의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.10.16.	접수번호	20230162121
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)레코르다티코리아		
제 품 명		콰지바주4.5mg/mL(디누툭시맙베타)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		디누툭시맙베타		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1바이알(4.5밀리리터) 중 디누툭시맙베타 20.25mg		
최종 허가 사항	허가일자	2024.06.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(2017.05.08.)		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		혁신제품심사팀 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	[안유, 기시] 정아영 심사원(비임상), 신효숙 주무관(최초), 정경아 주무관(보완후), 정주연 연구관, 허덕림 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장 [위해성관리계획] 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

◯ 만 12개월 이상의 소아 1. 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자 2. 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자

○ 용법·용량

이 약은 병원 내에서만 사용하도록 제한되며 항암 화학요법 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 이 약은 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응에 대응할 수 있는 의료 전문기관에서 투여되어야 한다. 1. 투여 방법 1) 이 약은 정맥 주입(intravenous infusion)하며, 말초 또는 중심 정맥 주사선을 통해 투여해야 한다. 정맥으로 병용 투여되는 다른 제제는 별도의 주입 라인을 통해 투여해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘10. 적용상의 주의’ 참고). 2) 지속 주입하는 경우에는 의약품주입펌프를 사용하여 2 mL/hr (48 mL/day)의 속도로 투여한다. 3) 1일당 8시간씩 주입하는 경우에는 약 13 mL/hr의 속도로 투여한다. 4) 매 주입을 시작하기 전에 항상 예비투약을 고려해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘1. 경고’ 참고). 5) 투여 전 의약품 희석에 대한 지침은 ‘사용상의 주의사항’ 중 ‘10. 적용상의 주의’를 참고한다. 2. 투여 용량 이 약의 치료는 5개의 연속 주기로 구성되며, 각 주기는 35일로 이루어진다. 개별 용량은 체표면적에 따라 결정되며, 1주기당 총 100 mg/m^{2}이어야 한다. 투여 방법은 다음 두 가지가 가능하다. - 매 주기의 첫 10일 동안(총 240시간) 1일 용량을 10 mg/m^{2}으로 하여 지속 정맥

주입

- 매 주기의 첫 5일 동안 1일 용량을 20 mg/m^{2}으로 하여 8시간에 걸쳐 정맥 주입

매 주기를 시작하기 전에 아래 임상 변수를 평가해야 하며, 해당 수치에 도달할 때까지 치료를 연기해야 한다.

- 실내 공기에서 산소포화도 94% 초과
- 적절한 골수 기능: 절대 중성구 수 500/μL 이상, 혈소판 수 20,000/μL 이상, 헤모글로빈 8.0 g/dL 초과
- 적절한 간 기능: 알라닌 아미노 전이효소(alanine aminotransferase, ALT)/ 아스파르트산 아미노 전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 정상 상한치(upper limit of normal, ULN)의 5배 미만
- 적절한 신장 기능: 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR) 60 mL/min/1.73 m^2 초과

3. 용량 조절

이 약에 대한 약물이상반응의 중증도에 대한 의사의 평가에 따라 환자는 용량을 50% 감량하거나 일시적으로 투여를 중단할 수 있다. 이에 따라, 총 용량을 투여하기 위해서는 주입 기간을 연장하거나, 환자 내약성에 따라 주입 속도를 최대 3 mL/hr (지속 주입인 경우)까지 증가시킬 수 있다.

1) 용량 조절에 대한 권고 사항

약물이상반응	중증도[a]	용량 조절
모두 해당	1-2등급	주입 속도를 50%로 낮추고, 회복된 후 원래 속도로 주입을 재개한다.
과민반응	예: 저혈압	일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 회복된 후 원래 주입속도로 투여를 재개한다.
빛 반사 지연을 동반한 동공 확장 (광선공포증 여부와 무관)		일시적으로 투여를 중단한다. 회복된 후 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다.
모두 해당	3등급 이상	일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 약물이상반응이 해소되거나 1-2등급으로 호전되면, 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다. 회복된 후 주입 속도를 원래의 속도로 높인다.
	재발	투여를 중단한다. 약물이상반응이 해소되는 경우 다음 날 투여를 재개한다.
과민반응	예: 기관지연축, 혈관부종	즉시 투여를 일시 중지하고 적절히 치료한다('사용상의 주의사항'의 '1. 경고' 참고). 후속 과정에서 투여를 재개

		한다.
모세혈관 누출 증후군		일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 약물이상반응이 해소되거나 1-2등급으로 호전되면, 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다.
중추신경독성		즉시 투여를 중단하고, 다른 영향 요인을 배제한 후 적절히 치료한다. 투여 재개와 관련하여 이용 가능한 자료가 제한적이며 권고사항을 제시할 수 없다.

[a] 최신 이상사례 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE)에 따라 평가

2) 다음 독성이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.
- 3등급 또는 4등급 아나필락시스
- 지속적인 2등급 말초 운동 신경병증
- 3등급 말초 신경병증
- 3등급 시력 독성
- 적절한 체액 관리에도 불구하고 4등급 저나트륨혈증(<120 mEq/L)
- 재발성 또는 4등급 모세혈관 누출 증후군 (인공호흡기 필요)
- 다음을 포함하는 중증의 중추 신경 독성: 검출 가능한 이유 없이 상당히 장기간 지속되는 3 - 4등급의 신경학적 결손, 재발성 1 - 3등급 신경독성, 영구적인 신경학적 결손
- 모든 등급의 가역적 후뇌 병증 증후군 및 횡단성 척수염

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 통증

신경병성 통증은 대개 이 약의 투여 시작 시 발생하므로, 매 투여에 앞서 정맥주사용 마약성 진통제를 포함한 예비 투약이 필요하다. 통증 치료에는 비마약성 진통제(WHO 지침에 따름), 가바펜틴, 마약성 진통제를 포함한 투여 요법이 권장되며, 환자의 상태에 따라 개별 용량을 조절할 수 있다.

① 비마약성 진통제

이 약을 투여하는 동안 아세트아미노펜 또는 이부프로펜과 같은 비마약성 진통제를 지속적으로 사용해야 한다.

② 가바펜틴

경구용 가바펜틴의 투여 용량 및 투여 기간은 신경모세포종 진료지침을 참고하여 환자의 상태에 따라 조절해야 한다.

③ 마약성 진통제

이 약을 투여 시의 마약성 진통제 투여는 표준요법이다. 마약성 진통제의 투여 용량 및 투여 기간은 신경모세포종 진료 지침을 참고하여 환자의 상태에 따라 조절해야 한다.
중등도 신경병성 통증의 경우, 트라마돌 경구제를 투여할 수 있다.

2) 과민반응

예비 투약에도 불구하고 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 아나필락시스 및 과민반응을 포함한 중증의 주입 관련 반응이 발생할 수 있다. 중증의 주입 관련 반응(CRS 포함)이 발생하면 즉시 이 약 투여를 중단하고 응급 치료가 필요할 수 있다.
사이토카인 방출 증후군은 흔히 첫 번째 투여를 시작한 후 수 분에서 수 시간 내에 발현되며 발열, 저혈압, 두드러기 등의 전신 증상을 특징으로 한다.
아나필락시스 반응은 이 약을 처음 투여한 후 수 분 이내에 발생할 수 있으며 흔히 기관지연축 및 두드러기와 연관이 있다.

① 예비투약

항히스타민제 사전투약은 매 주기별 이 약을 투여하기 약 20분 전에 정맥주사로 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 필요에 따라 4 ~ 6시간마다 항히스타민제 투여를 반복하는 것이 권장된다. 특히 1 ~ 2주기 동안 아나필락시스 및 알레르기 반응이 있는지 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

② 과민반응의 치료

정맥주사용 항히스타민제, 에피네프린(아드레날린) 및 프레드니솔론은 생명을 위협하는 과민반응을 관리하기 위해 이 약 투여 중 병상에서 즉시 이용할 수 있어야 한다. 이러한 반응을 치료할 때에는 임상 반응에 따라 프레드니솔론 정맥 일시주입(intravenous bolus) 및 필요에 따라 3 ~ 5분마다 에피네프린 정맥 일시주입을 포함할 것을 권장한다. 기관지 및/또는 폐 과민반응의 경우, 에피네프린(아드레날린) 흡입이 권장되며 임상 반응에 따라 2시간마다 반복해야 한다.

3) 모세혈관 누출 증후군(CLS)

모세혈관 누출 증후군은 혈관 긴장도가 소실되고 혈장 단백질 및 체액이 혈관 외로 유출되는 것을 특징으로 한다 모세혈관 누출 증후군은 대개 투여 개시 후 수 시간 이내에 발생하지만 임상 증상(즉, 저혈압, 빈맥)은 2 ~ 12시간 후에 발생하는 것으로 보고되어 있다. 순환 기능 및 호흡 기능을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

4) 눈의 신경학적 장애

이 약이 시신경 세포에 결합함에 따라 눈 장애가 발생할 수 있다. 안경으로 교정할 수 있는 시각 조절 장애의 경우, 견딜 수 있다고 판단되는 한 용량 조절은 필요하지 않다. 3등급 시력 독성(즉, 독성 척도에 따른 부분 시력 상실)을 경험한 환자는 투여를 일시 중단해야 한다. 이 약의 투여 이후 눈 장애가 나타나는 경우, 즉시 안과 전문의에게 진료를 받아야 한다.

5) 말초 신경병증

이 약의 투여 시, 때때로 말초 신경병증이 발생하는 것으로 보고되었다. 운동 신경병증 또는 감각 신경병증이 4일 넘게 지속되는 경우 환자의 상태를 평가해야 하며, 질병 진행, 감염, 대사 증후군, 병용 약물과 같은 비염증성 원인을 배제해야 한다.
이 약의 투여로 인한 객관적인 장기간의 쇠약을 경험한 환자는 이 약 투여를 영구적으로

중단해야 한다. 중등도(2등급) 신경병증(감각 신경병증을 동반하거나 동반하지 않은 운동 신경병증)이 있는 환자는 투여를 일시 중단해야 하며 신경학적 증상이 해소된 후 재개할 수 있다.

6) 중추 신경 독성

이 약의 투여 후 중추 신경 독성이 보고된 바 있다. 중추 신경 독성이 발생하는 경우, 즉시 이 약의 투여를 일시 중단하고 환자를 증상에 따라 치료해야 한다. 활동성 감염, 신경모세포종의 중추신경계 전이, 신경 독성을 유발하는 병용 약물과 같은 기타 영향 요인을 배제해야 한다.

중증의 중추 신경 독성(검출 가능한 이유 없이 상당히 장기간 지속되는 3 - 4등급의 신경학적 결손, 재발성 1 - 3등급 신경독성 및/또는 영구적 신경학적 결손 포함), 모든 등급의 가역적 후뇌 병증 증후군 및 횡단성 척수염이 발생한 후에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

7) 전신 감염

환자는 선행 치료로 인해 면역이 저하되어 있을 가능성이 높으며, 일반적으로 중심 정맥 카테터를 삽입하고 있기 때문에 전신 감염이 발생할 위험성이 있다. 환자는 전신 감염의 증거가 없어야 하며, 확인된 감염은 이 약을 투여하기 전에 치료되어야 한다.

8) 혈액학적 독성

이 약을 투여 시, 적혈구 감소증, 혈소판 감소증 또는 호중구 감소증과 같은 혈액학적 독성이 보고된 바 있다. 4등급 혈액학적 독성이 다음 주기가 시작할 때까지 최소 2등급 또는 기준치로 호전되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.

9) 실험실 검사수치 이상

간 기능 및 전해질에 대한 정기적인 모니터링이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 다른 구성성분에 대하여 과민반응을 나타내는 환자
2) 급성 3등급 또는 4등급, 또는 광범위한 만성 이식편 대 숙주 질환(graft-versus-host disease, GvHD)

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 지속적 주입(261명) 또는 매일 반복 주입(416명)으로 투여받는 고위험 및 재발성/불응성 신경모세포종 환자(677명)의 임상시험을 포함한 자료에서 평가되었다. 대부분의 환자에서 이소트레티노인이 병용투여되었으며, 일부 환자에서 인터루킨-2(IL-2)가 병용투여 되었다.

가장 흔한 이상반응은 발열, 통증, 과민반응, 기침, 소양증, 구토, 설사, 모세혈관 누출 증후군, 빈혈, 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 저혈압 등이었다.

2) 이상반응 목록

임상시험에서 보고된 이상반응을 기관계 대분류 및 빈도별로 정리하여 아래 표[a]에 요약하였다. 이러한 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 빈도로 표시되었다. 각 이상반응에 대한

빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)로 정의하였다. 이상반응은 각 빈도 그룹 내에서 중대성 내림차순으로 나열하였다. 시판 후 사용에서 관찰된 이상반응은 임상시험에서 관찰된 반응과 유사한 경향을 나타내었다.

기관	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	감염(폐렴, 피부 감염, 헤르페스 바이러스 감염, 척수염, 뇌척수염 포함), 의료기기 관련 감염	패혈증	
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 혈소판 감소증	림프구 감소증	파종 혈관내 응고, 호산구 증가
면역계 장애	과민반응, 사이토카인 방출 증후군	아나필락시스 반응	혈청병
대사 및 영양 장애	체액 저류	식욕 감소, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 탈수	
정신계 장애		초조, 불안	
신경계 장애	두통	말초 신경병증, 발작, 지각이상, 어지러움, 떨림	두개내압 상승, 가역적 후뇌병증 증후군
눈 장애	산동, 동공 긴장, 눈부종(눈꺼풀, 안와 주위)	안근마비, 시신경 유두부종, 조절 장애, 시야 흐림, 광선공포증	
심장 장애	빈맥	심부전, 좌심실 기능이상, 심장막 삼출	
혈관 장애	저혈압, 모세혈관 누출 증후군	고혈압	저혈량성 쇼크, 정맥폐쇄질환
호흡, 흉부 및 종격 장애	저산소증, 기침	기관지연축, 호흡곤란, 호흡부전, 폐 침윤, 폐부종, 흉막 삼출, 빠른 호흡, 후두연축	
위장관 장애	구토, 설사, 변비, 구내염	오심, 입술 부종, 복수, 복부팽창, 장폐색증, 입술 건조	소장결장염
간담도 장애			간세포 손상
피부 및 피하 조직 장애	소양증, 발진, 두드러기	피부염(탈락성 포함), 홍반, 건성 피부, 다한증, 점상출혈, 광민감성 반응	
근골격 및 결합		근육 연축	

조직 장애			
신장 및 비뇨기계 장애		소변 감소증, 소변 정체, 고인산뇨증, 혈뇨, 단백뇨	신부전
전신 장애 및 투여 부위 상태	발열, 오한, 통증[b], 말초 부종, 안면 부종	주사 부위 반응	
검사수치 이상	체중 증가, 아미노전이효소(ALT, AST) 증가, 감마 글루타밀전이효소(GGT) 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 크레아티닌 증가	체중 감소, 사구체 여과율 감소, 고중성지방혈증, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 프로트롬빈 시간 연장, 트롬빈 시간 연장	

[a] 이상사례 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), 버전 4.0에 따라 평가하였음

[b] 환자의 >10%에서 보고된 복통, 사지통증, 구강인두통증, 등통증을 포함한다. 기타 통증 유형으로 관절통, 주사 부위 통증, 근골격 통증, 뼈 통증, 가슴 통증, 목 통증이 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 과민반응

가장 빈번한 과민반응은 저혈압, 두드러기, 기관지연축이었다. 사이토카인 방출 증후군 및 중대한 아나필락시스 반응이 보고되었다.

② 통증

통증은 일반적으로 이 약의 첫 번째 주입 중에 발생하며 치료 과정에서 감소한다. 가장 흔하게 보고된 통증은 복통, 사지통증, 등 통증, 가슴 통증 또는 관절통이었다.

③ 모세혈관 누출 증후군(CLS)

전반적으로 모세혈관 누출 증후군의 10%가 중증(3~4등급)이었고 치료 과정에서 빈도가 감소했다.

④ 눈 장애

안경으로 교정 가능한 시각 조절 장애와 산동, 안와 주위 부종 및 눈꺼풀 부종, 둔화된 시야 또는 광선공포증이 보고되었으며, 이러한 증상은 대개 치료 중단 후 가역적이었다. 안근 마비와 시신경 위축을 포함한 중증 눈 장애도 보고되었다.

⑤ 말초 신경병증

운동 말초신경병증 및 감각 말초신경병증이 보고되었고, 대부분 1~2등급이었고 해소되었다.

⑥ 중추신경독성

가역적 후뇌병증 증후군 및 발작을 포함한 중추신경독성 및 중증신경독성이 보고되었다.

⑦ 인터루킨-2(IL-2) 병용 여부에 따른 안전성 프로파일

이 약과 IL-2를 병용한 경우에는 IL-2와 병용하지 않고 이 약만 투여한 경우에 비해 약물 이상반응, 특히 발열, 모세혈관 누출 증후군, 이 약 관련 통증, 저혈압, 말초신경병증의 발생이 증가하였다.

4. 일반적 주의

1) 재발성 신경모세포종의 치료에 앞서 모든 진행성 질환은 적절한 조치를 통해 안정화되어야 한다.
2) 이 약을 급속 정맥 주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
3) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 큰 영향을 미친다. 환자는 이 약을 투여하는 동안 기계를 조작하거나 운전해서는 안 된다.

5. 상호작용

상호작용 시험은 수행되지 않았다. TNF-α 및 IL-6 수치가 높아짐에 따라 CYP 활성이 간접적으로 감소할 위험이 있으므로, 병용 약물과의 상호작용을 배제할 수 없다.

1) 코르티코스테로이드

코르티코스테로이드는 면역억제 활성이 있으므로, 생명을 위협하는 상태를 제외하고 이 약의 첫 주기 2주 전부터 마지막 주기 종료 1주 후까지 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 권장되지 않는다.

2) 예방 접종

이 약은 면역을 자극할 수 있으며 드물게 신경학적 독성이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 주기 이후 10주까지 예방 접종을 피해야 한다.

3) 면역글로불린 정맥투여

면역글로불린 정맥투여 시 이 약 의존적인 세포독성을 방해할 수 있으므로, 이 약과 면역글로불린 정맥투여의 병용은 권장되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에 대한 자료는 없다. 최기형성 또는 배아독성에 대한 비임상 자료는 없다. 이 약의 표적(GD2)은 특히 배태자 발생 중에 신경세포 조직에서 발현되며 태반을 통과할 수 있다. 따라서, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 임신 중에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

2) 수유부

수유 중인 여성에 대한 자료는 없다. 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약의 투여기간 및 이 약의 마지막 투여 후 6개월 동안은 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성

피임법을 사용하지 않는 가임 여성에서 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료 중단 후 6개월 동안 피임법을 사용할 것을 권장한다.

4) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물을 대상으로 전용 수태능 시험을 실시하지는 않았으나, 기니피그 및 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 독성 시험에서 생식 기관에 대한 이상사례는 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

생후 12개월 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 및 간장애가 있는 환자에 대한 자료는 없다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘12. 전문가를 위한 정보’ 참고).

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 증례는 보고되지 않았다.

과량투여된 경우, 이상반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 주의 깊게 관찰하고 적절하게 지지요법을 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 주입용 용액은 무균 조건에서 조제해야 한다. 주입용 용액은 직사광선이나 열에 노출되어서는 안 된다.

2) 조제 방법 (희석)

이 약의 환자별 1일 용량은 체표면적을 기준으로 계산한다(‘용법·용량’ 참고). 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% (9 mg/mL) 염화나트륨 주사액 (예: 염화나트륨 주사액 100 mL당 20% 사람혈청알부민 5 mL)을 사용하여 환자별 농도/용량으로 무균 희석해야 한다.

- 10일 동안 지속적으로 주입하는 경우, 주입용 용액을 매일 새로 조제해야 한다. 이 약의 1일 투여량은 10 mg/m^2이다. 1일 투여용은 체표면적 기준으로 계산한 이 약의 1일 투여량을 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% 염화나트륨 주사액에 희석하며, 총 부피가 48mL이 되도록 한다(예: 1일 투여량 7.2mg의 경우, 이 약 1.6mL, 20% 사람혈청알부민 2.4mL 및 0.9% 염화나트륨 주사액 44mL에 해당함). 50 mL 주사기에 50 mL 용액을 조제하는 것을 권장하며, 주입 시스템의 잔량(dead volume)를 고려하여 2 mL(주사기)를 과충전하는 것을 권장한다.
- 5일 동안 매일 8시간씩 반복 주입하는 경우, 이 약의 1일 투여용량은 20 mg/m^2이며, 계산된 용량을 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% 염화나트륨 주사액에 희석하며, 총 부피가 100 mL이 되도록 한다.

3) 조제 용액 투여방법

- 주입용 용액은 말초 또는 중심 정맥 주사선을 통해 투여해야 한다. 정맥 내로 병용 투여되는 다른 제제는 별도의 주입 라인을 통해 투여해야 한다. 투여 전 용기 내에 미립자가 있는지 육안으로 검사해야 한다. 주입 중에는 0.22 ㎛ 인라인 필터를 사용하는 것이 권장된다.
- 10일 동안 지속적으로 주입하는 경우, 주사기 주입 펌프/주입기, 전동식 이동형 주입펌프와 같이 시간당 2 mL의 속도로 주입하기에 적합한 의료기기를 사용할 수 있다. 수동식 의약품 주입 펌프(elastomeric pumps)는 인라인 필터와 함께 사용하기에 적합하지 않은 것으로 간주된다.
- 이 약은 ‘10. 적용상의 주의’에 언급된 의약품을 제외한 다른 의약품과 혼합해서는

안 된다.

4) 조제 용액 보관방법

- 희석한 주입용 용액은 미생물학적 관점에서 즉시 사용해야 한다.
- 희석한 주입용 용액의 개봉 후 물리화학적 안정성은 냉장 조건(2℃~8℃)에서 72시간 동안 누적 보관 후 50 mL 주사기에서는 25℃에서 최대 48시간 동안, 250 mL 주입용기에서는 37℃에서 최대 7일 동안 입증되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알은 냉장 보관(2~8℃)할 것

2) 빛으로부터 제품을 보호하기 위해 바이알을 상자에 포장된 상태로 보관해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

이 약은 신경모세포종 세포에서 과발현되는 디시알로강글리오시드2(disialoganglioside2, GD2)의 탄수화물 잔기를 특이적으로 인식하는 키메라 단클론 IgG1 항체이다.

(2) 약력학적 특성

생체 외(in vitro) 시험에서, 이 약은 GD2를 발현한다고 알려진 신경모세포종 세포주에 결합하여 항체 의존성 세포매개 세포독성(antibody dependent cell-mediated cytoxicity, ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(complement dependent cytoxicity, CDC)을 유도하는 것으로 나타났다. 정상 사람 공여자의 말초혈액 단핵 세포 및 과립구와 같은 효과기 세포가 존재할 때, 이 약은 용량 의존적으로 사람 신경모세포종 및 흑색종 세포주의 용해를 매개하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 생체 내(in vivo) 시험에서는 동계 간 전이 마우스 모델에서 이 약은 신경모세포종의 간 전이를 감소시키는 것으로 나타났다.

이 약과 관련된 신경 독성은 말초 신경 섬유 및 수초의 표면에 위치한 GD2 항원에 이 약이 반응하면서 매개될 수 있는 기계적 이질통의 유도에 의한 것일 수 있다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 특성은 단기 주입(20mg/m^2/day로 8시간씩 5일간 주입) 및 장기 주입(10일간 100 mg/m^2로 지속 주입)시의 약동학 정보에 근거하였다.

(1) 흡수

이 약은 정맥 내 주입으로 투여하며, 장기 주입 종료 시 평균 Cmax(표준편차)는 11.2(±3.3) mg/L였다. 이 약의 다른 투여 경로에 대한 시험은 수행되지 않았다.

장기 주입 시(시험 2), 첫 번째 주입 용량의 변경에 따라 10일 동안 주기당 권장 용량인 100 mg/m^2까지 노출(AUC_∞)이 용량에 비례하여 증가하는 것으로 확인되었다.

(2) 분포

평균 분포용적(표준편차) 추정치로서 중앙 분포용적(Vc)은 2.04(±1.05) L 였고, 말초 분포용적(Vp)은 2.65(±1.01) L 였다.

(3) 대사

이 약의 대사 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 단백질이기 때문에 작은 펩타이드와 개별 아미노산으로 대사될 것으로 예상된다.

(4) 배설

장기 주입 이후 이 약의 평균 청소율(표준편차)은 0.72(±0.24) L/day/m^2 였다. 5주기 장기 주입 이후 Cmax의 평균 축적비(표준편차)는 1.13(± 0.54)이었고, 평균 겉보기 말단 소실 반감기(표준편차)는 8.7(±2.6)일이었다. 이 약의 청소율은 중화 활성과 관계없이 항약물 항체 역가가 높을 때 증가하였다('12. 전문가를 위한 정보' 중 3) 임상시험 정보-(3) 면역원성 참고).

(5) 특수 집단

환자의 연령 범위는 만 1세 ~ 만 27세 (중앙값 만 6세)였다. 체중 범위는 9 ~ 75 kg(중앙값 18.3 kg), 체표면적 범위는 0.44 ~ 1.94 m^2(중앙값 0.75 m^2)이었다. 체격이 커짐에 따라 전체 범위에서 분포용적 및 청소율이 증가했다. 체중 및 ADA 역가는 청소율에 영향을 주는 공변량이며, 체중, 연령 및 IL-2 병용투여는 분포용적에 대한 공변량이었다.

① 연령

약동학 분석에서 이 약을 100 mg/m^2로 투여 시의 이 약에 대한 노출은 모든 연령의 환자에서 유사하게 나타났다.

② 성별

여성 89명(40%) 및 남성 135명(60%)을 포함한 약동학 분석에서 성별은 이 약의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

③ 인종

약동학 분석 집단은 대부분 백인(92.9%)이었고, 아시아인은 1.3% 포함되었다. 인종은 잠재적 PK 공변량으로 공식적으로 조사하지 않았다.

④ 체중

체표면적에 근거한 투여는 모집단 전체에서 일관된 노출을 제공한다.

⑤ 신 장애

신장애 환자에서의 약동학 시험은 실시하지 않았다. 정상 신 기능 환자 및 경증 신 장애 환자를 포함한 집단 약동학 분석에서 신 기능은 유의한 공변량이 아니었다.

⑥ 간장애

간장애 환자에서의 약동학 시험은 실시하지 않았다. ALT가 ULN의 3배를 초과한 환자와 ALT가 ULN의 3배 이하인 환자는 유사한 약동학을 보였다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 고위험군 신경모세포종 환자의 1차 치료에서 IL-2 병용투여 유무에 따라 비교하는 무작위배정, 대조 임상시험 1건과 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자 대상의 단일군 임상시험 2건에서 평가되었다.

(1) 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자

단일군 공개 임상시험(시험 1 : 동정적 사용 프로그램)에서 고위험 신경모세포종 환자 및 불응성 또는 재발성 신경모세포종 환자 54명을 대상으로 이 약을 5주 주기로 10일 동안 10mg/m^2/day(24시간/일)씩 지속 정맥 주입하였다. 병용요법으로 인터루킨-2(IL-2)을 6×10^6

IU/m² /day으로 매 주기의 1~5일 및 8~12일에 피하투여하였고, 이후 이소트레티노인 경구제를 160 mg/m²/day으로 매 주기의 22일에 투여를 시작하여 14일 동안 복용하였다. 44명의 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자를 등록한 단일군 공개 임상시험(시험 2)에서도 동일한 처방이 적용되었다.

두 임상시험의 98명의 환자는 일차 불응성 신경모세포종(40명) 또는 재발성 신경모세포종(49명)을 가지고 있었으며, 추가로 9명의 환자가 1차 치료 요법 이후 등록되었다. 대상 환자는 만 1세 ~ 만 26세(중앙값 만 5세)의 남아 61명과 여아 37명으로 구성되었다. 대부분 최초 진단 시 MYCN 증폭이 없는 INSS 4기로 진단되었다(시험대상자의 16%는 MYCN 증폭이 있었고, 14%는 정보가 누락됨). 대부분의 재발성 환자는 첫 재발 후에 등록되었으며, 진단부터 첫 재발까지의 시간 중앙값은 약 14개월이었다. 면역요법의 이전 치료에는 골수 제거요법 후 자가 줄기세포 이식, 방사선 요법 및 수술이 포함되었다. 기저치에서 72명의 환자는 측정 가능한 질병이 있었고 26명은 검출 가능한 질병이 없었다.

질병 유형별 생존율(무사건 생존[event-free survival, EFS], 전체 생존[overall survival, OS])은 표 1과 같다. 기저치에서 질병의 증거(evidence of disease)가 있는 환자의 전체 반응률(완전 반응 + 부분 반응)(95% CI)은 36%(25, 48)였으며, 불응성 환자의 전체 반응률은 41%(23, 57)로 재발성 환자의 전체 반응률 29%(15, 46)보다 높았다.

표 1: 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자에서 무사건 생존율 및 전체 생존율

유효성		시험 1 (N=29)	시험 2 (N=19)	시험 1 (N=15)	시험 2 (N=25)
		재발성 환자		불응성 환자	
EFS	1년	45%	42%	58%	60%
	2년	31%	37%	29%	56%
OS	1년	90%	74%	93%	100%
	2년	69%	42%	70%	78%

(2) 자가 줄기세포 이식을 받은 1차 요법을 받은 환자

시험3은 유도 화학 요법을 받고 적어도 부분 반응을 달성한 후 골수 제거 요법 및 자가 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자를 대상으로 진행되었다. 이 시험에서 진행성 질병이 있는 환자는 제외되었다. 이 약은 5주 주기로 연속 5일간 매일 8시간에 걸쳐 20 mg/m²/day로 단기 정맥 주입되었으며, 이소트레티노인을 병용하였다. 추가로 IL-2 피하주사를 이전 시험과 동일한 용량으로 병용하는 군과 병용하지 않는 군으로 나누어 실시되었다.

총 370명의 무작위 배정된 환자의 성별은 남성 64%, 여성 36%이었고, 연령 중앙값은 만 3세(만 0.6세 ~ 만 20세)이었다. 전체 환자에서 INSS 4기 환자는 89%, MYCN 증폭이 있는 환자는 44% 였다. 1차 유효성 평가변수는 3년 무사건 생존율(EFS)이었고, 2차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS)이었다. 기저치에서 질병의 증거 유무에 따른 무사건 생존율 및 전체 생존율은 다음의 표 2 및 표 3과 같이 나타났다.

기저치에서의 질병의 증거와 관계없이 IL-2 병용투여로 인한 무사건 생존율 및 전체 생존

율의 현저한 개선은 나타나지 않았다.

표 2: 기저치에서 질병의 증거가 없는(최초 치료에 완전 반응을 보인) 환자의 무사건 생존율 및 전체 생존율 (95% CI)

유효성	IL-2 비병용 (N=104)			IL-2 병용 (N=107)		
	1년	2년	3년	1년	2년	3년
EFS	77% (67, 84)	67% (57, 75)	62% (51, 71)	73% (63, 80)	70% (60, 77)	66% (56, 75)
OS	89% (81, 94)	78% (68, 85)	71% (60, 80)	89% (81, 93)	78% (68, 85)	72% (61, 80)

표 3: 기저치에서 질병의 증거가 있는(최초 치료에 완전 반응을 보이지 않은) 환자에서 무사건 생존율 및 전체 생존율 (95% CI)

유효성	IL-2 비병용 (N=73)			IL-2 병용 (N=76)		
	1년	2년	3년	1년	2년	3년
EFS	67% (55, 76)	58% (45, 69)	46% (33, 58)	72% (60, 81)	62% (49, 72)	54% (41, 65)
OS	83% (72, 90)	73% (61, 82)	54% (40, 66)	86% (75, 92)	71% (58, 80)	63% (50, 74)

(3) 면역원성

3건의 임상시험에서 치료 기간 동안 측정 가능한 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA) 반응이 최소 1회 이상 있는 경우를 기준으로 ADA 양성으로 분류했을 때, ADA 생성률은 57.1%(112명/196명)였다. 2건의 임상시험에서 중화 항체 활성은 ADA 양성 대상자의 48.2%(41명/85명)에서 관찰되었다. ADA 역가가 증가함에 따라(낮음, 중간, 높음) 전반적으로 이 약의 농도가 낮아지는 경향이 있었다. ADA 역가가 높은 16.8%(33명/196명)의 환자에서 이 약의 농도 감소는 약력학적 반응에 영향을 미쳤다. 기존 자료에 근거하여 ADA 역가와 유효성에 대한 영향 사이의 정량적 연관성을 결정하는 것은 불가능하다. ADA 반응과 관련된 특정 안전성 사례 사이의 명확한 연관성은 관찰되지 않았다. 유효성 및 안전성 측면에서 측정된 ADA 반응에 따라 투여를 조절하거나 중단할 근거는 없다.

4) 비임상 정보

(1) 반복투여독성

발육기 암수 기니피그와 어린 암수 시노몰구스 원숭이에게 이 약의 권장 임상 용량을 초과한 용량으로 반복 투여 시, 흉선 무게의 감소와 골수 변화(골수 및 적혈구 전구 세포주에 영향을 미치는 위축)가 나타났다. 골수 변화의 중증도는 경증 ~ 중증이었고, 투여 중단 후 회복되었다. 시노몰구스 원숭이에서 심혈관 기능(심전도 및 혈압)에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

(2) 발암성, 유전독성 및 생식독성
이 약의 발암성, 유전독성 및 생식·발생독성을 평가하는 연구는 수행된 바 없다. 기니피그 및 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 반복투여독성시험에서 이 약의 임상 노출 수준을 초과하는 수준에서 생식기관에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장(2~8℃) 보관
사용기간 : 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입자 : ㈜레코르다티코리아, 서울특별시 강남구 강남대로302, 4층(역삼동, 동희빌딩)
전공정위탁제조(제조의뢰자) : Recordati Netherlands B.V., 네덜란드, Beechavenue 54, 1119PW Schiphol-Rijk, Netherlands

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사 4년 부관

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조의2 해당하는 희귀의약품 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획에 관련 자료
신청일자	'23.10.16.				
보완요청 일자	(1차)'24.1.16. (2차)'24.5.3.	(1차)'24.1.13.	(1차)'24.1.13. (2차)'24.5.1.	'24.3.8.	(1차)'24.1.15. (2차)'24.5.2.
보완접수 일자	(1차)'24.4.19. (2차)'24.5.13.	(1차)'24.4.22.	(1차)'24.4.22. (2차)'24.5.16.	'24.5.7.	(1차)'24.4.22. (2차)'24.5.16.
최종처리 일자	'24.6.19.	'24.5.16.	'24.5.16.	'24.5.22.	'24.5.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > 10. 기타

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 콰지바주(디누툭시맙 베타)는 만 12개월 이상의 소아에서 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자, 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자 대상 치료제로서 희귀의약품 품목허가 신청함.
- 디누툭시맙 베타는 GD2 특이적인 마우스-인간 키메라 단클론 IgG1 항체이며, 신경모세포종에 많이 발현되는 GD2에 결합하여 보체의존성 세포독성, 항체의존성 세포독성을 통해 종양세포 사멸을 유도하는 신경모세포종 치료약물로 개발되었음.
- 이 약물은 소아에서 주로 발생하는 희귀 질환인 신경모세포종의 치료제로 최대 5회의 5주 치료 주기 동안 10일 연속 주입으로 치료를 받으며, 각 주기는 10일 간의 APN311 치료 기간 후 25일간의 휴약기로 구성됨. 잠재적인 병용 약물은 IL-2 및 13-cis-RA 투여로 구성되었음.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청 품목의 허가사항을 뒷받침하기에 적합함.

1) 독성에 대한 의견

- 반복투여독성시험으로는 기니픽과 사이노몰거스 원숭이로 각 10일 정맥 내 주입투여하였음. 기니픽의 경우 많은 사망례로 2주기 조기 종료하였으며, 주입 카테터 파열로 판막/혈전성 심장막염에 의한 사망으로 판단되었으며, 사이노몰거스 원숭이의 경우 2마리의 사망례가 관찰되었으며, 운동성 감소, 체중 감소, 사료 섭취량 감소, 말초신경 조직 구조와 결합하여 통증을 유발, 골수 및 흉선의 변화가 관찰되었음. NOAEL은 기니픽 및 사이노몰거스 원숭이에서 각각 1.25 및 2.5mg/kg이며, 임상대비 Cmax 및 AUC 값은 기니픽에서 각각 2.77배, 1.82배, 사이노몰거스 원숭이에서 9.77배 및 5.74배에 해당함.
- 흉선의 독성학적 변화가 확인되어 면역기능의 이상 가능성이 예측되었으며, 임상시험을 통해 CRS 발생이 이미 확인되어 사용상의 주의사항에 관련 내용이 반영되었음.
- 유전독성시험은 미수행하였으며, 항체는 DNA 또는 기타 염색체 물질과 직접적으로 상호작용할 수 없기 때문이며, 병용투여 약물인 레티노산은 잘 알려질 잠재적 기형 유발물질임. 사용상의주의사항에 임부, 수유부, 가임여성에서 피임이 설정되었음.
- 국소내성시험은 기니픽 반복독성시험의 일부로 평가되었으며, 고농도에서 경미한 섬유화 및 육아종성 염증이 관찰되었고, 임상시험에서 주사부위 반응이 흔하게 관찰되었음.
- 조직교차시험은 기니픽, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 조직으로 시험한 결과, 발현 패턴은 중추 및 말초 신경과 기관 신경조직에 분포하는 예상되는 GD2 발현 패턴을 보였음.

2) 약리에 대한 의견

- 효력시험 *in vitro* 시험자료에서 GD2에 대한 ch14.18/CHO의 특이적 항원 결합이 입증되었으며, CDC 분석, ADCC 분석에서 LAN-1 및 M21 세포에 대하여 ch14.18/CHO에 의한 세포 용해 활성을 나타냈음. ADCC에서 더 특이적으로 활성하는 것으로 확인됨.
- ch14.18/CHO, ch14.18/SP2/0 및 ch14.18/NS0는 GD2 결합뿐만 아니라 CDC 유도는 분석된 농도 범위에서 비슷했으나 CDC 활성은 ch14.18/CHO가 더 낮은 농도 범위에서 ch14.18/SP2/0 및 ch14.18/NS0보다 유의하게 더 강력한 ADCC 활성을 촉발하여 ADCC 유도에 관한 차이가 관찰되었음.
- *in vivo* 시험자료에서 100 또는 300μg/day ch14.18/CHO 또는 ch14.18/NS0 5일 연속 4 및 12mg/kg/day ch14.18/CHO로 치료받은 마우스에서 용량-의존적이고 항원 특이적인 전이 억제가 나타났음. 항-종양 효과는 NK 세포 고갈에 의해 사라질 수 있었으며, 이는 ADCC가 ch14.18/CHO에 의해 촉발된 항-종양 활성의 주요 원인임을 입증함.

- 수컷 기니픽에 24시간 단회 정맥 주입한 후, APN311은 투여된 용량 범위인 1.25, 6.25 및 12.5mg/kg에서 각각의 Cmax가 18.1, 82.4 및 173.4μg/mL이고 노출 $AUC_{0-\infty}$ 수준이 1,002, 4,933 및 11,142μg·h/mL로, 용량 의존적이고, 선형인 약동학을 나타냄. 최종 반감기는 용량 간에 비슷했고(약 40h), 용량이 증가함에 따라 수치가 약간 증가하는 경향임.
- 기니픽에 10, 50 및 100mg/m2/day 용량으로 10일 연속 정맥 주입한 후, APN311은 용량-의존적이고, 거의 선형인 PK 및 24시간 단회 주입 시험에서 관찰된 것과 비슷한 Cmax 수치를 나타냈으며, 암수 간 차이 없음. 그러나, 10일 주입 용법 투여 후에 노출 수치가 약 3-4배 더 낮았고 매우 짧은(5-8시간) 초기 단계 제거 반감기가 계산됨. 이러한 관찰 소견은 ch14.18/CHO 축적 효과를 보상하고 청소율 증가와 약동학 매개변수의 변동성을 유발하는 항-ch14.18/CHO 항체 반응이 일찍 발생했을 가능성이 있음.
- 반복투여독성시험에서 사이노몰거스 원숭이에 연속 10일 동안 매일 4시간 정맥 주입을 통해 30 및 100mg/m^2/day APN311을 투여함. ch14.18/CHO의 혈청 역학은 용량-의존적이고, 선형인 PK를 나타냈고, 암수 간 차이 없음. 평균 제거 반감기는 18-33시간 범위였고 평균 노출 수치($AUC_{0-\infty}$, 1-15일차에 걸쳐 계산됨)는 30mg/m^2/day에서 17,603μg/mL, 100mg/m2/day에서 55,213μg/mL였고, 각각의 Cmax는 126 및 357μg/mL임.
- 기니픽, 사이노몰거스 원숭이뿐만 아니라 인체 조직에서, 14G.2a 항체(상보성 결정 부위(CDR)가 같아 APN311을 예측할 수 있는 ch14.18/CHO의 완전한 마우스화 변이체)의 in vitro GD2-특이적 조직 결합은 소뇌, 대뇌, 및 말초 신경을 포함하는 일부 신경 조직뿐만 아니라 비-신경 조직/장기의 외부 및 내부 신경에 분포하였으며, 비특이적으로 작용함

• 신청 허가사항을 입증하기 위한 핵심임상시험을 포함한 임상시험결과보고서 제출함.

- 핵심 임상시험(APN311-303)에서 IL-2 병용요법으로 실시된 임상시험의 유효성 확인 시, EFS는 1년 EFS(52.4%), 2년(34.9%), 3년(30.9%)로 확인되며, 1년 생존율은 92.3%이었으며, 평균 생존기간은 1046일이었음
- 재발성 신경모세포종 환자 대상 과거 대조군 비교 시, DB의 투약은 OS를 유의미하게 개선시켰음
- 안전성 측면에서, 가장 흔한 이상반응은 통증, 발열, 혈액 독성, 위장관계 등에서 보고됨. IL-2 병용투여 시, 이상반응(모세혈관 누출 증후군, 기침, 저산소증 등)이 디누툭시맙 베타 단독 투여군에 비해 증가하였음.
  · APN311-303: 발열, 소양증, 사지 통증, 변비, 모세혈관 누출 증후군, 구토, 통증, 건성 피부, 기침 및 빈맥
  · APN311-202: 발열, ALT 증가, GGT 증가, 기침, 빈혈, 통증, 구토, 설사 및 체중 증가
- 이 약 투여 시, 신경병증성 통증 증상이 보고되었으며, 평균 i.v. 모르핀 사용은 주기 내 및 주기 전체에서 감소됨. 항-GD2 항체 및 후속 염증과 관련된 것으로 추정됨. 이러한 통증의 조절을 위해 이 약의 투여 전 모르핀 투여되었음. 통증, 과민반응 등에 대한 조절 약물은 신경모세포종 진료지침에 따르는 것이 적절함. 국외 기허가 유니툭신에서도 통증을 포함한 유사한 이상반응이 보고되었음.
- 이 약의 투여 중 통증, 과민반응, 모세혈관 누출 증후군(CLS), 신경학적 눈 장애, 감염, 말초신경병증 및 중추신경계 독성(가역적 후뇌 병변 증후군, 횡단성 척수염 등)이 나타나는 경우의 용량 중단 및 감량이 용법용량에 설정되었음.
- APN311-303(핵심임상시험)을 포함한 4건의 임상시험은 13-cis-레티노산이 포함되어 임상시험이 수행되었으며, 전문가 사용정보의 임상시험 정보에 13-cis-retinoic acid (RA) 병용 사용에 대해 기재되어 있어 이 약의 용법 용량에 반영될 필요는 없음.
- IL-2의 병용투여 결과를 비교한 APN311-302 등에서 모세혈관 누출 증후군은 IL-2 병용 시 유의하게 증가하였음. IL-2 병용투여로 인한 유의미한 유효성 개선은 관찰되지 않았음. 이에 1차 보완 후 IL-2 병용투여는 용법·용량에서는 삭제하였으나, 사용상주의사항의 이상반응 및 임상시험 정보에서는 처방 시 전문가에 정보제공 차원에서 유지하였음.

- 이 약은 1% 사람 혈청알부민을 포함한 0.9% 염화나트륨 주사액에 무균 희석해야 하며, 안정성 자료 검토 결과에 따라 10일 동안 지속적 주입하는 경우의 주입용액은 매일 새로 조제해야 하며, 미생물학적 관점에서는 즉시 사용해야 함.

• 유익성-위해성 평가

- APN311 임상시험 결과는 신경모세포종 치료에 있어 이 약의 치료 효과가 확인되었으며, 비대조 연구로 진행된 임상시험들임에 따라, 과거 대조군과의 비교를 통해 OS, EFS 개선 측면에서 우월성을 나타낸 점, 관리가능한 안전성 프로파일을 보이는 점을 고려하였을 때, 위험보다 이익이 기대됨.
- 국내에서 신경모세포종 치료제로서 시클로포스파미드, 빈크리스틴 제제 등이 허가되어 있으나, 1차 치료 및 줄기세포(조혈모세포) 이식 후, 재발성 또는 불응성 신경모세포종 및 고위험군 소아 환자를 위한 치료제가 국내 허가되어 있지 않으므로 예후가 좋지 않은 해당 적응증의 새로운 치료제 추가 필요성이 있음.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 품목의 허가는 타당함.

[약어 및 정의]

13-cis-RA 7	13-cis-retinoic acid, 13-cis-레티노산
ABMT	Autologous bone marrow transplantation, 자가골수이식
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity, 항체의존성세포성세포독성
ALT	Alanine transaminase, 알라닌아미노전이효소
ANR	Advances in Neuroblastoma Research
ASCO	American Society of Clinical Oncology, 미국임상종양학회
ASCR/T	autologous stem cell rescue/transplantation, 자가조혈모세포구제요법/이식
AST	Aspartate transaminase, 아스파르트산아미노전이효소
CDC	complement-dependent cytotoxicity, 보체의존성세포독성
CEM	carboplatin, etoposide and melphalan, 카보플라틴, 에토포시드및멜팔란
CHO	Chinese hamster ovary, 중국 햄스터 난소
CNS	Central nervous system, 중추신경계
COG	Children’s Oncology Group
COJEC	cisplatin, vincristine, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide, 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드, 시클로포스파미드
CR	Complete response, 완전 반응
CRP	C-reactive protein, C-반응성단백
CT	computed tomography, 컴퓨터단층촬영
DLT	Dose limiting toxicity, 용량제한독성
DNA	deoxyribonucleic acid, 데옥시리보핵산
ECHO	Echocardiogram, 심장초음파
ECG	Electrocardiogram, 심전도
EEG	Electroencephalogram, 뇌파도
EFS	event-free survival, 무사건생존
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, 효소-결합면역흡착법
EOT	End of treatment, 투여종료
FAS	Full analysis set, 전체분석군
FcγR	FC gamma receptor, FC 감마수용체
GD2	disialoganglioside, 디시알로강글리오사이드
GGT	Gamma glutamyltransferase, 감마글루타밀전이효소
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 과립구대식세포집락자극인자
GvHD	Graft vs. host disease, 이식편대숙주질환
HACA	human anti-chimeric antibody response, 인간항-키메라항체반응
Haplo-SCT	Haploidentical stem cell transplantation, 홑배수일치조혈모세포이식
HAMA	Human anti-mouse antibody, 인간 항-마우스항체

INSS	International Neuroblastoma Staging System, 신경모세포종국제병기분류체계
IL-2	interleukin 2, 인터루킨2
i.v.	intravenous, 정맥내
LN	lymph nodes, 림프절
mAb	monoclonal antibody, 단클론항체
MAT	myeloablative therapy, 골수제거치료
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
MHC	Major histocompatibility complex, 주조직적합복합체
mIBG	123/131iodine-meta-iodobenzylguanidine
MKI	mitosis-karyorrhexis index, 유사분열-핵파괴지수
MRI	magnetic resonance imaging, 자기공명영상
MR	Minimal response, 최소반응
MRD	minimal residual disease, 미세잔존질환
MTD	Maximum Tolerated Dose, 최대내약용량
MYCN	v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, v-myc 골수세포종증바이러스관련종양유전자
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 미국국립암연구소공통독성기준
NK cells	natural killer cells, 자연살해세포
ORR	Overall response rate, 전체반응률
OS	overall survival, 전체생존
PBSCR	peripheral blood stem cell rescue, 말초혈액조혈모세포구제요법
PD	Progressive disease, 질병진행
PK	pharmacokinetics, 약동학
PP	Per protocol, 임상시험계획서순응
PR	Partial response, 부분반응
PT	Preferred term, 대표용어
RBC	Red blood cell, 적혈구
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors, 고형종양반응평가기준
R/R	relapsed/refractory, 재발성/불응성
SAF	Safety Analysis Set, 안전성분석군
SAP	Statistical analysis plan, 통계분석계획
s.c.	subcutaneous, 피하
SD	Stable disease, 안정병변
sIL2r	Soluble IL-2 receptor, 가용성IL-2 수용체
SIOPEN	International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group
SPR	surface plasmon resonance, 표면플라즈몬공명
TEAE	Treatment emergent adverse event, 투여 후 발생한 이상반응
TVD	topotecan, vincristine, doxorubicin, 토포테칸, 빈크리스틴, 독소루비신
WBT	Whole blood cytolytic activity test, 전혈세포용해활성도검사

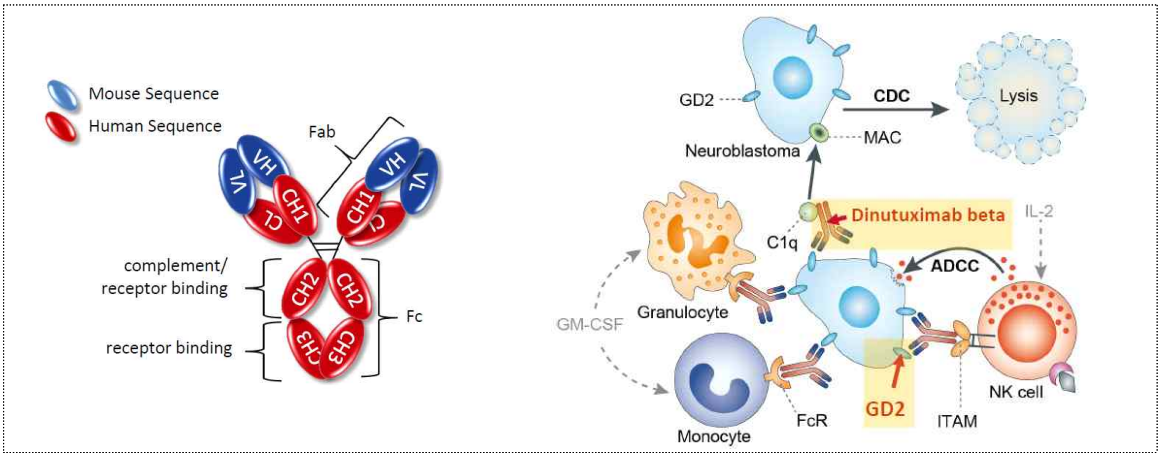
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 421(항악성종양제)
- 약리작용 기전 : 신경모세포 표면의 GD2(disialoganglioside 2)에 결합하여 CDC(보체 의존성 세포 독성), ADCC(항체 의존성 세포 독성), ADCP(항체 의존성 세포 대식 작용)에 의한 종양세포 사멸유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 신경모세포종에 많이 발현되는 GD2에 결합하여 보체의존성 세포독성, 항체의존성 세포독성을 통해 종양세포 사멸을 유도하는 신경모세포종 치료약물로 개발하였으며, 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.



- GD2를 표적으로 하는 mAb 14.18 초기 버전은 1980년대 초 개발 시작하였음. 1980년대 후반, Stephen Gillies는 GD2 특이적인 마우스-인간키메라 단클론 IgG1 항체(ch14.18)를 개발하였고 SP2/0 세포주를 기반으로 제조 시작하였음. 미국 국립 암연구소(NCI)/COG와 같은 학술기관과 유럽의 SIOPEN이 개발 주도하였으며, 비엔나에 본사를 둔 Apeiron Biologics AG와 학술 기관(국제 소아암 학회 유럽 신경모세포종 그룹, SIOPEN) 간의 협업의 결과로 개발되었음
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 유럽 허가(2017.05.08.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 질환 특성

- 신경모세포종, 신경아세포종, 신경절아세포종 등 신경모세포 종양의 스펙트럼을 지칭
- 부신 수질 혹은 교감신경절이 있는 부위에서 발생하는 미분화종양으로 교감신경절 악성종양
- 증상

- 대부분 복부에 만져지는 커다란 종괴로 병원을 내원하게 되는데 그 외 발열, 설사, 안면창백, 구토, 하지통, 안구돌출, 피하결절, 간종대 등의 증상이 나타날 수 있음
- 종양의 위치나 종양에서 분비되는 호르몬에 의해 증상이 발생할 수 있고 고혈압이나 얼굴, 하지 마

비 발생가능함

- 고위험군 신경모세포종 소아 환자의 장기 생존율은 현재 약 40~50%임 (Whittle et al. 2017).
- 재발성 및 난치성 신경모세포종은 5 년 전체 생존율이 20%로 예후가 좋지 않음(Zage et al. 2018).

2) 발생원인, 발생 빈도

- (발생원인) 유전적 2%, 산발적 98%
  - 1p36 또는 11q14-23 유전자좌에서의 생식세포 결실은 신경모세포종과 관련이 있으며, 산발성 신경모세포종에서도 동일한 결실이 산발적으로 발견됨(Mosse et al. 2003, Satge et al. 2003)
- 발생율
  - 발생률은 15 세 미만 어린이 100 만 명당 10.2 건이며, 미국에서는 매년 약 500 건의 새로운 사례가 보고됨(Maris 2010). EU에서 소아 인구(0-14 세)의 연간 신경모세포종 발생률은 10,000 명당 0.12 명, 일반 인구에서의 발생률은 10,000 명당 0.03명으로 보고됨
  - 백혈병과 뇌종양에 이어 세 번째로 흔한 소아암임
  - 소아 인구에서 가장 흔한 고형 두개골 외 종양으로 전체 소아 종양의 8 ~ 10%를 차지함
  - 진단 시 연령은 전체 사례의 90%에서 5 세 이하. 신경모세포종의 진단 시점은 대부분 1~2 세 사이이며, 진단 시점의 중앙값은 약 20 개월(Colon and Chung 에 따르면 22 개월, Russell 에 따르면 17.3 개월)(Russell, et al. 2012)
  - 미국에서 신경모세포종에 대한 연구 중 5세 미만에서 진단을 받은 환자 중 남성의 발병률은 여성의 1.4 배였음.
  - 흑인보다 백인 유아에서 더 높지만 (남성과 여성의 비율은 각각 1.7 및 1.9 대 1), 나이가 많은 어린이들 사이에서는 인종적 차이가 거의 나타나지 않음.

3) 진단

- 가장 확실한 진단방법
  - 조직학적 확인, 소변내 카테콜아민 상승, 골수 전이 동시 확인
  - 조직학적진단시 특징: 제한된 슈바니안 세포 생산, 기질 부족 세포, 풍부한 신경모세포
- 원발성 종양 진단
  - 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔과 가능한 경우 mIBG(123/131 요오드-메타 요오도벤질구아니딘) 스캔
- INSS (International Neuroblastoma Staging System) 에 따른 질환 단계

단계	특징
1 기	종양이 처음 발생한 곳에서 퍼지지 않아 수술로 완전히 떼어낸 경우
2A기	종양이 처음 발생한 곳에서 퍼지지는 않았으나 수술로 완전히 떼어내지 못한 경우
2B기	2A 와 같으나 같은 쪽(왼쪽 혹은 오른쪽)의 림프절까지 퍼진 경우
3 기	한쪽에서 발생한 종양이 중앙선을 넘어 모두 떼어낼 수 없을 때, 반대쪽 림프절을 침범한 경우
4 기	멀리 떨어진 림프절, 뼈, 골수(뼛속), 간 등에 전이된 경우
4S기	나이가 1 세 미만이면서 1기, 2A기 , 2B기에 속하면서 간, 피부, 골수까지만 전이가 있는 경우

- **고위험군 신경모세포종***
  - 생후 12 개월 이상의 INSS 4 기 환자와 MYCN(v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양 유전자) 증폭이 있는 INSS 2, 3, 4s 환자

* 유럽 신경모세포종 그룹(SIOPEN)에 의한 분류

<위험도 분류>

The treatment of neuroblastoma is determined based on riskcategories (figure 1). Patients are classified into low-, intermediate-, and high-riskcategories based on the following characteristics at the time of diagnosis:

- Stage of the disease
- Patient age
- Extent of INRGSS L1 disease resection
- Presence or absence of amplification of the MYCN oncogene
- Quantitative DNA content of the tumor (DNA index or ploidy)
- Histologic appearance of the tumor

Segmental chromosomal aberrations (eg, loss of heterozygosity [LOH] 11q)

Risk categories evolve as newer staging systems are adopted and further knowledge isacquired about molecular and genetic determinants of tumor behavior and prognosis. As anexample, an updated Children's Oncology Group (COG) risk classification schemeincorporating the International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) is usedto characterize all tumors in ongoing and future COG studies, along with molecular,pathologic, and other clinical characteristics listed above (figure 1). A previous COGrisk classification schema was based on the International Neuroblastoma StagingSystem (INSS)

4) 고위험군 신경모세포종 기존 치료법

※ 희귀질환으로 국내 공식화된 표준치료법은 없음. 치료방법으로 수술, 항암화학요법, 방사선 치료, 자가 조혈모세포 이식(골수 이식) 등이 있음.

(1) 대기 및 관찰 접근법

- 12개월령 미만 소아
  - INSS 4S기 신경모세포종과 INSS 1기 또는 2기의 국소 종양은 치료 없이 자연적으로 퇴행할 수 있음

(2) 1차 치료

- 화학 요법, 원발 종양의 외과적 팽창 제거 또는 절제, 방사선 요법, 자가 골수 이식(ABMT), 13-시스
  - 레티노산(13-cis-RA)과 같은 분화 제제의 사용으로 구성된 복합 치료법을 사용됨.
  - 선호 화학요법: EU COJEC (a combination of cisplatin [C], vincristine [O], carboplatin [J],etoposide [E], and cyclophosphamide [C]), 미국vincristine, cyclophosphamide, topotecan, doxorubicin, cisplatin,etoposide 복합요법
- 국내 이용가능한 화학요법제로는 시클로포스파미드, 빈크리스틴 제제가 신경모세포종 치료제로 허가되어 있음.

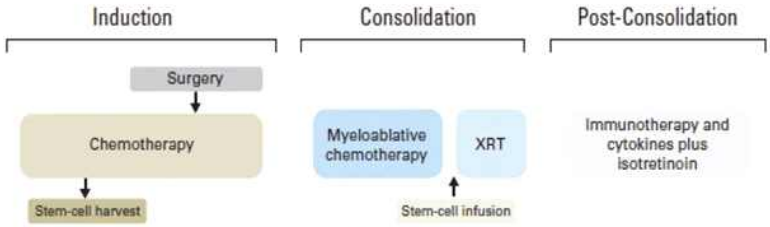
(3) 유지요법

- 분화유도제(ex. 레티노이드 유도체)
  - 시험관 내에서 신경모세포종 세포의 말단 분화 및 세포 사멸 유도
  - 골수 이식 후 6 개월 동안 한 달에 2 주씩 투여
- 디누툭시맙 베타
  - 디누툭시맙 베타 승인 시 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자("2 차 요법")를 위한 적절하고 승

인된 치료 옵션은 없었음.

- 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자에 추가 화학 요법과 두 번째 자가 이식은 생존 기간 중앙값이 약 3년에 불과해 유효성 부족하여 미충족 수요가 있음.
- 디누툭시맙 베타를 사용한 면역요법은 유럽에서 고위험군 및 재발성/불응성 신경모세포종에 대해 승인된 치료제임

그림 1. 고위험군 신경모세포종에 대한 현재 표준 치료 전략



13-cis-RA : 13-cis-레티노산, IL-2 : 인터루킨 2, XRT : 방사선 치료. (Pinto et al. 2015)에서 발췌.

고위험군 신경모세포종의 표준 1 차 치료 전략은 세 치료 단계로 구성된다: 화학요법을 통한 유도, 수술, 고용량 화학요법, 줄기세포 이식 및 방사선 요법을 통한 강화, 13-시스-레티노산(13-cis-RA) 및 IL-2 유무에 관계없이 디누툭시맙 베타를 사용한 유지 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약의 사용상 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속(우선)심사대상 지정 (혁신제품심사팀-158호, 2023.8.2.): 글로벌 혁신제품 신속심사(GIFT) 제13호
- 희귀의약품 지정 (의약품정책과-672호, 2023.8.11.)

* 참고: 2023년도 허가신청-급여평가-약가협상 병행 시범사업 대상(보건복지부 보험약제과-2519호, 2023.6.26.) : 식품의약품안전처, 보건복지부, 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단 참여

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 디누툭시맙베타

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가(GD2 결합, CD16 결합, CDC) ■확인 ■기타(성상, 순도, 함량, 미생물한도, 전하분포, 삼투압, 폴리소르베이트20, 히스티딘, 백당)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 히스티딘, 백당, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(GD2 결합, CD16 결합, CDC) □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압, 전하분포)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-70±10° C	백/EVA	적합
가속	5±3° C		
가혹	25±2° C		
	■■■■■		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광보관, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3° C	바이알/유리	적합
가속	25±2° C		
가혹	40±2° C		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (물리화학적 안정성)		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 기니픽, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 반복투여독성시험 결과를 제출하였음. 기니픽, 사이노몰거스 원숭이의 조직 패널과 인체 정상 조직 패널에서 조직 교차 반응 시험 결과를 제출하였음

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	단회투여독성시험은 수행하지 않았음					
반복투여 독성시험	기니픽	연속 IV infusion	24h/일 연속 10일, (5주기) →2주기, 휴약기 (25일) 회복군 (4주 회복기)	ch14.18/CHO 0, 1.25, 6.25, 12.5mg/kg/day (0, 10, 50, 100mg/m^2/24h) 1% 자가 혈청을 포함하는 생리식염수(0.9% 멸균염화나트륨)에 희석 후 투여 투여부피 : 10mL/개체/24h 주입속도 : 0.417mL/h	O	· 암수 발육기 기니픽에 2주기 투여 후 전반적으로 높은 사망률로 인해 조기종료 (원인: 주입카테터 파열 등) · 체중 및 사료 섭취량 감소 · 백혈구, 망상 적혈구 및 혈소판 수 감소 · 골수성 증식 · 정량적 뇨량 증가(수컷) · APTT 증가 · 혈장 콜레스테롤 및 요소 증가, α-아밀라제 및 GLDH 활성 증가 · 혈장 크레아티닌 및 포도당 감소 · 심장 비대 · 간 무게 감소(수컷) · 운동성 감소(6.25, 12.5mg/kg/day) · 국소(주입부위) 섬유화, 농양 및 염증 관찰 · NOAEL : 1.25mg/kg/day · TK : Cmax 및 AUC은 용량 의존적이나, 선형적이지 않음. 암수 유의한 차이 없었음
	사이노몰거스 원숭이	IV infusion	매일 4시간 연속 10일 (21일	ch14.18/CHO 0, 2.5, 8.33mg/kg/day (0, 30,	O	· 사망 2건 : 암수 각 1마리, 모두 흉선 크기 감소; (수컷) 갑상선 비대, (암컷) 난소 및 갑상선 크기

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
			회복기)	100mg/m^2/day) 0.9% NaCl을 부형제로 사용하여 4mL/h		감소, 맹장 점막 붉어짐 · 운동성 감소(8.33mg/kg/day) · 체중 및 사료섭취량 감소 · 흉선 장기의 크기, 무게 감소 · 골수 변화(위축) · NOAEL : 2.5mg/kg/day 미만 · TK : Cmax 및 AUC은 용량 의존적, 선형성 나타냄. 암수 유의한 차이 없었음
유전독성 시험	미수행					
생식· 발생 독성시험	미수행					
발암성시험	미수행					
국소내성시험	국소내성시험은 수행되지 않았음. 반복투여독성시험에서 평가되었음					
기타	조직-교차 반응성 시험(인체 조직, 기니픽 및 사이노몰거스 원숭이 조직 패널)					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 미수행

- 기니픽을 대상으로 한 반복투여독성시험의 일부로서 평가되었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 기니픽을 대상으로 한 APN311의 2주기, 10일간의 정맥 내 연속 주입 독성 시험 (29339, GLP)

- 시험 목표 : 연속 10일 동안 정맥 내 연속 주입을 통해 투여한 후 다음 투여 주기가 시작되기 전 25일의 휴약기가 이어지는 APN311의 독성을 확인하기 위함. 5번의 투여 주기가 예정되었으나, 2주기 후 전반적으로 높은 사망률로 인해 조기 종료함.
- 시험 설계 : 군당 13마리(회복군 5마리 추가)의 발육기 기니픽 암수에 ch14.18/CHO을 0, 1.25, 6.25, 12.5mg/kg/day(0, 10, 50, 100mg/m^2/day; 각각 1군, 2군, 3군 및 4군)로 반복 주기로 투여함. 한 주기(1-34일차)는 10일간 정맥 내 연속 주입한 이후 다음 주기(35-69일차)가 시작되기 전 뒤따르는 25일의 휴약기로 구성됨. 동물당 주입량은 1% 자가 혈청을 부형제로 하는 0.9% NaCl을 사용해 10mL/day임. 주요 군의 동물은 마지막 APN311 투여 약 25일 후인 69/71일차(2주기 종료)에, 회복군의 동물은 99일차(2주기 종료 약 4주 후)에 부검함.
- 시험 결과

- (사망례) 2주기 종료 시 조기에 종료되었음. 주요군 및 회복군에서, 대조군 21/30마리, 저용량군의 11/20마리, 중간군의 9/20마리 및 고용량군의 22/30마리의 많은 수의 동물이 조기 종료/사망하여 이후 3, 4, 5주기 투여는 실시하지 않았음. 모든 사망은 시험 물질과 관련이 없는 것으로 판단되었으며, 부형제 대조군과 비교하여 평균 생존 시간에 대한 ch14.18/CHO 투여의 영향은 관찰되지 않았음. 사망/조기 종료의 원인은 주입 카테터 파열, 판막/혈전성 심장막염(장기 주입으로 유도된 주사 부위 변화 및 수술 후 외상/감염의 결과)였음.
- (임상 징후) 6.25 또는 12.5mg/kg/day군에서 모든 동물에서 1일차에 주입 시작 약 2분 후부터 시작하여

약 8시간 동안 운동성이 약간 감소되었고, 부분적으로 단기간 지속되는 외측 자세(lateral position)가 관찰됨. 1주기의 휴약기 동안에도 경미한 운동성 감소(6.25 mg/kg/day) 또는 경미~중등도의 운동성 감소(12.5 mg/kg/day)가 관찰됨. 생존한 모든 수컷에서 중간 용량과 고용량의 경우 각각 7-13일차 또는 4-15일차에서, 생존한 암컷에서 중간 용량(4마리)과 고용량(2마리)의 경우 각각 13-16일 또는 11-12일에 영향을 받았음. 2주기에서 시험 물질과 관련된 행동 또는 외형 변화는 관찰되지 않았음.

- (신경학적 스크리닝) 각 주기의 관찰시점에서 시험 물질과 관련된 신경학적 파라미터의 변화는 없었음
- (체중, 체중 증량 및 사료 섭취량) 1주기 동안 시험 물질 투여한 암수 체중은 대조군 대비 용량의존적으로 통계적으로 유의하게 감소함(14%, 28% 및 30%). 체중 증량은 대조군에서 증가(수컷 11%, 암컷9%)한 대비 시험 물질 투여한 암수는 용량에 따라 감소하였음(수컷: -6%, -21% 및 -20%/ 암컷: -2%, -22% 및 -21%). 2주기에서 체중 및 체중증량도 유사한 경향을 나타냈으며, 부검 시 체중도 그에 따라 감소함. 사료 섭취량은 1주기 동안 용량의존적으로 통계적으로 유의하게 감소하였고(10%, 46% 및 47%), 2주기 동안에는 사료 섭취량 감소는 관찰되지 않았으며, 대조군 범위 내였음.
- (국소 내성) 현미경 검사 결과, 주입 부위에서 농양, 섬유화, 육아조직, 출혈, 육아종성 염증 또는 만성 활동성 염증이 관찰되었으며, 이러한 변화는 용량 관계가 명확하지 않았음. 다만, 6.25mg/kg/day 투여군의 수컷(3마리 중 경미한 섬유화(3마리), 육아종성 염증(2마리)과 1.25mg/kg/day 투여군의 암컷(7마리 중 4마리에서 현저한 만성/활동성 염증)의 주입 부위에서 유의한 변화가 관찰됨.
- (혈액학 및 혈액 화학) 1주기 12일차에 대조군에 비해 백혈구, 망상 적혈구 및 혈소판 수의 통계적으로 유의한 감소가 관찰됨. 암컷이 수컷보다 더 강하게 영향을 받는 것으로 관찰되었고, 46일차(2주기)에 암컷에서 일부 감소가 여전히 나타났지만, 수컷(47일차)에서는 감소는 없었음. 이는 ch14.18/CHO가 골수 세포도 표적으로 한 결과일 수 있음. 또한, 12일차에 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time; APTT)가 증가했음. 12일차에 생화학적 파라미터에 대한 검사를 통해 콜레스테롤과 요소의 혈장 수준이 증가하고 알파-아밀라아제 및 글루탐산 탈수소효소(GLDH) 활성이 증가하는 형태로 1.25mg/kg/day에서 변화가 시작되는 것으로 나타났음. 크레아티닌과 포도당의 혈장 수준은 감소함. 또한, 1주기 동안 대조군에 비해 수컷 뇨량의 용량 의존적 증가(최대 82%)가 관찰됨.
- (뇨검사) 암컷은 변화 없으나, 수컷의 경우, 1.25, 6.25, 12.5mg에서 정량적 뇨량은 시험 68/70일차에 대조군 동물에 비해 각각 55%, 57% 및 82% 증가함($p \leq 0.05$). 회복 기간 종료 시에도 수컷에서 대조군 대비 유의한 뇨량 증가가 보고됨. 참고로 사이노몰거스 원숭이 암수에서는 모두 변화 없음.
- (안과학적 및 청각적 검사) 시험 물질 관련 변화는 없음.
- (육안적 사후 소견) 육안적 사후 검사에서 나타난 변화는 수술 후 외상/감염, 주입 투여방법(주입 부위)과 관련되거나, 우연 또는 해당 연령/계통의 정상 기니픽에서 볼 수 있는 범주에 속하는 것으로 간주됨. 시험 물질과의 연관성은 관찰되지 않음. 회복군에서 관찰된 소견도 유사했으며 시험 물질과의 연관성은 보이지 않음.

✓ (겨드랑이) 모든 군에서 겨드랑이에서 카테터의 고정 재킷에 의해 유도된 것으로 간주되는 가피 형성 유무에 관계없이 상처(찰과상)가 관찰됨.

✓ (심장) 수컷의 5/10마리(1군), 수컷의 2/10마리(2군), 암컷의 5/10마리(1군), 암컷 2/10마리(2군)에서 심장 비대가 관찰됨. 3군의 암컷 1마리에서 심장의 크기가 감소하였음(중등도의 만성 섬유성(수축성) 심낭염에 인한 것). 4군의 수컷 1마리에서는 우심방이 연한 경도의 조직 비대를 보였으며, 이는 뚜렷한(판막/혈전성) 심장막염과 관련이 있었음. 이러한 징후는 조직병리학적 변화(판막/혈전성 심장막염; 만성 활동성)와 관련될 수 있고, 수술 후 합병증의 결과로서 전신 병리를 수반하는 것으로 고찰하였음.

✓ (간) 간 비대는 대조군과 투여군에서 관찰되었으며 종종 울혈과 관련이 있었음.

✓ (폐) 대조군과 투여군에서 암적색으로 변색된 폐가 관찰됨. 이는 울혈 및 무기폐(atelectasis)와 관련이 있으며, 사망 전 및 사후 변화로 간주되었음. 시험 물질 관련 유의한 변화는 관찰되지 않았음.

✓ (심장막) 대조군과 고함량 투여군에서 액체로 찬 비대한 심장막(pericardium)이 관찰되었고 이는 수술 후 판막/혈전성 심장막염과 연관됨. 이는 현미경 검사(만성 섬유성 심장막염)를 통해 확인됨.

✓ (비장) 비장 비대는 대조군과 투여군에서 용량-관계 없이 관찰되었으며, 종종 울혈, 골수 외 조혈 또는 만성 반응성 증식(hyperplasia)과 관련됨.

- (장기 무게) 시험물질 투여 모든 군의 수컷에서 69/71일차의 명확한 용량-반응 없이 상대적(저, 중, 고용량의 경우 -18, -18 및 -13%) 및 절대적(저, 중, 고용량의 경우 -19, -25 및 -22%) 간 무게 감소가 관찰됨. 회복 기간 후, 이전에 12.5mg/kg/day(=100mg/m^2)로 투여한 수컷 생존 동물의 상대적 및 절대적 간 무게는 대조군에 비해 여전히 각각 13% 및 27% 감소함. 그 외 장기 무게는 대조군에 비해 통계적으로는 유의하나 생물학적 연관성이 없는 경미한 변화이거나 용량 반응성이 없는 변화를 나타냄

- (조직병리학)

✓ (골수) 골수성 증식(myeloid hyperplasia)은 기니픽 암수 모두의 골수에서 관찰되었으며, 대조군에 비해 3군 및 4군의 암컷에서 유의하게 감소함. 골수성 증식은 골수 구획의 세포충실성(cellularity) 증가로 이루어져 있으며, 대부분은 염증, 예를 들어 (판막/혈전성) 심장막염 또는 조직 손상과 관련된 조직 수요 또는 백혈구 활용 증가로 인한 것임.

✓ (심장) 만성 섬유성 심장막염과 함께 종종 만성 활동성(판막/혈전성) 심장막염이 관찰됨. 이 심장막염은 주로 우심방에서 발생했으며 때때로 인접한 심근, 좌심방(4마리) 또는 심실(1마리) 쪽으로 확장됨. 이러한 변화에서 용량 상관성은 관찰되지 않았고, 동일한 정도로 영향을 받은 대조군 개체와 용량 상관성이 없었기 때문에 시험 물질과 관련된 것으로 간주되지 않았음.

✓ (간) Oil red O 염색(경미)은 2군의 수컷 4마리 중 3마리에서 동시 대조군과 유의하게 달랐음. 그러나 이 장기의 변화에 대해 시험 물질 투여와의 관계는 관찰되지 않았으며 이 변화는 시험 물질과 관련된 것으로 간주되지 않았음.

✓ (유선) 4군의 암컷 11마리 중 4마리에서 유방 선방 발달이 유의하게 감소되었음. 그러나 이 군의 6마리에서는 유선이 관찰되지 않은 반면, 대조군에서는 1마리에서만 유선이 관찰되지 않았음. 따라서 이러한 변화는 유의하지만, 독성학적으로 관련이 없는 것으로 간주됨.

- (회복군) 회복군에서도 유사한 경향으로 나타났음. 대조군과 비교 시, 골수에서 관찰된 골수 증식 감소 외에 모든 현미경적 변화는 수술 후 외상/감염, 주입 방식과 관련되었고, 우연이거나 해당 연령 및 계통의 미투여 기니픽에서 볼 수 있는 정상적인 배경 변화에 속하는 것으로 간주됨.

- (회복 기간) 12.5mg군의 수컷의 골수:적혈구 비율은 4주 회복 기간 종료 시 대조군에 비해 여전히 약간 증가함.

- (독성동태학 및 항-약물 항체) 연속 10일 투여한 후 1.25, 6.25 및 12.5mg/kg/day의 투여 용량 범위에서 APN311 C_{max} 및 노출은 용량 의존적이지만 완전히 선형적이지는 않은 약동학을 나타냈으며, 암수 간 차이 없음. ch14.18/CHO를 24시간 동안 1회 정맥 내 주입한 후와 1주기에서 10일간 정맥 내 연속 주입 후 얻은 약동학 파라미터를 비교 시, C_{max} 수준은 유사했으나 10일 주입 요법 후 노출(AUC) 수준이 약 3-4배 더 낮았으며, 이는 항-약물 항체 반응의 조기 발현 등에 의한 것으로 판단됨.

- (결론) 0, 1.25, 6.25, 12.5mg/kg/day으로 연속 10일동안 정맥 내로 연속 주입한 후 다음 10일간의 연속 투여가 시작되기 전 휴약기(25일)를 두고 APN311을 주기적으로 투여한(임상 투여방법과 동일) 발육기

기니픽에서 대조군과 APN311군 모두 유사한 수의 많은 개체가 조기 종료/사망하여 반복투여독성시험을 2주기 종료 시 중단하였음. 사망/조기 종료의 원인은 주입 카테터 파열은 물론 판막/혈전성 심장막염(장기 주입으로 유도된 주사 부위 변화 및 수술 후 외상/감염의 결과)임. 그러나 10일 연속으로 APN311을 반복 투여 후의 독성동태학을 통한 노출도 및 C_{max} 수준은 임상에서 관찰된 수준보다 높은 수준(약 20배)임. 시험 약물 관련 독성은 임상 시험에서 관찰된 바와 같이 ch14.18/CHO의 예상되는 독성, 즉 말초 신경 조직 구조에 대한 결합을 통해 통증을 유발하고(용량 의존적 임상 징후, 사료 섭취량 및 체중 감소) 조혈계/골수를 간섭하는 것과 일관성이 있음. APN311를 반복 투여한 결과 ch14.18/CHO의 약동학을 방해하는 항-약물 항체가 유도됨. 회복 기간 종료 시에, 고용량 수컷의 경우 절대 및 상대 간 장기 무게가 감소하고 골수:적혈구 비율이 여전히 증가한 것 외에는 투여기간 동안 관찰된 모든 변화가 소실됨. 해당 용량 수준에서 관찰된 변화는 GD2를 표적으로 하고, ADCC/CDC를 유발하는 항체의 약력학적 작용 기전과 관련이 있으므로 NOAEL은 1.25mg/kg/day(10mg/m^2/day)로 판단되며, MTD는 12.5mg/kg/day(100mg/m^2/day)로 판단됨.

4.2.2.2. 사이노몰거스 원숭이 대상의 10일간, 1일 4시간 APN311 정맥 내 주입 독성 시험(31743, GLP)

- (시험 목표) 사이노몰거스 원숭이에 매일 4시간 정맥 내 주입을 통해 연속 10일 투여한 APN311의 독성을 확인하기 위함임.
- (실험 설계) 군당 3마리(회복군 2마리 추가)의 암수 사이노몰거스 원숭이에 ch14.18/CHO를 0, 2.5, 8.33mg/kg/day(0, 30, 100mg/m^2/day; 각각 1군, 2군 및 3군)로 매일 4시간 정맥 내 주입하였음(시험 1-10일차). 개체당 주입량은 0.9% NaCl에 희석하여 4mL/h에서 16mL/kg임.

- (사망률) 2건의 사망례 관찰됨.

✓ 3군의 18번 수컷: 최대 7일의 시험일 동안 중등도에서 중증까지의 전반적인 활동 감소를 보인 후 시험 14일차 오전에 사망함.

✓ 3군의 25번 암컷: 최대 12일의 시험일 동안 경미에서 중등도까지의 전반적인 활동 감소를 포함한 독성 징후를 보인 후 시험 14일차에 조기에 희생됨.

2마리 모두 흉선 크기가 감소함. 수컷은 갑상선 비대가 발견된 반면, 암컷은 난소와 갑상선의 크기가 추가로 감소함. 조직병리학적 검사 중 현미경을 통해 관련성이 있을 수 있는 맹장 점막의 여러 붉어짐이 관찰됨. 수컷의 사인은 조직병리학 검사 중 확인할 수 없었으며, 암컷의 경우 맹장 점막의 현미경 소견(여러 개의 작은 출혈 및 중등도의 만성 활동성 염증)은 시험 물질 투여와 관련이 없는 배경 소견으로 간주되었음. 2마리의 사망은 시험 물질과 관련된 것으로 간주됨.

- (임상 징후) 고용량 8.33 mg/kg/day 투여한 암수 개체 모두에서 경미한 수준 ~ 중증까지의 전반적인 활동 감소가 나타남. 수컷에서는 시험 15일차 이후 행동 변화가 없어졌고 회복 기간 내에 추가적인 이상 징후는 나타나지 않았음. 암컷에서는 시험 물질과 관련된 행동 변화가 시험 23일차(회복 기간 8일차)까지 지속되었음. 관찰된 모든 변화는 회복 기간 동안 소실됨.
- (국소 내성) 시험 물질 관련 변화는 관찰되지 않았음.
- (체중 및 사료 섭취량) 수컷의 경우, 첫 번째 투여 주 종료 시 10%(저용량군) 및 13%(고용량군)의 체중 감소가 관찰되었고, 두 번째 투여 주 종료(투여기간 종료)시에도 13%(저용량군) 및 12%(고용량군)의 체중 감소가 관찰됨. 암컷의 경우, 고용량군에서 첫 번째 투여 주 종료 시 7%, 두 번째 투여 주 종료(투여 기간 종료)시 9%의 체중 감소가 관찰됨. 저용량군의 경우, 생리식염수 대조군의 평균 체중과 유사하였음. 시험 시작 시점의 체중과 비교 시, 암수 모두 체중 증가가 감소함(저용량군, 고용량군: (수컷)

16% 및 15%, (암컷) 12% 및 20%). 대조군의 체중 증가는 4%(수컷) 및 2%(암컷)로 나타남. 그에 따라 2.5mg/kg/day 또는 8.33mg/kg/day로 투여한 암수 개체의 부검 시 체중이 감소함. 회복 기간 종료 시에도 대조군 대비 체중 감소가 관찰됨. 체중 감소는 상대적인 사료 섭취량의 감소와 관련되었고, 이는 저용량 및 고용량으로 시험 물질을 투여한 모든 동물에서 유의하게 감소함. 사료 섭취는 원숭이 암수에서 시험 물질과 연관성을 나타내며, 용량 의존적으로 감소함.

- (혈액학 및 혈액 화학) 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
- (뇨검사) 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
- (안과학적 및 청각적 검사) 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
- (ECG 및 혈압) 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
- (육안적 사후 검사 소견) 저용량 2.5mg/kg/day을 투여한 모든 암컷과 고용량 8.33mg/kg/day을 투여한 모든 암수 개체에서 시험 물질과 관련된 흉선 장기 크기의 감소가 관찰됨. 저용량의 경우 암컷에서만 부검 시 3마리 모두의 대퇴골(왼쪽, 오른쪽)에 구멍이 많고, 두꺼워지고 젤리화되며 연화됨. 그러나 고용량군에서는 이러한 소견이 관찰되지는 않았음. 암컷 1마리의 흉선 크기가 감소한 것 외에는 회복 동물에서 다른 육안적 변화가 확인되지 않았음.
- (장기 무게) 모든 시험 물질 투여군의 개체에서 흉선 장기의 상대적/절대적 무게가 감소하였고, 회복 기간 이후에도 이러한 소견은 존재했음.
- (조직병리학) 2.5mg/kg/day 및 8.33mg/kg/day군의 암수 모두에서 주요 시험군에서 관찰된 골수 변화(위축)가 관찰되었고, 이러한 변화는 과립구 및 적혈구 전구체의 세포충실성 손실, 감소에 영향을 미치는 골수 저형성증으로 구성됨. 이는 때때로 위축(atrophy)의 일부로서 골수 굴혈관(marrow sinusoids)의 팽창과 적혈구의 골수강으로의 혈관외 유출이 동반됨. 이러한 골수 변화는 시험 물질과 관련된 것으로 간주됨. 투여 중단 후, 회복군의 골수에서 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음. 골수, 골수:적혈구 비율의 변화는 주요 시험군 또는 회복군에서 관찰되지 않았음.
- (독성동태학) APN311 2.5mg/kg/day 및 8.33mg/kg/day 투여군에서 C_{max} 및 노출은 용량 의존적, 선형 약동학을 나타냄. C_{max} 및 노출 수준에서 암수에 따른 차이는 관찰되지 않았음.
- (결론) 사이노몰거스 원숭이에 2.5mg/kg/day 및 8.33mg/kg/day로 APN311을 10일간, 1일 4시간 정맥 내 주입한 결과, 마지막 용량 투여 4일 후 2마리의 예정되지 않은 사망이 초래되었음. 사망 원인은 시험 물질과 관련된 것으로 판단되었으며 전반적인 상태 악화(체중 증가/사료 섭취량 감소, 소모 증후군)와 관련이 있을 수 있음. 체중 및 사료 섭취량에서 시험 물질 및 용량과 관련된 감소가 관찰됨. 8.33mg/kg/day의 암수 개체는 확연하게 활동성이 감소 되었으며, 회복기에 회복되었음. ch14.18/CHO의 예상 독성, 즉 말초 신경 조직 구조에 결합하여 통증을 유발하는 것(용량 의존적 임상 징후, 사료 섭취량 및 체중 감소)과 일관적임. 또한 골수의 변화뿐 아니라 흉선 크기와 무게의 감소가 관찰됨. 이러한 소견은 골수 전구체 세포 계통에 대한 ch14.18/CHO의 직접적 또는 간접적(사이토카인 방출) 효과와 관련이 있을 수 있음. 그러나 골수의 회복은 마지막 ch14.18/CHO 투여 26일 후에 관찰됨. 혈청 수준과 AUC 값은 암수에 따른 차이 없이 용량 의존적, 선형 노출을 나타냄. NOAEL은 2.5mg/kg/day 미만의 APN311로 판단됨. 최대내약용량(MTD)은 2.5mg/kg/day임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- ICH S6에 따라 유전독성시험은 수행하지 않았음. 항체는 DNA 또는 기타 염색체 물질과 직접적으로 상호작용할 수 없음. 또한 단클론 항체가 형질전환세포의 증식을 뒷받침하거나 유도할 가능성이 있다는 증거는 없음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- ICH S9에 따라 생식·발생독성시험은 수행하지 않았음. 기니픽 반복투여독성시험에서 APN311의 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았음
- 배태자 발생 중 신경조직에서 GD2 발현 및 항체의 태반 전이 가능성을 근거하여, 임부에게 투여 시 APN 311은 태아에 유해할 가능성이 있음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- ICH S6 및 S9에 따라 발암성시험은 수행하지 않았음.

4.2.6. 기타 독성 시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 조직 교차 반응 시험

4.2.6.1.1. [예비시험] 기니픽 조직 패널에서 APN311의 잠재적 교차-반응성 평가(29355, Non-GLP)

- (시험 목적다양한 고정 및 면역조직화학 기법을 이용하여 기니픽의 뇌 및 좌골 신경 조직과 APN311의 잠재적인 교차-반응성을 평가하는 것임.
- (실험 설계) 기니픽의 뇌 및 좌골 신경 조직 조제물(prepparations)에 대한 ch14.18/CHO의 특이적인 결합을 in vitro에서 연구함. 이 시험은 두 가지 파트로 구성됨.

✓ (파트 1) 3.5주령의 각 2마리의 암수 기니픽에서 얻은 조제된 뇌 및 좌골 신경 조직(횡단면)

✓ (파트 2) 5주령의 수컷 1마리에서 얻은 좌골 신경 조직(종단면)

- ch14.18/CHO의 기니픽 디시알로강글리오시드 GD2와의 잠재적인 교차-반응성을 면역조직화학을 이용하여 시험함. ch14.18/CHO가 함유되지 않은 대조군 배양도 수행됨. 양성대조군은 미포함.
- (결과)

✓ (파트 1) 1:20 항체 희석에서 각 1마리의 암수컷에서 얻어진 뇌 조직에서 양성으로 관찰됨. 그러나, 다른 동물들에서 얻어진 좌골 신경(횡단면)과 뇌 조직은 경미한 염색만을 나타냈거나 비특이적인 염색만이 관찰됨. 이러한 결과에 대한 사유는 아세톤 고정 때문에 GD2가 추출되어 결합 항원결정인자가 소실되었을 가능성이 있음.

✓ (파트 2) 아세톤을 사용하지 않는 고정 방법을 이용했을 때 두 가지 ch14.18/CHO 희석 농도(1:30 및 1:100) 모두에서 좌골 신경 조직에서 양성으로 관찰됨.

- (결론) 기니픽에서 잠재적으로 GD2를 발현하는 조직과 ch14.18/CHO의 교차-반응성을 나타냄. GD2 항원결정인자 보존은 아세톤으로 고정하지 않고 조직을 동결건조하는 것이 선호되는 고정 방법임. 최적화된 염색 방법을 이용했을 때 더 넓은 기니픽 조직 패널에서 조직 교차-반응성이 확인됨

4.2.6.1.2. 기니픽 조직 패널에서 (항체 14G.2a를 이용했을 때) APN311의 잠재적 교차-반응성 평가(30666, Non-GLP)

- (시험 목적) 암수컷 각 3마리의 기니픽 조직으로 완전히 마우스화된 유사체 항체인 14G.2a를 사용하여 잠재적인 교차-반응성을 평가하는 것임.
- (실험 설계) 광범위한 기니픽 조직 패널과 ch14.18/CHO와의 잠재적인 교차-반응성을 평가하기 위해서, 동일한 상보성 결정 부위(CDR)를 갖는 완전히 마우스화된 ch14.18/CHO 변이체인 마우스 단클론 항체

14G.2a가 사용됨. 14G.2a의 가변 영역의 아미노산 서열은 ch14.18/CHO와 동일하며 특이성도 동일함. 인체 조직이 양성 및 음성대조군으로 사용되었으므로, 14G.2a의 차세대 인간화 제품인 ch14.18/CHO는 인간 IgG 특이적 검출 항체의 사용이 필요할 것이며, 이는 인체 조직과 비특이적으로 교차 반응할 것임. 따라서, 14G.2a가 ch14.18/CHO의 잠재적인 조직 교차-반응성을 검출하기 위한 지표로 사용됨.

- (결과) 기니픽의 말초 신경(좌골 신경)은 특이적인 조직 구조와 관련된 양성 염색을 나타냄. 또한, 조사된 대부분의 장기/조직의 신경 구조에 대하여 GD2-양성 염색이 관찰됨(부신, 안구, 심장, 공장, 신장, 폐, 림프절, 유선, 식도, 췌장, 전립선, 침샘, 위장, 흉선, 요관, 요로 방광 및 자궁(자궁경부)). 이러한 양성 신경 조직 염색은 외부 및 내부 신경분포 구조와 관련이 있음. 대뇌는 GD2-양성 뇌실 주위 조직을 나타냈고 소뇌와 척수에서 일부 뉴런이 양성으로 반응함. 이 시험에 설명되어 있는 GD2 발현 패턴은 6마리의 동물 모두에서 확인됨. 골수에 대해서도 염색이 관찰됨. 그러나, 각각의 대조군에서도 비슷한 패턴이 관찰되었으므로, 명확한 판단을 내릴 수 없었음. 요약하면, 이 시험 기간 동안 생성된 자료는 시험된 조직 중 대다수에서 관찰된 염색이 14G.2a에 특이적이며(따라서 ch14.18/CHO에 특이적임) 동형 대조군이나 시험 절차 음성 대조군에서는 상응하는 염색이 관찰되지 않았음을 의미함. 또한, 염색 패턴은 중추 신경 및 말초 신경, 그리고 장기 신경분포 구조 표면의 예상된 GD2 발현 패턴을 나타냄. 관찰된 교차-반응성 패턴은 인체 조직에 대하여 관찰된 패턴과 비슷함(시험번호 2014-AP-001). 14G.2a를 검출 항체로 이용했을 때에도 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인체 조직에 대하여 매우 유사한 GD2 발현 패턴이 보고됨(Vriesendorp *et* al., 1997).
- (결론) 기존 발표한 자료와 일관되게, GD2의 발현 패턴이 기니픽을 포함하는 다양한 종에 걸쳐 잘 보존되어 있고, 유사하였음. 시험 번호. 2014-AP-001에서 인체 조직에 대하여 측정된 조직 염색 패턴과 종합하면, 이 시험의 결과는 독성 시험을 위한 관련 종으로서 기니픽을 사용하는 것을 뒷받침함.

4.2.6.1.3. 사이노몰거스 원숭이 조직에서 APN311의 잠재적 교차-반응성 평가(31882, Non-GLP)

- (시험 목적) 완전히 마우스화된 유사체 항체인 14G.2a를 사용하여 사이노몰거스 원숭이의 뇌 및 좌골 신경 조직과 APN311의 잠재적인 교차-반응성을 평가하는 것임. 이 시험은 사이노몰거스 원숭이가 독성 시험을 위한 관련 종임을 증명하기 위해 수행됨.
- (실험 설계) 치료 경험이 없는 사이노몰거스 원숭이의 뇌 및 좌골 신경 조직 조제물에 대한 14G.2a의 특이적인 결합을 in vitro에서 연구함. 각 암수컷 2마리의 원숭이(연령: 3-5세)에서 얻은 Snap-동결 뇌 조직(대뇌 신경망 및 소뇌의 푸르킨예 세포)뿐만 아니라 좌골 신경 조직을 두 가지 농도(0.6 및 1.7μg/mL)의 14G.2a로 염색함. 인간 신경모세포종 박편이 모든 실험에 대한 양성 대조군으로 사용됨.
- (결과) 두 가지 항체 희석 농도 모두에서 사이노몰거스 원숭이 뇌(대뇌 및 소뇌)와 좌골 신경 조직의 명확한 양성이 관찰됨.
- (결론) APN311이 원숭이 조직 표면의 GD2 발현과 상호작용할 수 있고 따라서 원숭이가 APN311의 안전성 시험을 위한 잠재적으로 관련 있는 종임을 입증함. 이는 원숭이를 대상으로 한 반복-투여 독성 시험의 일환으로서 수행된 조직 교차-반응성 평가에서 추가적으로 확인됨

4.2.6.1.4. [10일 반복투여독성시험의 조직, 31743] 사이노몰거스 원숭이 조직과 APN311의 잠재적인 교차-반응성 평가(항체 14G.2a를 사용함)

- (시험 목적) 핵심, 반복-투여 독성 시험의 일환으로서 음성대조군의 암수컷 각 1마리로부터 생존 기간 종료 시에 채취한 광범위한 조직 패널을 이용하여 in vitro 조직 교차-반응성을 평가함. 이 비-GLP 시험

의 목적은 완전히 마우스화된 유사체 항체인 14G.2a를 사용하여 사이노몰거스 원숭이 조직에 대한 ch14.18/CHO의 잠재적인 교차-반응성을 평가하는 것임.

- (실험 설계) 상보성 결정 부위(CDR)가 동일한 ch14.18/CHO의 완전한 마우스 변이체인 마우스 단클론 항체 14G.2a가 사용됨. 14G.2a의 가변 영역의 아미노산 서열은 ch14.18/CHO와 동일하며 특이성도 동일함. 따라서, 14G.2a가 ch14.18/CHO의 잠재적인 조직 교차-반응성을 검출하기 위한 원숭이의 여러 장기를 이용하여 새로 조제된, 동결 박편이 시험계로 사용됨.
- 두 가지 농도의 14G.2a (0.6 및 1.7μg/mL)가 평가되었고 동형-매칭 음성 대조군(매칭된 단백질 농도 1.8μg/mL), 시험 절차 음성 대조군(이차 항체로 염색된 대조군 및 미처리 대조군)뿐만 아니라 인체 조직-유래 양성 대조군(인간 신경모세포종 조직의 동결 박편)에 대한 시험도 포함됨.
- (결과) 두 가지 희석 농도의 일차 항체 모두에서 대뇌, 소뇌 및 척수에서 강력한 GD2 양성으로 관찰됨. 대뇌에서 가장 뚜렷한 양성 GD2-염색은 대뇌 피질과 백색질의 경계에 위치해 있었음. 대뇌 피질로 확장되는 이 경계선 부위에서 시작되는 광선-유사(ray-like) 구조에서 동등한 염색 강도가 관찰됨. 소뇌 내 양성 GD2 염색의 국소화는 대뇌 내 염색보다 강했음. 푸르킨예 층은 진한 띠 모양의 염색 패턴을 나타냄. 추가적으로, 과립구 층은 강한 반응을 나타냄. 척수는 전체 회색 물질에서 높은 염색 강도를 나타냄. 또한, 조사된 대부분의 장기/조직의 신경 구조에 대하여 GD2-양성이 관찰됨(심장, 유선, 식도, 췌장, 피부, 위장(기저부), 흉선, 갑상선, 편도 및 요로 방광). 이러한 양성 신경 조직 염색은 외부 및 내부 신경분포 구조와 관련이 있었음. 시신경은 GD2-염색에 대하여 음성이었으나, 시신경과 관련된 말초 신경은 GD2 양성임. 골수, 안구, 결장, 공장, 림프 조직, 침샘, 피부 및 위장(분문)에서 비특이적인 조직 염색이 확인됨. 이러한 GD2 발현 패턴은 원숭이 2 마리의 모두에서 확인됨.
- 대다수에서 관찰된 염색이 14G.2a에 특이적이며(ch14.18/CHO에 특이적임) 음성 대조군에서는 염색이 관찰되지 않았음. 게다가, 염색 패턴은 중추 신경 및 말초 신경, 그리고 신경분포 구조 표면의 예상된 GD2 발현 패턴을 나타냄. 관찰된 교차-반응성 패턴은 인체 조직에 대하여 관찰된 패턴과 비슷함. 14G.2a를 검출 항체로 이용했을 때에도 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인체 조직에 대하여 매우 유사한 GD2 발현 패턴이 보고됨(Vriesendorp et al., 1997).
- (결론) 이전 발표한 자료와 일관되게, GD2의 발현 패턴이 사이노몰거스 원숭이를 포함하는 다양한 종에 걸쳐 비슷함. 시험 번호. 2014-AP-001에서 인체 조직에 대하여 측정된 조직 염색 패턴과 종합하면, 이 시험의 결과는 독성 시험을 위한 관련 종으로서 사이노몰거스 원숭이를 사용하는 것을 뒷받침함.

4.2.6.1.5. 인체 정상 조직 패널과 APN311의 잠재적인 교차 반응성 평가(2014-AP-001, Non-GLP)

- (시험 목적) 완전히 마우스화된 유사체 항체인 14G.2a를 사용하여 정상 인체 조직과 APN311의 잠재적인 교차-반응성을 평가하는 것임. 이 시험은 사람에게 in vivo 투여한 후 발생 가능한 유해 영향에 관한 근거를 제공하고 독성 시험을 위해 선정된 관련 종의 선택을 정당화하기 위해 수행됨.
- (실험 설계) 시험 번호. 30666과 동일한 방법을 이용하여 snap-동결된 인체 조직 박편(각 조직에 대하여 세 명의 서로 다른 공여자로부터 얻은 검체가 분석됨)과 14G.2a(ch14.18/CHO에 대한 지표)의 잠재적인 교차-반응성 시험 수행됨. 14G.2a는 상보성 결정 부위(CDR)가 동일한 ch14.18/CHO의 완전한 마우스 변이체임. 14G.2a의 가변 영역의 아미노산 서열은 ch14.18/CHO와 동일하며 특이성도 동일함.
- 조직학적으로 조제된 동결-박편에 대해 두 가지 농도의 14G.2a(0.6 및 1.7μg/mL)가 평가됨. 인간 신경모세포종 박편이 모든 실험에 대한 양성대조군으로 사용됨. 일반적인 음성대조군으로서 일차 항체(14G.2a)가 분석에서 생략됨. 추가적으로, 비특이적(Fc-매개) 결합을 연구하기 위해 시판되는 마우스

IgG1k가 동형 대조군 항체로 사용됨. 또한, 정상적인 인간 전립선 조직은 인간 GD2 발현에 대하여 음성으로 고려되었고 음성대조군으로 사용됨.

- (결과)

・양성 GD2-염색은 횡문근, 흉선, 요관, 자궁, 이하선, 식도, 위장, 유방, 결장, 안구(망막, 섬모체), 난관, 시신경, 폐, 기관지, 난소, 췌장, 부갑상선, 전립선, 피부, 척수, 비장, 갑상선을 포함하는 조사된 대부분의 장기/조직 중 대뇌(신경망), 소뇌(푸르킨예 세포) 및 말초 신경을 포함한 조직에서 발현됨.

・피부의 에크린샘과 흉선의 하살 소체와 같은 비-뉴런 조직에서 양성이 관찰되었고, 연결 조직과 평활근 세포에서 희미한 염색이 관찰됨. 음성대조군에서는 희미한 염색이 관찰되지 않았으므로, 이는 시험 물질에 특이적임.

・골수에서 진한 염색이 관찰되었으나, 각 대조군에서도 비슷한 패턴이 관찰되었음.

・섬유모세포와 염증 세포에서도 약하거나 중간 정도의 염색이 빈번하게 관찰됨. 음성 대조군에서 동일한 염색이 관찰되어, 이는 GD2에 대하여 비특이적이나, 검출계로부터만 도입된 것으로 보임.

- (결론) 소뇌, 대뇌 및 말초 신경을 포함하는 일부 신경 조직뿐만 아니라 여러 비-신경 조직 유형의 외부 및 내부 신경분포 구조에서 시험 물질인 14G.2a(ch14.18/CHO)의 GD2에 특이적 조직결합이 관찰됨. 이 결과는 인체 조직 표면의 GD2 발현에 관한 기존 자료와 일치함

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험으로는 기니픽과 사이노몰거스 원숭이로 각각 10일동안 정맥 내 주입 투여하였음. 기니픽의 경우, 많은 사망례로 2주기 조기 종료하였으며, 주입 카테터 파열로 판막/혈전성 심장막염에 의한 사망으로 판단되었으며, 원숭이의 경우 2마리의 사망례가 관찰되었으며, 운동성 감소, 체중 감소, 사료 섭취량 감소, 골수 및 흉선의 변화가 관찰되었음. 고농도군에서 임상용량 대비 Cmax 및 AUC가 각각 27.67배 및 18배에 해당하므로 적절함.
- 국소내성시험은 기니픽 반복독성시험의 일부로 평가되었으며, 고농도에서 경미한 섬유화 및 육아종성 염증이 관찰되었고, 임상 시험에서 주사부위 반응이 흔하게 관찰되었음.
- 기니픽, 사이노몰거스 원숭이 및 정상 인체 조직의 동결 절편을 사용하여 APN311(또는 fully murine analog, 14.G2a)의 조직 교차 반응성을 양성 대조군(인간 신경모세포종 조직의 동결 절편)을 사용하여 조사하였음. 인체 조직, 기니픽, 사이노몰거스 원숭이에서 소뇌, 대뇌 및 말초 신경을 포함한 일부 신경 조직 및 비신경 조직의 외부 및 내부 신경분포 구조에서 GD2 특이적 조직 결합이 관찰되었음.
- ICH S6 및 S9에 따라 유전독성시험, 발암성시험 및 생식・발생독성시험을 수행하지 않은 것은 수용 가능함. 사용상주의사항의 임부, 수유부 및 가임여성 관련 항목과 에 반영되어 있음.
- 본 시험에서는 사이토카인 방출 시험이 미제출되었음. CRS 검사의 목적은 임상시험 시의 CRS 발생 가능성을 평가하기 위한 것임. 비임상 평가 시, 별도의 사이토카인 측정은 없었으나 흉선의 독성학적 변화가 확인되어 면역기능의 이상 가능성이 예측되었으며, 임상시험을 통해 CRS 발생이 이미 확인되어 사용상의 주의사항에 관련 내용이 반영되었음. 따라서, 인체 적용 시, CRS 발생이 기 확인되어 비임상 평가자료를 통한 확인 필요성은 낮음에 따라 자료의 추가 확인은 불필요함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

일차 효력시험					
시험 항목	시험계	시험결과		GLP 준수	study #
In vitro					
GD2 결합	ELISA/SPR 기법	- ch14.18/CHO와 14G.2a에 대한 결합 곡선은 비슷함 - 표적 항원인 GD2에 대한 ch14.18/CHO 및 14G.2a의 결합은 항-개별특이형 항체인 강글리오디오맙의 양이 증가함에 따라 억제 - 두 가지 ch14.18/CHO 배치에 대한 KD, ka 및 kd 수치는 매우 비슷함		X	01-2014
GD2 결합	ELISA	- ch14.18/CHO, ch14.18/SP2/0 및 ch14.18/NS0 간의 GD2 결합 친화력이 비슷함		X	Zeng *et al.*, 2005
LAN-1 및 M21 세포의 GD2 발현	ELISA/SPR 기법	- 2가지 세포주 모두가 GD2를 발현함		X	01-2014
효과기 기능 (CDC, ADCC 및 WBT)	혈청, PBMC, 혈액	- 3가지 항체는 GD2 결합뿐만 아니라 CDC 유도는 분석된 농도 범위에서 비슷했으나, ch14.18/CHO가 더 낮은 농도 범위에서 ch14.18/SP2/0 및 ch14.18/NS0보다 유의하게 더 강력한 ADCC 활성을 촉발하여 ADCC 유도에 관한 차이가 관찰됨		X	01-2014
효과기 기능	혈청, PBMC	- ch14.18/CHO 및 ch14.18/SP20 항체는 *in vitro*에서 ADCC 및 CDC에 의해 매개되는 신경외배엽 종양 세포의 사멸을 유도함		X	Zeng et al., 2005
In vivo					
시험 항목	시험계	투여경로 및 기간	시험성적	GLP 준수	study #
간 종양 부담 평가	A/J 마우스	5일 연속 정맥	동계 종양 마우스 모델에서 용량-의존적이고 항원 특이적인 전이 억제가 나타났음	X	Zeng et al., 2005
안전성 약리시험					
• 미수행					
흡수・분포・대사・배설에 관한 시험					
• 미수행					

5.2. 효력시험

5.2.1. 일차 효력시험(CTD 2.6.2.1)

5.2.1.1. 시험관 내(In Vitro) 약리학

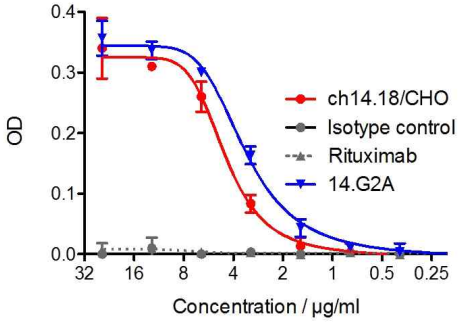
5.2.1.1.1. 결합 시험 (01-2014, Non-GLP)

- (목적) ch14.18/CHO 및 14G.2a(ch14.18/CHO의 완전히 마우스화된 버전)의 항원인 GD2에 대한 결합 상수를 결정하기 위함. (상경적 ELISA 형식)
- (실험 설계 및 결과)

✓ (첫 번째 실험) 25.0, 12.5, 6.25, 3.13, 1.5, 0.75, 0.37 및 0.0 μg/mL 농도에서 ch14.18/CHO(배치 T651204), 14G.2a, 리툭시맙(비특이적 대조군으로서) 및 동형 대조군의 결합을 비교함.

ch14.18/CHO와 14G.2a에 대한 결합 곡선은 비슷함. 이러한 곡선들은 대체적으로 동일한 모양을 나타냈으나, ch14.18/CHO의 친화력이 14G.2a에 비해 약간 더 낮았음(EC_{50}: ch14.18/CHO(4.5μg/ml) 및

그림 2-1: ch14.18/CHO (배치T65) 및 14G.2a 항체의 GD2-결합 ELISA 분석

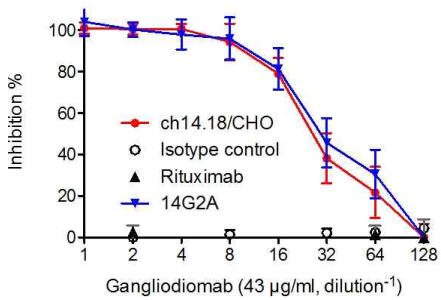


14G.2a(3.1µg/ml)).

✓ (두 번째 실험) ch14.18/CHO(배치 T65), 14G.2a, 리툭시맙(비특이적 대조군으로서) 및 동형 대조군의 결합 특이성을 연구함. GD2를 흡수 평판에 코팅하고 항체 10µg/mL를 함유하는 항체 검액을 43µg/mL부터 0.33 µg/mL까지로 양이 감소하는 항-개별특이형 항체인 강글리오디오맙에 노출시킴.

표적 항원인 GD2에 대한 ch14.18/CHO 및 14G.2a의 결합은 항-개별 특이형 항체인 강글리오디오맙의 양이 증가함에 따라 억제됨. 곡선의 모양이 매우 유사했으며, 이는 ch14.18/CHO와 14G.2a의 불변 영역 간에 여러 가지 차이가 있음에도 불구하고 두 항체 모두가 비슷한 강글리오디오맙에 의한 GD2-결합 억제를 나타냄.

그림2-2: GD2-결합 상경적 ELISA를 이용한 ch14.18/CHO (배치T65) 및 14G.2a의 항원 결합 성질 분석: 항체 10 µg/mL를 항-개별 특이형 항체인 강글리오디오맙의 양을 감소



✓ (세 번째 실험) ch14.18/CHO 및 BD554272(상업적으로 이용 가능한 GD2에 대한 마우스 단클론 항체)의 GD2 결합의 해리(kd) 및 결합(ka) 속도 상수와 해리 상수 KD를 측정함. 추가적으로 항정 상태(평형 상태)에서도 KD 측정이 수행됨.

두 가지 ch14.18/CHO 배치에 대하여 KD, ka 및 kd 값은 매우 유사함. 또한, 측정 수치는 종양 치료를 위해 세포 표면에 있는 항원을 표적으로 하는 중간~높은 친화력의 단클론 항체에 대하여 예상된 범위임.

5.2.1.1.2. 결합 시험(Zeng *et al.*, 2005)

- (시험 목적) CHO, NS0 및 SP2/0 세포로부터 만들어진 ch14.18의 항원인 GD2에 대한 결합 곡선을 결정하기 위함.
- (실험 설계 및 결과) CHO, NS0 및 SP2/0 세포로부터 만들어진 ch14.18와 음성 대조군인 맙테라/리툭시맙의 강글리오시드에 대한 결합을 ELISA에서 측정함. 항-CD20 mAb 대조군과 반대로 모든 ch14.18 항체 제조물이 강글리오시드 GD2에 특이적으로 결합함.

5.2.1.1.3. GD2-발현 종양 세포주인 LAN-1 및 M21에 대한 APN311의 결합(01-2014, Non-GLP)

- (시험 목적) LAN-1 및 M21 세포주 표면의 GD2 발현 확인.
- (실험 설계 및 결과) FACS를 통해 세포주 LAN-1(인간 신경모세포종) 및 M21(인간 흑색종)에서의 GD2 발현을 측정 시, APN311이 동형 대조군(검은색 곡선)에 비해 두 가지 세포주 모두와 강력히 상호작용하는 것으로 나타남. 이는 두 가지 세포주 모두가 GD2를 발현하며, APN311-매개 효과기 기능 측정에 적합함을 의미함.

5.2.1.1.4. 효과기 기능 시험(01-2014, Non-GLP)

5.2.1.1.4.1. 보체-의존적 세포독성 (CDC)

- (시험 목적) GD2 발현 세포주인 LAN-1 및 M21에 대하여 ch14.18/CHO에 의해 유발되는 CDC 활성을 in vitro에서 확인하기 위함.
- (실험 설계 및 결과) ^{51}Cr-표지된 LAN-1 및 M21 세포주가 사용됨. 건강한 기증자에서 얻은 인간 혈청(1:5 최종 희석)이 효과기 원료로 사용됨. 96-well 세포 배양 평판에서 well 당 800nCi ^{51}Cr 방사능으로 표지된 well 당 4x10^{4}개의 세포를 이용함. 세포 용해 후 ^{51}Cr 방출에 비례하는 방사능을 모든 검체에서 측정하고 분당 계수치(counts per minute; cpm)로 표시함. 모든 검체 값에서 자연적 용해(배경)의 cpm을 빼고 100%로 설정된 달성 가능한 최대 용해(계면활성제 사용)의 cpm과 관련한 용해율 %로 계산됨. ch14.18/CHO가 보체-매개 세포독성을 통해 GD2-양성 세포주인 LAN-1 및 M21을 강력하게 용해시키는 것으로 나타났으며, EC_{50} 수치는 각각 157ng/mL 및 138ng/mL임.

5.2.1.1.4.2. 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC)

- (시험 목적) GD2 발현 세포주인 LAN-1 및 M21에 대하여 ch14.18/CHO에 의해 유발되는 ADCC 활성을 in vitro에서 확인하기 위함.
- (실험 설계 및 결과) ^{51}Cr-표지된 LAN-1 및 M21 세포주가 사용됨. 건강한 기증자에서 채취되어, 헤파린 처리된 전혈에서 유래한 인간 말초혈 단핵구 세포가 효과기 원료로 사용됨. 시험된 ch14.18/CHO (배치 T110)의 농도 범위는 LAN-1 및 M21 세포에 대하여 각각 1-400ng/mL 및 20-1,200ng/mL임.
  ch14.18/CHO는 LAN-1 및 M21 세포에 대한 ADCC에 대한 EC_{50} 수치는 각각 2.0ng/mL 및 4.1ng/mL임.

5.2.1.1.4.3. 전혈 세포 용해 활성(Whole blood cytolytic activity test, WBT)

- 두 가지 표준 효과기 기능 분석(CDC 및 ADCC) 외에, *in vivo* 생리학을 더 잘 모방하기 위해서 치료 경험이 없는 건강한 지원자 또는 치료를 받은 환자에서 유래한 전혈 검체를 이용한 전혈 세포 용해 활성 시험이 확립됨.
- (시험 목적) GD2 발현 세포주인 LAN-1 및 M21에 대항하여 ch14.18/CHO에 의해 촉발되는 ADCC 활성을 in vitro에서 결정하기 위함임.
- (실험 설계) ^{51}Cr-표지된 LAN-1 및 M21 세포주가 사용됨. 건강한 기증자에서 채취되어, 헤파린 처리된 전혈에서 유래한 인간 말초혈 단핵구 세포가 사용됨. ch14.18/CHO(배치 T110)의 농도 범위는 LAN-1 및 M21 세포에 대하여 각각 1 ~ 400ng/mL 및 20 ~ 1,200ng/mL임.
  LAN-1 및 M21 세포에 대하여 수행된 전혈 매개 세포 용해 분석에서 ch14.18/CHO의 EC_{50} 수치는 각각 65ng/mL 및 140ng/mL임.

5.2.1.1.5. 효과기 기능 시험(Zeng et al., 2005)

- (시험 목적) *in vitro*에서 GD2-발현 세포주인 M21에 대하여 CHO, NS0 및 SP2/0 세포에서 발현된 ch14.18에 의해 유발된 CDC 및 ADCC 활성을 비교하기 위함.
- (실험 설계) ^{51}Cr-방출 분석을 이용하여 CDC 및 ADCC 세포 독성 분석이 수행됨.

✓ (CDC 분석) 신경모세포종에 대한 자연적 용해 활성이 낮은 것으로 확인된 기증자 한 명의 인간 혈청을 보체의 원료로 사용함. 대조군에는 항체가 첨가되지 않은 표적 세포와 항체 및 보체가 첨가되지 않은 표적 세포가 포함됨. 평판을 배양하고 두 시점(4, 20h)에서 상등액을 수집함.

✓ (ADCC 분석) 건강한 지원자의 혈액을 이용하여 인간 효과기 세포를 조제함. 원심분리를 이용하여 수집한 말초혈 단핵구를 수집함. 효과기 세포를 배양한 후, ^{51}Cr 표지된 표적 세포에 다양한 효과기 대 표적 세포 비(10:1, 5:1, 2.5:2)로 첨가함. 항체를 배지에 희석하고 10㎍/ml에서 시작하여 표시된 최종 농도까지 첨가함. 대조군에는 항체 없이 효과기 세포만 첨가된 표적 세포가 포함됨. 평판을 배양하고 두 시점(4, 20h)에서 상등액을 수집함.

✓ CDC 및 ADCC 실험 배양 후, 총 방출을 유도하고 표적 세포가 완전히 용해되도록 관리함. 감마 계수기에서 측정된 상등액 내로 방출된 ^{51}Cr의 양에 따라 세포독성 백분율을 계산함.

- (결과) 비-특이적 대조군으로 사용된 키메라 항-CD20 mAb(리툭시맙)이 효과가 없었으므로, 여러 가지 ch14.18 조제물에 의한 CDC 매개 세포독성은 mAb 농도에 의존적이고 특이적임(그림 2-11). ch14.18/CHO에 의한 CDC 매개 세포독성과 ch14.18/SP2/0에 의한 CDC 매개 세포독성 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았음. 그러나, 낮은 mAb 농도 수준(1.0 및 0.3μg/mL)에서 M21 세포에 대한 ch14.18/NS0의 CDC 매개 세포독성은 ch14.18/CHO 및 ch14.18/SP2/0에 비해 유의하게 낮았음.

  M21 세포에 대한 ch14.18/CHO에 의해 매개된 ADCC 효과는 시간 의존적이었고 mAb 농도와 상관관계가 있음. 낮은 mAb 농도(0.001 – 0.0003μg/ml)에서 ch14.18/CHO에 의해 매개된 ADCC 효과는 ch14.18/SP2/0 및 ch14.18/NS0에 의해 매개된 ADCC 효과보다 2배 더 우월함($p<0.01$). ch14.18/NSO mAb 조제물은 낮은 mAb 농도(<1.0μg/ml)에서 ch14.18/CHO 또는 ch14.18 SP2/0보다 ADCC에서 덜 효과적임. 이러한 결과는 낮은 항체 역가에서 ch14.18/CHO 투여 시 ADCC 효과가 향상되었음을 시사함.

그림 2-11 : M21 세포에 대한 보체-의존적 세포독성(CDC)을 매개에 CHO, NS0 및 SP2/0 세포에 발현된 ch14.18의 효과

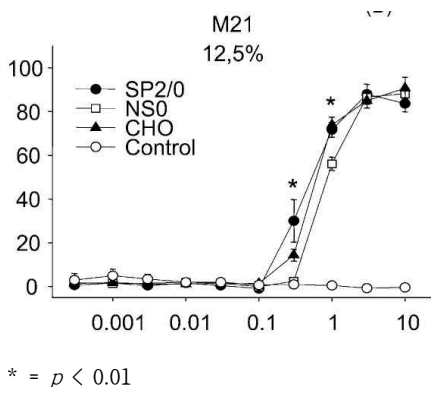
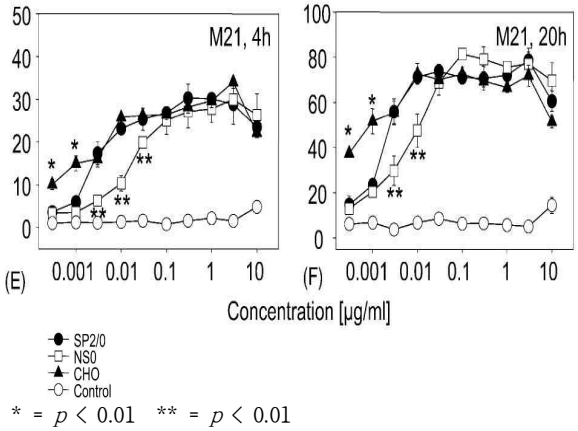


그림 2-12: M21 세포에 대한 ADCC 매개에 CHO, NS0 및 SP2/0 세포에 발현된 ch14.18의 효과



즉, 시험한 3가지의 ch14.18 제제는 CDC 측면에서 GD2 결합 친화력이 유사하지만, ADCC에서는 ch14.18/CHO 항체가 더 강력한 활성을 나타냄. ch14.18 항체들의 아미노산 서열이 동일하지만,

ch14.18/CHO에 유리한 관찰 소견이 나타난 것은 세 항체의 당화 패턴이 서로 다르기 때문임. 항체 Fc 영역의 당화 부위 내 푸코오스(fucose) 함량의 감소가 ADCC 활성 증가를 유발하는 것으로 보고됨 (Suzuki *et al.*, 2007). 이는 푸코오스가 감소된 항체가 자연살해세포(natural killer cells; NK cell) 표면에 있는 Fc 감마 RIIIa 수용체에 대한 결합 친화력이 더 높아짐에 따라 유발됨.

5.2.1.2. 생체 내(*In Vivo*) 약리학

- ch14.18/CHO가 개발되었을 때 GD2에 대한 ch14.18 항체(ch14.18/SP2/0 항체)의 임상적 활성이 이미 확립되어, ch14.18/CHO를 ch14.18/SP2/0와 비교하기 위한 1건의 *in vivo* 시험 수행됨.

5.2.1.2.1 동계 종양 마우스 모델에서 ch14.18/CHO 및 ch14.18/NS0의 항-종양 활성 (Zeng *et al.*, 2005)

- (시험 목적) *in vivo*에서 ch14.18/CHO와 ch14.18/NS0의 항-종양 활성을 비교 평가함. 동계(syngeneic), 신경모세포종 세포, 간 전이(liver metastasis) 마우스 모델에서 종양 접종 후 28일째에서의 치료 효과 척도로서 간 종양 부담(liver tumor burden)을 평가함.
- (실험 설계) 마우스 NXS2 신경모세포종(NB) 종양 세포를 암컷 A/J 마우스(n=6)의 꼬리정맥에 주사 후, 한 시험군은 치료하지 않았고, 다른 군들은 종양 접종 후 3일째부터 5일 연속으로 PBS(음성 대조군), 100, 300μg/day ch14.18/CHO(4, 12mg/kg/day) 또는 ch14.18/NS0를 정맥주사함. 다른 시험군은 300μg/day ch14.18/CHO로 동일하게 투여하였으나, NK 세포를 고갈시키기 위해서 종양 세포 접종 전/후 -2, 4 및 10일차에 항-아시알로(Asialo) GM1 항혈청을 복강 투여함. 28일차 또는 마우스가 빈사 상태인 경우에 치사시킴. 습식(wet) 간 중량으로 측정된 간 종양 부담 분석을 이용하여 치료 효과를 측정함.
- (결과) ch14.18로 치료받은 마우스에서 용량-의존적이고 항원 특이적인 전이 억제가 나타남. 간 중량이 2.3g±0.3g (PBS 대조군)에서 1.1g±0.1g (ch14.18/CHO 치료군 마우스) 및 1.3g±0.3g (ch14.18/NS0)으로 감소($p>0.05$)한 바와 같이, ch14.18 300μg/day 투여로 신경모세포종의 간 전이를 감소시켰음. ch14.18/CHO 투여군과 ch14.18/NS0 투여군에서의 간 중량에 대한 효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 동등한 분량의 비특이적 항-CD20 항체를 투여 시 전혀 효과가 없었음. ch14.18 100μg/day 투여군에서 간 전이가 감소하였으나, 300μg/day에 비해 그 정도가 더 낮았음.

  NK 세포 고갈은 ch14.18/CHO의 치료 효과를 완전히 상쇄시켰으며, 이는 ch14.18/CHO에 의해 유도된 항-신경모세포종 면역 반응에서 ADCC를 매개하는 NK-세포의 역할을 나타냄. 또한, ch14.18/CHO를 투여한 후의 마우스 체중은 안정적이었으며 독성 변화는 없었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- ICH S9에 따라 별도의 안전성 약리시험은 수행하지 않았음.
  - 기니픽 및 사이노몰거스 원숭이 대상의 반복투여독성시험에서 신경학적, 심혈관 및 호흡기 기능에 대한 검사(29339 및 31743) 결과, 시험 물질과 관련된 영향을 시사한 소견은 나타나지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- APN311에 대한 별도의 흡수・분포・대사・배설 시험은 수행되지 않았음. 비임상 약동학적 특성 및 면역원성은 기니픽 및 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 GLP를 준수한 정맥 내 주입 반복투여독성 시험에서 평가되었음.
- 기니픽 및 사이노몰거스 원숭이의 혈청에서 ch14.18/CHO 항체 정량 및 anti-ch14.18/CHO 항체 분석

에 대한 밸리데이션 보고서를 제출하였음.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

5.5.1.1. 수컷 기니픽에 24시간 단회 정맥 내 주입으로 투여된 APN311의 약동학(29338, GLP)

- (시험 목적) 수컷 기니픽에 10, 50, 100mg/m^{2}으로 24시간 정맥 내 주입한 후 APN311의 혈청 약동학을 확인하고자 함
- (실험 설계 및 결과) 각 군당 9마리의 수컷 기니픽에서 APN311 약동학적 특성 연구함. APN311 (PBS 용액)을 사전-이식된 경정맥 카테터를 통해 개체당 10mL/24h 단회 정맥 내 주입(i.v. infusion)하였고, 주입 속도는 0.416mL/h임. 투여 후 여러 시점에서(투여 전, 1, 8, 24, 36시간, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12일) 혈액을 채취하였고, 혈청을 분리하고 밸리데이션된 ELISA법을 이용하여 ch14.18/CHO 혈청 수치를 측정함(시험번호 29341). 추가적으로 기니픽을 행동 및 임상 징후에 대하여 모니터함.

  APN311 Cmax 및 노출은 투여 용량 범위인 1.25(=10mg/m^2), 6.25(=50mg/m^2) 및 12.5mg/kg(=100mg/m^2)에서 용량의존적, 직선형 약동학을 나타냄. 최종 반감기는 용량 간에 유사했고, 용량 증가에 따라 약간 증가하는 경향임. 50 및 100mg/m^{2}군에서 주입 시작 후 2 ~ 8시간부터 운동성 감소가 관찰됨.

Pharmacokinetic evaluation of ch14.18 - Non-compartment analysis

Group	Dose# [mg/kg b.w.]	C_{max}## [µg/mL]	t_{max}## [h]	$t_{1/2}$ [h]	K_{el} [1/h]	$AUC_{0-144\ h}$ [µg·h/mL]	$AUC_{0-\infty}$ [µg·h/mL]	$AUC_{0-\infty}$/Dose [µg·h/L]	CL [mL/(h·kg)]	Vz [mL/kg]	DPF
1	1.25	18.1	24.0	36.7	0.019	926.8	1001.7	801.4	1.25	66.0	–
2	6.25	82.4	24.0	38.4	0.018	4529.8	4933.0	789.3	1.27	70.2	0.98
3	12.5	173.4	24.0	43.4	0.016	10035.7	11142.2	891.4	1.12	70.2	1.11

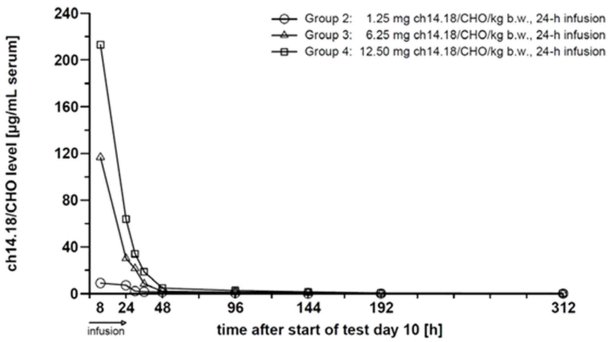
#: administered as intravenous infusion over a period of 24 hours
##: values obtained from analytical results, all other values calculated by pharmacokinetic analysis (in part, values were rounded compared to the result tables)

5.5.1.2. [반복투여독성시험] 기니픽에 10일 동안 24시간 연속 정맥 내 주입 투여한 후 TK 평가로 측정된 APN311의 약동학 (29339, GLP)

- (시험 목적) 기니픽에 10일 동안 24시간 연속 정맥 내 주입 후의 APN311 독성동태학 평가
- (실험 설계) 군당 10마리의 기니픽에 0, 1.25, 6.25, 12.5mg/kg/day(0, 10, 50, 100mg/m^2/day) 용량의 APN311을 반복 주기로 투여함. 10일 동안 연속 i.v. 주입한 후 다음 주기가 시작되기 전 25일 동안 휴약기가 있음. 개체 당 주입 부피는 10mL/day(=0.417mL/h)였음. 사전-이식된 경정맥 카테터와 주입 펌프를 통해 주입함.
- (결과) APN311 C_{max} 및 노출은 10일 연속 투여 후 1.25, 6.25 및 12.5mg/kg에서 용량 의존적이고, 직선에 가까운 약동학을 나타냄. 1차 주기에서 암수 간의 약동학 차이는 없음.

그림 3-2: 수컷 기니픽에 10일 연속 정맥 내 주입 후 ch14.18/CHO의 평균 혈청 수치(10-23일차)

그림 3-3: 암컷 기니픽에 10일 연속 정맥 내 주입 후 ch14.18/CHO의 평균 혈청 수치(10-23일차)



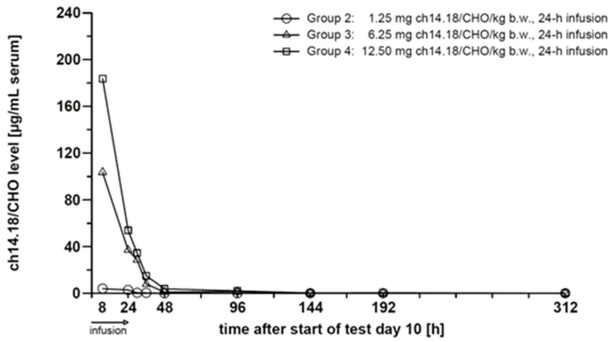


표 3-2: 기니픽에 10일 연속 정맥 내 주입 후 ch14.18/CHO의 약동학 매개변수(시험 29339) (10-23일차)

시험군*	용량[a] [mg/kg/day]	용량 [a][mg/m²/day]	C_{max}[b] [µg/mL]	t_{max}[b] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [µg*h/mL]	$t_{1/2alpha}$[d] [h]	$t_{1/2beta}$[e] [h]
수컷(10-23일차)							
2	1.25	10	9.00	8	291.1	11.5	31.9
3	6.25	50	117	8	2200	5.90	95.9
4	12.5	100	213	8	4045	6.39	61.8
암컷(10-23일차)							
2	1.25	10	3.96	8	81.58[c]	3.84	n.c.
3	6.25	50	104	8	2027	4.45	54.8
4	12.5	100	184	8	3382	6.08	38.0
수컷과 암컷 통합(10-23일차)							
2	1.25	10	6.48	8	175[c]	7.69	31.9
3	6.25	50	110	8	2114	5.18	75.4
4	12.5	100	198	8	3697	6.24	50.0

* 1군은 음성대조군이었고 아무런 노출을 나타내지 않았다.
[a] 이 용량은 연속 10일 동안(1-10일차) 매일(24시간 주입) 투여되었다.
[b] 10일차에 측정됨. 분석 결과로부터 얻은 수치, 다른 모든 수치는 PK 분석에 의해 계산된다.
[c] $AUC_{0-36hrs}$ 수치
[d]: $t_{1/2alpha}$ 제거 기간 수치는 주입 종료 후 24 ~ 48시간 범위의 시점들에 근거하여 계산된다.
[e]: d: $t_{1/2beta}$ 제거 기간 수치는 주입 종료 후 48 ~ t_{last} 시간 범위의 시점들에 근거하여 계산된다.
t_{max}: 10일차 8시간 시점이 주입이 종료되기 전 마지막 검체 채취 시점이었다.
n.a.: 수치를 계산할 수 없음.

표 3-3: 기니픽에 10일 연속 정맥 내 주입 후 ch14.18/CHO의 약동학 매개변수(1-23일차)

시험군*	용량[a] [mg/kg/day]	용량 [a][mg/m²/day]	C_{max}[b][µg/mL]	t_{max}[b][h]	$AUC_{0-\infty}$ [µg*h/mL]	$t_{1/2}$ [h]
수컷(1-23일차)						
2	1.25	10	32.3	144	5178	23.7
3	6.25	50	217	144	34913	26.0
4	12.5	100	417	144	66436	39.1
암컷(1-23일차)						
2	1.25	10	39.2	144	5961	3.84
3	6.25	50	245	144	36997	24.8
4	12.5	100	457	144	66832	23.5
수컷과 암컷 통합(1-23일차)						
2	1.25	10	35.7	144	5569	13.8
3	6.25	50	231	144	35955	25.4
4	12.5	100	437	144	66634	31.3

* 1군은 음성대조군이었고 아무런 노출을 나타내지 않았다.
[a] 이 용량은 연속 10일 동안(1-10일차) 매일(24시간 주입) 투여되었다.
[b] 분석 결과로부터 얻은 수치, 다른 모든 수치는 PK 분석에 의해 계산된다. 고원 상태(Plateau) 수치는 10일 연속 주입 기간(240시간) 중 시험 4, 7, 10일차에 측정되었다. t_{max}는 4, 7, 10일차에서의 최고 고원 상태 수치가 측정된 시점을 말한다.

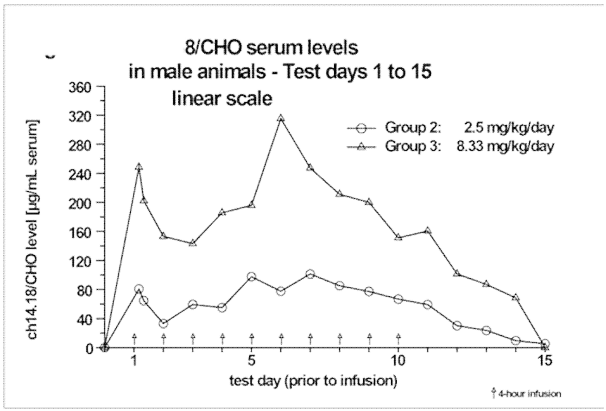
- 1차 주기의 4일차와 7일차의 평균 ch14.18/CHO 혈청 수준은 용량 의존적으로 증가하였고, 4일차와 7

일차 사이에 모든 용량군에 대하여 ch14.18/CHO 축적이 관찰됨. 수컷 기니픽에 ch14.18/CHO을 24시간 단회 정맥 투여한 후 PK 시험에서 측정된 약동학 매개변수와 1차 주기에서 10일 동안 연속 정맥 투여한 후 얻은 PK 매개변수를 비교했을 때 C_{max} 수치는 유사했으나, 10일 주입 요법 이후의 노출(AUC) 수치는 약 3-4배 더 낮은 것으로 나타남. 이러한 관찰 소견은 항-ch14.18/CHO 항체 반응의 유도로 인한 가능성 있음.

5.5.1.3. [반복 투여 독성시험] TK 평가의 일환으로 사이노몰거스 원숭이에 10일 동안 매일 4시간 정맥 내 주입 투여한 후 측정된 APN311의 약동학 (31743, GLP)

- (시험 목적) 사이노몰거스 원숭이에 10일 동안 4시간 정맥 내 주입 후 APN311의 독성동태학 평가
- (실험 설계) 군당 3마리의 사이노몰거스 원숭이에 연속 10일 동안 매일 APN311 0, 2.5, 8.33mg/kg/day (0, 30, 100mg/m^2/day)을 4시간 정맥 투여함. 개체당 주입 부피는 16mL/kg였고 주입 속도는 4mL/h였음
- (결과) APN311 C_{max} 및 노출은 2.5 및 8.33mg/kg/day에서 용량 의존적 선형성 약동학을 나타냈으며, 암수 차이 없음.

그림 3-5: 수컷 원숭이에 10일 동안 매일 4시간 정맥 투여하는 동안 및 투여한 후 ch14.18/CHO의 평균 혈청 수치



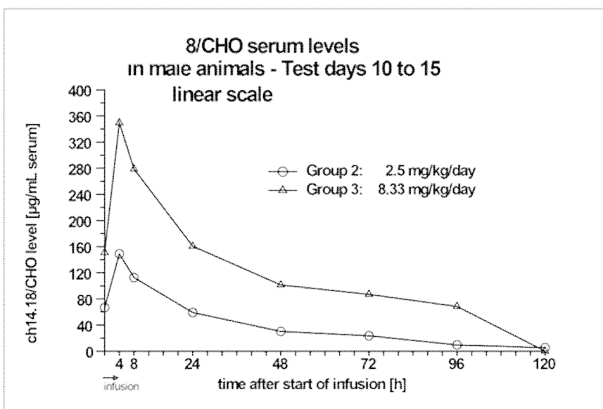
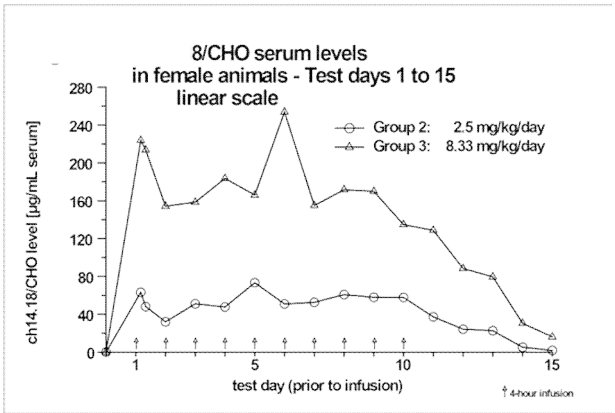


그림 3-6: 암컷 원숭이에 10일 동안 매일 4시간 정맥 투여하는 동안 및 투여한 후 ch14.18/CHO의 평균 혈청 수치



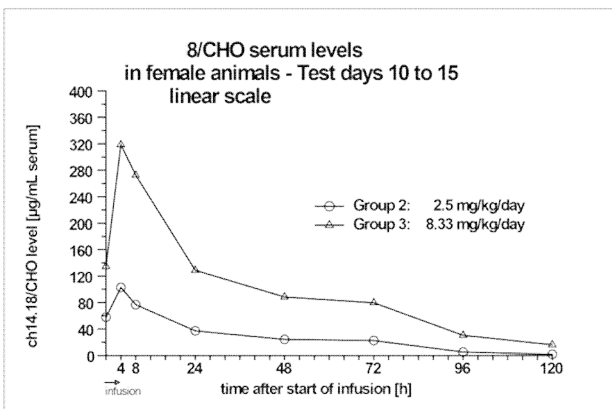


표 3-5: 사이노몰거스 원숭이에 10일 동안 매일 4시간 정맥 투여하는 동안 ch14.18/CHO의 약동학 매개변수(1-15일차)

시험군*	용량[a] [mg/kg/day]	용량 [a][mg/m^2/day]	Cmax[b][µg/mL]	tmax[b] [h]	AUC0-∞ [µg*h/mL]	t1/2 [h]
수컷(1-15일차)						
2	2.5	30	149	220	20473	22.4
3	8.33	100	375	180	60115	32.8
암컷(1-15일차)						

2	2.5	30	103	179	14733	17.8
3	8.33	100	339	118	50311	23.4
수컷과 암컷 통합(1-15일차)						
2	2.5	30	126	199	17603	20.1
3	8.33	100	357	149	55213	28.1

* 1군은 음성대조군이었고 아무런 노출을 나타내지 않았다.

[a] 이 용량은 10일 연속으로(1-10일차) 매일(4시간 i.v. 주입) 투여되었다.

[b] 분석 결과로부터 얻은 수치, 다른 모든 수치는 PK 분석에 의해 계산된다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 미수행
  - 기니픽, 사이노몰거스 원숭이 및 사람의 조직 패널을 사용한 조직 교차 반응성 연구 수행되었으며, 중추 및 말초 신경 등의 신경 분포에서 GD 발현 양상 확인됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 미수행

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- *In vitro* 시험에서 GD2에 대한 ch14.18/CHO의 특이적 항원 결합이 확인되었으며, CDC 매개 세포 용해 활성 및 ADCC 특이적 활성화를 확인하였음.
- *In vivo* 시험에서 ch14.18/CHO 또는 ch14.18/NS0를 투여받은 동계 종양 마우스 모델에서 용량 의존적이고 항원 특이적인 전이 억제가 나타났음. NK 세포 고갈에 의한 항-종양 효과 소실은 ADCC가 ch14.18/CHO에 의해 촉발된 항-종양 활성의 주요 원인임을 뒷받침함.
- 반복투여독성시험으로 통증 관찰되었으며, 이는 세포 용해성 항-GD2 항체 요법의 잘 알려진 부작용임
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 반복투여독성시험에서 신경학적, 심혈관 및 호흡 기능 매개변수에 관한 시험 물질과 관련된 독성 변화는 나타나지 않았음.
- 독성동태 시험 결과, 기니픽, 사이노몰거스 원숭이 대상 반복투여 시, APN311은 용량의존적이고 거의 선형성의 약동학적 특성을 나타내었음. 또한, 단회투여에 비해 반복투여시의 APN311 노출 수준이 약 3~4배 낮았으며 이는 항-ch14.18/CHO 항체 반응에 의한 가능성이 있음. 전반적으로 암수 간 약동학적 프로파일에서 유의한 차이는 없었음.
- 기니픽, 사이노몰거스 원숭이뿐만 아니라 인체 조직에서, 14G.2a 항체(상보성 결정 부위(CDR)가 같아 APN311을 예측할 수 있는 ch14.18/CHO의 완전한 마우스화 변이체)의 in vitro GD2-특이적 조직 결합은 소뇌, 대뇌, 및 말초 신경을 포함하는 일부 신경 조직뿐만 아니라 비-신경 조직/장기의 외부 및 내부 신경에 분포하였으며, 비특이적으로 작용함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 제1상(1건), 제2상(1건), 제1/2상(1건), 제3상(핵심 1건, 기타 1건)]
  - 핵심임상시험 : APN311-303

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
불응성 신경모세포종이 있는 소아 대상의 ch14.18/CHO 항체를 사용한 가교 시험					
제1상	APN311-101 (SIOPEN RNET001)	공개, 비대조, 다기관, 용량증량	R/R >1세 - ≤21세 등록 15명 완료 12명	IV infusion 최대 3주기; 28일마다 5일 동안 매일 8시간씩 정맥 내 주입 10 mg/m^2/day 20 mg/m^2/day 30 mg/m^2/day *통증 관리: 이 약의 각 투여 주기 동안 모르핀(i.v.) 투여	- 20mg/m2/day 투여군의 8명(연령 중앙값 6.5세)의 PK 데이터 분석 결과 제출함. (주기 1) 평균 Cmax 16.47 μg/mL, Tmax 78h, 평균 AUC0-672 2596.91h* μg/mL, AUClast 2349.84h* μg/mL, t1/2 96.6h - ADA 반응은 15명 중 11명(73%)에서 발생함 - 사망을 초래한 약물 관련 TEAE는 없었음. 가장 흔한 TEAE는 변비, 복통, 오심, 통증, 발열, 체중 증가, 사지통증 및 요통, 소양증에 해당함. - 모르핀 정맥투여에도 30%의 환자는 첫 주기에 통증이 나타남. 5일 투여 동안 통증 감소 경향은 없었음. - 30 mg/m^2/day군에서 통증 및 발열이 약간 더 높게 나타나 선호 용량으로 20 mg/m^2/day로 결정됨
SIOPEN 장기 ch14.18/CHO 주입(LTI) 시험 : 원발성 불응성 또는 재발성 신경모세포종 환자(Primary Refractory or Relapsed Neuroblastoma)에서 피하 IL-2와 병용투여한 ch14.18/CHO 연속 주입에 대한 제1/2상 투여 일정 설정(Dose Schedule Finding) 시험					
제1/2상 (311-202) 총 285명	APN311-202 (012010) Phase I/II V1/V2 Cut-off date (2015.12.15.)	공개, 비-맹검, 다기관, 용량증량, 투여일정 설정(내약성)	R/R 최소 1회의 고용량 항암치료를 받은 후 기존 치료 후 줄기 세포 치료를 받은 INSS 기준(4등급)에 따라 신경모세포종 진단을 받은 환자 1>세, ≤21세 *원발성 불응성 :	IV infusion 5주기; 1주기(35일)마다 10일 투여 총 용량 (10일) 100mg/m^2 150mg/m^2 210mg/m^2 일일 용량 7mg/m^2/day 10mg/m^2/day 15mg/m^2/day * 병용약물:	- 기저치에서 44명 중 불응성은 25명(56.8%), 재발성은 19명(43.2%)으로 분류됨 - 10일 동안 100mg/m^2 ch14.18/CHO의 장기요법의 안전성 확인하고, IL-2 및 13-cis-RA와의 병용투여 시의 안전성, 유효성을 추가 확인함. ch14.18/CHO 투여로 인한 통증 독성은 첫 번째 주기동안 처음 5일 후 모르핀을 사용하지 않는 일정을 이용한 환자의 비율이 80%로 나타났음. - ch14.18/CHO를 IL-2 및 13-cis-RA와 병용투여 시, 가장 흔한 TEAE는 발열, ALT 증가, 통증, 기침, GGT 증가였음.

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>≥2 lines of conventional treatment

등록 44명
FAS군 44명
Safety군 44명
5주기 완료:
29명(65.9%)</td><td>13-cis-RA, IL-2

* premedication
- 신경통증 관리: 가바펜틴(경구), 모르핀(i.v.)
- 알레르기 반응: 디펜히드라민(경구 또는 i.v.), 세티리진</td><td>치료기간동안 패혈증으로 인한 1건의 사망례는 이 약과 관련 없으며, 추적 기간 동안의 19명의 사망례는 모두 질환의 악화로 인함.
- 기저치에서 질병의 증거가 있었던 환자에서 항종양 활성을 나타냄.
<table><tr><th></th><th></th><th>전체</th><th>불응성</th><th>재발성</th></tr><tr><td rowspan="3">EFS</td><td>1년</td><td>52.3%</td><td>60.0%</td><td>42.1%</td></tr><tr><td>2년</td><td>47.4%</td><td>55.7%</td><td>36.8%</td></tr><tr><td>3년</td><td>41.1%</td><td>44.6%</td><td>36.8%</td></tr><tr><td rowspan="3">OS</td><td>1년</td><td>88.6%</td><td>100.0%</td><td>73.7%</td></tr><tr><td>2년</td><td>62.7%</td><td>78.3%</td><td>42.1%</td></tr><tr><td>3년</td><td>54.0%</td><td>62.5%</td><td>42.1%</td></tr></table>- ch14.18/CHO 투여 제1주기에서 용량과 AUC 사이에 선형성과 비례성 확인함(0-100mg/m^2)</td></tr>
<tr><td></td><td>■■■■</td><td>■■■■</td><td>■■■■</td><td>■■■■</td><td>■■■■</td></tr>
<tr><td colspan="6">재발성 신경모세포종 소아에서 반일치 조혈모세포 이식(haploidentical stem cell transplantation) 후 ch14.18/CHO 항체 및 피하 IL-2를 사용한 제2상 타당성 시험(feasibility study)</td></tr>
<tr><td>제2상</td><td>APN311-201 (ch14.18-IL2 1021)</td><td>공개, 비대조, 다기관</td><td>재발성
≤21세

등록 : 35명
FAS군: 35명
Safety군: 35명</td><td>IV infusion
6주기(+3주기)
매 4주마다 5일 연속
매일 8시간씩
20mg/m^2/day

병용투여
- 없음(제1-3주기)
- IL-2(제4-9주기)

* 통증관리 :
모르핀 및 아세트아미노펜 또는 이부프로펜 전처치</td><td>- 소아 연령 중앙값은 6세이며, 반일치 조혈모세포 이식 시에 8명은 5세 이하, 27명은 5세 초과로 가장 어린 연령은 3세였음.
- 일차 유효성 평가변수(치료 성공: 임상시험계획서의 전체 치료를 받은 환자가 치료 후 180일에 질병 진행이 없고 허용할 수 없는 독성 및 급성 GvHD≥3등급 또는 광범위한 만성 GvHD가 없이 생존한 것) 평가 시, 35명의 환자 중 22명(62.9%)가 도달함
- IL-2와 병용투여한 ch14.18/CHO 치료의 가장 빈번한 이상반응은 통증, 모세혈관 누출 증후군, 저혈압 및 과민반응이었음. 호중구 감소증, 빈혈, 아미노전이효소 증가 발생함. 이 약의 투여 관련 통증은 흔하였음
- ch14.18/CHO 단항체는 재발한 소아 환자에서 투여된 용량 수준에서 전반적으로 양호한 독성 프로파일을 나타냄.</td></tr>
<tr><td colspan="6">동정적 사용 프로그램에 따라 고위험 신경모세포종 환자에서 피하 IL-2을 병용한 ch14.18/CHO 연속 주입 투여 동안 수집된 자료의 후향적 분석</td></tr>
<tr><td>제3상</td><td>APN311-303 (유럽 허가 시 본 연구)

(compas</td><td>공개, 시험군 단독, 단일기관</td><td>high risk, R/R
1세 이상 ~ 45세 이하

등록 54명
완료 54명</td><td>IV infusion
6주기
1주기(28일~35일)
10일 연속 주입
- 최초 주기 5mg/m^2/day</td><td><인구학적 정보>
- 연령 중앙값 6세
- 거의 90%는 4기 신경모세포종 진단
- 재발성 또는 불응성 분류(각각 55.6%, 27.8%)

<유효성></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>sionate Use)</td><td></td><td></td><td>(50mg/m^2/cycle)
- 그 외 주기 10mg/m^2/day

(100mg/m^2/cycle)

* 병용 약물
IL-2, 13-cis RA

* 통증 관리
모르핀 i.v.</td><td>2세 이상의 고위험군 및 재발성/불응성 신경모세포종 환자를 대상으로 IL-2 병용요법으로 임상시험 수행 시, 항종양 효과를 나타냈으며, 질환의 분류에 따라 평가하였음.
<table><tr><td></td><td></td><td>전체</td><td>불응성</td><td>재발성</td></tr><tr><td rowspan="3">EFS</td><td>1년</td><td>53.5%</td><td>54.5%</td><td>44.8%</td></tr><tr><td>2년</td><td>30.7%</td><td>27.2%</td><td>28.0%</td></tr><tr><td>3년</td><td>25.6%</td><td>-</td><td>22.4%</td></tr><tr><td rowspan="3">OS</td><td>1년</td><td>93.0%</td><td>91.7%</td><td>91.5%</td></tr><tr><td>2년</td><td>82.7%</td><td>68.8%</td><td>84.4%</td></tr><tr><td>3년</td><td>70.4%</td><td>68.8%</td><td>67.6%</td></tr></table>
<안전성>
ch14/18CHO를 연속주입하는 동안의 통증은 치료 주기가 거듭될수록 감소하였으며, 동시에 i.v. 모르핀 투여 용량도 점차 감소하였음. 추적 관찰 기간 동안, 시험약물과 관련없음으로 보고된 사망례가 7건 있었음. 가장 흔한 TEAE는 변비, 구토, 복부통증, 설사, 통증, 발열, 소양증, 피부 건조, 모세혈관 누출 증후군, 사지통증이었음. 전체 환자의 35%가 neuropathic pain을 경험함</td></tr>
<tr><td colspan="6">고위험 신경모세포종 환자를 대상으로 한 시험자 주도, 다기관, 공개, 무작위배정, 대조 제3상 시험 (Interim data analysis on safety and efficacy of ch14.18 /CHO from data collected in the High Risk Neuroblastoma (HRNBL1) Study 1.5 of SIOP-Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN))</td></tr>
<tr><td>제3상</td><td>APN311-301/302</td><td>공개, 다기관, 무작위배정</td><td>high risk (first-line therapy)

시험 311-302 (data cut off 2016.9.5.)
- 무작위배정: 385명
- FAS군: 370명
- Safety군: 366명
- PPS군: 333명

※ 3가지 주시험 단계로 구성
- 유도단계
- 공고단계
- 유지단계</td><td>5주기
매 4주마다 5일 연속
매일 8시간씩
20mg/m^2/day
(체중 12kg 미만은 0.67mg/kg/day)

* 13-cis RA 투여개시후,
시험 : DB 단독
표준 : DB + IL-2</td><td><시험개요>
요법 주기는 4주마다 14일 동안 13 cis-RA 경구투여로 시작하며, PBSCR(peripheral blood stem cell rescue) 후 120일 이내에 국소 방사선 조사 완료 후, DB 투여 시작함

<인구학적 정보>
- 연령 중앙값 3세
- 거의 88.6%는 4기 신경모세포종 진단
- 질병의 증거 : 있음(211명), 없음(149명)

<유효성>
- 일차 유효성 평가변수인 3년차 EFS는 DB 단독투여요법과 IL-2 병용요법 간 유의한 차이는 없었음(55.4% vs 61.2%; p-value = 0.3202).
기저치에서의 질병의 증거와 관계 없이 IL-2 병용투여로 인한 현저한 개선을 나타나지 않았음.
- 이차 유효성 평가변수인 1년차 및 2년차 EFS에서 및 OS 평가 시에도 DB 단독투여요법과 IL-2 병용요법 간 유의한 차이</td></tr>
</table>

는 없었음.

(%)		전체		질환의 증거 있음		질환의 증거 없음	
		시험	표준	시험	표준	시험	표준
EFS	1년	72.3	72.3	66.6	72.3	76.5	72.6
	2년	63.2	66.3	58.1	61.6	66.7	69.5
	3년	55.4	61.2	45.9	53.8	61.7	66.2
OS	1년	86.3	87.9	82.9	86.0	89.2	88.5
	2년	76.0	75.4	73.1	71.2	78.2	77.8
	3년	64.1	69.1	54.2	63.3	71.0	72.2

<안전성>
- 대부분의 환자가 경험한 가장 흔한 독성은 혈액 독성, 감염, 발열, 피부 관련 독성(알레르기)였음.
- 중증 SAE는 IL-2 병용군에서 29.5%으로 IL-2 비병용군 14.2%보다 높게 발생하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 생체이용률 및 생물학적 동등성 시험 미수행
- 디누툭시맙-베타와 관련된 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료가 제출되었음.

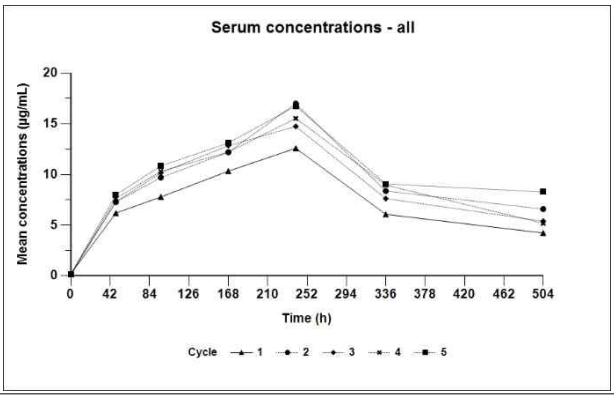
6.4. 임상약리시험

6.4.1. 환자에서의 약동학시험(PK)

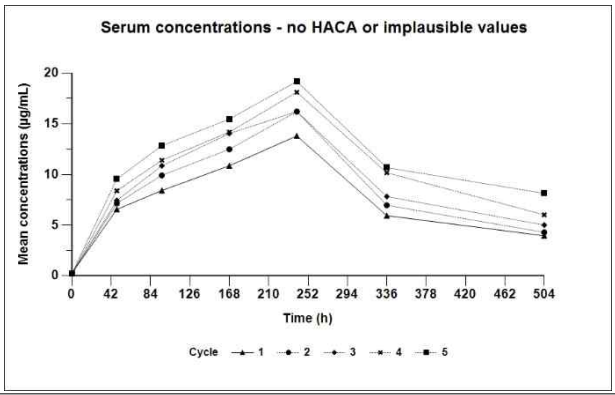
1) 약동학 시험자료

- 연속 주입(10일)시험 2건(APN311-303 및 APN311-202V1/2)과 단기 주입(8시간)시험 1건(APN311-101)의 약동학 결과
  - ch14.18/CHO 혈청 농도는 240시간까지 증가하였음(APN311-303 및 APN311-202)
  - ch14.18/CHO의 경미한 축적성 확인되었음(APN311-303 및 APN311-101)
  - 1주기 동안 평균 C_{max}:(12.9 μg/mL), AUC_{0-504h}(3759 h*μg/mL), $t_{1/2}$(180.9시간)

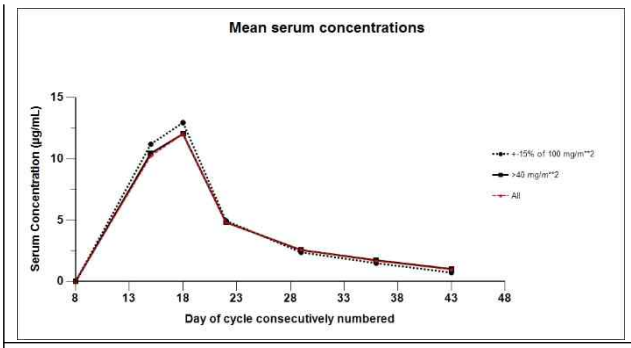
APN311-303 – All patients



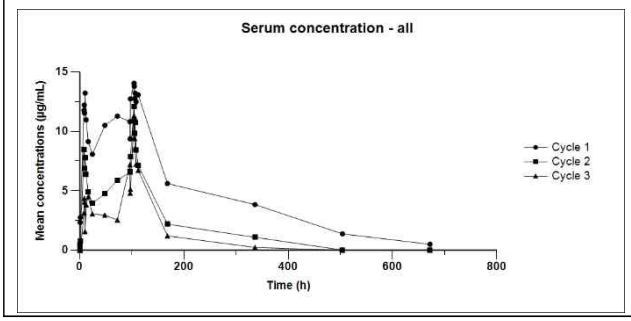
APN311-303 – Patients without HACA(or implausible values



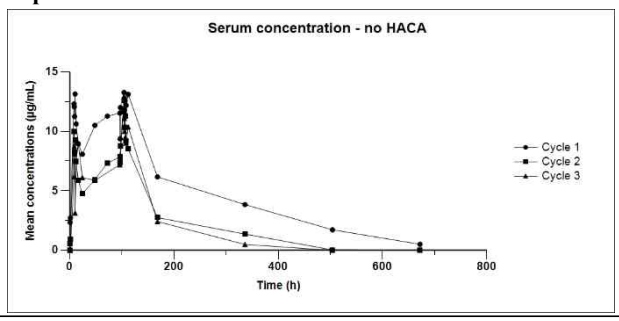
APN311-202 – All patients and patient subgroups



APN311-101 – All patients



APN311-101 – Patients without HACA or implausiblevalues



HACA; human anti-chimeric antibody response

2) 단회 및 반복투여 약동학

※ APN311-202v1, v2, APN311-303, APN311-304 시험 등에서 이용가능한 모든 PK 검체를 새로운 ECLIA 분석법으로 재분석 실시

(1) ■■■■■■■■■■■■

(2) 단회 투약(1 cycle) 시험간 비교

PK 매개변수	단위	202 V1/2			304			■■■■■			■■■■■		
		N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD
C_{max}	mg/L	37	11.66	3.61	12	12.45	3.37	■■	■■	■■	■■	■■	■■
C_{last}	mg/L	37	0.862	0.490	9	2.030	3.081	■■	■■	■■	■■	■■	■■
AUC_{∞}	mg.d/L	28	155	41	11	171	62	■■	■■	■■	■■	■■	■■
반감기($t_{½}$)	일	28	9.68	2.26	10	11.35	1.57	■■	■■	■■	■■	■■	■■
청소율(CL)	L/day/m^2	28	0.677	0.178	10	0.604	0.196	■■	■■	■■	■■	■■	■■
분포 용적(VZ)	L/m2	28	9.33	2.70	10	9.94	3.59	■■	■■	■■	■■	■■	■■

(3) 반복 투여 약동학

- 반복 투여시 소규모 축적성 확인
  - 시험 대상 집단(FAS, FAS 및 DB 용량 준수, FAS 및 DB 용량 준수 및 ADA 음성)에서 모두 소규모 축적이 관찰되었음

PK 매개변수	주기 비**	202 V1/2			304			■■■■■			■■■■■		
		N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD
FAS													
R_{acc} C_{max}	5/1	41	1.20	0.850	35	1.25	0.738	■■	■■	■■	■■	■■	■■

R_{acc} C_{trough}	4/1	43	1.76	1.530	14	2.17	0.945	■■	■■	■■	■■	■■	■■
$R_{acc}(AUC_{tau})$	4/1							■■	■■	■■	■■	■■	■■
FAS & DB compliance													
R_{acc} C_{max}	5/1	27	1.13	0.535	35	1.25	0.738						
R_{acc} C_{trough}	4/1	32	1.66	1.610	14	2.17	0.945						
$R_{acc}(AUC_{tau})$	4/1												
FAS & DB dose compliant and ADA negative													
R_{acc} C_{max}	5/1	14	1.25	0.383	11	1.71	0.447						
R_{acc} C_{trough}	4/1	17	1.64	0.563	12	2.25	0.693						
$R_{acc}(AUC_{tau})$	4/1												

R_{acc} : accumulation ratio
** C_{trough}에 대한 제5주기 척도 수가 충분하지 않아 DB 투여 주기 내에서 가장 낮은 투여 후 농도(Racc C_{trough})를 기준으로 축적을 계산하기 위해 제4주기/제1주기 비를 사용

(검토 의견)

- 용량 증량시험을 통해 1 cycle DB 투약시, 210mg/m^2까지 내약성을 확인(202시험)하였으나, 반복 투약 시 축적성이 확인됨
- 304 시험 비교 시, ADA 음성 분석군은 FAS 군보다 Cmax의 축적 비율이 더 높았음.
- ■■■■■■■■■■■■, IL-2 병용 유무에 따른 C_{max} 축적 비율의 차이는 크지 않음

3) 항약물항체(ADA, anti-Drug antibody)

- ■■■■■■■■■■■■

- 전체 시험에서 항양물항체(303, 202V1/2, 304시험)
  - ADA 양성비율은 304시험이 제일 높았으나, 큰 차이는 없음
  - 통합 분석 시 ADA 양성율 57.1%(112/196)로 확인되며, ADA_{max}(역가>9) 에 해당하는 비율은 16.8%(33/196)였음

매개변수	범주	303		202 V1/2		304		통합		
		N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	%전체
ADA max	낮음(>0 - 6)	17	62.96	26	43.33	11	44.00	54	48.21	27.55
	중간(>6 - 9)	4	14.81	13	21.67	8	32.00	25	22.32	12.76
	높음(>9)	6	22.22	21	35.00	6	24.00	33	29.46	16.84
ADA average	낮음(<= 3)	11	40.74	21	35.00	3	12.00	35	31.25	17.86
	중간(>3 - 6)	8	29.63	12	20.00	12	48.00	32	28.57	16.33
	높음(>6)	8	29.63	27	45.00	10	40.00	45	40.18	22.96
평가환자전체		N	%전체	N	%전체	N	%전체	N	%전체	
	ADA 양성	27	56.25	60	54.05	25	67.57	112	57.14	
	ADA 음성	21	43.75	51	45.95	12	32.43	84	42.86	
	전체	48		111		37		196		

(검토 의견)

- 사용상의 주의사항, 12. 전문가를 위한정보, (3) 면역원성에 기재된 ADA 생성율 및 ADA 역가에 기재된 사항의 근거가 되는 통합 분석 결과로, 신청 사항의 근거가 확인됨

• 전체 시험에서의 비교

- ADA 양성 반응은 모든 시험 전반에서 지속적이었으며, 일시적 반응의 3배였음

PK 매개변수	범주	202 V1/2		304		■■■■■		■■■■■		전체	
		N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)
	ADA 양성 합계	60		25		■■	■■	■■	■■	■■	
역가 반응	지속적	32	53.3	16	64.0	■■	■■	■■	■■	■■	■■
	일시적	17	28.3	4	16.0	■■	■■	■■	■■	■■	■■
	미확정	11	18.3	5	20.0	■■	■■	■■	■■	■■	■■

4) 중화 항체 활성

• 전체 시험에서 중화항체 활성(202V1/2, 304시험 등)

- 통합 분석 시 중화항체 활성은 ADA 양성 환자의 64.8%로 확인됨

PK 매개변수	범주	202 V1/2		304		■■■■■		■■■■■		전체	
		N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)	N	ADA 양성(%)
합계	ADA 양성	60		25		■■	■■	■■	■■	■■	■■
	Nab	34	-	25	-	■■	■■	■■	■■	■■	■■
NAb 상태	음성	14	41.2	4	16.0	■■	■■	■■	■■	■■	■■
	양성	20	58.8	21	84.0	■■	■■	■■	■■	■■	■■

5) 항-약물 항체와 약동학 사이의 관련성

• ■■■■■■■■■■■■

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 별도의 시험은 수행하지 않았음. 집단 약동학 분석에서 내인성 인자 관련 분석됨.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

6.4.3.1. Pop-PK 모델

• 포함 임상시험

- APN311-201(30명), APN311-202(v1/2)(115명), APN311-303(42명), APN311-304(37명)

※ 224명, 3,704개 데이터 포함(ePD Report #0217, table 1참고)

• Pop-PK 모델 인구학적 정보

Table 2. Summary statistics of baseline patient demographics and selected clinical laboratory measures for the PK analysis population

Variable		N (%)	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (yr)		224 (100)	6.67	4.19	5.95	1	27
Weight (kg)		224 (100)	22.1	11.0	18.3	9.10	75.1
Height (cm)		224 (100)	115	20.4	112	75	188
BMI (kg/m^2)		224 (100)	15.8	2.49	15.3	11.2	32.1
BSA (m^2)		224 (100)	0.833	0.268	0.750	0.44	1.94
AST (U/L)		190 (84.8)	44.1	23.7	38.5	15.0	211
ALT (U/L)		194 (86.6)	50.8	54.7	36.6	8	449
SCr (mg/dL)		194 (86.6)	0.456	0.181	0.430	0.147	1.92
CLcr (mL/min/1.73 m^2)		194 (86.6)	114	33.4	110	21.9	279
Sex	Male	135 (60.3)	—	—	—	—	—
	Female	89 (39.7)	—	—	—	—	—
Race	Caucasian	208 (92.9)	—	—	—	—	—
	Black	1 (0.4)	—	—	—	—	—
	Asian	3 (1.3)	—	—	—	—	—
	Other	12 (5.4)	—	—	—	—	—

6.4.4.2. Pop-PK 모델 평가 결과

1) 공변량

① 신장애

- 신장 기능 평가(ePD 보고서 #0217)
  - EMA 허가시 제최된 신기능 환자 포함 비율은 다음과 같으며, 크레아티닌 청소율은 유의한 공변량이 아니었음

CLcr (mL/min/1.73m^2)	303 시험 N(%)	202 시험 N(%)	304 시험 N(%)	모든 시험 N(%)
>90[정상]	27 (65.9%)	97 (84.3%)	28 (75.7%)	152 (78.8%)
60-<90 [경증]	12 (29.3%)	17 (14.8%)	9 (24.3%)	38 (19.7%)
30-<60 [중등증]	1 (2.4%)	1 (0.9%)	0 (0%)	2 (1.0%)
<30 [중증]	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)

(검토의견)

- 중등증 이상의 신장애 환자는 임상시험 시 3명만 포함되어 그 수가 제한적이며, 용법용량은 신장 청소율에 따라 이 약의 계속 사용을 제한하고 있음.

② 간장애

- 간 기능 평가(ePD 보고서 #0217)
  - ALT >ULN 및 >x3 ULN에 해당하는 환자의 수와 비율(베이스라인, 제1주기 전 측정 이용) 비율 이용하여 평가

ALT (U/L)* 성별(참조 ULN***)	303 시험 N(%)		202 시험 N(%)		304 시험 N(%)		모든 시험 N(%)		
	M (40)	F (35)	M (40)	F (35)	M (40)	F (35)	M (40)	F (35)	M + F
<ULN	33 (51.6%)	22 (43.1%)	10 (41.7%)	12 (70.6%)	15 (57.7%)	7 (58.3%)	58 (50.9%)	41 (51.3%)	99 (51.0%)
ULN - x3 ULN	29 (45.3%)	27 (52.9%)	12 (50.0%)	4 (23.5%)	8 (30.8%)	5 (41.7%)	49 (43.0%)	36 (45.0%)	85 (43.8%)
>x3 ULN	2 (3.1%)	2 (3.9%)	2 (8.3%)	1 (5.9%)	3 (11.5%)	0 (0%)	7 (6.1%)	3 (3.8%)	10 (5.2%)
합계	64	51	24	17	26	12	114	80	194

**참고 grade: Grade 0 ≤ ULN; Grade 1 - > ULN부터 ≤ 3 × ULN까지; Grade 2 - > 3 ULN부터 ≤ 5 × ULN까지; Grade 3 - > 5 × ULN부터 ≤ 20 × ULN까지; grade 4 - > 20 × ULN. (미국 국립 암 연구소 Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). In. Bethesda: National Institutes of Health; 2010.
*** 건강한 >18개월 소아의 참조 ULN 수치는 남성 40 U/L, 여성 35 U/L이다: England et al (2009) Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine Aminotransferase Levels in Children: European Paediatric HCV Network. J Pediatr Gastroenterol Nutr 49 (1)

(검토의견)

- 항체는 주로 세포 내 분해대사로 제거되며 간에서 대사되지 않음. 간장애 환자를 대상으로 한 공식적 시험은 수행되지 않았으며, 집단 PK 분석은 AST 용량 기준으로간 기능을 분류하여 평가하였음.

③ 연령, 성별

- 유의한 공변량이 아님

④ 체중

- 체표면적 기준으로 적용됨에 따라 노출량은 일정함

⑤ 인종

- PK 분석 집단이 대부분 백인(92.9%)이며, 아시아인은 1.3%(3명) 포함됨.

6.4.5. 약력학 시험(PD)

6.4.2.1 ■■■■■■■■■■■■

(검토의견)

- ■■■■■■■■■■■■ ADA가 약력학에 미치는 영향을 분석한 결과, 시험투여군 및 표준 투여군 모두에서 DB은 CDC 세포 용해를 유발하나 ADA의 발생은 CDC 세포 용해 효과를 감소시킴
- 두 투여군 모두에서 제1일보다 제 15일에 평균 ADCC 활성이 더 높게 확인되나, 높은 변동성으로 인해 의미있는 분석은 불가함
- 시험투여군 및 표준투여군 모두 시료중 가용성(Soluble) IL-2 수용체(sIL-2r)의 발현이 확인되며, 1일 대비 15일째 더 높은 결과값이 확인되며, 15일째 발현량은 시험투여군보다 표준 투여군에서 더 높은 것으로 확인됨
- 면역표현형에 대한 분석시, DB는 활성화된 과립구 및 단핵구의 증가시키며 IL-2가 포함된 표준투여군에서 더 높은 활성을 나타내었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

임상 단계	신경모세포종 구분	설계	용량(mg/m^2/주기) 주기 횟수	병용 약물	피험자수/계획연령	유효성 평가변수	안전성 평가변수
APN311-303 (compassionate Use)	high risk, R/R	공개, 시험군단독, 단일기관	24h / 10d 100 최대 6 주기 (각 35 일)	IL-2, 13-cis RA	54/54 (완료) 1 세 이상 ~ 45세 이하	치료반응, EFS, OS	통증 강도/모르핀 사용, 이상사례, 활력징후, 임상 실험실 평가, 신체검사, 흉부 X-레이, ECG

■■■■■	■■■	■■■■	■■■■■	■■■	■■■■	■■■■■	■■■■■
APN311-202V1/2 1/2 상	R/R	공개, 시험군단독, 다기관, 용량 증량, 용량 일정	24h / 10d 100, 150, 210 5 주기 (각 35 일)	IL-2, 13-cis RA	44/140 d >1 y to ≤21y	치료반응, EFS, OS, 외래 치료까지 걸린 시간	통증 강도/모르핀 사용, 이상사례, 활력징후, 임상 실험실 평가, 신체검사,
APN311-301/302 3 상	고위험군 (first-line therapy)	공개, 무작위배정, 대조군, 다기관	8h / 5d 100 5 주기(각 28 일)	301: 13-cis RA 302: IL-2, 13-cis RA	A: 34/34 21 세 미만 B: 406/400 21 세 미만	EFS, OS	NCI-CTC 독성기준에 따른 3/4 등급 독성 양상
APN311-101 1 상	R/R	공개, 시험군단독, 다기관, 용량증량	8h / 5d 50, 100, 150 1-3 주기 (각 28 일)	none	15/12 b (완료) 15 in dossier >1 y to ≤21 y	치료반응	통증 강도/모르핀 사용, 이상사례, 활력징후, 임상 실험실 평가, 신체검사, 흉부 X 레이, ECG
APN311-201 2 상	R/R	공개, 시험군단독, 다기관	8h / 5d 100 최대 9 주기(각 28 일)	None (cycle s 1-3), IL-2(cycle s 4-9)	35/35 21 세 이하	치료반응, 질병상태, EFS, OS	통증 강도/모르핀 사용, 이상사례, 활력징후, NCI- CTC 독성기준에 따른 독성 양상, 임상 실험실 평가, 신체검사
과거 대조군 연구							
APN311-303 대조군 (Dr. Garaventa data)	재발성	후향적	NA	NA	34 historic control patients/NA	OS	NA
APN311-201 대조군 (Prof. Lang data)	R/R with Haplo	후향적	NA	NA	17 historic control patients /NA	EFS, OS, patients with PD	NA
Siopen HR-NBL-1 (R1)	재발성	후향적	NA	NA	52 historic control patients/NA	OS	NA
Siopen HR-NBL-1 (R1)	First-line	후향적	NA	13-cis RA	450 historic control patients/NA	OS	NA

R/R:relapsed/refractory

1) 임상시험 선정 및 제외기준

연구	주요 포함 기준	주요 제외 기준
APN311-303 (동정적 사용)	INSS 기준에 따른 신경모세포종의 진단: • MYCN 증폭이 있는 INSS 병기 2, 3, 4, 4s 또는 MYCN 증폭을 동반하지 않은 INSS 4기로 정의된 고위험군 신경모세포종, 또는 • 두 가지 이상의 1차 치료를 받은 원발성 불응성 신경모세포종, 또는 • 치료 후 반응이 있는 재발성 신경모세포종 종양 크기를 줄이기 위해 기존 치료 후 최소 한 번 이상 고용량 치료를 받은 후 줄기세포 치료를 받은 경우 기능척도 70% 이상(Lansky 놀이-기능 척도 또는 Karnofsky 기능상태) 기대 여명 12주 이상	진행성 질환
■■■■	■■■■■	■■■■■
APN311-202V1/2	INSS 기준에 따라 신경모세포종을 앓고 있는 1년 이상 21세 이하의 환자 이전에 고용량 화학요법 치료를 한 번 이상 받은 후 기존 치료 후 줄기세포 이식을 받은 적이 있어야 한다. 다음 기준 중 하나를 충족해야 한다: • 신경모세포종 4기 환자: - 현재 진행 중인 고위험군 SIOPEN 임상시험(APN311-301/302)에서 두 가지 이상의 1차 치료를 받은 원발성 불응성 질환이 있거나 고용량 치료 완료 후 중대한 지연으로 인해 해당 임상시험에서 면역요법에 무작위 배정될 자격이 없는 환자 또는 - 집중 유도 치료로 구성된 표준 고위험군 1차 치료 후 줄기세포 이식과 함께 고용량 치료를 받은 경우 • 연구 시작 시점에 질병의 진행 징후가 없는 원발성 4기 질환 후 치료 및 반응이 있는 재발 환자 • 연구 시작 시점에 진행 징후 없이 ASCT를 받은 후 치료되고 반응하는 확산성 신경모세포종 재발	진행성 질환을 가진 환자
APN311-301/302	일반 자격: INSS 기준에 따른 신경모세포종 환자 • 고위험군 신경모세포종은 다음 중 하나로 정의된다 - MYCN 증폭이 있는 INSS 2기, 3기, 4기, 4s 또는 - 진단 당시 12개월 이상의 MYCN 증폭이 없는 INSS 4기, 또는 - MYCN 증폭이 있는 모든 병기의 영아(< 12개월) • 에토포시드 및 카보플라틴(VP16/Carbo) 한 사이클을 제외하고 이전에 화학요법을 받은 적이 없는 환자. DB 치료 무작위 배정 자격: • 모든 환자는 임상시험에 등록되어 있어야 하며, 2주기 추가 TVD를	진행 징후 (왼쪽 참고)

	포함하거나 포함하지 않는 집중 유도 요법(Rapid COJEC 또는 수정된 N7)을 포함한 치료를 완료해야 한다. • 첫 번째 유도 화학 요법부터 말초 조혈모세포 이식(PBSCR)까지 걸린 시간이 9개월 미만인 경우, 부설판 및 멜팔란(BuMeL) 또는 카보플라틴, 에토포시드 및 멜팔란(CEM)(약간의 조정이 있는 경우)을 사용한 선택적 골수 제거 요법 (MAT)을 받을 수 있다. • 주요 이식 관련 독성에서 회복된 후 병의 진행 징후가 보이지 않는 완전한 재병기 • 면역요법 시작 최소 7일 전 방사선 요법 중단 예정 • 면역요법은 PBSCR 후 120일 이내에 시작해야 한다.	
APN311-101	INSS 기준에 따른 신경모세포종 환자. 환자를 포함한 기존 치료법에 불응성인 경우: • 1차 화학요법에 불응한 4기 질환을 가진 1세 이상의 환자 • 다제 화학요법(모든 병기 및 biological pattern 포함) 후 1년 이상 재발성 질환이 있는 경우 • 환자 병력이 상기 기준을 충족하는 경우, 항체 치료 당시 명백하게 진행 중인 질환을 제외한 모든 질환 상태	명백하게 진행 중인 질병 (왼쪽 참고)
APN311-201	조직학적으로 확인된 신경모세포종 • 표준 치료에 불응성(즉, 불응성 질환) 또는 이전 자가 또는 동종 줄기세포 이식 후 재발 면역요법을 시작하기 최소 60일 전에 동종 줄기세포를 이식받은 환자	급성 이식편 대 숙주질환 3등급 또는 4등급 또는 광범위한 만성 이식편대숙주질환이 있는 환자

• 실험실 검사 선정 기준

- Patients should have a shortening fraction of ≥ 30 % by Echocardiogram.
- Patients should have FEV1 and FVC >60% of the predicted by pulmonary function tests. Children unable to do PFTs should have no dyspnea at rest and a pulse oximetry > 94% on room air.
- All patients must have adequate bone marrow function as defined by ANC >0.5 10^9/L, platelets ≥20 10^9/L and haemoglobin > 8.0 g/dL.
- Patients must have adequate liver function, as defined by an ALT or AST < 5 x normal and a total bilirubin < 1.0 mg/dL.
- Patients must have adequate renal function, as defined by a serum creatinine <1.5 mg/dL or a creatinine clearance or radioisotope GFR of > 60 mL/minute/1.73m^2.

• EMA 신청시점 베이스라인 질병 분석군

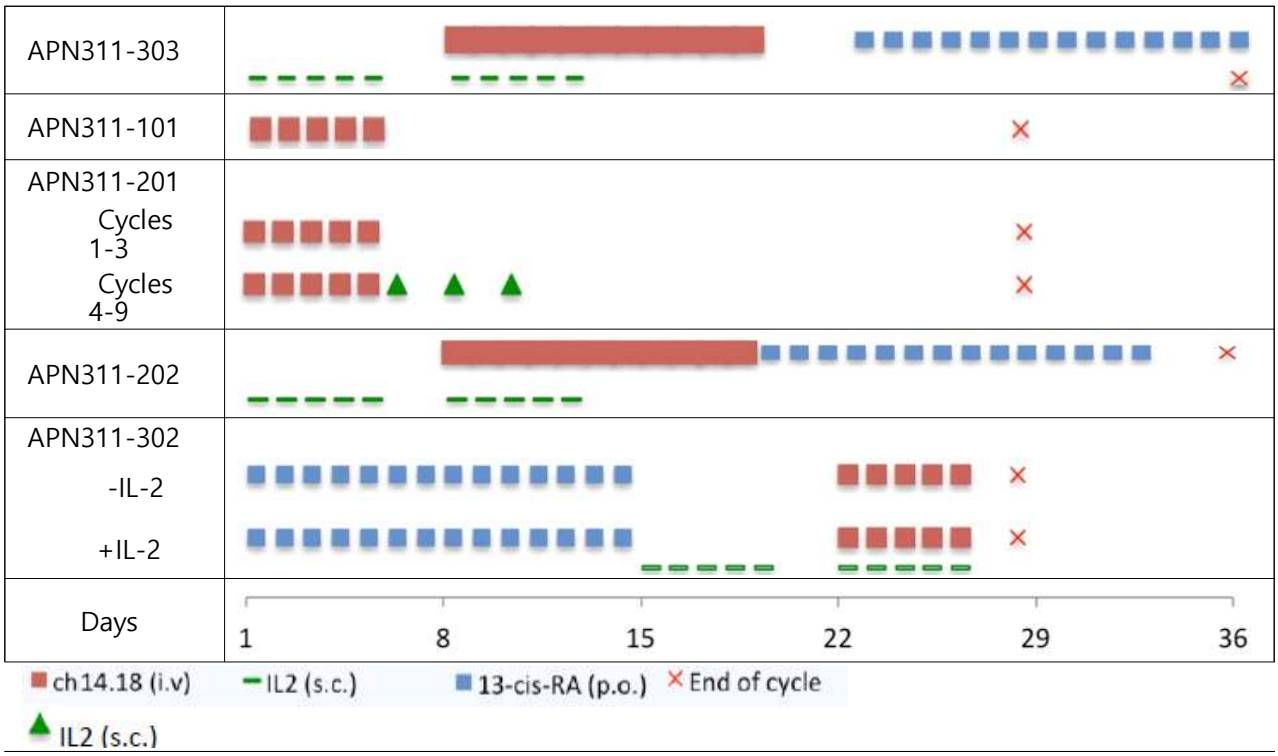
재발 환자	불응성 환자	1차 치료만 받은 환자
101 (N = 9) 303 (N = 21) 201 (N =35) 202V1/2 (N = 19)	101 (N = 6) 303 (N = 13) 202V1/2 (N = 25)	303 (N = 9) 302 (N = 370)

(검토의견)

- 핵심 임상시험 등의 선정·제외기준을 고려 시, 신청 효능효과 설정은 수용 가능함. 신경모세포종 환자는 소수 발생 희귀질환이며 해당 환자의 치료 기회 확대를 위해 임상적 판단에 따라 적의 사용 가능하도록 하는 것이 적절한 것으로 사료됨.

2) 투여 용량 및 투여 일정

- 투여 일정



- DB 투여
  - 단기요법(8시간, 5일, 100mg/m^3/cycle) : APN311-101, 201, 302
  - 연속 투여요법(24시간, 10일, 100mg/m^3/cycle) : APN311-303 등
  - 12kg 미만은 용량 감량: 0.33mg/kg/day(APN311-303 및 -202), 0.67/kg/day(-302)
  - 101시험: 50, 100, 150 mg/m^3 /cycle 포함
- IL-2 투여
  - 101 시험을 제외하고 모두 포함: (1 또는 6 x 10^6 IU/m^2/day)
- 13-cis-레티노산(RA)
  - 80 mg/m^2/day 1일 2회
  - APN311-303, -202, -302 등 시험에서 포함

(검토의견) APN311-303(핵심임상시험)을 포함한 4건의 임상시험은 13-cis-레티노산이 포함되어 임상시험이 수행되었으나, 신청된 용법용량에는 별도 기재하지 않았음.

- 유사 약물인 Unituxin은 허가사항에 병용 약물이 모두 반영되어 기재되어 있으나, 13-cis-retinoic acid (RA)은 Unituxin 및 이 약의 개발전 조혈모세포 이식 후 유지요법으로 포함되어 사용됨에 따라, 병용 가능한 치료 옵션 중의 하나로 판단됨. 따라서, 임상적 필요 유무에 따라 적의 사용이 가능하도록 이미 전문가 사용정보의 임상시험정보에 13-cis-retinoic acid (RA) 병용 사용에 대해 기재되어 있어 이 약의 용법용량에 반영될 필요는 없음.

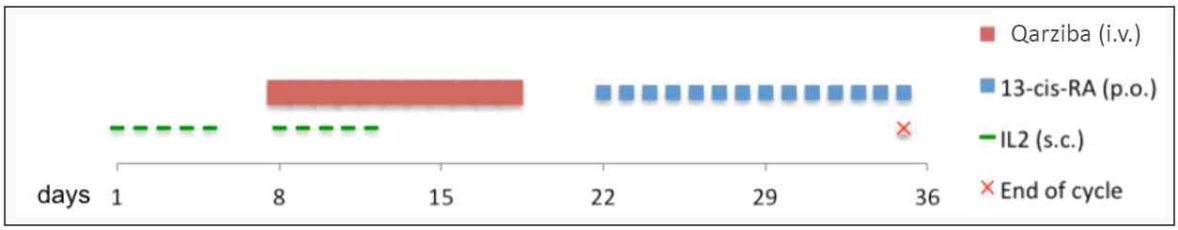
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. APN311-303(pivotal, 3상)

- 동정적 사용 프로그램에 따라 고위험 신경모세포종 환자에서 피하 알데스류킨(IL-2)을 병용한 ch14.18/CHO 연속 주입 투여 동안 수집된 자료의 후향적 분석

1) 임상시험 개요

- 시험디자인: 35일주기
  - 콰지바주(ch14.18/CHO) : 10mg/m^2/day(24시간/일, 10일간), IV
    ※ 처음 4명 환자는 치료요법의 타당성 내약성 확인을 위해 4주 주기 동안 5 mg/m^2/day(50 mg/m^2/cycle) 용량으로 DB 연속 주입
  - IL-2 : 6×10^6 IU/m^2 /day(day 1-5 및 day 8-12), SC
  - 13-cis-RA : 160 mg/m2/day (14일간, day22 투약 시작), BID, PO



- 임상시험 기간: 2009.11.16. ~ 2015.12.18.(data cut-off)
  - 최종 보고서 업데이트: 14 MARCH 2016
- 1차 목표
  - 고위험 신경모세포종 환자에서 s.c. 알데스류킨 (IL-2) 후 경구 13cis-RA를 병용한 DB의 장기 연속 주입에 대한 안전성 및 통증-독성 프로파일 평가
- 2차 목표
  - 항종양반응의 후향적 평가
  - OS, EFS 후향적 평가
  - 약동학, 약력학의 후향적 평가
- 시험대상자 : 54명

Table 11–2: Data sets analyzed

	Number of Patients (N=54)
Enrollment	54 (100.0%)
Safety Set (SAF)	54 (100.0%)
Full Analysis Set (FAS/ITT)	54 (100.0%)
Per Protocol Set - Response analysis (PP_RESP)	37 (68.5%)
Per Protocol Set - Survival analysis (PP_SURV)	53 (98.1%)

Source table: 14.1.1.1

  - PP-RESR: DB 및 IL-2를 투여받고, 베이스라인 및 MID/치료 종료(EOT) 평가 시 MRI/CT 또는 베이스라인 및 MID/EOT 평가 시 mIBG 결과가 있는 사람

2) 인구학적 정보 등

- 인구학적 정보
  - 평균연령 (7.3세), 연령중앙값 6세, 백인(96.3%), 남성(61.1%)

Table 11–3: Demographic Profile of Patients enrolled in CU-LTI program

Parameter		Statistics	Number of Patients (N=54)
Sex	Male	N (%)	33 (61.1%)
	Female	N (%)	21 (38.9%)
Ethnicity	White / Caucasian	N (%)	52 (96.3%)
	Black	N (%)	-
	Asian	N (%)	2 (3.7%)
Age [years]		N	54
		Mean (SD)	7.3 (4.7)
		Median	6.0
		Min, Max	2, 26

* 2세 : 2명

- 질병 정보
  - 거의 90%는 4기 신경모세포종 진단
  - 대부분의 환자는 재발성 또는 불응성 질환(각각 55.6% 및 27.8%)으로 분류

Table 11–5: Prognostic factors – clinical

Parameter		Statistics	Number of Patients (N=54)
Time since first diagnosis to screening visit [months]		N	54
		Mean (SD)	33.1 (25.0)
		Median	25.0
		Min, Max	9, 116
Age at first diagnosis [days]	<547	N (%)	11 (20.4%)
	>=547	N (%)	43 (79.6%)
INSS stage	1	N (%)	1 (1.9%)
	2A	N (%)	1 (1.9%)
	2B	N (%)	-
	3	N (%)	4 (7.5%)
	4	N (%)	47 (88.7%)
	4S	N (%)	-
	Missing	N (%)	1
Baseline status	Relapsed	N (%)	30 (55.6%)
	Refractory	N (%)	15 (27.8%)
	Evidence of disease after first-line therapy	N (%)	3 (5.6%)
	No evidence of disease after first-line therapy	N (%)	6 (11.1%)

  - 72.2%는 mIBG 또는 MRI/CT통해 질병 진행이 확인되었으나, 15명은 질병 진행의 증거 없었음

Table 11–4: Status at study entry

Status at Study Entry	Number of Patients (N=54)
Disease measurable by MRI and/or CT	15 (27.8%)
Disease evaluable only by mIBG scan and/or BM histology	24 (44.4%)
No evidence of disease	15 (27.8%)

- 치료경험
  - 대부분 집중 복합 1차치료 경험(92.6%)
  - 화학요법 경험 40.7%, 고용량 요법 경험(부설판 및 멜팔란[BuMel]+ASCT[44.4%], 카보플라틴, 에토포시드 및 멜팔란[CEM] + ASCT[44.4%], mIBG[40.7%])
  - 수술요법 경험 51명(94.4%)

Table 11–9: Treatment History - First Line upon diagnosis

Category	Therapy	Statistics	Number of Patients (N=54)
Chemotherapy	Rapid COJEC	N (%)	22 (40.7%)
	High-dose CAV	N (%)	1 (1.9%)
	Etoposide/Cisplatin (P/E)	N (%)	3 (5.6%)
	Etoposide/Carboplatin (VP/Carbo)	N (%)	4 (7.4%)
	CADO (Cyclophosphamide/Adriamycin/Vincristine)	N (%)	1 (1.9%)
	TVD (Topotecan/Vincristine/Doxorubicin)	N (%)	14 (25.9%)
	Topotecan/Temozolomide	N (%)	4 (7.4%)
	Irinotecan/Temozolomide	N (%)	5 (9.3%)
High-dose therapy	BuMel+ASCT	N (%)	24 (44.4%)
	CEM+ASCT	N (%)	24 (44.4%)
	MIBG	N (%)	22 (40.7%)
	Other+ASCT	N (%)	4 (7.4%)
Local therapy	Radiotherapy	N (%)	31 (57.4%)
	Surgery	N (%)	51 (94.4%)
Maintenance therapy	Isotretinoin (13-cis-RA)	N (%)	43 (79.6%)

- 치료 완료
  - 5회 또는 6회 주기 완료: 39명/54명(72,2%)
  - 평균 4.6주기 완료
  - 시험 완료 40명
  - 시험중단: 14명
  - 중단사유(13명 질병진행, 1명: 기타)

3) 유효성

(1) 전체 반응, OR(Overall Response) :PP-REST 분석군

※ PP-REST 분석군: 베이스라인에 질병의 증거가 있는 환자의 골수 검사, mIBG, 또는 CT 및/또는 MRI 평가 결과가 있는 분석군

- 치료 종료시점
  - 8.8% 완전반응(CR), 23.5% 부분반응(PR)반응을 나타내어 전체반응율은 32.4%로 확인됨
- 최적의 전체 반응율
  - 가장 좋은 반응을 보인 시점 기준 13.5% 완전반응(CR), 27% 부분반응(PR)을 나타어 전체반응율은 40.5%이었음.

Table 11–13: Overall Treatment Response Restricted to Patients with Evidence of Disease at Baseline (PP-RESP)

Category		Statistics	Response at end of cycle		Best Response (N=37)	End of treatment*** (N=37)
			1 to 3 (N=35)	5 to 6 (N=26)		
Overall	Evaluable	N (%)	35 (100.0%)	23 (100.0%)	37 (100.0%)	34 (100.0%)
	- CR	N (%)	5 (14.3%)	3 (13.0%)	5 (13.5%)	3 (8.8%)
	- PR	N (%)	7 (20.0%)	7 (30.4%)	10 (27.0%)	8 (23.5%)
	- SD/no response	N (%)	15 (42.9%)	6 (26.1%)	12 (32.4%)	6 (17.6%)
	- PD	N (%)	8 (22.9%)	7 (30.4%)	10 (27.0%)	17 (50.0%)
	Not evaluable *	N	-	3	-	3

CR=Complete response, PR=Partial response, SD=Stable disease/no response, PD=Progressive disease

- 가장 좋은 반응을 보인 시점 기준 전체 반응율(PP-REST분석군)
  - 재발성 신경모세포종의 전체 반응율 38.1%(19% 완전반응(CR), 19% 부분반응(PR)
  - 불응성 신경모세포종의 전체 반응율 38.5%(38.5% 부분반응(PR))

- 1차 요법 후 면역요법후 질병의 진행이 확인된 환자에서는 전체 반응율 66.7%

Table 11–16: PP-RESP set– overall response evaluation in relapsed, refractory and first-line therapy patients

Patients with	Category	Statistics	Response at end of cycles: 1 to 3	Response at end of cycles: 5 or 6	Best Response	End of treatment
Relapsed neuroblastoma		N	19	11	21	21
	Evaluable	N (%)	19 (100.0%)	10 (100.0%)	21 (100.0%)	20 (100.0%)
	CR	N (%)	4 (21.1%)	2 (20.0%)	4 (19.0%)	2 (10.0%)
	PR	N (%)	3 (15.8%)	2 (20.0%)	4 (19.0%)	3 (15.0%)
Refractory neuroblastoma		N	13	12	13	13
	Evaluable	N (%)	13 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)
	CR	N (%)	-	-	-	-
	PR	N (%)	4 (30.8%)	4 (40.0%)	5 (38.5%)	4 (36.4%)
Evidence of disease after first-line therapy		N	3	3	3	3
	Evaluable	N (%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
	CR	N (%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	PR	N (%)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)

CR=Complete response, PR=Partial response
Source table: 14.2.1.1.2, 14.2.1.1.3, 14.2.1.1.4 and 14.2.1.1.5

(2) 반응 기간

※ 반응기간: 시작 후 보고된 첫 번째 PR 또는 CR부터 진행한 환자의 질병 진행까지 그리고 진행이 없는 환자의 경우 가장 최근 전체 반응 평가에 기여한 모든 검사(MRI/CT, mIBG 또는 골수)의 가장 최근 날짜까지의 기간

- 평균 반응 기간: 354.3일
  - 중앙값(min, max): 313일(71일, 847일)

(3) EFS (Event-free survival)

- EFS 분석 최대 기간: 1899일
  - PP-SURV군에서 EFS 1년(52.4%), 2년(34.9%), 3년(30.9%)로 나타남.
  - 1차 치료만 투여받고 이후 질병의 증거가 없는 것으로 나타난 환자는 치료 시작 후 1년(환자의 83.3%) 및 2년(66.7%) 모두에 대해 가장 높은 비율의 EFS을 달성함
- 질병 진행까지 평균기간: 1차요법 환자(296일), 불응성 환자(479일)
- 베이스라인 질병 기준 비교
  - 불응성 환자가 재발성 환자보다 질병 진행을 경험하지 않을 확률이 더 높았음

	불응성 환자	재발성 환자	전체
N	29	15	53
Event	22	10	35

  - 베이스라인에 질병의 증거가 없는 환자는 베이스라인에 질병의 증거가 있는 환자보다 사건을 경험하지 않을 확률이 현저히 높았음

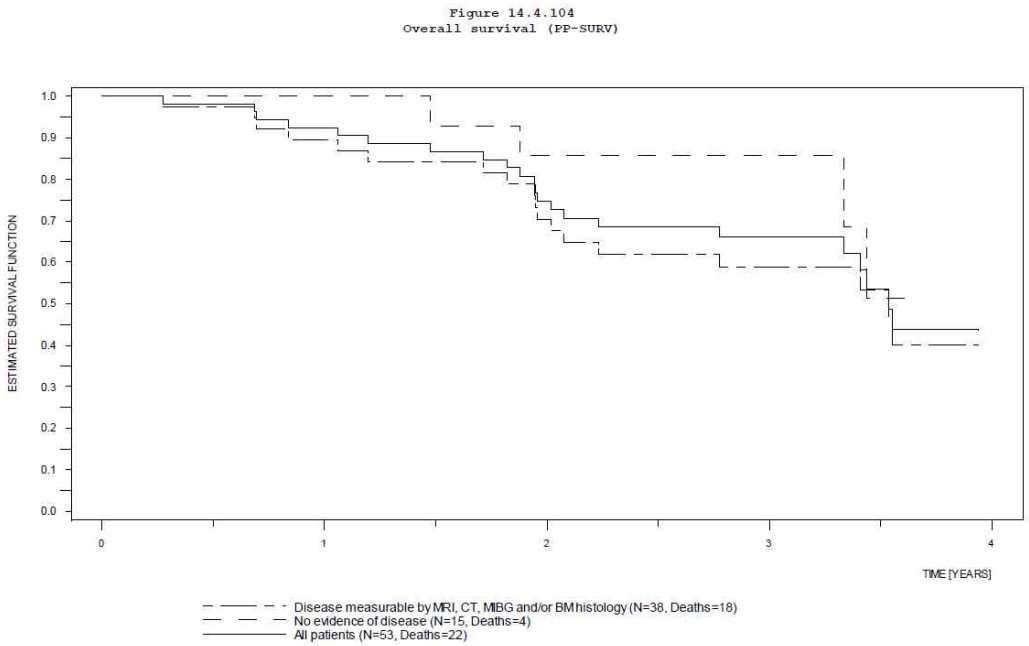
베이스라인 질병증거	있음	없음	전체
N	38	15	53
Event	30	6	36

(4) 전체 생존율 OS(Overall Survival)

- PP-SURV 군 환자의 1년 생존율은 92.3%이었으며, 평균 생존기간은 1046일이었음.
  - 불응성 베이스라인 질병이 있는 환자는 전반적으로 재발성 질환 환자보다 사망을 경험하지 않을 확률이 더 높았음

	재발성환자	불응성 환자	전체
사망까지 평균 기간(일)	974	1053	1046
OS (KM estimate)			
1년	89.7%	92.9%	92.3%
2년	69.0%	69.8%	74.7%
3년	54.7%	69.8%	66.1%

- 베이스라인에 질병의 증거가 없는 환자는 베이스라인에 질병의 증거가 있는 환자에 비해 사망을 경험하지 않을 확률이 현저히 높았음



• IL-2 치료 미실시 환자: 1명(18-54)

- PP-SURV 집단에서 제외, 질병 재발 있었으며, 환자는 치료 주기 내내 안정 병변/무반응을 보였으며 어떠한 사건도 경험하지 않고 444일(중도 절단)에 시험 기간을 완료

(5) 독립중앙위원회 평가(Central mIBG Review)

※ FINAL VERSION 1.0(23 APRIL 2015)

① 평가 방법

- 환자 방문시 mIBG 스캔 후 2명의 판독자가 개별 평가(평가결과 불일치한 경우, 조정후 판정), 판독자 눈가림 실시

② 분석군

• 중앙검토 분석군(FAS)

- 베이스라인 및 최소 1회의 베이스라인 후 mIBG 방문(방문 “중간” 또는 “EOT”)에 대한 진단 품질의 mIBG 자료를 이용할 수 있으며 베이스라인에 질병의 증거가 있는 모든 환자가 포함
- 28명/54명(51.9%)
- 성비: 19명(67.9%)의 환자는 남성
- 베이스라인에 환자의 연령 중앙값: 6.8세

- FAS 하위군
  - FAS로 배정되었고 스크리닝 방문 시 4개 부위(연조직, 원거리 림프절, 간 및 골격) 중 어느 곳이든 mIBG 흡수를 보임으로써 기관에서 추가로 평가한 환자는 하위군 "기관이 확인한 베이스라인 질병이 있는 환자"로 배정

③ 분석결과

- 분석군간 최적의 반응 비교
  - 최적의 치료 반응율(CR+PR)은 시험자평가 FAS군과 중앙검토 FAS군과 유사 (CSR FAS: 47.5%, 중앙 검토 FAS: 50.0%, FAS 하위군: 44.0%)
  - CR 반응은 중앙검토 FAS군이 더 높았음

Table 7: APN311-303 Central mIBG Review - Overall Best Treatment Response Restricted to Patients with Evidence of Disease at Baseline (FAS CSR, FAS and FAS Subgroup)

Category	Statistics	CSR FAS Best Response (N=54)	Central Review FAS Best Response (N=28)	FAS subgroup Best Response (N=25)
Overall	N (%)	40 (100.0%)	28 (100.0%)	25 (100.0%)
CR	N (%)	6 (15.0%)	9 (32.1%)	6 (24.0%)
PR	N (%)	13 (32.5%)	5 (17.9%)	5 (20.0%)
SD/no response	N (%)	9 (22.5%)	11 (39.3%)	11 (44.0%)
PD	N (%)	12 (30.0%)	3 (10.7%)	3 (12.0%)

CR=Complete response, PR=Partial response, SD=Stable disease/no response, PD=Progressive disease, PP-RESP = per protocol population for overall response evaluation
Source: APN311-303 Central mIBG review report Table 5.4 and APN311-303 Table 14.2.2.1.1

- 중앙 검토 FAS에 대한 중앙 검토에 기반한 최적의 mIBG 반응 대 기관 평가에 따른 최적의 mIBG 반응
  - 27명의 환자 중 13명(48.1%)만 기관 평가에 따른 최적의 mIBG 반응은 중앙 검토 평가에 따른 최적의 mIBG 반응과 일치 (결측치 1명 제외)

Table 5–3: Best mIBG Disease Response Using the Adjudication Disease Evaluation versus Best mIBG Response as Evaluated by the Site (FAS, Excluding Missing Values)

	Best mIBG response according to the site									
	CR		PR		SD		PD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Best mIBG response according to central review										
CR	2	7.4	4	14.8	0	0.0	2	7.4	8	29.6
PR	0	0.0	3	11.1	2	7.4	0	0.0	5	18.5
SD	0	0.0	5	18.5	5	18.5	1	3.7	11	40.7
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	11.1	3	11.1
Total	2	7.4	12	44.4	7	25.9	6	22.2	27	100.0

CR = complete response, FAS = full analysis set, mIBG = $^{123/131}$Iodine-meta-iodobenzylguanidine, N = number of patients, PR = partial response, SD = stable disease/no response, PD = progressive disease
Source table: 5.4

- FAS 하위군에 대한 중앙 검토에 기반한 최적의 mIBG 반응 대 기관 평가에 따른 최적의 mIBG 반응
  - 25명의 환자 중 13명(52.0%)만 기관 평가에 따른 최적의 mIBG 반응은 중앙 검토 평가에 따른 최적의 mIBG 반응과 일치

Table 5–4: Best mIBG Disease Response Using the Adjudication Disease Evaluation versus Best mIBG Response as Evaluated by the Site (FAS Subgroup, Excluding Missing Values)

	Best mIBG response according to the site									
	CR		PR		SD		PD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Best mIBG response according to central review										
CR	2	8.0	4	16.0	0	0.0	0	0.0	6	24.0
PR	0	0.0	3	12.0	2	8.0	0	0.0	5	20.0
SD	0	0.0	5	20.0	5	20.0	1	4.0	11	44.0
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0	3	12.0
Total	2	8.0	12	48.0	7	28.0	4	16.0	25	100.0

CR = complete response, FAS = full analysis set, mIBG = $^{123/131}$Iodine-meta-iodobenzylguanidine, N = number of patients, PR = partial response, SD = stable disease/no response, PD = progressive disease
Source table: 5.4

(검토의견)

- 2세이상의 고위험군 및 재발성/불응성 신경모세포종 환자를 대상으로 IL-2 병용요법으로 실시된 임상시험의 유효성 확인시, PP-SURV군의 EFS는 1년 EFS(52.4%), 2년(34.9%), 3년(30.9%)로 확인되며, 1년 생존율은 92.3%이었으며, 평균 생존기간은 1046일이었음
- 중앙위원회 평가와 기관 평가 최적반응 일치율은 48.1% ~ 52.0%로 확인됨
- 효능효과로 명시된 고위험군, 재발성/불응성 환자군의 유효성 평가 결과 확인됨. 다만, 시험에 포함된 최저 연령은 2세(2명)로 12개월 이상 사용에 대한 유의성 결과는 확인되지 않음. 2세 미만에서의 투여경험이 다른 임상시험에서 확인되고, 1세 이상과 2세의 생리학적 특징은 유사할 것으로 예측됨.

6.5.2.2. ■■■■■■■■■■■■

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. APN311-101(1상)

- 불응성 신경모세포종이 있는 소아에서 ch14.18/CHO 항체를 사용한 가교 시험
  - unituxin 항체와의 비교 목적 가교

1) 임상시험 개요

- 시험디자인
  - 투여속도: 8시간/day
  - 50, 100, 150 mg/m2/cycle (10, 20, 30 mg/m2/day, 5일 투약/cycle)

2) 인구학적 정보 등

- 인구분포
  - 남성7명, 여성 8명, 백인 100%
  - 평균 연령(8.9세), 중앙값 연령(7세)
- 질병상태
  - 4기 신경모세포종 14명/15명
  - 불응성 11명, 재발성 4명

3) 유효성

(1) ORR

- CR은 12명의 환자 중 3명(25.0%), PR은 1명의 환자(8.3%)에서 관찰
  - 용량군 간 반응율의 차이는 없었음

범주	통계	10 mg/m^2 (N=3)	20 mg/m^2 (N=8)	30 mg/m^2 (N=4)	전체 (N=15)
평가 가능	N (%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (100.0%)
- CR	N (%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	-	3 (25.0%)
- PR	N (%)	-	-	1 (33.3%)	1 (8.3%)
- SD	N (%)	-	1 (16.7%)	2 (66.7%)	3 (25.0%)
- PD	N	2 (66.7%)	3 (50.0%)	-	5 (41.7%)
평가 불가능 (BL에 질병의 증거 없음)	N	-	2	1	3

* BL = 베이스라인, CR=완전 반응, PD=질병 진행, PR=부분 반응, SD=안정 병변

(2) EFS, OS

- 미결정
- 시험 종료후 추적관찰 기간동안 10명 사망
- 생존 기간(min, max): (5개월 5일, 36개월)

(4) 중앙검토분석(central mIBG review)

- 분석 대상: 베이스라인에 mIBG에 기반한 질병의 증거가 있고, mIBG로 1건 이상의 치료 후 질병 평가를 받은 환자
- 중앙 검토 FAS: 14명 중 5명 포함
- 중앙 검토 FAS 환자에서 최적의 치료 반응률(CR+PR)은 중앙 검토에 따르면 20.0% (20.0% PR)였고 기관 검토에 따르면 0.0%으로, 중앙검토 결과가 더 높은 반응율 확인

(검토의견)

- 투약 속도(8시간/day) 및 투약량(50~150mg/m^2/cycle)의 안전성 및 내약성을 확인하였으며, 유효성 평가 시, 용량에 따른 ORR의 반응 차이는 확인되지 않음.

6.5.3.2. APN311-201(2상)

- 재발성 신경모세포종 소아에서 반일치 조혈모세포 이식 후 DB 항체 및 피하 IL-2를 이용한 제2상 타당성 시험

1) 임상시험 개요

- 시험디자인
  - DB :6주기만 투여(20mg/m^2/day, 8시간/day, 5일/cycle), IV 투여
  - IL-2 : 제4~6주기(제6, 8, 10일에 1x10^6 IU/m^2/day) SC 투여

  * 6 주기 후 치료효과 확인 시, 9주기까지 투여 가능



- 시험대상자: 신경모세포종 재발에 대해 동종 반일치-SCT(조혈모세포 이식)를 받은 21세 이하 환자 35명
- 임상시험 기간: 2010.11.09. ~ 2015.05.20.(마지막 환자 등록, 방문시점)
  - 최종 보고서 업데이트: 2016.02.02.

2) 인구학적 정보 등

- 인구분포
  - 남성11명(31.4%), 여성 24명(68.6%)
  - 연령 범위:3~20세, 중앙값 연령(6세)
- 질병상태
  - 재발성 질환 100%
  - 화학요법 경험(97.1%), mIBG 요법경험(77.1%)
- 이 약의 치료
  - 6주기 완료 : 23명(65.7%)
  - 9주기 완료 : 9명(25.7%)
  - IL-2 병용 : 80%이상

3) 유효성

(1) 반응율

- 1차유효성 평가
  - 35명의 환자 중 22명(62.9%)이 CR 달성

		전체 반응 평가						
	N	CR	VGPR	PR	MR	NR	PD	결측
반일치 이식 전	35	10 (30.3%)	1 (3.0%)	13 (39.4%)	4 (12.1%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	2
(반일치 이식 후)	35	11 (31.4%)	2 (5.7%)	17 (48.6%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)	1 (2.9%)	-
항체 투여 후 다음 주기 종료 시:								
제2주기	1						1 (100.0%)	
제3주기	27	16 (59.3%)	-	7 (25.9%)	-	1 (3.7%)	3 (11.1%)	-
제6주기	23	16 (69.6%)	-	3 (13.0%)	-	1 (4.3%)	3 (13.0%)	-
제9주기	14	7 (50.0%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	-	-	4 (28.6%)	-
마지막주기	28	16 (57.1%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)	-	1 (3.6%)	7 (25.0%)	-
최적의 반응 전체	35	22 (62.9%)	2 (5.7%)	7 (20.0%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)	-	-

CR=완전 관해, haplo=반일치 조혈모세포 이식, MR=혼합 반응, NR=무반응, PD=질병 진행, PR=부분 관해, VGPR=매우 좋은 부분 관해
마지막 주기: 각 환자에 대한 마지막 치료 주기 후 평가로 간주되었다; 7명의 환자는 마지막 치료 주기 후 이용 가능한 평가가 없었다.
최적의 반응: 각 환자에 대한 최적의 반응은 모든 주기에 걸친 항체 투여 후 그리고 반일치 이식 전 평가를 포함한 전체 치료 기간에 대해 평가되었다.

- 2차 유효성평가
  - 반일치 조혈모 세포 이식후, 질병의 증거가 있는 환자 최적의 반응율(CR+PR) 75%
  - 질병의 증거가 있는 환자에서 3주기 이후 CR은 40%이상으로 조혈모세포이식직후 CR보다 높았음

※ 반일치(HAPLO)-조혈모세포이식 후 질병의 증거가 있는 환자에서 치료 반응

범주	통계	제3주기 종료(N=19)	제6주기 종료(N=16)	제9주기 종료(N=11)	마지막 주기 종료(N=20)	최적의 반응 (N=20)
평가 가능	N (%)	19 (100.0%)	16 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)
- CR	N (%)	8 (42.1%)	9 (56.3%)	6 (54.5%)	10 (50.0%)	11 (55.0%)
- PR	N (%)	7 (36.8%)	3 (18.8%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)	4 (20.0%)
- SD/무반응	N (%)	1 (5.3%)	1 (6.3%)	-	1 (5.0%)	1 (5.0%)
- PD	N	3 (15.8%)	3 (18.8%)	3 (27.3%)	6 (30.0%)	4 (20.0%)

* CR=완전 반응, PD=질병 진행, PR=부분 반응, SD=안정 병변

(2) OS 및 EFS

EFS		OS	
Events(n, %)	20 (57.1%)	Death (n, %)	12 (34.3%)
중도절단* (n, %)	15 (42.9%)	중도절단* (n, %)	23 (65.7%)
진행까지의 기간(일)	584(중앙값)	진행까지의 기간(일)	750(평균)
EFS 1년	62.3%	OS 1년	79.7%
EFS 2년	46.1%	OS 2년	76.1%
EFS 3년	39.6%	OS 3년	55.0%

(검토의견)

- 재발성 신경모세포종 환자에서 DB 20mg/m^2/day, 8시간/day, 5일/cycle 투약은 반일치 조혈모세포 이식직후 보다 좋은 절반이상의 환자에서 최적의 반응 CR 결과를 나타내었음.(31.4% 대 62.9%). 또한, OS는 1년차 79.7%, 3년차 55%로 확인되어 단기요법의 치료효과가 확인됨.

6.5.3.3 APN311-202V1/2

- 원발성 불응성 또는 재발성 신경모세포종 환자에서 피하 IL-2을 병용한 DB 연속 주입의 제1/2상 용량 일정 확인 시험

1) 임상시험 개요

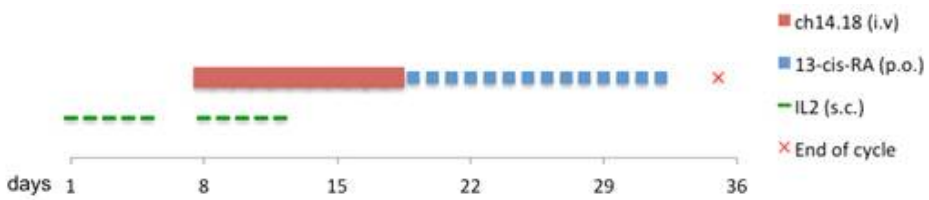
- 용량 증량 단계(1상 n=10)

Table 9-1: Dose Schedule Finding Phase - ch14.18/CHO Infusion

Daily dose [mg/m²]	Duration of ch14.18/CHO infusion [days]		
7	14	21	-
10	10	15	21
15	-	10	14
Total dose per cycle [mg/m²]	100	150	210

- 단, <12kg미만인 경우, 7, 10, 15 mg/m^2 = 0.23, 0.33, 0.5 mg/kg

- 용량확장단계(계획 n= 20)



- DB :10mg/m^2/day, 24시간/day, 10일/cycle), IV투약
- IL-2 : 1x10^6 IU/m^2/day SC 투약(Days 1-5 및 Day 8-12/cycle)
- 13-cis-RA : 160 mg/m^2 /day(2회/일, 경구), DB 투약 종료후 14일간/cycle

- 시험대상자: 기존 요법 후 최소 1회의 이전 고용량 항암치료를 받은 후 조혈모세포 구제를 받은 불응성 또는 재발성 신경모세포종이 있는 1~21세 환자
- 임상시험 기간: 2012.01.25. ~ 2015.06.29.(마지막 환자 등록, 방문시점)
  - 최종 보고서 업데이트: 2016.02.25.
- 시험목표
  - (1차) 원발성 불응성 또는 재발성 신경모세포종 환자에서 면역조절 효능을 유지하면서 DB의 통증-독성 프로파일을 낮추는 내약할 수 있는 치료 일정 탐색
  - (2차) PK, PD, 항종양 반응 평가

2) 인구학적 정보 등

- data cut-off : 2015.12.15.

	환자수 n(%)
등록	44 (100.0%)
Safety Analysis Set (SAF)	44 (100.0%)
Full Analysis Set (FAS)	44 (100.0%)

- 인구분포
  - 남성 63.6%, 백인 87.8%
  - 베이스라인 연령: 6.1세, 중앙값 연령(5세)
- 치료 경험, 질병상태등
  - 불응성 질환 56.8%
  - 1차 치료 후 재발 경험 43.2%
  - 가장 최근 재발/진행부터 면역요법 시작까지의 평균 기간: 330일
  - 1차 치료 후 진행 증거 없는 환자: 11명(25%)
- 이 약의 치료
  - 5주기 완료한 인원은 29/44명(65.9%)임
  - 44명의 환자 중 5명은 1차요법 환자(ES-0268, FR-0512, IT-0493, IT-0530, PL-0088)로 간주될 수 있었으나, 이들 모두 1회 또는 2회의 TVD(토포테칸, 빈크리스틴, 독소루비신) 치료를 받았던 것으로 나타났고, 이는 이들이 1차 요법에 충분히 반응하지 않았음

3) 유효성

(1) 1차 평가변수(달성)

- 첫 번째 주기 동안 처음 5일 후 i.v. 모르핀이 없는 DB 주입 일정을 이용한 환자
  - (기준) ≥ 80%
  - (결과) ≥ 확증 코호트 결과 80%(충족)

Table 11-8: Treatment with i.v. Morphine After 5 Days in Cycle 1

i.v. Morphine given after 5 days in Cycle 1	Statistics	All patients (N=44)	Dose schedule finding cohort 1 (N=10)	Dose schedule finding cohort 2 (N=14)	Cohort 1 and 2 combined (N=24)	Confirmatory cohort (N=20)
No	N (%)	35 (79.5%)	6 (60.0%)	13 (92.9%)	19 (79.2%)	16 (80.0%)
Yes	N (%)	9 (20.5%)	4 (40.0%)	1 (7.1%)	5 (20.8%)	4 (20.0%)

(2) 2차 평가변수 항종양 반응

- 베이스라인에 측정 가능한 질환이 있는 환자에 대한 최적의 반응율(CR+PR) 56.3%

※ APN311-202V1/2 - 확인 가능한 질환이 있는 환자의 전체 치료 반응(FAS)

범주	통계	제2주기 종료(N=33)	치료 종료(N=33)	최적의 반응 (N=32)
평가 가능	N (%)	31 (100.0%)	32 (100.0%)	32 (100.0%)
- CR	N (%)	6 (19.4%)	8 (25.0%)	10 (31.3%)
- PR	N (%)	9 (29.0%)	8 (25.0%)	8 (25.0%)
- SD	N (%)	9 (29.0%)	4 (12.5%)	7 (21.9%)
- PD	N (%)	6 (19.4%)	12 (37.5%)	7 (21.9%)
- MR	N (%)	1 (3.2%)	-	-
결측	N	2	1	1

*FAS=전체 분석군, CR=완전 반응, MR=혼합 반응, PR=부분 반응, SD=안정 병변/무반응, PD=질병 진행

- 질병 상태별 유효성 분석(층화분석)
  - 재발성 환자의 최적 반응: 45.5%
  - 불응성 환자의 최적 반응: 61.9%

※ APN311-202V1/2 - 질병 상태별로 층화된 확인 가능한 질환이 있는 환자의 전체 치료 반응(FAS)

범주	통계	재발성(N=12)			불응성(N=21)		
		2주기 종료	치료 종료	최적의 반응	2주기 종료	치료 종료	최적의 반응
평가 가능	N (%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	21 (100.0%)	21 (100.0%)
- CR	N (%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)	6 (28.6%)	8 (38.1%)
- PR	N (%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	5 (25.0%)	6 (28.6%)	5 (23.8%)
- SD	N (%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	7 (35.0%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)
- PD	N (%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	3 (15.0%)	6 (28.6%)	3 (14.3%)
- MR	N (%)	1 (9.1%)	-	-	-	-	-
결측	N	1	1	1	1	-	-

*FAS=전체 분석군, CR=완전 반응, MR=혼합 반응, PR=부분 반응, SD=안정 병변/무반응, PD=질병 진행

- 치료 반응 기간(DOR)
  - 치료반응기간의 범위는 매우 넓었으며(5주~3년) 중앙값은 847.5일(2.3년) 이었음

Table 11-12: Duration of Response for Patients with Measurable Disease at Baseline and Improved Disease or No Evidence of Disease after Start of Immunotherapy

Parameter	Statistics	Number of patients
Duration of treatment response for patients with measurable disease at baseline [days]	N	18
	Mean (SD)	737.06 (338.69)
	Median	847.50
	Min, Max	39.0, 1155.0

Source table: 14.2.5.1

(2) EFS

- EFS 정의 : IL-2 투여 첫째 날과 재발/진행 또는 사망일 사이의 기간
- FAS에 포함된 모든 환자 중, 약 절반(52.3%)은 1년 시점에 무사건 생존 달성
  - EFS 기간은 재발성 신경모세포종 환자(539일)가 불응성 신경모세포종 환자(574일)보다 더 낮음
  - 베이스라인에 질병의 증거가 없는 환자는 MRI/CT로 측정 가능한 질환이 있는 환자(모든 시점에 58.3%) 또는 mIBG/BM으로 측정 가능한 질환이 있는 환자(52.4%, 42.3% 및 37.0%)보다 더 낮은 1년차, 2년차 및 3년차 EFS 비율(1년차 및 2년차에 45.5%, 3년차에 30.3%)를 보이는 경향 확인

※ APN311-202V1/2 - Event-Free Survival (Refractory/Relapsed Disease at Baseline)

	전체	불응성	재발성
Events(n, %)	26 (59.1%)	13 (52.0%)	13 (68.4%)
중도절단* (n, %)	18 (40.9%)	12 (48.0%)	6 (31.6%)
EFS(KM estimate)			
- 1년	52.3%	60.0%	42.1%
- 2년	47.4%	55.7%	36.8%
- 3년	41.1%	44.6%	36.8%

(2) OS

- OS 정의: IL-2 투여 첫째 날과 사망일 사이의 기간
- FAS에 사망까지의 평균 기간은 965일이었으며, 3년차 OS는 54%였음
  - OS는 불응성 환자가 재발 환자보다 더 높았음
  - 면역요법 베이스라인에 질병의 증거가 없는 환자에서 OS는 1년차: 81.8%, 2년차: 63.6% 및 3년차: 54.5%)였고 MRI/CT 또는 mIBG/BM으로 측정 가능한 베이스라인 질병이 있는 환자에서는 1년차 OS가 91.7% 및 90.5%, 2년차 OS는 72.2% 및 56.7%, 그리고 3년차 OS는 72.2% 및 45.1%였음

※ APN311-202V1/2 -Overall Survival (Refractory/Relapsed Disease at Baseline)

	전체	불응성	재발성
사망	20 (45.5%)	8 (32.0%)	12 (63.2%)
중도절단* (n, %)	24 (54.5%)	17 (68.0%)	7 (36.8%)
OS(KM estimate)			
- 1년	88.6%	100.0%	73.7%
- 2년	62.7%	78.3%	42.1%
- 3년	54.0%	62.5%	42.1%

(검토의견)

- 1상 용량증량 임상시험을 통해, DB 10mg/m^2/day, 24시간/day, 10일/cycle 장기용법의 안전성을 확인하고, 2상 시험을 통해 DB+ IL-2 + 13-cis-RA 용법의 안전성 유효성을 추가 확인함
- 2상 시험시, 선택된 용법은 첫 번째 주기 동안 처음 5일 후 i.v. 모르핀이 없는 DB 주입 일정을 이용한 환자의 비율이 80%로 확인됨에 따라 통증 억제 효과가 기준을 충족하였음
  - 항종양 효과에 대한 유효성 확인 시, 베이스라인에 측정 가능한 질환이 있는 환자에 대한 최적의 반응율(CR+PR) 65.3%로 확인되었으며, 전체 치료군에 대한 3년차 EFS는 41.1%, 3년차 OS는 54.0%였음
  - 배경 질환별 층화 분석시, 불응성 환자의 최적반응, 3년차 EFS, 3년차 OS는 각각 61.9%, 44.6%, 62.5%로 재발성 환자보다 더 좋은 결과를 나타내었음(재발성 환자, 45.5%, 36.8%, 42.1%순)

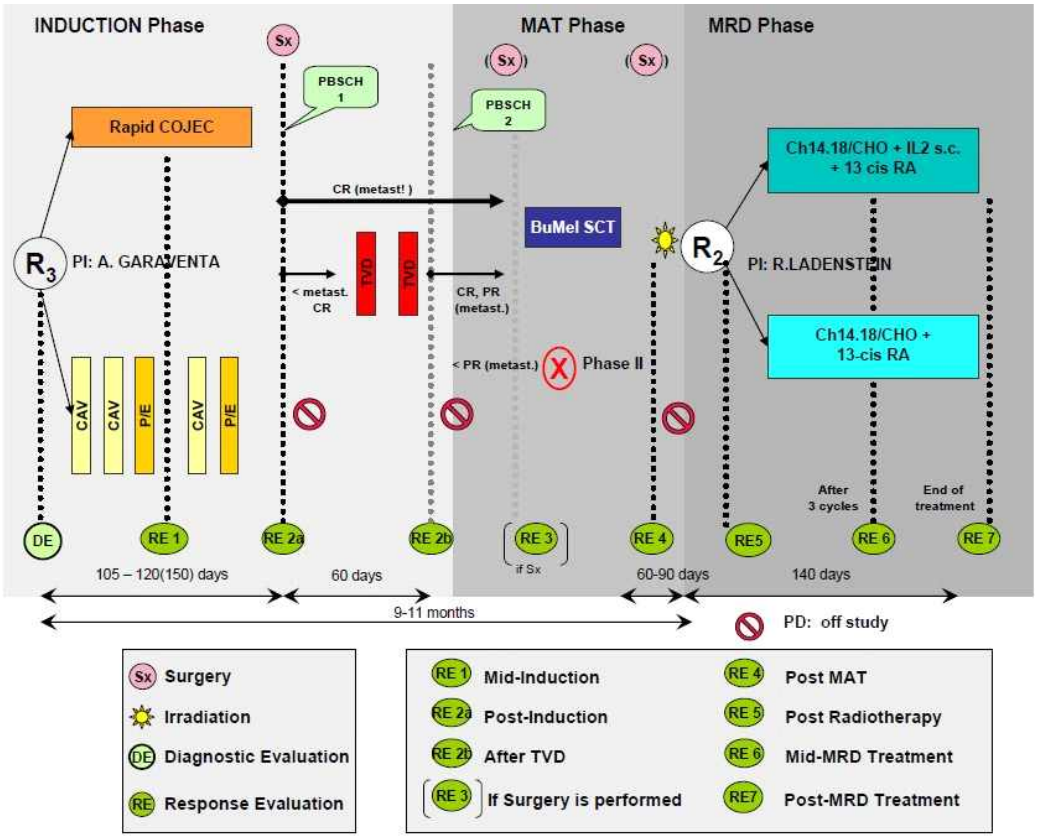
6.5.3.4 APN311-301/302(3상)

- 고위험 신경모세포종 환자를 대상으로 한 시험자 주도, 다기관, 공개, 무작위배정, 대조 제3상 시험

1) 임상시험 개요

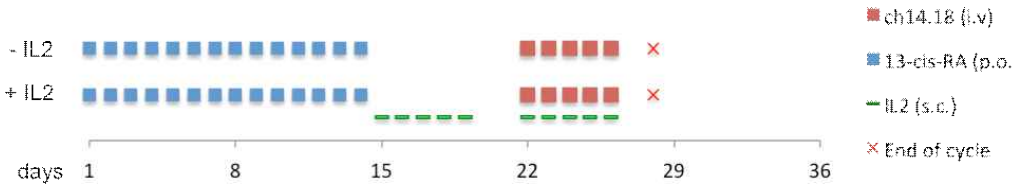
※ 3가지 주시험 단계로 구성

- 유도, 공고(MAT, myeloablative therapy), 면역요법(MRD, minimal residual disease)



MAT = myeloablative therapy, TVD = topotecan, vincristine, doxorubicin,

- 유도 단계 : 무작위배정 0 (R0): 유도 중 G-CSF 사용에 대한 무작위배정
  - 무작위배정 3 (R3) : 유도 요법의 무작위배정(신속 COJEC vs. 수정된 N7)
- MAT 단계(공고): 무작위배정 1 (R1) : MAT 요법의 무작위배정(BuMel vs. CEM)
- MRD 단계(유지): 무작위배정 2 (R2) : 면역요법의 무작위배정(DB ± IL-2)
  - 2009년 7월에, 무작위배정 계획은 13-cis-RA 및 IL-2를 병용하거나 병용하지 않는 DB로 변경



  - 요법 주기는 4주마다 14일 동안 160mg/m^2/day의 용량으로 경구 투여되는 13-cis-RA로 시작하며, PBSCR(peripheral blood stem cell rescue) 후 120일 이내에 국소 방사선조사 완료 후 시작해야 한다. DB는 5회 과정에 걸쳐 4주마다, 5일 동안 20 mg/m^2/day 용량의 8시간 i.v. 주입으로 투여된다(그림 1). 첫 번째 과정은 13-cis-RA 개시 후 4번째 주에 시작한다. IL-2는 제3주부터 2 x 5일에 걸쳐 6 x 10^6 IU/m^2/day 용량으로 피하 투여된다.
  - 단, 12kg 미만은 감량: DB(0.67 mg/kg/day), IL-2(.2 x10^6 IU/kg/day)

- 302 임상시험
  - The HRNBL1 study 는 진행 중으로 제출함
  - 최종 보고서 업데이트: 2017.01.24.

※ 유도 및 공고 단계는 301 임상시험으로 분석미실시로 결과 미수재

2) 인구학적 정보(302시험)

- data cut-off : 2016.09.05. (등록 406명)

	환자수		
	DB+13-cis-RA	**DB+13-cis-RA+IL-2**	**all**
Randomized	187	198	385
FAS (as randomized)	180	190	370
SAF (as treated)	183	183	366
PPS (as treated)	167	166	333

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, PPS = per-protocol set, SAF = safety set.

- 인구분포(FAS군) 및 ISSN병기

매개변수		**DB+13-cis-RA (N=180)**	**DB+13-cis-RA+IL-2 (N=190)**	**all(N=370)**
성별	남성	116 (64.4)	120 (63.2)	236 (63.8)
	여성	64 (35.6)	70 (36.8)	134 (36.2)
최초 진단 시 연령(세)a	N	180	189	369
	평균(SD)	3.55 (2.23)	3.79 (2.97)	3.68 (2.63)
	중앙값	3.00	3.00	3.00
	최소, 최대	0.6, 19.0	0.7, 20.0	0.6, 20.0
초기 진단 시 INSS 병기	2[a]	1 (0.6)		1 (0.3)
	3[a]	16 (8.9)	18 (9.5)	34 (9.2))
	4	159 (88.3)	169 (88.9)	328 (88.6)
	4s[a]	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (1.9)
MYCN 증폭	yes	69 (41.6)	83 (46.4)	152 (44.1)
	no	87 (52.4)	94 (52.5)	181 (52.5)
	Not available	10 (6.0)	2 (1.1)	12 (3.5)
	Missing	14	11	25

a MYCN amplified

- 베이스라인시 질병평가
  - 질병의 증거 있음: 149명(41.4%)
  - 질병의 증거 없음: 211명(58.8%)
- 시험 완료 비율
  - DB+13-cis-RA : 78.5%
  - DB+13-cis-RA+IL-2 : 39.4%

3) 유효성

(1) 3년차 EFS(1차 유효성 평가변수)

- DB 단독요법과 IL-2 추가 요법의 3년차 EFS는 유의한 차이는 없음
  - (3년차 EFS) 55.4% 대 61.2%
  - 질병진행까지 평균기간 : DB단독요법(725일), IL-2 추가 요법(625일)
- 베이스라인 질병유무에 따른 비교

- 베이스라인에 질병의 증거가 있는 환자에서 질병의 증거가 없는 환자에 비해 전반적으로 EFS는 더 낮았음.(군간 유의성 있는 차이는 확인되지 않음)

※ 3년 EFS

범주	통계	전체		베이스라인 질병증거 있음		베이스라인 질병증거 없음	
		DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2
FAS	N	180[1]	190[2]	73	76[2]	104[1]	107
Events	n (%)	79 (44.1)	69 (36.5)	36 (49.3)	31 (41.3)	41 (39.8)	36 (33.6)
Censored	n (%)	100 (55.9)	120 (63.5)	37 (50.7)	44 (58.7)	62 (60.2)	71 (66.4)
EFS(95%CI)	KM estimate	55.4% (47.1% to 62.8%)	61.2% (53.3% to 68.3%)	45.9% (32.8% to 58.0%)	53.8% (40.8% to 65.2%)	61.7%(51.0% to 70.7%)	66.2%(55.7% to 74.8%)
Log-Rank test[3]	p-value[4]	0.3202		0.4944		0.5648	
PPS	N	167[1]	172[2]	68	71[2]	99[1]	101
Events	n (%)	71 (42.8)	63 (36.8)	32 (47.1)	29 (41.4)	39 (39.8)	34 (33.7)
Censored	n (%)	95 (57.2)	108 (63.2)	36 (52.9)	41 (58.6)	59 (60.2)	67 (66.3)
EFS	KM estimate	56.5%	60.6%	48.3%	53.2%	62.1%	66.0%
Log-Rank test[3]	p-value[4]	0.5005		0.6957		0.5831	

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, EFS = event-free survival, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, KM = Kaplan-Meier, N = number of patients, n = number of patients with observations, PPS = per-protocol set.
1 1 patient (FR-0517) with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.
2 1 patient (UK-0328) with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.
3 Adjusted for previous treatment (busulfan and melphalan, carboplatin, etoposide and melphalan).
4 Note that the p-value refers to the overall EFS analysis and not only to the 3-year analysis.

CSR addendum, 14.2.7.2, 14.2.7.3

(2) 2차 평가 변수

① 1, 2년차 EFS

- DB 단독요법과 IL-2 추가 요법의 1년차 및 2년차 EFS는 유의한 차이는 없음

※ 1년, 2년차 EFS

범주	통계	전체		베이스라인 질병증거 있음		베이스라인 질병증거 없음	
		DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2
FAS	N	180[1]	190[2]	73	76[2]	104[1]	107
EFS 1년(95%CI)	KM estimate	72.3%	72.3%	66.6% (54.5% to 76.2%)	72.3% (60.4% to 81.2%)	76.5%(67.1% to 83.6%)	72.6%(63.0% to 80.1%)
EFS 2년(95%CI)	KM estimate	63.2%	66.3%	58.1% (45.3% to 68.8%)	61.6% (49.1% to 71.9%)	66.7%(56.5% to 75.1%)	69.5%(59.7% to 77.4%)
Log-Rank test[3]	p-value[4]	0.3202		0.4944		0.5648	
PPS	N	167[1]	172[2]	68	71[2]	99[1]	101
EFS 1년	n (%)	72.6%	73.0%	68.6%	73.2%	75.3%	72.9%
EFS 2년	KM estimate	63.4%	66.3%	61.1%	61.7%	64.9%	69.7%
Log-Rank test[3]	p-value[4]	0.5005		0.6957		0.5831	

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, EFS = event-free survival, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, KM = Kaplan-Meier, N = number of patients, n = number of patients with observations, PPS = per-protocol set.
1 1 patient (FR-0517) with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.
2 1 patient (UK-0328) with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.
3 Adjusted for previous treatment (busulfan and melphalan, carboplatin, etoposide and melphalan).
4 Note that the p-value refers to the overall EFS analysis and not only to the 3-year analysis.
CSR addendum, 14.2.7.2, 14.2.7.3

② OS

- DB 단독요법과 IL-2 추가 요법의 1년차 및 2년차, 3년차 OS는 유의한 차이가 없음
  - 사망까지 평균 기간: DB 단독요법(821일), IL-2 추가요법(1068일)

※ OS

범주	통계	전체		베이스라인 질병증거 있음		베이스라인 질병증거 없음	
		DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2	DB+13-cis-RA	DB+13-cis-RA +IL-2
FAS	N	180[1]	190[2]	73	76	103[1]	105[2]
Events	n (%)	60(33.5)	56(29.8)	29(39.7)	26(35.1)	30(29.1)	29(27.1)
Censored	n (%)	119 (66.5)	132 (70.2)	44 (60.3)	48 (64.9)	73 (70.9)	78 (72.9)
OS 1yr(95%CI)	KM estimate	86.3%	87.9%	82.9% (71.9% to 89.9%)	86.0% (75.4% to 92.2%)	89.2% (81.4% to 93.9%)	88.5% (80.7% to 93.3%)
OS 2yr(95%CI)	KM estimate	76.0%	75.4%	73.1% (60.6% to 82.2%)	71.2% (58.4% to 80.6%)	78.2% (68.4% to 85.3%)	77.8% (68.2% to 84.8%)
OS 3yr(95%CI)	KM estimate	64.1%	69.1%	54.2% (40.0% to 66.4%)	63.3% (49.7% to 74.1%)	71.0% (60.1% to 79.5%)	72.2% (61.6% to 80.3%)
Log-Rank test	p-value	0.6114		0.5710		0.9571	

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, EFS = event-free survival, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, KM = Kaplan-Meier, N = number of patients, n = number of patients with observations, PPS = per-protocol set
.1 patient (FR-0517) with missing date of death were excluded from the analysis
2 patients (FR-0623 and UK-0328) with missing date of death were excluded from the analysis.
3 Adjusted for previous treatment (busulfan and melphalan, carboplatin, etoposide and melphalan).

-ref) CSR addendum, 14.2.5.2, 14.2.5.3

(검토의견)

- DB 20mg/m^2/day, 8시간/day, 5일/cycle 단기투여 용법에서 IL-2 병용유무에 따른 유효성 비교 시험으로, 1차 평가변수인 3년차 EFS는 IL-2 병용 유무에 따른 63.4% 및 56.9%의 값을 나타내었음.
  - 추가로 1년 및 2년차 EFS와 1, 2, 3년차 OS를 확인하였으며, 3년차 OS값은 64.1%(단독) 및 69.1%(병용)이었음.
- 제출된 IL-2 병용 시험(302시험 등)에서 모두 단독투여 대비 IL-2 병용 요법의 유효성은 대별되는 차이는 없어 이상반응과 함께 유익성 및 위해성에 대해 종합 고찰될 필요가 있음.
- 사용상의 주의사항, 12.전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보에서 자가 조혈모세포 이식을 받은 1차 환자에 대해 기술되어 있음.

6.5.3.5 과거대조군 비교

1) APN311-303과 재발한 신경모세포종 환자(이탈리아 신경모세포종 레지스트리, INBR)*와 비교

*1차 치료 후 신경모세포종 재발을 경험했지만 ch14.18/CHO 치료를 받지 않은 환자

(1) 인구통계학적 특성

- Garaventa 시험(과거대조군) 81명의 재발 환자 중 29명('과거 대조군')과 시험 APN311-303으로부터 재발을 경험했던 30명의 환자가 포함
- 과거 대조군의 남성 비율이 더 높으며, 평균연령은 두 그룹간 유사(4.8 vs. 4.3세)
- 진단 후 첫 번째 재발 사이 기간 중앙값 차이 없음(1.7년 vs. 1.6년)

매개변수		APN311-303(N=30)	과거 대조군(N=29)
성별	남성	15 (50%)	20 (69.0%)
	여성	15 (50%)	9 (31.0%)
최초 진단 시 연령(세)a	N	30	29
	평균(SD)	4.8 (4.1)	4.3 (2.4)
	중앙값	3.5	4.0
	최소, 최대	1, 17	1, 13
초기 진단 시 INSS 병기	결측	1 (3.3%)	0 (0%)
	1	1 (3.3%)	0 (0%)
	2A	1 (3.3%)	0 (0%)
	3	2 (6.7%)	1 (3.4%)
	4	25 (83.3%)	28 (96.6%)
MYCN 증폭	있음	4 (13.3%)	8 (27.6%)
	없음	17 (56.7%)	21 (72.4%)
	결측	9 (30.0%)	0 (0%)
진단과 첫 번째 재발 사이의 기간	N	30	29
	평균(SD)	1.96(0.85)	1.87(1.00)
	중앙값	1.60	1.70
	최소, 최대	1.0, 4.3	0.3, 5.8

INSS = 국제 신경모세포종 병기 체계; MYCN = v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양유전자; SD = 표준편차. a 연령은 최초 진단 연도 - 출생 연도로 계산되었다

(2) 결과

- 재발성 신경모세포종 환자의 **전체 생존율(OS)**
  - APN311-303시험 OS는 1년차 90%, 2년차 69%, 3년차 55%로, 과거 대조군 1년차 41%, 2년차 31%, 3년차 24%대비 유의성 있는 개선을 나타냄(p=0.0009)

매개변수			APN311-303(N=30)	과거 대조군(N=29)
Events		n (%)	15 (50.0%)	25 (86.2%)
Censored[a]		n (%)	15 (50.0%)	4 (13.8%)
OS	1 yr	KM estimate	0.90	0.41
OS	2 yr	KM estimate	0.69	0.31
OS	3 yr	KM estimate	0.55	0.24
		p-value (two-tailed)	0.0009	

a For patients having no event (=death), censoring was done at the last date at which the patient was known to be alive

2) APN311-201과 재발한 신경모세포종 환자(독일 튀빙겐 대학병원 1/2상연구)*와 비교

* 재발 치료를 위해 haplo-SCT(골수세포이식)을 받았지만 면역요법을 받지 않은 환자군

(1) 인구통계학적 특성

- 과거 대조군 환자 자료는 CD3/CD19 반일치-이식 시험 경험자 20명이 선택되었으며, 시험 APN311-201으로부터 재발을 경험했던 35명의 환자가 포함
  - 과거 대조군 환자 : 1988년과 2012년 사이에 신경모세포종 최초 진단(data cut-off : 2014.10.30.)
  - APN311-201 data cut-off : 2015.11.11.

- 평균 연령은 두 그룹간 유사(8.17 vs. 7.54세)
- MYCN 증폭 백분률은 APN311-201 환자에서 과거 대조군에 비해 더 높았음(각각 28.6% vs. 11.8%)

매개변수		APN311-201(N=35)		과거 대조군(N=17)	
		ALL (n=35)	SUB (n=28)	ALL (n=17)	SUB (n=12)
성별	남성	24(68.6)	19(67.9)	13(76.5)	9(75.0)
	여성	11(31.4)	9(32.1)	4(23.5)	3(25.0)
최초 진단 시 연령(세)[a]	N	35	28	17	12
	평균(SD)	8.17(3.79)	7.62(3.53)	7.54(3.86)	5.98(1.99)
	중앙값	7.10	6.85	6.30	5.75
	최소, 최대	4.0, 20.9	4.0, 20.9	2.7, 19.3	2.7, 10.2
MYCN 증폭	있음	10(28.6)	7(25.0)	2(11.8)	1(8.3)
	없음	25(71.4)	21(75.0)	15(88.2)	11(91.7)

a 연령은 시작점 날짜 - 출생일 + 1로 계산되었다.
APN311-201 환자에 대한 시작점: 항체 요법을 시작한 날.
과거 대조군에 대한 시작점: 반일치-SCT 날짜 + 83일(APN311-201 환자에 대한 반일치-SCT와 항체 요법 시작 사이의 기간 중앙값).
SUB : 조혈모세포 이식 전 DB 경험자는 제외

(2) 결과

- EFS
  - EFS는 모든 시점에서 APN311-201군이 과거 대조군보다 높았으나 통계적 유의성은 없었음(p = 0.0570)
  - 하위 분석군도 유사한 결과가 확인되며 통계적 유의성은 없음(p = 0.1318)

매개변수		ALL		SUB	
		APN311-201 (n=35)	과거 대조군 (n=17)	APN311-201 (n=28)	과거 대조군 (n=12)
사건이 있는 환자[a]	n(%)	20 (57.1%)	13 (76.5%)	15 (53.6%)	9 (75.0%)
중도절단[b]	n(%)	15 (42.9%)	4 (23.5%)	13 (46.4%)	3 (25.0%)
EFS[c] (일)	평균[d]	716.3	174.3	755	177.3
	SE[d]	97.5	28.6	111.7	37.0
	중앙값	584	135	790	144.5
	95% CI	250[e]	86-337	250-1332	39[e]
EFS: 1년차	KM 추정치	62%	24%	64%	25%
2년차	KM 추정치	46%	24%	51%	25%
3년차	KM 추정치	40%	24%	43%	25%
로그 순위 검정	p-값	0.0570		0.1318	

a 재발/진행/사망이 있는 환자.
b 재발/진행 또는 사망이 없는 생존자의 경우 환자는 무사건으로 알려진 마지막 추적관찰일로 중도절단될 것이다.
c 무사건 생존은 시작점부터 첫 번째 재발/진행 또는 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의된다. 사건 날짜는 첫 번째 재발/진행 또는 사망 중 먼저 도래한 시점이다.
d 최대 관측이 중도절단되었고 최대 사례 기간으로 추정이 제한되었기 때문에 평균 생존 기간 및 그에 대한 SE는 과거 대조군과 전체에 대해 과소평가되었다.
e 상한은 추정할 수 없었다.

- OS
  - ALL 분석군에서 APN311-201의 평균 OS 기간은 과거 대조군의 OS 기간보다 약 2배 길었음(750일 vs 383일)
  - OS는 APN311-201군에서 과거 대조군보다 뚜렷하게 더 높았으며 통계적 유의성이 확인됨(p = 0.0026)

매개변수		ALL		SUB	
		APN311-201 (n=35)	과거 대조군 (n=17)	APN311-201 (n=28)	과거 대조군 (n=12)
사건이 있는 환자[a]	n(%)	12(34.3)	13(76.5)	9(32.1)	9(75.0)
중도절단[b]	n(%)	23(65.7)	4(23.5)	19(67.9)	3(25.0)
OS[c] (일)	평균c	749.6	383.3	766.1	354.5
	SEc	54.3	46.2	60	62.1
	중앙값	-d	368	-d	350
	95% CI	733e	237-498	732[e]	128[e]
OS: 1년차	KM 추정치	80%	53%	82%	42%
2년차	KM 추정치	76%	21%	77%	25%
3년차	KM 추정치	55%	21%	57%	25%
로그 순위 검정	p-값	0.0026		0.0100	

a 생존한 환자의 경우, 마지막 추적관찰일로 중도절단을 시행했다.
b 전체 생존은 시작점부터 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의되었다
c 최대 관측이 중도절단되었고 최대 사건 기간으로 추정이 제한되었기 때문에 평균 생존 기간 및 그에 대한 표준 오차는 두 치료군 모두와 전체에 대해 과소평가되었다.
d 추정할 수 없었다.
e 최대값은 추정할 수 없었다

3) APN311-202V1/2 과거 대조군 분석

* 재발성 신경모세포종 환자대상의 비교

(1) 인구통계학적 특성

- Garaventa 시험(과거대조군) 81명의 재발 환자 중 24명('과거 대조군')과 시험 APN311-202으로부터 재발을 경험했던 18명의 환자가 포함
- 평균 연령은 두 그룹간 유사(3.9 vs. 4.2세)
- MYCN 증폭 백분률은 APN311-202 환자에서 과거 대조군에 비해 더 낮았음(각각 5.6% vs. 32.4%)

매개변수		APN311--202(N=18)	과거 대조군(N=34)
성별	남성	10(55.6)	25 (73.5%)
	여성	8 (44.4%)	9 (26.5%)
최초 진단 시 연령(세)a	N	18	34
	평균(SD)	3.9 (2.4)	4.2 (2.3)
	중앙값	4.0	3.9
	최소, 최대	0, 10	1, 13
초기 진단 시 INSS 병기	1	1 (5.6%)	0 (0%)
	3	0 (0%)	2 (5.9%)
	4	17 (94.4%)	32 (94.1%)
MYCN 증폭	있음	1 (5.6%)	11 (32.4%)
	없음	15 (83.3%)	22 (64.7%)
	결측	2 (11.1%)	1 (2.9%)
진단과 첫 번째 재발 사이의 기간	N	12	34
	평균(SD)	3.29(3.28)	1.78(0.96)
	중앙값	1.85	1.60

	최소, 최대	1.2, 11.3	0.3, 5.8

INSS = 국제 신경모세포종 병기 체계; MYCN = v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양유전자; SD = 표준 편차. a 연령은 최초 진단 연도 - 출생 연도로 계산되었다

(2) 결과

- OS

- APN311-201군이 과거 대조군보다 OS는 모든 시점에서 높았으나 통계적 유의성은 없음(p = 0.1123)

매개변수			APN311--202(N=18)	과거 대조군(N=34)
Events		n (%)	11 (61.1%)	30 (88.2%)
Censored[a]		n (%)	7 (38.9%)	4 (11.8%)
OS	1 yr	KM estimate	72%	44%
OS	2 yr	KM estimate	44%	29%
OS	3 yr	KM estimate	44%	21%
		p-value (two-tailed)	0.1123	

a For patients having no event (=death), censoring was done at the last date at which the patient was known to be alive

(검토의견)

- APN311-303 임상시험은 윤리적 이유로 대조군 없이 단일군으로 수행되었음에 따라 효과성 확인은 과거 대조군과의 비교를 통해 확인되었음.
  - 재발성 신경모세포 환자를 대상으로 한 비교 시, APN311-303 및 APN311-201의 경우 대조군 대비 통계적으로 유의성 있는 OS의 개선 효과가 확인되었으나, APN311-202V1 시험은 과거 대조군대비 OS는 모든 시점에서 높았으나 통계적 유의성은 없음

4) APN311-303/202V1/2 vs. Garaventa 과거 대조군 분석

(1) 인구통계학적 특성

- 신경모세포종의 최초 진단 후 1회 이상 재발을 경험했고 면역요법 전 이러한 사건에 대해 치료를 받은 이력이 있었던 총 48명 포함(202V1/2(18명), 303(30명))
  - 과거 대조군 환자 : Garaventa 시험의 재발 환자 81명 중 29명이 포함
- 평균 연령은 두 그룹간 유사함(4.4 vs. 4.3세)
- 대부분의 환자가 최초 진단시 INSS 4기에 해당함
- MYCN 증폭 백분률은 APN311-303/202V1/2 환자보다 과거 대조군이 더 높았음(각각 10.4% vs. 27.6%)

매개변수		APN311-202/-303(N=48)	과거 대조군(N=29)
성별	남성	25(52.1)	20 (69.0%)
	여성	23 (47.9%)	9 (31.0%)
최초 진단 시 연령(세)a	평균(SD)	4.4 (3.6)	4.3 (2.4)
	중앙값	4.0	4.0
	최소, 최대	0, 17	1, 13
초기 진단 시 INSS 병기	1	2 (4.2%)	0 (0%)
	2A	1 (2.1%)	0 (0%)
	3	2 (4.2%)	1 (3.4%)
	4	42 (87.5%)	28 (96.6%)
	결측	1 (2.1%)	0 (0%)
MYCN 증폭	있음	5 (10.4%)	8 (27.6%)
	없음	32 (66.7%)	21 (72.4%)
	결측	11 (22.9%)	0 (0%)

INSS = 국제 신경모세포종 병기 체계; MYCN = v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양유전자; SD = 표준 편차. a 연령은 최초 진단 연도 - 출생 연도로 계산되었다

(2) 결과

- OS

- APN311-202/-303 통합군이 과거 대조군보다 OS는 모든 시점에서 높았으며 통계적 유의성이 확인됨

매개변수		APN311-202/-303(N=48)	과거 대조군(N=29)
사망	n (%)	26 (54.2%)	25 (86.2%)
Censored[b]	n (%)	22 (45.8%)	4 (13.8%)
전체 생존[a] (일)	평균[c]	921	514.7
	표준 오차	68.5	93.5
	중앙값	1254	318
	95% CI	686[d]	191, 667
OS 1 yr	KM estimate	83%	45%
OS 2 yr	KM estimate	60%	31%
OS 3 yr	KM estimate	50%	24%
	p-value (two-tailed)	0.0031	

CI = 신뢰 구간; KM = 카플란 마이어.
a 전체 생존은 시작점부터 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의되었다.
b 사건(=사망)이 없는 환자의 경우, 환자가 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜로 중도절단을 시행했다.
c 최대 관측이 중도절단되었고 최대 사건 기간으로 추정이 제한되었기 때문에 평균 생존 기간 및 그에 대한 표준 오차는 두 치료군 모두와 전체에 대해 과소평가되었다.
d 상한은 추정할 수 없었다

(검토의견)

- APN311-202/-303 통합시험군의 평균 생존 기간은 921일이었으며, 과거 대조군은 514.7일로 확인되었음
  - OS 비율 확인시, APN311-202/-303은 3년차까지 50% 이상의 생존율을 나타내나 과거대조군은 1년차부터 50% 미만으로 확인되며, 두 그룹간의 OS 차이는 통계적 유의성을 나타냄(3년차 OS : 50% 대 24%)
  - IL-2 및 13-cis RA와 DB의 장기 병용요법은 재발성 신경모세포종에서 유의한 치료효과를 나타내었음.

5) APN311-303/202V1/2 vs. R1 과거 대조군 분석(HR-NBL-1)

(1) 인구통계학적 특성

- 신경모세포종의 최초 진단 후 1회 이상 재발을 경험했고 면역요법 전 이러한 사건에 대해 치료를 받은 이력이 있었던 총 48명 포함(202V1/2(18명), 303(30명))
- 과거 대조군 환자:APN311-302(HR-NBL-1/SIOPEN study)의 R1(2002시작, 화학요법 및 13-cis-RA치료)
  - MAT요법후 완전 반응(CR)이 있으며, 재발일이 문서화된 환자만 선정(52명)하였음
  - R2 배정되어 DB 치료 경험자는 제외됨
- 평균연령은 두 그룹간 유사하였음(4.4 vs. 4.2세)
- 대부분의 환자가 최초진단 시 INSS 4기였음
- MYCN 증폭 백분률은 APN311-303/202V1/2 환자보다 과거 대조군이 더 높았음(각각 10.4% vs. 26.9%)

매개변수		APN311-202/-303(N=48)	과거 대조군R1(N=52)
성별	남성	10(55.6)	33 (63.5%)
	여성	8 (44.4%)	19 (36.5%)
최초 진단 시 연령(세)a	평균(SD)	4.4 (3.6)	52 4.2 (2.4)
	중앙값	4.0	4.0
	최소, 최대	0, 17	1, 15
초기 진단 시 INSS 병기	1	2 (4.2%)	0 (0%)
	2A	1 (2.1%)	0 (0%)
	3	2 (4.2%)	1 (1.9%)
	4	42 (87.5%)	51 (98.1%)

	결측	1 (2.1%)	0 (0%)
MYCN 증폭	있음	5 (10.4%)	14 (26.9%)
	없음	32 (66.7%)	32 (61.5%)
	결측	11 (22.9%)	6 (11.5%)

INSS = 국제 신경모세포종 병기 체계; MYCN = v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양유전자; SD = 표준 편차. a 연령은 최초 진단 연도 - 출생 연도로 계산되었다

(2) 결과

- OS

- APN311-202/-303통합군이 과거 대조군 R1보다 OS는 모든 시점에서 높았으며 통계적 유의성 확인됨

매개변수		APN311-202/-303(N=48)	과거 대조군R1(N=52)
사망	n (%)	26 (54.2%)	39 (75.0%)
Censored[b]	n (%)	22 (45.8%)	13 (25.0%)
전체 생존[a] (일)	평균[c]	921	911.4
	표준 오차	68.5	136.4
	중앙값	1254	630
	95% CI	686[d]	281, 838
OS 1 yr	KM estimate	83%	56%
OS 2 yr	KM estimate	60%	46%
OS 3 yr	KM estimate	50%	28%
	p-value (two-tailed)	0.0302	

CI = 신뢰 구간; KM = 카플란 마이어.
a 전체 생존은 시작점부터 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의되었다.
b 사건(=사망)이 없는 환자의 경우, 환자가 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜로 중도절단을 시행했다.
c 최대 관측이 중도절단되었고 최대 사건 기간으로 추정이 제한되었기 때문에 평균 생존 기간 및 그에 대한 표준 오차는 두 치료군 모두와 전체에 대해 과소평가되었다.
d 상한은 추정할 수 없었다

(검토의견)

- OS 비율 확인시, APN311-202/-303은 평가된 모든 시점에서 과거대조군 R1보다 우월한 OS를 나타내며, 통계적 유의성을 나타냄(3년차 OS : 50% 대 28%)

6) APN311-302 R2 vs. R1 과거 대조군 분석

(1) 인구통계학적 특성

- APN311-302 R2 : 370명
- 과거 대조군 R1 : 450명

매개변수		APN311-302 R2 (N=370)	과거 대조군 R1(N=450)
성별	남성	236(63.8)	275(61.1)
	여성	134(36.2)	175(38.9)
최초 진단 시 연령(세)a	평균(SD)	2.46 (2.60)	3.24 (2.18)
	중앙값	2.90	2.65
	최소, 최대	0.0, 19.5	0.1, 16.8
초기 진단 시 INSS 병기	1	35(9.5)	59(13.1)
	2A	328(88.6)	391(86.9)
	결측	7(1.9)	0
MYCN 증폭	있음	152(41.1)	215(47.8)
	없음	181(48.9)	204(45.3)
	결측	37(10.0)	31(6.9)

INSS = 국제 신경모세포종 병기 체계; MYCN = v-myc 골수세포종증 바이러스 관련 종양유전자; SD = 표준 편차. a 연령은 최초 진단 연도 - 출생 연도로 계산되었다

(2) 결과

- 전체 생존 기간

- 과거 대조군 R1 환자(2447.1일)가 APN311-302 R2 환자(1359.4일)보다 상당히 더 길었음(추적관찰 기간 차이에 의함)

- OS

- 과거 대조군 R1과 APN311-302 R2군 간 OS 차이는 통계적으로 유의했고($p < 0.0001$), R2군이 더 우월하였음.

매개변수			APN311-302 R2 (N=367)	과거 대조군 R1(N=450)
사망		n (%)	115(31.3)	238(52.9)
Censored[b]		n (%)	252(68.7)	212(47.1)
전체 생존[a] (일)		평균[c]	1359.4	2447.1
		표준 오차	31.4	90.3
		중앙값	-d	1869
		95% CI	-e	1304-3302
OS	1 yr	KM estimate	89%	83%
OS	2 yr	KM estimate	78%	69%
OS	3 yr	KM estimate	71%	59%
OS	5 yr	KM estimate	65%	50%
		p-value (two-tailed)	<0.0001	

CI = 신뢰 구간; KM = 카플란 마이어.
a 전체 생존은 (보조) 시작점부터 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의되었다.
b 사건이 없는 환자는 그들의 마지막 추적관찰 평가일로 중도절단되었다.
c 최대 관측이 중도절단되었고 최대 사건 기간으로 추정이 제한되었기 때문에 평균 생존 기간 및 그에 대한 표준 오차는 두 치료군 모두와 전체에 대해 과소평가되었다.
d 생존 기간 중앙값은 추정할 수 없었다.
e 상한과 하한은 추정할 수 없었다.

(검토의견)

- IL-2 병용 치료를 병용하거나 병용하지 않는 DB 및 13-cis RA 치료 면역요법은 질병 근거가 있거나 없는 환자 둘 모두 고위험 신경모세포종에 대하여 면역요법 없이 표준치료를 받는 환자에 비해 통계적으로 유의하게 더 우수한 OS 결과를 나타냄

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.5.1. 연구간 결과 비교

1) 환자 모집단

(1) 인구학적 특성

- 모든 연구에서 환자는 주로 백인이며, 남성의 비율이 더 높음
- 시험참가자의 평균연령은 APN311-302 연구(평균 2.9세)를 제외하고 5~7세였음.

Parameter	Statistics	APN-303 (N=54)	■■■■■■	■■■■■■	APN-202V1/2 (N=44)	APN-201 (N=35)	APN-101 (N=15)	APN-302 (N=370)
Sex								
Male	N (%)	33 (61.1%)	■■	■■	28 (63.6%)	11 (31.4%)	7(46.7%)	236 (63.8%)
Female	N (%)	21 (38.9%)	■■	■■	16 (36.4%)	24 (68.6%)	8(53.3%)	134 (36.2%)
Ethnicity								
White/ Caucasian	N (%)	52(96.3%)	■■	■■	36 (87.8%)[a]	ND	15 (100.0%)	ND
Black	N (%)	-	■■	■■	-	ND	-	ND
Asian	N (%)	2 (3.7%)	■■	■■	1 (2.4%)	ND	-	ND
Unknown	N (%)	-	■■	■■	4 (9.8%)	ND	-	ND

Other			■■	■■				
Age [years]	N	54	■■	■■	44	35	15	369
	Mean(SD)	7.3 (4.7)	■■	■■	6.1 (3.4)	7.3 (3.8)	8.9 (4.5)	3.68 (2.63)
	Median	6.0	■■	■■	5.0	6.0	7.0	3.0
	Min, Max	2, 26	■■	■■	1, 17	3, 20	3, 17	0.6, 20.0

(2) 임상적 예후 인자 및 초기 치료 경험

- 전체 시험에서, 거의 대부분의 환자에게 INSS 4기 질환이며 집중 복합 1차 치료경험이 있음

Parameter			APN311-303 (N=54)	APN311-202 (N=44)	APN311-101 (N=15)	APN311-302 (N=370)
최초 진단이후 스크리닝 방문까지의 기간(개월)		N	54	44	15	370
		평균(SD)	33.1(25.0)	35.4 (32.7) [a]	29.1(29.4)	8.48 (2.68) [b]
		중앙값	25.0	24.1	28.0	8.0
		최소, 최대	9, 116	12, 161	7, 129	6.0, 48.0
INSS 병기	1	N (%)	1 (1.9%)	1 (2.4%)	-	-
	2A/B	N (%)	1 (1.9%)	-	1 (6.7%)	1 (0.3%)
	3	N (%)	4 (7.5%)	-	-	34 (9.2%)
	4	N (%)	47 (88.7%)	41 (93.2%)	14 (93.3%)	328 (88.6%)
	4S	N (%)	-	2 (4.5%)	-	7 (1.9%)
	결측	N (%)	1	-	-	-
MYCN 상태	증폭 없음	N (%)	29 (69.0%)	39 (92.8%) c	12 (85.7%)	
	증폭	N (%)	13 (31.0%)	3 (7.1%) c	2 (14.3%)	152 (44.1%)
	결측/이용 불가능	N (%)	12	2 (4.8%) c	1	37
초기 치료	관찰, 수술 또는 표준 화학요법	N (%)	4 (7.4%)	ND	-	ND
	집중 복합	N (%)	50 (92.6%)	ND	15 (100.0%)	ND

a저자가 30으로 나누어 일(days)을 개월(months)로 변환함.
b진단 시점부터 면역요법 시작까지.
c이용 가능한 자료가 있는 환자(N=42)에 기반한 백분율.
INSS= 국제 신경모세포종 점수 체계, Max=최대, Min=최소, N=시험대상자 수, ND =결정되지 않음, SD=표준 편차.

(3) 베이스라인 질병 상태

- APN311-303
  - 대부분 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자였으나, 1차 치료만 받은 환자 9명이 포함됨
- APN311-202 및 APN311-101
  - 재발성 또는 불응성 질환이 있는 환자만 포함

Parameter		APN311-303 (N=54)	APN311-202 (N=44)	APN311-201 (N=35)	APN311-101 (N=15)
Relapsed	N (%)	30 (55.6%)	19 (43.2%)	35 (100.0%)	9 (60.0%)
Refractory	N (%)	15 (27.8%)	25 (56.8%)	-	6 (40.0%)
Evidence of disease after first-line therapy	N (%)	3 (5.6%)	-	-	-
No evidence of disease after first-line therapy	N (%)	6 (11.1%)	-	-	-

(4) 연구시작 시점의 상태

- 주로 재발성 또는 불응성 환자를 대상으로 한 연구에서 면역요법 시작 전 환자의 20~31%가 질병의 증거는 없었음.

	Number (%) of Patients					
Status at Study Entry	APN-303 (N=54)	■■■■■■	APN-202V1/2 (N=35)	APN-201 (N=35)	APN-101 (N=15)	APN-302 (N=406)
Evidence of disease [a]	39 (72.2%)	■■	33 (75.0%)	24 (68.6%) [b]	12 (80.0%)	149 (41.4%)

						[b]
No evidence of disease	15 (27.8%)	■■	11 (31.4%)	11 (31.4%)	3 (20.0%)	211 (58.8%)

[a] Based on disease measurable by MRI and/or CT, mIBG images and/or BM histology.
[b] Based on information on response status prior to immunotherapy. No differentiation between evaluation techniques.
BM=bone marrow, CT=computed tomography, mIBG=123/131iodine-meta-iodobenzylguanidine, MRI=magnetic resonance imaging, N=number of subjects.

(검토의견)

- 사용상의주의사항, 12.전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보에서 재발성 및 불응성 환자에 대한 인구학적 정보 및 질병 정보에 적절히 서술되었음.

2) 연구간 주요 유효성 결과 비교

(1) 치료 반응

- APN311-202
  - 전체 반응율은 어느 시점에서든 치료군 간에 통계적 차이는 없었음.
- 최고 반응률(즉, CR 또는 PR)은 APN311-303 연구에서 40.5%, APN311-202 연구에서 56.3%, APN311-101 연구에서 33.3%, APN311-201 연구에서 75.0%였음.

Category Overall	Statistics	APN311-303[a] (N=37)	■■■■■■	■■■■■■	APN311-202V1/2[d] (N=32)	APN311-201[c] (N=35)	APN311-101[b] (N=15)
Evaluable	N (%)	37(100.0%)	■■	■■	32(100.0%)	20(100.0%)	12(100.0%)
- CR/no evidence of disease	N (%)	5 (13.5%)	■■	■■	10(31.3%)	11(55.0%)	3 (25.0%)
- PR/responding disease	N (%)	10(27.0%)	■■	■■	8 (25.0%)	4 (20.0%)	1 (8.3%)
- SD/no response	N (%)	12(32.4%)	■■	■■	7 (21.9%)	1 (5.0%)	3 (25.0%)
- PD	N (%)	10(27.0%)	■■	■■	7 (21.9%)	4 (20.0%)	5 (41.7%)
Not evaluable - no evidence of disease at BL	N	-			-	-	3
Missing	N	-			1	-	-

[a] Best overall response (PP-RESP).
[b] Response at off-study evaluation (FAS).
[c] Best response in patients with evidence of disease after haplo-SCT (FAS).
[d] Best response in patients with evidence of disease (FAS).
BL=baseline, CR=Complete response, FAS=full analysis set, MR = Minimal response, N=number of subjects, ND = not determined, PD=Progressive disease, PR=Partial response, SD=Stable disease

- 치료반응(303+202V1/2)
  - 베이스라인에서 질병의 증거가 있는 환자 통합 전체 치료반응

시험	CR + PR [95% CI]	SD (95% CI)	PD (95% CI)	평가 불가능
APN311-202* (N = 33)	14 (42.4%) [25.48 ; 60.78]	5 (15.2%) [5.11 ; 31.90]	12 (36.4%) [20.40 ; 54.88]	2a
APN311-303** (N = 39)	12 (30.8%) [17.02 ; 47.57]	8 (20.5%) [9.30 ; 36.46]	17 (43.6%) [27.81 ; 60.38]	2b
통합 (N = 72)	26 (36.1%) [25.12 ; 48.29]	13 (18.1%) [9.98 ; 28.89]	29 (40.3%) [28.88 ; 52.50]	4

* 덜 양호한 반응 평가에 기반함. 3명의 환자는 치료 종료 시 모호한 종양 반응 결과를 보였다. 이러한 환자들의 경우, 덜 양호한 반응 결과를 이용해 치료 반응 분석을 반복했다: 환자 IL-0100은 '질병 개선' 대신 '안정 병변', 환자 FR-0489는 '질병의 증거 없음' 대신 '평가 불가능', 그리고 환자 GE-0001은 '질병의 증거 없음' 대신 '질병 개선'.
**수술을 받은 환자의 경우 수술 전 마지막 평가를 치료 종료 분석을 위해 사용했다.
a 환자 ES-0253 및 FR-0489는 DB 치료 후 치료 반응 평가가 없었다.
b 환자 18-17은 치료 후 mIBG 또는 MRI 평가가 없었다. 환자 18-54는 치료 단계 동안 IL-2를 투여받지 않았다.

- 치료 종료 시 전체 치료 반응 - 빈도 및 95% 신뢰 구간_불응성 질환

시험	CR + PR [95% CI]	SD (95% CI)	PD (95% CI)	평가 불가능
APN311-202* (N = 21)	10 (47.6%) [25.71 ; 70.22]	4 (19.0%) [5.45 ; 41.91]	6 (28.6%) [11.28 ; 52.18]	1a
APN311-303** (N = 13)	4 (30.8%) [9.09 ; 61.43]	5 (38.5%) [13.86 ; 68.42]	4 (30.8%) [9.09 ; 61.43]	0
통합 (N = 34)	14 (41.2%) [23.14 ; 56.54]	9 (26.5%) [12.88 ; 44.36]	10 (29.4%) [15.10 ; 47.48]	1

* 덜 양호한 반응 평가에 기반함. 3명의 환자는 치료 종료 시 모호한 종양 반응 결과를 보였다. 이러한 환자들의 경우, 덜 양호한 반응 결과를 이용해 치료 반응 분석을 반복했다: 환자 IL-0100은 '질병 개선' 대신 '안정 병변', 환자 FR-0489는 '질병의 증거 없음' 대신 '평가 불가능', 그리고 환자 GE-0001은 '질병의 증거 없음' 대신 '질병 개선'.
**수술을 받은 환자의 경우 수술 전 마지막 평가를 치료 종료 분석을 위해 사용했다.
a 환자 ES-0253 및 FR-0489는 DB 치료 후 치료 반응 평가가 없었다.

- 치료 종료 시 전체 치료 반응 - 빈도 및 95% 신뢰 구간_불응성 질환

시험	CR + PR [95% CI]	SD (95% CI)	PD (95% CI)	평가 불가능
APN311-202* (N = 12)	4 (33.3%) [9.92 ; 65.11]	1 (8.3%) [0.21 ; 38.48]	6 (50.0%) [21.09 ; 78.91]	1a
APN311-303** (N = 23)	6 (26.1%) [10.23 ; 48.41]	2 (8.7%) [1.07 ; 28.04]	13 (56.5%) [34.49 ; 76.81]	2b
통합 (N = 35)	10 (28.6%) [14.64 ; 46.30]	3 (8.6%) [1.80 ; 23.06]	19 (54.3%) [36.65 ; 71.17]	3

* 덜 양호한 반응 평가에 기반함. 3명의 환자는 치료 종료 시 모호한 종양 반응 결과를 보였다. 이러한 환자들의 경우, 덜 양호한 반응 결과를 이용해 치료 반응 분석을 반복했다: 환자 IL-0100은 '질병 개선' 대신 '안정 병변', 환자 FR-0489는 '질병의 증거 없음' 대신 '평가 불가능', 그리고 환자 GE-0001은 '질병의 증거 없음' 대신 '질병 개선'.
**수술을 받은 환자의 경우 수술 전 마지막 평가를 치료 종료 분석을 위해 사용했다.
a 환자 ES-0253 및 FR-0489는 DB 치료 후 치료 반응 평가가 없었다.
b 환자 18-17은 치료 후 mIBG 또는 MRI 평가가 없었다. 환자 18-54는 치료 단계 동안 IL-2를 투여받지 않았다.

(검토의견)

- 사용상의 주의사항, 12.전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보에서 재발성 및 불응성 환자에 대한 전체 반응율(베이스라인 질병의 증거가 있는 환자, 재발성환자, 불응성 환자)의 근거 확인됨

(2) 생존 분석

- **무사건 생존(EFS) 및 전체 생존(OS) 결과**
  - 1년차 EFS는 50.9 ~ 62.3%로 확인되며, OS는 82.3 ~ 93%였음
  - 면역요법 시작 후 3년이 지난 후에도 APN311-303 임상시험에서는 70%의 환자가, APN311-201 임상시험에서는 49%의 환자가 생존하였음.

Category	Statistics	Event-free Survival			Overall Survival		
		APN311-303 (N=53) [a]	APN311-202 (N=44)	APN311-201 (N=35)	APN311-303 (N=53) [a]	APN311-202 (N=44)	APN311-201(N=35)
Evaluable (N)		53	44	35	53	44	35
EFS at 1 year	KM estimate	52.4%	52.3%	62.3%	92.3%	88.6%	79.7%
EFS at 2 years	KM estimate	34.9%	47.4%	46.1%	74.7%	62.7%	76.1%
EFS at 3 years	KM estimate	30.9%	41.1%	39.1%	66.1%	54.0 %	55.0%
Time to event[days]	Mean (SD)	453(41)	634 (NA)	716(98)	1046(52)	965	750(54)

a PP-SURV 집단 – IL-2 병용 치료를 받지 않는 환자 1명을 제외함.

- **IL-2 유무에 따른 무사건 생존율**
  - IL-2 병용유무에 따른 EFS, OS의 유의한 차이는 없음.

	EFS						OS					
	Study 302				■■■■■■		Study 302				■■■■■■	
	No EBD		EBD				No EBD		EBD			
at	-IL-2	+IL-2	-IL-2	+IL-2	■■	■■	-IL-2	+IL-2	-IL-2	+IL-2	■■	■■
1 year†	77%	73%	67%	72%	■■	■■	89%	89%	83%	86%	■■	■■
2 years†	67%	70%	58%	62%	■■	■■	78%	78%	73%	71%	■■	■■
3 years†	62%	66%	46%	54%	■■	■■	71%	72%	54%	63%	■■	■■
4 years†					■■	■■					■■	■■
5 years†					■■	■■					■■	■■

* EFS for subjects without progression/relapse or death or second neoplasm at the time of analysis was censored at their last date of contact/visit. Subjects lost to follow-up without event were censored at the date of their last follow-up evaluation. The calculated mean and standard error can be underestimated if the maximal censored time is larger than the maximal time of event. * OS for subjects not known to have died was censored at their last date of contact/visit. The calculated mean and standard error can be underestimated if the maximal censored time is larger than the maximal time of event.† Kaplan-Meir estimate. Abbreviations: EBD= evident baseline disease; Ref = refractory; Rel = relapsed.

3) 유효성과 베이스라인 질병상태 관계

(1) 기저질환 상태에 따른 치료반응

- **기저질환 상태에 따라 계층화된 최고 치료 반응 - 면역치료 시작 시 질병의 증거가 있는 환자 비율**
  - APN311-303 : 재발성 및 불응성 환자 모두 약 38%의 최고 반응률을 나타냄
  - APN311-201 : 재발 환자의 최고 반응률은 환자의 75.0%가 반응을 보여 현저히 높게 나타남.

Category	Statistics	APN-303 [a] (N=53)			APN311-202V1/2 [b] (N=34)		APN311-201 [c] (N=35)
		Relapsed (N=21)	Refractory (N=13)	First-line therapy (N=3)	Relapsed (N=12)	Refractory (N=21)	Relapsed (N=35)
Evaluable	N (%)	21 (100.0%)	13 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	21 (100.0%)	20 (100.0%)
CR	N (%)	4 (19.0%)	-	1 (33.3%)	2 (18.2%)	8 (38.1%)	11 (55.0%)
PR	N (%)	4 (19.0%)	5 (38.5%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	5 (23.8%)	4 (20.0%)
SD/ no response	N (%)	4 (19.0%)	7 (53.8%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (23.8%)	1 (5.0%)
PD	N (%)	9 (42.9%)	1 (7.7%)	-	4 (36.4%)	3 (14.3%)	4 (20.0%)
결측	N	-	-	-	1	-	-

a 최적의 전체 반응(PP-RESP).
b 최적의 전체 반응(FAS는 베이스라인에 질병의 증거가 있는 환자로 제한됨).
c 반일치 조혈모세포 이식 후 질병의 증거가 있는 환자에서 항체 투여 후 최적의 반응(FAS).

(2) 기저질환 상태에 따른 EFS, OS

- **기저질환 상태별 무사건 생존율 및 전체생존율**
  - 1차 치료만 받은 환자의 치료후 1년째 EFS가 가장 높았음
  - 재발성 환자의 3년차 OS는 202 및 303시험 모두 불응성 환자보다 낮았음

		APN-303 (N=53)[a]				APN311-202 (N=44)		APN-201 (N=35)
Category	Statistics	Relapsed (N=29)	Refractory (N=15)	First-line therapy/ED (N=3)	First-line therapy/NED (N=6)	Relapsed (N=19)	Refractory (N=25)	Relapsed (N=35)
EFS								
EFS at 1 year	KM estimate	44.8%	58.2%	33.3%	83.3%	42.1%	60.0%	62.3%

EFS at 2 years	KM estimate	31.0%	29.1%	33.3%	66.7%	36.8%	55.7%	46.1%
EFS at 3 years	KM estimate	24.1%	29.1%	33.3%	66.7%	36.8%	44.6%	39.6%
Time to progression [days]	Mean (SD)	396(60)	479(63)	296(12)	394(83)	539	574	716(98)
OS								
OS at 1 year	KM estimate	89.7%	92.9%	100.0%	100.0%	73.7%	100.0%	79.7%
OS at 2 years	KM estimate	69.0%	69.8%	100%	100.0%	42.1%	78.3%	76.1%
OS at 3 years	KM estimate	54.7%	69.8%	100%	100%	42.1%	62.5%	55.0%
Time to progression [days]	Mean (SD)	974(74)	1053(108)	-	1217	779	836	750(54)

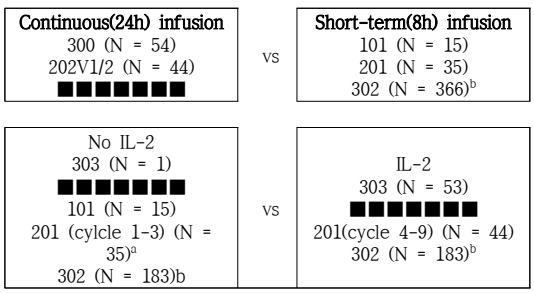
[a] PP-SURV population – excluding one patient without concomitant IL-2 treatment.
ED = evidence of disease, EFS = event free survival, KM = Kaplan Maier, NED = no evidence of disease, OS = overall survival.

(검토의견) APN311-201과 APN311-303 시험 비교 시, 재발성 환자에서의 최적 반응율은 201시험이 높았으나, 3년차 OS는 55% 대 54.7%로 확인되어 유의한 차이는 없었음.
- 두 가지 시험은 동일한 DB 용량이 투여되나, 투여기간이 상이함(8시간씩 5일, 24시간 10일).
- 투여방법에 따른 효과성의 차이는 없는 것으로 판단됨.

6.5.4. 안전성 분석(통합 분석)

1) 포함 임상시험(n=677)

- 대상 시험 5건(n=514)
  - APN311-303, 101, 202V1/2, 201, 302
- 그 외 자료
- 주입 및 병용치료 요법에 따른 환자 수 개요



[a] 지정된 주기 중 최소 1회 투여받음.
[b] 안전성 분석군. 385명의 환자 중 19명은 최소 1회의 DB 용량을 투여받지 않았으므로 안전성 분석군에서 제외

[a] 지정된 주기 중 최소 1회 투여받음.
[a] 안전성 분석군. 385명의 환자 중 19명은 최소 1회의 DB 용량을 투여받지 않았으므로 안전성 분석군에서 제외

2) 노출 범위 및 인구학적 정보등

(1) 대상시험 등

- 시험 전반 계획된 투여 주기 완료
  - 조기 시험약 투여 중단의 주된 이유는 질병 진행이었음. 최대 약 4분의 1의 환자가 질병 진행으로 인해 투여를 중단

- 대다수의 환자가 예정된 목표 용량인 100 mg/m^2/cycle에 맞춰 DB 용량을 투여받음

완료된 주기	환자 수(%)					
	APN311-303 (N=54)	■■■■■■	■■■■■■	APN311-202 (N=44)	APN311-101 (N=15)	APN311-201 (N=35)
0	-	■■	■■	-	-	1 (2.9%)
1	1 (1.9%)	■■	■■	3 (6.8%)	1 (6.7%)	6 (17.1%)
2	2 (3.7%)	■■	■■	7 (15.9%)	6 (40.0%)	1 (2.9%)
3	9 (16.7%)	■■	■■	3 (6.8%)	8 (53.3%)	2 (5.7%)
4	3 (5.6%)	■■	■■	2 (4.5%)	NA	4 (11.4%)
5	29 (53.7%)	■■	■■	29 (65.9%)	NA	2 (5.7%)
6	10 (18.5%)	■■	■■	NA	NA	4 (11.4%)
7	NA	■■	■■	NA	NA	2 (5.7%)
8	NA	■■	■■	NA	NA	4 (11.4%)
9	NA	■■	■■	NA	NA	9 (25.7%)

- 성비
  - APN311-303, -202, -302 시험: 남성 60%
  - APN311-201: 여성 70%

- 평균 연령 : 6~9세
  - APN311-302시험의 평균 연령이 3.68세로 가장 낮음

매개변수	통계	APN-303 (N=54)	■■■■■■	■■■■■■	APN-202V1/2 (N=44)	APN-201 (N=35)	APN-101 (N=15)	APN-302 (N=370)
성별								
남성	N(%)	33(61.1%)	■■	■■	28(63.6%)	11(31.4%)	(46.7%)	236(63.8%)
여성	N(%)	21(38.9%)	■■	■■	16(36.4%)	24(68.6%)	(53.3%)	134(36.2%)
민족성								
백인	N(%)	52(96.3%)	■■	■■	36(87.8%)a	ND	15(100.0%)	ND
흑인	N(%)	-	■■	■■	-	ND	-	ND
아시아인	N(%)	2(3.7%)	■■	■■	1(2.4%)	ND	-	ND
알 수 없음	N(%)	-			4(9.8%)	ND	-	ND
기타								
연령[세]								
	N	54	■■	■■	44	35	15	369
	평균(SD)	7.3(4.7)	■■	■■	6.1(3.4)	7.3(3.8)	8.9(4.5)	3.68(2.63)
	중앙값	6.0	■■	■■	5.0	6.0	7.0	3.0
	최소, 최대	2.26	■■	■■	1.17	3.20	3.17	0.6, 20.0

- INSS 병기
  - 대다수 4기(APN311-303, -101, -302 시험 각각, 88.7%, 93.3%, 89.7%)

(2) ■■■■■■■■■■■■

3) 흔한 이상반응

(1) 대상 시험

① 투여 후 발생한 이상반응

- APN311-303, -202, -101, -201 시험은 모든 이상 사례 정보제공되나, 302시험은 SAE정보만 제공됨

- APN311-201시험 1명 제외하고 모든 시험 환자는 TEAE 경험했으며, 시험약과 관련된 것으로 평가됨
- SAE 발생은 201시험에서 가장 높았음
- 시험중단을 초래한 AE는 202시험이 가장 높았음
- 4등급 이상 독성: APN311-303 시험에서 가장 높았음
- 302시험: 22%는 3등급, 6%는 4등급 독성 경험

※ 투여 후 발생한 이상반응 요약

다음을 경험한 환자	N명(%)				
	APN311-303 (N=54)	PN311-202 (N=44)	APN311-101 (N=15)	APN311-201 (N=35)	APN311-302 (N=366)
모든 AE	54(100.0%)	44(100.0%)	15(100.0%)	34(97.1%)	ND#
시험약과 관련 가능성이 있는 모든 AE [a]	54(100.0%)	44(100.0%)	15(100.0%)	29(82.9%)	ND
IL-2와 관련 가능성이 있는 모든 AE	54(100.0%)	44(100.0%)	NA	ND	ND
DB와 관련 가능성이 있는 모든 AE	54(100.0%)	44(100.0%)	15(100.0%)	ND	ND
13-cis-RA와 관련 가능성이 있는 모든 AE	27(50.0%)	ND	NA	NA	ND
모든 중대한 AE	12(22.2%)	26(59.1%)	2(13.3%)	25(71.4%)	134(36.6%)
시험약과 관련 가능성이 있는 모든 중대한 AE [a]	6(11.1%)	22(50.0%)	1(6.7%)	13(37.1%)	106(29.0%)
IL-2와 관련 가능성이 있는 모든 중대한 AE	4(7.4%)	18(40.9%)	NA	ND	54(14.8%)
DB와 관련 가능성이 있는 모든 중대한 AE	6(11.1%)	20(45.5%)	1(6.7%)	ND	99(27.0%)
13-cis-RA와 관련 가능성이 있는 모든 중대한 AE	-	ND	NA	NA	20(5.5%)
시험약 중단을 초래한 모든 AE[b]	5(9.3%)	**10(22.7%)**	-	4(11.4%)	43(11.7%)
최대 NCI CTCAE 등급[c]					
1등급(경증)	-	-	-	9(25.7%)	6(1.6%)
2등급(중등증)	3(5.6%)	2(4.5%)	-	7(20.0%)	23(6.3%)
3등급(중증)	32(59.3%)	20(45.5%)	13(86.7%)	15(42.9%)	80(21.9%)
4등급(생명을 위협함/장애를 초래함)	19(35.2%)	22(50.0)	2(13.3%)	2(5.7%)	23(6.3%)
5등급(사망)	-	1(2.3%)	-	1(2.9%)	-
사망을 초래한 모든 AE	-	1(2.3%)	-	1(2.9%)	7(1.9%)
사망 *	22(40.7%)	20(45.5%)	10(66.7%)	12(34.9%)	100(27.3%)

시험 APN311-302에서는 AE가 아닌 NCI CTC에 따른 사전 정의된 독성이 수집되었다;

* 추적관찰 기간 동안의 사망을 포함한 모든 문서화된 사망
a 시험 설계에 따라 DB 단독 또는 DB 및 IL-2 및 13-cis-RA의 병용을 나타낸다. APN311-202의 경우 DB 및 IL-2 치료를 나타낸다.
b 시험 APN311-303 및 -202에서는 영구적인 또는 일시적인 중단, 시험 APN311-201에서는 영구적인 중단.
c APN311-302의 경우 SAE 등급을 나타냄.

AE=이상반응, N=시험대상자 수, NA = 해당 없음, NCI CTC=미국 국립 암연구소 공통 독성 기준, ND = 결정되지 않음.

관련 가능성이 있는 AE: 관련성이 '관련 가능성 있음', '관련 가능성 높음', '명백히 관련됨'으로 코드화되거나 관련성이 누락된 AE

② 20% 이상 발생한 이상반응

- APN311-303, -202
  - 위장관 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 임상 검사, 피부 및 피하 조직 장애, 및 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 관련 TEAE가 가장 빈번함
  - 대표용어(PT)기준: APN311-303(발열, 소양증, 사지 통증, 변비, 모세혈관 누출 증후군, 구토, 통증, 건성 피부, 기침 및 빈맥), APN311-202(발열, ALT 증가, GGT 증가, 기침, 빈혈, 통증, 구토, 설사 및 체중 증가)
- APN311-101 (IL-2 미투여 시험)

- 대표 용어(PT)기준: 발열, 변비, 소양증, 체중 증가 및 복통
- 다른 시험에 비해 APN311-101에서 더 낮은 빈도로(≥20% 더 낮음) 발생했던 TEAE는 구토, 설사, 통증, 건성 피부, 모세혈관 누출 증후군, 저혈압, 기침, 저산소증 및 빈혈

※ ≥20% 환자가 경험한 MedDRA 기관계 대분류 및 대표 용어별 치료 후 발생한 이상반응 요약

기관계 대분류 대표 용어	N명(%)			
	APN311-303 (N=54)	PN311-202 (N=44)	APN311-101 (N=15)	APN311-201 (N=35)
전체	54(100.0%)	44(100.0%)	15(100.0%)	34(97.1%)
각종 위장관 장애	**54(100.0%)**	**36(81.8%)**	**15(100.0%)**	**8(22.9%)**
변비	45(83.3%)	16(36.4%)	11(73.3%)	-
구토	40(74.1%)	25(56.8%)	4(26.7%)	1(2.9%)
상복부 통증	33(61.1%)	-	1(6.7%)	-
설사	32(59.3%)	26(59.1%)	4(26.7%)	3(8.6%)
오심	23(42.6%)	17(38.6%)	6(40.0%)	-
구순염	18(33.3%)	-	-	-
입술 건조	18(33.3%)	-	2(13.3%)	-
복통	11(20.4%)	19(43.2%)	7(46.7%)	-
전신 장애 및 투여 부위 병태	**54(100.0%)**	**44(100.0%)**	**14(93.3%)**	**13(37.1%)**
발열	53(98.1%)	44(100.0%)	13(86.7%)	4(11.4%)
통증	40(74.1%)	29(65.9%)	6(40.0%)	1(2.9%)
피로	28(51.9%)	13(29.5%)	-	-
얼굴 부종	21(38.9%)	5(11.4%)	-	1(2.9%)
주사 부위 염증	19(35.2%)	-	-	-
오한	16(29.6%)	19(43.2%))	3(20.0%)	-
주사 부위 홍반	16(29.6%)	-	-	-
무력증	13(24.1%)	5(11.4%)	1(6.7%)	-
부종	12(22.2%)	5(11.4%)	4(26.7%)	2(5.7%)
말초 부종	13(24.1%)	-	1(6.7%)	-
주사 부위 통증	12(22.2%)	-	-	-
권태감	3(5.6%)	11(25.0%)	-	-
인플루엔자 유사 질환	3(5.6%)	10(22.7%)	-	-
피부 및 피하 조직 장애	**54(100.0%)**	**35(79.5%)**	**10(66.7%)**	**8(22.9%)**
소양증	50(92.6%)	21(47.7%)	9(60.0%)	1(2.9%)
건성 피부	41(75.9%)	16(36.4%)	2(13.3%)	-
발진	21(38.9%)	8(18.2%)	5(33.3%)	-
홍반	19(35.2%)	-	2(13.3%)	-
두드러기	13(24.1%)	13(29.5%)	1(6.7%)	1(2.9%)
각종 혈관 장애	**51(94.4%)**	**29(65.9%)**	**5(33.3%)**	**5(14.3%)**
모세혈관 누출 증후군	45(83.3%)	16(36.4%)	-	2(5.7%)
저혈압	34(63.0%)	22(50.0%)	4(26.7%)	2(5.7%)
근골격 및 결합 조직 장애	**49(90.7%)**	**10(22.7%)**	**10(66.7%)**	**4(11.4%)**
사지 통증	46(85.2%)	7(15.9%)	4(26.7%)	-
요통	18(33.3%)	-	3(20.0%)	1(2.9%)
관절통	13(24.1%)	-	1(6.7%)	-
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**49(90.7%)**	**36(81.8%)**	**8(53.3%)**	**7(20%)**
기침	43(79.6%)	29(65.9%)	2(13.3%)	4(11.4%)
저산소증	24(44.4%)	18(40.9%)	3(20.0%)	-
구인두 통증	16(29.6%)	-	3(20.0%)	1(2.9%)
휴막 삼출	11(20.4%)	-	-	-
혈액 및 림프계 장애	**45(83.3%)**	**31(70.5%)**	**4(26.7%)**	**4(11.4%)**
빈혈	26(48.1%)	29(65.9%)	1(6.7%)	-
중성구 감소증	26(48.1%)	9(20.5%)	-	-
혈소판 감소증	16(29.6%)	6(13.6%)	1(6.7%)	2(5.7%)
각종 심장 장애	**40(74.1%)**	**10(22.7%)**	**4(26.7%)**	**7(20%)**
빈맥	40(74.1%)	7(15.9%)[a]	3(20.0%)	7(20%)
감염 및 기생충 감염	**39(72.2%)**	**29(65.9%)**	**2(13.3%)**	**22(62.9%)**
기기 관련 감염	1(1.9%)	13(29.5%)	-	1(2.9%)
임상 검사	**39(72.2%)**	**40(90.9%)**	**11(73.3%)**	**8(22.9%)**
체중 증가	24(44.4%)	25(56.8%)	7(46.7%)	-
C-반응 단백질 증가	12(22.2%)	-	-	1(2.9%)
알라닌 아미노전이효소 증가	10(18.5%)	30(68.2%)	-	-
감마 글루타밀전이효소 증가	7(13.0%)	28(63.6%)	-	-
아미노전이효소 증가	-	-	5(33.3%)	3(8.6%)

아스파테이트 아미노전이효소 증가	1(1.9%)	13(29.5%)	2(13.3%)	-
중성구 수 감소	-	22(50.0%)	-	-
백혈구 수 감소	-	17(38.6%)	-	-
혈중 빌리루빈 증가	1(1.9%)	11(25.0%)	1(6.7%)	-
혈소판 수 감소	-	23(52.3%)	1(6.7%)	-
각종 신경계 장애	**26(48.1%)**	**17(38.6%)**	**6(40.0%)**	**7(20%)**
두통	18(33.3%)	5(11.4%)	3(20.0%)	-
신장 및 요로 장애	**24(44.4%)**	**6(36.4%)**	**3(20.0%)**	**2(5.7%)**
요폐	13(24.1%)	12(27.3%)	2(13.3%)	2(5.7%)
각종 눈 장애	**21(38.9%)**	**11(25.0%)**	**2(13.3%)**	**5(14.3%)**
눈꺼풀 부종	11(20.4%)	-	1(6.7%)	2(5.7%)
대사 및 영양 장애	**22(40.7%)**	**24(54.5%)**	**1(6.7%)**	**29(82.9%)**
체액 저류	-	-	-	29(82.9%)
고중성 지방혈증	-	14(31.8%)	-	-
식욕 감소	16(29.6%)	7(15.9%)	-	-
손상, 중독 및 시술 합병증	**14(25.9%)**	**-**	**-**	**1(2.9%)**
생식계 및 유방 장애	**11(20.4%)**	**-**	**1(6.7%)**	**2(5.7%)**
각종 면역계 장애	**2(3.7%)**	**11(25.0%)**	**3(20.0%)**	**2(5.7%)**

a 동성 빈맥 MedDRA=국제의약용어, N=시험대상자 수, TEAE=치료 후 발생한 이상반응

③ 가장 흔한 3등급 이상 독성

- APN311-303, -101, -201 및 -202 시험 전반 : 혈소판 수 감소, 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 혈소판 감소증, 사지 통증, 및 패혈증
- APN311-303, -202(장기 주입 및 IL-2 시험) : 혈액 및 림프계 장애(빈혈, 중성구 감소증, 혈소판 감소증), 전신 장애 및 투여 부위 병태(발열, 통증), 각종 혈관 장애(모세혈관 누출 증후군, 저혈압) 및 임상 검사(ALT 증가, GGT 증가)
- APN311-202V1/2 : 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소 및 기기 관련 감염
- APN311-101 : 복통, 발열, 저산소증, 아미노전이효소 증가/AST 증가

(2) ■■■■■■■■■■■■

4) 사망, 중대한 이상반응 및 특별 관심 대상 이상반응

(1) 사망

① 대상 시험

- 주요 사망원인 : 신경모세포종 진행
- DB 투여에 의한 사망
  - APN311-302 : 모세혈관 누출 증후군으로 인한 울혈성 심부전을 동반한 폐고혈압으로 인해 제1주기에 환자 1명(ch14.18/CHO + IL-2 군)

※ 사망

다음을 경험한 환자	N명				
	APN311-303 (N=54)	PN311-202 (N=44)	APN311-101 (N=15)	APN311-201 (N=35)	APN311-302 (N=406)
사망	7	16	10	11	109
APN-311	총 554명의 환자 중 152명 사망				

② ■■■■■■■■■■■■

(2) 중대한 이상반응

① 대상 시험

- 전반적으로, SAE는 감염 및 기생충 감염, 각종 위장관 장애, 전신 장애와 관련
- DB와 관련된 것으로 평가된 SAE
  - APN311-303: 통증과 발열
  - APN311-202: 눈부심, 시야 흐림, 구토, 설사, 메스꺼움, 급성 호흡곤란 증후군
  - APN311-201: 혈소판감소증, 파종성 혈관 내 응고, 설사, 통증, 경련, 저혈압
- IL-2와만 관련된 것으로 평가된 SAE
  - APN311-202: 열성 호중구감소증, ALT 및 AST 증가,
  - APN311-201: 아나필락시스 반응 및 아미노전이효소 증가

② ■■■■■■■■■■■■

(3) 중도탈락을 초래한 이상사례 발생율

- 1명 초과하여 발생된 중단 원인 : 말초 신경병증, 기침
- 단일 환자만 발생된 중단 원인 : 국소 종창, 소양증, 기관지경련, 모세혈관 누출 증후군, 대상포진, 전신 염증 반응 증후군, 정신 장애, 포도상구균 감염, 졸음, 부종, 호흡기 장애, 시야 흐림, 눈부심, 저산소증, 간질성 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군

(4) 특별관심 이상반응(SIAE)

① 통증 및 모르핀 사용

- 통증, 사지 통증, 복통(상부)이 가장 자주 기록된 신경병증성 통증 증상
  - 병용요법에 비해 단일 제제 요법에서 발생률이 더 낮음
  - 통증이 있는 환자의 백분율은 투여 첫날에 가장 높았으며, 연속 주입 시험 APN311-303 및 -202에서 투여 기간 내내 감소
  - 평균 i.v. 모르핀 사용은 주기 내 및 주기 전체에서 감소

- 계열 약물 특성에 따른 부작용
  - 신경 세포에 있는 GD2와 결합하는 항-GD2 항체 및 후속 염증과 관련있을 것으로 추정
  - 통증 완화 목적, I.V.모르핀 주입
  - 유사약물(Unituxin, Ch14.18/SP2/0) + GM-CSF 투여 제1주기에 환자의 68%에서 중증 신경병증성 통증 발생보고됨 (Ozkaynak et al. 2000)

(검토의견)

- 신경병성 통증은 DB에 의한 부작용이며 동일 기전의 약물(Unituxin)에서도 관찰되는 AE이며, 통증관리를 위해 임상시험기간 동안 모르핀이 투여되었으며, 이에 따른 통증 감소 효과 확인됨.
- 신경병성 통증 억제를 위한 모르핀의 용량 및 기타 사용가능한 비약성 진통제는 국외 기허가 제품과 유사하게 설정되었으며, “사용상의 주의사항 1. 경고, 1) 통증 항에 기재된 통증관리 방법 등은 국내 소아암성 통증관리지침 기준에도 적합한 약물 종류로 설정되었음.
  - 이 약의 투여로 발생하는 통증을 관리하기 위한 가바펜틴 및 마약성 진통제 관련 상세 투여용량 및 방법은 신경모세포종 진료지침에 근거하여 투여하는 것이 적절한 것으로 사료되어 이를 반영하였음.

② 과민반응

Ⓐ 알레르기 및 주입 관련 반응

- APN311-202 : 환자의 72.7% 경험함
  - 3등급(18.2%)
  - 저혈압은 가장 흔함(45%)
- APN311-303: 환자의 88.9%가 경험함
  - 3등급(16.7%)
  - 저혈압은 가장 흔함(63%)
- ■■■■■■■■■■■■
- APN311-302
  - 알레르기 독성은 IL-2 미병용군 환자의 55%에서 보고되었고, IL-2 병용투여군 환자의 65%에서 보고됨.
- APN311 시험 전반
  - 34명의 환자(6.6%)에서 46건의 중대한 주입 관련 및 알레르기 반응 보고됨
  - 2명 이상의 환자에서 보고된 중대한 주입 관련 및 알레르기 반응은 과민성, 저혈압, 아나필락시스 반응 및 기관지연축이었음

Ⓑ 아나필락시스 반응

- APN311-101, APN311-201, APN311-202 및 APN311-303 환자 총 148명 중, 6명(즉, 4.1%)은 에피소드 발생일에 아드레날린 치료가 필요한 아나필락시스를 암시하는 증상을 동반하고/하거나 시험자가 확진한 아나필락시스 반응/쇼크로 코드화된 1건 이상의 중대한 에피소드가 있는 것으로 확인됨

Ⓒ 사이토카인 방출 증후군

- APN311 시험전반
  - 52명의 환자에서 81건의 CRS 에피소드(경증~중등증, 치명적 사례는 없음)
  - CRS 에피소드가 있는 환자 비율은 5.7% ~ 55.6% 이었음

③ 모세혈관 누출 증후군(CLS)

- 모든 시험에서 대부분의 환자는 경증 내지 중등증 CLS 경험함
- APN311-302
  - IL-2 투여 시 CLS 빈도는 IL-2를 투여하지 않은 경우(24.6%)의 거의 두 배 빈도(49.7%)임
  - 3등급 및 4등급 환자의 비율은 IL-2 시험약 치료군에서 더 높음(7% vs 12%)
- ■■■■■■■■■■■■

(검토의견)

- IL-2의 병용 투여 결과를 비교한 APN311-302 등에서 모세혈관 누출 증후군은 IL-2 병용 시 유의하게 증가하였음
  - IL-2가 저혈압, 부종, 호중구 기능 장애와 관련된 모세혈관 누출 증후군을 유발할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있으며, 유사제제인 UNITUXIN도 IL-2병용시 모세혈관 누출 증후군의 발생이 증가한 것으로 확인됨
  - IL-2를 병용투여하는 경우, DB 투여기간에 따른 영향 비교 시, 단기요법(8h/day, 5일) APN311-302시험 결과 대비하여, 장기요법(24h/day, 10일) APN311-303, -202V1/2 등에서 모세혈관 누출 증후군이 증가된 것으로 확인됨. 다만, 모세혈관누출증후군을 포함한 중등도 이상반응 발생 시 50% 용량 감량 또는 일시 투약 중지하도록 설정되어 있음

④ 신경학적 눈 장애

- APN311-101, APN311-201, APN311-202 및 APN311-303
  - 13%에서 최대 27%의 발생률로 보고됨
  - 조절마비(Cycloplegia), 홍채마비, 산동, 안와 주위 부종 및 둔화된 시야가 보고됨
  - IL-2 병용 치료 시 증가하였음
  - 대부분의 사례는 경증 또는 중등증에 해당함
  - 사망을 초래한 사례는 없음
- ■■■■■■■■■■■■

(검토의견)

- 시력 관련 장애는 DB에 의한 AE로, 유사기전 약물(UNITUXIN)에도 시신경 관련 장애가 확인됨
  - 임상시험자료에서 IL-2 병용투여에 의해 AE가 증가되는 것으로 확인되며, 303시험에서 1명의 실명 환자가 확인되었음
  - 시력 관련 이상은 동 품목의 위해성관리계획에서 중대한 규명된 위해성으로 설정하였음.

⑤ 신경병증

- APN311-101, APN311-201, APN311-202 및 APN311-303
  - APN311-303 및 APN311-202: 발생빈도(5~9%), 생명을 위협하는 사례 또는 사망 없음
  - 말초 신경독성 : APN311-201 (환자의 8.6%) , APN311-302(환자의 10.4%)
  - APN311-302 : IL-2 병용시 신경독성 발생율 증가(7.1% vs 13.7%)
- ■■■■■■■■■■■■

⑥ 감염

- APN311-101, APN311-201, APN311-202 및 APN311-303
  - 시험 전반에 걸쳐 보고되며, IL-2 병용 303시험에서 최고 76% 발생율 확인됨
  - 흔히 관찰된 감염 관련 사례: 기기 관련 감염, 패혈증, 폐렴, 비염 및 헤르페스 바이러스 감염
  - 전반적으로 초기 주기 동안에 후속 주기보다 더 자주 발생함
  - 중대한 감염: APN311-201에서 반일치 SCT(45.7%) 이후 가장 높았고 이에 비해 다른 시험은 6% - 23%
  - 3명의 환자가 감염으로 사망함

- ■■■■■■■■■■■■

(검토의견)

- 이 약 사용에 의한 전신감염의 위험은 장기 infusion 용법 및 질환 특성상 골수이식 등에 의한 선행 치료에 의한 영향이 있는 것으로 판단되며, IL-2 병용의 감염 예방 및 억제 효과는 확인되지 않음

⑦ 호흡기 장애

- ■■■■■■■■■■■■
  - 이 약과 IL-2 병용군에서 유의하게 TEAE 발생율이 더 높음. 대부분의 AE는 기침, 저산소증등 호흡기 질환에서 기인함.

6.5.5.시판후 경험에 대한 보고서 (CTD5.3.6)

1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (2021.11.09. ~ 2022.11.08, date of report; 2023.01.04.)

- 중추신경계 독성 : 29건 보고(임상시험, 자발보고, 추가문헌)

(검토의견)

- 2021.11~2022.11 수집된 시판후 조사 결과, 마비, 가역적 후뇌 병변 증후군, 횡단성 척수염등의 중추신경계 독성이 보고되었음. 질환의 중증도, 병용 약물 등에 의한 영향을 무시할 수 없으나, DB 사용 중단과 증상 개선의 상관관계가 확인되어, DB 치료와 중추신경계 독성 유발 연관성 확인됨.
- '23년 1월 EMA는 새로 보고된 중추신경계 독성을 허가사항에 반영하였음
  - 장기간 지속되는 3~4등급 중추신경독성 및 재발성 1~3등급 신경독성, 영구적 신경 결손, 모든 등급의 가역적 후뇌병증 증후군, 횐단성 척수염 발생시 DB 사용을 중단하도록 용법·용량을 변경하였으며, CNS 독성 발생 가능성에 대해 경고 및 이상반응항에 기술하였음.
- 국내 신청된 용법용량 및 사용상의 주의사항은 상기 사항을 반영하여 신청되었으며, CNS 독성의 중증도 및 DB에 의한 영향 등을 고려 시, 신청 용법용량 및 사용상의주의사항은 타당한 것으로 판단됨

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(APN311-303)에서 IL-2 병용요법으로 실시된 임상시험의 유효성 확인 시, EFS는 1년(52.4%), 2년(34.9%), 3년(30.9%)로 확인되며, 1년 생존율은 92.3%이었으며, 평균 생존기간은 1046일이었음
- 재발성 신경모세포종 환자 대상 과거 대조군과 비교 시, DB의 투약은 OS를 유의미하게 개선시켰음
  - APN311-303과 이탈리아 신경모세포종 레지스트리(INBR)와 비교 시, APN311-303시험 OS는 1년차 90%, 2년차 69%, 3년차 55%로, 과거 대조군 1년차 41%, 2년차 31%, 3년차 24%대비 유의성 있는 개선을 나타냄(p = 0.0009)
  - APN311-201과 재발한 신경모세포종 환자(독일 튀빙겐 대학병원 1/2상 연구)와 비교 시, APN311-201의 평균 OS 기간은 과거 대조군의 OS 기간보다 약 2배 길었으며(750일 vs. 383일) 통계적 유의성이 확인됨
  - 과거대조군(APN311-302, R1) 비교 시. APN311-202/-303 시험군은 평가된 모든 시점에서 우월한 OS를 나타내며, 통계적 유의성을 나타냄(3년차 OS : 50% 대 28%)

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- APN311-303, 101, 202V1/2, 201, 302 등 임상시험을 통합하여 안전성 분석을 수행하였음.
- 가장 흔한 이상반응
  - APN311-303 : 발열, 소양증, 사지 통증, 변비, 모세혈관 누출 증후군, 구토, 통증, 건성 피부, 기침 및 빈맥
  - APN311-202 : 발열, ALT 증가, GGT 증가, 기침, 빈혈, 통증, 구토, 설사 및 체중 증가
- APN311-303, -101, -201 및 -202 시험의 가장 흔한 3등급 이상 독성은 혈소판 수 감소, 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 혈소판 감소증, 사지 통증, 및 패혈증이었음
- DB와 관련된 것으로 평가된 중대한 이상반응(SAE)
  - APN311-303: 통증과 발열
  - APN311-202: 눈부심, 시야 흐림, 구토, 설사, 메스꺼움, 급성 호흡곤란 증후군
  - APN311-201: 혈소판감소증, 파종성 혈관 내 응고, 설사, 통증, 경련, 저혈압
- IL-2 병용 시 SAE 발생율이 유의하게 높았음
- 특별관심 이상반응
  - 통증 및 모르핀사용 : 통증, 사지 통증, 복통(상부)이 가장 자주 기록된 신경병증성 통증 증상이며,

평균 i.v. 모르핀 사용은 주기 내 및 주기 전체에서 감소됨. 항-GD2 항체 및후속 염증과 관련된 것으로 추정됨

- 과민반응: 알레르기 및 주입 관련 반응으로, 저혈압, 아나필락시스 쇼크, 기관지 연축, 사이토카인 방출 증후군 발생함
- 모세혈관 누출 증후군(CLS): IL-2 병용투여 시, 모세혈관 누출증후군 포함 혈관장애 및 동반 질환 위험이 유의하게 증가되며, 중증으로 이어질 가능성이 높음
- 신경학적 눈 장애:조절마비(Cycloplegia), 홍채마비, 산동, 안와 주위 부종 및 둔화된 시야 포함되며 IL-2 병용 치료 시 증가함
- 감염: 기기 관련 감염, 패혈증, 폐렴, 비염 및 헤르페스 바이러스 감염이 흔히 관찰되며, 전반적으로 후속 주기보다 초기 주기 동안 더 자주 발생함
- 말초신경병증: IL-2 병용시 신경독성 발생율 증가함
- 중추신경계 독성: 수집된 시판후 조사 결과, 마비, 가역적 후뇌 병변 증후군, 횡단성 척수염등의 중추신경계 독성이 보고됨

6.5.8. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - 핵심 임상시험(APN311-303)의 1년차 OS는 92.3%, 평균 생존기간은 1046일이었으며, 재발성 신경모세포종 대상 과거 대조군과 비교시, 3년차 OS는 55%대 24%로 유의성 있는 개선이 확인됨

- 위해성
  - DB 치료에 따른 특별관심 이상반응으로 통증, 과민반응(알레르기 및 주입 관련 반응) 모세혈관 누출 증후군, 신경학적 눈장애, 감염, 말초신경병증, 중추신경계 독성이 확인됨
  - IL-2 병용 유무에 따른 안전성 프로파일 확인 시, IL-2와 이 약을 병용하는 경우에 발열, 통증, 저혈압, 모세혈관 누출 증후군, 말초신경병증 등의 부작용의 빈도 및 강도가 증가됨

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 현재 미국과 유럽의 가이드라인은 공고치료 후 dinutuximab 혹은 dinutuximab beta를 이용한 면역치료를 하는 것이 표준치료로 되어 있음.
  - 국내 이용 가능한 신경모세포종 치료제로 시클로포스파미드, 빈크리스틴 제제 등이 허가되어 있으나, 1차 치료 및 조혈모세포이식후, 재발성 또는 불응성 신경모세포종 소아 환자를 위한 치료제가 허가되어 있지 않음.
  - 국내 소아청소년암 진료 임상 현장에서도 고위험군 신경모세포종은 현재 치료 방식으로 약 40% 환자에서 재발하며, 재발/불응성 신경모세포종의 경우 생존율이 20% 가량으로 매우 낮은 점, 국내 소아청소년암 환자들의 신약에 대한 접근성이 낮은 점, 국내의 기존 항암치료요법 조합에 대한 종양반응율은 15-30%으로 낮은 점을 고려 시, 이 약의 국내 도입 필요성을 제시하였음.
  - APN311 임상시험 결과에서 신경모세포종(INSS 4기)에 대한 이 약의 유효성을 확인하였음. 비대조 연구로 진행된 임상시험으로 과거 대조군과의 비교를 통해 OS, EFS 개선에 있어 확실한 우월성이 있음을 확인하였음
  - 다만, 제출 임상시험 및 시판 후 조사에서 IL-2 병용 투여의 유익성은 확인되지 않고, 독성 등의 부작용이 증가가 확인됨에 따라 용법·용량 내 IL-2와의 병용 투여 설정은 제외하였고, 사용상주의사항에서의 기존 임상시험 결과의 정보 제공은 유지하였음.
    ※ IL-2는 항암 치료시, 세포독성 임파구의 작용을 증강시켜 항암효과를 증대시키는 것으로 알려져 있음. DB의 약력학 시험시, T 세포(CD3), 조절 T 세포(CD4+/CD25+/CD127-)는 IL-2에 의해

조절됨에 따라, 시험투여군은 변동이 미미하나, 표준투여군(IL-2병용)은 높은 반응율을 나타내었음에도, 유효성 결과에는 영향을 주지 않았음

※ 유사 제제, UNITUXIN는 별도 유익성을 입증한 결과는 없으나, IL-2 병용허가됨(미 FDA, 2015)

6.6. 가교자료

- 미제출. 희귀의약품으로 가교 대상 아님

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과로서 12개월 이상의 고위험군 및 재발성/불응성 신경모세포종 환자 설정과 관련하여, 제출 임상시험결과에서 유효성・안전성 확인되었음. 신경모세포종 환자의 치료 기회 확대를 위해 임상적 판단에 따라 적의 사용 가능하도록 설정한 것은 수용 가능함.
- APN311- 303(핵심임상시험)을 포함한 4건의 임상시험은 13-cis-레티노산이 포함되어 임상시험이 수행되었으나, 13-cis-retinoic acid (RA)은 Unituxin 및 이 약의 개발 전 조혈모세포 이식 후 유지요법으로 포함되어 사용되어 왔음에 따라, 병용 가능한 치료 옵션중의 하나로 판단됨. 이미 사용상주의사항의 전문가사용정보_임상시험정보에 13-cis-retinoic acid (RA) 병용 사용에 대해 기재되어 있어 이 약의 용법・용량에 반영될 필요는 없는 것으로 사료됨.
- 이 약과 IL-2 병용투여 결과를 비교한 APN311-302 시험 등에서 모세혈관 누출 증후군은 IL-2 병용시 유의하게 증가하였음
  - IL-2가 저혈압, 부종, 호중구 기능 장애와 관련된 모세혈관 누출 증후군을 유발할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있으며, 유사제제인 UNITUXIN도 IL-2 병용시 모세혈관 누출 증후군의 발생이 증가한 것으로 확인됨
  - IL-2 병용투여하는 경우, DB투여 기간에 따른 영향 비교 시, 단기 요법(8h/day, 5일) APN311-302 시험대비, 장기 요법(24h/day, 10일) APN311-303, -202V1/2 등에서 모세혈관 누출 증후군이 증가된 것으로 확인되나 모세혈관누출증후군을 포함한 중등도 이상반응 발생시 50% 용량 감량 또는 일시 투약 중지하도록 설정되어 있어, 적용 시 부작용 관리가 가능함.
- 이 약의 생식독성시험은 수행되지 않았으나, 이 약의 표적인 GD2은 신경 조직에서 발현됨에 따라 배태자 독성을 유발할 가능성이 있음
  - 따라서, 반감기 고려 시 가임기 여성에게 피임기간을 6개월로 설정하여 신청되었음에 따라 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 : Qarziba 4.5 mg/mL, Recordati Netherlands B.V. (2017.5.8.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신경모세포종에 대한 기허가 품목인 엔독산주500mg(시클로포스파미드), 알키록산정(시클로포스파미드정) 및 화이자빈크리스틴황산염주1mg/mL과의 비교표 제출함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)레코르다티코리아	**허가일**	2024.6.19.
제품명	콰지바주4.5mg/mL(디누툭시맙베타)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.2(2020.11.08.)
주성분 및 함량	1바이알(4.5밀리리터) 중 디누툭시맙베타 20.25mg		
효능·효과	○ 만 12개월 이상의 소아 1. 이전에 유도 화학요법 이후 부분반응 이상을 보인 후 골수 제거 요법과 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자 2. 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토 항목	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
통증	• 일반적 감시활동 • 추가적 감시활동 - 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용설명서
과민성, 저혈압, CRS를 포함한 중대한 주입 반응		
신경학적 안구 장애		
말초 신경 병증		
모세혈관 누출 증후군		
저산소증, 호흡 곤란, 호흡 부전		
혈액학적 독성		첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
심독성	• 일반적 감시활동 • 추가적 감시활동 - 사용성적조사	첨부문서
면역원성		
투약 오류		첨부문서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족 정보		
소아 투여의 장기적 영향	• 일반적 감시활동 • 추가적 감시활동 - 사용성적조사	-
청소년에서 사용		-