의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.06.14.	접수번호	20210079775
신청구분	희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	(주)한국로슈		
제 품 명	가브레토캡슐100밀리그램(프랄세티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	프랄세티닙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	경질캡슐제/ 1캡슐(363.5mg)중 프랄세티닙분무건조분산체 200mg(프랄세티닙으로서100mg)		
신청 사항	효능효과	1. RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료 2. 전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료 3. 전신요법을 필요로 하고, 방사성 요오드에 불응한(방사성 요오드가 적합한 경우) RET 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 갑상선암 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료	
	용법용량	RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암)이나 RET 유전자 변이(갑상선 수질암) 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 1. 권장용량 이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약을 복용하기 전 적어도 2시간, 그리고 복용한 후 적어도 1시간 동안은 식사하지 않는다. 이 약은 물 한 잔과 함께 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 씹어서는 안 된다. 1) 성인 성인에서 이 약의 권장 용량은 400mg을 1일 1회 경구 투여한다. 2) 소아 환자(만 12세 이상) RET 돌연변이 갑상선 수질암 및 RET 융합 양성 갑상선암 만 12세 이상인 소아 환자에서 이 약의 권장 용량은 400mg을 1일 1회 경구 투여한다. 3) 투여 기간 질병 진행 또는 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약을 투여 하는 것이 권장된다. 4) 지연되거나 누락된 용량 이 약의 계획된 투여를 놓친 경우, 다음 투여가 12시간 내에 예정되어 있지 않	

다면 해당 용량을 복용할 수 있다. 그 다음 날에 이 약의 통상적인 일일 투여 일정을 재개한다.
이 약을 복용하고 구토한 경우, 다음 용량을 예정된 시간에 복용해야 한다.

2. 용량조절
1) 약물이상반응
이상반응의 관리를 위해 환자의 안전 또는 내약성에 대한 처방의사의 평가에 근거하여 이 약의 일시적 중지, 용량 감량 또는 투여를 중단할 수 있다.
표 1은 일반적인 용량 감량 권장사항을 제시한다. 특정 이상반응을 관리하기 위한 용량 조절 권장사항은 표 2에 제시되어 있다. 환자가 100mg 용량 1일 1회 투여에 내약성이 없다면, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.
표 1. 이상반응에 대한 용량 감량 권장사항

용량 감량	권장 용량
첫 번째	1일 1회 300mg
두 번째	1일 1회 200mg
세 번째	1일 1회 100mg

표 2. 이상반응에 대한 용량 조절 권장사항

이상반응	중증도*	용량 조절
폐염증/간질성폐질환	1 또는 2등급	해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 간질성폐질환/폐염증의 경우 이 약을 영구 중단한다.
	3 또는 4등급	이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 요법에도 불구하고 지속되는 3등급 고혈압의 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되는 경우 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
간의 아미노전이효소 증가	3 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약을 보류하고 AST/ALT를 주1회 모니터링한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 3등급 이상으로 재발되는 사례에는 이 약을 중단한다.
출혈성 사례	3 또는 4등급	1등급으로 해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 생명을 위협하거나 재발성 중증 출혈성 사례에는 이 약을 중단한다.
다른 이상반응	3 또는 4등급	2등급 이하로 개선될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 4등급 이상반응의 경우 이 약을 영구 중단한다.

* 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI-CTCAE) 버전 4.03으로 분류

한 이상반응

2) 다른 의약품과의 상호작용

① 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 알려진 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 표 3에 제시된 권장사항에 따라 이 약의 용량을 감량한다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제를 3~5배의 소실 반감기만큼 중단한 후, 해당 억제제 투여에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

표 3. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용투여에 대한 용량 조절 권장사항

현재 용량	권장 용량
1일 1회 400mg	1일 1회 200mg
1일 1회 300mg	1일 1회 200mg
1일 1회 200mg	1일 1회 100mg

② 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여한 제7일부터 이 약의 용량을 사용중이던 용량의 2배가 되도록 증량해야 한다. 적어도 14일 동안 강력한 CYP3A4 유도제를 중단한 후 강력한 CYP3A4 유도제 사용에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

3) 특정 환자군

① 소아 환자

⑴ 비소세포폐암

소아 환자(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

⑵ RET 돌연변이 갑상선 수질암 및 RET 융합 양성 갑상선암

만 12세 이상인 소아 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학 참조).

만 12세 미만인 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

②고령자

만 65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학 참조).

③ 신장애 환자

경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신장을 통한 이 약의 소실이 무시해도 될 정도이기 때문에, 중증 신장애 환자나 말기 신질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학

		참조). ④ 간장애 환자 경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학 참조). 중등증 또는 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.03.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2020.9.허가), 유럽(2021.11. 허가) 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 백주현, 김영림, 박윤주 (기시) 유지혜, 강진욱, 손경훈 (위해성) 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 박미자, 강영아

* 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. RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

2. 전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

RET 유전자 융합(비소세포폐암)이나 RET 유전자 변이(갑상선 수질암) 환자의 선정을 위해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

1. 권장용량

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약을 복용하기 전 적어도 2시간, 그리고 복용한 후 적어도 1시간 동안은 식사하지 않는다.
이 약은 물 한 잔과 함께 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 씹어서는 안 된다.
1) 성인
성인에서 이 약의 권장 용량은 400mg을 1일 1회 경구 투여한다.
2) 투여 기간
질병 진행 또는 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약을 투여 하는 것이 권장된다.
3) 지연되거나 누락된 용량
이 약의 계획된 투여를 놓친 경우, 다음 투여가 12시간 내에 예정되어 있지 않다면 해당 용량을 복용할 수 있다. 그 다음 날에 이 약의 통상적인 일일 투여 일정을 재개한다.
이 약을 복용하고 구토한 경우, 다음 용량을 예정된 시간에 복용해야 한다.

2. 용량조절

1) 약물이상반응
이상반응의 관리를 위해 환자의 안전 또는 내약성에 대한 처방의사의 평가에 근거하여 이 약의 일시적 중지, 용량 감량 또는 투여를 중단할 수 있다.
표 1은 일반적인 용량 감량 권장사항을 제시한다. 특정 이상반응을 관리하기 위한 용량 조절 권장사항은 표 2에 제시되어 있다. 환자가 100mg 용량 1일 1회 투여에 내약성이 없다면, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

표 1. 이상반응에 대한 용량 감량 권장사항

용량 감량	권장 용량
첫 번째	1일 1회 300mg
두 번째	1일 1회 200mg
세 번째	1일 1회 100mg

표 2. 이상반응에 대한 용량 조절 권장사항

이상반응	중증도*	용량 조절
폐염증/간질성폐질환	1 또는 2등급	해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 간질성폐질환/폐염증의 경우 이 약을 영구 중단한다.
	3 또는 4등급	이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 요법에도 불구하고 지속되는 3등급 고혈압의 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되는 경우 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
간의 아미노전이효소 증가	3 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약을 보류하고 AST/ALT를 주1회 모니터링한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 3등급 이상으로 재발되는 사례에는 이 약을 중단한다.
출혈성 사례	3 또는 4등급	1등급으로 해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 생명을 위협하거나 재발성 중증 출혈성 사례에는 이 약을 중단한다.
다른 이상반응	3 또는 4등급	2등급 이하로 개선될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 4등급 이상반응의 경우 이 약을 영구 중단한다.

* 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI-CTCAE) 버전 4.03으로 분류한 이상반응

2) 다른 의약품과의 상호작용

① 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 알려진 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 표 3에 제시된 권장사항에 따라 이 약의 용량을 감량한다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제를 3~5배의 소실 반감기만큼 중단한 후, 해당 억제제 투여에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

표 3. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여에 대한 용량 조절 권장사항

현재 용량	권장 용량
1일 1회 400mg	1일 1회 200mg
1일 1회 300mg	1일 1회 200mg
1일 1회 200mg	1일 1회 100mg

② 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여한 제7일부터 이 약

의 용량을 사용중이던 용량의 2배가 되도록 증량해야 한다. 적어도 14일 동안 강력한 CYP3A4 유도제를 중단한 후 강력한 CYP3A4 유도제 사용에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

3) 특정 환자군
① 소아 환자
소아 환자(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다
②고령자
만 65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의주의사항 중 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).
③ 신장애 환자
경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. (사용상의주의사항 중 7. 신장애 환자에 대한 투여 및 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).
④ 간장애 환자
경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의주의사항 중 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조). 중등증 또는 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 사용하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

2. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 공개, 단일군 시험(“ARROW”)에서 400mg QD(1일 1회)로 치료를 받은 환자 471명을 대상으로 평가하였다. RET 융합 양성 비소세포폐암, RET 변이 갑상선 수질암, 그리고 그 외 RET 변이 진행성 고형 종양 환자가 해당 시험에 포함되었다. 환자는 치료에 불내성을 나타내거나, 질병이 진행되거나, 또는 해당 환자가 치료에서 더 이상 이익을 얻을 수 없다고 시험자가 결정하기까지 1일 1회 400mg의 시작 용량을 투여 받았다.
2) 임상시험의 약물이상반응에 대한 요약 표
임상시험에서의 약물이상반응(표 4)은 MedDRA 19.1 기관계 대분류별로 기재되어 있다. 각각의 약물이상반응에 해당하는 빈도 범주는 다음의 관례를 근거로 하고 있다: 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100), 드묾(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드묾(<1/10,000).
표 4. ARROW 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 환자에게 발생한 약물이상반응의 요약(안전성 집단)

기관계 대분류 이상반응	빈도 범주 (모든 등급)	이 약 N=471

		모든 등급(%)	3~4등급(%)
혈액 및 림프계 장애			
빈혈[1]	매우 흔함	40.6	14.9
호중구감소증[2]	매우 흔함	39.9	18.3
백혈구감소증[3]	매우 흔함	31.4	6.4
림프구감소증[4]	매우 흔함	18.0	10.6
혈소판감소증[5]	매우 흔함	16.3	4.2
각종 위장관 장애			
변비	매우 흔함	38.9	0.6
설사	매우 흔함	28.9	3.2
입안건조	매우 흔함	14.9	0
구역	매우 흔함	14.2	0.2
복통[6]	매우 흔함	13.6	1.3
구토	매우 흔함	10.8	1.1
구내염[7]	흔함	7.0	1.3
전신 장애 및 투여 부위 병태			
피로[8]	매우 흔함	34.0	4.5°
부종[9]	매우 흔함	24.6	0.2
발열	매우 흔함	22.3	1.1
간담도 장애			
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	매우 흔함	44.2	5.3
알라닌 아미노전이효소 증가	매우 흔함	31.4	4.2
감염 및 기생충 감염			
폐렴[10]	매우 흔함	14.2	8.3#
요로감염	매우 흔함	11.3	3.0°
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증[11]	매우 흔함	37.2	1.9
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	매우 흔함	11.9	4.5
각종 신경계 장애			
미각 장애[12]	매우 흔함	15.7	0
두통[13]	매우 흔함	14.4	0.4
신장 및 요로 장애			
혈중 크레아티닌 증가	매우 흔함	21.2	0.2
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침[14]	매우 흔함	22.7	0.6
호흡 곤란	매우 흔함	15.3	1.7°
폐염증[15]	매우 흔함	10.8	2.8°
피부 및 피하 조직 장애			
발진[16]	매우 흔함	16.3	0
각종 혈관 장애			
고혈압[17]	매우 흔함	30.8	15.3
출혈[18]	매우 흔함	17.4	2.8°

[1] 다음의 대표 용어 포함: 빈혈, 적혈구 수 감소, 재생 불량성 빈혈, 적혈구용적률 감소, 혈색소 감소
[2] 다음의 대표 용어 포함: 호중구감소증, 호중구 수 감소
[3] 다음의 대표 용어 포함: 백혈구감소증, 백혈구 수 감소
[4] 다음의 대표 용어 포함: 림프구감소증, 림프구 수 감소
[5] 다음의 대표 용어 포함: 혈소판감소증, 혈소판 수 감소
[6] 다음의 대표 용어 포함: 복통, 상복부 통증

[7] 다음의 대표 용어 포함: 구내염, 아프타성 궤양
[8] 다음의 대표 용어 포함: 피로, 무력증
[9] 다음의 대표 용어 포함: 부종, 부은 얼굴, 말초 부기, 전신 부종, 말초 부종, 얼굴 부종, 안와주위 부종, 눈꺼풀 부종, 부기, 국소 부종
[10] 다음의 대표 용어 포함: 폐렴, 폐포자충 폐렴, 거대 세포 바이러스성 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 세균성 폐렴, 호혈균 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 연쇄구균성 폐렴, 모락셀라 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 바이러스 폐렴
[11] 다음의 대표 용어 포함: 근육통, 관절통, 사지 통증, 목 통증, 근골격 통증, 등 통증, 근골격계 흉통, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격 강직
[12] 다음의 대표 용어 포함: 이상미각, 미각소실
[13] 다음의 대표 용어 포함: 두통, 긴장성 두통
[14] 다음의 대표 용어 포함: 기침, 젖은 기침
[15] 다음의 대표 용어 포함: 폐염증, 간질성 폐질환
[16] 다음의 대표 용어 포함: 발진, 반점구진발진, 여드름모양 피부염, 홍반, 전신 발진, 구진발진, 농포진, 반점발진, 홍반발진
[17] 다음의 대표 용어 포함: 고혈압, 혈압 증가
[18] MedDRA 19.1 SMQ 출혈(실험실 용어 제외) 상세(narrow)를 사용하여 식별된 선호 용어 포함
° 이 밖에도 5등급 사례 1건(0.2%)이 보고되었음
이 밖에도 5등급 사례 6건(1.3%)이 보고되었음

3) 실험실적 이상

아래의 표는 ARROW 시험에서 이 약을 치료 받은 환자에 대해, 투여 후에 발생한 실험실적 이상의 베이스라인 대비 변동을 제시한 것이다.

표 5 ARROW 임상시험에서 이 약 400mg QD 투여 받은 20% 이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 주요 실험실적 이상의 치료 후 변동(안전성 집단)

실험실적 검사 이상	이 약 400mg QD N=471	
	1~4등급으로 악화됨 (%)	3~4등급으로 악화됨 (%)
혈액학		
혈색소 감소	63.7	11.5
호중구 감소	62.4	18.7
림프구 감소	60.3	24.2
혈소판 감소	29.7	4.5
화학		
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	73.9	5.1
보정 칼슘치 감소	50.3	5.1
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	50.3	4.7
알부민 감소	40.3	0.8
크레아티닌 증가	36.7	0.8
알칼리성 인산분해효소 증가	33.1	1.9
인산염 감소	32.7	10.6
나트륨 감소	28.9	4.7
빌리루빈 증가	21.0	1.5

이 약을 투여 받은 환자 중 20% 미만에서 임상적으로 유의한 실험실적 이상에는 인산염 증가(10%)가 있었다.

3. 일반적 주의

1) 폐염증/간질성폐질환

이 약의 임상시험에서 중증이고 생명을 위협하며 치명적인 폐염증/간질성폐질환의 사례가 보고되었다. 폐염증/간질성폐질환을 시사하는 급성 폐 증상이나 폐 증상의 악화(예: 호흡곤란, 기침, 열)에 대하여 환자를 모니터링해야 한다. 확인된 폐염증/간질성폐질환의 중증도를 근거로 이 약의 투여를 보류하거나, 용량을 감량하거나, 영구 중단해야 한다.

2) 고혈압

이 약의 임상시험에서 고혈압이 보고되었다. 조절되지 않는 고혈압 환자는 이 약을 개시하지 않는다. 이 약을 개시하기에 앞서 혈압을 최적화한다. 1주 후에, 그리고 그 후 적어도 월 1회 및 임상적 징후에 따라 혈압을 모니터링한다. 적절히 항고혈압 요법을 개시하거나 조절한다. 중증이고 지속되는 고혈압의 경우 이 약의 투여를 보류하거나, 용량을 감량하거나, 영구 중단해야 한다.

3) 간의 아미노전이효소 증가

이 약의 임상시험에서 AST 증가 및 ALT 증가를 포함하여 중증인 간의 실험실적 이상이 보고되었다. 이 약을 개시하기에 앞서, 첫 3개월 동안 매 2주 마다, 그리고 그 후 월 1회 및 임상적 징후에 따라 AST 및 ALT를 모니터링한다. 간의 실험실적 이상의 중증도에 따른 용량 조절은 용법용량-용량조절 항을 참조한다.

4) 출혈성 사례

이 약으로 인해 치명적인 경우를 포함하는 중증 출혈성 사례가 발생할 수 있다. 생명을 위협하거나 재발성 중증 출혈 환자에서 이 약을 영구 중단해야 한다.

5) 배태자독성

동물실험 결과 및 작용 기전을 근거로 할 때, 이 약을 임부에게 투여하는 경우 태아에게 위해를 입힐 가능성이 있다. 임부에서 이 약의 사용에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 기관 형성기 중 임신한 랫드에게 이 약을 경구 투여한 결과, 권장 임상 용량 1일 1회 400mg에서의 사람 노출 보다 낮은 모체 노출에서 기형 및 배아치사성이 나타났다.

생식 능력이 있는 여성 환자들은 이 약 치료 동안, 그리고 최종 투여 후 2주 동안 반드시 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다.

생식 능력이 있는 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약 치료 동안, 그리고 최종 투여 후 적어도 1주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다. 이 약을 복용하는 동안 환자가 피로를 겪을 수 있으므로 운전하거나 기계를 조작하는 경우 주의를 기울여야 한다.

4. 상호작용

In vitro 자료는 이 약이 주로 CYP3A4에 의해 대사되고 P-gp에 의해 수송됨을 시사한다. 따라서 CYP3A4 및 P-gp의 유도제와 억제제는 이 약의 혈장 농도를 바꿀 수 있다.

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

① 강력한 CYP3A4 억제제, 그리고 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제

건강한 시험대상자에서 이트라코나졸(제1일에 1일 2회 200mg, 이어서 13일 동안 1일 1회 200mg) 투여 제4일에 이 약 단회 200mg 용량과 병용 투여한 것은 이 약 단회 200mg 용량 단독 투여 대비 이 약의 C_{max}를 84%만큼, 그리고 $AUC_{0\text{-}inf}$를 251%만큼 증가시켰다.

이 약을 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하는 것

은 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고, 그 결과 이상반응이 늘어날 수 있다. 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않도록 한다. P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 감량한다.

② 강력한 CYP3A4 유도제

건강한 시험대상자에서 리팜핀(16일 동안의 1일 1회 600mg) 투여 제9일에 이 약 단회 400mg 용량과 병용 투여한 것은 이 약 단회 400mg 용량 단독 투여 대비 이 약의 C_{max}를 30%만큼, 그리고 AUC_{0-inf}를 68%만큼 감소시켰다.

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하는 것은 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있고, 그 결과 이 약의 유효성이 줄어들 수 있다. 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않도록 한다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 증량한다.

③ P-gp 억제제

P-gp 억제제는 이 약의 위장관 분비를 감소시키고 이 약의 혈장 농도를 잠재적으로 증가시킬 수 있다. 임상적 약물 상호작용 시험은 수행된 바 없다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

가임기 여성 환자는 이 약을 투여받는 동안 반드시 임신을 피하도록 한다. 이 약을 투여받는 환자는 태아에 대한 잠재적인 위해에 대해 안내받아야 한다. 여성 환자는 임신이 발생하면 주치의에게 연락하도록 한다.

분만 및 출산을 하는 동안의 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유 생성에 미치는 영향 또는 모유 내 존재를 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 모유수유 영아에게 위해를 미칠 가능성을 알 수 없으므로, 이 약을 투여하는 동안 그리고 최종 투여 후 1주 동안 모유수유를 중단하도록 수유부에게 권고해야 한다.

3) 가임/피임 여성

① 임신검사

이 약을 개시하기에 앞서, 가임기 여성환자의 임신 상태를 확인한다.

② 피임

가임기 여성 환자는 이 약을 치료하는 동안, 그리고 최종 투여 후 2주 동안 반드시 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다.

가임기 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약을 치료하는 동안, 그리고 최종 투여 후 적어도 1주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

비임상 반복투여독성시험에서, 400mg QD 용량에서의 임상적 노출과 유사한 노출(AUC_{0-24})에서 비인간 영장류의 성장판 형성 이상과 랫드의 성장판 두께 증가 및 앞니 변성이 관찰되었다.

7. 신장애 환자에 대한 투여

경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신장을 통한 이 약의 소실이 무시해도 될 정도이기 때문에, 중증 신장애 환자나 말기 신질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 전문가를 위한 정보의 2) 약동학적 정보 참조).

8. 과량투여시의 처치

이 약의 사람 대상 임상시험에서 과량투여의 경험은 없다. 과량투여를 겪은 환자의 경우 면밀히 감독해야 하며, 지지요법을 시작해야 한다. 이 약의 과량투여에 특이적인 해독제는 없다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

이 약은 다른 요법에 대한 내성과 관련된 V804 문지기 돌연변이를 비롯하여 발암성 RET 융합 및 변이를 표적으로 하는 티로신 키나아제 억제제이다. In vitro에서 이 약은 임상적으로 유의한 농도인 반수 최대 억제 농도로 여러 발암성 RET 융합 및 돌연변이(CCDC6 RET, RET V804L, RET V804M 및 RET M918T)를 억제하였다. 광범위한 정제 효소 패널 분석에서 이 약은 VEGFR2 대비 81배의 선택성으로 RET에 대한 선택성을 입증하였다.

RET 융합 단백질 및 활성화 점 돌연변이는 조절되지 않는 세포 증식의 원인이 되는 하위 신호전달 경로의 과활성화를 통해 종양 형성의 가능성을 유발할 수 있다. 이 약은 발암성 RET 융합이나 돌연변이(KIF5B-RET, CCDC6-RET, RET M918T, RET C634W와 아울러 카보잔티닙 및 반데타닙 내성과 관련된 V804L 및 V804M 돌연변이체)를 지닌 복수의 종양 유형에 해당하는 배양된 세포 및 동물 종양 이식 모델에서 항종양 활성을 보였다.

(1) 심장에 대한 전기 생리학

이 약의 QT 간격 연장 가능성은 1일 1회 400mg을 투여 받은, RET 양성 고형 종양 환자 34명에서 평가하였다. 해당 시험에서 QTc에 있어 임상적으로 유의한 평균 증가(즉 20밀리초를 넘음)는 발견되지 않았다. 심박수 또는 심장의 전도(PR, QRS, 그리고 RR 간격)에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

1일 1회 이 약을 투여한 이후 항정상태에는 3~5일쯤에 이르렀다. 1일 1회 이 약을 단회 투여 및 반복 투여한 후 60~600mg의 용량 범위에 걸쳐 전신 노출의 용량 의존적인 증가가 관찰되었지만, 이러한 증가는 용량에 비례하지 않았다. 400mg QD 투여에서 AUC에 근거한 항정상태 평균 축적비(%CV)는 2.46(1.83%)이었다. 400mg에서 이 약의 최대 관측 혈장 농도(C_{max}) 및 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-24h})의 항정상태 기하 평균[% 변동 계수(CV%)]은 각각 2,470(55.1%)ng/mL 및 36,700(66.3%)h • ng/mL였다.

(1) 흡수

60~600mg의 이 약 단회 경구 용량을 투여한 이후 최고 농도까지의 시간(T_{max}) 중앙값은 투여 후 2~4시간 범위였다.

① 식이 영향

식이는 흡수의 속도 및 정도 모두에 영향을 미쳤다. 표준화된 고지방 식사(800~1,000칼로리 가량이고 열량의 50~60%가량이 지방에서 나옴) 후에 이 약을 투여한 건강한 시험대상자에서 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 야간 공복 후의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 대비 각각 104%와 122%만큼 증가하였다.

식이는 이 약의 흡수를 통계적으로 유의하게(p-값 <.0001) 지연했으며 중앙값 T_{max}가 지연되었다(공복 조건하에서 4시간 대 식후 조건하에서 8.5시간).

이 약은 공복에 투여하는 것이 권장된다.

(2) 분포

이 약은 in vitro에서 사람의 혈장 단백에 97.1% 결합했으며 이러한 결합은 농도 의존적이지 않다. 혈액 대 혈장 비는 0.6~0.7이다. 이 약의 단회 400mg 경구 투여 이후 이 약의 기하 평균(CV%) 겉보기 분포 용적(Vd/F)은 303L(68%)였으며, 이는 혈장에서 조직으로의 광범위한 분포를 시사한다.

(3) 대사

시험관 내 연구는 이 약의 산화적 대사를 주로 CYP3A4가 매개하며 CYP2D6 및 CYP1A2가 약간의 기여를 한다는 것을 보여주었다. 글루쿠로니드화는 주로 UGT1A4에 의해 촉매 된다. 건강한 시험대상자에게 방사성 동위 원소로 표지된 이 약 310mg가량을 단회 경구 투여한 이후 산화(M531, M453, M549b) 및 글루쿠로니드화(M709)로 인한 이 약 대사체는 5% 이하로 발견되었다.

(4) 소실

이 약의 평균(±표준 편차) 혈장 소실 반감기는 이 약을 단회 투여한 이후 15.7시간(9.8)이었고 다회 투여한 이후 20(11.7)시간이었다.

1일 1회 이 약 400mg을 경구 투여한 이후 항정상태 기하 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 10.9L/h(66%)였다.

건강한 시험대상자에게 3x100mg 캡슐과 ~10mg(~100μCi)의 [^{14}C]이 약을 함유하는 캡슐 1개로 투여한 ~310mg의 단회 경구 용량 이 후, 방사성 투여량 중 73%는 대변에서, 그리고 6%는 소변에서 회수되었다. 미변화체는 대변 및 소변에서 총 방사성 투여량 중 각각 66%가량

및 4.8%가량에 해당하였다.
(5) 특수 집단에서의 약동학
① 소아

RET 변이 갑상선 수질암
집단 약동학 자료 분석에서 나이 및 체중은 이 약에 대한 항정상태 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 약물 노출은 성인과 만 12세 이상인 소아 환자 사이에서 유사할 것으로 예상된다.
② 고령자

고령 환자에서 얻어진 자료는 고령자 집단에서 이 약에 대한 약동학 파라미터가 유의하게 영향 받지 않음을 나타낸다.

③ 신장애 환자
집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약에 대한 노출은 경증 신장애(CL_{CR} 60~89mL/min) 시험대상자 94명, 중등증 신장애(CL_{CR} 30~59mL/min) 시험대상자 12명, 정상 신기능(CL_{CR} ≥ 90mL/min) 시험대상자 76명 사이에서 유사했다. 중증 신장애(CL_{CR} 15~29mL/min) 또는 말기 신질환(CL_{CR} 15mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.
④ 간장애 환자

간을 통한 제거가 이 약의 주요 배설 경로이기 때문에 간장애는 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약에 대한 노출은 경증 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치[ULN] 이내이고 AST가 ULN을 초과, 또는 AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1~1.5배를 초과) 시험대상자 7명과 정상 간기능(총 빌리루빈과 AST가 ULN 이내) 시험대상자 175명 사이에서 유사했다. 중등증(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 1.5~3.0배를 초과) 또는 중증 간장애(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 ULN의 3.0배를 초과) 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 성인을 대상으로 한 다기관, 공개 임상시험(ARROW)에서 입증되었다. RET 융합 양성 NSCLC, 갑상선암, 그리고 그 외 RET 변이 진행성 고형 종양 환자가 해당 시험에 포함되었다. RET 유전자 변형의 확인은 차세대 염기서열 분석법(NGS), 형광 제자리 부합법(FISH), 그리고 그 외 검사를 사용하여 현지 실험실에서 결정하였다.
유효성은 눈가림 상태의 독립적 중앙 검토(BICR)에서 평가한 RECIST v1.1에 따른 전체 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)을 기반으로 확립되었다. 그 밖의 유효성 결과 척도에는 역시 BICR에서 평가한 질환 조절률(DCR) 및 임상적 이득률(CBR)이 포함되었다.
(1) 전이성 RET 융합 양성 비소세포폐암(NSCLC)
① 이전에 백금 화학요법으로 치료를 받은 전이성 RET 융합 양성 NSCLC
유효성 평가는 1일 1회 400mg의 시작 용량에서 이 약 치료를 받은, 이전에 백금 기반 화학요법을 받았으며 베이스라인 시 측정 가능한 질환 및 RET 변형의 충분한 증거가 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 총 87명을 근거로 하였다.

연령 중앙값은 만 60세(범위: 28~85세)였으며 49%는 여성, 53%는 백인, 35%는 아시아인, 6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태는 0~1(94%) 또는 2(6%)였고, 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 43%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 환자는 중앙값이 2회인 이전 전신 요법(범위: 1~6)을 받았으며, 45%는 이전 항 PD-1/PD-L1 요법을 그리고 25%는 이전 키나아제 억제제를 받았다. 환자 중 총 52%는 이전 방사선 요법을 받았다. RET 융합은 환자 중 77%(45%는 종양 검체, 26%는 혈액 또는 혈장 검체, 6%는 알려지지 않음)는 NGS를 사용해, 21%는 FISH를 사용해, 그리고 2%는 다른 방법으로 확인하였다. 가장 흔한 RET 융합 상대(fusion partner)는 KIF5B(75%) 및 CCDC6(17%)였다.

이전에 백금 기반 화학요법을 받은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에 대한 유효성 결과는 표 6에 요약되어 있다.

표 6. ARROW에서의 유효성 결과 (전이성 RET 융합 양성 NSCLC) (MDP)

유효성 파라미터	이전에 백금 화학요법으로 치료를 받음 (N=87)	이전에 전신치료로 치료를 받음 (N=98)	치료 경험이 없음 (N=27)
전체 반응률(ORR)[a], % (95% CI)	57.5 (46.4, 68.0)	58.2 (47.8, 68.1)	70.4 (49.8, 86.2)
완전반응, %	5.7	5.1	11.1
부분반응, %	51.7	53.1	59.3
반응 지속 기간(DOR)	(N=50)	(N=57)	(N=19)
중앙값, 개월 (95% CI)	17.1 (15.2-17.1)	17.1 (15.2, NE)	9.0 (6.3, NE)
DOR이 6개월 이상인 환자[b], %	76.5	77.6	47.4

MDP=measurable disease population(측정 가능한 질환 집단)
NE=not estimable(추정 불가능)
[a] BICR에서 평가한 확인된 전체 반응률
[b] 관찰된 반응 지속 기간이 적어도 6개월 이상인 반응자의 비율로 산출함

이전에 항 PD-1 또는 항 PD-L1 요법으로 치료를 받은 환자 39명에서 ORR의 탐색적 하위군 분석은 59%(95% CI: 42, 74)였고 DOR 중앙값에는 도달하지 않았다(95% CI: 11.3, NR).

이전에 백금으로 치료를 받은 모든 환자 가운데 RET 융합 상대별로 이 약에 대한 BICR 반응률은 다음과 같았다:

KIF5B가 융합 상대인 환자 65명에서의 ORR=59%(95% CI: 46, 71)

CCDC6가 융합 상대인 환자 15명에서의 ORR=60%(95% CI: 32, 84)

BICR에서 평가한 RECIST CNS ORR은 베이스라인 시 뇌 전이가 있고 반응을 평가할 수 있는 환자 9명 중 5명이었고, 여기에는 CNS 완전반응을 나타낸 환자 3명이 포함되었다. CNS 침범의 병력이 없고 400mg QD의 시작 용량을 투여 받은 환자에서 시험 중 새로운 CNS 전이는 나타나지 않았다.

② 치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC

유효성은 ARROW에 등록된 측정 가능한 질환이 있고 백금 기반 화학요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 27명에서 평가하였다.

연령 중앙값은 만 65세(범위: 30~87세)였으며 52%는 여성, 59%는 백인, 33%는 아시아인, 그

리고 4%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 해당 환자 중 96%의 경우에서 0~1이었고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 37%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 가장 흔한 RET 융합 상대는 KIF5B(70%) 및 CCDC6(11%)였다. RET 융합은 환자 중 67%(41%는 종양 검체, 22%는 혈액 또는 혈장, 4%는 알려지지 않음)는 NGS를 사용해, 그리고 33%는 FISH를 사용해 확인하였다.

치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC에 대한 유효성 결과가 표 6에 요약되어 있다.

치료 경험이 없던 환자 가운데 RET 융합 상대별로 이 약에 대한 BICR 반응률은 다음과 같았다:

KIF5B가 융합 상대인 환자 19명에서의 ORR=79%(95% CI: 54, 94)

CCDC6가 융합 상대인 환자 3명에서의 ORR=67%(95% CI: 9, 99)

(2) RET 변이 갑상선 수질암(MTC)

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상시험(ARROW)의 RET 변이 MTC 환자에서 입증되었다.

① 이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를 받은 RET 변이 MTC

유효성은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(이나 2가지 모두)으로 치료를 받은 RET 변이 진행성 MTC 환자 55명에서 평가하였다.

연령 중앙값은 만 59세(범위: 25~83세)였으며 69%는 남성, 78%는 백인, 6%는 아시아인, 6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(94%) 또는 2(6%)였고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 7.3%는 CNS 전이의 병력이 있었다. 환자는 중앙값이 2회인 이전 요법(범위: 1~6)을 받았던 바 있다. RET 돌연변이 상태는 73%[55%는 종양 검체, 18%는 혈장]는 NGS를 사용해, 26%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해, 그리고 2%는 다른 방법으로 확인하였다. 이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를 받은 RET 변이 MTC에서 주된 돌연변이가 표 7에 제시되어 있다.

표 7 ARROW의 RET 변이 MTC에서 주된 돌연변이

RET 돌연변이 유형	이전 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나 (n=55)	치료 경험이 없음 (n=21)	전체 (n=84)
M918T	37	8	52
시스테인이 풍부한 영역[1]	12	10	23
V804M 또는 V804L[2]	2	1	3
기타[3]	4	2	6

[1] 시스테인이 풍부한 영역(다음의 시스테인 잔기 포함: 609, 611, 618, 620, 630 및 634 또는 그 중 어느 하나)
[2] 모든 환자에게는 M918T 돌연변이도 있었음
[3] 기타에는 다음 사항들이 포함됨: D898_E901del(1), L790F(1), A883F(2), K666E(1), 그리고 R844W(1)

유효성 결과는 표 8에 요약되어 있다. 첫 반응까지의 시간 중앙값은 3.7개월(범위: 1.8~12.9개월)이었다.

표 8 RET 변이 MTC에 대한 유효성 결과 (ARROW) (MDP)

	RET 변이 MTC	
	이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를	치료 경험이 없음

	받음	
유효성 파라미터	이 약 (N=55)	이 약 (N=21)
전체 반응률(ORR)[a], % (95% CI)	60.0 (45.9, 73.0)	71.4 (47.8, 88.7)
완전반응, %	1.8	4.8
부분반응, %	58.2	66.7
반응 지속 기간(DOR)	(N=33)	(N=15)
개월 단위의 중앙값(95% CI)	NE (15.1, NE)	NE (NE, NE)
DOR이 6개월 이상인 환자[b], %	78.8	80.0

MDP=measurable disease population(측정 가능한 질환 집단)
NE=Not Estimable(추정 불가능)
[a] BICR에서 평가한 확인된 전체 반응률
[b] 관찰된 반응 지속 기간이 적어도 6개월 이상인 반응자의 비율로 산출함

② 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC

유효성은 표준 전신 요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 변이 진행성 MTC 환자 21명에서 평가하였다.

연령 중앙값은 만 64세(범위: 19~81세)였으며 76%는 남성, 76%는 백인, 19%는 아시아인, 5%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(100%)이었고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 19%는 CNS 전이의 병력이 있었다. RET 돌연변이 상태는 86%[43%는 종양 검체, 38%는 혈장, 1%는 혈액]는 NGS를 사용해, 그리고 14%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해 확인하였다. 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC에서 주된 돌연변이가 표 7에 제시되어 있다.

치료 경험이 없는 RET 변이 MTC에 대한 유효성 결과가 표 8에 요약되어 있다. 첫 반응까지의 시간 중앙값은 5.6개월(범위: 1.8~11.1개월)이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약을 사용한 발암성시험은 실시된 바 없다

(2) 유전독성

이 약은 대사적 활성화 유무에 관계없이 박테리아 복귀돌연변이(Ames) 분석에서 in vitro 돌연변이원성이 없었다. 이 약은 in vitro 사람 림프구 염색체 이상 분석 및 랫드 골수세포 소핵시험에서 돌연변이원성이 없었다.

(3) 생식발생독성시험

① 수태능 장애

처치한 암컷 랫드와 짝짓기 한 처치한 수컷 랫드에서 실시한 전용 수태능 및 초기배 발생시험에서, 이 약이 수컷이나 암컷의 짝짓기 성과나 임신하는 능력에 분명한 영향을 미치지는 않았지만 ≥5mg/kg(13주 랫드 대상 독성시험에서 나온 독성동태 자료를 근거할 때 400mg의 임상 용량에서의 사람 노출(AUC)의 0.35배가량)에서 착상 후 소실이 발생하였다. 20mg/kg 용량 수준(13주 랫드 대상 독성시험에서 나온 독성동태 자료를 근거할 때 400mg의 임상 용량에서의 사람 노출(AUC)의 2.9배가량)에서 암컷 랫드 중 82%가 완전히 재흡수된 한배새끼를 나타냈으며 92%가 착상 후 소실(조기 재흡수)을 나타냈다. 13주간의 반복투여독성시험에

서 수컷 랫드는 정소에 있어 관의 변성 또는 위축과 함께 부정소의 내강에 있어 속발성 세포 파편 및 줄어든 정자인 조직병리학적 증거를 보였으며, 이는 더 낮은 평균 정소·부정소 무게 및 육안 관찰 소견인 무르고 작은 정소와 상관관계가 있었다. 암컷 랫드는 난소에서 황체의 변성을 보였다. 2가지 성별 모두와 관련하여 이러한 영향은 400mg인 임상 용량에서의 AUC에 근거한 사람 노출의 1배가량인 10mg/kg/day 이상의 이 약 용량에서 관찰되었다.
최고 10mg/kg/day(1일 1회 400mg 용량에서 사람 노출의 1배가량)의 용량 수준에 있어 성적으로 미숙한 원숭이 대상 13주 반복투여 독성시험에서 생식 기관에 대한 소견은 확인되지 않았다.
② 배태자독성
배·태자발생시험에서 기관 형성기 중에 임신한 랫드에게 이 약을 1일 1회 경구 투여한 결과 ≥20mg/kg(400mg인 임상 용량에서의 곡선하 면적[AUC]에 근거한 사람 노출의 1.8배가량)의 용량 수준에서 100% 착상 후 소실이 나타났다. 착상 후 소실은 10mg/kg 용량 수준(400mg인 임상 용량에서의 AUC에 근거한 사람 대상 노출의 0.6배가량)에서도 발생하였다. ≥5mg/kg(400mg인 임상 용량에 있어 사람 AUC의 0.2배가량)의 용량 수준으로 이 약을 1일 1회 경구 투여한 결과 내장 기형 및 변이(신장 및 요관이 없거나 작음, 자궁각이 없음, 신장 또는 정소의 위치가 이상함, 식도후방대동맥궁)와 골격 기형 및 변이(척추뼈 및 갈비뼈 기형과 뼈 형성 감소)가 늘어났다.
(4) 기타독성
① 반복투여독성시험
랫드 및 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이를 대상으로 한 4주 및 13주 시험에서 400mg인 임상 용량에 있어 사람 대상 노출(AUC)을 밑도는 노출로 2가지 종 모두에 미치는 혈액학적 영향이 관찰되었다. 비인간 영장류를 대상으로 한 4주 반복투여독성시험에서 400mg인 임상 용량에 있어 사람 대상 노출(AUC)과 유사한 노출을 일으키는 용량으로 넙다리뼈의 성장판 형성 이상이 발생하였다. 랫드에서는 400mg인 임상적 용량에 있어 사람 노출(AUC)과 유사한 노출을 일으키는 용량으로 4주 및 13주 시험 모두에서 넙다리뼈 및 복장뼈의 성장판 두께 증가와 아울러 앞니 비정상(파절, 상아질 기질 변형, 사기질모세포 또는 상아질모세포 변성, 괴사)의 소견이 있었다. 회복은 13주 독성시험에서 평가하지 않았지만, 넙다리뼈의 성장판 두께 증가 및 앞니 변성은 28일 랫드 대상 시험에서 완전 회복의 증거를 나타내지 않았다. 더 높은 노출에 있어 그 밖의 유해 소견으로는, 400mg인 임상 용량에서의 사람 AUC 대비해, 랫드의 고인산혈증 및 다기관 무기질침착(2배가량), 그리고 조산된 망자의 심장 내 출혈(5.3배가량)이 포함되었다.
② 심혈관 영향
25mg/kg(28일 랫드 독성시험에서 나온 20mg/kg에서의 독성동태 자료를 근거로 400mg에 있어 사람 대상 임상적 C_{max}의 2배가량)을 단회 투여한 후 랫드에서 혈압이 증가한 것으로 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-25℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건

○ **(시판 후 임상시험)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조제6호마목에 의거 '전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암" 및 "전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암"에 대한 치료적 확증 임상시험자료를 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.14.	2021.06.14.	2021.06.14.	2021.06.14.	-
보완요청 일자	2021.09.24.	2021.09.24.	2021.09.24.	2021.08.19.	-
보완접수 일자	2022.01.21.	2022.01.21.	2022.01.21.	2021.10.18.	-
최종처리 일자	2022.03.29.	2022.03.24.	2022.03.24.	2021.10.25.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																					
	1	2																3				4							5						6		7	8
		가								나								가		나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	X	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 반복투여독성시험에서 대퇴골 성장판 연골 및 랫드의 이빨에서 확인된 일차 혈관 영향은 VEGF 의존성 혈관신생 장애에서 파생된 것이며, FGFR 신호전달 억제에 의해 무기질 침착이, JAK2 억제로 인해 골수장애가 관찰됨, 이는 약리효과에서 기인함
  - 유전독성 음성, 생식독성시험에서 배아 발달장애 유발(신장 이상 등)
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 효력시험에서 시험약은 게이트키퍼 돌연변이(RET V804L/M)를 포함한, 발암성 RET 융합 및 돌연변이의 억제제이며 이와 관련한 NSCLC, MTC 종양이식모델에서 항암효과를 나타냄
  - 안전성약리시험에서 시험약은 혈압을 상승시켰음(VGFR 억제제의 특성으로 인함)
  - 주로 간의 CYP3A4의 대사를 받기 때문에 강력한 유도제, 억제제 등에 의해 약물동태가 변화할 수 있음(용법용량 항 참조)
- 임상시험을 검토하였을 때,
  - 신청 질환 1) RET 융합 양성 NSCLC와 관련하여, ① RET 융합 양성 NSCLC를 표적으로 하는 현존하는 치료제는 없으며, ② RET 융합 양성 NSCLC는 예후가 좋지 않고 ③ 제출된 1/2상 임상시험에서 기존 비선택적 NSCLC 요법 ORR을 고려하였을 때 임상시험에서 나타난 ORR, PFS 등은 개선된 결과를 보였고, RET 융합 양성 NSCLC만을 표적으로 하는 치료제는 현재 부재함을 고려하고, ④ 전반적 안전성 프로파일을 고려하였을 때 신청 약물은 RET 융합 양성 NSCLC 치료제로서 인정가능할 것으로 사료됨
  - 신청 질환 2) RET 변이 MTC와 관련하여, ① RET 변이 MTC를 표적으로 하는 현존하는 치료제는 없고, 이전 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 있는 환자에 대한 현재 치료제는 없으므로 임상시험에서 확인된 이 약의 임상적 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨. ② 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 없는 환자에서의 유효성 결과는 방사선요오드 요법에 불응인 환자에서의 표준요법보다 높은 결과로 해당 환자에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- RET 진단과 관련하여 현재 국내에서 승인된 동반진단기기는 부재한 상황이며, RET 융합, RET 변이에 대한 의학적 미충족을 고려하여 동반진단에 대한 승인은 현 시점에서 면제 가능할 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 가브레토캡슐100밀리그램(프랄세티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: RET kinase 선택적 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 형질주입 중 재배열(Rearranged during transfection, RET)은 몇 가지 신경, 신경내분비, 비뇨생식기계 조직 유형에 발현되는 수용체 티로신 키나제이다(Mulligan, 2014). 신장 및 장 신경계의 배아 발달에 있어서 RET의 역할이 잘 보존되어 있으며, 초기 발생기의 RET 기능 손실 돌연변이는 신장 및 비뇨기의 선천성 이상, 선천성 무신경절증 (허쉬스프룽병)과 연관된다(Costantini and Shakya, 2006; Manié et al, 2001; Schuchardt et al, 1994). 성인의 경우, RET는 특정 신경 계통의 항상성 및 생존에 역할을 하는 것으로 것으로 시사되었으나(Franck et al, 2011; Golden et al, 2010) 초기 발생 이후 RET의 기능적 역할에 대해서는 잘 알지 못한다. 비소세포폐암(NSCLC), 갑상선 수질암, 결장, 유방, 난소, 타액관암종, 염증성 근섬유모세포종을 포함한 다양한 종양에서 RET 키나제 활성의 발암성 활성화(유전자 융합 또는 돌연변이를 통한)가 확인되었다(Antonescu et al, 2015; Kang et al, 2017; Le Rolle et al, 2015; Lipson et al, 2012; Stransky et al, 2014; Takeuchi et al, 2012).
- 프랄세티닙(BLU-667, BLU123244, X581238로도 알려짐)은 발암성 RET 돌연변이 및 융합의 강력하고 선택적인 억제제이다. 프랄세티닙은 인간에서의 다른 표적에 비해 RET에 선택성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 프랄세티닙은 450가지 키나제, 55가지 막횡단 또는 가용성 수용체, 이온 채널 및 모노아민 수송체, 인간 ether-à-go-go-관련 유전자 채널에 비해 RET에 높은 선택성을 갖고 있었다(Module 2.6.2, Sections 2.1 및 4).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 폐염증, 고혈압, 출혈

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

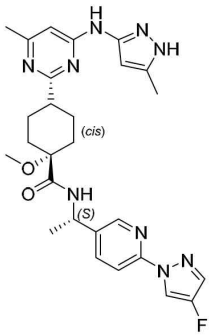
- 희귀의약품지정(2021.02.24.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 프랄세티닙(Pralsetinib)
- 일반명: (cis)-N-((S)-1-(6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1-methoxy-4-(4-methyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidin-2-yl)cyclohexanecarboxamide
- 분자식: $C_{27}H_{32}FN_9O_2$ (533.61 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(고체상형태) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험(보존제) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60% RH	LLDPE bag → LDPE bag → HDPE drum	적합
가속시험	40 ℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건 - pH)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60% RH	HDPE 병	적합
가속시험	40 ℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온/습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~25℃), 제조일로부터 24 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

Study Number	GLP Compliance	Lot Number	Study Type	Duration	Species (or In Vitro Test System)
WIL-124550	No	Number 5	Single-dose PK	Single dose	Rat
WIL-124590	No	BG0637	Single-dose PK	Single dose	Rat
WIL-124557	No	Number 6	Single-dose PK	Single dose	Dog
WIL-124569	No	Number 6	Single-dose PK	Single dose	Monkey
WIL-124591	No	BG0637	Single-dose PK	Single dose	Monkey
WIL-124551	No	Number 5	Repeated-dose toxicity	7 days	Rat
WIL-124592	No	12-RJ-060-3	Repeated-dose toxicity	7 days	Rat
WIL-124570	Yes	BG0637	Repeated-dose toxicity	28 days	Rat
WIL-124558	No	Number 6	Repeated-dose toxicity	7 days	Dog
WIL-124572	No	12-RJ-060-3	Repeated-dose toxicity	7 days	Monkey
WIL-124571	Yes	BG0637	Repeated-dose toxicity	28 days	Monkey
00124770	Yes	0667/01	Repeated-dose toxicity	13 weeks	Rat
00124768	Yes	0667/01	Repeated-dose toxicity	13 weeks	Monkey
00124766	Yes	0667/01	Embryofetal development	12 days	Rat
WIL-124598	No	Number 6	Genotoxicity	In vitro	In vitro bacterial assay
WIL-124573	Yes	BG0637	Genotoxicity	In vitro	In vitro bacterial assay
00124797	Yes	BT1412	Genotoxicity	In vitro	TK6 cells
00124769	Yes	0667/01	Genotoxicity	2 days	Rat
WIL-124562	No	Number 5	Phototoxicity	In vitro	3T3 fibroblasts
20143108	Yes	BH0772	Phototoxicity	In vitro	3T3 fibroblasts

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.2. 반복투여독성시험

- 랫드 대상 GLP 준수 28일 반복 투여 독성 시험에서 확인된 탈표적, 심각하게 독성을 일으키지 않는 약리 효과에는 두꺼워진 성장판 연골(대퇴골), 고인산혈증과 상응하는 선위(glandular stomach)의 무기질침착, 앞니 퇴행, 골수 세포충실성 감소와 상응하는 적혈구계 세포 매개변수 저하가 포함되었다. 이러한 영향은 앞니 퇴행을 제외하고 14일 회복기 후 해결 중이거나 해결되었다. 랫드 대상 GLP 준수 13주 반복 투여 독성 시험에서, 심각하게 독성을 유발하는 새로운 소견은 없었고, 알려진 유해 소견의 중증도 증가도 없었다. 투여된 최고 용량(20 mg/kg/day)으로 다음과 같은 새로운 유해 소견이 관찰되었다: 수컷에서 고환 퇴행, 수컷과 암컷에서 흉선의 림프구 세포충실성 감소, 암컷에서 황체 퇴행. 이러한 소견 때문에, NOAEL은 10 mg/kg/day(60 mg/m2/day)였다. NOAEL에서의 평균 AUC0-24는 수컷과 암컷에서 각각 33,300 h•ng/mL와 42,300 h•ng/mL였다.
- 원숭이 대상 GLP 준수 28일 반복 투여 독성 시험에서 확인된 탈표적, 심각하게 독성을 일으키지 않는 약리 효과에는 골수 세포충실성 감소, 성장판 이형성증, 혈액검사 변화와 일치하는 림프 기관의 세포충실성 감소가 포함되었다. HNSTD 투여군에서 확인된 모든 영향은 14일 회복기 후 해결 중이거나 해결되었다. 원숭이 대상 GLP 준수 13주 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 모든 소견은 유해하지 않은 것으로 간주되었다. 13주 시험에서 NOAEL은 투여된 최고 용량인 10 mg/kg/day(120 mg/m2/day)였다. 13주 시험에서 NOAEL의 평균 AUC0-24는 제91일에 수컷과 암컷에서 각각 43,200 h•ng/mL와 31,900 h•ng/mL였다.

4.2.3. 유전독성시험

- 프랄세티닙은 대사 활성화(랫드 간 S9) 여부와 상관없이, GLP 준수 5가지 균주 에임스 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이유발 활성에 음성이었다(Module 2.6.6, Section 4.1). 게다가, 프랄세티닙은 대사 활성화 여부와 상관없이 in vitro TK6 세포에서 또는 연속 2일간 최대 300 mg/kg/day의 프랄세티닙 경구 용량을 투여받은 in vivo 스프래그 다우리 랫드에서 소핵을 유도하지 않았다(Module 2.6.6, Sections 4.2 및 4.3).

4.2.4. 생식발생독성시험

- 랫드 : 임신 제6일부터 17일까지 프랄세티닙 투여를 다루는 GLP 준수 배태자 독성 시험에서, 프랄세티닙은 임신한 스프래그 다우리 랫드에서 시험된 최고 용량인 30 mg/kg/day(180 mg/m2/day)까지 내약성을 나타냈다(Module 2.6.6, Section 6.1.1). 이 용량은 모체 독성에 대한 NOAEL이기도 하였다. 배태자 발생에 대한 NOAEL은 모든 용량 수준에서 자궁내 생존 및/또는 태자 형태에 대한 유해 영향을 근거로 결정할 수 없었다. 20 mg/kg/day 이상의 용량 수준에서 100%의 착상 후 손실이 관찰되었다. 5 mg/kg/day 및 10 mg/kg/day에서, 다양한 내장 기형(신장 및 요관 이상) 및 골격 기형(늑골, 늑연골, 척추 기형)이 관찰되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 대퇴골 성장판 연골 및 랫드의 이빨에서 확인된 일차 혈관 영향은 VEGF 의존성 혈관신생 장애에서 파생된 것이며, FGFR 신호전달 억제에 의해 무기질 침착이, JAK2 억제로 인해 골수장애가 관찰됨, 이는 약리효과에서 기인함
- 유전독성 음성, 생식독성시험에서 배아 발달장애 유발(신장 이상 등)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험자료

- In vitro에서 프랄세티닙은 게이트키퍼 돌연변이(RET V804L/M)를 포함한, 발암성 RET 융합 및 돌연변이의 매우 강력하고 선택적인 억제제였다. In vivo에서 프랄세티닙은 임상적으로 관련 있는 다음 동물 모델에서 유효성을 입증하였다: 1) KIF5B-RET 유래 PDX NSCLC 모델, 2) Ba/F3-KIF5B-RET-luc 뇌 정위 접종 모델, 3) RET C634W 돌연변이 유래 MTC 이종이식편 모델, 4) CCDC6-RET 발현 결장직장암 PDX 모델, 5) 두개내 접종 RET 융합 결장직장 이종이식편 모델. 항종양 유효성은 RET 활성의 직접 억제를 비롯해, 프랄세티닙 노출 및 종양 생체표지자의 PD 조절과 상관관계가 있었다.

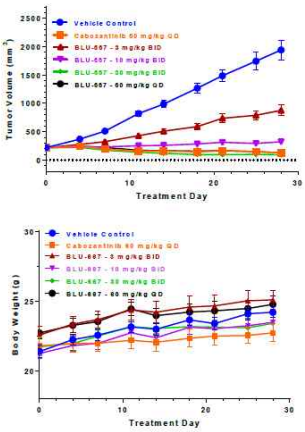
Table 2: Biochemical Activity of Cabozantinib, Vandetanib, Regorafenib, Ponatinib, and BLU-667 against WT RET, RET Mutants, and RET Fusion Proteins

	Mean IC_{50} (nM)				
	RET	RET V804L	RET V804M	RET M918T	CCDC6-RET
BLU-667	0.43	0.33	0.38	0.40	0.45
Cabozantinib	11	45	162	8	34
Vandetanib	4	3597	726	7	20
Regorafenib	12	53	70	25	15
Ponatinib	0.6	4	2	0.8	0.8

Abbreviations: CCDC6=coiled-coil domain containing 6; IC_{50}=half-maximal inhibitory concentration of enzyme activity; RET=rearranged during transfection; WT=wild-type
Source: BPM-0015

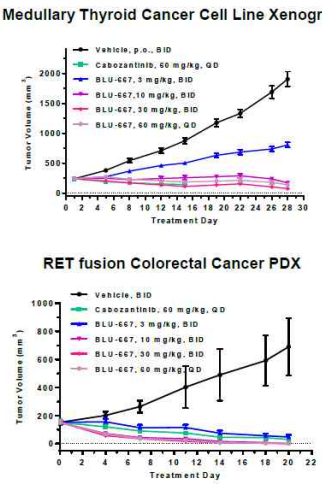
NSCLC	MTC

Figure 2: Efficacy and Body Weight Measurements with BLU-667 in a KIF5B-RET NSCLC Patient-Derived Xenograft Model



Abbreviations: BID=twice daily; KIF5B=kinesin family member 5; NSCLC=non-small cell lung cancer; PDX=patient-derived xenograft; QD=once daily; RET=rearranged during transfection
Mice bearing KIF5B-RET fusion lung adenocarcinoma PDXs were dosed orally, QD or BID as indicated with 3, 10, 30 mg/kg BID or 60 mg/kg QD BLU-667 for 28 days. **Top panel:** Tumor size was measured twice weekly for the 28 day dosing period. BLU-667 antitumor activity was highly statistically significant (P≤0.01 for 3 mg/kg BID, P≤0.0001 for 10 and 30 mg/kg BID and 60 mg/kg QD dosing by one way analysis of variance followed by Dunnett's multiple comparison test). Data points represent group mean and error bars represent standard error of the mean for 9 mice per cohort. **Bottom panel:** Body weight measurements were performed twice weekly during the dosing period. BLU-667 was well tolerated throughout the dosing period with no measured decrease in the body weight of the animals at any dose level. Data points represent group mean and error bars represent standard error of the mean for 9 mice per cohort.
Source: 1110-003

Figure 3: Efficacy with BLU-667 in a Medullary Thyroid Cancer Cell Line Xenograft and a RET Fusion Positive Colorectal Cancer Patient-Derived Xenograft



Abbreviations: BID, twice daily; PDX, patient-derived xenograft; QD, once daily; RET, rearranged during transfection
Top panel: Mice bearing TT medullary thyroid cancer cell line xenograft tumors were dosed orally, QD or BID with 3, 10, 30 mg/kg BID or 60 mg/kg QD BLU-667 for 28 days. Tumor size was measured twice weekly for the 28 day dosing period. BLU-667 antitumor activity was highly statistically significant at all dose groups (P≤0.0001 by two way analysis of variance compared to the vehicle-treated group). Data points represent group mean and error bars represent standard error of the mean for 9 mice per cohort.
Bottom panel: Mice bearing CCDC6-RET fusion colorectal cancer PDXs were dosed orally, QD or BID with 3, 10, 30 mg/kg BID or 60 mg/kg QD BLU-667 for 21 days. Tumor size was measured twice weekly during the dosing period. All doses of BLU-667 resulted in tumor regression and antitumor activity was highly statistically significant (P<0.001 by one way analysis of variance followed by Dunnett T3). Data points represent group mean and error bars represent standard error of the mean for 9 mice per cohort.
Source: CPB-P16-5645, E0400-U1608

5.2. 안전성약리시험자료

- hERG 채널은 QT 간격을 연장할 가능성이 낮음을 시사하였다. In vivo 안전성 약리 시험은 프랄세티닙이 무선원격측정 시스템이 이식된 랫드에서 VEGFR 억제에 기인해, 혈압을 상승시킬 수 있다는 사실을 밝혀냈다. 랫드에서 이러한 혈압 상승을 유도하는 최대무작용량은 10 mg/kg (60 mg/m2)이다.

5.3. ADME시험자료

5.3.1. 흡수

- 프랄세티닙은 비임상 종(100%) 전반에서 높은 경구 생체이용률을 입증하였다. 프랄세티닙이 인간 P-gp 및 BCRP에 대한 잠재적 기질이긴 하지만, 비임상 종에서는 유출 수송체에 의해 흡수가 제한되지 않는 것으로 보인다. 프랄세티닙이 P-gp와 BCRP의 억제제이자 기질이므로, 이는 P-gp 또는 BCRP 매개 수송체의 자가억제 때문일 수도 있다. 프랄세티닙의 PK는 낮거나 중간 정도의 혈장 청소율 및 Vss를 특징으로 한다. 프랄세티닙을 반복 투여한 결과, 랫드에서 혈장 노출이 용량 비례 방식보다 더 크게 증가했으나, 혈장 노출의 증가가 대략 용량에 비례했던 원숭이는 예외였다.

표 3: 프랄세티닙 단회 정맥내 투여 약동학과 경구 생체이용률의 종간 비교

PK Parameter	Rat	Dog	Monkey
CL_{plasma} (mL/min/kg)	14.6 ± 1.6	2.0 ± 0.3	6.5 ± 3.0
V_{ss} (L/kg)	3.3 ± 0.4	0.5 ± 0.1	1.7 ± 0.2
$t_{1/2}$ (h)	3.5	3.5 ± 0.2	3.7 ± 1.2
Oral F (%)	100	100	100

5.3.2. 분포

- In vitro에서, 프랄세티닙은 혈장 단백질과 매우 잘 결합하였지만, 적혈구와는 미미한 연관성을 보여주었다. In vivo에서, 프랄세티닙은 뇌를 포함한 랫드 조직에서 광범위하게 분포하였다. 프랄세티닙은 랫드에서 피부 및 포도막처럼 멜라틴을 포함한 조직과의 친화성을 보여주었다.

5.3.3. 대사

- 프랄세티닙은 마우스, 랫드, 원숭이 간세포에서 천천히 대사되었고 개와 인간 간세포에서는 중간 정도로 대사되었다. 프랄세티닙의 직접 글루쿠로니드로 생성된 대사물 M709는 인간 간세포에서 관찰된 주요 대사물로 나타났다. 인간 간세포에서 검출된 모든 대사물은 랫드 및/또는 원숭이에서 존재하였다. 프랄세티닙 대사는 주로 CYP3A4(제1상) 및 UGT1A4(제2상)에 의해 매개된다. 제안되는 in vitro 및 in vivo 대사 경로는 프랄세티닙 피라졸로피리딘 고리계의 산화/수산화(M549a 및 M449c), 사이클로헥실 부분의 산화(M549c), 직접적인 N-글루쿠론산포합(M709), 탈불소화 동반 여부와 상관없이 GSH 결합으로 인한 것이었다.
- In vitro에서, 프랄세티닙은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5의 직접적인 억제제이자 CYP3A4/5의 시간 의존적인 억제제였다. 프랄세티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4의 mRNA 발현 유도제였으며, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 효소 활성의 잠재적 유도제이다. 그러므로 프랄세티닙은 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 또는 CYP3A4/5 기질인 병용 약물의 혈장 노출을 증가시키거나 감소시킬 가능성을 지닌다. 또한, 프랄세티닙의 산화 대사가 주로 재조합 CYP3A4에 의해 촉매되었으므로, 강력한 CYP3A4 유도제 또는 억제제가 존재할 때 프랄세티닙 PK가 변할 것이라고 예상할 수 있다.

5.3.4. 배설

• 간담도 배설이 주요 소실 경로라고 배설 자료가 시사하고 있지만, 담관에 캐뉼라를 삽입한 랫드의 분변에서 [14C]-프랄세티닙 유래 방사능 검출을 재현할 수 있다는 결과는 능동적인 장상피 배설의 역할도 시사하였다. 요배설은 프랄세티닙의 중요하지 않은 배설 경로만을 나타냈다. 동물에서 유즙에 대한 배설 시험은 시행되지 않았다.

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

• 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
• 효력시험에서 시험약은 게이트키퍼 돌연변이(RET V804L/M)를 포함한, 발암성 RET 융합 및 돌연변이의 억제제이며 이와 관련한 NSCLC, MTC 종양이식모델에서 항암효과를 나타냄
• 안전성약리시험에서 시험약은 혈압을 상승시켰음(VGFR 억제제의 특성으로 인함)
• 주로 간의 CYP3A4의 대사를 받기 때문에 강력한 유도제, 억제제 등에 의해 약물동태가 변화할 수 있음(용법용량 항 참조)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

• 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 4건, 1/2상 1건, 3상 0건
• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BLU-667-1101임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• (식이영향평가)

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약을 복용하기 전 적어도 2시간, 그리고 복용한 후 적어도 1시간 동안은 식사하지 않는다.

<table>
<tr><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>시험대상자</th><th>투여방법, 기간</th><th>평가변수</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>0101</td><td>1상, 음식물-효과 하위시험</td><td>건강한 성인, 20명</td><td>BLU-667 100 mg 캡슐로(로트번호: 18E07G), 약 240 mL의 물과 함께 식후나 공복 상태에서 2정 단회 경구투여</td><td>약동학, 안전성</td><td>• 음식(고지방식)은 BLU-667 흡수율 및 흡수 범위 모두에 영향을 미쳤다. 기하 평균 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf로 측정한 BLU-667에 대한 노출은 공복 상태와 비교하여 식후 상태하에서 2 x 100 mg BLU-667 캡슐을 투여한 후에 증가되었다.
• 공복 및 식후(표준 고지방식) 상태하에서 BLU-667의 Tmax 중앙값은 각각 4.0시간(범위: 2.0~8.0시간) 및 8.5시간(범위: 4.0~24.1시간)이었다.
• BLU-667 평균 $t_{\frac{1}{2}}$은 두 치료 모두 약 13시간이었다.
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Treatment B (Test)</th><th colspan="2">Treatment A (Reference)</th><th colspan="4"></th></tr>
<tr><th>Parameters</th><th>Geometric LSMs</th><th>n</th><th>Geometric LSMs</th><th>n</th><th>GMR (%)</th><th>90% Confidence Interval (Lower - Upper)</th><th>LS Mean Difference (SE)</th><th>Intra-subject CV%</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>1181</td><td>20</td><td>578.6</td><td>20</td><td>204.19</td><td>164.59 - 253.32</td><td>0.71 (0.13)</td><td>42.09</td></tr>
<tr><td>AUC0-t (h*ng/mL)</td><td>26590</td><td>20</td><td>11880</td><td>20</td><td>223.81</td><td>197.26 - 253.94</td><td>0.81 (0.07)</td><td>23.34</td></tr>
<tr><td>AUC0-inf (h*ng/mL)</td><td>26680</td><td>20</td><td>11990</td><td>20</td><td>222.47</td><td>196.37 - 252.02</td><td>0.80 (0.07)</td><td>23.05</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
0103	1상, 질량 평가	건강한 성인, 6명 ~310 mg (~100 μCi) [14C] BLU-667의 단회 경구 용량 투여		약동학	• 건강한 성인 남성 시험대상자에게 ~310 mg (~100 μCi) [14C]BLU-667의 단회 경구 용량을 투여한 후 [14C]BLU-667-관련 방사능에 대한 주요 제거 경로는 대변 배설이었다. 투여된 방사능의 평균(±SD) 총 회수율은 78.6% ± 1.6%였는데, 이 중 72.5% ± 2.8%는 대변 그리고 6.1% ± 2.1%는 소변에서 회수되었다. • 혈장에서 TRA 및 BLU-667의 중앙값 Tmax는 투여 후 4시간이었다. • AUC 비율에 근거하여 BLU-667은 6명 시험대상자 중 4명에서 혈장 TRA의 대부분(60%~88%)을 차지하였다. 이들 시험대상자에서 BLU-667은 TRA Cmax의 50%~117%였다. • 6명 시험대상자 중 2명에서 BLU-667 혈장 Cmax 및 AUC0-t 값은 혈장 TRA값보다 1.4배~3배 더 높았다. TRA의 흡수는 24시간의 Tmax값으로 지연 및 연장되었다. 이들 2명 시험대상자는 소변에서의 TRA 회수가 적었지만 총 회수율은 다른 4명 시험대상자와 거의 동일했는데, 이는 대변에서 회수되었던 [14C]BLU-667의 흡수가 낮았을 가능성을 나타낸다. • 혈장 BLU-667 및 TRA의 평균 $t_{½}$은 두 분석법 간 민감성 차이를 고려하면 각각 13시간 및 20시간으로 유사하였다. • BLU-667은 RBC에 우선적으로 분포되지 않았다. 총방사능은 대부분 혈장에 국한되었으며, 혈액 대 혈장 비율은 0.6:0.7이었다. • 건강한 성인 남성 시험대상자에서 ~310 mg (~100 μCi) [14C]BLU-667의 단회 경구 용량은 안전하고 내약성이 양호하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 신장애 환자

경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신장을 통한 이 약의 소실이 무시해도 될 정도이기 때문에, 중증 신장애 환자나 말기 신질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학 참조).

pop-PK 모델링 결과
소변에서 배설되는 프랄세티닙 용량의 비율이 적었던 것처럼(3.1.3항), 프랄세티닙 집단 PK 분석에서 신 기능 표지자(혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 추정 사구체 여과율)는 PK 매개변수에 통계적으로 유의한 영향을 미친 공변량에 속하지 않았다(Module 2.7.2, Section 2.4.2.1). 경증 또는 중등증 신 장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신 장애 또는 말기 신장 질환 환자에서 프랄세티닙의 PK는 연구되지 않았고, 이러한 환자에 대한 권장 용량도 정립되지 않았다. 신기능이정상인환자(n=222) 또는 간기능이 정상인 환자(n=447)와 비교하여 경증(eGFR: 60mL/min/1.73m2 내지 89mL/min/1.73m2, n=242) 또는 중등증(eGFR: 30mL/min/1.73m2 내지 59mL/min/1.73m2, n=27) 신장애 환자 가운데 또는 경증(총 빌리루빈이 ULN 이내이고 AST가 ULN보다 더 크거나 총 빌리루빈이 ULN의 1배 내지 1.5배이고 모든 AST, n=42) 또는 중등증(총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 내지 3.0배이고 모든 AST, n=2) 간장애 환자 가운데 CL/F의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

• 간장애 환자

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 약동학적 정보의 5) 특수 집단에서의 약동학 참조). 중등

증 또는 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

pop-PK 모델링 결과
간 소실이 프랄세티닙의 주요 배설 경로이므로(3.1.3항), 간 장애는 프랄세티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 하지만 프랄세티닙의 집단 PK 분석에서, 간 기능 표지자(ALT, AST, 알부민, 빌리루빈)는 PK 매개변수에 통계적으로 유의한 영향을 미친 공변량에 속하지 않았다(Module 2.7.2, Section 2.4.2.1). 경증 간 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증 간 장애 환자에서 프랄세티닙의 PK는 연구되지 않았고, 이러한 환자에 대한 권장 용량도 정립되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 약물-약물상호작용(DDI)

① 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 알려진 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 표 3에 제시된 권장사항에 따라 이 약의 용량을 감량한다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제를 3~5배의 소실 반감기만큼 중단한 후, 해당 억제제 투여에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

표 3. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여에 대한 용량 조절 권장사항

현재 용량	권장 용량
1일 1회 400mg	1일 1회 200mg
1일 1회 300mg	1일 1회 200mg
1일 1회 200mg	1일 1회 100mg

② 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여한 제7일부터 이 약의 용량을 사용중이던 용량의 2배가 되도록 증량해야 한다. 적어도 14일 동안 강력한 CYP3A4 유도제를 중단한 후 강력한 CYP3A4 유도제 사용에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
0104	1상, 공개	건강한 성인, 50명	파트1 : 이트라코나졸 파트2 : 리팜핀 시험약 200mg	약동학	파트 1: BLU-667 PK에 대한 이트라코나졸의 영향 ㉠ 이트라코나졸 200 mg QD(CYP3A 및 P-gp의 강한 억제제)와 BLU-667의 단회 200 mg 용량을 병용 투여하면 BLU-667 200 mg 용량의 단독 투여 시보다 BLU-667 Cmax가 약 84%까지 증가되며 AUC0-t 및 AUC0-inf는 약 250%까지 증가된다. ㉡ BLU-667 단독 단회 용량과 이트라코나졸 다회 용량을 병용 투여한 결과 건강한 성인 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 파트 2: BLU-667 PK에 대한 리팜핀의 영향 ㉠ 리팜핀 600 mg QD(CYP3A 및 P-gp의 강한 유도제)와 BLU-667의 단회 400 mg 용량을 병용 투여하면 BLU-667 400 mg 용량의 단독 투여 시보다 BLU-667 Cmax가 약 30%까지 감소되며 AUC0-t 및 AUC0-inf는 약 68%까지 감소된다. ㉡ BLU-667 단독 단회 용량과 리팜핀 다회 용량을 병용 투여한 결과 건강한 성인 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났다.
0105	1상, 공개	건강한 성인, 36명	에스오메프라졸 시험약 400mg	약동학	에스오메프라졸 40 mg QD(위 pH 조절제)와 BLU-667의 단회 400 mg 용량을 병용 투여하면 BLU-667 400 mg 용량의 단독 투여 시보다 BLU-667 Cmax가 약 25%까지 감소되며 AUC0-t 및 AUC0-inf는 약 15%까

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
					지 감소된다. 본 시험에서 건강한 성인 시험대상자에게 BLU-667 단회 경구 용량을 단독이나 에스오메프라졸과 병용 투여한 결과 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났다.

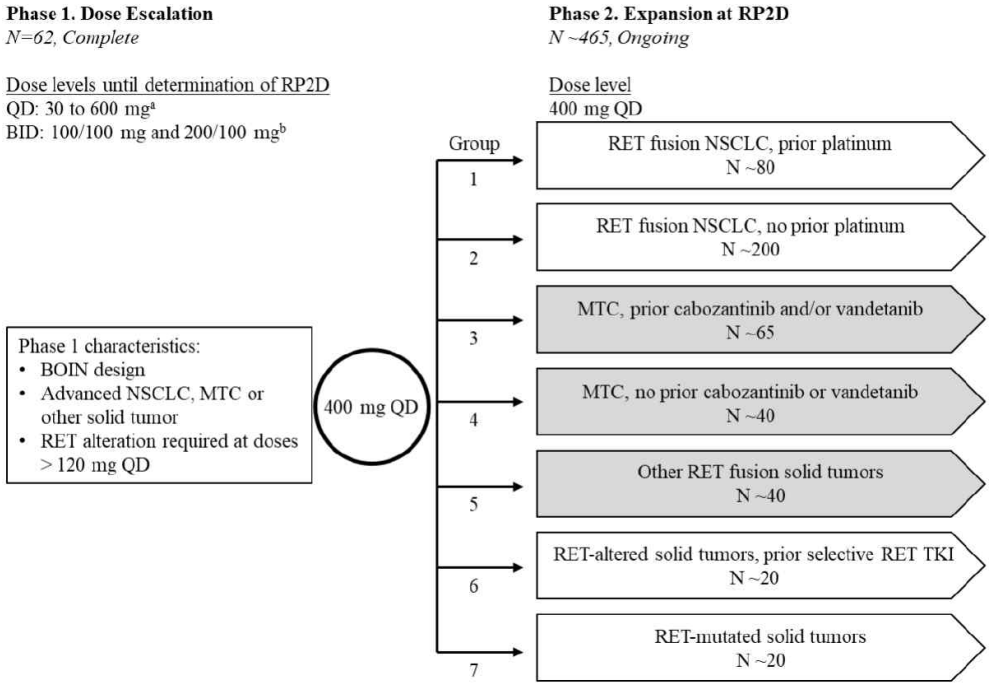
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
1/2상	[BLU-667-1101] 갑상선암, 비소세포폐암(NSCLC) 및 기타 진행성 고형 종양 환자에서 선택성이 높은 RET 억제제인 BLU-667에 대한 제1/2상 임상시험	공개, 다기관	시험도식 참조	1상 : 용량증량 2상 : 프랄세티닙 400 mg	안전성, ORR	• 프랄세티닙은 400mg QD의 시작 용량으로 치료한 국소 진행성 또는 전이성 RET 돌연변이 양성 MTC 환자 및 400mg QD의 시작 용량으로 치료한 진행성 절제불가능한 전이성 RET융합 양성 갑상선암 환자에서 높은 ORR과 반응 내구성을 입증한 것처럼 임상적으로 중요한 유효성을 입증했습니다. • 프랄세티닙은 이전 카보잔티닙 그리고/또는 반데타닙 치료와 관계없이 RET 돌연변이 MTC 환자에서 임상적으로 중요한 유효성을 입증했습니다. 치료 경험이 없는 환자에서의 데이터는 프랄세티닙이 이용가능한 치료법에 비해 개선된 결과를 제공한다는 것을 뒷받침합니다. 게다가, 프랄세티닙 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료에 실패했거나 후보자가 아니며, 확립된 표준 치료 옵션이 없는 미충족 수요가 큰 환자 집단에서 뛰어난 활성을 나타냈습니다. • 프랄세티닙 400mg QD는 종양 유형 또는 이전 치료와 관계없이 관리가능하며 일관된 안전성 프로파일로 내약성이 우수했습니다. • 전반적인 안전성, PK, 유효성에 기반할 때, 프랄세티닙 400 mg QD는 진행성, 절제불가능한, 전이성 RET 돌연변이 양성 MTC 환자 및 진행성, 절제불가능한, 전이성 RET 융합 양성 갑상선암 환자의 치료를 위한 최적이며 권장되는 시작 용량입니다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계



- 환자분포(NSCLC 2차)

유효성 평가는 1일 1회 400mg의 시작 용량에서 이 약 치료를 받은, 이전에 백금 기반 화학요법을 받았으며 베이스라인 시 측정 가능한 질환 및 RET 변형의 충분한 증거가 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 총 87명을 근거로 하였다. 연령 중앙값은 만 60세(범위: 28~85세)였으며 49%는 여성, 53%는 백인, 35%는 아시아인, 6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태는 0~1(94%) 또는 2(6%)였고, 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 43%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 환자는 중앙값이 2회인 이전 전신 요법(범위: 1~6)을 받았으며, 45%는 이전 항 PD-1/PD-L1 요법을 그리고 25%는 이전 키나아제 억제제를 받았다. 환자 중 총 52%는 이전 방사선 요법을 받았다. RET 융합은 환자 중 77%(45%는 종양 검체, 26%는 혈액 또는 혈장 검체, 6%는 알려지지 않음)는 NGS를 사용해, 21%는 FISH를 사용해, 그리고 2%는 다른 방법으로 확인하였다. 가장 흔한 RET 융합 상대(fusion partner)는 KIF5B(75%) 및 CCDC6(17%)였다.

- 환자분포(NSCLC 1차)

유효성은 ARROW에 등록된 측정 가능한 질환이 있고 백금 기반 화학요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 27명에서 평가하였다. 연령 중앙값은 만 65세(범위: 30~87세)였으며 52%는 여성, 59%는 백인, 33%는 아시아인, 그리고 4%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 해당 환자 중 96%의 경우에서 0~1이었고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 37%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 가장 흔한 RET 융합 상대는 KIF5B(70%) 및 CCDC6(11%)였다. RET 융합은 환자 중 67%(41%는 종양 검체, 22%는 혈액 또는 혈장, 4%는 알려지지 않음)는 NGS를 사용해, 그리고 33%는 FISH를 사용해 확인하였다.

- 환자분포(MTC 2차)

유효성은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(이나 2가지 모두)으로 치료를 받은 RET 변이 진행성 MTC 환자 55

명에서 평가하였다.
연령 중앙값은 만 59세(범위: 25~83세)였으며 69%는 남성, 78%는 백인, 6%는 아시아인, 6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(94%) 또는 2(6%)였고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 7.3%는 CNS 전이의 병력이 있었다. 환자는 중앙값이 2회인 이전 요법(범위: 1~6)을 받았던 바 있다. RET 돌연변이 상태는 73%[55%는 종양 검체, 18%는 혈장]는 NGS를 사용해, 26%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해, 그리고 2%는 다른 방법으로 확인하였다.

- 환자분포(MTC 1차)

유효성은 표준 전신 요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 변이 진행성 MTC 환자 21명에서 평가하였다.
연령 중앙값은 만 64세(범위: 19~81세)였으며 76%는 남성, 76%는 백인, 19%는 아시아인, 5%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(100%)이었고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 19%는 CNS 전이의 병력이 있었다. RET 돌연변이 상태는 86%[43%는 종양 검체, 38%는 혈장, 1%는 혈액]는 NGS를 사용해, 그리고 14%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해 확인하였다. 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC에서 주된 돌연변이가 표 7에 제시되어 있다.

② 유효성

- NSCLC

Table 11: Highlights of Efficacy Results (Initial MAA, D120 Response to Questions, D180 Response to Questions)

	All RET Fusion-Positive NSCLC			Treatment-Naïve			Prior Platinum Treatment		
Submission	Initial MAA	D120 RtQ	**D180 RtQ**	Initial MAA	D120 RtQ	**D180 RtQ**	Initial MAA	D120 RtQ	**D180 RtQ**
Data Cut-off	18 Nov 19	22 May 20	**6 Nov 20**	18 Nov 19	22 May 20	**6 Nov 20**	18 Nov 19	22 May 20	**6 Nov 20**
Enrolment Cut	11 Jul 19		**22 May 20**	11 Jul 19		**22 May 20**	11 Jul 19		**22 May 20**
MDP, N	Not reported	125	**216**	Not reported	27	**68**	Not reported	87	**126**
ORR (n/N) (95% CI)	Not reported	62% (77/125) (52, 70)	**69% (148/216) (62, 75)**	Not reported	70% (19/27) (50, 86)	**79% (54/68) (68, 88)**	Not reported	59% (51/87) (48, 69)	**62% (78/126) (53, 70)**
mDOR, mos (95% CI)	Not reported	17.1 (13.1, -)	**22.3 (15.1, -)**	Not reported	9.0 (6.3, -)	**NR (9.0, -)**	Not reported	NR (15.2, -)	**22.3 (15.1, -)**
Efficacy Pop., N	132	132	**233**	29	29	**75**	92	92	**136**
ORR (n/N) (95% CI)	57% (75/132) (48, 65)	59% (78/132) (50, 68)	**64% (150/233) (58, 71)**	66% (19/29) (46, 82)	66% (19/29) (46, 82)	**72% (54/75) (60, 82)**	53% (49/92) (43, 64)	57% (52/92) (46, 67)	**59% (80/136) (50, 67)**
mDOR, mos (95% CI)	NR (11.3, -)	17.1 (13.1, -)	**22.3 (14.7, -)**	7.4 (6.3, -)	9.0 (6.3, -)	**NR (9.0, -)**	NR (11.3, -)	NR (15.2, -)	**22.3 (15.1, -)**
mPFS, mos (95% CI)	12.7 (9.1, -)	13.1 (8.8, 22.1)	**16.4 (11.0, 24.1)**	9.9 (5.6, -)	9.1 (6.1, 13.0)	**13.0 (9.1, -)**	13.1 (7.7, -)	17.1 (8.3, 22.1)	**16.5 (10.5, 24.1)**
mOS, mos (95% CI)	NR (- , -)	NR (- , -)	**NR (- , -)**	NR (- , -)	NR (14.9, -)	**NR (- , -)**	NR (- , -)	NR (18.2, -)	**NR (- , -)**

■ PFS

이 집단에서 총 82 명의 환자(62.1%)가 분석에서 중도절단되었으며 50 명의 환자(37.9%)가 PFS 사건이 있었다(표 13). 추정된 PFS 중앙값은 12.7 개월(95% CI: 9.1, -)이었다. 이 집단에서 추정된 PFS 비율은 3 개월에 88.0%, 6 개월에 69.1%, 9 개월에 60.5%, 12 개월에 51.6%였다. PFS 중앙값 KM 추정치는 이전에 전신 치료를 받은 NSCLC 환자에서 13.1 개월(95% CI: 8.8, -), 이전에 백금 치료를 받은 NSCLC 환자에서 13.1 개월(95% CI: 7.7, -), 이전에 전신 치료를 받지 않은 NSCLC 환자에서 9.9 개월(95% CI: 5.6, -)이었다.

■ OS

이 집단에서 총 95 명의 환자(72.0%)가 생존하였고, 26 명(19.7%)이 사망하였으며, 1 명(< 1%)은 추적관찰에 실패하였고 10 명(7.6%)은 동의를 철회하였다(표 14). OS 중앙값에 대한 KM 추정치는 10.5 개월의 추적관찰 중앙값 시점에 확인할 수 없었다. 추정된 OS 비율은 6 개월에 85.7%, 9 개월에 78.8%, 12 개월에 73.8%였다. OS 추적관찰 시간 중앙값의 KM 추정치는 이전에 전신 치료를 받은 NSCLC 환자에서 11.5 개월(95% CI: 9.9, 13.3), 이전에 백금 치료를 받은 NSCLC 환자에서 11.0 개월(95% CI: 9.9, 13.3), 이전에 전신 치료를 받지 않은 NSCLC 환자에서 8.3 개월(95% CI: 6.9, 11.5)이었다.

- MTC

Table 10 Summary of Best Overall Response (RET Mutation-positive MTC Patients)

	400 mg QD[a]				All Doses/ Schedules			
Parameter	Overall	Prior Cabo and/or Vand	Prior Cabo and Vand	No prior Systemic Treatment	Overall	Prior Cabo and/or Vand	Prior Cabo and Vand	No prior Systemic Treatment
RET-altered Measurable Disease Population								
Number of patients	133	61	24	62	–	–	–	–
ORR (confirmed CR or PR), n (%)[b]	88 (66.2%)	33 (54.1%)	14 (58.3%)	48 (77.4%)	–	–	–	–
95% CI	(57.5, 74.1)	(40.8, 66.9)	(36.6, 77.9)	(65.0, 87.1)	–	–	–	–
CR, n (%)	8 (6.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.5%)	–	–	–	–
PR, n (%)	80 (60.2%)	32 (52.5%)	14 (58.3%)	44 (71.0%)	–	–	–	–
SD, n (%)	36 (27.1%)	24 (39.3%)	9 (37.5%)	11 (17.7%)	–	–	–	–
PD, n (%)	5 (3.8%)	2 (3.3%)	1 (4.2%)	2 (3.2%)	–	–	–	–
Not evaluable, n (%)	4 (3.0%)	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	–	–	–	–
CBR (confirmed CR or PR or SD ≥16 weeks), n (%)[c]	113 (85.0%)	48 (78.7%)	21 (87.5%)	57 (91.9%)	–	–	–	–
95% CI	(77.7, 90.6)	(66.3, 88.1)	(67.6, 97.3)	(82.2, 97.3)	–	–	–	–

Table 12 Summary of Time to Response and Duration of Response (RET Mutation-positive MTC Patients)

	400 mg QD				All Doses/Schedules			
Parameter	Overall	Prior Cabo and/or Vand	Prior Cabo and Vand	No Prior Systemic Treatment	Overall	Prior Cabo and/or Vand	Prior Cabo and Vand	No Prior Systemic Treatment
RET-altered Measurable Disease Population								
Number of patients	88	33	14	48	–	–	–	–
Time to first response (months)								
Mean (SD)	5.51 (4.150)	4.61 (3.040)	5.32 (3.366)	6.03 (3.686)	–	–	–	–
Median (min–max)	4.29 (1.6–27.3)	3.71 (1.8–12.9)	5.42 (1.8–12.9)	5.57 (1.6–18.6)	–	–	–	–
DOR KM estimates (months)								
Median (95% CI)[a]	29.4 (19.4, NR)	21.7 (18.0, NR)	14.9 (12.9–29.4)	NR	–	–	–	–
Patients with event, n (%)	25 (28.4%)	16 (48.5%)	9 (64.3%)	6 (12.5%)	–	–	–	–
Patients censored, n (%)	63 (71.6%)	17 (51.5%)	5 (35.7%)	42 (87.5%)	–	–	–	–
DOR rate, (95% CI)								
3 months	100% (100, 100)	100% (100, 100)	100% (100, 100)	100% (100, 100)	–	–	–	–
6 months	97.5% (94.1, 100)	96.9% (90.8, 100)	92.3% (77.8, 100)	97.7% (93.3, 100)	–	–	–	–
9 months	93.4% (87.8, 99.0)	93.8% (85.4, 100)	84.6% (65.0, 100)	95.2% (88.6, 100)	–	–	–	–
12 months	85.8% (77.5, 94.0)	84.3% (71.6, 96.9)	76.9% (54.0, 99.8)	88.2% (77.0, 99.3)	–	–	–	–
18 months	71.2% (59.1, 83.3)	67.2% (50.4, 84.0)	48.8% (19.5, 78.2)	74.0% (53.5, 94.6)	–	–	–	–
24 months	56.1% (40.7, 71.4)	48.5% (28.8, 68.3)	24.4% (0.0, 52.5)	74.0% (53.5, 94.6)	–	–	–	–

■ PFS

RET 돌연변이 양성 MTC 를 가진 총 75 명의 환자(81.5%)가 분석에서 중도절단되었고 17 명의 환자(18.5%)가 PFS 사건이 있었다(표 30). 75 명의 환자에서 PFS 중앙값은 자료 마감 시점에 도달하지 않았다(95% CI: -, -). 이 집단에서 추정된 PFS 비율은 3 개월에 94.4%, 6 개월에 88.5%, 9 개월에 84.5%, 12 개월에 77.8%였다. 전체 집단과 유사하게, PFS 중앙값은 이전 치료 그룹 모두에서 도달하지 않았다.

RET 융합 양성 갑상선암을 가진 총 9 명의 환자(81.8%)가 분석에서 중도절단되었고 2 명의 환자(18.2%)가 PFS 사건이 있었다(표 31). 400 mg QD 로 치료받은 RET 융합 양성 갑상선암 환자에서 PFS 중앙값은 도달하지 않았다. 이 집단에서 추정된 PFS 비율은 3 개월에 100%, 6 개월과 9 개월에 90.9%, 12 개월에 77.9%였다.

■ MTC 기존치료제

	카보잔티닙	반데타닙
제품명	카보메틱스정	카프렐사정
회사명	입센코리아(주)	㈜사노피-아벤티스코리아
허가일자	2017.09.26	2013.05.24
효능효과	1) 신장세포암의 치료 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료 2) 간세포암의 치료 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암 환자의 치료	증상이 있는, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암의 치료

③ 안전성

(NSCLC)

- 약물에 대한 노출

BLU-667-1101 시험에서 안전성 집단의 투여 기간 중간값(범위)은 모든 용량/일정으로 투여받은 모든 환자에서 6.01(0.1~30.8)개월이었고, 모든 용량/일정으로 투여받은 NSCLC 환자에서 5.65(0.2~30.8)개월이었으며, 400 mg QD로 투여받은 NSCLC 환자에서 5.16(0.2~19.8)개월이었다(CSR BLU-667-1101, Table 33). 이전 치료를 바탕으로 NSCLC 환자 중 임상적으로 의미 있는 노출 차이는 없었다.

- 안전성 요약

전체 안전성 집단에서, 388명(96.0%)이 AE를 경험하였고 361명(89.4%)이 시험자의 평가에 따라 프랄세티닙과 관련된 AE를 경험하였고 182명(45.0%)이 ≥3등급 관련 AE를 경험했으며 187명(46.3%)이 SAE를 경험하였고 63명(15.6%)이 관련 SAE를 경험하였다(표 12). 74명에서 AE가 주요 또는 기여 이유였기 때문에 프랄세티닙 투여를 중단하였다(4명은 관련 AE로 인해 중단)(5.2.7항).
일반적으로, 400 mg QD로 투여받은 NSCLC 환자의 안전성 프로필은 전체 안전성 집단과 유사하였다. 안전성 집단(시험의 제1상 또는 제2상에서든) 내 400 mg QD로 투여받은 RET 융합 양성 NSCLC 환자 179명 중 169명(94.4%)이 AE를 경험하였고 161명(89.9%)이 프랄세티닙과 관련된 AE를 경험하였고 78명(43.6%)이 ≥3등급 관련 AE를 경험했으며 91명(50.8%)이 SAE를 경험하였고 36명(20.1%)이 관련 SAE를 경험하였다(표 12). 35명에서 AE 때문에 프랄세티닙 투여를 중단하였다(2명은 관련 AE로 인해 중단)(5.2.7항).

- 3등급이상 이상반응

표 14: 발생률이 ≥10%인 대표 용어별 ≥3 등급 이상반응(안전성 집단)

Preferred Term	400 mg QD		All Doses/Schedules	
	NSCLC Patients N=179 n (%)	All Patients N=354 n (%)	NSCLC Patients N=197 n (%)	All Patients N=404 n (%)
Patients with any ≥ Grade 3 AE	**114 (63.7)**	**232 (65.5)**	**130 (66.0)**	**274 (67.8)**
Hypertension	23 (12.8)	49 (13.8)	26 (13.2)	57 (14.1)
Anaemia	20 (11.2)	43 (12.1)	22 (11.2)	52 (12.9)
Neutropenia	20 (11.2)	37 (10.5)	20 (10.2)	42 (10.4)

- 사망

SAE로 인한 사망은 전체 안전성 집단 내 39명(9.7%)에서 보고되었고, 여기에는 관련 SAE(사람폐포자충 폐렴 및 폐렴)로 인한 2명이 포함되었다. 이들 중 NSCLC 환자 19명이 400 mg QD 시작 용량으로 투여를 받았고, 이러한 사망 중 어느 것도 프랄세티닙과 관련은 없었다. 전체 안전성 집단에서, 사망을 초래한 SAE는 대체로 환자의 기저 질환 및/또는 합병증과 연관이 있었다(13명이 질병 진행으로 인해 사망하였다). 특별히 400 mg QD로 투여받은 NSCLC 군에서, 사망을 초래한 SAE는 폐렴, 거대세포바이러스 폐렴, 호흡곤란, 뇌혈관 사고, 패혈증, 요로 감염, 무력증, 두개내 출혈 및 질병 진행이었다.
2019년 11월 18일 자료 마감일 이후, 2019년 12월 18일 최신 자료 마감일까지 추가 사망 5건이 보고되었으며(Module 2.7.4, Table 24), 이 중 1건은 프랄세티닙 투여와 관련된 것으로 간주되었다. 환자는 열성 호중구 감소증(3등급), 급성 심근경색(3등급), 패혈증(3등급), 뇌경색(4등급), 폐장염(5등급) SAE를 경험하였고, 이러한 SAE가 환자 사망으로 이어졌다.

(MTC, TC)

- 약물에 대한 노출

전체 안전성 집단의 투여 기간 중간값(범위)은 모든 용량/일정으로 투여받은 모든 환자의 경우 6.01(< 1.0~33.8)개월, RET 돌연변이 양성 MTC 환자에서 10.56(0.7~33.8)개월, RET 융합 양성 갑상선암 환자에서 8.61(0.6~23.3)개월이었다(Module 2.7.4, Section 1.2, Table 2). 전체 상대 용량 강도 중간값(범위)은 93.6%(18%~53.4%)였다.

Parameter	400 mg QD		All Doses, All Schedules	
	NSCLC Patients N=179 n (%)	All Patients N=354 n (%)	NSCLC Patients N=197 n (%)	All Patients N=404 n (%)
Patients with any AE	**169 (94.4)**	**339 (95.8)**	**186 (94.4)**	**388 (96.0)**
Patients with Grade ≥ 3 AE	114 (63.7)	232 (65.5)	130 (66.0)	274 (67.8)
Patients with AE related to pralsetinib	161 (89.9)	320 (90.4)	176 (89.3)	361 (89.4)
Patients with Grade ≥ 3 AE related to pralsetinib	78 (43.6)	155 (43.8)	85 (43.1)	182 (45.0)
Patients with SAE	91 (50.8)	156 (44.1)	104 (52.8)	187 (46.3)
Patients with Grade ≥ 3 SAE	79 (44.1)	138 (39.0)	90 (45.7)	167 (41.3)
Patients with SAE related to pralsetinib	36 (20.1)	58 (16.4)	37 (18.8)	63 (15.6)
Deaths due to AE	19 (10.6)	29 (8.2)	25 (12.7)	39 (9.7)
Deaths related to pralsetinib	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)

- 안전성 요약

전체 안전성 집단에서, 484명(99.2%)이 AE를 경험하였고 445명(91.2%)이 시험자의 평가에 따라 프랄세티닙과 관련된 AE를 경험하였고 229명(46.9%)이 ≥3등급 관련 AE를 경험했으며 226명(46.3%)이 SAE를 경험하였고 82명(16.8%)이 관련 SAE를 경험하였다(표 14). 79명(16.2%)에서 AE가 주요 또는 기여 이유였기 때문에 프랄세티닙 투여를 중단하였다(26명은 관련 AE로 인해 중단하였다). 일반적으로, 400 mg QD로 투여받은 환자(N=438)의 안전성 프로필은 전체 안전성 집단(N=488)과 유사하였다.
400 mg QD로 투여받은 RET 돌연변이 양성 MTC 환자 119명 모두 AE를 경험하였고 115명(96.6%)이 프랄세티닙과 관련된 AE를 경험하였고 59명(49.6%)이 ≥3등급 관련 AE를 경험했으며 47명(39.5%)이 SAE를 경험하였고 17명(14.3%)이 관련 SAE를 경험하였다. 프랄세티닙 투여는 11명(9.2%)에서 AE로 인해 중단되었다(5명은 관련 AE로 인해 중단하였다).
400 mg QD로 투여받은 RET 융합 양성 갑상선암 환자 19명 모두가 AE를 경험하였고 18명(94.7%)이 프랄세티닙과 관련된 AE를 경험하였고 10명(52.6%)이 ≥3등급 관련 AE를 경험했으며 9명(47.4%)이 SAE를 경험하였고 3명(15.8%)이 관련 SAE를 경험하였다(표 14). 프랄세티닙 투여는 1명(5.3%)에서 AE로 인해 중단되었다.

- 3등급이상 이상반응

표 16: 발생률이 ≥10%인 대표 용어별 ≥3 등급 이상반응(안전성 집단)

Preferred Term	400 mg QD [a]			All Doses/Schedules		
	RET Mutation-positive MTC Patients	RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients	All Patients N=438 n (%)	RET Mutation-positive MTC Patients N=144 n (%)	RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients	All Patients N=488 [b] n (%)
	N=119 n (%)	N=19 n (%)			N=21 n (%)	
Patients with any Grade ≥ 3 AEs	**86 (72.3)**	**16 (84.2)**	**294 (67.1)**	**107 (74.3)**	**18 (85.7)**	**336 (68.9)**
Hypertension	25 (21.0)	4 (21.1)	63 (14.4)	28 (19.4)	5 (23.8)	71 (14.5)
Anaemia	17 (14.3)	6 (31.6)	53 (12.1)	22 (15.3)	7 (33.3)	62 (12.7)
Neutropenia	15 (12.6)	0	49 (11.2)	19 (13.2)	1 (4.8)	54 (11.1)

Parameter	400 mg QD [a]			All Doses/Schedules		
	RET Mutation-positive MTC Patients N=119 n (%)	RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients N=19 n (%)	All Patients N=438 n (%)	RET Mutation-positive MTC Patients N=144 n (%)	RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients N=21 n (%)	All Patients N=488 [b] n (%)
Patients with any AE	119 (100)	19 (100)	435 (99.3)	144 (100)	21 (100)	484 (99.2)
Patients with Grade ≥ 3 AE	86 (72.3)	16 (84.2)	294 (67.1)	107 (74.3)	18 (85.7)	336 (68.9)
Patients with AE related to pralsetinib	115 (96.6)	18 (94.7)	404 (92.2)	137 (95.1)	19 (90.5)	445 (91.2)
Patients with Grade ≥ 3	59 (49.6)	10 (52.6)	202 (46.1)	76 (52.8)	11 (52.4)	229 (46.9)
Patients with SAE	47 (39.5)	9 (47.4)	195 (44.5)	60 (41.7)	11 (52.4)	226 (46.3)
Patients with Grade ≥ 3 SAE	42 (35.3)	9 (47.4)	168 (38.4)	55 (38.2)	11 (52.4)	197 (40.4)
Patients with related SAE	17 (14.3)	3 (15.8)	77 (17.6)	20 (13.9)	3 (14.3)	82 (16.8)
Deaths due to AE	4 (3.4)	1 (5.3)	40 (9.1)	5 (3.5)	3 (14.3)	52 (10.7)
Deaths related to pralsetinib	1 (< 1)	0	4 (< 1)	1 (< 1)	0	5 (1.0)

- 사망

전체 안전성 집단에서, 52명의 환자(10.7%)가 시험 중 AE로 인해 사망하였고 5명(1%)은 관련 AE(사람폐포자충 폐렴, 폐장염, 사망[2명], 폐렴)로 인해 사망하였다. 전체 안전성 집단에서 시험 중 사망한 환자 총 40명(9.1%)이 400 mg QD의 시작 용량으로 투여를 받았고, 20명(4.6%)이 질병 진행으로 인해 사망하였다.
400 mg QD로 투여받은 RET 돌연변이 양성 MTC 환자에서 4명(3.4%)이 시험 중 AE로 인해 사망하였고, 여기에는 관련되지 않은 SAE인 질병 진행으로 인해 사망한 2명(1.7%), 관련되지 않은 SAE인 호흡부전으로 인해 사망한 1명(<1%), 관련 SAE인 사람폐포자충 폐렴으로 인해 사망한 1명(<1%)이 포함되었다. 후자의 환자는 이전에 카보잔티닙 및/또는 반데티닙 치료를 받았다.
400 mg QD로 투여받은 RET 융합 양성 갑상선암 환자에서 1명(5.3%)이 시험 중 관련되지 않은 SAE인 폐렴으로 인해 사망하였다.
2020년 2월 13일 자료 마감일 이후, 2020년 3월 23일 최신 자료 마감일까지 추가 사망 4건이 보고되었으며, 이 중 1건은 프랄세티닙 투여와 관련된 것으로 간주되었다. 환자는 전해질 장애(3등급, 관련됨) 및 급성 심근 손상(3등급, 관련되지 않음) SAE를 경험하였다. 이 증례에 관해 접수된 추적 관찰 정보에 따르면, 사망 원인은 질병 진행이었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 소아 PK 모델링

3.2.1.1. RET 변형 갑상선암을 나타내는 성인 환자에서 청소년 환자로의 외삽

29kg 내지 60kg 미만, 60kg 내지 75kg, 그리고 75kg 을 넘는 체중군에 속하고 RET 변형 갑상선암을 나타내는 청소년(12 세 내지 18 세 미만)의 가상 집단 대 RET 변형 갑상선암을 나타내는 성인 환자에 대해 시뮬레이션된 대조군을 비교하기 위해 프랄세티닙에 대한 집단 PK 모델을 사용하는 용량-노출 시뮬레이션에 근거하여 프랄세티닙의 동일 용량(400mg QD)을 투여한 각 체중군의 청소년 환자 및 성인 환자는 유사한 PK 노출을 이루리라 예상된다(2.4.2.2 항).

표 22: 이상반응을 나타낸 환자에서 체중군에 따른 프랄세티닙 용량 변경의 빈도(시험 BLU-667-1101, 400mg QD, 안전성 집단)

Dose Modification	Number (%) of Patients with Adverse Events		
	29 to < 60 kg (N=137)	60 to 75 kg (N=166)	> 75 kg (N=133)
Reduction	50 (36.5)	57 (34.3)	49 (36.8)
Interruption	86 (62.8)	98 (59.0)	81 (60.9)
Discontinuation	24 (17.5)	23 (13.9)	15 (11.3)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 특별 관심 이상반응

① 폐염증

프랄세티닙 임상 개발 프로그램에서 폐염증 사례(간질성 폐질환 포함, 이후 ILD라 함)는 전체 안전성 모집단(400 mg QD) (10.8%), 적응증 전반(RET 융합 양성 NSCLC, RET 돌연변이 양성 MTC, RET 융합 양성 갑상선암이 있고 프랄세티닙 400 mg QD 투여된 환자의 각각 12.4%, 11.5%, 10.0%)에서 발생했다. 14명(3.0%)이 중증(≥ 3등급) 폐염증 사례를 경험했다. 24명(5.1%)에서 중대한 폐염증 사례가 보고되었다.

② 고혈압

비임상시험에서는 프랄세티닙 용량 ≥25 mg/kg이 래트에서 VEGFR 억제에 기인한 혈압 증가를 야기한 것으로 나타났다(즉, 프랄세티닙의 VEGFR에 대한 표적 외 약리학적 영향으로 야기됨). 이러한 비임상 관찰결과는 400 mg QD 프랄세티닙을 투여 받은 전체 안전성 모집단에서 30.8%가 고혈압 사례(혈압 상승 포함)를 경험함으로써 임상 환경에서 확인되었다. 72명(15.3%)이 중증(≥ 3등급) 고혈압 사례, 6명(1.3%)이 중대한 고혈압 사례를 경험했다. 모든 등급에서 발생률이 유사하며, 중증 고혈압 사례는 적응증 전반에서 관찰되었다.

③ 출혈

비임상 환경에서 특히 투여 첫 2주 내에 혈액학적 이상(감소된 골수 세포충실성, 감소된 헤모글로빈, 감소된 망상적혈구) 및 림프 영향(감소된 림프 세포충실성 및 감소된 림프구 수)이 관찰되었다. 이러한 결과는 JAK2 억제와 일치한다(2항).
프랄세티닙을 투여 받은 환자에서 혈소판감소증을 포함하여 혈구 수 감소가 관찰되었으며, 이는 환자에게 출혈 위험을 야기할 수 있다.
400 mg QD 프랄세티닙을 투여 받은 전체 안전성 모집단 환자의 총 16.3%가 혈소판감소증 사례로 분류되는 사례를 보고했다(혈소판감소증 및 혈소판 수 감소 포함). 전체 안전성 모집단(400 mg QD)에서 환자의 4.2%가 ≥3등급 혈소판감소증 사례를 경험했다.
출혈 사례는 47명(10%)에서 발생했으며, MTC와 NSCLC 적응증 간 유사한 비율이었다. 중증 출혈은 빈번하지 않게 발생했다(400 mg QD 프랄세티닙 투여 환자의 0.6%).

④ 임상 종양 용해 증후군

시험 BO42863에서 얻은 임상시험 자료에서 극소수의 TLS 증례가 확인되었다(MedDRA PT 기준 TLS로 보고된 증례 3건). 이들 중 2명은 교란 인자가 보고되었으며 1건은 Howard TLS 기준을 만족하지 않았다. 또한 2명이 시험 제7일에 2가지 이상의 대사 이상을 동반하였으나 연구자에 의한 TLS 보고는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- NSCLC

프랄세티닙은 매우 강력하고 선택적인 RET 억제제로 환자에게 새로운 경구 치료 방안을 제공한다. 진행성 병기 폐암의 경우, RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 프랄세티닙에 대한 반응률은 강력하고 지속 가능했으며 이러한 환자에게 사용하는 기존의 진료 기준 치료와 비교하면 중요하면서도 의미 있는 결과이다. 이러한 결과는 RET 선택적 제제인 프랄세티닙이 치료 이력, RET 융합 파트너 또는 CNS 침범과 상관없이 RET 융합 양성 폐암에서 개선된 유효성을 제공한다는 점을 확인시켜 준다.
NSCLC에 대한 최신 치료 지침(NCCN 2020; ESMO Guidelines 2019)에 따르면, 실행 가능한 발암 인자가 있는 경우, 표적 요법으로 관찰된 상당히 개선된 결과를 기반으로 이러한 환자를 치료하기 위해 발암 인자 선택적 억제제를 사용해야 하는 것은 자명하다. 그렇지만 RET가 NSCLC 환자의 1~2%에서 발암 인자라는 명확한 근거에도 불구하고, RET가 확인되는 고형 종양 중 하나에서 선택적으로, 강력하게 RET 변이를 표적으로 삼는 허가된 치료요법은 현재 존재하지 않는다. 그러한 치료요법이 없는 상태에서, RET 양성 진행성 NSCLC 환자를 치료하도록 권장하는 진료 기준에는 1차 치료로써 면역 관문 억제제 또는 베바시주맙을 병용하거나 병용하지 않은 채 정맥내 세포독성 백금 화학요법 및 페메트렉시드를 조합하여 치료하고, 뒤이어 관문 억제제 또는 세포독성 화학요법으로 2차 치료를 하는 방안이 포함된다. 그러나 이러한 치료 방안의 유효성은 최선이 아니며 대체로 다른 종양유전자 유래 NSCLC 모형에서 선택적 TKI로 관찰된 반응 및 생존 결과보다 적다(Gautschi et al, 2017; Drilon et al, 2013; Drilon et al, 2016b; Lee et al, 2017; Yoh et al, 2017; Offin et al, 2019; Sabari et al, 2018; Mazières et al, 2019; Tufman et al, 2018). 또한, 현재 이용할 수 있는 치료요법은 유의미한 단기 및 장기 독성을 지니며 종종 지지요법 약물을 요구하고, 정맥내 주입을 위해 병원 및 외래 전용 병원을 정기적으로 내원해야 하는 환자에게 상당한 부담이 된다.
전반적인 안전성 경험은 프랄세티닙이 현재 이용 가능한 치료요법과 관련해 진행성 암 환자에서 긍정적인 내약성 프로필을 나타낸다. 프랄세티닙과 연관된 위해성은 TKI 이용 시 및/또는 기저 질환과 연계하여 쉽게 발견되고 흔히 관찰되며, 대개 중증도가 낮고 투여 과정에 유의미한 영향을 미치지 않는다. 이러한 사건은 지지요법 약물, 투여 일시 중지 및 잠재적 용량 감량을 포함한 표준 임상 진료의 일부로 관리되며 좀처럼 투여 중단으로 이어지지 않는다. 이러한 위해성은 투여 대상 적응증의 중증도 및 임상 결과와 관련해 용인 가능하다고 생각한다.
종합해 보면, 실제로 RET 발암 인자를 표적으로 하는 1일 1회 프랄세티닙 경구 투여를 환자에게 제공했을 때의 유익성이 연관된 위해성을 능가한다. 프랄세티닙은 EGFR 및 ALK에 대한 이전 표적 TKI가 비특이적 세포독성 화학요법이나 면역요법보다 권장되는 이러한 계열의 제제를 정립했던 것과 동일한 방식으로 RET 융합 양성 진행성 NSCLC 환자에 대한 진료 기준을 재정립할 잠재력을 지닌다. 변화를 이끈 프랄세티닙의 결과는 EGFR 및 ALK 억제제와 동일한 계열의 실행 가능한 발암 인자로 RET를 이동시킬 가능성이 있다는 소견을 뒷받침한다. 유익성-위해성 평가는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 RET 융합 발암 인자가 확인된 경우, 덜 특이적인 세포독성 화학요법이나 면역요법을 사용하기 전에 프랄세티닙과 같은 항-RET TKI 치료를 이용해야 한다는 근거를 제공해 준다.

- MTC

프랄세티닙은 매우 강력하고 선택적인 RET 억제제로 환자에게 새로운 경구 치료 방안을 제공한다. RET 변이 갑상선수질암의 경우, 프랄세티닙에 대한 반응률은 강력하고 지속 가능했으며 이러한 환자에게 사용하는 기존의 진료 기준 치료와 비교하면 중요하면서도 의미 있는 결과이다. 이러한 결과는 RET 선택적 제제인 프랄세티닙이 치료 이력이나 RET 변이와 상관없이 RET 변이 MTC에서 개선된 유효성을 제공한다는 점을 확인시켜 준다. 현재 RET가 발견되는 어떤 고형 종양에서도 RET 변이를 선택적으로 강력하게 표적으로 삼는 허가받은 치료요법은 없다. 이러한 치료요법이 없는 상황에서, RET 변이 MTC 환자에게 권장되는 진료 기준은 MKI를 이용한 치료이다(RET 돌연변이 양성 MTC에 대해 카보잔티닙)(NCCN, 2019). 하지만 이러한 치료제는 구체적으로 종양형성 RET 융합 및 RET 돌연변이 단백질을 표적으로 삼지 않으며 이러한 치료 방안의 유효성은 활발히 진행하는 환자에게 최선이 아니다. 또한, 이러한 치료요법은 유의미한 단기 및 장기 독성을 지니며 종종 지지요법 약물을 요구한다. 전반적인 안전성 경험은 프랄세티닙이 현재 이용 가능한 치료요법과 관련해 진행성 암 환자에서 긍정적인 내약성 프로필을 나타낸다고 시사한다. 프랄세티닙과 연관된 위해성은 TKI 이용 시 및/또는 기저 질환과 연계하여 쉽게 발견되고 흔히 관찰되며, 대개 중증도가 낮고 투여 과정에 유의미한 영향을 미치지 않는다. 이러한 사건은 지지요법 약물, 투여 일시 중지 및 잠재적 용량 감량을 포함한 표준 임상 진료의 일부로 관리되며 좀처럼 투여 중단으로 이어지지 않는다. 이러한 위해성은 투여 대상 적응증의 중증도 및 임상 결과와 관련해 용인 가능하다고 생각한다. 종합해 보면, 실제로 RET 발암 인자를 표적으로 하는 1일 1회 프랄세티닙 경구 투여를 환자에게 제공했을 때의 유익성이 연관된 위해성을 능가한다. 변화를 이끈 프랄세티닙의 결과는 EGFR 및 ALK 억제제와 동일한 계열의 실행 가능한 발암 인자로 RET를 이동시킬 가능성이 있다는 소견을 뒷받침한다. 프랄세티닙의 유익성-위해성 평가는 진행성 또는 전이성 RET 변이 MTC 환자에게 치료 차수에 무관한 접근법을 뒷받침해 주며, 이러한 접근법에서 프랄세티닙은 현재 권장되는 MKI로 이전에 치료를 받았거나 표준 치료에 적합하지 않는(치료 경험이 없는) 환자를 위한 치료 선택지이다.

7. 외국사용현황에 관한 자료(미국)

		희귀의약품	신속 개발 프로그램		허가
			BTD	비고	
적응증	NSCLC	2018.04.11	2019.05.03	PR, AA	2020.09.04
	Thyroid	2020.05.26	2018.12.12	PR, AA, RTOR	2020.12.01

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	**허가일**	2022.03.29.
제품명	가브레토캡슐100밀리그램(프랄세티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.0
주성분 및 함량	1캡슐(363.5mg)중 프랄세티닙분무건조분산체 200mg(프랄세티닙으로서100mg)		
효능·효과	1. RET(REarranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다. 2. 전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 폐염증 - 고혈압 - 출혈	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간독성 - 배태자 독성 - 성장판 형성 이상 - 종양 용해 증후군 - 중증 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 중증의 간장애 환자에 대한 투여 - 소아에 대한 투여 - 약물-약물 상호작용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

끝.