

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2025.11.14.	접수번호	20250204500, 20250204543, 20250204546	
변경신청사항		효능효과, 사용상의 주의사항, 허가조건(위해성관리계획) 변경			
신청인(회사명)		입센코리아(주)			
제품명		카보메텍스정20밀리그램(카보잔티닙), 카보메텍스정40밀리그램(카보잔티닙), 카보메텍스정60밀리그램(카보잔티닙)			
주성분명 (원료의약품등록번호)		카보잔티닙(수183-2-ND)			
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		- 카보메텍스정20밀리그램: 이 약 1정(83.20mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염 25.34mg (카보잔티닙으로서 20밀리그램) - 카보메텍스정40밀리그램 : 이 약 1정(166.4mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염 50.69mg (카보잔티닙으로서 40밀리그램) - 카보메텍스정60밀리그램 : 이 약 1정(249.6mg) 중 카보잔티닙(S)-말산염 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 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 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 투여 용량을 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 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료 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 재시작하는 것을 고려한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
카보메텍스와 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 카보메텍스 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	카보메텍스와 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 신중히 투여할 것' 항 참조). CYP3A4을 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.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.1.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	기 허가사항과 동일		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2016.4.), 유럽(2016.10.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이승현 심사원, 송 현 연구관, 안미령 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 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) 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

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

4) 신경 내분비 종양의 치료

소마토스스타틴 유사체를 제외하고 이전에 전신요법을 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성의 고도로 분화된 췌장외 신경내분비종양(epNET) 및 췌장 신경내분비종양(pNET)

○ 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 유당분해효소결핍증 (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), 467 명의 진행성 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 및 170 명의 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암(differentiated thyroid cancer, DTC) 환자 및 227명의 신경 내분비 종양 환자(Neuroendocrine Tumours, NET)를 포함하는 1,273 명의 임상시험 환자의 결과를 근거로 한다.

진행성 신장세포암 및 진행성 간세포암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 폐렴, 위장관 천공, 루, 출혈, 혈전 색전증 등이다,

국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응(발병률 1% 이상)은 설사, 흉막 삼출, 폐렴, 폐색전증, 빈혈, 심부정맥혈전증, 고혈압 및 저칼슘 혈증, 턱

골 괴사, 통증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구토, 신 기능 장애등이다.

신경 내분비 종양 환자에서 가장 일반적인 중대한 약물 이상반응(발병률 1% 이상)은 고혈압, 피로, 폐 색전증, 구토, 설사, 구역, 심정지, 색전증 및 저산소증이다.

RCC, HCC, DTC 및 NET 환자에서 모든 등급에서 가장 빈번한(25% 이상) 이상반응은 설사, 피로, 구역, 식욕 감소, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 및 고혈압이다.

(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 임상시험 또는 시판 후 사용 후 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음
감염 및 기생충 감염		폐렴, 농양*		
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 혈소판 감소증	중성구 감소증, 림프구 감소증		
각종 내분비 장애	갑상선 저하증*			
대사 및 영양 장애	식욕 감소, 저마그네슘 혈증, 저칼륨 혈증, 저 알부민 혈증, 저칼슘 혈증	탈수, 저인산 혈증, 저 나트륨 혈증, 고칼륨 혈증, 고빌리루 빈 혈증, 고혈당증, 저 혈당증		
각종 신경계 장애	미각이상, 두통, 어지러 움	말초 신경 병증 ^a	경련, 뇌혈관 사고, 가 역적 후뇌 병증 증후군 *	
귀 및 미로 장애		이명		
각종 심장 장애			급성 심근 경색	
각종 혈관 장애	고혈압 출혈 ^{b*}	정맥 혈전증 ^c , 저혈압 ^d , 색전증 ^d	고혈압 위기, 동맥 혈전증 ^{**} , 동맥 색전증	동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	발성 장애, 호흡 곤란, 기침	폐색전증, 알레르기성 비염 ^d	기흉	
각종 위장관 장애	설사*, 오심, 구토, 구 내염, 변비, 복통, 소화 불량	위장관 천공 th , 췌장염, 루*, 위 식도 역류 질 환, 치핵, 구강통증, 연하곤란, 입 건조, 고창 ^d	설통	
간담도 장애		간성 뇌 병증*	담즙 정체성 간염	
피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발 진 ^g	소양증, 탈모, 건성피 부, 모발색 변화, 과다 각화증, 홍반		피부 혈관염
근 골격 및 결합 조 직 장애	사지 통증, 등통, 관절 통	근육 연축	턱 골 괴사*	
신장 및 요로 장애		단백뇨		
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 점막 염증, 무력 증, 말초부종, 발열			
임상 검사 ^e	체중감소, 혈청 ALT 증가, AST 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효	GGT 증가, 혈액 크레 아티닌 증가, 아밀라아 제 증가, 리파아제 증		

	소 증가	가, 혈액 콜레스테롤 증가, 백혈구 수 감소, 혈액 중성 지방 증가		
손상, 중독 및 시술 합병증			상처 합병증 ^f	

위 이상반응은 총 1,355명(신장세포암 환자 409명, 간세포암 환자 509명, 분화갑상선암 환자 210명(교차 투여 40명 포함) 및 신경 내분비 종양 환자 227명)에 대해 통합 분석하였음.

* 추가적인 특성을 위해 ‘2. 이상반응’ 내 설명을 참조한다.

** 대동맥 혈전증을 포함한 모든 동맥 혈전증

^a 다발신경병증 포함;말초신경병증은 주로 감각임.

^b 가장 흔히 보고되는 이상반응으로 비출혈을 포함함.

^c 심부 정맥 혈전증을 포함한 모든 정맥 혈전증

^d 신경 내분비 종양 연구(CABINET)를 기반으로 함.

^e 보고된 이상반응을 기반으로 함.

^f 치유 장애, 절개 부위 합병증 및 상처 벌어짐

^g 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 약물 발진을 포함하는 복합 용어임.

^h 치명적 사례가 보고되었음.

2) 진행성 신장 세포암 환자에서 니볼루맵과 병용한 1차 치료 요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

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

신장세포암 환자에서 2주 마다 투여된 니볼루맵 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, 폐 색전증, 폐렴, 저나트륨 혈증, 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, 식욕 감소, 오심, 복통이었다. 대부분의 이상반응은 경증에서 중등증 (1등급 또는 2등급) 이었다.

(2) 약물이상반응 표

니볼루맵과 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 니볼루맵의 병용요법에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음
감염 및 기생충 감염	상기도감염	폐렴		
혈액 및 림프계 장애		호산구증		
각종 면역계 장애		과민성 (아나필락시스 반응 포함)	주입 관련 과민반응	
각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 갑상선 항진증	부신 부전	뇌하수체염, 갑상선염	
대사 및 영양 장애	식욕 감소	탈수		

각종 신경계 장애	미각 이상, 어지러움, 두통	말초 신경 병증	자가 면역 뇌염, 길랭-바레 증후군, 근육 무력 증후군	
귀 및 미로 장애		이명		
각종 눈 장애		눈 건조, 둔화된 시야	포도막염	
각종 심장 장애		심박세동, 빈맥	심근염	
각종 혈관 장애	고혈압	혈전증 ^a	동맥 색전증	
호흡기, 흉곽 및 중격 장애	발성 장애, 호흡 곤란, 기침	폐염증, 폐 색전증, 비출혈, 흉막 삼출	기흉	
각종 위장관 장애	설사, 구토, 오심, 변비, 구내염, 복통, 소화 불량	결장염, 위염, 구강 통증, 입 건조, 치핵	췌장염, 소장 천공 ^b , 설통	
간담도 장애		간염		담관 소실 증후군 ^c
피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발진 ^d , 소양증	탈모, 건성 피부, 홍반, 모발색 변화	건선, 두드러기	피부 혈관염
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증 ^e , 관절통, 근육 연축	관절염	근병증, 턱 골 괴사, 루	
신장 및 요로 장애	단백뇨	신부전, 급성 신 손상	신장염	
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 발열, 부종	통증, 흉통		
임상 검사 ^f	ALT 증가, AST 증가, 저인산혈증, 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 니볼루맙의 기여로 인한 것일 수 있다.

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

^b 치명적인 사례가 보고됨

^c 이전에 또는 동시에 면역 관문 억제제에 노출된 경우

^d 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

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

^f 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) 환자 및 전신요법 치료를 받은 적이 있는 진행성 신경 내분비 종양 환자에 대한 치료적 확증 임상시험에서 이 약 60mg을 1 일 1회 단독요법으로 경구투여 받은 환자를 기준으로 하거나, 진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 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

신장세포암(RCC) 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 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 투여 받은 환자 중 1명(0.6%)에서 4등급 위장관 천공이 보고되었으며 투여 14주 후에 발생하였다.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 이 약을 투여받은 환자 중 1.3%(3/227)에서 위장관 천공이 보고되었으며, 약물이상반응은 3, 4 및 5등급이었다. 발병시기의 중간값은 21.6주였다.

진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 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) 루

RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 루는 이 약을 투여 받은 환자의 1.2% (4/331) 에서 보고되었으며, 0.6% (2/331)의 항문 루도 포함되었다. 하나의 약물이상반응은 3등급이었고, 나머지는 2등급의 약물이상반응이었다. 발병시기의 중간값은 30.3주였다.

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 루는 이 약을 투여 받은 HCC 환자의 1.5% (7/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다.

DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 루(2개의 항문 및 1개의 인두 루)는 이 약을 투여 받은 환자의 1.8%(3/170)에서 보고되었다.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 이 약을 투여받은 환자 중 1.3%(3/227)에서 루(2개의 항문 루 및 1개의 담도루)가 보고되었다. 항문 루는 1등급 및 3등급이었으며, 담도루는 2등급이었다. 발병시기의 중간값은 19.3주였다.

진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 루 발생률은 치료 환자의 0.9%(3/320)에서 보고되었으며, 중증도는 1등급이었다.

이 약의 임상에서 치명적인 루가 발생하였다.

(3) 출혈

RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 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.

DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 분화갑상선암(DTC) 환자에서 2.4%(4/170)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 11.5주였다.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여받은 환자 중 1.8%(4/227)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14.1주였다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 3등급 이상의 출혈은 치료 환자의 1.9% (6/320)에서 보고되었다.

이 약의 임상에서 치명적인 출혈이 발생하였다.

(4) 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior reversible encephalopathy syndrome ; PRES)

임상시험(METEOR, CABOSUN, CA2099ER 또는 CELESTIAL)에서 PRES는 보고되지 않았지만, DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311) 및 NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 각 한 명의 환자에서 PRES가 보고되었으며, 다른 임상시험에서도 보고되었다(2/4872; 0.04%).

(5) 설사

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 62%(105/170)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 7.6%에서 보고되었으며, 설사로 인해 시험대상자의 24/170(14%), 36/170(21%)가 각각 투여용량 감소, 일시 중단으로 이어졌다.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 이 약을 투여받은 환자 중 63.4%(144/227)에서 설사가 보고되었다. 3등급 설사는 8.4%에서 보고되었고, 4등급은 보고되지 않았다. 3등급 발병시기의 중간값은 5.1주였다.

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) 턱 골 괴사

턱 골 괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ)는 이 약으로 치료받은 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 턱 골 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. 비스포스포네이트와 같은 ONJ 관련 제제를 투여받는 환자의 경우 주의해야 한다. 턱 골 괴사가 발생한 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

(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) 간성 뇌 병증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성 뇌 병증(간성 뇌 병증, 뇌 병증, 고암모니아 혈증 뇌 병증)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.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 이 약을 투여받은 환자 중 0.9%(2/227)에서 간성 뇌 병증이 보고되었다. 3등급 1건(0.4%)이 발생하였으며, 발병시기의 중간값은 14.3주였다.

RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR, CABOSUN, CA2099ER) 및 DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 간성 뇌 병증은 보고되지 않았다.

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

이전에 치료받지 않은 신장세포암 환자를 대상으로 니블루맙과 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. 2등급 이상의 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 2.3주 (0.4주 ~ 108.1주 범위)였다.

2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 관찰되어 투약을 중단하고 재개한 환자 45명(카보잔티닙 단독투여(n=10), 니블루맙 단독투여(n=10), 카보잔티닙 및 니블루맙 병용투여(n=25)) 중 카보잔티닙 단독투여 4명, 니블루맙 단독투여 3명, 카보잔티닙 및 니블루맙 병용투여 8명에서 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 재발하였다.

(10) 갑상선 저하증

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%(4/170)이며, 이상반응은 모두 1-2 등급으로 보고되었고, 치료의 조절이 요구되지 않았다.

NET 환자에 대한 임상시험(CABINET)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 26%(59/227)에서 보고되었으며, 모두 1~2등급이었다.

진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 병용한 1차 치료(CA2099ER)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 35.6%(114/320)에서 보고되었다.

4) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

단독요법에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 228명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 75.4%(172/228명, 총 689건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 10.5%(24/228명, 26건)	예상하지 못한 약물이상반응 27.2%(62/228명, 89건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	설사	상복부 통증
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	부종, 전신 부종
	임상 검사	-	중성구 수 감소
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	위염, 장폐색증, 흑색변	위염, 복부 불편감, 입 궤양 형성, 항문염증, 결장염, 상복부의 불편감, 잇몸 통

만)			증, 혈변 배설, 장폐색증, 흑색변
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 복막염, 충수염, 위장염, 농포성 발진	폐렴, 위장염, 대상 포진, 복막염, 방광염, 충수염, 비인두염, 손발톱 주위염, 농포성 발진
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열	안면 부종
	각종 신경계 장애	뇌경색, 색전성 뇌경색	뇌경색, 지각 이상, 간성 혼수, 색전성 뇌경색
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐 색전증, 객혈	구인두 통증, 객혈, 딸꾹질
	근골격 및 결합 조직 장애	-	사지 통증, 서혜부 통증, 근육통, 골 통증, 옆구리 통증
	피부 및 피하 조직 장애	-	수포, 습진, 홍반, 다한증, 피부 미란, 피부 탈락
	임상 검사	-	혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, C-반응 단백질 증가
	혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증	-
	각종 심장 장애	심근 경색	좌심실 기능 이상
	악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	-	양성 갑상선 신생물
	각종 정신 장애	-	우울증
	대사 및 영양 장애	-	당뇨병, 섭식 저하
	각종 내분비 장애	-	갑상선 항진증, 갑상선 장애
	생식계 및 유방 장애	-	양성 전립선 과형성
	각종 눈 장애	-	눈 부종
	손상, 중독 및 시술 합병증	고관절 골절	고관절 골절
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	혈뇨, 급성 신 손상, 만성 신장병
	혈액 및 림프계 장애	-	중성구 감소증

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 저칼슘 혈증, 저칼륨 혈증, 혈소판 감소증, 고혈압, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(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.

신장세포암(METEOR, CABOSUN), 간세포암(CELESTIAL), 분화갑상선암(COSMIC-311) 및 신경 내분비 암종(CABINET)의 중추 단독 요법 임상 시험에서 카보잔티닙을 투여한 환자의 각각 46-67%와 70-84%에서 이상반응(AE)으로 인한 투여량 감량 및 투약 중단이 발생하였다. 환자의 9.4-33%에서 투여량 감량이 두 번 요구되었다. 첫 번째 투여량 감량까지 시간 중간값은 38-106일이었고, 첫 번째 투약 중단까지 시간 중간값은 28-68일이었다.

카보잔티닙을 1차 진행성 신장세포암 환자에서 니블루맙과 병용 투여할 경우, 임상 시험(CA2099ER)에서 이상반응으로 인한 카보잔티닙의 투여량 감량 및 투약 중단은 환자의 54.1%와 73.4%에서 발생하였다. 환자의 9.4%에서 투여량 감량이 두 번 요구되었다. 첫 번째 투여량 감량까지 시간 중간값은 106일이었고, 첫 번째 투약 중단까지 시간 중간값은 68일이었다.

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 니블루맙을 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, 니블루맙 허가사항 참조).

담관 소실 증후군이 드물게 보고되었다. 모든 사례는 카보잔티닙 투여 전 또는 동시에 면역관문억제제를 투여받은 환자에서 발생하였다.

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

2) 간성 뇌 병증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성 뇌 병증은 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 간성 뇌 병증의 발병 요인이 될 수 있다. 환자는 간성 뇌 병증의 징후와 증상을 모니터링하여야 한다.

3) 천공 및 루

치명적이고 심각한 위장관(GI) 천공 및 루는 이 약의 치료에서 관찰되었다. 염증성 장 질환이 있거나(예: 크론병, 궤양성대장염, 복막염, 게실염 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, 농양 및 패혈증을 포함한 천공 및 루 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 치료하는 동안 지속적이고 반복적인 설사는 항문 루 발생의 요인이 될 수 있다. 위장관 천공 또는 적절히 관리될 수 없는 루를 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(2. 이상반응 참조). 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) 혈전 색전증

폐 색전증을 포함한 정맥 혈전 색전증과 동맥 혈전 색전증의 약물이상반응이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 이 약은 위 증상의 약물이상반응의 위험이 있거나 병력이 있는 환자의 경우에 주의하여 투여되어야 한다.

이 약은 급성 심근 경색이 나타난 환자 또는 다른 임상적으로 유의한 혈전 색전성 합병증이 나타난 환자의 경우 투여를 중단해야 한다.

CABINET 연구에서 카보잔티닙을 투여받은 참가자의 경우 관찰된 VTE 위험은 pNET 코호트(19%)에서 epNET 코호트(3.8%)보다 더 높았다.

6) 출혈

이 약의 치료에서 중증의 출혈(때때로 치명적)이 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 안 된다.

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 치명적인 출혈이 이 약의 투여군에서 위약보다 높은 발생률로 보고되었다. 진행성 간세포 암 집단에서 심각한 출혈에 대하여 예측되는 위험인자는 식도 정맥류, 문맥 고혈압 및 혈소판 감소증을 야기하는 주요 혈관의 종양 침윤과 근원적으로 존재하는 간의 경화를 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 동맥 박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥 박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력과 같은 위험요인이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 이러한 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.

8) 혈소판 감소증

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

9) 상처 합병증

이 약의 치료에서 상처 합병증이 관찰되었다. 가능하다면, 이 약의 치료는 치과 수술 또는 침습적 치과 처치를 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) 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome; PPES)

이 약의 치료에서 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(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 소변 단백질을 정기적으로 모니터링해야 한다. 신장 증후군이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES)

이 약의 치료에서 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시각 장애, 혼돈 또는 정신기능의 변화를 포함하여 여러 증상을 보이는 모든 환자에서는 고려되어야 한다. PRES 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

14) QT 간격의 연장

이 약은 QT 간격 연장의 병력이 있는 환자, 항부정맥제를 복용하는 환자, 기존 심장 질환, 서맥 및 전해질 장애가 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 발병을 증가와 관련이 있다. 저칼슘 혈증은 다른 암 환자에 비해 분화 갑상선 암 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

이 약은 CYP3A4 기질이다. 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 이 약의 동시 투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시켰다. 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.(용법·용량 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 μM)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, 다비가트란에덱실레이트, 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 약물이상반응은 이 약과 관련이 있다. 그러므로 기기를 운전하거나 조작할 때 주의를 해야 한다.

4. 상호작용

1) 카보잔티닙에 대한 다른 의약품의 영향

(1) CYP3A4 저해제 및 유도제

건강인에게 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(400mg/일, 27일간) 투여로 이 약의 청소율이 감소(29%)하고, 단일 용량의 혈장노출(AUC)이 38% 증가했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클래리스로마이신, 자몽주스)와 이 약의 병용 투여는 주의를 기울여야 한다.

강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜피신(600mg/일, 31일간)의 병용 투여로 이 약의 청소율이 4.3배 증가하고, 단일 용량의 이 약의 혈장노출(AUC)이 77% 감소했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort (Hypericum perforatum))와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.

(2) 위 pH 조절제(Gastric pH modifying agents)

건강인에게 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor)인 에스오메프라졸(40mg/일, 6일간)과 이 약 100mg을 병용 투여한 결과, 혈장 카보잔티닙 노출(AUC)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 위 pH 조절제(즉, PPIs, H₂ 수용체 길항제 및 제산제)를 이 약과 병용 투여 시 투여량 조정은 필요하지 않다.

(3) MRP2(Multidrug resistance-associate protein 2) 억제제

생체 외 에서 이 약이 MRP2의 기질이라는 것이 입증되었다. 따라서 MRP2 억제제의 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시키는 결과가 나타날 수 있다.

(4) 담즙산 격리제(봉쇄제)(Bile salt-sequestering agents)

콜레스티라민과 콜레스타겔(cholestigel)과 같은 담즙산 격리제는 이 약과 상호작용할 수 있으며, 잠재적으로 노출량이 감소하는 결과를 가져오고 흡수(또는 재흡수)에 영향을 줄 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 특성 항 참조). 이러한 잠재적인 상호작용의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

2) 카보잔티닙이 다른 의약품에 미치는 영향

경구 피임제의 약동학에 대한 이 약의 효과는 조사되지 않았다. 따라서 피임 효과를 보장할 수 없으므로, 차단 피임법과 같은 추가적인 피임법을 권장한다.

와파린의 약동학에 대한 카보잔티닙의 효과는 조사되지 않았다. 와파린과 상호작용이 있을 수 있다. 이 약과 와파린의 병용투여 시 INR 값을 모니터링하여야 한다.

(1) P-당단백 (P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 수송활동의 저해제(IC₅₀ = 7.0 μM)이나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약의 치료를 받는 동안 시험대상자는 P-당단백(P-gp) 기질(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨바탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/남성과 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피해야 하고, 이 약을 투여 중인 남성 환자의 여성 파트너 또한 임신을 피해야 한다. 효과적인 피임법은 남성 및 여성 환자와 파트너는 투

여 중 또는 투약 종료 후 적어도 4개월 동안 사용하도록 조언하여야 한다. 경구 피임약은 “효과적인 피임법”으로 간주되지 않을 수 있기 때문에, 차단 피임법과 같은 다른 방법과 함께 사용되어야 한다(‘4. 상호작용’항 참조).

2) 임부

임신 여성에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 동물 실험에서 배아독성, 태아독성 및 기형유발 영향이 나타났다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 사람에 대한 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 임신 여성의 임상적 상태가 이 약의 치료를 필요로 하지 않는 한, 이 약은 임신 여성에게 투여되어서는 안 된다.

3) 수유부

카보잔티닙 및/또는 그 대사체가 모유로 배출되는지 여부는 알려진 바 없다. 영아에 대한 잠재적 위험으로 인해 수유부는 이 약의 투여 중 또는 완전히 투약을 종료한 후 적어도 4개월 동안은 모유 수유를 해서는 안 된다.

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력에 관한 자료는 없다. 비임상 안전성 결과에 근거하여, 남성과 여성의 생식능력은 이 약의 투여로 인해 생식능력이 손상될 수 있다.(‘10. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘3) 특수 환자군에서의 약동학’항 참조). 남성과 여성 모두 치료 전 생식능력 보전을 고려하고 조언을 구할 것이 권고되어진다.

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 권장 용량은 없다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없으며, 과량 투여로 발생할 수 있는 증상은 입증되지 않았다.

과량 투여 시, 이 약의 투약을 보류하고 보조적 치료를 실시해야 한다. 신진대사 임상실험 변수는 적어도 매주 또는 가능한 변화 추세를 평가하기 위해, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 모니터링해야 한다. 과량 투여 시, 약물이상반응은 증상에 따라 치료를 실시해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 의약품은 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않는다.

2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

카보잔티닙은 종양의 성장과 혈관 형성, 병리학적 골 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행에 관여

하는 다중 수용체 티로신 키나제(RTKs)를 저해하는 저분자이다. 카보잔티닙은 다양한 키나아제를 저해하는 것으로 평가되며, 간세포 증식 인자 수용체(Hepatocyte growth factor receptor protein: MET) 및 혈관 내피 증식 인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 수용체의 저해제로 확인되었다. 또한 카보잔티닙은 GAS6 수용체(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, 줄기 세포 인자 수용체(KIT), TRKB, Fms-유사 티로신 키나제-3(FLT3) 및 TIE-2와 같은 티로신 키나제를 저해한다.

(2) 약력학적 효과

카보잔티닙은 광범위한 전임상 종양 모델에서 용량과 관련된 종양 성장억제, 종양 퇴행 또는 전이를 억제하는 것을 확인하였다.

(3) 심장 전기생리학

갑상선수질암 환자의 임상시험에서 이 약을 투여(140mg 1일 1회 용량) 후, 29일째(그러나 1일째는 아닌)에 10-15ms의 Fridericia에 의해 수정된 QT 간격(QTcF)의 기준선으로부터 증가가 관찰되었다. 이 효과는 심장 파형의 형태 또는 새로운 리듬의 변화와 관련이 없었다. 이 시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 QTcF가 500ms를 초과하는 환자는 없었으며, 신장세포암(RCC), 간세포암(HCC) 및 신경 내분비 종양(NET) 시험에서 이 약을 투여 받은 환자(60mg의 용량)에서도 확인되지 않았다.

(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.

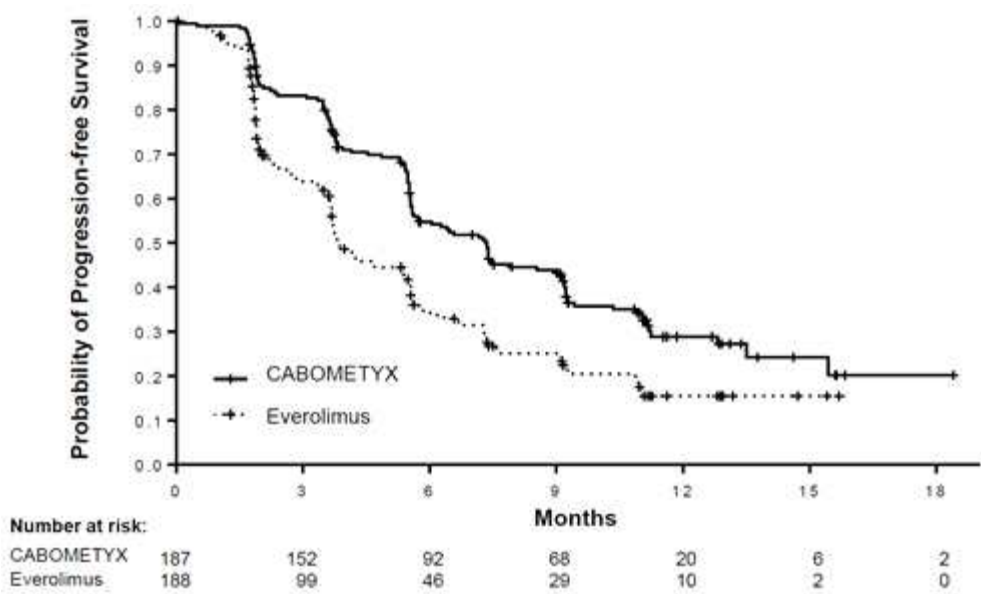
베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 에베로리무스 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(75%)이었고, 평균 나이는 62세였다. 71%는 이전에 VEGFR TKI를 한번만 투여받았고, 환자의 41%는 유일하게 이전에 VEGFR TKI로서 수니티닙을 투여받았다. 메모리얼 슬로언 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)의 전조 위험 범주에 대한 기준에 따르면 46%가 양호(0 위험인자), 42%가 중간(1 위험인자), 13%가 부실(극도)(2 또는 3 위험인자)이었다. 환자의 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 배정된 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(≤ 6 개월 vs. >6 개월)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)

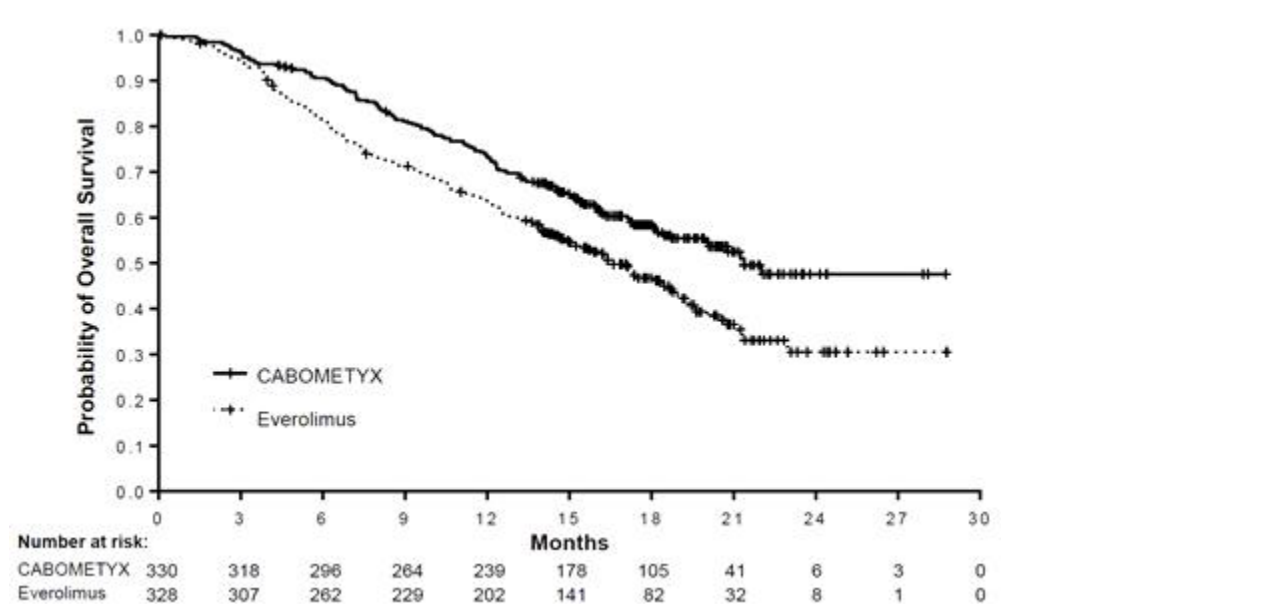


[표 3] 방사선 검토 독립위원회에 의한 PFS 결과 요약(METEOR)

	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)



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

	일차 분석 ORR 배정된 대로 분석 대상군 (IRC)	
평가변수	카보메티스	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 니블루맙의 병용투여 대 수니티닙의 단일투여에 대한 무작위 배정 제 3상 임상시험 (CA2099ER)

진행성/전이성 신장세포암의 1차 치료를 위해 2주 마다 정맥투여되는 니블루맙 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 관계없이 포함되었다. 이 임상시험에서 자가면역 질환 또는 전신면역 억제제를 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 니블루맙 240mg(2주 마다 정맥투여)을 병용투여(n=323) 하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일 투여(n=328)하였다. 치료는 최대 24개월 까지 니블루맙 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 주

요 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 니볼루맙을 병용투여한 경우 14.26개월 (0.2~27.3개월 범위) 이었고, 수니티닙 단일투여의 경우 9.23개월 (0.8~27.6개월 범위) 이었다.

수니티닙 단일투여와 비교하여 니볼루맙을 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 < 0.0111 의 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

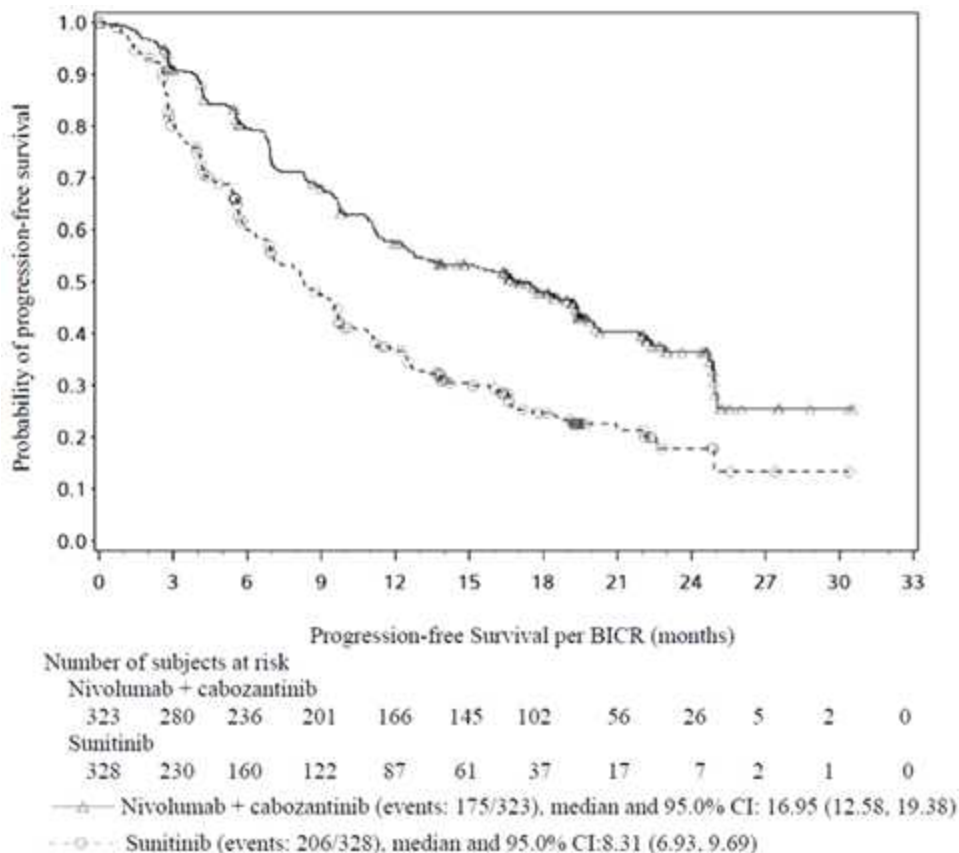
NE = 추정 불가능

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

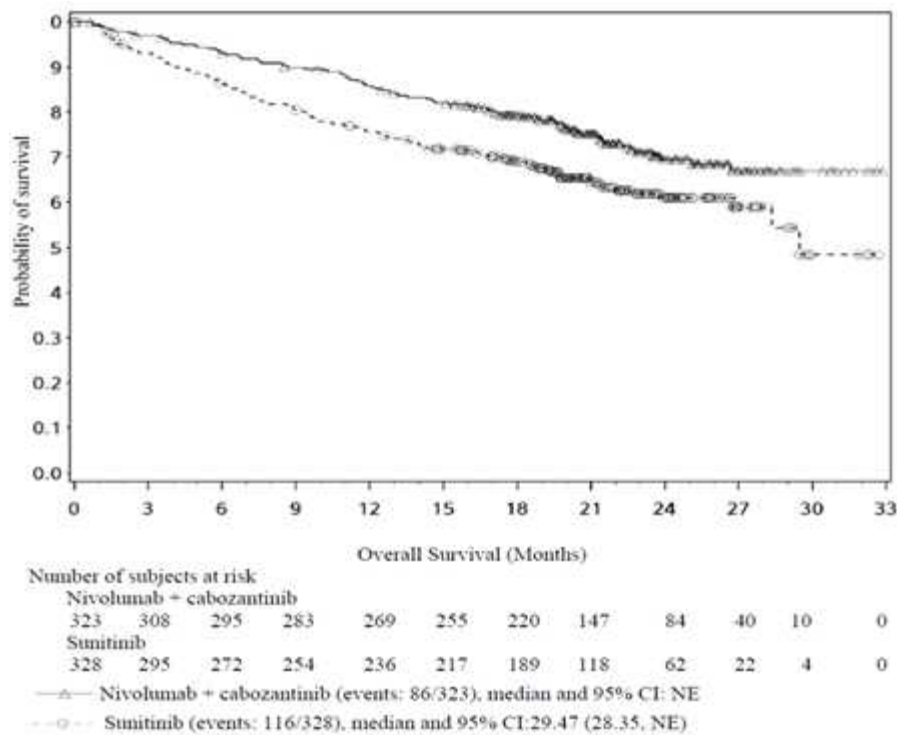
중양 PD-L1 발현과 관계 없이 카보잔티닙과 니볼루맵의 병용투여군에서 수니티닙 단일투여군에 비해 PFS 이익이 관찰되었다. 중양 PD-L1 발현이 1% 이상인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서 13.08개월, 수니티닙 단일투여 군에서 4.67개월 이었다(HR=0.45; 95% CI: 0.29, 0.68). 중양 PD-L1 발현이 1% 미만인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맵 병용투여군에서 19.84개월, 수니티닙 단일투여군에서 9.26개월 이었다(HR=0.50; 95% CI: 0.38, 0.65).

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



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



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)

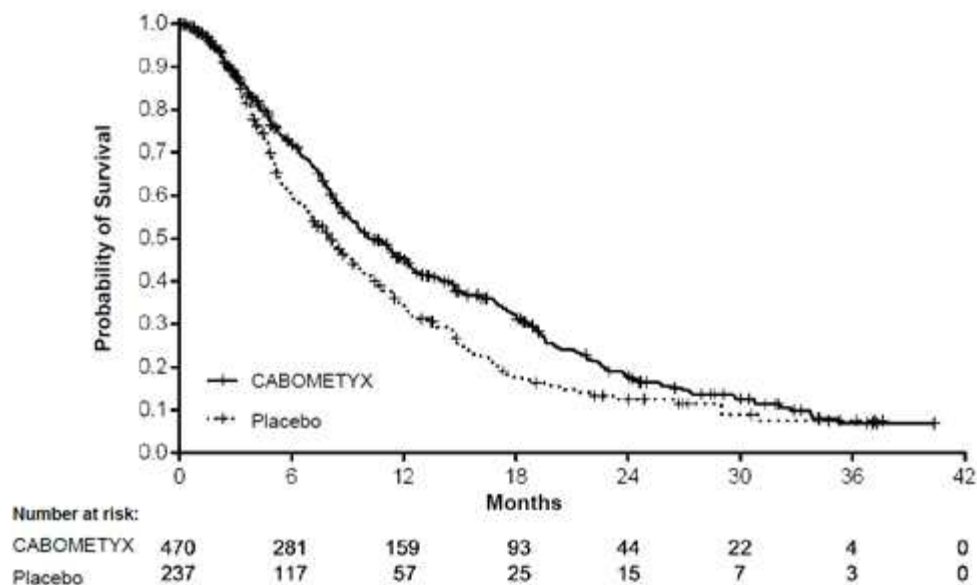
¹ 층화 인자(IVRS 데이터 별)인 간의 전이(확산) 및/또는 거대 혈관 침윤의 존재(예, 아니오) 및 병인 또는 지리적 영역으로 층화된 로그-순위 검정

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

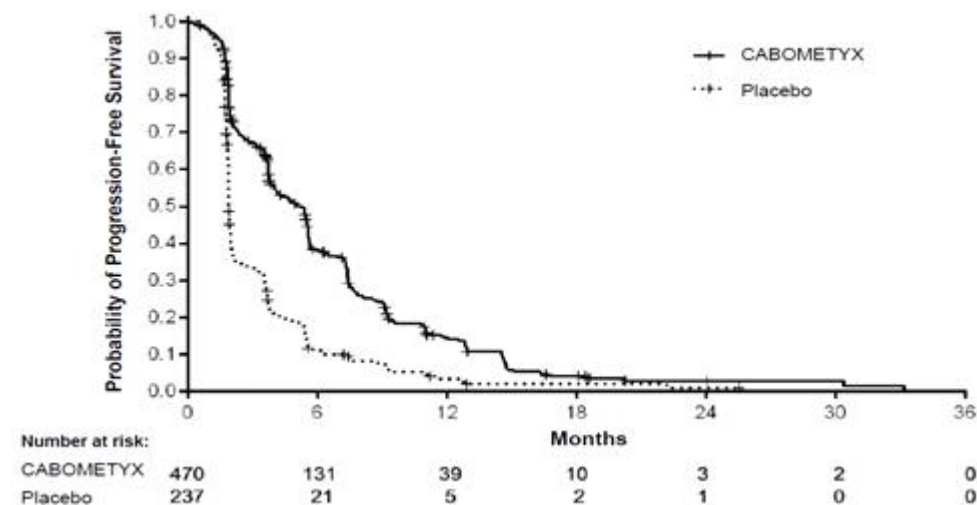
³ RECIST 1.1에 따라 시험자 평가

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

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



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



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 유효성은 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 치료여부 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. 중앙 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 중간값(median duration)은 카보잔티닙 투여군에서 4.4개월, 위약투여군에서 2.3개월이었다.

일차 분석 결과(첫 오프 데이트 2020년 8월 19일 및 PFS에 대한 추적기간 중앙값 6.2개월)와 업데이트 된 분석(첫 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)	
	카보메텍스정 (n=125)	위약 (n=62)	카보메텍스정 (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			
객관적 반응률(ORR) ⁵				
	카보메티크스정 (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..

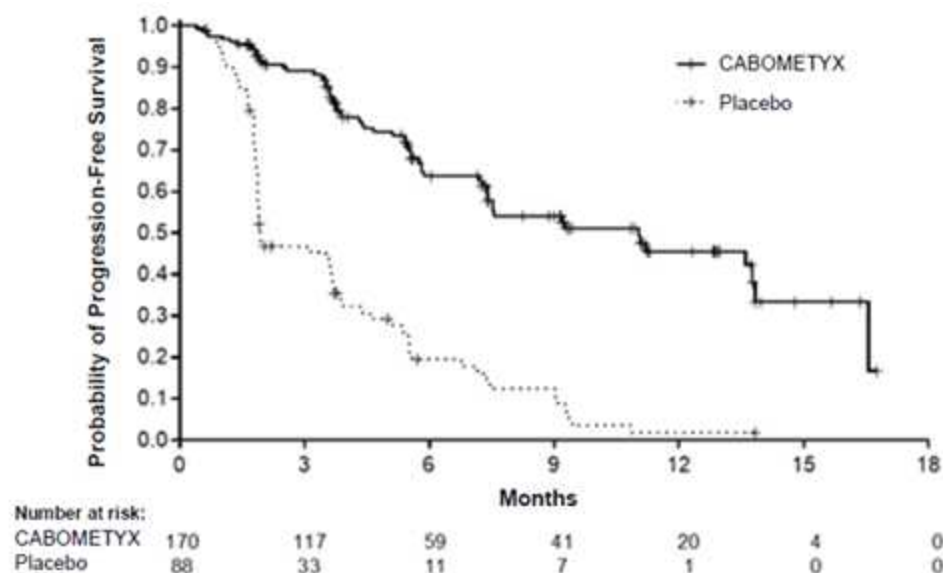
² 이차 분석 컷 오프 데이트는 2021년 2월 8일.

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 컷 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)



신경 내분비 암종(NETs)

이전에 치료를 받은 후 진행된 국소 진행성 또는 전이성 pNET 및 epNET 성인 환자에 대한 위약 대조 연구(CABINET)

이 약의 안전성 및 유효성은 이전에 승인된 치료를 받은 후 진행된 국소 진행성 또는 분화된 전이성 pNET(카보잔티닙: N=64; 위 약: N=31) 및 epNET(카보잔티닙: N=134; 위 약: N=69) 성인 환자에 대한 다기관, 무작위 배정(2:1), 이중 눈가림, 위약 대조 제 3상 시험(CABINET)에서 평가되었다.

epNET 및 pNET 환자는 무작위로 배정되어 독립적으로 분석된 두 개의 별도 코호트로 배정되었다. 환자는 질병 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 동의 철회가 있을 때까지 눈가림 연구 치료를 계속하였다. 위약으로 무작위 배정된 적격 환자는 실시간 중앙 검토를 통해 진행성 질병이 확인되면 공개 라벨 카보잔티닙으로 교차할 수 있었다. 1차 유효성 결과 측정은 BIRC가 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 1.1을 사용하여 평가한 ITT 집단의 무진행 생존율(PFS)이었고, 무작위 배정 시 층화 인자는 다음과 같다.

- epNET: 병용 소마토스타틴 유사체(SSA) 및 원발 종양 부위(중장 GI/알려지지 않은 vs. 비중장 GI/폐/기타)
- pNET: 병용 소마토스타틴 유사체(SSA) 및 이전 수니티닙

종양 평가는 연구 치료 시작 후 12주마다 질병이 진행될 때까지 실시하였다. 전체 생존율(OS)은 2차 평가변수였다.

epNET 코호트:

대부분의 환자, 51.7%는 여성이었으며, 중위 연령은 66세였다. 대부분의 환자, 83.7%는 백인이었다. 또한, 환자의 39.9%는 ECOG 수행 능력 상태가 0인 반면 59.1%는 수행 능력 상태가 1이었다. 원발 종양 부위는 가장 흔하게 소장(32.5%)이었고, 그 다음으로 폐(19.2%), 기타(17.2%), 알려지지 않은 부위(11.8%)였다. 대부분의 환자인 53.7%에서 비-기능성 종양을 가지고 있었으며, 32.5%에서 기능성 종양을 가지고 있었다. 환자의 13.8%는 기능적 상태를 알 수 없었다. 가장 흔한 종양 등급은 2등급으로 환자의 66%에서 관찰되었고 1등급은 환자의 25.6%에서 관찰되었다. 대부분의 환자 69%는 SSA를 동시에 사용하였고 92.6%는 이전에 SSA를 사용하였다. 환자의 45.3%는 이전에 단 한 번의 치료를 받았다. 조직학적 분화와 관련하여, 대부분의 종양 93.6%는 잘 분화되었고, 6.4%는 지정되지 않았으며, 어느 것도 잘 분화되지 않았다. 가장 흔한 전이 부위는 간으로 89.7%가 영향을 받았고, 림프절은 70%, 뼈는 49.3%, 기타 부위는 35%, 폐는 21.2%가 영향을 받았다.

[표 8] CABINET 연구의 epNET 코호트에서 유효성 결과

평가 변수	이 약 (N=134)	위약 (N=69)
무진행 생존율(PFS)		
사례 수, n(%)	71(35)	40(58)
입증된 진행성, n(%)	53(40)	35(51)
사망, n(%)	18(13)	5(7.2)
월별 중간값 PFS ¹ (95% CI)	8.5(7.5, 12.5)	4.0(3.0, 5.7)
위험비 ² (95% CI)	0.38(0.25, 0.58)	
p-값 ³	< 0.0001	

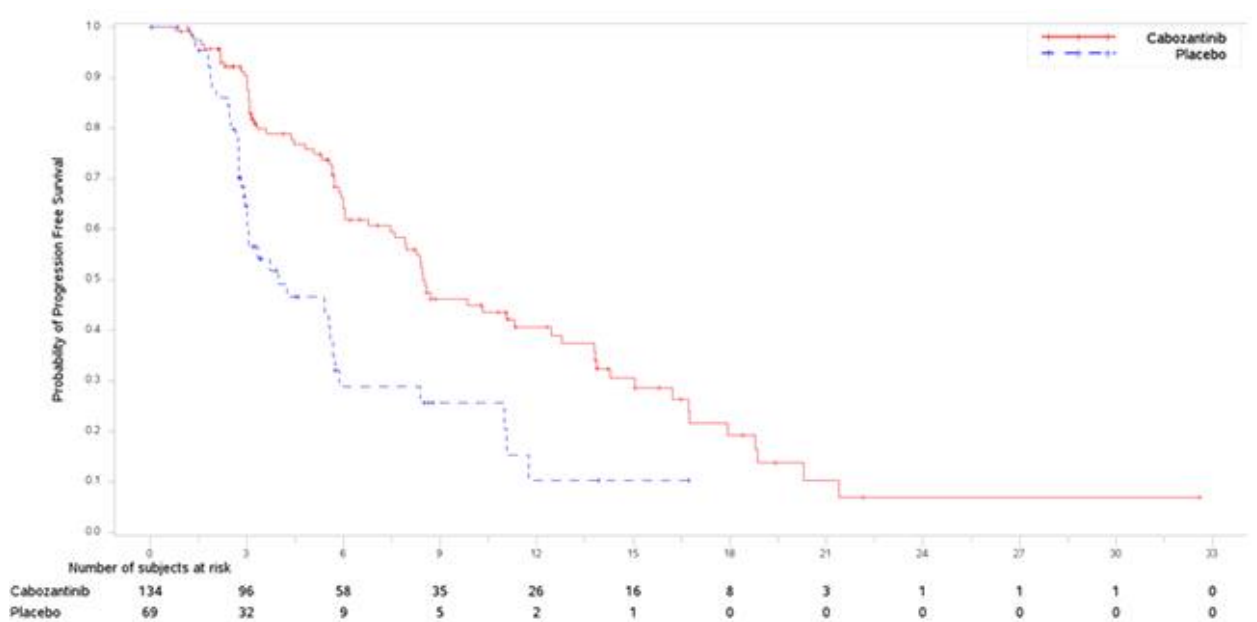
두 군 모두 추적 관찰 기간의 중간값은 23개월이었다. 컷오프 일자 2023년 8월 24일에 BIRC의 진행 및 반응 평가이다.

¹ 카플란-마이어 추정치에 따름

² Cox 비례-위험 모델을 사용하여 추정

³ 병용 소마토스타틴 유사체 사용(예 vs. 아니오) 및 원발 종양 부위(중장 GI/알려지지 않은 vs. 비-중장 GI/폐/기타)에 따라 계층화된 로그 순위 검정

[그림 8] epNET; BIRC에 의한 PFS의 카플란마이어(Kaplan-Meier) 곡선 (컷 오프 데이트 : 2023년 8월 24일, 환자수(N) = 203)



2024년 9월 데이터 마감 시점으로 기준으로 탐색적 OS 분석 결과, 126건의 OS 사건이 발생하여, 카보잔티닙군의 중앙 OS는 21.95개월, 위약군의 중앙 OS는 22.47개월이었고, 위험 비율(HR)은 1.04(95% CI: 0.71, 1.52)였다. 분석 시점에 위약에서 카보잔티닙으로 교차투여한 환자는 28명(41%)였다.

pNET 코호트:

대부분의 환자, 57.9%는 남성이었으며, 카보잔티닙군의 중위 연령은 59.5세였고 위약군의 중위 연령은 64세였다. 대부분의 환자, 83.2%는 백인이었다. 또한 환자의 52.6%는 ECOG 수행 능력 상태가 0이었고 46.3%는 수행 능력 상태가 1이었다.

대부분의 환자, 73.7%는 비-기능성 종양을 가지고 있었으며, 16.8%는 기능성 종양을 가지고 있었다. 환자의 9.5%는 기능적 상태를 알 수 없었다. 가장 흔한 종양 등급은 2등급으로 환자의 61.1%에서 관찰되었고, 1등급은 환자의 22.1%에서 관찰되었고, 3등급은 환자의 11.6%에서 관찰되었으며, 환자의 5.3%에서는 알 수 없었다. 대부분의 환자 54.7%는 SSA를 동시에 사용하였고, 97.9%는 이전에 SSA를 사용하였다. 환자의 28.4%는 이전에 단 한 번의 치료를 받았다. 조직학적 분화와 관련하여 대부분의 종양 97.9%는 잘 분화되었고, 2.1%는 지정되지 않았으며 어느 것도 제대로 분화되지 않았다. 가장 흔한 전이 부위는 간으로, 96.8%가 영향을 받았고, 림프절은 48.4%, 뼈는 27.4%, 기타 부위는 13.7%에서 영향을 받았다.

[표 9] CABINET 연구의 pNET 코호트에서 유효성 결과

평가 변수	이 약 (N=64)	위약 (N=31)
무진행 생존률(PFS)		
사례 수, n(%)	32(50)	25(81)
입증된 진행성, n(%)	25(39)	21(68)
사망, n(%)	7(11)	4(13)
월별 중간값 PFS ¹ (95% CI)	13.8(8.9, 17.0)	4.5(3.0, 5.8)
위험비 ² (95% CI)	0.23(0.12, 0.42)	
p-값 ³	< 0.0001	

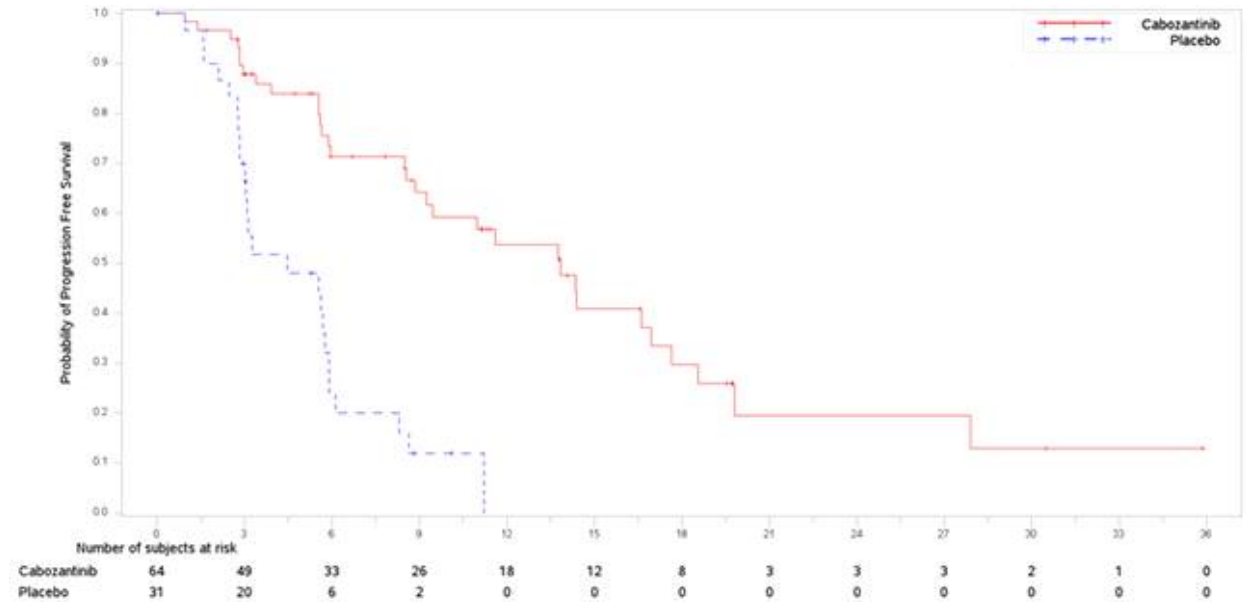
추적 관찰 기간의 중간값은 카보잔티닙군 23개월 및 위약군 25개월이었다. 컷오프 일자 2023년 8월 24일에 BIRC의 진행 및 반응 평가이다.

¹ 카플란-마이어 추정치에 따름

² Cox 비례-위험 모델을 사용하여 추정

³ 병용 소마토스타틴 유사체 사용(예 vs. 아니오) 및 원발 종양 부위(중장 GI/알려지지 않은 vs. 비-중장 GI/폐/기타)에 따라 계층화된 로그 순위 검정

[그림 9] pNET; BIRC에 의한 PFS의 카플란마이어(Kaplan-Meier) 곡선 (컷 오프 데이트 : 2023년 8월 24일, 환자수(N) = 95)



2024년 9월 데이터 마감 시점을 기준으로 탐색적 OS 분석 결과, 46건의 OS 사건이 발생하여 OS의 카플란-마이어 추정치 중간값은 카보잔티닙군에서 40.08개월, 위약군에서 31.11개월이었고, 위험 비율(HR)은 1.11(0.59, 2.09)였다. 분석 시점에 위약에서 카보잔티닙으로 교차투여한 환자는 14명(45%)였다.

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 장 간 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 C_{max} 와 AUC 값(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-약 동학(population pharmacokinetic; PK) 모델에 근거하여, 분포용적(V_z)은 약 319L(SE: $\pm 2.7\%$)이다. 경증 또는 중등도의 신장이나 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-테스메틸 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 항

체는 이 약의 대사체 형성에 최소한의 영향을 나타냈다(즉, <20% 감소).

(4) 소실

60mg, 40mg, 20mg를 경구 투여 후에, 신장세포암(RCC) 환자 318명과 건강한 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 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 가 19% 및 30% 더 높았으며(C_{max} 91.60%의 90%CI에서 155.51%; AUC_{0-inf} 98.79%에서 171.26%), 중등도의 신장애 시험대상자의 경우 2%와 6-7% 더 높았다(C_{max} 78.64%의 90%CI에서 133.52%; AUC_{0-inf} 79.61%에서 140.11%). 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 결합되지 않은 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 AUC_{0-inf} 가 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 발암성은 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 NOEL은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.

카보잔티넙을 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)

- (위해성 관리계획) ‘의약품의 품목허가신고심사규정’ 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토(접수번호 : 20250049841, 20250049962, 20250049969, 접수일자 : 2025.5.7.)
 - 안전성·유효성에 관한 자료(효능·효과 및 사용상의 주의사항 변경)의 타당성 검토결과 시정적합

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.11.14.	2025.11.14.
보완요청일자	-	-
보완접수일자	-	-
최종처리일자	2026.1.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 구분		자료번호																						
		1	2		3				4							5			6		7	8	비고	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나
					1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	x	x	○	x	x	x	x	x	△	△	△	○	△	△	○	x	○	○			
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○			

면제여부 : 적응증 추가에 따른 약리작용에 관한 자료는 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 같음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 기허가된 ‘카보메티스정20,40,60밀리그램(카보잔티닙)’의 효능효과에 대해 ‘이전에 전신요법을 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성의 고도로 분화된 췌장 외(epNET) 및 췌장 신경 내분비 종양(pNET)’을 추가하고자 신청하였음
- 새로운 적응증에 대한 임상시험 자료로서 국소 진행성 또는 전이성의 신경내분비 종양 환자 대상 3상 1건 (A021602, CABINET) 결과를 제출하였음
 - 동 시험은 이전 치료* 후 진행되어 잘 분화되거나 중간 정도로 분화된(grade 1-3) 췌장 외(epNET, 53%) 및 췌장(pNET, 47%) 신경내분비 종양 환자를 대상으로 카보잔티닙을 투여한 후 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 임상 3상임
 - * 췌장 NET의 경우 에베로리무스, 수니티닙 또는 루테튬 177Lu 도타테이트, 폐 NET의 경우 에베로리무스, 위장관 NET의 경우 에베로리무스 또는 루테튬 177Lu 도타테이트
 - (유효성) 소마토스타틴 유사제를 제외한 1가지 이상의 전신 치료 후 국소진행성/절제불가능 또는 전이성 질환을 가진 환자에 대하여 이 약은 췌장 기원(pNET)외에 폐, 흉선을 포함한 위장관계 기원(pNET)의 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 신경내분비종양에 대해 유효성을 입증하였음
 - 국소 진행성 또는 전이성의 NET 환자에서 위약 대비 카보잔티닙의 치료효과를 PFS로서 입증[epNET 환자의 경우 HR 0.38(95% CI 0.25, 0.58), $p < 0.0001$, pNET 환자의 경우 HR 0.23(95% CI 0.12, 0.42), $p < 0.0001$]하였으며, 연령, 인종, 성별, 이전 요법, 조직학적 유형 등에 대한 하위분석에서도 개선 양상을 보임
 - 2차 평가변수인 OS는 대조군 대비 시험군에서 유의한 개선이 관찰되지 않았으며, 중간 분석 시점(데이터 컷오프 2023.8.24.) 및 이후 업데이트된 (데이터컷오프 2024.9.4.) 자료가 제출되었으며 두 결과 모두 유사하게 OS에 대한 위약 대비 카보잔티닙의 명확한 차이는 보이지 않았음
 - (안전성) 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 카보잔티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE, SAE, ≥ 3 등급 AE 발생 빈도는 위약 대비 카보잔티닙 투여시 높게 관찰되었음. epNET 환자 대상으로 카보잔티닙을 투여하였을 때 위약 대비 가장 흔한 AE($\geq 20\%$)는 피로, AST 증가, 설사, 고혈압, ALT 증가 및 혈소판 수 감소였으며 가장 흔한 ADR($\geq 20\%$)은 AST 증가, 피로, ALT 증가, 설사 및 고혈압이었음. pNET 환자 대상으로 카보잔티닙을 투여하였을 때 위약 대비 가장 흔한 AE($\geq 20\%$)는 피로, AST 증가, ALT 증가, 설사 및 고혈압이었으며 가장 흔한 ADR($\geq 20\%$)은 피로, ALT 증가, AST 증가, 설사 및 고혈압이었음. 관심대상 이상반응으로 고혈압, 정맥 및 혼합 혈정색전성 사례 및 QT 연장을 모니터링 하였을 때 모두 위약군 대비 카보잔티닙 투여군에서 발생률이 높았음

[약어 및 정의]

- CR/Complete Response, 완전 반응
- BOR/Best overall response, 최적의 전반적인 반응
- CSR/Clinical study report, 임상시험 보고서
- CR/Complete Response, 완전 반응
- DCR/Disease control rate, 질병 조절률
- DOR/Duration of response, 반응 지속 기간
- epNET/Extra-pancreatic neuroendocrine tumor, 췌장 외 신경 내분비 종양
- NET/Neuroendocrine tumor, 신경 내분비 종양
- ORR/Objective Response Rate, 객관적 반응률

- OS/Overall Survival, 전체 생존율
- PD/Progressive Disease, 질병의 진행
- PFS/Progression-Free Survival, 무진행 생존율
- pNET/Neuroendocrine tumor, 췌장 발생 신경 내분비 종양
- PR/Partial Response, 부분 반응
- RPSFT/Rank-preserving structural failure time, 순위 보존 구조적 실패 시간
- SD/Stable disease. 안정 질병
- SSTR/Somatostatin receptor, 소마토스타틴 수용체

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL을 표적으로 하는 경구용 TKI 신약으로 종양의 성장, 전이, 혈관 신생에 영향을 주는 RTK (Receptor Tyrosine Kinase)를 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 신경 내분비 종양의 치료 적응증 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신경내분비종양(NET)은 다양한 기관의 신경내분비세포에서 발생하는 이질적 군의 악성종양으로 위장관(48%), 폐(25%) 및 췌장(9%)에서 가장 흔하게 발생하지만, 유방, 전립선, 흉선 및 피부에서도 발생할 수 있음. NET은 카르시노이드 증후군 및 호르몬 과다와 관련된 그 외 증후군으로 이어지는 세로토닌, 글루카곤, 인슐린 및 가스트린 등 생물활성 단백질 및 호르몬의 과다분비 상태에서 비기능성 또는 기능성일 수 있음. 이러한 증상 부담의 결과로 건강 관련 삶의 질 시험은 신체적 및 감정적 건강을 포함하여 일반 모집단 대비 유의한 악화를 보여주었음. NET 내 전이성 질병은 난치성으로 남아있으며 불량한 예후의 전조임.
- 유럽 및 미국에서 허가된 국소진행성/절제불능 및 전이성 NET에 대한 전신적 치료옵션은 제한적임. 일반적으로 소마토스타틴 유사제(SSA)는 충분히 분화된 NET의 성장을 조절하는 1차요법임
 - pNET 환자의 경우 허가된 치료옵션은 에베로리무스, 수니티닙이 있고, 소마토스타틴 수용체 양성(SSTR+) 환자의 경우 루테튬-177(177Lu)도타테이트가 있으며 epNET 환자의 경우, 허가된 치료옵션은 에베로리무스가 있고, SSTR+인 경우 177Lu 도타테이트가 있음. 이 성분들의 PFS 개선을 입증한 각각의 3상 시험은 제한적인 이전 요법(수술, 세포독성 화학요법 또는 SSA)를 받은 시험대상자에서 주로 수행되었기 때문에 표적 요법 이후 이 성분들의 유효성은 알려져 있지 않음.
- 카보잔티닙은 VEGFR2, MET, RET 및 KIT를 포함하여 종양세포 증식 및/또는 종양 혈관신생에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 다수 수용체 티로신 키나제(RTK)의 강력한 억제제임.
- pNET에 대한 치료제로 에베로리무스, 수니티닙이 허가되어 있으나, 에베로리무스 투여 후에 질병이 진행한 환자들에 대한 수니티닙의 효과는 이점은 확립되어 있지 않음

GI NET에서 소마토스타틴 유사제, 에베로리무스, 루테튬 옥소도트레오타이드 투여 후 진행한 환자
에 대한 치료제 없음.

폐 NET에 대해서는 에베로리무스 투여 후 진행된 환자에 대한 치료제 없음.

이전 NET 치료제 투여 후 진행한 환자에 대한 치료 옵션 필요.

- 국소적으로 존재하는 저등급-중간 등급의 NET은 근치적 목적의 수술이 주로 권고되지만, 많은 환자가 진단 시 이미 전이성 질환이 있어 만성적인 약물치료가 필요할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위장관(GI) 천공, 루, 출혈, 가역적 후뇌 병증 증후군, 설사, 턱 골 괴사, 농양, 간성 뇌 병증, 갑상선 저하증 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2025.05.07.) 안전성·유효성에 관한 자료(효능·효과 및 사용상의 주의사항 변경)의 타당성 사전검토 요청
- (2025.09.23.) 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토 결과 시정적합

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 핵심 임상시험에서 카보잔티닙 혈장 농도는 시간 경과동안 전체적으로 일치했으며, 노출은 epNET 및 pNET 종양이 있는 시험대상자간에 유사했음. 아울러, NET 종양이 있는 시험대상자의 카보잔티닙 노출도 60 mg qd 용량의 단독요법으로 정제 제형의 카보잔티닙을 사용하는 다른 종양 유형의 시험대상자에서 관찰된 것과 유사했음

Table 1 Summary Table of Cabozantinib Plasma PK Concentrations by Nominal Visit for Subjects in the Cabozantinib Arm (Subjects with Analysis Eligible Records*)												
	Cabozantinib Concentration (ng/mL)											
	C1D15			C2D1			C2D15			C3D1		
	epNET (N=55)	pNET (N=31)	All (N=86)	epNET (N=82)	pNET (N=38)	All (N=120)	epNET (N=75)	pNET (N=35)	All (N=110)	epNET (N=73)	pNET (N=35)	All (N=108)
Mean	1020	1100	1050	927	816	892	934	784	886	784	640	737
(SD)	(569)	(692)	(613)	(601)	(520)	(577)	(544)	(543)	(546)	(560)	(439)	(526)
CV%	56%	63%	59%	65%	64%	65%	58%	69%	62%	72%	69%	71%
Median	907	926	917	749	746	749	856	631	802	719	553	620
[Min, Max]	[0, 3350]	[362, 3440]	[0, 3440]	[0, 3600]	[0, 1970]	[0, 3600]	[0, 2390]	[0, 2570]	[0, 2570]	[0, 3200]	[0, 1800]	[0, 3200]

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

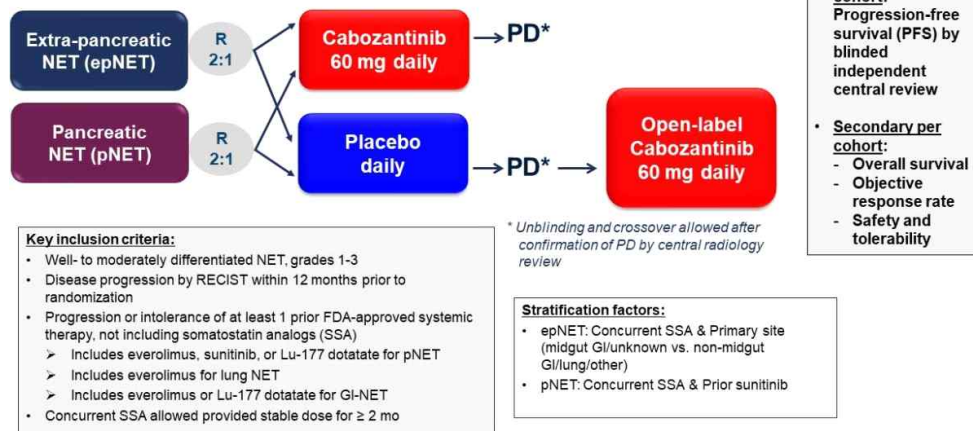
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

시험번호	시험제목	단계	대상자	자료마감일
A021602 (CABINET)	이전 치료 후 진행된 진행성 신경 내분비 종양 환자를 대상으로 카보잔티닙과 위약을 비교한 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 시험	3상	이전 치료 후 진행된 진행성 epNET 또는 pNET 환자	진행 중 (data cut-off '23.08.24., ' 24.9.4)

6.5.2. 핵심임상시험

- [CABINET; A021602] 이전 치료 후 진행된 진행성 신경 내분비 종양 환자를 대상으로 카보잔티닙과 위약을 비교한 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 시험
- 이전 치료 후 진행된 진행성 epNET(210명) 또는 pNET(185명) 환자 총 395명 무작위배정(2:1), epNET 203명(카보잔티닙 134명 및 위약 69명), pNET 95명(카보잔티닙 64명 및 위약 31명) 임상시험용의약품 투여
- 2024년 9월 데이터 마감일 기준으로 위약에서 카보잔티닙으로 교차투여한 환자는 28명(41%)
- * epNET 코호트의 경우 소마토스타틴 유사체(SSA) 병용 투여 및 원발성 종양 부위(중장 GI(공장, 회장, 충수, 맹장, 상행결장, 결장, 간만곡부)/알려지지 않음 vs. 중장 외 GI(위, 십이지장, 이관결장, 비장만곡부, 하행결장, S상결장, 직장)/폐/기타)에 따라 층화, pNET 코호트의 경우 동시 소마토스타틴 유사체(SSA) 병용 투여 및 이전 수니티닙 요법에 따라 층화

CABINET Trial Study Design



① 시험대상자

- 주요 선정기준
- 18세 이상
- 국소 진행성 또는 전이성의 잘 분화되거나 중간 정도로 분화된(grade 1-3) 췌장 외 및 췌장 신경내분비 종양 환자
- 한 가지 이상의 FDA로부터 승인된 치료법(소마토스타틴 유사체 제외, 췌장 NET의 경우 에베로리무스, 수니티닙 또는 루테튬 ^{177}Lu 도타테이트, 폐 NET의 경우 에베로리무스, 위장관 NET의 경우 에베로리무스 또는 루테튬 ^{177}Lu 도타테이트)을 투여받은 후 질병이 진행되었거나, 불내성으로 인해 치료를 중단한 경험이 있는 환자
- 소마토스타틴 유사체의 경우 이전 치료 사용이 허용되며, 환자가 2개월 이상 안정적인 복용량을 유지한 경우 병용 투여가 허용됨

- 인구학적 정보

<epNET>

- 연령 중앙값 카보잔티닙 66.0세(28-86세) vs. 위약 66.0세(30-82세), 여성 105명(51.7%), 백인 170명(83.7%), ECOG 0-1 99.0%
- 카르시노이드 종양 68.5%(카보잔티닙 63.4% vs. 위약 78.3%), 비정형 카르시노이드 종양 18.2%(카보잔티닙 19.4% vs. 위약 15.9%), pNET* 3.4%(카보잔티닙 3.0% vs. 위약 4.3%)
- * 코호트 오배정 7명
- 가장 흔한 원발성 종양 부위는 소장 32.5%(카보잔티닙 27.6% vs. 위약 42.0%), 폐 19.2%(카보잔티닙 20.1% vs. 위약 17.4%). 그 외 기타 또는 알려지지 않은 부위에 해당하는 환자도 다수 있었으며 주로 카보잔티닙군에서 더 많았음(알려지지 않음: 카보잔티닙 16% vs 위약 2.9%)
- 원발부위별 분류

	카보잔티닙(n=134)	위약(n=69)
중장/알려지지 않은 원발부위	63(47%)	28(41%)
비-중장/폐/기타 명시되지 않은 원발부위	67(50%)	38(55%)

- Grade 1 25.6%(카보잔티닙 27.6% vs. 위약 21.7%), Grade 2 66.0%(카보잔티닙 64.2% vs. 위약 70.0%)
- Well differentiated 88.2%(카보잔티닙 88.1% vs. 위약 88.4%), Moderately differentiated 5.4%(카보잔티닙 4.5% vs. 위약 7.2%)
- 이전 전신요법 투여 횟수 중앙값 2.0

- 이전 치료이력
 - 대부분 에베로리무스(카보잔티닙 72%, 위약군 64%)와 ¹⁷⁷Lu 도테이트 투여(카보잔티닙 60%, 위약군 59%). 수니티닙(카보잔티닙 3%, 위약군 1.4%)
- 소마토스타틴 유사체 병용 투여 69.0%(카보잔티닙 68.7% vs. 위약 70.0%)
- 모든 환자(100%)가 전이성이었고, 다수가 3군데 이상의 전이 부위를 가지고 있었음(카보잔티닙 58%, 위약군 54%, pNET)

<pNET>

- 연령 중앙값 카보잔티닙 59.5세(29-79세) vs. 위약 64.0세(39-79세), 여성 40명(42.1%), 백인 79명(83.2%), ECOG 0~1 99.0%
- pNET 96.8%(카보잔티닙 96.9% vs. 위약 96.8%), epNET* 3.2%(카보잔티닙 3.1% vs. 위약 3.2%)
 - * 코호트 오배정 3명
- Well differentiated 93.7%(카보잔티닙 92.2% vs. 위약 96.8%), Moderately differentiated 4.2%(카보잔티닙 6.3% vs. 위약 0%)
- Grade 1 22.1%(카보잔티닙 21.9% vs. 위약 22.6%), Grade 2 61.1%(카보잔티닙 60.9% vs. 위약 61.3%)
- 이전 전신요법 투여 횟수 중앙값 카보잔티닙 3.0(1-8) vs. 위약 2.0(1-7)
- 이전 치료이력: 대부분 에베로리무스(카보잔티닙 80%, 위약군 81%)와 Lu-177 도테이트 투여(카보잔티닙 59%, 위약군 58%). 수니티닙(카보잔티닙 27%, 위약군 23%)
- 소마토스타틴 유사체 병용투여 54.7%(카보잔티닙 54.7% vs. 위약 54.8%)
- 대부분 환자가 전이성(카보잔티닙 98%, 위약 94%)이었고, 전이 부위의 개수는 1개, 2개, 3개가 각각 유사비율(27~38%).

② 투여방법

- 질병진행 또는 수용 불가능한 독성 발생 시까지 지속적으로 투여, 위약군의 경우 질병진행이 발생하면 카보잔티닙 투여 가능(공개)
- 카보잔티닙 또는 위약 60 mg qd(20 mg 3정) 1주기(28일) 간격으로 경구 투여
- 카보잔티닙 용량 조절: 이상반응에 따른 투여 지연/일시 중단 후 회복 시 -1 용량으로 투여 재개, 감량된 용량으로 투여할 경우 재증량은 허용되지 않음, >4주 일시중단할 경우 투여 영구 중단됨

Dose Level	Cabozantinib/Placebo
0 (starting level)	60 mg once daily
-1	40 mg once daily
-2	20 mg once daily

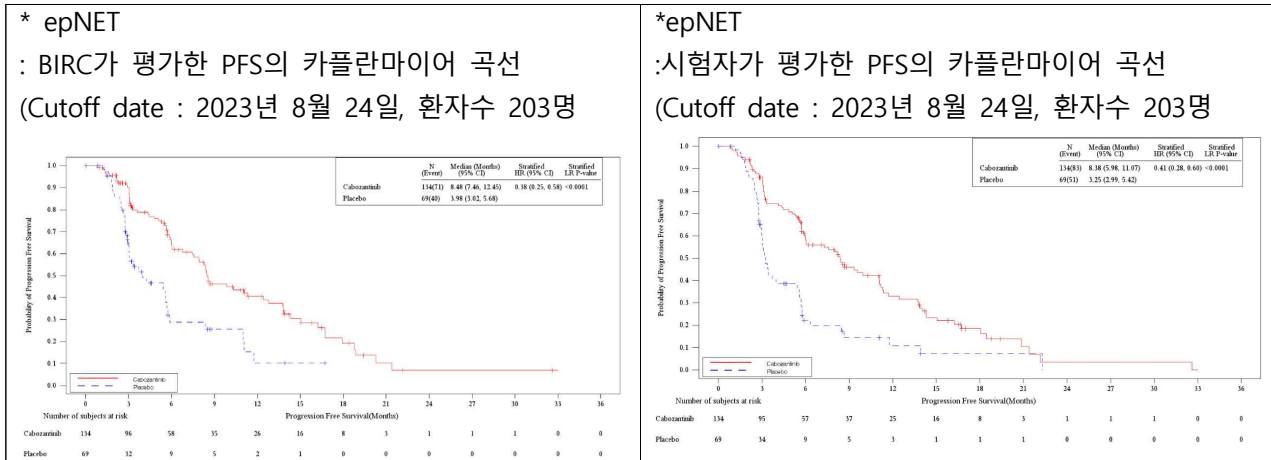
③ 유효성

<epNET>

- 1차 평가변수(BIRC가 평가한 PFS)
 - : 카보잔티닙군은 8.48개월(95% CI 7.46~12.45개월), 위약군은 3.98개월(95% CI 3.02~5.68개월)로 투여군간 통계적으로 유의적 차이를 보임(HR=0.38(95% CI 0.25~0.58), p <0.0001)

카보잔티닙(n=134)		위약(n=69)		stratified HR(위험비) (95% CI), p-value
event	median PFS(95% CI)	event	median PFS(95% CI)	0.38(0.25,0.58) p<0.0001
71(53%)	8.48 (7.46, 12.45)	40(58%)	3.98 (3.02, 5.68)	

- 시험자가 평가한 PFS : 카보잔티닙군은 8.38개월(95% CI 5.98~11.07개월), 위약군은 3.25개월(95% CI 2.99~5.42개월)로 군간 유의적 차이를 보임(HR=0.41(95% CI 0.28~0.60), p <0.0001)



- 연령, 인종, 성별, 이전 요법, 조직학적 유형 등 하위분석 결과 PFS 개선 양상은 동일하게 나타남

- 2차 평가변수

· OS

(2024.9.4 Data Cutoff) 탐색적 OS 분석 결과, 126건의 OS 사건이 발생하여, 카보잔티닙군의 중앙 OS는 21.95개월, 위약군의 중앙 OS는 22.47개월이었고, 위험 비율(HR)은 1.04(95% CI: 0.71, 1.52, p=0.8448)였음. 분석 시점에 위약에서 카보잔티닙으로 교차투여한 환자는 28명(41%)이었음.

이는 1차 분석시점(2023.8.24.)에서의 중앙 OS 분석 결과와 유사한 결과였음을 보였음

· ORR

(BIRC가 평가한 ORR) 카보잔티닙군 5.2%(PR 7명, 95% CI 2.1~10.5%), 위약군 0%(95% CI 0~5.2%)로 5.2%(95% CI 1.5~9.0%, p 0.0524)의 ORR 차이가 관찰되었음. 카보잔티닙군의 PR을 경험한 7명의 시험대상자에서 무작위배정부터 반응까지의 시간 중앙값은 5.52개월(2.8~8.4개월)이었음

- (시험자가 평가한 ORR) 카보잔티닙군 3.7%(PR 5명, 95% CI 1.2~8.5%), 위약군 1.4%(PR 1명, 95% CI 0~7.8%)로 2.3%(95% CI -2.0~6.6%, p 0.3652)의 ORR 차이가 관찰되었음. 카보잔티닙군의 PR을 경험한 5명의 시험대상자에서 무작위배정부터 반응까지의 시간 중앙값은 3.02개월(2.8~8.2개월)이었고 위약군의 1명 시험대상자에서는 3.09개월(3.1~3.1개월)이었음

* BIRC가 평가한 ORR			* 시험자가 평가한 ORR		
	Cabozantinib (N=134)	Placebo (N=69)		Cabozantinib (N=134)	Placebo (N=69)
Subjects with measurable disease at baseline	133 (99%)	69 (100%)	Subjects with measurable disease at baseline	134 (100%)	69 (100%)
Subjects with only non-target lesion at baseline	1 (0.7%)	0	Subjects with baseline and at least one post-baseline sum of diameters	109 (81%)	58 (84%)
Subjects with baseline and ≥ 1 postbaseline sum of diameters	111 (83%)	63 (91%)	Confirmed BOR ^a		
Confirmed best overall response ^a			Confirmed CR	0	0
Confirmed CR	0	0	Confirmed PR	5 (3.7%)	1 (1.4%)
Confirmed PR	7 (5.2%)	0	SD	82 (61%)	27 (39%)
SD	87 (65%)	37 (54%)	PD	22 (16%)	31 (45%)
PD	15 (11%)	24 (35%)	Unable to evaluate	1 (0.7%)	1 (1.4%)
Unable to evaluate	0	1 (1.4%)	Missing	24 (18%)	9 (13%)
Missing	25 (19%)	7 (10%)	No qualifying post-baseline assessments on or before PFS censoring or event date	24 (18%)	8 (12%)
No qualifying post-baseline assessments on or before PFS censoring or event date ^b	23 (17%)	6 (8.7%)	SD or non-CR/non-PD not meeting minimum criteria (> 42 days) from randomization	0	1 (1.4%)
SD or non-CR/non-PD not meeting minimum criteria (> 42 days) from randomization	2 (1.5%)	1 (1.4%)	Confirmed ORR (CR+PR) ^b , n (%)	5 (3.7%)	1 (1.4%)
Confirmed ORR (CR+PR), n (%) ^c	7 (5.2%)	0.0 (0.0%)	95% CI	(1.2%, 8.5%)	(0.0%, 7.8%)
95% CI	(2.1%, 10.5%)	(0.0%, 5.2%)	Confirmed ORR treatment difference (95% CI) ^c	2.3% (-2.0%, 6.6%)	
Confirmed ORR treatment difference (95% CI) ^d	5.2% (1.5%, 9.0%)		p-value from stratified CMH test	0.3652	
p-value from stratified CMH test	0.0524				

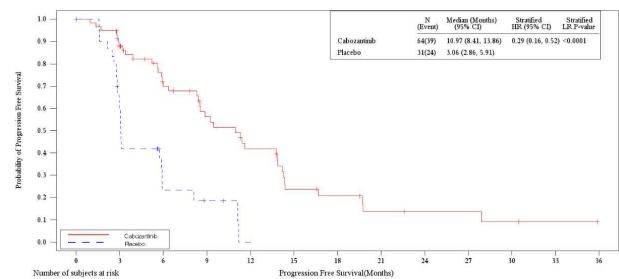
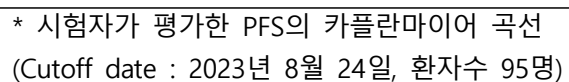
· DOR(반응 기간)

(BIRC가 평가한 DOR) BIRC 평가에서 확인된 PR을 경험한 카보잔티닙군 7명 중 5명이 이후 질병 진행을 경험했거나(n=4) 사망했음(n=1). BIRC에 따른 DOR 중앙값의 KM 추정치는 8.26개월이었고

- epNET의 각 원발부위별 유효성(PFS) 및 안전성 분석 결과

- <pNET>

- * BIRC가 평가한 PFS의 카플란마이어 곡선
(Cutoff date : 2023년 8월 24일, 환자수 95명)



- 2차 평가변수

· OS

(2024.9.4 Data Cutoff) 탐색적 OS 분석 결과, 46건의 OS 사건이 발생하여 OS의 카플란-마이어 추정치 중앙값은 카보잔티닙군에서 40.08개월, 위약군에서 31.11개월이었고, 위험 비율(HR)은 1.11(0.59, 2.09, p=0.7417)였음. 분석 시점에 위약에서 카보잔티닙으로 교차투여한 환자는 14명(45%)이었음

· ORR

(BIRC가 평가한 ORR) 카보잔티닙군 18.8%(PR 12명, 95% CI 10.1~30.5%), 위약군 0%(95% CI 0~11.2%)로 18.8%(95% CI 9.2~28.3%, p 0.0115)의 ORR 차이가 관찰되었음. 카보잔티닙군의 PR을 경험한 12명의 시험대상자에서 무작위배정부터 반응까지의 시간 중앙값은 5.78개월(2.8~8.7개월)이었음

(시험자가 평가한 ORR) 카보잔티닙군 7.8%(PR 5명, 95% CI 2.6~17.3%), 위약군 0%(95% CI 0~11.2%)로 7.8%(95% CI 1.2~14.4%, p 0.1218)의 ORR 차이가 관찰되었음. 카보잔티닙군의 PR을 경험한 5명의 시험대상자에서 무작위배정부터 반응까지의 시간 중앙값은 5.45개월(3.0~6.2개월)이었음

* BIRC가 평가한 ORR			* 시험자가 평가한 ORR		
	Cabozantinib (N=64)	Placebo (N=31)		Cabozantinib (N=64)	Placebo (N=31)
Subjects with measurable disease at baseline	64 (100%)	31 (100%)	Subjects with measurable disease at baseline	64 (100%)	31 (100%)
Subjects with baseline and at least one post-baseline sum of diameters	56 (88%)	29 (94%)	Subjects with only non-target lesion at baseline	0	0
Confirmed best overall response ^a			Subjects with no disease at baseline	0	0
Confirmed CR	0	0	Subjects with baseline and at least one post-baseline sum of diameters	54 (84%)	29 (94%)
Confirmed PR	12 (19%)	0	Confirmed BOR ^a		
SD	39 (61%)	17 (55%)	Confirmed CR	0	0
PD	5 (7.8%)	12 (39%)	Confirmed PR	5 (7.8%)	0
Unable to evaluate	0	0	SD	45 (70%)	13 (42%)
Missing	8 (13%)	2 (6.5%)	PD	6 (9.4%)	16 (52%)
No qualifying post-baseline assessments on or before PFS censoring or event date ^b	8 (13%)	2 (6.5%)	Unable to evaluate	0	0
Confirmed ORR (CR+PR) ^c , n (%)	12 (19%)	0.0 (0.0%)	Missing	8 (13%)	2 (6.5%)
95% CI	(10.1%, 30.5%)	(0.0%, 11.2%)	No qualifying post-baseline assessments on or before PFS censoring or event date	8 (13%)	2 (6.5%)
Confirmed ORR treatment difference (95% CI) ^d	18.8% (9.2%, 28.3%)		Confirmed ORR (CR+PR) ^c , n (%)	5 (7.8%)	0.0 (0.0%)
p-value from stratified CMH test	0.0115		95% CI	(2.6%, 17.3%)	(0.0%, 11.2%)
			Confirmed ORR treatment difference (95% CI) ^e	7.8% (1.2%, 14.4%)	
			p-value from stratified CMH test	0.1218	

· DOR(반응 기간)

(BIRC가 평가한 DOR) BIRC 평가에서 확인된 PR을 경험한 카보잔티닙군 12명 중 6명이 이후 질병 진행을 경험했거나(n=5) 사망했음(n=1). BIRC에 따른 DOR 중앙값의 KM 추정치는 11.20개월이었고 (95% CI 5.78~NE개월), 3개월, 6개월 및 12개월 무사례 비율은 각각 100.0%, 88.9% 및 32.4%였음 (시험자가 평가한 DOR) 시험자 평가에서 확인된 PR을 경험한 카보잔티닙군 5명 중 4명이 이후 질병 진행을 경험했음. 시험자에 따른 DOR 중앙값의 KM 추정치는 16.59개월이었고(95% CI 5.55~NE개월), 3개월, 6개월, 12개월 및 18개월 무사례 비율은 각각 100.0%, 80.0%, 60.0% 및 30.0%였음

③ 안전성

- 이전의 임상들에서 확인된 카보잔티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE, SAE, ≥ 3 등급 AE 발생 빈도는 위약 대비 카보잔티닙 투여시 높게 관찰되었음.

n(%)	epNET		pNET		epNET+pNET	
	카보잔티닙 N=132	위약 N=67	카보잔티닙 N=63	위약 N=31	교차전환 미포함 N=195	교차전환 포함 N=227
AE	132(100)	67(100)	63(100)	31(100)	195(100)	227(100)
Related AE	130(98)	56(84)	62(98)	26(84)	192(98)	224(99)
SAE	58(44)	27(40)	29(46)	7(23)	87(45)	102(45)
Related SAE	38(29)	14(21)	23(37)	2(6.5)	61(31)	65(29)
3/4등급 AE	89(67)	26(39)	46(73)	14(45)	135(69)	156(69)
Related G3/4 AE	78(59)	18(27)	41(65)	7(23)	119(61)	133(59)
5등급 AE	9(6.8)	5(7.5)	0	0	9(4.6)	10(4.4)
Related G5 AE	4(3.0)	1(1.5)	0	0	4(2.1)	5(2.2)

- 가장 흔한 AE($\geq 20\%$)
 - (epNET) 카보잔티닙군에서 위약군보다 발생빈도가 높은 AE는 피로, AST 증가, 설사, 고혈압, ALT 증가 및 혈소판 수 감소
 - (pNET) 카보잔티닙군에서 위약군보다 발생빈도가 높은 AE는 피로, AST 증가, ALT 증가, 설사 및 고혈압
- 약물 관련 AE($\geq 20\%$)
 - (epNET, epNET) 카보잔티닙군에서 위약군보다 발생빈도가 높은 AE는 AST 증가, 피로, ALT 증가, 설사 및 고혈압
- 3/4등급 AE($>4\%$)
 - (epNET) 카보잔티닙군에서 위약군보다 발생빈도가 높은 AE는 고혈압, 피로 및 설사
 - (pNET) 카보잔티닙군에서 위약군보다 발생빈도가 높은 AE는 고혈압, 피로 및 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPE 증후군)
- 사망 epNET 코호트 총 85례(카보잔티닙군 58명, 위약군 27명) 및 pNET 코호트 총 29례(카보잔티닙군 21명, 위약군 8명)4]
 - (epNET) 시험자가 시험약과 관련된 것으로 간주한 5등급 AE는 카보잔티닙군 4명(3.0%) 및 카보잔티닙 치료로 교차 전환한 위약군의 시험대상자 1명(1.5%)에서 발생했음: 카보잔티닙군에서 심정지, 사망, GI 출혈 및 급사 각 1명, 위약군에서 질병 진행 1명
 - (pNET) 5등급 AE를 경험한 시험대상자가 없었음
- SAE
 - (epNET) 카보잔티닙군 및 위약군에서 발생빈도가 높은 AE는 고혈압, 복통, 설사 및 구토
 - (pNET) 카보잔티닙군 및 위약군에서 발생빈도가 높은 AE는 구토, 색전증, 저산소증 및 구역, 소장 폐쇄
- 약물 관련 SAE
 - (epNET) 카보잔티닙군 및 위약군에서 발생빈도가 높은 AE는 고혈압
 - (pNET) 카보잔티닙군 및 위약군에서 발생빈도가 높은 A는 구토

- 관심대상 이상반응

고혈압	· 전체 AE (epNET) 카보잔티닙군 64% vs. 위약군 40 (pNET) 카보잔티닙군 67% vs. 위약군 48% · 3/4등급 AE (epNET) 카보잔티닙군 27% vs. 위약군 6.0% (pNET) 카보잔티닙군 25% vs. 위약군 13%
정맥 및 혼합 혈전색전성 사례	· 전체 AE (epNET) 카보잔티닙군 3.8% vs. 위약군 1.5% (pNET) 카보잔티닙군 19% vs. 위약군 3.2% · 3/4등급 AE (epNET) 카보잔티닙군 3.0% vs. 위약군 1.5% (pNET) 카보잔티닙군 11% vs. 위약군 0%
QT 연장	· 전체 AE (epNET) 카보잔티닙군 9.1% vs. 위약군 7.5% (pNET) 카보잔티닙군 6.3% vs. 위약군 3.2% · 3/4등급 AE (epNET) 카보잔티닙군 5.3% vs. 위약군 7.5% (pNET) 카보잔티닙군 4.8% vs. 위약군 0%

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전 치료 후 진행되어 잘 분화되거나 중간 정도로 분화된(grade 1-3) 췌장 외(epNET) 및 췌장 (pNET) 신경내분비 종양 환자를 대상으로 카보잔티닙을 투여한 후 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 3상 시험인 CABINET 시험에서 카보잔티닙의 치료효과는 위약 투여군 대비 유의하게 개선된 PFS로 입증되었음[epNET 환자의 경우 HR 0.38(95% CI 0.25, 0.58), $p < 0.0001$, pNET 환자의 경우 HR 0.23(95% CI 0.12, 0.42), $p < 0.0001$]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(CABINET)에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 카보잔티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE, SAE, ≥ 3 등급 AE 발생 빈도는 위약 대비 카보잔티닙 투여 시 높게 관찰되었음. epNET 환자 대상으로 카보잔티닙을 투여하였을 때 위약 대비 가장 흔한 AE ($\geq 20\%$)는 피로, AST 증가, 설사, 고혈압, ALT 증가 및 혈소판 수 감소였으며 가장 흔한 ADR($\geq 20\%$)은 AST 증가, 피로, ALT 증가, 설사 및 고혈압이었음. pNET 환자 대상으로 카보잔티닙을 투여하였을 때 위약 대비 가장 흔한 AE($\geq 20\%$)는 피로, AST 증가, ALT 증가, 설사 및 고혈압이었으며 가장 흔한 ADR($\geq 20\%$)은 피로, ALT 증가, AST 증가, 설사 및 고혈압이었음. 관심대상 이상반응으로 고혈압, 정맥 및 혼합 혈정색전성 사례 및 QT 연장을 모니터링하였을 때 모두 위약군 대비 카보잔티닙 투여군에서 발생률이 높았으나 기허가된 사용상의 주의사항 중 일반적 주의 항목으로 해당 내용이 포함되어 있음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 소마토스스타틴 유사체를 제외하고 이전에 전신요법을 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성의 고도로 분화된 췌장외 신경내분비종양(epNET) 및 췌장 신경내분비종양(pNET)에 대한 임상시험 자료로서 국소 진행성 또는 전이성의 신경내분비 종양 환자 대상 3상 1건(A021602, CABINET) 결과를 제출하였음

- (유효성) 소마토스스타틴 유사체를 제외한 1가지 이상의 전신 치료 후 국소진행성/절제불가능 또는 전이성 질환을 가진 환자에 대하여 이 약은 췌장 기원(pNET)외에 폐, 흉선을 포함한 위장관계 기원(pNET)의 절제불가능한 국소진행성 또는 전이성 신경내분비종양에 대해 유효성을 입증했다고 판단 됨.

국소 진행성 또는 전이성의 NET 환자에서 위약 대비 카보잔티닙의 유의한 치료 효과를 PFS의 개선을 통해 입증하였음. epNET 환자의 경우 HR 0.38(95% CI 0.25, 0.58), $p < 0.0001$, pNET 환자의 경우 HR 0.23(95% CI 0.12, 0.42), $p < 0.0001$ 하였으며, 연령, 인종, 성별, 이전 요법, 조직학적 유형 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임. 다양한 원발 종양 부위를 포함한 epNET은 전반적으로 유사하게 카보잔티닙이 위약 대비 우수한 PFS 개선을 보였음. 원발 부위별 하위군 PFS 분석 결과는 HR이 1미만으로 나타나, PFS 주요 분석과 일관성을 보였음.

2차 평가변수인 OS는 pNET 및 epNET 모두 대조군 대비 시험군에서 유의한 개선이 관찰되지 않았으며, 중간 분석 시점(데이터컷오프 2023.8.24.) 및 이후 업데이트된 (데이터컷오프 2024.9.4.) 자료가 제출되었으며 두 결과 모두 유사하게 OS에 대한 위약 대비 카보잔티닙의 명확한 차이는 보이지 않았음

- (안전성) 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 카보잔티닙의 안전성 프로파일과 일치하였으며 전반적으로 전체 AE, SAE, ≥ 3 등급 AE 발생 빈도는 위약 대비 카보잔티닙 투여 시 더 자주 관찰되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	입센코리아(주)	허가일	
제품명	카보메텍스정 20, 40, 60밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v7.0 (2026.01.14.)
주성분 및 함량	- 카보메텍스정20밀리그램: 이 약 1정(83.20mg) 중 카보잔티닙 (S)-말산염 25.34mg (카보잔티닙으로서 20밀리그램) - 카보메텍스정40밀리그램 : 이 약 1정(166.4mg) 중 카보잔티닙 (S)-말산염 50.69mg (카보잔티닙으로서 40밀리그램) - 카보메텍스정60밀리그램 : 이 약 1정(249.6mg) 중 카보잔티닙 (S)-말산염 76.03mg (카보잔티닙으로서 60밀리그램)		
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 니볼루맵과의 병용요법 2) 간세포암의 치료 : 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암의 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 4) 신경 내분비 종양의 치료 소마토스스타틴 유사체를 제외하고 이전에 전신요법을 받은 적이 있는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성의 고도로 분화된 췌장의 신경내분비종양(epNET) 및 췌장 신경내분비종양(pNET)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 위장관 천공 • 위장관 및 비위장관 루 • 혈전 색전증 사건 • 출혈(3등급 이상) • 상처 합병증 • 가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES) • 골 괴사	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 신부전 • 간독성 • 배아독성 • 발암성	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)