사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

다음의 이상반응에 대한 내용은 3. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

- 새로운 원발암, BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진, 간 독성, 출혈, 포도막염, QT 연장, 배아-태아 독성, 병용 요법과 관련된 위험

<임상시험 경험>

1) 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 요법인 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

이 약 300mg을 1일 1회 세툭시맙(500mg/m^2, 2주 간격) 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 안전성은 BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암 환자 232명을 대상으로 한 무작위, 공개 라벨, 활성 대조 임상시험(BREAKWATER)에서 평가되었다. 11.3) 임상시험 참조

BREAKWATER 시험에서는 췌장염, 연수막병, 약물치료가 필요한 만성 염증성 장 질환, 그리고 임상적으로 중대한 심혈관 질환 (예: 심근 경색, 급성 관상 동맥 증후군, 뉴욕 심장 학회 분류 II급 이상의 울혈성 심부전, 연장된 QTcF 간격(≥480ms), 연장된 QTcF 증후군 병력) 및 활동성 감염 상태를 보유한 환자는 제외되었다.

이 약을 투여받은 환자 중 73%는 6개월 이상, 48%는 1년 이상 치료를 받은 것으로 나타났다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중 46.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 3%를 초과하여 보고된 중대한 이상반응은 장 폐쇄, 발열(각각 4.7%, 3.9%) 및 빈혈(3.4%)이었다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중, 치명적인 장 폐쇄는 0.9%에서 발생하였으며, 치명적인 장천공 및 위장관 천공은 각각 0.4%에서 발생하였다.

이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단한 환자는 14%에서 발생하였다. 환자의 1% 이상에서 영구 중단 사유로 보고된 이상반응은 리파아제 증가였다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 중단은 68%의 환자에서 발생하였다. 5% 이상에서 용량 중단을 유발한 이상반응은 빈혈, 발열, COVID-19, 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 설사였다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 25%의 환자에서 발생하였다. 2% 이상에서 용량 감소를 유발한 이상반응은 빈혈, 관절통, 리파아제 증가, 구역, 신경 독성, 구토였다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용했을 때 가장 흔하게(25% 이상) 보고된 이상반응은 말초 신경 병증, 구역, 피로, 설사, 식욕 감소, 구토, 출혈, 복통, 관절통, 발열, 변비였다.

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용했을 때 가장 흔하게(10% 이상) 보고된 3 또는 4등급의 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 중성구 수 감소, 헤모글로빈 감소, 백혈구 수 감소, 포도당 증가였다.

BREAKWATER 시험에서 확인된 이상반응 및 임상검사치 이상은 각각 표 1 및 표 2에 제시되어 있다.

표 1. BREAKWATER 시험에서 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 N=232	mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ±베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙

			N=229	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
신경계 장애				
말초 신경 병증[b]	69	19	59	9
두통	15	<1	9	0
미각 이상	15	0	14	0
신경 독성	11	6	8	0
위장관 장애				
구역	54	3	50	4
설사	42	1	50	5
구토	36	4	22	2
복통[b]	32	5	31	2
변비	27	<1	23	<1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[b]	53	7	41	5
발열[b]	29	2	16	<1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	38	2	27	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통[b]	32	3	6	<1
근병증[b]	22	0	8	<1
피부 및 피하 조직 장애				
발진[b]	36	1	6	0
탈모	23	0	11	0
건성 피부[b]	22	<1	6	0
여드름양 피부염[b]	20	1	1	0
피부 과다 색소 침착	19	0	3	0
소양증	14	0	4	<1
혈관 장애				
출혈[b]	34	3	21	1
정신과적 장애				
불면[b]	13	0	9	0

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

표 2. BREAKWATER 시험에서 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 ≥20%에서 발생한 임상검사치 이상(모든 등급)[a]

임상검사치 이상[b]	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6		mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ±베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학 검사				
헤모글로빈 감소	68	19	50	6
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	67	5	43	1
중성구 수 감소	66	37	63	35
백혈구 감소	66	12	59	8
혈소판 수 감소	65	1	57	3
INR 증가	47	1	23	1
화학 검사				
리파아제 증가	85	53	57	28
크레아티닌 증가	70	1	72	1
포도당 증가	56	11	40	2
알라닌 아미노 전이 효소 증가	43	1	44	3
알부민 감소	42	1	27	1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	40	1	41	2
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	3	35	1
칼륨 감소	38	5	23	5
칼슘 감소	33	4	22	2
마그네슘 감소	27	1	12	1
나트륨 감소	23	3	17	4

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]비율 산출에 사용된 분모는 베이스라인 수치와 적어도 하나 이상의 치료 후 임상검사치가 있는 환자 수에 따라 220명에서 227명 사이로 달라짐.

2) BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

세툭시맙(초기 용량 400mg/m^2 이후 250mg/m^2 주 1회)과 병용한 이 약 300mg 1일 1회의 안전성이 무작위 배정, 공개, 활성 대조 임상시험(BEACON CRC)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명을 대상으로 평가되었다. BEACON CRC 임상시험에서 길버트 증후군 병력, 좌심실 박출률 이상, 연장된 QTc (> 480ms), 조절되지 않는 고혈압, 망막 정맥 폐쇄(RVO) 병력 또는 현재 증거, 또는 RVO에 대한 현재 위험인자가 있는 환자는 제외되었다. 노출 기간 중간값은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여한 환자의 경우 4.4개월이었고, 세툭시맙과 병용하여 이리노테칸 또는 5-플루오로우라실(5-FU)/폴린산(FA)/이리노테칸(FOLFIRI) 주입 투여를 받은 환자의 경우는 1.6개월이었다.

세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(≥ 25%) 이상반응은 피로, 구역, 설사, 여드름양 피부염, 복통, 식욕 감소, 관절통 및 발진이었다.

이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 33%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 구토(4%), 피로(4%), 구역(4%), 발열(3%) 및 설사(3%)였다. 이 약의 용량 감소를 초래한 이상반응은 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 피로(2%), 관절통(2%) 및 말초 신경 병증(2%)이었다. 세툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 10%가 이 약의 투여 영구 중단을 초래한 이상반응을 경험했고, 이 중 환자 1명을 초과하여(>0.5%) 발생한 이상반응은 없었다.

표 3과 표 4는 각각 BEACON CRC에서 확인된 약물이상반응과 임상검사치 이상을 나타낸 것이다.

표 3. BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약과 세툭시맙 N=216		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 N=193	
	모든 등급 (%)	≥ 3등급[b] (%)	모든 등급 (%)	≥ 3등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[c]	51	7	50	8
발열[c]	17	1	15	1
위장관 장애				
구역	34	1	41	1
설사[c]	33	2	48	10
복통[c]	30	4	32	5
구토	21	1	29	3
변비	15	0	18	1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	27	1	27	3
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통[c]	27	1	3	0
근병증[c]	15	1	4	0
사지 통증	10	0	1	0
피부 및 피하 조직 장애				
여드름양 피부염[c]	32	1	43	3
발진[c]	26	0	26	2
소양증[c]	14	0	6	0
멜라닌 세포 모반	14	0	0	0
건성 피부[c]	13	0	12	1
신경계 장애				
두통[c]	20	0	3	0
말초 신경 병증[c]	12	1	6	0

혈관 장애				
출혈[c]	19	2	9	0
정신과적 이상				
불면[c]	13	0	6	0

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]이 약과 세툭시맙 병용군에서 4~5등급 이상반응은 5등급 출혈(n=1)로 한정되었다.

[c]관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

이 약과 세툭시맙을 병용투여한 환자의 <10%에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.

위장관 장애: 췌장염

표 4. BEACON CRC에서 이 약을 세툭시맙과 병용투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 임상검사치 이상(모든 등급)

임상검사치 이상[b]	이 약과 세툭시맙		이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙	
	모든 등급 (%)	3등급 및 4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급 및 4 등급(%)
혈액학 검사				
빈혈	34	4	48	5
림프구 감소증	24	7	35	5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	13	1	7	1
화학 검사				
저마그네슘 혈증	19	0	22	1
알칼리 인산 분해 효소 증가	18	4	30	7
ALT 증가	17	0	29	3
AST 증가	15	1	22	2
저칼륨 혈증	12	3	32	5
저나트륨 혈증	11	2	13	2

[a]미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

[b]베이스라인 수치와 적어도 하나 이상의 투여 중 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다.

3. 일반적 주의

1) BRAF V600E 돌연변이 검사

이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 BRAF V600E 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

BEACON 및 BREAKWATER 시험에서는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)와 각 지역에서의 검사(중합효소연쇄반응 시험방법 혹은 차세대 염기서열분석)를 통하여 BRAF V600E 변이 상태를 확인하였다. 원칙적으로 각 지역에서의 검사를 통하여 등록된 환자는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)로 변이상태를 재확인하였다.

2) 새로운 원발암

BRAF 억제제를 투여받은 환자에서 피부 및 피부 외 새로운 원발암이 관찰되었으며, 이 약 투여로도 발생할 수 있다.

■ 피부암

BEACON CRC 시험에서, 각질 가시 세포종(KA)을 포함한 피부 편평 세포 암종(cuSCC)이 CRC 환자의 1.4%에서 발생했으며, 이 약과 세툭시맙을 병용 투여한 환자의 1.4%에서 새로운 원발성 흑색종이 발생했다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX와 병용 투여한 환자에서 멜라닌 세포 모반이 5.6%, 피부 유두종이 3%, 기저 세포 암종 1.3%, 피부 편평 세포 암종이 0.9%, 각질 가시 세포종이 0.4%, 악성 제자리 흑색종 0.4% 발생하였다.

투여를 시작하기 전, 투여 중 2개월마다, 그리고 투여 중단 후 최대 6개월 동안 피부과적 평가를 실시한다. 의심되는 피부 병변은 절개하여 피부병리학적 평가를 통해 관리한다. 새로운 원발 피부암에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

■ 피부 외 암

작용 기전에 근거할 때, 이 약은 돌연변이 또는 기타 기전을 통한 RAS 활성화와 관련된 암의 생성을 촉진할 수 있다. 이 약을 투여하는 환자는 피부 외 암의 징후 및 증상에 대해 모니터링한다. RAS 돌연변이 양성 피부 외 암의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

3) BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진

생체 외 시험 결과, BRAF 억제제에 노출된 BRAF 야생형 세포에서 MAP-키나아제 신호전달의 역설적 활성화 및 세포 증식 증가가 확인되었다. 이 약을 시작하기 전 BRAF V600E 돌연변이에 대한 증거를 확인한다.

4) 간 독성

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자에서 간 기능 검사 수치의 3 또는 4등급 상승 발생률은 알칼리 인산 분해 효소 2.6%, ALT 1.3%, AST 1.3%였다.

이 약 투여 전 간 기능 검사를 실시하고 치료 중에는 매월 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링한다. 이상반응의 중증도에 따라 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단을 고려한다.

5) 출혈

BEACON CRC에서, 이 약과 세툭시맙을 병용투여한 환자의 19%에서 출혈이 발생했다. 환자의 0.5%에서 발생한 치명적 위장관 출혈을 포함하여 3등급 이상의 출혈은 환자의 1.9%에서 발생했다. 가장 빈번한 출혈 사례는 비출혈(6.9%), 혈변 배설(2.3%) 및 직장 출혈(2.3%)이었다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자의 34%에서 출혈이 발생하였으며, 3%에서는 3 또는 4등급의 중대한 출혈이 보고되었다.

이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

6) 포도막염

홍채염 및 홍채 섬모체염을 포함한 포도막염이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자에서 포도막염의 발생률은 0.4%였다. 각 방문에서 시각 증상에 대해 평가한다. 정기적으로, 그리고 새로운 시각장애 발생 또는 시각장애 악화 시 안과적 평가를 실시하고 새로 발생하거나 지속되는 안과 소견을 추적 관찰한다. 이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

7) QT 연장

이 약은 일부 환자에서 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다.

BREAKWATER 시험에서, 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 환자 중 4.0%(9/226)에서 QTcF 간격이 500ms를 초과하여 연장된 것으로 측정되었다.

이미 QTc 연장이 발생했거나 알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥성 부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전 등 QTc 연장 발생에 대한 유의한 위험이 있는 환자 및 QT 연장과 관련된 다른 의약품을 투여 중인 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 저칼륨 혈증 및 저마그네슘 혈증을 교정한다. QTc 〉 500ms의 경우 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

8) 배아-태아 독성

작용 기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 권장용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다.

여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 알려주어야 한다.

9) 병용 요법과 관련된 위험

이 약은 세툭시맙 또는 세툭시맙 및 mFOLFOX6와의 병용 요법으로 사용해야 한다. 추가적인 위험 정보에 대해서는 세툭시맙 및 mFOLFOX6의 개별 구성 약물 성분의 처방정보를 참조한다.

4. 약물 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약의 영향

■ 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제의 병용은 이 약의 혈장 농도를 증가시키며 이 약의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제(자몽주스 포함)는 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 감소시킨다.

■ 강력한 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 이 약의 혈장 농도와 유효성을 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제는 병용투여하지 않는다.

2) 다른 약에 대한 이 약의 영향

■ 민감한 CYP3A4 기질

이 약은 항정상태에서 강력한 CYP3A4 유도제이다. 이 약과 병용으로 CYP3A4 기질의 농도(호르몬 피임약 포함)가 감소될 수 있어 [11.1).③ 약동학 참조], 이러한 기질의 효능이 저하될 수 있다. 최소한의 농도 저하가 기질의 치료 실패로 이어질 수 있기 때문에 이 약과 CYP3A4 기질과의 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 승인된 허가사항에 따라 기질의 용량을 조정해야 한다.

■ OATP1B1, OATP1B3, 또는 BCRP 기질

이 약과 OATP1B1, OATP1B3, 또는 BCRP 기질의 병용은, 기질의 농도를 증가시키고, 이들 약제의 독성을 증가시킬 수 있다.

병용투여 시, 환자의 노출 증가의 징후와 증상에 대해 면밀히 관찰하고, 이러한 기질의 용량 조정을 고려하여 주의 깊게 사용하여야 한다. [11.1).③ 약동학 참조]

3) QT 간격을 연장하는 약물

이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 이 약과 QT/QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물은 병용투여하지 않는다.

5. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

■ 위험에 대한 개요

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 임신 중 이 약의 투여에 대해 이용 가능한 임상 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다(자료 참조). 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.

■ 동물시험 자료

생식독성시험에서, 랫드의 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 20mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 농도-시간 곡선하 면적[AUC]에 기초한 인체 노출의 약 46배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소 및 전체 골격 변이 발생률 증가가 야기되었다. 임신한 토끼의 경우, 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 75mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 AUC에 기초한 인체 노출의 약 312배)에서 모체 독성, 태아 체중 감소, 전체 골격 변이 발생률 증가 및 총 임신 소실을 포함한 착상후 소실 증가가 야기되었다. 공식적으로 태반 이행 시험은 실시되지 않았지만, 랫드와 토끼 모두에서 태아의 혈장에 이 약 노출이 모체 노출의 각각 최대 1.7%와 0.8%였다.

2) 수유부

■ 위험에 대한 개요

인간의 모유에서 이 약 또는 그 대사물의 존재 또는 이 약이 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응 가능성이 있으므로, 여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2주 동안은 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

3) 가임여성 및 남성

■ 임신 검사

이 약을 시작하기 전 가임여성의 임신 상태를 확인한다.

■ 피임

이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다.

여성

가임여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 적어도 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 가능성이 있으므로 환자와 비호르몬성 피임방법에 대해 상담한다.

■ 불임

남성

300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량을 투여한 수컷 랫드에서의 결과에 근거하여, 이 약의 사용은 남성의 생식능력에 영향을 미칠 수 있다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암 환자 중 이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여받은 232명 중, 84명(36%)은 65세 이상, 16명(7%)은 75세 이상이었다.

이 약 300mg QD를 세툭시맙과 병용투여받은 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명 중, 62명(29%)이 65세~75세 미만이었으며, 20명(9%)이 75세 이상이었다.

노인 환자와 젊은 환자 간에 이 약과 세툭시맙 또는 세툭시맙 및 mFOLFOX6 병용요법의 안전성 또는 효과에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

8. 간 장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90 mL/min) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(CLcr < 30 mL/min) 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

10. 과량투여

이 약은 혈장 단백에 86% 결합하므로, 이 약의 과량투여에 대한 치료로 혈액투석은 효과가 없을 가능성이 높다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

① 작용 기전

이 약은 BRAF V600E 및 야생형 BRAF와 CRAF를 표적으로 하는 키나아제 억제제로, 생체 외 무세포 분석에서 IC50 값은 각각 0.35, 0.47 및 0.3nM이다. BRAF V600E와 같은 BRAF 유전자 돌연변이는 종양 세포 성장을 자극할 수 있는 BRAF 키나아제의 본질적 활성화를 야기 할 수 있다. 이 약은 또한 생체 외에서 JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 및 STK36을 포함한 다른 키나아제에도 결합하여 임상적으로 도달 가능한 농도(≤0.9μM)에서 이들 키나아제에 대한 리간드 결합을 감소시킬 수 있었다.

이 약은 BRAF V600 E, D 및 K 돌연변이 발현 종양 세포주의 생체 외 성장을 억제했다. BRAF V600E 발현 종양 세포를 이식한 마우스에서 이 약은 RAF/MEK/ERK 경로 억제와 관련된 종양 퇴행을 유도했다.

BRAF 돌연변이 CRC 상황에서 EGFR 매개 MAPK 경로 활성화 유도가 BRAF 억제제에 대한 내성 기전인 것으로 확인되었다. 비임상 모델에서 BRAF 억제제와 EGFR을 표적으로 하는 약제의 병용으로 이러한 내성 기전을 극복할 수 있는 것으로 나타났다.

돌연변이 BRAF V600E가 있는 직결장암 마우스 모델에서 이 약과 세툭시맙의 병용은 각 약물의 단독투여보다 높은 항종양 효과를 보였다.

② 약력학

■ 심장 전기 생리학

이 약의 QT 연장 가능성을 평가하기 위한 단독 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 비니메티닙과 병용하여 이 약의 권장용량을 투여받은 성인 흑색종 환자 대상 시험의 QTc 중심경향분석에 근거할 때, 베이스라인 대비 최고 평균(90% CI) QTcF 변화(ΔQTcF)는 18(14~22)ms였다.

③ 약동학

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 BRAF V600E 또는 V600K 돌연변이가 있는 진행성 및 절제 불가능하거나 전이성인 피부 흑색종 및 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC를 포함한 고형암 환자를 대상으로 시험되었다. 단회투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~700mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.3배)에서 용량 비례적이었다. 1일 1회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~800mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.7배)에서 용량 비례 미만이었다. 항정 상태는 15일 내에 도달되었으며, 노출은 제1일 대비 50% 낮았다. AUC의 시험대상자 간 편차(CV%)는 12%~69% 범위였다.

■ 흡수

이 약의 Tmax 중간값은 2시간이다. 용량의 최소 86%가 흡수된다.

음식의 영향

고지방, 고칼로리 식사(대략 단백질 150 칼로리, 탄수화물 350 칼로리, 지방 500 칼로리로 구성)와 함께 이 약 100mg(최대 권장용량 300mg의 0.3배)의 단회투여 후, 평균 최대 이 약 농도(Cmax)가 36% 감소했으며 AUC에 대한 영향은 없었다.

■ 분포

겉보기 분포용적의 기하평균(CV%)은 164L(70%)이다. 생체 외에서 이 약의 단백결합률은 86%이다. 혈액-혈장 농도 비는 0.58이다.

■ 제거

이 약의 평균(CV%) 말단 반감기( )는 3.5시간(17%)이며, 겉보기 청소율은 제1일에 14L/h(54%)이고 450mg 용량에서의 항정상태에서 32L/h(59%)로 증가한다.

■ 대사

이 약은 주로 CYP3A4(83%)에 의해 대사되며, CYP2C19(16%) 및 CYP2D6(1%)에 의해서도 더 적은 정도로 대사된다.

■ 배설

이 약 100mg의 단회 방사성표지 투여 후, 투여된 용량의 47%(미변화 5%)가 대변에서 회수되었으며 47%(미변화 2%)가 소변에서 회수되었다.

■ 특정 인구집단

연령(19~94세), 성별, 체중(34~168kg), 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 및 경증 내지 중등도 신장애(CLcr 30~< 90mL/min)에 기초하여 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약 약동학에 대한 인종이나 민족, 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh Class B 또는 C), 중증 신장애(CLcr < 30mL/min)의 영향은 시험되지 않았다.

■ 약물 상호작용 시험

임상시험

• CYP3A 억제제

포사코나졸(강력한 CYP3A4 억제제) 또는 딜티아젬(중등도 CYP3A4 억제제)의 병용투여는 이 약 50mg(최대 권장용량 300mg의 0.2배) 단회투여 후 이 약의 AUC를 각각 3배 및 2배 증가시켰으며 Cmax를 각각 68% 및 45% 증가시켰다

• 강력한 CYP3A4 유도제

이 약 노출에 대한 CYP3A4 강력한 유도제의 영향은 시험되지 않았다. [약물 상호작용4.1) 이 약에 대한 다른 약의 영향 참고]

• 중등도 CYP3A4 유도제

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg 1일 2회를 중등도 CYP3A4 유도제인 모다피닐과 반복 투여 시 이 약의 단독투여에 비해 항정상태 AUC는 24%, Cmax는 20% 감소하였다.

• 이 약이 CYP3A4 기질에 미치는 영향

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg을 1일 2회를 민감성 CYP3A4 기질인 미다졸람 2mg 단회투여와 함께 반복 투여 시, 미다졸람 2mg 단독투여에 비해 AUC는 82%, Cmax는 74% 감소하였다.

• 이 약이 다른 CYP 기질에 미치는 영향

이 약 450mg 1일 1회 및 비니메티닙 45mg을 1일 2회의 반복 투여가 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6 기질의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 효과는 없었다.

- 프로톤 펌프 억제제

라베프라졸과 병용투여했을 때 이 약 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

- 세툭시맙

이 약의 권장용량 300mg과 세툭시맙을 병용투여했을 때 이 약 또는 세툭시맙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

- 옥살리플라틴

이 약의 권장용량 300mg과 mFOLFOX6을 병용투여했을 때 이 약 또는 옥살리플라틴의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

- 수송체 시스템

로수바스타틴(OPTP1B1, OATP1B3 및 BCRP에 민감한 기질)의 단회투여와 함께 이 약 450mg 1일 1회 반복 투여는 로수바스타틴 Cmax를 2.7배, AUC를 1.6배 증가시켰다.

시험관 내(in vitro) 시험

- CYP/UGT 효소

이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6 및 CYP3A의 가역적 억제제이며, CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도제이다.

- 수송체 시스템

이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-당단백(P-gp)의 기질이지만, 유방암 내성 단백질(BCRP), 다제 내성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP1B1, OATP1B3) 또는 유기 양이온 수송체(OCT1)의 기질은 아니다.

이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-gp, BCRP, OCT2, 유기 음이온 수송체(OAT1, OAT3), OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제이지만, OCT1 또는 MRP2의 억제제는 아니다.

2) 비임상 시험

① 발암성, 돌연변이원성, 생식능력 장애

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 세균 복귀돌연변이, 포유류 세포 염색체 이상 또는 랫드 골수 소핵을 평가하는 시험에서 유전독성이 없는 것으로 평가되었다.

동물을 대상으로 이 약의 단독 생식능력 시험은 수행되지 않았다. 랫드 대상의 일반 독성시험에서 고환 및 부고환 무게 감소, 고환의 세관 퇴화, 부고환의 정자부족이 AUC에 기초한 300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량에서 관찰되었다. 비인간 영장류 독성시험의 어느 성별에서도 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

② 동물 독성 및/또는 약리

4주 및 13주 시험 모두에서 이 약 용량 20mg/kg/day(AUC 기준 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 22배) 이상을 투여한 랫드의 위에서 과형성 및 과다각화증의 이상 조직병리 소견이 발생했다.

3) 임상시험

① 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 요법인 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

이 약은 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용하여 무작위배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험 (BREAKWATER CRC; NCT04607421)에서 평가되었다.

등록 대상 환자는 Qiagen therascreen BRAF V600E RGQ PCR 키트를 사용하여 확인된 BRAF V600E 변이 양성 전이성 직결장암(CRC) 환자였다.

주요 등록 기준에는 전이성 질환에 대해 이전에 전신치료를 받은 적이 없을 것, 선택적 BRAF 억제제 또는 EGFR 억제제를 사용한 이력이 없을 것, 환자가 면역관문억제제 치료에 부적합한 경우를 제외하고는 종양이 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)이 아닐 것, 종양이 RAS 변이 음성이거나 RAS 변이 상태가 확인되지 않았으며, 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행능력 점수가 0~1일 것 등이 포함되었다.

무작위배정은 ECOG 수행능력 점수(0 대 1)와 지역(미국/캐나다, 유럽, 기타 국가)에 따라 계층화되었다.

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

- 이 약 300mg을 1일 1회 경구 투여 및 세툭시맙 500mg/m^2를 2주 간격 정맥 투여 (이 약과 세툭시맙 병용군)

• 이 약 300mg을 1일 1회 경구 투여 및 세툭시맙 500mg/m²정맥 투여 및 mFOLFOX6를 2주 간격으로 병용 투여 (이 약 + 세툭시맙 + mFOLFOX6 병용군)

• mFOLFOX6(2주 간격), 또는 FOLFOXIRI(2주 간격), 또는 CAPOX(3주 간격)를 각각 베바시주맙과 병용 또는 단독 투여 (제품설명서에 따라 투여)

mFOLFOX6는 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², 플루오로우라실(5-FU) 400 mg/m²의 볼루스 정맥 주입 후 플루오로우라실 2400 mg/m²를 46~48시간에 걸쳐 연속 정맥 주입하는 요법으로 구성되었다.

CAPOX는 옥살리플라틴 130mg/m² 정맥 주입과 카페시타빈 1000mg/m² 경구제를 1일 2회, 1~14일 동안 투여하는 요법으로 구성되었다.

FOLFOXIRI는 이리노테칸 165mg/m², 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², 그리고 플루오로우라실 2400 또는 3200mg/m²(지역 표준 치료 지침에 따라)를 46~48시간에 걸쳐 지속 정맥 주입하는 요법으로 구성되었다.

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

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

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

이 약을 세툭시맙 및 mFOLFOX6와 병용 투여한 경우, 활성 대조군 대비 PFS, ORR 및 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 유효성 결과는 표 5 및 그림 1, 그림 2에 요약되어 있다.

표 5. BREAKWATER 시험의 유효성 결과

유효성 평가 변수	이 약과 세툭시맙 및 mFOLFOX6 N=236	mFOLFOX6 ± 베바시주맙 또는 FOLFOXIRI ± 베바시주맙 또는 CAPOX ± 베바시주맙 N=243

무진행 생존 (BICR 기초)		
사례 수(%)	122 (51.7)	132 (54.3)
질병 진행	105 (45)	109(45)
사망	17 (7)	23 (10)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
HR (95% CI)[a,b]	0.53 (0.41, 0.68)	
P-값[b,c]	<0.0001	
객관적 반응률 (BICR 기초)[d]		
ORR (95% CI)	61% (52%, 70%)	40% (31%, 49%)
CR	2.7%	1.8%
PR	58%	38%
P-값[b,e]	0.0008	
반응 지속시간 (BICR 기초)[d]		
DoR 중간값, 개월 (95% CI)	13.9 (8.5, NE)	11.1 (6.7, 12.7)
% DoR ≥6 개월	69%	34%
% DoR ≥12 개월	22%	11%
전체 생존[f]		
사례 수(%)	94 (39.8%)	148 (60.9%)
OS 중간값, 개월(95% CI)	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.49 (0.38, 0.63)	
P-값[b,g]	<0.0001	

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

[a.] 계층화된 Cox 비례위험 모형에 근거한 위험비.

[b.] 무작위 배정 시 ECOG 수행능력 점수와 지리적 지역에 따라 계층화함.

[c.] 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.023에서 검정함.

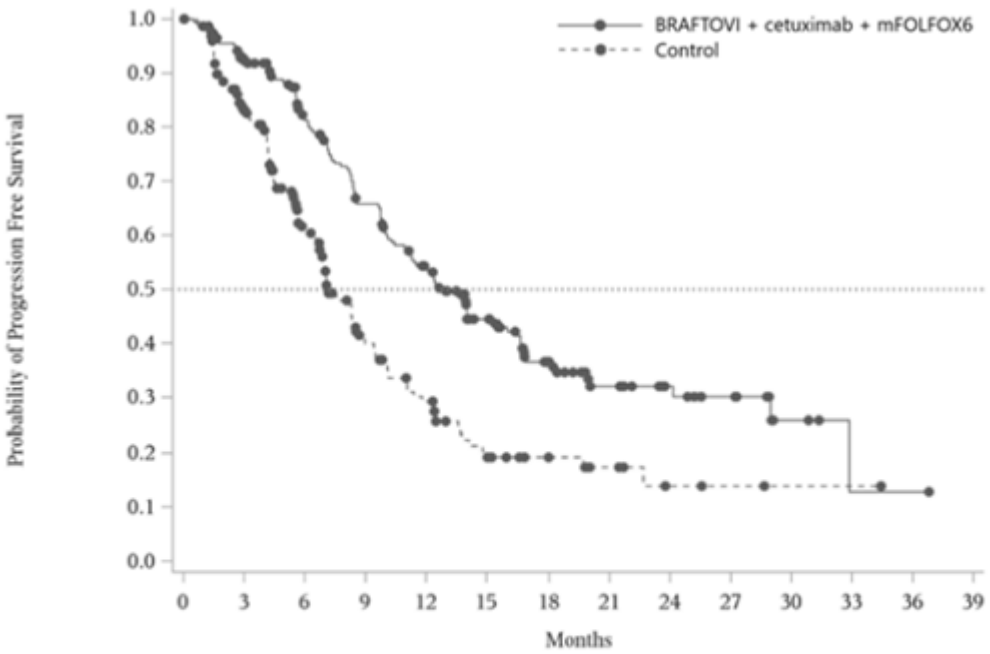
[d.] ORR 하위군은 각 군에서 최초로 무작위 배정된 110명의 피험자를 포함함.

[e.] 코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test); 단측 유의수준(alpha) 0.001에서 검정함.

[f.] 최종 분석에 필요한 전체 사건의 81.5%에서 수행된 중간 OS 분석.

[g.] 계층화된 로그순위(log-rank) 검정. 단측 유의수준(alpha) 0.012에서 검정함.

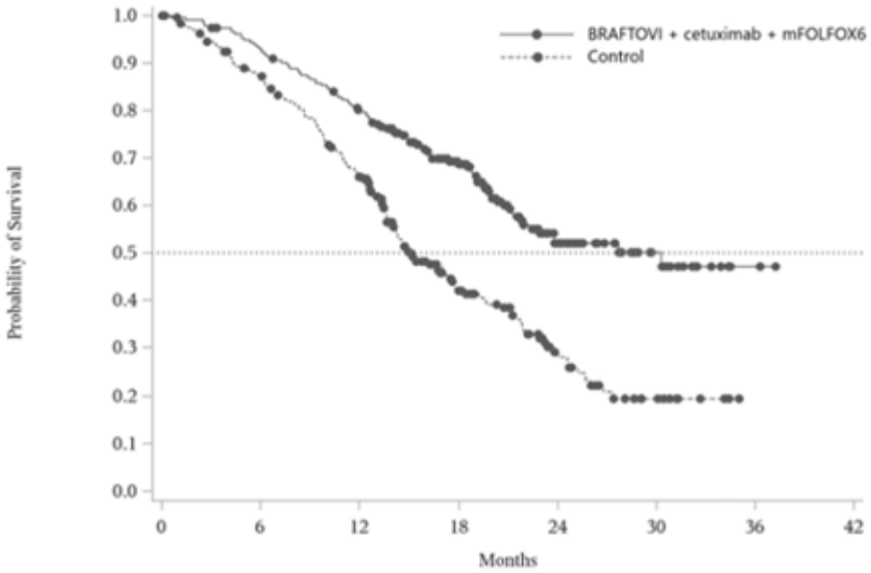
그림 1. BREAKWATER 시험에서 무진행 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



Number of Participants at Risk

BRAFTOVI + cetuximab + mFOLFOX6:	236	196	156	122	96	63	39	24	16	11	4	1	1	0
Control:	243	164	100	53	34	19	11	7	3	2	1	1	0	0

그림 2. BREAKWATER 시험에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



Number of Participants at Risk

BRAFTOVI + cetuximab + mFOLFOX6:	236	216	182	121	48	17	2	*
Control:	243	202	147	64	27	9	0	*

② BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암

이 약은 세툭시맙과 병용요법으로 무작위 배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험(BEACON CRC; NCT02928224)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 직결장암(CRC)이 있고 1가지 또는 2가지 이전 요법 후 질병이 진행된 환자를 대상으로 평가되었다. 기타 주요 적합성 기준에는 RAF, MEK 또는 EGFR 억제제를 이전에 투여받지 않았고, 종양 RAS 상태와 관련하여 현지 표시기재 내용에 따라 세툭시맙 투여에 적합하고, ECOG 수행 상태(PS) 0~1인 것이 포함되었다. 무작위 배정은 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행 상태(0 vs 1), 이전의 이리노테칸 사용(예 vs아니요), 사용한 세툭시맙 제품(미국 허가 vs EU 승인)으로 층화되었다.

환자들은 다음 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 세툭시맙의 병용
- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 비니메티닙 및 세툭시맙의 병용
- 이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 (대조군)

모든 환자에서 세툭시맙의 용량은 초회 용량으로 400mg/m^2 정맥 투여 후 250mg/m^2 주 1회 투여였다.

대조군 환자에게는 세툭시맙과 함께 각 28일 주기의 제1일과 15일에 이리노테칸 180mg/m² 정맥 투여 또는 FOLFIRI 정맥 투여(제1일과 15일 이리노테칸 180mg/m² , 제1일과 15일에 폴린산 400mg/m², 이후 제1일과 15일에 플루오로우라실 400mg/m² 정맥내 일시 투여 후 2일에 걸쳐 플루오로우라실 2,400mg/m²/day 연속 주입)가 이루어졌다.

투여는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되었다. 허가된 요법(이 약과 세툭시맙 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.

주요 유효성 결과 척도는 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 결과 척도에는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)로 평가된 무진행 생존(PFS), 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DoR)이 포함되었다. 모든 무작위 배정 환자에서 OS와 PFS가 평가되었다. ORR과 DoR은 이 시험에서 이 약/세툭시맙 군(n=113)과 대조군(n=107)의 무작위 배정 부분에 포함된 첫 220명 환자의 부분집합에 대해 평가되었다.

총 220명의 환자가 이 약/세툭시맙 군에, 221명이 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 441명에서, 연령 중간값은 61세였고, 53%가 여성이었으며, 80%가 백인, 그리고 15%가 아시아인이었다. 50%에서 베이스라인 ECOG 수행 상태가 0이었고, 66%가 1가지의 이전 요법을 투여받았으며, 34%는 두 가지의 이전 요법을 투여받았다. 93%가 이전에 옥살리플라틴을 투여받았고 52%는 이전에 이리노테칸을 투여받았다.

이 약과 세툭시맙의 병용요법에서 활성 대조약 대비 OS, ORR 및 PFS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 6과 그림 3에 요약되었다.

표 6. BEACON CRC의 유효성 결과

	이 약과 세툭시맙 N = 220	이리노테칸과 세툭시맙 또는 FOLFIRI와 세툭시맙 N = 221
전체 생존		
사례 수(%)	93 (42)	114 (52)
OS 중간값, 개월(95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
P-값[a,c]	0.0003	
전체 반응률(BICR에 기초)		
ORR (95% CI)[d]	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%

P-값[a,e]	<0.0001	
DoR 중간값, 개월(95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6 NR)
무진행 생존(BICR에 기초)		
사례 수(%)	133 (60)	128 (58)
질병 진행	110 (50)	101(46)
사망	23 (10)	27 (12)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
P-값[a,f]	<0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응 지속기간); HR = Hazard ratio(위험비); NR = Not reached(도달되지 않음); ORR = Overall response rate(전체 반응률); OS = Overall survival(전체 생존); PFS = Progression-free survival (무진행 생존); PR = Partial response(부분 반응).

[a]무작위 배정 시 ECOG PS, 세툭시맙 출처(US 허가 vs EU 승인) 및 이전의 이리노테칸 사용에 따라 층화한다.

[b]층화 Cox 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazard model)

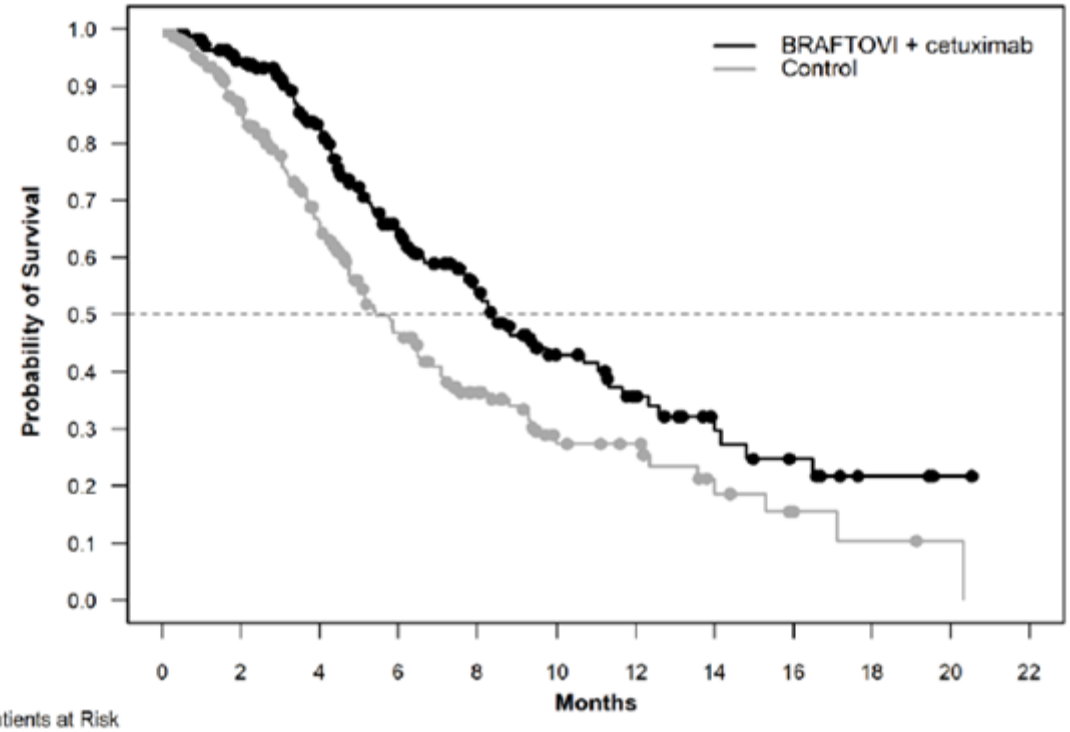
[c]층화된 로그 랭크 검정(stratified log-rank test). 알파 수준 0.0084에서 검정한다.

[d]이 약/세툭시맙 군(n=113) 및 대조군(n=107)

[e]코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test). 알파 수준 0.05에서 검정한다.

[f]층화된 로그 랭크 검정. 알파 수준 0.0234에서 검정한다.

그림 3. BEACON CRC에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier곡선



Number of Patients at Risk

BRAFTOVI + cetuximab	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
Control	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0