의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.1.31.</td><td>접수번호</td><td>20250007731</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국애브비(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엘라히어주(미르베툭시맙소라브탄신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">미르베툭시맙소라브탄신</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(20.0밀리리터) 중 미르베툭시맙소라브탄신 100.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.12.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA: 2024.5.16. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)신속심사과
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 엄소영 주무관, 서지연 실무관, 김용국 전문관, 임지윤 실무관, 홍지희 실무관, 임숙연구관, 박송희 연구관, 박재현 과장
(위해성관리계획) 김성민 주무관(보완전), 서지숙 주무관(보완후), 김영림 연구관(보완전), 성윤선 사무관(보완후), 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과
의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장
정인식 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

이전에 한 가지에서 세 가지의 전신 요법을 받은, 엽산 수용체 알파(FRα) 양성이면서 백금 기반 화학요법에 저항성이 있는 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 성인 환자에서 단독요법

○ 용법·용량

1. 환자 선택 백금 저항성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 종양 조직의 면역조직화학법(immunohistochemistry, IHC) 검사를 통해 FRα 종양 양성임을 확인하여야 한다. FRα 종양 양성은 중등도(2+) 및/또는 강한(3+) 막 염색을 보이는 생존 종양 세포가 75% 이상일 경우 양성으로 판정한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의', '14. 전문가를 위한 정보' 참조). FRα 양성 진단검사는 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단 의료기기를 사용하여 평가한다. 2. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 6mg/kg 조정된 이상 체중(adjusted ideal body weight, AIBW)으로 3주(21일 주기)마다 1회 정맥 점적 주입한다. AIBW 기반 투여는 저체중 또는 과체중 환자에서 이 약의 노출 변동성을 감소시킨다. 이 약의 총 투여 용량은 아래 공식을 사용하여 각 환자의 AIBW를 기준으로 계산한다. 여성 이상 체중(IBW, ideal body weight)(kg) = 0.9 x 신장(cm) - 92 조정된 이상 체중(AIBW) = 이상 체중(IBW) + 0.4 x [실제 체중(kg) - IBW] 3. 투여 방법 이 약을 처음 투여 시 1mg/min의 속도로 정맥 점적 주입한다. 30분간 투여 후 내약성이 확인되면 주입 속도를 3mg/min으로 높일 수 있다. 3mg/min으로 30분간 투여

후 내약성이 양호할 경우, 주입 속도를 최대 5mg/min까지 단계적으로 높일 수 있다. 이전 투여에서 주입 관련 반응이 발생하지 않은 경우, 다음 투여는 최대 내약 속도로 시작하고 내약성이 확인되면 주입 속도를 최대 5mg/min까지 높일 수 있다.
이 약은 질병 진행이나 관리 불가능한 독성이 있을 때까지 투여한다.

이 약은 정맥 주입 시 5% 포도당주사액으로 희석해야 한다.
이 약의 정맥 점적 주입 시 0.2 또는 0.22 μm 폴리에테르설폰(PES) 인라인 필터를 사용한다(사용상의 주의사항 '12. 적용상의 주의' 참조).

4. 전처치 및 안구 관리
주입 관련 반응(infusion related reaction, IRR), 구역 및 구토의 발생률 및 중증도를 감소시키기 위해 이 약 매 투여 전에 전처치 약물을 투여한다(표 1).

표 1. 이 약 투여 전 전처치 약물

전처치 약물	투여 경로	예시(또는 이와 동등)	투여 시점
코르티코스테로이드	정맥	덱사메타손 10mg	이 약 주입 최소 30분 전
항히스타민제	경구 또는 정맥	디펜히드라민 25mg - 50mg	
해열제	경구 또는 정맥	아세트아미노펜 325mg - 650mg	
항구토제	경구 또는 정맥	5-HT_3 세로토닌 수용체 길항제 또는 적절한 대체제	이 약 매 투여 전 및 다른 전처치 약물 투여 후

구역 및/또는 구토를 경험한 환자의 경우 필요에 따라 항구토제 추가 투여를 고려한다.
2등급 이상의 주입 관련 반응을 경험한 환자의 경우, 이 약 투여하기 하루 전에 덱사메타손을 8mg씩 1일 2회(또는 이와 동등) 추가 투여를 고려한다.
이 약으로 치료 시작 전 시력검사, 세극등 검사를 포함한 안과 검사를 시행한다. 매 주기 시작 전에 환자에게 새로운 안구 관련 증상이 나타나거나 악화된 경우에는 추가적인 안과 검사를 시행한다.
2등급 이상의 각막 이상반응(각막병증) (표 3 각막염/각막병증 이상반응 중증도 참고)을 경험한 환자의 경우, 증상이 호전되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 최소 격 주기마다 그리고 임상적으로 필요한 경우 추가적인 안과 검사를 시행해야 한다.
세극등 검사에서 2등급 이상 각막 이상반응(각막병증) (표 3 각막염/각막병증 이상반응 중증도 참고)의 징후가 나타난 경우, 담당 안과 전문의가 해당 치료의 유익성이 위해성을 상회한다고 판단하는 때에는, 이 약의 후속 투여 주기 동안 안과용 국소 스테로이드를 이용한 2차 예방이 권장된다.

스테로이드 점안액은 이 약 투여 매 주기마다 투여 당일 및 다음 7일 동안 투여한다(표 3 참조).
안과용 국소 스테로이드 투여 후 일정 시간(예: 최소 15분) 기다린 후에 인공눈물 점안액(Lubricating eye drops)을 점안한다.
안과용 국소 스테로이드 투여 중에는 안압 측정과 세극등 검사를 정기적으로 실시한다.
이 약으로 치료하는 기간 동안 인공눈물 점안액을 사용하도록 지도한다.

5. 용량 조절
안전성 및 내약성에 기반하여 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단할 수 있다. 새로운 안구 관련 증상이 나타나거나 악화된 환자의 경우 이 약 투여 전에 안과 검사를 시행해야 한다. 담당 의사는 이 약 투여 전 환자의 안과 검사 결과에서, 가장 심하게 영향받은 눈에 대한 중증도 소견을 기준으로 이 약의 용량을 결정한다.
표 2와 표 3은 이상반응에 따른 용량 감량 및 조절 사항을 나타낸다. 투여 간격은 3주로 유지해야 한다.

표 2. 권장 용량 조절 단계

단계	용법용량
시작 용량	6mg/kg AIBW, 3주 간격 (21일 주기)
1차 감량	5mg/kg AIBW, 3주 간격 (21일 주기)
2차 감량	4mg/kg AIBW*, 3주 간격 (21일 주기)

* 4mg/kg AIBW에 대한 내약성이 없는 환자의 경우 영구 중단한다.

표 3. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응	이상반응의 중증도*	용량 조절
각막염/ 각막병증	1등급: 비융합성 표층 각막염/각막병증	모니터링한다.
	2등급: 융합성 표층 각막염/각막병증, 각막 상피 결손 또는 최상의 교정시력에서 3줄 이상 손실	비융합성 표층 각막염/각막병증으로 개선 또는 호전되거나 해소될 때까지 투여를 중지한 후, 동일한 용량 수준을 유지한다. 최상의 지지 요법에도 불구하고 재발성 융합성 각막염/각막병증 환자 또는 안독성이 14일 이상 지속되는 경우 용량 감량을 고려한다.
	3등급: 각막궤양이나 실질 혼탁	비융합성 표층 각막염/각막병증으로 개선 또는 호전되거나 해소될 때까지 투여를 중지한 후,

	또는 최상의 원거리 교정 시력 6/60** 이하	용량 수준을 한 단계 감소시킨다.
	4 등급: 각막 천공	영구 중단한다.
폐염증	1등급	모니터링한다.
	2등급	1등급 이하가 될 때까지 투여를 중지한 후, 동일 용량 수준으로 유지하거나 재발하는 경우, 28일 이상 지속되는 경우, 또는 의사의 재량에 따라 용량 감량을 고려한다.
	3등급 또는 4등급	영구 중단한다.
말초 신경 병증	2등급	1등급 이하가 될 때까지 투여를 중지한 후, 용량 수준을 한 단계 감소시킨다.
	3등급 또는 4등급	영구 중단한다.
주입 관련 반응/과민성	1등급	투여 속도를 유지한다.
	2등급	- 이 약의 투여를 중지하고 지지요법을 시행한다. - 증상이 회복된 후 이전 속도의 50%로 투여를 재개하고, 더 이상 증상이 나타나지 않는 경우 투여 완료될 때까지 적절히 속도를 높인다. - 이후 주기에서, 이 약 투여 하루 전에 덱사메타손 8mg씩 1일 2회(또는 이와 동등) 추가 투여를 고려한다.
	3등급 또는 4등급	- 즉시 투여를 중지하고 지지요법을 시행한다. - 퇴원 후 주사 부위에서 주입 관련 증상이 재발하는 경우, 응급 치료를 받고 즉시 의료 전문가에게 알리도록 환자에게 조언한다. - 영구 중단한다.
혈액학	3등급 또는 4등급	1등급 이하가 될 때까지 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량 수준으로 재개한다.
기타 이상반응	3등급	1등급 이하가 될 때까지 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량 수준으로 재개한다.
	4등급	영구 중단한다.

* 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0에 따름(각막염/각막병증 제외)

** 스넬렌 또는 동급의 시력표에서 20/200과 동일

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 눈 장애

이 약은 시야 흐림, 각막병증(각막 장애), 눈 건조, 광선 공포증, 눈 통증을 포함한 중증 안구 이상반응을 유발할 수 있다(‘3. 이상사례’ 참조).

이 약의 투여를 시작하기 전, 안과 전문의에게 안과 검사를 받아야 한다.

매 주기 시작 전에 안구 증상이 새로 발생하거나 악화되는 경우 담당 의사 또는 안과 전문의에게 보고하도록 환자에게 안내해야 한다.

안구 증상이 발생하는 경우, 시력 및 세극등 검사를 포함한 안과 검사를 시행하고 환자의 안과 검사 결과를 검토한 후 중증도 소견에 따라 이 약의 용량을 조절한다.

이 약 투여 중에는 인공눈물 점안액을 사용하도록 지도한다. 2등급 각막 이상반응이 발생한 환자의 경우 안과용 국소 스테로이드 사용이 권장된다.

환자의 안독성을 모니터링하고 각막 이상반응(각막병증)의 중증도 및 지속성에 따라 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다.

의료전문가의 지시가 없는 한 이 약 투여 중 콘택트렌즈의 사용을 피하도록 환자에게 권고해야 한다.

2) 폐염증

이 약 투여 시 치명적 사례를 포함한 폐염증이 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 폐염증을 포함한 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐 질환(interstitial lung disease, ILD)이 발생할 수 있다(‘3. 이상사례’ 참조).

저산소증, 기침, 호흡 곤란, 방사선 검사상 간질성 침윤이 포함될 수 있는 폐염증의 폐 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 적절한 검사를 통해 이러한 증상의 감염, 신생물 및 기타 원인을 배제해야 한다.

지속성 또는 재발성 2등급 폐염증이 발생한 환자의 경우, 증상이 1등급 이하로 해소될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 용량 감량을 고려한다. 3등급 또는 4등급 폐염증이 있는 모든 환자는 이 약을 영구 중단한다(‘용법용량’ 참조). 증상이 없는 환자는 면밀한 모니터링과 함께 이 약의 투여를 지속할 수 있다.

3) 배태자 독성

이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 유전독성 화합물(DM4)을 포함하고 활발하게 분열하는 세포에 영향을 미치므로, 임부에게 투여할 경우 배태자 위험을 유발할 수 있다. 인간 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으므로, 이 약이 임신한 환자로부터 태아에 전달될 가능성이 있다. 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다. 임신한 환자는 즉시

의사에게 알려야 한다. 가임 여성 환자는 이 약을 투여 받을 때와 이 약의 마지막 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다('6. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여' 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 이상사례
이 약의 안전성은 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암(통칭하여 상피성 난소암(EOC)) 환자 682명을 대상으로 이 약 6mg/kg AIBW을 3주마다 투여한 4건의 임상시험에서 수집된 안전성 통합 분석 자료에 근거한다; IMGN853-0401 시험 113명, IMGN853-0403 시험(FORWARD 1) 245명, IMGN853-0417 시험(SORAYA) 106명, IMGN853-0416 시험(MIRASOL) 218명이 포함되었다.
이 약 투여 기간의 중앙값은 19.1주(범위: 3, 132주)였다.
이 약의 가장 흔하게 보고된 이상사례는 시야 흐림(43%), 구역(41%), 설사(39%), 피로(35%), 복통(30%), 각막병증(29%), 눈 건조(27%), 변비(26%), 구토(23%), 식욕 감소(22%), 말초 신경 병증(20%), 두통(19%), 무력증(18%), AST 증가(16%), 관절통(16%)이었다.
가장 흔하게 보고된 중대한 이상사례는 폐렴(4%), 소장 폐쇄(3%), 장 폐쇄(3%), 흉막삼출(2%), 복통(2%), 탈수(1%), 변비(1%), 구역(1%), 복수(1%), 혈소판 감소증(<1%)이었다.
가장 흔하게 보고된 용량 감량 또는 투여 지연을 초래한 이상사례는 시야 흐림(17%), 각막병증(10%), 눈 건조(5%), 중성구 감소증(5%), 각막염(4%), 백내장(3%), 시력 저하(3%), 혈소판 감소증(3%), 말초 신경 병증(3%), 폐렴(3%)이었다.
가장 흔하게 보고된 영구 중단을 초래한 이상사례는 위장관 장애(4%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(3%), 혈액 및 림프계 장애(1%), 신경계 장애(1%), 눈 장애(1%) 이었으며, 이는 이 약을 투여받은 환자의 12%였다.

이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응은 국제의약용어(MedDRA)의 기관계 대분류(SOC)와 빈도에 따라 표 4에 제시되어 있다. 각 기관계 대분류에서, 이상반응은 빈도에 따라 제시되어 있으며 가장 빈번하게 보고된 반응이 먼저 표시되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000). 각각의 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시되어 있다.

표 4. 이 약의 임상시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류(SOC)	빈도	이상반응 (모든 등급)
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	요로 감염
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈, 혈소판 감소증
	흔하게	중성구 감소증
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	식욕 감소, 저마그네슘 혈증
	흔하게	저칼륨혈증, 탈수
정신 장애	흔하게	불면
신경계 장애	매우 흔하게	말초 신경병증[1], 두통
	흔하게	미각 이상, 어지러움
눈 장애	매우 흔하게	각막병증[2], 백내장[3], 시야 흐림[4], 광선 공포증, 눈 통증, 눈 건조[5]
	흔하게	안 불편감[6]
혈관 장애	흔하게	고혈압
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	매우 흔하게	폐염증[7], 호흡 곤란, 기침
위장관 장애	매우 흔하게	설사, 복통[8], 변비, 복부 팽창, 구토, 구역
	흔하게	복수, 위-식도 역류 질환, 구내염, 소화 불량
간담도 장애	흔하게	고빌리루빈 혈증
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	가려움증
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	관절통
	흔하게	근육통, 허리 통증, 사지 통증, 근육 연축
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로
	흔하게	발열
임상 검사	매우 흔하게	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가
	흔하게	혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 체중 감소
손상, 중독 및 시술 합병증	흔하게	주입 관련 반응/과민성[9]

다음 용어는 단일 사례라기보다는 의학적 상태를 기술하는 관련된 사례들의 그룹을 나타낸다:

[1] 말초 신경 병증은 감각 저하, 말초 신경 병증, 신경 독성, 지각 이상, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증을 포함

[2] 각막병증은 각막 낭종, 각막 침착물, 각막 장애, 각막 내피 미세 낭종, 각막 내피 결손, 각막 미란, 각막 혼탁, 각막 색소 침착, 각막염, 간질성 각막염, 각막병증, 각막 윤부 줄기세포 결핍, 점상 각막염을 포함

[3] 백내장은 백내장, 피질 백내장, 핵성 백내장을 포함

[4] 시야 흐림은 조절 장애, 복시, 원시, 노안, 굴절 장애, 시야 흐림, 시각 장애, 시력 저하 및 유리체

부유물을 포함
[5] 눈 건조는 눈 건조와 눈물 분비 감소를 포함
[6] 안 불편감은 눈 자극, 눈 가려움증, 눈 이물감, 안 불편감을 포함
[7] 폐염증은 간질성 폐 질환, 기질성 폐렴, 폐염증, 폐 섬유증, 호흡 부전을 포함
[8] 복통은 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증을 포함
[9] 주입 관련 반응/과민성은 홍조, 홍반, 눈꺼풀 홍반 및 MedDRA SMQ(narrow) 용어 과민증 포함

1) 눈 장애
통합 안전성 모집단 환자의 59%에서 눈 장애가 발생했다. 환자 중 11%가 3등급 안구 이상반응을 경험하고 1% 미만의 환자는 4등급을 경험했다. 가장 흔하게 발생한 3등급 이상의 안구 이상반응은 시야 흐림과 각막병증(각각 5%) 및 백내장(4%)이었다.
첫 번째 안구 이상반응 발현까지 걸린 기간의 중앙값은 5.1주(범위: 0.1 – 68.6)였다. 안구 관련 사례를 경험한 환자 중 53%가 완전 해소(0등급)를 보였고 38%가 부분 개선(중증도 등급이 1개 등급 이상 개선으로 정의)을 보였다. 마지막 추적 조사에서 0.3%(2/682)의 환자에서 3등급 이상의 안구 이상반응이 나타났다(3등급 시력 감소 환자 1명, 4등급 백내장 환자 1명).
안구 이상반응으로 인해 환자의 1%에서 영구 중단되었다. 안구 이상반응으로 환자의 24%에서 투여 지연이 발생했고 15%에서 용량 감량이 발생했다.

2) 폐염증
통합 안전성 모집단 환자의 10%에서 폐염증이 발생했으며, 이 중 0.9%(6/682)는 3등급 사례를 경험하였고, 0.2%(1/682)는 4등급 사례를 경험하였다. 환자 2명(0.3%)이 호흡 부전으로 인해 사망했다. 1명(0.2%)은 폐염증 상황에서 호흡 부전으로 사망했고 부검에서 폐 전이가 확인되었다. 1명(0.2%)은 폐염증을 동반하지 않은 원인 불명의 호흡 부전으로 사망했다.
폐염증 발생까지 걸린 기간의 중앙값은 18.1주(범위: 1.6 – 97.0)였다. 폐염증으로 인해 3%의 환자에서 영구 중단이 발생했고, 3%의 환자에서 이 약의 투여 지연, 1%의 환자에서 용량 감소가 발생했다.

3) 말초 신경 병증
통합 안전성 모집단 환자의 36%에서 말초 신경 병증이 발생했으며, 환자의 3%가 3등급 말초 신경 병증을 경험했다.
말초 신경 병증 발생까지 걸린 기간의 중앙값은 5.9주(범위: 0.1 – 126.7)였다. 말초 신경 병증으로 인해 0.7%의 환자에서 영구 중단이 발생했고, 2%의 환자에서 이 약의 투여 지연, 4%의 환자에서 용량 감소가 발생했다.

4. 일반적 주의

1) 환자 선택

이 약의 치료를 시작하기 전에 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자 조직 표본에서 엽산 수용체 알파(FR α) 단백질을 면역조직화학법(immunohistochemistry, IHC)으로 염색하였을 때 FR α 양성임이 확인되어야 한다.
임상시험 0416(MIRASOL)에서는 VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay를 사용하여 중등도(2+) 및/또는 강한(3+) 막 염색을 나타내는 생존 종양 세포가 75% 이상인 경우를 FR α 양성으로 정의하였고, FR α 양성인 환자를 시험대상자로 등록하였다.

2) 말초 신경 병증

이 약을 투여한 환자에서 3등급 이상의 반응을 포함한 말초 신경 병증이 발생했다(‘3. 이상사례’ 참조). 지각 이상, 저림 또는 작열감, 신경 병증성 통증, 근육 쇠약 또는 이상 감각과 같은 신경 병증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 말초 신경 병증이 새로 발생하거나 악화되는 환자의 경우 말초 신경 병증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 중지하거나 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다(‘용법용량’ 참조).

3) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 중등도의 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 기간 동안 시각 장애, 말초 신경 병증, 피로 또는 어지러움을 경험하는 환자는 증상이 완전히 해소될 때까지 운전이나 기계 사용을 중단하도록 교육해야 한다(‘1. 경고’ 및 ‘3. 이상사례’ 참조).

5. 상호작용

이 약의 약물상호작용을 평가하는 임상시험은 수행되지 않았다.
DM4는 CYP3A4의 기질이다. 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여는 비결합 DM4의 노출을 증가시켜 이 약의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여를 피할 수 없는 경우 환자의 이상반응 발생 여부를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여는 비결합 DM4의 노출을 감소시킬 수 있다.

6. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여

1) 임부 및 가임 여성

이 약을 임신한 여성에게 사용한 자료는 없다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다. 임부에 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않으며,

환자가 임신하거나 임신을 원하는 경우 태아에 대한 잠재적 위험을 환자에게 알려야 한다. 이 약의 치료 중 또는 마지막 투여 후 7개월 이내에 임신한 경우, 면밀한 모니터링이 권장된다.

2) 수유부
이 약이 모유에 존재하는지, 모유 생성 또는 모유 수유아에게 영향을 미치는지에 대한 자료는 없다. 인간 면역글로불린 G(IgG)는 모유를 통해 전달되는 것으로 알려져 있다. 모유 수유아에게 심각한 이상반응 발생 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약 투여 기간 동안 및 마지막 투여 후 1개월 동안 모유 수유를 중지해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증 내지 중등도 신장애(크레아틴 청소율(CLcr) 30 - 89mL/min) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약이 중증 신장애(CLcr 15 - <30mL/min) 또는 말기 신장병 환자에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애(총 빌리루빈 ≤ULN 및 AST >ULN 또는 총 빌리루빈 >1 - 1.5×ULN 및 AST 수치와 관계없이) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증의 간 장애(총 빌리루빈 >1.5×ULN) 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

11. 과량투여시의 처치
이 약 과량 투여 시 이용할 수 있는 알려진 치료법/해독제는 없다. 과량 투여 사례의 경우, 이상반응의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 지지 요법을 시행한다.

12. 적용상의 주의
1) 조제 및 투여방법
투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 무색의 투명하거나 약간 불투명한 액체이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이

알을 폐기한다.
적절한 무균 방법을 사용해야 한다.

2) 준비
이 약의 투여량은 조정된 이상 체중(AIBW)에 근거하여 필요로 하는 용량, 부피, 바이알 수를 계산한다. 이 약 투여 시 한 개 이상의 바이알이 필요하다.
이 약 바이알을 냉장고에서 꺼내 상온(15 - 25℃)에 도달하게 한다.
이 약의 계산된 용량을 취하기 전, 각 바이알을 부드럽게 섞는다. 흔들지 않는다.
희석을 위해 이 약의 계산된 용량을 취한다.
이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 일회용으로만 투여한다. 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

3) 희석
이 약은 투여 전 최종 농도가 1 - 2mg/mL가 되도록 5% 포도당주사액으로 희석해야 한다.
이 약은 0.9%(w/v) 염화나트륨과 배합 금기다. 이 약을 다른 약물이나 정맥 수액과 혼합해서는 안 된다.
최종 약물 희석 농도에 도달하는 데 필요한 5% 포도당주사액의 양을 결정한다. 사전 충전된 정맥 주입용 백에서 과잉의 5% 포도당주사액을 제거하거나, 멸균 빈 정맥 주입용 백에 계산된 양의 5% 포도당주사액을 주입한다. 그런 다음 정맥 주입 백에 계산된 이 약의 용량을 주입한다.
정맥 주입용 백을 천천히 여러 번 뒤집으며 희석된 약물 용액을 부드럽게 섞어 균일하게 혼합될 수 있도록 한다. 흔들거나 휘젓지 않는다.
희석된 주입액을 즉시 사용하지 않는 경우 상온(15 - 25℃)에서 8시간(주입 시간 포함) 이내로 보관하거나, 24시간 이내로 냉장 보관(2 - 8℃)한다.
냉장 보관을 하는 경우, 투여 전에 주입용 백이 상온(15 - 25℃)에 도달할 때까지 기다리고, 상온에 도달하면 8시간(투여 시간 포함) 이내에 희석된 주입액을 투여한다.
조제된 주입용 용액을 얼리지 않는다.

4) 투여
이 약을 투여하기 전에 정맥 주입용 백 안의 용액을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다.
이 약 투여 전 전처치 약물을 투여한다('용법용량' 참조).
이 약의 정맥 점적 주입 시 다른 멤브레인 물질로 대체하지 않는다.
디에틸헥실프탈레이트(DEHP)가 포함된 주입 세트의 사용은 피해야 한다.

이 약 투여 후, 5% 포도당주사액으로 정맥 주사선을 세척하여 의도한 용량이 전달될 수 있도록 하며, 세척 시 다른 정맥 주사용 용액을 사용하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약 바이알은 차광을 위해 기존 상자에 넣어 조제 시까지 냉장고에(2 - 8℃) 똑바로 세워서 보관한다.
보관 중 얼리거나 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용기전
이 약은 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate, ADC)이다. 이 항체는 엽산 수용체 알파(FRα)에 대한 키메라 IgG1이다. 저분자 화합물 DM4는 분해 가능한 링커를 통해 항체에 결합된 미세소관 억제제이다. 이 약이 FRα에 결합하면 세포 내로 유입된 후 단백질 분해를 통해 DM4가 세포 내로 방출된다. DM4는 세포 내 미세소관 네트워크를 파괴하여 세포 주기 중단 및 세포자멸사를 초래한다.

(2) 약력학
심장 전기생리학
권장 용법용량에서 이 약은 농도-QTc 분석 결과에 근거하여 QTc 간격의 평균 10msec를 초과하는 증가를 유발하지 않았다.

2) 약동학적 정보
달리 명시되지 않는 한, 미르베툭시맙소라브탄신 0.16 - 8.7mg/kg AIBW 용량(즉, 승인된 권장 용량 6mg/kg AIBW의 0.027 - 1.4배)을 투여한 후 분석한 것이다.
첫 번째 주기(3주) 후 IV 투여에 대한 미르베툭시맙소라브탄신, 비결합 DM4 및 그 대사물 S-methyl-DM4의 노출 변수는 표 5와 같다. 미르베툭시맙소라브탄신의 최고 혈중농도는 정맥 점적 주입이 끝나는 시점에 관찰되었으며, 비결합 DM4의 최고 혈중농도는 투여 후 약 2일 후에 관찰되었고 S-methyl-DM4의 최고 혈중농도는 투여 약 3일 후에 관찰되었다. 미르베툭시맙소라브탄신, DM4 및 S-methyl-DM4의 항정상태 농도는 1주기(3주) 후에 도달하였다. 미르베툭시맙소라브탄신, DM4 및 S-methyl-DM4의 반복투여에 따른 축적은 거의 없었다.

표 5. 6mg/kg 용량의 첫 주기 후 미르베툭시맙소라브탄신, 비결합 DM4 및 S-methyl-DM4의 노출 변수

	미르베툭시맙소라브탄신	비결합 DM4	S-methyl-DM4

	평균(±SD)	평균(±SD)	평균(±SD)
C_{max}	137.3(±62.3)μg/mL	4.11(±2.29)ng/mL	6.98(±6.79)ng/mL
AUC_{tau}	20.65(±6.84)h・mg/mL	530(±245)h・ng/mL	1848(±1585)h・ng/mL
C_{max}= 최고혈중농도, AUC_{tau}= 정상상태의 투여간격 21일 중의 혈중농도-시간곡선하면적			

(1) 흡수

이 약은 정맥 주입으로 투여된다. 다른 투여 경로에 관한 연구는 수행되지 않았다.

(2) 분포

이 약의 평균(±SD) 항정 상태 분포용적은 2.63(±2.98)L였다.

시험관 내 DM4 및 S-methyl-DM4의 인간 혈장 단백 결합은 >99%였다.

(3) 대사

미르베툭시맙소라브탄신의 단클론 항체 부분은 이화작용 경로에 의해 작은 펩타이드로 대사될 것으로 예상된다. 비결합 DM4 및 S-methyl-DM4는 CYP3A4에 의한 대사를 거친다. 인간 혈장에서 DM4와 S-methyl-DM4는 미르베툭시맙소라브탄신 AUC의 약 0.4%와 1.4%를 각각 차지하는 주요 순환 대사산물로 확인되었다.

(4) 배설

미르베툭시맙소라브탄신의 평균(±SD) 총 혈장 청소율은 18.9(±9.8)mL/hour였다. 첫 번째 투여 후 미르베툭시맙소라브탄신의 평균 최종 소실 반감기는 4.9일이었다. 비결합 DM4의 경우, 평균(±SD) 총 혈장 청소율은 14.5(±4.5)L/hour였고 평균 최종 소실 반감기는 2.8일이었다. S-methyl-DM4의 경우, 평균(±SD) 총 혈장 청소율은 5.3(±3.4)L/hour였고 평균 말기 반감기는 5.1일이었다.

시험관 및 비임상 생체 내 시험에서 DM4와 S-methyl-DM4는 주로 CYP3A4에 의해 대사되고 담즙배설을 통해 대변으로 배설되는 것으로 나타났다.

(5) 특수집단

미르베툭시맙소라브탄신의 약동학에서 체중(36 - 136kg)에 기초한 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이 약은 여성 난소암 환자에게 사용하므로 성별은 평가하지 않았다. 미르베툭시맙소라브탄신의 약동학에서 인종(백인, 흑인 또는 아시아인)에 기초한 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(6) 약물상호작용

시험관 내 실험에서, 비결합 DM4는 CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 비결합 DM4와 S-methyl-DM4 모두 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6

또는 CYP3A/5의 직접적 억제제가 아니다. DM4와 S-methyl-DM4는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4의 유도제가 아니다. 비결합 DM4와 S-methyl-DM4는 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)의 기질이지만 P-gp의 억제제는 아니다.
4건의 임상시험에서, 약한 또는 중등도 CYP3A4 억제제 또는 당단백질 P-gp 억제제를 병용 투여한 환자와 그렇지 않은 환자 간 노출에서 차이는 없었다.

(7) 면역원성
상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자 626명을 대상으로 이 약 6mg/kg AIBW를 3주 간격으로 투여한 4건의 임상시험에서, 환자의 9%(57/626)의 환자에서 항약물 항체(anti-drug antibody, ADA)가 검출되었다. ADA 양성 환자의 47%(27/57)에서 중화항체가 검출되었다. ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 간에 이 약의 최저 농도에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. ADA 형성은 주입 관련 반응 발생률 증가와 관련이 있다('3. 이상사례' 참조). 항약물 항체가 유효성에 미치는 영향은 아직 완전히 규명되지 않았다. 제한된 자료에 근거하여 ADA 음성 환자에 비해 ADA 양성 환자에서 유효성 감소와 관련이 있을 수 있다.

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성 및 안전성은 임상시험 IMGN853-0416(MIRASOL)에서 평가되었다. 이 시험은 다기관, 공개 임상, 활성 대조, 무작위 배정, 2개군, 제3상 임상시험으로, 백금 저항성 진행성 고등급 장액성 상피성 난소암, 원발성 복막암, 또는 난관암 환자 중 VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay로 판정된 FRα 양성[면역조직화학법(IHC) 검사에서 중등도(2+) 및/또는 강한(3+) 막 염색 강도를 보이는 생존 종양 세포가 75% 이상인 경우]인 종양(보관 조직 포함)을 가진 환자가 등록되었다.
백금 저항성 질환은 마지막 백금 치료 용량 투여 후 6개월 이내에 재발한 상피성 난소암(EOC)으로 정의되었다.
1차 백금 불응성 질환, 동부 협력 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행능력 2 이상, 활동성 또는 만성 각막 질환, 지속적 치료가 필요한 안구 질환, 2등급 이상의 말초 신경 병증, 또는 비감염성 간질성 폐질환/폐렴 환자는 시험에서 제외되었다.
총 453명의 환자가 1:1로 무작위 배정되었다(이 약 투여군 227명, 시험자 선택 화학요법 226명). 연령 중앙값은 63세(범위: 29 - 88세)였으며, 주로 백인(66%; 아시아인 12%)이었다. 대부분의 환자(80%)가 상피성 난소암, 11%가 난관암, 8%가 원발성 복막암이 있었으며, 모두(100%)가 고등급 장액성 조직형이었다. 전체 환자 중 약 절반(47%)이 이전에 3차 전신 치료를 받았고, 39%는 이전에 2차 치료, 14%는 이전에 1차 치료를 받았다. 대다수의 환자는 이전에 poly ADP ribose polymerase (PARP) 억제제(55%) 및 베바시주맙(62%)을 투여받았다. 가장 최근 치료 이후 백금-무치료

(platinum-free) 간격은 41%가 3개월 이하, 58%가 3-6개월이었다. ECOG 수행 능력은 환자의 55%가 0점, 44%가 1점이었다.

환자들은 3주 주기마다 1일 차에 이 약 6mg/kg AIBW 정맥 주입(IV) 또는 시험자가 무작위 배정 전에 선택한 다음 중 한 가지의 화학요법을 투여받았다.

- 파클리탁셀(Pac) 80mg/m^2로 4주 주기 내 주 1회 투여
- 페길화 리포좀 독소루비신(PLD) 40mg/m^2로 4주마다 1회 투여
- 토포테칸(Topo) 4mg/m^2로 4주 주기의 1, 8, 15일에 투여 또는 매 21일 주기의 1 - 5일에 1.25mg/m^2로 연속 5일간 투여

무작위 배정은 이전 치료 요법 차수(1 vs 2 vs 3)와 시험자가 선택한 화학요법(Pac vs PLD vs Topo)에 따라 층화되었다. 투여는 질병의 진행, 사망, 동의 철회, 또는 허용할 수 없는 독성 발생 시까지 지속되었다.

1차 유효성 평가 변수는 RECIST 1.1 기준에 따라 시험자가 평가한 무진행 생존 기간(PFS)이었으며, 주요 2차 유효성 평가 변수는 객관적 반응률(ORR)과 전체 생존(OS) 이었다.

주요 분석에서 이 약으로 무작위 배정된 환자들이 시험자 선택 화학요법 대비 PFS 및 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. IMGN853-0416(MIRASOL) 임상시험의 유효성 결과는 표 6과 같다.

표 6. IMGN853-0416 임상시험 유효성 결과

유효성 파라미터	이 약 N=227	시험자 선택 화학요법 N=226
시험자가 평가한 무진행 생존 기간(PFS)		
사례수(%)	176 (77.5)	166 (73.5)
중앙값, 개월(95% CI)	5.62 (4.34, 5.95)	3.98 (2.86, 4.47)
위험비(Hazard ratio) (95% CI)	0.65 (0.521, 0.808)	
p-값(p-value)	<0.0001	
전체 생존(OS)		
사례수(%)	90 (39.6)	114 (50.4)
중앙값, 개월(95% CI)	16.46 (14.46, 24.57)	12.75 (10.91, 14.36)
위험비(Hazard ratio) (95% CI)	0.67 (0.504, 0.885)	
p-값(p-value)	0.0046*	

자료 마감일(cut-off) 2023년 3월 6일

*: 사전에 정한 유효성 경계 p값 = 0.01313, 양측 검정(관찰된 사망자 수 204명으로 조정).

시험자가 평가한 PFS(추적 조사 기간 중앙값 11.2개월) 및 OS(추적 조사 기간 중앙값 13.1개월)에 대한 Kaplan Meier 곡선은 그림 1과 그림 2에 제시되었다.

그림 1. 투여군별 무진행 생존 기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (intent to treat 집단)

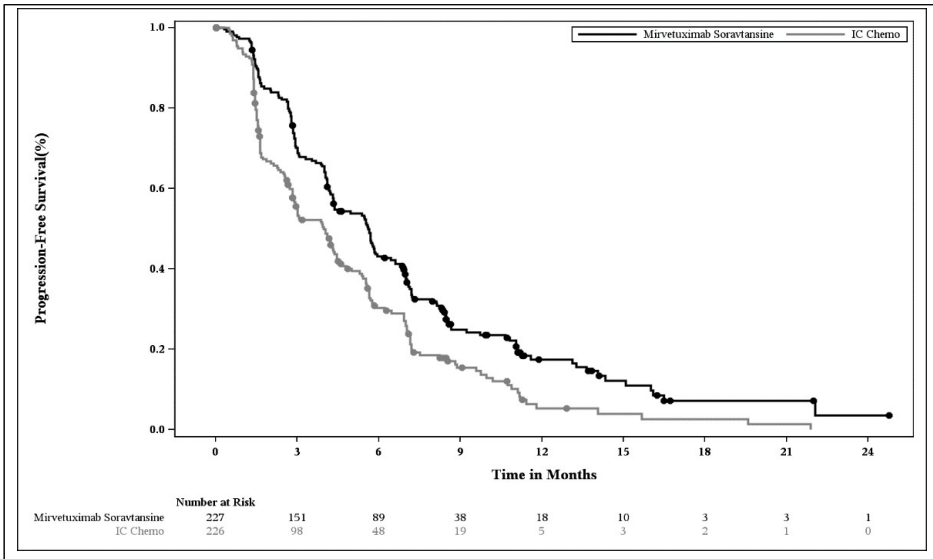
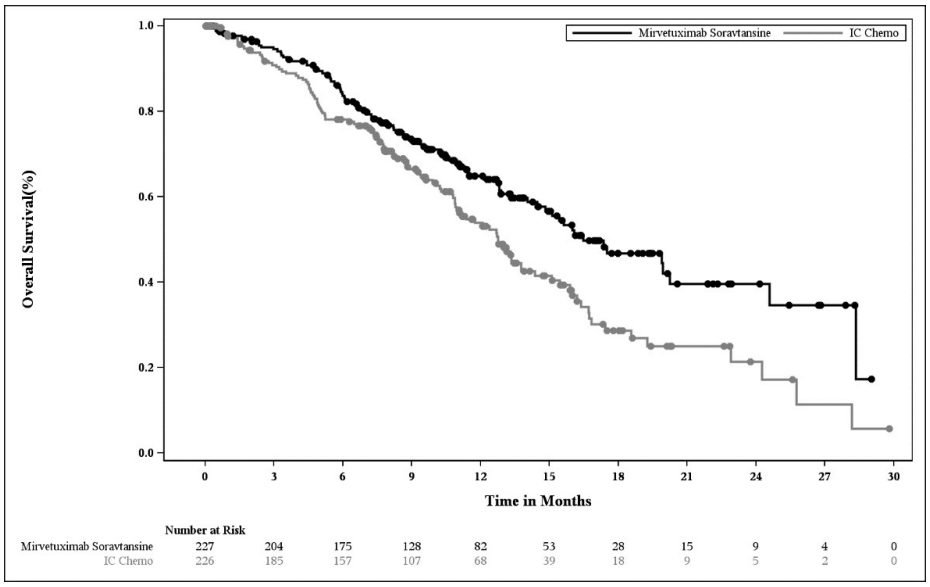


그림 2. 투여군별 전체 생존(OS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (intent to treat 집단)



4) 독성시험 정보

사이노몰거스 원숭이 대상 단회 투여 독성시험에서 확인된 이 약의 표적 기관은 피부와 골수 및 림프 조직의 세포 고갈로 국한되었다. 사이노몰거스 원숭이와 토끼(Dutch-belted rabbits) 대상 반복 투여 독성시험에서 각막 미세 낭종, 색소 침착, 각막 내피 약화 및 변성/괴사를 포함한 안과적 소견도 나타났다. 토끼에서의 이러한 소견은 용량과 투여 주기에 따라 달라졌으며, 3주 간격 투여 주기(임상 투여 주기와 동일)에서 이러한 소견이 전반적으로 더 적게 나타나고 회복되는 것으로 관찰되었다.

이 약 또는 DM4에 관한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

DM4 및 S-methyl-DM4는 박테리아 복귀돌연변이시험(Ames)에서 유전독성을 나타내

지 않았다. DM4 및 S-methyl-DM4는 다염성적혈구에서 소핵을 유발했다.
이 약 또는 DM4에 대한 수태능 연구는 수행되지 않았다. 이 약이 인간 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관
사용기간: 제조일로부터 60개월

○ 제조원

수입자 : 한국애브비(주), 대한민국, 서울특별시 강남구 영동대로 421 6층(대치동,삼탄빌딩)
일부공정위탁제조(제조의뢰자) : AbbVie DeutschalndGmbH & Co. KG, 독일, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(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)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'25.1.31.				
보완요청 일자	(1차)'25.4.28. (2차)'25.11.25.	(1차)'25.4.18. (2차)'25.11.20.	(1차)'25.4.18. (2차)'25.11.20.	'25.7.28.	(1차)'25.4.23. (2차)'25.11.24.
보완접수 일자	(1차)'25.10.31. (2차)'25.12.2.	(1차)'25.10.31. (2차)'25.12.3.	(1차)'25.10.31. (2차)'25.12.3.	'25.9.26.	(1차)'25.10.31. (2차)'25.12.3.
최종처리 일자	'25.12.19.	'25.12.18.	'25.12.18.	'25.10.17.	'25.12.17.

[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 : '생물학적제 제제 등의 품목허가·심사 규정'(식품의약품안전처 고시) 제6조 [별표1] 제2부

II. 자료제출의약품(유전자재조합의약품 및 세포배양의약품) - 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목 (희귀의약품)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험
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 질환은 '이전에 한 가지에서 세 가지의 전신 요법을 받은 적이 있고, 엽산 수용체 알파(FRα) 양성이면서 백금기반 화학요법에 저항성이 있는 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 성인 환자에서 단독 요법'임.
- 난소암은 2020년에 전 세계적으로 313,959건의 신규 사례와 207,252건의 사망이 보고된 치명적인 질병으로, 난소암 발병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며 2040년에는 450,000건의 사례가 발생할 것으로 예상됨. 상피성 난소암, 원발성 복막암, 난관암이 별개의 암이 아니라 뮐러 조직에서 기원하는 진단 범위에 해당함을 보여주며, 난관암과 원발성 복막암은 난소암 병기 분류에 포함되며 동일한 요법 및 결과를 보이는 상피성 난소암의 일부로 간주됨. 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암을 통칭하여 상피성 난소암(EOC)으로 지칭함. 백금 기반 화학요법 후 6개월 이내에 질병이 재발하는 경우 백금 저항성으로 분류됨. 백금 저항성 난소암(PROC)이 발생하면 환자의 예후는 좋지 않음. 사용 가능한 요법으로 얻을 수 있는 긍정적인 결과는 제한적이며, 거의 모든 PROC 환자가 질병 진행이 발생하였고 악성 복수로 인한 복통, 장폐색으로 이어지는 종양 종괴 증가, 약물 내성 또는 음식 섭취 불가, 추가 항암 요법이 불가능한 전신 수행 상태 저하 등 더 많은 증상을 보이게 됨.
- 백금 저항성 환경에서는 요법에서 현재 국제 치료 지침들은 단일 제제로 또는 베바시주맙과 병용요법을 권고하고 있으며, 대부분의 PROC 환자는 초기 차수 요법에서 베바시주맙을 투여받은 후 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 여러 차례의 순차적 단일 제제 화학요법을 받게 됨. 요법이 내약성이 있고 임상적 유익성이 있는 한 계속해야 함. 이 질환의 예후가 매우 좋지 않기 때문에 완화 치료의 조기 도입이 권장됨.
- 미르베툭시맙소라브탄신은 메이탄시노이드 면역 접합체로서, 면역 접합체가 FRα 발현 종양 세포에 특이적으로 표적화되어 흡수되면, 활성 메이탄시노이드 분해 산물로 처리되어 세포 주기 정지를 유도하여 표적 세포를 사멸시켜, 강력한 세포 독성을 나타낸다는 것이 약리학 시험에서 확인됨. FRα는 특히 난소암 및 자궁내막암에서 높은 발현을 보이며, 정상조직에서는 제한된 발현만 나타나, FRα-양성 인간 종양 이종이식 모델에서 미르베툭시맙소라브탄신의 투여는 종양 퇴행을 유도하였음. 정상 심장 조직에서 FRα 발현은 관찰되지 않았고, DM4 및 대사산물인 S-메틸 DM4가 hERG 칼륨 채널과 상호작용 가능성이 낮고, 원숭이 대상 반복투여 GLP 준수 독성시험에서 미르베툭시맙소라브탄신에 의한 QT/QTc 간격, PR 간격, QRS 지속 시간, RR 간격, 심박수 변화가 관찰되지 않았음.
- 사이노몰구스 원숭이 대상 단회 및 반복 투여 독성시험에서 혈액 매개변수 변화, 피부의 이상소견(피부/피하 조직의 상피 궤양/미란, 과각화/증식, 부종 및 표재성 삼출물 등), 안구 조직에서 이상소견(각막 미세낭종, 색소침착, 각막 상피의 퇴행/괴사, 얇아짐 등)이 관찰되었으며, 네덜란드 벨트 토끼 대상 독성시험에서도 용량 증가와 투여 간격에 따라 안구 관련 이상소견의 심각성이 증가하였고, 이에 따라 회복 징후도 영향을 받았음.
- 원숭이와 토끼 모두에서 미르베툭시맙소라브탄신의 노출은 용량이 증가함에 따라 대체적으로 증가하였고, 성별/시간에 따른 차이는 거의 없었으며, 전반적으로 ADC보다 TAb의 반감기가 더 길고, 노출은 더 높았음, 토끼에게 방사선으로 표지된 미르베툭시맙소라브탄신을 투여 시, 모든 안구 조직에서 검출되었으며, 투여 후 336시간 동안 유지되어 느리게 제거됨이 확인되었음. 또한 원숭이와 랫드에서 DM4 및 그 대사체인 S-메틸 DM4의 경우, Cmax는 용량이 증가함에 따라 증가하였고, 인간과 랫드의 혈장 단백질에서 99% 이상이 결합되어 있었으며, 시험관내에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, CYP 효소를 직접 억제하거나 유도하지 않는 것이 관찰되었지만, DM4에 의한 시간 의존적인 CYP3A4 억제가 관찰되었음. 랫드에서의 배설 경로는 정상 랫드에서 주로 대변으로, 담관 캐뉼러 삽입 랫드에서는 담즙 배설이 주요 경로였음.
- 전반적인 비임상시험 결과는, 작용기전에 의한 항종양 효과가 확인되지만, 반면 용량의존적인 독성, 특히 안구 관련 이상반응 등이 확인되므로, 임상적 사용에서 심각한 이상반응을 나타낼 시, 용량 조절, 사용 중단 등 관리가능한 독성을 뒷받침하는 기초 자료를 제공함
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 시험 0416, MIRASOL 임상으로 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학요법을 비교한 무작위, 개방형, 3상 시험임

- 0416 시험에서 시험자 평가 PFS HR이 0.65(95% CI, 0.521, 0.808)로, 1차 유효성 평가변수를 만족함(로그-순위 p<0.0001). ITT군에서 시험자 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.62개월(95% CI, 4.34, 5.95), IC 화학요법군에서 3.98개월(95% CI, 2.86, 4.47)이었음.. 2차 평가변수에서 통계적으로 유의미한 개선이 나타남.
- 0416 시험에서 MIRV를 투여한 218명 중 총 210명(96%)이 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 이 중 86%는 시험 약물과 관련된 TEAE였음. MIRV 투여 환자의 절반 이하(42%)가 3등급 이상의 TEAE를 경험하였음. 52명(24%)의 환자가 1건 이상의 SAE를 보고하였으며, 이 중 9%는 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었음. 대부분의 TEAE는 관리가능했으며, TEAE 또는 시험 약물 관련 TEAE로 인해 MIRV 투여를 중단한 환자는 낮은 비율(각각 9%, 6%)로 나타났음. 시험 기간 중 또는 MIRV의 마지막 투여 후 30일 이내에 총 5명(2%)의 환자가 사망하였음
- MIRV 치료군 중 SOC에 따른 가장 흔한 시험 약물 관련 3등급 이상 TEAE는 눈 장애(12%)와 신경계 및 위장 장애(4%)였음. 이 중 각막병증(9%)과 시야 흐림(7%)이 가장 흔했음. 이외는 모두 <5%로 보고되었음.
- 신청품목은 시험기간동안 눈 TEAE를 경험한 환자는 증상이 나타날 때와 주기마다 완전한 안과 검사를 받도록 의무화되었음. 증상이 호전되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 최소 격 주기마다 그리고 임상적으로 필요한 경우 추가적인 안과 검사를 시행하도록 하였음
- 유효성과 안전성 통합 분석을 실시함. 특히 안전성 통합분석의 경우 4개의 임상 데이터를 통합하여 6mg/kg AIBW Q3W에서 MIRV를 최소 1회 투여한 모든 EOC 환자 682명을 대상으로 분석하였음. 신청 이상반응항을 통합 안전성 분석 결과로 재작성하여 보완답변 제출함
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임.
- 위해성관리계획은 규명된 위해성으로 눈 장애, 폐염증, 말초신경병증을 설정함. 잠재적 위해성으로 배태자 독성을 설정함. 부족정보로 중등증 및 중증 간장애 환자에서의 사용을 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 의료전문가 가이드, 안과전문의 가이드, 환자 카드를 제출함.
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

약어	정의
ADA	anti-drug antibody
ADC	antibody-drug conjugate
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
AIBW	adjusted ideal body weight
AUC	area under the curve
BICR	blinded independent central review
BOR	best overall response
BRCA	breast cancer susceptibility gene
Cmax	maximum plasma concentration
DOR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOC	epithelial ovarian cancer (epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer referenced collectively as EOC)
FOLR1	folate receptor 1
FRα	folate receptor alpha
HR	hazard ratio

IC	investigator's choice
IMGN853	mirvetuximab soravtansine
IRR	infusion-related reaction
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	intent-to-treat
IV	intravenously
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PARP	poly adenosine diphosphate ribose polymerase
PFS	progression-free survival
PFS2	time to second disease progression
PLD	pegylated liposomal doxorubicin
PopPK	population pharmacokinetics
PROC	platinum-resistant ovarian cancer
PS	performance status
PSOC	platinum-sensitive ovarian cancer
Q3W	every 3 weeks
SAE	serious adverse event
TAb	total antibody
TBW	total body weight
TEAE	treatment-emergent adverse event

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : FRα를 표적으로 하는 항체치료제에 DM4 미세소관 억제제를 접합한 ADC 제제로, 항종양제 및 면역조절제 역할을 함
- 신청품목은 FRα 양성임을 진단하여야 하며 이와 관련하여 별도 민원으로 동반진단 의료기기 허가 신청함. 이에 '동반진단의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인(민원인 안내서)'에 따라 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항에 FRα 양성 진단검사 내용 기재되었음

1.2. 기원 및 개발경위

- 미르베툭시맙소라브탄신 임상 개발 프로그램에는 FRα 고발현 PROC를 대상으로 한 제3상 시험인 시험 0416과 0417이 포함되며, 제1상 용량 증량 및 확장 시험(시험 0401)과 제3상 시험 0403이 수행되었음. 미국과 유럽에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 시판 허가를 뒷받침하기 위한 임상시험 설계 및 임상 및 비임상 개발 제출 전략은 관련 보건 당국과 논의되었음
- 현재 미국(2022.11.14.(AA), 2024.03.22.(변경)), 유럽(2024.11.14.) 허가되어 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (상피성 난소암) 난소암은 2020년에 전 세계적으로 313,959건의 신규 사례와 207,252건의 사망이 보고된 치명적인 질병으로, 난소암 발병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며 2040년에는 450,000건의 사례가 발생할 것으로 예상됨. 유지요법 도입을 포함한 일차 요법의 최근 발전에 따라 미국의 난소암 5년 상대 생존율은 지난 10년 동안 44%에서 49%로 약간 증가했으며, EU에서는 2017년부터 2022년까지 인구 100,000명당 난소암 사망률이 약간 감소했음(4.63명에서 4.32명). 시험에서는 상피성 난소암, 원발성 복막암, 난관암이 별개의 암이 아니라 뮐러 조직에서 기원하는 진단 범위에 해당함을 보여줌. 난관암과 원발성 복막암은 난소암 병기 분류에 포함되며 동일한 요법 및 결과를 보이는 상피성 난소암의 일부로 간주됨. 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암을 통칭하여 이하에서는 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer, EOC)으로 지칭함. 최근 PARP 억제제를 사용한 유지요법이 EOC의 1차 요법에 포함되었으며, 여러 무작위배정 시험에서 위약 대비 무진행생존(PFS)에 유익성이 있는 것으로 나타났음. BRCA 돌연변이를 포함한 동종 재조합 결핍 환자의 경우, 1차 유지요법으로 PARP(poly adenosine diphosphate ribose polymerase) 억제제를 사용하자 결과가 상당히 개선되었음. 이후 일부 PARP 억제제는 후기 차수 요법에 대해서도 승인되었으나 전체 생존(OS) 감소를 시사하는 자료로 인해 해당 적응증이 철회되었음. 난소암 치료 패러다임에 유지요법이 포함되었음에도 불구하고 대부분의 진행성 EOC 환자는 백금 함유 요법을 투여받는 동안 또는 투여 후에 재발함. 백금 요법 완료 후 6개월이 경과하여 재발하는 질병을 백금 민감성 질병이라고 함. 재발성 백금 민감성 질병이 있는 환자는 일반적으로 백금 기반 병용요법을 받은 후 종종 베바시주맙을 계속 투여받거나 PARP 억제제 유지요법을 시작하며, 특히 BRCA 양성이고 1차 유지요법으로 PARP 억제제를 투여받지 않은 경우 더욱 그러함. 백금 기반 화학요법 후 6개월 이내에 질병이 재발하는 경우 백금 저항성으로 분류됨. 백금 저항성 난소암(platinum-resistant ovarian cancer, PROC)이 발생하면 환자의 예후는 좋지 않음. 사용가능한 요법으로 얻을 수 있는 긍정적인 결과는 제한적이며, 거의 모든 PROC 환자가 질병 진행이 발생하였고 악성 복수로 인한 복통, 장폐색으로 이어지는 종양 종괴 증가, 약물 내성 또는 음식 섭취 불가, 추가 항암 요법이 불가능한 전신 수행 상태 저하 등 더 많은 증상을 보이게 됨. 백금 저항성 환경에서는 요법의 발전으로 환자(특히 BRCA 돌연변이 및 동종 재조합 결핍 하위군)의 결과가 개선된 백금 민감성 환경과 달리 PROC의 결과를 개선하는 생체표지자가 나타나지 않았으며, 2014년 베바시주맙이 화학요법과 병용하여 승인된 이후 PROC 적응증에 대해 승인된 약물은 아직 없음
- (백금 저항성 난소암에 대한 현재 요법) 현재 국제 치료 지침들은 단일 제제로 또는 베바시주맙과 병용요법을 권고하고 있으며, 사용가능한 제한적인 요법으로 인해 임상시험 참여를 강력히 권장함. 대부분의 PROC 환자는 초기 차수 요법에서 베바시주맙을 투여받은 후 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 여러 차례의 순차적 단일 제제 화학요법을 받게 됨. 요법이 내약성이 있고 임상적 유익성이 있는 한 계속해야 함. 이 질환의 예후가 매우 좋지 않기 때문에 완화 치료의 조기 도입이 권장됨. 단일 제제 화학요법은 낮은 반응률, 짧은 반응 기간 및 유의한 독성과 관련이 있음. PROC에서는 백금 비사용 기간 무관하게 각 후속 차수 요법에서 유효성이 지속적으로 감소하며, 특히, PFS와 ORR은 추가 요법 시 감소하는데, ORR은 백금 저항성 후 1차로 투여된 요법의 16%에서 백금 저항성 후 3차로 투여된 요법의 3%로 감소함. 마찬가지로, PFS도 추가 요법에 따라 감소하여 1차 백금 저항성 후 18주(4.5개월)에서 3차 백금 저항성 후 13주(3.2개월)로 감소함. PROC에서 가장 많이 사용되는 단일 제제 화학요법에는 파클리탁셀, 토포테칸, 페길화 리포좀 독소루비신(PLD)이 있으며, 모두 20여 년 전에 승인되었음. 1992년 미국에서 파클리탁셀의 최초 승인은 1차 환경에 파클리탁셀이 도입되기 전 재발성 환경에서 탁산 무경험 환자에서 15~22%의 ORR을 기준으로 이루어졌으며, PROC에서 ORR은 14%임. 혼합 백금 민감성 난소암(PSOC)과 PROC에서 3주마다 파클리탁셀 단독요법을 투여한 2건의 초기 제2상 시험(각각 n = 41, n = 102)에서 17.1% 및 20%의 고무적인 ORR이 나타났지만, OS 중앙값은 각각 13.2개월 및 1년(45.9주) 미만이었음. 미국에서 실시된 가장 큰 규모의 PROC 대상 파클리탁셀 시험(n = 652 평가 가능)에서는 22%의 ORR과 9개월의 OS 중앙값이 보고되었으며, 78%에서 ≥3등급의 백혈구감소증 합병증이 있었음. 3주마다 1회 일정으로 투여받은 백금/파클리탁셀에 내성이 있는 난소암 환자를 대상으로 파클리탁셀을 매주 투여한 후속 제2상 시험에서는 7/51명(14%)에서 방사선학적 반응이 나타났음. 토포테칸은 1996년 미국에서 14%~21%의 ORR을 보인 2건의 PROC 임상시험을 근거로 승인되었으며, 1건의 임상시험에는 14%의 ORR을 보인 파클리탁셀 투여군이 포함되었음. 이후 토포테칸은 토포테칸 대 파클리탁셀을 2차에서 사용한 시험에서 토포테칸의 경

우 20.5%, 파클리탁셀의 경우 12.5%의 ORR이 확인된 것을 근거로 유럽에서 혼합 PSOC 및 PROC에 대해 승인되었음. PROC 모집단에서 ORR은 13.7%로 더 낮았으며 OS 중앙값은 1년 미만(47주)이었음. 특히 이 요법은 재발성 난소암 환자의 82%에서 나타난 4등급 중성구감소증과 30%에서 나타난 4등급 혈소판감소증을 포함해 유의한 골수 독성과 관련이 있음. 토포테칸의 승인된 요법은 3주마다 5일간 매일 투여하는 것이지만, 유사한 활성과 개선된 내약성을 가진 주 1회 요법이 더 흔하게 사용됨. PLD는 1999년 미국에서 PROC를 대상으로 한 3건의 단일군 시험(n = 27~82)을 근거로 승인되었는데, 이 시험에서 13.8%의 통합 ORR이 입증되었음. 이후 EU에서는 2001년 백금 민감성 및 백금 불응성(백금 비사용 기간 <6개월의 재발로 정의) 혼합 난소암(n = 474)의 2차 요법에서 토포테칸과 비교한 시험 후에 승인되었음. 백금 불응성 하위군(n = 255)에서 1년 시점의 OS는 PLD의 경우 13.8%, 토포테칸의 경우 9.5%였음. PROC에 대한 마지막 규제 승인은 2014년에 베바시주맙과 화학요법 병용에 대한 것이었음. AURELIA는 1(60%)~2(40%)회의 이전 차수 요법을 받은 PROC 환자에서 베바시주맙과 화학요법 병용의 승인을 뒷받침한 무작위배정 시험이었음. 이 시험에서 표준치료인 단일 제제 화학요법(파클리탁셀, PLD 또는 토포테칸)으로 구성된 대조군은 시험자 평가 ORR 11.8%~13%, PFS 중앙값 3.4개월, OS 13.3개월과 관련이 있었음. 베바시주맙 병용 투여군의 ORR은 27.3%, PFS 중앙값은 6.7개월, OS는 16.6개월이었음. 2022년 11월, 미르베툭시맙소라브탄신은 미국에서 신속 승인을 받았으며, 이는 2014년 베바시주맙과 화학요법의 병용 이후 미국 FDA에서 PROC 치료를 위해 승인되었으며 이후 NCCN 가이드라인에 FRα 양성 PROC 환자를 위한 단독요법으로서 우선 요법(범주 2A)으로 추가되었음(NCCN 2023).

- (PROC의 충족되지 않은 의학적 요구) 미르베툭시맙소라브탄신이 미국에서 신속 승인되기 전까지 PROC 환자의 표준치료로 남아 있는 단일 제제 화학요법의 결과는 최초 승인 이후 의미 있게 개선되지 않았음. 지난 10년 동안 면역 관문 억제제, 표적 요법, 저분자 억제제를 포함한 많은 새로운 항암 요법에 대한 임상시험은 여러 건의 부정적인 제3상 시험과 함께 PROC 치료에 실질적인 영향을 미치지 못했음. 암 환자를 위한 지지 치료의 개선에도 불구하고 최근 PROC 시험들은 과거 임상시험과 유사한 결과를 계속 보여주고 있으며, PFS 중앙값은 약 3~4개월, OS 중앙값은 11~14개월 범위로 유지되어 이 모집단에서 충족되지 않은 요구가 있음을 보여줌. 미국에서 미르베툭시맙소라브탄신이 신속 승인되었을 때까지 PROC에 대한 요법은 주로 단일 제제 또는 베바시주맙과 병용하는 비백금 화학요법으로 구성되었으며, 마지막 단일 제제 요법은 20여 년 전에 승인되었음. 요법의 선택은 종종 유효성에 의해 결정되며 그다음으로 부작용 프로파일, 투여 편의성, 그리고 이전에 받은 요법 및 해소되지 않을 수 있는 관련 독성을 고려하여 결정됨. 이 모집단에서 예후는 좋지 않으며, 승인된 모든 요법에서 PFS는 약 3~4개월, OS는 약 12~14개월임. 현재 요법의 한계와 PROC의 높은 충족되지 않은 요구를 고려할 때, 이 환자들의 결과를 개선하기 위해서는 선택된 모집단에서 항종양 활성과 내약성이 개선된 새로운 요법이 필요함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 규명된 위해성으로 눈 장애, 폐염증, 말초신경병증을 설정함. 잠재적 위해성으로 배태자 독성을 설정함. 부족정보로 중등증 및 중증 간장애 환자에서의 사용을 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 의료전문가 가이드, 안과전문의 가이드, 환자 카드를 제출함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정(24.10.28)
- 희귀의약품 지정(24.12.13)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 미르베툭시맙소라브탄신(숙주: [redacted], 벡터: [redacted])

* 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 아세트산나트륨삼수화물, 백당, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : [redacted] * 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	[redacted]	PC	적합
가속	[redacted]		제출
가혹	[redacted]		제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합

가속	25±2° C/60%±5%RH		제출
가혹	40±2° C/75%±5%RH		제출
	광안정성(ICH)		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

- 미르베툭시맙소라브탄신은 IMGN853 또는 M9346A-Sulfo-SPDB-DM4라고 하며, 인간화된 단클론 항체 M9346A에 양쪽성 연결체인 Sulfo-SPDB를 통해 메이탄시노이드 약물 DM4에 접합하여 만든 항체-약물 접합체(ADC)임
- FOLR1 유전자 서열 상동성 평가, 시험관내 결합 분석, 미르베툭시맙소라브탄신을 사용한 FRα 단백질 발현에 대한 IHC 분석을 기반으로, 이 약물의 독성 평가에 적합한 동물종은 원숭이임을 확인하였음
- 미르베툭시맙소라브탄신으로 사이노몰구스 원숭이 대상 단회 및 반복 정맥내 투여 후의 독성시험 및 독성동태학 프로파일 평가, 수컷 네덜란드 벨트 토끼 대상 반복 정맥내 투여 후의 안구 평가를 수행하였음
- 미르베툭시맙소라브탄신의 활성 분할(cleavage) 산물인 DM4와 S-메틸 DM4는, 마우스(최대 4.1mg/kg/회 용량) 및 사이노몰구스 원숭이(0.1mg/kg/회 용량) 대상 단회투여 후의 독성 및 독성동태학 프로파일 평가, 박테리아 복귀돌연변이 시험, 랫드 생체 내 소핵 시험을 통해 유전독성을 평가하였음. 추가로 Balb/c 3T3 마우스 섬유아세포에서 DM4의 광독성을 평가하였음
- 이 외 미르베툭시맙소라브탄신의 독성시험 자료에 포함되지 않은 발암성시험, 생식 및 발생 독성시험은 ICH S9 가이드라인에 따라, 진행성 암 환자 치료를 위한 치료제에서 필수적이지 않아 수행되지 않음. 이 외 신청사는 기타 독성시험(면역원성, 기전연구, 의존성, 대사산물, 유연물질)을 수행하지 않았으며, 해당 근거를 제출하였음

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	시험물질/용량	마리/성별/군	GLP 준수	시험결과
단회투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	IV	QD	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 1, 3, 5, 10 mg/kg/용량 (10 mM 아세트산, 9% 수크로스, 0.01% 폴리소르베이트 20, pH 5.0)	5M/5F	GLP	- 시험물질 관련 혈액학적 매개변수 변화(5mg/kg 이상 수컷에서 백혈구와 림프구 감소, 10mg/kg 이상 수컷에서 림프구 감소, 5mg/kg 이상에서 망상적혈구수 감소, 10mg/kg 이상 암컷에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿 감소) 및 림프 조직의 미세 소견(10mg/kg에서 림프구 감소, 5mg/kg 이상 수컷과 10mg/kg 암컷의 골수 세포 수 감소)이 관찰되었음 - 임상적 관찰(피부 탈락/발적), 혈액학 매개변수(10mg/kg 수컷에서 중성구 및 피브리노겐 증가), 혈청 화학(5mg/kg 이상 암컷에서 인, 칼륨 감소), 피부의 미세소견(모든 투여군 수컷과 5mg/kg 이상 암컷에서 주사 부위의 표피 및 혈관 주위 염증, 상피 내 수포 형성, 궤양 및/또는 진피 및 피하조직 부종) 등이 관찰되었음 - 이 조건에서 HNSTD는 10mg/kg/용량, NOAEL은 3mg/kg/용량이었으며, Cmax가 87.8μg/mL, AUC∞가 7015μg·h/mL이었음
	사이노몰구스 원숭이	IV	QD	DM4 0, 0.1 mg/kg/용량 (0.9% 염화나트륨)	2M/2F	Non-GLP	(DM4 관련 임상 병리학적 변화) - 호중구 감소증으로 인한 경미한 백혈구 감소증이 관찰됨. 이는 골수 고갈과 일치하는 소견임. - 알칼리성 인산가수분해효소 수치의 일시적인 상승이 관찰됨.

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	시험물질 /용량	마리/ 성별/ 군	GLP 준수	시험결과
							- 모든 투여군에서 적혈구 매개변수 감소와 혈소판 수 증가가 관찰되었음 - 5일차 0.1mg/kg DM4 투여 관련 형태학적 변화는 골수 세포의 고갈에만 국한되었음 - 29일차 0.1mg/kg/용량 DM4 투여 관련 형태학적 변화는 없었음
반복투여 독성시험 (중추연구)	사이노몰구스 원숭이	IV	Q3W x4	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 2, 4, 8 mg/kg/용량	6M/ 6F	GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신은 2, 4, 8mg/kg/용량으로 3주마다 한 번씩 4회 반복 정맥 투여 시, 사망없이 내약성이 우수한 것으로 나타났음. - 미르베툭시맙소라브탄신 반복 투여 후 관찰된 시험 물질 관련 주사 부위 및 이외 부위에서의 피부 증상이 포함되었음. - 임상 병리학적 변화로는 백혈구 증가, 절대 호중구 수 증가, 피브리노겐 농도 증가, 알부민 농도 감소(수컷만 해당), 글로불린 농도 증가, 알부민 대 글로불린 비율 감소, 적혈구 생성 감소(적혈구 질량, 절대 망상적혈구 수 및 백혈구 감소)가 있었음 - 안과적 소견으로는 각막 색소침착 및 각막 미세낭종이 관찰되었음. - 최종 부검 시, 피부에서의 육안적 변화가 관찰되었으며, 이는 조직병리학적 소견과 일치하였음. 각막 상피에서의 미세조직 소견으로는 변성/괴사, 색소침착, 얇아짐, 눈꺼풀에서 상피 변성/괴사 등이 나타났음. 안과 검사 소견을 제외하고 5주 회복 기간 후 위의 모든 소견에 대해 부분적 또는 완전한 가역성이 관찰되었음. - 8mg/kg/dose의 미르베툭시맙소라브탄신을 사이노몰구스 원숭이에게 3주마다 한번씩 총 4회 투여할 경우, 이상 반응이 관찰되었음. - 이 조건에서 NOAEL은 4 mg/kg/회 용량이었음.
유전독성	박테리아 복귀돌연변이시험 (DM4 또는 S-메틸 DM4)						
	S. typhi, E. coli	시험관내	52 hr	DM4 1.6, 5.0, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/plate	-	GLP	- 유전독성 없음
	S. typhi, E. coli	시험관내	52 hr	S-메틸 DM4 1.6, 5.0, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/plate	-		- 유전독성 없음
	DM4: 생체 내 랫드 골수 소핵 시험 (DM4 또는 S-메틸 DM4)						
	SD 랫드	IV	QD x2	DM4 0, 0.01, 0.02, 0.04 mg/kg/용량	-	GLP	- 독성/세포독성 영향 있음 - 유전독성 있음 - 미르베툭시맙소라브탄신의 약리 작용기전과 일치함
	SD 랫드	IV	QD x2	S-메틸 DM4 0, 0.01, 0.02, 0.04 mg/kg/용량	-		- 독성/세포독성 영향 있음 - 유전독성 있음 - 미르베툭시맙소라브탄신의 약리 작용기전과 일치함
생식 발생 독성	- ICH S9에 따라, 생식·발생 독성시험은 진행성 암 환자를 치료하기 위한 치료법에 필수적인 것으로 간주되지 않으므로 수행되지 않았음						
발암 성	- ICH S9에 따라, 진행성 암 환자를 치료하기 위한 치료법에 대한 발암성 연구는 보장되지 않으므로, 수행되지 않았음.						
국소 내성	사이노몰구스 원숭이	IV	QD	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 1, 3, 5, 10 mg/kg/용량	5M/ 5F	GLP	- 시험 물질 관련 주사 부위에서의 임상 관찰에는 붉어진 뒷다리, 각질 탈락 및 용해된 피부층이 노출된 부위 등이 포함되었음. 3, 5, 10mg/kg 투여군의 수컷과 모든 미르베툭시맙소라브탄신 투여 암컷에서 관찰되었음. - 시험 물질 관련 미세소견으로 표피 및 피하층에서의 염증과 표피 내 소포 형성, 궤양 및 부종이 관찰되었으며, 임상 소견과 상관관계를 보였음. - 이러한 소견은 대부분 가역적이었으며, 연구 종료 30일차 시점의 주요 회복 부검에서 10mg/kg 투여군의 한 마리 수컷에서 미세소견이 나타났으나 경미한 수준이었음
	사이노몰구스 원숭이	IV	Q3Wx 4	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 2, 4, 8 mg/kg/용량	6M/ 6F	GLP	- 시험 물질 관련 거시적 관찰에는 주사 부위의 피부 비늘화, 피부 딱지 및 상처가 포함되었으며, 이는 수컷 ≥2mg/kg/용량, 암컷 8mg/kg/용량에서 나타났음. 오른쪽 정맥 주사 부위에서의 피부 변색은 8 mg/kg/용량을 투여받은 수컷에게서 관찰되었으며, 거시적 소견은 미세하게는 궤양/침식, 상피 증식 및 과각질화, 표재성 삼출물과 상관관계를 보였음. 오른쪽 정맥 주사 부위의 피부 변색은 피하 부종, 출혈, 염증과 상관관계를 보였음 - 회복 동물에서는 시험 물질 관련 현미경 상의 소견 또는 미세소견이 관찰되지 않았음.
안구 독성	네덜란드 벨트 토끼	IV	QW x4	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 4, 8, 12 mg/kg/용량	5M	Non-GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신은 용량 의존적 체중 감소 또는 체중 증가 억제와 유의미한 체중 감소(대조군과 비교 시)를 나타내었으며, 12mg/kg/용량을 받은 동물에서는 회복되지 않았음 - 미르베툭시맙소라브탄신은 또한 용량 의존적 각막병변(각막 주변에 미세한

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	시험물질 /용량	마리/ 성별/ 군	GLP 준수	시험결과
							다초점성 표층 점상 미세낭포성 병변)과도 관련이 있었음 - 이러한 소견은 회복 징후를 보였으나 회복 기간 종료 시점에서 완전히 회복되지는 않았음. 미르베툭시맙소라브탄신은 각막 상피의 미세소견(각막 상피의 얇아짐, 변성/괴사 및 색소침착)과 관련이 있었음 - 이러한 미세소견은 회복 기간 종료 시점에서도 지속되어 가역성이 부족함을 나타내었음
	네덜란드 벨트 토끼	IV	Q3Wx4	미르베툭시맙 소라브탄신 0, 4, 8, 12 mg/kg/용량	5M	Non-GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신 관련 임상 관찰에는 시험 물질 투여군 모두에서 피부 또는 안구 소견의 증가된 발생률, 12mg/kg/용량을 투여한 동물에서 체중 증가 감소, 대부분 시험 항목 투여군에서 안구(각막) 소견(8mg/kg/용량 제외) 및 8과 12mg/kg/용량에서의 시험 물질 관련 미세소견(각막 상피)이 포함되었음 - 시험 물질 관련 소견은 대체로 용량 의존적이며, 3주 회복 기간이 끝날 때까지 부분적으로 가역성을 나타냈음
	네덜란드 벨트 토끼	IV	QWx4	미르베툭시맙 소라브탄신 10 mg/kg/용량	18M	Non-GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신을 수컷 네덜란드 벨트 토끼에 주당 10mg/kg 용량으로 4주간 정맥 주사로 투여한 결과, 피부 및 눈에서의 임상적 관찰 소견, 각막병증(다초점 점상 각막 미세낭포성 변화), 피부 및 눈에서의 미세소견(각막 상피의 세포 변성/괴사, 얇아짐, 색소 침착) 등이 나타났음. - 체중 증가 감소 또는 손실, 저식증 발생 증가, 안과 소견, 해부 병리 소견 또한 관찰되었음.
	네덜란드 벨트 토끼	IV	1회	미르베툭시맙 소라브탄신 12 mg/kg/용량	18M	Non-GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신과 M-SPDB-3H-DM4는 각막병증과 관련이 있었으며, 이는 주로 형광 염색 패턴과 함께 국소화되어 주변 각막에서 다초점 표층 점상 미세낭포성 병변으로 나타났음 - 미르베툭시맙소라브탄신보다 3~4배 높은 수준으로 각막 상피에 대한 M-SPDB-3H-DM4의 우선적 조직 분포는 이러한 결과와 상관관계가 있었음.
광독성	Balb/c 3T3 섬유아세포	시험관 내	60 min	DM4 0.0316, 0.1, 0.316, 1, 3.16, 10, 31.6, 100 µg/mL	웰당 104 세포/ 2회 반복	GLP	- 제형 분석 결과, 최고 농도(10mg/mL)에서 목표 농도의 100±10% 내외로 달성되었음. - 제형은 6시간 동안 안정한 것으로 나타나 적합한 것으로 간주되었음. - 최저 농도(0.00316mg/mL)의 경우, 이론상 농도 범위의 100±10%를 벗어났음. 이는 보정선 하한치 아래에서 정량화되었으며 추정치에 불과했지만, 6시간의 안정성 기간동안 상당한 분해(10% 이상)가 발생하였음 - 그러나 최고 농도에서의 안정성은 이론상 농도의 90-110% 내에 있었으며, 연구의 신뢰성에 영향을 미치지 않은 것으로 평가되었으므로 연구 계획서 상의 이러한 편차는 연구의 무결성에 영향을 미치지 않은 것으로 간주됨. - 결론적으로, 이 연구에서 사용한 조건에서 DM4는 최대 권장 농도(현행 규제 지침에 따름)인 100µg/mL까지 시험할 경우 해당 시험관 내 시스템에서 광독성을 나타내는 것으로 간주됨
조직교차반응성	정상 인간 및 사이노몰구스 원숭이	생체외	NA	미르베툭시맙 소라브탄신 1.0 µg/mL	-	GLP	- 미르베툭시맙소라브탄신의 인간 및 원숭이 조직에 대한 면역 반응성은 매우 유사하였음 - 두 개의 구조(척수 상피 세포와 위 표면 상피 세포)는 유사한 강도를 보였지만, 염색 패턴에서 차이가 있었음; 인간에서는 막 염색, 원숭이에서는 세포질 염색이 나타났음. - 두 종 간에 유의미한 염색 강도 차이를 보이는 세 가지 구조가 확인되었음; · 폐의 기관지 상피: 인간 조직 세포에서 강한 양성 반응을 보였고, 원숭이 조직에서는 최소한의 염색만 관찰되었음, · 인간 유방 조직의 관 및 피부의 에크린 땀샘: 인간에서는 양성이고, 원숭이 조직에서는 약하거나 음성이었음.
기준자격	CD-1 마우스	IV	QD	DM4 0.8, 1.2, 1.6 mg/kg/용량	8F	Non-GLP	- DM4는 최대 1.6 mg/kg의 모든 용량에서 내약성이 우수하였다. 0.8 mg/kg 용량군에서 평균 3.1% 체중 감소, 1.2 mg/kg 용량군에서 평균 5.0% 체중 감소, 1.6 mg/kg 용량군에서 평균 7.7% 체중 감소가 나타났음 - 모든 투여군에서 동물 사망은 발생하지 않았다. 본 연구 조건에서 DM4의 단회 정맥 주사 시 최대 내약 용량(MTD)은 1.6 mg/kg 이상으로 확인되었음
	CD-1 마우스	IV	QD	·메이탄신- 1.18, 2.17, 2.66, 3.15 ·DM1- 0.99, 2.23, 2.64, 3.47 ·DM4- 1.17, 2.63, 3.12,	8F	Non-GLP	- 용량 증가에 따라 세 가지 시험 물질 모두에서 마우스 생존율이 감소하였음. 1.18mg/kg/용량의 메이탄신의 경우, 한 마리의 마우스가 사망했고 2.66mg/kg/용량에서는 8마리의 마우스가 모두 사망했음. - 메이탄신의 LD50은 약 1.8mg/kg/용량으로 추정되었음 - DM1과 DM4는 용량 증가에 따라 유사한 독성 프로파일을 나타내었으며, 2.63mg/kg 용량의 DM4 투여군에서 2마리, 2.64mg/kg 용량의 DM1 투여군에서 1마리가 생존하였음 - DM1과 DM4의 LD50은 약 2.2 mg/kg으로, 메이탄신과 유사한 범위로 나타났음 - 시험 물질 관련 병변은 소화관과 골수에서 관찰되었음. 위장관 병변은 점막

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	시험물질 /용량	마리/ 성별/ 군	GLP 준수	시험결과
				4.10 mg/kg/용량			의 얇아짐, 샘세포 손실, 괴사를 그 특징으로 함 - 골수 감소는 소화관 변화 발생률과 유사하게 나타나고, 골수의 모든 조혈 세포 구성요소의 세포 밀도 감소를 그 특징으로 함. - DM1과 DM4를 투여한 마우스에서 용량 증가에 따라 이러한 병변의 발생률과 중증도가 증가하였으며, 투여 15일 후 완전히 회복됨. 메이탄신을 투여한 마우스에서는 소화관과 골수에 경도에서 중등도의 병변만 관찰되었음.
	CD-1 마우스	IV	QD	메이신 1, 3, 10	8F	Non-GLP	- 자유 메이탄시노이드 관련 불순물인 메이신은 최대 10mg/kg/용량의 모든 용량에서 내약성이 우수하였고, 용매 대조군 및 시험 물질 투여군에서 최소한의 체중 감소가 관찰되었음(4% 미만). - 10mg/kg/용량은 주사 4일 후 최저치를 나타냈고 평균 3.7%의 체중 감소가 있었으며 동물 사망은 없었음. - 이 조건하에서 단일 정맥 주사를 통해 투여한 메이신의 MTD는 10mg/kg/용량 이상으로 확인되었음
	CD-1 마우스	IV	QD	DM4-설포- TMA 5, 10, 15	8F	Non-GLP	- DM4-설포-TBA는 자유 메이탄시노이드 관련 불순물로, 최대 15mg/kg의 모든 용량에서 내약성이 우수하였으며, 대조군 및 시험 물질 투여군에서 체중 감소는 3% 미만으로 경미하였음 - 15mg/kg/용량은 주사 후 3-4일 시점에서 최저치를 나타냈고 평균 2.3%의 체중 감소가 있었으며 동물 사망은 없었음 - 본 연구 조건에서 DM4-설포-TBA의 단일 정맥 주사 시 최대 내약 용량(MTD)은 15 mg/kg 이상으로 확인되었음다.

약어: Admin = Administration 투여; E. coli = Escherichia coli; GLP = Good laboratory practice 비임상시험 규정; hr = Hour 시간; IV = Intravenous 정맥; QD = Single dose 단회 투여; QDx2 = Single dose for 2 consecutive days 2일 연속 단회 투여; Q3Wx4 = Dosed once every three weeks for 4 consecutive doses 3주에 한 번씩 4회 연속 투여; QWx4 = Dosed once a week for 4 consecutive doses 1주일에 한 번씩 4회 연속 투여; SD = Sprague Dawley; S. typhi = Salmonella typhimurium.
a. 혈장 샘플의 생물 분석 및 독성동태학 분석은 WRT28-001 독성학 보고서의 일부로 포함되지 않았으나 연구 IMK28-002(미르베툭시맙소라브탄신 및 총 항체) 및 IMI28-001(유리 DM4)에 따라 별도로 보고되었다.
b. 결과는 2.6.2 약리학 요약, 2.3.3절 및 2.6.2 약리학 요약, 2.3.4절에서 제시 및 논의된다. 발암성: 수행하지 않음.
생식 및 발달 독성: 수행하지 않음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여 독성시험(2건)의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 반복투여 독성시험(1건)의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전 독성시험(4건)의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- ICH S9 가이드라인에 따라 말기 암 환자 치료용 약물에 대해 생식 또는 발생 독성시험은 필수로 간주되지 않으므로, 생식·발생 독성시험은 수행하지 않았음
- 참고로, 문헌에 따르면, 미르베툭시맙소라브탄신의 세포독성 약물인 DM4(S-메틸 DM4)는 세포독성을 나타내며, 빠르게 분열하는 세포를 표적으로 하여 염색체 파손을 유발할 수 있어, 이 화합물은 발생 독성/기형 유발 독성이 있는 것으로 밝혀졌음(Sieber 1978; Issell 1978)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 기타 독성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰구스 원숭이에서 미르베툭시맙소라브탄신의 독성 프로파일
  - 미르베툭시맙소라브탄신은 사이노몰구스 원숭이 대상 10mg/kg 단회투여, 최대 8mg/kg 용량까지 반복투여에서 내약성이 우수하였고, 단회 및 반복 투여 독성시험 결과는 대체로 유사하였음
  - 관련 소견에는 임상 관찰(피부 손상 관련 변화), 임상 병리 수치(백혈구와 적혈구 수치 변화), 피부 내 미세 소견(주사 부위, 상피 궤양/침식, 각화증/비늘화, 피하 조직 부종 및 표재성 삼출물)이 포함되었음.
  - 미르베툭시맙소라브탄신의 최대 10mg/kg 단회 정맥 투여는 골수 및 림프 조직의 세포 고갈(탈수)은, 관찰된 임상 병리 수치와 상관관계를 보였으나, 최대 8mg/kg/용량의 반복 투여의 경우, 골수나 림프 조직에 영향을 미치지 않았음.
  - 반복 정맥 투여에서 안구 검사 결과, 각막 주변 각막 색소가 각막과 각막 미세낭으로 이동하는 것을 특징으로 하는 각막 변성과, 각막 상피에서 변성/괴사, 색소 침착, 얇아짐 등의 미세 소견이 나타났는데, 안구 검사 결과 소견과 안구 미세 소견은 서로 상관관계가 있었음. 반복 투여 후 나타난 안과적 소견은 회복 부검에서도 여전히 관찰되었음
- 약물 및 접합체 독성 프로파일 비교
  - 마우스 대상 DM4 단회 정맥 투여 결과에서, 3.12mg/kg 이상의 용량에서 소화기계의 이환율, 현미경적 이상 소견과 골수 및 림프 기관의 세포 감소증이 나타났고, 생존율은 최소 투여량인 1.17 mg/kg에서부터 영향을 받았으며, 체중이 20% 이상 감소한 동물 한 마리를 6일차 조기에 희생되었음.
  - 사이노몰구스 원숭이 대상 DM4의 0.1mg/kg 용량 단회 정맥 투여 결과, DM4 관련 임상 병리 변화는 주로 호중구 감소증에 기인한 경미한 백혈구 감소증이 관찰되었는데, 이는 현미경 검사에서의 골수 고갈과 일치하였음. 알칼리성 인산 가수분해효소 수치의 일시적인 상승이 관찰되었지만, 간과 상관관계가 있는 현미경상의 소견은 없었으며, 적혈구 매개변수 감소와 혈소판 수 증가가 모든 투여군의 대부분에서 관찰되었음.
  - 마우스와 사이노몰구스 원숭이에서 나타난 DM4의 독성 프로파일은 미르베툭시맙소라브탄신에서 나타난 것과 유사하여, 확인된 독성이 세포독성 약물에 의해 발생함을 시사함.
  - 추가로, 마우스에서 DM4, DM1 및 메이탄신으로 수행된 시험 결과, 소화기계와 골수 병변이 관찰되었는데, 이는 사이노몰구스 원숭이에서 DM4로 수행된 시험과 유사한 독성 프로파일이 확인되었음. 또한 KadcylaTM BLA를 뒷받침한 랫드 대상 T-DM1과 DM1로 수행된 독성시험 결과는 DM1의 작용기전(즉, 미세소관 억제제)과 일치하는 유사한 안전성 프로파일을 나타냈음
  - (참고) DM4는 미세소관 억제제인 메이탄시노이드로 분류되며 DM1과 같은 다른 메이탄시노이드와 동일한 작용기전을 가지고 있음. DM1은 KadcylaTM 비임상 패키지에서 접합체 및 단일 세포독성 약물로 평가되었는데, 랫드와 사이노몰구스 원숭이 대상 KadcylaTM(T-DM1 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 단회 및 반복 투여 독성시험(Poon 2013; KadcylaTM BLA)에서 주로 DM1에 의한 독성이 매개됨이 확인되었는데, T-DM1과 DM1은 간, 골수/혈액계, 림프계 기관이 표적 기관이었으며, 임상 병리 매개변수의 변화는 골수 억제(혈소판, 망상적혈구, 림프구 감소, 호중구 증가) 및 간 독성(ALT, AST, ALP, GGT, 총 빌리루빈 증가)이 관찰되어, DM4와 유사한 독성 프로파일을 나타냄이 확인됨

- 유전독성 평가
  - 시험관 내 유전독성 평가를 위한 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 DM4와 S-메틸 DM4는 음성으로 나타났음
  - 랫드 골수 미세핵 시험에서 DM4와 S-메틸 DM4는 양성으로 나타났는데, 이는 메이탄신 유도체의 약리학적 작용기전과 일치함.
  - 참고로, DM4는 핵분열 억제제이며 세포 사멸을 유도하는 G2/M 단계 정지를 초래하고, 염색체 손상을 일으킬 수 있는 물질(clastogen)로 간주할 수 있음
- 사이노몰구스 원숭이와 네덜란드 벨트 토끼에서 안구 독성 효과
  - 사이노몰구스 원숭이에게 미르베툭시맙소라브탄신을 3주 간격 반복 투여 시, 각막 주변부 색소 침착과 각막 상피의 변성/괴사, 색소 침착 및 얇아짐 등의 안구 소견이 나타났음. 모든 안구 이상 소견은 3주 간격으로 최고 투여 용량인 8mg/kg 용량에서 나타났고, 회복기간 동안 부분적인 회복이 나타났음.
  - 수컷 네덜란드 벨트 토끼에게 미르베툭시맙소라브탄신을 3주 간격으로 반복 정맥 투여 시, 각막 미세 낭종과 경미한 각막 상피 얇아짐, 변성/괴사 등의 현미경적 안구 소견이 관찰되었음. 3주 회복 부검에서 12mg/kg/용량의 최고 시험 용량까지 부분적인 회복 징후가 나타났음
  - 수컷 네덜란드 벨트 토끼에게 미르베툭시맙소라브탄신을 매주 투여한 결과, 3주 간격 일정과 유사한 소견이 관찰되었으나, 매주 투여 시 중증도가 증가하였고 회복이 나타나지 않았음. 최대 12mg/kg/용량 투여 시, 회복기간 동안 각막 미세 낭종이 지속되었고, 4mg/kg/용량 이상 투여 시, 각막 상피 얇아짐과 변성/괴사 소견이 회복되지 않고 지속되어 가역성이 나타나지 않았음.
  - 전반적으로, 수컷 네덜란드 벨트 토끼에서는 투여 강도와 투여 용량의 증가에 따라 안구 소견의 중증도가 증가하였음. 투여 횟수에 따른 안구 소견의 중증도 및 발생에 노출 임계값이 있는지 확인하였을 때, 1회 투여를 두 번 거친 후에 각막 미세낭포의 안구 관찰 소견이 처음 나타났음.
  - 결론적으로, 안구 소견은 사이노몰구스 원숭이와 토끼 모두에서 미르베툭시맙소라브탄신의 전체 노출 수준과 일관되게 나타났음. 모든 투여 일정에서 용량 의존적 안구 소견이 나타났으나, 임상 일정인 3주 간격 일정에서 안구 관련 영향은 회복기를 가질 경우, 부분적인 회복 징후가 원숭이와 토끼 모두에게서 관찰되었음.
- 광독성 평가
  - Balb/c 3T3 섬유아세포를 이용한 NRU 분석을 통해 DM4의 광독성을 평가한 결과, DM4는 100 µg/mL 농도에서 광독성을 나타냈음
  - ICH S10은 일반적으로 ADC에 적용되지 않으므로, 미르베툭시맙소라브탄신에 대한 추가적인 광독성 연구는 수행되지 않았음. 미르베툭시맙소라브탄신은 광독성이 있는 것으로 확인되어 추가연구 수행이 필요해 보이나, ICH S10(광독성 평가)에 따르면, 항체-약물 접합체(ADC)에는 광독성에 관한 가이드라인이 적용되지 않는다는 내용이 확인되므로, 원개발사의 광독성에 대한 추가시험 미수행은 타당하다고 판단됨.
- 결론
  - 미르베툭시맙소라브탄신의 환자 투여를 뒷받침하기 위해 독성시험은, 사이노몰구스 원숭이 대상 미르베툭시맙소라브탄신의 단회 및 반복 투여 GLP 시험, 세포독성 약물 DM4를 사이노몰구스 원숭이와 CD-1 마우스에서의 평가, 네덜란드 벨트 토끼에서 안구 독성시험, CD-1 마우스에서 메이신과 DM4-설포-TBA, 자유 메이탄시노이드 관련 불순물의 독성 평가, DM4에 대한 유전독성시험 및 광독성 평가가 포함되었음.
  - 10주 반복 투여 GLP 원숭이 시험에서 함께 평가된 심혈관, 호흡기, 신경 행동 변화와 관련된 투여 관련 영향은 관찰되지 않았고, 5mg/kg 이상 용량의 단회 투여에서 혈액 매개변수(백혈구 감소, 낮은 헤모글로빈 및 헤마토크릿)의 변화가 있었으며, HNSTD는 10mg/kg, NOAEL은 3mg/kg으로 간주하였음. 세포독성 약

물 DM4의 단회 투여 결과, 골수 고갈과 상관관계가 있는 백혈구 감소증을 포함하여 미르베툭시맙소라브탄신과 유사한 독성을 보였음. 반복 투여 GLP 시험에서도 혈액학적 변화가 발생하였고, 8mg/kg에서 각막 상피 얇아지는 유의미한 이상 소견은 나타나 NOAEL은 4mg/kg으로 간주되었음.

- 미르베툭시맙소라브탄신의 전반적인 비임상 시험 결과는, 용량 의존적으로 피부, 골수, 안구 독성 등이 확인되었으나, 이러한 독성 결과를 토대로 적절한 투여 용량과 투여 간격 조절을 통한 암 환자에서의 사용을 뒷받침할 수 있는 결과들로 사료됨

(표) 미르베툭시맙소라브탄신의 독성시험에서 DM4 용량 변환

시험 제목	시험 항목a	Lot #	용량수준 (ABmg/kg)b	DM4의 등가 용량 (µg/kg)c
사이노몰구스 원숭이 대상 미르베툭시맙소라브탄신 단회 정맥 투여 GLP 시험	미르베툭시맙 소라브탄신	생략	0, 1, 3, 5, 10	0, 17.7, 53.0, 88.3, 176.7
사이노몰구스 원숭이 대상 미르베툭시맙소라브탄신 10주 정맥 투여 후 5주 회복 GLP 독성 및 독성동태학 시험	미르베툭시맙소 라브탄신	생략	0, 2, 4, 8	0, 36.4, 72.8, 145.6
네덜란드 벨트 토끼 대상 미르베툭시맙소라브탄신 4주간 주1회 정맥 투여 후 3주 회복기 포함 Non-GLP 안구 독성 및 독성동태학 연구	미르베툭시맙소 라브탄신	생략	0, 4, 8, 12	0, 72.8, 145.6, 218.5
네덜란드 벨트 토끼 대상 미르베툭시맙소라브탄신 12주 정맥 투여 후 3주 회복기 포함 Non-GLP 연구	미르베툭시맙소 라브탄신	생략	0, 4, 8, 12	0, 72.8, 145.6, 218.5
네덜란드 벨트 토끼에 미르베툭시맙소라브탄신을 정맥 주사로 투여한 Non-GLP 4주 연구	미르베툭시맙소 라브탄신	생략	0, 10	0, 182
수컷 토끼에 IMGN853(M-설포- SPDB-3H-DM4) 또는 M-SPDB-[3H]-DM4를 30분 정맥 투여 후 Non-GLP 안구 분포 및 약동학 연구	미르베툭시맙소 라브탄신	생략	12	205.6

a. 미르베툭시맙소라브탄신 개발 과정에서는 다양한 이름이 사용되었다(예: IMGN853 또는 M9346A-설포-SPDB-DM4).
b. 용량 수준은 항체 농도에 따라 분류된다.
c. 용량(µg/kg)으로 표시된 DM4의 용량은 다음과 같이 추정된다:
[용량 수준(mg/kg IMGN853) x IMGN853에서 M9346A까지의 DM4 분율 x 1000]. IMGN853의 DM4 대 M9346A 분율은 DM4(MW 780) 및 M9346A(MW 145676)의 분자량(MW)과 각 개별 접합체 데이터 시트 또는 CoA에 기록된 측정 약물/항체 비율(DAR)을 사용하여 결정되었다. 이는 각 보고서의 부록에 나와 있으며(3.3-3.4의 범위) (MW DM4 x DAR)/MW M9346A)의 식을 통해 계산된다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목	시험계	시험물질	시험 경로	시험성적	GLP 시험
(1) 1차 약력학					
Ventana FOLR1 IHC 분석 조건 사용한 인간 다기관 정상 조직에서 FRα의 존재 평가	정상 인간 조직 절편 패널 염색	항-huFRα 마우스 단클론 IgG1, 클론 FOLR1(2.1)	시험관내	- 뇌하수체, 부신, 신장, 유방, 후두, 췌장 및 타액선 등 7가지 정상 조직에서 FRα 발현을 확인함 - 이들 조직 중 신장의 근위세뇨관에서 가장 유의미한 수준의 FRα 발현이 관찰되었고, 타액선과 후두선의 일부 분비선에서도 염색 패턴이 관찰되었음 - 나머지 양성 조직은 국소적 염색 패턴을 보였음	Non-GLP
IHC 분석 및 OptiView DAB IHC를 이용한 인간 정상 안구 FFPE 샘플에서 FRα의 평가	정상 인간 안구 절편 FFPE 샘플 패널 염색	항-huFRα 마우스 단클론 IgG1, 클론 FOLR1(2.1)	시험관내	- FOLR1-2.1 IHC 분석을 사용하여 인간 정상 안구 FFPE 샘플에서 FRα 발현을 평가한 결과, 분석된 9개의 안구 구획 중 8개(각막, 림부스, 망막, 결막, 홍채, 공막, 맥락막, 시신경)에서 FRα 염색 결과는 음성이었으며, 오직 모양체에서만 FRα 양성이 확인되었음	
Ventana FOLR1 IHC 분석으로 난소 및 자궁내막암에서 FRα 존재 평가	FFPE 종양 전체 조직 절편	항-huFRα 마우스 단클론 IgG1, 클론 FOLR1(2.1)	시험관내	- FRα 염색률은 난소암에서 자궁내막암보다 높았음 - 두 유형 모두에서 병리학적 하위 분류에 따라 염색률이 달랐으며, 장액성 병리형에서 가장 높은 양성률과 염색 강도를 보였음	
Mov19 항체의 인간화	NA	FRα 항체 Mov19	NA	- SKOV3 세포에서 FACS로 인간화된 Mov19의 두 가지 버전을 시험한 결과, 두 버전 모두 이 FRα 양성 세포주에 대해 높은 친화력을 유지하였음 - 인간화된 Mov19 버전 1.60이 선택되어 M9346A로 명명하여 개발하였음	
M9346A와 IMGN853의 시험관내 결합 특성	종양 세포주	M9346A, 미르베툭시맙	시험관내	- M9346A 항체와 IMGN853 미르베툭시맙소라브탄신 접합체는 시험관내에서 huFRα에 높은 친화도로 특이적으로 결합함	

		소라브탄신		- IMGN853(M9346A 항체와 메이탄시노이드 접합체)는 huFRα에 결합하기 위해 M9346A 항체와 FRα 리간드인 엽산과 경쟁하지 않음
M9346A의 FRα에 대한 결합 특이성	시험관내 ELISA	M9346A	시험관내	- M9346A 항체는 ELISA로 FRβ 또는 FRɣ에 결합하지 않음을 확인함. M9346A는 FRα에 특이적임.
M9346A의 엽산 수용체 delta에 대한 결합	시험관내 ELISA	M9346A	시험관내	- M9346A 항체는 ELISA로 FRδ에 결합하지 않음을 확인함. M9346A는 FRα에 특이적임.
인간 FOLR1과 높은 상동성을 가진 종의 Folate Receptor 1(FRα)에 대한 M9346A 및 미르베툭시맙 소라브탄신의 교차 반응성	배양 세포 및 냉동 조직	M9346A; 미르베툭시맙 소라브탄신, 항-FRα 항체 클론 6D398	시험관내	- M9346A와 미르베툭시맙소라브탄신은 사이노몰구스 및 붉은털원숭이 FRα와 교차 반응을 일으킴. 마모셋, 토끼, 개, 중국 햄스터, 마우스에서 발현된 FRα와는 결합하지 않음 - M9346A와 미르베툭시맙소라브탄신은 붉은털원숭이와 인간 FRα에 대해 유사한 친화도(Kd 0.1nM)로 결합함. 사이노몰구스와 붉은털원숭이의 아미노산 서열이 동일하므로, M9346A와 미르베툭시맙소라브탄신이 사이노몰구스 FRα에 대해 유사한 친화도로 결합할 것으로 예상됨 - 상업적으로 이용가능한 항-FRα 항체로 검출한 결과, 사이노몰구스 및 붉은털원숭이의 신장 및 폐에서의 FRα 발현 수준은 유사하였음. 인간, 사이노몰구스, 붉은털원숭이 신장은 유사한 수준의 FRα 발현을 보였으나, 인간 폐의 FRα 발현은 사이노몰구스 또는 붉은털원숭이 폐보다 더 높았음 - 전반적으로, M9346A와 미르베툭시맙소라브탄신은 사이노몰구스 및 붉은털원숭이에서 발현된 FRα에 결합하지만, 비원숭이 종에서 발현된 FOLR1에는 결합하지 않음. 사이노몰구스 및 붉은털원숭이는 미르베툭시맙소라브탄신의 잠재적인 표적 매개 독성을 평가하기에 가장 적합한 모델임.
M9346A와 사이노몰구스 원숭이 FRα의 결합	시험관내 ELISA	M9346A	시험관내	- M9346A는 인간과 사이노몰구스 원숭이 FRα에 유사한 친화도로 결합함
냉동된 인간 및 원숭이 조직에서 면역조직화학 분석법을 이용한 미르베툭시맙 소라브탄신의 조직 교차 반응성 연구	냉동 정상 인간 및 사이노몰구스 원숭이 조직	미르베툭시맙 소라브탄신	시험관내	- 유방, 맥락총, 난관, 신장, 폐, 췌장, 부갑상선, 뇌하수체, 침샘, 피부, 척수, 위 등 12개의 인간 조직에서 미르베툭시맙소라브탄신과 유의미한 면역반응성이 관찰되었음 - 맥락총, 난관, 신장, 폐, 췌장, 부갑상선, 뇌하수체, 침샘 등 9개의 원숭이 조직에서도 유의미한 면역반응성이 나타났음 - 원숭이의 척수에서도 유의미한 염색이 나타났으나, 막 연관 염색은 확인되지 않았음
L-DM1, L-DM4의 합성 과정에서 중간체 또는 부산물로 존재하는 메이탄시노이드의 시험관내 세포독성 시험 및 단클론 항체와의 접합	인간 종양 세포주 KB, SK-Br-3	L-DM1, L-DM4의 합성/항체 접합체 전환 과정의다양한 중간체 및 부산물	시험관내	- 다양한 C-3 치환기를 가진 메이탄시노이드는 시험관 내 세포독성 평가에서 다양한 역가(potency)를 보임
FRα 양성 인간 암 세포주에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 활성화 메커니즘 평가	종양 세포주	M9346A, 미르베툭시맙 소라브탄신, [3H]-M9346A, [3H]-IMGN853	시험관내	- 미르베툭시맙 소라브탄신은 세 가지 주요 대사산물, 리신-Nε-설포-SPDB-DM4, DM4, S-메틸-DM4로 활성화됨 - KB 세포에서 시험관내 미르베툭시맙소라브탄신의 활성화는 리소좀 처리 경로를 통해 발생함 - 추정된 메이탄시노이드 전달, FRα 발현 수준 및 미르베툭시맙소라브탄신에 대한 세포의 감수성 사이에 상관관계가 발견되었음
미르베툭시맙 소라브탄신의 시험관내 세포독성 활성	종양 세포주	M9346A, 미르베툭시맙 소라브탄신	시험관내	- 시험관내에서 미르베툭시맙소라브탄신은 FRα 발현이 높은 세포주에 대해 FRα 선택적 세포독성을 나타냄 - 미르베툭시맙소라브탄신은 방관자 세포독성 활성을 보이며, 시험관내 혼합된 FRα 양성/FRα 음성 세포 집단에서 FRα 음성 세포를 죽임 - 미르베툭시맙소라브탄신에 노출된 FRα 양성 세포는 G2/M 단계에서 정지되며, 비결합 M9346A 항체나 비표적 설포-SPDB-DM4 접합체는 세포주기 진행에 영향을 미치지 않음 - IMGN853 미르베툭시맙소라브탄신 접합체와 M9346A 항체는 FRα 양성 세포에 대해 유사한 ADCC 활성을 보임
IMGN853의 항체 의존적 식세포 작용	종양 세포주	M9346A, 미르베툭시맙 소라브탄신	시험관내	- 미르베툭시맙소라브탄신은 FRα 양성 IGROV-1 및 KB 세포에 대해 ADCP 활성을 가졌음 - 변형되지 않은 M9346A 항체와 접합체는 유사한 ADCP 활성을 보

				였는데, 이는 M9346A 접합이 ADCP 활성을 방해하지 않는다는 것을 의미함 - 비표적 chKTI 항체는 최소한의 ADCP 활성을 나타냈음 - (결론) 미르베툭시맙소라브탄신 접합체와 M9346A 항체는 FRα 양성 세포에 대해 유사한 ADCP 활성을 보임	
M9346A 및 미르베툭시맙 소라브탄신의 시험관내 보체 의존성 세포독성 작용	종양 세포주	M9346A, 미르베툭시맙 소라브탄신	시험관내	- M9346A와 미르베툭시맙소라브탄신은 시험관내에서 FRα 양성 세포주인 KB와 Igrov-1에 대해 무시할 수 있는 수준의 CDC 활성을 보임.	
암컷 CB.17 SCID 마우스에 IGROV-1 난소 이종이식 시, M9346A-DMx 접합체의 항종양 활성	IGROV-1 종양 세포	미르베툭시맙 소라브탄신 M9346A-SPP-DM1, M9346A-SPDB-DM4,	IV	- 50 및 100μg/kg 미르베툭시맙소라브탄신은 IGROV-1 종양에 대해 높은 활성을 보였음	
암컷 CB.17 SCID 마우스에서 OVCAR-3 난소 이종이식 시, M9346A-DMx 접합체의 항종양 활성	OVCAR-3 종양 세포	미르베툭시맙 소라브탄신, M9346A-SPP-DM1 M9346A-SPDB-DM4,	IV	- 50 및 100μg/kg 미르베툭시맙소라브탄신은 OVCAR-3 종양에 대해 높은 활성을 보였음.	
암컷 CB.17 SCID 마우스에서 OV-90 난소 이종이식 시, M9346A-DMx 접합체의 항종양 활성	OV-90 종양 세포	미르베툭시맙 소라브탄신 M9346A-SPP-DM1 M9346A-SPDB-DM4,	IV	- 미르베툭시맙 소라브탄신은 25μg/kg에서 비활성 상태였으며, T/C 값은 78%였고 종양 회귀는 없었음 - 접합체는 50μg/kg에서 활성 상태였으며, T/C 값은 33%, 지수 세포 사멸은 1.2였고 종양 회귀는 없었음 - 접합체는 100μg/kg에서 활성 상태였으며, T/C 값은 18%, 지수 세포 사멸은 1.9였고, 부분 회귀는 2/6이었음. - (결론) 미르베툭시맙 소라브탄신은 OV-90 종양에 대해 50 및 100μg/kg에서 높은 활성을 보였음	
(2) 2차 약리학 : 수행하지 않음					
(3) 안전성 약리학					
인간 배아 신장 세포에서 발현된 복제된 hERG 칼륨 채널에 대한 DM4 및 DM4-Me의 효과	HEK293 세포	DM4 및 S-메틸 DM4,	시험관내	- 대조군 세포에서 DM4는 10μM의 용량에서 3.1±0.4%, 60μM에서 16.6± 0.7%(평균±SEM)만큼 hERG 전류를 억제했고, 0μM에서는 2.2±0.5% 억제하였음 - 60μM에서의 hERG 억제는 운반체 대조군 값과 비교했을 때 통계적으로 유의한 수준이었음(P <0.05). - 운반체에서 시험물질의 용해도 한계로 인해 60μM보다 큰 농도는 평가하지 않았음 - DM4의 hERG 칼륨 전류에 대한 억제 효과는, IC50가 계산되지 않았지만, 60μM보다 클 것으로 추정되었음 - 대조군 세포에서 S-메틸 DM4는 10μM에서 hERG 전류를 6.7±0.7% (평균±SEM) 증가, S-메틸 DM4는 60μM에서 4.4±0.3%(평균±SEM) 만큼 억제, 0μM(n=3)에서는 1.5±0.8%만큼 억제하였음 - 10 및 60μM에서 hERG 전류의 변화는 운반체 대조군 값과 비교했을 때, 통계적으로 유의한 수준이었음(P <0.05) - S-메틸 DM4의 hERG 칼륨 전류에 대한 억제 효과의 경우, IC50은 계산되지 않았지만, 60μM보다 클 것으로 추정되었음 - (결론) hERG 연구 결과, DM4 또는 그 대사산물 S-메틸 DM4는 hERG 채널과 상호작용할 가능성이 낮음	GLP
5주 회복기 포함 사이노몰구스 원숭이에서의 10주간 독성 및 독성동력학 연구	사이노몰구스 원숭이, 6/성별	미르베툭시맙 소라브탄신, 3주마다 1회, 총 4회 투여	IV	- 미르베툭시맙소라브탄신의 체중, 음식 소비, 혈압 또는 활력 징후(호흡수, 체온 및 맥박 산소 측정)에 대한 효과는 관찰되지 않았음 - 미르베툭시맙소라브탄신과 관련된 ECG 변화 또는 신경학적 변화는 발생하지 않았음.	GLP
약어: Admin= Administration 투여; CNS= central nervous system 중추신경계; CV= cardiovascular 심혈관; ECG= electrocardiogram 심전도; F= female 암컷; M= male 수컷; IV= intravenous 정맥; GLP= Good laboratory practice 비임상시험 관리 기준; HEK= Human embryonic kidney 인간 배아 신장; hERG= Human ether-àgo-go-related gene) 인간 ether-à-go-go 관련 유전자; IC50= Inhibition concentration at 50% 활성도를 50%까지 억제하는 데에 필요한 용량; SEM= Standard error of mean 평균의 표준 오차.					

5.2. 효력시험

- 효력시험의 상세 시험 내용 및 결과는 5.1항의 요약표 참고

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리시험의 상세 시험 내용 및 결과는 5.1항의 요약표 참고

5.4. 약력학적 약물상호작용

- 미르베툭시맙소라브탄신에 대한 약력학적 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았음.

5.5. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

흡수·분포·대사·배설 시험 개요				
시험종류	시험항목	시험계	투여방법	시험결과
흡수/약동학/독성동태학				
단회투여 약동학	미르베툭시맙 소라브탄신	사이노몰구스 원숭이	IV	- 미르베툭시맙소라브탄신(ADC)와 TAb는 Cmax와 AUC∞가 용량에 따라 대체로 선형적으로 증가함 - 평균 Cmax은 ADC에서 더 높고, AUC∞은 TAb에서 더 높음 - 평균 반감기($t_{1/2}$)는 미르베툭시맙소라브탄신은 86.0~98.2시간, TAb는 113.1~168.9시간 범위로, ADC보다 더 긴 경향을 보였음. - DM4의 Cmax는 ADC의 Cmax의 5% 미만이었음
반복투여 약동학	미르베툭시맙 소라브탄신	사이노몰구스 원숭이	IV	- 각 분석물은 확립된 보관 안정성 한계 내에서 검증된 방법에 따라 분석하였고, 발생 샘플의 재현성(incurred sample reproducibility, ISR)은 규제 지침에 따른 수용 기준을 충족하였음. - ADC의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · Q3W×4회 투여 시, ADC의 축적이 관찰되지 않았음 · ADC의 평균 Cmax와 AUC∞ 값은 대체로 용량 비례적으로 증가하였고, 성별 차이는 2배 미만으로 성별에 따른 차이는 뚜렷하지 않았음. $t_{1/2}$ 값은 투여 1일차 97.4~103시간 사이였음 - TAb의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · 반복 투여 후, TAb의 축적이 관찰되지 않았음 · TAb의 평균 Cmax와 AUC∞ 값은 대체로 용량 비례적으로 증가함. 평균 Cmax와 AUC∞ 값의 성별 차이는 2배 미만으로, 성별에 따른 차이가 뚜렷하지 않았음. 평균 $t_{1/2}$는 투여 1일차에 134~210시간 범위였음. - DM4의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · 반복투여 후, DM4의 축적은 관찰되지 않았음 · DM4의 평균 AUC0-t와 Cmax 값은 대체로 용량 비례적으로 증가하였고, 성별 차이는 2배 미만으로 성별 차이가 없음. DM4의 평균 $t_{1/2}$는 용량과 무관하며, 투여 1일차 11.2~39.0시간 범위였음 - S-메틸 DM4의 경우, LLOQ로 검출되어, 약동학 매개변수를 사용할 수 없었음. - ADA 결과: 시험기간 동안 항-IMGN853 항체의 존재에 대해 음성 반응을 보였음
반복투여 약동학	미르베툭시맙 소라브탄신	네덜란드 벨트 토끼	IV	- 미르베툭시맙소라브탄신과 TAb의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · 미르베툭시맙소라브탄신에 대한 평균 노출 지표(Cmax 및 AUC∞)는 용량이 증가함에 따라 대체로 비례적으로 증가하였음. - DM4 및 S-메틸 DM4의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · DM4 농도는 이중상 제거와 일치했고, 노출은 용량이 증가함에 따라 증가함 · S-메틸 DM4는 4mg/kg 군에서 거의 검출되지 않았으며, 8 및 12mg/kg 군에서는 Cmax와 AUC0-t가 매우 적게 검출되었음
반복투여 약동학	미르베툭시맙 소라브탄신	네덜란드 벨트 토끼	IV	- 미르베툭시맙소라브탄신과 TAb의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · 투여 1일차의 ADC 농도 시간 데이터는 수컷 토끼에서 정맥 투여 후 이중상 제거와 일치하였음 · 미르베툭시맙소라브탄신의 평균 노출 Cmax와 AUC∞는 1일차 및 22일차에서 용량이 증가함에 따라 증가하였고, 투여 1일차의 평균 ADC의 반감기($t_{1/2}$) 값은 49.6~81.0시간, 투여 22일차의 평균 ADC의 $t_{1/2}$는 74~103시간 범위로, 용량과 무관하게 나타났음. · TAb의 평균 노출 Cmax와 AUC∞는 용량이 증가함에 따라 증가하였고, 64일차에 TAb의 평균 $t_{1/2}$는 142~192시간으로 나타났음. · ADC와 TAb의 Cmax는 1일차와 64일차에서 일관되었으나, AUC∞는 1일차에 비해 64일차에 더 낮은 경향을 보였는데, 64일차에서 사용가능한 데이터가 있는 동물의 수는 용량군당 1~2마리로 제한되었음 - DM4 및 S-메틸 DM4의 혈장 농도 및 약동학적 매개변수 · 약물동태학 매개변수는 1일차와 64일차에 일관되었음. DM4 농도는 이중상

				제거와 일치했고, 노출은 용량이 증가함에 따라 선형적으로 증가하는 경향이 있었음
단회투여 약동학	DM4	사이노몰구스 원숭이	IV	- 0.1mg/kg 용량으로 DM4를 단회투여 후, DM4의 혈장 농도를 평가한 결과, DM4의 평균 농도는 0.56±0.25μg/mL였으며, 투여 후 7시간에 LLOQ(3.6ng/mL) 이하로 감소하였음.
분포 - 단백질 결합				
시험관내 혈장 단백질 결합 및 혈액-혈장 분배	DM4 및 S-메틸 DM4	랫드, 원숭이, 인간 혈장	시험관내	- DM4-Me의 혈장 단백질 결합은 종에 따라 달라지지만, 종 내에서 농도에 따라 달라지지는 않았음. - 전반적으로, DM4의 혈장 단백질 결합은 >99%로 종별 차이가 거의 없었고, S-메틸 DM4의 혈장 단백질 결합은 인간과 랫드에서는 >99%, 원숭이에서는 약 96%였음. - DM4의 혈액-혈장 농도 비율과 적혈구와의 연관 비율은 DM4 농도가 증가함에 따라 감소하였고, 원숭이에서의 분배는 인간 및 랫드보다 더 높았음. - S-메틸 DM4의 혈액-혈장 농도 비율과 적혈구와의 연관 비율은 랫드와 원숭이에서는 농도가 증가함에 따라 감소하였지만, 인간에서는 감소하지 않았음.
단회 용량 안구 분포	M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4	네덜란드 벨트 토끼	IV	- [3H] 표지된 IMGN853을 12mg/kg 용량으로 IV 투여 시, 모든 안구 조직에서 방사능이 검출되었음, 제거 속도는 느렸으며, 반감기는 75~120시간 범위였음
생체 내 분포, 대사 및 배설	M9346A-설포-SPDB-3H-DM4	스프라그 다울리 랫드	IV	- 담관이 손상되지 않은 랫드 및 담관 캐뉼라 삽입 수컷 랫드에서 M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4의 단회 5mg/kg 정맥 일시 투여는 내약성이 우수했음 - 모든 동물은 시험기간 동안 명백한 독성의 징후는 보이지 않았음. - M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4 약동학 매개변수: · 혈액과 혈장에서 일관되었음 · Tmax: 투여 1시간 후, 투여 후 336시간까지 정량화할 수 있었음. · $t_{½}$는 혈액 138시간, 혈장 150시간이었음. · AUC∞: 혈액 5,000,000ng·hr/g, 혈장 6,830,000ng·hr/g · 평균 혈액 대 혈장 농도 비율: 0.657~0.846 사이였음 · 각 시점의 샘플에서 혈장액을 건조하여 아세톤으로 추출한 후 존재하는 유리 [3H]-DM4+삼중수소화 물을 평가한 결과, 순환 방사능의 대부분이 단백질에 결합되어 있었음 - 수컷 랫드에 M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4를 5mg/kg 단회 정맥 투여 후, 혈액, 혈장, 조직에서 방사능에 대한 약동학적 매개변수 · 9,000ng/g 이상 Cmax가 나타난 조직: 간, 골수, 폐, 신장, 비장이었음. 이러한 조직들은 AUC0-t 값이 1,000,000ng·hr/g 이상 수치를 보였음. · Tmax: 대부분 조직은 투여 후 1~24시간 사이에 최고치를 보인 후 감소했지만, 눈의 경우 투여 후 168시간에 최고치를 보였음. · $t_{½}$의 범위: 138~214시간 사이였지만, 고환의 경우, $t_{½}$가 316시간이었음. - 수컷 랫드에 M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4를 5mg/kg 단회 정맥 투여 후, 혈액, 혈장, 조직에서의 방사능 평균(SD) 농도 · 안구: 농도 대 시간 프로파일이 투여 후 24~336시간까지 평평한 상태를 보였고. 눈:혈장 비율은 0.0312(1시간)에서 0.603(336시간)으로 증가하여, 혈장보다 방사능 배출 속도가 느렸음. · 세포가 증식하는 조직(예: 위장관, 피부): 혈장에 비해 방사능이 느리게 배출되었음 · 고환: 투여 후 336시간까지 측정 가능하였고, 고환:혈장 비율은 0.0375에서 0.241로 증가하여, 미르베툭시맙소라브탄신 유래 방사능이 혈액-고환 장벽을 통과했음을 시사함 · 뇌: 뇌에서 혈장 방사능의 3% 미만의 방사능이 관찰되어, 미르베툭시맙소라브탄신 유래 방사능이 혈액-뇌 장벽을 통과했을 가능성을 시사함. - 담관이 손상되지 않은 랫드에서의 배설 · M9346A-Sulfo-SPDB-[3H]-DM4를 단일 5mg/kg 정맥 투여 후, 투여 336시간 동안 투여량의 평균 62.3%가 대변으로 배출되어 주요 배설 경로로 나타났고, 투여된 방사능의 평균 2.27%가 소변으로 배출되었음. 방사능의 전체 평균 회수율은 투여된 방사능의 평균 85.7%였음 - 담관 캐뉼라를 삽입한 랫드에서의 배설 · M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4를 5mg/kg의 단일 정맥주사한 후, 투여 후 72시간까지 투여량의 평균 19.1%가 담즙 배설로 주요 제거 경로였으며, 투여된 방사능의 평균 4.43%가 대변 배출, 투여된 방사능의 평균 <1%가 소변 배출이었음. 방사능의 전체 평균 회수율은 투여된 방사능의 85.7%였음. - (결론) 노출 시간 경과 및 조직 방사능 데이터는 담즙-간 배출이 주요 경로임을 나타내며, 소변을 통한 배출은 적은 부분을 차지함.
대사 및 배설				
시토크롬 P450 효소에 대한 대사	DM4 및 S-메틸 DM4	재조합 인간 CYP450	시험관내	- DM4와 S-메틸 DM4에서 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4만이 50% 이상의 억제를 나타내었으며, 이들 동위 효소가 대사에 관여할 가능성이 있다고 판단되었음. - CYP3A4를 발현하는 미세소체 배양에서만 DM4(17%) 또는 S-메틸 DM4(35.7%)의

반응 표현형		동위효소 인간 간 미세소체		상당한 손실이 관찰되었음 - (결론) DM4 및 S-메틸 DM4의 생체 변형에 관여하는 주요 효소가 CYP3A4임을 나타냄
생체 내 분포, 대사 및 배설	M9346A -설포- SPDB-3H -DM4	랫드 혈장, 소변, 담즙	IV	- 수컷 랫드에 M9346A-설포-SPDB-[3H]-DM4 단회 정맥 투여 후, 확인된 DM4 대사산물 · 담즙으로 배설된 총 방사능: 0-72시간 동안 투여된 용량의 18.4%를 차지함; M8(DM4-설포-SPDB-라이신) 4.1%, M6(S-메틸-DM4 설폭사이드) 4.0%, M7(DM4-설포-TBA) 3.8%, M10(DM4-술폰산) 3.1%이 담즙의 주요 대사산물이었음. 그 외 모든 담즙 대사산물은 투여된 용량의 1.0% 이하였음. · 소변으로 배출된 총 방사능은 0-72시간 동안 총 투여 용량의 약 0.7%를 차지함; M6(S-메틸-DM4 설폭사이드), M8(DM4-설포-SPDB-라이신), M1(S-메틸 DM4), M2(DM4)가 소변에서 확인된 유일한 대사산물이었음. 소변에서 관찰된 각 대사산물은 투여 용량의 0.3% 미만을 차지하였음. - 혈장에서의 방사능 · 혈장에는 대부분의 방사능이 침전된 단백질에 결합된 상태로 발견되었음. · 비단백질 분획(유기 추출물)에서의 방사능은 총 방사능의 1.0%를 차지함. · M2(DM4)와 M1(S-메틸 DM4)가 주요 혈장 대사산물이었음. M1 (S-메틸 DM4)는 총 혈장 방사능의 0.3%를 차지하였음. M2(DM4)는 총 혈장 방사능의 0.2% 미만을 차지하였음. 투여 후 336시간 시점에서는 대사산물이 검출되지 않았음. · 전반적으로, 이 시험에서 확인된 대사산물 중, M1, M2, M5, M6, M10을 포함한 5가지 대사산물은, 이전에 인간 간 미세소체(IMG14-002)와 메이탄시노이드(DM4 및 S-메틸 DM4)와 배양한 관찰된 대사산물과 일치하였고, 대사산물(M7, M8)은 항체-약물 접합체의 생체 내 대사와 관련이 있는 것으로 보임. - 미확인 대사산물(M3, M4, M9, M11, M12, M13): 방사성 크로마토그래프에서 확인되었음. 담즙 및 소변에서 투여된 총 방사능의 각각 ≤ 1.25%를 차지함. 질량 결함 분석 및 동위원소 패턴 필터링에 따르면, 구조상 메이신 핵을 포함하지 않으며, MS2에서 시그니처 조각 이온(m/z= 485.22)을 형성하지 않을 가능성이 높아, 미확인 대사산물은 메이탄시노이드와 동일한 수준의 세포독성을 유지할 가능성이 낮음(Cassady 2004) - 시험번호 CVK28-002에서 수컷 랫드에게 M9346A-설포-SPDB- [3H]-DM4를 단회 정맥 일시 투여한 후, IMGN853의 배설을 평가한 결과, 담관이 손상되지 않은 랫드에서 0-336시간 동안 투여된 방사성 물질의 62.3%가 대변, 2.27%가 소변에서 회수되었고, 담관 삽관한 랫드에서는 0-72시간 동안 투여된 방사성 물질의 4.43% 대변, 0.756% 소변에서, 19.1% 담즙에서 회수되었음
약동학적 약물 상호작용				
인간 시토크롬 P450 효소에 대한 DM4 및 S-메틸 DM4의 억제 능력	DM4 및 S-메틸 DM4	인간 간 미세소체	시험관 내	- DM4와 S-메틸 DM4는 시험한 CYP 효소 (전체)에 대한 직접적인 억제를 나타내지 않았음 - DM4는 CYP3A4에 대해 시간 의존적인 억제를 나타냈음. · 테스토스테론 6β-하이드록실라제에 대한 KI와 kinact 값은 각각 2.92 µM 및 0.193분-1이었음. · 미다졸람 1'-하이드록실라제에 대한 KI와 kinact 값은 각각 5.95 µM 및 0.322 분-1이었음. - S-메틸 DM4는 CYP2C8 및 CYP2C9에 대해 약한 시간의존적 억제를 나타냈음.
시토크롬 P450 유도 평가	DM4 및 S-메틸 DM4	인간 간세포	시험관 내	- 세포 독성 분석 결과: DM4 및 S-메틸 DM4로 48±2시간 동안 처리한 후, 약 90%의 간세포가 생존하였음. - DM4 및 S-메틸 DM4로 배양했을 때, 어떤 배양물에서도 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4에 대해 대조군의 4배 이상, 양성 대조군의 20% 이상 mRNA 유도가 일어나지 않았음. - (결론) 최대 3µM 농도의 DM4와 S-메틸 DM4에 노출되어도 인간 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4가 유도된다는 증거가 없음.
시험관내 인간 MDR1 유출 (ABC) 수송체와의 상호작용	DM4 및 S-메틸 DM4	MDCKII- MDR1 세포 단층	시험관 내	- 양방향 투과성 측정 결과: DM4와 S-메틸 DM4는 MDCKII-MDR1 세포에서 기저측에서 상피측으로의 투과성이 상피측에서 기저측으로의 투과성보다 높았는데, 이는 이들 화합물이 활성 수송되고 있음을 나타냄. - 최고 관찰된 순 유출 비율(ER): 5µM 농도에서 DM4은 100.0, S-메틸 DM4은 143.0으로 나타났음. - 선택된 단일 농도와 배양 시간(5µM 및 120분)에서 DM4 및 S-메틸 DM4의 양방향 투과성에 대해 MDR1 선택적 억제제(PSC833, 10µM)의 효과 평가: DM4는 PSC833이 존재할 때 순 ER은 132.2에서 2.7로 감소하였고, S-메틸 DM4의 순 ER은 101.3에서 2.6으로 감소하여 MDR1이 DM4와 S-메틸 DM4의 MDCKII-MDR1 단일층을 통한 수송에 기여했음을 확인하였음. - 단일 농도(5µM)의 DM4 또는 S-메틸 DM4를 첨가한 단층 억제 분석에서 DM4 및 S-메틸 DM4가 디곡신의 MDR1 매개 유출에 미치는 억제 효과 평가: DM4 또는 S-메틸 DM4가 존재해도 디곡신의 순 ER은 감소하지 않았으며, 이는 두 화합물 모두 MDR1을 억제할 가능성이 낮음 - (결론) DM4 및 그 대사산물인 S-메틸 DM4는 시험된 조건 하에서 MDR1 유출

				수송체의 기질이며, DM4와 S-메틸 DM4는 MDR1 유출 수송체의 억제제가 아님.
기타: 수행되지 않음				
약어: Admin = Administration 투여; CYP450 = Cytochrome P450 시토크롬 P450; IV = Intravenous 정맥; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cell Madin-Darby 개 신장 세포s; MDR1 = Multidrug resistance protein 1 다약제 내성 단백질 1; N/A = Not applicable 해당 없음; QD = Single dose 단회 투여; Q3W = Dosed once every three weeks 3주에 한 번 투여; QW = Dosed once a week 일주일에 한 번 투여.				

5.5.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 시험물질의 흡수에 관한 상세 시험 내용 및 결과는 5.5 항의 요약표 참고

5.5.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 시험물질의 분포에 관한 상세 시험 내용 및 결과는 5.5 항의 요약표 참고

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 시험물질의 대사에 관한 상세 시험 내용 및 결과는 5.5 항의 요약표 참고

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 시험물질의 배설에 관한 상세 시험 내용 및 결과는 5.5 항의 요약표 참고

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 미르베툭시맙소라브탄신(IMGN853, M9346A-Sulfo-SPDB-DM4라고도 함)은 이작용성(bifunctional) 설포-PDB 연결제를 사용하여 단클론 항체 M9346A에 메이탄시노이드 계열의 약물 DM4에 결합시켜 생성한 항체-약물 접합체(ADC)임.
- 미르베툭시맙소라브탄신의 항체 성분인 M9346A는 마우스 단클론 항체의 가변 도메인 재구성 인간화 과정을 거쳐 개발되었음.
- 미르베툭시맙소라브탄신은 FRα에 대한 결합이 특이적이며, 미르베툭시맙소라브탄신 접합체의 결합 친화도와 특이성은 변형되지 않은 항체 성분 M9346A와 동일함을 입증함
- 여러 시험관내 연구에서 미르베툭시맙소라브탄신의 기능적 활성 및 작용기전을 평가한 결과,
  - DM4는 분열 중기에서 세포를 정지시켜 세포 사멸을 유도하는 핵분열 억제제 메이탄시노이드 계열 약물로, FRα에 결합 후, 미르베툭시맙소라브탄신이 수용체 매개 내재화 및 리소좀 분해를 통해 DM4를 포함한 세포독성 대사산물이 세포 내로 방출됨을 입증함
  - DM4 대사산물이 튜불린에 결합하면, 세포의 미세소관 네트워크가 파괴되어 세포주기가 중단되고 세포 사멸이 유도됨. 이러한 결과는 FRα 발현 수준, 생성된 분해 산물의 양, 미르베툭시맙소라브탄신에 대한 세포의 민감성 간에 양의 상관관계가 있음을 보여줌
  - 미르베툭시맙소라브탄신은 FRα 발현이 낮은 세포나 FRα 음성 세포에 대해서는 특정한 활성을 나타내지 않았으나, FRα 양성 및 음성 세포가 혼합된 세포 기반 분석을 통해 FR 음성 세포의 방관자 살해(bystander killing) 효과가 관찰되었음. 이는 DM4를 포함한 세포독성 대사산물이 지질 친화성으로 인해 확산되며, 주변 FR 음성 세포를 살상하는 것을 의미함.
  - 그러나, 이러한 방관자 살해 능력은 FRα 발현이 이질적인 종양에서도 미르베툭시맙소라브탄신의 효과를 나타낼 수 있게 하는 요인으로 작용할 수 있음. 즉, FRα가 발현되는 정상조직(세포)에서 정상세포의 세포주기/세포분열에도 부정적인 영향을 미칠 수 있는 요인이 될 수 있으므로, 이러한 조직(유방, 맥락막총, 신장,

폐, 췌장, 부갑상선, 침샘 등 염색 강도 3을 가진 양성 샘플 비율이 높은 조직)에 대한 위험성에 관한 내용 반영이 필요하다고 판단됨

- 시험관내에서 M9346A 항체의 주요 작용 방식은 세포로 세포독성 약물을 전달하는 것(payload)이며, 비접합 M9346A 항체는 제한적인 작용 활성을 가지므로, 미르베툭시맙소라브탄신은 세포 분열 주기의 G2/M 단계에 있는 세포의 백분율을 현저히 증가시키는 효과를 나타냈음

- 미르베툭시맙소라브탄신은 FRα 양성 종양 이종이식된 면역결핍(SCID) 마우스 모델에서 항종양 활성이 매우 효과적이었고, FRα 양성 난소암의 이종이식 모델에서도 미르베툭시맙소라브탄신의 단일 투여 후 부분적인 또는 완전 종양 퇴행이 관찰되었으므로, 해당 용량은 충분히 내약성이 있는 것으로 관찰되었음
- FRα 서열 상동성 평가, 시험관내 결합 분석 및 FRα 발현에 대한 IHC 분석을 기반으로 사이노몰구스 원숭이가 미르베툭시맙소라브탄신의 독성학적 평가를 위한 가장 적절한 종으로 확인되어, 전임상 독성 평가를 위해 선택되었음
- 비임상 안전성 약리학 평가에서 심혈관계 또는 호흡기계에 대한 위험이 확인되지 않았음.
  - DM4와 S-메틸 DM4의 hERG(human ether-à-go-go-related gene) 채널 전류에 대한 시험관내 심장 효과를 평가하기 위한 연구를 수행한 결과, 두 분자 모두에 대한 IC_{50}을 결정할 수 없었음
  - 사이노몰구스 원숭이 대상 미르베툭시맙소라브탄신의 독성(심장 안전성 포함)을 평가하기 위해 최대 8mg/kg으로 3주마다(Q3W) 4회로 정맥내 반복투여한 결과, 사이노몰구스 원숭이에서 심장, 중추신경계(CNS), 호흡기계에 대한 이상 반응은 발견되지 않았음
- 네덜란드 벨트 토끼와 사이노몰구스 원숭이에서 약물의 독성학적 특성을 평가하기 위해 미르베툭시맙소라브탄신의 약물 동력학 및 대사적 처리를 수행하기 위해 완전한 항체-약물 접합체(ADC), 총 항체(TAb), 항체-약물 접합체에 대한 항체(ADA)의 분석이 포함되었으며, LC/MS를 사용하여 유리 세포 독성 약물 DM4와 그 메틸화된 대사산물인 S-메틸 DM4를 분석하였음. GLP 준수를 뒷받침하기 위한 분석법은 FDA 및 EMA의 관련 지침에 따라 완전히 검증되었음.
- 미르베툭시맙소라브탄신의 원숭이와 토끼 대상 생체 내 연구
  - 항체-약물 접합체(ADC)와 총 항체(TAb)의 최대 농도는 정맥 투여 직후 관찰되었으며, C_{max}와 AUC_{∞}는 용량에 비례하여 증가하였음.
    - · ADC의 노출 결과: 원숭이 대상 10주 독성시험에서 최대무작용량(NOEL)인 4mg/kg에서 평균 64일째 AUC_{∞}는 11,800(1,240) µg·hr/mL, ADC의 평균 반감기($t_{½}$)는 단회투여 시, 97.4~103시간, 반복 투여 시, 105-121시간이었음. 토끼에서는 단회 및 반복 투여 시, ADC의 평균 $t_{½}$가 각각 60-75시간으로 나타났음.
    - · TAb의 노출 결과: 반감기는 두 종 모두에서 ADC보다 1.5-2배 길었고, 전반적으로 TAb 노출은 종과 투여 횟수에 관계없이 ADC에 비해 일관되게 높았는데, 이는 DM4가 미르베툭시맙소라브탄신에서 분리되었기 때문으로 보임.
  - DM4 및 S-메틸 DM4의 노출 결과: 원숭이에서 DM4의 C_{max}는 용량에 따라 증가하였으며, 토끼에서도 DM4와 S-메틸 DM4의 C_{max}는 용량에 비례하여 일반적으로 증가하였음. 토끼에서 DM4의 C_{max}는 주입 직후 관찰되었고, S-메틸 DM4의 T_{max}는 평균 20시간이었음. 이 지연 현상은 DM4에 의한 S-메틸 DM4 대사의 시간 의존적 CYP3A 억제와 관련이 있을 수 있음.
- 세포독성 약물인 DM4와 활성 대사산물 S-메틸 DM4는 인간과 랫드의 혈장에서 단백질과 99% 이상 결합되어 있었으며, 원숭이의 경우 DM4는 99% 이상, S-메틸 DM4는 96% 이상 결합되어 있었음.
- 네덜란드 벨트 토끼에서 안구 조직 분포를 평가하기 위해 방사성 표지 분포 연구를 수행한 결과, 방사성 물질은 혈장과 모든 안구 조직에서 검출되었으며, 제거 속도가 느리고, 반감기는 70-120시간으로 나타났음

- 랫드 대상 방사성 표지된 미르베툭시맙소라브탄신을 단회 정맥 투여한 후 분포를 특성화한 연구를 수행한 결과, 방사성 물질은 간, 폐, 신장, 골수, 비장에서 가장 높게 관찰되었고, 방사성 물질은 안구와 고환에서도 검출되었음. 특히 안구에서의 농도는 투여 후 336시간 동안 유지되어 방사능이 느리게 제거됨을 나타냈음. 방사성 물질은 뇌 조직에서도 검출되었으나, 다른 조직에 비해 상대적으로 낮은 수준으로 측정되었음.
- 인간 간 미세소체와 CYP450을 사용한 시험관내 연구에서는 DM4와 S-메틸 DM4는 주로 CYP3A4에 의해 대사된다는 것을 보여주었음. 또 다른 시험관내 연구에서는 DM4와 S-메틸 DM4가 주요 CYP 효소를 직접 억제하거나 유도하지 않았다는 것을 보여주었으나, DM4에 의한 시간 의존적 CYP3A4 억제가 관찰되었음.
- 랫드에서 방사성 표지된 미르베툭시맙소라브탄신의 대사 경로는, 메이탄시노이드와 일치하는 5가지의 대사산물 M1, M2, M5, M6, M10이 확인되었음. 2가지 대사산물 M7, M8은 ADC의 생체 내 생물적 변형과 관련된 것으로 보임. 미확인 대사산물 여섯 개(M3, M4, M9, M11, M12, M13)은 각각 담즙과 소변에서 투여된 방사성 용량의 $\leq$ 1.25%를 나타냈고, DM4와 S-메틸 DM4는 유일한 주요 혈장 대사산물이었음.
- 랫드에서의 배설 경로는, 담관이 완전한 랫드에서 투여 후 336시간 동안 대변을 통한 배설이 투여량의 평균 62.3%를 차지하여 주된 배설 경로로 확인되었으며. 담관 캐뉼라가 삽입된 랫드에서는 투여 후 72시간 동안 담즙을 통한 배설이 19.1%를 차지하여 주된 배설 경로로 확인되었음
- 종합적으로, 완전한 항체-약물 접합체(ADC), 총 항체(TAb), DM4, S-메틸 DM4의 PK 관계와 세포독성 약물 분포, 대사, 배설의 특성을 고려할 때, 미르베툭시맙소라브탄신에는 성인 환자의 엽산 수용체 알파(FRα) 양성, 백금 저항성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암의 치료를 충분한 뒷받침할 수 있는 비임상 결과를 제공한다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(공증서 제출, FDA 허가 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건 [핵심 임상 3상(IMGN853-0416, 시험 0416), 주요 단일군 3상(IMGN853-0417, 시험 0417), 보조 1상(최초 인체 대상, 용량 증가 및 확장 시험(IMGN853-0401; 시험 0401), 보조 3상(IMGN853-0403; 시험 0403))]

- (3상) [시험 0416, MIRASOL] 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학 요법을 비교한 무작위, 개방형, 3상 시험

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 시험 0416, MIRASOL 3상 임상임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.
- 제품 개발 중 사용된 제형에 차이가 있음. 개발 과정에서 모수네투주맙에 대해 상이한 제조 공정 차이에 대한 비교동등성은 품질 및 사이노몰거스 원숭이에서의 PK 특성 비교를 통해 입증하였음
- 제품 개발 중 미르베툭시맙소라브탄신의 제형은 임상 개발 과정에서 변경되지 않았으며 제안된 상용 제형과 동일함. 개발 과정에서 경미한 공정 변경이 이루어졌으며, 이러한 변경이 각 제품 품질 속성에 영향을 미칠 위험성

에 대한 평가에 근거하여 이러한 변경들에 대한 분석학적 동등성이 평가되었음.

- 진단 관련하여 VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx가 사용되었고 신청품목 치료에 적합한 환자를 식별하는 보조 수단으로 사용됨. 해당 진단법 관련하여 밸리데이션 되었음

6.4. 임상약리시험

- 총 4건(1상 1건, 3상 3건)

- 핵심 임상 3상(IMGN853-0416, 시험 0416), 주요 단일군 3상(IMGN853-0417, 시험 0417), 보조 1상(최초 인체 대상, 용량 증가 및 확장 시험(IMGN853-0401; 시험 0401), 보조 3상(IMGN853-0403; 시험 0403))

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [시험 0401] 난소암 및 기타 FOLR1 양성 고형 종양을 가진 성인에서 IMGN853의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가한 1상 최초인체시험				
1상	용량 증가(N=69): FOLR1 양성 고형 종양 환자 확장(N=137): 환자는 다음의 5개 코호트 중 하나에 등록 코호트 1, 5 - 백금 저항성 또는 내성 EOC 코호트 2 - 진행성 자궁암(n=24) 코호트 3 - 생검이 가능한 재발성 EOC 코호트 4 - 비소세포폐암(NSCLC; 용량 확장 코호트 4에 등록된 환자는 없음)	· 일정 A - 1일차, 21일마다 주기 반복(Q3W) · 일정 B - 1일차, 8일차, 15일차, 28일마다 주기 반복(수정된 주간 일정) <용량 증가> · 일정 A: -TBW: 0.15 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg -AIBW: 5 mg/kg, 6 mg/kg · 일정 B: -AIBW 1.1 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg <용량 확장 (RP2D)> 6 mg/kg AIBW Q3W 모든 용량은 IV로 투여	PK, 면역원성	<PK> (ADC) -모든 평가 가능한 환자의 농도 데이터는 약동학 분석에 포함됨. DM4 및 S-메틸 DM4의 약동학은 6 mg/kg AIBW를 투여한 환자 하위군 중 수집된 PK 샘플이 있는 환자에서만 분석됨 - 일반적으로, 평균 ADC 농도는 3.3에서 7mg/kg TBW의 용량 비례적으로 증가하였으며, 신청용량인 6mg/kg AIBW는 해당 범위 내에 있었음. 0.15~2mg/kg TBW의 낮은 용량 범위에서 용량이 증가함에 따라 청소율(CL)이 감소하였음. ADC에서 관찰된 결과와 유사하게, 총 항체(TAb) 노출도 용량에 비례하여 증가하였음 - 미르베툭시맙 소라브탄신을 0.15에서 2.0mg/kg TBW로 투여했을 때, 용량이 증가함에 따라 반감기($t_{1/2}$)가 증가하고 청소율(CL)이 감소하는 경향이 있었음. 3.3mg/kg TBW~7mg/kg TBW 용량 범위에서 CL과 $t_{1/2}$의 경우 기하 평균 CL이 20.13mL/h~23.61mL/h, $t_{1/2}$가 101.7h~120.3h 범위로 일관되었음. 항정상태에서 분포의 기하 평균(Vss) 또한 동일한 용량 범위에서 2.687L~3.351L 범위로 일관되었음 - 총 142명 환자가 1주기에서 6mg/kg AIBW의 IMGN853을 투여함. 이 용량 코호트에서 기하평균 Cmax는 143.9μg/mL였으며, Tmax 중앙값은 3.80시간이었음. 기하평균 $t_{1/2}$은 116.7시간이었고, CL은 21.39mL/h, 분포용적(Vss)은 3.100L였음. 투여 3주기에서 사용가능한 PK 데이터는 3.3mg/kg TBW에서 6mg/kg AIBW까지의 용량으로 제한되었으며, 3주기 CL와 $t_{1/2}$은 1주기와 유사하였음. 축적 비율은 1.102에서 1.139 범위로 거의 축적되지 않았음. -3.3~7mg/kg의 용량 범위에서 TBW에 기반한 용량을 투여한 환자에서 AUC0-∞와 Cmax는 용량 비례하여 증가하였음. 6mg/kg AIBW 코호트에서 관찰된 CL은 3.3에서 7mg/kg TBW 범위의 용량과 유사하였음. - 1주기에서 기하평균 AUC∞ 값은 7mg/kg TBW(26.50 h*mg/mL), 5mg/kg TBW(19.03 h*mg/mL), 6mg/kg AIBW(16.85 h*mg/mL), 5mg/kg AIBW(12.91 h*mg/mL) 순이었음. 기하평균 Cmax 값에서도 동일한 순서로 나타남

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 3: Cycle 1 Plasma Pharmacokinetic Parameters for IMGN853 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*mg/mL)	AUC_{∞} (h*mg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)
0.15 mg/kg TBW n=2	4.325 ± NC (4.282) [NC]	0.1610 ± NC (0.1610) [NC]	0.1990 ± NC (0.1980) [NC]	0.185 (0.17 – 0.20)	47.95 ± NC (47.05) [NC]	44.10 ± NC (44.10) [NC]	2.725 ± NC (2.680) [NC]
0.5 mg/kg TBW n=1	11.50 ± NC (11.50) [NC]	1.190 ± NC (1.190) [NC]	1.230 ± NC (1.230) [NC]	6.60 (6.6-6.6)	114.0 ± NC (114.0) [NC]	45.50 ± NC (45.50) [NC]	5.490 ± NC (5.490) [NC]
1.0 mg/kg TBW n=1	24.10 ± NC (24.10) [NC]	2.260 ± NC (2.260) [NC]	2.290 ± NC (2.290) [NC]	0.330 (0.33-0.33)	79.40 ± NC (79.40) [NC]	23.60 ± NC (23.60) [NC]	2.540 ± NC (2.540) [NC]
2.0 mg/kg TBW n=1	42.80 ± NC (42.80) [NC]	4.960 ± NC (4.960) [NC]	5.130 ± NC (5.130) [NC]	0.780 (0.78-0.78)	105.0 ± NC (105.0) [NC]	22.70 ± NC (22.70) [NC]	3.090 ± NC (3.090) [NC]
3.3 mg/kg TBW n=9	126.5 ± 35.19 (121.9) [27.8]	12.28 ± 3.298 (11.84) [26.9]	12.91 ± 3.586 (12.41) [27.8]	2.20 (1.5-9.4)	121.1 ± 14.26 (120.3) [11.8]	21.56 ± 6.529 (20.72) [30.3]	3.221 ± 0.8822 (3.119) [27.4]
5.0 mg/kg AIBW n=7	129.1 ± 46.94 (115.8) [36.4]	13.93 ± 5.644 (12.33) [40.5]	14.51 ± 5.762 (12.91) [39.7]	7.70 (3.5-9.4)	119.3 ± 17.90 (118.1) [15.0]	32.51 ± 36.76 (23.61) [113.1]	4.350 ± 4.196 (3.351) [96.5]
5.0 mg/kg TBW n=11	182.0 ± 42.07 (177.6) [23.1]	18.45 ± 4.408 (17.86) [23.9]	19.48 ± 4.105 (19.03) [21.1]	4.10 (1.7-9.3)	106.9 ± 28.60 (101.7) [26.8]	21.05 ± 6.681 (20.13) [31.7]	2.755 ± 0.6050 (2.687) [22.0]
6.0 mg/kg AIBW n=142	146.9 ± 30.14 (143.9) [20.5]	16.44 ± 4.177 (15.91) [25.4]	17.39 ± 4.341 (16.85) [25.0]	3.80 (1.2-24)	119.4 ± 22.58 (116.7) [18.9]	22.20 ± 6.476 (21.39) [29.2][b]	3.198 ± 0.7422 (3.100) [23.2][b]
7.0 mg/kg TBW n=5	235.6 ± 15.85 (235.1) [6.7]	24.82 ± 3.821 (24.57) [15.4]	27.00 ± 5.759 (26.50) [21.3]	4.40 (3.2-7.0)	119.8 ± 23.83 (117.8) [19.9]	21.94 ± 5.500 (21.40) [25.1]	3.264 ± 0.6723 (3.209) [20.6]

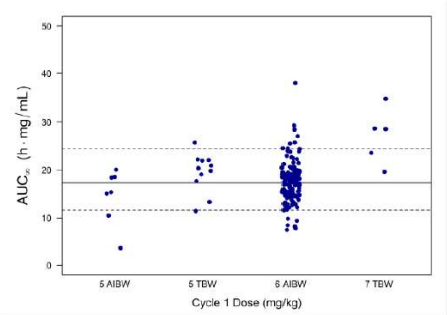
Abbreviations: NC = not calculated.
[a] Median (min-max).
[b] n=141
Source: QPK28-002, Table 4.

Table 4: Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for IMGN853 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*mg/mL)	AUC_{∞} (h*mg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)	Accum. Ratio
3.3 mg/kg TBW n=6	147.8 ±44.12 (142.7) [29.9]	14.43 ±2.297 (14.28) [15.9]	15.07 ±2.283 (14.93) [15.2]	4.25 (1.5-6.7)	114.2 ±11.77 (113.7) [10.3]	20.45 ±6.172 (19.73) [30.2]	2.950 ±0.9188 (2.834) [31.1]	1.142 ±0.08976 (1.139) [7.9]
5.0 mg/kg AIBW n=3	127.0 ±10.44 (126.7) [8.2]	15.53 ±0.7767 (15.52) [5.0]	16.47 ±0.9074 (16.45) [5.5]	3.70 (0.90-7.0)	128.3 ±10.97 (128.0) [8.5]	18.90 ±2.307 (18.80) [12.2]	3.133 ±0.3027 (3.123) [9.7]	1.162 ±0.3247 (1.134) [27.9]
5.0 mg/kg TBW n=6	212.0 ±43.92 (208.6) [20.7]	22.33 ±3.646 (22.06) [16.3]	24.45 ±2.407 (24.34) [9.8]	4.05 (1.4-5.7)	135.0 ±32.45 (132.0) [24.0]	16.63 ±1.433 (16.58) [8.6]	2.788 ±0.9825 (2.622) [35.2]	1.123 ±0.2296 (1.102) [20.4]
6.0 mg/kg AIBW n=90	154.6 ±33.08 (151.2) [21.4]	18.91 ±4.940 (18.26) [26.1][b]	20.40 ±5.144 (19.76) [25.2][b]	3.20 (1.1-47)	127.8 ±34.11 (124.2) [26.7]	19.80 ±4.953 (19.24) [25.0][b]	3.172 ±1.022 (2.966) [32.2][b]	1.148 ±0.2573 (1.111) [22.4][b]

[a] Median (min-max).
[b] n=87
Source: QPK28-002, Table 5.

Figure 5: IMGN853 AUC_{∞} in Patients Who Received 5 mg/kg AIBW, 5 mg/kg TBW, and 7 mg/kg TBW Compared to 6 mg/kg AIBW at Cycle 1



Solid line is the median, and dashed lines represent the 5th and 95th percentile for 6 mg/kg AIBW cohort, respectively.
Source: 5.3.3.2 Study 0401 CSR, Figure 13.

(Q3W 투여 후 TAb의 약동학)

-총 항체(TAb)의 PK 프로파일은 일반적으로 IMGN853(ADC)와 유사하였음. 6mg/kg AIBW 투여군에서 총 항체의 기하평균 Cmax는 145.7μg/mL로, ADC의 Cmax인 143.9μg/mL와 유사하였음. TAb 제거는 ADC 제거에 비해 느렸고, 이에 따라 마지막으로 측정가능한 농도가 더 높았으며, 총 항체의 AUC0-∞도 약간 더 높았음. ADC와 유사하게 0.15~2mg/kg TBW의 낮은 용량 범위에서 PK의 비선형성이 관찰되었으나, 3.3mg/kg TBW에서 7mg/kg TBW의 더 높은 용량에서 TAb의 CL, $t_{½}$ 및 Vss는 비교적 일관되었음. 총 항체 노출은 3.3mg/kg TBW에서 7mg/kg TBW까지의 용량 범위에서 AUC∞와 Cmax를 기준으로 IMGN853 용량 비례하여 선형적으로 증가하였음

- 6mg/kg AIBW 용량 코호트에서 1주기의 기하평균 Cmax는 145.7 μg/mL였으며, Tmax 중앙값은 3.60시간이었음. 기하평균 $t_{½}$은 177.6 시간, CL은 15.82mL/h, Vss는 3.620L였음. 3주기에서 일부 축적에 대한 증거가 있었으며, 기하평균 축적 비율은 1.280에서 1.374 범위였음

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 5: Cycle 1 Plasma Pharmacokinetic Parameters for Total Antibody in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (h*mg/mL)	AUC_{∞} (h*mg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)
0.15 mg/kg TBW n=2	3.935 ±NC (3.759) [NC]	0.1145 ±NC (0.1121) [NC]	0.1480 ±NC (0.1459) [NC]	0.185 (0.17-0.20)	34.00 ±NC (33.90) [NC]	60.05 ±NC (59.90) [NC]	2.940 ±NC (2.897) [NC]
0.5 mg/kg TBW n=1	12.00 ±NC (12.00) [NC]	1.350 ±NC (1.350) [NC]	1.470 ±NC (1.470) [NC]	2.80 (2.8-2.8)	146.0 ±NC (146.0) [NC]	38.10 ±NC (38.10) [NC]	6.930 ±NC (6.930) [NC]
1.0 mg/kg TBW n=1	22.60 ±NC (22.60) [NC]	2.350 ±NC (2.350) [NC]	2.500 ±NC (2.500) [NC]	0.330 (0.33-0.33)	129.0 ±NC (129.0) [NC]	21.60 ±NC (21.60) [NC]	3.390 ±NC (3.390) [NC]
2.0 mg/kg TBW n=1	36.50 ±NC (36.50) [NC]	5.810 ±NC (5.810) [NC]	6.530 ±NC (6.530) [NC]	0.780 (0.78-0.78)	161.0 ±NC (161.0) [NC]	17.80 ±NC (17.80) [NC]	3.960 ±NC (3.960) [NC]
3.3 mg/kg TBW n=9	103.3 ±38.41 (97.68) [37.2]	14.64 ±3.697 (14.20) [25.3]	17.21 ±4.232 (16.71) [24.6]	3.80 (1.7-10)	191.9 ±31.28 (189.6) [16.3]	15.74 ±3.615 (15.39) [23.0]	3.977 ±0.8897 (3.885) [22.4]
5.0 mg/kg AIBW n=7	157.5 ±73.49 (136.3) [46.7]	17.96 ±6.142 (16.61) [34.2]	21.25 ±7.709 (19.61) [36.3]	3.70 (1.8-7.7)	212.9 ±71.95 (202.8) [33.8]	19.04 ±16.76 (15.52) [88.0]	4.577 ±3.451 (3.919) [75.4]
5.0 mg/kg TBW n=11	173.9 ±41.86 (169.6) [24.1]	22.13 ±6.034 (21.25) [27.3]	25.84 ±6.410 (25.05) [24.8]	4.30 (2.0-8.9)	170.7 ±58.37 (157.1) [34.2]	16.03 ±5.595 (15.28) [34.9]	3.322 ±0.7246 (3.242) [21.8]
6.0 mg/kg AIBW n=142	149.2 ±33.74 (145.7) [22.6]	20.27 ±5.903 (19.36) [29.1]	24.00 ±7.316 (22.79) [30.5]	3.60 (1.1-53)	186.7 ±54.04 (177.6) [28.9]	16.89 ±7.155 (15.82) [42.4][b]	3.744 ±0.9183 (3.620) [24.5][b]
7.0 mg/kg TBW n=5	215.2 ±45.97 (211.0) [21.4]	30.22 ±6.598 (29.60) [21.8]	36.48 ±10.39 (35.23) [28.5]	5.60 (2.7-7.0)	177.4 ±36.50 (174.5) [20.6]	16.68 ±5.212 (16.15) [31.2]	3.866 ±0.9224 (3.763) [23.9]

NC = not calculated.
[a] Median (min-max).
[b] n=141
Source: QPK28-002, Table 11.

Table 6: Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for Total Antibody in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (h*mg/mL)	AUC_{∞} (h*mg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)	Accum. Ratio
3.3 mg/kg TBW n=6	123.6 ±43.38 (117.3) [35.1]	19.97 ±4.464 (19.50) [22.4]	23.33 ±4.901 (22.87) [21.0]	3.10 (1.5-4.7)	186.3 ±41.34 (182.5) [22.2]	14.72 ±3.223 (14.44) [21.9]	3.650 ±1.136 (3.491) [31.1]	1.287 ±0.1387 (1.280) [10.8]
5.0 mg/kg AIBW n=3	146.3 ±14.43 (145.9) [9.9]	27.47 ±3.512 (27.31) [12.8]	33.67 ±6.526 (33.26) [19.4]	2.80 (1.9-3.0)	208.7 ±48.00 (205.2) [23.0]	10.90 ±2.270 (10.74) [20.8]	3.263 ±1.006 (3.144) [30.8]	1.363 ±0.1553 (1.357) [11.4]
5.0 mg/kg TBW n=6	203.8 ±52.01 (198.7) [25.5]	32.47 ±7.099 (31.77) [21.9]	42.20 ±6.456 (41.82) [15.3]	3.65 (3.1-25)	226.0 ±36.06 (223.5) [16.0]	11.51 ±2.161 (11.32) [18.8]	3.563 ±1.182 (3.397) [33.2]	1.417 ±0.3492 (1.374) [24.6]
6.0 mg/kg AIBW n=90	170.4 ±40.55 (166.4) [23.8]	29.29 ±9.613 (27.62) [32.8][b]	37.27 ±12.54 (35.06) [33.6][b]	3.20 (0.93-170)	218.8 ±71.46 (207.7) [32.7]	13.26 ±4.956 (12.62) [37.4][b]	3.671 ±1.185 (3.471) [32.3][b]	1.405 ±0.4092 (1.337) [29.1][b]

[a] Median (min-max).
[b] n=87
Source: QPK28-002, Table 12.

(Q3W 투여 후 DM4 및 S-메틸 DM4의 약동학)

- DM4 및 S-메틸 DM4의 약동학 샘플은 6mg/kg AIBW 코호트에서만 수집됨

-(DM4) 1주기에서 DM4의 기하평균 Cmax는 4.076ng/mL였으며, AUC0-∞는 270.5h*ng/mL로, 이는 몰 농도를 기준으로 한 전체 ADC 값의 각각 0.52% 및 0.29%에 해당함. Tmax 중앙값은 5.70시간이었으며, 제거 반감기는 64 - 83시간이었음(95% CI). 3주기에서도 DM4에 대한 PK 파라미터는 1주기와 유사하였음. DM4의 축적은 거의 없었으며, 기하평균 축적비는 1.172였음).

Table 7: Cycle 1 Plasma Pharmacokinetic Parameters for DM4 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
6.0 mg/kg AIBW n=43	5.247 ±2.990 (4.076) [57.0]	246.0 ±133.3 (208.5) [54.2]	292.9 ±129.2 (270.5) [44.1][b]	5.70 (1.7-330)	73.80 ±28.99 (69.44) [39.3][b]	27.13 ±10.70 (25.15) [39.4][b]	2050 ±738.4 (1922) [36.0][b]

[a] Median (min-max).
[b] n=38
Source: QPK28-002, Table 16.

Table 8: Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for DM4 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)	Accum. Ratio
6.0 mg/kg AIBW n=35	5.016 ±2.389 (3.910) [47.6]	270.1 ±95.62 (253.4) [35.4][b]	290.6 ±98.52 (275.3) [33.9][b]	5.00 (1.1-670)	80.62 ±26.12 (76.89) [32.4][c]	25.56 ±8.387 (24.39) [32.8][b]	2183 ±929.5 (2030) [42.6][b]	1.672 ±3.032 (1.172) [181.3][d]

[a] Median (min-max).
[b] n=27
[c] n=30
[d] n=26
Source: QPK28-002, Table 17.

-(S-메틸 DM4) 1주기에서 S-메틸 DM4의 기하평균 Cmax는 8.55ng/mL였으며, AUC0-∞는 1982h*ng/mL로 나타났으며, 이는 몰 농도를 기준으로 한 전체 ADC 값의 각각 1.04% 및 2.06%에 해당함. Tmax 중앙값은 49시간이었으며, 제거 반감기는 114 - 130시간이었음. 3주기에서 S-메틸 DM4에 대한 PK 파라미터는 1주기와 유사하였으며, 축적 비는 1.089로 최소였음

Table 9: Cycle 1 Plasma Pharmacokinetic Parameters for S-methyl DM4 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
6.0 mg/kg AIBW n=45	12.43 ±12.39 (8.549) [99.7]	2485 ±2536 (1756) [102.0]	2656 ±2722 (1982) [102.5][b]	49.0 (5.8-500)	122.2 ±25.23 (119.4) [20.6][b]	4.178 ±2.453 (3.442) [58.7][b]	793.7 ±532.4 (630.8) [67.1][b]

[a] Median (min-max).
[b] n=39
Source: QPK28-002, Table 19.

Table 10: Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for S-methyl DM4 in Study 0401 – Q3W Dose Cohorts Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

Dose	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)	Accum. Ratio
6.0 mg/kg AIBW n=35	9.974 ±5.485 (8.330) [55.0]	1806 ±1046 (1512) [57.9][b]	1928 ±1108 (1620) [57.5][b]	23.0 (4.5-670)	130.4 ±23.47 (128.4) [18.0]c	4.936 ±3.322 (4.146) [67.3][b]	906.4 ±770.9 (724.2) [85.0][b]	1.238 ±0.8579 (1.089) [69.3][b]

[a] Median (min-max).
[b] n=27
[c] n=32
Source: QPK28-002, Table 20.

- 6mg/kg AIBW 코호트의 일정 A 3주기에서 ADC의 평균

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				AUClast 값과 비교했을 때 DM4 및 S-메틸 DM4는 각각 IMGN853의 약 0.3% 및 2.2%였음 (수정된 주간 투여 후 약동학) -전반적으로 수정된 주간 투여 후 ADC의 노출 지표는 코호트당 환자가 비교적 적음에도 불구하고 일반적으로 투여량에 따라 증가하였으며, 1주기 CL과 Vss는 Q3W 투여와 유사하였음. 투여 일정이 더 빈번하였기 때문에 축적비는 Q3W 투여보다 높았음. 일반적으로 수정된 주간 용량 일정에서도 총 항체의 약동학은 ADC와 유사하였음. (탐색적 약동학 분석) -(FRα) FRα은 음성(<25%의 종양이 ≥2+ 강도로 염색), 낮음(25-49%), 중간(50-74%), 높음(>75%)의 4가지 범주로 분류됨. 1주기 1 또는 3주기에서 CL과 FRα 범주 간에는 유의한 관계가 없었음 <면역원성(ADA)> -미르베툭시맙 소라브탄신을 투여한 206명의 환자 중 205명에 대한 면역원성 데이터가 확보됨 -일정 A에서 미르베툭시맙 소라브탄신을 투여한 180명 중 15명(8%)이 ADA 양성이었음. 5명은 베이스라인 시점(투여 전)에 양성이었으며, 역가가 4배 이상으로 미미하게 증가하였으며, 나머지 10명은 베이스라인 시점에서 음성이었음. 투여로 인해 강화된 ADA 반응을 보인 환자는 없었음. -일정 B에서 미르베툭시맙 소라브탄신을 투여한 25명 중 1명이 베이스라인 시점 및 투여 후 모두 ADA 양성으로 나타났으나, 역가가 4배 이상으로 미미하게 증가하였음. -일정 A의 2명은 NAb 양성이었음. -ADA 양성인 11명에서 AIBW로 정규화된 CL은 ADA 음성 환자들과 유사하였음. 일정 B에서 1/25명(03033, 4%)은 1주기 1일차(투여 전)에 ADA 증거가 있었으나 충분한 PK 샘플링이 없어 CL을 추정할 수 없었음
2. [시험 0403, Forward 1] FRα 양성 진행성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 가진 여성에서 미르베툭시맙 소라브탄신(IMGN853)과 IC 화학 요법의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 무작위, 개방형 3상 시험				
3상	3상(N=366): FRα 양성 진행성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자. 투여군 1(N=248): 미르베툭시맙 소라브탄신 투여군 2(N=118) - IC(Pac, PLD 또는 토포테칸)	투여군 1 - 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W 투여군 2 - IC(Pac, PLD 또는 토포테칸) 4주 주기의 1, 8, 15, 22일차에 Pac 80 mg/m2 4주 주기의 1일차에 PLD 40 mg/m2 4주 주기의 1, 8, 15일차에 토포테칸 4 mg/m2 또는 3주 주기의 1~5일차에 토포테칸 1.25 mg/m2	PK, 면역원성	<PK> (ADC) -1주기에서 미르베툭시맙 소라브탄신을 6mg/kg AIBW로 투여한 235명에서, 완전한 ADC의 기하평균 Cmax는 119.5μg/mL였고, Tmaxx 중앙값은 주입 후 2시간이었음. 기하평균 $t_{\frac{1}{2}}$는 115.1시간이었으며, CL은 17.41mL/h, Vss은 1.961L였음. -3주기에서는 146명에서 기하평균 축적비는 1.15로 축적의 증거는 거의 없었음. CL과 $t_{\frac{1}{2}}$은 1주기와 3주기에서 유사했음 (TAb의 약동학) -총 항체의 기하평균 Cmax는 121.3μg/mL였으며, Tmax 중앙값은 2.10시간이었음. 완전한 ADC와 비교하여 총 항체의 AUC가 약간 더 높고 CL은 약간 더 낮았음. 총 항체의 기하평균 $t_{\frac{1}{2}}$는 179.7시간이었고, CL과 Vss는 각각 13.54mL/h와 2.719L였음. 1주기에서 3주기까지 기하평균 축적비는 1.39였음.

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 15: Cycle 1 and Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for IMGN853 and Total Antibody following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0403 - Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

	IMGN853 (ADC)		Total Antibody (TAb)	
	Cycle 1 (n=235)	Cycle 3 (n=146)	Cycle 1 (n=235)	Cycle 3 (n=146)
C_{max} (µg/mL)	137.3 ± 62.26 (119.5) [45.4]	137.0 ± 40.51 (122.5) [29.6]	135.6 ± 56.53 (121.3) [41.7]	150.6 ± 42.22 (138.4) [28.0]
AUC_{last} (h*mg/mL)	20.60 ± 6.960 (19.26) [33.8]	22.52 ±5.126 (21.95) [22.8]	24.13 ± 7.965 (22.73) [33.0]	31.98 ±8.353 (30.86) [35.1]
AUC_{∞} (h*mg/mL)	21.58 ± 7.098 (20.23) [32.9]	24.00 ±5.264 (23.42) [21.9]	27.93 ± 9.239 (26.28) [33.1]	40.11 ±12.32 (38.17) [30.7]
T_{max}[a] (h)	2.00 (0.82 – 500)	1.40 (0.17 – 500)	2.10 (0.82 – 500)	1.40 (0.17 – 500)
$t_{½}$ (h)	117.8 ±27.85 (115.1) [23.6]	126.2 ±28.15 (123.3) [22.3]	189.4 ±63.50 (179.7) [33.5]	212.6 ±76.18 (201.5) [35.8]
CL (mL/h)	18.91 ±9.812 (17.41) [51.9]	15.58 ±4.771 (15.05) [30.6]	14.71 ±7.049 (13.54) [47.9]	9.844 ±3.805 (9.231) [38.6]
V_{ss}(L)	2.632 ±2.977 (1.961) [113.1]	2.218 ±1.403 (2.008) [63.3]	3.279 ±2.536 (2.719) [77.3]	2.435 ±0.8680 (2.316) [35.7]
Accumulation ratio	NA	1.23 ±0.531 (1.15) [43.2]	NA	1.47 ±0.540 (1.39) [36.8]

NA = not applicable.
[a] Median (min-max).
Source: QPK28-004, Table 2 and Table 3.

(DM4 및 S-메틸 DM4의 약동학)

-(DM4) 1주기에서 DM4의 기하평균 Cmax는 3.17ng/mL였고, Tmax 중앙값은 주입 후 2시간이었음. 기하평균 AUC는 495.8hng/mL였음. 1주기에서 DM4/ADC 비율은 몰 농도에 기반한 Cmax는 0.468%와 AUC는 438%였음. 3주기에서 기하평균 Cmax는 3.203ng/mL였고, Tmax 중앙값은 주입 후 1.4시간이었음. 기하평균 AUC0-τ는 418.7hng/mL였음. 3주기에서 DM4/ADC 비율은 몰 농도에 기반한 Cmax는 0.446%, AUC는 0.338%였음. 1주기에서 3주기까지의 기하평균 축적비는 1.11이었음.

-(S-메틸 DM4) 1주기에서 S-메틸 DM4의 기하평균 Cmax는 4.61ng/mL였고, Tmax의 중앙값은 170시간으로 시험 0401에서 발견된 tmax 49시간과 비교해 상당히 늦았음. 이는 이 시험의 샘플링 일정 때문일 가능성이 있음. 기하평균 AUC0-τ는 1450h*ng/mL였음. 1주기에서 S- 메틸 DM4/ADC 비율은 몰 농도에 기반한 Cmax는 0.676%, AUC0-τ 1.4%였음. 3주기에서는 기하평균 Cmax가 4.309ng/mL였고, Tmax 중앙값은 160시간이었음. 기하평균 AUC0-τ는 1258h*ng/mL였음. 3주기에서 S-메틸 DM4/ADC 비율은 몰농도에 기반한 Cmax는 0.587%, AUC0-τ는 1.03%였음. 1주기에서 3주기까지의 축적은 거의 없었으며, 기하평균 축적비는 1.01이었음

Table 16: Cycle 1 and Cycle 3 Plasma Pharmacokinetic Parameters for DM4 and S-Methyl DM4 Following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0403 Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

	DM4		S-methyl-DM4	
	Cycle 1 (n=233)	Cycle 3 (n=142)	Cycle 1 (n=234)	Cycle 3 (n=146)
C_{max} (ng/mL)	4.108 ± 2.285 (3.170) [55.6]	3.870 ± 1.957 (3.203) [50.6]	6.984 ± 6.794 (4.610) [97.3]	5.742 ± 5.023 (4.309) [87.5]
AUC_{last} (h*mg/mL)	516.6 ± 240.7 (482.2) [46.6]	436.4 ±155.9 (406.9) [35.7]	1858 ± 1586 (1458) [85.4]	1585 ±1306 (1252) [82.4]
$AUC_{0-\infty}$ (h*mg/mL)	529.0 ± 244.1 (494.7) [46.2]	450.3 ±155.0 (422.3) [34.4]	2032 ± 1690 (1604) [83.2]	1816 ±1499 (1446) [82.6]
T_{max}[a] (h)	2.00 (0.82 – 500)	1.40 (0.53 – 360)	170 (2.0 – 560)	160 (1.0 – 500)
$t_{½}$ (h)	67.16 ±13.76 (66.10) [20.5]	79.09 ±33.04 (74.78) [41.8]	122.5 ±27.13 (119.9) [22.1]	160.4 ±63.85 (151.4) [39.8]
CL (L/h)	14.52 ±4.509 (13.76) [31.1]	17.17 ±7.607 (15.91) [44.3]	5.301 ±3.369 (4.311) [63.6]	5.973 ±4.515 (4.861) [75.6]
V_{ss} (L)	745.7 ±409.3 (642.4) [54.9]	1172 ±1072 (885.4) [91.5]	1377 ±899.5 (1109) [65.3]	1584 ±1488 (1215) [93.9]
Accumulation ratio	NA	1.30 ±1.26 (1.11) [97.0]	NA	1.14 ±0.612 (1.01) [53.4]

NA = not applicable.
[a] Median (min-max).
Source: QPK28-004, Table 4 and Table 5.

<면역원성(ADA)>

-IMGN853을 투여한 244명 중 33명(13.5%)이 ADA 양성이었음. 13명(5.3%)이 베이스라인 시점(주입 전)에 양성이었으며, 투여로 인해 ADA 반응이 강화된 환자는 없었음. 나머지 20명(8%) 중 15명은 일

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>시적으로 ADA 양성이었고, 5명은 1회 이상의 시점에서 투여 중 발생한 ADA 양성이었음. ADA 양성인 환자의 노출(AUC)은 ADA 음성인 환자와 유사하였음</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [시험 0417, SORAYA] 엽산 수용체 알파의 발현이 높은 백금 저항성, 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 3상 단일군 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>단일군(N=106): 백금 저항성 고등급 장액성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자로, 높은 수준의 FRα를 발현하는 종양을 앓으며 이전에 베바시주맙 치료를 받은 환자.</td><td>미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W</td><td>PK, 면역원성</td><td><PK>
-희소 샘플링 설계로 PK 파라미터를 추정하지 않음. 지정된 시점의 농도는 popPK 모델 개발에 사용됨
Table 18: Plasma Concentration (ng/mL) of ADC Following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0417
<table><tr><th>Visit</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th><th>Q1</th><th>Median</th><th>Q3</th><th>Min, Max</th></tr><tr><td>Cycle 1 Day 1</td><td>83</td><td>138415.9</td><td>28036.13</td><td>132462.0</td><td>20.25</td><td>122000.0</td><td>136000.0</td><td>154000.0</td><td>4320, 218000</td></tr><tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>89</td><td>30639.2</td><td>12493.09</td><td>26514.8</td><td>40.77</td><td>24000.0</td><td>30300.0</td><td>39000.0</td><td>613, 61200</td></tr><tr><td>Cycle 2 Day 1</td><td>77</td><td>5821.1</td><td>6417.69</td><td>4542.2</td><td>110.25</td><td>3690.0</td><td>4990.0</td><td>6480.0</td><td>249, 56900</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 1</td><td>53</td><td>126469.6</td><td>50313.89</td><td>105927.7</td><td>39.78</td><td>100000.0</td><td>129000.0</td><td>154000.0</td><td>5990, 324000</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>48</td><td>38461.6</td><td>12867.48</td><td>34116.3</td><td>33.46</td><td>31500.0</td><td>39600.0</td><td>45300.0</td><td>735, 65700</td></tr><tr><td>Cycle 4 Day 1</td><td>40</td><td>6801.3</td><td>3269.13</td><td>6064.6</td><td>48.07</td><td>4485.0</td><td>6475.0</td><td>8620.0</td><td>1400, 19200</td></tr><tr><td>End of Treatment</td><td>22</td><td>6776.1</td><td>6558.85</td><td>4652.7</td><td>96.79</td><td>2880.0</td><td>5155.0</td><td>8540.0</td><td>470, 25300</td></tr><tr><td>30-day Follow-up</td><td>11</td><td>1695.2</td><td>613.95</td><td>1556.4</td><td>36.22</td><td>1340.0</td><td>1860.0</td><td>2110.0</td><td>582, 2510</td></tr></table>Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.2 Study 0417 CSR, Table 14.2.6.
Table 19: Plasma Concentration (ng/mL) of TAb Following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0417
<table><tr><th>Visit</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th><th>Q1</th><th>Median</th><th>Q3</th><th>Min, Max</th></tr><tr><td>Cycle 1 Day 1</td><td>88</td><td>154624.0</td><td>42076.01</td><td>145020.7</td><td>27.21</td><td>130500.0</td><td>159000.0</td><td>177000.0</td><td>8310, 249000</td></tr><tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>90</td><td>40419.1</td><td>15069.22</td><td>35637.6</td><td>37.28</td><td>31600.0</td><td>40350.0</td><td>50800.0</td><td>606, 76100</td></tr><tr><td>Cycle 2 Day 1</td><td>81</td><td>13757.7</td><td>7293.52</td><td>11714.9</td><td>53.01</td><td>9000.0</td><td>13200.0</td><td>17600.0</td><td>1730, 43900</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 1</td><td>61</td><td>150208.2</td><td>65259.40</td><td>128242.4</td><td>43.45</td><td>120000.0</td><td>151000.0</td><td>181000.0</td><td>8900, 399000</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>52</td><td>59811.7</td><td>21614.39</td><td>54350.7</td><td>36.14</td><td>43550.0</td><td>58200.0</td><td>77650.0</td><td>3310, 108000</td></tr><tr><td>Cycle 4 Day 1</td><td>46</td><td>24154.6</td><td>13112.12</td><td>20226.1</td><td>54.28</td><td>14300.0</td><td>22950.0</td><td>31600.0</td><td>2150, 64300</td></tr><tr><td>End of Treatment</td><td>32</td><td>19558.4</td><td>14208.18</td><td>14888.8</td><td>72.64</td><td>7395.0</td><td>18800.0</td><td>25450.0</td><td>2030, 68400</td></tr><tr><td>30-day Follow-up</td><td>14</td><td>10603.6</td><td>6287.84</td><td>7871.3</td><td>59.30</td><td>4100.0</td><td>10650.0</td><td>15100.0</td><td>520, 21700</td></tr></table>Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.2 Study 0417 CSR, Table 14.2.6.
Table 20: Plasma Concentration (ng/mL) of DM4 Following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0417
<table><tr><th>Visit</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th><th>Q1</th><th>Median</th><th>Q3</th><th>Min, Max</th></tr><tr><td>Cycle 1 Day 1</td><td>81</td><td>5.7</td><td>3.04</td><td>5.0</td><td>53.80</td><td>3.9</td><td>4.7</td><td>6.8</td><td>2, 16</td></tr><tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>76</td><td>0.5</td><td>0.42</td><td>0.4</td><td>84.79</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.6</td><td>0, 3</td></tr><tr><td>Cycle 2 Day 1</td><td>8</td><td>0.6</td><td>1.19</td><td>0.2</td><td>212.38</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>0.2</td><td>0, 4</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 1</td><td>56</td><td>4.7</td><td>1.93</td><td>4.3</td><td>41.04</td><td>3.4</td><td>4.4</td><td>5.7</td><td>1, 11</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>48</td><td>0.7</td><td>1.37</td><td>0.4</td><td>199.37</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0, 9</td></tr><tr><td>Cycle 4 Day 1</td><td>4</td><td>4.1</td><td>7.89</td><td>0.4</td><td>193.86</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>8.0</td><td>0, 16</td></tr><tr><td>End of Treatment</td><td>6</td><td>0.3</td><td>0.12</td><td>0.2</td><td>46.41</td><td>0.1</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0, 0</td></tr></table>Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.2 Study 0417 CSR, Table 14.2.6.
Table 21: Plasma Concentration (ng/mL) of S-methyl DM4 Following Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0417
<table><tr><th>Visit</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th><th>Q1</th><th>Median</th><th>Q3</th><th>Min, Max</th></tr><tr><td>Cycle 1 Day 1</td><td>69</td><td>0.6</td><td>0.83</td><td>0.4</td><td>130.56</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.7</td><td>0, 5</td></tr><tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>90</td><td>9.0</td><td>9.36</td><td>6.2</td><td>104.02</td><td>3.6</td><td>6.0</td><td>11.5</td><td>0, 67</td></tr><tr><td>Cycle 2 Day 1</td><td>79</td><td>1.1</td><td>0.79</td><td>0.9</td><td>69.87</td><td>0.5</td><td>0.8</td><td>1.6</td><td>0, 4</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 1</td><td>61</td><td>3.8</td><td>2.69</td><td>2.8</td><td>71.61</td><td>2.0</td><td>3.3</td><td>4.8</td><td>0, 13</td></tr><tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>52</td><td>5.9</td><td>4.66</td><td>4.3</td><td>79.10</td><td>2.4</td><td>4.8</td><td>8.0</td><td>0, 21</td></tr><tr><td>Cycle 4 Day 1</td><td>48</td><td>1.1</td><td>0.97</td><td>0.8</td><td>90.61</td><td>0.4</td><td>0.7</td><td>1.2</td><td>0, 4</td></tr><tr><td>End of Treatment</td><td>39</td><td>1.5</td><td>2.48</td><td>1.0</td><td>160.35</td><td>0.6</td><td>0.9</td><td>1.8</td><td>0, 16</td></tr><tr><td>30-day Follow-up</td><td>16</td><td>0.4</td><td>0.27</td><td>0.4</td><td>62.47</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.7</td><td>0, 1</td></tr></table>Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.2 Study 0417 CSR, Table 14.2.6.

<면역원성(ADA)>
-미르베툭시맙 소라브탄신을 투여한 106명 중 91명에서 베이스라인 ADA 샘플을 검사함. 11(12%)은 베이스라인 ADA 양성이었고. 베이스라인 이후 ADA 검사 샘플이 있는 82명 중 8명은 투여에 의해 영향받지 않았으며, 1명은 투여에 의해 강화되었음. 투여 중 발생한 ADA의 발생률은 3/82명(4%)였으며, 1명은 일시적으로 ADA 양성 결과를, 나머지 2명은 1개 이상의 시점에서 투여 중 발생한 ADA 결과가 지속되었음. 투여 중 ADA가 발생한 모든 환자는 중화항체(NAb) 양성이었음</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [시험 0416, MIRASOL] 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학 요법을 비교한 무작위, 개방형, 3상 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>3상(N=453):
종양에서 높은 수준의 FRα를 발현하는 백금 저항성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자.
투여군 1(N=227):</td><td>투여군 1 - 3주 주기의 1일차에 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW
투여군 2 - IC (Pac, PLD, 또는 토포테칸)
4주 주기의 1, 8, 15, 22일차에 Pac 80mg/m2
4주 주기의 1일차에 PLD 40mg/m2
4주 주기의 1, 8, 15일차에 토포테칸</td><td></td><td><PK>
-희소 샘플링 설계로 PK 파라미터를 추정하지 않음. 지정된 시점의 농도는 popPK 모델 개발에 사용됨</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>미르베툭시맙 소라브탄신
투여군 2(N=226):
IC(Pac, PLD 또는 토포테칸)</td><td>4mg/m2 투여 또는 3주 주기의
1~5일차에 토포테칸 1.25mg/m2</td><td></td><td>
Table 23: Plasma Concentration (ng/mL) of ADC Following 6 mg/kg AIBW Q3W Dosing of MIRV in Study 0416
<table>
<tr><th>Time Point</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>CV (%)</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Q1, Q3</th><th>Min, Max</th></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 1 Postdose</td><td>203</td><td>141579.8</td><td>38300.5</td><td>27.1</td><td>136450.1</td><td>142000</td><td>119000, 159000</td><td>17100, 441000</td></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>194</td><td>30826.4</td><td>9416.1</td><td>30.5</td><td>28709.4</td><td>31250</td><td>26300, 36300</td><td>2570, 52700</td></tr>
<tr><td>Cycle 2 Day 1 Predose</td><td>197</td><td>5189.6</td><td>2580.8</td><td>49.7</td><td>4382.0</td><td>5080</td><td>3480, 6730</td><td>226, 18800</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 1 Postdose</td><td>165</td><td>130546.3</td><td>52650.3</td><td>40.3</td><td>101313.2</td><td>140000</td><td>117000, 162000</td><td>789, 284000</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>144</td><td>43251.2</td><td>13462.6</td><td>31.1</td><td>40775.8</td><td>41450</td><td>35500, 51200</td><td>4100, 90100</td></tr>
<tr><td>Cycle 4 Day 1 Predose</td><td>156</td><td>6927.5</td><td>3193.6</td><td>46.1</td><td>5836.3</td><td>7005</td><td>4760, 9225</td><td>324, 14600</td></tr>
<tr><td>End of Treatment</td><td>97</td><td>7727.6</td><td>8679.9</td><td>112.3</td><td>4622.3</td><td>5680</td><td>2600, 9490</td><td>250, 58500</td></tr>
<tr><td>30-day Follow-up</td><td>54</td><td>1318.8</td><td>1125.5</td><td>85.3</td><td>970.3</td><td>951.5</td><td>561, 1610</td><td>230, 5140</td></tr>
</table>
Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 14.3.8.

Table 24: Plasma Concentration (ng/mL) of TAb Following 6 mg/kg AIBW Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0416
<table>
<tr><th>Time Point</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>CV (%)</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Q1, Q3</th><th>Min, Max</th></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 1 Postdose</td><td>200</td><td>147412.2</td><td>41522.8</td><td>28.2</td><td>141349.8</td><td>146000</td><td>126500, 165000</td><td>9730, 465000</td></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>195</td><td>40528.5</td><td>14062.7</td><td>34.7</td><td>37257.7</td><td>41300</td><td>32500, 49100</td><td>2970, 121000</td></tr>
<tr><td>Cycle 2 Day 1 Predose</td><td>197</td><td>14928.9</td><td>15656.8</td><td>104.9</td><td>12012.0</td><td>13400</td><td>9640, 18300</td><td>540, 213000</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 1 Postdose</td><td>161</td><td>150289.9</td><td>55562.2</td><td>37.0</td><td>130730.5</td><td>161000</td><td>132000, 184000</td><td>8280, 308000</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>143</td><td>64489.9</td><td>21780.5</td><td>33.8</td><td>60089.2</td><td>61500</td><td>51700, 74800</td><td>2350, 138000</td></tr>
<tr><td>Cycle 4 Day 1 Predose</td><td>153</td><td>24659.8</td><td>11351.8</td><td>46.0</td><td>20901.2</td><td>24100</td><td>17900, 31000</td><td>720, 50300</td></tr>
<tr><td>End of Treatment</td><td>98</td><td>22739.8</td><td>16410.8</td><td>72.2</td><td>15961.1</td><td>19250</td><td>10300, 31700</td><td>821, 78500</td></tr>
<tr><td>30-day Follow-up</td><td>56</td><td>7444.4</td><td>5792.1</td><td>77.8</td><td>5302.7</td><td>6055</td><td>2860, 10500</td><td>577, 26100</td></tr>
</table>
Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 14.3.8.

Table 25: Plasma Concentration (ng/mL) of DM4 Following 6 mg/kg AIBW Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0416
<table>
<tr><th>Time Point</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>CV%</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Q1, Q3</th><th>Min, Max</th></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 1 Postdose</td><td>186</td><td>5.4</td><td>3.7</td><td>69.0</td><td>4.6</td><td>4.6</td><td>3.3, 6.3</td><td>0.8, 35.3</td></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>182</td><td>0.4</td><td>0.3</td><td>62.0</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.3, 0.5</td><td>0.1, 2.2</td></tr>
<tr><td>Cycle 2 Day 1 Predose</td><td>7</td><td>0.2</td><td>0.1</td><td>35.4</td><td>0.2</td><td>0.2</td><td>0.1, 0.3</td><td>0.1, 0.3</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 1 Postdose</td><td>142</td><td>4.9</td><td>3.2</td><td>64.4</td><td>4.0</td><td>4.1</td><td>3.1, 5.6</td><td>0.1, 17.7</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>139</td><td>0.4</td><td>0.3</td><td>62.2</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.3, 0.5</td><td>0.2, 2.5</td></tr>
<tr><td>Cycle 4 Day 1 Predose</td><td>17</td><td>0.4</td><td>1.0</td><td>254.8</td><td>0.2</td><td>0.1</td><td>0.1, 0.2</td><td>0.1, 4.4</td></tr>
<tr><td>End of Treatment</td><td>20</td><td>0.2</td><td>0.2</td><td>77.9</td><td>0.2</td><td>0.2</td><td>0.1, 0.3</td><td>0.1, 0.7</td></tr>
<tr><td>30-day Follow-up</td><td>1</td><td>0.1</td><td>-</td><td>-</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>0.1, 0.1</td><td>0.1, 0.1</td></tr>
</table>
Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 14.3.8.

Table 26: Plasma Concentration (ng/mL) of S-methyl DM4 Following 6 mg/kg AIBW Q3W Dosing of IMGN853 in Study 0416
<table>
<tr><th>Time Point</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>CV%</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Q1, Q3</th><th>Min, Max</th></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 1 Postdose</td><td>160</td><td>0.5</td><td>0.7</td><td>141.3</td><td>0.4</td><td>0.3</td><td>0.2, 0.6</td><td>0.1, 7.4</td></tr>
<tr><td>Cycle 1 Day 8</td><td>180</td><td>7.3</td><td>5.7</td><td>78.3</td><td>5.7</td><td>5.6</td><td>3.5, 9.4</td><td>0.6, 39.6</td></tr>
<tr><td>Cycle 2 Day 1 Predose</td><td>192</td><td>1.0</td><td>0.8</td><td>86.5</td><td>0.8</td><td>0.7</td><td>0.5, 1.1</td><td>0.1, 6.6</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 1 Postdose</td><td>154</td><td>3.7</td><td>2.7</td><td>73.7</td><td>2.8</td><td>3.2</td><td>1.7, 4.7</td><td>0.3, 14.2</td></tr>
<tr><td>Cycle 3 Day 8</td><td>139</td><td>5.4</td><td>4.2</td><td>77.8</td><td>4.2</td><td>4.3</td><td>2.5, 6.4</td><td>0.7, 27.6</td></tr>
<tr><td>Cycle 4 Day 1 Predose</td><td>150</td><td>0.8</td><td>0.6</td><td>71.2</td><td>0.7</td><td>0.6</td><td>0.4, 1.0</td><td>0.1, 3.7</td></tr>
<tr><td>End of Treatment</td><td>94</td><td>1.7</td><td>2.8</td><td>163.1</td><td>1.0</td><td>0.9</td><td>0.6, 1.8</td><td>0.1, 23.3</td></tr>
<tr><td>30-day Follow-up</td><td>51</td><td>0.7</td><td>0.8</td><td>121.8</td><td>0.5</td><td>0.4</td><td>0.3, 0.7</td><td>0.1, 5.2</td></tr>
</table>
Abbreviations: CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; CV = coefficient of variation.
Note: n is the number of patients at each visit. If the result is not numeric, it is treated as missing value.
Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 14.3.8.

<면역원성(ADA)>
-미르베툭시맙 소라브탄신을 투여한 218명 중 209명은 베이스라인 ADA 샘플이 사용 가능했으며, 베이스라인 ADA 발생률은 15%였음. 베이스라인 및 투여 후의 면역원성 데이터가 제공된 203명 중 24명(12%)에서 투여 중 ADA가 발생했으며, 3명(1%)에서 투여로 인해 강화된 ADA가 나타났고, 26명(13%)은 투여로 인한 변화가 없는 ADA를 보였으며, 150명(74%)은 ADA 음성이었음.
</td></tr>
</table>

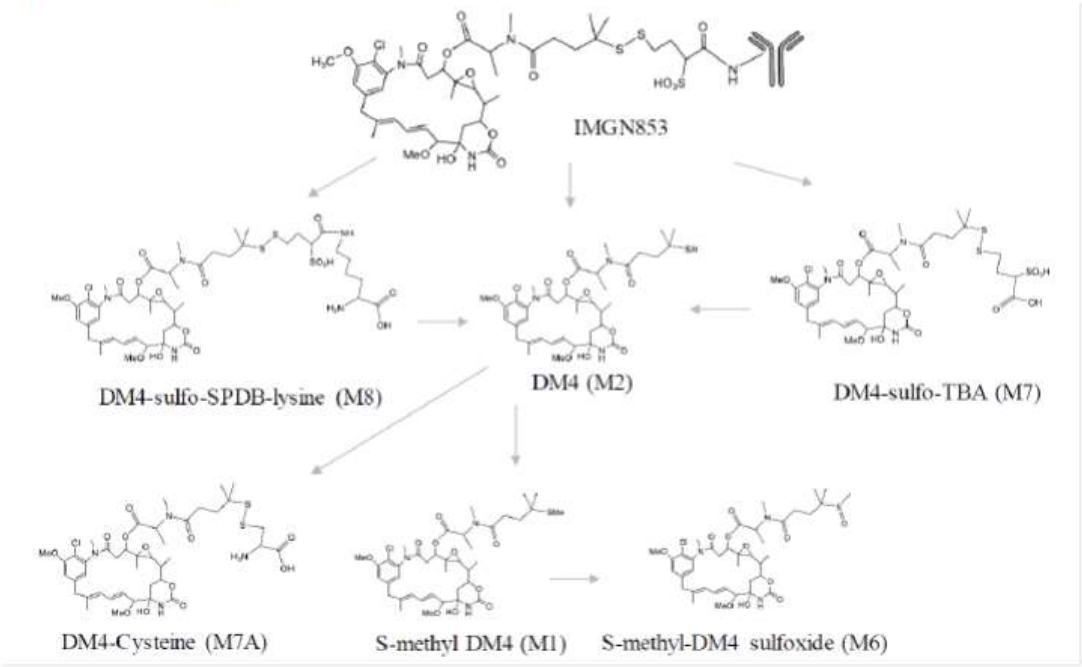
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강한 지원자를 대상으로 한 시험은 수행되지 않았음. 시험 0401에서 성인 난소암 및 기타 FOLR1 양성 고형 종양 환자에서 IMGN853의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 제1상 최초 인체 시험이 수행됨
- (흡수) 미르베툭시맙 소라브탄신(IMGN853)은 정맥 내(IV) 주입함. 1주기에서 6mg/kg AIBW로 투여했을 때 Tmax 중앙값은 2시간이었음. 미르베툭시맙 소라브탄신과 총 항체 농도-시간 프로파일은 유사하였음.
- (분포) 미르베툭시맙 소라브탄신을 6mg/kg AIBW로 IV 주입한 후(1주기), 평균 분포 용적(Vss)은 2.63±2.98 L였음. 집단 약동학 분석에서 추정된 중심 분포 용적과 주변 분포 용적은 각각 2.62 L와 1.75 L였음. 이는 미르베툭시맙 소라브탄신이 주로 혈장이나 혈관이 풍부한 조직에 분포할 가능성이 있음을 나타냄. DM4 및 S-메틸-DM4의

in vitro 인간 혈장단백결합은 99% 이상이었음. DM4의 경우 인간 혈액 내 DM4 농도가 증가할수록 혈액 세포로의 분포가 감소하였음. S-메틸 DM4의 경우, 시험한 모든 농도에서 인간 혈액 세포로의 분포는 비교적 일관되었음.

- (대사) 미르베툭시맙 소라브탄신(ADC)의 대사는 시험되지 않았음. 미르베툭시맙 소라브탄신의 단클론 항체는 IgG1 항체로, 이 항체는 주로 리소좀 분해에 의해 대사되거나 재사용됨. 세포독성 약물, DM4와 그 대사체인 S-메틸-DM4의 경우 in vitro 대사 시험을 수행함. DM4와 S-메틸-DM4의 생체내 변환을 담당하는 주요 CYP 효소로는 CYP3A4였으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6에 의한 DM4 또는 S-메틸-DM4의 대사 증거는 발견되지 않았음. 대사체 분석과 확인은 0401 시험에서 3주기 이후 수집된 환자 혈장 샘플의 일부를 사용해 수행되었음. DM4와 S-메틸 DM4는 혈장에서 주요 순환 대사체로 확인되었으며, DM4-설포-SPDB-라이신과 DM4-설포-TBA도 소량 관찰되었음. 환자의 소변 샘플에서는 6가지 대사체가 확인되었으며, S-메틸 DM4와 DM4-설포-SPDB-라이신이 주요 대사체로 검출되었음. 결과에 따르면 소변 배출은 DM4 및 관련 대사체 제거에 미미한 역할을 하였음

Figure 15: Proposed Metabolic Pathways for IMGN853



Source: IMG28-003, Figure 10.

- (제거) 미르베툭시맙 소라브탄신 AIBW 6mg/kg을 정맥 주사 후(1주기), 혈장 농도는 이중 지수 방식으로 감소하였으며, 기하평균 말단 소실 반감기($t_{½}$)는 115.1±27.85시간이고, 총 청소율(CL)은 18.91±9.81 mL/h였음.
- (PK) 미르베툭시맙 소라브탄신은 정맥 주사 후 투여량에 따라 농도가 증가하였으며, 농도-시간 프로파일은 이중상 제거와 일관되었음. 3.3 mg/kg에서 7 mg/kg TBW까지의 용량에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 CL, Vss 및 $t_{½}$는 일반적으로 일관되었고, 반복투여 시 축적은 최소였음. 0.15 mg/kg에서 2.0 mg/kg TBW까지의 낮은 용량 범위에서 반감기($t_{½}$)는 증가하고 청소율(CL)은 감소하는 경향이 나타났으며, 이는 표적 매개 약물 제거와 같은 포화 가능한 제거 메커니즘을 나타냄. 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출 매개변수는 일반적으로 투여량에 비례하여 증가하였으며, CL과 Vss는 Q3W 투여에서 관찰된 것과 유사하였음. 0403 시험에서, 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW를 반복 투여한 후(3주기), 미르베툭시맙 소라브탄신의 기하평균(SD) Cmax는 122.5(40.51) µg/mL였으며, AUC0-τ는 22.2(4.94) h*mg/mL였음. 기하평균(SD) 축적비는 1.15(0.531)로 추정되었으며, 이는 미르베툭시맙 소라브탄신의 축적이 미미함을 나타냄.
- (총 항체 약동학) 총 항체의 노출은 대체로 용량에 비례하여 증가하였음. TAb의 약동학 프로파일은 완전한 ADC와 유사하였음. TAb의 제거 속도는 ADC보다 느렸기 때문에 ADC에 비해 최저 농도가 약간 더 높았음.

0403 시험에서, 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW를 반복 투여한 후(3주기), 총 항체의 기하평균(SD) Cmax는 138.4(42.22) μg/mL였으며, AUC0-τ는 31.37(7.95) h*mg/mL였음. 기하평균(SD) 축적비는 1.39(0.54)로 추정되어, 총 항체의 축적량이 미미함을 나타냄

- (DM4 및 S-메틸-DM4의 약동학) DM4 및 S-메틸-DM4에 대한 노출은 대체로 낮았음. 0403 시험의 1주기에서 DM4의 Cmax 및 AUC0-τ 대비 ADC 비율은 각각 0.468%와 0.438%였음. S-메틸-DM4의 Cmax 및 AUC0-τ 대비 ADC 비율은 각각 0.676%와 1.4%였음. 1주기에서 3주기까지의 축적은 거의 없었으며, DM4 및 S-메틸-DM4의 기하평균 축적비는 각각 1.11 및 1.01이었음.
- (용량 비례성(선형성) Q3W 투여 일정에서 3.3 mg/kg에서 7 mg/kg TBW 범위의 미르베툭시맙 소라브탄신을 투여받은 환자에서 ADC와 TAb의 노출은 이 용량 범위에서 AUC∞ 및 Cmax에 대해 대체로 용량에 비례하여 증가하였음. 6 mg/kg AIBW의 제안된 투여 용량은 이 범위 내에 있으며, 이 용량에 대한 CL은 3.3~7 mg/kg TBW 범위의 다른 용량에서 관찰된 것과 유사함. 0.15~2mg/kg TBW의 낮은 용량 범위에서 청소율은 용량이 증가함에 따라 감소했으며, 이는 표적 매개 약물 분포와 같은 포화성 제거 메커니즘과 관련이 있을 가능성이 높음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- (성별) 미르베툭시맙 소라브탄신은 난소암 환자를 대상으로 하므로, 집단 PK 분석에서 미평가
- (체중) popPK 분석에서 공변량 분석에 따르면 AIBW만이 CL과 ADC의 중심 분포 용적, 세포독성 약물의 대사산물 형성에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났음. 미르베툭시맙 소라브탄신을 AIBW 6mg/kg으로 투여했을 때, AIBW가 5~95%인 환자의 ADC와 DM4 노출에 대한 AIBW 효과는 AIBW의 중앙값을 가진 환자와 5% 이상 차이가 나지 않았음. 모델 예측 결과는 6 mg/kg AIBW Q3W, 고정 용량 투여(360mg Q3W), 그리고 6mg/kg TBW Q3W 용량 계획에서 각각 시뮬레이션하였음. 고정 용량 투여(360mg 총용량)에서는 체중이 낮은 환자에게서 더 높은 노출이, 체중이 높은 환자에게서 더 낮은 노출이 나타난 반면, 6mg/kg TBW 용량 계획에서는 체중이 높은 환자에서 더 높은 노출이, 체중이 낮은 환자에서 더 낮은 노출이 나타났음. 6 mg/kg AIBW 용량 계획에서는 체중 분포에 걸쳐 유사한 노출을 보였음
- (알부민) popPK 분석에서 ALB가 5~95백분위수 범위에 있는 환자의 경우 6mg/kg AIBW 투여 후 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 노출은 베이스라인 환자에 비해 ±15% 이내로 달라질 것으로 예측됨
- (연령) popPK 분석 결과 연령은 분포 부피에 유의미한 영향을 미치는 공변량으로 나타났음. 환자의 나이는 32세~89세이었으며, 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출은 65세 미만과 65세 이상 환자 간에 비슷하였음. 5번째에서 95번째 백분위수까지의 나이에서 Cmax,ss는 최대 3.51% 차이를 보였으나, AUCss에는 영향을 미치지 않았음.
- (종양 크기) popPK 분석에서 베이스라인 종양 크기가 5~95백분위수인 환자의 경우 6mg/kg AIBW 투여 후 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 노출은 베이스라인 환자에 비해 ±5% 이내로 달라질 것으로 예측되었음
- (가용성 FRα(sFRα)) popPK 분석에서 베이스라인 sFRα가 5~95백분위수에 해당하는 환자의 경우 6mg/kg AIBW 투여 후 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 노출은 베이스라인 환자에 비해 ±10% 이내로 달라질 것으로 예측되었음
- (인종 및 민족) 4가지 임상시험에 참여한 대부분의 환자는 백인이었으며(84.7%, N=642), 흑인은 2.6%(N=20), 아시아인은 5.7%(N=43), 기타 또는 인종이 보고되지 않은 환자는 6.7%(N=51)였음. 집단 약동학 분석을 통해 개별 노출을 예측한 결과, 인종에 따른 차이는 없는 것으로 나타났음
- (신장애) 별도의 임상시험은 실시하지 않음. 경증 및 중등도의 신장애 환자들의 ADC, DM4 및 S-메틸-DM4 노출은 정상 신기능 환자들과 유사하였음. 중증 또는 말기 신부전 환자에 대한 데이터는 불충분하였음.
- (간장애) 별도의 임상시험은 실시하지 않음. 경증 간장애 환자들의 ADC, DM4 및 S-메틸-DM4 노출은 정상 간기능 환자들과 유사하였음. 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 데이터는 불충분하였음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- (약물상호작용(DDI)) 약물상호작용 시험을 위한 임상시험은 수행되지 않았음. 4가지 임상시험 기간 중 첫 3주기

동안 33명이 심바스타틴을 병용투여하였고 16명이 다른 P-gp 억제제를 투여하였으나 해당 환자의 ADC, DM4, S-메틸-DM4 노출은 다른 환자들과 유사하였음. 첫 3주기 동안 약한 또는 중간 강도의 CYP3A4 억제제를 투여한 환자들은 각각 19명과 59명이었으며, 이 환자들의 ADC, DM4, S-메틸-DM4 노출은 6mg/kg AIBW에서 다른 환자들의 노출과 유사하였음

- (in vitro 시험) 인간 생체재료를 사용한 비임상 시험에서 DM4 및 S-메틸 DM4의 생체 내 변환을 담당하는 주요 CYP450 효소는 CYP3A4이었음. DM4 및 S-메틸 DM4는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4/5에 대해 직접적인 억제를 나타내지 않았으나 DM4는 시간 의존적 CYP3A4 억제를 보였고, S-메틸 DM4는 CYP2C8 및 CYP2C9에 대해 약한 시간 의존적 억제를 나타냈음. DM4 및 S-메틸 DM4는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4의 유도 효과를 나타내지 않았음. DM4 및 S-메틸 DM4는 P-gp 기질로 작용하였으나, 두 물질 모두 이 유출 수송체의 억제제는 아니었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

(ADC 모델)

- 미르베툭시맙 소라브탄신의 약동학적 특성을 설명하고, 약동학 매개변수와 노출에 대한 내재적 및 외재적 요인의 영향을 탐색하며, 투여 반응의 변동성을 최소화하면서 용량 선정을 위해 분석함
- 미르베툭시맙 소라브탄신, 세포독성 DM4 및 대사산물 S-메틸-DM4의 약동학적 특성을 설명하기 위한 반기계적 집단 약동학 모델이 개발되었음. 이 모델은 0401과 0403 시험 데이터를 바탕으로 이루어졌으며, 0417 시험의 외부 검증을 실시하였음. 이후 0416 시험 데이터를 추가하여 4개 임상시험 데이터를 결합하여 popPK 모델 및 공변량 영향을 재평가함.
- 총 758명의 15,753개의 약동학적 관찰(미르베툭시맙 소라브탄신 7949개, DM4 3042개, S-메틸-DM4 4762개)이 popPK 분석에 사용되었음. 692/758명(91.3%)이 6mg/kg AIBW Q3W로 투여받았음. 가장 낮은 용량과 가장 높은 용량은 각각 0.15mg/kg TBW와 7mg/kg TBW였으며, 이를 AIBW로 변환했을 때 각각 0.161mg/kg AIBW와 8.71mg/kg AIBW으로, 선정된 투여 용량인 6mg/kg AIBW의 2.69%와 145%였음
- 미르베툭시맙 소라브탄신, DM4 및 S-메틸-DM4의 분포를 설명하는 popPK 모델을 개발하기 위해 순차적 접근 방식을 취했다. 미르베툭시맙 소라브탄신의 구조적 모델(ADC 모델)은 단순한 1구획 모델에서 시작하여 복잡성이 증가하였음. 다양한 개별 간 변동(IIV) 모델과 잔여 변동(RSV) 모델이 조사되었음. 미르베툭시맙 소라브탄신의 약동학 매개 변수에 대한 환자 공변량 효과는 단계별로 평가되었음. 이후, 결합된 반-기계적 모델(세포독성 약물 모델)을 DM4 및 S-메틸-DM4 혈장 농도에 맞추었고 ADC 모델의 추정치에 미르베툭시맙 소라브탄신 PK 매개변수를 고정하였음. 결합된 구조 모델이 얻어진 후, DM4 및 S-메틸-DM4의 약동학에 대한 공변량 효과를 평가하였음. 최종 모델은 매개변수의 정확도, 조건 수, 시각적 예측 검사(VPC) 및 약리학적 타당성을 기반으로 평가되었음
- (ADC 모델) 미르베툭시맙 소라브탄신의 전체 약동학적 프로파일은 중앙 구획에서 선형(비특이적) 및 비선형(표적 매개) 제거 경로가 결합된 2구획 모델을 통해 가장 잘 설명되었음. 적합도(GOF) 플롯과 시각적 예측 검사(VPC)를 포함한 모델 진단 결과, 최종 모델이 전체 데이터를 적절하게 설명하였음. ADC 모델의 집단 약동학 매개변수는 CL, 중심 분포 용적(V1), 주변 분포 용적(V2) 및 구획 간 청소율(Q)의 전형적인 값은 각각 0.0153 L/hr, 2.62 L, 1.75 L, 0.00995 L/hr로 추정되었음. Vmax와 Km값은 각각 0.00118 μmol/hr와 0.0421 μmol/L로 추정되었음. 비선형 제거가 포화 상태일 때, 미르베툭시맙 소라브탄신의 분포(α) 및 제거(β) 반감기는 각각 2.23일과 11.1일로 예측되었음. 개별 변동성(IIV)은 CL(22.2% CV), V1(16.3% CV), V2(20.9% CV)에서 중간 수준이었고, Km에서는 더 높았음(63.3% CV). 비례 잔여 변동성은 18.3%로 추정되었음. 단계적 공변량 모델링(SCM) 접근법을 사용하였을 때 통계적으로 유의한 공변량은 CL 및 V1의 AIBW, CL의 알부민(ALB), V1의 나이, CL의 종양 크기였음
- 베이스라인 sFRα 농도는 시험 0401과 0403의 환자 중 41%에서 sFRα 측정값을 사용할 수 없어 이전에 SCM에서 잠재적 공변량으로 평가되지 않았으나, 시험 0416과 0417의 대부분(84.7%)에서 사용 가능한 베이스라인 sFRα 농도는 CL과 통계적으로 유의미한 관계를 시사했고, 이는 결과적으로 공변량 모델에 추가되었음. 전반적으로 이러한 공변량 효과를 추가할 경우 기본 모델에서 최종 모델로 CL 및 V1에서 설명되지 않는 IIV가 감소했음. 공변량

영향 관련하여, AIBW가 PK 매개변수에 가장 큰 영향을 미쳤으나, 6mg/kg AIBW 투여와 AIBW에 따라 용량을 투여할 때 노출에 대한 영향은 무시할 수 있었음. 항정상태 AUC와 Cmax는 5% 미만으로 변할 것으로 예상되며, 이는 AIBW 기반 요법을 뒷받침함. 다른 공변량 또한 노출에 미치는 영향이 제한적이었음(AUC와 Cmax 모두에 대해 0.8-1.25배 이내 효과 크기).

- 미르베툭시맙 소라브탄신 노출은 경증 또는 중등도 신장애 환자와 정상 신기능 환자 간에 유사하였음. 경증 간장애 환자와 정상 간기능 환자와 노출에 차이가 없었음.

(세포독성 약물 모델)

- ADC 모델과 유사하게, 세포독성 약물 및 대사산물 모델도 시험 0401과 시험 0403의 PK 데이터를 사용하여 처음 개발되었고, 그런 다음 시험 0417과 시험 0416의 PK 데이터를 사용하여 외부 검증되었음. 세포독성 약물-대사산물 모델(세포독성 약물 모델)은 DM4에 대한 중심 및 표적 구획과 S-메틸 DM4에 대한 중심 구획을 포함하고 있었음. 이 모델은 시험 0417과 시험 0416 PK 데이터를 잘 설명할 수 있었으며, 예측 수정된 VPC나 적합도 플롯에서 주요 추세가 확인되지 않아 최종 모델의 수행능력이 수용가능함을 나타냄
- DM4의 표적 분포 용적, DM4의 CL, DM4에 대한 중심 구획(VDM4), DM4에서 S-메틸-DM4로의 대사(METDM4), S-메틸 DM4의 분포 용적(VSDM4), 및 S-메틸-DM4의 CL의 일반적인 값은 각각 241 L, 2.44 L/hr, 3.66 L, 7.54 L/hr, 21.9 L, 및 1.98 L/hr로 나타났다. VDM4, CL40, METDM4, VSDM4 및 CL50에서의 IIV 추정치는 각각 91%, 61.9%, 19.8%, 175% 및 65.9%로 나타났음.
- 이후의 SCM에서 METDM4(세포독성 약물에서 대사산물 형성)에서 AIBW와 ALT 공변량이 유의하였으나, DM4의 노출에 미치는 영향이 제한적이었으며 5번째에서 95번째 백분위수의 환자에서 AUCss 및 Cmax,ss는 기준 환자 대비 0.8~1.25배 정도였음. S-메틸 DM4의 경우, 95번째 백분위수 환자에서 기준 환자에 비해 32.5% 더 높은 AUCss와 38.9% 더 높은 Cmax,ss가, 5번째 백분위수 환자에서는 기준 환자에 비해 각각 22.2% 및 25.3% 더 낮은 값이 관찰되었음. S-메틸 DM4에 대한 노출 변동성은 DM4 및 ADC에 비해 더 컸으나, 0403 시험의 3주기에서 S-메틸 DM4의 Cmax에 대한 CV%는 87.5%, DM4의 경우 50.6%, ADC의 경우 29.6%였음. S-메틸 DM4의 AUC0-∞에 대한 CV%는 82.6%, DM4의 경우 34.4% 및 ADC의 경우 21.9%였음. GOF 플롯과 VPC를 포함한 모델 진단은 최종 모델이 데이터 전체를 적절하게 설명한다는 것을 보여주었음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

(노출-반응 분석)

- 노출-반응(E-R) 분석은 4개의 임상시험에서 IMGN853의 노출과 다양한 유효성 또는 안전성 지표 간의 관계를 평가하기 위해 수행되었음. E-R 분석을 수행하기 위해 업데이트된 popPK 모델을 사용하여 미르베툭시맙 소라브탄신, DM4 및 S-메틸 DM4의 AUC0-d21, Cmax 및 Ctrough를 도출했음.
- 유효성 평가 변수로는 무진행 생존(PFS), 객관적 반응률(ORR), 전체 생존(OS), 반응 지속 기간(DOR)이 포함됨. 안전성 평가 변수로는 2등급 이상의 안구 이상 반응(AE), 안구 AE 발현 시간, 2등급 이상의 말초 신경병증, 폐염증, 3등급 이상의 투여 중 발생한이상 반응(TEAE), 그리고 중대한 이상 반응(SAE)이 포함되었음. 평가된 공변량에는 환자의 인구학적 특성, 임상 실험실 검사 결과 및 환자의 기존 치료 이력이 포함되었음
- 이분적 평가 변수(dichotomous endpoint)인 ORR 및 AE 발생률은 로지스틱 회귀를 사용하여 모델링됨. PFS, OS, DOR 및 첫 번째 안구 AE 사례 발생까지의 시간과 같은 사건까지의 시간 평가 변수(time-to-event endpoint)는 각 노출 지표의 사분위수로 계층화된 Kaplan-Meier 플롯을 사용하여 분석되었으며, E-R 관계는 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 특성화되었음
- E-R 분석에서 유효성은 최근 완료된 무작위화된 핵심임상시험인 0416에 기반하여 새롭게 분석했으며, 안전성은 4개의 임상시험(0401, 0403, 0417 및 0416)의 데이터를 통합하여 분석하였음.
- (유효성)

  - 무진행 생존(PFS) : 0416 시험에서 PFS 모델에서는 미르베툭시맙 소라브탄신의 Ctrough가 최종 모델로 선택되

었으며, sFRα, 베이스라인 종양 부하, 기존 베바시주맙 치료 여부, ECOG 점수, 그리고 지역을 공변량으로 포함하였음. 모델에서 예측된 생존율은 미르베툭시맙 소라브탄신의 Ctrough가 75번째 사분위수인 환자들이 25번째 사분위수인 환자들보다 더 오래 생존함을 나타냈음. 마찬가지로, sFRα 수치가 높을수록 더 긴 PFS가 나타났음. 이전 베바시주맙 노출, 더 높은 ECOG 점수, 미국에서 치료를 받은 환자는 모두 더 짧은 PFS를 나타냈음

- 객관적 반응률(ORR) : 0416에서, ADC의 Ctrough와 AUC0-d21 모두에 대해 노출-반응 관계가 확인되었음. Ctrough가 ORR의 예측 변수로 선택되었고 다른 노출 지표 중에서는 ORR의 통계적으로 유의미한 예측 변수가 발견되지 않았음. 하위 25% 백분위수(Q1)에서는 객관적 반응을 보인 환자가 거의 없었으며, 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출이 증가할수록 반응률이 증가하였음
- 전체 생존 기간(OS) : 0416에서 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 시험자들이 평가한 OS를 분석하였으며, 이는 미르베툭시맙 소라브탄신의 Ctrough, 베이스라인 종양 부하, 기존 베바시주맙 사용 경험, 기존 PARP 억제제 사용 경험, ALB 및 ALP와 상관관계가 있었음. 미르베툭시맙 소라브탄신 노출이 높을 때와 환자가 기존에 PARP 억제제에 노출되었을 때 OS가 더 길었으나, 기존에 베바시주맙을 사용한 환자와 베이스라인 종양 부하가 큰 환자에서는 OS가 더 짧았음. 모델로 예측된 생존 기간에 따르면, 75번째 백분위수에서의 Ctrough 농도를 가진 환자는 25번째 백분위수에서의 Ctrough 농도를 가진 환자보다 더 오래 생존하는 것으로 나타났음
- 반응 지속 기간(DOR) : 0416에서 DOR은 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출과는 무관한 것으로 나타났음. Cox 비례 위험 분석에서는 DOR이 기저 ECOG 점수와 sFRα와 상관관계가 있음을 나타냈음. 더 높은 ECOG 점수는 더 짧은 DOR과 연관되었으며, sFRα 발현이 증가할수록 더 긴 DOR이 나타났음

• (안전성)

- (2등급 이상의 눈 AE) “각막병증(keratopathy)”과 “시야 흐림(vision blurred)”이라는 이상반응 PT term을 기준으로 E-R 분석이 수행함. 이 이분형 평가 변수에 대해 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 3가지 분석 항목(ADC, DM4, S-메틸 DM4)의 각 노출 지표(Cmax, Ctrough, AUC0-d21)와 AE 발생률 간의 관계를 분석하였음. 미르베툭시맙 소라브탄신의 AUC0-d21이 눈 AE와 연관성이 있는 것으로 확인되었으며, 주요 공변량으로는 베이스라인 표적 종양 크기, ALP, ALT, AIBW 및 sFRα가 포함되었음. 미르베툭시맙 소라브탄신 AUC0-d21의 최하위 사분위수에 해당하는 환자들 중에서 2등급 이상의 눈 AE가 발생한 환자는 거의 없었음. 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출이 증가할수록 안구 AE 발생 확률이 증가했음. 또한, 미르베툭시맙 소라브탄신 AUC0-d21이 높은 환자일수록 눈 AE가 더 일찍 발생하는 것으로 나타났음. 다른 공변량의 영향은 미미하였음.
- (2등급 이상의 말초신경병증) ADC, DM4, S-메틸 DM4의 각 노출 지표(Cmax, Ctrough, AUC0-d21) 간의 관계를 로지스틱 회귀 분석을 통해 평가한 결과, ADC의 AUC0-d21이 말초신경병증의 발생률과 통계적으로 유의한 공변량인 연령와 상관관계가 있는 것으로 나타났음. 미르베툭시맙 소라브탄신의 AUC가 증가함에 따라 말초신경병증의 발생률은 서서히 증가하였으며, 연령이 높은 환자에서 말초신경병증 발생 확률이 더 높았음. S-메틸 DM4의 Cmax이 증가할수록 SAE 발생률이 증가하였으며, ALB, 기존 베바시주맙 노출, 베이스라인 ECOG 점수가 유의한 공변량으로 확인되었음.
- (간질성 폐질환(ILD)을 포함한 폐염증) E-R 관계는 확인되지 않았음. 3등급 이상의 TEAE는 미르베툭시맙 소라브탄신의 노출과 무관했지만, ALB와 베이스라인 ECOG 점수가 3등급 이상의 TEAE와 연관이 있었음

(농도-QTc 분석)

- 0401 시험의 용량 증가 및 확장 단계에 등록된 환자의 데이터를 활용하여 약물 농도-심전도(ECG) 관계를 평가함. 선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 IMGN853의 혈장 농도와 ΔQTc(시간에 맞춘 약물 농도 및 QTc 간격 변화, 베이스라인 보정)를 정량화함. 이 모델을 사용하여 모집단 기울기와 베이스라인으로부터 QTc 간격의 변화와 미르베툭시맙 소라브탄신의 혈장 농도 간의 관계 기울기의 표준 오차를 추정함. 분석에는 Fridericia 및 Bazett 교정 QT(QTcF, QTcB) 데이터가 모두 포함되었으며, 이 분석에는 RR 및 QT 데이터가 완전하고 PK 데이터가 사용가능한 용량 증량 및 확장 코호트에 등록된 117명의 환자의 데이터가 포함되었음.
- ADC 농도와 QTcF 또는 QTcB의 변화 사이에 유의미한 관계가 관찰되는 반면, Cmax에서 베이스라인으로부터 추정된 변화는 QTcF의 경우 -0.81ms(95% CI의 상한은 1.11ms)이고 QTcB의 경우 0.38ms(95% CI의 상한은

2.43ms)인 것으로 나타났음. 이를 바탕으로, 6 mg/kg AIBW 투여 후 Cmax의 두 배 이상의 농도에서도 QTcF 값이 10 ms를 초과하지 않을 것으로 예상되었음

- 시간 평균 데이터를 통해 IMGN853의 모든 용량 수준에서 QTcF 지속 시간의 베이스라인으로부터 평균 변화는 -3.4ms로 나타났음. QTcB의 경우 모든 투여 후 시점에 대한 베이스라인으로부터 평균 변화는 -2.1ms였음. 개별 시간 지점과 주기에 따른 분석에서도 IMGN853이 QTc 간격에 미치는 영향을 확인할 수 없었음

(용량 설정 근거)

- 0401 시험에서 얻은 데이터를 기반으로 2상 용량(RP2D)과 일정을 선정함. 이는 FRα 양성 고형 종양을 가진 성인 환자에게 단독 요법으로 미르베툭시맙 소라브탄신을 IV로 투여하여 MTD(최대 내약 용량)를 설정하고 RP2D를 결정하기 위해 설계된 최초의 FIH 시험이었음. 이 시험은 용량 증량 단계와 용량 확장 단계로 구성되었으며, 용량 증량 단계에서는 환자의 총 체중(TBW)과 표준 체중(AIBW)에 따른 용량을 평가하였으며, 두 가지 일정(일정 A(Q3W)와 일정 B(28일 주기, 1, 8, 15일차))을 테스트하였으나 주간 투여 요법은 Q3W 일정과 비교했을 때 안전성 프로파일 개선이 나타나지 않아 확장되지 않았음
- 그 후, 미르베툭시맙 소라브탄신을 5mg/kg AIBW(7명)와 6mg/kg AIBW(7명)로 투여하여, 수집된 안전성 및 반응 데이터를 평가한 후 6mg/kg AIBW를 MTD와 RP2D로 결정함. 해당 확장 코호트의 결과는 3상 시험에서의 용법용량을 결정함. 노출-반응 분석 결과도 해당 설정 근거를 뒷받침하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [시험 0416, MIRASOL] 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학 요법을 비교한 무작위, 오픈라벨, 3상 시험				
3상	3상(N=453): 종양에서 높은 수준의 FRα를 발현하는 백금 저항성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자. 투여군 1(N=227): 미르베툭시맙 소라브탄신 투여군 2(N=226): IC(Pac, PLD 또는 토포테칸)	투여군 1 - 3주 주기의 1일차에 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW 투여군 2 - IC (Pac, PLD, 또는 토포테칸) 4주 주기의 1, 8, 15, 22일차에 Pac 80mg/m2 4주 주기의 1일차에 PLD 40mg/m2 4주 주기의 1, 8, 15일차에 토포테칸 4mg/m2 투여 또는 3주 주기의 1~5일차에 토포테칸 1.25mg/m2	유효성, 안전성	<유효성> (1차) ITT 시험자 평가 PFS 453명(시험군 227명, 대조군 226명) 시험자 평가 PFS HR이 0.65(95% CI, 0.521, 0.808)로, 1차 유효성 평가변수를 만족함(로그-순위 p<0.0001). ITT군에서 시험자 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.62개월(95% CI, 4.34, 5.95), IC 화학요법군에서 3.98개월(95% CI, 2.86, 4.47)이었음. (주요 2차) ORR, OS -(ORR) 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 42.3%(95% CI, 35.8, 49.0), IC 화학요법군에서 15.9%(95% CI, 11.4, 21.4)이었음. 두 군 간에 ORR 차이는 26.4%p(95% CI, 18.4, 34.4)였고, 오즈비는 3.81(95% CI, 2.440, 5.940)이었음. -(OS) OS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군의 경우 16.46개월(95% CI, 14.46, 24.57) vs IC 화학요법군의 경우 12.75개월(95% CI, 10.91, 14.36)이었고, HR은 0.67 (95% CI, 0.504, 0.885)이었음. <안전성> · MIRV를 투여한 218명 중 총 210명(96%)이 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 이 중 86%는 시험 약물과 관련된 TEAE였음. MIRV 투여 환자의 절반 이하(42%)가 3등급 이상의 TEAE를 경험하였음. 52명(24%)의 환자가 1건 이상의 SAE를 보고하였으며, 이 중 9%는 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었음. 대부분의 TEAE는 관리가능했으며, TEAE 또는 시험 약물 관련 TEAE로 인해 MIRV 투여를 중단한 환자는 낮은 비율(각각 9%, 6%)로 나타났음. 시험 기간 중 또는 MIRV의 마지막 투여 후 30일 이내에 총 5명(2%)의 환자가 사망하였음 · IC Chemo 207명 중 총 194명(94%)이 1건 이상의 TEAE를

				경험하였으며, 이 중 81%는 약물 관련 TEAE였음. IC Chemo 투여 환자의 절반 이상(54%)이 3등급 이상의 TEAE를 보고하였음. 68명(33%)은 1건 이상의 SAE를 보고하였음. 대부분의 TEAE는 관리가능하였으며, TEAE(16%) 또는 약물 관련 TEAE(9%)로 인해 IC Chemo를 중단한 환자 비율이 낮은 것으로 나타났음. 시험 기간 중 또는 IC Chemo의 마지막 투여 후 30일 이내에 총 5명(2%)이 사망함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [0416, MIRASOL] 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정(IC) 화학요법을 비교한 무작위, 오픈라벨, 3상 시험

1) 시험설계

· Ventana FOLR1 (FOLR-2.1) CDx 분석을 이용하여 결정된 FRα 고발현 PROC 환자를 대상으로 한 무작위배정, 3상 시험임.

· 이전에 1~3가지의 전신 항암 요법을 투여받은 환자에서 IC 화학요법과 비교하여 미르베툭시맙 소라브탄신의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 글로벌, 라벨-공개, 다기관 임상시험으로 원발성 백금-불응성 질환 환자는 제외되었음. 적합한 환자를 아래 치료군에 1:1로 무작위배정함

: 1군: 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW IV Q3W (N = 227)

: 2군: IC 단일제 화학요법 (N = 226)

- 파클리탁셀 80 mg/m2 IV 주 1회(QW) (n = 92)
- PLD 40 mg/m2 IV 4주마다 (Q4W) (n = 81)
- 토포테칸 4 mg/m2 IV를 4주 주기 내의 1, 8, 15일차에 투여; 1.25 mg/m2을 3주 주기 내의 1일차부터 5일차까지 투여(n = 53)

· 이전에 투여받은 요법의 수(1 vs 2 vs 3)와 계획된 IC 화학요법(파클리탁셀, PLD, 또는 토포테칸)으로 층화되었음. 시험약은 PD, 허용할 수 없는 독성, 사망, 또는 동의 철회 중 가장 먼저 발생하는 시점까지 투여되었음. 방사선학적 종양 평가가 스크리닝 시, 그리고 이후 처음 36주 동안에는 1차 주기 1일차부터 6주(± 1주)마다, 이후에는 PD, 사망, 새로운 항암 요법 시작, 또는 환자의 동의 철회 중 가장 먼저 발생하는 시점까지 12주마다(± 3주)마다 실시되었음. 민감도 분석으로서 BICR에 의한 PFS 및 ORR 평가를 위해 촬영 이미지도 수집함

Table 5: Study Drug Doses and Schedules of Administration

Group	Drug	Dose	Dosing Schedule
Arm 1	MIRV	6 mg/kg AIBW	Day 1, of a 3-week cycle
Arm 2	Pac	80 mg/m^2	Days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle
	PLD	40 mg/m^2	Day 1 of a 4-week cycle
	Topo	4 mg/m^2	Days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle
	Topo	1.25 mg/m^2	Days 1 to 5 of a 3-week cycle

Abbreviations: MIRV = mirvetuximab soravtansine ; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Topo = topotecan; AIBW = adjusted ideal body weight.

2) 유효성 평가변수

· (1차) PFS(무작위배정 시점부터 시험자가 평가한 PD 또는 사망 중 먼저 발생하는 시점까지의 기간)

· (주요 2차)

: ORR(시험자 평가, 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR)의 최고 전체 반응(BOR))

: OS(무작위배정일로부터 사망일까지의 기간)

: PRO 평가(QoLP), EORTC 삶의 질 설문[난소암 모듈(EORTC QLQ-OV28)의 복부/위장관(GI) 하위척도상에서 8/9주차에 ≥ 15점의 개선을 나타낸 환자의 수]

· (추가 2차)

: DOR(확증된 객관적 반응(CR 또는 PR)을 달성한 모든 환자에 대하여 최초 반응 시점으로부터 시험자가 평가한 PD까지의 시간)

: PFS2(무작위배정일로부터 이차 질환 진행 또는 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 기간)

: BICR에 의한 PFS 및 ORR (민감도 분석)

3) 가설

· 시험 0416에 대한 유효성 분석은 시험에 대한 통계분석계획(SAP)에 사전에 명시되었음. 시험 설계는 PFS에 대한 생존 함수가 미르베툭시맙 소라브탄신군과 IC 화학요법군 간에 같다는 귀무가설을 PFS에 대한 생존 함수가 두 군 간에 다르다는 대립 가설과 비교하여 검정함. 적어도 330건의 PFS 사건이 관찰되었을 때(시험자에 의해 결정됨) PFS에 대한 최종 분석이 수행되었음

5) 분석군

· ITT(Intent-to-Treat): 모든 무작위배정 환자. 무작위배정된 치료군에 따라 분석(1차 유효성 평가)

· 종단 기간 집단(Longitudinal Period population): 무작위배정 시점부터 8/9주차 평가까지 생존하여 시험을 계속했고, 베이스라인과 8/9주차 모두에 대한 QoL 자료가 있는 모든 무작위배정 환자

· 안전성 분석군(SAS): 최소 1회 용량을 투여받은 모든 환자. 받은 치료에 따라 분석

Table 10: Summary of Analysis Populations

	MIRV	IC Chemotherapy				Total
		Total	Pac	PLD	Topo	
Screened, n						2307
Randomized (Intent-to-Treat Population) [a], n	227	226	92	81	53	453
Safety Population [b], n (%)	218 (96)	207 (92)	82 (89)	76 (94)	49 (92)	425 (94)
Per-Protocol Population [c], n (%)	217 (96)	204 (90)	80 (87)	75 (93)	49 (92)	421 (93)
CA-125–Evaluable Population [d], n (%)	181 (80)	155 (69)	68 (74)	50 (62)	37 (70)	336 (74)
Response Evaluable Population per BICR [e], n (%)	209 (92)	200 (88)	79 (86)	73 (90)	48 (91)	409 (90)
Response Evaluable Population per Investigator [f], n (%)	216 (95)	206 (91)	82 (89)	75 (93)	49 (92)	422 (93)
Pharmacokinetic (PK) Analysis Population [g], n (%)	215 (95)	NA	NA	NA	NA	215 (47)
Longitudinal Period Population [h], n (%)	147 (65)	126 (56)	56 (61)	43 (53)	27 (51)	273 (60)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; FRα = folate receptor α; IC = investigator's choice; ITT = intent-to-treat; MIRV= mirvetuximab soravtansine; NA = not applicable; Pac = paclitaxel; PK = pharmacokinetics; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; QoL = quality of life; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TEAE=treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.

[a] The ITT population is defined as all patients randomized to the study, regardless of whether or not patients received study treatment (MIRV or IC Chemo).

[b] The Safety population is defined as all patients in ITT who received at least 1 dose of MIRV or IC Chemo.

[c] The Per-Protocol population is defined as all patients randomized to the study who have received at least 1 dose of the study drug, excluding patients whose tumors do not have FRα positivity as defined by the Ventana FOLR1 (assay high expression, and/or who have received four (4) or more prior lines of anticancer systemic therapy, and/or who do not meet the eligibility criterion of being platinum resistant, and/or who meet the protocol exclusion criterion of being primary platinum refractory.

[d] The CA-125–Evaluable population is defined as all patients randomized to the study who have received at least 1 dose of MIRV or IC Chemo, whose pretreatment sample is ≥ 2.0 times the upper limit of normal (ULN), within 2 weeks prior to randomization, and who have at least 1 postbaseline CA-125 evaluation.

6) 대상환자

· 주요 선정기준

: 18세 이상 여성 환자

: 환자는 고등급의 장액성 EOC, 원발성 복막암 또는 난관암의 확진 진단을 받았어야 함

: 환자는 백금 저항성 질환이 있어야 함

a. 백금 기반 치료를 1회만 받은 환자는 최소 4주기의 백금을 투여받고, 반응(완전 반응[CR] 또는 부분 반응[PR])을 보인 후, 마지막 백금 투여일로부터 3개월 이상 6개월 이하 사이에 질병이 진행되어야 함

b. 2차 또는 3차 백금 요법을 받은 환자는 마지막 백금 투여일 또는 그 이후 6개월 이내에 질병이 진행되어야 함

: 환자는 가장 최근의 치료 라인 중 또는 그 이후에 방사선학적으로 진행되어야 함

: 환자는 보관 종양 조직 블록 또는 슬라이드를 제공하거나 면역조직화학(IHC) FRα 양성 확인을 위한 저위험 의학적으로 일상적인 절차를 사용하여 새로운 생검을 얻는 절차를 받을 의향이 있어야 함

: 환자의 종양은 Ventana FOLR1 검사에서 정의한 대로 FRα 발현에 대해 양성이어야 함
: 환자는 RECIST v1.1(조사자가 방사선학적으로 측정)에 따른 측정 가능한 질병의 정의를 충족하는 병변이 하나 이상 있어야 함
: 환자는 이전에 최소 1회, 최대 3회 전신 항암 치료를 받았어야 하며, 단일제 요법이 다음 치료 라인으로 적합해야 함
a. 보조제 ± 신보조제는 한 가지 요법 라인으로 간주됨
b. 유지 요법(예: 베바시주맙, PARP 억제제)은 이전 요법 라인의 일부로 간주됨(즉, 독립적으로 계산되지 않음)
c. 진행이 없는 독성으로 인해 변경된 요법은 동일한 라인의 일부로 간주됨(즉, 독립적으로 계산되지 않음)
d. 호르몬 요법은 유지 요법으로 투여되지 않는 한 별도의 요법 라인으로 계산됨
: 환자는 ECOG PS가 0 또는 1이어야 함
: 환자는 적절한 혈액학적, 간 및 신장 기능을 가져야 함
: 가임기 여성(WCBP)은 연구 약물 투여 중 및 MIRV 마지막 투여 후 최소 3개월 또는 Pac, PLD 또는 Topo 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하는 데 동의해야 함
: WCBP는 연구 약물 첫 투여 전 4일 이내에 임신 검사에서 음성 반응을 보여야 함

· 주요 제외기준

: 자궁내막양, 투명세포, 점액성 또는 육종성 조직학, 상기 조직학 중 하나를 포함하는 혼합 종양 또는 저등급 또는 경계성 난소 종양이 있는 환자
: 1차 백금 내성 질환이 있는 환자, 즉, 1차 백금 함유 화학요법의 마지막 투여 후 3개월 이내에 질병이 진행되었거나(완전 반응[CR] 또는 부분 반응[PR]) 반응하지 않는 질환으로 정의
: 골수의 20% 이상에 영향을 미치는 이전 광범위 방사선 요법을 받은 환자
: CTCAE에 따른 1등급 이상의 말초신경병증이 있는 환자
: 활성 또는 만성 각막 장애, 각막 이식 병력 또는 지속적인 치료/모니터링이 필요한 활성 안구 질환이 있는 환자
: 심각한 동시 질환 또는 임상적으로 관련된 활성 감염이 있는 환자
: 다발성 경화증 또는 기타 탈수초 질환 병력이 있는 환자 및/또는 램버트-이튼 증후군(부신생물 증후군)
: 임상적으로 중요한 심장 질환이 있는 환자
: PLD 계층에만 배정된 환자:
• 좌심실 박출률(LVEF)이 심장초음파(ECHO) 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정한 기관의 정상 한계 미만
: 무작위배정 전 6개월 이내에 출혈성 또는 허혈성 뇌졸중 병력이 있는 환자
: 간경변성 간질환 병력이 있는 환자(Child-Pugh Class B 또는 C)
: 비감염성 간질성 폐질환(ILD)의 이전 임상 진단을 받은 환자(비감염성 폐염증 포함)
: 무작위배정 전 3년 이내에 다른 악성 종양 병력이 있는 환자

7) 투여방법

· 이 약은 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성의 발생 전까지 투여
· 권장용량은 6mg/kg 교정 이상 체중(adjusted ideal body weight, AIBW)으로 3주(21일 주기)마다 1회 정맥 점적 주입
· 이 약의 총 투여 용량은 아래 공식을 사용하여 각 환자의 AIBW를 기준으로 계산하여 투여

AIBW = 이상 체중(IBW[kg]) + 0.4*(실제 체중[kg] - IBW)
여성 IBW[kg] = 0.9*신장[cm] - 92

· 주입 관련 반응(IRR), 오심 및 구토의 발생률 및 중증도를 감소시키기 위해 이 약의 각 주입 전 전처치 약물을 투여함. 오심 및/또는 구토를 경험하는 환자의 경우 필요에 따라 추가적인 항구토제를 고려함
· 이 약 투여 시작 전과 이후 다음 투여 전 환자에게 안구 관련 증상이 새로 발생하거나 악화되는 경우 시력 및 세극등 검사를 포함한 안과 검사를 실시함. 안구 국소 스테로이드를 사용한 2차 예방을 실시하고 안구 국소 스

테로이드 투여 후 인공눈물 점안액을 점적함. 이상반응에 따라 용량 조절 실시함. 안구 관련 증상이 새로 발생하거나 악화되는 환자의 경우 투여 전 안과 검사를 실시해야 하며, 가장 심하게 영향받은 눈에 대한 소견의 중증도를 기준으로 용량을 조절함

8) 통계방법

· (1차) ITT 집단에서 카플란-마이어법을 이용하여 시험자 평가 PFS에 대한 1차 유효성을 평가함. 무작위배정 층화 인자에 의해 층화된 로그-순위 검정을 이용하여 치료군 간 비교를 수행함. 층화된 콕스 비례 위험 모델을 이용하여 위험비(HR)를 추정함

· (주요 2차)

- ORR는 ITT 집단에서의 시험자 평가에 근거함. 치료군 간 비교는 치료 비교의 경우 층화된 코크란-만텔-한젤(CMH) 검정을, 95% CI 추정의 경우 Clopper- Pearson법을 이용하여 수행함.
- OS는 카플란-마이어법을 이용하여 추정함. 무작위 배정 층화 인자에 의해 층화된 로그-순위 검정을 이용하여 치료군 간 비교함. 층화된 콕스 비례 위험 모델을 이용하여 HR을 추정함
- EORTC QLQ-OV28 설문의 복부/GI 하위척도를 이용하여 QoLP를 계산함. 이 결과변수는 반응자 접근법을 이용하여 분석되었음. 8/9주차에 베이스라인에 비해 개선된 환자의 비율을 치료군 별로 요약하고 무작위 배정 인자를 통제하기 위해서 층화된 CMH 평균 점수 검정을 이용하여 비교함

· (추가 2차)

- DOR은 BOR이 CR 또는 PR인 환자에서만 계산되었고 카플란-마이어법을 이용하여 요약함. DOR 치료 비교에 대한 HR은 층화되지 않은 콕스 비례 위험 모델을 이용하여 추정함
- PFS2 분석은 PFS에 대한 1차 유효성 분석과 같은 방법을 이용하여 수행되었음
- 민감성 분석으로서 BICR에 의한 PFS, ORR, 및 DOR이 분석되었음
- 탐색적 분석에는 EORTC 핵심 삶의 질 설문(QLQ-C30), EuroQol-5 5차원 5-수준 설문(EQ-5D-5L), 및 중증도에 대한 환자의 전반적 인상(PGIS) 설문을 이용한 PRO 평가가 포함됨

· (하위군 분석)

- 이전의 베바시주맙 노출 유무, 이전에 PARP 억제제 유지 요법 투여 유무, 이전에 투여받은 요법의 수, 연령(<65세/≥65세), IC 화학요법의 종류(파클리탁셀/PLD/토포테칸)

8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 총 453명이 1:1로 무작위 배정되었음(미르베툭시맙 소라브탄신군 227명, IC 화학요법군 226명)

Table 11: Patient Disposition – ITT Population

Number of Patients	MIRV (N=227)	IC Chemotherapy			
		Total (N=226)	Pac (N=92)	PLD (N=81)	Topo (N=53)
Randomized (ITT Population) [a]	227 (100)	226 (100)	92 (100)	81 (100)	53 (100)
Randomized but Not Treated	9 (4)	19 (8)	10 (11)	5 (6)	4 (8)
Treated (Safety Population) [b]	218 (96)	207 (92)	82 (89)	76 (94)	49 (92)
Still on Treatment	32 (14)	6 (3)	1 (1)	4 (5)	1 (2)
Discontinued from Treatment	195 (86)	220 (97)	91 (99)	77 (95)	52 (98)
Primary Reason for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	20 (9)	28 (12)	17 (18)	4 (5)	7 (13)
Death	3 (1)	1 (< 1)	0	0	1 (2)
PI Discretion	4 (2)	9 (4)	4 (4)	5 (6)	0
Patient Withdrew Consent to Treatment [c]	4 (2)	11 (5)	3 (3)	3 (4)	5 (9)
Patient Withdrew Consent to Treatment and Follow-Up	4 (2)	15 (7)	9 (10)	3 (4)	3 (6)
Progressive Disease	154 (68)	145 (64)	53 (58)	57 (70)	35 (66)
Radiological	141 (62)	131 (58)	52 (57)	48 (59)	31 (58)
Clinical	13 (6)	14 (6)	1 (1)	9 (11)	4 (8)
Protocol Deviation	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Other	5 (2)	10 (4)	4 (4)	5 (6)	1 (2)
Permanently Discontinued From Study	108 (48)	144 (64)	57 (62)	50 (62)	37 (70)
Primary Reason for Study Discontinuation					
Death	89 (39)	114 (50)	42 (46)	40 (49)	32 (60)
PI Discretion	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Lost to Follow-up	3 (1)	2 (< 1)	0	2 (2)	0
Withdrew Consent	9 (4)	23 (10)	14 (15)	5 (6)	4 (8)
Other	6 (3)	4 (2)	0	3 (4)	1 (2)

Abbreviations: IC = investigator's choice; ITT = intent-to-treat; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PI = principal investigator; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.

[a] The ITT population is defined as all patients randomized to the study, regardless of whether or not patients received study treatment (MIRV or IC Chemo).

[b] The Safety population is defined as all patients in ITT who received at least 1 dose of MIRV or IC Chemotherapy.

[c] Patients who withdrew consent to treatment were continued to be followed.

Source: Table 14.1.1.3 and Listing 16.2.1.3.

② 환자 특성

Table 13: Demographic and Baseline Characteristics – ITT Population

	MIRV (N=227)	IC Chemotherapy				Overall (N=453)
		Total (N=226)	Pac (N=92)	PLD (N=81)	Topo (N=53)	
Age (years)						
n	227	226	92	81	53	453
Mean (SD)	63.3 (9.85)	62.3 (9.30)	62.1 (9.26)	62.6 (9.01)	62.1 (9.95)	62.8 (9.58)
Median	64.0	62.0	62.0	62.0	64.0	63.0
Min, Max	32, 88	29, 87	36, 87	40, 81	29, 83	29, 88
Age Group, n (%)						
18-64	120 (53)	134 (59)	59 (64)	46 (57)	29 (55)	254 (56)
≥ 65	107 (47)	92 (41)	33 (36)	35 (43)	24 (45)	199 (44)
65-74	79 (35)	77 (34)	27 (29)	29 (36)	21 (40)	156 (34)
75-84	27 (12)	14 (6)	5 (5)	6 (7)	3 (6)	41 (9)
≥ 85	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0	0	2 (< 1)
18-69	160 (70)	170 (75)	72 (78)	57 (70)	41 (77)	330 (73)
≥ 70	67 (30)	56 (25)	20 (22)	24 (30)	12 (23)	123 (27)
Female, n (%)	227 (100)	226 (100)	92 (100)	81 (100)	53 (100)	453 (100)
Childbearing Potential	3 (1)	8 (4)	5 (5)	2 (2)	1 (2)	11 (2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	12 (5)	15 (7)	6 (7)	5 (6)	4 (8)	27 (6)
Not Hispanic or Latino	177 (78)	163 (72)	64 (70)	60 (74)	39 (74)	340 (75)
Unknown	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (2)	0	0	4 (< 1)
Not Reported	35 (15)	45 (20)	19 (21)	16 (20)	10 (19)	80 (18)
Missing	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0	0	2 (< 1)
Race, n (%)						
White	156 (69)	145 (64)	56 (61)	55 (68)	34 (64)	301 (66)
Black or African American	8 (4)	5 (2)	2 (2)	0	3 (6)	13 (3)
Asian	28 (12)	25 (11)	10 (11)	9 (11)	6 (11)	53 (12)
Not Reported	32 (14)	49 (22)	22 (24)	17 (21)	10 (19)	81 (18)
Other	3 (1)	2 (< 1)	2 (2)	0	0	5 (1)
Region, n (%)						
APAC [a]	25 (11)	26 (12)	9 (10)	10 (12)	7 (13)	51 (11)

Europe [b]	127 (56)	123 (54)	59 (64)	39 (48)	25 (47)	250 (55)
Middle East [c]	1 (< 1)	8 (4)	3 (3)	5 (6)	0	9 (2)
North America [d]	74 (33)	69 (31)	21 (23)	27 (33)	21 (40)	143 (32)
Baseline Weight (kg)						
n	213	198	80	71	47	411
Mean (SD)	68.47 (15.329)	69.24 (15.731)	68.97 (16.471)	70.31 (14.650)	68.11 (16.248)	68.84 (15.510)
Median	65.00	66.60	66.00	68.10	65.30	66.00
Min, Max	39.0, 122.7	39.1, 130.4	40.9, 115.0	50.0, 114.8	39.1, 130.4	39.0, 130.4
Baseline AIBW (kg)						
n	218	–	–	–	–	218
Mean (SD)	59.054 (8.2831)	–	–	–	–	59.054 (8.2831)
Median	58.300	–	–	–	–	58.300
Min, Max	39.10, 84.80	–	–	–	–	39.10, 84.80

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; APAC = Asia Pacific; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; SD = standard deviation; Topo = topotecan.
[a] Includes Australia, China, South Korea, and Taiwan.
[b] Includes Belgium, Bulgaria, Czechia, Germany, Spain, France, Great Britain, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Russia, and Serbia.
[c] Includes Israel.
[d] Includes the United States of America and Canada.
Note: Rows with data values of "0" were removed for improved readability.
Source: Table 14.1.2 and Listing 16.2.4.1.

(베이스라인의 인구특성)

- 미르베툭시맙 소라브탄신군에서, 연령 중앙값은 64세였고, 주로 백인(69%)이었음. 대부분 상피성(80%) 및 높은-등급의 장액성 조직학(100%)을 나타내고 있었음
- 미르베툭시맙 소라브탄신군 환자 중 약 절반이 이전에 3가지 요법을 투여받았고(48%), 비슷한 비율의 환자가 이전에 PARP 억제제(55%)와 베바시주맙(61%)을 투여받았음. 가장 최근 요법 후 백금-미투여 기간은 환자의 39%에서 ≤3개월이었고, 환자 중 61%에서 3~6개월이었음. 미르베툭시맙 소라브탄신군의 ECOG 0은 57%, 1은 43%이었음

Table 14: Disease Characteristics, Prior Therapy, and Gene Mutations – ITT Population

	MIRV (N=227)	IC Chemotherapy				Overall (N=453)
		Total (N=226)	Pac (N=92)	PLD (N=81)	Topo (N=53)	
Primary Diagnosis, n (%)						
Epithelial Ovarian	182 (80)	182 (81)	76 (83)	65 (80)	41 (77)	364 (80)
Fallopian Tube	27 (12)	23 (10)	9 (10)	9 (11)	5 (9)	50 (11)
Primary Peritoneal	16 (7)	20 (9)	7 (8)	6 (7)	7 (13)	36 (8)
Other	2 (< 1) [a]	1 (< 1) [b]	0	1 (1)	0	3 (< 1)
Any *BRCA* Mutations, n (%)						
Positive	29 (13)	36 (16)	16 (17)	14 (17)	6 (11)	65 (14)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	14 (15)	10 (12)	5 (9)	53 (12)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	2 (2)	4 (5)	1 (2)	16 (4)
Negative/Unknown	198 (87)	190 (84)	76 (83)	67 (83)	47 (89)	388 (86)
Time Since Initial Diagnosis to Randomization Date (months) [c]						
n	208	208	81	78	49	416
Mean (SD)	33.36 (20.130)	34.93 (22.322)	38.14 (20.504)	28.98 (21.653)	39.12 (24.559)	34.15 (21.243)
Median	28.52	29.19	32.49	23.90	33.25	28.83
Min, Max	9.1, 164.2	8.7, 131.4	9.5, 100.7	8.8, 127.7	8.7, 131.4	8.7, 164.2
Number of Prior Lines of Therapy, n (%)						
1	29 (13)	34 (15)	4 (4)	26 (32)	4 (8)	63 (14)
2	90 (40)	88 (39)	42 (46)	31 (38)	15 (28)	178 (39)
3	108 (48)	104 (46)	46 (50)	24 (30)	34 (64)	212 (47)
Prior Exposure to PARP Inhibitors, n (%)						
Yes	124 (55)	127 (56)	53 (58)	44 (54)	30 (57)	251 (55)
No	97 (43)	94 (42)	36 (39)	35 (43)	23 (43)	191 (42)
Uncertain [d]	6 (3)	5 (2)	3 (3)	2 (2)	0	11 (2)
Prior Exposure to Taxanes, n (%)						
Yes	227 (100)	224 (99)	92 (100)	81 (100)	51 (96)	451 (100)
No	0	2 (< 1)	0	0	2 (4)	2 (< 1)
Prior Exposure to Doxorubicin/PLD, n (%)						
Yes	130 (57)	133 (59)	80 (87)	7 (9)	46 (87)	263 (58)
No	97 (43)	93 (41)	12 (13)	74 (91)	7 (13)	190 (42)
Prior Exposure to Topo, n (%)						
Yes	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (< 1)
No	226 (100)	224 (99)	91 (99)	80 (99)	53 (100)	450 (99)

Primary Platinum-Free Interval [e], n (%)						
≤ 12 months	146 (64)	142 (63)	52 (57)	57 (70)	33 (62)	288 (64)
> 12 months	80 (35)	84 (37)	40 (43)	24 (30)	20 (38)	164 (36)
Missing	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
Platinum-Free Interval [f], n (%)						
≤ 3 months	88 (39)	99 (44)	46 (50)	29 (36)	24 (45)	187 (41)
> 3 to ≤ 6 months	138 (61)	124 (55)	45 (49)	52 (64)	27 (51)	262 (58)
> 6 months	1 (< 1)	3 (1)	1 (1)	0	2 (4)	4 (< 1)
ECOG Performance Status, n (%)						
0	130 (57)	120 (53)	50 (54)	48 (59)	22 (42)	250 (55)
1	97 (43)	101 (45)	39 (42)	33 (41)	29 (55)	198 (44)
2	0	3 (1) [g]	2 (2)	0	1 (2)	3 (< 1)
Missing	0	2 (< 1) [h]	1 (1)	0	1 (2)	2 (< 1)
FRα PS2 score (%)						
n	227	226	92	81	53	453
Mean (SD)	85.6 (8.97)	86.2 (8.54)	85.4 (8.62)	86.1 (8.43)	87.7 (8.54)	85.9 (8.75)
Median	85.0	85.0	85.0	85.0	90.0	85.0
Min, Max	70, 100	75, 100	75, 100	75, 100	75, 100	70, 100

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FRα = folate receptor α; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; PS2 = moderate to strong staining intensity; SD = standard deviation; Topo = topotecan.

[a] Primary diagnoses of 'other' included tubo-ovarian primary (Patient 155-016) and tubo-ovarian (Patient 418-009).

[b] Primary diagnoses of 'other' included tubo-ovarian origin (Patient 278-013).

[c] Time (months) = (randomization date - initial diagnosis date)/30.4375.

[d] For patients who participated in double-blind trials evaluating PARP inhibitor vs placebo and the actual treatment was not known.

[e] Primary platinum-free interval: 3 to ≤ 12 months vs > 12 months, defined as time from last dose of first-line platinum therapy to the date of disease progression and/or relapse following first-line therapy. Two (2) patients were determined to be primary platinum refractory (Patient 126-001: primary platinum-free interval of 1.38 months and Patient 492-018: primary platinum-free interval of 0.59 months).

[f] Time from last dose of latest line platinum therapy to the date of disease progression and/or relapse following that line of therapy.

[g] All patients had ECOG PS of 1 at Screening, which shifted to an ECOG PS of 2 at C1D1 (Pac: Patient 602-007 and Patient 610-023; Topo: Patient 615-003).

[h] The 2 patients with missing ECOG PS were randomized but not dosed; therefore, ECOG PS was not recorded at Screening or EOT (Topo: Patient 019-045; Pac: Patient 420-010).

Source: Table 14.1.3, Listing 16.2.4.4.1, Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.4.5.2, Listing 16.2.4.5.3, and Listing 16.2.6.7.

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군: ITT 시험자 평가 PFS 453명(시험군 227명, 대조군 226명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 시험자 평가 PFS HR이 0.65(95% CI, 0.521, 0.808)로, 1차 유효성 평가변수를 만족함(로그-순위 p<0.0001). ITT군에서 시험자 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.62개월(95% CI, 4.34, 5.95), IC 화학요법군에서 3.98개월(95% CI, 2.86, 4.47)이었음.

· (민감도 분석) BICR 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.91개월(95% CI, 4.93, 6.97), IC 화학요법군에서 4.34개월(95% CI, 3.52, 4.99)이었음[HR=0.72(95% CI, 0.558, 0.920)]

무진행 생존 - ITT 집단 (시험 0416)				
	Investigator-assessed		BICR-assessed	
Endpoints	Mirvetuximab Soravtansine (N = 227)	IC Chemotherapy (N = 226)	Mirvetuximab Soravtansine (N = 227)	IC Chemotherapy (N = 226)
Kaplan-Meier estimate for investigator-assessed PFS (months)				
Median (95% CI)	5.62 (4.34, 5.95)	3.98 (2.86, 4.47)	5.91 (4.93, 6.97)	4.34 (3.52, 4.99)
Hazard ratio and p-value				
Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.521, 0.808)		0.72 (0.558, 0.920)	
p-value	< 0.0001		0.0082	
Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; IC = investigator's choice; ITT = intent-to-treat; PFS =				

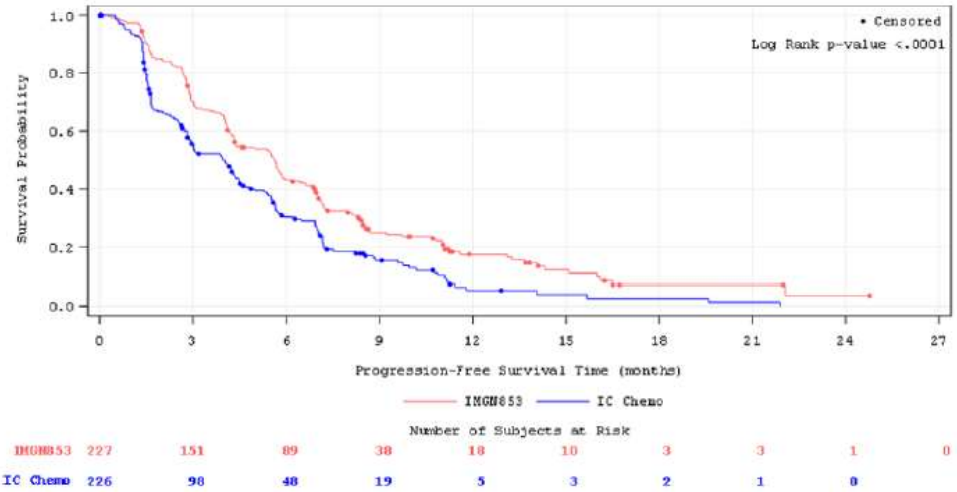
progression-free survival.
Note: PFS is defined as the time from the date of first dose of mirvetuximab soravtansine until the date of progressive disease or death from any cause, whichever occurred first.

Table 17: Progression-Free Survival by Investigator – ITT Population

Measure	MIRV (N=227)	IC Chemo (N=226)
Number of patients with events, n (%)	176 (77.5)	166 (73.5)
Radiological progression	163 (71.8)	150 (66.4)
Death	13 (5.7)	16 (7.1)
Number of patients censored, n (%)	51 (22.5)	60 (26.5)
Estimated PFS time (months)		
Median (95% CI)	5.62 (4.34, 5.95)	3.98 (2.86, 4.47)
25th percentile (95% CI)	2.86 (2.66, 3.02)	1.58 (1.48, 1.64)
75th percentile (95% CI)	8.67 (8.15, 11.24)	7.03 (5.75, 7.52)
Min, Max	0.03+, 24.77+	0.03+, 21.88
Stratified analysis with IRT randomization values		
Cox PH model, Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.521, 0.808)	
Two-sided p-value from Log-rank test	< 0.0001	
Follow-up time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	11.20 (9.99, 13.70)	
Estimated probabilities (95% CI) of PFS at:		
3 months	0.70 (0.64, 0.76)	0.55 (0.48, 0.62)
6 months	0.43 (0.36, 0.50)	0.30 (0.24, 0.37)
9 months	0.25 (0.19, 0.31)	0.15 (0.10, 0.22)
12 months	0.17 (0.12, 0.24)	0.05 (0.02, 0.10)
RMST (95% CI) for PFS at:		
3 months	2.70 (2.62, 2.78)	2.41 (2.30, 2.52)
6 months	4.44 (4.20, 4.68)	3.72 (3.44, 4.01)
9 months	5.47 (5.09, 5.85)	4.39 (3.97, 4.80)
12 months	6.13 (5.62, 6.64)	4.72 (4.21, 5.23)
15 months	6.59 (5.96, 7.21)	4.87 (4.30, 5.44)
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.0490	

Abbreviations: CI = confidence interval; IC = investigator's choice; IRT = Interactive Response Technology; KM = Kaplan-Meier; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PFS = progression-free survival; PH = proportional hazards; RMST = restricted mean survival time.
Note: PFS is defined as the time from the date of first dose of MIRV until the date of progressive disease or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Table 14.2.1.1 and Listing 16.2.6.3.2.

Figure 2: Kaplan-Meier Plot for Progression-Free Survival by Investigator – ITT Population



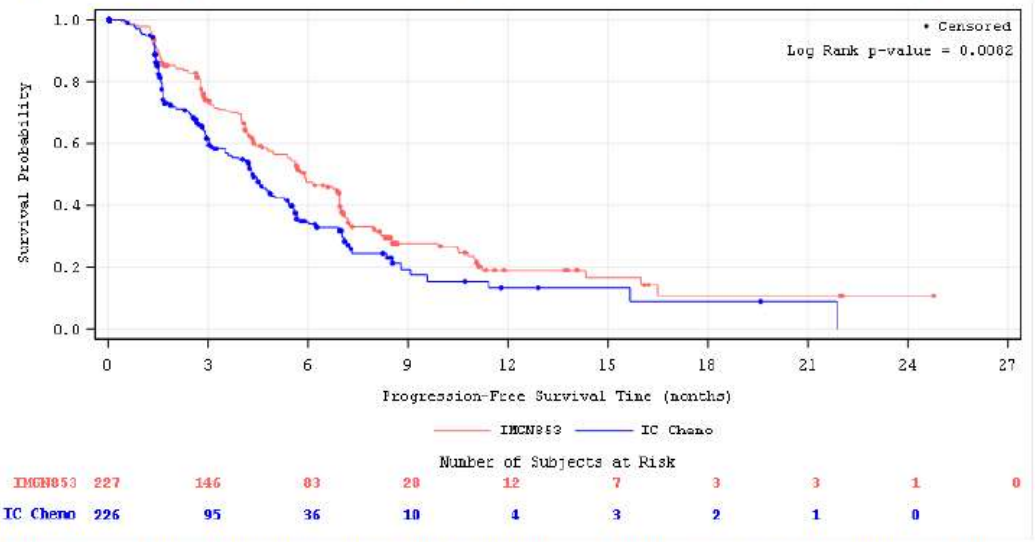
Abbreviations: IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine (IMGN853); PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
Note: PFS is defined as the time from the date of first dose of MIRV until the date of PD or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Figure 14.2.1.1.

Table 18: Progression-Free Survival by BICR – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=227)	IC Chemo N=226
Number of patients with events, n (%)	146 (64.3)	123 (54.4)
Radiological progression	128 (56.4)	97 (42.9)
Death	18 (7.9)	26 (11.5)
Number of patients censored, n (%)	81 (35.7)	103 (45.6)
Estimated PFS time (months)		
Median (95% CI)	5.91 (4.93, 6.97)	4.34 (3.52, 4.99)
25th percentile (95% CI)	2.92 (2.69, 4.01)	1.64 (1.54, 2.53)
75th percentile (95% CI)	10.51 (8.02, 14.32)	7.33 (6.93, 9.59)
Min, Max	0.03+, 24.77+	0.03+, 21.88
Stratified analysis with IRT randomization values		
Cox PH model, Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.558, 0.920)	
Two-sided P-value from Log-rank test	0.0082	
Follow-up time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	7.33 (6.97, 8.48)	
Estimated probabilities (95% CI) of PFS at:		
3 months	0.74 (0.67, 0.79)	0.61 (0.54, 0.68)
6 months	0.48 (0.40, 0.54)	0.35 (0.27, 0.43)
9 months	0.28 (0.21, 0.35)	0.19 (0.12, 0.28)
12 months	0.19 (0.13, 0.26)	0.13 (0.07, 0.22)
RMST (95% CI) for PFS at:		
3 months	2.71 (2.63, 2.80)	2.52 (2.41, 2.62)
6 months	4.57 (4.32, 4.81)	3.96 (3.67, 4.25)
9 months	5.65 (5.26, 6.05)	4.77 (4.32, 5.23)
12 months	6.38 (5.84, 6.92)	5.23 (4.62, 5.85)
15 months	6.93 (6.24, 7.62)	5.63 (4.83, 6.42)
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.1520	

Abbreviations: + = censored; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; IRT = Interactive Response Technology; KM = Kaplan-Meier; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PFS = progression-free survival; PH = proportional hazards; RMST = restricted mean survival time.
Note: PFS is defined as the time from the date of first dose of MIRV until the date of progressive disease or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Table 14.2.1.2 and Listing 16.2.6.3.2.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot for Progression-Free Survival by BICR – ITT Population



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine (IMGN853); PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
Note: PFS is defined as the time from the date of first dose of MIRV until the date of PD or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Figure 14.2.1.2.

3) 2차 유효성 평가변수

· (주요 2차 - 시험자 평가 ORR) 주요 2차 평가변수인 시험자 평가 ORR은 IC 화학요법군에 비해 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 ORR이 더 높아 주요 2차 유효성 평가변수를 만족하였음(p<0.0001). 시험자 평가 ORR은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 42.3%(95% CI, 35.8, 49.0), IC 화학요법군에서 15.9%(95% CI, 11.4, 21.4)이었음. 두 군 간에 ORR 차이는 26.4%p(95% CI, 18.4, 34.4)였고, 오즈비는 3.81(95% CI, 2.440, 5.940)이었음. CR은 미르베툭시맙 소라브탄신 환자 12명, IC 화학요법군 0명이었음.

· (민감도 분석) BICR에 의해 평가된 ORR은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 36.1%(95% CI, 29.9, 42.7), IC 화학요법군에서 14.6% 95% CI, 10.3, 19.9)였음

객관적 반응률(BOR) - ITT 집단 (시험 0416)

	Investigator-assessed		BICR-assessed	
	Mirvetuximab Soravtansine (N = 227)	IC Chemotherapy (N = 226)	Mirvetuximab Soravtansine (N = 227)	IC Chemotherapy (N = 226)
Confirmed ORR, n (%)	96 (42.3)	36 (15.9)	82 (36.1)	33 (14.6)
95% CI	(35.8, 49.0)	(11.4, 21.4)	(29.9, 42.7)	(10.3, 19.9)
Confirmed BOR, n (%)				
CR	12 (5.3)	0	16 (7.0)	4 (1.8)
PR	84 (37.0)	36 (15.9)	66 (29.1)	29 (12.8)
SD	86 (37.9)	91 (40.3)	97 (42.7)	107 (47.3)
PD	31 (13.7)	62 (27.4)	32 (14.1)	45 (19.9)
Not evaluable	14 (6.2)	37 (16.4)	16 (7.0)	41 (18.1)
Odds ratio and p-value				
Odds ratio (95% CI)	3.81 (2.440, 5.940)		3.22 (2.043, 5.088)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; IC = investigator's choice; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable

disease.
Note: ORR is defined as proportion of patients with CR or PR per investigator assessment. Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 20 and 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 22.

Table 20: Best Overall Response Rate by Investigator – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=227)	IC Chemo (N=226)
Best Overall Response, n (%)		
Complete Response	12 (5.3)	0
Partial Response	84 (37.0)	36 (15.9)
Stable Disease	86 (37.9)	91 (40.3)
Progressive Disease	31 (13.7)	62 (27.4)
Not Evaluable	14 (6.2)	37 (16.4)
Objective Response Rate (ORR), n (%) [a]	96 (42.3)	36 (15.9)
95% CI [b]	(35.8, 49.0)	(11.4, 21.4)
Difference in ORR (MIRV – IC Chemo) (95% CI) [c]	26.4 (18.4, 34.4)	
Cochran-Mantel-Haenszel Method		
Stratified on randomization factors [d]		
Odds Ratio (95% CI)	3.81 (2.440, 5.940)	
2-sided p-value	< 0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; ORR = objective response rate; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Topo = topotecan.
[a] Objective response rate is defined as proportion of patients with complete or partial response per investigator assessment.
[c] CI is calculated based on exact binomial distribution.
[d] Stratification factors include number of prior lines of therapy (1 vs 2 vs 3) IC chemo (Pac vs PLD vs TOPO) chosen prior to randomization.
Source: Table 14.2.3.1.1 and Listing 16.2.6.3.1.

· (주요 2차 - OS) 주요 2차 유효성 평가변수인 OS도 만족하였음(로그-순위 p = 0.0046). 추적관찰 기간 중앙값이 13.1개월일 때, OS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군의 경우 16.46개월(95% CI, 14.46, 24.57) vs IC 화학요법군의 경우 12.75개월(95% CI, 10.91, 14.36)이었고, HR은 0.67 (95% CI, 0.504, 0.885)이었음.

전체 생존 - ITT 집단 (시험 0416)

	ITT Population	
	Mirvetuximab Soravtansine (N = 227)	IC Chemotherapy (N = 226)
Patients with death events, n (%)	90 (39.6)	114 (50.4)
Patients censored, n (%)	137 (60.4)	112 (49.6)
Kaplan-Meier estimates for OS (months)		
Median (95% CI)	16.46 (14.46, 24.57)	12.75 (10.91, 14.36)
Hazard ratio and p-value		
Hazard ratio (95% CI)	0.67 (0.504, 0.885)	
p-value	0.0046	

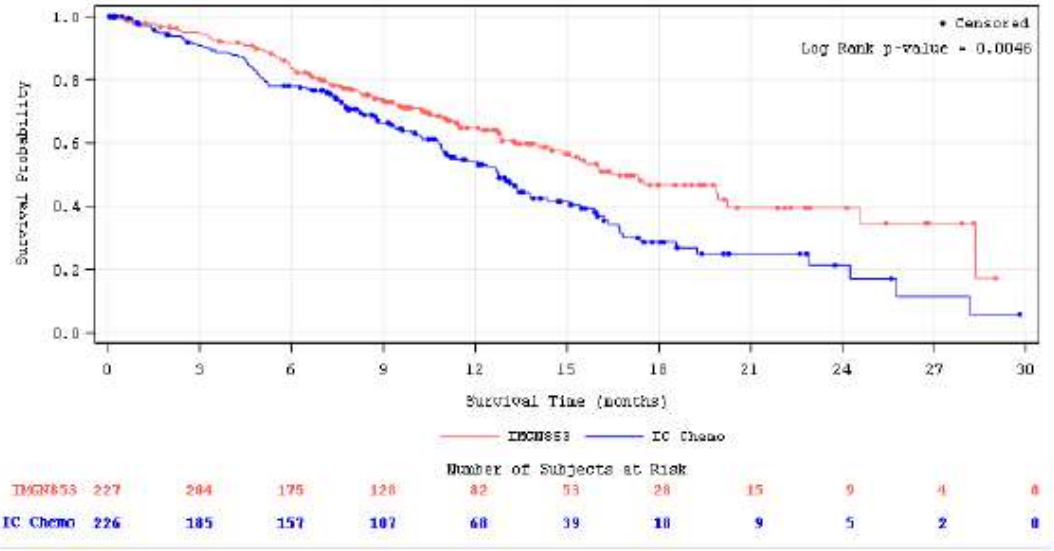
Abbreviations: CI = confidence interval; IC = investigator's choice; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.
Note: OS is defined as the time from date of randomization until the date of death regardless of receiving new anticancer treatment or not.
Source: 5.3.5.1 Study 0416 CSR, Table 23.

Table 23: Overall Survival – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=227)	IC Chemo (N=226)
Patients with death events, n (%)	90 (39.6)	114 (50.4)
Patients censored, n (%)	137 (60.4)	112 (49.6)
Overall survival time (months)		
Median (95% CI)	16.46 (14.46, 24.57)	12.75 (10.91, 14.36)
25th percentile (95% CI)	8.64 (6.64, 10.61)	7.39 (4.96, 8.28)
75th percentile (95% CI)	28.35 (24.57, ----)	19.25 (16.69, 28.16)
Min, Max	0.03+, 29.01+	0.03+, 29.80+
Stratified analysis with IRT randomization values		
Cox PH model, Hazard ratio (95% CI)	0.67 (0.504, 0.885)	
Two-sided p-value from Log-rank test	0.0046	
Overall survival interim analysis p-value boundary	0.01313	
Follow-up Time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	13.11 (12.09, 14.13)	
Estimated probabilities (95% CI) of survival at:		
3 months	0.95 (0.91, 0.97)	0.91 (0.86, 0.94)
6 months	0.84 (0.78, 0.88)	0.78 (0.72, 0.83)
9 months	0.74 (0.67, 0.79)	0.66 (0.59, 0.73)
12 months	0.65 (0.57, 0.71)	0.54 (0.46, 0.61)
15 months	0.57 (0.48, 0.64)	0.42 (0.33, 0.50)
18 months	0.47 (0.37, 0.55)	0.29 (0.20, 0.38)
21 months	0.40 (0.29, 0.50)	0.25 (0.17, 0.34)
RMST (95% CI) for OS at:		
3 months	2.92 (2.87, 2.97)	2.88 (2.82, 2.94)
6 months	5.63 (5.48, 5.78)	5.41 (5.23, 5.60)
9 months	7.98 (7.70, 8.26)	7.61 (7.28, 7.95)
12 months	10.05 (9.62, 10.49)	9.42 (8.92, 9.92)
15 months	11.87 (11.26, 12.48)	10.81 (10.14, 11.47)
18 months	13.40 (12.61, 14.19)	11.84 (11.00, 12.67)
21 months	14.73 (13.74, 15.73)	12.62 (11.61, 13.62)
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.4730	

Abbreviations: + = censored; CI = confidence interval; IRT = Interactive Response Technology; KM = Kaplan-Meier; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; OS = overall survival; PH = proportional hazards; RMST = restricted mean survival time.
Source: Table 14.2.2.1 and Listing 16.2.6.3.1.

Figure 6: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival – ITT Population



Abbreviations: IC = investigator's choice; ITT = intent-to-treat; MIRV = mirvetuximab soravtansine (IMGN853); OS = overall survival.
Note: OS is defined as the time from the date of first dose until the date of death from any cause.
Source: Figure 14.2.2.1.

· (주요 2차 - PRO, EORTC QLQ-OV28) QoLP 반응자 분석의 경우, 환자를 8주차 또는 9주차에서 QLQ-OV28 복부/GI 증상 하위척도에 대한 베이스라인으로부터의 변화에 근거하여 개선되었음/개선되지 않았음으로 분류했음. 증상 하위척도 15점 감소가 개선에 대한 역치로 정의되었음(실질적 차이는 16.67점). 이러한 주요 2차 평가변수는 만족하지 못했음(p=0.2611). 8/9주차에 복부/GI 하위척도가 ≥15점 감소한 환자의 비율은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 21% vs IC 화학요법군에서 15%였음. 이러한 반응자 분석에는 미르베툭시맙 소라브탄신군 162명과 IC 화학요법군 150명이 포함되었음. 추가 분석에서 대부분의 PRO 점수(EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, 및 PGIS)에 대하여 미르베툭시맙 소라브탄신 투여 시 개선 또는 안정성 경향이 나타났음

- (2차 평가변수) 시험자 평가 DOR, PFS2

· (DOR) 시험자 평가에 의한 CR 또는 PR이라는 BOR을 경험한 환자의 경우, DOR 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 6.77개월(95% CI, 5.62, 8.31) vs IC 화학요법군에서 4.47개월(95% CI, 4.17, 5.82)이었음(명목 p=0.0330). 추적관찰기간 중앙값이 9.92개월일 때, 반응을 나타낸 32명의 환자가 미르베툭시맙 소라브탄신을 계속 투여받았음

Table 25: Duration of Response per Investigator – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=96)	IC Chemo (N=36)
Number of patients with events, n (%)	64 (66.7)	29 (80.6)
Number of patients censored, n (%)	32 (33.3)	7 (19.4)
Estimated duration of response time (months)		
Median (95% CI)	6.77 (5.62, 8.31)	4.47 (4.17, 5.82)
25th percentile (95% CI)	4.17 (3.02, 4.47)	4.14 (2.73, 4.27)
75th percentile (95% CI)	11.99 (9.40, 20.57)	7.56 (5.55, 11.56)
Min, Max	1.41+, 23.39+	0.03+, 18.20
Follow-up time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	9.92 (8.87, 14.85)	
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.5020	

Abbreviations: + = censored; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IC = investigator's choice; KM = Kaplan-Meier; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PD = progressive disease; PR = partial response.
Note: DOR is defined as the time from the date of first response (CR or PR) to the date of PD or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Table 14.2.4.1 and Listing 16.2.6.3.1.

Table 26: Duration of Response per BICR – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=82)	IC Chemo (N=33)
Number of patients with events, n (%)	43 (52.4)	14 (42.4)
Number of patients censored, n (%)	39 (47.6)	19 (57.6)
Estimated duration of response time (months)		
Median (95% CI)	6.93 (5.59, 9.40)	7.36 (4.27, 16.16)
25th percentile (95% CI)	4.21 (3.02, 5.49)	4.27 (2.79, 4.47)
75th percentile (95% CI)	14.85 (9.40, ----)	16.16 (7.36, ----)
Min, Max	1.25+, 23.39+	1.41+, 18.20+
Follow-up time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	7.20 (6.01, 9.69)	
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.3140	

Abbreviations: + = censored; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NR = not reached; PD = progressive disease; PR = partial response.
Note: DOR is defined as the time from the date of first response (CR or PR) to the date of PD or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Table 14.2.4.2 and Listing 16.2.6.3.1.

· (이차 질환 진행 시까지의 시간) 시험자 평가 PFS2(무작위 배정일로부터 이차 질환 진행 또는 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 기간으로 정의)에 대한 HR은 0.63이었음(명목 p=0.0001). PFS2까지의 시간 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 11.04개월(95% CI, 9.36, 12.45) vs IC 화학요법군에서 8.05개월(95% CI, 6.74, 9.36)이었음. 방사선학적 또는 임상적 진행률은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 IC 화학요법군보다 더 낮았으며(4.8% vs 7.5%), 사망은 21.1% vs 26.1%이었음

Table 28: Time to Second Progression-Free Survival by Investigator – ITT Population

Number of Patients, n (%)	MIRV (N=227)	IC Chemo (N=226)
Number of patients with events, n (%)	129 (56.8)	150 (66.4)
Radiological or clinical progression	11 (4.8)	17 (7.5)
Death	48 (21.1)	59 (26.1)
End of next-line treatment	70 (30.8)	74 (32.7)
Number of patients censored, n (%)	98 (43.2)	76 (33.6)
Estimated progression-free survival time (months)		
Median (95% CI)	11.04 (9.36, 12.45)	8.05 (6.74, 9.36)
25th percentile (95% CI)	5.85 (5.16, 7.06)	4.80 (4.14, 5.22)
75th percentile (95% CI)	18.43 (15.08, 20.24)	12.45 (11.07, 14.36)
Min, Max	0.03+, 26.81+	0.03+, 25.59+
Stratified analysis with IRT randomization values		
Cox PH model, Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.497, 0.803)	
Two-sided P-value from Log-rank test	0.0001	
Follow-up time (Reverse KM method, months)		
Median (95% CI)	12.78 (11.37, 14.26)	
Supremum Test for Proportional Hazards Assumption	0.9660	

Abbreviations: CI = confidence interval; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PFS = progression-free survival.
Note: PFS2 is defined as the time from the date of first dose of MIRV until the date of progressive disease or death from any cause, whichever occurred first.
Source: Table 14.2.7.1 and Listing 16.2.6.3.1.

4) 하위군 분석

- (PFS) 하위군 분석에서, 이전의 베바시주맙, PARP 억제제 노출, 연령, 이전의 치료 횟수, 및 IC 화학요법의 종류와 무관하게 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법에 대하여 비슷한 PFS 결과가 나타났음. PFS HR은 베바시주맙 투여 경험이 없는 환자의 경우 0.66(95% CI, 0.459, 0.942), 이전에 베바시주맙으로 치료받은 적이 있는 환자의 경우 0.64(95% CI, 0.492, 0.842)였음. PFS HR은 PARP 억제제 투여 경험이 없는 환자의 경우 0.74(95% CI, 0.537, 1.026), 이전에 PARP 억제제에 노출된 적이 있는 환자의 경우 0.58(95% CI, 0.433, 0.781)였음. 시험자 평가 PFS와 BICR 평가 PFS에 대한 하위군 분석 간에 일치했음.
- (BOR) 하위군 분석에서, 이전의 베바시주맙, PARP 억제제 노출, 연령, 이전의 치료 횟수, 및 IC 화학요법의 종류와 무관하게 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법에 대하여 비슷한 ORR 결과가 나타났음. 시험자 평가 ORR과 BICR 평가 ORR에 대한 하위군 분석 간에 일치했음
- (OS) 하위군 분석에서, 이전의 베바시주맙, PARP 억제제 노출, 연령, 이전의 치료 횟수, 및 IC 화학요법의 종류와 무관하게 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법에 대하여 비슷한 OS 결과가 나타났음. OS HR은 베바시주맙 투여 경험이 없는 환자의 경우 0.51 (95% CI, 0.306, 0.860), 이전에 베바시주맙으로 치료받은 적이 있는 환자의 경우 0.74 (95% CI, 0.535, 1.036)였음
- (PFS2) 이차 질환 진행 시까지의 시간의 하위군 분석에서, 이전의 베바시주맙, PARP 억제제 노출, 연령, 이전의 치료 횟수, 및 IC 화학요법의 종류와 무관하게 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법에 대하여 비슷한 PFS2 결과가 나타남

④ 안전성 결과

1) 노출도

· 안전성 데이터는 1차 분석(2023년 3월 6일)을 기준으로 분석됨

· MIRV를 받은 환자에서 투여 기간이 더 길었고(4.98개월 대 2.96개월) 치료 주기 수(7.0 대 3.0 주기)도 IC Chemo를 받은 환자보다 더 길었음. MIRV로 치료받은 환자 중 더 많은 비율이 IC Chemo를 받은 환자에 비해 총 ≥2~≥10주기의 치료를 받았음. MIRV와 IC Chemo에서 10주기 이상 투여한 환자는 각각 31%와 7%였음

Table 30: Study Drug Exposure – Safety Population

	MIRV 6 mg/kg AIBW (N=218)	IC Chemotherapy					
					Topo		
		Total (N=207)	Pac 80 mg/m² (N=82)	PLD 40 mg/m² (N=76)	Topo 1.25 mg/m² (N=9)	Topo 4.0 mg/m² (N=41)	Total (N=49)
Number of Doses Received							
n	218	207	82	76	9	41	49
Mean (SD)	8.1 (5.84)	11.0 (12.84)	14.8 (7.93)	4.4 (3.61)	44.3 (35.99)	8.1 (6.38)	14.9 (21.71)
Median	7.0	7.0	15.0	3.0	30.0	6.0	6.0
Min, Max	1, 39	1, 91	2, 31	1, 16	3, 91	1, 25	1, 91
Number of Cycles Received							
n	218	207	82	76	9	41	49
Mean (SD)	8.1 (5.84)	4.4 (3.42)	4.5 (2.29)	4.4 (3.60)	9.1 (7.32)	3.2 (2.54)	4.4 (4.59)
Median	7.0	3.0	4.0	3.0	6.0	2.0	3.0
Min, Max	1, 39	1, 19	1, 9	1, 16	1, 19	1, 12	1, 19
Duration of Dosing (weeks)							
n	218	207	82	76	9	41	49
Mean (SD)	26.648 (19.146)	17.342 (13.510)	17.164 (9.284)	18.338 (15.602)	30.111 (24.504)	12.627 (10.405)	16.096 (15.948)
Median	21.643	12.857	16.500	12.000	21.857	9.143	10.000
Min, Max	3.00, 119.00	2.00, 78.71	2.00, 36.57	4.00, 78.71	2.57, 61.86	2.00, 48.00	2.00, 61.86
Duration of Dosing (months)							
n	218	207	82	76	9	41	49
Mean (SD)	6.129 (4.403)	3.988 (3.107)	3.947 (2.135)	4.217 (3.588)	6.925 (5.635)	2.904 (2.393)	3.702 (3.668)
Median	4.977	2.957	3.795	2.760	5.027	2.103	2.300
Min, Max	0.69, 27.37	0.46, 18.10	0.46, 8.41	0.92, 18.10	0.59, 14.23	0.46, 11.04	0.46, 14.23
Total Cumulative Dose (mg)							
n	218	207	82	76	9	41	49
Mean (SD)	2708.455 (1970.907)	898.790 (1092.283)	1953.574 (1042.818)	301.024 (251.625)	99.861 (86.974)	50.731 (38.119)	60.791 (54.817)
Median	2303.865	360.000	2009.000	186.000	61.200	39.600	41.400
Min, Max	278.00, 10877.27	4.08, 4960.00	250.00, 4960.00	60.00, 1154.00	6.60, 238.70	4.08, 149.64	4.08, 238.70
Absolute Dose Intensity [a]							
n	218	206	82	75	9	41	49
Mean (SD)	5.698 (0.631)	45.863 (29.539)	77.920 (3.513)	39.223 (2.072)	1.243 (0.034)	3.689 (0.487)	3.248 (1.046)
Median	5.993	40.000	79.536	40.000	1.250	3.952	3.739
Min, Max	1.28, 7.78	1.16, 84.77	64.55, 84.77	29.94, 43.96	1.16, 1.27	2.00, 4.04	1.16, 4.04

Relative Dose Intensity (% of planned) [b]							
n	218	206	82	75	9	41	49
Mean (SD)	94.961 (10.509)	96.699 (7.172)	97.400 (4.391)	98.057 (5.179)	99.429 (2.716)	92.214 (12.164)	93.513 (11.394)
Median	99.876	99.507	99.420	100.000	100.000	98.802	99.369
Min, Max	21.36, 129.75	50.00, 109.90	80.69, 105.96	74.86, 109.90	92.72, 101.82	50.00, 100.99	50.00, 101.82

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; BSA = body surface area; min, max = minimum, maximum; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; QD = once daily; SD = standard deviation; Topo = topotecan.

[a] For MIRV: in mg/kg/dose, calculated as total cumulative dose (mg)/number of valid drug administration records (performed infusions or held infusions)/AIBW (kg); for remaining investigational products: in mg/m^2/dose, calculated as total cumulative dose (mg)/number of valid drug administration records (performed infusions or held infusions)/BSA (m^2).

[b] For MIRV: calculated as (Absolute Dose Intensity/6) × 100; for Pac: calculated as (Absolute Dose Intensity/80) × 100; for PLD: calculated as (Absolute Dose Intensity/40) × 100; for Topo 1.25 mg/m^2 QD × 5 Q3W: calculated as (Absolute Dose Intensity/1.25) × 100; for Topo 4 mg/m^2 D1, 8, 15 Q4W: calculated as (Absolute Dose Intensity/4) × 100.

Note: Values were rounded to 3 decimal places as needed for improved consistency and to avoid formatting issues.

Note: Patient 615-023 was allowed to change Topo from Q3W to Q4W in the middle of study and was counted in both Topo 1.25 mg/m^2 and Topo 4 mg/m^2.

Source: Table 14.2.9.1, Listing 16.2.5.1.3, and Listing 16.2.5.2.3.

· MIRV로 치료한 환자 중 129명(59.2%)은 용량 감소(33.9%), 주입 중단(6.4%), 용량 지연/용량 보류(50.9%)를 포함하여 최소 1회 용량 조정을 했음. 용량 조정이 있는 환자의 비율이 MIRV와 IC Chemo 치료군에서 비슷했음(59.2% 대 58.9%). MIRV 치료군은 IC Chemo군보다 전반적으로 용량 감소가 더 많았고(33.9% 대 24.6%) 두 치료군 모두 대부분 1단계 감소했음. 그러나 Pac로 치료한 환자의 용량 감소는 MIRV와 비슷했음(36.6%). Pac으로 치료한 환자는 모든 치료군 중에서 용량 조정이 가장 많이 발생했음(74.4%). 또한 PLD와 Topo 1.25 mg/m2로 치료한 환자는 다른 치료군(22.0%~36.6%)에 비해 용량 감소가 적었음(각각 14.5% 및 11.1%). AE는 모든 치료군에서 용량 변경의 주요 원인이었음

Table 31: Dose Modifications – Safety Population

	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy					
					Topo		
		Total (N=207)	Pac 80 mg/m^2 (N=82)	PLD 40 mg/m^2 (N=76)	Topo 1.25 mg/m^2 (N=9)	Topo 4.0 mg/m^2 (N=41)	Total (N=49)
Patients with any Dose Modification [a], n (%)	129 (59.2)	122 (58.9)	61 (74.4)	34 (44.7)	5 (55.6)	23 (56.1)	27 (55.1)
Any dose reduction	74 (33.9)	51 (24.6)	30 (36.6)	11 (14.5)	1 (11.1)	9 (22.0)	10 (20.4)
Any infusion interruption	14 (6.4)	17 (8.2)	6 (7.3)	10 (13.2)	1 (11.1)	0	1 (2.0)
Any dose delayed/held (not given)	111 (50.9)	101 (48.8)	55 (67.1)	19 (25.0)	5 (55.6)	23 (56.1)	27 (55.1)
Number of dose reduction(s), n	95	62	39	12	1	10	11
Patients with any dose reduction, n (%)	74 (33.9)	51 (24.6)	30 (36.6)	11 (14.5)	1 (11.1)	9 (22.0)	10 (20.4)
1	54 (24.8)	40 (19.3)	21 (25.6)	10 (13.2)	1 (11.1)	8 (19.5)	9 (18.4)
2	19 (8.7)	11 (5.3)	9 (11.0)	1 (1.3)	0	1 (2.4)	1 (2.0)
≥3	1 (0.5) [b]	0	0	0	0	0	0
Reason for dose reduction, n (%)							
Adverse Event	72 (33.0)	50 (24.2)	29 (35.4)	11 (14.5)	1 (11.1)	9 (22.0)	10 (20.4)
Other	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (1.2)	0	0	0	0
Number of infusion interruptions, n	17	19	8	10	1	0	1

Patients with any infusion interruption, n (%)	14 (6.4)	17 (8.2)	6 (7.3)	10 (13.2)	1 (11.1)	0	1 (2.0)
1	11 (5.0)	15 (7.2)	4 (4.9)	10 (13.2)	1 (11.1)	0	1 (2.0)
2	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (2.4)	0	0	0	0
Reason for infusion interruption, n (%)							
Adverse Event	11 (5.0)	13 (6.3)	5 (6.1)	8 (10.5)	0	0	0
Logistical/Administrative	3 (1.4)	1 (0.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
Other	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (11.1)	0	1 (2.0)
Number of dose delayed/held (not given) [c], m	195	272	132	21	66	53	119
Patients with any dose delayed/held (not given), n (%)	111 (50.9)	101 (48.8)	55 (67.1)	19 (25.0)	5 (55.6)	23 (56.1)	27 (55.1)
1	63 (28.9)	58 (28.0)	28 (34.1)	17 (22.4)	0	14 (34.1)	13 (26.5)
2	28 (12.8)	16 (7.7)	9 (11.0)	2 (2.6)	2 (22.2)	3 (7.3)	5 (10.2)
≥3	20 (9.2)	27 (13.0)	18 (22.0)	0	3 (33.3)	6 (14.6)	9 (18.4)
Reason for dose delayed/held (not given), n (%)							
Adverse Event	99 (45.4)	87 (42.0)	47 (57.3)	15 (19.7)	4 (44.4)	21 (51.2)	25 (51.0)
Logistical/Administrative	12 (5.5)	9 (4.3)	7 (8.5)	0	1 (11.1)	1 (2.4)	2 (4.1)
Other	18 (8.3)	23 (11.1)	14 (17.1)	4 (5.3)	3 (33.3)	3 (7.3)	5 (10.2)

Abbreviations: CRF = case report form; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; Topo = topotecan.

[a] Dose modifications include dose held, dose delay, dose reduction, or infusion interruption.

[b] Patient 152-009 appeared to have a protocol deviation as the patient was reported to have had ≥ 3 dose reductions; however, this was found to be a data entry error and was not identified as a protocol deviation.

[c] Dose held records are defined as instances where "Was study drug administered?" is marked as "No, Dose Not Given" on a study drug administration CRF.

Note: In the summary of reasons, a patient is counted once in each of the reasons if more than one reason is reported for the patient.

Note: Patient 615-023 was allowed to change Topo from Q3W to Q4W in the middle of study, and is counted in both of Topo 1.25 mg/m^2 and Topo 4 mg/m^2.

Source: Table 14.2.9.2, Listing 16.2.5.1.2, and Listing 16.2.5.2.2.

2) 인구학적 특성

· 전반적으로 MIRV(227명)과 IC Chemo(226명) 투여군 간 인구통계 및 베이스라인 특성은 유사하였음. MIRV 분석군의 연령 중앙값은 64세(47%가 65세 이상)였고, IC Chemo 분석군은 62세(41%가 65세 이상)였음. 모든 환자는 여성이었으며, MIRV 분석군에서는 백인이 69%, 아시아인이 12%, 히스패닉 또는 라틴계가 아닌 환자가 78%로 나타났음(IC Chemo 분석군은 각각 64%, 11%, 72%).

· MIRV로 무작위 배정된 환자(227명) 중 대부분은 상피성 난소암(80%)을 앓고 있었으며, 나머지는 난관암(12%)과 원발성 복막암(7%)을 앓고 있었고, 이 중 13%는 유방암 감수성 유전자(BRCA) 1/2 돌연변이 양성 반응을 보였음. 이 투여군의 모든 환자(100%)는 고등급 장액성 병리 소견을 보였음. 초기 진단 시 가장 두드러진 병기는 IIIC(47%)와 IV(33%)였으며, 진단 후 첫 치료까지의 기간의 중앙값은 28.52개월이었음. 108명(48%)의 환자가 기존에 3차 치료를 받았고, 124명(55%)의 환자가 기존에 PARPi를 투여하였으며 138명(61%)의 환자가 기존에 베바시주맙을 투여하였음. 대부분은 ECOG 수행 상태가 0(57%)이었으며, 1(43%)인 환자가 그 뒤를 이었음. MIRV와 IC Chemo 분석군 간 질병 특성 및 기존 치료 특성은 대체로 유사하였음.

3) 이상반응 개요

· MIRV를 투여한 218명 중 총 210명(96%)이 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 이 중 86%는 시험 약물과 관련된 TEAE였음. MIRV 투여 환자의 절반 이하(42%)가 3등급 이상의 TEAE를 경험하였음. 52명(24%)의 환자가 1건 이상의 SAE를 보고하였으며, 이 중 9%는 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었음. 대부분의 TEAE는 관리가 능했으며, TEAE 또는 시험 약물 관련 TEAE로 인해 MIRV 투여를 중단한 환자는 낮은 비율(각각 9%, 6%)로 나타났음. 시험 기간 중 또는 MIRV의 마지막 투여 후 30일 이내에 총 5명(2%)의 환자가 사망하였음

· IC Chemo 207명 중 총 194명(94%)이 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 이 중 81%는 약물 관련 TEAE였음. IC Chemo 투여 환자의 절반 이상(54%)이 3등급 이상의 TEAE를 보고하였음. 68명(33%)은 1건 이상의 SAE를 보고하였음. 대부분의 TEAE는 관리가능하였으며, TEAE(16%) 또는 약물 관련 TEAE(9%)로 인해 IC Chemo를 중단한 환자 비율이 낮은 것으로 나타났음. 시험 기간 중 또는 IC Chemo의 마지막 투여 후 30일 이내에 총 5명(2%)이 사망함

Table 33: Overview of Treatment Emergent Adverse Events – Safety Population

	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
TEAE					
All Grades	210 (96)	194 (94)	78 (95)	69 (91)	47 (96)
Grades 3+	91 (42)	112 (54)	52 (63)	31 (41)	29 (59)
Study Drug–Related TEAE					
All Grades	188 (86)	167 (81)	69 (84)	54 (71)	44 (90)
Grades 3+	53 (24)	77 (37)	41 (50)	13 (17)	23 (47)
Serious TEAE					
All Grades	52 (24)	68 (33)	26 (32)	25 (33)	17 (35)
Grades 3+	44 (20)	59 (29)	21 (26)	22 (29)	16 (33)
Study Drug–Related Serious TEAE					
All Grades	20 (9)	16 (8)	7 (9)	2 (3)	7 (14)
Grades 3+	16 (7)	16 (8)	7 (9)	2 (3)	7 (14)
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation					
All Grades	20 (9)	33 (16)	16 (20)	6 (8)	11 (22)
Grades 3+	10 (5)	22 (11)	10 (12)	4 (5)	8 (16)
Study Drug–Related TEAE Leading to Study Drug Discontinuation					
All Grades	14 (6)	19 (9)	12 (15)	0	7 (14)
Grades 3+	5 (2)	11 (5)	6 (7)	0	5 (10)
TEAE Leading to Death	5 (2)	5 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (4)
Study Drug–Related TEAE Leading to Death	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (2)

Abbreviations: AE = adverse event; Grade 3+ = grade ≥ 3; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.).
Note: Patients with multiple events are counted once only at the worst severity.
Note: An AE with unknown or missing relationship to the study drug is considered as related to the study drug.
Source: Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.1.

Table 34: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Modifications – Safety Population

	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
TEAE Leading to Dose Reduction					
All Grades	74 (34)	50 (24)	30 (37)	11 (14)	9 (18)
Grades 3+	27 (12)	23 (11)	14 (17)	5 (7)	4 (8)
Study Drug–Related TEAE Leading to Dose Reduction					
All Grades	67 (31)	47 (23)	28 (34)	10 (13)	9 (18)
Grades 3+	23 (11)	21 (10)	13 (16)	4 (5)	4 (8)
TEAE Leading to Dose Delayed/Held					
All Grades	117 (54)	111 (54)	58 (71)	23 (30)	30 (61)
Grades 3+	44 (20)	69 (33)	35 (43)	15 (20)	19 (39)
Study Drug–Related TEAE Leading to Dose Delayed/Held					
All Grades	99 (45)	86 (42)	45 (55)	12 (16)	29 (59)
Grades 3+	34 (16)	54 (26)	31 (38)	5 (7)	18 (37)
TEAE Leading to Dose Reduction or Delayed/Held					
All Grades	130 (60)	121 (58)	61 (74)	30 (39)	30 (61)
Grades 3+	48 (22)	77 (37)	39 (48)	19 (25)	19 (39)
Study Drug–Related TEAE Leading to Dose Reduction or Delayed/Held					
All Grades	111 (51)	98 (47)	51 (62)	18 (24)	29 (59)
Grades 3+	35 (16)	60 (29)	34 (41)	8 (11)	18 (37)

Abbreviations: AE = adverse events; Grade 3+ = grade ≥ 3; IC = investigator's choice; MIRV= mirvetuximab soravtansine; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.).
Note: Patients with multiple events are counted once only at the worst severity.
Note: An AE with unknown or missing relationship to the study drug is considered as related to the study drug.
Source: Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.1.

4) TEAE(≥10%)

· MIRV 투여한 환자 중 총 210명(96%)이 모든 등급의 TEAE를 경험하였음. 이 중 발생률이 20% 이상인 가장 흔한 TEAE는 시야 흐림(89명, 41%), 각막병증(70명, 32%), 복통 및 피로(각각 66명, 30%), 설사(64명, 29%), 안구건조증(61명, 28%), 변비(59명, 27%), 메스꺼움(58명, 27%), 말초 신경병증(47명, 22%)이었음

· IC Chemo 환자 중 총 194명(94%)이 모든 등급의 TEAE를 경험하였음. 이 중 발생률이 20% 이상인 가장 흔한 TEAE는 빈혈(71명, 34%), 메스꺼움(60명, 29%), 호중구 감소증(59명, 29%), 피로(52명, 25%)였음

· TEAE 발생 비율은 MIRV(96%)와 IC Chemo(94%) 투여군 간에 비슷하였으나, MIRV 투여군에서 눈 관련 TEAE가 더 많이 보고되었음. 이러한 눈 관련 TEAE에는 시야 흐림(41% 대 2%), 각막병증(32% 대 0%), 안구건조증(28% 대 2%), 광선 공포증(18% 대 <1%), 백내장(15% 대 <1%), 시력 감소(12% 대 0%)가 포함되었음. MIRV 투여군에서 복통(30% 대 15%), 관절통(15% 대 5%), 설사(29% 대 17%[Pac 32%])가 더 많이 보고되었으나, 이로 인해 치료 중단이 증가하지는 않았음. 또한, IC Chemo 투여군에서 MIRV 투여군에 비해 호중구 감소증(29% 대 11%), 빈혈(34% 대 10%), 탈모(14% 대 1%)가 더 자주 보고되었음

Table 35: Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥ 10% of Patients Based on Preferred Term in Any Treatment Group – Safety Population

Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any TEAE Reported by ≥ 10% Patients Based on Preferred Term, n (%)	210 (96)	194 (94)	78 (95)	69 (91)	47 (96)
Vision blurred	89 (41)	5 (2)	3 (4)	1 (1)	1 (2)
Keratopathy	70 (32)	0	0	0	0
Abdominal pain	66 (30)	31 (15)	12 (15)	14 (18)	5 (10)
Fatigue	66 (30)	52 (25)	27 (33)	17 (22)	8 (16)
Diarrhoea	64 (29)	36 (17)	26 (32)	7 (9)	3 (6)
Dry eye	61 (28)	5 (2)	3 (4)	2 (3)	0
Constipation	59 (27)	40 (19)	14 (17)	14 (18)	12 (24)
Nausea	58 (27)	60 (29)	21 (26)	22 (29)	17 (35)
Neuropathy peripheral	47 (22)	30 (14)	24 (29)	6 (8)	0
Asthenia	42 (19)	35 (17)	16 (20)	12 (16)	7 (14)
Decreased appetite	39 (18)	28 (14)	14 (17)	10 (13)	4 (8)
Photophobia	39 (18)	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Vomiting	39 (18)	37 (18)	11 (13)	15 (20)	11 (22)

Arthralgia	32 (15)	11 (5)	3 (4)	6 (8)	2 (4)
Cataract	32 (15)	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Headache	31 (14)	20 (10)	12 (15)	6 (8)	2 (4)
Visual acuity reduced	26 (12)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	24 (11)	9 (4)	5 (6)	2 (3)	2 (4)
Neutropenia	24 (11)	59 (29)	27 (33)	10 (13)	22 (45)
Anaemia	21 (10)	71 (34)	34 (41)	8 (11)	29 (59)
Peripheral sensory neuropathy	20 (9)	12 (6)	11 (13)	0	1 (2)
Alanine aminotransferase increased	19 (9)	9 (4)	2 (2)	1 (1)	6 (12)
Thrombocytopenia	16 (7)	33 (16)	3 (4)	1 (1)	29 (59)
Dyspnoea	14 (6)	27 (13)	15 (18)	7 (9)	5 (10)
Hypokalaemia	14 (6)	14 (7)	7 (9)	2 (3)	5 (10)
Dysgeusia	11 (5)	10 (5)	9 (11)	1 (1)	0
Ascites	9 (4)	11 (5)	2 (2)	8 (11)	1 (2)
Oedema peripheral	9 (4)	18 (9)	16 (20)	1 (1)	1 (2)
Hypomagnesaemia	8 (4)	18 (9)	12 (15)	5 (7)	1 (2)
Stomatitis	7 (3)	23 (11)	10 (12)	10 (13)	3 (6)
White blood cell count decreased	5 (2)	17 (8)	6 (7)	2 (3)	9 (18)
Epistaxis	4 (2)	19 (9)	16 (20)	2 (3)	1 (2)
Alopecia	3 (1)	29 (14)	24 (29)	3 (4)	2 (4)
Blood creatinine increased	2 (< 1)	9 (4)	1 (1)	1 (1)	7 (14)
Dry skin	2 (< 1)	16 (8)	9 (11)	7 (9)	0
Leukopenia	2 (< 1)	11 (5)	3 (4)	2 (3)	6 (12)
Nail disorder	2 (< 1)	11 (5)	10 (12)	1 (1)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (< 1)	11 (5)	1 (1)	10 (13)	0

Abbreviations: AE = adverse event; eCRF = electronic case report form; Grade 3+ = grade ≥ 3; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.
Note: When counting events, each event is counted once for each AE entered the eCRF. For the remaining frequencies, each patient is counted once, with the worst grade for each Preferred Term, System Organ Class, or overall.
Source: Table 14.3.1.2.4 and Listing 16.2.7.1.

5) 시험 약물 관련 TEAE(≥10%)

· MIRV 투여군 총 188명(86%)이 모든 등급의 시험 약물 관련 TEAE를 보고했음. 시험 약물 관련 TEAE는 눈 장애(50%)와 각종 위장관 장애(48%)의 SOC에서 가장 흔하게 발생했으며, 그 다음으로 전신 질환 및 투여 부위 병태(39%)가 뒤따랐음. 20% 이상의 빈도로 발생한 시험 약물 관련 TEAE는 시야 흐림(39%), 각막병증(30%), 안구건조증(27%), 설사(25%), 피로(24%), 메스꺼움(23%)이었음

· IC Chemo 투여군 중 167명(81%)이 모든 등급의 시험 약물 관련 TEAE를 보고했음. 가장 흔하게 발생한 TEAE는 혈액 및 림프계 장애(44%), 각종 위장관 장애(43%), 전신 질환 및 투여 부위 병태(33%)였다. 20% 이상의 빈도로 발생한 TEAE는 빈혈(29%), 호중구감소증(27%), 메스꺼움(22%), 피로(21%) 등이었음. Pac, PLD, Topo의 개별 약제로 치료한 환자에서 PT에 의한 가장 흔한 시험 약물 관련 TEAE는 각각 빈혈 및 호중구 감소증(각각 32%), 메스꺼움(18%), 빈혈(57%)이었습니다.

· 말초신경병증 및 IRR은 시험 약물 관련 TEAE가 MIRV와 IC Chemo 치료군 간에 유사했으나, 눈 장애는 IC Chemo에 비해 MIRV로 치료한 환자에서 더 자주 발생했음(50% 대 2%). 특히 시야 흐림(39% 대 <1%) 및 각막병증(30% 대 0%)의 PT가 그랬음.

Table 36: Study Drug–Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients Based on Preferred Term by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any study drug–related TEAE	188 (86)	167 (81)	69 (84)	54 (71)	44 (90)
Eye disorders	108 (50)	4 (2)	3 (4)	1 (1)	0
Vision blurred	84 (39)	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Keratopathy	65 (30)	0	0	0	0

Dry eye	58 (27)	2 (< 1)	2 (2)	0	0
Photophobia	34 (16)	0	0	0	0
Visual acuity reduced	24 (11)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	105 (48)	89 (43)	42 (51)	27 (36)	20 (41)
Diarrhoea	54 (25)	24 (12)	18 (22)	3 (4)	3 (6)
Nausea	50 (23)	46 (22)	19 (23)	14 (18)	13 (27)
Constipation	32 (15)	22 (11)	8 (10)	7 (9)	7 (14)
Abdominal pain	27 (12)	7 (3)	4 (5)	3 (4)	0
Vomiting	20 (9)	24 (12)	8 (10)	9 (12)	7 (14)
Stomatitis	6 (3)	22 (11)	9 (11)	10 (13)	3 (6)
General disorders and administration site conditions	85 (39)	69 (33)	37 (45)	20 (26)	12 (24)
Fatigue	53 (24)	43 (21)	24 (29)	12 (16)	7 (14)
Asthenia	35 (16)	27 (13)	13 (16)	9 (12)	5 (10)
Nervous system disorders	79 (36)	53 (26)	40 (49)	8 (11)	5 (10)
Neuropathy peripheral	41 (19)	28 (14)	23 (28)	5 (7)	0
Peripheral sensory neuropathy	18 (8)	11 (5)	10 (12)	0	1 (2)
Dysgeusia	10 (5)	10 (5)	9 (11)	1 (1)	0
Blood and lymphatic system disorders	40 (18)	91 (44)	38 (46)	13 (17)	40 (82)
Anaemia	18 (8)	59 (29)	26 (32)	5 (7)	28 (57)

Neutropenia	18 (8)	56 (27)	26 (32)	9 (12)	21 (43)
Thrombocytopenia	13 (6)	31 (15)	3 (4)	1 (1)	27 (55)
Leukopenia	2 (< 1)	11 (5)	3 (4)	2 (3)	6 (12)
Metabolism and nutrition disorders	26 (12)	17 (8)	8 (10)	5 (7)	4 (8)
Decreased appetite	23 (11)	13 (6)	8 (10)	5 (7)	0
Investigations	24 (11)	25 (12)	9 (11)	2 (3)	14 (29)
Alanine aminotransferase increased	14 (6)	5 (2)	0	0	5 (10)
White blood cell count decreased	3 (1)	16 (8)	6 (7)	1 (1)	9 (18)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (5)	55 (27)	35 (43)	18 (24)	2 (4)
Alopecia	2 (< 1)	28 (14)	23 (28)	3 (4)	2 (4)
Nail disorder	2 (< 1)	11 (5)	10 (12)	1 (1)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (< 1)	11 (5)	1 (1)	10 (13)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; Grade 3+ = grade ≥ 3; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI = National Cancer Institute; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.
Note: When counting events, each event is counted once for each AE entered the eCRF. For the remaining frequencies, each patient is counted once, with the worst grade for each Preferred Term, System Organ Class, or overall.
Source: Table 14.3.1.3.2 and Listing 16.2.7.1.

6) 3등급 이상 TEAE

· MIRV 투여한 환자 중 3등급 이상의 TEAE가 가장 자주 발생한 SOC는 각종 눈 장애(14%)와 각종 위장관 장애(13%)였음. 가장 자주 보고된 3등급 이상의 TEAE는 각막병증(20명, 9%)과 시야 흐림(17명, 8%)이었음. 기타 모든 3등급 이상의 사례는 환자의 5% 이하에서 보고되었음. IC Chemo 환자 중 3등급 이상의 TEAE가 가장 자주 발생한 SOC는 혈액 및 림프계 장애(25%)와 각종 위장관 장애(15%)였음. 가장 자주 보고된 3등급 이상의 TEAE는 호중구 감소증(36명, 17%), 빈혈(21명, 10%), 혈소판 감소증(13명, 6%)이었음. 기타 모든 3등급 이상의 사례는 환자의 5% 이하에서 보고되었음. 3등급 이상의 TEAE는 IC Chemo 투여군에서 더 자주 발생하였으며(54% 대 42%), 특히 혈액 및 림프계 장애 SOC에서 높은 빈도로 보고되었음. 반면 MIRV 투여군에서는 각종 눈 장애 SOC에서 3등급 이상의 TEAE가 더 자주 발생하였음(14% 대 0%). 추가적으로, Pac 투여한 환자에서 전신 장애 및 투여 부위 장애 SOC의 사례가 MIRV 투여군보다 더 많이 보고되었음(15% 대 5%).

· MIRV 및 IC Chemo 투여군의 PT별 3등급 이상의 TEAE는 18~64세 및 65세 이상으로 계층화되었고, 연령에 따라 계층화된 3등급 이상의 TEAE는 전체 분석 모집단과 일치하였음

Table 37: ≥ Grade 3 Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Patients by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any TEAE with CTCAE ≥ Grade 3, n (%)	91 (42)	112 (54)	52 (63)	31 (41)	29 (59)
Eye disorders	30 (14)	0	0	0	0
Keratopathy	20 (9)	0	0	0	0
Vision blurred	17 (8)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	28 (13)	31 (15)	8 (10)	17 (22)	6 (12)
Small intestinal obstruction	4 (2)	8 (4)	2 (2)	5 (7)	1 (2)
Nervous system disorders	11 (5)	9 (4)	9 (11)	0	0
Neuropathy peripheral	3 (1)	4 (2)	4 (5)	0	0
General disorders and administration site conditions	10 (5)	22 (11)	12 (15)	6 (8)	4 (8)
Fatigue	5 (2)	11 (5)	6 (7)	3 (4)	2 (4)
Blood and lymphatic system disorders	6 (3)	51 (25)	26 (32)	3 (4)	22 (45)
Anaemia	2 (< 1)	21 (10)	10 (12)	1 (1)	10 (20)
Neutropenia	2 (< 1)	36 (17)	19 (23)	2 (3)	15 (31)
Thrombocytopenia	2 (< 1)	13 (6)	0	0	13 (27)
Investigations	4 (2)	17 (8)	7 (9)	3 (4)	7 (14)
White blood cell count decreased	0	10 (5)	5 (6)	0	5 (10)

Abbreviations: AE = adverse event; eCRF = electronic case report form; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.
Note: When counting events, each event is counted once for each AE entered the eCRF. For the remaining frequencies, each patient is counted once, with the worst grade for each preferred term, system organ class, or overall.
Source: Table 14.3.1.2.8 and Listing 16.2.7.1.

· (약물 관련 3등급 이상 TEAE) MIRV 치료군 중 SOC에 따른 가장 흔한 시험 약물 관련 3등급 이상 TEAE는 눈 장애(12%)와 신경계 및 위장 장애(4%)였음. 이 중 각막병증(9%)과 시야 흐림(7%)이 가장 흔했음. 이외는 모두 <5%로 보고되었음.

IC Chemo 치료군 중 SOC에 따른 가장 흔한 시험 약물 관련 3등급 이상 TEAE는 혈액 및 림프계 장애(22%)였음. 이 중 호중구 감소증(17%), 빈혈(9%), 혈소판 감소증(6%)이 흔했음. Pac 및 Topo로 치료한 환자에서 호중구 감소증(각각 22% 및 31%)이 보고됨. 이외는 모두 <5%로 보고되었음. PLD로 치료한 환자의 ≥5%에서 보고되지 않았음

시험 약물 관련 3등급 이상 TEAE는 IC Chemo와 비교하여 MIRV로 치료한 환자에서 덜 자주 발생했으며(24% 대 37%), 특히 혈액 및 림프계 장애의 SOC(2% 대 22%), 특히 호중구 감소증(<1% 대 17%) 및 빈혈(<1% 대

9%) PT에서 보고됨. 그러나 MIRV로 치료한 환자들은 IC 화학요법으로 치료한 환자들보다 눈 장애 SOC를 더 자주 보고했음(12% 대 0%). 여기에는 각막병증(9% 대 0%)과 시야 흐림(7% 대 0%)이 포함되었음

Table 38: Study Drug–Related ≥ Grade 3 Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% Patients by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any Study drug–Related TEAE with CTCAE Grade ≥ Grade 3, n (%)	53 (24)	77 (37)	41 (50)	13 (17)	23 (47)
Eye disorders	26 (12)	0	0	0	0
Keratopathy	19 (9)	0	0	0	0
Vision blurred	16 (7)	0	0	0	0
Nervous system disorders	9 (4)	8 (4)	8 (10)	0	0
Neuropathy peripheral	3 (1)	4 (2)	4 (5)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	4 (2)	46 (22)	22 (27)	2 (3)	22 (45)
Neutropenia	2 (< 1)	35 (17)	18 (22)	2 (3)	15 (31)
Anaemia	1 (< 1)	18 (9)	8 (10)	0	10 (20)
Thrombocytopenia	1 (< 1)	13 (6)	0	0	13 (27)
General disorders and administration site conditions	4 (2)	13 (6)	8 (10)	3 (4)	2 (4)
Fatigue	2 (< 1)	8 (4)	4 (5)	2 (3)	2 (4)
Investigations	1 (< 1)	13 (6)	7 (9)	1 (1)	5 (10)
White blood cell count decreased	0	10 (5)	5 (6)	0	5 (10)

Abbreviations: AE = adverse event; eCRF = electronic case report form; Grade 3+ = grade ≥ 3; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.
Note: When counting events, each event is counted once for each AE entered the eCRF. For the remaining frequencies, each patient is counted once, with the worst grade for each Preferred Term, System Organ Class, or overall.
Source: Table 14.3.1.3.3 and Listing 16.2.7.1.

7) 사망에 이르게 하는 TEAE

· MIRV 투여군 환자 중 총 5명(2%)이 사망으로 이어진 TEAE를 경험하였음. SOC 기준으로 사망으로 이어진 TEAE는 각종 위장관 장애와 호흡기, 흉곽 및 종격 장애가 가장 흔했으며(각 2명, <1%) 그 외 사망으로 이어진 TEAE는 모두 단일 환자에서 발생하였음(<1%).

· IC Chemo 환자 중 총 5명(2%)이 사망으로 이어진 TEAE를 경험함. SOC 기준 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 감염 및 기생충 감염(2명, 1%)이었으며, 그 외는 단일 환자에서 발생함(<1%).

Table 41: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=206)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any TEAE Leading to Death, n (%)	5 (2)	5 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (4)
Gastrointestinal disorders	2 (< 1)	0	0	0	0
Intestinal obstruction	1 (< 1)	0	0	0	0
Subileus	1 (< 1)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (2)
Dyspnoea	1 (< 1)	0	0	0	0
Respiratory failure	1 (< 1)	0	0	0	0
Acute respiratory distress syndrome	0	1 (< 1)	0	0	1 (2)
Cardiac disorders	1 (< 1)	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	1 (< 1)	0	0	0	0
Infections and infestations	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (1)	0	1 (2)
Neutropenic sepsis	1 (< 1) [a]	0	0	0	0
Clostridium difficile colitis	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Septic shock	0	1 (< 1)	0	0	1 (2)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Ovarian cancer	0	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Renal and urinary disorders	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Renal failure	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI = National Cancer Institute; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo= topotecan.

[a] The subject was hospitalized with Grade 3 Neutropenic sepsis and the same day as hospitalization, withdrew treatment and study consent. This fatal event was subsequently recorded.

Note: AEs are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).

Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.

Note: When counting events, each event is counted once for each AE entered the eCRF. For the remaining frequencies, each patient is counted once, with the worst grade for each Preferred Term, System Organ Class, or overall.

Source: Table 14.3.1.15 and Listing 16.2.7.7.

8) 사망에 이르게 하는 약물 관련 AE

· MIRV로 치료한 환자 중 1명(1%)의 환자(환자 930-012)가 사이클 2의 마지막 복용 후 10일 후에 발생한 호중구 감소성 패혈증으로 인한 사망으로 이어지는 약물 관련 TEAE를 보고했음. 패혈증의 출처(시험자에 따라)는 불분명했지만, 소변에서 유래하고 질병에 이차적인 복막염으로 추정되었으며, 장 천공을 배제할 수 없었음. 환자는 사건 전에 임상적으로 호전되었으므로 천공이 치료에 대한 종양 질환 반응의 결과일 수 있다는 점에 유의했음. 이 사건은 시험자는 확실히 관련이 있는 것으로 평가되었고 의뢰자는 관련이 없을 것으로 평가함

· IC Chemo로 치료한 총 환자 중 Topo로 치료한 1명(1%)의 환자(환자 323-001)가 사망으로 이어지는 약물 관련 TEAE를 보고했음. Topo의 마지막 투여(주기 1) 후 15일째, 4등급 패혈성 쇼크의 SAE가 악화되었고, 대상자는 5등급 패혈성 쇼크의 SAE로 인해 사망했음. 이 사건은 시험자에 따라 Topo와 확실히 관련이 있는 것으로 평가되었고 의뢰자에 따라 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 평가되었음

9) SAE

· 환자의 1% 이상에서 발생한 SAE 비율은 MIRV 투여군(218명)보다 IC Chemo(207명)에서 낮았음(각각 24% 대 33%). MIRV 투여군 환자와 IC Chemo 환자 각각에서 1% 이상의 환자에서 발생한 모든 등급의 SAE의 가장 흔한 SOC는 각각 각종 위장관 장애(11% 대 13%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(6% 대 3%), 감염 및 기생충 감염(4% 대 6%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(5% 대 3%), 혈액 및 림프계 장애(<1% 대 4%), 대사 및 영양 장애(<1% 대 2%)였음

· MIRV 투여군과 IC Chemo 환자 각각에서 1% 이상의 환자에서 발생한 PT는 복통(3% 대 <1%), 흉막 삼출(3% 대 0%), 소장 폐색(2% 대 5%), 장폐색증(각각 2%), 복수(2% 대 <1%), 구토(1% 대 <1%), 전신 신체 건강 악화(1% 대 <1%), 호흡곤란(<1% 대 1%), 호중구 감소증(0% 대 2%), 혈소판 감소증(<1% 대 1%)이었음.

· 전반적으로 MIRV 투여군 환자 중 전반적으로 IC Chemo에 비해 흉막 삼출 PT의 TEAE가 있는 비율이 더 높았음(각각 6명 대 0명). MIRV 투여군 환자에 비해 IC Chemo 환자 중에서 호중구 감소증 PT의 TEAE를 보인 환자의 비율이 더 높았음(각각 0명 대 5명).

Table 42: Serious Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2% of Patients by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any serious TEAE, n (%)	52 (24)	68 (33)	26 (32)	25 (33)	17 (35)
Gastrointestinal disorders	25 (11)	27 (13)	8 (10)	14 (18)	5 (10)
Small intestinal obstruction	4 (2)	10 (5)	3 (4)	6 (8)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (6)	6 (3)	3 (4)	2 (3)	1 (2)
Pleural effusion	6 (3)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	2 (< 1)	9 (4)	3 (4)	1 (1)	5 (10)
Neutropenia	0	5 (2)	3 (4)	0	2 (4)

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI = National Cancer Institute; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs were evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: AEs were linked to SOC and PT using MedDRA (version 24.0).
Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurred first.

Note: When counting events, each record was counted once for each AE entered in the eCRF. For the remaining frequencies, each patient was counted once, with the worst grade for each PT, SOC, or overall.
Source: Table 14.3.1.4.1 and Listing 16.2.7.3.

10) 약물 관련 SAE

· MIRV 투여군 환자 총 20명(9%)이 약물 관련 SAE를 경험하였으며, 등급에 관계없이 가장 빈번하게 발생한 SOC는 각종 위장관 장애로, 7명(3%)의 환자에게서 보고되었음. 약물 관련 SAE의 PT 중 가장 흔하게 발생한 것은 복통(3명, 1%)과 구토(2명, <1%)였음. 다른 약물 관련 SAE는 단일 환자에게 발생했음.

· IC Chemo 환자 중 총 16명(8%)이 약물 관련 SAE를 경험하였으며, 가장 흔한 약물 관련 SAE의 SOC는 혈액 및 림프계 장애(8명, 4%)였음. PT별로 가장 흔한 시험 약물 관련 SAE는 호중구 감소증(5명, 2%), 혈소판 감소증(3명, 1%), 피로 및 백혈구 감소(각각 2명, <1%)였음. 약물 관련 SAE의 빈도는 MIRV 투여군과 IC Chemo 간 유사하게 나타났음

Table 43: Serious Study Drug–Related Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any serious study drug–related TEAE, n (%)	20 (9)	16 (8)	7 (9)	2 (3)	7 (14)
Gastrointestinal disorders	7 (3)	2 (< 1)	1 (1)	1 (1)	0
Abdominal pain	3 (1)	0	0	0	0
Vomiting	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Constipation	1 (< 1)	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (< 1)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (< 1)	0	1 (1)	0
General disorders and administration site conditions	3 (1)	2 (< 1)	1 (1)	0	1 (2)
Asthenia	1 (< 1)	0	0	0	0
General physical health deterioration	1 (< 1)	0	0	0	0
Pyrexia	1 (< 1)	0	0	0	0
Fatigue	0	2 (< 1)	1 (1)	0	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1)	0	0	0	0
Dyspnoea	1 (< 1)	0	0	0	0
Interstitial lung disease	1 (< 1)	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (< 1)	0	0	0	0
Eye disorders	2 (< 1)	0	0	0	0
Keratitis	1 (< 1)	0	0	0	0
Keratopathy	1 (< 1)	0	0	0	0
Infections and infestations	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (1)	0	1 (2)
Bacterial sepsis	1 (< 1)	0	0	0	0
Neutropenic sepsis	1 (< 1)	0	0	0	0
Sepsis	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Septic shock	0	1 (< 1)	0	0	1 (2)
Nervous system disorders	2 (< 1)	0	0	0	0
Ischaemic stroke	1 (< 1)	0	0	0	0

Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (< 1)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (< 1)	8 (4)	3 (4)	0	5 (10)
Thrombocytopenia	1 (< 1)	3 (1)	0	0	3 (6)
Febrile neutropenia	0	1 (< 1)	0	0	1 (2)
Neutropenia	0	5 (2)	3 (4)	0	2 (4)
Pancytopenia	0	1 (< 1)	0	0	1 (2)
Immune system disorders	1 (< 1)	0	0	0	0
Immune-mediated adverse reaction	1 (< 1)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (< 1)	3 (1)	2 (2)	1 (1)	0
Dehydration	1 (< 1)	0	0	0	0
Hyponatraemia	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Hypovolaemia	0	1 (< 1)	1 (1)	0	0
Malnutrition	0	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Investigations	0	2 (< 1)	0	0	2 (4)
White blood cell count decreased	0	2 (< 1)	0	0	2 (4)

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI = National Cancer Institute; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: AEs were evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: AEs were linked to SOC and PT using MedDRA (version 24.0).
Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurred first.
Note: When counting events, each record was counted once for each AE entered in the eCRF. For the remaining frequencies, each patient was counted once, with the worst grade for each PT, SOC, or overall.
Source: Table 14.3.1.5. and Listing 16.2.7.3.

11) 용량 조정으로 이어지는 TEAE

- (약물 중단으로 이어진 TEAE) MIRV를 투여한 환자 중 총 20명(9%)이 약물 중단으로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 가장 흔한 사례는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 SOC에서 발생(7명, 3%). PT별 가장 흔한 약물 중단으로 이어진 TEAE는 폐염증과 시야 흐림(각각 3명, 1%), 흉막 삼출 및 각막병증(각각 2명, 1%)이었음. IC Chemo 환자 중 총 33명(16%)이 약물 중단으로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 가장 흔한 사례는 각종 위장관 장애 SOC에서 발생(9명, 4%). PT별 가장 흔한 약물 중단으로 이어진 TEAE는 말초 신경병증(4명, 2%), 혈소판 감소증 및 피로(각각 3명, 1%), 장폐쇄, 장폐색증, 복부 팽만, 복통, 호중구 감소증, 빈혈, 패혈성 쇼크, 저인산혈증(각각 2명, 1%)이었음. 시험 약물 중단으로 이어진 다른 모든 TEAE는 단일 환자에서 발생하였음. 시험 약물 중단으로 이어진 TEAE는 두 투여군 간에 일반적으로 유사하게 나타났음
- (용량 감소로 이어진 TEAE) MIRV를 투여한 환자 중 총 74명(34%)이 약물 용량 감소로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 가장 흔한 사례는 각종 눈 장애 SOC에서 발생하였다(43명, 20%). PT별 가장 흔한 용량 감소로 이어진 TEAE는 시야 흐림(30명, 14%), 각막병증(18명, 8%), 안구 건조증(11명, 5%)이었음. IC Chemo 환자 중 총 50명(24%)이 용량 감소로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 가장 흔한 사례는 각종 신경계 장애 SOC에서 발생하였음(18명, 9%). PT별 가장 흔한 용량 감소로 이어진 TEAE는 말초 신경병증(12명, 6%), 호중구 감소증(11명, 5%), 혈소

판 감소증(7명, 3%)이었음. MIRV를 투여한 환자에서 약물 용량 감소로 이어진 TEAE가 더 자주 발생하였으며, 특히 각종 눈 장애 SOC의 사례는 MIRV 투여 환자에서만 보고되었음(20% 대 0%). 또한, Pac을 투여한 환자에서 각종 신경계 장애 SOC의 사례가 MIRV 투여 환자보다 더 많이 보고되었음(21% 대 6%).

- (용량 지연으로 이어진 TEAE) MIRV를 투여한 환자 중 총 117명(54%)이 용량 지연으로 이어지는 TEAE를 보고하였으며, 이 중 가장 일반적으로 발생한 이상반응은 각종 눈 장애 SOC로 70명(32%)이 었음. PT별 가장 흔한 용량 지연으로 이어진 TEAE는 시야 흐림(41명, 19%), 각막병증(32명, 15%), 시야 흐림 및 안구 건조증(각각 16명, 7%)이었음. IC Chemo 전체 환자 중 총 111명(54%)이 용량 지연으로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 이 중 가장 일반적으로 발생한 이상반응은 혈액 및 림프계 장애로 63명(30%)이 경험하였음. PT별 가장 흔한 용량 지연으로 이어진 TEAE는 호중구감소증(44명, 21%)과 혈소판 감소증 및 빈혈(각각 19명, 9%)이었음. MIRV 투여군에서 용량 지연으로 이어진 TEAE가 더 자주 발생했으며, 특히 각종 눈 장애 SOC내에서 보고되었음(32% 대 0%). 혈액 및 림프계 장애 SOC 내의 사례는 IC Chemo 환자에서 더 높은 빈도로 발생하였음(30% 대 8%).

12) 안구 독성 TEAE

· MIRV를 투여한 환자 중 절반 이상(122명, 56%)이 모든 등급의 눈 TEAE를 경험하였으며, 이 중 30명(14%)이 3등급 이상의 눈 TEAE를 보고하였음. 이 122명의 환자 중 PT 별 가장 흔한(≥ 20%) 눈 TEAE는 시야 흐림(모든 등급: 89명, 41%; 3등급 이상: 17명, 8%), 각막병증(모든 등급: 70명, 32%; 3등급 이상: 20명, 9%), 안구 건조증(모든 등급: 61명, 28%; 3등급 이상: 7명, 3%)이었음. 1명(<1%)은 4등급 백내장을 경험하였음.

· IC Chemo 전체 환자 중 총 18명(9%)이 눈 TEAE를 경험하였으며, 모든 환자의 TEAE 중증도가 2등급 이하이었음. 이 18명 중 가장 흔한 눈 TEAE는 눈물 증가(7명, 3%), 시야 흐림과 안구 건조증(각각 5명, 2%)이었음. MIRV 투여군에서 눈 TEAE 발생률이 더 높았으며, 중증도도 IC Chemo보다 높았음(모든 등급: 56% 대 9%; 3등급 이상: 14% 대 0%). IC Chemo에서는 Pac을 투여한 환자에서 대부분의 사례가 발생하였음

· (발병 시간 및 관해) MIRV를 투여한 환자의 눈 TEAE 발병까지의 시간 중앙값은 5.36주(범위: 0.1~68.6주)였음. 환자의 최악의 결과를 기준으로 가장 흔한 최악의 결과를 한 번 집계하였음. 최약에서 최악의 결과에 걸쳐 조치를 취하지 않음(49명, 22%), 용량 지연/미투여(30명, 14%), 용량 감소(39명, 18%), 영구적인 투여 중단(4명, 2%)이 포함되었음. IC Chemo 환자의 눈 TEAE 발병까지의 시간 중앙값은 12.21주(범위: 0.1~32.4주)였음. 눈 TEAE를 경험한 모든 18명(9%)에게는 아무런 조치가 취해지지 않았음. MIRV를 투여한 122명 중 다수가 완전히 회복되었거나(62명, 51%) 부분적으로 호전되었으며(51명, 42%), 이는 최종 추적 시 중증도가 가장 높은 등급에서 한 등급 이상 감소한 것으로 정의됨. IC Chemo를 투여하고 눈 TEAE를 경험한 18명 중 대부분(12명, 67%)은 완전히 회복되었고, 3명(17%)은 부분적으로 호전되었음(최종 1등급: 1명, 6%; 최종 2등급: 2명, 11%). 관해가 문서화되지 않은 모든 환자는 최종 1등급을 받았음

Table 47: Ocular Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients by Preferred Term – Safety Population

Preferred Term, n (%) Maximum CTCAE Grade	MIRV (N=218)	IC Chemotherapy			
		Total (N=207)	Pac (N=82)	PLD (N=76)	Topo (N=49)
Patients with any ocular TEAE, n (%)					
Any Grades	122 (56)	18 (9)	10 (12)	7 (9)	1 (2)
Grade 3+	30 (14)	0	0	0	0
Vision blurred, n (%)					
Any Grades	89 (41)	5 (2)	3 (4)	1 (1)	1 (2)
Grade 3+	17 (8)	0	0	0	0
Keratopathy, n (%)					
Any Grades	70 (32)	0	0	0	0
Grade 3+	20 (9)	0	0	0	0
Dry eye, n (%)					
Any Grades	61 (28)	5 (2)	3 (4)	2 (3)	0
Grade 3+	7 (3)	0	0	0	0
Photophobia, n (%)					
Any Grades	39 (18)	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Grade 3+	1 (< 1)	0	0	0	0
Cataract, n (%)					
Any Grades	32 (15)	1 (< 1)	0	1 (1)	0
Grade 3+	7 (3)	0	0	0	0
Visual acuity reduced, n (%)					
Any Grades	26 (12)	0	0	0	0
Grade 3+	7 (3)	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; MIRV = mirvetuximab soravtansine; NCI = National Cancer Institute; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; Topo = topotecan.
Note: Ocular TEAEs are TEAEs with SOC = Eye disorder. Adverse events are evaluated based on NCI-CTCAE (version 5.0).
Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurred first.
Note: When counting events, each record was counted once for each AE entered in the eCRF. For the remaining frequencies, each patient was counted once, with the worst grade for each PT, SOC, or overall.
Source: Table 14.3.1.17.1 and Listing 16.2.7.8.

13) 말초신경병증 TEAE

· MIRV를 투여한 환자 중 81명(37%)이 말초신경병증 TEAE를 경험하였으며, 대부분은 1등급(43명, 20%) 또는 2등급(30명, 14%)이었음. 8명(4%)은 3등급을 보고하였음. IC Chemo 전체 환자 중 47명(23%)이 말초신경병증 TEAE를 경험하였고, 주로 Pac을 투여한 환자에서 많이 발생하였음. 대부분은 1등급(10%) 또는 2등급(9%)이었으며, 3등급은 모두 Pac을 투여한 환자에서 발생하였음(10%). 이 47명 중 PT에 따른 모든 등급의 가장 흔한 말초 신경병증 TEAE는 말초신경병증이었음(모든 등급: 14%, 3등급 이상: 2%). 4등급 사례는 보고되지 않았음. 말초신경병증 TEAE는 MIRV 투여군에서 IC Chemo 투여군보다 더 빈번하게 발생하였으며(37% 대 23%), Pac을

투여한 환자에서 가장 높은 발생률(46%)을 보였음

· (발병 시점) MIRV 투여군의 말초신경병증 발현시점 중앙값은 5.86주(범위: 0.15-2.1주)였음. 환자의 최악의 결과를 기준으로 가장 흔한 최악의 결과를 한 번 집계하였음. 조치를 취하지 않음(64명, 29%), 용량 감소(13명, 6%), 용량 지연/미투여(1명, <1%), 영구적인 투여 중단(3명, 1%) 순으로 나타났음. IC Chemo 환자군에서 말초신경병증 사례 발현시점 중앙값은 7.29주(범위: 0.128.4주)였으며, 조치를 취하지 않음(23명, 11%), 용량 감소(14명, 7%), 용량 지연/미투여(5명, 2%), 영구적인 투여 중단(5명, 2%) 순이었음

· (말초신경병증 TEAE의 관해) MIRV를 투여한 81명 중 말초신경병증 TEAE가 발생한 13명(16%)은 완전히 회복되었고, 8명(10%)은 부분적인 개선이 관찰되었음(최종 1등급: 5명, 6%; 최종 2등급: 3명, 4%). 대부분(74%)은 문서화된 개선이 없었으며, 그 중 1명(1%)은 최종 평가에서 3등급으로 확인되었음. IC Chemo 환자 중 말초신경병증 TEAE가 발생한 47명 중 10명(21%)은 완전히 회복되었으며, 7명(15%)은 부분적인 개선이 관찰되었음(최종 1등급: 6명, 13%; 최종 2등급: 1명, 2%). 대부분(64%)은 문서화된 개선이 없었으며, 그 중 3명(6%)은 최종 평가에서 3등급으로 확인되었음. 전반적으로 MIRV로 치료한 환자는 IC Chemo에 비해 개선이 기록되지 않은 환자의 비율이 더 높았음(74% 대 64%). 최종 평가에서 3등급 말초신경병증이 있는 환자는 MIRV 환자가 1%, IC Chemo 환자가 6%이었음

14) 폐염증 TEAE

· MIRV을 투여한 환자 중 21명이 다양한 등급의 폐염증 관련 TEAE(폐염증, 간질성 폐질환, 폐섬유증, 호흡부전, 기질화 폐염증)를 경험하였으며, 이들 중 대부분(19명)은 폐염증 TEAE의 2등급 이하로 나타났음. 2명(1% 미만)은 호흡부전으로 인해 3등급 이상의 폐염증 사례(3등급 1건, 5등급 1건)을 겪었음. 대조군 중 IC Chemo 1명이 2등급 폐염증 사례를 경험하였음. 폐염증 TEAE는 MIRV 투여군에서 더 자주 발생하였고(10% 대 <1%) 중증도가 더 높은 것으로 나타났으며, 1명에서 치명적 사례가 발생하였음

· (폐염증 첫 발병 시점과 조치) MIRV 투여군의 폐염증 첫 TEAE 발현시점 중앙값은 21.0주(범위: 3.1~49.1주)였음. 환자의 최악의 결과를 기준으로 가장 흔한 최악의 결과를 한 번 집계함. MIRV 분석군에서 최약에서 최악의 결과에 걸쳐 조치를 취하지 않음(7명, 3%), 용량 감소(1명, <1%), 용량 지연/미투여(9명, 4%), 영구적인 투여 중단(4명, 2%) 순으로 나타났음. IC Chemo 투여군의 경우 1명의 환자가 폐염증 TEAE를 겪었으며, 발현 시점은 6.0주였음

15) 주입 관련 TEAE

· 과민반응의 narrow SMQ와 주입 후 3일 이내 발생한 홍조, 홍반 등의 사례에 대하여 잠재적으로 관련된 주입 관련 TEAE를 확인함. MIRV를 투여한 환자 중 18명(8%)이 IRR의 TEAE를 경험하였으나, 이로 인해 투여가 중단된 사례는 없었음. MIRV 투여 환자에서 3등급 이상의 IRR의 TEAE는 관찰되지 않았음. IC Chemo 환자 중 27명(13%)이 IRR의 TEAE를 경험하였으며, 이 중 1명(Pac 투여 환자)이 시험 약물 중단으로 이어졌음. IC Chemo 1명(<1%)의 환자가 3등급 이상의 IRR을 경험하였음. IRR의 TEAE는 MIRV와 IC Chemo 간 비슷한 수준으로 보고되었음

16) 실험실수치 이상

· 전반적으로 IC Chemo로 치료한 환자 중 더 많은 비율이 MIRV로 치료한 환자에 비해 혈액학 검사실 수치가 3등급과 4등급으로 변함. 이러한 변화는 주로 Pac 및 Topo로 치료받은 환자에게서 나타났음. MIRV로 치료한 환자 중에서 4등급 화학 검사 값으로 전환된 환자는 없었음

· (간 기능 검사) LFT의 변화는 일반적으로 치료군 간에 유사했으며 MIRV 또는 IC Chemo로 치료한 환자는 Hy의 법칙은 보이지 않았음

· (활력징후) MIRV 또는 IC Chemo로 치료한 모든 환자에서 임상적으로 의미 있는 변화는 없었음

· (12-리드 심전도) 첫 번째 복용 전 14일 이내에만 요구되고 수행되었음

17) 안과 검사

· 베이스라인에서 MIRV로 치료한 환자에서 수행되었고, 눈 TEAE를 보고한 환자의 경우 해소, 안정화 또는 베이스라인으로 복귀할 때까지 매주기마다 수행되었으며 EOT 방문 또는 30일 추적 방문 시에도 수행되었음

· (최상의 교정 시력) 시험기간동안 눈 TEAE를 경험한 환자는 증상이 나타날 때와 주기마다 완전한 안과 검사를

받도록 의무화되었음. 베이스라인에서 BCVA를 평가하고 EOT 또는 30일 추적 검사에서 안과 검사를 실시한 MIRV 치료군 62명 중 9명(9.7%)이 임상적으로 의미 있는 최대 BCVA 변화(최악의 시력이 있는 눈에서 알려진 베이스라인 대비 ≥3줄 악화)를 경험했음. 이 62명 중 대부분(45.2%)은 시력이 1줄 미만으로 변했고, 그다음으로 2줄 이상에서 3줄 미만으로 악화(19.4%), 1줄 이상에서 2줄 미만으로 개선(11.3%), 1줄 이상에서 2줄 미만으로 악화(6.5%), 2줄 이상에서 3줄 미만으로 개선(4.8%), 3줄 이상 개선(3.2%)이 뒤따랐음. 전반적으로 MIRV 치료군은 IC Chemo에 비해 베이스라인 이후에 눈 검사를 받은 비율이 더 높았음

· (안구 내압) MIRV로 치료한 환자 중 베이스라인 IOP 중앙값은 15.00mmHg로 관찰되었으며, 10명(8.2%)이 좌우 눈 모두 베이스라인 이후 IOP가 7mmHg 이상 상승했음. 1명(0.8%)(환자 157-002)은 왼쪽 눈에서 EOT/30일 추적 조사 시 IOP가 ≥7mmHg 상승했다고 보고했고(베이스라인에서 24mmHg, 30일 추적 조사 시 33mmHg), 2명(1.6%)은 오른쪽 눈에서 EOT/30일 추적 조사 시 IOP가 ≥7mmHg 상승했다고 보고했음(환자 157-002: 기준선에서 26mmHg, 30일 추적 조사 시 38mmHg; 환자 931-001: 베이스라인에서 14mmHg, EOT에서 21mmHg; 그러나 IOP는 30일 추적 조사 시 15mmHg로 돌아왔음). 나머지 7명에서 IOP가 증가한 것은 일시적이었고 <7mmHg로 돌아왔음. IOP 데이터가 있는 IC Chemo로 치료한 환자의 중간 IOP는 15.00mmHg였음. IC Chemo로 치료한 환자는 베이스라인 후 또는 EOT/30일 추적 조사에서 왼쪽 또는 오른쪽 눈 모두에서 IOP가 7mmHg 이상 상승한 것으로 보고되지 않았음. 전반적으로 베이스라인 IOP는 치료군 간에 유사했지만 IOP가 7mmHg 이상 상승한 경우는 MIRV로 치료한 환자에게만 발생했음. IC Chemo의 표본 크기가 제한되어 이 데이터에서 결론을 도출할 수 없음

18) 면역원성

· MIRV 치료를 받은 203명에게 혈청 전환 상태가 제공되었음. 150명이 혈청 음성이었음(수집/분석된 모든 샘플에서 ADA 결과가 음성). 24명이 치료로 인해 발생한 ADA를 보였음(베이스라인에서 음성, MIRV를 처음 투여한 후 언제든지 ADA가 발생). 3명이 치료로 인해 강화된 ADA를 보였음(베이스라인 양성, MIRV를 처음 투여한 후 언제든지 분석 신호가 강화(베이스라인보다 >4배 높음). 26명이 치료로 영향을 받지 않은 ADA를 보였음.

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 보조 임상시험				
1. [시험 0417, SORAYA] 엽산 수용체 알파의 발현이 높은 백금 저항성, 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 3상 단일군 시험				
3상	단일군(N=106): 백금 저항성 고등급 장액성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자로, 높은 수준의 FRα를 발현하는 종양을 앓으며 이전에 베바시주맙 치료를 받은 환자.	미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W	유효성, 안전성	<유효성> (1차) 등록된 106명 중 105명이 시험자 평가가능하였고, 시험자 평가 ORR은 32.4%(95% CI, 23.6, 42.2)였고, CR 4.8%, PR 27.6%이었음. 106명 중 95명이 BICR에 의해 평가되었고, ORR 결과는 일차 분석과 일치했으며, ORR은 31.6%(95% CI, 22.4, 41.9), CR 5.3%, PR 26.3%이었음 <안전성> 전체 105명(99%)의 환자가 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 이 중 86%는 약물 관련 TEAE였음. 약물 관련 TEAE 대부분(71%)은 2등급 이하였음. 33명(31%)은 최소 1건의 SAE를 보고했음. TEAE(11%) 또는 약물 관련 TEAE(7%)로 인해 중단한 환자의 비율이 낮아 대부분의 TEAE는 관리 가능하였음.

2. [시험 0403, Forward 1] FRα 양성 진행성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 가진 여성에서 미르베툭시맙 소라브탄신(IMGN853)과 IC 화학 요법의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 무작위, 개방형 3상 시험				
3상	3상(N=366): FRα 양성 진행성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자. 투여군 1(N=248): 미르베툭시맙 소라브탄신 투여군 2(N=118) - IC(Pac, PLD 또는 토포테칸)	투여군 1 - 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W 투여군 2 - IC(Pac, PLD 또는 토포테칸) 4주 주기의 1, 8, 15, 22일차에 Pac 80 mg/m2 4주 주기의 1일차에 PLD 40 mg/m2 4주 주기의 1, 8, 15일차에 토포테칸 4 mg/m2 또는 3주 주기의 1~5일차에 토포테칸 1.25 mg/m2	유효성, 안전성	<유효성> (1차) 사전에 명시된 어느 군에 대해서도 Hochberg 절차에 따른 1차 평가변수를 만족하지 못했음. ITT군에서 BICR-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 1.1 개월(95% CI, 3.75, 4.53) vs IC 화학요법군에서 4.4개월(95% CI, 2.83, 5.59)이었음(HR = 0.981). FRα-고발현 집단에서 BICR-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 4.8개월(95% CI, 4.11, 5.68) vs IC 화학요법군에서 3.3개월(95% CI, 1.97, 5.59)이었음(HR = 0.693). <안전성> MIRV 투여군에서는 총 242명(>99%)에게 최소 1건 이상의 TEAE가 보고되었으며, 이 중 230명(95%)이 최소 1건 이상의 약물 관련 TEAE가 보고됨. 이들 대부분은 관리가능했으며, 약물 관련 TEAE로 인해 투여를 중단한 환자 비율이 낮았음(5%). 9명(4%)은 마지막 투여 후 30일 이내에 사망하였으며, 6명은 질병 진행으로, 3명은 AE로 사망했으나, 이 중 어느 것도 약물 관련성은 없었음.
3. [시험 0401] 난소암 및 기타 FOLR1 양성 고형 종양을 가진 성인에서 IMGN853의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가한 1상 최초인체 시험				
1상	용량 증가(N=69): FOLR1 양성 고형 종양 환자 확장(N=137): 환자는 다음의 5개 코호트 중 하나에 등록 코호트 1, 5 - 백금 저항성 또는 내성 EOC 코호트 2 - 진행성 자궁암(n=24) 코호트 3 - 생검이 가능한 재발성 EOC 코호트 4 - 비소세포폐암(NSCLC; 용량 확장 코호트 4에 등록된 환자는 없음)	일정 A - 1일차, 21일마다 주기 반복(Q3W) 일정 B - 1일차, 8일차, 15일차, 28일마다 주기 반복(수정된 주간 일정) <용량 증가> 일정 A: TBW: 0.15 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg AIBW: 5 mg/kg, 6 mg/kg 일정 B: AIBW 1.1 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg <용량 확장 (RP2D)> 6 mg/kg AIBW Q3W 모든 용량은 IV로 투여	1차: MTD 및 RP2D를 결정 2차: 안전성 및 내약성, 면역원성	<유효성> (1차) ORR, DOR, PFS 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W는 확장 기간에서 치료받은 EOC 환자(n = 113)에서 유망한 임상 활성을 나타냄. 추가적으로, 이전에 1~3가지 요법을 투여받았고 FRα-고발현 PROC를 앓고 있는 환자 하위군(n = 27)에서, ORR = 44%, DOR 중앙값 = 7.8개월, PFS 중앙값 = 6.7개월로 예비 항종양 활성이 관찰되었음 <안전성> (용량 증량) 용량 증량 코호트의 두 가지 용량 요법에서 TEAE의 빈도는 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였음. 이러한 경향은 SOC 각종 눈 장애, 각종 위장관 장애 및 각종 신경계 장애에서 특히 두드러졌으며, 주요 PT는 시야 흐림, 피로, 두통, 말초 신경병증 등이었음. (용량 확장) 용량 확장에서 관찰된 대부분의 TEAE는 용량 증량에서 관찰된 것과 일치하였음. 대부분 2등급 이하였음. 총 79명(38%)이 최소 1건의 SAE를 보고했음. TEAE로 인해 약물 중단한 환자의 비율(11%)이 낮았음. 가장 흔히 관찰된 AE는 SOC 각종 위장관 장애, 각종 눈 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 각종 신경계 장애, 검사, 대사 및 영양 장애로 분류되었음. 이러한 SOC 내에서 가장 일반적인 PT는 설사, 시야 흐림, 아스파르트산 아미노기 전이효소 증가, 메스꺼움, 구토, 두통, 안구 건조증, 각막병증, 식욕 감소, 알라닌 아미노기 전이효소 상승, 말초 신경병증 등이었음. 코호트 전체 환자의 약 89%가 최소 1개의 약물 관련 TEAE를 경험했음. EOC 및 자궁 내막암 코호트의 환자가 경험한 TEAE의 빈도 또는 중증도에 임상적으로 유의한 차이는 없었고, 종양에서 낮음, 중간 및 높음 정도의 수준으로 FRα를 발현한 환자 간에도, 이전에 1~3개 또는 3개 이상의 치료를 받은 환자 간에도 차이가 없었음. 예방용 스테로이드 점안액의 사용은 눈 AE로 인한 MIRV 용량 감소

				감소와 관련이 있었음. 환자의 백금 민감성 상태와 TEAE의 빈도 및 중증도 간에는 상관관계가 없었음.

(0417 시험, SORAYA)

- 엽산 수용체 알파의 발현이 높은 백금 저항성, 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 3상 단일군 시험
- 이 단일군 3상 시험은 고농도의 FRα를 발현하며 기존에 베바시주맙 치료를 받은 백금 저항성 고등급 장액성 난소암 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW Q3W의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계되었음. 환자들은 Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx Assay에 기반하여 FRα 양성 종양을 보유해야 했음. FRα 양성의 임계값은 PS2+ 점수 기록 방법을 사용했을 때 75% 이상의 세포가 염색되는 경우 FRα 고발현으로 정의하였음
- 시험 0417의 최종 CSR은 2021년 11월 16일의 1차 분석 데이터베이스 잠금에 기반함. 이 시점에서 21명(20%)의 환자가 MIRV를 투여하고 있었으며, 투여 횟수의 중앙값은 6주기였음

- (목적)
  : (1차) 백금 저항성 난소암(PROC) 및 높은 엽산 수용체 알파(FRα) 발현 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 유효성
  : (주요 2차) PROC 및 높은 FRα 발현 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 반응의 지속성
  : (추가 2차) 미르베툭시맙 소라브탄신의 안전성 및 내약성 평가, PROC 및 높은 FRα 발현 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 임상적 활동을 특성화
- (설계) 베바시주맙 전처리, 백금 저항성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암(PROC) 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 효능과 안전성을 평가하기 위해 설계된 단일군 3상으로 종양은 높은 수준의 FRα를 발현했음. 환자는 FRα 양성(높은 FRα)은 Ventana FOLR1(FOLR1-2.1) CDx 분석(Ventana FOLR1 분석)에 의해 적격성 확인함.
- (선정제외기준) 시험 0417의 적격 환자들은 백금 저항성 난소암을 가진 환자로, 사전 스크리닝을 통해 종양의 FRα 발현 수준을 평가하였음. 환자들은 기존에 베바시주맙을 포함한 1~3회 항암 요법을 받은 적이 있어야 하며, 시험자가 판단하기에 다음 차수에서 단독 요법에 적합해야 했음. 스크리닝 시, 활동성 또는 만성 각막 장애가 있는 환자, 2등급 이상의 신경병증을 가진 환자, 비감염성 ILD(비감염성 폐염증 포함)의 병력이 있는 환자는 제외되었음. 또한 환자들은 적절한 혈액학적, 간 및 신장 기능을 가지고 있어야 했음. 골수의 최소 20%에 영향을 미치는 이전에 광범위 방사선 요법을 받은 환자와 통제되지 않는 출혈 장애 또는 불충분한 응고 매개변수가 있는 환자는 제외되었음.
- (인구학적 특성) 총 106명의 환자가 등록되어 모두 최소 1회 MIRV를 투여하였음. 환자 연령 중앙값은 62세(35~85세 범위)(44%가 65세 이상)였고 주된 인종은 백인(96%)이었음. 모든 환자가 높은 등급의 장액성 조직형을 나타냈고 종양 검체가 100% FRα 양성으로 평가되었음(≥ 75%의 세포가 2+ 강도로 염색됨). 모든 환자가 이전에 베바시주맙을 투여받았음. 환자 51%(54명)가 이전에 3가지 요법을 투여받았고 48%(51명)가 이전에 1가지 또는 2가지 요법을 투여받았음. 임상시험 계획서에서 요구된 이전 치료 외에, 다른 흔하게 보고된 이전 항암 요법은 탁산 요법(97%), 독소루비신(71%), 및 PARP 억제제(48%)였음. 대부분의 환자에서 ECOG 점수가 0점(57%)이었고; 43%에서 ECOG 점수가 1점이었음
- (노출기간) 안전성 데이터는 1차 분석의 데이터 마감일(2021년 11월 16일)에 따라 분석되었으며, 환자들은 미르베툭시맙 소라브탄신의 중간 주기 6회(범위: 1~17회)를 투여받았음
- (유효성) (1차) ORR, (2차) DOR, PFS, OS
  : (1차) 등록된 106명 중 105명이 시험자 평가가능하였고, 시험자 평가 ORR은 32.4%(95% CI, 23.6, 42.2)였고, CR 4.8%, PR 27.6%이었음. 106명 중 95명이 BICR에 의해 평가되었고, ORR 결과는 일차 분석과 일치했으며, ORR은 31.6%(95% CI, 22.4, 41.9), CR 5.3%, PR 26.3%이었음
  : (주요 2차) DOR 중앙값은 6.9개월 (95% CI, 5.6, 9.7)이었음. 자료 마감일 당시, 9명이 미르베툭시맙 소라브탄신

을 계속 투여받고 있었음

: (추가 2차) PFS 중앙값은 시험자 평가에 근거했을 때 4.3개월(95% CI, 3.7, 5.1), BICR 평가에 근거했을 때 5.5개월(95% CI, 3.8, 6.9)이었음. 전체 생존(OS)는 추적 관찰 기간 중앙값이 20개월인 OS에 대한 최종 분석에서, 62명(59.0%)이 사망했고, 40명(38.1%)이 생존해 있었고, 3명(2.9%)이 추적관찰 소실되었음. OS 중앙값은 15.0개월(95% CI, 11.5, 18.7)이었음.

- (안전성) 전체 105명(99%)의 환자가 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 이 중 86%는 약물 관련 TEAE였음. 약물 관련 TEAE 대부분(71%)은 2등급 이하였음. 33명(31%)은 최소 1건의 SAE를 보고했음. TEAE(11%) 또는 약물 관련 TEAE(7%)로 인해 중단한 환자의 비율이 낮아 대부분의 TEAE는 관리 가능하였음. 2명에서 각각 4등급의 TEAE(장천공 및 각막병증)가 보고되었으며, 이 중 각막병증이 MIRV와 관련된 것으로 평가되었음. 이 각막병증 사례는 왼쪽 눈에서 시력 변화(20/25에서 20/200으로의 변화)를 보였으며, 비융합 각막 침전물을 동반한 안구건조증으로 진단되어 윤활 치료를 받았음. 각막 침전물은 관해되었고, 시력은 15일 내 베이스라인 시점으로 돌아왔음. 2명은 PD(소장폐색증 및 호흡 부전)로 인한 치명적인 TEAE를 겪었는데, 여기에는 약물 관련 가능성 있는 호흡 부전으로 사망한 86세 환자(환자 IMGN853-0417-700-104)도 포함되었음. 부검 결과 진행성 전이성 난소암이 확인되었으며, 최근 기관지 폐염증과 기저 특발성 확산성 폐 섬유증으로 인한 폐 침범과 폐포 손상이 심각해진 것이 추가적으로 확인되었으나, 약물 반응의 증거는 없었음.

  발생률이 20% 이상인 TEAE는 시야 흐림(46%), 메스꺼움(40%), 각막병증(그룹화된 용어, 37%), 복통(그룹화된 용어, 33%), 설사(31%), 변비(30%), 피로(30%), 안구 건조증(그룹화된 용어, 27%), 말초 신경병증(그룹화된 용어, 27%), 무력감(21%)이었음. 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증(정확한 PT)은 각각 13%, 11%, 5%로 보고되었음. 총 53명(50%)에게서 적어도 1건 이상의 3등급 이상 TEAE가 보고되었음. SOC 기준으로 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE는 각종 위장관 장애(21%)였음. PT 기준으로는 각막병증(8%), 복통(7%), 시야 흐림(7%), 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 증가(5%), 복수(4%), 소장 폐색(4%), 설사(3%), 백내장(3%)이 있었음. 그 외 3등급 이상의 TEAE는 환자의 2% 이하에서 발생하였음. 약물 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 각종 위장관 장애(4%)였음. 시험 약물 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 소장 폐색 및 혈소판 감소증(각각 2명, 2%)이었으며, 그 외의 TEAE는 단일 사례로 발생하였음. MIRV 중단으로 이어진 약물 관련 TEAE는 총 7명(7%)에서 보고되었으며, 혈소판 감소증(1등급 및 3등급, 각각 2%)과 각막병증, 피로, IRR, 말초 운동 및 감각 신경병증, 호흡 부전(각각 1명, 1%)이 포함되었음. 약물 용량 지연 및 감소로 이어진 가장 흔한 TEAE는 눈 관련 장애(19%)였음. 가장 많이 발생한 TEAE는 시야 흐림(15%), 각막병증(8%), 호중구 감소증(6%), 안구건조증(5%), 각막염(4%), 백내장(3%), GGT 증가(3%), 점상 각막염, 혈소판 감소증, 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노기 전이효소(AST) 증가, 혈액 알칼리성 인산가수분해효소(ALP) 증가(각각 2%)였으며, 그 외의 TEAE는 단일 사례로 발생하였음. 용량 감소로 이어진 가장 흔한 TEAE는 눈 관련 장애(10%)였으며, 가장 흔한 TEAE PT는 시야 흐림(9%), 각막병증(4%)이었으며, 안구건조증, 점상 각막염, 설사, ALT 증가, AST 증가, GGT 증가가 각각 2%에서 발생하였고, 그 외의 TEAE는 단일 사례로 발생하였음

(0403 시험, Forward 1)

- 엽산 수용체 α-양성 진행성 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암을 앓는 여성을 대상으로 미르베툭시맙 소라브탄신(IMGN853)과 시험자 선정 화학요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위, 오픈라벨 3상 시험
- 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW IV Q3W와 시험자 선정(IC) 항암화학요법(파클리탁셀, PLD, 또는 토포테칸)을 비교하여 FRα 양성 PROC(백금 저항성 난소암)을 가진 환자 중 기존에 1~3회의 항암 치료를 받은 환자에서 미르베툭시맙 소라브탄신의 안전성과 유효성을 평가함. 단일제제 화학요법이 다음 차수의 치료로 적합하다고 판단되는 환자들을 대상으로 함
- Ventana FOLR1 Assay로 중간 또는 높은 수준의 FRα 발현 대상자를 적격 환자로 설정함(시험 0401 및 0417과 달리 FRα 발현 수준은 PS2+ 염색 강도 방법 대신 10X 점수 기록법을 사용해 평가됨). 허용되는 최소 FRα 발현 수준은 ≤10X 배율에서 막 염색이 보이는 종양 세포의 ≥50%로 설정됨. FRα 발현이 50%~74% 사이의 종양 세포에서 관찰되는 환자는 중간 수준의 FRα 발현으로 간주되었고, FRα 발현이 75% 이상인 경우는 높은 수준의

FRα 발현으로 간주되었음

- 적격 환자들은 아래의 투여군으로 2:1 비율로 무작위 배정되었음
  · 투여군 1: 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW IV Q3W (N = 248)
  · 투여군 2: 시험자 선정 단일제제 화학요법 (N = 118)
    : 파클리탁셀 80 mg/m^2 IV QW (n = 37)
    : 페길화 리포좀 독소루비신 40 mg/m^2 IV 4주마다 (Q4W) (n = 54)
    : 토포테칸 4 mg/m^2 IV 4주 주기의 1, 8, 15일차 또는 3주 주기의 1~5일에 1.25 mg/m^2 투여(n = 27)
- 층화 인자에는 이전에 투여받은 요법의 수(1가지 또는 2가지 vs 3가지), FRα 발현 수준(중간 또는 높음), 및 계획된 IC 화학요법(즉, 파클리탁셀, PLD, 또는 토포테칸)이 포함되었음. 시험약은 PD, 허용할 수 없는 독성, 사망, 또는 동의 철회 중 가장 먼저 발생하는 시점까지 투여되었음
- (모집단) 북아메리카 및 유럽에 소재한 159개의 전세계 시험기관에서 수행되었고, 이 중 101개 시험기관에서 환자가 등록되었음. 총 366명이 무작위배정(2:1)되었고, 248명이 미르베툭시맙 소라브탄신 투여군에 118명이 IC 화학요법 투여군에 배정되었음. 환자의 인구학, 질병 이력, 및 이전의 항암 치료는 전반적으로 두 치료군 간에 매우 균형적이었음. 연령 중앙값은 두 치료군 모두에서 64세였고, 환자 중 90%가 백인이었고, 85%가 EOC를 앓고 있었고, 98%가 높은 등급의 장액성 조직학을 나타냈음. 미르베툭시맙 소라브탄신으로 치료받은 환자 중 대다수(65%)가 이전에 1~2가지 요법을 투여받았고 35%가 이전에 3가지 요법을 투여받았음. 미르베툭시맙 소라브탄신군 환자의 약 절반(49%)이 이전에 베바시주맙을 투여받았고, 20% 미만이 이전에 PARP 억제제를 투여받았음(18%, 이 중 약 1/3이 이전에 눈가림된 시험 임상시험에서 PARP 억제제 또는 위약을 투여받았을 수 있음). 10X 점수 평가법을 이용한 FRα 발현은 여러 치료군에 걸쳐 약 60%에서 높음, 환자 중 약 40%에서 중간이었음. 또한 PS2+ 점수 평가법을 활용한 탐색적 분석이 수행되었고 해당 분석 결과 일부 환자에서 Ventana FOLR1 분석에 대한 10X 점수 평가 방법이 FRα 발현 수준을 잘못 분류했음을 나타냈음. PS2+ 점수 평가 방법에 의해 FRα 고발현으로 분류된 환자가 IC 화학요법 대조군에 비해 ORR, PFS, OS를 포함하는 유효성 결과변수에 대하여 미르베툭시맙 소라브탄신으로 인한 더 강한 치료 효과를 나타냈음. FRα-고발현 집단에 대한 인구학 및 베이스라인 질병 특징은 두 군 간에 비슷했고 ITT 집단과 일치했음
- (인구학적 특성) 전체적으로 환자 인구통계, 병력, 그리고 이전 항암 요법은 안전성 모집단(최소 1회 이상 MIRV 투여군(243명) 또는 IC Chemo(109명)의 모든 환자)에서 두 투여군 간에 잘 균형을 이루고 있었음. 두 투여군의 연령 중앙값은 모두 64세였으며, 주요 인종은 백인으로 MIRV 투여군에서 91%, IC Chemo에서 89%를 차지하였음. 주요 진단은 난소 상피암으로 MIRV 투여군에서 83%, IC Chemo에서 89%였으며, 이어서 원발성 복막암(각각 11% 및 7%)과 난관암(각각 6% 및 4%)이 뒤따랐다. 우세한 조직학적 특징은 고등급 장액성 암으로 MIRV 투여군에서 99%, IC Chemo에서 97%였음. 대부분 환자는 진단 시 III기(C) 단계(MIRV 투여군 52%, IC Chemo 57%) 또는 IV기 단계(MIRV 투여군과 IC Chemo 각각 29%)의 질환을 앓고 있었음. BRCA 돌연변이를 가진 환자는 MIRV 투여군에서 BRCA1 7%, BRCA2 2%였으며, IC Chemo에서는 BRCA1 4%, BRCA2 3%였음. ECOG 수행 상태는 대부분 0단계로, MIRV 투여군에서 57%, IC Chemo에서 51%였음. 이어 ECOG 1단계의 경우 MIRV 투여군에서 43%, IC Chemo에서 48%였음
- (유효성) (1차) BICR-평가 PFS (주요 2차) ORR, OS, 일차 PRO(QLQ-OV28 설문) (기타 2차) DOR, 시험자 평가 PFS, PRO(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-5L 등)

: (1차) 사전에 명시된 어느 군에 대해서도 Hochberg 절차에 따른 1차 평가변수를 만족하지 못했음. ITT군에서 BICR-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 1.1 개월(95% CI, 3.75, 4.53) vs IC 화학요법군에서 4.4 개월(95% CI, 2.83, 5.59)이었음(HR = 0.981). FRα-고발현 집단에서 BICR-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 4.8개월(95% CI, 4.11, 5.68) vs IC 화학요법군에서 3.3개월(95% CI, 1.97, 5.59)이었음(HR = 0.693).

: (주요 2차)

- (ORR) ITT군과 FRα-고발현 집단 모두에서 BICR-평가 ORR은 IC 화학요법군에 비해 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 더 높았음. 시험자-평가 ORR에 대한 추가적인 이차 분석은 전반적으로 BICR에 의한 ORR과 일치하는 결과를 나타냈음

- (OS) ITT군에서 OS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 15.57개월(95% CI, 12.85, 18.04) vs IC 화학요법군에서 13.93개월(95% CI, 11.40, 18.50)이었음(HR = 0.855). FRα-고발현 집단에서, OS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 17.31개월(95% CI, 12.81, 20.50) vs IC 화학요법군에서 12.01개월(95% CI, 9.20, 18.07)이었음(HR = 0.706)
- (PRO) EORTC QLQ-OV28에 관한 결과는 8/9주차에 복부/GI 척도에서 ≥15점 개선을 달성한 시험대상자의 비율이 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 IC 화학요법군에 비해 더 높았음(31.7% vs 14.0%). FRα-고발현 집단에서 비슷한 치료군 간 차이가 관찰되었음

: (기타 2차)

- (DOR) ITT군에서 BICR-평가 DOR 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.7개월(95% CI, 4.17, 8.51) vs IC 화학요법군에서 7.3개월(95% CI, 4.14, NE)이었음. 시험자-평가 DOR은 전반적으로 BICR-평가 DOR에 대한 분석과 일치했고, 미르베툭시맙 소라브탄신군과 IC 화학요법 치료군 간에 차이를 나타내지 않았음(중앙값 5.5개월[95% CI, 4.24, 8.05] vs 5.6개월[95% CI, 3.94, 8.31]). FRα-고발현 집단에서 BICR-평가 DOR 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.7개월(95% CI, 4.17, NE) vs IC 화학요법군에서 1.1 개월(95% CI, 3.22, 8.71)이었음
- (시험자 평가 PFS) 시험자-평가 PFS 결과는 BICR 평가에 근거한 PFS에 대한 일차 분석과 일치했음. ITT군에서 시험자-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 4.3개월(95% CI, 4.11, 5.06) vs IC 화학요법군에서 4.2개월(95% CI, 2.76, 5.36)이었음(HR = 0.809 [95% CI, 0.620, 1.054]). FRα-고발현 집단에서 시험자-평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙 소라브탄신군에서 5.0개월(95% CI, 4.17, 5.72) vs IC 화학요법군에서 4.2개월(95% CI, 2.40, 5.39)이었음(HR = 0.664, 95% CI 0.471, 0.935)

- (안전성) MIRV 투여군에서는 총 242명(>99%)에게 최소 1건 이상의 TEAE가 보고되었으며, 이 중 230명(95%)이 최소 1건 이상의 약물 관련 TEAE가 보고됨. 이들 대부분은 관리가능했으며, 약물 관련 TEAE로 인해 투여를 중단한 환자 비율이 낮았음(5%). 9명(4%)은 마지막 투여 후 30일 이내에 사망하였으며, 6명은 질병 진행으로, 3명은 AE로 사망했으나, 이 중 어느 것도 약물 관련성은 없었음. 전체 IC Chemo에서는 107명(98%)이 최소 1건의 TEAE를 경험하였고, 이 중 90%가 최소 1건 이상의 약물 관련 TEAE을 보고함. IC Chemo에서는 9명(8%)이 약물 관련 TEAE로 인해 투여를 중단하였음. 마지막 투여 후 30일 이내에 6명(6%)이 사망하였으며, 이 중 3명은 질병 진행으로, 3명은 AE로 사망하였음. SOC 기준 가장 흔한 TEAE는 각종 위장관 장애로 MIRV 투여군에서 85%, IC Chemo에서 83%였으며, 일반 장애 및 투여 부위 장애로 MIRV 투여군에서 66%, IC Chemo에서 68%였음. 각종 눈 장애는 MIRV 투여군에서 더 높은 발생률을 보였으며(62% 대 13%), 각종 신경계 장애도 MIRV 투여군에서 높았음(60% 대 40%). 반면, 혈액 및 림프계 장애(27% 대 50%)와 피부 및 피하 조직 장애(19% 대 50%)는 IC Chemo에서 더 높은 발생률을 보였음. MIRV를 투여한 환자에서 가장 흔한 TEAE(>20%)는 메스꺼움(54%), 설사(44%), 시야 흐림(43%), 복통(40%), 말초 신경병증(35%), 피로(34%), 각막병증(34%), 안구건조증(28%), 변비(27%), 구토(27%), 식욕 감소(25%), 두통(23%), 무력감 및 시력 감소(각각 21%)이었음(일부 용어는 그룹화됨). IC Chemo 환자에서 가장 흔한 TEAE(>20%)는 메스꺼움(42%), 호중구 감소증(39%), 피로(35%), 복통(30%), 변비(29%), 빈혈(29%), 무력감(23%), 구토 및 구내염(각각 21%)이었음. 모든 투여군에서 가장 흔한 TEAE는 각각의 약물에서 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. MIRV는 Pac에 비해 말초신경병증 발생률이 더 낮았으며(15% 대 28%, 2등급 이상) 탈모의 발생률이 낮았음(3% 대 22%, 모든 등급). MIRV 투여군에서 총 112명(46%)이 최소 1건의 3등급 이상의 TEAE를 보고하였음. 이들 112명에게 총 241건의 사례가 보고됨. IC Chemo에서는 67명(61%)이 최소 1건의 3등급 이상의 TEAE를 보고했으며, 이들에서 총 176건의 사례가 보고됨. SOC 별 가장 흔한 3등급 이상 TEAE는 각종 위장관 장애(MIRV 투여군 18%, IC Chemo 17%), 각종 눈 장애(MIRV 투여군 8%, IC Chemo 0%), 대사 및 영양 장애(MIRV 투여군 6%, IC Chemo 6%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(MIRV 투여군 6%, IC Chemo 18%), 그리고 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(MIRV 투여군 6%, IC Chemo 6%)였음. 또한, 혈액 및 림프계 장애 SOC의 발생률은 IC Chemo이 MIRV 투여군보다 현저히 높았음(IC Chemo 28%, MIRV 투여군 3%). MIRV 투여군에서 가장 흔한 3등급 이상 TEAE는 장폐색증(5%)이었으며, 다른 3등급 이상 TEAE는 설사(4%), 백내장(3%), 시야 흐림(3%)이 포함되었음. MIRV 투여군의 다른 모든 3등급 이상 TEAE는 환자의 2% 이하에서 발생했음. IC Chemo에서 가장 흔한 TEAE는 호중구 감소증(21%), 빈혈(11%), 무력감(7%), 백혈구 감

소증(6%), 장폐색증 및 피로(각각 5%)였음.

MIRV 투여군의 67명(28%)과 IC Chemo 31명(28%)에서 최소 1건의 SAE를 보고하였음. SOC 기준으로 가장 흔한 SAE는 각종 위장관 장애(MIRV 투여군 12%, IC Chemo 12%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(MIRV 투여군 7%, IC Chemo 6%), 감염 및 기생충 감염(MIRV 투여군 6%, IC Chemo 6%), 대사 및 영양 장애(MIRV 투여군 2%, IC Chemo 1%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(MIRV 투여군 1%, IC Chemo 6%)였음. MIRV 투여군에서 가장 흔한 SAE는 장폐색증(4%), 폐염증(3%), 흉막 삼출 및 소장 폐색(각각 2%)과 변비, 탈수, 대장 폐색(각각 2%)이었음. IC Chemo에서 가장 흔한 SAE는 소장 폐색(4%), 장폐색증, 흉막 삼출, 패혈증 및 발열(각각 3%)이었음. 모든 투여군에서 발생한 SAE의 특성과 빈도는 각 약물의 알려진 안전성 프로파일 및 기저 질환과 일치하였음.

폐염증 SAE는 AESI로 보고됨에 따라 시험 0403에서 더 높게 나타났음. 대부분의 폐염증 사례는 2등급 이하의 중증도를 나타냈으며, 4등급 또는 5등급 폐염증 사례는 보고되지 않아, 이후 시험에서 폐염증을 AESI에서 제외하기로 결정하였음. MIRV 투여군 28명(12%)은 최소 1건의 약물 중단으로 이어진 TEAE를 보고하였으며, 이들에게 총 32건의 사례가 발생하였음. IC Chemo에서는 21명(19%)이 최소 1건의 약물 중단으로 이어진 TEAE을 보고하였으며, 총 29건의 사례가 발생하였음. 가장 흔한 약물 중단으로 이어진 TEAE는 SOC 기준으로 각종 위장관 장애(MIRV 투여군 5%, IC Chemo 5%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(MIRV 투여군 3%, IC Chemo 4%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(MIRV 투여군 1%, IC Chemo 7%), 각종 신경계 장애(MIRV 투여군 1%, IC Chemo 4%)였음. MIRV 투여군에서 시험 약물 중단으로 이어진 가장 흔한 PT는 폐염증(6명, 2%)과 장폐색증(4명, 2%)이었고, IC Chemo에서는 피로(4명, 4%)와 말초 감각 신경병증, 전신 건강 악화, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 복수가 각각 2명(2%)에서 발생하였음. 약물 중단으로 이어진 MIRV 관련 TEAE는 11명(5%)의 환자에서 발생하였고, IC Chemo 관련 TEAE는 9명(8%)에서 발생하였음. 이는 Pac을 투여한 환자 16%, PLD를 투여한 환자 4%, Topo를 투여한 환자 7%로 구성되었음. MIRV 투여군에서는 91명(37%)이 최소 1건의 약물 용량 지연 또는 감량으로 이어진 TEAE을 보고하였으며, 이들에서 총 239건의 사례가 발생하였음. IC Chemo에서는 49명(45%)이 최소 1건의 약물 용량 지연 또는 감량으로 이어진 TEAE을 보고하였으며, 이들에서 총 142건의 사례가 발생하였음. IC Chemo에서 약물 용량 지연 또는 감량으로 이어진 TEAE의 발생률은 유사하지 않았으며, Pac을 투여한 환자에서는 발생률이 66%로 높았고, PLD를 투여한 환자에서는 발생률이 34%로 낮았음. SOC 기준 가장 흔한 약물 용량 지연 또는 감량으로 이어진 TEAE는 각종 눈 장애(MIRV 투여군 21%, IC Chemo 0%), 각종 위장관 장애(MIRV 투여군 5%, IC Chemo 5%), 혈액 및 림프계 장애(MIRV 투여군 7%, IC Chemo 24%), 각종 신경계 장애(MIRV 투여군 4%, IC Chemo 10%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(MIRV 투여군 2%, IC Chemo 15%), 피부 및 피하 조직 장애(MIRV 투여군 0%, IC Chemo 6%)였음. MIRV 투여군에서 약물 용량 지연 또는 감량으로 이어진 주요 PT는 시야 흐림(35명, 14%), 각막병증(17명, 7%), 호중구 감소증(12명, 5%), 안구건조증(11명, 5%)이었음. IC Chemo에서 가장 흔한 PT는 호중구 감소증(22명, 20%), 무력감(8명, 7%), 혈소판 감소증(6명, 6%), 말초 신경병증 및 피로(각각 5명, 5%)였음.

(0401 시험)

- 성인 난소암 및 기타 FOLR1 양성 고형 종양 환자에서 IMGN853의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 제1상 최초 인체 시험
- FRα 양성 고형 종양이 있거나, 혹은 재발하였거나, 표준 치료에 반응하지 않는 성인 환자에게 미르베툭시맙 소라브탄신을 단일제제로 정맥 주입했을 때 최대 내약 용량(MTD)을 확립하고, 권장 제2상 용량(RP2D)을 결정하기 위해 설계된 오픈라벨 제1상 시험임. 2차 목표 중 하나는 미르베툭시맙 소라브탄신의 PK, PD 및 면역원성을 특성화하는 것이었음
- 이 시험은 용량 증량 단계와 용량 확장 단계로 구성되었음. 용량 증량 단계에서는 2가지 요법(일정 A 및 일정 B)과 TBW 및 AIBW를 사용한 용량을 시험하였음. 전체 안전성, 약동학 및 항종양 활성 데이터에 따라 6mg/kg AIBW IV Q3W가 확장 코호트의 MTD/RP2D로 선정되었음. 확장 단계에는 진행성 EOC 환자 코호트 3개와 미르베툭시맙 소라브탄신 6mg/kg AIBW를 Q3W로 투여한 자궁내막암 환자 코호트 1개가 포함되었음
- (설계)

· 일정 A: 미르베툭시맙 소라브탄신을 1일차에 투여, 주기는 21일마다 반복(Q3W)
· 일정 B: 미르베툭시맙 소라브탄신을 1일차, 8일차 및 15일차에 투여, 주기는 28일마다 반복(수정된 주간 일정). TBW 또는 AIBW에 따라 투여 용량을 결정
· 용량 증량 일정 A:
: TBW에 따른 용량: 0.15 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 5.0 mg/kg, 7.0 mg/kg.
: AIBW에 따른 용량: 5.0 mg/kg, 6 mg/kg.
· 용량 증량 일정 B:
: AIBW에 따른 용량: 1.1 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg.

- (모집단) 용량 증량 단계의 대상자는 FRα 발현 빈도가 높은 종양을 가진 환자(예: 장액성 및 자궁내막성 난소암, 장액성 및 자궁내막성 자궁내막암, 비소세포폐암(NSCLC) 선암 및 기관지폐포암, 투명세포암)와 면역조직화학(IHC)으로 FRα를 검출한 다른 고형 종양을 가진 환자로 구성되었음. 일정 A와 B의 용량 증량 코호트(통합)에는 EOC 환자(43명), NSCLC 환자(6명), 신장암 환자(5명), 자궁내막암 환자(14명), 자궁경부암 환자(1명)가 포함되었음. 용량 확장 단계에는 EOC 환자 3개 코호트가 포함되었음. 용량 확장 코호트 1에는 백금 기반 요법에 저항성을 보이는 EOC 환자(N = 46)가 포함되었고, 용량 확장 코호트 3에는 생검이 가능한 재발성 또는 불응성 EOC 환자(27명)가 포함되었음. 용량 확장 코호트 5에는 백금 기반 요법 이후 재발한 EOC 환자(저등급 혹은 투명세포 난소암, 일차 백금 불응성 제외)(40명)가 포함되었음. 용량 확장 코호트 5는 기존 요법 횟수(3회 또는 4회 이상의 전신 요법)에 대한 추가 요구 사항이 있었음. 이 코호트에 등록된 환자는 눈 독성의 심각성을 예방하거나 완화하는지 평가하기 위해 각 주기의 처음 10일 동안 하루 4회 코르티코스테로이드 점안액을 자가 투여하여 국소 스테로이드로 예방하도록 하였음. 모든 확장 코호트에 걸쳐 113명의 EOC 환자가 MIRV를 투여하였으며, 노출 횟수의 중앙값은 6.0회였음. 확장 코호트 2는 자궁내막암 환자(24명)로 구성되었음. 모든 EOC 확장 코호트에서 저등급 혹은 투명세포 난소암 환자 또는 일차 백금 불응성 질환 환자는 제외되었음. 모든 3개의 EOC 확장 코호트에서 환자는 IHC에 따라 최소 FRα 발현(2+ 강도에서 종양 염색의 ≥ 25%)이 요구되었음. 스크리닝 당시 활동성 또는 만성 각막 장애가 있는 환자는 제외되었고, 2등급 이상의 신경병증이 있는 환자와 투여 관련 폐염증 병력이 있는 환자 또한 제외되었음. 모든 환자는 충분한 혈액학적, 간 및 신장 기능을 보유해야 했음. ECOG 수행 상태가 0 또는 1인 환자만 적격한 환자로 평가되었음. 기존에 골수의 20% 이상에 영향을 미치는 광범위 방사선 요법을 받은 환자도 제외되었음. 또한, 조절되지 않은 출혈 장애나 불충분한 응고 매개변수, 활동성 또는 만성 각막 장애, 각막 이식 병력, 활동성 헤르페스성 각막염, 지속적인 치료/모니터링이 필요한 활동성 각종 눈 장애, 황반부종을 동반한 당뇨망막병증, 황반 변성, 유두부종, 단안 시력이 있는 환자도 제외되었음
- (인구학적 특성) FRα-양성 종양 환자 총 206명이 등록되었고, 여기에는 확장 코호트에서 치료받은 EOC 환자 113명이 포함되었음. 모든 EOC 환자에 대한 연령 중앙값은 61.0세(38~83세 범위)였고 주된 인종은 백인(88%)이었음. 확장 코호트에 등록된 EOC 환자 113명 중, 101명이 난소상피암을 앓고 있었고, 8명이 난관암을, 4명이 원발성 복막암을 앓고 있었음. 이러한 EOC 집단 중 대다수(85%)가 백금-저항성이었음. 환자 중 50%가 이전에 1~3가지 요법을 투여받았고, 나머지 50%는 이전에 ≥4가지의 요법을 투여받았음. EOC 확장 코호트 환자 중 대다수(68%)가 이전에 베바시주맙을 투여받았음. PS2+ 점수 평가 방법을 이용한 FRα 발현 평가는 EOC 환자 중 20%가 낮은 발현률(종양 세포의 25% - 49%)을, 26%가 중간 발현률(종양 세포의 50% - 74%), 54%가 높은 발현률(종양 세포의 75% - 100%)을 나타냄. 확장 코호트에서 치료받은 EOC 환자 113명 중, 27명이 FRα 발현 정도가 높은 PROC를 앓고 있었고 이전에 1~3가지 요법을 투여받았음. 이러한 FRα-고발현 하위군에서, 연령 중앙값은 65세(46-81세 범위)였고 주로 백인(82%)이었음. 이 하위군 중 대다수(85%)가 난소상피암을 앓고 있었고 주된 조직학이 장액성이었음(78%). FRα-고발현 하위군 환자 중 52%가 이전에 베바시주맙을 투여받았음
- (유효성) ORR, DOR, PFS
: 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W는 확장 기간에서 치료받은 EOC 환자(n = 113)에서 유망한 임상 활성을 나타냄. 추가적으로, 이전에 1~3가지 요법을 투여받았고 FRα-고발현 PROC를 앓고 있는 환자 하위군(n = 27)에서, ORR = 44%, DOR 중앙값 = 7.8개월, PFS 중앙값 = 6.7개월로 예비 항종양 활성이 관찰되었음
- (안전성)

: (용량 증량) 용량 증량 코호트의 두 가지 용량 요법에서 TEAE의 빈도는 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였음. 이러한 경향은 SOC 각종 눈 장애, 각종 위장관 장애 및 각종 신경계 장애에서 특히 두드러졌으며, 주요 PT는 시야 흐림, 피로, 두통, 말초 신경병증 등이었음. 용량 증량 중 5 mg/kg TBW 용량에서 한 환자가 3등급의 저인산혈증의 용량 제한 독성(DLT)를 경험하였음. 7 mg/kg TBW 용량에서는 한 환자가 3등급의 점상각막염 DLT를 경험하였고, 2.5 mg/kg AIBW 용량(일정 B, 주간 용량)에서 한 환자가 3등급의 설사 DLT를 보고하였음. TEAE 빈도는 5 mg/kg 및 6 mg/kg AIBW 코호트에서 5 mg/kg 및 7 mg/kg TBW 코호트에 비해 낮은 것으로 나타났으며, 특히 SOC 각종 위장관 장애, 각종 신경계 장애 및 각종 눈 장애에서 낮았음. 모든 용량 요법 전반의 안전성 프로필을 검토한 결과, 6 mg/kg AIBW Q3W가 용량 확장에 적합하다고 판단되었으며, 주간 용량 일정(일정 B)의 경우 최대 허용 용량(MTD)으로 2 mg/kg AIBW IV가 선정되었음. 주간 용량 일정은 Q3W 요법보다 안전성 프로파일이 개선되지 않았기 때문에 추가로 평가하지 않았음

: (용량 확장) 용량 확장에서 관찰된 대부분의 TEAE는 용량 증량에서 관찰된 것과 일치하였음. 대부분 2등급 이하였음. 총 79명(38%)이 최소 1건의 SAE를 보고했음. TEAE로 인해 약물 중단한 환자의 비율(11%)이 낮았음. 가장 흔히 관찰된 AE는 SOC 각종 위장관 장애, 각종 눈 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 각종 신경계 장애, 검사, 대사 및 영양 장애로 분류되었음. 이러한 SOC 내에서 가장 일반적인 PT는 설사, 시야 흐림, 아스파르트산 아미노기 전이효소 증가, 메스꺼움, 구토, 두통, 안구 건조증, 각막병증, 식욕 감소, 알라닌 아미노기 전이효소 상승, 말초 신경병증 등이었음. 코호트 전체 환자의 약 89%가 최소 1개의 약물 관련 TEAE를 경험했음. EOC 및 자궁 내막암 코호트의 환자가 경험한 TEAE의 빈도 또는 중증도에 임상적으로 유의한 차이는 없었고, 종양에서 낮음, 중간 및 높음 정도의 수준으로 FRα를 발현한 환자 간에도, 이전에 1~3개 또는 3개 이상의 치료를 받은 환자 간에도 차이가 없었음. 예방용 스테로이드 점안액의 사용은 눈 AE로 인한 MIRV 용량 감소 감소와 관련이 있었음. 환자의 백금 민감성 상태와 TEAE의 빈도 및 중증도 간에는 상관관계가 없었음. MIRV 투여군 206명 중 10명이 시험 중 또는 마지막 투여 후 28일 이내에 사망했음. 사망한 10명의 사망 원인은 PD(6명), 흡인(1명), 중추신경계 전이(1명), 전이성 신생물(1명), 폐염증(1명)이었음. 시험 중 또는 마지막 투여 후 28일 이내에 MIRV와 관련된 사망은 없었음. 환자의 10% 이상이 경험한 TEAE에서 가장 흔한 PT(≥ 20%)는 설사, 피로, 시력 장애, 메스꺼움, 구토, 복통, 식욕 감소 및 두통이었음. TEAE의 특성, 빈도 및 중증도는 후속 시험에서 관찰된 MIRV의 안전성 프로파일과 일치했으며 EOC와 자궁 내막 코호트 간에 임상적으로 유의미한 차이는 없었음. 확장 단계에서 단일요법으로 MIRV를 투여한 전체 환자 중 2명 이상에서 관찰된 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE(137명)는 장폐색증, 복통 및 구토(각각 8명, 6%)와 피로 및 탈수(각각 7명, 5%)였으며, EOC 및 자궁내막암 코호트에서 환자가 경험한 3등급 이상의 TEAE의 특성이나 중증도에 임상적으로 유의한 차이는 없었음

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

- 유효성과 안전성 각각 통합 분석을 실시함

(유효성 통합 분석)

- 시험 0416 및 시험 0417에서 미르베툭시맙 소라브탄신으로 치료받은 환자에서의 결과로 통합 유효성 분석을 실시하였으며, 이전에 1~3가지 치료를 투여받은 FRα-고발현 PROC 환자를 대표함. 총 3개의 유효성 분석군으로 수행되었음.

통합 유효성 분석군				
Efficacy Analysis Description	Study	Number of Patients per Study (n)	Total Patients per Group (n)	Analysis Endpoints
All patients randomized to mirvetuximab soravtansine in Study 0416	0416	227	227	PFS, ORR, DOR, and OS for all analyses
All patients who received prior bevacizumab, including	0417	106	244	

all patients in Study 0417 and those randomized to mirvetuximab soravtansine in Study 0416	0416	138	(106 + 138, Pooled)	
All bevacizumab-naïve patients randomized to mirvetuximab soravtansine in Study 0416	0416	89	89	
Abbreviations: DOR = duration of response; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival. Source: 5.3.5.3 ISE SAP, Table 2.				

- 본 통합 분석에는 이전에 베바시주맙을 투여받았고 시험 0416에서 미르베툭시맙 소라브탄신 6 mg/kg AIBW Q3W에 무작위배정된 모든 환자와, 시험 0417의 모든 환자(이전에 베바시주맙을 투여받았어야 했음)가 포함되었음. 나머지 2개 분석군에는 시험 0416에서 미르베툭시맙 소라브탄신에 무작위 배정된 모든 환자와 시험 0416에서 베바시주맙 투여 경험이 없고 미르베툭시맙 소라브탄신에 무작위 배정된 환자 하위군이 포함되었음
- (인구학적 특성) 연령, ≥65세 환자 비율, 및 주된 인종(백인)을 포함하여 3가지 분석군 모두에 걸쳐 비슷했음. 주된 조직학은 3가지 분석군 모두 높은 등급의 장액성이었음. 3가지 분석군 모두 이전에 백금 요법을 투여받았고 >99%가 이전에 탁산 요법을 투여받았음. 환자 대다수가 이전에 2가지 또는 3가지 전신 치료를 투여받았음. 베바시주맙 투여 경험이 없는 군(38%)에 비해 이전에 베바시주맙을 투여받은 군(52%)에서 더 높은 비율의 환자가 이전에 3가지 치료를 투여받았고, 베바시주맙 투여 경험이 없는 군(29%)에 비해 이전에 베바시주맙을 투여받은 군(37%)에서 더 높은 비율의 환자가 IV기 질환을 진단받았음
- (유효성) (1차) 시험자 평가 PFS, ORR, OS, DOR (2차) BICR 평가 PFS, ORR, OS, DOR
  : (1차-PFS) 3가지 유효성 분석 집단 각각에서 미르베툭시맙 소라브탄신에 유리한 PFS가 나타났으며, 이는 베바시주맙 투여 경험이 없는 환자와 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자 모두에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법을 비교한 시험 0416에서 입증된 PFS와 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신 투여 시 시험자가 평가한 PFS 중앙값은 시험 0416군에서 5.62개월, 이전에 베바시주맙을 투여받은 적이 있는 군에서 4.34개월(시험 0416 및 시험 0417), 베바시주맙 투여 경험이 없는 군(시험 0416)에서 7.03개월이었음. 시험자-평가 PFS와 BICR-평가 PFS 분석 간에 일치했음. 임상시험 계획서에 따라 이전에 베바시주맙을 모두 투여받았고 미르베툭시맙 소라브탄신으로 치료받은 시험 0417 환자에 대한 PFS 중앙값은 4.3개월이었음. 이 결과는 이전의 베바시주맙 유효성 분석 집단(시험 0416 및 시험 0417)에 대한 PFS 중앙값인 4.34개월과 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신 또는 IC 화학요법 치료와 무관하게 PFS는 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 비해 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에서 일관적으로 더 높았음. 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에 대한 PFS 중앙값은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 5.59개월이었고 베바시주맙 치료 경험이 없는 유효성 분석군(시험 0416)에서 7.03개월이었음. 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 대한 PFS 중앙값은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 3.02개월이었고 이전에 베바시주맙으로 치료받은 유효성 분석군(시험 0416 및 시험 0417)에서 4.34개월이었음
  : (1차-ORR) 3가지 분석군 각각에서 미르베툭시맙 소라브탄신에 유리한 ORR이 나타났으며, 이는 베바시주맙 투여 경험이 없는 환자와 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자 모두에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법을 비교한 시험 0416에서 입증된 ORR과 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 시험자-평가 ORR은 시험 0416군에서 42.3%(95% CI, 36, 49), 이전에 베바시주맙으로 치료받은 집단(시험 0416 및 시험 0417)에서 36.5%(95% CI, 30, 43), 베바시주맙 투여 경험이 없는 집단(시험 0416)에서 46.1%(95% CI, 35, 57)였음. 결과는 시험자-평가 ORR과 BICR-평가 ORR 분석 간에 일치했음. 모두 이전에 임상시험 계획서에 따라 베바시주맙을 투여받았고 미르베툭시맙 소라브탄신으로 치료받은 시험 0417 환자에 대한 ORR은 32.4%였음. 이러한 결과는 이전의 베바시주맙 유효성 분석군(시험 0416 및 시험 0417)에 대한 ORR인 36.5%와 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신 또는 IC 화학요법 치료와 무관하게 ORR은 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 비해 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에서 일관적으로 더 높았음. 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에 대한 ORR은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 20.5%였고 베바시주맙 치료 경험이 없는 유효성 분석군(시험 0416)에서 46.1%였음. 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 대한 ORR은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 13.3%였고 이전에

베바시주맙으로 치료받은 유효성 분석군(시험 0416 및 시험 0417)에서 36.5%였음

: (1차-OS) 3가지 분석군 각각에서 미르베툭시맙 소라브탄신에 유리한 OS가 나타났으며, 이는 베바시주맙 투여 경험이 없는 환자와 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자 모두에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 IC 화학요법을 비교한 시험 0416에서 입증된 OS와 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신에 대한 OS 중앙값은 시험 0416에서 16.46개월 (95% CI, 14.46, 24.57), 이전에 베바시주맙으로 치료받은 집단(시험 0416 및 시험 0417)에서 14.98개월(95% CI, 12.12, 17.51), 베바시주맙 투여 경험이 없는 집단(시험 0416)에서 20.24개월(95% CI, 14.82, NE)이었음. 모두 이전에 임상시험 계획서에 따라 베바시주맙을 투여받았고 미르베툭시맙 소라브탄신으로 치료받은 시험 0417 환자에 대한 OS 중앙값은 15.0개월이었음. 따라서 이러한 결과는 이전의 베바시주맙 유효성 분석군(시험 0416 및 시험 0417)에 대한 OS 중앙값인 14.98개월과 일치함. 미르베툭시맙 소라브탄신 또는 IC 화학요법 치료와 무관하게 OS는 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 비해 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에서 일관적으로 더 높았음. 베바시주맙 치료 경험이 없는 환자에 대한 OS 중앙값은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 14.36개월이었고 베바시주맙 치료 경험이 없는 유효성 분석군(시험 0416)에서 20.24개월이었음. 이전에 베바시주맙으로 치료받은 환자에 대한 OS 중앙값은 시험 0416의 IC 화학요법군에서 10.94개월이었고 이전에 베바시주맙으로 치료받은 유효성 분석 집단(시험 0416 및 시험 0417)에서 14.98개월이었음.

(안전성 통합 분석)

- 통합 안전성 분석은 4개의 안전성 분석군으로 6mg/kg AIBW Q3W 용량으로 MIRV 또는 시험자 선정 화학요법(IC Chemo)을 투여한 환자들로 구성함. 추가 단일 환자 시험(IMGN853EAP01, 이하 시험 EAP01 및 IMGN853-0404, 이하 시험 0404)의 안전성 데이터는 통합 분석에 미포함되었음. 시험 0401의 경우 2018년 3월 19일, 시험 0403의 경우 2020년 3월 18일, 시험 0417의 경우 2021년 11월 16일, 시험 0416의 경우 2023년 3월 6일의 자료 마감일을 기준으로 함

  : 6mg/kg AIBW Q3W에서 MIRV를 최소 1회 투여한 모든 EOC 및 자궁내막 환자(이하 모든 환자)(총 706명; 시험 0401 137명, 시험 0403 245명, 시험 0417 106명, 시험 0416 218명) - 통합 분석군

  : 6mg/kg AIBW Q3W에서 MIRV를 최소 1회 투여한 모든 EOC 환자(이하 EOC 또는 1차 분석 모집단)(총 682명; 시험 0401 113명, 시험 0403 245명, 시험 0417 106명, 시험 0416 218명) - 통합 및 1차 분석군

  : 시험 0416에 등록하여 6mg/kg AIBW Q3W에서 MIRV를 최소 1회 투여한 환자(218명)

  : 시험 0416에 등록하여 IC Chemo를 최소 1회 투여한 환자(207명)

- 통합 안전성 분석에서는 시험 0417과 0416에서 관찰된 눈 TEAE의 데이터를 면밀히 평가하였으며(324명), 추가로 다른 모든 용량이나 일정에 따른 모든 환자(71명)의 안전성 분석도 별도로 실시함.

- (노출) 총 777명이 MIRV를 투여함(6mg/kg AIBW로 IV Q3W 투여 706명 + 다른 모든 용량 투여 71명). 시험 0416, 0417, 0401 및 0403을 종합한 통합 안전성 분석에서는 706명(EOC 및 자궁 내막)의 환자가 MIRV를 최소 1회 투여하였으며, 이 중 682명(97%)이 6mg/kg AIBW IV Q3W로 MIRV를 투여한 EOC가 있었으며 1차 분석 모집단을 구성하였음. 1차 분석 모집단의 투여 기간 중앙값은 6.0 주기(범위: 1-44 주기) 또는 4.4개월(범위: 1-30개월)이었음

Table 2: (Pooled) Safety Analysis Populations

Group	Analysis Population	Number of Patients
All Patients (6 mg/kg AIBW Q3W)	All patients (EOC and endometrial) who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W (Studies 0401, 0403, 0416, 0417) - Patients in expansion cohorts of Study IMGN853-0401 (n = 137) o EOC Patients (Cohorts 1, 3, and 5) (n = 113) o Endometrial Patients (Cohort 2) (n = 24) - Patients who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W in Study IMGN853-0403 (n = 245) o Phase 3 portion (n = 243) o Stage 1 (n = 2) - Patients who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W in Study IMGN853-0416 (n = 218) All patients in Study IMGN853-0417 (n = 106)	706
EOC Patients (6 mg/kg AIBW Q3W)	All EOC patients who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W (Studies 0401, 0403, 0416, 0417) - EOC Patients (Cohorts 1, 3, and 5) in Study IMGN853-0401 (n = 113) - Patients who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W in Study IMGN853-0403 (n = 245) o Phase 3 portion (n = 243) o Stage 1 (n = 2) - Patients who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W in Study IMGN853-0416 (n = 218) All patients in Study IMGN853-0417 (n = 106)	682
0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W)	All patients in study 0416 who received MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W	218
0416 IC Chemo[a]	All patients in safety population in Study 0416 who received IC Chemo (Pac, PLD, Topo)	207

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer, IC Chemo = investigator's choice chemotherapy; IV = intravenously; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Q3W = every 3 weeks; Topo = topotecan.

[a] IC Chemo: Pac (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), PLD (40 mg/m^2 administered every 4 weeks), or Topo (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 of a 4-week cycle or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Table 7: Extent of Drug Exposure

Parameters	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706)	EOC (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207)
Number of cycles received n (%)	706	682	218	207
Mean (SD)	7.9 (6.51)	8.0 (6.56)	8.1 (5.84)	4.4 (3.42)
Median	6.0	6.0	7.0	3.0
Min, Max	1, 44	1, 44	1, 39	1, 19
≥ 10 cycles	194 (27)	193 (28)	68 (31)	15 (7)
Duration of dosing (months)				
n	706	682	218	207
Mean (SD)	5.8 (4.79)	5.9 (4.83)	6.1 (4.40)	4.0 (3.11)
Median	4.4	4.4	5.0	3.0
Min, Max	1, 30	1, 30	1, 27	0, 18

Total cumulative dose (mg)[b]				
n	706	682	218	207
Mean (SD)	2649.7 (2182.76)	2689.8 (2202.04)	2708.5 (1970.91)	898.8 (1092.28)
Median	2034.0	2044.8	2303.9	360.0
Min, Max	220, 16,624	220, 16,624	278, 10,877	4, 4960
Relative dose intensity (%)[c]				
n	706	682	218	206
Mean (SD)	94.7 (10.33)	94.8 (10.26)	95.0 (10.51)	96.7 (7.17)
Median	99.8	99.8	99.9	99.5
Min, Max	21, 130	21, 130	21, 130	50, 110

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; BSA = body surface area; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Pac = paclitaxel; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; Topo = topotecan.

[a] IC Chemo: Pac (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), PLD (40 mg/m^2 administered Q4W), or Topo (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] Total cumulative dose (mg) is the sum of the actual doses in mg administered.

[c] Relative dose intensity for MIRV: Calculated as (absolute dose intensity/6)*100. Relative dose intensity for Pac: Calculated as (absolute dose intensity/80)*100. Relative dose intensity for PLD: calculated as (absolute dose intensity/40)*100. Relative dose intensity for Topo 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W: Calculated as (absolute dose intensity/1.25)*100. Relative dose intensity for Topo 4 mg/m^2 Days 1, 8, or 15 Q4W: Calculated as (absolute dose intensity/4)*100.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 3.1.1.

- (모집단) 1차 분석군(682명)에서 총 644명(94%)이 투여를 중단하였으며, 이 중 PD(78%)와 AE(9%)가 투여 중단의 주요 원인이었음

Table 9: Patient Disposition

Parameter	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Number of subjects with treatment ongoing	37 (5)	37 (5)[b]	32 (15)	6 (3)[b]
Number of subjects who completed treatment	1 (< 1)	1 (< 1)[c]	0	0
Number of subjects who discontinued treatment	668 (95)	644 (94)	186 (85)	201 (97)
Primary reasons for treatment discontinuation				
Adverse events	66 (9)	64 (9)	18 (8)	26 (13)
Disease progression	548 (78)	531 (78)	154 (71)	145 (70)
Withdrew consent from study treatment	11 (2)	8 (1)	0	0
Withdrew consent to treatment and follow-up	11 (2)	11 (2)	0	0
Withdrawal by subject	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (1)	3 (1)
Withdrawal of consent	4 (< 1)	4 (< 1)	4 (2)	9 (4)
Investigator decision	4 (< 1)	4 (< 1)	3 (1)	9 (4)
Death	15 (2)	13 (2)	3 (1)	1 (< 1)
Protocol deviation	0	0	0	1 (< 1)
End of study	0	0	0	0
Others	6 (< 1)	6 (< 1)	1 (< 1)	7 (3)
Reasons for study discontinuation	582	558	99	126
Death	312 (44)	310 (45)	88 (40)	111 (54)
Investigator discretion	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Lost to follow-up	16 (2)	16 (2)	3 (1)	2 (< 1)
Withdrew consent	35 (5)	31 (5)	7 (3)	10 (5)
Study terminated by sponsor	100 (14)	100 (15)	0	0
Other	5 (< 1)	5 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Adverse event[c]	10 (1)	8 (1)	0	0
Disease progression[c]	91 (13)	78 (11)	0	0
Clinical progression[c]	11 (2)	8 (1)	0	0
Began new therapy[c]	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] IC Chemotherapy: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] Patients 417-932-116, 403-019-004, 038-005, 502-016, 700-008 ongoing at end of each study. Patient 417-932-116 still on treatment as of 06 March 2023 database lock.

[c] Applies to Study 0401 only.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 1.1.

- (인구학적특성) 1차 분석군(682명) 중 연령 중앙값은 63.0세(범위: 32-89세)였으며, 대부분은 18-64세(56%, 379명)였고, 65세 이상은 44%(303명)이었음. 가장 흔한 인종은 백인(84%), 아시아인(6%)이었음. 대부분 북미 및 유럽(각각 48%, 47%), 아시아 태평양 지역 5%이었음. 베이스라인 체중 중앙값은 66.0 kg(범위: 36-126kg)이었음. 환자 대부분(56%)의 ECOG 상태가 0이었음. 분석군가 인구통계는 연령, 인종, 지리적 분포, 키, 베이스라인 체중, 베이스라인 AIBW(시험 0416에서 IC Chemo 환자 제외), ECOG 점수 등의 측면에서 일관되었음

Table 10: Demographic and Baseline Characteristics

Characteristics	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Age (years)				
n	706	682	218	207
Mean (SD)	62.7 (9.67)	62.5 (9.71)	63.5 (9.78)	62.6 (9.28)
Median	63.0	63.0	64.0	63.0
Min, Max	32, 89	32, 89	32, 88	29, 87
Age category (years), n (%)				
18 to 64	389 (55)	379 (56)	115 (53)	119 (57)
≥ 65	317 (45)	303 (44)	103 (47)	88 (43)
65 to 74	240 (34)	229 (34)	75 (34)	73 (35)
75 to 84	73 (10)	70 (10)	27 (12)	14 (7)
≥ 85	4 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
18 to 69	529 (75)	514 (75)	153 (70)	154 (74)
≥ 70	177 (25)	168 (25)	65 (30)	53 (26)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	26 (4)	26 (4)	12 (6)	15 (7)
Not Hispanic or Latino	616 (87)	593 (87)	168 (77)	145 (70)
Not Reported	60 (8)	59 (9)	35 (16)	45 (22)
Missing/Unknown	4 (< 1)	4 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)

Race, n (%)				
White	594 (84)	571 (84)	147 (67)	128 (62)
Black or African American	18 (3)	18 (3)	8 (4)	5 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Asian	41 (6)	41 (6)	28 (13)	23 (11)
American Indian or Alaska Native	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0
Other	5 (< 1)	5 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
Not Reported	46 (7)	45 (7)	32 (15)	49 (24)
Region, n (%)				
Asia Pacific	36 (5)	36 (5)	25 (11)	23 (11)
Europe	319 (45)	319 (47)	121 (56)	116 (56)
Middle East and Africa	3 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	8 (4)
North America	348 (49)	324 (48)	71 (33)	60 (29)

Height (cm)				
Median (Min, Max)	161.4 (131, 183)	161.3 (131, 183)	160.0 (131, 183)	160.0 (137, 184)
Baseline weight (kg)				
Median (Min, Max)	67.0 (36, 126)	66.0 (36, 126)	65.0 (39, 123)	66.6 (39, 130)
Baseline AIBW (kg)[b]				
Median (Min, Max)	59.1 (39, 87)	58.8 (39, 87)	58.3 (39, 85)	- (-, -)
ECOG, n (%)				
0	385 (55)	380 (56)	128 (59)	113 (55)
1	321 (45)	302 (44)	90 (41)	91 (44)
2	0	0	0	3 (1)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC = epithelial ovarian cancer; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] AIBW = ideal body weight (IBW) + 0.4 × (weight (kg) – IBW), where IBW = 0.9 × height (cm) – 92.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 2.1.

- (병력) 1차 분석군(682명)에서는 총 665명(98%)의 환자가 최소 1개의 질환을 보고한 병력이 있었음. SOC별로 가장 흔한 병력은 각종 위장관 장애(60%), 각종 혈관 장애(53%), 각종 눈 장애(45%), 각종 신경계 장애(44%), 외과적 및 내과적 시술(43%), 근골격 및 결합 조직 장애(41%), 대사 및 영양 장애(40%), 각종 정신 장애(38%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(33%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(32%), 각종 면역계 장애(21%) 등이었음. PT별로 가장 흔한 병력은 고혈압(42%), 변비(26%), 백내장(25%), 복통(23%), 불안 및 피로(각각 22%), 말초신경병증(20%) 등이었음
- (베이스라인 질병 특성) 1차 분석군(682명)은 상피성 난소암(83%), 원발성 복막암(8%), 난관암(8%)이었음. 대부분은 진단 시 병기 IIIc(54%) 또는 병기 IV(29%)였음. 베이스라인의 조직학 등급은 미분화 55%였고, 34%는 알 수 없었음. 조직학적으로는 고등급 장액성 암이 83%로 가장 많았음. 계획서에 따른 FRα 발현 수준은 환자 중 78%가 높음, 19%가 중간, 3%가 낮음으로 평가되었음

Table 12: Disease Characteristics

Parameters	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) N = 218 n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Primary diagnosis, n (%)				
Endometrial cancer	23 (3)	0	0	0
Endometrial cancer and ovarian cancer	1 (< 1)	0	0	0
Epithelial ovarian	567 (80)	567 (83)	176 (81)	165 (80)
Fallopian tube	57 (8)	57 (8)	27 (12)	21 (10)
Primary peritoneal	55 (8)	55 (8)	14 (6)	20 (10)
Other: Tubal/ovarian	3 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Histology				
Adenocarcinoma	3 (< 1)	3 (< 1)	0	0
Endometrioid	7 (< 1)	3 (< 1)	0	1 (< 1)
High grade serous	566 (80)	566 (83)	218 (100)	206 (> 99)
Mixed[b]	6 (< 1)	4 (< 1)	0	0
Mixed – Serous And endometrioid	1 (< 1)	0	0	0
Other - Carcinosarcoma	117 (17)	100 (15)	0	0
Other – Metastatic high-grade mullerian carcinoma	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0
Histologic grade				
Well differentiated	36 (5)	36 (5)	11 (5)	8 (4)
Moderately differentiated	27 (4)	25 (4)	3 (1)	6 (3)
Poorly differentiated	389 (55)	375 (55)	82 (38)	76 (37)
Undifferentiated	16 (2)	14 (2)	2 (< 1)	3 (1)
Unknown	237 (34)	231 (34)	119 (55)	114 (55)
Missing	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0

Stage at initial diagnosis				
Stage I-IIA	19 (3)	16 (2)	6 (3)	1 (<1)
Stage IIB-IIC	14 (2)	13 (2)	2 (<1)	8 (4)
Stage IIIA	36 (5)	33 (5)	13 (6)	14 (7)
Stage IIIB	39 (6)	38 (6)	15 (7)	9 (4)
Stage IIIC	375 (53)	368 (54)	105 (48)	112 (54)
Stage IV	209 (30)	200 (29)	72 (33)	60 (29)
Missing	14 (2)	14 (2)	5 (2)	3 (1)
Time (months) from first diagnosis to date of first dose of treatment[c]				
n	658	634	202	194
Mean (SD)	33.4 (22.70)	33.1 (21.30)	33.3 (19.75)	35.4 (22.26)
Median	28.8	28.8	28.6	29.5
Min, Max	7, 230	7, 210	9, 164	9, 132
FRα expression level per protocol				
0% to 24%	1 (< 1)	0	0	0
25% to 49%	34 (5)	23 (3)	0	0
50% to 74%	133 (19)	130 (19)	0	0
≥ 75%	538 (76)	529 (78)	218 (100)	207 (100)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; FRα = folate receptor alpha; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] Includes mixed carcinoma with mainly serous and focal clear cell and endometroid carcinoma, mixed papillary serous carcinoma with additional carcinosarcomatous features, mixed serous adenocarcinoma, mixed serous and transitional cell carcinoma, mixed serous papillary high grade associated with low-grade serous carcinoma, and mixed serous/endometrioid.

[c] Calculated as (first dose date of treatment – date of initial diagnosis + 1) / 30.4375.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 08MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 2.3.

- (기존 암 치료) 1차 분석군(682명)에서 이전의 전신 요법 차수의 중앙값은 2회(범위: 1-11회)였다. 1차 분석군에서는 베이스라인에서 암 관련 수술을 받은 환자가 659명(97%)에 달했음. 가장 흔한 이전 요법에는 탁산 요법(98%), 독소루비신/PLD(57%), PARPi 요법(32%) 등을 포함하여 1~2회(50%)과 3회(41%)이었음

Table 13: Prior Cancer Therapies

Parameters	Statistics	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Number of prior systemic therapies					
n		706	682	218	207
Mean (SD)		2.5 (1.09)	2.5 (1.09)	2.3 (0.70)	2.3 (0.72)
Median		3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max		1, 11	1, 11	1, 3	1, 3
1 prior regimens	n (%)	108 (15)	106 (16)	29 (13)	31 (15)
2 prior regimens	n (%)	243 (34)	236 (35)	88 (40)	80 (39)
1 or 2 regimens	n (%)	351 (50)	342 (50)	117 (54)	111 (54)
3 prior regimens	n (%)	290 (41)	280 (41)	101 (46)	96 (46)
4+ prior regimens	n (%)	65 (9)	60 (9)	0	0
Systemic therapy type					
Bevacizumab					
Yes	n (%)	444 (63)	435 (64)	134 (61)	132 (64)

Doxorubicin/PLD					
Yes	n (%)	406 (58)	389 (57)	124 (57)	119 (57)
Topo					
Yes	n (%)	13 (2)	13 (2)	1 (< 1)	2 (< 1)
Taxanes					
Yes	n (%)	695 (98)	671 (98)	218 (100)	205 (> 99)
PARP Inhibitors					
Yes	n (%)	217 (31)	217 (32)	119 (55)	116 (56)
Platinum therapy as the last line of treatment					
Yes	n (%)	398 (56)	392 (57)	144 (66)	159 (77)
Primary platinum-free interval[b]					
0 to 3 months	n (%)	47 (7)	42 (6)	1 (< 1)	2 (< 1)
> 3 to 6 months	n (%)	213 (30)	209 (31)	76 (35)	58 (28)
> 6 to 12 months	n (%)	219 (31)	214 (31)	63 (29)	72 (35)
> 12 months	n (%)	223 (32)	214 (31)	77 (35)	75 (36)
Missing	n (%)	4 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	0
Most recent platinum-free interval[c]					
0 to 3 months	n (%)	274 (39)	265 (39)	83 (38)	91 (44)
> 3 to 6 months	n (%)	382 (54)	377 (55)	134 (61)	113 (55)
> 6 months	n (%)	49 (7)	39 (6)	1 (< 1)	3 (1)
Missing	n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Any prior cancer-related surgery					
Yes	n (%)	681 (96)	659 (97)	210 (96)	191 (92)
Any prior radiation therapy					
Yes	n (%)	46 (7)	35 (5)	9 (4)	6 (3)
Any BRCA mutation					
BRCA1 positive	n (%)	55 (8)	55 (8)	23 (11)	28 (14)
BRCA2 positive	n (%)	19 (3)	19 (3)	8 (4)	7 (3)
Negative/unknown	n (%)	637 (90)	613 (90)	191 (88)	172 (83)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PLD = pegylated liposomal doxorubicin; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] Time from last dose of the first-line platinum therapy to the date of disease progression and/or relapse following the first line of therapy.

[c] Time from last dose of the latest-line platinum therapy to the date of disease progression and/or relapse following that line of platinum therapy.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 2.4.

- (지역별 기존 암 치료) 1차 분석군(682명)에서 북미를 제외하고는 지역별로 유사하였음. 북미, 유럽 및 아시아 태평양 환자의 기존 요법은 각각 PARPi 요법(각각 27%, 36%, 36%), 탁산 요법(각각 >99%, 98%, 100%), 베바시주맙 요법(각각 57%, 70%, 75%), 독소루비신/PLD 요법(각각 58%, 56%, 58%) 등이었음. 1차 분석군에 중동 및 아프리카 지역 환자는 3명에 불과하였음.
- (병용 약물) 1차 분석군(682명)에서는 모든 환자(100%)가 최소 1개의 병용 약물을 복용하고 있었음. 1차 분석군에서 20% 이상의 환자에게 보고된 병용 약물은 신경계(> 99%), 전신 호르몬 제제(성호르몬 및 인슐린 제외)(99%), 호흡계(97%), 소화관 및 대사(93%), 심혈관계(51%), 혈액 및 혈액 형성 기관(48%), 감각 기관(46%), 전신용 항감염제(41%), 근골격계(29%) 등이었음

- (결과)
- (약물 중단) 1차 분석군(682명)에서 시험 약물 중단으로 이어진 TEAE가 84명(12%)에서 보고되었음.
- (용량 변경) 1차 분석군(682명)에서는 359명(53%)이 최소 1회의 용량 변경(용량 감소 27%, 용량 지연/보류 46%에 해당)이 보고되었음. SOC 기준으로는 가장 빈번하게 용량 감소 또는 지연으로 이어진 TEAE의 항목은 각종 눈 장애(26%)였으며, PT 기준으로는 시야 흐림(17%)과 각막병증(10%)이었음. 기타 모든 TEAE에 의한 용량 변경은 10% 미만이었음. MIRV 투여군을 연령별로 나누어 분석한 용량 변경은 일관되게 나타났음

Table 8: Dose Modifications

Parameters	Statistics	All Patients MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W (N = 706)	EOC 6 mg/kg AIBW Q3W (N = 682)	Study 0416 MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W (N = 218)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207)
Number of patients with dose modifications	n (%)	373 (53)	359 (53)	129 (59)	122 (59)
Number of dose reductions	n	226	222	95	62
Number of patients with dose reductions					
Any	n (%)	185 (26)	181 (27)	74 (34)	51 (25)
1	n (%)	145 (21)	141 (21)	54 (25)	40 (19)
2	n (%)	39 (6)	39 (6)	19 (9)	11 (5)
≥ 3	n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Reasons for dose reductions					
Adverse events	n (%)	180 (25)	176 (26)	72 (33)	50 (24)
Other	n (%)	9 (1)	9 (1)	5 (2)	1 (< 1)
Number of dose delays/held (not given)	n	591	575	195	272
Patients with dose delays					
Any	n (%)	325 (46)	312 (46)	111 (51)	101 (49)
1	n (%)	191 (27)	180 (26)	63 (29)	58 (28)
2	n (%)	70 (10)	69 (10)	28 (13)	16 (8)
≥ 3	n (%)	64 (9)	63 (9)	20 (9)	27 (13)
Reasons for dose delays/held (not given)					
Adverse events	n (%)	281 (40)	271 (40)	99 (45)	87 (42)
Other	n (%)	93 (13)	89 (13)	28 (13)	29 (14)
Number of dose interruptions	n	48	47	17	19

Patients with dose interruptions					
Any	n (%)	42 (6)	41 (6)	14 (6)	17 (8)
1	n (%)	36 (5)	35 (5)	11 (5)	15 (7)
2	n (%)	6 (< 1)	6 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
≥ 3	n (%)	0	0	0	0
Reasons for dose interruptions					
Adverse events	n (%)	33 (5)	32 (5)	11 (5)	13 (6)
Other	n (%)	10 (1)	10 (1)	4 (2)	4 (2)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.
[a] Dose modification includes dose reduction, dose interruption, and dose delay.
Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.
Source: 5.3.5.3 ISS Table 3.2.1.

- (TEAE) 1차 분석군(682명) 중 672명(99%)이 TEAE를 경험했으며, 약물 관련된 TEAE는 619명(91%)에게서 보고되었음. 이 중 175명(26%)은 약물 관련 3등급 이상의 TEAE를 경험하였음. SAE는 203명(30%)에게서 최소 1건 이상 보고되었으며, 약물 관련 SAE는 77명(11%)에게서 발생하였고, 이 중 47명(7%)이 3등급 이상의 사례를 경험하였음. TEAE 중 약물 관련 TEAE로 인해 중단한 환자의 비율은 낮았음(7%). 1차 분석군 682명 중 13명(2%)은 TEAE로 인해 사망하였음. 1차 분석군의 TEAE는 범주, 중증도 및/또는 약물과의 관련성과 관계없이 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 약물 관련 3등급 이상 TEAE는 관리가능한 수준이었음.

Table 14: Overview of Treatment-emergent Adverse Events

Characteristic n (%)	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients experiencing ≥ 1 TEAE	696 (99)	672 (99)	210 (96)	194 (94)
≥ Grade 3	337 (48)	325 (48)	91 (42)	112 (54)
Related	641 (91)	619 (91)	188 (86)	167 (81)
≥ Grade 3 and related	182 (26)	175 (26)	53 (24)	77 (37)
SAEs	214 (30)	203 (30)	52 (24)	68 (33)
≥ Grade 3	172 (24)	163 (24)	44 (20)	59 (29)
Related	82 (12)	77 (11)	20 (9)	16 (8)
≥ Grade 3 and related	51 (7)	47 (7)	16 (7)	16 (8)
TEAEs leading to discontinuation	87 (12)	84 (12)	20 (9)	33 (16)
≥ Grade 3	49 (7)	48 (7)	10 (5)	22 (11)
Related	51 (7)	49 (7)	14 (6)	19 (9)
≥ Grade 3 and related	21 (3)	21 (3)	5 (2)	11 (5)
TEAEs leading to dose reduction or delay	351 (50)	340 (50)	130 (60)	121 (58)
TEAEs leading to dose reduction	183 (26)	179 (26)	74 (34)	50 (24)
≥ Grade 3	66 (9)	63 (9)	27 (12)	23 (11)
Related	171 (24)	167 (24)	67 (31)	47 (23)
≥ Grade 3 and related	61 (9)	58 (9)	23 (11)	21 (10)
TEAEs leading to dose delay/dose held	321 (45)	310 (45)	117 (54)	111 (54)
≥ Grade 3	117 (17)	111 (16)	44 (20)	69 (33)
Related	271 (38)	263 (39)	99 (45)	86 (42)
≥ Grade 3 and related	79 (11)	76 (11)	34 (16)	54 (26)
TEAEs leading to death	16 (2)	13 (2)	5 (2)	5 (2)
Related	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse events; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0, and National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0.

Note: TEAEs are defined as adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug, and within 30 days of the last dose of study drug or prior to the start of a new anticancer treatment, whichever occurs first.

Note: Patients with multiple events are counted once only at the worst severity.

Note: Related events include those with a drug relationship of 'Possibly Related,' 'Probably Related,' 'Definitely Related,' or missing.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.1.1.

- (치료 관련 TEAE) 1차 분석군(682명)에서는 총 662명(97%)의 환자가 TEAE를 경험하였음. 1차 분석군에서 SOC

기준으로 가장 흔히 발생한 TEAE는 각종 위장관 장애(79%), 전신 질환 및 투여 부위 병태(61%), 각종 눈 장애(59%), 각종 신경계 장애(55%), 대사 및 영양 장애(42%), 근골격 및 결합 조직 장애(41%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(37%), 임상 검사(35%), 감염 및 기생충 감염(34%), 혈액 및 림프계 장애(25%)였음. PT 기준으로 20% 이상의 환자에서 발생한 가장 흔한 TEAE는 시야 흐림(43%), 메스꺼움(41%), 설사(39%), 피로(35%), 복통(30%), 각막병증(29%), 안구건조증(27%), 변비(26%), 구토(23%), 식욕 감소(22%), 말초신경병증(20%) 등이었음.

Table 15: TEAEs Occurring in ≥ 20% of Patients in Any Analysis Population by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with TEAEs	696 (99)	672 (99)	210 (96)	194 (94)
Gastrointestinal disorders	559 (79)	540 (79)	153 (70)	137 (66)
Nausea	289 (41)	279 (41)	58 (27)	60 (29)
Diarrhoea	272 (39)	263 (39)	64 (29)	36 (17)
Abdominal pain	209 (30)	202 (30)	66 (30)	31 (15)
Constipation	178 (25)	175 (26)	59 (27)	40 (19)
Vomiting	164 (23)	159 (23)	39 (18)	37 (18)
General disorders and administration site conditions	428 (61)	413 (61)	122 (56)	114 (55)
Fatigue	248 (35)	236 (35)	66 (30)	52 (25)
Asthenia	124 (18)	122 (18)	42 (19)	35 (17)
Eye disorders	417 (59)	405 (59)	122 (56)	18 (9)
Vision blurred	301 (43)	294 (43)	89 (41)	5 (2)
Keratopathy	201 (28)	199 (29)	70 (32)	0
Dry eye	185 (26)	181 (27)	61 (28)	5 (2)
Nervous system disorders	390 (55)	376 (55)	115 (53)	70 (34)
Neuropathy peripheral	136 (19)	134 (20)	47 (22)	30 (14)

Metabolism and nutrition disorders	300 (42)	287 (42)	71 (33)	74 (36)
Decreased Appetite	157 (22)	149 (22)	39 (18)	28 (14)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	286 (41)	279 (41)	74 (34)	51 (25)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	260 (37)	250 (37)	63 (29)	60 (29)
Investigations	252 (36)	239 (35)	60 (28)	47 (23)
Infections and infestations	237 (34)	231 (34)	63 (29)	56 (27)
Blood and lymphatic system disorders	176 (25)	170 (25)	46 (21)	105 (51)
Anaemia	82 (12)	80 (12)	21 (10)	71 (34)
Neutropenia	65 (9)	64 (9)	24 (11)	59 (29)
Skin and subcutaneous tissue disorders	132 (19)	131 (19)	35 (16)	76 (37)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; IC = investigator's choice; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.2.1.2.

Table 16: TEAEs Occurring in ≥ 20% of Patients in Any Analysis Population by PT in Decreasing Frequency

Preferred Term	All Patients (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with TEAEs, n (%)	696 (99)	672 (99)	210 (96)	194 (94)
Vision blurred	301 (43)	294 (43)	89 (41)	5 (2)
Nausea	289 (41)	279 (41)	58 (27)	60 (29)
Diarrhoea	272 (39)	263 (39)	64 (29)	36 (17)
Fatigue	248 (35)	236 (35)	66 (30)	52 (25)
Anaemia	82 (12)	80 (12)	21 (10)	71 (34)
Abdominal pain	209 (30)	202 (30)	66 (30)	31 (15)
Keratopathy	201 (28)	199 (29)	70 (32)	0
Neutropenia	65 (9)	64 (9)	24 (11)	59 (29)
Dry eye	185 (26)	181 (27)	61 (28)	5 (2)
Constipation	178 (25)	175 (26)	59 (27)	40 (19)
Vomiting	164 (23)	159 (23)	39 (18)	37 (18)
Decreased appetite	157 (22)	149 (22)	39 (18)	28 (14)
Neuropathy peripheral	136 (19)	134 (20)	47 (22)	30 (14)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.3.1.

- (약물 관련 TEAE) 1차 분석군(682명)에서는 총 619명(91%)의 환자가 최소 1건의 약물 관련 TEAE를 경험하였음. SOC 기준으로 10% 이상의 환자에서 발생한 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 각종 위장관 장애(58%), 각종 눈 장애(55%), 전신 질환 및 투여 부위 병태(48%), 각종 신경계 장애(44%), 대사 및 영양 장애와 검사(각 23%), 혈액 및 림프계 장애(21%), 근골격 및 결합 조직 장애(20%) 등이었음. PT 기준으로 20% 이상의 환자에게 발생한 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 시야 흐림(41%), 메스꺼움(35%), 구토(30%), 피로(29%), 각막병증(27%), 안구건조증(24%) 등이었음

Table 17: Study Drug-related TEAEs Occurring in ≥ 20% of Patients in Any Analysis Population by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with Any Study Drug–Related TEAE, n (%)	641 (91)	619 (91)	188 (86)	167 (81)
Gastrointestinal Disorders	407 (58)	396 (58)	110 (50)	93 (45)
Nausea	245 (35)	237 (35)	50 (23)	46 (22)
Diarrhoea	212 (30)	205 (30)	54 (25)	24 (12)
Vomiting	94 (13)	91 (13)	20 (9)	24 (12)
Eye Disorders	388 (55)	378 (55)	110 (50)	6 (3)
Vision blurred	285 (40)	279 (41)	84 (39)	1 (< 1)
Keratopathy	189 (27)	187 (27)	65 (30)	0
Dry Eye	168 (24)	164 (24)	58 (27)	2 (< 1)
General Disorders and Administration Site Conditions	337 (48)	325 (48)	94 (43)	76 (37)
Fatigue	208 (29)	197 (29)	53 (24)	43 (21)
Nervous System Disorders	313 (44)	303 (44)	94 (43)	59 (29)
Investigations	161 (23)	157 (23)	36 (17)	29 (14)
Metabolism and Nutrition Disorders	166 (24)	156 (23)	35 (16)	29 (14)
Blood and Lymphatic System Disorders	151 (21)	145 (21)	40 (18)	91 (44)
Anaemia	63 (9)	61 (9)	18 (8)	59 (29)
Neutropenia	57 (8)	56 (8)	18 (8)	56 (27)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	139 (20)	137 (20)	40 (18)	20 (10)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	128 (18)	123 (18)	29 (13)	18 (9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	71 (10)	70 (10)	25 (11)	65 (31)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.
Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.
Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.7.1.1.

- (3등급 이상 AE) 1차 분석군(682명)에서는 총 325명(48%)의 환자가 최소 1건 이상의 3등급 이상 TEAE를 보고하였음. 3등급 이상의 TEAE가 가장 많이 발생한 SOC는 각종 위장관 장애(18%), 각종 눈 장애(11%), 대사 장애(7%)와 전신 장애 및 투여 부위 병태, 각종 신경계 장애, 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(각각 5%)였음. PT별 가장 많이 발생한 3등급 이상 TEAE는 시야 흐림과 각막병증(5%)이었음.

Table 18: Grade 3 or Higher TEAEs Occurring in ≥ 5% of Patients in Any Analysis Population by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with ≥ Grade 3 TEAEs	337 (48)	325 (48)	91 (42)	112 (54)
Gastrointestinal disorders	130 (18)	124 (18)	28 (13)	31 (15)
Eye disorders	76 (11)	75 (11)	30 (14)	0
Vision blurred	32 (5)	32 (5)	17 (8)	0
Keratopathy	32 (5)	31 (5)	20 (9)	0
Metabolism and nutrition disorders	52 (7)	47 (7)	9 (4)	10 (5)
General disorders and administration site conditions	38 (5)	35 (5)	10 (5)	22 (11)
Fatigue	19 (3)	17 (2)	5 (2)	11 (5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	38 (5)	34 (5)	9 (4)	8 (4)
Nervous system disorders	34 (5)	31 (5)	11 (5)	9 (4)
Infections and infestations	34 (5)	30 (4)	10 (5)	13 (6)
Investigations	30 (4)	29 (4)	4 (2)	17 (8)
Blood and lymphatic system disorders	22 (3)	21 (3)	6 (3)	51 (25)
Anaemia	11 (2)	10 (1)	2 (< 1)	21 (10)
Neutropenia	5 (< 1)	5 (< 1)	2 (< 1)	36 (17)
Thrombocytopenia	5 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	13 (6)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.8.1.1.

- (3등급 이상 약물 관련 AE) 1차 분석군(682명)에서는 총 175명(26%)의 환자가 최소 1건 이상의 3등급 이상의 약물 관련 TEAE를 보고하였음. 가장 많이 발생한 3등급 이상의 약물 관련 TEAE의 SOC는 각종 눈 장애(9%), 각종 위장관 장애(5%), 전신 장애 및 투여 부위 병태, 검사, 각종 신경계 장애(각각 3%), 대사 및 영양 장애, 혈액 및 림프계 장애(각각 2%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(1%)였음. PT별 3등급 이상의 시험 약물 관련 TEAE는 각막병증과 시야 흐림이 4%로 가장 많았고, 백내장, 안구건조증, 설사, 시력 감소, 피로가 각각 2%, 오심, 복통, 구토, 감마-글루타밀트랜스퍼라제 증가, 말초 신경병증이 각각 1%이었음

Table 19: Grade 3 or Higher Study Drug–Related TEAEs Occurring in ≥ 1% of Patients in Any Analysis Population by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 217) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with related ≥ Grade 3 TEAEs	182 (26)	175 (26)	53 (24)	77 (37)
Eye disorders	60 (8)	59 (9)	26 (12)	0
Keratopathy	31 (4)	30 (4)	19 (9)	0
Vision blurred	28 (4)	28 (4)	16 (7)	0
Dry eye	12 (2)	12 (2)	7 (3)	0
Cataract	11 (2)	11 (2)	3 (1)	0
Visual acuity reduced	11 (2)	11 (2)	7 (3)	0
Keratitis	5 (< 1)	5 (< 1)	3 (1)	0
Gastrointestinal disorders	37 (5)	33 (5)	9 (4)	8 (4)
Diarrhoea	16 (2)	13 (2)	3 (1)	1 (< 1)
Nausea	9 (1)	9 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Vomiting	10 (1)	9 (1)	2 (< 1)	0
Abdominal pain	8 (1)	7 (1)	3 (1)	1 (< 1)
General disorders and administration site conditions	22 (3)	21 (3)	4 (2)	13 (6)
Fatigue	12 (2)	11 (2)	2 (< 1)	8 (4)
Nervous system disorders	22 (3)	21 (3)	9 (4)	8 (4)
Neuropathy peripheral	7 (< 1)	7 (1)	3 (1)	4 (2)
Peripheral sensory neuropathy	7 (< 1)	7 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Investigations	20 (3)	20 (3)	1 (< 1)	13 (6)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (< 1)	7 (1)	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	10 (5)
Metabolism and nutrition disorders	19 (3)	17 (2)	5 (2)	5 (2)

Blood and lymphatic system disorders	15 (2)	14 (2)	4 (2)	46 (22)
Anaemia	6 (< 1)	5 (< 1)	1 (< 1)	18 (9)
Neutropenia	5 (< 1)	5 (< 1)	2 (< 1)	35 (17)
Thrombocytopenia	4 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	13 (6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (< 1)	1 (< 1)	0	4 (2)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	9 (1)	9 (1)	1 (< 1)	0

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.

Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.9.1.

- (SAE) 1차 분석군(682명) 중 총 203명(30%)이 최소 1건 이상의 SAE를 보고하였음. 3등급 이상의 SAE는 163명(24%)에서 발생하였으며, 이 중 47명(7%)은 약물 관련성 있는 3등급 이상의 SAE었음. 환자의 1% 이상에서 발생한 가장 흔한 SAE의 SOC는 각종 위장관 장애(14%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(8%), 감염 및 기생충 감염(5%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(3%), 대사 및 영양 장애(2%), 각종 신경계 장애, 손상, 중독 및 시술 합병증(각 1%)이었음. 가장 흔한 PT는 폐염증(4%), 소장 폐색 및 장폐색증(각 3%), 복통, 복수, 구토 및 흉막 삼출(각 2%), 변비, 대장 폐색 및 탈수(각 1%)였음.

Table 20: SAEs Occurring in ≥ 1% of Patients in Any Analysis Population by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 207) n (%)
Patients with SAEs	214 (30)	203 (30)	52 (24)	68 (33)
Gastrointestinal disorders	101 (14)	96 (14)	25 (11)	27 (13)
Small intestinal obstruction	23 (3)	23 (3)	4 (2)	10 (5)
Intestinal obstruction	19 (3)	19 (3)	5 (2)	4 (2)
Abdominal pain	13 (2)	13 (2)	6 (3)	1 (< 1)
Ascites	11 (2)	10 (1)	4 (2)	2 (< 1)
Vomiting	11 (2)	10 (1)	3 (1)	2 (< 1)
Constipation	9 (1)	8 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Large intestinal obstruction	8 (1)	6 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	60 (8)	57 (8)	12 (6)	6 (3)
Pneumonitis	26 (4)	25 (4)	1 (< 1)	0
Pleural effusion	15 (2)	15 (2)	6 (3)	0
Dyspnoea	4 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	3 (1)
Infections and infestations	38 (5)	35 (5)	9 (4)	13 (6)
General disorders and administration site conditions	19 (3)	18 (3)	10 (5)	7 (3)
General physical health deterioration	4 (< 1)	4 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
Metabolism and nutrition disorders	15 (2)	15 (2)	1 (< 1)	5 (2)
Dehydration	9 (1)	9 (1)	1 (< 1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	9 (1)	8 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Nervous system disorders	8 (1)	8 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Blood and lymphatic system disorders	5 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	9 (4)
Thrombocytopenia	3 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (1)
Neutropenia	0	0	0	5 (2)
Investigations	0	0	0	3 (1)

Abbreviations: AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class.

[a] IC Chemo: paclitaxel 80 mg/m^2 administered week 1 within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W), or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.

Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023. Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.11.1.

- (약물 관련 SAE) 1차 분석군(682명)에서 총 77명(11%)이 최소 1건 이상의 약물 관련 SAE를 보고하였음. 가장 흔한 약물 관련 SAE SOC는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(5%), 각종 위장관 장애(2%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(1%)였음. 약물 관련 SAE의 PT 중 가장 흔한 것은 폐염증(4%)이었으며, 그 외는 각 환자의 1% 미만으로 발생했음. 전체적으로, 1차 분석군에서 약물 관련 SAE의 빈도는 모든 환자 분석 모집단과 유사하게 나타났음.

  추가적으로, 폐염증 관련하여 시험 0417 및 0416에서 약물 관련 SAE가 낮은 빈도로 발생함. 시험 0403에서 폐염증을 AESI로 지정하여 이 사례에 대한 추가 정보(방사선 영상 보고)를 얻었는데, 이는 시험 0401에서 낮은 등급의 비감염성 폐염증 사례가 관찰되었기 때문임. 시험 0403에서 수집된 폐염증 AESI 정보에 따르면 폐염증 사례 중 대다수(88%)가 2등급 이하였으며, 4등급이나 5등급의 폐염증 사례는 보고되지 않았음. 이를 바탕으로 시험 0417 및 0416에서 폐염증의 AESI 지정을 해제하기로 결정하였음. 약물 관련 폐염증 SAE의 빈도 증가가 시험 0403에서 시험 0417 및 0416보다 더 높게 보고된 이유는 보고 방법의 차이에 기인한 것일 수 있다고 평가함

Table 21: SAEs Related to Study Drug by SOC and PT in ≥ 1% of Patients

System Organ Class Preferred Term	All Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 706) n (%)	EOC Patients MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 682) n (%)	Study 0416 MIRV (6 mg/kg AIBW Q3W) (N = 218) n (%)	Study 0416 IC Chemotherapy[a] (N = 208) n (%)
Number of TEAEs, m[b]	111	106	25	27
Patients with study drug-related SAEs	82 (12)	77 (11)	20 (9)	16 (8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	34 (5)	33 (5)	3 (1)	0
Pneumonitis	26 (4)	25 (4)	1 (< 1)	0
Gastrointestinal disorders	20 (3)	17 (2)	7 (3)	2 (< 1)
Abdominal pain	5 (< 1)	5 (< 1)	3 (1)	0
General disorders and administration site conditions	7 (< 1)	7 (1)	3 (1)	2 (< 1)
Metabolism and nutrition disorders	6 (< 1)	6 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)
Blood and lymphatic system disorders	3 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	8 (4)
Thrombocytopenia	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)
Neutropenia	0	0	0	5 (2)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; AIBW = adjusted ideal body weight; EOC = epithelial ovarian cancer; MIRV = mirvetuximab soravtansine; PT = Preferred Term; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class.

[a] IC Chemo: paclitaxel (80 mg/m^2 administered weekly within a 4-week cycle), pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m^2 administered Q4W, or topotecan (4 mg/m^2 administered either on Days 1, 8, or 15 Q4W or for 5 consecutive days at 1.25 mg/m^2 Days 1-5 Q3W).

[b] m = number of events.

Note: Coding was performed using MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 24.0.
Data cut-off date for study IMGN853-0401: 10FEB2018; IMGN853-0403: 18MAR2020; IMGN853-0417: 22DEC2022; IMGN853-0416: 06MAR2023.
Source: 5.3.5.3 ISS Table 4.11.2.

- (주입관련반응/과민반응) 주입 후 3일 이내에 발생하는 잠재적으로 관련성 있는 TEAE를 식별하기 위해, 주입 관련 반응 SOC, PT, 최대 NCI-CTCAE 등급에 따른 과민반응 SMQ 범위와 잠재적 관련 TEAE(홍조, 홍반, 눈꺼풀 홍반을 포함)의 발생을 확인함. IRR TEAE 관련하여 1차 분석군에서 3등급 이상의 사례 발생률이 낮고 더 높은 등급의 사례가 발생하지 않았으므로, 사전 약물 치료가 시험 0401에서 도입되었고, 시험 0403, 0417, 0416에서 IRR 위험을 줄이기 위해 모든 MIRV 투여 전 전처치 약물 치료가 필수적으로 사용되었음. 모든 환자에게 약물 투여 최소 30분 전 코르티코스테로이드, 항히스타민제 및 해열제 등을 투여하였고, 기존에 IRR을 경험한 환자에게는 투여 하루 전에 코르티코스테로이드 사용이 고려되었으며 이러한 조치를 통해 IRR 발생 위험이 낮아졌음. 1차 분석군(682명)에서 PT 별 4명(<1%)이 3등급 사례(2명의 IRR, 1명의 약물과민반응, 1명의 과민반응)를 경험했음. 4등급 또는 5등급의 IRR 사례는 보고되지 않았으며, IRR로 인해 약물 중단된 사례는 없었음. SMQ에서 추가적인 3등급 사례나 기타 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았으며, 전체적으로 IRR/과민반응 사례의 3등급 이상 PT 빈도는 낮았음. 1차 분석군에서 대부분의 IRR은 1등급 또는 2등급이었음
- (약물 중단으로 이어진 TEAE) 1차 분석군(682명)에서는 총 84명(12%)이 약물 중단으로 이어진 TEAE를 최소 1건 보고하였으며, 이 중 48명(7%)은 3등급 이상의 TEAE를 보고하였음. 시험 약물 중단을 유발한 주요 TEAE SOC는 각종 위장관 장애(4%, 25명), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(3%, 23명), 혈액 및 림프계 장애(1%, 10명), 각종 신

경계 장애(1%, 9명), 각종 눈 장애(1%, 8명)였음. 시험 약물 중단을 유발한 주요 TEAE의 PT는 폐염증(2%, 15명)과 혈소판 감소증(1%, 9명)이었음. 폐염증과 혈소판 감소증으로 인한 중단 비율은 각각 2%와 1%로 낮았고, 폐염증은 MIRV 투여군의 환자에게만 발생하였음. 말초신경병증, 오심, 구토, 설사 및 눈 TEAE로 인해 중단으로 이어진 PT는 모든 분석군에서 0% 또는 <1%로 나타났음

- (약물 중단으로 이어진 약물 관련 TEAE) 1차 분석군에서, 49명(7%)이 약물 관련 TEAE로 인해 투여를 중단하였으며, 그 중 21명(3%)은 3등급 이상의 사례를 경험하였음.
- (용량 감소로 이어진 약물 관련 TEAE) 1차 분석군(682명) 중 총 340명(50%)이 최소 1회 이상 용량 감소 또는 지연으로 이어진 TEAE를 경험하였으며, 이 중 179명(26%)이 약물 관련 TEAE로 인해 용량 감소를 경험하였으며, 그 중 63명(9%)의 환자가 3등급 이상의 사례를 경험하였음. 또한 58명(9%)이 약물 관련 3등급 이상의 사례를 경험하였으며, 310명(45%)이 약물 관련 TEAE로 인하여 용량 지연/보류를 경험하였고 그 중 111명(16%)이 3등급 이상의 사례를 경험하였고 76명(11%)이 약물 관련 3등급 이상의 사례를 경험하였음. 약물의 용량 감소 또는 지연으로 이어진 TEAE 중에서, 환자의 1% 이상에서 발생한 SOC 기준 TEAE는 각종 눈 장애(26%), 혈액 및 림프계 장애(7%), 각종 위장관 장애(6%), 각종 신경계 장애(5%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(5%), 감염 및 기생충 감염(4%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(4%), 임상 검사(2%), 대사 및 영양 장애(2%), 근골격 및 결합 조직 장애(1%)였음. 약물 용량 감소 또는 지연으로 이어진 TEAE 중에서 환자의 1% 이상에서 발생한 PT 기준 TEAE는 시야 흐림(117명, 17%), 각막병증(68명, 10%), 안구 건조증(35명, 5%), 호중구감소증(34명, 5%), 각막염(24명, 4%), 백내장 및 시력 감소(각 21명, 3%), 말초 신경병증(19명, 3%), 혈소판감소증 및 폐염증(각 18명, 3%), 광선공포증(16명, 2%), 눈 통증(12명, 2%), 설사 및 말초 감각 신경병증(각각 11명, 2%)이었음
- (사망으로 이어진 TEAE) 1차 분석군(682명)에서 총 13명(2%)이 TEAE로 인해 사망하였음. SOC 기준으로 사망으로 이어진 TEAE는 각종 위장관 장애(6명, <1%), 각종 심장 장애(3명, <1%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(3명, <1%), 감염 및 기생충 감염(2명, <1%)이었음. 1차 분석군에서 사망에 이른 약물 관련 SAE가 2건 발생하였음
- (AESI- 눈 TEAE) 시험 0416 및 시험 0417에서 6mg/kg AIBW Q3W 투여한 모든 환자(324명)를 통합하여 이러한 중요한 독성에 대한 추가 정보를 제공하였음. MIRV의 시험 전반에 걸쳐 눈 독성은 높은 관심과 집중을 받은 부분으로, 병력상 활동성 또는 만성 각막 질환이 있는 환자는 시험에서 제외하였고, 시험에 등록된 모든 환자는 베이스라인 상태에서 눈 검사를 받았으며, 각 주기 시작 전에 치료 의사 또는 기타 자격을 갖춘 개인이 눈 증상 평가를 시행하였음. NCI-CTCAE 1등급 이상의 눈 증상을 보고한 환자의 경우, 환자가 안과 전문의의 완전한 검사를 받기 전까지 치료를 보류하였으며, 이후 치료 종료 후 30일 또는 증상 관해 시까지 격주로 검사를 시행하였음(시험 0417 및 시험 0416). 눈 평가는 시력, 눈 통증, 안구 건조증 또는 기타 증상, ADL에 미치는 영향에 대한 질문을 포함하였음. 안전성을 보장하고 눈 관련 사례의 관해를 확인하기 위해 용량 지연 및 감소에 대한 엄격한 시험 계획서 기반의 지침이 제공되었으며, 눈 TEAE의 추가적인 의료 관리 사항은 담당 안과 전문가의 재량에 맡겼음. 예방적 점안액을 사용하지 않은 시험 0401 코호트 1 및 3에서 환자의 15%(11/73)가 용량 감량을 필요로 한 반면, 1차 예방용 코르티코스테로이드 점안제를 사용한 용량 확장 코호트 5에서는 환자의 5%(2/40)만이 용량 감량을 필요로 하였음. 이러한 이유로 예방적 스테로이드 점안제 사용이 시험 0403, 0416, 0417에 도입되었음. 눈 AE의 최종 ISS에서, 1차 분석군의 약 15%의 환자가 용량 감량을 필요로 하였음. SOC에 따른 눈 TEAE는 "각종 눈 장애"로 정의되며, NCI-CTCAE 버전 5.0 기준을 적용하여 눈 TEAE의 중증도를 평가하였고 눈 TEAE(예: 시야 흐림 및 각막 변성)의 등급으로 베이스라인 상태와 안과 증상 발생 시점에 모든 환자에서 최대 교정 시력(BCVA)의 변화를 통합하였으며 눈 TEAE의 발생 빈도와 중증도는 1차 분석 모집단과 통합 분석 모집단 간, 그리고 1차 분석 모집단 간 유사하였음.

  1차 분석군(682명)에서 405명(59%)이 최소 1회의 눈 TEAE를 보고했으며, 3등급 이상의 TEAE는 75명(11%)에서 발생했음. 발생 빈도가 5% 이상인 주요 PT별 TEAE는 시야 흐림(43%), 각막병증(29%), 안구 건조증(27%), 백내장(15%), 눈부심(14%), 시야 흐림(13%), 눈 통증(10%), 각막염 및 점각각막염(각 5%)으로 나타났음. 3등급 이상의 TEAE 발생 빈도는 시야 흐림 및 각막병증에서 각각 5%였음. 다수의 사례가 2등급 이하로 나타났으며, 4등급 이상 TEAE는 관찰되지 않았음. MIRV를 투여한 환자에서는 분석군 간 TEAE 양상이 비슷했고 대부분 2등급 이하이었으며, 3등급 이상의 눈 TEAE는 11% 발생했음.

시험 0417과 0416(324명)에서 MIRV를 투여한 환자의 통합 분석 결과, 약 절반(57%)의 환자가 모든 등급의 눈 TEAE를 경험하였으며, 3등급 이상의 눈 TEAE 발생 비율은 14%였음. 가장 흔한 PT별 TEAE는 시야 흐림(42%), 각막병증(32%), 안구 건조증(28%), 눈부심(17%), 백내장(16%) 순이었음. 5%의 환자에서 PT별 3등급 이상의 TEAE는 시야 흐림(8%)와 각막병증(9%)이었음. 1명에서 각막병증(좌안)이 4등급(<1%)으로 나타났고, 다른 1명에서 백내장(우안)이 2등급(<1%), 백내장(좌안)이 2등급(<1%)으로 나타났음

각막병증, 시야 흐림, 백내장의 그룹화된 PT 기준으로 1차 분석군에서 첫 눈 TEAE에 대해 조치한 내용과 최초 발병 시간 관련하여 1차 분석군(682명)에서 눈 TEAE의 최초 발병 시간 중앙값은 5.14주(범위: 0.1~68.6주)였으며, 조치의 경중은 조치를 취하지 않음(221명, 32%), 용량 지연/미투여(74명, 11%), 용량 감소(101명, 15%), 영구 중단(8명, 1%), 주입 중단(1명, <1%)이었음. 각막병증의 최초 발병 시간 중앙값은 6.71주(범위: 0.1~58.1주)였으며, 경중 순으로 조치는 조치를 취하지 않음(140명, 21%), 용량 지연/미투여(55명, 8%), 용량 감소(49명, 7%), 영구 중단(3명, <1%)이었음. 시야 흐림의 최초 발병 시간의 중앙값은 5.86주(범위: 0.1~56.3주)였음. 경중 순으로 조치는 조치를 취하지 않음(192명, 28%), 용량 지연/미투여(51명, 7%), 용량 감소(76명, 11%), 영구 중단(6명, <1%)이었음. 백내장의 최초 발병 시간 중앙값은 20.00주(범위: 0.1~85.1주)였으며, 경중 순으로 조치는 조치를 취하지 않음(85명, 12%), 용량 지연/미투여(17명, 2%), 용량 감소(4명, <1%)였다. 백내장 TEAE로 인해 시험 약물 투여를 중단한 환자는 없었음. 전체적으로, 눈 TEAE의 중간 최초 발병 시간, 조치(용량 감소, 용량 지연/미투여, 영구 중단), 최악의 결과(용량 감소, 용량 지연/미투여, 조치를 취하지 않음)는 모든 MIRV 분석 모집단(1차 분석 모집단, 통합 분석 모집단[시험 0417 및 0416], 시험 0416 분석 MIRV 모집단)에서 유사하였음

눈 TEAE가 있는 거의 모든 환자는 완전히 관해되거나 부분적으로 개선되었음, 1차 분석군에서 MIRV 투여군 405명 중 눈 TEAE(SOC = 각종 눈 장애)를 경험한 대부분(215명, 53%)은 완전 회복이 기록되었으며, 154명(38%)은 최종 추적관찰 시 최악의 등급에서 중증도가 1등급 이상 감소한 것으로 정의된 부분적인 개선을 보였음. 36명(9%은 기록된 개선이 없었으며, 이 중 대부분은 1등급(7%) 또는 2등급(2%)의 중증도를 보였음. 전반적으로 눈 TEAE를 경험한 대부분의 환자가 완전 관해 또는 부분 개선을 보였으며 대부분의 눈 TEAE는 2등급 이하였으며, 부분적으로 개선된 환자 중 대부분이 1등급 또는 2등급으로 개선되었음. 개선이 기록되지 않은 3등급 TEAE 환자는 7명(7%), 4등급 백내장 환자는 1명(<1%)이었음.

- (AESI- 폐염증 TEAE) 시험 0401에서 낮은 등급의 비감염성 폐염증 사례가 관찰됨에 따라 시험 0403에서 폐염증은 AESI로 지정되어 이 사례에 대한 추가 정보(방사선 영상 보고)를 얻었음. 시험 0403에서의 AESI 폐염증 사례 중 대부분은 2등급 이하의 경미한 수준(88%)이었고, 4등급 또는 5등급의 사례는 없었으므로 이에 따라 시험 0417 및 중추 시험 0416, 향후 시험에서 폐염증의 AESI 지정을 해제하기로 결정함. 폐염증의 징후 및 증상(저산소증, 기침, 호흡곤란, 방사선 검사상 간질성 침윤 포함)에 대해 환자를 모니터링하였으며, 지속적 또는 재발성 2등급 폐염증이 발생한 환자의 경우 증상이 1등급 이하로 호전될 때까지 용량을 보류하거나 감소시켰으며, 3등급 이상의 사례가 발생하면 MIRV를 영구 중단하였으며 무증상인 경우 환자는 면밀한 모니터링 하에 MIRV 투여를 지속하였음.

1차 분석 모집단(682명)에서 TEAE가 있는 환자를 기준으로 총 70명(10%)이 모든 등급의 TEAE를 최소 1회 경험하였음. 방사선학적 소견(1등급) 폐염증 사례는 32명(5%)에서 보고되었고, 대부분은 2등급 이하였음. 간질성 폐질환, 기질성 폐염증 및 폐 섬유증의 모든 등급의 TEAE는 드물게 관찰되었음(각각 <1%). 시험 0417과 0416에서 5등급 호흡 부전의 TEAE가 2명(<1%)에서 관찰되었으며, 5등급 호흡 부전의 TEAE 1건은 약물 관련성 있는 것으로 간주되었음. 전반적으로 3등급 이상의 폐염증 사례는 드물게 관찰되었음.

1차 분석군(682명)에서 폐염증 발생까지의 중앙값은 18.07주(범위: 1.6 ~ 97.0주)였음. 최약에서 최악의 결과에 걸쳐 결과는 조치를 취하지 않음(28명, 4%), 용량 지연/미투여(18명, 3%), 용량 감소(5명, <1%), 영구 중단(18명, 3%)이었음

- (AESI- 말초신경병증 TEAE) 말초신경병증 TEAE 관련하여, 감각 이상, 따끔거림 또는 화끈거림, 신경병증성 통증, 근력 약화 또는 감각이상 등 신경병증의 징후와 증상을 모니터링하였음. 2등급 말초신경병증의 TEAE는 시험자의 재량에 따라 표준 치료를 통해 관리되었으며, 때로는 용량 변경을 필요로 하였음. 3등급은 드물었으며, 3건은 용량 변경(용량 유지 및 용량 감소)으로 관리되었음. 시험자의 재량에 따라, 또는 시험 계획서에 따라 추

가 용량 감소가 허용되지 않은 경우, 소수의 환자가 말초 신경병증의 TEAE로 인해 MIRV 투여를 영구 중단(2%)하였음.

1차 분석군(682명)에서 총 248명(36%)이 최소 1건 이상의 모든 등급 말초신경병증 TEAE를 보고했으며, 대부분은 2등급 이하(230명, 34%)였음. 총 18명(3%)이 3등급 이상이었고, 4등급 또는 5등급 TEAE는 없었음. 모든 등급의 PT별 말초 신경병증 TEAE는 말초신경병증(20%), 말초감각신경병증(9%), 감각 이상(6%), 신경독성(3%), 감각 저하(1%), 말초 운동 신경병증 및 다발성 신경병증(각각 <1%)이었음

1차 분석 모집단(682명)에서 말초신경병증 발병 시간의 중앙값은 5.86주(범위: 0.1 ~ 126.7주)였음. 최약에서 최악의 결과에 걸쳐 결과는 조치를 취하지 않음(210명, 31%), 용량 지연/미투여(5명, <1%), 용량 감소(28명, 4%), 영구 중단(5명, <1%)이었음

말초신경병증 TEAE를 경험한 248명 중 58명(23%)은 완전히 관해된 것으로 기록되었고, 30명(12%)은 부분 개선이 있었으며, 대부분(160명, 65%)은 개선이 기록되지 않았음. 개선이 기록되지 않은 160명의 환자 중 3명은 3등급 말초 신경병증을 가지고 있었음

- (사망) 1차 분석군(682명)에서 총 29명(4.3%)이 투여 및 추적관찰기간동안 사망하였음. 이 중 AE로 인한 사망이 9명(1.3%), PD로 인한 사망이 19명(2.8%), '기타' [완화 진정(palliative sedation)]로 인한 사망이 1명(0.1%) 포함됨. 마지막 투여 후 30일 이후에 사망한 환자는 총 283명(41.5%)으로, 대부분이 PD로 인한 사망이었음. 1차 분석군에서 약물 관련으로 간주되는 SAE는 2건이었dma. 첫 번째 사례는 MIRV와 연관 가능성이 있는 호흡부전으로 사망한 86세 환자(환자 IMGN853-0417-700-104)로, 부검에서 진행된 전이성 난소암과 폐 침범, 특발성 폐섬유증 및 기저 기관지폐염증에 의해 최근 광범위한 폐포 손상이 확인되었으나 약물 반응의 증거는 없었음. 두 번째 사례는 사망 하루 전 동의를 철회한 75세 환자(환자 IMGN853-0416-930-012)에서의 중성구 감소성 패혈증이었음. 투여 및 안전성 추적관찰기간 동안의 사망 빈도는 모든 분석 모집단 간에 유사하였음
- (임상실험실검사)

: (혈액학) 1차 분석군에서 베이스라인 이후 최악의 3등급 및 4등급 혈액학적 매개변수 발생률은 낮았으며, 베이스라인에서 최악의 베이스라인 이후 평가로 최소 2단계 이상 변화한 혈액학적 매개변수는 드물게 발생하였음

: (간기능검사) 1차 분석군(682명)에서는 9명(1.3%)이 3등급의 AST 값을, 14명(2.1%)이 3등급의 ALT 값을, 3명(0.4%)이 3등급의 총 빌리루빈 값을, 5명(0.7%)이 3등급의 ALP 값이 나타남. 1차 분석군에서 AST 또는 ALT가 3배 ULN을 초과하고 ALP가 3배 ULN을 초과하며 ALP가 2배 ULN 미만이고 총 빌리루빈이 2배 ULN 이상인 경우는 없었으며 Hy's Law 기준을 충족한 환자는 없었음. AST, ALT, 혈중 빌리루빈 및 ALP 매개변수를 포함한 간기능 검사 평균값에서는 임상적으로 관련성 있는 변화는 관찰되지 않았음

: (최대 교정 시력(BCVA)) 1차 분석군(569명) 중 496명이 베이스라인 BCVA를 기록하였으며, 180명(53%)이 치료 종료(EOT) 및/또는 30일 후속 방문 시 BCVA를 기록하였음. 시험 중 눈 TEAE를 경험한 환자만이 증상 발현 시와 매 주기마다 완전한 눈 검사를 받아야 했음. 베이스라인과 최소 1회 이상 베이스라인 이후 눈 검사를 받은 환자 중 32%가 최악의 시력에서 임상적으로 유의한 최대 BCVA 변화를 경험하였음(베이스라인에서 3개 선 이상 악화). 베이스라인과 EOT/30일 후속 방문에서 BCVA 평가를 받은 환자 중 13%(21/162명)는 최종 후속 방문에서 BCVA가 3개 선 이상 악화되었음

: (안구 내압(IOP)) 시험 중 눈 TEAE를 경험한 환자의 경우 증상 발현 시와 매 주기마다 완전한 눈 검사를 받았음. 1차 분석군(569명) 중 347명이 베이스라인 및 베이스라인 이후 IOP 평가를 받았음. 이 중, 왼쪽 눈의 IOP는 베이스라인 이후 9%가 7mmHg 이상 증가했으며, 3%가 EOT/30일 후속 방문에서 7mmHg 이상 유지되었음. 베이스라인에서 IOP가 22mmHg 이하인 환자 중 최종 IOP가 22mmHg를 초과한 환자는 1% 미만이었음. 오른쪽 눈의 경우 베이스라인 이후 7%의 환자에서 IOP가 7mmHg 이상 증가했으며, EOT/30일 후속 방문 시 2%가 증가한 상태로 유지되었음. 베이스라인에서 IOP가 22mmHg 이하인 환자 중 최종 IOP가 22mmHg를 초과한 환자는 1% 미만이었음

: (활력징후) 전반적으로 베이스라인부터 베이스라인 이후 최악의 상태 평가까지 최소 2등급의 활력징후 매개변수 변화가 상대적으로 자주 발생하였으나, 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음. 1차 분석군에 대한 환자의 활력징후, 신체 소견 및 기타 관찰은 모든 분석 모집단에서 유사하였음

- (연령별 이상반응) 1차 분석군에서 연령대 간 TEAE 경험 비율에 차이는 없었음. 연령대별로 TEAE는 대체로 유사하였음
- (지역별 이상반응) 1차 분석군(682명)에서 보고된 지역별 SOC 기준으로 TEAE는 중동 및 아프리카 지역을 제외하고 유사하였으며, 이 지역은 환자가 3명에 불과해 관찰된 차이에 영향을 미쳤을 수 있음. 전반적으로, 지역에 관계없이 환자는 유사한 비율의 TEAE를 경험하였음
- (체중에 따른 이상반응) 모든 분석 모집단에 대해 체중별로 계층화된 TEAE는 전체 TEAE에 대한 모든 분석 모집단에 대해 보고된 것과 유사하였음
- (임신 및 수유 중 사용) MIRV의 작용 기전을 기반으로, 임산부에게 투여할 경우 배태자 손상을 유발할 가능성이 있음. 이는 MIRV에 유전독성 화합물(DM4)이 포함되어 있으며 세포 분열을 활발하게 하는 작용이 있기 때문임. IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있어 MIRV가 모체에서 태아로 전달될 가능성이 있음. 약물 관련 위험을 알리기 위해 사용될 수 있는 임신한 환자의 MIRV 사용에 대한 이용 가능한 인체 데이터는 현재 없음. MIRV에 대한 생식 또는 발달 독성 시험은 동물 실험으로 수행되지 않았음. MIRV는 임신 중이거나 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임기 여성에게 권장되지 않음. MIRV 투여를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 상태를 확인해야 하며, 가임기 여성은 MIRV 투여 중과 마지막 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임 방법을 사용할 것을 권장함
- (과량 투여) MIRV의 특정 해독제는 존재하지 않으며, 과량 투여는 의도된 용량보다 10% 이상 투여한 경우로 정의됨. 과량 투여가 발생한 환자는 면밀히 관찰하고 적절한 지지 치료(supportive treatment)를 제공해야 함. 안전성 요약(SCS)의 데이터 컷오프 일자 기준, 각각 시험 0403과 0416에서 AE 1등급 과량 투여(PT) 및 AE 1등급 투약 오류(PT)가 보고되었으며, 두 사례 모두 환자의 용량이 실제 체중을 기준으로 계산되어 처음 투여 시 24%와 27% 더 높은 용량을 투여한 경우였음. 두 환자 모두 AIBW 기준으로 적절하게 조정된 용량으로 MIRV 투여를 계속 진행할 수 있었음
- (운전 또는 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향) MIRV 사용 시 시야 흐림과 같은 시각적 이상이 보고된 바 있으며, 이는 운전, 독서 및 기타 시야가 필요한 일상 활동에 영향을 미칠 수 있다. MIRV는 운전 및 기계 사용 능력에 미미한 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 눈 관련 이상을 경험하는 환자는 운전 및 기계 조작 시 주의가 필요하다.

(면역원성 통합 분석)

- 면역원성 평가를 위해 미르베툭시맙 소라브탄신을 6 mg/kg AIBW Q3W로 투여받은 663명이 포함되었으며, 여기에는 0401, 0403, 0417 및 0416 시험에서 베이스라인과 베이스라인 이후 모두 ADA 결과가 나온 626명 데이터가 포함되었음. 각 임상시험에서 ADA 검사를 위한 샘플은 베이스라인(IMGN853 투여 전)에서 1주기 첫째 날(C1D1) 투여 전에 수집되었고, 후속 샘플은 베이스라인 이후 주기 2, 4(시험 0403, 0417 및 0416) 또는 주기 5(시험 0401)의 시작 시와 치료 종료 시점(EOT) 및 추적 방문 시 수집되었음. 전체적으로 환자의 60/639명(9%)이 베이스라인 ADA를 가지고 있었으며, 투여 중 발생한 ADA는 52/626명(8%)에서 발생했음. 베이스라인 ADA가 있는 환자 중 5/626명(<1%)이 ADA 역가가 4배 이상 증가하는 "투여로 인해 강화된" ADA를 나타냈으며, 51/626명(8%)은 ADA 역가가 4배 이하로 증가하는 "투여 영향을 받지 않은" ADA를 나타냈음. 중화항체는 34/626명(5%)에서 발견되었음. 전반적으로 ADA는 미르베툭시맙 소라브탄신의 약동학, 유효성 또는 안전성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음

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

- 2022년 11월 14일, 미국 FDA는 기존에 1~3차의 체계적 치료를 받은 성인 환자의 FRα 양성, 백금 저항성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암에 대해 ELAHERE라는 상품명으로 가속 승인받았음. 2023년 5월 13일 현재까지 누적 717명의 환자가 ELAHERE에 노출되었음. 현재까지 사용 가능한 데이터에 따르면 권장 용량과 승인된 대상 모집단에 따라 사용된 ELAHERE의 안전성 프로파일에 변화를 일으킬 만한 중요한 새로운 안전성 데이터는

확인되지 않았음. 전체적으로, ELAHERE의 위험 프로파일은 변경되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '이전에 한 가지에서 세 가지의 전신 요법을 받은 적이 있고, 엽산 수용체 알파(FRα) 양성이면서 백금기반 화학요법에 저항성이 있는 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 성인 환자에서 단독요법'임
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 시험 0416, MIRASOL 임상으로 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학요법을 비교한 무작위, 개방형, 3상 시험임
- 1차 유효성 평가변수인 시험자 평가 PFS 위험비(HR)는 0.65(95% CI: 0.521, 0.808)로 통계적 유의성을 만족하였으며, 시험자 평가 PFS의 중앙값은 미르베툭시맙소라브탄신 투여군에서 5.62개월(95% CI: 4.34, 5.95) 대 IC 화합요법 투여군에서 3.98개월(95% CI: 2.86, 4.47)이었음. BICR에 의한 PFS는 민감도 분석으로 평가되었음. BICR 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙소라브탄신 투여군에서 5.91개월(95% CI: 4.93, 6.97), IC 화합요법 투여군에서 4.34개월(95% CI: 3.52, 4.99)이었음(HR = 0.72; 95% CI: 0.558, 0.920)
- 주요 2차 평가변수인 ORR, OS는 0416 시험에서 미르베툭시맙소라브탄신 투여군에서 IC 화학요법 투여군보다 더 높게 나타나 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
- 민감도 및 사전 지정된 하위군 분석의 결과는 전반적으로 1차 평가변수의 결과를 뒷받침하였음.
- 따라서 신청 적응증으로 동일하게 허가된 기존 치료제가 없고 해당 환자에서 의학적 미충족 의료 요구를 충족시키기에 타당하다고 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 통합 안전성 분석은 EOC 환자들 중 6 mg/kg AIBW Q3W 용량의 MIRV를 투여한 682명의 1차 분석군서 얻은 데이터로 분석함.
- 1차 분석군(682명)은 MIRV를 평균 6.0 주기로 투여하였음. MIRV를 투여한 환자의 99%는 적어도 1회의 TEAE를 보였음. 가장 흔한 TEAE는 시야 흐림(43%), 메스꺼움(41%), 설사(39%), 피로(35%), 복통(30%), 각막병증(29%), 안구 건조(27%), 변비(26%), 구토(23%), 식욕 감소(22%), 말초 신경병증(20%)이었음. 20% 이상의 환자에서 발생한 PT에 따른 가장 흔한 시험 약물 관련 TEAE는 시야 흐림(41%), 메스꺼움(35%), 설사(30%), 피로(29%), 각막병증(27%), 건조증(24%)이었음. 325명(48%)의 환자가 최소 1개 이상의 3등급 TEAE를 경험하였음. 1% 이상의 환자에서 3등급 이상의 PT에 의한 TEAE 중 MIRV 관련 반응으로는 각막병증 및 시야 흐림이 각각 4%로 가장 많았으며, 백내장, 안구 건조, 설사, 시력 감소 및 피로가 각각 2%, 메스꺼움, 복통, 구토, 감마-글루타밀트랜스퍼라제 증가, 말초 신경병증 및 말초 감각 신경병증이 각각 1%였음. SAE는 30%의 환자에게서 발생했으며, 3등급 이상은 24%였으며, 가장 흔한 시험 약물 관련 SAE는 폐염증(4%)이었음. 시험 약물 중단으로 이어진 TEAE는 환자의 12%(7%, 3등급 이상)에서 발생하였음. 용량 지연/보류 또는 감량으로 이어진 TEAE는 환자의 50%에서 발생하였음. TEAE로 인한 사망은 13명(2%)에서 발생했으며, 이 중 2명(1% 미만)은 시험 약물과 관련된 사망이었음
- 관심 대상 이상 반응(AESI)에는 안구 사례, 폐염증, 말초 신경병증, 주입 관련 반응(IRR)이었음. 10% 이상의 환자가 경험한 TEAE 중 눈 관련 TEAE의 빈도는 시야 흐림(43%, 3등급 이상 5%), 각막병증(29%, 3등급 이상 5%), 안구 건조(27%, 3등급 이상 2%), 백내장(15%, 3등급 이상 4%), 눈부심(14%, 3등급 이상 1% 미만), 시력 감소(13%, 3등급 이상 2%), 안구 통증(10%, 3등급 이상 1% 미만)이었음. 눈 TEAE 중 91%가 완전 또는 부분적으로 해결되었으며, 그 중 53%는 완전히, 38%는 부분적으로 회복되었음. 그룹화된 PT에 의한 관심 대상 기타 AE는 폐염증(10%, 3등급 이상 1%)과 말초 신경병증(36%, 3등급 이상 3%), 및 IRR(9%, 3등급 이상 1% 미만)이었음.
- 시험 전반적으로 AESI를 포함하여 시험에 등록된 환자는 신중하게 스크리닝 및 모니터링되었음. 전반적으로

TEAE는 주치의가 용량 변경, 항구토제, 지사제, 윤활제/스테로이드 점안액 등을 사용하여 표준 의료 관리 방식으로 관리하였음.

- 1차 분석군에서 혈청 음성 및 항약물 항체(ADA) 양성 환자 간에 안전성에 유의한 차이는 없었음
- MIRV 단독요법 사용 시 눈, 위장관, 신경병증, 신경감각 이상 등의 낮은 등급의 반응이 주로 발생하였으며, 3등급 이상의 눈 TEAE, 위장 TEAE, 눈 TEAE, 폐염증, 말초신경병증, 말초 감각 신경병증 및 IRR의 발생률이 낮았음. 1차 분석 결과에서 MIRV와 관련된 4등급 이상의 폐염증, 말초 신경병증, 감각 신경병증, IRR 사례는 없었으며, 단일 사례의 4등급 각막병증은 15일 내에 해결되었음
- IC 화학요법군에서 나타난 골수 억제는 중요한 안전성 문제이지만, MIRV는 비교적 낮은 골수 억제, 호중구 감소증(9%, 3등급 이상 1% 미만), 혈소판 감소증(10%, 3등급 이상 1% 미만), 빈혈(12%, 3등급 이상 1%)을 보였음.
- 다른 튜불린 표적 제제에서 신경독성은 중요한 안전성 문제로 나타나나, 신청품목은 튜불린 표적 세포독성 DM4를 갖는 ADC로 낮은 말초신경병증(20%, 3등급 이상 1%) 및 말초 감각 신경병증(9%, 3등급 이상 1%)을 보였음.
- 신청품목의 안전성 프로파일은 전반적으로 긍정적인 유익성/위해성을 나타냄. 전체 안전성 프로파일에서 일반적으로 내약성이 우수하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (치료상황) 대부분의 진행성 EOC 환자는 백금 함유 요법을 투여받는 동안 또는 투여 후에 재발을 경험함. 궁극적으로 대부분의 난소암은 질병이 진행되는 동안 백금 저항성이 되며 예후가 좋지 않음. 현재 공동 유럽의학종양학회, 유럽부인종양학회 지침 및 미국 국가종합암네트워크 지침에서 권장하는 대로 베바시주맙 유무에 관계없이 반응률이 낮은(< 12%) 단일 제제 세포독성 화학요법으로 구성된 치료 옵션은 많지 않음. 현재 이용 가능한 요법의 결과가 좋지 않다는 점을 고려할 때, 이러한 환자들의 높은 충족되지 않은 임상적 요구를 해결하기 위해서는 내약성이 있는 새로운 치료 옵션이 필수적임
- (유익성) 시험 0416에서 미르베툭시맙소라브탄신은 표준 치료 화학요법 대비 통계적으로 유의한 PFS 및 ORR 개선과 함께 차별화되고 관리 가능한 AE 프로파일을 통해 강력하고 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 나타냈음. 이러한 결과는 통합 유효성 분석과 시험 0417, 0401, 0403에 의해 뒷받침됨. 특히 미르베툭시맙소라브탄신 대 IC 화학요법의 핵심 무작위배정 시험 0416에서:

- 시험 0416은 일차 평가변수를 충족했으며, 미르베툭시맙소라브탄신은 IC 화학요법 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선을 보임(PFS 중앙값: 5.62 대 3.98개월; HR 0.65, p값 < 0.0001).
- 미르베툭시맙소라브탄신은 IC 화학요법 대비 유의하게 높은 ORR을 보였으며(42.3% 대 15.9%; 오즈비 3.81, p값 < 0.0001), 여기에는 완전 반응을 보인 미르베툭시맙소라브탄신 환자 12명이 포함되었고 IC 화학요법에서는 완전 반응을 보인 환자가 없었음
- OS는 시험 0416에서 IC 화학요법 대비 미르베툭시맙소라브탄신에서 유의하게 더 길었으며(OS 중앙값: 16.46 대 12.75개월; HR 0.67, p값 0.0046), 이는 3.5개월이 넘는 OS 개선을 나타냄
- 미르베툭시맙소라브탄신에서 나타난 IC 화학요법 대비 PFS 유익성은 첫 번째 진행 이후에도 유지되어(PFS2 분석), HR은 0.63(95% CI: 0.497, 0.803), 명목 p값은 0.0001이었음
- 추적관찰 기간 중앙값은 9.92개월(95% CI: 8.87, 14.85)이었으며, 시험자 평가 DOR 중앙값은 미르베툭시맙소라브탄신에 무작위배정된 환자의 경우 6.77개월(95% CI: 5.62, 8.31), IC 화학요법에 무작위배정된 환자의 경우 4.47개월(95% CI: 4.17, 5.82)이었음(명목 p값 0.0330).
- 하위군 분석에서 미르베툭시맙소라브탄신을 투여받은 환자에서 나타난 IC 화학요법 대비 PFS 및 OS 개선은 연령, 이전 베바시주맙 노출, 이전 PARP 억제제 노출, 이전 요법 차수 및 IC 화학요법 유형에 관계없이 환자 하위군 전반에서 일관되게 나타났음
- 대부분의 PRO 분석에서 0.05 미만의 명목 p값을 얻었으며, 이는 IC 화학요법 대비 미르베툭시맙소라브탄신의 유리한 효과와 PRO 도구를 기반으로 한 환자 QOL 개선의 일관된 추세를 보여줌. 시험 0416에서 관찰된 미르베툭시맙소라브탄신의 유효성은 0401, 0403, 0417에서 관찰된 유효성 자료와 일치하며, 이는 FRα 양성 PROC의 유익

성에 대한 대규모 자료 패키지에 해당함

- (위해성) 미르베툭시맙소라브탄신 단독요법은 낮은 골수 억제율과 낮은 등급의 가역적 위장관 및 안구 사례, 그리고 FRα 양성 PROC 환자에서 낮은 등급의 신경병증을 특징으로 하는 차별화된 안전성 프로파일을 제공함. 일차 안전성 모집단에서 각막 궤양이나 천공은 없었으며, ≥4등급의 폐염증, 말초 신경병증 또는 IRR은 발생하지 않았음. 전체적으로 TRAE로 인한 중단율은 7%였음. 미르베툭시맙소라브탄신의 안구 AE 프로파일은 6mg/kg AIBW 단독요법을 투여받는 환자에서 잘 특징지어졌음. 미르베툭시맙소라브탄신을 동반한 각막병증은 염증 요소가 없고 3등급 이상으로 분류되는 안구 TEAE는 거의 없었으며 안과 검사를 통해 객관적 안구 소견의 해소가 확인되었음. 개발 기간 동안 각막 궤양이나 각막 천공이 발생한 환자는 없었으며, 중대한 안구 사례가 발생한 환자 중 영구적인 후유증이 보고된 사례는 없었음. 이러한 안구 사례 프로파일과 증상을 관리하고 완화하기 위해 취한 조치로 인해 안구 AE로 인한 중단율은 1%였음. 미르베툭시맙소라브탄신은 현저한 골수 억제나 전해질 또는 신장 기능의 변화와 관련이 없음. Hy's Law 기준을 충족하는 환자는 없었으며 프로그램 내내 약물 유발 간 손상의 징후는 없었음. PROC에 대해 이용 가능한 단일 제제 화학요법과 비교했을 때, 미르베툭시맙소라브탄신은 3등급 이상 TEAE의 발생률이 낮고 AE로 인한 요법 중단도 적었음. 이는 주로 시험 0416, 시험 0403에서 생성된 안전성 자료와 문헌에 보고된 자료에서 입증된 바와 같이 다른 항튜불린 대비 미르베툭시맙소라브탄신의 낮은 골수 억제 및 신경독성 발생률로 인한 것임.
- (유익성-위해성 평가) 미르베툭시맙소라브탄신은 유사한 모집단을 대상으로 한 미르베툭시맙소라브탄신의 이전 시험과 일치하는 시험 0416의 유효성 및 안전성 자료를 바탕으로 FRα 양성 PROC 환자에서 긍정적인 유익성-위해성을 입증함. PROC에서 전체 생존 유익성을 입증하기 위한 최초의 무작위배정 제3상 시험인 시험 0416은 모든 유효성 평가변수(PFS, ORR, OS, DOR 및 PFS2)에서 긍정적인 결과를 보였으며 모든 하위군에서 일관된 유효성을 나타냈음. 미르베툭시맙소라브탄신의 차별화된 안전성 프로파일은 주로 낮은 등급의 가역적인 위장관 및 안구 사례와 낮은 등급 신경병증이 특징임. 전체적으로 유효성 분석 모집단에서 미르베툭시맙소라브탄신은 시험된 모든 평가변수에서 FRα 양성 PROC 환자에 대해 일관되게 임상적 유익성을 입증했으며, 이는 PRO 도구로 측정한 QOL 개선에 대한 일관된 긍정적 추세로 뒷받침되었음. 이러한 자료는 FRα 양성 PROC 모집단에서의 규제 승인과 사용을 뒷받침하는 긍정적인 유익성-위해성을 입증함.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '이전에 한 가지에서 세 가지의 전신 요법을 받은 적이 있고, 엽산 수용체 알파(FRα) 양성이면서 백금기반 화학요법에 저항성이 있는 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 성인 환자에서 단독요법'임
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 시험 0416, MIRASOL 임상으로 엽산 수용체 알파 발현이 높은 백금 내성 진행성 고등급 상피성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암에서 미르베툭시맙 소라브탄신과 시험자 선정 화학요법을 비교한 무작위, 개방형, 3상 시험임
- 1차 유효성 평가변수인 시험자 평가 PFS 위험비(HR)는 0.65(95% CI: 0.521, 0.808)로 통계적 유의성을 만족하였으며, 시험자 평가 PFS의 중앙값은 미르베툭시맙소라브탄신 투여군에서 5.62개월(95% CI: 4.34, 5.95) 대 IC 화합요법 투여군에서 3.98개월(95% CI: 2.86, 4.47)이었음. BICR에 의한 PFS는 민감도 분석으로 평가되었음. BICR 평가 PFS 중앙값은 미르베툭시맙소라브탄신 투여군에서 5.91개월(95% CI: 4.93, 6.97), IC 화합요법 투여군에서 4.34개월(95% CI: 3.52, 4.99)이었음(HR = 0.72; 95% CI: 0.558, 0.920)
- 신청품목의 안전성 프로파일은 전반적으로 긍정적인 유익성/위해성을 나타냄. 전체 안전성 프로파일에서 일반적으로 내약성이 우수하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음.

- 현재 신청품목과 동일한 적응증으로 국내에서 이미 허가된 의약품이면서 국내 표준치료와 부합하는 치료는 없는 상황임. 따라서 신청품목은 희귀의약품으로서 생명을 위협하거나 심각한 중증질환으로 해당 환자에서 의학적 미충족 의료 요구를 충족시키기에 타당하다고 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내외 허가사항 비교 참조

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	허가일	2025.12.19.
제품명	엘라히어주(미르베툭시맙소라브탄신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.3
주성분 및 함량	1 바이알(20.0 mL) 중, 미르베툭시맙소라브탄신(별규) 100.0 mg		
효능·효과	이전에 한 가지에서 세 가지의 전신 요법을 받은 적이 있고, 엽산 수용체 알파(FRα) 양성이면서 백금기반 화학요법에 저항성이 있는 고등급 장액성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 성인 환자에서 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 눈 장애	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·의료전문가 가이드 ·안과전문의 가이드 ·환자 카드
· 폐염증	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·의료전문가 가이드 ·환자 카드
· 말초신경병증	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·의료전문가 가이드 ·환자 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 배태자 독성	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·의료전문가 가이드 ·환자 카드
3. 중요한 부족정보		
· 중등증 및 중증 간장애 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시험 IMGN853-0425(중등증 간장애)	·첨부문서