
	요로 감염	11	0.8
피부 및 피하 조직 장애	발진‖	36	0
	멍*	14	0
위장관 장애	설사	23	0.8
	변비	13	0
혈관 장애	고혈압	12	3.4
	출혈†	11	3.4^
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증‡	14	3.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	12	0

* 멍은 멍(bruise/bruising), 타박상, 반상출혈을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

^ 치명적인 이상반응 포함

†출혈은 출혈, 혈종을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.

‡근골격계 통증은 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 요통, 관절통, 관절염을 포함한다.

§폐렴은 폐렴, 진균성 폐렴, 크립토코쿠스 폐렴, 연쇄상구균 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염을 포함한다.

‖발진은 발진을 포함하는 모든 관련 용어를 포함한다.
¶상기도 감염은 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

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

표4. BGB-3111-206 및 BGB-3111-AU-003연구의 MCL환자에서 발생한 특정 실험실적 검사치의 이상 *(>20%)

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

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

4) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

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

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

ASPEN 시험의 코호트1에서, 이 약을 투여받은 환자(시험군 101명)의 연령 중앙값은 70세(45~87 세)였으며, 남성 67%, 백인 86%, 아시아인 4%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 10%였다. 코호트 2의 안전성 평가군(28명)에서의 연령 중앙값은 72세(39~87세)였으며, 남성 50%, 백인96%였고, 인종이 확인되지 않은 시험대상자가 4%였다.

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

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

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

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

표 5에는 ASPEN에서 코호트 1에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 5. 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)

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

* 멍은 “멍”, “타박상” 또는 “반상출혈”을 포함하는 모든 관련용어를 포함한다.

† 출혈은 코피, 혈뇨, 결막 출혈, 혈종, 직장 출혈, 안와주위 출혈, 구강 출혈, 시술 후 출혈, 객혈, 피부 출혈, 치질 출혈, 귀 출혈, 눈 출혈, 출혈성 체질, 안와주위 혈종, 경막하 출혈, 창상 출혈, 위 출혈, 하부 위장관 출혈, 자발성 혈종, 외상성 혈종, 외상성 두개 내출혈, 종양 출혈, 망막 출혈, 혈변, 출혈성 설사, 출혈, 흑색변, 시술 후 혈종, 경막하 혈종, 항문 출혈, 출혈성 질환, 심낭 출혈, 폐경 후 출혈, 장루 부위 출혈, 지주막하 출혈을 포함한다.

피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.

ǂ 근골격계 통증은 요통, 관절통, 사지통증, 근골격계 통증, 근육통, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격계 흉통, 목통증, 관절염 및 근골격계 불편감을 포함한다.

§ 폐렴은 하기도감염, 폐침윤, 폐렴, 흡인성 폐렴, 바이러스성 폐렴을 포함한다.

‖ 발진은 발진, 반구진 발진, 홍반, 홍반성 발진, 약물발진, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 소양성 발진, 피부염, 광 피부염, 여드름형 피부염, 정체 피부염, 혈관염 발진, 눈꺼풀 발진, 두드러기, 피부독성과 관련된 모든 용어를 포함한다

¶ 상기도감염은 상기도 감염, 후두염, 비인두염, 부비동염, 비염, 바이러스성 상기도 감염, 인두염, 리노 바이러스 감염, 상기도 충혈을 포함한다.

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

표 6는 ASPEN에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 6. 코호트 1에서 이 약을 투여받은 WM 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상* (≥20%)

실험실 이상	이 약[1]		이브루티닙[1]	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4 등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4 등급 (%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	50	24	34	9
혈소판 감소	35	8	39	5
헤모글로빈 감소	20	7	20	7

화학검사 이상				
빌리루빈 증가	12	1	33	1
칼슘 감소	27	2	26	0
크레아티닌 증가	31	1	21	1
포도당 증가	45	2.3	33	2.3
칼륨 증가	24	2	12	0
요산염 증가	16	3.2	34	6
인산염 감소	20	3.1	18	0

* 실험실 측정치 기준.

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

5) 변연부 림프종 (MZL)

두 개의 단일군 임상시험인 BGB-3111-214와 BGB-3111-AU-003에 참여한 이전에 치료를 받은 적이 있는 88명의 MZL 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다 [임상시험정보 참조(14.4)]. 이들 연구는 절대 호중구수 ≥ 1 x 10^9/L, 혈소판 수 ≥ 50 또는 ≥ 75 x 10^9/L 및 적절한 간기능을 요구하였고, 강한 CYP3A 억제제 또는 유도제 투여가 요구되는 환자는 제외하였다. 환자들은 이 약 160 mg을 1일 2회 (97%) 또는 320 mg을 1일 1회 (3%) 투여받았다. 두 연구에서 통합된 연령 중앙값은 70세 (37 ~ 95세)였으며, 남성 52%, 백인 64%이었고, 아시아인 19% 였다. 대부분의 환자 (92%)는 0~1의 ECOG 전신수행상태를 가졌다. 80%가 이 약을 6개월 이상 투여받았고, 67%는 이 약을 1년 이상 투여받았다.

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

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

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

표 7 에는 BGB-3111-214 및 BGB-3111-AU-003에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 7. 이 약을 투여받은 MZL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

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

호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 [k]	10	0

† COVID-19 폐렴의 치명적인 사건 2개 포함.
[a] 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 편도선염, 비염, 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.
[b] 요로 감염은 요로 감염, 방광염, Escherichia에 의한 요로 감염, 신우신염을 포함한다.
[c]폐렴은 COVID-19 폐렴, 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, 하기도 감염, 기질화 폐렴을 포함한다.
[d]설사는 설사 및 출혈성 설사를 포함한다.
[e]복통은 복통, 상복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.
[f]멍은 타박상, 반상출혈, 멍이 드는 경향 증가, 시술 후 타박상을 포함한다.
[g] 발진은 발진, 반점 구진상 발진, 소양성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응, 홍반, 광민감반응, 홍반성 발진, 구진상 발진, 지루성 피부염을 포함한다.
[h] 근골격계 통증은 요통, 관절통, 근골격계 통증, 근육통, 사지 통증, 근골격계 흉통, 골통증, 근골격계 불편감, 경부 통증을 포함한다.
[i] 출혈은 코피, 혈뇨, 치질성 출혈, 혈종, 객혈, 결막 출혈, 출혈성 설사, 요로 출혈, 구강 출혈, 폐혈종, 피하 혈종, 치은 출혈, 흑색변, 상부 위장관 출혈을 포함한다.
[j] 피로는 피로, 졸음증, 무력증을 포함한다.
[k] 기침은 기침과 젖은 기침을 포함한다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응에는 말초 신경병증, 이차성 원발암, 어지럼증, 부종, 두통, 점상출혈, 자반증 및 심방세동 또는 심방조동을 포함한다.
표 8은 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.
표 8. MZL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상(≥ 20%)

실험실 이상[1]	환자의 비율	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상		
호중구 감소	43	15
혈소판 감소	33	10
림프구 감소	32	8
헤모글로빈 감소	26	6
화학검사 이상		
포도당 증가	54	4.6
크레아티닌 증가	34	1.1
인산염 감소	27	2.3
칼슘 감소	23	0
ALT 증가	22	1.1

[1] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 87에서 88까지 다양했다.

6) 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소 림프구성 림프종(SLL)
이 약의 안전성은CLL/SLL 환자 675명을 대상으로 이 약 (1일2회 160 mg 투여) 의 2건의 무작위대조 임상시험을 통해 평가되었다[임상시험 정보 참조 14.4]. 이 연구는 65세 이상 또는 총 누적질병평가척도(CIRS)>6, CLcr 30-69 mL/min, 또는 심각하거나 빈번한 감염 병력이 있는 18세에서 65세 사이의 환자로 정의되는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙 (FCR) 요법이 적합하지 않는 환자를 대상으로 하였다. AST나 ALT가 정상 상한치(Upper Limit of Normal, ULN)의 2배 이상, 또는 빌리루빈이

ULN의 3배 이상이고 강력한 CYP3A 억제제나 유도제가 필요한 환자는 제외했다.

BGB-3111-304 (SEQUOIA)

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

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

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

17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서, 연령 중앙값은 70세였고, 남성 62%, 백인은89%, 아시아인은2%, 흑인 2%이었다.대부분의 환자(93%)는 ECOG 전신수행상태 점수가 0에서 1이었다.

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

이 약을 투여 받은 36%의 환자에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 5% 이상의 환자들에게서 발생한 중대한 이상반응은 COVID-19, 폐렴 및 2차 원발성 악성종양(각각5%)이었다. 치명적인 이상반응은 11명의 환자(4.6%)에서 발생했으며 주요 사망 원인은 COVID-19 (2.1%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 8%에서 발생하였고, 용량 감량은 환자의 8%에서, 일시중지는 환자의 46%에서 발생하였다. 이 약의 영구 중단의 주요 원인이 된 이상반응은 2차 원발성 악성종양과 COVID-19 였다. 용량 변경의 주요 원인(모든 환자의 5% 이상)은 호흡기감염(COVID-19, 폐렴) 및 출혈이었다.

표 9에는 무작위 코호트에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표9. BGB-3111-304(SEQUOIA) 연구에서 17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

		17p결손이 없는 CLL/SLL			
		이 약 (N=240)		벤다무스틴 및 리툭시맙 (N=227)	
신체기관계	이상반응	모든등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증[a]	33	1.7	17	0.4
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[b]	28	1.3	15	0.9
	폐렴[c]	13*	5	8[†]	4
혈관 장애	출혈[d]	27*	4	4	0.4
	고혈압[e]	14	7	5	2.6
피부 및 피하조직 장애	발진[f]	24	1.3	30	5
	멍[g]	24	0	2.6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[e]	15	0	10	0
위장관장애	설사	14	0.8	12[†]	0.9
	변비	10	0.4	18	0
	구토	10	0	33	1.3
전신 장애	피로[h]	14	1.3	21	1.8
신생물	2차 원발성 악성종양[i]	13*	6	1.3	0.4
신경계 장애	두통[e]	12	0	8	0
	어지러움[j]	11	0.8	5	0

* 3개의 치명적인 결과 포함

† 2개의 치명적인 결과 포함

[a] 근골격계 통증은 근골격계 통증, 관절통, 요통, 사지통증, 근육통, 목통증, 척추통, 근골격계 불편감, 골

통증을 포함한다.

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

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

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

[e] 다수의 유사한 이상반응 용어를 포함한다.

[f] 발진은 발진, 피부염, 약물 발진 및 관련 용어를 포함한다.

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

[h]피로는 피로, 무기력, 무력증을 포함한다.

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

[j] 어지러움은 현기증 및 어지러움을 포함한다.

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

표10은 이 코호트에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표 10. BGB-3111-304(SEQUOIA) 에서17p결손이 없고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

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

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

[b] 15%에서 림프구가 증가함

[c] 비 공복 상태

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

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

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

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

표11에 이 코호트에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표11. BGB-3111-304(SEQUOIA) 17p 결손이 있고, 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

		17p결손이 있는 CLL/SLL
		이 약 (N=111)

신체 기관계	이상반응	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[a]	38	0
	폐렴[b]	20*	8
근골격 및 결합 조직 장애	근골격통증[c]	38	2.7
피부 및 피하 조직 장애	발진[d]	28	0
	멍[e]	26	0.9
혈관 장애	출혈[f]	28	4.5
	고혈압[g]	11	5.4
신생물	2차 원발성 악성종양[h]	22†	6
위장관 장애	설사	18	0.9
	구토	16	0
	변비	15	0
	상복부통증[g]	12	1.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[g]	18	0
	호흡곤란[g]	13	0
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로[i]	14	0.9
신경계 장애	두통	11	1.8

* 1개의 치명적인 결과 포함

† 13%의 비흑색종피부암 포함

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

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

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

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

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

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

[g] 유사한 이산반응 용어를 여러 개 포함한다.

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

[i] 피로는 피로, 무기력, 무력증을 포함한다.

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

표12은 이 코호트에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표12. BGB-3111-304(SEQUOIA)에서17p결손이 있고 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

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

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

[b] 4등급, 9%

[c] 비 공복 상태

BGB-3111-305 (ALPINE)

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

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

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

표13에 ALPINE시험에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표13. BGB-3111-305(ALPINE) 에서 이 약을 투여받은 재발성/불응성 CLL/SLL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체기관계		이 약 (N=324)		이브루티닙 (N=324)	
	이상반응	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[a]	27	1.2	22	1.2
	폐렴[b]	18*	9	19†	11
	COVID-19[c]	14*	7	10†	4.6
근골격 및 결합 조직 장애	근골격통증[d]	26	0.6	28	0.6
혈관장애	출혈[e]	24*	2.5	26†	3.7
	고혈압[f]	19	13	20	13
피부 및 피하조직 장애	발진[g]	20	1.2	21	0.9
	멍[h]	16	0	14	0
위장관 장애	설사	14	1.5	22	0.9
전신 장애	피로[i]	13	0.9	14	0.9
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[f]	11	0.3	11	0
신경계 장애	어지러움[f]	10	0	7	0

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

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

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

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

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

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

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

[f] 다수의 유사한 이상반응 용어를 포함한다.

[g] 발진은 발진, 피부염 및 관련 용어를 포함한다.

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

[i] 피로는 무력증, 피로, 무기력을 포함한다.

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

표14은 ALPINE 시험 에서 발생한 실험실 검사치의 이상을 요약하였다.

표14. BGB-3111-305(ALPINE)에서 이 약을 투여받은 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상 (≥20%)

실험실 이상[a]	이 약		이브루티닙	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상				
호중구 감소	43	15	33	16
헤모글로빈 감소	28	4	32	3.7
림프구 증가	24	19	26	19
혈소판 감소	22	4	24	3.4
화학검사 이상				
포도당 증가	52	5	29	2.8
크레아티닌 증가	26	0	23	0
인산 감소	21	2.5	13	2.2
칼슘 감소	21	0.6	29	0

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

7) 소포성 림프종(FL)

이 약과 오비누투주맙 병용요법의 안전성은 무작위, 다기관, 공개 라벨 시험인 BGB-3111-212(ROSEWOOD) 연구에서 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자 143명을 대상으로 평가되었다[임상시험정보 참조 14.5]. 이 연구에서는 절대 호중구 수 ≥1×10^9/L, 혈소판 수 ≥50×10^9/L, CLcr ≥30/min의 기준이 요구되었으며 강력한 CYP3A 억제제 또는 유도제가 필요한 환자는 제외했다.

환자들은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 160mg을 오비누투주맙과 병용하여 1일 2회 투여받거나(n=143), 오비누투주맙 단독요법(n=71)을 투여받도록 2:1로 무작위 배정되었다. 오비누투주맙 1000mg을 1주기의 1일, 8일, 15일; 2-6주기의 1일; 이후 매 8주마다 최대 20회 투여하였다. 연구자의 재량에 따라 1주기 1일차에 오비누투주맙 1000mg 대신 1주기 1일차(100mg)과 2일차(900mg)에 정맥투여했다.

이 약과 오비누투주맙을 병용투여받은 환자의 연령 중앙값은 63세였으며, 49%는 여성, 63%는 백인, 21%는 아시아인이었다. 대부분의 환자(97%)는 ECOG 수행도평가가 0~1였다. 이 약 치료기간의 중앙값은 12개월이었으며, 환자의 24%는 최소 2년동안 치료를 받았다. 중대한 이상반응은 이 약과 오비누투주맙을 병용투여한 환자의 35%에서 발생했다. 환자의 5% 이상에서 나타난 중대한 이상반응은 폐렴(11%)과 COVID-19(10%)를 포함하였다. 치명적인 이상반응은 환자의 4.2%에서 발생했으며, 주요 사망 원인은 COVID-19(2.1%)였다.

이상반응으로 인해 환자의 17%가 이 약의 영구중단, 9%는 용량 감소, 40%는 일시 중단으로 이어졌다. 환자의 2% 이상에서 영구중단으로 이어진 이상반응은 폐렴, COVID-19 및 2차 원발성 악성종양이었다. 이 약 용량 조절의 주요 원인(전체 환자의 42%)는 폐렴, COVID-19, 혈소판 감소증, 호중구감소증이었다.

표 15에는 BGB-3111-212 연구에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 15. BGB-3111-212 연구에서 이 약을 투여받은 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 발생한 이상반응 (≥ 10%)

신체	BGB-3111-212

기관계	이 약 + 오비누투주맙 N=143		오비누투주맙 N=71	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 이상				
피로[a,b]	27	1.4	25	1.4
발열	13	0	20	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[a,c]	22	3.5	23	1.4
혈관장애				
출혈[a,d]	20	1.4	10	1.4
위장관장애				
설사	18	2.8	17	1.4
변비	13	0	9	0
복부통증[a]	11	2.1	11	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[a,e]	17	2.8	10	0
폐렴[a,f,*]	15	13	11	7
COVID- 19[a,*]	13	9	11	4.2
헤르페스바이러스 감염[g]	11	2.1	1.4	0
요로 감염[h]	10	1.4	7	0
호흡기, 흉곽 및 중격장애				
기침[a]	14	0	14	0
호흡 곤란[a,*]	11	2.1	13	0
피부 및 피하조직 장애				
발진[a,i]	11	0	14	0

* 치명적인 결과를 포함한다: COVID-19 (3명), 폐렴(2명), 호흡 곤란(1명).

a 다수의 관련 용어를 포함한다.

b 피로: 피로, 무력증 및 기면

c 근골격 통증: 요통, 근골격통계 통증, 근골격계 불편감, 비심장성 흉통, 목 통증, 사지 통증, 근육통, 척추통, 골통증, 관절통, 및 관련용어

d 출혈: 혈종, 출혈, 출혈성 및 출혈을 나타내는 관련 모든 용어를 포함

e 상기도감염: 상기도감염, 부비동염, 인두염, 후두염, 비염, 비인두염, 후두인두염, 세균성 편도선염, 및 관련용어

f 폐렴: 폐렴, COVID-19 폐렴, 폐 침윤, 폐 경화, 및 특정 유형의 감염을 포함한 관련 용어

g 헤르페스 바이러스 감염: 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진, 단순포진, 단순포진 재활성화, 수두, 및 엡스타인-바바이러스혈증

h 요로감염: 요로감염, 방광염, 신우신염, 및 관련 용어

i 발진: 발진, 홍반, 피부염, 약물발진, 피부반응, 및 관련용어

이 약과 오비누투주맙을 병용투여한 환자 중 10% 미만에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응은 멍, 부종, 가려움증, 점상출혈, 구토, 두통, 관절통, 고혈압, 패혈증, 심부정맥, 신부전, 발열성 호중구감소증, 아미노전이효소 상승, 및 폐렴을 포함한다.

표16. BGB-3111-212 연구에서 이 약을 투여받은 환자에서 베이스라인 대비 악화된 특정 실험실적 검사치의 이상(≥10%)

실험실 이상[a]	BGB-3111-212			
	이 약 + 오비누투주맙		오비누투주맙	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학적 이상				
혈소판 감소	65	11	43	11
호중구 감소	47	17	42	14
헤모글로빈 감소	31	0.8	23	0
백혈구 감소	30	11	51	25
화학검사 이상				
포도당 증가[b]	53	8	41	9

알라닌 아미노전이효소 증가	23	0	28	0
인산염 감소	21	0.8	14	0

a 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값 및 적어도 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 이약 + 오비누투주맙 병용군에서 122, 오비누투주맙 단독군에서 56~58으로 다양하였다. 등급은 NCI CTCAE 기준을 기반으로 하였다.

b 비공복 상태

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 중대하고 치명적인 출혈성 사례가 보고되었다. 두개내 출혈 및 위장관 출혈, 혈뇨 및 혈흉을 포함한 3등급 이상의 출혈 사례가 보고되었고, 자반증 및 점상출혈을 포함한 모든 등급의 출혈 사례가 보고되었다. 출혈 사례의 기전은 잘 밝혀져 있지 않다.

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

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

2) 감염

이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 치명적 및 비치명적 감염(박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염 또는 패혈증을 포함)과 기회감염(예: 각종 헤르페스 바이러스 감염, 크립토콕쿠스 감염, 아스페르길루스 감염 및 사람폐포자충 감염)이 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 3등급 이상의 감염은 폐렴이었고, B형 간염 바이러스 재활성화로 인한 감염도 보고되었다.

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

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

3) 혈구감소증

이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 호중구감소증, 혈소판 감소증 및 빈혈을 포함한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 보고되었다.

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

4) 2차 원발성 악성종양

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

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

5) 심방세동 및 심방조동

이 약으로 치료받은 혈액암 환자에서 심방세동 및 심방조동이 보고되었다. 특히 심장위험인자, 고혈압 및 급성감염이 있는 환자에서 심장 관련 사건의 위험이 증가할 수 있다. 심방세동 및 심방조동의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 하고 적절하게 관리한다.

6) 종양용해증후군

이 약으로 치료시, 특히 만성림프구성백혈병(CLL) 치료를 받은 환자에서 종양용해증후군이 드물게

보고되었다. 베이스라인 위험도(예. 높은 종양 부담) 를 평가하고, 적절한 예방 조치를 취한다. 환자를 주의깊게 모니터링하고 적절하게 치료한다.

5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A에 의해 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물

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

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

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

중등도 이상의 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. 강한 CYP3A 유도제 및 중등도 CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 피한다. 중등도 CYP3A 유도제 투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 최대 320mg 1일 2회 투여로 증량한다.

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

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

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

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

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

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

6. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

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

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

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

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다.

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

2) 수유부

이 약 또는 대사체가 사람에서 모유로 분비되거나, 모유 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인 영아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.

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

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약으로 치료받은 1729명의 MCL, MZL, WM, CLL/SLL, FL 환자 중 65세 이상의 고령자는 59%였고, 75세 이상의 고령자는 21%였다. 3등급 이상의 이상반응 및 중대한 이상반응 발생률은 65세 이상 환자(각각 57% 및 38%)가 65세 미만 환자에 비해(각각 51% 및 29%) 수치적으로 더 높았다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

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

10. 신장애 환자에 대한 투여

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

11. 운전 및 기계 사용시 주의사항

이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다.
이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 환자의 운전이나 기계 사용 가능성을고려하여야 한다.

12. 과량 투여시의 처치

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

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.
4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

2) 약동학적 정보

이 약의 Cmax 및 AUC는 40 mg에서 320 mg(총 일일 권장용량의 0.13~1배) 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다. 반복 투여 후 제한된 전신 축적이 관찰되었다.
이 약을 160 mg 1일 2회 투여시 또는 320 mg 1일 1회 투여시 항정상태에서의 AUC 기하평균(%CV)은 각각 2,099(42%) ng・h/mL 및 1,917(59%) ng・h/mL였고, Cmax 기하평균(%CV)은 각각 295(55%)

ng/mL 및 537(55%) ng/mL였다.

(1) 흡수

이 약의 Tmax 중앙값은 2시간이다.

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

(2) 분포

이 약의 겉보기 분포용적(Vz/F)의 기하평균(%CV)은 537(73%)L이다. 이 약의 혈장단백 결합율은 약 94%이고, 전혈/혈장비(blood-to-plasma ratio)는 0.7~0.8이다.

(3) 대사

이 약은은 주로 사이토크롬 P450(CYP)3A에 의해 대사된다.

(4) 배설

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

건강한 성인에게 방사선 표지된 이 약을 320 mg 단회 투여시, 회수율은 변에서 87% (미변화체 38%), 뇨에서 8%(미변화체 1% 미만)였다.

(5) 약물상호작용연구

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

건강한 지원자에서 이트라코나졸(강력한 CYP3A억제제)과의 반복된 병용투여는 이 약의 C_{max}를 2.6배, AUC를 3.8배 증가시켰다. B세포 악성 종양 환자에서 강력한 CYP3A 억제제인 보리코나졸과 클래리트로마이신을 반복하여 병용투여하였을 때, 이 약 노출은 용량 보정한 (dose-normalized) AUC_{0-24h}에 대해서 3.3배 및 1.92배 증가되었고 용량 보정한 (dose-normalized) C_{max}에 대해서 3.29배 및 2.01배 증가되었다. B세포 악성종양 환자에서 중등도 CYP3A 억제제인 플루코나졸과 딜티아젬을 반복하여 병용 투여하였을 때, 이 약 노출은 용량 보정한(dose normalized) AUC_{0-24h}에 대해서 1.88배 및 1.62배 증가되었고 용량 보정한(dose-normalized) C_{max}에 대해서 1.81배 및 1.62배 증가되었다.

표 17. CYP3A 억제제와 병용투여시의 노출 증가율

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

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

리팜피신(강력한 CYP3A유도제)과의 반복된 병용투여는 이 약의 C_{max}를 92% 감소시켰고 AUC를 93% 감소시켰다. 리파부틴(중등도 CYP3A유도제)과의 반복된 병용투여는 이 약의 C_{max}를 48%, AUC는 44% 감소시켰다.

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A유도제의 병용투여는 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

표 18. CYP3A 유도제와 병용투여시의 노출 감소율

병용투여약물	이 약의 노출 감소율(%)	
	C_{max}	AUC
측정값		
리팜피신	92	93
리파부틴	48	44

③ CYP3A 기질: 이 약과 미다졸람 병용투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 30% 및 47% 감소되었다.
④ CYP2C19 기질: 이 약과의 병용투여시 오메프라졸의 Cmax 및 AUC가 각각 20% 및 36% 감소되었다.
⑤ 기타 CYP 기질: 이 약과 병용투여시 와파린(CYP2C9 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑥ 수송체 시스템
이 약과의 병용 투여시 디곡신(P-gp 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 34% 및 11% 증가되었다.
이 약과 병용투여시 로수바스타틴(BCRP 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑦ 위산 저해제: 이 약과 오메프라졸(프로톤 펌프 저해제) 병용투여시 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
⑧ 시험관내 시험
이 약은 CYP2B6와 CYP2C8을 유도한다.
이 약은 P-gp의 기질인 것으로 보이며, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3의 기질 또는 저해제가 아니다.
3) 약력학적 정보
말초혈액 단핵세포 및 림프절 생검에서 BTK 점유율
말초혈액 단핵세포에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 B세포 악성종양 환자에서 총 1일 용량으로서 320mg을 투여하였을 때 24시간 동안 100%로 유지되었다. 림프절에서 항정상태의 BTK 점유율 중앙값은 승인받은 권장 용량인 320mg 1일 1회 투여 또는 160mg 1일 2회 투여에서 각각 94% 및 100%였다.
QT/QTc 간격 및 심장 전기생리학에 미치는 영향
승인받은 권장 용량에서 (320mg 1일 1회 혹은 160mg 1일 2회) QTc간격에 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 최대 권장 용량의 1.5배(480mg)에 해당하는 단일 용량에서 이 약은 QT간격을 임상적으로 관련된 정도로까지(즉, ≥10msec) 연장하지 않았다.
4) 임상시험정보
(1) 외투세포림프종(MCL)
BGB-3111-206: 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 시험대상자에서 BTK 억제제 BGB-3111의 유효성 및 안전성을 평가하는 단일군, 공개라벨, 다기관, 제2상 임상시험
외투세포림프종 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-206 시험에서 평가되었다. BGB-3111-206 시험은 이전에 치료를 받은 적이 있는 86명의 MCL 환자를 대상으로 한 제2상 공개, 다기관, 단일군 임상시험이다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약을 160 mg으로 1일 2회 경구투여하였다.
이 환자들의 연령 중앙값은 60.5세(범위: 34~75세)이고, 남성이 78%였다. 진단 이후 시험참여까지의 기간 중앙값은 30개월(범위: 3~102개월)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 2(범위: 1~4)였고,환자의 74.4%가 이전에 리툭시맙 요법으로 치료를 받았다. 대부분의 환자가 림프절외 침범(extranodal involvement, 71%)을 보였고, 불응성 환자가 52%였다. MCL의 모세포 모양 변이형(blastoid variant)이 14%의 환자에서 존재했다. MIPI 점수는 저위험 58%, 중간위험 29%, 고위험 13%였다. 통합된 생물학적 MIPI 점수(MIPI-b; 연령, ECOG 점수, 베이스라인 젖산탈수소효소, WBC 수 및 종양세포에서 Ki-67% 염색을 포함한다)는 45.3%에서 중간위험이었고 38.4%에서 고위험이었다.
종양 반응은 2014 루가노 분류(Lugano Classification)에 따라 평가하였으며, 일차 유효성 평가변수는 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 전체 반응률(overall response

rate)이었다.

표 19. 독립검토위원회(IRC)에 따른 MCL 환자에서의 유효성 결과

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

24.8개월 추적관찰

전체 추적관찰 기간 24.8 개월 동안, 시험자가 평가한 전체 반응률은 83.7% 였고95% CI 는 74.2 ~90.8% 였다. CR 비율은 77.9% (95% CI 67.7%~86.1%)였다. 중앙값 반응지속기간은 24.9 개월이었다. (95% CI 23.1, NE)

(2) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

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

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

코호트1 에서 연령 중앙값은 70세(범위: 38~90세)였고, 75세를 초과하는 환자가 28%(시험군 33%, 대조군 22%)였다. 남성이 67%, 코카시안이 91%였다. 임상시험 참여시, 혈청단백전기영동법 (SPEP; serum protein electrophoresis)에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 국제예후점수평가법 (IPSS; International Prognostic Scoring System) 고위험 환자는 시험군 46%, 대조군 44%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 94%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 6%였다. 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 4.6년이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범위:1~8)이었다. 전체적으로 74명(37%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다. 재발성/불응성 환자는 164명(82%)이었고, 이 환자들에서 최초 진단으로부터의 기간 중앙값은 5.6년이었다.

코호트2에서 연령 중앙값은 72세(범위: 39~87세)였고, 75세를 초과하는 환자가 43%였다. 남성 50%, 코카시안 96%였다. 임상시험 참여시, SPEP에 따른 M-단백을 사용하여 얻은 IPSS 고위험 환자는 43%였다. 베이스라인의 ECOG 전신수행상태는 시험대상자의 86%에서 0 또는 1이었고, ECOG 2인 환자는 14%였다. 재발성/불응성 환자는 28명 중 23명(82%)이었고, 이전 치료 수의 중앙값은 1(범위: 1~5)이었다. 8명(29%)의 환자에서 IgM 농도가 40 g/L 이상이었다

코호트1에서 1차 평가변수는 제6차 IWWM에서 업데이트된 반응 기준이 적용된 IRC 평가에 따른 완

전반응(CR) 또는 매우 좋은 부분반응(VGPR)의 비율이었다.

표 20. 독립검토위원회(IRC)에 따른 WM 환자에서의 유효성 결과

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

N을 기준으로 한 비율

a 양측 Clopper-Pearson 95% 신뢰구간.

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

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

(3) 변연부 림프종(MZL)

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

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

자누브루티닙의 유효성은 이전에 치료 받은 적이 있는 MZL 환자 20명을 포함한 B세포 악성종양 환자에 대한 제1/2상, 공개 라벨형, 용량 확장, 전세계, 다기관, 단일군 임상시험인 BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]에서도 평가되었다. 대부분의 환자 (n=9 [45%])는 림프절외 MZL을 가지고 있었고, 6명 (30%)은 비장형 MZL을 가지고 있었고, 5명 (25%)은 림프절내 MZL을 가지고 있었다. 자누브루티닙 160 mg 1일 2회 또는 320 mg 1일 1회 용량을 경구 투여하였다. 환자의 연령 중앙값은 69.5세 (범위: 52 ~ 85)였다. 남성 (50%)과 여성 (50%) 환자 분포는 동일하였다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2 (범위: 1~ 5)였다.

종양 반응은 두 임상시험 모두 2014 Lugano 분류를 따랐고, 1차 유효성 평가변수는 독립 검토 위원

회 (IRC)가 평가한 전체 반응률이었다.

표 21. 독립검토위원회가 평가한 MZL환자의 유효성 결과

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

*BGB-3111-214의 환자 2명은 MZL이 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)으로 전환된 것으로 중앙 실험실에서 확인됨에 따라 유효성에 대한 평가가 불가하였다.

ORR: 전체 반응률(overall response rate), CR: 완전반응(complete response), PR: 부분반응(partial response), DoR: 반응지속기간(duration of response), CI: 신뢰구간(confidence interval), NE: 추정불가(not estimable)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

코호트 1에서, 자누브루티닙 치료군(A)의 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg 1일 2회 용량을 투여받았다. B군에서, 환자들은 6주기 동안 각 주기의 처음 2일 동안 90 mg/m^2/day 용량으로 벤다무스틴을 투여받았고, 제1주기에는 375 mg/m^2용량으로, 제2주기 – 제6주

기에는 500 mg/m^{2}용량으로 리툭시맙을 투여받았다. 각 치료 주기는 약 28일로 구성되었다.
코호트 2(C군)에서, 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 자누브루티닙 160 mg 1일 2회 용량을 투여받았다.
코호트 1에서, 일차 평가변수는 CLL에 대해서는 2008 iwCLL 지침과 SLL에 대해서는 Lugano 기준을 사용하여 독립적인 중앙 반응검토 위원회(Independent central Review Committee, IRC)가 평가한 무진행 생존기간이었다. 이차 평가변수는 IRC 평가에 따른 전체 반응률 (Overall Response Rate)이었다.
코호트 1에서, 추적관찰 기간의 중앙값은 25개월이었다(범위: 0 - 41.4). 24개월째 무사건 비율(event-free rate)은 자누브루티닙에 대해 85.5% (95% CI 80.1, 89.6)였고 벤다무스틴 + 리툭시맙에 대해 69.5% (95% CI 62.4, 75.5)였다. 코호트 2에서, 추적관찰 기간의 중앙값은 27.9개월(범위: 1 - 38.8)이었고 24개월째 무사건 비율은 88.9% (95% CI 81.3, 93.6)였다.
추가적인 유효성 결과는 아래의 표에 제시되어 있다.
표22. BGB-3111-304 유효성 결과

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

ORR: 전체 반응률(overall response rate): CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: 완전 반응(complete response), CRi: 불완전한 골수 회복을 동반한 완전 반응(complete response with incomplete hematopoetic recovery), nPR: 결절 부분반응(nodular partial response), PR: 부분반응(partial response), PR-L : 림프구종을 동반한 부분반응 CI: 신뢰구간(confidence interval), NE: 추정 불가(not estimable)
* ITT 분석대상세트
a 카플란-마이어 추정에 근거함.
b 벤다무스틴+리툭시맙을 대조군으로 하는 층화시킨 콕스회귀분석모형에 근거함.
c 층화시킨 로그 순위검정에 근거함.

BGB-3111-305 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종 환자에서 이브루티닙과 비교하여 자누브루티닙(BGB-3111)의 3상, 무작위배정 임상시험(ALPINE)
전체반응률(ORR) 중간분석
BGB-3111-305는 무작위배정, 다기관,공개-라벨, 3상, 활성약 대조 임상시험이다. 이 연구는 이전에 최소 1가지 이상의 전신 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 CLL/SLL 환자 652명을 등록하였다. 환자들은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 자누브루티닙을 160 mg 1일 2회 경구로 투여받거나 이브루티닙을 420 mg 1일 1회 경구로 투여받도록 무작위 배정되었다.
무작위배정은 연령(65세 미만 vs 65세 이상), 지리적 지역(중국 vs 중국 이외 지역), 불응성 여부(예 또는 아니오), del(17p)/TP53 돌연변이 상태(있음 또는 없음)에 따라 층화하였다.
총 652명 중, 327명이 자누브루티닙 단독요법에 배정되었고, 325명은 이브루티닙 단독요법에 배정되었다. 유효성 평가는 ITT 집단의 처음 무작위 배정된 환자 415명의 사전 지정된 중간 분석 결과에 근거한다. 그 중, 207명은 자누브루티닙 단독요법에 무작위 배정되었고, 208명은 이브루티닙 단독요법에 무작위 배정되었다.
베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성은 intent-to-treat (ITT) 분석세트의 치료군과 처음에 무작위

배정된 415명의 환자들 간에 대체로 균형이 유지되었다. 자누브루티닙 치료군은 이브루티닙 치료군에 비해 여성 환자 비율이 더 높았다 (ITT 분석세트에서는 34.9% vs 28.6%; 처음 무작위 배정된 환자 415명에서는 31.4% vs 25.0%). ITT 분석세트에서, 중앙값 연령은 자누브루티닙 치료군에서 67세였고 이브루티닙 치료군에서 68세였으며, 처음 무작위 배정된 환자 415명의 두 치료군에서는 67세였다. ITT 분석세트의 두 치료군에서, 환자의 61.5%가 65세 이상이었다. 처음 무작위 배정된 환자 415명 중, 자누브루티닙 치료군에서 환자의 62.3%와 이브루티닙 치료군에서 환자의 61.5%가 65세 이상이었다. ITT 분석세트에서, 자누브루티닙 치료군에서 환자의 97.9%와 이브루티닙 치료군에서 96.0%가 ECOG 전신수행상태가 0 또는 1이었고, 처음 무작위 배정된 환자 415명(98.1%)에 대해 자누브루티닙 치료군과 이브루티닙 치료군에서 각각 98.1%와 95.7%가 ECOG 전신수행상태가 0 또는 1이었다.

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

유효성 결과는 아래의 표에 제시되어 있다.

표 23. BGB-3111-305 연구의 유효성 결과 (415명의 처음 무작위 배정된 환자를 대상으로 사전에 지정된 중간분석)

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

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

*독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가함

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

[b]무반응비(null response ratio) 0.8558에 대해 층화시킨 검정.

[c]층화시킨 Cochran-Mantel-Haenszel 검정.

[d]카플란-마이어 추정치.

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

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

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

전체반응률(ORR) 최종분석

자료마감일 2021년12월01일 기준으로, 시험자 평가에 의한 전체반응률은 자누브루티닙 치료군(79.5%, [95% CI: 74.7% - 83.8%])은 이브루티닙 치료군(71.1%[95% CI: 65.8% - 75.9%])에 비해 높았다. (ITT

분석 세트)(표15). 두 치료군에 대한 반응비는 1.12(95% CI: 1.02 ~ 1.22) 였다.

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

최종분석된 유효성 결과가 아래의 표에 제시되어있다.

표 24. BGB-3111-305 에서의 유효성결과

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

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

[a]독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가함

[b]응답자는 부분반응 이상의 최상의 전체반응을 보이는 환자로 정의됨

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

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

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

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

무진행생존(PFS) 최종분석

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

전체반응률과 무진행생존에 대한 유효성결과가 아래의 표에 제시되어있다.

표 25. BGB-3111-305 에서의 유효성 결과

	시험자가 평가함		독립적으로 평가함*	
평가변수	자누브루티닙 (N=327)	이브루티닙 (N=325)	자누브루티닙 (N=327)	이브루티닙 (N=325)
전체반응률n (%)	273 (83.5)	241 (74.2)	282 (86.2)	246 (75.7)
(95% CI)	(79.0, 87.3)	(69.0, 78.8)	(82.0, 89.8)	(70.7, 80.3)
반응비[a](95% CI)	1.12 (1.04, 1.22)		1.14 (1.05, 1.22)	
2-sided p-value[b]	0.0035		0.00007	

무진행생존				
사건 수, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)
위험비[c](95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)		0.65 (0.49, 0.86)	
2-sided p-value[d]	0.0024		0.0024	
12개월 째 PFS 비율 % (95% CI)[e]	91.3 (87.6, 93.9)	84.1 (79.6, 87.7)	92.5 (89.0, 94.9)	84.8 (80.3, 88.3)
24개월 째PFS 비율 % (95% CI)[e]	78.4 (73.3, 82.7)	65.9 (60.1, 71.1)	79.5 (74.5, 83.6)	67.3 (61.5, 72.4)

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

* 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가함

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

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

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

[d]층화시킨 로그 순위검정에 근거함.

[e] 카플란-마이어 추정치.

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

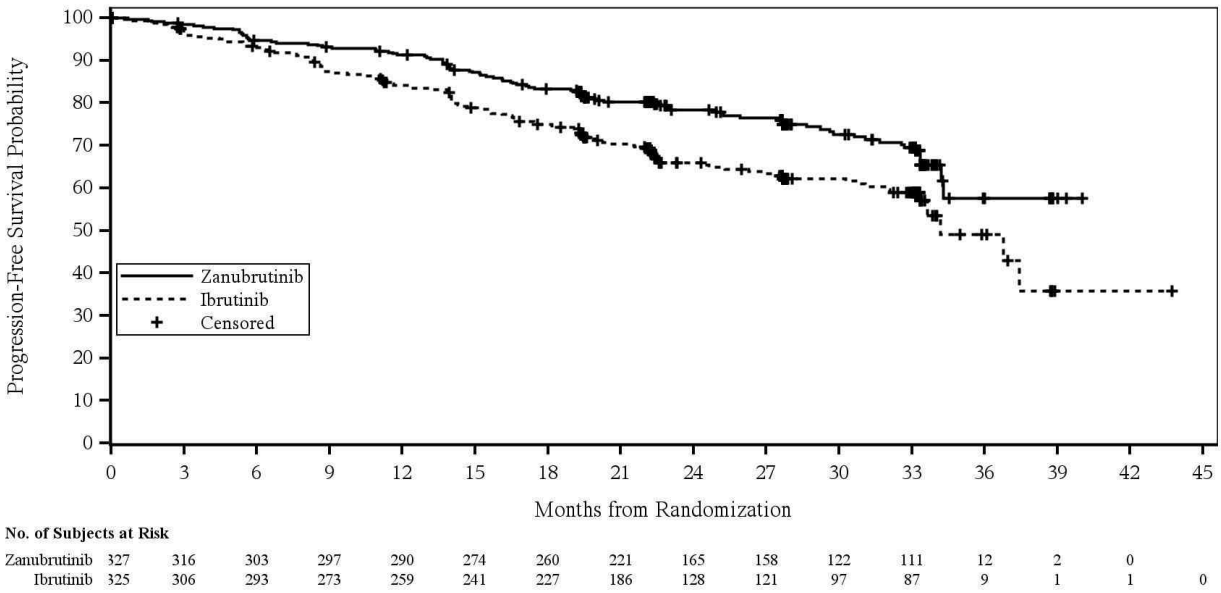
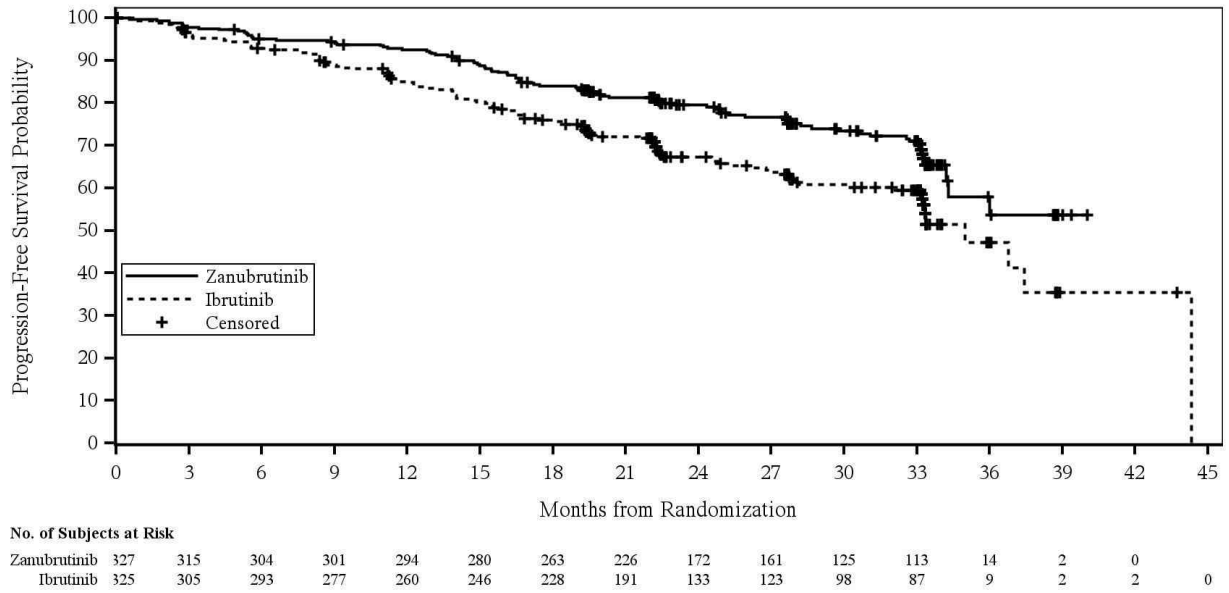


그림2. 독립적인 중앙 검토에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)



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

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

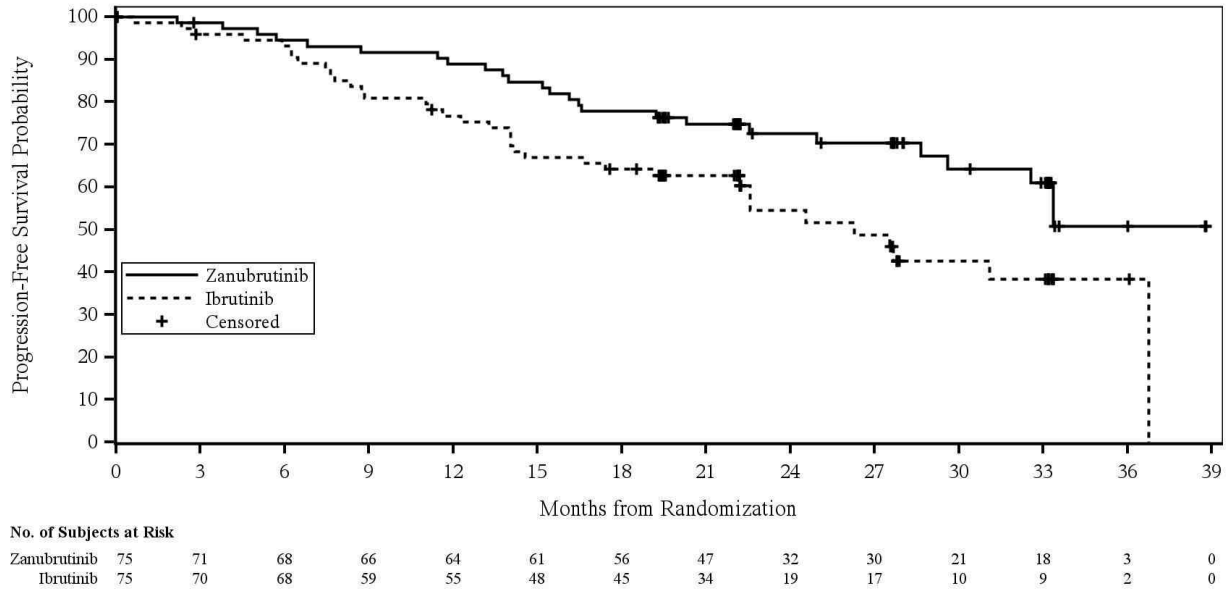
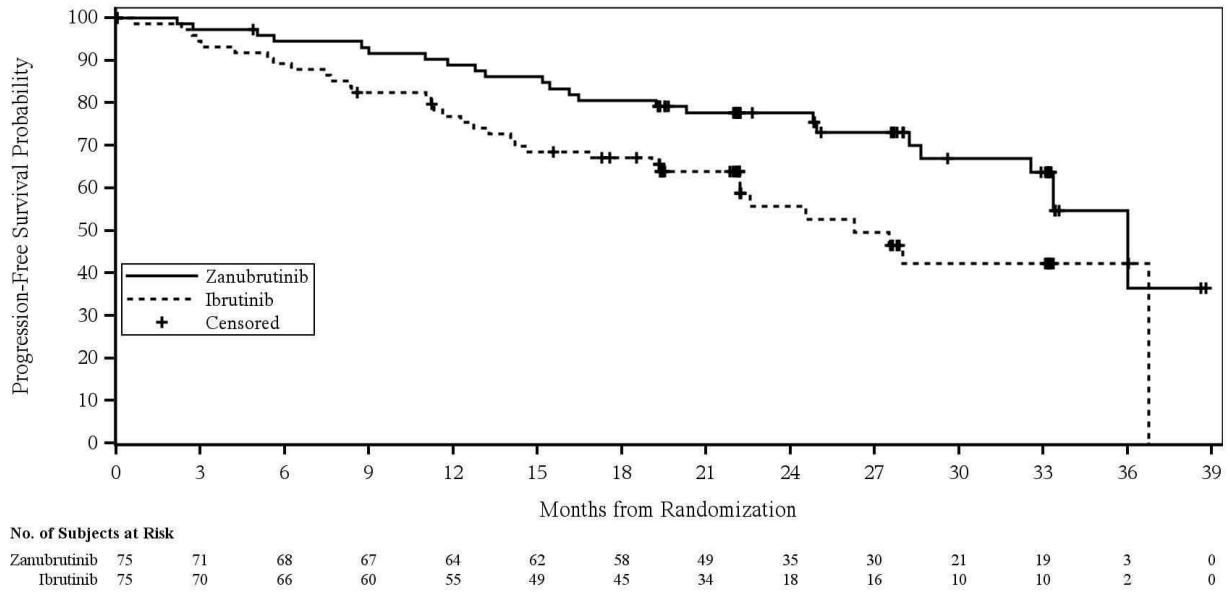


그림4. 17P 결손또는 TP53 돌연변이가 있는 환자에 대하여 독립적인 중앙 검토에 의한 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯(ITT)



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

(5) 소포성 림프종(FL)

BGB-3111-212: 재발성/불응성 소포성 림프종에서 오비누투주맙 단독요법과 비교하여 BGB-3111과 오비누투주맙 병용요법의 다국가, 제2상, 라벨 공개형, 무작위배정 연구

소포성림프종 환자에 대한 이 약의 유효성은 BGB-3111-212 시험을 통해 평가되었다. BGB-3111-212는 항-CD20 항체 및 적절한 알킬화제 기반 병용요법을 포함하여 이전에 두 가지 이상 전신 요법으로 치료받은 적이 있는 재발성/불응성 소포성 림프종 (FL) 환자에서 오비누투주맙 단독요법과 비교하여 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용요법의 제2상, 라벨 공개형, 무작위배정 연구이다. 환자들은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 160mg을 오비누투주맙과 병용하여 1일 2회 투여받거나(n=143), 오비누투주맙 단독요법(n=71)을 투여받도록 2:1로 무작위 배정되었다. 오비누투주맙 1000mg을 1주기의 1일, 8일, 15일; 2-6주기의 1일; 이후 매 8주마다 최대 20회 투여하였다. 연구자의 재량에 따라 1주기 1일차에 오비누투주맙 1000mg 대신 1주기 1일차(100mg)과 2일차(900mg)에 정맥투여했다.

무작위배정은 이전에 받은 치료 차수 (2-3차 vs >3), 리툭시맙 불응성 상태 (예 vs 아니오), 지리적 위치 (중국 vs 중국 이외의 지역)에 따라 층화하였다.

베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성은 무작위배정된 환자 217명에서 자누브루티닙 병용요법 치료군과 오비누투주맙 단독요법 치료군 간에 대체로 균형이 유지되었다. 중앙값 연령은 64세(범위: 31 ~ 88)였고, 49.8%는 남성이었고, 64.1%는 백인이었다. 환자의 47%가 65세 이상이었다. 환자들은 대부분 (97.2%) 베이스라인 ECOG 신체활동도 점수가 0 또는 1이었다.

대부분의 환자들은 Ann Arbor 3기 또는 4기에 해당되었다(179명[82.5%]). 환자 88명(40.6%)이 거대 종양(bulky disease)을 가지고 있었다(직경이 5 cm 이상인 베이스라인 표적 병변이 1개 이상 있는 것으로 정의됨).

중앙값 이전의 항암 치료 수는 3차였다 (범위: 2 ~ 11차). 환자 217명은 모두 리툭시맙 치료를 포함하여 이전에 2차 이상 치료를 받았고, 217명 중 59명(27.2%)이 3차를 초과하는 이전치료를 받았다. 모든 환자의 절반 이상(114명[52.5%])이 리툭시맙에 불응성이었다(이전에 리툭시맙 포함 요법 [단독요법 또는 항암화학요법과의 병용요법] 중 반응을 보이지 않거나 진행되었거나, 유도요법 또는 유지요법 상황에서 최종 리툭시맙 투여 후 6개월 이내에 진행된 것으로 정의됨).

총 217명의 환자 중, 145명이 자누브루티닙 병용요법 치료군에 무작위배정되었고, 72명은 오비누투주맙 단독요법 치료군에 무작위배정되었다. 중앙값 추적관찰 기간은 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용요법 치료군에서 20.21개월(범위: 0.1 ~ 46.6개월)이었고 오비누투주맙 단독요법 치료군에서 20.40개월(범위: 0.1 ~ 46.2개월)이었다.

일차평가변수는 NHL에 대한 Lugano 분류를 이용하여 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가한 전체 반응률(부분반응 이상의 반응으로 정의됨)이었다. 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가한 전체 반응률은 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용요법 치료군에서 69% (95% CI: 60.8, 76.4)였고 오비누투주맙 단독요법 치료군에서 45.8% (95% CI: 34, 58)였다.

표 26. 독립적인 중앙 반응검토 위원회가 평가한 유효성 결과 (ITT)

	자누브루티닙 +오비누투주맙 (N=145) n(%)	오비누투주맙 (N=72) n(%)
전체 반응률, n(%) (95% CI)[a]	100(69) (60.8, 76.4)	33(45.8) (34.0, 58.0)
CR	57(39.3)	14(19.4)
PR	43(29.7)	19(26.4)
P value[b]	0.0012	
반응 지속기간(Duration of Response, DOR)(개월)		
중앙값 (95% CI)[c]	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)
12개월 후 DOR 비율 (95% CI)[d]	72.8 (62.1, 81.0)	55.1 (34.4, 71.6)
18개월 후 DOR 비율 (95% CI)[d]	69.3 (57.8, 78.2)	41.9 (22.6, 60.1)
무진행 생존기간(PFS)(개월)		
중앙값 (95% CI)[c]	28 (16.1, NE)	10.4 (6.5, 13.8)

전체 반응률: CR + PR, CR: 완전반응, PR: 부분반응

[a]Clopper-Pearson 방법을 이용하여 추정함.

[b]IRT에 따라 리툭시맙 불응성 상태, 이전의 치료 차수, 지리적 지역으로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel 방법.

[c]카플란-마이어 방법으로 추정한 중앙값; Brookmeyer 및 Crowley 방법으로 추정한 95% CIs.

[d]카플란-마이어 방법으로 추정한 DOR 비율; Greenwood 공식을 이용하여 추정한 95% CIs.

5) 독성시험정보

(1) 유전독성

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

(2) 생식발생독성

수태능 및 초기배 시험에서 이 약 30~300 mg/kg/day를 랫드에 경구투여하였고, 생식능에 영향을 미치지는 않았으나 고용량(300 mg/kg/day) 투여군에서 정자의 형태학적 이상과 착상 후 소실 증가가 관찰되었다. 300 mg/kg/day는 체표면적 기준으로 환산하였을 때, 임상권장용량의 약 10배이다.

배태자 독성시험이 랫드와 토끼에서 수행되었다.

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

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

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

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(시판 후 임상시험)** 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」제7조제6호마목에 따라 '소포성 림프종(FL)'에 대한 치료적 확증 임상시험자료가 제출되어야 함

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2 제1항 제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.11.6.	-
보완요청일자	2024.1.4.	2024.1.4.
보완접수일자	2024.6.26.	2024.6.26.
최종처리일자	2024.7.26.	-

[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(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																						
	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)								
제출자료 2. 새로운 효능군	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×**	×	×	○	×	○	○	
면제사유	*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가에 따름 ** 효력시험자료는 제7조5호 나목에 따라 임상시험결과로 갈음함																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 허심규정 제27조제7항에 따라 새로운 효능효과(FL)에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였음
- 동 규정 제7조제6호마목에 따라 치료적 확증임상시험을 종양반응률 등과 같은 대리결과변수를 이용한 임상시험으로 갈음할 수 있으며 진행 중인 R/R FL 환자에서 PFS를 1차 평가변수로 자누브루티닙+오비누투주맙과 리툭시맙+레날리도마이드 병용요법의 안전성 및 유효성을 비교하는 제3상 임상시험 자료 제출이 필요함
- (FL) 현재 국내에서 R/R FL 적응증으로 허가된 치료제는 리툭시맙 기반 요법(단독요법 혹은 레날리도마이드와 병용) 등이 있음

- 1건의 2상 임상시험(212)에서 총 217명의 R/R FL 환자를 대상으로 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용투여의 안전성·유효성 평가를 실시하였음. 1차 평가변수는 IRC에서 평가한 2014 루가노분류에 따른 ORR이었으며, 69.0%(95% CI 60.8, 76.4)로 p=0.0012를 만족하며 자누브루티닙+오비누투주맙 병용요법에서 오비누투주맙 단독요법 대비 우월성을 입증하였음
- 기허가 적응증에서와 유사하게 FL 환자에서 자누브루티닙은 BTK 저해제로서 계열 효과에 따른 출혈, 혈구감소, 감염, 심방세동/심방조동, 2차 원발암, 설사 등이 이상반응으로 보고되었으나 EAIR의 분석에서 대부분의 특별관심대상 이상사례에서 군간 임상적으로 유의한 차이가 없었음

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명: 브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙) / BGB-3111
- 신청 효능효과: 이전에 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 소포성 림프종(FL) 성인 환자에서의 오비누투주맙과의 병용요법
- 신청 용법용량: 1일 1회 320mg 또는 1일 2회 160mg
- 약리작용: BTK 활성 부위의 시스테인 잔기(C481)와 비가역적 결합으로 BTK 활성 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 재발 또는 불응성 소포성 림프종(R/R FL)
- 개발프로그램 : R/R FL 환자에 대한 자료를 포함한 4건의 다국가 핵심 임상 BGB-3111-212(2상), BGB-3111-GA101(1b상), BGB-3111-AU-003(1/2상), BGB-3111-1002(1상) 및 B세포 림프종 환자에 대한 임상시험 자료 제출

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (개요) FL은 비호지킨림프종(NHL)의 두 번째로 흔한 아형이며, 선진국에서 전체 NHL의 20~30%를 차지함. FL의 임상 과정에는 상당한 이질성이 있지만, 일반적으로는 무통성 악성종양이며, 장기간의 불치성 임상 과정이 따름. FL에 대한 현대의 치료 접근법에서, 생존 중앙값은 10년을 초과함. 과거 수십년동안 새로운 활성 제제가 치료 기준에 통합되었으며, 이는 FL 사망률 추세의 감소로 이어졌으나, FL은 불치성으로 남아있음. 임상 이력은 보통 다회 중 1회의 재발이며, 연속적인 치료요법 사용 시 질병 조절 간격이 점차 짧아지면서 결국 내성을 가진 치명적인 질병이 나타남. 치료 내성과 관련

된 이환 및 사망에 더하여, 누적 치료 관련 독성(특히, 알킬화제 노출과 관련된 면역억제, 골수 억제 및 이차성 백혈병) 및 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)으로의 변환은 FL 환자의 사망에 대한 유의한 기여 인자로 남아있음. R/R FL 환자, 특히 ≥2차수의 이전 치료를 받은 환자나 동반 이환 또는 고위험 요인이 있는 환자는 현재 치료 옵션으로 충분한 효과를 보지 못하는 모집단에 해당함. 실제로, 2차수 요법 이후 환자는 효과적인 치료요법이 소진되거나 화학요법과 같은 독성 요법을 투여받기에 충분히 적합하지 않은 경우가 많음

- (국내 현황) 현재 국내에서 R/R FL 적응증으로 허가된 치료제는 리툭시맙 기반 요법(단독요법 혹은 레날리도마이드와 병용) 등이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인 : 승인번호 31573

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

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가건으로 제7조5호나목에 따라 효력시험은 임상시험결과로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 4건의 임상에서 R/R FL 환자 238명에 대한 안전성·유효성을 평가하였고 이외 전반적인 안전성 정보를 제공하는 지지시험 8건을 포함하여 B세포 악성종양 환자 1,550명에 대한 12건의 임상시험 결과 제출함

연번	단계	번호	설계	대상자
1	**2상**	**212**	**다국가, 공개, 무작위**	**R/R FL 환자 143명**
2	1b상	GA101	다국가, 공개	B세포 악성종양 환자 119명 (⊃R/R FL 36명)
3	1/2상	AU-003	다국가, 공개, 단일군, 용량증량, 용량확장	B세포 악성종양 환자 373명 (⊃R/R FL 33명)

4	1상	1002	중국, 공개, 단일군	B세포 악성종양 환자 44명 (⊃R/R FL 26명)
5	2상	205	중국, 공개, 단일군	R/R CLL/SLL 환자 91명
6	2상	206	중국, 공개, 단일군	R/R MCL 환자 86명
7	2상	210	중국, 공개, 단일군	R/R WM 환자 44명
8	2상	214	다국가, 공개, 단일군	R/R MZL 환자 68명
9	3상	302	다국가, 공개, 무작위,	WM 환자 129명
10	3상	304	다국가, 공개, 무작위,	TN CLL/SLL 환자 391명
11	3상	305	다국가, 공개, 무작위,	R/R CLL/SLL 환자 324명
12	3상	LTE1	다국가, 공개, 장기	AU-003 등록환자 176명 (⊃R/R FL 9명) 1002 등록환자 9명 (⊃R/R FL 4명) 205 등록환자 58명 206 등록환자 37명 210 등록환자 20명 214 등록환자 24명 302 등록환자 49명

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
B 세포 림프구 악성종양 시험대상자에서 BGB-3111과 오비누투주맙 병용의 안전성, 내약성, 항종양 활성을 평가하기 위한 제1b상 임상시험								
1b상	BGB-3111-GA101	part 1: 안전성, 내약성 part 2: 항종양 활성, PK	다국가, 공개	B세포 악성종양 환자 119명 -part 1: 12명 ·160mg BID 6명 ·320mg QD 6명 -part 2: 119명 ·160mg BID 42명 ·320mg QD 77명	자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID + 오비누투주맙 1000mg IV	자누브루티닙: until PD 오비누투주맙: 최대8회투여	-안전성 -PK	단회투여시 노출은 다른 시험에서 관찰된 노출과 일치하였음 - AUC0-last(AU-003, CP-006) 160 mg 1132 ng·h/mL 320 mg 2281 ng·h/mL 반복투여시 항정상태에서 혈장 노출 역시 자누브루티닙 단일요법에 대한 다른 시험에서 관찰된 노출과 일치함 - AUC0-8h(AU-003, CP-006) 160 mg 994.4 ng·h/mL 320 mg 1706 ng·h/mL - AUC0-24h(AU-003, CP-006) 160 mg 2099 ng·h/mL 320 mg 1917 ng·h/mL

Table 1: Summary of PK Parameters of Zanubrutinib After a Single Oral Dose of Zanubrutinib on Cycle 1 Day 1 in BGB-3111-GA101

Dose	Summary	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hour)	$t_{1/2}$ (hour)
160 mg	n	6	6	6	6	6
	GM	1123.6	1524.6	360.4	1.6	1.9
	GCV (%)	71.5	61.0	90.4	35.3	29.9
	AM*	1280.2 ± 556.3	1470.5 ± 594.9	454.7 ± 230.1	2.0 (1.0-2.1)	2.0 ± 0.6
	ACV (%)	43.5	40.5	52.9	31.9	31.1
320 mg	n	6	5	6	6	5
	GM	2179.5	3052.5	589.4	1.7	1.8
	GCV (%)	70.2	53.7	79.9	88.7	19.9
	AM*	2514.3 ± 1348.0	3201.6 ± 1223.8	699.0 ± 397.8	1.4 (1.0-7.0)	1.8 ± 0.4
	ACV (%)	53.6	38.2	56.9	101.2	20.4

Table 2: Summary of Steady State PK Parameters of Zanubrutinib After Multiple Doses in BGB-3111-GA101

Dose	Summary	AUC_{0-tau} (ng·h/mL)	AUC_{0-ss} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hour)	$t_{1/2}$ (hour)
160 mg BID	n	36	24	36	36	24
	GM	1074.1	1253.7	328.5	1.8	1.8
	GCV (%)	42.1	40.6	52.1	67.0	30.3
	AM*	1101.4 ± 464.7	1345.4 ± 506.6	360.1 ± 183.8	1.3 (0-4.3)	1.9 ± 0.6
	ACV (%)	40.0	37.7	49.8	68.8	32.9
320 mg QD	n	75	55	75	75	55
	GM	2003.9	2433.4	589.0	1.9	1.9
	GCV (%)	42.6	37.7	42.6	48.4	31.3
	AM*	2167.9 ± 857.7	2566.2 ± 883.2	627.2 ± 245.3	2.0 (0.9-4.3)	2.0 ± 0.6
	ACV (%)	39.6	34.4	39.1	47.1	32.5

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- (유효성) R/R FL 환자 대상 자누브루티닙의 ORR 등 유효성 평가 : 212, GA101, AU-003, 1002
- (안전성 통합분석) B세포 악성종양 환자 대상 임상시험 10건에서 자누브루티닙 투여받은 1,550명 포함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
R/R FL 환자 대상 자누브루티닙+오비누투주맙과 오비누투주맙 단독요법을 비교 평가하는 진행 중인 다국가, 2상, 공개, 무작위 배정, 활성약 대조시험								
2상	BGB-3111-212 2017.11~진행 중	유효성 안전성	다국가, 공개, 무작위	R/R FL 환자 217명 (A:145명 B: 72명)	A: 자누브루티닙 160mg BID (80mg 2캡슐/회) + 오비누투주맙 1000mg IV B: 오비누투주맙 1000mg IV	자누브루티닙: until PD 오비누투주맙: 최대20회투여	-유효성 1차: ORR by ICR 2차: ORR by 시험자, PFS, DoR 등 -안전성 -PK	- 자료마감일 2022.6.25. - 결과 하단 참조

- **시험대상자**
  - -. **R/R FL 환자**
  - -. 인구학적 특성
    - · 연령 중앙값 64.0세(31~88), 남성 49.8%, 백인 64.1%, 아시아인 21.7%(ㄱ한국인 7명)
    - · FL 유병기간 중앙값 86.18개월(범위 5.1~359.0개월), FLIPI≥2 79.3%(172/217), 리툭시맙 불응성 52.5%(114/217)
  - -. 이전 치료이력
    - · 마지막 치료로부터의 기간 중앙값 8.0개월(범위 0.2~197.9개월)
    - · 마지막 치료에서 치료반응 : CR 34.6%, PR 27.6%, SD 19.4%, PD 15.7%, unknown 2.8%
    - · 마지막 치료에 대한 불응성 : 35.0%(단독투여군 40.3% vs 병용투여군 32.4%)
    - · 이전 치료요법 : 중앙값 3가지(범위 2~11)

- **투여방법**
  - -. 자누브루티닙 80mg 캡슐로서 160mg BID, 1주기(28일)씩 질병 진행(PD) 또는 불내약성 전까지 경구투여
  - -. 오비누투주맙 1000mg IV, 최대 30개월
    - · 1주기 제1, 8 및 15일, 이후 2~6주기 제1일에 1000mg
    - · 이후 8주마다 1000mg 투여, 최대 24개월

- **추적관찰**
  - -. 병용투여군 : 중앙값 20.21개월(범위 0.1~46.6개월)
  - -. 단독투여군 : 중앙값 20.40개월(범위 0.1~46.2개월)

- **평가변수**
  - -. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류*에 따른 PR+CR by IRC)
    - * Ref. *Cheson et al.*, 2014
  - -. **2차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by 시험자), PFS/DoR/TtR(by IRC+시험자), OS, 환자 주관적 평가(EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L), 안전성
  - -. 하위분석 : 1차 평가변수에 대하여 성별, 연령(65세/75세 기준), 이전 치료이력(2-3 vs >3), ECOG(0 vs ≥1), 거대 림프결절 유무, FLIPI, 재발/불응성

• **유효성 평가**(n=217)

-. **1차** : **IRC에서 평가한 ORR**

(병용 투여군) 69.0%(95% CI 60.8, 76.4), CR 39.3%(95% CI 31.3, 47.8) vs

(단독 투여군) 45.8%(95% CI 34.0, 58.0), CR 19.4%(95% CI 11.1, 30.5)

+ **IRC에서 평가한 PR+CR+SD** (병용 투여군) 85.5%(95% CI 78.7, 90.8) vs (단독 투여군) 65.3%(95% CI 53.1, 76.1)

+ (하위분석) 높은 FLIPI 점수, 리툭시맙 혹은 가장 최근 차수의 치료에 대한 불응성 상태를 포함해 분석한 모든 하위군의 경우 병용 투여군에서 더 높은 ORR이 관찰됨

-. **2차**

1) 시험자가 평가한 ORR

(병용 투여군) 68.3%(95% CI 60.0, 75.7), CR 29.7%(95% CI: 22.4, 37.8) vs

(단독 투여군) 43.1%(95% CI 31.4, 55.3), CR 19.4%(95% CI: 11.1, 30.5)

+ **시험자가 평가한 PR+CR+SD** (병용 투여군) 82.1%(95% CI 74.8, 87.9) vs (단독 투여군) 62.5%(95% CI 50.3, 73.6)

2) IRC에서 평가한 PFS : 자료마감일 기준 병용 투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 19.4개월(범위 0.0~44.0개월)이었고 PD 또는 사망이 57명(39.3%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 28.0개월(95% CI 16.1, NE)이었음. 오비누투주맙 단독투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 23.1개월(범위 0.0~38.1개월)이었고 PD 또는 사망이 44명(61.1%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 10.4개월(95% CI 6.5, 13.8개월)이었음

+ **시험자가 평가한 PFS** : 자료마감일 기준 병용 투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 22.2개월(범위 0.0~38.8개월)이었고 PD 또는 사망이 77명(53.1%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 16.3개월(95% CI 11.0, 27.4)이었음. 오비누투주맙 단독 투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 23.1개월(범위 0.0~38.1개월)이었고 PD 또는 사망이 55명(76.4%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 5.8개월(95% CI 3.7, 7.9)이었음

3) IRC에서 평가한 DoR : 자료마감일 기준 병용 투여군에서 CR 및 PR을 달성한 100명 중 29명(29.0%)에서 PD 및 사망이 발생하였고, 오비누투주맙 단독 투여군에서 CR 및 PR을 달성한 33명 중 18명(54.4%)에서 PD 및 사망이 발생하였음. 최초 반응 시점으로부터 12개월까지 무사건 추정 비율은 병용 투여군에서 반응자의 72.8%(95% CI 62.1, 80.9)였고 단독 투여군에서 반응자의 55.1%(95% CI 34.4, 71.6)였음. 병용 투여군에서 추적관찰기간 중앙값 16.9개월(범위 0.0~41.2개월)에서 반응기간 중앙값은 도달하지 않았고 단독 투여군에서 추적관찰기간 중앙값 23.3개월(범위 0.0~32.7개월)에서 반응기간 중앙값은 14.0개월(95% CI 9.2, 25.1)이었음

+ 시험자가 평가했을 때 CR 및 PR을 달성한 49명 중 11명에서 PD 및 사망 발생하였고, 최초 반응 시점으로부터 12개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 80.8%였음. 반응기간 중앙값은 도달하지 않았음

4) OS : 자료마감일 기준 병용 투여군에서 29명(20.3%) 및 오비누투주맙 단독 투여군 22명(31.0%)이 사망하였음. 병용 투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 23.3개월(범위 0.1~44.5개월)이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았고 단독 투여군에서 추적관찰기간 중앙값은 23.9개월(범위 0.1~44.3개월)이었으며 OS 중앙값은 34.6개월(95% CI 29.3, NE)이었음. 12개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 병용 투여군 88.8%(95% CI 82.1, 93.1) vs 단독 투여군 79.1%(95% CI 67.2, 87.0)였으며, 24개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 병용 투여군 77.3%(95% CI 68.0, 84.2) vs 단독 투여군 71.4%(95% CI 58.3, 81.1)였음

5) IRC에서 평가한 TtR : 병용 투여군에서 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.83개월(범위 2.0~23.0개월)이었고 오비누투주맙 단독투여군에서 2.83개월(범위 2.5~6.5개월)이었음

+ 시험자가 평가했을 때 병용 투여군에서 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.83개월(범위 2.0~19.7개월)이었고 오비누투주맙 단독 투여군에서 2.83개월(범위 2.5~16.6개월)이었음

• **안전성 평가**(n=214)

-. **노출도**

· 노출기간 중앙값 (병용투여군) 자누브루티닙 12.16개월(범위 0.5~44.1개월), 13.21주기(범위 0.5~47.9주)

오비누투주맙 10.61개월(범위 0.3~30.3개월), 9.0주기(범위 1~18주)

(단독투여군) 6.47개월(범위 0.1~28.7개월), 7.0주기(범위 1~18주기)

· 노출강도 중앙값 316.44mg/day, 320mg/day 대비 상대적 노출강도 98.89%

-. **용량조절** : 16명(11.2%)의 환자가 최소 1번의 자누브루티닙 용량 감소를 경험했음. 77명(53.8%)의 환자가 최소 1번의 일시중단을 경험했고, 이 중 대부분(47명)이 ≤2번만 경험했으며 주요 사유는 이상사례 발생(58명)이었

음. 일시중단 기간 중앙값은 12.25일(범위 0.5~115.0일)이었음

-. 이상반응 : 1건 이상 AE 보고된 환자 병용투여군 135명(94.4%) vs 단독투여군 64명(90.1%), 3등급 이상의 AEs 발생 병용투여군 90명(62.9%) vs 단독투여군 34명(47.9%), SAEs 병용투여군 58명(40.6%) vs 단독투여군 22명(31.0%), 사망을 야기한 AE 병용투여군 12명(8.4%) vs 단독투여군 7명(9.9%), 시험 중단을 야기한 AEs 병용투여군 23명(16.1%) vs 단독투여군 8명(11.3%), 일시 중단을 야기한 AEs 병용투여군 74명(51.7%) vs 단독투여군 31명(43.7%)

· 주요 AEs(≥10%) :
(병용투여군) 피로(22명, 15.4%), 혈소판감소증(28명, 19.6%), 호중구 수 감소(23명, 16.1%), 기침(18명, 12.6%) 등
(단독투여군) 피로(10명, 14.1%), 혈소판감소증(7명, 9.9%), 호중구 수 감소(8명, 11.3%), 기침(9명, 12.7%) 등
+ 주요 약물관련 AEs(≥10%) : 병용투여군 105명(73.4%) vs 단독투여군 49명(69.0%)
(병용투여군) 혈소판 수 감소(24명, 16.8%), 혈소판감소증(23명, 16.1%) 및 호중구 수 감소(21명, 14.7%)
(단독투여군) 호중구감소증(11명, 15.5%) 및 혈소판 수 감소(8명, 11.3%)

· 3등급 이상의 AEs : (병용투여군) 호중구 수 감소(19명, 13.3%) 및 호중구감소증(16명, 11.2%) 등
(단독투여군) 호중구 수 감소(6명, 8.5%) 및 호중구감소증(10명, 14.1%) 등

· SAEs : (병용투여군) 폐렴(12명, 8.4%), COVID-19(8명, 5.6%) 및 COVID-19 폐렴(6명, 4.2%)
(단독투여군) COVID-19 폐렴(6명, 4.2%), 폐렴(2명, 2.8%), COVID-19(2명, 2.8%) 및 발열(2명, 2.8%)

· 시험중단을 야기한 AEs : (병용투여군) COVID-19(4명, 2.8%) 및 폐렴(4명, 2.8%)
(단독투여군) 2명 이상에서 보고된 이상사례는 없음

· 사망 : (병용투여군) 자료마감일 기준 143명 중 29명 사망. 주요 사망 원인은 질병 진행(12명, 8.4%) 및 이상사례(12명, 8.4%)였으며 환자 3명(2.1%)의 경우, 이상사례는 COVID-19와 관련 있었음. 환자 13명(9.1%)은 자누브루티닙 마지막 투여 후 30일 이내 또는 오비누투주맙 마지막 투여 후 90일 이내에 사망했는데, 이 중 환자 12명의 사망 원인은 이상사례였으며 주요 이상사례는 COVID-19와 관련 있었음 (단독투여군) 자료마감일 기준 71명 중 22명 사망. 주요 사망 원인은 이상사례(12명, 16.9%)였으며 환자 6명(8.5%)의 이상사례는 COVID-19와 관련이 있었음. 환자 14명(19.7%)은 오비누투주맙 마지막 투여 후 90일 이내에 사망했으며 이중 10명(14.1%)의 사망 원인은 이상사례였음

-. 특별관심 이상반응(AESIs)

· 출혈 : (병용투여군) 28.0%, 2.38명/100PY vs (단독투여군) 12.7%, 1.27명/100PY
주요 출혈 (병용투여군) 1.4%, 0.09명/100PY vs (단독투여군) 2.8%, 0.26명/100PY
대부분 경증이었고 치료 중단 또는 사망으로 이어지지 않음

· 심방세동 및 조동 : (병용투여군) 2.8%, 0.18명/100PY vs (단독투여군) 1.4%, 0.13명/100PY

· 고혈압 : (병용투여군) 4.2%, 0.28명/100PY vs (단독투여군) 5.6%, 0.55명/100PY

· 이차 원발성 악성종양 : (병용투여군) 6.3%, 0.42명/100PY vs (단독투여군) 4.2%, 0.40명/100PY
대부분 피부암(병용투여군 0.23명/100PY vs 단독투여군 0.26명/100PY)이었음

· 혈구감소증 : 빈혈 (병용투여군) 11.2%, 0.77명/100PY vs (단독투여군) 9.9%, 0.95명/100PY
호중구감소증 (병용투여군) 30.1%, 2.55명/100PY vs (단독투여군) 28.2%, 3.45명/100PY
혈소판감소증 (병용투여군) 35.7%, 3.51명/100PY vs (단독투여군) 23.9%, 2.88명/100PY

· 종양 융해 증후군 : (병용투여군) 0 vs (단독투여군) 1명

· 감염 : (병용투여군) 55.2%, 5.55명/100PY vs (단독투여군) 40.8%, 5.60명/100PY

· 주입 및 과민반응 : (병용투여군) 3.5%, 명/100PY vs (단독투여군) 9.9%, 명/100PY

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
B 세포 림프구 악성종양 시험대상자에서 BGB-3111과 오비누투주맙 병용의 안전성, 내약성, 항종양 활성을 평가하기 위한 제1b상 임상시험								
1b상	BGB-3111-GA101	part 1: 안전성, 내약성 part 2:	다국가, 공개	B세포 악성종양 환자 119명 -part 1: 12명	자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID +	자누브루티닙: until PD 오비누투주맙:	-유효성 1차: ORR by 시험자 2차: PFS, DoR 등 -안전성	- 결과 하단 참조

		항종양 활성, PK		·160mg BID 6명 ·320mg QD 6명 -part 2: 119명 ·160mg BID 42명 ·320mg QD 77명	오비누투주맙 1000mg IV	최대8회투여	-PK	

● **시험대상자**

-. **B세포 악성종양 성인 환자**

· (Part 1) 이전 1가지 이상 치료이력이 있는 재발/불응성 CLL/SLL, FL, MCL, MZL, WM 및 non-GCB DLBCL

· (Part 2) 리툭시맙 및 알킬화제 불응성 FL 환자 포함

-. 인구학적 특성

· (전체, n=119) 연령 중앙값 68.0세(34~86), 남성 65.5%, 백인 89.9%, 아시아인 9.2%(⊃한국인 9명)

· (FL, n=36) 연령 중앙값 58.5세(34~86), 남성 61.1%, 백인 80.6%, 아시아인 19.4%(⊃한국인 6명)

FL 유병기간 중앙값 54.867개월(범위 8.38~296.44개월)

-. 이전 치료이력

· (전체, n=119) Treatment-naive 16.8%, 재발/불응성 83.2%

· (FL, n=36) 재발/불응성 100%

마지막 치료로부터의 기간 중앙값 12.02개월(범위 1.0~89.3개월)

마지막 치료에서 치료반응 : CR 44.4%, PR 16.7%, SD 5.6%, PD 27.8%, unknown 5.6%

이전 치료요법 : 중앙값 2가지(범위 1~9)

* ≥2차 치료력 : 24명

● **투여방법**

-. 자누브루티닙 160mg BID 혹은 320mg QD, 1주기(28일)씩 질병 진행(PD) 또는 불내약성 전까지 경구투여

-. 오비누투주맙 1000mg IV, 최대 6주기(8회투여)

· 1주기 제1, 8 및 15일, 이후 2~6주기 제1일에 1000mg

● **평가변수**

-. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by 시험자)

-. **2차 평가변수** : PFS/DoR/TtR(by 시험자), OS

● **유효성 평가**(n=36)

-. **1차** : **시험자가 평가한 ORR**

72.2%(95% CI 54.8, 85.8), CR 44.4%(95% CI 27.9, 61.9)

-. **2차**

1) PFS : 추적관찰기간 중앙값은 40.34개월(범위 0.72~50.96개월)이었고 PD(19명, 52.8%) 또는 사망(2명, 5.6%)이 21명(58.3%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 24.87개월(95% CI 11.07, NE)이었음. 12개월 및 36개월 시점 KM 추정 PFS 무사건 비율은 63.9%(95% CI 46.1, 77.2) 및 42.3%(95% CI 25.6, 58.1)였음

2) DoR : CR 및 PR을 달성한 26명 중 11명(42.3%)에서 PD(9명, 34.6%) 및 사망(2명, 7.7%)이 발생하였음. 추적관찰기간 중앙값 36.63개월(범위 2.73~48.20개월)에서 반응기간 중앙값은 39.75개월(95% CI 18.63, NE)이었음. 최초 반응 시점으로부터 12개월 및 36개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 80.6%(95% CI 59.5, 91.4) 및 59.5%(95% CI 37.5, 76.0)였음

3) TtR : 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.79개월(범위 0.8~8.2개월)이었음

4) OS : 추적관찰기간 중앙값은 38.74개월(범위 2.27~52.37개월)이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았고 6명(16.7%)이 사망하였음. 12개월 및 36개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 91.4%(95% CI 75.7, 97.2) 및 85.0%(95% CI 67.5, 93.5)였음

B-세포 림프암 시험대상자들에서 BTK 억제제 BGB-3111의 안전성과 약물동태학을 조사하는 제1상, 공개, 다중 용량, 용량 증량, 확장 연구

1/2상	BGB-3111-AU-003	안전성, 내약성, PK/PD	다국가, 공개	B세포 악성종양 환자 385명	<part 1> 자누브루티닙 40mg QD →	until PD	-유효성 1차: ORR by 시험자 2차: PFS, DoR 등	- 결과 하단 참조

				-part 1: 17명 (modified 3+3) -part 2: 368명	80mg QD → 160mg QD → 320mg QD 또는 160mg BID <part 2> 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID		-안전성 -PK	

● **시험대상자**

-. **B세포 악성종양 성인 환자**

· 용량증량(part 1, 코호트 1) : 이전 1가지 이상 치료이력이 있는 재발/불응성(R/R) B세포 악성종양 환자(버킷 림프종/백혈병, 형질세포 골수종, 급성림프모구백혈병, 림프모구림프종, 형질모세포림프종 제외)

· 용량확장(part 2, 코호트 2a~2m)

-. FL 33명(8.6%), CLL/SLL 125명(32.5%), WM 78명(20.3%), MCL 57명(14.8%) 등

-. 인구학적 특성

· (전체, n=385) 연령 중앙값 68.0세(20~90), 남성 71.7%, 백인 78.7%, 아시아인 13.8%(⊃한국인 40명)

· (FL, n=33) 연령 중앙값 63.0세(38~79), 남성 60.6%, 백인 57.6%, 아시아인 27.3%(⊃한국인 7명)

FL 유병기간 중앙값 6.5년(범위 1.5~20.6년), FLIPI≥2 60.6%(20/33), 불응성 33.3%(11/33)

-. 이전 치료이력

· (전체, n=385) treatment naive 17.4%(67/385), 재발/불응성 82.6%(318/385)

· (FL, n=33) 재발/불응성 100%

마지막 치료로부터의 기간 중앙값 14.26개월(범위 1.9~108.7개월)

마지막 치료에서 치료반응 : CR 36.4%, PR 18.2%, SD 18.2%

이전 치료요법 중앙값 3가지(범위 1~5)

● **투여방법**

-. part 1: 자누브루티닙 40mg QD > 80mg QD > 160mg QD > 320mg QD 또는 160mg BID

-. part 2: 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID

● **평가변수**

-. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by 시험자)

-. **2차 평가변수** : PFS/DoR/TtR(by 시험자), OS

● **유효성 평가**(n=33)

-. **1차** : **시험자가 평가한 ORR**

36.4%(95% CI 20.4, 54.9), CR 18.2%(95% CI 7.0, 35.5)

-. **2차**

1) TtR : 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.7개월(범위 1.6~5.6개월)이었음

2) DoR : CR 및 PR을 달성한 12명 중 5명(41.7%)에서 PD가 발생하였음. 추적관찰기간 중앙값 31.4개월(범위 8.0~53.1개월)에서 반응기간 중앙값은 도달하지 못하였음. 최초 반응 시점으로부터 12개월 및 36개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 74.1%(95% CI 39.1, 90.9) 및 55.6%(95% CI 23.7, 78.7)였음

3) PFS : 추적관찰기간 중앙값은 33.9개월(범위 0~58.0개월)이었고 PD(21명, 63.6%) 또는 사망(1명, 3.0%)이 22명(66.7%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 10.4개월(95% CI 7.7, 22.9)이었음. 12개월 및 36개월 시점 KM 추정 PFS 무사건 비율은 38.1%(95% CI 20.9, 55.2) 및 22.2%(95% CI 8.9, 39.3)였음

4) OS : 추적관찰기간 중앙값은 38.9개월(범위 1.8~60.7개월)이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았음. 12개월 및 36개월 시점의 KM 추정 OS 비율은 86.8%(95% CI 68.5, 94.8) 및 72.1%(95% CI 51.6, 85.0)였음

B세포 림프종 중국인 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성, 내약성, PK/PD 평가를 위한 임상시험								
1상	BGB-3111-1002	안전성, 내약성, DLT, RP2D, PK/PD	공개, 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R B세포 악성종양 환자 44명 -part 1: 21명 -part 2: 23명	<part 1> 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID <part 2> 자누브루티닙 160mg BID	until PD	-유효성 1차: ORR by 시험자 2차: PFS, DoR 등 -안전성 -PK	- 결과 하단 참조

● **시험대상자**

-. **B세포 악성종양 성인 환자**

· (Part 1) 이전 1가지 이상 치료 이력이 있는 재발/불응성(R/R) B세포 악성종양 환자(CLL/SLL, MCL, WM, FL, MZL, HCL, non-GC DLBCL 포함)

· (Part 2) 생검 가능한 병변이 1개 이상인 R/R FL, MZL 환자

-. FL 26명(59.1%), CLL 7명(15.9%), WM 2명(4.5%) 등

-. 인구학적 특성

· (전체, n=44) 연령 중앙값 52.0세(28~67), 남성 54.5%

· (R/R FL, n=26) 연령 중앙값 48.0세(28~67), 남성 34.6%

FL 유병기간 중앙값 2.21년(범위 0.8~20.1년)

-. 이전 치료이력

· (전체, n=44) 재발/불응성 100%

· (R/R FL, n=26) 재발/불응성 100%

마지막 치료로부터의 기간 중앙값 4.34개월(범위 0.0~87.4개월)

마지막 치료에서 치료반응 : CR 7.7%, PR 26.9%, SD 11.5%

이전 치료요법 중앙값 3가지(범위 1~6)

● **투여방법**

-. part 1: 자누브루티닙 320mg QD 또는 160mg BID

-. part 2: 자누브루티닙 160mg BID

● **평가변수**

-. **1차 평가변수** : ORR (루가노 분류에 따른 PR+CR by 시험자)

-. **2차 평가변수** : PFS/DoR/TtR(by 시험자)

● **유효성 평가**(n=26)

-. **1차** : **시험자가 평가한 ORR**

46.2%(95% CI 26.6, 66.6), CR 15.4%(95% CI 4.4, 34.9)

-. **2차**

1) **PFS** : 추적관찰기간 중앙값은 27.7개월(범위 0.0~44.2개월)이었고 PD가 18명(69.2%) 발생하였으며 PFS 중앙값은 8.1개월(95% CI 5.3, 16.6)이었음. 12개월 및 24개월 시점 KM 추정 PFS 무사건 비율은 41.6%(95% CI 21.4, 60.7) 및 18.5%(95% CI 5.8, 36.7)였음

2) **TtR** : 전체 치료반응 도달기간 중앙값은 2.8개월(범위 개월)이었음

3) **DoR** : CR 및 PR을 달성한 12명 중 8명(66.7%)에서 PD가 발생하였음. 추적관찰기간 중앙값 26.2개월(범위 2.8~41.4개월)에서 반응기간 중앙값은 11.0개월(95% CI 2.8, NE)이었음. 최초 반응 시점으로부터 12개월 및 24개월까지 무사건 추정 비율은 반응자의 41.7%(95% CI 15.2, 66.5) 및 33.3%(95% CI 10.3, 58.8)였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
재발/불응성 CLL/SLL 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성·유효성 평가 임상시험								
2상	BGB-3111-205 2017.3.~ 2020.9. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R CLL/SLL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 91명
재발/불응성 외투세포림프종 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111의 안전성·유효성 평가 임상시험								
2상	BGB-3111-206 2017.3.~ 2020.9. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	최소 1가지 이상 및 5가지 미만의 이전 치료이력이 있는 R/R MCL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 86명
재발/불응성 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 중국인 환자 대상 BTK 저해제 BGB-3111 투여 공개, 단일군 임상시험								
2상	BGB-3111-210 2017.8.~ 2021.1. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R WM 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 중국인 44명
재발/불응성 변연부림프종 환자 대상 자누브루티닙 투여 공개 2상 임상시험								
2상	BGB-3111-214 2019.2~ 2022.5. 종료	안전성 유효성	공개 단일군	이전 치료이력이 있는 R/R MZL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 안전성 분석집단 : 68명
발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자 대상 BGB-3111 및 이브루티닙 비교 평가 3상 임상시험								
3상	BGB-3111-302 2017.1.~ 2022.6. 종료	안전성 유효성	공개 무작위	WM 환자 코호트1: $MYD88^{MUT}$ 코호트2: $MYD88^{WT}$	<코호트1> - 자누브루티닙 160mg BID - 이브루티닙 420mg QD <코호트2> - 자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 자누브루티닙 안전성 분석집단: 129명
만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자 대상 BGB-3111 및 벤다무스틴 + 리툭시맙 비교 평가 3상 임상시험								
3상	BGB-3111-304 2017.10.~ 진행중	안전성 유효성	공개 무작위	이전 치료이력이 없는 CLL/SLL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 자료마감일 2021.9.7. - 자누브루티닙 안전성 분석집단: 391명
재발/불응성 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자 대상 자누브루티닙 및 이브루티닙 비교 평가 3상 임상시험								
3상	BGB-3111-305 2018.11.~ 진행중	안전성 유효성	공개 무작위	이전 치료이력이 있는 R/R CLL/SLL 환자	자누브루티닙 160mg BID	until PD	안전성	- 자료마감일 2021.7.1. - 자누브루티닙 안전성 분석집단: 324명

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **(#BGB-3111-CP-010)** 11건의 임상시험(N=1,291, 건강인 90명 포함) 결과를 근거로 popPK 분석하였으

며, 건강 상태(환자 vs 건강인), 베이스라인의 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 나이는 CL/F에 대한 통계적으로 유의한 공변량이었음. 공변량 민감도 분석 결과, 자누브루티닙 CL/F에 미치는 건강 상태의 영향은 B세포 악성종양 환자와 비교해 건강인에서 $AUC_{0-12,ss}$ 및 $C_{max,ss}$가 각각 61.2% 및 41.2% 더 높았음. 반면, 자누브루티닙 노출에 미치는 ALT 및 나이의 영향은 집단의 전체 변동성에 비해 비교적 적었고, 따라서 ALT 및 나이는 임상적으로 유의미한 공변량인 것으로 간주되지 않음

- **(#BGB-3111-CP-012: BGB-3111-GA101 및 BGB-3111-212)** BGB-3111-CP-010 결과와 동일하게 베이스라인의 ALT(-7.24~24.2%) 및 나이(-9.37~15.1%)가 자누브루티닙 노출에 미치는 영향은 비교적 적었음. 특정 집단(인종, 나이, 체중, 암종 및 경증 또는 중등증 신장애/간장애 시험대상자 포함)에서 추정된 AUC_{ss} 및 $C_{max,ss}$ 기하평균은 모두 전체 집단의 기하평균의 ±23.3% 이내였으며 따라서 자누브루티닙 PK에 영향을 미치는 유의한 공변량은 없었음
  - 유효성에 대한 노출-반응 관계
  - Study BGB-3111-212(N=137)의 IRC에서 평가한 ORR과 popPK에서 도출된 자누브루티닙 항정상태 노출 $AUC_{0-24,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$ 간 뚜렷한 관계가 없었음
  - 로지스틱 회귀모델 결과 역시 $AUC_{0-24,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$는 자누브루티닙으로 치료받은 FL 환자에서 ORR의 확률과 관련이 없었음($p>0.05$)
  - 안전성에 대한 노출-반응 관계
  - Study BGB-3111-GA101(N=111, 37명의 FL 환자 포함) 및 BGB-3111-212 (N=137, FL 환자)에 속한 총 248명의 환자가 노출 안전성 분석에 통합되었음. 자누브루티닙 노출값($AUC_{0-24,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$)과 ≥3등급 호중구감소증, ≥3등급 혈소판감소증, ≥3등급 빈혈, ≥3등급 감염/기생충 감염, 모든 이차 원발성 악성종양 사건, 모든 심방세동 및 조동사건, 주요 출혈 사건 및 치료중단으로 이어진 이상사례를 포함한 안전성 평가변수 간의 E-R 관계를 평가하였음
  - 분석 결과 노출과 조사된 AESIs를 경험할 확률 간에 뚜렷한 E-R 관계가 없는 것으로 나타났음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<BGB-3111-212>

- **(시험대상자)** 이전 2가지 이상의 치료이력이 있는 R/R FL 환자 217명
- **(결과 요약)** 1차 평가변수인 ORR(by IRC)은 69.0%(95% CI 60.8, 76.4)로 p=0.0012를 만족하며 자누브루티닙+오비누투주맙 병용요법에서 오비누투주맙 단독요법 대비 우월성을 입증하였음. CR 비율은 39.3%이며 반응 도달기간 중앙값은 2.83개월이었음. 높은 FLIPI 점수, 리툭시맙 혹은 가장 최근 차수의 치료에 대한 불응성 상태를 포함해 분석한 모든 하위군의 경우 병용 투여군에서 더 높은 ORR이 관찰됨. 병용요법의 결과를 오비누투주맙 단독 요법군 및 자누브루티닙 단독요법 시험의 결과와 비교했을 때, 자누브루티닙 및 오비누투주맙의 병용은 개별적으로 각 약물 대비 우월한 유효성을 나타냈음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

<BGB-3111-212>

- **(시험대상자)** 이전 2가지 이상의 치료이력이 있는 R/R FL 환자 214명
- **(결과 요약)** 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용투여 시 내약성이 양호했으며 예상되지 않은 안전성 실마리 정보는 없었음. 오비누투주맙에 자누브루티닙을 추가했을 때 오비누투주맙 단독요법에 비해 독성이 뚜렷하게 증가하지 않았고 보고된 이상사례는 자누브루티닙 단독요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치했음

- 전체적인 이상사례 발생률은 병용군(94.4%) 및 오비누투주맙 단독요법군(90.1%) 간에 유사했음. 중대한 이상사례의 발생률은 병용군(40.6%)이 오비누투주맙 단독요법군(31.0%)보다 뚜렷하게 더 높았으나 군간 치료 노출 차이에 의한 것으로 예상되며 EAIR의 분석에서 대부분의 특별관심대상 이상사례에서 군간 임상적으로 유의한 차이가 없었음. 자누브루티닙 및 기타 BTK 억제제의 알려진 독성과 일관되게, 병용군의 출혈(28.0% vs 12.7%) 및 혈소판감소증(19.6% vs 9.9%) 사례의 발생률은 오비누투주맙 단독요법군보다 높았으나 출혈 및 혈소판감소증의 증가에도 불구하고, 주요 출혈 사례의 비율은 병용투여군(1.4%)에서 오비누투주맙 단독투여군(2.8%) 대비 낮았음

<통합분석>

- **(결과 요약)** 자누브루티닙+오비누투주맙의 안전성 프로파일은 자누브루티닙 혹은 오비누투주맙 단독요법의 알려진 개별 안전성 프로파일과 일치함. 가장 흔한 이상사례는 각각의 개별 약물과 관련된 것으로 알려진 것과 일치하며, 기도 감염, 혈구감소증, 설사/변비 및 피로가 이에 해당함

	병용요법				단독요법	
	(#212) Zanu + Obi (N=143) n(%)	(#212) Obi (N=71) n(%)	(#GA101) Zanu + Obi (N=36) n(%)	(#212+GA101) Zanu + Obi (N=179) n(%)	모든 환자 (N=1,550) n(%)	(#AU-003+1002) FL 환자 (N=59) n(%)
노출기간 중앙값(개월)	12.16	-	26.66	13.27	28.58	8.34
최소 1건의 TEAEs	**135(94.4)**	**64(90.1)**	**36(100.0)**	**171(95.5)**	**1514(97.7)**	**57(96.6)**
≥3등급	**90(92.9)**	**34(47.9)**	**20(55.6)**	**110(61.5)**	**994(64.1)**	**36(61.0)**
중대함(SAEs)	**58(40.6)**	**22(31.0)**	**13(36.1)**	**71(39.7)**	**708(45.7)**	**18(30.5)**
사망 야기	12(8.4)	7(9.9)	1(2.8)	13(7.3)	100(6.5)	1(1.7)
치료중단 야기	23(16.1)	8(11.3)	1(2.8)	24(13.4)	190(12.3)	4(6.8)
용량감량 야기	13(9.1)	NA	1(2.8)	14(7.8)	139(9.0)	1(1.7)
일시중단 야기	74(51.7)	31(43.7)	17(47.2)	91(50.8)	733(47.3)	16(27.1)
치료 관련	**105(73.4)**	**49(69.0)**	**31(86.1)**	**136(76.0)**	**1222(78.8)**	**49(83.1)**

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- **(유익성 및 위해성 비교)**
  - 유익성 : 핵심임상 212에서 이전 2가지 이상의 치료 이력이 있는 재발/불응성 FL 환자 대상 일차평가변수(ORR)가 충족되었으며 다른 이차 평가변수에서도 일관되게 병용요법에서 오비누투주맙 단독요법 대비 우월성을 입증하였음
    - ORR: 시험군 69.0% vs 대조군 45.8%(p=0.0012)
    - CR+PR+SD: 시험군 85.5% vs 대조군 65.3%(p=0.0007)
    - CR: 시험군 39.3% vs 대조군 19.4%(p=0.0035)
    - PFS: (중앙값) 시험군 28.0개월 vs 대조군 10.4개월(p=0.0007)
      (18개월 시점 추정 PFS 비율) 시험군 56.3% vs 대조군 29.7%
    - DoR: (중앙값) 시험군 NE vs 대조군 14.0개월,
      (18개월 시점 추정 무사건 비율) 시험군 69.3% vs 대조군 41.9%
    - OS: (사망) 시험군 20.0% vs 대조군 30.6%, (OS 중앙값) 시험군 NE vs 대조군 34.6개월
  - 위해성 : 자누브루티닙+오비누투주맙의 병용투여시 발생한 이상사례는 개별 제제의 알려진 안전성 프로파일에서 예상된 바와 같았음. BTK 억제제의 알려진 독성으로 인해 자누브루티닙으로 치료받은 환자에서 출혈, 감염, 이차 원발성 악성종양 및 심장 부정맥이 모니터링되었으며, 치료 노출을 보정하였을 때 병용투여 시 이들 이상사례의 위험성이 증가되지 않았음. 다만, 오비누투주맙 단독투여군 대비 병용투여 시 혈소판감소증의 발생률이 증가되었으나 이는 주요 출혈을 거의 유발하지 않았으며 치료 중단이나 사망으로 이어진 출혈 사례는 없었음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- (FL) 현재 국내에서 R/R FL 적응증으로 허가된 치료제는 리툭시맙 기반 요법(단독요법 혹은 레날리도마이드와 병용)이 있음

- 1건의 2상 임상시험에서 총 217명의 R/R FL 환자를 대상으로 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용투여의 안전성·유효성 평가를 실시하였음. 1차 평가변수는 IRC에서 평가한 2014 루가노분류에 따른 ORR이었으며, 69.0%(95% CI 60.8, 76.4)로 p=0.0012를 만족하며 자누브루티닙+오비누투주맙 병용요법에서 오비누투주맙 단독요법 대비 우월성을 입증하였음
- 기허가 적응증에서와 유사하게 FL 환자에서 자누브루티닙은 BTK 저해제로서 계열 효과에 따른 출혈, 혈구감소, 감염, 심방세동/심방조동, 2차 원발암, 설사 등이 이상반응으로 보고되었으나 EAIR의 분석에서 대부분의 특별관심대상 이상사례에서 군간 임상적으로 유의한 차이가 없었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품과 비교 검토함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베이진코리아(유)	**(변경)허가일**	2024.7.
제품명	브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 4.1
주성분 및 함량	1캡슐(360mg) 중 자누브루티닙 80밀리그램		
효능·효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 성인 환자에서의 단독요법 변연부 림프종 (MZL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성/불응성 변연부 림프종(MZL) 성인 환자에서의 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) / 소림프구성 림프종(SLL) 만 65세 이상 또는 동반질환이 있는 만 65세 미만의 이전에 치료를 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서의 단독요법 소포성 림프종(FL) 이전에 최소 두가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자에서의 오비누투주맙과의 병용요법 이 약의 유효성은 반응률에 근거하였으며 치료적 확증 시험에서 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 출혈 · 주로 심방세동 및 조동으로 발현된 심장 부정맥 · 혈구감소증 · 감염(하기도감염 및 B형 간염 재활성 포함) · 2차 원발성 악성종양 (비흑색종 피부암 이외) · 2차 원발성 비흑색종 피부암	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· CYP3A 유도제와의 약물상호작용 · 최기형성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서
· 종양용해증후군		· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 중증 간장애 환자에 대한 안전성 · 중증 신장애/투석환자에 대한 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
· 장기안전성(>2년)		-
· 소아 환자에 대한 안전성 · 임부 및 수유부에 대한 안전성		· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서

* 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)