의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.04.27.</td><td>접수번호</td><td>20210074080</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젬퍼리주(도스탈리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">도스탈리맙</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">1 바이알(10 밀리리터) 중 도스탈리맙 500 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약 500mg을 매 3주마다 4주기 동안 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.12.14.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(EMA) : 2021.04.21. 최초허가
미국(FDA) : 2021.04.22. 최초허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권도연 주무관, 진미령 (백대현) 연구관, 오우용 연구관 (정지원 과장)
(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 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

이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

권장용량

이 약 500mg을 매 3주마다 4주기 동안 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.

	매 3주당 500mg 1회 투여 (1주기 - 3주)				질병의 악화 또는 허용되지 않는 독성의 발현 전까지 매 6주당 1000mg 1회 투여 (1주기 - 6주)			
주기	1주기	2주기	3주기	4주기	5주기	6주기	7주기	6주마다 계속 투여
주	1	4	7	10	13	19	25	

4주기와 5주기 사이에 3주 간격

이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 투여할수 있다.

환자 선별

이 약을 투여하고자 하는 경우 검증된 시험방법(예, IHC, PCR 또는 NGS)으로 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태를 확인해야 한다.

용량 조절

용량 감량은 권장하지 않는다. 다만, 약물이상반응을 관리하기 위해서 이 약의 투여를 보류하거나 중단할 수 있다.
이상반응을 관리하기 위한 권장 조정사항은 아래 [용량조절 권장사항]표에 있다. 면역관련 이상반응과 주입관련 이상반응 관리에 대한 자세한 사항은 사용상의 주의사항에 기술되어 있다.
[용량조절 권장사항]

면역관련 이상반응	중증도 등급	용량 조절
결장염	2 ~ 3	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
간염	2 등급에서 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	투여 중지. 중증도 등급 0 ~ 1로 회복 시 재 투여.
	3 등급 이상에서 AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	영구 투여 중단 (하단의 예외사항 참조)*.
제1형 당뇨 (T1DM)	3 ~ 4 (고혈당)	투여 중지. 혈당이 적절히 유지되고, 임상적, 대사적으로 안정적인 환자에게 재 투여.
뇌하수체염 또는 부신 부전	2 ~ 3	투여 중지. 중증도 등급 0 ~ 1 로 회복 시 재 투여. 적절한 호르몬 치료 중에도 재발 또는 악화된 경우 영구 중단.
	4	영구 투여 중단.
갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증	3	투여 중지. 중증도 등급 0 ~ 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
폐염증	2	투여 중지. 중증도 등급 0 ~1로 회복 시 재 투여. 중증도 등급 2로 재발 시 영구 중단.
	3 ~ 4	영구 투여 중단.

신장염	2	투여 중지. 중증도 등급 0~1로 회복 시 재 투여.
	3 ~ 4	영구 투여 중단.
면역 매개 발진	3	투여 중지. 중증도 등급 0~1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
주요 장기와 관련된 기타 면역 관련 이상반응	3	투여 중지. 중증도 등급 0~1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
중증도 등급1 이하로 감소한 이후 재발한 면역관련 이상반응	3 ~ 4	영구 투여 중단.
다른 이상반응	중증도 등급	용량 조절
주입관련 이상반응	2	투여 중지. 중지 1시간 이내에 회복 시 처음 주입 속도의 50% 속도로 재 투여하거나, 예비투약으로 증상 회복 시 재 투여 가능. 적절한 예비투약에도 중증도 등급 2로 재발 시 영구 투여 중단.
	3 ~ 4	영구 투여 중단.

중증도 등급은 미국 국립암연구소의 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 버전 5.0에 따른다.
* 간 전이 환자 중 치료 시작과 함께 AST 또는 ALT의 중증도가 2등급인 경우, AST 또는 ALT가 기저치 대비 50% 이상 증가하고 일주일 이상 지속된다면 투여 중단해야 한다.

투여 방법

이 약은 정맥주입용으로만 사용한다. 이 약을 정맥주입 펌프를 사용하여 30분 동안 정맥 주입한다.
이 약은 일회성 정맥주사(intravenous push 또는 bolus injection)해서는 안된다.
투여하기 전의 이 약의 희석 방법은 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약 및 그 구성성분에 과민증인 환자

2. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
재발성 또는 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암:

이 약에 대한 공개 다중코호트 연구 GARNET에서 관찰된 153명의 재발성 또는 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자들의 이상반응은 표 1에 기재되어 있다.
이들 반응은 기관계 및 빈도별로 나타나 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (very common, ≥1/10); 흔하게 (common, ≥1/100~<1/10); 흔하지 않게 (uncommon, ≥1/100~<1/1,000); 드물게 (rare, ≥1/1,000~<1/10,000); 매우 드물게 (very rare; <1/10,000); 빈도 불명(유효 자료에서는 추정할 수 없음). 각 빈도군 내에서는 이상반응의 중증도가 감소되는 순서로 나타나 있다.

표 1. GARNET 연구에서 이 약으로 치료받은 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자들의 이상반응

기관계분류	**모든 등급의 빈도**	**3-4등급의 빈도**
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게: 빈혈	매우 흔하게: 빈혈
내분비계 장애	흔하게: 갑상선 저하증, 갑상선 항진증 흔하지 않게: 부신 부전, 뇌하수체염	
눈 장애	흔하게: 포도막염[a]	
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	흔하게: 폐염증[b]	
위장관계	매우 흔하게: 오심, 설사, 구토 흔하게: 결장염[c], 췌장염[d]	흔하게: 결장염, 설사, 췌장염[d]
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게: 소양증, 발진[e]	흔하지 않게: 소양증
근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔하게: 근육통	
신장 및 비뇨기계 장애	흔하게: 신장염[f]	
전신, 투여부위 이상반응	매우 흔하게: 발열 흔하게: 오한	
검사	흔하게: 전이효소 증가[g]	흔하게: 전이효소 증가[g]

[a] 포도막염과 홍채 섬모체염을 포함
[b] 폐염증과 간질성 폐 질환을 포함
[c] 결장염, 출혈성 소장 결장염을 포함
[d] 췌장염과 급성췌장염을 포함
[e] 발진, 반상 구진 발진, 홍반, 유사 천포창을 포함
[f] 신장염, 간질성 신세뇨관염을 포함
[g] 전이효소의 증가, 고아미노 전달 효소 혈증, 알라닌 아미노 전이효소의 증가, 아스파르트산 아미노 전이효소의 증가 포함

면역원성

이 약을 투여한 환자 384명에서 항-약물 항체(ADA)를 검사하였고, 이 약 투여로 나타난 ADA 생성률은 2.1%였다. 중화항체는 환자의 1.0%에서 검출되었다. 항-도스탈리맙 항체를 생성한 환자에서 이 약의 약동학적 특성, 유효성이나 안전성에 영향을 주지 않았다.

3. 일반적 주의

아래 기술된 내용은 공개형 다중 코호트 단일군 시험 (GARNET)에서 515명의 재발성 또는 진행성 고형암 환자에게 이 약을 단일요법으로 투여한 것을 반영한다.

1) 면역관련 약물이상반응
이 약을 투여받은 환자에서 중증이거나 치명적일 수도 있는 면역관련 약물이상반응이 나타날 수 있다.
면역관련 약물이상반응은 일반적으로 약을 투여하는 동안 나타나나, 치료를 중단한 후에 증상이 나타날 수도 있다. 면역관련 약물이상반응은 다양한 기관 및 조직에서 나타날 수 있으며, 하나 이상의 신체계통에 동시에 영향을 미칠 수 있다.
면역관련 약물이상반응을 초기에 관리하는 것이 매우 중요하며, 면역관련 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 간, 신장 및 갑상선 기능 검사를 포함한 임상검사는 주기적으로 평가해야 한다. 면역관련 이상반응 의심 증례에 대해서는 전문가 검토의 정확한 평가가 이루어져야 한다.
약물이상반응의 중증도를 근거로 하여 이 약의 투여를 중지하거나 영구 중단하고 코르티코스테로이드 (프레드니손 (prednisone) 1~2 mg/kg 또는 상응하는 약물) 투여나 다른 적절한 치료제가 투여되어야 한다(아래 사항 및 용법용량 참조). 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드 점감요법을 실시하고 1개월 또는 그 이상 지속해야 한다. 코르티코스테로이드 사용으로 면역관련 이상반응이 조절되지 않는 경우, 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 필요한 경우, 내분비병증에 대한 호르몬 대체요법을 고려할 수 있다.
[용량조절 권장사항] 표에 명시되지 않은 경우, 면역관련 3등급 약물이상반응이 재발하거나, 면역관련 4등급 약물이상반응이 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(호르몬 대체요법으로 조절되는 내분비병증 제외).

가. 면역관련 폐염증
이 약을 투여한 환자에서 폐염증이 보고된 바 있다(2. 약물이상반응 참조). 폐염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 폐염증 의심되는 경우 방사선영상 검사를 실시한다. 면역관련 폐염증이 발생한 경우, 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다. (용법용량 참조).

나. 면역관련 결장염
이 약은 면역관련 결장염을 일으킬 수 있다 (2. 약물이상반응 참조). 결장염의 징후 및 증상에 대해 관찰하고, 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며, 지사제와 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다. (용법용량 참조).
다. 면역관련 간염
이 약은 면역관련 간염을 일으킬 수 있다 (2. 약물이상반응 참조). 임상평가 후 필요시 간기능 검사를 주기적으로 수행하고 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다. (용법용량 참조).
라. 면역관련 내분비병증
이 약 투여 환자에서 갑상선 저하증, 갑상선 항진증, 갑상선염, 부신 부전을 포함한 면역관련 내분비병증이 보고된 바 있다 (2. 약물이상반응 참조).

갑상선 저하증 및 갑상선 항진증
이 약 투여한 환자에서 면역관련 갑상선 저하증 및 갑상선 항진증(갑상선염 포함)이 발생하였고, 갑상선 항진증에 이어 갑상선 저하증이 나타나기도 한다. 치료 전 및 치료하는 동안 주기적으로 갑상선 기능검사를 통해 환자를 관찰해야 한다. 면역관련 갑상선 저하증 및 갑상선 항진증(갑상선염 포함)은 용법용량에 권장된 바에 따라 관리해야 한다.

부신 부전
이 약을 투여한 환자에서 면역관련 부신 부전이 발생하였다. 부신 부전의 임상적 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 유증상 부신 부전에 대해서는 용법용량에 권장된 바에 따라 환자를 관리해야 한다.

마. 면역관련 신장염
이 약은 면역관련 신장염을 일으킬 수 있다 (2. 약물이상반응 참조). 신기능 변화에 대해 환자를 관찰하고 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다. (용법용량 참조).
바. 면역관련 발진
이 약을 투여한 환자에서 면역관련 발진이 보고된 바 있다 (2. 약물이상반응 참조). 발진의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 면역관련 발진은 용법용량에 권장된 바에 따라 환자를 관리해야 한다. PD-1 억제제로 치료한 환자에서 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해가 보고된 바 있다.
과거에 다른 면역관련 항암제 투여시 중증 또는 생명을 위협하는 피부 이상반응을 경험한 환자에게는 이 약 투여시 주의해야 한다.

사. 기타 면역관련 약물이상반응

다른 잠재적 면역관련 약물이상반응이 발생할 수도 있다. 임상시험에서 단일요법으로서 이 약 투여시 1% 미만에서 보고된 중요한 면역관련 약물이상반응으로는 자가면역 용혈성 빈혈, 포도막염, 홍체섬모체염, 유사 천포창, 뇌하수체염, 제 1형 당뇨병이 있다. 면역관련 약물이상반응의 징후 및 증상을 관찰하고 용법용량에 권장된 바에 따라 관리해야 한다.

PD-1/PD-L1 차단 항체치료 전 또는 후 동종이형 조혈모세포이식 (HSCT)을 받는 환자에서 치명적인 기타 중대한 합병증이 발생할 수 있다. 이식관련 합병증으로는 초급성 이식편대숙주질환 (GvHD), 급성 GvHD, 만성 GvHD, 정맥폐쇄성 간질환, 스테로이드 치료가 필요한 비감염성 열성 증후군이 있다. 이러한 합병증은 PD-1/PD-L1 차단 항체치료와 동종이형 조혈모세포이식 사이에 중재요법을 사용함에도 불구하고 나타날 수 있다. 이식관련 합병증의 증거에 대해 환자를 면밀하게 추적 관찰하고 신속하게 중재해야 한다. 동종이형 조혈모세포이식 전후에는 PD-1/PD-L1 차단 항체치료의 유익성 대비 위해성을 고려해야한다.

2) 주입관련 반응

이 약은 중증의 주입관련 반응을 일으킬 수 있다 (2. 약물이상반응 참조). 중증 (3등급) 또는 생명을 위협하는 (4등급) 주입관련 반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 치료를 영구 중단해야 한다 (용법용량 참조).

4. 상호작용

이 약에 대한 약물상호작용 시험을 수행하지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성을 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 또한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야한다. 임부에서의 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 동물에서의 생식 및 발생 시험은 수행된 바 없으나, 이 약의 작용기전을 근거로 할 때, 이 약은 임부에게 사용되었을 때 태아에게 위해를 가할 수 있다. 동물시험 결과, PD-L1 신호전달을 차단하면 태아에 대한 모체의 면역 관용이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 알려져있다. 사람 면역글로불린(IgG4)는 태반 장벽을 통과한다고 알려져 있어, 이 약이 모체 내의 태아에게 전달될 가능성이 있다.

2) 피임

가임여성은 이 약을 투여받는 동안과 마지막 투여 4개월 후까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

3) 수유
이 약이 모유에 존재하는지, 모유 수유를 받는영아 또는 모유 생성에 어떤 영향을 미치는지에 대해 알려진 바는 없다. 이 약은 인간화 IgG 단클론 항체이며 그 기전을 근거로 할 때 모유 수유를 받는 영아에게 심각한 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 이 약으로 치료를 시작하기 전, 그리고 마지막 투여 후 4개월까지 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

4) 수태능
이 약에 대한 수태능에 대한 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여
소아 및 18세 미만 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자에서 이 약을 사용한 임상자료는 제한적이다.

8. 신장애
경증 또는 중등증 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이며 말기 신부전환자에 대한 자료는 없다.

9. 간장애
경증 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증도 환자에 대한 자료는 제한적이며, 중증 간장애 환자에 대한 자료는 없다.

10. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여가 의심되는 경우 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 환자를 관찰하고 적절한 대증치료를 즉시 시작해야 한다.

11. 적용상의 주의
1) 조제 및 희석 방법

투여하기 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색여부를 확인한다. 이 약은 투명 내지 연한 유백광을 띠고 무색 내지 노란색의 액이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.

이 약 500 mg 투여를 위해, 바이알 1개로부터 이 약 10 mL를 취해 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 정맥주입용 수액백에 넣는다. 희석 용액의 최종 농도는 2 mg/mL~10 mg/mL이어야 한다.
이 약 1,000 mg 투여를 위해, 바이알 2개로부터 각각 이 약 10 mL를 취해 (총 20 mL를 취해) 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 정맥주입용 수액백에 넣는다. 희석 용액의 최종 농도는 2 mg/mL~10 mg/mL이어야 한다.
천천히 위아래로 뒤집어서 희석 용액을 섞는다. 최종 주입백을 흔들지 않는다. 바이알에 남아있는 미사용 분획은 폐기한다.
2) 같은 주입라인을 통해 다른 의약품과 병용해서는 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

다른 용기에 옮겨 담는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

2~8℃의 냉장고에서 보관한다.

얼리지 않는다.

차광하기 위해 조제할 때까지 원래의 포장에서 보관한다.

희석 후 즉시 사용하지 않은 경우 바이알의 개봉부터 투여 종료 시점까지 2~8℃에서 24시간 동안, 상온 (25℃까지)에서 6시간 동안 안정하다. 냉장한 경우에는 투여하기 전에 희석 용액을 실온이 되도록 해야 한다.

보존제가 들어있지 않으므로, 이 의약품은 보관기간 이후에는 사용해서는 안된다.

배합금기 연구자료가 없으므로, 본 의약품은 절대로 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

13. 약리작용 정보

1) 약리 작용
이 약은 안정적인 중국햄스터 난소 (CHO) 세포에서 생산한 항-세포예정사 단백질-1 (PD-1) 면역글로불린G4 (IgG4)의 인간화 단일클론항체 (mAb)이다.
이 약은 T세포 표면의 PD-1 수용체와 결합하여 종양세포의 PD-L1, PD-L2이 결합하는 것을 방해함으로서 항종양 면역을 활성화한다.

유전적 동계 마우스 종양모형에서는 PD-1을 차단했을 때 종양 성장의 감소를 확인하였다. PD-1 결합 및 IL-2 생산능 분석시 투여 간격 내내 수용체 점유율이 유지됨을 확인하였다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 다양한 고형 종양 환자 546명의 집단 약동학 분석을 근거로 한다. 이 약은 권장용량(500 mg Q3W 4주기 투여 후 1,000 mg Q6W)으로 투여시 항정 상태(4주기~12주기)는 초기 투여의 약 2배의 축적(Cmin 기준)을 보였으며, 일정한 반감기를 보였다.

가. 흡수

이 약은 정맥내 경로로 투여하므로 완전한 생체이용이 가능하다.

나. 분포

이 약의 항정상태의 분포용적은 약 5.26L (CV% 14.2%)이다.

다. 대사

이 약은 수용체 매개 세포내 함입을 통하여 리소좀에 의해 펩타이드, 아미노산 등으로 이화될 것으로 예측한다.

라. 제거

항정상태에서의 평균 청소율은 0.00682 L/h (CV% 30.2%)이며, 반감기($t_{1/2}$)는 23.5일 (CV% 22.4%)이다.

마. 선형성/비선형성

노출 (최대농도 [Cmax]와 농도-시간 곡선하면적인 [AUC0-tau] 및 [AUC0-inf] 모두)는 1 ~10 mg/kg의 범위에서 용량 비례적이었다.

바. 특별 모집단

집단 약동학 분석 결과, 연령 (범위: 24~86세), 성별 또는 인종, 민족, 또는 종양 유형은 이 약의 청소율에 대해 임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다. 또한, 신장애(경증~중등증) 및 간장애(경증)환자에서 정상기능 환자와 비교시 이 약의 청소율에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

dMMR/MSI-H 자궁내막암

이 약의 유효성 및 안전성은 백금함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 한 1상 용량 증량 연구인 다기관 비대조 다중 코호트 공개형 GARNET 시험에서 조사되었다.

GARNET 시험 중 코호트 A1에는 백금함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후 진행을 나타낸 불일치 복구결함 (dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (MSI-H) 자궁내막암 환

자가 등록되었다.
환자는 이 약 500 mg을 매 3주마다 4주기 동안 투여한 다음 이 약 1000 mg을 매 6주마다 투여하였다. 이 약의 투여는 질병의 진행이 확인되거나 허용 불가능한 독성이 발생될때까지 치료를 지속하였다.
일차 유효성 평가지표는 고형 종양 반응평가 기준 (RECIST) v1.1에 따라 눈가림된 독립 중앙검토 (BICR)로 평가한 객관적 반응률 (ORR)과 반응 지속기간 (DOR)이었다. 이차 유효성 평가 지표는 BICR로 평가한 질병조절률(DCR), 무진행생존(PFS) 및 전체 생존(OS)이었다.
총 143명의 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자가 GARNET 시험에서 유효성에 대해 평가되었다.
환자군 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 64세 (65세 이상은 49.0%); 백인 83%, 아시아인 1%, 흑인 1%; 미국동부 종양학 공동연구그룹 (ECOG) 수행상태 (PS) 0 (35%) 또는 1 (65%). 2%의 환자가 진행의, 절제 불가능한 질병을 가지고 있었다. 재발 또는 진행 자궁내막암에 대한 과거 치료법의 수 중앙값은 1이었고, 전원이 백금함유 요법으로 치료받은 적이 있었다. 환자의 42%에서는 과거에 2차 이상의 치료를 받았다.
유효성 결과는 표 2에 나타나 있다.

표 2. dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자를 대상으로 한 GARNET 시험에서의 유효성 결과

평가변수	도스탈리맙(N=143)[a]
객관적 반응률 (ORR)	
ORR (%) (95% CI)	65 (45.5) (37.1, 54.0)
반응 지속기간 (DOR)[b]	
중앙값 (개월)	도달하지 않음
무진행생존 (PFS)[c]	
중앙값 (개월) (95% CI)	6.0 (4.1, 18.0)
12개월 시점의 PFS 비율	46.4 (37.8, 54.5)
전체생존 (OS)	
중앙값 (개월) (95% CI)	도달하지 않음 (25.7, NR)
12개월 시점의 OS 비율	71.4 (62.9, 78.3)

CI: 신뢰구간
[a] 중앙값 27.6개월 추적 관찰기간
[b] 완전 또는 부분 반응을 보인 환자
[c] Kaplan-Meier 분석에 의함

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호 가목(신약)

○ (위해성 관리계획)

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

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	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.04.27.	2021.04.27.	2021.04.27.	2021.04.27.	2021.04.27.	-
보완요청 일자	(1차)2021.08.05. (2차)2022.10.04.	(1차)2021.08.04. (2차)2022.09.30.	(1차)2022.03.30. (2차)2022.07.13.	(1차)2021.08.03. (2차)2022.08.02.	2021.08.04.	-
보완접수 일자	(1차)2022.05.24. (2차)2022.10.12.	(1차)2022.05.24. (2차)2022.10.12.	(1차)2022.07.11. (2차)2022.07.18.	(1차)2022.05.25. (2차)2022.10.13.	2022.05.24.	-
최종처리 일자	2022.12.14.	2022.11.24.	2022.07.19.	2022.10.20.	2022.11.24.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅰ. 신약

제출자료 구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○	
면제여부	제6호나목 가교 자료 : 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우에 해당하므로 면제																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
   (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
   (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
   (4) 기준 및 시험방법
   (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   (6) 시험성적에 관한 자료
   (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
   (2) 제조방법에 관한 자료
   (3) 기준 및 시험방법
   (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   (5) 시험성적에 관한 자료
   (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 발암성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료
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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 T세포 표면의 PD-1 수용체와 결합하여 PD-1과 종양세포의 PD-L1, PD-L2가 결합하는 것을 방해함으로서 항종양 면역을 활성화하는 작용기전으로 ‘이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암의 치료’에 대한 신약으로 신청되었다.
- 재발 및 진행 dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자에서 도스탈리맙의 항종양 활성을 평가한 핵심임상시험(4010-01-001)을 제출하였다. 143명의 3차 중간분석 결과, 반응률 45.5%, PFS 중앙값 6.0개월, OS 중앙값 미도달이었다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 용량 조절 등으로 관리가 가능하며, 이 약의 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과 제출된 자료가 타당하다고 판단된다.
- 신청 품목의 경우 가교시험 제출 대상이나, 「항암제 가교 면제를 위한 가이드라인」에 따라 ‘표준요법 등에 실패한 후 사용되는 경우’에 해당되어 가교제출의 면제가 타당하다.
- 대상환자군은 연간 발생률이 담도암보다 적은 수로 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증임상시험을 갈음할 수 있다.
- 또한, 대상환자군이 ‘dMMR/MSI-H’으로 동반진단에 의하여 환자의 선별이 필요하나, 대상질환이 ‘심각하게 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품의 경우, 적절한 대체치료법이 존재하지 않고 의학적 미충족 수요가 있으며, 치료적 유익성이 아주 크다고 판단되는 경우’에 해당되어 동반진단 의료기기의 허가 없이 의약품이 허가가 가능하다고 판단된다. * 동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인

[약어 및 정의]

- MMR : Mismatch repair 불일치 복구
- MSI-H : microsatellite instability-high 고빈도 현미부수체 불안정성
- EC : endometrial cancer 자궁내막암
- TEAE : treatment emergent adverse event 투여후 나타난 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 도스탈리맙
- 중국햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 유래한 항-세포예정사 단백질-1 (PD-1) 면역글로불린 G4 (IgG4) 인간화 단일클론 항체
- 백금함유 요법으로 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료에 대한 단일요법
- PD-1에 높은 친화력으로 결합하여 PD-1과 그 리간드인 세포예정사-리간드 1 (PD-L1) 및 세포예정사-리간드 2 (PD-L2) 간의 상호작용을 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- 도스탈리맙 (또는 TSR-042) 은 안정적인 중국햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 생산한 항 세포예정사 단백질 1 (PD-1) 면역글로불린 G4 (IgG4) 인간화 단일클론항체이다. T세포에서 발견되는 PD-1 수용체에 PD-1 리간드, 세포예정사 리간드 1 (PD-L1), 그리고 세포예정사 리간드 2 (PD-L2)의 결합은 T세포의 증식과 사이토카인 생산을 억제한다. 몇몇 종양들에서 PD-1 리간드의 상향조절이 일어나고, 이 경로를 통한 신호전달은 활성화 T세포의 종양 면역감시 억제에 기여할 수 있다. 도스탈리맙은 IgG4의 인간화 단일클론항체로, PD-1에 결합하여 PD-L1과 PD-L2에 결합하는 것을 막음으로써 항종양 면역반응을 포함한 PD-1 경로 매개의 면역 반응이 억제되는 것을 막는다. 유전적 동계 마우스 종양모형에서는 PD-1의 활성을 차단했을 때 종양 성장의 감소가 일어났다. 도스탈리맙은 백금함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후에 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (MSI-H) 자궁내막암을 가진 성인 환자의 치료에 적응증을 갖는다.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- dMMR/MSI-H 자궁내막암
  - 세계적으로 2018년에는 380,000건 이상의 EC 신규 증례가 있었다 (Bray et al. 2018). 자궁체부암에 대한 유럽 암정보시스템 (자궁내막암을 식별하기 위한 ICD-10 범주 C54) 검색내용을 근거로 할 때, 2018년에 EEA-29 (유럽연합 회원국 27개국과 아이슬란드 및 노르웨이 [리히텐슈타인에 대한 자료는 없음]를 말함, 영국은 불포함)에서 총 69,076건의 신규 증례가 있었다 (보관 자료). 환자 대부분은 병기 초기 (I기 또는 II기)에 진단되어 치유 목적의 수술을 받는다; 그러나 약 20%는 진행 상태 (III기 또는 IV기)의 진단을 받게 되며, 이에 대해서는 수술적 치유가 불가능하다 (EU Kantar Health CancerMPact, Patient Metrics 보관 자료). 또한, 초기 질환이 있는 환자의 거의 25%는 최초 치료 5년 이내에 재발을 겪고 전이 질환을 나타낼 것이다 (Trinity Partners, 2018 보관 자료). 미국에서는 미국암학회 추정자료를 근거로 할 때 2020년에 65,620건의 신규 증례가 있을 것이다 (American Cancer Society 2020).
  - EC의 총 예후는 주로 진단 당시의 병기와 종양 조직학적 내용에 따라 달라진다. 초기 병기이고 조직학상 자궁내막유사형이면 보다 나은 예후와 연관되는 반면, 진행 병기이고 장액성, 투명세포, 혼합형 같은 조직학상 비자궁내막유사형인 경우에는 보다 나쁜 예후와 연관된다 (Morice et al. 2016).
  - EC는 높은 비율로 관찰되는 dMMR/MSI-H 암의 하나이다 (약 34% 범위) (Bouchez, Kempf, and Tournigand 2019; Makker et al. 2017; Zhao et al. 2019; Fountzilas et al. 2019; Nelson et al. 2013; Pina et al. 2018). 그러나, 발생률은 조직검사 및 종양 등급에 따라 달라진다 (Mittica et al. 2017). dMMR/MSI-H의 비율은 저등급 자궁내막종양에서 (28.6%) 고등급 자궁내막종양 (54.3%)에 비해 낮다 (Mittica et al. 2017). 전이 상황에서의 MMR/MSI 상태에 관한 자료는 한정되어 있으나, 국제산부인과연맹 (FIGO)에 따라 III기 또는 IV기로 분류되는 EC에서의 dMMR/MSI-H 비율은 6%~17%의 범위인 것으로 나타났다 (Basil et al. 2000).
- EC의 치료와 충족되지 않은 의학적 필요성
  - 카르보플라틴 (carboplatin)은 파클리탁셀 (paclitaxel)과 병용할 때 시스플라틴 (cisplatin), 독소루비신 (doxorubicin), 파클리탁셀에 비해 유효성이 유사하고 독성이 개선되었다는 점을 근거로 진행 또는 전이성 EC의 1차 치료에 대한 표준요법 (SOC)로 여겨진다 (ESMO guidance: (Colombo et al. 2016). 백금함유 요법으로 치료하는 중이나 치료 후 진행된 재발 또는 진행 EC가 있는 환자에 대해서는 EU에서의 합의 가이드라인에서 권장하는 승인된 치료법이나 특정 요법이 없다 (Colombo et al. 2016). 재발 질환의 정도 및 위치, 조직학, 동반이환을 포함한 환자의 전반적 건강상태에 따

라 수술, 방사선요법, 화학요법 또는 호르몬요법이 치료옵션으로 고려될 수 있다: 어떤 조직학적 하위유형이든 진행 또는 재발 질환이 있는 환자에게는 최적 세포수감소에 도달할 수 있을 때만 수술이 권장된다 (Barlin, Puri, and Bristow 2010).

방사선요법은 단독적 질 재발이 있는 환자에게 적용되며, 근치적 방사선요법은 절제가 불가능한 질환이 있는 환자나 수술에 대해 의학적 금기가 있는 환자에서 1차 요법으로 사용되기도 한다 (Creutzberg et al. 2003; Jhingran, Burke, and Eifel 2003; Podzielinski et al. 2012).

전신적 완화요법 옵션으로는 호르몬요법과 화학요법이 있다; 치료 선정은 환자의 조직병리학 및 임상적 특징을 포함한 여러 가지 요인을 기반으로 한다. 호르몬요법은 진행 또는 재발 EC 및 조직학적으로 자궁내막유사형인 환자에게 적용되며 바람직한 독성 프로파일을 나타내었다 (Colombo et al. 2016). 1등급 또는 2등급 자궁내막유사 종양 환자와 호르몬 수용체-양성 질환이 있는 환자는 호르몬요법의 임상적 유익성을 경험할 가능성이 가장 높다 (Decruze and Green 2007; Thigpen et al. 1999).

표 1에는 (과거 백금함유 요법에 노출된) 2차 환경에서 재발 또는 진행 EC에 대해 현재 유용한 전신요법이 요약되어 있다.

현재로서는 미국에서 재발 또는 진행 dMMR/MSI-H EC가 있는 환자에 대해 완전하게 허가 승인된 항-PD-1 치료법이 없다. 펨브롤리주맙은 미국에서 EC가 있는 환자를 포함하여 절제가 불가능하거나 전이성인 dMMR/MSI-H 암이 있는 환자에 대해 신속 허가를 받았다. dMMR/MSI-H EC 환자 14명에서 관찰된 PRR은 36%이었다 (Keytruda®USPI 2020a).

표 1: 과거 백금함유 요법 이후 유용한 자궁내막암 치료법 요약

Agent	Endpoint	Summary of Results	Reference
Liposomal doxorubicin	ORR	N=45 ORR=9.5% Median DOR=2.7 months Median OS=9.2 months	GOG 129H
Oxaliplatin	ORR	N=52 ORR=13.5% Median DOR=10.9+ months (range: 4.1 to 50.3+ months)	GOG 129-K
Docetaxel	ORR	N=26 ORR=7.7% Median OS=6.4 months	GOG 129-N
Topotecan	ORR	N=28 ORR=9% Median DOR=4.5 months (N=2 responses) Median OS=N/A	GOG 129J
Bevacizumab	ORR	N=52 ORR=13.5% Median DOR=6 months Median OS=10.6 months	GOG 229-E

이들 약물에 대해서는 제한된 자료만이 유용하며, 이는 소규모의 단일군 비등록 시험에서 나온 것이다. 유효 자료에서는 이들 약물의 총 임상적 활성이 매우 제한적이고 언제나 단기적이며 객관적 반응률 (ORR)은 약 7%~14%이고 총 생존기간 (OS) 중앙값은 6~11개월인 것으로 나타나 있다 (Shinbrot et al. 2014; Guerra et . 2017; CancerMPact® 2018). 더 높은 ORR (13.5%)을 나타낸 약물에서 조차, 보고된 OS 중앙값은 여전히 1년 미만이었다. 또한, 이들 약물을 사용한 장기 치료는 화학요법과 관련된 누적 독성 때문에 반응이나 질환 안정화에 도달한 환자에서 조차도 도전적이다.

저등급의 재발 또는 진행 EC가 있는 환자에게는 초산메게스트롤 (megestrol acetate)을 포함한 호르몬요법이 권장되나, 초산메게스트롤은 완화적 치료로 의도된 것이지 치유적 치료법은 아니다. 미국에서는 펨브롤리주맙이 2017년 5월에 신속 허가된 이후 dMMR/MSI-H EC를 포함하여 절제가 불가능하거나 전이성인 dMMR/MSI-H 종양이 있는 환자로서 과거 치료 이후 진행을 나타내었거나 만족스러운 대체 치료옵션이 없는 환자에게 사용될 수 있다. EU에서는 펨브롤리주맙이 EC 환자에서의 사용에 대해 허가되지 않았다.

백금함유 요법으로 치료 중이거나 치료한 이후 진행을 나타낸 EC 환자에 대해 허가된 요법이나 인정되는 SOC가 없고 유효한 치료옵션은 ORR 및 OS 면에서 제한적인 임상적 활성을 나타내기 때문에, 이 환자군에 있어 의미있고 지속적인 임상적인 활성을 갖는 새로운 치료옵션을 개발해야 할 중대한 필요성이 있다.

자궁내막암 환자에서 dMMR/MSI-H의 예측적 가치 및 예후적 가치

EC 환자에서 수술이나 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법 또는 생물학적요법 (항-PD-[L]1는 제외)으로 치료한 후 MMR/MSI 상태가 임상적 결과에 대해 예측적 또는 예후적 가치가 있는지 판정하기 위한 포괄적이고 체계적인 문헌 검토가 이루어졌다. 평가된 임상적 결과에는 ORR, 무진행 생존기간 (PFS), 무질환 생존기간, 무재발 생존기간이 포함되었으나 이에 국한된 것은 아니다.

전체 검토에서 제공된 검색 전략을 기반으로 하여 190건의 참고문헌이 검색되었다. 총 27건의 참고문헌이 적격성 기준에 부합하여 품질평가를 통과하였다.

참고문헌 중 13건에서는 MMR 상태를 기준으로 한 생존 결과가 보고되었다. 세계적으로 연구의 약 절반에서는 MMR 상태와 OS 또는 재발 간에 유의한 차이나 연관성이 있다고 보고되었으나, MMR 상태의 예후적 가치에 대한 합의점은 없었다. 나머지 연구에서는 일관된 소견이 제공되지 않았고 상충되는 생존 결과가 보고되었다. 생존 및 진행에 대한 MMR 상태의 예측적 가치는 예후적 가치만큼 광범위하게 연구되지 않았다. MMR 상태의 예측적 가치에 대해 보고한 참고자료에서는 상충되는 결과나 유의한 차이가 보고되지 않았다.

7건의 참고문헌에서 MSI 상태를 기준으로 한 결과가 보고되었다. 추출된 자료는 상충되었거나 (MSI-H EC 환자에서 현미부수체 안정적 [MSS]인 환자에 비해 OS는 더 나쁘고 PFS는 더 좋은 것으로 보고됨) MSI 상태에 따라 생존에서 유의한 차이가 보고되지 않아, MSI 상태의 예후적 가치에 대한 결론은 도출할 수 없다. MSI 상태의 예측적 가치는 어느 참고문헌에서도 탐색되지 않았다. 한 건의 참고문헌에서 MMR 및 MSI 상태 모두를 기반으로 한 생존 결과가 보고되었으나, 결과에서 유의한 차이나 연관성은 관찰되지 않았다.

전체적으로, 포괄적, 체계적 검토에서 나온 결과는 현재 유용한 치료옵션으로 치료했을 때 EC 환자에서 MMR/MSI 상태가 임상 결과의 강한 예측적 또는 예후적 가치를 나타내는 것으로 보이지 않는다고 시사하였다.

또한, 시험 4010-01-001에서의 환자에 대해 마지막 백금함유 요법 후 무진행 간격 (PFI) 중앙값의 병력을 평가하였는데, 결과에서는 마지막 백금함유 요법 후 MMR/MSI 상태를 기준으로 PFI나 ORR에서 주요한 차이는 없는 것으로 나타났다. 안전성 분석군에서는 마지막 백금함유 요법 후의 PFI 중앙값이 dMMR/MSI-H EC 환자 (N=105)에서는 6.47개월이고 MMR-능숙/MSS EC 환자 (N=161; CSR 4010-01-001 파트 2B 코호트 A1 및 A2, Table 14.1.13.1a)에서는 8.25개월이었다. 1차 유효성 분석군에서의 마지막 백금함유 요법 후 PFI 중앙값은 dMMR/MSI-H EC 환자에서는 (N=71) 6.37개월이고 MMR-능숙/MSS EC 환자 (N=110; CSR 4010-01-001 파트 2B 코호트 A1 및 A2, Table 14.1.13.2a)에서는 7.84개월이었다. 또한, 과거의 백금함유 요법에 대한 반응률은 dMMR/MSI-H EC 환자와 MMR-능숙/MSS EC 환자에서 유사하여, 완전반응 (CR)은 환자의 각각 18.1% 및 19.1%에서 관찰되고 부분반응 (PR)은 환자의 각각 26.4% 및 20.0%에서 관찰되었다.

이들 소견을 근거로 할 때, EC 환자에서 dMMR/MSI-H 상태가 개선된 임상적 결과를 제시하지는 않으며 표 1에 열거된 단일약물 화학요법에서 얻은 결과는 dMMR/MSI-H EC 환자에 대한 과거 통제자료로 사용될 수 있다는 결론을 내리는 것이 타당하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 도스탈리맙
- 일반명 : 도스탈리맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, L-아르기닌염산염, 염화나트륨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물(성상) ■실용량 □제제균일성) ■기타 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5°C -80±10°C	PC/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 이상 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도 및 pH 빛(ICHQ1B), 교반, 산화 등		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2°C/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도 빛(ICHQ1B)		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 36개월, 완제의약품의 경우 36개월로 신청하였으며, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰구스에서 단회 및 반복독성시험만 제출함.
- 생식발생독성시험은 ICH 가이드라인 S9에 의해 제출이 생략됨.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		사이노몰구스 원숭이	IV	단회	0, 10, 30, 100	non-GLP	273-0016-TX
반복투여 독성시험	4주 반복	사이노몰구스 원숭이	IV	주 1회 (총 5 회)	0, 10, 30, 100	GLP	273-0022-TX

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		사이노몰구스 원숭이	IV	단회	0, 10, 30, 100	non-GLP	273-0016-TX
	13주 반복 (8주회복)	사이노몰구스 원숭이	IV	주1회 총 14회	0, 10, 30, 100	GLP	4010-09-003
유전독성 시험							
생식 · 발생 독성시험							
면역독성 시험							
발암성시험		-					
의존성시험		-					
국소독성시험 (국소내성시험)							

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 273-0016-TX [사이노몰거스 원숭이를 대상으로 단회 정맥 내 주입 독성시험(non-GLP)]

- 결과

: 수컷 1마리 사망(안구검사를 위해 졸레틸 투여 후 사망), 약물과의 인과관계 없음으로 판정됨.

: 비정상적 대변, 탈모, 멍, 가피 형성 등 임상증상을 보이는 개체들이 있었으나 대조군에서도 관찰됨에 따라 약물과의 인과관계 없음으로 판정됨.

: 체중, 사료섭취량, 심전도, 혈액검사, 뇨검사, 안과학적 검사 결과 시험물질과 관련된 영향은 관찰되지 않았음.

: ADA 결과 일부 개체에서 항약물항체의 반응이 있었으나, 약동학적 영향을 주지 않는 것으로 판단된다.

: 독성동태 결과: 용량 의존적으로 노출이 증가하였다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

1) 4주 반복독성시험(273-0022-TX) [사이노몰거스 원숭이를 대상으로 4주 반복 정맥 내 주입 독성시험 (GLP)]

- 결과

: 사망한 개체는 없음. 사이노몰거스 원숭이에 도스탈리맙을 10, 30, 또는 100 mg/kg의 용량으로 주1회 IV (총 5회) 투여하였을 때, 내약성은 좋았음.

: 임상징후, 체중, 사료소비에서는 특이사항 없었음.

: 심전도 결과, 암컷에서 투여 후 29일째 혈압 및 심박수 증가(30mg/kg, 100mg/kg군), QT 간격 감소(10mg/kg, 100mg/kg군)가 보였으나, 변화의 폭이 작았으며, 56일째 회복하였다.
안과학, 안전 약리학 평가항목, 및 임상 또는 해부 병리학에 대해 도스탈리맙-관련 영향을 초래하지 않았다. NOAEL 은 시험된 가장 높은 용량인 100 mg/kg으로 간주되었다.

2) 13주 반복독성시험(4010-09-003) [사이노몰거스 원숭이를 대상으로 13주 반복 정맥 내 주입 독성시험

(GLP)]

- 결과
  - 도스탈리맙은 cynomolgus 원숭이에게 13주간 중용량 (30 mg/kg/week) 및 고용량 (100 mg/kg/week)으로 매주 1회 IV 투여했을 때 우수한 내약성을 나타내었다. 도스탈리맙과 관련 가능성이 있는 소견은 모든 용량수치에서 피부, 신장, 간 및/또는 심장에서 가끔씩 관찰되었다.
  - 10 mg/kg/week을 투여한 수컷 한 마리는 만성적이고 해소되지 않은 전신 피부 소견과 2차적인 서혜부 림프절에서의 부기 및 경화로 인해 제89일에 인도적 사유로 안락사되었다. 이 동물의 피부에서 나타난 상관성이 있는 현미경검사상 소견은 면역반응의 특징과 일치하였다. 다른 동물에서는 이러한 점이 나타나지 않았기 때문에 이들 소견과 도스탈리맙의 연관성은 확실하지 않다. 작용기전에 근거할 때 피부 소견은 도스탈리맙의 약리학적 효과로 인한 것일 수 있었다. 이 동물에서 나타난 피부 소견은 ADA의 역가가 낮았고 역가와 피부 소견의 진행간 상관성이 없었기 때문에 ADA와 연관될 가능성은 낮다고 생각되었다. 이 동물에서의 도스탈리맙 노출은 이 군의 나머지 동물에서 관찰된 노출과 동등하였다.
  - 최종 부검시 희생된 나머지 동물에서 현미경검사상 소견은 모든 용량 수치에서 신장 (경증~중등증의 단핵 침윤), 간 (경증의 혼합세포 염증), 심장 (최소한의 다병소성 심근 퇴행을 수반한 경증의 단핵세포 심근 침윤)에서 산발적으로 관찰되었다.
  - 신장 및 간의 염증세포의 침윤은 발생률 및 중증도에 있어 용량과 연관되지는 않았으나 cynomolgus 원숭이에서 흔한 배경 소견으로 관찰되는 것과 유사하였다. 중증도가 경미하게 증가된 것 (도스탈리맙 투여 동물에서는 경증~중등증인데 비해 대조군 동물에서는 최소한인 점)과 도스탈리맙의 작용기전을 고려할 때, 현미경검사상 소견은 도스탈리맙의 약리학적 효과의 결과이거나 (본질상 면역으로 매개된 것) 도스탈리맙과 관련된 배경 소견의 악화일 수 있었다. 현미경 검사상 소견이 유해한 것으로 간주되지는 않는다.
  - 방광 및 자궁내 경미한 호중구의 침윤 및 좌골신경내 호중구의 침은을 보였으나 1마리의 개체에서만 관찰되었으며 약물과의 인과관계가 없다고 판단된다.
  - 도스탈리맙과 저용량군 수컷의 조기 안락사 간 연관성을 배제할 수는 없었기 때문에 본 시험에서는 NOAEL이 결정되지 않았다. 제85일의 도스탈리맙 AUC0-168h는 10, 30, 100 mg/kg/week 용량수치에서 각각 74,500 μg•h/mL, 233,000 μg•h/mL, 679,000 μg•h/mL이었다. 최고 시험용량 (100 mg/kg/week)에서의 노출량 배수는 암환자에서의 제안 치료 용량수치인 500 mg 매 3주 요법 및 1,000 mg 매 6주 요법에서 관찰된 것의 각각 약 56배 및 45배였다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH 가이드라인(S6)에 따라 생략이 가능함.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- ICH 가이드라인(S9)에 따라 수태능 및 초기 배발생, 출생 전후 독성시험은 면제가 가능하다.
  - 생식기관에 미치는 영향은 반복독성시험 결과로 갈음하였다.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- ICH 가이드라인(S6)에 따라 생략이 가능함.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 조직 교차반응(4010-09-001)

- FITC-도스탈리맙으로의 염색은 다음의 원형질막 요소에서 관찰되었다: 부신, 방광(요로), 혈액 세포(말초 혈액), 뇌(소뇌 및 대뇌[대뇌 피질])의 림프구(혈관내, 혈관주위, 간질 또는 이동 림프구), 유방, 결장, 나팔관, 식도, 소장, 위, 심장, 신장, 간, 폐, 림프절, 난소, 췌장, 부갑상선, 말초신경, 뇌하수체, 전립선, 침샘, 피부, 척수, 비장, 횡문근(골격), 고환, 흉선, 갑상선, 편도선, 요관 및 자궁(자궁경부 및 자궁내막). 말초혈액에 있는 단핵구의 원형질막과 세포질 요소에서도 염색이 관찰되었다.
- PD-1은 이러한 세포 유형의 활성화 후 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, NKT 세포, B 세포 및 단핵구에서 발현된다. FITC-도스탈리맙은 예상대로 림프구와 단핵구의 막을 염색했다. FITC-도스탈리맙은 검사된 사람 조직 패널에서 다른 조직 요소를 염색하지 않았다. 림프구 및 단핵구에서 FITC-도스탈리맙으로 조직 염색이 예상되었기 때문에 이 연구에서 예상치 못한 조직 교차-반응성은 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사람과의 노출 비교
  - 13주 cynomolgus 원숭이 GLP 독성 시험에서에서의 최고 시험농도 (100 mg/kg/week)에서 관찰된 도스탈리맙 노출은 암환자에서의 제안 치료 용량수치인 500 mg 매 3주 요법 및 1,000 mg 매 6주 요법에서 관찰된 것의 각각 약 56배 및 45배였다.
- 독성 평가 결과
  - 13주 반복독성 시험 결과, 저용량(10mg/kg군) 수컷 1마리가 림프절 비대 및 피부 염증이 해소되지 않아 안락사되었으나, 이러한 이상 소견이 용량의존적으로 관찰되지 않았으며 1 마리에서 제한적으로 관찰됨에 따라 약물의 독성에 의한 사망으로 판단되지 않는다.
    또한, 중용량 및 고용량에서 신장, 심장 및 간 등에서의 조직에서 염증세포의 침윤으로 인한 변성을 확인하였으나 이는 도스탈리맙의 약리기전에 의한 면역매개 이상반응으로 판단된다.
  - 사람 및 cynomolgus 원숭이 조직을 사용한 in vitro 조직 교차반응성 시험에서는 독성학적으로 연관된 소견이 관찰되지 않았고, in vitro 약리학 시험 결과는 도스탈리맙이 표적 이외 독성, ADCC, CDC, 사이토카인 방출과 관련된 독성을 일으킬 가능성이 낮다고 판단된다.

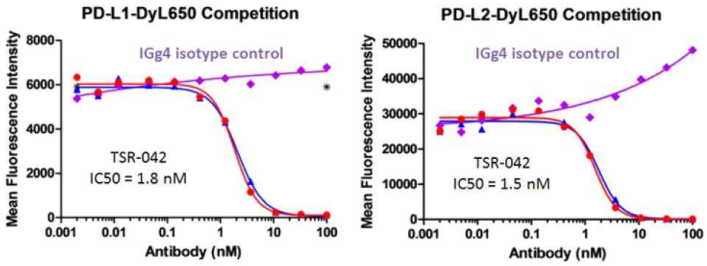
5. 약리작용에 관한 자료

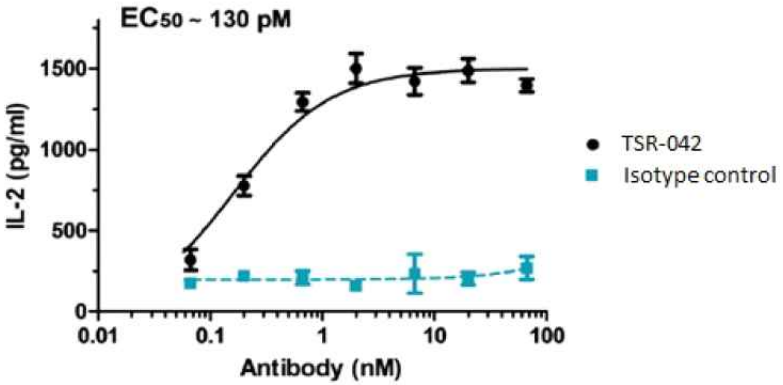
5.1. 약리작용시험 개요

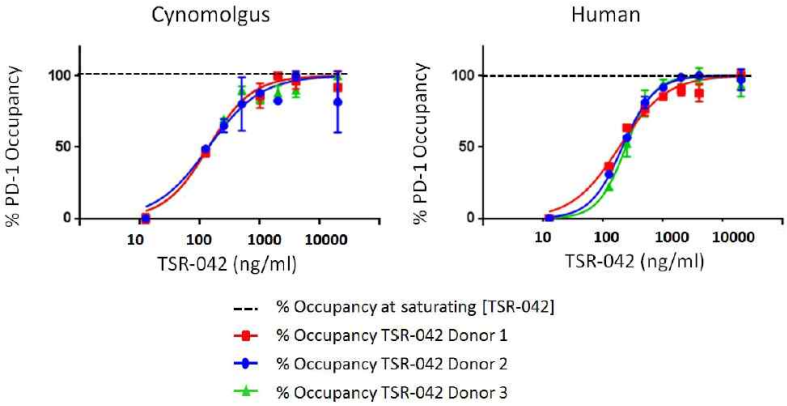
- In vitro 시험을 통해, 종특이성(사람, 원숭이), PD-1/PD-L1 및 PD-1/PD-L2 상호작용 차단, T세포 활성화, PD-1 수용체 점유를 확인하였다.
- In vivo 시험을 통해, 항종양활성, 약리학적 활성 및 사이토카인 방출 등을 확인하였다.

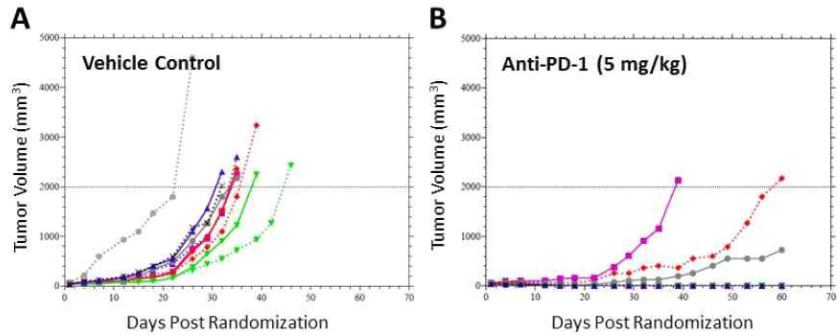
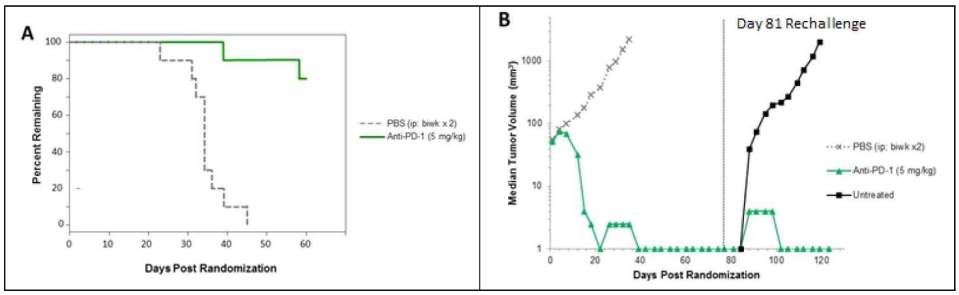
5.2. 효력시험

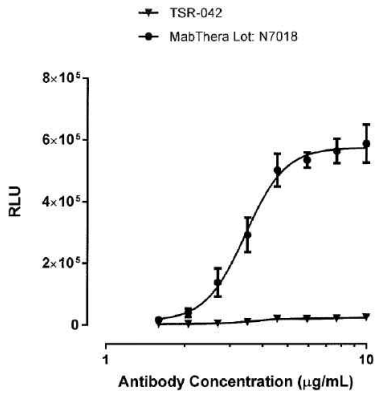
시험 항목	시험계	시험성적
사람 및 cynomolgus 원숭이 PD-1에 대한 도스탈리맙의 in vitro 결합 동력학 및 친화성	SPR	SPR 측정 결과 도스탈리맙은 인간과 사이노몰거스 원숭이 PD-1에 빠른 결합 속도, 느린 해리 속도, 높은 친화력으로 결합하는 것으로 나타났다. 사람 및 사이노몰거스 원숭이 PD-1에 대한 결합 친화력은 유사했으며, KD 값 차이가 2배 미만(사람 및 사이노몰거스 원숭이 이합체 PD-1에 각각 0.30 및 0.53nM)이었다. 또한 CHO-K1 세포 상에 발현된 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 PD-1에 대한 도스탈리맙 결합은 항체 결합을 검출하기 위해 phycoerythrin 결합 마

<table>
<tr><td>(Study ANA011.002).</td><td></td><td>우스 항인간 IgG4를 이용한 유세포분석으로 평가되었다(시험 ANA011.002). 도스탈리맙은 각각 2.0 및 3.4nM의 EC50으로 세포 표면 인간 및 사이노몰거스 원숭이 PD-1에 결합했다.
<table><tr><td></td><td colspan="3">Kinetic Parameters</td><td>PD-1-Expressing CHO Cells[1]</td></tr><tr><td>Species</td><td>k_a $(Ms)^{-1}$</td><td>k_d (s^{-1})</td><td>K_D (nM)</td><td>EC_{50} (nM)</td></tr><tr><td>Human PD-1</td><td>5.7×10^5</td><td>1.7×10^{-4}</td><td>0.30</td><td>2.0</td></tr><tr><td>Cyno PD-1</td><td>4.3×10^5</td><td>2.3×10^{-4}</td><td>0.53</td><td>3.4</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>유동세포계수법 경쟁결합시험법에서 도스탈리맙에 의한 PD-1/PD-L1 및 PD-1/PD-L2 상호작용의 차단 (Study ANA011.002).</td><td>SPR, 유세포 분석</td><td>PD-1/PD-L1 및 PD-1/PD-L2 결합 상호작용의 차단은 사람 PD-1-발현 CHO-K1 세포에 대한 DyLight 650 (DyL650)-표지 PD-L1 또는 PD-L2 마우스 IgG1 Fc 융합 단백질 (PD-L1mFc/PD-L2 mFc) 결합을 측정한 유세포분석에 의해 평가했다. IgG4 isotype 대조군에 비해, 도스탈리맙은 IC50 각각 1.8 및 1.5 nM로 PD-1/PD-L1 및 PD-1/PD-L2 결합을 효율적으로 차단했다
Figure 1: Competitive Blocking of PD-1 Interaction with PD-L1 and PD-L2 by Dostarlimab


빨간색 동그라미 =도스탈리맙 (TSR-042); 파란색 삼각형 =대조 IgG4 항-PD-1 (APE2232); 다이아몬드 =IgG4 isotype 대조군</td></tr>
<tr><td>사람 1차 CD4+ T 세포를 사용한 혼합 림프구 반응 (MLR) 시험법에서 도스탈리맙이 T-세포 활성화에 미치는 기능적 길항제 활성 (Study ANA011.003).</td><td>사람 1차 CD4+ T세포 및 수지상 세포</td><td>사람 1차 CD4+ T 세포의 in vitro 반응 증강에서 도스탈리맙의 기능적 길항제 활성을 사람 CD4+ T 세포 MLR 분석에서 시험했다 (시험 ANA011.003). 이 분석에서 PD-1의 길항작용은 IL-2 생산 증가에 의해 측정시 T세포 활성화 증가를 초래하는 것으로 나타났다. 도스탈리맙에 의한 PD-1 길항작용은 약 1nM의 EC50으로 IL-2 생산을 증가시켰다

</td></tr>
<tr><td>말초혈액 단핵세포 (PBMC)에서 사람 및 cynomolgus 원숭이 T-세포에서의 도스탈리맙에 의한 PD-1 수</td><td></td><td>건강한 사람 및 사이노몰거스 원숭이 기증자의 PBMCs에서 T 세포 상에 발현된 PD-1에 대한 도스탈리맙 결합은 유세포분석 점유율 적정(occupancy titration) 분석을 사용하여 측정되었다. 사이노몰거스 원숭이 T 세포 상 PD-1에 대한 도스탈리맙 결합은 농도에 의존적이었으며, 3마리의 독립적 기증자에서 약 0.1 μg/mL에서 50% 점유율에 도달했고 1 ~ 2 μg/mL에서 포화 결합이 관찰되었다. 사람 T 세포 상 PD-1에 대한 도스탈리맙 결합 역시 농도에 의존</td></tr>
</table>

용체 점유 (Study XLB-071, Study XLB-074)		적이었으며, 3명의 독립적 기증자에서 약 0.2 μg/mL에서 50% 점유율에 도달했고 약 1 ~2 μg/mL에서 포화 결합이 관찰되었다 
도스탈리맙의 종간 결합 특이성 (Study XLB-065)		도스탈리맙의 종간(cross-species) 결합 활성을 추가로 조사하기 위해 인간, 사이노몰거스 원숭이, 개, 랫트, 및 마우스로부터 분리된 PBMC 를 도스탈리맙의 결합에 대해 유세포분석으로 평가하였다. 개 PBMC 에 대한 도스탈리맙 결합은 인간/사이노몰거스 원숭이 PBMC 에 대한 결합보다 더 낮았고, 랫트 또는 마우스 PBMC 에 대한 결합은 최소였다. 또한 CHO 세포 표면에 발현된 마우스 PD-1 에 대한 도스탈리맙 결합은 없었던 반면, CHO 세포 상에 발현된 사람 PD-1 에 대해 도스탈리맙이 결합했다(EC50 1 ~2 Nm) (시험 ANA011.002). 이러한 소견은 사람, 사이노몰거스 원숭이 (96.5%), 개 (72.0%), 랫트 (68.5%), 및 마우스 (62.9%) PD-1 의 세포외 영역 간에 관찰된 서열 상동 정도와 일치한다(시험 ANA011.003). 종합하면, 인간과 사이노몰거스 원숭이 PD-1 사이의 상동과 함께, 결합 자료 (즉, CHO 세포, 및 PBMCs 상에 발현된 가용성 융합 단백질로서 사이노몰거스 원숭이 PD-1 에 대한 도스탈리맙 결합)는 사이노몰거스 원숭이가 독성학적 평가에 적합한 종이라는 사실을 뒷받침했다.
MC38 마우스 결장암종 마우스 동종이식 모형에서 항-마우스 PD-1 대리항체의 in vivo 항종양 활성 (Study ANA011.E004, Study ANA011.E005)		MC38 세포주는 마우스 대장 선암종에서 얻었다. 종양은 각 동물의 오른쪽 옆구리에 1×10^6 MC38 세포를 피하 이식해 시작했으며 종양 발생을 모니터링했다. 32~75mm^3 크기의 종양을 가진 마우스를 무작위배정하여 주 2 회(제 1, 4, 8, 11 일) 복강 내로 항체(5mg/kg) 또는 부형제(인산 완충 식염수)를 투여하였다. 종양은 최대 60 일 동안(시험 종료) 일주일에 두 번 측정되었다. 각 마우스에 대한 종말점까지의 시간 (TTE)은 종양이 2000mm^3 에 도달해 안락사된 시간 또는 마지막 날(제 60 일)로 정의했다(둘 중 더 먼저 발생한 시간 기준). 부형제 대조약 처리된 마우스의 MC38 종양은 점진적으로 증식하여 중앙값 33.8 일에 2,000mm^3 부피 종말점에 도달하였다. 항마우스-PD-1 은 종양 증식을 억제했다. 10 마리 중 7 마리에서는 최소 60 일이 지나면 종양이 없어져 생존 기간이 연장되고(중간 TTE 가 60 일 VS 부형제 투여 동물에서는 33.8 일) 78%의 종양 증식 지연이 발생했다(이는 치료 마우스 대 대조군 마우스의 TTE 중간값 증가 %로 계산). 항 PD-1 치료 동물에서 치료 관련 독성이나 체중 감소는 관찰되지 않았다.

		
		항-PD-1 치료군에서 나타나는 종양 증식 억제는 이들 그룹에서 장기 생존 연장으로 이어진다. 항종양 유효성이 적응 면역 반응에 의해 매개되었는지 확인하기 위해, 제 81일째에 종양이 없었던 항PD-1군의 동물 6마리를 원래 접종에 사용한 MC38 종양 세포 수의 4배(동물당 4×10^6개 MC38 세포; 반대편 [왼쪽] 옆구리)로 re-challenge했다. 같은 날 9마리의 연령 대응, 암컷, 비치료 마우스에 동물당 4×10^6 MC38 세포를 접종했다. 모든 동물들에 부형제를 투여했고 종양은 추가로 7주 동안 주 2회 측정되었다. 비치료 대조군 동물 9마리 모두(100%)에서 종양이 발생했으며 중앙값 36.9일에 2,000mm^3 종말점에 도달했다(시험 ANA001.E005). 이전에 항PD-1로 치료하고 MC38 세포로 re-challenge한 모든 동물은 re-challenge 2~3주 후에 촉진가능한 종양이 있었지만, MC38 세포 re-challenge 후 4~5주까지는 모든 동물이 다시 종양이 없었고 시험 종료시까지 종양이 없는 상태가 유지되었다. 인간과 사이노몰거스 원숭이에서 소실 반감기 예측을 근거로, 도스탈리맙은 제 81일에 re-challenge된 마우스에서 여전히 존재할 가능성이 없다. 따라서, 이러한 소견은 PD-1 차단시 장기적인 항종양 기억이 동반되는 종양 조절의 면역 매개 기전과 일치한다. 
도스탈리맙으로 유도된 정상 공여자 PBMC로부터의 사이토카인 방출 (Study XLB-069)		건강한 사람 기증자의 PBMC에서 도스탈리맙이 사이토카인 방출과 세포 증식을 유도할 수 있는 가능성을 직접 평가하였다. 항-CD2, 항-CD3, 및 항-CD28 코팅 비드의 조합은 효소면역측정법(ELISA)에서 기증자 PBMC에서 용량 의존적인 IFN-γ 및 IL-2 생산 증가를 유도하였다. 반대로 1~100 μg의 용량에서 PBMC와 함께 배양된 도스탈리맙은 사이토카인의 유의한 생산을 유도하지 않았다. 도스탈리맙 처리 PBMC의 상등액에 대한 다중 분석에서, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, 및 IL-10의 유의한 생산이 없는 것으로 확인되었다. PD-1에 직접 작용하는 다른 치료용 차단 항체에 대해 보고된 데이터와 일관되게, 이러한 데이터는 도스탈리맙이 독립적으로 사이토카인 방출을 유도할 가능성이 없음을 나타낸다

보체성분 C1q에 대한 도스탈리맙의 결합 (Study 8324-037)		IgG4 항체는 보체를 활성화하지 않고 저친화력 Fc-γ 수용체에 대한 결합 감소를 보인다. 종양 반응성 T세포의 고갈을 매개하지 않도록 이 isotype이 도스탈리맙에 선정되었다. 도스탈리맙에 의한 보체 고정 부족을 확인하기 위해 ELISA 기반 C1q 결합 검사를 이용했다(시험 8324-037). 인간 IgG1 단일 클론 항체 N7018 대조군 (맙테라 lot no. N7018B03)과 대조적으로 그리고 인간 IgG4에 대한 예상과 일치되게 도스탈리맙은 C1q에 대한 결합이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 도스탈리맙이 보체를 활성화할 가능성이 낮다는 것을 나타낸다 

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 주요 기관계 기능을 평가하는 안전성 약리학 평가변수는 4주 cynomolgus 원숭이 반복투여 독성 시험의 일환으로 평가하였다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 3건의 독성동태 시험을 통한 약물의 흡수를 확인함.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- Cynomolgus 원숭이에게 도스탈리맙을 10, 30, 100 mg/kg의 용량으로 IV 단회투여했을 때, 선형이면서 용량비례적인 PK가 관찰되었다. 도스탈리맙 최고농도는 모든 군에서 투여 후 0.5~1시간 이내에 관찰되었다. 도스탈리맙을 10, 30, 100 mg/kg의 용량으로 투여했을 때, 최종반감기 (t½) 중앙값 (성별 혼합)은 각각 99.8, 90.8, 58.7 hr이었고, 정상상태에서의 평균 분포용적 (성별 혼합)은 각각 46.5, 48.4, 43.9 mL/kg으로, 44.8 mL/kg에서 원숭이에 대한 총 혈장 용적의 범위 내에 있다. 평균청소율 (CL) (성별 혼합)은 10, 30, 100 mg/kg 용량군에서 각각 0.215, 0.185, 0.258 mL/h/kg이었다. 중등도의 평균 체류시간을 나타내어 제거는 중등도로 보였다. 10~100 mg/kg 용량범위에서는 선형의 CL 경로가 관찰되었고 표적으로 매개된 분포 징후는 없었는데, 이는 본 시험에서 합당하게 높은 용량을 사용했기 때문으로 설명될 수 있었다.
- Cynomolgus 원숭이에게 도스탈리맙을 매 주 1회 투여한 반복투여 GLP 시험에서는, 10~100 mg/kg 용량범위에서 도스탈리맙에 대해 용량비례적인 PK가 관찰되었고 뚜렷한 성별 관련 차이는 없었다. t½ 중앙값 (성별 혼합)은 4주 GLP 시험에서 반복투여 시 172.3~318.2 hr의 범위를 나타내었다. 매주 연속 4회 투여했을 때는 약 2~3배의 도스탈리맙 축적이 나타났고, 13주 시험에서는 수컷 및 암컷 동물 모두에서 모든 용량군에 걸쳐 약 2~4배의 축적비율이 나타났는데, 이는 잦은 투여간격에 의한 것으로 설명될 수 있었다.

• 독성동태 상세 결과

- 273-0016-TX study

: 10, 30, 및 100 mg/kg 용량 단계에서 도스탈리맙 치료군에서 시험 과정 중 ADA 성별 통합 발생율은 각각 66.7% (6 마리 중 4마리), 33.3% (6 마리 중 2마리), 및 66.7% (6 마리 중 4마리)였다. 부형제만 투여받은 대조군 동물 한 마리가 시험 과정 중 ADA 양성으로 확인되었다. ADA 발생율과 TK 변수의 상관관계를 확인하고 ADAs 음성인 동물에서의 그것과 비교시, TK에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다 (AUCs 가 2배 이내에 있었다). 10 ~ 100 mg/kg 용량 범위에서, 표적 매개 분해 (disposition)는 없이 선형 CL 경로가 관찰되었다. 모든 동물에서 투약 후 10일 이상 동안 노출이 유지되었다.

Pharmacokinetics Parameters of TSR-042 after a Single Intravenous Dose to Cynomolgus Monkeys (Male and Female Separated)

Dose (mg/kg)	Sex	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}1320h}$ (h*μg/mL)	Vdss (mL/kg)	MRT (h)	Cl (mL/h/kg)
10	Male	265± 9.87	0.5 (0.5 - 1.0)	31.0 (14.9 - 97.0)	45700 ± 21800	39.9 ± 8.17	193 ± 129	0.248 ± 0.0933
	Female	**274 ± 6.81**	**0.5 (0.5 - 1.0)**	**168.6 (72.1 -282.6)**	**57400 ± 14400**	**53.1 ± 5.28**	**314 ± 110**	**0.181 ± 0.0547**
30	Male	758 ± 77.0	0.5 (0.5 - 1.0)	58.5 (26.8 - 243.2)	145000 ± 34100	48.5 ± 7.90	242 ± 99.0	0.213 ± 0.0465
	Female	**693 ± 44.7**	**0.5 (0.5- 0.5)**	**123.0 (86.7- 217.2)**	**189000 ± 12400**	**48.6 ± 6.81**	**307 ± 30.5**	**0.158 ± 0.00896**
100	Male	3400 ± 80.0	1.0 (0.5 - 4.0)	56.7 (31.1 - 138.7)	426000 ± 224000	41.0 ± 39.4	282 ± 170	0.274 ± 0.114
	Female	**2930 ± 135**	**1.0 (0.5 - 1.0)**	**60.7 (19.9 - 66.2)**	**437000 ± 126000**	**47.5 ± 48.4**	**271 ± 213**	**0.242 ± 0.0685**

Data is presented as mean ± SD for Cmax, $AUC_{0\text{-}1320h}$, Vdss, MRT, and Cl values, and median (range) for Tmax and $T_{1/2}$ values.

Pharmacokinetics Parameters of TSR-042 after a Single Intravenous Dose to Cynomolgus Monkeys (Male and Female Combined)

Dose (mg/kg)	Sex	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}1320h}$ (h*μg/mL)	Vdss (mL/kg)	MRT (h)	Cl (mL/h/kg)
10	Male+Female	269 ± 9.04	0.5 (0.5 - 1.0)	84.5 (14.9 - 282.6)	51600 ± 17700	46.5 ± 9.49	254 ± 126	0.215 ± 0.0778
30	Male+Female	725 ± 66.6	0.5 (0.5 - 1.0)	104.9 (26.8 - 243.2)	167000 ± 33200	48.5 ± 6.61	275 ± 74.5	0.186 ± 0.0424
100	Male+Female	3170 ± 274	1.0 (0.5 - 4.0)	58.7 (19.9 - 138.7)	432000 ± 163000	43.9 ± 7.22	192 ± 79.9	0.258 ± 0.0863

Data is presented as mean ± SD for Cmax, $AUC_{0\text{-}1320h}$, Vdss, MRT, and Cl values, and median (range) for Tmax and $T_{1/2}$ values.

- 273-0022-TX study

10, 30, 및 100 mg/kg 용량으로 도스탈리맙 투여군에서, 시험 과정 중 ADA 성별 통합 발생율은 각각 33.3% (12 마리 중 4마리), 8.33% (12 마리 중 1마리), 및 16.7% (12 마리 중 2마리)였다. 도스탈리맙 투여 동물 중 2 마리에서는 시험의 투여전 단계에 ADA 양성으로 확인되었고, 그 중 1마리는 나머지 시험 치료 기간 동안 ADA 양성을 보인 반면, 다른 동물은 치료 기간 동안 ADA에 음성이었다.

도스탈리맙 TK 프로파일은 ADA 양성 결과에 관계없이 모든 시험 동물들에서 유사하게 유지되었으며, 이는 ADA의 존재가 도스탈리맙의 혈청 농도에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

Dose (mg/kg/week)	Study Day	Sex	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[1]	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-168h} (μg•h/mL)
10	1	Male	257±77.8	0.5 (0.5-4.0)	260.1 (140.7-597.2)	17,700±3,870
		Female	273±27.2	0.5 (0.5-4.0)	211.9 (133.9-346.6)	19,800±2,620
		Combined	265±56.1	0.5 (0.5-4.0)	211.9 (133.9-597.2)	18,800±3,340
	22	Male	451±33.5	0.5 (0.5-0.5)	249.3 (191.3-424.3)	54,600±5,110
		Female	488±49.3	0.5 (0.5-4.0)	187.3 (175.3-542.3)	54,300±8,540
		Combined	469±44.5	0.5 (0.5-4.0)	217.8 (175.3-542.3)	54,500±6,710
30	1	Male	691±76.6	0.5 (0.5-0.5)	184.5 (109.4-294.1)	54,300±5,730
		Female	873±77.6	4.0 (0.5-8.0)	137.7 (107.8-224.0)	68,000±9,350
		Combined	782±120	0.5 (0.5-8.0)	174.9 (107.8-294.1)	61,200±10,300
	22	Male	1,260±251	4.0 (0.5-8.0)	443.6 (111.8-810.2)	147,000±57,700
		Female	1,380±197	4.0 (0.5-8.0)	222.0 (192.9-438.6)	147,000±22,100
		Combined	1,320±224	4.0 (0.5-8.0)	318.2 (111.8-810.2)	147,000±41,700
100	1	Male	2,380±475	0.5 (0.5-0.5)	227.5 (165.5-305.1)	193,000±14,800
		Female	2,850±718	0.5 (0.5-8.0)	144.1 (110.3-191.0)	201,000±16,800
		Combined	2,620±630	0.5 (0.5-8.0)	172.3 (110.3-305.1)	197,000±15,600
	22	Male	4,080±313	4.0 (4.0-8.0)	286.6 (161.2-468.6)	473,000±69,000
		Female	4,060±1,470	0.5 (0.5-8.0)	175.3 (57.1-266.0)	365,000±191,000
		Combined	4,070±1010	4.0 (0.5-8.0)	212.8 (57.1-468.6)	419,000±148,000

- 4010-09-003 study

13주, 반복 투여 TK 시험에서, 32마리 암수 사이노몰거스 원숭이 (4 마리/성별/군)에 부형제 또는 도스탈리맙을 IV bolus (10 및 30 mg/kg/week 용량) 또는 15분 IV 주입 (0 및 100 mg/kg/week 용량)으로 총 14회에 걸쳐 주 1회 반복 투여했다.

관찰된 tmax는 시험 제 1일에 투여 후 5 분 ~ 투여 후 168 h 범위였고 시험 제 85일에 투여 후 5 분 ~ 투여 후 96 h 범위였다. 정상 상태 혈청 도스탈리맙 농도는 시험한 모든 용량 단계에서 암수에서 시험 제 85일까지 도달했다. AUC0-168h에 의해 정의한 도스탈리맙의 노출은 시험한 모든 용량 단계에서 시험 제 1일과 85일에 암수에서 대략 용량 비례 방식으로 증가했다. 노출(AUC0-168h)은 모든 용량군에서 시험 제 1일에 비해 시험 제 85일에 암수에서 증가했는데 이는 매주 반복 투여 후 도스탈리맙의 축적을 시사한다. AUC0-168h에 대한 평균 축적 비는 모든 용량군에 걸쳐 암수 동물에서 2.2에서 3.6까지 다양했다. 시험한 모든 용량 단계에서 도스탈리맙 노출(AUC0-168h)에 관련있는 성별 관련 차이는 관찰되지 않았고 성별 비(AUC0-168h 수컷/AUC0-168h 암컷)는 0.660에서 1.47까지 다양했다. 투약 간격 내의 지속적인 혈청 도스탈리맙 농도때문에 t½, Vd,ss, 및 CL은 시험 제 1일과 제 85일에 시험한 어느 용량 단계에서도 추정될 수 없었다. 대체로 용량 비례적인 TK 가 확인되었다.

모든 용량의 동물에서 얻은 혈청 검체를 ADA 존재에 대해 스크리닝했다. 10, 30, 및 100 mg/kg 용량 단계에서 도스탈리맙 투여군에서 시험 과정 중 성별 통합 ADA 발생율은 각각 50% (8 마리 중 4마리), 75% (8 마리 중 6마리), 및 75% (12 마리 중 9마리)이었다.

도스탈리맙 투여 동물 중 한 마리에서는 투약 전에 ADA-양성 혈청 검체가 있었다; 18마리의 ADA-양성 동물에서 AUCs의 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다. 따라서 이러한 동물들에서의 ADA 반응은 TK 분석에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않았다. 시험 제 85일에, 30 mg/kg/week 투여군 중 ADA 양성 수컷 1마리는 다른 ADA-양성 동물에 비해 유의하게 더 높은 ADA titer를 보였고 이 동물에서 투약 24시간 후 도스탈리맙은 검출되지 않았다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - 사람 및 사이노몰거스 원숭이 PD-1에 높은 친화력으로 결합함을 확인하였고, IC50 약 2 nM으로 CHO 세포 상에 발현된 사람 PD-1에 대한 가용성 리간드의 결합을 차단함을 확인함.
  - 활성화된 사람 CD4+ T 세포로부터 IL-2 생산에 의해 측정시 T세포 활성화를 증강시켰다(EC50 약 1 nM). 사람 및 사이노몰거스 원숭이 T 세포에서 PBMCs 로부터 도스탈리맙에 의한 전체 PD-1 수용체 점유는 약 1 to 2 μg/mL 농도에서 발생했다.
  - 항-마우스 PD-1 대리 항체를 사용시, PD-1 차단은 동계 마우스 종양 모델에서 유의한 항암 효과를 보였다. 마우스에서, 대리 항 PD-1 항체를 이용하여 적응 면역 세포 기억의 동원과 함께 항종양 효과를 확인하였다. PD-1차단 작용을 통해 후천적 면역 반응을 유도하여 장기적인 항종양 활성을 유도할 가능성이 있다.
  - 사이토카인 방출, CDC, ADCC 반응은 유도하지 않을 것으로 판단된다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 반복독성 시험의 일환인 신경검사, 심전도 검사, 혈압 및 호흡 등의 평가변수를 통하여 중추신경계, 자율신경계, 호흡기계. 심혈관기계 및 소화기계에 미치는 영향이 없을 것으로 판단된다.
- ADME
  - 3건의 독성동태 시험을 통하여, 10 ~ 100 mg/kg의 용량 범위에서 선형이며 용량 비례적인 PK를 확인하였다, 약물의 최고 농도는 0.5~1시간 이내에 관찰되었으며, 평균청소율 (CL)은 0.215 ~ 0.258 mL/h/kg이었으며, 반복투여시 2~ 4배의 약물의 축적이있었으며, t½는 172.3~318.2 hr이다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가시 자료제출 증명(TOC) 제출 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

1) 혈청 내 도스탈리맙 농도 측정

해당 측정법은 효소 결합 면역흡착 분석법을 이용했다. 2개 실험실에서 검증된 분석법의 분석 성능이

허용 가능함을 입증하기 위해 도스탈리맙 생체시료분석법의 부분 검증 및 교차 검증 시험을 실시했다. 그 결과 검증한 분석법의 분석 성능이 허용 가능한 것으로 입증되었으며, 2개의 시험기관에서 눈가림된 시료를 분석한 결과가 동등한 것으로 입증되었다.

2) 항약물항체 검출 시험
전기화학발광 분석법(electrochemiluminescence, ECL)을 이용하여 인간 혈청 내 항 도스탈리맙 항체에 대한 검출, 확인 및 역가 측정을 실시하였다. 분석의 정밀성에 대한 추정치를 통해서 새로운 시험기관에서 검증한 분석법의 성능이 허용 가능한 수준이며 2개 시험기관에서 눈가림된 시료를 시험한 결과가 동등함을 입증하였다.
도스탈리맙에 대한 중화 항체 측정
이 검출법에는 인간 혈청에서 도스탈리맙에 대한 nAb를 검출하기 위해 ECL을 이용한 경쟁적 리간드 결합 분석을 적용하였다.
이 검출법에서는 시료를 사전 세척하여 혈청에서 도스탈리맙을 제거한 다음 고정된 양의 도스탈리맙과 혼합하여 nAb-약물 복합체를 형성시킨다.

6.4. 임상약리시험

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

[4010-01-001(GARNET)]
파트 1에서는 도스탈리맙의 증량되는 체중 기반 용량에서 안전성, PK 및 PD를 평가했다. 파트 2에서는 3주 또는 6주마다 투여되는 도스탈리맙 고정 용량에서 도스탈리맙의 안전성 및 내약성을 평가했고(파트 2A) 선정된 종양 유형에서 도스탈리맙의 임상적 활성 및 안전성을 평가했다(파트 2B).
파트 1
- 1 mg/kg 2주마다(every 2 weeks, Q2W)
- 3 mg/kg Q2W
- 10 mg/kg Q2W

파트 2A
- 500 mg/kg 3주마다(every 3 weeks, Q3W)
- 1,000 mg/kg 6주마다(every 6 weeks, Q6W)

파트 2B
- 4주기 동안 500 mg Q3W 이후 1,000 mg Q6W.

- 결과

파트 1 및 2A에서 최고 도스탈리맙 농도가 주입 종료 직후 관찰되었고 이후 이중지수적으로 감소했다. 첫 투여 후 도스탈리맙 평균 반감기의 평균은 파트 1 및 2A의 용량군 전반에서 10.2~20.5일이었다.

Table 1 Summary of TSR-042 PK Parameters for Each Treatment for Part 1 Cycle 1

	Geometric Mean (GCV%)								
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg*h/mL)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (μg*h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	C_{trough} [b] (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_z (mL)	V_{ss} (mL)
1 mg/kg, DLT-eval (N = 3)	4440 – 9570[c]	3417 (31.7)	21.78 (25.6)	2.92 (1.52 - 2.95)	6.382 (35.9)	197 – 341[c]	14.0 - 15.3[c]	3970 – 7500[c]	4120 – 7290[c]
1 mg/kg, PK/PDy (N = 3)	5872 (93.3)	4219 (63.8)	20.43 (17.7)	1.50 (0.55 - 1.50)	2.622 (148.4)	348.7 (67.1)	13.60 (64.8)	6844 (7.6)	6725 (17.8)
3 mg/kg (N=3)	26630 (9.4)	10790 (9.7)	66.17 (9.6)	1.52 (1.50 - 2.95)	23.70 (8.9)	458.7 (23.8)	7.857 (33.5)	5200 (33.5)	5110 (32.1)
10 mg/kg, DLT-eval (N = 6)	59830 (26.7)	36480 (24.4)	228.4 (22.2)	1.52 (1.50 - 3.07)	60.63 (34.7)	244.4 (35.5)	12.57 (22.3)	4433 (18.3)	4332 (19.8)
10 mg/kg, PK/PDy (N = 6)	101900 (35.8)[d]	63670 (28.2)[d]	251.1 (19.2)	1.50 (1.43 - 3.12)	53.15 (35.0)[d]	491.0 (18.2)[d]	6.677 (13.6)[d]	4730 (14.2)[d]	4569 (14.0)[d]

[a] Median (range)
[b] C_{trough} at nominal time of 336 hours for DLT-evaluable subjects and 504 hours for PK/PDy subjects.
[c] n = 2; only minimum - maximum presented
[d] n = 5

Table 2 Summary of TSR-042 PK Parameters for Each Treatment for Part 2A Cycle 1

	Geometric Mean (GCV%)								
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg*h/mL)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (μg*h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	C_{trough} [b] (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_z (mL)	V_{ss} (mL)
500 mg Q3W (N = 6)	55510 (24.2)	35730 (20.2)	171.1 (20.0)	0.96 (0.50 - 3.02)	39.17 (26.7)	346.8 (12.3)	9.007 (24.2)	4506 (20.5)	4379 (18.0)
1000 mg Q6W (N = 7)	113500 (34.4)	95820 (29.3)[c]	309.4 (30.8)	1.52 (0.52 - 3.00)	40.20 (51.1)[c]	469.3 (21.9)	8.814 (34.4)	5967 (31.9)	5771 (29.8)

[a] Median (range)
[b] Ctrough at nominal of 504 hours for subjects with Q3W dosing and 1008 hours for subjects with Q6W dosing
[c] n = 5

다회 투여 후 약동학 결과

Table 3 Summary of TSR-042 PK Parameters for Each Treatment for Part 1 Cycle 6

	Geometric Mean (GCV%)									
	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (μg*h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	C_{min} (μg/mL)	t_{min} [a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)	$RAUC_{(0\text{-}tau)}$ (%)	RC_{max} (%)
1 mg/kg, DLT-eval (N = 1)	8970	42.1	1.43	17.3	336.23	292	14.9	6250	184	145
1 mg/kg, PK/PDy (N = 1)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)	ND (n=0)
3 mg/kg (N=2)	31800 – 43500	156 - 186	2.27 (1.52 – 3.02)	71.2 - 110	167.19 (0.00 – 334.38)	423[b]	3.68 - 6.67	4130[b]	328 - 374	230 - 259
10 mg/kg, DLT-eval (N = 1)	96000	395	1.55	216	0.00	595	6.25	5400	302	223
10 mg/kg, PK/PDy (N = 1)	121000	531	1.52	214	0.00	571	8.71	7000	197	152

[a] Median (range)
[b] n = 1

Table 4 Summary of TSR-042 PK Parameters for Each Treatment for Part 2A Cycle 5 (Q3W) or Cycle 4 (Q6W)

	Geometric Mean (GCV%)									
	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (μg*h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	C_{min} (μg/mL)	t_{min} [a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)	$RAUC_{(0\text{-}tau)}$ (%)	RC_{max} (%)
500 mg Q3W (N = 2)	53300 - 98000	207 - 275	47.99 (1.47 – 94.50)	62.7 - 125	252.49 (0.00 – 504.97)	423 - 454	5.10 – 9.38	3410 - 5310	180 - 239	126 – 161
1000 mg Q6W (N = 1)	ND (n=0)	472	0.53	ND (n=0)	ND (n=0)	715	ND (n=0)	3680	ND (n=0)	150

파트 1에서 단회 투여 도스탈리맙 노출(Cmax 및 AUC_{∞})은 1~10 mg/kg 용량 범위에서 대략적으로 용량 비례적이었다. 이 시험은 이 평가에 대해 검정력을 갖추지 않았으나 표 2에 제시된 것처럼 검정력 모형에서 얻은 기울기 점추정값은 1에 가까웠고 90% 신뢰구간(confidence interval, CI)들은 통일성을 포함했다.

Table 2: Dose Proportionality Assessment for Dostarlimab in Part 1, Cycle 1

Pharmacokinetic Parameter	n	Slope		90% Confidence Interval
		Estimate	Standard error	
Cmax (μg/mL)	21	1.06	0.04	(0.99, 1.13)
AUC(0-inf) (μg*h/mL)	19	1.08	0.10	(0.90, 1.26)
AUC(0-tau) (μg*h/mL)	20	1.10	0.08	(0.96, 1.24)

파트 2A에서도 노출이 용량 비례적인 것으로 보였으며, 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W 용량 각각에 대해 기하평균 Cmax 값은 171.1 μg/mL 및 309.4 μg/mL, AUC_{∞} 값은 55510 μg*h/mL 및 113500 μg*h/mL였다.

파트 2B 약동학 결과

도스탈리맙 500 mg Q3W 4주기 이후 항정 상태에 도달했으며 그와 비슷한 혈중 최저 농도를 제3주기 및 제4주기 종료 시에 보였다. 500 mg Q3W에서 1,000 mg Q6W로의 용량 상승 결과 약 1.7배의 투여 후 농도 증가를 보였다(제4주기와 제5주기 비교). 평균 최저 농도는 500 mg Q3W(제4주기 및 제5주기 평균 투여 전 농도 각각 72.85 및 82.86 μg/mL)와 1,000 mg Q6W(제8주기 및 제12주기 평균 투여 전 농도 각각 85.29 및 77.68 μg/mL)에 대해 유사하게 관찰되었다. 종양 유형(EC, dMMR 비EC, NSCLC)은 도스탈리맙 노출에 영향을 주는 것으로 나타나지 않았다(PK NCA 보고서 - 파트 2B, 보고서 날짜 2019년 11월 5일, BLA 761174, 섹션 6.2.1).

약동학-면역원성 관계(파트 2B)

파트 2B에서 도스탈리맙을 투여 받은 환자 440명은 최소 1개의 평가 가능한 투여 전-면역원성 쌍을 기여했으며 면역원성 분석에 포함되었다.

도스탈리맙에 대한 항체의 유병률은 베이스라인에서 가장 높았고(17.3%) 시간이 지날수록 감소했다(제4, 5, 8주기에서 각각 5.1%, 5.2%, 4.6%). 제12주기에서 검사 결과가 양성인 환자는 없었다. 시각적으로 PK에 대한 ADA 상태의 명백한 영향이 관찰된 경우는 없었다.

약동학 매개변수 요약

표 3은 제안된 도스탈리맙 투여 요법(첫 4주기 동안 500 mg Q3W 후 모든 후속 주기에서 1,000 mg Q6W)에 대한 PK 매개변수의 요약을 모집단 PK 분석에 근거해 제시한 것이다.

Table 3: Dostarlimab Pharmacokinetic Parameters in Patients with Solid Tumors

Parameter	Estimate (CV%)
Clearance at Steady-State (CLss)	0.00682 (30.2%) L/hr
Volume of Distribution at Steady-State (Vss)a	5.26 (14.2%) L
Terminal elimination half-life (t1/2)	23.5 (22.4%) days

Abbreviation: CV%=percent coefficient of variation.

a. Vss calculated as central volume of distribution (Vc) + peripheral volume of distribution (Vp).

용량 비례 및 축적

용량 비례는 시험 4010-01-001 파트 1 및 파트 2A의 자료를 사용해 NCA를 통해 평가했으며, 노출은 용량 비례적인 것으로 나타났다. 모집단 PK 모형 시뮬레이션에서 얻은 $AUC_{0\text{-}tau}$ 값은 임상적으로 관련 있는 500 mg 및 1,000 mg 고정 용량에 대해 항정 상태에서 대략적인 용량 비례적 노출 증가를 시사했다. 전반적으로 도스탈리맙 PK는 시험 4010-01-001에서 평가된 용량 범위에 걸쳐 대략적으로 용량 비례적이었다. 또한 도스탈리맙은 첫 500 mg 용량 Q3W 투여 후 노출을 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W 투여

후 항정 상태 노출과 비교(AUC_{0-tau} 및 C_{max}) 시 약 2배 누적을 보였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

도스탈리맙 PK는 정상 신기능 환자와 경증 또는 중등증 신장애 환자 간에 유사했으며 경증 또는 중등증 신장애 환자에 대해 권장되는 용량 조정은 없다. 이와 유사하게 경증 간장애는 정상 간기능 환자와 비교할 때 도스탈리맙의 PK를 유의하게 변화시키는 것으로 보이지 않았으며 경증 간장애 환자에 대해 권장되는 용량 조정은 없다.
도스탈리맙 PK는 정상 신기능 환자와 경증 또는 중등증 신장애 환자 간에 유사했다. 이와 유사하게 경증 간장애는 정상 간기능 환자와 비교할 때 도스탈리맙의 PK를 유의하게 변화시키는 것으로 보이지 않았다.

알부민은 시간 가변성 공변량으로 모집단 PK 분석에 포함되었으며 전반적으로 환자에 대한 치료 도중에 어느 정도 증가했다. 도스탈리맙 노출은 알부민 수치와 상관관계가 있었다. 알부민 수치가 95번째 백분위수인 환자에서는 알부민 중앙값을 보이는 전형적 환자에 비해 15.5% 높은 도스탈리맙 노출이 예측되며, 알부민 수치가 5번째 백분위수인 환자에서는 알부민 중앙값을 보이는 전형적 환자에 비해 25.9% 낮은 도스탈리맙 노출이 예측된다. 이러한 도스탈리맙 노출 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않으며 알부민에 기초하여 용량을 조정할 필요가 없다.
모집단 PK 분석은 또한 연령, 체중, 인종, 성별 또는 민족에 기초한 용량 조정이 타당하지 않았음을 시사했으며, 이는 도스탈리맙 노출과 유효성 및 안전성 간에 노출-반응 관계가 부재한 점으로 뒷받침되었다.

약동학 결과

흡수

도스탈리맙은 IV 주입으로 투여되므로 도스탈리맙의 생체이용율은 완전하다. 최고 도스탈리맙 혈청 농도는 일반적으로 주입 시, 주입 직후 또는 주입 종료 시에 관찰되었다.
도스탈리맙의 제1주기 평균(CV%) Cmax 및 투여 간격의 농도 대 시간 곡선하면적(AUC_{0-tau})은 500mg 첫 투여 후 각각 172 mg/L(19.4%) 및 33,550 mg*h/L(18.2%)였고 500 mg Q3W 다회 투여 후 항정 상태에서 각각 286.4 mg/L(22.8%) 및 73,270 mg*h/L(30.1%)였다.

분포

모집단 PK 분석에 근거할 때 도스탈리맙은 작은 분포 용적(기하평균[CV%] 5.26 L[14.2])을 보이며 이는 체순환 및 간질 공간에 주로 분포하는 현상과 일치한다.

대사

도스탈리맙은 치료적 mAb IgG4이며 액상 또는 수용체 매개 세포내이입을 통해 용해소체에 의해 소형 펩티드, 아미노산, 소형 탄수화물로 이화될 것으로 예상된다. 따라서 대사경로는 충분히 이해되어 있으며 도스탈리맙에 대해 통상적 대사 및 제거 시험이 필요하지 않다.

제거

도스탈리맙 크기의 분자는 본질적으로 사구체여과에서 제외되며,19 IgG 항체의 신장 세뇨관 분비에 대한 증거는 없다. 모집단 PK 분석에 근거할 때 도스탈리맙은 일반적인 환자에서 베이스라인 전신 청소율 0.00745 L/hr를 보인다. 시간이 지날수록 청소율은 0.00682 L/hr로 감소했고 최종 제거 반감기($t_{1/2}$)는 23.5일이었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

표준 치료나 기타 병용 약물이 도스탈리맙 PK 및 유효성에 미치는 영향이 평가되었고 이러한 인자의 영향 중 어느 것도 PK 및 E-R 분석에서 추론되지 않았다. 또한 시험 4010-01-001에서의 유효성은 이전 표준 치료 항암 요법으로부터 영향을 받지 않았다.
PK에 대한 ADA의 영향을 검사하기 위해 ADA는 3가지 방식으로 정의되었다. 즉, 시불변(절대 양성이 아님 또는 설사 양성이라 하더라도) ADA, 각 측정 시점에 관찰되는 대로 양성 또는 음성으로서의 시변적 ADA, 그리고 처음으로 양성이 나올 때까지 음성이었다가 시험의 나머지 기간 동안은 양성인 시변적 ADA였다. 이전 분석에서 ADA(각 측정 시점에 관찰되는 대로 양성 또는 음성으로서의 시변적 ADA)는 통계적으로 유의하였고 CL을 17% 증가시켰다. 자료가 추가된 현재 분석에서는 ADA가 도스탈리맙 CL에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

6.4.4. 집단 약동학시험

2020년 3월 1일 마감일까지의 농도-시간 자료를 사용해 모집단 PK 모형을 개발했으며, 환자 546명에 대한 총 4,804건의 PK 관찰 결과가 이 모형 개발에 포함되었다.

도스탈리맙 PK는 2구획 모형으로 잘 설명되었으며 중심 구획으로부터의 선형적이고 시간 의존적인 청소율을 보였다. 시간 의존적 청소율은 시그모이드 Imax 함수를 사용해 경험적으로 설명되었다. 시간 경과에 따른 전형적인 청소율 감소는 14.9%로 추정되었다.
상대성장측정의 원칙을 사용했을 때 체중은 도스탈리맙 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났으며 지수는 CL에 대해 0.47로 추정되었고 Vc 및 Vp 용적에 대해 0.419로 추정되었다. 도스탈리맙 노출에 대한 체중의 영향은 극히 미미하며 도스탈리맙의 고정 용량 투여를 뒷받침한다.
공변량 검색에서 베이스라인 연령, 성별, 시간 가변성 ALB, 시간 가변성 ALT는 CL의 통계적으로 유의한 예측인자인 것으로 나타났다. ALB와 성별 모두 Vc의 통계적으로 유의한 예측인자인 것으로 나타났다.
시간 가변성 ALB는 노출에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 참조 환자(여성, 70 kg, 만 64세, ALB 39 g/dl, ALT 18 U/L)와 비교할 때 공변량 값의 5번째 백분위수인 참조 환자에서 25.9% 낮은 AUCss 및 공변량 값의 95번째 백분위수인 참조 환자에서 15.5% 높은 AUCss를 보였다.
기타 모든 식별된 공변량(성별, 연령, 시간 가변성 ALT)은 노출에 대해 제한적인 영향을 미쳤으며, 참조 환자와 비교할 때 각 공변량 분포의 5번째 및 95번째 백분위수에서 AUCss 및 Cmax,ss 비는 0.8~1.25배 이내였다.
도스탈리맙 PK는 정상 신기능 환자와 경증 또는 중등증 신장애 환자 간에 유사했다. 이와 유사하게 경증 간장애는 정상 간기능 환자와 비교할 때 도스탈리맙의 PK를 유의하게 변화시키는 것으로 보이지 않았다.
ADA는 도스탈리맙 CL에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다.

<u>노출-반응 관계</u>

노출-반응 분석에서 모형 예측 도스탈리맙 노출과 안전성 및 유효성 변수 모두 간의 관계를 탐색했다.

노출-반응 유효성 결론:
ORR의 단변량 로지스틱 회귀는 전체 데이터세트나 EC 환자 하위군 분석에서 통계적으로 유의한 노출-반응(AUC 및 Cmin)을 나타내지 않았다.
ORR의 단변량 로지스틱 회귀는 아형 dMMR이 있는 종양 하위군 분석에서 통계적으로 유의한 노출-반응(AUC 및 Cmin)을 나타냈다. 환자 공변량을 포함한 후 노출-반응 관계는 더 이상 유의하지 않았다.

ORR의 다변량 로지스틱 회귀에서는 ADNAS(dMMR 하위군), ECOG(전체, EC, dMMR), TMBST(전체 및 EC)가 통계적으로 유의한 공변량인 것으로 식별되었다.

노출-반응 안전성 결론:
조사한 가장 많이 발생한 5가지 약물 관련 AE(무력증, 설사, 피로, 갑상선기능저하증, 오심) 중 어느 것에 대해서도 통계적으로 유의한 노출-반응 관계는 발견되지 않았다.

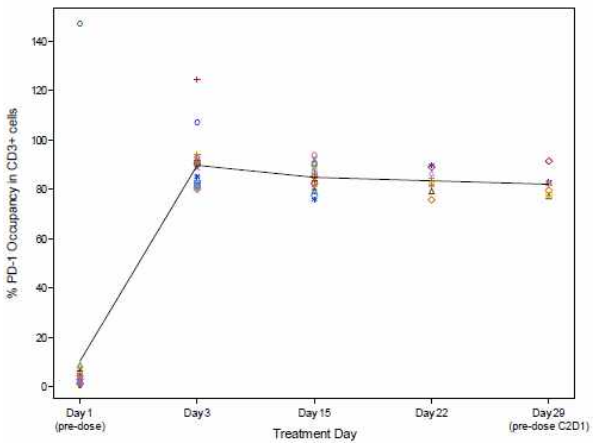
농도-QTc 분석
파트 2B의 모든 환자에 대한 제1, 4, 5, 8, 12주기의 제1일에서 및 치료 종료 방문에서 투여 전 및 주입 종료 시 QTcF의 베이스라인을 제1주기 제1일 투여 전 시점이 베이스라인으로 간주되었다. 시험기관에서 적격한 의사가 표준 12-유도 3회 ECG를 기록했고 해석했다.
평균 △QTcF에 대한 90% 양측 CI의 상한은 10밀리초(millisecond, msec) 임계 미만이었다. 평균 QTcF의 베이스라인 대비 최대 증가는 5.741 msec로(양측 90% CI: 3.438, 8.043 msec), 제5주기 제1일 0.5시간 시점에 관찰되었다. 기타 모든 투여 후 시점에서 평균 △QTcF는 5 msec 미만이었고 90% 양측 CI 상한은 1.885~8.043 msec였다.
농도-DQTcF 분석
파트 2B의 모든 환자에 대해 치료 권장 용량에서 수집된 제1, 4, 5, 8, 12주기 제1일 및 치료 종료 방문에서의 도스탈리맙 투여 전 및 주입 종료 시 농도와 그에 상응하는 DQTcF 값에 대한 노출-반응 모형화를 통해 도스탈리맙 농도와 DQTcF 간격 간의 관계도 평가했다. 제1주기 제1일 투여 전 시점이 베이스라인으로 간주되었다. 시험기관에서 적격한 의사가 표준 12-유도 3회 ECG를 기록했고 해석했다.
도스탈리맙 농도와 △QTcF 간의 관계는 △QTcF 값에 대한 임의 계수 선형 혼합 효과 모형을 사용해 평가했다. QTcF 간격의 베이스라인 대비 변화와 도스탈리맙 농도 간 노출-반응 관계의 기울기는 0과 유의하게 다르지 않았고(0.001589 msec/μg/mL; 95% CI: -0.004208, 0.007386 msec/μg/mL; p = 0.5906) 절편 추정값은 2.406 msec(95% CI: 0.1037, 4.709 msec)였다.
연관된 약물 농도가 있는 모든 예정된 투여 후 시점에서 평균 △QTcF 증가는 5 msec 미만이었다. 양측 90% CI의 상한은 10 msec 미만으로, 이는 ICH E14 지침에 따른 규제 우려사항 임계보다 낮다. 이는 치료 권장 용량에서 관찰된 도스탈리맙 농도에서 QTcF 간격의 임상적으로 관련 있는 연장이 부재함을 입증했다.
결론:
농도-ΔQTc 모형화 결과, 요약 통계, 임상적인 주목할 만한 ECG 간격 값 발생률, 박동 이상에 근거할 때, 본 시험의 파트 2B 동안 수집된 ECG 자료로 미루어 보아 도스탈리맙 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W 투여가 규제 우려사항 임계를 초과하는 임상적으로 유의한 QTcF 연장을 유발하지 않는다는 결론을 도출하는 것은 합리적이다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

통상 수용체 점유율(cRO)
전혈 검체에서 분리한 말초 혈액 단핵 세포에서 적합한 표현형 분석 항체 패널을 사용해 유세포 분석법으로 cRO 분석을 수행했다. 도스탈리맙의 결합을 각 T 세포 세부군(CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+)에 대해 측정했다.
자료는 파트 1의 환자 21명 모두에 대해, 파트 2A의 환자 13명 모두에 대해, 파트 2B의 환자 121명에 대해 이용 가능했다. 파트 1 및 2A의 분석은 첫 투여 간격 동안 채취된 순차적 검체를 중점적으로 분석했으며, 이 기간 동안 첫 투여 후 검체에서 최대 RO가 확보되었고 시험된 모든 용량 및 투여 요법에서

유지되었다. 파트 1 자료는 그림 5에 제시되어 있다.

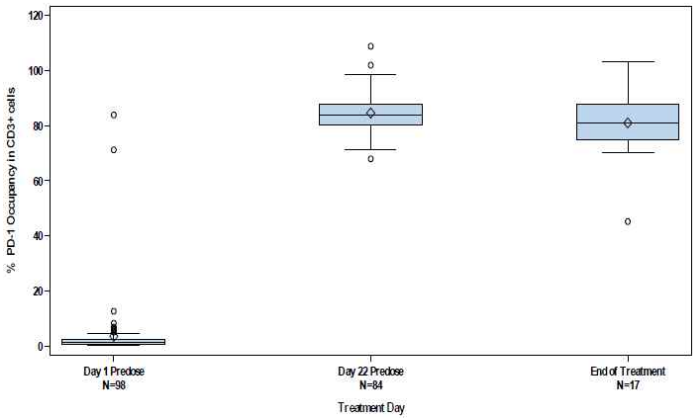
Figure 5: Individual and Mean Percent PD-1 Occupancy for Dostarlimab in CD3+ Cells in Part 1



Abbreviations: CD=cluster of differentiation; PD-1=programmed cell death protein 1; PDy=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s);

본 시험의 파트 2B에서는 제1일과 제22일의 투여 전에 그리고 치료 종료 시에 검체를 채취했다. 500 mg 도스탈리맙 첫 투여 후 제22일의 다음 투여 직전에 최대 PD-1 점유율이 관찰되었다. 이는 치료 과정 동안의 완전한 수용체 포화가 되었다고 판단한다. 이 결과는 종양 유형과 무관했으며, 이는 치료 권장 용량 요법이 표적 모집단 내 완전한 표적 결합에 적합했음을 시사한다.

Figure 6: Individual and Mean Percent PD-1 Occupancy for Dostarlimab in CD3+ Cells in Part 2B



Abbreviations: CD=cluster of differentiation; PD-1=programmed cell death protein 1; Q1=first quartile; Q3=third quartile

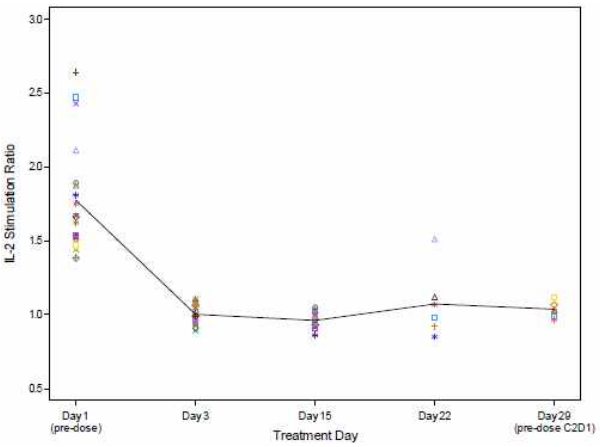
기능적 수용체 점유율(fRO)

fRO 분석을 사용해 전혈 검체 내 탈체(ex vivo) 포도알균창자독소 B(staphylococcal enterotoxin B, SEB) 자극 다클론 T 세포에 의한 사이토카인(IL-2) 분비를 측정하여, 도스탈리맙을 투여 받은 환자로부터 유래한 세포에서 도스탈리맙 결합의 하류 영향을 평가했다. 혈액 검체를 도스탈리맙 또는 그에 상응하는 동형 대조군과 함께 배양했고 전기화학발광 분석법(electrochemiluminescence, ECL)으로 IL-2를 정량화했다. 표적 포화는 도스탈리맙 및 동형 포화 조건의 존재 하에서 분비된 IL-2의 비를 통해 확립했다.

파트 1 및 2A에서 검체는 cRO 평가와 동일한 시점에 채취했다. 자료는 파트 1의 환자 21명과 파트 2A의 환자 13명에 대해 이용 가능했다. 시험된 모든 용량과 투여 요법에서 완전한 fRO(약 1의 비)가 확보되었고 유지되었다. 파트 1에서는 도스탈리맙 단회 투여 후 완전한 fRO가 달성되었고 최소한 2번째의

예정된 시험약 투여 시점까지 유지되었다(그림 7).

Figure 7: Individual and Mean IL-2 Stimulation Ratio in fRO Assay in Part 1



이와 유사하게 파트 2A에서는 도스탈리맙 단회 투여 후 완전한 fRO가 첫 투여 후 검체부터 달성되었고 사실상 모든 환자에서 최소한 2번째의 예정된 시험약 투여 시점까지 유지되었다. 두 용량 요법인 500 mg 도스탈리맙 Q3W와 1,000 mg 도스탈리맙 Q6W 간에 관찰된 OR 차이는 없었으며, 이는 두 요법 모두 fRO 분석으로 측정할 때 완전한 RO를 제공하기에 충분한 도스탈리맙 노출을 초래함을 시사한다.

용량의 정당성

제안된 투여 요법에 대한 이론적 근거

단일 제제 도스탈리맙에 대해 제안된 투여 요법은 약 30분에 걸친 IV 주입을 통해 500 mg Q3W 투여를 4주기 동안 수행하고 이후 후속 주기 동안 질병 진행 또는 허용 불가 독성 발생 시점까지 1,000 mg Q6W 투여를 수행하는 것이다. 이 투여 요법은 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 PK 및 노출-반응 분석뿐 아니라 시험 4010-01-001(GARNET)의 임상 결과를 기반으로 선정되었다.

시험 4010-01-001의 파트 1에서는 수정된 3 + 3 설계를 이용하여, 도스탈리맙 1 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W 투여 요법으로 도스탈리맙을 시험했다. DLT는 관찰되지 않았다. 관찰된 항종양 활성과 함께 PK/PDy 자료에 근거하여, 더 높은 용량 수준을 시험하는 것은 타당하지 않다는 결정을 내렸다. 따라서 10 mg/kg Q2W는 파트 1에서 시험된 최고 용량이었으며 이 또한 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 파트 1에서 최대 내약 용량은 도달되지 않았다.

파트 1에서 18명의 환자가 30분간 주입하는 방식으로 도스탈리맙을 투여 받았다. 6명의 환자가 1 mg/kg 용량, 3명의 환자가 3 mg/kg 용량, 9명의 환자가 10 mg/kg 용량을 투여 받았다. 도스탈리맙은 시험된 모든 용량군 전반에서 용량 비례적인 PK를 보였다. 2구획 모형은 관찰된 PK 자료를 가장 잘 설명했으며 시험 4010-01-001의 파트 2에 대한 용량과 요법을 예측하는 데 사용되었다. 체중이 도스탈리맙 CL에 미치는 영향도 탐색했다. 이 예비 분석에서 체중은 45.6~145.6 kg 범위에서 CL에 대한 유의한 공변량인 것으로 나타나지 않았다. 이 단계에서 체중 기반 투여는 타당하지 않았다.

용량 선정은 말초 혈액 세포에서 얻은 RO 자료에 주로 근거했다. 관찰된 결과는 2.435 μg/mL 이상의 도스탈리맙 혈청 농도에서 완전한 RO가 달성되었음을 시사했다. 모집단 PK 모형은 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W 요법의 항정 상태 최저 농도(trough concentration, Ctrough)를 각각 51.1 및 29.2 μg/mL로 예측했으며 90% CI는 각각 13.4 및 111.1 μg/mL와 4.1 및 78.5 μg/mL였다. 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W의 Ctrough는 말초 혈액의 세포의 완전 RO에 대해 요구되는 수준 대비 약 5.5배 및 1.7배 높았다. 또한 선정된 도스탈리맙 용량 및 일정은 종양 안으로의 침투와 말초 혈액으로의 침투 시 농도가 감소할 것을 가정하여 종양 부위에서 완전한 표적 결합을 위한 필수 농도를 C_{trough}가 초과하도록 보장한

다. 종합적으로 이러한 자료는 치료 권장 용량인 500 mg Q3W 및 1,000 mg Q6W를 뒷받침한다.
시험 4010-01-001의 파트 2는 고정 용량으로 투여되는 도스탈리맙의 안전성 및 임상 활성을 탐색하기 위한 2개 하위 파트(파트 2A 및 파트 2B)로 수행되었다. 파트 2A의 Q3W 및 Q6W 코호트에 등록된 환자들은 6 + 6 설계를 사용해 각 주기의 제1일에 IV 주입을 통해 도스탈리맙을 각각 500 mg 또는 1,000 mg의 고정 용량으로 투여 받았다. 파트 2A에서 관찰된 DLT는 없었으며 시험된 두 고정 용량 모두 안전한 것으로 나타났다. 이러한 결과에 근거하여 권장 용량은 첫 4주기 동안 500 mg Q3W 이후 모든 후속 주기에서 1,000 mg Q6W로 결정되었다. 이 투여 일정은 파트 2B에 사용되었고 마찬가지로 치료 권장 용량(recommended therapeutic dose, RTD)이다.
파트 2B의 환자들의 제4주기부터 제12주기까지의 도스탈리맙 C_{trough} 수준은 평균적으로 약 70 μg/mL였다(제4, 5, 8, 12주기 투여 전: 평균 ± 표준 편차 = 각각 72.75 ± 26.79 μg/mL, 82.89 ± 35.86 μg/mL, 85.29 ± 46.43 μg/mL, 77.68 ± 35.10 μg/mL). 파트 2B 환자들에서 관찰된 평균 C_{trough} 값은 완전한 표적 결합에 요구되는 PK/PDy 모형 예측 농도인 종양 부위에서 54 μg/mL 및 말초 부위에서 18 μg/mL보다 크며, 이는 투여 간격 전반에서 제안된 용량에 대해 최대 표적 결합이 예상됨을 시사한다. 선정된 도스탈리맙 용량 및 일정은 종양 부위 및 말초 부위에서 완전한 표적 결합을 위한 필수 농도를 C_{trough}가 초과하도록 보장한다.

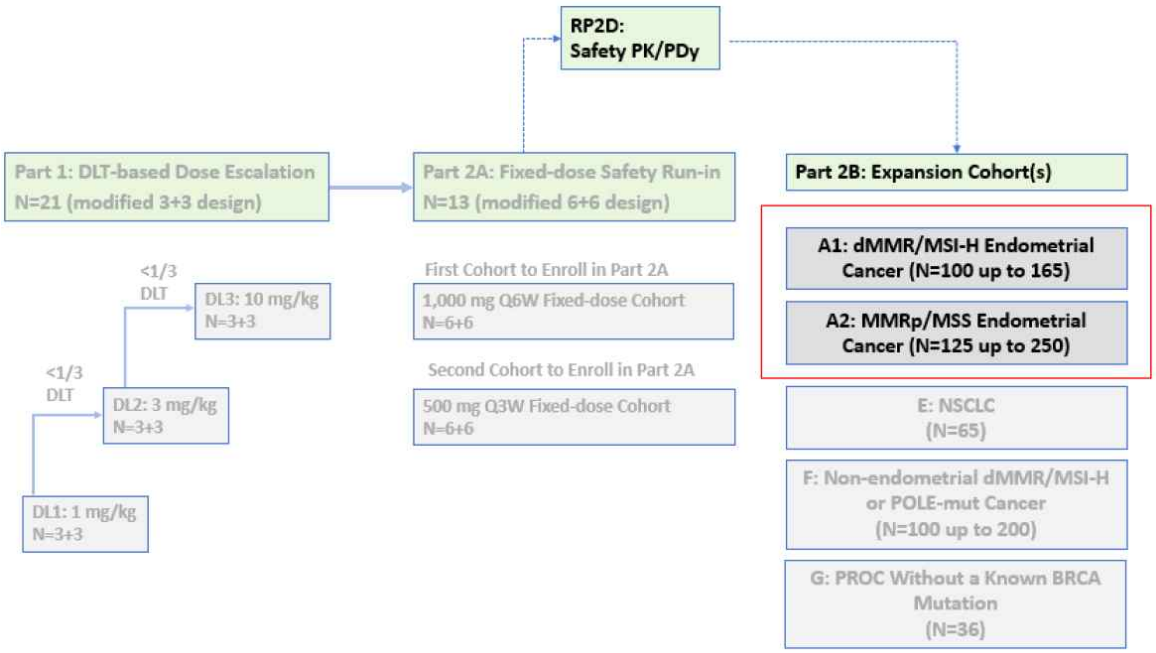
6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목	결과
4010-01-001 1상	진행 고형암 환자에서 실시한 항-PD-1 단일클론항체인 TSR-042의 제1상 용량증가 및 코호트 확대 시험- Part 2B, 자궁내막암 (코호트 A1 및 A2)	1,000 mg Q6W, 진행이 없는 경우 24개월	안전성 유효성: ORR, DOR	ORR: 44.8% (35.0, 54.8) DOR: 2.6, 28.1+개월

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[4010-01-001] 진행 고형암 환자에서 실시한 항-PD-1 단일클론항체인 TSR-042의 제1상 용량증가 및 코호트 확대 시험- Part 2B, 자궁내막암 (코호트 A1 및 A2) IA2 date cut off 2017.4.10.
(임상시험디자인)



투여기간:

용량 및 투여방법:

본 시험의 모든 시험대상자는 도스탈리맙을 30분 IV 주입 (허용구간 -5분 및 +15분)으로 투여하였다. 시험대상자는 도스탈리맙 500 mg Q3W (각 21일 주기의 제1일) 용법을 처음 4주기 동안 투여한 다음 도스탈리맙 1,000 mg Q6W (각 42일 주기의 제1일) 용법을 나머지 주기 동안 투여하였다.

투여 기간

본 시험의 시험대상자는 2년까지 또는 특정 중단기준에 부합할 때까지 도스탈리맙 치료를 계속하였다. 시험대상자에게 치료의 유익성이 계속 있다고 치료의와 의뢰자가 합의한 경우에는 시험치료가 2년 이후에도 계속될 수 있다.

<주요 선정기준>

주요선정기준 시험대상자는 18세 이상 시험대상자에게는 조직검사나 세포검사로 입증된 재발 또는 진행 고형암으로서 RECIST V1.1에 따라 측정가능한 병변이 있었고, 유용한 항암요법으로 치료한 후 PD를 나타내거나 치료에 대해 불내성을 나타내었으며, 다음의 질환 유형 중 한 가지에 부합하였다: - 코호트 A1- dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자, 또는 - 코호트 A1- MMR-능숙/MSS EC가 있는 시험대상자 주요 제외기준: 시험대상자가 과거 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-세포예정사-리간드 2 약물로 치료한 적이 있는 경우

(평가목표)

1차 목적:

- 코호트 A1 및 코호트 A2: 재발 및 진행 고형암이 있는 시험대상자에서 제2상 권장용량 (RP2D)에서의 도스탈리맙의 안전성과 내약성을 평가한다.

- 코호트 A1: 재발 및 진행 dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자에서 도스탈리맙의 항종양 활성을 눈가림된 독립 중앙검토 (BICR)로 고형암 반응평가 기준 버전 1.1 (RECIST v1.1)을 사용하여 ORR 및 DOR 면에서 평가한다.
- 코호트 A2: 재발 및 진행 MMR-능숙/MSS EC가 있는 시험대상자에서 도스탈리맙의 항종양 활성을 RECIST v1.1을 사용하여 BICR로 ORR 및 DOR 면에서 평가한다.

2차 목적:

- 도스탈리맙의 약물동력학 (PK) 프로파일 특성을 규명한다.
- 도스탈리맙의 면역원성을 평가한다.
- 다음 사항을 포함하여 임상적 유익성의 추가 척도를 평가한다:
  면역관련 고형암 반응평가 기준 (irRECIST)을 사용한 시험자 평가를 기준으로 한 면역관련 질환 통제율 (irDCR)
  irRECIST를 사용한 시험자 평가를 기준으로 한 면역관련 반응 지속기간 (irDOR)
  irRECIST를 사용한 시험자 평가를 기준으로 한 무진행 생존기간 (irPFS)
  RECIST v1.1을 사용한 BICR을 기준으로 한 PFS
  irRECIST를 사용한 시험자 평가를 기준으로 한 면역관련 객관적 반응률 (irORR)
  RECIST v1.1을 사용한 시험자 평가를 기준으로 한 질환 통제율 (DCR)
  OS

탐색적 목적:

- 도스탈리맙의 약물역학 (PDy) 프로파일 특성을 규명한다.
- 도스탈리맙 치료 후 혈액 중의 종양간 세포 및 순환 생체지표의 변화를 탐색한다.
- 도스탈리맙으로 치료하기 전의 종양침윤 림프세포, 유전체 변화 (예: MMR/현미부수체 불안정성 [MSI])을 포함한 종양세포 특성 및/또는 순환 생체지표의 프로파일을 탐색하고 임상적 유익성과의 상관성을 파악한다.
- 시험계획서 3 개정 및 이후의 개정판에 따른, 코호트 A1에서의 환자보고 결과 (PRO) (5-영역, 5-단계 유럽 삶의 질 척도 [EQ-5D-5L]와 유럽 암연구및치료기구 삶의 질 설문도구 [EORTC QLQ-C30])

(주요 선정 제외기준)

- 조직학적으로 자궁내막암으로 확인된 환자로서 백금화학요법 후 진행된 환자
- 재발성 또는 진행성 (IIIB기 이상)이며, 항암요법을 2회 이상 받지 않은 환자
  * 호르몬 요법은 차수로 세지 않음

(통계분석)

파트 2B에서는, 확대 코호트에 대해 680명까지의 총 표본 수가 ORR을 기반으로 한 도스탈리맙의 임상적 활성 평가치를 제공할 것으로 추정되었다. 코호트 A1에 예정된 등록자 수는 dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자가 약 100명으로, 잠재적 등록자 수는 dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자 165명까지였다. 코호트 A2에 예정된 등록자 수는 MMR-능숙/MSS EC가 있는 시험대상자가 약 125명으로, 잠재적 등록자 수는 MMR-능숙/MSS EC가 있는 시험대상자 250명까지였다. 입수되는 자료와 의뢰자의 판단을 근거로 하여 코호트 내에서의 등록 조정이 일어날 수 있다.

파트 2B의 코호트 A1에서, 실제 반응률이 ≤20% (H0: $p \leq 0.2$)라는 귀무가설은 단측 대립가설인 ≥40% (Ha: $p \geq 0.4$)에 대해 검정하였다. 치료한 시험대상자가 65명일 때, 코호트 A1은 2.5% 제I형 오류율 (단측)에서 실제 ORR이 40%일 때 ≤20% ORR (귀무가설; 기존 치료법에 대한 예측 ORR)을 배제할 검정력이 92%이다. MSI-H EC가 있는 시험대상자 9명 중 6명에서 항-PD-1 항체로 치료한 후 임상적 반응에 도달했다는 최근의 한 보고를 근거로 할 때, 이 시험대상자군에서의 도스탈리맙 활성은 2단계 설계에 대한

필요성을 무용화시킬 것으로 예상되며, 따라서 이 코호트에서의 중간 분석은 없었다.
시험계획서 5개정 하에서는, 코호트 A1의 표본 수가 100명으로 증가되었고 잠재적으로는 165명까지로, 이는 25% 이하인 반응률을 배제하고 관찰된 ORR이 35%라고 가정할 정확 95% CI의 하한을 허용한다.
중간 분석 과정 동안 관찰된 고무적인 임상적 활성 (최선의 총 반응률 [BOR]로서, 25명 중 6명에서의 면역관련 부분반응의 25명 중 7명에서의 면역관련 안정질환)을 근거로 하여, 코호트 A2의 표본 수는 125명으로 증가시켰고 잠재적으로는 250명까지였다. 이로써 15% 이하인 반응률을 배제할 정확 95% CI의 하한으로 ORR 추정값에 대한 보다 정밀한 검정이 가능하다.

(인구통계 자료 및 베이스라인 특성)
총 479명의 시험대상자가 스크리닝을 받았고, 184명이 스크리닝에서 실패하였으며 5명은 스크리닝을 받았으나 치료를 받지 않았다. 어떠한 용량의 시험약물이라도 투여한 모든 시험대상자로 정의된 안전성 분석군에는 290명이 포함되었다. 모호트 A1에는 IHC상 dMMR EC를 나타낸 시험대상자 126명과 NGS상 MSI-H EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 3명이 포함되었다. 코호트 A2에는 IHC상 MMR-능숙 EC를 나타낸 시험대상자 145명과 NGS상 MSS EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 16명이 포함되었다. 등록된 시험대상자의 약 90%가 유효성 분석군에 포함되었다.
1차 유효성 분석군에는 안전성 분석군에서 BICR상 RECIST v1.1에 의해 베이스라인 당시 측정가능한 질환이 있었고 2019년 9월 15일 당일이나 그 이전에 도스탈리맙 첫 번째 투여를 한 모든 시험대상자가 포함되었다. 따라서, 1차 유효성 분석군에 포함된 모든 시험대상자는 자료마감일 전 24주 이상 도스탈리맙을 1회 투여한 바 있다. 이들 기준에 부합하는 모든 시험대상자는 치료 후 스캔값이 있는지 여부에 관계없이 1차 유효성 분석에 포함되었다. 안전성 분석군에서 29명의 시험대상자가 1차 유효성 분석군에서 제외되었다: 15명은 24주 추적관찰을 받지 않았고, 14명은 시험자가 베이스라인 측정가능 병변이 있다고 평가한 반면 베이스라인 당시 BICR에 의한 측정가능 병변은 없던 것으로 확인되었다. 따라서, 1차 유효성 분석군은 261명의 시험대상자로 이루어졌다. 코호트 A1에는 IHC상 dMMR EC를 나타낸 시험대상자 103명과 NGS상 MSI-H EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 2명이 포함되었다. 코호트 A2에는 IHC상 MMR-능숙 EC를 나타낸 시험대상자 142명과 NGS상 MSS EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 14명이 포함되었다.
2차 유효성 분석군에는 안전성 분석군에서 시험자 평가상 irRECIST에 의해 측정가능한 질환이 질환이 있었고 2019년 9월 15일 당일이나 그 이전에 도스탈리맙 첫 번째 투여를 한 모든 시험대상자가 포함되었다. 2명의 시험대상자에게는 BICR에서는 측정가능한 병변이 확인되었으나 시험자 평가에 근거할 때는 베이스라인 당시 측정가능한 병변이 없었다. 따라서, 시험자 평가상 irRECIST에 의한 2차 유효성 분석군은 273명의 시험대상자로 이루어졌다. 코호트 A1에는 IHC상 dMMR EC를 나타낸 시험대상자 110명과 NGS상 MSI-H EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 3명이 포함되었다. 코호트 A2에는 IHC상 MMR-능숙 EC를 나타낸 시험대상자 144명과 NGS상 MSS EC를 나타내었으나 MMR 상태는 알려지지 않은 시험대상자 16명이 포함되었다.
<u>Part 2B, 코호트 A1</u>
1차 유효성 모집단에서 dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서의 평균 연령은 65.0세 (범위: 39~80세)였다. dMMR EC를 나타낸 시험대상자 대부분은 백인이었다. 체중 중앙값은 71.00 kg (범위: 34.0~141.4 kg)이었고, 체질량지수 (BMI) 중앙값은 27.97 kg/㎡ (범위: 13.6~53.9 kg/㎡)이었다. 시험 진입 당시, dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 38.8%가 ECOG 수행상태 0이었고 dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 61.2%는 ECOG 수행상태 1이었다.
dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서 진단 당시 나타난 가장 흔한 조직검사 등급은 2등급 (38.8%)이었고, 가장 흔한 조직검사 유형은 제I형 자궁내막양 암종 (68.0%)이었다. dMMR EC를 나타낸 시험대상자 대부분 (68.0%)이 시험 등록 당시 국제산부인과연맹 (FIGO)에 따른 병기 IV기를 나타내었다.

dMMR EC를 나타낸 시험대상자 전원 (100.0%)이 과거 항암치료를 받은 적이 있고, 시험대상자의 52.4%는 과거 항원보강/신-항원보강 항암요법을 받은 적이 있었다. dMMR EC를 나타낸 모든 시험대상자 중에서 63.1%는 과거 한 가지의 항암요법을 받았고, 26.2%는 과거 두 가지 항암요법을 받았으며, 11% 미만은 과거 세 가지 이상의 항암요법을 받았다. dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 절반 이상이 과거 전이 질환에 대한 치료를 받은 적이 있다. dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 대부분이 과거 수술 (90.3%)과 항암 방사선요법 (70.9%)를 받은 적이 있다. 마지막 백금함유 항암요법에서의 가장 흔한 BOR은 PR (dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 25.2%)이었고, 그 다음으로는 SD (dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 19.4%) 및 CR (dMMR EC를 나타낸 시험대상자의 16.5%)이었다. 마지막 백금함유 항암요법에서의 무진행 생존기간은 6.51개월 (Q1, Q3: 4.4개월, 12.3개월)이었다.

MMR이 알려지지 않았으나 MSI-H인 종양을 가진 시험대상자의 인구통계학 정보와 기타 베이스라인 특성을 dMMR 종양을 가진 시험대상자의 정보와 통합했을 때, 결과는 여전히 유사하다.

Demographic Characteristics - Participants with dMMR/MSI-H EC (Primary Efficacy Analysis Set)

Characteristic	dMMR (N=103)	MMR-unk/ MSI-H (N=2)	Total (N=105)
Race, n (%)			
White	80 (77.7)	2 (100)	82 (78.1)
Black	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Asian	4 (3.9)	0	4 (3.8)
American Indian or Alaska Native	3 (2.9)	0	3 (2.9)
Not reported	14 (13.6)	0	14 (13.3)
Age (years)			
n	103	2	105
Median	65.0	54.0	64.0
Min, max	39, 80	54, 54	39, 80
Age group, n (%)			
<65 years	51 (49.5)	2 (100)	53 (50.5)
≥65 years to <75 years	41 (39.8)	0	41 (39.0)
≥75 years	11 (10.7)	0	11 (10.5)
Weight (kg)			
n	103	2	105
Median	71.00	67.10	71.00
Min, max	34.0, 141.4	51.0, 83.2	34.0, 141.4
BMI (kg/m2)			
n	100	2	102
Median	27.97	27.88	27.97
Min, max	13.6, 53.9	21.2, 34.5	13.6, 53.9
ECOG performance status			
0	40 (38.8)	2 (100)	42 (40.0)
1	63 (61.2)	0	63 (60.0)

Primary Cancer History - Participants with dMMR/MSI-H EC (Primary Efficacy Analysis Set)

Category, n (%)	dMMR (N=103)	MMR-unk/ MSI-H (N=2)	Total (N=105)
Histology at diagnosis			
Endometrioid carcinoma Type I	70 (68.0)	1 (50.0)	71 (67.6)
Endometrioid carcinoma Type II	32 (31.1)	1 (50.0)	33 (31.4)
Serous carcinoma	4 (3.9)	0	4 (3.8)

Clear cell carcinoma	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Squamous carcinoma	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Undifferentiated carcinoma	4 (3.9)	0	4 (3.8)
Mixed carcinoma	4 (3.9)	0	4 (3.8)
Unspecified	14 (13.6)	0	14 (13.3)
Othera	4 (3.9)	1 (50.0)	5 (4.8)
Unknown	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Grade of disease at diagnosis			
Grade 1	31 (30.1)	0	31 (29.5)
Grade 2	40 (38.8)	1 (50.0)	41 (39.0)
Grade 3	27 (26.2)	1 (50.0)	28 (26.7)
Not assessable	5 (4.9)	0	5 (4.8)
Most recent FIGO stage			
Stage I	12 (11.7)	0	12 (11.4)
Stage II	3 (2.9)	1 (50.0)	4 (3.8)
Stage III	16 (15.5)	0	16 (15.2)
Stage IV	70 (68.0)	1 (50.0)	71 (67.6)
Unknown	2 (1.9)	0	2 (1.9)

이전 항암요법

dMMR/MSI-H EC가 있는 모든 시험대상자(100%)는 이전에 항암 치료를 받았으며, 1명을 제외한 모든 시험대상자가 백금 함유 요법을 받았다. 이전에 백금 함유 요법을 받지 않은 시험대상자의 경우 유의한 임상시험계획서 이탈이 기록되었다 거의 모든 시험대상자(89.9%)가 이전에 항암 수술을 받은 적이 있으며, 시험대상자의 약 4분의 3(72.9%)이 이전에 항암 방사선 요법을 받은 적이 있다. 절반을 초과하는 시험대상자(63.6%)가 이전에 1회의 항암 요법을 받았다. 시험대상자의 약 10%가 이전 요법을 3회 이상 받았다. 가장 빈번하게 사용된 항암 요법은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용하는 것이었다.

Variable, n (%)	dMMR/MSI-H EC (N=129)
Prior anticancer radiotherapy	94 (72.9)
Prior anticancer surgery	116 (89.9)
Prior anticancer drug therapy	129 (100)
Number of prior anticancer drug therapies	
1	82 (63.6)
2	32 (24.8)
3	11 (8.5)
≥4	4 (3.1)

(유효성 결과)

코호트 A1

본 코호트의 1차 유효성 분석군 시험대상자 대부분은 IHC상 dMMR EC를 나타내었고 (103명), 2명은 MMR이 알려지지 않았으나 MSI-H EC를 나타내었다.

도스탈리맙 치료 결과, 객관적 반응은 dMMR EC를 나타낸 시험대상자 103명 중 46명에서 일어나 ORR이 44.7%이었고 (95% CI: 34.9%, 54.8%), dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자 105명 중에서는 47명에서 일어나 ORR이 44.8%이었다 (95% CI: 35.0%, 54.8%).

반응은 지속적이었다; dMMR 또는 dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자에서 추적관찰 기간 중앙값은 16.3개월이고 DOR 중앙값에는 도달하지 않았다. 6개월 이상의 DOR이 dMMR EC를 나타낸 반응자의 78.3%와 dMMR/MSI-H EC를 나타낸 반응자의 78.7%에서 관찰되었다. RECIST v1.1에 따라 확진된 객관적 반응을 유지할 확률의 KM 추정값은 dMMR EC를 나타낸 반응자에서는 제6개월에 97.8%, 제12개월에

90.6%, 제18개월에 79.2%이었고, dMMR/MSI-H EC를 나타낸 반응자에서는 제6개월에 97.9%, 제12개월에 90.9%, 제18개월에 80.1%이었다.

자료마감 당시, dMMR EC를 나타낸 시험대상자 41명에서는 반응이 진행 중이었다 (반응자의 89.1%).

Variable	dMMR (N=103)	MMR-unk/ MSI-H (N=2)	Total (N=105)
BOR by RECIST v1.1, n (%)			
CR	11 (10.7)	0	11 (10.5)
PR	35 (34.0)	1 (50.0)	36 (34.3)
SD	13 (12.6)	0	13 (12.4)
PD	39 (37.9)	0	39 (37.1)
NE	3 (2.9)	0	3 (2.9)
Not done	2 (1.9)	1 (50.0)	3 (2.9)
Confirmed ORR by RECIST v1.1, n (%)	46 (44.7)	1 (50.0)	47 (44.8)
95% CI[a]	(34.9, 54.8)	(1.3, 98.7)	(35.0, 54.8)
Response ongoing[b]	41 (89.1)	1 (100)	42 (89.4)
DCR by RECIST v1.1, n (%)	59 (57.3)	1 (50.0)	60 (57.1)
95% CI[a]	(47.2, 67.0)	(1.3, 98.7)	(47.1, 66.8)

Variable	dMMR/MSI-H EC (N=33)
Median duration of follow-up (months)	19.2
DOR status, n (%)	
Events observed	5 (15.2)
Censored	28 (84.8)
DOR (months)	
Min, max	2.6, 28.1+
Quartile (95% CI[a])	
25%	NR (9.8, NR)
50%	NR (NR, NR)
75%	NR (NR, NR)
Duration ≥6 months, n (%)	30 (90.9)
DOR distribution function (95% CI)	
Month 6	97.0 (80.4, 99.6)
Month 12	90.0 (72.1, 96.7)
Month 18	79.4 (56.1, 91.2)

이차 유효성 평가 결과

면역 관련 최적 반응률 및 반응기간

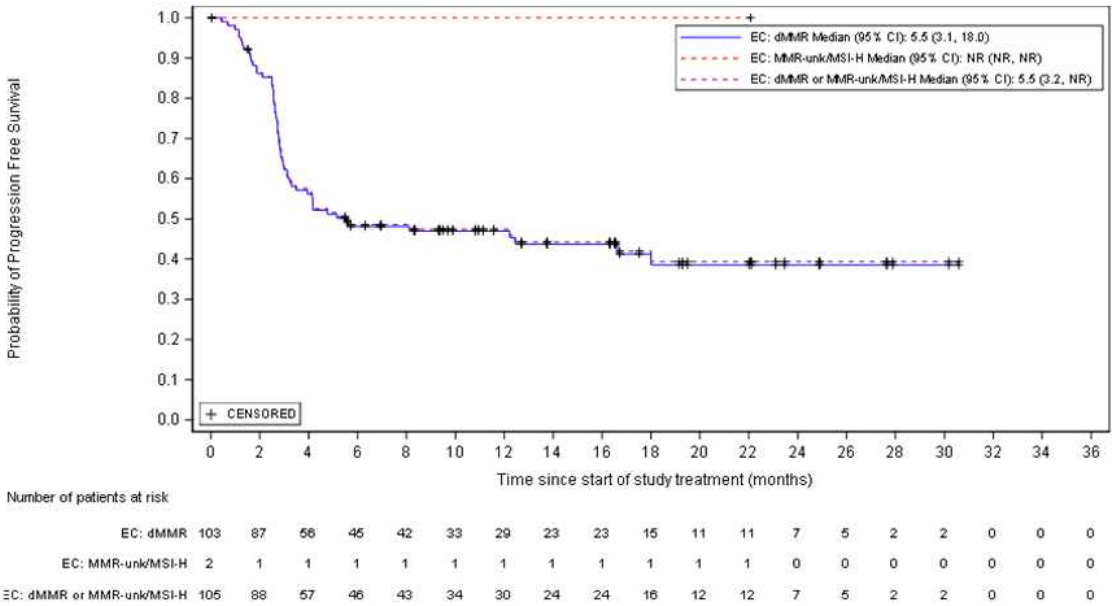
Variable	dMMR (N=110)	MMR-unk/ MSI-H (N=3)	Total (N=113)
irBOR, n (%)			
irCR	7 (6.4)	1 (33.3)	8 (7.1)
irPR	43 (39.1)	1 (33.3)	44 (38.9)
irSD	20 (18.2)	0	20 (17.7)
irPD	36 (32.7)	0	36 (31.9)
NE	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Not done	2 (1.8)	1 (33.3)	3 (2.7)
Confirmed irORR, n (%)	50 (45.5)	2 (66.7)	52 (46.0)
95% CI[a]	(35.9, 55.2)	(9.4, 99.2)	(36.6, 55.6)
Response ongoing[b]	41 (82.0)	2 (100)	43 (82.7)
irDCR, n (%)	70 (63.6)	2 (66.7)	72 (63.7)
95% CI[a]	(53.9, 72.6)	(9.4, 99.2)	(54.1, 72.6)

dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서의 PFS 중앙값은 5.5개월이었다. RECIST v1.1에 따라 시험대상자가 무진행 상태일 확률의 KM 추정값은 dMMR EC를 나타낸 반응자에서 제6개월에 48.1%이고 제9개월과 제12개월에는 각각 46.9%이었다.

dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서 irRECIST 평가를 사용한 시험자 평가를 기반으로 한 유효성 결과는 RECIST v1.1 평가를 사용한 BICR에 의한 유효성 결과와 유사하였다.

Variable	Participants from IA-1 dMMR/MSI-H EC (N=72)	All Participants dMMR/MSI-H EC (N=105)
PFS status, n (%)		
Events observed	38 (52.8)	57 (54.3)
Censored	34 (47.2)	48 (45.7)
PFS (months)		
Quartile (95% CIa)		
25%	2.7 (1.7, 3.0)	2.7 (2.5, 2.9)
50%	12.2 (3.0, NR)	5.5 (3.2, NR)
75%	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
PFS distribution function (95% CI)		
Month 6	51.7 (39.3, 62.8)	48.6 (38.6, 57.9)
Month 9	50.1 (37.7, 61.3)	47.5 (37.4, 56.8)
Month 12	50.1 (37.7, 61.3)	47.5 (37.4, 56.8)

KM Plot for PFS in All Participants with dMMR/MSI-H EC (Primary Efficacy Analysis Set)

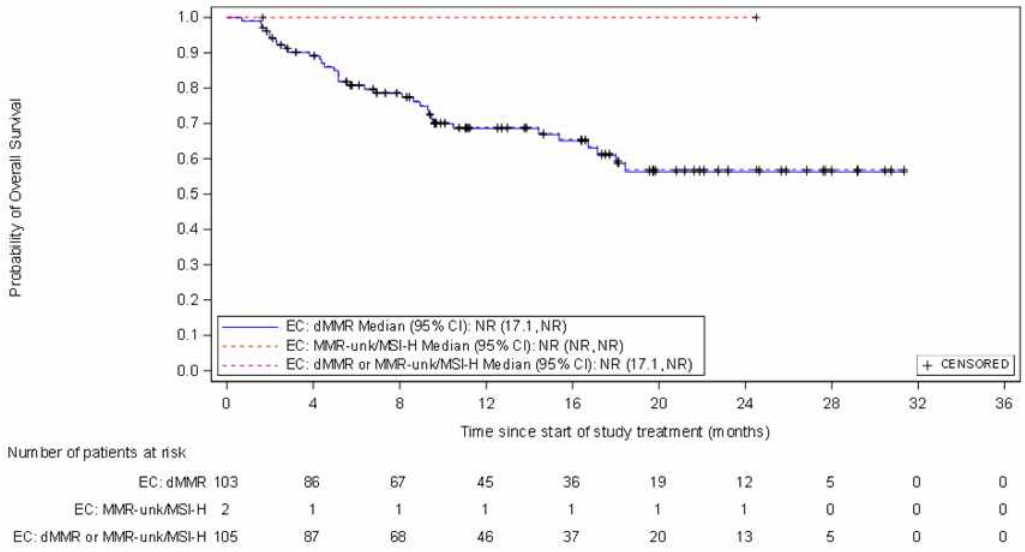


dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서 OS 중앙값에는 도달하지 않았다. 생존 확률의 KM 추정값은 1차 유효성 분석군에서 dMMR EC를 나타낸 시험대상자에서 제6개월에 80.7%, 제9개월에 74.9%, 제12개월에 68.5%이었다.

모든 유효성 분석에 있어, MMR이 알려지지 않았으나 MSI-H인 종양을 가진 시험대상자의 자료를 dMMR 종양을 가진 시험대상자의 자료와 통합했을 때 결과는 여전히 유사하였다.

	Participants from IA-1	All Participants
Variable	dMMR/MSI-H EC (N=72)	dMMR/MSI-H EC (N=105)
OS status, n (%)		
Events observed	26 (36.1)	35 (33.3)
Censored	46 (63.9)	70 (66.7)
OS (months)		
Quartile (95% CIa)		
25%	9.3 (5.0, 16.7)	9.3 (5.2, 15.4)
50%	NR (17.1, NR)	NR (17.1, NR)
75%	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
OS distribution function (95% CI)		
Month 6	81.0 (69.5, 88.5)	80.9 (71.7, 87.4)
Month 9	76.3 (64.2, 84.8)	75.1 (65.2, 82.6)
Month 12	70.1 (57.5, 79.6)	68.9 (58.3, 77.4)

KM Plot for OS in All Participants with dMMR/MSI-H EC (Primary Efficacy Analysis Set)



* 2020년 3월 1일을 자료마감일로 사용했을 때, IA-1에서 dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자 72명에 대한 유효성 결과에서는 반응이 여전히 지속적인 것으로 나타났다. ORR은 45.8%이었고 시험대상자의 90%를 약간 넘는 비율이 6개월 이상의 DOR을 나타내었다. 추적관찰 중앙값은 19.2개월이었고, 반응자의 84.8%가 본 중간 CSR에 대한 자료마감일 당시 반응의 진행을 나타내었으며, DOR 중앙값에는 아직 도달하지 않았다. 이들 시험대상자에서의 PFS 중앙값은 12.2개월이었다. OS 중앙값에는 아직 도달하지 않았다. KM 추정값을 근거로 할 때, 생존 확률은 제12개월에서 70.1%이었다.
dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자 전원 (N=105)의 ORR은 IA-1에서 dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자 72명의 결과와 유사하였다 (44.8% 대 45.8%).

Variable	dMMR/MSI-H EC (N=72)
BOR by RECIST v1.1, n (%)	
CR	10 (13.9)
PR	23 (31.9)
SD	9 (12.5)
PD	26 (36.1)
Not evaluable	3 (4.2)
No disease	0
Not done	1 (1.4)
Confirmed ORR by RECIST v1.1, n (%)	33 (45.8)
95% CI[a]	34.0, 58.0
Response ongoing[b]	28 (84.8)
DCR by RECIST v1.1, n (%)	42 (58.3)
95% CI[a]	46.1, 69.8

*** 하위군 분석 결과**

종양 MSI 상태, 이전 항암 요법 실시 횟수, 이전 방사선 요법 실시 여부, 이전 베바시주맙 사용 여부, 이전에 마지막으로 실시한 백금 함유 항암 요법의 BOR, 이전에 마지막으로 실시한 백금 함유 요법 시점으로부터의 무진행 기간, 조직학적 소견의 유형(dMMR EC 시험대상자만 해당)에 따라 정의한 하위군의 ORR을 분석하였다. 일부 하위군의 표본 크기가 작다는 점은 하위군 간의 ORR 비교에 지장을 초래한다.

자료 마감 시점의 ORR에 대한 하위군 분석 결과는 일반적으로 dMMR/MSI-H EC가 있는 전체 시험대상자의 일차 유효성 결과와 일치한다. 2개 라인 이상의 이전 항암 요법을 받은 시험대상자(35.9%; N = 39)보다 1개 라인의 이전 항암 요법을 받은 시험대상자(50.0%; N = 66)의 ORR이 더 높았다. 이전에 방사선 요법을 받은 적이 없는 시험대상자(38.7%; N = 31)보다 이전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 시험대상자(47.3%; N = 74)의 ORR이 약간 높았다. 이전에 마지막으로 백금 함유 항암 요법을 받은 시점으로부터의 무진행 기간이 6개월 미만인 시험대상자(38.5%; N = 39)보다 무진행 기간이 6개월 이상인 시험대상자(46.9%; N = 64)가 ORR이 약간 더 높았다.
일차 유효성 분석군에서 dMMR EC 시험대상자에 대해서 RECIST v1.1을 사용하여 평가한 ORR은 제1형 자궁내막양 암종(40.0%; N = 70)이 있는 시험대상자보다 제2형 자궁내막양 암종(56.3%, N = 32)이 있는 시험대상자의 ORR이 더 높았다.
ORR에 대한 중앙 MSI 검사(NGS) 대 현지 MMR 검사(IHC)의 유의한 효과는 관찰되지 않았다(NGS 검사 결과에 근거한 MSI-H EC 시험대상자 42.5% vs 현지 IHC 검사 결과에 근거한 dMMR EC 시험대상자 44.7%)
이 중에서 유의한 차이가 있는 경우는 없었으며, 표본 크기가 작기 때문에 명확한 결론을 내릴 수 없었다.
베바시주맙의 이전 사용 여부가 ORR에 영향을 미치는지 판단하기에는 이전에 베바시주맙을 사용한 적이 있는 시험대상자가 너무 적었다. 이전에 마지막으로 실시한 백금 함유 항암 요법의 각 BOR 내에 속하는 시험대상자 수가 적기 때문에, 마지막으로 실시한 백금 함유 항암 요법의 BOR에 근거한 유의미한 비교가 불가능했다.

● 추가 제출자료(IA3)

추가 분석 자료에서 38명이 추가되어 분석한 결과 IA2 결과와 유사한 결과를 보였다.
또한, 하위군 분석 결과의 경향성에서도 기제출된 자료와 유사했다.
참고로, IA2 하위군 분석 결과 백금의 progress free interval 6개월 미만 군의 반응률이 37.5%(22.7, 54.2)에서 44.0%(30.0, 58.7)로 전체 평균값에 가까워졌으며 편차가 줄어들었다.

유효성 결과

	N=105명 IA2 분석시	N=143명 IA3 분석시
ORR	44.8% (95%CI 35.0, 54.8)	45.5% (95%CI 37.1, 54.0)
CR	10.5%	16.1%
PR	34.3%	29.4%
PFS	5.5 (3.2, NR)	6.0 (4.1, 18.0)
Month 12	47.5 (37.4, 56.8)	46.4 (37.8, 54.5)
OS	NR (17.1, NR)	NR (25.7, NR)
Month 12	68.9 (58.3, 77.4)	71.4 (62.9, 78.3)

(안전성 결과)

안전성 자료에서는, 진행 또는 재발 EC가 있는 성인 시험대상자에게 처음 4주기 동안 도스탈리맙 500 mg Q3W 요법으로 투여한 다음 이후의 모든 주기 동안 도스탈리맙 1,000 mg Q6W 요법으로 투여했을 때, MMR/MSI 종양 상태에 관계없이 대체로 안전하였고 허용가능한 내약성을 나타내며 독성의 관리가 가능한 것으로 나타나 있다.

코호트 A1

대상 환자군

자료 마감일 기준으로, dMMR/MSI-H EC 시험대상자 129명이 도스탈리맙 치료를 받았으며 안전성 분석군(ITT 분석군이라고도 함)에 포함되었다. 전체 시험대상자의 절반이 약간 넘는 수가 치료를 중단했으며 약 3분의 1이 시험을 중단했다. 가장 일반적인 치료 중단 사유는 질환 진행(시험대상자 49명[38.0%])이었으며, 가장 일반적인 시험 중단 사유는 사망(시험대상자 36명[27.9%])이었다.

Parameter, n (%)	dMMR/MSI-H EC (N=129)
Still on study treatment	58 (45.0)
Discontinued study treatment	71 (55.0)
Adverse event	14 (10.9)
Confirmed disease progression	49 (38.0)
Participant request	1 (0.8)
Based on clinical criteria by Investigator	6 (4.7)
Other	1 (0.8)
Discontinued study	47 (36.4)
Death	36 (27.9)
Withdrawal of consent	8 (6.2)
Lost to follow-up	2 (1.6)
Other	1 (0.8)

노출 범위

dMMR/MSI-H EC 시험대상자의 전체 치료 기간 중앙값은 26.0주(범위: 3~139주)였다. 시험대상자 63명(48.8%)이 도스탈리맙 단일 요법에 최소 24주 동안 노출된 반면, 시험대상자 40명(31.0%)과 23명(17.8%)은 각각 최소 48주 및 72주 동안 노출되었다.

표. 도스탈리맙 노출 범위 (안전성 분석군_dMMR/MSI-H EC)

Parameter	dMMR/MSI-H EC (N=129)
Duration of exposure (weeks)	
n	129
Mean (StDev)	40.8 (36.68)
Median	26.0
Q1, Q3	12.0, 60.9
Min, max	3, 139
Duration of exposure, n (%)	
≥0 weeks	129 (100)
≥6 weeks	109 (84.5)
≥12 weeks	89 (69.0)
≥24 weeks	63 (48.8)
≥36 weeks	52 (40.3)
Total number of doses received	
n	129
Mean (StDev)	8.4 (6.20)
Median	6.0
Min, max	1, 25
Cumulative dose (mg)	
n	129
Mean (StDev)	6596.9 (5951.65)
Median	4000.0
Min, max	500, 23000

Relative dose intensity (%)	
n	129
Mean (StDev)	97.6 (6.30)
Median	100
Min, max	57, 107

용량 조절

dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 1명은 주입을 일시 중단했다. dMMR/MSI-H EC 시험대상자의 약 4분의 1에서 주입 지연이 있었다. 주입 지연이 3회를 초과한 시험대상자는 없었다. 주입 지연이 발생한 시험대상자의 대다수는 최악의 주입 지연이 ≥ 7일(N = 31)이었으며, 주입 지연이 ≥ 28일인 시험대상자는 9명이었다. 시험대상자 129명 중 10명(7.8%)에서 도스탈리맙 투여가 1회 누락됐다.

이상사례 개요

dMMR/MSI-H EC 시험대상자 대부분(95.3%)이 약물이상반응을 최소 1회 경험했다. 치료 관련 약물이상반응은 시험대상자의 63.6%에서 보고되었다. 약물이상반응은 대부분 중대하거나 중증이 아니었으며 치료의 일시 중단 또는 중단이 필요하지 않았다. 시험대상자 중 5명(3.9%)에서 사망을 초래한 약물이상반응이 보고되었다.

표. 이상사례 개요(안전성 분석군_dMMR/MSI-H EC)

Events, n (%)	dMMR/MSI-H EC (N=129)	dMMR/MSI-H EC (N=153)
Any TEAEs	123 (95.3)	152 (99.3)
Any Grade ≥3 TEAEs	62 (48.1)	87 (56.9)
Any TEAEs leading to death	5 (3.9)	6 (3.9)
Any serious TEAEs	44 (34.1)	58 (37.9)
Any TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	15 (11.6)	
Any TEAE leading to study treatment interruption	31 (24.0)	43 (28.1)
Any treatment-emergent irAE	45 (34.9)	42 (27.5)
Any dostarlimab infusion-related reactions	0	

흔하게 발생하는 약물이상반응

dMMR/MSI-H EC 시험대상자의 절반을 초과한 수에서 전신 장애 및 투여 부위 질환의 SOC(64.3%)(이 중 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 피로 및 무력증[≥ 20%]) 및/또는 위장관 장애의 SOC(62.8%)(이 중 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심 및 설사)에 해당하는 사례가 발생했다. 이러한 SOC와 약물이상반응은 또한 가장 발생률이 높은 SOC 및 시험자가 치료와 관련이 있다고 간주한 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응였다.

전반적으로 dMMR/MSI-H EC 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(≥ 20%)은 오심, 설사, 빈혈, 피로 및 무력증이었다. 이러한 흔하게 발생하는 약물이상반응의 경우, 이를 보고한 시험대상자 대부분에서 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며, 빈혈의 경우는 예외로 시험대상자 19명(14.7%)이 3등급 사례를 보였다. 이 외에 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응 중에서, 시험대상자 3명(2.3%)이 3등급 약물이상반응인 설사를, 시험대상자 1명(0.8%)씩이 무력감 및 피로(각각 3등급 약물이상반응)을 경험했으며, 3등급 이상의 약물이상반응을 보인 시험대상자는 없었다. 이러한 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응을 경험한 시험대상자 중 사례가 4등급 또는 5등급에 속하는 경우는 없었다.

3등급 이상의 약물이상반응

dMMR/MSI-H EC가 있는 총 62명의 시험대상자(48.1%)가 3등급 이상의 약물이상반응를 경험했다.

dMMR/MSI-H EC 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된(≥ 3%) 3등급 이상의 약물이상반응은 빈혈, 복통, 저나트륨 혈증, 급성 신장 손상, 요통, 폐 색전증 및 패혈증이었다.
dMMR/MSI-H EC 시험대상자의 1% 이상에서 보고된 유일한 4등급 약물이상반응은 패혈증으로서, 시험대상자 중 3명(2.3%)에서 보고되었다. 4등급 약물잇아반응인 행위 상실증, 균혈증, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 고혈당 고삼투성 비케톤성 증후군, 저나트륨혈증 및 폐 색전증이 각각 시험대상자 중 1명(0.8%)에서 보고되었다.
5등급 약물이상반응인 흡인, 흉막 삼출, 폐렴(pneumonia), 패혈증 및 쇼크는 각각 시험대상자 중 1명(0.8%)에서 보고되었다. 시험자가 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주한 5등급 약물이상반응은 없었다.
dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 17명(13.2%)이 3등급 이상의 치료 관련 약물이상반응을 경험했다. dMMR/MSI-H EC 시험대상자 2명 이상에서 유일하게 보고 3등급 이상의 치료 관련 약물이상반응 빈혈(5명[3.9%])과 리파아제 증가(3명[2.3%]) 뿐이었다
사망
dMMR/MSI-H EC가 있는 총 36명의 시험대상자가 시험 기간 중에 사망했다. 전체에서 가장 흔한 주요 사망 원인은 질병 진행이었다. 5명의 시험대상자(3.9%)가 약물이상반응로 인해 사망했다.
사망의 원인으로 폐렴, 패혈증, 흡인, 흉막삼출, 쇼크 각각 1명씩 발생했다.
중대한 이상사례
dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 44명(34.1%)이 SAE를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례(2%이상)는 복통, 급성 신장 손상, 패혈증, 폐 색전증, 발열, 요로 감염이었다. dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 12명(9.3%)이 치료 관련 중대한 이상사례를 경험했다. dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 1명 이상에서 보고된 유일한 치료 관련 중대한 이상사례는 대장염이었다(2명[1.6%])
약물이상반응으로 인한 치료 중단
dMMR/MSI-H EC가 있는 총 15명의 시험대상자(11.6%)가 시험 치료 중단을 초래한 약물이상반응을 경험했다. dMMR/MSI-H EC 시험대상자 1명 이상에서 영구적인 시험 치료 중단을 초래한 유일한 약물이상반응은 알라닌 아미노전이효소 증가 및 아미노전이효소 증가였다(각각 시험대상자 2명[1.6%]에서 발생했으며 모두 3등급 사례였음).
임상시험계획서에 따라 3등급 이상 irAE에 해당하는 아미노전이효소 증가 및 폐렴(pneumonitis)이 영구적인 시험 치료 중단이 필요했다는 점에 유의해야 한다.
면역관련 이상사례
dMMR/MSI-H EC 시험대상자 중 45명(34.9%)에서 irAE가 발생했다. 위장관 장애 및 임상 검사의 SOC가 irAE의 발생률이 가장 높은(> 10%) SOC였다. 위장관 장애의 SOC(11.6%) 중에서 설사와 대장염이 가장 빈번하게 보고된 irAE였다. 임상 검사의 SOC(10.9%) 중에서는 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 피라아제 증가가 가장 빈번하게 보고된 irAE였다
면역 매개 위장관 장애와 면역 매개 내분비병증이 irAE의 가장 빈번하게 관찰된 범주였으며, 이러한 범주에서 가장 빈번하게 관찰된 PT는 각각 설사(8.5%)와 갑상선기능저하증(7.0%)이었다. 설사 사례의 최초 발생까지의 기간 중앙값은 70.0일이었고, 첫 번째 갑상선기능저하증 사례의 최초 발생 시점까지의 기간의 중앙값은 53.5일이었다. irAE에 해당하는 설사가 발생한 시험대상자 중에서 면역 조절 약물(immune modulatory medication, IMM)로 치료 받은 사람은 없었으나, irAE에 해당하는 갑상선기능저하증이 발생한 모든 시험대상자는 IMM으로 치료 받았다.

<u>면역관련 중대한 이상사례</u>
면역관련 이상사례로 사망한 사람은 없었다, 총 10명의 대상자에서 중증의 면역관련 이상사례가 발생했으며 1명 초과의 시험대상자에서 관찰된 중대한 면역관련 이상사례는 대장염이였다.
발생사례: 대장염, AST증가,Transaminase 증가, 췌장염, 급성 췌장염, Facial paresis, Iridocyclitis,

Category Preferred Term	Overall (N=129) n (%)	Median Time to Onset (days)	Treated with an IMM			Not Treated with an IMM		
			n (%)	Resolved n (%)	Median Time to Resolution (days) (95% CI)	n (%)	Resolved n (%)	Median Time to Resolution (days) (95% CI)
Any immune-related TEAE	45 (34.9)	—	—	—	—	—	—	—
Immune-mediated gastrointestinal	13 (10.1)	—	—	—	—	—	—	—
Diarrhoea	11 (8.5)	70.0	0	0	—	11 (100)	10 (90.9)	6.0 (1.0, 26.0)
Colitis	3 (2.3)	380.0	2 (66.7)	2 (100)	35.0 (24.0, 46.0)	1 (33.3)	0	NE (NE, NE)
Immune-mediated endocrinopathies	12 (9.3)	—	—	—	—	—	—	—
Hypothyroidism	9 (7.0)	168.0	9 (100)	2 (22.2)	NE (63.0, NE)	0	0	—
Hyperthyroidism	4 (3.1)	53.5	2 (50.0)	2 (100)	42.0 (41.0, 43.0)	2 (50.0)	2 (100)	42.0 (20.0,64.0)
Immune-mediated hepatic	6 (4.7)	—	—	—	—	—	—	—
Alanine aminotransferase increased	4 (3.1)	112.5	2 (50.0)	2 (100)	6.5 (5.0, 8.0)	2 (50.0)	2 (100)	11.0 (8.0,14.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2.3)	33.0	3 (100)	2 (66.7)	5.0 (3.0, NE)	0	0	—
Transaminases increased	3 (2.3)	176.0	2 (66.7)	2 (100)	11.0 (7.0, 15.0)	1 (33.3)	1 (100)	14.0 (NE, NE)
Immune-mediated pancreatitis	6 (4.7)	—	—	—	—	—	—	—
Lipase increased	4 (3.1)	108.5	0	0	—	4 (100)	4 (100)	42.5 7.0, 107.0)
Amylase increased	3 (2.3)	130.0	1 (33.3)	1 (100)	14.0 (NE, NE)	2 (66.7)	1 (50.0)	NE (16.0, NE)
Immune-mediated skin adverse reactions	6 (4.7)	—	—	—	—	—	—	—
Pruritus	4 (3.1)	19.0	0	0	—	4 (100)	3 (75.0)	82.0 (7.0, NE)
Immune-mediated renal	4 (3.1)	—	—	—	—	—	—	—
Blood creatinine increased	4 (3.1)	53.5	1 (25.0)	1 (100)	1.0 (NE, NE)	3 (75.0)	2 (66.7)	13.5 (8.0, NE)

Pneumonitis, Pemphigoid

도스탈리주맙 단일투여 받은 환자군에서의 안전성 정보

이상사례 개요

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 대부분(97.9%)은 최소 1건의 이상사례를 경험했다. 약물이상반응은 시험대상자의 67.2%에서 보고되었다. 이상사례 대부분 중대하지 않았으며 치료의 일시 중단 또는 중단이 필요하지 않았다. 중대한 이상사례는 시험대상자의 39.4%에서 보고되고, 면역관련 이상사례는 시험대상자의 34.8%에서 보고되었으며, 주입 관련 반응은 시험대상자의 1.4%에서 보고되었다.

시험 치료 중단을 초래한 이상사례는 시험대상자의 9.5%에서 관찰되었다. 시험 치료 일시 중단을 초래한 이상사례는 시험대상자의 22.5%에서 보고되었다.

위장관 장애의 SOC에 해당하는 이상사례(64.1%)(이 중 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 오심 및 설사[> 20%])와 전신 장애 및 투여 부위 질환의 SOC에 해당하는 이상사례(59.0%)(이 중 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 피로[> 20%])가 발생했다. 치료 관련 TEAE의 발생률이 가장 높은(> 30%) SOC는 전신 장애 및 투여 부위 질환으로서, 해당 SOC 중 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 TEAE는 피로(> 15%)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE(≥ 20%)는 빈혈, 피로, 오심, 설사였다. 이러한 흔하게 발생하는 이상사례를 보고한 시험대상자 대부분의 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 45명의 시험대상자(8.7%)에서 3등급 이상 이상사례에 해당하는 빈혈이 발생했고, 14명의 시험대상자(2.7%)에서 3등급 이상 이상사례에 해당하는 피로가 발생했으며, 10명의 시험대상자(1.9%)에서 ≥ 3등급 이상사례에 해당하는 오심이 발생했고, 6명의 시험대상자(1.2%)에서 3등급 이상 이상사례에 해당하는 설사가 발생했다.

약물이상반응

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 총 259명(50.3%)이 ≥ 3등급 TEAE를 경험했다. 도스탈리맙 단일 제제의 RTD 투여로 치료한 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 ≥ 3등급 TEAE(≥ 3%)는 빈혈, 호흡곤란, 복통, 저나트륨혈증이었다.

도스탈리맙 단일 제제를 투여한 시험대상자 515명 중 ≥ 1%에서 보고된 유일한 4등급 TEAE는 패혈증이었으며, 이는 시험대상자 5명(1.0%)에서 보고되었다. 4등급 TEAE에 해당하는 저나트륨혈증은 시험대상자 4명(0.8%)에서 보고되었으며, 4등급 TEAE에 해당하는 호흡곤란 및 리파아제 증가는 각각 시험대상자 2명(0.4%)에서 보고되었다. 그 외 모든 4등급 TEAE는 각각 1명의 시험대상자(0.2%)에서 보고되었다.

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 14명의 시험대상자에서 5등급 TEAE가 발생했다. 이 중 2명(0.4%)의 시험대상자에서 호흡 부전이 보고되었으며, 흡인, 뇌혈관 사고, 객혈, 저산소증, 감염, 장 폐쇄, 대장 폐쇄, 흉막 삼출, 폐렴(pneumonia), 신장 부전, 패혈증, 쇼크가 각각 시험대상자 1명(0.2%)에서 보고되었다. 이러한 5등급 TEAE 중에서 시험자가 도스탈리맙과 관련이 있는 것으로 간주한 경우는 없었다.

도스탈리맙 단일 제제의 RTD 투여를 통해 치료한 시험대상자 70명(13.6%)이 치료와 관련된 ≥ 3등급의 TEAE를 경험했다. 치료와 관련된 ≥ 3등급의 TEAE 중 가장 빈번하게(시험대상자의 > 1.0%) 보고된 것은 빈혈(1.7%), 피로(1.6%), 리파아제 증가(1.4%)였다.

사망

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 14명에서 사망을 초래하는 TEAE가 발생했다. 2명의 시험대상자에서 TEAE에 해당하는 호흡 부전이 사망을 초래했다. 사망을 초래한 기타 모든 TEAE는 각각 1명의 시험대상자에서 보고되었다. 호흡기, 흉곽 및 종격동 장애의 SOC 내 TEAE(N = 6)와 감염 및 기생충 감염의 SOC 내 TEAE(N = 3)가 사망을 초래한 모든 TEAE의 3분의 2를 차지했다. 사망을 초래한 TEAE 중에서 시험자가 도스탈리맙과 관련이 있다고 평가하거나 irAE라고 간주한 경우는 없었다.

중대한 이상사례

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 203명(39.4%)이 SAE를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 SAE(시험대상자의 ≥ 2%)는 복통, 폐렴(pneumonia), 호흡곤란이었다.

도스탈리맙 단일 제제의 RTD 투여를 통해 치료한 시험대상자 40명(7.8%)이 치료와 관련된 SAE를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 SAE(시험대상자의 ≥ 0.5%)는 부신 부전, 폐렴(pneumonitis) 및 발열로서 각각 3명의 시험대상자(0.6%)에서 보고되었다.

약물이상반응으로 인한 치료의 일시적 중단

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 116명(22.5%)이 치료 일시 중단을 초래한 TEAE를 경험했다. 치료 일시 중단을 초래한 TEAE 중 가장 빈번하게(시험대상자의 > 1%) 보고된 것은 빈혈, 설사, 폐렴(pneumonitis)이었다.

약물이상반응으로 인한 치료의 중단

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 49명(9.5%)이 영구적인 시험 치료 중단을 초래한 TEAE를 경험했다. 영구적인 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 중 가장 빈번하게 보고된 것(시험대상자의 ≥ 0.5%)은 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파라진산 아미노전이효소 증가, 폐렴(pneumonitis), 아미노전이 효소 증가였다.

임상시험계획서에 따라 ≥ 3등급 irAE에 해당하는 아미노전이효소 증가 및 폐렴(pneumonitis)이 영구적인 시험 치료 중단이 필요했다는 점에 유의해야 한다.

면역 관련 이상사례

도스탈리맙 단일 제제를 투여받은 시험대상자 515명 중 179명의 시험대상자(34.8%)에서 irAE가 발생했으며, 이 중에서 임상 검사의 SOC에 해당하는 irAE가 발생률이 가장 높았다(> 10%). 임상 검사의 SOC 범위(11.3%) 내에서, 혈액 크레아티닌 증가와 아밀라아제 증가가 가장 빈번하게 보고된 면역 관련 이상사례였다.

면역 매개 내분비병증과 면역 매개 위장관 장애가 가장 빈번하게 관찰된 irAE의 범주였으며, 이러한 범주에서 가장 빈번하게 관찰된 PT는 각각 갑상선기능저하증과 설사(각각 7.2%)였다. 갑상선기능저하증 사례 최초 발생까지의 시간 중앙값은 91.0일이었고, 첫 번째 설사 사례의 최초 발생 시점까지의 시간의 중앙값은 61.0일이었다. rAE에 해당하는 설사가 발생한 시험대상자 중에서 IMM으로 치료 받은 사람은 없었으나, irAE에 해당하는 갑상선기능저하증이 발생한 거의 모든 시험대상자(37명 중 36명)가 IMM으로 치료 받았다.

irAE의 최초 발생 시점까지의 시간 중앙값은 2.1개월(95% CI: 1.8, 2.2)이었다. irAE가 발생한 179명의 시험대상자 중 70명(39.1%)이 IMM으로 치료 받았으며, 이러한 시험대상자의 약 절반이 전신 스테로이드를 투여 받았다(시험대상자 70명 중 36명, 이들 시험대상자 중 28명은 고용량 프레드니손으로 치료함). 시험대상자(54.3%)는 IMM 치료 후에 irAE에서 회복하였으며, 회복 시점까지의 시간 중앙값은 84.0일(범위: 1~698+)이었다. 면역 억제제를 투여 받은 시험대상자는 1명(0.6%)이었으며, 갑상선 요법(즉, 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증 치료에 사용되는 모든 요법 유형)으로 치료 받은 시험대상자는 41명(22.9%)이었다. 총 109명의 시험대상자(60.9%)가 IMM 치료를 받을 필요가 없었고, 시험대상자 68명(62.4%)이 irAE에서 회복하였으며, 회복 시점까지의 시간 중앙값은 43.0일(범위: 1~913+)이었다.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험 결과, dMMR 또는 MSI-H인 시험대상자 105명 중 44.8%(47명)의 반응률을 보였다. 반응기간은 중앙값에 도달하지 않았으나, 6개월 시점의 반응을 유지한 비율은 78.7%에서 관찰되었다.

  이차 유효성 평가 결과 PFS의 중앙값은 5.5개월이며 OS는 중앙값에 도달하지 않았다.
- 추가로 제출한 3차 중간분석 결과, dMMR 또는 MSI-H인 시험대상자 143명 중 반응률 45.5%, PFS 중앙값이 6.0개월, OS 중앙값이 도달하지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- dMMR/MSI-H EC를 나타낸 시험대상자에서 나타난 안전성 소견 (사례 빈도 및 가장 빈번하게 보고된 사례 포함)은 도스탈리맙을 단일 약물로서 RTD로 투여한 시험대상자 (N=515)에서 나타난 소견과 유사하였다.
- dMMR 고형암 시험대상자에서 도스탈리맙을 단일 약물로서 RTD로 투여한 시험대상자에 비해 안전성 신호는 확인되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상사례 (≥20%)는 빈혈, 피로, 구토, 설사였다.
  시험대상자 대부분에서 이들 TEAE는 대체로 중증도에 있어 경증이거나 중등증이었다. 전체적으로 irAE는 도스탈리맙을 단일 약물로서 RTD로 투여한 시험대상자의 34.8%가 경험하였고, '임상 검사' SOC가 가장 높은 발생률을 나타내었다 (>10%). 가장 빈번하게 보고된 irAE (≥5%)는 갑상선기능저하증과 설사였다. 어떤 irAE든 첫 번째 발병 도달시간은 2.1개월이었다. 대체로 irAE는 (고용량 프레드니손 또는 상당량 같은) 전신 스테로이드, 면역억제제, 갑상선요법을 포함한 IMM를 사용하여 치료되었을 수 있다. irAE를 나타낸 시험대상자 179명 중 70명 (39.1%)이 IMM으로 치료받았다; 이들 중 약 절반은 전신 스테로이드를 투여하였다 (70명 중 36명; 이 중 28명은 고용량 프레드니손 또는 상당량으로 치료받았다). 자료마감일인 2020년 3월 1일 당시, irAE를 나타낸 시험대상자의 절반 이상에서 irAE가 해소되었다 (IMM으로 치료한 시험대상자: 54.3%, IMM으로 치료하지 않은 시험대상자: 62.4%).
- 3차 중간분석 결과 역시 2차 중간분석 결과와 유사하였다.
- 치료 후 나타난 ADA의 발생률은 낮았고 다른 항-PD-1 항체와 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 가교자료 제출 면제 사유서 제출

항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인(안내서-0247-012, 2020년 6월 30일)에 따르면 자궁내막암에 대한 표준 치료법은 없습니다. 그러므로, 이 제품은 생물학적제제등의 품목 허가 심사규정(식약처고시) 중 [별표6] 외국임상자료등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법 제1조제2항나목의 '표준요법 또 는 이에 준하는 치료법이 없는 경우 또는 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우의 항암제'에 해당합니다.

6.6.1 가교자료에 대한 검토 의견

- 현재「항암제 가교 면제를 위한 가이드라인」에 따라 국내 허가된 요법을 표준요법으로 인정하고 있기 때문에 백금요법이 후 dMMR 또는 MSI-H인 환자에서의 펨브롤리주맙의 단독요법은 표준요법으로 인정된다.
  다만, 신청한 품목이 임상시험을 계획하고 수행 중(2015. ~ 2019.)에는 국내 자궁내막암 환자에서 1차 백금요법만을 표준요법으로 인정하고 있기 때문에 '표준요법 등에 실패한 후 사용되는 경우'에 해당될 수 있다.
  따라서 해당 품목의 가교면제는 타당하다고 판단된다.

3. 또한, '표준요법에 실패한'은 임상개발 과정에서 가장 널리 인정받고 있는 표준요법을 진행 암 환자에게 적용하였을 경우 1) 항암 치료에도 불구하고 질병이 진행 또는 악화되거나 2) 종양반응을 보이지만 항암치료를 종료한 후 질병 진행이 확인된 경우 3) 항암요법에 의해 유발된 심각한 독성 때문에 더 이상의 항암치료를 진행할 수 없는 경우로 정의하며, 다음과 같이 적용한다.
- 표준요법에 실패한 환자를 대상으로 하는 임상시험을 실시한 품목의 경우, 가교자료 제출이 면제된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 제출한 임상시험 4010-01-001의 파트 1에서 도스탈리맙 1 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W 투여 요법으로 투여한 결과 최고 용량에서도 안전성 내약성이 양호한 것으로 판단되었다.
  - 도스탈리맙의 2.435㎍/mL 이상에서 말초혈액의 수용체의 완전한 포화를 이루었다.
- 대상 환자군(MSI-H/dMMR 환자군)의 타당성
  - dMMR 또는 MSI-H인 환자의 경우, 다양한 논문에서 유전자의 불안전성으로 인하여 표준요법 이후 재발의 빈도가 높은 것으로 밝혀져 있으며, dMMR 또는 MSI-H가 아닌 환자군에서의 항PD-1제제 투여시 반응률보다 dMMR 또는 MSI-H인 환자군에서의 반응률이 높은 결과를 보였음.
  - dMMR은 IHC에 의해 확인되며, PCR에 의한 유전적 시퀀싱 또는 NGS로 확인되는 것으로 알려져있다. 임상시험에 제출된 대부분의 환자는 IHC 검사를 통하여 진단을 받았으나, 국제적으로 dMMR의 상태는 MSI-H인 상태와 동일하게 여겨지므로 허가사항에 'dMMR 또는 MSI-H인 환자' 기재하는 것은 무방하다.

  * 결장암에 대한 NCCN 가이드라인에도, "dMMR 상태가 있다고 확인된 환자는 MSI-H 상태인 환자와 생물학적으로 동일한 모집단이다" 라고 명시 (NCCN Colon Cancer v4.2019).
  * ESMO가이드라인은 MSI가 발현되는 것은 MMR이 정상적으로 기능하고 있지 않다는 표현형 증거를 나타내는 것이라고 명시되어 있으며(Luchini et al. 2019),

  - 또한, GARNET(4010-01-001) 임상에서는 탐색적 분석 결과, Cohorts A1/ A2에서 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자 중 250/261명의 환자가 Foundation One으로 확인된 MSI 상태가 확인되었고, 객관적 반응율은 73명의 MSI-H 환자에서 42,5%, 177명의 MSS에서 18.6%, 11명의 MMR unknown환자에서 45.5%로 전반적으로 MMR 상태에 따른 결과와 유사하였다.
- 유효성의 타당성
  - 기 허가된 의약품과의 유효성 비교 결과, 두 임상시험 모두 비대조 임상으로 대상환자군의 상태의 이전차수 경험 등 차이를 보일 수 있으나 반응률 및 반응지속기간, 무진행생존 등의 임상시험 결과가 유사한 경향성을 보였다.
  - 현재 dMMR 또는 MSI-H인 환자에서 백금요법 이후 표준요법이 존재하지 않으며, 재발이후 단일화학요법제에 대한 연구가 없다. 다만, 모든 자궁내막암 환자에서의 백금 요법 이후 단일 화학요법 투여시 반응률이 4-27% 사이로, 제출한 임상시험 연구의 반응률이 현저히 높은 결과를 보였다.
- 재발 및 진행 dMMR/MSI-H EC가 있는 시험대상자에서 도스탈리맙의 항종양 활성을 평가한 핵심임상시험(4010-01-001)을 제출하였다. 143명의 3차 중간분석 결과, 반응률 45.5%, PFS 중앙값 6.0개월, OS 중앙값 미도달이었다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 용량 조절 등으로 관리가 가능하며, 이 약의 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과 제출된 자료가 타당하다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가 : 2021.4.21.
- 유럽허가 : 2021.4.22.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 카보플라틴과 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	**허가일**	2022.12.14.
제품명	젬퍼리주(도스탈리맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.6
주성분 및 함량	1 바이알(10밀리리터) 중, 도스탈리맙 500mg		
효능·효과	이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
면역관련 이상반응 (Immune-related adverse reactions; irARs) (면역관련 폐염증, 결장염, 내분비병증, 면역관련 피부 이상반응, 신장염, 기타 irARs)	일반적 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서(안) 환자용 설명서, 전문가용 설명서
주입관련 반응	일반적 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서(안) 환자용 설명서, 전문가용 설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	
-	-	-
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	
장기 안전성	일반적 의약품 감시활동	-