의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.04.30.	접수번호	20210080509 20210080485
신청구분	희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	한국릴리(유)		
제 품 명	레테브모캡슐80밀리그램(셀퍼카티닙) 레테브모캡슐40밀리그램(셀퍼카티닙)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	셀퍼카티닙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1캡슐 (266.7mg)중 셀퍼카티닙 80.0mg 1캡슐 (133.3mg)중 셀퍼카티닙 40.0mg		
신청 사항	**효능효과**	1. 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암 이 약은 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. 2. RET-변이 갑상선 수질암 이 약은 전신 요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. 3. RET 융합-양성 갑상선암 이 약은 전신 요법을 요하며, (방사성 요오드가 적합한 경우) 방사성 요오드 불응성인 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다.	
	용법용량	1. 환자 선택 종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다. 2. 중요한 투여 지침 이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 3. 권장 용량 체중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다. • 50 kg 미만: 120 mg • 50 kg 이상: 160 mg 질병 진행 또는 허용 될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회(약 12시간마다) 경구 투여한다.	

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

4. 제산제(acid-reducing agent) 병용에서의 용량 조절
이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2 (H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:
• 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.
• 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.
• 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 따른 용량 조절
이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 1에 제시되어 있다.
표 1. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

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

3회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다. 이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표2에 제시되어 있다.
표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3등급 또는 4등급	• 이 약을 보류하고, 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. • 2차 용량 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. • 재발 없이 최소 2주가 경과한 후1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다.
고혈압	3등급	• 최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고

		혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	• 이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	• 베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다.
	4등급	• 이 약을 중단한다
출혈	3등급 또는 4등급	• 베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. • 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
과민 반응	모든 등급	• 이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. • 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. • 과민 반응 발현 전 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
기타 약물 이상반응	3등급 또는 4등급	• 베이스라인 또는0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. • 용량을 줄여서 투여를 재개한다.

6. 강력한 및 보통의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

이 약과 강력한 및 보통의 CYP3A 억제제의 병용을 피한다. 강력한 또는 보통의 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 표 3의 권고에 따라 이 약 용량을 감소시킨다. 3-5회의 소실 반감기 동안 억제제를 중단한 후, CYP3A 억제제 시작 전 투여한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

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

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

7. 중증 간장애에 대한 용량 조절

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

표 4. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량

현재 이 약 용량	권장 이 약 용량

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3"><table><tr><td>120 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr><tr><td>160 mg 1일 2회 경구 투여</td><td>80 mg 1일 2회 경구 투여</td></tr></table></td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.3.11</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2020.5.8. 허가), 유럽(2021.2.11. 허가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>윤나영, 박소라, 송영미, 김희성, 박윤주, 서경원</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>안창수, 박미자, 강영아</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

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

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

○ 용법·용량

1. 환자 선택
종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다.
이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

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

3. 권장 용량
체중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다.
- 50 kg 미만: 120 mg
- 50 kg 이상: 160 mg

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

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

4. 제산제(acid-reducing agent) 병용에서의 용량 조절
이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2 (H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:
- 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.
- 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.
- 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 따른 용량 조절
이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 1 에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

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

3 회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다. 이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표 2 에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약을 보류하고 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. 2차 용량 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전의 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. 재발 없이 최소 2주가 경과한 후 1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다. 용량조절에도 불구하고 3 또는 4등급의 AST 또는 ALT 증가가 재발하는 경우 이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.

	4등급	이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
출혈	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
과민 반응	모든 등급	이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서 3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 재발한 경우 이 약을 중단한다. 과민 반응 발현 전의 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
기타 약물이상반응	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.

6. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

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

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

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

7. 중증 간장애에 대한 용량 조절

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

표 4. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간독성

중대한 간 약물이상반응이 이 약을 투여한 환자의 2.6%에서 발생하였다. AST 증가는 환자의 51%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 8%였으며, ALT 증가는 환자의 45%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 9%였다. AST 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 4.1주(범위: 5 일~ 2 년)였고, ALT 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 4.1주였다(범위: 6일~ 1.5 년).

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

2) 고혈압

고혈압은 35%의 환자에서 발생하였고, 그 중 3등급은 17%, 4등급은 1명(0.1%) 이었다. 전반적으로, 고혈압으로 인해 4.6%가 투여를 일시 중단하였고, 1.3%는 용량을 줄였다. 투여 후 발생한 고혈압은 가장 흔하게 항고혈압제로 관리되었다.

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

3) QT 간격 연장

이 약은 농도 의존적 QT 간격 연장을 일으킬 수 있다. 환자의 6%에서 QTcF 간격이 500 ms 보다 증가한 것으로 측정되었으며, 환자의 15%에서 베이스라인 대비 최소 60 ms를 넘는 QTcF 간격 증가가 측정되었다. 이 약은 임상적으로 유의한 활성 심혈관계 질환 또는 최근의 심근경색 환자에 대해 연구되지 않았다.

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

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

4) 출혈

이 약 투여시 치명적 출혈을 포함한 중대한 출혈이 발생할 수 있다. 3등급 이상의 출혈은 이 약을 투여한 환자의 2.3%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 이상의 출혈은 뇌출혈, 기관절개술 부위 출혈, 객혈 각 1건씩을 포함한 치명적 출혈 환자 3명(0.4%) 이었다.

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

5) 과민반응

과민반응은 이 약을 투여한 환자의 4.3%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 과민반응은 1.6%이다. 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 1.7 주였다(범위: 6일~1.5 년). 과민반응의 징후 및 증상은 혈소판 감소 또는 트랜스아미나제 증가를 동반한 발열, 발진, 관절통 또는 근육통을 포함하였다.

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

6) 종양 용해 증후군
종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)은 이 약을 투여받은 갑상선 수질암 환자의 1%에서 발생하였다. 종양이 급격하게 증식하거나, 높은 종양 부하, 신 부전 또는 탈수를 나타내는 경우 환자에게 TLS의 위험이 있을 수 있다. 위험 대상 환자들을 면밀히 모니터링하고, 수분공급(hydration)을 포함한 적절한 예방을 고려하며, 임상적 필요에 따라 치료한다.

7) 상처 치유 장애의 위험
혈관 내피 성장 인자(VEGF) 신호전달 경로를 억제하는 약물을 투여하는 환자에게 상처 치유 장애가 발생할 수 있다. 따라서, 이 약은 상처 치유에 잠재적으로 악영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다.
선택된 수술 전 최소 7일 이상 이 약을 보류한다. 주요 수술 후 적절히 상처 치유가 될 때까지 최소 2주 이상 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 해소 후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

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

3. 이상반응
1) 임상시험 경험
임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 약물이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 발생한 발생률과 직접 비교될 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.
RET 유전자 융합 또는 유전자 변이 양성 고형암
사용상의 주의사항에 기술된 통합 안전성 집단은 LIBRETTO-001에서 702명의 환자들에서 평가된 1일 2회 160mg으로 경구 투여된 단일 성분으로서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여한 702명 중, 65%가 6개월 이상 노출되었고, 34%는 1년 이상 노출되었다. 이 환자들 중, 95%는 1일 2회 160 mg 경구 투여의 권장 용량으로 이 약을 1회 용량 이상 투여하였다.
연령 중앙값은 만 59세였다(범위: 만 15-92 세); 0.3%는 만 12-16세의 소아 환자였고, 52%는 남성이었으며, 69%는 백인, 22%는 아시아인, 5%는 히스패닉/라틴계, 3%는 흑인이었다. 가장 흔한 종양은 비소세포폐암(NSCLC)(47%), 갑상선 수질암(MTC)(44%), 및 갑상선 비-수질암(5%)이었다.
중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 33%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은(환자의 2% 이상에서 발생한) 폐렴(pneumonia)이었다. 치명적 약물이상반응은 환자의 3%에서 발생하였다. 1명 초과로 발생한 치명적 약물이상반응은 패혈증(n = 3), 심정지(n = 3) 및 호흡 부전(n = 3)을

포함하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 5%에서 발생하였다. 영구 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 ALT 증가 (0.4%), 패혈증 (0.4%), AST 증가 (0.3%), 약물 과민 반응 (0.3%), 피로 (0.3%), 및 혈소판 감소증(0.3%)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 42%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 투여 일시 중단을 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 고혈압, 설사, 발열 및 QT 연장을 포함하였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 31%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, QT 연장 및 피로를 포함하였다.

실험실 수치 이상을 포함한 가장 흔한 약물이상반응(≥ 25%)은 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 포도당 증가, 백혈구 감소, 알부민 감소, 칼슘 감소, 입 건조, 설사, 크레아티닌 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 고혈압, 피로, 부종, 혈소판 감소, 총 콜레스테롤 증가, 발진, 나트륨 감소, 및 변비를 포함하였다. 표 1에 LIBRETTO-001에서의 약물이상반응을 요약하였다.

표 1. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서의 약물이상반응 (≥ 15%)

이상반응	이 약 (n = 702)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
위장관		
입 건조	39	0
설사[1]	37	3.4*
변비	25	0.6*
오심	23	0.6*
복통[2]	23	1.9*
구토	15	0.3*
혈관		
고혈압	35	18
전신		
피로[3]	35	2*
부종[4]	35	0.3*
피부		
발진[5]	27	0.7*
신경계		
두통[6]	23	1.4*
호흡계		
기침[7]	18	0
호흡곤란[8]	16	2.3
검사		
QT 간격 연장	17	4*
혈액 및 림프계		
출혈[9]	15	1.9

[1] 설사는 설사, 배변 절박, 배변 잦음, 항문 실금을 포함한다.

[2] 복통은 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증을 포함한다.
[3] 피로는 피로, 무력증, 병감(권태)을 포함한다.
[4] 부종은 부종, 말초 부종, 안면 부종, 안와 주위 부종, 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안구 부종, 전신부종, 국소 부종, 림프의 부종, 음낭 부종, 말초 종창, 음낭의 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈 종창을 포함한다.
[5] 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 소양성 발진을 포함한다.
[6] 두통은 두통, 부비동 두통, 긴장성 두통을 포함한다.
[7] 기침, 습성 기침을 포함한다.
[8] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란을 포함한다.
[9] 출혈은 비출혈, 혈뇨, 객혈, 타박상, 직장 출혈, 질 출혈, 반상 출혈, 혈변 배설, 점상 출혈, 외상성 혈종, 항문 출혈, 혈액 수포, 혈뇨 존재, 뇌출혈, 위 출혈, 두개 내 출혈, 자연 발생 혈종, 복벽 혈종, 출혈성 수포 앙기나, 출혈성 장 게실, 눈 출혈, 위장관 출혈, 치은 출혈, 토혈, 출혈성 빈혈, 복부 내 출혈, 하부 위장관 출혈, 흑색변, 입 출혈, 잠혈 양성, 골반 혈종, 안와 주위 혈종, 인두 출혈, 폐 타박상, 자색반, 후복막 혈종, 거미막하 출혈, 경막하 출혈, 상부 위장관 출혈, 혈관 천자 부위 혈종을 포함한다.
* 3등급 이상반응만 포함.

이 약을 투여한 환자의 15% 이하에서 임상적으로 관련된 약물이상반응은 갑상선 저하증 및 종양 융해증후군을 포함한다.
표 2에 LIBRETTO-001에서의 실험실 수치 이상을 요약하였다.
표 2. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서 베이스라인에 비해 악화된 특정 실험실 수치 이상 (≥ 20%)

실험실 수치 이상	이 약[1]	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학		
AST 증가	51	8
ALT 증가	45	9
포도당 증가	44	2.2
알부민 감소	42	0.7
칼슘 감소	41	3.8
크레아티닌 증가	37	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	36	2.3
총 콜레스테롤 증가	31	0.1
나트륨 감소	27	7
마그네슘 감소	24	0.6
칼륨 증가	24	1.2
빌리루빈 증가	23	2.0
포도당 감소	22	0.7
혈액학		
백혈구 감소	43	1.6
혈소판 감소	33	2.7

[1] 각 실험실 파라미터에 대한 분모는 베이스라인 및 투여 후 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거하며, 범위는 675명에서 692명의 환자였다.

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

4. 일반적 주의
1) RET 융합 또는 변이 검사
이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 융합 상태를, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

5. 약물 상호작용
1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향
제산제(Acid-Reducing Agents)
이 약을 제산제와 병용하면 셀퍼카티닙의 혈장 농도를 감소시키며, 이는 이 약의 항종양 활성을 감소시킬 수 있다.
프로톤 펌프 억제제(PPI), H2 수용체 길항제, 국소 작용 제산제와 이 약의 병용을 피한다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 음식과 함께 복용하거나(PPI와의 병용 시) 복용 시간을 조정한다(H2 수용체 길항제 또는 국소 작용 제산제와의 병용 시).(용법·용량 참조)
강력한 및 중등도 CYP3A 억제제
이 약을 강력한 또는 중등도 CYP3A 억제제와 병용하면 셀퍼카티닙 혈장 농도가 증가하며, 이는 QTc 간격 연장을 포함한 이 약의 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
강력한 및 중등도 CYP3A 억제제와 이 약의 병용을 피한다. 강력한 및 중등도 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약을 감량하고 ECG로 QT 간격을 더 자주 모니터링한다.
강력한 및 중등도 CYP3A 유도제
이 약을 강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와 병용할 경우 셀퍼카티닙 혈장 농도가 감소하며, 이는 이 약의 항종양 활성을 감소시킬 수 있다.
강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용을 피한다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
CYP2C8 및 CYP3A 기질
이 약은 중등도 CYP2C8 억제제이며 약한 CYP3A 억제제이다. 이 약을 CYP2C8 및 CYP3A 기질과 병용시 이들의 혈장 농도가 증가하며, 이는 이러한 기질들과 관련된 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 경미한 농도 변화로 약물이상반응을 증가시킬 수 있는 CYP2C8 및 CYP3A 기질과 이 약의 병용을 피한다. 병용 투여를 피할 수 없다면, CYP2C8 및 CYP3A 기질 약물의 허가사항을 참고한다.
3) QT 간격을 연장시키는 약물
이 약은 QTc 간격 연장과 관련이 있다. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 병용해야 하는 환자에 대해서는 ECG로 QT 간격을 더 자주 모니터링한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임신
위험 요약
동물시험 결과 및 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여시 태아에게 유해할 수 있다.

약물과 관련된 위험 정보를 제공할 수 있는 임신한 여성에서의 이 약 사용에 관한 이용 가능한 자료는 없다. 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 중 임상 용량인 1일 2회 160mg의 인체 노출과 거의 동등한 모체 노출로 셀퍼카티닙을 투여한 결과 배아 치사 및 기형을 나타내었다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.

자료
동물 자료
기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 셀퍼카티닙을 100 mg/kg 이상[1일 2회 160mg 임상 용량에서의 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 노출의 약 3.6배]으로 경구 투여한 결과, 100% 착상 후 소실을 나타내었다. 50 mg/kg의 용량에서 [1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출(AUC)과 거의 동등], 8마리 중 6마리의 암컷이 100% 초기 재흡수를 나타내었고, 나머지 2마리의 암컷은 높은 수준의 초기 재흡수를 나타내었으며, 2개의 한배자손들에 걸쳐 3마리의 태자만 생존하였다. 생존한 모든 태자는 태자 체중 감소 및 기형을 나타내었다(2마리는 짧은 꼬리, 1마리는 작은 주둥이 및 목과 흉부의 국소 부종을 나타냄).

2) 수유
위험 요약
인체 유즙에서 셀퍼카티닙 또는 그 대사체의 존재에 대한 자료나 수유를 받는 영아 또는 유즙 생성에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 수유를 받는 영아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여 기간 및 마지막 투여 후 1주간 수유하지 않는다.
3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성
동물 자료에 근거할 때, 이 약은 1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출보다 낮거나 동등한 노출을 나타내는 용량에서 배아 치사 및 기형을 나타낼 수 있다.
임신 검사
이 약 시작 전 가임기 여성에 대한 임신 상태를 확인한다.
피임
여성
가임기 여성 환자에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용한다.
남성
가임기 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용한다.
불임
이 약은 가임기 여성 및 남성에서 수태능을 손상시킬 수 있다.

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

동물 독성 자료
4주간 일반 독성시험에서, 랫드는 1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출보다 약 3배 이상 높은 노출을 나타내는 용량에서 성장판 비대 및 치아 이형성증의 징후를 나타내었다. 13주 일반 독성시험에서, 미니피그는 15 mg/kg 고용량 수준에서(1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 0.3배) 성장판 비후의 경미한 내지 명백한 증가의 징후를 나타내었다. 랫드 대상 4주 및 13주 독성시험의 고용량 수준에서(1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출의 1.5배 이상) 부정교합 및 치아 변색을 나타내었으며, 이는 회복 기간 중 지속되었다.
성장판이 열린 청소년기 환자에 대해 성장판을 모니터링한다. 성장판 이상의 중증도 및 개별 위해성-유익성 평가에 근거하여 치료의 일시 중단 또는 중단을 고려한다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약을 투여한 702명 중, 34% (239명)가 만 65 세 이상이었으며, 10% (67명)는 만 75세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증에서 중증의 신장애 [신장병 식이 조절(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) 식에 의해 추정되는 추정 사구체 여과율(eGFR) 15 ~ 89mL/min] 환자들에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신질환(ESRD) 환자들에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
중증 [총빌리루빈이 정상범위 상한(ULN)의 3배 초과 내지 10배 이내이며, 모든 AST] 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때 감량한다(용법·용량 참조). 경증 (총빌리루빈이 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과이거나, 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 모든 AST) 또는 중등도 (총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고, 모든 AST) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 간장애 환자에서 이 약과 관련된 약물이상반응을 모니터링한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 임상약리
(1) 작용 기전
셀퍼카티닙은 키나제 억제제이다. 셀퍼카티닙은 야생형 RET 및 여러 변이 RET(Rearranged during transfection) isoforms뿐 아니라 VEGFR1 및 VEGFR3을 IC_{50} 값 0.92 nM 내지 67.8 nM로 억제하였다. 기타 효소 시험에서, 셀퍼카티닙은 임상적으로 도달 가능한 더 높은 농도에서 FGFR 1, 2, 3도 억제하였다. 세포 시험에서, 셀퍼카티닙은 FGFR1 및 2에 비해 약 60배 더 낮은 농도에서 그리고 VEGFR3에 비해 약 8배 더 낮은 농도에서 RET를 억제하였다.
RET에서 특정 점 돌연변이 또는 다양한 파트너와 RET의 in-frame 융합을 포함하는 염색체 재배열은 구성적으로 활성화된 키메라 RET 융합 단백질을 나타낼 수 있으며, 이는 종양 세포주의 세포 증식을

촉진함으로써 발암성 원인 인자로 작용할 수 있다. in vitro 및 in vivo 종양 모델에서, 셀퍼카티닙은 CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, 및 RET M918T를 포함한 유전자 융합 및 변이로 인한 RET 단백질의 구성적 활성을 포함한 세포에서 항종양 활성을 나타내었다. 또한, 셀퍼카티닙은 환자로부터 유래된 RET 융합 양성 종양이 뇌에 이식된 마우스에서 항종양 활성을 나타내었다.

(2) 약력학

노출-반응 관계

셀퍼카티닙 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간경과에 대해서는 완전하게 확립되지 않았다.

심장 전기생리학

이 약의 QTc 간격에 미치는 영향은 건강한 시험대상자들에서 평가되었다. QTc의 가장 큰 평균 증가는 1일 2회 160mg 투여한 후 환자에서 관찰된 평균 정상 상태 최대 농도(C_{max})에서 10.6 msec로 예측되었다(90% 신뢰 구간 상한: 12.1 msec). 이러한 QTc 증가는 농도 의존적이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 QTc 간격 연장이 보고되었다. 이러한 환자들에서 용량조절이 필요할 수 있다(용법·용량 참조).

(3) 약동학

셀퍼카티닙의 약동학은 별도의 명시가 없는 한 1일 2회 160mg으로 투여한 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자들에서 평가되었다. 항정 상태(steady-state) 셀퍼카티닙 AUC 및 C_{max} 는 20 mg 1일 1회 ~ 240 mg 1일 2회 용량 범위에서 용량 비례적 관계보다 약간 더 높게 증가하였다 [1일 총 최대 권장 용량의 0.06 ~1.5 배].

항정 상태는 약 7일 후에 도달하였고, 160mg 1일 2회 투여 후 축적비 중앙값은 3.4배 였다. 평균 항정 상태 셀퍼카티닙 [분산 상관계수 (CV%)] C_{max}는 2,980 (53%) ng/mL였고, AUC_{0-24h}는 51,600 (58%) ng*h/mL였다.

흡수

셀퍼카티닙의 T_{max} 중앙값은 2시간이다. 건강한 시험대상자들에서 이 약 캡슐의 평균 절대 생체 이용률은 73% (60% ~ 82%)였다.

음식의 영향

건강한 시험대상자들에서 고지방식(약 900 칼로리, 58g의 탄수화물, 56g의 지방, 및 43g의 단백질) 투여 후 셀퍼카티닙 AUC 또는 C_{max}에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

분포

셀퍼카티닙의 겉보기 분포 용적(Vss/F)은 191 L이다.

셀퍼카티닙의 단백질 결합은 in vitro에서 96%이며, 농도에 의존적이지 않다. 혈액 대 혈장 농도비는 0.7이다.

소실

셀퍼카티닙의 겉보기 청소율(CL/F)은 환자들에서 6 L/h이며, 건강한 시험대상자들에서 이 약의 경구투여 후 반감기는 32시간이다.

대사

셀퍼카티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 방사선 표지 160 mg 용량의 셀퍼카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 미변화체 셀퍼카티닙은 혈장 내 방사능 약물 성분의 86%를 구성하였다.

배설

방사선 표지 160 mg 용량의 셀퍼카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 투여된 용량

의 69%는 분변으로(14% 미변화체), 24%는 소변으로(12% 미변화체) 회수되었다.

특수 집단

셀퍼카티닙의 겉보기 분포 용적 및 청소율은 체중 증가에 따라 (27 kg - 177 kg) 증가한다.

연령(만 15세-90세), 성별, 또는 경증, 중등도 또는 중증 신장애(eGFR ≥ 15 ~ 89 mL/min)에 근거할 때 셀퍼카티닙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 셀퍼카티닙 약동학에 대한 말기 신부전의 영향은 연구되지 않았다.

간장애 환자

셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}는 경증 (총빌리루빈은 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과 또는 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 전체 AST), 중등도 (총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고 전체 AST), 중증 (총빌리루빈이 ULN의 3배 초과 내지 10배 이내이고, 전체 AST) 간장애 시험 대상자들에서 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 7%, 32% 및 77% 증가하였다.

약물 상호작용 시험

임상시험 및 Model-Informed Approaches

프로톤 펌프 억제제 (PPI): 이 약을 공복 상태에 투여하였을 때 오메프라졸(PPI)의 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF} 및 C_{max}를 감소시켰다. 이 약을 음식과 함께 투여하였을 때 오메프라졸 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF} 및 C_{max}를 유의하게 변화시키지 않았다(표 3).

표 3. PPI와 병용 투여 후 셀퍼카티닙 노출의 변화

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

[1]고지방식: 단백질, 탄수화물, 및 지방 약 150, 250, 및 500-600 칼로리; 총 약 800 - 1000 칼로리.

[2]저지방식: 약 390 칼로리 및 10 g의 지방

H2 수용체 길항제: 이 약 (공복 상태 투여) 투여 전 10시간 및 투여 후 2시간에 투여된 라니티딘(H2 수용체 길항제) 매일 다회 투여와 병용시 셀퍼카티닙 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

강력한 CYP3A 억제제: 이트라코나졸 (강력한 CYP3A 억제제) 다회 투여를 병용하였을 때 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}를 133%, C_{max}를 30% 증가시켰다.

중등도 CYP3A 억제제: 딜티아젬, 플루코나졸 또는 베라파밀(중등도의 CYP3A 억제제)의 다회 투여의 병용은 셀퍼카티닙 AUC를 60-99%, C_{max}를 46-76% 증가시킬 것으로 예측된다.

강력한 CYP3A 유도제: 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용은 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}를 87%, C_{max}를 70% 감소시켰다.

중등도 CYP3A 유도제: 보센탄 또는 에파비렌즈(중등도의 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀퍼카티닙 AUC를 40-70%, C_{max}를 34-57% 감소시킬 것으로 예측된다.

약한 CYP3A 유도제: 모다피닐(약한 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀퍼카티닙 AUC를 33%, C_{max}를 26% 감소시킬 것으로 예측된다.

CYP2C8 기질: 이 약을 레파글리나이드(민감한 CYP2C8 기질)와 병용 투여한 결과, 레파글리나이드

AUC_{0-INF}가 188%, C_{max}가 91% 증가하였다.

CYP3A 기질: 이 약을 미다졸람(민감한 CYP3A 기질)과 병용 투여한 결과, 미다졸람 AUC_{0-INF}를 54%, C_{max}를 39% 증가시켰다.

P-glycoprotein (P-gp) 억제제: 리팜핀(P-gp 억제제) 단회 투여로 이 약과 병용 투여시 셀퍼카티닙 약동학에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

MATE1 기질: 메트포르민 (MATE1 기질)을 셀퍼카티닙과 병용 투여시 혈당 수준의 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

In Vitro 시험

CYP 효소: 셀퍼카티닙는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP2D6를 억제 또는 유도하지 않는다.

수송체 시스템: 셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 MATE1, P-gp, 및 BCRP를 억제하지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다. 셀퍼카티닙은 MATE1의 억제를 통해 크레아티닌의 신세뇨관 배설을 감소시킴으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있다. 셀퍼카티닙은 P-gp 및 BCRP에 대한 기질이지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, 또는 MATE2-K에 대한 기질은 아니다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태능 손상

셀퍼카티닙에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다. 셀퍼카티닙은 in vitro 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 돌연변이성이 없었고, 인체 말초 림프구 내에서의 in vitro 소핵시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 염색체 이상 유발성이 없었다. 셀퍼카티닙은 1일 2회 160mg 인체 용량에서의 C_{max}의 7배 초과하는 농도에서 랫드에 대해 실시된 in vivo 소핵시험에서 양성이었다.

일반 독성시험에서, 수컷 랫드와 미니피그는 인체 권장 용량의 AUC에 의한 임상 노출에 비해 약 0.4배(랫드) 및 0.1배(미니피그) 셀퍼카티닙 노출시 부고환에서 관강세포 파편 및/또는 관강 정자 수 감소와 관련된 고환 퇴행을 나타내었다. 수컷 랫드에 대한 수태능 시험에서 셀퍼카티닙을 투여받지 않은 암컷과 교미전 28일 동안 최대 30mg/kg/day(1일 2회 160mg 인체 용량에서의 AUC 기반 임상노출의 약 2배)를 투여한 결과 교미에 영향을 미치지 않았고, 수태능에 대한 명백한 영향이 없었다. 하지만, 수컷은 3 mg/kg 이상의 용량(1일 2회 160mg 용량의 AUC에 의한 임상 노출의 약 0.2배)에서 고환 생식세포 고갈 및 정세포 정체의 용량 의존적 증가를 나타내었고 30mg/kg에서 정자 형태의 변화를 동반하였다.

교미 전 15일부터 임신 제 7일까지 셀퍼카티닙을 투여한 암컷 랫드에 대한 수태능 시험에서, 75 mg/kg의 용량에서(1일 2회 160mg 용량의 AUC에 의한 인체 노출과 거의 동등한 노출) 발정 주기 수가 감소하였다.

셀퍼카티닙은 모든 용량 수준에서 교미 능력 또는 임신 능력에 명백한 영향을 미치지 않았으나, 75 mg/kg 용량 수준에서 암컷의 절반은 100% 생존불능 배아를 나타내었다. 동일한 용량 수준에서 일부 생존 가능 배아가 있는 암컷에서 착상 후 소실이 증가하였다. 미니피그에 대한 3개월간의 일반 독성시험에서, 셀퍼카티닙 15 mg/kg 용량(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약 0.3배)에서 황체 감소 또는 부재의 소견이 있었다. 셀퍼카티닙 2 mg/kg 이상(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약 0.07 배)을 투여한 미니피그에서 황체 낭종이 존재하였다.

3) 임상시험

(1) 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

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

이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 105명에 대해 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

주요 유효성 분석군의 연령 중앙값은 만 61 세였으며(범위: 만 23 - 81세), 59%는 여성이었고, 52%는 백인이었으며, 38%는 아시아인, 4.8%는 흑인, 3.8%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1 (98%) 또는 2 (2%)였고, 환자의 98%는 전이성 질병을 나타내었다. 환자들의 과거 전신 요법 수의 중앙값은 3개였다(범위 1-15). 55%는 과거 anti-PD-1/PD-L1 요법을 받았다. RET 융합은 환자의 90%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(81.9% 종양 검체; 7.6% 혈액 또는 혈장 검체), 8.6%에서는 FISH를, 1.9%에서는 PCR을 이용하여 확인되었다.

RET 융합-양성 NSCLC에 대한 유효성 결과는 표 4에 요약되었다.

표 4. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n = 105)
전체 반응률[1] (95% CI)	64% (54%, 73%)
완전 반응	1.9%
부분 반응	62%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	17.5 (12, NE)
6개월 이상인 %[2]	81

[1] BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거.

NE = not estimable(평가 불가능)

백금 기반 항암화학요법에 순차적으로 또는 동시에 anti-PD-1 또는 anti-PD-L1 치료 경험이 있는 58명에서, ORR의 탐색적 하위 분석 결과는 66% (95% CI: 52%, 78%)였으며, DOR 중앙값은 도달되지 않았다(95% CI: 12.0, NE).

RET 융합-양성 NSCLC 환자 105명 중, 11명이 BIRC에 의해 평가된 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 방사선 요법(RT)을 받은 환자는 없었다. 뇌 병변에서의 반응은 이 11명의 환자들 중 10명에서 관찰되었다. 모든 반응 있는 사람들의 DOR은 6 개월 이상이었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 39명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

연령 중앙값은 만 61세였으며(범위 만 23 ~ 86세), 56%는 여성이었고, 72%는 백인, 18%는 아시아인, 8%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 모든 환자들에서 0-1이었으며(100%) 모든 환자가(100%) 전이성 질병을 나타내었다. RET 융합은 환자의 92%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(69% 종양 검체; 23% 혈액), 8%에서는 FISH를 이용하여 확인되었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC의 유효성 결과는 표 5에 요약되어 있다.

표 5. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(치료 경험이 없는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n =39)
전체 반응률[1] (95% CI)	85% (70%, 94%)
완전 반응	0
부분 반응	85%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (12, NE)
≥ 6 개월인 %[2]	58

[1] BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

(2) RET-변이 갑상선 수질암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상 시험(LIBRETTO-001, NCT03157128)에 등록된 진행성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC) 환자들에서 평가되었다. 이 시험은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(또는 두 가지 모두)을 투여한 적이 있는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자 및 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자를 별도의 코호트로 등록하였다.

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 MTC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 진행성 MTC 환자 55명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

연령 중앙값은 만 57 세(범위: 만 17 - 84), 66%는 남성, 89%는 백인, 7%는 히스패닉/라틴계 및 1.8%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1 (95%) 또는 2 (5%)였고, 환자의 98%는 전이성 질병이었다. 환자들의 과거 전신 요법 수의 중앙값은 2개였다(범위 1 - 8). RET 변이 상태는 환자의 82%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(78% 종양 검체, 4% 혈액 또는 혈장), 16%에서는 PCR을, 2%에서는

알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 임상시험 계획서에 따라 synonymous, frameshift 또는 nonsense RET 변이 환자들은 제외되었다. 환자를 구분하고 등록하기 위해 사용된 특이적 변이는 표 6에 기술되어 있다.

표 6. LIBRETTO-001에서 RET 변이 MTC 환자를 확인 및 등록하기 위해 사용된 변이

RET 변이 유형[1]	이전에 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 환자 (n = 55)	카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 없는 환자 (n = 88)	전체 (n = 143)
M918T, n	33	49	82
세포 외 cysteine 변이[2], n	7	20	27
V804M 또는 V804L, n	5[4]	6	11
기타[3], n(%)	10	13	23

1 체세포 또는 생식세포 변이; 단백질 변화.

2 세포 외 cysteine 변이는 cysteine 잔기 609, 611, 618, 620, 630, 및 634와 관련이 있다.

3 기타는 다음을 포함하였다: K666N (1), D631_L633delinsV (2), D631_L633delinsE (5), D378_G385delinsE (1), D898_E901del (2), A883F (4), E632_L633del (4), L790F (2), T636_V637insCRT(1), D898_E901del + D903_S904delinsEP (1)

4 1명이 M918T 변이 역시 나타내었다.

RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 7에 요약하였다.

표 7. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 있는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 55)
전체 반응률[1] (95% CI)	69% (55%, 81%)
완전 반응	9%
부분 반응	60%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (19.1, NE)
≥ 6 개월인 %[2]	76

1 BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

2 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC 환자 88명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

연령 중앙값은 만 58 세(범위: 만 15 - 82세), 2명이(2.3%) 만 12-16세, 66%는 남성, 86%는 백인, 4.5%는 아시아인, 2.3%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1 (97%) 또는 2 (3.4%)였다.

모든 환자는(100%) 전이성 질병이었고, 18%는 1 또는 2개의 과거 전신 요법을 받았다(키나제 억제제 8%, 항암화학요법 4.5%, 항-PD1/PD-L1 요법 2.3%, 방사성 요오드 1.1%). RET 변이 상태는 환자의 77.3%에서 NGS를 이용하여 확인되었으며(75.0 % 종양 검체; 2.3% 혈액 검체), 18.2%는 PCR로, 4.5%는 알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 환자를 확인하고 등록하기 위해 사용된 변이는 표 6에 기술되어 있다.

카보잔티닙 및 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 8에 요약되어 있다.

표 8. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 없는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 88)
전체 반응률[1] (95% CI)	73% (62%, 82%)
완전 반응	11%
부분 반응	61%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	22.0 (NE, NE)
≥ 6 개월인 %[2]	61

[1] BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

(3) RET 융합-양성 갑상선 암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상 시험(LIBRETTO-001, NCT03157128)에 등록된 진행성 RET-융합-양성 갑상선암 환자들에서 평가되었다. 유효성은 방사성 요오드(RAI) 불응성(RAI가 적합한 치료 선택인 경우)이고, 소라페닙, 렌바티닙, 또는 이 두 가지 등을 투여한 경험이 있는 RET 융합-양성 갑상선 암 환자 19명에 대하여 별도의 코호트로 평가하였다.

연령 중앙값은 만 54 세(범위 만 25 - 88세), 47%는 남성, 73.7%는 백인, 5.3%는 히스패닉/라틴계, 10.5%는 아시아인, 5.3%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1 (89%) 또는 2 (11%)였다. 모든 환자들은(100%) 전이성 질병으로, 원발 종양 조직학은 갑상선 유두암(68%), 저분화 갑상선암(16%), 미분화 갑상선암(11%) 및 휘틀 세포 갑상선암(5%)을 포함하였다. 환자들의 과거 치료 수의 중앙값은 4개였다(범위 1 - 7). RET 융합-양성 상태는 환자의 95%에서 NGS 종양 검체를 이용하여 확인되었고, 5%에서는 혈액 검체를 이용하여 확인되었다.

RET 융합-양성 갑상선 암에 대한 유효성 결과는 표 9에 요약되어 있다.

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

	이전에 치료 경험이 있는 환자 (n = 19)
전체 반응률[1] (95% CI)	79% (54%, 94%)
완전 반응	5.3%
부분 반응	74%
반응 기간	

중앙값, 개월(95% CI)	18.4 (7.6, NE)
≥ 6 개월인 %[2]	87

[1] BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(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 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.04.30	2021.04.30	2021.04.30	2021.04.30	-
보완요청 일자	2021.06.18	2021.06.18	2021.06.18	2021.06.08.	-
보완접수 일자	2021.12.31.	2021.12.31.	2021.12.31.	2021.12.31.	-
최종처리 일자	2022.3.11	2022.01.18.	2022.01.18.	2022.02.08.	-

[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 주1)																																					
	1	2																3				4							5						6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	x	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	○	○	○	○	○	x	○	○	
면제사유																																					

○ 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

바. 기타독성

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 셀퍼카티닙은 선택적, RET 억제제인 신물질로서 '의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정' 제2조제5호 희귀의약품으로 품목허가 신청하였음.
- 신청 질환에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 신청 질환을 포함한 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자 대상으로 1/2상을 수행하였음. 자료마감일 19.6.17일 및 6개월 업데이트된 19.12.16일 분석자료가 제출되었음
- 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 i) 기존 비선택적 NSCLC 2차 요법(라무시루맙/도세탁셀 병용 등) ORR(23%)를 고려하였을 때 임상시험에서 나타난 ORR, PFS 등은 개선된 결과를 보였고, ii) 이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자는 50% 이상이 포함되어 평가되었으며 해당 환자에서의 ORR은 65.5% (38/58명)(95% CI 51.9, 77.5)으로 PAS군과 유사한 반응을 보였고 비선택적 NSCLC에서의 2차 요법이 아테졸리주맙, 라무시루맙 등의 면역관문저해제인 점을 고려하였을 때 이러한 면역관문저해제 치료후 실패한 환자에서 이 약의 임상적 유효성이 확인되었으며, iii) naive 환자의 평가 대상자수는 제한적이나 84.6%로 기존 표준요법(PD-L1 병용요법 등)에서의 반응률보다 개선된 반응을 보였고 RET 융합 양성 NSCLC만을 표적으로 하는 치료제는 현재 부재함을 고려하고, ④ 전반적 안전성 프로파일을 고려하였을 때 신청 약물은 RET 융합 양성 NSCLC 치료제로서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- RET 융합 양성 TC와 관련하여, MKI에 실패한 TC에서의 현존하는 치료제는 없으며 임상시험에서 높은 반응률이 확인됨을 고려하였을 때 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨.
- RET 변이 MTC와 관련하여, ① RET 변이 MTC를 표적으로 하는 현존하는 치료제는 없고, 이전 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 있는 환자에 대한 현재 치료제는 없으며 임상시험에서 확인된 이 약의 임상적 유효성을 고려하였을 때 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨. ② 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 없는 환자에서의 유효성 결과는 방사선요오드 요법에 불응인 환자에서의 표준요법인 카보잔티닙의 ORR 27.9%(RET 변이 32%) 또는 반데타닙의 ORR 45%(RET 변이 52%) 보다 높은 결과로 해당 환자에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- 안전성과 관련하여, AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 98.8%, RET 변이 MTC 환자에서 99.3%, 총 대상자에서 99% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 91.5%, 92.3%, 91.2%에서 보고되었음. 가장 흔한 ADR은 구강 건조(34.2%), 고혈압(24.5%), AST 증가(24.4%), ALT 증가(23.8%), 설사(19.8%), 및 피로(16.8%) 등이었으며 대부분 1~2등급이었고 5등급 사례는 없었음. 가장 흔한 3-4등급 TEAE는 고혈압(123/702, 17.5%), ALT 증가(64/702, 9.1%), AST 증가(52/702, 7.4%), 및 저나트륨혈증(36/702, 5.1%) 등이었음. SAE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 35.9%, RET 변이 MTC 환자에서 29.8%, 총 대상자에서 33.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 10.9%, 5.4%, 7.7%에서 보고되었으며, 가장 흔한 SAE는 는 폐렴(3.0%), ALT 증가, AST 증가, 호흡곤란, 및 저나트륨혈증(각각 1.7%) 등이었으며 약물 관련으로는 AST와 ALT 증가(모두 환자의 1.3%), 약물 과민증(1.1%) 등이었음. 약물 관련 AE로 인한 사망례는 없었음
- 셀퍼카티닙의 관심대상 이상반응으로 AST/ALT 증가, 약물 과민증, 고혈압이며, 이외 종양용해증후군, 출혈, QTcF 연장에 대하여 주의가 필요하므로 주기적인 모니터링 및 용량 조절 등을 통한 관리가 필요함.
- 비임상시험자료와 관련하여, 제출된 비임상시험자료는 동 규정 제27조1항에 따라 인정 가능함. 반복투여독성시험에서 주요 표적기관은 조혈 및 림프계, 위장관계(랫드에서만 혀), 췌장, 골격계(골단 성장판) 및 생식계(수컷 고환 및 부고환, 랫드만 질)이었음. 랫드 및 미니피그에서 유도된 독성은 4주 투여후 가역적 또는 부분 가역적으로 회복되었고 고환의 이상소견은 회복기 동안 악화되었음. 생식발생

독성 위험성과 관련하여 Multi-kinase 억제제는 비임상에서 생식기관을 표적으로 하는 것으로 확인되었으며, 신청품목도 이와 동일 계열 영향을 보여 배태자 독성이 확인되었음. 생식기관에 대한 영향에 대하여 사용상 주의사항에 관련 정보를 반영하고 효과적 피임을 하도록 설정함. 유전독성시험 결과 박테리아복귀돌연변이 시험 및 포유류 섬유아세포를 이용한 염색체이상시험에서 음성이었으나 in vivo 소핵 시험(임상 권장용량에서의 Cmax의 11~12배 해당)에서 유전독성이 확인되었음. 안전성약리시험과 관련하여 중추신경계, 호흡기계에 대한 영향은 미미할 것으로 사료되며, 심혈관계에 대하여 QTc 연장 영향이 있을 것으로 예측되었음. 셀퍼카티닙의 약리학적 특성은 in vitro분석과 in vivo 모델계를 통해 광범위하게 평가되었음. 셀퍼카티닙은 태반 또는 모유 분비여부에 대한 평가는 수행되지 않았고 주요 대사는 간효소에 의한 것으로 확인되었음

- 신청품목은 희귀의약품으로 지정되었으며 별표6의 I의 2호에 따라 가교 면제 대상임.
- RMP와 관련하여, 위해성 완화조치계획으로 첨부문서, 능동적 감시로 시판후조사를 계획하였음. 위해성관리계획에서 설정한 중요한 잠재적 위해성으로 간독성, QTc 연장, 생식 및 발달 독성을 설정하였으며 소아에서의 성장과 관련한 안전성 평가를 수행할 계획임.

[약어 및 정의]

- AE adverse event
- CNS Central nervous system
- CR complete response
- DOR Duration of response
- GDNF Glial cell-line derived neurotropic factor
- IC Inhibitory concentration
- IAS Integrated analysis set
- IRC Independent review committee
- LOXO-292 selpercatinib
- MKI Multikinase inhibitor
- MTC Medullary thyroid cancer
- NOAEL No observed adverse effect level
- NSCLC Non-small cell lung cancer
- ORR Objective response rate
- OS Overall survival
- PAS Primary Analysis Set
- PBPK physiologically-based pharmacokinetic
- PFS Progression-free survival
- QTc Corrected QT interval
- RAI Radioactive iodine
- RET Receptor tyrosine kinase
- RP2D Recommended Phase 2 dose
- SAE Serious adverse event
- SAS supplemental analysis set

- TC Thyroid cancer
- TEAE Treatment emergent adverse event

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 레테브모캡슐 40mg, 80mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청 효능효과 : 1)전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암, 2) RET-변이 갑상선 수질암(전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자), 3) RET 융합-양성 갑상선암(전신요법을 요하며, (방사성 요오드가 적합한 경우) 방사성 요오드 불응성인 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자)
- 약리작용 기전 : RET kinase 선택적 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- Selpercatinib은 RET kinase의 선택적 억제제로, RET 융합 양성 비소세포 폐암(NSCLC) 및 RET 변이 수질 갑상선암(MTC) 성인 및 청소년 환자에 대하여 개발 중임
- RET 수용체는 막간 당단백질로 *RET*에서 유전자 변형은 일부 인간 암의 병인과 관련이 있음. *RET*는 두 가지 주요 기전에 의해 종양학적으로 활성화될 수 있음: (1) RET 키나제 영역을 파트너 단백질 이합체화 영역과 융합하는(예, CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3) 세포질에 위치하는 발암성 하이브리드 단백질을 생성하여 키나제가 리간드에 독립적인 구성성분 활성을 가지게 하는 염색체 재배열; (2) 키나제를 직접 또는 간접적으로 활성화시키는 점 돌연변이 및 삽입-결실 변이(indel).
- RET 유전자 융합은 비소세포 폐암 (NSCLC)의 1-2%, 갑상선 유두암 및 미분화 갑상선암 (PTC, PDTC)의 6%, 기타 여러 종양 유형에서 드물게 확인되었음. RET 점돌연변이와 삽입-결실 변이는 유전적(즉. 다발 내분비 신생물[Multiple Endoctrine Neoplasia (MEN)] 및 기타 가족성 MTC 증후군) 및 특발성 사례를 포함한 대부분의 수질 갑상선암(MTC)에서 존재함.
- selpercatinib의 임상 안전성 및 유효성은 다양한 종양 유형을 가진 성인 및 청소년 환자에 대한 하나의 진행 중인 다기관, 공개 시험에 의해 입증되었음 (Phase 1/2 Study LOXO-RET-17001).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NSCLC에서, 백금 기반 항암화학요법은 장기간 표준 치료였으며, ORR은 ~20%-30%, PFS 중앙값은 ~4-8 개월, 전체 생존은 < 12 개월이었음 (Soria, Tan et al. 2017; Gandhi 2018). 항-VEGF 요법은 NSCLC의 1차 요법으로 승인을 받았고 이후 지난 5년간, PD-1/PD-L1-표적 단일클론 항체는 1차 요법 조건에서 환자의 관리를 우수하게 변화시켰음. 예를 들어, EGFR 또는 ALK 변화가 없는 전이성 비편평세포 NSCLC 환자들에 대한 제 3상 KEYNOTE-189 시험은 pembrolizumab + 항암화학요법이 (항암화학요법 단독 요법과 비교 시) 더 긴 OS, PFS 및 더 높은 ORR을 나타내었음. 이러한 영향들은 TPS < 1% 군에서도 확인되었으나, PD-L1 종양 비율 점수가(TPS) 더 높은 환자들에서 가장 명백하였으며, OS에 대한 HR은 0.52, PFS에 대한 HR은 0.63, ORR은 32.3% vs 14.3%였다. 단일-유전자 driver 발암성 키나제 변화가 없는 NSCLC 환자들에서, 2차 전신 요법은 단일 성분 항암화학요법(예. docetaxel, pemetrexed) 및 단일 성분 항-PD-1/-PD-L1 성분을 포함함. 이들의 ORR은 ~5%-25%, PFS 중앙값은 ~3-5 개월, 전체 생존은 2-15.4 개월임. nivolumab, pembrolizumab, 및 atezolizumab과 같은

항-PD-1/-PD-L1 면역관문 억제제는 EGFR 및 ALK 유전체 변이가 있는 환자에게 사용하도록 승인되었고 FDA-승인된 표적 EGFR/ALK 요법에서 진행된 후 사용을 권장함.

- 진행성 MTC 환자들에서, 항암화학요법은 의미있는 임상적 유익성을 나타내지 않았음. 과거, doxorubicin 단독 요법 또는 cisplatin과의 병용 요법은 문헌 연구에 의해 입증되었고 기타 발표된 병용 요법들은 5-fluorouracil, dacarbazine, steptozocin, cyclophosphamide 및 vincristine을 포함하였음. 하지만, 최근 American Thyroid Association (ATA) 가이드라인은 낮은 반응률로 인해 지속성 또는 재발성 MTC 환자들에서 1차 요법으로 항암화학요법의 사용을 지지하지 않음. Vandetanib 및 cabozantinib은 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 MTC 환자들에서 승인되었음. cabozantinib 또는 vandetanib에 내약성이 양호하지 못한 환자, 또는 이러한 성분의 투여 후 질병이 진행된 환자들에 대하여 임상적 유익성과 관련된 이용 가능한 치료는 없으며, 이러한 환자들에서 해결되지 못한 의학적 요구가 있음.
- RET 융합 양성 갑상선암 환자들에서, 방사성 요오드(RAI) 치료가 완치 효과는 없지만, 진행성의, 방사성 요오드-avid, 진행성 DTC(요오드를 흡수하지 않는 MTC 제외) 환자들은 처음에 방사성 요오드(RAI) 치료를 받으며, 방사성 요오드-불응성 질병의 발생은 본질적으로 일반적임. 방사성 요오드 불응성 DTC 환자들에서(종양 유전형에 관계없이, 그리고 MTC 제외), 승인된 항-RET MKIs sorafenib 및 lenvatinib이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 셀퍼카티닙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 AE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음: 구강건조, 설사, 고혈압, 피로, 부종, 발진, 변비, 오심, 복통, 두통, 기침, 호흡곤란, QT 연장, 구토, 출혈 등
- 중요한 잠재적 위해성으로 간손상, QTc 연장, 생식발생독성이 있음. 이외 고혈압, 출혈, 과민반응, 종양용해증후군의 위험성이 있음. 이와 관련하여 중요한 잠재적 위해성은 RMP 또는 사용상 주의사항에 관련 정보를 제공하였음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정
- 신속심사 대상 지정

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

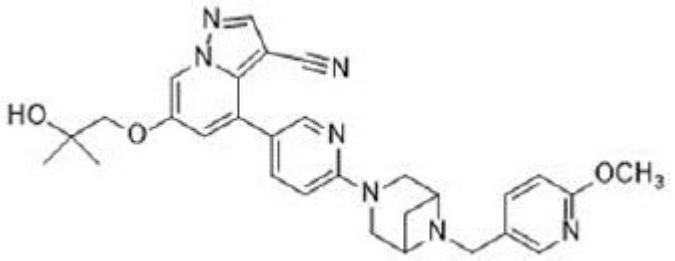
- 명칭

  셀퍼카티닙
- 일반명

  셀퍼카티닙
- 분자식

  $C_{29}H_{31}N_7O_3$

- 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 ■ 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)

- 해당사항 없음(캡슐제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 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

포장용기: LLDPE백

보관온도: 30℃미만

사용기간: 제조일로부터 24개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	적합
가속시험	40℃/75% RH	적합

*가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험		랫드	po	4일+5일 회복	DRF M 0, 10, 30, 100mg/kg (qd) F 0, 30, 100, 300mg/kg (qd)
				14일	DRF M 0, 10, 30, 100mg/kg (qd) F 0, 20, 60, 180mg/kg (qd)
				28일+28일 회복	M 0, 5, 20, 75/45mg/kg (qd) F 0, 15, 50, 150/120mg/kg (qd)
				91일+28일 회복	M 0, 2, 7.5, 20mg/kg (qd) F 0, 7.5, 25, 75mg/kg (qd)
		미니 피그	po	14일	0, 5, 25, 65mg/kg (qd)
				28일+28일 회복	0, 2, 5, 12mg/kg (qd)
				91일+28일 회복	0, 2, 5, 15mg/kg (qd)
유전독성 시험	복귀 돌연변이		*in vitro*		~5000 μg/plate (± S9)
	염색체 이상		*in vitro*		15~500 μg/mL (± S9)
	소핵	랫드	po	단회	0, 500, 1000, 2000mg/kg
					0, 37.5, 75, 150, 300, 500mg/kg
생식·발생 독성시험	Seg Ⅰ		-	-	계획
	Seg Ⅱ	랫드 (M/F)	po	DRF 시험 F GD6~17	0, 50, 100, 200mg/kg/day
	Seg Ⅲ	-	-	-	-
	juvenile	-	-	-	계획
발암성시험		-	-	-	계획
기타					
광독성			*in vitro*		

4.2 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 독성시험자료(GLP)는 in vivo 소핵시험에서 평가한 단회, 반복(랫드 91일, 미니피그 91일), 유전독성, 수태능 및 배태자 독성시험자료로서 제27조 1항 및 제28조 1항에 따라 인정 가능함.
- 반복투여독성시험에서, 랫드 및 미니피그에서, 공통 표적기관은 조혈 및 림프계, 위장관계(랫드에서만 혀), 췌장, 골격계 (골단 성장판) 및 생식계(수컷 고환 및 부고환, 랫드만 질)이었음. 랫드 및 미니피그에서 유도된 독성은 4주 투여후 가역적 또는 부분 가역적으로 회복되었고 고환의 이상소견은 회복기 동안 악화되었음. 랫드에서만 나타난 특이적 변화는 간에 대한 영향, 조직 무기질화, 앞니 비정상, 브루너 샘 변화 및 폐에서의 소견이 있었음. 간은 잠재적 표적기관으로 14일 및 28일 랫드 시험에서 간의 중량이 감소하였으나 완전하게 회복하였고 28일 랫드 시험에서 고용량군에서 경미한 ALT, AST, ALP, GGT, 콜레스테롤 상승이 있었으나 이러한 수치 이상은 조직학적 소견과 상관성은 없었음. 미니피그에서 GIT 부위가 표적이었음. 난소는 고용량 및 장기 투여시 표적기관이었음. 랫드에서의 고환 및 부고환에 대한 이상소견은 ≥ 7.5 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC의 약 0.4 배)에서, 미니피그에서 15 mg/kg/day 및 ≥ 2 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC의 약 0.1 ~ 0.3 배) 13 주 투여 후 고환 소견 (랫드에서 관찰된 것과 유사)은 빈사 동물에서 관찰된 것보다 중증으로 나타났음. 회복된 수컷의 고환 병변은 두 종 모두 더 악화되었는데 회복기간이 6~8주 미만인 시험에서 더 중증의 고환 생식세포 고갈이 나타난 것은 정자 형성 주기가 랫드 56일, 미니피그 41일로 더 긴 영향이 있을 수 있음. 미니피그에서의 난소 위축은 65 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC와 거의 동등)군의 빈사 상태 암컷에서, 황체 수 감소가 15 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC와 거의 동등)에서 확인되었음. 난소 변화의 중증도는 14일 시험에서 관찰된 것보다 낮았고 4주 회복기간 후 회복되었음. 황체 낭종은 모든 용량에서 존재하였고, 가역적이지 않았으나 황체 낭종은 배란 후 발생할 수 있는 정상적 특성으로 유해한 영향으로 평가되지 않았음. Multi-kinase 억제제는 비임상에서 생식기관을 표적으로 하는 것으로 확인되었으며, 신청 품목도 이와 동일 계열 영향을 보였음. 생식기관에 대한 영향에 대하여 사용상 주의사항에 관련 정보를 반영하였음. 랫드에서, 대퇴 및 흉골과 관련된 성장판 형성이상 (PD)이 ≥ 20 mg/kg/day (M) 및 150/120 mg/kg/day (F) [권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC와 거의 동등 (M 20 mg/kg/day)및 5배(F)]을 최대 28일간 투여한 시험들에서 관찰되었음. 미니피그에서는 15 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC의 약 0.4 배)을 투여한 빈사상태 동물에서 확인되었음. 관련 임상징후로 파행, 일어서기 주저, 횡와위, 통증이 나타났다. 회복기간 동안 완전한 회복은 확인할 수 없었음. 사람에 대한 PD의 잠재적 안전성 위험은 알려지지 않았으나, 골단 성장판 닫힘 후, 성인에 대한 위험은 낮을 것으로 예상됨. 랫드에서의 췌장 변화는 식욕부진, 영양실조 또는 스트레스와 같은 다양한 인자와 관련이 있었음. 췌장 변화는 고용량에서 (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC의 약 3배) 관찰된 체중 감소와 가장 큰 상관성을 나타내었음. 미니피그에서의 췌장 소견은 빈사상태의 쇠약상태에 의한 가능성이 있으며 91일 랫드 및 미니피그 시험에서 조직학적 변화는 없었음. 랫드의 고용량(임상 용량 인체 기하 평균 AUC의 약 6 배)에서 조혈계에 대한 영향이 관찰되었으며 이후 고용량은 감량하여 골수에 대한 중증도도 감소하였음. 림프구 고갈에 대한 영향은 미니피그에서 나타났음. RTK 억제제는 랫드에서 골수 독성을 유도하고 림프계를 표적으로 하는 것으로 알려져 있어 유사한 영향이 예측됨. NOAEL은 랫드 28일 반복투여독성시험에서 M 20 mg/kg/day, F 50 mg/kg/day, 91일 반복투여독성시험에서 M 7.5 mg/kg/day, F 25 mg/kg/day, 미니피그 28일 반복투여독성시험에서 12mg/kg, 91일 반복투여독성시험에서 M NA, F 5mg/kg/day로 확인되었음.
- 유전독성과 관련하여 박테리아 돌연변이 시험과 포유류 배양세포에서 유전독성을 보이지 않았으나, in vivo 랫드 소핵시험(≥ 300 mg/kg (임상 권장용량에서 인체 기하 평균 Cmax의 약 11 ~ 12 배))에서

유전독성이 확인되었음.

- 생식발생독성과 관련하여 랫드에서의 생식기관에 대한 영향이 있는 것으로 나타났으며, 랫드 대상 탐색적 시험에 200 mg/kg/day (권장 임상 용량에서 인체 기하 평균 AUC의 약 5 배)에서 모체독성을 유발했음. 랫드에서 ≥50mg/kg/day에서 100% 조기 재흡수를 보였으며, 자궁내 성장, 생존 및 태자 형태학적 유해한 영향이 확인되었음. 따라서 임부에 투여시 태아에 유해한 영향을 끼칠 수 있으며, 가임기 여성은 효과적인 피임이 필요함. 모체독성 NOAEL 100mg/kg/day, 배태자 독성 NOAEL NA

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 셀퍼카티닙은 선택적인 경구 선택적인 RET 억제제이며 in vitro 및 in vivo 시험에서 확인되었음.
- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었음.
- 마우스, 랫드, 개 및 미니피그에서 경구 및 정맥 투여후, 토끼 및 원숭이 대상 경구 약동학을 평가하였음. 노출도는 설치류에서 성별 차이를 보였으나 비설치류에서 의미있는 성별차이는 없었음. 미니피그에서 용량 의존적으로 노출도는 증가하였으며, 경미한 축적을 보였음. 단백결합률은 in vitro 사람 혈장에서 97%였으며, 혈액 대 혈장비는 1미만이었음. CYP450 매개 산화가 모든 시험 종의 간에서 selpercatinib의 주요 대사 경로로 확인되었음. 신장 배설은 부수적 경로로 확인되었음. 개에서의 pH 영향에 따른 흡수 평가에서 selpercatinib의 pH 의존적인 용해도를 보였음.
  색소 침착 랫드 대상 [14C]-selpercatinib 경구 투여시 담즙 및 소변을 제외하고 가장 높은 Cmax 레벨이 관찰된 곳은 포도막, 눈, 하더 샘, 뇌수막, 및 색소 침착 피부였음.

5.2. 효력시험

<In vitro>

- 야생형 및 돌연변이 RET 키나제에 대한 Selpercatinib의 in vitro 억제 활성
  - selpercatinib은 WT RET 키나제 활성을 동위원소 표지 ATP 분석에서 IC_{50} 0.56 nM, KinEASE 분석에서는 0.4 nM로 억제했음. 동위원소 표지 ATP 분석 체계에서 selpercatinib은 RET V804L, V804M, A883F 및 M918T에 대한 IC_{50} 는 각 0.42 nM, 2.21 nM, 0.59 nM 및 0.33 nM이었음
  - 1 mM (생리학적 관련 농도로 간주) ATP 존재 시 HTRF KinEASE® 분석에서 selpercatinib의 RET 키나제 활성 IC_{50} 는 17.3 nM, 돌연변이체 RET V804L, RET V804M, RET A883F, RET M918T, 및 RET S891A에 대한 IC_{50} 는 28.7 nM ~ 67.6 nM였음
  - selpercatinib을 실온에서 10분간 효소와 배양한 뒤 ATP 첨가 후 selpercatinib은 RET 키나제 활성에 대한 IC_{50} 2.79 nM, 돌연변이체 RET A764T, RET L790F, RET V804M, RET M918T 및 RET Δ(898-901)에 대한 IC_{50} 는 0.92 nM ~ 6.40 nM이었음
- 표면 플라스몬 공명에 의한 Selpercatinib의 RET 결합 친화력 평가에서 Selpercatinib의 RET에 대한 해리 상수(KD)는 0.047 nM였음
- 세포 내 RET 융합 및 돌연변이 억제
  - 인산화 RET 단백질을 RET phospho-Y1062 항체를 1차 항체로 한 세포 내 웨스턴 분석으로 정량분석 시(1일 동안 doxycycline 처리), Selpercatinib은 세포 KIF5B-RET, RET-M918T, KIF5B-RET-V804L 및 KIF5B-RET-V804M 활성의 IC_{50}는 4 nM, 8 nM, 11 nM, 및 32 nM이었음. 추가시험(세포 도말 후 하룻밤 후 4-6시간 동안 doxycycline 처리)에서 Selpercatinib의 세포 KIF5B-RET, RET-M918T, KIF5B-RET-V804L, KIF5B-RET-V804M 및 KIF5B-RET-G810S 활성에 대한 IC_{50}는 3.30 nM, 0.87 nM, 1.48 nM, 10.18 nM, 및 180.70 nM이었음.
- Selpercatinib이 RET-변이 세포 대 RET 변이가 없는 세포에 미치는 영향
  - 내인성 RET 유전자에 변이가 없는 83 개 사람 암 세포주에서 세포 증식 억제에 대한 selpercatinib의

EC_{50} 값은 100 nM ~10 uM 범위였으며, 내인성 RET 유전자 변이가 있는 4개 세포주(CCDC6-RET 융합이 있는 NSCLC, CCDC6-RET 융합이 있는 PTC, RET C634W가 있는 MTC, (RET M918T가 있는 MTC 세포주)에서 selpercatinib의 EC_{50} 값은 10 nM 미만이었음

<in vivo>

- RET-변이 종양 마우스에서 RET의 기전 활성 억제
  - KIF5B-RET NIH-3T3 세포 이식 마우스 모델에 selpercatinib 10 또는 30 mg/kg 단회 경구 투여시 1, 4 및 8 시간 시점에 낮은 pRET 수준으로 RET 키나제 활성을 거의 억제하였음. 12 시간 시점에 검출된 pRET 평균 수준은 10 mg/kg 및 30 mg/kg 군에서 각각 40 POC 및 21 POC였음. 24 시간 시점에는 10 mg/kg 및 30 mg/kg 군 모두 pRET 레벨 <50 POC를 입증해 각각 평균 수치 33 POC 및 47 POC였음.
- 마우스의 RET 의존 NIH-3T3 동종 이식편에서 RET 매개 종양 성장의 억제
  - KIF5B-RET NIH-3T3 세포 이식 마우스 모델에 selpercatinib 10 또는 30 mg/kg BID 14일, 또는 5일간 vehicle을 BID 투여 시 Selpercatinib은 KIF5B-RET 3T3 종양의 성장을 용량 의존적으로 억제하여 10 mg/kg BID 및 30 mg/kg BID 투여 시 각각 62 % 및 88 %의 종양 퇴축이 나타났음
  - KIF5B-RET-V804M 이식 마우스 모델에 selpercatinib 10, 30, 또는 100 mg/kg BID 또는 vehicle을 14일간 경구 BID 투여 시, Selpercatinib은 KIF5B-RET- V804M 3T3 종양의 성장을 용량 의존적으로 억제했으며 10 mg/kg BID, 30 mg/kg BID 및 100 mg/kg BID 투여 시 각각 16, 50, 및 70 % 종양 퇴축을 유발했음.
- RET 의존 사람 암 세포주 이종 이식편에서 RET 매개 종양 성장의 억제
  - 내인성 RET C634W 치환이 있는 TT 사람 MTC 세포 이식 마우스 모델에 selpercatinib 3, 10 또는 30 mg/kg BID 또는 vehicle BID를 21일간 경구투여 시 Selpercatinib은 종양 부피를 용량 의존적으로 억제했으며 10 mg/kg BID 및 30 mg/kg BID에서 종양 퇴축은 각각 20 및 37 %였음
  - CCDC6-RET 융합을 발현 NSCLC 이식 마우스 모델에 selpercatinib 3, 10 또는 30 mg/kg BID 또는 vehicle BID를 21일간 경구투여 시, Selpercatinib은 종양 성장을 용량 의존적으로 억제했으며 종양 퇴축은 10 mg/kg BID 및 30 mg/kg BID에서 각각 3 및 16 %였음
- RET 의존 환자 유래 이종 이식편의 RET 매개 종양 성장 억제
  - CCDC6-RET 융합이 있는 CRC 이식 마우스 모델에 selpercatinib 3, 10 또는 30 mg/kg BID, 또는 30 mg/kg QD, 또는 vehicle QD를 28-127일간 경구투여 시, 모든 용량에서 selpercatinib은 통계적으로 유의한 종양 퇴축을 유발했음
  - CCDC6-RET- V804M 관문 돌연변이 융합 발현 CRC 이식 마우스 모델에 selpercatinib 10 또는 30 mg/kg BID 또는 vehicle BID를 28일간 경구투여 시, Selpercatinib은 종양 성장을 용량 의존적으로 억제하였으며 10 mg/kg BID 및 30 mg/kg BID에서 각 108% 및 113% 종양 성장 억제가 확인되었음
  - KIF5B-RET 융합 단백질 발현 NSCLC 이식 마우스 모델에 selpercatinib 3 또는 30mg/kg BID, cabozantinib 40 mg/kg QD 또는 vehicle QD를 28일간 경구투여 시, Selpercatinib은 3 mg/kg BID 및 30 mg/kg BID 군에서 제25일에 종양 성장을 각각 82 및 106% 용량 의존적으로 억제했음. selpercatinib 30 또는 50 mg/kg BID, cabozantinib 40 mg/kg QD 또는 vehicle QD를 28일간 경구투여 시 Selpercatinib은 30 mg/kg BID 및 50 mg/kg BID 군에서 종양 성장을 각각 106 및 110 % 용량 의존적으로 억제했음
- 뇌에 이식한 RET 의존 환자 유래 이종 이식 종양 현탁액에서 RET 매개 종양 성장의 억제
  - CCDC6-RET 융합 PDX 뇌이식 마우스 모델에 selpercatinib 30 mg/kg BID, ponatinib 20 mg/kg QD, 기준 화합물 또는 vehicle을 경구투여 시, 모든 vehicle 투여 동물은 제23일 ~ 제54일에 희생시켰고 (생존 기간 중앙값 28 일), selpercatinib 및 ponatinib 투여군에서 모든 개체가 제58일에 생존했음

- 2차 약력학
  - 330개 키나제 억제 in vitro 평가에서 Selpercatinib 0.1uM 농도 (사람 야생형 RET 효소에 대한 IC_{50}의 약 250 배)에서 RET 이외 6/329 개의 키나제만 50 (50% 이상 억제에 해당) 미만 POC 값을 입증했음: FLT4, FLT1, KDR, FGFR1, AURKB (Aurora B) 및 AURKC (Aurora C)
  - 468개 키나제 단백질에 대한 결합 평가에서 상기 시험에 포함되지 않은 110개 야생형 사람 키나제로 분석한 결합시험에서 추가로 2개 키나제만 50 미만 POC 값을 입증했음: PLK4 (POC = 12) 및 TIE1 (POC = 26).
  - Selpercatinib의 FGFR1에 대한 해리 상수 (KD)는 33.8 nM였음.
  - KIF5B-RET에 대한 selpercatinib IC_{50} 값은 3.3-4 nM, FGFR1, KDR, FLT4, AURKB, 및 PLK4에 대한 selpercatinib IC_{50} 값은 각각 248 - 1286 nM, 683 nM, 33 nM , 5318 nM, 및 > 5000 nM이었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계: 랫드 대상 28일 반복투여독성시험에서 수컷 0, 5, 20, 및 75/45 mg/kg/day, 암컷 0, 15, 50, 150/120 mg/kg/day 28일간 경구투여 시 활동 영역에서 낮은 운동 활동 발생률의 소폭 증가가 고용량 동물에서 투여 단계 종료 무렵 (제23일)에 관찰되었음. 75/45 mg/kg/day 투여 수컷에서 평균 앞발 악력이 통계적으로 유의하게 감소했음. 다른 신경학적 평가 (우리 관찰, 기타 유도 행동)에서는 소견이 없었음. 투여 단계 종료 무렵 (제23일) 실시된 운동 활동 시험에서 고용량 수컷의 몇 가지 기본적인 활동 및 X + Y 보행이 통계적으로 유의하게 감소했음. 미세 움직임 또는 뒷발로 서기에 있어서 고용량 투여 수컷에서 일관되게 낮았음. 다른 신경학적 영향 부재 및 신경 조직에서의 현미경학적 이상소견은 없었던 점을 고려하여 기능 및 운동 활동 감소는 고용량 투여와 관련한 불량한 건강상태 및 체중 변화와의 관련성이 있을 것으로 평가되었음
- 호흡기계: 랫드 대상 5, 20, 45mg/kg 경구투여 시 호흡기계에 대한 영향은 없었음.
- 심혈관계
  - hERG 시험(GLP)에서 0.3~10uM 범위에서 Selpercatinib의 hERG 칼륨 전류에 대한 억제 영향의 IC_{50}은 1.1 uM였음
  - 미니피그 대상 telemetry 시험에서 2, 5, 12mg/kg 용량으로 경구투여 시 ECG 영향은 없었고, 12mg/kg용량에서 심박수 감소 및 대조군 대비 RR 간격 증가를 보였음. 심박수 감소와 RR 간격 증가는 각 1개체에서 관찰된 낮은 심박수에 기인하였으며 이들 개체의 심박수는 베이스라인과 유사하여 심박수 감소는 의미있는 영향은 아니었음. NOEL 12mg/kg(Cmax 909ng/mL로 임상 권장용량 160mg bid에서 Cmax 2980ng/mL의 0.3배 해당)
  - 미니피그 대상 28일 반복투여독성시험에서 2, 5, 12 mg/kg/day 용량으로 28일 동안 경구투여 시, 평균 QT 간격이 5, 12mg/kg/day 용량에서 대조군 대비 통계적 유의한 차이를 보였으나 수치는 정상으로 의미있는 변화는 아니었음. 최대 용량까지 ECG의 의미있는 변화는 없었음.
  - 미니피그 대상 91일 반복투여독성시험에서 2, 5, 15 mg/kg/day 용량으로 91일 동안 경구투여 시, 5 mg/kg/day selpercatinib 투여 암컷의 제88일 QTc 변화 백분율을 대조군의 시간 짝 QTc 변화 백분율 및 투여 전 수치와 비교 시 암컷의 QTc 연장은 각각 12% 및 7% 정도 증가했으며 5 mg/kg/day(Cmax 565ng/mL로 임상 권장용량 160mg bid에서 Cmax 2980ng/mL의 0.2배 해당) 투여 암컷의 유의한 QTc 연장 증가는 selpercatinib 투여와 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 10 mg/kg 비-표지 selpercatinib을 1% sodium carboxymethyl cellulose (CMC Na) 및 0.02% sodium dodecyl sulfate (SDS) 현탁액, 또는 50 mM sodium citrate ± 20% hydroxypropyl-β-

cyclodextrin (HPβCD) 용액 제형으로 단회 경구투여 시, 1 mg/kg IV selpercatinib 투여에 대한 절대 생체이용률은 100%였음

- 개에서의 단회투여 약동학 및 위 pH 영향평가에서 pentagastrin (위장 pH ↓) 또는 famotidine (위장 pH ↑) 및 100 mg selpercatinib 결정형 유리 염기 (미-제분 및 제분), 탐색적 살포 건조 분산 (spray-dried dispersion, SDD) 제형을 모두 분말 캡슐 형태로 투여 시 미-제분 및 제분 selpercatinib 분말 캡슐 제형의 노출은 pentagastrin 사전 투여 후에 famotidine 사전 투여에 비해 더 컸음. 이 차이는 selpercatinib의 pH 의존적인 용해도에 기인함. Pentagastrin 또는 famotidine을 사전 투여 후 selpercatinib 원형 SDD 제형 투여 시 노출은 유사했음
- 개에 대한 Selpercatinib 분말 경질 젤라틴 캡슐 및 20% 또는 30% 부형제 혼합 제형 단회투여 약동학 평가에서 원료의약품 단독 또는 부형제 혼합 20mg 캡슐의 약동학은 유사하였음
- 랫드 대상 반복투여 약동학 평가에서 노출도는 용량 의존적으로 암컷에서 수컷 보다 높았고 반복투여 시 노출도는 축적양상을 보이지 않았음
- 미니피그 대상 반복투여 약동학 평가는 selpercatinib 현탁액 제형을 1일 1회 경구투여한 14일 탐색 시험 및 28일 및 91일 GLP 독성시험에서 수행하였음. 14일, 28일 및 91일 시험에서 selpercatinib 평균 Cmax 및 AUC0-24 값의 성별 차이는 2배 미만이었으며 노출도는 용량 의존적으로 증가하였고, 반복투여 시 2배 미만 수준의 축적을 보였음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- **조직분포**

- 색소 침착 Long Evans 수컷 랫드에 경구 투여 후 [^{14}C]-selpercatinib 유래 방사능의 조직분포는 투여 후 2, 8, 및 24 시간에 광범위하게 나타났음. 조직 방사능의 최대 관찰 농도 (C_{max})는 대부분의 조직에서 투여 후 2시간에 발생했음. 담즙 및 소변을 제외하고 가장 높은 C_{max}가 관찰된 곳은 포도막, 눈, 하더 샘, 뇌수막, 및 색소 침착 피부였으며 C_{max} 값이 가장 낮은 조직은 비-뇌실 주위 중추신경계, 뼈, 수정체, 고환, 및 부고환이었음 방사능 농도는 대부분의 조직에서 투여 후 24시간까지 유지되었음. Cmax 도달 후 조직 농도는 대체로 시간에 따라 감소했으며 평가한 조직 중 11개를 제외한 전체에서 투여 후 72시간에 방사능 농도가 측정 가능 수준 미만으로 감소했음. 투여 후 672시간에 방사능 농도는 눈 또는 색소 침착 조직 (포도막, 유리액, 눈, 뇌수막, 및 색소 침착 피부)에서만 측정 가능했음
- 3, 100, 또는 300 mg/kg selpercatinib을 수컷 마우스에 경구투여 후 selpercatinib의 전뇌 파쇄액/혈장 비는 각각 0.03, 0.05, 및 0.07 정도로 나타나 마우스에서 selpercatinib의 제한적인 CNS 침투를 시사하였음

- **단백결합**: Selpercatinib의 단백결합은 사람 혈장에서 약 97%였으며 마우스, 랫드, 개, 미니피그에서 89.9~98.4%의 단백결합을 보였음
- **혈장/혈액 농도 비**: Selpercatinib의 마우스, SD 랫드 및 사람 혈구로의 in vitro 분할은 최소한도로서 혈액 대 혈장 비가 1 미만이었음. 비글 개의 혈구에 대한 selpercatinib의 혈액 대 혈장 비는 약 1이었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 미니피그 대상 Selpercatinib 1mg/kg iv 투여 시 투여 후 48시간까지 소변에서 투여량의 2.63%가 회수되었고 미니피그의 selpercatinib 신장 청소율은 0.122 mL/min/kg임

5.4.4.5. 약물상호작용

- in vitro에서 selpercatinib은 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K의 기질이 아니었고 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 유의하게 억제하지 않았으나 CYP2C8에 대한 약한 경쟁적 억제 및 CYP3A4에 대한 약한 시간 의존적 억제를 나타냈음.
- in vitro에서 selpercatinib은 수송체 MATE1을 IC_{50} 0.666 uM로 억제함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 셀퍼카티닙은 선택적인 RET 억제제이며 in vitro 및 in vivo 시험에서 확인되었음
- in vitro 시험에서 selpercatinib은 야생형 RET 키나제에 대한 IC_{50} 값은 0.4-0.56 nM였고 selpercatinib은 유전적 돌연변이 (A883F, M918T) 및 잠재적 획득 저항성 돌연변이 (V804L, V804M)를 포함한 다양한 RET 활성화 돌연변이에 대해 유의한 활성을 유지했음. KIF5B-RET 융합 단백질을 발현하도록 조작한 NIH-3T3 세포 이식 마우스 모델에서 종양의 RET 인산화 억제가 확인되었으며, V804M 관문 돌연변이 (KIF5B-RET-V804M NIH-3T3 및 CR2545 CCDC6-RET-V804M)가 있는 종양을 포함한 여러 RET 의존 종양 모델에서 종양 성장이 유의하게 억제됨이 확인되었음.
- 전체적으로 selpercatinib은 대규모 in vitro 키나제 활성 스크린에서 시험한 329개 비-RET 키나제의 98% 대비 RET에 대해 최소 250배 더 선택적이었으며 추가로 실시된 키나제 활성, 키나제 결합, 및 세포 기반 분석 시험에서 비-RET 키나제 및 비-키나제 표적 대비 RET에 대한 유의한 선택성을 유지했음
- GLP hERG 분석에서 selpercatinib의 IC_{50} 값은 1.1 uM이었고, 임상 용량인 160 mg BID에서 최대 유리 농도 (기하 평균 Cmax(unbound) = 153 nM) 대비 약 7배 더 높았음. 미니피그 대상 telemetry 시험에서 최대 12 mg/kg의 selpercatinib을 단회 경구투여 시 selpercatinib에 대한 심혈관계 영향은 없었으나 미니피그 대상 91일 반복투여독성시험에서 5 mg/kg/day(F) 용량군에서 88일에 QTc 연장이 유의하게 약간 증가했음. 임상시험에서 3~4등급을 포함한 QTc 연장이 보고됨에 따라 사용상 주의사항에 관련 정보를 반영하였음. 랫드 대상 중추신경계 영향 평가에서 고용량에서 낮은 운동 활동 등이 나타났으나 이는 다른 신경학적 영향 부재 및 신경 조직에서의 현미경학적 이상소견은 없었던 점을 고려하여 기능 및 운동 활동 감소는 고용량 투여와 관련한 불량한 건강상태 및 체중 변화와의 관련성이 있을 것으로 평가되었음. 또한 조직분포 시험에서 [^{14}C]-selpercatinib 유래 방사능은 혈액뇌 장벽을 넘어 비-뇌실 주위 CNS 조직으로 분포하지 않았다. 호흡기계에 대한 영향은 나타나지 않았음
- 물리화학적 특성 및 in vivo 약동학 시험 결과에서 중등도에서 높은 정도의 인체 경구 흡수 가능성을 시사했음. Selpercatinib을 개에 경구투여 시 노출도는 pentagastrin (위 pH 산성화) 전 투여 개가 famotidine (위 pH 중성화) 전 투여 개보다 높았으며 이러한 차이는 selpercatinib의 pH 의존적인 용해도에 기인했음.
- 랫드에서의 단회 및 반복투여 시 selpercatinib의 노출은 암컷 보다 수컷에서 용량 의존적으로 높았고 축적 경향은 없었음. 미니피그에서의 노출도는 의미있는 성별 차이는 없었으며, 약간의 축적 경향을 보였음.
- Selpercatinib의 분포 용적은 랫드, 개 및 미니피그에서 1.62 ~ 5.36 L/kg 범위로 나타났으며, 마우스에 경구투여 시 후 selpercatinib의 뇌/혈장 비는 각각 0.03, 0.05, 및 0.07 정도로 나타나 selpercatinib의 마우스 CNS 침투가 제한적임을 시사하였음
- in vitro에서 selpercatinib의 사람 혈장 내 단백결합은 약 97%였고 유사한 정도의 결합이 마우스 및 랫드에서 관찰되었으나(각 98% 및 97%) 개 및 미니피그에서는 다소 낮은 결합 분율이 확인되었음(각 90% 및 88%).
- 사람 혈액에서 혈액 대 혈장 비는 1 미만으로서 혈구보다 혈장 컴파트먼트에 더 많은 화합물이 존재함을 시사했음.
- Selpercatinib은 사람 전혈과 배양하는 동안 안정적이었으나 마우스, 랫드, 개, 미니피그 및 사람의 마이크로솜 조각 및 간세포에 의해 대사되었고 간에서 주요 대사 경로는 P450 매개 산화임

- 주요 순환 방사성 물질은 selpercatinib 미변화체였으며 신장 배설은 selpercatinib의 부수적인 배설 경로로 확인되었음

- in vitro에서 selpercatinib은 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K의 기질이 아니었고 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 유의하게 억제하지 않았으나 CYP2C8에 대한 약한 경쟁적 억제 및 CYP3A4에 대한 약한 시간 의존적 억제를 나타냄

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 9건, 1상 8건, 2상 1건
  - 단회투여, 반복투여, 경구 약동학 평가 수행
  - 생체이용률, 식이영향, QTc, mass balance
  - 약물상호작용시험 4건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 17001 study임.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [18016] 건강한 남성 시험대상자들에서 [14C]-LOXO-292의 흡수, 대사 및 배설, 절대 생체 이용률을 연구하기 위한 제 1상 공개, 2-파트 시험				
1상	건강 성인	[14C]-LOXO-292 경구 또는 iv 투여	생체이용률	1.기하 평균 혈액/혈장 총 방사능 AUC_{0-24} 비 0.590 2.미변화체 LOXO-292는 혈장 내 총 방사능의 약 80% 3.절대생체이용률 73.2%
2. [18015] 건강한 성인 시험대상자에서 LOXO-292의 단회 투여 약동학에 대한 음식 및 프로톤 펌프 억제제의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차 시험				
1상	건강 성인	1.LOXO-292 160mg 공복 또는 고지방 식후 2.LOXO-292 160mg 및 오메프라졸	약동학	1.약동학 -셀퍼카티닙의 약동학은 공복 대비 식후 AUC_t 108.57%, AUC_{inf} 108.58%, C_{max} 86.24%임 -공복상태에서 오메프라졸과 병용투여시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여시 대비 AUC_t 30.31%, AUC_{inf} 31.28%, C_{max} 12.32%임 -식후 오메프라졸과 병용투여시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여시 대비 AUC_t 93.56%, AUC_{inf} 93.81%, C_{max} 58.62%임 -식후 오메프라졸과 병용투여시 셀퍼카티닙의 약동학은 공복상태에서의 병용투여시 대비 AUC_t 335.13%, AUC_{inf} 325.60%, C_{max} 410.24%임 -식후 오메프라졸과 병용투여시 셀퍼카티닙의 약동학은 공복상태에서의 셀퍼카티닙 단독투여시 대비 AUCt 101.59%, AUCinf 101.86%, C_{max} 50.56%임 -셀퍼카티닙 T_{max}는 공복 1.5hr, 식후 4.0hr로 식후시 지연되었으며, 공복 오메프라졸과 병용시 2.5hr, 식후 오메프라졸과 병용시 6.01hr로 오메프라졸과 병용시 지연 및 식후 오메프라졸과 병용시 지연되었음. 반감기는 공복 29.80hr, 식후 31.64hr, 공복 오메프라졸과 병용시 37.29hr, 식후 오메프라졸과 병용시 35.84hr 2.안전성

				-사망, SAE 사례 없음 -AE로 인한 중단사례 1명(복부 불편, 소화불량, 오심, 식욕감소, 리파아제 증가, ALT, AST 및 ALP 2등급 증가) -가장 흔한 AE: 두통, 소화불량 등

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [18014] 건강한 성인에서 LOXO-292의 단회 투여 약동학에 대한 이트라코나졸 및 리팜핀 반복 투여의 영향을 평가하기 위한 2-파트, 공개, 고정-순서 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 160mg 또는 이트라코나졸 또는 리팜핀	- 약동학	1.약동학 -이트라코나졸과 병용시 : 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여시의 C_{max} 130.42%, AUC_t 230.41%, AUC_{inf} 233.28%임 : 셀퍼카티닙의 T_{max}는 셀퍼카티닙 단독 및 병용시 1.50hr이었으며, T1/2는 단독시 20.6hr, 병용시 28.1hr이었음 -리팜핀 단회투여 병용시 : 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여시의 C_{max} 119%, AUC_{24} 106.48%임 -리팜핀 반복투여 병용시 : 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여시의 C_{max} 30.14%, AUC_t 13.21%, AUC_{inf} 13.31%임 : 셀퍼카티닙의 T_{max}는 셀퍼카티닙 단독시 1.5hr, 리팜핀 단회 병용시 2.0hr, 리팜핀 반복투여 병용시 1.5hr이었음. T1/2는 셀퍼카티닙 단독시 20.4hr, 리팜핀 단회 병용시 8.1hr, 리팜핀 반복투여 병용시 12.5hr이었음. 2. 안전성 -사망, SAE, AE로 인한 중단례 없었음 -모든 군에 걸쳐 가장 흔한 TEAE는 두통 및 구인두 통증이었으며 AE는 대부분 1~2등급이었고 ADR은 없었음 -활력징후, ECG, 실험실수치 이상에서 의미있는 영향 없었음
2. [18017] 건강한 성인에서 미다졸람의 단회 투여 약동학에 대한 LOXO-292 반복 투여의 영향을 평가하기 위한 공개, 고정-순서 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 160mg 또는 미다졸람	- 약동학	1.약동학 -미다졸람과 셀퍼카티닙 병용시 : 미다졸람의 약동학은 미다졸람 단독투여시의 C_{max} 139.09%, AUC_t 153.33%, AUC_{inf} 154.10%임 : 1-OH-미다졸람의 약동학은 미다졸람 단독투여시의 C_{max} 105.85%, AUC_t 125.97%, AUC_{inf} 127.24%임 -셀퍼카티닙 반복투여시 정상상태는 7일에 도달하였음 2. 안전성 -사망, SAE 사례 없었으며, 고혈압으로 인한 중단례 1건 있었음 -가장 흔한 TEAE는 두통, 변비, 근육통 등이었음 -활력징후, ECG, 실험실수치 이상에서 의미있는 영향 없었음
3. [18026] 건강한 성인에서 Repaglinide 단회 투여 약동학에 대한 LOXO-292 반복 투여의 영향을 평가하기 위한 공개, 고정-순서 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 160mg 또는 레파글리니드	- 약동학	1.약동학 -레파글리니드와 셀퍼카티닙 병용시

				: 레파글리니드의 약동학은 레파글리니드 단독투여시의 C_{max} 190.65%, AUC_t 301.76%, AUC_{inf} 288.41%임 -셀퍼카티닙 반복투여시 정상상태는 6일에 도달하였음 2. 안전성 -사망, SAE 사례 없었음. 약물 관련 AE로 인한 투여중단례 없었음 -가역적 혈당감소 및 증상이 있는 저혈당의 중등도 반응, QTc 연장의 3등급 사례 1건을 제외하고 활력징후, ECG, 실험실수치 이상에서 의미있는 영향 없었음
4. [19075] 건강한 성인 시험대상자에서 LOXO-292의 단회 투여 약동학에 대한 음식 및 프로톤 펌프 억제제의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 160mg 공복 또는 저지방 식이 또는 라니티딘(공복), 오메프라졸(저지방 식이)	약동학	1.약동학 -공복상태에서 셀퍼카티닙 단독 또는 라니티딘과 병용투여 시, : 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시 대비 라니티딘 병용투여시의 AUC_t 0.900, AUC_{inf} 0.932, C_{max} 0.818임 : 셀퍼카티닙 공복상태에서의 단독투여 시 T_{max} 2hr, $T_{1/2}$ 24.4hr, 공복 라니티딘과 병용투여 시 T_{max} 1.83hr, $T_{1/2}$ 29.3hr -공복상태에서 셀퍼카티닙 단독 또는 식후 오메프라졸과 병용투여 시, : 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시 대비 오메프라졸 병용투여시의 AUC_t 0.990, AUC_{inf} 1.00, C_{max} 0.782임. : 셀퍼카티닙 공복상태에서의 단독투여 시 T_{max} 2hr, T1/2 24.4hr, 식후 오메프라졸과 병용투여 시 T_{max} 3hr, T1/2 27.4hr 2.안전성 -사망, SAE 사례 없음 -가장 흔한 AE: 위장관계 이상(변비, 소화불량, 복부팽만, 고창 등) -ADR: 변비, 설사, 복부팽만 -약물 관련성 없는 급성 단핵구증으로 인한 AST, ALT 상승 1건을 제외하고 실험실 이상, 활력징후, ECG에서 의미있는 영향 없었음
5. [18032] 건강한 성인에서 QTc 간격에 대한 LOXO-292의 영향을 평가하기 위한, 단회 투여, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 양성 대조, 4-Way 교차 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 320, 640mg 또는 목시플록사신 또는 위약	- QTc	1.약동학 2.QTc 3.ECG -ΔΔHR, ΔΔRR, ΔΔQRS, ΔΔPR은 의미있는 영향 없었음 4. 안전성 -특별한 안전성 이슈 없음
6. [18057] 건강한 성인 시험대상자에서 LOXO-292의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 단회-증가 용량 시험				
1상	건강 성인	LOXO-292 320, 640, 720mg 단회 경구투여	-안전성, 내약성 -약동학	1.셀퍼카티닙 약동학 -320~720mg범위에서 셀퍼카티닙의 약동학은 용량비례 미만 수준으로 증가하였음 2.안전성 -사망, SAE, 투여 중단을 초래한 AE 사례 없었음 -1명에서 1등급 심계항진 AE 보고(종료시 소실됨) -2명에서 기저 대비 QTcF > 30ms 보고(종료시 회복) -총 33%(11건)에서 AE 보고되었으며 720mg에서 4명으로 AE 보고사례 가장 많았음

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

- 건강 성인 대상 안전성 및 내약성 확인을 위한 단회 투여 용량증량 시험에서 1일 320, 640, 720mg을 공복상태에서 경구투여 시 320, 640, 720mg 용량에서 용량 비례보다 낮은 수준으로 증가하였음

- 160mg 용량으로 투여 시 절대 생체이용률은 73.2%였음
- 건강 성인에 [^{14}C] 셀퍼카티닙(~40 μCi 함유) 160mg 경구투여 시 총 회수율은 93.5%였으며 69.3%가 분변으로, 23.8%는 소변으로 회수되었음. 회수 대부분인 85%가 투여후 첫 144hr 내 이루어졌음. 10 μg [^{14}C]-selpercatinib (~1 μCi) 단회 IV 투여 후 총 방사능의 주요 배설 경로는 대변이었으며 방사성 투여량의 기하 평균 60.3%가 대변으로 배설되고, 방사성 투여량의 30.2%가 소변으로 배설되었음. 신장 청소율 (0.789 L/h)은 총 청소율 (5.7 L/h)의 13.8 %였음. 경구투여 후 대사체 프로파일링 및 특성 확인에서 미변화체 selpercatinib이 혈장 내 총 방사능의 86.17%를 차지했고, 총 배설물 내 방사성 투여량의 25.5%를 차지했음. 건강 성인에서 셀퍼카티닙 다회 투여시 6~7일에 항정상태에 도달하였으며 경구투여 시 반감기는 32시간이었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)
- 소아, 간장애 및 신장애 환자에서의 약동학 평가시험은 진행 중으로 결과 미제출

[인종]
- 160mg bid 경구투여 시 일본인에서의 약동학은 C_{max} 4110ng/mL, AUC_{12} 38300ng*h/mL였으며, 다른 국가에서의 성인 대상자 보다 C_{max} 1.4배, AUC_{12} 1.5배 높았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)
[식이 영향]
- 건강 성인 대상 식이영향 평가에서 160mg 용량으로 식후(고지방 식이) 투여시 노출도는 공복 대비 식후 AUC_t 108.57%, AUC_{inf} 108.58%, C_{max} 86.24%였다. T_{max}는 식후 투여시 2.5hr 정도 지연되었음
- 공복상태에서 오메프라졸과 병용투여시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시의 AUC_t 30.31%, AUC_{inf} 31.28%, C_{max} 12.32%였음. 식후 상태에서 오메프라졸과 병용투여 시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시의 AUC_t 93.56%, AUC_{inf} 93.81%, C_{max} 58.62%였음. 식후 상태에서 오메프라졸과 병용투여 시 셀퍼카티닙의 약동학은 공복 상태에서의 오메프라졸과 병용투여 시의 AUC_t 335.13%, AUC_{inf} 325.60%, C_{max} 410.24%였음. 식후 오메프라졸과 병용투여 시 셀퍼카티닙의 약동학은 공복 상태에서의 셀퍼카티닙 단독투여 시의 AUC_t 101.59%, AUC_{inf} 101.86%, C_{max} 50.56%였음.
- 추가 시험에서 공복 상태에서 셀퍼카티닙 단독 또는 식후 상태에서 오메프라졸과 병용투여 시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시 대비 오메프라졸과 병용투여 시의 AUC_t 0.990, AUC_{inf} 1.00, C_{max} 0.782였음

[약물상호작용]
- 160mg 셀퍼카티닙을 건강 성인 대상으로 이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 병용 시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시의 C_{max} 130.42%, AUC_t 230.41%, AUC_{inf} 233.28%였음
- 160mg 셀퍼카티닙을 건강 성인 대상으로 리팜핀 다회투여(강력한 CYP3A 유도제)와 병용시 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시의 C_{max} 30.14%, AUC_t 13.21%, AUC_{inf} 13.31%였음. 리팜핀 단회투여(P-gp 억제제)와 병용시에는 셀퍼카티닙의 약동학은 셀퍼카티닙 단독투여 시의 C_{max} 119%, AUC_{24} 106.48%였음
- 160mg 셀퍼카티닙을 건강 성인 대상으로 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 병용시 미다졸람의 약동학은 미다졸람 단독투여 시의 C_{max} 139.09%, AUC_t 153.33%, AUC_{inf} 154.10%였고 1-OH-미다졸람의 약동학은

미다졸람 단독투여 시의 C_{max} 105.85%, AUC_t 125.97%, AUC_{inf} 127.24%였음

- 160mg 셀퍼카티닙을 건강 성인 대상으로 레파글리니드(민감한 CYP2C8 기질)와 병용시 레파글리니드의 약동학은 레파글리니드 단독투여 시의 C_{max} 190.65%, AUC_t 301.76%, AUC_{inf} 288.41%였음
- in vitro에서 셀퍼카티닙은 임상 권장용량에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6를 억제하거나 유도하지 않으며 MATE1, P-gp 및 BCRP를 억제하고 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP 및 MATE2-K는 억제하지 않음
  셀퍼카티닙은 BCRP의 기질이나, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, 또는 MATE2-K의 기질은 아님

6.4.4. 집단 약동학

- 자료마감일 18.7.19일 기준 성인 고형암 환자 대상 임상시험(17001시험)에서 약동학 데이터 세트(총 99명)로 popPK 분석을 수행하였음 popPK 모델은 셀퍼카티닙에 대하여 경구 2-컴파트먼트 모델로 설명되었으며, 셀퍼카티닙의 겉보기 청소율은 (CL/F) 용량이 20mg qd에서 240mg bid까지 증가함에 따라 감소한 것으로 나타나 셀퍼카티닙의 노출은 용량이 증가함에 따라 비례보다 약간 더 크게 증가했음
- 자료마감일 19.6.17일 기준 성인 고형암 환자 대상 임상시험(17001시험)에서 약동학 데이터 세트(총 512명)로 popPK 분석을 수행하였음. popPK 모델은 셀퍼카티닙에 대하여 경구 2-컴파트먼트 모델로 설명되었으며, 셀퍼카티닙의 약동학에 대한 유의한 공변량은 투여 용량 및 체중이었음. 셀퍼카티닙의 청소율은 용량 수준 증가에 따라 감소했고 이 관계는 용량 수준 증가에 따른 셀퍼카티닙 노출의 비례 초과 증가로 이어졌음. 임상 권장용량 수준 160 mg BID와 관련된 전형적인 CL/F 값은 5.9 L/h다. 체중이 최종 집단 PK 모델에 포함되었으며 여기서 용적 파라미터는 체중에 비례해 증가하고 (지수 1.0) 청소율 파라미터는 체중 비례보다 약간 적게 증가함(지수 0.75). 성별, 인종, 연령, 크레아티닌, 청소율, 간 기능 검사 등의 요소는 셀퍼카티닙의 PK에 영향을 미치지 않았음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[QTc]

- QTc 평가 연구에서 셀퍼카티닙은 $\Delta\Delta$QTcF는 640mg에서 2.5hr에 최고 9.7ms(90% 상한 12.47), 320mg에서 12hr에 최고 8.2ms(90% 상한 11.87)를 보였으며, 기하 평균 농도에서 예측 $\Delta\Delta$QTcF는 320mg에서 7.10ms(90% 상한 8.10), 640mg에서 8.36ms(90% 상한 9.51)이었음. 10ms threshold는 2470ng/mL, 20ms threshold는 4770ng/mL로 예측되었음. QTcF 450~480ms 사례는 셀퍼카티닙 투여군에서 640mg에서 1건 있었으며, >480ms 사례는 없었음. $\Delta\Delta$HR, $\Delta\Delta$RR, $\Delta\Delta$QRS, $\Delta\Delta$PR은 의미있는 영향은 없었음.
- 임상 권장용량 농도의 셀퍼카티닙은 (기하 평균 Cmax 2980 ng/mL) QTc 간격을 < 20 ms 수준으로 증가시킬 수 있음. 셀퍼카티닙을 강력한 CYP3A4 억제제와 동시 투여하는 경우 QTc가 20 ms 넘게 증가할 수 있으므로 셀퍼카티닙은 CYP3A4 억제제인 약물 또는 QTc를 연장시키는 약물과 병용하거나 선천성 긴 QT 증후군 환자 및 심장 부정맥 병력이 있는 환자에게 투여 시 신중하게 사용해야 할 필요가 있음

[PK-PD]

- 자료마감일 18.7.19일 기준 노출-유효성 상관성 평가에서 PD 분석 세트에 85명의 407개 종양 크기 측정값이 포함되었음. 종양 크기 모델 분석에서 통계적으로 유의한 공변량이 발견되지 않았음. 종양 붕괴율을 시간에 따라 감쇠하는 약물 의존적인 포화 가능 영향으로 모델에서 셀퍼카티닙이 없을 경우 종양 붕괴가 없으며 최대 종양 붕괴율 상수 (KD)는 0.0790 wk-1라고 가정했음. 이 붕괴율은 9주 후 종양 크기의 50% 감소에 해당함. 이 KD는 포화 가능 관계를 통해 셀퍼카티닙 노출의 직접적인 영향을 받음. $AUC_{ss,0-24}$ 수준은 50% 최대 종양 붕괴율 상수 (EAUC50) 7263 ng*h/mL로 이어졌고 이 AUC는 셀퍼카티닙 약 30 mg BID와 관련이 있었음. 최대 효과를 달성하기 위해 셀퍼카티닙의 노출은 EAUC50

의 최소 5 배가 되어야 함(5 × 30 mg BID = 150 mg BID). 모델 예측에 따르면 약물 의존 효과가 시간에 따라 감쇠되어 53주 뒤 약물의 영향은 완전 감쇠에 근접했음. 이 시점은 분석에서 이용 가능한 자료의 종말점 또는 그에 근접한 시점으로서 추정이 정확하지 않을 수 있음을 시사함.

- 자료마감일 19.6.17일 기준 노출-반응 평가에서 PK (n = 512), 종양 크기 (n = 476), 및 안전성 노출 반응 분석에 포함되었으나 (n = 512) 1차 분석 세트 환자 1명은 생존 분석에 포함되었음(RET 융합 NSCLC n=105, RET 돌연변이 MTC n = 55). 종양 크기는 셀퍼카티닙 존재 시 시간에 따라 감소함. 셀퍼카티닙 노출 (AUC_{0-24}) 증가에 따라 종양 붕괴율이 증가하며 최대 증가는 종양군에 따라 다르게 나타났음. 민감한 종양 부분에서 50% 최대 종양 붕괴율 증가를 유도하는 데 필요한 정상상태 셀퍼카티닙 노출은 6526 ng*h/mL이며 종양 유형에 대해 독립적이었음.
- 노출-안전성 상관성 평가에서 안전성 노출 반응 분석에서 ALT 증가, AST 증가, 과민반응 및 고혈압에 대하여 가능한 예측자로 셀퍼카티닙 투여량, AUC_{0-24}, C_{min}, 연령, 인종, 체중, 성별 및 종양군을 포함하여 분석하였을 때 예측자 중 ALT 증가, AST 증가, 또는 과민반응 AE의 예측에서 통계적으로 유의한 것은 없었음. 연령은 고혈압 발생률에 대한 유의한 예측자였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. 핵심임상시험 [17001] RET 융합-양성 고형암, 수질 갑상선암, 및 RET 활성이 있는 기타 종양을 포함한 진행성 고형암 환자에 대한 경구 LOXO-292의 제 1/2상 시험				
1 / 2상	RET 융합-양성 고형암 (NSCLC 등), 수질 갑상선암, 및 RET 활성이 있는 기타 종양	-1상: 20mg qd, 20~240mg bid 경구투여 -2상: 160mg bid 경구투여	-1상 :MTD(RP2D) -2상 :ORR	<1상> 1.투여용량: 20mg qd, 20~240mg bid 용량증량 2.DLT - 240mg bid 코호트 6명 중 2명에서 DLT(3등급 혈소판감소증, TLS) 보고 - 160mg bid 용량에서는 시험 전체에서 총 160mg 투여환자 중 1명(0.2%)에서 DLT(2등급 약물 과민반응) 보고 3.RP2D: 160mg bid
				<2상> 1.대상 환자 -코호트1: 표준 1차 치료에 실패 또는 불내성인 진행성 RET 융합 고형암 -코호트2: naive 진행성 RET 융합 고형암 -코호트3: 표준 1차 치료제 실패 또는 불내성인 진행성 RET 변이 MTC -코호트4: naive 진행성 RET 변이 MTC -코호트5: 측정가능한 병변이 없는 코호트1~4, 코호트3 또는 4에 적합하지 않은 MTC, 기타 RET 분화 TC 등 -코호트6: 내약성으로 인한 기타 RET 억제제 투여를 중단한 코호트1~5에 적합한 환자 2.투여방법 -2상 확장코호트에서 160mg bid 투여 3.가설 -코호트1: ORR ≥50%, 95% CI 하한 >30% -코호트2: ORR ≥55%, 95% CI 하한 >35%

				-코호트3: ORR ≥35%, 95% CI 하한 >20% -코호트4: ORR ≥50%, 95% CI 하한 >30% 4.1차 유효성 평가결과 <cutoff 19.6.17> -ORR(160mg bid 용량군 1상과 통합) : 코호트1 62.4%, 코호트2 76.5%, 코호트3 46.8%, 코호트4 70.6%, 코호트5 47.8% 5.약동학(1상 통합) -C1D1: 20mg qd 코호트에서 T_{max} 2.17hr, C_{max} 79.5ng/mL, AUC_{24} 801ng*h/mL, 20~240mg bid의 각 용량 코호트 T_{max} 1.97~2.04hr, C_{max} 117~2160ng/mL, AUC_{24} 825~12200ng*h/mL 범위 -C1D8: 20mg qd 코호트에서 T_{max} 1.05hr, C_{max} 123ng/mL, AUC_{24} 1330ng*h/mL, 20~240mg bid의 각 용량 코호트에서 T_{max} 1.88~2.13hr, C_{max} 275~5270ng/mL, AUC_{24} 2290~ 43900ng*h/mL 6.안전성 <cutoff 19.6.17> -총 531명 투여(160mg bid 439명 포함) -SAE 30.3%(160mg bid 27.3%) -가장 흔한 TEAE: 구강건조(32.2%), 설사(31.3%), 고혈압(28.8%), AST 증가(27.5%), ALT 증가(25.6%), 피로(24.3%), 변비(21.8%) -가장 흔한 ADR: 구강건조(27.3%), AST 증가(21.7%), ALT 증가(20.5%), 고혈압(17.9%), 설사(16%) -3등급 이상 TEAE: 고혈압(13.9%), ALT 증가(8.5%), AST 증가(6.4%) 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [#17001] RET 융합-양성 고형암, 수질 갑상선암, 및 RET 활성이 있는 기타 종양을 포함한 진행성 고형암 환자에 대한 경구 LOXO-292의 제 1/2상 시험(data cutoff 19.6.17., 19.12.16.)

1) 시험설계

: 공개, 다기관, 다중코호트, 1상(용량 증량. 3+3)/2상(용량 확장, 고정용량) 시험

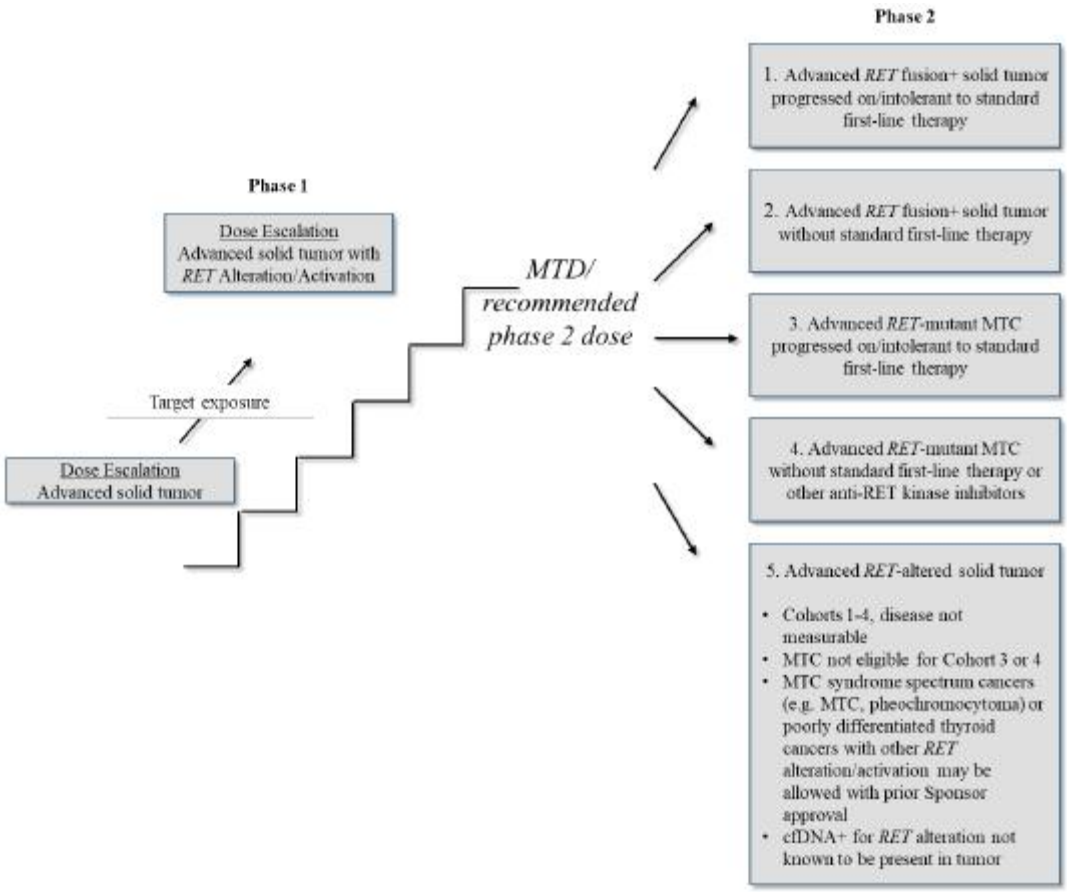
2) 목적

- (1상) MTD, RP2D 결정
- (2상) 1차: ORR(CR+PR, PR, IRC)
  2차: 기저 대비 종양크기 변화, 반응 유지기간(DOR), CNS ORR 및 DOR, 반응까지 시간(TTR), PFS 등

3) 가설(NSCLC, MTC SAP 기준)

- RET 융합 NSCLC, RET 변이 MTC 유효성 분석을 위한 SAP을 마련하였으며 이에 따라 분석 수행함
- RET 융합 NSCLC

: 유효성 분석은 이전 백금기반 요법에 실패한 RET 융합 NSCLC 환자 첫 105명(primary analysis set(PAS),



IRC 평가)에 대하여 수행

: ORR ≥50%, 95% CI 하한 >30%(98% 검정력)

- RET 변이 MTC

: 유효성 분석은 전신요법을 요하고 이전 치료에 실패하고 대체 치료제가 없는 RET 변이 MTC 환자 첫 55명(PAS, IRC 평가)에 대하여 수행

: ORR ≥40%, 95% CI 하한 >20%(89% 검정력)

4) 대상 환자

① 주요 선정기준

- (1상) 주요 선정기준

· 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자(표준요법 후 진행 또는 불내약성, 표준요법이 없거나, 연구자 판단에 따라 내약성 등의 문제로 표준요법에 이익이 없을 경우, 표준요법 거부)

· 이전 항-RET 활성이 있는 MKI 치료 경험이 있는 환자 허용

· 18세 이상 성인(국가 및 사이트에 따라 12세 이상)

· Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 0~2(≥16세), Lansky Performance Score(LPS) ≥ 40%(<16세)

· ALT, AST ≤ 2.5 × ULN 또는 간전이 등 간 이상 시 ≤ 5 × ULN, 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN 또는 간전이 등 간 이상 시 ≤ 3 × ULN

· eGFR ≥ 30 mL/minute(스폰서 허용시 15~30mL/min 6명까지 등록 허용)

· 투여 중 및 마지막 투여 후 3개월 효과적 피임에 동의한 남성 또는 여성

- (2상) 주요 선정기준

· 다음을 제외하고 1상과 동일

: 코호트 1 및 3 - 표준요법에 실패 또는 불내약성

: 코호트 1 ~ 4 - RET 변이 증거가 있는 환자, RECIST 1.1 또는 RANO에 따른 최소 1개 이상 측정가능

병변이 있는 환자, 이전 방사선치료를 받지 않은 환자
: 코호트 4 - 이전 14개월 이내 방사선 치료 후 진행

② 주요 제외기준

- 2상 코호트 1~4: 셀퍼카티닙에 내성을 유발할 수 있는 additional validated oncogenic driver
- 이전 선택적 RET 억제제 치료 경험이 있는 환자
- 투여 시작 1주 이내 방사선치료를 받은 환자
- 증상성 원발성 CNS 종양, 전이성 연수막 암종증, 또는 미치료 척수 압박
- 투여 계획 이전 6개월 이내 심근경색 이력 또는 임상적 의미있는 활성형 심혈관계 질환자 또는 최소 2/3 연속 ECG 검사시 QTcF >470ms, 스크리닝 동안 3회 ECG 평가에서 QTcF >470ms인 자
- 통제되지 않는 증상성 갑상선항진증 또는 갑상선저하증, 고칼슘혈증 또는 저칼슘혈증
- 강력한 CYP3A4 저해제 또는 유도제 병용투여자
- PPI 병용투여자
- 임부 또는 수유부

5) 투여방법

- (1상) 20mg qd, 20~240mg bid 범위에서 용량증량
- (2상) 160mg bid
- 독성에 따른 용량조절기준(1상 2주기 이상 및 2상)
  · 2등급 또는 기저상태에서 2등급 이상인 경우 기저 대비 1등급 이상 변화 등 임상적 의미있는 AE
  : 28일 동안 일시 중단, 1등급 이하로 회복 시 투여재개. 투여재개 시 최소 1단계 용량감량
  : 28일 이내 1등급 이하로 회복되지 않을 경우 추가적 용량감량이 타당하지 않을 경우 영구중단
  : 최소 1주기 동안 독성 없이 감량 용량에서 회복한 경우 이전 용량으로 투여재개 허용. 과민반응 및 간효소수치 증가 등 특정 AE에 대해서는 별도 용량재개 기준에 따름
- 병용금기 약물
  · 강력한 CYP3A4 저해제 또는 유도제(중등증 CYP3A4 저해제 또는 유도제는 신중투여)
  · PPI(셀퍼카티닙 투여 시작 1주 이상 전 PPI 중단)
  · H2 차단제는 셀퍼카티닙 투여후 2~3시간 사이 투여해야 하며, 그렇지 않은 경우 셀퍼카티닙 다음 투여후 2~3시간까지 H2 차단제 금기
  · 제산제는 셀퍼카티닙 투여전 2시간 이상 또는 투여 후 2시간 이상 후 투여

6) 시험 평가변수

- (1상) MTD, RP2D 결정
- (2상) 1차: ORR(CR+PR, PR, IRC 평가)
  2차: 기저 대비 종양크기 변화, 반응 유지기간(DOR), CNS ORR 및 DOR, 반응까지 시간(TTR), PFS 등

7) 평가집단

분석집단	정의
<RET 융합 양성 NSCLC 유효성 분석>	
Primary Analysis Set (PAS) (1차 유효성 분석집단)	· 1상 및 2상 통합하여 다음 기준을 만족하는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 첫 105명 1. CLIA-certified (또는 equivalent ex-US) 분자학적 확인되고 계획서에 정의된 RET 융합 2. RECIST 1.1에 따라 측정가능한 질환이 있는 자(1상 용량증량 단계에서 측정가능한 질환이 없는 환자도 PAS에 포함되나, 1상 용량확장 코호트5 또는 2상 코호트5에 등록된 측정불가능한 질환이

<table>
<tr><td></td><td>있는 환자는 PAS에서 제외)
3. 이전 1차 이상 백금 기반 항암화학요법을 받은 자
4. 셀퍼카티닙을 1회 이상 투여받은 자</td></tr>
<tr><td>Integrated Analysis Set (IAS)</td><td>PAS 기준에 적합한 모든 RET 융합 양성 NSCLC 환자</td></tr>
<tr><td>supplemental analysis set (SAS)</td><td>(SAS1)
이전 전신요법을 받지 않은 PAS 기준 1번 및 2번에 해당하는 RET 융합 양성 NSCLC 환자
(SAS2)
이전 백금 기반 항암화학요법 이외 전신요법을 받은 PAS 기준 1번 및 2번에 해당하는 RET 융합 양성 NSCLC 환자
(SAS3)
1상 용량확장 코호트5 또는 2상 코호트5에 등록되고 측정가능한 질환이 없는 PAS 기준 1번에 해당하는 RET 융합 양성 NSCLC 환자</td></tr>
<tr><td>Additional Supportive Analysis Set</td><td>(RET Fusion-positive Thyroid Cancer Supportive Analysis Set)
RET 융합 양성 TC 환자로 치료받은 모든 환자
(RET Fusion-positive Other Tumor Supportive Analysis Set)
RET 융합 양성 기타 종양 환자로 치료받은 모든 환자</td></tr>
<tr><td>CNS Response Analysis Set</td><td>PAS 1번 및 연구자 평가에 따른 베이스라인에서 CNS 전이가 확인된 RET 융합 양성 NSCLC 및 기타 고형암 환자</td></tr>
<tr><td colspan="2"><RET 변이 MTC 유효성 분석></td></tr>
<tr><td>Primary Analysis Set (PAS)
(1차 유효성 분석집단)</td><td>· 1상 및 2상 통합하여 다음 기준을 만족하는 RET 변이 MTC 환자 첫 55명
1. CLIA-certified (또는 equivalent ex-US) 분자학적 확인되고 계획서에 정의된 RET 변이(appendix D)
2. RECIST 1.1에 따라 측정가능한 질환이 있는 자(1상 용량증량 단계에서 측정가능한 질환이 없는 환자도 PAS에 포함되나, 1상 용량확장 코호트5 또는 2상 코호트5에 등록된 측정불가능한 질환이 있는 환자는 PAS에서 제외)
3. 이전 1차 이상 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여받은 자
4. 셀퍼카티닙을 1회 이상 투여받은 자
Appendix D: Examples of RET-activating Mutations
<table><tr><th>Exon</th><th>RET alteration</th></tr><tr><td>5</td><td>V292M, G321R</td></tr><tr><td>8</td><td>A510V, E511K, C515S, C531R, G533C</td></tr><tr><td>10</td><td>V591I, R600Q, K603E/Q, Y606C, C609F/G/R/S/W/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/W/Y, C620F/G/R/S/W/Y</td></tr><tr><td>11</td><td>C630R/Y, D631Y, E632K, C634F/G/R/S/W/Y, S649L, K666E/M</td></tr><tr><td>13</td><td>E768D, R770Q, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F/N</td></tr><tr><td>14</td><td>V804L, V804M, Y806C, E819K, R833C, R844Q, R866W, M848T</td></tr><tr><td>15</td><td>L881V, A883F/S/T/V, R886W, S891A, S904F</td></tr><tr><td>16</td><td>S904C/F, G911D, R912P, M918T, E921K, S922P, T930M</td></tr><tr><td>Complex</td><td>D631del, C634E632-L633del, D898-E901del, E632-A639> HR</td></tr><tr><td>Other</td><td>Because the list of published activating RET mutations is constantly being updated, other mutations (e.g. other complex mutations, overlapping deletions, substitutions with different amino acids at the same site) may be eligible if a compelling rationale is provided by the investigator and approved by the Sponsor.</td></tr></table></td></tr>
</table>

Integrated Analysis Set (IAS)	PAS 기준에 적합한 모든 RET 변이 MTC 환자
supplemental analysis set (SAS)	(SAS1) naive 또는 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 요법을 받지 않은 PAS 기준 1번 및 2번에 해당하는 RET 변이 MTC 환자
	(SAS2) 1상 용량확장 코호트5 또는 2상 코호트5에 등록되고 측정가능한 질환이 없는 PAS 기준 1번에 해당하는 RET 변이 MTC 환자
Fusion Thyroid Cancer Supportive Analysis Set	RET 융합 양성 TC 환자

8) 시험 결과

가. 1상

- DLT
  · 240mg bid 코호트 6명 중 2명에서 DLT(3등급 혈소판감소증, TLS) 보고
  · 160mg bid 용량에서는 시험 전체에서 총 160mg 투여환자 중 1명(0.2%)에서 DLT(2등급 약물 과민반응) 보고
- RP2D: 160mg bid
- ver.4 → ver.5에서 SRC는 240mg 용량군에서의 DLT에 따라 160mg bid를 RP2D로 결정하여 2상 용량결정 후 ver.5에서 확장시험 진행하였음

나. RET 융합 NSCLC 및 RET 융합 TC

① 노출도 및 환자 참여 상태

- 투여기간 중앙값(범위)
  : RET 융합 양성 NSCLC(자료마감일 19.12.16 기준)의 PAS군 14.13개월(범위 0.1~31.0개월), 이전 백금기반 요법을 받은 군 10.91개월(범위 0.1~31.0개월), naive 9.2개월(범위 0.6~23.2개월), 전체 10.28개월(범위 0.1~31.0개월)
  : RET 융합 양성 TC(자료마감일 19.6.17 기준) 10.09개월(범위 0.7~21.3개월)

	RET fusion-positive NSCLC						RET fusion-positive Thyroid N = 27	RET fusion-positive Other Tumors N = 11
	PAS (a subset of IAS) N = 105	IAS Prior Platinum Chemo N = 184	SAS1 Treatment-naïve N = 39	SAS2 Prior Other Systemic Therapy N = 16	SAS3 Non-measurable Disease N = 14	Total N = 253		
Time on treatment (TOT), months								
<자료마감일 19.12.16>								
Median	14.13	10.91	9.20	7.54	7.43	10.28		7.52
Range	0.1-31.0	0.1-31.0	0.6-23.2	1.7-20.7	2.4-17.2	0.1-31.0		0.9-22.7

- 시험 참여 상태

: RET 융합 양성 NSCLC군에서 자료마감일 19.12.16 기준으로 PAS군에서 63명(60%)이 시험 진행 중이었고 42명(40%)이 시험중단하였음. 시험중단 원인은 PD 25명, AE 5명, 동의철회 6명, 사망 2명이었음. 이전 백금요법을 받은 집단 IAS에서는 125명(67.9%)이 시험 진행 중이었고 59명(32.1%)이 시험중단하

였음. naive SAS1 집단에서는 30명(76.9%)이 시험 진행 중이었고 9명(23.1%)이 시험중단하였음.

RET 융합 양성 NSCLC	PAS (a subset of IAS)	IAS Prior Platinum Chemo	SAS1 Treatment-naïve	SAS2 Prior Other Systemic Therapy	SAS3 Non-measurable Disease	Total
<자료마감일 19.6.17>						
Treated	105	184	39	16	14	253
Treatment ongoing, n(%)	77 (73.3)	147 (79.9)	35 (89.7)	9 (56.3)	11 (78.6)	202 (79.8)
Treatment discontinued, n(%)	28 (26.7)	37 (20.1)	4 (10.3)	7 (43.8)	3 (21.4)	51 (20.2)
Disease progression	14 (13.3)	18 (9.8)	1 (2.6)	5 (31.3)	2 (14.3)	26 (10.3)
Adverse event	5 (4.8)	7 (3.8)	2 (5.1)	0	1 (7.1)	10 (4.0)
Withdrawal of consent	4 (3.8)	5 (2.7)	0	0	0	5 (2.0)
Death	2 (1.9)	2 (1.1)	1 (2.6)	2 (12.5)	0	5 (2.0)
Other	3 (2.9)	5 (2.7)	0	0	0	5 (2.0)
Treatment continued post-progression, n(%)	23 (21.9)	25 (13.6)	1 (2.6)	3 (18.8)	1 (7.1)	30 (11.9)
Study status continuing, n(%)	86 (81.9)	160 (87.0)	37 (94.9)	12 (75.0)	11 (78.6)	220 (87.0)
Study status discontinued, n(%)	19 (18.1)	24 (13.0)	2 (5.1)	4 (25.0)	3 (21.4)	33 (13.0)
Withdrawal of consent	6 (5.7)	8 (4.3)	1 (2.6)	0	2 (14.3)	11 (4.3)
Death	13 (12.4)	16 (8.7)	1 (2.6)	4 (25.0)	1 (7.1)	22 (8.7)

: RET 융합 양성 TC에서 자료마감일 19.6.17 기준으로 PAS군에서 23명(85.2%)이 시험 진행 중이었고 4명(14.8%)이 시험중단하였음. 시험중단 원인은 PD 1명, AE 1명, 비순응 1명, 동의철회 1명이었음.

	RET 융합-양성 TC	RET 융합-양성 기타 종양
	자료마감일 19.12.16	자료마감일 19.12.16
Treated	27	11
Treatment ongoing, n (%)	21 (77.8)	6 (54.5)
Treatment discontinued, n (%)	6 (22.2)	5 (45.5)
Disease progression	3 (11.1)	4 (36.4)
Adverse event	1 (3.7)	1 (9.1)
Non-compliance	1 (3.7)	0
Withdrawal of consent	1 (3.7)	0
Treatment continued post-progression, n (%)	6 (22.2)	2 (18.2)
Study status continuing, n (%)	22 (81.5)	7 (63.6)
Study status discontinued, n (%)	5 (18.5)	4 (36.4)
Withdrawal of consent	1 (3.7)	0
Death	4 (14.8)	4 (36.4)

② 인구학적 및 질환 특성

- (연령 중앙값) RET 융합 양성 NSCLC PAS군 61세(범위 23-81), IAS군 62세(23-81), SAS1 61세(23-86), RET 융합 양성 TC 54세(20-88), 65세 이상은 NSCLC 전체 96명(37.9%), TC 9명(33.3%), 기타 종양 3명(27.3%) 포함되었음
- (성별) 남성 RET 융합 양성 NSCLC PAS군 41%, IAS군 42.9%, SAS1군 43.6%, RET 융합 양성 TC 51.9%
- (인종) 백인 RET 융합 양성 NSCLC PAS군 52.4%, IAS군 46.7%, SAS1군 71.8%, RET 융합 양성 TC 74.1%

- (체중 중앙값) RET 융합 양성 NSCLC PAS군 64kg(범위 42.2-148), IAS군 64kg(38.85-148), SAS1 72kg(45.6-130.5), RET 융합 양성 TC 78.3(41.3-121.4)
- (ECOG) 1 RET 융합 양성 NSCLC PAS군 68.6%, IAS군 62%, SAS1군 51.3%, RET 융합 양성 TC 59.3%; 2 RET 융합 양성 NSCLC PAS군 1.9%, IAS군 2.2%, SAS1군 0%, RET 융합 양성 TC 11.1%
- (진단후 시간) RET 융합 양성 NSCLC PAS군 30.1개월(범위 1.5-142.3), IAS군 24.2개월(1.5-164.8), SAS1 2개월(0.7-8.1), RET 융합 양성 TC 92.3개월(2.6-401.7)
- (전이 이력 有) RET 융합 양성 NSCLC PAS군 98.1%, IAS군 97.3%, SAS1 100%, RET 융합 양성 TC 100%
- (CNS 전이 有) RET 융합 양성 NSCLC PAS군 35.2%, IAS군 32.6%, SAS1 17.9%, RET 융합 양성 TC 25.9%
- (병기) 대부분이 4기로, RET 융합 양성 NSCLC PAS군 80%, IAS군 65.8%, SAS1 79.5%, RET 융합 양성 TC 59.3%
- RET 융합 진단은 대부분(각 분석집단 ≥80%)이 NSG였음
- RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 가장 흔한 융합 파트너는 KIF5B로 PAS군 56.2%, IAS군 61.4%, SAS1군 81.3%였고, 다음으로 CCDC6는 PAS군 22.9%, IAS군 22.8%, SAS1군 20.5%였음. RET 융합 양성 TC 환자에서는 가장 흔한 융합 파트너는 CCDC6 51.9%, NCOA4 33.3%였음
- RET 이외 동반 발암 변이가 있는 환자는 NSCLC PAS, IAS군에서 4명이 있었으며 3명이 PIK3CA 변이가 있었고 1명은 수술로 완치된 EGFR L858 변이의 병력이 있었음
- RET 융합 양성 TC 환자에서 원발성 종양 유형은 77.8%(21/27명)가 Papillary Thyroid cancer, 11.1%(2/27명)가 Poorly Differentiated, 7.4%(2/27명)이 Anaplastic Thyroid Cancer, 3.7%(1/27명)가 Hurthle Cell Thyroid Cancer이었음
- (이전 치료)

	RET fusion-positive NSCLC						RET fusion-positive Thyroid N = 27	RET fusion-positive Other Tumors N = 11
	PAS (a subset of IAS) N = 105	IAS Prior Platinum Chemo N = 184	SAS1 Treatment-naïve N = 39	SAS2 Prior Other Systemic Therapy N = 16	SAS3 Non-measurable Disease N = 14	Total N = 253		
이전 전신 치료 유무, n (%)								
Yes	105 (100)	184 (100)	0	16 (100)	14 (100)	214 (84.6)	27 (100) (RI 8명)	10 (90.9)
No	0	0	39 (100)	0	0	39 (15.4)	0	1 (9.1)
이전 전신요법 종류, n (%)								
백금기반 화학요법	105 (100)	184 (100)	0	0	13 (92.9)	197 (77.9)	1 (3.7)	8 (72.7)
항PD-1/PD- L1	58 (55.2)	100 (54.3)	0	10 (62.5)	6 (42.9)	116 (45.8)	3 (11.1)	2 (18.2)
MKI	50 (47.6)	67 (36.4)	0	6 (37.5)	3 (21.4)	76 (30.0)	15 (55.6)	2 (18.2)
카보잔티닙	16 (15.2)	23 (12.5)		3 (18.8)	1 (7.1)	27 (10.7)	1 (3.7)	1 (9.1)
반데타닙	8 (7.6)	11 (6.0)		1 (6.3)	1 (7.1)	13 (5.1)	1 (3.7)	0
소라페닙	0	0		0	0	0	7 (25.9)	0
렌바티닙	7 (6.7)	7 (3.8)		1 (6.3)	1 (7.1)	9 (3.6)	8 (29.6)	0
기타 MKI	36 (34.3)	46 (25.0)		2 (12.5)	0	48 (19.0)	5 (18.5)	1 (9.1)
이전 전신요법 치료차수, n (%)								
0	0	0	39 (100)	0	0	39 (15.4)	0	1 (9.1)
1-2	46 (43.8)	100 (54.3)*	0	14 (87.5)	9 (64.3)	123 (48.6)*	11 (40.7)	7 (63.6)
≥ 3	59 (56.2)	84 (45.7)*	0	2 (12.5)	5 (35.7)	91 (36.0)*	16 (59.3)	3 (27.3)
이전 전신요법 수								
Median	3.0	2.0	0	1.0	2.0	2.0	3.0	2.0
Range	1-15	1-15	0	1-5	1-7	0-15	1-7	0-5

이전 방사선치료, n (%)								
Yes	62 (59.0)	103 (56.0)	11 (28.2)	9 (56.3)	9 (64.3)	132 (52.2)	15 (55.6)	6 (54.5)
No	43 (41.0)	81 (44.0)	28 (71.8)	7 (43.8)	5 (35.7)	121 (47.8)	12 (44.4)	5 (45.5)
이전 암수술, n (%)								
Yes	52 (49.5)*	87 (47.3)*	14 (35.9)*	9 (56.3)	7 (50.0)	117(46.2)*	25 (92.6)	7 (63.6)
No	53 (50.5)*	97 (52.7)*	25 (64.1)*	7 (43.8)	7 (50.0)	136(53.8)*	2 (7.4)	4 (36.4)
* 자료마감일 19.12.16 기준								

③ 용량강도

: 자료마감일 19.6.17, 19.12.16 기준 모두에서 용량조절 등을 포함하여 최소 1회 이상 160mg bid 요법으로 투여받은 환자는 PAS군에서 87.6%, IAS군에서 92.9%, SAS1군에서 100%, RET 융합 양성 TC에서 92.6%였으며, 시작용량 160mg bid 투여 환자는 PAS군에서 65.7%, IAS군에서 80.4%, SAS1군에서 92.3%, RET 융합 양성 TC에서 66.7%였음.

<160mg bid 투여 환자>

	RET fusion-positive NSCLC						*RET* fusion-positive Thyroid N = 27	*RET* fusion-positive Other Tumors N = 11
	PAS (a subset of IAS) N = 105	IAS Prior Platinum Chemo N = 184	SAS1 Treatment-naïve N = 39	SAS2 Prior Other Systemic Therapy N = 16	SAS3 Non-measurable Disease N = 14	Total N = 253		
최소 1회 160 mg BID*	92 (87.6)	171 (92.9)	39 (100)	12 (75.0)	14 (100)	236 (93.3)	25 (92.6)	10 (90.9)
시작용량 160 mg BID	69 (65.7)	148 (80.4)	36 (92.3)	10 (62.5)	14 (100)	208 (82.2)	18 (66.7)	9 (81.8)
환자내 160 mg BID 증량	22 (21.0)	22 (12.0)	2 (5.1)	1 (6.3)	0	25 (9.9)	6 (22.2)	1 (9.1)
160mg BID로 감량	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (2.6)	1 (6.3)	0	3 (1.2)	1 (3.7)	0
* 160 mg BID is the recommended Phase 2 dose (RP2D). ** 자료마감일 19.6.17, 19.12.16								

④ 유효성 평가 결과

(1) RET 융합 양성 NSCLC(이전 백금기반 항암화학요법에 실패 또는 PD/PD-L1에 실패 또는 naive)

1) 1차 유효성 평가변수(자료마감일 19.12.16 기준, PAS군, IRC 평가)

(i) 이전 백금기반 항암화학요법에 실패한 RET 융합 양성 NSCLC

- PAS군 ORR 63.85%(67/105명)(95% CI 53.9, 73.0)

: CR 1.9%(2/105명), PR 61.9%(65/105명), SD 28.6%(30/105명), PD 3.8%(4/105명), NE 3.8%(4/105명)

	자료마감일 19.12.16	
	IRC 평가	연구자 평가
N	105	105
Best Overall Response, n (%)		
Complete response(CR)	2 (1.9)	2 (1.9)
Partial response(PR)	65 (61.9)	71 (67.6)
Stable disease(SD)	30 (28.6)	25 (23.8)
Progressive disease)PD)	4 (3.8)	2 (1.9)
Not evaluable(NE)	4 (3.8)	5 (4.8)
Objective Response Rate (ORR, CR + PR)		
n (%)	67 (63.8)	73 (69.5)
95% CI	(53.9, 73.0)	(59.8, 78.1)

- PAS군 ORR에 대한 IRC 및 연구자 평가 간 일치도는 19.12.16일 기준 82.9%였음
- PAS군 하위분석 결과(자료마감일 19.12.16 기준, IRC 평가)

	N	반응자	ORR% (95% CI)	DOR mon (Range)
Overall	105	67	63.8 (53.9, 73.0)	17.51 (1.9+, 26.2+)
연령				
< 65 years	69	46	66.7 (54.3, 77.6)	17.51 (1.9+, 26.2+)
≥ 65 years	36	21	58.3 (40.8, 74.5)	14.65 (4.7, 24.0+)
성별				
Male	43	23	53.5 (37.7, 68.8)	12.45 (1.9+, 14.8+)
Female	62	44	71.0 (58.1, 81.8)	NR (1.9+, 26.2+)
Race				
White	55	36	65.5 (51.4, 77.8)	17.51 (1.9+, 26.2+)
Asian	40	24	60.0 (43.3, 75.1)	NR (1.9+, 14.8)
Other	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	14.65 (3.5, 14.8+)
***RET* Fusion Partner**				
KIF5B	59	34	57.6 (44.1, 70.4)	NR (1.9+, 24.0+)
CCDC6	24	19	79.2 (57.9, 92.9)	14.7 (1.9+, 17.8+)
NCOA4	2	1	PR, NE	NR (13.9+)
Other	8	4	50.0 (15.7, 84.3)	10.2 (5.6, 14.6+)
이전 치료차수				
1-2	46	27	58.7 (43.2, 73.0)	17.51 (1.9+, 18.5+)
3 or more	59	40	67.8 (54.4, 79.4)	NR (1.9+, 26.2+)
이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료여부				
Yes	58	38	65.5 (51.9, 77.5)	NR (1.9+, 26.2+)
No	47	29	61.7 (46.4, 75.5)	17.51 (2.8, 24.0+)
이전 Multikinase Inhibitor 치료여부				
Yes	50	32	64.0 (49.2, 77.1)	NR (1.9+, 26.2+)
No	55	35	63.6 (49.6, 76.2)	17.51 (1.9+, 18.5+)
ECOG				
0	31	23	74.2 (55.4, 88.1)	NR (7.4+, 26.2+)
1-2	74	44	59.5 (47.4, 70.7)	12.12 (1.9+, 24.0+)

Smoking Status				
Never Smoked	75	50	66.7 (54.8, 77.1)	NR (1.9+, 26.2+)
Smoker	30	17	56.7 (37.4, 74.5)	11.04 (3.7+, 24.0+)
전이 여부				
Yes	103	65	63.1 (53.0, 72.4)	17.51 (1.9+, 26.2+)
No	2	2	PR, PR	NR (9.23+)
베이스라인에서 연구자 평가에 따른 CNS 전이				
Yes	38	24	63.2 (46.0, 78.2)	17.51 (1.9+, 24.0+)
No	67	43	64.2 (51.5, 75.5)	NR (1.9+, 26.2+)

- PAS 중 이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자에 대한 하위분석

: ORR 65.5%(38/58명)(95% CI 51.9, 77.5, 19.12.16 기준)을 보였으며 CR 1.7%(1/58명), PR 63.8%(37/58명)이었음

Status	자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자
N	58	58
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	1 (1.7)	1 (1.7)
Partial response	37 (63.8)	38 (65.5)
Stable disease	13 (22.4)	12 (20.7)
Progressive disease	3 (5.2)	2 (3.4)
Not evaluable	4 (6.9)	5 (8.6)
Objective Response Rate (CR + PR)		
n (%)	38 (65.5)	39 (67.2)
95% CI	(51.9, 77.5)	(53.7, 79.0)

- PAS 중 측정 가능한 CNS 병변이 있는 환자에 대한 하위분석

: 연구자 평가에 따라 105명 중 38명에서 CNS 전이가 있었으며, IRC 평가에 따라 38명 중 11명이 베이스라인에서 측정 가능한 CNS 병변이 있었음. 이들 11명에서의 CNS ORR 91%(10/11명)(95% CI 58.7, 99.8, 19.12.16 기준)을 보였으며 CR 3명, PR 7명이 포함되었음. 측정 가능하거나 측정불가능한 CNS 병변이 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서의 CNS ORR은 50%(19/38명)(95%CI 33.4, 66.6)이었음.

- ISA, SAS1군 ORR 분석 결과

: 이전 백금기반 항암화학요법을 포함한 이전 치료제 실패한 RET 융합 양성 NSCLC 전체 환자(IAS군)에서 ORR은 56.5%(19.12.16일 기준)이었음

: naive RET 융합 양성 NSCLC 환자(SAS1군)에서 ORR은 84.6%(19.12.16일 기준)이었음

	IAS(RET 융합 양성 NSCLC 전체) 자료마감일 19.12.16		SAS1(naive RET 융합 양성 NSCLC) 자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자	IRC	연구자
N	184	184	39	391
평가대상자				
Best Overall Response, n (%)				
CR	6 (3.3)	2 (1.1)	0	1 (2.6)
PR	98 (53.3)	113 (61.4)	33 (84.6)	32 (82.1)
SD	69 (37.5)	54 (29.3)	4 (10.3)	2 (5.1)2
PD	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (2.6)	1 (2.6)
NE	7 (3.8)	8 (4.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
ORR(CR + PR)				
n (%)	104 (56.5)	115 (62.5)	33 (84.6)	33 (84.6)

95% CI	(49.0, 63.8)	(55.1, 69.5)	(69.5, 94.1)	(69.5, 94.1)

2) 2차 유효성 평가변수

(i) 반응까지 시간(time to response, TTR, 자료마감일 19.6.16 기준)

- PAS군에서 TTR 중앙값은 1.84개월이었음

(ii) 반응 지속기간(duration of response, DOR)

- (PAS군) 반응 지속기간은 19.12.16일 기준 17.51개월(범위 1.9+~26.2+)였으며 반응 지속기간이 6개월 이상인 환자는 81%였음
  : PAS군 중 이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자에서 DOR 중앙값은 19.6.17일 기준 12.5개월(범위 1.8+, 20.2+)이었으며 19.12.16일 기준으로는 도달하지 않았음(범위 1.9+, 26.2+)
  : PAS 중 측정 가능한 CNS 병변이 있는 환자에서 DOR 중앙값은 19.12.16일 기준 10.1개월(범위 6.7, 21.2+)이었으며, 측정 가능하거나 측정 불가능한 CNS 병변이 있는 환자에서 DOR 중앙값은 도달하지 않았음(범위 3.7+, 21.2+)
- (IAS군) DOR 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 17.51개월(범위 1.9+~26.2+)였으며 반응 지속기간이 6개월 이상인 환자는 62%였음
- (SAS1군, naive) naive 환자 39명 중 반응자는 33명이었으며 33명에서 IRC에 의한 DOR 중앙값은 19.12.16일 기준으로 도달하지 않았음(범위 1.9+, 20.0+). 6개월 이상 반응이 유지된 환자비율은 58%이었음.

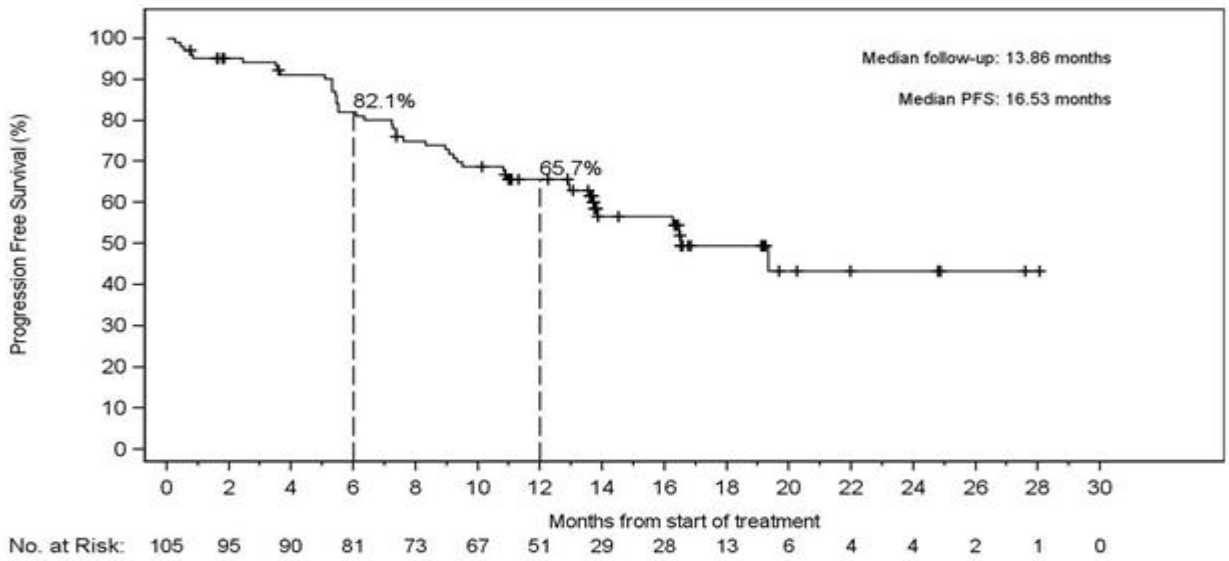
(iii) 무진행 생존기간(PFS)

- (PAS군) 19.12.16일 기준 PFS f/u 중앙값은 13.86개월이었으며, PFS는 중앙값은 16.53개월(범위 0.3~28.1+)였고 PFS 12개월 이상인 환자는 65.7%였음

	자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자
N	105	105
Progression Status (n, %)		
Disease Progression	39 (37.1)	42 (40.0)
Died (No Disease Progression Beforehand)	5 (4.8)	5 (4.8)
Censored	61 (58.1)	58 (55.2)
Reason Censored (n, %)		
Alive without Documented Disease Progression	51 (48.6)	51 (48.6)
Subsequent Anti-cancer Therapy or Cancer Related Surgery without Documented Disease Progression	7 (6.7)	4 (3.8)
Discontinued from Study without Documented Disease Progression	3 (2.9)	3 (2.9)
Duration of Progression-free Survival (n, %)		
< 6 months	24 (22.9)	23 (21.9)
≥ 6 to 12 months	30 (28.6)	28 (26.7)
≥ 12 to 18 months	38 (36.2)	34 (32.4)
≥ 18 to 24 months	9 (8.6)	12 (11.4)
≥ 24 months	4 (3.8)	8 (7.6)
Duration of Progression-free Survival (months)		
Median	16.53	18.40
95% CI	13.7, NE	16.4, 24.8
Minimum, Maximum	0.3, 28.1+	0+, 27.6+
Duration of Follow-up (months)		
Median	13.86	16.36

25th, 75th Percentiles	11.3, 19.1	12.3, 19.3
Rate (%) of Progression-free Survival		
6 months or more	82.1	82.1
95% CI	73.1, 88.3	73.1, 88.3
12 months or more	65.7	67.8
95% CI	55.4, 74.1	57.7, 76.1

<PAS군에 대한 IRC 평가 기반 PFS K-M plot, 19.12.16 기준>



- (IAS군) PFS 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 19.32개월(범위 0.0+~28.1+)였으며 12개월 이상인 환자는 69.1%였음
- (SAS1군, naive) PFS f/u 기간 중앙값은 9.17개월이었으며, PFS 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 도달하지 않았음(범위 0.0+, 21.7+). PFS 12개월 이상 환자 비율은 75.3%였음

(iv) 전체 생존기간(OS)

- (PAS군) OS f/u 중앙값은 10.97개월이었으며 OS는 19.12.16일 기준 도달하지 않았고(범위 22.3~NE) OS 12개월 이상인 환자는 88.3%였음
- (IAS군) OS f/u 중앙값은 12.662개월이었으며 OS 중앙값은 19.12.16일 기준으로 도달하지 않았으며 (범위 0.3+~31.0+) OS 12개월 이상인 환자는 87.3%였음
- (SAS1군, naive) OS f/u 중앙값은 9.86개월이었으며 OS 중앙값은 19.12.16일 기준으로 도달하지 않았고(범위 2.21+, 24.3+) OS 12개월 이상인 환자는 97.3%였음

(2) RET 융합 양성 TC

1) RET 융합 양성 TC 환자에서 조직학 및 이전 치료요법

- RAI를 제외한 이전 치료 경험이 있는 RET 융합 양성 TC 환자는 19명이었으며, RAI 이외 이전 전신치료는 MKI가 15/27명이었고 이 중 소라페닙이 7명, 렌바티닙이 8명, 카보잔티닙 또는 반데타닙이 각 1명씩, 기타 MKI는 5명이었음(중복포함)

2) ORR

- RAI 이외 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자는 총 19명이었으며 ORR 78.9%(15/19명)이었으며 대부분 PR이었음

- RAI 이외 이전 전신요법 naive 환자는 총 8명이었으며 ORR은 100%였음

	Previously Treated[2]		Systemic Therapy Naive[3]	
	자료마감일 19.12.16		자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자	IRC	연구자
N	19	19	8	8
No. of eligible patients[1],n				
Best Overall Response, n (%)				
CR	1 (5.3)	0	1 (12.5)	0
PR	14 (73.7)	11 (57.9)	7 (87.5)	6 (75.0)
SD	4 (21.1)	7 (36.8)	0	2 (25.0)
PD	0	0	0	0
NE	0	1 (5.3)	0	0
ORR (CR + PR)				
n (%)	15 (78.9)	11 (57.9)	8 (100%)	6 (75.0)
95% CI	(54.4, 93.9)	(33.5, 79.7)	(63.1, 100.0)	(34.9, 96.8)

[1] Eligible patients include all patients in the analysis set who have the opportunity to be followed for at least 6 months from the first dose of selpercatinib to the data cut-off date (per *RET*-mutant MTC SAP), i.e. all patients treated on or before 17 December 2018.
[2] ≥ 1 systemic therapy in addition to RAI.
[3] No prior systemic therapy other than RAI.

3) DOR

- RAI 이외 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자에서 DOR 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 18.43개월(범위 1.9+, 24.0+)였으며, 12개월 이상 유지 환자는 70.6%였음. 연구자 평가에서는 DOR 중앙값은 도달하지 않았으며 6개월 이상 유지 환자는 87%였음.
- RAI 이외 이전 전신요법 naive 환자에서 DOR 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 도달하지 않았으며(범위 3.9+, 13.0+), 12개월 이상 유지 환자는 100%였음. 연구자 평가에서는 DOR 중앙값은 도달하지 않았으며 6개월 이상 유지 환자는 75%였음.

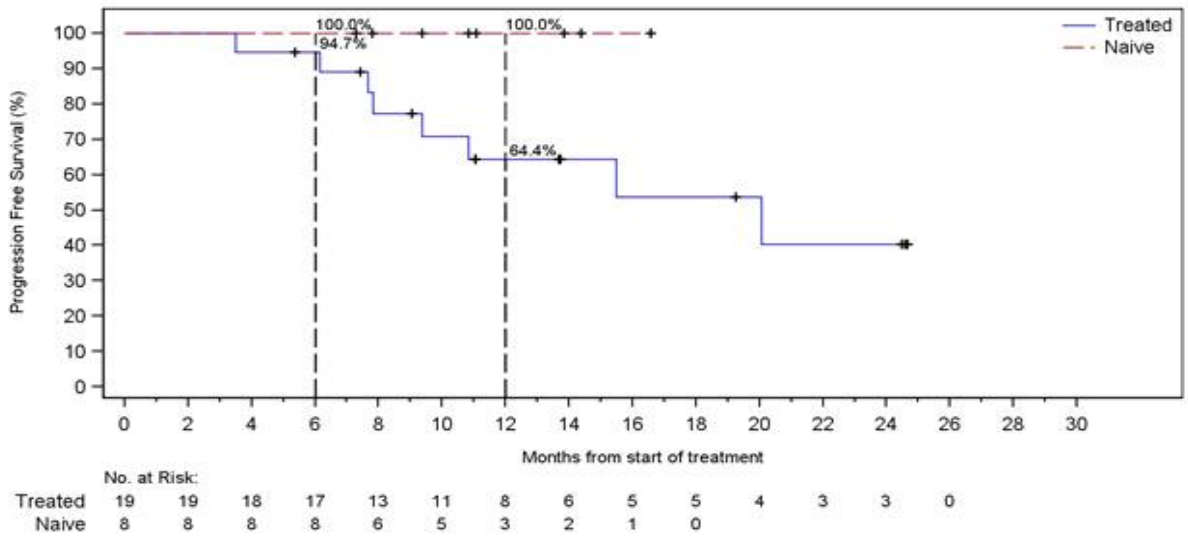
4) PFS

- 첫 번째 투여 이후 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 RAI 이외 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자에서 19.12.16일(IRC 평가) 기준 PFS f/u 중앙값은 13.73개월이었고, PFS 중앙값은 20.07개월(범위 3.5+, 24.7+)이었으며, 12개월 이상 PFS를 보인 환자는 64.4%였음
- 첫 번째 투여 이후 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 RAI 이외 naive 환자에서 19.12.16일(IRC 평가) 기준 PFS f/u 중앙값은 10.96개월이었고, PFS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 7.3+, 16.6+), 12개월 이상 PFS를 보인 환자는 100%였음

	Previously Treated		Systemic Therapy Naïve	
	자료마감일 19.12.16		자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자	IRC	연구자
No. of eligible patients,n	19	19	8	8
Progression Status (n %)				
Disease Progression	6 (31.6)	6 (31.6)	0	0
Died	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0
Censored	11 (57.9)	12 (63.2)	8 (100)	8 (100)
Reason Censored (n, %)				
Alive without Documented Disease	10 (52.6)	10 (52.6)	8 (100)	8 (100)

Progression				
Subsequent Anti-cancer Therapy or Cancer Related Surgery without Documented PD	0	1 (5.3)	0	0
Discontinued from Study without Documented PD	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Duration of PFS (n, %)				
< 6 months	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0
≥ 6 to 12 months	9 (47.4)	9 (47.4)	5 (62.5)	5 (62.5)
≥ 12 to 18 months	3 (15.8)	2 (10.5)	3 (37.5)	3 (37.5)
≥ 18 months	2 (10.5)	3 (15.8)	0	0
≥ 24 months	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0
Duration of PFS (months)				
Median	20.07	NE	NE	NE
95% CI	9.4, NE	10.0, NE	NE, NE	NE, NE
Min, Max	3.5+,24.7+	0.0+,24.7+	7.3+,16.6+	7.3+,16.6+
Duration of f/u (months)				
Median	13.73	19.25	10.96	10.96
25th, 75th Percentiles	11.0, 24.6	11.0, 24.5	8.6, 14.1	8.6, 14.1
Rate (%) of PFS				
6 months or more	94.7	100	100	100
95% CI	68.1, 99.2	NE, NE	NE, NE	NE, NE
12 months or more	64.4	61.4	100	100
95% CI	37.0, 82.3	33.0, 80.6	NE, NE	NE, NE

<IRC 평가에 기반한 PFS K-M polt, f/u ≥ 6 개월인 *RET* 융합 양성 갑상선암 환자>



5) OS

- 첫 번째 투여 이후 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 RAI 이외 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자에서 19.12.16일(IRC 평가) 기준 OS f/u 중앙값은 19.48개월이었고, OS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 6.7+, 27.3+), 12개월 이상 OS 비율은 94.4%였음
- 첫 번째 투여 이후 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 RAI 이외 naive 환자에서 19.12.16일(IRC 평가) 기준 OS f/u 중앙값은 11.27개월이었고, OS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 8.7+, 17.6+), 12개월 이상 OS를 보인 환자는 100%였음

다. RET 변이 MTC

① 노출도 및 환자 참여 상태

- 투여기간 중앙값(범위)

: RET 변이 MTC(자료마감일 19.12.16 기준)의 PAS군 17.18개월(범위 0.4~29.9개월), ISA 12.02개월(범위 0.2~29.9개월), naive 11.45개월(범위 0.2~26.4개월), 전체 11.84개월(범위 0.2~29.9개월)

	RET-mutant MTC				
	PAS (a subset of IAS) N = 55	IAS 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 N = 124	SAS1 카보잔티닙/ 반데타닙 naïve N = 88	SAS2 Non-measurable Disease N = 14	Total N = 226
Time On Treatment (TOT), Months					
<자료마감일 19.12.16>					
Median	17.18	12.02	11.45	11.43	11.84
Range	0.4-29.9	0.2-29.9	0.2-26.4	7.9-16.5	0.2-29.9

- 시험 참여 상태

: 자료마감일 19.12.16 기준으로 PAS군에서 37명(67.3%)이 시험 진행 중이었고 18명(32.7%)이 시험중단하였음. 시험중단 원인은 PD 9명, AE 4명, 동의철회 1명, 사망 2명이었음. 이전 카보잔티닙/반데타닙을 받은 집단 전체 집단 IAS에서는 92명(74.2%)이 시험 진행 중이었고 32명(25.8%)이 시험중단하였음. naive SAS1 집단에서는 81명(92%)이 시험 진행 중이었고 7명(8%)이 시험중단하였음.

RET 변이 MTC	PAS (a subset of IAS) N = 55	IAS 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 N = 124	SAS1 카보잔티닙/ 반데타닙 naïve N = 88	SAS2 Non-measurable Disease N = 14	total
<자료마감일 19.12.16>					
Treated	55	124	88	14	226
Treatment ongoing, n(%)	37 (67.3)	92 (74.2)	81 (92.0)	13 (92.9)	186 (82.3)
Treatment discontinued, n(%)	18 (32.7)	32 (25.8)	7 (8.0)	1 (7.1)	40 (17.7)
Disease progression	9 (16.4)	17 (13.7)	1 (1.1)	0	18 (8.0)
Adverse event	4 (7.3)	7 (5.6)	4 (4.5)	0	11 (4.9)
Intercurrent Illness Compromising Ability to Fulfill Protocol Requirements	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Requirement for Alternative Treatment Per Investigator	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.9)
Withdrawal of consent	1 (1.8)	2 (1.6)	1 (1.1)	0	3 (1.3)
Death	2 (3.6)	3 (2.4)	0	0	3 (1.3)
Other	2 (3.6)	2 (1.6)	0	0	2 (0.9)
Treatment continued post-progression, n (%)	17 (30.9)	25 (20.2)	3 (3.4)	0	28 (12.4)
Study status continuing, n(%)	41 (74.5)	99 (79.8)	85 (96.6)	14 (100.0)	198 (87.6)
Study status discontinued, n(%)	14 (25.5)	25 (20.2)	3 (3.4)	0	28 (12.4)
Withdrawal of consent	3 (5.5)	6 (4.8)	1 (1.1)	0	7 (3.1)

Lost to follow-up	1 (1.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Death	10 (18.2)	18 (14.5)	2 (2.3)	0	20 (8.8)

② 인구학적 및 질환 특성

- (연령 중앙값) RET 변이 MTC PAS군 57세(범위 17-84), IAS군 57.5세(17-90), naive SAS1 58세(15-82), RET 변이 MTC 전체 58세(범위 15-90세)였음. 65세 이상은 PAS군 18명(32.7%), IAS군 33명(34.7%), naive SAS1 23명(26.1%), RET 변이 MTC 전체 69명(30.5%)였음
- (성별) 남성 PAS군 65.5%, IAS군 65.3%, SAS1군 65.9%, RET 변이 MTC 전체 65.5%
- (인종) 백인 PAS군 89.1%, IAS군 89.5%, SAS1군 85.2%, RET 변이 MTC 전체 88.1%(아시아 2.7% 포함)
- (체중 중앙값) PAS군 74kg(범위 42.3-176.8), IAS군 70.15kg(36.5-176.8), SAS1 76.2kg(48.1-110.7), RET 변이 MTC 전체 72kg(26.8-176.8)
- (ECOG) 1 PAS군 74.5%, IAS군 67.7%, SAS1군 47.7%, RET 변이 MTC 전체 58.4%
  2 PAS군 5.5%, IAS군 7.3%, SAS1군 3.4%, RET 변이 MTC 전체 5.3%
- (진단후 시간) PAS군 65.3개월(범위 3.3-417.9), IAS군 61.9개월(3.3-454.6), SAS1 56.4개월(1.4-522.8), RET 변이 MTC 전체 59.8개월(1.4-522.8)
- (전이 이력 有) PAS군 98.2%, IAS군 99.2%, SAS1 100%, RET 변이 MTC 전체 99.1%
- (병기) 대부분이 4기로, PAS군 60%, IAS군 52.4%, SAS1 47.75%, RET 변이 MTC 전체 50%
- 진단은 대부분(각 분석집단 ≥75%)이 NSG였음
- (변이) 가장 흔한 변이는 M918T로, PAS군 60%, IAS군 62.9%, SAS1 55.7%, RET 변이 MTC 전체 60.3%였으며, 다음으로 세포외 시스테인 변이가 PAS군 PAS군 12.7%, IAS군 16.9%, SAS1 22.7%, RET 변이 MTC 전체 19.9%였고, V804M/L은 PAS군 9.1%, IAS군 6.5%, SAS1 6.8%, RET 변이 MTC 전체 6.2%였음
- RET 이외 동반 발암 변이가 있는 환자는 없었음
- (칼시토닌) 중앙값 PAS군 6364.5, IAS군 4969.0, SAS1 4956.5, RET 변이 MTC 전체 4761.0
- (CEA, carcinoembryonic antigen) 중앙값 PAS군 151.90, IAS군 133.55, SAS1 61.8, RET 변이 MTC 전체 93.0
- (이전 치료)

Characteristic	*RET*-mutant MTC				
	PAS (a subset of IAS) N = 55	IAS 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 N = 124	SAS1 카보잔티닙/ 반데타닙 naïve N = 88	SAS2 Non-measurable Disease N = 14	total N = 226
이전 전신 치료 유무, n (%)					
Yes	55 (100.0)	124 (100.0)	16 (18.2)	8 (57.1)	148 (65.5)
No	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
이전 전신요법 종류, n (%)					
MKI	55 (100.0)	124 (100.0)	7 (8.0)	7 (50.0)	138 (61.1)
카보잔티닙	37 (67.3)	72 (58.1)	0	5 (35.7)	77 (34.1)
반데타닙	42 (76.4)	96 (77.4)	0	3 (21.4)	99 (43.8)
소라페닙	2 (3.6)	6 (4.8)	4 (4.5)	0	10 (4.4)
렌바티닙	8 (14.5)	12 (9.7)	1 (1.1)	0	13 (5.8)
기타 MKI	10 (18.2)	16 (12.9)	2 (2.3)	0	18 (8.0)
항암 화학요법	7 (12.7)	15 (12.1)	3 (3.4)	0	18 (8.0)
백금기반 화학요법	2 (3.6)	2 (1.6)	3 (3.4)	0	5 (2.2)

방사성요오드	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.9)
항PD-1/PD- L1	8 (14.5)	11 (8.9)	2 (2.3)	0	13 (5.8)
탁산계 항암요법	1 (1.8)	3 (2.4)	1 (1.1)	0	4 (1.8)
기타 전신요법	8 (14.5)	18 (14.5)	6 (6.8)	0	24 (10.6)
이전 전신요법 치료차수, n (%)					
0	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
1-2	37 (67.3)	89 (71.8)	16 (18.2)	7 (50.0)	112 (49.6)
≥ 3	18 (32.7)	35 (28.2)	0	1 (7.1)	36 (15.9)
이전 전신요법 수					
Median	2.0	2.0	0.0	1.0	1.0
Range	1-8	1-8	0-2	0-5	0-8
마지막 치료에서의 최고 반응, n (%)					
PR	3 (5.5)	13 (10.5)	4 (4.5)	1 (7.1)	18 (8.0)
SD	17 (30.9)	48 (38.7)	3 (3.4)	4 (28.6)	55 (24.3)
PD	19 (34.5)	3 (25.8)	6 (6.8)	0	38 (16.8)
NE	16 (29.1)	31 (25.0)	3 (3.4)	3 (21.4)	37 (16.4)
Unknown	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
이전 방사선치료, n (%)	33 (60.0)	67 (54.0)	31 (35.2)	7 (50.0)	105 (46.5)
이전 암수술, n (%)	50 (90.9)	112 (90.3)	74 (84.1)	12 (85.7)	198 (87.6)
* 자료마감일 19.12.16 기준					

③ 용량강도

: 자료마감일 19.6.17, 19.12.16 기준 모두에서 용량조절 등을 포함하여 최소 1회 이상 160mg bid 요법으로 투여받은 환자는 PAS군에서 81.8%, IAS군에서 91.9%, SAS1군에서 97.7%, RET 변이 MTC 전체 94.7%였으며, 시작용량 160mg bid 투여 환자는 PAS군에서 56.4%, IAS군에서 80.6%, SAS1군에서 92%, RET 변이 MTC 전체에서 86.3%였음.

<160mg bid 투여 환자>

	RET-mutant MTC				
	PAS (a subset of IAS) N = 55	IAS 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 N = 124	SAS1 카보잔티닙/ 반데타닙 naïve N = 88	SAS2 Non-measurable Disease N = 14	total N = 226
최소 1회 160 mg BID*	45 (81.8)	114 (91.9)	86 (97.7)	14 (100.0)	214 (94.7)
시작용량 160 mg BID	31 (56.4)	100 (80.6)	81 (92.0)	14 (100.0)	195 (86.3)
환자내 160 mg BID 증량	13 (23.6)	13 (10.5)	5 (5.7)	0	18 (8.0)
160mg BID로 감량	1 (1.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
* 160 mg BID is the recommended Phase 2 dose (RP2D). ** 자료마감일 19.6.17, 19.12.16					

④ 유효성 평가 결과

(1) RET 변이 MTC(이전 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 환자 또는 naive 환자)

1) 1차 유효성 평가변수

- 이전 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 환자에 대하여 유효성 분석은 PAS군(주분석군), IAS군(supportive 분석)에 대하여, naive 환자로 SAS1군에 대하여 수행하였음

: (PAS군) 1차 유효성 분석군, 이전 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 첫 55명

: (IAS군) supportive 분석, 이전 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 환자 전체

: (SAS군) 이전 카보잔티닙, 반데타닙에 naive 환자

- PAS군 ORR 69.1%(38/55명)(95% CI 55.2, 80.9)

: CR 9.1%(5/55명), PR 60%(33/55명), SD 25.5%(14/55명), PD 1.8%(1/55명), NE 3.6%(2/55명)

	자료마감일 19.12.16	
	IRC 평가	연구자 평가
N	55	55
Best Overall Response, n (%)		
Complete response(CR)	5 (9.1)	3 (5.5)
Partial response(PR)	33 (60.0)	31 (56.4)
Stable disease(SD)	14 (25.5)	16 (29.1)
Progressive disease(PD)	1 (1.8)	3 (5.5)
Not evaluable(NE)	2 (3.6)	2 (3.6)
Objective Response Rate (ORR, CR + PR)		
n (%)	38 (69.1)	34 (61.8)
95% CI	55.2, 80.9	47.7, 74.6
[1] Includes 2 patients with unconfirmed PR, awaiting confirmatory		

- PAS군 ORR에 대한 IRC 및 연구자 평가 간 일치도는 19.12.16일 기준 81.8%(95%CI 69.1, 90.9)였음

- PAS 인구학적 및 질환 특성에 따른 하위분석 결과(자료마감일 19.12.16 기준, IRC 평가)

	N	반응자	ORR% (95% CI)	DOR mon (Range)
Overall	55	38	69.1% (55.2, 80.9)	NE (2.8+, 24.0+)
연령				
< 65 years	37	25	67.6% (50.21, 81.99)	NR (2.76+, 23.95+)
≥ 65 years	18	13	72.2% (46.52, 90.31)	NR (3.48+, 17.48+)
성별				
Male	36	25	69.4% (51.89, 83.65)	NR (2.76+, 23.95+)
Female	19	13	68.4% (43.45, 87.42)	19.12 (2.79+, 19.12)
Race				
White	49	34	69.4% (54.58, 81.75)	NR (2.76+, 23.95+)
Other	6	4	66.7% (22.28, 95.67)	NR (2.79+, 22.87+)
***RET* Fusion Partner**				
M918T	33	21	63.6% (45.12, 79.60)	19.12 (2.79+, 23.13+)
Extracellular Cysteine Mutation	7	5	71.4% (29.04, 96.33)	NR (2.76+, 18.14+)
V804M/L	5	3	60.0% (14.66, 94.73)	NR (14.75+, 22.87+)
Other	10	9	90.0% (55.50, 99.75)	NR (3.48+, 23.95+)
이전 치료차수				
1-2	37	24	64.9% (47.46, 79.79)	NR (2.76+, 23.95+)
3 or more	18	14	77.8% (52.36, 93.59)	NR (2.79+, 23.13+)
이전 전신요법				
cabozantinib only	13	9	69.2% (38.57, 90.91)	NR (2.79+, 16.59+)
vandetanib only	18	12	66.7% (40.99, 86.66)	NR (2.76+, 23.95+)

cabozantinib and vandetanib	24	17	70.8% (48.91, 87.38)	NR (2.79+, 23.13+)
ECOG				
0	11	8	72.7% (39.03, 93.98)	19.12 (4.24, 22.14+)
1-2	44	30	68.2% (52.42, 81.39)	NR (2.76+, 23.95+)
전이 여부				
Yes	54	37	68.5% (54.45, 80.48)	NR (2.76+, 23.95+)
No	1	1	PR (NA)	NR (16.10+)

- IAS군 ORR 분석 결과

: ORR 67.7%(84/124명)(95% CI 58.8, 75.9, 19.12.16 기준)를 보였으며 CR 4.0%(5/124명), PR 63.7%(79/124명)이었음

Status	자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자
N	124	124
No. of eligible patients[1], n	124	124
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	5 (4.0)	3 (2.4)
Partial response	79 (63.7)	70 (56.5)
Stable disease	31 (25.0)	41 (33.1)[2]
Progressive disease	2 (1.6)	5 (4.0)
Not evaluable	7 (5.6)	5 (4.0)
Objective Response Rate (CR + PR)		
n (%)	84 (67.7)	73 (58.9)
95% CI	(58.8, 75.9)	(49.7, 67.6)

[1] Eligible patients include all patients in the analysis set who have the opportunity to be followed for at least 6 months from the first dose of selpercatinib to the data cutoff date (per *RET*-mutant MTC SAP), i.e. all patients treated on or before 17 December 2018.
[2] Includes 1 patient with unconfirmed PR, awaiting confirmatory scans.

- SAS1군 ORR 분석 결과

: 카보잔티닙, 반데타닙 naive 환자(SAS1군)에서 ORR은 72.7%(19.12.16일 기준)이었음

Status	자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자
N	88	88
No. of eligible patients[1], n	88	88
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	10 (11.4)	3 (3.4)
Partial response	54 (61.4)	56 (63.6)
Stable disease	20 (22.7)	27 (30.7)[2]
Progressive disease	2 (2.3)	0
Not evaluable	2 (2.3)	2 (2.3)
Objective Response Rate (CR + PR)		
n (%)	64 (72.7)	59 (67.0)
95% CI	(62.2, 81.7)	(56.2, 76.7)

[1] Eligible patients include all patients in the analysis set who have the opportunity to be followed for at least 6 months from the first dose of selpercatinib to the data cutoff date (per *RET*-mutant MTC SAP), i.e. all patients treated on or before 17 December 2018.
[2] Includes 2 patients with unconfirmed PR, awaiting confirmatory scans

2) 2차 유효성 평가변수

(i) 반응까지 시간(time to response, TTR)

- PAS군에서 TTR 중앙값(19.12.16일 기준)은 3.6개월이었음

(ii) 반응 지속기간(duration of response, DOR)

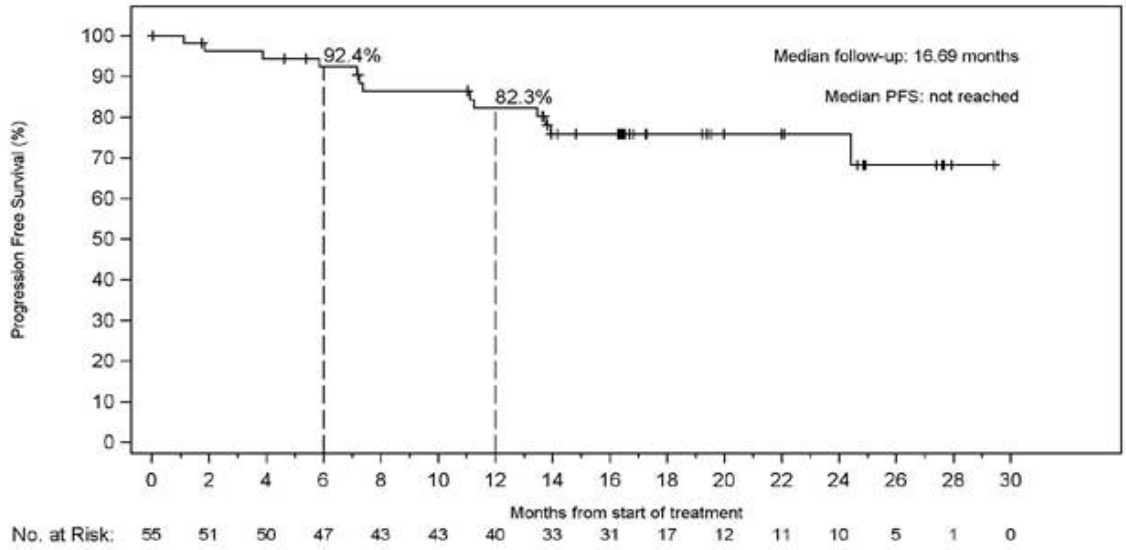
- (PAS군) 반응 지속기간은 19.12.16일 기준 도달하지 않았으며(범위 2.8+~24.0+)였으며 반응 지속기간이 6개월 이상인 환자는 76%였음
- (IAS군) DOR 중앙값은 19.12.16일 기준(IRC 평가) 도달하지 않았으며(범위 1.8+~24.0+)였으며 반응 지속기간이 6개월 이상인 환자는 76%였음
- (SAS1군, naive) 19.12.16일 기준(IRC 평가) naive 환자 88명 중 반응자는 64명이었으며 64명에서 DOR 중앙값은 21.95개월(범위 1.8+, 21.9+). 6개월 이상 반응이 유지된 환자비율은 61%이었음.

(iii) 무진행 생존기간(PFS)

- (PAS군) 19.12.16일 기준 PFS f/u 중앙값은 16.69개월이었으며, PFS는 중앙값은 도달하지 않았고(범위 0.0+~29.4+)였고 PFS 12개월 이상인 환자는 82.3%였음

	자료마감일 19.12.16	
	IRC	연구자
N	55	55
Progression Status (n, %)		
Disease Progression	8 (14.5)	19 (34.5)
Died (No Disease Progression Beforehand)	5 (9.1)	3 (5.5)
Censored	42 (76.4)	33 (60.0)
Reason Censored (n, %)		
Alive without Documented Disease Progression	37 (67.3)	31 (56.4)
Subsequent Anti-cancer Therapy or Cancer Related Surgery without Documented Disease Progression	2 (3.6)	1 (1.8)
Discontinued from Study without Documented Disease Progression	3 (5.5)	1 (1.8)
Duration of Progression-free Survival (n, %)		
< 6 months	8 (14.5)	13 (23.6)
≥ 6 to 12 months	7 (12.7)	6 (10.9)
≥ 12 to 18 months	23 (41.8)	23 (41.8)
≥ 18 to 24 months	7 (12.7)	4 (7.3)
≥ 24 months	10 (18.2)	9 (16.4)
Duration of Progression-free Survival (months)		
Median	NE	27.40
95% CI	24.4, NE	13.7, NE
Minimum, Maximum	0.0+, 29.4+	0.0+, 29.4+
Duration of Follow-up (months)		
Median	16.69	16.69
25th, 75th Percentiles	14.8, 22.1	16.4, 24.6
Rate (%) of Progression-free Survival		
6 months or more	92.4	79.3
95% CI	81.0, 97.1	65.7, 87.9
12 months or more	82.3	67.9
95% CI	68.7, 90.4	53.6, 78.7

<PAS군에 대한 IRC 평가 기반 PFS K-M plot, 19.12.16 기준>



- (IAS군) 19.12.16일 기준(IRC 평가) PFS f/u 중앙값은 11.73개월이었고, PFS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 0.0+~29.4+)였으며 12개월 이상인 환자는 76.4%였음
- (SAS1군, naive) 19.12.16일 기준(IRC 평가) PFS f/u 기간 중앙값은 11.07개월이었으며, PFS 중앙값은 도달하지 않았음(범위 0.0+, 23.6+). PFS 12개월 이상 환자 비율은 92.4%였음

(iv) 전체 생존기간(OS)

- (PAS군) 19.12.16일 기준 OS f/u 중앙값은 18.63개월이었으며 OS 중앙값은 도달하지 않았고(범위 1.1~29.9+) OS 12개월 이상인 환자는 86.9%였음
- (ISA군) 19.12.16일 기준 OS f/u 중앙값은 13.77개월이었고 OS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 0.4+~29.9+) OS 12개월 이상인 환자는 87.5였음
- (SAS1군, naive) 19.12.16일 기준 OS f/u 중앙값은 11.99개월이었고 OS 중앙값은 도달하지 않았으며(범위 2.2+~26.4+) OS 12개월 이상인 환자는 100%였음

(v) 칼시토닌 생화학적 반응률

- (PAS군) 19.12.16일 기준 최대 생화학적 반응(CR+PR) 90.7%(49/54명)(95% CI 79.7, 96.9)

: CR 25.9%(14/54명), PR 64.8%(35/54명), SD 0%, PD 1.9%(1/54명), NE 7.4%(4/54명)

(vi) CEA(Carcino Embryonic Antigen) 생화학적 반응률

- (PAS군) 19.12.16일 기준 최대 생화학적 반응(CR+PR) 66%(35/53명)(95% CI 51.7, 78.5)였음

④ 안전성 결과

1) 평가방법

- 1차 자료마감일 19.12.16일 기준 셀퍼카티닙을 최소 1회 이상 투여받은 환자 총 702명에 대한 안전성 평가가 수행되었음
- 평가 대상 환자 (총 702명)
  - RET 융합 양성 NSCLC 329명; RET 변이 MTC 299명; RET 융합 양성 TC 37명; RET 융합 양성 기타 암종 21명; 기타 암종 16명

2) 환자분포

	자료마감일 19.12.16		
	RET-변이 MTC	*RET* 융합 양성 NSCLC	총*
치료 환자	299	329	702

치료 중, n (%)	256 (85.6)	240 (72.9)	548 (78.1)
치료 종료, n (%)	43 (14.4)	89 (27.1)	154 (21.9)
PD	20 (6.7)	53 (16.1)	90 (12.8)
AE	12 (4.0)	18 (5.5)	33 (4.7)
동의철회	3 (1.0)	8 (2.4)	12 (1.7)
사망	3 (1.0)	6 (1.8)	9 (1.3)
기타	3 (1.0)	4 (1.2)	10 (1.4)
진행후 치료, n (%)	31 (10.4)	57 (17.3)	101 (14.4)
치료기간(개월)			
Mean (SD)	10.2 (6.7)	9.2 (6.4)	9.7 (6.6)
Median	9.4	7.7	8.7
Range	0.1, 29.9	0.1, 31.0	0.1, 31.0
* RET 융합 양성 TC, 기타 암 포함			

3) 환자 특성(19.12.16일 기준)

	RET-mutant MTC	*RET* Fusion-positive NSCLC	Overall
N	299	329	702
Sex, n (%)			
Male	184 (61.5)	144 (43.8)	368 (52.4)
Female	115 (38.5)	185 (56.2)	334 (47.6)
Race, n (%)			
White	262 (87.6)	165 (50.2)	485 (69.1)
Asian	12 (4.0)	136 (41.3)	154 (21.9)
Black	4 (1.3)	16 (4.9)	24 (3.4)
Other/Unknown	21 (7.0)	12 (3.6)	39 (5.6)
Age group, n (%)			
< 18 years	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
18–44	67 (22.4)	39 (11.9)	123 (17.5)
45–64	136 (45.5)	169 (51.4)	337 (48.0)
65–74	61 (20.4)	96 (29.2)	172 (24.5)
≥ 75 years	32 (10.7)	25 (7.6)	67 (9.5)
Age, years			
Mean (SD)	55.9 (15.1)	59.4 (12.0)	57.5 (13.9)
Median	58	61	59
Range	15, 90	23, 92	15, 92

Source (16 December 2019 Data cut-off): Safety Table 14.2.1

4) 노출도(19.12.16일 기준)

- 160mg bid 투여 환자는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 86.3%, RET 변이 MTC 환자에서 89.3%였음
- 투여기간 중앙값은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 7.7개월, RET 변이 MTC 환자에서 9.4개월이었으며, 총 평가대상자는 8.7개월이었음

5) 용량강도 및 용량조절(19.12.16일 기준)

- 계획된 투여용량에 대한 상대적 투여량은 대부분 85%이상이었으며 90% 이상은 60% 이상에 해당하였음
- 용량감량은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 37.4%였으며 이중 AE로 인한 감량은 35.6%에서 보였음. RET 변이 MTC 환자에서는 AE로 인한 용량감량은 27.4%에서 나타났으며 총 투여대상자에서는 30.9%가 AE로 인한 용량감량을 보였음

  AE로 인한 투여일시중단은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 55%, RET 변이 MTC 환자에서 49.2%, 총 대상자에서 51.7%에서 보고되었음

  환자내 용량증량은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 9.4%, RET 변이 MTC 환자에서 7.4%, 총 대상자에서 9.1%에서 보고되었고, 용량 재증량은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 11.2%, RET 변이 MTC 환

자에서 6.4%, 총 대상자에서 8.5%에서 보고되었음

6) TEAE 개요(19.12.16일 기준)

- AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 98.8%, RET 변이 MTC 환자에서 99.3%, 총 대상자에서 99% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 91.5%, 92.3%, 91.2%에서 보고되었음
- 3 또는 4등급 AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 55.9%, RET 변이 MTC 환자에서 56.2%, 총 대상자에서 56.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 32.5%, 27.4%, 29.5%에서 보고되었음
- 투여 중단을 유도한 AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 6.4%, RET 변이 MTC 환자에서 3.7%, 총 대상자에서 5.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 2.4%, 2.0%, 2.0%에서 보고되었음
- SAE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 35.9%, RET 변이 MTC 환자에서 29.8%, 총 대상자에서 33.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 10.9%, 5.4%, 7.7%에서 보고되었음
- 치명적 AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 3.6%, RET 변이 MTC 환자에서 2.0%, 총 대상자에서 3.0% 보고되었음

7) 기관계 대분류에 따른 AE

- 가장 흔한 SOC는 위장관계, 임상검사, 전신, 피부, 신경계, 대사계, 호흡기계, 감염 순이었음
- RET 융합 양성 NSCLC, RET 변이 MTC 사이 SOC 별 AE 빈도는 유사하였으나, 대사계에서 MTC에서 약간 높았음(56.5% vs. 41.9%). 이는 MTC 질환 특성 상 갑상선 절제술을 받아 부갑상선의 손상에 대한 영향으로 칼슘 및 인의 조절에 영향을 미쳤을 가능성이 있음

8) TEAE

- 가장 흔한 TEAE는 총 대상자에서 가장 흔한 TEAE는 구강 건조(38.7%), 설사(36.2%), 고혈압(35.0%), AST 증가(29.9%), ALT 증가(28.6%), 피로(28.1%), 변비(25.4%), 말초 부종(23.5%), 두통(22.9%), 및 오심(22.6) 등이었으며, RET 융합 양성 NSCLC와 RET 변이 MTC 사이 유의한 차이는 없었음
- 대부분 1~2등급이었고 5등급 사례는 없었음

Preferred term	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
	RET-mutant MTC (N = 299)					*RET* Fusion-positive NSCLC (N = 329)					Overall (N = 702)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Dry Mouth	99 (33.1)	11 (3.7)	0	0	110 (36.8)	116 (35.3)	18 (5.5)	0	0	134 (40.7)	241 (34.3)	31 (4.4)	0	0	272 (38.7)
Diarrhea	61 (20.4)	22 (7.4)	12 (4.0)	0	95 (31.8)	93 (28.3)	31 (9.4)	9 (2.7)	0	133 (40.4)	175 (24.9)	55 (7.8)	24 (3.4)	0	254 (36.2)
Hypertension	16 (5.4)	42 (14.0)	54 (18.1)	1 (0.3)	113 (37.8)	7 (2.1)	43 (13.1)	55 (16.7)	0	105 (31.9)	29 (4.1)	94 (13.4)	122 (17.4)	1 (0.1)	246 (35.0)
AST increased	56 (18.7)	8 (2.7)	17 (5.7)	1 (0.3)	82 (27.4)	57 (17.3)	23 (7.0)	23 (7.0)	5 (1.5)	108 (32.8)	122 (17.4)	36 (5.1)	46 (6.6)	6 (0.9)	210 (29.9)
ALT increased	46 (15.4)	11 (3.7)	19 (6.4)	2 (0.7)	78 (26.1)	51 (15.5)	14 (4.3)	32 (9.7)	5 (1.5)	102 (31.0)	103 (14.7)	34 (4.8)	57 (8.1)	7 (1.0)	201 (28.6)
Fatigue	50 (16.7)	41 (13.7)	2 (0.7)	0	93 (31.1)	52 (15.8)	22 (6.7)	4 (1.2)	0	78 (23.7)	118 (16.8)	71 (10.1)	8 (1.1)	0	197 (28.1)
Constipation	76 (25.4)	16 (5.4)	1 (0.3)	0	93 (31.1)	51 (15.5)	12 (3.6)	3 (0.9)	0	66 (20.1)	143 (20.4)	31 (4.4)	4 (0.6)	0	178 (25.4)
Edema peripheral	61 (20.4)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	72 (24.1)	68 (20.7)	13 (4.0)	0	0	81 (24.6)	140 (19.9)	24 (3.4)	1 (0.1)	0	165 (23.5)
Headache	58 (19.4)	17 (5.7)	6 (2.0)	0	81 (27.1)	53 (16.1)	9 (2.7)	3 (0.9)	0	65 (19.8)	124 (17.7)	27 (3.8)	10 (1.4)	0	161 (22.9)
Nausea	50 (16.7)	20 (6.7)	1 (0.3)	0	71 (23.7)	59 (17.9)	8 (2.4)	2 (0.6)	0	69 (21.0)	125 (17.8)	30 (4.3)	4 (0.6)	0	159 (22.6)
Blood creatinine increased	50 (16.7)	17 (5.7)	0	0	67 (22.4)	48 (14.6)	9 (2.7)	0	1 (0.3)	58 (17.6)	104 (14.8)	31 (4.4)	0	1 (0.1)	136 (19.4)
Abdominal pain	40 (13.4)	15 (5.0)	5 (1.7)	0	60 (20.1)	34 (10.3)	11 (3.3)	1 (0.3)	0	46 (14.0)	86 (12.3)	26 (3.7)	12 (1.7)	0	124 (17.7)

Preferred term	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
	RET-mutant MTC (N = 299)					*RET* Fusion-positive NSCLC (N = 329)					Overall (N = 702)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Rash	36 (12.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0	42 (14.0)	50 (15.2)	19 (5.8)	2 (0.6)	0	71 (21.6)	94 (13.4)	26 (3.7)	3 (0.4)	0	123 (17.5)
ECG QT prolonged	20 (6.7)	23 (7.7)	8 (2.7)	1 (0.3)	52 (17.4)	16 (4.9)	22 (6.7)	16 (4.9)	1 (0.3)	55 (16.7)	40 (5.7)	48 (6.8)	26 (3.7)	2 (0.3)	116 (16.5)
Vomiting	31 (10.4)	14 (4.7)	0	0	45 (15.1)	39 (11.9)	8 (2.4)	1 (0.3)	0	48 (14.6)	81 (11.5)	23 (3.3)	2 (0.3)	0	106 (15.1)
Cough	33 (11.0)	8 (2.7)	0	0	41 (13.7)	43 (13.1)	7 (2.1)	0	0	50 (15.2)	86 (12.3)	17 (2.4)	0	0	103 (14.7)
Pyrexia	14 (4.7)	5 (1.7)	0	0	19 (6.4)	50 (15.2)	14 (4.3)	1 (0.3)	0	65 (19.8)	73 (10.4)	21 (3.0)	1 (0.1)	0	95 (13.5)
Thrombocytopenia	23 (7.7)	2 (0.7)	0	1 (0.30	26 (8.7)	30 (9.1)	11 (3.3)	11 (3.3)	5 (1.5)	57 (17.3)	60 (8.5)	16 (2.3)	11 (1.6)	7 (1.0)	94 (13.4)
Arthralgia	41 (13.7)	10(3.3)	0	0	51 (17.1)	19 (5.8)	8 (2.4)	0	0	27 (8.2)	69 (9.8)	23 (3.3)	0	0	92 (13.1)
Hypocalcemia	21 (7.0)	14 (4.7)	9 (3.0)	2 (0.7)	46 (15.4)	6 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (2.7)	30 (4.3)	21 (3.0)	11 (1.6)	3 (0.4)	65 (9.3)

Source (16 December 2019 Data cut-off): Safety Table 14.4.4

9) ADR

- 가장 흔한 ADR은 구강 건조(34.2%), 고혈압(24.5%), AST 증가(24.4%), ALT 증가(23.8%), 설사(19.8%), 및 피로(16.8%) 등이었으며 대부분 1~2등급이었고 5등급 사례는 없었음

Preferred term	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
	RET-mutant MTC (N = 299)					*RET* Fusion-positive NSCLC (N = 329)					Overall (N = 702)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Dry mouth	84 (28.1)	10 (3.3)	0	0	94 (31.4)	106 (32.2)	16 (4.9)	0	0	122 (37.1)	212 (30.2)	28 (4.0)	0	0	240 (34.2)
Hypertension	14 (4.7)	36 (12.0)	35 (11.7)	1 (0.3)	86 (28.8)	3 (0.9)	29 (8.8)	40 (12.2)	0	72 (21.9)	21 (3.0)	72 (10.3)	78 (11.1)	1 (0.1)	172 (24.5)
Aspartate aminotransferase increased	43 (14.4)	7 (2.3)	15 (5.0)	1 (0.3)	66 (22.1)	51 (15.5)	20 (6.1)	16 (4.9)	4 (1.2)	91 (27.7)	101 (14.4)	30 (4.3)	35 (5.0)	5 (0.7)	171 (24.4)
Alanine aminotransferase increased	36 (12.0)	10 (3.3)	17 (5.7)	2 (0.7)	65 (21.7)	46 (14.0)	11 (3.3)	26 (7.9)	4 (1.2)	87 (26.4)	88 (12.5)	27 (3.8)	46 (6.6)	6 (0.9)	167 (23.8)
Diarrhea	29 (9.7)	12 (4.0)	3 (1.0)	0	44 (14.7)	60 (18.2)	15 (4.6)	5 (1.5)	0	80 (24.3)	101 (14.4)	28 (4.0)	10 (1.4)	0	139 (19.8)
Fatigue	37 (12.4)	24 (8.0)	2 (0.7)	0	63 (21.1)	27 (8.2)	10 (3.0)	2 (0.6)	0	39 (11.9)	75 (10.7)	38 (5.4)	5 (0.7)	0	118 (16.8)
Constipation	44 (14.7)	9 (3.0)	0	0	53 (17.7)	20 (6.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	24 (7.3)	70 (10.0)	11 (1.6)	2 (0.3)	0	83 (11.8)

Source (16 December 2019 Data cut-off): Safety Table 14.4.4.1

10) 3 또는 4등급 AE

- 총 대상자 702명 중 56.3%에서 3 또는 4등급 AE가, 7.7%에서 4등급 AE가 보고되었고 약물 관련 3 또는 4등급 ADR은 29.5%에서 보고되었음
- 가장 흔한 3 또는 4등급 AE는 총 대상자에서 고혈압(17.5%; 11.3% 관련됨), ALT 증가(9.1%; 7.4% 관련됨), AST 증가(7.4%; 5.7% 관련됨), 및 저나트륨혈증(5.1%; 0.4% 관련됨) 등이었음.

11) 용량 감량을 초래한 AE

- 용량 감량을 초래한 이상반응은 환자의 31.2%에서, 이 중 ADR은 28.3%에서 보고되었음
- 가장 흔한 AE는 ALT 증가(6.4%; ADR 6.0%), AST 증가(5.6%; ADR 5.0%), 및 QT 연장(2.3%, 모두 ADR), 피로(2.1%, ADR 2.0%), 약물 과민반응(1.7%, 모두 ADR), 혈소판감소증(1.4%; ADR 1.3%), 설사

(1.3%; ADR 1.1%), 고혈압(1.3%; ADR 1.1%), 발진(1.3%; 모두 ADR) 등이었음

12) 투여 일시중단을 초래한 AE
- 투여 일시중단을 초래한 AE는 총 환자의 41.9%에서 보고되었으며, 이 중 ADR은 21.2%였음
- 가장 흔한 투여 일시 중단을 초래한 AE는 ALT 증가(5.1%; ADR 4.1%), AST 증가(4.8%; ADR 4%), 고혈압(4.6%; ADR 3.7%), 설사(2.6%; ADR 1.3%), 발열(2.4%; ADR 0.9%), QTc 연장(2.1%; ADR 1.7%) 등이었음

13) 투여 영구중단을 초래한 AE
- 투여 영구중단을 초래한 AE는 총 환자의 5.3%에서 보고되었으며, 이 중 ADR은 2%(14명)에서 보고되었음
- 가장 흔한 투여 영구중단을 초래한 AE는 ALT 증가(0.4%; 모두 ADR), 패혈증(0.4%; ADR 없음), AST 증가(0.3%; 모두 ADR), 약물 과민반응(0.3%; 모두 ADR) 등이었음
- 투여 영구중단을 초래한 ADR은 ALT 증가 0.4%(3명) AST 증가 및 약물 과민반응 각 0.3%(2명), 피로, 혈소판감소증, 복통, 빌리루빈 증가, 약물 발진, 홍반, 급성 간염, 과민반응 등이었음

14) SAE
- 총 대상자 중 SAE는 33.3%(54/702명), RET 융합 양성 NSCLC 35.9%(118/329명), RET 변이 MTC 29.8%(89/299명)에서 보고되었음
- 가장 흔한 SAE는 는 폐렴(3.0%), ALT 증가, AST 증가, 호흡곤란, 및 저나트륨혈증(각각 1.7%) 등이었으며 약물 관련으로는 AST와 ALT 증가(모두 환자의 1.3%), 약물 과민증(1.1%) 등이었음

15) 사망
- 총 대상자 중 사망례는 75건이었으며 이 중 27건(3.8%)이 셀퍼카티닙 마지막 투여 28일 이내 발생하였음. 27건의 사망원인으로 13건은 AE, 13건은 PD, 1건은 원인불명이었음
- AE로 인한 사망원인은 사망에는 심장 정지(2명), 호흡 부전(2명), 패혈증, 심부전, 심혈관 사고, 수술 후 출혈, 객혈, 뇌 출혈, 위 폐쇄, 다발성 장기부전 증후군, 및 뇌 탈출(각각 1명)이었으며 약물 관련성으로 평가된 사례는 없었음

16) 특수 집단에 다른 AE
- 연령에 따른 안전성 프로파일의 임상적 유의한 차이는 없었으며 65세 이상에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 다만, 65세 이상에서 65세 미만 보다 높게 나타난 AE는 오심(25.1% vs. 18%), 두통(24.8% vs. 19.2%), 요통(14.3% vs. 6.7%)
- 인종에 따른 안전성 프로파일은 전반적으로 유의한 차이는 없었으며 인종별 새로운 안전성 이슈는 없었음. 피로, 변비, 두통, 오심, 복통, 구토, 기침, 호흡곤란, 관절통 등은 아시안인에서 백인 보다 낮았으나, AST 상승(아시아인 vs. 백인, 37.7% vs. 28.7%), ALT 상승(39.6.% vs. 26.4%), 발진(26.6% vs. 14.6%), 발열(20.8% vs. 11.5%), 혈소판감소증(22.1% vs. 11.3%)이 아시아인에서 약 10% 이상 높게 나타났음. 다만, 임상시험에 참여한 대부분의 환자는 69%가 백인으로 아시아인은 154명으로 대상자수는 불균형하므로 해석시 주의가 필요함

17) 관심대상 이상반응
- AST 또는 ALT 증가
: 연구자 평가에 따른 AST, ALT 증가의 발생빈도는 각 29.9%, 28.6%였고, 이 중 약물 관련은 각 6.6%, 23.8%였으며 중대한 사례는 모두 1.7%였고 이 중 약물 관련성은 모두 1.3%였음. AST, ALT 증가에 따른 투여 일시중단은 각 4.8%, 5.1%에서 보고되었고 영구중단은 0.3%, 0.4%에서 보고되었음. 증상 발현까지 시간 중앙값은 각 4.1주였고 평균 10.4주, 9.0주에 해당하였음
: 실험실 검사에 따른 AST, ALT 증가 발생빈도는 각 50.9%, 44.7%였으며 3 또는 4등급 사례는 7.5%, 9.1%였고, 4등급 사례는 0.7%, 1%였음. 증상 발현까지 시간 중앙값은 각 4.1주였으며, 평균 8.4주, 7.05주였음

: 약물에 기인한 Hy’s law에 해당하는 사례는 없었음. 1명의 환자(RET 변이 MTC)가 200mg bid로 시작용량을 투여받았고 269일 동안 치료 유지하였는데 장기 입원과 간농양 및 담관염이 있었으며 이로 인하여 LFT 증가를 보여 Hy’s law는 충족하지 않음

- 약물 과민증

: 약물 과민증(과민증[PT]와 약물 과민증[PT] 포함)의 전체 발생률은 4.3%(30/702명)였으며, 19명에서 1 또는 2등급, 11명에서 3등급 사례를 보였음. 4등급 또는 5등급 사례는 없었음. 이 중 약물 관련성은 3.4%(24명)에서 보고되었음

: 중대한 사례는 1.7%(12명)에서 보고되었고 모두 약물 관련성이었음.

: 약물 과민증으로 인한 투여 일시중단 사례는 0.9%(6명), 용량감량은 2.8(20명)%, 투여 영구중단은 0.4%(3명)에서 보고되었음. 영구중단한 사례의 증상으로 1건은 3등급의 ALT/AST 상승 및 혈소판감소, 다른 1건은 2등급의 피로, 발열 및 발진, 다른 1건은 발열, 피로, 반구진 소양성 피부발진, AST/ALT 증가, 혈소판수감소의 SAE를 보였음 치료후 회복되었고 회복후 투여를 재개하였으나 투여재개 4시간 후 약물 과민증을 경험하여 영구중단하였음

: 증상 발현까지 시간 중앙값은 1.7주(범위 0.9, 77.0), 평균 7.2주였음

- 고혈압

: 고혈압 또는 혈압증가는 35.9%에서 보고되었으며 3 또는 4등급 사례는 17.8%(4등급 1명), 0.9%(6명)에서 SAE로 보고되었음.

: 고혈압으로 인하여 영구중단한 사례는 없었고 일시중단 또는 감량 등 용량 조절을 통해 관리가능하였음

: 치료 후 발생한 고혈압의 전체 발생률은 고혈압 병력이 있는 환자와 없는 환자에서 유사하였으나(39.4% vs 33.4%), 기존에 고혈압 병력이 있는 환자가 문서화된 고혈압의 병력이 없는 환자보다 치료 후 발생한 3등급 고혈압의 빈도가 더 높은 것으로 나타났음(각각 24.2% vs 13.1%)

: 증상 발현까지 시간은 중앙값 고혈압 병력이 있는 경우 2.5주, 없는 경우 2.2주였으며 평균은 고혈압 병력이 있는 경우 8.6주, 없는 경우 9.4주였음

18) 기타

- 종양용해증후군

: SAE로써 2건 보고

- QTc 연장

: 총 대상자 중 16.5%(116/702명)에서 보고되었으며 이 중 약물 관련은 116건 중 90건으로 QTc 연장 사례 중 77.6%가 약물 관련성이었음. 대부분 1~2등급이었고 3등급 사례는 26건, 4등급 사례는 2건 있었음. SAE로는 1건이 보고되었음

: QTcF 연장에 따른 투여 일시중단은 15명, 용량감량은 16명이었으며, 영구중단한 사례는 없었음

: 임상시험에서 QTc >450ms환자 및 유의한 심혈관 질환이 있는 환자는 제외되었음

: 베이스라인에서 QTcF 중앙값 416.3ms, 치료 중 최대값은 455.0ms으로 38.7ms(중앙값) 증가하였음

: 베이스라인 QTcF가 450 ms 이하인 환자의 39.9%는 베이스라인 후 최대값이 450 ~ 480 ms였음. 10.8%는 베이스라인 시 450 msec 이하 또는 >450-500 msec에서 480 ~ 500 msec으로 증가하였고 베이스라인에서 450 ms 이하 또는 >450-500 msec인 697명 중 39명(5.6%)은 >500 msec으로 증가하였음. 마지막 측정 시점에, 20.2%는 베이스라인에 비해 QTcF가 여전히 증가한 것으로 나타났음.

: 베이스라인 대비 치료 중 QTc 수치의 베이스라인 후 최대 증가가 >30 msec 또는 >60 msec인 경우는 전체 환자의 각각 64.7%와 15.4%에서 보고되었음

: 마지막 베이스라인 후 측정 시점에, 각각 전체 환자의 26.1%와 2.9%에서 베이스라인 대비 QTc 수치의 증가는 >30 msec 또는 >60 msec이었음

: QTcF 연장과 관련하여 나타날 수 있는 torsade de pointes, 급성 사망, 심실빈맥, 심실세동, 심실조동

사례는 없었음

19) 실험실 수치 이상

- 혈액학적 수치 이상

: 림프구수 감소는 총 대상자 중 44.3%에서 보고되었으며 이 중 3-4등급은 14.8%, 4등급은 1.3%에서 보고되었음. 약물 관련성은 4.6.%였으며 3-4등급 중 8건(1.1%)는 약물 관련성이었음

: 호중구수 감소는 총 대상자 중 19.4%에서 보고되었으며 이 중 3-4등급은 2.5%, 4등급은 0.3%에서 보고되었음. 약물 관련성은 5.8%였고, 3-4등급 중 9건(1.3%)은 약물 관련성이었음

: 혈소판수감소는 총 대상자 중 33.2%에서 보고되었으며 이 중 3-4등급은 2.7%, 4등급은 1.3%에서 보고되었음.

: 백혈구수 감소는 총 대상자 중 42.5%에서 보고되었으며 이 중 3-4등급은 1.6%, 4등급은 0.3%에서 보고되었음

: 헤모글로빈 감소는 총 대상자 중 18.9%에서 보고되었으며 이 중 3-4등급은 0.9%, 4등급은 없었음.빈혈사례는 55명에서 나타났으며 이 중 약물 관련성은 2.3%였음. 3-4등급 중 3건이 약물 관련성이었음

- 혈청화학 및 간기능 수치 이상

: 실험실 검사에 따른 AST, ALT 증가 발생빈도는 각 50.9%, 44.7%였으며 3 또는 4등급 사례는 7.5%, 9.1%였고, 4등급 사례는 0.7%, 1%였음. 증상 발현까지 시간 중앙값은 각 4.1주였으며, 평균 8.4주, 7.05주였음

: 총 빌리루빈 증가는 환자의 22.8%에서 보고되었고 3등급 사례는 2%였으며 4등급 사례는 없었음

: 혈청 크레아티닌 37.3%에서 보고되었고, 3-4등급은 1%에서 보고되었음. 4등급 사례는 1건 있었으나 약물 관련성은 아니었음

: 나트륨감소(저나트륨혈증)는 8.5%에서 보고되었고 3-4등급은 7.2%에서 보고되었음

: 칼슘감소(저칼슘혈증, 혈중 칼슘감소)는 9.7%에서 보고되었고 3-4등급은 3.8%에서 보고되었음. . NSCLC 집단에 비해 MTC 집단에서 칼슘 수치가 정상인 상태로 치료를 시작한 환자가 더 적었으며(각각 82.5% vs 91.0%) 치료 후 발생한 3-4등급 사건이 있는 환자가 더 많았음(6.4% vs 0.9%). 이는 부갑상선의 제거 또는 손상을 동반한 이전의 갑상선절제술의 영향 가능성이 있음

- 갑상선 기능

: 전반적으로, 셀퍼카티닙 치료로 TSH 수치가 증가하는 경향을 보였으며, 이는 NSCLC 환자보다 MTC 환자에서 더 높았음. 대부분의 MTC 환자는 갑상선절제술을 받고 만성적인 경구 갑상선 호르몬 보충이 필요하기 때문에 이러한 차이는 예상되는 현상임

: 셀퍼카티닙 치료가 TSH 수준에 미치는 영향이 대부분 일시적이며/또는 관리가능함(예, 경구 갑상선 호르몬의 용량 조절)

20) 활력징후

: 심박수, 호흡수, 체온 및 체중에서 유의미한 영향은 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 단일 환자에서의 치료 사례 제출하였음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- RET 융합 양성 NSCLC 환자에 대한 RET 표적 요법은 없다. RET-융합 NSCLC 환자들은 전형적으로 알려진 발암 요인의 변화 없이 NSCLC에 사용되는 표준치료로 치료됨. 이전 백금기반 항암화학요법, PD-(L)1을 포함한 요법에 실패한 RET 융합 양성 NSCLC 환자 및 이전 치료경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 우수한 반응률을 보여 임상적 유익성이 확인되었음
- RET-변이 MTC 환자들에게 승인된 RET 표적 요법은 없으며 RET-변이 MTC 환자들은 전형적으로 MKIs cabozantinib 또는 vandetanib 치료요법이 적용됨. 이러한 환자에서 우수한 반응률을 보여 임상적 유익성이 확인되었음
- 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 ADR은 구강건조, 고혈압, AST/ALT 증가, 설사, 피로 등이었음
- 관심대상 이상반응으로 간독성, 약물 과민반응, 고혈압이 있으며 이외 QT 간격 연장 등에 대하여 주기적인 모니터링이 필요하며 용량 조절 등을 통한 관리가 필요함
- 비임상시험에서 확인된 성장판 형성 이상, 생식발생독성의 잠재적 위해성이 있으므로 효과적인 피임과 소아에서 성장과 생식발달에 대한 지속적인 모니터링은 필요함.

6.6. 가교자료

- 해당없음. 신청 품목은 희귀의약품으로 의약품의 품목허가신고심사규정 별첨1에 따라 가교 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험은 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자 대상으로 1/2상을 수행하였으며 용량증량 1상 시험에서 RP2D로 160mg bid가 선정되어 2상 시험은 160mg bid 고정용량으로 확장하여 수행하였음
- 유효성 분석은 19.6.17일에 1차 분석과 6개월 update 추가 분석으로 19.12.16일 시점의 분석자료가 제출되었음

1) RET 융합 양성 NSCLC

- RET 융합 양성 NSCLC 만을 표적으로 하는 현재 치료제는 없으며, 비선택적 NSCLC에 대한 2차 요법으로 라무시루맙/도세탁셀 병용 등 면역관문저해제와 항암화학요법 병용요법이 적용되고 있음. 1차 요법으로는 백금기반 항암화학요법 및/또는 PD-L1 병용요법이 있음
- 임상시험에서 별도 통계분석 계획에 따라 일차 유효성 분석군 (PAS)으로 이전 1차 이상 백금기반 항암화학요법 치료 경험이 있는 환자 첫 105명을 설정하였으며 PAS 군에서 1차 유효성 평가변수인 ORR에 대하여 가설검증을 사전 정의된 통계분석에 따라 수행하였음
- 1차 유효성 평가 결과 19.12.16일 기준 PAS군에서 IRC 평가에 따른 ORR은 63.85% 95% CI 하한 53.9%로 사전 정의된 유효성 기준을 만족하였으며 이는 기존 비선택적 NSCLC 2차 요법(라무시루맙/도세탁셀 병용 등)에 비교하여 개선된 결과임
- 이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자는 50% 이상이 포함되어 평가되었으며 해당 환자에서의 ORR은 65.5% (38/58명)(95% CI 51.9, 77.5)로 PAS군과 유사한 반응을 보였음. 비선택적 NSCLC에서의 2차 요법이 아테졸리주맙, 라무시루맙 등의 면역관문저해제인 점을 고려하였을 때 이러한 면역관문저해제 치료후 실패한 환자에서 이 약의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- naive 환자에서의 ORR은 84.6%(19.12.16일 기준)으로 기존 표준요법(PD-L1 병용요법 등)에서의 반응률보다 개선됨을 보였음
- 2차 유효성 평가 결과에서도 이전 백금기반 항암화학요법에 실패한 PAS군 및 IAS군, 이전 anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자, naive 환자에서의 DOR, PFS, OS가 평가되었음. 이전 백금

기반 항암화학요법에 실패한 환자에서 2차 요법 시의 PFS 및 OS 보다 신청 약물의 임상시험에서의 개선된 결과를 보였고 면역관문억제제에 실패한 환자에서도 임상적 유익성을 보였음. 또한 naive 환자에서도 임상적 유익성을 기대할 수 있을 것으로 사료됨

- 전반적으로 이전 백금기반 항암화학요법의 통합분석군(ISA)에서의 유효성은 PAS와 일관성을 보였음
- CNS 병변 환자는 PAS군에서 베이스라인에서 측정가능한 CNS 전이 11명 포함되어 평가되었고 11명에서의 CNS ORR 91%를 보였음.
- 기존 비선택적 NSCLC 2차 요법(라무시루맙/도세탁셀 병용 등)의 ORR을 고려하였을 때 임상시험에서 나타난 ORR, PFS 등은 개선된 결과를 보여 이전 백금기반 항암화학요법에 실패한 환자에서 이 약의 임상적 유익성은 인정 가능할 것으로 사료되며, 이전 Anti-PD-1/PD-L1 치료 경험이 있는 환자는 50% 이상이 포함되어 평가되었으며 해당 환자에서의 ORR은 65.5% (38/58명)(95% CI 51.9, 77.5)으로 PAS군과 유사한 반응을 보였고 비선택적 NSCLC에서의 2차 요법이 아테졸리주맙, 라무시루맙 등의 면역관문저해제인 점을 고려하였을 때 이러한 면역관문저해제 치료후 실패한 환자에서 이 약의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨. naive 환자의 평가 대상자수는 제한적이나 84.6%로 기존 표준요법(PD-L1 병용요법 등)에서의 반응률 보다 개선된 반응을 보였고 RET 융합 양성 NSCLC만을 표적으로 하는 치료제는 현재 부재함을 고려하였을 때 신청 약물은 RET 융합 양성 NSCLC 치료제로서 인정가능할 것으로 사료됨

2) RET 융합 양성 TC

- RET 융합 양성 TC 환자에서의 표준치료는 방사선요오드(RAI) 치료와 RAI에 불응인 경우 렌바티닙, 소라페닙의 multikinase가 있음
- 임상시험에서 RET 융합 양성 TC 환자는 RAI 이외 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자 19명, RAI 이외 전신요법 naive 환자 8명(8명은 이전 RAI 치료를 받았음)이 포함되었음
- RAI 이외 이전 전신치료는 MKI가 15/27명이었고 이 중 소라페닙이 7명, 렌바티닙이 8명, 카보잔티닙 또는 반데타닙이 각 1명씩, 기타 MKI는 5명이었음
- 유효성 평가 결과 19.12.16일 기준 IRC 평가에 따른 ORR은 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자에서 78.9%(15/19명)(95% CI 54.4, 93.9)였으며, CR은 1명이 포함되었음. naive 환자에서는 100%(8/8명, CR 1명)이었음
- 2차 유효성 평가 결과, 이전 전신요법 치료 경험이 있는 환자에서 PFS 중앙값은 20.07개월, OS는 OS f/u 19.48개월까지 도달하지 않았고 naive 환자에서의 PFS, OS 중앙값은 도달하지 않았음
- RAI에 불응인 TC의 경우 통상적으로 소라페닙, 렌바티닙을 기반으로 multikinase 억제제로 치료하고 이들 치료제에서의 ORR 및 RET 융합 양성인 이전 MKI 치료에 실패한 TC 환자에서는 치료제가 없는 점을 고려하였을 때 제시된 ORR은 78.9%로 높아 치료제가 없는 집단에서 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨. naive 환자의 경우 평가 대상자수는 제한적으로 이 약의 유효성을 평가하기에 제한적임
- RET 융합 양성 TC의 경우 종합적 검토 결과 '방사성 요오드에 불응한, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙 치료 경험이 있는 전신 요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암' 에 대하여 인정 가능할 것으로 사료됨.

3) RET 변이 MTC

- RET 변이 MTC에 대한 표준치료는 없으며, MTC에 대해서는 RAI요법이 수행되고 RAI 요법에 진행, 불응인 경우 통상적으로 카보잔티닙, 반데타닙을 기반으로 multikinase 억제제로 치료함
- 임상시험에서는 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 있는 환자 대상으로 첫 등록 55명을 주 유효성 평가군(PAS)으로 가설검증을 수행하였고, 전체 환자(IAS)군에 대하여 보조적 유효성을 평가하였으며, RAI 요법에 불응이나 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 없는 naive 환자(SAS1)에 대하여 유효성 평가를 수행하였음
- 임상시험에서 별도 통계분석 계획에 따라 일차 유효성 분석군 (PAS)으로 이전 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 있는 환자 첫 55명을 설정하였으며 PAS 군에서 1차 유효성 평가변수인 ORR에 대하여 가설

검증을 사전 정의된 통계분석에 따라 수행하였음

- 1차 유효성 평가 결과 19.12.16일 기준 PAS군에서 IRC 평가에 따른 ORR은 69.1% 95% CI 하한 55.2%로 사전 정의된 유효성 기준을 만족하였고 이전 전신요법 종류(카보잔티닙 또는 반데타닙 각 1개, 또는 두 가지 모두)에 따라 일관된 결과를 보였음. 또한 IAS군에서도 PAS군과 유사한 반응을 보여 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 환자에서 이 약의 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙에 naive인 환자 SAS1군은 88명 대상으로 평가되었으며 ORR 72.7% (95%CI 62.2, 81.7%)로 높은 ORR을 보였으며, 이는 방사선요오드 요법에 불응인 환자에서의 표준요법인 카보잔티닙 또는 반데타닙 보다 개선된 결과를 보여 이 약은 임상적 유효성이 있을 것으로 사료됨
- 2차 유효성 평가 결과 PAS군에서의 PFS는 PFS f/u 중앙값 16.69개월까지 도달하지 않았고, 12개월 이상 PFS 유지 환자는 82.3%였으며, OS는 OS f/u 중앙값 18.63개월까지 도달하지 않았고 12개월 이상인 환자는 86.9%였으며 IAS군에서도 일관된 결과를 보였음. 이전 카보잔티닙 또는 반데타닙에 naive 환자에서의 PFS는 PFS f/u 중앙값은 11.07개월까지 도달하지 않았고 12개월 이상 환자 비율은 92.4%였음. OS는 OS f/u 중앙값 11.99개월까지 도달하지 않았고 12개월 이상 환자 비율은 100%였음
- 이전 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 있는 환자에 대한 현재 치료제는 없으므로 임상시험에서 확인된 이 약의 임상적 유효성은 인정 가능할 것으로 사료되며, 카보잔티닙, 반데타닙 치료 경험이 없는 환자에서의 유효성 결과는 방사선요오드 요법에 불응인 환자에서의 표준요법인 카보잔티닙 또는 반데타닙 보다 개선된 결과로 해당 환자에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

4) 안전성

- 1/2상 시험인 17001시험에서 안전성이 종합적으로 평가되었으며, 자료마감일 19.6.17일 및 6개월 업데이트한 19.12.16일의 추가자료가 제출되었음
- AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 98.8%, RET 변이 MTC 환자에서 99.3%, 총 대상자에서 99% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 91.5%, 92.3%, 91.2%에서 보고되었음. 가장 흔한 ADR은 AE는 구강 건조(34.2%), 고혈압(24.5%), AST 증가(24.4%), ALT 증가(23.8%), 설사(19.8%), 및 피로(16.8%) 등이었으며 대부분 1~2등급이었고 5등급 사례는 없었음
- 3 또는 4등급 AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 55.9%, RET 변이 MTC 환자에서 56.2%, 총 대상자에서 56.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 32.5%, 27.4%, 29.5%에서 보고되었음. 가장 흔한 3-4등급 TEAE은 고혈압(123/702, 17.5%), ALT 증가(64/702, 9.1%), AST 증가(52/702, 7.4%), 및 저나트륨혈증(36/702, 5.1%) 등이었음.
- 투여 중단을 유도한 AE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 6.4%, RET 변이 MTC 환자에서 3.7%, 총 대상자에서 5.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 2.4%, 2.0%, 2.0%에서 보고되었음
- SAE는 RET 융합 양성 NSCLC 환자에서 35.9%, RET 변이 MTC 환자에서 29.8%, 총 대상자에서 33.3% 보고되었으며, 이 중 ADR은 각 환자군에서 10.9%, 5.4%, 7.7%에서 보고되었음. 가장 흔한 SAE는 는 폐렴(3.0%), ALT 증가, AST 증가, 호흡곤란, 및 저나트륨혈증(각각 1.7%) 등이었으며 약물 관련으로는 AST와 ALT 증가(모두 환자의 1.3%), 약물 과민증(1.1%) 등이었음
- 약물 관련 AE로 인한 사망례는 없었음
- 연령, 성별에 따라 새롭게 발생한 안전성 이슈는 없었음
- 셀퍼카티닙의 관심대상 이상반응으로 AST/ALT 증가, 약물 과민증, 고혈압을 설정하여 평가하였음. 실험실 검사에 따른 AST, ALT 증가 발생빈도는 각 50.9%, 44.7%였으며 3 또는 4등급 사례는 7.5%, 9.1%였고, 4등급 사례는 0.7%, 1%였음. 증상 발현까지 시간 중앙값은 각 4.1주였으며, 평균 8.4주, 7.05주였으며, 약인성 Hy’ law에 해당하는 사례는 없었음. 약물 과민증(과민증[PT]와 약물 과민증[PT] 포함)의 전체 발생률은 4.3%(30/702명)였으며, 19명에서 1 또는 2등급, 11명에서 3등급 사례를 보였음. 4등급 또는 5등급 사례는 없었음. 이 중 약물 관련성은 3.4%(24명)에서 보고되었음. 중대한 사례는 1.7%에서 보고되었음. 고혈압 또는 혈압증가는 35.9%에서 보고되었으며 3 또는 4등급 사례는 17.8%(4등급 1명),

0.9%(6명)에서 SAE로 보고되었음. 고혈압으로 인하여 영구중단한 사례는 없었고 일시중단 또는 감량 등 용량 조절을 통해 관리가능하였음. 고혈압 발생률은 고혈압 병력이 있는 경우와 없는 경우에서 유사하였으나 고혈압 병력이 있는 환자에서 치료후 3등급 빈도가 더 높게 나타났음

- 기타 주요 안전성 항목으로 종양용해증후군이 SAE로 보고된 사례가 있었으며 이는 이 약 치료전후 관리 가능한 항목임
- QTc 연장은 6.5%(116/702명)에서 보고되었으며 이 중 약물 관련은 116건 중 90건으로 QTc 연장 사례 중 77.6%가 약물 관련성이었음. 베이스라인 대비 치료 중 QTc 수치의 베이스라인 후 최대 증가가 >30 msec 또는 >60 msec인 경우는 전체 환자의 각각 64.7%와 15.4%에서 보고되었음. >500ms로 증가한 사례는 5.6%(39명/697명)이었음. QTcF 연장과 관련하여 나타날 수 있는 torsade de pointes, 급성 사망, 심실빈맥, 심실세동, 심실조동 사례는 없었음. 참고로 임상시험에서 QTc >470ms 환자 및 유의한 심혈관 질환이 있는 환자는 제외되었음. 임상 권장용량 농도의 셀퍼카티닙은 QTc 간격을 < 20 ms 수준으로 증가시킬 수 있고 임상시험에서 >500ms 증가 사례는 5.6%에서 보고됨에 따라 이 약은 QTcF 연장에 대한 잠재적 위험성이 있음. 셀퍼카티닙을 강력한 CYP3A4 억제제와 동시 투여하는 경우 QTc가 20 ms 넘게 증가할 수 있으므로 셀퍼카티닙은 CYP3A4 억제제인 약물 또는 QTc를 연장시키는 약물과 병용하거나 선천성 긴 QT 증후군 환자 및 심장 부정맥 병력이 있는 환자에게 투여 시 신중하게 사용해야 할 필요가 있음
- 임상시험에서 나타난 간독성, 과민반응, 고혈압, QT 간격 연장 등에 대하여 주기적인 모니터링이 필요하며 용량 조절 등을 통한 관리가 필요함
- 칼슘감소(저칼슘혈증, 혈중 칼슘감소)는 9.7%에서 보고되었고 3-4등급은 3.8%에서 보고되었음. NSCLC 집단에 비해 MTC 집단에서 칼슘 수치가 정상인 상태로 치료를 시작한 환자가 더 적었으며(각각 82.5% vs 91.0%) 치료 후 발생한 3-4등급 사건이 있는 환자가 더 많았음(6.4% vs 0.9%). 이는 부갑상선의 제거 또는 손상을 동반한 이전의 갑상선절제술의 영향 가능성이 있음
- 동물시험에서 배태자 독성이 확인됨에 따라 효과적인 피임이 필요함
- 노출-안전성 평가에서 상관성은 없었음
- 60일 safety update에서 새로운 안전성 이슈는 없었음

5) 기타

- 집단약동학 및 1상 임상시험 결과 160mg bid가 용량으로 설정되었으며 집단약동학 결과 체중은 유의한 공변량으로 확인되었음.
- 1상 임상시험의 결과 및 PBPK 모델 분석을 고려하였을 때 이트라코나졸과 병용시 셀퍼카티닙의 노출도는 2.3배 증가할 것으로 예상되어 QTc 연장 등을 포함한 이상반응의 증가 위험이 있으므로 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 억제제와의 병용은 피할 필요가 있음. 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 유도제와의 병용 시 셀퍼카티닙의 노출도가 감소할 것으로 예상됨에 따라 유효성 측면을 고려하여 CYP3A4 유도제와의 병용은 권장하지 않는 것이 적절할 것으로 사료됨. 민감한 CYP3A4 기질 및 민감한 CYP2C8 기질과의 병용 시 각 기질 약물의 노출도가 감소 및 증가하므로 병용은 피하는 것이 적절할 것으로 사료됨.
- 경구투여시 이 약의 노출도는 식이영향 평가에서 영향이 없어 PPI와 병용하지 않는 경우 식사와 상관없이 가능함. 그러나 오메프라졸과 공복상태에서 병용시 셀퍼카티닙의 노출도는 69~88% 감소하였으며 식후에서는 임상적 의미있는 영향이 없었으므로 PPI와 병용시 식사와 함께 투여하는 것이 필요함.
- RET 진단과 관련하여 현재 전세계적으로 승인된 동반진단기기는 부재한 상황이며, RET 융합, RET 변이에 대한 의학적 미충족을 고려하여 동반진단에 대한 승인은 현 시점에서 면제 가능할 것으로 사료됨
- MTC와 TC에 대하여 소아 환자의 적용은 비임상시험에서 확인된 성장판형성 이상과 생식발생독성을 고려할 필요가 있으며, 소아 환자에 치료시 이와 관련한 지속적인 모니터링이 필요하며 이는 위해성 관리계획

을 통하여 소아에서의 성장 관련 모니터링을 수행할 계획임.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 렌비마캡슐(렌바티닙메실산염), 한국에자이(주): 2015.10.7. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2022.3
제품명	레테브모캡슐80밀리그램(셀퍼카티닙) 레테브모캡슐40밀리그램(셀퍼카티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 2.3 (2022.1.14.)
주성분 및 함량	1캡슐 (266.7mg)중 셀퍼카티닙 80.0mg 1캡슐 (133.3mg)중 셀퍼카티닙 40.0mg		
효능·효과	1. 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암 이 약은 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암 이 약은 전신 요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다. 3. 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙 등 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암 이 약은 방사성 요오드에 불응한, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙 등 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음	해당없음	해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간손상 - QT 연장으로 인한 심부정맥 - 생식 및 발달 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자에서의 노출 및 안전성 - 심장 질환자에서의 노출 및 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	해당없음
- 소아에서의 장기 안전성		- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료