의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.3.29.</td><td>접수번호</td><td>20230062616
20230059150</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">라핀나캡슐75밀리그램(다브라페닙메실산염)
라핀나캡슐50밀리그램(다브라페닙메실산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다브라페닙메실산염(미분화)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1캡슐(270밀리그램) 중 다브라페닙메실산염(미분화)(별규) 88.88밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2014.9.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

- BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여

- BRAF V600E 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독투여

2. 흑색종의 보조요법

BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 III기 흑색종 환자의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 트라메티닙과 병용투여

3. 전이성 비소세포폐암

- BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 항암제 사용경험이 있는 자격이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 이 약을 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 BRAF V600 돌연변이를 확인받아야 한다.
BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않으므로, BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자들에게 이 약을 사용해서는 안된다.
이 약을 트라메티닙과 병용할 때, 트라메티닙의 처방정보를 확인한다.</td></tr>
</table>

		이 약의 권장용량은 단독투여/병용투여 모두 150mg 1일 2회이다 (1일 총 용량 300mg에 해당). 다브라페닙은 식사 전 최소 1시간이나 식사 후 최소 2시간 에 복용하여야 하며, 약 12시간의 투여 간격을 두어야 한다. 이 약은 환자의 순응도를 높이기 위하여 매일 비슷한 시간에 복용해야 한다. 이 약과 트라메티닙을 병용할 때, 트라메티닙은 매일 같은 시간에 이 약의 아침 또는 저녁 투약 시에 1일 1회 동시에 투여한다. 투여방법 이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼킨다. 캡슐을 씹거나 부수어서는 안되며, 다브라페닙의 화학적 불안정성으로 인하여 음식 또는 액체와 함께 섞어서는 안된다. 투여기간 환자에게 더 이상 이익이 없거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속해야 한다 (표 2 참조). 복용을 잊었을 경우 복용하는 것을 잊었을 경우, 다음 투약 때까지 6시간 미만이면, 복용해서는 안 된다. 용량 조절 단독요법 또는 트라메티닙과 병용시 이 약의 용량을 효과적으로 조절하기 위하여, 50mg 및 75mg 제제를 사용할 수 있다. 이상반응을 관리하기 위해 투여중지 (interruption), 용량감소, 투여중단 (discontinuation)이 필요할 수 있다 (표 1 및 표 2 참조). 이상반응이 1등급 또는 2등급 (견딜만함)일 때 투여를 지속하고 임상적 지시대로 모니터링 한다. 피부 편평세포암종 (cuSCC) 또는 새로운 원발 흑색종 이상반응에 대해서는 용량조절이나 투여중지가 권장되지 않는다 (사용상 주의사항 2.2.항 참조). RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 다브라페닙의 투여를 영구 중단해야 한다 (사용상 주의사항 2.4)항 참조). 발열 관리 : 환자의 체온이 38℃ 이상인 경우에는 이 약(병용요법일 때는 이 약과 트라메티닙)의 투여를 중지한다. 재발한 경우에는 발열의 첫 증상 시에 치료를 중지할 수 있다. 이부프로펜 혹은 아세트아미노펜(파라세타몰)과 같은 해열제로 치료가 시작되어야 한다. 해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드 (corticosteroid)의 투여를 고려한다. 환자의 감염 징후 및 증상을 평가해야 한다 (사용상 주의사항 2.1) 및 3.2)항 참조). 최소 24시간동안 증상이 없을 때, 이 약(병용요법의 경우 이 약과 트라메티닙)의 투여를 재개한다. (1) 동일한 용량으로 재개 (2) 또는, 발열이 반복되거나 탈수, 저혈압, 신부전 등을 포함한 다른 중증의 증상과 동반될 때, 아래 표1에 따른 한 단계 감량한 용량으로 재개

해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다.
권장되는 용량감량은 표 1 에 제시되어 있다. 이 약이 단독요법 또는 병용요법으로 50mg 1일 2회 미만으로의 용량조절은 권장되지 않는다.
표 1: 이 약의 권장 용량감량 단계

용량단계	이 약의 용량 단독투여 또는 트라메티닙과 병용할 때
시작용량	150mg 1일 2회
1차 감량	100mg 1일 2회
2차 감량	75mg 1일 2회
3차 감량	50mg 1일 2회
이후 감량	50mg 1일 2회에 내약성을 보이지 않을 때 영구 투여중단
* 더 상세한 용량조절과 투여방법, 그리고 단독투여에 대한 내용은 트라메티닙의 제품설명서를 참조한다.	

이상반응에 따른 용량조절은 표2에 제시되어 있다.
표 2: 이상반응에 따른 이 약의 용량조절

이상반응[a]	이 약[b]
열성 약물반응	
• 38℃~40℃의 발열 (재발의 경우 첫 증상 시)	발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
• 40℃를 넘는 발열 • 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열	• 발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 • 이 약 투여를 영구 중단한다.
피부	
• 불내성의 2등급 피부독성 • 3 또는 4등급 피부독성	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. • 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. • 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
심장	
• 유증상, 울혈성 심부전 • LVEF가 기저치대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만	이 약의 투여를 중지하고, 개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다.
정맥 혈전색전증	
• 생명을 위협하는폐색전증	이 약의 투여를 영구 중단한다.
눈 독성	
• 홍채염과 홍채섬모체염을 포함한 포도막염	안구 치료에 반응하지 않는 경증 또는 중등증의 포도막염 또는 중증의 포도막염의 경우 다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>• 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
• 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">기타</td></tr>
<tr><td>• 불내성의 2등급 이상반응
• 어떤 것이든 3등급의 이상반응</td><td>이 약의 투여를 중지한다.
• 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
• 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>• 4등급의 이상반응이 처음 발생한 경우</td><td>• 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
또는
• 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>• 어떤 것이든 4등급의 이상반응이 재발한 경우</td><td>이 약 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
</table>
a: 이상반응에 대한 공통용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 이 약의 권장 용량 감량은 표 1을 참조
* 트라메티닙과 병용하는 경우 트라메티닙에 대한 허가사항 전문을 참조한다.
다음의 이상반응에 따른 병용투여하는 트라메티닙의 용량조절시, 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다: 망막색소상피박리, 망막정맥폐쇄, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 단순 심부정맥혈전증 또는 폐색전증
환자의 이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 감량 때와 동일한 용량 단계에 따라 용량을 다시 증가시키는 것을 고려할 수 있다. 용량은 150mg 1일 2회를 초과하여서는 안된다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td>2023.11.15.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>.</td></tr>
</table>

허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서	종양항생약품과	**심사담당자**	(안유) 김연진 심사원, 백주현 연구관, 홍정희 과장
GMP* 평가부서	.	**GMP 담당자**	.

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 - BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여 - BRAF V600E 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독투여 2. 흑색종의 보조요법 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 III기 흑색종 환자의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 트라메티닙과 병용투여 3. 전이성 비소세포폐암 - BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여 4. 수술이 불가능하거나 전이성인 고형암 BRAF V600E 변이가 확인된, 수술이 불가능하거나 전이성인, 기존 치료제 이후 진행되었고 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는, 6세 이상 소아 및 성인 고형암(결장직장암 제외) 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용 투여

○ 용법·용량

이 약은 항암제 사용경험이 있는 자격이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 이 약을 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인받아야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 3. 일반적 주의'를 참고한다. 결장직장암 또는 BRAF 야생형 고형암 환자에게 이 약 단독투여 혹은 이 약과 트라메티닙을 병용투여하면 안된다. 이 약을 트라메티닙과 병용할 때, 트라메티닙의 처방정보를 확인한다. ● 권장용량 성인 환자 성인환자에서 이 약의 권장용량은 단독투여/병용투여 모두 체중과 상관 없이 150mg 1일 2회이다 (1일 총 용량 300mg에 해당). 이 약의 권장 용량 감량은 표1에 나타냈다. 이 약의 단독요법 또는 병용요법으로 50mg 1일 2회 미만으로의 용량조절은 권장되지 않는다.

표 1: 이 약의 권장 용량감량 단계

용량단계	이 약의 용량 단독투여 또는 트라메티닙과 병용할 때
시작용량	150mg 1일 2회
1차 감량	100mg 1일 2회
2차 감량	75mg 1일 2회
3차 감량	50mg 1일 2회
이후 감량	50mg 1일 2회에 내약성을 보이지 않을 때 영구 투여중단
* 트라메티닙의 더 상세한 용량조절과 투여방법, 그리고 단독투여에 대한 내용은 트라메티닙의 제품설명서를 참조한다.	

소아 환자

체중이 26kg 이상인 소아환자에서 이 약의 권장 용량은 체중에 기반한다 (표2. 참조).
체중이 26kg 미만의 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

표 2. 소아 환자에서 체중 기반의 권장 용량

체중	권장 용량
26 - 37kg	75mg 1일 2회 경구투여
38 - 50kg	100mg 1일 2회 경구투여
51kg 이상	150mg 1일 2회 경구투여

소아 환자에서의 권장 용량 감량은 표3에 나타냈다.

표3. 소아 환자에서의 권장 용량 감량

용량 감량	권장 용량		
	75mg 1일 2회 경구투여	100mg 1일 2회 경구투여	150mg 1일 2회 경구투여
1차 감량	50mg 1일 2회 경구투여	75mg 1일 2회 경구투여	100mg 1일 2회 경구투여
2차 감량	-	50mg 1일 2회 경구투여	75mg 1일 2회 경구투여
3차 감량	-	-	50mg 1일 2회 경구투여
3차 감량 용량 또는 이 약 50mg 1일 2회 투여에 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.			

● 투여기간

환자에게 더 이상 이익이 없거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속하도록 권장된다.
흑색종 보조요법의 경우 투여 기간은 최대 1년으로 제한된다.

● 복용을 잊었을 경우

복용하는 것을 잊었을 경우, 다음 투약 때까지 6시간 미만이면, 복용해서는 안 된다.

● 복용 방법

다브라페닙은 식사 전 최소 1시간이나 식사 후 최소 2시간에 복용하여야 하며, 약 12시간의 투여 간격을 두어야 한다. 이 약은 환자의 순응도를 높이기 위하여 매일 비슷한 시간에 복용해야 한다.
이 약을 복용한 후 구토한 경우에는 재복용 하지 않고 다음 투여 일정에 따라서 복용한다.
이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼킨다. 캡슐을 씹거나 부수어서는 안되며, 다브라페닙의 화학적 불안정성으로 인하여 음식 또는 액체와 함께 섞어서는 안된다.
이 약과 트라메티닙을 병용할 때, 트라메티닙은 매일 같은 시간에 이 약의 아침 또는 저녁 투약 시에 1일 1회 동시에 투여한다.

● 용량 조절

단독요법 또는 트라메티닙과 병용시
이상반응을 관리하기 위해 투여중지 (interruption), 용량감소, 투여중단 (discontinuation)이

필요할 수 있다 (표 1, 표 3 및 표 4 참조).
피부 편평세포암종 (cuSCC) 또는 새로운 원발 흑색종 이상반응에 대해서는 용량조절이나 투여중지가 권장되지 않는다 (사용상 주의사항 2.2.항 참조).
이상반응에 따른 용량조절은 표4에 제시되어 있다. 환자의 이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 감량 때와 동일한 용량 단계에 따라 용량을 다시 증가시키는 것을 고려할 수 있다. 용량은 150mg 1일 2회를 초과하여서는 안된다.
표 4: 이상반응에 따른 이 약의 용량조절

이상반응[a]	이 약[b]
열성 약물반응	
• 38℃~40℃의 발열 (재발의 경우 첫 증상 시)	발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
• 40℃를 넘는 발열 • 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열	• 발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 • 이 약 투여를 영구 중단한다.
피부	
• 불내성의 2등급 피부독성 • 3 또는 4등급 피부독성	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. • 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. • 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
심장	
• 유증상, 울혈성 심부전 • LVEF가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만	이 약의 투여를 중지하고, 개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다.
정맥 혈전색전증	
• 생명을 위협하는 폐색전증	이 약의 투여를 영구 중단한다.
눈 독성	
• 홍채염과 홍채섬모체염을 포함한 포도막염	안구 치료에 반응하지 않는 경증 또는 중등증의 포도막염 또는 중증의 포도막염의 경우 다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다. • 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. • 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
기타	
• 불내성의 2등급 이상반응 • 어떤 것이든 3등급의 이상반응	이 약의 투여를 중지한다. • 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. • 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
• 4등급의 이상반응이 처음 발생한 경우	• 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 • 투여를 영구 중단한다.
• 어떤 것이든 4등급의 이상반응이 재발한 경우	이 약 투여를 영구 중단한다.

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 이 약의 권장 용량 감량은 표 1, 표3을 참조
* 트라메티닙과 병용하는 경우 트라메티닙에 대한 허가사항 전문을 참조한다.
다음의 이상반응에 따른 병용투여하는 트라메티닙의 용량조절시, 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다: 망막색소상피박리, 망막정맥폐쇄, 간질성 폐질환/폐염증, 단순 심부정맥혈전증 또는 폐색전증
이상반응이 1등급 또는 2등급 (견딜만함)일 때 투여를 지속하고 임상적 지시대로 모니터링 한다.
RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 다브라페닙의 투여를 영구

중단해야 한다 (사용상 주의사항 2.4)항 참조).
발열 관리 : 환자의 체온이 38℃ 이상인 경우에는 이 약(병용요법일 때는 이 약과 트라메티닙)의 투여를 중지한다. 재발한 경우에는 발열의 첫 증상 시에 치료를 중지할 수 있다.
이부프로펜 혹은 아세트아미노펜(파라세타몰)과 같은 해열제로 치료가 시작되어야 한다. 해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다.
환자의 감염 징후 및 증상을 평가해야 한다(사용상 주의사항 2.1) 및 3.2)항 참조). 최소 24시간동안 증상이 없을 때, 아래에 따라 이 약(병용요법의 경우 이 약과 트라메티닙)의 투여를 재개한다.
(1) 동일한 용량으로 재개
(2) 또는, 발열이 반복되거나 탈수, 저혈압, 신부전 등을 포함한 다른 중증의 증상과 동반될 때, 표1, 3, 4에 따른 한 단계 감량한 용량으로 재개

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 자
2. 이상반응
● 안전성 프로파일 요약
1) 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종
이 약 단독 투여:
안전성 프로파일은 5개의 단독 투여 임상연구(BRF113683(BREAK-3), BRF113929(BREAK-MB), BRF113710(BREAK-2), BRF113220, BRF112680) 자료를 기초로 하고 있으며, 578명의 환자를 포함하고 있다. 이 약을 투여한 환자의 약 30%가 6개월을 초과하여 투여 받았다. 보고된 가장 빈번하게 (≥15%) 발생한 이상반응(ADRs)은 과다각화증, 두통, 발열, 관절통, 피로, 오심, 유두종, 탈모, 발진, 구토였다.
이 약과 트라메티닙 병용 투여:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 2개의 무작위배정된 3상 임상연구 자료를 기반으로 하고 있다. 보고된 가장 빈번하게(≥ 20%) 발생한 이상반응은 발열, 피로, 오심, 두통, 오한, 설사, 발진, 관절통, 고혈압, 구토, 말초부종, 기침이었다.
아래 표 1, 2에 각각 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약 단독 투여 또는 트라메티닙과 병용 투여 시 임상시험에서 보고된 이상반응이 MedDRA의 기관 분류 및 빈도별로 제시되어 있다. 빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS Ⅲ); 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
표 1. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약 단독 투여 시 임상 연구에서 보고된 이상반응

이상반응	빈도 분류 통합 안전성 자료 N=578
감염 및 침습	
비인두염	흔하게
양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)	
유두종	매우 흔하게
연성섬유종(쥐젖), 피부 편평세포암, 기저세포암종, 지루각화증	흔하게
새로운 원발 흑색종	흔하지 않게

면역계 이상	
과민반응	흔하지 않게
대사 및 영양 이상	
식욕감퇴	매우 흔하게
저인산혈증, 고혈당증	흔하게
신경계 이상	
두통	매우 흔하게
눈 이상	
포도막염	흔하지 않게
호흡계, 흉부, 종격 이상	
기침	매우 흔하게
위장관계 이상	
오심, 구토, 설사	매우 흔하게
변비	흔하게
췌장염	흔하지 않게
피부 및 피하조직 이상	
과다각화증, 탈모, 발진, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군	매우 흔하게
광선각화증, 피부병변, 피부건조, 홍반, 가려움, 광과민성[1)]	흔하게
지방층염	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 이상	
관절통, 근육통, 사지 통증	매우 흔하게
신장 및 비뇨기 이상	
신부전, 급성 신부전, 간질성 신염	흔하지 않게
전신 이상 및 투여부위 상태	
발열, 피로, 오한, 무기력	매우 흔하게
인플루엔자 유사 증후군	흔하게
검사	
LVEF(좌심실박출량) 감소	흔하게
QT 연장	흔하지 않게

[1)] 광과민성은 시판 후 조사에서도 보고되었다. 임상시험(BRF113683(BREAK-3), BRF113929(BREAK-MB), BRF113710(BREAK-2), BRF113220, BRF112680)에서 보고된 모든 사례는 1등급이었고, 용량 조절이 필요하지 않았다.

표2는 무작위배정된 이중맹검 3상 임상연구 MEK115306 (N=209)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때의 이상반응 및 MEK115306(N=209) 및 무작위 배정된 공개라벨 3상 임상연구 MEK116513 (N=350)의 통합 안전성 자료에서의 이상반응을 나타내고 있다.

표2. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상연구에서 보고된 이상반응

이상반응	빈도 분류	
	MEK115306(COMBI-d) N=209	MEK115306(COMBI-d)+ MEK116513(COMBI-v) 통합 안전성 자료 N=559
감염 및 침습		
요로감염증	매우 흔하게	흔하게
비인두염	매우 흔하게	매우 흔하게
봉와직염, 모낭염, 손발톱주위염, 농포성발진	흔하게	흔하게

양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)		
피부의 편평세포암, 상피내 편평세포암(보웬병), 각화극세포종을 포함한 편평세포암, 피부유두종을 포함한 유두종, 지루 각화증	흔하게	흔하게
연성섬유종(쥐젖)	흔하게	흔하지 않게
새로운 원발 흑색종	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상		
호중구감소증	매우 흔하게	흔하게
빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증	흔하게	흔하게
면역계 이상		
과민반응	흔하지 않게	흔하지 않게
대사 및 영양 이상		
식욕감퇴	매우 흔하게	매우 흔하게
탈수, 고혈당증, 저나트륨혈증, 저인산혈증	흔하게	흔하게
신경계 이상		
두통, 어지럼증	매우 흔하게	매우 흔하게
눈 이상		
시야 흐림, 시각 장애	흔하게	흔하게
맥락망막병증, 포도막염, 망막박리, 안와주위 부종	흔하지 않게	흔하지 않게
심장 이상		
박출율 감소, 서맥	흔하게	흔하게
좌심실부전, 심부전	보고되지 않음	흔하지 않게
혈관 이상		
고혈압, 출혈[1)]	매우 흔하게	매우 흔하게
저혈압	흔하게	흔하게
림프부종	흔하지 않게	흔하게
호흡계, 흉부, 종격 이상		
기침	매우 흔하게	매우 흔하게
호흡 곤란	흔하게	흔하게
폐염증	흔하지 않게	흔하지 않게
간질성 폐질환	보고되지 않음	흔하지 않게
위장관계 이상		
위장관 천공	보고되지 않음	흔하지 않게
대장염	흔하지 않게	흔하지 않게
복통, 변비, 설사, 오심, 구토	매우 흔하게	매우 흔하게
입마름, 구내염	흔하게	흔하게
췌장염	흔하지 않게	흔하지 않게
피부 및 피하조직 이상		
피부건조, 가려움, 발진	매우 흔하게	매우 흔하게
여드름양 피부염	매우 흔하게	흔하게

홍반, 광선각화증, 식은땀, 과다각화증, 탈모, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 피부 병변, 다한증, 피부균열, 지방층염, 광과민성[2)]	흔하게	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상		
관절통, 근육통, 사지통증	매우 흔하게	매우 흔하게
근경련, 혈중 크레아틴포스포키나제 상승	흔하게	흔하게
횡문근융해	보고되지 않음	흔하지 않게
신장 이상		
신부전	흔하지 않게	흔하게
신염	흔하지 않게	흔하지 않게
급성신부전	보고되지 않음	흔하지 않게
전신 이상 및 투여부위 상태		
피로, 말초 부종, 발열, 오한, 무기력	매우 흔하게	매우 흔하게
점막 염증, 독감 유사 증후군, 안면 부종	흔하게	흔하게
검사		
알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가	매우 흔하게	매우 흔하게
혈중 알칼리포스파타제 상승, 감마 글루타밀전달효소 상승	흔하게	흔하게

[1)] 대부분의 출혈 이벤트는 경증이었다. 주요 부위 또는 장기의 증상을 동반한 출혈, 그리고 치명적인 두개내 출혈로 정의된 주요 이벤트가 보고되었다.
[2)] 광과민성은 시판 후 조사에서도 보고되었다. COMBI-d 및 COMBI-v 임상시험에서 보고된 모든 사례는 1등급이었고, 용량 조절이 필요하지 않았다.

뇌 전이가 있는 전이성 흑색종 환자
BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) 임상시험에서 관찰된 뇌 전이가 있는 전이성 흑색종 환자의 안전성 프로파일은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자가 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 관찰된 안전성 프로파일과 일관성을 보인다.
2) 흑색종 보조요법
이 약과 트라메티닙 병용 투여:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 III기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 두 가지 위약과 비교한 무작위배정, 이중맹검된 3상 임상연구 자료(COMBI-AD)를 기반으로 하고 있다.
보고된 가장 빈번하게 (≥ 20%) 발생한 이상반응은 발열, 피로, 오심, 두통, 발진, 오한, 설사, 구토, 관절통, 근육통이었다.
아래 표 3에 BRF115532 (COMBI-AD) 임상시험에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어 있다.
이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다. 빈도의 분류는 다음과 같다 (CIOMS III). : 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000)
표 3. 흑색종 보조 치료 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 시의 이상반응 및 위약의 이상반응

이상반응	이 약과 트라메티닙 병용 시	위약	빈도 분류

	N=435		N=432		(병용군에서 모든 등급)
	모든 등급 %	3/4등급 %	모든 등급 %	3/4등급 %	
감염 및 침습					
비인두염[1)]	12	<1	12	NR	매우 흔하게
혈액 및 림프계 이상					
호중구감소증[2)]	10	5	<1	NR	매우 흔하게
대사 및 영양 이상					
식욕감퇴	11	<1	6	NR	매우 흔하게
신경계 이상					
두통[3)]	39	1	24	NR	매우 흔하게
어지럼증[4)]	11	<1	10	NR	매우 흔하게
눈 이상					
포도막염	1	<1	<1	NR	흔하게
맥락망막병증[5)]	1	<1	<1	NR	흔하게
망막박리[6)]	1	<1	<1	NR	흔하게
혈관 이상					
출혈[7)]	15	<1	4	<1	매우 흔하게
고혈압[8)]	11	6	8	2	매우 흔하게
호흡계, 흉부, 종격 이상					
기침[9)]	17	NR	8	NR	매우 흔하게
위장관계 이상					
오심	40	<1	20	NR	매우 흔하게
설사	33	<1	15	<1	매우 흔하게
구토	28	<1	10	NR	매우 흔하게
복통[10)]	16	<1	11	<1	매우 흔하게
변비	12	NR	6	NR	매우 흔하게
피부 및 피하조직 이상					
발진[11)]	37	<1	16	<1	매우 흔하게
피부건조[12)]	14	NR	9	NR	매우 흔하게
여드름양 피부염	12	<1	2	NR	매우 흔하게
홍반[13)]	12	NR	3	NR	매우 흔하게
소양감[14)]	11	<1	10	NR	매우 흔하게
손발바닥 홍반성 감각이상 증후군	6	<1	1	<1	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상					
관절통	28	<1	14	NR	매우 흔하게
근육통[15)]	20	<1	14	NR	매우 흔하게
사지통증	14	<1	9	NR	매우 흔하게
근경련[16)]	11	NR	4	NR	매우 흔하게
횡문근융해	<1	<1	NR	NR	흔하지 않게
신장 이상					
신부전	<1	NR	NR	NR	흔하지 않게
전신 이상 및 투여부위 상태					

발열[17]	63	5	11	<1	매우 흔하게
피로[18]	59	5	37	<1	매우 흔하게
오한	37	1	4	NR	매우 흔하게
말초 부종[19]	16	<1	6	NR	매우 흔하게
독감 유사 증후군	15	<1	7	NR	매우 흔하게
검사					
알라닌 아미노 전이 효소 (ALT) 증가[20]	17	4	2	<1	매우 흔하게
아스파르트산 아미노 전이 효소 (AST) 증가[21]	16	4	2	<1	매우 흔하게
혈중 알칼리포스파타제 상승	7	<1	<1	<1	흔하게
분출분률 감소	5	NR	2	<1	흔하게

[1] 비인두염은 인후염을 포함한다.
[2] 호중구감소증은 열성 호중구감소증을 포함하며, 감소된 호중구수는 호중구감소증의 기준을 충족한다.
[3] 두통은 긴장성 두통을 포함한다.
[4] 어지럼증은 현기증을 포함한다.
[5] 맥락망막병증은 맥락망막 장애를 포함한다.
[6] 망막 박리는 황반 망막 색소 상피의 박리와 망막 색소 상피의 박리를 포함한다.
[7] 출혈은 수백 가지의 출혈 발생 건을 포괄적으로 포함한다.
[8] 고혈압은 고혈압성 위기를 포함한다.
[9] 기침은 습한 기침을 포함한다.
[10] 복통은 상복부 및 하복부 통증을 포함한다.
[11] 발진은 반구진발진, 전신발진, 홍반발진, 구진발진, 소양성 발진, 결절성 발진, 수포발진과 고름물집 발진을 포함한다.
[12] 건조한 피부는 건조증과 건피증을 포함한다.
[13] 홍반은 전신성 홍반을 포함한다.
[14] 가려움은 전신가려움과 생식기 가려움을 포함한다.
[15] 근육통은 근골격계 통증과 근골격계 가슴통증을 포함한다.
[16] 근경련은 근골격계 경직을 포함한다.
[17] 발열은 초고열을 포함한다.
[18] 피로는 무기력 및 권태감을 포함한다.
[19] 말초 부종은 말초 부기를 포함한다.
[20] 알라닌 아미노 전이 효소 증가는 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 아미노전이효소혈증을 포함한다.
[21] 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가는 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 고아미노전이효소혈증을 포함한다.
NR: 보고되지 않음

3) 전이성 비소세포폐암

이 약과 트라메티닙 병용 투여:

이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 비무작위 배정된 공개라벨 2상 임상연구 자료를 기초로 하고 있다. 보고된 가장 빈번하게(≥20%) 발생한 이상반응은 발열, 오심, 구토, 설사, 식욕감퇴, 무력, 피부 건조, 말초 부종, 오한, 기침, 피로, 발진, 그리고 호흡곤란이었다.

아래 표 4에 비소세포폐암 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어 있다(BRF113928 연구의 코호트B와 C에서 보고됨). 이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다.

빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS Ⅲ); 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

표4. 전이성 비소세포폐암 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 시의 이상반응

이상반응	이 약과 트라메티닙 병용 시 N=93			
	전체 등급 %	3/4등급 %	빈도 분류	
양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)				
피부의 편평세포암	3	2	흔하게	
혈액 및 림프계 이상				
호중구감소증[1)]	15	8	매우 흔하게	
백혈구감소증	6	2	흔하게	
대사 및 영양 이상				
저나트륨혈증	14	9	매우 흔하게	
탈수	8	3	흔하게	
눈 이상				
망막/망막색소상피 박리	2	NR	흔하게	
신경계 이상				
두통	16	NR	매우 흔하게	
어지럼증	14	NR	매우 흔하게	
심장 장애				
박출율 감소	9	4	흔하게	
혈관 이상				
출혈[2)]	26	3	매우 흔하게	
저혈압	15	2	매우 흔하게	
고혈압	8	6	흔하게	
폐색전증	4	2	흔하게	
위장관계 이상				
오심	46	NR	매우 흔하게	
구토	37	3	매우 흔하게	
설사	33	2	매우 흔하게	
식욕 감퇴	28	NR	매우 흔하게	
변비	16	NR	매우 흔하게	
급성 췌장염	1	NR	흔하게	
피부 및 피하조직 이상				
홍반	10	NR	매우 흔하게	
피부건조	32	1	매우 흔하게	
발진[3)]	31	3	매우 흔하게	
가려움[4)]	15	2	매우 흔하게	
과다각화증[5)]	13	1	매우 흔하게	
근골격계 및 결합조직 이상				
근육연축	10	NR	매우 흔하게	
관절통	16	NR	매우 흔하게	
근육통	13	NR	매우 흔하게	
신장 및 비뇨계 이상				
신부전	3	1	흔하게	
요세관간질신장염	2	2	흔하게	
전신 이상 및 투여부위 상태				
발열	55	5	매우 흔하게	
무기력[6)]	47	6	매우 흔하게	
부종[7)]	35	NR	매우 흔하게	
오한	24	1	매우 흔하게	

검사				
혈중 알칼리포스파타제 상승	12	NR	매우 흔하게	
아스파르트산 아미노전이 효소(AST) 증가	11	2	매우 흔하게	
알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가	10	4	매우 흔하게	

[1] 호중구감소증은 호중구 감소증과 호중구수 감소를 포함한다. 호중구수 감소는 호중구감소증 사례에 적합했다.
[2] 출혈은 객혈, 혈종, 코피, 자반, 혈뇨, 지주막하 출혈, 위장관 출혈, 방광출혈, 타박상, 혈변, 주사부위 출혈, 흑색변, 폐출혈, 후복막출혈을 포함한다.
[3] 발진은 발진, 전신발진, 구진발진, 황반발진, 반구진발진, 고름물집 발진을 포함한다.
[4] 가려움은 가려움, 전신가려움, 눈가려움을 포함한다.
[5] 과다각화증은 과다각화증, 광선각화증, 지루각화증, 모공각화증을 포함한다.
[6] 무기력은 피로, 권태감도 역시 포함한다.
[7] 부종은 전신부종, 말초부종을 포함한다.
NR: 보고된 바 없음

통합 안전성 군(흑색종, 흑색종 보조요법, 비소세포폐암 통합)에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 보고된 이상반응(N=1,076)
심장 이상: 심근염(빈도: 알 수 없음)
피부 및 피하조직 이상: 스티븐스-존슨 증후군, 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 약물반응, 전신박탈피부염(빈도: 알 수 없음)

4) 수술이 불가능하거나 전이성인 고형암

(1) 성인

- 이 약과 트라메티닙 병용

BRAF V600E 변이가 확인된, 성인 암 환자를 대상으로 한 다중코호트, 다기관, 비무작위 배정, 공개라벨 임상시험에서 이 약과 트라메티닙의 추가 안전성을 평가하였다(BRF117019 연구). 이 연구에 총 206명의 환자들이 참여하였고 그 중 36명이 ATC(Anaplastic thyroid carcinoma, 역형성 갑상선암) 코호트에 등록되었으며 105명은 특정 고형암 코호트에 등록되었고 65명은 다른 악성 종양이었다. 환자들은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날때까지 이 약 150mg을 1일 2회 및 트라메티닙 2mg을 1일 1회 경구 투여했다.

206명의 환자들 중에서 103명 (50%)의 환자는 이 약에 1년 이상 노출되었고 101명 (49%)의 환자는 트라메티닙에 1년 이상 노출되었다. 연령의 중간값은 60세(18-89세 범위)였으며 56%는 남성, 79%는 백인이었다. 베이스라인에서 34%의 환자가 ECOG 수행도 0 이었으며, 60%의 환자가 ECOG 수행도 1이었다.

모든 코호트에서, 연구약과의 관계와 상관없이 93명(45.1%)의 환자에서 중대한 이상반응이 발생했다. 가장 흔하게 보고된(5명 이상의 환자) 중대한 이상반응은 발열(23명, 11.2%), 폐렴(13명, 6.3%), 요로 감염(8명, 3.9%), 구토(7명, 3.4%) 및 패혈증(5명, 2.4%)이었다.

모든 코호트에서, 28명(13.6%)의 환자에서 이상반응에 의한 영구적인 치료중단이 발생했다. (다브라페닙 또는 트라메티닙): 오심(3명, 1.5%), 호흡 곤란, 박출률 감소, 두통, 흉막 삼출, 폐렴, 발열, 패혈증(각 2명, 1.0%). 모든 다른 이상반응은 1명(0.5%)에서 발생하였다.

모든 코호트에서, 116명(56.3%)의 환자에서 이상반응에 의한 투여 중지가 발생했다. 투여 중지를 야기한 가장 흔하게 보고된 이상반응(5% 이상)은 발열(48명, 23.3%)이었으며, 오한(20명, 9.7%), 오심(12명, 5.8%) 순이었다.

모든 코호트에서, 91명(44.2%)의 환자에서 이상반응에 의한 용량 감량이 발생했다. 용량

감량을 야기한 가장 흔하게 보고된 이상반응은 발열(38명, 18.4%)이었으며, 오한(17명, 8.3%), 피로(10명, 4.9%) 순이었다.

표5. 연구 BRF117019에서 이 약과 트라메티닙으로 치료받은 성인 환자에서의 이상반응(≥20%)

	이 약 + 트라메티닙 (n=206)이상반응	
	모든 등급 n (%)	3/4 등급 n (%)
모든 이상반응	201(97.6)	122(59.2)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
발열	113(54.9)	10(4.9)
피로	87(42.2)	10(4.9)
오한	62(30.1)	1(0.5)
말초 부종	44(21.4)	0
각종 위장관 장애		
오심	86(41.7)	4(1.9)
변비	58(28.2)	0
구토	58(28.2)	4(1.9)
설사	54(26.2)	6(2.9)
각종 신경계 장애		
두통	66(32.0)	3(1.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	56(27.2)	0
피부 및 피하 조직 장애		
발진	52(25.2)	2(1.0)
임상 검사		
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	50(24.3)	8(3.9)
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	49(23.8)	13(6.3)
대사 및 영양 장애		
고혈당증	46(22.3)	9(4.4)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	48(23.3)	1(0.5)
근육통	45(21.8)	1(0.5)

(2) 소아

- 이 약과 트라메티닙 병용 투여

이 약과 트라메티닙 병용투여에서의 안전성은 두 임상시험 (G2201과 X2101)에서 BRAF V600E 변이 양성의 진행성 고형암이 있는 171명의 소아 환자에 대해서 연구되었고, 이 중 4명(2.3%)이 1세이상 2세 미만, 39명(22.8%)이 2세 이상 6세 미만, 54명 (31.6%)이 6세 이상 12세 미만이었으며 74명(43.3%)이 12세 이상 18세 미만이었다.

소아 인구에서의 전반적인 안전성 프로파일은 성인에서 관찰된 것과 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(≥20%)은 발열, 발진, 두통, 구토, 건성 피부, 피로, 설사, 출혈, 중성구 감소증, 오심, 여드름양 피부염, 복통, 기침이었다.

15.2%의 빈도(매우 흔하게)로 체중증가의 약물이상반응이 소아 안전성 풀에서 확인되었다. 171명 중 51명(29.8%)의 환자가 베이스라인 대비 2 이상의 BMI- 연령-백분위 분류였다.

성인 환자에 비해 소아 환자에서 더 높은 빈도로 발생하는 약물이상반응은 중성구 감소증, 여드름양 피부염, 손발톱 주위염, 빈혈, 백혈구 감소증 (매우 흔하게), 서맥, 전신 탈락 피부염, 과민성, 췌장염(흔하게) 였다.

표7. 소아 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여시 가장 빈번한(≥2%) 3/4등급 약물 이상반응

약물이상반응	이 약과 트라메티닙 병용 N=171
	3/4 등급 n (%)
중성구 감소증[1]	25 (15)
발열	15 (9)
알라닌 아미노 전이 효소 증가[2]	10 (6)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 [3]	6 (4)
체중 증가	7 (4)
두통	5 (3)
구토	5 (3)
저혈압	4 (2)
발진[4]	4 (2)
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	4 (2)

1. 중성구 감소증은 중성구 감소증과 중성구 수 감소, 발열성 중성구 감소증을 포함한다.
2. ALT는 알라닌 아미노 전이 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.
3. AST는 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.
4. 발진은 발진, 반상-구진 발진, 농포성 발진, 홍반성 발진, 구진 발진, 반상 발진을 포함한다.

● 시판 후 경험 및 풀링된 임상시험에서의 이상반응:

이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 자발 보고를 포함한 시판 후 경험으로부터 다음의 이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불분명한 크기의 집단에서 보고 되었기 때문에 빈도를 항상 정확하게 예측하는 것은 가능하지 않다. 해당하는 경우, 이상반응의 빈도는 적응증 전반의 풀링된 임상시험에서 계산된다. 이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었다. 각 기관계 내에서는 이상반응의 중증도가 감소하는 순서로 표시되었다.

표8. 시판 후 경험 및 적응증 전반의 풀링된 임상시험에서의 이상반응

이상반응	빈도 분류
면역계 이상	
유육종증(Sarcoidosis)	흔하지 않게
혈구 탐식성 림프 조직구증	빈도 미상
혈관 이상	

정맥혈전색전증[1)]	흔하게
[1)] 정맥혈전색전증은 폐색전증, 심부정맥혈전증, 색전증 및 정맥혈전증을 포함한다.	

● 선택된 이상반응에 관한 설명(일반적 주의 참조):

1) 발열

임상시험에서 발열이 보고되었다. 임상시험에 참여한 1%의 환자에서 발생한 중증 비감염성 열성 반응은 중증 경직, 탈수, 저혈압 및/또는 급성신부전 또는 기저 신장 질환을 동반한 발열로 확인되었다. 이러한 중증 비감염성 열성 반응은 전형적으로 치료 1개월 이내에 나타났다. 중증 비감염성 열성 반응 환자들은 투여중지 및/또는 용량감량과 지지요법에 잘 반응하였다(용법용량 참조).

2) 피부 편평세포암(Cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)

피부 편평세포암 (각화극세포종 또는 복합 각화극세포종 아형 포함)은 다브라페닙을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 반응의 약 70%가 치료 첫 12주 이내에 발생하였고 발생시간 중앙값은 8주였다. 피부 편평세포암을 일으킨 모든 환자가 용량조절을 하지 않고 투여를 지속하였다.

3) 새로운 원발성 흑색종

다브라페닙 임상시험에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이들 증례는 절제(excision)하여 관리되었고 용량 조절이 요구되지 않았다.

4) 비-피부 악성종양

BRAF 억제제에 노출 된 BRAF 정상형 세포(RAS 돌연변이가 있는 경우 포함)에서의 MAP-kinase 신호의 활성화가 비-피부 악성종양의 위험성을 증가시킬 수도 있다. 다브라페닙 투여 시 RAS 돌연변이에 의해 유도된 악성종양의 증례가 나타났다. 환자들은 임상적으로 적절하게 모니터링 되어야 한다. RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 다브라페닙의 투여를 영구 중단해야 한다.

5) QT 연장

통합 안전성 군에서 한 명의 환자가 500msec 초과의 QTcB를 경험하였고, 단 3%의 환자만이 60msec 초과의 심각한 QTc 연장을 경험하였다.

6) 좌심실박출률(LVEF) 감소

이 약 및 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에 대한 통합 안전성군의 6%(65/1,076명)에서 LVEF 감소가 보고되었으며 대부분의 증례는 증상이 없고 가역적이었다. 정상치의 하한보다 낮은 LVEF의 환자들은 다브라페닙 임상시험에 포함되지 않았다.

7) 관절통

다브라페닙 임상시험에서 관절통은 매우 흔하게 보고되었으나 주로 1등급과 2등급이었고, 3등급은 흔하지 않게 나타났으며(<1%), 4등급 발생은 보고되지 않았다.

8) 저인산혈증

다브라페닙 임상시험에서 저인산혈증은 매우 흔하게 보고되었다(다브라페닙 단독 투여: 7%, 트라메티닙과의 병용 투여: 4%). 이러한 발생의 약 절반(각각 4%와 1%)이 3등급이었음을 주지해야 한다.

9) 췌장염

다브라페닙 투여 환자에서 췌장염이 보고되었다. 원인불명의 복통 시 혈청 아밀라아제 및 리파아제 측정을 포함한 검사를 즉시 실시해야 한다. 췌장염 발생 이후 다브라페닙을 재투여하는 환자들은 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

10) 신부전

기저 신장 질소혈증을 동반한 발열 또는 육아종 신염으로 인한 신부전은 흔하지 않았다; 그러나 다브라페닙은 신부전 환자(크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배 초과)에서 연구되지 않았으므로 이러한 환자들에게는 주의하여 사용해야 한다.

11) 출혈

이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 중대한 출혈, 치명적인 출혈을 포함한 출혈

증례가 발생되었다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
12) 간의 이상사례
간의 이상사례는 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 보고되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에게 치료 개시 이후 6개월간 매 4주마다 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 이후 간기능 검사는 임상적 필요에 의해 지속할 수 있다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
13) 고혈압
기존에 고혈압이 있었던 환자들이나, 없었던 환자들 모두에서 혈압 상승은 이 약과 트라메티닙 병용과 연관된다고 보고되어 왔다. 혈압은 기저상태에서 측정하여야 하고, 치료 기간 동안 적절한 표준 치료를 통해 고혈압을 조절하고 모니터링해야 한다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
3. 일반적 주의
결장직장암 또는 BRAF 야생형 고형암 환자에게 이 약 단독투여 혹은 이 약과 트라메티닙을 병용투여하면 안된다(용법용량 참조).

BRAF 변이 결장직장암에서, EGFR-매개 MAPK 경로 재활성화의 유도는 BRAF 억제제에 대한 내재 내성의 기전으로 확인되었다.

이 약 치료 시작 전에 BRAF V600E 또는 V600K 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다.
흑색종 임상시험에서는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인하기 위해, THxID BRAF kit를 이용하였다. 비소세포폐암 임상시험에서는 BRAF V600E 변이를 확인하기 위해, 중앙 검사로 Oncomine Universal Dx Test를 이용하였다. 고형암 임상시험에서는 BRAF V600E 변이를 확인하기 위해, THxID BRAF kit를 이용하였다.
BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 Ⅲ기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 유익성은 무재발 생존기간(RFS)를 근거로 평가되었으며, 전체 생존(OS)에 대한 임상적 유의성에 대해서는 아직 보고되지 않았다.
1) 이전에 BRAF 저해제 투여 후 진행된 흑색종 환자에서 이 약과 트라메티닙의 병용 투여
이전에 BRAF 저해제 투여 후 진행된 환자에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 자료는 제한적이다. 데이터에서 이러한 환자들에서 병용 투여 시 낮은 유효성을 보일 것임을 제시하고 있다. 그러므로 이전에 BRAF 저해제를 투여했던 환자들에 대해서는 이 약을 병용투여 하기 이전에 다른 치료 옵션을 고려해야 한다. BRAF 저해제 투여 후 진행한 환자에서 이후의 치료 순서는 수립되지 않았다.
2) 발열
이 약 단독 투여 및 트라메티닙과 병용 투여한 임상시험에서 발열이 보고되었다. 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시 상승했다.
수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 3상 임상시험에서 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시에 단독투여시보다 상승했다(병용 투여: 57%(119/209명), 3등급: 7%, 단독 투여: 33%(69/211명), 3등급: 2%).
흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서, 발열의 빈도와 중증도는 병용 투여군이 위약군에서보다 더 높았다(병용 투여: 67%(292/435명), 3,4등급: 6% 대비 위약군: 15%(66/432명), 3등급<1%).
비소세포폐암 환자에 대한 2상 임상시험에서 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시에 단독 투여 시보다 경미하게 상승했다(병용투여: 55%, 3등급: 5%, 단독투여: 37%, 3등급: 2%).
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 발열이 발생했을 때, 그 중의 약 절반이 치료 1개월 이내에 나타났다.
병용투여환자의 약 1/3이 3회 이상의 발열 반응을 경험했다. 발열은 급성 신부전으로

발전할 수 있는 중증 경직, 탈수, 저혈압을 동반할 수 있다. 중증 열성 반응이 나타나는 동안과 발생 이후에 혈청 크레아티닌과 기타 신기능 지표를 모니터링 해야 한다. 중증 비감염성 열성 반응 환자들은 투여 중지 및/또는 용량 감량과 지지요법에 잘 반응하였다. 환자의 체온이 38℃ 이상인 경우에는 이 약(병용요법일 때는 이 약과 다브라페닙)의 투여를 중지한다. 재발한 경우에는 발열의 첫 증상 시에 치료를 중지할 수 있다. 이부프로펜 또는 아세트아미노펜(파라세타몰)과 같은 해열제로 치료가 시작되어야 한다. 해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다. 환자의 감염 징후 및 증상을 평가해야 한다. 발열이 해소되면 치료를 재개할 수 있다. 다른 중증의 징후 또는 증상을 동반한 발열의 경우 발열이 해소되고 임상적으로 적절한 경우 한 단계 감량한 용량으로 재개할 수 있다(용법용량 참조).

3) 피부 악성종양

피부 편평세포암(cuSCC)

피부 편평세포암(각화극세포종 또는 복합 각화극세포종 아형 포함) 증례가 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다(이상반응 참조).

수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 3상 임상시험에서, 단독 투여한 환자의 10% (22/211명)에서 피부 편평세포암이 보고되었고, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 3%(6/209명)에서 피부편평세포암이 보고되었다. 피부 편평세포암 발생 환자의 90% 이상이 용량 조절 없이 치료를 지속했다.

비소세포폐암 환자에 대한 2상 임상시험에서, MEK115306(COMBI-d) 시험에서의 첫 발생 시점의 중앙값은 단독 투여 군에서 약60일(9일~653일)이었고 병용 투여군에서 223일(56-510일)이었다.

흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%(6/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(5/432명)에서 피부 편평세포암이 보고되었다. 병용군에서 피부 편평세포암의 첫 발생 시점의 중앙값은 약 18주였다.

흑색종 환자와 비소세포폐암 환자의 통합 안전성군에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 중 2%(19/1,076명)에서 피부 편평세포암이 보고되었다.

이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 매 2개월마다 및 치료 이후 6개월까지 매달 피부 검사를 할 것이 권장된다. 이 약 중단 이후 6개월 동안 또는 다른 항암 치료를 시작할 때까지 모니터링은 매 2~3개월마다 지속되어야 한다.

피부 편평세포암 증례는 피부과 절제(excision)로 관리되어야 하며, 이 약의 투여는 용량 조절 없이 지속되어야 한다. 환자에게 새로운 병소가 나타나는 경우 즉시 의사에게 알리도록 주지시켜야 한다.

새로운 원발성 흑색종

임상시험에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 증례는 치료 첫 5개월 이내에 확인되었으며, 절제하여 관리되었고 용량 조절이 요구되지 않았다.

흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1% 미만(1/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(6/432명)에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 피부 편평세포암에 대해 기술된 바에 따라 피부 병소에 대해 모니터링 해야 한다.

4) 비-피부 악성종양

In vitro 실험에서 BRAF 억제제에 노출되었을 때, RAS 돌연변이가 있는 BRAF 정상형 세포에서의 MAP-kinase 신호의 역설적 활성화가 나타났다. 이는 RAS 돌연변이가 있는 경우 다브라페닙 노출 시 비-피부 악성종양의 위험성이 증가될 수 있음을 의미한다. RAS 돌연변이에 의해 유도된 악성종양의 증례는 다른 BRAF 억제제(만성 골수단핵구 백혈병 및 두경부의 비-피부 편평세포암) 및 MEK 저해제인 트라메티닙과 병용 투여한 다브라페닙(결장직장암, 췌장암) 모두에서 보고되어 왔다. RAS 돌연변이가 있는 비-피부

악성종양 환자에게 이 약을 지속적으로 투여하기 전 이에 대한 이익과 위험이 고려되어야 한다. 임상시험 COMBI-d에서 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서 비-피부 악성종양의 발생률은 1.4%(3/209명)이었으며, 임상시험 BRF113928에서 비-피부 악성종양은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 1.1%(1/93명)에서 발생하였다.
흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%(5/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(3/432명)에서 비-피부 이차 악성종양 또는 재발 악성종양이 보고되었다. 치료 시작 전 환자들은 구강 점막 및 림프절 촉진 등 최소한의 육안 검사 및 흉부/복부 CT(Computerised Tomography) 스캔으로 두경부 검사를 받아야 한다. 치료 중 환자들은 임상적으로 적절하게 모니터링 되어야 하며, 이는 매 3개월의 두경부 검사 및 매 6개월의 흉부/복부 CT 스캔을 포함할 수 있다. 항문 검사 및 골반 검사(여성에 해당)는 치료 전 및 치료 종료 시 또는 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 권장된다. 일반 혈액검사(complete blood cell counts)는 임상적으로 지시된 대로 수행되어야 한다. 비-피부 이차/재발 악성종양에 대한 모니터링은 이 약 중단 이후 6개월 동안 또는 다른 항암 치료를 시작할 때까지 지속되어야 한다. RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.
5) 신부전
이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만에서 신부전이 확인되었다. 관찰된 증례들은 일반적으로 발열 및 탈수와 관련이 있었으며 투여중지 및 일반적 지지요법에 잘 반응하였다. 육아종 신염이 보고되었다. 환자들은 치료를 받는 동안 혈청 크레아티닌에 대하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 크레아티닌이 증가하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 할 수도 있다. 이 약은 신부전 환자(크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배 초과)에서 연구되지 않았으므로 이러한 환자들에게는 주의하여 사용하여야 한다.
6) 포도막염
포도막염 및 홍채염을 포함한 안과적 반응들이 보고되었다. 이 약으로 치료받는 동안 시각 징후 및 증상 (예, 시력 변화, 눈부심, 안통)에 대해 환자를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 안과적 감염에 대한 일반적인 치료제가 효과적일 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만일 포도막염이 안과적 치료에 반응하지 않는다면, 포도막염 및 홍채염이 발생되면 증상이 0~1등급으로 해소될 때까지 이 약 투여를 6주간 중지하고, 재투여시에는 이 약의 용량을 한 단계 감량한다.
7) 췌장염
이 약을 투여 받은 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 1% 미만에서 췌장염이 보고되었고, 비소세포폐암 환자의 1%에서 췌장염이 보고되었다. 증례 중 1건은 전이성 흑색종 환자의 투여 첫째 날에 발생하였으며 감량된 용량으로 재 투여 이후 재발하였다. 흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%에서, 그리고 위약군의 1% 미만에서 췌장염이 보고되었다. 원인불명의 복통 시 혈청 아밀라아제 및 리파아제 측정을 포함한 검사를 즉시 실시해야 한다. 췌장염 발생 이후 이 약을 재 투여하는 환자들은 면밀하게 모니터링 되어야 한다.
8) QT 연장
이 약 투여 환자의 3%에서 60msec 초과의 심각한 QTc 연장이 관찰되었다(통합 안전성 군에서 한명의 환자는 500msec 초과). 이 약 투여는 보정 불가능한 전해질 이상(마그네슘 포함) 환자, 긴 QT 신드롬 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여 받는 환자에서는 권장되지 않는다.
이 약 투여 시작 전, 투여 한달 후 및 용량 조절 후, 모든 환자에 대하여 심전도 및 전해질(마그네슘 포함)을 모니터링 해야 한다. 특히 중증도~중증의 간장애 환자에 대해서는 추가적인 모니터링을 투여 첫 3개월 동안 매 달, 이후 매 3개월 마다 또는 임상적 필요에 따라 더 자주 수행하는 것이 권장된다. 이 약 투여 시작은 500msec 초과의 QTc 환자에서 권장되지 않는다. 치료를 받는 동안 QTc가 500msec를 초과하는 경우, 이 약은 일시적으로

중지되어야 하며, 전해질 이상(마그네슘 포함)이 보정 되어야 하고, QT 연장에 대한 심장 위험요소(울혈성 심부전, 서맥성부정맥 등)가 관리되어야 한다. 치료 재 시작은 QTc가 500msec 미만으로 감소되었을 때 '용법용량' 표2에 제시된 감량된 용량으로 이루어져야 한다. QTc가 500msec를 초과하고, 치료 전 수치로부터 60msec를 초과하였을 경우 이 약 투여의 영구적 중단이 권장된다.
QT 연장에 이 약의 잠재적인 영향은 QT에 대해 다양한 용량을 시험한 별도의 연구에서 평가 되었다. BRAF V600E 돌연변이가 확인된 32명의 환자들에게 상용 치료 용량을 상회하는 이 약 300mg 1일 2회 투여하였을 때, QTc간격에 이 약 또는 이 약 대사체의 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지는 않았다.
9) 출혈
이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 중대한 출혈을 포함한 출혈 증례가 발생되었다. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 559명의 중 6건의 치명적인 두개내 출혈(1%)이 보고되었다. 3건은 MEK115306(COMBI-d) 연구에서, 3건은 MEK116513(COMBI-v)연구에서 보고되었다. 흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 발생한 출혈 증례 중 치명적인 증례는 없었다. 전이성 비소세포폐암환자에 대한 2상 임상연구에서 93명의 환자 중 2건(2%)의 치명적인 두개내 출혈이 보고되었다. 만약 환자에게서 출혈의 증상이 관찰된다면 바로 치료받아야 한다.
10) 이 약에 대한 기타 기질의 영향
이 약은 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질이다. 이러한 효소들의 강력한 유도제들은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있으므로 가능한 경우 피해야 한다.
상부위장관 pH를 증가시키는 약물들은 이 약의 생체이용률을 감소시킬 것으로 기대되지 않는다. (상호작용 참조)
11) 눈 이상
임상시험에서 이 약을 단독 투여하는 환자와 트라메티닙과 병용 투여하는 환자에서 포도막염, 홍채섬모체염, 홍채염을 포함한 안과학적 반응이 보고되었다. 치료 중에 시각적 증후와 증상(시야의 변화, 눈부심, 눈 통증과 같은)을 정기적으로 모니터해야 한다.
눈의 염증이 효과적인 국소 치료로 조절될 수 있을 때는 용량 조절이 필요 없다. 만약 포도막염이 국소치료에 반응하지 않으면, 염증이 해결될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 추후 한단계 낮은 용량으로 치료를 재개한다. 포도막염의 진단 이후 이 약과 병용하는 트라메티닙의 용량 조절은 필요없다.
망막색소상피박리(RPED)와 망막정맥폐쇄(RVO)가 이 약과 트라메티닙의 병용 투여 시 발생할 수 있다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙의 제품정보를 참고한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 RVO나 RPED를 진단받은 후 이 약의 용량 조절은 필요 없다(용법용량 참고).
12) 심근증
이 약 투여 시 심근증이 발생할 수 있다. 임상시험 COMBI-d에서 정상 LVEF를 기록하기 위하여 기저에서 모든 환자들이 심장초음파검사를 받아야 했고, 4주차, 12주차 및 그 이후 매 12주마다 일련의 심장초음파검사를 받았다. 이 시험에서 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 감소하고, 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 6%(12/206명)에서 발생하였고 다브라페닙을 단독 투여한 환자의 2.9%(6/207명)에서 발생하였다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에서 심근증이 발병하기까지의 초기 시간 중앙값은 8.2개월(범위: 28일~24.9개월)이었고, 다브라페닙 단독 투여 환자에서는 4.4개월(범위: 28일~19.1개월)이었다.
임상시험 COMBI-d에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 12명의 환자 중 2명에서, 이 약 단독 투여한 6명의 환자 중 2명에서 투여 시작 후 첫 번째 달에 심근증이 확인되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에서의 심근증은 이 약의 투여 중지(4.4%) 또는 영구 중단(1.0%)을 초래하였다. 이 약을 단독 투여한 환자에서의 심근증은 이 약의 투여

중지(2.4%), 용량 감량 (0.5%), 또는 영구 중단(1.0%)를 초래하였다. 심근증은 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 12명 중 10명에서, 이 약을 단독 투여한 환자 6명 중 3명에서 회복되었다.
임상시험 COMBI-AD에서 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 감소하고, 의료기관의 정상 하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 3%에서 발생하였고, 이는 이 약의 투여 중지(0.2%), 용량 감량(1.6%) 및 일시 중단(2.1%)를 초래하였다. 심근증은 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 14명 중 12명에서 회복되었다.
임상시험 BRF113928에서 정상 LVEF를 기록하기 위하여 기저에서 모든 환자들이 심장초음파검사를 받아야 했고, 6주차, 15주차 및 그 이후 매 9주마다 일련의 심장초음파검사를 받았다. 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 9%(8/93명)에서 발생하였다. 처음 발병하기까지의 초기 시간의 중앙값은 6.7개월 (1.4개월~14.1개월)이었다. 심근증으로 이 약 투여의 일시 중단 또는 영구 중단을 초래한 경우는 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 각각 3.2%와 2.2%였다. 심근증이 발생한 환자 8명 중 4명이 회복되었다.
이 약을 트라메티닙과 병용 투여를 시작하기 전과 투여 시작 1개월 후, 그리고 이후 치료과정 중 2~3개월 간격으로 심장초음파 또는 MUGA(multigated acquisition) 스캔으로 LVEF를 평가해야 한다. 심근증 증상을 보이거나, 무증상 좌심실 기능부전(기저치 대비 20% 초과 감소하여 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소)인 경우에는 이 약의 투여를 중지한다. LVEF가 최소한 의료기관의 정상하한치로 회복되거나 기저치 대비 절대 감소값이 10%이하로 심장기능이 회복되면 이 약을 동일용량으로 투여를 재개한다 (용법용량 참조).
13) 좌심실 박출률 감소 / 좌심실 기능부전
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에게서 좌심실박출률(LVEF) 감소가 보고되었다. 추가정보를 위해서 트라메티닙의 제품정보를 참고한다. 트라메티닙과 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
14) 간의 이상사례
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 간의 이상사례가 보고되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에게 치료 개시 이후 6개월간 매 4주마다 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 이후 간기능 검사는 임상적 필요에 의해 지속할 수 있다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
15) 간질성 폐질환(ILD) / 폐염증
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 폐염증 또는 간질성 폐질환이 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다. 만약 이 약이 트라메티닙과 병용 투여 중이라면 동일용량으로 치료 지속 가능하다.
16) 횡문근융해증
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에게서 횡문근융해증이 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
17) 정맥혈전색전증(VTE)
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)을 포함하는 정맥혈전색전증(VTE)이 발생할 수 있다. 정맥혈전색전증의 증상이 발생하면 즉시 의료 관리를 받아야 한다.
임상시험 COMBI-d에서 이 약을 트라메티닙과 병용 투여 시 심부정맥혈전증(DVT)과 폐색전증(PE)의 발생률이 증가하였는데, 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서는 2.8%(6/209명)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 0.9%(2/211명)였다.
임상시험 BRF113928에서 DVT와 PE는 이 약을 트라메티닙과 병용 투여 받은 환자의 4.3%(4/93명)에서 발생하였다. 생명을 위협하는 폐색전증에 대해서는 이 약과 트라메티닙의

투여를 영구중지한다(용법용량 참조).
18) 위장관장애
치명적인 결과를 포함한 대장염과 위장관천공이 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 보고되었다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
19) 피부 독성
발진
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 발진이 24% 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
중증 피부이상반응(SCAR)
이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 동안 스티븐스-존슨 증후군을 포함하는 중증 피부이상반응(SCAR)과 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 약물반응(DRESS)으로 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 증례가 보고되었다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 징후와 증상에 대해 알려주고 피부 반응을 면밀히 모니터링 해야한다. SCAR를 암시하는 징후와 증상이 나타나면 이 약 및 트라메티닙의 투여를 중단하여야 한다.
흑색종 적응증에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험들(N=559)에서 중대한 피부 독성은 0.7%(4/559명) 발생하였다. 견딜 수 없거나 중증의 피부 독성이 나타나면 이 약 투여를 중단한다. 3주 이내에 피부 독성이 개선되거나 회복된 환자에게는 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수도 있다(용법용량 참조).
20) 고혈당증
고혈당증은 이 약 투여 시 발생할 수 있다.
임상시험 BREAK-3에서 당뇨병의 병력이 있던 환자 중 더 집중적인 혈당강하요법을 필요로 한 환자는 12명 중 5명이었다. 실험실 수치에 기초한 3등급 고혈당 발생률은 이 약 투여 환자 중 6%(12/187명)인 반면, 다카바진(dacarbazine) 투여군에서는 없었다.
임상시험 COMBI-d에서 당뇨병의 병력이 있던 환자 중 더 집중적인 혈당강하요법을 필요로 한 환자의 비율은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자군에서 27%(4/15명), 이 약을 단독 투여한 환자군에서 13%(2/16명)였다. 실험실 수치에 기초한 고혈당 발생률은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서 3등급 5%(11/208명), 4등급 0.5%(1/208명)였던데 비해, 이 약을 단독 투여한 환자에서는 3등급은 4.3%(9/209명)이었고 4등급은 관찰되지 않았다.
기존에 당뇨병이나 고혈당증이 있는 환자에 대해서는 이 약으로 치료를 시작할 때 및 임상적으로 적절한 시점에 혈청 포도당 수치를 모니터링한다.
21) 포도당-6-인산염 탈수소효소(G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase) 결핍
G6PD결핍 환자에게 설폰아미드기를 포함한 이 약 투여 시 용혈성 빈혈 발생의 잠재적 위험이 있다. 이 약을 투여하는 G6PD결핍 환자의 용혈성 빈혈 증후를 모니터링 해야 한다.
22) 기타 기질들에 대한 이 약의 영향
이 약은 흔하게 사용되는 많은 약물들의 효과를 저하시킬 수 있는 대사 효소들의 유도제이다(상호작용 참조). 그러므로 이 약 투여 시 약물사용평가(DUR)는 필수적이다. 효과에 대한 모니터링 및 용량 조절이 불가능한 경우, 특정 대사 효소 또는 운반체에 민감한 기질인 약물과 이 약과의 병용은 일반적으로 피해야 한다.
와파린과 이 약의 병용 투여는 와파린 노출 감소를 일으킬 수 있다. 와파린을 이 약과 병용하여 사용하는 경우 및 이 약 중단 시점에 사용하는 경우, 주의를 기울여야 하며 추가적인 INR(국제정상화비율) 모니터링이 권장된다(상호작용 참조).
디곡신과 이 약의 병용 투여는 디곡신 노출 감소를 일으킬 수 있다. 디곡신을 이 약과 병용하여 사용하는 경우 및 이 약 중단 시점에 사용하는 경우, 주의를 기울여야 하며 추가적인 디곡신 모니터링이 권장된다(상호작용 참조).
23) 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계조작 능력에 대하여 미미한 영향을 미친다. 환자의 판단, 운동 또는 인지기능을 요구하는 일을 수행하기 위한 환자의 능력을 고려할 때는 환자의 임상적

상태와 이 약의 이상반응 프로파일을 유념해야 한다. 환자들은 피로에 대한 가능성 및 이러한 활동에 영향을 줄 수 있는 안과 질환에 대하여 인지해야 한다.
24) 유육종증(Sarcoidosis)
트라메티닙과 함께 다브라페닙으로 치료받은 환자에서 유육종증 사례들이 보고되었으며 주로 피부, 폐, 눈, 림프절에서 나타났다. 대부분의 사례에서 다브라페닙 및 트라메티닙 치료는 유지되었다. 유육종증으로 진단되는 경우, 적절한 치료를 고려해야 한다. 유육종증을 질환의 진행으로 오해하지 않는 것이 중요하다.
25) 혈구 탐식성 림프 조직구증 (HLH)
시판 후 경험에서, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에서 HLH가 관찰되었다. 만약 HLH가 의심되는 경우 치료는 중지되어야 한다. HLH로 확인된 경우, 치료를 중단하고 HLH에 대한 적절한 관리가 시작되어야 한다.
4. 상호작용
1) 다른 약물의 영향
다브라페닙은 CYP2C8 및 CYP3A4에 대한 기질이나, 활성대사체인 히드록시-다브라페닙(hydroxy-dabrafenib) 및 데스메틸-다브라페닙(desmethyl- dabrafenib)은 CYP3A4에 대한 기질이다. 그러므로, CYP2C8 또는 CYP3A4의 강력한 억제제 또는 유도제는 다브라페닙의 농도를 각각 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 다브라페닙을 투여하는 동안에는 가능하다면 대체약물을 고려해야 한다. 만약 CYP2C8 저해제 (예: 겜피브로질) 또는 CYP3A4의 강력한 저해제(예: 케토코나졸, 네파조돈, 클래리스로마이신, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 아타자나비르) 또는 강력한 유도제 (예: 리팜핀, 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비탈 또는 세인트존스워트(Hypericum perforatum))와 이 약을 병용해야 하는 경우에는 환자를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
약물동력학 자료에서는 케토코나졸(CYP3A4 저해제)과 함께 반복 투여된 다브라페닙의 Cmax(33%) 및 AUC(71%)가 증가하는 것으로 나타났으며, 히드록시-다브라페닙과 데스메틸-다브라페닙의 AUC가 증가하는 것으로 나타났다(각각 82% 및 63% 증가). 카르복시-다브라페닙(carboxy-dabrafenib)은 AUC가 16% 감소하는 것으로 나타났다. 겜피브로질(CYP2C8 저해제)와 함께 반복 투여된 다브라페닙의 AUC가 증가(47%)하였지만, 대사체 농도에는 임상적으로 관련 있는 변화가 없었다.
약물동력학 자료에서는 리팜핀(CYP3A4/CYP2C8 유도제)과 함께 다브라페닙 반복 투여 시 Cmax(27%) 및 AUC(34%)가 감소하는 것으로 나타났다. 히드록시-다브라페닙에서 AUC의 유의한 변화는 나타나지 않았으며, 카르복시-다브라페닙은 AUC 73% 증가하였고, 데스메틸-다브라페닙은 AUC가 30% 감소하였다.
2) 위장관 pH를 변화시키는 약물
pH를 증가시키는 약물인 라베프라졸과 함께 다브라페닙 반복 투여시 다브라페닙의 AUC가 3% 증가하였고, Cmax가 12% 감소하였다. 이러한 다브라페닙 AUC와 Cmax는 임상적으로 의미 있지 않았다. 위장관 상부의 pH를 변화시키는 약물(프로톤 펌프 저해제, H2-수용체 길항제, 제산제)들은 다브라페닙의 생체이용률을 감소시킬 것으로 기대되지 않는다.
3) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
다브라페닙은 효소 유도제이며, CYP3A4, CYP2Cs 및 CYP2B6를 포함한 약물 대사 효소 및 운반체의 합성을 증가시킬 수 있다. 이는 이러한 효소들에 의하여 대사되는 약물들의 혈장 농도 감소를 일으키며, 일부 운반되는 약물에 영향을 줄 수 있다. 혈장 농도의 감소는 이러한 약물의 임상 효과의 감소 또는 소실을 일으킬 수 있다. 또한 이러한 약물들의 활성 대사체 증가의 위험도 있다. 간과 장에서 유도될 수 있는 효소들은 CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 UGTs(글루쿠론산 결합 효소)를 포함한다. 운반체 Pgp 및 다른 운반체 (예: MRP-2, BCRP 및 OATP1B1/1B3)들도 유도될 수 있다.
In vitro에서 다브라페닙은 CYP2B6 및 CYP3A4의 용량 의존적 증가를 나타낸다. 약물

상호작용 연구에서 다브라페닙 반복투여와 함께 병용 투여 되었을 때, 다브라페닙 제제보다 낮은 생체이용율을 나타내는 경구 미다졸람(CYP3A4 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 47% 및 65% 감소되었다. 다브라페닙 반복투여시 S-와파린(CYP2C9 기질)과 R-와파린(CYP3A4/CYP1A2 기질)의 AUC는 각각 37% 및 33% 감소되었으나, Cmax는 각각 18% 및 19%로 약간 증가하였다.
대사 또는 활성 운반체를 통해 소실되는 많은 약물들과의 상호작용이 예상된다. 치료 효과가 환자에게 매우 중요한 경우 및 효능 또는 혈장 농도 모니터링에 따른 용량 조절이 쉽게 수행되지 않는 경우, 이러한 약물들은 피하거나 주의를 기울여 사용해야 한다.
아세트아미노펜 투여 후 간손상에 대한 위험은 효소 유도제와 함께 병용 투여한 환자에서 더 높을 것으로 예상된다.
상호작용의 영향을 받을 수 있는 약물 군은 다음을 포함하며, 이에 국한된 것은 아니다.
- 진통제(예: 펜타닐, 메사돈)
- 항생제(예: 클래리스로마이신, 독시사이클린)
- 항암제(예: 카바지탁셀)
- 항응고제(예: 아세노쿠마롤, 와파린(일반적 주의 참조))
- 항경련제(예: 카바마제핀, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
- 항정신병제(예: 할로페리돌)
- 칼슘채널차단제(예: 딜티아젬, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
- 강심배당체(예: 디곡신(일반적 주의 참조))
- 코르티코스테로이드(예: 덱사메타손, 메칠프레드니솔론)
- HIV 항바이러스제(예: 암프레나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 델라비르딘, 에파비렌즈, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르)
- 호르몬 피임제(임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여 참조)
- 면역억제제(예: 사이크로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스)
- CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴계(예: 아트로바스타틴, 심바스타틴)

효소 유도의 시작은 다브라페닙 반복 투여 3일째 이후 발생하는 것으로 보인다. 다브라페닙 중단 시, 유도의 상쇄는 점진적이며, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT(UDP glucuronosyl transferase) 및 운반체에 민감한 기질의 농도는 증가될 수 있다. 따라서 환자들은 독성에 대해 모니터링 되어야 하고, 이러한 약물들의 용량 조절이 필요할 수 있다.
In vitro에서 다브라페닙은 CYP3A4의 저해에 근거한 기전을 나타낸다. 그러므로 CYP3A4의 일시적인 저해는 치료 시작 후 며칠 동안 관찰될 수 있다.
4) 기질 운반계에 대한 이 약의 영향
다브라페닙은 in vitro에서 사람의 유기 음이온 수송 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1(OATP1B1), OATP1B3의 저해제이며 임상적 관련성을 배제할 수 없다. 그러므로 다브라페닙과 OATB1B1 또는 스타틴과 같은 OATP1B3 기질과 병용 투여 시 주의를 기울이는 것이 권장된다. 이 약을 1일 2회 투여한 16명의 환자에게 OATP1B1과 OATP1B3의 기질인 로수바스타틴을 병용 투여 후, AUC가 최소한으로 변화(7% 증가)하였고, Cmax는 156%만큼 증가하였다.
비록 in vitro에서 다브라페닙과 그 대사체인 히드록시-다브라페닙, 카르복시-다브라페닙, 데스메틸-다브라페닙이 OAT1 및 OAT3의 저해제이기는 하였으나, 임상적 노출량에 기초할 때 약물-약물 상호작용의 위험성은 극히 적다. 다브라페닙과 데스메틸-다브라페닙은 사람의 유방암 저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP)의 중등도 저해제로도 알려져 있으나, 임상적 노출량에 기초할 때 약물-약물 상호작용의 위험성은 극히 적다. 이 약이 좁은 치료역을 가진 OATP1B1 또는 OATP1B3기질과 병용 투여될 때 혈중농도 상승과 관련된 이상반응에 대한 모니터링이 권고된다.
5) 음식물의 영향

다브라페닙 흡수에 대한 음식물의 영향으로 인하여 환자는 식사 전 최소 1시간이나 식사 후 최소 2시간에 이 약을 복용해야 한다.
6) 트라메티닙과 병용투여
이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 다브라페닙의 Cmax가 16% 증가하였고, AUC가 23% 증가하였다. 약물동력학 분석 연구에서 병용투여 시 트라메티닙의 AUC가 12% 감소하여 트라메티닙의 생체이용률이 소폭 감소하였다. 이러한 다브라페닙 또는 트라메티닙의 Cmax와 AUC의 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.
7) 소아
소아를 대상으로 한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.
5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 이 약의 임상 자료는 없다. 비임상 연구에서는 생식독성 및 최기형성을 포함한 배태자독성이 나타났다. 임신 중인 여성에게는 산모에 대한 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는다면, 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여하는 중에 임신하게 된 경우에는, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.
2) 수유부
수유 중인 아이와 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 전달되기 때문에 수유 중인 아이에 대한 위험은 배제할 수 없다. 아이에 대한 수유의 유익성과 모체에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약 투여 중단 여부를 결정해야 한다.
3) 가임 여성
가임 여성은 치료기간 및 치료중단 후 적어도 2주 동안 효과적인 피임법(임신률이 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 16주 동안은 효과적인 피임법을 사용하는 것이 권고된다. 이 약은 경구 또는 그 외 전신 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 효과적인 대체 피임법을 사용해야 한다 (상호작용 참조).
4) 남성
임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 가임 여성인 파트너가 있는 남성(정관수술 받은 남성 포함)은 이 약을 단독 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 2주 동안은 콘돔을 사용해야 한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 16주 동안은 콘돔을 사용해야 한다.
5) 수태능
사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물에서 남성 및 여성의 생식기관에 대한 유해효과가 관찰 되었으므로 이 약은 남성 및 여성의 수태능을 손상시킬 수 있다. 남성 환자에게는 비가역적일 수도 있는 정자발생 손상의 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다.
6. 소아 및 청소년에 대한 투여
소아환자(6세 미만)에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이용 가능한 임상 자료는 없다. 어린 동물을 대상으로 한 비임상 연구에서 성숙 동물에서 관찰되지 않았던 이 약 이상반응이 나타났다.
7. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않다.
다브라페닙 단독 요법 임상시험에 참여한 총 환자 수 (N=578) 중 22%가 65세 이상이고 6%가 75세 이상이었다. 연령이 낮은 환자 (<65세)에 비해 더 많은 수의 65세 이상 환자가 다브라페닙의 용량 감량(22% 대 12%) 또는 투여 중지 (39% 대 27%)를 초래한 이상반응을 나타내었다. 또한, 연령이 높은 환자가 연령이 낮은 환자에 비해 중대한 이상반응을 더 많이 경험하였다 (41% 대 22%). 그러나 연령이 높은 환자와 연령이 낮은 환자 간의

전체적인 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에 대한 통합 안전성군(N=1,076)에서, 265명(25%) 환자가 65세 이상이었고, 62명(6%)의 환자가 75세 이상이었다. 모든 연구에서 이상반응을 경험한 환자의 비율은 65세 이상 환자와 65세 이상 환자에서 유사했다. 65세 이상의 환자들이 65세 미만 환자들보다 중대한 이상반응 또는 영구적인 투여 중단, 용량 감량, 투여 일시정지를 초래하는 이상반응을 더 많이 경험했다.
8. 신장애 환자에 대한 투여
경증이거나 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 임상자료는 없으며 용량 조절에 대한 잠재적 필요성은 결정되지 않았다.
9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증이나 중증의 간장애 환자에 대한 임상자료는 없으며 용량 조절에 대한 잠재적 필요성은 결정되지 않았다. 간대사와 담즙분비는 이 약과 그 대사체의 주요 배설 경로이므로, 중등도나 중증의 간장애 환자에서는 이 약의 노출량이 증가될 수 있다.
10. 과량투여시의 처치
이 약 과량투여에 대한 자료는 없다. 과량투여가 발생하면, 환자들은 필요한 경우 적절한 모니터링으로 치료를 뒷받침해야 한다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 실온(1~30℃) 보관한다. 빛, 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장용기에서 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.
12. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
● 절제 불가능 또는 전이성 고형암
BRAF V600E 변이 양성 절제 불가능 또는 전이성 고형암 치료를 위한 이 약과 트라메티닙 병용요법의 안전성 및 유효성을 연구 BRF117019, NCI-MATCH 및 CTMT212X2101에서 평가해보았으며 COMBI-d, COMBI-v 및 BRF113928의 결과가 뒷받침해주었다.
성인 대상 연구에서 환자들은 이 약 150 mg 1일 2회, 트라메티닙 2 mg 1일 1회 요법을 투여 받았다. 주요 유효성 결과 측정은 RECIST v1.1에 따른 ORR, RANO(Response Assessment in Neuro Oncology)[HGG] 또는 조정된 RANO[LGG] 기준 및 반응 지속기간(DoR)이었다.
① BRF117019 연구 및 NCI-MATCH 연구
연구 BRF117019는 고등급 신경교종(HGG, High-grade Glioma) (n=45), 담도암(BTC) (n=43), 저등급 신경교종(LGG, Low-grade Glioma) (n=13), 소장 선암종(ASI) (n=3), 위장관 기질종양(GIST) (n=1), 역형성 갑상선암(ATC) (n=36)을 포함하여 BRAF V600E 변이가 있는 선별된 종양이 발병한 성인 환자를 대상으로 한 다중 코호트, 다기관, 비무작위 배정, 라벨 공개 시험이다. BRAF V600E 변이 상태에 대한 현지 평가에 근거하여 환자들이 등록되었다. 중앙 실험실은 105명의 환자 중 93명에서 BRAF 변이를 확인했다.
NCI-MATCH 연구의 H군(EAY131-H)은 BRAF V600E 변이가 있는 환자를 등록시킨 단일군, 라벨 공개 연구이다. 흑색종, 갑상선암 또는 CRC 환자는 제외되었다. 등록을 위한 BRAF V600E 변이 상태는 중앙 또는 지역 실험실 테스트로 결정되었다. 이 연구에는 위장관 종양(n = 14), 폐 종양(n = 7), 부인과 종양 또는 복막 종양(n = 6), CNS 종양(n = 4), 하악의 법랑모세포종(n = 1)이 발병한 성인 환자가 참여했다.
표 9에 표시된 종양 유형을 가진 BRF117019 및 NCI-MATCH에 등록된 167명의 환자 중 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값은 56세였고 32%는 65세 이상; 56%는 여성, 77%는 백인, 17%는 아시아인, 2%가 흑인, 4%가 기타였다. 31%는 ECOG 0, 63%는 ECOG 1, 10%는 ECOG 2를 나타냈다. 167명의 환자 중에서 85%가 이전에 전신 요법을 받았다.

고형암 환자에서의 유효성 결과는 표 9에 요약되어 있다.
표 9. 연구 BRF117019 및 NCI-MATCH H군에서의 독립적 검토에 따른 유효성 결과

종양 유형[a]	N	객관적 반응률 (ORR)		반응 지속 기간 (DoR)
		%	95% CI	범위 (개월)
역형성 갑상선암	36	53	(35.5, 69.6)	0.9[d], 43.0[d]
담도암[b]	48	46	(31, 61)	1.8[d], 40[d]
고등급 신경교종[c]	48	33	(20, 48)	3.9, 44
교모세포종	32	25	(12, 43)	3.9, 27
역형성 다형성 황색 성상세포종	6	67	(22, 96)	6, 43
역형성 별아교세포종	5	20	(0.5, 72)	15
별아교모세포종	2	100	(16, 100)	15, 23[d]
미분화	1	PR	(2.5, 100)	6
역형성 신경절교종	1	0	NA	NA
역형성 희소돌기 아교세포종	1	0	NA	NA
저등급 신경교종	14	50	(23, 77)	6, 29[d]
별아교세포종	4	50	(7, 93)	7, 23
신경절교종	4	50	(7, 93)	6, 13
다형성 황색 성상세포종	2	50	(1.3, 99)	6
털모양 별아교세포종	2	0	NA	NA
맥락막총 유두종	1	PR	(2.5, 100)	29[d]
신경절세포종/신경절교종	1	PR	(2.5, 100)	18[d]
저등급 장액성 난소암	5	80	(28, 100)	12, 42[d]
소장 선암종	4	50	(7, 93)	7, 8
췌장 선암종	3	0	NA	NA
혼합 관/선신경내분비 암종	2	0	NA	NA
결장의 신경내분비 암종	2	0	NA	NA
하악골 법랑모세포종	1	PR	(2.5, 100)	30
폐의 복합 소세포 편평 암종	1	PR	(2.5, 100)	5
복막의 점액성-유두상 장액성 선암종	1	PR	(2.5, 100)	8

항문의 선암종	1	0	NA	NA
위장관 기질 종양	1	0	NA	NA

약어: PR, 부분 반응.
[a] *NSCLC (n=6)를 제외함*
[b] *DoR 중앙값 9.8 개월 (95% CI: 5.3, 20.4).*
[c] *DoR 중앙값 13.6 개월 (95% CI: 5.5, 26.7).*
[d] *오른쪽 검열된 DoR을 나타낸다.*

② CTMT212X2101 (X2101) 연구

연구 X2101은 난치성 또는 재발성 고형암이 있는 소아 환자를 대상으로 한 다기관, 라벨 공개, 다중 코호트 연구였다. 파트 C는 BRAF V600E 변이가 있는 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용요법의 용량을 증량하는 단계였다. 파트 D는 BRAF V600E 변이가 있는 LGG 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용요법의 코호트 확장 단계였다. 주요 유효성 결과 측정은 RANO 기준에 따라 독립 평가 위원회에서 평가한 ORR이었다.
LGG 환자 34명과 HGG 환자 2명을 포함한 48명의 소아 환자를 대상으로 이 약과 트라메티닙 병용요법의 유효성을 평가해보았다.

파트 C는 트라메티닙과 함께 이 약의 제한된 용량 증량 파트로 트라메티닙은 6세 미만의 대상자에서는 0.032 mg/kg/day로 투여되었고 6세 이상 (최대 성인 용량인 2 mg으로 제한)에서 0.025 mg/kg/day로 투여되었다. 이 약은 연구 A2102에서 결정된 권장 용량의 50%에서 100%까지 증량되었다 (즉, 12세 미만의 대상자에서 2.625 및 5.25 mg/kg/day였고 12세 이상의 대상자에서 2.25 및 4.5 mg/kg/day).
파트 D 확장코호트에서 병용 요법은 아래 용량을 사용했다 (모두 성인 최대 용량 수준인 이 약 150 mg BID 및 트라메티닙 2 mg QD로 제한됨)
• 6세 미만의 대상자: 트라메티닙 0.032 mg/kg QD + 이 약 2.625 mg/kg BID (5.25 mg/kg/day)
• 6세에서 11세의 대상자: 트라메티닙 0.025 mg/kg QD + 이 약 2.625 mg/kg BID (5.25 mg/kg/day)

• 12세에서 17세의 대상자: 트라메티닙 0.025 mg/kg QD + 이 약 2.25 mg/kg BID (4.5 mg/kg/day)
파트 C 및 D에서 BRAF V600E 변이가 있는 LGG 및 HGG환자의 경우, 연령 중앙값은 10세였고 (범위: 1~17), 50%는 남성, 75%는 백인, 8%는 아시아인, 3%는 흑인이었으며 58%는 Karnofsky/Lansky 수행 상태가 100이었다. 이전의 항암 치료에는 수술 (83%), 외부 빔 방사선 요법 (2.8%) 및 전신 요법 (92%)이 포함되었다. ORR은 25%였다 (95% CI: 12%, 42%). 반응한 9명의 환자 중DoR은 환자의 78%에서는 ≥6 개월, 56%에서는 ≥12 개월, 44%에서는 ≥24 개월이었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.03.29.	
보완요청일자	2023.05.30.	2023.05.30.
보완접수일자	2023.10.13.	2023.10.13.
최종처리일자	2023.11.15.	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 / 구분	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)								
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

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

[심사자 종합의견]

- 동 건은 BRAF V600E 변이가 확인된, 수술이 불가능하거나 전이성인, 기존 치료제 이후 진행되었고 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는, 6세 이상 소아 및 성인 고형암(결장직장암 제외) 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용요법으로서 국내 기허가 된 의약품 '라핀라캡슐50밀리그램(다브라페닙메실산염)' 및 '라핀나캡슐75밀리그램(다브라페닙메실산염)의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임

- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함

- "BRAF V600E 변이가 확인된, 수술이 불가능하거나 전이성인, 기존 치료제 이후 진행되었고 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는, 6세 이상 소아 및 성인 고형암(결장직장암 제외) 환자의 치료에서 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여"에 대한 치료 효과에 대한 근거 자료로 CTMT212X2101시험과 CDRB436X2201시험을 제출하였음.

- 6세 이상 소아: BRAF V600 돌연변이 신경교종 환자 36명에서 IRC에서 평가한 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여 ORR은 25%, CBR은 88.9%, PFS 중앙값은 36.9개월(36.0, NR)로 나타남. 이는 트라메티닙 단독투여와 비교할 때 ORR(15.4%), CBR(61.5%) 및 PFS(16.4개월)에서 개선을 보임.
- 성인: ATC(역형성 갑상선암), BTC(담도암), ASI(소장의 선암종), LGG(저등급 신경교종), HGG(고등급 신경교종)의 ORR(독립적 검토자 평가)은 31~67%로 보고되었으며, 반응자 DOR은 32.8~59.3주로 관찰됨(GIST(위장관기질 종양)은 SD로 평가됨). 대부분 PR로 보고되었고 PFS는 19.7~60.7주로 관찰됨.
- 임상시험에서 확인된 성인 및 소아의 안전성 프로파일은 이전 임상에서 확인된 동 약물의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였음. 대부분의 환자는 1회 이상 AEs를 보고하였으며, SAEs의 빈도는 기허가된 적응증과 유사하게 관찰됨. 소아에서 가장 높은 빈도로 관찰된 SAE는 발열이었으며, 이는 표준 치료법을 통해 효과적으로 관리됨
- 제출된 임상시험은 공개, 단일군 임상시험으로 BRAF V600E 돌연변이가 확인되고 더 이상의 치료 옵션이 없는 고형암 환자를 대상으로 진행한 것임. 극소수 특정 유전자 돌연변이 고형암 치료에 대한 미충족의학적 수요 있으며 치료적 유익성이 있다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 라핀나캡슐(다브라페닙)
- 약리작용 기전
  - 라핀나(다브라페닙): BRAF 키나제의 선택적 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- BRAF V600 돌연변이 종양(재발성 또는 불응성) 치료제로서의 의학적 요구
  - BRAF V600E는 많은 암 중에서 중요한 진단, 예후 및 예측의 바이오 마커
  - 1차 치료 환경 또는 불응성/재발성 질환의 환경에서 표준 치료 요법 실패 후 효과적인 치료법 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 흑색종, 비소세포폐암(NSCLC) 및 역형성 갑상선 암(ATC)과 더불어 표적 BRAF 저해제를 기반으로 한 치료는 최근에 2개의 V600 돌연변이 양성 고형 종양에 대해 허가를 얻은 바 있음
- 모든 기타 BRAF V600E 돌연변이의 진행성 고형 종양에는 돌연변이 특이적 FDA 승인된 치료법이 없으며 일반적으로 분자의 표적 치료법에 대한 이점 없이 표준 치료 요법으로 치료됨.
- 이러한 BRAF V600 돌연변이 암의 대부분은 1차 치료 환경 (예: ATC 및 ASI) 또는 불응성/재발성 질환의 환경 (예: BTC, LGG, HGG, GIST)에서 유효한 치료법이 없음.
- 희귀한 BRAF V600 돌연변이 종양 중 다수는 재발성이거나 불응성의 환경에서 사용할 수 있는 효과적인 치료 옵션이 제한적이거나 전혀 없는 상황임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 발열, 피부 악성종양, 비-피부 악성종양, 신부전, 포도막염, 췌장염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청 결과 회신(의약품정책과182, 2023.02.20.)

연번	성분명(제형)	대상질환	비고
169	다브라페닙(캡슐제)	BRAF V600E 변이가 확인된, 수술이 불가능하거나 전이성인, 기존 치료제 이후 진행되었고 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는, 6세 이상 소아 및 성인 고형암(결장직장암 제외) 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용 투여	공고예정

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

- '허가규정' 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출 (미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 3편 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 2편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CDRB436X2201 (BRF117019)]

- 다브라페닙과 트라메티닙의 병용 요법에 대한 임상적 유효성 및 안전성을 연구하기 위한 다양한 조직학을 가진 BRAF V600E 돌연변이의 희귀 암을 가진 성인 환자를 대상으로 한 2상, 공개 라벨 시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CDRB436X2201 (BRF117019)] A Phase II, open-label, study in subjects with BRAF V600E mutated rare cancers with several histologies to investigate the clinical efficacy and safety of the combination therapy of dabrafenib and trametinib The Rare Oncology Agnostic Research (ROAR) study								
2상	BRF117019	선택적인 희귀 BRAF V600E-변이 종양을 가진 대상자에	비무작위 배정, 공개라벨, 다기관 시험	BRAF V600E 돌연변이 양성 종양의 성인 환자 206명 (ATC, BTC, GIST, ASI, LGG, HGG,	다브라페닙 150mg BID 트라메티닙 2mg QD	투여 중앙값: 다브라페닙 12.5개월, 트라메티닙	**• 유효성** -1차: ORR -2차: DOR, PFS, OS **• 안전성** -안전성 및	**• 유효성** -ORR: 31~67% -DOR: 32.8~59.3주 -PFS: 19.7~60.7주 -OS: 58.9~94.6주 **• 안전성**

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		서 다브라페닙과 트라메티닙의 전체 반응률 (ORR)을 결정하기 위함		HCL, MM)		12개월	내약성 등	-모든 코호트에 걸쳐, 201명 (97.6%)은 최소 1건의 AE 경험. 가장 빈번하게 보고된 AE는 발열(54.9%), 피로(41.7%), 구역(40.3%)이었음.

<시험설계>
-비무작위 배정, 공개라벨, 단일군, 다기관 시험

<주요 선정/제외기준>
-대상자: BRAF V600E 돌연변이 양성 종양의 성인 환자 206명
-남성 또는 여성, 연령 ≥ 18 세, 동부 협력 종양 그룹 (ECOG) 수행 상태 ≤2, 진행성 질병 및 현지/지역에 사용 가능한 표준 치료 및 치료하는 의사의 판단에 따라 치료 가능한 옵션이 없는 경우; 승인된 현지 실험실 또는 후원자가 지정한 중앙 참조 실험실에 의해 확인된 BRAF V600E 돌연변이 양성인 종양을 가진 경우
-ATC, BTC, GIST 및 ASI를 가진 대상자는 RECIST 1.1에 따라 최소 1개의 측정 가능한 병변을 가짐
-경구로 투여한 약물을 삼킬 수 있고 유지할 수 있음.
-BRAF 및/또는 MEK 억제제로 이전에 치료를 받지 않고, 활성 RAS 돌연변이가 확진된 악성 종양의 이력이 없는 경우가 허용됨
-활성 뇌 전이 (교종 코호트를 제외)가 존재하는 대상자, 증상이 있거나 또는 치료되지 않은 연수막 또는 척수 압박, 간질성 폐 질환 또는 폐렴, 좌심실 박출률 (LVEF)이 정상의 제도적 하한 미만인 심혈관 위험의 병력 또는 그 증거가 있는 대상자 제외

<용법·용량>
-환자는 다브라페닙 캡슐을 150 mg bid, 트라메티닙 정제를 2 mg 1일 1회 용량으로 경구를 지속적인 용량 스케줄로 투여 받음. 용량 감소 또는 중단은 독성이 있는 경우 허용됨

<치료 기간>
-대상자는 허용할 수 없는 독성, 질병의 진행, 동의 철회 또는 사망이 발생할 때까지 치료를 계속 받음

<유효성>
-1차 유효성 평가는 연구자 평가에 의한 확인된 전체 반응. 확인된 ORR은 해당 분석 모집단에서 총 환자의 수 대비 확인된 반응을 보인 환자의 비율로 계산
-2차 유효성 평가 변수
·CR (완전 반응) 또는 PR (부분적 반응) (확인되기 이전의 첫 번째 반응)의 최초 문서화된 증거부터 문서화된 질병의 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간 (주 단위)으로 정의된 반응 기간(DoR)
·첫 번째 투여와 질병의 진행 날짜 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 날짜 사이에 간격 (주 단위)으로 정의됨 무 진행 생존 (PFS)
·첫 용량부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간 (주 단위)로 정의된 전체 생존 (OS)

<안전성>
-AE, 임상실험실 평가, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가

<결론>
• 베이스라인 특성
-인구학적 특성: 연령 중앙값 60.5세(18-89세) / 남성 56% / 대부분 백인 76%
-노출 중앙값: 다브라페닙 12.5개월(1-72개월), 트라메티닙 12개월(1-72개월)
-이전 치료: 1명을 제외한 모든 대상자들이 이전에 적어도 1가지 이상 항암요법을 받았음.
·대부분 화학요법 83%, 수술 59%, 방사선요법 46%
-ECOG 수행 상태는 대상자의 34%가 0, 60%는 1, 6%는 2.
-코호트 별 주요 베이스라인 특성은 아래와 같음
·ATC 코호트 (n=36): 진단 이후 시간의 중앙 값은 125일 (범위: 14.0에서 4606.0일). 초기 진단 시 우세한 종양 조직학은 대상자의 94%에서 미분화/저분화/역형성의 특성을 보임.
·BTC 코호트 (n=43): 진단 이후 시간의 중앙 값은 347일 (범위: 26.0에서 3224.0일). 우세한 종양 조직학은

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

74%의 대상자에서 선암종임.
·GIST 코호트 (n=1): 진단 이후 시간의 중앙 값은 325일; 종양 조직학은 잘 분화되지 않은 방추 세포였음.
·ASI 코호트 (n=3): 진단 이후 시간의 중앙 값은 595일 (범위: 147 – 1014일). 종양 조직학은 분화된 선암종이 2명의 대상자에서, 잘 분화된 선암종이 1명의 대상자에서 보였음.
·LGG 코호트 (n=13): 진단 이후 시간의 중앙 값은 2536 일 (범위: 45일 – 9367 일). 우세한 종양 조직학은 신경절교세포종이 4명의 대상자(31%)에서 보였으며 그 다음이 미만성 성상 세포종 및 다형성 황색성상세포종 (2명의 대상자로 각 15%)였음.
·HGG 코호트 (n=45): 진단 이후 시간의 중앙 값은 525일 (범위: 59-9548 일). 우세 종양 조직학은 32명의 대상자 (70%)에서 교모 세포종이었고 그 다음으로 역형성 성상 세포종 및 역형성 다형성 황색성상세포종(5명의 대상자, 각 11%) 였음.
·HCL 코호트 (n=55): 진단 이후 시간의 중앙 값은 4578 일 (범위: 88-12126 일).
·MM 코호트 (n=10): 진단 이후 시간의 중앙 값은 2359 일 (범위: 1107-7540 일). 스크리닝에서 모든 대상자는 증상이 있었고 이 중 40%는 3기였고 대상자의 30%는 각 1기 및 2기였음.

• 유효성

-역형성 갑상선 암 코호트(ATC)
·1차: ITT/평가 가능한 모집단 (n=36): 연구자 평가에 의한 ORR은 56% (95% CI: 38.1%, 72.1%); 및 독립적 검토에 의한 ORR은 53% (95% CI: 35.5%, 69.6%).
·2차: 연구자가 평가한 DoR 중앙 값은 62.4 주 (95% CI: 32.1, 189.6). DoR의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 80.0% (95% CI: 55.1, 92.0), 12개월에 50.0% (95% CI: 27.1, 69.2) 그리고 24개월에 43.7% (95% CI: 21.6, 64.0). 독립적 방사선적 검토에 따라, DoR의 중앙 값은 59.1 주 (95% CI: 16.6, 도달하지 않음)였음
연구자가 평가한 PFS 중앙 값은 29.1 주 (95% CI: 20.3, 59.9). PFS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 52.5% (95% CI: 35.1, 67.2), 12개월에 43.2% (95% CI: 26.6, 58.8), 및 24개월에 27.0% (95% CI: 13.2, 42.9)였다. PFS 중앙 값의 독립적 평가는 24.1 주 (95% CI: 16.1, 56.0)였음.
전체 생존에 대한 중앙 값은 62.9 주 (95% CI: 29.6, 100.9)였음. OS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 73.5% (95% CI: 55.2, 85.2), 12개월에 51.7% (95% CI: 33.6, 67.1), 24개월에 31.5% (95% CI: 16.3, 47.9)였음.

-담도 암 코호트(BTC)
·1차: ITT/평가 가능한 모집단 (n=43): 연구자 평가에 의한 ORR은 53% (95% CI: 37.7%, 68.8%)였고 독립적 검토에 의한 ORR은 47% (95% CI: 31.2%, 62.3%) 였음
·2차: 연구자가 평가한 DoR의 중앙 값은 38.9 주 (95% CI: 24.3, 59.4)였음. 연구자가 평가한 DoR에 의한 Kaplan Meier 추정치는 6개월에 68.8% (95% CI: 45.5, 83.8), 12개월에 32.1% (95% CI: 14.4, 51.5), 24개월에 13.8% (95% CI: 3.4%, 31.1%) 였음. 독립적 방사선적 검토에 따라 DoR의 중앙 값은 40.7 주 (95% CI: 20.1, 64.9)였음.
연구자가 평가한 PFS 중앙 값은 39 주 (95% CI: 24.1, 41.0)였음. PFS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 63.3% (95% CI: 46.5, 76.0), 12개월에 29.3% (95% CI: 16.0, 43.9), 24개월에 10.7% (95% CI: 3.4, 22.7)이었다. PFS 중앙 값의 독립적 평가는 32.6 주 (95% CI: 23.6, 56.0)였음.
전체 생존의 중앙 값은 58.9 주 (95% CI: 45.4, 76.6)였음. 32명의 대상자 (74%)는 분석 시점에 사망함. OS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 83.5% (95% CI: 68.5, 91.8), 12개월에 53.9% (95% CI: 37.0, 68.1), 24개월에 28.4% (95% CI: 14.9, 43.4)였음.

-위장 기질 종양 코호트(GIST)
·1차: 이 코호트에 등록된 1명의 대상자는 연구자가 평가한 안정 질환의 최상의 반응을 보였음.

-소장의 선암 코호트(ASI)
·1차: 3ITT/평가 가능한 및 BRAF V600E/평가 가능한 모집단 (1차 분석 코호트) 모두에서 3명의 ASI 대상자에서 연구자 평가에 기반한 관찰된 ORR은 67% (95% CI: 9.4%, 99.2%)였음.
·2차: 연구자가 평가한 DoR 중앙 값은 2명의 반응자에 기반했을 때 33.4 주 (95% CI: 도달하지 않음, 도달하지 않음)였고 그 중 1명은 나중에 진행됨. 독립적인 방사선적 검토에 따르면 DoR 중앙 값은 2명의 반응자에 기반할 때 32.8 주(95% CI: 32.1, 33.4)였고 두 명 다 후에 진행을 경험함.
연구자가 평가한 PFS 중앙 값은 질병의 진행이 있는 1명의 대상자와 중도 절단된 2명의 대상자를 기반으로 41.3 주 (95% CI: 도달하지 않음, 도달하지 않음)였음. PFS 중앙 값의 독립적 평가는 40.1 주 (95% CI: 4.1, 41.3)였음.
전체 생존의 중앙 값은 94.6 주 (95% CI: 14.9, 154.7)였음. 모든 3명의 대상자는 데이터 마감일 시점 사망함. 6, 12, 24 개월에 OS의 Kaplan-Meier 추정치는 각 66.7% (95% CI: 5.4, 94.5), 66.7% (95% CI: 5.4, 94.5) 및 33.3% (95% CI: 0.9, 77.4) 였음.

-저 등급 (WHO G1/G2) 신경 교종 코호트(LGG)
·1차: ITT/평가 가능한 모집단 (n=13): 1차 분석 코호트에서 연구자 및 연구자 평가 모두에 기반한 ORR은

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

69% (95% CI: 38.6%, 90.9%).

·2차: ITT/평가 가능한 모집단에서, 연구자가 평가한 DoR, PFS, 및 OS의 중앙 값은 데이터 마감일 시점에 소수의 질병 진행 및 사망 사례가 보고되었기 때문에 도달하지 않았음.

-고 등급 (WHO G3/G4) 신경 교종 코호트(HGG)

·1차: ITT/평가 가능한 모집단 (n=45): 연구자 평가에 기반한 ORR은 33% (95% CI: 20.0%, 49.0%); 및 독립적 검토에 의한 ORR은 31% (95% CI: 18.2%, 46.6%)였음.

·2차: 연구자 평가에 의한 DoR 중앙 값은 160.4 주 (95% CI: 32.0, 192.0); 및 독립적 검토에 따른 DoR 중앙 값은 59.3 주 (95% CI: 20.1, 188.6)였음.

연구자가 평가한 PFS 중앙 값은 16.4 주 (95% CI: 7.9, 39.9)였음. PFS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 42.2% (95% CI: 27.3, 56.3), 12개월에 34.7% (95% CI: 20.9, 49.0), 24개월에 24.8% (95% CI: 13.0, 38.6)였음. 독립적 평가 PFS 중앙 값은 19.7 주 (95% CI: 8.0, 32.1)였음.

OS 중앙 값은 76.4 주 (95% CI: 41.1, 196.6)였음. 26명의 대상자 (58%)는 분석 시점에 사망했음. OS의 Kaplan-Meier 추정치는 각 6개월에 78.2% (95% CI: 62.3, 88.0), 12개월에 60.1% (95% CI: 43.3, 73.4), 24개월에 41.8% (95% CI: 26.3, 56.5) 였음.

-모세포 백혈병 코호트(HCL)

·1차: ITT/평가 가능한 모집단 (n=55): 연구자 평가에 기반한 ORR은 89% (95% CI: 77.8%, 95.9%)였음.

·2차: DoR, PFS 및 OS의 중앙 값은 데이터 마감일 시점에 보고된 질병 또는 사망 사례가 소수였기에 도달하지 않았음.

PFS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 96.4% (95% CI: 86.2, 99.1), 12개월에 96.4% (95% CI: 86.2, 99.1), 24개월에 94.4% (95% CI: 83.5, 98.1) 였음.

OS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 96.4% (95% CI: 86.2, 99.1), 12개월에 96.4% (95% CI: 86.2, 99.1), 24개월에 94.5% (95% CI: 83.9, 98.2)였음. 7명의 대상자 (4%)는 분석 시점에 사망했음.

-다발성 골수종 코호트(MM)

·1차: ITT/평가 가능한 및 BRAF V600E/평가 가능한 모집단 (n=10, 1차 분석 코호트)에서, 연구자 평가에 기반한 ORR은 50% (95% CI: 18.7%, 81.3%)였음.

·2차: 연구자가 평가한 DoR 중앙 값 (1차 분석 코호트)는 48.1 주 (95% CI: 24.3, 52.0)였음.

연구자가 평가한 PFS 중앙 값은 32.3 주 (95% CI: 10.0, 55.9)였음. PFS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 55.6% (95% CI: 20.4, 80.5), 12개월에 29.6% (95% CI: 5.2, 60.7)였다. 연구자 평가에 의한 24개월의 무 진행 생존은 평가 가능하지 않았음.

OS 중앙 값은 147.3 주 (95% CI: 12.4, 194.0)였음. 8명의 대상자 (80%)가 분석 시점에 사망했음. OS의 Kaplan-Meier 추정치는 6개월에 90.0% (95% CI: 47.3, 98.5), 12개월에 80.0% (95% CI: 40.9, 94.6), 24개월에 60.0% (95% CI: 25.3, 82.7)였음.

• 안전성

-모든 코호트에 걸쳐, 201명의 대상자 (97.6%)의 대상자는 최소 1건의 AE를 경험함. 가장 빈번하게 보고된 AE는 발열 (54.9%), 피로 (41.7%) 및 메스꺼움 (40.3%)이었음.

-181명의 대상자 (87.9%)는 연구 치료와 관련된 AE를 경험했고 이 AE는 주로 발열 (40.8%), 피로 (25.2%), 오한 (24.8%), 메스꺼움 (23.8%) 및 발진 (20.9%)였음.

-119명의 대상자 (57.8%)는 3등급/4등급의 AE (3등급 : 40.0% 및 4등급 : 8.7%)였음. 호중구감소증은 가장 빈번하게 보고된 3등급/4등급 AE로 14명의 대상자 (6.8%)에서 보고되었으며 그 다음으로 빈혈 (6.3%) 및 폐렴 (5.3%)였음. 9명의 대상자 (4.4%)는 5등급의 AE, 즉 4명의 대상자 (1.9%)가 패혈증을 경험했고 2명의 대상자 (1.0%)가 폐렴, 1명의 대상자 (0.5%) 각각이 흉막삼출, 폐 색전증, 일반적 건강 악화, 췌장 선암종, 게실염, 출혈성 뇌졸중을 경험했음.

-92 명의 대상자 (44.7%)는 연구 치료 약물과의 관계와 상관없이 SAE를 경험했음. 가장 빈번하게 보고된 SAE (5명을 초과하는 대상자에서 보고)는 발열 (23명의 대상자, 11.2%), 폐렴 (13명의 대상자, 6.3%), 요로 감염 (8명의 대상자, 3.9%), 구토 (6명의 대상자, 2.9%), 패혈증 (5명의 대상자, 2.4%)였음.

-105 명의 대상자 (51%)는 사망함: 87명의 대상자 (42.2%)는 질병의 진행으로 인해; 13명의 대상자 (6.3%)는 기타 사유로 인해 그리고 5명의 대상자 (2.4%)에서는 사망 사유가 누락되었음. 105 명의 사망 중 20명의 사망은 연구 치료의 마지막 용량 투여 이후 30일 이후에 발생함.

-26명의 대상자 (12.6%)는 모든 연구 치료의 중단 (다브라페닙 또는 트라메티닙)으로 이어진 AE를 경험함: 메스꺼움(3명, 1.5%), 호흡 곤란, 박출률 감소, 두통, 흉막삼출 폐렴, 발열, 패혈증 (각 2명, 1.0%).

[CTMT212X2101 (MEK116540)]

- 암 또는 총상신경섬유종이 있는 소아 및 청소년 시험대상자에서 MEK 억제제 트라메티닙, 또는 V600 돌연변

이가 있는 암에 걸린 소아 및 청소년에서 트라메티닙과 다브라페닙 병용요법의 안전성, 약동학, 약력학, 임상 활성을 조사하기 위한 공개, 용량 증량, 제1/2상 임상시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CTMT212X2101 (MEK116540)] An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects with Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination with Dabrafenib in Children and Adolescents with Cancers Harboring V600 mutation								
1/2상	CTMT212X2101	병용) 트라메티닙 및 다브라페닙의 약동학, 안전성, 내약성 규명 및 예비 항종양 활성 평가	4파트, 공개라벨, 다기관 시험	BRAF V600E 돌연변이 양성 종양의 소아 및 청소년 환자 139명 (파트A 50명, B 41명, C 18명, D 30명)	다브라페닙 150mg BID 트라메티닙 2mg QD	최종 분석 DOC 기준 투여 중앙값: 다브라페닙 파트C20.8개월, 파트D 24.9개월 트라메티닙 파트C20.8개월, 파트D24.4개월	**• 유효성** -ORR -DOR -약동학 **• 안전성** -안전성 및 내약성 등	**• 유효성** -다브라페닙 + 트라메티닙 병용군의 경우, 독립 검토자가 평가한 ORR은 BRAF V600 신경교종 시험대상자의 경우 RANO(2010)에 의해 19.4%(95% CI: 8.2, 36.0)였고, 보다 최근의 RANO(2017)를 사용했을 때, ORR은 25%(95% CI: 12.1, 42.2)였음. **• 약동학** 다브라페닙 + 트라메티닙 병용요법의 RP2D: ≥ 만 6세 시험대상자의 경우 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D로 결정 **• 안전성** -SAE는 파트당 최소 2명의 시험대상자에서 보고되었으며, 여기에는 발열, 폐렴, 탈수, 박출률 감소, 저혈압, 구토가 포함되었음..

<시험설계>

-4파트, 공개라벨, 다기관 시험

<주요 선정/제외기준>

-대상자: 재발성/불응성 질병이 있었고 이전 요법을 받았으며, 또한 Karnofsky/Lansky 전신수행상태 척도에 따른 전신수행상태 점수가 ≥ 50%

-파트 C: 진단 또는 재발 시 BRAF V600 돌연변이를 보유하기 위해 임상 실험실 개선 개정 또는 동등한 인증된 실험실 검사에 의해 문서화된 종양, 측정 가능 또는 평가 가능 질병, 적절한 골수 기능

-파트 D: 측정 가능 또는 평가 가능 질병, 재발성 또는 불응성 BRAF V600 돌연변이 LGG 또는 LCH 종양, 적절한 골수 기능

<방법>

-MTD/RP2D를 결정하기 위해 공개, 제1/2상, 용량 증량 (3+3) 설계를 선택했으며, 선택한 용량의 안전성 및 내약성을 추가로 평가하기 위해 용량 확장 파트가 이어졌음.

·파트 A, B: 트라메티닙 단독 투여

·파트 C, D: 다브라페닙과 트라메티닙 병용 투여

C: 트라메티닙은 6세 미만의 대상자에서는 0.032 mg/kg/day로 투여되었고 6세 이상 (최대 성인 용량인 2 mg으로 제한)에서 0.025 mg/kg/day로 투여. 다브라페닙은 연구 A2102에서 결정된 권장 용량의 50%에서 100%까지 증량 (즉, 12세 미만의 대상자에서 2.625 및 5.25 mg/kg/day였고 12세 이상의 대상자에서 2.25 및 4.5 mg/kg/day).

D: 6세 미만의 대상자: 트라메티닙 0.032 mg/kg QD + 다브라페닙 2.625 mg/kg BID (5.25 mg/kg/day)
6세에서 11세의 대상자: 트라메티닙 0.025 mg/kg QD + 다브라페닙 2.625 mg/kg BID (5.25 mg/kg/day)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

12세에서 17세의 대상자: 트라메티닙 0.025 mg/kg QD + 다브라페닙 2.25 mg/kg BID (4.5 mg/kg/day)

<치료 기간>
-시험대상자는 최소 6개월 동안 투여를 받은 후 질병 진행, 사망, 허용되지 않는 독성 또는 추적관찰 시험으로 전환될 때까지 시험약 투여를 받음.

<유효성>
-질병 평가에 의한 항암 활성 평가에는 영상검사 및 신체검사가 포함됨. 질병 평가는 시험약 첫 투여 전 2주 이내 및 시험 기간 동안 특정 시점에 완료됨

<안전성>
-AE, 임상실험실 평가, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가

<결론>
• 베이스라인 특성(파트 C, D)
-인구학적 특성:
·파트 C) 연령 중앙값 8.0세(1.4-17) / 6세 이상 55.6% / 남성 44.4%
·파트 D) 연령 중앙값 9.0세(2~16) / 6세 이상 73.3% / 남성 60.0%
-노출 중앙값
·파트 C) 다브라페닙 20.8개월(1.9-52.5개월), 트라메티닙 20.8개월(1.8-52.5개월)
·파트 D) 다브라페닙 24.9개월(2.1-38.7개월), 트라메티닙 24.4개월(2.1-38.7개월)
-이전 치료: 모든 대상자들이 이전에 적어도 1가지 이상 항암요법을 받았음.
·파트 C) 화학요법 77.8%, 수술 77.8%, 방사선요법 5.6%
·파트 D) 화학요법 96.7%, 수술 70.0%

• 유효성
-다브라페닙 + 트라메티닙 병용군의 경우, BRAF V600 신경교종 시험대상자의 시험자 평가 ORR은 52.8%(95% CI: 35.5, 69.6)였고, LCH 시험대상자의 경우 58.3%(95% CI: 27.7, 84.8)였음
-다브라페닙 + 트라메티닙 병용군의 경우, 독립 검토자가 평가한 ORR은 BRAF V600 신경교종 시험대상자의 경우 RANO(2010)에 의해 19.4%(95% CI: 8.2, 36.0)였고, 보다 최근의 RANO(2017)를 사용했을 때, ORR은 25%(95% CI: 12.1, 42.2)였음.

• 약동학
-트라메티닙 투여 후, 이러한 코호트에서 트라메티닙의 평균 항정상태 혈장 농도는 유효성 목표(약 10ng/mL)에 도달했음.
·파트 C: 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 50% 다브라페닙 RP2D,
트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D,
트라메티닙 0.032 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D
·파트 D: 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 및 트라메티닙 0.032 mg/kg/일
-다브라페닙 투여 후, 이러한 코호트에서 다브라페닙의 평균 항정상태 혈장 농도는 유효성 목표(약 300 ng/mL)에 도달했음.
·파트 C: 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D 및
트라메티닙 0.032 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D
·파트 D: 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D 및
트라메티닙 0.032 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D
-해당 용량 수준에서 다양한 연령군에 걸친 트라메티닙 PK 자료의 상동성과 후속 PopPK 분석은 시험에서 사용한 체중 기반 투여를 뒷받침함. 권장 용량으로 소아 시험대상자에서 트라메티닙의 노출은 이전에 성인에서 관찰된 것과 유사했음.

• 안전성(다브라페닙 + 트라메티닙 병용요법(파트 C 및 파트 D)의 경우)
-SAE는 파트당 최소 2명의 시험대상자에서 보고되었으며, 여기에는 발열, 폐렴, 탈수, 박출률 감소, 저혈압, 구토가 포함되었음.
-가장 빈번하게 보고된 AE(파트당 모든 시험대상자의 최소 35%에서 발생)에는 발열, 발진, 피부 건조, 구토, 설사, AST 증가, 기침, 여드름양 피부염, 두통, 오심, 반구진성 발진, 상기도 감염, 피로가 포함되었음.
-대다수의 시험대상자는 베이스라인 동안 및 시험 기간 동안(최대 79.2%) 1등급 또는 2등급 혈액검사 이상을 경험했음. CTC 등급에 기반하여 관찰된 새로운 또는 악화된 3등급 또는 4등급 혈액검사 이상에는 헤모글로빈

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	감소, 림프구 증가, 림프구 감소, 호중구 감소, WBC 감소가 포함되었음. 그러나, 이러한 혈액검사 매개변수 이상은 시험대상자의 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. -대다수의 시험대상자는 베이스라인 동안 및 시험 기간 동안(최대 97.9%) 1등급 또는 2등급 생화학 이상을 경험함. CTC 등급에 기반하여 관찰된 새로운 또는 악화된 3등급 또는 4등급 생화학 이상에는 ALT 증가, ALP 증가, 나트륨 증가, 칼륨 증가, 칼륨 감소, 마그네슘 증가, 칼슘 감소, 알부민 감소, AST 증가, 빌리루빈 증가, 포도당 증가, 크레아티닌 증가가 포함되었음. 그러나, 이러한 화학검사 매개변수 이상은 시험대상자의 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. -가장 빈번한 ECG 소견은 베이스라인 대비 QTcB > 30 ms~≤ 60 ms(47.9%) 증가였음. -다브라페닙 + 트라메티닙 병용요법의 RP2D는 < 만 6세 시험대상자의 경우 트라메티닙 0.032 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D, ≥ 만 6세 시험대상자의 경우 트라메티닙 0.025 mg/kg/일 + 100% 다브라페닙 RP2D로 결정되었음. -안전성 자료는 성인에서 현재 라벨링된 다브라페닙 및 트라메티닙의 안전성 프로파일과 일치하며 새로운 실마리정보는 관찰되지 않았음.							

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인: CDRB436X2201 시험에서 BRAF V600E 돌연변이 암 환자 206명에게 다브라페닙과 트라메티닙이 투여되었고, 1차 유효성 평가변수인 전체 반응률은 암종에 따라 차이가 있지만 31~67%로 구제 요법(10~25%)에 비해 높게 나타남
- 소아: CTMT212X2101 시험에서 BRAF V600 돌연변이 신경교종 환자 36명에게 다브라페닙과 트라메티닙이 투여되었고, 시험자/독립 검토자 평가에서 각각 52.8%, 25%로 모두 트라메티닙 단독 요법(각 38.5%, 15.4%)보다 높은 전체 반응률을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인: 가장 빈번하게 보고된 AE는 발열 (54.9%)임. 3등급 또는 그 이상의 발열 사례는 4.9%의 대상자에서 발생했고, 중증의 발열 사례는 11.2%의 대상자에서 발생했음. 발열은 용량 감소와 용량 중단으로 잘 관리되었으며, 연구 약물의 중단으로 이어진 AE의 전체 발생은 낮았음(12.6%).
  - 동 시험에서 관찰된 AEs는 기존에 수행된 동 약물의 임상시험에서도 보고된 AEs로서 이와 같은 경향은 이전의 임상에서 확인된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하다고 판단할 수 있음
- 소아: 치료 중 사망 사건은 다브라페닙과 트라메티닙의 병용 요법으로 치료를 받은 대상자에서 보고되지 않았

음. 병용 요법으로 치료를 받은 소아 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 발열 (75%)이었고 이후 구토 (52.1%)였는데 이 사례 둘 다 경증/중등증 및 심각하지 않은 사례였음. 발열 및 구토는 6세 미만의 연령을 가진 대상자에서 더 빈번하게 발생했음. 중증의 발열을 포함한 SAE의 발생은 6세 이상의 대상자와 비교했을 때 6세 미만의 대상자에서 더 높았음. 발열은 용량의 중단 또는 조절로 관리되었음.

- 성장 및 발달관련하여 대부분의 코호트에서 키와 체중의 중앙 값에 대한 증가는 18개월 시점에서 예상되는 체중 증가의 1 표준 편차 이내였음. 성장판은 베이스라인에서 열려 있었고 대부분의 대상자에서 치료 내내 성장판이 열려 있었음. 몇몇 대상자들은 연령에 적절한 시점에 성장판이 닫혔음.
- 소아 모집단에서 새롭게 관찰된 안전성 신호는 없었고 안전성은 성인 대상자에서 관찰된 안전성 프로필과 일치했음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- “BRAF V600E 변이가 확인된, 수술이 불가능하거나 전이성인, 기존 치료제 이후 진행되었고 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는, 6세 이상 소아 및 성인 고형암(결장직장암 제외) 환자의 치료에서 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여”에 대한 치료 효과에 대한 근거 자료로 CTMT212X2101시험과 CDRB436X2201시험을 제출하였음.

- 6세 이상 소아: BRAF V600 돌연변이 신경교종 환자 36명에서 IRC에서 평가한 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여 ORR은 25%, CBR은 88.9%, PFS 중앙값은 36.9개월(36.0, NR)로 나타남. 이는 트라메티닙 단독투여와 비교할 때 ORR(15.4%), CBR(61.5%) 및 PFS(16.4개월)에서 개선을 보임.
- 성인: ATC(역형성 갑상선암), BTC(담도암), ASI(소장의 선암종), LGG(저등급 신경교종), HGG(고등급 신경교종)의 ORR(독립적 검토자 평가)은 31~67%로 보고되었으며, 반응자 DOR은 32.8~59.3주로 관찰됨(GIST(위장관기질 종양)은 SD로 평가됨). 대부분 PR로 보고되었고 PFS는 19.7~60.7주로 관찰됨.
- 임상시험에서 확인된 성인 및 소아의 안전성 프로파일은 이전 임상에서 확인된 동 약물의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였음. 대부분의 환자는 1회 이상 AEs를 보고하였으며, SAEs의 빈도는 기허가된 적응증과 유사하게 관찰됨. 소아에서 가장 높은 빈도로 관찰된 SAE는 발열이었으며, 이는 표준 치료법을 통해 효과적으로 관리됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 품목허가

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

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출