

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2026-03-27	접수번호	20260068079
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항		
신 청 인 (회사명)	머크(주)		
제 품 명	엘비투스주 5mg/mL (세특시맵)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	세특시맵		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 mL 중 (1 바이알, 20 mL) 세특시맵 5 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2009.03.13.	
	효능·효과	1. RAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에서의 - Irinotecan 기반의 항암화학요법과의 병용요법 - FOLFOX와 병용하는 일차요법 - Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법 2. 이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암 성인 환자의 치료 시 엔코라페닙과의 병용요법 3. 두경부 편평세포암 환자에서의 - 국소 진행성 질환에 방사선 요법과의 병용요법 - 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법	
	용법·용량	이 약은 항종양약물 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 투약 시작부터 투약 후 적어도 1시간까지는 면밀한 관찰이 요구된다. 유용한 응급처치 장비가 갖추어져 있어야 한다. 최초 투여에 앞서 환자는 세특시맵을 투여하기 최소 1시간 전에 전처치로 항히스타민제와 코르티코스테로이드를 투여받아야 한다. 이후의 모든 투여 시에 이런 전처치요법이 권장된다. 직결장암 - 단독요법 또는 화학요법제와 병용요법 전이성 직결장암 환자에서, 이 약은 화학요법제와 병용요법으로 사용하거나 단독요법으로 사용한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 정상형 RAS (KRAS 및 NRAS) 상태에 대한 증거 확인이 필요하다. 숙련된 실험실에서 검증된 KRAS 및 NRAS (엑손2, 3, 4) 변이 검출 시험방법을 사용하여 변이 여부를 판	

	별하여야 한다. 이 약은 매주 1회 또는 격주에 1회 투여한다. 매주 투여 용법 이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다. 격주 투여 용법 이 약은 격주에 1회 투여한다. 각 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 500 mg이다. 화학요법제와 병용투여 시 화학요법제의 투여용량 또는 권장되는 용량 조절은 이러한 화학요법제의 약물정보(허가사항)에 따른다. 이러한 화학요법제는 이 약 마지막 투여 1시간 이후에 투여하도록 한다. - 엔코라페닙과의 병용요법 이 약과 엔코라페닙의 병용요법 치료 시작 전 BRAF V600E 변이 상태에 대한 증거 확인이 필요하다. BRAF V600E 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. RAS 변이 상태는 이 약의 처방정보에 적합해야 한다. 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 치료를 지속할 수 있다. 엔코라페닙의 권장 투여 정보는 엔코라페닙의 처방 정보를 참조한다. 엔코라페닙은 이 약 투여 시작 전 투여하도록 한다. 이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다. - 이 약의 치료는 기저질환이 진행되기 전까지 지속하는 것이 권장된다. 두경부 편평세포암 - 방사선 요법과의 병용요법 국소 진행성 두경부 편평세포암 환자에서 방사선요법과의 병용요법으로 사용한다. 이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다. 방사선요법 일주일 전 이 약 투여를 시작하여, 방사선 요법의 종료까지 이 약을 유지하는 것을 권장한다. - Platinum 기반 요법과의 병용요법 이 약은 매주 1회 또는 격주 1회 투여한다. 매주 투여 용법 이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다. 격주 투여 용법 이 약은 격주에 1회 투여한다. 각 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맙 500 mg이다.
--	--

		재발성 및/또는 전이성 두경부 편평세포암 환자에서 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법으로 사용하며, 질환이 진행될 때까지 유지요법으로서 투여한다. 병용하는 화학요법제는 이 약의 투여완료 후 1시간이 지나기 전에 투여해서는 안된다. 투여방법 중력을 이용한 점적 주입장치, 주입펌프 또는 주사기 펌프를 통해 세톡시맙 5 mg/mL를 정맥 내 투여한다. 최초 용량은 주입 관련 반응의 위험을 최소화하기 위해 서서히 투여되어야 하며, 120 분간의 투여가 권장된다. 이후 투여 시 최고 투여 속도는 10 mg/min을 초과해서는 안된다. 만약 최초 투여의 내약성이 좋다면 매주 250 mg/m² 투여 용법의 권장 주입 시간은 60분이고 격주 500 mg/m² 투여 용법의 권장 주입 시간은 120 분이다. 투여시 주의사항 지금까지 이 약은 간, 신장 기능이 정상인 환자들에게만 사용되었다. 이 약은 이전에 혈액학적 이상을 보였던 환자들의 경우에는 연구되지 않았다. 고령의 환자의 경우 용량조절이 필요치 않으나, 75세 이상의 환자에 대해서는 사용경험이 제한적이다. 소아에 대해서는 승인된 효능효과로의 사용경험이 없다.	
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.07.29.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황		[최초 허가] 미국(FDA) : 2004.02.12. 유럽(EMA) : 2004.06.29. [신청 적응증 추가] 브라질(ANVISA) : 2025.12.01., 유럽(EMA) : 2026.06.25.	
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자 방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		(안유) 유전자재조합의약품과	심사담당자 (안유) 박지영 주무관, 이소영 연구관, 김호정 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자 해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. RAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자
 - Irinotecan 기반의 항암화학요법과의 병용요법
 - FOLFOX와 병용하는 일차요법
 - Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법
2. BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 성인 환자
 - 이전 치료 경험이 있는 전이성 직결장암 치료로서 엔코라페닙과의 병용요법
 - 전이성 직결장암 치료로서 엔코라페닙 및 mFOLFOX6와의 병용요법
3. 두경부 편평세포암 환자
 - 국소 진행성 질환에 방사선 요법과의 병용요법
 - 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 항종양약물 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 투약시작부터 투약 후 적어도 1시간까지는 면밀한 관찰이 요구된다. 유용한 응급처치 장비가 갖추어져 있어야 한다.

최초 투여에 앞서 환자는 세특시맵을 투여하기 최소 1시간 전에 전처치로 항히스타민제와 코르티코스테로이드를 투여받아야 한다. 이후의 모든 투여 시에 이런 전처치요법이 권장된다.

직결장암

RAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자

- 단독요법 또는 화학요법제와 병용요법

전이성 직결장암 환자에서, 이 약은 화학요법제와 병용요법으로 사용하거나 단독요법으로 사용한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 정상형 RAS (KRAS 및 NRAS) 상태에 대한 증거 확인이 필요하다. 숙련된 실험실에서 검증된 KRAS 및 NRAS (엑손 2, 3, 4) 변이 검출 시험방법을 사용하여 변이 여부를 판별하여야 한다.

이 약은 매주 1회 또는 격주에 1회 투여한다.

매주 투여 용법

이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맵 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다.

격주 투여 용법

이 약은 격주에 1회 투여한다. 각 용량은 체표면적(m^2) 당 세특시맵 500 mg이다.

화학요법제와 병용투여 시 화학요법제의 투여용량 또는 권장되는 용량조절은 이러한 화학요법제의 약물정보(허가사항)에 따른다.

이러한 화학요법제는 이 약 마지막 투여 1시간 이후에 투여하도록 한다.

BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암

이 약과 엔코라페닙 또는 엔코라페닙 및 mFOLFOX6(플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴)와 병용 요법 치료 시작 전 BRAF V600E 변이 상태에 대한 증거 확인이 필요하다. BRAF V600E 변이 상태는 숙련된 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

엔코라페닙 또는 엔코라페닙 및 mFOLFOX6와의 병용요법에 대한 용법·용량 또는 권장 용량 조절 사항은 엔코라페닙의 제품정보를 참조한다. 엔코라페닙은 이 약 투여 시작 전 투여하여야 한다. mFOLFOX6는 이 약의 마지막 투여 1시간 이후에 투여한다.

- 엔코라페닙과의 병용요법

이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세툽시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다.

- 엔코라페닙과 mFOLFOX6와의 병용요법

이 약은 격주로 투여한다. 1회 투여량은 체표면적(m^2)당 세툽시맙 500 mg이다.

- 이 약의 치료는 기저질환이 진행되기 전까지 지속하는 것이 권장된다.

두경부 편평세포암

- 방사선 요법과의 병용요법

국소 진행성 두경부 편평세포암 환자에서 방사선요법과의 병용요법으로 사용한다. 이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세툽시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다. 방사선요법 일주일 전 이 약 투여를 시작하여, 방사선 요법의 종료까지 이 약을 유지하는 것을 권장한다.

- Platinum 기반 요법과의 병용요법

이 약은 매주 1회 또는 격주 1회 투여한다.

매주 투여 용법

이 약은 매주 1회 투여한다. 초기 용량은 체표면적(m^2) 당 세툽시맙 400 mg이며, 이후 유지 용량은 체표면적(m^2) 당 매주 250 mg이다.

격주 투여 용법

이 약은 격주에 1회 투여한다. 각 용량은 체표면적(m^2) 당 세툽시맙 500 mg이다.

재발성 및/또는 전이성 두경부 편평세포암 환자에서 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법으로 사용하며, 질환이 진행될 때까지 유지요법으로서 투여한다. 병용하는 화학요법제는 이 약의 투여완료 후 1시간이 지나기 전에 투여해서는 안된다.

투여방법

중력을 이용한 점적 주입장치, 주입펌프 또는 주사기 펌프를 통해 세툽시맙 5 mg/mL를 정맥 내

투여한다.

최초 용량은 주입관련반응의 위험을 최소화하기 위해 서서히 투여되어야 하며, 120분간의 투여가 권장된다. 이후 투여 시 최고 투여 속도는 10 mg/min을 초과해서는 안된다. 만약 최초 투여의 내약성이 좋다면 매주 250mg/m² 투여 용법의 권장 주입 시간은 60분이고 격주 500mg/m² 투여 용법의 권장 주입 시간은 120분이다.

투여시 주의사항

지금까지 이 약은 간, 신장기능이 정상인 환자들에게만 사용되었다.

이 약은 이전에 혈액학적 이상을 보였던 환자들의 경우에는 연구되지 않았다.

고령의 환자의 경우 용량조절이 필요치 않으나, 75세 이상의 환자에 대해서는 사용경험이 제한적이다.

소아에 대해서는 승인된 효능효과로의 사용경험이 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약에 중증도(3,4도)의 과민반응을 보이는 것으로 알려진 환자
- 2) 병용치료 시작 전, 병용되는 화학요법제에 또는 방사선 요법이 금기인 환자
- 3) RAS 변이가 있거나 RAS 상태가 확인되지 않은 전이성 직결장암 환자에서 Oxaliplatin을 함유하는 화학요법제와 이 약의 병용요법

2. 경고 및 일반적 주의

1) 아나필락시스 반응을 포함한 주입관련반응

아나필락시스 반응을 포함한 중증의 주입관련반응이 흔하게(자주) 발생할 수 있으며, 어떤 경우에는 예후가 치명적일 수 있다. 중증의 주입관련반응이 일어나면 즉시 그리고 영구적으로 이 약의 투여를 중단하고 필요시 응급처치를 한다.

이러한 반응들 중 일부는 사실상 아나필락시스 반응 혹은 아나필락시스양 반응에 해당 하거나, 사이토카인분비증후군(CRS)을 나타낼 수도 있다. 최초 주입 시에는 물론 그 뒤로 몇 시간 동안까지 증상이 나타나거나, 이후의 주입 시에도 증상이 발현될 수 있다.

환자에게 주입관련반응이 나중에 발생할 수 있음을 경고하고, 증상이나 징후가 나타나면 의사에게 연락하도록 교육하는 것이 권장된다.

나타날 수 있는 증상으로는, 기관지 연축(경련), 두드러기, 혈압 상승 또는 저하, 의식상실, 쇼크 등이 있다. 드물게, 협심증이나 심근경색 또는 심정지가 관찰된 바 있다.

가령, 이미 형성된 IgE 항체가 세득시맵과 교차반응한 결과로, 최초로 주입한지 몇 분 되지 않아 아나필락시스 반응이 나타날 수 있다. 이와 같은 반응은 흔히 기관지 연축 및 두드러기 증상을 수반한다. 전처치의 적용에도 불구하고 이러한 반응이 발생할 수 있다

붉은 육류고기나 진드기물림에 알레르기 병력이 있거나 세득시맵(α -1-3-galactose)에 대한 IgE 항체 검사 결과가 양성인 환자의 경우, 아나필락시스 반응의 발생 위험이 훨씬 크게 증가한다. 이러한 환자를 대상으로 하는 경우에는, 반드시 대체 치료법을 비롯해 유익성/위험성에 대한 신중한 평가 후에 세득시맵을 투여해야 하고, 심폐소생을 위한 응급장비가 갖추어진 상태에서 숙련된 전문가의

긴밀한 감독 하에 투여가 이루어져야 한다.

최초 용량은 서서히 투여되어야 하고 이와 동시에, 2시간 이상 동안 각종 활력징후를 긴밀하게 모니터링해야 한다. 최초 주입 시 처음 15분 이내에 주입관련반응이 나타나면, 즉시 주입을 중단해야 한다. 다음 번 주입을 실시하기 전에, 해당 환자가 이미 형성된 IgE 항체를 보유하고 있는지 여부에 대한 검토를 포함해 이 약의 유익성/위험성을 신중히 평가해야 한다.

주입관련반응이 투여 후반부 또는 그 이후 주입 시 나타나는 경우에는, 그 중증도에 따라 후속 관리가 달라지게 된다.

a) 1등급: 긴밀한 감독 하에 느린 속도로 주입을 계속한다.

b) 2등급: 느린 속도로 주입을 계속하고 즉시 증상치료(대증요법)를 위한 치료제를 투여한다.

c) 3등급 및 4등급: 즉시 주입을 중단하고 적극적으로 증상을 치료하며 차후에 세척시럽 투여를 금지한다.

일반적으로 사이토카인분비증후군(CRS)은 주입 후 1시간 이내에 발생하며 기관지 연축 및 두드러기 증상을 수반하는 빈도가 상대적으로 낮다. 보통 사이토카인분비증후군은 최초 주입 시 가장 중증으로 발생한다.

경증 내지 중증도의 주입관련반응은 매우 흔하게(매우 자주) 발생하며 발열, 오한, 어지러움 또는 호흡곤란 등과 같은 증상을 동반하는데, 이러한 증상들의 발현은 주로 세척시럽의 최초 주입과 긴밀한 시간적 인과관계를 갖는다. 해당 환자가 경증 내지 중증도의 주입관련반응을 경험한 경우에는, 주입속도를 감소시킬 수 있다. 이후 모든 주입 시에 이와 같이 감소된 주입속도를 유지할 것을 권장한다.

긴밀하게 환자를 모니터링해야 하며 특히 최초로 투여하는 동안은 더욱 그러하다.

신체 활동능이 감소된 환자와 이전에 심폐질환이 있었던 환자에서는 특별한 주의가 권장된다.

2) 호흡곤란

치명적인 사례를 포함한 간질성 폐장애의 예가 보고된 바 있으며, 주로 일본 환자의 사례였다.

간질성 폐장애와 연관이 있는 것으로 알려진 동시 화학요법 및 기존의 폐질환과 같은 흔재 또는 기여 요인들이 있는 경우에서 치명적인 사례가 빈번했다. 이러한 환자들은 면밀하게 관찰되어야 한다.

간질성 폐장애를 시사하는 증상(호흡곤란, 기침, 열) 또는 방사선 사진상의 발견이 있는 경우, 신속한 진단 조사가 이루어져야 한다.

간질성 폐장애로 진단되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

3) 피부 반응

이 약의 주된 이상 반응은 피부반응이며, 특히 화학요법과 병용시 심해질 수 있다. 이차 감염(주로 박테리아)의 위험이 증가되고, 치명적인 결과를 포함한 포도상구균성 열상피부증후군, 괴사 근막염 및 패혈증이 보고되었다.

피부 반응은 매우 일반적이며, 치료의 일시적 중지 또는 중단이 필요할 수 있다. 임상 진료 지침에 따라 경구용 테트라사이클린 (6-8주) 및 1% 하이드로코티손 크림을 수분 공급제와 함께 국소적용하는 예방적 사용이 고려되어야 한다. 중간에서 고농도의 국소적 코르티코스테로이드 또는 경구 테트라사이클린이 피부 반응의 치료를 위하여 사용되어 왔다.

환자에게서 견딜수 없는 또는 중증도의 피부반응(3도 이상 CTCAE)이 발현되는 경우, 이 약의 투여를

중지해야 한다. 반응이 2도 수준으로 조절되는 경우 치료를 재개할 수 있다.

첫 번째로 중증의 피부반응이 나타나면 용량조절 없이 치료를 재개할 수 있다.

중증의 부작용이 두 번째 또는 세 번째 발현시 이 약의 치료를 다시 중지해야 한다. 그리고 반응이 2도 수준으로 조절되면 두 번째 발현 후에는 20% 감소된 용량(매주 투여 용법 시 체표면적 기준 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 격주 투여 용법 시 체표면적 기준 $400\text{mg}/\text{m}^2$) 그리고 세 번째 발현 후에는 40% 감소된 용량(매주 투여 용법 시 체표면적 기준 $150\text{mg}/\text{m}^2$, 격주 투여 용법 시 체표면적 기준 $300\text{mg}/\text{m}^2$)으로 다시 투여할 수 있다.

만약 중증의 피부반응이 네 번째 나타나거나, 투여를 중지한 후에도 2도 수준으로 조절이 되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 완전히 중지해야 한다.

4) 전해질 이상

점진적으로 감소하는 혈청 마그네슘 수치가 종종 나타날 수 있으며, 이는 중증의 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다. 저마그네슘혈증은 가역적이어서 이 약 투여를 중단하면 회복된다. 추가로 설사로 인한 저칼륨혈증이 나타날 수 있다. 저칼륨혈증이 발생할 수 있으며, 특히 platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법과의 병용요법에서 중증의 저칼륨혈증의 빈도가 증가할 수 있다. 이 약 치료 전 또는 주기적으로 치료하는 동안 혈청 전해질 농도를 측정하는 것이 권장된다. 적절한 전해질 보충이 권장된다.

5) 호중구감소증 및 관련된 감염성 합병증

Platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법과의 병용요법을 투여받은 환자에서 발열성 호중구감소증, 폐렴 또는 패혈증과 같은 감염성 합병증으로 진행될 수 있는 중증의 호중구감소증 발현의 위험이 증가된다. 특히 감염의 발현을 촉진할 수 있는 피부손상, 점막염 또는 설사가 있는 환자에게 주의깊은 관찰이 권장된다.

6) 심혈관계 이상

중대하거나 때때로 치명적인 심혈관계 이상반응의 발생빈도가 증가하고 치료에 따른 사망이 비소세포성폐암, 두경부 편평세포암 및 직결장암 치료중에 관찰되었다. 일부 연구에서 65세 이상 또는 활동도(performance status)와의 연관성이 관찰되었다. 이 약 투여시에는, 환자의 심혈관계 및 활동도에 주의하고, fluoropyrimidine 같은 심장독성 물질과의 병용에 주의한다.

7) 안구 이상

급성 또는 악화되는 각막염으로 의심되는 증상 및 증후를 보이는 환자들, 즉 결막염, 유루증, 광과민성, 흐린 시야, 안통증 및/또는 눈충혈의 경우 즉시 안과 전문의에게 상의해야 한다.

궤양성 각막염의 진단이 확인되면, 세특시맵의 치료를 일시적 중지 또는 중단해야 한다. 각막염이 진단되면, 지속적인 치료의 이익과 위험성을 주의깊게 검토하여야 한다.

각막염, 궤양성 각막염 또는 심각한 안건조증의 병력이 있는 환자에 있어서 이 약의 사용은 주의를 요한다. 콘택트렌즈의 사용 역시 각막염과 궤양의 위험요소가 될 수 있다.

8) RAS 변이성 종양의 직결장암 환자

이 약은 RAS 변이가 있거나 RAS 종양 상태가 확인되지 않은 직결장암 환자의 치료에 사용되어서는 안된다. 임상 연구 결과에서 RAS 변이가 있는 종양에 있어서 유익성-위험 평가가 부정적이었다. 특히, 이러한 환자에게 FOLFOX4에 추가 시 무진행 생존기간(PFS) 및 전체 생존기간(OS)에 있어서 부정적인 영향이 관찰되었다.

이 약을 XELOX와 베바시주맙의 병용에 추가하여 투여한 임상시험(CAIRO 2)의 경우도 유사하게 KRAS 변이가 있는 종양에 있어서 유익성-위험 평가가 부정적이었으며 KRAS 정상형 종양을 갖는 환자에서도 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간에 있어서 긍정적인 효과가 나타나지 않았다.

9) BRAF 변이 종양이 있는 직결장암 환자

이 약과 엔코라페닙 또는 엔코라페닙 및 mFOLFOX6의 병용투여는 BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 환자에 한해서 사용해야 한다. 환자는 검증된 시험으로 BRAF V600E 변이가 있는 전이성 직결장암을 확인하여야 한다. 이 약과 엔코라페닙 또는 엔코라페닙 및 mFOLFOX6 병용 요법의 안전성과 유효성은 BRAF V600E 변이가 발현된 직결장 종양의 환자에서만 확립되었다.

10) 간,신장장애

지금까지 이 약은 간, 신장기능이 정상인 환자들에게만 사용되었다.(혈청내 크레아티닌 수치와 빌리루빈 수치가 정상인 범위 최고치 보다 1.5배 이하, 트랜스아미나제 수치가 5배 이하인 경우)

11) 혈액학적 장애 : 이 약은 다음 경우의 환자에서는 연구되지 않았다.

헤모글로빈 < 9g/dL

백혈구 수 < 3,000/mm³

호중구 수 < 1,500/mm³

혈소판 수 < 100,000/mm³

12) 만 18세 미만의 소아 환자에 있어서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다. 소아 환자를 대상으로 한 임상 1상 시험에서 보고된 것 이외의 새로운 안전성 양상은 없었다.

13) 대장암 환자에서 방사선치료와 이 약의 병용요법은 사용경험이 제한적이다.

3. 약물이상반응

이 약의 주요한 이상반응은 80% 이상의 환자에서 발생한 피부반응, 10% 이상의 환자에서 발생한 저마그네슘혈증, 10% 이상의 환자에서 경증에서 중등증으로, 1% 이상의 환자에서 중증으로 나타난 주입관련 반응이다.

이후에 사용된 빈도수에 대한 용어에 다음의 정의가 적용된다.

매우 흔함 (Very common) ($\geq 1/10$)

흔함 (common) ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

흔하지 않음 (uncommon) ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

드물 (rare) ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)

매우 드뭄 (very rare) (< 1/10,000)

빈도를 알 수 없음 (Frequency not known, 가능한 자료에서 평가할 수 없는)

1) 신경계 이상

흔함 : 두통

빈도를 알 수 없음 : 무균성 수막염

2) 안질환

흔함 : 결막염

흔하지 않음 : 안검염, 각막염

3) 호흡기계, 인후, 종격(가슴막) 부위 이상

흔하지 않음 : 폐색전증, 치명적일 수 있는 간질성 폐질환(2. 경고 및 일반적 주의 항 참조)

4) 소화기계 이상

흔함 : 설사, 메스꺼움, 구토

5) 피부 및 피하조직 이상

매우 흔함 : 피부반응

매우 드뭄 : 스티븐스-존슨 증후군/중독성 표피 박리증

빈도를 알 수 없음 : 피부병변의 중복 감염

6) 대사계 및 영양계 이상

매우 흔함 : 저마그네슘혈증

흔함 : 설사 또는 점막염의 이차증상으로서의 탈수, 저칼슘혈증, 체중 감소를 일으킬 수 있는 식욕부진

7) 혈관계이상

흔하지 않음 : 중증 정맥 혈전증

8) 일반적인 이상과 주사부위 반응

매우 흔함 : 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응, 경우에 따라 심각하며, 비출혈을 일으킬 수 있는 점막염

흔함 : 경우에 따라 치명적인 예후를 보이는 중증의 주입 관련 반응, 피로

9) 간 담도계 이상

매우 흔함 : 간 효소(AST, ALT, ALP)수치의 상승

10) 추가정보

① 일반적으로 성별에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

② 피부 반응

피부반응은 80% 이상의 환자에서 발생할 수 있으며, 주로 여드름성 발진, 그리고 덜 빈번하게 가려움증, 피부 건조감, 박리, 다모증, 손발톱 이상(조갑주위염)이 나타난다. 피부반응 중 약 15%에서는 피부괴사 1례를 포함한 중증이였다. 대다수 피부반응은 치료 첫 3주 내에 발생한다. 이런 반응은 권장되는 용량조절을 준수하여 당분간의 치료를 중단하면 후유증 없이 치유될 수 있다.

환자가 이 약에 의해 유도된 피부병변으로 중복감염에 걸릴 수 있다(예. 포도상구균(*S. aureus*)과의 중복감염). 이는 연조직염, 얇은 연조직염 또는 잠재적으로 치명적인 결과, 포도상구균 열상 피부증후군, 괴사성 근막염, 패혈증 같은 부차적인 합병증을 유발시킬 수 있다.

③ 병용요법

- 이 약을 화학요법제와 병용 투여시, 화학요법제 각각의 약물 정보를 참조하도록 한다.
- 이 약을 엔코라페닙 또는 엔코라페닙 및 mFOLFOX6과 병용투여시, 이 약, 엔코라페닙 및 mFOLFOX6에서 현재까지 알려진 이상반응 이외의 새로운 이상반응은 확인되지 않았다. 알려진 이상반응의 빈도 또는 중증도에서 유의미한 증가는 관찰되지 않았다. 이 약과 엔코라페닙 및 mFOLFOX6과 병용투여의 핵심 임상시험에서 골수억제성 이상반응(예: 중성구 수 감소, 중성구감소증, 빈혈), 및 말초 신경병증과 같은 Grade 3 또는 4 이상반응이 대조군에 비해 더 빈번하게 관찰되었으며, 이는 주로 mFOLFOX6 요법과 관련하여 예상되는 이상반응으로, 치료 기간이 길어질수록 더 빈번하게 발생하는 경향이 있다. 또한 기저치 2등급 이상에서 치료 후 4등급으로 악화된 가장 흔한 임상화학 검사 항목은 리파아제 증가였으며, 이는 엔코라페닙의 알려진 이상반응이다. 엔코라페닙 및 mFOLFOX6 각 제품의 제품 정보를 참조한다.
- 두경부 부위에 대한 국소 방사선 요법과 병용시의 추가적인 부작용은 전형적인 방사선 요법의 부작용이다(점막염, 방사선 피부염, 연하곤란 또는 주로 림프구 감소증으로 나타나는 백혈구 감소증). 424명의 환자를 대상으로 한 무작위 대조 임상시험에서, 이 약과 방사선 요법을 병용 투여하는 환자에서 방사선 요법과 관련된 늦게 나타나는 반응과 중증도의 급성 방사선 피부염 그리고 점막염의 보고사례가 단독 방사선 요법을 치료한 환자보다 약간 높았다.

11) 국내 부작용 보고자료의 분석·평가에 따라 다음의 이상반응을 추가한다.

- 소화기계: 복통, 낭성장기종

12) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 6년 동안 환자 972명(전이성 직결장암 826명, 두경부 편평세포암 146명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 75%(732명/972명, 3210건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 59%(578명/972명, 1871건)이었다. 1% 이상에서 보고된 약물유해반응은 다음과 같았다. 발진 23%(233명/972명, 266건), 오심 13%(127명/972명, 160건), 여드름성 발진 13%(126명/972명, 148건), 식욕부진 10%(98명/972명, 110건), 설사 9%(90명/972명, 107건), 구내염 9%(88명/972명, 98건), 무력증 9%(83명/972명, 97건), 호중구감소증 6%(56명/972명, 102건), 여드름 5%(52명/972명, 62건), 가려움증 5%(49명/972명, 52건), 구토 5%(48명/972명, 51건), 변비 4%(38명/972명, 43건), 상세불명의 점막염 4%(36명/972명, 38건), 손발톱질환 4%(36명/972명, 37건), 피부마름증 2%(22명/972명, 26건), 피로 2%(12명/972명, 22건), 손발바닥 홍반 감각이상증 2%(17명/972명, 22건), 손발톱주위염 2%(17명/972명, 18건), 전신쇠약 2%(15명/972명, 16건), 피부질환, 백혈구감소증, 삼키기 통증, 발열, 두드러기 각 1%가 보고되었다.

- 중대한 유해사례 발현율은 8%(74명/972명, 112건)이며, 발열성 호중구감소증 11건, 호중구감소증 9건, 식욕부진 8건, 호흡곤란 7건, 병의 악화, 사망, 패혈증 각 4건, 구토 3건, 발열, 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크, 백혈구 감소증, 설사, 장폐쇄, 기관지염, 대장암증, 골절, 혈색소감소, 의리기구 합병증 각 2건, 가스성 복부팽만, 급사, 다리부종, 무력증, 복수, 부종, 알레르기 반응, 전신쇠약, 종양통증, 팔다리부종, 대장막힘, 복막염, 복통, 상세불명의 점막염, 연하곤란, 오심, 토혈, 항문출혈, 기침, 저산소증, 폐렴, 흉막삼출, 흡인성 폐렴, 감염, 곰팡이 감염, 박테리아 감염, 간성뇌증, 감염성 간염, 빌리루빈 증가, SGOT 증가, 신부전, 신우신염, 혈중크레아티닌 증가, 간전이, 폐색전증, 혈전색전증, 혈중, 세균수막염, 어지러움, 발진 각 1건이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 3%(28명/972명, 43건)이며, 호중구감소증 6건, 식욕부진 5건, 구토, 발열성 호중구감소증 각 3건, 기관지염, 백혈구감소증, 설사, 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크, 혈색소 감소 각 2건, 발진, 부종, 빌리루빈 증가, 사망, 알레르기 반응, SGOT 증가, 오심, 토혈,

폐혈증, 폐색전증, 혈전색전증, 혈종, 혈중크레아티닌 증가, 호흡곤란, 흉막삼출 각 1건이 보고되었다.

- 예상하지 못한 유해사례 발현율은 48%(471명/972명, 1069건)이었으며 1% 이상에서 보고된 예상하지 못한 유해사례는 다음과 같았다. 무력증 10%(95명/972명, 110건), 변비 8%(80명/972명, 89건), 손발바닥 홍반 감각이상증 4%(34명/972명, 40건), 전신쇠약 3%(27명/972명, 28건), 빈혈 3%(26명/972명, 36건), 기침 3%(26명/972명, 27건), 불면증 3%(25명/972명, 27건), 삼키기 통증 2%(20명/972명, 23건), 등통증 2%(19명/972명, 22건) 인후통 2%(19명/972명, 20건), 통증 2%(17명/972명, 20건) 소화불량, 가래 증가 각 2%(17명/972명, 17건), 말초신경병증 2%(16명/972명, 17건), 탈모 2%(15명/972명, 16건), 신경병증 2%(15명/972명, 15건), 상기도 감염, 항문통, 딸꾹질, 신경독성, 근육통, 명치불편, 목/어깨 통증, 다리통증, 혈소판감소증, 가슴쓰림, 복부불편감, 부종, 혈색소 감소, 옆구리 통증, 구강 통증, 쇠소리, 대상포진, 다리부종, 가슴 불편함, 피부과다 색소침착, 과민성, 복수, 알레르기 반응, 종양 통증, 대변내 혈액, 복부팽만, 콧물, 범혈구감소증, 배뇨곤란, 빌리루빈 증가 각 1%가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 25%(247명/972명, 389건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 4%(41명/972명, 50건)이며, 병의 악화, 사망 각 4건, 장폐쇄, 대장암증, 골절, 혈색소 감소, 의요기구 합병증, 기관지염 각 2건, 가스성 복부팽만, 급사, 다리부종, 무력증, 복수, 부종, 알레르기반응, 전신쇠약, 종양통증, 팔다리부종, 기침, 저산소증, 폐렴, 흉막삼출, 흡인성폐렴, 대장막힘, 복막염, 토혈, 항문출혈, 간성뇌증, 감염성 간염, 빌리루빈 증가, 신부전, 신우신염, 혈중크레아티닌 증가, 간전이, 혈전색전증, 혈종, 박테리아 감염, 세균수막염 각 1건이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 1%(8명/972명, 12건)이며, 혈색소 감소, 기관지염 각 2건, 부종, 빌리루빈 증가, 사망, 알레르기반응, 토혈, 혈전색전증, 혈중크레아티닌 증가, 흉막삼출 각 1건이었다. 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 25%(240명/972명, 377건)이었으며, 무력증 97건, 변비 43건, 손발바닥 홍반감각이상증 22건, 전신쇠약 16건, 삼키기통증 12건, 신경병증, 빈혈 각 9건, 통증, 탈모 각 7건, 말초신경병증, 혈색소감소, 인후통 각 6건, 과민성, 구강통증, 피부과다 색소침착, 혈소판 감소증, 상세불명의 백혈구 이상 각 5건, 딸꾹질, 범혈구 감소증, 기침, 근육통, 불면증 각 4건, 가슴불편함, 알레르기 반응, 가슴쓰림, 구강궤양 형성, 명치 불편, 복부불편감, 피부저림, 피부변색, 복부/어깨통증 각3건, 부종, 구강건조, 치통, 감각이상, 진전, 잇몸출혈, 귀울림 각2건, 고름분비물, 골반통증, 다리통증, 복수, 사지통증, 옆구리통증, 구강점막 발진, 설염, 소화불량, 위염, 위장관출혈, 입술염, 치주염, 항문통, 궤양 형성, 혀통증, 쇠소리, 혀이상감각, 땀증가, 수포, 접촉성피부염, 종기증, 가래증가, 기관지폐렴, 상기도감염, 인두염, 코마름, 콧물, 기분장애, 불안, 건성안, 저인산혈증, 저혈당증, 젖산탈수소효소 증가, 간질환, 고빌리루빈혈증, 빌리루빈 증가, 건성안증후군, 단순헤르페스, 만성중이염, 누선장애, 눈곱, 눈통증, 급성신부전, 배뇨곤란, 혈뇨, 화상, 부정맥, 국소염증, 미각변화, 홍조 각 1건이 보고되었다.

13) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989~2014.10.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애 : 구내염, 복통, 변비, 딸꾹질, 궤양성 구내염, 치통
- 전신적 질환 : 무력증, 등통증, 복수, 고름분비물
- 중추 및 말초신경계 장애 : 말초신경병증, 신경병증, 명시 안된 신경학적 장애, 발성장애
- 호흡기계 질환 : 가래증가, 흉막삼출, 호흡기질환

- 대사 및 영양 질환 : 전신쇠약
- 근육-골격계 장애 : 골격통
- 피부와 부속기관 장애 : 농포성발진
- 간 및 담도계 질환 : 간성혼수
- 혈소판, 출혈, 응고 장애 : 잇몸출혈

4. 약물상호작용

Platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법과의 병용 투여시, 중증의 백혈구감소증 또는 중증의 호중구감소증의 빈도가 증가할 수 있으며, 따라서 platinum계 약물을 기본으로 하는 단독 화학요법과 비교하여 발열성 호중구감소증, 폐렴, 패혈증과 같은 감염성 합병증의 비율이 높아질 수 있다.

이 약을 주입용 fluoropyrimidine과 병용 투여시, 주입용 fluoropyrimidine 단독 투여시보다 수족증후군의 빈도뿐만 아니라 심근경색과 울혈성 심부전을 포함한 심허혈의 빈도가 증가되었다.

Capecitabine과 Oxaliplatin (XELOX) 과의 병용 투여시 심한 설사의 빈도가 증가될 수 있다.

약물상호작용 연구에서 irinotecan을 단회 병용 투여한 경우(350 mg/m² 체표면적 기준), 이 약의 약동학적 특성이 변화하지 않았다. 그 반대의 경우에도 세특시맵이 irinotecan의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

이외에 사람을 대상으로 한 이 약과의 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부, 수유부

종양세포 상피성장인자수용체(EGFR)는 태아성장에 관여한다. 동물실험에서 이 약의 태반 이행을 나타내는 제한적 관찰이 있었고, 다른 IgG1 항체가 이 태반세포를 통과한다는 사실이 알려져 있다. 동물실험에서 초기형성에 대한 증거는 나타나지 않았으나, 용량 의존적으로 유산 발생률이 증가하는 것이 관찰되었다. 임부, 수유부에 대한 충분한 자료는 없다.

임신 중인 여성 또는 적절한 피임을 하지 않은 여성에게는 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화할 수 있는 경우에 한해서만, 이 약을 투약하도록 권장된다. 이 약은 유즙을 통해 배출되는지 알려져 있지 않으므로, 이 약 치료기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 적어도 2개월간 수유는 중지해야 한다.

사람의 생식능력에 세특시맵이 미치는 영향에 관한 자료는 현재 없다. 공식적인 동물시험에서 수컷 및 암컷의 수태능에 미치는 영향을 평가한 바 없다.

6. 과량투여

현재까지 매주 250 mg/m² 이상 또는 격주 500mg/m² 이상의 용량을 투여한 경험은 제한적이다. 매 2주마다 700 mg/m²까지 용량으로 시험한 임상시험에서 안전성 프로파일은 이상반응 항에 기술된 내용과 일치하였다.

7. 기계조작능력에 대한 영향

기계조작능력에 대한 영향에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 환자가 투약과 관련해 집중력이나 반응력에 이상징후가 나타나면 증상이 소실될 때까지 기계작동을 피하도록 한다.

8. 기타

- 1) 이 약물은 허가사항에 표시되어 있지 않은 다른 약물과 혼합되어서는 안된다.
- 2) 이 약 투여시 반드시 별도의 주입관을 사용해야 한다.

9. 적용, 보관 및 취급상의 주의

- 1) 제시된 유효기간을 지나서 이 약을 사용하지 않는다.
- 2) 허가사항에 따라 조제되었을 경우, 세톡시맙 5 mg/mL는 25°C에서 48시간 동안 물리화학적 안정성이 입증되었다.
- 3) 이 약은 보존제를 포함하지 않는다. 조제 방법이 미생물오염 위험을 배제할 수 없다면 바이알 개봉 후 빠른 사용이 권장된다. 만일 바로 사용하지 않는 경우, 사용 중과 사용 전의 보관기간 및 조건에 대하여 사용자에게 책임이 있으며, 통제되고 검증된 무균조건에서 개봉하지 않은 경우 일반적으로 2-8°C에서 24시간 이상 보관하지 않도록 한다.
- 4) 이 약은 주입펌프나 주사기 펌프, 중력을 이용한 주입장치로 투여할 수 있고, 투여시 별도의 주입관을 반드시 사용해야 한다. 주입관은 마지막 투여시 주사용 멸균 생리식염 주사액(9 mg/mL, 0.9%)으로 씻어내야만 한다.
- 5) 이 약은 다음 기구들을 이용하여 투여하는 것이 적절하다.

세톡시맙 5 mg/mL에 적합한 기구 :

- 폴리에틸렌(polyethylene), 아세트산에틸비닐(ethyl vinyl acetate), 또는 염화폴리비닐(polyvinyl chloride) 주입백.
- 폴리에틸렌(polyethylene), 폴리우레탄(polyurethane), 아세트산에틸비닐(ethyl vinyl acetate), 폴리오레핀 써모플라스틱(polyolefine thermoplastic) 또는 염화폴리비닐(polyvinyl chloride) 주입세트.
- 폴리프로필렌(polypropylene) 주사기펌프용 주사기.

- 6) 이 약의 조제시 무균 조작이 확보되도록 주의한다.

세톡시맙 5 mg/mL는 다음과 같이 준비되어야 한다.

중력을 이용한 점적 주입장치 또는 주입펌프로 투여하는 방법(멸균 생리식염 주사액 9 mg/mL(0.9%)로 희석) : 적절한 크기의 멸균 생리식염 주사액 9 mg/mL(0.9%)의 주입백을 취한다. 세톡시맙의 필요량을 계산한다. 주입백에서 적절한 양의 생리식염 주사액을 적합한 바늘과 멸균 주사기를 사용하여 빼낸다. 적절한 멸균주사기를 취하여 적합한 바늘을 끼워, 세톡시맙의 필요량을 바이알에서 취한다. 세톡시맙을 주입백에 주입한다. 계산된 양이 주입될 때까지 과정을 반복한다. 주입관을 연결하고 주입을 시작할 수 있도록 세톡시맙 희석액을 준비한다. 투여를 위해 주입펌프나 중력을 이용한 점적 주입장치를 사용한다. 주입속도를 설정하고 속도를 조절한다.

중력을 이용한 점적 주입장치 또는 주입펌프로 투여하는 방법(희석하지 않음) : 세톡시맙 필요량을 계산한다. 적절한 멸균주사기(최소 50 mL)에 주사바늘을 끼우고, 필요한 양의 세톡시맙을 바이알에서 취한다. 세톡시맙을 멸균된 빈 용기나, 백에 옮긴다. 계산된 용량의 약물이 용기에 주입될 때까지 이 과정을 반복한다. 주입관을 연결하고 주입을 시작할 수 있도록 세톡시맙을 준비한다. 주입속도를 설정하고 속도를 조절한다.

주사기 펌프로 투여하는 방법 : 세톡시맙 필요량을 계산한다. 적절한 멸균주사기를 선택하고 적절한 주사바늘을 끼운다. 바이알에서 필요한 양의 세톡시맙을 취한다. 주사바늘을 제거하고 주사기를 주사기 펌프에 장착시킨다. 주입관을 주사기에 연결하고 투여속도를 조절한 후 주입관에 이 약 또는 멸균

생리식염 주사액(9mg/mL, 0.9 %)을 충전시키고 약물 주입을 시작한다. 계산된 양이 주입될 때까지 과정을 반복한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

BRAF V600E 변이 전이성 직결장암

엔코라페닙과의 병용요법

이 약은 엔코라페닙과 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 이 약 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 vs 아니요), 사용한 세특시맙 제품(미국 허가 vs EU 승인)으로 층화되었다.

환자들은 다음 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약과 엔코라페닙 300mg 1일 1회 경구 투여의 병용
- 이 약과 엔코라페닙 300mg 1일 1회 경구 투여 및 비니메티닙의 병용
- 이 약과 이리노테칸 또는 이 약과 FOLFIRI (대조군)

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

대조군 환자에게는 이 약과 함께 각 28일 주기의 제1일과 15일에 이리노테칸 180mg/m² 정맥 투여 또는 FOLFIRI 정맥 투여(제1일과 15일 이리노테칸 180mg/m², 제1일과 15일에 플루오로우라실 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 엔코라페닙 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)이 포함되었다. 모든 무작위 배정 환자에서 OS와 PFS가 평가되었다. ORR은 이 시험에서 이 약/엔코라페닙 군(n=113)과 대조군(n=107)의 무작위 배정 부분에 포함된 첫 220명 환자의 부분집합에 대해 평가되었다.

총 220명의 환자가 이 약/엔코라페닙 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 엔코라페닙의 병용요법에서 활성 대조약 대비 OS, ORR 및 PFS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 1과 그림 1에 요약되었다.

표1. BEACON CRC의 유효성 결과

	이 약과 엔코라페닙	이 약과 이리노테칸 또는 이 약과 FOLFIRI (대조군)
업데이트된 분석, 데이터 마감일: 2019.08.15		

전체 생존(OS)		
환자 수 ^a	220	221
사례 수 (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
중간값, 개월 (95% CI)	9.3 (8.1, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI) ^b (vs 대조군) p-value ^{b,c,f}	0.61 (0.48, 0.77) < 0.0001	
추적 기간 중간값, 개월 (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
전체 반응률(ORR) (BICR에 기초)		
환자 수 ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^d	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
p-value ^{b,c,e,f}	<0.0001	
CR, n (%)	7 (3.2)	0
PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n (%) (95% CI) ^e	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
무진행 생존(PFS) (BICR에 기초)		
환자 수 ^a	220	221
사례 수 (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
PFS 중간값, 개월 (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI) ^b p-value ^{b,c,f}	0.44 (0.35, 0.55) < 0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); HR = Hazard ratio(위험비); ORR = Overall response rate(전체 반응률); OS = Overall survival(전체 생존); PR = Partial response(부분 반응); SD = Stable disease(안정 병변), DCR = Disease control rate(질병조절률)(CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD: Non-CR/Non-PD는 CR에 도달하지 못하였거나 PD가 있는 측정 불가능한 질병의 환자에만 해당됨)

^a 3상 무작위 배정, Full Analysis Set(전체 분석 집단)

^b 무작위 배정 시 ECOG PS, 이 약의 출처 및 이전의 이리노테칸 사용에 따라 층화됨

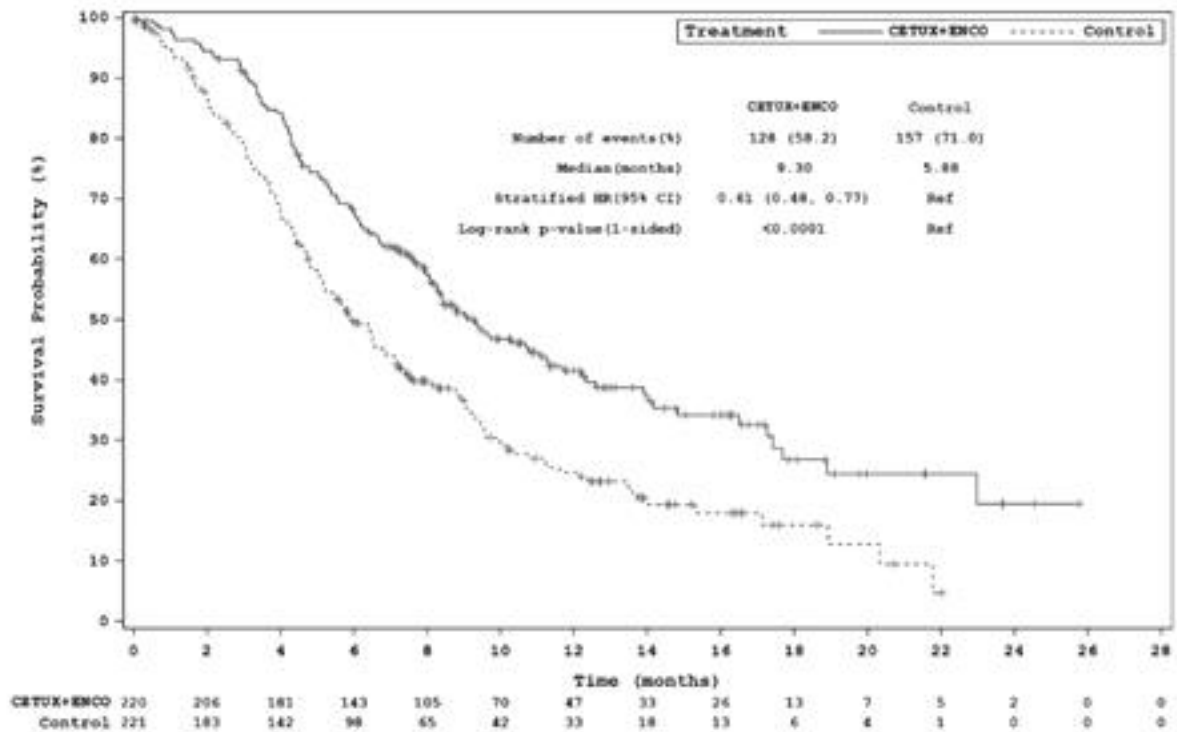
^c 1-sided(단측 검정)

^d Clopper-Pearson's method

^e Cochran Mantel-Haenszel test

^f Nominal p-value

그림1. BEACON CRC에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (데이터 마감일: 2019.08.15)



엔코라페닙 및 mFOLFOX6와의 병용요법

이 약과 엔코라페닙 및 mFOLFOX6와의 병용요법은 무작위배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험 (BREAKWATER)에서 평가되었다. 등록 대상 환자는 BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암(CRC) 환자였다. 주요 등록 기준에는 전이성 질환에 대해 이전에 전신치료를 받은 적이 없을 것, 선택적 BRAF 억제제 또는 EGFR 억제제를 사용한 이력이 없을 것, 환자가 면역관문억제제 치료에 부적합한 경우를 제외하고는 종양이 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)이 아닐 것, 종양이 RAS 변이 음성이거나 RAS 변이 상태가 확인되지 않았으며, 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행능력 점수가 0~1일 것 등이 포함되었다. 무작위배정은 ECOG 수행능력 점수(0 대 1)와 지역(미국/캐나다, 유럽, 기타 국가)에 따라 계층화되었다.

환자들은 초기에는 아래 세 가지 치료군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 이후 이 약과 엔코라페닙 병용군(158명)의 등록 종료 이후에는 1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 500mg/m²를 2주 간격 정맥 투여 및 엔코라페닙 300mg을 1일 1회 경구 투여 (이 약과 엔코라페닙 병용군)
- 이 약 500mg/m²를 2주 간격 정맥 투여 및 mFOLFOX6를 2주 간격 및 엔코라페닙 300mg을 1일 1회 경구 투여 (이 약 + 엔코라페닙 + mFOLFOX6 병용군)
- mFOLFOX6(2주 간격), 또는 FOLFOXIRI(2주 간격), 또는 CAPOX(3주 간격)를 각각 베바시주맙과 병용 또는 단독 투여 (제품설명서에 따라 투여)

mFOLFOX6는 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², 플루오로우라실(5-FU) 400 mg/m²의 볼루스 정맥 주입 후 플루오로우라실 2400 mg/m²를 46~48시간에 걸쳐 연속 정맥 주입하는 요법으로 구성되었다. CAPOX는 옥살리플라틴 130mg/m² 정맥 주입과 카페시타빈 1000mg/m² 경구제를 1일 2회, 1~14일 동안 투여하는 요법으로 구성되었다. FOLFOXIRI는 이리노테칸 165mg/m², 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², 그리고 플루오로우라실 2400 또는 3200mg/m²(지역 표준 치료 지침에 따라)를 46~48시간에 걸쳐 지속 정맥 주입하는 요법으로 구성되었다.

치료는 질병 진행, 허용 불가능한 독성, 동의 철회, 추적 불가, 또는 사망 시까지 지속되었다. 승인된 치료요법(본 약과 엔코라페닙 및 mFOLFOX6 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.

주요 평가변수는 BICR에 의해 평가된 PFS와 ORR이었다. 추가 유효성 평가변수에는 BICR에 의해 평가된 반응지속기간(DoR)과 OS가 포함되었다. OS와 PFS는 무작위 배정된 전체 환자에서 평가되었으며, ORR과 DoR은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 환자 하위군에서 평가되었다.

총 236명의 환자가 이 약+엔코라페닙+mFOLFOX6 투여군에, 243명의 환자가 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 환자의 중앙 연령값은 61세였고, 50%가 여성, 60%가 백인, 37%가 아시아인, 0.4%가 다인종, 0.2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 2.5%는 인종이 보고되지 않았다. 인종·민족별로는 12%가 히스패닉 또는 라틴계, 81%가 비히스패닉 또는 라틴계, 7%는 보고되지 않았다. 또한, 54%의 환자가 기저 ECOG 수행능력 점수 0을 보였다.

이 약을 엔코라페닙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 경우, 활성 대조군 대비 PFS, ORR 및 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 유효성 결과는 표 2 및 그림 2, 그림 3에 요약되어 있다.

표 2. BREAKWATER 시험의 유효성 결과

가. 유효성 평가 변수	이 약과 엔코라페닙 mFOLFOX6 나. N=236	다. mFOLFOX6 ± 베바시주만 라. 또는 마. FOLFOXIRI ± 베바시주만 바. 또는 사. CAPOX ± 베바시주만 아. N=243
자. 무진행 생존		
사례 수(%)	122 (51.7)	132 (54.3)
질병 진행	105 (45)	109 (45)
사망	17 (7)	23 (10)
PFS중간값, 개월 (95% CI)	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
HR (95% CI) ^{a,b}	0.53 (0.41, 0.68)	
P-값 ^{b,c}	<0.0001	
차. 객관적 반응률(BICR 기초) ^d		
ORR (95% CI)	카. 61% (52%, 70%)	타. 40% (31%, 49%)
CR	2.7%	1.8%
PR	58%	38%
P-값 ^{b,e}	파. 0.0008	
하. 반응 지속시간(BICR 기초) ^d		
DoR 중간값, 개월 (95% CI)	13.9 (8.5, NE)	11.1 (6.7, 12.7)
% DoR ≥ 6 개월	69%	34%

% DoR ≥ 12 개월	22%	11%
거. 전체생존 ^f		
사례 수 (%)	94 (39.8%)	148 (60.9%)
OS 중간값, 개월 (95% CI)	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
HR (95% CI) ^{a,b}	0.49 (0.38, 0.63)	
P-값 ^{b,g}	<0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응지속시간); N = 환자 수; NE = 추정 불가; ORR = Objective response rate(객관적 반응률); PR = Partial response (부분 반응); HR = Hazard ratio (위험비); OS = Overall survival (전체생존기간); PFS = Progression-free survival (무진행생존기간)

- ^a. 계층화된 Cox 비례위험 모형에 근거한 위험비.
- ^b. 무작위 배정 시 ECOG 수행능력 점수와 지리적 지역에 따라 계층화함.
- ^c. 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.023에서 검정함.
- ^d. ORR 하위군은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 피험자를 포함함.
- ^e. 코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test); 단측 유의수준(alpha) 0.001에서 검정함.
- ^f. 최종 분석에 필요한 전체 사건의 81.5%에서 수행된 중간 OS 분석.
- ^g. 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.012에서 검정함.

그림 2. BREAKWATER 시험에서 무진행 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선

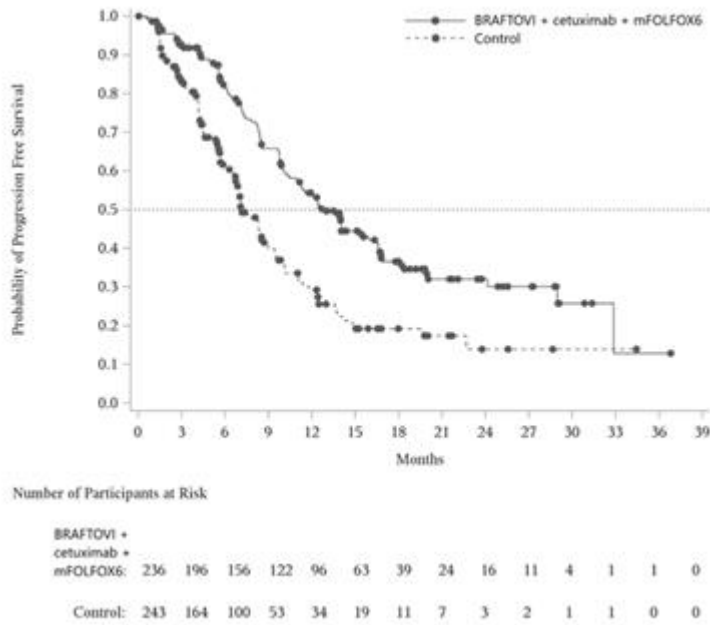
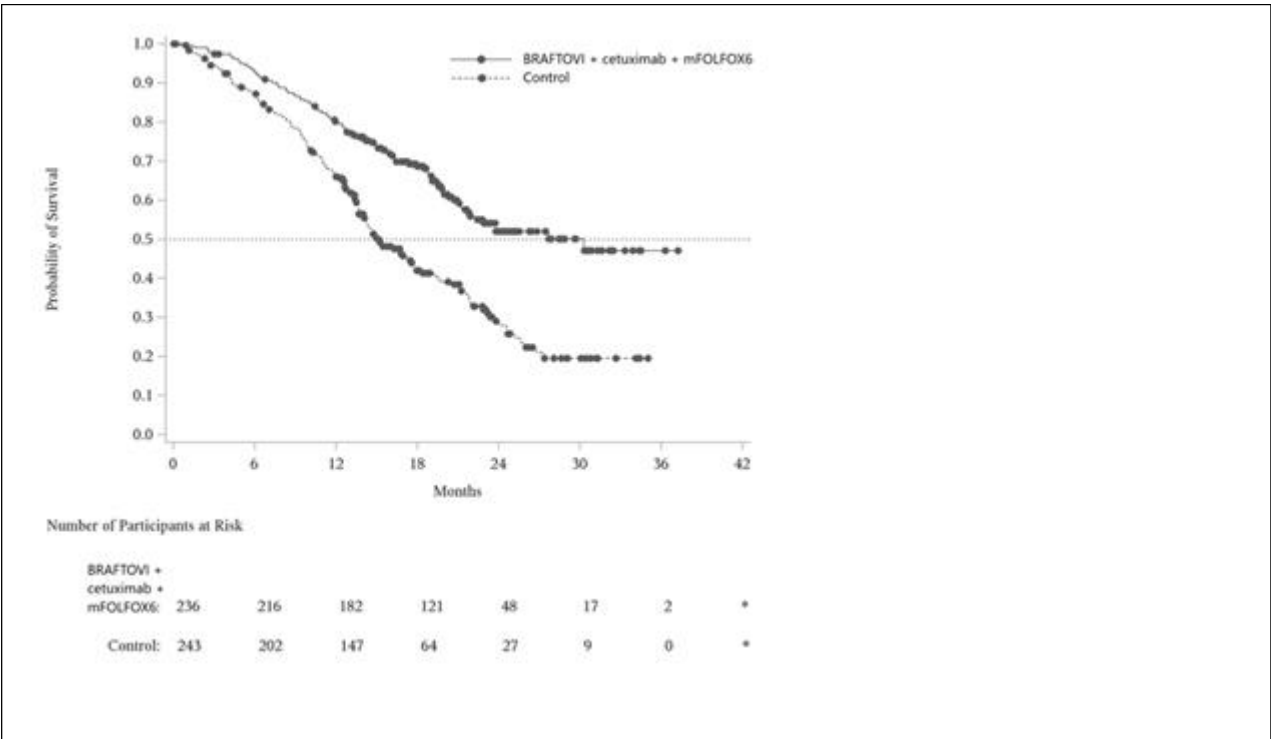


그림 3. BREAKWATER 시험에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2026.03.27.	2026.03.31.	-
보완요청일자	2026.05.29.	2026.05.27.	-
보완접수일자	2026.06.26.	2026.06.26.	-
최종처리일자	2026.07.29.	2026.07.21.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 ‘[별지 1] 의약품 품목허가 보고서’를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

안전성·유효성 검토요약 - 엘비투스주 (세특시맙, 유전자재조합), 암젠코리아유한회사

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	R M P
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
2. 새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 기허가 약품인 엘비톡스주 5mg/mL(세톡시맵)의 새로운 효능·효과인 *BRAF*V600E 변이가 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 엔코라페닙 및 mFOLFOX6와의 병용요법 1차 치료제로서 추가를 위한 변경허가 신청 건임. 동 효능·효과로 비라토비캡슐(엔코라페닙)은 이미 국내 허가 변경 승인됨.
- 신청 효능효과에 대하여 *BRAF* V600E 변이 mCRC 1차 치료 시험대상자에서 세톡시맵 + 엔코라페닙 (EC) 병용요법 그리고 EC 요법과 화학요법의 병용요법(EC + mFOLFOX6)으로 표준치료 화학요법과 비교하는 제3상 공개, 다기관, 3군, 무작위 배정으로 BREAKWATER(C4221015) 임상시험을 제출하였으며 PFS 및 ORR에 대하여 독립 중앙검토(BICR)로 수행하였음.
- 유효성 평가 결과,
 - EC+mFOLFOX6에서 대조군 대비 1차 유효성 평가변수인 무진행 생존기간(PFS, 중앙값 12.7개월 [95%CI: 11.2, 15.9], HR 0.53), 객관적 반응률(ORR, OR 2.443[95%CI: 1.348, 4.380])에 대하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 연장이 입증됨.
 - 2차 유효성 평가변수인 전체생존기간 (OS)의 중앙값은 30.3개월(95%CI: 21.7, NE), HR 0.49(95% CI: 0.375, 0.632)로 관찰됨에 따라 유의한 개선이 확인됨.
- 안전성 평가 결과,
 - *BRAF* V600E 변이를 가진 mCRC 환자에서 대부분 안전성 프로파일이 각 치료 및 요법에서의 알려진 허가사항과 대체로 유사했음.
 - 가장 흔하게 발생한 이상사례(>20%)는 메스꺼움(53.9%), 빈혈(46.1%), 설사(41.8%), 식욕 감소(37.5%), 구토(36.2%), 호중구 수 감소(34.1%), 관절통(31.5%), 발진(30.2%), 무력증(29.3%), 발열(28.9%), 말초 신경병증(27.6%) 등이었음.
 - 모든 원인의 3 또는 4등급 이상사례는 중성구 수 감소(19.0%), 리파아제 증가(17.2%), 빈혈 및 중성구 감소증(각각 15.1%), 말초 신경병증(7.8%) 등이 관찰되었으며 이는 기존 알려진 병용요법 약물의 이상반응이며 허가사항 내 명시되어 있거나 적절한 모니터링과 투여 조절을 통해 관리 가능한 수준으로 확인됨.

[약어 및 정의]

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
1L	first-line
2L	second-line
5-FU	5-fluorouracil
BICR	blinded independent central review
AE	adverse event
BOR	best overall response
BRAF	serine/threonine-protein kinase B-Raf
CAPOX	capecitabine/oxaliplatin
CEA	carcinoembryonic antigen
CI	confidence interval
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CR	complete response
CRC	colorectal cancer
mCRC	metastatic colorectal cancer
FAS	Full Analysis Set
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/irinotecan
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-fluorouracil/leucovorin (folinic acid)/oxaliplatin/irinotecan
mFOLFOX6	modified FOLFOX-6
MMR	mismatch repair
NRAS	NRAS proto-oncogene, GTPase
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PCD	primary completion date
SLI	safety lead in

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭: 엘비투스주 5mg/mL(세특시맵)
- 작용기전: EGFR 리간드와 결합을 차단함으로써 신호전달 및 수용체 기능을 억제하는 IgG1 단클론 항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 세특시맵(cetuximab)은 전이성 대장암 및 두경부암에서 표피 세포 성장인자 수용체(EGFR)를 표적으로 높은 활성을 가진 주사형 IgG1 단클론항체임. 암세포 표면에는 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)라는 수용체가 존재하며 종양세포의 성장을 자극하며, 화학요법이나 방사선 요법 후 암세포의 생존을 도우며, 종양세포 apoptosis를 억제하고, angiogenesis를 촉진하고 종양세포의 전이성을 증강시킴. 이 과정에서 세특시맵이 EGFR의 세포 외 도메인과 높은 친화력으로 EGFR 리간드와 결합을 차단함으로써 신호전달 및 수용체 기능을 억제함.
- 아래의 효능·효과에 대하여 허가되어 있음.
 1. RAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에서의
 - Irinotecan 기반의 항암화학요법과의 병용요법
 - FOLFOX와 병용하는 일차요법
 - Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법
 2. 이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암 성인 환자의 치료 시 엔코라페닙과의 병용요법
 3. 두경부 편평세포암 환자에서의
 - 국소 진행성 질환에 방사선 요법과의 병용요법
 - 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 신청적응증

- *BRAF* V600E 변이가 있는 전이성 직결장암(Metastatic Colorectal Cancer, mCRC) 성인 환자의 치료로서 엔코라페닙 및mFOLFOX6와의 병용요법

• *BRAF* 변이 전이성 대장암

- 전이성 CRC는 여전히 생명을 위협하는 질환임. 전 세계적으로 CRC는 남성에서 세 번째로 많이 진단되는 암이며 여성에서는 두 번째로 흔한 암으로, WHO에 따르면 2020년에 항문암을 포함하여 약 190만 건의 신규 CRC 사례와 93만 5천 건의 사망이 추정됨. 미국에서는 CRC가 남성과 여성 모두에서 암관련 사망 원인 중 세 번째를 차지하며, 남녀를 합산하면 암 사망의 두 번째 주요 원인임. 2023년 미국에서 새로 진단될 CRC 사례수는 153,020건으로 추정되며, 이로 인한 사망은 약 52,550건으로 추산됨. 약 25%의 환자가 진단시 전이를 동반하여 나타나며, 전체 환자의 약 50%는 결국 전이성 질환으로 진행함. *BRAF* V600E 변이는 mCRC 환자의 약 8%~12%에서 발생하며, 불량한 예후와 연관됨. *BRAF* V600 변이는 *BRAF* 키나아제를 지속적으로 활성화시키고 RAS/RAF/ MEK/ERK 경로신호를 지속적으로 유지시켜 세포증식과 생존을 증가시킴. 이 질환은 여전히 미충족 의료수요가 매우 높은 상태임. *BRAF* 변이 mCRC 세포주를 이용한 비임상 시험에서는 *BRAF* 억제이 EGFR의 신속한 피드백 활성화를 유도하여 *BRAF* V600E 변이 종양세포의 지속적인 증식을 지지함을 보여줌. 이러한 효과는 *BRAF*

와 EGFR을 병용 억제함으로써 극복할 수 있음. 또한 EC와 화학요법 병용에 대한 비임상 생체 내 시험 결과는 세포독성 화학요법과 분자 표적 요법의 병용이 *BRAF* V600E 변이를 가진 mCRC의 1차 치료에서 유망한 치료 접근법임을 뒷받침함.

- **BRAF 변이 mCRC의 현재 치료 권고사항**

- *BRAF* V600E 변이를 가진 mCRC 시험 대상자를 위한 특이적 치료 옵션은 제한적임. EC 병용요법은 이전 치료 이후의 *BRAF* V600E 변이 mCRC 시험 대상자 치료를 위해 2020년에 승인된 바 있음. ORR 분석이 확증시험으로 활용된 EC + mFOLFOX6에 대한 2024년 12월 미국 FDA의 가속승인 이전까지, 1차 치료 환경에서 *BRAF* V600E 변이를 가진 mCRC 시험 대상자에게 특이적으로 적응증을 가진 치료는 없었으며, 이에 따라 해당 시험 대상자들은 일반적인 mCRC에 권고되는 전신치료를 받아왔음. mCRC 시험 대상자에서 일반적으로 사용되는 치료요법에는 mFOLFOX6, FOLFIRI, FOLFOXIRI, CAPOX가 있으며, 각각은 베바시주맙병용 또는 비병용으로 사용됨. 1차 치료 환경에서 *BRAF* V600E 변이를 가진 mCRC에서 현재 SOC의 유효성을 추정하는 데에는 해당 모집단을 대상으로 한 전향적 시험이 제한적이라는 어려움이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- ToC 제출함.
- GCP에 따라 수행된 동일한 임상시험(BERAKWATER)으로 병용약물인 엔코라페닙에 대하여 변경허가 됨.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 3상 1건, 핵심임상시험

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적 및 디자인	평가항목	결과			
핵심 3상	BREAK WATER (C4221015)	- EC 단독요법(EC) 또는 화학요법과 병용요법 (EC + mFOLFOX6 투여군)을 표준 치료 화학요법(대조군: 베바시주맵 병용 또는 비병용 mFOLFOX6, FOLFOXIRI 또는 CAPOX)과 비교 평가 - 공개, 다기관, 3군, 무작위 배정 - <i>BRAF</i> V600E 변이 mCRC의 1차 치료 환자 대상	1차평가 변수: PFS, ORR 2차평가 변수: OS	○ 유효성			
					EC n=158	EC + mFOLFOX6 n=236	대조군 n=243
				무진행 생존수(PFS)			
				사건발생 환자수(%)	102 (64.6)	122 (51.7)	132 (54.3)
				중앙값, 개월(95% CI)	6.8 (5.7, 8.3)	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
				위험비 (95%CI)	-	0.53(0.41, 0.68)	
				p-값		<0.0001	
				객관적반응률 (ORR,%)	45.6	65.7	37.4
				완전반응 (CR,%)	1.9	4.7	3.3
				부분 반응 (PR,%)	43.7	61.0	34.2
				전체생존(OS)			
				사건발생 환자수(%)	92(58.2)	94(39.8)	148(60.9)
				중앙값, 개월(95% CI)	19.5 (17.6, 22.5)	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
				위험비 (95%CI)		0.49(0.375, 0.632)	
				p-값		<0.0001	
SLI 단계	Prior to Phase3	- EC요법과 FOLFIRI 또는 mFOLFOX6와 병용 투여한 2개 코호트 임상시험을 수행 - <i>BRAF</i> V600E 변이 전이성 대장암 환자(이전 치료 1회 이하)를 대상	DLT 발생률	○ 안전성: SLI 연구에서 EC + mFOLFOX6와 EC + FOLFIRI 두 병용요법 모두 내약성이 확인되었음. mFOLFOX6 코호트에서는 용량제한독성(DLT)이 관찰되지 않았으며, FOLFIRI 코호트에서는 1례의 DLT가 보고되었는데, 이는 7일 이상 지속된 Grade4 중성구 감소증이었음.			

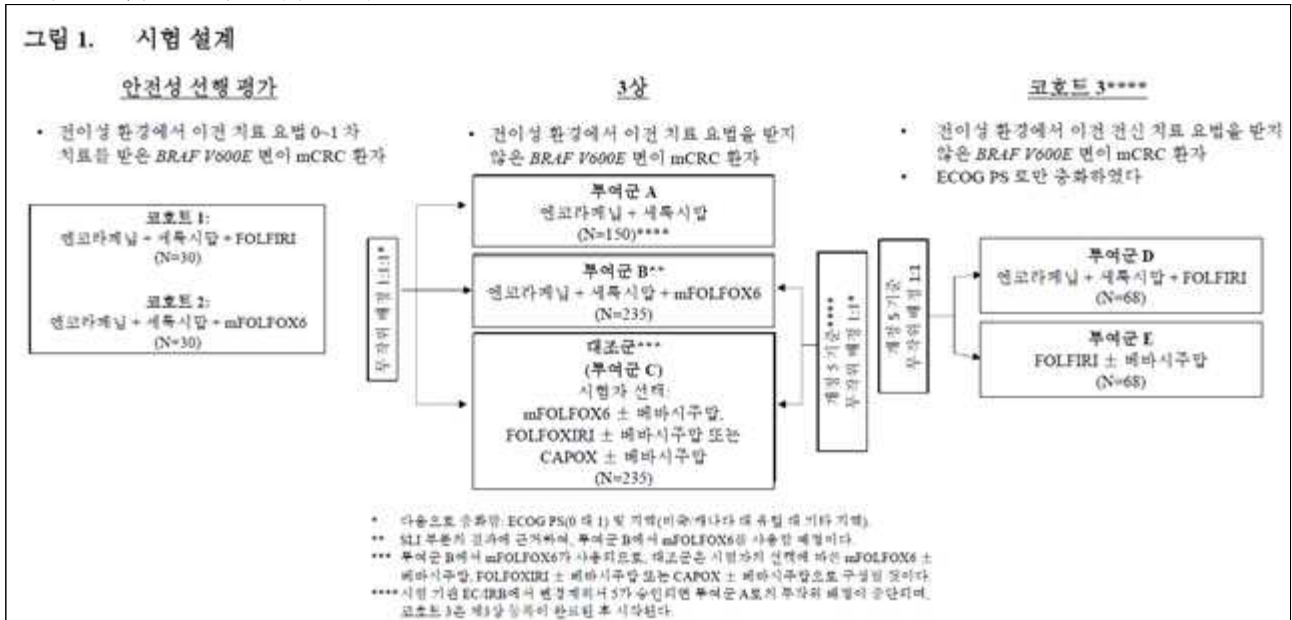
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 시험명

- BREAKWATER, *BRAF* V600E 변이 mCRC 1차 치료 시험대상자에서, 세특시맵+엔코라페닙(EC) 단독요법 또는 화학요법(mFOLFOX6) 병용요법을 표준치료 화학요법(FOLFIRI 또는 mFOLFOX6)과 비교하는 제3상 공개, 다기관, 3군, 무작위 배정 임상시험(그림 1).

그림 1. 핵심 3상 임상시험 설계



(2) 시험방법

- 시험대상자: 전이성 질환에 대해 이전 전신요법을 1회 이하로 받은 *BRAF* V600E 변이 mCRC
- 참여 환자: 816명의 시험대상자 중 약 60명은 SLI 시험을 수행하였으며 470명의 환자가 3상 시험에 참여하고(투여군 B, 투여군 C) 136명의 환자가 코호트 군으로 배정됨. 그리고 5번째 계획서 승인 시점까지 150명을 투여군 A에 무작위 배정되도록 계획되었음.
- Safety Lead-in(SLI): FOLFIRI 또는 mFOLFOX6 중 하나와 EC 병용 시 안전성/내약성 및 PK 평가
- 제3상 임상시험: 투여군 B와 투여군 C의 유효성을 1차 평가변수(BICR 평가 PFS 및 BICR 평가 ORR)로 비교
 - 투여군 A(EC): 엔코라페닙(300 mg QD) + 세특시맵(500 mg/m², Q2W)
 - 투여군 B(EC + mFOLFOX6): 엔코라페닙(300 mg QD) + 세특시맵(500 mg/m², Q2W) + mFOLFOX6
 - 투여군 C(대조군): mFOLFOX6 ± 베바시주맵, FOLFOXIRI ± 베바시주맵 및 CAPOX ± 베바시주맵 중 시험자가 선택한 요법
- 변경계획서 승인(version 5 및 투여군 A 등록 중단) 후, EC + mFOLFOX6(투여군 B) 또는 표준 치료 화학요법 (투여군 C)을 투여받도록 1:1 비율로 배정하였음.
- 치료는 질병 진행 허용 불가능한 독성, 동의/승낙 철회, 추적관찰 실패, 또는 사망 시까지 투여
- 동의/승낙 철회, 추적관찰 실패, 사망 또는 최종 OS 분석 시점까지, 생존 및 후속 항암 치료 시작 여부/질병 진행 시점에 대해 추적관찰

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계학적 특성

- 베이스라인 인구학적 특성 및 질병 특성은 대체로 군 간에 차이가 없었음.
- EC + mFOLFOX6(투여군 B) 참여자의 연령 중앙값(범위)은 60.00세(24, 81), 대조군(투여군 C)은 62.00세(28, 84)로 전체 중앙값은 61세임.
- 남성 참여자의 비중은 EC + mFOLFOX6 투여군과 대조군 간 비슷함(각각 52.1% 및 49.0%).
- 참여자의 대부분인 백인종(EC + mFOLFOX6 투여군의 59.7% 및 대조군의 59.3%)이었고 아시아인 참

여자(EC + mFOLFOX6 투여군의 37.3% 및 대조군의 37.4%)로 관찰됨.

(2) 질환 특성

- 우측 원발성 종양을 나타낸 참여자의 비율은 EC + mFOLFOX6 투여군과 대조군이 유사했음(각각 61.9% 및 59.7%).
- 간 전이를 나타낸 참여자의 비율은 EC + mFOLFOX6 투여군과 대조군에서 비슷했음(각각 62.3% 및 5.8%).
- ECOG는 각 투여군에서 0과 1 사이에 전반적으로 고르게 나뉘었으며 두 군 간의 빈도는 비슷했음.

3) 유효성 결과

(1) 1차 평가변수 : PFS

- 1차 분석: PFS의 1차 분석은 3상, FAS, BICR로 평가되었으며 추적관찰기간 중앙값은 EC + mFOLFOX6 투여군 16.8개월(95% CI 15.1, 18.4)이었고, 대조군 9.8개월(95% CI 8.5, 13.0)이었으며, PFS 중앙값은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 12.8개월(95% CI: 11.2, 15.9)이었고, 대조군에서 7.1개월(95% CI: 6.8, 8.5)이었으며, 12개월 시점에서 이벤트가 발생하지 않을 확률은 EC + mFOLFOX6 투여군 54.3%(95% CI: 46.9%, 61.0%), 대조군 29.3%(95% CI: 22.0%, 36.8%), HR은 0.53(95% CI: 0.407, 0.677; 단측 p-값 <0.0001)이었으며, 이는 사전 지정된 단측 알파 수준 0.023을 충족하였고, 질병 진행 또는 사망 위험이 47%(HR0.53) 감소함에 해당함(표 1, 그림 2).

표 1. BICR 평가에 근거한 PFS 요약

표 5. BICR 평가(RECIST v1.1)에 근거한 PFS(1차 분석) 요약 - 제3상 EC + mFOLFOX6 투여군 및 대조군 전체 분석군(임상시험계획서 C4221015)

	EC + mFOLFOX6 (N=236)	대조군 (N=243)
이벤트가 발생한 시험대상자, n(%)	122(51.7)	132(54.3)
이벤트 유형, n(%)		
질병 진행	105(44.5)	109(44.9)
사망	17(7.2)	23(9.5)
검열된 시험대상자, n(%)	114(48.3)	111(45.7)
검열 사유, n(%)		
적절한 베이스라인 평가 없음	4(1.7)	2(0.8)
신규 항암요법 시작	53(22.5)	63(25.9)
누락 또는 부적절한 베이스라인 평가 ≥ 2 회 이후 이벤트 발생	4(1.7)	11(4.5)
동의 철회	5(2.1)	14(5.8)
추적관찰 실패	1(0.4)	1(0.4)
적절한 베이스라인 이후 종양 평가 없음	0	0
이벤트 없이 진행 중	47(19.9)	20(8.2)
이벤트 비발생 확률(95% CI) ^a		
3개월 시점	0.923(0.879, 0.951)	0.830(0.772, 0.875)
6개월 시점	0.817(0.758, 0.864)	0.610(0.537, 0.675)
9개월 시점	0.658(0.586, 0.719)	0.399(0.323, 0.474)
12개월 시점	0.543(0.469, 0.610)	0.293(0.220, 0.368)
15개월 시점	0.444(0.371, 0.515)	0.202(0.136, 0.278)
18개월 시점	0.365(0.291, 0.439)	0.192(0.127, 0.267)
21개월 시점	0.321(0.245, 0.399)	0.174(0.109, 0.252)
Kaplan-Meier 추정치에 따른 이벤트까지의 시간(개월) 사분위수(95% CI) ^b		
제1사분위수	7.2(6.2, 8.4)	4.2(3.9, 5.3)
중앙값	12.8(11.2, 15.9)	7.1(6.8, 8.5)
제3사분위수	32.9(20.0, NE)	13.6(11.1, 19.7)
층화 분석 ^c 대조군 대비 비교		
위험비 ^d	0.53	
95% CI ^d	0.407, 0.677	
95.4% CI ^d	0.405, 0.680	
일측 p-값 ^e	<.0001	
양측 p-값 ^e	<.0001	

a. CI는 log-log 변환을 사용하여 도출하고, 변환되지 않은 척도로 역변환하였다.

b. Brookmeyer and Crowley 방법에 근거하였다.

c. 무작위 배정 시 ECOG PS 및 무작위 배정 시 지리적 지역으로 층화하였다.

d. 위험비는 Cox 비례위험 모형에 근거하며, 비례위험 가정하에서 위험비 <1은 대조군 대비 EC + mFOLFOX6에 유리하게 위험률이 감소함을 의미한다.

e. p-값은 로그-순위 검정에서 산출되었다.

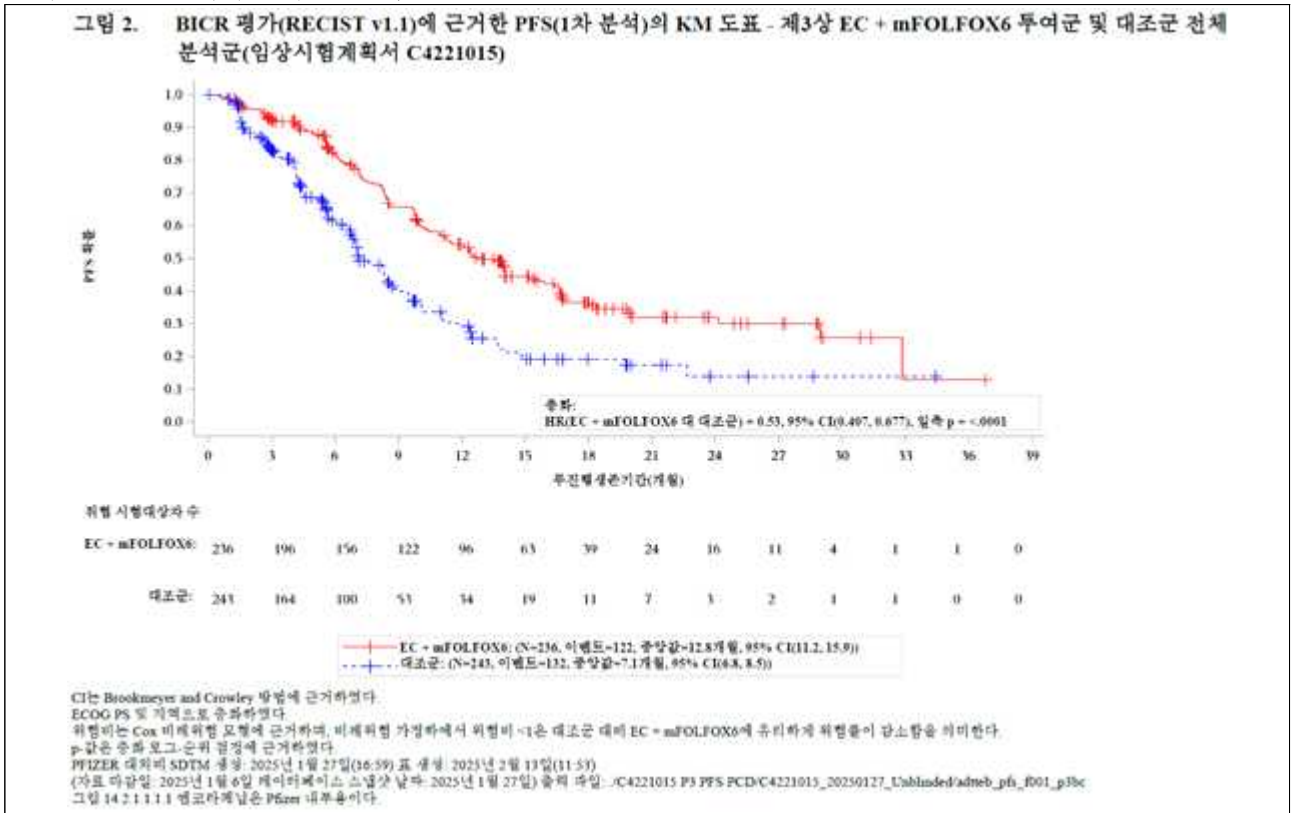
PFIZER 대외비 SDTM 생성: 2025년 1월 27일(16:59) 표 생성: 2025년 2월 13일(11:53)

(자료 마감일: 2025년 1월 6일 데이터베이스 스냅샷 날짜: 2025년 1월 27일) 출력 파일: ./C4221015 P3 PFS

PCD/C4221015 20250127 Unblinded/adtteb pfs s001 p3bc

표 14.2.1.1.1.1 엔코라페닙은 Pfizer 내부용이다.

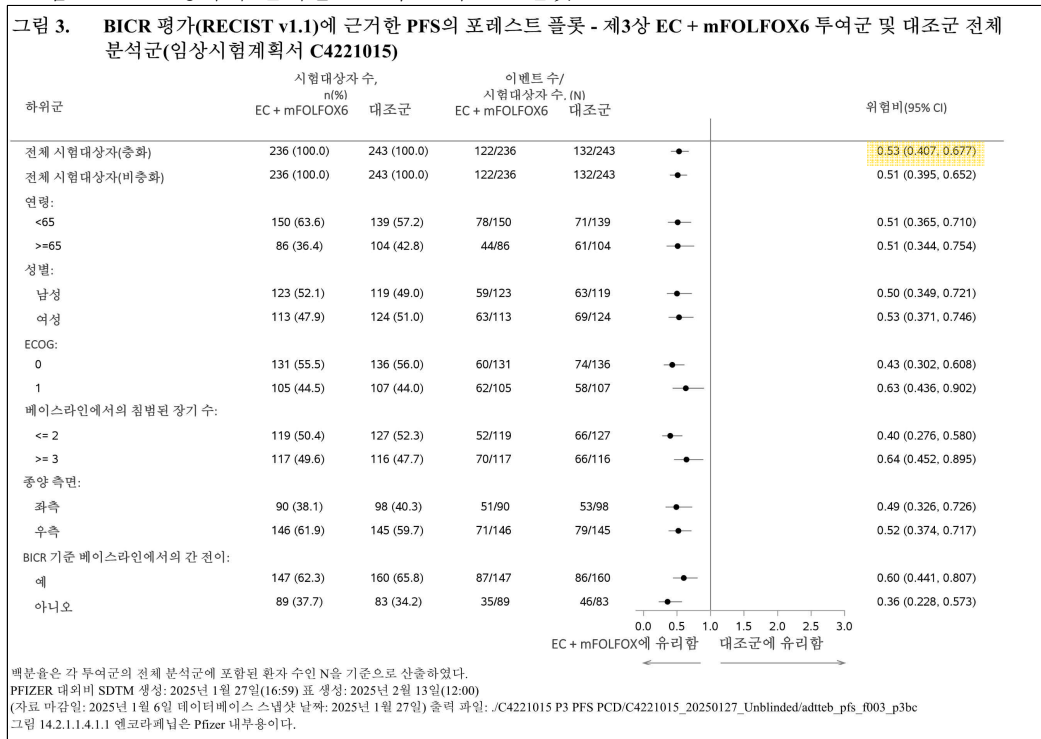
그림 2. BICR 평가에 근거한 PFS의 KM 도표



• 하위군분석 : PFS

- 1차 PFS 분석의 결과와 일관됨을 보임(그림 3).

그림 3. BICR 평가에 근거한 PFS의 포레스트 플롯



(2) 1차 평가변수 : ORR

- 1차 분석: 제3상 FAS, ORR 하위군(EC + mFOLFOX6 투여군 110명 및 대조군 110명)을 대상으로 수행되었음.
- ORR에서 각각 60.9%[95% CI: 51.6, 69.5] 대 40.0%[95% CI: 31.3, 49.3], 교차비(odds ratio)=2.443[95% CI: 1.348, 4.380], 단측 p-값=0.0008; 단측 알파=0.001)을 보여 통계적으로 유의한 개선을 입증함.
- CR 또는 PR의 BOR은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 각각 3명(2.7%) 및 64명(58.2%), 대조군에서 각각 2명(1.8%) 및 42명(38.2%)이 관찰되어 EC + mFOLFOX6 투여군에 유리한 치료 효과를 보임 (표 2).

표 2. BICR 평가에 근거한 최적 전체 반응 및 ORR

표 6. BICR 평가(RECIST v1.1)에 근거한 최적 전체 반응 및 ORR(확정) 요약 - 제3상 EC + mFOLFOX6 투여군 및 대조군 ORR 하위군 전체 분석군(임상시험계획서 C4221015)		
	EC + mFOLFOX6 (N=110)	대조군 (N=110)
확정 최적 전체 반응, n(%)		
완전 반응	3(2.7)	2(1.8)
부분 반응	64(58.2)	42(38.2)
안정 질환	31(28.2)	34(30.9)
비CR/비PD	3(2.7)	4(3.6)
질병 진행	3(2.7)	9(8.2)
평가 불가	6(5.5)	19(17.3)
평가 불가 사유, n(%)		
적절한 베이스라인 평가 없음	0	2(1.8)
조기 사망으로 인해 베이스라인 이후 평가 없음	2(1.8)	5(4.5)
기타 사유로 인해 베이스라인 이후 평가 없음	4(3.6)	9(8.2)
안정 질환이 너무 이른 시점에 평가됨	0	3(2.7)
객관적 반응(CR + PR), n (%)	67(60.9)	44(40.0)
95% CI[1]	51.6, 69.5	31.3, 49.3
객관적 반응률의 증화 분석[2] 대조군 대비 비교		
교차비	2.443	
95% CI[3]	1.348, 4.380	
99.8% CI[3]	0.989, 6.089	
일측 p-값[4]	0.0008	
양측 p-값[4]	0.0015	
[1] Wilson 방법을 사용하였다. [2] 무작위 배정 시 ECOG PS 및 무작위 배정 시 치료적 지역 요인으로 증화하였다. [3] 교차비는 Mantel-Haenszel 방법을 사용하여 추정하였다. 승교차비 > 1은 대조군 대비 EC + mFOLFOX6에 대해 더 나은 결과를 의미하며, 정확한 CI가 산출되었다. [4] p-값은 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정에 근거하였다. PFIZER 대외비 SDTM 생성: 2024년 4월 2일(19:54) 표 생성: 2024년 4월 15일(19:19) (자료 마감일: 2023년 12월 22일 데이터베이스 스냅샷 날짜: 2024년 3월 19일) 출력 파일: C4221015 P3 ORR PCD/C4221015 PH3 20240319 Unblinded/adrsb bore s001 p3bc 표 14.2.1.3.1.1 헬코라페닙은 Pfizer 내부용이다.		

- 추가 ORR분석은 임상3상 파트에서 무작위 배정된 모든 시험대상자(즉, 제3상 FAS; EC + mFOLFOX6 투여군 236명 및 대조군 243명)를 대상으로 PFS PCD 분석 시점(2025년 1월 6일)에 수행됨.
- EC + mFOLFOX6군의 ORR(65.7%[95% CI: 59.4%, 71.4%])은 대조군(37.4%[95% CI: 31.6%, 43.7%])보다 높았으며 CR 및 PR은 EC + mFOLFOX6군에서 각각 11명(4.7%) 및 144명(61.0%), 대조군에서 CR 8명(3.3%) 및 PR 83명(34.2%)이 관찰되어 1차 분석과 일치함을 보임(표 3).

표 3. BICR 평가에 근거한 최적 전체 반응 및 ORR (제3상 전체 분석군)

표 7. BICR 평가(RECIST v1.1)에 근거한 최적 전체 반응 및 ORR(확정) 요약 - 제3상 전체 분석군(임상시험계획서 C4221015)			
	EC (N=158)	EC + mFOLFOX6 (N=236)	대조군 (N=243)
확정 최적 전체 반응, n(%)			
완전 반응	3(1.9)	11(4.7)	8(3.3)
부분 반응	69(43.7)	144(61.0)	83(34.2)

표 7. BICR 평가(RECIST v1.1)에 근거한 최적 전체 반응 및 ORR(확정) 요약 - 제3상 전체 분석군(임상시험계획서 C4221015)			
	EC (N=158)	EC + mFOLFOX6 (N=236)	대조군 (N=243)
안정 질환	57(36.1)	50(21.2)	85(35.0)
비CR/비PD	7(4.4)	5(2.1)	9(3.7)
질병 진행	12(7.6)	8(3.4)	21(8.6)
평가 불가	10(6.3)	18(7.6)	37(15.2)
평가 불가 사유, n(%)			
적절한 베이스라인 평가 없음	0	4(1.7)	2(0.8)
조기 사망으로 인해 베이스라인 이후 평가 없음	1(0.6)	3(1.3)	11(4.5)
기타 사유로 인해 베이스라인 이후 평가 없음	8(5.1)	7(3.0)	16(6.6)
첫 베이스라인 이후 평가 전에 신규 항암 치료를 시작함	1(0.6)	1(0.4)	2(0.8)
안정 질환이 너무 이른 시점에 평가됨	0	3(1.3)	5(2.1)
질병 진행이 너무 늦게 발생함[무관위 배경 일자 후 >12주]	0	0	1(0.4)
객관적 반응(CR + PR), n (%)	72(45.6)	155(65.7)	91(37.4)
95% CI ^a	38.0, 53.3	59.4, 71.4	31.6, 43.7

a. Wilson 방법을 사용하였다.
 PFIZER 대외비 SDTM 생성: 2025년 1월 27일(16:59) 표 생성: 2025년 2월 13일(11:51)
 (자료 마감일: 2025년 1월 6일 데이터베이스 스냅샷 날짜: 2025년 1월 27일) 출력 파일: ./C4221015 P3 PFS
 PCD/C4221015_20250127_Unblinded/adrsb_borc_s001_p3
 표 14.2.1.3.1.2 엔코라페닙은 Pfizer 내부용이다.

(3) 2차 평가변수 : OS

- 1차 분석: 제3상 FAS에서 유의성에 대한 사전 지정 전체 알파 수준 0.023에서 일측 층화 로그-순위 검정을 사용하여 수행함. 242건의 OS 이벤트(최종 분석에 필요한 이벤트 수 대비 정보 분율 81.5%)가 발생하였으며, 사망은 EC + mFOLFOX6 투여군의 94명(39.8%)과 대조군의 148명(60.9%)이 발생하였으며 단측 알파 수준은 0.012로 관찰됨.
- 추적관찰 기간 중앙값은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 21.8개월(95% CI: 20.4, 23.4)이고, 대조군 22.2개월(95% CI: 18.9, 23.5)이며, 사망에 대한 HR은 0.49(95% CI: 0.375, 0.632; RCI: 0.36, 0.658, 단측 p-값<0.0001)이며, 단측 알파 수준 0.012를 충족하였고 사망 위험이 51% 감소함.
- OS 중앙값은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 30.3개월(95% CI: 21.7, NE)이었고, 대조군 15.1개월(95% CI: 13.7, 17.7)이었으며 24개월 시점 생존 확률은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 52.0%(95% CI: 43.9%, 59.4%)였으며, 대조군에서 29.0%(95% CI: 22.1%, 36.3%) 관찰됨에 따라 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의하게 연장됨이 입증됨(표 4, 그림 3).

표 4. 전체 생존기간 요약

표 8. 전체 생존기간 요약 - 제3상 EC + mFOLFOX6 투여군 및 대조군 전체 분석군(임상시험계획서 C4221015)

	EC + mFOLFOX6 (N=236)	대조군 (N=243)
이벤트가 발생한 시험대상자, n(%)	94(39.8)	148(60.9)
검열된 시험대상자, n(%)	142(60.2)	95(39.1)
검열 사유, n(%)		
동의 철회	8(3.4)	17(7.0)
추적관찰 실패 ^a	2(0.8)	1(0.4)
생존	132(55.9)	77(31.7)
이벤트 비발생 확률(95% CI) ^b		
6개월 시점	0.931(0.890, 0.957)	0.876(0.826, 0.912)
12개월 시점	0.801(0.744, 0.847)	0.660(0.594, 0.717)
18개월 시점	0.687(0.621, 0.744)	0.419(0.350, 0.487)
24개월 시점	0.520(0.439, 0.594)	0.290(0.221, 0.363)
30개월 시점	0.500(0.414, 0.580)	0.195(0.128, 0.273)
36개월 시점	0.471(0.372, 0.563)	NE(NE, NE)
Kaplan-Meier 추정에 따른 이벤트까지의 시간(개월) 사분위수(95% CI) ^c		
제1사분위수	14.7(11.9, 17.9)	9.8(8.6, 11.2)
중앙값	30.3(21.7, NE)	15.1(13.7, 17.7)
제3사분위수	NE(NE, NE)	25.2(22.9, NE)
층화 분석 ^d 대조군 대비 비교		
위험비 ^e	0.49	
95% CI ^e	0.375, 0.632	
RCI ^f	0.36, 0.658	
일측 p-값 ^g	<.0001	
양측 p-값 ^g	<.0001	

a. 시험자에 의해 추적 관찰 실패로 판단된 시험대상자를 포함한다.

b. CI는 log-log 변환을 사용하여 도출하고, 변환되지 않은 척도로 역변환하였다.

c. Brookmeyer and Crowley 방법에 근거하였다.

d. 무작위 배정 시 ECOG PS 및 무작위 배정 시 지리적 지역으로 층화하였다.

e. 위험비는 Cox 비례위험 모형에 근거하며, 비례위험 가정하에서 위험비 <1은 대조군 대비 EC + mFOLFOX6에 유리하게 위험률이 감소함을 의미한다.

f. EAST v 6.5에 따라 설계의 군-순차적 특성을 반영하기 위해 반복 신뢰구간 방법을 사용하였다.

g. p-값은 로그-순위 검정에서 산출되었다.

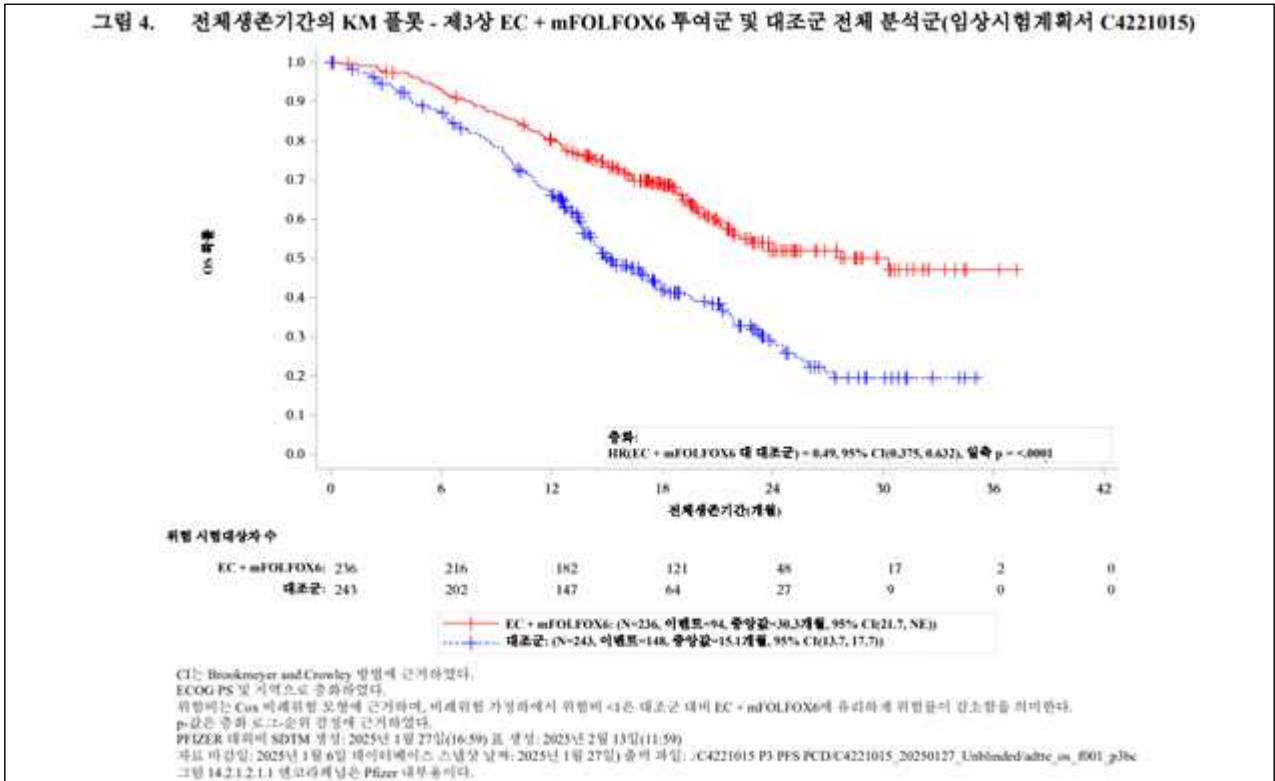
PFIZER 대외비 SDTM 생성: 2025년 1월 27일(16:59) 표 생성: 2025년 2월 13일(11:59)

(자료 마감일: 2025년 1월 6일 데이터베이스 스냅샷 날짜: 2025년 1월 27일) 출력 파일: ./C4221015 P3 PFS

PCD/C4221015_20250127_Unblinded/adtte_os_s001_p3bc

표 14.2.1.2.1.1 엔코라페닙은 Pfizer 내부용이다.

그림 3. 전체생존기간의 KM 플롯



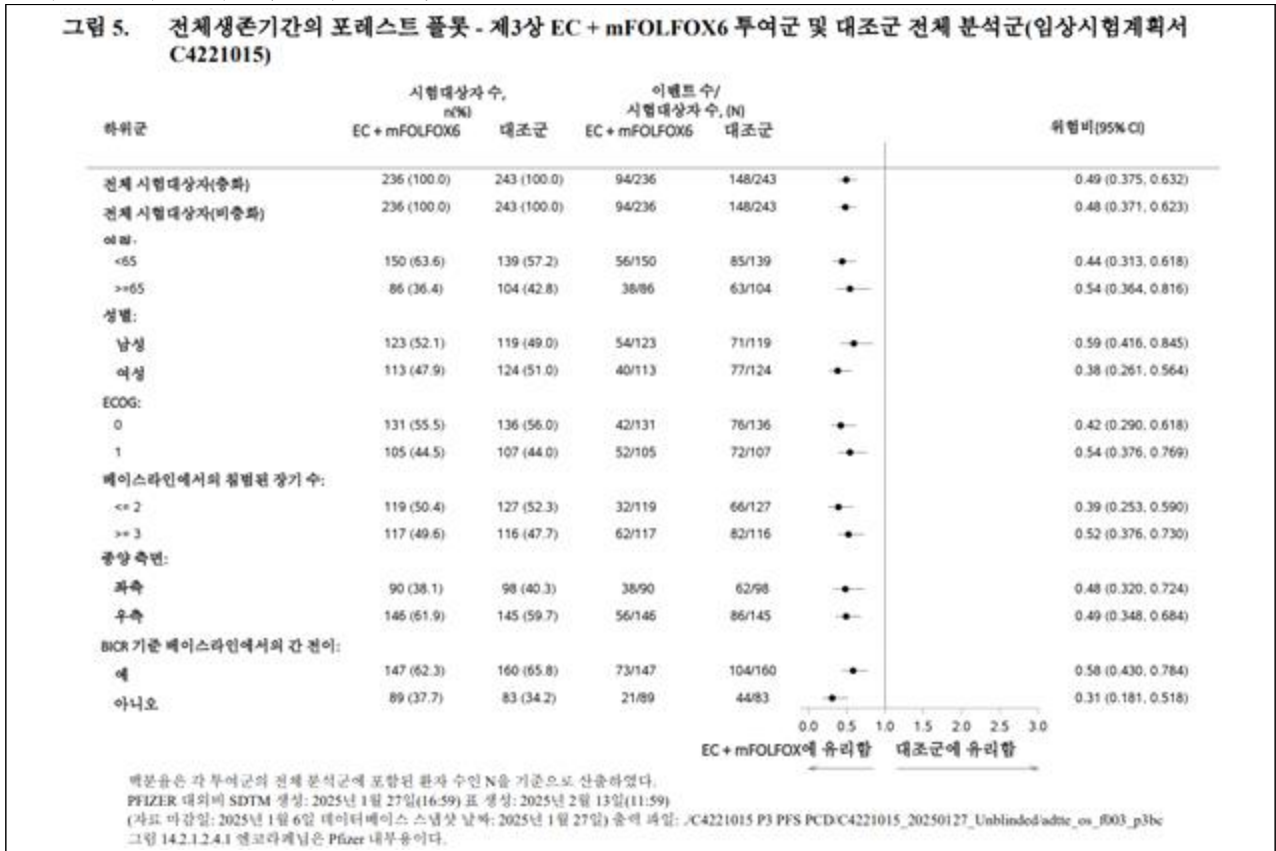
- 민감도 분석 결과:

OS의 비층화 분석	HR 0.48, 95% CI:0.371, 0.623, p<0.0001
중양 <i>BRAF</i> V600E 양성 분석군에 근거한 OS의 층화 분석	HR 0.49, 95% CI:0.375, 0.632, p<0.0001

• 하위군분석 : PFS

- 사전 지정된 모든 하위군에서, EC + mFOLFOX6의 OS 유익성은 1차 OS 분석 결과와 일관되었음(그림 4).

그림 4. 전체생존기간의 포레스트 플롯



(4) 기타 2차 평가 변수

- DOR: BICR 기준으로 반응을 보인 시험대상자에서 중양값은 EC + mFOLFOX6군 13.9개월(95% CI: 10.9, 18.5)이었고, 대조군 10.8개월(95% CI: 7.6, 13.4)이었음. 이후 진행 또는 사망 없이 반응이 지속 중인 시험대상자의 비율은 각각 27.7%와 17.6%이었으며 객관적 반응자 중, EC + mFOLFOX6 투여군의 71.0% 및 대조군의 41.8%가 6개월 이상 지속되었고 34.8% 및 17.6%에서 12개월 동안 지속됨에 따라 투여군의 객관적 반응이 지속적이며 임상적으로 의미가 있음을 평가함.
- TTR: BICR 기준으로 반응을 보인 시험대상자에서의 중양값은 EC + mFOLFOX6군 7.0주(범위: 5.1, 103.6)였고, 대조군에서는 7.3주(범위: 5.4, 48.0)였으며 두 군 모두 치료 중 최초 중양 영상 평가 시점과 대략적으로 일치함.
- PRF2: EC + mFOLFOX6 투여군의 중양값은 EC + mFOLFOX6군에서 20.7개월(95% CI: 19.0, 23.9)이었고, 대조군에서 12.7개월(95% CI: 11.2, 13.7)로 더 길게 평가됨.

4) 안전성 결과

(1) 노출

- 노출 기간 중양값은 EC + mFOLFOX6 투여군(N=232)에서 49.8주(범위: 1.3~161.9주)였고, 대조군(N=229)에서 25.9주(범위: 2.0~150.0주)였으며, 각각 28.4% 및 6.6%가 자료 마감일 시점까지 투여받았으며 EC + mFOLFOX6 투여군의 41.4% 및 대조군의 10.9%가 60주 이상 투여받았음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서 상대 용량 강도 중양값은 엔코라페닙 89.9%(범위:3.0%~100.0%), 세특시맙 92.6%(범위: 38.4%~117.3%), 플루오로우라실 80.0%(범위: 49.9%~102.5%), 류코보린 92.5%(범위:

48.3%~166.9%), 및 옥살리플라틴 82.6%(범위: 30.5%~201.9%)였으므로 높은 중앙값 상대 용량 강도 달성으로 독성 관리 가능성을 시사함.

- EC + mFOLFOX6 투여군에서, 시험대상자의 29.7%는 엔코라페닙의 용량 감소를 최소 1회 경험하였고, 12.9%는 세특시맙의 용량 감소를 최소 1회 경험하였으며 가장 흔한 이유는 AE였음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서, 시험대상자의 72.8%는 엔코라페닙의 용량 중단을 최소 1회 경험하였고, 80.2%는 세특시맙의 용량 중단을 최소 1회 경험하였음.

(2) 이상사례(Adverse Event, AE)

- EC + mFOLFOX6 투여군의 모든 시험대상자 및 대조군의 거의 모든 시험대상자가 모든 원인의 AE를 최소 1회 경험하였고, 투여 관련 AE를 최소 1회 경험하였으며 모든 원인의 및 치료 관련 AE 및 SAE를 경험한 시험대상자의 전체 빈도와 5등급 AE의 전체 빈도는 두 군 모두 유사함(표 5).

표 5. 이상사례 요약

Adverse Event Category	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)			
Any AEs	149 (97.4)	232 (100.0)	227 (99.1)
Any non-serious AEs	147 (96.1)	232 (100.0)	224 (97.8)
Any Serious AEs	46 (30.1)	107 (46.1)	89 (38.9)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	65 (42.5)	189 (81.5)	153 (66.8)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	4 (2.6)	10 (4.3)	10 (4.4)
Dose reduction of any study intervention due to AE	16 (10.5)	152 (65.5)	124 (54.1)
Dose reduction of encorafenib due to AE	13 (8.5)	59 (25.4)	0 (0.0)
Dose reduction of cetuximab due to AE	4 (2.6)	21 (9.1)	0 (0.0)
Dose reduction of other study intervention* due to AE	0 (0.0)	139 (59.9)	124 (54.1)
Dose interruption of any study intervention due to AE	63 (41.2)	212 (91.4)	168 (73.4)
Dose interruption of encorafenib due to AE	61 (39.9)	157 (67.7)	0 (0.0)
Dose interruption of cetuximab due to AE	49 (32.0)	168 (72.4)	0 (0.0)
Dose interruption of other study intervention* due to AE	0 (0.0)	196 (84.5)	168 (73.4)
AE leading to discontinuation of any study intervention	20 (13.1)	62 (26.7)	40 (17.5)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	16 (10.5)	32 (13.8)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	20 (13.1)	34 (14.7)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of other study intervention* due to AE	0 (0.0)	48 (20.7)	40 (17.5)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs			
Related to Any Study Intervention	136 (88.9)	232 (100.0)	217 (94.8)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	24 (15.7)	177 (76.3)	134 (58.5)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
AEs related to encorafenib	122 (79.7)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to cetuximab	126 (82.4)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to other study intervention*	0 (0.0)	229 (98.7)	217 (94.8)
Serious AEs related to any study intervention	10 (6.5)	45 (19.4)	50 (21.8)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

- EC + mFOLFOX6 투여군에서 PT 기준 가장 빈번한(시험대상자 $\geq 20\%$) 모든 원인의 AE는 메스꺼움(53.9%), 빈혈(46.1%), 설사(41.8%), 식욕 감소(37.5%), 구토(36.2%), 중성구 수 감소(34.1%) 순이었음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서 모든 원인의 AE는 EC + mFOLFOX6 투여군에서 대조군보다 더 높은 빈도(차이 $\geq 10\%$)는 빈혈(46.1% 대 25.3%), 식욕 감소(37.5% 대 27.1%), 구토(36.2% 대 22.3%), 관절통(31.5% 대 5.2%), 발진(30.2% 대 3.9%), 무력증(29.3% 대 14.8%), 발열(28.9% 대 15.7%), 탈모(22.8% 대 11.4%), 리파아제 증가(22.4% 대 11.8%) 등 이었으며 고혈압(3.9% vs 15.3%)은 대조군 보다 낮은 빈도로 보고됨(표 6).

표 6. 투여 후 발생한 이상반응이 $\geq 10\%$ 인 항목의 빈도 감소 순서

AE 평가 가능 시험대상자 수	EC (N=153) n(%)	EC + mFOLFOX6 (N=232) n(%)	대조군 (N=229) n(%)
시험대상자 수(%): 대표 용어별			
어떤 이상반응이든 발생한 경우	149(97.4)	232(100.0)	227(99.1)
구역	31(20.3)	125(53.9)	114(49.8)
빈혈	32(20.9)	107(46.1)	58(25.3)
설사	28(18.3)	97(41.8)	115(50.2)
식욕 감소	25(16.3)	87(37.5)	62(27.1)
구토	22(14.4)	84(36.2)	51(22.3)
중성구 수 감소	2(1.3)	79(34.1)	67(29.3)
간염	53(34.6)	73(31.5)	12(5.2)
팔진	27(17.6)	70(30.2)	9(3.9)
무력증	28(18.3)	68(29.3)	34(14.8)
발열	26(17.0)	67(28.9)	36(15.7)
말초 신경병증	2(1.3)	64(27.6)	54(23.6)
변비	22(14.4)	63(27.2)	52(22.7)
말초 감각 신경병증	3(2.0)	62(26.7)	54(23.6)
피로	33(21.6)	61(26.3)	64(27.9)
호흡곤란	3(2.0)	56(24.1)	57(24.9)
탈모	13(8.5)	53(22.8)	26(11.4)
혈소판 수 감소	3(2.0)	53(22.8)	32(14.0)
리파아제 증가	10(6.5)	52(22.4)	27(11.8)
복통	25(16.3)	47(20.3)	53(23.1)
체중 감소	16(10.5)	44(19.0)	22(9.6)
여드름양 피부염	30(19.6)	43(18.5)	2(0.9)
피부 카타렉스 증	19(12.4)	43(18.5)	7(3.1)
백혈구 수 감소	2(1.3)	43(18.5)	32(14.0)
비출혈	9(5.9)	41(17.7)	32(14.0)
적혈구 침강	10(6.5)	41(17.7)	26(11.4)
피부 건조	23(15.0)	38(16.4)	11(4.8)
적비그레울혈증	16(10.5)	38(16.4)	11(4.8)
근육통	30(19.6)	38(16.4)	9(3.9)
수족발반통증후군	5(3.3)	37(15.9)	23(10.0)
미각 이상	8(5.2)	35(15.1)	32(14.0)
두통	24(15.7)	35(15.1)	20(8.7)
구내염	7(4.6)	35(15.1)	33(14.4)
COVID-19	19(12.4)	34(14.7)	28(12.2)
결막염	6(3.9)	34(14.7)	24(10.5)
이상감각	0	34(14.7)	19(8.3)
소양증	28(18.3)	32(13.8)	7(3.1)
혈소판 감소증	2(1.3)	32(13.8)	21(9.2)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	13(8.5)	31(13.4)	33(14.4)
지알부민혈	8(5.2)	30(12.9)	14(6.1)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	14(9.2)	29(12.5)	28(12.2)
불면	15(9.8)	29(12.5)	17(7.4)
신경독성	0	26(11.2)	19(8.3)
상복부 통증	16(10.5)	24(10.3)	19(8.3)
요통	21(13.7)	24(10.3)	16(7.0)
기침	11(7.2)	24(10.3)	12(5.2)

(4) 3, 4등급 이상사례

- 모든 원인의 3 또는 4등급 AE는 EC + mFOLFOX6군의 81.5%, 대조군의 66.8%에서 발생하였으며 EC + mFOLFOX6 요법과 관련된 3 또는 4등급 AE의 더 높은 빈도는 주로 골수억제 이벤트(중성구 수 감소/중성구감소증, 빈혈) 및 신경병증(말초 신경병증, 말초 감각 신경병증)이었음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서 가장 빈번한(시험대상자 $\geq 5\%$) 모든 원인의 3 또는 4등급 AE는 중성구 수 감소(19.0%), 리파아제 증가(17.2%), 빈혈 및 중성구감소증(각각 15.1%), 말초 신경병증(7.8%), 말초 감각 신경병증(6.9%), 신경독성 및 백혈구 수 감소(각각 5.6%), 무력증(5.2%)이었음.
- 리파아제 증가 및 중성구 수 감소의 3 또는 4등급 AE와 관련하여, 체장염 또는 급성 체장염의 보고

빈도는 EC + mFOLFOX6 투여군 및 대조군에서 < 1%로 보고되었고, 발열성 중성구감소증은 EC + mFOLFOX6 투여군에서 2.2% 보고됨(표 7).

표 7. 투여 후 발생한 3, 4등급 이상사례

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	65 (42.5)	189 (81.5)	153 (66.8)
Neutrophil count decreased	1 (0.7)	44 (19.0)	39 (17.0)
Lipase increased	5 (3.3)	40 (17.2)	14 (6.1)
Anaemia	10 (6.5)	35 (15.1)	9 (3.9)
Neutropenia	2 (1.3)	35 (15.1)	23 (10.0)
Neuropathy peripheral	0	18 (7.8)	8 (3.5)
Peripheral sensory neuropathy	0	16 (6.9)	8 (3.5)
Neurotoxicity	0	13 (5.6)	0
White blood cell count decreased	0	13 (5.6)	8 (3.5)
Asthenia	1 (0.7)	12 (5.2)	3 (1.3)
Abdominal pain	5 (3.3)	11 (4.7)	3 (1.3)
Intestinal obstruction	7 (4.6)	10 (4.3)	6 (2.6)
Paraesthesia	0	10 (4.3)	4 (1.7)
Vomiting	2 (1.3)	9 (3.9)	5 (2.2)
Nausea	2 (1.3)	7 (3.0)	9 (3.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	7 (3.0)	2 (0.9)
Arthralgia	1 (0.7)	6 (2.6)	1 (0.4)
Fatigue	2 (1.3)	6 (2.6)	8 (3.5)
Lymphocyte count decreased	0	6 (2.6)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	0	6 (2.6)	8 (3.5)
Decreased appetite	1 (0.7)	5 (2.2)	3 (1.3)
Febrile neutropenia	0	5 (2.2)	11 (4.8)
Hypokalaemia	2 (1.3)	5 (2.2)	7 (3.1)
Pyrexia	2 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.4)
Stomatitis	0	5 (2.2)	3 (1.3)
Urinary tract infection	6 (3.9)	5 (2.2)	2 (0.9)
Syncope	3 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.7)	3 (1.3)	5 (2.2)
Diarrhoea	2 (1.3)	3 (1.3)	11 (4.8)
Hypertension	1 (0.7)	2 (0.9)	10 (4.4)
Hyponatraemia	4 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27JAN2025 (17:02) Source Data: adae Table Generation: 13FEB2025 (14:26)
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : 27JAN2025) Output File: /C4221015 P3 PFS
PCD/C4221015 20250127 Unblinded/adae s183 g34 p3
Table 14.3.1.2.3.1 encorafenib is for Pfizer internal use.

(5) 임상시험약과의 연관성

- 투여 관련 AE는 EC + mFOLFOX6 투여군에서 100%, 대조군에서 94.8%에서 발생함.
- 임상 3상의 EC + mFOLFOX6 투여군에서 중앙값 49.8주(범위: 1.3~161.9주) 동안 임상시험 치료를 투여받은 232명의 시험대상자, SLI의 EC + mFOLFOX6 코호트에서 중앙값 37.9주(범위: 4.0~145.4주) 동안 임상시험 치료를 투여받은 27명의 시험대상자, 및 통합 모집단의 259명의 시험대상자가 포함됨.
- 임상 3상의 EC + mFOLFOX6 투여군에서 가장 빈번한(시험대상자의 ≥25%, 모든 등급) ADR은 말초 신경병증(69.4%), 메스꺼움(53.9%), 피로(53.4%), 설사(41.8%), 식욕 감소(37.5%), 구토(36.2%), 발진(36.2%),

출혈(34.1%), 관절통(32.3%), 복통(31.9%), 발열(29.3%), 변비(27.2%)였음.

- 통합 모집단(SLI+3상 EC + mFOLFOX6 투여군)에서 가장 빈번한(시험대상자의 $\geq 25\%$, 모든 등급) ADR은 말초 신경병증(68.3%), 메스꺼움(56.0%), 피로(54.1%), 설사(41.3%), 발진(37.1%), 구토(36.7%), 식욕 감소(36.7%) 출혈(33.6%), 복통(32.8%), 관절통(32.0%), 발열(31.7%), 변비(27.0%)였음(표 8).

표 8. SOC 및 EC+mFOLFOX6 병용요법의 ADR 요약

표 11. CRC - 제3상, 안전성 선행 평가 및 통합 분석군에 대한 SOC 및 ADR 용어별 EC + mFOLFOX6 병용요법의 임상 안전성 ADR 요약(모든 원인)(임상시험계획서 C4221015)										
AE 평가 가능 시험대상자 수	제3상 EC (N=153)		제3상 EC + mFOLFOX6 (N=232)		제3상 대조군 (N=229)		SLI EC + mFOLFOX6 (N=27)		통합 EC + mFOLFOX6 (N=259)	
	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
시험대상자 수(%): 기관계 대분류 및 ADR 용어별	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
어떤 이상반응이든 발생한 경우	140(91.5)	25(16.3)	228(98.3)	102(44.0)	211(92.1)	59(25.8)	27(100.0)	11(40.7)	255(98.5)	113(43.6)
각종 위장관 장애	85(55.6)	12(7.8)	187(80.6)	24(10.3)	185(80.8)	25(10.9)	25(92.6)	6(22.2)	212(81.9)	30(11.6)
메스꺼움	31(20.3)	2(1.3)	125(53.9)	7(3.0)	114(49.8)	9(3.9)	20(74.1)	0	145(56.0)	7(2.7)
설사	28(18.3)	2(1.3)	97(41.8)	3(1.3)	115(50.2)	11(4.8)	10(37.0)	2(7.4)	107(41.3)	5(1.9)
구토	22(14.4)	2(1.3)	84(36.2)	9(3.9)	51(22.3)	5(2.2)	11(40.7)	1(3.7)	95(36.7)	10(3.9)
복통	45(29.4)	7(4.6)	74(31.9)	12(5.2)	70(30.6)	4(1.7)	11(40.7)	2(7.4)	85(32.8)	14(5.4)
변비	22(14.4)	1(0.7)	63(27.2)	1(0.4)	52(22.7)	1(0.4)	7(25.9)	0	70(27.0)	1(0.4)
폐장염	0	0	1(0.4)	1(0.4)	2(0.9)	1(0.4)	1(3.7)	1(3.7)	2(0.8)	2(0.8)
각종 신경계 장애	36(23.5)	1(0.7)	184(79.3)	57(24.6)	154(67.2)	20(8.7)	21(77.8)	4(14.8)	205(79.2)	61(23.6)
말초 신경병증	6(3.9)	0	161(69.4)	43(18.5)	134(58.5)	20(8.7)	16(59.3)	3(11.1)	177(68.3)	46(17.8)
미각 이상	8(5.2)	0	35(15.1)	0	32(14.0)	0	4(14.8)	0	39(15.1)	0
두통	24(15.7)	1(0.7)	35(15.1)	1(0.4)	20(8.7)	0	4(14.8)	0	39(15.1)	1(0.4)
신경독성	0	0	26(11.2)	13(5.6)	19(8.3)	0	6(22.2)	1(3.7)	32(12.4)	14(5.4)
피부 및 피하 조직 장애	100(65.4)	3(2.0)	168(72.4)	6(2.6)	50(21.8)	1(0.4)	16(59.3)	2(7.4)	184(71.0)	8(3.1)
발진	44(28.8)	1(0.7)	84(36.2)	3(1.3)	13(5.7)	0	12(44.4)	0	96(37.1)	3(1.2)
탈모	13(8.5)	0	53(22.8)	0	26(11.4)	0	2(7.4)	0	55(21.2)	0
피부 건조	27(17.6)	2(1.3)	52(22.4)	1(0.4)	13(5.7)	0	4(14.8)	1(3.7)	56(21.6)	2(0.8)
여드름양 피부염	34(22.2)	0	47(20.3)	2(0.9)	3(1.3)	0	7(25.9)	0	54(20.8)	2(0.8)
피부 과다색소침착	19(12.4)	0	43(18.5)	0	7(3.1)	0	2(7.4)	0	45(17.4)	0
소양증	29(19.0)	0	33(14.2)	0	9(3.9)	1(0.4)	4(14.8)	0	37(14.3)	0
과각화증	7(4.6)	0	9(3.9)	0	1(0.4)	0	4(14.8)	1(3.7)	13(5.0)	1(0.4)
전신 장애 및 투여 부위 병태	72(47.1)	5(3.3)	157(67.7)	21(9.1)	114(49.8)	12(5.2)	22(81.5)	1(3.7)	179(69.1)	22(8.5)
피로	59(38.6)	3(2.0)	124(53.4)	17(7.3)	94(41.0)	11(4.8)	16(59.3)	0	140(54.1)	17(6.6)
발열	26(17.0)	2(1.3)	68(29.3)	5(2.2)	36(15.7)	1(0.4)	14(51.9)	1(3.7)	82(31.7)	6(2.3)
근골격계 및 결합조직 장애	73(47.7)	1(0.7)	113(48.7)	7(3.0)	32(14.0)	2(0.9)	12(44.4)	0	125(48.3)	7(2.7)
관절통	54(35.3)	1(0.7)	75(32.3)	6(2.6)	13(5.7)	1(0.4)	8(29.6)	0	83(32.0)	6(2.3)
근병증	39(25.5)	0	50(21.6)	0	18(7.9)	1(0.4)	6(22.2)	0	56(21.6)	0
사지 통증	9(5.9)	0	22(9.5)	1(0.4)	9(3.9)	1(0.4)	3(11.1)	0	25(9.7)	1(0.4)
대사 및 영양 장애	25(16.3)	1(0.7)	87(37.5)	5(2.2)	62(27.1)	3(1.3)	8(29.6)	0	95(36.7)	5(1.9)
식욕 감소	25(16.3)	1(0.7)	87(37.5)	5(2.2)	62(27.1)	3(1.3)	8(29.6)	0	95(36.7)	5(1.9)
각종 혈관 장애	30(19.6)	4(2.6)	79(34.1)	6(2.6)	47(20.5)	3(1.3)	8(29.6)	0	87(33.6)	6(2.3)
출혈	30(19.6)	4(2.6)	79(34.1)	6(2.6)	47(20.5)	3(1.3)	8(29.6)	0	87(33.6)	6(2.3)
각종 정신 장애	15(9.8)	0	30(12.9)	0	20(8.7)	0	2(7.4)	0	32(12.4)	0
불면	15(9.8)	0	30(12.9)	0	20(8.7)	0	2(7.4)	0	32(12.4)	0
면역계 장애	5(3.3)	1(0.7)	22(9.5)	6(2.6)	14(6.1)	5(2.2)	5(18.5)	1(3.7)	27(10.4)	7(2.7)
약물 과민반응	5(3.3)	1(0.7)	22(9.5)	6(2.6)	14(6.1)	5(2.2)	5(18.5)	1(3.7)	27(10.4)	7(2.7)
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종 포함)	34(22.2)	0	20(8.6)	2(0.9)	1(0.4)	0	3(11.1)	1(3.7)	23(8.9)	3(1.2)
멜라닌세포 모반	21(13.7)	0	13(5.6)	1(0.4)	0	0	2(7.4)	0	15(5.8)	1(0.4)
피부 유두종	14(9.2)	0	7(3.0)	0	1(0.4)	0	0	0	7(2.7)	0
악성 흑색종	1(0.7)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(3.7)	1(3.7)	2(0.8)	2(0.8)
피부 편평세포 암종	2(1.3)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.4)	0

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- EC + mFOLFOX6 투여군의 26.7%에서 영구 중단과 관련된 AE가 발생했으며 무력증(3.0%), 빈혈(2.6%), 리파아제 증가(2.2%) 순이었으며 91.4%에서 투여중단과 관련 AE가 관찰되었고 중성구 수 감소(19.4%), 중성구감소증(16.4%), 발열(15.1%), 말초 신경병증(12.1%) 순이었음.
- EC + mFOLFOX6 투여군의 65.5%에서 중성구 수 감소(12.1%), 중성구감소증(10.3%), 말초 신경병증(7.3%) 등이 용량감량과 관련 AE로 관찰되었음.

(7) 사망

- 사망은 안전성 분석군에서 EC + mFOLFOX6군의 39.7% 및 대조군의 62.0%에서 발생하였으며 임상 시험 치료 마지막 투여 후 28일 이내의 사망은 EC + mFOLFOX6군의 4.7%에서 보고되었으며 이 중 시험 대상 질환으로 인한 사망은 EC + mFOLFOX6군 3.9%에서 발생함.
- 시험 대상 질환 이외의 이벤트로 인한 임상시험 치료 마지막 투여 후 28일 이내의 사망은 위장관 천공 및 불명(질병 진행과 관련됨(각 0.4%), 대조군에서는 심정지, 패혈성 쇼크, 및 임상시험 치료 독성에 따라, 패혈증의 투여 관련 5등급 AE으로 각각 0.4%이었음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서 임상시험 치료 마지막 투여 후 28일 이내에 사망한 시험대상자 1명은, 시험 대상 질환으로 인한 사망에 앞서 이후 항암 치료가 시작되었으므로 투여 후 발생한 5등급 AE로 간주되지 않았음.
- 5등급 AE : EC + mFOLFOX6 투여군에서 질병 진행(2.6%), 장폐쇄(0.9%), 및 위장관 천공과 대장 천공(각각 0.4%)이었으며, 대조군에서는 전반적 신체 건강 악화(0.9%), 그리고 복부 패혈증, 심정지, 질병 진행, 호흡곤란(각각 0.4%) 등이었음.
- EC + mFOLFOX6 투여군에서는 투여 관련 5등급 AE가 보고되지 않았음.

표 9. 사망사례 요약

	EC (N=154) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=231) n (%)	Control (N=228) n (%)
Death	43 (27.9)	38 (16.5)	69 (30.3)
Cause of Death			
Disease Under Study	40 (26.0)	35 (15.2)	60 (26.3)
Acute Myelocytic Leukemia	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Commit Suicide	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease Progression	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Immunocheckpoint Inhibitor Associated Myocarditis	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischemia Cerebrovascular	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Post-Covid Pulmonary Fibrosis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Progression Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Study Treatment Toxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
Deaths Within 28 Days After Last Dose of Study Treatment	3 (1.9)	10 (4.3)	10 (4.4)
Cause of Death			
Disease Under Study	3 (1.9)	9 (3.9)	7 (3.1)
Cardiac Arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Study Treatment Toxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Deaths Within 30 Days After First Dose of Study Treatment	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)
Cause of Death			
Disease Under Study	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the Safety Analysis Set within each treatment group.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02APR2024 (19:51) Source Data: adsl Table Generation: 15APR2024 (19:20)
 (Data cutoff date : 22Dec2023 Database snapshot date : 19Mar2024) Output File: J:\C4221015 P3-ORR
 PCD\C4221015_PH3_20240319_Unblinded\adsl_s013_p3
 Table 14.3.2.2.1.1 encorafenib is for Pfizer internal use.

(6) 특별 관심대상 이상사례

- AESI의 발생률 및 중증도: 제3상에서 모든 원인의 엔코라페닙 AESI(모든 등급 및 3등급 또는 4등급)가 있는 EC + mFOLFOX6 투여군의 79.3%에서 발생하였으며 군집별로 가장 빈번한(시험대상자의 $\geq 10\%$) 모든 원인의 엔코라페닙 관련 AESI는 골수억제(각각 77.6% 및 64.6%)였음.
- 중대한 AESI: 모든 원인의 엔코라페닙 관련 중대한 AESI는 EC + mFOLFOX6 투여군의 6.5%에서 발생하였으며 대부분의 중대한 AESI는 투여 관련으로 간주함.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험 결과, 주요 유효성 평가변수에서 대조군 대비 EC + mFOLFOX6군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인됨.
- EC + mFOLFOX6 병용요법에 참여한 환자군에서 대조군과 1차 평가변수인 PFS와 ORR을 비교했을 때 PFS 1차 분석 시 사망 위험이 47% 감소하였으며(HR=0.53, 95% CI: 0.407, 0.677; 단측 p-값 <0.0001) 중앙값은 12.8개월로 가설로 세운 위험비(HR) 0.67, EC + mFOLFOX6군 중앙값 10개월을 만족하였으므로 병용요법에서 효과적인 BICR PFS(무진행생존기간) 개선을 확인하였음.
- 또한, ORR의 경우 60.9%의 반응률을 보이며 오즈비 또한 2.443(95% CI: 1.348, 4.380; 단측 p-값 <0.0008)으로 계획된 수치를 만족하였음.
- OS에서 중앙값은 이 약의 병용요법 군에서 30.3개월로 대조군(15.1개월) 대비 연장됨을 확인하고 위험비가 0.49(95% CI: 0.375, 0.632, 단측 p-값 <0.0001)로 관찰됨에 따라 유의한 개선이 확인됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 병용요법에 따라 *BRAF* V600E 변이 mCRC에서 EC + mFOLFOX6군과 대조군의 안전성 프로파일이 개별 성분들의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음.
- 중등도 이상의 이상반응으로 인한 사망이 초래되지 않음에 따라 중대하지 않은 이상반응과 중대한 이상반응 모두 관리 가능한 수준이었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- EGFR의 저해 단클론항체로서 전이성 직결장암(mCRC)에서 치료 효과를 가지는 세특시맵에 대해 *BRAF* V600E 변이가 확인된 mCRC 성인 환자의 1차 치료로서 기허가된 엔코라페닙과 화학요법(mFOLFOX6)을 병용하는 3제 요법으로 효능·효과 추가를 신청함. 핵심 임상 3상 실험(BREAKWATER)의 대상 환자군에서 이 약과 엔코페라닙 그리고 mFOLFOX6의 병용요법은 대조요법(화학요법 ± 베바시주맵) 대비 1차 평가변수인 PFS, ORR 그리고 2차 평가변수인 OS에 대하여 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 엘비투스주 5mg/mL (세특시맵)의 신청 적응증 및 용법·용량은 브라질 국가보건감시청(Anvisa,

Agência Nacional de Vigilância Sanitária)로부터 2025년 12월 1일자로 허가완료 되었으며, EMA에 2026.06.25. 변경 허가됨.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출 확인됨.