의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2021-03-30	접수번호	20210072607
신청구분		신약전환(희귀해제)		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		칼퀸스캡슐100밀리그램(아칼라브루티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아칼라브루티닙(수248-15-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1캡슐(316mg) 중 아칼라브루티닙 100 mg		
신청 사항	효능효과	만성 림프구성 백혈병		
	용법용량	이 약의 투여는 항암 요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. **투여방법** 이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 캡슐은 씹거나, 녹이거나, 열어서는 안된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. **만성 림프구성 백혈병(CLL)** 만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1캡슐) 투여이며, 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용 요법으로 사용된다. 이 약은 제 1주기에 시작한다(각 주기는 28일). 오비누투주맙은 제 2주기에 시작하여 총 6주기동안 투여한다. 같은 날 투여 시, 이 약을 오비누투주맙보다 먼저 투여한다. 이 약은 약 12시간 간격으로 투여해야 한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여는 계속되어야 한다. **투여 누락** 환자가 3시간 이상 이 약의 복용을 잊은 경우, 계획된 다음 복용 시간에 해당 복용량을 투여한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안된다. **용량 조절** 약물상호작용 강한 CYP3A4억제제/유도제 및 위산 감소제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의		

<table>
<tr><td></td><td></td><td>주의사항 ‘4. 상호작용’항 참조)

이상반응
Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법이 표 1에 나와 있다.

투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈이 있는 Grade 3의 혈소판감소증, Grade 4의 혈소판감소증 또는 7일 이상 지속되는 Grade 4의 호중구감소증이 발생하는 경우에는 이 약을 일시 중단해야 한다. 이상반응이 Grade 1 또는 베이스라인 수준으로 조절(회복)되면, 표 1에 권장된 바와 같이 이 약의 투여를 다시 시작한다(4. 상호작용 항 참고).

표 1. 이상반응에 대한 권장 용량 조절*
<table>
<tr><th>이상반응의 발생</th><th>용량 조절
(시작 용량 = 100 mg, 1일 2회 투여)</th></tr>
<tr><td>1차 및 2차</td><td>100mg을 1일 2회 재투여</td></tr>
<tr><td>3차</td><td>100mg을 1일 1회 재투여</td></tr>
<tr><td>4차</td><td>투여 중단</td></tr>
<tr><td colspan="2">* NCI CTCAE(National Cancer Institue Common terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03)에 따라 분류된 이상반응</td></tr>
</table>

신장애 환자
경증 또는 중등증 신장애 환자(MDRD(Modification of diet in renal disease equation)로 추산한 eGFR이 30 mL/min/1.73㎡ 이상)에서 용량 조절은 권장되지 않는다.
중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73㎡ 미만) 또는 말기 신장질환 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.

간장애 환자
경증 또는 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A, Child-Pugh B, 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5~3배이고 AST는 임의의 수치)에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하고 AST는 임의의 수치)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2021.09. (최초허가 2021.2.5.)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
</table>

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 허가(2017.10.31.), 유럽 허가(2020.11.5.) 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서현옥, 최경숙, 김영림 (위해성)김보라, 문성은, 오정원 서현옥, 최경숙, 김영림
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 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법
2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법

○ 용법·용량

이 약의 투여는 항암 요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.

투여방법
이 약은 대략 동일한 시간에 물과 함께 온전히 삼켜야 한다. 캡슐은 씹거나, 녹이거나, 열어서는 안된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

만성 림프구성 백혈병(CLL)
만성 림프구성 백혈병 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 100mg(1캡슐) 투여이며, 단독요법 또는 오비누투주맙과의 병용 요법으로 사용된다.

이 약은 약 12시간 간격으로 투여해야 한다.
질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여는 계속되어야 한다.

오비누투주맙을 병용하는 경우, 이 약은 제 1주기에 시작하고(각 주기는 28일), 오비누투주맙은 제 2주기에 시작하여 총 6주기동안 투여한다. 같은 날 투여 시, 이 약을 오비누투주맙보다 먼저 투여한다.

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

용량 조절
<u>약물상호작용</u>
강한 CYP3A4억제제/유도제 및 위산 감소제와의 병용 투여는 이 약의 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 용량조절이 필요하다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용'항 참조)

<u>이상반응</u>
Grade 3 이상의 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 방법이 표 1에 나와 있다.

투약관련 Grade 3 이상의 비혈액학적 이상반응, 유의한 출혈이 있는 Grade 3의 혈소판감소증, Grade 4의 혈소판감소증 또는 7일 이상 지속되는 Grade 4의 호중구감소증이 발생하는 경우에는 이 약을 일시 중단해야 한다. 이상반응이 Grade 1 또는 베이스라인 수준으로 조절(회복)되면, 표 1에 권장된 바와 같이 이 약의 투여를 다시 시작한다('4. 상호작용' 항 참고).

표 1. 이상반응에 대한 권장 용량 조절*

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

신장애 환자

경증 또는 중등증 신장애 환자(MDRD(Modification of diet in renal disease equation)로 추산한 eGFR이 30 mL/min/1.73㎡ 이상)에서 용량 조절은 권장되지 않는다.

중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73㎡ 미만) 또는 말기 신장질환 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.

간장애 환자

경증 또는 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A, Child-Pugh B, 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5~3배이고 AST는 임의의 수치)에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하고 AST는 임의의 수치)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증 신장애 환자 및 말기 신장질환 환자(투여경험이 없음)

2) 중등증 또는 중증 심장병 환자(투여경험이 없음)

2. 이상반응

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

(1) 출혈

(2) 감염

(3) 혈구감소증

(4) 제2원발성 암

(5) 심방세동

2) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

(1) 이 약을 단독으로 투여받은 1,040명의 혈액암 환자 통합 자료에서,

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(66.7%), 두통(37.8%), 설사(36.7%), 멍(34.1%), 근골격 통증(33.1%), 오심(21.7%), 피로(21.3%), 기침(21%) 및 발진(20.3%) 였다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 감염(17.6%), 백혈구감소증(14.3%), 중성구감소

증(14.2%) 및 빈혈(7.8%)이었다.

- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 9.3%였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 4.2%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 B형 간염 재활성화, 패혈증 및 설사였다.

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

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(74%), 근골격 통증(44.8%), 설사(43.9%), 두통(43%), 백혈구감소증(31.8%), 중성구감소증(31.8%), 기침(30.5%), 피로(30.5%), 관절통(26.9%), 오심(26.9%), 어지러움(23.8%) 및 변비(20.2%)였다.
- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 백혈구감소증(30%), 중성구감소증(30%), 감염(21.5%), 혈소판감소증(9%) 및 빈혈(5.8%)이었다.
- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 10.8% 였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 6.7%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증, 설사 및 구토였다.

3) 이상반응 표 목록

혈액암에 대한 치료로 이 약을 투여받은 환자의 임상 시험에서 보고된 약물이상반응은 다음과 같다. 통합 자료에서 아칼라브루티닙 투여기간의 중앙값은 26.2개월이었다.

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

표 2. 이 약을 단독으로 투여받은 혈액암 환자에서 보고된 약물이상반응(n=1,040)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게(22%)	0.8%
	부비동염	매우 흔하게(10.7%)	0.3%
	폐렴	흔하게(8.7%)	5.1%
	요로감염	흔하게(8.5%)	1.5%
	기관지염	흔하게(7.6%)	0.3%
	비인두염	흔하게(7.4%)	0%
	헤르페스 바이러스 감염	흔하게(5.9%)	0.7%
	아스페르길루스 감염	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.1%)	0.1%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(12.2%)	4.1%
	비흑색종 피부암†	흔하게(6.6%)	0.5%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔하게(6.5%)	3.8%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(15.7%)	14.2%
	빈혈	매우 흔하게(13.8%)	7.8%
	혈소판감소증	흔하게(8.9%)	4.8%

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†
	림프구감소증	흔하지 않게(0.3%)	0.2%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군±	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(37.8%)	1.1%
	어지러움	매우 흔하게(13.4%)	0.2%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔하게(4.4%)	1.3%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(34.1%)	0%
	타박상	매우 흔하게(21.7%)	0%
	점상출혈	매우 흔하게(10.7%)	0%
	반상출혈	흔하게(6.3%)	0%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(12.6%)	1.8%
	위장관출혈	흔하게(2.3%)	0.6%
	두개강내출혈	흔하게(1%)	0.5%
	비출혈	흔하게(7%)	0.3%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(36.7%)	2.6%
	오심	매우 흔하게(21.7%)	1.2%
	변비	매우 흔하게(14.5%)	0.1%
	구토	매우 흔하게(13.3%)	0.9%
	복통†	매우 흔하게(12.5%)	1%
피부 및 피하조직 장애	발진†	매우 흔하게(20.3%)	0.6%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증†	매우 흔하게(33.1%)	1.5%
	관절통	매우 흔하게(19.1%)	0.7%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(21.3%)	1.7%
	무력증	흔하게(5.3%)	0.8%
임상 검사¶	헤모글로빈 감소§	매우 흔하게 (42.6%)	10.1%
	절대 중성구 수 감소§	매우 흔하게 (41.8%)	20.7%
	혈소판 감소§	매우 흔하게 (31.1%)	6.9%

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03 에 따름.
† 다중 약물이상반응 용어 포함
± ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1 건 관찰되었다.
§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

표 3. 이 약과 오비누투주맙을 병용 투여받은 CCL 환자에서 보고된 약물이상반응(n=223)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†
감염 및 기생충 감염	상기도감염	매우 흔하게(31.4%)	1.8%
	부비동염	매우 흔하게(15.2%)	0.4%
	비인두염	매우 흔하게(13.5%)	0.4%
	요로감염	매우 흔하게(13%)	0.9%
	폐렴	매우 흔하게(10.8%)	5.4%
	기관지염	흔하게(9.9%)	0%
	헤르페스 감염†	흔하게(6.7%)	1.3%
	진행 다초점 백색질 뇌증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.9%)	0.1%
	아스페르길루스 감염†	매우 드물게(0%)	0%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암†	매우 흔하게(13%)	4.0%
	비흑색종 피부암†	흔하게(7.6%)	0.4%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암†	흔하게(6.3%)	3.6%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(31.8%)	30%
	혈소판감소증	매우 흔하게(13.9%)	9%
	빈혈	매우 흔하게(11.7%)	5.8%
	림프구감소증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군±	흔하지 않게(1.8%)	1.3%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(43%)	0.9%
	어지러움	매우 흔하게(23.8%)	0%
심장 장애	심방 세동/조동†	흔하게(3.1%)	0.9%
혈관 장애	멍†	매우 흔하게(38.6%)	0%
	타박상	매우 흔하게(27.4%)	0%
	점상출혈	매우 흔하게(11.2%)	0%
	반상출혈	흔하게(3.1%)	0%
	출혈/혈종†	매우 흔하게(17.5%)	1.3%
	위장관출혈	흔하게(3.6%)	0.9%
	두개강내출혈	흔하게(0.9%)	0%
	비출혈	흔하게(8.5%)	0%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(43.9%)	4.5%
	오심	매우 흔하게(26.9%)	0%
	변비	매우 흔하게(20.2%)	0%
	구토	매우 흔하게(19.3%)	0.9%
	복통†	매우 흔하게(14.8%)	1.3%
피부 및 피하조직 장애	발진†	매우 흔하게(30.9%)	1.8%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증†	매우 흔하게(44.8%)	2.2%
	관절통	매우 흔하게(26.9%)	1.3%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(30.5%)	1.8%
	무력증	흔하게(7.6%)	0.4%
임상 검사¶	절대 중성구 수 감소§	매우 흔하게(57.4%)	35%
	혈소판 감소§	매우 흔하게 (46.2%)	10.8%
	헤모글로빈 감소§	매우 흔하게 (43.9%)	9%

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상†

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.
† 다중 약물이상반응 용어 포함
± ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1건 관찰되었다.
§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

3. 일반적 주의

1) 출혈

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

출혈 사건의 기전은 잘 확립되어 있지 않다.

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

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

2) 감염

이 약을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 치명적 사건을 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 이는 3등급 이상의 중성구감소증이 없는 환자에서 현저하게 발생하였고(중성구감소성 감염은 전체 환자의 1.9%에서 보고됨), B형 간염 바이러스, 헤르페스 조스터 바이러스의 재활성화, 아스페르길루스증, 진행 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoenephalopathy; PML) 등을 포함한다.

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

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

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

3) 혈구 감소증
이 약을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 3 등급 이상의 혈구 감소증이 발생하였으므로, 전체 혈구 수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 용량 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

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

5) 심방 세동
이 약을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 심방세동/조동이 보고되었다. 심방 세동 및 심방 조동의 증상(두근거림, 어지러움, 실신, 흉통, 호흡곤란 등)을 모니터링하고 심전도를 적절히 확보한다.
이 약 복용 중 심방세동이 발생한 환자에 대해서는 혈전색전증의 위험인자를 면밀히 조사하도록 하며, 고위험 환자에 대해서는 잘 조절된 항응고제 사용과 이 약을 대체할 수 있는 치료법을 고려한다.

4. 상호작용
이 약과 활성대사체는 CYP3A4에 의해 일차적으로 대사되고, P-gp과 BCRP의 기질이다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물
(1) CYP3A/P-gp 억제제
건강한 성인(N=17)에게 이 약을 강한 CYP3A/P-gp 억제제(이트라코나졸 200 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 3.7배 및 5.1배 증가되었다.
강한 CYP3A/P-gp 억제제(케토코나졸, 코니밥탄, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 리토나비르, 텔라프레비르, 포사코나졸, 보리코나졸 등)와의 병용 투여는 피한다. 강한 CYP3A/P-gp 억제제를 단기간 투여하여야 하는 경우에는 이 약을 일시 중단한다.

CYP3A 억제제와 병용투여하는 경우에는 이상반응에 대한 면밀한 모니터링을 실시한다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물
(1) CYP3A 유도제
건강한 성인(N=24)에게 이 약을 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 9일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 68% 및 77% 감소되었다.

강한 CYP3A 유도제(페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀 등) 및 아칼라브루티닙의 혈중 농도를 예상치 못하게 감소시킬 수 있는 세인트존스워트와의 병용투여는 피한다.

(2) 위산 감소제
이 약의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소한다. 건강한 시험대상자에게 이 약을 제산제(탄산칼슘 1g)와 병용 투여했을 때 이 약의 AUC는 53% 감소하였다. 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여는(오메프라졸 40mg을 5일간) 이 약의 AUC를 43%까지 감소시켰다.

위산 감소제 투여가 필요한 경우, 제산제(예, 칼슘카보네이트) 또는 H2수용체 길항제(예, 라니티딘 또는 파모티딘)의 사용을 고려한다. 제산제와 사용시, 적어도 2시간 이상 투여 간격을 유지한다. H2수용체 길항제의 경우, H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.

프로톤 펌프 억제제의 경우 그 영향이 장기간 지속되어 이 약과 간격을 두고 투여하더라도 상호작용을 피하기 어려우므로, 프로톤 펌프 억제제와의 병용투여는 피한다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

(1) CYP3A 기질

In vitro 자료에 따르면 이 약이 CYP3A4 억제제로 작용할 가능성을 배재할 수 없다. 이 약은 CYP3A4 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 치료역이 좁은 CYP3A4의 기질(사이클로스포린, 에르고타민, 피모자이드 등)과 병용투여할 때에는 주의한다.

(2) CYP1A2 기질

In vitro 자료에 따르면 이 약은 CYP1A2를 유도한다. 이 약과 병용투여시 CYP1A2 기질인 약물(테오필린, 카페인 등)의 노출이 감소할 수 있다.

(3) 이 약 및 활성대사체(ACP-5862)의 약물수송시스템에 대한 영향

이 약은 장 BCRP를 억제하여 병용 투여된 BCRP 기질(메토트렉세이트 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. 위장관에서의 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 메토트렉세이트와 같은 치료역이 좁은 경구 BCRP 기질은 이 약과 6시간 간격을 두고 투여한다.

활성대사체인 ACP-5862는 MATE1을 억제하여 병용 투여된 MATE1 기질(메트포르민 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. MATE1에 의해 소실되는 메트포르민과 같은 약물을 병용투여하는 경우에는 노출이 증가하여 내약성에 변화가 생기는지 여부를 모니터링한다.

표 4. CYP3A 억제제/유도제 및 위산 감소제와의 병용투여

	병용 투여 약물	이 약의 권장 사용
CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제	병용투여를 피한다. 강한 CYP3A 저해제를 단기간(7일 이내) 사용하여야 하는 경우에는 이 약을 일시중단한다.
	중등도 CYP3A 억제제	중등도 CYP3A 저해제를 병용투여하는 경우에는 이상반응을 면밀히 모니터링한다.
	약한 CYP3A 억제제	용량조절은 필요하지 않다.
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제	병용을 피한다.
위산 감소제	프로톤 펌프 억제제	병용을 피한다.
	H2 수용체 길항제	H2 수용체 길항제 투여 2시간 전(또는 10시간 후)에 이약을 투여한다.
	제산제	2시간 이상 간격을 두고 투여한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약은 임신 중 사용해서는 안되며, 가임 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 피임하도록 교육한다.

임부에서 이 약의 사용경험은 충분하지 않다.
동물실험 결과를 바탕으로 유추할 때, 임신 중 이 약을 복용하는 것은 태아에게 위해를 가할 수 있다. 랫드에서 난산이, 토끼에서 태아 성장 감소가 관찰되었다.

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

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

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

7. 고령자에 대한 투여
연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약을 단독 투여받은 혈액암 환자(1,040명) 중 41%는 65세 이상 75세 미만이었고, 22%는 75세 이상이었다. 이 약을 오비누투주맙과 병용요법으로 투여받은 CLL 환자(223명) 중 47%는 65세 이상 75세 미만이었고, 26%는 75세 이상이었다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

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

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

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

11. 전문가용 정보

1) 약리작용

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

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

(1) 약력학적 작용

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

(2) 심장 전기생리학

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

2) 약동학적 정보

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

(1) 흡수

최고 혈중 농도 도달 시간(Tmax)은 아칼라브루티닙 0.5~1.5 hr, ACP-5862 1.0시간이었다. 이 약의 절대 생체 이용률은 25%였다.

음식물의 영향

건강한 시험대상자에게 고지방, 고열량식(약 918 칼로리, 탄수화물 59 g, 지방 59 g, 단백질 39 g)과 함께 아칼라브루티닙 75mg을 단회 투여하고 공복 상태 투여와 비교하였을 때, AUC 평균은 비슷하였고, Cmax는 69%까지 감소하였으며, Tmax는 1-2시간 지연되었다.

(2) 분포

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

(3) 대사

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

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

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

수송 단백질과의 상호작용
*In vitro*에서, 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체(ACP-5862)는 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질이다.

아칼라브루티닙은 i*n vitro*에서 신장 흡수 수송체 OAT1, OAT3, OCT2, 또는 간 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니다. ACP-5862는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.
아칼라브루티닙 및 ACP-5862는 임상적으로 의미 있는 농도에서 P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다.
임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 장 BCRP 기질을 억제할 수 있지만, ACP-5862는 MATE1을 억제할 수 있다. 임상적으로 의미 있는 농도에서 아칼라브루티닙은 MATE1을 억제하지 않는 반면, ACP-5862는 BCRP를 억제하지 않는다.

(4) 배설
아칼라브루티닙 100 mg의 단회 경구 투여시, 아칼라브루티닙의 말단 소실 반감기(t1/2)는 1~2시간, 활성 대사체 ACP-5862의 반감기는 약 7시간이었다.
B 세포 암환자에서 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 아칼라브루티닙의 경우 134 L/hr, ACP-5862의 경우 22 L/hr였다.
건강한 시험대상자에서 방사선 표지된 [14C]-아칼라브루티닙 100 mg을 단회 투여시, 용량의 84%는 대변으로 회수되었고 12%는 소변으로 회수되었으며, 용량의 2% 미만이 미변화체로 배설되었다.

(5) 특수 집단
집단 PK 분석에 근거할 때, 연령(18세 초과), 성별, 인종(코카시안, 아프리카계 미국인) 및 체중은 아칼라브루티닙 및 그 활성 대사체인 ACP-5862의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 보이지 않았다.

신장애 환자
아칼라브루티닙은 경미한 신장 배설을 나타낸다. 신장애 환자에 대한 약동학 시험은 실시되지 않았다.
집단 PK 분석에 근거할 때, 경증의 신장애 환자 408명 (MDRD에 의해 평가된 eGFR 60 - 89 mL/min/1.73m2), 중등증의 신장애 환자 109명 (eGFR 30 - 59 mL/min/1.73m2)에서 정상 신기능을 가진 192명의 환자에 비해(eGFR 90 mL/min/1.73m2 이상) 임상적으로 의미 있는 약동학 차이는 관찰되지 않았다.
아칼라브루티닙의 약동학은 중증 신장애 환자(eGFR 29 mL/min/1.73m2 미만) 또는 투석을 요하는 신장애 환자들에서 확인되지 않았다.
혈중 크레아티닌 수치가 기관 정상 상한치의 2.5배 이상인 환자들은 임상 시험에 포함되지 않았다.

간장애 환자
아칼라브루티닙은 간에서 대사된다.
간장애 환자를 대상으로 한 약동학시험에서 경증 간장애 환자(Child-Pugh A, n=6), 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B, n=6), 중증 간장애 환자(Child-Pugh C, n=8)의 아칼라브루티닙의 노출(AUC)은 정상 간기능을 가진 시험대상자(n=6) 대비 각각 1.9배, 1.5배 및 5.3배로 증가하였다.

집단 PK 분석에 근거하였을 때, 경증(n=79) 또는 중등증(n=6) 간장애 시험대상자(총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5-3배, AST는 임의의 수치)에서 정상 간기능을 가진 시험대상자(총 빌리루빈 및 AST가 정상 상한치 범위에 속함, n=651)에 비해 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자

이전에 치료 경험이 없는 CLL 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 535명의 환자에 대한 무작위 배정, 다기관, 공개, 제 3상 임상시험(ELEVATE-TN)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약과 오비누투주맙, 이 약 단독 또는 오비누투주맙과 클로람부실을 투여 받았다. 65세 이상 또는 동반 질환이 있는 18-65세 환자들이 이 시험(ELEVATE-TN)에 포함되었고, 27.9%의 환자는 CrCl가 60 mL/min 미만이었다. 이 시험에서 항혈소판제 사용은 허용되었으나, 와파린이나 비타민 K 길항제와 같은 항응고제가 요구되는 환자는 제외되었다.

시험대상자들은 다음 3가지 치료군에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

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

1차 평가변수는 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군 대비 이 약과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구 증가증에 대한 규명이 포함된 IWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) 2008 기준에 따라 독립적 심사위원회(IRC)에 의해 평가되었다. 추적관찰 중앙값 28.3개월 시점에서, IRC에 의한 PFS는 이 약과 오비누투주맙(Calquence+G) 투여군에서 오비누투주맙과 클로람부실(GClb) 투여군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 90% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 5에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 나타내었다.

표 5. CLL 환자들에서 유효성 결과(ELEVATE-TN)

	이 약 + 오비누투주맙 N=179	이 약 단독 요법 N=179	오비누투주맙 + 클로람부실 N=177
무진행 생존*			
사건 수 (%)	14 (7.8%)	26 (14.5%)	93 (52.5%)
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11.2%)	82 (46.3%)
사망 (%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	11 (6.2%)
중앙값(95% CI), 개월	NR	NR (34.2, NR)	22.6 (20.2, 27.6)

	이 약 + 오비누투주맙 N=179	이 약 단독 요법 N=179	오비누투주맙 + 클로람부실 N=177
HR† (95% CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
P-값	< 0.0001	< 0.0001	-
24 개월 추정치, % (95% CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)
전체 생존 [a]			
사망 (%)	9 (5)	11 (6.1)	17 (9.6)
HR† (95% CI)	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	-
전체 반응률* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93.9) (89.3, 96.5)	153 (85.5) (79.6, 89.9)	139 (78.5) (71.9, 83.9)
P-값	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi, n (%)	1 (0.6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR, n (%)	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)

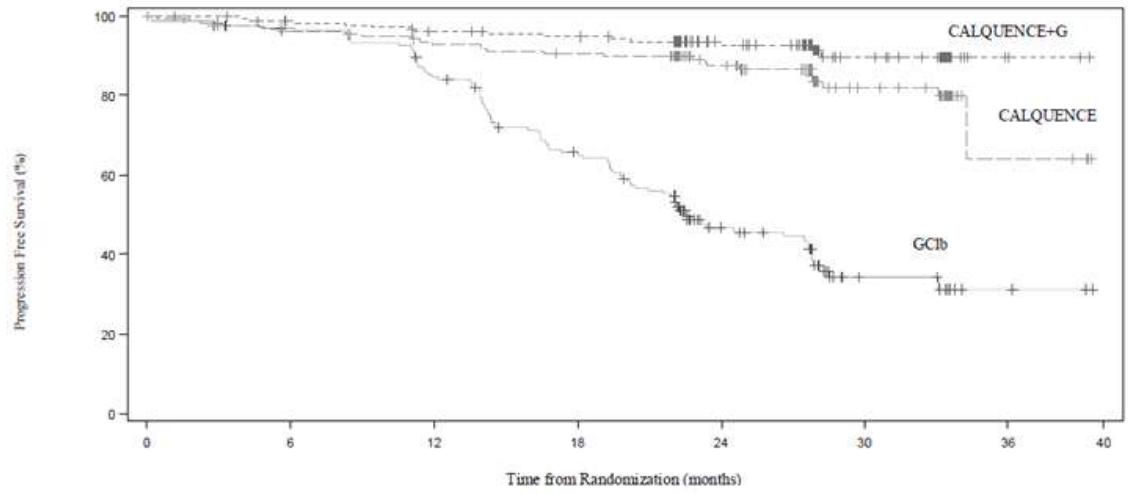
CI=confidence interval(신뢰 구간); HR=hazard ratio(위험비); NR=not reached(도달되지 않음); CR=complete response(완전 반응); CRi=complete response with incomplete blood count recovery(불완전 혈구 회복의 완전 반응); nPR=nodular partial response(결절 부분 반응); PR=partial response(부분 반응); PRL=PR with lymphocytosis(림프구 증가증이 있는 PR); SD=stable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

* IRC 평가에 따름

† 층화된 Cox-비례 위험 모델에 근거함

a OS 중간값은 모든 군에서 도출하지 못함

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



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

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

이전에 한 가지 이상 치료를 받은 CLL 환자

재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)에서 칼퀀스의 안전성과 유효성은 이전에 한 가지 이상 치료(BCL-2 억제제 또는 B세포 수용체 억제제 제외)를 받은 환자 310명에 대한 무작위배정, 다기관, 공개, 제 3상 임상시험(ASCEND)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 단독요법 또는 두 가지 병용요법(이델라리십과 리툭시맙 병용요법 또는 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법) 중 연구자가 선택한 요법으로 치료받았다. 이 시험에서 환자들은 항혈전제의 투여가 허용되었다. 와파린 또는 동등한 비타민 K 길항제에 의한 항응고요법이 요구되는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음과 같은 치료를 받도록 1:1의 비로 무작위 배정되었다:
- 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 이 약 100 mg 1일 2회 투여, 또는
- 연구자가 선택한 요법:
  - 이델라리십 150 mg 1일 2회 + Cycle 1의 Day 1에 리툭시맙 375 mg/m2을 정맥 점적주입한 후, 500 mg/m2 용량으로 2주마다 총 4회 정맥 점적주입하고, 이후에는 4주마다 총 3회 점적주입 (총 8회 투여)
  - 벤다무스틴 70 mg/m2 (각 28일 주기의 Day 1과 Day 2에 투여) + 최대 6주기 동안 각 28일 주기의 Day 1에 리툭시맙 (375 mg/m2/500 mg/m2) 투여

환자들은 17p 결실 돌연변이 상태(돌연변이 있음 vs 없음), ECOG 신체활동도(0 또는 1 vs 2) 및 이전의 치료 횟수(1 ~ 3 vs ≥ 4)에 따라 층화하였다. 질병 진행이 확인된 후, 연구자가 선택한 요법인 이델라리

십과 리툭시맙 또는 벤다무스틴과 리툭시맙에 무작위배정된 환자 35명이 칼퀀스 요법으로 전환하였다. 표6 에는 시험 모집단의 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성이 요약되어 있다.

표 6. CLL 환자의 베이스라인 환자 특성(ASCEND)

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

1차 평가변수는 대조군(두 가지 병용요법 투여군) 대비 이 약 단독투여군의 무진행 생존(PFS)으로, 무진행 생존은 투여와 관련된 림프구 증가증에 대한 규명이 포함된 IWCLL 2008 기준에 따라 독립적 심사위원회(IRC)에 의해 평가되었다. 추적관찰 중앙값 16.1개월 시점에서, PFS는 이 약 단독투여군에서 대조군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험을 69% 감소시켜 통계적 유의성을 보였다. 유효성 결과는 표 7에, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 2에 나타내었다.

표 7. CLL 환자의 IRC 평가에 근거한 유효성 결과 (ASCEND)

특성	칼퀀스 단독요법 N=155	연구자가 선택한 요법, 이델라리십과 리툭시맙 또는 벤다무스틴과 리툭시맙 N=155
무진행 생존기간*		
사건 수 (%)	27 (17.4)	68 (43.9)

PD, n (%)	19 (12.3)	59 (38.1)
사망 사건 (%)	8 (5.2)	9 (5.8)
중앙값 (95% CI), 개월	NR	16.5 (14.0, 17.1)
HR† (95% CI)	0.31 (0.20, 0.49)	
P-값	< 0.0001	
15 개월 추정치, % (95% CI)	82.6 (75.0, 88.1)	54.9 (45.4, 63.5)
전체 생존기간a		
사망 사건 (%)	15 (9.7)	18(11.6)
위험비 (95% CI) †	0.84 (0.42, 1.66)	-
최적의 전반적인 반응률* (CR + Cri + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81.3) (74.4, 86.6)	117 (75.5) (68.1, 81.6)
P-값	0.2248	-
CR, n (%)	0	2 (1.3)
PR, n (%)	126 (81.3)	115 (74.2)
반응지속기간 (DoR)		
중앙값 (95% CI), 개월	NR	13.6 (11.9,NR)

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

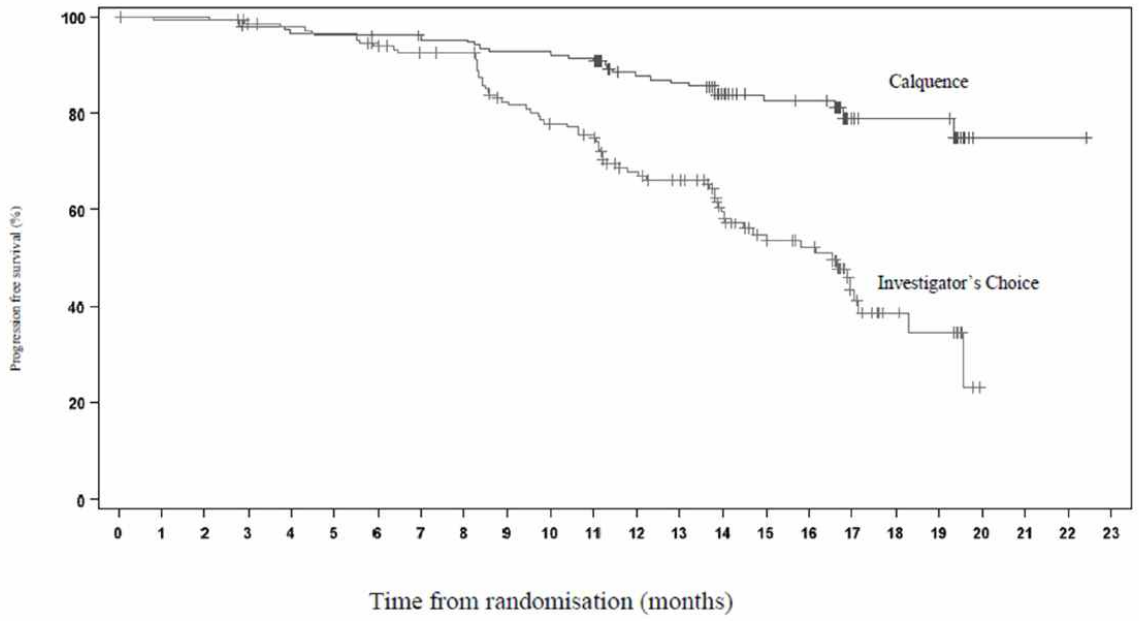
*IRC 평가에 따름

a 중앙값 OS 는 두 치료군 모두에서 도달되지 않음. OS 에 대해 P<0.6089.

**Cri 및 nPR 의 값은 0 이다.

† 층화한 콕스비례위험모형에 근거함

그림 2. CLL 환자들에서 독립 심사 위원회 평가 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ASCEND) (ITT 집단)



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

이 약 단독투여했을 때의 PFS 결과는 골절 고위험군을 포함한 하위군에서 일관성 있었다. 고위험 CLL 인구집단(17p 결실, 11q 결실, TP53 돌연변이 및 돌연변이가 없는 IGHV)에서, PFS HR은 0.25

[95% CI (0.16, 0.38)]였다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

아칼라브루티닙에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

(2) 돌연변이원성

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

(3) 반복투여독성

랫드에 대한 반복투여독성시험 결과, 췌장에서 최소 내지 경증의 현미경학적 소견(출혈/색소/염증/섬유화)이 모든 용량에서 관찰되었다. 6개월 반복투여독성시험에서 무독성량(NOAEL; No-observed adverse efffect level)은 30 mg/kg/day였고, 최소 내지 경증의 신장 소견(세뇨관 호염기구, 세뇨관 신생, 염증)이 관찰되었다. NOAEL에서의 노출(AUC)은 수컷 및 암컷에서 각각 임상 노출(100mg, BID 투여)의 0.6배 및 1배였다. 최저유해용량(LOAEL; lowest adverse observed effct level)은 100 mg/kg/day로, 해당 용량에서 가역적인 신장(중등도 세뇨관 de3generation) 및 간(hepatocyte necrosis) 독성이 관찰되었고, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 4.2배였다.
개에 대한 9개월 반복투여독성시험에서 NOAEL은 10 mg/kg/day로, 해당 용량에서의 노출도는 임상 노출의 3배였다. 신장에서 세뇨관 퇴행이, 비장 중량 감소, 적혈구 중량 감소 및 ALT와 ALP의 감소가 30 mg/kg/day(임상 노출의 9배 노출)에서 관찰되었다.

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

(4) 생식 독성

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

임신한 랫드에 대한 배태자 시험에서, 임상 노출의 약 9배 노출까지 배태자 발달 및 생존에 미치는 영향은 없었다.
임상 노출의 2.3배를 초과하는 노출에서 난산(연장된/어려운 분만)이 관찰되었다.
태자의 혈장에서 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었고, 수유 중인 모체의 모유에서도 아칼라브루티닙과 그 활성 대사체의 존재가 확인되었다.

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 아칼라브루티닙
  등록번호 : 수248-15-ND
  제조소 명칭 및 소재지 : Dottikon Exclusive Synthesis AG / Hembrunnstrasse 17, 5605 Dottikon, Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호**

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.3.30.	-		-	-
보완요청 일자	2021.6.1. 2021.8.26.	-	2021.6.1. 2021.8.26.	-	-
보완접수 일자	2021.8.2. 2021.9.3.	-	2021.8.2. 2021.9.3.	-	-
최종처리 일자	2021.9.13.	-		-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- 칼퀀스캡슐은 2021.2.5. '65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법'에 대하여 희귀의약품으로 허가되었으며, 동 민원은 효능효과 추가 및 신약(희귀해제) 신청을 위한 것임
- 2편의 임상시험자료(ACE-CL-007, ACE-CL-009)를 제출하여 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 naive CLL 환자(단독요법, 오비누투주맙 병용요법)와 성인 R/R CLL 환자(단독요법)에서의 안전성 및 유효성을 입증함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 칼퀀스캡슐100밀리그램(아칼라브루티닙)
- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421)
- 신청사항

  - 효능효과

변경 전	변경 후(2차 보완 후 수정 제출)
65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법	1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법 2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법

- 약리작용 기전 : BTK 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내에서 2021.2.5. 희귀의약품으로 허가되었으나, 신약(희귀 해제)으로 지위를 변경하면서 효능효과를 추가하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 림프구성 백혈병 치료제로서의 의학적 요구

  - 화학 면역 요법(플루다라빈, 클로람부실 등)이 표준 요법으로 사용되고 있으나, 불응성인 경우 선택 가능한 치료제가 제한됨. 특히, 11q 결손, 17p 결손, TP53 변이 등과 같은 세포 유전학적 이상이 있는 경우에는 불응성이거나 짧은 관해 기간 후 신속한 진행을 나타낼 수 있으며, 이러한 환자군에서 새로운 분자 표적 약물*이 유효성을 나타낼 수 있음

    * ibrutinib(BTK 억제제), idelalisib(PI3Kδ 억제제), venetoclax(BCL-2 길항제) 등

  - BTK 억제제인 이브루티닙은 치료 중단으로 이어질 수 있는 독성 프로파일(심방세동, 관절통, 발진, 폐렴 감염,

출혈 및 설사 등)을 나타내며, PIK3δ 억제제인 이델라리시브는 간독성, 중증의 설사 또는 대장염, 폐렴, 중증의 피부 반응, 장천공을 포함한 안전성 위험이 있어 안전성 프로파일이 개선된 치료제 개발이 필요함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀 지정(식약처 공고 제2020-218호, 2020.6.1)

연번	성분(일반명)	질환명
260	아칼라브루티닙(경구제)	65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법

4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제(미국, 캐나다, 영국 허가)

- 독성시험자료는 제출되지 않았으며, CTD M2의 비임상시험자료개요(CTD 2.4 및 2.6) 제출
- 수태능 및 최기형성 관련 내용은 '11. 전문가를 위한 정보'에 반영

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제(미국, 캐나다, 영국 허가)

- 약리작용에 관한 자료는 제출되지 않았으며, CTD M2의 비임상시험자료개요(CTD 2.4 및 2.6) 제출

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가당시 자료제출증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 치료적 확증 임상시험: ACE-CL-007, ACE-CL-309

6.3. 생물약제학시험

- [ACE-HV-009] 건강한 성인에게 공복에 아칼라브루티닙 100 mg 경구투여시 빠르게 흡수되고 biphasic 양상으로 배설됨(생체이용률 25.3%, Tmax는 0.500 hr, 반감기 1.57 hr). 주로 변으로 배설되고 투여 후 96 hr 이내에 투여량의 80%이상이 배설되나 168 hr까지 뇨 및 변에서 방사선 검출되어 총 회수율은 95.7%(뇨 12.0%, 변 83.5%)
- [ACE-HV-113] 건강한 성인에서 공복시 SmartPill(구연산나트륨, pH 6.0) 투여 직후 아칼라브루티닙 100mg 캡슐 투여시, 위 pH는 1기와 2기에서 모두 약 2.0이었고, 2기에서 노출이 낮은 경향을 보였으나 PK 파리미터의

변동성이 큰 것으로 판단됨(AUC와 Cmax에서 시험자간 CV%는 각각 44% 및 32%, 시험자내 CV%는 각각 22~30% 및 46%). Tmax와 반감기는 두 군에서 모두 0.75 및 1.9 hr으로 관찰되었고, CL/F와 Vz/F는 2기에서 약간 높음.

- H.pylori 양성인 사람에서 pH가 약간 높고(양성 pH 2.3, 음성 pH 1.6), 아칼라브루티닙의 AUClast, AUCinf, Cmax도 각각 16%, 30% 및 22% 높음
- AUC, Cmax 및 Tmax와 위 pH, GRT와의 관련성은 확인되지 않음

6.4. 임상약리시험

- [ACE-HV-001] 건강한 성인에서 아칼라브루티닙의 약동학, 식이영향, 약물상호작용 평가
  - (Part 1; SAD) 아칼라브루티닙을 2.5, 5, 25, 50 mg BID(1일 투여량 5, 10, 50, 100 mg)와 100 mg QD 투여시, 아칼라브루티닙은 빠르게 흡수 및 제거되어 2회 투여(BID)시 축적은 관찰되지 않았으며 AUC는 용량의존적으로 증가하는 양상을 보임
  - (Part 2; 식이영향 평가) 건강한 성인에서 아칼라브루티닙 75 mg을 고지방식이 후 단회투여하였을 때, 공복 투여에 비하여 Tmax가 연장되고 Cmax가 낮아졌으나 AUC에는 변화 없음
  - (약물상호작용) 건강한 성인에서 아칼라브루티닙 50mg을 이트라코나졸 200 mg과 병용투여시, 단독투여에 비하여 Cmax가 3.7배, AUC가 4.9~5.1배 증가함
    * 이트라코나졸: CYP3A4/5, P-gp, MDR1 저해제
- [ACE-HI-001] 경증 ~ 중등증 간장애 환자에서의 약동학 평가
  - (Part 1; 경증 및 중등증) 건강한 성인(Group N), Child-Pugh 5~6점인 환자(Group A) 및 7~9점인 환자(Group B)에게 공복시 아칼라브루티닙 50mg 단회투여시, 경증 환자에서 아칼라브루티닙의 노출(AUC 및 Cmax)이 약 2배로 증가하였고, 중등증 환자에서는 AUCt가 약 2배로 증가하였으나 AUCinf 및 Cmax는 건강한 성인과 유사하였음. Child-Pugh 점수, 알부민 또는 빌리루빈 수치와 아칼라브루티닙의 노출과의 관련성은 확인되지 않음
  - (Part 2; 중증) Child-Pugh 10~15점인 환자에서 약동학 평가를 계획하였으나, 시험대상자 모집 실패
- [ACE-HI-102] 중증 간장애 환자에서의 약동학 평가
  - 건강한 성인(Group N), Child-Pugh 10~15점인 환자(Group HI)에게 공복시 아칼라브루티닙 50mg 단회투여시, 중증 간장애 환자에서 건강한 성인에 비하여 아칼라브루티닙의 노출(AUC 및 Cmax)이 약 5배로 증가함. Child-Pugh 점수, 알부민, 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간과 아칼라브루티닙 및 ACP-5962의 노출과의 관련성은 확인되지 않음
- [ACE-HV-004] 탄산칼슘, 오메프라졸, 리팜피신과의 약물상호작용 평가
  - (Part 1; 탄산칼슘) 아칼라브루티닙 100mg을 탄산칼슘 1g과 병용투여시 아칼라브루티닙 단독투여에 비하여 AUCt는 약 47%, Cmax는 약 25%로 감소함
  - (Part 2; 오메프라졸) 아칼라브루티닙 100mg을 오메프라졸 40mg(5일간 투여)과 병용 투여시, 아칼라브루티닙 단일투여에 비하여 AUCt는 약 43%, Cmax는 약 21%로 감소함
  - (Part 3; 리팜피신) 아칼라브루티닙 100mg을 리팜피신 600mg(9일간 투여)과 병용 투여하여 약물상호작용을 평가함. 리팜피신 투여 첫날 병용시에는 아칼라브루티닙의 AUCt 및 Cmax가 각각 단독투여시의 약 136% 및 123%로 증가하였으나, 리팜피신 투여 9일째 병용시에는 아칼라브루티닙의 AUCt 및 Cmax가 각각 단독투여시의 약 23% 및 32%로 감소함
- [ACE-HV-112] 산성 제제 및 오렌지주스, 자몽주스와 투여시의 약동학을 오메프라졸 유/무 조건에서 평가

	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Part 1	1A: 기존제제, 물	1B: 산성제제, 물	1C: 기존제제, 물 + 오메프라졸	1D: 산성제제, 물 + 오메프라졸
Part 2	2A: 기존제제, 물	2B: 기존제제, 오렌지주스	2C: 기존제제, 물 + 오메프라졸	2D: 산성제제, 오렌지주스 + 오메프라졸
Part 3	3A: 기존제제, 물	3B: 기존제제, 자몽주스	3C: 기존제제, 물 + 오메프라졸	3D: 기존제제, 자몽주스 + 오메프라졸

- (Part 1; 산성 제제)
  · 산성 제제 복용시 오메프라졸 미복용 조건에서는 노출이 감소하였고[1A vs 1B],
  오메프라졸 복용 조건에서는 노출이 증가함[1C vs 1D]
  · 오메프라졸 복용 조건에서 기존제제는 Tmax가 지연(0.63 hr → 0.89 hr)되고 반감기가 길어지며(1.79 hr → 7.66 hr) 노출이 감소하였고[1A vs 1C]
  산성 제제도 유사한 경향을 보임(Tmax 0.65 hr →0.81 hr, 반감기 1.64 hr → 2.55 hr)[1B vs 1D]
- (Part 2; 오렌지주스)
  · 오렌지주스로 복용시 오메프라졸 미복용 조건에서는 노출이 감소하였고[2A vs 2B]
  오메프라졸 복용 조건에서는 AUC의 유의미한 증가 없이 Cmax가 증가하고 반감기가 짧아짐(7.27 hr → 3.17 hr)[2C vs 2D]
  · 오메프라졸 복용 조건에서 물로 복용하는 경우 Tmax가 지연(0.50 hr → 1.27 hr)되고 반감기가 길어지며 (1.92 hr → 7.27 hr) 노출이 감소하였고[2A vs 2C]
  오렌지주스로 복용하는 경우에도 유사한 경향을 보임(Tmax 0.88 hr → 1.29 hr, 반감기 2.28 hr → 3.17 hr)[2B vs 2D]
- (Part 3; 자몽주스)
  · 자몽주스로 복용시 오메프라졸 미복용 조건에서는 노출이 감소하였고[3A vs 3B]
  오메프라졸 복용 조건에서는 Tmax가 연장되고(0.78 hr → 1.50 hr) 반감기가 짧아지며(4.71 hr → 2.01 hr) 노출이 증가함[3C vs 3D]
  · 오메프라졸 복용 조건에서 물로 복용하는 경우 Tmax가 지연되고 반감기가 길어지며(1.69 hr → 4.71 hr) 노출이 감소하였고[3A vs 3C], 자몽주스로 복용하는 경우 Tmax가 연장되었으나 AUC 및 Cmax에는 영향이 없었음[3B vs 3D]

• [ACE-HV-005] 아칼라브루티닙 복용시 QTc interval에 미치는 영향 평가
- 건강한 성인에게 아칼라브루티닙 100mg, 400mg, 목시플록사신 400mg 또는 위약을 공복시 단회 경구투여하였을 때, 아칼라브루티닙 투여군에서 QTcF 간격의 연장은 관찰되지 않음

• [ACE-HV-007] 40명의 건강한 성인(비흡연자)에서 아칼라브루티닙 15mg을 7일간 투여하고 약력학(B 림프구 활성 지표인 CD69 및 CD86) 및 약동학 평가
- D1과 D7의 약동학 평가시 축적은 관찰되지 않으며, H.pylori 양성 환자에서 음성 환자에 비해 노출이 약 5% 낮음
- BCR 경로 저해는 D4 투여 후 정상상태에 도달하며, 마지막 투여 5일 후 BTK의 약 50%가 아칼라브루티닙에 의해 저해됨

• [ACE-HV-008] 40명의 건강한 성인(비흡연자)에서 아칼라브루티닙 25mg을 단회 투여하고 약동학 및 약력학 평가(개체내 및 개체간 변이 평가)
- 1기와 2기에 PK 파라미터는 유사하였고, AUCt 및 Cmax의 개체간 변이는 각각 63% 및 113%, 개체내 변이는 각각 22% 및 39%였음. H.pylori 양성 환자에서 AUCt 및 Cmax는 다소 낮았으나 유의적 차이는 보이지 않음
- 사망이나 중대한 이상반응은 없었으나 4명에서 6건의 이상반응이 보고되었으며, G2의 이상반응은 두통 2건이었음

- [ACE-HV-111] 48명의 건강한 성인에서 아칼라브루티닙 15mg BID 14일 투여와 30 mg QD 14일 투여 후 약력학 및 약동학 평가
  - 14일 투여시 축적은 나타나지 않았고, AUC0-4 비교시 15mg 투여군에서 30 mg 투여군에 비하여 약 56%로 낮았음
  - 15 mg 투여군에서는 H. pylori 유무에 따른 AUC0-4 차이가 없었으나, 30 mg 투여군에서는 H. pylori 양성 환자에서 약 25% 낮았음
  - 약력학 시험에서 BTK 억제, BCR 경로 저해, B-cell mobilization을 초래함. D4에 정상상태에 도달하였고 정상상태에서 BTK occuancy 95% 이상이었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 2편의 pivotal 3상 시험(ACE-CL-007, ACE-CL-309)과 3편의 supportive 시험(ACE-CL-001, ACE-CL-003, 15H-0016) 제출

① ELEVATE-TN(ACE-CL-007): 이전에 치료받은 경험이 없는 CLL 환자 535명

② ASCEND(ACE-CL-309): R/R CLL 환자 310명

③ ACE-CL-001: CLL/SLL 환자 306명

④ ACE-CL-003: 이전에 치료받지 않은 CLL/SLL 환자 45명

⑤ 15H-0016: 이전에 치료받지 않은 R/R CLL/SLL 환자 48명

Table 1 Description of Clinical Studies That Contributed Efficacy Data to This Submission

Study No. of Sites Location	Study Dates Enrollment Total/Planned	Study Design Study Objective	Diagnosis	Study Treatments	Duration of Acalabrutinib Treatment, Median (Range)	Subjects Treated/Continuing Treatment Sex (M/F) Median Age (Range)	Efficacy Endpoints
Pivotal Studies							
ACE-CL-007 142 sites 18 countries	14 Sep 2015 to 08 Feb 2019 (data cutoff) 535/510	Phase 3, multicenter, open-label, randomized, active comparator-controlled Efficacy and safety	Previously untreated CLL	Arm A: Obinutuzumab + chlorambucil Arm B: Acalabrutinib 100 mg BID + obinutuzumab Arm C: Acalabrutinib 100 mg BID	Arm B: 27.7 months (0.7-40.3 months) Arm C: 27.7 months (0.3-40.2 months)	Arm A: 169/0 106M/71F 71 years (46-91 years) Arm B: 179/146 111M/68F 70 years (41-88 years) Arm C: 178/142 111M/68F 70 years (44-87 years)	Primary: • IRC-assessed PFS in Arm A vs. Arm B Secondary: • IRC-assessed PFS in Arm A vs. Arm C • IRC-assessed ORR (Arm A vs. Arm B and Arm A vs. Arm C) • OS (Arm A vs. Arm B and Arm A vs. Arm C) • TTNT (Arm A vs. Arm B and Arm A vs. Arm C)
ACE-CL-309 102 sites 25 countries	01 Dec 2016 to 15 Jan 2019 (data cutoff) 310/306	Phase 3, multicenter, open-label, randomized, active comparator-controlled Efficacy and safety	R/R CLL Must have received ≥1 prior systemic therapy for CLL	Arm A: Acalabrutinib 100 mg BID Arm B: Investigator's choice of IR or BR	Arm A: 15.7 months (1.1-22.4 months)	Arm A: 154/124 108M/47F 68 years (32-89 years) Arm B: 153/0 100M/55F 67 years (34-90 years)	Primary: • IRC-assessed PFS in Arm A vs. Arm B Secondary: To compare the following in Arm A vs. Arm B: • INV-assessed PFS • IRC- and INV-assessed ORR • OS • PROs (data not included in this SCE) • IRC- and INV-assessed DOR • TTNT
Supportive Studies							
ACE-CL-001 12 sites US, UK, and Italy	30 Jan 2014 to 04 Jan 2019 (data cutoff) All cohorts: 306/286	Phase 1/2, open-label, multicenter, sequential group, dose escalation Efficacy, safety, PK, and pharmacodynamics	Cohorts 1, 2a, 2b, 2c, 3, 4a, and 4b): R/R CLL/SLL Cohorts 7 and 11: Previously untreated CLL/SLL	Acalabrutinib 100 mg BID or 200 mg QD	R/R CLL/SLL subgroup: 40.8 months (0.2-58.5 months) Previously untreated CLL/SLL subgroup: 44.2 months (0.2-52.1 months)	R/R CLL/SLL subgroup: 134/75 99M/35F 66 years (42-85 years) Previously untreated CLL/SLL subgroup: 99/88 66M/33F 64 years (33-85 years)	Secondary: • INV-assessed ORR, DOR, and PFS
ACE-CL-003 1 site US	12 Jan 2015 to 01 Nov 2018 (data cutoff) Cohorts 1 and 2: 45/45	Phase 1b, open-label, single-center, sequential group, dose-escalation/expansion (data included in this submission are for Cohorts 1 and 2 only) Efficacy, safety, PK, and pharmacodynamics	Cohort 1: R/R CLL; previously received ≥1 therapy Cohort 2: Previously untreated CLL or SLL	Cohorts 1 and 2: Acalabrutinib 100 mg BID + obinutuzumab	Cohort 1: 37.8 months (16.9-44.9 months) Cohort 2: 36.0 months (0.9-41.5 months)	Cohort 1: 26/19 21M/5F 62.5 years (42-76 years) Cohort 2: 19/17 11M/8F 61.0 years (42-75 years)	(Note: Efficacy data are included for Cohort 2 only) Primary: • INV-assessed ORR (PR or better) Secondary: • INV-assessed CR rate, time to response, DOR, PFS, and time to CR • TTNT • OS • MRD-negative CR rate (data not included in this SCE)
15-H-0016 1 site US	12 January 2015 to 07 Dec 2018 (data cutoff) 48/48	Phase 2, open-label, single-center, randomized Efficacy, safety, and pharmacodynamics	R/R or previously untreated CLL/SLL with 17p deletion, TP53 mutation, or NOTCH-1 mutation	Acalabrutinib 100 mg BID or 200 mg QD	R/R CLL: 25.0 months (1.8-46.4 months) Previous untreated CLL: 26.4 months (5.5-42.1 months)	R/R CLL: 32/24 23M/9F 64 years (48-83 years) Previous untreated CLL: 16/12 10M/6F 63.5 years (45- 81 years)	Primary: • INV-assessed ORR (PR or better) Secondary: • INV-assessed DOR, time to progression, time to initial response, and PFS • OS

BID=twice daily; BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CR=complete response; DOR=duration of response; F=female; INV=investigator; IR=idelalisib+rituximab; IRC=independent Review Committee; M=male; MRD=minimal residual disease; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PK=pharmacokinetics; PR=partial response; PRO=patient-reported outcome; QD=once daily; R/R=relapsed/refractory; SCE=Summary of Clinical Efficacy; SLL= small lymphocytic lymphoma; TTNT=time to next treatment.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) ACE-CL-007(ELEVATE-TN)

• [ELEVATE-TN; ACE-CL-007] 이전 치료경험이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 오비누투주맙과 클로람부실 병용요법(A군), ACP-196과 오비누투주맙 병용요법(B군) 및 ACP-196 단독요법(C군)의 다기관, 공개, 무작위배정, 평행군 시험(3상)

- 이전에 치료받지 않은 CLL 환자 총 535명 무작위배정(1:1:1), 526명 임상시험용의약품 투여
- 2019.2.8. cutoff, 추적관찰 중간값 28.3개월(A, B, C군 각 28.5, 28.4, 28.0개월)

* 대조군인 클로람부실+오비누투주맙은 국내에 동반질환이 있는 CLL 환자에서 1차 요법으로 허가

① 시험대상자

- 주요 선정기준
  · 65세 이상이거나, 18 ~ 65세인 경우에는 다음의 어느 하나를 만족하는 환자
  : CrCL 30~69 mL/min, CIRS-G > 6점
  · ECOG 0, 1, 2
  · CD20+ CLL
  · IWCLL 2008 criteria의 1개 이상 기준 충족
- 인구학적 정보
  · 평균연령 70.3세, 65세 이상 448명(83.7%), 남성 61.3%
  · 고위험인자를 가진 환자* 375명(70.1%)
  * del 17p 9.2%, del 11q 17.8%, TP53 mutation 11.4%, unmutated IGHV 63.2%
  · ECOG 0~1 93.6%, bulky disease(≥5 cm) 31.6%
  · Rai Stage III 25.8%, IV 21.1%

② 유효성

		B군, n=179 (obinutuzumab +acalabrutinib)	C군, n=179 (acalabrutinib)	A군, n=177 (obinutuzumab +chlorambucill)
F/U(개월, median)		28.5	28.4	28.0
PFS	측정값(개월)	NE	NE	22.6(20.2~27.6)
	HR(95% CI)	0.10(0.06~0.17)	0.20(0.13~0.30)	-
ORR	비율(%)	93.9(89.3~96.5)	85.5(79.6~89.9)	78.5(71.9~83.9)
	차이(%)	15.3(8.3~22.3)	6.9(-1.0~14.9)	-
TTNT	측정값(개월)	NE	NE	NE
	HR(95% CI)	0.14(0.08~0.26)	0.24(0.15~0.40)	-
OS	측정값(개월)	NE	NE	NE
	HR(95% CI)	0.47(0.21~1.06)	0.60(0.28~1.27)	-

- 1차 평가변수(A군 대비 B군의 PFS): B군은 PFS에 도달하지 못하였고 A군은 22.6개월(95%CI 20.2~27.6개월)로 군간 유의적 차이를 보임(HR=0.10(95% CI 0.06~0.17), p < 0.0001)
- 주요 2차 평가변수(A군 대비 C군의 PFS): C군은 PFS에 도달하지 못하였고 A군은 22.6개월(95%CI 20.2~27.6개월)로 군간 유의적 차이를 보임(HR=0.20(95% CI 0.13~0.30), p < 0.0001)

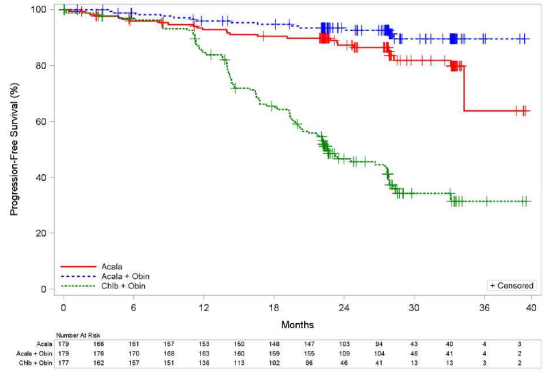
* 연령, 인종, 성별, 지역, chromosomal abnormality, 기저질환 등 하위분석 결과 PFS 개선 양상은 동일하게 나타남

- ORR
  · ORR(CR, CRi, nPR, PR): B군 93.9%, C군 85.5%, A군 78.5%로 B군은 A군에 비하여 유의적 개선을 보였으나, C군에서는 통계적 유의성은 확인되지 않음
  · ORR+PRL: B군 93.9%, C군 86.6%, A군 78.5%로 B군 및 C군에서 A군에 비하여 유의적 개선
  · CR: B군 12.8%, C군 0.6%, A군 4.5%

- 다음 치료까지의 시간(Time to next treatment; TTNT)은 세 군에서 모두 도달하지 않았고, B군 및 C군의 A군 대비 HR은 각각 0.14(95% CI 0.08~0.26; p<0.0001) 및 0.24(95% CI 0.15~0.40; p<0.0001)임
- OS
  · OS는 세 군에서 모두 도달하지 않았고, B군 및 C군의 A군 대비 HR은 각각 0.47(95% CI 0.21~1.06; p=0.0577) 및 0.60(95% CI 0.28~1.27; p=0.1556)임[CSR Table 22]
  · 사망례는 B군 9명, C군 11명, A군 17명

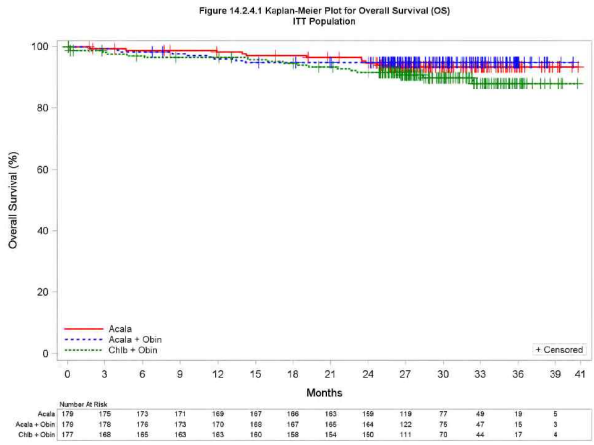
* PFS [CSR Figure 2]

Figure 2 Kaplan-Meier Plot for Progression-Free Survival by IRC Assessment (ITT Population) – Primary Endpoint



IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat.
Source: Figure 14.2.1.6.

* OS [CSR Figure 14.2.4.1]



* ORR [CSR Table 18]

Table 18 Best Overall Response by IRC Assessment (ITT Population)

	No. (%) of Subjects		
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=179)	Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)	Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=177)
Best Overall Response			
CR	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi	1 (0.6)	0	0
nPR	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)
PRL	0	2 (1.1)	0
Stable Disease	4 (2.2)	8 (4.5)	15 (8.5)
Non-PD	1 (0.6)	0	2 (1.1)
NED	0	0	1 (0.6)
Progressive Disease	0	3 (1.7)	0
UNK[a]	6 (3.4)	12 (6.7)	12 (6.8)
Not Evaluable[b]	0	1 (0.6)	8 (4.5)
ORR (CR+CRi+nPR+PR)	168 (93.9)	153 (85.5)	139 (78.5)
95% CI[c]	(89.3, 96.5)	(79.6, 89.9)	(71.9, 83.9)
ORR Difference (vs. obinutuzumab+chlorambucil)	15.3	6.9	–
95% CI[c]	(8.3, 22.3)	(-1.0, 14.9)	–
p-value[d]	<0.0001	0.0763	–
ORR+PRL (CR+CRi+nPR+PR+PRL)	168 (93.9)	155 (86.6)	139 (78.5)
95% CI[c]	(89.3, 96.5)	(80.8, 90.8)	(71.9, 83.9)
ORR+PRL Difference (vs. obinutuzumab+chlorambucil)	15.3	8.1	–
95% CI[c]	(8.3, 22.3)	(0.2, 15.9)	–
p-value[d]	<0.0001	0.0376	–

CI=confidence interval; CR=complete response; CRi=CR with incomplete blood count recovery; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; NED=no evaluable disease; Non-PD=not meeting criteria for progressive disease and not UNK; nPR=nodular partial response; ORR=overall response rate; PR=partial response; PRL=partial response with lymphocytosis; UNK=unknown.

[a] "UNK" category included 17 subjects with IRC global assessment as "Not Applicable" whereas their IRC timepoint assessments included "PR" at either a single timepoint or at nonconsecutive timepoints.

[b] These 9 subjects with no evaluable disease were those 9 subjects who were randomized to study drug but did not receive study drug (Section 10.1).

[c] 95% confidence interval based on Normal approximation (with use of Wilson's score).

[d] Based on Cochran-Mantel-Haenzel test with adjustment for 17p deletion status (yes vs no).

Note: CR, Cri, nPR, and PR were based on IRC global assessment; other response categories are derived from IRC assessment at each timepoint.

Source: Table 14.2.2.

③ 안전성

- 노출기간
  - 아칼라브루티닙: B군 26.8±8.71개월, C군 26.1±9.79개월
  - 오비누투주맙: B군 163.4±29.60일, A군 168.1±32.16일
  - 클로람부실: A군 160.3±37.44일
- 이상반응 개요

n수(%)	Treatmnet Emergent AE			Treatment related AE(시험자 판단)		
	B군 (n=178)	C군 (n=179)	A군 (n=169)	B군 (n=178)	C군 (n=179)	A군 (n=169)
All	171(96.1)	170(95.0)	167(98.8)	144(80.9)	118(65.9)	154(91.1)
≥ G3 AE	125(70.2)	89(49.7)	118(69.8)	86(48.3)	40(22.3)	101(59.3)
SAE	69(38.8)	57(31.8)	37(21.9)	28(15.7)	16(8.9)	23(13.6)
≥ G3 SAE	58(32.6)	53(29.6)	33(19.5)	24(13.5)	14(7.8)	22(13.0)

- 사망 총 33례(B군 8명, C군 12명, A군 13명)[CSR Table 41]
  - 시험자가 임상시험용의약품과 관련성이 있다고 판단한 사망례는 C군 1례(febrile neutropenia), A군 3례 (PML, Bacterial sepsis, Cardiac arrest 각 1례)

Table 41 Summary of Deaths (Safety Population)

	No. (%) of Subjects		
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)	Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)	Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)
Deaths	8 (4.5)	12 (6.7)	13 (7.7)
Primary cause of death			
Adverse event	4 (2.2)	6 (3.4)	10 (5.9)
Disease progression	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Richter's transformation	0	1 (0.6)	0
Other	0	3 (1.7)	0
Unknown	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)
Within 30 days of last dose	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)
More than 30 days after last dose	5 (2.8)	9 (5.0)	11 (6.5)

Source: Table 14.3.3.2.

Preferred Term	Acala + Obin (N=178)	Acala (N=179)	Chlb + Obin (N=169)
Subjects with a Grade 5 TEAE - n(%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)
Sepsis	2 (1.1%)	0	0
Gastric cancer stage IV	1 (0.6%)	0	0
Metastases to bone	1 (0.6%)	0	0
Pneumonia	1 (0.6%)	0	0
Acute myelomonocytic leukaemia	0	0	1 (0.6%)
Bacterial sepsis	0	0	1 (0.6%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0	1 (0.6%)	0
Cardiac arrest	0	0	1 (0.6%)
Febrile neutropenia	0	1 (0.6%)	0
Goitre	0	1 (0.6%)	0
Lung adenocarcinoma	0	0	1 (0.6%)
Myositis	0	1 (0.6%)	0
Parkinson's disease	0	1 (0.6%)	0
Septic shock	0	1 (0.6%)	0

- 3등급 이상 TEAE
  - 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 폐렴 순[CSR Table 37]

Table 37 Treatment-Emergent CTCAE Grade ≥3 Adverse Events Reported in ≥2% of Subjects in Any Treatment Arm (Safety Population)

Preferred Term	No. (%) of Subjects		
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)	Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)	Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)
Subjects with ≥1 Grade ≥3 TEAE	125 (70.2)	89 (49.7)	118 (69.8)
Neutropenia	53 (29.8)	17 (9.5)	70 (41.4)
Thrombocytopenia	15 (8.4)	5 (2.8)	20 (11.8)
Anaemia	10 (5.6)	12 (6.7)	12 (7.1)
Febrile neutropenia	3 (1.7)	2 (1.1)	9 (5.3)
Diarrhoea	8 (4.5)	1 (0.6)	3 (1.8)
Upper respiratory tract infection	4 (2.2)	0	1 (0.6)
Pneumonia	10 (5.6)	4 (2.2)	3 (1.8)
Infusion related reaction	4 (2.2)	0	9 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	5 (2.8)	1 (0.6)	3 (1.8)
Neutrophil count decreased	2 (1.1)	0	5 (3.0)
Tumour lysis syndrome	2 (1.1)	0	13 (7.7)
Syncope	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)
Hypertension	5 (2.8)	4 (2.2)	5 (3.0)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs coded with MedDRA Version 21.1.
A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
Source: Table 14.3.2.2.

- B군에서 이상반응은 감염(69.1%), 위장관계(64.6%), 신경계(56.7%), 피부 및 피하조직계(50.0%), 혈액 및 림프계(44.9%) 순으로 나타났고, A군에서는 혈액 및 림프계(54.4%), 위장관계(50.3%), 일반 및 투여부위 상태(47.3%), 감염(43.8%) 순으로 나타남

· 10% 이상에서 보고된 이상반응[CSR Table 36]

Table 36 Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥10% of Subjects in Any Treatment Arm by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	No. (%) of Subjects					
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)		Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)		Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE	171 (96.1)	125 (70.2)	170 (95.0)	89 (49.7)	167 (98.8)	118 (69.8)
Blood and lymphatic system disorders	80 (44.9)	67 (37.6)	56 (31.3)	32 (17.9)	92 (54.4)	80 (47.3)
Neutropenia	56 (31.5)	53 (29.8)	19 (10.6)	17 (9.5)	76 (45.0)	70 (41.4)
Thrombocytopenia	23 (12.9)	15 (8.4)	13 (7.3)	5 (2.8)	24 (14.2)	20 (11.8)
Anaemia	21 (11.8)	10 (5.6)	25 (14.0)	12 (6.7)	20 (11.8)	12 (7.1)
Gastrointestinal disorders	115 (64.6)	17 (9.6)	118 (65.9)	4 (2.2)	85 (50.3)	6 (3.6)
Diarrhoea	69 (38.8)	8 (4.5)	62 (34.6)	1 (0.6)	36 (21.3)	3 (1.8)
Nausea	36 (20.2)	0	40 (22.3)	0	53 (31.4)	0
Constipation	25 (14.0)	0	20 (11.2)	0	17 (10.1)	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	104 (58.4)	6 (3.4)	84 (46.9)	5 (2.8)	80 (47.3)	6 (3.6)
Fatigue	50 (28.1)	3 (1.7)	33 (18.4)	2 (1.1)	29 (17.2)	1 (0.6)
Pyrexia	23 (12.9)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	35 (20.7)	1 (0.6)
Oedema peripheral	22 (12.4)	1 (0.6)	16 (8.9)	1 (0.6)	12 (7.1)	0
Chills	20 (11.2)	0	8 (4.5)	0	14 (8.3)	1 (0.6)
Infections and infestations	123 (69.1)	37 (20.8)	117 (65.4)	25 (14.0)	74 (43.8)	14 (8.3)
Upper respiratory tract infection	38 (21.3)	4 (2.2)	33 (18.4)	0	14 (8.3)	1 (0.6)
Urinary tract infection	22 (12.4)	1 (0.6)	22 (12.3)	3 (1.7)	8 (4.7)	0
Nasopharyngitis	20 (11.2)	1 (0.6)	17 (9.5)	0	7 (4.1)	0
Pneumonia	19 (10.7)	10 (5.6)	13 (7.3)	4 (2.2)	5 (3.0)	3 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications	80 (44.9)	8 (4.5)	52 (29.1)	9 (5.0)	73 (43.2)	11 (6.5)
Contusion	42 (23.6)	0	27 (15.1)	0	7 (4.1)	0
Infusion related reaction	24 (13.5)	4 (2.2)	0	0	67 (39.6)	9 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	59 (33.1)	16 (9.0)	31 (17.3)	7 (3.9)	44 (26.0)	25 (14.8)
Decreased appetite	18 (10.1)	0	10 (5.6)	0	13 (7.7)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	90 (50.6)	7 (3.9)	95 (53.1)	8 (4.5)	39 (23.1)	6 (3.6)
Arthralgia	39 (21.9)	2 (1.1)	28 (15.6)	1 (0.6)	8 (4.7)	2 (1.2)
Back pain	25 (14.0)	1 (0.6)	25 (14.0)	2 (1.1)	14 (8.3)	1 (0.6)
Pain in extremity	22 (12.4)	1 (0.6)	11 (6.1)	0	7 (4.1)	0
Nervous system disorders	101 (56.7)	12 (6.7)	96 (53.6)	9 (5.0)	51 (30.2)	1 (0.6)
Headache	71 (39.9)	2 (1.1)	66 (36.9)	2 (1.1)	20 (11.8)	0
Dizziness	32 (18.0)	0	21 (11.7)	0	10 (5.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (44.4)	6 (3.4)	76 (42.5)	5 (2.8)	45 (26.6)	5 (3.0)
Cough	39 (21.9)	0	33 (18.4)	1 (0.6)	15 (8.9)	0
Dyspnoea	15 (8.4)	0	12 (6.7)	3 (1.7)	17 (10.1)	3 (1.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	89 (50.0)	6 (3.4)	76 (42.5)	2 (1.1)	45 (26.6)	2 (1.2)
Rash	21 (11.8)	1 (0.6)	25 (14.0)	1 (0.6)	8 (4.7)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs coded with MedDRA Version 21.1.
A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
Source: Table 14.3.2.2.

- SAE는 B군에서 폐렴, 투여부위 반응, 빈혈 순으로, A군에서 TLS, febrile neutropenia 순으로 보고됨[CSR Table 42]

Table 42 Serious Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥2 Subjects in Any Treatment Arm (Safety Population)

	No. (%) of Subjects					
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)		Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)		Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)	
Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 SAE	69 (38.8)	58 (32.6)	57 (31.8)	53 (29.6)	37 (21.9)	33 (19.5)
Pneumonia	12 (6.7)	8 (4.5)	5 (2.8)	4 (2.2)	3 (1.8)	3 (1.8)
Infusion related reaction	4 (2.2)	3 (1.7)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Anaemia	3 (1.7)	3 (1.7)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Febrile neutropenia	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (4.1)	7 (4.1)
Urosepsis	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
Urinary tract infection	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0
Acute myocardial infarction	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	0
Dyspnoea	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Tumour lysis syndrome	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	8 (4.7)	8 (4.7)

SAE=serious adverse event.
SAEs coded with MedDRA Version 21.1.
A subject with multiple severity grades for a given SAE was counted only once under the maximum severity.
Source: Table 14.3.4.1.

- 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응[CSR Table 43]

Table 43 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment in ≥2 Subjects in Any Treatment Arm (Safety Population)

	No. (%) of Subjects					
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)		Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)		Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)	
Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE leading to discontinuation of **acalabrutinib**	19 (10.7)	12 (6.7)	17 (9.5)	16 (8.9)	--	--
Hepatitis B reactivation	2 (1.1)	0	0	0	--	--
Sepsis	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	--	--
Subjects with ≥1 TEAE leading to discontinuation of **obinutuzumab**	11 (6.2)	9 (5.1)	--	--	10 (5.9)	10 (5.9)
Infusion related reaction	2 (1.1)	2 (1.1)	--	--	2 (1.2)	2 (1.2)
Neutropenia	2 (1.1)	2 (1.1)	--	--	3 (1.8)	3 (1.8)
Subjects with ≥1 TEAE leading to discontinuation of **chlorambucil**	--	--	--	--	24 (14.2)	22 (13.0)
Neutropenia	--	--	--	--	11 (6.5)	11 (6.5)
Thrombocytopenia	--	--	--	--	2 (1.2)	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection	--	--	--	--	2 (1.2)	1 (0.6)

TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs coded with MedDRA Version 21.1.
A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
Source: Table 14.3.5.1, Table 14.3.5.2, Table 14.3.5.3, Table 14.3.5.4, and Table 14.3.5.5.

- 관심대상 이상반응: B군에서 감염(69.1%), 출혈(42.7%), 백혈구감소증(33.1%), 호중구감소증(33.1%), C군에서 감염(65.4%), 출혈(39.1%), A군에서 백혈구감소증(49.7%), 호중구감소증(49.1%), 감염(43.8%) 순으로 보고되었고, 심실빈맥은 관찰되지 않음[CSR Table 44]

Table 44 Summary of Treatment-Emergent Events of Clinical Interest (Safety Population)

ECI Category ECI Subcategory	No. (%) of Subjects					
	Arm B Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=178)		Arm C Acalabrutinib Monotherapy (N=179)		Arm A Obinutuzumab+ Chlorambucil (N=169)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Cardiac events	25 (14.0)	8 (4.5)	25 (14.0)	9 (5.0)	13 (7.7)	3 (1.8)
Atrial fibrillation	6 (3.4)	1 (0.6)	7 (3.9)	0	1 (0.6)	0
Ventricular tachyarrhythmias	0	0	0	0	0	0
Anemia	23 (12.9)	11 (6.2)	28 (15.6)	12 (6.7)	21 (12.4)	12 (7.1)
Leukopenia	59 (33.1)	56 (31.5)	21 (11.7)	19 (10.6)	84 (49.7)	78 (46.2)
Neutropenia	59 (33.1)	56 (31.5)	21 (11.7)	19 (10.6)	83 (49.1)	77 (45.6)
Other leukopenia	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	3 (1.8)
Thrombocytopenia	27 (15.2)	16 (9.0)	17 (9.5)	6 (3.4)	26 (15.4)	22 (13.0)
Hemorrhage	76 (42.7)	3 (1.7)	70 (39.1)	3 (1.7)	20 (11.8)	0
Major hemorrhage	5 (2.8)	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	0
Hepatotoxicity	16 (9.0)	9 (5.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	8 (4.7)	5 (3.0)
Hypertension	13 (7.3)	5 (2.8)	8 (4.5)	4 (2.2)	6 (3.6)	5 (3.0)
Infections	123 (69.1)	37 (20.8)	117 (65.4)	25 (14.0)	74 (43.8)	14 (8.3)
Interstitial lung disease/Pneumonitis	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Second primary malignancies	19 (10.7)	7 (3.9)	15 (8.4)	2 (1.1)	6 (3.6)	3 (1.8)
Second primary malignancies excluding non-melanoma skin	10 (5.6)	6 (3.4)	5 (2.8)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.2)
Tumour lysis syndrome	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	15 (8.9)	13 (7.7)

ECI=event of clinical interest event.
Treatment-emergent adverse events were coded with MedDRA Version 21.1.
A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
Source: Table 14.3.6.

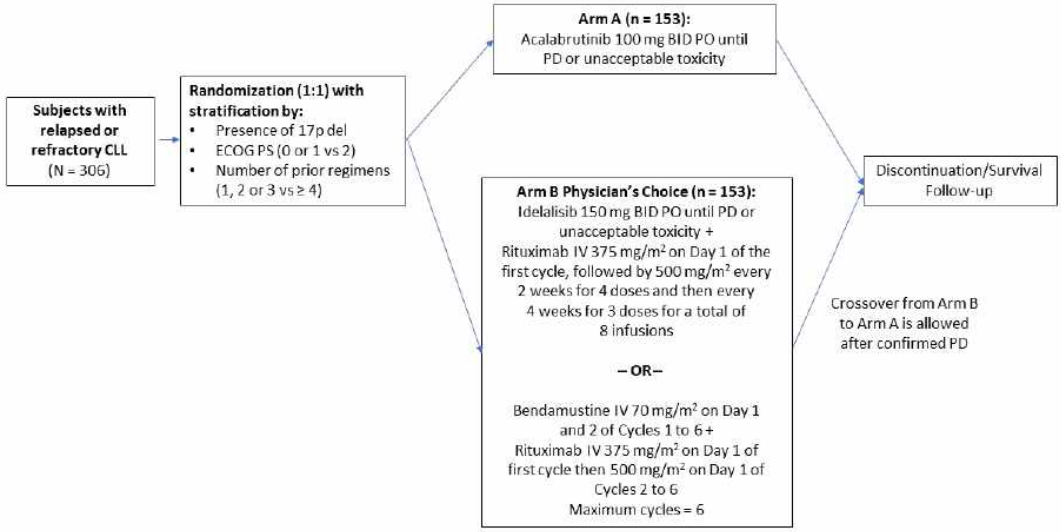
· 심혈관계 사건 및 출혈사건은 아칼라브루티닙 투여군(B/C군)에서 아칼라브루티닙 비투여군(A군)에 비하여 높게 발생
· 모든 군에서 감염이 매우 흔하게 발생하였으나, B/C군에서 A군에 비하여 높게 발생. B군 중 123명(69.1%)에서 상기도감염(38명, 21.3%), 뇨로감염(22명, 12.4%), 비인두염(20명, 11.2%), 폐렴(19명, 10.7%) 순으로, C군 중 117명(65.4%)에서 상기도감염(33명, 18.4%), 뇨로감염(22명, 12.3%), 비인두염(17명, 9.5%)순으로 발생
· 2차 원발 종양의 발생 빈도는 B/C군에서 더 높았으나, 발생까지의 시간은 더 길었음
· 간독성은 B군에서 A군에 비하여 발생 빈도가 높았으며(발생빈도: B > A > C), B군에서 ALT 상승(8명, 4.5%), AST 상승(7명, 3.9%), 빌리루빈 증가(3명, 1.7%) 순으로 발생
· 혈구감소증으로 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증이 보고되었는데, 오비누투주맙 투여군(A/B군)에서 유사한 빈도로, 오비누투주맙 비투여군(C군)에 비하여 높게 발생. 종양용해증후군이 B군에서 3명(1.7%), A군에서 15명(8.9%)에서 발생
· 고혈압 사건 및 간질성 폐질환/폐렴의 빈도는 높지 않음

2) ACE-CL-309(ASCEND)

• [ASCEND; ACE-CL-309] 재발성 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 이델라리시브/리툭시맙 또는 벤다무스틴/리툭시맙 대비 아칼라브루티닙 단독요법의 다기관, 공개, 무작위배정, 평행군 시험(3상)

- 1회 이상 치료를 받은 CD20+ CLL 환자 310명 무작위배정(1:1), 307명 임상시험용의약품 투여
- 2019.1.15. cut-off, 추적관찰 중간값 시험군 16.10개월, 대조군 15.74개월

Figure 1 Study Schema



BID=twice per day; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV=intravenous; PD=progressive disease; PO=oral.

① 시험대상자

- 주요 선정기준
  · 18세 이상
  · ECOG 0, 1, 2
  · CD20+ CLL (documented)
  · IWCLL 2008 criteria의 1개 이상 기준 충족
  · 1회 이상 CLL 전신 치료를 받은 환자
  * 스테로이드 단일제 또는 국소 방사선은 1차 치료로 간주하지 않으며, 항 CD20 Ab 단독 요법은 2회 이상 투여시 1차 치료로 간주
- 인구학적 정보
  · 평균연령 66.8세, 65세 이상 195명(62.9%), 남성 67.1%
  · 고위험인자를 가진 환자* 272명(87.7%)
  * del 17p 15.8%, del 11q 26.8%, TP53 mutation 23.5%, unmutated IGHV 78.4%
  · ECOG 0~1 87.1%, bulky disease(≥5 cm) 48.7%
  · Rai Stage III 12.6%, IV 29.0%

② 유효성

		시험군(acalabrutinib) n=155	대조군(IR 또는 BR) n=155
F/U(개월, median)		16.10	15.74
PFS	측정값(개월)	NE	16.5(14.0~17.1)
	HR(95% CI)	0.31(0.20~0.49)	-
ORR	비율(%)	81.3(74.4~86.6)	79.4(72.3~85.0)
	차이(%)	5.8(-3.3~14.9)	-
OS	측정값(개월)	NE	NE
	HR(95% CI)	0.84(0.42~1.66)	0.47(0.21~1.06)

- 1차 평가변수(IRC-assessed PFS): 시험군은 PFS에 도달하지 못하였고 대조군은 16.5개월(95%CI 14.0~17.1개월)로 군간 유의적 차이를 보임(HR=0.31(95% CI 0.20~0.49), p < 0.0001)

  * 연령, 인종, 성별, 지역, chromosomal abnormality, 이전치료 횟수, 기저질환 등 하위분석 결과 PFS 개선 양상은 동일하게 나타남

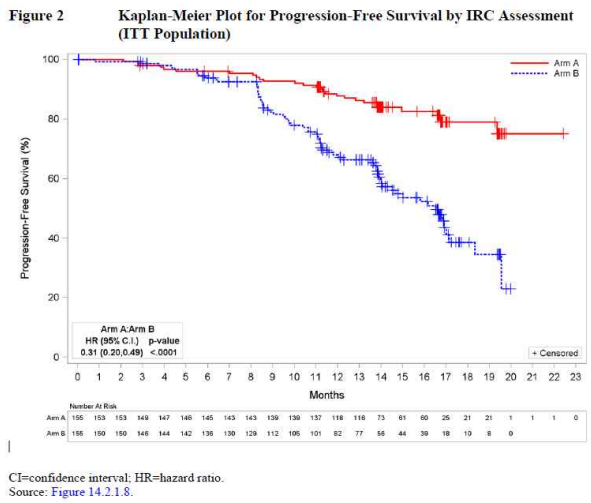
- ORR

  · ORR(CR, CRi, nPR, PR): 시험군 81.3%, 대조군 75.5%로 통계적 유의성은 확인되지 않음(p=0.2248)

  · ORR+PRL: 시험군 88.4%, 대조군 77.4%로 유의적 개선을 보임(p=0.0110)

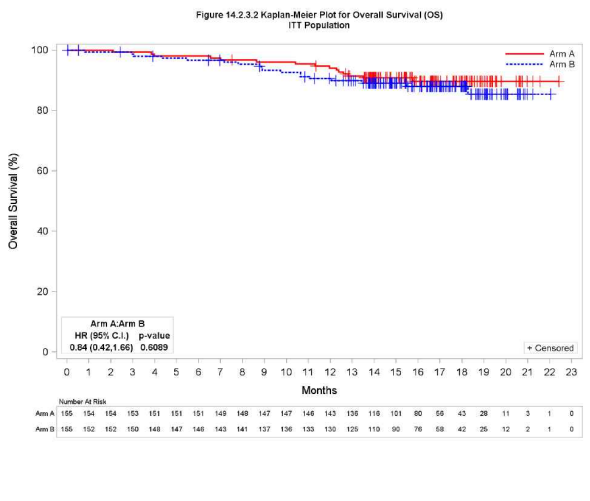
- OS : 모든군에서 OS에 도달하지는 않았고, 시험군 대비 대조군의 HR은 0.84(95% CI 0.42~1.66; p=0.6089). 사망례는 시험군 15명(9.7%), 대조군 18명(11.6%)

* PFS [CSR Figure 2]



CI=confidence interval; HR=hazard ratio.
Source: Figure 14.2.1.8.

* OS [CSR Figure 14.2.3.2]



③ 안전성

- 노출기간

	시험군 (n=154)	대조군: IR (n=118)		대조군: BR (n=35)	
		이델라리시브	리툭시맙	벨라무스틴	리툭시맙
노출기간(개월)					
평균(SD)	15.01(4.12)	10.75(5.50)	5.25(1.15)	5.22(1.42)	4.96(1.68)
중간값	15.7	11.5	5.5	5.6	5.5
최소, 최대	1.1, 22.4	0.1, 21.1	0.9, 8.5	1.0, 7.1	0.9, 7.1

- 이상반응 개요[CSR Table 34]

Table 34 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

	No. (%) of Subjects		
	Arm A	Arm B	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR N=35)
Any TEAE	144 (93.5%)	117 (99.2%)	28 (80.0%)
Grade ≥3	76 (49.4%)	106 (89.8%)	17 (48.6%)
Grade 5	6 (3.9%)	5 (4.2%)	2 (5.7%)
Any SAE	44 (28.6%)	66 (55.9%)	9 (25.7%)
Grade 3 or higher	41 (26.6%)	60 (50.8%)	9 (25.7%)
Grade 5	6 (3.9%)	5 (4.2%)	2 (5.7%)
Treatment-related TEAE	101 (65.6%)	111 (94.1%)	24 (68.6%)
Acalabrutinib only	101 (65.6%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	33 (28.0%)	12 (34.3%)
Bendamustine only	N/A	N/A	16 (45.7%)
Idelalisib only	N/A	101 (85.6%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	15 (42.9%)
Idelalisib and rituximab	N/A	44 (37.3%)	N/A
TEAE leading to dose reduction	6 (3.9%)	15 (12.7%)	5 (14.3%)
Acalabrutinib	6 (3.9%)	N/A	N/A
Bendamustine	N/A	N/A	5 (14.3%)
Idelalisib	N/A	15 (12.7%)	N/A
TEAE leading to dose withholding	52 (33.8%)	76 (64.4%)	7 (20.0%)
Acalabrutinib only	52 (33.8%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	10 (8.5%)	2 (5.7%)
Bendamustine only	N/A	N/A	3 (8.6%)
Idelalisib only	N/A	69 (58.5%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	5 (14.3%)
Idelalisib and rituximab	N/A	17 (14.4%)	N/A
TEAE leading to infusion interruption	N/A	20 (16.9%)	10 (28.6%)
Rituximab only	N/A	20 (16.9%)	10 (28.6%)
TEAE leading to drug discontinuation	16 (10.4%)	62 (52.5%)	6 (17.1%)
Acalabrutinib only	16 (10.4%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	5 (4.2%)	3 (8.6%)
Bendamustine only	N/A	N/A	1 (2.9%)
Idelalisib only	N/A	49 (41.5%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	3 (8.6%)
Idelalisib and rituximab	N/A	10 (8.5%)	N/A

AE=adverse event; BR=bendamustine/rituximab; IR=idelalisib/rituximab; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.2.1.

- 사망 총 33례(시험군 15명, 대조군 18명; IR 13명, BR 5명)
  · 시험자가 임상시험용의약품과 관련성이 있다고 판단한 사망례는 IR 투여군 1례(간질성 폐질환)

Table 40 Summary of Deaths (Safety Population)

	No. (%) of Subjects		
	Arm A	Arm B	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR N=35)
Deaths[a], n (%)	15 (9.7%)	13 (11.0%)	5 (14.3%)
Primary cause of death			
Adverse event	8[b] (5.2%)	9[c] (7.6%)	4 (11.4%)
Richter's transformation	1 (0.6%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)
Disease progression	5 (3.2%)	0	0
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0

a All deaths in the whole study period are included, that is, main study period + crossover period.
b Does not include the following 2 subjects: 0506-10309 who had Grade 5 cerebral ischaemia during the main study period, which became fatal on 22 January 2019 (after the data cutoff date); 0506-10234 who had Grade 5 pneumonia during the crossover period, which became fatal on 20 January 2019 (after the data cutoff date).
c Includes Subject 0253-10255 captured in the IR/BR arm who had Grade 5 Sepsis during the crossover period.
BR=bendamustine/rituximab; IR=idelalisib/rituximab.
Source: Table 14.3.3.1.

- 3등급 이상 TEAE

· 호중구감소증, 폐렴, 혈소판감소증 순[CSR Table 36]

Table 36 Treatment-Emergent Adverse Events with CTCAE Grade ≥3 Reported in ≥2% of Subjects in Either Arm A or Arm B (Safety Population)

	No. (%) of Subjects		
	Arm A	Arm B	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR N=35)
Subjects with at least 1 Grade ≥3 TEAE	76 (49.4%)	106 (89.8%)	17 (48.6%)
Neutropenia	24 (15.6%)	47 (39.8%)	11 (31.4%)
Anaemia	18 (11.7%)	8 (6.8%)	3 (8.6%)
Pneumonia	8 (5.2%)	10 (8.5%)	1 (2.9%)
Thrombocytopenia	6 (3.9%)	9 (7.6%)	1 (2.9%)
Upper respiratory tract infection	3 (1.9%)	4 (3.4%)	1 (2.9%)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.3%)	10 (8.5%)	1 (2.9%)
Diarrhoea	2 (1.3%)	28 (23.7%)	0
Neutrophil count decreased	2 (1.3%)	9 (7.6%)	1 (2.9%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.6%)	6 (5.1%)	1 (2.9%)
Febrile neutropenia	1 (0.6%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)
Influenza	1 (0.6%)	2 (1.7%)	1 (2.9%)
Pyrexia	1 (0.6%)	8 (6.8%)	1 (2.9%)
Transaminases increased	0	6 (5.1%)	0
Pneumonia pneumococcal	0	4 (3.4%)	0
Rash	0	4 (3.4%)	0
Colitis	0	3 (2.5%)	0
Granulocytopenia	0	3 (2.5%)	0

MedDRA version 21.1. Subjects are counted once for each Preferred term using the highest grade.
BR=bendamustine/rituximab; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events;
IR=idelalisib/rituximab; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.2.2.1.

- 10% 이상 보고된 TEAE[CSR Table 35]

· 시험군: 두통(22.1%), 호중구감소증(19.5%), 설사(18.2%), 빈혈 및 기침(각 14.9%), 상기도감염(14.3%), 발열(12.3%), 혈소판감소증(11.0%), 폐렴 및 호흡기감염(각 10.4%) 순으로 보고됨

· IR 투여군: 설사(46.6%), 호중구감소증(44.9%), 발열(17.8%), 기침(15.3%), 상기도감염(14.4%), 혈소판감소증 및 발진(각 13.6%), 오심(12.7%), 폐렴 및 알라닌 아미노전이효소 증가(각 11.9%)

· BR 투여군: 호중구감소증(34.3%), 피로 및 투여관련 반응(각 22.9%), 오심(20.0%), 발열(17.1%), 변비, 설사 및 혈소판감소증(각 14.3%), 빈혈 및 상기도감염(각 11.4%)

- SAE는 시험군에서 폐렴(8명, 5.2%), IR 투여군에서 설사(16명, 13.6%), 폐렴(10명, 8.5%), 발열(8명, 6.8%), 빈혈(4명, 3.4%) 순으로 나타났으며, 시험자가 임상시험용의약품과 관련이 있다고 판단한 SAE는 다음과 같음[CSR Table 42]

Table 42 Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥2 Subjects in Either Arm A or Arm B (Safety Population)

	No. (%) of Subjects				
	Arm A	Arm B			
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)		BR (N=35)	
		Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab
At least 1 treatment-related SAE	14 (9.1%)	46 (39.0%)	15 (12.7%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)
Atrial fibrillation	2 (1.3%)	0	0	0	0
Anaemia	1 (0.6%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0
Pneumonia	1 (0.6%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)	0	0
Pyrexia	1 (0.6%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Colitis	0	3 (2.5%)	0	0	0
Cytomegalovirus infection	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0
Diarrhoea	0	16 (13.6%)	1 (0.8%)	0	0
Enterocolitis	0	2 (1.7%)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	2 (1.7%)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	2 (1.7%)	0	0	0
Pneumonitis	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0

MedDRA version 21.1.
BR=bendamustine/rituximab; IR=idelalisib/rituximab; SAE=serious adverse event.
Source: Table 14.3.4.2.

- 시험군에서 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응[CSR Table 14.3.5.1]

Table 14.3.5.1 TEAEs that led to Discontinuation of Treatment by PT and Grade - Acalabrutinib Safety Population (Arm A)

Preferred Term	Any	Arm A (Acala) (N=154) Grade 1-2	Grades >= 3
Subjects with at least one TEAE that led to Discontinuation of Acalabrutinib	16(10.4%)	2(1.3%)	14(9.1%)
Abdominal pain	1(0.6%)	1(0.6%)	0
Alanine aminotransferase increased	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Bladder transitional cell carcinoma	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Brain neoplasm	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Brain neoplasm malignant	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Cardiac failure congestive	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Cerebral ischaemia	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Cytopenia	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Headache	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Hepatitis B	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Immune thrombocytopenic purpura	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Lung neoplasm malignant	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Peritonitis	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Prostate cancer	1(0.6%)	1(0.6%)	0
Respiratory tract infection	1(0.6%)	0	1(0.6%)
Squamous cell carcinoma of skin	1(0.6%)	0	1(0.6%)

- 10% 이상 보고된 관심대상 이상반응
  - 시험군: 감염(56.5%), 출혈(26.0%), 백혈구감소증(21.4%), 빈혈(14.9%), 혈소판감소증(14.3%), 심장 사건(13.0%), 2차 원발 종양(11.7%)
  - IR 투여군: 감염(65.3%), 백혈구감소증(53.4%), 간독성(28.0%), 혈소판감소증(16.9%)
  - BR 투여군: 감염(48.6%), 백혈구감소증(37.1%), 혈소판감소증(17.1%), 빈혈(11.4%)

Table 43 Treatment-Emergent Events of Clinical Interest (Safety Population)

ECI Category / ECI Subcategory	No. (%) of Subjects					
	Arm A		Arm B			
	Acalabrutinib (N=154)		IR (N=118)		BR (N=35)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
At least 1 ECI	127 (82.5%)	64 (41.6%)	113 (95.8%)	95 (80.5%)	26 (74.3%)	17 (48.6%)
Cardiac events	20 (13.0%)	5 (3.2%)	9 (7.6%)	4 (3.4%)	3 (8.6%)	3 (8.6%)
Atrial fibrillation	8 (5.2%)	2 (1.3%)	4 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Ventricular tachyarrhythmias	0	0	0	0	0	0
Anemia	23 (14.9%)	18 (11.7%)	10 (8.5%)	8 (6.8%)	4 (11.4%)	3 (8.6%)
Leukopenia	33 (21.4%)	27 (17.5%)	63 (53.4%)	58 (49.2%)	13 (37.1%)	12 (34.3%)
Neutropenia	33 (21.4%)	27 (17.5%)	60 (50.8%)	55 (46.6%)	13 (37.1%)	12 (34.3%)
Other Leukopenia	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	0
Thrombocytopenia	22 (14.3%)	7 (4.5%)	20 (16.9%)	9 (7.6%)	6 (17.1%)	1 (2.9%)
Hemorrhage	40 (26.0%)	3 (1.9%)	9 (7.6%)	3 (2.5%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)
Major hemorrhage[a]	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Hepatotoxicity	7 (4.5%)	3 (1.9%)	33 (28.0%)	26 (22.0%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)
Hypertension	5 (3.2%)	3 (1.9%)	5 (4.2%)	1 (0.8%)	0	0
Infections	87 (56.5%)	23 (14.9%)	77 (65.3%)	33 (28.0%)	17 (48.6%)	4 (11.4%)
Interstitial lung disease/Pneumonitis	3 (1.9%)	2 (1.3%)	8 (6.8%)	4 (3.4%)	0	0
Second primary malignancies	18 (11.7%)	6 (3.9%)	3 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Second primary malignancies, excluding non-melanoma skin	10 (6.5%)	5 (3.2%)	3 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Tumor lysis syndrome	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0

a Major hemorrhage events as an ECI category are a subset of hemorrhage events and are further defined with criteria of Grade ≥3, serious, or any grade or seriousness central nervous system hemorrhage.

MedDRA version 21.1. Subjects are counted once for each PT term using the highest grade.

Cardiac events were based on the SOC Cardiac disorders. Leukopenia events were based on the SMQ Haematopoietic leukopenia [narrow + broad]. Anemia events were based on the SMQ Haematopoietic erytheropenia [narrow + broad]. Thrombocytopenia events were based on the SMQ Haematopoietic thrombocytopenia [narrow + broad]. Hemorrhage events were based on SMQ Haemorrhage terms (excluding laboratory terms). Hepatotoxicity events were based on SMQ [narrow] Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions, SMQ [narrow] Liver related investigations signs, and SMQ [narrow] Hepatitis, non-infectious. Hypertension events were based on SMQ Hypertension [narrow]. Infection events were based on the SOC Infections and infestations. Events of interstitial lung disease/pneumonitis were based on the SMQ [narrow] Interstitial lung disease. Second primary malignancies were based on the SMQ Malignant tumours (including Haematological malignant tumours SMQ and Non-haemoatological malignant tumours SMQ), SMQ Malignant lymphomas [narrow], and SMQ Myelodysplastic syndrome [narrow]. Events of Tumor lysis syndrome were based on the PT Tumour lysis syndrome.

BR=bendamustine/rituximab; ECI=event of clinical interest; IR=idelalisib/rituximab.

Source: Table 14.3.6.1 and Table 14.3.6.1.1.

· 심혈관계 사건은 시험군에서 더 많이 발생하였으나, 3등급 이상의 심혈관계 사건의 발생 비율은 유사하였음 (시험군 3.2%, IR 투여군 3.8%, BR 투여군 8.6%)

· 출혈사건은 시험군에서 더 높게 보고되었으나, 대출혈 또는 3등급 이상의 출혈 사건은 대조군과 유사한 빈도로 보고됨. 시험군에서 보고된 빈번한 출혈사건은 contusion(시험군 8.4%, IR 투여군 2.5%), haematoma(시험군 5.8%, IR 투여군 1.7%, BR 투여군 2.9%) 순임

· 모든 군에서 감염이 매우 흔하게 발생하였고, 가장 흔하게 발생한 이상반응은 상기도 감염으로 시험군, IR 투여군 및 BR 투여군에서 각각 22명(14.3%), 17명(14.4%), 4명(11.4%)에서 보고되었음. 시험군에서 감염과 관련된 SAE는 20명에서 보고되었고, 폐렴이 가장 빈번하게 보고됨(8명)

· 혈구감소증으로 백혈구감소증, 빈혈, 호중구감소증이 보고되었으나, 시험군에서 대조군에 비하여 더 낮은 빈도로 보고됨

· 고혈압 사건은 시험군(5명, 3.2%)과 대조군(5명, 4.2%)에서 유사한 빈도로 보고됨

· 간독성은 시험군에서 대조군에 비하여 더 낮은 빈도로 보고됨

Table 44 Treatment-Emergent Events of Clinical Interest: Cardiac Events (Safety Population)

ECI Category / ECI Subcategory / PT	No. (%) of Subjects					
	Arm A		Arm B			
	Acalabrutinib (N=154)		IR (N=118)		BR (N=35)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Cardiac events	20 (13.0%)	5 (3.2%)	9 (7.6%)	4 (3.4%)	3 (8.6%)	3 (8.6%)
Atrial fibrillation	8 (5.2%)	2 (1.3%)	4 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Atrial fibrillation	8 (5.2%)	2 (1.3%)	3 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Atrial flutter	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Other cardiac events	15 (9.7%)	4 (2.6%)	7 (5.9%)	4 (3.4%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)
Cardiac failure	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Acute myocardial infarction	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Angina pectoris	0	0	1 (0.8%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Cardiac failure chronic	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Cardiomyopathy	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Cardiopulmonary failure	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Myocardial infarction	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Sinus arrhythmia	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
Palpitations	4 (2.6%)	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Angina unstable	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Arrhythmia	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Bradycardia	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Tachycardia	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure acute	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)

MedDRA version 21.1. A subject with multiple severity grades for a given event was counted only once under the maximum severity.
BR=bendamustine/rituximab; ECI=event of clinical interest; IR=idelalisib/rituximab; PT=Preferred term.
Source: Table 14.3.6.3, Table 14.3.6.3.1.

Table 49 Treatment-Emergent Events of Clinical Interest: Second Primary Malignancies (Safety Population)

ECI Category / ECI Subcategory / PT	No. (%) of Subjects					
	Arm A		Arm B			
	Acalabrutinib (N=154)		IR (N=118)		BR (N=35)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Second primary malignancies	18 (11.7%)	6 (3.9%)	3 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Second primary malignancies, excluding non-melanoma skin	10 (6.5%)	5 (3.2%)	3 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Squamous cell carcinoma[a]	3 (1.9%)	0	2 (1.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Brain neoplasm malignant	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Lip squamous cell carcinoma	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Lung neoplasm malignant	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Malignant melanoma	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Metastatic squamous cell carcinoma[a]	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Prostate cancer	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Other Second primary malignancies	10 (6.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
Basal cell carcinoma	4 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	5 (3.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Bowen's disease	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

a These reported events were confirmed to be "squamous cell carcinoma of the skin" following receipt of additional information after the interim database cut for this clinical study report.
MedDRA version 21.1. Some subjects had more than one second primary malignancy.
BR=bendamustine/rituximab; ECI=event of clinical interest; IR=idelalisib/rituximab; PT=Preferred term.
Source: Table 14.3.6.2, Table 14.3.6.2.1.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 3편의 치료적 탐색 임상시험(ACE-CL-001, 15-H-0016, ACE-CL-003)에서 CCL 환자 300명에 대하여 아칼라브루티닙의 유효성 및 안전성 평가

1) ACE-CL-001(1/2상)

- [ACE-CL-001] CLL, Richter's Syndrome, Prolymphocytic Leukemia 환자에서 ACP-196의 공개, 용량증량 시험 (1/2상) [CSR Table 2]

Table 2 Summary of Cohorts That Enrolled Subjects

Disease Subgroup	Population	Dose Cohort	Study Phase	Original Acalabrutinib Regimen	Last Acalabrutinib Regimen per Protocol Amendments	Planned N Phase 1	Planned N Phase 2
R/R	CLL/SLL R/R	1	1	100 mg QD	100 mg BID	6	0
		2a	1	175 mg QD	100 mg BID	6	0
		2c	2	200 mg QD	100 mg BID	0	30
		3	1	250 mg QD	100 mg BID	6	0
		4a	1	400 mg QD	100 mg BID	6	0
		2b	1/2	100 mg BID	100 mg BID	6	59
		4b	1	200 mg BID	100 mg BID	6	0
Treatment-naive	CLL/SLL Treatment-naive	7	2	200 mg QD	100 mg BID	0	30
		11	2	100 mg BID	100 mg BID	0	60
Ibrutinib-intolerant	CLL/SLL, ibrutinib-intolerant	8[a]	2	100 mg BID	100 mg BID	0	35
RS/PLL	RS or PLL transformation	9	2	200 mg BID	200 mg BID	0	30
Ibrutinib R/R	CLL/SLL R/R after ibrutinib therapy	10	2	200 mg BID	200 mg BID	0	6

BID=twice daily; CLL=chronic lymphocytic leukemia; PLL=prolymphocytic leukemia; QD=once daily; R/R=relapse/refractory; RS=Richter's syndrome; SLL=small lymphocytic lymphoma.
[a] Cohort 8 comprises subjects in Cohort 8a who started with 200 mg QD then switched to 100 mg BID and subjects in Cohort 8b who received 100 mg BID.

2) 15-H-00161(2상)

- [15-H-00161] R/R 및 Naive 17p 결손 CLL/SLL 환자에서 ACP-196의 PD 및 항 종양반응 평가(공개, 무작위 배정, 2상) [CSR Table 2]

Table 2 Summary of Cohorts and Sampling Schedule for Relapse/Refractory and Treatment-Naïve Subjects

	Arm A Superficial Lymphadenopathy Present				Arm B Superficial Lymphadenopathy Absent	
	Acalabrutinib 200 mg QD		Acalabrutinib 100 mg BID		Acalabrutinib 200 mg QD	Acalabrutinib 100 mg BID
	Cohort A1a	Cohort A1b	Cohort A2a	Cohort A2b	Cohort B1c	Cohort B2c
At Baseline	Bone marrow biopsy, lymph node biopsy (Arm A cohorts)				Bone marrow biopsy (Arm B cohorts)	
Cycle 1[a], Day 3	Lymph node biopsy 4 hours postdose	–	–	–	Bone marrow biopsy 4 hours postdose	–
Cycle 1, Day 4	–	Lymph node biopsy 24 hours postdose	Lymph node biopsy 12 hours postdose	–	–	Bone marrow biopsy 12 hours postdose
Cycle 1, Day 5	–	–	–	Lymph node biopsy 36 hours postdose	–	–
End of Cycle 6	Bone marrow biopsy; lymph node biopsy when indicated[b] (Arm A cohorts)				Bone marrow biopsy (Arm B cohorts)	
At 12 months from start of drug	Bone marrow biopsy (all cohorts)					
After 12 months	Bone marrow biopsy and/or lymph node biopsy when indicated (all cohorts)					

BID=twice daily; IWCLL=International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; QD=once daily

[a] A cycle was defined as 4 weeks (28 days).

[b] Indicated means: a lymph node biopsy may have been requested for work-up of persistent disease. A bone marrow biopsy may have been requested to confirm complete response by IWCLL criteria.

In subjects with progressive disease, bone marrow and/or lymph node biopsy may have been done as part of the work-up as clinically indicated.

3) ACE-CL-003(1b상)

- [ACE-CL-003] R/R 또는 Naive CLL/SLL/PLL 환자에서 ACP-196과 오비누투주맙의 1b상 임상시험(공개, 용량증량/확장 시험)

The study enrolled 4 separate cohorts as follows:

- Cohort 1: acalabrutinib+obinutuzumab in subjects with R/R CLL
- Cohort 2: acalabrutinib+obinutuzumab in subjects with treatment-naive CLL
- Cohort 3: acalabrutinib+rituximab+venetoclax in subjects with R/R CLL
- Cohort 4: acalabrutinib+obinutuzumab+venetoclax in subjects with treatment-naive CLL

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 혈중 농도와 임상적 평가변수와의 상관성

- 아칼라브루티닙 및 ACP-5862 노출과 유효성 및 안전성과의 상관관계 분석

- 100mg BID 투여시 PK 노출과 유효성 결과와의 관련성은 확인하지 못함(ACE-CL-007)
- PK 노출과 안전성 결과와의 관련성을 평가하기 위해 다음 8편의 임상시험에서 아칼라브루티닙을 단독으로 투여한 B-cell 악성종양 환자의 결과를 활용(n=567)

Table 1 Summary of Studies Included in the Current Analysis

Study	Study Description	PK Sample Collection	Acalabrutinib N with PK Data (All/100 mg BID [b])	ACP-5862 N with PK Data [a] (All/100 mg BID [b])
ACE-CL-001	Phase 1/2 study in subjects with R/R or previously untreated CLL, Richter's Syndrome, or PLL	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22, and 28	155/124	18/18
ACE-CL-003	Phase 1b study in subjects with R/R CLL	Cycle 1: Day 1	8/8	0/0
ACE-CL-007	Phase 3 study in subjects with previously untreated CLL	Cycle 1 and Cycle 2: Day 1	274/264	274/264
ACE-LY-002	Phase 1b study in subjects with R/R de novo activated B-cell subtype of DLBCL	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22 Cycle 2: Day 1	15/15	0/0
ACE-LY-003	Phase 1b study of acalabrutinib alone or in combination with rituximab in subjects with FL	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22, and 28	7/7	0/0
ACE-LY-004	Phase 2 study in subjects with MCL	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22, and 28	45/45	0/0
ACE-MY-001	Phase 1b study of acalabrutinib or in combination with dexamethasone in subjects with MY	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22, and 28	13/13	0/0
ACE-WM-001	Phase 1/2 in subjects with WM	Cycle 1: Days 1, 8, 15, 22, and 28	50/49	0/0
Total			**567/525**	**292/282**

BID=twice daily; CLL=chronic lymphocytic leukemia; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; FL=follicular lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; MY=multiple myeloma; PK=pharmacokinetic; PLL=prolymphocytic leukemia; WM=Waldenström macroglobulinemia.

[a] For subjects without observed acalabrutinib or ACP-5862 concentrations, exposures were predicted based on the "typical" population PK parameter values.

[b] Dose is based on the most prevalent dose/dosing regimen administered to individuals for the duration of the clinical study.

Table 3 Number of Patients in the Safety Population Stratified by Treatment Group (Most Prevalent Regimen for Acalabrutinib-treated Patients)

Safety Population	100 mg QD	175 mg QD	200 mg QD	100 mg BID	250 mg QD	200 mg BID
Overall	16 (2.8%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	525 (92.6%)	1 (0.2%)	18 (3.2%)
Naive CLL	10 (3%)	0 (0%)	1 (0.3%)	317 (96.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Total CLL	15 (3.4%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	396 (90.6%)	1 (0.2%)	18 (4.1%)
CLL mono	9 (3.1%)	3 (1%)	4 (1.4%)	260 (88.1%)	1 (0.3%)	18 (6.1%)
CLL combo	6 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	136 (95.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Heme mono	10 (2.4%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	389 (91.5%)	1 (0.2%)	18 (4.2%)

Values are number of patients (percentage of patients per group)
Naive CLL: Previously untreated CLL population who received acalabrutinib either as monotherapy or in combination with obinutuzumab; Total CLL: Pooled CLL population including both previously untreated and R/R CLL who received acalabrutinib either as monotherapy or in combination with obinutuzumab; CLL Mono: Subjects in the pooled CLL population treated with acalabrutinib monotherapy; CLL Combo: Subjects treated with acalabrutinib in combination with obinutuzumab; Heme Mono: Subjects in the pooled populations with hematologic malignancies treated with acalabrutinib monotherapy; Overall: All subjects included in the pooled safety dataset.
CLL: chronic lymphocytic leukemia, Heme: hematological
R script: ./Scripts/s04BasicStatistics.R
Generated on: 2019-08-02 08:40:48

BID=twice daily; CLL=chronic lymphocytic leukemia; QD=once daily.

· 2등급 이상의 빈혈과 고혈압을 제외하고는 안전성 결과와 아칼라브루티닙 노출과의 관련성을 확인하지 못함
· 교란인자를 교정하는 경우, 아칼라브루티닙의 혈중 노출(AUC24, ss)은 2등급 이상의 빈혈의 약한 예상인자임

2) 유효성

• 2편의 치료적 확증 임상시험(ACE-CL-007, ACE-CL-009)에서 CLL 환자에 대한 아칼라브루티닙의 유효성을 평가하였음

- 두 임상 모두 CD20+이고 IWCLL 2009 creteria를 만족하는 CLL 환자를 대상으로 하였고 동일한 실험실적 검사 및 ECOG 조건을 적용하였으나, 007시험은 이전 치료경험이 없는 환자, 009시험은 이전 치료경험이 있는 재발형 CCL 환자를 대상으로 하였음
- 두 편의 치료적 확증 임상시험에서 1차 평가변수인 IRC-assessed PFS에 대하여 대조군 대비 우월성을 입증하였으며, ORR 및 OS에서도 개선 경향을 확인하였음[CTD 2.7.3 Table 10]

Table 10 Summary of Primary and Selected Secondary Efficacy Endpoints in the Pivotal Phase 3 Studies (ITT Population)

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)		ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
IRC-assessed PFS					
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)	NE (NE, NE)	NE (34.2, NE)	22.6 (20.2, 27.6)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.31 (0.20, 0.49)		0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	<0.0001	
INV-assessed PFS					
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.2 (14.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	27.8 (22.6, 28.8)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.28 (0.18, 0.45)		0.12 (0.07, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)	
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	<0.0001	
Best Overall Response (IRC-assessed), n (%)					
CR	0	2 (1.3%)	23 (12.8%)	1 (0.6%)	8 (4.5%)
CRi	0	0	1 (0.6%)	0	0
nPR	0	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
PR	126 (81.3%)	115 (74.2%)	143 (79.9%)	150 (83.8%)	128 (72.3%)
ORR (CR+CRi+nPR+PR)	126 (81.3%)	117 (75.5%)	168 (93.9%)	153 (85.5%)	139 (78.5%)
95% CI[d]	(74.4, 86.6)	(68.1, 81.6)	(89.3, 96.5)	(79.6, 89.9)	(71.9, 83.9)
ORR difference[e]	5.8%		15.3%	6.9%	
95% CI[d]	(-3.3, 14.9)		(8.3, 22.3)	(-1.0, 14.9)	
p-value[f]	0.2248		<0.0001	0.0763	
Overall Survival					
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.84 (0.42, 1.66)		0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	
p-value[c]	0.6089		0.0577	0.1556	
TTNT (months)					
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (18.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (28.9, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.35 (0.21, 0.58)		0.14 (0.08, 0.26)	0.24 (0.15, 0.40)	
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

a Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019 (ACE-CL-309) and 08 February 2019 (ACE-CL-007).
b Estimated based on stratified Cox proportional hazards model for Hazard Ratio (95% CI). In ACE-CL-007, analysis was stratified by 17p deletion status (yes versus no). In ACE-CL-309, analysis was stratified by number of prior therapies (1-3 versus ≥4) and 17p deletion status (yes versus no).
c Estimated based on stratified log-rank test for p-value.
d 95% CI based on Normal approximation (with use of Wilson's score).
e Difference versus the IR/BR arm in ACE-CL-309, and versus the obin+chlb arm in ACE-CL-007.
f Based on Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment for 17p deletion status in ACE-CL-007, and for number of prior therapies and 17p deletion status in ACE-CL-309.

"+" indicates a value from a censored subject.

Acala=acalabrutinib; BR=bendamustine+rituximab; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; INV=investigator; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; nPR=nodular partial response; obin=obinutuzumab; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 18, ACE-CL-309 CSR Table 20, ACE-CL-309 CSR Table 22, ACE-CL-309 CSR Table 25, ACE-CL-309 CSR Table 27, ACE-CL-007 CSR Table 14, ACE-CL-007 CSR Table 16, ACE-CL-007 CSR Table 18, ACE-CL-007 CSR Table 20, ACE-CL-007 CSR Table 22, ACE-CL-007 CSR Table 23.

• 3편의 치료적 탐색 임상시험(ACE-CL-001, 15-H-0016, ACE-CL-003)에서 CCL 환자 300명에 대하여 아칼라브루티닙의 유효성 평가

- 시험대상자: R/R CLL 166명, 이전 치료받지 않은 CLL 134명 * SLL 환자 9명 포함

	ACE-CL-001		15-H-0016		ACE-CL-003
	R/R	PrevUnt	R/R	PrevUnt	PrevUnt
n수	134	99	32	16	19
CLL	132	98	31	15	18
SLL	2	1	1	1	1

- ACE-CL-001의 2차 평가변수, 15-H-0016 및 ACE-CL-003의 1차 평가변수로 설정된 ORR의 결과 중간값은 85% 이상임[CTD 2.7.3. Table 17]

Table 17 Best Response and Overall Response Rate by Investigator Assessment in the Supportive Studies (All-Treated Population)

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]		ACE-CL-003[a]
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)	PrevUnt (N=19)
Best Response, n (%)					
CR	6 (4.5%)	5 (5.1%)	1 (3.1%)	0	6 (31.6%)
PR	112 (83.6%)	91 (91.9%)	27 (84.4%)	14 (87.5%)	12 (63.2%)
PRL	8 (6.0%)	0	0	0	0
SD	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (12.5%)	2 (12.5%)	0
PD	2 (1.5%)	0	0	0	0
Unknown/not available	4 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (5.3%)
ORR (CR+PR), n (%)	118 (88.1%)	96 (97.0%)	28 (87.5%)	14 (87.5%)	18 (100.0%)
95% CI[b]	(81.3%, 93.0%)	(91.4%, 99.4%)	(71.0%, 96.5%)	(61.7%, 98.5%)	(81.5%, 100%)
ORR (CR+PR+PRL), n (%)	126 (94.0%)	96 (97.0%)	28 (87.5%)	14 (87.5%)	18 (100%)
95% CI[b]	(88.6%, 97.4%)	(91.4%, 99.4%)	(71.0%, 96.5%)	(61.7%, 98.5%)	(81.5%, 100%)

a Data shown are through the data cutoff dates of 04 January 2019 (ACE-CL-001), 07 December 2018 (15-H-0016), and 01 November 2018 (ACE-CL-003).
b 95% exact binomial confidence interval.
CI=confidence interval; CR=complete response; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; PRL=PR with lymphocytosis; R/R=relapsed/refractory; SD=stable disease.
Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.2.1.3, ACE-CL-001 Table 14.2.1.4, 15-H-0016 CSR Table 14.2.2.3.1, 15-H-0016 CSR Table 14.2.2.3.2, ACE-CL-003 CSR Table 14.

- 2차 평가변수로 설정된 PFS 결과[CTD 2.7.3. Table 18]

Table 18 Progression-Free Survival by Investigator Assessment in the Supportive Studies (All-Treated Population)

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]		ACE-CL-003[a]
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)	PrevUnt (N=19)
Subject Status					
Events, n (%)	43 (32.1%)	4 (4.0%)	5 (15.6%)	0	1 (5.3%)
Death	7 (5.2%)	1 (1.0%)	1 (3.1%)	0	0
Disease Progression	36 (26.9%)	3 (3.0%)	4 (12.5%)	0	1 (5.3%)
Censored, n (%)	91 (67.9%)	95 (96.0%)	27 (84.4%)	16 (100.0%)	18 (94.7%)
No PD/Death	91 (67.9%)	95 (96.0%)	27 (84.4%)	16 (100.0%)	18 (94.7%)
PFS[b] (months)					
Q1 (95% CI)	33.9 (27.9, 43.5)	NE (NE, NE)	NE (10.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.7, NE)
Median (95% CI)	NE (48.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.4+, 55.2+	0.9, 50.4+	1.84+, 44.8+	5.49+, 39.1+	0.5+, 37.8+

a Data shown are through the data cutoff dates of 04 January 2019 (ACE-CL-001), 07 December 2018 (15-H-0016), and 01 November 2018 (ACE-CL-003).
b PFS is calculated as the number of months from treatment start date to first documentation of disease progression or death (whichever occurred first) prior to the data cutoff. Quartiles are based on Kaplan-Meier estimates; minimum and maximum are from the smallest and largest PFS regardless of events/censoring status. '+' on minimum and maximum means subject was censored for that value.
CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; PrevUnt=previously untreated; Q=quartile; R/R=relapsed/refractory.
Source: ACE-CL-001 CSR Table 20, ACE-CL-001 Table 21, 15-H-0016 CSR Table 19, 15-H-0016 CSR Table 20, ACE-CL-003 CSR Table 18.

- OS: ACE-CL-001에서는 OS를 분석하지 않음. cutoff 시점에 ACE-CL-003시험대상자 19명은 전원 생존하였고 15-H-0016시험에서는 R/R CLL 환자 중 1명이 사망하였음
- TTNT: TTNT는 ACE-CL-003 시험에서만 분석되었는데, cutoff 시점에 추가로 항암치료를 받은 환자는 없었음
- DoR

Table 19 Duration of Response Including PR or Better by Investigator Assessment in the Supportive Studies (All-Treated Population)

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]		ACE-CL-003[a]
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)	PrevUnt (N=19)
Responder (PR or better)	118	96	28	14	18
Subject Status					
Events[b], n (%)	38 (32.2%)	3 (3.1%)	3 (10.7%)	0	1 (5.6%)
Death	6 (5.1%)	0	0	0	0
Disease Progression	32 (27.1%)	3 (3.1%)	3 (10.7%)	0	1 (5.6%)
Censored[c], n (%)	80 (67.8%)	93 (96.9%)	25 (89.3%)	14 (100%)	17 (94.4%)
No PD/Death	80 (67.8%)	93 (96.9%)	25 (89.3%)	14 (100%)	17 (94.4%)
DOR[d] (months)					
Q1 (95% CI)	29.4 (22.8, 38.9)	NE (42.4, NE)	NE (5.1, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.9, NE)
Median (95% CI)	NE (41.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	2.8, 51.3+	3.5+, 48.1+	0.07+, 42.8+	3.06+, 37.3+	12.9, 35.0+

a Data shown are through the data cutoff dates of 04 January 2019 (ACE-CL-001), 07 December 2018 (15-H-0016), and 01 November 2018 (ACE-CL-003).
b PDs and deaths occurring after initiation of subsequent anticancer therapy were censored at the last adequate disease assessment prior to initiation of subsequent anticancer therapy.
c Subjects alive without progression per Hallek et al. 2008 by the analysis data cutoff date were censored at their last adequate disease assessment date before data cutoff date.
d DOR was calculated as the number of months from date of first documented response to the date of first event (disease progression or death) or censoring prior to the data cutoff. Quartiles are based on Kaplan-Meier estimates; minimum and maximum are from the smallest and largest DOR regardless of events/censoring status. '+' on minimum and maximum means subject was censored for that value.

DOR=duration of response; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PD=progressive disease; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; Q=quartile; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.2.2.3, ACE-CL-001 Table 14.2.2.4, 15-H-0016 CSR Table 14.2.3.1.3.1, 15-H-0016 CSR Table 14.2.3.1.3.2, ACE-CL-003 CSR Table 17.

3) 안전성

• 10편의 임상시험자료를 활용하여 안전성 분석 집단 추출 [CTD 2.7.4 Table 1, 2]

Table 1 Total Subjects From Clinical Studies That Contributed Safety Data to This Submission

	Total N[a]	Pivotal Studies		CLL Supportive Studies			Hematologic Malignancies Supportive Studies				
		ACE-CL-007	ACE-CL-309	ACE-CL-001	15-H-0016	ACE-CL-003	ACE-LY-002	ACE-LY-003[b]	ACE-LY-004	ACE-MY-001[b]	ACE-WM-001
Phase		3	3	1/2	2	1/2	1b	2	2	1b	2
Status		Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing
Data cutoff date		08Feb2019	15Jan2019	04Jan2019	07Dec2018	01Nov2018	30Oct2017	01Jan2019	12Feb2018	30Apr2018	01Nov2018
Indication		CLL	CLL	CLL/SLL /RS/PLL	CLL/SLL	CLL/SLL	ABC/DLBCL	FL	MCL	MM	WM
Acalabrutinib Monotherapy Pivotal Population	333	179	154	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Acalabrutinib Monotherapy CLL Population	762[c]	224	190	301	48	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Combination CLL Population	223	178	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Total Acalabrutinib CLL Population	985[c]	402	190	301	48	45	NA	NA	NA	NA	NA
Acalabrutinib Monotherapy Hematologic Malignancies Population	1040[c]	224	190	301	48	NA	21	14	124	13	106
Treatment Arm											
Acalabrutinib Monotherapy		179	154	301	48	NA	21	14	124	13	106
Acalabrutinib + Obinutuzumab		178	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Crossover from Control Arm to Acalabrutinib		45	36								

a The total number is based on the actual number of subjects treated with acalabrutinib.
b Other combination groups are not included in the analysis.
c Subjects who crossed over from control arm to acalabrutinib monotherapy are included in this pooled population.

ABC DLBCL=activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma; CLL=chronic lymphocytic leukemia; FL=follicular lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; MM=multiple myeloma; NA=not applicable; PLL=prolymphocytic leukemia; RS=Richter's syndrome; SLL=small lymphocytic leukemia; WM=Waldenström macroglobulinemia.

Table 2 Subject Disposition

	Mono Pivotals (N=334)	Mono CLL (N=768)	Combo CLL (N=224)	Total CLL (N=992)	Mono HemMalig (N=1046)
Study completion					
Number of enrolled subjects[a] into study	334 (100)	768 (100)	224 (100)	992 (100)	1046 (100)
Number of subjects still on study	294 (88.0)	592 (77.1)	201 (89.7)	793 (79.9)	756 (72.3)
Subjects who completed study	0	42 (5.5)	0	42 (4.2)	42 (4.0)
Subjects who discontinued study	40 (12.0)	134 (17.4)	23 (10.3)	157 (15.8)	248 (23.7)
Reason for study discontinuation					
Withdrawal by subject	12 (3.6)	18 (2.3)	8 (3.6)	26 (2.6)	29 (2.8)
Lost to follow-up	3 (0.9)	5 (0.7)	2 (0.9)	7 (0.7)	9 (0.9)
Physician decision	1 (0.3)	1 (0.1)	3 (1.3)	4 (0.4)	1 (0.1)
Subject started alternative cancer therapy	0	30 (3.9)	0	30 (3.0)	60 (5.7)
Death	24 (7.2)	57 (7.4)	10 (4.5)	67 (6.8)	125 (12.0)
Other	0	17 (2.2)	0	17 (1.7)	18 (1.7)
Missing	0	6 (0.8)	0	6 (0.6)	6 (0.6)
Subjects randomized	334 (100)	-	-	-	-
Randomized but not treated	2 (0.6)	-	-	-	-
Acalabrutinib					
Subjects who received acalabrutinib	332 (99.4)	761 (99.1)	224 (100)	985 (99.3)	1039 (99.3)
Subjects continuing acalabrutinib	266 (79.6)	553 (72.0)	182 (81.3)	735 (74.1)	679 (64.9)
Subjects who discontinued acalabrutinib	66 (19.8)	208 (27.1)	42 (18.8)	250 (25.2)	360 (34.4)
Reason for acalabrutinib discontinuation[b]					
Progressive disease	17 (5.1)	82 (10.7)	6 (2.7)	88 (8.9)	181 (17.3)
Adverse event	33 (9.9)	70 (9.1)	23 (10.3)	93 (9.4)	94 (9.0)
Pregnancy	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Physician decision	6 (1.8)	21 (2.7)	3 (1.3)	24 (2.4)	29 (2.8)
Withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (0.9)	12 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
Subject started alternative cancer therapy	0	0	0	0	10 (1.0)
Richter's transformation	0	0	3 (1.3)	3 (0.3)	0
Death	4 (1.2)	13 (1.7)	2 (0.9)	15 (1.5)	18 (1.7)
Other	4 (1.2)	12 (1.6)	4 (1.8)	16 (1.6)	13 (1.2)
Subjects who discontinued all study treatments	66 (19.8)	208 (27.1)	42 (18.8)	250 (25.2)	359 (34.3)
Time of follow-up (months)[c]					
N	332	761	224	985	1039
Mean (SD)	22.5 (8.52)	27.0 (14.29)	29.9 (7.99)	27.7 (13.17)	26.3 (14.02)
Median	21.0	25.9	30.2	27.6	26.4
Min, Max	1.7, 40.8	0.0, 58.5	1.0, 45.7	0.0, 58.5	0.0, 58.5

a Percentages are relative to the total number of enrolled subjects.
b Primary reason for study treatment discontinuation as provided by sites.
c Time of follow-up = [(Earlier of study exit date or data extract date) - (First dose date or randomization date) + 1] / 30.4375. For phase 3 pivotal studies, use randomization date. For other studies, use first dose date.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 1

• Mono HemMalig 집단(n=1040)에서 안전성 평가

- 개요 [CTD 2.7.4 Table 4]

· 이상반응은 96.3%에서 보고되었으며, 3등급 이상 이상반응은 54.1%, SAE는 38.9%, 치명적/5등급 이상반응은 4.5%에서 보고됨

· 이상반응으로 인한 투여보류, 감량, 투여 중단은 각각 37.5%, 4.2%, 9.3%의 환자에서 이루어짐

Table 4 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Any TEAE	314 (94.3)	726 (95.3)	216 (96.9)	942 (95.6)	1001 (96.3)
Any grade	314 (94.3)	726 (95.3)	216 (96.9)	942 (95.6)	1001 (96.3)
Grade ≥3	165 (49.5)	405 (53.1)	157 (70.4)	562 (57.1)	563 (54.1)
Serious TEAE	101 (30.3)	277 (36.4)	83 (37.2)	360 (36.5)	405 (38.9)
Any grade	101 (30.3)	277 (36.4)	83 (37.2)	360 (36.5)	405 (38.9)
Grade ≥3	94 (28.2)	246 (32.3)	72 (32.3)	318 (32.3)	360 (34.6)
Treatment related TEAEs	219 (65.8)	521 (68.4)	182 (81.6)	703 (71.4)	741 (71.3)
Any study drug	219 (65.8)	521 (68.4)	182 (81.6)	703 (71.4)	741 (71.3)
Acalabrutinib	219 (65.8)	521 (68.4)	167 (74.9)	688 (69.8)	741 (71.3)
Treatment related serious TEAE	30 (9.0)	65 (8.5)	29 (13.0)	94 (9.5)	111 (10.7)
Any study drug	30 (9.0)	65 (8.5)	29 (13.0)	94 (9.5)	111 (10.7)
Acalabrutinib	30 (9.0)	65 (8.5)	21 (9.4)	86 (8.7)	111 (10.7)
Grade ≥3 treatment related TEAE	82 (24.6)	161 (21.1)	98 (43.9)	259 (26.3)	235 (22.6)
Any study drug	82 (24.6)	161 (21.1)	98 (43.9)	259 (26.3)	235 (22.6)
Acalabrutinib	82 (24.6)	160 (21.0)	82 (36.8)	242 (24.6)	234 (22.5)
TEAEs leading to study drug dose reduction	13 (3.9)	34 (4.5)	22 (9.9)	56 (5.7)	44 (4.2)
Any study drug	13 (3.9)	34 (4.5)	22 (9.9)	56 (5.7)	44 (4.2)
Acalabrutinib	13 (3.9)	34 (4.5)	15 (6.7)	49 (5.0)	44 (4.2)
TEAEs leading to study drug delay	113 (33.9)	286 (37.5)	136 (61.0)	422 (42.8)	390 (37.5)
Any study drug	113 (33.9)	286 (37.5)	136 (61.0)	422 (42.8)	390 (37.5)
Acalabrutinib	113 (33.9)	286 (37.5)	105 (47.1)	391 (39.7)	390 (37.5)
TEAEs leading to study drug discontinuation	33 (9.9)	71 (9.3)	28 (12.6)	99 (10.1)	97 (9.3)
Any study drug	33 (9.9)	71 (9.3)	28 (12.6)	99 (10.1)	97 (9.3)
Acalabrutinib	33 (9.9)	71 (9.3)	24 (10.8)	95 (9.6)	97 (9.3)
Fatal/Grade 5 TEAEs	12 (3.6)	34 (4.5)	5 (2.2)	39 (4.0)	47 (4.5)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event;
MedDRA version: 21.1
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 5

- 가장 빈번한 이상반응은 두통(37.8%), 설사(36.7%), 상기도감염(22.0%), 오심 및 타박상(각 21.7%), 피로(21.3%), 기침(21.0%) [CTD 2.7.4. Table 5, 6]

Table 5 Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Reported in ≥10% of Subjects in Any Analysis Population

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Headache	100 (30.0)	286 (37.5)	96 (43.0)	382 (38.8)	393 (37.8)
Diarrhoea	90 (27.0)	279 (36.6)	98 (43.9)	377 (38.3)	382 (36.7)
Upper respiratory tract infection	55 (16.5)	189 (24.8)	70 (31.4)	259 (26.3)	229 (22.0)
Contusion	40 (12.0)	171 (22.4)	61 (27.4)	232 (23.6)	226 (21.7)
Nausea	51 (15.3)	165 (21.7)	60 (26.9)	225 (22.8)	226 (21.7)
Fatigue	48 (14.4)	142 (18.6)	68 (30.5)	210 (21.3)	222 (21.3)
Cough	56 (16.8)	159 (20.9)	68 (30.5)	227 (23.0)	218 (21.0)
Arthralgia	41 (12.3)	158 (20.7)	60 (26.9)	218 (22.1)	199 (19.1)
Constipation	30 (9.0)	101 (13.3)	45 (20.2)	146 (14.8)	151 (14.5)
Pyrexia	31 (9.3)	108 (14.2)	29 (13.0)	137 (13.9)	149 (14.3)
Dizziness	30 (9.0)	88 (11.5)	53 (23.8)	141 (14.3)	139 (13.4)
Anaemia	48 (14.4)	96 (12.6)	24 (10.8)	120 (12.2)	138 (13.3)
Vomiting	25 (7.5)	95 (12.5)	43 (19.3)	138 (14.0)	138 (13.3)
Neutropenia	49 (14.7)	95 (12.5)	56 (25.1)	151 (15.3)	128 (12.3)
Rash	35 (10.5)	88 (11.5)	23 (10.3)	111 (11.3)	126 (12.1)
Back pain	34 (10.2)	86 (11.3)	33 (14.8)	109 (12.1)	123 (11.8)
Myalgia	17 (5.1)	74 (9.7)	31 (13.9)	105 (10.7)	113 (10.9)
Dyspnoea	19 (5.7)	72 (9.4)	20 (9.0)	92 (9.3)	111 (10.7)
Oedema peripheral	23 (6.9)	82 (10.8)	39 (17.5)	121 (12.3)	111 (10.7)
Petechiae	20 (6.0)	88 (11.5)	25 (11.2)	113 (11.5)	111 (10.7)
Sinusitis	17 (5.1)	77 (10.1)	34 (15.2)	111 (11.3)	111 (10.7)
Insomnia	24 (7.2)	70 (9.2)	28 (12.6)	98 (9.9)	94 (9.0)
Pain in extremity	18 (5.4)	67 (8.8)	31 (13.9)	98 (9.9)	93 (8.9)
Pneumonia	29 (8.7)	70 (9.2)	24 (10.8)	94 (9.5)	90 (8.7)
Decreased appetite	17 (5.1)	58 (7.6)	34 (15.2)	92 (9.3)	89 (8.6)
Urinary tract infection	27 (8.1)	68 (8.9)	29 (13.0)	97 (9.8)	88 (8.5)
Weight increased	4 (1.2)	84 (11.0)	38 (17.0)	122 (12.4)	85 (8.2)
Fall	14 (4.2)	60 (7.9)	33 (14.8)	93 (9.4)	82 (7.9)
Nasopharyngitis	24 (7.2)	55 (7.2)	30 (13.5)	85 (8.6)	77 (7.4)
Hypertension	13 (3.9)	63 (8.3)	28 (12.6)	91 (9.2)	74 (7.1)
Oropharyngeal pain	12 (3.6)	55 (7.2)	23 (10.3)	78 (7.9)	66 (6.3)
Thrombocytopenia	30 (9.0)	49 (6.4)	23 (10.3)	72 (7.3)	63 (6.1)
Dyspepsia	14 (4.2)	44 (5.8)	24 (10.8)	68 (6.9)	61 (5.9)
Paraesthesia	6 (1.8)	34 (4.5)	24 (10.8)	58 (5.9)	56 (5.4)
Rash maculo-papular	3 (0.9)	48 (6.3)	38 (17.0)	86 (8.7)	51 (4.9)
Skin lesion	11 (3.3)	35 (4.6)	25 (11.2)	60 (6.1)	50 (4.8)
Chills	10 (3.0)	43 (5.6)	27 (12.1)	70 (7.1)	49 (4.7)
Infusion related reaction	0	5 (0.7)	43 (19.3)	48 (4.9)	8 (0.8)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA version: 21.1.
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade. Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8

Table 6 Grade ≥3 Adverse Events by Preferred Term Reported in ≥2% of Subjects in Any Analysis Population

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Subjects with at least 1 Grade ≥3 AE	165 (49.5)	405 (53.1)	157 (70.4)	562 (57.1)	563 (54.1)
Neutropenia	41 (12.3)	85 (11.2)	53 (23.8)	138 (14.0)	116 (11.2)
Anaemia	30 (9.0)	52 (6.8)	12 (5.4)	64 (6.5)	81 (7.8)
Pneumonia	12 (3.6)	37 (4.9)	12 (5.4)	49 (5.0)	53 (5.1)
Thrombocytopenia	11 (3.3)	26 (3.4)	15 (6.7)	41 (4.2)	37 (3.6)
Hypertension	7 (2.1)	27 (3.5)	8 (3.6)	35 (3.6)	33 (3.2)
Diarrhoea	3 (0.9)	20 (2.6)	10 (4.5)	30 (3.0)	27 (2.6)
Syncope	2 (0.6)	14 (1.8)	9 (4.0)	23 (2.3)	21 (2.0)
Febrile neutropenia	3 (0.9)	16 (2.1)	4 (1.8)	20 (2.0)	19 (1.8)
Lung infection	2 (0.6)	16 (2.1)	0	16 (1.6)	19 (1.8)
Neutrophil count decreased	2 (0.6)	14 (1.8)	13 (5.8)	27 (2.7)	17 (1.6)
Platelet count decreased	2 (0.6)	11 (1.4)	5 (2.2)	16 (1.6)	13 (1.3)
Cellulitis	4 (1.2)	8 (1.0)	6 (2.7)	14 (1.4)	11 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	3 (0.9)	6 (0.8)	5 (2.2)	11 (1.1)	11 (1.1)

AE=adverse event; CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA version: 21.1
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 26

- SAE : 총 405명(38.9%)에서 SAE가 보고되었고, 가장 흔한 SAE는 폐렴(4.9%)이었음 [CTD 2.7.4 Table 11, 12]

Table 11 Subject Incidence of Serious Adverse Events by Preferred Term Reported in ≥1% of Subjects in Any Analysis Population

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Subject with at least 1 SAE	101 (30.3)	277 (36.4)	83 (37.2)	360 (36.5)	405 (38.9)
Pneumonia	13 (3.9)	37 (4.9)	14 (6.3)	51 (5.2)	51 (4.9)
Anaemia	5 (1.5)	13 (1.7)	4 (1.8)	17 (1.7)	19 (1.8)
Pyrexia	2 (0.6)	9 (1.2)	2 (0.9)	11 (1.1)	17 (1.6)
Febrile neutropenia	3 (0.9)	13 (1.7)	4 (1.8)	17 (1.7)	16 (1.5)
Sepsis	1 (0.3)	8 (1.0)	3 (1.3)	11 (1.1)	15 (1.4)
Urinary tract infection	5 (1.5)	10 (1.3)	3 (1.3)	13 (1.3)	14 (1.3)
Atrial fibrillation	3 (0.9)	9 (1.2)	2 (0.9)	11 (1.1)	12 (1.2)
Lung infection	1 (0.3)	9 (1.2)	0	9 (0.9)	12 (1.2)
Abdominal pain	1 (0.3)	6 (0.8)	0	6 (0.6)	11 (1.1)
Lower respiratory tract infection	0	2 (0.3)	2 (0.9)	4 (0.4)	10 (1.0)
Cellulitis	3 (0.9)	6 (0.8)	6 (2.7)	12 (1.2)	9 (0.9)
Diarrhoea	1 (0.3)	7 (0.9)	3 (1.3)	10 (1.0)	9 (0.9)
Respiratory tract infection	4 (1.2)	6 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.7)	9 (0.9)
Dyspnoea	5 (1.5)	7 (0.9)	2 (0.9)	9 (0.9)	8 (0.8)
Syncope	0	4 (0.5)	3 (1.3)	7 (0.7)	5 (0.5)
Urosepsis	0	0	3 (1.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
Infusion related reaction	0	0	4 (1.8)	4 (0.4)	0

SAE=serious adverse event; CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA version: 21.1
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 10

Table 12 Subject Incidence of Grade ≥3 Serious Adverse Events by Preferred Term Reported in ≥1% of Subjects in Any Analysis Population

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Subject with at least 1 Gr≥3 SAE	94 (28.2)	246 (32.3)	72 (32.3)	318 (32.3)	360 (34.6)
Pneumonia	12 (3.6)	36 (4.7)	10 (4.5)	46 (4.7)	50 (4.8)
Anaemia	5 (1.5)	12 (1.6)	4 (1.8)	16 (1.6)	18 (1.7)
Febrile neutropenia	3 (0.9)	13 (1.7)	4 (1.8)	17 (1.7)	16 (1.5)
Sepsis	1 (0.3)	7 (0.9)	3 (1.3)	10 (1.0)	13 (1.3)
Urinary tract infection	5 (1.5)	8 (1.0)	2 (0.9)	10 (1.0)	12 (1.2)
Lung infection	1 (0.3)	9 (1.2)	0	9 (0.9)	12 (1.2)
Cellulitis	3 (0.9)	6 (0.8)	6 (2.7)	12 (1.2)	9 (0.9)
Diarrhoea	1 (0.3)	5 (0.7)	3 (1.3)	8 (0.8)	6 (0.6)
Respiratory tract infection	4 (1.2)	6 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.7)	8 (0.8)
Dyspnoea	5 (1.5)	7 (0.9)	2 (0.9)	9 (0.9)	8 (0.8)
Syncope	0	3 (0.4)	3 (1.3)	6 (0.6)	4 (0.4)
Urosepsis	0	0	3 (1.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
Infusion related reaction	0	0	3 (1.3)	3 (0.3)	0

CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA version: 21.1
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 10

- 관심대상 이상반응 [CTD 2.7.4, Table 15]

Table 15 Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Cardiac events	45 (13.5)	129 (16.9)	44 (19.7)	173 (17.6)	162 (15.6)
Atrial fibrillation	15 (4.5)	38 (5.0)	7 (3.1)	45 (4.6)	46 (4.4)
Ventricular tachyarrhythmias	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Anemia	51 (15.3)	102 (13.4)	26 (11.7)	128 (13.0)	144 (13.8)
Leukopenia	54 (16.2)	126 (16.5)	71 (31.8)	197 (20.0)	168 (16.2)
Neutropenia	54 (16.2)	124 (16.3)	71 (31.8)	195 (19.8)	163 (15.7)
Other leukopenia	0	5 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.6)	9 (0.9)
Thrombocytopenia	39 (11.7)	75 (9.8)	31 (13.9)	106 (10.8)	93 (8.9)
Hemorrhage	110 (33.0)	360 (47.2)	108 (48.4)	468 (47.5)	482 (46.3)
Major hemorrhage	6 (1.8)	27 (3.5)	8 (3.6)	35 (3.6)	37 (3.6)
Hepatotoxicity	11 (3.3)	25 (3.3)	16 (7.2)	41 (4.2)	38 (3.7)
Hypertension	13 (3.9)	67 (8.8)	30 (13.5)	97 (9.8)	79 (7.6)
Infections	204 (61.3)	512 (67.2)	165 (74.0)	677 (68.7)	694 (66.7)
Interstitial lung disease/Pneumonitis	5 (1.5)	7 (0.9)	2 (0.9)	9 (0.9)	10 (1.0)
Second primary malignancies	33 (9.9)	104 (13.6)	29 (13.0)	133 (13.5)	127 (12.2)
Second primary malignancies excluding non-melanoma skin	15 (4.5)	52 (6.8)	14 (6.3)	66 (6.7)	68 (6.5)
Second primary malignancies non-melanoma skin	20 (6.0)	61 (8.0)	17 (7.6)	78 (7.9)	69 (6.6)
Tumor lysis syndrome	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (1.8)	6 (0.6)	5 (0.5)

CLL=chronic lymphocytic leukemia
Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 29

· 심방세동이 46명(4.4%)에서 보고되었고 3등급 이상인 심방세동은 13명(1.3%)에서 보고됨
  * ACE-HV-005시험에서 QTc연장 효과는 관찰되지 않음
· 혈구감소증으로 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증이 각각 13.8%, 15.7% 및 8.9%에서 보고됨. 이 중 3등급 이상인 이상반응은 각각 7.8%, 14.2%, 4.8%임
· 출혈 사건은 46.3%에서 보고되었는데 가장 빈번한 출혈은 피부점막출혈로 타박상, 점상출혈, 반상출혈, 비출혈, 멍이었고, 대출혈은 3.6%에서 보고됨
  * 대출혈: 3등급 이상, SAE and/or CNS 출혈로 정의 됨
· 감염은 66.7%에서 보고되었고, 3등급 이상의 감염 17.6%로 폐렴(4.9%)이 가장 빈번하게 발생하였고, 8명(0.8%)에서 치명적 사건으로 이어짐
· 간독성은 3.7%, 3등급 이상의 간독성은 1.7%에서 보고됨

- 임상실험실 검사 이상 [CTD 2.7.4, Table 23]

Table 23 Subject Incidence of Treatment-Emergent Abnormal Chemistry Laboratory Tests (All Grades)

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Combo CLL (N=223)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
ALT increased	59 (17.7)	142 (18.6)	66 (29.6)	208 (21.1)	203 (19.5)
AST increased	51 (15.3)	128 (16.8)	80 (35.9)	208 (21.1)	175 (16.8)
Albumin decreased	16 (4.8)	55 (7.2)	23 (10.3)	78 (7.9)	100 (9.6)
Alkaline phosphatase	46 (13.8)	98 (12.9)	35 (15.7)	133 (13.5)	143 (13.8)
Bilirubin increased	45 (13.5)	97 (12.7)	28 (12.6)	125 (12.7)	126 (12.1)
Calcium decreased[a]	31 (9.3)	67 (8.8)	58 (26.0)	125 (12.7)	92 (8.8)
Calcium increased[a]	10 (3.0)	37 (4.9)	6 (2.7)	43 (4.4)	56 (5.4)
Creatinine increased	228 (68.5)	463 (60.8)	135 (60.5)	598 (60.7)	701 (67.4)
Glucose decreased	20 (6.0)	93 (12.2)	10 (4.5)	103 (10.5)	153 (14.7)
Glucose increased[b]	85 (25.5)	337 (44.2)	53 (23.8)	390 (39.6)	500 (48.1)
Magnesium decreased	7 (2.1)	32 (4.2)	2 (0.9)	34 (3.5)	43 (4.1)
Magnesium increased	43 (12.9)	111 (14.6)	9 (4.0)	120 (12.2)	126 (12.1)
Phosphate decreased	60 (18.0)	156 (20.5)	64 (28.7)	220 (22.3)	215 (20.7)
Potassium decreased	25 (7.5)	71 (9.3)	20 (9.0)	91 (9.2)	107 (10.3)
Potassium increased	61 (18.3)	150 (19.7)	66 (29.6)	216 (21.9)	164 (15.8)
Sodium decreased	27 (8.1)	168 (22.0)	37 (16.6)	205 (20.8)	251 (24.1)
Sodium increased	80 (24.0)	188 (24.7)	60 (26.9)	248 (25.2)	213 (20.5)
Uric acid increased[c]	63 (18.9)	132 (17.3)	58 (26.0)	190 (19.3)	190 (18.3)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events
Subjects laboratory results were graded based on CTCAE v4.03.
The worst postbaseline severity grade was used for every subject.
Treatment-emergent postbaseline grade was a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction or increase or decrease.
a Based on uncorrected serum calcium.
b Based on nonfasting state.
c Based on laboratory only without clinical assessment.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 51

- 내인성 인자

· 성별: 여성에서 발생율이 5%이상 증가한 이상반응은 빈혈(16.7% vs 11.6%), 호중구감소증(16.4% vs 10.4%), 점상출혈(14.3% vs 8.9%), 뇨로감염(14.9% vs 5.4%) 등이 있음 [CTD 2.7.4, Table 25]

Table 25 Adverse Events by Sex Reported in ≥10% of Either Male or Female Subjects in Any Analysis Population

	Mono Pivotals (N=333)		Mono CLL (N=762)		Combo CLL (N=223)		Total CLL (N=985)		Mono HemMalig (N=1040)	
Preferred Term	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Subject with at least 1 TEAE	203 (93.5)	111 (95.7)	480 (94.5)	246 (96.9)	140 (97.9)	76 (95.0)	620 (95.2)	322 (96.4)	673 (95.6)	328 (97.6)
Diarrhoea	56 (25.8)	34 (29.3)	181 (35.6)	98 (38.6)	61 (42.7)	37 (46.3)	242 (37.2)	135 (40.4)	252 (35.8)	130 (38.7)
Headache	54 (24.9)	46 (39.7)	178 (35.0)	108 (42.5)	60 (42.0)	36 (45.0)	238 (36.6)	144 (43.1)	245 (34.8)	148 (44.0)
Upper respiratory tract infection	31 (14.3)	24 (20.7)	124 (24.4)	65 (25.6)	38 (26.6)	32 (40.0)	162 (24.9)	97 (29.0)	148 (21.0)	81 (24.1)
Cough	37 (17.1)	19 (16.4)	107 (21.1)	52 (20.5)	42 (29.4)	26 (32.5)	149 (22.9)	78 (23.4)	147 (20.9)	71 (21.1)
Contusion	22 (10.1)	18 (15.5)	107 (21.1)	64 (25.2)	37 (25.9)	24 (30.0)	144 (22.1)	88 (26.3)	142 (20.2)	84 (25.0)
Fatigue	30 (13.8)	18 (15.5)	91 (17.9)	51 (20.1)	45 (31.5)	23 (28.8)	136 (20.9)	74 (22.2)	140 (19.9)	82 (24.4)
Arthralgia	22 (10.1)	19 (16.4)	97 (19.1)	61 (24.0)	42 (29.4)	18 (22.5)	139 (21.4)	79 (23.7)	125 (17.8)	74 (22.0)
Nausea	21 (9.7)	30 (25.9)	89 (17.5)	76 (29.9)	40 (28.0)	20 (25.0)	129 (19.8)	96 (28.7)	122 (17.3)	104 (31.0)
Pyrexia	23 (10.6)	8 (6.9)	76 (15.0)	32 (12.6)	23 (16.1)	6 (7.5)	99 (15.2)	38 (11.4)	105 (14.9)	44 (13.1)
Constipation	20 (9.2)	10 (8.6)	68 (13.4)	33 (13.0)	29 (20.3)	16 (20.0)	97 (14.9)	49 (14.7)	101 (14.3)	50 (14.9)
Rash	24 (11.1)	11 (9.5)	60 (11.8)	28 (11.0)	17 (11.9)	6 (7.5)	77 (11.8)	34 (10.2)	87 (12.4)	39 (11.6)
Vomiting	11 (5.1)	14 (12.1)	55 (10.8)	40 (15.7)	27 (18.9)	16 (20.0)	82 (12.6)	56 (16.8)	85 (12.1)	53 (15.8)
Anaemia	30 (13.8)	18 (15.5)	57 (11.2)	39 (15.4)	14 (9.8)	10 (12.5)	71 (10.9)	49 (14.7)	82 (11.6)	56 (16.7)
Dizziness	19 (8.8)	11 (9.5)	52 (10.2)	36 (14.2)	34 (23.8)	19 (23.8)	86 (13.2)	55 (16.5)	79 (11.2)	60 (17.9)
Dyspnoea	15 (6.9)	4 (3.4)	51 (10.0)	21 (8.3)	12 (8.4)	8 (10.0)	63 (9.7)	29 (8.7)	76 (10.8)	35 (10.4)
Sinusitis	13 (6.0)	4 (3.4)	57 (11.2)	20 (7.9)	19 (13.3)	15 (18.8)	76 (11.7)	35 (10.5)	76 (10.8)	35 (10.4)
Back pain	20 (9.2)	14 (12.1)	51 (10.0)	35 (13.8)	18 (12.6)	15 (18.8)	69 (10.6)	50 (15.0)	75 (10.7)	48 (14.3)
Neutropenia	28 (12.9)	21 (18.1)	51 (10.0)	44 (17.3)	38 (26.6)	18 (22.5)	89 (13.7)	62 (18.6)	73 (10.4)	55 (16.4)
Oedema peripheral	12 (5.5)	11 (9.5)	49 (9.6)	33 (13.0)	28 (19.6)	11 (13.8)	77 (11.8)	44 (13.2)	70 (9.9)	41 (12.2)
Pneumonia	20 (9.2)	9 (7.8)	49 (9.6)	21 (8.3)	16 (11.2)	8 (10.0)	65 (10.0)	29 (8.7)	66 (9.4)	24 (7.1)
Myalgia	11 (5.1)	6 (5.2)	41 (8.1)	33 (13.0)	22 (15.4)	9 (11.3)	63 (9.7)	42 (12.6)	63 (8.9)	50 (14.9)
Petechiae	10 (4.6)	10 (8.6)	51 (10.0)	37 (14.6)	15 (10.5)	10 (12.5)	66 (10.1)	47 (14.1)	63 (8.9)	48 (14.3)
Decreased appetite	11 (5.1)	6 (5.2)	40 (7.9)	18 (7.1)	23 (16.1)	11 (13.8)	63 (9.7)	29 (8.7)	61 (8.7)	28 (8.3)
Weight increased	1 (0.5)	3 (2.6)	60 (11.8)	24 (9.4)	23 (16.1)	15 (18.8)	83 (12.7)	39 (11.7)	60 (8.5)	25 (7.4)
Insomnia	16 (7.4)	8 (6.9)	42 (8.3)	28 (11.0)	20 (14.0)	8 (10.0)	62 (9.5)	36 (10.8)	57 (8.1)	37 (11.0)
Pain in extremity	10 (4.6)	8 (6.9)	39 (7.7)	28 (11.0)	24 (16.8)	7 (8.8)	63 (9.7)	35 (10.5)	54 (7.7)	39 (11.6)
Bronchitis	14 (6.5)	13 (11.2)	39 (7.7)	22 (8.7)	12 (8.4)	10 (12.5)	51 (7.8)	32 (9.6)	53 (7.5)	26 (7.7)
Nasopharyngitis	15 (6.9)	9 (7.8)	35 (6.9)	20 (7.9)	20 (14.0)	10 (12.5)	55 (8.4)	30 (9.0)	51 (7.2)	26 (7.7)
Hypertension	8 (3.7)	5 (4.3)	43 (8.5)	20 (7.9)	19 (13.3)	9 (11.3)	62 (9.5)	29 (8.7)	50 (7.1)	24 (7.1)
Fall	4 (1.8)	10 (8.6)	36 (7.1)	24 (9.4)	19 (13.3)	14 (17.5)	55 (8.4)	38 (11.4)	48 (6.8)	34 (10.1)
Oropharyngeal pain	8 (3.7)	4 (3.4)	36 (7.1)	19 (7.5)	10 (7.0)	13 (16.3)	46 (7.1)	32 (9.6)	43 (6.1)	23 (6.8)
Thrombocytopenia	20 (9.2)	10 (8.6)	34 (6.7)	15 (5.9)	16 (11.2)	7 (8.8)	50 (7.7)	22 (6.6)	43 (6.1)	20 (6.0)
Urinary tract infection	16 (7.4)	11 (9.5)	29 (5.7)	39 (15.4)	12 (8.4)	17 (21.3)	41 (6.3)	56 (16.8)	38 (5.4)	50 (14.9)
Paraesthesia	3 (1.4)	3 (2.6)	22 (4.3)	12 (4.7)	13 (9.1)	11 (13.8)	35 (5.4)	23 (6.9)	37 (5.3)	19 (5.7)
Skin lesion	6 (2.8)	5 (4.3)	24 (4.7)	11 (4.3)	21 (14.7)	4 (5.0)	45 (6.9)	15 (4.5)	35 (5.0)	15 (4.5)
Rash maculo-papular	1 (0.5)	2 (1.7)	32 (6.3)	16 (6.3)	27 (18.9)	11 (13.8)	59 (9.1)	27 (8.1)	34 (4.8)	17 (5.1)
Asthenia	10 (4.6)	7 (6.0)	14 (2.8)	16 (6.3)	9 (6.3)	8 (10.0)	23 (3.5)	24 (7.2)	33 (4.7)	22 (6.5)
Dyspepsia	8 (3.7)	6 (5.2)	25 (4.9)	19 (7.5)	17 (11.9)	7 (8.8)	42 (6.5)	26 (7.8)	32 (4.5)	29 (8.6)
Chills	5 (2.3)	5 (4.3)	26 (5.1)	17 (6.7)	16 (11.2)	11 (13.8)	42 (6.5)	28 (8.4)	30 (4.3)	19 (5.7)
Hypokalaemia	3 (1.4)	0	15 (3.0)	8 (3.1)	6 (4.2)	8 (10.0)	21 (3.2)	16 (4.8)	20 (2.8)	14 (4.2)
Musculoskeletal chest pain	3 (1.4)	2 (1.7)	10 (2.0)	4 (1.6)	7 (4.9)	8 (10.0)	17 (2.6)	12 (3.6)	13 (1.8)	5 (1.5)
Infusion related reaction	0	0	3 (0.6)	2 (0.8)	33 (23.1)	10 (12.5)	36 (5.5)	12 (3.6)	6 (0.9)	2 (0.6)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA version: 21.1.
A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Tables 8.2.1, 8.2.2, 8.2.3, 8.2.4, and 8.2.5

· 연령: 젊은 환자에서 두통, 부비동염이, 고령 환자에서 3등급 이상의 빈혈이, 중년에서 3등급이상의 호중구감소증이 더 빈번하게 보고됨 [CTD 2.7.4, Table 26]

Table 26 Adverse Events by Age Reported in ≥10% in Any Age Category (Mono HemMalig)

	Age <65 (N=388)		Age ≥65 and <75 (N=424)		Age ≥75 (N=228)	
Preferred Term	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Subjects with at least 1 TEAE	368 (94.8)	184 (47.4)	411 (96.9)	230 (54.2)	222 (97.4)	149 (65.4)
Headache	181 (46.6)	7 (1.8)	152 (35.8)	2 (0.5)	60 (26.3)	2 (0.9)
Diarrhea	147 (37.9)	9 (2.3)	146 (34.4)	14 (3.3)	89 (39.0)	4 (1.8)
Upper respiratory tract infection	102 (26.3)	6 (1.5)	83 (19.6)	0	44 (19.3)	2 (0.9)
Arthralgia	91 (23.5)	0	75 (17.7)	3 (0.7)	33 (14.5)	4 (1.8)
Nausea	89 (22.9)	5 (1.3)	77 (18.2)	3 (0.7)	60 (26.3)	4 (1.8)
Fatigue	87 (22.4)	5 (1.3)	83 (19.6)	7 (1.7)	52 (22.8)	6 (2.6)
Contusion	82 (21.1)	0	94 (22.2)	0	50 (21.9)	0
Cough	78 (20.1)	0	96 (22.6)	0	44 (19.3)	1 (0.4)
Sinusitis	62 (16.0)	1 (0.3)	36 (8.5)	2 (0.5)	13 (5.7)	0
Myalgia	59 (15.2)	1 (0.3)	37 (8.7)	1 (0.2)	17 (7.5)	0
Pyrexia	58 (14.9)	3 (0.8)	64 (15.1)	6 (1.4)	27 (11.8)	1 (0.4)
Vomiting	54 (13.9)	3 (0.8)	47 (11.1)	4 (0.9)	37 (16.2)	2 (0.9)
Petechiae	52 (13.4)	0	43 (10.1)	0	16 (7.0)	0
Weight increased	52 (13.4)	5 (1.3)	23 (5.4)	3 (0.7)	10 (4.4)	4 (1.8)
Anemia	48 (12.4)	31 (8.0)	47 (11.1)	27 (6.4)	43 (18.9)	23 (10.1)
Constipation	48 (12.4)	0	64 (15.1)	1 (0.2)	39 (17.1)	0
Dizziness	45 (11.6)	0	56 (13.2)	1 (0.2)	38 (16.7)	1 (0.4)
Back pain	44 (11.3)	2 (0.5)	49 (11.6)	4 (0.9)	30 (13.2)	2 (0.9)
Dyspnea	40 (10.3)	5 (1.3)	39 (9.2)	9 (2.1)	32 (14.0)	4 (1.8)
Abdominal pain	39 (10.1)	6 (1.5)	21 (5.0)	2 (0.5)	16 (7.0)	2 (0.9)
Neutropenia	37 (9.5)	35 (9.0)	64 (15.1)	57 (13.4)	27 (11.8)	24 (10.5)
Oedema peripheral	35 (9.0)	3 (0.8)	41 (9.7)	0	35 (15.4)	1 (0.4)
Rash	35 (9.0)	2 (0.5)	58 (13.7)	1 (0.2)	33 (14.5)	1 (0.4)
Pain in extremity	33 (8.5)	2 (0.5)	34 (8.0)	0	26 (11.4)	1 (0.4)
Fall	27 (7.0)	2 (0.5)	29 (6.8)	4 (0.9)	26 (11.4)	3 (1.3)
Pneumonia	25 (6.4)	17 (4.4)	36 (8.5)	18 (4.2)	29 (12.7)	18 (7.9)
Decreased appetite	22 (5.7)	0	34 (8.0)	2 (0.5)	33 (14.5)	6 (2.6)
Urinary tract infection	20 (5.2)	4 (1.0)	40 (9.4)	9 (2.1)	28 (12.3)	3 (1.3)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA version: 21.1
A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.1.5

· 인종: 두통이 white(37.6%)와 non-white(41.6%)에서 아시안(25.0%)보다 높게 보고되었고, 기침은 nonwhite(22.8%)에서 아시안(12.5%)보다 높게 보고됨. 3등급 이상의 AE 중 nonwhite에서 white에 비하여 2%이상 높게 보고된 이상반응은 발열, 폐렴, 상복부통증
· 간장애: 중등도 간장애 환자에서 설사(48.1%)가 정상 간기능 환자(34.6%)에서 보다 높게 보고되었고, 3등급 이상의 AE 중 간장애 환자에서 2% 이상 높게 보고된 이상반응은 피로, 호중구감소증, 빈혈, 폐렴
· 신장애: 3등급 이상의 AE 중 2% 이상 높게 보고된 이상반응은 중등도 신장애 환자에서 빈혈, 호중구감소증, 식욕부진, 폐렴, 경증 신장애 환자에서 호중구감소증

- 외인성 인자

· 지역: 다른 지역에 비하여 북아메리카에서 10%이상 높게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 타박상, 구역, 피로, 관절통, 근육통, 부비동염, 체중감소, 비충혈[CTD 2.7.4 Table 30]

Table 30 Adverse Events by Region Reported in ≥10% in Region Subgroups North America, Western Europe, or Central and Eastern Europe (Mono HemMalig)

	North America (N=508)		Western Europe (N=286)		Central and Eastern Europe (N=199)	
Preferred Term	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Subjects with at least 1 TEAE	502 (98.8)	277 (54.5)	284 (99.3)	170 (59.4)	169 (84.9)	88 (44.2)
Diarrhea	238 (46.9)	18 (3.5)	114 (39.9)	5 (1.7)	18 (9.0)	3 (1.5)
Headache	238 (46.9)	9 (1.8)	95 (33.2)	1 (0.3)	42 (21.1)	1 (0.5)
Upper respiratory tract infection	160 (31.5)	4 (0.8)	36 (12.6)	0	24 (12.1)	3 (1.5)
Contusion	157 (30.9)	0	50 (17.5)	0	7 (3.5)	0
Nausea	155 (30.5)	9 (1.8)	51 (17.8)	2 (0.7)	8 (4.0)	0
Fatigue	153 (30.1)	15 (3.0)	54 (18.9)	2 (0.7)	3 (1.5)	0
Arthralgia	141 (27.8)	5 (1.0)	40 (14.0)	1 (0.3)	11 (5.5)	0
Cough	132 (26.0)	1 (0.2)	68 (23.8)	0	12 (6.0)	0
Constipation	92 (18.1)	0	46 (16.1)	1 (0.3)	3 (1.5)	0
Myalgia	92 (18.1)	2 (0.4)	14 (4.9)	0	5 (2.5)	0
Sinusitis	91 (17.9)	3 (0.6)	15 (5.2)	0	4 (2.0)	0
Dizziness	89 (17.5)	2 (0.4)	39 (13.6)	0	3 (1.5)	0
Oedema peripheral	83 (16.3)	3 (0.6)	20 (7.0)	1 (0.3)	4 (2.0)	0
Vomiting	81 (15.9)	6 (1.2)	46 (16.1)	2 (0.7)	5 (2.5)	1 (0.5)
Weight increased	80 (15.7)	12 (2.4)	4 (1.4)	0	1 (0.5)	0
Pyrexia	79 (15.6)	4 (0.8)	53 (18.5)	4 (1.4)	10 (5.0)	1 (0.5)
Petechiae	76 (15.0)	0	31 (10.8)	0	1 (0.5)	0
Back pain	75 (14.8)	8 (1.6)	37 (12.9)	0	5 (2.5)	0
Dyspnea	75 (14.8)	9 (1.8)	32 (11.2)	8 (2.8)	4 (2.0)	1 (0.5)
Rash	72 (14.2)	2 (0.4)	38 (13.3)	1 (0.3)	9 (4.5)	1 (0.5)
Nasal congestion	68 (13.4)	0	3 (1.0)	0	0	0
Insomnia	67 (13.2)	1 (0.2)	16 (5.6)	1 (0.3)	5 (2.5)	0
Anemia	59 (11.6)	36 (7.1)	45 (15.7)	22 (7.7)	22 (11.1)	17 (8.5)
Ecchymosis	58 (11.4)	0	6 (2.1)	0	2 (1.0)	0
Hypertension	58 (11.4)	24 (4.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	6 (3.0)	4 (2.0)
Pain in extremity	57 (11.2)	3 (0.6)	30 (10.5)	0	3 (1.5)	0
Fall	54 (10.6)	2 (0.4)	23 (8.0)	6 (2.1)	2 (1.0)	0
Oropharyngeal pain	51 (10.0)	0	12 (4.2)	0	3 (1.5)	0
Stomatitis	51 (10.0)	0	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	0
Urinary tract infection	51 (10.0)	7 (1.4)	23 (8.0)	4 (1.4)	7 (3.5)	3 (1.5)
Decreased appetite	48 (9.4)	2 (0.4)	32 (11.2)	5 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
Neutropenia	36 (7.1)	34 (6.7)	45 (15.7)	43 (15.0)	36 (18.1)	30 (15.1)
Nasopharyngitis	33 (6.5)	0	36 (12.6)	0	5 (2.5)	0
Asthenia	13 (2.6)	5 (1.0)	39 (13.6)	3 (1.0)	3 (1.5)	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA version: 21.1.

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.

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

• Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(2021.6.14.) 제출

- 조사기간: 2020.10.31.~2021.4.30.
- 중요한 잠재적 위해성으로 G3/4의 transaminase 증가(간독성) 추가 예정

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전 치료받지 않은 CLL환자에서 클로람부실과 오비누투주맙 병용요법 대비 아칼라브루티닙과 오비누투주맙 병용요법의 치료효과를 PFS로서 입증(ACE-CL-007)
  - ORR 및 TTNT에서도 대조군 대비 유의적 개선을 보임. OS의 경우에는 통계적 유의성은 확인되지 않았으나, 관찰기간 동안 사망례는 시험군 9명, 대조군 17명으로 OS에서도 개선되는 양상을 보임
  - 아칼라브루티닙 단독요법의 경우에는 병용요법에 비하여 개선 정도가 낮으나, PFS 및 TTNT에서 대조군 대비 유의적 개선을 보였고 ORR 및 OS에서는 개선 양상을 보임
- 1회 이상 치료를 받았던 R/R CLL 환자에서 벤다무스틴/리툭시맙 또는 이델라리시브/리툭시맙 병용요법 대비 아칼라브루티닙과 오비누투주맙의 병용요법의 치료효과를 PFS로서 입증(ACE-CL-009)
  - ORR 및 OS에 대해서는 통계적 유의성은 입증하지 못하였으나 개선되는 양상을 확인
- 두 시험 모두에서 연령, 인종, 성별, 지역, 유전인자(17p 결손, 11q 결손, TP53 변이 등), 기저질환 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CLL 환자를 대상으로 하는 5편의 2/3상 임상시험에서 유사한 안전성 프로파일을 나타냄
- 아칼라브루티닙 단독요법에 노출된 혈액암 환자를 대상으로 하는 Mono HemMalig 집단(1040명)에서의 안전성 결과는 다음과 같음
  - 투여기간 중앙값은 19.3(0.3~40.2)개월로, 약 85.8%가 12개월 이상, 43.5%가 24개월 이상 투여
  - 가장 흔한 이상반응(≥ 20% TEAE)은 두통(37.8%), 설사(36.7%), 상기도 감염(22.0%), 오심 및 타박상(21.7%), 피로(21.3%), 기침(21.0%)임
  - 3등급 이상의 TEAE는 시험대상자의 54.1%에서 보고되었으며, 호중구감소증(11.2%), 빈혈(7.8%), 폐렴(5.1%) 순으로 나타남
  - SAE는 38.9%에서 보고되었으며, 가장 흔한 SAEsms 폐렴(4.9%)이었고, 치명적/5등급 TEAE가 4.5%에서 보고됨
  - 투여 연기, 용량 감소 및 중단을 초래한 TEAE는 각각 37.5%, 4.2% 및 9.3%에서 보고됨
    - 투여 연기: 호중구 감소증(3.9%), 폐렴(3.4%), 설사(3.1%), 구토(2.8%)
    - 용량 감소: 설사(0.5%)
    - 투여 중단: 폐렴(0.5%), 혈소판 감소증(0.4%)
  - thorough QT/QTc 시험에서 아칼라브루티닙 100 또는 400mg 단회투여는 건강한 시험대상자에서 QTc 간격을 연장시키지 않음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - 유익한 효과
    - 제출한 치료적 확증 임상시험(ACE-CL-007)에서 아칼라브루티닙/오비누투주맙 병용요법이 클로람부실/오비누투주맙 병용요법 대비 PFS(1차), ORR, TTNT의 개선을 입증하였음. 또한, 17p 결손, TP53 mutation 등 chromosomal abnormality가 있는 환자에서도 유효성의 개선효과가 유사하게 나타남
      * Näive CLL환자에 대한 치료제로 국내 허가받은 의약품은 리툭시맙, 벤다무스틴, 이브루티닙, 오비누투주맙, 베네토클락스 등이 있음
    - 치료적 확증 임상시험(ACE-CL-007)에서 시험대상자 판단에 따른 시험약물과 관련된 AE의 발생률이 대조군에 비하여 낮으며, 사망률이 대조군에 비하여 낮음(시험군 8명 vs 대조군 13명). 또한, 심장 관련 독성과 관련하여 QTc연장 효과를 평가하는 시험을 수행하였고, QTc 연장 효과는 확인되지 않음(ACE-HV-005). 혈액독성(혈구감소증, 빈혈)은 대조군보다 낮음

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성
  · 치료적 확증 임상시험(ACE-CL-007)에서 아칼라브루티닙/오비누투주맙 병용요법이 클로람부실/오비누투주맙 병용요법 대비 OS의 개선은 아직 입증하지 못하였음
  · TEAE 및 SAE 발생률은 시험군에서 높고, 대조군과 이상반응 양상이 상이함. 관심대상 이상반응 중 심방세동 발생률이 대조군에 비하여 높게 보고됨

• 위해성
- 바람직하지 않은 효과
  · TEAE 및 SAE 발생률이 시험군에서 높게 나타남. 관심대상 이상반응 중 심방세동 발생률이 대조군에 비하여 높게 보고되었으며, 출혈 및 대출혈, 2차 원발 종양 발생도 시험군에서 더 빈번하게 나타남
- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성
  · 대조군은 6주기만을 투여하나, 시험군은 아칼라브루티닙/오비누투주맙 6주기 투여 후 아칼라브루티닙을 계속 투여함에 따라 이상반응 빈도가 높아질 수 있음

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
- 클로람부실/오비누투주맙 병용투여군에 비하여 아칼라브루티닙/오비누투주맙 병용투여군에서 PFS의 개선을 입증하였고, 17p 또는 11q 결손, TP53 변이, 비 변이 IGHV 등 고위험군 환자에서도 이러한 경향은 유사하였음
- 투여 기간을 고려할 때 이상반응 발생율만으로 위해성을 평가하기는 어려움. 대조군과 시험군의 이상반응 양상은 서로 상이*함
  * 발생빈도: (대조군) 혈액 및 림프계 > 위장관계 > 일반 및 투여부위 상태, (시험군) 감염 > 위장관계 > 일반 및 투여부위 상태 > 신경계

6.6. 가교자료

• 해당없음

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 naive CLL 환자(단독요법, 오비누투주맙 병용요법)와 성인 R/R CLL 환자(단독요법)에서의 안전성 및 유효성 근거자료 제출

1) ACE-CL-007 시험 : 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 아칼라브루티닙 단독요법 및 오비누투주맙과의 병용요법
   - 병용요법: 대조군(클로람부실/오비누투주맙 병용요법) 대비 PFS 개선을 입증하였고, 2차 평가변수인 ORR, TTNT에서도 우월성을 입증하였고, OS의 경우 통계적 유의성은 입증되지 않았으나 개선되는 경향을 확인하였음
   - 단독요법: 대조군(클로람부실/오비누투주맙 병용요법) 대비 PFS 개선을 입증하였고, ORR, TTNT, OS에서도 아칼라브루티닙/오비누투주맙 병용요법 보다는 그 효과가 낮지만 대조군에 비하여 개선된 치료효과를 일관되게 보임
     * 연령, 인종, 성별, 지역, chromosomal abnormality, 기저질환에 따른 하위분석에서도 동일한 양상을 나타냄
2) ACE-CL-009 시험: R/R CLL 환자에서 아칼라브루티닙 단독요법
   - 대조군(벤다무스틴/리툭시맙 또는 이델라리시브/리툭시맙 병용요법) 대비 PFS 개선을 입증하였고, 2차 평가변수인 TTNT, DoR에서 유의적 개선을 확인하였고 ORR 및 OS는 대조군과 유사하였음
3) CLL 환자를 대상으로 한 3편의 2상 임상시험에서는 대조군은 설정되지 않았으나, ORR 85% 이상으로 ACE-CL-009 임상시험과 함께 아칼라브루티닙의 CLL환자에서의 치료효과를 지지함

• 기허가된 동일계열 약물인 이브루티닙과 유효성은 유사한 수준으로 판단되며, 이상반응 발생 빈도에는 차이가 있으나 안전성 프로파일은 유사함

- 유효성

	naive 오비누투주맙 병용		naive 단독		R/R 단독	
	아칼라브루티닙	이브루티닙	아칼라브루티닙	이브루티닙	아칼라브루티닙	이브루티닙
PFS (최소, 최대)	NE (0, 39.4+)	NE (00.13, 35.32+)	NE (0.0, 39.5+)	NE (0.03+, 24.71+)	NE (0.0, 22.4+)	NE (0.03+, 13.96+)
OS (최소, 최대)	NE (1.7, 40.4+)	NE (0.16, 36.6+)	NE (0.1+, 40.8+)	NE (0.10+, 24.84+)	NE (0.5+, 22.4+)	NE (0.33, 16.62+)
ORR	93.9%	88.5%	85.5%	82.4%	81.3%	42.6%
CR	13.4%	18.6%	0.6%	4.4%	-	-
PR	80.5%	69%	83.8%	77.9%	88.4%	42.6%
* 이브루티닙 결과는 기허가 검토서에서 발췌(naive 병용: 1130, naive 단독: 1115, R/R 단독: 1112)						

- 혈구감소증(중성구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈), 발진은 이브루티닙에 비하여 빈도가 약간 낮았고, 두통, 상기도감염, 타박상은 더 높게 나타남

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• FDA: Calquence(acalabrutinib) capsules, for oral use, AstraZeneca Pharmaceuticals LP(2017.10.31.)

• HC: Calquence(acalabrutinib) capsules, AstraZeneca Canada Inc.(2019.8.22.)

• EMA: Calquence 100mg hard capsules, AstraZeneca AB(2020.11.5.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 임브루비카캡슐(이브루티닙), 한국얀센: 2014.8.8. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2021.9.13.
제품명	칼퀸스캡슐100밀리그램(아칼라브루티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 2, 승계번호 2 (2021.7.28.)
주성분 및 함량	1캡슐(316mg) 중 아칼라브루티닙 100 mg		
효능·효과	1. 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법 2. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 출혈 · 감염 · 혈구감소증(빈혈/백혈구감소증/혈소판감소증) · 2차 원발종양 · 심방세동/조동	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당없음	해당없음	해당없음
3. 중요한 부족정보		
· 장기 안전성 · 중등증~중증 심장애 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 임상시험(D8220C00008)	해당없음