

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2021.7.30.		접수번호		20210198923	
신청구분		희귀의약품					
신청인 (회사명)		(주)한국얀센					
제품명		임브루비카캡슐140밀리그램(이브루티닙)					
주성분명		이브루티닙					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		이 약 1캡슐(330밀리그램) 중 이브루티닙 140 밀리그램					
신청 사항	효능효과	외투세포 림프종(MCL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법 만 65세 이상의 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 단독요법 만 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용요법 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서 단독요법 이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증환자에서 리툽시맙과의 병용요법 만성 이식편대 숙주질환(cGVHD) 이전에 한 가지 이상의 전신치료를 받은 경험이 있는 만성 이식편대 숙주질환					
	용법용량	이 약은 매일 같은 시각에, 1컵의 물과 함께 1일 1회 경구 투여한다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않도록 한다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다.					

	이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 계속 복용하여야 한다. 외투세포 림프종(MCL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 560 mg (140 mg 캡슐 4개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나, 항-CD20 약제(리툽시맵 또는 오비누투주맵)와 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툽시맵 또는 오비누투주맵에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 항-CD20 약제보다 먼저 투약할 것이 권장된다. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증에서 단독요법 또는 리툽시맵과 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툽시맵에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 리툽시맵 보다 먼저 투약할 것이 권장된다. 만성 이식편대 숙주질환(cGVHD) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나, 기저 암종이 재발하거나, 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 용량 조절 중등도 이상의 CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량 조절이 요구된다.
--	---

	3등급 이상의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 감염 또는 열을 동반한 호중구감소증 또는 4등급의 혈액학적 독성이 새로 발생하거나 악화되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하도록 한다. 독성의 증상들이 1등급 또는 기저상태(회복)로 해소되고 나면, 이 약을 다시 초회 투여 용량으로 재개할 수 있다. 독성이 재발하는 경우에는, 용량을 1캡슐(140mg/일)만큼 감량하여 복용하도록 한다. 필요한 경우 추가적으로 140mg만큼 이차 감량을 고려할 수도 있다. 이들 독성이 2회에 걸친 용량 감량 후에도 지속되거나 재발되는 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 권장 용량 조절 방법은 아래와 같다. <table><tr><td rowspan="2">독성 발현</td><td>외투세포림프종(MCL)</td><td>만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)/발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)/만성 이식편대 숙주 질환(cGVHD)</td></tr><tr><td>회복 후 용량 조절 시작용량 = 560 mg(4캡슐)</td><td>회복 후 용량 조절 시작용량 = 420 mg(3 캡슐)</td></tr><tr><td>1차</td><td>1일 1회 560mg(4 캡슐)으로 재투여</td><td>1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여</td></tr><tr><td>2차</td><td>1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여</td><td>1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여</td></tr><tr><td>3차</td><td>1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여</td><td>1일 1회 140mg(1 캡슐)으로 재투여</td></tr><tr><td>4차</td><td colspan="2">투여 중단</td></tr></table> 복용을 놓친 경우 만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 환자는 놓친 용량을 보충하기 위해 추가 캡슐을 복용해서는 안 된다. 신장에 환자 경증 또는 중등증 신장애 환자(크레아티닌 청소율$\geq 30\text{mL}/\text{min}$)에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않지만, 수분공급을 유지하고 혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 간장애 환자 암환자가 아닌 간장애 환자를 대상으로 한 연구에서 이 약에 대한 혈중농도 증가가 나타났다. 경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)의 권장용량은 1일 140 mg(1 캡슐)이다. 이 약의 독성 징후를 모니터링 하고, 필요 시 용량 조절 가이드를 따르도록 한다. 중등증의 간장애(Child-Pugh Class B) 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.	독성 발현	외투세포림프종(MCL)	만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)/발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)/만성 이식편대 숙주 질환(cGVHD)	회복 후 용량 조절 시작용량 = 560 mg(4캡슐)	회복 후 용량 조절 시작용량 = 420 mg(3 캡슐)	1차	1일 1회 560mg(4 캡슐)으로 재투여	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여	2차	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여	3차	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여	1일 1회 140mg(1 캡슐)으로 재투여	4차	투여 중단	
독성 발현	외투세포림프종(MCL)		만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)/발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)/만성 이식편대 숙주 질환(cGVHD)															
	회복 후 용량 조절 시작용량 = 560 mg(4캡슐)	회복 후 용량 조절 시작용량 = 420 mg(3 캡슐)																
1차	1일 1회 560mg(4 캡슐)으로 재투여	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여																
2차	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여																
3차	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여	1일 1회 140mg(1 캡슐)으로 재투여																
4차	투여 중단																	
최종 허가 사항	허가일자	2014.8.8.(최초허가일), 2021.12.3. (최종변경허가일)																
	효능·효과	붙임 참조																
	용법·용량	붙임 참조																

	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
국외 허가현황		FDA(2014.2.12. 허가), EMA(2014.11.25. 허가)	
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과	심사담당자	(안유) 정시연, 윤호엽, 최경숙, 김영림
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	해당 없음

* 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

○ 효능·효과

외투세포 림프종(MCL)

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 단독요법

만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL)

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법

만 65세 이상의 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 단독요법

만 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종환자에서 오비누투주맙과의 병용요법

동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툭시맙과의 병용요법

발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에서 단독요법

이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증환자에서 리툭시맙과의 병용요법

만성 이식편대 숙주질환(cGVHD)

이전에 한 가지 이상의 전신치료를 받은 경험이 있는 만성 이식편대 숙주질환

○ 용법·용량

이 약은 매일 같은 시각에, 1컵의 물과 함께 1일 1회 경구 투여한다. 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 않도록 한다. 이 약은 자몽주스와 복용해서는 안된다.

이 약은 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 계속 복용하여야 한다.

외투세포 림프종(MCL)

이 약의 권장 용량은 1일 1회 560 mg (140 mg 캡슐 4개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다.

만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL)

이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다.

이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나, 항-CD20 약제(리툽시맙 또는 오비누투주맙)와 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조).

이 약과 병용하는 리툽시맙 또는 오비누투주맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다.

이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 항-CD20 약제보다 먼저 투약할 것이 권장된다.

발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)

이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다.

이 약은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증에서 단독요법 또는 리툽시맙과 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조).

이 약과 병용하는 리툽시맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다.

이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 리툽시맙 보다 먼저 투약할 것이 권장된다.

만성 이식편대 숙주질환(cGVHD)

이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg(140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나, 기저 암종이 재발하거나, 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다.

용량 조절

중등도 이상의 CYP3A 억제제와 병용 투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량 조절이 요구된다.

3등급 이상의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 감염 또는 열을 동반한 호중구감소증 또는 4등급의 혈액학적 독성이 새로 발생하거나 악화되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하도록 한다. 독성의 증상들이 1등급 또는 기저상태(회복)로 해소되고 나면, 이 약을 다시 초회 투여 용량으로 재개할 수 있다. 독성이 재발하는 경우에는, 용량을 1캡슐(140mg/일)만큼 감량하여 복용하도록 한다. 필요한 경우 추가적으로 140mg만큼 이차 감량을 고려할 수도 있다. 이들 독성이 2회에 걸친 용량 감량 후에도 지속되거나 재발되는 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

권장 용량 조절 방법은 아래와 같다.

독성 발현	외투세포림프종(MCL)	만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)/발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)/만성 이식편대 숙주질환(cGVHD)
	회복 후 용량 조절 시작용량 = 560 mg(4캡슐)	회복 후 용량 조절 시작용량 = 420 mg(3 캡슐)
1차	1일 1회 560mg(4 캡슐)으로 재투여	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여
2차	1일 1회 420mg(3 캡슐)으로 재투여	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여
3차	1일 1회 280mg(2 캡슐)으로 재투여	1일 1회 140mg(1 캡슐)으로 재투여
4차	투여 중단	

복용을 놓친 경우
만약 정해진 시간에 복용을 놓쳤다면 같은 날 가능한 빨리 놓친 용량을 복용하고 다음 날 정상 투여 일정으로 돌아갈 수 있다. 환자는 놓친 용량을 보충하기 위해 추가 캡슐을 복용해서는 안 된다.

신장에 환자
경증 또는 중등증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30\text{mL/min}$)에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않지만, 수분공급을 유지하고 혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다.

간장애 환자
암환자가 아닌 간장애 환자를 대상으로 한 연구에서 이 약에 대한 혈중농도 증가가 나타났다. 경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)의 권장용량은 1일 140 mg(1 캡슐)이다. 이 약의 독성 징후를 모니터링 하고, 필요 시 용량 조절 가이드를 따르도록 한다. 중등증의 간장애(Child-Pugh Class B) 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성의 병력(아나필락시스 반응, 아나필락시스양 반응)이 있는 환자 2. 이상반응 1) 외투세포 림프종 아래 기재된 자료들은 외투세포 림프종 환자 250명을 대상으로 한 2상 임상연구(PCYC-1104-CA) 및 3상 임상연구(MCL3001)에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 외투세포 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응($\geq 20\%$)은 설사, 출혈(예: 멍), 피로, 근육통, 오심, 상기도 감염, 기침 및 발진이었다. 가장 흔한 3/4등급 이상반응($\geq 5\%$)은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 폐렴 및 빈혈이었다. 이 약으로 치료받은 외투세포 림프종 환자 250명 중, 7명(3%)의 환자가 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단했다. 투여 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 출혈, 폐렴 및 혈소판 감소증을 포함한다. 6%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여 용량을 감량하였다. 이 약의 치료에서 치명적이고 심각한 신부전이 발생하였다. 67%의 환자에서 이 약의 치료에 의해 크

레아티닌 수치가 정상치 상한의 1.5배 증가하였다. 9%의 환자에서 크레아티닌 수치가 정상치 상한의 1.5~3배까지 증가하였다.

아래 표 1은 1104임상연구에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포 림프종 환자에서 이 약에 대한 중앙값 8.3개월 노출 시 약물이상반응이다.

표1. 이 약 560mg을 투여한 외투세포 림프종 환자에게서 10% 이상의 빈도로 보고된 약물이상반응 (1104임상연구, N=111)

전신기관계	약물이상반응	빈도	
		모든 등급(%)	3등급 및 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	폐렴	12	5
	요로감염	14	3
	부비동염	14	1
	상기도감염	26	0
혈액 및 림프계 장애	호중구감소증	19	17
	혈소판감소증	21	12
	빈혈	15	10
대사 및 영양 이상 장애	탈수	14	4
	고요산혈증	17	5
	식욕저하	23	2
신경계장애	어지러움	14	0
	두통	12	0
호흡, 흉부 및 종격계 장애	호흡곤란	28	4
	비출혈	11	0
	기침	18	0
위장관 장애	설사	53	5
	복통	18	5
	구토	23	0
	구내염	13	1
	변비	28	0
	오심	32	1
	소화불량	11	0
피부 및 피하조직계 장애	발진	16	2
근골격 및 결합 조직계 장애	근경련	14	0
	근육통	14	0
	관절통	14	0
	등통증	14	1
	사지통증	12	0
전신 장애 및 투여 부위 상태	발열	19	1
	피로	43	5
	무력증	12	3
	말초부종	30	2
부상, 독성, 수술후 합병증	타박상	18	0

제 2상 연구에서, 중대한 약물이상반응이 보고되었다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 약물이상반응은 심방세동, 폐렴, 요로감염, 복통, 경막하혈종, 호중구감소성발열, 급성신부전, 말초부종, 발열이었다.

아래 표 2은 MCL3001임상연구에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 외투세포림프종 환자에서 이 약에 대한 중앙값 14.4개월 노출 시 약물이상반응이다.

표2. 이 약 560mg을 투여한 외투세포 림프종 환자에게서 보고된 약물이상반응 - MCL3001임상연구 (N=139)

전신기관계	약물이상반응	이 약 (n=139)		템시롤리무스(n=139)	
		모든 등급 (%)	3등급 및 4등 급(%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4등 급(%)
감염 및 기생충 감염	상기도감염	19	2	12	1
	폐렴*	14	10	19	12
안과 장애	결막염	12	0	5	0
심장 장애	심방세동	4	4	2	1
위장관 장애	복통	8	4	8	1
근골격 및 결합조직 장애	근육경축	19	0	3	0

* 다양한 이상반응을 통합한 명칭임.

2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성림프종

아래 기재된 자료들은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자 1,133명을 대상으로 한 단일군, 공개 라벨 임상연구(PCYC-1102-CA) 및 5 건의 무작위배정 임상연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA 및 E1912) 에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다.

이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응($\geq 30\%$)은 혈소판 감소증, 설사, 피로, 근골격 통증, 중성구 감소증, 발진, 빈혈, 명 그리고 오심이였다.

이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자의 4~10%가 폐렴, 출혈, 심방세동, 중성구 감소증, 관절통, 발진, 혈소판 감소증을 포함한 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 약 9%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여 용량을 감량하였다.

① 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 단독요법

아래 표3은 PCYC-1115-CA 임상연구에서 이 약 노출 중앙값 17.4개월에 대한 약물이상반응이다. 클로람부실에 대한 노출 중앙값은 7.1개월이였다.

표 3. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1115-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 (N=135)		클로람부실 (N=132)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상(%)
위장관 장애				
설사	42	4	17	0
구내염*	14	1	4	1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	36	4	20	0
관절통	16	1	7	1
근육 연축	11	0	5	0
눈 장애				
눈 건조	17	0	5	0
눈물 분비 증가	13	0	6	0
시야 흐림	13	0	8	0
시력 저하	11	0	2	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	21	4	12	2
명*	19	0	7	0
감염 및 기생충 감염				

피부 감염*	15	2	3	1
폐렴*	14	8	7	4
요로 감염	10	1	8	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	22	0	15	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
말초 부종	19	1	9	0
발열	17	0	14	2
혈관 장애				
고혈압*	14	4	1	0
신경계 장애				
두통	12	1	10	2

제시된 약물이상반응 용어에 대해 복수의 사례를 보고한 대상자는 각각의 약물이상반응 용어에 한번만 계산되었음.

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.

*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.

② 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법

아래 표4는 PCYC-1130-CA 임상연구에서 이 약 + 오비누투주맵에 대한 중앙값 29.3개월 및 클로람부실 + 오비누투주맵에 대한 중앙값 5.1개월 노출 시 약물이상반응이다.

표4: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1130-CA 연구에서 이 약 투여군에서 최소 10% 이상 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응 [§]	이 약 + 오비누투주맵 (N=113)		클로람부실 + 오비누투주맵 (N=115)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	48	39	64	48
혈소판 감소증*	36	19	28	11
빈혈	17	4	25	8
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	36	3	11	0
명*	32	3	3	0
위장관 장애				
설사	34	3	10	0
변비	16	0	12	1
오심	12	0	30	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	33	1	23	3
관절통	22	1	10	0
근육연축	13	0	6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	27	1	12	0
손상, 중독 및 시술 합병증				
주입 관련 반응	25	2	58	8
혈관 장애				
출혈*	25	1	9	0
고혈압*	17	4	4	3
감염 및 기생충 감염				
폐렴*	16	9	9	4 [†]
상기도 감염	14	1	6	0
피부 감염*	13	1	3	0

요로 감염	12	3	7	1
비인두염	12	0	3	0
결막염	11	0	2	0
대사 및 영양 장애				
고요산 혈증	13	1	0	0
심장 장애				
심방세동	12	5	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	19	2	26	1
피로	18	0	17	2
말초 부종	12	0	7	0
정신 장애				
불면	12	0	4	0

§ 이 데이터는 치료군 간 약물이상반응을 비교하기에 적절한 근거를 제공하지 않음.

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.

*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.

† 치명적인 결과가 있었던 한 건의 사례를 포함함.

아래 표5는 E1912임상연구에서 이 약 + 리툭시맵에 대한 중앙값 34.3개월 및 플루다라빈+시클로포스파미드+리툭시맵(FCR)에 대한 중앙값 4.7개월 노출 시 약물이상반응이다.

표5: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구에서 이 약 투여군에서 최소 15% 이상 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 리툭시맵 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파 미드 + 리툭시맵 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	80	2	78	3
말초 부종	28	1	17	0
발열	27	1	27	1
통증	23	2	8	0
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증*	61	5	35	2
관절통	41	5	10	1
위장관 장애				
설사	53	4	27	1
오심	40	1	64	1
구내염*	22	1	8	1
복통*	19	2	10	1
구토	18	2	28	0
변비	17	0	32	0
피부 및 피하조직 장애				
발진*	49	4	29	5
명*	36	1	4	1
혈관 장애				
고혈압*	42	19	22	6
출혈*	31	2	8	1
신경계 장애				
두통	40	1	27	1
어지러움	21	1	13	1
말초 신경 병증*	19	1	13	1

호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침	32	0	25	0
호흡곤란	22	2	21	1
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	29	1	19	2
피부 감염*	16	1	3	1
대사 및 영양 장애				
고요산혈증	19	1	4	0
식욕저하	15	0	20	1
정신 장애				
불면	16	1	19	1
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음. *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				

표6. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (15%이상, 모든 등급)

	이 약 + 리툭시맵 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파 미드 + 리툭시맵 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 시험수치 이상				
중성구 감소	53	30	70	44
혈소판 감소	43	7	69	25
헤모글로빈 감소	26	0	51	2
화학 검사수치 이상	38	1	17	1
크레아티닌 증가	30	2	15	0
빌리루빈 증가	25	3	23	≤1
AST 증가				

IWCLL 기준에 따른 실험실 측정값을 바탕으로 함.

③ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 단독요법
아래 표7 및 표8은 PCYC-1112-CA 임상연구에서 이 약에 대한 중앙값 8.6개월 및 오파투무맵에 대한 중앙값 5.3개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 7. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1112-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 (N=195)		오파투무맵 (N=191)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
위장관 장애				
설사	48	4	18	2
오심	26	2	18	0
구내염*	17	1	6	1
변비	15	0	9	0
구토	14	0	6	1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	24	2	15	2 [†]

감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	16	1	11	2 [†]
폐렴*	15	12 [†]	13	10 [†]
부비동염*	11	1	6	0
요로 감염	10	4	5	1
피부 및 피하 조직 장애				
발진*	24	3	13	0
점상 출혈	14	0	1	0
멍*	12	0	1	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	28	2	18	1
관절통	17	1	7	0
신경계 장애				
두통	14	1	6	0
어지러움	11	0	5	0
손상, 중독 및 시술 합병증				
타박상	11	0	3	0
눈 장애				
시야 흐림	10	0	3	0

제시된 약물이상반응 용어에 대해 복수의 사례를 보고한 대상자는 각각의 약물이상반응 용어에 한번만 계산되었음.

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.

*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.

† 각 군에서 치명적인 결과가 있었던 3건의 폐렴, 대조군에서 치명적인 결과가 있었던 1건의 발열 및 상기도감염이 포함됨.

표 8: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 PCYC-1112-CA 연구에서 치료로 인한 혈액학적 시험수치 이상

	이 약 (N=195)		오파투무맙 (N=191)	
	모든 등급 (%)	3등급 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4등급 (%)
중성구 감소	51	23	57	26
혈소판 감소	52	5	45	10
헤모글로빈 감소	36	0	21	0

시험대상자에서 치료로 인한 4등급 혈소판감소증(이 약 투여군에서 2% 및 오파투무맙 투여군 3%) 및 중성구 감소증(이 약 투여군에서 8% 및 오파투무맙 투여군에서 8%)이 발생함.

④ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법 아래 표 9는 CLL3001 임상연구에서 이 약+벤다무스틴/리툽시맙에 대한 중앙값 14.7개월 및 위약+벤다무스틴/리툽시맙에 대한 중앙값 12.8개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 9. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 CLL3001 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 벤다무스틴/리툽시맙 (N=287)		위약 + 벤다무스틴/리툽시맙 (N=287)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	66	61	60	56 [†]
혈소판 감소증*	34	16	26	16
피부 및 피하 조직 장애				

발진 *	32	4	25	1
명 *	20	<1	8	<1
위장관 장애				
설사	36	2	23	1
복통	12	1	8	<1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	29	2	20	0
근육 연축	12	<1	5	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
발열	25	4	22	2
혈관 장애				
출혈*	19	2 [†]	9	1
고혈압*	11	5	5	2
감염 및 기생충 감염				
기관지염	13	2	10	3
피부 감염*	10	3	6	2
대사 및 영양 장애				
고요산 혈증	10	2	6	0
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.				
*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				
<1는 0을 초과하고 0.5% 미만의 빈도를 뜻 함.				
† 이 약 투여군에서 치명적인 결과가 있었던 2건의 출혈 및 대조군에서 치명적인 결과가 있었던 1건의 중성구감소증이 포함됨.				
이 약+벤다무스틴/리툽시맙으로 치료받은 환자의 7%(모든 등급)에서 심방세동이 발생하였다(위약군 2%). 3등급 및 4등급 심방세동의 빈도는 이 약+벤다무스틴/리툽시맙으로 치료받은 환자에서 3%, 위 약+벤다무스틴/리툽시맙으로 치료받은 환자에서 1% 이었다.				
3) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증				
아래 기재된 자료들은 이전에 치료받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자 63명을 대상으로 한, 공개라벨 임상연구(PCYC-1118E) 및 이전 치료경험이 없거나 치료경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자 150명을 대상으로 한 무작위배정 3상 임상연구(PCYC-1127-CA)에서의 이 약에 대한 노출 시 약물이상반응이다.				
PCYC-1127-CA 연구는 또한 부가적으로 이전에 리툽시맙을 포함하는 치료에 실패한 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자 31명을 대상으로한 단일치료군을 포함한다. PCYC-1127-CA 단일치료군에 포함된 환자의 안전성 프로파일은 이 약에 노출된 환자에서 전반적으로 알려진 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 안전성 프로파일과 일치하였다.				
PCYC-1118E 및 PCYC-1127-CA 연구에서 가장 흔하게 발생하는 약물이상반응($\geq 20\%$)은 설사, 명, 출혈, 근골격 통증, 발진, 중성구 감소증 및 오심이었다.				
PCYC-1118E 및 PCYC-1127-CA 연구에서 이 약을 투여받은 환자의 5%가 약물이상반응으로 치료를 중단했다. 치료 중단을 유발한 가장 흔한 약물이상반응으로는 심방세동이 있었다. 약 14%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여용량을 감소하였다.				
① 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증: 단독요법				
아래 표 10 및 표 11는 PCYC-1118E 연구에서 중앙값 11.7개월, PCYC-1127 연구의 단독치료군에서 중앙값 33개월 동안 이 약에 대한 노출을 반영한 약물이상반응이다.				
표10. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1118E-CA 및 PCYC-1127 단독치료군				

에서 10% 이상 보고된 약물이상반응(N=94)

전신기관계	약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
위장관 장애	설사	38	2
	오심	21	0
	구내염*	15	0
	변비	12	1
	위 식도 역류 질환	12	0
피부 및 피하 조직 장애	멍*	28	1
	발진*	21	1
혈관 장애	출혈*	28	0
	고혈압*	14	4
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	18	2
	발열	12	2
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증*	21	0
	근육 연축	19	0
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	19	0
	피부 감염*	18	3
	부비동염*	16	0
	폐렴*	13	5
신경계 장애	두통	14	0
	어지러움	13	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	13	0

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.
*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.

표 11: 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1118E-CA 및 PCYC-1127-CA 단독 치료군 연구에서 치료로 인한 혈액학적 시험수치 이상(N=94)

	환자 백분율 (N=94)	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈소판 감소	38	11
중성구 감소	43	16
헤모글로빈 감소	21	6

치료로 인한 4등급 혈소판 감소증(4%) 및 중성구 감소증(7%)이 발생함.

② 이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증: 병용용법

아래 표12는 이전 치료경험이 없거나 이전 치료경험이 있는 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한 PCYC-1127-CA 임상연구에서 이 약+리톡시맵에 대한 중앙값 25.8 개월 및 위약+리톡시맵에 대한 중앙값 15.5개월 노출 시 약물이상반응이다.

표 12. 발덴스트롬 마크로불린혈증 환자를 대상으로 한PCYC-1127-CA 연구에서 이 약 투여군에서 10% 이상이고 대조군에 비해 최소 2% 이상 높게 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 리톡시맵 (N=75)		위약 + 리톡시맵 (N=75)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
피부 및 피하 조직 장애				

명*	37	1	5	0
발진*	24	1	11	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증*	35	4	21	3
관절통	24	3	11	1
근육 연축	17	0	12	1
혈관 장애				
출혈*	32	3	17	4 [†]
고혈압*	20	13	5	4
위장관 장애				
설사	28	0	15	1
오심	21	0	12	0
소화불량	16	0	1	0
변비	13	1	11	1
감염 및 기생충 감염				
폐렴*	19	13	5	3
피부 감염*	17	3	3	0
요로 감염	13	0	0	0
기관지염	12	3	7	0
인플루엔자	12	0	7	1
바이러스 상기도 감염	11	0	7	0
전신 장애 및 투여 부위 상태				
말초 부종	17	0	12	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	11	0
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증*	16	12	11	4
심장 장애				
심방세동	15	12	3	1
신경계 장애				
어지러움	11	0	7	0
정신계 장애				
불면	11	0	4	0
대사 및 영양 장애				
저칼륨 혈증	11	0	1	1
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.				
*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				
† 치명적인 결과가 있었던 한 건의 사례를 포함함.				

4) 만성 이식편대 숙주질환

아래 기재된 자료들은 한 가지 이상의 전신 치료를 받은 만성 이식편대 숙주질환 환자 42명을 대상으로 한 공개 라벨 임상시험에서 이 약에 대한 노출을 반영한다.

만성 이식편대 숙주질환 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응($\geq 20\%$)은 피로, 명, 설사, 혈소판 감소증, 구내염, 근육 연축, 오심, 출혈, 빈혈 및 폐렴이었다. 심방세동은 1명(2%)에서 발생하였고, 3등급이었다.

만성 이식편대 숙주질환 연구에서 이 약을 투여 받은 환자 중 24%가 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단했다. 치료 중단을 유발한 가장 흔한 약물이상반응으로는 피로 및 폐렴이 있었다. 투여 용량을 감소시킨 약물이상반응은 26%의 환자에서 나타났다.

아래 표 13는 만성 이식편대 숙주질환 임상시험에서 이 약에 대한 중앙값 4.4개월 노출 시 약물이상반응이다.

표13. 만성 이식편대 숙주질환 환자에서 10% 이상 보고된 비혈액학적 약물이상반응(N=42)

전신기관계	약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	57	12
	발열	17	5
	말초 부종	12	0
피부 및 피하 조직 장애	명*	40	0
	발진*	12	0
위장관 장애	설사	36	10
	구내염*	29	2
	오심	26	0
	변비	12	0
근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축	29	2
	근골격 통증*	14	5
혈관 장애	출혈*	26	0
감염 및 기생충 감염	폐렴*	21	14 [†]
	상기도 감염	19	0
	패혈증*	10	10
신경계 장애	두통	17	5
손상, 중독 및 시술 합병증	추락	17	0
호흡기, 흉곽 및 종격장애	기침	14	0
	호흡 곤란	12	2
대사 및 영양 장애	저칼륨 혈증	12	7

전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.
 *다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.
 † 치명적인 결과가 있었던 두 건의 사례를 포함함.

표 14: 만성 이식편대 숙주질환 환자에서 치료로 인한 혈액학적 시험수치 이상(N=42)

	환자 백분율 (N=42)	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈소판 감소	33	0
중성구 감소	10	10
헤모글로빈 감소	24	2

치료로 인한 4등급 중성구 감소증이 2%의 환자에서 발생함.

5) 추가적으로 중요한 약물이상반응

심혈관 사건

이 약에 대한 무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA, E1912; n=2,115; 이 약 치료군 1,157명의 치료기간 중앙값 19.1 개월, 대조군 958명의 치료기간 5.3 개월)에 기반한 심혈관 사건 데이터에서 모든 등급을 포함한 심실성 부정맥 (심실 기외수축, 심실성 부정맥, 심실세동, 심실조동 및 심실 빈맥)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1.0% 및 0.4% 이었고, 3등급 이상은 각각 0.3% 및 0% 이었다. 또한 모든 등급을 포함한 심실세동 및 심실조동의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 8.4% 및 1.6% 이었고, 3등급 이상은 각각 4.0% 및 0.5% 이었다.

모든 등급을 포함한 허혈성 뇌혈관 사건(뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 뇌허혈, 일과성 허혈 발작)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1% 및 0.4%이었고, 3등급 이상은 각각 0.5% 및 0.2%이었다.

설사

무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA; n=1605; 이 약 치료군 805명의 치료기간 중앙값 14.8 개월, 대조군 800명의 치료기간 5.6 개월)에서 모든 등급을 포함한 설사의 발생빈도는 이 약 치료군에서 39% 및 대조군에서 18%이었다. 3등급 설사는 이 약 치료군에서 3% 및 대조군에서 1% 발생하였다. 모든 등급을 포함한 설사에 대한 최초 발생시기 중앙값은 이 약 치료군에서 21일(범위: 0~708일) 및 대조군에서 46일(범위: 0~492일)이었고, 3등급 설사는 각각 117일(범위: 3~414일) 및 194일(범위: 11~325일)이었다. 설사를 보고한 환자 중, 완전 해소는 이 약 치료군에서 85% 및 대조군에서 89%이었고, 각각 15% 및 11%에서 분석시점 당시 해소가 보고되지 않았다. 최초 발생시점부터 해소까지 걸린 시간의 중앙값은 모든 등급을 포함한 설사의 경우 이 약 치료군에서 7일(범위: 1~655일) 및 대조군에서 4일(범위: 1~367일), 3등급 설사의 경우 각각 7일(범위: 1~78일) 및 19일(범위: 1~56일)이었다. 설사로 인한 투여중단은 이 약 치료군에서 1% 미만 및 대조군에서 0%이었다.

시각 장애

무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA; n=1605; 이 약 치료군 805명의 치료기간 중앙값 14.8 개월, 대조군 800명의 치료기간 5.6 개월)에서 모든 등급을 포함한 둔화된 시야 및 시력 감소가 이 약 치료군에서 11%(1등급 10%, 2등급 2%, 3등급 이상은 없음) 및 대조군에서 6%(1등급 6%, 2등급 및 3등급 1% 미만) 발생하였다. 최초 발생시점까지의 중앙값은 이 약 치료군에서 91일(범위: 0~617일) 및 대조군에서 100일(범위: 2~477일)이었다. 시각 장애를 보고한 환자 중 완전 해소는 이 약 치료군에서 60% 및 대조군에서 71%이었고, 각각 40% 및 29%에서 분석시점 당시 해소가 보고되지 않았다. 발생시점부터 해소까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 37일(범위: 1~457일) 및 대조군에서 26일(범위: 1~721일)이었다.

6) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 15에 나타내었다. 이 약물이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

표15. 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응

전신 기관계	약물이상반응
간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화
호흡계 장애	간질성 폐 질환
대사 및 영양 장애	종양 용해 증후군
면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기
피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병
심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전
감염	B형 간염 재활성화
신경계 장애	말초 신경 병증
눈 장애	눈 출혈

3. 일반적 주의

출혈

이 약을 복용한 환자들 중 혈소판감소증이 있는 환자와 없는 환자 모두에게서 출혈 사례가 보고된 바 있다. 타박상, 비출혈, 점상출혈과 같은 경미한 출혈 사례와 위장관 출혈, 두개내 출혈, 혈뇨와 같은 일부 치명적인 사례를 포함하는 주요한 출혈 사례가 이에 포함되어 있다.

시험관내 혈소판 기능연구에서, 콜라겐 유발성 혈소판 응집에 대한 이브루티닙의 억제 효과가 관찰되었다. 항혈액응고제나 항혈소판제와 이 약을 병용하는 경우 주요 출혈 위험이 증가한다. 항혈소판제 대비 항혈액응고제와 병용 시 주요 출혈의 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 항혈액응고제나 항혈소판제를 이 약과 병용하는 경우에는 위험성 및 유익성을 고려해야 한다. 출혈에 대한 징후 및 증상을 모니터링한다. 어유나 비타민E와 같은 보충제는 피해야 한다.

이 약은 출혈의 위험과 수술의 종류에 따라 최소 3일에서 7일간 수술 전후로 복용해서는 안 된다.

백혈구울혈

이 약을 투여 받은 환자에서 단발적으로 백혈구울혈 사례가 발생하였다. 많은 양의 순환 림프구(>400000/mcL)는 위험성을 더 높일 수 있으며 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다. 환자는 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 수분공급 그리고/또는 세포수감소를 포함한 지지 요법을 지시대로 진행한다.

비장 파열

이 약 치료 중단 후 비장파열 사례들이 보고되었다. 치료를 일시 중단하거나 종료할 때, 질환의 상태와 비장의 크기를 주의 깊게 모니터링(예: 임상검사, 초음파) 해야 한다. 좌상복부 또는 어깨 끝에 통증이 발생한 환자를 평가해야 하며, 비장 파열 진단을 고려해야 한다.

감염

이 약을 투여 받은 환자에서 패혈증, 박테리아성 감염, 바이러스성 감염, 진균성 감염을 포함한 감염이 관찰되었다. 이러한 감염 중 일부는 입원 및 사망과도 연관이 있었다. 기회감염의 위험이 높은 환자에게 표준요법에 따른 예방요법을 고려해야 한다. 비록 인과관계가 확립되지 않았다고 하더라도, 이 약을 투여 받은 환자에게 진행 다초점 백색질 뇌증(PML)이 발생한 사례가 있었다. 이 약을 투여 받은 환자에게 만성일 수 있는 E형 간염이 발생한 사례가 있었다. 환자의 증상(열, 오한, 쇠약, 혼돈, 간 기능 시험 이상)에 대한 모니터링이 필요하며, 적절한 치료에 대한 조치를 지시대로 취해야 한다.

바이러스 재활성화

이 약을 투여 받은 환자에서 B형 간염 재활성화가 보고되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와 상담이 권장된다. 환자가 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담해야 하고 B형 간염 재활성화를 막기 위해 환자는 지역 의료기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.

혈구감소증

이 약으로 치료받은 환자에서 치료에 의한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증(중성구 감소증, 혈소판감소증 및 빈혈)이 보고되었다. 매달 전체혈구수를 모니터링해야 한다.

간질성 폐질환(ILD; Interstitial lung disease)

이 약으로 치료받은 환자에서 간질성 폐질환 사례가 보고되었다. 간질성 폐질환의 지표가 되는 폐 증상들을 모니터링 해야 한다. 증상이 진행될 경우, 이 약을 중단하고 간질성 폐질환에 대한 적절한 조치를 취해야 한다. 증상이 지속될 경우, 이 약의 치료에 대한 위험성 및 유익성을 고려하여 용량조절 가이드라인을 따라야 한다.

심부정맥과 심부전

이 약으로 치료받은 환자 중 특히 심장위험인자, 고혈압, 급성감염 및 심부정맥의 병력이 있었던 환자에서 치명적이고 중대한 심방세동, 심방조동 및 심실성 부정 빈맥, 심부전이 보고되었다. 심부정맥, 심부전에 대해서 시작 당시, 그리고 주기적으로 임상적인 모니터링을 해야 한다. 부정맥의 증상(예, 두근거림, 어지러움, 실신, 흉부 불편감 및 호흡 곤란 증상의 새로운 발현)이 있는 환자는 임상적으로 평가하여야 하며, ECG를 실시하여야 한다. 심실성 부정 빈맥의 증상 및/또는 징후가 발생한 환자는 이 약을 일시적으로 중단하여야 하고, 가능한 치료를 재시작하기 전에 임상적으로 유익성/위험성 평가를 하여야 한다. 심부정맥이나 심부전이 지속되는 경우, 이 약의 치료에 대한 위험성 및 유익성을 고려하여 용량조절가이드를 따라야 한다. 이 약으로 치료받은 환자에서 뇌 혈관 사고(사망 포함), 일시적 허혈 발작 및 허혈성 뇌졸중(사망 포함)이 보고되었다.

종양용해증후군

이 약 투여 중에 종양용해증후군이 보고되었다. 치료 전에 종양부담(Tumor burden)이 높은 종양용해증후군 위험 환자들은 면밀히 모니터링 해야 하며, 적절한 주의를 요한다.

비흑색종 피부암

이 약으로 치료받은 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다. 1개 이상의 무작위 대조 3상 연구(PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA 및 E1912)에서 얻은 자료분석에 서, 비흑색종 피부암의 발생율은 이 약 투여군에서 6% 였고, 대조약 투여군에서 2%였다. 비흑색종 피부암 발생에 대해 모니터링 해야 한다.

고혈압

이 약으로 치료 받은 환자에서 고혈압이 발생하였다. 이 약으로 치료받는 환자의 혈압을 정기적으로 모니터링하고 적절한 경우, 이 약으로 치료하는 동안 항고혈압제 투여를 시작하거나 조절하도록 한다.

혈구탐식성 림프조직구증(HLH)

이 약으로 치료받은 환자에서 혈구 탐식성 림프 조직구증 사례(치명적인 사례 포함)가 보고되었다. 혈구 탐식성 림프 조직구증은 생명을 위협하는 병리적 면역 활성화 증후군으로, 극심한 전신 염증의 임상적 징후 및 증상이 나타난다. 혈구 탐식성 림프 조직구증의 특징에는 열, 간 비장 비대, 고중성지방 혈증, 혈청 페리틴 증가, 혈구감소증이 포함된다. 환자에게 혈구 탐식성 림프 조직구증의 증상에 대해 알려야 한다. 병적 면역 활성화의 초기 증상이 발생한 환자를 즉각 평가해야 하며, 혈구 탐식성 림프 조직구증의 진단을 고려해야 한다.

4. 상호작용

이 약은 시토크롬 P450 효소 3A4(CYP3A4)에 의해 일차적으로 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 물질

중등도 이상의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 높일 수 있고 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여는 피해야 한다.

강력한 CYP3A 억제제

강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸과의 병용투여는 18명의 건강한 환자에서 이 약의 노출(C_{max} 와 AUC_{0-24h})을 각각 29배, 24배 증가시켰다. B-세포 악성종양 환자에서 수행한 약물상호작용 연구에서, 보리코나졸과의 병용투여는 이 약의 C_{max} 를 6.7배, AUC_{0-24h} 를 5.7배 증가시켰다. 임상연구에서 경도 그리고/또는 중등도의 CYP3A 억제제를 투여 받은 37명의 환자를 CYP3A 억제제와 병용투여하지 않은 76명의 환자들의 이브루티닙 노출과 비교하였을 때 관측된 최대 이브루티닙의 노출(AUC)은 2배 이하였다. 중등도 CYP3A 억제제($n=47$)와 강력한 CYP3A 억제제($n=19$)로 치료받은 66명의 환자를 대상으로 한 안전성에 관한 임상 자료에서 유의미한 독성의 증가는 발견되지 않았다. 보리코나졸과 포사코나졸은 아래 표에 따라 용량을 조정하여 이 약과 병용할 수 있다. 이 외의 강력한 CYP3A 억제제(예, 케토코나졸, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 클래리트로마이신, 테리트로마이신, 이트라코나졸, 네파조돈, 코비시스타트)의 병용 투여는 피해야 하고, CYP3A 억제 가능성이 더 약한 대체제를 고려한다. 만약 유익성이 위험성을 상회하고, 강력한 CYP3A 억제제를 반드시 투여해야 하는 경우에는 아래 표에 따른다.

중등도 및 경도의 CYP3A 억제제

B-세포 악성종양 환자에서, 중등도 CYP3A 억제제인 에리트로마이신과의 병용투여는 이 약의 C_{max} 를 3.4배, AUC_{0-24h} 를 3.0배 증가시켰다. 만약 중등도 CYP3A 억제제(예, 플루코나졸, 에리트로마이신, 암프레나비르, 아프레피탄트, 아타자나비르, 시프로플록사신, 크리조티닙, 딜티아젬, 포삼프레나비르, 이매티닙, 베라파밀, 아미오다론, 드로네다론)를 쓰는 경우에는 억제제를 사용하는 동안 이 약의 용량을 아래 표에 따라 감량해야 한다. 경도의 CYP3A 억제제와 병용시에는 용량조절이 필요하지 않다. 환자의 독성을 모니터링하며, 필요시 용량 조절 지시에 따른다. 자몽과 세빌라 오렌지는 중등도 CYP3A 억제제를 포함하고 있으므로 이 약의 투여기간 동안 피한다(용법용량 참조).

이 약의 용량은 아래 표에 따라 조정한다.

대상환자군	병용약물	억제제 사용 기간 중 이 약의 권장용량 ^a
B-세포 악성종양	경도의 CYP3A 억제제	용량 조절이 필요하지 않다.
	중등도의 CYP3A 억제제	1일 1회 280mg
	보리코나졸(1일 2회 200mg), 포사코나졸(1일 2회 200mg 현탁액과 동등하거나 그 이하 용량)	1일 1회 140mg
	기타 강력한 CYP3A 억제제, 포사코나졸 고용량 ^b	병용사용을 피하고, CYP3A 억제 가능성이 더 약한 대체제를 고려한다. 해당 억제제를 단기간(7일 이내) 사용하는 경우 이 약을 휴약한다.
만성 이식편대 숙주질환	경도의 CYP3A 억제제	용량 조절이 필요하지 않다.
	중등도의 CYP3A 억제제	용량 조절이 필요하지 않다.
	보리코나졸, 포사코나졸(1일 2회 200mg 현탁액 과 동등하거나 그 이하 용량) 포사코나졸 고용량 ^b	1일 1회 280mg 1일 1회 140mg
	기타 강력한 CYP3A 억제제	병용사용을 피하고, CYP3A 억제 가능성이 더 약한 대체제를 고려한다. 해당 억제제를 단기간(7일 이내) 사용하는 경우 이 약을 휴약한다.

		유익성이 위해성을 상회하고 장기간의 CYP3A 억제제 투여가 필요한 경우(7일 이상), 억제제사용기간 동안 이 약의 용량을 1일 1회 140mg으로 감량한다.
a. 이 약에 대한 이상반응을 관찰하고 권장 용량과 같이 용량을 감량하거나 휴약한다.		
b. 포사코나졸 고용량(포사코나졸 현탁액 1일 3회 200mg 또는 1일 2회 400mg, 포사코나졸정맥주사제 1일 1회 300mg, 포사코나졸 서방정 1일 1회 300mg		
2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 물질		
강력한 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 혈중 농도를 90%까지 감소시킨다.		
강력한 CYP3A 유도제(카르바마제핀, 리팜피신, 페니토인, 세인트 존스 워트)와의 병용투여는 피한다. CYP3A를 덜 유도하는 대체 약물을 고려할 수 있다.		
3) 이 약에 의해 혈중 농도가 변경될 수 있는 약물		
소화기관에서의 잠재적인 약물 상호작용을 최소화 하기 위하여, 디곡신이나 메토틱렉세이트 같은 좁은 치료 영역을 갖는 P-gp 혹은 유방암내성단백질(BCRP)성분은 이 약과 최소한 6시간 이상의 간격을 두고 복용한다. 이 약은 또한 BCRP 성분을 전신적으로 저해할 수 있으며, 로수바스타틴과 같은 BCRP 매개의 간 방출 약물의 노출을 증가시킬 수 있다.		
5. 임부, 수유부, 수태능		
임부		
동물실험 결과에 근거하여, 이 약은 임부가 복용시 태아에 해를 끼칠 수 있다.		
이 약은 임신 중에는 복용해서는 안 된다. 가임기 여성은 이 약을 복용하는 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 이 약을 복용하는 여성은 복용 중 및 복용종료 1개월 후까지 임신을 피해야만 한다. 이 약이 임신기간 동안 사용되거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신한 경우, 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야만 한다. 이 약을 복용한 후 어느 정도의 시간이 경과해야 임신이 안전한지에 대해서는 알려져 있지 않다.		
수유부		
이 약 또는 그 대사산물이 모유로 배출되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 모유로 배출되며, 수유 영아에게서 심각한 이상 반응의 가능성이 있으므로 이 약의 치료기간 동안 수유를 중단하여야 한다.		
수태능		
남성은 이 약을 투여하는 기간과 복용이 끝나고 3개월 동안은 아이를 갖지 않도록 권고되어야 한다.		
6. 소아에 대한 투여		
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.		
7. 고령자에 대한 투여		
이 약으로 치료받은 1,552명의 환자 중 만 65세 이상의 고령자는 52% 였다. 전반적으로 고령자와 비		

고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다. 빈혈(모든 등급), 폐렴(3등급 이상), 혈소판 감소증, 고혈압 및 심방세동이 이 약으로 치료받은 고령자에서 좀 더 빈번하게 보고되었다.

8. 과량 투여시의 처치

권장되는 용량보다 과량 복용한 환자는 세심하게 모니터링 되어야 하며 적절한 보조 치료를 받아야 한다.

9. 운전 및 기계사용시의 주의사항

이 약은 복용한 환자에게서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고된 바 있으므로 운전이나 기계 사용 능력에 대한 평가시 이를 고려하여야 한다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간(전과동일)

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.7.30.	-	2021.7.30.	-	-

보완요청 일자	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.12.3.	-	2021.12.3.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

[심사자 종합의견]

- 임브루비카는 2014.8.8. 허가되었고, 2020.12.31. 희귀의약품(적응증 추가)으로 지정 신청하여 효능효과 중 ‘동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용요법’을 추가, 2021.5.3. 희귀 지정 공고되었음. 이에 따라 **동 민원은 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 중 ‘이상반응 관련 항’을 추가하기 위한 건임**
 - 동 제품은 Pharmacyclics LLS 및 안센에서 공동개발하여, 미국(2014; 2020.12.22. 허가사항 업데이트), 유럽(2014; 2021.8.27. 허가사항 업데이트) 등에서 허가되었음
- 효능효과 추가를 위하여 무작위배정, 공개, 3상 임상시험(E1912) 결과를 제출하였고, FCR(플루다라빈+시클로포스파미드+리툽시맙)군 대비 PFS, OR, ORR에서 유의한 개선을 보임.
 - 이브루티닙(Ibr)+리툽시맙(R) 병용요법 내약성은 우수하였으며, 관찰된 안전성 프로파일은 이전에 확립된 Ibr+R 안전성 프로파일과 유사하였음.
- 신청 허가사항
 - 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 중 추가된 적응증과 관련된 내용을 추가하였음
 - 추가한 효능효과는 제출자료에 근거하여 적합하며, 변경신청한 용법용량은 효능효과에 따라 적합하게 신청되었고, E1912 결과 기반 사용상의 주의사항 중 이상반응 추가 또한 제출한 자료에 근거하여 적합으로 회신하고자 함.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 임브루비카캡슐140밀리그램(이브루티닙)
- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421)
- 신청사항
 - 효능효과: “동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용요법” 추가
 - 용법용량: “..이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나, 항-CD20 약제(리툽시맙 또는 오비누투주맙)와 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툽시맙 또는 오비누투주맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다.” 변경신청.
 - 사용상의 주의사항: E1912 임상시험 결과에 따른 이상반응 항 추가
- 약리작용 기전 : Bruton’s tyrosine kinase(BTK) inhibitor(저해제)로, B cell 수용체 신호에서 BTK 억제를 통해 종양세포 사멸 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- CLL은 혈액, 골수, 2차 림프기관 내 단일클론 성숙 B 세포 (CD5+CD23+)의 축적을 특징으로 하는 진행성 혈액질환임
- CLL 세포의 성장과 생존은 BTK를 비롯한 여러 인산화효소의 연쇄증폭을 통해 비정상적으로 활성화된 B 세포 수용체(BCR) 신호전달에 의존
- SLL은 유사한 특성을 지니지만 림프구증가증(lymphocytosis)을 동반하지 않는 질환이며, 본질적으로 동일한 기저질환인 CLL의 변이임
- 만성 림프구성 백혈병(CLL)은 주로 골수와 말초혈액에서 발생하고, 소림프구성 림프종(SLL)은 주로 림프절에서 발생함
- WHO 분류에 따르면 SLL과 CLL은 동일한 질병군으로 분류

- 희귀의약품 지정 공고 제2021-192호(2021.5.3.)

연번	성분(일반명)	질환명
168	이브루티닙(경구제)	1. 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종 2. 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 만성 림프성 백혈병 3. 65세 이상, 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 4. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증(WM) 5. 이전에 한 가지 이상의 전신 치료를 받은 경험이 있는 만성 이식편대숙주질환(cGVHD) 6. 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 7. 이전에 치료받은 적이 없거나 이전 치료 경험이 있는 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증(WM) 환자에서 리툽시맙과의 병용요법 8. 동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용요법

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 3상 임상시험 1편(CTD 5.2)

6.2. 생물약제학시험

- 해당없음

6.3. 임상약리시험

- 해당없음

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 3상 임상시험자료 제출(E1912)

Table 2: Description of Study E1912

Study	Study Design	Study Population	Endpoints	Region	Number of Subjects	Median Time on Study
E1912	Phase 3, randomized, multicenter, open-label, safety and efficacy study of 420 mg/day Ibr+R compared to FCR.	Treatment-naive CLL/SLL ≥18 and ≤70 years ECOG 0-2 No del 17p	<u>Primary</u> : PFS per ECOG-ACRIN case evaluation. <u>Secondary</u> : OS, PFS in high-risk population (TP53 mutation, del 11q, or unmutated IGHV) per ECOG-ACRIN case evaluation, change in FACT-Leu TOI score at 12 months after beginning of therapy, ORR per investigator assessment.	US	Randomized: 529 (354 Ibr+R, 175 FCR)	36.6 months

CLL: chronic lymphocytic leukemia, del 11q: deletion of long arm of chromosome 11, del 17p: deletion of short arm of chromosome 17, ECOG-ACRIN: Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network.

FACT-Leu: Function Assessment of Cancer Therapy—Leukemia, FCR: fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab,

Ibr+R: ibrutinib plus rituximab, IGHV: immunoglobulin heavy chain variable region, ORR: overall response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, SLL: small lymphocytic lymphoma, TOI: Trial Outcome Index, US: United States

환자 대상 임상시험

- 제출자료: 이전에 치료되지 않은 70세 이하의 CLL 시험대상자들을 대상으로 이브루티닙 + 리툭시맙(Ibr+R)과 FCR(fludarabine + cyclophosphamide + rituximab)의 유효성과 안전성을 비교, 평가하도록 설계된 무작위 배정, 공개, 3상 시험 (Study E1912)

임상시험계획

1) 시험디자인: 무작위 배정, 공개, 3상 시험

- 시험대상자들을 Ibr+R(A치료군) 또는 FCR(B치료군)를 각각 투여 받도록 2:1의 비율로 무작위 배정하
- 총 529명의 시험대상자들이 무작위 배정되었고, 354명이 Ibr+R 치료군에, 175명이 FCR 치료군에 배정되어, 치료의향(ITT, intent-to-treat) 분석군을 구성
- 연령(60세 미만, 60세 이상), 미국 동부 종양학 공동연구그룹(ECOG)의 전신 활동도(0/1점, 2점), 질병의 병기(라이 병기(Rai stage) 1/2기, 3/4기), 베이스라인의 세포유전학적 이상(11번 염색체 장완 결실[del 11q], 기타)에 따라 무작위 배정을 층화

- 시험의 최초 6개월 간은 4주 간격으로, 이후에는 질병 진행 시점까지 3개월 간격으로 시험대상자들을 평가하였음. 질병 진행 이후, 추적관찰 일정은 최초 2년간은 3개월 간격, 3~5년간은 6개월 간격, 이후 6~10년간은 12개월 간격이었음.

2) 투여방법

- Ibr+R 치료군: 이브루티닙(1~7주기에는 1일 420 mg 경구 투여, 7주기 이후에는 질병 진행 시점까지 1일 420 mg) + 리툭시맙(2주기 1일차에 50 mg/m² 정맥 내 투여[IV], 2주기 2일차에 325 mg/m², 3~7주기 1일차에 500 mg/m²) 병용요법
- FCR 치료군: 리툭시맙(1주기 1일차에 50 mg/m² IV, 1주기 2일차에 325 mg/m², 2~6주기 1일차에 500 mg/m²), 플루다라빈(1~6주기 1, 2, 3일차에 25 mg/m² IV), 시클로포스파미드(1~6주기 1, 2, 3일차에 250 mg/m² IV)
- 각 주기는 28일

3) 목적

- ≤70세 CLL 환자에서 가장 효과적인 FCR(플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙)과 비교하여 리툭시맙과 이브루티닙의 병용요법이 PFS를 연장할 수 있는지 평가
- 이 모집단에 대해 허용 가능한 안전성이 있는지 평가

4) 목표 및 평가변수

- Study E1912는 고위험 CLL 환자들을 포함한 70세 이하의 CLL/SLL 환자들을 대상으로, 화학요법을 포함하지 않는 치료법인 Ibr+R의 유효성을 평가
- 1차 유효성 평가변수: ECOG-ACRIN 사례 평가에 따른 무진행 생존기간(PFS)
- 2차 유효성 평가변수: 고위험 모집단(del 17p/TP53 변이, del 11q 또는 변이되지 않은 IGHV, 각 시험 계획서에 따라 적용 가능)의 PFS, OS 및 ORR

5) 선정기준

- 적격 대상자는 ≥만 18세, ≤만 70세의 NCI/iwCLL 기준에 따른 CLL 진단 또는 WHO (World Health Organization) 기준에 따른 SLL 진단을 받은 환자로서, 증상이 있고 치료가 필요하며 ECOG 수행 상태가 0~2임

6) 제외기준

- 사전에 CLL 또는 SLL에 대한 치료를 받은 대상자
- 세포유전학적 상태가 del 17p인 대상자
- 스테로이드를 투여받는 중인 대상자
- CLL에 대하여 스테로이드를 현재 또는 이전에 사용한 대상자
- 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A 저해제를 투여받는 중인 대상자

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

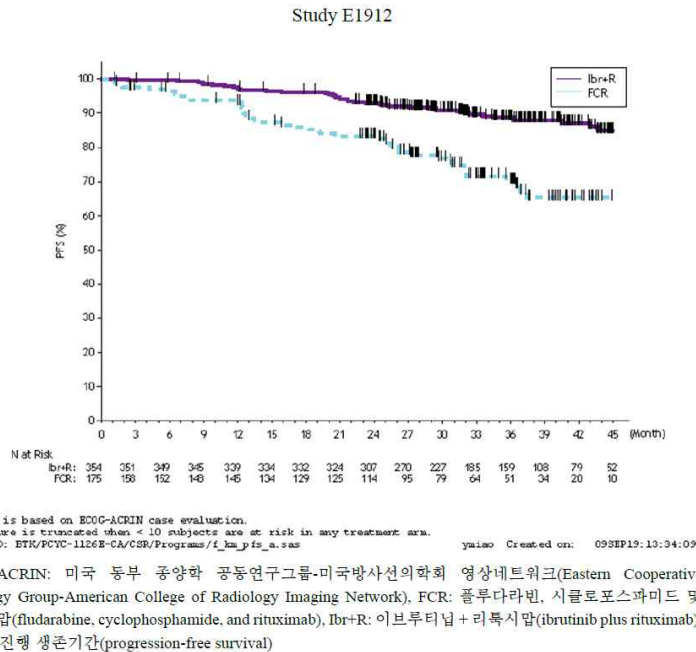
- [E1912]

1) 유효성 분석

① PFS

- 36.6개월의 중앙값인 전체 추적관찰기간에, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 66.0% 감소시켰음(위험비[hazard ratio, HR]=0.340, 95% 신뢰구간[CI]=0.222~0.522, $p<0.0001$)
- 각 치료군의 무진행 생존기간(PFS)은 중앙값에 도달하지 않았음
- 36개월 랜드마크(landmark) PFS 추정치는 FCR 치료군의 경우 70.3%인데 비해 Ibr+R 치료군의 경우에는 88.7%였음

그림 1: 무진행 생존기간의 카플란-마이어 곡선(Kaplan-Meier Curves) - 3 상 시험 E1912(치료의향 분석군)



② 고위험 모집단에서 PFS

- 고위험 환자군(TP53 돌연변이, del 11 q가 발생했거나 IGHV에 돌연변이가 발생하지 않은 시험대상자들로서, 전체 시험 모집단의 59.2%를 구성하였음)의 경우, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행 또는 사망의 위험을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 76.9% 감소시켰음(HR=0.231, 95% CI=0.132~0.404, $p<0.0001$)
- 고위험 환자군의 36개월 랜드마크 PFS 추정치는 FCR 치료군의 경우 60.3%인데 비해 Ibr+R 치료군의 경우에는 90.4%였음

③ OS

- Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 사망 위험을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 83.0% 감소시켰음(HR=0.170, 95% CI=0.053~0.541, $p=0.0007$)
- 각 치료군의 전체 생존기간(OS)은 중앙값에 도달하지 않았음
- 36개월 이후와 48개월 이후의 OS 랜드마크 추정치는 Ibr+R의 경우 98.8%, FCR의 경우 92.2%였음

④ ORR

- 시험자의 평가에 따른 전체 반응률(ORR)은 Ibr+R 치료군의 경우 96.9%였고, FCR 치료군의 경우 85.7%였음(반응률 비=1.130, 95% CI=1.061~1.204).

2) 안전성 분석

- Study E1912에서 Ibr+R 병용요법의 내약성은 우수하였음. 관찰된 안전성 프로파일은 이전에 확립된 이브루티닙과 리툭시맙의 안전성 프로파일과 유사하였고, 현재까지 CLL/SLL과 다른 B 세포 악성종양에서 관찰된 안전성 프로파일과 대체로 일치
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 전원과 FCR 치료군의 시험대상자 중 99.4%에서 치료 후에 발생한 이상사례 (treatment-emergent adverse event, TEAE)가 보고됨
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 중 90.9%와 FCR 치료군의 시험대상자 중 89.9%에서 3등급 이상의 TEAE들이 보고되었음. 림프구 수치 증가(58.0%), 호중구 수치 감소 (32.4%), 고혈압(18.8%), 백혈구증가증(leukocytosis)(16.5%), 림프구 수치 감소 (9.7%), 빈혈(6.8%), 백혈구 수치 감소(6.0%), 관절통(5.1%)이 Ibr+R 치료군에서 가장 흔한(시험대상자의 5% 이상) 3등급 또는 4등급 TEAE였음. FCR 치료군에서 가장 흔한(시험대상자의 5% 이상) 3등급 또는 4등급 TEAE는 림프구 수치 감소(67.1%), 호중구 수치 감소(44.9%), 백혈구 수치 감소(40.5%), 림프구 수치 증가(31.0%), 혈소판 수치 감소(17.7%), 빈혈(17.7%), 발열성 호중구감소증(15.8%), 고혈압(6.3%), 고혈당증(5.7%), 반구진 발진(rash maculo-papular)(5.1%)을 포함하였음
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 3명(0.9%)과 FCR 치료군의 시험대상자 2명(1.3%)이 사망 결과와 관련된 TEAE를 경험하였으며, 이러한 TEAE는 Ibr+R 치료군의 사망 (달리 분류되지 않음), 다발성 장기부전, 호흡부전과 FCR 치료군의 패혈증과 백혈병을 포함
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 중 13.6%에서 이브루티닙의 중단을 유발한 TEAE들이 보고되었고, 가장 흔한(시험대상자의 1% 이상) TEAE는 관절통(2.0%), 빈혈(1.7%), 혈소판 수치 감소(1.4%), 호중구 수치 감소(1.1%), 심방세동(1.1%), 피로(1.1%)였음
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 중 12.8%에서 이브루티닙 용량의 감량을 유발한 임의 등급의 TEAE들이 보고되었고, 관절통(3.1%)이 시험대상자 중 2% 이상에서 이브루티닙 용량의 감량을 유발한 유일한 개별적 TEAE였음
- Ibr+R 치료군의 시험대상자 중 52.8%에서 임의 중증도나 등급의 치료 후에 발생한 출혈 이상사례가 보고되었음 (3등급 또는 4등급 출혈 이상사례: 시험대상자의 2.6%). Ibr+R 치료군의 시험대상자 중 3.4%에서 대출혈 이상사례가 보고되었음. FCR 치료군의 경우, 시험대상자의 11.4%에서 임의 중증도나 등급의 치료 후에 발생한 출혈 이상사례가 보고되었음(3등급 또는 4등급 출혈 이상사례: 1.3%)
- Study E1912의 안전성 데이터를 최신 통합 데이터 집합(Current Label Pool), 즉 이브루티닙 사용설명서(SmPC, Summary of Product Characteristics)의 현재 허가된 적응증들을 뒷받침하는 등록시험들의 안전성 데이터와 통합(Overall Label Pool, 1,552명)
- 추가된 Study E1912의 데이터를 기준으로, SmPC의 현재 허가된 이브루티닙 ADR 표와 비교했을 때, 새로운 ADR 1례(혈중 크레아티닌 증가)가 확인됨

<변경신청사항>

- 용법용량: E1912의 결과는 이브루티닙을 단일제제로 투여하거나, CD20 표적 요법과 함께 병용투여한 이전 연구에서 관찰된 유효성을 확인하였으며, 용법용량은 이에 따라 적합하게 기재되었음. 현재 FDA 허가사항에도 유사하게 반영되어 있음을 확인함.

기 허가사항	변경신청사항
효능효과 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있	효능효과 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있

는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법 만 65세 이상의 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 단독요법 만 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 <신설>	는 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법 만 65세 이상의 동반질환이 있으며 이전에 치료 받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 단독요법 만 65세 이상 또는 동반질환이 있거나 고위험인 만 65세 미만의 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종환자에서 오비누투주맙과의 병용요법 동반질환이 없으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL) 성인 환자에서 리툽시맙과의 병용요법
용법용량 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나, <신설> 오비누투주맙과<변경> 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 <신설>오비누투주맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 오비누투주맙<변경>보다 먼저 투약할 것이 권장된다.	용법용량 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소림프구성 림프종(SLL) 이 약의 권장 용량은 1일 1회 420 mg (140 mg 캡슐 3개)이며, 질병이 진행되거나 환자의 내약성이 지속될 수 없을 때까지 복용한다. 이 약은 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종에서 단독요법으로 투여하거나, 항-CD20 약제(리툽시맙 또는 오비누투주맙)와 병용요법으로 투여한다(효능효과 참조). 이 약과 병용하는 리툽시맙 또는 오비누투주맙에 대한 추가정보는 각 약제의 국내 허가사항을 참조한다. 이 약을 항-CD20 약제와 병용 시, 동일한 날에 투약이 필요하다면 이 약을 항-CD20약제 보다 먼저 투약할 것이 권장된다

 (검토의견) 효능효과, 용법용량 관련 신청사항은 제출자료에 근거하여 적합함

사용상의 주의사항-(1)

기 허가사항	변경신청사항
사용상의주의사항 2. 이상반응 2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 아래 기재된 자료들은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자 781<변경>명을 대상으로 한 단일군, 공개 라벨 임상연구(PCYC-1102-CA) 및 4<변경>건의 무작위배정 임상연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001 및 <삭제> PCYC-1130-CA <신설>)에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생한 약물 이상반응($\geq 20\%$)은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 설사, 발진, 근육경통증, 명, 오심, 피로, 발열, 출혈 및 기침이었다 이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자의 4~10%가 폐렴, 출혈, 심방세동, 발진 및<삭제> 중성구 감소증<신설>을 포함한 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 약 7<변경>%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여 용량을 감량하였다.	사용상의주의사항 2. 이상반응 2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 아래 기재된 자료들은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자1,133명을 대상으로 한 단일군, 공개 라벨 임상연구(PCYC-1102-CA) 및 5건의 무작위배정 임상연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA 및 E1912)에서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자에서 가장 흔하게 발생한 약물 이상반응($\geq 30\%$)은 혈소판 감소증, 설사, 피로, 근육경통증, 중성구 감소증, 발진, 빈혈, 명 그리고 오심이었다 이 약을 투여받은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자의 4~10%가 폐렴, 출혈, 심방세동, 중성구 감소증, 관절통, 발진, 혈소판 감소증을 포함한 약물이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 약 9%의 환자가 약물이상반응으로 인해 투여 용량을 감량하였다

 (검토의견) (Ibr+R) 환자 352명 추가되어 기존 781명에서 1,133명 수정 기재하였으며, 기존 임상 연구

4편에서 E1912 추가되어 5편임. 그 외 이상반응 등 변경신청 사항은 제출자료에 근거하여 적합함.

사용상의 주의사항-(2)

기 허가사항	변경신청사항
사용상의주의사항 2. 이상반응 2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 ② 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법 <신설>	사용상의주의사항 2. 이상반응 2) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 ② 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종: 병용요법 아래 표5는 E1912임상연구에서 이 약 + 리툽시맵에 대한 중앙값 34.3개월 및 플루다라빈+시클로포스파미드+리툽시맵(FCR)에 대한 중앙값 4.7개월 노출 시 약물이상반응이다. 표6. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (15%이상, 모든 등급)

<표5>

표5: 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구에서 이 약 투여군에서 최소 15% 이상 보고된 약물이상반응

전신기관계 약물이상반응	이 약 + 리툽시맵 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파미드 + 리툽시맵 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3 등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3 등급 이상 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	80	2	78	3
말초 부종	28	1	17	0
발열	27	1	27	1
통증	23	2	8	0
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증*	61	5	35	2
관절통	41	5	10	1
위장관 장애				
설사	53	4	27	1
오심	40	1	64	1
구내염*	22	1	8	1
복통*	19	2	10	1
구토	18	2	28	0
변비	17	0	32	0
피부 및 피하조직 장애				
발진*	49	4	29	5
명*	36	1	4	1
혈관 장애				
고혈압*	42	19	22	6
출혈*	31	2	8	1
신경계 장애				
두통	40	1	27	1
어지러움	21	1	13	1

말초 신경 병증*	19	1	13	1
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침	32	0	25	0
호흡곤란	22	2	21	1
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	29	1	19	2
피부 감염*	16	1	3	1
대사 및 영양 장애				
고요산혈증	19	1	4	0
식욕저하	15	0	20	1
정신 장애				
불면	16	1	19	1
전신기관계 및 개별 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발생빈도에 따라 내림차순으로 작성되었음.				
*다양한 약물이상반응 용어를 통합한 명칭임.				

표6. 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 환자를 대상으로 한 E1912 연구 중 이 약 투여군에서 새롭게 나타나거나 기저치대비 악화된 실험실 검사수치 이상 (15%이상, 모든 등급)

	이 약 + 리툭시맙 (N=352)		플루다라빈 + 시클로포스파미드 + 리툭시맙 (N=158)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)
혈액학적 시험수치 이상				
중성구 감소	53	30	70	44
혈소판 감소	43	7	69	25
헤모글로빈 감소	26	0	51	2
화학 검사수치 이상				
크레아티닌 증가	38	1	17	1
빌리루빈 증가	30	2	15	0
AST 증가	25	3	23	≤1
IWCLL 기준에 따른 실험실 측정값을 바탕으로 함.				

근거자료

Study E1912의 Ibr+R군에서 이브루티닙에 대한 중앙값 치료기간은 34.3개월(범위: 0.2~52.2개월)이었으며, 이는 **비교군인 FCR(4.7개월, Mod2.7.4/Sec1.2)**보다 7.3배 더 길었다. 이 차이는 E1912 계획서를 기반으로 한 것이며, FCR군의 경우 최대 치료기간을 6주기 까지로 지정한 반면, Ibr+R군에서 이브루티닙 투여는 6주기 동안 리툭시맙과 병용투여(2주기 차~7주기 차)로 질병이 진행될 때까지 계속되었다. FCR군에서 중앙값 주기는 6.0이었고 대상자의 67.1%가 6주기의 FCR을 투여받았다

 **(검토의견)** Clinical study report 원문은 ≥10% 으로 되어있으나 회사는 15%이상으로 기재하여 신청 하였음. 현재 FDA label도 15% 이상으로 되어 있으며 기존 허가사항과의 통일성을 위해 동일하게 15% 이상으로 설정 기재 신청함. 기재한 수치는 제출 자료에 따라 적합함.

- 15% 이상으로 설정하여 누락되는 이상반응은 다음과 같음

(전신장애 및 투여부위 형태): 오한 (모든 등급10.8%, 3등급 이상 0.3%)

(근골격 및 결합조직 장애): 근육 경련 (모든 등급 11.9%, 3등급 이상 0%)

(위장관 장애): 소화불량 (모든 등급 14.2%, 3등급 이상 0%), 위식도 역류(모든 등급, 13.4%, 3등급 이상 0%)

(피부 및 피하조직 장애): 피부건조(모든 등급 10.8%, 3등급 이상 0.3%)

(호흡기, 흉부 및 종격 장애): 구인두통증(모든 등급 12.8%, 3등급 이상 0.3%), 코막힘(모든 등급 11.6%, 3등급 이상 0%)

(대사 및 영양 장애): 저알부민혈증(모든 등급 11.4%, 3등급 이상 0%), 저칼륨혈증(모든 등급 12.5%, 3등급 이상 0.6%), 고칼륨혈증(모든 등급 13.6%, 3등급 이상 1.4%)

(정신 장애): 불안(모든 등급 14.5%, 3등급 이상 0.3%), 우울(모든 등급 13.6%, 3등급 이상 0.6%)

사용상의 주의사항-(3)

기 허가사항	변경신청사항
2. 이상반응 5) 추가적으로 중요한 약물이상반응 심혈관 사건 이 약에 대한 무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA; n=1605; 이 약 치료군 805명의 치료기간 중앙값 14.8 개월, 대조군 800명의 치료기간 5.6개월)에 기반한 심혈관 사건 데이터에서 모든 등급을 포함한 심실성 부정맥 (심실 기외수축, 심실성 부정맥, 심실세동, 심실조동 및 심실 빈맥)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1.0% 및 0.5% 이었고, 3등급 이상은 각각 0.2% 및 0% 이었다. 또한 모든 등급을 포함한 심실세동 및 심실조동의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 9% 및 1.4% 이었고, 3등급 이상은 각각 4.1% 및 0.4% 이었다. <신설>	2. 이상반응 5) 추가적으로 중요한 약물이상반응 심혈관 사건 이 약에 대한 무작위대조연구(PCYC-1115-CA, PCYC-1130-CA, PCYC-1112-CA, CLL3001, PCYC-1127-CA, E1912; n=2,115; 이 약 치료군 1,157명의 치료기간 중앙값 19.1 개월, 대조군 958명의 치료기간 5.3 개월)에 기반한 심혈관 사건 데이터에서 모든 등급을 포함한 심실성 부정맥 (심실 기외수축, 심실성 부정맥, 심실세동, 심실조동 및 심실 빈맥)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1.0% 및 0.4% 이었고, 3등급 이상은 각각 0.3% 및 0% 이었다. 또한 모든 등급을 포함한 심실세동 및 심실조동의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 8.4% 및 1.6% 이었고, 3등급 이상은 각각 4.0% 및 0.5% 이었다. 모든 등급을 포함한 허혈성 뇌혈관 사건(뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 뇌허혈, 일과성 허혈 발작)의 발생빈도는 이 약 치료군 및 대조군에서 각각 1% 및 0.4%이었고, 3등급 이상은 각각 0.5% 및 0.2%이었다.

근거자료

Cardiovascular Events

Data on cardiovascular events are based on randomized controlled trials with IMBRUVICA

(n=2,115; median treatment duration of 19.1 months for 1,157 patients treated with

IMBRUVICA and 5.3 months for 958 patients in the control arm). The incidence of ventricular

--

tachyarrhythmias (ventricular extrasystoles, ventricular arrhythmias, ventricular fibrillation, ventricular flutter, and ventricular tachycardia) of any grade was 1.0% versus 0.4% and of Grade 3 or greater was 0.3% versus 0% in patients treated with IMBRUVICA compared to patients in the control arm. The incidence of atrial fibrillation and atrial flutter of any grade was 8.4% versus 1.6% and for Grade 3 or greater was 4.0% versus 0.5% in patients treated with

TSFAE01: Incidence Of Treatment Emergent Ischemic Cerebrovascular Events By Maximum Toxicity Grade and Selected Preferred Term-						
RCT studies: Safety Population						
	Any Grades	Ibrutinib Grade 3+4	Grade 5	Any Grades	Comparator Grade 3+4	Grade 5
Analyses set: Safety	1,157			958		
Subjects with Ischaemic Cerebrovascular Events	12 (1.0%)	6 (0.5%)	0	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
Transient Ischaemic Attack	5 (0.4%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
Cerebral Ischaemia	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Cerebrovascular accident	4 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0	0
Ischaemic Stroke	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)

RCT studies include PCYC 1112-CA, PCYC 1115-CA, PCYC 1127-CA (Arm A and B), PCYC 1130-CA, PCI32765CLL3001 and E1912.
 Note: Percentages calculated with the number of subjects in safety population as denominator.
 Adverse events were coded using MedDRA version 22.0

☞ (검토의견) 미국 허가사항 및 제출 근거 자료에 따라 적합함.

사용상의 주의사항-(4)

기 허가사항	변경신청사항																																						
2. 이상반응 6) 시판 후 경험 이 약의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표13<변경>에 나타내었다. 이 약물이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 표13<변경>. 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응	2. 이상반응 6) 시판 후 경험 이 약의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표15에 나타내었다. 이 약물이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 표15. 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응																																						
<table border="1"> <tr> <td>전신 기관계</td><td>약물이상반응</td></tr> <tr> <td>간담도 장애</td><td>급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화</td></tr> <tr> <td>호흡계 장애</td><td>간질성 폐 질환</td></tr> <tr> <td>대사 및 영양 장애</td><td>중양 용해 증후군</td></tr> <tr> <td>면역계 장애</td><td>아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기</td></tr> <tr> <td>피부 및 피하 조직 장애</td><td>스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병</td></tr> <tr> <td>심장 장애</td><td>치명적인 사례를 포함한 심부전</td></tr> <tr> <td>감염</td><td>B형 간염 재활성화</td></tr> <tr> <td>신경계 장애</td><td>말초 신경 병증</td></tr> </table>	전신 기관계	약물이상반응	간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화	호흡계 장애	간질성 폐 질환	대사 및 영양 장애	중양 용해 증후군	면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기	피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병	심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전	감염	B형 간염 재활성화	신경계 장애	말초 신경 병증	<table border="1"> <tr> <td>전신 기관계</td><td>약물이상반응</td></tr> <tr> <td>간담도 장애</td><td>급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화</td></tr> <tr> <td>호흡계 장애</td><td>간질성 폐 질환</td></tr> <tr> <td>대사 및 영양 장애</td><td>중양 용해 증후군</td></tr> <tr> <td>면역계 장애</td><td>아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기</td></tr> <tr> <td>피부 및 피하 조직 장애</td><td>스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병</td></tr> <tr> <td>심장 장애</td><td>치명적인 사례를 포함한 심부전</td></tr> <tr> <td>감염</td><td>B형 간염 재활성화</td></tr> <tr> <td>신경계 장애</td><td>말초 신경 병증</td></tr> <tr> <td><u>눈 장애</u></td><td><u>눈 출혈</u></td></tr> </table>	전신 기관계	약물이상반응	간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화	호흡계 장애	간질성 폐 질환	대사 및 영양 장애	중양 용해 증후군	면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기	피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병	심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전	감염	B형 간염 재활성화	신경계 장애	말초 신경 병증	<u>눈 장애</u>	<u>눈 출혈</u>
전신 기관계	약물이상반응																																						
간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화																																						
호흡계 장애	간질성 폐 질환																																						
대사 및 영양 장애	중양 용해 증후군																																						
면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기																																						
피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병																																						
심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전																																						
감염	B형 간염 재활성화																																						
신경계 장애	말초 신경 병증																																						
전신 기관계	약물이상반응																																						
간담도 장애	급성 및/또는 치명적인 사례를 포함한 간 부전, 간의 경화																																						
호흡계 장애	간질성 폐 질환																																						
대사 및 영양 장애	중양 용해 증후군																																						
면역계 장애	아나필락시스성 쇼크, 혈관 부종, 두드러기																																						
피부 및 피하 조직 장애	스티븐스-존슨 증후군, 손발톱 파손, 지방층염, 호중구성 피부병																																						
심장 장애	치명적인 사례를 포함한 심부전																																						
감염	B형 간염 재활성화																																						
신경계 장애	말초 신경 병증																																						
<u>눈 장애</u>	<u>눈 출혈</u>																																						

근거자료

1) 안구 출혈 관련 안전성 개요

- 안구출혈은 안구 구조의 어느 부분에서도 발생할 수 있는 광의적 개념임. 대부분의 안구출혈은 무해하며 안구 외측 표면의 소혈관 파열로 인해 발생함(결막하출혈). 전방출혈로 알려져 있는 동공과 홍채 부위의 안구출혈은 덜 흔하며 특히 헤르페스 바이러스에 의한 안구감염, 급성 안구둔상, 안구 수술 이후의 합병증, 안압 등으로 인해 발생할 수 있음. **유리체 출혈로 알려져 있는 안구 후면 심부의 안구출혈은 당뇨망막병증, 고혈압성 망막병증, 후유리체 박리, 나이 관련 황반변성과 같은 기저질환과 특히 다발성 골수종, CLL, MCL과 같은 혈액암(Vishnevskia-Dai 2020)으로 인해 발생할 수 있음.** 또한, 항응고제, 항혈소판제, 비스테로이드성 소염제(NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI, selective serotonin uptake inhibitor) 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제와 같은 약물이 안구출혈 위험을 증가시킬 수 있음(Quinn 2014).

- 이브루티닙으로 치료한 환자들의 안구출혈 발생을 평가하기 위해, 의뢰자는 (1)안구/망막 출혈과 관련된 의뢰자 Global Medical Safety(GMS) 데이터베이스의 안전성 데이터 누적 검토(2020년 11월 12일까지) (2) 이브루티닙 임상시험 데이터의 검토 및 (3) 문헌 검토를 실시하였음. 이러한 검토 결과에서 이브루티닙 사용과 관련된 새롭고 중요한 안전성 결과와 안구출혈 이상사례는 확인되지 않았고, 이브루티닙과 (일부 시력상실 증례를 포함한) 안구출혈 간의 직접적인 인과관계는 나타나지 않았음. 출혈이 이브루티닙의 중요한 규명된 위해성이라는 점을 고려하여, 회사는 CCDS에 안구출혈을 시판 후 ADR로 추가하길 원함.

2) 시판 후 환경으로부터 추정된 안구출혈 빈도

28개의 PT로 구성되는 국제의약용어(MedDRA, 버전 23.1) 상위용어(HLT)인 안구출혈성 질환으로 코딩된 이상사례 증례들에 대한 검색을 GMS 글로벌 안전성 데이터베이스에서 실시하여 시판 후 환경에서의 안구/망막 출혈 빈도를 추정함.

검색 결과 총 435례가 검색되었고, 이 가운데 12례를 다음과 같은 추가적인 검토에 따라 제외함

- 1례는 중복된 것으로 확인.
- 11례는 문헌 자료로부터 접수되었으며 각 환자 별로 정보를 확인할 수 없는 여러 명의 환자를 기술.

나머지 423례 가운데 300례가 자발적(나머지 123례는 계획된 수집체계를 통해 보고된 증례, 임상시험 증례와 연구자 주도 임상시험/항암치료 평가 프로그램[IST/CTEP]의 증례).

전반적으로 볼 때, 안구/망막 출혈 보고의 세부적인 의학적 검토에서 이브루티닙 사용과 시력상실 증상과 관련된 증례들을 포함한 안구출혈 이상사례 간의 인과관계를 뒷받침하는 충분한 증거는 드러나지 않았음.

안구출혈의 시판 후 보고빈도의 근거가 되는 수치는 다음과 같음.

- 2020년 11월 12일까지 누적 접수된 총 300례의 자발적 증례 수
- (출시 시점부터 2020년 10월 31일까지 전세계 유통량 39,723,797,296 mg을 근거로 한) 이브루티닙의 총 노출기간인 252,101인-년

보고빈도는 100,000인년당 119.0례 또는 252,101인년당 300례임. 배정된 빈도 범주는 “흔하지 않음”

3) 의뢰자 주도 임상시험에서 추정된 안구출혈 빈도

2상 시험 3건(PCYC-1102, PCYC-1104 및 PCYC-1118E)과 3상 시험 7건(PCYC-1112, PCYC-1115, CLL3001, PCYC-1130, MCL3001, PCYC-1127 및 PCYC-1126e/E1912)의 B 세포 악성종양 시험대상자 1,552명의 노출을 근거로 안구출혈 발생률을 결정함.

등급을 불문한 안구출혈의 발생률은 5/1552(0.3%)였으며, 배정된 빈도 범주는 “흔하지 않음” (1/1000 이상 1/100 미만)이었으며, 모든 이상사례의 등급은 1등급 또는 2등급임.

Table 3: Incidence of Eye Disorder Adverse Reactions by Toxicity Grade and Preferred Term - Overall Label Pool; Safety Population

System Organ Class	Adverse Drug Reactions	Ibrutinib (N=1552)		
		All Grades	Grade 3+4	Grade 5
Eye disorders	Vision blurred	109 (7.0%)	0	0
	Eye hemorrhage	5 (0.3%)	0	0

MedDRA is in version 22.0

☞ (검토의견) 안구출혈과 이브루티닙 간의 인과관계는 규명되지 않았지만, 출혈이 규명된 위해성임을 고려할 때 안구출혈을 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응으로 추가하는 것은 타당함. 미국 허가사항에는 현재 반영되어 있지 않지만, 유럽 허가사항에는 반영되어 있음.

사용상의 주의사항-(5)

기 허가사항	변경신청사항
사용상의주의사항 3. 일반적 주의 비흑색종 피부암 이 약으로 치료받은 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다. 1개 이상의 무작위 대조 3상 연구(PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, 및<삭제> PCYC-1127-CA<신설>)에서 얻은 자료분석에서, 비흑색종 피부암의 발생률은 이 약 투여군에서 6% 였고, 대조약 투여군에서 3<변경>%였다. 비흑색종 피부암 발생에 대해 모니터링 해야 한다	사용상의주의사항 3. 일반적 주의 비흑색종 피부암 이 약으로 치료받은 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다. 1개 이상의 무작위 대조 3상 연구(PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA 및 E1912)에서 얻은 자료분석에서, 비흑색종 피부암의 발생률은 이 약 투여군에서 6% 였고, 대조약 투여군에서 2%였다. 비흑색종 피부암 발생에 대해 모니터링 해야 한다.

근거자료:

5.2.4. Non-melanoma Skin Cancer

The incidence of non-melanoma skin cancer (as a grouped term), all grades, based on an integrated analysis of the randomized, controlled Phase 3 study pool (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, MCL3001, CLL3001, PCYC-1127-CA, PCYC-1130-CA, and E1912) was 5.6% in ibrutinib-treated subjects and 2.5% in comparator-treated subjects (Table 6).

Table 6: Incidence of Treatment-emergent Adverse Event by Single or Grouped Terms - PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, MCL3001, CLL3001, PCYC-1127-CA, PCYC-1130-CA, and E1912/PCYC-1126e-CA; Safety Population

System Organ Class	Adverse Drug Reactions	Ibrutinib (N=1296) n (%)			Comparator (N=1097) n (%)		
		Any Grade	Grade 3+4	Grade 5	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Non-Melanoma skin cancer*	72 (5.6%)	10 (0.8%)	0	27 (2.5%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)
	Basal cell carcinoma	47 (3.6%)	4 (0.3%)	0	12 (1.1%)	2 (0.2%)	0
	Squamous cell carcinoma	20 (1.5%)	5 (0.4%)	0	13 (1.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)

* Terms required grouping
MedDRA is in version 22.0

☞ (검토의견) 제출자료에 근거하여 적합함.

사용상의 주의사항-(6)

기 허가사항	변경신청사항
사용상의주의사항 7. 고령자에 대한 투여 이 약으로 치료받은 1200<변경>의 환자 중 만 65세 이상의 고령자는 64<변경>% 였다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다. 빈혈(모든 등급), 폐렴(3등급 이상), 혈소판 감소증, 고혈압 및 심방세동이 이 약으로 치료받은 고령자에서 좀 더 빈번하게 보고되었다	사용상의주의사항 7. 고령자에 대한 투여 이 약으로 치료받은 1,552명의 환자 중 만 65세 이상의 고령자는 52% 였다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 관찰된 효과차이는 없었다. 빈혈(모든 등급), 폐렴(3등급 이상), 혈소판 감소증, 고혈압 및 심방세동이 이 약으로 치료받은 고령자에서 좀 더 빈번하게 보고되었다.

근거자료:

Elderly

Of the 1,552 subjects treated with ibrutinib in the Overall Label Pool, 52% were 65 years of age or older. Grade 3 or higher pneumonia (grouped term; 12% of subjects age ≥ 65 versus 5% of subjects <65 years of age) and thrombocytopenia (grouped term; 12% of subjects age ≥ 65 versus 6% of subjects <65 years of age) occurred more frequently among elderly subjects treated with ibrutinib (Mod2.7.4/Sec2.1.2.2).

☞ (검토의견) 제출한 clinical overview에서 확인되는 내용으로 적합함.

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)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 36.6개월의 중앙값인 전체 추적관찰기간에, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 66.0% 감소시켰음(위험비[hazard ratio, HR]=0.340, 95% 신뢰구간[CI]=0.222~0.522, $p<0.0001$)
- 고위험 환자군(TP53 돌연변이, del 11 q가 발생했거나 IGHV에 돌연변이가 발생하지 않은 시험대상자들로서, 전체 시험 모집단의 59.2%를 구성하였음)의 경우, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행 또는 사망의 위험을 임

상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 76.9% 감소시켰음(HR=0.231, 95% CI=0.132~0.404, $p<0.0001$)

- Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 사망 위험을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 83.0% 감소시켰음(HR=0.170, 95% CI=0.053~0.541, $p=0.0007$)
- 시험자의 평가에 따른 전체 반응률(ORR)은 Ibr+R 치료군의 경우 96.9%였고, FCR 치료군의 경우 85.7%였음(반응률비=1.130, 95% CI=1.061~1.204).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study E1912에서 Ibr+R 병용요법의 내약성은 우수하였음. 관찰된 안전성 프로파일은 이전에 확립된 이브루티닙과 리툭시맷의 안전성 프로파일과 유사하였고, 현재까지 CLL/SLL과 다른 B 세포 악성종양에서 관찰된 안전성 프로파일과 대체로 일치

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

(최초)

- 임브루티카는 B 세포 암의 발병기전에 관련된 중요한 B 세포 신호전달 경로의 매개자인 브루톤 티로신 인산화효소(Bruton's tyrosine kinase, BTK)의 공유결합 저분자 억제제임
- 유럽 허가사항에 임브루티카는 이전에 치료받지 않은 성인 CLL 환자에서 리툭시맷과 병용요법이 포함되어 있음
- CLL 환자의 1차 요법과 관련하여 허가된 4가지 계열의 약물이 이용 가능하며, 티로신 인산화효소 억제제(이브루티닙), 알킬화제(클로람부실, 벤다무스틴, 시클로포스파미드), 뉴클레오사이드 유사체 (플루다라빈), 항 CD20 단일클론 항체(리툭시맷, 오비누투주맷)임
- NCCN 가이드라인(Ver.2, 2021)에 따르면 동반질환이 있거나, 65세 이상, 동반질환이 있는 65세 미만, 동반질환이 없는 65세 미만 환자에서 1차 요법으로 Ibrutinib 단독 요법으로 우선 추천(Preferred Regimens, Category 1)함. 동반질환이 있거나 65세 이상, 동반질환이 있고 65세 미만의 경우 오비누투주맷(Category 2B) 병용요법이 추천되기도 함. 65세 미만 환자에서 리툭시맷(Category 2B) 병용요법이 추천되기도 함. FCR(플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맷)요법은 IGHV 변이 CLL에서 추천되는 요법임.
- 이전에 치료되지 않은 70세 이하의 CLL 시험대상자들을 대상으로 이브루티닙 + 리툭시맷(Ibr+R)과 FCR(fludarabine + cyclophosphamide + rituximab)의 유효성과 안전성을 비교, 평가하도록 설계된 무작위 배정, 공개, 3상 시험(Study E1912)을 근거자료로 제출함
- 고위험 CLL 환자들을 포함한 70세 이하의 CLL/SLL 환자들을 대상으로, 화학요법을 포함하지 않는 치료법인 Ibr+R의 유효성을 평가
- 세포유전학적 상태가 del 17p인 대상자는 제외
- 36.6개월의 중앙값인 전체 추적관찰기간에, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 66.0% 감소시켰음
- 고위험 환자군(TP53 돌연변이, del 11 q가 발생했거나 IGHV에 돌연변이가 발생하지 않은 시험대상자들로서, 전체 시험 모집단의 59.2%를 구성하였음)의 경우, Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 질병 진행 또는 사망의 위험을 임상적

으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 76.9% 감소시켰음

- Ibr+R 치료법은 FCR과 비교했을 때, 사망 위험을 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의하게 83.0% 감소시켰음
- 시험자의 평가에 따른 전체 반응률(ORR)은 Ibr+R 치료군의 경우 96.9%였고, FCR 치료군의 경우 85.7%였음
- Ibr+R 병용요법에서 관찰된 안전성 프로파일은 이전에 확립된 이브루티닙과 리툽시맙의 안전성 프로파일과 유사하였고, 현재까지 CLL/SLL과 다른 B 세포 악성종양에서 관찰된 안전성 프로파일과 대체로 일치

(보완 후 최종)

1. Ibr+R 요법에 대해 대체의약품인 FCR 개선을 입증

- Ibrutinib+Rituximab 요법은 E1912 (NCT02048813) 임상 CLL/SLL이 있는 70세 이하의 환자들을 대상으로, FCR와 비교하여 PFS를 포함한 유효성 및 안전성 프로파일을 개선을 입증
- 미국 FDA 및 유럽 EMA에서 아래의 적응증으로 허가됨

FDA (2020년 4월)

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma and Waldenström's Macroglobulinemia

The recommended dosage of IMBRUVICA for CLL/SLL and WM is 420 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

For CLL/SLL, IMBRUVICA can be administered as a single agent, in combination with rituximab or obinutuzumab, or in combination with bendamustine and rituximab (BR).

EMA (2020년 8월)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

<심사자 검토의견>

- 신청 적응증인 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)에 대한 국내 허가 품목은 FCR 요법이 있음
- 국내 허가사항에서 베네토클락스+오비누투주맙 요법 또는 아칼라브루티닙+오비누투주맙 요법은 신청 적응증과 다르므로 대체의약품으로 보기 어려움
- NCCN 가이드라인에서 FCR 요법, 베네토클락스+오비누투주맙 요법 및 아칼라브루티닙+오비누투주맙 요법이 신청 적응증에 대한 요법에 포함되어 있음
- FDA 및 EMA 허가사항에 임브루비카와 리툽시맙 병용이 포함되어 있음
- 베네토클락스+오비누투주맙 요법 및 아칼라브루티닙+오비누투주맙 요법에 대한 임상시험 검색 결과 신청 적응증과 동

일한 시험대상자에서 수행된 임상시험은 없음

- FCR 요법과 비교하여 신청 적응증에서 유효성의 유의한 개선을 확인하였음
- 제출된 임상시험에서 시험대상자는 동반질환이 없는 18세 이상 70세 미만 CLL/SLL 환자였음
- FCR 요법과 비교하여 유효성 개선에 대한 65세 이상 및 65세 미만에서의 하위군 분석이 수행됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: IMBRUVICA(ibrutinib) capsules, for oral use, Pharmacyclics LLC (2014.2.12. 허가, 2020.12.22. update, 희귀의약품)
- EMA: IMBRUVICA 140 mg hard capsules, Janssen-Cilag International NV (2014.11.25. 허가, 2021.8.27. update, 희귀의약품)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음