의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-09-21</td><td>접수번호</td><td>20200189600</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">비라토비캡슐75밀리그램(엔코라페닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엔코라페닙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1캡슐(499.5밀리그램) 중 엔코라페닙(별규) 75.0mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 치료 시작 전에 종양 검체에서의 BRAF V600E 변이 상태는 확인하여야 한다.
세툭시맙과 병용요법으로 이 약의 권장용량은 경구 300mg(75mg 캡슐 4개) 1일 1회이다. 이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다. 세툭시맙의 권장 투여 정보는 세툭시맙의 처방정보를 참조한다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 투여를 잊은 경우 다음 번 용량 투여 전 12시간 이내라면 잊은 용량을 투여하지 않는다. 이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 예정된 투여 일정을 지속한다.
1) 이상반응에 따른 용량 조절
세툭시맙을 중단하는 경우, 이 약도 중단한다.
이 약과 관련된 이상반응에 대한 용량 감소 및 용량 조절 권장지침을 표 1과 표 2에 제시하였다.
표 1: 이상반응에 따른 용량 감량
<table>
<tr><td>조치</td><td>권장용량</td></tr>
<tr><td>1차 용량 감소</td><td>225mg(75mg 캡슐 3개) 1일 1회, 경구</td></tr>
<tr><td>2차 용량 감소</td><td>150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회, 경구</td></tr>
<tr><td>후속 조절</td><td>이 약 150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회에 내약성이 없는 경우 영구 중단</td></tr>
</table>
표 2: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권장지침
<table>
<tr><td>이상반응 중증도[a]</td><td>이 약의 용량 조절</td></tr>
<tr><td colspan="2">새로운 원발암</td></tr>
<tr><td>피부 외 RAS 돌연변이</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

양성 암	
포도막염	
• 1~3 등급	특정 안과 요법에 반응하지 않는 1 또는 2등급 포도막염, 또는 3등급 포도막염의 경우 최대 6개월 동안 이 약의 투여를 보류한다. • 호전되는 경우 동일 또는 감소된 용량으로 재개한다. • 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
QTc 연장	
• QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 이하 증가	QTcF가 500ms 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 감소된 용량으로 재개한다. • 1회를 초과하여 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 초과 증가	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간독성	
• 2등급 AST 또는 ALT 증가	이 약의 용량을 유지한다. • 4주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 이후 동일한 용량으로 재개한다.
• 3 또는 4등급 AST 또는 ALT 증가	기타 이상반응 참조.
피부(손발 피부 반응[HFSR] 제외)	
• 2등급	2주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 동일한 용량으로 재개한다.
• 3등급	0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 최초 발생의 경우 동일한 용량으로 재개한다. 재발의 경우 용량을 감소한다.
• 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응(출혈 및 HFSR 포함)[b]	
• 2등급 재발 또는 • 3등급 최초 발생	최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. • 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. • 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 4등급 최초 발생	이 약의 투여를 영구 중단하거나 최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. • 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. • 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한

		다.
• 3등급 재발	이 약의 투여 영구 중단을 고려한다.	
• 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.	

[a]미국 국립 암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.03

[b]세툭시맙과의 병용요법에서 새로운 원발 피부암, 포도막염, 홍채염 및 홍채섬모체염 이외의 안과 사례, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 심장기능장애, 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승, 횡문근융해증, 정맥 혈전색전증에 대해서는 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

2) 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제는 병용투여하지 않는다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 표 3의 권장지침에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다. 제거 반감기의 3~5배 기간 동안 CYP3A4억제제를 중단한 후, CYP3A4 억제제를 시작하기 전에 투여했던 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

표 3: 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 이 약의 용량 감소 권장지침

현재 일일 용량[a]	중등도 CYP3A4 억제제 병용 시 용량	강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 용량
300 mg	150mg(75mg 캡슐 2개)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg[b]

[a]현재 일일 용량은 적응증에 기초한 이 약의 권장용량 또는 표 1의 용량 권장지침에 기초한 이상반응으로 인해 감소된 용량을 나타낸다.

[b]강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 시 이 약 75mg QD 용량에서 이 약 노출은 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 150mg QD 용량에서보다 높고 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 225mg QD 용량에서의 노출과 유사할 것으로 예상된다. 150mg 용량 수준에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용하는 경우 환자를 이상반응에 대해 면밀하게 모니터링하고 임상적 판단에 따른다.

최종 허가 사항	허가일자	2021.08.19.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	FDA 허가 : 2018.06.27, EMA 허가 : 2018.09.20.		
허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 정혜선, 최경숙, 김영림, 박윤주 (기시) 유지혜, 이경신, 오일웅 (위해성) 정혜선, 최경숙, 김영림 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	안창수, 박미자, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약의 치료 시작 전에 종양 검체에서의 BRAF V600E 변이 상태는 확인하여야 한다. BRAF V600E 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

세툭시맙과 병용요법으로 이 약의 권장용량은 경구 300mg(75mg 캡슐 4개) 1일 1회이다. RAS 변이 상태는 세툭시맙의 처방정보에 적합해야 한다. 이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다. 세툭시맙의 권장 투여 정보는 세툭시맙의 처방정보를 참조한다.

이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 투여를 잊은 경우 다음 번 용량 투여 전 12시간 이내라면 잊은 용량을 투여하지 않는다.
이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 예정된 투여 일정을 지속한다.

1) 이상반응에 따른 용량 조절

세툭시맙을 중단하는 경우, 이 약도 중단한다.

이 약과 관련된 이상반응에 대한 용량 감소 및 용량 조절 권장지침을 표 1과 표 2에 제시하였다.

표 1: 이상반응에 따른 용량 감량

조치	**권장용량**
1차 용량 감소	225mg(75mg 캡슐 3개) 1일 1회, 경구
2차 용량 감소	150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회, 경구
후속 조절	이 약 150mg(75mg 캡슐 2개) 1일 1회에 내약성이 없는 경우 영구 중단

표 2: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권장지침

이상반응 중증도[a]	**이 약의 용량 조절**
새로운 원발암	
피부 외 RAS 돌연변이 양성 암	이 약의 투여를 영구 중단한다.
포도막염	
· 1~3등급	특정 안과 요법에 반응하지 않는 1 또는 2등급 포도막염, 또는 3등급 포도막염의 경우 최대 6주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 호전되는 경우 동일 또는 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.

QTc 연장	
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 이하 증가	QTcF가 500ms 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 감소된 용량으로 재개한다. · 1회를 초과하여 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 초과 증가	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간독성	
· 2등급 AST 또는 ALT 증가	이 약의 용량을 유지한다. · 4주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3 또는 4등급 AST 또는 ALT 증가	표 하단 기타 이상반응 참조.
피부(손발 피부 반응[HFSR] 제외)	
· 2등급	2주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3등급	0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 최초 발생의 경우 동일한 용량으로 재개한다. 재발의 경우 용량을 감소한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응(출혈 및 HFSR 포함)[b]	
· 2등급 재발 또는 · 3등급 최초 발생	최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 4등급 최초 발생	이 약의 투여를 영구 중단하거나 최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 3등급 재발	이 약의 투여 영구 중단을 고려한다.
· 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.

[a] 미국 국립 암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.03

[b] 세툭시맙과의 병용요법에서 새로운 원발 피부암, 포도막염/홍채염/홍채섬모체염 이외의 안과 사례, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 심장기능장애, 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승, 횡문근융해증, 정맥 혈전색전증에 대해서는 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

2) 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제는 병용투여하지 않는다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 표 3의 권장지침에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다. CYP3A4 억제제 병용 중단 시, CYP3A4 억제제 제거 반감기의 3~5배 기간이 지난 후부터 이 약의 CYP3A4 병용 이전 용량을 적용한다.

표 3: 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 이 약의 용량 감소 권장지침

현재 일일 용량[a]	중등도 CYP3A4 억제제 병용 시 용량	강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 용량
300 mg	150mg (75mg 캡슐 2개)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg[b]

[a] 현재 일일 용량은 적응증에 기초한 이 약의 권장용량 또는 표 1의 용량 권장지침에 기초한 이상반응으로 인해 감소된 용량을 나타낸다.

[b] 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 시 이 약 75mg QD 용량에서 이 약의 노출은 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 150mg QD 용량에서보다 높고 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 225mg QD 용량에서의 노출과 유사할 것으로 예상된다. 150mg 용량 수준에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용하는 경우 환자를 이상반응에 대해 면밀하게 모니터링하고 임상적 판단에 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

다음의 이상반응에 대한 내용은 3. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

새로운 원발암, 출혈, 포도막염, QT 연장

1) 임상시험 경험

BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 대장암(CRC)

세툭시맙(초기 용량 400mg/m2 이후 250mg/m2 주 1회)과 병용한 이 약 300mg 1일 1회의 안전성이 무작위 배정, 공개, 활성 대조 임상시험(BEACON CRC)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명을 대상으로 평가되었다. BEACON CRC 임상시험에서 길버트 증후군 병력, 좌심실 박출률 이상, QTc 연장(> 480ms), 조절되지 않는 고혈압, 망막정맥폐쇄(RVO) 병력 또는 현재 증거, 또는 RVO에 대한 현재 위험인자가 있는 환자는 제외되었다. 노출 기간 중간값은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여한 환자의 경우 4.4개월이었고, 세툭시맙과 병용하여 이리노테칸 또는 5-플루오로우라실(5-FU)/폴린산(FA)/이리노테칸(FOLFIRI) 주입 투여를 받은 환자의 경우는 1.6개월이었다.

세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(≥ 25%) 이상반응은 피로, 오심, 설사, 여드름모양 피부염, 복통, 식욕감소, 관절통 및 발진이었다.

이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 33%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 구토(4%), 피로(4%), 오심(4%), 발열(3%) 및 설사(3%)였다. 이 약의 용량 감소를 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 피로(2%), 관절통(2%) 및 말초신경병증(2%)이었다. 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 10%가 이 약의 투여 영구 중단을 초래한 이상반응을 경험했고, 이 중 환자 1명을 초과하여(>0.5%) 발생한 이상반응은 없었다.

표 1과 표 2는 각각 BEACON CRC에서 확인된 약물이상반응과 임상검사치 이상을 나타낸 것이다.

표 1: BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응[a]

이상반응	이 약과 세툭시맙 N=216		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 N=193	
	모든 등급 (%)	≥ 3등급[b] (%)	모든 등급 (%)	≥ 3등급 (%)
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[c]	51	7	50	8
발열[c]	17	1	15	1
위장관계 이상				
오심	34	1	41	1
설사[c]	33	2	48	10

복통[c]	30	4	32	5
구토	21	1	29	3
변비	15	0	18	1
대사 및 영양 이상				
식욕감소	27	1	27	3
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통[c]	27	1	3	0
근육병증[c]	15	1	4	0
사지통증	10	0	1	0
피부 및 피하조직 이상				
여드름 모양 피부염[c]	32	1	43	3
발진[c]	26	0	26	2
가려움[c]	14	0	6	0
멜라닌세포모반	14	0	0	0
피부건조[c]	13	0	12	1
신경계 이상				
두통[c]	20	0	3	0
말초신경병증[c]	12	1	6	0
혈관 이상				
출혈[c]	19	2	9	0
정신의학적 이상				
불면증[c]	13	0	6	0

a 미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

b 이 약과 세툭시맙 병용군에서 4~5등급 이상반응은 5등급 출혈(n=1)로 한정되었다.

c 관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

이 약과 세툭시맙을 병용 투여한 환자의 <10%에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.

위장관계 이상: 췌장염

표 2: BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 임상검사치 이상(모든 등급)[a]

임상검사치 이상[b]	이 약과 세툭시맙		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙	
	모든 등급 (%)	3등급 및 4 등급(%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4등급(%)
혈액학검사				
빈혈	34	4	48	5
림프구감소증	24	7	35	5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가	13	1	7	1
화학검사				
저마그네슘혈증	19	0	22	1
알칼리성 포스파타아제 증가	18	4	30	7
ALT 증가	17	0	29	3
AST 증가	15	1	22	2
저칼륨혈증	12	3	32	5
저나트륨혈증	11	2	13	2

a 미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.
b 베이스라인 수치와 적어도 하나 이상의 투여 중 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다.

3. 일반적 주의

1) BRAF V600E 돌연변이 검사

이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 BRAF V600E 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다. 임상시험(BEACON 연구)에서는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)와 각 지역에서의 검사(중합효소연쇄반응 시험방법 혹은 차세대 염기서열분석)를 통하여 BRAF V600E 변이 상태를 확인하였다. 원칙적으로 각 지역에서의 검사를 통하여 등록된 환자는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)로 변이상태를 재확인하였다.

2) 새로운 원발암

BRAF 억제제를 투여받은 환자에서 피부 및 피부 외 새로운 원발암이 관찰되었으며, 이 약 투여로도 발생할 수 있다.

피부암

BEACON CRC에서, 각질극세포종(KA)을 포함한 피부 편평세포암(cuSCC)이 CRC 환자의 1.4%에서 발생했으며, 이 약과 세툭시맙을 병용 투여한 환자의 1.4%에서 새로운 원발 흑색종이 발생했다.

투여를 시작하기 전, 투여 중 2개월마다, 그리고 투여 중단 후 최대 6개월 동안 피부과적 평가를 실시한다. 의심되는 피부 병변은 절개하여 피부병리학적 평가를 통해 관리한다. 새로운 원발 피부암에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

피부 외 암

작용 기전에 근거할 때, 이 약은 돌연변이 또는 기타 기전을 통한 RAS 활성화와 관련된 암의 생성을 촉진할 수 있다. 이 약을 투여하는 환자는 피부 외 암의 징후 및 증상에 대해 모니터링한다. RAS 돌연변이 양성 피부 외 암의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

3) BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진

생체 외 시험 결과, BRAF 억제제에 노출된 BRAF 야생형 세포에서 MAP-키나아제 신호전달의 역설적 활성화 및 세포 증식 증가가 확인되었다. 이 약을 시작하기 전 BRAF V600E 돌연변이에 대한 증거를 확인한다.

4) 출혈

BEACON CRC에서, 이 약과 세툭시맙을 병용 투여한 환자의 19%에서 출혈이 발생했다. 환자의 0.5%에서 발생한 치명적 위장관계 출혈을 포함하여 3등급 이상의 출혈은 환자의 1.9%에서 발생했다. 가장 빈번한 출혈 사례는 비출혈(6.9%), 혈변(2.3%) 및 직장출혈(2.3%)이었다.

이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

5) 포도막염

홍채염 및 홍채섬모체염을 포함한 포도막염이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.

각 방문에서 시각 증상에 대해 평가한다. 정기적으로, 그리고 새로운 시각장애 발생 또는 시각장애 악화 시 안과적 평가를 실시하고 새로 발생하거나 지속되는 안과 소견을 추적관찰한다. 이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

6) QT 연장

이 약은 일부 환자에서 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다.

이미 QTc 연장이 발생했거나 알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥성 부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전 등 QTc 연장 발생에 대한 유의한 위험이 있는 환자 및 QT 연장과 관련된 다른 의약품을 투여 중인 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 저칼륨혈증

및 저마그네슘혈증을 교정한다. QTc > 500ms의 경우 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

7) 배태자 독성

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 권장용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다.

여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 알려주어야 한다.

8) 병용 요법과 관련된 위험

이 약은 세툭시맙과의 병용요법으로 사용해야 한다. 추가적인 위험 정보에 대해서는 세툭시맙의 처방정보를 참조한다.

4. 약물 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약의 영향

강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제의 병용은 이 약이 약의 혈장 농도를 증가시키며 이 약이 약의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제(자몽주스 포함)는 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 감소시킨다.

강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제의 병용은 이 약이 약의 혈장 농도와 유효성을 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제는 병용투여하지 않는다.

2) 다른 약에 대한 이 약의 영향

민감한 CYP3A4 기질

이 약과 민감한 CYP3A4 기질의 병용은 이상반응을 증가시키거나 이들 약제의 유효성을 감소시킬 수 있다.

이 약과 호르몬 피임제(CYP3A4 기질)의 병용은 농도 감소 및 호르몬 피임제 유효성 소실을 야기할 수 있다. 이 약과 호르몬 피임제는 병용투여하지 않는다.

3) QT 간격을 연장하는 약물

이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 이 약과 QT/QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물은 병용투여하지 않는다.

5. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 임신 중 이 약의 투여에 대해 이용 가능한 임상 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 이 약이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다(자료 참조). 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.

동물시험 자료

생식독성시험에서, 랫드의 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 20mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 농도-시간 곡선하 면적[AUC]에 기초한 인체 노출의 약 46배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소 및 전체 골격 변이 발생률 증가가 야기되었다. 임신한 토끼의 경우, 기관형성기 중

이 약을 투여했을 때 75mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 AUC에 기초한 인체 노출의 약 312배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소, 전체 골격 변이 발생률 증가 및 총 임신 소실을 포함한 착상후 소실 증가가 야기되었다. 공식적으로 태반 이행 시험은 실시되지 않았지만, 랫드와 토끼 모두에서 태아의 혈장에 이 약 노출이 모체 노출의 각각 최대 1.7%와 0.8%였다.

2) 수유부

인간의 모유에서 이 약이 약 또는 그 대사물의 존재 또는 이 약이 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응 가능성이 있으므로, 여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2주 동안은 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

3) 가임여성 및 남성

· 임신 검사

이 약을 시작하기 전 가임여성의 임신 상태를 확인한다.

· 피임

이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다.

여성

가임여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 적어도 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 가능성이 있으므로 환자와 비호르몬성 피임방법에 대해 상담한다.

· 불임

남성

300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량을 투여한 수컷 랫드에서의 결과에 근거하여, 이 약의 사용은 남성의 생식능력에 영향을 미칠 수 있다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약 300mg QD를 세툭시맙과 병용 투여받은 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명 중, 62명(29%)이 65세~75세 미만이었으며 20명(9%)이 75세 이상이었다.

노인 환자와 젊은 환자 간에 이 약과 세툭시맙 병용요법의 안전성 또는 효과에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90 mL/min) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(CLcr < 30 mL/min) 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

10. 과량투여

이 약은 혈장 단백에 86% 결합하므로, 이 약의 과량투여에 대한 치료로 혈액투석은 효과가 없을 가능성이 높다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

① 작용 기전

이 약은 BRAF V600E 및 야생형 BRAF와 CRAF를 표적으로 하는 키나아제 억제제로, 생체 외 무세포 분석에서 IC50 값은 각각 0.35, 0.47 및 0.3nM이다. BRAF V600E와 같은 BRAF 유전자 돌연변이는 종양 세포 성장을 자극할 수 있는 BRAF 키나아제의 본질적 활성화를 야기할 수 있다. 이 약은 또한 생체 외에서 JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 및 STK36을 포함한 다른 키나아제에도 결합하여 임상적으로 도달 가능한 농도(≤0.9㎛M)에서 이들 키나아제에 대한 리간 드 결합을 감소시킬 수 있었다.

이 약은 BRAF V600 E, D 및 K 돌연변이 발현 종양 세포주의 생체 외 성장을 억제했다. BRAF V600E 발현 종양 세포를 이식한 마우스에서 이 약은 RAF/MEK/ERK 경로 억제와 관련된 종양 퇴행을 유도했다.

BRAF 돌연변이 CRC 상황에서 EGFR 매개 MAPK 경로 활성화 유도가 BRAF 억제제에 대한 내성 기전인 것으로 확인되었다. 비임상 모델에서 BRAF 억제제와 EGFR을 표적으로 하는 약제의 병용으로 이러한 내성 기전을 극복할 수 있는 것으로 나타났다.

돌연변이 BRAF V600E가 있는 대장암 마우스 모델에서 이 약과 세툭시맙의 병용은 각 약물의 단독 투여보다 높은 항종양 효과를 보였다.

② 약력학

심장 전기생리

이 약의 QT 연장 가능성을 평가하기 위한 단독 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 비니메티닙과 병용하여 이 약의 권장용량을 투여받은 성인 흑색종 환자 대상 시험의 QTc 중심경향분석에 근거할 때, 베이스라인 대비 최고 평균(90% CI) QTcF 변화(ΔQTcF)는 18(14~22)ms였다.

③ 약동학

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 BRAF V600E 또는 V600K 돌연변이가 있는 진행성 및 절제 불가능하거나 전이성인 피부 흑색종 및 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC를 포함한 고형암 환자를 대상으로 시험되었다. 단회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~700mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.3배)에서 용량 비례적이었다. 1일 1회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~800mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.7배)에서 용량 비례 미만이었다. 항정 상태는 15일 내에 도달되었으며, 노출은 제1일 대비 50% 낮았다. AUC의 시험대상자 간 편차(CV%)는 12%~69% 범위였다.

· 흡수

이 약의 Tmax 중간값은 2시간이다. 용량의 최소 86%가 흡수된다.

· 음식의 영향

고지방, 고칼로리 식사(대략 단백질 150 칼로리, 탄수화물 350 칼로리, 지방 500 칼로리로 구성)와 함께 이 약 100mg(최대 권장용량 300mg의 0.3배)의 단회 투여 후, 평균 최대 이 약 농도(Cmax)가 36% 감소했으며 AUC에 대한 영향은 없었다.

· 분포

겉보기 분포용적의 기하평균(CV%)은 164L(70%)이다. 생체 외에서 이 약의 단백결합률은 86%이다. 혈액-혈장 농도 비는 0.58이다.

· 제거

이 약의 평균(CV%) 말단 반감기(t1/2)는 3.5시간(17%)이며, 겉보기 청소율은 제1일에 14L/h(54%)이고 450mg 용량에서의 항정상태에서 32L/h(59%)로 증가한다.

· 대사

이 약은 주로 CYP3A4(83%)에 의해 대사되며, CYP2C19(16%) 및 CYP2D6(1%)에 의해서도 더 적은 정도로 대사된다.

· 배설

이 약 100mg의 단회 방사성표지 투여 후, 투여된 용량의 47%(미변화 5%)가 대변에서 회수되었으며 47%(미변화 2%)가 소변에서 회수되었다.

· 특정 인구집단

연령(19~94세), 성별, 체중(34~168kg), 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 및 경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90mL/min)에 기초하여 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약 약동학에 대한 인종이나 민족, 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh Class B 또는 C), 중증 신장애(CLcr < 30mL/min)의 영향은 시험되지 않았다.

· 약물 상호작용 시험

임상시험

CYP3A4 억제제: 포사코나졸(강력한 CYP3A4 억제제) 또는 딜티아젬(중등도 CYP3A4 억제제)의 병용 투여는 이 약 50mg(최대 권장용량 300mg의 0.2배) 단회 투여 후 이 약의 AUC를 각각 3배 및 2배 증가시켰으며 Cmax를 각각 68% 및 45% 증가시켰다.

CYP3A4 유도제: 이 약 노출에 대한 CYP3A4 유도제의 영향은 시험되지 않았다. 그러나 임상시험에서 첫 번째 투여와 비교하여 항정상태에서 이 약(생체 외 CYP3A4 유도제) 노출이 더 낮았으며, 이는 CYP3A4의 자가 유도를 시사한다.

프로톤 펌프 억제제: 라베프라졸과 병용 투여했을 때 이 약 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

세툭시맙: 이 약의 권장용량 300mg과 세툭시맙을 병용 투여했을 때 이 약 또는 세툭시맙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

· 생체 외 시험

CYP/UGT 효소: 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6 및 CYP3A의 가역적 억제제이며, CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도제이다.

수송체 시스템: 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-당단백(P-gp)의 기질이지만, 유방암 내성 단백질(BCRP), 다제내성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP1B1, OATP1B3) 또는 유기 양이온 수송체(OCT1)의 기질은 아니다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-gp, BCRP, OCT2, 유기 음이온 수송체(OAT1, OAT3), OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제이지만, OCT1 또는 MRP2의 억제제는 아니다.

2) 비임상 시험

① 발암성, 돌연변이원성, 생식능력 장애

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 세균 복귀돌연변이, 포유류 세포 염색체 이상 또는 랫드 골수 소핵을 평가하는 시험에서 유전독성이 없는 것으로 평가되었다.

동물을 대상으로 이 약의 단독 생식능력 시험은 수행되지 않았다. 랫드 대상의 일반 독성시험에서 고환 및 부고환 무게 감소, 고환의 세관 퇴화, 부고환의 정자부족이 AUC에 기초한 300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량에서 관찰되었다. 비인간 영장류 독성시험의 어느 성별에서도 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

② 동물 독성 및/또는 약리

4주 및 13주 시험 모두에서 이 약 용량 20mg/kg/day(AUC 기준 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 22배) 이상을 투여한 랫드의 위에서 과형성 및 과다각화증의 이상 조직병리 소견이 발생했다.

3) 임상시험

이 약은 세툭시맙과 병용요법으로 무작위 배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험(BEACON CRC; NCT02928224)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 대장암(CRC)이 있고 1가지 또는 2가지 이전 요법 후 질병이 진행된 환자를 대상으로 평가되었다. 기타 주요 적합성 기준에는 RAF, MEK 또는 EGFR 억제제를 이전에 투여받지 않았고, 종양 RAS 상태와 관련하여 현지 표시기재 내용에 따라 세툭시맙 투여에 적합하고, ECOG 수행 상태(PS) 0~1인 것이 포함되었다. 무작위 배정은 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행 상태(0 vs 1), 이전의 이리노테칸 사용(예 vs아니요), 사용한 세툭시맙 제품(미국 허가 vs EU 승인)으로 층화되었다.

환자들은 다음 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 세툭시맙의 병용
- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 비니메티닙 및 세툭시맙의 병용
- 이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 (대조군)

모든 환자에서 세툭시맙의 용량은 초회 용량으로 400mg/m2 정맥 투여 후 250mg/m2 주 1회 투여였다.

대조군 환자에게는 세툭시맙과 함께 각 28일 주기의 제1일과 15일에 이리노테칸 180mg/m2 정맥 투여 또는 FOLFIRI 정맥 투여(제1일과 15일 이리노테칸 180mg/m2, 제1일과 15일에 폴린산 400mg/m2, 이후 제1일과 15일에 플루오로우라실 400mg/m2 정맥내 일시 투여 후 2일에 걸쳐 플루오로우라실 2400mg/m2/day 연속 주입)가 이루어졌다.

투여는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되었다. 허가된 요법(이 약과 세툭시맙 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.

주요 유효성 결과 척도는 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 결과 척도에는 눈가림된 독립적 중앙 평가(BICR)로 평가된 무진행 생존(PFS), 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DoR)이 포함되었다. 모든 무작위 배정 환자에서 OS와 PFS가 평가되었다. ORR과 DoR은 이 시험에서 이 약/세툭시맙 군(n=113)과 대조군(n=107)의 무작위 배정 부분에 포함된 첫 220명 환자의 부분집합에 대해 평가되었다.

총 220명의 환자가 이 약/세툭시맙 군에, 221명이 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 441명에서, 연령 중간값은 61세였고, 53%가 여성이었으며, 80%가 백인, 그리고 15%가 아시아인이었다. 50%에서 베이스라인 ECOG 수행 상태가 0이었고, 66%가 1가지의 이전 요법을 투여받았으며, 34%는 두 가지의 이전 요법을 투여받았다. 93%가 이전에 옥살리플라틴을 투여받았고 52%는 이전에 이리노테칸을 투여받았다.

이 약과 세툭시맙의 병용요법에서 활성 대조약 대비 OS, ORR 및 PFS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 3과 그림 1에 요약되었다.

표 3: BEACON CRC의 유효성 결과

	BRAFTOVI와 세툭시맙 N = 220	이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와

		세툭시맙 N = 221
전체 생존		
사례 수(%)	93 (42)	114 (52)
OS 중간값, 개월(95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
P-값[a,c]	0.0003	
전체 반응률(BICR에 기초)		
ORR (95% CI)[d]	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
P-값[a,e]	<0.0001	
DoR 중간값, 개월(95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6 NR)
무진행 생존(BICR에 기초)		
사례 수(%)	133 (60)	128 (58)
질병 진행	110 (50)	101(46)
사망	23 (10)	27 (12)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
P-값[a,f]	<0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응 지속기간); HR = Hazard ratio(위험비); NR = Not reached(도달되지 않음); ORR = Overall response rate(전체 반응률); OS = Overall survival(전체 생존); PFS = Progression-free survival(무진행 생존); PR = Partial response(부분 반응).

a 무작위 배정 시 ECOG PS, 세툭시맙 출처(US 허가 vs EU 승인) 및 이전의 이리노테칸 사용에 따라 층화한다.

b 층화 Cox 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazard model)

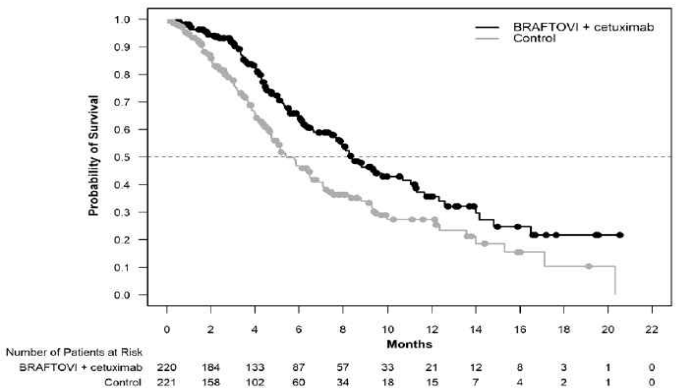
c 층화된 로그 랭크 검정(stratified log-rank test). 알파 수준 0.0084에서 검정한다.

d BRAFTOVI/세툭시맙 군(n=113) 및 대조군(n=107)

e 코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test). 알파 수준 0.05에서 검정한다.

f 층화된 로그 랭크 검정. 알파 수준 0.0234에서 검정한다.

그림 1: BEACON CRC에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<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	2020.09.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	2020.12.08.	2020.12.08.	2020.12.08.	2020.11.26.	-
보완접수 일자	2021.06.07.	2021.06.07.	2021.06.07.	2021.06.15.	-
최종처리 일자	2021.08.19.	-	-	-	-

[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																								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바		가	나	다	라		가	나								
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△		○	○	○	○		○	○	○	○					주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		○	x	○	○					
면제사유	동 규정 제28조제2항 및 [별표6]에 따른 4호, 5호 및 6호의 나목 면제																																									○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엔코라페닙은 변이된 BRAF Kinase(V600E, D, K)를 발현하는 RAF/MEK/ERK 경로 억제에 따른 항종양 활성을 갖는 성분으로, 세툭시맙과 병용하여 희귀의약품으로서 이전 치료경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암에 대한 적응증으로 신청

- 핵심임상시험(BEACON, ARRAY-818-302) 시험에서 BRAF V600E 돌연변이가 있고 이전 치료에도 질병이 진행된 전이성 직결장암 환자 대상 엔코라페닙과 세툭시맙의 병용요법은 활성대조군(세툭시맙+이리노테칸 또는 세툭시맙+FOLFIRI) 대비 OS, ORR, PFS에 대한 유효성을 입증하였음

[약어 및 정의]

- ARRY-438162, BINI, MEK162 : binimetinib (비니메티닙)
- BEACON CRC : Study ARRAY-818-302
- BICR : blinded independent central review (눈가림된 독립적 중앙 검토)
- *BRAF* : B-RAF proto-oncogene (B-RAF 원발암유전자)
- BRAF : serine/threonine-protein kinase B-Raf (세린/트레오닌 단백질 키나제 B-Raf)
- BRAF V600E : B-RAF proto-oncogene, V600E mutant (B-RAF 원발암유전자 V600E 돌연변이)
- CAPEOX : capecitabine/oxaliplatin (카페시타빈/옥살리플라틴)
- CETUX : cetuximab (세툭시맙)
- CR : complete response(완전반응)
- CRC : colorectal cancer(직결장암)
- CSLI : Combined Safety Lead-in(통합 안전성 도입기)(SLI + JSLI)
- ENCO, LGX818 : encorafenib(엔코라페닙)
- FOLFIRI: 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan (5-플루오로우라실/폴린산/이리노테칸)
- FOLFOX: 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin (5-플루오로우라실/폴린산/옥살리플라틴)
- JSLI : Japanese Safety Lead-in(일본 안전성 도입기)
- MEK : mitogen-activated protein kinase kinase (마이토겐 활성화 단백질 키나제 키나제)
- mCRC : metastatic colorectal cancer(전이성 직결장암)
- ORR : objective response rate/overall response rate(객관적 반응률/전반적 반응률)
- OS : overall survival(전체생존기간)
- PFS : progression-free survival(무진행생존)
- *RAS* : rat sarcoma viral oncogene homologue (랫드 육종 바이러스 암유전자 상동체)
- SLI : Safety Lead-in (안전성 도입기)(US, EU)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 비라토비캡슐75mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): Antineoplastic agent 중 protein kinase inhibitor
- 약리작용 기전: CRC 세포주를 포함한 *BRAF* V600E 돌연변이를 발현하는 종양세포에서 RAF/MEK/ERK 경로를 억제하는 매우 선택적인 ATP 경쟁적 소분자 RAF 키나제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 엔코라페닙은 BRAF V600E 돌연변이를 발현하는 종양세포에서 RAF/MEK/ERK 경로를 억제하는 매우 선택적인 ATP 경쟁적 소분자 RAF 키나제 억제제로 Array BioPhama(미국)에서 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- CRC의 SEER summary staging 분류법에 따른 병기는 다음과 같고, regional 및 distant stage 환자의 5년 생존율은 local stage 환자의 90% 대비 71%, 14%로 감소함.

> **In situ:** 결장 또는 직장의 벽을 아직 침범하지 않은 암; 이러한 침습성 병변은 본 신청서에서 제시된 암 통계에 포함되지 않음.
>
> **Local:** 결장 또는 직장의 벽으로 자랐지만 벽을 넘어 확장되어 근처 조직을 침범하지 않은 암.
>
> **Regional:** 결장 혹은 직장의 벽으로 퍼졌으며, 근처 조직으로 침범하였거나 근처의 림프절로 전이된 암
>
> **Distant:** 간이나 폐와 같은 신체의 다른 부분으로 전이된 암
>
> **Unknown:** 병기를 특정할 수 없는 충분한 정보가 없는 단계

- BRAF 변이 유무는 2019 NCCN 가이드라인에서 직결장암 환자의 예후 지표로서 확인하도록 권고하고 있음. 전세계적으로 BRAF 변이는 직결장암 환자의 약 10-15%에서 발생하며, 한국은 대략 4.0-5.7%임. 후향적 분석 연구로서 BRAF 변이 종양 환자의 무진행생존(PFS) 및 전체 생존기간(OS) 중앙값은 각각 8주, 26주로 BRAF wt 종양 환자의 26주, 54주 대비 급격히 감소됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- New Primary Malignancies, Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Tumors, 출혈, 포도막염, QT 연장, 생식발생독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

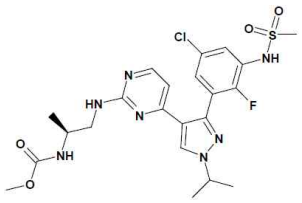
- 임상시험계획승인 : BRAF V600E 변이 전이성 결장직장암 환자에서 안전성 도입기 동안 Encorfenib + Binimetinib + 세툭시맙을 평가하고 이리노테칸/세툭시맙 또는 FOLFIRI(주입 투여 5-플루오로우라실/폴린산/이리노테칸)/세툭시맙과 Encorafenib + 세툭시맙 ± binimetinib을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 라벨 공개, 3-시험군, 제3상 임상시험 (시험번호 FGCL-4592-060, 승인일자 2017.1.20.)
- 희귀의약품 지정 공고(283) : 대상질환 '이전 치료경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료로서 세툭시맙과의 병용요법'

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 엔코라페닙 (Encorafenib)
- 일반명: Methyl N-{(2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl] -1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate
- 분자식: $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$
- 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(입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	PE bag 2중 포장, metalic drums	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

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

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PA/Al/PVC+Al	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 허심규정 제28조제2항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 허심규정 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시 제출자료 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

단계	Study NO	목적	비고
1	CLGX818X2101	국소 진행성 또는 전이성 BRAF 변이 흑색종 성인 환자 대상 LGX818 용량 증량 연구로서 공개, 다기관, 1상 임상시험	
1	ARRAY-162-105	비니메티닙 또는 엔코라페닙에 대한 프로톤펌프 억제제(라베프라졸)의 영향을 평가하기 위한 건강한 성인 대상 공개, 2군, 평행, 고정 순서 임상시험	
1	ARRAY-818-102	건강한 성인 시험대상자에서 고지방식이 엔코라페닙(encorafenib)의 단회 경구 투여 PK에 미치는 영향 확인.	
1	CLGX818A2101	건강한 성인 남성 대상 [^{14}C]LGX818 단회 경구 투여 시 생체 내 흡수, 분포, 대사, 배설을 평가하기 위한 공개 1상 임상시험	
1	ARRAY-818-101	간기능 장애가 있는 시험대상자에 대한 엔코라페닙의 PK	
1	ARRAY-818-105	포사코나졸 및 딜티아젬 반복 투여 시 엔코라페닙 단회 투여에 미치는 영향을 평가하기 위한 건강한 성인 대상 공개, 2-파트 임상시험	
1b/2	CMEK162X2110	BRAF V600 변이 진행성 고형암 환자 대상 LGX818 및 MEK162 병용의 용량 증량 연구로서 공개, 다기관 1b/2상 임상시험(엔코라페닙 + 비니메티닙)	
1b/2	CLGX818X2103	BRAF 변이가 있는 전이성 직결장암 환자 대상 엔코라페닙+세툭시맙, 엔코라페닙+세툭시맙+알펠리십 요법의 용량 증량연구로서 공개, 다기관 1b/2상 임상시험	
3	ARRAY-818-302	BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암 환자에게 안전성 도입기 동안 엔코라페닙 + 세툭시맙 + 비니메티닙을 평가하고, 이리노테칸/세툭시맙	핵심

		or FOLFIRI/세툭시맙과 엔코라페닙 + 세툭시맙 ± 비니메티닙 비교를 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 3군 3상 임상시험	
3	CMEK162 B2301 (Part 1)	BRAF V600 돌연변이 흑색종에서 엔코라페닙 + 비니메티닙 대 베무라페닙 및 엔코라페닙 단독요법의 안전성 및 유효성	흑색종
3	CMEK162 B2301 (Part 2)	BRAF V600 돌연변이 흑색종에서 엔코라페닙 + 비니메티닙 대 엔코라페닙 단독요법의 안전성 및 유효성	흑색종
2	CLGX818 X2102	엔코라페닙 단독 및 표적 제제와 병용 시 유효성/안전성	흑색종
2	CLGX818 X2109	표적 제제 병용 엔코라페닙 + 비니메티닙의 유효성/안전성	흑색종
2	CLGX818 AUS03	엔코라페닙 단독요법의 안전성 및 유효성	고형암, 혈액암

6.3. 생물약제학시험

핵심임상시험인 ARRAY-818-302 제3상 시험에서 엔코라페닙 완제의약품은 75mg 용량 단위로 공급되었고, CMEK162B2301 및 CLGX818X2103 시험에서 50mg과 100mg 용량단위로 공급됨.
75mg 캡슐은 50mg 및 100mg 용량 단위와 비례하게 동일한 조성을 가지며 함량간 유사한 용출 패턴을 보였음.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
1상	CLGX818A2101	PK	공개	건강한 성인 남성	[^{14}C]LGX818 100mg 공복 경구 투여	단회	<PK> - 4명 모두 회수율 93.9% 이상. 47.2%가 뇨/대변으로 배출되었고 뇨중 미대사체는 1.8%로 신배설 비율이 가장 낮았으며 대변 중 미대사체 역시 5.0%로 낮았음. 대사가 주요 제거경로(약 88%)였고 흡수율은 86% 이상이었음. - 주요 순환 대사체는 M12.8(방사성 AUC0-24h의 23.0%), M42.5A(15.5%), M17.3(6.2%), M44(5.09%)이었고 이외 기타 대사체는 모두 4% 미만이었음. - 약물 노출도(AUC)의 10% 이상에 해당되는 대사체는 M42.5A였고 이는 in vitro 시험에서 LGX818 대비 30배 낮은 활성을 나타내며 안전성 약리시험 결과 유의한 안전성 우려는 없었음. - 주요 생체반응은 N-dealkylation, glucuronidation으로 in vivo 동물시험 결과와 유사함. <안전성> - 사망, SAEs 및 임상적으로 유의한 AE, 활력징후, ECG 변화 없었음.
1상	ARRAY-818-102	PK	공개 무작위 교차	건강한 성인	-A군 : 100mg 1캡슐, 공복 -B군 : 100mg 1캡슐, 고지방식 30분 후 휴약기 7일	단회 교차	<PK> - 공복vs식후 노출도(AUCs), 반감기, CL/F, Vz/F는 군간 유사하였음. 다만 공복 대비 식후 투여 시 느린 흡수율로 Tmax 중앙값이 2시간 연장(p<0.0001)되었고 Cmax가 36% 정도 감소함. <안전성> - 사망, SAEs 없었음. - AE로 인한 중단 6명 : 두통, 혈뇨, 구강 헤르페스 등 - 38명(95%)에게 AE 227건 발생함. 공복 27명(79%), 식후 34명(92%). - 보고된 AE는 홍조(83%), 두통(73%), 열감 및 발열(각각 25%), 오심(18%), 감각장애(15%), 과감각(13%) 등 모두 Grade 1 경증이었음. - ECG 관련 유의한 변화 없었음.

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
1상	ARRAY-162-105	PK	공개 2군 평행 고정순서	건강한 성인 -비니메티닙 투여군: 15명 -엔코라페닙 투여군: 15명(이중 5명 중단)	- 비니메티닙 45mg 단회 + 라베프라졸 20mg QD 5일 - 엔코라페닙 100mg or 300mg 단회 + 라베프라졸 20mg QD 5일	5일	-비니메티닙: AUC에 영향없었고, Cmax는 17% 낮았으나 Tmax는 유사했음. 대사체의 PK 결과도 이와 유사함. 내약성은 양호하였음. -엔코라페닙: 100mg 단독 vs 100mg+라베프라졸 병용 시 노출도에 영향없었음. 100mg+라베프라졸 병용 시 300mg 대비 상대적 노출도가 20-25% 낮았고 100mg 단독 vs 300mg 단독 비교 시에도 15-20% 낮았음. AEs 발생율은 높은 편이었음.
1상	ARRAY-818-105	PK	공개 2주기 고정순서	건강한 성인 총 32명(파트당 16명)	<파트 1> -1주기: 엔코라페닙 50mg 1캡슐 -2주기: 포사코나졸 400mg BID 9일 + 엔코라페닙 50mg D7 1회 <파트 2> -1주기: 엔코라페닙 50mg 1캡슐 -2주기: 딜티아젬염산염 XR 240mg QD 4일 + 엔코라페닙 50mg D2 1회	4-9일	엔코라페닙은 CYP3A4에 의해 주로 대사되며 P-gp의 기질이므로 포사코나졸(강력한 CYP3A 억제) 및 딜티아젬(중등도의 CYP3A4 억제 및 P-gp 억제)과의 DDI 평가 실시. <PK> - 엔코라페닙의 AUC는 포사코나졸 병용 시 3배, 딜티아젬 병용 시 2배이며 Cmax는 포사코나졸 병용 시 68% 증가 및 딜티아젬 병용 시 45% 증가됨. Tmax는 유사하였음. → 흡수율에 차이는 없으며 CYP3A4 억제에 따른 결과로 판단됨. P-gp 억제작용의 기여도는 명확하게 결론내릴 수 없지만 영향이 있을 것으로 추정함. <안전성> - 사망, SAE, AE에 따른 중단 없음. 유의한 실험실 검사 결과의 변화 없음.
1상	ARRAY-818-101	PK	공개 다기관 단회투여	간기능 장애 (Child-pugh A), 건강한 성인	공복 단회 엔코라페닙 50mg 1캡슐	단회	- Cmax 및 Tmax(1.5h) 유사함. - A군이 AUC_{0-inf} 및 AUC_{last} 25% 높고 CL/F 20% 낮지만 각 코호트별 편차 범위 이내였음. - 알부민수치, 성별, BMI, 연령에 따른 민감도 분석 시 간기능이 엔코라페닙 노출도(AUC, CL/F 등)에 미치는 영향은 불분명함. 비결합-엔코라페닙(Fu) 비율이 군간 유사했고 Fu와 간기능 변수(ALT,AST,빌리루빈) 간의 상관성이 탐색적으로 관찰되었지만 유의미한 단계는 아님. - TEAEs 등 안전성 평가 차이 없었음.

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

- 엔코라페닙의 경구 흡수 범위는 최소 ~ 86%로 추정되었으며, 시뮬레이션된 위액 및 장액 배양에서는 엔코라페닙은 GI 관에서 안정적인 것으로 나타났음
- 엔코라페닙은 일차 사람 간세포 내 분포에서 간 흡수 수송체의 관여는 없는 것으로 나타났음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

(성별) 성별은 엔코라페닙의 최종 집단 PK 모델에서 유의한 공변량으로 유지되지 않았음. CL/F 및 V/F에 대한 변동성 플롯 출처의 육안 검사에서, 성별로 범주화했을 때 명백한 추세가 나타나지 않았음

(체중) 체중은 엔코라페닙의 최종 집단 PK 모델에서 CL/F에 대한 유의한 공변량이었음. 일반적인 개인 체중(75 kg)에 기반했을 때, Figure 3.3의 1.114 및 0.915 값에서 각각 도출된 바에 따라, 집단 PK 분석에서 95번째 백분위수 체중(112 kg)의 개인은 CL/F의 11% 증가가 예측되고, 5번째 백분위수 체중(54 kg)의 개인은 CL/F의 1% 감소가 예측됨

(인종) 히스패닉계 또는 라틴계 외(N = 538), 히스패닉계 또는 라틴계(N = 72), 일본인(N = 4), 기타(N = 71) 및 확인되지 않은 출신민족(N = 10)이 포함되었음. 다른 하위군에서 약간 더 낮은 청소율이 관찰되었으나, 변동성 플롯 출처에 대한 육안 검사에 기반했을 때 나머지 군의 일반적인 값과 비교한 다른 군의 중앙값 차이는 경미했음

(신장애) 신장애가 엔코라페닙의 약동학에 미치는 영향을 평가하는 공식적인 임상시험은 실시되지 않았음. 집단 약동학적 분석에서, 경증(eGFR 60 - 90 mL/min/1.73 m2)(n=217) 또는 중등도(eGFR 30 - 59 mL/min/1.73 m2)(n=28) 신장애 환자에서 정상 신기능 시험대상자(eGFR ≥90 mL/min/1.73 m2)(n=449)와 비교했을 때 엔코라페닙 CL/F의 분명한 추세는 관찰되지 않았음

(간장애) 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자의 엔코라페닙 노출이 25% 더 높은 것으로 나타남(ARRAY-818-101). 이러한 노출 상승은 환자 시험에서 일관되게 관찰된 노출 변동성의 범위 내로 엔코라페닙은 주로 간을 통해 대사 및 소실되기 때문에 중등도 내지 중증 간장애 환자는 노출이 증가할 수 있으며, 이에 따라 중등도 또는 중증 간장애 환자에서는 엔코라페닙을 신중하게 사용하는 것이 권장됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

(상호작용) 강한(포사코나졸) 및 중등도(딜티아젬) CYP3A4 억제제를 엔코라페닙과 병용 투여한 결과 전체(AUC, 각각 3배 및 2배 증가) 및 피크(Cmax, 각각 68% 및 45% 증가) 엔코라페닙 노출의 증가로 이어졌음

(식이) 단회 경구 100 mg 투여 후 음식물이 엔코라페닙 노출 범위에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났음(ARRAY-818-102)

6.4.4. 집단 약동학시험

(환자) 건강한 시험대상자와 환자 간 엔코라페닙 노출 차이에 관해 이용할 수 있는 정보는 제한적이었음. 질병 효과가 최종 모델에 포함되었으며 환자에서 청소율이 11% 감소할 것으로 예측되었음.

6.4.5. 약력학시험(PD)

(QT간격 영향) Study CLGX818X2101에서 수집된 농도 및 ECG 데이터에 기반한 사후 분석이 실시되었으며, QT 연장 측정에 따라 엔코라페닙의 치료 농도에서 심장 재분극의 지연 가능성을 평가함(CP17-005). 시간 일치 농도 및 보정 QT(C-QTc) 값이 있는 모든 환자를 포함하는 선형 혼합 효과(linear mixed effect, LME) 분석에 따르면 450 mg 엔코라페닙 투여 후 관찰된 Cmax,ss에서 ΔQTcF의 12.2 ms 증가, 그리고 300 mg 엔코라페닙 투여 후 11.1 ms 증가가 예측되었음. 엔코라페닙은 QT 간격을 연장할 가능성이 있는 것으로 보이지만, 평균 효과는 두 용량 수준의 예상 Cmax,ss에서 20 ms 미만으로 예측됨.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
1b/2 상	CMEK162X2110	안전성/ 내약성/PK	공개 용량탐색	국소 진행성 또는 전이성 흑색종 /	<1b> 엔코라페닙 10,25,50,100mg 캡슐로서 50-800mg QD	28일	<1b상> - 600+45 투여군 3명은 크레아티닌 수치가 유의하게 증가하였고 뚜렷하게 개선된 효과도 관찰되지 않아 450+45로 RP2D 결정. - 용량 증가 시 비례 대비 약간 낮은 증가가 관찰되었

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
				전이성 대장암(mCRC) 성인 환자 - BRAF V600E 또는 기타 V600 변이	비니메티닙 15mg 정제로서 45mg BID <2상> 엔코라페닙 450mg QD + 비티메티닙 45mg BID		고 축적은 없었음. <2상> - 450+45 용량에서 새로운 안전성 이슈없이 양호한 내약성을 보였음. 주된 TEAE는 위장관 관련 사건(설사, 구토 등)이었음. - mCRC(11명) : ORR/DCR(하단 표), PFS 5.4개월, TTR(time to response) 2.6개월, DOR(duration of response) 7.1개월, OS 9.5개월
1상	CLGX818X2101	안전성/내약성	공개 다기관 용량증량	국소 진행성 또는 전이성 흑색종 / 전이성 대장암(mCRC) 성인 환자	액제 / 캡슐제 -용량증량: 100mg QD로 시작하여 50~1600mg QD -용량확장: 450mg/300mg QD	-	- 총 107명 대상: 용량증량단계 54명(50~700mg QD), 용량확장단계 53명(450mg or 300mg QD) - 450mg QD(MTD)에서 대부분의 환자가 DLT 관찰되었고 300mg으로 감량했을 때 내약성이 양호하여 RP2D로 선정. - 흑색종 환자의 DLT: 근육통(33.3%), 관절통(26.7%), 피로(20.0%), 무력감(13.3%), 신경마비(6.7%), 불면증(6.7%) - mCRC 환자의 DLT: 근육통(16.7%), 관절통/뼈 통증/구토/불면증 각 8.3% <ORR> - 용량증량단계(흑색종): CR+PR로서 60.0%(naive), 10.3%(재발/불응성). - 용량확장단계(흑색종): CR+PR로서 전체 환자의 40.0%, 60.0%(naive), 22.2%(재발/불응성) - 용량확장단계(mCRC): 5.6% <PFS> - 흑색종(300mg/450mg): 12.4개월(naive), 1.9개월(재발/불응성) - mCRC(300mg/450mg): 4.0개월 <OS> - 흑색종 9.07개월(naive) - mCRC 7.23개월
1b/2	CLGX818X2103	안전성 유효성	공개 다기관 용량증량	1b : 이전 항암요법에도 질병이 진행되었거나, 더 효과적인 표준요법을 사용할 수 없는 BRAF 돌연변이 mCRC 환자 156명	・2제 병용요법: 세툭시맙(400mg/m2 →250mg/m2 QW) + 엔코라페닙 100, 200, 400, 450mg QD ・3제 병용요법: 세툭시맙(400mg/m2 →250mg/m2 QW) + 엔코라페닙 200, 300 mg QD + 알펠리십 100~300mg QD	-	- 1b상 : MTD 미확인, 엔코라티닙 450mg까지 내약성 - 2상 : 엔코라페닙 200mg QD+세툭시맙(최초 400mg/m^2 후 매주 250mg/m^2 IV) 50명 * 유효성 : ORR 24%(95% CI 13.1-38.2), PFS 중간값 4.2개월(95% CI 3.0-5.1), OS 중간값 9.3개월(95% CI 5.8-15.6) * 안전성 : 대부분 Grade 1/2 AE로 내약성 우수. MTD 미확인, 엔코라티닙 450mg까지 내약성
3상	ARRAY-818-302 (BEACON CRC) (NCT02928224)	유효성 안전성	다기관, 무작위, 공개, 3군	이전 치료 후 진행된 BRAF V600E 전이성 직결장암 환자 665명	- 2제 : 엔코라페닙 300mg QD + 세툭시맙(최초 400mg/m^2 후 매주 250mg/m^2 IV) (n=220) -3제 : 엔코라페닙 300mg QD +	-	<유효성> - OS, ORR, PFS, DoR, Time to response <안전성> - DLT - AEs, 활력징후, 임상검사, ECGs - AE에 따른 용량 조절, 시험중단

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>비니메티닙 45mg BID + 세툭시맙(상동) (n=224)

-대조군 : 이리노테칸+세툭시맙 또는 FOLFIRI+세툭시맙(상동) (n=221)</td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>3제</td><td>2제</td><td>대조</td></tr>
<tr><td>OS</td><td>9.0개월
(8.0-11.4)</td><td>8.4개월
(7.5-11.0)</td><td>5.4개월
(4.8-6.6)</td></tr>
<tr><td>ORR</td><td>26%
(18-35%)</td><td>20%
(13-29%)</td><td>2%
(0-7%)</td></tr>
<tr><td>PFS</td><td>4.3개월
(4.1-5.2)</td><td>4.2개월
(3.7-5.4)</td><td>1.5개월
(1.5-1.7)</td></tr>
<tr><td>AE≥3GR</td><td>58%</td><td>50%</td><td>61%</td></tr>
</table>
- Kopetz et al., 2019 (N ENGL J MED 381;17, OCT 24, 2019)
</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(ARRAY-818-302)

- 설계: 다기관, 무작위배정, 공개라벨
- 대상환자: *BRAF* V600E 돌연변이 전이성 직결장암 환자
- 환자 참여 상태 : 총 1677이 스크리닝을 받았고, 665명의 무작위배정을 받았음(3제군 224명, 2제군 220명, 대조군 221명). 무작위 배정 환자 중 34명(5.1%)이 시험약을 투여받지 않았고, 28명이 대조군 환자였음. DATA cutoff 시점(2019.2.11.) 기준으로 193명이 시험약을 계속 복용하고 있었으며, 가장 흔한 중단 사유는 질병의 진행(Progression disease, PD)이 46.3% 였음(군간 비율 유사). 그 외 중단 사유는 동의철회, 환자 또는 시험자 중단 결정. 시험약 복용 지속 환자 193명의 군별 비중은 3제군 35.5%, 2제군 35.0%, 대조군 16.7%로 나타났음. 지역별로, 87명(13.1%)의 환자가 북미(멕시코 제외)에서 무작위 배정되었고, 420 명(63.2%)의 환자는 유럽에서 무작위 배정되었으며 158명(23.8%)의 환자는 아시아/호주/남미/북미/멕시코에서 무작위 배정
- 인구학적 특성

  전체적으로, 인구통계학적 특성은 3개 무작위배정 치료군에서 대체로 유사하였음

  환자의 대다수는 백인(82.7%)이었고, 3제요법군 및 2제요법군(각각 8.9% 및 11.4%)과 비교해 대조군(17.6%)에서 아시아인 환자의 비율이 더 높았음. 남성보다 여성(52.8%)이 약간 더 많이 등록되었고 여성 환자의 비율은 대조군 (57.5%)에서 가장 높았으며 대부분의 환자는 65세 미만이었고(64.2%), 모든 환자의 중위 연령은 61세였음.

- **유효성 결과**

① OS

2제 요법군으로 무작위 배정된 환자 220 명 중 93 건(42.3%)의 사망이 관찰되었으며, 대조군으로 무작위 배정된 환자 221명 중 114건(51.6%)의 사망이 보고되어, 대조군 대비 2제 요법군에 대해 사망 위험의 40% 감소가 관찰되었음(HR 0.60, 95% CI: 0.45, 0.79; 층화된 로그순위 검정 p=0.0002).

2제요법군에서 OS 중앙값은 대조군보다 3.0 개월 더 길었다; 2제 요법군에서 Kaplan-Meier 법을 이용한 OS 추정치 중앙값은 8.4 개월(95% CI: 7.5, 11.0)이었고 대조군에서 5.4 개월(95% CI: 4.8, 6.6)이었다. 6개월 및 12개월 생존 추정치는 2제요법군에서 각각 65.1% 및 35.7%, 대조군에서 각각 46.7% 및 27.4%였다. 민감도 분석을 위한 PPS 결과 또한 OS에 대해 FAS군과 유사한 결과가 관찰되었음.

② ORR(Overall reponse rate) by BICR (Blinded Independent Central Review)

BICR 에 의한 확인된 ORR 은 대조군에서 1.9%(95% CI: 0.2, 6.6)와 비교해 2제요법군에서 20.4% (95% CI: 13.4, 29.0)였다(p<0.0001). BICR에 의한 확인된 CR은 2제요법군 및 대조군에서 각각 5.3% 및 0%의 환자에서 관찰되었음

시험자 평가에 의한 확인된 ORR 은 BICR 에 의한 평가 시 관찰된 결과와 유사하였고(2제요법군: 15.9% [95% CI: 9.7, 24.0]; 대조군: 3.7% [95% CI: 1.0, 9.3](p = 0.0011), 시험자 평가에 의한 확인된

CR은 2제 요법군과 대조군에서 각각 환자의 1.8% 및 0%에서 관찰되었음

③ PFS

PFS 추정치 중앙값은 각각 4.2 개월(95% CI: 3.7, 5.4) 및 1.5 개월이었고(95% CI: 1.5, 1.7), 4개월 시점에 BICR에 의한 무사건 확률 추정치는 대조군에서 23.0%와 비교해 2제요법군에서 57.6%였음

FAS에서 시험자 평가에 의한 PFS 는 BICR 에 의한 PFS 와 유사했고(HR 0.38, 95% CI: 0.30, 0.50; 층화된 로그순위 검정 $p < 0.0001$), 2제 요법군과 대조군의 PFS 추정치 중앙값은 각각 4.3 개월(95% CI: 4.0, 5.4) 및 1.6 개월(95% CI: 1.5, 2.1)이었음

4개월 시점에 시험자 평가에 의한 무사건 확률 추정치는 대조군에서 24.1%와 비교해 2제요법군에서 59.7%였음.

- **안전성 결과**

3상에서, AE를 보인 환자의 비율은 3제요법군 97.7%, 2제요법군 98.1% 및 대조군 97.4%였다. 3개 치료군 모두에 걸쳐, AE는 위장 장애, 피부 및 피하조직 장애, 일반적 장애 및 주사부위 상태 SOC 내에서 가장 흔하게 보고

가장 흔하게 보고된 AE(환자의 > 25.0%)는 3개 치료군에 걸쳐 거의 유사했으며, 2제요법군에서는 오심(34.3%), 설사(33.3%) 피로(30.1%), 여드름양 피부염(29.2%) 및 식욕감소(26.9%)였고, 대조군에서는 설사(48.2%), 오심(41.5%), 여드름양 피부염(39.4%), 구토(29.0%), 피로(27.5%), 식욕감소(26.9%) 및 무력증(25.4%)이었음.

유효성 결과에 대한 요약 및 결론

: 엔코라페닙과 세툭시맙과의 2제 병용 요법에 대해 무작위 배정, 활성대조, 공개 라벨 임상시험인 BEACON study(ARRAY-818-302)에 평가되었음. *BRAF* V600E 돌연변이가 있고 이전 치료에도 질병이 진행된 전이성 직결장암 환자 대상 엔코라페닙과 세툭시맙의 병용은 활성대조(세툭시맙+이리노테칸 또는 세툭시맙+FOLFIRI) 대비 OS, ORR, PFS에 대해 유효성을 입증하였음.

안전성 결과에 대한 요약 및 결론

: 엔코라페닙의 내약성은 양호하였고, 두통, 관절통, 근육통, 불면증, 피부병변 등의 발생율이 증가양상을 보였으나, 일반적으로 치료중단을 요하지는 않았음

6.6. 가교자료

- 국내에서 별도 가교시험(약동학, 약동약력학, 3상시험 등)은 수행되지 않았음
  희귀의약품에 해당하므로 동규정 별표6. I.1.가.에 따라 가교면제 가능함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- ARRAY-818-302 시험에서 *BRAF* V600E 돌연변이가 있고 이전 치료에도 질병이 진행된 전이성 직결장암 환자 대상 엔코라페닙과 세툭시맙의 병용은 활성대조(세툭시맙+이리노테칸 또는 세툭시맙+FOLFIRI) 대비 OS, ORR, PFS에 대해 유효성을 입증하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(BRAFTOVI®) : 흑색종(2018.6), 직결장암(2020.4)
- 유럽(Braftovi 75 mg hard capsules) : 흑색종(2018.9), 직결장암(2020.6)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 카페시타빈(젤로다정), 세툭시맙(얼비툭스주) 등 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	2021.08.19.
제품명	비라토비캡슐75밀리그램 (엔코라페닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.4 (2021.08.19.)
주성분 및 함량	1캡슐(466.5밀리그램) 중 엔코라페닙(별규) 75.0mg,		
효능·효과	이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세툭시맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 속발성 피부 신생물: cuSCC 및 새로운 원발성 흑색종	-일반적인 의약품 감시 활동 -사용성적 조사 -위해성 관리계획 정기 이행 평가 결과 보고 시 안전성 정기보고(PBRER/PSUR)에 포함하여 보고	허가사항 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- QT 간격 연장	-일반적인 의약품 감시 활동 -사용성적 조사 -위해성 관리계획 정기 이행 평가 결과 보고 시 안전성 정기보고(PBRER/PSUR)에 포함하여 보고	허가사항 첨부문서
- RAS 돌연변이를 동반하는 비피부성 악성 종양		
- 강력하거나 중등도의 CYP450 3A4 억제제의 동반 사용으로 인한 과다 노출		
- 중등도~중증 간장애 환자에서의 과다 노출		
3. 중요한 부족정보		
- 중증 신기능 장애 환자에 대한 약물 사용	-일반적인 의약품 감시 활동 -사용성적 조사 -위해성 관리계획 정기 이행 평가 결과 보고 시 안전성 정기보고(PBRER/PSUR)에 포함하여 보고	허가사항 첨부문서

끝.