

전문의약품

회귀의약품

수입원제품

레테브모®캡슐

40밀리그램(셀파카티닙) / 80밀리그램(셀파카티닙)

Leee

【원료약품 및 그 분량】

제 품 명	레테브모캡슐40밀리그램(셀파카티닙)	레테브모캡슐80밀리그램(셀파카티닙)
전체단위	1캡슐(133.3밀리그램) 중	1캡슐(266.7밀리그램) 중
유효성분	셀파카티닙(별규) — 40.0밀리그램	셀파카티닙(별규) — 80.0밀리그램
첨가제(타르색소)	—	청색1호(공캡슐)
기타첨가제	공캡슐, 미결정셀룰로오스, 폴로이드성이산화규소	

【성 상】

제 품 명	성 상
레테브모캡슐	40밀리그램(셀파카티닙) 흰색 내지 거의 흰색 내지 연노란색의 가투를 포함한 "Lilly", "3977" 및 "40 mg"이 검은 잉크로 인쇄된 불투명한 회색의 경질캡슐 80밀리그램(셀파카티닙) 흰색 내지 거의 흰색 내지 연노란색의 가투를 포함한 "Lilly", "2980" 및 "80 mg"이 검은 잉크로 인쇄 된 불투명한 밝은 청색의 경질캡슐

【효능·효과】

1. 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포암
이 약은 전이성 RET 융합-양성 비소세포암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.
2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.
3. 이전 소라페닙 및/또는 덴바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암 이 약은 방사선 요요드에 반응하고, 이전 소라페닙 및/또는 덴바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. 이 약의 효능·효과는 전체 반응을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

【용 법 · 용 량】

1. 환자 선택
중앙 경제 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다. 이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인해야 한다.
2. 중요한 투여 지침
이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.
3. 권장 용량
제중에 근거한 이 약의 권장 용량은 다음과 같다.

- 50 kg 미만: 120 mg
- 50 kg 이상: 160 mg

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회(약 12시간마다) 경구 투여한다. 캡슐을 통째로 삼킨다. 캡슐을 부수거나 씹지 않는다.
불친 용량은 다음 예정된 투여까지 6시간 이상 남아 있지 않은 한 투여하지 않는다. 이 약을 투여한 후 구토한 경우, 추가 용량을 투여하지 말고 다음 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다.
4. 제산제(acid-reducing agent) 병용요법의 용량 조절
이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2 (H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:

- 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.
- 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.
- 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

용량 감소	체중이 50 kg 미만인 환자	체중이 50 kg 이상인 환자
1차	80 mg 1일 2회 경구 투여	120 mg 1일 2회 경구 투여
2차	40 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여
3차	40 mg 1일 1회 경구 투여	40 mg 1일 2회 경구 투여

3회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다. 이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표2에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약을 보류하고 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. 2차 용량 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전의 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. 제2차 없이 최소 2주가 경과한 후 1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다. 용량 증가에도 불구하고 3 또는 4등급의 AST 또는 ALT 증가가 재발하는 경우 이 약을 중단한다.
		최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.
고혈압	3등급	이 약을 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 강력한 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
출혈	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
		이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서 3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 재발한 경우 이 약을 중단한다. 과민 반응 발현 전의 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
과민 반응	모든 등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.
		이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
기타 약물이상반응	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.
		이상반응이 해결 될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.

6. 강력한 및 중증도의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

이 약과 강력한 및 중증도의 CYP3A 억제제의 병용을 피한다. 강력한 또는 중증도의 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 표 3에 따라 이 약 용량을 강량한다. 소실반감기의 3-5배 기간 동안 억제제를 중단한 후 CYP3A 억제제 시작 전 투여한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

표 3. 강력한 및 중증도의 CYP3A 억제제의 병용을 위한 이 약 권장 용량

현재 이 약 용량	이 약 권장 용량
중증도의 CYP3A 억제제	강력한 CYP3A 억제제
120 mg 1일 2회 경구 투여	40 mg 1일 2회 경구 투여
160 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여

7. 중증 간장애에 대한 용량 조절

중증 간장애 환자들에 대해서는 이 약 권장용량을 표 4의 권고에 따라 줄인다.

표 4. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량

현재 이 약 용량	권장 이 약 용량
120 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여
160 mg 1일 2회 경구 투여	80 mg 1일 2회 경구 투여

【사 용 상 의 주 의 사 항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간독성
중대한 간 약물이상반응이 이 약을 투여한 환자의 2.6%에서 발생하였다. AST 증가는 환자의 51%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 8%였으며, ALT 증가는 환자의 45%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 9%였다. AST 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 4.1주(범위: 5 일~ 2 년)였고, ALT 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 4.1주였다(범위: 6일~ 1.5 년). 이 약 투여를 시작하기 전, 처음 3개월간 2주마다, 이후 매달 그리고 임상적으로 필요할 때 ALT 및 AST를 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.
2) 고혈압
고혈압은 35%의 환자에서 발생하였고, 그 중 3등급은 17%, 4등급은 1명(0.1%) 이었다. 전반적으로, 고혈압으로 인해 4.6%가 투여를 일시 중단하였고, 1.3%는 용량을 줄였다. 투여 후 발생한 고혈압은 가장 흔하게 항고혈압제로 관리되었다.

조절되지 않는 고혈압 환자에게 이 약을 시작하지 않는다. 이 약을 시작하기 전 혈압을 최적화시킨다. 1주 후, 이후 적어도 매달 그리고 임상적으로 필요할 때마다 혈압을 모니터링한다. 항고혈압 요법을 적절히 시작하거나 조절한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

3) QT 간격 연장

이 약은 농도 의존적 QT 간격 연장을 일으킬 수 있다. 환자의 6%에서 QTcF 간격이 500 ms 보다 증가한 것으로 측정되었으며, 환자의 15%에서 베이스라인 대비 최소 60 ms를 넘는 QTcF 간격 증가가 측정되었다. 이 약은 임상적으로 유의한 활성 심혈관계 질환 또는 최근의 심근경색 환자에 대해 연구되지 않았다.

알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전이 있는 환자를 포함하여 QTc 연장이 발생할 위험이 높은 환자를 모니터링한다. 설사를 포함한 위험 인자에 따라 빈도를 조정하면서, 베이스라인 및 투여 중 주기적으로 QT 간격, 전해질 및 TSH를 평가한다. 이 약을 시작하기 전 및 투여 기간 중 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증을 바로잡는다.

이 약을 강력한 및 중증도의 CYP3A 억제제 또는 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용 투여할 때 QT 간격을 더 자주 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하고 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

4) 출혈

이 약 투여시 치명적 출혈을 포함한 중대한 출혈이 발생할 수 있다. 3등급 이상의 출혈은 이 약을 투여한 환자의 2.3%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 이상의 출혈은 뇌출혈, 기관절개술 부위 출혈, 객혈 각 1 건씩을 포함한 치명적 출혈 환자 3명(0.4%) 이었다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

5) 과민반응

과민반응은 이 약을 투여한 환자의 4.3%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 과민반응은 1.6%이다. 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 1.7 주였다(범위: 6일~1.5 년). 과민반응의 징후 및 증상은 혈소판 감소 또는 트랜스아미나제 증가를 동반한 발열, 발진, 관절통 또는 근육통을 포함하였다.

과민반응이 발생하면, 이 약을 보류하고, 1 mg/kg 프레드니손(또는 이와 동등한) 용량으로 코르티코스테로이드를 시작한다. 이 반응이 소실되면, 이 약의 용량을 줄여서 재개하고 과민반응 발현 전 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 이 약 용량을 증가시킨다. 환자가 목표 용량에 도달할 때까지 스테로이드 투여를 유지하고, 이후 서서히 줄인다. 과민반응이 재발할 경우 이 약을 영구 중단한다.

6) 중앙 용해 증후군

중앙 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)은 이 약을 투여받은 갑상선 수질암 환자의 1%에서 발생하였다. 중앙이 급격하게 증식하거나, 높은 중앙 부하, 신 부전 또는 탈수를 나타내는 경우 환자에게 TLS의 위험이 있을 수 있다. 위험 대상 환자들을 면밀히 모니터링하고, 수분공급(hydration)을 포함한 적절한 예방을 고려하며, 임상적 필요에 따라 치료한다.

7) 상처 치유 장애의 위험

혈관 내피 성장 인자(VEGF) 신호전달 경로를 억제하는 약물을 투여하는 환자에게 상처 치유 장애가 발생할 수 있다. 따라서, 이 약은 상처 치유에 잠재적으로 악영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다. 선택된 수술 전 최 최소 7일 이상 이 약을 보류한다. 주요 수술 후 적절한 상처 치유가 될 때까지 최소 2주 이상 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 해소 후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

8) 배태자 독성

동물 생식 연구로부터의 자료 및 이 약 작용 기전에 따르면, 이 약은 임신한 여성에게 투여시 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 중 인체 권장 용량인 1일 2회 160mg에서 관찰되는 것과 거의 동등한 모체 노출로 셀파카티닙을 투여한 결과 배아치사 및 기형을 나타내었다.

임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 생식 능력이 있는 여성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 1주 이상 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다. 생식 능력이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 약물이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 발생한 발생률과 직접 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

RET 유전자 융합 또는 유전자 변이 양성 고혈압

사용상의 주의사항에 기술된 통합 안전성 집단은 LIBRETTO-001에서 702명의 환자들에서 평가된 1일 2회 160mg으로 경구 투여된 단일 성분으로서 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여한 702명 중, 65%가 6개월 이상 노출되었고, 34%는 1년 이상 노출되었다. 이 환자들 중, 95%는 1일 2회 160 mg 경구 투여의 권장 용량으로 이 약을 1회 용량 이상 투여하였다.

연령 중앙값은 만 59세였다(범위: 만 15-92 세); 0.3%는 만 12-16세의 소아 환자였고, 52%는 남성이었다며, 69%는 백인, 22%는 아시아인, 5%는 히스패닉/라틴계, 3%는 흑인이었다. 가장 흔한 중앙은 비소세포폐암(NSCLC)(47%), 갑상선 수질암(MTC)(44%), 및 갑상선 비수질암(5%)이었다.

중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 33%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 (환자의 2% 이상에서 발생한) 폐렴(pneumonia)이었다. 치명적 약물이상반응은 환자의 3%에서 발생하였다. 1명 초과로 발생한 치명적 약물이상반응은 폐혈증(n = 3), 심정지(n = 3) 및 호흡 부전 (n = 3)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 5%에서 발생하였다. 영구 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 ALT 증가 (0.4%), 폐혈증 (0.4%), AST 증가 (0.3%), 약물 과민 반응 (0.3%), 피로 (0.3%), 및 혈소판 감소증(0.3%)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 42%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 투여 일시 중단을 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 고혈압, 설사, 발열 및 QT 연장을 포함하였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 31%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, QT 연장 및 피로를 포함하였다. 실험실 수치 이상을 포함한 가장 흔한 약물이상반응(≥ 25%)은 아스파라테이트 아미노전이효소(ALT) 증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 포도당 증가, 백혈구 감소, 알부민 감소, 칼슘 감소, 인 건조, 설사, 크레아티닌 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 고혈압, 피로, 부종, 혈소판 감소, 총 콜레스테롤 증가, 발진, 나트륨 감소, 및 빈혈을 포함하였다. 표 1에 LIBRETTO-001에서의 약물이상반응을 요약한다.

표 1. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서의 약물이상반응 (≥ 15%)

이상반응	이 약 (n = 702)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
위장관		
인 건조	39	0
설사 ¹	37	3.4*
변비	25	0.6*
오심	23	0.6*
복통 ²	23	1.9*
구토	15	0.3*
혈관		
고혈압	35	18
전신		
피로 ³	35	2*
부종 ⁴	35	0.3*
피부		
발진 ⁵	27	0.7*
신경계		
두통 ⁶	23	1.4*
호흡계		
기침 ⁷	18	0
호흡곤란 ⁸	16	2.3
검사		
QT 간격 연장	17	4*
혈액 및 림프계		
출혈 ⁹	15	1.9

¹ 설사는 설사, 배변 적박, 배변 잦음, 항문 습곡을 포함한다.

² 복통은 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증을 포함한다.

³ 피로는 피로, 무력증, 병감(권태)을 포함한다.

⁴ 부종은 두통, 말초 부종, 인면 부종, 안와 주위 부종, 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안구 부종, 전신부종, 국소 부종, 림프의 부종, 음낭 부종, 말초 종창, 음낭의 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈 종창을 포함한다.

⁵ 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 소양성 발진을 포함한다.

⁶ 두통은 두통, 부비동 두통, 긴장성 두통을 포함한다.

⁷ 기침, 습성 기침을 포함한다.

⁸ 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란을 포함한다.

⁹ 출혈은 비출혈, 혈액 수포, 혈노 존재, 비출혈, 위 출혈, 두개 내 출혈, 자연 발생 혈종, 복벽 혈종, 출혈성 수포 앙기나, 출혈성 장 괴사, 뇌 출혈, 위장관 출혈, 치은 출혈, 토혈, 출혈성 빈혈, 복부 내

출혈, 하부 위장관 출혈, 흑색변, 입 출혈, 장출혈, 경막하 출혈, 골반 혈종, 안와 주위 혈종, 인두 출혈, 폐 타박상, 자색반, 후복막 혈종, 거미막하 출혈, 경막하 출혈, 상부 위장관 출혈, 혈관 천자 부위 혈종을 포함한다. * 3등급 이상반응만 포함.

이 약을 투여한 환자의 15% 이하에서 임상적으로 관련된 약물이상반응은 갑상선 저하증 및 중앙 용해 증후군을 포함한다.

표 2에 LIBRETTO-001에서의 실험실 수치 이상을 요약하였다.

표 2. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서 베이스라인에 비해 악화된 특정 실험실 수치 이상(≥ 20%)

실험실 수치 이상	이 약 ¹	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학		
AST 증가	51	8
ALT 증가	45	9
포도당 증가	44	2.2
알부민 감소	42	0.7
칼슘 감소	41	3.8
크레아티닌 증가	37	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	36	2.3
총 콜레스테롤 증가	31	0.1
나트륨 감소	27	7
마그네슘 감소	24	0.6
칼륨 증가	24	1.2
빌리루빈 증가	23	2.0
포도당 감소	22	0.7
혈액학		
백혈구 감소	43	1.6
혈소판 감소	33	2.7

¹ 각 실험실 파라미터에 대한 분포는 베이스라인 및 투여 후 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거하며, 범위는 675명에서 692명의 환자였다.

크레아티닌 증가

이 약 160 mg을 1일 2회 경구 투여한 건강한 시험 대상자들에서 혈청 크레아티닌은 10일 후 18% 증가하였다. 혈청 크레아티닌의 지속적 증가가 관찰되면 신 기능의 대체 지표를 고려한다.

4. 일반적 주의

1) RET 융합 또는 변이 검사

이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 융합 상태를, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

제산제(Acid-Reducing Agents)

이 약을 제산제와 병용하면 셀파카티닙의 혈장 농도를 감소시키며, 이는 이 약의 항종양 활성을 감소시킬 수 있다.

프로톤 펌프 억제제(PPI), H2 수용체 길항제, 국소 작용 제산제와 이 약의 병용을 피한다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 음식과 함께 복용하거나(PPI와의 병용 시) 복용 시간을 조정한다(H2 수용체 길항제 또는 국소 작용 제산제와의 병용 시).(용법·용량 참조)

강력한 및 중증도 CYP3A 억제제

이 약을 강력한 또는 중증도 CYP3A 억제제와 병용하면 셀파카티닙 혈장 농도가 증가하며, 이는 QTc 간격 연장을 포함한 이 약의 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 강력한 및 중증도 CYP3A 억제제와 이 약의 병용을 피한다. 강력한 및 중증도 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약을 강력한 ECG로 QT 간격을 더 자주 모니터링한다.

강력한 및 중증도 CYP3A 유도제

이 약을 강력한 또는 중증도 CYP3A 유도제와 병용할 경우 셀파카티닙 혈장 농도가 감소하며, 이는 이 약의 항종양 활성을 감소시킬 수 있다.

강력한 또는 중증도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용을 피한다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

CYP2C8 및 CYP3A 기질

이 약은 중증도 CYP2C8 억제제이며 약한 CYP3A 억제제이다. 이 약을 CYP2C8 및 CYP3A 기질과 병용시 이들의 혈장 농도가 증가하며, 이는 이러한 기질들과 관련된 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 경미한 농도 변화로 약물이상반응을 증가시킬 수 있는 CYP2C8 및 CYP3A 기질과 이 약의 병용을 피한다. 병용 투여를 피할 수 없다면, CYP2C8 및 CYP3A 기질 약물의 허가사항을 참고한다. 이 QT 간격을 연장시키는 약물

이 약은 QTc 간격 연장과 관련이 있다. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 병용해야 하는 환자에 대해서는 ECG로 QT 간격을 더 자주 모니터링한다.

6. 일부, 수유부에 대한 투여

1) 임신

위험 요약

동물시험 결과 및 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여시 태아에게 유해할 수 있다.

약물과 관련된 위험 정보를 제공할 수 있는 임신한 여성에서의 이 약 사용에 관한 이용 가능한 자료는 없다. 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 중 임상 용량인 1일 2회 160mg의 인체 노출과 거의 동등한 모체 노출로 셀파카티닙을 투여한 결과 배아 치사 및 기형을 나타내었다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.

자료

동물 자료
기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 셀파카티닙을 100 mg/kg 이상[1일 2회 160mg 임상 용량에서의 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 노출의 약 3.6배]으로 경구 투여한 결과, 100% 착상 후 소실을 나타내었다. 50 mg/kg의 용량에서 [1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출(AUC)과 거의 동등], 8마리 중 6마리의 암컷이 100% 초기 재출수를 나타내었고, 나머지 2마리의 암컷은 높은 수준의 초기 재출수를 나타내었으며, 2개의 한배자순들에 걸쳐 3마리의 태지만 생존하였다. 생존한 모든 태자는 태자 체중 감소 및 기형을 나타내었다(2마리는 짧은 꼬리, 1마리는 작은 주둥이 및 복과 흉부의 구조 부종을 나타냄).

2) 수유

위험 요약

인체 유출에서 셀파카티닙 또는 그 대사체의 존재에 대한 자료나 수유를 받는 영아 또는 유종 생성에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 수유를 받는 영아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여 기간 및 마지막 투여 후 1주간 수유하지 않는다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 자료에 근거할 때, 이 약은 1일 2회 160mg 임상 용량에서의 인체 노출보다 낮거나 동등한 노출을 나타내는 용량에서 배아 치사 및 기형을 나타낼 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여한 702명 중, 34% (239명)가 만 65세 이상이었으며, 10% (67명)는 만 75세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 신장에 환자에 대한 투여

경증에서 중증의 신장애에 신장병 식이 조절(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) 식에 의해 수정되는 추정 사구체 여과율(eGFR) 15 ~ 89mL/min 환자들에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신질환(ESRD) 환자에게 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

중증 (총빌리루빈이 정상범위 상한(ULN)의 3배 초과 내지 10배 이내이며, 모든 AST) 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때 감량한다(용법-용량 참조). 경증 (총빌리루빈이 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과이거나, 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 모든 AST) 또는 중등도 (총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고, 모든 AST) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 간장애 환자에서 이 약과 관련된 약물이상반응을 모니터링한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

(1) 작용 기전

셀파카티닙은 키나제 억제제이다. 셀파카티닙은 아성형 RET 및 여러 변이 RET(Rearranged during transfection) isoforms 본 아니라 VEGFR1 및 VEGFR3를 IC₅₀ 값 0.92 nM 내지 67.8 nM로 억제하였다. 기타 효소 시험에서, 셀파카티닙은 임상적으로 도달 가능한 더 높은 농도에서 FGFR 1, 2, 3도 억제하였다. 세포 시험에서, 셀파카티닙은 FGFR1 및 2에 비해 약 60배 더 낮은 농도에서 그리고 VEGFR3에 비해 약 8배 더 낮은 농도에서 RET를 억제하였다.

RET에서 특정 점 돌연변이 또는 다양한 파르트너와 RET의 in-frame 융합을 포함하는 염색체 재배열은 구성적으로 활성화된 키메라 RET 융합 단백질을 나타낼 수 있으며, 이는 중앙 세포주의 세포 증식을 촉진함으로써 발암성 원인 인자로 작용할 수 있다. in vitro 및 in vivo 중앙 모델에서, 셀파카티닙은 CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, 및 RET M918T를 포함한 유전자 융합 및 변이로 인한 RET 단백질의 구성적 활성을 포함한 세포에서 항종양 활성을 나타내었다. 또한, 셀파카티닙은 환자로부터 유래된 RET 융합 양성 종양이 뇌에 이식된 마우스에서 항종양 활성을 나타내었다.

(2) 약리학

노출-반응 관계

셀파카티닙 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간경과에 대해서는 완전하게 확립되지 않았다.

신장 전거생리학

이 약의 QTc 간격에 미치는 영향은 건강한 시험대상자들에서 평가되었다. QTc의 가장 큰 평균 증가는 1일 2회 160mg 투여한 후 환자에서 관찰된 평균 정상 상태 최대 농도(C_{max})에서 10.6 msec로 예측되었다 (90% 신뢰 구간 산정: 12.1 msec). 이러한 QTc 증가는 농도 의존적이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 QTc 간격 연장이 보고되었다. 이러한 환자들에서 용량조절이 필요할 수 있다(용법-용량 참조).

(3) 약독학

셀파카티닙의 약독학은 별도의 명시가 없는 한 1일 2회 160mg으로 투여한 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자들에서 평가되었다. 항정 상태(steady-state) 셀파카티닙 AUC 및 C_{max}는 20 mg 1일 1회 ~ 240 mg 1일 2회 용량 범위에서 용량 비례적 관계보다 약간 더 높게 증가하였다 [1일 총 최대 권장 용량의 0.06 ~1.5배].

항정 상태에 약 7일 후에 도달하였고, 160mg 1일 2회 투여 후 최대혈 농도(중양값은 3.4배 였다. 평균 항정 상태 셀파카티닙 [분산-상관계수 (CV%)] C_{max}는 2,980 (53%) ng/mL였고, AUC_{0-24h}는 51,600 (58%) ng•h/mL 였다.

흡수

셀파카티닙의 T_{max} 중양값은 2시간이다. 건강한 시험대상자들에서 이 약 캡슐의 평균 절대 생체 이용률은 73% (60% ~ 82%)였다.

음식의 영향

건강한 시험대상자들에서 고지방식(약 900 칼로리, 58g의 탄수화물, 56g의 지방, 및 43g의 단백질) 투여 후 셀파카티닙 AUC 또는 C_{max}에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

분포

셀파카티닙의 혈장기 분포 용적(V_{ss}F)은 191 L이다.

셀파카티닙의 단백질 결합은 in vitro에서 96%이며, 농도에 의존적이지 않다. 혈액 대 혈장 농도비는 0.7이다.

소설

셀파카티닙의 혈장기 청소율(CL/F)은 환자들에서 6 L/h이며, 건강한 시험대상자들에서 이 약의 경구투여 반감기는 32시간이다.

대사

셀파카티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 방사선 표지 160 mg 용량의 셀파카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 미변화 셀파카티닙은 혈장 내 방사능 약물 성분의 86%를 구성하였다.

배설

방사선 표지 160 mg 용량의 셀파카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 투여된 용량의 69%는 분변으로 (14% 미변화체), 24%는 소변으로 (12% 미변화체) 회수되었다.

특수 집단

셀파카티닙의 혈장기 분포 용적 및 청소율은 체중 증가에 따라 (27 kg - 177 kg) 증가한다.

연령(만 15세-90세), 성별, 중등도 또는 중증 신장애(eGFR ≥ 15 ~ 89 mL/min)에 근거할 때 셀파카티닙의 약독학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 셀파카티닙 약독학에 대한 말기 신부전의 영향은 연구되지 않았다.

간장애 환자

셀파카티닙 AUC_{0-∞}는 경증 (총빌리루빈은 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과 또는 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 전체 AST), 중등도 (총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고 전체 AST), 중증 (총빌리루빈이 ULN의 3배 초과 내지 10배 이내이고, 전체 AST) 간장애 시험대상자들에 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 7%, 32% 및 77% 증가하였다.

약물 상호작용 시험

임상시험 및 Model-Informed Approaches

프로톤 펌프 억제제 (PPI): 이 약을 공복 상태에 투여하였을 때 오메프라졸(PPI)의 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀파카티닙 AUC_{0-∞} 및 C_{max}를 감소시켰다. 이 약을 음식과 함께 투여하였을 때 오메프라졸을 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀파카티닙 AUC_{0-∞} 및 C_{max}를 유의하게 변화시키지 않았다(표 3).

표 3. PPI와 병용 투여 후 셀파카티닙 노출의 변화

	셀파카티닙 AUC _{0-∞}	셀파카티닙 C _{max}
이 약 공복 상태 투여	기준	기준
이 약 공복 상태 투여 + PPI	↓ 69%	↓ 88%
이 약 고지방식과 함께 투여 ¹ + PPI	↑ 2%	↓ 49%
이 약 저지방식과 함께 투여 ² + PPI	변화 없음	↓ 22%

¹ 고지방식: 단백질, 탄수화물, 및 지방 약 150, 250, 및 500-600 칼로리; 총 약 800 - 1000 칼로리.

² 저지방식: 약 390 칼로리 및 10 g의 지방

H2 수용체 길항제: 이 약 (공복 상태 투여) 투여 전 10시간 및 투여 후 2시간에 투여된 라니티딘 (H2 수용체 길항제) 매일 다회 투여와 병용시 셀파카티닙 약독학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

강력한 CYP3A 억제제: 이트르코나졸 (강력한 CYP3A 억제제) 다회 투여를 병용하였을 때 셀파카티닙 AUC_{0-∞}를 133%, C_{max}를 30% 증가시켰다.

중등도 CYP3A 억제제: 딜티아젠, 플루코나졸 또는 베라파밀(중등도의 CYP3A 억제제)의 다회 투여의 병용은 셀파카티닙 AUC를 60-99%, C_{max}를 46-76% 증가시킬 것으로 예측된다.

강력한 CYP3A 유도제: 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용은 셀파카티닙 AUC_{0-∞}를 87%, C_{max}를 70% 감소시켰다.

중등도 CYP3A 유도제: 보센탄 또는 에파비렌즈(중등도의 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀파카티닙 AUC를 40-70%, C_{max}를 34-57% 감소시킬 것으로 예측된다.

약한 CYP3A 유도제: 모다피닐(약한 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀파카티닙 AUC를 33%, C_{max}를 26% 감소시킬 것으로 예측된다.

CYP2C8 기질: 이 약을 레파글리나이드(민감한 CYP2C8 기질)와 병용 투여한 결과, 레파글리나이드 AUC_{0-∞}가 188%, C_{max}가 91% 증가하였다.

CYP3A 기질: 이 약을 미다솔람(민감한 CYP3A 기질)과 병용 투여한 결과, 미다솔람 AUC_{0-∞}를 54%, C_{max}를 39% 증가시켰다.

P-glycoprotein (P-gp) 억제제: 리팜핀(P-gp 억제제) 단회 투여로 이 약과 병용 투여시 셀파카티닙 약독학에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

MATE1 기질: 메토포르민 (MATE1 기질)을 셀파카티닙과 병용 투여시 혈당 수준의 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

In Vitro 시험

CYP 효소: 셀파카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP2D6를 억제 또는 유도하지 않는다.

수송체 시스템: 셀파카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 MATE1, P-gp, 및 BCRP를 억제하지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, 및 MATE2-K를 억제하지 않는다. 셀파카티닙은 MATE1의 억제제를 통해 크레아티닌의 신세뇨관 배설을 감소시킨으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있다. 셀파카티닙은 P-gp 및 BCRP에 대한 기질이지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, 또는 MATE2-K에 대한 기질은 아니다.

(2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태능 손상

셀파카티닙에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다. 셀파카티닙은 in vitro 박테리아를 이용한 복구돌연변이(Arnee) 시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 돌연변이성이 없었고, 인해 말초 림프구 내에서의 in vitro 소핵시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 염색체 이상 유발성이 없었다. 셀파카티닙은 1일 2회 160mg 인체 용량에서의 C_{max}의 7배 초과하는 농도에서 젓드에 대해 실시된 in vivo 소핵시험에서 양성이었다.

임반 독성시험에서, 수컷 랫드와 미니피그는 인체 권장 용량의 AUC에 의한 임상 노출에 비해 약 0.4배(랫드) 및 0.1배(미니피그) 셀파카티닙 노출시 부고환에서 기관세포 파편 및/또는 기관 정지 수 감소와 관련된 고환 퇴행을 나타내었다. 수컷 랫드에 대한 수태능 시험에서 셀파카티닙을 투여받지 않은 암컷과 교미전 28일 동안 최대 30mg/kg/day(1일 2회 160mg 인체 용량에서의 AUC 기반 임상노출의 약 2배)를 투여한 결과, 교미에 영향을 미치지 않았고, 수태능에 대한 명백한 영향이 없었다. 하지만, 수컷은 3 mg/kg 이상의 용량(1일 2회 160mg 용량의 AUC에 의한 임상 노출의 약 0.2배)에서 고환 생식세포 고갈 및 정세포 정체의 용량 의존적 증가를 나타내었고 30mg/kg에서 정자 형태의 변화를 동반하였다.

교미 전 15일부터 임신 제 7일까지 셀파카티닙을 투여한 암컷 랫드에 대한 수태능 시험에서, 75 mg/kg의 용량에서(1일 2회 160mg 용량의 AUC에 의한 인체 노출과 거의 동등한 노출) 발정 주기 수가 감소하였다. 셀파카티닙은 모든 용량 수준에서 교미 능력 또는 임신 능력에 명백한 영향을 미치지 않았으나, 75 mg/kg 용량 수준에서 암컷의 절반은 100% 생존률은 배아를 나타내었다. 동일한 용량 수준에서 일부 생존 가능 배아가 있는 암컷에서 착상 후 소실이 증가하였다. 미니피그에 대한 3개월간위 임반 독성시험에서, 셀파카티닙 15 mg/kg 용량(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약

0.3배)에서 황체 감소 또는 부재의 소견이 있었다. 셀파카티닙 2 mg/kg 이상(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약 0.07 배)를 투여한 미니피그에서 황체 농증이 존재하였다.

3) 임상시험

(1) 전이성 RET 융합-양성 비소세포폐암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상시험에 등록된 진행성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들에서 평가되었다(LIBRETTO-001, NCT03157128). 이 시험은 백금 기반 항암화학요법 후 진행된 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들 및 과거 전선 요법을 받은 적이 없는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자들을 별도의 코호트로 등록하였다. RET 유전자 변이의 확인은 차세대 염기서열 분석(Next generation sequencing, NGS), 중합효소 연쇄 반응(Polymerase chain reaction, PCR), 또는 형광 동소 교잡반응(Fluorescence in situ hybridization, FISH)을 이용하여 현지 실험실에서 전향적으로 측정되었다. 성인 환자들은 허용할 수 없는 독성 또는 질병 진행시까지 이 약 160 mg 1일 2회 경구 투여를 받았다. 용량 증가 기간에 등록된 환자들은 1일 2회 160mg까지 용량을 조절하는 것이 허용되었다. 주요 유효성 결과 변수는 RECIST v1.1에 따라 평가된 독립적 심사 위원회(Blinded dependent review committee, BIRC)에 의해 확인된 전체 반응을(Overall response rate, ORR) 및 반응 기간(Duration of response, DOR)이었다.

이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 105명에 대해 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일). 주요 유효성 분석군의 연령 중앙값은 만 61 세였으며(범위: 만 23 ~ 81세), 59%는 여성이었고, 52%는 백인이었으며, 38%는 아시아인, 4.8%는 흑인, 3.8%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1 (98%) 또는 2 (2%)였고, 환자의 98%는 전이성 질병을 나타내었다. 환자들의 과거 전선 요법 수의 중앙값은 3개였다(범위 1-15). 55%는 과거 anti-PD-1/PD-L1 요법을 받았다. RET 융합은 환자의 90%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(81.9% 중앙 검체; 7.6% 혈액 또는 혈장 검체), 8.6%에서는 FISH를, 1.9%에서는 PCR을 이용하여 확인되었다. RET 융합-양성 NSCLC에 대한 유효성 결과는 표 4에 요약되었다.

표 4. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 백금 항암화학요법 을받은 적이 없는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n = 105)
전체 반응률 ¹ (95% CI)	64% (54%, 73%)
완전 반응	1.9%
부분 반응	62%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	17.5 (12, NE)
6개월 이상인 % ²	81

¹ BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

² 관찰된 반응 기간에 근거.

NE = not estimable(평가 불가능)

백금 기반 항암화학요법에 순차적으로 또는 동시에 anti-PD-1 또는 anti-PD-L1 치료 경험이 있는 58명에서, ORR의 탐색적 하위 분석 결과는 66% (95% CI: 52%, 78%)였으며, DOR 중앙값은 도달하지 않았다(95% CI: 12.0, NE).

RET 융합-양성 NSCLC 환자 105명 중, 11명이 BICR에 의해 평가된 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 방사선 요법(RT)을 받은 환자는 없었다. 뇌 병변에서의 반응은 이 11명의 환자들 중 10명에서 관찰되었다. 모든 반응 있는 사람들의 DOR은 6 개월 이상이었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 39명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일). 연령 중앙값은 만 61세였으며(범위 만 23 ~ 86세), 56%는 여성이었고, 72%는 백인, 18%는 아시아인, 8%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 모든 환자들에서 0-1이었으며(100%) 모든 환자(100%) 전이성 질병을 나타내었다. RET 융합은 환자의 92%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(69% 중앙 검체; 23% 혈액, 8%에서는 FISH를 이용하여 확인되었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC의 유효성 결과는 표 5에 요약되어 있다.

표 5. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(치료 경험이 없는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n=39)
전체 반응률 ¹ (95% CI)	85% (70%, 94%)
완전 반응	0
부분 반응	85%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (12, NE)
≥ 6 개월인 % ²	58

¹ BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

² 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

(2) RET-변이 감작성 수질암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상 시험(LIBRETTO-001, NCT03157128)에 등록된 진행성 RET-변이 감작성 수질암(MTC) 환자들에서 평가되었다. 이 시험은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(또는 두 가지 모두)를 투여한 적이 있는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자 및 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자를 별도의 코호트로 등록하였다.

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 MTC LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 진행성 MTC 환자 55명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

연령 중앙값은 만 57 세(범위: 만 17 - 84), 66%는 남성, 89%는 백인, 7%는 히스패닉/라틴계 및 1.8%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1 (85%) 또는 2 (5%)였고, 환자의 98%는 전이성 질병이었다. 환자들의 과거 전선 요법 수의 중앙값은 2개였다(범위 1 ~ 8). RET 변이 상태는 환자의 82%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(78% 중앙 검체, 4% 혈액 또는 혈장), 16%에서는 PCR을, 2%에서는 알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 임상시험 계획서에 따라 synonymous, frameshift 또는 nonsense RET 변이 환자들은 제외되었다. 환자를 구분하고 등록하기 위해 사용된 특이적 변이는 표 6에 기술되어 있다.

표 6. LIBRETTO-001에서 RET 변이 MTC 환자를 확인 및 등록하기 위해 사용된 변이

RET 변이 유형 ¹	이전에 카보잔티닙/ 반데타닙 치료 경험이 있는 환자 (n = 55)	카보잔티닙/ 반데타닙 치료 경험이 없는 환자 (n = 88)	전체 (n = 143)
M918T, n	33	49	82
세포 외 cysteine 인자 ² , n	7	20	27
V804M 또는 V804L, n	5 ⁴	6	11
기타 ³ , n(%)	10	13	23

¹ 체세포 또는 생식세포 변이; 단백질 변화.

² 세포 외 cysteine 변이는 cysteine 잔기 609, 611, 618, 620, 630, 및 634와 관련이 있다.

³ 기타는 다음을 포함하였다: K666N (1), D631_L633delinsV (2), D631_L633delinsE (5), D378_G385delinsE (1), D898_E901del (2), A883F (4), E632_L633del (4), L790F (2), T636_V637msCRT(1), D898_E901del + D903_S904delinsEP (1)

⁴ 1명이 M918T 변이 역시 나타내었다.

RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 7에 요약하였다.

표 7. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 있는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 55)
전체 반응률 ¹ (95% CI)	69% (55%, 81%)
완전 반응	9%
부분 반응	60%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (19.1, NE)
≥ 6 개월인 % ²	76

¹ BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

² 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC 환자 88명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2019년 12월 16일).

연령 중앙값은 만 58 세(범위: 만 15 - 82세), 2명인(2.3%) 만 12-16세, 66%는 남성, 86%는 백인, 4.5%는 아시아인, 2.3%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1 (97%) 또는 2 (3.4%)였다. 모든 환자는 (100%) 전이성 질병이었고, 18%는 1 또는 2개의 과거 전선 요법을 받았다(키나제 억제제 8%, 항암화학요법 4.5%, 항-PD1/PD-L1 요법 2.3%, 방사성 요오드 1.1%). RET 변이 상태는 환자의 77.3%에서 NGS를 이용하여 확인되었으며(75.0 % 중앙 검체; 2.3% 혈액 검체), 18.2%는 PCR로, 4.5%는 알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 환자를 확인하고 등록하기 위해 사용된 변이는 표 6에 기술되어 있다.

카보잔티닙 및 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 8에 요약되어 있다.

표 8. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 없는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 88)
전체 반응률 ¹ (95% CI)	73% (62%, 82%)
완전 반응	11%
부분 반응	61%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	22.0 (NE, NE)
≥ 6 개월인 % ²	61

¹ BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

² 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

(3) RET 융합-양성 감작성 암

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상 시험(LIBRETTO-001, NCT03157128)에 등록된 진행성 RET-융합-양성 감작성암 환자들에서 평가되었다. 유효성은 방사성 요오드(RA) 불응성(RAI가 적합한 치료 선택인 경우)이고, 소라페닙, 렌비티닙, 또는 이 두 가지 등을 투여한 경험이 있는 RET 융합-양성 감작성 암 환자 19명에 대하여 별도의 코호트로 평가하였다. 연령 중앙값은 만 54 세(범위 만 25 ~ 88세), 47%는 남성, 73.7%는 백인, 5.3%는 히스패닉/라틴계, 10.5%는 아시아인, 5.3%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1 (89%) 또는 2 (11%)였다. 모든 환자들은 (100%) 전이성 질병으로, 원발 중앙 조직학은 감작성 유두암(68%), 저분화 감작성암(16%), 미분화 감작성암(11%) 및 혀를 세포 감작성암(5%)을 포함하였다. 환자들의 과거 치료 수의 중앙값은 4개였다 (범위 1 - 7). RET 융합-양성 상태는 환자의 95%에서 NGS 중앙 검체를 이용하여 확인되었고, 5%에서는 혈액 검체를 이용하여 확인되었다.

RET 융합-양성 감작성 암에 대한 유효성 결과는 표 9에 요약되어 있다.

표 9. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과 (RET 융합-양성 감작성 암)

이전에 치료 경험이 있는 환자 (n = 19)	
전체 반응률 ¹ (95% CI)	79% (54%, 94%)
완전 반응	5.3%
부분 반응	74%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	18.4 (7.6, NE)
≥ 6 개월인 % ²	87

¹ BICR에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

² 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)