

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.5.11.	접수번호	20230083378, 20230083479, 20230083846
변경신청사항	허가조건, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항		
신 청 인 (회사명)	슈바이처오드리클라우딘(SCHWEITZER AUDREY CLAUDINE)(입센코리아(주))		
제 품 명	카보메텍스정20밀리그램(카보잔티닙), 카보메텍스정40밀리그램(카보잔티닙), 카보메텍스정60밀리그램(카보잔티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	카보잔티닙(수183-2-ND)		
제 조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제 형/함량	- 카보메텍스정20밀리그램 : 이 약 1정(249.6mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 25.34mg (카보잔티닙으로서 20밀리그램) - 카보메텍스정40밀리그램 : 이 약 1정(166.4mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 50.69mg (카보잔티닙으로서 40밀리그램) - 카보메텍스정60밀리그램 : 이 약 1정(83.20mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 76.03mg (카보잔티닙으로서 60밀리그램)		
기 허가 사항	허가일자	2017.9.26.	
	효능·효과	1) 신장세포암의 치료 (1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법으로 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법 (2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법 2) 간세포암의 치료 : 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암의 치료	
	용법·용량	이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다. 단독요법 권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전	

까지 투여한다.

진행성 신장세포암에서 니볼루맙과 병용한 1차치료 요법 병용요법에서 이 약의 권장투여용량은 1일 1회 40mg이며, 니볼루맙은 2주마다 240mg 또는 4주마다 480mg으로 정맥 주사한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여한다. 니볼루맙은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 질병이 진행되지 않는 환자의 경우 최대 24개월까지 투여한다. (니볼루맙의 허가사항 참조)

치료 조절

의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 단독요법에서 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 니볼루맙과의 병용요법에서는 1일 1회 20mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 2일 1회 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. (니볼루맙의 용량조절은 해당 허가사항 참조)

투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다.

만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.

표 1. 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정

약물이상반응 및 심각성	용량조정
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리 되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투 약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려 한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투 약을 중단한다.

협실 이상 제외)	적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
카보메티스와 니볼루맙을 병용투여한 신장세포암 환자의 간 효소 상승	
ALT 또는 AST가 ULN의 3배 초과, 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상이 아닌 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 카보메티스 및 니볼루맙 투약을 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조). 단독요법으로 재시작하거나, 회복 후 병용요법으로 순차적으로 재시작하는 것이 고려될 수 있다. 니볼루맙으로 재시작하는 경우 니볼루맙 허가사항을 참조한다.
ALT 또는 AST가 ULN의 10배 초과이거나 ULN의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상인 경우	카보메티스와 니볼루맙의 투여를 영구 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조).

주:독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다

다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

- 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공
- 중증의 출혈
- 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색)
- 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압
- 신증후군
- 가역적 후백질 뇌병증 증후군

병용 의약품

CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 ‘1. 다음 환자에는 신중

		<p>히 투여할 것’ 항 참조).</p> <p>CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다.</p> <p>특수 환자군</p> <p>신장애 환자</p> <p>이 약은 경증 또는 중등도 신장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>간장애 환자</p> <p>경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’ 참조). 카보잔티닙은 중증 간장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.</p> <p>투여 방법</p> <p>경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.</p>	
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.10.	
	효능·효과	붙임 참조(변경된 경우)	
	용법·용량	붙임 참조(변경된 경우)	
	사용상의 주의사항	붙임 참조(변경된 경우)	
	허가조건	붙임 참조(변경된 경우)	
국외 허가현황		미국(2016.4.), 유럽(2016.9.)	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	(안유) 서정원 주무관, 심사담당자 박소라 연구관, 홍정희 과장

			(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	.	GMP 담당자	.

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1) 신장세포암의 치료

- (1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법
- (2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법

2) 간세포암의 치료

이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암 환자의 치료

3) 분화갑상선암의 치료

이전에 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있거나, 치료 중 질병이 진행된, 방사성 요오드 요법(RAI)에 대해 적합하지 않거나 불응성인 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암(DTC) 환자에서의 단독요법

○ 용법·용량

이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.

단독요법

권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.

진행성 신장세포암에서 니볼루맙과 병용한 1차치료 요법

병용요법에서 이 약의 권장투여용량은 1일 1회 40mg이며, 니볼루맙은 2주 마다 240mg 또는 4주 마다 480mg으로 정맥 주사한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여한다. 니볼루맙은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 질병이 진행되지 않는 환자의 경우 최대 24개월까지 투여한다. (니볼루맙의 허가사항 참조)

치료 조절

의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 단독요법에서 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 니볼루맙과의 병용요법에서는 1일 1회 20mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 2일 1회 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. (니볼루맙의 허가사항 참조)

투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다. 만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.

표 1. 약물이상반응 시 권장되는 용량 조절

약물이상반응 및 심각성	용량조정
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작 하는 것을 고려한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
카보메티스와 니볼루맵을 병용투여한 신장세포암 환자의 간 효소 상승	
ALT 또는 AST가 ULN의 3배 초과, 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상이 아닌 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 카보메티스 및 니볼루맵 투약을 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코 스테로이드 요법을 고려할 수 있다 (니볼루맵 허가사항 참조). 단독 요법으로 재시작하거나, 회복 후 병용요법으로 순차적으로 재시작 하는 것이 고려될 수 있다. 니볼루맵으로 재시작 하는 경우 니볼루맵 허가사항을 참조한다.
ALT 또는 AST가 ULN의 10배 초과이거나 ULN의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상인 경우	카보메티스와 니볼루맵의 투여를 영구 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코 스테로이드 요법을 고려할 수 있다 (니볼루맵 허가사항 참조).

주:독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다.

다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

- 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공
- 중증의 출혈
- 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색)
- 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압
- 신증후군
- 가역적 후백질 뇌병증 증후군

병용 의약품

CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 ‘1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조).

CYP3A4를 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다.

특수 환자군

신장장애 환자

이 약은 경증 또는 중등도 신장장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

간장장애 환자

경증 간장장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 간장장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’ 참조). 카보잔티닙은 중증 간장장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.

심장 장애 환자

심장 장애 환자에서의 자료는 제한적이다. 제안 가능한 구체적인 권장용량은 없다.

투여 방법

경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당 분해효소결핍증 (total lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption)와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.

2. 이상반응

1) 단독요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성 프로파일은 409명의 진행성 신장세포암(renal cell carcinoma, RCC) 및 467 명의 진행성 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 및 295 명의 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암(differentiated thyroid cancer, DTC) 환자를 포함하는 1171 명의 임상시험 환자의 결과를 근거로 한다.

진행성 신장세포암 및 진행성 간세포암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 위장관 천공, 누공, 출혈, 혈전색전증 등이며, 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 설사, 폐색전증, 호흡곤란, 심부정맥혈전증, 고혈압 및 저칼슘 혈증 등이다.

진행성 신장세포암, 진행성 간세포암, 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암환자에서, 이 약과 관련된 가장 빈번한(25% 이상) 약물이상반응은 설사, 피로, 식욕감소, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 오심, 고혈압, 구토 등이다.

(2) 약물이상반응 표

약물이상반응은 MedDRA 시스템의 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 [표 1]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다. 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.

[표 1] 단독요법에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음 ²⁾
감염 및 감염증		농양		
혈액 및 림프계 이상	빈혈	저혈소판증 호중구감소증	림프구감소증	
내분비 이상	갑상선 기능 저하증			
대사 및 영양 장애	식욕 감소, 저마그네슘혈증, 저칼륨혈증,	탈수, 저알부민혈증 저인산혈증, 저나트륨 혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고빌리루빈혈증, 고혈당증, 저혈당증		
신경계 이상	미각장애, 두통, 현기증	말초신경병증 ³⁾	경련, 뇌 혈관 사고 ²⁾	가역적 후뇌병증 증후군
청각과 미로이상		이명		
심장 장애				심근경색
혈관 질환	고혈압 출혈 ¹⁾	동맥혈전색전증 ⁴⁾ 정맥혈전색전증	고혈압 위기	동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	발성장애, 호흡 곤란, 기침	폐색전증	기흉	

위장 장애	설사, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화 불량	위장관 천공, <u>췌장염</u> , 항 문누공, 위식도역류질환, 치질, 구강통증, 연하곤란, 구강 건조증	허통증	
간담도계 이상		간성뇌증	담즙정체성 간염	
피부 및 피하 조직 이상	손-발바닥 홍반성감각이상증 후군, 발진	소양증, 탈모, 건성피부, 여드름양 피부염, 모발변색, 과다각화증		<u>피부 혈관염</u>
근 골격계 이상	말단 통증, 등통	근육 경련, 관절통	턱뼈괴사	
신장 및 비뇨기 이상		단백뇨		
일반 장애 및 투여 부위 장애	피로, 점막 염증, 무력증, 말초부종, 발열		상처 합병증	
검사	체중감소, 혈청 ALT, AST 증가	혈액 ALP 증가, GGT 증가, 크레아티닌 증가, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 혈액 콜레스테롤 증가, 백혈구수 감소	혈액 트리글리세리드 증가	

¹ 출혈에는 코피, 직장 출혈, 잇몸 출혈, 대뇌 출혈, 위 출혈, 궤양 출혈, 출혈성 관절증, 출혈성 빈혈 등의 이상 반응이 포함됨

² 뇌혈관사고, 심근경색의 경우 임상시험이 아닌 시판 후 사례에서 보고됨

³ 다발신경병증포함;말초신경병증은 주로 감각임.

⁴ 심부 정맥 혈전증을 포함한 모든 정맥 혈전증

2) 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

카보잔티닙과 니볼루맙을 병용투여하는 경우, 치료 시작 전에 니볼루맙 SmPC를 의 국내 허가사항에서 안전성 프로파일에 관한 상세 정보를 참조한다.

신장세포암 환자에서 2주 마다 투여된 니볼루맙 240mg과 1일 1회로 투여된 카보잔티닙 40mg을 병용한 데이터 세트에서(n=320), 최소 추적 기간이 16개월인 경우 가장 흔한 중대한 약물이상반응(발생률 $\geq 1\%$)은 설사, 폐염증, 폐색전증, 폐렴, 저나트륨혈증, 발열, 부신 부전, 구토, 탈수였다.

가장 빈번한 이상반응($\geq 25\%$)은 설사, 피로, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 근골격 통증, 고혈압, 발진, 갑상선 저하증, 식욕감소, 오심, 복통이었다. 대부분의 이상반응은 경증에서 중등증 (1등급 또는 2등급) 이었다.

(2) 약물이상반응 표

니블루맙과 병용한 카보잔티닙의 임상시험에서 확인된 이상반응은 MedDRA 시스템 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 [표 2]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.

[표 2] 카보잔티닙과 니블루맙의 병용요법에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음
감염 및 감염증	상기도감염	폐렴		
혈액 및 림프계 이상		호산구증		
면역계 이상		과민성 (아나필락시스 반응 포함)	주입 관련 과민반응	
내분비 이상	갑상선 저하증, 갑상선 항진증	부신 부전	뇌하수체염, 갑상선염	
대사 및 영양 장애	식욕 감소	탈수		
신경계 이상	미각 이상, 어지러움, 두통	말초신경병증	자가면역뇌염, 길랭-바레 증후군, 근육 무력 증후군	
청각과 미로 이상		이명		
안구 이상		눈 건조, 둔화된 시야	포도막염	
심장 장애		심박세동, 빈맥	심근염	
혈관 질환	고혈압	혈전증 ^a		
호흡기, 흉부 및 중격동 이상	발성장애, 호흡 곤란, 기침	폐염증, 폐 색전증, 비출혈, 흉막 삼출	<u>기흉</u>	
위장 장애	설사, 구토, 오심, 변비, 구내염, 복통, 소화 불량	결장염, 위염, 구강 통증, 입 건조, 치핵	췌장염, 소장 천공 ^b , 설통	
간담도계 이상		간염		
피부 및 피하 조직 이상	손바닥-발바닥 홍반성감각이상증후 군, 발진 ^c , 소양증	탈모증, 건성피부, 홍반, 모발색 변화	건선, 두드러기	<u>피부 혈관염</u>
근 골격계 이상	근골격 통증 ^d , 관절통, 근육 연축	관절염	근병증, 턱 골 괴사, 루	

신장 및 비뇨기 이상	단백뇨	신부전, 급성 신 손상	신장염	
일반 장애 및 투여 부위 장애	피로, 발열, 부종	통증, 흉통		
검사 ^e	ALT 증가, AST 증가, 저인산 혈증, 저칼슘 혈증, 저마그네슘 혈증, 저나트륨 혈증, 고혈당증, 림프구 감소증, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 리파아제 증가, 아밀라아제 증가, 혈소판 감소증, 크레아티닌 증가, 빈혈, 백혈구 감소증, 고칼륨 혈증, 중성구 감소증, 고칼슘 혈증, 저혈당증, 저칼륨 혈증, 총 빌리루빈 증가, 고마그네슘 혈증, 고나트륨 혈증, 체중 감소	혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증		

위의 이상반응 빈도는 카보잔티닙 단독 기여가 아닐 수 있으며 기저질환 또는 병용으로 사용된 니블루맙의 기여로 인한 것일 수 있다.

^a 혈전증은 간문맥 혈전증, 폐정맥 혈전증, 폐 혈전증, 대동맥 혈전증, 동맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 골반 정맥 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증, 사지 정맥 혈전증을 포함하는 용어임

^b 치명적인 사례가 보고됨

^c 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 약물 발진을 포함하는 용어임

^d 근골격 통증은 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함하는 용어임

^e 검사실 용어의 빈도는 체중 감소, 혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증을 제외하고, 측정 시 기저치에서 악화된 환자의 비율을 반영함

3) 선별된 약물이상반응에 대한 기술

다음 반응에 대한 자료는 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암(Renal cell carcinoma; RCC) 환자 및 전신요법 치료를 받은 적이 있는 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 환자 및 이전에 전신 요법 치료를 받는 동안 또는 이후에 진행된 방사성 요오드 요법(RAI)에 적합하지 않거나 불응한, 분화갑상선암(DTC) 환자에 대한 치료적 확증 임상시험에서 이 약 60mg을 1 일 1회 단독요법으로 경구투여 받은 환자를 기준으로 하거나 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료요법으로 이 약 40mg을 1일 1회 경구투여받은 환자를 기준으로 한다(10. 전문가를 위한 정보에서 1) 약력학적 특성 절 참조).

(1) 위장관(GI) 천공

위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자의 0.9% (3/331) 에서 보고되었다. 약물이상반응은 2등급 또는 3등급이었다. 발병시기의 중간값(median time)은 10.0주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 환자의 0.9%(4/467)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 또는 4등급이었다. 발병시기의 중간값은 5.9주였다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 이 약을 투여받은 환자 중 1명(0.8%)에서 4등급 위장관 천공이 보고되었으며 투여 14주 후에 발생하였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 위장관(GI) 천공 발생률은 치료 환자의 1.3%(4/320)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 1회, 4등급 2회, 5등급(치명적) 1회로 보고되었다. 이 약의 임상에서 치명적인 천공이 발생하였다.

(2) 누공

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2% (4/331) 에서 보고되었으며, 0.6% (2/331)의 항문 누공도 포함되었다. 하나의 약물이상반응은 3등급이었고, 나머지는 2등급의 약물이상반응이었다. 발병시기의 중간값은 30.3주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 HCC 환자의 1.5% (7/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 누공은 이 약을 투여받은 환자에서 보고되지 않았다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 누공 발생률은 치료 환자의 0.9%(3/320)에서 보고되었으며, 중등도는 1등급이었다. 이 약의 임상에서 치명적인 누공이 발생하였다.

(3) 출혈

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발생률은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자에서

2.1% (7/331)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 20.9주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 간세포암(HCC) 환자에서 7.3%(34/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 9.1주였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 3등급 이상의 출혈은 치료 환자의 1.9% (6/320)에서 보고되었다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 분화갑상선암(DTC) 환자에서 2.4%(3/125)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다. 이 약의 임상에서 치명적인 출혈이 발생하였다.

(4) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome ; RPLS)

RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR) 또는 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 임상시험 (CA2099ER) 또는 HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 RPLS의 사례는 보고되지 않았지만, DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 한명의 환자가 보고되었으며, 이 약의 다른 임상시험에서도 보고되었다.

(5) 설사

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 설사는 치료 환자의 74%(245/331)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 11%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.9주였다.

간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 설사는 치료 환자의 54%(251/467)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 9.9%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.1주였다. 설사로 인해 시험대상자의 84/467(18%), 69/467(15%), 5/467(1%)가 각각 투여용량 조절, 일시 중단, 영구중단으로 이어졌다.

DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 설사는 치료 환자의 51%(64/125)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 7.2%에서 보고되었으며, 설사로 인해 시험대상자의 13/125(10%), 20/125(16%)가 각각 투여용량 감소, 일시 중단으로 이어졌다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 설사는 치료 환자의 64.7% (207/320)에서 보고되었으며, 3~4등급 설사는 8.4% (27/320)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 12.9주였다. 설사 환자에서 투여 지연 또는 용량 감소는 26.3% (84/320), 용량 중단은 2.2% (7/320)에서 각각 발생하였다.

(6) 턱뼈괴사

턱뼈괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ)는 이 약으로 치료받은 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 턱뼈 괴사는 턱 통증, 골수염, 골염, 뼈 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 침식, 영구적인 턱 통증 또는 치과 수술 후 입이나 턱의 느린 치유 등으로 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전과 이 약의 투여 기간 중 정기적으로 구강 검사를 실시하도록 한다. 구강 위생 관리에 관하여 환자에게 권고한다. 가능한 예정된 치과 수술 또는 침습적 치과 치료에 앞서 적어도 28일 동안 이 약의 투여를 보류하도록 한다. 완전히 해결될 때까지 턱뼈 괴사의 개선을 위하여 이 약의 투여를 보류하도록 한다. (용법·용량 참조)

(7) 농양

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 농양은 위약을 투여한 환자의 0.8%, 이 약을 투여한 환자의 3.9%에서 보고되었다. 이 약을 복용한 환자의 1.1%에서 복강 내 및 골반 농양이 보고되었으며, 위약을 복용한 환자는 0명이었다. 환자에서 농양의 징후 및 증상에 대하여 모니터링 하도록 한다.

(8) 간성뇌증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증(간성뇌증, 뇌증, 고암모니아 뇌증)이 이 약으로 치료된 환자의 5.6%(26/467)에서 보고되었다; 3-4 등급 2.8%, 그리고 5 등급 1 건(0.2%). 발병시기의 중간값은 5.9주였다. RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR, CABOSUN, CA2099ER) 및 DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 간성뇌증은 보고되지 않았다.

(9) 진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙이 니볼루맙과 병용될 때 간 효소 상승

이전에 치료받지 않은 신장세포암 환자를 대상으로 니볼루맙과 카보잔티닙을 병용한 임상시험(CA2099ER)에서 3-4등급의 ALT 증가(10.1%) 및 AST 증가(8.2%)가 진행성 신장세포암 환자의 카보잔티닙 단독요법에 비해 높은 비율로 관찰되었다. VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 ALT는 3.6%, AST는 3.3%가 증가했다. 2등급을 초과하는 ALT 또는 AST 증가가 관찰되기까지 걸린 기간의 중간값은 10.1주 (2주 ~ 106.6주 범위, n=85)였다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가 환자의 91%가 0등급~1등급으로 개선되었으며, 개선 기간의 중간값은 2.29주 (0.4주 ~ 108.1주 범위)였다.

2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 관찰되어 투약을 중단하고 재개한 환자 45명(카보잔티닙 단독투여(n=10), 니볼루맙 단독투여(n=10), 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여(n=25)) 중 카보잔티닙 단독투여 4명, 니볼루맙 단독투여 3명, 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여

8명에서 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 재발하였다.

(10) 갑상선 저하증

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 갑상선 저하증의 발병률은 21%(68/331)로 보고되었다. 간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 8.1%(38/467)에서 보고되었고, 3등급 이상반응은 0.4%(2/647)에서 보고되었다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 갑상선 저하증의 발병률은 2.4%(3/125)이며, 이상반응은 모두 1-2 등급으로 보고되었고, 치료의 조절이 요구되지 않았다. 진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 병용한 1차 치료(CA2099ER)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 35.6%(114/320)에서 보고되었다.

3. 일반적 주의

이 약에 대한 대부분의 약물이상반응은 치료의 과정에서 조기 발생할 수 있기 때문에, 전문가는 용량 조정의 필요를 결정하기 위해 치료의 첫 8주 동안 환자를 면밀히 평가해야 한다. 일반적으로 조기 발병하는 증상에는 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 혈소판 감소증, 고혈압, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 단백뇨, 위장관 (GI)증상(복통, 점막 염증, 변비, 설사, 구토)이 포함된다.

의심되는 이상반응의 관리를 위해 카보잔티닙의 일시적 투약 중단 또는 투여량 감량이 필요할 수 있다

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 치료적 확증 임상시험(METEOR)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 59.8% 및 70%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 19.3%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 55일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 38일 이었다.

진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 병용한 1차 치료에서, 이상반응으로 인한 카보잔티닙의 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CA2099ER)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 54.1% 및 73.4%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 9.4%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 106일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 68 일 이었다.

전신요법을 받은 적이 있는 간세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CELESTIAL)에서 이 약의 치료 환자들의 각각 62% 및 84%에서 발생되었

다. 2회 투여량 감량은 환자의 33%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 38일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 28일이었다.

분화갑성선암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험 (COSMIC-311)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 67% 및 71%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 33%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중앙값은 57일이고 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중앙값은 38.5일이었다.

1) 간독성

간 기능 시험에서 이상(알라닌아미노전이효소[ALT], 아스파테이트아미노전이효소[AST] 및 빌리루빈 증가)은 이 약으로 치료받은 환자에서 흔하게 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전 간 기능 시험(ALT, AST 및 빌리루빈)을 진행하고 치료 중 밀접하게 모니터링하는 것이 권고된다. 이 약의 치료와 관련되어 간 기능 시험에서 악화로 여겨지는 환자의 경우 (즉, 다른 명백한 이유가 없는 경우), 용법·용량의 표의 용량조절 권장을 따라야 한다(용법·용량 참조).

진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙과 니볼루맙을 병용 투여하였을 때 카보잔티닙 단독요법에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 상승의 빈도가 더 높았다(2. 이상반응 참조). 간 효소는 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 모니터링해야 하며, 두 가지 의약품에 대한 의료 관리 가이드라인을 따라야 한다(용법·용량, 니볼루맙 허가사항 참조).

이 약은 주로 간 경로를 통해 제거된다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자의 경우 전반적인 안전성을 면밀히 모니터링하는 것이 권고된다(용법·용량 및 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 특성 참조). 이 약의 치료로 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 상대적으로 높은 비율의 간성뇌증이 발생하였다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게 권장되지 않는다. 이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으며 이러한 환자들에게서 이 약의 노출이 증가할 수 있다(용법·용량 참조).

2) 간성뇌증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증은 위약과 대비하여 이 약에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약은 설사, 구토, 식욕감소 및 전해질 이상과 관련이 있다. 간이 손상된 HCC 환자에서, 이러한 비-간질 영향은 간성뇌증의 발병 요인이 될 수 있다. 환자는 간성뇌증의 징후와 증상을 모니터링하여야 한다.

3) 천공 및 누공

치명적이고 심각한 위장관(GI) 천공 및 누공이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 염증성 장 질환이 있거나(예: 크론병, 궤양성대장염, 복막염, 계실염 또는 충수염), 위장관에서 종양 침윤 또는 위장수술에 의한 합병증(지연 또는 불완전한 치유)을 가진 환자들은 이 약의 투약을 시작하기 전, 환자 상태를 확인해야 하며, 농양을 포함한 천공 및 누공 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 치료하는 동안 지속적이고 반복적인 설사는 항문 누공 발생의 요인이 될 수 있다. 위장관 천공 또는 적절히 관리될 수 없는 누공을 겪은 환자는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

4) 위장관(GI) 장애

가장 흔하게 보고된 위장관 이상반응 중 일부는 설사, 오심/구토, 식욕감소, 및 구내염/구강통증이다. 탈수, 전해질 불균형 및 체중 감소를 방지하기 위하여 항구토제, 지사제, 또는 제산제의 보조 치료를 포함한 신속한 의학적 관리가 마련되어야 한다. 지속적 또는 반복적인 중대한 위장관 이상반응의 경우, 이 약의 투여 중단 또는 용량 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다.

5) 혈전색전증

폐색전증을 포함한 정맥 혈전색전증과 동맥 혈전색전증의 약물이상반응이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 이 약은 위 증상의 약물이상반응의 위험이 있거나 병력이 있는 환자의 경우에 주의하여 투여되어야 한다. 이 약은 급성심근경색증이 나타난 환자 또는 다른 임상적으로 유의한 동맥혈전색전증 합병증이 나타난 환자의 경우 투여를 중단해야 한다.

6) 출혈

이 약의 치료에서 중증의 출혈이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 중증 출혈의 병력이 있는 환자는 상태를 주의 깊게 확인해야 한다. 중증 출혈을 보이거나 발생할 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 치명적인 출혈이 이 약의 투여군에서 위약보다 높은 빈도로 보고되었다. 진행성 간세포암 집단에서 심각한 출혈에 대하여 예측되는 위험인자는 식도 정맥류, 문맥고혈압 및 혈소판 감소증을 야기하는 주요 혈관의 종양 침습과 근원적으로 존재하는 간경화증을 포함한다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서는 항응고 치료 또는 항혈소판제를 병용한 환자는 제외되었다. 또한, 치료되지 않았거나 불완전한 치료, 정맥류 출혈 또는 출혈 위험이 높은 환자도 이 임상시험에서 제외되었다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 항응고제를 투여받은 환자는 제외되었다.

7) 동맥류 및 동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.

8) 혈소판감소증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL) 및 DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 혈소판감소증과 혈소판 감소가 보고되었다. 혈소판 수치는 이 약의 치료 중에 모니터링되어야 하고 혈소판감소증의 중증도에 따라 용량이 조정되어야 한다(용법·용량 참조).

9) 상처 합병증

이 약의 치료에서 상처 합병증이 관찰되었다. 이 약의 치료는 치과 수술을 포함하여, 예정된 수술의 최소 28일 전에 중단해야 한다. 수술 후 이 약의 치료 재개의 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다. 의료적 치료를 필요로 하는 상처 치료 합병증을 가진 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 고혈압

이 약의 치료에서 고혈압(고혈압 위기 포함)이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 혈압이 관리되어야 한다. 이 약의 치료 시작 후, 혈압은 조기에 정기적으로 모니터링 되어야 하고, 필요에 따라 적절한 항고혈압 요법으로 치료해야 한다. 항고혈압제를 사용하였음에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 이 약의 투여는 혈압이 조절될 때까지 중단되어야 하며, 그 후 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재시작 할 수 있다. 항고혈압 치료와 이 약의 투여량 감소에도 불구하고 고혈압이 중증으로 지속되는 경우, 투여를 중단해야 한다. 고혈압 위기의 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

11) 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome; PPES)

이 약의 치료에서 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES)이 관찰되었다. PPES이 중증이라면, 이 약의 치료 중단을 고려해야 한다. PPES가 1등급 수준으로 낮아지면, 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재 시작해야 한다.

12) 단백뇨

이 약의 치료에서 단백뇨가 관찰되었다. 이 약으로 치료 중에는 요단백을 정기적으로 모

니터링 해야 한다. 신증후군이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)

이 약의 치료에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)으로도 알려져 있는 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시각장애, 혼란 또는 정신기능의 변화를 포함하여 여러 증상을 보이는 모든 환자에서는 고려되어야 한다. RPLS 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

14) QT 간격의 연장

이 약은 QT 간격 연장의 병력이 있는 환자, 항부정맥제를 복용하는 환자, 심장질환, 서맥 및 전해질장애가 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 경우, 치료 중 ECG 및 전해질(칼슘 혈청, 칼륨 및 마그네슘)의 정기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

15) 갑상선 기능 장애

모든 환자에게 갑상선 기능의 검사실 측정을 권장한다. 기존의 갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 있는 환자는 카보잔티닙 치료를 시작하기 전에 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다. 모든 환자에서 카보잔티닙 치료 중 갑상선 기능 장애의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다. 카보잔티닙으로 치료하는 동안 갑상선 기능을 주기적으로 모니터링 하여야 한다. 갑상선 기능 장애가 있는 환자는 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다.

16) 생화학적 검사실 시험 이상

이 약은 전해질 이상(저칼륨 및 고칼륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저칼슘 혈증 및 저나트륨 혈증)의 발병률 증가와 관련이 있다. 저칼슘 혈증은 다른 암 환자에 비해 분화 갑상선암 환자에서 더 높은 빈도 및/또는 중증도 증가(3등급 및 4등급 포함)로 이 약에서 관찰 된다. 이 약의 치료 중 생화학적 매개변수를 모니터링하고 필요한 경우 적절한 대체 요법을 시행하는 것을 권장한다. HCC 환자에서 간성 뇌 병증의 경우 전해질 장애의 발병에 기인할 수 있다. 지속적이거나 반복적으로 중대한 이상이 있는 경우에는 이 약의 투여 중단 또는 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다. (용법·용량 참조).

17) CYP3A4 유도제 및 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 이 약의 동시 투여는 이 약의 혈장 노출을 증가

시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해 약물을 동시에 투여하는 경우 주의가 필요하다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 동시에 투여하는 것은 이 약의 혈장 농도를 감소시키는 결과를 보였다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제와 함께 이 약의 장기 투여는 피해야 한다.(용법용량 및 4. 상호작용 항 참조)

18) P-당단백(P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 저해물질(IC₅₀ = 7.0 μ M)이었으나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 잠재력을 가질 수 있다. 이 약을 투여 하는 동안 환자는 P-당단백(P-gp)(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨바탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다(4. 상호작용 항 참조).

19) MRP2 저해제

MRP2 저해제를 투여하면 이 약의 치료에서 혈장농도가 증가할 수 있다. MRP2 저해제(예: 사이클로스포린, 에파비렌즈, 엠트리시타빈)의 병용 투여는 주의해야 한다.(4. 상호작용 항 참조)

20) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약은 기계의 운전 및 사용 능력에 미미한 영향을 미친다. 피로 및 무력감과 같은 약물 이상반응은 이 약과 관련이 있다. 그러므로 기기를 운전하거나 조작할 때 주의를 해야 한다.

4. 상호작용

<중략>

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 현재 이용 가능한 자료가 사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’ 참조에 설명되어 있지만, 제안 가능한 구체적인 권장용량은 없다.

7. 고령자에 대한 투여

<중략>

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

<중략>

(4) 임상적 유효성 및 안전성

신장세포암

VEGF(vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 공개, 다기관 제 3상 시험에서 평가되었다(METEOR).

이전에 적어도 1개의 기존 VEGFR TKI(VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제)를 투여 받았던 투명 세포를 가진 진행성 신장세포암(RCC)의 환자(N=658)를 무작위(1:1) 배정하여 이 약(N=330) 또는 에베로리무스(N=328)를 투여하였다. 환자는 사이토카인 및 VEGF 표적요법 항체, 세포 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 그것의 리간드를 포함하는 다른 선행 치료를 받을 수 있었다. 치료된 뇌전이 환자는 허용되었다. 무진행 생존율(PFS)은 눈가림된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시되었다. 이차 유효성 평가 변수(secondary efficacy endpoints)는 객관적 반응률(ORR)과 전체 생존율(OS)이었다. 종양 평가는 처음 12개월 동안은 8주마다, 그 후에는 12주마다 실시되었다.

베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 에베로리무스 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(75%)이었고, 평균 나이는 62세였다. 71%는 이전에 VEGFR TKI를 한번만 투여받았고, 환자의 41%는 유일하게 이전에 VEGFR TKI 로서 수니티닙을 투여받았다. 메모리얼 슬로언 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)의 전조 위험 범주에 대한 기준에 따르면 46%가 양호(0 위험인자), 42%가 중간(1 위험인자), 13%가 부실(극도)(2 또는 3 위험인자)이었다. 환자의 54%가 폐(63%), 림프절(62%), 간(29%), 골(22%) 등 3군데 또는 그 이상의 장기에 전이성 질환이 있었다. 치료기간의 중간값(median duration)은 이 약을 투약한 환자들의 경우 7.6개월(0.3~20.5 범위), 에베로리무스를 투약한 환자의 경우에는 4.4개월(0.21~18.9 범위)이었다.

이 약의 PFS에서 통계적으로 유의한 개선은 에베로리무스와 비교하여 입증되었다(그림 1 및 표 3). OS의 계획된 중간 분석은 PFS 분석 시 수행되었으며, 통계적 유의성을 가지는 중간 경계치에 도달하지 못했다(HR = 0.68 [0.51, 0.90], p = 0.006). 차후의 계획되지 않은 OS 중간 분석에서 에베로리무스와 비교하여, 이 약에 무작위 배정 된 환자에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(중간기간 21.4개월 vs. 16.5개월; HR=0.66 [0.53, 0.83],

p=0.0003; 그림 2). 430 사례의 추적관찰 분석으로 OS에 대한 유사한 결과가 관찰되었다.

ITT 집단의 PFS와 OS에 대한 탐색적 분석은 연령에 따른(<65 vs. ≥65, 성별, MSKCC 위험군(양호, 중간, 부실(극도)), 다른 하위 그룹에 걸쳐 에베로리무스와 비교하여 ECOG 상태(0 vs. 1), 진단에서 무작위 배정까지의 시간(<1년 vs. ≥1년), 종양 MET 상태(높음 vs. 낮음 vs. 알수없음), 골 전이(부재 vs. 존재), 내장전이(부재 vs. 존재), 내장 및 골전이(부재 vs. 존재), 이전 VEGFR-TKIs의 수(1 vs. ≥2), 첫 VEGFR-TKI의 지속기간(≤6개월 vs. >6개월)에서 이 약에 유리한 일관된 결과를 보였다.

객관적인 반응을 결과는 [표 4]에 요약되었다.

[그림 1] 방사선 검토 독립 위원회에 의한 무진행 생존(progression-free survival)의 카플란마이어 곡선 (첫 무작위 배정된 375명)(Kaplan-Meier curve)
<생략>

[표 3] 방사선 검토 독립위원회에 의한 PFS 결과 요약(METEOR)

	1차 PFS 분석군	
평가변수	이 약	에베로리무스
	N = 187	N = 188
중간값 PFS (95% CI),개월	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), p-값 ¹	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

1 층화된 로그순위 검정(stratified log-rank test)

[그림 2] 전체 생존의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)(METEOR)
<생략>

[표 4] 방사선 검토 독립위원회 검토 및 조사자 검토 당 ORR 결과 요약(METEOR)

	일차 분석 ORR 배정된 대로 분석 대상군 (IRC)	
평가변수	카보메텍스	에베로리무스
	N =330	N = 328
ORR (부분 반응만) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p-값 ¹	p<0.0001	
부분 반응	17%	3%

1 카이제곱검정(chi-squared test)

카보잔티닙과 니볼루맵의 병용투여 대 수니티닙의 단일투여에 대한 무작위 배정 제 3상 임상시험 (CA2099ER)

진행성/전이성 신장세포암의 1차 치료를 위해 2주마다 정맥투여되는 니볼루맵 240mg과 매일 경구 투여되는 카보잔티닙 40mg을 병용할 때 안전성 및 유효성은 무작위배정, 공개, 제 3상 임상시험 (CA2099ER)에서 평가되었다. 이 임상시험에는 Karnofsky Performance Status(KPS)가 70%를 초과하고, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 진행성 또는 전이성 신장 투명세포암 환자(18세 이상)가 PD-L1 상태 또는 IMDC 위험 그룹과 관계 없이 포함되었다. 이 임상시험에서 자가면역 질환 또는 전신면역 억제를 필요로 하는 기타 의학적 상태를 가진 환자, 항 PD-1, 항 PD-L1, 항 PD-L2, 항-CD137 또는 항-CTLA-4 항체로 이전에 치료를 받은 환자, 항고혈압 치료 시에도 적절하게 조절되지 않는 고혈압 환자, 활동성 뇌 전이 환자 및 조절되지 않는 부신 기능 부전 환자를 제외했다. 환자는 IMDC 예후 점수, PD-L1 종양 발현 및 지역별로 층화되었다.

총 651명의 환자를 무작위 배정하여 카보잔티닙 40mg(1일 1회 경구투여)과 니볼루맵 240mg(2주마다 정맥투여)을 병용투여(n=323) 하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(n=328)하였다. 치료는 최대 24개월 까지 니볼루맵 투여를 통해 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속하였다. 연구자의 결정에 따라, 환자가 임상적 이익이 있고 시험약을 견딜 수 있는 경우, 초기 연구자가 평가한 RECIST v1.1로 정의된 진행 이상의 치료가 허용되었다. 기저치 이후 첫 번째 종양평가는 무작위배정 후 12주 (±7일)에 수행했다. 후속 종양평가는 60주까지 6주 (±7일)마다, 그 다음 방사선 촬영까지 12주 (±7일)마다 수행했으며 독립 검토 위원회 (BICR)에서 확인되었다. 1차 유효성 결과는 BICR에 의해 결정된 PFS로 측정하였고, 추가 유효성 결과는 주요 2차 평가변수로 OS와 ORR이 포함되었다.

일반적으로 두 그룹간 기저치 특성은 유사했다. 평균 나이는 61세(28~90 범위)이며, 65세 이상이 38.4%, 75세 이상이 9.5%였다. 대부분의 환자는 남성(73.9%)이었고, 백인(81.9%)이었다. 아시아인은 환자의 8%였으며, 기저치 KPS가 70~80%, 90~100%인 환자의 비율은 각각 23.2%, 76.5%였다. IMDC 위험 카테고리 별로 환자의 22.6%가 양호, 57.6%가 중간, 19.7%가 부실로 분포되었다. 종양 PD-L1 발현의 경우, PD-L1 발현이 1% 미만이거나 불확실한 환자가 72.5%, PD-L1 발현이 1% 이상인 환자가 24.9%였다. 육종 모양의 종양을 가진 환자는 11.5%였다. 치료기간의 중간값은 카보잔티닙과 니볼루맵을 병용투여한 경우 14.26개월 (0.2~27.3개월 범위) 이었고, 수니티닙 단일투여의 경우 9.23개월 (0.8~27.6개월 범위) 이었다.

수니티닙 단일투여와 비교하여 니볼루맵을 카보잔티닙과 병용하였을 때 무작위배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 이익이 관찰되었다. 1차 분석(최소 추적기간

10.6개월, 추적기간 중앙값 18.1개월)의 유효성 결과는 [표 5]에 요약되었다.

[표 5] 유효성 결과 (CA2099ER)

	니볼루맙 + 카보잔티닙 (n=323)	수니티닙 (n=328)
BICR 당 무진행 생존(PFS)		
사례	144 (44.6%)	191 (58.2%)
위험비 ^a	0.51	
95% CI	(0.41, 0.64)	
p-값 ^{b, c}	< 0.0001	
중간값 (95% CI) ^d	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
전체 생존(OS)		
사례	67 (20.7%)	99 (30.2%)
위험비 ^a	0.60	
98.89% CI	(0.40, 0.89)	
p-값 ^{b, c, e}	0.0010	
중간값 (95% CI)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
비율 (95% CI)		
6개월 시점	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
BICR 당 객관적 반응률(ORR) (CR + PR)	180 (55.7%)	89 (27.1%)
(95% CI) ^f	(50.1, 61.2)	(22.4, 32.3)
ORR의 차이 (95% CI) ^g	28.6 (21.7, 35.6)	
p-값 ^h	< 0.0001	
완전 반응(Complete responses, CR)	26 (8.0%)	15 (4.6%)
부분 반응(Partial responses, PR)	154 (47.7%)	74 (22.6%)
안정 병변(Stable disease, SD)	104 (32.2%)	138 (42.1%)
반응지속기간 중간값 ^d		
개월(범위)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
반응까지의 시간 중간값		
개월(범위)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

^a 층화된 Cox 비례 위험 모델(Cox proportional hazard model). 위험률은 수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙임

^b 층화된 정규 로그-순위 검정의 양측 p-값

^c IRT에 입력된 IMDC 예후 위험 점수(0, 1-2, 3-6), PD-L1 종양 발현($\geq 1\%$ 대 $< 1\%$ 또는 불명확) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽, 기타 지역)으로 층화된 로그-순위 검정

^d 카플란마이어(Kaplan-Meier) 추정치 기준임

^e 통계적 유의성 p-값 <0.0111의 경계

^f Clopper 및 Pearson 방법을 기반으로 한 CI

^g DerSimonian 및 Laird를 기반으로 객관적 반응률(니볼루맵 + 카보잔티닙 - 수니티닙)의 조정된 차이

^h CHM 검정의 양측 p-값

NE = 추정 불가능

PFS의 1차 분석에는 후속 항암요법에 대한 민감도 분석이 포함되었다(표 5). 새로운 항암 치료를 위한 검열 유무에 관계없이 PFS에서 일관된 결과를 보였다.

종양 PD-L1 발현과 관계 없이 카보잔티닙과 니볼루맵의 병용투여군에서 수니티닙 단일투여군에 비해 PFS 이익이 관찰되었다. 종양 PD-L1 발현이 1% 이상인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서 13.08개월, 수니티닙 단일투여군에서 4.67개월이었다(HR=0.45; 95% CI: 0.29, 0.68). 종양 PD-L1 발현이 1% 미만인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서 19.84개월, 수니티닙 단일투여군에서 9.26개월이었다(HR=0.50; 95% CI: 0.38, 0.65).

(IMDC) 위험 카테고리과 관계없이 카보잔티닙과 니볼루맵의 병용투여군에서 수니티닙 단일투여군에 비해 PFS 이익이 관찰되었다. 양호 위험그룹에서 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서는 도달하지 않았고, 수니티닙 단일투여군에서 12.81개월이었다(HR=0.60; 95% CI: 0.37, 0.98). 중간 위험그룹에서 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서 17.71개월, 수니티닙 단일투여군에서 8.38개월이었다(HR=0.54; 95% CI: 0.41, 0.73). 부실 위험그룹에서 카보잔티닙-PFS 중간값은 니볼루맵 병용투여군에서 12.29개월, 수니티닙 단일투여군에서 4.21개월이었다(HR=0.36; 95% CI: 0.23, 0.58).

업데이트 된 PFS와 OS 분석은 모든 환자의 최소 추적기간 16개월, 중간 추적기간 23.5개월인 시점에 수행되었다(그림 3 및 그림 4). PFS 위험비는 0.52 (95% CI: 0.43, 0.64)이며, OS 위험비는 0.66 (95% CI: 0.50, 0.87)이었다. IMDC 위험 카테고리 및 PD-L1 발현 수준에 따라 업데이트 된 하위그룹 유효성 데이터(PFS, OS)로 기존의 결과를 확인했다. 업데이트 된 분석을 통해 양호 위험그룹에서 PFS 중간값에 도달했다.

[그림 3] PFS의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier) (CA2099ER)

<생략>

[그림 4] OS의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier) (CA2099ER)

<생략>

간세포암에서의 임상자료

이 약의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조 제3상 시험(CELESTIAL)에서 평가되었다. 이전에 소라페닙 및 Child Pugh A 를 투여 받았던 진행성 간세포암(HCC) 환자(N=707)를 무작위(2:1) 배정하여 이 약(N=470) 또는 위약(N=237)를 투여하였다. 환자는 하나의 다른 선행 전신요법을 받을 수 있었다. 일차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS)이었다. 이차 유효성 평가변수는 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1.)을 사용하여 시험자가 평가한 무진행 생존율(PFS)과 객관적 반응률(ORR)이었다. 종양 평가는 8주마다 실시되었다.

베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 위약 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(82%)이었고, 평균 나이는 64세였다. 환자의 대다수(56%)는 백인이었고 34%는 아시아인 이었다. 환자의 53%는 ECOG 활동 상태 0 이었고, 47%는 ECOG 활동 상태 1 이었다. 거의 모든 환자(99%)는 Child Pugh A 이었고, 1%는 Child Pugh B였다. HCC의 원인은 B형 간염 바이러스(HBV) 38%, C형 간염 바이러스(HCV) 21%, 기타(HBV 또는 HCV가 아닌) 40% 였다. 환자의 78 %에서 거대 혈관 침윤 또는 간 종양 전이가 나타났으며, 환자의 41 %에서 알파태아단백(alfa-fetoprotein, AFP) 400- μ g/L 이상을 나타내었다. 환자의 44%는 국소부위 경동맥 색전술 또는 화학요법으로 치료받았으며, 37%는 카보잔티닙 치료 전에 방사선 치료를 받았다. 소라페닙 치료기간의 중간값은 5.32개월 이었다. 환자의 72 %가 이전의 전신 요법 1회를 받았으며, 27%는 2회를 받았다. 이 약은 위약과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(표 6 및 그림 5).

무진행 생존율 및 객관적 반응율의 결과는 [표 6]에 나타내었다.

[표 6] 간세포암(HCC) 임상시험에서의 유효성 결과(ITT(Intent-To-Treat) 집단, CELESTIAL)

	카보메텍스 (N=470)	위약 (N=237)
전체 생존(OS)		
OS 기간(개월)의 중간값 (95% 신뢰구간)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
위험률 (95% 신뢰구간) ^{1,2}	0.76 (0.63, 0.92)	
p-값 ¹	p=0.0049	
무진행 생존(PFS) ³		
PFS 기간(개월)의 중간값 (95% 신뢰구간)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)

위험률 (95% 신뢰구간) ¹	0.44 (0.36, 0.52)	
p-값 ¹	p<0.0001	
객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR) n (%) ³		
완전 반응(Complete responses, CR)	0	0
부분 반응(Partial responses, PR)	18 (4)	1 (0.4)
객관적 반응률 (CR +PR)	18 (4)	1 (0.4)
p-값 ^{1,4}	p=0.0086	
안정 병변(Stable disease)	282 (60)	78 (33)
진행 병변(Progressive Disease)	98 (21)	131 (55)

¹ 층화 인자(IVRS 데이터 별)인 간외 전이(확산) 및/또는 거대 혈관 침윤의 존재(예, 아니오) 및 병인 또는 지리적 영역으로 층화된 로그-순위 검정

² Cox 비례-위험 모형(Cox proportional-hazard model) 추정

³ RECIST 1.1에 따라 시험자 평가

⁴ 층화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) 검정

[그림 5] 간세포암 임상시험(CELESTIAL)에서, 전체 생존의 카플란마이어 곡선 (Kaplan-Meier curve)

<생략>

[그림 6] 간세포암 임상시험(CELESTIAL)에서, 무진행 생존의 카플란마이어 곡선 (Kaplan-Meier curve)

<생략>

분화갑상선암에서(DTC)의 임상자료

이전에 전신 요법 치료를 받은 적이 있고 방사성 요오드 요법(RAI)에 적합하지 않거나 또는 불응한 성인 환자를 대상으로 한 위약대조 시험(COSMIC-311)

이전에 최대 2가지 VEGFR 표적 요법(렌바티닙 또는 소라페닙을 포함하되 이에 국한되지 않음)후에 진행되었으며, 방사성 요오드 요법에 적합하지 않거나 불응한, 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암 성인 환자를 대상으로 카보잔티닙의 안전성과 유효성이 무작위(2:1) 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상 시험(COSMIC-311)에서 평가되었다.

VEGFR 표적 TKI로 치료하는 동안 또는 이후에 RECIST 1.1에 따라 측정 가능한 질병 및 문서화된 방사선학적 진행이 있는 환자가 무작위 배정(N=258)되었고, 이 약 60 mg(N=170) 또는 위약(N=88)을 1일 1회 경구 투여하였다.

무작위 배정은 이전에 렌바티닙 치료 여부 및 연령(65세 이상 vs 65세 미만)으로 층화하였다. 위약으로 무작위 배정받은 환자는 눈가림된 독립적인 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee, BIRC)에 의해 진행성 질환이 확인된 경우, 카보잔티닙으로 교차가 허용되었다.

치료는 환자들이 임상적 이익이 있거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속되었다. 일차 유효성 평가변수는 RECIST 1.1에 따라 BIRC에 의해 평가된 ITT 집단의 무진행 생존률(PFS) 및 무작위 배정된 첫 100명 환자의 객관적 반응률(ORR)이었다. 종양 평가는 처음 12개월 동안은 무작위 배정 후 8주마다, 그 후로는 12주마다 수행되었으며, 추가 평가변수는 전체 생존율(OS)이었다.

무진행 생존률(PFS)의 1차 분석에는 무작위 배정된 환자 187명(카보잔티닙 투여 125명, 위약 투여 62명)이 포함되었다. 베이스라인 인구 통계학적 특성과 및 질병 특성은 일반적으로 두 그룹 모두 유사했다. 중위 연령(median age)은 66세(32~85 범위)였으며, 51%가 65세 이상, 13%가 75세 이상이였다. 대부분의 환자는 백인(70%)이었으며 환자의 18%는 아시아인, 55%는 여성이었다. 조직학적으로 55%는 갑상선 유두암 진단을 받았으며, 48%는 여포성 갑상선암이었으며 이 중 17%는 휘틀세포 갑상선암환자였다. 환자의 95%에서 전이가 있었다.(폐 68%, 림프절 67%, 뼈 29%, 흉막 18%, 간 15%) 5명의 환자가 부적격으로 인해 이전에 RAI 치료를 받지 못했으며, 환자의 63%는 이전에 렌바티닙 투여받았고, 환자의 60%는 이전에 소라페닙을 투여받았으며, 환자의 23%는 이전에 소라페닙과 렌바티닙을 모두 투여받았다. 베이스라인 ECOG 활동 상태는 0 (48 %) 또는 1(52%)이었다. 치료기간의 중앙값(median duration)은 카보잔티닙 투여군에서 4.4개월, 위약투여군에서 2.3개월이었다.

일차 분석 결과(컷 오프 데이트 2020년 8월 19일 및 PFS에 대한 추적기간 중앙값 6.2개월)와 업데이트 된 분석(컷 오프 데이트 2021년 2월 8일 및 PFS에 대한 추적기간 중앙값 10.1개월)은 [표 7]에 나타내었다. 위약 투여(n=33) 와 비교하여 카보잔티닙 단일투여(n=67)로 무작위 배정된 환자의 ORR에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하지 못하였다. (15% vs 0%). 위약 투여(n=62)와 비교하여 카보잔티닙 단일투여(n=125)로 무작위 배정된 환자의 PFS(추적기간 중앙값 6.2개월)에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다..

PFS와 OS의 업데이트된 분석(추적기간 중앙값 10.1개월)은 무작위 배정된 환자 258명(카보잔티닙 투여 170명, 위약 투여 88명)을 포함하여 수행되었다. 질병 진행이 확인된 위약 치료 환자는 카보잔티닙으로 교차가 허용되었기 때문에 전체 생존률 분석은 교란되었다.

[표 7]: 분화갑상선암 임상시험(COSMIC-311) 유효성 결과

	일차 분석 ¹ (ITT)		업데이트 된 분석 ² (Full ITT)	
	카보메틱스정 (n=125)	위약 (n=62)	카보메틱스정 (n=170)	위약 (n=88)
무진행 생존률(PFS)*				
사례(%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
진행성 질환	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
사망	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
월별 중간값 PFS (96% CI)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3.6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
위험비 (96% CI) ³	0.22 (0.13, 0.36)		0.22 (0.15, 0.32)	
p-값 ⁴	< 0.0001			
전체 생존(OS)				
사례 n(%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
위험비 (95% CI) ³	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	

	일차 분석 ¹	
개관적 반응률(ORR) ⁵		
	카보매텍스정 (n=67)	위약 (n=33)
전체 반응 (%)	10 (15)	0 (0)
완전 반응	0	0
부분 반응	10 (15)	0
안정 병변	46 (69)	14 (42)
진행성 질환	4 (6)	18 (55)

* PFS의 1차 분석에는 새로운 항암치료를 위한 검열이 포함되었다. 새로운 항암치료를 위한 검열 유무에 관계없이 PFS에서 일관된 결과를 보였다.

CI, 신뢰구간 ; NE, 평가 불가능

¹ 일차 분석 컷 오프 데이트는 2020년 8월 19일이다..

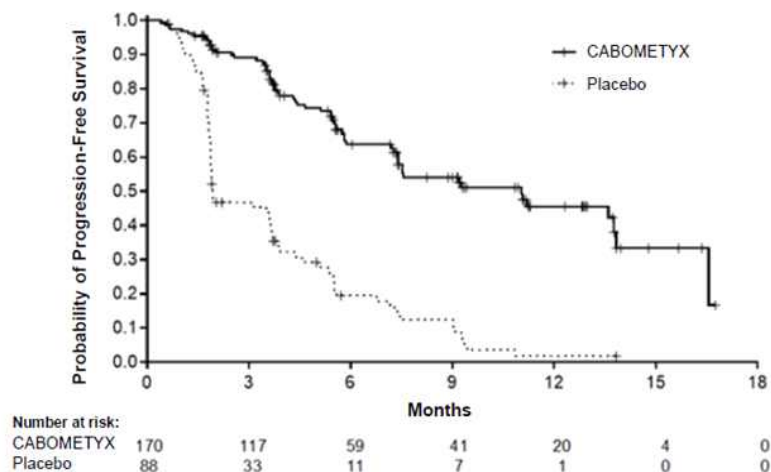
² 이차 분석 컷 오프 데이트는 2021년 2월 8일.

³ 콕스 비례-위험 모형(Cox proportional-hazard model) 추정치 기준임.

⁴ 이전에 렌바티닙 처방(receipt) (예 vs 아니요)및 연령(65세 이하 vs 65 세 초과)으로 층화(IxRS 데이터에 따라)된 로그 순위 검정

⁵ 추적기간 중앙값 8.9개월 연구에 포함된 첫 100명(CABOMETYX 투여 환자 67명, 위약 투여 환자 33명)환자를 기준으로 한다. ORR에서 통계적으로 유의한 개선은 관찰되지 않았다.

[그림 7]: PFS의 카플란마이어 곡선 (Kaplan-Meier) (업데이트된 분석 [컷 오프 데이트 : 2021 2월 8일], 환자수(N) = 258) (COSMIC-311)



2) 약동학적 특성

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, 카보잔티닙의 혈장농도는 투여 후 3~4시간 후에 최고에 도달한다. 혈장-농도 시간 프로파일은 투여 후 약 24시간 후에 두 번째 최고 혈장농도를 나타내며, 이는 카보잔티닙이 장간 재순환(enterohepatic recirculation)을 거칠 수 있음을 암시한다. 카보잔티닙 140mg을 19일간 반복 투여한 결과, 단회 투여에 비교하여 평균 약 4~5배의

카보잔티닙(AUC 기준)이 축적되었고, 정상 상태는 약 15일째에 도달한다.

고지방 식사는 경구용 카보잔티닙 140mg을 단일 투여한 건강인의 공복 상태와 비교하여 Cmax와 AUC값(각각 41%와 57%)을 증가시켰다. 이 약의 투여 1시간 후에 정확한 음식 섭취의 효과에 대한 정보는 없다.

(2) 분포

카보잔티닙은 생체의 시험(in vitro)에서 사람 혈장 단백질에 높은 결합력($\geq 99.7\%$)을 보였다. 집단-약동학(population pharmacokinetic; PK) 모델에 근거하여, 분포용적(V_z)은 약 319L(SE: $\pm 2.7\%$)이다. 경증 또는 중등도의 신장애나 간장애를 가진 환자는 단백질 결합력이 변경되지 않았다.

(3) 생체 내 변화

카보잔티닙은 체내에서 대사된다. 4 개 대사체는 모체의 10% 이상의 노출(AUC)로 혈장에 존재한다; XL184-N-옥사이드, XL184 아미드 분해산물, XL184 모노하이드록시 설페이트(monohydroxy sulfate) 및 6-데스메틸 아미드 분해산물. 모체 카보잔티닙의 표적인 키나아제 저해효능이 1% 미만인 2개의 비결합 대사체(XL184-N-옥사이드 및 XL184 아미드 분해산물)는 총 혈장 노출의 10% 미만이다.

카보잔티닙은 생체의 시험(in vitro)에서 CYP3A4 대사 기질이며, CYP3A4에 대한 중화 항체로서, NADPH에 의해 촉매 반응된 사람의 간 마이크로솜(HLM) 배양기에서 대사체인 XL184 N-옥사이드의 형성을 80% 이상 저해했다; 대조적으로, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1에 대한 중화항체는 이 약의 대사체 형성에 영향을 미치지 않았다. CYP2C9에 대한 중화 항체는 이 약의 대사체 형성에 최소한의 영향을 나타냈다(즉, $<20\%$ 감소).

(4) 소실

60mg, 40mg, 20mg를 경구 투여 후에, 신장세포암(RCC) 환자 318명과 건강인 63명으로부터 수집된 자료를 사용한 카보잔티닙의 모집단 PK분석에서, 이 약의 혈장 최종 반감기(terminal half-life)는 약 99시간이었다. 정상 상태에서의 평균 청소율(CL/F)은 2.2L/hr로 추정되었다. 건강한 시험대상자에게 14C-카보잔티닙의 단일 투여 후 48일간의 수집기간 동안, 투여된 총 방사능량의 약 81%가 회수되었고, 대변에서 54% 및 소변에서 27%가 회수되었다.

3) 특수 환자군에서의 약동학

(1) 신장애

신장애 환자를 대상으로 한 시험 결과, 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 총 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 Cmax 및 AUC0-inf가 19% 및 30% 더 높았으며(Cmax 91.60%의 90%CI에서 155.51%; AUC0-inf 98.79%에서 171.26%), 중등도의 신장애 시험대상자의 경우 2%와 6-7% 더 높았다(Cmax 78.64%의 90%CI에서 133.52%; AUC0-inf 79.61%에서 140.11%). 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 결합되지 않은 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 AUC0-inf가 0.2% 더 높았으며(90% CI 55.9~180%), 중등증의 신장애 환자에서 17% 더 높았다(90% CI 65.1~209.7%). 중증의 신장애 환자는 아직 연구되지 않았다.

(2) 간장애

건강인과 암 환자(간세포암 포함)의 통합 집단에서 카보잔티닙 약동학 분석 결과, NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction working Group) 기준에 따른 정상 간 기능을 가진 대상자(n=1425)와 경증(n=558) 및 중등증(n=15) 간장애 환자에서의 카보잔티닙 평균 혈장 노출은 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 중증 간장애 환자들에서 카보잔티닙의 약동학은 평가하지 않았다.

(3) 소아

다양한 유형의 악성 종양을 가진 성인 환자뿐만 아니라 건강인을 대상으로 개발된 집단 약동학 모델로 수행한 시뮬레이션에서 얻은 데이터는 12세 이상의 청소년 환자에서, 40kg 미만의 환자에게 이 약 40mg 을 1일 1회 투여하거나 40kg 이상의 환자에게 이 약 60mg을 1일 1회 투여하였을 때, 이 약 60mg을 1일 1회 투여한 성인과 유사한 혈장 노출을 초래하였다.(용법·용량 참조).

4) 비임상 안전성 자료

임상시험에서는 관찰되지 않았으나 임상 노출 수준과 유사하고 임상적 사용과의 관련성이 있는 노출 수준에서 동물에서 관찰된 이상 반응은 다음과 같았다.

랫드 및 개에서 실시한 6 개월 반복투여 독성시험에서 표적 장기는 위장관, 골수, 림프 조직, 신장, 부신 및 생식관 조직이었다. 이 결과에 대한 무독성용량(NOEL, No Observed Adverse Effect Level)은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.

카보잔티닙은 표준 유전독성시험에서 돌연변이 또는 염색체이상은 확인되지 않았다. rasH2 마우스에서 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 약간 더 높은 노출에서 발암

성은 없었다.

랫드의 생식능력 연구 결과 수컷과 암컷에서 생식능력의 감소를 나타냈다. 또한, 수컷 개의 연구 결과 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준 이하의 노출 수준에서 정자형성저하증(hypospermatogenesis)이 관찰되었다.

배아-태아의 발육 연구는 랫드와 토끼에서 수행되었다. 랫드에서, 카보잔티닙은 이식 후 손실, 태아 부종(foetal oedema), 구개열/구순열(cleft palate/lip), 피부 무형성(dermal aplasia), 비틀린 또는 미성숙한 꼬리를 유발하였다. 토끼에서는 이 약이 태아의 연조직 변화(비장 크기 감소, 중간 폐엽이 작거나 결손) 및 총 기형의 태아 발병 증가를 보였다. 배아독성, 태아독성 및 기형유발 결과에 대한 NOAEL은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.

카보잔티닙을 투여 한 어린 랫드(2세 이상 소아군과 비교)는 WBC 증가, 조혈감소, 사춘기/미성숙한(pubescent/immature) 여성 생식계(질개구 발달 지연 없음), 치아이상, 골 무기질 및 골밀도 감소, 간 색소침착 및 림프절 림프 증식증을 보였다. 자궁/난소에서의 결과 및 조혈감소가 일시적으로 보였으나 골 매개변수(parameter) 및 간 색소침착에 대한 영향은 지속되었다. 어린 랫드(2세 이하 소아군과 관련이 있는)는 수컷 생식 기관의 추가 소견(고환 내 정세관의 퇴화 및/또는 위축, 부고환의 내강 정자 감소)과 함께 유사한 치료 관련 결과를 보였으며, 유사한 투여량 수준에서 이 약과 관련된 독성에 더 민감한 것으로 나타났다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- 변경사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성·유효성에 관한 자료(20220233359, 20220233391, 20220233392)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
-----	--------	---------------

신청일자	2023.5.11.	
보완요청일자	2023.7.11.	2023.7.11.
보완접수일자	2023.9.11.	2023.9.11.
최종처리일자	2023.10.	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

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

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																															
		1	2														3				4				5				6		7	8	비 고
			가							나							가		나		가	나	다	라	가	나							
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다			
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	x	주2
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	x	
면제사유																																	

○ 관련규정 : ‘의약품의 품목허가신고·심사에 관한 규정’ (식품의약품안전처 고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우

○ 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) 가속시험자료

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 벨리데이션 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]

- 이전에 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있거나, 치료 중 질병이 진행된, 방사성 요오드 요법(RAD)에 대해 적합하지 않거나 불응성인 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암(DTC) 환자에서의 단독요법에 대한 핵심 임상시험(XL184-311)의 안전성 및 유효성은 신청 적응증을 뒷받침하기에 적절한 것으로 사료됨. 다만, 핵심 임상시험 대상자에 **소아는 포함되지 않았으므로, 대상환자군을 성인으로 제한**하는 것이 필요하며, **이전 치료요법을 명시하여 대상환자군을 명확히** 하도록 시정하였음.
- 소라페닙 및 렌바티닙이 VEGFR 등 다수의 수용체 티로신 키나아제(RTK)를 억제하며, RAI 저항성인 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암 환자의 치료의 국내 허가되어 있으나, **VEGFR 표적 요법 후 진행한 RAI 저항성 DTC에 대해 허가된 치료제는 없으므로** 위약대조시험에서 우월성을 입증한 카보잔티닙은 효과적인 요법으로 사료됨.
- 위약 대비 유효성은 ORR 및 PFS 공동평가변수로 평가되었으며, ORR의 경우 귀무가설이 기각되지 않았으나, PFS에 대해서는 최종 분석 결과, **층화요인에 의해 조정된 HR 0.22, 96% CI 0.15, 0.32, $p < 0.0001$ 로 귀무가설을 기각하여 우월성을 입증하였음.** PFS 기간 중앙값에 대해 KM 추정치는 위약군에서 1.9개월, 카보잔티닙군에서는 11.9개월이었음. 12개월 시점에서 사건을 경험하지 않은 시험대상자는 카보잔티닙군 45.6%, 위약군 1.8%이었음.
- 안전성 측면에서는 카보잔티닙의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치했고, 임상적으로 중요한 안전성 문제는 발생하지 않았음. 다만, **안전성 추가 분석(Addendum2) 결과를 근거로 신청사항 중 사용상의 주의사항 2. 이상반응 항의 분화갑상선암 환자에 대한 투여량 감량, 투약중단에 관한 데이터 업데이트하여 시정이 필요할 것으로 사료됨.** 아울러 DTC 임상시험에서 관찰된 PRES와 관련된 고혈압 위기 사례 1건 및 시판후 수집된 전체 안전성 데이터를 고려하여 사용상의 주의사항에 **고혈압 장애에 대한 주의문구가 추가되었음.**
- 신청사항 중 소아에서의 용량조절(40mg qd)와 관련해서는 소아(16세 이상)에서 임상시험이 실시되지 않았으므로 모델링 결과만 가지고 용량 설정한 근거는 다소 부족한 것으로 보이지만, 용량정보를 사용상의 주의사항에 추가하는 것은 인정 가능함
- 임상시험 신뢰성 관련하여 허가된 국가의 TOC(EMA, 2022.7.20.) 제출됨
- OS와 관련된 유익성의 불확실성에 대하여 추가 민감도 분석 결과를 고찰하였음. ITT 집단에서 **위약군 중 약 45%의 환자(88명 중 40명)이 카보잔티닙 교차투여를 받은 점, 생존(OS 및 PFS) 기간에 대해 카보잔티닙군 및 교차투여된 환자에서 임상적 유익성이 확인되었고, 교차대상자에 대한 교차시점을 치료 중단으로 분석한 민감도 분석 결과, 교차치료의 교란이 확인된 점** 등을 고려할 때, OS에 대한 해석이 어려울 수 있음은 인정 가능함.
- 임상시험 및 안전성 데이터를 근거로 피부혈관염을 이상반응표에 추가하고, 저칼슘혈증 이상반응에 대한 사용상의 주의사항에 반영하는 것은 적절한 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 변경신청사항 :
 - 1) 효능효과 추가: 분화성 갑상선암의 치료
 - 2) 용법용량 업데이트: 심장 관련 주의문구 추가
 - 3) 사용상의 주의사항 업데이트: 효능효과 추가에 따른 임상시험 결과 및 안전성 정보 업데이트, 저칼슘

혈증, 약물이상반응 표에 피부혈관염 추가

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

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서(유럽 TOC 제출, 2022.7.20.)

6.2. 임상시험자료집 개요

시험 종류	시험 번호	시험목적	시험 디자인	투여용량 및 방법	시험 대상 자수	환자의 진단	치료기간	임상 데이터 종료일	임상시험 진행상태; 보고서 종류
유효성, 안전성	XL184- 311	카보잔티닙 vs 위약 일차: BIRC의 RECIST 1.1에 따른 PFS 이차: 최초 무작위 배정된 시험대상자 100명에 대한 BIRC의 RECIST 1.1에 따른 ORR	제 3상, 다기관, 무작위, 이중눈 가림, 위약대 조	카보잔티 닙: 경구 카보 잔 티 닙 60 mg 1 일 1회 (QD) 위약: 위 약 (정 제) QD	총 시 험 대 자 수:187 카 보 잔 티 닙: 125 위 약: 62	과 거 VEGFR-표적 요법 도중 또 는 이후에 진 행된 RAI-불 응성 DTC	시험대상자는 조 기에 허용할 수 없는 독성을 경험 하거나, 후속 항암 치료가 필요하거 나, 기타 치료 중 단에 대해 시험계 획서에 정의된 이 유가 발생할 때까 지 시험자 의견으 로 임상적 이익을 경험하는 한 치료 단계를 유지함 BIRC에 의해 결정 된 대로 RECIST 1.1에 따른 방사선 학적 질병 진행을 경험한 적합한 시 험대상자에게 카 보잔티닙으로 교 차를 허용함	COO2 (2020 년 8월 19일)	완료: 임상 보고서(Full)
					총 시 험 대 자			COO2 (2021	완료: Addendum

시험 종류	시험 번호	시험목적	시험 디자인	투여용량 및 방법	시험 대상 자수	환자의 진단	치료기간	임상 데이터 종료일	임상시험 진행상태; 보고서 종류
					수:258 카보잔 티닙: 170 위약: 88			년 2월 08일)	1 CSR (유효성 분석) 완료: Addendum 2 CSR (안전성 분석)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과																																						
약동학(PK)																																											
[XL184-311] 과거 VEGFR-표적 요법 후 진행된 방사성요오드-불응성 분화갑상선암 환자를 대상으로 한 카보잔티닙 (XL184)의 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(COSMIC-311)																																											
3상 (25개국, 161개기관)	XL184-311	RAI-불응성 DTC 환자에서 안전성, 유효성, PK	치료경험이 있는 진행성 방사성요오드 불응성 분화갑상선암 환자	187	<div><결과></div> <div>표 2: 시험 XL184-311 의 카보잔티닙군 대상자에 대한 방문별 혈장 PK 농도의 요약표(적합한 분석 기록이 있는 대상자^a)</div> <table><tr><th rowspan="2">명목 용량 (mg)</th><th rowspan="2">통계</th><th colspan="3">예정된 방문의 농도(ng/mL)</th></tr><tr><th>3 주차 1 일</th><th>5 주차 1 일</th><th>9 주차 1 일</th></tr><tr><td rowspan="6">60</td><td>N</td><td>107</td><td>100</td><td>86</td></tr><tr><td>평균</td><td>1450</td><td>1220</td><td>869</td></tr><tr><td>SD</td><td>624</td><td>671</td><td>574</td></tr><tr><td>CV%</td><td>43.0</td><td>55.1</td><td>66.0</td></tr><tr><td>최소</td><td>0</td><td>0</td><td>4.27</td></tr><tr><td>중앙</td><td>1370</td><td>1120</td><td>859</td></tr><tr><td></td><td>최대</td><td>3200</td><td>3160</td><td>2790</td></tr></table> <div>CV%(coefficient of variation, 변동계수), Max(maximum, 최대), Min(minimum, 최소), PK(pharmacokinetic, 약동학), SD(standard deviation, 표준편차)</div> <div>^a 농도 기록은 다음을 포함하여 적합한 분석으로 간주되는 특정 요건을 충족해야 했다. 1)결제는 안정성 요건준 충족했다. 2)PK 농도는 누락되지 않았다. 그리고 3)PK 혈장 검체는 예정된 방문과 관련이 있었다(즉, 예정되지 않았거나 스크리닝 동안 채취된 것이 아님).</div> <div>출처: XL184-311 PK.001, 표 1</div> <div><ul style="list-style-type: none">카보잔티닙의 평균 혈장 농도는 W3D1 에서 W9D1 까지 감소했으며, 이것은 시간 경과에 따른 용량 감량 또는 중지로 인한 것일 수 있다.</div> <div><결론></div> <div><ul style="list-style-type: none">시험XL184-311의 DTC 시험대상자에서 관찰된 카보잔티닙 PK 노출은 HCC 및 RCC 시험대상자의 노출과 일치하며, 이 관찰은 여러 암 유형에서 카보잔티닙 PK의 차이가 없는 집단 PK에 의해 확인되었다.성인의 경우 카보잔티닙 PK에 대한 체중, 성별 및 인종의 영향이 임상적으로 관련이 없었다.3상 시험XL184-311에서 카보잔티닙 60 mg qd 투</div>	명목 용량 (mg)	통계	예정된 방문의 농도(ng/mL)			3 주차 1 일	5 주차 1 일	9 주차 1 일	60	N	107	100	86	평균	1450	1220	869	SD	624	671	574	CV%	43.0	55.1	66.0	최소	0	0	4.27	중앙	1370	1120	859		최대	3200	3160	2790
명목 용량 (mg)	통계	예정된 방문의 농도(ng/mL)																																									
		3 주차 1 일	5 주차 1 일	9 주차 1 일																																							
60	N	107	100	86																																							
	평균	1450	1220	869																																							
	SD	624	671	574																																							
	CV%	43.0	55.1	66.0																																							
	최소	0	0	4.27																																							
	중앙	1370	1120	859																																							
	최대	3200	3160	2790																																							

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<p>여 요법 후에 임상적으로 의미있는 유효성 및 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 평균 카보잔티닙 농도와 PFS 사이에 노출-유효성 (ER) 관계가 관찰되지 않았다. • 더 높은 카보잔티닙 노출에서 더 높은 평균 사례 발생률의 경향이 관찰되었으나, 이상반응은 용량 조정으로 관리 가능했다.

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

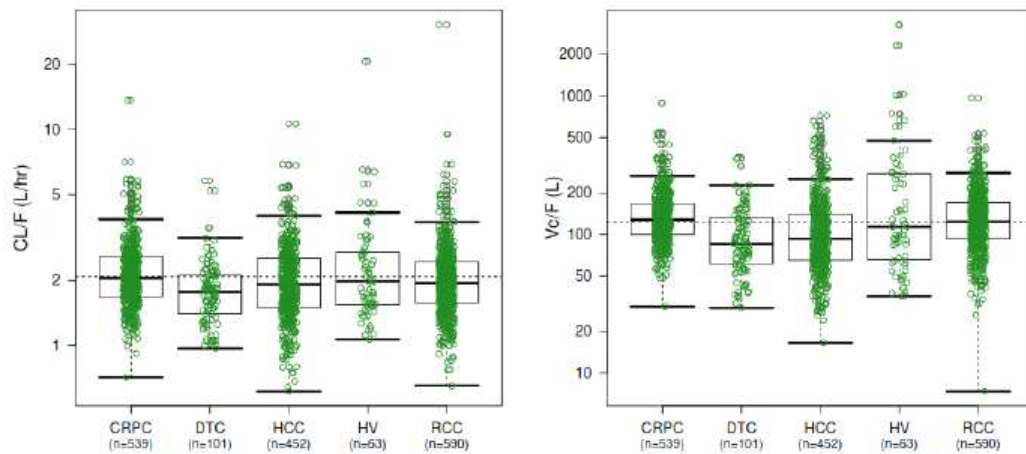
표 3: 통합 분석에 포함된 시험과 시험대상자 수

시험 단계	시험 번호	집단	시험대상자 수(%) ^a
1	XL184-020 ^a	건강한 대상자	63(3.6)
3	XL184-306	CRPC	41(2.4)
3	XL184-307	CRPC	498(28.5)
3	XL184-308	RCC	282(16.2)
3	XL184-309	HCC	452(25.9)
3	XL184-311	DTC	101(5.8)
3	CA2099ER	RCC	308(17.7)
	총합		1745(100)

- 제안된 모델: 1차 제거 및 2가지 병렬 흡수과정의 2-cmp 모델 사용
 - 흡수과정: 1) 4개의 통과 흡수 cmp로 기술된 느린 흡수 단계, 2) 1상 시험 XL184-020에서 첫 투약 후 약 24시간에 관찰된 카보잔티닙 노출의 증가를 설명하는 지연 시간을 특징으로 하는 지연된 흡수 과정
- 모델링 결과: 체중 70kg인 백인 남성 DTC 환자의 경우
 - CL/F 2.05 L/h, Vc/F 98.8 L, Q/F 15.5.0 L/h, 및 Vp/F 178 L
 - 시험대상자간 변동성: CL/F에 대해 43%, Vc/F에 대해 100%
 - 최종 popPK 모델에서 CL/F에 대한 공변량은 체중 및 성별이었음
 - CL/F에 대한 체중 효과의 추정 지수는 0.144였고, 예측되는 항정상태에서 카보잔티닙 노출에 대한 영향은 최소였음
 - 성별의 경우, 여성이 남성보다 CL/F가 21% 더 낮았고, AUC_{0-24ss}가 20% 이상 높았음

- 아시아인은 다른 인종에 비해 CL/F 및 V/F가 더 낮았지만, 노출범위는 백인 시험대상자와 겹쳤음
- DTC 집단은 다른 암종 및 건강한 시험대상자와 CL/F와 V/F가 유사하였고, 노출이 시험집단간 유사했음을 시사함

Figure 10. Post hoc Estimates of CL/F and Vc/F by Cancer Type



Vc/F = apparent volume; CL/F = apparent clearance; n = number of subjects; CRPC = castration-resistant prostate cancer; DTC = differentiated thyroid cancer; HCC = hepatocellular carcinoma; HV = healthy volunteers; RCC = renal cell carcinoma

Note: Lower and upper boundaries of the box represent the 1st quartile (Q1) and 3rd quartile (Q3), respectively; median is shown as a line inside the box; whiskers represent minimum and maximum values that are within 1.5x the inter-quartile range (IQR) below Q1 and above Q3, respectively; black circles represent outliers (values >1.5x IQR below Q1 or above Q3) and open green circles represent the predicted values for individual subjects; dashed line represents model estimate for a 78 kg male subject.

Table 12. Summary of Predicted Mean (SD) Exposure Measures at Steady State Following 60 mg Cabozantinib Once Daily

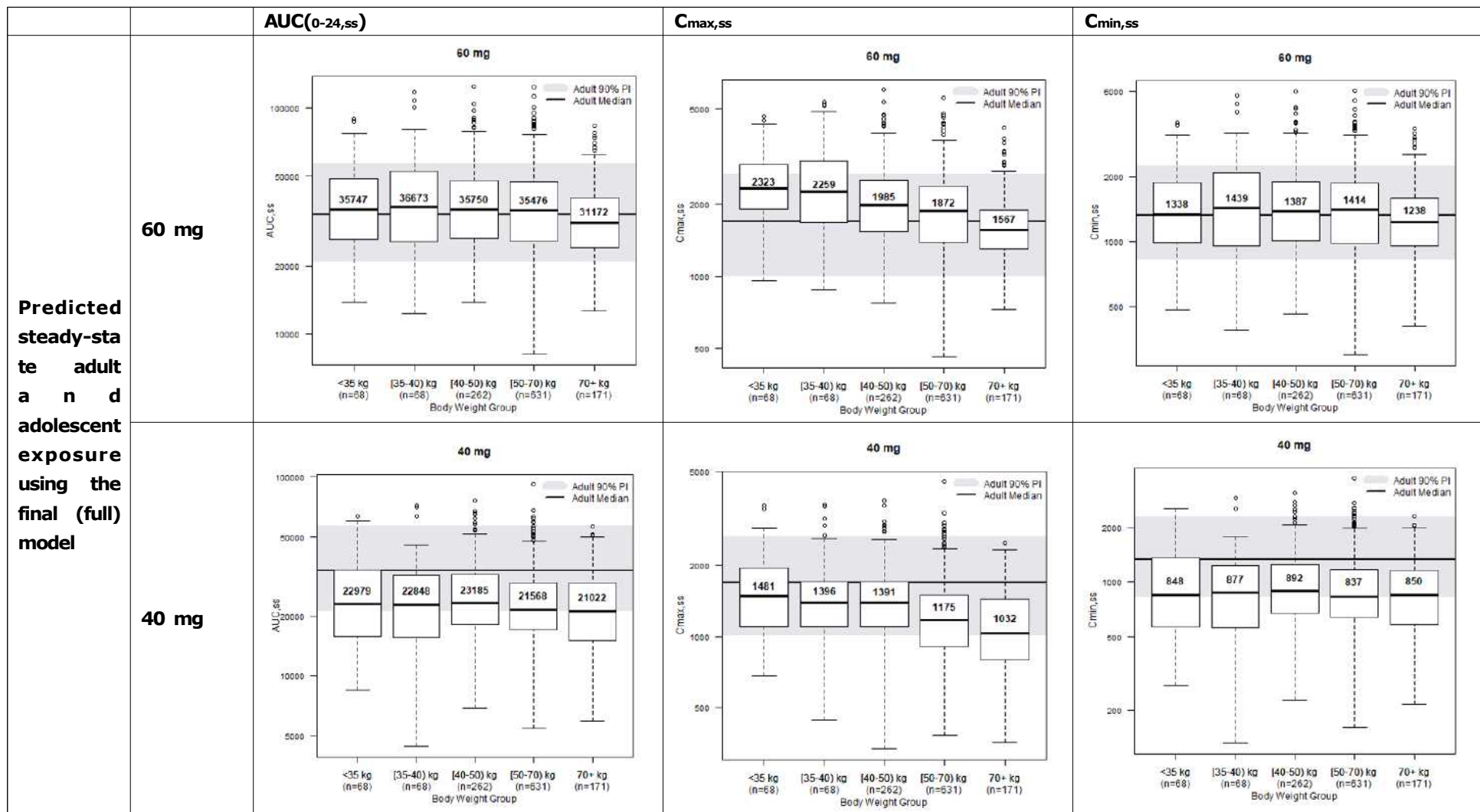
Mean (SD) Exposure Parameter							
	Healthy Subjects XL184-020	CRPC Subjects XL184-306	CRPC Subjects XL184-307	RCC Subjects Study XL184-308	HCC Subjects Study XL184-309	DTC Subjects Study XL184-311	RCC Subjects Study CA2099 ER
N	63	41	498	282	452	101	308
$C_{min,ss}$ ^a (ng/mL)	1206 (484)	997 (356)	1190 (386)	1243 (429)	1301 (539)	1421 (455)	1290 (481)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1488 (640)	1230 (348)	1435 (390)	1503 (455)	1636 (566)	1771 (512)	1559 (510)
AUC _{ss} (ng*h/mL)	30441 (12224)	25328 (8545)	30042 (9302)	31359 (10395)	32957 (13017)	35915 (11099)	32496 (11659)

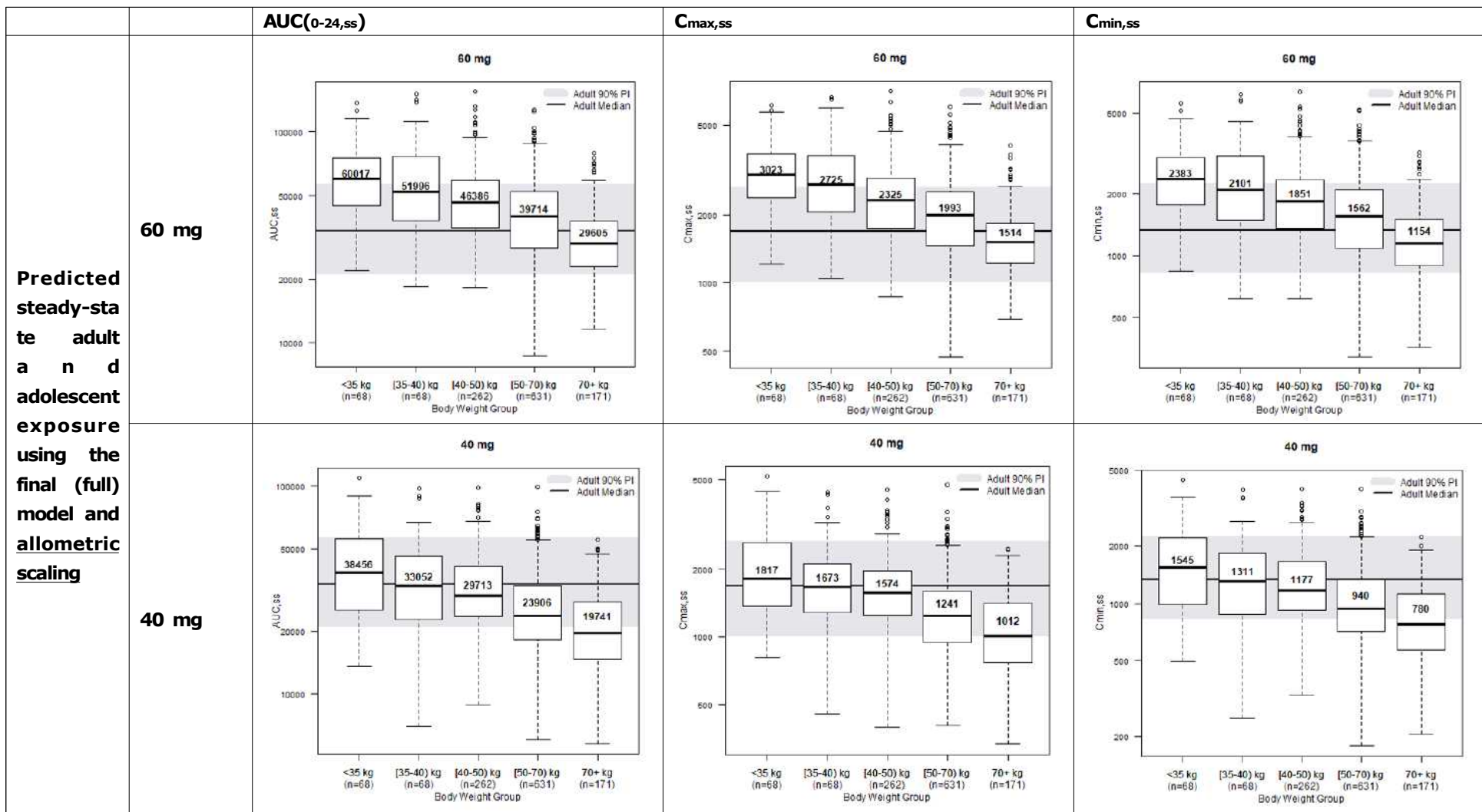
SD = standard deviation; RCC = renal cell carcinoma; CRPC = castration-resistant prostate cancer; HCC = hepatocellular carcinoma; DTC = differentiated thyroid cancer; N = number; $C_{max,ss}$ = steady state maximum plasma drug concentration; $C_{min,ss}$ = steady state minimum plasma drug concentration AUC_{ss} = steady state area under the concentration-time profile

^a C_{min} concentrations are the pre-dose concentrations at steady state

● 모델링 결과: 청소년 시뮬레이션

- XL184-311 연구에 등록된 청소년 시험대상자는 없음. (선정기준 16세 이상)
- 노출도에 체중이 미치는 영향에 대하여 시뮬레이션한 결과 제출
- 체중은 CDC 성장차트를 기반으로 성별과 연령 각각에 대한 체중의 정규분포에서 추출된 12~17.5세 청소년을 대상으로 1200명 시뮬레이션, 투여용량은 일일 40mg 또는 60mg, AUC(0-24,ss), $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ 노출 측정치 계산하고, 체중 그룹별로 요약함(아래 그림 참고)
- (체중) 최종 모델 파라미터 추정치를 사용한 청소년 시뮬레이션 결과, 60mg qd 투여받은 성인 대상자에 비해 60mg 동일용량 투여시 AUC(0-24,ss) 및 $C_{min,ss}$ 는 유사하였지만, $C_{max,ss}$ 는 37% 더 높게 예측됨. 40mg qd 투여시 AUC(0-24,ss) $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$ 는 성인보다 낮은 경향을 보였고, 성인 대비 90% 예측간격 내에 노출됨
- (체중) 상대성장 스케일링을 사용하여 생성된 시뮬레이션 결과, 60mg qd 투여 시 동일 용량 투여된 성인 대상자에 비해 1.7배 더 높은 노출이 관찰됨. 40mg qd 투여 시 DTC 성인의 예측된 노출과 유사하였음 (평균 노출에서 10% 이내). 상대성장 스케일링을 사용한 청소년 노출의 외삽은 카보잔티닙 노출에 대한 최대 예측 체중 효과의 보수적인 접근이며, PK에 대한 체중의 효과를 과대추정할 수 있음.
- (성별) 여성이 남성보다 노출이 높았음.





6.4.5. 약력학시험(PD)

※ 노출-반응 분석

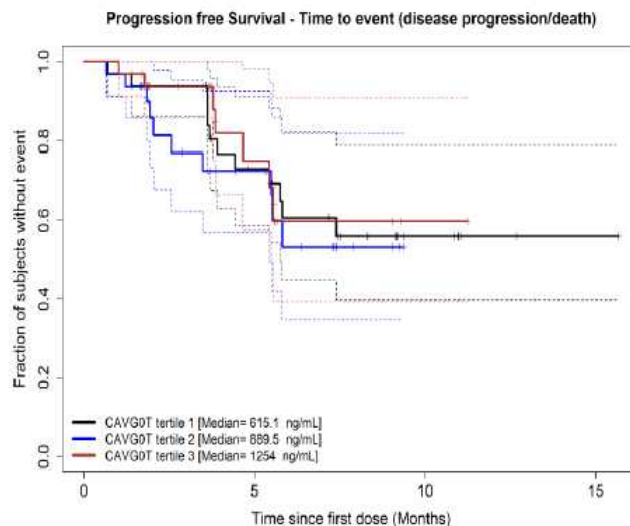
• 분석방법

- 카보잔티닙 노출 삼분위수에 대한 카플란-마이어 분석으로 노출과 임상 유효성 및 안전성 평가변수 간 노출 반응 관계 조사
- 로그순위 검정을 사용하여 DTC 시험대상자에서 각 평가변수에 대한 카보잔티닙 노출 하위군 비교
- 평가변수는 PFS, 용량조정, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상(PPE), 설사, 고혈압, 구강점막염/구내염, 피로/무력증, ALT/AST 상승
- 카보잔티닙 노출은 투여 후 사례 또는 중도절단 시점까지 계산된 전체 평균농도로 정의되었고, 시간 불변 노출 척도이며, 용량조정은 치료 첫 주 동안의 평균농도가 카보잔티닙 노출을 나타내는데 사용되었음

• DTC에서 유효성에 대한 카보잔티닙 노출-반응

- K-M 분석 결과, PFS와 평균 카보잔티닙 노출의 삼분위수 간의 상관성은 없었음

그림 1 시험 XL184-311: 카보잔티닙 노출 삼분위수에 의한 무진행 생존의 예측 생존 곡선



• DTC에서 안전성에 대한 카보잔티닙 노출-반응

- 통계적으로 유의하지 않았으나, 카보잔티닙 노출 증가에 따라 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상(PPE, 등급 1이상)의 빈도가 증가하는 경향 관찰되었지만, 로그 순위 검정 결과 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남
- 첫 주 동안 용량조정과 평균 카보잔티닙 농도간 유의한 관계가 관찰되지 않았음
- 3등급 이상 고혈압(11/115명), 3등급 이상 피로/무력증(13명), 3등급 이상 구강점막염/구내염(6명), 3등급 이상 설사(9명), 3등급 이상 메스꺼움/구토(5명), 3등급 이상 ALT/AST 상승(1명)에 대한 전체 사례 발생률이 낮았고, 그렇기 때문에 노출-안전 관계는 결정적이지 않았음. 그럼에도 불구하고 3등급 이상 피로/

무력증, 3등급 이상 구강점막염/구내염, 3등급 이상 설사에 대해서는 카보잔티닙의 노출이 높을수록 더 높은 발생률이 관찰되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단 계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																												
§ pivotal 시험(XL184-311, COSMIC-311)																																																																
[XL184-311] 과거 VEGFR-표적 요법 후 진행된 방사성요오드-불응성 분화갑상선암 환자를 대상으로 한 카보잔티닙 (XL184)의 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(COSMIC-311)																																																																
- 시험기간: 2019.02.27.~2020.08.19.(데이터 마감일, 시험대상자 최초 100명에 대해 최소 6개월 추적조사)																																																																
3상 (25 개국, 161 개 기관)	VEGFR 표적요법 후 진행된 RAI-불응성 DTC 환자에서 안전성, 유효성, PK 187명 층화: 과거 렌바티닙 사용여부, 연령(65세)	위약대조 카보잔티닙 60mg QD	1차 유효성 무진행 생존률(PFS) 객관적 반응률(ORR) - BIRC 평가 추가 유효성 전체 생존(OS), 객관적 종양 반응 기간, 안전성 및 내약성, PK, 바이오마커, 혈청 갑상선 글로불린(Tg) 베이스라인 이후 변화, 건강 관련 삶의 질(QOL) 변화 포함 안전성	<u>유효성평가</u> • ITT 집단(CCO1)에 대한 BIRC에 의해 평가된 PFS, ORR 및 OS <div>표 5 유효성의 요약- ITT 집단</div> <table><thead><tr><th></th><th>카보잔티닙 (N = 125)</th><th>위약 (N = 62)</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">CCO1 시험에 BIRC에 따른 PFS</td></tr><tr><td>사해, n(%)</td><td>31(25)</td><td>43(69)</td></tr><tr><td>사망</td><td>6(4.8)</td><td>2(3.2)</td></tr><tr><td>진행성 질병</td><td>25(20)</td><td>41(66)</td></tr><tr><td>중앙값(95% CI), 개월</td><td>NE(5.7, NE)</td><td>1.9(1.8, 3.6)</td></tr><tr><td>변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a]</td><td colspan="2">≤ 0.0001</td></tr><tr><td>위험비(95% CI, 층화됨)[b]</td><td colspan="2">0.22(0.13, 0.36)</td></tr><tr><td colspan="3">CCO1 시험에 BIRC에 따른 ORR</td></tr><tr><td>객관적 반응률(CR+PR), n(%)</td><td>11(8.8)</td><td>0</td></tr><tr><td>치료군 차이(카보잔티닙 - 위약)(95% CI)[c]</td><td colspan="2">8.8(95% CI: 3.8, 13.8)</td></tr><tr><td>변환된 층화되지 않은 Fisher 정확검정 p-값[a]</td><td colspan="2">0.0171</td></tr><tr><td colspan="3">CCO1(2020년 8월 19일)까지의 OS</td></tr><tr><td>시험대상자 수(%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>중도절단</td><td>108(86)</td><td>48(77)</td></tr><tr><td>사망</td><td>17(14)</td><td>14(23)</td></tr><tr><td>전체 생존 기간(개월)[d]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>중앙값(95% CI)</td><td>NE(NE, NE)</td><td>NE(NE, NE)</td></tr><tr><td>변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a][e]</td><td colspan="2">0.0879</td></tr><tr><td>위험비(95% CI, 층화됨)[a][f]</td><td colspan="2">0.54(0.27, 1.11)</td></tr></tbody></table> <div>ATA(adequate tumor assessments, 적합한 종양평가), BIRC(blinded independent radiology committee, 눈가림 독립 방사선 위원회), CI(confidence interval, 신뢰구간), CCO1= Clinical Cutoff(임상마감)(2020년 8월 19일), CMH(Cochran Mantel-Haenszel), DTC(differentiated 갑상선암, 분화갑상선암), HR(hazard ratio, 위험비), ITT(intent-to-treat, 치료의향)IxRS(interactive voice/web response system, 대화형 음성/웹 반응 시스템)K-M(Kaplan-Meier)NE(not estimable, 추정할 수 없음)</div> <div>a 종화 요인(DxRS에 따른)은 과거 렌바티닙 치료(예 vs 아니요) 및 시험 참여 동의 시 연령(65 세 이하 vs 65 세 초과)로 구성된다.</div> <div>b Cox 비례위험 모델을 사용하여 추정됨(해당하는 경우 종화 요인에 대해 조정됨). HR < 1 은 카보잔티닙에 유리한 PFS를 나타낸다.</div> <div>c 대수정리를 기반으로 한 점근적 신뢰 한계 사용.</div> <div>d 백분위수는 Kaplan-Meier 추정치를 기반으로 했다.</div> <div>e Cox 비례위험 모델을 사용하여 추정됨(해당하는 경우 종화 요인에 대해 조정됨). HR < 1 은 카보잔티닙에 유리한 OS를 나타낸다.</div> <div>f OS는 통제된 평가변수가 아니므로 p-값은 비우호적이다.</div> <div>출처: XL184-311 CSR, 표 14.2.2.1; 표 14.2.1.1; 표 14.2.7.1</div>		카보잔티닙 (N = 125)	위약 (N = 62)	CCO1 시험에 BIRC에 따른 PFS			사해, n(%)	31(25)	43(69)	사망	6(4.8)	2(3.2)	진행성 질병	25(20)	41(66)	중앙값(95% CI), 개월	NE(5.7, NE)	1.9(1.8, 3.6)	변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a]	≤ 0.0001		위험비(95% CI, 층화됨)[b]	0.22(0.13, 0.36)		CCO1 시험에 BIRC에 따른 ORR			객관적 반응률(CR+PR), n(%)	11(8.8)	0	치료군 차이(카보잔티닙 - 위약)(95% CI)[c]	8.8(95% CI: 3.8, 13.8)		변환된 층화되지 않은 Fisher 정확검정 p-값[a]	0.0171		CCO1(2020년 8월 19일)까지의 OS			시험대상자 수(%)			중도절단	108(86)	48(77)	사망	17(14)	14(23)	전체 생존 기간(개월)[d]			중앙값(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a][e]	0.0879		위험비(95% CI, 층화됨)[a][f]	0.54(0.27, 1.11)	
				카보잔티닙 (N = 125)	위약 (N = 62)																																																											
CCO1 시험에 BIRC에 따른 PFS																																																																
사해, n(%)	31(25)	43(69)																																																														
사망	6(4.8)	2(3.2)																																																														
진행성 질병	25(20)	41(66)																																																														
중앙값(95% CI), 개월	NE(5.7, NE)	1.9(1.8, 3.6)																																																														
변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a]	≤ 0.0001																																																															
위험비(95% CI, 층화됨)[b]	0.22(0.13, 0.36)																																																															
CCO1 시험에 BIRC에 따른 ORR																																																																
객관적 반응률(CR+PR), n(%)	11(8.8)	0																																																														
치료군 차이(카보잔티닙 - 위약)(95% CI)[c]	8.8(95% CI: 3.8, 13.8)																																																															
변환된 층화되지 않은 Fisher 정확검정 p-값[a]	0.0171																																																															
CCO1(2020년 8월 19일)까지의 OS																																																																
시험대상자 수(%)																																																																
중도절단	108(86)	48(77)																																																														
사망	17(14)	14(23)																																																														
전체 생존 기간(개월)[d]																																																																
중앙값(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)																																																														
변환된 p-값(층화된 로그 순위 검정)[a][e]	0.0879																																																															
위험비(95% CI, 층화됨)[a][f]	0.54(0.27, 1.11)																																																															
				<u>안전성</u> • 가장 빈번하게(20% 이상) 보고된 AE는 카보잔티닙의 알려진 안전성 프로파일과 일치했고, PPE, 고혈압, 피로, ALT 상승, 메스꺼움, AST																																																												

단 계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				상승, 식욕감소 및 저칼슘혈증을 포함했다. 가장 빈번하게 보고된 3,4등급 AE도 알려진 안전성 프로파일과 일치했고, 4등급 사건의 전체 발생률은 낮았다(카보잔티닙군 5.6%, 위약 3.2%). 치료 중단을 초래한 AE의 전체발생률은 낮았다.(카보잔티닙 4.8%, 위약 0%)

1) 시험대상자 : ITT군 및 OITT군

CCO1 기준으로, 총 187명의 시험대상자가 2:1 비율로 시험 치료를 받도록 무작위배정되어(ITT 집단), 카보잔티닙에 125명과 위약군에 62명이 배정되었다. 2020년 8월 19일 마감일 후에, 이 시험에 시험대상자가 계속 등록되어 눈가림된 시험 치료를 받았다(2.7.3 섹션 2.1.1). 중간 분석 시 유의한 PFS 개선을 입증한 점을 감안하여, 등록이 중단되었고 마지막 시험대상자는 2021년 2월 2일에 무작위배정되어 총 258명이 등록되었다(카보잔티닙군 170명 및 위약군 88명).

CCO1 기준으로 ITT 집단에서, 카보잔티닙군의 36명(29%) 및 위약군의 26명(58%)으로 총 72명이 눈가림 시험 치료를 중단하였다. 종합적으로, 카보잔티닙군에서 18명(14.4%)와 위약군에서 7명(5.6%)이 인과관계와 상관없이 질병 진행 또는 임상 악화와 관련된 것으로 보고된 AE로 인해 눈가림 시험 치료를 중단하였다. 각 치료군에서 시험 치료와 관련된 AE로 인한 치료 중단 비율은 낮았다(카보잔티닙 4%, 위약 0%). 카보잔티닙 군에서 14명(11%) 및 위약군에서 29명(47%)으로 위약군에서 더 많은 시험대상자가 방사선학적 진행으로 인해 시험 치료를 중단했다. 여기에 진행성 질병으로 인해 시험 치료를 중단한 카보잔티닙 및 위약군의 시험대상자 각각 13명(10%) 및 8명(13%)과 BIRC의 질병 진행 확인 후 공개 라벨 카보잔티닙으로 전환하기 위하여 시험 치료를 중단한 대상자 각각 1명(0.8%) 및 21명(34%)을 포함한다. 눈가림 시험 치료에 대한 기타 사유는 군 간에 유사했다.

시험 치료를 받기 위해 무작위배정된 시험대상자 처음 100명은 OITT 집단으로 구성되었고, 카보잔티닙 군 67명과 위약군 33명을 포함하였다. 데이터 마감일 기준으로, 카보잔티닙군 시험대상자의 45%와 위약군 시험대상자의 73%가 눈가림된 시험 치료를 중단했다. 눈가림된 시험 치료의 중단 사유는 ITT 집단과 비교할 때 유사했다.

[선정 제외 기준]

선정 기준:

1. 다음의 하위 유형을 포함하여, 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 DTC 진단(과거 생검 결과가 허용됨):

- 소포 변이체, 큰 세포, 원주상피세포, 소공질 상실배, 고형, 호산성, 와르틴-유사, 섬유주, 결절성 근막염-유사 기질이 있는 종양, 유두모양암종의 Hürthle 세포 변이체, 및 저분화와 같은 갑상선유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)의 조직학적 변이를 포함하는 PTC
- Hürthle 세포, 투명 세포, 섬 및 저분화와 같은 갑상선여포암(follicular thyroid carcinoma, FTC)의 조직학적 변이를 포함하는 FTC

2. 무작위배정 전 28일 이내에 실시한 CT/MRI 결과, RECIST 1.1 기반으로 측정 가능한 병변

3. 과거 DTC에 대해 요오드-131로 치료를 받았거나 치료에 부적합한 것으로 간주되어야 함.
4. DTC에 대해 이전에 VEGFR-표적 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)약물, 렌바티닙 또는 소라페닙(렌바티닙 및 소라페닙을 포함하지만 이에 국한되지 않는 최대 2 가지의 과거 VEGFR 표적 TKI 약물이 허용됨)중 한가지 이상으로 치료를 받았어야 함.
5. 다음 항암요법(이 시험에서 치료되었을 수 있음)을 시작하기 전에 VEGFR-표적 TKI 치료 중 또는 치료 후에 시험자에 의해 RECIST 1.1에 따라 문서화된 방사선학적 진행을 경험해야 함.
6. 이상 반응(AE)이 지원 요법으로 임상적으로 유의하지 않고/않거나 안정하지 않은 한, 임의의 이전 치료와 관련된 독성이 베이스라인 또는 \leq 1등급(이상 반응에 대한 공통 용어 기준 버전 5 [CTCAE v5])으로 회복되어야 함.
7. 시험 참여 동의일에 16세 이상의 연령
8. 동부협력종양그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)활동 상태(PS) 0 또는 1
9. 무작위배정 전 10일 이내에 다음의 실험실 기준을 모두 충족하는 적합한 기관 및 골수 기능
 - a) 스크리닝 실험실 검체 수집 전 2주 이내에 과립구 집락 자극 인자 지원을 받지 않은 상태의 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3 (\geq 1.5 \text{ GI/L})$
 - b) 스크리닝 실험실 검체 수집 전 2주 이내에 수혈을 받지 않은 상태의 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3 (\geq 100 \text{ GI/L})$
 - c) 스크리닝 실험실 검체 수집 전 2주 이내에 수혈을 받지 않은 상태의 헤모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL} (\geq 90 \text{ g/L})$
 - d) 알라닌 아미노기전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르테이트 아미노기전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 및 알칼리성 인산가수분해효소(alkaline phosphatase, ALP) $\leq 3 \times$ 정상 상한치(upper limit of normal, ULN). 피험자에게 문서화된 골 전이가 있는 경우 $\text{ALP} \leq 5 \times \text{ULN}$
 - e) 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$. 알려진 Gilbert 질병 환자의 경우 $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - f) Cockcroft-Gault 방정식을 사용하여 혈청 크레아티닌 $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ 또는 계산된 크레아티닌 청소율 $\geq 30 \text{ mL/min} (\geq 0.5 \text{ mL/sec})$, 남성의 경우 $(140 - \text{연령}) \times \text{체중(kg)} / (\text{혈청 크레아티닌} \times 72 [\text{mg/dL}])$ (여성의 경우 0.85를 곱함)
 - g) 소변 단백질/크레아티닌 비율(urine protein/creatinine ratio, UPCR) $\leq 1 \text{ mg/mg} (\leq 113.2 \text{ mg/mmol})$
10. 티록신 억제 요법을 받았고 갑상선 자극 호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)이 무작위배정 전 28일 이내에 참조 범위의 하한치 미만 또는 $0.50 \text{ mIU/L} (< 0.50 \mu\text{IU/mL})$ 중 더 낮은 수치 미만이어야 함(호르몬 대체 요법에 내성인 경우, $\leq 0.1 \text{ mIU/L}$ 의 TSH 수준을 목표로 하였음)
11. 시험계획서 요건 및 서명된 시험 참여 동의서를 이해하고 준수할 수 있음(또는 18세 미만의 시험 대상자의 경우 사전 찬성 및 부모/보호자의 동의)
12. 성적으로 활발한 가임기 시험대상자와 그들의 파트너는 시험 과정 및 마지막 시험 치료 투여 후 4개월 동안 일관되고 올바르게 사용했을 때 단독으로 또는 병용 사용 시 실패율이 연간 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 함. 여성의 경우, 복합 호르몬 피임법(경구, 질 내, 피부 피임법), 배란 억제와 관련된 황체 호르몬 단독 피임법(경구, 주사형 호르몬 피임법, 이식형 호르몬 피임법), 자궁 내 장치 삽입 또는 자궁 내 호르몬 방출 시스템 삽입을 포함함. 남성의 경우, 정관 절제술을 받지 않은 한 차단 방법(예: 콘돔)을 사용하는 데 동의해야 함.
13. 가임기 여성 시험대상자는 스크리닝 시 임신이 아니어야 함. 여성 시험대상자는 다음 기준 중 하나가 충족되지 않는 한 가임 가능성이 있는 것으로 간주되었음. 영구 불임술(자궁 절제술, 양측 난관 절제술 또는 양측 난소 절제술) 또는 문서화된 폐경 후 상태(45세 이상의 여성에서 다른 생물학적 또는

생리학적 원인이 없는 상태에서 12개월 무월경으로 정의함. 또한, 55세 미만의 여성은 폐경을 확인하기 위해 혈청 여포 자극 호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)수치 > 40 mIU/mL을 보여야 함. 문서에는 의료 기록 검토, 의료 검사 또는 시험기관 직원의 병력 문진이 포함될 수 있음.

제외 기준

1. 과거 임의의 다음 치료를 사용한 경우

- a) 카보잔티닙
- b) 선택적 소분자 BRAF 키나아제 억제제(예: 베무라페닙, 다브라페닙)
- c) 2가지 이상의 VEGFR 표적 TKI 약물(예: 렌바티닙, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙, 반데타닙)
- d) 한가지 이상의 면역 관문 억제제 요법(예를 들어, 예정된 세포 사멸-1[PD-1] 또는 예정된 세포 사멸 리간드 1[PD-L1] 표적 약물)
- e) 한가지 이상의 전신 화학요법(단일 제제 또는 다른 화학요법 약물과 병용)

2. 모든 종류의 소분자 키나아제 억제제(임상시험용 키나아제 억제제 포함)를 무작위배정 전 2주 또는 약물 반감기의 5배 중 더 긴 기간 내에 받은 경우

3. 모든 종류의 항암 항체(임상시험용 항체 포함)또는 전신 화학 요법을 무작위배정 전 4주 이내에 받은 경우

4. 무작위배정 전 2주 이내에 골 전이를 위한 방사선 요법 또는 4주 이내에 기타 방사선 요법을 받은 경우. 완전히 해결되지 않은 이전 방사선 요법으로 인해 임상적으로 관련된 합병증이 진행 중인 시험 대상자는 적합하지 않음(예: 방사선 식도염 또는 내장의 기타 염증).

5. 방사선 요법 및/또는 수술(방사선 수술 포함)로 적절히 치료되지 않고 무작위배정 전 최소 4주 동안 안정하지 않은 알려진 뇌 전이 또는 두개경막외 질환. 적합한 시험대상자는 무작위배정 시점에 코르티코스테로이드 치료를 받지 않은 상태로 신경학적으로 무증상이어야 함.

6. 허용되는 다음 항응고제를 제외한, 경구 항응고제(예: 와파린, 직접 트롬빈 및 인자 Xa[FXa] 억제제) 또는 혈소판 억제제(예: 클로피도그렐)와 항응고제를 병용한 경우

- a) 심장 보호를 위한 저용량 아스피린(국내 해당 지침에 따름) 및 저용량 저분자량 헤파린(low-dose low molecular weight heparins, LMWH)

- b) 무작위배정 전 최소 6주 동안 안정적인 용량의 LMWH를 투여 받았고 항응고 요법 또는 종양으로 인한 임상적으로 유의한 출혈 합병증이 없는 알려진 뇌 전이가 없는 시험대상자의 LMWH 치료 용량

7. 다음과 같은 상태를 포함하지만 이에 국한되지 않는 통제되지 않는, 유의한 병발 또는 최근 질병이 있었던 시험대상자

- a) 다음을 포함한 심혈관 장애

- i. 뉴욕심장협회에서 정의한 울혈성 심부전 3 또는 4 등급, 불안정 협심증, 또는 중대한 부정맥
- ii. 최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 혈압(BP)> 150mmHg 수축기 또는 > 100mmHg 확장기로 정의되는 조절되지 않는 고혈압
- iii. 무작위배정 전 6개월 이내에 뇌졸중(일과성 허혈 발작[transient ischemic attack, TIA] 포함), 심근경색증(myocardial infarction, MI), 기타 허혈성 사건 또는 혈전색전성 사건(예: 심부 정맥 혈전증 [deep venous thrombosis, DVT], 폐색전증) 보다 최근에 DVT를 진단 받은 시험대상자는 안정적이고 무증상이며 무작위배정 전 최소 6주 동안 LMWH로 치료된 경우 허용되었음.

- b) 천공 또는 누공 형성의 높은 위험과 관련된 위장관 장애(GI, 예: 흡수 장애 증후군 또는 위출구 폐쇄)

- i. GI 관을 침범한 종양, 활동성 소화궤양 질환, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 게실염, 담낭염, 증상

성 담관염 또는 총수염, 급성 췌장염 또는 췌관 또는 담관의 급성 폐쇄 또는 위출구폐쇄

ii. 무작위배정 전 6개월 이내에 복부 누공, GI 천공, 장 폐쇄 또는 복강 내 농양. 무작위배정 전에 복강 내 농양의 완전한 치유가 확인되었음.

c) 무작위배정 전 3개월 이내에 ≥ 0.5 티스푼(> 2.5 mL)의 적혈구 또는 기타 유의한 출혈의 병력이 있는 임상적으로 유의한 토혈 또는 객혈

d) 공동성 폐 병변 또는 알려진 기관지내 질환 징후

e) 주요 폐혈관을 침범한 병변

f) 다음과 같은 기타 임상적으로 유의한 장애

i. 전신치료가 필요한 활동성 감염, 인간면역결핍바이러스 감염 또는 후천성면역결핍증후군 관련 질환, 만성 B형 또는 C형 간염 감염

ii. 치유되지 않는 중대한 상처/궤양/골절

iii. 흡수장애 증후군

iv. 중등도에서 중증의 간 장애(Child-Pugh B 또는 C)

v. 혈액투석 또는 복막투석이 필요한 경우

vi. 조절되지 않는 당뇨병

vii. 고형장기이식의 병력

8. 무작위배정 전 8주 이내의 주요 수술(예: GI 수술, 뇌 전이의 제거 또는 생검). 주요 수술의 완전한 상처 치유는 무작위배정 4주 전, 소규모 수술(예: 단순 절제, 발치)은 무작위배정 10일 전에 발생해야 함. 과거 수술로 인해 임상적으로 관련 있는 진행 중인 합병증이 있는 시험대상자는 적합하지 않았음.

9. 무작위배정 전 28일 이내에 Fridericia 공식(QTcF)으로 계산된 교정된 QT 간격이 > 500 ms 인 경우. 1회 심전도(ECG)에서 절대값 QTcF > 500 ms로 표시되는 경우 첫 ECG 후 30분 이내에 약 3분 간격으로 2회의 추가 ECG를 실시하고 이러한 QTcF 3회 연속 결과의 평균을 적합성 검토에 사용함.

10. 임신 또는 수유 중인 여성

11. 정제를 삼키기 어려운 경우

12. 시험 치료 제형의 성분에 대해

이전에 확인된 알러지 또는 과민반응

13. 표재성 피부암 또는 완치된 것으로 간주되고 전신 요법으로 치료되지 않은 저등급 국소 종양을 제외하고 무작위배정 전 3년 이내에 기타 악성 종양의 진단

2) 베이스라인 특성

시험군간 유사함(M2.7.3. table 3, 4)

--	--

Table 3: Baseline Demographic Characteristics as of CCO1 (ITT and OITT Populations)

Subject Characteristic	ITT Population		OITT Population	
	Cabozantinib (N = 125)	Placebo (N = 62)	Cabozantinib (N = 67)	Placebo (N = 33)
Age (years)				
Median (range)	65.0 (32, 85)	66.0 (37, 81)	62.0 (32, 82)	63.0 (47, 81)
Age category (years)				
16 to ≤ 17, n (%)	0	0	0	0
≥ 18, n (%)	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)
≤ 65, n (%)	62 (50)	29 (47)	35 (52)	17 (52)
≥ 65, n (%)	63 (50)	33 (53)	32 (48)	16 (48)
65 to < 75, n (%)	48 (38)	23 (37)	26 (39)	13 (39)
75 to < 85, n (%)	14 (11)	10 (16)	6 (9.0)	3 (9.1)
≥ 85, n (%)	1 (0.8)	0	0	0
Sex, n (%) ^a				
Male	57 (46)	28 (45)	32 (48)	12 (36)
Female	68 (54)	34 (55)	35 (52)	21 (64)
Race, n (%) ^b				
American Indian/Alaska Native	3 (2.4)	0	1 (1.5)	0
Asian	20 (16)	14 (23)	10 (15)	9 (27)
Black/African American	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (3.0)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	90 (72)	41 (66)	47 (70)	20 (61)
Multiple	0	0	0	0
Other	2 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.0)	0
Not Reported	8 (6.4)	4 (6.5)	6 (9.0)	3 (9.1)
Missing	1 (0.8)	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	21 (17)	6 (9.7)	12 (18)	2 (6.1)
Not Hispanic or Latino	95 (76)	53 (85)	51 (76)	29 (88)
Not reported	9 (7.2)	3 (4.8)	4 (6.0)	2 (6.1)
Geographic region, n (%)				
Asia	16 (13)	13 (21)	6 (9.0)	8 (24)
North America (USA/Canada)	13 (10)	9 (15)	8 (12)	6 (18)
Europe	65 (52)	32 (52)	35 (52)	14 (42)
Rest of the world	31 (25)	8 (13)	18 (27)	5 (15)
Receipt of prior lenvatinib (stratification factor per CRF), n (%)				
Yes	79 (63)	39 (63)	41 (61)	21 (64)
No	46 (37)	23 (37)	26 (39)	12 (36)
Receipt of prior lenvatinib (stratification factor per IxRS), n (%)				
Yes	79 (63)	39 (63)	41 (61)	21 (64)
No	46 (37)	23 (37)	26 (39)	12 (36)
Age at informed consent (stratification factor per CRF), n (%)				
≤ 65 years	63 (50)	30 (48)	35 (52)	17 (52)
> 65 years	62 (50)	32 (52)	32 (48)	16 (48)
Age at informed consent (stratification factor per IxRS), n (%)				
≤ 65 years	63 (50)	30 (48)	35 (52)	17 (52)
> 65 years	62 (50)	32 (52)	32 (48)	16 (48)
ECOG PS, n (%)				
0	59 (47)	30 (48)	33 (49)	17 (52)
1	66 (53)	32 (52)	34 (51)	16 (48)
Smoking history, n (%)				
Current	2 (1.6)	2 (3.2)	0	0
Former	40 (32)	19 (31)	24 (36)	9 (27)
Never	83 (66)	41 (66)	43 (64)	24 (73)
Weight, median (range) (kg)	69.50 (40.3, 117.0)	64.80 (43.0, 135.5)	69.80 (44.0, 117.0)	68.15 (43.6, 135.5)
BMI, median (range) (kg/m ²) ^c	24.94 (15.5, 43.5)	23.69 (17.3, 46.3)	26.51 (15.5, 43.5)	24.96 (17.7, 46.3)

BMI, body mass index; CRF, case report form; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT, intent-to-treat; IxRS, interactive voice/web response system; OITT, overall response rate intent-to-treat.

^a The gender for Subject 3384-3149 in the placebo arm was updated to female after the primary data cutoff (CCO1).

^b More than one category could be reported for each subject.

^c BMI is defined as weight (kg)/[height (m)]².

Source: XL184-311 CSR, Table 14.1.4.1 and Table 14.1.4.3

Table 4: Baseline Demographic Characteristics as of CCO2 (Full ITT Population)

Subject Characteristic	Full ITT Population (N = 258)	
	Cabozantinib (N = 170)	Placebo (N = 88)
Age (years)		
Median (range)	65.0 (31, 85)	65.5 (37, 83)
16 to ≤ 17, n (%)	0	0
≥ 18, n (%)	170 (100)	88 (100)
≤ 65, n (%)	83 (49)	42 (48)
≥ 65, n (%)	87 (51)	46 (52)
65 to < 75, n (%)	67 (39)	32 (36)
75 to < 85, n (%)	19 (11)	14 (16)
≥ 85, n (%)	1 (0.6)	0
Sex, n (%)		
Male	83 (49)	39 (44)
Female	87 (51)	49 (56)
Race, n (%) ^a		
American Indian/Alaska Native	4 (2.4)	0
Asian	29 (17)	20 (23)
Black/African American	2 (1.2)	2 (2.3)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	0
White	121 (71)	59 (67)
Multiple	0	1 (1.1)
Other	2 (1.2)	2 (2.3)
Not Reported	10 (5.9)	4 (4.5)
Missing	2 (1.2)	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	30 (18)	11 (13)
Not Hispanic or Latino	129 (76)	74 (84)
Not reported	10 (5.9)	3 (3.4)
Missing	1 (0.6)	0
Geographic region, n (%)		
Asia	24 (14)	19 (22)
North America (USA/Canada)	15 (8.8)	12 (14)
Europe	82 (48)	39 (44)
Rest of the world	49 (29)	18 (20)
Receipt of prior lenvatinib (stratification factor per IxRS), n (%)		
Yes	109 (64)	55 (63)
No	61 (36)	33 (38)
Receipt of prior lenvatinib (stratification factor per CRF), n (%)		
Yes	108 (64)	55 (63)
No	62 (36)	33 (38)
Age at informed consent (stratification factor per IxRS), n (%)		
≤ 65 years	86 (51)	44 (50)
> 65 years	84 (49)	44 (50)
Age at informed consent (stratification factor per CRF), n (%)		
≤ 65 years	86 (51)	44 (50)
> 65 years	84 (49)	44 (50)
ECOG PS, n (%)		
0	74 (44)	43 (49)
1	95 (56)	45 (51)
2	1 (0.6) ^b	0
Smoking history, n (%)		
Current	2 (1.2)	5 (5.7)
Former	62 (36)	28 (32)
Never	106 (62)	55 (63)
Weight, median (range) (kg)	69.65 (40.3, 117.0)	67.00 (37.9, 135.5)
BMI, median (range) (kg/m ²) ^c	24.89 (15.5, 43.5)	23.95 (17.3, 46.3)

BMI, body mass index; CRF, case report form; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT, intent-to-treat; IxRS, interactive voice/web response system.

^a Subjects self-reporting more than one race are summarized under multiple.

^b One subject (3903-3322) in the cabozantinib arm had a pre-dose WDI1 baseline ECOG PS of 2 which was considered the baseline per the SAP. However, the subject had an ECOG PS of 1 at screening.

^c BMI is defined as weight (kg)/[height (m)]².

Source: XL184-311 CSR Addendum 1 Table 14.1.4.1

모든 시험대상자는 조직학적 또는 세포학적으로 DTC를 진단받았고 각 군 시험대상자의 약 95%에서 시험 시작 시 전이성 질병이 있었다. 베이스라인 특성은 치료군과 전형적인 진행성 DTC 시험대상자 집단사이에 균형을 이루었다. 두 치료군에서 BIRC에 의한 전이성 질병의 가장 흔한 부위는 내장 전이(폐, 간) 및 림프절이었다.

CCO1에서, ITT 집단의 연령 중앙값은 66 세였다. 시험대상자의 65세 이상이 약 51%이었고, 여성이 55%였으며 백인이 70%이었다. 시험대상자의 아시아 약 16%, 북미 12%, 유럽 52%, 기타 국가에서 21%가 등록되었다. 시험계획서에 따라, ECOG PS가 0 또는 1인 시험대상자가 등록되었고, ECOG PS가 0인 시험대상자는 약 48%, PS 1인 대상자 52%.

대부분의 시험대상자에게 갑상선 유두암이 있었고(카보잔티닙 및 위약군에서 각각 54% 및 56%), 각각 50%

CCO1 시점의 베이스라인
병력
(ITT 및 OITT집단)

Table 5: Baseline Disease History as of CCO1 (ITT and OITT Populations)

Subject Characteristic	ITT Population		OITT Population	
	Cabozantinib (N = 125)	Placebo (N = 62)	Cabozantinib (N = 67)	Placebo (N = 33)
Diagnosis of DTC by histology or cytology (Yes), n (%)	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)
DTC subtypes (per CRF), n (%) ^{a, b}				
Papillary thyroid carcinoma	67 (54)	35 (56)	39 (58)	20 (61)
Follicular thyroid carcinoma	62 (50)	28 (45)	30 (45)	13 (39)
Time to randomization since initial histological/cytological diagnosis of DTC (years)				
n	125	61	67	32
median (range)	7.63 (0.1, 33.0)	8.08 (1.0, 29.5)	7.83 (2.0, 26.8)	6.20 (1.0, 29.5)
Metastatic disease (per CRF), n (%)	117 (94)	60 (97)	63 (94)	32 (97)
Measurable disease per Investigator, n (%)	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)
Measurable disease per BIRC, n (%)	119 (95)	60 (97)	62 (93)	31 (94)
Extent of baseline disease per tumor assessment, per BIRC, n (%)				
Bone	40 (32)	14 (23)	20 (30)	10 (30)
Important visceral sites	92 (74)	43 (69)	51 (76)	25 (76)
Lung	86 (69)	41 (66)	48 (72)	24 (73)
Liver	20 (16)	8 (13)	11 (16)	7 (21)
All other sites ^c	94 (75)	52 (84)	52 (78)	26 (79)
Lymph node ^d	80 (64)	46 (74)	46 (69)	21 (64)
Pleural cavity	17 (14)	17 (27)	5 (7.5)	9 (27)
Number of target lesions per BIRC, n (%)				
1	68 (54)	30 (48)	37 (55)	20 (61)
2	34 (27)	22 (35)	16 (24)	4 (12)
≥ 3	17 (14)	8 (13)	9 (13)	7 (21)
Number of non-target anatomic sites per BIRC, n (%)				
1	41 (33)	22 (35)	23 (34)	10 (30)
2	35 (28)	11 (18)	25 (37)	6 (18)
≥ 3	25 (20)	17 (27)	13 (19)	13 (39)

BIRC, blinded independent radiology committee; CRF, case report form; CT, computed tomography; DTC, differentiated thyroid cancer; ITT, intent-to-treat; MRI, magnetic resonance imaging; OITT, overall response rate intent-to-treat

^a Subjects may be counted in more than one category.

^b Five subjects (4 subjects in the cabozantinib arm and 1 subject in the placebo arm) in the ITT population were noted as having both papillary and follicular histologic subtypes.

^c All other sites shown are those with ≥ 25% incidence in either arm.

^d Lymph nodes are considered as one organ and only counted once.

Source: XL184-311 CSR Table 14.1.6.1 and Table 14.1.6.3

CCO1 시점의 이전 방사
성요오드 치료
(ITT 및 OITT집단)

Table 7: Prior Radioiodine Therapy for DTC as of CCO1 (ITT and OITT Populations)

Subject Characteristic	ITT Population		OITT Population	
	Cabozantinib (N = 125)	Placebo (N = 62)	Cabozantinib (N = 67)	Placebo (N = 33)
Refractory to RAI therapy for DTC, n (%)	121 (97)	62 (100)	65 (97)	33 (100)
Ineligible for RAI therapy for DTC, n (%) ^a	5 (4.0)	0	3 (4.5)	0
Reason refractory to or ineligible for RAI therapy for DTC ^b , n (%)				
Did not demonstrate RAI uptake	35 (28)	14 (23)	17 (25)	8 (24)
Disease progression despite RAI avidity	78 (62)	41 (66)	44 (66)	22 (67)
Extensive cumulative RAI exposure	5 (4.0)	2 (3.2)	2 (3.0)	1 (3.0)
Unknown	2 (1.6)	5 (8.1)	1 (1.5)	2 (6.1)
Other	5 (4.0)	0	3 (4.5)	0
Received prior RAI therapy for DTC, n (%) ^c	113 (90)	61 (98)	60 (90)	33 (100)
Median (range) time from end of last prior RAI therapy to randomization, months	48.2 (3, 204)	43.8 (2, 225)	49.0 (4, 152)	39.8 (2, 225)
Median (range) time from when subject was deemed RAI-refractory or RAI-ineligible to randomization, months	38.8 (-24, 224)	34.6 (0, 144)	38.4 (-24, 143)	29.2 (0, 118)

DTC, differentiated thyroid cancer; ITT, intent-to-treat; OITT, overall response rate intent-to-treat; RAI, radioiodine.

Prior therapies were defined as having a start date prior to first dose of study treatment.

^a One subject in the cabozantinib arm received one dose of RAI and was then deemed ineligible.

^b Subjects may be counted in more than one category.

^c In the ITT population, 8 subjects in the cabozantinib arm and 1 subject in the placebo had their prior RAI entered after the data cutoff date.

^d Subject 7201-3139 in the cabozantinib arm was deemed RAI-refractory after the randomization date.

Source: XL184-311 CSR, Table 14.1.10.1 and Table 14.1.10.2

CCO1 시점의 DTC에 대한 이전 비-방사선 요법 (ITT 및 OITT집단)

Table 9: Prior Nonradiation Anticancer Therapy for DTC as of CCO1 (ITT and OITT Populations)

Subject Characteristic	ITT Population		OITT Population	
	Cabozantinib (N = 125)	Placebo (N = 62)	Cabozantinib (N = 67)	Placebo (N = 33)
Indication, n (%)				
DTC	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)
Other	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
Number of prior systemic nonradiation anticancer regimens for DTC per subject, n (%)				
0 ^b	2 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (3.0)
1	12 (9.6)	9 (15)	9 (13)	4 (12)
≥ 2	111 (89)	51 (82)	57 (85)	28 (85)
Median (range)	2.0 (0, 5)	2.0 (0, 5)	2.0 (0, 5)	2.0 (0, 5)
Number of prior VEGFR-TKI agents for DTC per subject, n (%)				
0	0	1 (1.6) ^c	0	0
1	91 (73)	47 (76)	46 (69)	24 (73)
≥ 2	34 (27)	14 (23)	21 (31)	9 (27)
Median (range)	1.0 (1, 2)	1.0 (0, 2)	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 2)
Number of prior PD-1/PD-L1 agents per subject for DTC, n (%)				
0	119 (95)	58 (94)	63 (94)	30 (91)
1	6 (4.8)	4 (6.5)	4 (6.0)	3 (9.1)
≥ 2	0	0	0	0
Median (range)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)
Received prior sorafenib for DTC, n (%)				
Yes	77 (62)	35 (56) ^c	45 (67)	20 (61)
No	48 (38)	27 (44)	22 (33)	13 (39)
Received prior lenvatinib for DTC, n (%)				
Yes	79 (63)	39 (63)	41 (61)	21 (64)
No	46 (37)	23 (37)	26 (39)	12 (36)
Received prior sorafenib but no lenvatinib for DTC, n (%)	46 (37)	22 (35)	26 (39)	12 (36)
Received prior lenvatinib but no sorafenib for DTC, n (%)	48 (38)	26 (42)	22 (33)	13 (39)
Received prior sorafenib and lenvatinib for DTC, n (%)	31 (24.8)	13 (21.0)	19 (28.4)	8 (24.2)
Received sorafenib before receiving lenvatinib, n (%)	24 (19)	9 (15)	12 (18)	5 (15)
Received lenvatinib before receiving sorafenib, n (%)	7 (5.6)	4 (6.5)	7 (10)	3 (9.1)
Median (range) time from progression on most recent prior nonradiation systemic anticancer regimen for DTC to randomization, months	1.40 (0.4, 76.2)	1.68 (0.5, 75.6)	1.31 (0.4, 38.9)	1.76 (0.5, 33.3)
Median (range) time on most recent prior VEGFR-TKI therapy for DTC, months	18.20 (0.2, 94.9)	14.88 (0.9, 81.8)	13.83 (0.2, 94.9)	14.65 (2.2, 73.6)
Progression while receiving sorafenib or lenvatinib for DTC at any time, n (%)	111 (89)	51 (82)	61 (91)	27 (82)
Median (range) duration of prior sorafenib for DTC, months	11.60 (0.2, 90.8)	14.72 (2.4, 61.5)	10.97 (0.2, 90.8)	14.80 (2.4, 48.4)
Total duration of treatment on prior sorafenib (months) for DTC, n (%)				
< 1 month	2 (1.6)	0	2 (3.0)	0
≥ 1 to < 3 months	5 (4.0)	3 (4.8)	2 (3.0)	3 (9.1)
≥ 3 to < 6 months	14 (11)	2 (3.2)	12 (18)	2 (6.1)
≥ 6 months	56 (45)	30 (48)	29 (43)	15 (45)
Median (range) duration of prior lenvatinib for DTC, months	18.73 (1.0, 94.9)	16.23 (0.9, 81.8)	13.90 (1.0, 94.9)	14.00 (2.2, 73.6)
Total duration of treatment on prior lenvatinib (months) for DTC, n (%)				
< 1 month	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
≥ 1 to < 3 months	2 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.5)	2 (6.1)
≥ 3 to < 6 months	6 (4.8)	6 (9.7)	3 (4.5)	5 (15)
≥ 6 months	69 (55)	30 (48)	36 (54)	14 (42)
Best response on the most recent regimen for DTC, n (%)				
Complete response	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.0)	0
Partial response	20 (16)	15 (24)	10 (15)	8 (24)
Stable disease	45 (36)	19 (31)	20 (30)	9 (27)
Progressive disease	39 (31)	20 (32)	27 (40)	13 (39)
Not evaluable	2 (1.6)	0	1 (1.5)	0
Unknown	16 (13)	7 (11)	7 (10)	3 (9.1)
Selected prior nonradiation systemic anticancer agents for DTC of interest, n (%) ^{a, d}				
Protein Kinase Inhibitors (other than sorafenib and lenvatinib)				
Everolimus	4 (3.2)	0	3 (4.5)	0
Immunotherapies (PD-1/PD-L1/CTLA4/other)				
Ipilimumab	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (3.0)
Other	2 (1.6)	0	0	0
Antineoplastic agents	11 (8.8)	4 (6.5)	5 (7.5)	3 (9.1)

CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; DTC, differentiated thyroid cancer; ITT, intent-to-treat; OITT, overall response rate intent-to-treat; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed death ligand 1; VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

Prior therapies were defined as having a start date prior to first dose of study treatment.

Therapy count excludes radiiodine therapy.

^a Prior therapies could be taken together but are summarized separately. Subjects may be counted in more than one category.

^b Four subjects (cabozantinib arm: 7016-3022 and 8613-3212; placebo arm: 1812-3114 and 8613-3236) in the ITT population received prior lenvatinib and/or sorafenib that was not marked as "systemic" treatment. The therapy type was updated to "systemic" after the data cutoff date.

^c Subject 4407-3247 in the placebo arm received prior sorafenib but is not summarized in this table.

^d Specific selected prior nonradiation systemic agents shown are those received by ≥ 2 subjects in either arm.

Source: XL184-311 CSR, Table 14.1.8.1.1, Table 14.1.8.1.2, Table 14.1.8.2.1, and Table 14.1.8.2.2

CCO1 시점의 DTC에 대한
이전 방사선 요법
(ITT 및 OITT집단)

Table 11: Prior Radiation Therapy for DTC as of CCO1 (ITT and OITT Populations)

	ITT Population		OITT Population	
	Cabozantinib (N = 125)	Placebo (N = 62)	Cabozantinib (N = 67)	Placebo (N = 33)
Incidence of prior radiation therapy by indication, n (%)				
DTC	67 (54)	30 (48)	36 (54)	18 (55)
Other	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
Number of prior radiation therapies for DTC per subject, n (%)				
1	32 (26)	14 (23)	15 (22)	9 (27)
2	16 (13)	9 (15)	11 (16)	4 (12)
≥ 3	19 (15)	7 (11)	10 (15)	5 (15)
Median (range) ^a	2.0 (1, 11)	2.0 (1, 8)	2.0 (1, 11)	1.5 (1, 8)
Type of prior radiation therapy for DTC ^b , n (%)				
External beam radiation therapy	59 (47)	28 (45)	31 (46)	17 (52)
Internal radiation therapy (brachytherapy)	5 (4.0)	0	2 (3.0)	0
Radiofrequency ablation	11 (8.8)	1 (1.6)	9 (13)	0
Radioembolization	1 (0.8)	0	0	0
Other	6 (4.8)	1 (1.6)	3 (4.5)	1 (3.0)
Median (range) time from end of most recent radiation therapy for DTC to randomization, months	17.2 (1, 129)	16.0 (0, 174)	17.6 (1, 129)	16.0 (1, 174)

DTC, differentiated thyroid cancer; ITT, intent-to-treat; OITT, overall response rate intent-to-treat.

Prior therapies were defined as having a start date prior to first dose of study treatment.

^a Only subjects who received prior radiation therapy for DTC were included.

^b Subjects may be counted in more than one category.

Source: XL184-311 CSR, Table 14.1.9.1 and Table 14.1.9.2

및 45%에서 갑상선 소포암이 있었다. 일부 환자는 둘 다 가지고 있었다. 최초 진단 이후 시간은 각각 7.6년 및 8.1년이였다. 각각 74% 및 69%로 환자 대부분에서 중요한 내장 전이(폐 또는 간 또는 둘다)가 있었고, 각각 32% 및 23%에서 골전이(가) 있었다. 환자 대부분이 1가지 과거 VEGFR-TKI(73% 및 76%)경험이 있었고, 각각 54% 및 48%가 과거 방사선 치료를 받았다. DTC에 대한 가장 최근의 과거 VEGFR-TKI 요법에 대한 진행부터 무작위배정까지의 시간 중앙값은 각각 18.20 및 14.88개월이었다(2.7.3 표 5 및 표 9).

3) 통계분석 관련

• 통계분석 방법

- 공동 1차 유효성 평가변수: PFS 및 ORR

㉔가설	치료군 간에 차이가 없다는 귀무가설이 PFS 또는 ORR에 대해 기각되면, 카보잔티닙 치료가 위약 치료보다 우월하다는 것을 뜻한다.
㉔목표 시험대상자수 및 그 근거	본 시험은 PFS와 ORR 모두에 대해 충분한 검정력을 제공하도록 고안되었다. 공동 일차 평가 변수 중 ORR만을 평가하는 데 100명의 시험대상자면 충분하며, 다른 공동 일차 평가 변수인 PFS를 평가하는 데에는 300명의 시험대상자가 필요할 것으로 예상된다. 따라서, ORR을 조기에 평가하도록 하기 위해, 본 시험은 “시험 설계 내 시험(trial within a trial design)”을 사용한다(Hessel et al 2016). ORR에 대한 일차 분석은 시험에 무작위배정되고 ORR 치료 의향(OITT) 집단으로 정의된 첫 100명의 시험대상자로 제한된다. ORR에 대한 분석은 마지막 시험대상자가 OITT 집단에 등록된 후 6개월 시점에 이루어질 것으로 예상된다. ORR에 대한 중간 분석은 계획되어 있지 않다.

ORR에서, 참 ORR을 위약군에서 2%, 카보잔티닙군에서 35%(33퍼센트포인트 차), 합동 분산 추정, 2:1 배정 비율을 가정할 때, 100명의 시험대상자는 비율에 대한 양측 0.01 차 검정에서 귀무가설(ORR에서 차이가 없음)을 기각하는 데 > 90% 검정력을 제공한다.

본 시험에서는 OITT 집단에 대한 ORR 분석 결과와 관계없이 300명의 시험대상자 전체가 등록된다.

일차 PFS 분석에는 모든 무작위배정된 시험대상자가 포함된다(ITT 집단). ORR에 대한 보충 분석은 일차 PFS 분석 시점에 ITT 집단을 대상으로 실시한다.

PFS에 대한 일차 분석은 사건 기반이며, 193건 이상이 관찰된 후 수행한다. 300명의 무작위배정 시험대상자에서 총 193건은 양측 로그 순위 검정으로 4% 유의 수준에서 HR 0.61을 감지하는 데 90% 검정력을 제공한다. PFS의 지수 분포를 가정할 때, 이는 PFS 중간값의 5.5개월에서 9개월로 64% 증가에 해당한다.

이 설계에서, 폴백 방법을 사용할 때(섹션 9.9 참조), PFS에 대해 통계적 유의성이 판단되는 최소 관찰 효과는 다음과 같다.

- ORR에 대한 H_0 이 기각되어 폴백 방법하에서 PFS를 5% 수준에서 검정하는 경우, PFS에 대해 통계적 유의성이 판단되는 최소 관찰 효과는:

분석	정보 비율	p 값	HR	PFS 중간값(개월)	
				위약	카보잔티닙
중간	43%	0.0013	0.474	5.5	11.6
최종	100%	0.0496	0.742	5.5	7.4

- ORR에 대한 H_0 이 기각되지 않아 원래의 4% 할당에서 PFS를 검정하는 경우, PFS에 대해 통계적 유의성이 판단되는 최소 관찰 효과는:

분석	정보 비율	p 값	HR	PFS 중간값(개월)	
				위약	카보잔티닙
중간	43%	0.0008	0.469	5.5	11.7
최종	100%	0.0397	0.738	5.5	7.5

매달 20명씩 지속적인 시험대상자 모집률 및 2:1 치료제 배정 비율 사용을 가정할 때, 예정된 시험 기간(15개월 모집, PFS에 대해 필수 193건을 관찰하기 위한 약 20개월) 내에 필요한 수의 PFS 사건을 관찰하려면 총 300명의 시험대상자(카보잔티닙군 200명, 위약군 100명)가 필요하다.

②통계분석방법

<분석집단>

치료 의향(ITT) 집단

ITT 집단은 시험 치료제가 투여되었는지 또는 올바른 시험 치료제가 투여되었는지 관계없이 무작위배정된 모든 시험대상자로 구성된다.

전반적 반응을 치료 의향(OITT) 집단

OITT 집단은 시험 치료제가 투여되었는지 또는 올바른 시험 치료제가 투여되었는지 관계없이 무작위배정된 첫 100명의 시험대상자로 구성된다.

본 시험의 일차 유효성 분석은 공동 일차 평가 변수인 PFS와 ORR에 대해 카보잔티닙에 무작위배정된 시험대상자의 결과와 위약군 시험대상자의 결과를 비교한다. 치료군 간에 차이가 없다는 귀무가설이 PFS 또는 ORR에 대해 기각되면, 카보잔티닙 치료가 위약 치료보다 우월하다는 것을 뜻한다.

PFS는 무작위배정 시점부터 BIRC가 RECIST 1.1에 따라 판단한 영상의학적 PD 또는 모든 원인에 의한 사망 중 더 이른 시점까지 시간으로 정의된다. ORR은 BIRC가 RECIST 1.1에 따라 판단하고 ≥ 28 일 후 추적 관찰 평가에서 확인한 최고 전반적 반응이 완전 반응(CR)이나 부분 반응(PR)인 시험대상자의 비율로 정의된다.

PFS는 카플란-마이어 방법을 사용해 기술적으로 요약한다. 치료군을 비교하는 추론 방법은 층화된 로그 순위 검정이다. 위험비(HR)는 층화된 콕스 비례 위험 모형을 사용해 추정한다.

ORR은 기술적으로 요약하며, 추론 검정은 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정으로 수행한다.

층화 인자는 무작위배정을 위해 IRT 시스템에 사용된 것과 동일하다.

OS에 대한 최종 분석은 일차 PFS 분석 시점에 실시한다. 기술적 목적으로 추정 통계가 제시된다. ORR에 대한 분석 시점에, ORR에 대한 귀무가설이 기각되면 OS에 대한 행정적 중간 분석을 실시하는데 이때 일차 목적은 카보잔티닙 치료제 사용 시 생존에 해가 될 가능성을 평가하는 것이다.

교차 단계에서 얻은 데이터는 별도로 요약 또는 열거되며 어떤 군에 대한 일차 평가의 일부로도 포함되지 않는다.

의뢰자 측 관계자는 ORR에 대한 귀무가설의 성공적 기각 시점 또는 일차 PFS 분석 시점 중 더 이른 시점까지 눈가림된다. 눈가림 해제된 전체 시험 데이터는 PFS 평가 변수 분석후까지 임상시험수탁기관의 운영 연구진, 시험자, 시험대상자에게 공개 또는 공유되지 않는다.

<중간분석>

PFS에 대한 1회 중간 분석이 일차 ORR 분석 시점에 계획되어 있다. 계획된 총 PFS 사건의 약 43%가 이 시점에 ITT 집단에서 관찰될 것으로 예상된다. 이 중간 분석에서 PFS에 대한 귀무가설이 기각될 것으로 예상되지 않는다. 다만, ORR에 대한 일차 분석 시점에 PFS에 대한 평가를 수행하려는 것이다. PFS 반복 분석으로 인한 제1종 오류 팽창은 중간 분석 시점에 실제 정보 비율(information fraction)를 사용해 Lan-DeMets O'Brien Fleming 오류 분배 함수로 통제한다.

<제1종 오류 통제>

두 개 공동 일차 평가 변수와 관련된 제1종 오류의 팽창은, 수정된 Bonferroni 절차로

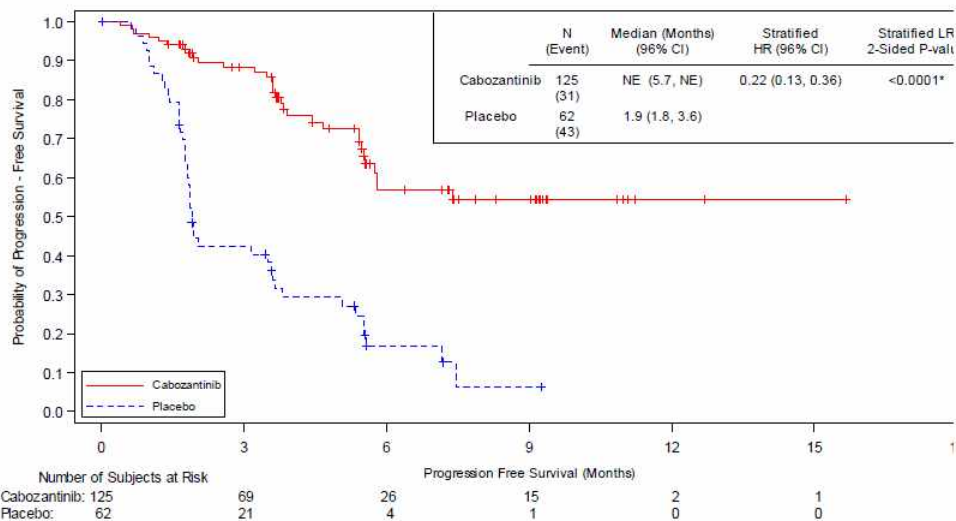
	<p>양측 검정을 수행하여 통제한다(ORR은 1% 수준, PFS는 4% 수준). 다음과 같이, 오류 할당(alpha allocation)에 대해 폴백 방법을 사용한다(FDA 2017).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR에 대해 귀무가설이 기각되면, 1%의 오류 할당이 PFS로 넘어가 5% 수준에서 PFS를 검정한다. • ORR에 대해 귀무가설이 기각되지 않으면, PFS를 원래 오류 할당인 4%에서 검정한다. • 두 번째 공동 일차 평가 변수인 PFS에 대해 중간 분석을 실시할 때, 기각의 임계값을 결정하는 데 사용하는 오류 분배 함수는 ORR에 대한 귀무가설 기각 여부에 따라 각각 5% 또는 4%의 총 오류에 근거한다.
--	---

4) 유효성 결과 요약

① 1차 유효성 분석: CCO1 시점에서 RECIST 1.1에 따라 BIRC의 무진행 생존(ITT 집단)

- 총 74건
- 위약군에 비해 카보잔티닙군에서 더 낮은 비율이 질병진행을 경험했다(20% 대 60%).
- 위약군 대비 카보잔티닙군에서 PFS 개선을 입증했다. 층화요인에 대해 조정된 HR 0.22(96% CI: 0.13, 0.36, 층화된 로그순위 $p < 0.0001$).
- 1차 PFS는 ORR에 대한 귀무가설이 기각되지 않았기 때문에 4%의 기존 알파 수준에서 임계 p-값 0.00036과 Lan-DeMets O' Brien 알파 지출 함수를 사용하여 관찰된 38.3% 정보 부분에서 검정되었다.
- PFS 기간 중앙값에 대해 KM 추정치는 카보잔티닙군에서는 추정할 수 없었고, 위약군에서는 1.9개월이었다.
- 6개월 시점에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율이 표시 추정치는 위약군 16.9%, 카보잔티닙군 56.9%였다.
- 층화되지 않은 분석결과는 IxRS에 따라 층화된 분석 결과와 유사하였다.

그림 2 CCO1 시점에 BIRC 에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 플롯(ITT 집단)



② CCO2 시점에서 RECIST 1.1에 따라 BIRC의 무진행 생존(ITT 집단), 모든 원인으로 인한 사망 포함

- 총 131건
- 위약군에 비해 카보잔티닙군에서 더 낮은 비율이 질병 진행을 경험했다(각각 29% 대 74%).
- 사망률은 카보잔티닙군(7.1%) 및 위약군(4.5%) 모두에서 낮았다.
- 위약군 대비 카보잔티닙군에서 PFS 개선을 입증했다. 층화요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 0.22(96% CI: 0.15, 0.32).
- PFS 기간 중앙값에 대해 KM 추정치는 카보잔티닙군 11.0개월, 위약군 1.9개월, 추적조사 중앙값은 10.1개월
- 12개월에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율의 표시 추정치는 위약군 1.8%, 카보잔티닙군 45.6%
- 1차 분석 하위세트에서 CCO2 기준으로 사건 총 114건(59% IF)이 보고되었다. 위약군에 비해 카보잔티닙군에서 더 낮은 비율이 질병진행을 경험했다(각각 38% 대 89%).
- 사망률은 카보잔티닙군(7.2%) 및 위약군(4.8%)에서 모두 낮았다.
- 위약군 대비 카보잔티닙군에서 PFS 개선을 입증했다. 층화요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 0.22(96% CI: 0.15, 0.33).

- PFS 기간 중앙값에 대한 KM 추정치는 카보잔티닙군 11.1개월, 위약군 1.9개월, 추적조사 중앙값은 11.9개월
- 12개월에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율의 표시 추정치는 위약군 1.9%, 카보잔티닙군 46.3%
- 전체 집단 및 1차 분석 하위세트에 대해 CCO2 시점에서 실시한 PFS 보충분석 결과, CCO1 시점에 PFS에 대해 사전 지정된 중간분석결과와 일치하는 것을 입증하였다.

그림 3 CCO2 시점에 BIRC에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 플롯(전체 ITT 집단)

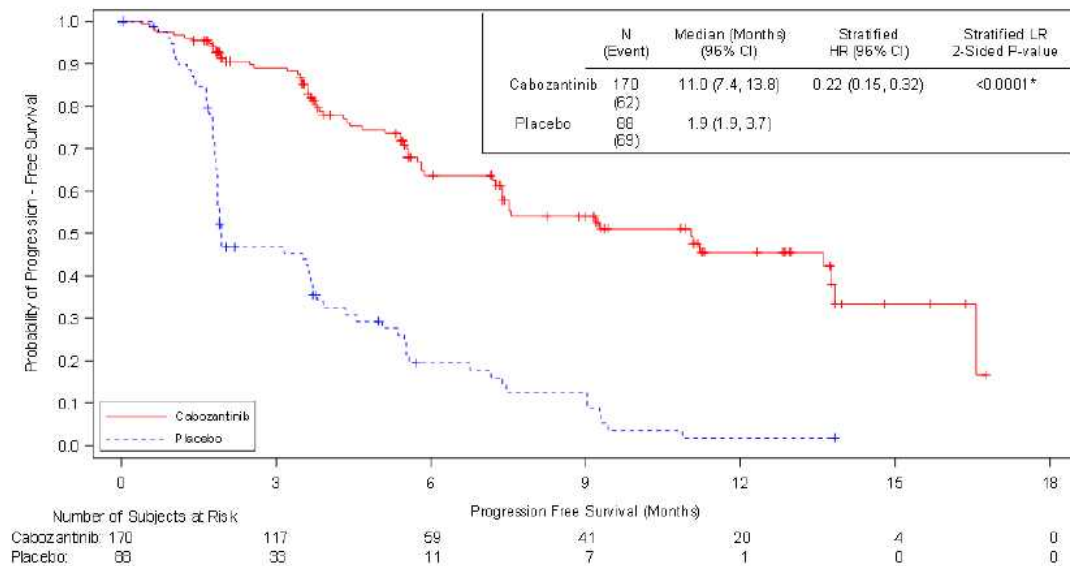
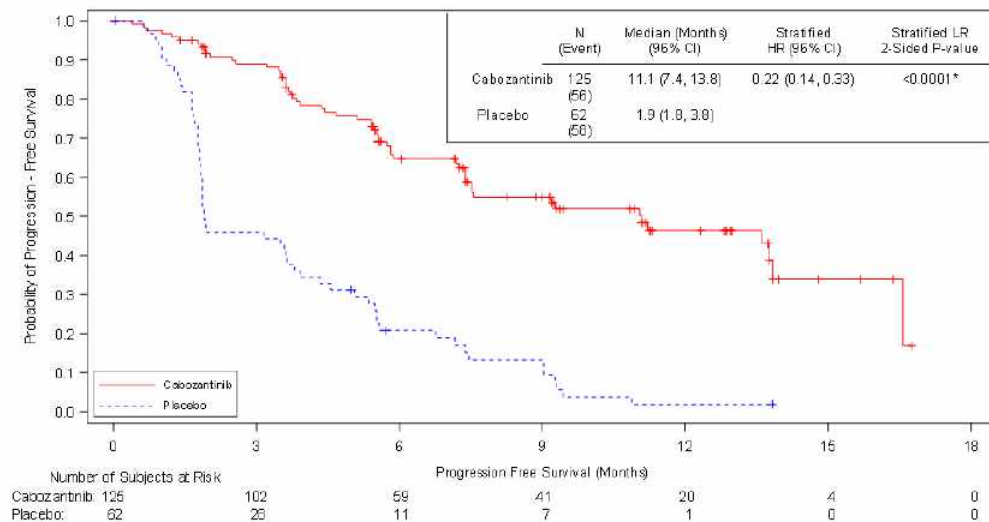


그림 4 CCO2 시점에 BIRC에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 플롯(ITT 집단, 1차 분석 하위세트)

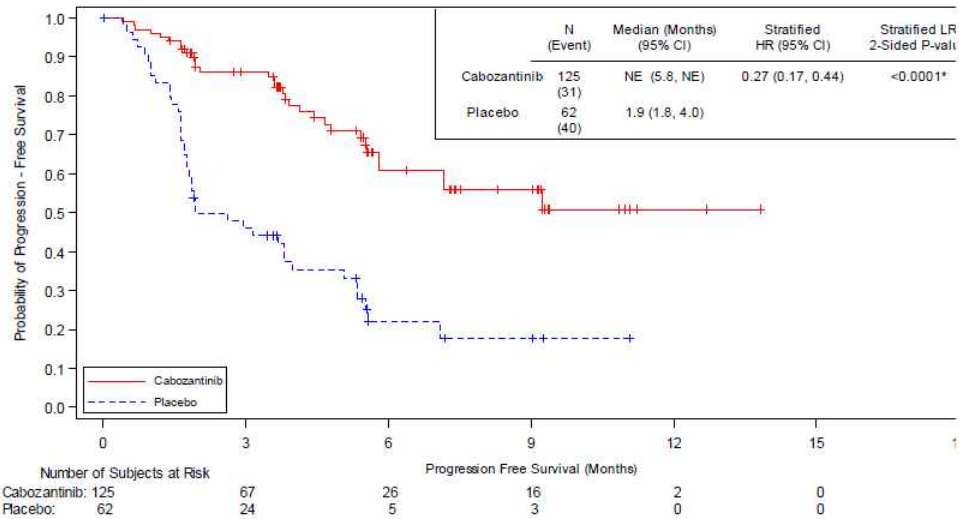


③ 민감도 및 보충분석: 무진행 생존(1차 분석: CCO1)

- 1) CCO1에서 시험자에 의한 무진행 생존
 - BIRC가 아닌 시험자에 의한 방사선학적 진행을 결정한 ITT 집단에 대해 PFS 민감도 분석 실시
 - 위약군 대비 카보잔티닙군에서 통계적으로 유의한 PFS 개선이 입증되었다. 층화요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 0.27 (95% CI: 0.17, 0.44, 층화된 로그순위 $p < 0.0001$)
 - PFS 기간 중앙값에 대해 KM 추정치는 카보잔티닙군에서는 추정할 수 없었고, 위약군에서는 1.9개월이었다.

- 6개월 시점에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율이 표시 추정치는 위약군 22.0%, 카보잔티닙군 60.8%였다.
- 총화되지 않은 분석결과는 IxRS에 따라 총화된 분석 결과와 유사하였다.
- 전반적으로 시험자에 의한 PFS결과는 BIRC 결과와 유사하였다.

그림 5 CCO1 시점에 시험자에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 플롯(ITT 집단)



2) CCO1 시점에서 방사선학적 진행성 질병에 대한 BIRC 와 시험자 평가 비교(ITT)

- ITT 집단에서 BIRC 결정 및 시험자 결정 방사선학적 PD를 기반으로한 PFS 분석 결과는 유사하였다.
- 전반적으로 시험대상자의 방사선학적 PD 상태에 대해 BIRC와 시험자가 동의한 경우는 카보잔티닙군 90%, 위약군 79%, BIRC와 시험자가 PD에 동의했을 때, BIRC와 시험자가 PD 일자를 동의한 경우는 카보잔티닙군 76%, 위약군 79%

표 6 CCO1 시점에 중앙 평가에 의한 진행성 질병 상태에 대한 BIRC 와 시험자 판독 간의 일치성(ITT 집단)				표 7 CCO1 시점에 진행된 시험대상자 중 중앙 평가에 의한 진행성 질병 날짜에 대한 BIRC 와 시험자 판독 간의 일치성(ITT 집단)			
	카보잔티닙 (N = 97) n(%)	위약 (N = 53) n(%)	총합 (N = 150) n(%)		카보잔티닙 (N = 21) n(%)	위약 (N = 33) n(%)	총합 (N = 54) n(%)
불일치 수				일치	16(76)	26(79)	42(78)
시험자 진행됨 / BIRC 진행되지 않음	4(4.1)	3(5.7)	7(4.7)	불일치	5(24)	7(21)	12(22)
시험자 진행되지 않음 / BIRC 진행됨	5(5.2)	8(15)	13(8.7)	BIRC(blinded independent radiology committee, 눈가림 독립 방사선 위원회), ITT(intent-to-treat, 치료의향).			
총 불일치 수	9(9.3)	11(21)	20(13)	* BIRC 와 시험자 모두에 따라 진행된 시험대상자.			
일치 수				출처: XL184-311 CSR, 표 14.2.6.3			
진행성 질병	21(22)	33(62)	54(36)				
진행성 질병이 아님	67(69)	9(17)	76(51)				
총 일치 수	88(91)	42(79)	130(87)				
BIRC(blinded independent radiology committee, 눈가림 독립 방사선 위원회), ITT(intent-to-treat, 치료의향).							
* BIRC 와 시험자 모두에 의한 적합한 베이스라인 후 중앙 평가가 최소 1 회 있는 시험대상자							
출처: XL184-311 CSR, 표 14.2.6.2							

④ 민감도 및 보충분석: PFS(CCO2)

- 전체 ITT 집단과 1차분석 하위세트의 민감도 및 보충분석 결과는 CCO1에서 관찰된 결과와 일치

표 8 CCO2 시점에 PFS 에 대한 민감도 및 보충 분석(ITT 집단)

PFS 분석	사전/시험대상자 수(%) 기간 중앙값(개월)		증화된 위험비	95% CI	증화된 로그 순위 p-값
	카보장티닙	위약			
전체 ITT 집단(N = 258)					
PFS-EP-1 ^a	62(36) 11.0	69(78) 1.9	0.22	0.15, 0.31	<0.0001
PFS-EP-2 ^b	61(36) 11.0	68(77) 1.9	0.22	0.15, 0.31	<0.0001
PFS-EP-4 ^c	66(39) 9.3	69(78) 1.9	0.24	0.17, 0.34	<0.0001
PFS-EA2-1 ^d	68(40) 9.2	71(81) 1.9	0.22	0.16, 0.32	<0.0001
PFS-EA2-2 ^e	72(42) 8.9	71(81) 1.9	0.24	0.17, 0.34	<0.0001
1 차 분석 하위세트(N = 187)					
PFS-EP-1 ^a	56(45) 11.1	58(94) 1.9	0.22	0.15, 0.32	<0.0001
PFS-EP-2 ^b	55(44) 11.1	57(92) 1.9	0.22	0.15, 0.32	<0.0001
PFS-EP-4 ^c	60(48) 11.0	58(94) 1.9	0.24	0.16, 0.35	<0.0001
PFS-EA2-1 ^d	61(49) 9.3	58(94) 1.9	0.22	0.15, 0.33	<0.0001
PFS-EA2-2 ^e	65(52) 9.2	58(94) 1.9	0.25	0.17, 0.36	<0.0001

ATA(adequate tumor assessments, 적절한 종양평가), CI(confidence interval, 신뢰구간), ITT(intent-to-treat, 치료의향), mo(months, 개월), No(number, 수), NPACT(nonprotocol anticancer therapy, 비-시험계획서 항암요법), PFS(progression free survival, 무진행 생존).

^a PFS-EP-1: CCO2 기준 PFS 분석(2021년 2월 8일 데이터 마감).

^b PFS-EP-2: 방사선학적 진행 날짜는 기록된 진행일이 아닌, 계획된 방문일을 기준으로 했다.

^c PFS-EP-4: 중도절단 대신, 문서화된 방사선학적 진행 이전에 2회 이상 연속해서 예정된 ATA 누락을 경험한 시험대상자는 누락된 방문 전 마지막 ATA 날짜에 사건이 있는 것으로 분류되었다.

^d PFS-EA2-1: 전신 NPACT 치료는 “복합”으로 변경되어, 방사선학적 진행, 사망, 또는 전신 NPACT의 시작으로 구성된 평가변수가 되었다(XL184-311 CSR 섹션 9.7.1.2.2.2).

^e PFS-EA2-2: PFS-EP-4와 유사한 PFS-EA2-1의 민감도 분석(위의 각주 “c”). 출처: XL184-311 CSR 추가 1 표 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3, 14.2.2.4, 14.2.2.5, 14.2.2.6, 14.2.2.7, 14.2.2.8, 14.2.2.9, 및 14.2.2.10

⑤ 객관적 반응률

(1) CCO1 시점에서 BIRC의 ORR(OITT 및 ITT)

<OITT집단 결과>

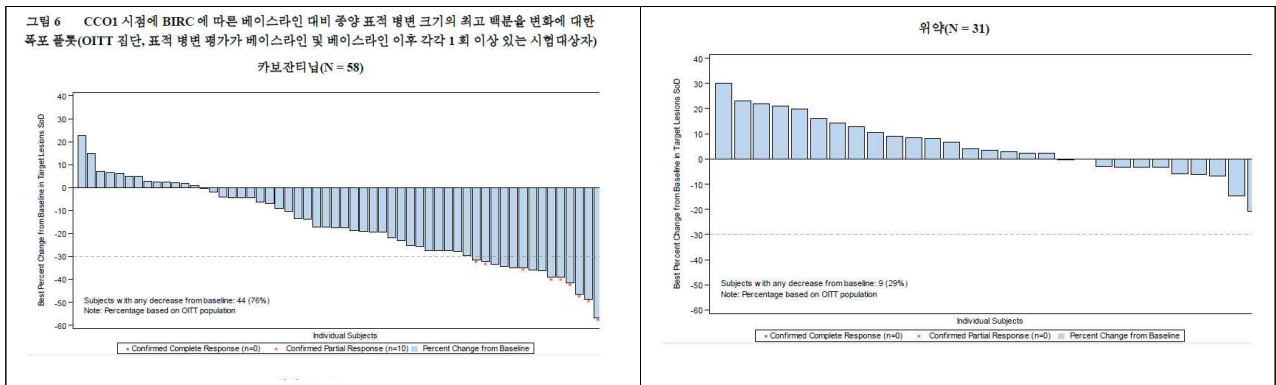
- OITT집단에서 ORR은 카보잔티닙군 15%(99% CI: 5.8, 29.3), 위약군 0%(99% CI: 0.0, 14.8), Fisher 정확 검정을 사용한 증화되지 않은 p=0.0281.
- 이 시험은 사전 지정된 α 1%에 대해 ORR의 귀무가설을 기각하는데 실패했기 때문에 ORR의 다중 1차 평가변수를 충족하지 못했다.
- 카보잔티닙군의 전반적인 객관적 반응은 PR이었다. 또한 위약군에 비해 안정변환 비율이 더 높았다(각각 69% 대 42%).
- PD가 최고반응인 비율인 경우의 빈도는 위약군보다 카보잔티닙군에서 더 낮았으며(각각 6.0% 대 55%), 이 시험집단에서 카보잔티닙 치료에 대한 원발성 불응성 질환의 발생률은 낮았다.
- OITT집단의 경우, BIRC에 의한 객관적 반응은 카보잔티닙군에서 10명, 위약군에서는 0명.
- 카보잔티닙군에서 BIRC에 의한 DOR 중앙값(범위)의 KM 추정치는 추정할 수 없음(1.94, 7.33개월)
- OITT집단에서 카보잔티닙으로 치료받은 10명의 반응자 중 4명은 과거 렌바티닙을 받았고, 9명은 소라페닙을 받았으며, 둘다 받은 환자는 3명이었다.
- OITT 집단의 질병안정화율(DSR)은 위약군 33%, 카보잔티닙 64%, 카보잔티닙군에서 BIRC에 의한 DOR 중앙값의 KM 추정치는 추정할 수 없음

<ITT집단 결과>

- ITT 집단에서 두 번째 종양평가에 도달하기에 CCO1 날짜(2020.8.19.)에 너무 가깝게 등록된 환자들이 포

함되었고, 이 환자들의 반응 평가는 불가능했다. 그 결과, ORR은 OITT에 비해 ITT에서 더 낮았다.

- ITT 집단에서 BIRC에 의한 ORR은 카보잔티닙과 위약군에서 각각 8.8% (95% CI: 4.5, 15.2), 0% (95% CI: 0.0, 5.8).
- 질병 안정화율은 위약 16%, 카보잔티닙군 43%이었고, 종양반응도 평가되었다.
- RECIST 1.1에 따라 BIRC가 결정한 OITT 집단의 종양 표적 병변 크기 베이스라인 대비 최고 백분율 변화(그림 6)는 표적병변 평가가 베이스라인 및 1회씩 있는 시험대상자 중 표적 병변 직경의 합계(SoD)가 베이스라인 이후 감소된 환자 비율이 카보잔티닙군 44/58명(76%), 위약군 9/31명(29%)



(2) CCO2 시점에서 BIRC의 ORR(ITT)

- 2021.2.9. 추적조사 데이터 마감시점(CCO2)에 BIRC가 결정한 ORR 보충분석 실시, ITT군 258명 사용, 별도로 CCO2 기준 1차 분석 하위세트인 187명에 대한 보충분석도 실시됨(표9)

표 9 CCO2 시점에 BIRC 에 의한 객관적 반응을 CCO2(ITT 집단)

	전체 ITT 집단(N = 258)		1 차 분석 하위세트(N = 187)	
	카보잔티닙 (N = 170)	위약 (N = 88)	카보잔티닙 (N = 125)	위약 (N = 62)
최고 전체 반응, n(%) ^a				
확정된 완전반응(CR)	1(0.6)	0	1(0.8)	0
확정된부분반응(PR)	18(10.6)	0	18(14.4)	0
안정병변(SD)	117(68.8)	34(38.6)	87(69.6)	26(41.9)
확정되지 않은 CR(uCR)	0	0	0	0
확정되지 않은 PR(uPR)	8(4.7)	0	8(6.4)	0
진행성 질병(PD)	11(6.5)	42(47.7)	9(7.2)	34(54.8)
질환없음(NA)	1(0.6)	0	1(0.8)	0
평가할 수 없음(UE)	3(1.8)	1(1.1)	3(2.4)	1(1.6)
누락	19(11.2)	11(12.5)	6(4.8)	1(1.6)
베이스라인 평가 없음	0	0	0	0
베이트라인 이후 평가 없음	18(10.6)	9(10.2)	5(4.0)	0
FS 중도절단 또는 사전 날짜 또는 이전에 적합한 베이스라인 이후 평가 없음	18(10.6)	9(10.2)	5(4.0)	0
무작위배정의 최소 기준을 충족하지 않는 SD	1(0.6)	2(2.3)	1(0.8)	1(1.6)
객관적 반응률(CR+PR), n(%)	19(11)	0	19(15)	0
95% CI	6.9, 16.9	0.0, 4.1	9.4, 22.7	0.0, 5.8
치료군 차이(카보잔티닙 - 위약)(95% CI) ^b	11(6.4, 15.9)		15(8.9, 21.5)	
관찰된 IxRS 에 따라 증화된 CMH 검정 p-값 ^c	0.0009		0.0010	
관찰된 증화되지 않은 Fisher 정확검정 p-값	0.0003		0.0005	
질병 안정화율(ORR+SD ≥ 16 주), n(%)	90(52.9)	17(19.3)	81(64.8)	15(24.2)
95% CI	45.1, 60.6	11.7, 29.1	55.8, 73.1	14.2, 36.7
BIRC 에 의한 DOR(Kaplan-Meier), 중앙값(범위), 개월	10.2(1.87+, 12.85+)	NA	10.2(1.87+, 12.85+)	NA
BIRC 에 의한 객관적 반응까지의 시간(산술), 무작위배정으로부터 시간 중앙값(범위), 개월 ^d	3.581(1.74, 7.52)	NA	3.581(1.74, 7.52)	NA

BIRC(blinded independent radiology committee, 눈가림 독립 방사선 위원회), Cabo(cabozantinib, 카보잔티닙), CI(confidence interval, 신뢰구간), CMH(Cochran Mantel-Haenszel), CR(complete response, 완전반응), ITT(intent-to-treat, 치료의향), IxRS(interactive voice/web response system, 대화형 음성/웹 반응 시스템), NA(not applicable, 해당없음), ORR(objective response rate, 객관적반응률), PR(partial response, 부분반응), RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 고형암 반응 평가 기준).

+는 중도절단된 관찰값을 나타낸다.

^a 최고 전체 반응은 RECIST 1.1 을 기반으로 평가되었고 ITT 집단의 시험대상자를 기반으로 계산되었다.

시험대상자의 질병이 진행되었거나 첫 CR 또는 PR 전에 후속 항암 치료를 받은 경우 CR 또는 PR 이 객관적 반응으로서 간주되지 않는 점에 주의한다. CR 또는 PR 로 분류되기 위해서는 반응이 처음 관찰되고 > 28 일 후에 반응이 확정되어야 한다.

^b 대수정리를 기반으로 한 점근적 신뢰 한계 사용

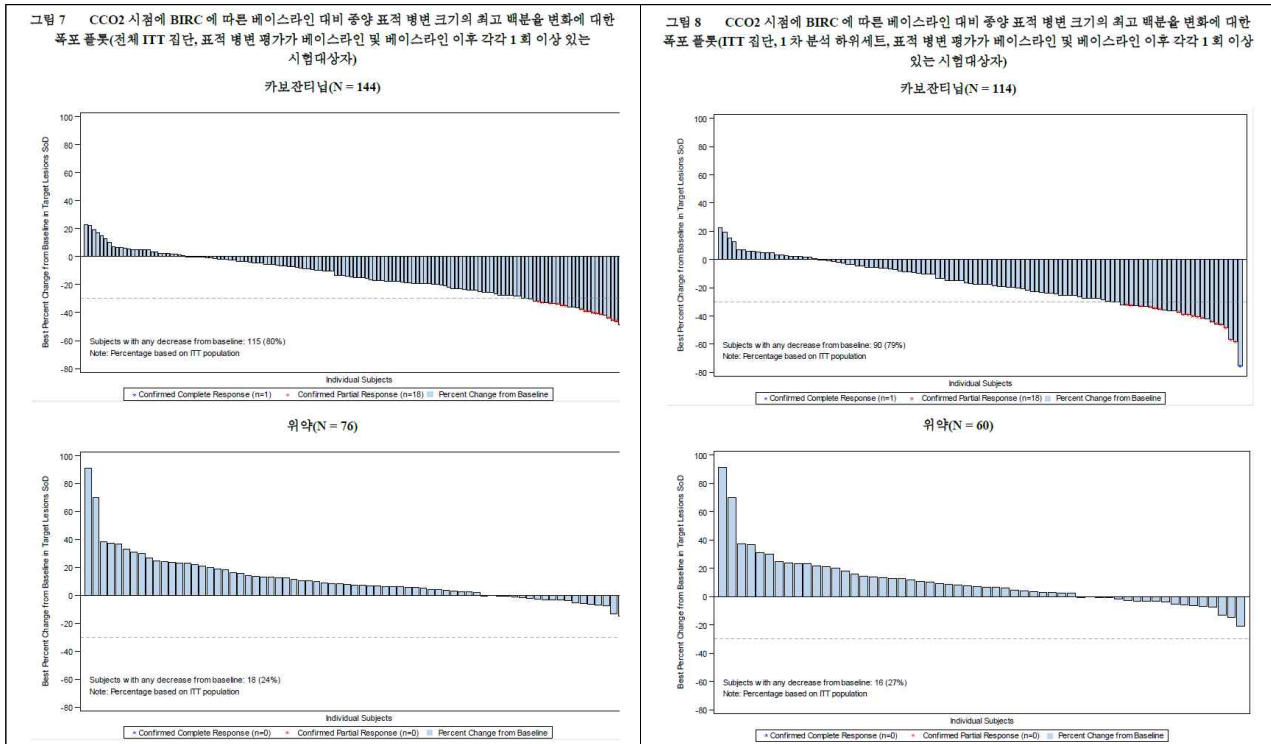
^c 증화 요인(IxRS 에 따름)은 과거 렌바티닙 치료(예 vs 아니오) 및 시험 참여 동의 시 연령(65 세 이하 vs 65 세 초과)로 구성된다.

^d 객관적 반응까지의 시간은 객관적 반응을 보이는 대상자들 간의 산술적 요약이며 무작위배정부터 연속적으로 확인되는 첫번째 CR 또는 PR까지의 시간으로 정의된다.

출처: XL184-311 CSR 추가 1 표 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3, 및 14.2.1.4

- 전체 ITT 집단에서 CCO2 시점에 실시한 ORR 보충분석 결과는 CCO1 시점의 결과와 유사함

- BIRC가 결정한 전체 ITT 집단의 중앙 표적 병변 크기의 베이스라인 대비 최고 백분율 변화(그림 7)는 카보잔티닙군 115/144명(80%)과 위약군 18/76명(24%)에서 표적 병변 직경의 합계(SoD)가 베이스라인 이후 감소하였다. 1차 분석 하위세트에 대한 결과(그림 8), 카보잔티닙군 90/114명(79%)과 위약군 16/60명(27%)에서 SoD가 베이스라인 이후 감소되었다.



⑥ 민감도 분석: 객관적 반응률(1차분석 CCO1)

- OITT 집단에서 시험자에 의한 객관적 반응률은 카보잔티닙군 21%(95% CI: 11.9, 32.6) 및 위약군 0%(95% CI: 0.0, 10.6)이었다. 이 결과는 BIRC에 의해 결정된 결과와 유사하였다. 시험대상자의 반응상태에 대하여 BIRC와 시험자가 동의한 경우는 카보잔티닙군 80%, 위약군 100%
- OITT 집단에서 SoD가 베이스라인 이후 감소한 환자 비율은 카보잔티닙군 51/61명(84%), 위약군 8/32명(25%)

4) 추가 유효성 평가변수 분석 결과

① 전체생존(OS)

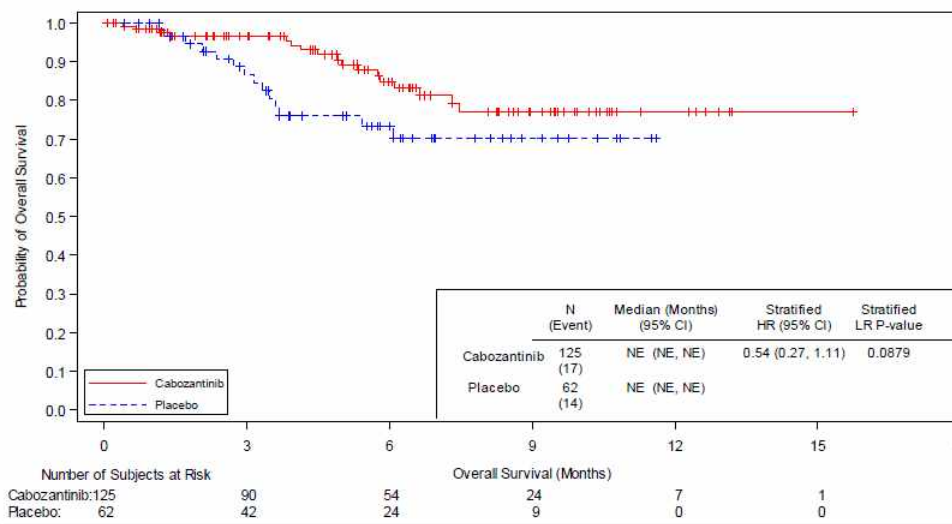
(1) CCO1 시점의 OS(ITT군)

- 사망 총 31건(카보잔티닙군 17건, 위약군 14건) 보고
- 데이터마감일 기준 무작위 배정된 187명에 대한 생존상태가 결정되었다. 그러나 이 분석에 대한 해석은 카보잔티닙군 102명(82%)과 위약군 45명(73%)이 CCO1 시점에 생존했기 때문에 제한적이었다. 카보잔티닙군 2명이 생존 추적조사를 포함한 모든 동의를 철회했고, 모든 시험대상자는 마지막으로 알려진 생존일로 중도절단되었으며, CCO1 이후 사망한 것으로 알려진 시험대상자는 CCO1일 기준으로 중도절단되었다.
- ITT 집단에서 CCO1을 통한 추적조사기간의 중앙값은 6.24개월이었다. 참고로 후속적으로 카보잔티닙을 투여받도록 교차된 위약군 시험대상자 19명은 교차시점에 중도절단되지 않았고, 치료의향 원칙에 따라

OS 분석에 대해서는 위약군으로 분석되었다.

- 분석 결과, 위약군보다 카보잔티닙군에서 전체생존기간이 더 길었다. 층화요인에 대해 조정된 HR은 0.54 (95% CI: 0.27, 1.11)였다. OS 중앙값에 대한 KM 추정치는 두군 모두 추정할 수 없었다. 6개월 생존 시험대상자 비율은 카보잔티닙군 84.8%, 위약군 73.4%
- 층화되지 않은 분석결과는 층화된 분석결과와 유사함

그림 9 CCO1 시점에 전체 생존의 Kaplan-Meier 플롯(ITT 집단)



CI(confidence interval, 신뢰구간), HR(hazard ratio, 위험비), ITT(intent-to-treat, 치료의향), IxRS(interactive voice/web response system, 대화형 음성/웹 반응 시스템), LR(log-rank test, 로그순위검정), NE(not estimable, 추정할 수 없음).

+는 중도절단된 관찰을 나타낸다.

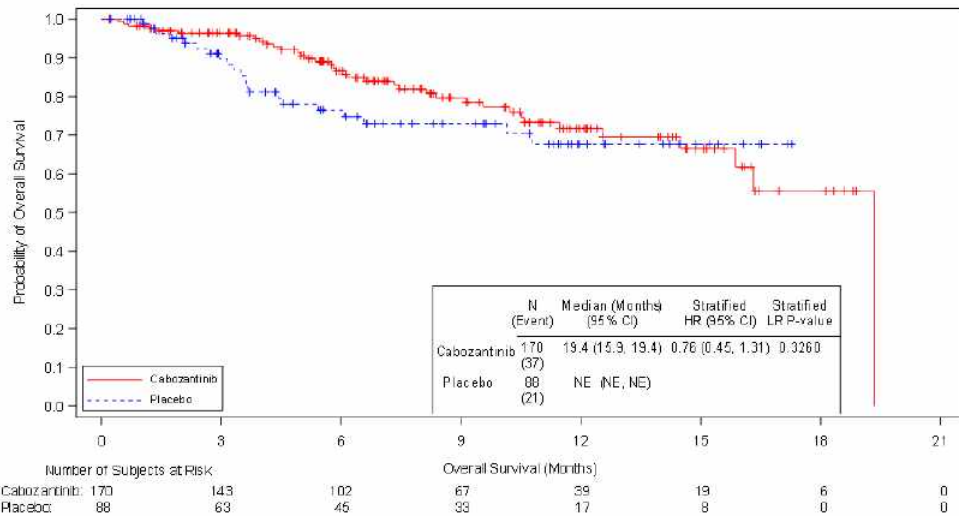
층화 요인(IxRS 에 따른)은 과거 렌바티닙 치료(예 vs 아니오)및 시험 참여 동의 시 연령(65 세 이하 vs 65 세 초과)로 구성된다.

출처: XL184-311, 그림 14.2.3.1

(2) CCO2 시점의 OS(ITT군)

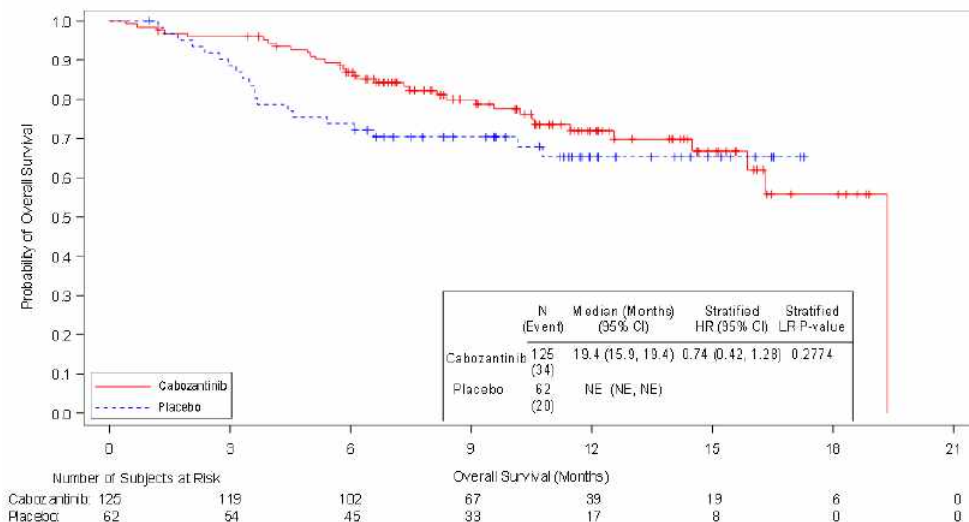
- CCO2 기준 전체 ITT군과 1차 분석 하위군 사용하여 추가 평가변수 OS 보충분석이 실시됨
- 사망 총 58건(카보잔티닙군 37건, 위약군 21건) 보고
- 데이터마감일 기준 무작위 배정된 총 258명에 대한 생존상태가 결정되었다. 데이터 마감 이후 사망한 카보잔티닙군 2명을 포함한 133명(78%)와 위약군 67명(76%)이 마지막 생존일로 중도절단되었다.
- 분석 결과, 위약군보다 카보잔티닙군에서 전체생존기간이 더 길었다. 층화요인에 대해 조정된 HR은 0.76 (95% CI: 0.45, 1.31)였다.
- OS 중앙값에 대한 KM 추정치는 카보잔티닙군 19.4개월(95% CI: 15.9, NE), 위약군은 NE였다. 참고로 위약군에는 후속적으로 카보잔티닙을 투여받도록 교차된 위약군 시험대상자 40명이 포함되었으며, 그 중 8명에게 사건이 있었다. 다른 32명은 중도절단되었으며, 이중 12명은 최소 6개월의 교차 후 생존기간이 최소 6개월이었고, 2명은 CCO2 기준으로 여전히 공개라벨 카보잔티닙을 투여받고 있었다. 교차된 위약군 시험대상자는 ITT 원칙에 따라 위약군으로 분석되었다.

그림 10 CCO2 시점에 전체 생존의 Kaplan-Meier 플롯(전체 ITT 집단)



- CCO2 기준으로 1차 분석 하위세트(N=187)에서 사망 총 54건(카보잔티닙군 34건, 위약군 20건)이 보고되었다. 데이터마감 이후에 사망한 2명을 포함하여 카보잔티닙 대상자 91명(73%)과 위약군 42명(68%)이 마지막으로 알려진 생존일로 중도절단되었다.
- 1차분석 하위세트 분석결과, 위약군보다 카보잔티닙군에서 전체생존기간이 더 길었다. 층화요인에 대해 조정된 HR은 0.74 (95% CI: 0.42, 1.28)였다.
- OS 중앙값에 대한 KM 추정치는 카보잔티닙군 19.4개월(95% CI: 15.9, NE), 위약군은 NE였다. 참고로 위약군에는 후속적으로 카보잔티닙을 투여받도록 교차된 위약군 시험대상자 35명은 교차시점에 중도절단되지 않았고, ITT 원칙에 따라 위약군으로 분석되었다.
- CCO2에서 전체 ITT 집단 및 1차 분석 하위세트를 사용하여 실시한 보충 OS 분석결과, CCO1에서 ITT군에서 관찰된 것과 유사하였다.

그림 11 CCO2 시점에 전체 생존의 Kaplan-Meier 플롯(ITT 집단, 1차 분석하위세트)



② 비 시험계획서 항암요법(NPACT)

- 전반적으로 NPACT를 받은 환자 수는 적었다.

표 10 CCO1 시점에 비-시험계획서 전신 비-방사선 항암요법의 요약(ITT 집단)		
항암요법	ITT 집단	
	카보잔티닙 (N = 125) n(%)	위약 (N = 62) n(%)
전신 비-방사선 항암요법	3(2.4)	4(6.5)
단백질 키나제 억제제(TKI)	3(2.4)	4(6.5)
악시티닙	1(0.8)	0
카보잔티닙(상업용) ^a	0	2(3.2)
다브라페닙	0	1(1.6)
렌바티닙	2(1.6)	1(1.6)
트라메티닙	0	1(1.6)
항동양제	0	1(1.6)

표 11 CCO2 시점에 비-시험계획서 전신 비-방사선 항암요법의 요약(ITT 집단)				
항암요법	전체 ITT 집단(N = 258)		1차 분석 하위세트(N = 187)	
	카보잔티닙 (N = 170) n(%)	위약 (N = 88) n(%)	카보잔티닙 (N = 125) n(%)	위약 (N = 62) n(%)
전신 비-방사선 항암요법	19(11)	10(11)	18(14)	7(11)
단백질 키나제 억제제(TKI) ^a	16(9.4)	9(10)	15(12)	6(9.7)
카보잔티닙(상업용)	2(1.2)	3(3.4)	2(1.6)	2(3.2)
다브라페닙	2(1.2)	1(1.1)	2(1.6)	1(1.6)
렌바티닙	7(4.1)	4(4.5)	6(4.8)	2(3.2)
수니티닙	2(1.2)	0	2(1.6)	0
트라메티닙	2(1.2)	1(1.1)	2(1.6)	1(1.6)

③ 혈청 갑상선 글로불린(Tg)의 수준(ITT집단): 카보잔티닙에 유리한 효과 관찰됨

- 베이스라인에서 Tg 중앙값은 카보잔티닙군 2027.83 ng/mL, 위약군 1746.30 ng/mL
- 최고 변화 중앙값(Tg의 가장 큰 감소)는 위약군 +14.31%, 카보잔티닙군 -46.47%
- 총 시험대상자 수 대비 위약군 19%, 카보잔티닙군 62%에서 베이스라인 이후 혈청 Tg 감소

④ 건강관련 삶의 질(QoL)

- 검증된 설문지(EQ-5D-5L) 사용하여 환자 보고 결과(PROs) 평가
- 설문지 완료율은 카보잔티닙군 98%, 위약군 100%, 33주차까지 각 치료군에서 80% 이상 유지. W33D1 이후에는 위약군 수가 너무 적었다.
- EQ-5D-5L 부문별 및 EQ-Index(0~1 범위, 높을수록 더 건강): 베이스라인 평균 카보잔티닙군 0.751, 위약군 0.729였고, 모든 평가항목에 대하여 두 군간 베이스라인 대비 변화는 통계적으로나 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.(그림12)
- EQ-VAS: 베이스라인에서 카보잔티닙군 69.4, 위약군 67.8이었으며, 베이스라인 EQ-VAS값에서 평균 변화의 모든 치료 차이는 W33D1까지 7미만이였다.(그림13)
- 반복측정 분석에서 EQ-Index 및 EQ-VAS에 대한 효과 크기에서 잠재적으로 임상적으로 의미있는 치료 차이(0.3이상으로 정의됨)는 없었다.

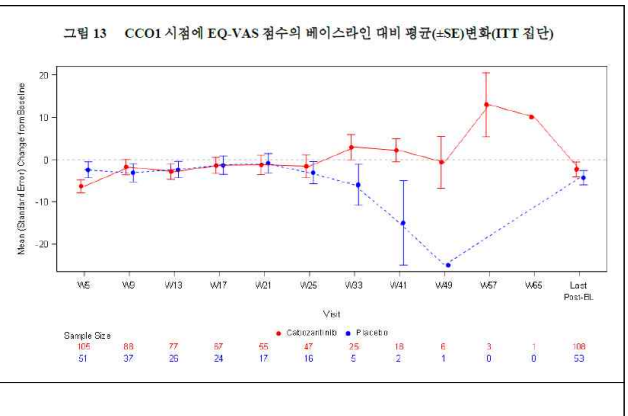
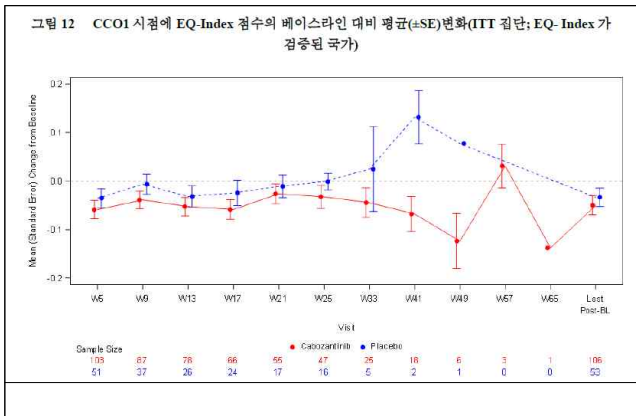


표 12 EQ VAS 및 EQ Index 점수: CCO1 시점에서 베이스라인, 반복 측정 분석의 변화(ITT 집단, Index 가 검증된 국가[Index]; ITT 집단 [VAS])

	카보잔티닙 (N = 125) n LSMeans (SE)	위약 (N = 62) n LSMeans (SE)	평균 변화의 차이 ^a	통합된 SD	P-값 ^a	효과 크기 ^b
EQ-Index	106 -0.0479 (0.0180)	53 -0.0387 (0.0229)	-0.0092	0.1580	0.6797	-0.0581
EQ-VAS	108 -3.0415 (1.6746)	53 -2.6727(2.1078)	-0.3689	15.3759	0.8510	-0.0240

ITT(intent-to-treat, 치료의향), LSMeans(least squares means, 최소평균계급), SD(standard deviation, 표준편차), SE(standard error, 표준오차), VAS(visual analogue scale, 통증평가척도).

더 높은 점수는 더 나은 건강 관련 삶의 질을 나타낸다.

^a 중분산이 사건에 지정된 반복 측정 복합 효과 모델 분석에서 파생된다. 예측변수(조정효과)는 베이스라인 점수, 치료, 방문, 및 부작위배정 계층이었다. 계획된 치료군 내에 중립된 개별 시험대상자는 부작위 효과였다. 다중 비교에 대해 조정되지 않았다.

^b 효과 크기=(점수 변화의 평균)(베이스라인 값에 대한 두 군의 통합된 SD). 0.3 이상의 효과 크기 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되었다(Sloan et al 2005, Yost and Eton 2005).

출처: XL184-311 CSR, 표 14.2.1.4

⑤ 하위군 분석

(1) CCO1 시점에서 PFS 하위군 분석(ITT군)

- 일관되게 카보잔티닙의 유리한 효과를 나타냄. 계산가능한 모든 HR은 1 미만이었으며, 거의 모든 95% 상한치는 1미만이었음(예외적으로 수가 적은 하위군에서 초과).
- 증화요인(렌바티닙 투여 또는 연령 65세 이상)에 관계없이 PFS의 유리한 효과 발생. 렌바티닙 투여 경험 환자 HR 0.26 (95% CI: 0.15, 0.44), 미경험 HR 0.11 (95% CI: 0.01, 0.35), 연령 65세 이상 HR 0.16 (95% CI: 0.08, 0.33), 65세 초과 HR 0.31 (95% CI: 0.16, 0.60)

그림 14 CCO1 기준 PFS에 대한 하위군 분석의 숲 플롯(증화되지 않은 위험비, BIRC-결정, ITT 집단)

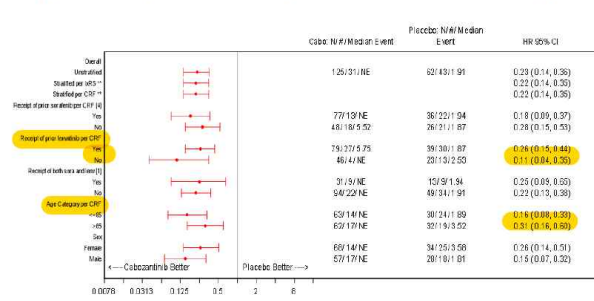
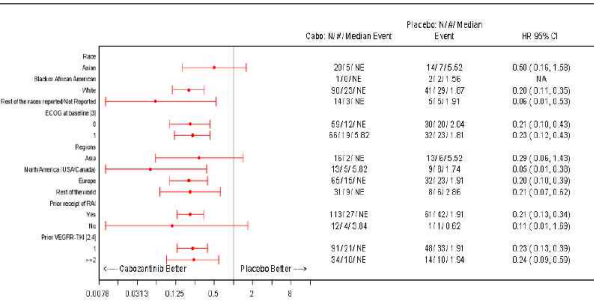
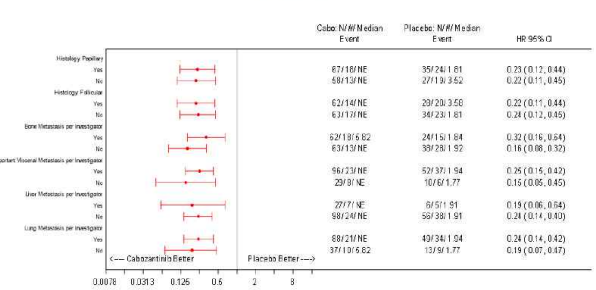


그림 14 CCO1 기준 PFS에 대한 하위군 분석의 숲 플롯(증화되지 않은 위험비, BIRC-결정, ITT 집단)(계속)



BIRC(blinded independent radiology committee, 능가림 독립 방사선 위원회), Cabo(cabozantinib, 카보잔티닙), CI(confidence interval, 신뢰구간), CRF(case report form, 증례기록서), DTC(differentiated 갑상선암, 분화갑상선암), ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, 동무협력증상그룹 활동상태), HR(hazard ratio, 위험비), ITT(intent-to-treat, 치료의향), InRS(interactive voice/web response system, 대화형 음성/웹 반응 시스템), NA(not applicable, 해당없음), NE(not estimable, 추정할 수 없음), PFS(progression-free survival, 무진행생존), RAI(radioactive iodine, 방사성요오드), TKI(tyrosine kinase inhibitor, 티로신기나제 억제제), VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor, 혈관 내피 성장 인자 수용체).

**증화 요인은 과거 렌바티닙 치료(예, 아니오) 및 시험 참여 등의 시 연령(65세 이하 vs 65세 초과)이다.

[1] CRF에 따라 과거 소라페닙 및 렌바티닙의 사용

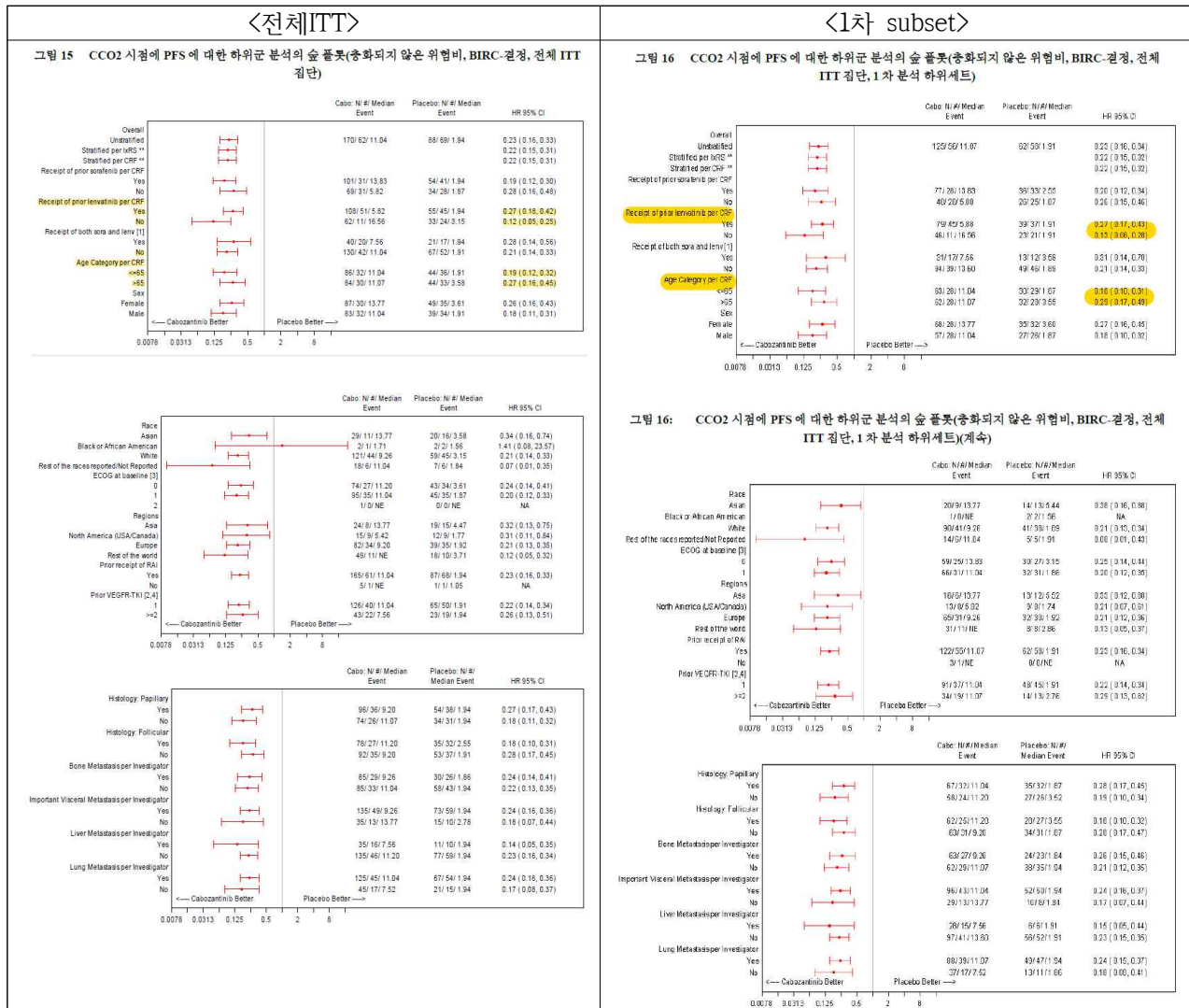
[2] 비-방사선 항암요법의 이력 당 시험대상자 당 DTC에 대한 과거 VEGFR-TKI 항암 요법

[3] 베이스라인 ECOG PS

출처: XL184-311 CSR, 그림 14.2.4.2

(2) CCO2 시점에서 PFS 하위군 분석(전체 ITT군 및 1차 분석 하위세트)

- 전체 ITT군 및 1차 분석하위세트에 대하여 일관되게 카보잔티닙의 유리한 효과를 나타냄. 계산가능한 모든 HR은 1 미만이었으며, 거의 모든 95% 상한치는 1미만이었음(예외적으로 수가 적은 하위군에서 초과).
- 증화요인(렌바티닙 투여 또는 연령 65세 이상)에 관계없이 PFS의 유리한 효과 발생.
 - : (전체 ITT군) 렌바티닙 투여 경험 환자 HR 0.27 (95% CI: 0.18, 0.42), 미경험 HR 0.12 (95% CI: 0.05, 0.25), 연령 65세 이상 HR 0.19 (95% CI: 0.12, 0.32), 65세 초과 HR 0.27 (95% CI: 0.16, 0.45)
 - : (1차분석 하위세트) 렌바티닙 투여 경험 환자 HR 0.27 (95% CI: 0.17, 0.43), 미경험 HR 0.13 (95% CI: 0.06, 0.28), 연령 65세 이상 HR 0.18 (95% CI: 0.10, 0.31), 65세 초과 HR 0.29 (95% CI: 0.17, 0.49)



- (3) 객관적 반응을 하위군 분석: CCO1 기준 위약치료군에서 객관적 반응이 관찰되지 않았다.
- CCO1 기준 ORR 하위군 분석 결과: CSR 섹션 11.4.4.8.2

- (4) 전체생존 하위군 분석(ITT군): 전체 ITT 집단 및 1차분석 하위세트의 시험대상자 대부분이 CCO2 시험에 생존했기 때문에 OS 하위군에 대한 의미있는 결론을 내리기에 사건이 충분하지 않았다.
- CCO1 기준 OS 하위군 분석 결과: CSR 섹션 11.4.3.1
 - CCO2 기준 OS 보충 하위군 분석 결과: CSR 추가 1, 섹션 3.3.2.1

6.3.2 안전성 개요

6.3.2.1 Full CSR & Addendum 1

① 노출 정도

- 2020년 8월 19일 데이터 마감일 기준으로, 187명의 시험대상자가 눈가림된 시험치료를 받았다. 125명의 시험대상자가 카보잔티닙을, 62명의 시험대상자가 위약을 받았다(안전성 집단).
- 노출 기간 중앙값(투여 중지 포함)은 카보잔티닙 단독군은 4.4개월, 위약군은 2.3개월이었다. 데이터 마

감일 시점에 카보잔티닙군 89명 및 위약군 28명으로, 117명이 여전히 눈가림된 치료를 받고 있었다.

- 1일 용량 중앙값은 카보잔티닙 42mg 및 위약 60mg이었으며, 해당하는 중앙 투여량 강도는 각각 70.0% 및 100%이었다. 카보잔티닙 단독군에서, 시험대상자의 44%가 최저 용량으로 60mg을 투여받았고(투여 중지 제외), 34%가 40mg를, 22%가 20mg를 투여받았다.
- AE로 인한 용량 감량은 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 56% 및 위약군 시험대상자의 4.8%에서 발생했고, 카보잔티닙군의 22%가 두 번째 용량감량을 경험했다.
- 카보잔티닙 단독군에서 AE로 인한 첫 용량 감량까지의 시간 중앙값은 57.0일이었고 AE로 인한 두 번째 용량 감량까지의 시간 중앙값은 113.0일이었다.
- 위약군에서 AE로 인한 첫 용량 감량까지의 시간 중앙값은 85.0일이었다. 위약군에서 두 번째 용량 감량은 없었다.
- AE로 인한 투여 중지는 카보잔티닙 단독군과 위약군에서 각각 시험대상자의 72% 및 27%에서 발생했다.
- 첫 투여 중지까지의 시간 중앙값은 카보잔티닙 단독군에서 30.0일 및 위약군에서 29.0일이었으며, 두 번째 투여 중지까지의 시간 중앙값은 각각 76.0 및 43.0 일이었다.
- AE로 인한 용량 변경(용량 감량 또는 중지)는 시험대상자의 각 78% 및 27%에서 발생했다.

표 13 약물 노출 및 시험약물에 위한 조치

	카보잔티닙 (N = 125)	위약 (N = 62)
노출 기간(투여 중지 포함)(개월) ^a		
평균(SD)	5.03(3.520)	3.49(2.544)
중앙값(범위)	4.44(0.0, 15.7)	2.33(0.3, 11.6)
카보잔티닙/대용 위약의 평균 1 일 용량(mg/일) ^b		
평균(SD)	41.83(13.461)	54.13(10.856)
중앙값(범위)	42.01(9.5, 60.0)	60.00(18.4, 68.3) ^c
노출 기간(투여 중지 제외)(개월) ^d		
평균(SD)	4.21(3.180)	3.26(2.595)
중앙값(범위)	3.75(0.0, 13.5)	2.17(0.3, 11.6)
투여 중지:		
모든 AE로 인한 투여 중지 시험대상자, n(%)	90(72)	17(27)
첫 투여부터 AE로 인한 투여 중지의 시간 중앙값(범위)(일) ^e	30.0(4, 378)	29.0(3, 225)
용량 감량:		
모든 용량 감량 시험대상자, n(%)	70(56)	3(4.8)
첫 투여 수준 감량(40 mg) ^f	69(55)	2(3.2)
첫 투여부터 AE로 인한 투여 중지의 시간 중앙값(범위)(일) ^{g,h}	57.0(15, 386)	85.0(30, 153)
두 번째 투여 수준 감량(20 mg)	28(22)	1(1.6) ^f
첫 투여부터 AE로 인한 투여 중지의 시간 중앙값(범위)(일) ^{h,i}	113.0(29, 370)	NA

② AE

(1) 빈번한 이상반응

- 인과관계에 상관없이 AE의 전체 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 94% 및 위약군에서 84% 였다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 AE(발생률 20% 이상)은 내림차순으로 설사, PPE, 고혈압, 피로, ALT 상승, 메스꺼움, AST 상승, 식욕 감소, 및 저칼슘혈증이었다. 위약군에서 발생률 20% 이상인 AE는 보고되지 않았다. (표14)
- 군간 차이의 빈도가 감소하여 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 발생률이 10% 이상 더 높았던 이상반응(모든 등급)은 설사, PPE, 고혈압, ALT 상승, 메스꺼움, AST 상승, 저칼슘혈증, 피로, 점막염증, 체중 감소, 및 단백뇨였다.

표 14 시험 XL184-311: 빈번한 이상 반응의 요약(각 치료군에서 발생률 10% 이상, 안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 (N=125) n(%)		위약 (N=62) n(%)	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
한가지 이상의 AE 를 경험한 시험대상자 수	117(94)	71(57)	52(84)	16(26)
설사	64(51)	9(7.2)	2(3.2)	0
PPE	57(46)	13(10)	0	0
고혈압	35(28)	11(8.8)	3(4.8)	2(3.2)
피로	34(27)	10(8.0)	5(8.1)	0
알라닌 아미노기전이효소 상승	30(24)	1(0.8)	1(1.6)	0
메스꺼움	30(24)	4(3.2)	1(1.6)	0
아스파르테이트 아미노기전이효소 상승	29(23)	0	1(1.6)	0
식욕감소	29(23)	4(3.2)	10(16)	0
저칼슘혈증	29(23)	9(7.2)	1(1.6)	1(1.6)
체중 감소	23(18)	1(0.8)	3(4.8)	0
무력증	19(15)	3(2.4)	9(15)	0
호흡곤란	19(15)	4(3.2)	11(18)	2(3.2)
단백뇨	19(15)	1(0.8)	2(3.2)	0
구토	18(14)	1(0.8)	5(8.1)	0
결막염	17(14)	3(2.4)	0	0
구내염	16(13)	3(2.4)	2(3.2)	0
저마그네슘혈증	15(12)	1(0.8)	3(4.8)	0
변비	13(10)	0	5(8.1)	0
발성장애	13(10)	0	1(1.6)	0
빈혈	7(5.6)	2(1.6)	8(13)	0
기침	6(4.8)	0	12(19)	0

AE(adverse event, 이상 반응), PPE(palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, 손바닥-발바닥 홍반갈라짐). 시험대상자 요약의 각 수준에서, 시험대상자가 한가지 이상의 이상반응을 보고한 경우 가장 중증 사건에서 한번 계산되었다.
백분율의 분모는 각 치료군의 총 시험대상자 수인 N 이다.
출처: XL184-311 CSR 표 14.3.1.5.1.

③ 사망, 중대한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응

(1) 사망

- 2020년 8월 19일 마감일 기준으로 총 31건의 사망이 보고되었으며 카보잔티닙 단독 및 위약군에서 각각 17건(14%) 및 10건(16%), 그리고 위약 교차군에서 추가로 4건의 사망이 있었다. 카보잔티닙 단독군의 9건(7.2%) 및 위약군의 7건(11%)으로 총 16건의 사망이 시험 치료 마지막 투여 후 30일 이내에 발생했다. 시험 치료 마지막 투여 후 30일까지, 카보잔티닙 단독군에서 9명 중 4명이 질병 진행 또는 갑상선암의 5등급 AE를 경험했다. 보고된 기타 5등급 AE는 동맥 출혈, 심장 정지, 심폐 정지, 폐색전증, 및 폐렴(시험대상자 각 1명)이었다. AE 관찰기간에 발생한 마지막 시험 치료 후 30일 내 발생한 모든 사망은 5등급 AE와 관련이 있었다. 시험자는 이러한 5등급 이상반응 중 어떤 것도 시험 치료와 관련된 것으로 간주하지 않았다. (표15)
- 카보잔티닙 단독군의 8 건(6.4%) 및 위약군의 3건(4.8%)으로 총 11건의 사망이 시험 치료의 마지막 투

여 후 30일 이후에 발생했다. 카보잔티닙 단독군의 사망 8건 중, 6건은 갑상선암 또는 질병 진행 사건이었다. 기타 2건은 사망(이유는 알수 없음) 및 호흡기 부전이었다. 시험자는 이러한 사건 중 어떤 것도 시험 치료와 관련된 것으로 간주하지 않았다.

표 15 시험 XL184-311: 마지막 시험 치료 투여 후 30 일 내 5 등급 이상 반응(안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 (N = 125) n(%)	위약 (N = 62) n(%)
5 등급 AE 를 경험한 시험대상자 수	9(7.2)	7(11)
질병 진행	2(1.6)	2(3.2)
동맥 출혈	1(0.8) ^a	0
심장 정지	1(0.8) ^a	1(1.6)
심폐 정지	1(0.8) ^a	0
폐렴	1(0.8) ^a	0
폐색전증	1(0.8) ^a	0
갑상선암	1(0.8)	1(1.6)
전이성 갑상선암	1(0.8)	0
뇌혈관 발작	0	1(1.6)
일반적 신체 건강 악화	0	1(1.6)
불량하게 분류된 갑상선 종양	0	1(1.6)

(2) 중대한 이상반응

- 인과관계에 상관없이 3 또는 4등급의 이상반응이 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 57% 및 위약군의 26%에서 보고되었다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 3 또는 4등급의 AE는 내림차순으로 PPE, 고혈압, 피로, 설사, 및 저칼슘혈증이었다. 위약군에서 발생률 5% 이상인 3 또는 4 등급 AE는 보고되지 않았다.
- 군간 차이의 빈도가 감소하여 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 발생률이 2% 이상 더 높았던 3 또는 4 등급 AE는 PPE, 피로, 설사, 고혈압, 저칼슘혈증, 식욕감소, 메스꺼움, 무력증, 점막 염증, 폐색전증 및 구내염이었다.
- 인과관계에 상관없이 AE의 시험대상자 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 34% 및 위약군에서 29%였다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 2% 이상에서 보고된 중대한 AE는 빈도 내림차순으로 설사, 흉막삼출, 폐색전증, 및 호흡곤란이었다. 위약군 시험대상자의 2% 이상에서 보고된 중대한 AE는 호흡곤란 및 흉막삼출이었다. 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 발생률이 2% 이상 더 높았던 중대한 AE는 설사 및 폐색전증이었다. 카보잔티닙 단독군에 비해 위약군에서 2% 이상 더 높았던 SAE는 호흡곤란이었다. (표16)

표 16 시험 XL184-311: 중대한 이상 반응의 요약(각 치료군에서 발생률 1% 이상, 안전성 집단)

우선용어	카보잔티닙 (N=125) n(%)	위약 (N=62) n(%)
모든 등급의 SAE를 한번 이상 경험한 시험대상자	43(34)	18(29)
설사	4(3.2)	0
흉막삼출	4(3.2)	3(4.8)
폐색전증	4(3.2)	0
호흡곤란	3(2.4)	4(6.5)
심부정맥혈전증	2(1.6)	0
결핵 진행	2(1.6)	0
일반적 신체 건강 악화	2(1.6)	0
고혈압	2(1.6)	0
저칼슘혈증	2(1.6)	0
폐렴	2(1.6)	1(1.6)
COVID-19 ^a	1(0.8)	1(1.6)
심장 정지	1(0.8)	1(1.6)
고칼슘혈증	1(0.8)	1(1.6)
통증	1(0.8)	1(1.6)
경동맥 협착증	0	1(1.6)
낙상	0	1(1.6)
홍수	0	1(1.6)
저나트륨혈증	0	1(1.6)
인플루엔자	0	1(1.6)
하기도감염	0	1(1.6)
말초부종	0	1(1.6)
턱통증	0	1(1.6)
가려움증	0	1(1.6)
척추골절	0	1(1.6)
종양 통증	0	1(1.6)

SAE(serious adverse event, 중대한 이상 반응).

시험대상자 요약의 각 수준에서, 시험대상자가 한가지 이상의 이상반응을 보고한 경우가장 중증 사건에서 한번 계산되었다.

백분율의 분모는 각 치료군의 총 시험대상자 수인 N이다.

^a COVID-19 감염 확진자 2 명이 보고되었다. 카보잔티닙군 시험대상자 8630-3165 는 3 등급 COVID-19 로 인해 입원하였고 마지막 시험 치료 투여 후 30 일 이후에 호흡기 부전으로 사망하였다(사망원인은 COVID-19 감염으로 보고되었다). 시험대상자는 호흡 곤란이 있었고 CT 스캔에서 유리양혼탁이 발견되었다. 위약군 시험대상자 3401-3137 는 발열 및 기침 증상과 2 등급 COVID-19 가 있었다. 이 시험대상자는 회복되었다.

출처: XL184-311 CSR, 표 14.3.2.1.3.1.

(3) 용량감량을 초래한 이상반응

- 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 시험대상자당 발생률이 5% 이상 더 높은 용량 감량을 초래한 이상 반응(모든 등급)은 PPE, 설사, 단백뇨, 피로, 및 식욕감소였다. 카보잔티닙 단독군에 비해 위약군에서 발생률이 5% 이상 더 높은 용량 감량을 초래한 이상반응(모든 등급)은 없다.

(4) 투여중지를 초래한 이상반응

- 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 시험대상자당 발생률이 5% 이상 더 높은 투여 중지를 초래한 이상 반응(모든 등급)은 설사, PPE, 고혈압 및 단백뇨였다. 카보잔티닙 단독군에 비해 위약군에서 발

생률이 5% 이상 더 높은 투여 중지를 초래한 이상반응(모든 등급)은 없다.

(5) 용량조정을 초래한 이상반응

- 용량조정을 초래한 AE 발생률은 카보잔티닙군에서 75%, 위약군에서 27%였다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 일반적으로 빈번하게 보고된 AE와 전반적으로 일치하였다.

(6) 치료중단을 초래한 이상반응

- 인과관계에 상관없이 치료 중단을 초래한 이상 반응(모든 등급 및 시험 중인 질병과 관계없음)이 카보잔티닙 단독군에서 6명(4.8%) 보고되었고 위약군에서는 없었다. 카보잔티닙 단독군에서 시험 치료 중단을 초래한 AE는 피로(2명), 및 각 1명의 시험대상자에서 보고된 기타 사건(구내염, 간기능 검사 증가, 통증, 고칼슘혈증, 고혈압, 신장 장애, 관절통, 심폐 정지, 설사, 대장천공, 및 근육통)이 있었다. 이러한 모든 사건은 구내염, 통증, 및 심폐 정지를 제외하고 치료와 관련된 것으로 평가되었다.
- 시험중인 질병과 관련되고 시험치료 중단을 초래한 AE는 카보잔티닙군과 위약군에서 각각 8% 및 4.8%로 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 AE(발생률 1% 이상)는 질병 진행, 폐렴, 심장 정지, 흉막 삼출 및 척추골절이었다.

(7) 모니터링할 사건(Events to monitor, ETM)

- 신청사는 잠재적으로 중대한 결과가 나타나거나 지속적인 일상적인 감시가 필요한 것으로 결정된 TKI 또는 VEGF 경로 억제와 관련된 것으로 알려진 사건을 추적하기 위해 ETM 세트를 정의하였다. 여기에는 GI 천공, 누공, 농양 - 모두, 복강 내 및 골반 농양, 3등급 이상의 출혈, ATE, VTE, 상처 합병증, 고혈압, 골괴사증, PPE, 단백뇨, PRES(RPLS), 설사, 및 QT 연장과 관련된 사건이 포함된다.
- 시험 집단에서 3등급 이상의 사건과 함께 가장 빈번하게(모든 치료군에서 5% 이상) 관찰된 ETM 은 PPE, 고혈압 및 설사였다. 2~5% 의 비율로 발생하는 3등급 이상의 ETM(모든 치료군)은 정맥 및 혼합 /명시되지 않은 혈전성 사건(VTE), 출혈, 및 QT 연장과 관련된 사건이었다. 나머지 3등급 이상 ETM 은 두 군에서 2% 미만 발생률의 사건들을 포함하였다. 일반적으로, 카보잔티닙 단독군의 3등급 ETM 발생률은 골괴사증(카보잔티닙군 0.8%, 위약군 1.6%)을 제외하고 위약군보다 높았다.
- 5등급 ETM은 치료군에 걸쳐 발생률이 낮았고 각 치료군 내에 서로 다른 단발성 사건으로 구성되었다. 카보잔티닙 단독군에서, 동맥 출혈, 폐색전증, 심장 정지 및 심폐 정지(각 1명) 4건의 5등급 ETM 이 보고되었다. 위약군에서는 심장 정지 1건의 5등급 ETM이 보고되었다. 시험자는 모든 5등급 ETM 이 시험약과 관련이 없다고 평가하였다.

표 17 시험 XL184-311: 모니터링할 이상 반응의 발생률(안전성 집단)

ETM 우선용어	카보잔티닙 단독 (N = 125) n(%)			위약 (N = 62) n(%)		
	등급			등급		
	모든 등급	3/4	5	모든 등급	3/4	5
GI 천공	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
대장천공	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
누공	0	0	0	0	0	0
농양—모두	3(2.4)	2(1.6)	0	0	0	0
항문 농양	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
직장 농양	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
치아 농양	1(0.8)	0	0	0	0	0
복강 내 및 골반 농양	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0
항문 농양	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
직장 농양	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
출혈(3 등급 이상)	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	0	0
동맥 출혈	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0
혈종	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
괴혈	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
근육 출혈	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
동맥 혈전성 사건	1(0.8)	0	0	0	0	0
대동맥 혈전증	1(0.8)	0	0	0	0	0
경맥 및 혼합/상세불명의 혈전성 사건	12(9.6)	4(3.2)	1(0.8)	0	0	0
폐색전증	6(4.8)	3(2.4)	1(0.8)	0	0	0
심부경맥 혈전증	3(2.4)	1(0.8)	0	0	0	0
골반 경맥 혈전증	1(0.8)	0	0	0	0	0
상대경맥 중후군 ^a	1(0.8)	0	0	0	0	0
혈전증 ^b	1(0.8)	0	0	0	0	0
상처 합병증	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0
상처 열개	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
상처 감염	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
고혈압	37(30)	12(9.6)	0	3(4.8)	2(3.2)	0
고혈압	35(28)	11(8.8)	0	3(4.8)	2(3.2)	0
혈압 상승	1(0.8)	0	0	0	0	0
고혈압 위기	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
골괴사증	3(2.4)	1(0.8)	0	3(4.8)	1(1.6)	0
턱의 골괴사증	1(0.8)	1(0.8)	0	1(1.6)	0	0
치아 농양	1(0.8)	0	0	0	0	0
치아 감염	1(0.8)	0	0	0	0	0
턱통증	0	0	0	2(3.2)	1(1.6)	0
PPE ^c	57(46)	13(10)	0	0	0	0
단백뇨 ^d	20(16)	1(0.8)	0	2(3.2)	0	0
단백뇨	19(15)	1(0.8)	0	2(3.2)	0	0
노단백질/크레아티닌 비율 증가	1(0.8)	0	0	0	0	0
PRES(RPLS) ^e	0	0	0	0	0	0
설사	64(51)	9(7.2)	0	2(3.2)	0	0
QT 연장 ^f	5(4.0)	1(0.8)	2(1.6)	1(1.6)	0	1(1.6)
실전도 QT 연장	2(1.6)	0	0	0	0	0
심장 결지	1(0.8) ^g	0	1(0.8) ^g	1(1.6)	0	1(1.6)
심폐 결지	1(0.8) ^h	0	1(0.8) ^h	0	0	0
심신	1(0.8) ⁱ	1(0.8) ⁱ	0	0	0	0

- 카보잔티닙 단독군에서 보다 빈번한 ETM 중 일부 고혈압, 단백뇨, 및 PPE는 상대적으로 조기 발병 중앙값으로 발생했다(28일 이내). 카보잔티닙 단독군에서 임상적으로 유의하지만 덜 빈번한 ETM의 경우 최초 발생 시간 중앙값이 더 길었다(28일 초과). 상처 합병증, VTE, QT 연장, GI 천공, 천공(3 등급 이상), ATE, 골괴사증, 농양—전체, 및 복강 내 및 골반 농양. 위약 치료가 이러한 사건들과 관련될 가능성이 적으므로, 낮은 사건 후로 인해 위약군의 ETM 최초 발생 시간과 빈도 사이에 명확한 경향

성은 없었다.

(8) 기타 의학적으로 중요한 이상반응: ETM 외 간독성, 신부전 및 악성종양으로 분류한 기타 잠재적으로 의학적으로 중요한 사건을 검토하여 이러한 범주에 안전성 문제가 있는지 확인하였고, 문제가 없다고 결론내렸다.

- 간독성 사건은 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 2명(1.6%)에서 보고되었고 위약군에서는 없었다. 카보잔티닙 단독군의 간독성 AE는 복수 및 간염으로 구성되었다(각 1 명 [0.8%]). 3등급 이상의 간독성 사건은 없었다.
- 신부전으로 분류된 선택된 AE는 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 3명(2.4%)에서 보고되었고 위약군에서는 없었다. 카보잔티닙 단독군에서, 각 1명의 시험대상자(0.8%)에서 3등급 AE로서 급성 신장 손상 및 신장 장애가 보고되었고, 시험 대상자 1명(0.8%)에서 4등급 AE로서 신부전이 보고되었다.
- 악성 종양으로 분류된 치료-발생 AE(양성, 악성, 및 상세불명 [낭종 및 용종 포함]의 SOC를 기반으로 함)는 카보잔티닙 단독 및 위약군에서 각각 시험대상자의 4.0% 및 6.5%에서 보고되었다. 두 군에서 보고된 모든 AE는 다양한 기관으로의 전이를 포함하여 DTC와 관련있었다. 이차 악성 종양을 암시하는 우선 용어는 없었다.

④ 실험실 비정상치 및 활력징후

(1) 실험실 비정상치

- 두 치료군에서 치료-발생 혈액화학 비정상치 대부분의 중증도는 1 또는 2 등급이었다. 카보잔티닙 단독군에서 보고된 가장 빈번한(40% 이상) 치료-발생 혈청 혈액화학 실험실 비정상치(모든 등급)는 빈도 내림차순으로 LDH 증가, AST 상승, ALT 상승, 및 포도당 증가였다. 위약군에서 보고된 가장 빈번한(40% 이상) 치료-발생 혈청 혈액화학 실험실 비정상치(모든 등급)는 포도당 증가였다. 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 5% 이상 발생률이 더 높은 혈청 혈액화학 비정상치(모든 등급)는 AST 상승, LDH 상승, ALT 상승, 칼슘 보정 감소, 마그네슘 감소, ALP 상승, 칼륨 감소, 알부민 감소, 총 빌리루빈 증가, 칼륨 증가, 포도당 감소, 나트륨 감소 및 GGT 증가였다. 카보잔티닙 단독군에 비해 위약군에서 5% 이상 발생률이 더 높은 혈청 혈액화학 비정상치(모든 등급)는 포도당 증가 및 칼슘 보정 증가였다.
- 시험의 모든 대상자가 잠재적 DILI에 대한 Hy's Law 스크리닝 기준 또는 추가 스크리닝 기준을 충족하지 않았다.
- 잠재적 시험약 관련 신장 기능 장애에 대한 스크리닝 기준의 경우 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 2명이 충족하였고 위약군은 없었다. 이러한 적합성 기준 중 한가지 이상을 충족하는 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 2명 모두 카보잔티닙 유도 신장 독성이 없는 것으로 확인되었다.
- 뇨 단백질/크레아티닌 비율(UPCR) 이상치는 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 54% 및 위약군 시험대상자의 39%에서 발생하였고 대부분이 1 또는 2 등급이었다. 3등급 UPCR 비정상치는 카보잔티닙 단독군 시험대상자 2명(1.6%)에서 발생하였고 위약군은 없었다.
- 베이스라인에서, 시험대상자는 갑상선 대체 요법을 받을 필요가 있었고 TSH 수치가 참조 범위의 하한선 미만 또는 $0.50 \text{ mIU/L} (< 0.50 \mu\text{IU/mL})$ 미만 중 더 낮은 값을 가져야 했다. 따라서, 갑상선 기능 매개변수에 대한 카보잔티닙 치료의 영향을 해석하기는 어렵다. 갑상선기능저하증은 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 2% 및 위약군 시험대상자의 0%에서 AE로 보고되었다. 카보잔티닙 단독군의 모든 사건은 1 또는 2 등급이었다.
- 카보잔티닙 단독 및 위약 치료군에서 치료-발생 혈액학적 비정상치의 대부분의 중증도는 1 또는 2 등급이었다. 각 치료군에서 보고된 가장 빈번한(40% 이상)치료-발생 혈액학적 비정상치(모든 등급)은 헤

모글로빈 감소였다. 위약군에 비해 카보잔티닙 단독군에서 시험대상자당 발생률이 5% 이상 더 높은 혈액학적 비정상치(모든 등급)은 백혈구 감소, 호중구 감소 및 혈소판 감소였다. 높은 헤모글로빈 감소의 혈액학적 비정상치는 카보잔티닙 단독군에 비해 위약군에서 발생률이 5% 이상 더 높았다.

(2) 고혈압

- 치료-발생 JNC 2기 상승의 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 22% 및 위약군에서 3.2%였다. 고혈압은 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 1명에 대한 4 등급 고혈압 SAE를 포함하여 카보잔티닙 단독군의 28% 및 위약군의 4.8%에서 AE로 보고되었다. 또한, 카보잔티닙 단독군에서 1명에서 항고혈압 약물로 관리되는 고혈압 위기로서 시험자가 보고한 3 등급 AE가 있었다.

(3) 심전도

- 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 1명(0.8%)에 대하여 시험자는 연장된 QTcF 간격($QTcF > 500$ ms)을 나타내는 베이스라인 후 ECG 를 평가했다. 사건은 중앙 검토는 위해 제출되었고 $QTcF$ 상승 > 500 ms 은 확인되지 않았다. 위약군 추가 시험대상자 1명이 중앙 검토를 위해 제출된 단일 ECG에서 $QTcF > 500$ ms 를 나타냈으며 $QTcF$ 상승 > 500 ms 은 확인되지 않았다. 카보잔티닙 단독군에서 시험대상자 2명(1.6%)이 시험에서 연장된 QT의 PT를 경험했다. 두 사건은 2등급 이하였고, $QTcF > 500$ ms이 아니었다. 위약군에서 QT 연장의 PT는 보고되지 않았다.

(4) 체중 감소

- 임상적으로 의미있는 체중 감소는 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 22% 및 위약군 시험대상자의 3.2%에서 발생했다. 체중 감소에 해당하는 모든 등급 AE의 발생률은 카보잔티닙 단독군 및 위약군에서 각각 18% 대 4.8% 였다(3 등급: 0.8% 대 0%).두 군 모두에서 4등급 이상의 체중 감소는 보고되지 않았다.

(5) 기타

- 시험 기간 동안, 카보잔티닙 단독군 및 위약군 시험대상자의 각 42% 및 16% 에서 ECOG PS 가 1 이상 증가했고, 두 치료군 시험대상자의 각 7.2% 및 1.6% 에서 2 이상 증가했다.
- 위약군에 무작위배정되었고 카보잔티닙을 투여받도록 교차된 시험대상자 19명에서 BIRC 확인 방사선학적 PD에 따른 안전성 관찰 결과는 카보잔티닙 단독을 투여받은 시험대상자와 일반적으로 일치했다.

6.3.2.2 Addendum 2

① 노출 정도

- 2021년 2월 8일 데이터 마감일 기준으로, 258명의 시험대상자dp 대한 누적 안전성 데이터 추가분석하였다. 170명의 시험대상자가 카보잔티닙을, 88명의 시험대상자가 위약을 받았다(안전성 집단). 기관은 1차 유효성 및 안전성 분석 기간에 눈가림 상태를 유지했으며, 2021년 4월 16일에 개별 치료 배정 정보에 대해 눈가림 해제되어 공개 라벨 카보잔티닙으로 교차 가능하게 되었다.
- 노출 기간 중앙값(투여 중지 포함)은 카보잔티닙 단독군은 6.0개월, 위약군은 2.6개월이었다. 데이터 마감일 시점에 카보잔티닙군 94명 및 위약군 27명으로, 121명이 여전히 눈가림된 치료를 받고 있었다.
- 1일 용량 중앙값은 카보잔티닙 39mg 및 위약 60mg이었으며, 해당하는 중앙 투여량 강도는 각각 66% 및 100%이었다.

표 2: 시험 XL184-311: 시험 치료 노출 (안전성 집단)

	카보잔티닙			위약 N=88
	카보잔티닙 단독 N=170	위약 교차 N=40	전체 카보잔티닙 N=210	
노출 기간 (투여 중지 포함) (개월) ^a				
평균 (SD)	7.04 (4.578)	3.83 (2.925)	6.43 (4.488)	4.23 (3.593)
중앙값 (범위)	6.03 (0.2, 18.8)	3.70 (0.0 - 10.2)	5.54 (0.0 - 18.8)	2.64 (0.2, 15.2)
카보잔티닙/대용 위약의 평균 1 일 용량 (mg/일) ^b				
평균 (SD)	40.09 (13.666)	39.17 (19.008)	39.91 (14.784)	54.21 (10.738)
중앙값 (범위)	39.49 (9.5, 60.0)	39.81 (0.3 - 60.0)	39.56 (0.3 - 60.0)	59.92 (18.4, 68.3) ^c
카보잔티닙/대용 위약의 백분율 용량 함량 (%) ^d				
평균 (SD)	66.82 (22.776)	65.28 (31.680)	66.52 (24.639)	90.35 (17.897)
중앙값 (범위)	65.81 (15.8, 100.0)	66.34 (0.4 - 100.0)	65.93 (0.4 - 100.0)	99.86 (30.6, 113.8) ^e
노출 기간 (투여 중지 제외) (개월) ^a				
평균 (SD)	6.01 (4.194)	3.21 (2.497)	5.47 (4.074)	3.95 (3.576)
중앙값 (범위)	5.09 (0.0, 17.8)	2.89 (0.0 - 8.9)	4.57 (0.0 - 17.8)	2.45 (0.2, 15.2)

② AE

(1) 빈번한 이상반응

- 인과관계에 상관없이 AE의 전체 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 98% 및 위약군에서 85% 였다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 AE(발생률 20% 이상)은 내림차순으로 설사, PPE, 고혈압, 식욕감소, 피로, 메스꺼움, ALT 상승, AST 상승, 저칼슘혈증, 체중감소였다. 체중감소 외 나머지 항목은 CCO1 기준으로 카보잔티닙 단독군에서 가장 빈번한 AE였으며, 발생률 20%를 초과하지 않았다. 위약군에서 발생률 20% 이상인 AE는 보고되지 않았다. (표3)
- 3/4등급 AE는 카보잔티닙군 62%, 위약군 28%에서 보고되었다. 카보잔티닙군에서 가장 빈번하게 보고된 3/4등급 AE(5% 이상) 고혈압, PPE, 피로, 설사, 저칼슘혈증.

표 3: 시험 XL184-311: 빈번한 이상 반응의 요약 각 치료군에서 발생률 10% 이상, 안전성 집단

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)		위약 (N=88) n (%)	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
한가지 이상의 AE를 경험한 시험대상자 수	166 (98)	106 (62)	75 (85)	25 (28)
설사	105 (62)	13 (7.6)	3 (3.4)	0
PPE	80 (47)	17 (10)	1 (1.1)	0
고혈압	54 (32)	20 (12)	3 (3.4)	2 (2.3)
피로	49 (29)	15 (8.8)	7 (8.0)	0
알라닌 아미노기전이효소 상승	43 (25)	1 (0.6)	2 (2.3)	1 (1.1)
메스꺼움	48 (28)	4 (2.4)	2 (2.3)	0
아스파르트레이트 아미노기전이효소 상승	42 (25)	0	2 (2.3)	0
식욕감소	53 (31)	5 (2.9)	11 (13)	0
저칼슘혈증	42 (25)	13 (7.6)	3 (3.4)	2 (2.3)
체중 감소	37 (22)	4 (2.4)	2 (2.3)	0
무력증	29 (17)	4 (2.4)	12 (14)	0
호흡곤란	23 (14)	3 (1.8)	16 (18)	3 (3.4)
단백뇨	27 (16)	4 (2.4)	2 (2.3)	0
구토	31 (18)	3 (1.8)	7 (8.0)	0
점막 염증	29 (17)	3 (1.8)	0	0
구내염	30 (18)	6 (3.5)	2 (2.3)	0
저마그네슘혈증	28 (16)	2 (1.2)	3 (3.4)	0
변비	21 (12)	0	6 (6.8)	0
발성장애	20 (12)	0	0	0
빈혈	21 (12)	3 (1.8)	10 (11)	1 (1.1)
기침	16 (9.4)	0	17 (19)	0

③ 사망, 중대한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응

(1) 사망

- 마지막 시험치료 후 30일 이내 사망 및 관련 5등급 이상반응
 - 마지막 투여 후 30일내 총 21건 사망 발생, 카보잔티닙군 14건(8.2%), 위약군 7건(8.0%)
 - 모든 사망사례는 5등급 AE와 관련됨(표4)

표 4: 시험 XL184-311: 마지막 시험 치료 투여 후 30 일 내 5 등급 이상 반응(안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)	위약 (N=88) n (%)
5 등급 AE 를 경험한 시험대상자 수	14 (8.2)	7 (8.0)
급성 호흡기 장애 증후군	0	1 (1.1)
동맥 출혈	1 (0.6)	0
심장 정지	0	1 (1.1)
심폐 정지	1 (0.6)	0
뇌혈관 발작	0	1 (1.1)
사망	1 (0.6)*	0
질병 진행	2 (1.2)	2 (2.3)
일반적 신체 건강 악화	0	1 (1.1)
간부전	1 (0.6)	0
폐렴	1 (0.6)	0
불량하게 분화된 갑상선 종양	0	1 (1.1)
폐색전증	1 (0.6)	0
스트레스성 심근병증	1 (0.6)	0
갑상선암	3 (1.8)	0
전이성 갑상선암	1 (0.6)	0
코딩되지 않음/누락: 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전 (축약어)	1 (0.6)	0

- 마지막 투여 30일 내 카보잔티닙군 14명 중 6명이 질병 진행 또는 갑상선암의 5등급 AE를 경험함. 나머지 8건 중 4건은 질병 진행 또는 동반질환과 관련되었음. 나머지는 의심되는 폐색전증 또는 급성 기관지폐렴과 관련됨. 시험자는 모든 사례에 대해 시험치료와 관련된 것으로 간주하지 않았음.
- 마지막 시험 치료 투여 후 30일 이후의 사망
 - 총 29건 사망 발생, 카보잔티닙군 23건(14%), 위약군 6건(6.8%)
 - 카보잔티닙군에서 발생한 사망사건 23건 중 16건은 질병 진행 또는 갑상선암, 다른 7건은 동맥 출혈, 원인 불명의 사망, 호흡부전(COVID-19관련)을 제외하고 갑상선암 또는 질병진행과 관련이 있었음

표 5: 시험 XL184-311: 마지막 시험 치료 투여 후 30 일 이후의 사망 요약(안전성 집단)

	카보잔티닙 단독 N=170 n (%)	위약 N=88 n (%)
마지막 투여 후 30 일 이후의 사망	23 (14)	6 (6.8)
1 차 사망 원인		
동맥 출혈	1 (0.6)	0
사망	1 (0.6)*	1 (1.1)
질병 진행	10 (5.9)	1 (1.1)
안락사	0	1 (1.1)
일반적 신체 건강 악화	2 (1.2)	0
악성 신생물 진행	1 (0.6)	0
폐 전이	1 (0.6)	0
호흡 부전	1 (0.6)	0
폐혈증	0	1 (1.1)
갑상선암	4 (2.4)	2 (2.3)
전이성 갑상선암	2 (1.2)	0

* XL184-311 CSR, 섹션 12.3.2.2 에 제공된 간략한 서술식 요약.

출처: XL184-311 CSR 부록 2 표 14.3.2.1.1.1.

(2) 중대한 이상반응

- 전체 SAE 발생률은 카보잔티닙군 39% 및 위약군 27%에서 보고되었다. 카보잔티닙군의 2% 이상에서 보고된 SAE는 내림차순으로 설사, 흉막삼출, 폐렴 및 폐색전증이었고, 위약군에서는 호흡곤란 및 흉막삼출이었다. 카보잔티닙군에서 보고된 4 등급 SAE에는 저칼슘혈증 (2 건), 고칼슘혈증 (1 건), 고혈

압 (1 건) 및 대장천공 (1 건), 폐 전이 (1 건), 부전마비 (1 건), 가역적 후두부 뇌병증 증후군(1 건), 패혈증 (1 건), 신부전 (1 건) 이 포함되며, 2건의 저칼슘혈증 중 1건, 폐 전이, 부전마비 및 패혈증을 제외하고 모두 관련 있는 것으로 평가되었다.

표 6: 시험 XL184-311: 중대한 이상 반응의 요약 (각 치료군에서 발생률 2% 이상, 안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)	위약 (N=88) n (%)
모든 등급의 SAE를 한번 이상 경험한 시험대상자	66 (39)	24 (27)
설사	5 (2.9)	0
통마삼출	5 (2.9)	3 (3.4)
폐렴	4 (2.4)	1 (1.1)
폐색전증	4 (2.4)	0
호흡곤란	1 (0.6)	5 (5.7)

(3) 용량감량을 초래한 이상반응

- 용량감량을 초래한 AE 발생률은 카보잔티닙군에서 66%, 위약군 4.5%
- 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) AE는 PPE, 설사, 피로, 식욕감소, 무력증

표 7: 시험 XL184-311: 용량 감량을 초래한 빈번한 이상반응 (카보잔티닙군에서 발생률 5% 이상, 안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)	위약 (N=88) n (%)
용량 감량을 초래한 AE를 1 건 이상 경험한 시험대상자	113 (66)	4 (4.5)
PPE	37 (22)	0
설사	24 (14)	0
피로	12 (7.1)	1 (1.1)
식욕 감소	11 (6.5)	0
무력증	9 (5.3)	0

(4) 투여중지를 초래한 이상반응

- 투여중지를 초래한 AE 발생률은 카보잔티닙군에서 71%, 위약군 25%
- 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) AE는 설사, PPE, 고혈압, 식욕감소, 구내염, 무력증, 피로 및 호흡곤란

표 8: 시험 XL184-311: 투여 중지를 초래한 빈번한 이상반응 (각 치료군에서 발생률 5% 이상, 안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)	위약 (N=88) n (%)
투여 중지를 초래한 AE를 1 건 이상 경험한 시험대상자	121 (71)	22 (25)
설사	36 (21)	0
PPE	32 (19)	0
고혈압	11 (6.5)	0
식욕 감소	10 (5.9)	1 (1.1)
구내염	10 (5.9)	0
무력증	9 (5.3)	0
피로	9 (5.3)	1 (1.1)
호흡곤란	9 (5.3)	5 (5.7)

(5) 용량조정을 초래한 이상반응

- 용량조정(감량 또는 보류)을 초래한 AE 발생률은 카보잔티닙군에서 82%, 위약군에서 26%였다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 일반적으로 빈번하게 보고된 AE와 전반적으로 일치하였다.

표 9: 시험 XL184-311: 용량 조정을 초래한 빈번한 이상 반응 (각 치료군에서 발생률 5% 이상, 안전성 집단)

우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)	위약 (N=88) n (%)
용량 조정을 초래한 AE를 1 건 이상 경험한 시험대상자	140 (82)	23 (26)
PPE	44 (26)	0
설사	43 (25)	0
식욕 감소	16 (9.4)	1 (1.1)
피로	16 (9.4)	2 (2.3)
고혈압	14 (8.2)	0
무력증	13 (7.6)	0
Nausea	11 (6.5)	0
구내염	11 (6.5)	0
알라닌 아미노전이효소 상승	10 (5.9)	1 (1.1)
결막염	10 (5.9)	0
단백뇨	10 (5.9)	0
호흡곤란	8 (4.7)	5 (5.7)
적갈색혈증	8 (4.7)	0

(6) 치료중단을 초래한 이상반응

- 인과관계에 상관없이 치료 중단을 초래한 이상 반응(모든 등급 및 시험 중인 질병과 관계없음)이 카보잔티닙군에서 15명(8.8%) 보고되었고 위약군에서는 없었다. 2명 이상에서 발생한 치료 중단을 초래한 AE는 피로(3명, 1.8%) 및 설사(2명, 1.2%)였다.
- 모든 등급 및 시험 중인 질병과 관련이 없는 치료중단을 초래한 AE는 피로, 설사, 구내염, 간기능 검사 결과 상승, 통증, 고칼슘혈증, 고혈압, 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES) 및 신장손상, 관절통, 근육통, 심폐정지, 대장천공, 근력저하, COVID-19 감염, 게실병, 백혈구수 감소, 저세포성 골수 이형성 증후군, 혈소판 감소증, 호중구수 감소, 요폐, 말초신경병증, 스트레스성 심근병증, 단백뇨, 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전, 호흡곤란, 복부통증 및 체중감소였다. 이 중 구내염, 통증, 심폐정지, 복부통증, 설사, 게실병, 피로, 호중구수 감소, PRES, 단백뇨, 혈소판 감소증, 체중감소는 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었고, 나머지는 치료와 관련된 것으로 평가되었다. 시험 중인 질병과 관련되고 시험치료 중단을 초래한 AE는 카보잔티닙군과 위약군에서 각각 7.1% 및 3.4%로 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 AE(발생률 1% 이상)는 질병 진행, 폐렴이었다.

(7) 모니터링할 사건(Events to monitor, ETM)

- 신청사는 잠재적으로 중대한 결과가 나타나거나 지속적인 일상적인 감시가 필요한 것으로 결정된 TKI 또는 VEGF 경로 억제와 관련된 것으로 알려진 사건을 추적하기 위해 ETM 세트를 정의하였다. 여기에는 GI 천공, 누공, 농양 - 모두, 복강 내 및 골반 농양, 3등급 이상의 출혈, 정맥 및 혼합/상세불명의 혈전성 사건(VTE), 동맥 혈전성 사건(ATE), 상처 합병증, 고혈압, 골괴사증, PPE, 단백뇨, PRES(RPLS), 설사, 및 QT 연장이 포함된다.
- 단백뇨 및 심부정맥혈전증을 제외하고, ETM의 발생률은 이전 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. 일반적으로 카보잔티닙군에서 모든 원인의 ETM 빈도는 위약군보다 높았다. 치료군간 시험약 노출기간 차이 등이 해석을 위해 고려되어야 하며, VEGFR-TKI와 관련된 것으로 알려져 있으므로 위약의 경우는 이러한 사건과 관련될 가능성이 낮다.
- 시험 집단에서 가장 빈번하게(카보잔티닙군에서 10% 이상) 관찰된 ETM은 설사, PPE, 고혈압, 단백뇨, 출혈 및 VTE였다. 그 중 3등급의 더 빈번하게(카보잔티닙군 5% 이상) 관찰된 ETM은 PPE, 고혈압, 설사였다. ~5%의 비율로 발생하는 3등급 이상의 ETM(모든 치료군)은 VTE, 고혈압, 골괴사증, PPE 및 설사였다. 일반적으로, 카보잔티닙군의 3등급 이상 ETM 발생률은 골괴사증(카보잔티닙군 1.8%, 위약군 2.3%)을 제외하고 위약군보다 높았다.
- 5등급 ETM은 치료군에 걸쳐 발생률이 낮았고 각 치료군 내에 서로 다른 개별 사건으로 구성되었다. 카보잔티닙군에서, 동맥 출혈, 폐색전증, 간부전 스트레스, 심근병증 및 심폐정지(각 1명) 5건의 5등급

ETM이 보고되었고, 모두 시험약과 관련 없는 것으로 평가되었다.

표 10: 시험 XL184-311: 모니터링할 이상 반응의 발생률(안전성 집단)

ETM 우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)			위약 (N=88) n (%)		
	등급			등급		
	모든 등급	3/4	5	모든 등급	3/4	5
GI 천공	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	0	0
대장천공	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0
계실병	1 (0.6)	0	0	0	0	0
누공	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	0
치루	2 (1.2)	0	0	0	0	0
누공*	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
농양—모두	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	0	0
항문 농양	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
직경 농양	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
치아 농양	1 (0.6)	0	0	0	0	0

ETM 우선 용어	카보감티닙 단독 (N=170) n (%)			위약 (N=88) n (%)		
	등급			등급		
	모든 등급	3/4	5	모든 등급	3/4	5
복강 내 및 골반 농양	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0
항문 농양	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
직장 농양	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
출혈(3 등급 이상)	4 (2.4)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0
동맥 출혈	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
비출혈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
혈종	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
각혈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
근육 출혈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
동맥 혈전성 사건	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
대동맥 혈전증	1 (0.6)	0	0	0	0	0
동맥성 색전증	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
스트레스성 심근병증	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
정맥 및 혼합/상세불명의 혈전성 사건	17 (10)	7 (4.1)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
폐색전증	7 (4.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0
심부정맥혈전증	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	0	0
액와쇄골하정맥 혈전증	1 (0.6)	0	0	0	0	0
뇌경색	1 (0.6)	0	0	0	0	0
부전마비	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0
골반 정맥 혈전증	1 (0.6)	0	0	0	0	0
쇄골하 정맥 혈전증	1 (0.6)	0	0	0	0	0
상대정맥 증후군 ^b	1 (0.6)	0	0	0	0	0
혈전증 ^c	1 (0.6)	0	0	0	0	0
상처 합병증	4 (2.4)	3 (1.8)	0	0	0	0
상처 감염	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	0	0
상처 열개	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
고혈압	58 (34)	22 (13)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
고혈압	54 (32)	20 (12)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
혈압 상승	2 (1.2)	0	0	0	0	0
고혈압 위기	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
대사 증후군	1 (0.6)	0	0	0	0	0
수축기 고혈압	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
골괴사증	7 (4.1)	3 (1.8)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
턱의 골괴사증	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (1.1)	0	0
턱 통증	2 (1.2)	0	0	2 (2.3)	1 (1.1)	0
골괴사증	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0
치아 농양	1 (0.6)	0	0	0	0	0
치아 감염	1 (0.6)	0	0	0	0	0
PPE ^d	80 (47)	17 (10)	0	1 (1.1)	0	0
단백뇨 ^e	28 (16)	4 (2.4)	0	2 (2.3)	0	0
단백뇨	27 (16)	4 (2.4)	0	2 (2.3)	0	0
노단백질/크레아티닌 비율 증가	2 (1.2)	0	0	0	0	0
단백뇨 존재	1 (0.6)	0	0	0	0	0
PRES (RPLS) ^f	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
설사	105 (62)	13 (7.6)	0	3 (3.4)	0	0

ETM 우선 용어	카보잔티닙 단독 (N=170) n (%)			위약 (N=88) n (%)		
	등급			등급		
	모든 등급	3/4	5	모든 등급	3/4	5
QT 연장 [§]	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
심전도 QT 연장	2 (1.2)	0	0	0	0	0
심폐 정지	1 (0.6) ^h	0	1 (0.6) ^h	0	0	0
실신	1 (0.6) ⁱ	1 (0.6) ⁱ	0	0	0	0
심장 정지 ^j	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)

AE(adverse event, 이상반응), CCO1 (Clinical Cutoff 1, 임상 마감 1), CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상반응 공통용어기준), DTC (differentiated thyroid cancer, 분화 갑상선암),

ECG(electrocardiogram, 심전도), ETM(event to monitor, 모니터링할 사건), GI(gastrointestinal, 위장),

MedDRA(Medical Dictionary of Regulatory Activities, 국제의약품어), PPE(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, 손바닥-발바닥 홍반감각이상), PRES(posterior reversible encephalopathy syndrome, 가역적 후두부 뇌병증 중후군)(RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, 가역적 후두부 백질뇌증 중후군), SMQ(Standard MedDRA Query, 표준 MedDRA 쿼리).

이상반응은 CTCAE v5에 따라 등급이 매겨졌다. 보고된 AE는 MedDRA v23.0을 사용하여 코딩되었다.

요약의 각 수준에서, 시험대상자가 한가지 이상의 이상반응을 보고한 경우 가장 중증 사건에서 한번 계산되었다.

[§] 시험대상자 9524-3241는 인두누공의 3등급 AE를 경험했다.

^h 시험대상자 6110-3163상대정맥중후군의 2등급 AE를 경험했고(시험 중인 질병의 3등급 진행과 동반 발생) 시험자에 의해 DTC와 인과적 연관성이 있고 시험 치료와 관련이 없다고 평가되었다.

ⁱ 축약어: 왼쪽 다리 혈전증.

^j CTCAE v5에 따라, 중증도 3등급 이상의 PPE 사건은 없다.

^k CTCAE v5에 따라, 중증도 3등급 이상의 단백뇨 사건은 없다.

^l 카보잔티닙 단독군의 이 시험대상자 (3103-3101)는 CCO1에서 고혈압 ETM 하에 계산되었다 (XL184-311 CSR, 섹션 12.3.4.5의 간략한 서술식 요약 참고).

[§] 검색 기준 Torsade de pointes/QT 연장 SMQ(광범위)에 있는 우선용어 20개를 기반으로 함. XL184-311 CSR, 섹션 12.5.5는 ECG 비정상 사건을 추가로 설명한다.

^h 이 시험대상자의 스크리닝 및 5주차 QTcF 값은 QTcF 연장의 증거를 보이지 않았다. 5주차 ECG는 5등급 사건 약 2주 전에 실시되었다. 간략한 서술식 요약에 대하여 XL184-311 CSR, 섹션 12.3.2.1을 참고한다.

ⁱ 이 시험대상자의 스크리닝 및 1, 5, 9주차 QTcF 값은 QTcF 연장의 증거를 보이지 않았다. 9주차 ECG는 실신 사건 1일 후 실시되었다.

^j 카보잔티닙 단독군의 시험대상자 4806-3010에 대한 사건 용어가 CCO1 후에 심정지에서 원인 불명의 사망으로 갱신되었다.

출처: XL184-311 CSR 부록 2, 표 s 14.3.1.5.5.1, 14.3.3.1.1, 및 14.3.3.2.1.

- 사건까지의 시간: 카보잔티닙군에서 보다 빈번한 ETM인 고혈압, 단백뇨, 및 PPE는 발병 중앙값 28일 이내였다. 카보잔티닙 단독군에서 임상적으로 유의하지만 덜 빈번한 ETM인 QT연장, VTE, PRES, 출혈(3등급 이상), 상처 합병증, GI 천공, ATE, 골괴사증, 농양(복강내 및 골반 농양)의 경우 최초 발생 시간 중앙값이 더 길었다(28일 초과). 위약 치료가 이러한 사건들과 관련될 가능성이 적으므로, 낮은 사건 후로 인해 위약군의 ETM 최초 발생 시간과 빈도 사이에 명확한 경향성은 없었다.

표 11: 시험 XL184-311: 모니터링할 사건의 최초 발생까지 시간(안전성 집단)

ETM	카보잔티닙 단독 (N=170)	위약 (N=88)
	ETM 최초 발생까지의 시간 중앙값 (25 번째, 75 번째 백분위수), 일	
GI 천공	98.0 (97.0, 477.0)	NA
누공	113.0 (53.0, 365.0)	NA
농양—모두	267.0 (146.0, 330.0)	NA
복강 내 및 골반 농양	298.5 (267.0, 330.0)	NA
출혈(3 등급 이상)	80.5 (62.5, 107.5)	NA
동맥 혈전성 사건	113.0 (58.0, 493.0)	NA
정맥 및 혼합/상세불명의 혈전성 사건	50.0 (30.0, 75.0)	NA
상처 합병증	84.5 (41.0, 209.5)	NA
고혈압	15.0 (15.0, 29.0)	15.0 (14.0, 58.0)
골괴사증	146.0 (24.0, 308.0)	84.0 (15.0, 277.0)
PPE	25.5 (14.5, 44.0)	35.0 (35.0, 35.0)
단백뇨	16.5 (15.0, 30.5)	64.0 (15.0, 113.0)
PRES (RPLS)	55.0 (55.0, 55.0)	NA
QTc 연장 ^a	42.5 (30.5, 69.0)	27.0 (27.0, 27.0)

- (8) 기타 의학적으로 중요한 이상반응: ETM 외 간독성, 신부전 및 악성종양으로 분류한 기타 잠재적으로

의학적으로 중요한 사건을 검토하여 이러한 범주에 안전성 문제가 있는지 확인하였고, 문제가 없다고 결론내렸다.

- 간독성으로 분류된 치료-발생 AE는 카보잔티닙 단독군 2명 (1.2%)에서 발생했고 위약군에서는 발생하지 않았다 (CSR: 1.6% 및 없음). CCO1까지의 데이터와 비교했을 때, 카보잔티닙 단독군에서 CCO2까지 추가적으로 5등급 간부전 1건이 발생했다.
- 신부전으로 분류된 선택된 AE는 카보잔티닙 단독군 4명 (2.4%)에서 발생했고 위약군에서는 발생하지 않았다 (CSR: 2.4% 및 없음). CCO1까지의 데이터와 비교했을 때, 카보잔티닙 단독군에서 CCO2까지 추가적으로 2 등급 신장 손상 1건이 보고되었다.

④ 실험실 비정상치 및 활력징후: 결과는 CCO1까지 안전성 데이터 분석 결과와 일치

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 분화성 갑상선암 환자를 대상으로 한 과거 카보잔티닙 시험(CTD M2.5)

① 1상 임상시험(XL184-008) ☞ 최초 품목허가시 Full report 제출

- 단일군 제1상 임상시험(XL184-008)에서 진행성, 전이성 DTC 시험대상자 15명이 등록
- 대부분의 DTC 코호트 환자는 과거에 VEGFR-표적 요법을 받았다.
- 이 시험의 초기 용량은 1일 140mg 카보잔티닙(캡슐 제형)이었고, DTC 코호트의 시험대상자는 62mg 카보잔티닙의 중양값 1일 용량을 받았다.
- 이 시험에서 DTC 시험대상자의 ORR(탐색적 평가변수)는 53%였고, DTC 시험대상자의 40%(6명)가 최고 반응으로 안정 병변(SD)을 달성했다. CR은 없고, PR 8명, 질병조절율(CR+PR+SD) 80%
- 종양 퇴행은 과거 VEGFR-표적 요법과 무관한 것으로 나타났다.
- 반응 기간은 2.0~14.5개월 이상의 범위였다. PFS와 OS 중양값은 달성하지 못했다(추적기간 중양값은 각각 12개월 및 26개월).

② 2상, 단일군 연구자 주도 시험(NCT01811212)

- 과거 1가지 또는 2가지의 VEGFR-표적 요법 후 진행된 RAI-불응성DTC 시험대상자 25명을 등록했다 (Cabanillas et al 2017).
- 이 시험의 초기 용량은 1일 60 mg 카보잔티닙(정제 제형)이었다.
- ORR(1차 평가변수)는 40%이었고, 시험대상자의 52%가 최고 반응으로 안정병변을 달성했다. 반응 기간 중양값은 11개월이었다. PFS 중양값은 13개월(95% 신뢰구간 [CI]: 11, 35)이었고, OS 중양값은 35개월이었다(95% CI: 18, 도달하지 않음).
- 시험대상자의 56%에서 40mg으로 용량 감량이 발생했고, 시험대상자의 32%에서 20mg으로 추가 감량이 발생했다.
- 이 시험에서 카보잔티닙 정제의 안전성 프로파일은 기타 종양 유형에서 관찰된 것과 유사.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당): 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당): 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당): 해당없음

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

- M2.5 Addendum 2 요약자료

- 2021.5.28.까지 시판후 안전성 데이터는 카보잔티닙의 알려진 안전성 프로파일과 일치하며, 임상시험에서 안전성을 확인하였다. 최초 임상개요 이후 발생한 회사 핵심 안전성 정보에 새로운 변경사항은 없었다. 시판후 환경에서 카보잔티닙의 안전성 프로파일은 여전히 유리하며 임상시험중 확립된 프로파일과 유사하다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

시험 XL184-311 은 PFS의 다중 1차 평가변수를 충족하였고 결과는 이 시험에서 세가지 PFS 분석 전반에서 일관되었다.

- 1차 분석 시점(2020년 8월 19일 CCO1; ITT 집단의 시험대상자N = 187)에 이 시험은 사전에 지정된 중간 분석에서 BIRC에 따른 PFS의 다중 1차 평가변수를 충족했다(74 건, 38.3% 정보 부분). 카보잔티닙은 0.22의 총화된 HR로 질병 진행 또는 사망의 위험을 78% 감소시켰다(96% CI: 0.13, 0.36; p-값 < 0.0001). PFS 중앙값은 카보잔티닙군에서 도달하지 않았고 위약군에서는 1.9개월이었다. PFS의 민감도 및 보충 분석 결과는 1차 PFS 분석결과와 일치했다. 또한, 1차 PFS 평가변수의 하위군 분석은 PFS에 대한 카보잔티닙의 유리한 효과를 일관되게 나타냈다. 모든 추정가능한 HR은 1 미만이었고 거의 모든 95% CI 상한치는 1 미만이었다(예외는 시험대상자 수가 적은 하위군에서 발생했다). 참고로, PFS에 대한 유리한 효과는 과거 렌바티닙 투여(예/아니오)또는 시험 참여 동의 시 연령(65세 미만 vs 65세 초과)의 총화 요인 하위군에서 발생했다.
- 2021년 2월 8일 CCO2 기준으로 등록된 모든 시험대상자의 보충 분석(전체 ITT 집단의 시험대상자N = 258)은 위약군에 비해 카보잔티닙군 시험대상자에 대한 유의한 PFS의 개선을 계속해서 입증했다. 총화 요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 은 0.22 였다(96% CI: 0.15, 0.32; p-값 < 0.0001). PFS 기간 중앙값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 카보잔티닙군의 경우 11.0개월, 위약군의 경우 1.9개월이었다. 12개월에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율의 표시 추정치는 위약군의 1.8% 에 비해 카보잔티닙군은 45.6% 였다.
- 2021년 2월 9일 CCO2 기준으로 1차 분석 하위세트 시험대상자 187명의 보충 분석이 실시되었다. CCO1 이후 약 6개월 후 추가 추적을 포함한 이 분석 결과 위약군에 비해 카보잔티닙군 시험대상자의 유의한 PFS의 개선을 입증했다. 총화 요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 은 0.22 였다(96% CI: 0.14; 0.33; p-값 < 0.0001). PFS 기간 중앙값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 카보잔티닙군의 경우 11.1개월, 위약군의 경우 1.9개월이었고 추적조사 중앙값은 10.1개월이었다. 12개월에 사건을 경험하지 않은 시험대상자 비율의 표시 추정치는 위약군의 1.9% 에 비해 카보잔티닙군은 46.3% 였다.

이 시험은 OITT 집단에서 ORR의 다중 1차 평가변수를 충족하지 못했다(CCO1; N = 100 명). 카보잔티닙 및 위약군의 ORR은 각각 시험대상자의 15%(99% CI: 5.8, 29.3) 및 0%(99% CI: 0.0, 14.8)이었다(사전 지정된 p-값 0.01을 충족하지 못한 총화되지 않은 p-값 0.0281)

- 카보잔티닙군에서, 위약군에 비해 베이스라인 후 표적 병변 크기의 감소율이 더 높았다(각각 76% vs 29%).
- OITT 집단에서 RECIST 1.1에 따라 시험자가 결정한 ORR의 민감도 분석 결과는 BIRC가 결정한 결과와 유사했다. 시험자에 의한 ORR 은 카보잔티닙군과 위약군에서 각각 21%(95% CI: 11.9, 32.6) 및 0%(95% CI: 0.0, 10.6)이었다.
- OITT 집단(CCO1; N = 100 명)의 경우, 카보잔티닙군에서 BIRC와 시험자에 의한 DOR 중앙값의 Kaplan-Meier 추정치는 추정할 수 없었다.

CCO2 시점에 전체 ITT 분석군(N = 258)에서 ORR의 다중 1차 평가변수는 카보잔티닙군 시험대상자의 11%(95% CI: 6.9, 16.9) 및 위약군 시험대상자의 0%(95% CI: 0.0, 4.1)이었다. 1차 분석 하위세트(N = 187)에서, ORR 은 각각 15%(95% CI: 9.4, 22.7) 및 0%(95% CI: 0.0, 5.8)이었다.

- 전체 ITT 집단의 카보잔티닙군에서, 위약군에 비해 베이스라인 후 표적 병변 크기의 감소율이 더 높았다(각각 80% vs 24%).
- 1차 분석 하위세트의 카보잔티닙군에서, 베이스라인 후 표적 병변 크기의 감소율이 더 높았다(각각 79% vs 27%).
- 전체 ITT 집단 및 1차 분석 하위세트에서 카보잔티닙군의 BIRC에 따른 DOR 중앙값의 Kaplan-Meier 추정치는 10.2(1.87+, 12.85+)개월이었다.

CCO1 시점에, 추가 평가변수 OD의 분석 결과 위약군에 비해 카보잔티닙군 시험대상자의 OS가 더 긴 경향이 있음을 입증했다. 총화 요인(IxRS)에 대해 조정된 HR 은 0.54였다(95% CI: 0.27, 1.11). 그러나, 이 분석은 CCO1 시점에 ITT 집단의 두 치료군 시험대상자가 대부분 생존했었기 때문에 제한적이었다. OS 기간의 중앙값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 두 군 모두에서 추정할 수 없었다.

CCO2 시점에, 전체 ITT 분석 및 1차 분석 하위세트의 OS 분석은 위약군에 비해 카보잔티닙군 시험대상자에서 1차 데이터 마감(CCO1)시점에 더 긴 OS가 관찰된 경향을 뒷받침했다. 전체 ITT 집단 및 1차 분석 하위세트의 경우, 총화된 HR은 각각 0.76(95% CI: 0.45, 1.31) 및 0.74(95% CI: 0.42, 1.28)였다.

CCO1 시점에 ITT 집단에서 혈청 Tg에 대한 카보잔티닙의 유리한 효과가 관찰되었다. 베이스라인 이후 최고 변화 중앙값(Tg의 가장 큰 감소)은 위약군의 +14.31% 에 비해 카보잔티닙군에서 -46.47% 였다. ITT 집단의 총 시험대상자 수를 기반으로, 위약군의 19% 에 비해 카보잔티닙군 시험대상자의 62%에서 베이스라인 이후 혈청 Tg가 감소했다.

CCO1 시점에 HRQOL 분석 결과 카보잔티닙과 위약군 모두에서 치료 기간 동안 QOL이 유지된 것으로 나타났다. 베이스라인 EQ-Index 및 EQ-VAS 값에서 평균 변화의 모든 치료군 차이는 MID를 충족하지 못했다. 또한, 반복 측정 분석에서, 두 군 간에 효과 크기의 잠재적으로 임상적으로 의미있는 치료군의 차이가 없었다. 보고된 값은 주로 진행 전에 시험 치료를 받았던 시험대상자를 대표하므로 이상 반응의 영향과 관련될 가능성이 가장 높다. 이러한 결과는 EQ-5D-5L로 측정된 바와 같이 카보잔티닙 안전성 프로파일이 삶의 질에 해로운 영향을 주지 않는 것을 나타낸다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

모든 시험대상자는 60 mg 용량(카보잔티닙 또는 대응하는 위약)으로 시작했으며 시험 치료의 개인별 내약성에 따라 필요한 경우 용량을 후속적으로 조정하거나 투여를 중지했다. CCO1 시점에 노출 기간 중앙값(용량 중지 포함)은 위약군에 비해 카보잔티닙에서 더 길었다(각각 4.4 vs 2.3 개월). 2020년 8월 19일 데이터 마감 시점에 시험대상자 117명이 여전히 눈가림된 치료를 받고 있었다(카보잔티닙 단독군에 89명 및 위약군에 28명). 용량 조정(즉, 감량 및 중지)은 AE를 관리하기 위해 사용되었고 위약군에 비해 카보잔티닙군에서 더 높은 빈도로 발생했다(각각 시험대상자의 78% vs 27%). 1일 평균 카보잔티닙 투여량의 중앙값은 42 mg 였다.

시험 XL184-311 에서 가장 빈번하게(20% 이상) 보고된 AE는 카보잔티닙의 알려진 안전성 프로파일과 일치했고 설사, PPE, 고혈압, 피로, ALT 상승, 메스꺼움, AST 상승, 식욕감소, 및 저칼슘혈증을 포함했다. 유사하게, 가장 빈번하게(5% 이상) 보고된 3등급 또는 4등급 AE도 해당 중증도의 사건에 대한 카보잔티닙의 알려진 안전성 프로파일과 일치했고, 4등급 사건의 전체 발생률은 낮았다(카보잔티닙 단독 5.6%, 위약 3.2%). 마지막 투여 후 30일까지 발생한 5등급 AE는 카보잔티닙 단독군의 9명(7.2%) 및 위약군의 7명(11%)

에서 보고되었다. 데이터 마감일 기준으로 이 시험의 모든 시점에서 치료 관련 5 등급 AE는 없었다.

시험 치료의 중단을 초래한 AE(시험 중인 질병과 관련 없음)의 전체 발생률은 낮았다(카보잔티닙 단독 4.8%, 위약 0%).

간독성 AE, 신부전 AE 및 악성종양으로 분류된 ETM 또는 기타 잠재적으로 의학적으로 중요한 이상 반응을 기반으로 이 시험에서 추가적인 안전성 결과는 없었다. 이 시험에서 보고된 실험실 비정상치는 과거 카보잔티닙 시험에서 관찰된 것과 일치했다. 또한, 위약군에 무작위배정된 시험대상자 중 카보잔티닙을 투여 받도록 교차된 19명에서 카보잔티닙 단독을 투여받은 시험대상자와 비교할 때 임상적으로 중요한 안전성 차이가 없었다.

전반적으로, 이 시험에서 카보잔티닙의 안전성 프로파일은 카보잔티닙 단일 약제의 과거 시험과 일치했으며 DTC에 대한 시험에서 새로운 안전성 문제가 나타나지 않았다. XL184-311 임상 시험약은 시판 카보잔티닙 정제와 동일한 제형을 사용한다. 시판 정제 함량은 AE를 관리하기 위한 용량 감량을 수용하기 위하여 60mg, 40mg 및 20mg이다.

제안된 카보메텍스 제품 설명(Cabometyx Product Information)에 대한 경고 및 주의사항은 카보잔티닙을 투여받는 시험대상자에서 관찰된 중대하고 잠재적으로 생명을 위협하는 AE의 위험을 설명한다. 시험 XL184-311에서 관찰된 PRES와 관련된 고혈압 위기 1건과 단독 요법에서 카보잔티닙 사용에 대한 전체 안전성 데이터를 고려하여 고혈압 장애에 대한 기존의 경고 및 예방 조치를 강화할 것을 제안한다.

<Addendum 2에 추가된 안전성 결론>

노출 기간 중앙값 (투여 중지 포함)은 카보잔티닙 단독군 6.0개월, ‘모든 카보잔티닙’ 군 5.5개월 그리고 위약군 2.6개월이었다. 1일 평균 투여량의 중앙값은 카보잔티닙 단독군 39.5 mg, ‘모든 카보잔티닙’ 군 39.5 mg, 및 위약군 60 mg 이었고 해당하는 함량 중앙값은 각각 66%, 66% 및 100% 이었다.

CCO2 까지 노출 기간이 증가한 것과 일치하게, AE로 인한 카보잔티닙 용량 감량 발생률이 카보잔티닙 단독군에서 67%, 위약군에서 3.4% 증가하였다. AE로 인한 두번째 용량 감량은 카보잔티닙 단독군 대상자의 33%에서 발생했다. 카보잔티닙 단독군에서 AE로 인한 첫 용량 감량까지 시간의 중앙값은 57.0일이었고, AE로 인한 두번째 용량 감량까지 시간의 중앙값은 127.5일이었다. 위약군에서 AE로 인한 첫 용량 감량까지 시간의 중앙값은 85.0일이었고, 위약군에서 두번째 용량 감량은 없었다. AE로 인한 투여 중지는 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 71%와 위약군 시험대상자의 27%에서 발생했다. 첫 투여 중지까지 시간의 중앙값은 카보잔티닙 단독군 38.5일 및 위약군 25.0일이었고 두번째 투여 중지까지 시간의 중앙값은 각각 80.0일 및 98.5일이었다. (CSR add 2 14 tables에서 확인됨)

AE로 인한 용량 조정(용량 감량 또는 중지)은 카보잔티닙 단독군 대상자의 80% 및 위약군의 27%에서 발생했다.

전체 AE 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 98% 및 위약군에서 85% 였다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 20% 이상에서 보고된 가장 빈번한 모든 등급의 AE는 설사, PPE, 고혈압, 식욕 감소, 피로, 메스꺼움, ALT 상승, AST 상승, 저칼슘혈증, 및 체중 감소였다. 위약군에서 발생률이 20% 이상인 AE는 없었다.

3 또는 4 등급 AE는 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 62% 및 위약군 시험대상자의 28%에서 보고되었다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 가장 빈번한 3 또는 4 등급 AE는 고혈압, PPE, 피로, 설사, 및 저칼슘혈증이었다. 위약군에서 발생률이 5% 이상인 3 또는 4 등급 AE는 없었다.

누적하면 CCO2 까지 카보잔티닙 단독군과 위약군에서 각각 37건 (22%) 및 13건 (15%)로 총 50건의 사망이 보고되었다. 또한, CCO2 까지 위약 교차군에서 사망 9건이 보고되었다. 마지막 시험 치료 투여 후 30일까지 카보잔티닙 단독군에서 14건 (8.3%) 및 위약군에서 7건 (8.0%)으로 총 21건의 사망이 발생했다.

CCO1 과 CCO2 사이에, 마지막 시험 치료 후 30일까지 카보잔티닙 단독군에서 5건의 추가 사망이 발생했다. 이 5건 중 3건은 갑상선암이 아닌 다른 사건, 즉 간부전, 스트레스성 심근병증, 및 흡인성 폐렴으로 인

한 호흡 부전 (축약어) 인한 것이었다 (각 1명). CCO1 과 CCO2 사이에, 마지막 시험 치료 후 30일까지 위약군에서 1건의 추가 사망이 발생했다 (급성 호흡 곤란 증후군). 시험자는 이러한 5등급 사건 모두 시험 치료와 관련된 것으로 간주하지 않았다.

누적하면 마지막 시험 치료 투여일 후 30일까지 카보잔티닙 단독군에서 23건 (14%) 및 위약군 6건 (6.8%) 으로 총 29건의 사망이 발생했다. CCO1과 CCO2 사이에, 카보잔티닙 단독군에서 추가 15명 및 위약군에서 3명이 마지막 시험 치료 투여 후 30일 후에 사망하였다. 카보잔티닙 단독군의 추가 사망 15건 중, 동맥 출혈 1건을 제외한 모든 사건은 갑상선암 또는 질병 진행과 관련있었다. 시험자는 이 사건 모두 시험 치료와 관련된 것으로 간주하지 않았다.

인과관계와 상관없이 SAE 발생률은 카보잔티닙 단독군에서 39% 및 위약군에서 27%였다. 카보잔티닙 단독군 시험대상자의 2% 이상에서 보고된 중대한 AE는 내림차순으로 설사, 흉막삼출, 폐렴, 및 폐색전증이었다. 위약군 시험대상자의 2% 이상에서 보고된 중대한 AE는 내림차순으로 호흡곤란 및 흉막삼출이었다.

카보잔티닙 단독군 시험대상자 총 15명 (8.8%) 에서 시험 치료 중단을 초래한 AE가 발생했고 위약군에서는 발생하지 않았다 (CSR: 4.8% 및 없음). 카보잔티닙 단독군 시험대상자 2명 이상에서 발생한 사건은 피로 (3 명[1.8%]) 및 설사 (2 명 [1.2%])였다. CCO1까지의 데이터와 비교했을 때, 카보잔티닙 단독군에서 CCO2까지 시험 치료 중단을 초래한 AE는 추가 9명에서 추가 14건이 발생했다 (시험 중인 질병과 인과관계 없음) : 복부 통증, 설사, 게실병, 피로, 호중구수 감소, 말초신경병증, PRES, 단백뇨, 스트레스성 심근병증, 혈소판감소증, 요폐, 체중 감소, 흡인성 폐렴으로 인한 호흡 부전 (축약어), 및 MDS (각 1 명) . 이러한 추가 사건 중에, 복부 통증, 설사, 게실병, 피로, 호중구수 감소, PRES, 단백뇨, 혈소판감소증, 및 체중 감소는 치료와 관련된 것으로 평가되었다.

의뢰사는 TKI 또는 VEGF 경로 억제와 관련된 것으로 알려진 사건을 추적하기 위하여 일련의ETM를 정의했으며 이는 잠재적으로 중대한 결과를 초래하거나 진행 중인 일상적 약물 감시가 요구된다고 결정되었다. 여기에는 위장 천공, 누공, 농양 - 모두, 복강 내 및 골반 농양, 3등 급 이상의 출혈, ATE, VTE, 상처 합병증, 고혈압, 골괴사증, PPE, 단백뇨, PRES, 설사, 및 QT연장과 관련된 사건이 포함된다.

- 시험 집단에서 가장 빈번하게 관찰된 3등급 이상 ETM은 고혈압, PPE, 및 설사였다. 2% ~5% 비율로 발생한 3등 급 이상의 ETM (모든 치료군)은 VTE, 출혈, 및 단백뇨였다. 나머지 3등급 이상의 ETM은 두 군의 발생률이 2% 미만이었다. 일반적으로, 골괴사증을 제외하고 카보잔티닙 단독군의 3등급 이상 ETM 발생률은 위약군보다 높았다.
- 5 등급 ETM은 치료군 전반에서 발생률이 낮았고 각 치료 군 내에서 서로 다른 단발성 사건으로 구성되었다. CCO1과 CCO2 사이에, 카보잔티닙 단독군에서 스트레스성 심근병증 1건의 추가 5등급 ETM이 보고되었다. 시험자는 이 사건이 시험약과 관련이 없다고 평가했다.
- 카보잔티닙군에서 보다 빈번한 ETM인 고혈압, 단백뇨, 및 PPE의 발병 중앙값은 28일 이하였다. 카보잔티닙군에서 임상적으로 유의하지만 덜 빈번한 ETM인QT 연장, VTE, PRES, 출혈 (3등급 이상), 상처 합병증, GI 천공, 누공, ATE, 골괴사증, 농양-모두, 및 골반 농양은 최초 발생 시간이 28일을 초과하는 더 긴 중앙값을 가졌다. 위약 치료가 이러한 사건과 관련될 가능성이 낮으므로, 사건 수가 적기 때문에 위약군에서 ETM의 최초 발생까지의 시간과 빈도 사이에 명확한 경향이 없었다.

ETM 이외에도, 간독성, 및 신부전으로 분류된 기타 잠재적으로 의학적으로 중요한 사건을 검토하여 이러한 분류에 안전성 문제가 있는지 여부를 결정하였다. 안전성 문제가 없는 것으로 결론이 내려졌다.

- 간독성으로 분류된 치료-발생 AE는 카보잔티닙 단독군 2명 (1.2%)에서 발생했고 위약군에서는 발생하지 않았다 (CSR: 1.6% 및 없음). CCO1까지의 데이터와 비교했을 때, 카보잔티닙 단독군에서 CCO2까지 추가적으로 5등급 간부전 1건이 발생했다.

- 신부전으로 분류된 선택된 AE는 카보잔티닙 단독군4명 (2.4%)에서 발생했고 위약군에서는 발생하지 않았다 (CSR: 2.4% 및 없음). CCO1까지의 데이터와 비교했을 때, 카보잔티닙 단독군에서 CCO2까지 추가적으로2 등급 신장 손상 1건이 보고되었다.

위약군에 무작위배정된 후 BIRC가 확인한 방사선학적 질병 진행으로 인해 카보잔티닙을 받기 위해 교차된 시험대상자 40명과 카보잔티닙만 받은 시험대상자 사이에 중요한 안전성 차이점은 관찰되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.5.9.1 치료적 맥락

6.5.9.1.1 RAI 불응성 DTC에 대한 현재 치료법

RAI-불응성 DTC 가 발병한 환자는 2.5-3.5 년의 중앙 생존 기간이 추정되는 매우 나쁜 예후를 보인다 (Busaidy and Cabanillas 2012; Durante et al 2006; Schlumberger et al 2014). 화학 요법 기반 치료는 미미한 활성을 나타내며 독성 프로파일이 불리하다. 따라서, RAI-불응성 DTC에서 덜 선호되는 치료 방식이다.

RAI-불응성 DTC 환자를 위한 최근 진료 발전에 종양 혈관신생을 억제하고 후속 종양 성장 억제와 함께 악성 조직에서 저산소증을 유발하는 VEGFR을 표적으로 하는 티로신 키나제 억제제(TKI)를 포함한다. 소라페닙과 렌바티닙은 RAI-불응성인 국소적으로 재발 또는 전이된, 진행성 DTC 환자에 대해 미국과 EU에서 승인되었다. 소라페닙 또는 렌바티닙은 RAI0불응성 DTC에 대한 현재 표준 전신치료제가 되었으며 가장 일반적으로1차 요법으로서 사용된다. 그러나, 소라페닙 및/또는 렌바티닙에 대해 진행성인 시험대상자에서 강력하게 유효성을 평가한 임상시험은 없다.

2021년에 셀퍼카티닙은 선택적 RET 억제제로 EU에서 성인 및 12세 이상 환자의 사용, 미국에서RET 융합 양성 갑상선암 치료에 대해 조건부 승인을 받았다(Retsevmo EMA SmPC).

그러나, 산발적인 PTC의 약 10-20% 만 RET 원종양유전자(RET-PTC 융합)에 관여하는 염색체 전위를 가진다는 점을 주목한다(Prescott 2015; Wirth 2020). 따라서, 셀퍼카티닙은 DTC 집단의 적은 일부의 미충족 요구만 해결한다.

VEGFR-표적 TKI 초기 요법은 PFS와 ORR을 개선함으로써 임상적 이익을 제공하지만, 대부분의 DTC 환자는 이 요법에 대한 내성이 생겨서 진행성 질병(PD)으로 발전할 것이다. TKI 요법에 내성이 생긴DTC 환자의 경우 옵션이 매우 제한적이며 보다 효과적인 치료법이 요구된다. ESMO 2019 지침에 따르면, RAI-불응성 DTC에서 MKI의 최적의 순서는 현재 가능한 증거를 기반으로 결정할 수 없다. 과거 MKI 요법은 이러한 약물의 후속적 사용에 대한 금기가 아니지만, 2차 요법 유효성에 대한 데이터는 부족하다 [II, C](Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines 2019).

과거 VEGFR-표적 요법에 대해 진행을 경험한 RAI-불응성 DTC 환자는 예후가 불량하고 치료 옵션이 거의 없으며, 미충족 의학적 요구가 높다(Lirov et al 2017; Durante et al 2006; Brose et al 2021).

6.5.9.1.2 카보잔티닙과 시험 XL184-311

3 상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 시험XL184-311 은 승인된 VEGFR-TKI인 소라페닙 또는 렌바티닙을 한가지 이상 사용한 후 진행된 환자에서 카보잔티닙 60 mg의 유효성과 안전성을 평가했다. 이용 가능한 치료법이 부족하고 미충족 의학적 요구가 높은 점을 감안할때, 렌바티닙과 소라페닙을 포함하되 이에 국학되지 않는 최대 2가지의 과거VEGFR-TKI가 허용되었다. 환자는RECIST 1.1 따라 측정가능한 DTC 진단을 받았으며 과거에 RAI 요법으로 치료받은 적이 있거나 이 치료에 부적격으로 간주되었다. 3상 시험

XL184-311 는 PFS 와 ORR의 사전에 정의된 다중 1차 평가변수를 엄격하게 평가한 적합하고 잘 통제된 국제시험이었다. 이 시험의 시작 시점에, 이 환자 집단에서 강력하게 평가되고 유효성이 입증된 전신 약물은 없었다. 시험XL184-311과거 렌바티닙 및/또는 소라페닙으로 치료된 RAI-불응성 DTC 환자 집단에서 유효성을 강력하게 평가한 첫번째 3상 시험이다.

1차 분석 시점(CCO1; ITT 집단의 시험대상자 N = 187)에 인구통계학 및 베이스라인 특성은 치료군간에 균형을 이루었고 과거 VEGFR-표적 요법 후에 진행된RAI-불응성 DTC 집단과 일치했다. 보충 분석 시점(CCO2; ITT 집단의 시험대상자N = 258)에 인구통계학 및 베이스라인 특성은 1차 분석에의 특성과 일치했다.

CCO2 시점에 시험XL184-311 에서, 전체 ITT 집단 시험대상자의 74% 가 한가지 과거 VEGFR-TKI를 투여 받았고, 시험대상자의 26%가 두 가지 이상의 과거VEGFR-TKI를 투여받았다. 중요하게는, 시험대상자의 63% 는 소라페닙과 비교할 때 약리학적으로 더 강력한 VEGFR 억제제인 렌바티닙에 노출되었고(Schoon et al 2019) 아마도 더 나쁜 예후와 더 큰 치료 내성 종양을 초래할 것이다.

6.5.9.2. 유익성: 6.5.7 참고

6.5.9.3. 위해성: 6.5.8 참고

6.5.9.4 권장 용량에 대한 보충

시험 XL184-311 에서 DTC 시험대상자에서 관찰된 카보잔티닙 PK 노출은 HCC 및 RCC 시험대상자에서 관찰된 것과 일치하며 이 관찰은 집단 PK 분석으로 확인되었다. 카보잔티닙 PK에 대한 체중, 성별, 인종, 암종의 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 평균 카보잔티닙 농도와 PFS 간의 ER 관계는 관찰되지 않았다. 더 높은 카보잔티닙 노출에서 더 높은 이상 반응 발생률의 경향이 관찰되었지만, 이상반응은 용량 조정으로 관리할 수 있었다.

3상 시험 XL184-311에서, 카보잔티닙 60 mg qd 투여 요법 후에 임상적으로 의미있는 유효성 및 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었다. 평균 카보잔티닙 농도와 PFS 간의 ER 관계는 관찰되지 않았다. 더 높은 카보잔티닙 노출에서 더 높은 이상 반응 발생률의 경향이 관찰되었지만, 이상반응은 용량 조정으로 관리할 수 있었다. PopPK 및 ER 유효성과 안전성 분석은 DTC 성인 시험대상자에 대한 60 mg qd의 카보잔티닙 시작 용량을 뒷받침한다.

또한, 모델링 및 시뮬레이션은 체중 40 kg 이상의 청소년에 대한 60 mg qd의 카보잔티닙 시작 용량과 체중 40 kg 미만의 청소년에 대한 40 mg qd의 카보잔티닙 시작 용량을 뒷받침한다. 권장 용량은 상대성장 스케일링과 위험/이익 고려사항을 기반으로 한다. 더 높은 카보잔티닙 농도에서 일부 안전성 평가변수에 대해 AE 발생률이 증가하는 경향이 있지만, DTC 성인에서 PFS에 대한 노출-유효성 관계는 관찰되지 않았다.

6.5.9.5 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

무작위배정 3상 시험 XL184-311 은 BIRC에 의해 평가된 RECIST 1.1에 따른 1차 평가변수 PFS를 충족하는 잘 수행된 시험이었다. 이 시험은 한가지 이상의 승인된 표준 요법을 치료받은 후 진행된 진행성 DTC 가 있는 대표적인 환자 집단에서 실시되었다. 위약군의 짧은 PFS 중앙값(모든 분석에서 1.9개월)은 이 환자 집단에서 높은 미충족 의학적 요구를 뒷받침하는 전신 요법이 필요한 빠르게 진행되는 질병을 가진 환자 집단을 나타낸다. 시험 XL184-311 의 전체 데이터는 과거 치료 후에 진행되었고 RAI-불응성인 DTC 환자에서 카보잔티닙의 유효성을 강력하게 특성화한다.

시험 XL184-311 에서 카보잔티닙 치료군의 사전에 지정된 1차 평가변수 PFS의 개선은 임상적으로 의미있으며 사전에 지정된 모든 유효성 분석 전반에서 관찰된 유리한 경향에 의해 뒷받침된다. 치료군 차이의 크

기는 더 큰 전체 ITT 집단 또는 약 6개월의 추가 추적조사가 있는 1차 분석 하위세트를 기반으로 유지되었다. 모든 PFS 분석 전반에서, PFS에 대해 총화된 HR은 0.22로, 이러한 결과의 일관성을 입증한다.

카보잔티닙 치료의 위험에는 용량 조정으로 관리 가능한 AE를 포함했다. 시험 XL184-311에서 새로운 안전성 문제가 나타나지 않았다. 시험 XL184-311 에서 카보잔티닙의 안전성 프로파일은 RDD 및 HCC를 포함한 기타 다양한 종양 유형에서 이 약물의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

결론적으로, 카보잔티닙은 VEGFR-표적 요법 후 진행된 RAI-불응성 DTC 성인 환자에서 다른 임상 평가변수에 일관되게 유리한 효과와 함께 PFS 개선에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 이익을 입증하였다. 카보잔티닙 치료의 임상적 이익은 이 환자 집단의 위험을 능가한다. VEGFR-표적 요법 후 진행된 RAI-불응성 DTC 청소년 환자에서 기타 TKI에 대한 인식된 관심, 청소년과 성인 시험대상자의 생물학적 질병 유사성, 청소년에서 카보잔티닙 사용에 대해 사용 가능한 안전성 데이터, 그리고 용량을 뒷받침하는 PK 모델링 수행을 감안할 때, 여전히 미충족 요구가 있는 이 적응증에서 카보잔티닙의 이익은 성인에서 잘 알려진 위험을 능가하는 것으로 간주되며, ADVL1211 및 시판후 안전성 데이터를 바탕으로 청소년에서 유사한 것으로 보인다.

추가된 안전성 정보 검토 결과, CCO1에 비해 안전성 집단에 대한 추가 6개월의 추적 관찰을 포함하는 CCO2까지 단일 약제 카보잔티닙의 안전성 프로파일은 최초 임상 개요에 보고된 것과 비교하여 일관되게 유지되었다. CCO1과 CCO2 사이에, 이 시험에서 새로운 안전성 문제가 제기되지 않았다.

6.6. 가교자료 : 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이전에 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있거나, 치료 중 질병이 진행된, 방사성 요오드 요법(RAI)에 대해 적합하지 않거나 불응성인 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암(DTC) 환자에서의 단독요법에 대한 핵심 임상시험(XL184-311)의 안전성 및 유효성은 신청 적응증을 뒷받침하기에 적절한 것으로 사료됨. 다만, 핵심 임상시험 대상자에 **소아는 포함되지 않았으므로, 대상환자군을 성인으로 제한**하는 것이 필요하며, **이전 치료요법을 명시하여 대상환자군을 명확히** 하도록 시정하였음.
- 소라페닙 및 렌바티닙이 VEGFR 등 다수의 수용체 티로신 키나아제(RTK)를 억제하며, RAI 저항성인 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암 환자의 치료의 국내 허가되어 있으나, **VEGFR 표적 요법 후 진행한 RAI 저항성 DTC에 대해 허가된 치료제는 없으므로** 위약대조시험에서 우월성을 입증한 카보잔티닙은 효과적인 요법으로 사료됨.
- 위약 대비 유효성은 ORR 및 PFS 공동평가변수로 평가되었으며, ORR의 경우 귀무가설이 기각되지 않았으나, PFS에 대해서는 최종 분석 결과, **총화요인에 의해 조정된 HR 0.22, 96% CI 0.15, 0.32, $p < 0.0001$ 로 귀무가설을 기각하여 우월성을 입증하였음.** PFS 기간 중앙값에 대해 KM 추정치는 위약군에서 1.9개월, 카보잔티닙군에서는 11.9개월이었음. 12개월 시점에서 사건을 경험하지 않은 시험대상자는 카보잔티닙군 45.6%, 위약군 1.8%이었음.
- 안전성 측면에서는 카보잔티닙의 **알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치**했고, 임상적으로 중요한 안전성 문제는 발생하지 않았음. 다만, **안전성 추가 분석(Addendum2) 결과를 근거로 신청사항 중 사용상의 주의사항 2. 이상반응 항의 분화갑상선암 환자에 대한 투여량 감량, 투약중단에 관한 데이터 업데이트하여 시정이 필요할 것으로 사료됨.** 아울러 DTC 임상시험에서 관찰된 PRES와 관련된 고혈압 위기 사례 1건 및 시판후 수집된 전체 안전성 데이터를 고려하여 사용상의 주의사항에 **고혈압 장애에 대한**

주의문구가 추가되었음.

- 신청사항 중 소아에서의 용량조절(40mg qd)와 관련해서는 소아(16세 이상)에서 임상시험이 실시되지 않았으므로 모델링 결과만 가지고 용량 설정한 근거는 다소 부족한 것으로 보이지만, 용량정보를 사용상의 주의사항에 추가하는 것은 인정 가능함
- 임상시험 신뢰성 관련하여 허가된 국가의 TOC(EMA, 2022.7.20.) 제출됨
- **유익성의 불확실성: OS 관련 추가 검토 결과**
 - PFS와 ORR이 1차 유효성 평가변수였으며, OS는 최근 임상 컷오프 시점에서 중단된 사건의 >75%로 OS 데이터는 미숙하였음. OS 분석에 대한 추가 업데이트는 제공되거나 계획되어 있지 않으며, 연구 후 후속 항암요법 사용 요인에 의해 교란되었음.
 - 전반적으로 연구에서 후속 NPACT를 받은 ITT 모집단 환자수는 적었음(카보잔티닙군 2.4%, 위약군 6.5%, 대부분은 TKI였으며, 적은 비율은 대체 요법의 부족을 반영함, p.40 추가 유효성 평가변수 분석 결과 중 ② 비 시험계획서 항암요법(NPACT) 참고).
 - CCO2 시점에서 Full ITT 모집단에 대해 교차투여된 환자는 CCO1 시점 19명 대비 40명으로 늘었고, 교차 시 공개라벨 카보잔티닙을 받은 위약 피험자는 ITT 원칙에 따라 OS 분석 시 위약군에 포함되었으며, 오픈라벨 카보잔티닙 수령은 NPACT 수령으로 간주되지 않았음.
 - 교차투여된 40명 중 8명이 사건을 겪었으며, 32명은 OS에 대하여 NPACT 환자를 중단된 사건으로 가정하여 민감도 분석을 추가로 실시하였음.
 - NPACT를 받은 대상자의 생존시간을 치료중단으로 분석하였을 때, 전체 ITT 모집단에 대한 OS의 HR은 **0.67 (95% CI: 층화시 0.38, 1.17, 비층화시 0.38, 1.18)**, 1차 분석 하위집단의 경우 HR은 0.64 (95% CI: 층화시 0.35, 1.14, 비층화시 0.36, 1.14)였음.
 - * 전체 ITT집단에서 층화요인에 대해 조정된 HR 0.74 (95% CI: 0.42, 1.28)
 - ITT 집단에서 위약군 중 약 45%의 환자(88명 중 40명)이 카보잔티닙 교차투여를 받은 점, 생존(OS 및 PFS) 기간에 대해 카보잔티닙군 및 교차투여된 환자에서 임상적 유익성이 확인되었고, 교차대상자에 대한 교차시점을 치료중단으로 분석한 민감도 분석 결과, 교차치료의 교란이 확인된 점 등을 고려할 때, OS에 대한 해석이 어려울 수 있음은 인정 가능하며, 추가 최종 OS 제출은 필요하지 않을 것으로 사료됨

2) 약물 이상반응 표에 피부혈관염 및 경고 및 주의사항에 저칼슘혈증 업데이트

기허가사항	신청안					
없음	<div>[표1] 수정, 일부 생략</div> <table><tr><td>피부 및 피하 조직 이상</td><td>손바닥-발바닥 홍반성갈라짐이상중추근, 발진c. 소양증</td><td>탈모증, 건성피부, 홍반, 포발색 변화</td><td>건선, 두드러기</td><td>피부 혈관염</td></tr></table>	피부 및 피하 조직 이상	손바닥-발바닥 홍반성갈라짐이상중추근, 발진c. 소양증	탈모증, 건성피부, 홍반, 포발색 변화	건선, 두드러기	피부 혈관염
피부 및 피하 조직 이상	손바닥-발바닥 홍반성갈라짐이상중추근, 발진c. 소양증	탈모증, 건성피부, 홍반, 포발색 변화	건선, 두드러기	피부 혈관염		
3. 일반적 주의 1) ~15) 전과동	<추가>					

17)~20) 전과동	<p><u>16) 생화학적 검사실 시험 이상</u> <u>이 약은 전해질 이상(저칼륨 및 고칼륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저칼슘 혈증 및 저나트륨 혈증)의 발병률 증가와 관련이 있다. 저칼슘 혈증은 다른 암 환자에 비해 분화 갑상선암 환자에서 더 높은 빈도 및/또는 중증도 증가(3등급 및 4등급 포함)로 이 약에서 관찰 된다. 이 약의 치료 중 생화학적 매개변수를 모니터링하고 필요한 경우 적절한 대체 요법을 시행하는 것을 권장한다. HCC 환자에서 간성 뇌 병증의 경우 전해질 장애의 발병에 기인할 수 있다. 지속적이거나 반복적으로 중대한 이상이 있는 경우에는 이 약의 투여 중단 또는 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다.(용법·용량 참조).</u></p>
-------------	---

<제출자료>

① 약물 이상반응 표에 피부혈관염 추가 : CCSI (버전 7.0) 업데이트 기반), M2.5 제출

- 빈도를 알수 없는 피부 및 피하 조직 장애 SOC 내 이상 약물 반응(ADR)으로 피부 혈관염을 추가
- 근거

피부 백혈구세포성 혈관염 (Cutaneous leukocytoclastic vasculitis, CLV) 은 주로 피부의 소혈관을 침범하는 면역 매개 질환이며, 매년 성인 100만명당 38-55명이 진단받는 것으로 추정된다. 증상은 하지의 족저 자색반이며 중증도는 양성 피부 발진에서 다발성 장기 부전을 동반한 생명을 위협하는 중대한 질병까지 다양할 수 있다. CLV 는 약물 (페니실린, 세팔로스포린, 설펜아미드, 페니토인, 알로푸리놀), 감염 (엡스타인 바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 만성 활동성 간염) 결합 조직 질환, 및 악성 종양 (조혈 신생물 및 고형암) 과 관련있다.

CLV와 카보잔티닙에 대한 검토는 새로 진단된 전이성 투명세포 RCC에 대해 매일 카보잔티닙 60 mg을 시작한지 5주 후에 피부 생검으로 진단된 CLV를 경험한 54세 남성 환자를 언급한 Coltart et al 2021의 최근 문헌으로 촉발되었다. 카보잔티닙은 중지되었고 치료로 증상이 개선되었지만 카보메텍스를 더 낮은 용량으로 재개했을 때 양성 리첼린지가 나타나 시험약을 영구적으로 중단했다.

국제약용어집 (MedDRA) 버전 24.0 상급용어 (Higher Level Term, HLT) 피부 혈관염 또는 우선 용어 (PT) ‘혈관염’ 또는 ‘과민성 혈관염’ 을 사용한 글로벌 안전성 데이터베이스 (global safety database, GSDB)와 모든Exelixis-의뢰 단일 요법 시험 (시험 XL184-301, XL184-306, XL184-307, XL184-308, XL184-309, CABOSUN (A03120)) 의 임상 데이터를 사용하여 MedDRA HLT 피부 혈관염 또는 PT ‘혈관염’ 또는 ‘과민성 혈관염’ 에서 최소 1가지 용어가 보고된 사례에 대한 임상 데이터베이스의 검색으로, 총 11건이 검색되었고, 10건은 GSDB의 피부 혈관염과 혈관염 (각각 n = 5)이며, 1건은 임상 데이터베이스에서 중대하지 않은 과민성 혈관염이었다. 가용 사건 (n = 4)의 경우, 발병시간 중앙값은 62일이었다 (범위: 5 - 180 일). 11건 중, 시판 후 생검 확인된 CLV 2건은 과거 피부 병변의 해결 후 카보잔티닙의 재개로 인해 동일한 병변의 재발을 설명했다 (양성 리첼린지). 전신 혈관염의 임상적 또는 생화학적 증거는 없었다. 나머지 9건은 류마티스 질환의 병력 (n=1) 또는 발라시클로비르의 병용 사용 (n=1) 또는 인과 관계를 평가하기에 불충분한 정보 (n=7) 로 교란되었다.

문헌 검토를 통해 VEGF-억제제를 재시작한 후 CLV의 재발을 설명하는 사례를 포함하여 다른 VEGF-억제제 (소라페닙, 수니티닙 및 파조파닙) 를 사용한 CLV의 일부 사례 보고서를 확인했다.

- 결론: 사건의 중요성, 가능한 계열 효과 및 양성 리첼린지를 포함하여 카보잔티닙 사용으로 CLV의 발

생을 식별하는 사례 검토를 기반으로 자발적 데이터에 기초하여 피부 혈관염을 ADR 표에 빈도를 알수 없는 사건으로 추가하는 것이 적절하다고 판단

② 경고 및 주의사항에 저칼슘혈증 추가 : CCSI (버전 7.0) 업데이트 기반), M2.5 제출

- 근거

생화학 검사실 시험 이상

카보잔티닙은 전해질 이상 (저칼륨혈증 및 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증 및 저나트륨혈증 포함)의 발생률 증가와 관련이 있다. 카보잔티닙 사용 시 다른 암환자에 비해 갑상선암 환자에서 저칼슘혈증의 더 높은 빈도 및/또는 중증도 증가 (3등급 및 4등급 포함)가 관찰되었다. 카보잔티닙 치료 중 생화학적 매개변수를 모니터링하고 필요한 경우 표준 임상 지침에 따라 적절한 대체 요법을 시행하는 것을 권장한다. HCC 환자에서 간성 뇌병증의 경우 전해질 장애의 발병에 기인할 수 있다. 지속적이거나 반복적으로 중대한 이상이 있는 경우, 카보잔티닙의 투여 중단 또는 감량, 또는 영구 중단을 고려해야 한다 (Table 1 참고).

칼슘 수치 감소를 포함한 전해질 이상은 약리학적 기전이 체액과 전해질 (Verzicco et al 2020, Berends et al 2020) 그리고 뼈의 대사 (Alemán et al 2014)에 영향을 미칠수 있기 때문에 VEGFR-티로신 억제제 (TKI)를 포함한 항암약물에서 흔히 발생한다. 다른 VEGFR 계열인 소라페닙의 경우 비갑상선암에 비해 갑상선암에서 저칼슘혈증의 비율이 더 높은 것으로 나타났으며 (Worden et al 2015, Jean et al 2016), 반데타닙의 경우 치료받는 갑상선암 환자에서 칼슘과 비타민 D의 요구가 증가된 것으로 확인되었고 (Brassard et al 2011), 렌바티닙의 경우 Cabanillas and Takahashi (2019)는 칼슘 모니터링의 강화를 권장했다. 저칼슘혈증 VEGFR-TKI 계열 (카보잔티닙 포함)에 대해 잘 규명된 위험이며, 카보잔티닙에 대한 경고 및 주의사항 그리고 바람직하지 않은 영향 섹션에 적절하게 기술되어 있지만, 카보메텍스 PI에서 적응증 특정 차이는 구체적으로 다루지 않는다.

저칼슘혈증은 무증상에서 중증 불만까지 광범위한 임상 증상과 관련있다. 근육떨림, 경련, 아린감 및 무감각과 같은 신경근 흥분성 징후는 고전적이지만 증상의 발달은 칼슘의 절대 농도와 혈청 수준이 얼마나 빠르게 감소하는지에 따라 다르다. 대부분의 경우 증상은 모호하고 쉽게 기저상태에 기인할 수 있다. 시기 적절한 진단으로 경구 보충제를 통해 잘 치료될 수 있다 (Berends et al 2020). 중증 저칼슘혈증 ($\text{Ca} < 1.9 \text{ mmol/L}$)은 심정지 또는 발작의 잠재적 위험 때문에 종종 응급 상태로 간주된다 (Duval et al 2018).

무작위배정, 대조 임상시험 XL184-311의 데이터를 검토한 결과, DTC 환자에서 카보잔티닙 치료 중에 저칼슘혈증의 빈도가 더 높은 것으로 나타났다. 진행 중인 절차 (EMA/H/C/004163/III/0023) 동안, MAH는 저칼슘혈증에 대한 카보잔티닙과 위약군의 차이점과 더 높은 저칼슘혈증의 발병률에 대한 가능한 생물학적 작용 기전 및/또는 기타 타당한 이유에 대해 추가로 논의할 것을 요청받았다.

이를 바탕으로 카보잔티닙 단독요법의 승인 및 비승인 적응증에 대한 모든 치료적 확증 시험 전반에서 저칼슘혈증을 종합적으로 검토했다. 완료 및 진행 중인 Exelixis-의뢰 카보잔티닙 단독 요법 임상시험의 임상 데이터베이스 검색에 진행 중인 시험 2건 (XL184-311 및 XL184-401)과 완료된 시험 5건 (XL184-301, XL184-306, XL184-307, XL184-308, XL184-309)을 포함하였고 저칼슘혈증 우선 용어 (PT) 및 교정된 칼슘농도의 실험실 이상을 사용하였다.

카보잔티닙을 사용한 3건의 의뢰사 주도 갑상선암 임상시험이 있다. 시험 XL184-311 (DTC)에서, 모든 등급의 투여후 발생 저칼슘혈증 이상 반응 (AE)은 위약군의 3.4%에 비해 카보잔티닙 60 mg 정제로 치료받은 시험대상자의 23%에서 발생했다. 시험 XL184-401 (갑상선 수술암 (MTC))에서, 저칼슘혈증 AE는 카보잔티닙 140 mg 캡슐로 치료받은 시험대상자의 30%에 비해 카보잔티닙 60 mg 정제로 치료받은 시험대상자의 25%에서 발생했다. 이 결과는 위약군의 4.6%에 비해 140 mg 카보잔티닙 캡슐로 치료받은 시험대상자의

23.8% 가 저칼슘혈증 AE를 경험한, 과거 MTC 환자를 대상으로 실시한 시험 XL184-301에서 보고된 저칼슘혈증 비율과 일치한다.

3등급 또는 4 등급 저칼슘혈증 AE도 위약군 (시험 XL184-311 및 XL184-301에서 각각 2.3% 및 0%) 에 비해 카보잔티닙군 (시험 XL184-401에서 8.9% (60 mg 정제) 및 8.1% (140 mg 캡슐), 그리고 시험 XL184-301에서 10.7% (140 mg 캡슐)) 에서 더 높은 비율로 관찰되었다. 어떤 시험에서도 치명적인 결과를 보인 사건은 보고되지 않았다.

시험 XL184-311 (DTC) 에서 위약군 시험대상자의 1.1%에 비해 카보잔티닙 60 mg 정제 로 치료받은 시험대상자의 14%에서 치료 관련 AE가 보고되었다. 시험 XL184-401에서, 60 mg 정제로 치료받은 MTC 시험대상자의 20% 및 140 mg 캡슐로 치료받은 MTC 시험대상자의 24%가 저칼슘혈증의 치료 관련 AE를 경험했다. 시험대상자 2명에서 관련한 동시 발생 사건이 나타났는데, 그 중 1명은 심근 허혈, 1도 방실차단 및 퇴행성 대동맥 판막 질환의 병력이 있었고 동시 발생 저칼슘혈증 (1 등급) 과 함께 심전도 QT 연장 (1 등급) 을 경험했다. 다른 시험대상자는 시험 640일차에 혈중 칼슘 감소 (1등급) 과 동시에 근육 떨림 (1등급) 의 AE를 경험했으며, 저칼슘혈증에 대한 치료를 받지 않았다.

MTC에서 실시한 과거 시험 XL184-301에서, 저칼슘혈증의 치료 관련 AE 비율은 위약군의 3.7%에 비해 카보잔티닙에서 13.6% 였다.

중대한 이상반응 (SAE)에 관해서, 시험 전반에 걸쳐 위약군 시험대상자 총 9명에 비해 시험XL184-311 에서 카보잔티닙으로 치료받은 시험대상자 2명 (1.0%), 시험 XL184-401에서 60 mg 정제로 치료받은 시험대상자 2명 (1.6%) 및 140 mg 캡슐로 치료받은 시험대상자 3명 (2.4%), 및 시험 XL184-301 에서 카보잔티닙 140 mg 캡슐로 치료받은 시험대상자 6명 (2.8%) 이 SAE를 경험했다. 이 3건의 임상시험에서 저칼슘혈증 SAE를 검토한 결과 모든 사건에서 부갑상선절제술, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증의 병력, 골전이의 존재, 베이스라인에 칼슘 수준의 감소, 관련 동시 발생 AE (예, 설사), 또는 저칼슘혈증의 위험이 알려진 약물 (예, 비스포스포네이트, 데노수맙, 루프 이뇨제, 코르티코스테로이드 또는 양성자 펌프 억제제) 의 동시 사용을 포함한 교란 인자가 있었던 것으로 밝혀졌다.

사용 가능한 실험실 데이터로 Table 1에 제시된 대로 갑상선 암을 대상으로 실시한 모든 시험에 등록된 시험대상자에서 교정된 칼슘 수준 감소의 비율이 증가했음을 확인했다

Table 1 Treatment Emergent Decreased Corrected Calcium in Ongoing and Completed Sponsored Clinical Trials conducted in Thyroid Cancer with Monotherapy Cabozantinib

Sponsored Studies	Indication	Cabozantinib Arm		Comparator arm	
		All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Thyroid cancer indication					
XL184-311 ^a	DTC	47%	12%	12%	3%
XL184-401 ^b	MTC	43%	8.9%	52%	11%
XL184-301 ^c	MTC	52.3%	12.1%	26.6%	2.8%

DTC, differentiated thyroid cancer; MTC, medullary thyroid cancer

^a Cabozantinib 60 mg vs Placebo

^b Cabozantinib 60 mg vs Cabozantinib 140 mg

^c Cabozantinib 140 mg vs Placebo

비갑상선 적응증 (RCC XL184-308, HCC XL184-309 및 거세저항성 전립선암 (CRPC) XL184-306, XL184-307)을 대상으로 실시한 카보잔티닙 단독요법 치료적 확증 임상시험의 경우, 카보잔티닙에 대한 저칼슘혈증의 모든 등급 AE 및 3/4 등급 AE와 교정된 칼슘농도 감소에 대한 실험실 결과가 갑상선암 시험의 가용 데이터에 비해 더 낮은 비율로 관찰되었다 (Table 2).

Table 2 Adverse Events of Hypocalcaemia in Completed Exelixis-Sponsored Clinical Trials conducted in Non-thyroid Cancer indications with Monotherapy Cabozantinib Tablets (60 mg)

Sponsored Studies in Non-thyroid Cancer Indications	Indication	Cabozantinib Arm (60 mg)			Comparator Arm		
		AEs, All Grade (%)	Grade 3/4 (%)	G5 (%)	AEs, All Grade (%)	Grade 3/4 (%)	G5 (%)
XL184-308 ^a	RCC	7.3%	2.4%	0	2.2%	0	0
XL184-309 ^b	HCC	3.3%	0.8%	0	0.8%	0	0
XL184-307 ^c	CRPC	7.3%	1.8%	0	5.8%	1.2%	0
XL184-306 ^d		13%	3.3%	0	14%	3.5%	0

AE=adverse event; CRPC= castration-resistant prostate cancer; HCC=hepatocellular carcinoma; RCC=renal cell carcinoma

a Cabozantinib 60 mg vs Everolimus

b Cabozantinib 60 mg vs Placebo

c Cabozantinib 60 mg vs Prednisone

d Cabozantinib 60 mg vs Mitoxantrone+Prednisone

갑상선암 환자는 갑상선 절제술 후 수술후 부갑상선 기능저하증, 골전이, 저칼슘혈증과 관련될 수 있는 알려진 카보잔티닙 이상 반응 (예, 저마그네슘혈증, 설사), 또는 저칼슘혈증과 관련될 수 있는 약물 동시 사용의 더 높은 비율로 인해 **저칼슘혈증이 발병하기 더 쉬울 수 있다**. 이러한 상태는 카보잔티닙 갑상선암 시험에서 저칼슘혈증 AE를 경험한 모든 시험대상자에서 추가로 조사되었다. 그러나 이 분석에서 관찰된 결과는 갑상선암에서 저칼슘혈증이 더 높은 비율로 관찰된 다른 이유를 설명하지 못했다.

결론:

현재 카보메틱스 PI의 경고 및 주의사항 섹션에는 사건의 중요성, 계열 효과 및 비갑상선 적응증에 비해 갑상선암에서 저칼슘혈증에 대한 전체 빈도 증가 및 3등급 및 4 등급 중증도의 빈도 증가를 확인하는 누적 검토를 기반으로 특정 적응증이 아닌 저칼슘혈증에 대한 일반적인 정보를 포함하며, MAH는 **갑상선암 시험에서 확인된 중증일 수 있는 저칼슘혈증에 관련하여 카보메틱스에 대한 경고 및 주의사항 섹션을 업데이트하는 것이 적절하다고 판단한다**.

이익 및 위험 결론

저칼슘혈증은 카보잔티닙을 포함한 VEGFR-TKI 계열의 일부 약물에서 일반적으로 잘 알려진 영향이다. 저칼슘혈증은 잠재적으로 생명을 위협하는 합병증과 중증 임상 결과를 초래할 수 있다. 그러나, 적응증의 특정 차이점을 알리는 경고 및 예방조치의 강화를 통해 갑상선암 환자의 중증 저칼슘혈증에 대한 적절한 관리를 보장할 것이다. 이러한 제한된 일반 위험 최소화를 고려하여, 카보메틱스의 전반적인 이익 위험 균형을 유지하며 저칼슘혈증 사건의 누적 분석에 의해 수정하지 않는다.

<검토의견>

- 사건의 중요성, 가능한 계열 효과 및 양성 리챌린지가 나타나는 등의 특징이 있으므로 피부혈관염을 이상반응표에 추가하는 것은 적절한 것으로 보임
- 갑상선암 환자에서 기저질환의 특성을 포함한 여러 가지 원인에 따라 저칼슘혈증이 더 많이 나타날 수 있으며, 비갑상선암 환자에서도 유사한 경향이 관찰되어 해당 사항을 사용상의 주의사항에 반영하는 것은 적절한 것으로 보임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 TOC 제출, 2022.7.20.

- EMA (2016.09.09. 허가, 2022.04.29. 적응증 추가)
- FDA (2016.04.25. 허가, 2021.09.17. 적응증 추가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	신청품목	렌바티닙	소라페닙
효능효과	<p>1) 신장세포암의 치료 (1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법 (2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법</p> <p>2) 간세포암의 치료 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암 환자의 치료</p> <p>3) 분화갑상선암의 치료 이전에 전신요법 치료를 받는 동안 또는 이후에 진행된 방사성 요오드 요법(RAD)에 대해 적합하지 않거나 불응한, 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암(DTC) 환자에서의 단독요법</p>	<p>1. 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암</p> <p>2. 절제불가능한 간세포성암 환자의 1차 치료</p> <p>3. 이전에 전신 치료를 받은 경험이 있고 질병이 진행하였으며, 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, MSI-H (microsatellite instability high) 또는 dMMR (mismatch repair deficient) 상태가 아닌 진행성 자궁내막암 환자의 치료로서, 팸브롤리주맙과의 병용요법</p> <p>4. 진행성 신세포암의 1차 치료로서, 팸브롤리주맙과의 병용요법</p>	<p>- 이전의 cytokine 치료에 실패 경험이 있거나, 이러한 치료요법이 적절치 않은 진행성 신장세포암</p> <p>- 간세포성 암</p> <p>- 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선 암</p>
용법용량	<p>이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.</p> <p>단독요법 권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.</p> <p>진행성 신장세포암에서 니볼</p>	<p>이 약은 항암요법에 충분한 지식과 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 감독 되어야 한다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다.</p> <p>이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다.</p>	<p>권장투여용량은 1회 400mg, 1일 2회이며, 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간 께)에 복용한다. 본 약제는 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다.</p> <p>1) 진행성 신장세포암과 간세포성암에서의 용량 감소</p>

<p>루맵과 병용한 1차치료 요법 병용요법에서 이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 40mg이며, 니블루맵은 2주 마다 240mg 또는 4주 마다 480mg으로 정맥 주사한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여한다. 니블루맵은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 질병이 진행되지 않는 환자의 경우 최대 24개월까지 투여한다. (니블루맵의 허가사항 참조)</p> <p>치료 조절</p> <p>의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 단독요법에서 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 니블루맵과의 병용요법에서는 1일 1회 20mg(아래 ‘2) 용량조절’ 항 참조). 이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다.</p> <p><중략></p> <p>2. 용량조절</p> <p>이상반응 관리를 위하여 이 약의 일시적인 투여중지, 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.</p> <p>경증에서 중등도의 이상반응 (예 : 1등급 또는 2등급)은 적절한 관리에도 불구하고 환자가 견딜 수 없</p>	<p>예정된 투여시간에 복용을 잊은 경우, 다음날 복용시간까지 12시간 미만으로 남았다면 당일 복용을 생략한다. 다음날 두 배로 복용하지 않는다.</p> <p>환자 보호자는 캡슐 안에 든 물질에 반복 노출을 피하기 위해 캡슐을 열지 않아야 한다.</p> <p>캡슐은 통째로 삼키거나 작은 컵에 녹일 수 있다. 액체에 녹이기 위해 캡슐을 부수거나 분쇄하지 않고 한 큰술의 물에 적어도 10분 동안 넣어두고, 적어도 3분 동안 젓는다. 그 현탁액을 마신 뒤, 한 큰술의 물을 컵에 넣어 몇 번 흔들어 행군 뒤 그 액을 마신다.</p> <p>1. 권장용량 및 용법</p> <p>● 분화갑상선암</p> <p>성인에서 이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 24mg이다.</p> <p>이상반응 관리를 위하여 1일 투여량은 필요에 따라 조절할 수 있다(아래 ‘2) 용량조절’ 항 참조). 이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다.</p> <p><중략></p> <p>2. 용량조절</p> <p>이상반응 관리를 위하여 이 약의 일시적인 투여중지, 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.</p> <p>경증에서 중등도의 이상반응 (예 : 1등급 또는 2등급)은 적절한 관리에도 불구하고 환자가 견딜 수 없</p>	<p><중략></p> <p>2) 분화 갑상선암에서의 용량 감소</p> <p>의심되는 이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 일시적으로 투여중단하거나 용량을 감소시킬 필요가 있다. 분화 갑상선암의 치료 중 용량감소가 필요할 경우 이 약의 투여용량을 1일 600mg(200mg 2정 투여 후 12시간 간격으로 200mg 1정 투여)으로 감소시키며 만약 추가적인 용량감소가 요구되면, 1일 400mg(200mg 1일 2회 복용)을 투여하며 이후 추가 감량 필요시 이 약 200mg을 1일 1회 투여한다. 비혈액학적 이상반응이 호전되면 용량을 증량 할 수 있다.</p> <p>분화 갑상선암에서의 피부학적 독성에 따른 권장용량의 예시는 다음 표와 같다.</p> <table><tr><th colspan="3">표: 분화 갑상선암에서의 피부독성에 대한 권장 투여량 변경</th></tr><tr><th>피부독성 단계</th><th>발생 상황</th><th>권장되는 투여량 변경</th></tr><tr><td>Grade 1: 부종, 이상건조, 발진, 가려움, 곤충물림, 흉터 또는 화상의 증상 활동성 발진, 하지 않는 또는 발적/발진</td><td>모든 발생</td><td>이 약물 계속 투여하여 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다.</td></tr><tr><td rowspan="4">Grade 2: 흉터의 증상 활동성 발진 또는 흉터 또는 발적/발진</td><td>1차 발생</td><td>국소 국소치료를 시작하고 이 약의 투여 용량을 1일 600mg(400mg과 200mg 1정)로 간격으로 낮춘다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참조한다.</td></tr><tr><td>2차 발생</td><td>독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.</td></tr><tr><td>3차 발생</td><td>독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.</td></tr><tr><td>4차 발생</td><td>이 약의 투여를 중단한다.</td></tr><tr><td rowspan="3">Grade 3: 손발의 증상, 피부파괴, 괴양, 심한 흉터 또는 흉터 활동성 발진 또는 심한 흉터</td><td>1차 발생</td><td>독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.</td></tr><tr><td>2차 발생</td><td>독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.</td></tr><tr><td>3차 발생</td><td>이 약의 투여를 중단한다.</td></tr></table> <p>* Grade 2 또는 3 피부독성으로 인해 용량 조절이 요구되는 환자에서 단해서 감소된 용량으로 28일 이상 투여 후 피부독성이 Grade 0-1로 개선되면 이 약의 용량을 증가시킬 수 있다.</p> <p>3) 환자의 나이, 성별, 체중에 근거하여 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>4) 간기능 장애 환자</p> <p>Child-Pugh A나 B의 간기능</p>	표: 분화 갑상선암에서의 피부독성에 대한 권장 투여량 변경			피부독성 단계	발생 상황	권장되는 투여량 변경	Grade 1: 부종, 이상건조, 발진, 가려움, 곤충물림, 흉터 또는 화상의 증상 활동성 발진, 하지 않는 또는 발적/발진	모든 발생	이 약물 계속 투여하여 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다.	Grade 2: 흉터의 증상 활동성 발진 또는 흉터 또는 발적/발진	1차 발생	국소 국소치료를 시작하고 이 약의 투여 용량을 1일 600mg(400mg과 200mg 1정)로 간격으로 낮춘다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참조한다.	2차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.	3차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.	4차 발생	이 약의 투여를 중단한다.	Grade 3: 손발의 증상, 피부파괴, 괴양, 심한 흉터 또는 흉터 활동성 발진 또는 심한 흉터	1차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.	2차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.	3차 발생	이 약의 투여를 중단한다.
표: 분화 갑상선암에서의 피부독성에 대한 권장 투여량 변경																											
피부독성 단계	발생 상황	권장되는 투여량 변경																									
Grade 1: 부종, 이상건조, 발진, 가려움, 곤충물림, 흉터 또는 화상의 증상 활동성 발진, 하지 않는 또는 발적/발진	모든 발생	이 약물 계속 투여하여 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다.																									
Grade 2: 흉터의 증상 활동성 발진 또는 흉터 또는 발적/발진	1차 발생	국소 국소치료를 시작하고 이 약의 투여 용량을 1일 600mg(400mg과 200mg 1정)로 간격으로 낮춘다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참조한다.																									
	2차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.																									
	3차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.																									
	4차 발생	이 약의 투여를 중단한다.																									
Grade 3: 손발의 증상, 피부파괴, 괴양, 심한 흉터 또는 흉터 활동성 발진 또는 심한 흉터	1차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.																									
	2차 발생	독성증상이 Grade 0-1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투여할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.																									
	3차 발생	이 약의 투여를 중단한다.																									

<p>만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.</p> <p>표 1. 약물이상반응 시 권장되는 용량 조절</p>	<table><tr><th>약물이상 반응 및 심각성</th><th>용량조정</th></tr><tr><td>1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우</td><td>보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료를 추가를 고려한다.</td></tr><tr><td>2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우</td><td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.</td></tr><tr><td>3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</td><td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작한다</td></tr><tr><td>4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</td><td>치료를 중단한다. 적절한 의학적인 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재시작한다. 증상이 개선되지 않는다</td></tr></table>	약물이상 반응 및 심각성	용량조정	1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료를 추가를 고려한다.	2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.	3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작한다	4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적인 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재시작한다. 증상이 개선되지 않는다	<p>는 경우를 제외하고, 일반적으로 이 약의 투여중단의 사유가 되지 않는다.</p> <p>중증의 이상반응 (예: 3등급) 또는 견딜 수 없는 이상반응의 경우 증상이 해결 또는 개선될 때 까지 이 약의 투여를 일시적으로 중지하고, 표1 및 표2에 제시된 대로 용량을 감소시킨 뒤 투여를 재개하여야 한다.</p> <p>이 약의 용량감소 또는 일시중지 이전에 오심, 구토 및 설사에 대한 최적의 의학적인 치료가 선행되어야 한다. 신장애 또는 신부전으로 발전할 위험을 감소시키기 위해 위장관계 독성이 적극적으로 관리되어야 한다 (사용상의주의사항 4. 일반적 주의 4) 신장애 및 신부전 참조).</p> <p>표1. 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조절</p> <table><tr><th>이상반응</th><th>중증도*</th><th>용량 조절</th></tr><tr><td rowspan="2">고혈압</td><td>3등급</td><td>적절한 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 3등급에 대한 일시 중단</td></tr><tr><td>4등급</td><td>고혈압이 2등급 이하로 조절되는 경우 감소된 용량으로 투여 재개</td></tr><tr><td>심장 기능 장애</td><td>3등급</td><td>0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단</td></tr><tr><td>4등급</td><td>이상 반응의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단</td></tr><tr><td>동맥 혈전성 사태</td><td>모든 등급</td><td>영구 중단</td></tr><tr><td rowspan="2">간독성</td><td>3등급 또는 4등급</td><td>0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단</td></tr><tr><td></td><td>간독성의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단</td></tr><tr><td rowspan="2">신부전 또는 신장애</td><td>3등급 또는 4등급</td><td>0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단</td></tr><tr><td></td><td>신장애의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단</td></tr><tr><td>빈맥</td><td>≥2g/24시간</td><td>2g/24시간 이하로 감소될 때까지 일시 중단</td></tr><tr><td>위장관 통증</td><td>모든 등급</td><td>감소된 용량으로 투여 재개</td></tr><tr><td>누출 형성</td><td>3등급 또는 4등급</td><td>신장 중증도에 대한 영구 중단</td></tr><tr><td>QT 연장</td><td>>500 ms 또는 베타블로커인 다른 >60 ms 증가</td><td>영구 중단</td></tr><tr><td>가역적 중추신경 병변을 유발함(RP15)</td><td>모든 등급</td><td>완전히 회복될 때까지 일시 중단</td></tr><tr><td>기타 이상 반응</td><td>지속되거나 견딜 수 없는 2-3등급 이상 반응 4등급의 실험실 수치 이상</td><td>0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단 감소된 용량으로 투여 재개</td></tr><tr><td></td><td>4등급 이상 반응</td><td>영구 중단</td></tr></table> <p>표2. 이상반응 발생 시 원비마의 권장 용량 감량</p> <table><tr><th>표준용량</th><th>1차 용량 감량</th><th>2차 용량 감량</th><th>3차 용량 감량</th></tr><tr><td>분화칼슘산염</td><td>20mg 1일1회</td><td>14mg 1일1회</td><td>10mg 1일1회</td></tr><tr><td>간지플로코</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>체중 ≥ 60kg</td><td>8mg 1일1회</td><td>4mg 1일1회</td><td>4mg 1일1회</td></tr><tr><td>체중 < 60kg</td><td>4mg 1일1회</td><td>4mg 1일1회</td><td>투여 중단</td></tr><tr><td>카를나트륨</td><td>14mg 1일1회</td><td>10mg 1일1회</td><td>8mg 1일1회</td></tr><tr><td>신시프론</td><td>14mg 1일1회</td><td>10mg 1일1회</td><td>8mg 1일1회</td></tr></table>	이상반응	중증도*	용량 조절	고혈압	3등급	적절한 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 3등급에 대한 일시 중단	4등급	고혈압이 2등급 이하로 조절되는 경우 감소된 용량으로 투여 재개	심장 기능 장애	3등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단	4등급	이상 반응의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단	동맥 혈전성 사태	모든 등급	영구 중단	간독성	3등급 또는 4등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단		간독성의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단	신부전 또는 신장애	3등급 또는 4등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단		신장애의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단	빈맥	≥2g/24시간	2g/24시간 이하로 감소될 때까지 일시 중단	위장관 통증	모든 등급	감소된 용량으로 투여 재개	누출 형성	3등급 또는 4등급	신장 중증도에 대한 영구 중단	QT 연장	>500 ms 또는 베타블로커인 다른 >60 ms 증가	영구 중단	가역적 중추신경 병변을 유발함(RP15)	모든 등급	완전히 회복될 때까지 일시 중단	기타 이상 반응	지속되거나 견딜 수 없는 2-3등급 이상 반응 4등급의 실험실 수치 이상	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단 감소된 용량으로 투여 재개		4등급 이상 반응	영구 중단	표준용량	1차 용량 감량	2차 용량 감량	3차 용량 감량	분화칼슘산염	20mg 1일1회	14mg 1일1회	10mg 1일1회	간지플로코				체중 ≥ 60kg	8mg 1일1회	4mg 1일1회	4mg 1일1회	체중 < 60kg	4mg 1일1회	4mg 1일1회	투여 중단	카를나트륨	14mg 1일1회	10mg 1일1회	8mg 1일1회	신시프론	14mg 1일1회	10mg 1일1회	8mg 1일1회	<p>장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. Child-Pugh C 간기능 장애 환자에 대한 임상 연구는 실시되지 않았다.</p> <p>5) 신기능 장애 환자</p> <p>경증 및 중등도 및 투석이 필요하지 않은 중증의 신기능 장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 투석 중인 환자에 대한 임상 연구는 실시되지 않았다. 신기능 장애의 위험이 있는 환자에서 수분 평형 및 전해질의 모니터링이 권장된다.</p>
약물이상 반응 및 심각성	용량조정																																																																																							
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료를 추가를 고려한다.																																																																																							
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.																																																																																							
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작한다																																																																																							
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적인 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재시작한다. 증상이 개선되지 않는다																																																																																							
이상반응	중증도*	용량 조절																																																																																						
고혈압	3등급	적절한 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 3등급에 대한 일시 중단																																																																																						
	4등급	고혈압이 2등급 이하로 조절되는 경우 감소된 용량으로 투여 재개																																																																																						
심장 기능 장애	3등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단																																																																																						
4등급	이상 반응의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단																																																																																							
동맥 혈전성 사태	모든 등급	영구 중단																																																																																						
간독성	3등급 또는 4등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단																																																																																						
		간독성의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단																																																																																						
신부전 또는 신장애	3등급 또는 4등급	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단																																																																																						
		신장애의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단																																																																																						
빈맥	≥2g/24시간	2g/24시간 이하로 감소될 때까지 일시 중단																																																																																						
위장관 통증	모든 등급	감소된 용량으로 투여 재개																																																																																						
누출 형성	3등급 또는 4등급	신장 중증도에 대한 영구 중단																																																																																						
QT 연장	>500 ms 또는 베타블로커인 다른 >60 ms 증가	영구 중단																																																																																						
가역적 중추신경 병변을 유발함(RP15)	모든 등급	완전히 회복될 때까지 일시 중단																																																																																						
기타 이상 반응	지속되거나 견딜 수 없는 2-3등급 이상 반응 4등급의 실험실 수치 이상	0-1등급 또는 베타블로커로 개선될 때까지 일시 중단 감소된 용량으로 투여 재개																																																																																						
	4등급 이상 반응	영구 중단																																																																																						
표준용량	1차 용량 감량	2차 용량 감량	3차 용량 감량																																																																																					
분화칼슘산염	20mg 1일1회	14mg 1일1회	10mg 1일1회																																																																																					
간지플로코																																																																																								
체중 ≥ 60kg	8mg 1일1회	4mg 1일1회	4mg 1일1회																																																																																					
체중 < 60kg	4mg 1일1회	4mg 1일1회	투여 중단																																																																																					
카를나트륨	14mg 1일1회	10mg 1일1회	8mg 1일1회																																																																																					
신시프론	14mg 1일1회	10mg 1일1회	8mg 1일1회																																																																																					

	면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.	을 참조한다.								
카보메텍스와 니볼루맵을 병용투여한 신장세포암 환자의 간 효소 상승		● 투여 중단 생명에 위협을 주는 이상반응 (예: 4등급)의 경우 투여를 영구 중단하여야 한다. 이때 생명에 위협을 주지 않는 것으로 판단되는 실험실 수치 이상은 제외하며, 이 경우에는 중증의 이상반응 (예: 3등급)에 준하여 관리되어야 한다.								
ALT 또는 AST가 ULN의 3배 초과, 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상이 아닌 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 카보메텍스 및 니볼루맵 투약을 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다 (니볼루맵 허가사항 참조). 단독 요법으로 재시작하거나, 회복 후 병용요법으로 순차적으로 재시작하는 것이 고려될 수 있다. 니볼루맵으로 재시작하는 경우 니볼루맵 허가사항을 참조한다.	3. 특정환자군 75세 이상 고령자, 아시아인, 동반 질환 (고혈압, 간장애, 신장애 환자 등), 체중 60kg 미만 환자에서 이 약에 대한 내약성이 감소하는 경향을 나타내었다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 3) 개별 이상반응 참조).								
ALT 또는 AST가 ULN의 10배 초과이거나 ULN의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상인 경우	카보메텍스와 니볼루맵의 투여를 영구 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다 (니볼루맵 허가사항 참조).	① 고혈압 환자 이 약의 투여 전 혈압의 조절이 선행되어야 하며, 이 약의 투여 중에 정기적으로 혈압이 모니터링 되어야 한다. 필요할 경우 고혈압은 표 3과 같이 조절되어야 한다(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 1) 고혈압 참조). 표3 고혈압 관리 <table><tr><th>혈압</th><th>관장되는 조치</th></tr><tr><td>140mmHg ≤ 수축기 혈압 < 160mmHg 또는 90mmHg ≤ 확장기 혈압 < 100mmHg</td><td>- 항고혈압제를 투여받고 있지 않은 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서 항고혈압요법을 시작</td></tr><tr><td>적절한 항고혈압 요법에도 불구하고 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 100mmHg</td><td>- 항고혈압제를 투여받고 있는 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서, 현재 투여 받고 있는 항고혈압제의 용량 증가 또는 추가적인 항고혈압 요법을 시작</td></tr><tr><td>생명에 위협을 주는 중증 순환기(심장고혈압, 신장학적 혈소, 고혈압 위기)</td><td>1. 이 약 투여를 보류 2. 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 및 확장기 혈압 ≥ 100mmHg이고, 심소, 어지럼, 두통, 흉부 불편감, 호흡 곤란, 실신, 또는 기타의 경우 한 단계 감소된 용량으로 투여 재개(용량 용량참고 표 1 참조) 3. 지속한 증상이 요구할 이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적인 관리 시작</td></tr></table> ② 간장애 환자 ● 분화갑상선암	혈압	관장되는 조치	140mmHg ≤ 수축기 혈압 < 160mmHg 또는 90mmHg ≤ 확장기 혈압 < 100mmHg	- 항고혈압제를 투여받고 있지 않은 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서 항고혈압요법을 시작	적절한 항고혈압 요법에도 불구하고 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 100mmHg	- 항고혈압제를 투여받고 있는 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서, 현재 투여 받고 있는 항고혈압제의 용량 증가 또는 추가적인 항고혈압 요법을 시작	생명에 위협을 주는 중증 순환기(심장고혈압, 신장학적 혈소, 고혈압 위기)	1. 이 약 투여를 보류 2. 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 및 확장기 혈압 ≥ 100mmHg이고, 심소, 어지럼, 두통, 흉부 불편감, 호흡 곤란, 실신, 또는 기타의 경우 한 단계 감소된 용량으로 투여 재개(용량 용량참고 표 1 참조) 3. 지속한 증상이 요구할 이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적인 관리 시작
혈압	관장되는 조치									
140mmHg ≤ 수축기 혈압 < 160mmHg 또는 90mmHg ≤ 확장기 혈압 < 100mmHg	- 항고혈압제를 투여받고 있지 않은 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서 항고혈압요법을 시작									
적절한 항고혈압 요법에도 불구하고 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 100mmHg	- 항고혈압제를 투여받고 있는 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서, 현재 투여 받고 있는 항고혈압제의 용량 증가 또는 추가적인 항고혈압 요법을 시작									
생명에 위협을 주는 중증 순환기(심장고혈압, 신장학적 혈소, 고혈압 위기)	1. 이 약 투여를 보류 2. 수축기 혈압 ≥ 160mmHg 및 확장기 혈압 ≥ 100mmHg이고, 심소, 어지럼, 두통, 흉부 불편감, 호흡 곤란, 실신, 또는 기타의 경우 한 단계 감소된 용량으로 투여 재개(용량 용량참고 표 1 참조) 3. 지속한 증상이 요구할 이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적인 관리 시작									

<p>주:독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통 용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다.</p> <p>다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공 • 중증의 출혈 • 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색) • 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압 • 신증후군 • 가역적 후백질 뇌병증 증후군 <p>병용 의약품</p> <p>CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 ‘1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조).</p> <p>CYP3A4를 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다.</p> <p>특수 환자군</p> <p>신장장애 환자</p> <p>이 약은 경증 또는 중등도 신장장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>간장애 환자</p>	<p>경증 (Child-Pugh A) 또는 중등증 (Child-Pugh B)의 간장애 환자에서 간기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에게는 일일 14mg의 초회 용량이 권장된다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 간세포성암 <p>경증의 간장애 환자에 대한 용량조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 자궁내막암 <p>경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애가 있는 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 신세포암 <p>경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ③ 신장장애 환자 ● 분화갑상선암 <p>경증 또는 중등증의 신장장애 환자에서 신기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다.</p>	
--	--	--

	<p>경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg이다. 환자는 약물이상 반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’ 참조). 카보잔티닙은 중증 간장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.</p> <p><u>심장 장애 환자</u></p> <p><u>심장 장애 환자에서의 자료</u>는 제한적이다. 구체적인 용량에 대한 권장은 할 수 없다.</p> <p>투여 방법</p> <p>경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.</p>	<p>중증의 신장애 환자에게는 1일 14mg 의 초회 용량이 권장된다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있다. 말기 신질환 환자는 연구된 바가 없으며, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p> <p>● 간세포성암</p> <p>중증의 신장애 환자 및 말기 신질환 환자에 대해서는 연구되지 않았다.</p> <p>● 자궁내막암</p> <p>경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 신장애가 있는 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.</p> <p>● 신세포암</p> <p>경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault식에 의한 크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.</p> <p>④ 고령자</p> <p>나이에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다.</p> <p>⑤ 소아</p>	
--	---	--	--

		<p>이 약은 동물 실험으로부터 밝혀진 안전성 우려로 인해 만2세 미만의 소아에 투여되어서는 안 된다 (사용상의주의사항 11. 기타 1) 비임상 안전성시험 결과 참조). 만 2세부터 만18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>⑥ 인종</p> <p>인종에 따른 초회 용량의 조절은 요구되지는 않는다. 백인과 아시아인 외에 다른 인종의 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다.</p>	
--	--	--	--

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	입센코리아(주)	허가일	2017.09.26.
제품명	카보메텍스정20밀리그램 카보메텍스정40밀리그램 카보메텍스정60밀리그램 (카보잔티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP-IK-CAB-2017 (V6.0)
주성분 및 함량	<ul style="list-style-type: none"> - 카보메텍스정20밀리그램 : 이 약 1정(249.6mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 25.34mg (카보잔티닙으로서 20밀리그램) - 카보메텍스정40밀리그램 : 이 약 1정(166.4mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 50.69mg (카보잔티닙으로서 40밀리그램) - 카보메텍스정60밀리그램 : 이 약 1정(83.20mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 76.03mg (카보잔티닙으로서 60밀리그램) 		
효능·효과	<p>1) 신장세포암의 치료</p> <p>(1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법</p> <p>(2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니블루맙과의 병용요법</p> <p>2) 간세포암의 치료</p> <p>이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암 환자의 치료</p> <p>3) 분화갑상선암의 치료</p> <p>이전에 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있거나, 치료 중 질병이 진행된, 방사성 요오드 요법(RAI)에 대해 적합하지 않거나 불응성인 국소 진행성 또는 전이성 분화갑상선암(DTC) 환자에서의 단독요법</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 위장관 천공 · 위장관 및 비위장관루 · 혈전색전증 사건 · 출혈 (3등급 이상) · 상처 합병증 · 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS) · 골 괴사 · 고혈압 · 설사 · 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES) · 갑상선 기능 저하증 · 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> ·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> ·첨부분서 ·환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 신부전 · 간독성 · 배아독성 · 발암성 · QT 연장 · 생식능력 장애 · 투약오류 	<ul style="list-style-type: none"> ·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> ·첨부분서 ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> · 소아집단에서의 사용 · 임신 또는 수유 중인 여성들에서의 사용 · 심장에 집단에서의 사용 · 중증 간장애 환자들에서의 사용 · 중증 신장애 환자들에서의 사용 	<ul style="list-style-type: none"> ·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> ·첨부분서 ·환자용 사용설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치

(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)