의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.9.14.	접수번호	20230086737 20230088750
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경		
신 청 인 (회사명)	한국릴리(유)		
제 품 명	레테브모캡슐40밀리그램(셀퍼카티닙) 레테브모캡슐80밀리그램(셀퍼카티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	셀퍼카티닙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1캡슐(133.3밀리그램) 중 셀퍼카티닙(별규) 40.0밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2022.3.11.	
	효능·효과	1. 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암 이 약은 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암 이 약은 전신 요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 3. 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암 이 약은 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

용법·용량

1. 환자 선택

종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다.

이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

2. 중요한 투여 지침

이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

3. 권장 용량

체중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다.

- 50 kg 미만: 120 mg
- 50 kg 이상: 160 mg

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회 (약 12시간마다) 경구 투여한다.

캡슐을 통째로 삼킨다. 캡슐을 부수거나 씹지 않는다.

놓친 용량은 다음 예정된 투여까지 6시간 이상 남아 있지 않는 한 투여하지 않는다.

이 약을 투여한 후 구토한 경우, 추가 용량을 투여하지 말고 다음 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다.

4. 제산제(acid-reducing agent) 병용에서의 용량 조절

이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2 (H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:

- 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.
- 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.
- 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

용량 감소	체중이 50 kg 미만인 환자	체중이 50 kg 이상인 환자
1차	80 mg 1일 2회 경구 투여	120 mg 1일 2회 경구 투여
2차	40 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여
3차	40 mg 1일 1회 경구 투여	40 mg 1일 2회 경구 투여

3회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다. 이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표2에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3 등급 또는 4 등급	1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약을 보류하고 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. 2차 용량 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전의 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. 재발 없이 최소 2주가 경과한 후 1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다. 용량조절에도 불구하고 3 또는 4등급의 AST 또는 ALT 증가가 재발하는 경우 이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
출혈	3 등 급 또는 4 등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
과민 반응	모 든 등급	이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서 3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 재발한 경우 이 약을 중단한다. 과민 반응 발현 전의 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
기타 약물 이상반응	3 등 급 또는 4 등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.

6. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

이 약과 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피한다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 표 3에 따라 이 약

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">용량을 감량한다. 소실반감기의 3~5배 기간 동안 억제제를 중단한 후 CYP3A 억제제 시작 전 투여한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
표 3. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 위한 이 약 권장 용량
<table>
<tr><td rowspan="2">현재 이 약 용량</td><td colspan="2">이 약 권장 용량</td></tr>
<tr><td>중등도의 CYP3A 억제제</td><td>강력한 CYP3A 억제제</td></tr>
<tr><td>120 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>40 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr>
<tr><td>160 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>120 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr>
</table>
7. 중증 간장애에 대한 용량 조절
중증 간장애 환자들에 대해서는 이 약 권장용량을 표 4의 권고에 따라 줄인다.
표 4. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량
<table>
<tr><td>현재 이 약 용량</td><td>권장 이 약 용량</td></tr>
<tr><td>120 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr>
<tr><td>160 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.11.</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">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2020.5.8.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 구민지 주무관, 홍정희 과장
(RMP) 김보라 주무관, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>.</td><td>GMP 담당자</td><td>.</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 국소 진행성 또는 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암
이 약은 RET 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다.
이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암
이 약은 전신 요법을 요하는 RET 변이가 있는 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다.
이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

3. 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암
이 약은 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 RET 유전자 융합이 있는 진행성 또는 전이성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다.
이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

○ 용법·용량

1. 환자 선택
종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다.
이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험 방법을 사용하여 확인하여야 한다.
2. 중요한 투여 지침
이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.
3. 권장 용량
체중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다.
- 50 kg 미만: 120 mg
- 50 kg 이상: 160 mg

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회(약 12시간마다) 경구 투여한다.
캡슐을 통째로 삼킨다. 캡슐을 부수거나 씹지 않는다.

놓친 용량은 다음 예정된 투여까지 6시간 이상 남아 있지 않는 한 투여하지 않는다.
이 약을 투여한 후 구토한 경우, 추가 용량을 투여하지 말고 다음 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다.

4. 제산제(acid-reducing agent) 병용에서의 용량 조절

이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2(H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:

- 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.
- 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.
- 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

용량 감소	체중이 50 kg 미만인 환자	체중이 50 kg 이상인 환자
1차	80 mg 1일 2회 경구 투여	120 mg 1일 2회 경구 투여
2차	40 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여
3차	40 mg 1일 1회 경구 투여	40 mg 1일 2회 경구 투여

3회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약을 보류하고 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. 2차 용량 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전의 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. 재발 없이 최소 2주가 경과한 후 1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다. 용량조절에도 불구하고 3 또는 4등급의 AST 또는 ALT 증가가 재발하는 경우 이 약을 중단한다.
간질성 폐 질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴(Pneumonitis)	2등급	회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 재발성 ILD/폐렴 발생시 이 약을 중단한다.

	3등급 또는 4등급	ILD/폐렴 확진시 이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
출혈	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
과민 반응	모든 등급	이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서 3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 재발한 경우 이 약을 중단한다. 과민 반응 발현 전의 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
갑상선 저하증	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증도에 근거하여 이 약을 중단한다.
기타 약물이상반응	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.

6. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

이 약과 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피한다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 표 3에 따라 이 약 용량을 감량한다. 소실반감기의 3~5배 기간 동안 억제제를 중단한 후 CYP3A 억제제 시작 전 투여한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

표 3. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 위한 이 약 권장 용량

현재 이 약 용량	이 약 권장 용량	
	중등도의 CYP3A 억제제	강력한 CYP3A 억제제
120 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여	40 mg 1일 2회 경구 투여
160 mg 1일 2회 경구 투여	120 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여

7. 중증 간장애에 대한 용량 조절

중증 간장애 환자들에 대해서는 이 약 권장용량을 표 4의 권고에 따라 줄인다.

표 4. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량

현재 이 약 용량	권장 이 약 용량
120 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여
160 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

<기허가사항과 동일>

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간독성

중대한 간 약물이상반응이 이 약을 투여한 환자의 3%에서 발생하였다. AST 증가는 환자의 59%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 11%였으며, ALT 증가는 환자의 55%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 12%였다. AST 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6주(범위: 1일~3.4년)였고, ALT 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 5.8주였다(범위: 1일~2.5년).

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 3개월간 2주마다, 이후 매달 그리고 임상적으로 필요할 때 ALT 및 AST를 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

2) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴(Pneumonitis)

이 약을 투여받는 환자들에서 중증의 생명을 위협하는 치명적인 간질성 폐질환(ILD)/폐렴이 발생할 수 있다. ILD/폐렴은 이 약 투여 환자의 1.8%에서 발생했으며, 그 중 3등급 또는 4등급은 0.3%, 치명적 반응은 0.3%였다. ILD/폐렴을 나타내는 폐 증상이 있는지 관찰하여야 한다. ILD를 나타낼 수 있는 급성 또는 악화되는 호흡기 증상(예: 호흡 곤란, 기침 및 발열)을 보이는 모든 환자에 대하여 이 약 투여를 보류하고 ILD에 대해 즉시 검사한다. 확인된 ILD의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

3) 고혈압

고혈압은 41%의 환자에서 발생하였고, 그 중 3등급은 20%, 4등급은 1명(0.1%) 이었다. 전반적으로, 고혈압으로 인해 6.3%가 투여를 일시 중단하였고, 1.3%는 용량을 줄였다. 투여 후 발생한 고혈압은 가장 흔하게 항고혈압제로 관리되었다.

조절되지 않는 고혈압 환자에게 이 약을 시작하지 않는다. 이 약을 시작하기 전 혈압을 최적화시킨다. 1주 후, 이후 적어도 매달 그리고 임상적으로 필요할 때마다 혈압을 모니터링한다. 항고혈압 요법을 적절히 시작하거나 조절한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

4) QT 간격 연장

이 약은 농도 의존적 QT 간격 연장을 일으킬 수 있다. 환자의 7%에서 QTcF 간격이 500 ms 보다 증가한 것으로 측정되었으며, 환자의 20%에서 베이스라인 대비 최소 60 ms를 넘는 QTcF 간격 증가가 측정되었다. 이 약은 임상적으로 유의한 활성 심혈관계 질환 또는 최근의 심근경색 환자에 대해 연구되지 않았다.

알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전이 있는 환자를 포함하여 QTc 연장이 발생할 위험이 높은 환자를 모니터링한다. 설사를 포함한 위험 인자에 따라 빈도를 조정하면서, 베이스라인 및 투여 중 주기적으로 QT 간격, 전해질 및 TSH를 평가한다. 이 약을 시작하기 전 및 투여 기간 중 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증을 바로잡는다.

이 약을 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제 또는 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용 투여할 때 QT 간격을 더 자주 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하고 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

5) 출혈

이 약 투여 시 치명적 출혈을 포함한 중대한 출혈이 발생할 수 있다. 3등급 이상의 출혈은 이 약을 투여한 환자의 3.1%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 이상의 출혈은 뇌출혈(n=2), 기관절개술 부위 출혈(n=1), 객혈(n=1)을 포함한 치명적 출혈 환자 4명(0.5%) 이었다.

중증 또는 생명을 위협하는 출혈 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

6) 과민반응

과민반응은 이 약을 투여한 환자의 6%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 과민반응은 1.9%이다. 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 1.9주였다(범위: 5일~2년). 과민반응의 징후 및 증상은 혈소판 감소 또는 트랜스아미나제 증가를 동반한 발열, 발진, 관절통 또는 근육통을 포함하였다.

과민반응이 발생하면, 이 약을 보류하고, 1 mg/kg 프레드니손(또는 이와 동등한) 용량으로 코르티코스테로이드를 시작한다. 이 반응이 소실되면, 이 약의 용량을 줄여서 재개하고 과민반응 발현 전 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 이 약 용량을 증가시킨다. 환자가 목표 용량에 도달할 때까지 스테로이드 투여를 유지하고, 이후 서서히 줄인다. 과민반응이 재발할 경우 이 약을 영구 중단한다.

7) 종양 용해 증후군

종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)은 이 약을 투여받은 갑상선 수질암 환자의 0.6%에서 발생하였다.

종양이 급격하게 증식하거나, 높은 종양 부하, 신 부전 또는 탈수를 나타내는 경우 환자에게 TLS의 위험이 있을 수 있다. 위험 대상 환자들을 면밀히 모니터링하고, 수분공급(hydration)을 포함한 적절한 예방을 고려하며, 임상적 필요에 따라 치료한다.

8) 상처 치유 장애의 위험
<기허가사항과 동일>

9) 갑상선 저하증
이 약은 갑상선 저하증을 유발할 수 있다. 갑상선 저하증은 이 약 투여를 받은 환자의 13%에서 발생했다. 모든 반응은 1등급 또는 2등급이었다. 갑상선 저하증은 갑상선암 환자의 13%(50/373)와 NSCLC를 포함한 기타 고형암 환자의 13%(53/423)에서 발생하였다.
이 약 투여 전과 투여 중 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링한다. 임상적 필요에 따라 갑상선 호르몬 대체 요법을 받는다. 임상적으로 안정될 때까지 이 약 투여를 보류하거나 중증도에 근거하여 이 약을 영구 중단한다.

10) 배태자 독성
동물 생식 연구로부터의 자료 및 이 약 작용 기전에 따르면, 이 약은 임신한 여성에게 투여시 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 중 인체 권장 용량인 1일 2회 160mg에서 관찰되는 것과 거의 동등한 모체 노출로 셀퍼카티닙을 투여한 결과 배아치사 및 기형을 나타내었다.
임신한 여성 및 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 생식 능력이 있는 여성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다. 생식 능력이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험
임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 약물이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 발생한 발생률과 직접 비교될 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

RET 유전자 융합 또는 유전자 변이 양성 고형암
사용상의 주의사항에 기술된 통합 안전성 집단은 LIBRETTO-001에서 진행성 고형암환자 796명의 환자들에서 평가된 1일 2회 160mg으로 경구 투여된 단일 성분으로서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여한 796명 중, 84%가 6개월 이상 노출되었고, 73%는 1년 이상 노출되었다. 이 환자들 중, 96%는 1일 2회 160 mg 경구 투여의 권장 용량으로 이 약을 1회 용량 이상 투여하였다.
연령 중앙값은 만 59세였다(범위: 만 15-92세); 0.3%는 만 12-16세의 소아 환자였고, 51%는 남성이었으며, 69%는 백인, 23%는 아시아인, 5%는 히스패닉/라틴계, 3%는 흑인이었다. 가장 흔한 종양은 비소세포폐암(NSCLC)(45%), 갑상선 수질암(MTC)(40%), 및 갑상선 비-수질암(7%)이었다.
중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 44%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은(환자의 2%) 폐렴, 흉막 삼출, 복통, 출혈, 과민반응, 호흡 곤란 및 저나트륨 혈증이었다. 치명적 약물이상반응은 환자의 3%에서 발생하였다. 치명적 약물이상반응은 패혈증(n=6), 호흡 부전(n=5), 출혈(n=4), 폐렴(n=3), 간질성 폐렴(n=2), 심정지(n=2), 급사(n=1), 및 심부전(n=1)을 포함하였다.
이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 8%에서 발생하였다. 환자의 0.5% 이상에서 영구 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 ALT 증가(0.6%), 피로(0.6%), 패혈증(0.5%), 및 AST 증가(0.5%)를 포함하였다.
이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 64%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 일시 중단을 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 설사 및 고혈압을 포함하였다.
이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 41%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, QT 연장, 피로, 설사, 약물 과민반응 및 부종을 포함하였다.
가장 흔한 이상반응(≥ 25%)은 부종, 설사, 피로, 입안 건조, 고혈압, 복통, 변비, 발진, 오심 및 두통이었다.
가장 흔한 3등급 또는 4등급의 실험실 검사 결과 이상(≥ 5%)은 림프구 감소, 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 상승, 아스파르테이트 아미노기 전이효소(AST) 상승, 나트륨 감소, 및 칼슘 감소였다. 표 1에 LIBRETTO-001에서의 약물이상반응을 요약하였다.

표 1. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서의 약물이상반응 (≥ 20%)

이상반응	이 약 (n = 796)	
	1-4 등급# (%)	3-4 등급 (%)
위장관		
설사[1]	47	5*
입 건조	43	0
복통[2]	34	2.5*
변비	33	0.8*
오심	31	1.1*
구토	22	1.8*
혈관		
고혈압	41	20
전신		
부종[3]	49	0.8*
피로[4]	46	3.1*
관절통[4]	21	0.3*
피부		
발진[5]	33	0.6*
신경계		
두통[6]	28	1.4*
호흡계		
기침[7]	24	0
호흡 곤란[8]	22	3.1
검사		
QT 간격 연장	21	4.8*
혈액 및 림프계		
출혈[9]	22	2.6

[1] 설사는 설사, 배변 절박, 배변 잦음, 위장관 운동과잉, 항문 실금을 포함한다.
[2] 복통은 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 복부 압통, 상복부의 불편감, 위장관 통증을 포함한다.
[3] 부종은 부종, 말초 부종, 안면 부종, 안와 주위 부종, 눈 부종, 안검 부종, 안와 부종, 국소 부종, 림프 부종, 음낭 부종, 말초 종창, 음낭 종창, 종창, 부은 얼굴, 안구 종창, 전신 부종, 생식기 부종을 포함한다.
[4] 피로는 피로, 무력증, 권태를 포함한다.
[5] 발진은 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 나비 모양 발진, 탈락성 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 소수포성 발진을 포함한다.
[6] 두통은 두통, 부비동 두통, 긴장성 두통을 포함한다.
[7] 기침, 습성 기침, 상기도 기침 증후군을 포함한다.
[8] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란을 포함한다.
[9] 출혈은 출혈, 비출혈, 혈뇨, 객혈, 타박상, 직장 출혈, 질 출혈, 반상 출혈, 혈변 배설, 점상 출혈, 외상성 혈종, 항문 출혈, 혈액 수포, 혈뇨 존재, 뇌출혈, 위 출혈, 두개 내 출혈, 피하 출혈, 자연 발생 혈종, 복벽 혈종, 출혈성 수포 앙기나, 결막 출혈, 파종 혈관내 응고, 출혈성 장 게실, 눈 출혈, 위장관 출혈, 치은 출혈, 토혈, 출혈성 뇌졸중, 치질 출혈, 간 출혈, 간 혈종, 복부 내 출혈, 후두 출혈, 하부 위장관 출혈, 흑색변, 입 출혈, 잠혈 양성, 시술 후 출혈, 폐경 후 출혈, 골반 혈종, 안와 주위 혈종, 안와 주위 출혈, 인두 출혈, 폐 타박상, 자색반, 망막 출혈, 후복막 혈종, 공막 출혈, 피부 출혈, 거미막하 출혈, 경막하 출혈, 상부 위장관 출혈, 자궁 출혈, 혈관 천자 부위 혈종을 포함한다.

* 3등급 이상반응만 포함.
# 이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급 분류

이 약을 투여한 환자의 15% 이하에서 임상적으로 관련된 약물이상반응은 갑상선 저하증(13%); 과민 반응(6%); 간질성 폐 질환/폐렴, 유미흉증, 유미성 복수 또는 종양 융해 증후군을 포함한다(모두 <2%).
표 2에 LIBRETTO-001에서의 실험실 수치 이상을 요약하였다.
표 2. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서 베이스라인에 비해 악화된 특정 실험실 수치 이상(≥ 20%)

실험실 수치 이상	이 약[1]	
	1-4 등급# (%)	3-4 등급 (%)
화학		
AST 증가	59	11
칼슘 감소	59	5.7
ALT 증가	56	12
알부민 감소	56	2.3
포도당 증가	53	2.8
크레아티닌 증가	47	2.4
나트륨 감소	42	11
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	3.4
총 콜레스테롤 증가	35	1.7
칼륨 증가	34	2.7
포도당 감소	34	1.0
마그네슘 감소	33	0.6
빌리루빈 증가	30	2.8
혈액학		
백혈구 감소	52	20
혈소판 감소	37	3.2
헤모글로빈 감소	28	3.5
호중구 감소	25	3.2

[1] 각 실험실 파라미터에 대한 분모는 베이스라인 및 투여 후 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거하며, 범위는 765명에서 791명의 환자였다.
이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급 분류

크레아티닌 증가
이 약 160 mg을 1일 2회 경구 투여한 건강한 시험 대상자들에서 혈청 크레아티닌은 10일 후 18% 증가하였다. 혈청 크레아티닌의 지속적 증가가 관찰되면 신 기능의 대체 지표를 고려한다.

4. 일반적 주의
<기허가 사항과 동일>

5. 약물 상호작용
1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향
제산제(Acid-Reducing Agents)
<기허가 사항과 동일>

강력한 및 중등도 CYP3A 억제제
<기허가 사항과 동일>

강력한 및 중등도 CYP3A 유도제
<기허가 사항과 동일>

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
CYP2C8 및 CYP3A 기질
<기허가 사항과 동일>

특정 P-gp 기질
이 약은 P-gp 억제제이다. 이 약과 P-gp 기질의 병용은 이들의 혈장 농도를 증가시키며, 이는 이러한 기질들과 관련된 약물 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 경미한 농도 변화로 인해 이상반응이 증가할 수 있는 P-gp 기질과 이 약의 병용투여를 피한다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, P-gp 기질 약물의 허가사항을 참고한다.

3) QT 간격을 연장시키는 약물
<기허가 사항과 동일>

6. 임부, 수유부에 대한 투여
<기허가 사항과 동일>

7. 소아에 대한 투여
이 약의 안전성 및 유효성은 전신요법을 요하는 갑상선 수질암(MTC)이 있는 만 12세 이상의 소아 환자에서 평가되었다. 이러한 적응증에 대한 이 약의 사용은 만 12세 이상 소아 환자에 대한 추가 약동학 및 안전성 자료가 있는 성인에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험으로부터의 증거에 의해 뒷받침된다. 만 12세 미만 환자에서 이러한 적응증에 대해 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
만 18세 미만 소아 환자에서 전신요법을 요하고 방사성요오드 불응성인 진행성 RET 융합 양성 갑상선암 및 전신요법을 요하는 전이성 RET 융합 양성 비소세포폐암에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

성장기 동물 독성 자료
성장기 동물 독성 시험으로서 랫드에서 사람 기준으로 소아부터 청소년기 후기에 해당하는 출생 후 21일부터 70일까지 셀퍼카티닙을 매일 투여하였다. 임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 사람 노출과 거의 동일하거나 그 이상 용량의 셀퍼카티닙은 골간단까지 연장되는 여러 뼈의 성장판 두께 증가와 해면골 감소와 관련이 있었으며 이와 같은 결과는 비가역적이었다. 성장판 변화는 뼈 형성의 손상과 관련이 있으며, 그 결과 대퇴골 길이가 감소하고 골밀도가 감소하였다.
수컷 랫드에 투여한 셀퍼카티닙은 ≥30mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출과 거의 동일하거나 그 이상) 용량에서 가역적인 저세포성 골수를 유발했으며, ≥50mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출의 약 3배) 용량에서는 가역적인 상아질 조성 변화를 유발하였다. 세르톨리 세포의 공포화 및 이에 상응하는 부고환의 정자 고갈을 포함하는 고환 배아 상피의 비가역적 변화는 ≥30mg/kg용량에서 용량 의존적으로 관찰되었으며, 50mg/kg 용량에서는 수컷 생식 기능에 영향을 주었다.
암컷 랫드에 투여한 셀퍼카티닙은 125mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출의 약 4배)에서 성 성숙의 지표인 질 개통이 지연되었으며, 이러한 영향은 평균 체중 감소와 관련이 있었다.
이와 유사한 영향이 셀퍼카티닙을 최대 13주 반복 투여한 일반독성 시험에서 관찰되었으며, 그 결과 성숙한 랫드와 미니피그에서 불규칙한 성장판 두께 증가, 성숙한 랫드에서 치아 이형성증 및 부정교합으로 인한 치아 손실이 확인되었다.
성장판이 열린 청소년기 환자에 대해 성장판을 모니터링한다. 성장판 이상의 중증도 및 개별 위해성-유익성 평가에 근거하여 치료의 일시 중단 또는 중단을 고려한다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약을 투여한 796명 중, 34%(268명)가 만 65세 이상이었으며, 9%(74명)는 만 75세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9-11. <기허가 사항과 동일>

12. 전문가를 위한 정보
1) 임상약리
(1) 작용 기전
<기허가 사항과 동일>
(2) 약력학
<기허가 사항과 동일>
(3) 약동학
<기허가 사항과 동일>

특수 집단
셀퍼카티닙의 겉보기 분포 용적 및 청소율은 체중 증가에 따라 (27 kg - 179 kg) 증가한다.
연령(만 15세-92세), 성별, 또는 경증, 중등도 또는 중증 신장애(eGFR ≥ 15 ~ 89 mL/min)에 근거할 때 셀퍼카티닙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 셀퍼카티닙 약동학에 대한 말기 신부전의 영향은 연구되지 않았다.

<기허가 사항과 동일>

약물 상호작용 시험
임상시험 및 Model-Informed Approaches
<기허가 사항과 동일>

표 3. PPI와 병용 투여 후 셀퍼카티닙 노출의 변화

	셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}	셀퍼카티닙 C_{max}
이 약 공복 상태 투여	기준	기준
이 약 공복 상태 투여 + PPI	↓ 69%	↓ 88%
이 약 고지방식과 함께 투여[1]+ PPI	↑ 2%	↓ 49%
이 약 저지방식과 함께 투여[2]+ PPI	변화 없음	↓ 22%

[1] 고지방식: 단백질, 탄수화물, 및 지방 약 150, 250, 및 500-600칼로리; 총 약 800-1,000칼로리.
[2] 저지방식: 약 390칼로리 및 10g의 지방

<기허가 사항과 동일>

P-glycoprotein(P-gp) 기질: 이 약을 다비가트란 (P-gp 기질)과 병용 투여시 다비가트란 AUC_{0-INF}를 38% 그리고 Cmax를 43% 증가시켰다.
P-gp 억제제: 리팜핀(P-gp 억제제) 단회 투여로 이 약과 병용 투여시 셀퍼카티닙 약동학에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

<기허가 사항과 동일>

In Vitro 시험
CYP 효소: 셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP2D6를 억제 또는 유도하지 않는다.

수송체 시스템: 셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 MATE1 및 BCRP를 억제하지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다. 셀퍼카티닙은 MATE1의 억제를 통해 크레아티닌의 신세뇨관 배설을 감소시킴으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있다. 셀퍼카티닙은 P-gp 및 BCRP에 대한 기질이지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, 또는 MATE2-K에 대한 기질은 아니다.
2) 비임상 독성
<기허가 사항과 동일>
3) 임상시험
(1) RET 융합-양성 비소세포폐암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상시험에 등록된 진행성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들에서 평가되었다(LIBRETTO-001, NCT03157128). 이 시험은 백금 기반 항암화학요법 후 진행된 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들 및 과거 전신 요법을 받은 적이 없는 국소 진행성(외과적 절제술 또는 확정적 항암화학 방사선 요법에 적합하지 않은 stage III 환자) 또는 전이성 NSCLC 환자들을 별도의 코호트로 등록하였다. RET 유전자 변이의 확인을 차세대 염기서열 분석(Next generation sequencing, NGS), 중합효소 연쇄 반응(Polymerase chain reaction, PCR), 형광 동소 교잡반응(Fluorescence in situ hybridization, FISH) 또는 기타 국소 검사 방법을 이용하여 현지 실험실에서 전향적으로 측정되었다.
성인 환자들은 허용할 수 없는 독성 또는 질병 진행시까지 이 약 160 mg 1일 2회 경구 투여를 받았다. 용량 증가 기간에 등록된 환자들은 1일 2회 160mg까지 용량을 조절하는 것이 허용되었다. 주요 유효성 결과 변수는 RECIST v1.1에 따라 눈가림된 독립적 심사 위원회(Blinded dependent review committee, BIRC)에 의해 확인된 전체 반응률(Overall response rate, ORR) 및 반응 기간(Duration of response, DOR)이었다.

이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 247명에 대해 유효성이 평가되었다(자료마감일 2021년 6월 15일).
주요 유효성 분석군의 연령 중앙값은 만 61세였으며(범위: 만 23-81세), 57%는 여성이었고, 44%는 백인이었으며, 48%는 아시아인, 4.9%는 흑인, 2.8%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1(97%) 또는 2 (3%)였고, 환자의 97%는 전이성 질병을 나타내었다. 환자들의 과거 전신 요법 수의 중앙값은 2개였다(범위 1-15). 58%는 과거 anti-PD-1/PD-L1 요법을 받았다. RET 융합은 환자의 94%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(84.6% 종양 검체; 9.3% 혈액 또는 혈장 검체), 4.0%에서는 FISH를, 1.6%에서는 PCR을 이용하여 그리고 0.4%는 기타 국소 검사 방식으로 확인되었다.
이전에 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 NSCLC에 대한 유효성 결과는 표 4에 요약되었다.
표 4. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n = 247)
전체 반응률[1] (95% CI)	61%(55%, 67%)
완전 반응	7.3%
부분 반응	54%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	28.6(20, NE)
12개월 이상인 %[2]	63%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.
[2] 관찰된 반응 기간에 근거.
NE = not estimable(평가 불가능)

백금 기반 항암화학요법에 순차적으로 또는 동시에 anti-PD-1 또는 anti-PD-L1 치료 경험이 있는 144명에서, ORR의 탐색적 하위 분석 결과는 63%(95% CI: 54%, 70%)였으며, DOR 중앙값은 28.6개월이었다(95% CI: 14.8, NE).
이전에 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 247명 중, 16명이 BIRC에 의해 평가된 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 1명의 환자가 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 방사선 요법(RT)을 받았다. 뇌 병변에서의 반응은 이 16명의 환자들 중 14명에서 관찰되었다; 39%의 반응자들에서 뇌 내 DOR은 12개월 이상이었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC
LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 69명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2021년 6월 15일).
연령 중앙값은 만 63세였으며(범위 만 23~92세), 62%는 여성이었고, 70%는 백인, 19%는 아시아인, 6%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 모든 환자들에서 0-1(94%) 또는 2(6%)였으며, 환자의 99%가 전이성 질병을 나타내었다. RET 융합은 환자의 91%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(60.9% 종양 검체; 혈액에서 30.4%),

7.2%는 FISH를 이용하여 확인되었으며, 1.4%는 PCR을 이용하여 확인되었다.
치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC의 유효성 결과는 표 5에 요약되어 있다.
표 5. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n =69)
전체 반응률[1](95% CI)	84%(73%, 92%)
완전 반응	5.8%
부분 반응	78%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	20.2(13, NE)
≥ 12 개월인 %[2]	50%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.
[2] 관찰된 반응 기간에 근거
NE = not estimable(평가 불가능)

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 69명 중, 5명이 BIRC에 의해 평가시 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 2명은 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 RT를 받았다. 이 5명 중 4명에서 뇌 내 병변에서의 반응이 관찰되었다; 반응자들 중 38%는 뇌 내 DOR이 12개월 이상이었다.
(2) RET-변이 갑상선 수질암
<기허가 사항과 동일>
표 7. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 있는 RET 변이 MTC)
<기허가 사항과 동일>
[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.
<기허가 사항과 동일>
표 8. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 없는 RET 변이 MTC)
<기허가 사항과 동일>
[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.
<기허가 사항과 동일>
(3) RET 융합-양성 갑상선 암
<기허가 사항과 동일>

표 9. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(RET 융합-양성 갑상선 암)

	이전에 치료 경험이 있는 환자 (n = 19)에서의 이 약 투여	전신 치료 경험이 없는 환자 (n = 8)에서의 이 약 투여
전체 반응률[1](95% CI)	79% (54%, 94%)	100% (63%, 100%)
완전 반응	5.3%	12.5%
부분 반응	74%	88%
반응 기간		
중앙값, 개월(95% CI)	18.4(7.6, NE)	NE(NE, NE)

≥ 6 개월인 %[2]	87	75

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.
[2] 관찰된 반응 기간에 근거
NE = not estimable(평가 불가능)

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성 자료의 적절성 검토
(접수일자 : 2023.1.20., 접수번호 : 20230011329 외 1건)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.9.14.	
보완요청일자	.	.
보완접수일자	.	.
최종처리일자	2023.11.	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과
[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

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)								
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 RET 융합-양성 비소세포폐암 또는 갑상선암, RET 변이 갑상선 수질암 환자의 치료 목적으로 기허가된 품목인 '레테브모캡슐 40, 80밀리그램(셀퍼카티닙)'의 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 및 위해성 관리계획 변경허가 신청 건임

- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함

- 효능·효과 변경허가의 신청 내용은,
  - 적응증 2번 및 3번(갑상선암 관련)에 대한 변경허가 신청사항의 경우 의미를 명확하게 하기 위한 단순 문구의 수정으로 인정 가능함
  - 적응증 1번(비소세포폐암 관련)의 경우 'RET 융합-양성 비소세포폐암' 중 대상질환을 기존의 '전이성'에서 '국소진행성 또는 전이성'로 변경 신청한 사항임. 적응증 확대에 대해 제출된 핵심 임상시험(LIBRETTO-001)의 중간분석 자료를 제출하였으며 해당 자료를 검토한 결과, 동 약물은 해당 임상시험의 선정/제외기준에 따라 '국소진행성 또는 전이성 고형암' 환자 중 RET 융합-양성 비소세포폐암에서 유효성 및 안전성이 확인된 바, 신청된 사항은 인정 가능함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 변경허가 신청 사유서 및 변경 대비표 제출

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[LIBRETTO-001]

- A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion -Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (interim report)
  - 동 interim 분석의 1차 목적은 RET 융합-양성 NSCLC 환자에서 약물의 효과를 평가하기 위함이며, 미국 허가 조건 이행을 위해 RET 융합-양성 NSCLC 환자 중 naive 환자 65명의 최소 12개월 추적 및 이전 백금 치료 환자 180명의 최소 6개월 추적 관찰 결과를 포함함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[LIBRETTO-001] A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation								
1/2상	LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) 최초 등록 '17.05.09. (~ongoing) *DCO '21.06.15. (최초 허가시 DCO '19.12.16.)	(1상) MTD, RP2D 결정 (2상) 안전성 및 유효성	공개, 다기관, 다중 코호트	DCO 기준 -스크리닝 921명 -투여 796명 -투여 중 462명 * 796명 중 RET 융합-양성 NSCLC 환자 356명 포함 -이전 백금 기반 치료요법 경험이 있는 환자 247명, naive 환자 69명을 포함	(1상) 20mg QD, 20~240mg BID (2상) 160mg BID	DOC 기준 투여 중앙값: 21.29개월	• 1상 -MTD/RP2D • 2상 -ORR • 안전성 -안전성 및 내약성 등	• 1상 -240mg BID 코호트 6명 중 2명에서 DLT(3등급의 혈소판감소증, TLS) 보고, 160mg BID 코호트에서는 1명(0.2%) 환자에서 DLT(2등급 약물 과민반응) 보고 -최종 RP2D는 160mg BID로 결정 • 2상 -(ORR, 1상 160mg BID군과 통합) 1) 이전에 백금 기반 화학요법 경험이 있는 환자(247명): 61.1% (95% CI 54.7, 67.2) 2) 이전 치료 경험이 없는 naive 환자(69명): 84.1% (95% CI 73.3, 91.8)
	<시험설계> -공개, 다기관, 다중코호트, 1상(용량 증량, 3+3)/2상(용량 확장, 고정 용량) 시험 [redacted]							

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



<결론>

• 유효성 평가 결과

1) 이전에 백금 기반 화학요법 경험이 있는 환자

-(ORR) IRC 평가 61.1%(95% CI 54.7, 67.2), 시험자 평가 64.4%(95% CI 58.1, 70.3)

-(DoR) IRC 평가 28.58개월(95% CI 20.4, NE), 시험자 평가 21.22개월(95% CI 18.4, 31.8)

-(PFS) IRC 평가 24.94개월(95% CI 19.3, NE) 시험자 평가 21.75개월(95% CI 16.8, 24.9)
24개월 시점의 PFS 비율 51.4% vs 44.9%, 36개월 시점의 PFS 비율 42.6% 및 30.1%

-(OS) 추적관찰 중앙값은 26.4개월로, 12개월 시점에 87.9%, 24개월 시점에 68.9%, 36개월 시점에 58.5%이었음

2) 이전 치료 경험이 없는 naive 환자

-(ORR) IRC 평가 84.1%(95% CI 73.3, 91.8), 시험자 평가 85.5%(95% CI 75.0, 92.8)

-(DoR) IRC 평가 28.58개월(95% CI 13.0, NE), 시험자 평가 20.27개월(95% CI 14.8, NE)

-(PFS) IRC 평가 21.95개월(95% CI 13.8, NE) 시험자 평가 20.73개월(95% CI 13.6, NE)
24개월 시점의 PFS 비율 41.6% vs 44.1%, 36개월 시점의 PFS 비율 38.4% 및 36.0%

-(OS) 추적관찰 중앙값은 25.2개월로, 12개월 시점에 92.7%, 24개월 시점에 69.3%, 36개월 시점에 57.1%이었음

• 안전성 평가 결과

-전반적으로 대부분의 환자는 등급 1 또는 2등급의 AEs를 경험하였음

-전체 SA군에서 가장 빈번하게(≥30%) 보고된 AEs는 부종, 설사, 피로, 구강 마름, 고혈압, AST/ALT 증가, 변비, 발진, 복부 통증 및 오심이었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	-NSCLC SA군에서 가장 빈번하게(≥30%) 보고된 AEs는 부종, 설사, 피로, 구강 마름, 고혈압, AST/ALT 증가, 오심 및 발진이었음 -전반적으로 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs는 고혈압과 ALT/AST 증가였으며, 해당 3가지 AEs에서 5등급의 AEs는 발생하지 않았음 -전반적으로 가장 빈번하게(≥2%) 보고된 SAEs는 폐렴, 흉막 삼출, 복부 통증, 호흡곤란, 저나트륨혈증임 -특별 관심 대상 이상반응의 빈도는 전반적으로 이전 분석 대비 변화가 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

- 동 중간분석의 1차 목적 분석군인 RET 융합-양성 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서
  - 이전에 백금 기반 화학요법 경험이 있는 환자(N=247)의 ORR은 61.1%(95% CI: 54.7, 67.2), 추적기간 중앙값 21.2개월 시점에서 반응 중앙값은 약 28.6개월로 12개월 시점의 반응률은 72.2%였음. PFS 중앙값은 24.9개월로 56%의 환자가 DCO 시점에 progression free 상태로 아직 성숙도가 낮은 상태임
  - 이전 치료 경험이 없는 naive 환자(N=69)의 ORR은 84.1%(95% CI: 73.3, 91.8), 추적기간 중앙값 20.3개월 시점에서 반응 중앙값은 약 20.2개월로 12개월 시점의 반응률은 66%였음. PFS 중앙값은 22개월로 54%의 환자가 DCO 시점에 progression free 상태로 아직 성숙도가 낮은 상태임

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 중간분석의 1차 목적 분석군인 RET 융합-양성 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서
  - 시험 대상 환자군(N=796)에서 전반적으로 셀퍼카티닙의 내약성은 수용할만한 안전성 프로파일로 확인되었음. 핵심 독성 양상은 이미 확인된 사항으로 대부분 낮은 등급이며 용량 조절 방법에 따라 관리되었음
  - 전반적으로 기존에 제출된 자료에서도 보고된 AEs 프로파일과 일치하여 허용 가능한 수준으로 판단됨

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

- 핵심 임상시험(LIBRETTO-001) 자료를 검토한 결과, 동 약물은 해당 임상시험의 선정/제외기준에 따라 '국소 진행성 또는 전이성 고형암' 환자 중 RET 융합-양성 비소세포폐암에서 유효성 및 안전성이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

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

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	**허가일**	2022.03.11.
제품명	레테브모캡슐(셀퍼카티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 5, 2023.09.11.
주성분 및 함량	이 약 1캡슐 중 - 주성분 '셀퍼카티닙'(별규) 40.0, 80.0밀리그램		
효능·효과 (변경)	1. 국소 진행성 또는 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암 이 약은 RET 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암 이 약은 전신 요법을 요하는 RET 변이가 있는 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 3. 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암 이 약은 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 RET 유전자 융합이 있는 진행성 또는 전이성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간 손상 - QT 연장으로 인한 심부정맥 - 생식 및 발달 독성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자들에서의 노출 및 안전성 - 소아에서의 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
·심장 장애 환자들에서의 노출 및 안전성		해당사항 없음

* 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)