# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.10.18.</td><td>접수번호</td><td>20210237923</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스텔라스제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">파드셉주30밀리그램(엔포투맙베도틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엔포투맙베도틴</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">용액용동결건조분말주사제<br>1 바이알(206.73 밀리그램) 중 엔포투맙베도틴 30.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.03.10.</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<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>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">미국(FDA) : 2019.12.18. 최초허가<br>유럽(EMA) : 2022.04.13. 최초허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>혁신제품심사팀<br>바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 엄소영 주무관(정아영 심사관, 유선애 주무관), 김지현 연구관, 송영미 연구관(과장 직무대리)(김희성 과장)<br>(기시) 박혜원 주무관, 윤나영 주무관, 김지현 연구관, 송영미 연구관(과장 직무대리)(김희성 과장)<br>(RMP) 권도연(이진영) 주무관,</td></tr>
</table>

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 김영림 연구관, 김은주 과장 |
| GMP*<br>평가부서 | 바이오의약품품질관리과<br>의약품품질관리과 | GMP<br>담당자 | 김해인 심사원, 이경욱(지영혜)<br>사무관, 김은주 과장<br>김종민 심사원, 정명훈(박미자)<br>사무관, 강영아 과장 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료 |

○ 용법·용량

이 약은 항암제 사용에 숙련된 전문의료인에 의해 투약 및 관리되어야 한다.
이 약의 권장 용량은 1.25 mg/kg(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 28일 주기로서 1일째, 8일째, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다.

표 1. 이상사례 발생에 따른 권장 용량 감량 지침

| | 투여 용량 |
|---|---|
| 초회 용량 | 1.25 mg/kg, 최대 125 mg |
| 1차 감량 | 1.0 mg/kg, 최대 100 mg |
| 2차 감량 | 0.75 mg/kg, 최대 75 mg |
| 3차 감량 | 0.5 mg/kg, 최대 50 mg |

용량 조절

표 2. 투여 보류, 감량 및 투여 중단 권고사항

| 약물이상반응 | 중증도* | 용량 조절* |
|---|---|---|
| 피부 반응 | 2등급이 지속 또는 재발하는 경우 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류하는 것을 고려한다.<br>· 동일한 용량으로 치료를 재개하거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |
| | 2등급 악화<br>3등급 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 동일한 용량으로 치료를 재개하 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |
| | 스티븐스-존슨 증후군(Stevens Johnson syndrome, SJS) 또는 독성 표피 괴사 용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)가 의심 | 즉시 투여를 보류하고 진단 확진을 위해 전문의와 상담하도록 한다. |
| | SJS 또는 TEN 확진<br>4등급 또는 재발성 3등급 | 영구적으로 투여를 중단한다. |
| 고혈당증 | 혈당이 13.9 mmol/L(>250 mg/dL)를 초과하는 경우 | · 상승한 혈당이 13.9 mmol/L(≤250 mg/dL) 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 동일한 용량으로 치료를 재개한다. |
| 말초 신경 병증 | 2등급 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 처음 발생한 경우, 동일한 용량으로 치료를 재개한다.<br>· 재발한 경우, 1등급 이하가 될 때까지 투여를 보류했다가 이후 한 수준 낮은 용량으로 감량하여 치료를 재개한다(표 1 참조). |
| | 3등급 이상 | 영구적으로 투여를 중단한다. |
| 폐염증/간질성 폐질환 | 2등급 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |
| | 3등급 이상 | 영구적으로 투여를 중단한다. |
| 혈액학적 독성 | 3등급<br>2등급 혈소판 감소증 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 동일한 용량으로 치료를 재개하거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |
| | 4등급 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |

| | | |
|---|---|---|
| 기타 비혈액학적 독성 | 3등급 | · 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다.<br>· 동일한 용량으로 치료를 재개하거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조). |
| | 4등급 | 영구적으로 투여를 중단한다. |

*1등급은 경증, 2등급은 중등증, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 수준이다.

투여 방법

투여하기 전에 멸균 주사용수(Sterile Water for Injection, SWFI)로 조제한다. 조제된 용액을 멸균 5% 포도당(Dextrose) 주사액이나 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 멸균 유산화 링거(Lactated Ringer's) 주사액을 함유하는 정맥 주입 백에 넣어 희석한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 피부 반응

이 약은 스티븐스-존슨 증후군(Stevens Johnson syndrome, SJS) 또는 독성 표피 괴사 용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)의 치명적 사례를 포함한 중증 피부 약물이상반응을 일으킬 수 있다. 피부 반응은 넥틴-4(Nectin-4)가 피부에서 발현되기 때문에 나타날 것으로 예상되는 표적 이상사례이다. 이 약의 투여 시 대부분 경증 내지 중등증의 반상 구진 발진인 피부 반응이 발생하였다. 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 혹은 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 비롯해 치명적 결과를 동반한 중증 피부 약물이상반응 또한 대부분 이 약을 투여 받은 환자들의 첫 번째 치료 주기에서 발생하였다. 첫 치료주기부터 시작해 치료기간 내내 환자들을 모니터링하여 피부 반응 발생 여부를 확인한다. 경증 내지 중등증의 피부 반응에 대해서는 국소 코르티코스테로이드와 항히스타민제와 같은 적절한 치료제의 사용을 고려한다. 2등급 피부반응이 지속 또는 재발하는 경우 독성이 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류하는 것을 고려한다. 2등급 피부반응의 악화 및 3등급 피부반응의 경우 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다. SJS 혹은 TEN이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 보류하고 진단 확진을 위해 전문의와 상담하도록 한다. SJS 혹은 TEN이 확진되거나 4등급 또는 재발성 3등급 피부반응이 있는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다( '용법용량' 항 참조).

2) 고혈당증

이 약으로 치료받은 환자에서, 기존의 당뇨병 병력과 관계없이, 사망례를 포함한 고

혈당증 및 당뇨성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)이 발생하였다. 고혈당증은 고혈당증의 병력이 있거나 체질량지수가 높은(30 kg/$m^2$이상) 환자들에서 더 빈번하게 발생하였다. 기존에 당뇨병 또는 고혈당증이 있거나 발병 위험성이 있는 환자들에 대해서는 혈당 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. 혈당이 상승하면(13.9 mmol/L 초과; 250 mg/dL 초과), 상승한 혈당이 13.9 mmol/L 이하(≤250 mg/dL)로 개선될 때까지 투여를 보류한다( '용법용량' 항 참조).

3) 말초 신경 병증
이 약의 투여 시 3등급 이상의 반응을 포함하여, 주로 감각성의 말초 신경 병증이 발생하였다. 이 약의 투여를 보류하거나 감량 혹은 투여 중단이 필요할 수 있으므로, 말초 신경 병증이 새로 발생하거나 악화되는 증상에 대해 환자들을 모니터링해야 한다. 3등급 이상의 말초 신경 병증의 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다( '용법용량' 항 참조).

4) 눈 장애
이 약으로 치료받은 환자에서 눈 장애가 발생하였는데, 대부분은 눈 건조였다. 중증(3등급)의 눈 장애는 단 3명(0.4%)에서 발생하였다. 눈 건조와 같은 눈 장애의 발생 여부를 모니터링해야 한다. 눈 건조의 예방을 위해 인공눈물의 사용을 고려하고, 눈 장애 증상이 해소되지 않거나 악화되면 안과 진료를 의뢰한다.

5) 주입 부위 혈관 외 유출(Infusion site extravasation)
이 약의 투여에 따른 혈관 외 유출 발생 시 피부 및 연조직 손상이 관찰되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 정맥 접근이 양호한지 확인하고 투여 중 모니터링을 통해 주입 부위 혈관 외 유출 가능성을 확인한다. 혈관 외 유출이 발생하면, 주입을 중지하고 약물이상반응을 모니터링해야 한다.

6) 폐염증/간질성 폐 질환
이 약으로 치료받은 환자에서 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 폐염증/간질성 폐 질환이 발생하였다(3. 약물이상반응 항 참조). 저산소증, 기침, 호흡곤란 또는 방사선 검사 상 간질성 침윤과 같은 폐염증/간질성 폐 질환을 나타내는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 2등급 폐염증/간질성 폐 질환의 경우 이 약의 투여를 보류하고 용량 감소를 고려한다. 3등급 이상의 폐염증/간질성 폐 질환의 경우 이 약을 영구적으로 중단한다( '용법용량' 항 참조).

7) 배태자 독성

동물 시험 결과에 따르면 이 약은 태아에게 유해한 영향을 미칠 가능성이 있다(14. 전문가를 위한 정보 3) 비임상 정보 항 참조). 이 약의 치료를 받는 가임기 여성 환자들에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다. 가임 남성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 다른 구성성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자.

3. 약물이상반응
1) 두 건의 1상 시험(EV-101, EV-102), 한 건의 2상 시험(EV-201) 및 한 건의 3상 시험(EV-301)에서 이 약 1.25 mg/kg의 1회 용량을 최소 한 번이라도 투여 받은 환자 680명을 대상으로 이 약의 단독요법에 대한 안전성이 평가되었다.
가장 흔한 이상사례는 탈모(48.8%), 피로(46.8%), 식욕 감소(44.9%), 말초 감각 신경병증(38.7%), 설사(37.6%), 오심(36%), 소양증(33.4%), 미각 이상(29.9%), 빈혈(26.5%), 체중 감소(23.4%), 반상-구진 발진(22.9%), 건성 피부(21.6%), 구토(18.4%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(15.3%), 고혈당증(13.1%), 눈 건조(12.8%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(12.1%), 발진(10.4%)이었다.
대상 환자들 중 45%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 가장 흔한(2% 이상) 중대한 약물이상반응은 설사(2%)와 고혈당증(2%)이었다. 환자들 중 19%는 이상사례의 발생으로 이 약을 영구 중단하였다. 투약 중단을 야기한 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(4%)이었다. 대상 환자들 중 62%에서는 투약 보류를 야기한 이상사례가 발생하였다. 그 중 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(15%), 피로(7%), 반상-구진 발진(4%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(4%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(4%), 빈혈(3%), 설사(3%), 고혈당증(3%)이었다. 환자들 중 35%는 이상사례로 인해 투여 용량을 감량하였다. 용량 감량을 야기한 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(10%), 피로(5%), 반상-구진 발진(4%), 식욕 감소(2%)이었다.

2) 임상시험 중에 관찰된 약물이상반응들을 발생 빈도에 따라 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 따라 정의하였다: 매우 흔하게(10% 이상); 흔하게(1% 이상 10% 미만); 흔하지 않게(0.1%이상 1% 미만); 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만); 매우 드물게(0.01% 미만)

표 3. 약물이상반응, 통합 안전성 분석군

| 엔포투맙베도틴 단독요법* | |
|---|---|
| 혈액 및 림프계 장애 | |
| 매우 흔하게 | 빈혈 |
| 각종 위장관 장애 | |
| 매우 흔하게 | 설사, 오심, 구토 |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | |
| 매우 흔하게 | 피로 |
| 흔하게 | 주입 부위 혈관 외 유출 |
| 대사 및 영양 장애 | |
| 매우 흔하게 | 식욕 감소, 고혈당증 |
| 각종 신경계 장애 | |
| 매우 흔하게 | 미각 이상, 말초 감각 신경 병증 |
| 흔하게 | 보행 장애, 감각 저하, 말초 신경 병증, 근육 쇠약, 지각 이상, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증 |
| 흔하지 않게 | 작열감, 탈수초 다발 신경염, 이상 감각, 운동 기능 이상, 근육 위축, 신경통, 신경 독성, 종아리 신경 마비, 다발 신경 병증, 피부 작열감, 감각 소실 |
| 각종 눈 장애 | |
| 매우 흔하게 | 눈 건조 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | |
| 매우 흔하게 | 탈모증, 건성 피부, 소양증, 발진, 반상-구진 발진 |
| 흔하게 | 수포, 결막염, 수포성 피부염, 약물 발진, 홍반, 습진, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 소수포성 발진, 피부 탈락, 구내염 |
| 흔하지 않게 | 혈액 수포, 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부염, 전신 탈락 피부염, 다형성 홍반, 탈락성 발진, 간찰진, 유사 천포창, 반상 소수포성 발진, 피부 자극, 울혈 피부염 |
| 임상 검사 | |
| 매우 흔하게 | 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 감소 |

*국제의약용어(MedDRA) v23.0의 대표용어(PT). 상기 표에 열거된 약물이상반응은 임상시험(EV-101, EV-102, EV-201, EV-301) 중에 관찰되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 면역원성: 총 590명의 환자들을 대상으로 이 약 1.25 mg/kg에 대한 면역원성 검사가 진행되었다. 검사 결과 환자 15명이 베이스라인에서 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA)에 대해 양성으로 확인되었으며, 베이스라인에서 음성을 보인 환자들(N = 575) 중 총 2.8%(16명)은 베이스라인 이후 양성이었다(13명은 일시적, 3명은 지

속적). 이 약에 대한 항체를 가진 환자의 수가 제한되어 있기 때문에, 유효성과 안전성에 대한 면역원성의 잠재적 영향은 결론을 내릴 수 없다.

(2) 피부 반응: 임상시험에서 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 680명 중 55%(375명)에서 피부 반응이 발생하였다. 중증(3등급 또는 4등급) 피부 반응은 13%(85명)의 환자들에게서 발생하였는데, 그 중 대다수는 반상-구진 발진, 홍반성 발진, 발진, 약물 발진 등이었다. 중증 피부 반응이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.62개월(범위: 0.1~6.4개월)이었다. 중대한 피부반응은 3.8%(26명)의 환자들에서 나타났다. 투여 중단을 초래한 피부 반응은 2.6%이었다. EV-201(N = 214) 임상시험에서 피부 반응을 경험한 환자들 중 75%는 완전히 회복하였고 14%는 부분적으로 호전되었다(경고항 참조).

(3) 고혈당증: 임상시험에서 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 680명 중 14%(98명)에서 고혈당증이 발생하였다. 이 약 1.25 mg/kg을 투여 받은 환자들의 7%에서 중증(3~4등급)의 고혈당증이 발생하였다. 환자 2명이 치명적인 사례를 경험하였는데, 각각 고혈당증과 당뇨성 케톤산증이었다. 환자의 체질량 지수와 베이스라인 헤모글로빈 A1C 수치가 높을수록 3~4등급 고혈당증의 발생률이 일관되게 증가하는 것으로 나타났다. 5% 환자는 인슐린 치료를 새로 시작하였고 0.6% 환자는 이 약의 투여를 중단하였다. 고혈당증이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.6개월(범위: 0.1~20.3개월) 이었다. 베이스라인에서 헤모글로빈 A1C수치가 8% 이상인 환자들은 임상시험에서 제외되었다. EV-201(N = 214) 임상시험에 참여한 환자들의 경우, 마지막 평가 시점에서 61%가 완전히 회복하였고 19%가 부분적으로 호전되었다(경고항 참조).

(4) 말초 신경 병증: 임상시험에서 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 680명 중 52%(352명)에서 말초 신경 병증이 발생하였다. 감각 신경 병증과 운동 신경 병증을 포함한 중증(3~4등급)의 말초 신경 병증을 경험한 환자들의 비율은 4%이었다. 2등급 이상의 말초 신경 병증의 경우, 발병하기까지 걸린 기간의 중앙값은 4.6개월(범위: 0.1~15.8개월)이었다. 이미 2등급 이상의 말초 신경 병증이 있었던 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 5% 환자가 신경병증으로 치료중단하였다. EV-201(N = 214) 임상시험에 참여한 환자들의 경우, 마지막 평가 시점에서 19%가 완전히 회복하였고 39%가 부분적으로 호전되었다(경고항 참조).

(5) 눈 장애: 임상시험에서 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 680명 중 30%(203명)에서 눈 건조를 경험하였다. 눈 건조로 인해 1.3%(9명)의 환자가 치료를

일시 중단하였고 0.1%(1명) 환자가 치료를 영구적으로 중단하였다. 중증 (3등급) 눈 건조는 0.4%(3명)의 환자에서만 나타났다. 발현 시간의 중앙값은 1.7개월(범위: 0~19.1개월)이었다(경고항 참조).

(6) 주입 부위 혈관 외 유출: 혈관 외 유출에 따른 피부 및 연조직 반응이 이 약 투여 후 관찰되었다. 680명의 환자 중 1.6%(11명)의 환자가 피부 및 연조직 반응을 경험했으며 0.3%(2명)는 3-4등급 반응을 경험했다. 반응은 지연될 수 있다. 홍반, 종창, 체온 상승, 통증은 혈관 외 유출 후 2-7일까지 악화되었고 최고조에 달한 후 1-4주 내에 해소되었다. 0.3%(2명)의 환자에서 이차 연조직염, 물집 또는 박탈과 함께 혈관 외 유출 반응이 발생했다(경고항 참조).

(7) 폐염증/간질성 폐 질환: 임상시험에서 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 680명 중 2.2%(15명)의 환자에서 폐염증이 발생했고 0.3%(2명)의 환자에서 간질성 폐 질환이 발생했다. 환자의 1% 미만이 중증(3-4등급) 폐염증 또는 간질성 폐 질환을 경험했다(경고항 참조).

4) 시판 후 안전성 자료
외국에서 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
- 혈액 및 림프계 장애: 발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 중성구 수 감소
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 폐염증, 간질성 폐 질환
- 피부 및 피하 조직 장애: 독성 표피 괴사 용해, 스티븐스-존슨 증후군, 약물-관련 대칭성 피부 스침 및 굴측 피진, 표피 괴사

4. 일반적 주의
1) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향
이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용
이 약에 대한 공식적인 약물-약물 상호작용 연구는 실시된 바 없다. 자유 미세소관 분열제 모노메틸아우리스타틴 E(Microtubule-disrupting agent Monomethyl Auristatin E, MMAE)의 약물-약물 상호작용 가능성을 예측하기 위해 생리학적 기반의 약동학 모델이 사용되었다.

1) CYP3A4 억제제: 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하면 비결합 MMAE의 노출이 증가하는 결과가 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제(예: 보세프레비르, 클

래리스로마이신, 코비시스타트, 인디나비르, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸)와 이 약을 병용하는 경우에는 약물이상반응을 면밀히 모니터링하도록 한다.
이 약을 케토코나졸(P-당단백질(P-gp) 억제제이면서 강력한 CYP3A4 억제제)과 병용하면 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate, ADC) 노출량의 변화 없이 비결합 MMAE의 Cmax가 15% 증가하고 AUC가 38% 증가할 것으로 예측된다. 비결합 MMAE의 노출 증가로 인해 독성의 중증도 또는 빈도가 증가할 수 있다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제: 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 세인트 존스 워트*[Hypericum perforatum]*)와 병용하면 비결합 MMAE의 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약을 리팜피신(P-gp 유도제이면서 강력한 CYP3A4 유도제)과 병용하면 ADC 노출량의 변화 없이 비결합 MMAE의 Cmax가 28% 감소하고 AUC가 53% 감소할 것으로 예측된다.

3) 이 약의 다른 약물에 대한 영향
이 약의 병용투여는 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)이나 디곡신(P-gp 기질)의 노출량에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 사람 간 마이크로솜을 이용한 In vitro연구에 따르면, MMAE는 CYP3A4/5를 억제하지만 다른 CYP450 isoform을 억제하지는 않는다. MMAE는 사람 간세포에서 주요 CYP450 효소들을 유도하지 않은 것으로 나타났다.
In vitro 연구에 따르면, MMAE는 유출 운반체인 P-gp의 억제제가 아니라 기질이다. In vitro 연구를 통해 MMAE가 유방암 내성 단백질(BCRP), 다약제 내성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 운반 폴리펩티드 1B1 또는 1B3(OATP1B1 또는 OATP1B3), 유기 양이온 운반체 2(OCT2), 유기 음이온 운반체 1 또는 3(OAT1 또는 OAT3) 등의 기질이 아닌 것으로 확인되었다. 또한 MMAE는 임상적으로 관련된 농도에서 담즙산염 배출 펌프(BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 등의 억제제로 작용하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신
동물 시험 결과에 따르면 이 약은 태아에게 유해한 영향을 미칠 가능성이 있다. 암컷 랫드에 대한 배·태자 발생 연구들에서 이 약(2 또는 5 mg/kg/dose; 각각 사람 $C_{max}$의 1배와 3배)의 정맥 내 투여 시 생존 가능 태자의 수와 산자수가 감소하고 조기 흡수(early resorptions)가 증가하는 것으로 나타났다. 따라서 이 약의 치료를 받는 가임기 여성 환자들에게 투약을 권고하지 않으며 효과적인 피임을 권장한다.

2) 수유
모유 내 이 약의 유무, 모유 수유중인 아이나 모유 생성에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 6개월 동안은 수유를 하지 않는 것이 권장된다.
3) 수태능
이 약을 임상적으로 권장되는 용량에서 사람의 전신 노출량과 거의 동일한 전신 노출량으로 랫드에 반복 투여하였을 때, 랫드에서 고환 독성이 관찰되었다. 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다.
4) 임신 검사
가임기 여성은 이 약의 치료를 개시하기 전 7일 이내에 임신 검사가 권고된다.
5) 피임
가임 여성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다. 가임 남성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자들에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증 혹은 중증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애(CrCL <15 mL/min) 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 따라서 말기 신장애 환자는 투여를 권장하지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 간장애 환자 중 제한된 수의 환자(n=3)를 대상으로만 연구되었으며 중증 간장애(총 빌리루빈 > 1.5 x ULN 및 AST 모두) 환자들을 대상으로는 연구된 바 없다. 따라서 중등증 및 중증 간장애 환자는 투여를 권장하지 않는다.

11. 과량 투여시의 처치
이 약의 과량 투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량 투여된 경우, 환자가 약물이

상반응을 보이는지 면밀하게 모니터링하고 3.6일(ADC)과 2.6 일(MMAE)의 반감기를 고려하여 적절한 지지요법을 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 단회 투여 바이알의 조제

(1) 항암제의 올바른 취급 및 폐기를 위한 절차를 따른다.

(2) 투약액의 조제 및 희석 시 적절한 무균 기법을 사용한다.

(3) 환자의 체중을 기준으로 권장 용량을 계산하여 필요한 바이알의 수와 함량(20 mg 또는 30 mg)을 결정한다.

(4) 각 바이알의 약물을 아래와 같이 조제한다. 가능하면 멸균 주사용수를 동결건조 분말 위에 직접 떨어뜨리지 말고 바이알의 벽을 따라 흘러 들어가게 한다:

A. 20 mg 바이알: 멸균 주사용수 2.3 mL를 가하여 이 약 10 mg/mL을 만든다.

B. 30 mg 바이알: 멸균 주사용수 3.3 mL를 가하여 이 약 10 mg/mL을 만든다.

(5) 약물이 완전히 용해될 때까지 바이알을 천천히 돌려가며 섞는다. 조제된 바이알을 1분 이상 방치하여 기포가 사라지게 한다. 흔들어 섞지 말 것. 바이알은 조제 시간을 포함하여, 상온에 두는 시간을 10분 이내로 한다.

(6) 용액을 육안으로 검사하여 이물 및 변색 여부를 확인한다. 조제된 용액은 무색 내지 미황색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 육안 검사에서 이물이나 변색이 확인된 용액의 바이알은 폐기한다.

(7) 계산된 용량에 따라 바이알의 조제 용액을 즉시 주입용 백에 넣어야 한다. 본 제품은 보존제를 함유하지 않는다. 조제 용액은 즉시 사용하는 것을 권장한다. 조제 후 즉시 사용하지 않을 경우, 바이알을 2~8° C에서 최대 24시간 동안 냉장 보관할 수 있다. 냉동 보관하지 말 것. 조제된 용액이 담긴 미사용 바이알은 권장 보관기간이 지나면 폐기한다.

2) 주입용 백에서 희석

(1) 계산된 용량의 조제 용액을 바이알에서 취하여 주입용 백으로 옮긴다.

(2) 이 약을 5% 포도당(Dextrose) 주사액이나 0.9% 염화나트륨 주사액 혹은 유산화링거(Lactated Ringer’s) 주사액으로 희석한다. 주입용 백의 크기는 충분한 희석액을 가하여 이 약의 최종 농도를 0.3 mg/mL에서 4 mg/mL로 만들 수 있을 만큼 커야 한다.

(3) 주입용 백을 조심스럽게 뒤집어서 희석 상태의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 말 것. 주입용 백은 희석 시간을 포함하여, 상온에 두는 시간을 20분 이내로 한다.

(4) 사용 전에 주입용 백을 육안으로 검사하여 이물이나 변색이 있는지 확인한다. 희석한 용액은 무색 내지 미황색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이

는 입자가 없어야 한다. 이물이나 변색이 확인된 주입용 백은 사용하지 말 것.
(5) 바이알에 남은 미사용 약액은 폐기한다.
(6) 희석한 용액은 즉시 사용할 것을 권장한다. 준비된 주입용 백은 2~8° C에서 냉장 보관하되 주입 시간을 포함하여 16시간을 넘기지 않아야 한다. 냉동 보관하지 말 것. 주입용 백은 상온에 두는 시간을 4시간 이내로 한다.
● 이 약의 희석된 투여 용액은 폴리염화비닐(PVC), 에틸비닐 아세테이트, 폴리프로필렌(PP)과 같은 폴리올레핀으로 구성된 정맥 주입(IV) 백 또는 폴리에틸렌(PE), 글리콜 변성 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 IV 병과 호환되며, 가소제(비스(2-에틸헥실) 프탈레이트(DEHP) 또는 트리스(2-에틸헥실) 트리멜리테이트(TOTM))를 함유한 PVC, PE와 폴리에테르설폰, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 또는 혼합 셀룰로오스 에스테르로 구성된 필터 멤브레인(공극 크기: 0.2-1.2 $\mu$m)을 포함한 주입 세트와 호환된다.

3) 투여
(1) 주사액을 즉시 주입 라인을 통해 30분에 걸쳐 정맥 투여한다. 급속 또는 대량 정맥 주입(IV push 또는 bolus) 방식으로 투여하지 말 것.
(2) 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물들을 동시에 투여하지 말 것.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 동결을 피하여 2 ~ 8 ºC 에서 보관할 것.
2) 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물들을 병용 투여하지 말 것.
3) 조제 시 바이알을 흔들지 말 것. 주입용 백을 흔들지 말 것.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 약리학적 특성
① 작용 기전
엔포투맙베도틴은 요로상피암 세포의 표면에 위치한 부착 단백질인 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 복합체(ADC)이다. 엔포투맙베도틴은 미세소관 분열제인 MMAE가 프로테아제 절단성 링커(protease-cleavable linker)를 통해 결합된 인간 IgG1-kappa 항체로 구성된다. 엔포투맙베도틴의 항암 활성은 ADC가 넥틴-4가 발현된 세포에 결합한 후 ADC와 넥틴-4 복합체가 내재화되고, 단백질 분해성 절단에 의해 MMAE가 방출되어 나타난다. MMAE의 방출은 세포 내 미세소관 망을 분열시키는 데 이어 세포주기 정지와 아포토시스 세포 사멸(apoptotic cell death)을 유도한다. 엔포투맙베도틴의 표적 세포로부터 방출된 MMAE는 넥틴-4의 발현이 낮은 주변

세포 안으로 침투하여 세포독성 세포 사멸(cytotoxic cell death)을 일으킨다.

② 약력학적 영향
노출-반응 분석에서 일부 약물이상반응(예: 2등급 이상의 말초 신경 병증, 3등급 이상의 고혈당증)의 발생률은 노출량이 높을수록 더 높게 나타났다.

(2) 약동학적 특성
엔포투맙베토틴에 대한 집단 약동학적 분석은 세 건의 1상 연구 및 한 건의 2상 연구와 한 건의 3상 연구 각각에서 얻은 환자 748명의 데이터를 근거로 하였다. 국소진행성 또는 전이성 요로상피 암종 및 기타 고형 종양이 있는 환자들에 대한 단회 혹은 다회 투여 후 엔포투맙베도틴의 약동학적 특성이 평가되었다. 엔포투맙베도틴을 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 1.25 mg/kg으로 반복 투여 후 ADC와 MMAE의 축적 상태를 관찰했을 때 그 양은 극히 미량이거나 검출되지 않았다. ADC와 MMAE의 농도는 치료 1주기 후에 항정상태에 도달하는 것으로 나타났다.

표 4. 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg이 1일째, 8일째, 15일째에 투여된 첫 번째 치료주기 이후 ADC 및 비결합 MMAE의 노출 파라미터

| | ADC 평균(± SD) | 비결합MMAE 평균(± SD) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ | 28(6.1) μg/mL | 5.5(3.0) ng/mL |
| $AUC_{0-28d}$ | 110(26) μg•d/mL | 85(50) ng•d/mL |
| $C_{trough,0-28d}$ | 0.31(0.18) μg/mL | 0.81(0.88) ng/mL |

$C_{max}$= 최고 농도, $AUC_{0-28d}$= 시점 0부터 28일까지의 농도-시간 곡선 하 면적, $C_{trough,0-28d}$= 28일째 투약 전 농도

① 분포
엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg의 투여 후 ADC의 항정상태 분포 용적의 평균 추정치는 12.8 L이었다.
in vitro에서 MMAE의 사람 혈장 단백질 결합률은 68%~82%이었다. MMAE가 단백질에 강하게 결합되어 있는 약물을 치환하거나 그러한 약물에 의해 치환될 가능성은 거의 없다. In vitro 연구들에 의하면, MMAE는 P-gp의 기질이다.
② 대사
엔포투맙베도틴에서 방출된 MMAE는 그 일부가 소량 대사된다. In vitro 데이터에 의하면, MMAE의 대사는 주로 CYP3A4에 의한 산화반응을 통해 이루어진다.
③ 소실
환자들에서 ADC와 비결합 MMAE의 평균 청소율(CL)은 각각 0.11 L/h와 2.11 L/h이었다. ADC의 소실은 3.6일의 반감기로 다중 지수적인(multi-exponential) 감소를 보

였다.
MMAE의 소실은 엔포투맙베도틴에서 방출되는 속도에 의해 제한되는 것으로 나타났다. MMAE 소실은 2.6일의 반감기로 다중 지수적인(multi-exponential) 감소를 보였다.
④ 배설
MMAE은 주로 대변을 통해 배출되며 소변으로 배설되는 양은 더 적다. MMAE를 함유한 또 다른 ADC의 단회 투여 후, 투여된 전체 MMAE 중 대략 24%가 1주일에 걸쳐 대변과 소변에서 불변 상태로 회수되었다. 회수된 MMAE의 대부분은 대변으로(72%) 배설되었다. 엔포투맙베도틴 투여 후에도 MMAE는 유사한 배설 프로파일을 가질 것으로 예상된다.
⑤ 특수집단
고령자
집단 약동학적 분석에서, 연령[범위: 24~90세; 65세 초과: 60%(450/748명), 75세 초과: 19%(143/748명)]은 이 약의 약물 동태에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

신장애
경증(크레아티닌 청소율; CrCL >60~90 mL/min; n=272), 중등증(CrCL 30~60 mL/min; n=315), 중증(CrCL 15~<30 mL/min; n=25)의 신장애 환자에 이 약 1.25 mg/kg의 투여 후 ADC와 비결합 MMAE에 대한 약물 동태가 평가되었다. 경증, 중등증, 중증 신장애 환자들에게서 관찰된 ADC 또는 비결합 MMAE의 AUC 노출은 신기능이 정상인 환자들에 비해 유의한 차이가 없었다. 이 약은 말기 신장애(CrCL <15 mL/min) 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

간장애
전이성 요로상피암 환자들에 대한 임상시험 자료를 이용해 집단 약동학적 분석을 실시한 결과, 간 기능이 정상인 환자들과 비교 시 경증 간장애(총 빌리루빈 1~1.5 × ULN 및 AST모두, 또는 총 빌리루빈 ≤ ULN 이고 AST > ULN, n=65)가 있는 환자들에서 비결합 MMAE의 AUC노출은 37% 증가하였고 ADC의 노출량은 유의한 차이가 없었다. 이 약은 중등증 간장애 환자 중 제한된 수의 환자(n=3)를 대상으로만 연구되었으며 중증 간장애(총 빌리루빈 > 1.5 x ULN 및 AST 모두) 환자들을 대상으로는 연구된 바 없다.

2) 임상시험 정보
국소 진행성 또는 전이성 요로상피암
EV-301

이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제로 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 608명이 등록한 EV-301 임상시험(공개, 무작위 배정 방식의 제3상 다기관 임상시험)에서 엔포투맙베도틴의 유효성이 평가되었다. 환자들은 1:1로 무작위 배정되어 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg을 투여 받거나 시험자의 결정에 따라 화학요법 제제인 도세탁셀(38%), 파클리탁셀(36%), 빈플루닌(26%) 중 하나를 투여받았다.

환자들의 연령 중앙값은 68세(범위: 30~88세)이었고, 77%가 남성이었으며, 백인(52%)과 아시아인(33%)이 대부분을 차지하였다. 총 76명(13%)의 환자가 3차 이상의 이전 전신요법 치료를 받았다. 환자들 중 52%(314명)가 이전에 PD-1 억제제로 치료를 받았고, 47%(284명)가 PD-L1 억제제로 이전 치료를 받았으며, 그 외 1%(9명)의 환자들은 PD-1 억제제와 PD- L1 억제제 치료를 모두 받았다. 이전에 시스플라틴 기반 요법으로 치료를 받은 환자 비율은 63%(383명), 카르보플라틴 기반 요법으로 이전 치료를 받은 환자 비율은 26%(159명)이었고 그 외 11%(65명)의 환자들이 시스플라틴 기반 치료와 카르보플라틴 기반 치료를 모두 받았다.

표 5 및 그림 1에는 EV-301에서 나타난 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 5. EV-301에서 확인된 유효성 결과

| 평가변수 | 엔포투맙베도틴<br>n = 301 | 화학요법<br>n = 307 |
|---|---|---|
| 전체 생존기간(OS) | | |
| 사례를 보인 환자 수(%) | 134(44.5) | 167(54.4) |
| 중앙값(개월)(95% CI) | 12.9(10.6, 15.2) | 9.0(8.1, 10.7) |
| 위험비(95% CI) | 0.702(0.556, 0.886) | |
| 단측 p-값 | 0.00142* | |
| 무진행 생존기간(PFS)† | | |
| 사례를 보인 환자 수(%) | 201(66.8) | 231(75.2) |
| 중앙값(개월)(95% CI) | 5.6(5.3, 5.8) | 3.7(3.5, 3.9) |
| 위험비(95% CI) | 0.615(0.505, 0.748) | |
| 단측 p-값 | <0.00001‡ | |

* 사전 설정된 유효성 경계 = 0.00679, 단측(301건의 관찰된 사망 사례 수에 의해 보정됨)

† 연구자가 RECIST v1.1을 사용하여 평가함.

‡ 사전 설정된 유효성 경계 = 0.02189, 단측(432건의 관찰된 PFS1 사례 수에 의해 보정됨)

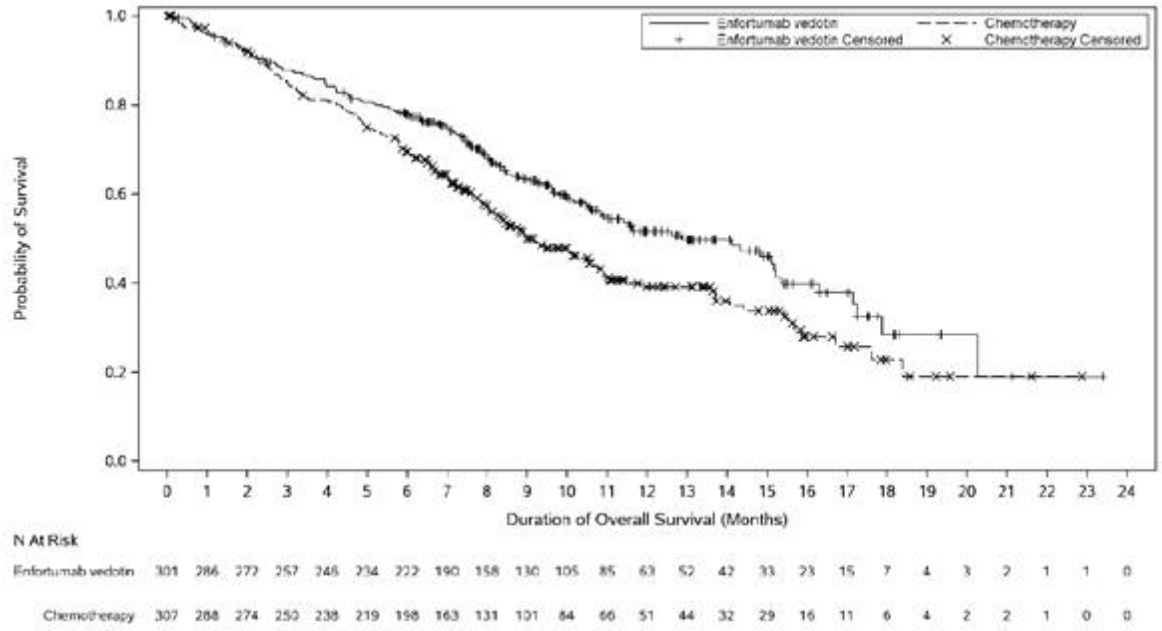



그림 1. 전체 생존기간(OS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선

3) 비임상 정보

① 랫드와 원숭이를 대상으로 한 독성시험에서 피부 병변이 확인되었다. 그러한 피부 변화는 6주의 회복기간이 끝날 때 회복되었다.

② MMAE는 랫드를 대상으로 한 체내 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하는데, 이는 미세소관 분열제의 약리 작용과 일치한다.

③ 랫드를 대상으로 한 배·태자 발생 독성 연구에서 엔포투맙베도틴은 용량에 따라(2 mg/kg 또는 5 mg/kg) 모체의 체중 증가량을 감소시키고 5 mg/kg 용량 수준에서 먹이 섭취량의 감소를 야기하였다. 태자 독성이 2 mg/kg과 5 mg/kg(각각 인체 Cmax의 1배와 3배)의 용량 수준 모두에서 확인되었는데, 2 mg/kg 용량 수준에서는 산자수가 감소하였고 일일 5mg/kg 투여군에서는 새끼 전체가 폐사하였다. 산자수 감소는 조기 흡수(early resorptions)의 증가로 나타났다. 2 mg/kg 용량 수준에서 생존 태자의 평균 체중은 대조군과 비교해 감소하였다. 엔포투맙베도틴과 연관성이 있는 태자 골격 변이(skeletal variations)는 태자 체중의 감소와 관련된 발육 지연으로 간주되었는데, 이러한 골격 변이에는 흉골분절(sternebrae)의 비대칭, 유착, 불완전 골화, 형태 이상과 경추궁(cervical arch)의 형태이상, 흉추체(thoracic centra)의 편측성 골화 등이 있었다. 엔포투맙베도틴과 관련된 태자 외형 이상이나 내장 이상(기형 또는 변이)은 없었다. 또한, 임신 6 일째와 13 일째에 MMAE(0.2 mg/kg;Cmax는 권장 임상 용량 투여 시 인체 Cmax의 1.1배)의 정맥 투여 결과, 배·태자 치사와 태자 외부 기형(혀 돌출, 뒷다리 회전이상, 위벽 파열,

하악 결손)이 나타났다.
④ 랫드에서 고환 독성이 확인되었다. 고환 독성 소견으로 정세관의 퇴화와 부고환의 정액저하증 등이 있었다. 이러한 소견은 24주의 회복기간이 끝날 때까지 부분적으로 회복되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 동결을 피하여 냉장(2~8℃) 보관
사용기간 : 제조일로부터 36개월

○ 제조원

| 구분 | 제조원 | 제조국 | 소재지 |
|---|---|---|---|
| 수입(수입자) | 한국아스텔라스제약(주) | 대한민국 | 서울특별시 강남구 테헤란로 521 , 7층(삼성동, 파르나스타워) |
| 전공정위탁제조(제조의뢰자) | Astellas Pharma Europe B.V. | 네덜란드 | Sylviusweg 62 2333 BE Leiden |
| 일부공정위탁제조(제조자) | Astellas Pharma Inc. Toyama Technology Center | 일본 | 2-178 Kojin-machi, Toyama City, Toyama 930-0809, Japan |
| 일부공정위탁제조(제조자) | SAFC, Inc. | 미국 | 645 Science Drive Madison, WI 53711, USA |
| 일부공정위탁제조(제조자) | Lonza AG | 스위스 | Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland |
| 일부공정위탁제조(제조자) | Baxter Oncology GmbH | 독일 | Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany |
| 일부공정위탁제조(제조자) | Astellas Ireland Co. Ltd. | 아일랜드 | Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland |

## 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 <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 | 안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료 | 제조 및 품질관리 기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2021.10.18. | 2021.10.18. | 2021.10.18. | | 2021.10.27. | |
| 보완요청 일자 | (1차) 2022.03.22.<br>(2차) 2023.02.22. | (1차) 2022.03.18.<br>(2차) 2023.02.21. | 2022.07.05. | | 2022.01.21. | |
| 보완접수 일자 | (1차) 2023.02.15.<br>(2차) 2023.03.06. | (1차) 2023.02.15.<br>(2차) 2023.03.06. | 2023.01.31. | | 2023.02.15. | |
| 최종처리 일자 | 2023.03.10. | 2023.03.08. | 2023.02.13. | | 2023.02.20. | |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | | 5 | | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | | 나 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| 제출자료 | 제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | ○ | ○ | X | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | ○ | ○ | |
| 면제사유 | ■ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음<br>■ 제6호나목(가교자료)은 제26조 제6호 별표9에 해당하는 희귀의약품이므로 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) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 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

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 고환독성

2) 포도당항상성

3) 조직교차반응

4) 광독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 엔포투맙 베도틴은 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 접합체(ADC)로서, 세포 표면의 넥틴-4 단백질에 결합된 엔포투맙 베도틴은 세포 내에 흡수되어 방출된 튜불린 중합 저해제인 MMAE에 의해 암 세포에서 세포독성을 유발함. 넥틴-4는 요로상피암, 유방암, 폐암, 췌장암, 난소암 등 다양한 암 세포에서 발현되며 요로상피암 세포의 표면에서 높은 수준으로 발현함.
- 신청 적응증은 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료제로서 신속심사대상으로 지정받았으며, 희귀의약품으로 허가되었음.
- 백금 함유 요법에 의한 일차 치료 후 전이성 요로상피암에 대하여 사용 가능한 치료 옵션으로 PD-1/PD-L1 억제제인 아테졸리주맙, 펨브롤리주맙과 니볼루맙이 있으며, 백금 및 PD-1/PD-L1 억제제 치료 이후 진행성 요로상피암에 대해 허가된 의약품은 없음. 따라서 백금 및 PD-1/PD-L1 억제제 치료 이후 진행성 요로 상피암 치료제에 대한 미충족 수요가 있음.
- 비임상 시험은 반복투여독성시험자료, 유전독성시험자료, 생식발생독성시험자료, 기타독성시험(조직교차시험, 광독성시험) 제출함. 랫드와 원숭이에서 반복투여에서 피부 및 골수 독성(주로 적혈구계, 백혈구계)이 관찰되었으며, 수컷 생식 조직(고환, 부고환, 전립선, 정낭), 비장, 눈(각막), 림프, 유선, 부신, 하더선, 간 등에 영향을 미침. 피부와 주사부위의 약물관련 영향은 MMAE를 사용한 Nectin-4 지향 ADC의 표적 매개 독성과 일치하며, 유전독성 및 배태자 독성의 잠재성이 있음.
- 엔포투맙 베도틴은 Nectin-4에 높은 특이성이 있는 ADC이며, 1차 약력학적 시험 결과, ADC-Nectin-4 결합체의 내재화가 시작되고 그 뒤 리소좀 구획으로 이동해 단백분해효소 절단을 통해 세포내로 MMAE가 방출되는 다단계 과정으로 발생됨. 생체내 시험에서, 환자유래인간 방광암 세포 이종이식에서 AGS-22M6E는 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 유도하였으며, 인간 유방암 이종이식 모델에서도 유사한 약리학적 활성을 보였음. 또한, 임상적으로 유의한 농도에서 심혈관, 호흡계 또는 중추 신경계에서 안전성 약리학 실마리정보를 나타내지 않음.
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상시험은 한국을 포함한 17개 국가에서 수행중인 공개, 무작위배정, 제 3상 임상시험(EV-301)으로, 전체생존기간 중간값은 엔포투맙 베도틴군은 12.88개월, 화학요법군은 8.97개월로 HR=0.70(95% CI 0.56, 0.89)으로 통계적으로 유의하게 엔포투맙 베도틴군에서 더 길었으며, 무진행생존 중앙값은 엔포투맙 베도틴군은 5.55개월, 화학요법군은 3.71개월로, HR=0.615 (95% CI 0.505, 0.748)로 엔포투맙 베도틴군에서 유의하게 더 길었음.
- 핵심 임상시험(EV-301)의 시험 대상자는 PD-1/PD-L1 요법 이후 질병이 진행된 환자로서 백금기반 화학요법을 사용한 경험이 있는 요로 상피암 환자로 원발 종양으로 방광 또는 요도 암(66.3%)과 상부요로암(33.6%)이 포함되어 있으며 넥틴-4 발현여부에 대한 검사는 임상시험 등록시 요구되지 않았음. 시험대상자는 신청 적응증의 환자군의 특성을 적절히 반영하고 있음. 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg을 28일 주기로 1일째, 8일째, 15일째에 투여시, 화학요법 대비 사망에 대한 위험비는 0.702로, 전체 생존기간을 유의하게 연장하였으며, 원발암 종류에 따라 유의한 차이는 없었으며 무진행 생존 및 객관적 반응율 등의 2차 유효성 평가변수에서도 엔포투맙 베도틴의 신청 적응증에 대한 유효성을 입증하였음. 추가로 보완자료로 넥틴-4 발현여부에 따른 하위분석을 통한 임상적 유익성 추가고찰자료를 제출하였으며 넥틴-4 점수가 낮은 대상자도 치료에 반응을 나타냈으므로 신청 품목의 투여 대상자로 넥틴-4 발현 여부 검사는 필요하지 않음은 인정가능함.

- 신청 효능효과 치료 차수 관련하여 PD-1 또는 PD-L1 억제제뿐만 아니라 화학요법 후에 투여되어야 함. 핵심임상시험에서 대부분이 3차 치료(PD-1/PD-L1 억제제 또는 화학요법 치료 순차적 진행)로 진행되었음. NCCN 가이드라인과 동일하며 신청 효능효과는 타당하다고 사료됨.
- 신청품목은 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능하나, 핵심임상시험 중 한국인 대상자에 대한 약동학, 유효성 및 안전성 평가 자료를 추가로 제출하였음.
- 위해성관리계획은 '피부반응', '고혈당증', '말초신경병증', '눈장애', '주입부위 혈관외 유출', '폐염증/간질성 폐 질환'을 규명된 위해성으로 설정하였으며, 및 비임상 시험에서 나타난 배·태자독성과 관련하여 '고환 독성'을 중요한 잠재적 위해성으로 설정함. 또한 중등증 및 중증의 간장애 환자에 대해 부족정보로 추가 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 환자용 사용설명서를 제출함.
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨.

## [약어 및 정의]

- Enfortumab vedotin : 엔포투맙 베도틴
- Nectin-4 : 넥틴-4

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 엔포투맙 베도틴은 세포 표면의 넥틴-4 단백질의 V영역에 결합하여 ADC-넥틴-4 복합체를 형성함으로써 암세포에서 세포독성을 유발함. 넥틴-4에 결합된 엔포투맙 베도틴은 세포 내에 내재화되어 리소좀으로 이동하여, 단백질 가수분해에 의한 vc-링커의 절단으로 MMAE가 방출됨. MMAE의 세포 내 방출이 튜불린 중합을 저해하여 G2/M기의 세포 주기 정지와 세포 사멸(apoptosis)을 유도함. 방출된 MMAE는 넥틴-4를 낮게 발현하는 인근의 세포안으로 들어가 퍼지면서 세포독성에 의한 세포 사멸

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 엔포투맙 베도틴(enfortumab vedotin, ASG-22CE)은 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 접합체(ADC)로서, 아스텔라스(Astellas Pharma Global Development Inc.)와 씨젠(Seagen Inc.)이 요로상피암 치료용으로 공동개발하였음.
- 국내 신약으로 국외로는 미국과 유럽에 허가되어 있음.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전이성 요로상피암(UC)은 UC는 연간 212,000명 이상의 환자들을 사망에 이르게 하는 흔한 공격성 악성종양임. 방광에서 생기는 UC가 전체 UC 사례의 90%를 차지하며 나머지는 요로의 다른 부분들에서 발생함. 조직학적 형태에 있어 UC는 방광암의 90%를 차지하고 전세계적으로 10번째로 흔한

암으로 2020년에 신규 발생 환자 수가 570,000명 이상이었음. 유럽의 경우, 2020년에 약 203,000명이 새롭게 방광암 환자로 진단되었고 약 67,000명이 방광암으로 사망하였음. 전이성 UC의 5년 사망률은 85%를 초과함.

- 요로상피 악성종양 중 나머지 5~10%는 상부요로(신우와 요관 포함)나 요도에서 발생함. 상부요로상피암은 흔치 않지만 예후가 좋지 않음. 가능한 경우, 상부요로상피암 환자들은 우선적으로 근치적 신요관절제술(RNU)로 치료를 받으나 수술에 부적합한 환자들은 보통 시스플라틴 함유 화학요법에도 부적합하며, RNU를 받은 적이 있는 환자들은 신장 기능의 약화로 인해 대개 시스플라틴 화학요법에 부적합한 상태가 되므로 이러한 환자 집단에서는 강한 미충족 수요가 있음.
- 요로상피암은 진행성 질환으로서 일부 환자들에서 국소 진행성 또는 전이성 암으로 나타나거나 진행됨. 환자들 중 약 12%가 진단 시점에서 국소 진행이나 전이 상태를 나타냄. 치료를 받지 않은 전이성 요로상피암 환자들의 중위 생존기간은 3~6개월을 넘는 경우가 거의 없었음. 전이성 요로상피암에 대하여 일차 치료를 받은 환자들의 경우, 전체 생존기간(OS)은 중앙값 기준으로 약 12~14개월이고 현재 권장되고 있는 시스플라틴 함유 화학요법으로도 5년 사망률이 85%를 초과함.
- 전이성 요로상피암(UC)에 대한 표준 치료법

  (1차 치료) 신장 기능과 신체 활동 상태가 양호한 환자의 전이성 UC에 대한 일차 치료는 MVAC(메토트렉세이트 + 빈블라스틴 + 독소루비신 + 시스플라틴) 또는 젬시타빈과 시스플라틴의 병합 같은 시스플라틴 기반의 병용 요법으로 구성됨. 이러한 병용 요법은 10~15%의 완전 반응(CR)을 포함해 약 50%의 전반적 반응률(ORR)을 제공함. UC 환자들 중 절반 가량은 전신 활동상태(수행도) 불량이나 신기능 장애 또는 그 외 심부전, 난청, 말초 신경병증 같은 동반질환으로 인해 시스플라틴 함유 화학요법을 견뎌내지 못하며, 이러한 환자들에 대해서는 일차 치료 상황에서 전형적으로 카보플라틴 기반 요법이 시행함.

  (2차 치료) 백금 함유 요법에 의한 일차 치료 후 전이성 UC에 대하여 사용 가능한 치료 옵션은 거의 없음. PD-1/PD-L1 억제제인 아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙은 국소 진행성 또는 전이성 UC에 대하여 백금 제제 치료 후 사용할 수 있는 치료제임.  백금 및 PD-1/PD-L1 억제제 치료의 후속 치료로 사용허가된 의약품은 없음. PD-1/PD-L1 억제제로 일차 치료를 받는 시스플라틴 부적합 환자들은 보통 쇠약한 고령자로서 미충족 의료 수요가 매우 높은 편임. UC 환자들의 거의 절반은 시스플라틴 함유 화학요법을 견뎌내지 못하며, PD-1/PD-L1 억제제 치료 이후의 최적 이차 요법에 관한 데이터는 제한적임.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청 품목과 동일한 세포독성 성분인 MMAE를 함유하는 다른 ADC 약물인 브렌툭시맙 베도틴(애드세트리스주, 호지킨 림프종)과 폴라투주맙 베도틴(폴라이비주, 거대B세포 림프종)에서 표적외 유해반응으로 말초신경병증과 주입관련 반응이 있음.
- 임상시험 중 경고항으로 피부반응, 고혈당증, 말초 신경 병증, 각종 눈장애(주로 눈 건조), 주입 부위 혈관 외 유출, 폐렴, 배태자 독성(비임상시험 근거)을 설정함.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (2021.7.1.)

- 신속심사 대상 지정(2021.7.13.) : 생명을 위협하거나 중대한 질환 치료제

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 엔포투맙베도틴(Enfortumab vedotin)

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량, 삼투압)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 알파-알파-트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액 <해당 없음><br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제<br>■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)<br>■기타(순도, 함량, 삼투압)<br>*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 | -60℃ | 병/PC | 적합 |
| 가속시험 | -20±5℃ | | |
| 가혹시험 | 5±3℃<br>25℃/60% RH | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5±3℃ | 바이알/유리 | 적합 |
| 가속시험 | 25℃/60% RH | | |
| 가혹시험 | 40℃/75% RH<br>광안정성(ICH Q1B) | | |
| 사용 중 안정성 시험 | 투여상황 시뮬레이션 | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광보관, 동결을 피하여 냉장(2~8ºC) 보관, 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 반복 투여 독성 시험 | | 랫드 (SD) | 정맥 (I.V.) | 4주 (1회/주) 5주 회복 | 0, (AGS-22M6E)1.5, 10, 15, (AGS-22M6) **10mg/kg**[1] (수컷 n=6) | × | 8226169 |
| | | | | 4주 (1회/주) 6주 회복 | 0, (AGS-22M6E)2, **5**[2], 10, (AGS-22M6)10mg/kg (암수컷 n=3~10) | ○ | 20005662 |
| | | | | 3개월 (1회/주, 총 13회) 1주 회복 | 0, (AGS-22C3E)0.5, 2, **5**[2]mg/kg(암수컷 n=9~10) | ○ | 20117437 |
| | | 원숭이 (Cynomolgus) | 정맥 (I.V.) | 4주 (1회/주) 6주 회복 | 0, (AGS-22M6E)1, **3**[1], 6, (AGS-22M6)6mg/kg MMAE 0.1093/0.0545mg/kg (암수컷 n=2~3) | ○ | 20005664 |
| | | | | 4주 (1회/주) 6주 회복 | 0, (AGS-22M6E)**3**[1], (AGS-22CE) 3**mg/kg**[1](암수컷 n=2~3) | ○ | 20021751 |
| 유전 독성 | in vitro | 복귀돌연변이 | Ames | 48~72시간 | (MMAE)0.25 ~ 5,000 μg/plate | ○ | AA66EH-503-B |

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시험 | | 시험 | | | | | TL |
| | in vitro | 염색체 이상 | L5178Y | 4, 24시간 | (MMAE) 0.05 ~ 100 ng/ml | ○ | 8204155 |
| | in vivo | 랫드 (SD) | 정맥 (I.V.) | 1회 | (MMAE)0, 0.01, 0.1, 0.2mg/kg (수컷 n=5) | ○ | 8204151 |
| 생식·발생독성시험 | 배·태자 | 랫드 (SD) | 정맥 (I.V.) | 임신6~13일 (1회/주) 2회 | 0, (SGN-35)1[3], 3, 10, (MMAE)0.2mg/kg(암컷 9~25) | ○ | 8204397 |
| | | | | | (Enfortumab Vedotin) 0, 2, 5mg/kg(암컷 n=6) | ○ | 20119695 |
| 기타 독성 시험 | 고환 독성 | 랫드 (SD) | 정맥 (I.V.) | 4주 (1회/주) | (Enfortumab Vedotin) 0, 2mg/kg(수컷 n=5) | ○ | 20135474 |
| | 포도당 항상성 | 인간 섬 및 골격근 세포 | in vitro | 4, 12시간 | - MMAE 0.01~100ng/mL<br>- MMAE ADC 0.01~100ng/ml | × | 18022-076622 |
| | 조직 교차 반응 | 원숭이 (Cynomolgus) | in vitro | - | - 대조군: H3-1.4.1.2-vcE-biotin 2.0mg/ml<br>- 실험군: AGS-22M6E-biotin 1.3mg/ml | × | ES10-002 |
| | | 인간 | in vitro | - | - 대조군: mouse IgG1(MOPC21) 1.0mg/ml<br>- 실험군: (Nectin-4) M22-244b2.1.1.1 1.3mg/ml | × | ES10-001 |
| | | 인간 | in vitro | - | - 대조군: AGS-22M6E-biotin 5μg/ml<br>- 실험군: AGS-22M6E-biotin 2.5, 5, 10μg/ml | ○ | 8236219 |
| | 광독성 | - | in vitro | - | MMAE에 대해 290-700nm의 파장 범위에서 흡수하지 않음 | × | TRN-2926-A |

[1] NOAEL

[2] MTD

[3] NOEL

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 미수행

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

#### 4.2.2.1. AGS-22M6E 및 AGS-22M6를 랫드에 4주 동안 정맥 투여 후 5주 회복 기간을 둔 독성시험

- 수컷 SD 랫드에 AGS-22M6E을 0, 1.5, 10, 15mg/kg 및 AGS-22M6을 10mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, AGS-22M6E 15mg/kg은 독성과 연관이 있었고, 세번째 투여 후 체중 감소 또는 이상 임상적 징후인 심한 궤양/딱지, 활동 감소, 창백, 만졌을 때 차가움 등으로 투여를 조기 중단하고 회복기로 들어감. ≥10mg/kg에서 시험 물질 관련 평균 체중 감소, 사료섭취량 감소, 심각한 궤양/딱지가 관찰됨. AGS-22M6E ≥10mg/kg에서 평균적혈구 용적(MCV) 및 절대 망성적혈구수 증가, RBC 매개변수 감소, 혈소판, 총림프구, AST, ALT, γ-GGT 및 ALP 증가, 알부민/글로불린 비율 감소가 관찰됨. AGS-22M6E 10mg/kg에서 전립선, 정낭 고환, 흉선의 무게가 감소됨. AGS-22M6E ≥10mg/kg에서 골

수 세포 감소증, 혈액내 세포 찌꺼기, 괴사, 유사 분열 양상 소견이 관찰되었으며, AGS-22M6E 10mg/kg에서 주사 부위의 일부, 고환, 부고환, 전립선, 정낭, 골수, 유선, 비장, 간, 림프 조직, 장에서 변화가 관찰되었으며, 1.5mg/kg에서 부신과 고환에서 변화가 관찰됨.

#### 4.2.2.2. AGS-22M6E 및 AGS-22M6를 랫드에 4주 동안 정맥 투여 후 6주 회복 기간을 둔 독성시험

- 암수컷 SD 랫드에 AGS-22M6E을 0, 2, 5 10mg/kg 및 AGS-22M6을 10mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, AGS-22M6E 10mg/kg로 투여후 27일째 1마리 사망함. 이 동물은 투여후 11일째 목뒤쪽, 머리, 꼬리 등쪽에 중등도~중증 찰과상/궤양이 관찰되었으며, 14~21일에 체중 감소가 나타남. 16일째 임상화학분석에서 ALT(수컷에서 대조군에 비해 >76배) 및 AST(수컷에서 대조군에 비해 >54배) 증가함. ALP, GGT, 빌리루빈 2~5배 증가함. 16일째 높은 호중구 수준(대조군 대비>10배), 중등도 높은 백혈구수, 중등도 낮은 림프구수, 미미하게 감소된 순환 적혈구 질량(RBC수, 혈색소 농도, 헤마토크릿)이 관찰됨. 10mg/kg 수컷에서 체중이 중등도로 감소하였으며, 사료섭취량은 21~28일에 10mg/kg 수컷에서 미미하게 낮음. AGS-22M6E 5mg/kg투여군 대다수에서 약간의 피부 찰과상, 10mg/kg 모두에서 약간~중등도 피부 찰과상/궤양, 10mg/kg 일부에서 소변 착색 등이 관찰됨. AGS-22M6E 5mg/kg, 10mg/kg에서 16~29일에 적혈구 질량 표지자(RBC수, 혈색소 농도, 헤마토크릿)감소, MCV, 적혈구 분포폭(RDW), 평균 적혈구 혈색소(MCH), 망상적혈구수 증가가 관찰됨. 10mg/kg에서 약간의 구상적혈구, 분열적혈구, 가시적혈구 등의 비정상 RBC 모양의 발생률이 높음. 회복군(64일째) 모든 적혈구 매개변수는 대조군과 유사하게 회복되었으나 수컷 5mg/kg과 암수컷 10mg/kg군에서 RBC수와 MCV는 예외임. 또한, 10mg/kg군에서 RDW(수컷에 한함)와 MCH는 미미하게 증가함. AGS-22M6E 5, 10mg/kg에서 ALT, AST, ALP, GGT 증가, 10mg/kg에서 알부민 농도가 감소하였으며, 회복기때 완전히 회복됨. AGS-22M6E에 대한 노출은 대략적으로 용량 비례하고, 암수컷의 차이는 없음. AGS-22M6E 투여후 최대 MMAE 농도는 최대 ADC Cmax의 약 0.3~0.5%임. ADC, TAb, MMAE의 실질적인 전신 축적은 AGS-22M6E의 주1회 투여 일정에서 관찰되지 않음. AGS-22M6E 및 AGS-22M6의 반복 정맥 투여는 ADA 항체로 중등도 면역반응을 유발함. 혈청 전환의 정도는 암수컷간 유사함. AGS-22M6E 관련 변화는 고환의 관상피 변성, 부고환의 저정자증/관내 비정상 정세포, 대퇴골수의 저세포증이 관찰되며, 29일째 암수컷 피부의 궤냥, 표피 비후, 표피 염증이 관찰됨. 회복기 이후 64일째 고환과 부고환 소견은 더 두드러졌으며, 골수 저세포증과 피부 궤양/염증은 관찰되지 않음. MTD는 5mg/kg임.

#### 4.2.2.3. Enfortumab Vedotin(AGS-22CE, AGS-22C3E)을 랫드에 3개월 동안 정맥 투여 후 1주 회복 기간을 둔 독성시험

- Enfortumab Vedotin을 암수컷 랫드에 0, 0.5, 2, 5mg/kg으로 3개월간(주1회) 투여한 결과, 체중은 수컷의 5mg/kg군에서 18% 감소 및 사료섭취량은 0.5mg/kg군에서 감소됨. 매우 경미하거나 중등도인 수정체 후낭 혼탁은 대조군 및 모든 그룹에 걸쳐 관찰되었으며, 수컷의 ≥5mg/kg에서 고환 무게 감소, 암컷의 ≥2mg/kg에서 부신 무게 감소 및 ≥5mg/kg에서 간 무게 증가가 관찰됨. 5mg/kg에서 머리, 얼굴, 등, 등쪽 경추 부위에서 경미~중등도 찰과상이 관찰되었으며, 미미한 비정상 유사분열 양상과 표피 및 부속기의 단일 세포 괴사가 관찰되었으며, 이는 혈청세포 피각화, 표피 가시세포증, 미란/궤양 및 단핵세포 침윤 등의 다른 변화와 일반적으로 연관 있음. ≥5mg/kg에서 등쪽 피부에서 딱지(혈청세포 피각화)가 관찰되었고, ≥2mg/kg에서 주사부위 근처 말단 꼬리에서 찰과상이 관찰됨.

망상적혈구, MCV, MCH는 경미하게 증가, RBC수, 혈색소 농도, 헤마토크릿은 미미하게 감소, ALT, AST, ALP, GGT는 5mg/kg에서 경미하게 증가, 빌리불린, 알부민, 알부민:글로불린 비율은 5mg/kg에서 미미하게 감소, 글로불린은 5mg/kg에서 증가함. 알부민(암컷만) 및 알부민:글로불린의 약간 감소 외에 ALT, ALP, GGT가 약간 증가(수컷 1마리)하였지만, 현미경적 관찰 결과 상관관계 없음. 수컷 5mg/kg, 암컷 ≥2mg/kg에서 유선의 위축, ≥2mg/kg에서 고환에 변성/위축과 고환 간질세포의 비정상 유사 분열 양상, 부고환에서 세포 찌꺼기, 감소된 정자, 5mg/kg에서 부고환 내 표피세포의 단일세포 괴사, 혈청세포 피각화(딱지), 표피 가시세포증, 미란/궤양, 단핵세포 침윤, 수컷 1마리에서 골수내 경미한 적혈구 과세포증, 수컷 5mg/kg에서 피부의 비정상 유사분열 양상 및 단일세포 괴사, 수컷≥0.5mg/kg, 암컷 5mg/kg에서 대조군 대비 각막 내 증가한 유사 분열 양상의 증가, ≥0.5mg/kg에서 부고환과 주사부위의 변화가 관찰됨. 노출은 대략 용량 비례적이며, 암수컷 차이는 없음. $AUC_{0-t}$는 0.5, 2, 5mg/kg에서 첫 투여 주기에서 각각 168, 766, 2,300μg・hr/mL이며, $C_{max}$는 각 농도에서 15.9, 40.4, 125μg・hr/mL임. ADC 및 MMAE의 실질적인 전신 축적은 관찰되지 않음. 투여 85일째 독성학적 특성에 영향을 미친 ADA의 형성으로 면역 반응을 유도함. 표적기관에는 5mg/kg에서 하더선, 피부, ≥2mg/kg에서 고환, 부고환, 유선, ≥0.5mg/kg에서 눈, 주사부위이며, 이들 조직에서의 일차 조직학적 소견은 비정상 유사 분열 지수, 단일세포괴사, 퇴화/위축임. 소견과 변화 있는 조직의 특성을 고려할 때 현미경적 변화는 유해한 것으로 간주되나, 사망률이 없고, 중증 독성으로 간주되지 않음. 따라서, MTD는 5mg/kg임.

#### 4.2.2.4. AGS-22M6E 및 AGS-22M6를 원숭이에 4주 동안 정맥 투여 후 6주 회복 기간을 둔 독성시험

- 암수컷 원숭이에 AGS-22M6E을 0, 1, 3, 6mg/kg, AGS-22M6을 6mg/kg 및 MMAE 0.1093, 0.0545mg/kg 용량(1일과 8일에는 0.1093mg/kg으로 투여한후 16일째부터 용량을 줄여서 0.0545mg/kg으로 투여함)으로 4주간(주1회)투여 후 6주 회복 기간을 둠(6mg/kg군의 모든 동물은 수의사와 상담 후 15일, 22일에는 투여하지 않음). MMAE군에서 암수컷에서 낮은 사료섭취량 및 설사가 관찰되었으며, 29일까지 지속됨. MMAE군에서 암수컷 모두 2주 동안 체중 감소가 관찰되었으나, 이는 설사 또는 후속 탈수 및 낮은 사료섭취량의 부차적인 것으로 간주됨. AGS-22M6E 1mg/kg군의 1마리에서 두 눈의 수정체 후낭 상의 경미한 착색된 수정체 세포 및 혼탁이 관찰, AGS-22M6 6mg/kg군의 1마리에서 4주차에 한쪽눈에 깊은 각막 색소침착이 관찰됨. AGS-22M6E 1, 3mg/kg, AGS-22M6 6mg/kg에서 좋은 내약성을 보이며, AGS-22M6E 6mg/kg 두 번째 투여 후 빈사 상태와 관련이 있어 11일~13일에서 3마리를 안락사함. 1일과 88일에 MMAE 0.1093mg/kg 및 15일과 22일에 MMAE 0.0545mg/kg를 투여한 후 19일째 안락사함. MMAE를 투여한 수컷 1마리는 13일에 사망한 채로 발견되었지만 사망 원인은 시험 물질에 기인하지 않음. AGS-22M6E 1mg/kg군에서 찰과상, 건조/붉어진 피부가 관찰되었으며, 29일째 암수컷 각각 1마리에서 주사 부위에 병변이 관찰되었으나, 건조한 피부는 회복되지 않음. AGS-22M6E 3mg/kg군에서는 찰과상, 건조/붉어진 피부가 관찰되었으며, 암컷 1마리에서 주사부위 병변(경미한 단핵세포 피부염증과 현저한 비패혈성 혈관 혈전)이 관찰됨. AGS-22M6E 6mg/kg군에서 붉어진 피부(5일~50일까지)가 관찰되었으나, 투여 중단 후 감소함. AGS-22M6E 3mg/kg군에서 8일, 15일(암컷에 한함)에 대조군에 비해 감소된 망상적혈구수가 관찰되었으며, 15, 22, 29일에 암컷에서만 감소된 RBC 매개변수, 15일, 22일에서 감소된 호중구, 22일, 29일에 감소된 호산구가 관찰됨. AGS-22M6E 6mg/kg군에서 골수독성과 일치하는 혈액학적 변화(감소된 망상적혈구와, 백혈구수), 감

소된 RBC 매개변수에도 불구하고 8일과 16일(수컷에 한함)에 망상적혈구 수 감소, 백혈구수는 8일에 감소(전체 백혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호중구수)하였으며, 15일 이후에 회복됨. 감소된 알부민과 증가된 글로불린 및 피브리노겐과 증가한 칼륨이 관찰됨. AGS-22M6E 3mg/kg군의 암컷 2마리에서 경미한 흉선 위축이 관찰되었으며, AGS-22M6E 6mg/kg군의 안락사된 동물에서 진피 및 혈관주위 부위의 염증 및 출혈, 정맥의 경미한 피하 변성과 표피의 중등도 미란, 피부의 궤양, 염증 및 과각하증이 관찰되었으며, 흉선 위축이 관찰됨. AGS-22M6E 6mg/kg군에서 1일, 8일에 투여한 후 눈주변에 발생한 중증 건조 피부/붉은 피부 및 찰과상으로 인해 11일, 13일에 3마리의 예정되지 않은 안락사를 초래함. 이 동물들은 무기력하고 감소된 활동이 관찰되어 동물의 전반적 상태를 고려해 투여를 중단하고, 최종 부검은 18일, 19일로 조정됨. AGS-22M6E군에서 RDW(증가한 망상적혈구를 반영)와 호산구는 예외로, 이들은 부분적인 회복을 보였으며, MMAE 동물에서도 현미경적 변화는 관찰되지 않았으며, 호산구수는 회복기 시점 대조군과 유사함. AGS-22M6E에 대한 노출은 대략 용량 비례하고, 암수 차이 없음. ADC 농도는 약 0.04%이며, ADC, TAb, MMAE의 전신 축적은 관찰되지 않음. ADA 형성으로 중등도 면역반응을 유발함. 혈청 전환의 정도는 성별과 용량에 비의존적임. AGS-22M6E NOAEL은 3mg/kg, 투여 1일에 Cmax는 76.6μg/ml, $AUC_{0-7d}$는 2,450μg・h/ml, MTD는 3mg/kg임.

#### 4.2.2.5 AGS-22M6E 및 Enfortumab Vedotin(AGS-22C3E)을 원숭이에 4주 동안 정맥 투여 후 6주 회복기간을 둔 독성시험

- 암수컷 원숭이에 AGS-22M6E 및 AGS-22C3E을 0, 3mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, 체중 및 사료 섭취량, 호흡수, 심박수, 체온, 안과학적 변화, 임상 화학, 요 분석, 장기 무게에서 시험물질 관련 변화는 관찰되지 않음. 건조한, 피부, 붉어진 피부, 미미하게 감소된 적혈구 매개변수(RBC수, 혈색소수, 헤마토크릿), 망상적혈구, 호중구 및 호산구수의 변화, 골수, 주사 부위 및 피부내 현미경적 소견이 관찰됨. 시험군의 암컷 피부에서 미만성 가시세포증(비후)과 관찰되었으며, 이는 시험물질과 상관관계가 있음. AGS-22M6E군에서 3마리와 AGS-22C3E군에서 2마리의 골수의 저세포증이 관찰되며 이는 임상병리학적 변화와 상관관계가 있음. 주사 부위에서는 미미한~경미한 미만성 가시세포증, 경도 혈관 주위 단핵구 염증 세포 침윤, 미미한 섬유화가 관찰됨. 두 ADC 최대 혈청 농도는 정맥내 투여 시점에 달성되었고, TAb 농도는 ADC 농도보다 높음. 두 ADC 모두에서 ADC, TAb, MMAE의 독성역학 특성에서 암수 차이는 없음. AGS-22M6E 및 AGS-22C3E의 독성역학은 유사함. 대조군 0%, AGS-22M6E군 40%, AGS-22C3E군 40%임. 두 시험물질간 확인된 변화는 유사한 발생률과 중증도를 보였으며, 71일째 골수, 주사 부위 및 피부내 현미경적 소견을 포함한 시험물질관련 변화는 회복됨. NOAEL은 3mg/kg임.

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

#### 4.2.3.1. MMAE에 대한 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험

- MMAE은 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음.

#### 4.2.3.2. L5178Y TK +/- 마우스 림프종 돌연변이 분석과 확증적 분석

- MMAE에 의한 L5178Y TK +/- 마우스 림프종 돌연변이 분석 결과 음성으로 변이원성을 나타내지 않음.

#### 4.2.3.3. MMAE의 소핵시험

- MMAE는 주로 동원체-양성 미세핵의 형성을 유도하며, 양성으로 나타남.

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

#### 4.2.4.1. 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 미수행

#### 4.2.4.2. 랫드에서 MMAE의 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에 SGN-35(Brentuximab vediton, ADC)를 0.3, 1, 3, 10mg/kg 또는 SGD-1010(MMAE)를 0.2mg/kg으로 임신6일~13일에 2주간(주1회) 정맥 투여한 후 임신 21일째 안락사함. MMAE 투여 후 사망례는 없으나, 총 흡수, 착상후 손실, 태자 외부 기형과 생존 가능한 태자 감소가 관찰됨. 대조군과 비교하여 평균 위축 항체, 평균 착상 부위, 착상전 손실 차이가 없음. 모체의 MMAE군에서 체중 및 사료섭취량의 유의한 감소, 임신율은 대조군 대비 96%, 질 분비물, 창백한 외모, 케이지 내 붉은 액체, 백혈구, 적혈구, 혈색소 농도, 헤마토크릿 백분율 및 호중구수 감소, 망상적혈구 및 MCV의 경미한 증가, 흉선 림프구 감소, 비장골수 외 조혈 증가의 현미경적 관찰과 연관된 단핵구수 등이 관찰됨. 태자의 MMAE군에서 사망례 없으며, 대조군과 비교하여 평균 항체, 평균 착상 부위 또는 착상전 손실에 차이가 없으나, 태자의 외부 기형 및 태자 연조직 기형이 관찰됨. MMAE는 태반을 통과하였고, 태자 혈청에서 측정되었으며, 모체의 혈청 농도보다 높음. SGN-35, ADC, Tab, MMAE가 용량 의존적 산모 노출 및 태반 전이되었으며, 태자의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0\text{-}1d}$는 용량 비례적으로 증가함. 모체의 축척은 관찰되지 않음. SGN-35 3, 10mg/kg과 MMAE 0.2mg/kg로 임신 6~13일에 동물에 투여한 결과, 최기형성 및 배・태자 유해 독성을 초래함. SGN-35 10mg/kg은 MMAE 0.2mg/kg의 동등한 용량 수준보다 더 큰 배태자 독성을 초래함. NOEL(No observed effect level)은 1mg/kg임.

#### 4.2.4.3. 랫드에서 Enfortumab Vedotin의 예비 배·태자 발달 시험

- 랫드에 enfortumab vedotin(AGS-22M6E, AGS-22CE, AGS-22C3E)을 0, 2, 5mg/kg으로 임신6일~13일에 2주간(주1회) 정맥 투여한 후 임신 21일째 안락사함. 사망례는 없으나, enforbumab vedotin 투여군 모두 모체와 배・태자 독성을 초래함. 투여군 모두에서 체중 감소와 5mg/kg에서 사료섭취량 감소는 모체 독성에 기인함. 모체의 체중이 2mg/kg군에서 9%, 5mg/kg군에서 30% 감소되었으며, 사료섭취량은 5mg/kg군에서 23% 감소됨. 5mg/kg에서 생존한 태자는 없었으며, 생존 태자수 평균은 한배새끼당 대조군에서 12.3마리, 2mg/kg에서 9.2마리로 유의하게 감소함. 2mg/kg에서 비대칭, 융합됨, 불안전한 골화, 기형 흉골분절, 기형 경추 아치와 흉추 중심의 한측 골화 등 골격 변형이 관찰되었으며, 이는 투여물질에 기인함. 평균 태자 체중은 2mg/kg군에서 대조군보다 10.2% 감소됨. 두 번째 투여 후 10

분에서 얻은 모체 혈장 분석에서 2, 5mg/kg군에서 GD13일에 enfortumab vedotin의 노출이 각각 28.6, 82.1μg/ml(임상적으로 권장된 용량에서 인간 Cmax의 약 1배, 3배) 농도에 도달함. 모체에서 NOAEL은 확인되지 않았으며, 임신 기간 동안 2회 투여(GD6, 13), 5mg/kg군에서 전체 한배새끼의 손실(100% 초기 흡수)을 초래하였으며, 2mg/kg에서는 착상 후 손실 증가, 태자 무게 감소, 골격 발달 지연 및 골격 변이 증가를 초래함.

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미수행

### 4.2.6. 국소내성

- 랫드 및 원숭이 GLP 반복 투여 독성시험의 일부로 대체함. 랫드의 경우 Enfortumab vedotin 13회 투여, ≥0.5mg/kg(저농도)에서 미미한 비정상 유사 분열 양상과 표피 및 모낭과 피지선을 포함하는 부속기의 단일 세포 괴사로 국한됨. 피하 조직과 표피의 국소적으로 광범위한 부위의 중등도 괴사는 궤양과 함께 2mg/kg에서 단일 동물로 국한되었고, 더 높은 농도에서 유사한 소견이 없는 것으로 주사 동안 혈관외 유출된 시험 물질과 관련이 있을 가능성이 있다고 간주됨. 원숭이의 경우 Enfortumab vedotin 4회 투여, 3mg/kg에서 주사 부위의 미미~경미한 미만성 가시세포증, 경미한 혈관 주변 단핵 염증 세포 침윤, 미미한 섬유화가 관찰됨. 이는 대조군과 비교하여 시험군에서 약간 증가된 염증성 반응을 나타냄. 주사 부위의 시험 물질 관련 영향은 피부의 표피 및 분비샘의 상피에서 발현되는 Nection-4의 표적화와 관련이 있는 것으로 간주되었고 회복됨.

### 4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

#### 4.2.7.1. 기계론적 연구

##### 4.2.7.1.1. 랫드에서 24주 회복 기간이 있는 Enfortumab vedotin의 4주 반복 투여후 고환 독성시험

- 수컷 SD 랫드에 Enfortumab vedotin(AGS-22M6E, AGS-22CE, AGS-22C3E)을 0, 20mg/kg로 4주간(주1회) 정맥 투여후 각각 회복 6주(64일), 15주(127일), 24주(190일)를 둠. 사망례 없었고, 유의한 임상관찰, 체중 및 사료 섭취량의 변화 없음. 고환과 부고환 무게 감소가 29~127일까지 관찰됨. 정세포/정모세포 결핍 및 정세관의 공포가 29일, 63일에 각각 2마리, 127일, 190일에 각각 1마리에서 관찰되었으며, 부고환에서 127일에 2마리 190일에 1마리가 관찰됨. 고환 및 부고환의 장기 무게는 190일(24주) 회복기에 회복되었으며, 29일에 고환 및 부고환에서 관찰된 조직학적 관찰은 회복기 6주, 15

주, 24주에 회복됨.

#### 4.2.7.1.2. 말초 포도당 흡수 및 섬 생존력과 인슐린 분비

- 인간 췌장섬 세포를 MMAE 또는 Enfortumab vedotin에서 사용된 것과 동일한 단백분해효소 절단 가능 linker를 사용하여 MMAE와 결합한 인간화된 비결합 면역글로불린 G1 대조 항체인 h00-1006(4)와 배양한 결과, h00-1006(4) 또는 MMAE에서 골격근 세포에 의한 포도당 흡수를 억제하지 않음. MMAE 100ng/kg에서 골격근에 의한 포도당 흡수를 증가시켰지만, 이는 임상용량인 인간에서 관찰된 Cmax보다 27배 높은 농도임. 따라서, 임상용량에서 MMAE는 골격근에 의한 포도당 흡수의 변화는 없음. 인간섬 세포에 h00-1006(4) 또는 MMAE에 4시간 동안 배양한 결과 세포 생존력의 감소는 없었음. 높은 포도당 농도 11mmol/L에서 12시간 배양으로 ≥0.1ng/ml MMAE 농도에서 통계적으로 유의한 세포 생존력 손실이 있었음. 생존력 감소는 100ng/ml에서 약 30%의 최대 변화로 국한되었고, 50% 최대 억제 농도는 측정할수 없었음. 임상 환자에서 관찰된 Cmax와 유사한 MMAE 농도에서 인간섬세포 생존력은 <20% 감소가 관찰됨. 반면, h00-1006(4)와 12시간 배양후 섬 세포 생존력은 경미하지만, 용량과 관련이 없는 생존력의 감소를 보임. 이는 농도 관련 영향이 아니기에 h00-1006(4)과 섬 세포 생존력 감소 간 인과 관계는 불확실함. MMAE 또는 h00-1006(4)의 인슐린 농도를 평가한 결과, MMAE는 높은 포도당 배지에서 배양한 세포에서 인슐린 분비를 약간 감소하였지만, 이는 농도 의존적이거나 통계적으로 유의하지 않음. 테스트된 모든 농도에서 h00-1006(4)와 4시간 동안 배양된 인간 섬 세포로부터의 인슐린 분비에서 생물학적 유의한 변화는 없음.

### 4.2.7.2. 조직 교차 반응

#### 4.2.7.2.1. 정상 원숭이 조직과 AGS-22M6E의 조직 교차 반응의 면역조직화학적 평가

- 정상 원숭이 조직에서의 AGS-22M6E를 비오틴 linker (AGS-22M6E-biotin)에 결합해 후속 염색에서 일차 항체 중 하나로 사용함. AGS-22M6E와 동일한 이소형이지만 Nectin-4이나 다른 항원 중 하나에 결합하지 않는 H3-1.4.1.2-vcE인, 대조군 ADC도 비오틴화(H3-1.4.1.2.-vcE-biotin)을 사용하여 잠재적 교차반응을 평가한 결과, 정상 원숭이 조직은 피부, 식도, 편도의 상피에 국한된 AGS-22M6E-biotin에 대한 면역반응을 보임.

#### 4.2.7.2.2 정상 인간 조직에서 Nectin-4 발현의 면역조직화학적 평가

- 36개의 정상 인간 조직에서의 Nectin-4(AGS-22) 발현을 면역조직화학적으로 평가하기 위해 Agensys에서 개발한 마우스 항인간 Nectin-4 단일클론 항체 M22-244b3.1.1.1을 사용하여, Nection-4에 대한 잠재적 교차반응을 평가한 결과, 방광, 유방(유선세포와 관), 식도, 후두, 뇌하수체, 태반, 침샘, 피부, 위, 고환, 요관, 자궁, 신장, 간, 폐, 췌장, 전립선, 흉선, 편도에서 관찰됨.

#### 4.2.7.2.3 선택된 인간 조직과 AGS-22M6E의 잠재적 조직 교차 반응 평가

- 3명의 정상 인간 조직에서 비오틴과 결합된 AGS-22M6E(AGS-22M6E-biotin)로 면역조직화학적 기법을 사용하여 AGS-22M6E의 잠재적 교차반응을 평가한(대조군 AGS-22M6E-biotin 5μg/ml, 조직

AGS-22M6E-biotin 2.5, 5, 10μg/ml) 결과, 눈(각막 상피), 피부, 식도(표면 상피), 태반(융합세포영약막), 편도(평편 상피), 자궁 경부(편평 상피)에서 양성, 조직의 산발된 세포에서 AGS-22M6E-biotin 및 H3-1.4.1.2-vcE-biotin의 일부 비특이적 염색이 관찰됨. 혈액세포내 간헐적 다형핵 세포와 조사된 몇몇 조직에서 간헐적 산발된 세포에서 비특이적 염색이 관찰됨. 고환과 골수에서는 염색되지 않음.

#### 4.2.7.3 광독성 시험

##### 4.2.7.3.1 SGD-1006, SGD-1427, SGD-1010 광안정성 평가

- 광독성의 직접적인 위험으로 보이지 않음.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드와 원숭이에서의 enfortumab vedotin의 반복투여에서 피부 및 골수 독성(주로 적혈구계, 백혈구계)이 관찰되었으며, 수컷 생식 조직(고환, 부고환, 전립선, 정낭), 비장, 눈(각막), 림프, 유선, 부신, 하더선, 간 등에 영향을 미침. 피부와 주사부위의 약물관련 영향은 MMAE를 사용한 Nectin-4 지향 ADC의 표적 매개 독성과 일치함.
- 임상적으로 유의한 농도에서 MMAE는 시험관 내에서 췌장섬 세포 생존력을 약 20% 감소시켰지만, 포도당 항상성 변화의 징후는 관찰되지 않았으며, 원숭이의 혈당 수준의 변화도 없어, 포도당 항상성에 대한 영향이 최소한이라는 것을 시사함.
- MMAE의 유전독성과 Enfortumab vedotin 및 MMAE 모두 배·태자 발생독성이 관찰되었으며, 이는 '사용상 주의사항' 중 배·태자 독성의 잠재성이 있다고 명시되어 있음.
- Enfortumab vedotin은 랫드에서만 고환 독성을 초래했지만 투여 중단후 회복기간에 가역적임.
- 피부, 골수, 눈(각막 상피) 및 장의 표적 장기는 임상적으로 관찰된 독성과 상관관계가 있으며, 치료 중단 이후 가역적이기에 약물 관리가 가능함.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학적 특성 (In vitro)

<table>
<tr><th>시험<br>항목</th><th>시험계</th><th>투여<br>경로 및<br>기간</th><th>시험성적</th><th>study #</th><th>GLP<br>준수</th></tr>
<tr><td>인간 암에서 Nection-4 발현의 면역조직화학적 평가</td><td>인간 조직</td><td>In vitro</td><td>- 대부분의 암 적응증에서 Nectin-4 양성이었으며, 방광(31%), 유방(27%), 췌장암(13%) 표본에서 강력한 H-점수(200 - 300)를 보임</td><td>ES10-007</td><td>N</td></tr>
<tr><td>Nectin-4의 재조합 인간, 원숭이, 랫드, 마우스 병렬 상동유전자에 결합하는 AGS-22M6E</td><td>PC3 세포</td><td>In vitro</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>AGS-22M6E<br>KD값(nmol/L)</th><th>Nectin-4<br>Bmax (MFI)</th></tr>
<tr><td>인간</td><td>0.387</td><td>822.9</td></tr>
<tr><td>원숭이</td><td>0.434</td><td>1,106</td></tr>
<tr><td>랫드</td><td>0.463</td><td>667.6</td></tr>
<tr><td>마우스</td><td>3.79</td><td>242.0</td></tr>
</table>
</td><td>RD10-018</td><td>N</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Enfortumab vedotin의 ADCC 활성</td><td>BT-483, PC3-AGS22 세포, PBMC</td><td>In vitro</td><td>- 작동 세포, 정상 인간 PBMC가 존재할 때, BT-483 및 인간 Nection-4발현 PC3세포를 사용하여 실험한 결과, Enfortumab vedotin은 ADCC 활성을 촉진하지 않음</td><td>ES16-046</td><td>N</td></tr>
<tr><td>Enfortumab vedotin의 CDC 활성</td><td>BT-483, PC3-AGS22세포</td><td>In vitro</td><td>- 새끼 토끼 보체가 존재할 때, BT-483 또는 인간 Nectin-4발현 PC3세포를 사용하여 실험한 결과, Enfortumab veditoin은 CDC 활성을 촉진하지 않음</td><td>ES16-047</td><td>N</td></tr>
<tr><td>Enfortumab vedotin의 항체 의존적 세포 포식 작용</td><td>PC3-AGS22, MDA-MB-468 세포</td><td>In vitro</td><td>- AGS-22C3(비결합 항체) 또는 Enfortumab vedotin 옵소닌화표적 세포에서 40~70%이며, 최적 ADCP활성은 ≥200ng/mL임</td><td>TRN-5259</td><td>N</td></tr>
<tr><td>암세포 표면에 발현된 Nectin-4에 결합하는 AGS-22M6E 및 AGS-22M6</td><td>PANC-02-03, HT-1376, NCI-H322M, AG-OV1-XCL 및 T47D 세포</td><td>In vitro</td><td>- 5개의 모든 세포 유형에 특이적으로 결합함<br><table><tr><th></th><th>T47D 세포주 KD값 (nmol/L)</th><th>Bmax</th></tr><tr><td>AGS-22M6</td><td>0.011</td><td>243.2</td></tr><tr><td>AGS-22M6E</td><td>0.011</td><td>215.1</td></tr></table></td><td>RD10-013</td><td>N</td></tr>
<tr><td>AGS-22M6E는 다른 Nectin 계열 구성원과 상호 반응</td><td>Rat1(E) 세포</td><td>In vitro</td><td>- AGS-22M6E는 Nectin-1,2,3에는 미결합하지만 Nectin-4에는 유의하게 결합함</td><td>RD10-015</td><td>N</td></tr>
<tr><td>재조합 인간 Nectin-4을 사용한 enfortumab vedotin 및 AGS-22M6E의 결합 친화력 비교 시험</td><td>PC3-AGS22 세포</td><td>In vitro</td><td><table><tr><th></th><th>KD값 (nmol/L)</th><th>Bmax</th></tr><tr><td>Enfortumab vedotin</td><td>0.060</td><td>222</td></tr><tr><td>AGS-22M6E</td><td>0.057</td><td>204</td></tr></table></td><td>RD12-003</td><td>N</td></tr>
<tr><td>AGS22-tag5 항원 결합 ELISA를 사용한 AGS-22M6E 및 enfortumab vedotin의 비교 시험</td><td>AGS22-tag5</td><td>In vitro</td><td>- Enfortumab vedotin의 효능이 AGS-22M6E의 92.4%임</td><td>RD12-001</td><td>N</td></tr>
<tr><td>AGS-22M6E 내재화의 공초점 현미경 평가</td><td>T47D, C3-AGS22 세포</td><td>In vitro</td><td>- T47D 세포 및 PC3-AGS22 세포에서 AGS-22M6E의 내재화가 ADC 배양 4시간 이내에 관찰되었으며, 8시간째는 발현되지 않음</td><td>ES10-006</td><td>N</td></tr>
<tr><td>Nectin-4 양성 방광암 세포주 모델에서 enfortumab vedotin 내재화 및 리소좀 이동의 형광 현미경 평가</td><td>T24-hNectin-4 (클론: 1A9)</td><td></td><td>- T = 0에서 T24-hNectin-4 (클론: 1A9) 세포 내에, enfortumab vedotin은 주로 혈장 막에 국한됨<br>- 이는 또한 세포간 접합부에서 풍부하였고, 세포질이나 다른 세포내 구획에서는 거의 없음<br>- 37° C에서 2시간 동안 배양 후, enfortumab vedotin은 혈장 막에 감소된 수준으로 존재하였고, 세포질 내 점상 구조 내에서도 관찰되었으며, 대부분은 리소좀 표지자인 CD107a/LAMP1와 함께 국소화됨<br>- 37° C에서 4시간 동안 배양 후, 혈장 막의 enfortumab vedotin은 더 감소하였고, 세포질에서 점상 염색이 감소됨<br>- 2시간 및 4시간 시점 모두에서 혈장 막에 남아있었던 enfortumab vedotin은 세포 간 접합부에서 풍부한 것으로 나타남<br>- 막과 세포질 모두에서 enfortumab vedotin 국소화는 연장된 24시간 배양 후 크게 감소함.</td><td>TRN-5257</td><td>N</td></tr>
<tr><td>Nectin-4 양성 방광암 세포주 모델에서 enfortumab vedotin에 의한 MMAE의 세포 내 방출 측정</td><td>T24 모체 및 T24-hNectin-4 (클론: 1A9)</td><td></td><td>- 각 실험 조건에 대해 MMAE의 세포 내 농도를 측정하기 위해 질량 분석법을 사용함<br>- Enfortumab vedotin은 100 ng/mL 및 1000 ng/mL 투여 조건에서 T24-hNectin-4 (클론: 1A9) 세포에 MMAE를 각각 95 nmol/L 및 249 nmol/L 전달함<br>- 대조적으로, T24 모체 세포에 전달된 MMAE는 정량 하한 이하이거나 그에 근접함<br>- 이는 enfortumab vedotin이 종양 세포에 MMAE를 Nectin-4 의존적인 방식으로 전달한다는 것을 입증함.</td><td>TRN-5260</td><td>N</td></tr>
</table>

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AGS-22M6E는 Nectin-4를 발현하는 세포에서 세포독성 | PC3 및 T47D 세포 | | - AGS-22M6E는 Nectin-4를 발현하는 세포에서 강력한 세포독성 효과를 특이적으로 유도함 | RD10-017 | N |
| PC3-AGS22 세포에 대한 enfortumab vedotin 및 AGS-22M6E 세포독성 | PC3-AGS22 세포 | | - AGS-22M6E와 enfortumab vedotin은 거의 동일한 특이적 세포독성 효능이 있음. | RD12-004 | N |
| 종양 세포에서 enfortumab vedotin의 세포독성에 대한 액손 8이 없는 Nectin-4 변이의 효과 | PC3-AGS22 및 PC3-AGS22d8 세포 | | - 두 세포주 모두의 $IC_{50}$ 수치는 두 실험에서 평균 $IC_{50}$ 수치가 0.046 nmol/L (PC3-AGS22) 및 0.041 nmol/L (PC3-AGS22d8)로 매우 유사함. | ES17-077 | N |
| Nectin-4에 대한 결합에 대해 Nectin-1과 경쟁하는 AGS-22M6E | Rat1(E)-Nectin-4 세포 | | - AGS-22M6E는 Rat1(E)-Nectin-4 세포의 표면의 Nectin-4에 결합하는 데 있어 Nectin-1-Fc 단백질과 경쟁함. | RD10-016 | N |
| Enfortumab vedotin 세포독성에 대한 Nectin- 1-Fc 단백질의 효과 | PC3-AGS22 세포 | | - Enfortumab vedotin은 EC50 수치가 2.4 ng/mL (16 pmol/L)로 Nectin-1-Fc 단백질 1 μg/mL이 있거나 없을 때 세포독성을 나타냄. | 7465-PH-0001 | N |
| 표적 종양 세포로부터 MMAE 방출에 의한 이차적인 방관자 효과 | T24-hNectin-4 (클론: 1A9), UM-UC-3-hNectin-4 (클론: 1D11), 및 GFP를 과발현하도록 조작된 T24와 UM-UC-3 세포주 | | - Enfortumab vedotin 투여는 1,000 ng/mL에서, Nectin-4 양성 종양 방광암 세포를 Nectin-4 음성 종양 방광암 세포와 조절된 1:1 비율로 혼합한 뒤, enfortumab vedotin의 용량 적정으로 168시간 투여했을 때, Nectin-4 음성, GFP 양성 방관자 종양 세포의 세포 생존력의 최대 80% 감소를 유발함. | TRN-6096 | N |

(2) 1차 약력학적 특성 (In vivo, mice)

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | study # | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| 인간 방광암을 피하로 설정한 이종이식 모델에서 AGS-22M6E의 효과 | AG-B1를 이종이식한 마우스 | iv | - 운반체 대조에 비교했을 때, AGS-22M6E 0.8mg/kg은 종양 성장을 75.7% 억제하였다 ($P < 0.0001$). 0.4mg/kg로 주어진 AGS-22M6E는 운반체 대조에 비교했을 때, 이 모델에서 통계적으로 유의한 항종양 효과를 나타내지 않음($P = 0.7349$). | RD10-009 | N |
| 인간 방광암을 피하로 설정한 이종이식 모델에서 enfortumab vedotin의 효과 시험 | AG-B8을 이종이식한 마우스 | iv | - 0.5, 1.0, 1.5mg/kg의 모든 테스트된 용량에서 enfortumab vedotin은 투여 시작 당시 시작 종양 크기에 비해 종양을 통계적으로 유의하게 감소시킴. | ES15-015 | N |
| 인간 유방암을 피하 설정한 이종이식 모델에서 AGS-22M6E와 enfortumab vedotin을 비교하는 유효성 시험 | AG-Br7을 이종이식한 마우스 | iv | - AGS-22M6E와 enfortumab vedotin 모두 2mg/kg로 투여했을 때 대조군에 비해 통계적으로 유의한 종양 성장 억제를 보임<br>- AGS-22M6E와 enfortumab vedotin은 2.0mg/kg에서 유사한 종양 퇴행을 초래하였고 1.0 및 2.0mg/kg 모두에서 두 군간 통계적 차이는 관찰되지 않음<br>- 이러한 결과는 AGS-22M6E와 enfortumab vedotin의 생체 내 유효성이 유사하다는 것을 입증함. | RD12-002 | N |

## 5.2. 효력시험

### 5.2.1. 1차 약력학적 시험 (in vitro) (CTD 4.2.)

- 7개의 암 유형으로부터 34개의 종양 조직 마이크로어레이(TMA)에서의 Nectin-4 발현의 면역조직화학 평가에 총 2,394건의 인간 암이 포함됨. 모든 평가된 암 대다수의 TMA 암표본(>50%)이 Nectin-4에 대해 양성이고, 특히, 방광, 유방, 췌장에서 높게 발현됨.

- AGS-22M6E는 in vitro 실험내에서 PC3 세포주의 표면에서 외인적으로 발현하는 인간, 원숭이, 랫드, 마우스 Nectin-4 병렬 상동유전자에 특이적으로 결합함.
- Effector cell, 정상 인간 PBMC가 존재할 때, BT-483 및 인간 Nection-4 발현 PC3세포를 사용하여 실험한 결과, Enfortumab vedotin은 ADCC 활성을 촉진하지 않음.
- 새끼 토끼 보체가 존재할 때, BT-483 또는 인간 Nectin-4발현 PC3세포를 사용하여 실험한 결과, Enfortumab veditoin은 CDC(complement-dependent cytotoxicity) 활성을 촉진하지 않으며, 양성 대조군으로 Raji 세포에서 리툭시맙은 40~71%의 강력한 CDC의 활성을 보임.
- AGS-22M6E, AGS-22M6는 Nectin-4를 발현하는 인간 암세포에 특이적으로 결합함.
- AGS-22M6E는 Nectin-4를 발현하도록 조작된 Rat1(E)세포(AGS22)에는 특이적으로 결합하지만, Nectin-1, Nectin-2, Nectin-3 상동유전자를 발현하도록 조작된 Rat1(E)세포에는 결합하지 않음.
- Enfortumab vedotin과 AGS-22M6E 모두 시험관 내에서 인간 Nectin-4를 발현하도록 조작된 PC3 세포(PC3-AGS22)의 표면에 특이적으로 결합함.
- AGS-22M6E와 enfortumab vedotin간 인간 Nectin-4 단백질에 대한 결합 활성 비교 시험한 결과, AGS-22C3E의 효능이 AGS-22M6E의 92.4%임.
- AGS-22M6E-Nectin-4 결합체는 Nectin-4를 내인적으로 발현하는 세포뿐만 아니라, Nectin-4를 발현하도록 조작된 세포주에 의해서도 내재화됨.
- Enfortumab vedotin-Nectin-4 결합체는, 세포 표면 Nectin-4 발현이 높도록 조작된 방광암 세포주 T24-hNectin-4 (클론: 1A9) 내 리소좀 소포로 내재화됨. 배양 2시간 및 4시간 이후, enfortumab vedotin 내재화와 리소좀 소포로의 공동 국소화가 나타났으나, 대다수의 enfortumab vedotin이 혈장막, 특히 세포간 접합부에 남아있었음. 투여 후 24시간 시점에서, enfortumab vedotin 혈장 막 염색 신호는 미미하여, Nectin-4에 결합한 대다수의 세포 표면 enfortumab vedotin이 내재화되었고, 세포에 의해 이화되었다는 것을 시사함.
- Enfortumab vedotin이 Nectin-4 의존적인 방법으로 MMAE를 종양 세포에 전달한다는 것을 입증하였으며, 형광 현미경을 사용하여 1,000ng/mL enfortumab vedotin를 투여한 T24-hNectin-4 (클론: 1A9) 세포는 다핵이며 미세관 네트워크를 파괴했다는 것을 입증함. 이 자료는 enfortumab vedotin이 유사분열을 방해하기 위해 Nectin-4 양성 방광암 세포에 충분한 양의 MMAE(249nmol/L)를 전달한다는 결론을 뒷받침함. Enfortumab vedotin은 Nectin-4를 발현하는 인간 방광암 세포에 MMAE를 표적으로 함.
- AGS-22M6E는 Nectin-4를 발현하는 세포에서 강력한 세포독성 효과를 특이적으로 유도함.
- AGS-22M6E가 인간, 원숭이, 랫드 Nectin-4를 발현하는 세포에 대해 세포독성이 있으며, 세포독성 효과는 이들 3가지 종 전반에서 유사하였고 마우스 Nectin-4를 발현하는 세포에 대해서는 현저하게 낮은 세포독성 있음. 이 결과는 독성 평가를 위한 시험 종으로 랫드와 원숭이를 선택하는 것을 더욱 뒷받침함.
- Enfortumab vedotin의 세포독성을 AGS-22M6와 비교 시험한 결과, AGS-22M6E와 enfortumab vedotin는 유사함.
- Enfortumab vedotin의 세포독성에 대한 엑손 8이 없는 Nectin-4 변이 시험한 결과, 두 세포주 모두의 IC50 수치는 두 실험에서 평균 IC50 수치가 0.046nmol/L (PC3-AGS22) 및 0.041nmol/L (PC3-AGS22d8)로 매우 유사함.

- AGS-22M6E 결합 활성에 대한 Nectin-1-Fc 단백질 시험한 결과, AGS-22M6E와 AGS-22M6, 비오틴화된 Nectin-1-Fc 모두 Rat1(E)-Nectin-4 세포에 특이적으로 결합함.
- Enfortumab vedotin 세포독성에 대한 Nectin-1-Fc 단백질 시험한 결과, EC50 수치가 2.4ng/mL (16pmol/L)로 Nectin-1-Fc 단백질 1μg/mL의 유무 관계없이 세포독성을 나타냄.
- Enfortumab vedotin 투여는 1,000ng/mL에서, Nectin-4 양성 종양 방광암 세포를 Nectin-4 음성 종양 방광암 세포와 조절된 1:1 비율로 혼합한 뒤, enfortumab vedotin의 용량 적정으로 168시간 투여했을 때, Nectin-4 음성, GFP 양성 방관자 종양 세포의 세포 생존력의 최대 80% 감소를 유발함.

### 5.2.2. 1차 약력학적 시험 (in vivo)

- 방광암 모델에서 AGS-22M6E의 항종양 유효성 연구한 결과, 시간이 지남에 따른 종양 부피에 대한 AGS-2M6E 영향을 나타내며, AGS-22M6E 0.8mg/kg은 종양 성장을 75.7% 억제함($P<0.0001$).
- 방광암 모델에서 Enfortumab Vedotin의 항종양 유효성 연구한 결과, 0.5, 1.0, 1.5mg/kg의 모든 테스트된 용량에서 Enfortumab vedotin은 투여 시작 당시 시작 종양 크기에 비해 종양을 통계적으로 유의하게 감소시킴.
- 유방암 모델에서 Enfortumab vedotin 및 AGS-22M6E의 항종양 유효성 연구에서 AGS-22M6E와 enfortumab vedotin 모두 2mg/kg로 투여했을 때 대조군에 비해 통계적으로 유의한 종양 성장 억제를 보임.

### 5.2.3. 2차 약력학적 시험(in vitro)(CTD 4.2.1.2)

- 미수행

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 및 기간 | 시험성적 | study # | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| hERG 채널에 대한 MMAE 효과 | hERG 핵산형질감염된 HEK293 세포 | In vitro | - MMAE는 최고 hERG 꼬리 전류의 농도 관련 억제를 초래함(베이스라인에 비해) 대조군: 0.063 MMAE 10μmol/L: 0.103 MMAE 100μmol/L: 0.237* Cisapride hydrate 25 nmol/L: 0.743 $IC_{50}$ 수치: > 100μmol/L | 129-09-001 | Y |
| 심혈관계에 대한 AGS-22M6E의 효과 | 시노몰구스 원숭이 | iv | - 혈압, ECG 또는 심박수의 변화는 AGS-22M6E 최대 6mg/kg 또는 MMAE 최대 0.1093mg/kg 용량에서 관찰되지 않음. | 20005664 | Y |
| 중추신경계에 대한 AGS-22M6E의 효과 | Sprague-Dawley 랫드 | iv | - 최대 10mg/kg 용량에서 비정상 행동은 관찰되지 않음. | 20005662 | Y |
| 중추신경계 및 호흡기계에 대한 AGS- 22M6E 또는 enfortumab vedotin의 효과 | 시노몰구스 원숭이 | iv | - 수의학적 신체 검사에서, 비정상 행동의 보고는 없었고 체온은 정상 범위 내에 있었으며, 호흡률이나 심박수의 유의한 변화는 없음. | 20021751 | Y |

### 5.3.1. 심혈관계(hERG 잔류) 안전성

- hERG 채널에 대한 MMAE는 최고 hERG 꼬리 전류의 농도 관련 억제를 초래함.
- 심혈관계에 대한 AGS-22M6E의 효과는 AGS-22M6E, enfortumab vedotin, MMAE 모두 임상 권장 용량에서 뚜렷한 심장 전기생리학적 위험이 없음.

### 5.3.2. 중추신경계(행동) 안전성

- 중추신경계에 대한 AGS-22M6E의 효과는 최대 10mg/kg 용량에서 비정상 행동은 관찰되지 않음.

### 5.3.3. 중추신경계 및 호흡기계(행동, 체온, 호흡률, 심박수) 안전성

- 중추신경계 및 호흡기계에 대한 AGS-22M6E 또는 enfortumab vedotin의 효과는 비정상 행동의 보고는 없었고 체온은 정상 범위 내에 있었으며, 호흡률이나 심박수의 유의한 변화는 없음.

## 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

(1) 흡수

| 시험 항목 | | 시험계 | 투여 경로 | 시험성적 | study # | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반복투여시험 (4주 독성시험) -독성시험- | AGS-22M6E AGS-22M6 | 랫드 | I.V. | - AGS-22M6E의 전신노출(ADC, TAb, AUC, $C_{max}$)은 용량-비례적으로 증가하며, 암수컷 차이 없음<br>- AGS-22M6은 AGS-22M6E(ADC)에 비해 더 긴 동안 지속되며, 암수컷 차이 없음 | 20005662 | Y |
| | AGS-22M6E AGS-22M6 MMAE | 원숭이 | I.V. | - AGS-22M6E의 전신 노출 AUC, $C_{max}$는 용량 비례적으로 증가하며, 암수컷 차이 없음<br>- AGS-22M6의 AUC, $C_{max}$는 ADC에 비해 높음<br>- MMAE의 AUC, $C_{max}$는 ADC보다 높음 | 20005664 | Y |
| | AGS-22M6E Enfortumab | 원숭이 | I.V. | - 혈청 TAb는 ADC보다 높으며, 암수컷 차이 없음<br>- 두 물질의 독성역학은 유사함 | 20021751 | Y |

(2) 분포

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 | 시험성적 | study # | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| $^{3}$H -MMAE의 정량적 전신 자동방사선 촬영을 통한 조직 분포 | Long-Evans 랫드 | I.V. | - 0.17시간에서 생체 내에서 혈장 내 $^{3}$H-교환은 약 10%이었고, $^{3}$H-교환의 정도는 4시간에서 약 36%, 12시간에서 약 49%, 24시간에서 약 73%, 96시간에서 약 96%으로 증가함 | 96D-1201 | N |
| 초원심분리에 의한 MMAE의 혈장 단백질 결합 분석 | 마우스, 랫드, 원숭이 인간의 혈장 | in vitro | - 인간에서, $^{3}$H-MMAE의 67.9%~82.2%가 혈장 단백질에 결합함<br>- 단백질 결합의 농도 의존성은 종에 따라 차이가 있었으며, 랫드와 원숭이 혈장에서는 1~100 nmol/L로 결합에 변화가 없었던 반면, 마우스와 인간 혈장은 동일한 농도 범위에서 작은 차이를 보임 | XS-0025 | N |
| 마우스, 랫드, 원숭이, 인간에서 생체 내 MMAE 적혈구 분할 가능성 | RBC | in vitro | - 2, 20 nmol/L에서 MMAE의 혈액 대 혈장 농도 비율은 마우스에서 9.47~ 11.8, 랫드에서 1.86~2.36, 원숭이에서 1.40~1.57, 인간에서 0.926~0.976임<br>- RBC 분할은 마우스, 랫드, 원숭이에서 1,000nmol/L 미만의 농도에서, 역으로 농도 의존적이었던 반면, 인간에서는 유의한 농도 의존성은 관찰되지 않음 | 14-0271 | N |

(3) 대사

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 | 시험성적 | study # | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| 랫드, 원숭이와 인간 간세포 내 $^{3}$H-MMAE의 대사물질 특성(대사 특성화) | 랫드, 원숭이 인간 간세포 | in vitro | - 인간 간세포에서 검출된 **모든 대사산물**은 랫드 및 원숭이 간세포에서도 검출됨 | XT084007 | N |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $^{3}$H-MMAE의 시험관내 대사에 관여하는 인간 CYP 효소의 식별(반응 표현형) | 인간 간 마이크로솜, 재조합 효소 | in vitro | - $^{3}$H-MMAE는 NADPH 강화 인간 간 마이크로솜에 의해 8개의 방사성 성분으로 전환됨 | XT084006 | N |
| $^{3}$H-MMAE의 단일 정맥 투여 후 랫드에서 배설, 질량균형 및 약동학 (대사물질 확인) | 랫드 | I.V. | - 일차 분자 종은 $^{3}$H-MMAE이며, 그 외에도 모체 약물의 대사산물인 dolaproline O-desemethyl-MMAE 확인됨 | 420501 | Y |
| 인간 소변과 대변에서 대사산물 확인 | 인간 | I.V. | - 소변에서 아미드 가수분해 산물(C5); 히드록실화 산물(C6); 및 탈메틸화 산물(C7); 탈수소화 산물(C8)의 여러 대사산물이 확인됨 | CPH-SGN35-001 | N |
| (4) 배설 | | | | | |
| **시험 항목** | **시험계** | **투여 경로** | **시험성적** | **study #** | **GLP 준수** |
| $^{3}$H-MMAE의 단일 정맥 투여 후 랫드에서 배설, 질량균형 및 약동학 (대사물질 확인) | 랫드 | I.V. | - $^{3}$H-MMAE는 대변으로 배출됨 | 420501 | Y |
| (5) 약동학적 약물 상호작용 | | | | | |
| **시험 항목** | **시험계** | **투여 경로** | **시험성적** | **study #** | **GLP 준수** |
| 배양된 인간 간세포 내 시토크롬 P450 발현의 유도제로서의 MMAE의 시험관내 평가(CYP 유도) | 인간 간세포 | In vitro | - MMAE는 CYP1A2, 2B6 및 3A4/5의 유도제가 아님 | XT133043 | N |
| 인간 시토크롬 P450 효소 억제제로서의 MMAE의 시험관 내 평가(CYP 억제) | 인간 간세포 | In vitro | - CYP3A4/5의 기전 기반 억제제가 될 가능성이 있음 | XT085021 | N |
| 수송체 상호작용 | MMAE | In vitro | - MMAE는 P-gp의 기질이며, MMAE는 BCRP, MRP2, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3의 기질이 아님<br>- MMAE는 임상적으로 유의한 농도에서 P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3의 억제제가 아님 | XT108004 | N |

### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 암수컷 SD 랫드에 AGS-22M6E을 0, 2, 5 10mg/kg 및 AGS-22M6을 10mg/kg으로 4간(주1회) 정맥 투여한 결과, AGS-22M6E의 경우 최대 혈장 농도는 정맥 투여 종료 시점에서 즉시 달성되었으며, 이후 급격히 감소하여, t1/2가 ADC와 TAb에서 각각 0.887~1.29일 및 1.33~2.16일임. 전신 노출은 용량에 비례해서 증가함. MMAE의 t1/2는 2~10mg/kg 용량 수준에서 0.94~1.93일의 범위임. MMAE AUC168h 및 Cmax는 투여 전반에 걸쳐 AGS-22M6E 용량에 선형적으로 증가함. GS-22M6E의 반복 매주 정맥 내 주사 이후 AUC168h로 측정한 MMAE의 노출은 수치가 유사하여, 매주 투여 일정에서 전신 축적이 미미하거나 전혀 없다는 것을 시사함. AGS-22M6E 투여 후 최고 MMAE 농도는 몰 비율을 토대로 최고 ADC 농도의 약 0.2%임. ADC, TAb, MMAE의 독성역학은 암수컷 유사함. AGS-22M6의 경우 혈청 농도는 t1/2가 (수컷) 4.62일과 (암컷) 4.66일로, ADC에 비해(수컷 1.32일, 암컷 1.46일) 더 긴 기간 동안 지속되었음. AGS-22M6 독성역학 특성은 암수컷 유사함. 전신 AGS-22M6E 축적은 ADA의 발생으로 인해 확인할 수 없음. ADA의 존재는 반복 투여로부터의 전체 AUC를 감소시키는 경향이 있었음.
- 암수컷 원숭이에 AGS-22M6E을 0, 1, 3, 6mg/kg, AGS-22M6을 6mg/kg 및 MMAE 0.1093/0.0545mg/kg로 4주간(주1회) 정맥 투여한 결과, AGS-22M6E의 경우 최대 혈청 ADC 농도는 종료시점에서 달성된

후 감소함. ADC, TAb, MMAE 독성역학 특성은 암수컷 유사함. 전신 노출 Cmax 및 AUC는 용량에 비례하게 증가함. 첫 투여 후 ADC의 평균 t1/2는 1.37~1.72일의 범위였으며 용량 비의존적임. 혈청 TAb 농도는 특히 나중 시점에서 ADC 농도에 비해 높음. t1/2는 3가지 모든 용량 수준에서 유사하였고, 첫 투여 후 2.14~2.75일의 범위를 보임. 혈청 비결합 MMAE 농도는 AGS-22M6E 정맥 내 주입 시작 후 증가하였고, 주입 시작 후 약 48시간에서 최고 수준에 도달함. AUC와 Cmax는 테스트된 용량 범위 내에서 AGS-22M6E 용량의 선형적 증가를 보임. MMAE의 t1/2는 첫 투여 후 2.58~3.08일의 범위였으며, 모든군에서 용량에서 유사함. AGS-22M6E 투여 후 최고 MMAE 농도는 몰 비율을 토대로 최대 ADC 농도의 0.1% 미만임. AGS-22M6E의 4회 매주 투여 후 ADC, TAb 및 MMAE의 전신 축적의 평가는 일부 동물에서 ADA의 발생으로 인해 교란되었음. AGS-22M6E 투여 후 혈청의 면역원성 결과는 각 AGS-22M6E 치료군 내에서 동물의 약 40~50%에서 반복 노출로 ADA가 발생하였다는 것을 보여줌. 모든 용량군(1~6mg/kg)에서 혈청 전환의 발생률은 성별과 용량 모두 비의존적임(이와는 대조적으로, 음성대조군은 ADA가 관찰되지 않아 AGS-22M6E는 정맥 내 주입을 통해 매주 투여되었을 때, 암수컷 원숭이에서 면역원성인 것으로 나타남). AGS-22M6의 경우 동일한 용량의 ADC와 TAb에 비해 더 긴 순환 시간을 보임. AGS-22M6 독성역학에서 암수컷 차이는 관찰되지 않음. AUC 및 Cmax로 측정한 AGS-22M6 노출은 동등한 AGS-22M6E 용량에서 ADC 노출보다 높음. AGS-22M6의 AUC168h는 ADC 및 TAb의 각각 2.3 및 1.2배, Cmax는 6mg/kg 용량에서 비결합 항체, ADC 및 TAb 간 유사함. MMAE의 경우 Cmax는 암수컷에서 각각 303,000pg/mL, 270,000pg/mL였고, 첫 AGS-22M6E 투여 후 비결합 MMAE의 평균 Cmax(202pg/mL)보다 1,340-1,500배 높음. AUC168h는 암수컷에서 각각 151,000pg/mL, 154,000pg/mL이고, 첫 AGS-22M6E 투여 후 평균 AUC168h보다 약 6배 높음(24,400pg/mL), t1/2는 암컷에서 23.8시간, 수컷에서 21.6시간이었고, AGS-22M6E 투여 후, 암수컷을 평균은 3.08일임.

- 암수컷 원숭이에 AGS-22M6E 및 Enfortumab Vedotin을 0, 3mg/kg로 4주간(주1회) 정맥 투여한 결과, 혈청 TAb 농도는 ADC 농도보다 높음. ADC, TAb 및 MMAE의 독성역학에서 암수컷 차이는 없음. AGS-22M6E 및 enfortumab vedotin 투여 후 MMAE의 t1/2는 각각 4.31일과 3.54일임. ADC의 AUC168h 및 Cmax에 대한 GMR의 90% CI은 사전에 지정된 비교가능성 기준 내에 있음. AGS-22M6E와 enfortumab vedotin의 두 물질의 독성역학은 유사한 것으로 간주됨. 혈청 전환 전체 발생률은 대조군 0% (0/10), AGS-22M6E 40% (4/10), enfortumab vedotin 40% (4/10)임.

### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- $^{3}$H-MMAE를 수컷 Long-Evans 랫드에 0.56mg/kg로 정맥투여 후 전신 정량적 전신 자동 방사선 촬영을 통한 조직 분포를 조사한 결과, $^{3}$H-MMAE-유래 방사능은 잘 분포되었으며, 대부분의 조직은 투여 후 0.17시간~24시간까지 혈액보다 높은 농도를 보임.
- $^{3}$H-MMAE의 정량적 전신 자동방사선 촬영을 통한 조직 분포한 결과, 단백질 결합의 농도 의존성은 종에 따라 차이가 있었으며, 랫드와 원숭이 혈장에서는 1~100nmol/L로 결합에 변화가 없었던 반면, 마우스와 인간 혈장은 동일한 농도 범위에서 작은 차이를 보임.
- 마우스, 랫드, 원숭이, 인간에서 생체 내 MMAE 적혈구 분할 가능성 시험을 한 결과, RBC 분할은 마우스, 랫드, 원숭이에서 1,000nmol/L 미만의 농도에서, 역으로 농도 의존적이었던 반면, 인간에서는 유의한 농도 의존성은 관찰되지 않음.

### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 랫드, 원숭이, 인간의 간세포 배양 후 10μmol/L에서의 $^{3}$H-MMAE의 시험관 내 대사 특성을 측정한 결과, 기질 손실은 간세포에 의한 $^{3}$H-MMAE 대사의 초기 속도와 전체 범위가 모든 종에서 유사함.
- 인간 간 마이크로솜을 $^{3}$H-MMAE 6, 16μmol/L와 함께 배양한 후 HPLC 또는 LC-MS/MS으로 대사물질 프로파일링과 특성에 대해 검체를 분석한 결과, $^{3}$H-MMAE는 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-강화된 인간 간 마이크로솜의 환원된 형태에 의해, 8개의 방사성 성분으로 전환되었고, 이들은 HPLC 잔류 시간을 토대로 번호가 매겨짐. 8개의 방사성 성분 중 주요 대사물 3개는 C4, C7, C8임. CYP2D6 또한 $^{3}$H-MMAE를 C7 성분으로 전환함. 16개의 개별 인간 간 마이크로솜 뱅크에서 CYP3A4 활성과 C4, C7, C8 성분 형성 간 강력한 상관관계가 관찰됨. CYP3A4의 역할은 화학적 억제제 ketoconazole과 CYP3A4에 대한 단일클론 항체에 의한 C4, C7, C8 성분의 형성에 대한 강력한 억제로 확인됨. MMAE는 인간 간 마이크로솜에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, CYP2D6이 약간 기여함.
- $^{3}$H-MMAE의 단일 정맥 투여 후 랫드에서 배설, 질량 균형 및 약동학을 조사한 결과, 대변에서, $^{3}$H-MMAE 뿐만 아니라, 모체 약물의 대사산물인 dolaproline O-desmethyl-MMAE로 확인됨. 소변에서, 추가 대사산물이 관찰되었으나, 소량이기에 LC-MS/MS로 확인하지 않음. ADC의 반감기는 8.5~10.7일이고, 비접합 소분자 $^{3}$H-MMAE의 반감기는 1~2.3일임. $^{3}$H-MMAE는 순환계에서 제거되며, ADC보다 더 빨리 배설됨
- 인간 소변과 대변에서 대사산물을 확인한 결과, 소변에서 아미드 가수분해 산물(C5); 히드록실화 산물(C6); 및 탈메틸화 산물(C7); 탈수소화 산물(C8)의 여러 대사산물이 확인됨. 소변에서 탈메틸화와 산화 산물(C10); a 탈수소화, 탈메틸화 및 산화 산물(C12), 탈메틸화와 탈수소화 산물(C13)의 이차 대사산물도 확인됨. 대변에서 탈메틸화 산물(C4), C5, C8 및 C13이 검출되었음(C13를 제외한 모든 대사산물은 시험관 내에서 이전에 관찰되었으며, C13은 C4 및 C8의 대사 경로의 조합을 통해 생성됨.
- 랫드, 원숭이, 인간 조직의 간세포에서 [$^{3}$H]-MMAE의 대사를 평가하고, 3종의 대사 프로필을 정성적으로 비교한 결과, 랫드와 인간 모두에서, MMAE의 일차 제거 기전은 온전한 모체 분자의 대변 배설을 통할 가능성이 높음. 랫드, 원숭이, 인간에서 일차 대사 경로는 유사함. 랫드, 원숭이, 인간 간세포에서의 MMAE 대사에 대한 시험관 내 종간 시험에서 총 12개의 대사산물 성분을 얻음.

### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- AGS-22M6E 또는 enfortumab vedotin의 배설 시험은, 항체 제품에 대해 유의한 것으로 간주되지 않기에 수행되지 않았음. 소변 내 온전한 AGS-22M6E 또는 enfortumab vedotin의 배설은 그 분자 크기로 인해 예상되지 않음[Keizer et al, 2010]. 랫드에 $^{3}$H-MMAE의 단일 정맥 투여 후 배설 시험을 수행한 결과, 대변으로 96.7% 배출됨. 랫드에서의 소변 배출은 15% 미만이며, 순환 대사산물은 평가되지 않음.
- 랫드에 0.056mg/kg로 $^{3}$H-MMAE를 단일 정맥 투여후 혈액, 혈장, 소변, 대변 및 시체 내에서 방사능 농도를 액체 섬광 계수법으로 측정한 결과, 주요 대변을 통해 배설됨. $^{3}$H-MMAE의 경우, 질량 균형은 수컷에서 112.1, 암컷에서 111.5% 회수로 달성됨. 대부분의 방사능은 대변에서 96.7-101.8%, 소변에서 9.4- 15.1% 회수됨.

### 5.4.5. 약물상호작용(CTD 4.2.2.6)

- 배양된 인간 간세포 내 시토크롬 P450 발현의 유도제로서의 MMAE의 시험관내 평가한 결과, 최고 농도 MMAE로 배양후 CYP1A2, 2B6 및 3A4/5 대사 활성을 거의 또는 전혀 증가시키지 않았음. MMAE는 CYP1A2, 2B6, 3A4 mRNA 또는 단백질 수준을 전혀 증가시키지 않았음. 높은 농도로(100, 1,000nmol/L) MMAE를 투여했을 때 테스트된 모든 세 간세포 조직 표본에서 CYP1A2, 2B6, 3A4/5 대사 활성, mRNA 또는 단백질 수준의 감소를 초래함. 따라서, MMAE는 CYP1A2, 2B6 및 3A4/5의 유도제가 아님.
- 인간 간 마이크로솜 내 주요 CYP 효소(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4/5)를 억제하는 MMAE의 능력을 평가한 결과, MMAE는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6의 직접 억제를 거의 또는 전혀 일으키지 않음. MMAE는 midazolam 1´-hydroxylation으로 측정했을 때 IC50 수치가 10μmol/L로, CYP3A4/5의 직접 억제를 나타내었지만, 테스토스테론 6β-hydroxylation으로 측정했을 때 CYP3A4/5를 억제하지 않음. MMAE는 또한 테스토스테론 6β-hydroxylation과 midazolam 1´-hydroxylation 모두로 측정했을 때 CYP3A4/5의 시간 의존적 억제를 일으킴.
- MMAE는 P-gp의 기질이며, MMAE는 BCRP, MRP2, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3의 기질이 아님. MMAE는 임상적으로 유의한 농도에서 P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3의 억제제가 아님.
- CHO 또는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포를 과발현하는 각 흡수 수송체를 사용하는 흡수 수송체 OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 및 OAT3의 기질로서 MMAE (10, 100nmol/L에서)를 평가한 결과, $^{3}$H-MMAE의 축적은 10분 배양 후 대조군 세포와 CHO 또는 HEK 세포 과발현 각 수송체에서 유사함. 두 세포주에서 $^{3}$H-MMAE의 축적은 최대 억제 농도(OATP1B1 및 OATP1B3에서 50μmol/L cyclosporine A; OCT2에서 200μmol/L cimetidine; OAT1 및 OAT3에서 400μmol/L probenecid)로 억제되지 않았음. 능동 수송은 세포막을 통과하는 $^{3}$H-MMAE 투과의 유의한 기여를 하지 않았으며 $^{3}$H-MMAE는 테스트된 이들 개별 수송체의 기질로 보이지 않았음.
- CHO 또는 HEK293 세포를 사용하여 인간 유출 수송체 BCRP, BSEP, MRP2, 인간 흡수 수송체 OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2와 MMAE의 상호작용을 특성화하기 위한 분석을 한 결과, MMAE는 BCRP, BSEP, MRP2 분석에서 테스트된 농도 범위(0.008~5μmol/L)에서 수송체-매개 프로브 기질 축적에 영향을 미치지 않았음. MMAE는 5μmol/L(테스트된 최고 농도)에서 OCT1- 및 OCT2-매개 metformin 수송체를 각각 29% 및 23% 억제함. 그러나, MMAE는 최고 테스트된 농도인 5μmol/L까지에서 OAT1-, OAT3-, OATP1B1-, OATP1B3-매개 프로브 기질 축적에 영향을 미치지 않았음.

### 5.4.6. 기타 약동학시험(CTD 4.2.2.7)

- Enfortumab vedotin에 대해 다른 약동학 시험은 수행되지 않음.

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

(1차 약력학적 시험)

- Nectin-4 발현이 다양한 인간 종양에서 입증되었으나, 정상 인간 조직에서는 발현이 낮은 것으로 나

타나(시험 ES10-001), 표적 ADC에 대한 잠재적인 치료적 표적이라는 것을 시사함.

- 항-Nectin-4-MMAE 약물 결합체인, AGS-22M6E는 인간, 원숭이, 랫드 Nectin-4에 마우스 Nectin-4보다 더 높은 친화력으로 결합해, 독성학 시험에서 사용된 종의 선택을 뒷받침함.
- AGS-22M6E는 인간, 원숭이, 랫드 Nectin-4를 발현한 세포에 유사한 세포독성 활성을 보였고, 마우스Nectin-4을 발현한 세포에 대해서는 낮은 세포독성을 보여, 독성학 시험에서 사용된 종의 선택을 더욱 더 뒷받침함.
- Nectin-4를 발현하는 종양세포를 enfortumab vedotin과 함께 배양한후 세포 내 MMAE 농도가 증가한 반면, Nectin-4를 발현하지 않는 세포에서는 MMAE가 증가하지 않음.
- Enfortumab vedotin은 야생형 Nectin-4 또는 주요 변이인, 엑손 8 삭제 Nectin-4 중 하나를 발현하는 세포에 대해 동일하게 세포독성을 보여, Nectin-4 발현 종양에 대한 광범위한 활성을 시사함.
- Enfortumab vedotin은 시험관 내에서 함께 배양되었을 때 Nectin-4 양성 및 음성 세포 모두에 대해 세포 사멸 활성을 보였는데 이는 Nectin-4 음성 세포의 사멸이 방관자 영향을 통한 것임을 시사함.
- 생체 내에서, 환자 유래 인간 방광암 세포 이종이식에서 AGS-22M6E는 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 유도하였으며, enfortumab vedotin과 AGS-22M6E는 환자 유래 인간 유방암 이종이식 모델에서 유사한 약리학적 활성을 보임.

(안전성약리시험)

- 시험관 내에서, MMAE는 100μmol/L 이상의 IC50으로 hERG 채널 칼륨 전도를 억제하였고, 이는 권장 임상 용량에서 관찰된 Cmax보다 19,405배 높음.
- 생체 내에서, MMAE는 권장 임상 용량에서 관찰된 인간 Cmax보다 73.0배(수컷) 또는 81.9배(암컷) 높은 전신 노출에서 ECG, QTcF 또는 RR 간격에 영향이 없음.
- AGS-22M6E는 권장 임상 용량에서 관찰된 인간 Cmax보다 최대 5.5배 높은 전신 노출에서 심혈관 혈역학(수축기, 이완기, 평균 혈압 또는 심박수)에 영향이 없음.
- 랫드와 원숭이에서 enfortumab vedotin 및 AGS-22M6E는 권장 임상 용량에서 관찰된 인간 Cmax보다 최대 각각 10.1배 또는 5.5배 높은 전신 노출에서 CNS (임상적 관찰 및 체온)에 뚜렷한 영향이 없음.
- Enfortumab vedotin과 AGS-22M6E는 권장 임상 용량에서 관찰된 인간 Cmax보다 최대 5.5배 높은 전신 노출에서 원숭이의 호흡기계에 뚜렷한 영향이 없음(호흡률의 변화는 없고 비정상 호흡 패턴 없음).

(흡수)

- Enfortumab vedotin 또는 AGS-22M6를 3mg/kg로 원숭이에 4주간 매주 정맥 투여 후, AGS-22M6E 또는 enfortumab vedotin에 대한 ADA의 발생률은 유사함.
- AGS-22M6E의 매주 투여 후, ADC와 TAb에 대한 AUC 및 Cmax로 정의된 AGS-22M6E에 대한 노출은, 랫드와 원숭이에서 대략 용량 비례적임.
- 암수컷 랫드 및 원숭이 간 명백한 독성역학 차이는 없음.
- 랫드와 원숭이 모두에서, 혈청 TAb 농도는, 특히 나중 시점에서 ADC 농도에 비해 높아, ADC에 비해 TAb의 AUC 수치가 더 높고 t1/2가 길게 나타남.
- AGS-22M6E의 매주 1회 투여 일정에서 ADC, TAb 및 MMAE의 실질적인 전신 축적은 발견되지 않음.
- 전신 축적의 평가는 일부 동물에서 ADA의 발생으로 교란되며, ADA의 발생률은 종 및 용량 수준에

따라 다양함.

- AGS-22M6E에 대한 ADA의 발생률은 원숭이가 랫드에 비해 높음.
- AGS-22M6E의 매주 투여 후 MMAE 노출은 랫드와 원숭이에서 대략 용량에 비례함.
- MMAE와 혈장 단백질에 결합은 랫드와 인간의 결합 수준(67.9~82.2%)은 마우스와 원숭이의 결합 수준(17.1~28.5%)보다 높음.

(분포)

- $^{3}$H-MMAE는 Long-Evans 랫드에서 잘 분포되었고, 대부분 조직에서 투여후 96시간에 관찰됨.
- MMAE 혈장 단백질 결합은 종 의존적이며, 인간과 랫드 혈장 단백질에서 마우스와 원숭이에 비해 더 높은 수준으로 결합함.
- MMAE 인간 혈액에서는 ≤1지만 마우스, 랫드, 원숭이 혈액에서 ≥1으로 종-의존적 혈액 대 혈장 농도를 보임.

(대사)

- 인간 간세포 내 MMAE의 시험관 내 대사는 랫드와 원숭이에서 관찰된 것과 동일한 대사산물을 생성함.
- MMAE는 재조합 인간 CYP 효소의 패널을 사용하여 CYP3A4의 기질로 확인됨.

(배출)

- 항체 제품과는 관련이 있다고 간주되지 않기에 수행되지 않음.
- 소변 내 enfortumab vedotin 또는 AGS-22M6E의 배설은 분자 크기로 인해 예상되지 않음(Keizer et al, 2010).
- 랫드에서, $^{3}$H-MMAE는 제한적인 대사 생체 전환으로 주로 대변으로 배설됨.
- 이 결과는 brentuximab vedotin의 단일 정맥 내 투여 후 소견과 일치하여, MMAE의 대사 경로가 랫드와 인간에서 유사하다는 것을 시사함.

(CYP450 효소와의 상호작용)

- MMAE는 CYP3A4/5의 강력한 가역적 억제제 또는 유도제가 아님.
- 인간에서 낮은 MMAE 혈장 Cmax (약 5.2nmol/L 또는 3.7ng/mL)와 훨씬 높은 KI (1.12μmol/L)를 고려할 때, MMAE는 다른 CYP3A4/5 기질 약물의 약동학을 현저하게 변화시킬 것으로 예상되지 않음.
- 인간에서, brentuximab vedotin의 공동 투여는 CYP3A4/5 기질인 midazolam에 대한 노출에 영향을 미치지 않음[Han et al, 2013].

(수송체와의 상호작용)

- MMAE가 P-gp 기질이지만 BCRP, MRP2, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아님.
- MMAE는 임상적으로 유의한 농도에서 P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3의 억제제가 아님.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함.

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 3건, 2상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 1건(EV301) 임.

## 6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음. (분석대상 ADC (AGS-22M6E, 엔포투맙 베도틴), NMAE, 총 항체, 항약물항체)
- 개발된 완제 제형은 용액용 멸균 분말로 임상 개발 과정중에 30mg 제형이 사용되었으며, 시판 제제와 동일함. 동일한 제형, 용기 및 포장의 20mg 제형이 개발되었으며, 30mg 제형과 분석 비교 동등성 시험을 수행하여 동등함을 확인함
- 원료의약품 제조를 위해 항체 중간체의 공급원과 운영규모에 따라 3가지 공정(하이브리도마공정, A공정, B공정)이 개발되었음. 초기 공정인 하이브리도마공정은 뮤린 하이브리도마(HYB) 세포주에 의해 발현된 mAb 중간체를 활용하여 생산된 ADC(AGS-22M6E)이며, 이후 CHO 세포 발현 시스템을 이용하여 생산된 ADC가 엔포투맙 베도틴(공정 A) 이며, 하이브리도마 공정과 A 공정간 분석적 임상적 비교 동등성 입증되었음. A 공정과 동일한 CHO 세포 발현 시스템을 이용하여 상업적으로 생산하도록 B 공정을 구축하였으며, A 공정과 B 공정간 분석적 비교 동등성 입증하였음. 하이브리도마 공정(HYB)와 엔포투맙 베도틴(A 공정)간 및 A 공정과 B 공정간 약동학 파라미터 비교하여 동등함을 입증하였음

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법<br>투여기간</th><th>평가항목</th><th>주요 평가결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">[AGS-22M6E-11-1] 공개, 비무작위배정, 다기관 1상, AGS-22M6E의 용량 증량과 엔포투맙 베도틴 단일요법의 가교연구 및 안전성과 PK 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AGS-22M6E 25명<br><br>엔포투맙베도틴 9명</td><td>AGS-22M6E<br>0.3, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4 mg/kg<br><br>엔포투맙베도틴<br>0.6mg/kg (n=4)<br>1.2mg/kg (n=6)<br><br>Q3W, IV 30min</td><td>PK, 안전성</td><td>·투여된 제형<br>-AGS-22M6E: 10명(0.6mgkg; 3명, 1.2mg/kg; 7명)<br>- 엔포투맙 베도틴(A 공정): 9명 (0.6mg/kg; 3명, 1.2mg/kg; 6명)<br>·결과<br>- 두 용량 수준 모두 ADC, TAb는 Cmax 및 AUC 유사하였음. 유리 MMAE는 AGS-22M6E 투여시 더 높았음(Cmax(C3) 17%, AUC(d0-7) 50%)<br><AGS-22M6E와 엔포투맙 베도틴의 약동학 파라미터><br><table><tr><th>분석물질<br>파라미터</th><th colspan="4">Dose (Geometric Mean [%CV]); Cell line<br>용량(기하평균[%CV]); 세포주</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">0.6 mg/kg</th><th colspan="2">1.2 mg/kg</th></tr><tr><th></th><th>HYB</th><th>CHO</th><th>HYB</th><th>CHO</th></tr><tr><td>유리 MMAE</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cmax (C1); pg/mL</td><td>1676 (62.2)</td><td>1110 (10.0)</td><td>3287 (73.1)</td><td>1737 (25.3)</td></tr><tr><td>Cmax (C3); pg/mL</td><td>1385 (NA)</td><td>1177 (14.9)</td><td>3140 (74.7)</td><td>1658 (29.9)</td></tr><tr><td>AUC(d0-7); day*pg/mL</td><td>7933 (60.8)</td><td>5260 (9.8)</td><td>15010 (93.5)</td><td>9427 (26.3)</td></tr><tr><td>ADC</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cmax (C1); µg/mL</td><td>15.3 (36.3)</td><td>19.0 (32.6)</td><td>31.8 (26.9)</td><td>31.5 (15.3)</td></tr><tr><td>Cmax (C3); µg/mL</td><td>15.8 (NA)</td><td>18.7 (17.2)</td><td>32.1 (26.5)</td><td>32.4 (41.2)</td></tr><tr><td>AUC(d0-7); day*µg/mL</td><td>18.7 (31.2)</td><td>20.3 (26.0)</td><td>37.5 (27.8)</td><td>40.3 (15.0)</td></tr><tr><td>TAb</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cmax (C1); µg/mL</td><td>18.9 (34.3)</td><td>21.9 (33.9)</td><td>33.7 (24.4)</td><td>36.1 (14.4)</td></tr><tr><td>Cmax (C3); µg/mL</td><td>14.4 (NA)</td><td>20.7 (12.7)</td><td>35.7 (27.3)</td><td>38.6 (41.8)</td></tr><tr><td>AUC(d0-7); day*µg/mL</td><td>40.2 (34.5)</td><td>43.1 (31.8)</td><td>78.9 (33.1)</td><td>88.6 (18.1)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="5">[EV-101(ASG-22CE-13-2)] 엔포투맙 베도틴 단일요법의 용량 증량 및 확장의 안전성과 PK를 위한 공개, 비무작위배정, 다기관 1상 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>전이성 UC 및 그 외 넥틴-4 발현 악성 고형 종양</td><td>증량 파트: 0.5, 0.75, 1.0 및 1.25 mg/kg<br>0.75, 1.0 및 1.25 mg/kg 의 용량으로 추가 확장을 실시함.<br>확장파트 :</td><td>일차 : 안전성, PK<br>이차 : 면역원성, 항종양 활</td><td>·투여된 제형<br>- A 공정: 64명<br>- B 공정: 149명<br>·결과</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>n = 약 215명<br>(신부전 코호트의<br>18명 포함)</td>
<td>신장 기능부전 코호트: 0.75 mg/kg 및 가능한 경우 1.25 mg/kg 까지 용량 증량<br>NSCLC 및 난소암 코호트: 1.25mg/kg<br>CPI 코호트: 1.25mg/kg 증량 및 확장 파트에서 enfortumab vedotin은 28일 주기의 제 1일, 제8일, 제15일에 투여함.</td>
<td>성</td>
<td>- 엔포투맙 베도틴의 노출은 두 공정간 유사하였음 (Cmax 및 AUC의 기하평균비 0.85~1.01)<br><ADC, MMAE, TAb의 약동학 파라미터><br>
<table>
<tr><th>분석물질<br>주기<br>파라미터</th><th>A 공정<br>기하평균 (n)<br>(n = 64)</th><th>B 공정<br>기하평균 (n)<br>(n =149)</th><th>기하평균비(B/A)<br>(90% CI)</th></tr>
<tr><td>ADC</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>25.3 (61)</td><td>25.4 (146)</td><td>1.01 (0.93, 1.09)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*μg/mL</td><td>33.8 (58)</td><td>34.2 (142)</td><td>1.01 (0.90, 1.14)</td></tr>
<tr><td>1주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>27.1 (45)</td><td>23.0 (112)</td><td>0.85 (0.77, 0.94)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*μg/mL</td><td>35.3 (41)</td><td>32.2 (103)</td><td>0.91 (0.76, 1.10)</td></tr>
<tr><td>2주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>25.9 (53)</td><td>22.4 (125)</td><td>0.87 (0.77, 0.98)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*μg/mL</td><td>37.6 (51)</td><td>33.4 (125)</td><td>0.89 (0.80, 0.99)</td></tr>
<tr><td>2주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>26.6 (51)</td><td>22.7 (106)</td><td>0.85 (0.79, 0.92)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*μg/mL</td><td>41.9 (42)</td><td>35.9 (100)</td><td>0.86 (0.74, 0.99)</td></tr>
<tr><td>유리 MMAE</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; ng/mL</td><td>3.1 (59)</td><td>2.8 (142)</td><td>0.88 (0.74, 1.05)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*ng/mL</td><td>14.4 (58)</td><td>13.4 (141)</td><td>0.93 (0.78, 1.11)</td></tr>
<tr><td>1주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; ng/mL</td><td>3.8 (44)</td><td>3.7 (113)</td><td>0.95 (0.78, 1.16)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*ng/mL</td><td>26.1 (43)</td><td>23.9 (110)</td><td>0.92 (0.75, 1.12)</td></tr>
<tr><td>2주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; ng/mL</td><td>2.4 (53)</td><td>2.3 (125)</td><td>0.97 (0.84, 1.13)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*ng/mL</td><td>11.0 (51)</td><td>11.0 (125)</td><td>0.99 (0.85, 1.16)</td></tr>
<tr><td>2주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; ng/mL</td><td>3.2 (46)</td><td>2.9 (106)</td><td>0.88 (0.74, 1.06)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*ng/mL</td><td>21.4 (43)</td><td>19.5 (104)</td><td>0.91 (0.75, 1.11)</td></tr>
<tr><td>TAb</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>26.0 (61)</td><td>26.7 (146)</td><td>1.03 (0.94, 1.13)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*μg/mL</td><td>62.6 (58)</td><td>65.8 (142)</td><td>1.05 (0.95, 1.16)</td></tr>
<tr><td>1주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>32.3 (45)</td><td>28.3 (112)</td><td>0.88 (0.81, 0.95)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*μg/mL</td><td>104.8 (44)</td><td>91.7 (111)</td><td>0.88 (0.76, 1.00)</td></tr>
<tr><td>2주기 (1일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>27.5 (53)</td><td>25.7 (126)</td><td>0.93 (0.84, 1.04)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-7}$; day*μg/mL</td><td>74.7 (51)</td><td>72.4 (125)</td><td>0.97 (0.88, 1.07)</td></tr>
<tr><td>2주기 (15일째)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>29.8 (51)</td><td>28.6 (106)</td><td>0.96 (0.85, 1.07)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{d0-14}$; day*μg/mL</td><td>120.7 (43)</td><td>108.0 (103)</td><td>0.89 (0.78, 1.02)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

## 6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법<br>투여기간</th><th>평가항목</th><th>주요 평가결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">[EV-101(ASG-22CE-13-2)] 엔포투맙 베도틴 단일요법의 용량 증량 및 확장의 안전성과 PK를 위한 공개, 비무작위배정, 다기관 1상 연구</td></tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>전이성 UC 및 그 외 넥틴-4 발현 악성 고형 종양<br>n = 약 215명<br>(신부전 코호트의<br>18명 포함)</td>
<td>0.5, 0.75, 1.0, 1.25mg/kg<br>28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 투여</td>
<td>일차 : 안전성, PK<br>이차 : 면역원성, 항종양 활성</td>
<td>ADC 약동학<br>AUCd0-7 용량 비례적으로 증가, Cmax는 용량 비례보다 적은 증가(1주기 1차 투여시 기울기 추정치 AUC 0.89, AUC 0.64)<br>tmax 0.04일(약 1시간)<br>축적률은 미미한 수준(Cmax 1.13, AUC 1.23)<br><br>ADC의 약동학 파라미터(파트 A 및 C)<br>
<table>
<tr><th rowspan="2">치료주기<br>파라미터</th><th colspan="5">용량(mg/kg); 기하평균(%CV)</th></tr>
<tr><th colspan="4">파트 A</th><th>파트 C</th></tr>
<tr><th></th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1.0</th><th>1.25</th><th>1.25</th></tr>
<tr><td>제1주기 1차 투여/ 1일째</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>14</td><td>27</td><td>38</td><td>72</td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>NA</td><td>18.4 (52.3)</td><td>22.3 (20.7)</td><td>28.2 (25.4)</td><td>30.6 (42.0)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL</td><td>NA</td><td>19.7 (26.4)</td><td>27.9 (22.8)</td><td>33.7 (23.3)</td><td>36.7 (31.5)</td></tr>
<tr><td>제2주기 3차 투여/ 15일째</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>12</td><td>23</td><td>25</td><td>25</td></tr>
<tr><td>$C_{max}$; μg/mL</td><td>NA</td><td>18.9 (32.5)</td><td>22.5 (21.1)</td><td>29.4 (32.7)</td><td>33.6 (47.0)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL</td><td>NA</td><td>24.4 (17.7)</td><td>37.1 (19.3)</td><td>41.6 (21.0)</td><td>44.3 (34.7)</td></tr>
<tr><td>$R_{ac}$ ($C_{max}$)</td><td>NA</td><td>1.14 (15.6)</td><td>1.05 (17.9)</td><td>1.10 (28.8)</td><td>1.13 (47.7)</td></tr>
<tr><td>$R_{ac}$ (AUC)</td><td>NA</td><td>1.13 (14.4)</td><td>1.25 (17.3)</td><td>1.20 (17.3)</td><td>1.23 (30.6)</td></tr>
<tr><td>제2주기 1차 투여 전/ 1일째</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td colspan="4" rowspan="2">NA</td><td>51</td></tr>
<tr><td>혈청 내 최저 농도; ng/mL</td><td>140 (132)‡</td></tr>
</table>
<br><br>유리 MMAE</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Cmax 및 AUC 용량 비례하여 증가(1주기 1차 투여시 기울기 추정치 AUC 1.74, Cmax 0.99)<br>tmax 약 2일<br>축적률은 미미한 수준(Camx 1.21, AUC 1.34)<br>MMAE의 약동학 파라미터(파트 A 및 C)<br>
<table>
<tr><th rowspan="2">치료주기<br>파라미터</th><th colspan="5">용량(mg/kg); 기하평균(%CV)</th></tr>
<tr><th colspan="4">파트 A</th><th>파트 C</th></tr>
<tr><th></th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1.0</th><th>1.25</th><th>1.25</th></tr>
<tr><td colspan="6">제1주기 1차 투여/ 1일째</td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>15</td><td>29</td><td>37</td><td>72</td></tr>
<tr><td>Cmax; ng/mL</td><td>NA</td><td>1.59 (64.4)</td><td>2.58 (53.9)</td><td>3.03 (65.5)</td><td>3.35 (62.3)</td></tr>
<tr><td>AUC(d0-7); day·ng/mL</td><td>NA</td><td>5.25 (65.0)</td><td>13.3 (58.2)</td><td>16.0 (72.4)</td><td>18.3 (59.8)</td></tr>
<tr><td colspan="6">제1주기 3차 투여/ 15일째</td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>12</td><td>23</td><td>26</td><td>56</td></tr>
<tr><td>Cmax; ng/mL</td><td>NA</td><td>2.01 (60.0)</td><td>2.89 (55.2)</td><td>3.69 (56.2)</td><td>4.43 (61.8)</td></tr>
<tr><td>AUC(d0-7); day·ng/mL</td><td>NA</td><td>9.29 (66.5)</td><td>14.0 (59.1)</td><td>17.4 (52.8)</td><td>20.5 (60.3)</td></tr>
<tr><td>Rac (Cmax)</td><td>NA</td><td>1.32 (19.8)</td><td>1.14 (43.9)</td><td>1.52 (64.9)</td><td>1.21 (28.9)</td></tr>
<tr><td>Rac (AUC)</td><td>NA</td><td>1.28 (25.3)</td><td>1.00 (28.5)</td><td>1.63 (91.9)</td><td>1.34 (35.8)</td></tr>
<tr><td colspan="6">제2주기 1차 투여 전/ 1일째</td></tr>
<tr><td>n</td><td colspan="4" rowspan="2">NA</td><td>49</td></tr>
<tr><td>혈청 내 최저 농도; pg/mL</td><td>274 (137.6)</td></tr>
</table>
<br>Tab<br>Camx 및 AUC 용량 비례하여 증가(1주기 1차 투여시 기울기 추정치 AUC 1.23, Cmax 1.05)<br>tmax 약 2일<br>축적률은 미미한 수준(Camx 1.17, AUC 1.39)<br>Tab의 약동학 파라미터(파트 A 및 C)<br>
<table>
<tr><th rowspan="2">치료주기<br>파라미터</th><th colspan="5">용량(mg/kg); 기하평균(%CV)</th></tr>
<tr><th colspan="4">파트 A</th><th>파트 C</th></tr>
<tr><th></th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1.0</th><th>1.25</th><th>1.25</th></tr>
<tr><td colspan="6">제1주기 1차 투여/ 1일째</td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>14</td><td>27</td><td>34</td><td>71</td></tr>
<tr><td>Cmax; µg/mL</td><td>NA</td><td>19.1 (27.9)</td><td>26.1 (24.7)</td><td>35.2 (39.1)</td><td>40.5 (45.1)</td></tr>
<tr><td>AUC(d0-7); day·µg/mL</td><td>NA</td><td>40.4 (20.1)</td><td>55.5 (33.5)</td><td>75.9 (26.9)</td><td>89.3 (38.2)</td></tr>
<tr><td colspan="6">제1주기 3차 투여/ 15일째</td></tr>
<tr><td>n†</td><td>2</td><td>12</td><td>24</td><td>26</td><td>57</td></tr>
<tr><td>Cmax; µg/mL</td><td>NA</td><td>21.6 (21.1)</td><td>28.1 (27.1)</td><td>41.4 (40.4)</td><td>45.3 (40.4)</td></tr>
<tr><td>AUC(d0-7); day·µg/mL</td><td>NA</td><td>52.2 (17.9)</td><td>73.6 (34.4)</td><td>101.0 (22.4)</td><td>116.0 (41.1)</td></tr>
<tr><td>Rac (Cmax)</td><td>NA</td><td>1.14 (25.8)</td><td>1.17 (16.4)</td><td>1.26 (35.6)</td><td>1.17 (37.7)</td></tr>
<tr><td>Rac (AUC)</td><td>NA</td><td>1.32 (19.2)</td><td>1.41 (18.8)</td><td>1.42 (17.8)</td><td>1.39 (17.9)</td></tr>
<tr><td colspan="6">제2주기 1차 투여 전/ 1일째</td></tr>
<tr><td>n</td><td colspan="4" rowspan="2">NA</td><td>51</td></tr>
<tr><td>혈청 내 최저 농도; µg/mL</td><td>2.56 (1.74)‡</td></tr>
</table>
<br>항-약물 항체(ATA)<br>ATA 양성인 대상자 없었음<br><br>⇒ 0.5~1.25mg/kg 용량에서 ADC, MMAE, Tab는 용량 비례적인 약동학적 특성을 나타냈음<br>Tmax는 ADC 0.53시간~1.06시간, Tab 0.53시간 ~14.2시간<br>MMAE 1.02~2.82일 이었음.<br>1.25mg/kg 용량에서 치료 주기중 축적률은 미미한 수준임</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="5">[EV-102(7465-CL-0101)] 일본인 대상 엔포투맙 베도틴 2개 용량의 안전성 내약성, PK를 위한 공개, 무작위배정, 다기관 1상 연구</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>국소 진행성 또는 전이성 UC가 있는 일본인 환자 n = 약 12~16명</td>
<td>1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 투여</td>
<td>일차 : 안전성, 내약성, PK<br>이차 : 면역원성, 항종양 활성</td>
<td>1.0mg/kg (n=9), 1.25mg/kg(n=8)<br><br>ADC 약동학<br>AUC 및 Cmax는 용량 의존적으로 증가함<br>축적률은 미미한 수준임(Cmax 1.09 (1.0mg/kg, 0.946(1.25mg/kg, AUC 1.18 (1.0mg/kg, 1.14(1.25mg/kg)<br><br>ADC의 약동학 파라미터(EV-102)</td>
</tr>
</table>

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 치료주기 / 파라미터 \| 용량(mg/kg); 기하평균(기하 %CV) 1.0 \| 1.25<br>제1주기 1차 투여/ 1일째<br>n† \| 9 \| 8<br>Cmax; μg/mL \| 20.4 (12.4) \| 24.2 (18.5)<br>AUC(d0-7); day·μg/mL \| 26.7 (19.2) \| 27.6 (17.4)<br>제1주기 3차 투여/ 15일째<br>n \| 6 \| 4<br>Cmax; μg/mL \| 21.1 (30.1) \| 20.1 (8.0)<br>AUC(d0-7); day·μg/mL \| 29.7 (18.9) \| 28.1 (12.1)<br>Rac; (Cmax) \| 1.09 (27.2) \| 0.946 (6.4)<br>Rac; (AUC) \| 1.18 (6.8) \| 1.14 (3.8)<br><br>유리 MMAE<br>Camx 및 AUC 용량 의존적 증가<br>tmax 약 1~3일<br>축적률은 미미한 수준(Camx 1.57~1.60, AUC 1.61~1.57)<br>MMAE의 약동학 파라미터(EV-102)<br>치료주기 / 파라미터 \| 용량(mg/kg); 기하평균(기하 %CV) 1.0 \| 1.25<br>제1주기 1차 투여/ 1일째<br>n† \| 9 \| 7<br>Cmax; ng/mL \| 1.69 (50.2) \| 2.10 (103.6)<br>AUC(d0-7); day·ng/mL \| 9.27 (47.4) \| 11.8 (100.4)<br>제1주기 3차 투여/ 15일째<br>n \| 6 \| 4<br>Cmax; ng/mL \| 2.44 (58.7) \| 3.94 (91.5)<br>AUC(d0-7); day·ng/mL \| 13.5 (56.5) \| 21.7 (91.5)<br>Rac; (Cmax) \| 1.57 (37.5) \| 1.60 (16.0)<br>Rac; (AUC) \| 1.61 (35.5) \| 1.57 (13.6)<br><br>Tab<br>Camx 및 AUC 용량 의존적으로 증가함<br>축적률은 미미한 수준임(AUC 1.43~1.35)<br><br>Tab의 약동학 파라미터(EV-102)<br>치료주기 / 파라미터 \| 용량(mg/kg); 기하평균(기하 %CV) 1.0 \| 1.25<br>제1주기 1차 투여/ 1일째<br>n† \| 9 \| 8<br>Cmax; μg/mL \| 24.5 (15.3) \| 29.7 (20.2)<br>AUC(d0-7); day·μg/mL \| 67.3 (14.9) \| 68.8 (14.0)<br>제1주기 3차 투여/ 15일째<br>n \| 6 \| 4<br>Cmax; μg/mL \| 30.5 (23.0) \| 29.6 (12.7)<br>AUC(d0-7); day·μg/mL \| 90.8 (22.5) \| 84.6 (8.5)<br>Rac; (Cmax) \| 1.32 (26.8) \| 1.18 (10.6)<br>Rac; (AUC) \| 1.43 (10.9) \| 1.35 (4.0)<br><br>항-약물 항체(ATA)<br>17명중 1명에서 일시 양성(2주기 1일째), 이후 검사에서 해소되었음<br><br>농도-QTc 간격 모델링<br>QTc 간격 연장의 유의한 영향은 없었음 |
| [EV201(SGN22E-001)] 이전 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받은 대상자에서 엔포투맙 베도틴의 공개, 다기관, 다코호트, 2상 연구 | | | | |
| 2상 | PD-1/PD-L1 억제제로 치료 받은 이력이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자 n=219 (코호트 1 : 백금 함유 화학요법 | 1.25 mg/kg 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 투여 | 일 차 : ORR(CR+PR, BICR 평가)<br>이차 : DOR, DCR, PFS, OS, PK, 면역원성, 안전성, 내약성 | 코호트 1: 보조적/신보조적 조건에서 백금 함유 화학요법 선행 치료 후 12개월 이내 재발 또는 진행한 환자<br>코호트 2: 선행치료 받은 적이 없고, 시스플라틴 치료가 부적합한 환자, 보조적/신보조적 백금 치료 후 12개월 이내 진행되지 않은 환자<br><br>ADC 약동학<br>첫 번째 주기중 1차 투여 및 3차 투여 후 Camx 및 AUC 수치는 유사하였음. 2주기 1차 투여후 평균 축적비 1.0 (AUC 기준)<br><br>MMAE : 제2주기 1차 투여 후 평균 축적비 0.8(AUC 기준)<br>Tab : 제2주기 1차 투여 후 평균 축적비 1.1(AUC 기준) |

<table>
<tr><td></td><td>선행치료받은 대상자, 128명<br>코호트 2:<br>백금 치료 경험이 없고 시스플라틴에 부적합한 환잔, 91명)</td><td></td><td></td><td>Tab의 최저 노출량은 ADC 최저 농도보다 더 높았음(첫번째 주기 종료 시점에 약 5.5배)<br><br>항약물 항체(ATA)<br>195명중 3명(2%)은 베이스라인에서 양성<br>베이스라인에서 음성이었던 대상자 중 베이스라인 이후 양성 반응 7명 (일시적 양성 5명, 지속적 양성 2명)<br>주입관련 전신반응을 경험한 대상자 없었음<br><br>⇒ ADC, MMAE, Tab는 첫 투여 후 용량이 높을수록 대체로 증가하였음.<br>MMAE Tmax는 1~3일<br>1.25mg/kg 용량에서 치료 주기중 축적률은 미미한 수준임(평균 축적비: ADC 0.95~1.14, MMAE 1.62~1.58)<br>비일본인과 일본인에서 약동학적 차이는 없었음<br>농도-QTc 모델링에서 QTc 연장에 미치는 유의한 영향은 없었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[EV301(7465-CL-0301)] 이전에 치료받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 화학요법과 비교하여 엔포투맙 베도틴을 평가하는 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>백금 포함 화학요법을 받고 질병이 진행되었거나, PD-1/PD-L1 치료중 또는 치료후에 재발된 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자<br>n = 608</td><td>1.25 mg/kg<br>28일 주기의<br>1일째, 8일째, 15일째에 투여</td><td>일차 : OS<br>이차 : PFS, ORR, DCR, DOR, 안전성, 내약성, 삶의질 및 환자자가보고</td><td>- ADC : 2주기 1일째부터 6주기 1일째까지 투여 전 평균 최저 농도는 0.226~0.39ug/mL 범위<br>- MMAE : 2주기 1일째부터 6주기 1일째까지 투여 전 평균 최저 농도는 0.324~0.449ug/mL 범위<br>- TAb : 2주기 1일째부터 6주기 1일째까지 투여 전 평균 최저 농도 sms 1.6~2.63ug/mL<br>- 항약물 항체(ATA) : 258명중 9명(3.5%) 일시적인 양성, 2명(0.8%) 지속적인 양성 반응<br>6주기 동안 ADC, TAb, MMAE 혈장 농도(EV-301)<br><table><tr><th></th><th>제1주기 1일째 EOI</th><th>제1주기 8일째 투약 전</th><th>제1주기 15일째 투약 전</th><th>제1주기 15일째 EOI</th><th>제2주기 1일째 투약 전</th><th>제3주기 1일째 투약 전</th><th>제4주기 1일째 투약 전</th><th>제6주기 1일째 투약 전</th></tr><tr><td colspan="9">ADC의 혈청 농도 (μg/mL)</td></tr><tr><td>n</td><td>275</td><td>264</td><td>241</td><td>214</td><td>245</td><td>205</td><td>181</td><td>121</td></tr><tr><td>평균 (SD)</td><td>28.0 (8.41)</td><td>0.704 (0.352)</td><td>0.932 (0.508)</td><td>27.4 (12.8)</td><td>0.226 (0.206)</td><td>0.318 (0.253)</td><td>0.325 (0.276)</td><td>0.39 (0.288)</td></tr><tr><td>중위값 (min, max)</td><td>28.2 (0.823, 84.2)</td><td>0.666 (0.0, 2.3)</td><td>0.864 (0.0233, 3.38)</td><td>26.6 (0.442, 171.0)</td><td>0.167 (0.0, 1.11)</td><td>0.263 (0.0, 1.32)</td><td>0.255 (0.0, 1.39)</td><td>0.337 (0.0, 1.19)</td></tr><tr><td colspan="9">TAb의 혈청 농도 (μg/mL)</td></tr><tr><td>n</td><td>275</td><td>264</td><td>240</td><td>214</td><td>245</td><td>205</td><td>181</td><td>121</td></tr><tr><td>평균 (SD)</td><td>27.8 (14.6)</td><td>2.81 (1.25)</td><td>4.16 (1.74)</td><td>29.6 (11.7)</td><td>1.6 (1.12)</td><td>2.14 (1.29)</td><td>2.21 (1.33)</td><td>2.63 (1.47)</td></tr><tr><td>중위값 (min, max)</td><td>26.7 (10.6, 236.0)</td><td>2.64 (0.0283, 7.44)</td><td>4.17 (0.0883, 9.99)</td><td>28.9 (2.63, 152.0)</td><td>1.39 (0.0, 5.96)</td><td>1.98 (0.0, 6.28)</td><td>2.00 (0.0729, 7.76)</td><td>2.41 (0.0, 6.82)</td></tr><tr><td colspan="9">MMAE의 혈장 농도 (ng/mL)</td></tr><tr><td>n</td><td>275</td><td>261</td><td>240</td><td>213</td><td>244</td><td>205</td><td>180</td><td>121</td></tr><tr><td>평균(SD)</td><td>0.244 (0.268)</td><td>2.07 (1.51)</td><td>2.42 (1.82)</td><td>2.25 (1.70)</td><td>0.449 (0.503)</td><td>0.418 (0.605)</td><td>0.324 (0.237)</td><td>0.327 (0.277)</td></tr><tr><td>중위값 (min, max)</td><td>0.148 (0.0172, 2.01)</td><td>1.58 (0.269, 7.86)</td><td>1.95 (0.102, 12.8)</td><td>1.83 (0.174, 12.6)</td><td>0.308 (0.0, 3.62)</td><td>0.324 (0.0, 5.7)</td><td>0.284 (0.0111, 1.26)</td><td>0.254 (0.0, 1.77)</td></tr></table><br>⇒ ADC, TAb, MMAE 축적량은 미미한 수준임. 2주기 1일째부터 6주기 1일째까지 최전 농도가 비슷하였으며, 2주기 1일째에 항정 상태에 도달하였음.</td></tr>
</table>

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

- 0.5~1.25mg/kg 용량 범위에서 대체로 선형적이고 용량-비례적인 약물 동태를 나타냄.

- ADC의 Tmax 중위값은 0.53시간~1.06시간, TAb의 Tmax 중위값 0.53시간~14.2시간
- TAb 농도는 모든 측정 시점에서 ADC 농도보다 높았음(TAb가 접합 항체, 부분적 접합항체, 비접합 항체를 모두 포함)
- ADC, Tab는 주입 직후 가장 높은 노출을 보이며, MMAE는 주입 이후 농도가 점차 증가하며 tmax 중위값 1.02~2.82일임.
- 1.25mg/kg 투여시 ADC, TAb, MMAE의 축적률은 미미함

- 흡수 : 정맥내 주입으로 흡수 특성 연구는 수행되지 않음
- 분포 : 집단약동학 분석 결과, 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg 정맥내 투여후 항정상태에서 총 분포 용적은 12.8L 추정
- 대사 : 엔포투맙 베도틴으로 수행된 대사 연구는 없으나 동일한 NMAE 함유 ADC인 브렌툭시맙 베도틴 투여 후 NNMAE 인체 내 대사에 대한 임상평가 연구에서, 아미드 가수분해 산물(C5), 하이드록실화 산물(C6), 탈메틸화 산물(C7), 탈수소화 산물 (C8) 등 다수의 대사산물이 소변에서 검출됨. 대변에서는 탈메틸화 산물(C4), C5, C8 등의 대사 산물이 검출됨. 브렌툭시맙 베도틴과 엔포투맙 베도틴에는 동일한 약물-링커 접합체가 사용되기 때문에, 엔포투맙 베도틴 투여 시 MMAE의 체내 대사 경로도 동일할 것으로 예측됨
- 소실 : 엔포투맙 베도틴 청소율 0.110L/h, 유리 MMAE 청소율 2.11K/h

- 반감기 : 엔포투맙 베도틴 3.6일(87.2시간), MMAE 2.6일(61.2시간)

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 성별, 인종, 연령, 신기능 및 간기능에 따른 엔포투맙 베도틴의 PK 영향은 집단약동학 모델링과 시뮬레이션을 통해 평가됨
- 엔포투맙 베도틴의 집단약동학 모형은 엔포투맙 베도틴의 약물동태에 영향을 미치는 다양한 공변량(연령, 체중, 성별, 헤모글로빈 수치, 종양 직경의 합, 알부민 수치, 제조공정, 분석실험실)을 포함하였으며, 이러한 공변량에 따른 엔포투맙 베도틴 노출량의 변화는 임상적으로 의미 있는 수준은 아니었음. 따라서 이러한 공변량들 중 어느 것도 엔포투맙 베도틴이나 유리 MMAE의 노출량에 유의한 영향을 미치는 것으로 간주되지 않기 때문에, 해당 요인들(성별, 인종, 연령, 신장애, 간장애)을 이유로 용량 조절을 할 필요는 없음
- (신장애) V-101 연구에 신장애가 있는 전이성 UC 환자가 포함되었음(파트B). 신부전 환자(Cockcroft-Gault 방정식으로 산정한 CrCl ≥ 15 ml/min 및 < 30mL/min) 18명 중 중등증 신기능 장애 2명, 중증 신기능 장애 15명, 말기 신장질환(ESRD) 1명임. 경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서 ADC 및 MMAE, 총항체의 노출은 정상 신기능 환자와 유사하였음.
- (간장애) 간기능 손상 환자를 대상으로 실시된 공식적인 임상연구는 없음. 집단약동학 분석에서 엔포투맙 베도틴 노출량은 경증 간장애가 있는 환자는 정상 기능 환자에 비해 엔포투맙 베도틴 노출은 유사하였고 유리 MMAE의 노출(AUC) 37% 증가하였음. 중등증 환자는 3명이었고, 중증 환자는 평가되지 않았음.
- (면역원성) 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg 투여받은 총 580명 대상자를 대상으로 면역원성 검사 수행. 575명은 항약물항체(ATA)에 대하여 베이스라인에서 음성이었고, 15명은 양성이었음. 베이스라인에서 음성인 대상자(N=575)중 베이스라인 이후 양성 반응은 16명(2.8%)에서 나타났음.
- (체중기반 투여) 5건의 연구에서 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 엔포투맙 베도틴을 1.25 mg/kg으로(체중이 ≥100 kg 경우 최대 투여 용량은 125mg) 투여받은 대상자에서 엔포투맙 베도틴과 유리 MMAE의 AUC(0-28d)를 비교하는 집단약동학 분석이 실시됨. 제1주기 AUC(0-28d)의 모형 예측값이 사분위수로 구분한 피험자 체중에 따라 비교한 결과, 엔포투맙 베도틴의 체중 기반 투여에 따른 노출량은 각기 다른 체중 사분위수에서 비슷한 수준으로 관찰되었음. 체중 기반의 투여 시 체중 사분위수 전체적으로 노출량이 비슷할 것으로 예상됨. 모형 시뮬레이션에 의하면, 체중 기반 투여법(1.25 mg/kg으로 투여하되 체중이 ≥100kg이면 125mg의 용량 한도 적용)은 고정 용량(95mg) 투여법과 비교해 각기 다른 체중 사분위수에서 엔포투맙 베도틴과 유리 MMAE의 노출량을 비슷한 수준으로 유지됨

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 실시되지 않았음. PBPK 기반 약물상호작용 평가를 수행하였음.

- 케토코나졸 (P-gp 억제제 및 CYP3A 억제제) : 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg IV 투여후, 병용 케토코나졸에 의해 MMAE의 노출 증가 (Cmax, AUC 기하평균비 1.15, 1.38)
- 리팜핀 (P-gp 유도제 및 CYP3A 유도제) : 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg IV 투여후, 병용 리팜핀에 의해 MMAE 노출 감소 (Cmax, AUC 기하 평균비 0.72, 0.47)
- 미다졸람 (CYP3A 기질): 엔포투맙 베도틴과 병용 투여시 미다졸람의 Cmax 및 AUC 기하평균비가 각각 1.0, 1.14로 유의한 영향 없었음.
- 디곡신 (P-gp 기질) : 엔포투맙 베도틴과 병용 투여시 디곡신의 Cmax 및 AUC 기하평균비가 각각 1.0, 1.0으로 유의한 영향 없었음.

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 임상시험 5건의 시험대상자 748명으로부터 측정된 엔포투맙 베도틴과 MMAE 농도 데이터로서 각각 10,355개 및 10,799개의 자료를 이용하여 엔포투맙 베도틴과 유리 MMAE의 집단약동학 특성을 분석하고, 이들의 PK에 미치는 잠재적 공변량의 영향을 평가하였음.

- 집단약동학 분석에 포함된 임상시험 : 임상 5건(AGS-22M6E-11-1, EV-101, EV-102, EV-201, EV-301)
- 시험대상자 분포
  : 전이성 UC 환자 93%
  : 1.25mg/kg 용량 투여 91%
  : 신장 기능 장애 82% (중증 25명(3%), 말기 신장질환 1명)
  : 정상 간기능 89%, 경증 간장애 65명(9%), 중등도 간장애 3명
- 엔포투맙 베도틴의 PK 모델
  : 0차 투입과 1차 소실을 갖는 선형 3구회 모델
  : 청소율 0.110 L/h, 항정상태의 총 분포용적(중심구획과 말초 구회 분포 용적 합) 12.8L, 반감기(t1/2) 3.6일(87.2h)
- 유리 MMAE의 PK 모델
  : 1차 소실과 엔포투맙 베도틴으로부터 시변 전환율(time-varing conversion rate)를 갖는 2구획 모델
  : 청소율 2.11L/h, 항정상태의 총 겉보기 분포용적(중심구획과 말초 구회 분포 용적 합) 183.5L, 반감기(t1/2) 2.6일(61.2h), MMAE 형성은 엔포투맙 베도틴에서 방출되는 속도에 의해 제한됨
- 공변량 효과
  : 엔포투맙 베도틴 1.25 mg/kg 투여 후(체중이 ≥100kg인 경우 125mg의 용량 한도가 적용됨) 공변량 별로 노출량 평가 결과, 첫 번째 주기 중 AUC(0-28d)와 Cmax는 엔포투맙 베도틴의 경우 비교 기준 집단의 0.85~1.27배 이내이었고 유리 MMAE의 경우 비교 기준 집단의 0.79~1.49배 이내였음. 제1주기 Ctrough 값은 엔포투맙 베도틴의 경우 비교 기준 집단의 0.65~1.29배 이내이었고 유리 MMAE의 경우 비교 기준 집단의 0.68~1.53배 이내이었음. 공변량 효과는 두 분석물질 모두 관측값 범위 안에 있었으므로 용량조절 필요 없음
- 최종 모형
  : 치료주기 간에 엔포투맙 베도틴과 유리 MMAE의 제한적인 축적이 확인됨. 두 분석물질 모두 1주기 후에 항정상태에 도달함. 제1주기 중(제2주기 1일째 투약 전) Ctrough 대비 항정상태(제10주기)에서의 Ctrough를 기준으로 산출한 평균 축적비는 엔포투맙 베도틴의 경우 1.38, 유리 MMAE의 1.06로 추정되었음

- 노출-반응 관계

- EV-301 연구의 엔포투맙 베도틴 치료군에서 노출량-OS 관계에 대한 E-R 분석은 엔포투맙 베도틴의 노출(Cavg)는 OS에 대한 유의한 예측 인자가 아니었음. 유리 MMAE의 노출(Cavg)는 OS에 대해 통계적으로 유의한 예측인자였으며, MMAE 노출이 높을수록 짧은 OS값을 나타냈음. 유리 MMAE는 ADC의 분해 대사물로 분자 설계상 유효성의 주요 동인으로 간주되지 않으므로, 노출 반응 분석에서 유리 MMAE의 노출량이 유효성 평가를 위한 근거로 사용되지 않았음.
- EV-201 연구의 코호트2(시스플라틴에 부적합한 전이성 UC 환자)에서 BOR에 대한 E-R 분석에서 엔포투맙 베도틴의 노출(Cavg)는 BOR에 대한 유의한 예측인자가 아니었음. 유리 MMAE의 노출(Cavg)는 BOR에 대해 OS 분석과 유사하게 통계적으로 유의한 negative 관계가 확인되었음.
- 노출-안전성 분석은 5개의 임상시험AGS-22M6E-11-1, EV-102, EV-101, EV-201, EV-301)으로부터 748명의 자료의 통합 데이터세트를 사용하여 분석하였음.

: 엔포투맙 베도틴의 Cavg는 ≥3등급 약물관련 TEAE, 용량 조절을 초래하는 TEAE, ≥3등급 발진 또는 중증 피부 이상반응, ≥2등급 말초 신경병증, ≥3등급 고혈당증의 발생확률의 통계적으로 유의한 예측인자이었음.

: 유리 MMAE의 Cavg가 증가하면 ≥3등급 약물관련 TEAE, 용량 조절을 초래하는 TEAE, ≥3등급 발진 또는 중증 피부 이상반응은 증가하고 ≥2등급 말초 신경병증 발생확률은 감소하였음.

- 투여 용량 설정 근거

- 1상 임상시험인 AGS-22M6E-11-1 연구에서 3주에 한번씩 0.6mg/kg 및 1.2mg/kg의 투여시 임상반응은 관찰되지 않았음
- 후속 1상 임상시험인 EV-101 연구에서 투여 요법을 3주에 한번에서 주당 1회(1일, 8일, 15일째 투여 28일 주기)로 변경하였으며, 0.5~1.25mg/kg 용량 범위에서 선형적 약물 동태를 나타냈음. ORR은 0.75mg/kg에서 18.8%, 1.0mg/kg에서 16.7%, 1.25mg/kg 일 때 43.6% 이었음.

1.0mg/kg으로 치료받은 대상자 14명중 2명(14.3%)에서 DLT(직장통증 및 혈중 요산 증가) 경험함

1.25mg/kg에서 TEAE로 인한 용량 감량 비율은 UC대상자의 33%, 전체 대상자의 32%임

1.0mg/kg에서 TEAE로 인한 용량 감량 비율은 10%, 0.75mg/kg용량에서 없었음. 따라서 용량이 높아질수록 용량 감량이 요구되는 비율도 높아지는 상관관계가 있으며 이에 근거하여 유익성/위해성 결과에 근거하여 1.25mg/kg이 2상 권장용량으로 선정되었음.

- 2상 임상시험(EV-201)에서 이전에 백금 함유 화학요법 및 PD-1/PD-L1 억제체로 치료 받은 적이 있었던 UC 환자에서 1.25mg/kg 용량에서 ORR 44% (CR 12%)이었음. 백금 치료 경험이 없고 PD-1/PD-L1 억제제로 치료 받았던 시스플라틴-부적합 대상자에서 ORR 52% (CR 20%)이었음
- 3상 임상시험(EV-301)에서 사망 위험 30% 감소 및 OS 개선 (HR=0.70, 95% CI 0.56, 0.89, p=00.001)이었음.
- (결론) 0.5~1.25 mg/kg, 용량 범위에서 노출과 안전성 간의 양의 상관관계가 있으나 전반적으로 1.25mg/kg 용량은 내약성과 관리 가능한 안전성을 나타냈으며, 시험대상자에서의 상대용량 강도는 약 80% 이었음. 1.25mg/kg 용량을 28일의 치료 주기의 1, 8, 15일째에 투여하였을 때 전이성 UC 환자에서 유리한 유익성-위해성 프로파일을 나타내었음.

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 독립적인 약력학 연구 미수행함
- 바이오마커로서 넥틴-4 및 PD-L1 발현 자료에 대한 분석 수행하였음.

- EV-301연구에서 대상자의 98%에서 넥틴-4 결과가 분석가능했으며 중앙값 H-점수는 엔포투맙 베도틴 치료군에서 250점, 화학요법 치료군 270점으로 두 군 모두 높게 발현되었음. 넥틴-4발현과 임상반응간의 관계는 CR을 보인 대상자와 PR 또는 SD인 대상자간 중위값이 비슷하였으며, 넥틴-4 점수가 낮은 대상자도 치료에 반응을 나타냈으므로 넥틴-4 발현수준에 따른 대상자 선정이 필요하지 않았음.
- PD-L1발현은 대상자의 1/3에서 CPS≥10의 높은 PD-L1 발현율 나타냈으며, EV-201시험에서 PD-L1 발현 수준이 높은 경우(CPS≥10) 및 낮은 경우(CPS<10) 모두 반응이 관찰되었음.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

| 단계 | 대상환자 | 투여용량 및 방법<br>투여기간 | 평가항목 | 주요 평가결과 |
|---|---|---|---|---|
| 핵심임상시험[EV301(7465-CL-0301)] 이전에 치료받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 화학요법과 비교하여 엔포투맙 베도틴을 평가하는 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험 | | | | |
| 3상 | 백금 포함 화학요법을 받고 질병이 진행되었거나, PD-1/PD-L1 치료중 또는 치료후에 재발된 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자<br>n = 608 | 1.25 mg/kg<br>28일 주기의<br>1일째, 8일째,<br>15일째에 투여 | 일차 : OS<br>이차 : PFS, ORR, DCR, DOR, 안전성, 내약성, 삶의질 및 환자자가보고 | • 유효성 결과<br>- 1차 평가변수(OS): 엔포투맙 베도틴 12.88개월 (10.58, 15.21) vs 화학요법 8.97개월(8.05, 10.74), HR: 0.70 (95% CI 0.56, 0.89) 1-sided P value=0.00144<br>- 2차 및 탐색적 평가변수 :<br>PFS1 : 엔포투맙 베도틴군 5.55개월 (95% CI 5.32, 5.82) vs 화학요법군 3.71개월(95% CI 3.52, 3.94), HR 0.615 (95% CI : 0.505, 0.748) p<0.00001<br>확인된 ORR : 엔포투맙 베도틴군 40.6%(95% CI 34.90, 46.54) vs 화학요법군 17.9%(95% CI 13.71, 22.76), 1-sided P value <0.001<br>·확인된 DCR : 엔포투맙 베도틴군 71.9%(95% CI 66.30, 76.99) vs 화학요법군 53.4%(95% CI 47.52, 59.17), 1-sided P value <0.001<br>• 안전성 결과<br>- 1개 이상 TEAE 보고한 대상자는 두 군간 유사(엔포투맙 베도틴군 98%, 화학요법군 99%)<br>- 중대한 TEAE(엔포투맙 베도틴군 46.6%, 화학요법군 44.0%)<br>- 3등급 이상 TEAE (엔포투맙 베도틴군 70.9%, 화학요법군 66.3%)<br>- 치료 중단을 초래한 TEAE (엔포투맙 베도틴군 17.2%, 화학요법군 17.5%)<br>- 용량 감량을 초래한 TEAE (엔포투맙 베도틴군 34.1%, 화학요법군 27.8%)<br>- 용량 일시중단을 초래한 대상자는 엔포투맙 베도틴군에서 더 높았음 (엔포투맙 베도틴군 60.8%, 화학요법군 29.2%) |
| [EV201(SGN22E-001)] 이전 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받은 대상자에서 엔포투맙 베도틴의 공개, 다기관, 다코호트, 2상 연구 | | | | |
| 2상 | PD-1/PD-L1 억제제로 치료받은 이력이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자<br>n=219<br>(코호트 1 : 백금 함유 화학요법 선행치료받은 | 1.25 mg/kg<br>28일 주기의<br>1일째, 8일째,<br>15일째에 투여 | 일차 : ORR(CR+PR, BICR 평가)<br>이차 : DOR, DCR, PFS, OS, PK, 면역원성, 안전성, 내약성 | (코호트 1) 이전에 PD-1/PD-L1 억제제를 투여 받은 환자 중 이전에 백금기반의 화학요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자<br>(코호트 2) 다음의 1가지 이상의 이유로 시스플라틴에 부적합한(베이스라인 크레아티닌 청소율이 60 mL/min미만, ECOG 수행도(PS) 2, 2등급 이상의 청력 소실 경우) 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자<br>• 유효성 결과<br>(코호트 1) ORR 44%(95% CI: 35.1, 53.2), CR 15명(12%), PR 40명(32%), DOR 중앙값 7.6개월(95% CI: 6.3, NE)<br>(코호트 2) ORR 51%(95% CI:39.8, 61.3), CR 20명(22.4%), PR 25명(28.1%), DOR 중앙값 13.8개월(95% CI: 6.4, -) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 대상자, 128명<br>코호트 2:<br>백금 치료<br>경험이 없고<br>시스플라틴에<br>부적합한<br>환잔, 91명) | | | |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험: 3상 1건(EV301)
- 목적

(1차) 국소 진행성 또는 전이성인 UC 환자를 대상으로 엔포투맙 베도틴과 화학요법의 OS를 비교
(2차)
- 무진행 생존기간(PFS1), 객관적 반응율(ORR), 반응 지속기간(DoR), 질병 조절률(DCR) 평가
- 안전성 및 내약성 평가
- 삶의 질, 환자 자가보고(PRO) 평가
(탐색적)
- 유전적 또는 다른 생체표지자 평가(넥틴-4 발현 포함)
- 엔포투맙 베도틴의 약동학 평가(총 항체, ADC, MAAE)
- 항약물항체(ATA) 발현
- 엔포투맙 베도틴으로 치료받은 환자에서 후속 요법에서의 PFS2를 docetaxel, paclitaxel, vinflunine과 비교

- 평가변수

- 1차 유효성 평가변수 : OS
- 2차 유효성 평가변수

·무진행 생존기간(PFS1), 무작위배정 날부터 질병 진행(RECIST v1.1) 또는 모든 원인의 사망까지의 시간
·객관적 반응율(ORR), RECIST v1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 CR 또는 PR을 달성한 대상자 비율
·질병조절율(DCR), RECIST v1.1에 따라 CR, PR 또는 SD를 달성한 환자의 비율
·반응지속기간(DoR), 최초 반응(CR 또는 PR)이 기록된 날부터 질병 진행 또는 어떠한 원인으로 인한 사망까지의 시간

- 안전성 평가변수

·AE, 실험실 검사, 활력징후, 심전도(ECG), ECOG 수행상태

- 탐색적 평가변수

·암조직 또는 말초 혈액에서 유전적 또는 다른 생체 표지자(넥틴-4 발현 포함)
·TAb, ADC, MMAE의 약동학적 농도
·엔포투맙 베도틴에 대한 ATA 발현
·PFS2, PFS1 이후에 장기 추적관찰기간에 들어가서 기관 가이드라인에 따라 후속 요법에서 생존 상태 및 질병 진행 상태를 추적 조사하는 대상자에서의 PFS
·반응까지 시간(TTR), 무작위배정날부터 최초 반응(CR 또는 PR)까지의 시간, 연구자에의해 후속 확인됨. TTR은 CR 또는 PR을 달성한 환자에 대해서만 평가됨

- 시험디자인

- 글로벌, 공개, 무작위배정 3상 임상시험
- 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자로 백금 함유 화학요법을 받은 적이 있고 질병이 진행되었거나, PD-1 또는

PD-L1 억제제 치료 중 또는 치료 후에 재발된 환자

·독성으로 인해 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 중단한 대상자는 중단 이후 질병 진행된 경우 등록 가능

- 약 600명의 대상자를 엔포투맙 베도틴(Arm A)과 화학요법(Arm B)에 1:1 무작위 배정

·ECOG PS(0 vs 1), 지역(서구 EU vs 미국, 기타지역), 간전이(Yes vs No)에 따라 층화배정

- 시험약 투여

·Arm A : 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg, 1, 8, 15일째 투여(28일 주기)

·Arm B : docetaxel 75mg/m2, paclitaxel 175mg/m2, 또는 vinflunine 320mg/m2 (무작위배정 전에 연구자에 의해 결정), 3주에 1회(21일 주기) 투여, vinflunine 투여 대상자는 35% 이하로 함

* vinflunine은 승인된 국가에서만 선택가능

·시험약은 연구자 평가에 의한 방사선학적 질병 진행 또는 중단 기준에 부합하거나 시험 종료시 또는 시험 완료시까지 계속 투여

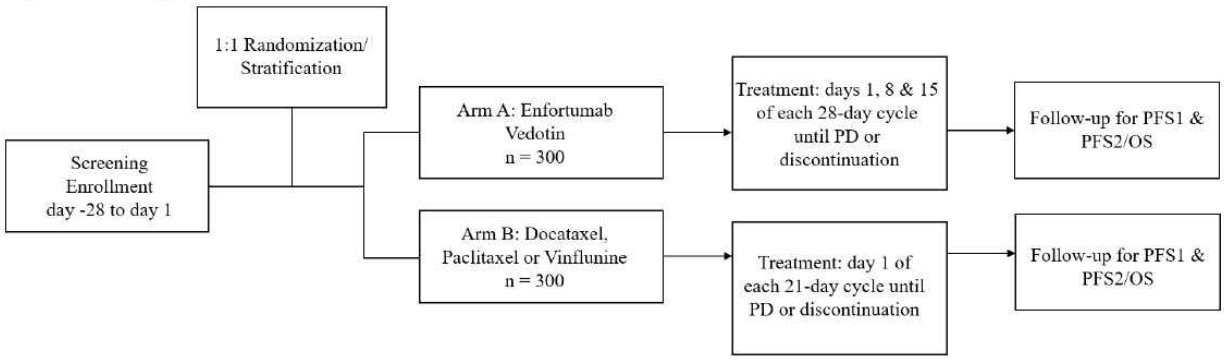
- 평가

·연구자에 의해 RECIST v1.1에 따라 반응 평가 실시. 이미징은 베이스라인과 첫 시험약 투여후 매 56일(±7일)마다 평가

·IDMC가 285 OS 사건(계획된 사건의 약 65%) 발생 시점에 안전성과 유효성 중간 분석 감독, 일차 분석은 439 OS 사건 시점에 실시

<임상시험 설계>

**Figure 1 Study Flow Chart**




- 시험대상자

- 주요선정기준

·18세 이상(미국), 20세 이상(일본, 한국)

·조직학적 또는 세포학적으로 확진된 요로상피 암종 (즉, 방광, 신우, 요관 또는 요도의 암)이 있는 시험대상자. 편평 세포 분화 또는 혼합 세포 유형의 요로상피암종 (이행 세포 [transitional cell])이 있는 시험대상자는 적합

·국소 진행성 또는 전이성 질병에 대하여 CPI (항-PD1 또는 항-PDL1) 치료 도중 또는 완료 후 방사선학적 진행 또는 재발 경험.

: 독성으로 인해 CPI 치료를 중단한 시험대상자는 중단 후 질병 진행의 증거가 있는 경우 적합.

: CPI가 마지막 이전 요법이지 않아도 됨. 마지막 이전 요법이 비-CPI 기반 용법인 시험대상자는 마지막 이전 요법 도중 또는 완료 후 질병이 진행/재발한 경우 적합.

: 국소 진행성 질병이 치료 의사에 의해 근치적 절제술의 대상이 아니어야 함

·시험대상자는 반드시 전이성/국소 진행성, 수술-전 보조 또는 수술-후 보조 질병에 대하여 백금 제제 (시스플라틴 또는 카보플라틴)가 포함된 용법을 투여 받은 경험이 있어야 함

: 수술-후 보조/ 수술-전 보조 요법으로 백금 제제를 투여 받은 시험대상자는 반드시 요법 완료 후 12 개월

이내에 질병이 진행했어야 함
·베이스라인 시점에 방사선학적으로 문서화된 전이성 또는 국소 진행성 질병이 있는 시험대상자.
·임상시험 치료 시작 전에 중앙 임상실험실로 제출할 수 있는 보관 종양 조직 검체가 있어야 함. 활용 가능한 보관 종양 조직 검체가 없으면, 신선 조직 검체를 제공해야 함
·ECOG 수행상태 (PS)가 0 또는 1
·베이스라인 임상실험실 자료가 다음을 충족하는 시험대상자:
: 절대 호중구 수 (ANC) ≥ 1500/mm3
: 혈소판 수 ≥ 100 × 109/L
: 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL
: 혈청 빌리루빈 ≤ 1.5 × 정상 상한치 (ULN) 또는 길버트 증후군이 있는 시험대상자의 경우 ≤ 3 × ULN
: 크레아티닌 청소율 (CrCl) ≥ 30 mL/min (CrCl 대신 사구체 여과율[GFR]도 사용할 수 있음)
: ALT 및 AST ≤ 2.5 × ULN 또는 간 전이가 있는 시험대상자의 경우 ≤ 3 x ULN
·여성 시험대상자는 반드시 다음 중 하나에 해당되어야 함
: 스크리닝 전에 폐경후 상태 또는 문서화된 외과적 불임 (예: 자궁절제술, 양쪽 난관절제술, 양쪽 난소절제술).
: 임상시험 기간 및 최종 시험약 투여-후 최소 6 개월 동안 임신을 시도하지 않을 것에 동의함
: 제 1 일 전 7 일 이내에 수행되는 소변 또는 혈청 임신 검사 결과가 음성이며,
: 전체 임상시험 기간 및 최종 시험약 투여-후 최소 6 개월 동안 1 가지의 고효율 피임법을 일관되게 사용하는 것에 동의함.
·여성 시험대상자는 스크리닝 시작 시점부터 전체 임상시험 기간 및 최종 시험약 투여-후 최소 6 개월 동안 모유 수유를 하지 않고 난자를 기증하지 않는 것에 반드시 동의해야 함
·가임기 여성 배우자와 성생활을 하는 남성 시험대상자의 경우 스크리닝 시작 시점부터 전체 임상시험 치료 기간 및 최종 시험약 투여-후 6 개월 동안 남성용 콘돔을 계속 사용하는 것에 동의함. 남성 시험대상자가 정관절제술을 받지 않았거나 또는 아래의 정의대로 불임이 아니면, 남성 시험대상자의 여성 배우자가 스크리닝 시작 시점부터 전체 임상시험 치료 기간 및 남성 시험대상자가 최종 시험약을 투여 받은 후 6 개월 동안 1 가지의 고효율 피임법을 계속 사용함.
·남성 시험대상자는 스크리닝 시작 시점부터 전체 임상시험 기간 및 최종 시험약 투여-후 최소 6 개월 동안 절대로 정자를 기증하지 않아야 함
·남성 시험대상자는 배우자가 임부이거나 모유 수유 중이면, 전체 임상시험 기간 및 최종 시험약 투여-후 최소 6 개월 동안 배우자의 임신 기간 또는 모유수유 기간 동안 금욕을 유지하거나 콘돔을 사용하는 것에 반드시 동의해야 함

- 주요제외기준
·2등급 이상 선재성 감각 또는 운동 신경병증 있는 대상자
·활동성 CNS 전이가 있는 대상자, CNS 전이에 대한 치료를 받은 대상자 중 다음 기준 충족시 허용
: 스크리닝 전 최소 6 주 동안 CNS 전이가 임상적으로 안정 상태임
: CNS 전이에 대한 스테로이드 치료가 필요한 시험대상자는 ≤20 mg/day 의 프레드니손 또는 등가 용량을 최소 2 주 동안 안정적으로 사용하고 있어야 함
: 베이스라인 스캔에서 새로운 뇌 전이나 뇌 전이의 확대에 대한 증거가 없음
: 연수막 질병이 없는 시험대상자
·이전 치료 (전신 요법, 방사선치료 또는 수술 포함)와 연관성이 있는 (탈모를 제외하고, 등급 2 이상의) 임상적으로 유의한 독성이 진행 중인 시험대상자.
: 면역요법 치료와 관련성이 있는 2등급 이하의 갑상선기능저하증 또는 뇌하수체기능저하증이 있는 시험대상자는 호르몬 보충 요법의 안정적 용량에서 조절되는 경우 등록 가능.

: 면역요법 관련 대장염, 포도막염 또는 간질성 폐렴이 진행 중인 환자나 다른 면역요법 관련 이상반응으로 인해 고용량 스테로이드 (>20 mg/day 의 프레드니손 또는 등가 용량)가 요구되는 환자는 제외.

·EV 또는 다른 MMAE-기반 ADC를 사용하는 이전 치료를 받은 경험이 있는 시험대상자.

·대조군이 선택할 수 있는 임상시험 요법을 요로상피암에 대한 이전 화학요법으로 모두 투여 받은 경험이 있는 시험대상자

·국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대하여 이전에 투여 받은 화학요법의 용법이 1 종을 초과하는 시험대상자 (수술-후 보조 또는 수술-전 보조 요법에 대한 화학 요법은 요법 완료 후 12 개월 내에 재발이 발생한 경우 이전 화학요법에 포함됨). 시스플라틴이 카보플라틴으로 대체되었다면 새로운 화학요법 제제가 용법에 추가되지 않은 경우 새로운 용법에 해당되지 않음.

·시험약의 첫 용량 투여-전 3 년 이내에 다른 악성 종양의 과거력 또는 이전에 진단받은 악성 종양에 대한 잔류 질병의 증거가 있는 시험대상자.

: 비-흑색종 피부암, 근치적 치료를 받았고 진행의 증거가 없는 국소성 전립선암, 저-위험 또는 최저-위험의 국소성 전립선암 또는 모든 유형의 상피내암이 있는 시험대상자는 허용

·바이러스, 세균 또는 진균 감염에 대하여 현재 전신 항균 치료를 받고 있는 시험대상자

·활동성 B 형 간염 (예: HBsAg 반응성) 또는 활동성 C 형 간염이 있는 시험대상자.

·사람 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 (HIV 1 또는 2)의 과거력이 알려진 시험대상자.

·시험약의 첫 용량 투여-전 6 개월 이내에 뇌혈관 사건 (뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정 협심증, 심근경색 또는 뉴욕심장학회 Class III-IV 와 부합하는 심장 증상 (울혈성 심부전 포함)의 과거력이 문서화되어 있는 시험대상자.

·시험약의 첫 용량 투여-전 4 주 이내에 방사선치료 또는 대수술을 받은 시험대상자.

·항암화학요법, 생물의약품, 실험적 제제 및/또는 면역요법을 사용하는 항종양 치료가 시험약의 첫 용량 투여-전 2 주까지 완료되지 않은 시험대상자.

·CYP3A4 효소의 강력한 억제제 또는 유도제로 작용하는 약물을 사용하는 요법을 계속 받아야 하는 시험대상자.

·활동성 각막염 또는 각막 궤양이 알려진 시험대상자

• 시험용량, 투여방법

- 1.25mg/kg 용량, 1, 8, 15일째 30분간 IV 투여 (28일 주기)

·체중 기반 용량은 매 주기의 1일째의 체중에 기반하여 계산

·최대 용량은 125mg이며, >100kg인 환자는 100kg에 기반하여 설정함

·처음 3주기 동안은 투여 후 최소 60분간 관찰하고 주사 부위의 발적, 종창, 통증, 감염 발생시 지지적 요법 수행

- 용량 감량 및 이상사례 관리

·독성의 종류 및 중증도에 따라 1mg/kg (감량 1단계) 또는 0.75mg/kg,(감량 2단계) 수준으로 감량

: 용량 감소가 필요한 시험대상자가 독성으로 인해 시험약 중단이 요구되지 않고 베이스라인 수준이나 등급 1 이하로 회복될 경우 1 단계의 용량 수준까지 재증량 가능 (즉, 0.75 mg/kg 으로 감량된 시험대상자는 1 mg/kg 으로만 재증량될 수 있음). 독성 재발시 재증량이 허용되지 않음

: 등급 2 이상의 각막 AE 를 경험한 시험대상자의 경우, 재증량이 허용되지 않음.

·기타 enfortumab vedotin-연관 독성에 대한 투여 일시 중지는 최대 8 주(2 주기)까지 가능.

: 임상시험 치료로부터 임상적 이익을 얻고 있는 시험대상자의 경우, 독성으로 인한 시험대상자의 영구 중단이 요구되지 않는다면 투여 일시 중지 기간이 8 주를 초과할 수 있음.

: 독성으로 인해 용량이 감량된 시험대상자가 (베이스라인 수준이나 등급 1 이하로) 독성이 해결되면, 시험자의 재량으로 원래 용량에서 시험약 투여를 재개할 수 있음.

: 투여 일시 중지가 발생하더라도, 반응 평가 일정은 조정하지 않고 그대로 유지.

·엔포투맙 베도틴 관련 발진 : 자가 관리 일상 생활 활동을 제한하지 않거나 또는 전신 항생제를 요하는 감염과 연관성이 없는 등급 3 의 발진은 중증 증상이 아니고 지지치료를 통해 관리할 수 있는 경우 임상시험 치료의 일시 중지가 요구되지 않음

·고혈당증 관리 : 혈당 수치 모니터링 실시 당뇨 또는 고혈당증 이력이 있는 대상자는 고혈당 증상 발생시 즉시 의사에게 알려야 함. 3등급 이상 (혈당 >250mg/dL (13.9mmol/L))인 경우 용량 일시 중지하고 2등급 이하로 개선시 용량 재개 가능. 4등급 이상(혈당 >500mg/dL)인 경우 시험약 투여 중지

·엔포투맙 베도틴 주입관련 반응 관리 : IRR 발생에 대비해 아나필락시스를 관리할 수 있는 설비가 있는 시설에서 투여. IRR 발생시 후속 주입시 전처치 약물(아세트아미노펜, 항히스타민제, 코르티코스테로이드) 투여. 아나필락시스 발생시 영구 투여 중지

·등급 4 의 구역 및/또는 설사를 경험하는 시험대상자가 지지 치료를 받은 후 72 시간 내에 해결되면 중단이 요구되지 않음

- 통계 분석

<분석군>

- FAS (Full analysis set) : 무작위배정된 모든 시험 대상자, ITT(Intent-to-treat) 분석군과 동일하며, 유효성 분석의 1차 분석군임
- PPS (Per-protocol set) : FAS 군중 다음 PPS 제외 범주에 해당되지 않는 모든 대상자, 민감도 분석에 사용됨
- RES (Response Evaluation set) : FAS 군중 베이스라인에서 측정가능한 질병이 있는 대상자. ORR과 DCR에 대한 일차 분석군
- SAS (Safety analysis set) : 시험약을 1회 이상 투여받은 모든 시험대상자, 안전성 분석 대상군

<유효성 분석>

- 유효성 분석은 FAS, RES에 기반하여 수행하고 PPS는 FAS 기반 통계 테스트 결과의 견고성 평가에 사용됨
- 1차 유효성 평가변수 분석

·1차 유효성 평가변수의 귀무가설 : Arm A의 OA는 Arm B의 OS보다 더 낫지 않다

·OS에 대한 1차 분석군은 FAS군이며, 439건의 OS 사례 발생시 최종(1차)분석 수행

·1번의 계획된 중간 분석을 수행하며 약 285건의 OS 사례 (전체의 65%에 해당) 발생시 수행

- 2차 평가변수에 대한 가설 검증은 PFS1, ORR, DCR에 대해 순차적으로 수행함(중간분석 및 최종분석시 OS에 대한 귀무가설이 거절된 경우에 한해서만 실시)
- 다중 분석 : 중간 분석 및 최종(일차) 분석에 대해 다중 분석 보정 실시함. FAS군에서 OS의 일차평가 변수에 대해 Family-wise 1형 오류는 2.5%(단측)로 통제. OS는 중간분석과 최종 분석시 O'Brien-Fleming 방법으로 검정

시험결과

- 분석대상자

- 무작위배정된 대상자(n=608) ; 엔포투맙 베도틴군 n=301, 화학요법군 n=307
- 최소 1회 용량을 투여받은 대상자(n=587) ; 엔포투맙 베도틴군 n=296, 화학요법군 n=291

<분석군(모든 무작위배정된 대상자)>

| Analysis Sets | Enfortumab Vedotin (n = 301) | Chemotherapy (n = 307) |
|---|---|---|
| Full Analysis Set †, n (%) | 301 (100) | 307 (100) |
| Safety Analysis Set ‡, n (%) | 296 (98.3) | 291 (94.8) |
| Response Evaluable Set §, n (%) | 288 (95.7) | 296 (96.4) |
| Pharmacokinetics Analysis Set ¶, n (%) | 296 (98.3) | N/A |

- 계획서 위반

- 주요 계획서 위반 대상자 : 엔포투맙 베도틴군 21명(7.0%) vs 화학요법군 12명(3.9%)
- 임상시험의 완건성에 영향을 미치는 계획서 위반 사례는 없었음

- 인구학적 및 베이스라인 특성 (FAS 분석군(n=608))

- 남성(77.3%), 백인(51.6%), 백인 51.6%, 아시아인 32.9%, 연령(중앙값) 68세(범위 30-88세), ≥65세(64.9%)
- BMI 중간값 25kg/m2, ≥30kg/m2인 대상자 15%
- 정상 신기능 16.6%, 경증 신장애 35.7%, 중등증 신장애 45.2%

- 베이스라인 질병 상태

- ECOG PS 0 40.1%, 1(59.9%), 간전이 30.9%
- 원발 암 : 방광 또는 요도 66.3%, 상부요로 33.7%, 기타(전립선) 1명(화학요법군),
- 내장 전이 79.7%
- Nectin-4 발현(H-score 중간값) : 엔포투맙 베도틴군 250, 화학요법군 270
- PD-L1 저발현(IHC CPS <10) 70%

- 사전 항암 요법

- 원발암에 대한 사전 처치를 받은 대상자 92.3%: 경요도 방광종양 절제술(TRUBT) 52.3%
- 방사선 치료 받은 대상자 32.7%
- 사전 전신 항암치료 차수 : 1차(11.7%), 2차(75.8%), ≥3차(12.5%)
- PD-1/PD-L1 억제제 : 펨브롤리주밥 47.7%, 아테졸리주맙 28.8%
- 사전 백금 기반 화학요법 : 시스플라틴 기반 63.0%, 카보플라틴 기반 26.2%, 둘다 10.7%

- 후속 항암 치료

- 후속요법 받은 대상자 : 엔포투맙 베도틴 군(35.9%), 화학요법군(38.4%)
- 가장 빈번한 후속 항암요법 : 파클리탁셀(6.3%(엔포투맙 베도틴군), 5.9%(화학요법군)

- 치료 기간 및 순응도

- 치료 기간 (중앙값) : 엔포투맙 베도틴군 4.99개월(범위 0.5~19.4) vs 화학요법군 3.45개월(0.2~15.0)
- 상대용량강도 : 엔포투맙 베도틴 군 80% vs 화학요법군 974%

- 유효성

- 1차 유효성 평가변수 : OS
- 중간분석

·IDMC에 의한 사전계획된 중간분석(Snapshot 2020.8.20., DCO 2020.7.15.) : 사망 299건 발생
·엔포투맙 베도틴군의 OS에 대한 HR: 0.70 (95% CI 0.56, 0.89) 1-sided P value=0.00144
·사전 설정된 유효성 충족기준(p=0.00661)을 초과하여, 일차 분석을 위한 데이터 잠금 실시 및 화학요법군에 배정된 대상자에세 엔포투맙 베도틴 투여하도록 계획서 수정됨

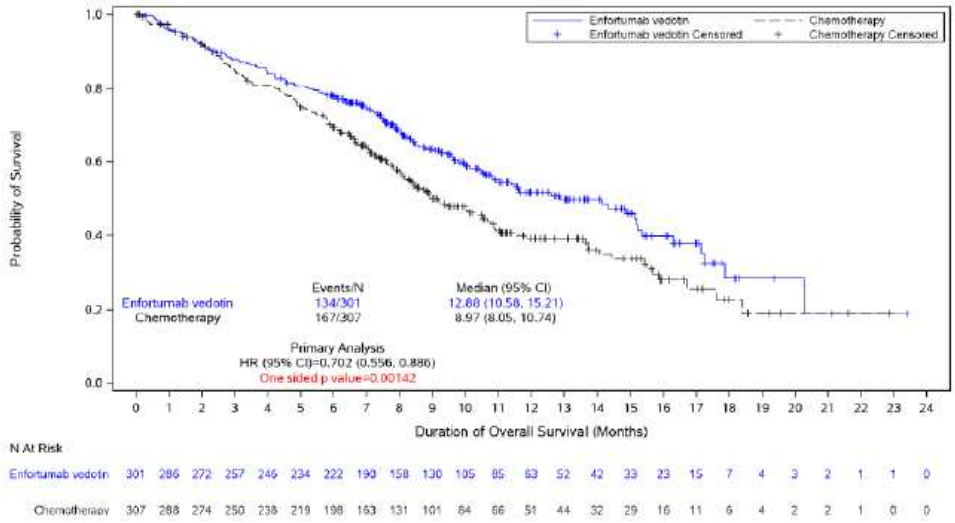
- 일차분석

·DCO 2020.7.15., 데이터베이스 잠금일 : 2020.9.15. : 사망 301건 발생
·추적기간(중앙값) 11.1개월, HR : 0.702 (95% CI 0.556, 0.886) p=0.00142, 사전 설정된 기준 p=0.00679
·OS : 엔포투맙 베도틴 12.88개월 (10.58, 15.21) vs 화학요법 8.97개월(8.05, 10.74)
·6-개월 OS : 엔포투맙 베도틴 77.9% vs 화학요법 69.5%
·12-개월 OS : 엔포투맙 베도틴 51.5% vs 화학요법 39.2%

<1차 유효성 평가 변수(OS) 분석 결과(FAS 분석군)>

| | 엔포투맙 베도틴 (n=301) | 화학요법 (n=307) |
|---|---|---|
| 전체 생존(OS), n (%) | | |
| 사망, n(%) | 134 (44.5) | 167 (54.4) |
| OS 기간 (개월) | | |
| 중간값 (95% CI) | 12.88 (10.58, 15.21) | 8.97 (8.05, 10.74) |
| 범위 | 0.30, 23.39+ | 0.03+, 22.87+ |
| 층화분석 | | |
| 1-sided P value | 0.00142* | |
| HR (95% CI) | 0.702 (0.556, 0.886) | |
| OS 비율, % (95% CI) | | |
| 6개월 | 77.9 (72.74, 82.25) | 69.5 (63.85, 74.38) |
| 12개월 | 51.5 (44.63, 58.03) | 39.2 (32.60, 45.64) |

<OS의 Kaplan-Meier 곡선 (FAS군)>




- 하위분석

·연령, 지역, 베이스라인 ECOG PS, 간전이, 사전 선택된 대조치료요법, 원발암, 국소진행 또는 전이상태에서 치료 차수, 사전 CPI의 최고 반응 상태에 따라 유의한 차이 없었음(HR <1)

- 민감도 분석

·RPSFT 방법 : Arm B에서 후속치료로 엔포투맙 베도틴을 투여받은 대상자(4명, 1.3%)의 영향 평가

: OS 엔포투맙 베도틴군 12.88 개월 (95% CI 10.58, 15.21) vs 화학요법 8.94 개월 (95% CI 8.94, NE)

: HR 0.705 (95% CI 0.516, 0.853) p=0.001

·IPCW 방법 : 후속 항암 치료 받은 대상자에 대해 후속항암치료 시작 시점에서 센서링하고 후속 치료를 받을 가능성에 따라 가중치 부여(엔포투맙 베도틴군 95명(31.6%), 화학요법군 102명(33.2%))

: OS 엔포투맙 베도틴군 17.84 개월 (95% CI 11.63, NE) vs 화학요법 10.32 개월 (95% CI 8.31, 15.67)

: HR 0.630 (95% CI 0.435, 0.912) p=0.001

·실제 층화 요인에 따른 사후 민감도 분석 : ECOG PS, 지역, 베이스라인 간전이상태에 따른 층화분석이 잘못 매칭된 대상자 27명 (엔포투맙 베도틴 14명, 화학요법 13명)

: OS 엔포투맙 베도틴군 12.88 개월 (95% CI 10.58, 15.21) vs 화학요법 8.94 개월(95% CI 8.05, 10.74)

: HR 0.712 (95% CI 0.562, 0.901) p=0.002

- 2차 유효성 평가변수

① PFS1

·432 PFS 사건 발생

·엔포투맙 베도틴군 5.55개월 (95% CI 5.32, 5.82) vs 화학요법군 3.71개월(95% CI 3.52, 3.94)

: HR 0.615 (95% CI : 0.505, 0.748) p<0.00001

·6개월-PFS1 엔포투맙 베도틴군 44.0% vs 화학요법군 28.2%

·12개월-PFS1 엔포투맙 베도틴군 21.7% vs 화학요법군 8.3%

·PFS1 민감도 분석 : 질병 평가가 2개 이상 누락후 발생한 PD 또는 사망은 센서링되지 않음

·PFS1 하위분석 : 모든 하위군 분석에서 HR<1 이었음.

② ORR, DCR

·평가가능군(RES, n=584) 분석 (엔포투맙 베도틴군 288명, 화학요법군 296명)

·확인된 ORR

: 엔포투맙 베도틴군 40.6%(95% CI 34.90, 46.54) vs 화학요법군 17.9%(95% CI 13.71, 22.76)

1-sided P value <0.001

·확인된 DCR

: 엔포투맙 베도틴군 71.9%(95% CI 66.30, 76.99) vs 화학요법군 53.4%(95% CI 47.52, 59.17)

1-sided P value <0.001

·ORR, DCR의 민감도 분석

: BOR에 대한 확인(confirmation)과 상관없이 ORR 및 DCR에 대한 민감도 분석 실시

: 확인되지 않은 ORR 엔포투맙 베도틴군 50.7% vs 화학요법군 28.4%, 1-sided p value > 0.001

: 확인되지 않은 DCR 엔포투맙 베도틴군 72.2% vs 화학요법군 54.1%, 1-sided p value > 0.001

③ DOR

·반응자(반응자 엔포투맙 베도틴군 n=117, 화학요법군 n=53)에 대해서 분석

: 엔포투맙 베도틴군 7.39개월(95% CI 5.59, 9.46) vs 화학요법군 8.11개월(95% CI 5.65, 9.56)

④ 환자 자가보고(Patient Reported Outcomes)

·EORTC QLQ-C30 (유럽 암연구치료기구 삶의 질 설문)

: 전반적인 건강 상태(QL2, 2-item QOL subscale of EORTC QLQ-C30)

12주 평가시점에서의 엔포투맙 베도틴군에서 악화 폭이 작았음

: EORTC QLQ-C30의 베이스라인부터 12주까지의 변화는 엔포투맙 베도틴군에서 악회 폭이 작았음

: 자가 보고 통증에서 가장 큰 감소를 나타냈으며, 오심, 구토는 거의 변화없고, 피로, 호흡곤란, 식용감소, 설사는 약간 증가하였음

·EQ-5D-5L (EuroQOL 5-차원 5-수준 설문)

: 12주까지 VAS 점수의 악화는 엔포투맙 베도틴군에서 더 작았음

- 탐색적 평가변수

① Nectin-4, PD-L1 발현

·베이스라인에서 얻어진 종양보관검체 또는 신선조직을 이용하여 Nectin-4 및 PD-L1 발현 평가

·Nectin-4 (527명/608명) : 516명(98%)에서 양성 (H-Score>0), 중간값 엔포투맙 베도틴 군 250, 화학요법군 270, ≥150 이상 85%

·PD-L1 (497명/608명) : 70%에서 저발현(CPS<10)

·Nectin-4 발현과 BOR에 대한 상관관계가 없는 것으로 나타났음

② PFS2 (후속요법 이후의 PFS)

·PFS2 사건 347건

·PFS2 (중간값) 엔포투맙 베도틴 9.63개월(8.21, 10.58) vs 화학요법 7.00개월 (6.54, 8.05)

HR=0.619 (95% CI 0.497, 0.771, p<0.001)

- 안전성

- 안전성 분석군(SAF) : 무작위배정된 대상자중 시험약을 1회 이상 투여한 대상자(N=587) (엔포투맙 베도틴 n=296, 화학요법 n=291)

: 치료기간이 두 군간 다르므로(엔포투맙 베도틴 4.99개월 vs 화학요법 3.45개월), 인-년으로도 제시

- TEAE 개요

: 1개 이상 TEAE 보고한 대상자는 두 군간 유사(엔포투맙 베도틴군 98%, 화학요법군 99%)

: 중대한 TEAE(엔포투맙 베도틴군 46.6%, 화학요법군 44.0%)

: 3등급 이상 TEAE (엔포투맙 베도틴군 70.9%, 화학요법군 66.3%)

: 치료 중단을 초래한 TEAE (엔포투맙 베도틴군 17.2%, 화학요법군 17.5%)

: 용량 감량을 초래한 TEAE (엔포투맙 베도틴군 34.1%, 화학요법군 27.8%)

: 용량 일시중단을 초래한 대상자는 엔포투맙 베도틴군에서 더 높았음(엔포투맙 베도틴군 60.8%, 화학요법군 29.2%)

<TEAE 및 사망 개요(SAF군)>

| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | |
|---|---|---|---|---|
| | (n = 296) n (%) | P-Y = 132.3E (E/P-Y) | (n = 291) n (%) | P-Y = 96.1E (E/P-Y) |
| TEAE | 290 (98.0) | 5051 (38.2) | 288 (99.0) | 3173 (33.0) |
| Drug-related TEAE † | 278 (93.9) | 3033 (22.9) | 267 (91.8) | 1982 (20.6) |
| Serious TEAE ‡ | 138 (46.6) | 314 (2.4) | 128 (44.0) | 269 (2.8) |
| Drug-related Serious TEAE † ‡ | 67 (22.6) | 114 (0.9) | 68 (23.4) | 120 (1.2) |
| TEAE Leading to Withdrawal of Treatment | 51 (17.2) | 66 (0.5) | 51 (17.5) | 60 (0.6) |
| Drug-related TEAE Leading to Withdrawal of Treatment † | 40 (13.5) | 51 (0.4) | 33 (11.3) | 38 (0.4) |
| TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 210 (70.9) | 617 (4.7) | 193 (66.3) | 594 (6.2) |
| Drug-related TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3 † | 152 (51.4) | 320 (2.4) | 145 (49.8) | 416 (4.3) |
| TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug | 101 (34.1) | 170 (1.3) | 81 (27.8) | 119 (1.2) |
| Drug-related TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug † | 96 (32.4) | 165 (1.2) | 80 (27.5) | 112 (1.2) |
| TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug | 180 (60.8) | 536 (4.1) | 85 (29.2) | 140 (1.5) |
| Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug † | 151 (51.0) | 384 (2.9) | 55 (18.9) | 90 (0.9) |
| TEAE Leading to Death | 21 (7.1) | 21 (0.2) | 16 (5.5) | 18 (0.2) |
| Drug-related TEAE Leading to Death † | 7 (2.4) | 7 (0.1) | 3 (1.0) | 3 (0.0) |
| Death § | 130 (43.9) | 130 (1.0) | 161 (55.3) | 161 (1.7) |
| TEAE Leading to Death, Excluding Disease Progression | 11 (3.7) | 11 (0.1) | 11 (3.8) | 12 (0.1) |
| Drug-related TEAE Leading to Death, Excluding Disease Progression † | 7 (2.4) | 7 (0.1) | 3 (1.0) | 3 (0.0) |

All randomized subjects who received any amount of study drug (SAF).
E: number of events; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; P-Y: patient year; SAE: serious adverse event; SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event.
† A reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator. If relationship was missing then it was considered to be drug-related.
‡ Included SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.
§ All reported deaths after the first study drug administration.
Source: End-of-Text Tables 12.6.1.1.1 and 12.6.1.1.2.

·엔포투맙 베도틴군에서 가장 흔한 TEAE(>20%에서 발생)

: 탈모 47.0%, 식욕감소 40.9%, 피로 36.1%, 설사 34.8%, 말초감각신경증 및 소양증 34.5%, 오심 30.1%, 변비 27.7%, 미각이상 25.0%, 발열 22.0%

·가장 흔한 치료 관련 TEAE (>20%에서 발생)

: 545명(92.8%)에서 1개이상의 치료관련 TEAE 경험

: 탈모 45.3%, 말초감각신경증 및 소양증 33.8%, 피로 31.1%, 식욕감소 30.7%, 설사 24.3%, 미각이상 24.3%, 오심 22.6%

·3등급 이상 TEAE

: 전체 403명(68.7%)에서 1개 이상의 3등급 이상 TEAE 보고(엔포투맙 베도틴군 70.9%, 화학요법군 66.3%)

: 반구진 발진 7.4%, 고혈당, 호중구수 감소 각 7.1%, 피로 6.8%, 빈혈 6.4%, 식욕감소 5.4%

·사망

: 엔포투맙 베도틴군 130명(43.9%), 화학요법군 161명(55.3%)
: 사망의 가장 흔한 원인 질병진행
·사망을 초래한 TEAE 엔포투맙 베도틴군 7.1%(21명)
: 가장 흔한 사망을 초래한 TEAE (엔포투맙 베도틴군): 악성 신생물 진행 3.4%, 다기관 기능장애 증후군 1.0%, 폐렴 0.7%
·기타 중대한 이상사례
: SAE 발생빈도 엔포투맙 베도틴군 46.6% vs 화학요법군 44.0%
: 엔포투맙 베도틴군에서 더 빈번한 SAE: 급성 신손상(6.4% vs 2.4%), 악성 신생물 진행(4.1% vs 2.4%), 폐렴(4.1% vs 2.4%)
: 화학요법군에서 더 빈번한 SAE : 열성 호중구감소증(5.5% vs 1.4%), 호중구감소증(2.7% vs 1.4%)
·치료 중단을 초래한 TEAE
: 전체 17.4%(엔포투맙 베도틴군 17.2%, 화학요법군 17.5%)
: (엔포투맙 베도틴군) 말초 감각 신경병증(2.4%), 말초 운동 신경병증(1.7%), 악성 신생물 진행(1.7%), 반구진발진(1.4%)
: (화학요법군) 말초 감각 신경병증(2.1%), 열성 호중구감소증, 신체 상태 악화, 악성 신생물 진행, 패혈증(각 1.0%)
·용량 감량을 초래한 TEAE
: 용량 감량 엔포투맙 베도틴 군 34.1% vs 화학요법군 27.8%
: (엔포투맙 베도틴군) 말초 감각 신경병증(7.4%), 반구진발진(4.4%)
: (화학요법군) 말초 감각 신경병증(6.2%), 피로(4.1%)
·일시중단을 초래한 TEAE
: 엔포투맙 베도틴 군 60.8% vs 화학요법군 29.2%
: (엔포투맙 베도틴군) 말초 감각 신경병증(15.5%), 피로(6.1%)
: (화학요법군) 호중구수 감소(3.8%), 빈혈(3.4%)
- 특별관심대상 이상사례
: IRR, 눈독성, 피부반응, 고혈당증, 말초 신경병증

<특별관심대상 이상사례(AESI)>
·IRR
: 엔포투맙 베도틴군 27명(9.1%) vs 화학요법 17명(5.8%)
: 발현시간 : 엔포투맙 베도틴군 0.5개월 vs 화학요법 1.4개월
: 중증도 : 44건중 40건은 1 또는 2등급, 3등급 사례 4건(모두 엔포투맙 베도틴군)
: 44건중 치료 관련 39건
: 엔포투맙 베도틴군에서 치료 중단을 초래한 사례 없음, 화학요법 군에서 1명 치료 중단 초래
: 심각한 사례: 엔포투맙 베도틴군 1건, 화학요법군 2건
·눈독성
: 엔포투맙 베도틴군 83명(28.0%) vs 화학요법 23명(7.9%)
: 발현시간 : 엔포투맙 베도틴군 1.9개월 vs 화학요법 0.5개월
: 중증도 : 106명중 103명은 1 또는 2등급, 3등급 사례 3명(엔포투맙 베도틴군 2건, 화학요법군 2건)
: 엔포투맙 베도틴군에서 치료 중단을 초래한 사례 1건
: 심각한 사례: 엔포투맙 베도틴군 2건
·피부반응
: 엔포투맙 베도틴군 159명(53.7%) vs 화학요법 58명(19.9%)
: 발현시간, 엔포투맙 베도틴군 0.4개월 vs 화학요법 0.7개월
: 중증도, 1~2등급 엔포투맙 베도틴군 116명(39%) vs 화학요법군 56명(19%), 3-4등급 엔포투맙 베도틴 군

14.5%, 3등급 엔포투맙 베도틴군 42명(중증 피부 약물반응 : stomatitis 2명, drug eruption 8명, 결막염, blister, dermatitis bullous, skin exfoliation, toxic skin eruption 각 1명) vs 화학요법 2명, 4등급 엔포투맙 베도틴군 1건(dermatitis bullous, 치료 관련)

: 심각한 사례: 엔포투맙 베도틴군 14명(4.7%)

·고혈당증

: 엔포투맙 베도틴군 35명(11.8%) vs 화학요법 8명(2.7%)

: 발현시간, 엔포투맙 베도틴군 0.6개월 vs 화학요법 1.1개월

: 시험약 중단 초래한 사례는 각 군에서 2명

: 중증도, 엔포투맙 베도틴군(35건) 3등급 19건, 4등급 1건, 5등급 1건 /화학요법군(8건) 3등급 2건, 4등급 1건

: 심각한 사례: 엔포투맙 베도틴군 4명 vs 화학요법군 1명

: 용량 감량 엔포투맙 베도틴군 3명 vs 화학요법군 0명

: 용량 일시중단 엔포투맙 베도틴군 11명(3.7%) vs 화학요법군 1명(0.3%)

·말초신경병증

: 엔포투맙 베도틴군 149명(50.3%) vs 화학요법 100명(34.4%)

: 발현시간, 엔포투맙 베도틴군 2.5개월 vs 화학요법 0.8개월

: 시험약 중단 초래한 사례, 엔포투맙 베도틴군 14명 vs 화학요법 8명

: 중증도, 대부분 1-2 등급 3등급 이상 엔포투맙 베도틴군 15명 vs 화학요법 8명

: 심각한 사례: 엔포투맙 베도틴군 6명 vs 화학요법군 2명

- 실험실 검사 수치

· 혈액학

: 대부분 1-2등급, 3등급 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 림프구감소(엔포투맙 베도틴 9.3% vs 화학요법 12.7%), 헤모글로빈 감소(엔포투맙 베도틴 1.8% vs 화학요법 9.7%)

· 생화학

: 대부분 1-2등급, 3등급 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 글루코스 상승(엔포투맙 베도틴 7.0% vs 화학요법 4.8%), 나트륨 감소(엔포투맙 베도틴 6.7% vs 화학요법 4.1%), 리파제 상승(엔포투맙 베도틴 6.4% vs 화학요법 3.9%)

· 간기능 수치

: ALT 또는 AST > 3× ULN, 엔포투맙 베도틴군 5.2% vs 화학요법군 3.3%

: 총 빌리루빈 > 2× ULN, 엔포투맙 베도틴군 1명 vs 화학요법군 1명

: ALT 또는 AST > 3× ULN 및 총 빌리루빈 > 2× ULN, 화학요법군 1명, 잠재적 약물 유발 간손상에 대해 평가하였으며 치료 관련 아닌 것으로 평가되었음

· 활력 수치

: 일상적인 활력징후 수집하였으며, 임상적으로 의미있는 변화 없었음

: 심전도, 시험 종료시에 ECG 측정하였음. 임상적으로 의미있는 변화 없었음

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 2상 1건(EV201)

- 시험설계

·시험제목 : PD-1 혹은 PD-L1 억제제로 치료받은 이력이 있는 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자들을 대상으로 엔포투맙 베도틴의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 단일군, 다중 코호트, 개방형 연구

·대상환자: 국소 진행성 또는 전이성 상태에서 백금 함유 화학 요법을 시행받은 적이 있는 대상자(코호트1), 백금 치료 경험이 없고 시스플라틴에 부적합한 환자(코호트 2)

·시험목적

(일차) 독립적 중앙 눈가림 평가(BICR)로 결정되 ORR에 의거하여 엔포투맙 베도틴의 유효성 평가

(이차) DOR, 16주째 질병조절률(DCR16), PFS, OS

·투여방법 : 각 28일 치료 주기의 1일째, 8일째, 15일째 엔포투맙 베도틴(1.25mg/kg) 투여

- 시험 결과 : 코호트1

·등록 대상자수 : 128명, 엔포투맙 베도틴 투여 환자수 125명(97.7%)

·인구학적, 베이스라인 특성 : 연령(중앙값) 69세(범위 40~84세), ECOG 1 68%, 중등도 신장애 38%, 원발종양부위 : 상부요로 35%, 방광/기타 65%, 내장전이 90%(간전이 40%)

·선행 전신요법 차수 중앙값 3차(범위 1~6)

·BICR에 따른 확정 ORR : 44% (55/125명, 95% CI 35.1, 53.2)

<BICR에 따른 최적 전체 반응 : EV-201 코호트 1(FAS)>

| 파라미터 | 코호트 1 (n = 125) n (%) |
|---|---|
| 최적 전체 반응† | |
| CR | 15 (12) |
| PR | 40 (32) |
| 불변 병변 | 35 (28) |
| 진행 병변(질병 진행) | 23 (18) |
| 평가 불가‡ | 12 (10) |
| **확정 ORR (CR 또는 PR)** | 55 (44) |
| ORR에 대한 95% CI§ | (35.1, 53.2) |

연구에 등록되어 엔포투맙 베도틴을 어떤 양으로든 투여 받은 피험자 전체(FAS).

데이터 컷오프 시점: 2019년 3월 1일.

BICR: 독립적 중앙 영검 평가(blinded independent central review); CI: 신뢰구간; CR: 완전 반응; CSR: 임상시험 보고서; FAS: 전체 분석 대상군; ORR: 전반적/객관적 반응률(overall response rate); PR: 부분 반응; RECIST: 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); TEAE: 치료 개시 후 나타난 이상사례(treatment-emergent adverse event).

† RECIST v1.1에 따른 최적 전체 반응. CR 또는 PR은 반응이 시작된 지 ≥28일 후 반복 스캔 검사로 확정되었다.

‡ 평가 불가인 피험자 12명 중 10명에 대해서는 다음과 같은 사유로 인해 베이스라인 이후 스캔 검사가 이루어지지 않았다: 피험자 3명은 호스피스 케어를 받기 위해 치료를 그만두었다; 피험자 2명은 대체 항암요법을 시작하였다; 피험자 2명은 TEAE 때문에 치료를 중단하고 이미한 추적 스캔 검사도도 받지 않았다; 피험자 1명은 동의를 철회하였다; 피험자 1명은 추정 질병 진행으로 사망하였다; 피험자 1명은 관련이 없는 TEAE로 사망하였다. 나머지 평가 불가 피험자 2명의 경우, 1명은 베이스라인 이후 평가에서 해석 불가(uninterpretable) 판정을 받았고 다른 1명은 베이스라인 이후에 불변 병변에 대한 최소 간격 요건이 충족되지 않은 평가를 한 차례 받았다.

§ 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 이용해 신정됨[Clopper & Pearson, 1934].

출처: EV-201 CSR End-of-Text Table 12.3.1.1

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당없음

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

• EV-301, EV-201, EV-101 파트 C 의 유효성 분석결과 비교

<연구별 유효성 분석 결과 비교>

| 파라미터<br>통계치/기준 | EV-301† | | EV-201‡ | | EV-101 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 301) | 화학요법 (n = 307) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 파트 C§ 엔포루맙 베도틴 (n = 74) |
| **EV-301 일차 평가변수 – OS¶** | | | | | |
| 중위값 (95% CI), 개월 | 12.88 (10.58, 15.21) | 8.97 (8.05, 10.74) | 12.4 (9.46, 15.57) | 14.7 (10.51, 18.20) | 12.2 (8.15, 16.85) |
| **EV-301 이차 평가변수** | | | | | |
| **PFS††** | | | | | |
| 중위값 (95% CI), 개월 | 5.55 (5.32, 5.82) | 3.71 (3.52, 3.94) | 5.8 (4.93, 7.46) | 5.8 (5.03, 8.28) | 6.6 (5.32, 8.15) |
| **ORR††** | | | | | |
| 확정 ORR (CR 또는 PR), n (%) | 117 (40.6) | 53 (17.9) | 55 (44) | 46 (52) | 33 (44.6) |
| ORR에 대한 95% CI | (34.90, 46.54) | (13.71, 22.76) | (35.1, 53.2) | (40.8, 62.4) | (33.02, 56.61) |
| **DOR††** | | | | | |
| 중위값 (95% CI), 개월 | 7.39 (5.59, 9.46) | 8.11 (5.65, 9.56) | 7.6 (6.34, NE) | 10.9 (5.78, NE) | 7.5 (5.78, NE) |

EV-301 연구에서 FAS는 무작위 배정된 피험자 전체로 정의됨; EV-201 및 EV-101 연구에서 FAS는 연구에 등록되어 엔포루맙 베도틴을 이전 앙으로든 투여 받은 피험자 전체로 정의됨. EV-301 연구에서 RES는 FAS에 속하면서 베이스라인에서 연구자에 의해 계측 가능한 병변이 있는 것으로 평가된 피험자 전체로 정의됨.

데이터 컷오프 시점: 2020년 7월 15일(EV-301); 2020년 9월 8일(EV-201 코호트 1[OS에 한함] 및 코호트 2); 2019년 3월 1일(EV-201 코호트 1[PFS, ORR, DOR]); 2018년 10월 25일(EV-101).

BICR: 독립적 중앙 맹검 평가(blinded independent central review); CI: 신뢰구간; CSR: 임상시험 보고서; DOR: 반응 지속기간(duration of response); FAS: 전체 분석 대상군; NE: 추정 불가(not estimable); ORR: 전반적 반응률(overall response rate); OS: 전체 생존기간(overall survival); PD-1: 예정 세포사 수용체-1; PD-L1: 예정 세포사-리간드 1; PFS: 무진행 생존기간(progression-free survival); RES: 반응 평가 대상군(response evaluable set).

† EV-301 연구의 피험자들은 이전에 백금 기반 화학요법 및 PD-1/PD-L1 억제제로 치료 받은 적이 있었다.

‡ EV-201 연구의 피험자들은 이전에 PD-1/PD-L1 억제제로 치료 받은 적이 있었다. 코호트 1의 피험자들은 백금 함유 화학요법으로도 치료 받은 적이 있었다; 코호트 2의 피험자들은 백금 치료 경험이 없고 시스플라틴에 부적합한 환자들이었다.

§ EV-101 연구에서 파트 C의 피험자들은 이전에 PD-1/PD-L1 억제제로 치료 받은 적이 있었다.

¶ OS는 EV-201 및 EV-101 연구에서 이차 유효성 평가변수이었다. OS 분석은 모든 연구에서 FAS를 대상으로 실시되었다.

- 통합 안전성 분석(EV-101, EV-102, EV-201, EV-301 연구 통합 분석)
  - 시험약 노출정도

<시험약 노출 정도>

| 파라미터<br>범주/통계치 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴† 1.25 mg/kg (n =680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | |
| **노출 지속기간(개월)‡** | | | | | |
| N | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 5.36 (3.72) | 3.96 (2.95) | 6.00 (5.73) | 6.38 (4.62) | 5.77 (5.06) |
| Min, Max | 0.5, 19.4 | 0.2, 15.0 | 0.5, 29.4 | 0.3, 24.6 | 0.3, 34.8 |
| 중위값 | 4.99 | 3.45 | 4.60 | 5.98 | 4.67 |
| **노출 지속기간(개월), n (%)** | | | | | |
| < 1 | 43 (14.5) | 38 (13.1) | 14 (11.2) | 13 (14.6) | 99 (14.6) |
| ≥ 1 ~ < 6 | 143 (48.3) | 189 (64.9) | 71 (56.8) | 32 (36.0) | 333 (49.0) |
| ≥ 6 ~ < 12 | 92 (31.1) | 59 (20.3) | 27 (21.6) | 32 (36.0) | 184 (27.1) |
| ≥ 12 | 18 (6.1) | 5 (1.7) | 13 (10.4) | 12 (13.5) | 64 (9.4) |
| **계획된 용량 강도¶** | | | | | |
| N | 296 | N/A* | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 3.750 (0) | N/A | 3.750 (0) | 3.750 (0) | 3.750 (0) |
| Min, Max | 3.75, 3.75 | N/A | 3.75, 3.75 | 3.75, 3.75 | 3.75, 3.75 |
| 중위값 | 3.750 | N/A | 3.750 | 3.750 | 3.750 |
| **용량 강도††** | | | | | |
| N | 296 | N/A* | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 2.98 (0.66) | N/A | 2.92 (0.66) | 2.90 (0.67) | 2.94 (0.70) |
| Min, Max | 1.1, 3.9 | N/A | 1.0, 3.8 | 1.3, 3.8 | 1.0, 4.5 |
| 중위값 | 3.03 | N/A | 2.95 | 2.96 | 3.02 |
| **상대 용량 강도(%)‡‡** | | | | | |
| n | 296 | 290 | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 79.35 (17.52) | 91.76 (11.61) | 77.81 (17.60) | 77.24 (18.00) | 78.46 (18.55) |
| Min, Max | 30.6, 104.9 | 32.5, 114.2 | 26.2, 101.8 | 33.3, 102.2 | 26.2, 120.0 |
| 중위값 | 80.73 | 97.36 | 78.67 | 78.95 | 80.40 |

- 연구 대상 집단의 인구통계 및 기타 특성

<인구 통계적 특성>

| 매개변수<br>범주/통계치 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **성별, n (%)** | | | | | |
| 남성 | 234 (79.1) | 219 (75.3) | 88 (70.4) | 66 (74.2) | 497 (73.1) |
| 여성 | 62 (20.9) | 72 (24.7) | 37 (29.6) | 23 (25.8) | 183 (26.9) |
| **인종적 배경, n (%)** | | | | | |
| 비히스패닉 또는 비라틴계 | 229 (77.4) | 224 (77.0) | 118 (94.4) | 83 (93.3) | 593 (87.2) |
| 히스패닉 또는 라틴계 | 28 (9.5) | 24 (8.2) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 40 (5.9) |
| 모르겠음 | 39 (13.2) | 43 (14.8) | 2 (1.6) | 5 (5.6) | 46 (6.8) |
| 응답 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **인종, n (%)** | | | | | |
| 백인 | 157 (53.0) | 145 (49.8) | 106 (84.8) | 62 (69.7) | 472 (69.5) |
| 흑인 또는 아프리카계 미국인 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 0 | 7 (1.0) |
| 아시아인 | 97 (32.8) | 98 (33.7) | 11 (8.8) | 20 (22.5) | 145 (21.4) |
| 기타 | 40 (13.5) | 46 (15.8) | 6 (4.8) | 7 (7.9) | 55 (8.1) |
| 결측 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| **지역, n (%)** | | | | | |
| 북아메리카 | 70 (23.6) | 63 (21.6) | 117 (93.6) | 57 (64.0) | 406 (59.7) |
| 유럽 | 125 (42.2) | 125 (43.0) | 0 | 14 (15.7) | 139 (20.4) |
| 기타 지역 | 101 (34.1) | 103 (35.4) | 8 (6.4) | 18 (20.2) | 135 (19.9) |
| **연령(세)** | | | | | |
| n | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 66.5 (9.1) | 66.9 (10.0) | 67.4 (10.0) | 73.2 (6.8) | 67.5 (9.8) |
| Min, max | 34, 85 | 30, 88 | 40, 84 | 49, 90 | 24, 90 |
| 중위값 | 68.0 | 68.0 | 69.0 | 75.0 | 69.0 |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | |

| 매개변수<br>범주/통계치 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **연령대(세), n (%)** | | | | | |
| < 65 | 106 (35.8) | 103 (35.4) | 45 (36.0) | 16 (18.0) | 240 (35.3) |
| ≥ 65 – < 75 | 139 (47.0) | 123 (42.3) | 46 (36.8) | 27 (30.3) | 272 (40.0) |
| ≥ 75 | 51 (17.2) | 65 (22.3) | 34 (27.2) | 46 (51.7) | 168 (24.7) |
| **EudraCT 연령대(세), n (%)** | | | | | |
| ≥ 18 – ≤ 64 | 106 (35.8) | 103 (35.4) | 45 (36.0) | 16 (18.0) | 240 (35.3) |
| ≥ 65 – ≤ 84 | 189 (63.9) | 184 (63.2) | 80 (64.0) | 63 (70.8) | 425 (62.5) |
| ≥ 85 | 1 (0.3) | 4 (1.4) | 0 | 10 (11.2) | 15 (2.2) |
| **체중(kg)** | | | | | |
| n | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 74.36 (16.75) | 73.21 (15.79) | 76.53 (14.00) | 75.88 (18.40) | 76.01 (16.89) |
| Min, max | 40.0, 146.5 | 37.3, 148.3 | 45.3, 114.5 | 40.0, 128.8 | 36.9, 146.5 |
| 중위값 | 74.00 | 72.20 | 76.10 | 73.80 | 75.00 |
| **체중군(kg), n (%)** | | | | | |
| ≤ 100 | 275 (92.9) | 278 (95.5) | 121 (96.8) | 81 (91.0) | 632 (92.9) |
| > 100 to ≤ 120 | 20 (6.8) | 12 (4.1) | 4 (3.2) | 6 (6.7) | 40 (5.9) |
| 120 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 8 (1.2) |
| **BMI(kg/m²)** | | | | | |
| n | 296 | 290 | 125 | 89 | 680 |
| 평균 (SD) | 25.66 (4.49) | 25.39 (4.88) | 25.97 (4.29) | 25.95 (4.58) | 26.11 (4.63) |
| Min, max | 15.9, 43.0 | 14.5, 47.9 | 17.3, 39.8 | 17.8, 39.1 | 15.9, 43.0 |
| 중위값 | 25.37 | 25.03 | 25.25 | 25.26 | 25.56 |
| **BMI 범주(kg/m²), n (%)** | | | | | |
| < 25 | 134 (45.3) | 143 (49.3) | 58 (46.4) | 43 (48.3) | 295 (43.4) |
| ≥ 25 – < 30 | 121 (40.9) | 101 (34.8) | 46 (36.8) | 33 (37.1) | 272 (40.0) |
| ≥ 30 | 41 (13.9) | 46 (15.9) | 21 (16.8) | 13 (14.6) | 113 (16.6) |
| 결측‡ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

- 베이스라인 특성

<베이스라인 특성>

| 매개변수<br>범주/통계치 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **베이스라인에서 ECOG 수행도‡, n (%)** | | | | | |
| 0 | 112 (37.8) | 109 (37.5) | 40 (32.0) | 37 (41.6) | 246 (36.2) |
| 1 | 182 (61.5) | 182 (62.5) | 85 (68.0) | 41 (46.1) | 420 (61.8) |
| 2 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 11 (12.4) | 14 (2.1) |
| **헤모글로빈, g/dL** | | | | | |
| n | 286 | 289 | 124 | 89 | 669 |
| 평균 (SD) | 11.33 (1.62) | 11.29 (1.60) | 10.85 (1.39) | 11.37, 1.72 | 11.28 (1.61) |
| Min, max | 7.9, 17.2 | 7.7, 16.2 | 8.1, 13.9 | 9.1, 16.4 | 7.9, 17.2 |
| 중위값 | 11.20 | 11.10 | 10.75 | 11.40 | 11.20 |
| **헤모글로빈 수치(g/dL), § n (%)** | | | | | |
| < 10 | 67 (23.4) | 61 (21.1) | 35 (28.2) | 18 (20.2) | 157 (23.5) |
| ≥ 10 | 219 (76.6) | 228 (78.9) | 89 (71.8) | 71 (79.8) | 512 (76.5) |
| 결측 | 10 | 2 | 1 | 0 | 11 |
| **추정 크레아티닌 청소율, mL/min** | | | | | |
| n | 290 | 291 | 125 | 89 | 674 |
| 평균 (SD) | 67.94 (27.44) | 67.24 (29.70) | 70.33 (25.74) | 55.63 (21.20) | 66.87 (27.26) |
| Min, max | 25.6, 213.7 | 23.9, 277.3 | 22.8, 161.5 | 25.2, 132.5 | 11.9, 213.7 |
| 중위값 | 61.83 | 63.03 | 66.40 | 50.64 | 61.74 |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | |

| 매개변수<br>범주/통계치 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **크레아티닌 청소율 추정치에 근거한 신장 기능 상태, n (%)** | | | | | |
| 정상 | 48 (16.6) | 50 (17.2) | 26 (20.8) | 5 (5.6) | 112 (16.6) |
| 정후 | 105 (36.2) | 101 (34.7) | 51 (40.8) | 22 (24.7) | 245 (36.4) |
| 중등증 | 133 (45.9) | 135 (46.4) | 47 (37.6) | 60 (67.4) | 295 (43.8) |
| 중증 | 4 (1.4) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 21 (3.1) |
| ESRD | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 결측 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| **간기능장애 그룹, ††, n (%)** | | | | | |
| 정상 | 256 (86.5) | 253 (86.9%) | 110 (88.0) | 80 (89.9) | 600 (88.7) |
| 정후 | 28 (9.5) | 33 (11.3) | 14 (11.2) | 8 (9.0) | 63 (9.3) |
| 중등증 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 중증* | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 중정‡‡ | 10 (3.4) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 11 (1.6) |
| **흡연력, n (%)** | | | | | |
| 과거 없음 | 89 (30.4) | 99 (34.4) | 43 (34.4) | 36 (40.4) | 220 (32.5) |
| 과거 흡연자 | 164 (56.0) | 153 (53.1) | 71 (56.8) | 50 (56.2) | 389 (57.5) |
| 현재 흡연자 | 29 (9.9) | 30 (10.4) | 11 (8.8) | 3 (3.4) | 57 (8.4) |
| 결측 | 11 (3.8) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 11 (1.6) |
| 결측 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| **당뇨병 병력 / 고혈당증 §§, n (%)** | | | | | |
| 있음 | 55 (18.6) | 56 (19.2) | 21 (16.8) | 20 (22.5) | 153 (22.5) |
| 없음 | 241 (81.4) | 235 (80.8) | 104 (83.2) | 69 (77.5) | 527 (77.5) |
| **알코올 신경병증 병력, §§, n (%)** | | | | | |
| 있음 | 55 (18.6) | 58 (19.9) | 49 (39.2) | 15 (16.9) | 210 (30.9) |
| 없음 | 241 (81.4) | 233 (80.1) | 76 (60.8) | 74 (83.1) | 470 (69.1) |
| **Belinumt 위험 점수, ¶¶, n (%)** | | | | | |
| 0 – 1 | 194 (67.8) | 198 (68.5) | 72 (58.1) | - | 438 (65.5) |
| ≥ 2 | 92 (32.2) | 91 (31.5) | 52 (41.9) | - | 231 (34.5) |
| 결측 | 10 | 2 | 1 | - | 11 |
| **베이스라인에서 HbA1c, †††, n (%)** | | | | | |
| 정상 | 116 (41.1) | 125 (44.2) | 65 (54.6) | 40 (46.0) | 231 (45.7) |
| 당뇨병 전후 | 129 (45.7) | 125 (44.2) | 45 (37.8) | 34 (39.1) | 213 (42.1) |
| 당뇨병 | 37 (13.1) | 33 (11.7) | 9 (7.6) | 13 (14.9) | 62 (12.3) |
| 결측 | 14 | 8 | 6 | 2 | 134 |

- 질환이력

<질환 이력>

| 파라미터<br>빈수/퍼센트 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n =680) |
| 국소 진행성 또는 전이성 질병 진단 이후 경과 기간‡ | | | | | |
| < 12개월 | 110 (37.7) | 133 (46.2) | 47 (37.9) | 36 (62.9) | 264 (39.1) |
| ≥ 12개월 | 182 (62.3) | 155 (53.8) | 77 (62.1) | 33 (37.1) | 411 (60.9) |
| 결측 | 4 | 3 | 1 | 0 | 5 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 조형 종양 암의 종류 | | | | | |
| 요로상피암 | 296 (100) | 290 (99.7) | 125 (100) | 89 (100) | 645 (94.9) |
| 기타 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 35 (5.1) |
| 요로상피암의 원발 부위 | | | | | |
| 상부 요로§ | 96 (32.4) | 102 (35.1) | 44 (35.2) | 38 (42.7) | 210 (30.9) |
| 방광/기타 | 200 (67.6) | 188 (64.6) | 81 (64.8) | 51 (57.3) | 435 (64.0) |
| 해당사항 없음 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 35 (5.1) |
| 베이스라인에서 간 전이 여부 | | | | | |
| 있음 | 90 (30.4) | 92 (31.6) | 50 (40.0) | 21 (23.6) | 221 (32.5) |
| 없음 | 206 (69.6) | 199 (68.4) | 75 (60.0) | 68 (76.4) | 459 (67.5) |

- 이상사례 개요

<환자-인년으로 보정한 TEAE 발생 개요>

| 파라미터, n (%) | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 | | 화학요법 | | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | |
| | (n = 296) n (%) | P-Y = 132.3 E (E/P-Y) | (n = 291) n (%) | P-Y = 96.1 E (E/P-Y) | | | |
| TEAE | 290 (98.0) | 5051 (38.2) | 288 (99.0) | 3173 (33.0) | 125 (100) | 89 (100) | 673 (99.0) |
| 약물 관련‡ TEAE | 278 (93.9) | 3033 (22.9) | 267 (91.8) | 1982 (20.6) | 117 (93.6) | 86 (96.6) | 639 (94.0) |
| 중증한 TEAE§ | 138 (46.6) | 314 (2.4) | 128 (44.0) | 269 (2.8) | 59 (47.2) | 35 (39.3) | 306 (45.0) |
| 약물 관련‡ 중증한 TEAE§ | 67 (22.6) | 114 (0.9) | 68 (23.4) | 120 (1.2) | 24 (19.2) | 15 (16.9) | 132 (19.4) |
| 사망을 야기한 TEAE | 21 (7.1) | 21 (0.2) | 16 (5.5) | 18 (0.2) | 7 (5.6) | 8 (9.0) | 47 (6.9) |
| 사망을 야기한 약물 관련‡ TEAE | 7 (2.4) | 7 (0.1) | 3 (1.0) | 3 (0.0) | 0 | 3 (3.4) | 14 (2.1) |
| 시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE | 51 (17.2) | 66 (0.5) | 51 (17.5) | 60 (0.6) | 21 (16.8) | 18 (20.2) | 126 (18.5) |
| 시험약의 영구 중단을 야기한 약물 관련‡ TEAE | 40 (13.5) | 51 (0.4) | 33 (11.3) | 38 (0.4) | 15 (12.0) | 14 (15.7) | 84 (12.4) |
| 용량 감량을 야기한 TEAE | 101 (34.1) | 170 (1.3) | 81 (27.8) | 119 (1.2) | 42 (33.6) | 44 (49.4) | 238 (35.0) |
| 용량 감량을 야기한 약물 관련‡ TEAE | 96 (32.4) | 165 (1.2) | 80 (27.5) | 112 (1.2) | 39 (31.2) | 41 (46.1) | 225 (33.1) |
| 투약 중지를 야기한 TEAE | 180 (60.8) | 536 (4.1) | 85 (29.2) | 140 (1.5) | 82 (65.6) | 53 (59.6) | 424 (62.4) |
| 투약 중지를 야기한 약물 관련‡ TEAE | 151 (51.0) | 384 (2.9) | 55 (18.9) | 90 (0.9) | 62 (49.6) | 45 (50.6) | 344 (50.6) |
| NCI-CTCAE ≥3등급의 TEAE | 210 (70.9) | 617 (4.7) | 193 (66.3) | 594 (6.2) | 93 (74.4) | 62 (69.7) | 468 (68.8) |
| NCI-CTCAE ≥3등급의 약물 관련‡ TEAE | 152 (51.4) | 320 (2.4) | 145 (49.8) | 416 (4.3) | 70 (56.0) | 49 (55.1) | 332 (48.8) |

- 흔하게 발생한 TEAE

<흔하게 발생한 TEAE (≥10%)>

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엡포투맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엡포투맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엡포투맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엡포투맙 베도틴 (n = 89) | |
| 전체 | **290 (98.0)** | **288 (99.0)** | **125 (100)** | **89 (100)** | **673 (99.0)** |
| 혈액 및 림프계 장애 | 84 (28.4) | 123 (42.3) | 58 (46.4) | 41 (46.1) | 238 (35.0) |
| 빈혈(Anaemia) | 59 (19.9) | 87 (29.9) | 44 (35.2) | 34 (38.2) | 180 (26.5) |
| 심장계 장애 | 22 (7.4) | 14 (4.8) | 15 (12.0) | 14 (15.7) | 77 (11.3) |
| 안과계 장애 | 80 (27.0) | 26 (8.9) | 64 (51.2) | 35 (39.3) | 253 (37.2) |
| 유루 증가(Lacrimation increased) | 30 (10.1) | 12 (4.1) | 21 (16.8) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| 안구건조증(Dry eye) | 19 (6.4) | 3 (1.0) | 30 (24.0) | 17 (19.1) | 87 (12.8) |
| 위장관계 장애 | 206 (69.6) | 182 (62.5) | 109 (87.2) | 63 (70.8) | 516 (75.9) |
| 설사(Diarrhea) | 103 (34.8) | 66 (22.7) | 53 (42.4) | 31 (34.8) | 256 (37.6) |
| 오심(Nausea) | 89 (30.1) | 74 (25.4) | 57 (45.6) | 27 (30.3) | 245 (36.0) |
| 변비(Constipation) | 82 (27.7) | 73 (25.1) | 35 (28.0) | 18 (20.2) | 179 (26.3) |
| 구토(Vomiting) | 42 (14.2) | 44 (15.1) | 25 (20.0) | 12 (13.5) | 125 (18.4) |
| 복통(Abdominal pain) | 39 (13.2) | 27 (9.3) | 26 (20.8) | 6 (6.7) | 106 (15.6) |
| 일반 장애 및 투약부위 병증 | 209 (70.6) | 186 (63.9) | 92 (73.6) | 63 (70.8) | 494 (72.6) |
| 피로(Fatigue) | 107 (36.1) | 78 (26.8) | 69 (55.2) | 40 (44.9) | 318 (46.8) |
| 발열(Pyrexia) | 65 (22.0) | 41 (14.1) | 17 (13.6) | 15 (16.9) | 121 (17.8) |
| 말초 부종(Oedema peripheral) | 27 (9.1) | 39 (13.4) | 31 (24.8) | 20 (22.5) | 105 (15.4) |
| 감염 및 침습 | 152 (51.4) | 102 (35.1) | 66 (52.8) | 38 (42.7) | 350 (51.5) |
| 요로감염(Urinary tract infection) | 26 (8.8) | 18 (6.2) | 24 (19.2) | 13 (14.6) | 101 (14.9) |
| 상해, 중독 및 시술 합병증 | 38 (12.8) | 32 (11.0) | 32 (25.6) | 20 (22.5) | 128 (18.8) |

*다음 페이지에서 계속*

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엡포투맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엡포투맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엡포투맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엡포투맙 베도틴 (n = 89) | |
| 검사 소견(**Investigations**) | 133 (44.9) | 119 (40.9) | 69 (55.2) | 56 (62.9) | 367 (54.0) |
| 체중 감소 | 47 (15.9) | 20 (6.9) | 40 (32.0) | 31 (34.8) | 159 (23.4) |
| 아스파르트산 아미노전이효소 증가 | 36 (12.2) | 5 (1.7) | 19 (15.2%) | 11 (12.4) | 104 (15.3) |
| 알라닌 아미노전이효소 증가 | 27 (9.1) | 4 (1.4) | 15 (12.0) | 9 (10.1) | 82 (12.1) |
| 혈중 크레아티닌 증가 | 26 (8.8) | 7 (2.4) | 10 (8.0) | 5 (5.6) | 68 (10) |
| 대사 및 영양 장애 | 174 (58.8) | 124 (42.6) | 94 (75.2) | 58 (65.2) | 455 (66.9) |
| 식욕감퇴(Decreased appetite) | 121 (40.9) | 78 (26.8) | 65 (52.0) | 36 (40.4) | 305 (44.9) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 31 (10.5) | 6 (2.1) | 19 (15.2) | 14 (15.7) | 89 (13.1) |
| 저나트륨혈증(Hyponatraemia) | 19 (6.4) | 13 (4.5) | 18 (14.4) | 9 (10.1) | 69 (10.1) |
| 근골격계 및 결합조직 장애 | 99 (33.4) | 119 (40.9) | 62 (49.6) | 35 (39.3) | 285 (41.9) |
| 요통(Back pain) | 26 (8.8) | 26 (8.9) | 20 (16.0) | 4 (4.5) | 72 (10.6) |
| 신경계 장애 | 189 (63.9) | 137 (47.1) | 88 (70.4) | 64 (71.9) | 464 (68.2) |
| 말초 감각 신경병증 | 102 (34.5) | 66 (22.7) | 54 (43.2) | 44 (49.4) | 263 (38.7) |
| 미각이상(Dysgeusia) | 74 (25.0) | 23 (7.9) | 49 (39.2) | 26 (29.2) | 203 (29.9) |
| 어지럼증(Dizziness) | 26 (8.8) | 16 (5.5) | 20 (16.0) | 10 (11.2) | 78 (11.5) |
| 정신과적 장애 | 54 (18.2) | 46 (15.8) | 32 (25.6) | 22 (24.7) | 147 (21.6) |
| 불면증(Insomnia) | 31 (10.5) | 23 (7.9) | 18 (14.4) | 13 (14.6) | 84 (12.4) |
| 신장 및 비뇨기계 장애 | 75 (25.3) | 50 (17.2) | 32 (25.6) | 33 (37.1) | 194 (28.5) |
| 혈뇨(Haematuria) | 33 (11.1) | 25 (8.6) | 12 (9.6) | 10 (11.2) | 77 (11.3) |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 | 101 (34.1) | 67 (23.0) | 60 (48.0) | 41 (46.1) | 295 (43.4) |
| 호흡곤란(Dyspnoea) | 28 (9.5) | 28 (9.6) | 20 (16.0) | 14 (15.7) | 93 (13.7) |
| 기침(Cough) | 24 (8.1) | 18 (6.2) | 22 (17.6) | 12 (13.5) | 84 (12.4) |

*다음 페이지에서 계속*

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엡포투맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엡포투맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엡포투맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엡포투맙 베도틴 (n = 89) | |
| 피부 및 피하조직 장애 | 237 (80.1) | 149 (51.2) | 101 (80.8) | 75 (84.3) | 547 (80.4) |
| 탈모증(Alopecia) | 139 (47.0) | 110 (37.8) | 64 (51.2) | 47 (52.8) | 332 (48.8) |
| 가려움증(Pruritus) | 102 (34.5) | 20 (6.9) | 34 (27.2) | 31 (34.8) | 227 (33.4) |
| 반점구진성 발진(Rash maculo-papular) | 50 (16.9) | 6 (2.1) | 29 (23.2) | 29 (32.6) | 156 (22.9) |
| 피부건조증(Dry skin) | 50 (16.9) | 11 (3.8) | 35 (28.0) | 17 (19.1) | 147 (21.6) |
| 발진(Rash) | 50 (16.9) | 16 (5.5) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 71 (10.4) |
| 혈관계 장애(**Vascular Disorders**) | 43 (14.5) | 37 (12.7) | 26 (20.8) | 12 (13.5) | 124 (18.2) |

- 3~4 등급 이상사례

<NCI-CTCAE 3-4등급 TEAE (≥3%)>

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | |
| **전체** | **204 (68.9)** | **184 (63.2)** | **93 (74.4)** | **61 (68.5)** | **460 (67.6)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 32 (10.8) | 68 (23.4) | 31 (24.8) | 18 (20.2) | 103 (15.1) |
| 빈혈(Anaemia) | 19 (6.4) | 34 (11.7) | 17 (13.6) | 10 (11.2) | 61 (9.0) |
| 호중구감소증(Neutropenia) | 14 (4.7) | 22 (7.6) | 11 (8.8) | 9 (10.1) | 40 (5.9) |
| **위장관계 장애** | 26 (8.8) | 34 (11.7) | 20 (16.0) | 13 (14.6) | 88 (12.9) |
| 설사(Diarrhoea) | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 5 (4.0) | 6 (6.7) | 26 (3.8) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 38 (12.8) | 28 (9.6) | 15 (12.0) | 13 (14.6) | 84 (12.4) |
| 피로(Fatigue) | 20 (6.8) | 14 (4.8) | 8 (6.4) | 7 (7.9) | 47 (6.9) |
| **감염 및 침습** | 50 (16.9) | 28 (9.6) | 23 (18.4) | 16 (18.0) | 120 (17.6) |
| 요로감염 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 6 (4.8) | 7 (7.9) | 28 (4.1) |
| 폐렴(Pneumonia) | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 26 (3.8) |
| **검사 소견(Investigations)** | 45 (15.2) | 58 (19.9) | 20 (16.0) | 20 (22.5) | 100 (14.7) |
| 호중구수 감소 | 21 (7.1) | 43 (14.8) | 4 (3.2) | 3 (3.4) | 30 (4.4) |
| 리파아제 증가 | 8 (2.7) | 5 (1.7) | 6 (4.8) | 8 (9.0) | 22 (3.2) |
| **대사 및 영양 장애** | 66 (22.3) | 32 (11.0) | 30 (24.0) | 25 (28.1) | 153 (22.5) |
| 고혈당증 | 20 (6.8) | 2 (0.7) | 9 (7.2) | 8 (9.0) | 46 (6.8) |
| 저나트륨혈증 | 12 (4.1) | 7 (2.4) | 7 (5.6) | 6 (6.7) | 37 (5.4) |
| 식욕감퇴 | 16 (5.4) | 7 (2.4) | 3 (2.4) | 5 (5.6) | 29 (4.3) |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | 10 (3.4) | 15 (5.2) | 6 (4.8) | 4 (4.5) | 27 (4.0) |
| **신경계 장애** | 21 (7.1) | 12 (4.1) | 8 (6.4) | 8 (9.0) | 47 (6.9) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 20 (6.8) | 12 (4.1) | 11 (8.8) | 13 (14.6) | 53 (7.8) |
| 급성 신손상 | 8 (2.7) | 2 (0.7) | 4 (3.2) | 9 (10.1) | 26 (3.8) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 14 (4.7) | 10 (3.4) | 11 (8.8) | 5 (5.6) | 43 (6.3) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 51 (17.2) | 1 (0.3) | 16 (12.8) | 14 (15.7) | 93 (13.7) |
| 반점구진성 발진 | 22 (7.4) | 0 | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 38 (5.6) |
| **혈관계 장애** | 9 (3.0) | 7 (2.4) | 8 (6.4) | 8 (9.0) | 36 (5.3) |

- 약물관련 TEAE

<약물관련 TEAE (≥5%)>

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n =296) | 화학요법 (n =291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n =125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n =89) | |
| **전체** | **278 (93.9)** | **267 (91.8)** | **117 (93.6)** | **86 (96.6)** | **639 (94.0)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 58 (19.6) | 95 (32.6) | 41 (32.8) | 29 (32.6) | 165 (24.3) |
| 빈혈(Anaemia) | 34 (11.5) | 59 (20.3) | 27 (21.6) | 22 (24.7) | 110 (16.2) |
| 호중구감소증(Neutropenia) | 20 (6.8) | 24 (8.2) | 13 (10.4) | 11 (12.4) | 51 (7.5) |
| **안과계 장애** | 58 (19.6) | 16 (5.5) | 48 (38.4) | 23 (25.8) | 180 (26.5) |
| 유루 증가(Lacrimation increased) | 23 (7.8) | 8 (2.7) | 21 (16.8) | 9 (10.1) | 73 (10.7) |
| 안구건조증(Dry eye) | 15 (5.1) | 0 | 25 (20.0) | 11 (12.4) | 66 (9.7) |
| 시야 흐림(Vision blurred) | 12 (4.1) | 4 (1.4) | 16 (12.8) | 5 (5.6) | 45 (6.6) |
| **위장관계 장애** | 156 (52.7) | 148 (50.9) | 88 (70.4) | 42 (47.2) | 392 (57.6) |
| 오심(Nausea) | 67 (22.6) | 63 (21.6) | 50 (40.0) | 20 (22.5) | 193 (28.4) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 설사(Diarrhoea) | 72 (24.3) | 48 (16.5) | 41 (32.8) | 20 (22.5) | 186 (27.4) |
| 구토(Vomiting) | 26 (8.8) | 31 (10.7) | 19 (15.2) | 7 (7.9) | 84 (12.4) |
| 변비(Constipation) | 37 (12.5) | 48 (16.5) | 15 (12.0) | 4 (4.5) | 76 (11.2) |
| 구내염(Stomatitis) | 21 (7.1) | 19 (6.5) | 10 (8.0) | 5 (5.6) | 45 (6.6) |
| 구강건조증(Dry mouth) | 19 (6.4) | 5 (1.7) | 6 (4.8) | 5 (5.6) | 40 (5.9) |
| 복통(Abdominal pain) | 18 (6.1) | 16 (5.5) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 38 (5.6) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 156 (52.7) | 134 (46.0) | 77 (61.6) | 44 (49.4) | 375 (55.1) |
| 피로(Fatigue) | 92 (31.1) | 66 (22.7) | 62 (49.6) | 30 (33.7) | 271 (39.9) |
| 무력증(Asthenia) | 31 (10.5) | 32 (11.0) | 5 (4.0) | 6 (6.7) | 45 (6.6) |
| 말초 부종(Oedema peripheral) | 7 (2.4) | 16 (5.5) | 15 (12.0) | 10 (11.2) | 43 (6.3) |
| 감염 및 침습 | 43 (14.5) | 29 (10.0) | 14 (11.2) | 9 (10.1) | 91 (13.4) |
| 상해, 중독 및 시술 합병증 | 11 (3.7) | 11 (3.8) | 10 (8.0) | 7 (7.9) | 35 (5.1) |
| 검사 소견 | 95 (32.1) | 87 (29.9) | 59 (47.2) | 42 (47.2) | 275 (40.4) |
| 체중 감소(Weight decreased) | 35 (11.8) | 11 (3.8) | 29 (23.2) | 23 (25.8) | 109 (16.0) |
| AST 증가 | 26 (8.8) | 3 (1.0) | 17 (13.6) | 7 (7.9) | 85 (12.5) |
| ALT 증가 | 20 (6.8) | 4 (1.4) | 14 (11.2) | 6 (6.7) | 68 (10.0) |
| 호중구수 감소 | 30 (10.1) | 49 (16.8) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 42 (6.2) |
| 백혈구수 감소 | 16 (5.4) | 31 (10.7) | 5 (4.0) | 4 (4.5) | 36 (5.3) |
| **대사 및 영양 장애** | 118 (39.9) | 85 (29.2) | 72 (57.6) | 39 (43.8) | 322 (47.4) |
| 식욕감퇴(Decreased appetite) | 91 (30.7) | 68 (23.4) | 55 (44.0) | 29 (32.6) | 238 (35.0) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 15 (5.1) | 1 (0.3) | 12 (9.6) | 8 (9.0) | 46 (6.8) |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | 32 (10.8) | 59 (20.3) | 30 (24.0) | 12 (13.5) | 109 (16.0) |
| **신경계 장애** | 169 (57.1) | 113 (38.8) | 77 (61.6) | 56 (62.9) | 408 (60.0) |
| 말초 감각 신경병증 | 100 (33.8) | 62 (21.3) | 50 (40.0) | 42 (47.2) | 249 (36.6) |
| 미각이상(Dysgeusia) | 72 (24.3) | 21 (7.2) | 47 (37.6) | 24 (27.0) | 196 (28.8) |
| 말초 운동 신경병증 | 10 (3.4) | 0 | 12 (9.6) | 8 (9.0) | 38 (5.6) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 13 (4.4) | 8 (2.7) | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 37 (5.4) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 40 (13.5) | 23 (7.9) | 22 (17.6) | 17 (19.1) | 111 (16.3) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 228 (77.0) | 135 (46.4) | 96 (76.8) | 72 (80.9) | 520 (76.5) |
| 탈모증(Alopecia) | 134 (45.3) | 106 (36.4) | 62 (49.6) | 45 (50.6) | 321 (47.2) |
| 가려움증(Pruritus) | 95 (32.1) | 13 (4.5) | 32 (25.6) | 27 (30.3) | 209 (30.7) |
| 반점구진성 발진 | 48 (16.2) | 5 (1.7) | 28 (22.4) | 27 (30.3) | 147 (21.6) |
| 피부건조증(Dry skin) | 42 (14.2) | 2 (0.7) | 30 (24.0) | 16 (18.0) | 120 (17.6) |
| 발진(Rash) | 45 (15.2) | 11 (3.8) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 64 (9.4) |
| 피부 과색소침착 | 18 (6.1) | 1 (0.3) | 10 (8.0) | 2 (2.2) | 41 (6.0) |
| **혈관계 장애** | 16 (5.4) | 15 (5.2) | 9 (7.2) | 5 (5.6) | 45 (6.6) |

-약물관련 3-4 등급 이상사례

<약물관련 NCI-CTCAE 3~4등급 TEAE (≥1%)>

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n =125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n =89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **전체** | **147 (49.7)** | **142 (48.8)** | **70 (56.0)** | **49 (55.1)** | **327 (48.1)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 22 (7.4) | 54 (18.6) | 24 (19.2) | 13 (14.6) | 72 (10.6) |
| 호중구감소증(Neutropenia) | 14 (4.7) | 18 (6.2) | 10 (8.0) | 8 (9.0) | 38 (5.6) |
| 빈혈(Anaemia) | 8 (2.7) | 21 (7.2) | 9 (7.2) | 4 (4.5) | 27 (4.0) |
| 발열성 호중구감소증 | 2 (0.7) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **위장관계 장애** | 15 (5.1) | 24 (8.2) | 13 (10.4) | 7 (7.9) | 42 (6.2) |
| 설사(Diarrhoea) | 9 (3.0) | 5 (1.7) | 3 (2.4) | 5 (5.6) | 18 (2.6) |
| 오심(Nausea) | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 구토(Vomiting) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 25 (8.4) | 23 (7.9) | 11 (8.8) | 10 (11.2) | 55 (8.1) |
| 피로(Fatigue) | 19 (6.4) | 13 (4.5) | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 40 (5.9) |
| 무력증(Asthenia) | 4 (1.4) | 7 (2.4) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 8 (1.2) |
| **감염 및 침습** | 15 (5.1) | 9 (3.1) | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 30 (4.4) |
| **검사 소견(Investigations)** | 33 (11.1) | 53 (18.2) | 15 (12.0) | 15 (16.9) | 71 (10.4) |
| 호중구수 감소 | 17 (5.7) | 39 (13.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 25 (3.7) |
| 리파아제 증가 | 6 (2.0) | 3 (1.0) | 5 (4.0) | 5 (5.6) | 16 (2.4) |
| AST 증가 | 2 (0.7) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 아밀라아제 증가 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 8 (1.2) |
| 백혈구수 감소 | 4 (1.4) | 20 (6.9) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| **대사 및 영양 장애** | 34 (11.5) | 14 (4.8) | 15 (12.0) | 13 (14.6) | 81 (11.9) |
| 고혈당증 | 10 (3.4) | 0 | 5 (4.0) | 5 (5.6) | 28 (4.1) |
| 식욕감퇴 | 9 (3.0) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 5 (5.6) | 19 (2.8) |
| 저나트륨혈증 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 15 (2.2) |
| 탈수증(Dehydration) | 5 (1.7) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 0 | 9 (1.3) |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | 4 (1.4) | 6 (2.1) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| **신경계 장애** | 17 (5.7) | 9 (3.1) | 4 (3.2) | 6 (6.7) | 31 (4.6) |
| 말초 감각 신경병증 | 9 (3.0) | 6 (2.1) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 11 (1.6) |
| 급성 신손상 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 8 (1.2) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 13 (1.9) |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **피부 및 피하조직 장애** | 50 (16.9) | 1 (0.3) | 16 (12.8) | 14 (15.7) | 92 (13.5) |
| 반점구진성 발진 | 22 (7.4) | 0 | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 38 (5.6) |
| 홍반성 발진 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 13 (1.9) |
| 가려움증(Pruritus) | 4 (1.4) | 0 | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 10 (1.5) |
| 약물 발진(Drug eruption) | 8 (2.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 9 (1.3) |
| 발진(Rash) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| **혈관계 장애** | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 4 (4.5) | 11 (1.6) |
| 고혈압(Hypertension) | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |

- 사망을 초래한 TEAE

<사망을 초래한 TEAE>

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **전체** | **21 (7.1)** | **16 (5.5)** | **7 (5.6)** | **8 (9.0)** | **47 (6.9)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 범혈구감소증(Pancytopenia) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **심장계 장애** | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| 심장 정지(Cardiac arrest) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 심장 장애(Cardiac disorder) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| 심장성 쇼크 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **위장관계 장애** | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 악성 위장관 폐색 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 다발성 장기부전 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| 질병 진행 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 사망(Death) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 전신적 건강상태 악화 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **간담도계 장애** | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 간기능 이상 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **감염 및 침습** | 4 (1.4) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |
| 패혈증(Sepsis) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 폐렴(Pneumonia) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 골반 농양(Pelvic abscess) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 패혈성 쇼크(Septic shock) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 호중구감소성 패혈증 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 주폐포자충 폐렴 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **대사 및 영양 장애** | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 당뇨병성 케톤산증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 대사산증(Metabolic acidosis) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| **양성/악성/상세불명의 신생물(낭종과 용종 포함)** | 10 (3.4) | 6 (2.1) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| 악성 신생물 진행 | 10 (3.4) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 10 (1.5) |
| 전이성 이행세포 암종 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 5 (0.7) |
| 이행세포 암종 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| **신경계 장애** | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 뇌 부종(Brain oedema) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 3 (0.4) |
| 급성 신손상 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (0.3) |
| 요로 폐색 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 0 | 6 (0.9) |
| 급성 호흡부전 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (0.3) |
| 호흡곤란(Dyspnoea) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 흡인성 폐렴 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| 호흡부전 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 호흡장애 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

- 사망을 초래한 약물관련 TAEA

<사망을 초래한 약물관련 TEAE>

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n =296) | 화학요법 (n =291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | |
| **전체** | **7 (2.4)** | **3 (1.0)** | **0** | **3 (3.4)** | **14 (2.1)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 범혈구감소증 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 다발성 장기부전 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| **간담도계 장애** | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 간기능 이상 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **감염 및 침습** | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 골반 농양(Pelvic abscess) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 폐렴(Pneumonia) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 패혈성 쇼크(Septic shock) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 호중구감소성 패혈증 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 패혈증(Sepsis) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| **대사 및 영양 장애** | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 당뇨병성 케톤산증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 대사산증(Metabolic acidosis) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 (0.3) |
| 급성 신손상 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 요로 폐색 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 호흡부전 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

- 기타 중대한 이상사례

<기타 중대한 TEAE (≥1%)>

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n = 89) | |
| **전체** | **138 (46.6)** | **128 (44.0)** | **59 (47.2)** | **35 (39.3)** | **306 (45.0)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 12 (4.1) | 32 (11.0) | 7 (5.6) | 3 (3.4) | 25 (3.7) |
| 발열성 호중구감소증 | 4 (1.4) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 호중구감소증 | 4 (1.4) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| **심장계 장애** | 7 (2.4) | 9 (3.1) | 1 (0.8) | 6 (6.7) | 22 (3.2) |
| 심방세동(Atrial fibrillation) | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 10 (1.5) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 위장관계 장애 | 21 (7.1) | 27 (9.3) | 14 (11.2) | 7 (7.9) | 65 (9.6) |
| 설사(Diarrhoea) | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 15 (2.2) |
| 구토(Vomiting) | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 13 (1.9) |
| 복통(Abdominal pain) | 3 (1.0) | 6 (2.1) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 오심(Nausea) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| 일반 장애 및 투약부위 병증 | 24 (8.1) | 24 (8.2) | 8 (6.4) | 3 (3.4) | 44 (6.5) |
| 발열(Pyrexia) | 6 (2.0) | 9 (3.1) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 피로(Fatigue) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 0 | 7 (1.0) |
| 감염 및 침습 | 52 (17.6) | 34 (11.7) | 19 (15.2) | 13 (14.6) | 109 (16.0) |
| 폐렴(Pneumonia) | 12 (4.1) | 7 (2.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 24 (3.5) |
| 요로감염 | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 6 (4.8) | 3 (3.4) | 23 (3.4) |
| 패혈증(Sepsis) | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 21 (3.1) |
| 봉와직염(Cellulitis) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 6 (4.8) | 0 | 10 (1.5) |
| 세균성 요로감염 | 9 (3.0) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 10 (1.5) |
| 상해, 중독 및 시술 합병증 | 3 (1.0) | 5 (1.7) | 3 (2.4) | 0 | 10 (1.5) |
| 검사 소견(Investigations) | 5 (1.7) | 7 (2.4) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 12 (1.8) |
| 대사 및 영양 장애 | 18 (6.1) | 15 (5.2) | 10 (8.0) | 8 (9.0) | 51 (7.5) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 14 (2.1) |
| 식욕감퇴(Decreased appetite) | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| 탈수증(Dehydration) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 저나트륨혈증(Hyponatraemia) | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| 근골격계 및 결합조직 장애 | 6 (2.0) | 6 (2.1) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 15 (2.2) |
| 양성/악성/상세불명의 신생물(낭종과 polyp 포함) | 17 (5.7) | 9 (3.1) | 5 (4.0) | 4 (4.5) | 29 (4.3) |
| 악성 신생물 진행 | 12 (4.1) | 7 (2.4) | 0 | 0 | 12 (1.8) |
| 신경계 장애 | 10 (3.4) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 22 (3.2) |
| 신장 및 비뇨기계 장애 | 28 (9.5) | 15 (5.2) | 9 (7.2) | 11 (12.4) | 63 (9.3) |
| 급성 신손상 | 19 (6.4) | 7 (2.4) | 4 (3.2) | 9 (10.1) | 43 (6.3) |
| 혈뇨(Haematuria) | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 13 (1.9) |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 | 10 (3.4) | 10 (3.4) | 9 (7.2) | 3 (3.4) | 36 (5.3) |
| 호흡곤란(Dyspnoea) | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (3.2) | 0 | 13 (1.9) |
| 저산소증(Hypoxia) | 0 | 0 | 3 (2.4) | 0 | 7 (1.0) |
| 피부 및 피하조직 장애 | 14 (4.7) | 1 (0.3) | 4 (3.2) | 3 (3.4) | 25 (3.7) |
| 혈관계 장애 | 2 (0.7) | 6 (2.1) | 5 (4.0) | 3 (3.4) | 14 (2.1) |

- 약물관련 중대한 이상사례

<약물관련 중대한 TEAE (≥3명)>

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도틴 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도틴 (n =125) | 코호트 2 엔포루맙 베도틴 (n =89) | 엔포루맙 베도틴 1.25 mg/kg† (n = 680) |
| **전체** | **67 (22.6)** | **68 (23.4)** | **24 (19.2)** | **15 (16.9)** | **132 (19.4)** |
| 혈액 및 림프계 장애 | 8 (2.7) | 28 (9.6) | 7 (5.6) | 3 (3.4) | 20 (2.9) |
| 호중구감소증 | 4 (1.4) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 발열성 호중구감소증 | 2 (0.7) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| 위장관계 장애 | 11 (3.7) | 17 (5.8) | 8 (6.4) | 3 (3.4) | 26 (3.8) |
| 설사(Diarrhoea) | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 11 (1.6) |
| 구토(Vomiting) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 오심(Nausea) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |
| 일반 장애 및 투약부위 병증 | 9 (3.0) | 12 (4.1) | 5 (4.0) | 3 (3.4) | 19 (2.8) |
| 피로(Fatigue) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 0 | 6 (0.9) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 다발성 장기부전 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 주입 부위 일혈 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 3 (0.4) |
| **간담도계 장애** | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| **감염 및 침습** | 16 (5.4) | 13 (4.5) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 26 (3.8) |
| 폐렴(Pneumonia) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 봉와직염(Cellulitis) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 패혈증(Sepsis) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| 요로감염 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| **검사 소견(Investigations)** | 4 (1.4) | 6 (2.1) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| 호중구수 감소 | 2 (0.7) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **대사 및 영양 장애** | 10 (3.4) | 9 (3.1) | 3 (2.4) | 5 (5.6) | 26 (3.8) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 12 (1.8) |
| 식욕감퇴 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 6 (0.9) |
| 탈수증(Dehydration) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| 저나트륨혈증 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **신경계 장애** | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 7 (2.4) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| 급성 신손상 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 14 (2.1) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 호흡부전 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 13 (4.4) | 0 | 4 (3.2) | 3 (3.4) | 24 (3.5) |
| 반점구진성 발진 | 4 (1.4) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 발진(Rash) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 소수포성 발진 | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 4 (0.6) |
| 수포성 피부염 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 약물 발진(Drug eruption) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **혈관계 장애** | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 5 (0.7) |

- 치료중단을 초래한 이상사례

<치료 중단을 초래한 TEAE (≥1명)>

| MedDRA (v23.0) SOC 우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **전체** | **51 (17.2)** | **40 (13.5)** | **51 (17.5)** | **33 (11.3)** | **21 (16.8)** | **15 (12.0)** | **18 (20.2)** | **14 (15.7)** | **126 (18.5)** | **84 (12.4)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 8 (2.7) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **위장관계 장애** | 0 | 0 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.7) | 1 (0.1) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 10 (1.5) | 7 (1.0) |
| 피로(Fatigue) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 다발성 장기부전 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **간담도계 장애** | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| 간기능 이상 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **감염 및 침습** | 6 (2.0) | 4 (1.4) | 7 (2.4) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 2 (2.2) | 0 | 11 (1.6) | 5 (0.7) |
| 폐렴(Pneumonia) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.1) |
| 패혈증(Sepsis) | 0 | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 3 (0.4) | 0 |
| **검사 소견(Investigations)** | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 8 (1.2) | 5 (0.7) |
| AST 증가 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| 리파아제 증가(Lipase increased) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **대사 및 영양 장애** | 6 (2.0) | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 11 (1.6) | 7 (1.0) |
| 고칼슘혈증(Hypercalcaemia) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 0 |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 대사산증(Metabolic acidosis) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **근골격계 및 결합조직 장애** | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 근력 약화(Muscular weakness) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **양성/악성/상세불명의 신생물(낭종과 낭포 포함)** | 5 (1.7) | 0 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 6 (0.9) | 0 |
| 악성 신생물 진행 | 5 (1.7) | 0 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.7) | 0 |
| **신경계 장애** | 17 (5.7) | 16 (5.4) | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 9 (7.2) | 8 (6.4) | 5 (5.6) | 5 (5.6) | 37 (5.4) | 33 (4.9) |
| 말초 감각 신경병증 | 7 (2.4) | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 6 (2.1) | 9 (7.2) | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 4 (4.5) | 25 (3.7) | 23 (3.4) |
| 말초 운동 신경병증 | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 말초 신경병증 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 8 (1.2) | 5 (0.7) |
| 급성 신손상(Acute kidney injury) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 3 (0.4) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 0 | 0 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 12 (1.8) | 4 (0.6) |
| 급성 호흡부전 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 호흡곤란(Dyspnoea) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| 간질성 폐질환(Interstitial lung disease) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 12 (4.1) | 12 (4.1) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 18 (2.6) | 18 (2.6) |
| 반점구진성 발진(Rash maculopapular) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| 수포성 피부염(Dermatitis bullous) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 4 (0.6) |
| 약물 발진(Drug eruption) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 홍반성 발진(Rash erythematous) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |

- 용량 감량을 초래한 이상사례

<용량감량을 초래한 TEAE (≥1명)>

| MedDRA (v23.0) SOC | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엔포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엔포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엔포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| 우선순위 용어, n (%) | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **전체** | **101 (34.1)** | **96 (32.4)** | **81 (27.8)** | **80 (27.5)** | **42 (33.6)** | **39 (31.2)** | **44 (49.4)** | **41 (46.1)** | **238 (35.0)** | **225 (33.1)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 19 (6.5) | 18 (6.2) | 6 (4.8) | 6 (4.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 15 (2.2) | 14 (2.1) |
| 호중구감소증(Neutropenia) | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 4 (3.2) | 4 (3.2) | 0 | 0 | 9 (1.3) | 9 (1.3) |
| 빈혈(Anaemia) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 혈소판감소증 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **안과계 장애** | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **위장관계 장애** | 11 (3.7) | 11 (3.7) | 15 (5.2) | 14 (4.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 3 (3.4) | 19 (2.8) | 19 (2.8) |
| 설사(Diarrhoea) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 오심(Nausea) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 복통(Abdominal pain) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 구토(Vomiting) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 12 (4.1) | 12 (4.1) | 22 (7.6) | 21 (7.2) | 7 (5.6) | 6 (4.8) | 6 (6.7) | 5 (5.6) | 39 (5.7) | 36 (5.3) |
| 피로(Fatigue) | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 12 (4.1) | 11 (3.8) | 6 (4.8) | 6 (4.8) | 5 (5.6) | 4 (4.5) | 31 (4.6) | 29 (4.3) |
| 점막 염증 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 무력증(Asthenia) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 말초 부종 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **간담도계 장애** | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **감염 및 침습** | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 2 (0.3) |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | | | | | | |

| MedDRA (v23.0) SOC | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엔포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엔포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엔포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| 우선순위 용어, n (%) | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **상해, 중독 및 시술 합병증** | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 4 (0.6) |
| **검사 소견** | 14 (4.7) | 13 (4.4) | 9 (3.1) | 9 (3.1) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 10 (11.2) | 10 (11.2) | 34 (5.0) | 32 (4.7) |
| 호중구수 감소 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 8 (1.2) | 8 (1.2) |
| 체중 감소 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3)) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 5 (0.7) |
| ALT 증가 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| AST 증가 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| 리파아제 증가 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 5 (0.7) | 4 (0.6) |
| 감마 글루타민효소 증가 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **대사 및 영양 장애** | 14 (4.7) | 14 (4.7) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 21 (3.1) | 19 (2.8) |
| 식욕감퇴 | 10 (3.4) | 10 (3.4) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 14 (2.1) | 13 (1.9) |
| 고혈당증 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 고요산혈증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **신경계 장애** | 32 (10.8) | 30 (10.1) | 24 (8.2) | 23 (7.9) | 17 (13.6) | 17 (13.6) | 17 (19.1) | 17 (19.1) | 89 (13.1) | 87 (12.8) |
| 말초 감각 신경병증 | 22 (7.4) | 21 (7.1) | 18 (6.2) | 18 (6.2) | 13 (10.4) | 13 (10.4) | 15 (16.9) | 15 (16.9) | 68 (10.0) | 67 (9.9) |
| 말초 운동 신경병증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 말초 신경병증 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (0.9) | 5 (0.7) |
| 어지럼증(Dizziness) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 감각저하(Hypoaesthesia) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| *다음 페이지에서 계속* | | | | | | | | | | |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **정신과적 장애** | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 급성 신손상 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 28 (9.5) | 27 (9.1) | 1 (0.3) | 0 | 9 (7.2) | 9 (7.2) | 10 (11.2) | 10 (11.2) | 56 (8.2) | 55 (8.1) |
| 반점구진성 발진 | 13 (4.4) | 13 (4.4) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 6 (6.7) | 6 (6.7) | 24 (3.5) | 24 (3.5) |
| 홍반성 발진 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 7 (1.0) | 7 (1.0) |
| 가려움증(Pruritus) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| 약물 발진(Drug eruption) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 4 (0.6) |
| 발진(Rash) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 습진(Eczema) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 소수포성 발진 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **혈관계 장애** | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 고혈압(Hypertension) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |

- 투약 일시중단을 초래한 이상사례

<일시 중단을 초래한 TEAE (≥1명)>

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **전체** | **180 (60.8)** | **151 (51.0)** | **85 (29.2)** | **55 (18.9)** | **82 (65.6)** | **62 (49.6)** | **53 (59.6)** | **45 (50.6)** | **424 (62.4)** | **344 (50.6)** |
| **혈액 및 림프계 장애** | 16 (5.4) | 15 (5.1) | 17 (5.8) | 13 (4.5) | 9 (7.2) | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 4 (4.5) | 41 (6.0) | 35 (5.1) |
| 빈혈(Anaemia) | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 10 (3.4) | 6 (2.1) | 3 (2.4) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 20 (2.9) | 16 (2.4) |
| **안과계 장애** | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 16 (2.4) | 9 (1.3) |
| **위장관계 장애** | 17 (5.7) | 14 (4.7) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 8 (6.4) | 6 (4.8) | 7 (7.9) | 4 (4.5) | 53 (7.8) | 34 (5.0) |
| 설사(Diarrhoea) | 7 (2.4) | 6 (2.0) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 3 (3.4) | 18 (2.6) | 15 (2.2) |
| **일반 장애 및 투약부위 병증** | 38 (12.8) | 25 (8.4) | 20 (6.9) | 16 (5.5) | 16 (12.8) | 14 (11.2) | 12 (13.5) | 9 (10.1) | 89 (13.1) | 69 (10.1) |
| 피로(Fatigue) | 18 (6.1) | 16 (5.4) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 8 (6.4) | 8 (6.4) | 5 (5.6) | 5 (5.6) | 48 (7.1) | 46 (6.8) |
| **감염 및 침습** | 37 (12.5) | 10 (3.4) | 12 (4.1) | 3 (1.0) | 8 (6.4) | 1 (0.8) | 8 (9.0) | 1 (1.1) | 78 (11.5) | 17 (2.5) |
| 요로감염(Urinary tract infection) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 3 (2.4) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 15 (2.2) | 4 (0.6) |
| **검사 소견(Investigations)** | 35 (11.8) | 29 (9.8) | 19 (6.5) | 15 (5.2) | 12 (9.6) | 10 (8.0) | 13 (14.6) | 9 (10.1) | 94 (13.8) | 78 (11.5) |
| AST 증가 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 27 (4.0) | 24 (3.5) |
| ALT 증가 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 0 | 0 | 25 (3.7) | 23 (3.4) |
| 호중구수 감소 | 15 (5.1) | 15 (5.1) | 11 (3.8) | 10 (3.4) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 20 (2.9) | 20 (2.9) |
| **대사 및 영양 장애** | 21 (7.1) | 13 (4.4) | 3 (1.0) | 0 | 10 (8.0) | 6 (4.8) | 9 (10.1) | 6 (6.7) | 56 (8.2) | 36 (5.3) |
| 고혈당증(Hyperglycaemia) | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 0 | 5 (4.0) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 23 (3.4) | 13 (1.9) |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 5 (4.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 19 (2.8) | 6 (0.9) |

*다음 페이지에서 계속*

| MedDRA (v23.0) SOC<br>우선순위 용어, n (%) | EV-301 연구 | | | | EV-201 연구 | | | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | | 화학요법 (n = 291) | | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | | | |
| | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ | 모든 사례 | 약물 관련‡ |
| **신경계 장애** | 73 (24.7) | 71 (24.0) | 6 (2.1) | 5 (1.7) | 25 (20.0) | 23 (18.4) | 16 (18.0) | 16 (18.0) | 147 (21.6) | 138 (20.3) |
| 말초 감각 신경병증 | 46 (15.5) | 46 (15.5) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 21 (16.8) | 20 (16.0) | 15 (16.9) | 15 (16.9) | 102 (15.0) | 100 (14.7) |
| **신장 및 비뇨기계 장애** | 14 (4.7) | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 7 (5.6) | 2 (1.6) | 6 (6.7) | 1 (1.1) | 39 (5.7) | 11 (1.6) |
| 급성 신손상(Acute kidney injury) | 7 (2.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 4 (3.2) | 1 (0.8) | 4 (4.5) | 1 (1.1) | 23 (3.4) | 7 (1.0) |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | 8 (2.7) | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 7 (5.6) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 1 (1.1) | 27 (4.0) | 14 (2.1) |
| **피부 및 피하조직 장애** | 42 (14.2) | 42 (14.2) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 14 (11.2) | 12 (9.6) | 9 (10.1) | 9 (10.1) | 80 (11.8) | 78 (11.5) |
| 반점구진성 발진 | 13 (4.4) | 13 (4.4) | 0 | 0 | 5 (4.0) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 4 (4.5) | 28 (4.1) | 27 (4.0) |

- 피부반응

<피부반응 개요 TEAE>

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포투맙 베도딘<br>(n = 296) | 화학요법<br>(n = 291) | 코호트 1<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 89) | 엔포투맙 베도딘<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
| 첫 번째 이상사례(등급 무관)가 맨 처음 발현한 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 159 | 58 | 67 | 59 | 375 |
| 중위값 | 0.46 | 0.66 | 0.49 | 0.49 | 0.49 |
| Min, Max | 0, 12.7 | 0.1, 9.6 | 0, 13.1 | 0.1, 5.8 | 0, 13.1 |
| ≥3등급 이상사례가 맨 처음 발현한 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 43 | 2 | 15 | 15 | 85 |
| 중위값 | 0.53 | 0.21 | 1.18 | 0.59 | 0.62 |
| Min, Max | 0.1, 6.0 | 0.2, 0.2 | 0.2, 5.3 | 0.2, 5.8 | 0.1, 6.4 |

<피부반응 TEAE의 관해>

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|
| | 코호트 1<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 89) | 합계<br>(n = 214) |
| 관해 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| 관해된 이상사례 수† | 126 | 76 | 202 |
| 중위값 | 0.723 | 0.920 | 0.821 |
| Min, Max | 0.03, 14.65 | 0.07, 19.58 | 0.03, 19.58 |
| 호전 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| 호전된 이상사례 수‡ | 3 | 3 | 6 |
| 중위값 | 0.821 | 0.559 | 0.690 |
| Min, Max | 0.16, 2.20 | 0.53, 1.64 | 0.16, 2.20 |

- 중증피부이상반응

<중증 피부이상반응 개요>

| MedDRA (v23.0)<br>범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포투맙 베도딘<br>(n = 296) | 화학요법<br>(n = 291) | 코호트 1<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포투맙 베도딘<br>(n = 89) | 엔포투맙 베도딘<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
| **중증 피부 이상반응이 발생한 피험자들** | **77 (26.0)** | **27 (9.3)** | **33 (26.4)** | **18 (20.2)** | **161 (23.7)** |
| 1등급 | 33 (11.1) | 16 (5.5) | 25 (20.0) | 7 (7.9) | 90 (13.2) |
| 2등급 | 28 (9.5) | 9 (3.1) | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 45 (6.6) |
| 3등급 | 15 (5.1) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 4 (4.5) | 24 (3.5) |
| 4등급 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 엔포투맙 베도딘 1.25 mg/kg 투여군의 피험자들 중 ≥ 5%에서 발생한 중증 피부 이상반응(PT 기준) | | | | | |
| 구내염(Stomatitis) | 27 (9.1) | 19 (6.5) | 10 (8.0) | 7 (7.9) | 55 (8.1) |
| 1등급 | 14 (4.7) | 11 (3.8) | 7 (5.6) | 3 (3.4) | 33 (4.9) |
| 2등급 | 11 (3.7) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 17 (2.5) |
| 3등급 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| 4등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **약물 관련 중증 피부 이상반응이 발생한 피험자들** | **60 (20.3)** | **22 (7.6)** | **27 (21.6)** | **13 (14.6)** | **124 (18.2)** |
| **중대한 중증 피부 이상반응이 발생한 피험자들** | **6 (2.0)** | **0** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **11 (1.6)** |

*다음 페이지에서 계속*

| MedDRA (v23.0) 범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | |
| **약물 관련 중대한 중증 피부 이상반응이 발생한 피험자들** | **6 (2.0)** | **0** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **11 (1.6)** |
| 수포성 피부염 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 약물 발진 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| 수포(물집) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 결막염(Conjunctivitis) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 스티븐스-존슨 증후군 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| 구내염(Stomatitis) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 독성 피부 발진 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **시험약의 영구 중단을 야기한 중증 피부 이상반응이 발생한 피험자들** | **6 (2.0)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **10 (1.5)** |

- 말초신경병증

<말초신경병증 TEAE 개요>

| MedDRA (v23.0) 범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엠포투맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포투맙 베도딘 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엠포투맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엠포투맙 베도딘 (n = 89) | |
| **말초 신경병증 사례가 발생한 피험자들** | **149 (50.3)** | **100 (34.4)** | **70 (56.0)** | **52 (58.4)** | **352 (51.8)** |
| **말초 운동 신경병증 사례가 발생한 피험자들** | **139 (47.0)** | **97 (33.3)** | **60 (48.0)** | **49 (55.1)** | **322 (47.4)** |
| **말초 운동 신경병증 사례가 발생한 피험자들** | **33 (11.1)** | **9 (3.1)** | **24 (19.2)** | **16 (18.0)** | **99 (14.6)** |
| **엠포투맙 베도딘 1.25mg/kg 투여군의 피험자들 중 ≥ 5%에서 발생한 말초 신경병증 사례(PT 기준)** | | | | | |
| 말초 감각 신경병증 | 102 (34.5) | 66 (22.7) | 54 (43.2) | 44 (49.4) | 263 (38.7) |
| 1 등급 | 36 (12.2) | 34 (11.7) | 18 (14.4) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| 2 등급 | 57 (19.3) | 26 (8.9) | 34 (27.2) | 29 (32.6) | 158 (23.2) |
| 3 등급 | 9 (3.0) | 6 (2.1) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| 4 등급 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 근력 약화 | 16 (5.4) | 7 (2.4) | 10 (8.0) | 8 (9.0) | 50 (7.4) |
| 1 등급 | 7 (2.4) | 5 (1.7) | 5 (4.0) | 2 (2.2) | 27 (4.0) |
| 2 등급 | 7 (2.4) | 2 (0.7) | 4 (3.2) | 5 (5.6) | 19 (2.8) |
| 3 등급 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 4 등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 말초 운동 신경병증 | 11 (3.7) | 0 | 13 (10.4) | 8 (9.0) | 41 (6.0) |
| 1 등급 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 14 (2.1) |
| 2 등급 | 4 (1.4) | 0 | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 21 (3.1) |
| 3 등급 | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 6 (0.9) |
| 4 등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 보행장애 | 8 (2.7) | 0 | 7 (5.6) | 9 (10.1) | 35 (5.1) |
| 1 등급 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 6 (6.7) | 22 (3.2) |
| 2 등급 | 4 (1.4) | 0 | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 3 등급 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (0.3) |
| 4 등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **약물 관련 TEAE가 발생한 피험자들** | 137 (46.3) | 89 (30.6) | 63 (50.4) | 48 (53.9) | 318 (46.8) |
| **중대한 TEAE가 발생한 피험자들** | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| **중대한 약물 관련 TEAE가 발생한 피험자들** | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 6 (0.9) |
| 말초 운동 신경병증 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| **시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE가 발생한 피험자들** | 14 (4.7) | 8 (2.7) | 9 (7.2) | 6 (6.7) | 34 (5.0) |

<말초신경병증 TEAE 발현>

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도딘 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도딘 (n = 89) | |
| 첫 번째 이상사례(등급 무관)가 맵 처음 발현한 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 149 | 100 | 70 | 52 | 352 |
| 중위값 | 2.46 | 0.84 | 2.12 | 2.51 | 2.33 |
| Min, Max | 0, 12.0 | 0, 9.1 | 0, 7.9 | 0.1, 11.1 | 0, 13.8 |
| ≥2등급 이상사례가 맵 처음 발현한 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 98 | 47 | 44 | 38 | 227 |
| 중위값 | 4.32 | 1.81 | 4.24 | 5.17 | 4.63 |
| Min, Max | 0.4, 12.0 | 0.1, 8.1 | 0.6, 15.0 | 0.8, 12.2 | 0.1, 35.0 |
| ≥3등급 이상사례가 맵 처음 발현한 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 15 | 8 | 5 | 7 | 29 |
| 중위값 | 5.19 | 3.71 | 3.81 | 7.62 | 5.19 |
| Min, Max | 1.9, 12.0 | 0.1, 6.9 | 2.1, 10.1 | 0.8, 12.9 | 0.8, 12.9 |

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|
| | 코호트 1 엔포루맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도딘 (n = 89) | 합계 (n = 214) |
| 관해 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| n | 31 | 26 | 57 |
| 중위값 | 1.478 | 1.396 | 1.478 |
| Min, Max | 0.03, 11.93 | 0.03, 12.45 | 0.03, 12.45 |
| 호전 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| n | 21 | 27 | 48 |
| 중위값 | 2.366 | 1.183 | 1.495 |
| Min, Max | 0.07, 24.64 | 0.16, 7.66 | 0.07, 24.64 |

- 고혈당증

<고혈당증 TEAE 개요>

| MedDRA (v23.0)<br>범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도딘 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엔포루맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엔포루맙 베도딘 (n = 89) | |
| 고혈당증 사례를 경험한 피험자들 | 35 (11.8) | 8 (2.7) | 20 (16.0) | 16 (18.0) | 98 (14.4) |
| 엔포루맙 베도딘 1.25mg/kg 투여군의 피험자들 중 ≥ 5%에서 발생한 고혈당증 사례(PT 기준) | | | | | |
| 고혈당증 | 31 (10.5) | 6 (2.1) | 19 (15.2) | 14 (15.7) | 89 (13.1) |
| 1등급 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 20 (2.9) |
| 2등급 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 6 (4.8) | 4 (4.5) | 22 (3.2) |
| 3등급 | 19 (6.4) | 1 (0.3) | 8 (6.4) | 7 (7.9) | 42 (6.2) |
| 4등급 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 5등급 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 약물 관련 TEAE를 경험한 피험자들 | 19 (6.4) | 1 (0.3) | 14 (11.2) | 9 (10.1) | 55 (8.1) |
| 중대한 TEAE를 경험한 피험자들 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 15 (2.2) |
| 중대한 약물 관련 TEAE를 경험한 피험자들 | 4 (1.4) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 13 (1.9) |
| 고혈당증 | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 12 (1.8) |
| 당뇨병성 케톤산증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 제2형 당뇨병 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 시험약의 영구 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 피험자들 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 4 (0.6) |

<고혈당증 TEAE 발현>

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-201 연구 | | |
|---|---|---|---|
| | 코호트 1<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 89) | 합계<br>(n = 214) |
| 관해 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| n | 18 | 9 | 27 |
| 중위값 | 0.854 | 0.953 | 0.953 |
| Min, Max | 0.10, 13.67 | 0.26, 6.70 | 0.10, 13.67 |
| 호전 상태에 이르기까지의 기간(개월) | | | |
| n | 1 | 5 | 6 |
| 중위값 | 0.591 | 0.394 | 0.476 |
| Min, Max | 0.59, 0.59 | 0.23, 4.04 | 0.23, 4.04 |

- 눈장애

<눈장애 TEAE 개요>

| MedDRA (v23.0)<br>범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도딘<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도딘<br>(n = 296) | 화학요법<br>(n = 291) | 코호트 1<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 89) | |
| 안 장애를 경험한 피험자들 | 83 (28.0) | 23 (7.9) | 59 (47.2) | 31 (34.8) | 238 (35.0) |
| 엔포루맙 베도딘 1.25mg/kg 투여군의 피험자들 중 ≥ 5%에서 발생한 안 장애 사례(PT 기준) | | | | | |
| 유루 증가 | 30 (10.1) | 12 (4.1) | 21 (16.8) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| 1등급 | 24 (8.1) | 10 (3.4) | 19 (15.2) | 11 (12.4) | 77 (11.3) |
| 2등급 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 3등급 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 안구건조증 | 19 (6.4) | 3 (1.0) | 30 (24.0) | 17 (19.1) | 87 (12.8) |
| 1등급 | 15 (5.1) | 0 | 26 (20.8) | 14 (15.7) | 75 (11.0) |
| 2등급 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 3 (3.4) | 12 (1.8) |
| 3등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 시야 흐림 | 16 (5.4) | 5 (1.7) | 20 (16.0) | 9 (10.1) | 63 (9.3) |
| 1등급 | 13 (4.4) | 5 (1.7) | 15 (12.0) | 6 (6.7) | 49 (7.2) |
| 2등급 | 3 (1.0) | 0 | 5 (4.0) | 3 (3.4) | 14 (2.1) |
| 3등급 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 약물 관련 안 장애 TEAE | 55 (18.6) | 14 (4.8) | 46 (36.8) | 20 (22.5) | 168 (24.7) |
| 중대한 안 장애 TEAE | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 중대한 약물 관련 안 장애 TEAE | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 시험약의 영구 중단을 야기한 안 장애 TEAE | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

- 안구건조증

<안구건조증 TEAE 개요>

| MedDRA (v23.0)<br>범주, n (%) | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엔포루맙 베도딘<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엔포루맙 베도딘<br>(n = 296) | 화학요법<br>(n = 291) | 코호트 1<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 125) | 코호트 2<br>엔포루맙 베도딘<br>(n = 89) | |
| SSQ/CMQ 범주의 안구건조증을 경험한 피험자들 | 71 (24.0) | 17 (5.8) | 51 (40.8) | 27 (30.3) | 203 (29.9) |
| SSQ/CMQ 범주의 약물 관련 안구건조증 | 47 (15.9) | 9 (3.1) | 42 (33.6) | 19 (21.3) | 147 (21.6) |
| SSQ/CMQ 범주의 중대한 안구건조증 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| SSQ/CMQ 범주의 중대한 약물 관련 안구건조증 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 시험약의 영구 중단을 야기한 SSQ/CMQ 범주의 안구건조증 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

<안구건조증 발현>

| 파라미터<br>범주/통계 | EV-301 연구 | | EV-201 연구 | | 엠포루맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 엠포루맙 베도딘 (n = 296) | 화학요법 (n = 291) | 코호트 1 엠포루맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엠포루맙 베도딘 (n = 89) | |
| 안구건조증 사례의 첫 발현 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 71 | 17 | 51 | 27 | 203 |
| 중위값 | 1.64 | 3.78 | 1.71 | 2.14 | 1.71 |
| Min, Max | 0.1, 9.7 | 0.0, 8.1 | 0.0, 19.1 | 0.1, 8.6 | 0.0, 19.1 |
| ≥2등급 안구건조증 사례의 첫 발현 시점까지 걸린 기간(개월) | | | | | |
| n | 22 | 3 | 12 | 7 | 52 |
| 중위값 | 2.58 | 5.03 | 1.89 | 2.83 | 2.56 |
| Min, Max | 0.3, 6.2 | 3.4, 5.1 | 0.6, 19.1 | 0.7, 8.3 | 0.3, 20.3 |

- 항약물항체

<항약물항체 검사 결과 요약>

| 범주 / 통계 | EV-301 연구 | EV-201 연구 | | 엠포루맙 베도딘 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|
| | 엠포루맙 베도딘 (n = 296) | 코호트 1 엠포루맙 베도딘 (n = 125) | 코호트 2 엠포루맙 베도딘 (n = 89) | |
| 베이스라인 및 베이스라인 이후 최소 1개의 검체를 제공한 피험자들 | 258 | 114 | 81 | 590 |
| 베이스라인에서 음성인 경우 | 246 | 112 | 80 | 575 |
| 베이스라인 이후 음성, n/N (%) | 238/246 (96.7) | 109/112 (97.3) | 76/80 (95.0) | 559/575 (97.2) |
| 베이스라인 이후 양성, n/N (%) | 8/246 (3.3) | 3/112 (2.7) | 4/80 (5.0) | 16/575 (2.8) |
| 일시적 양성, n/N (%) | 7/246 (2.8) | 2/112 (1.8) | 3/80 (3.8) | 13/575 (2.3) |
| 지속적 양성, n/N (%) | 1/246 (0.4) | 1/112 (0.9) | 1/80 (1.3) | 3/575 (0.5) |
| 베이스라인에서 양성인 경우 | 12 | 2 | 1 | 15 |
| 베이스라인 이후 음성, n/N (%) | 9/12 (75.0) | 1/2 (50.0) | 1/1 (100) | 11/15 (73.3) |
| 베이스라인 이후 양성, n/N (%) | 3/12 (25.0) | 1/2 (50.0) | 0 | 4/15 (26.7) |
| 일시적 양성, n/N (%) | 2/12 (16.7) | 1/2 (50.0) | 0 | 3/15 (20.0) |
| 지속적 양성, n/N (%) | 1/12 (8.3) | 0 | 0 | 1/15 (6.7) |

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

- 국내는 허가가 없으므로 국내 시판 후 경험 없음
- 미국에 2019년 12월 18일 승인됨. 세 건의 정기 이상경험 보고서(PAER)가 FDA에 제출되었음. 시판 후 발생 사례들에 대한 정보는 의료전문가, 소비자, 학술문헌, 자발적 및 비자발적 개별 증례 안전성 보고들을 통해서도 시판 후 발생 사례들에 대한 정보가 확보됨. 2019년 12월 18일부터 2020년 3월 17일까지 55건의 증례가 알려짐. 총 147건의 이상사례들(AE)이 포함되었고, 그 중에서 64건은 중대하고 예상치 못한 사례, 18건은 중대하고 예상된 사례, 26건은 중대하지 않고 예상치 못한 사례, 39건은 중대하지 않고 예상된 사례에 해당하였음(정기 이상약물경험 보고일: 2020년 4월 7일). 2020년 9월 17일을 데이터 마감 시점으로 한 마지막 분기의 PAER에는 이상경험에 대한 219건의 시판 후 보고가 포함되었으며, 2020년 11월에 FDA는 중증 피부 이상반응에 대한 검토를 요청하였으며, 시판 이후 상황 및 임상 연구들에서 엔포투맙 베도틴의 사용으로 발생한 중증 피부 이상반응 관련 사례들을 검토한 후, 경고 및 주의사항을 갱신함

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료에 대한 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상시험은 한국을 포함한 17개 국가에서 수

행한 공개, 무작위배정, 제 3상 임상시험(EV-301)임. 1차 유효성 평가변수는 전체 생존률(OS)이며, 무진행생존기간, 객관적 반응률, 반응지속기간, 질병조절률등을 2차 유효성 평가변수로 평가하였음.

- 백금제제가 포함된 용법을 투여 받은적이 있으며, 국소 진행성 또는 전이성 질병에 대하여 PD-1 또는 PD-L1 치료 도중 또는 완료 후 진행된 요로상피암 환자를 대상으로, 엔포투맙 베도틴군과 화학요법군에 1:1 무작위배정후, 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg 용량을 28일 주기로 3주에 1회, IV 투여하거나, 화학요법 중 1가지(도세탁셀, 파클리탁셀 또는 빈플루닌)을 투여하였음.
- 유효성 평가 결과,

- 무작위배정 받은 대상자(N=608)에 대해 1차 유효성 분석군으로 평가하였으며 자료마감 시점(2020.7.15.)의 추적관찰 중앙값 11.1개월이었음
- 남성 77.3%, 백인 51.6%, 아시아인 32.9%, 연령 중앙값은 68세(범위 30-88세)이었으며, 65세 이상은 64.9% 포함되었음. ECOG 상태는 대부분 0(40.1%) 또는 1(59.9%) 이었으며, 원발 종양 부위는 방광 또는 요도 66.3%, 상부요로 33.7%이었으며, 넥틴-4 발현은 높았음(H-score 중간값은 엔포투맙 베도틴군 250, 화학요법군 270). 국소진행성 또는 전이성 세팅에서 이전 항암 치료 차수는 대부분 2차(75.8%)이었으며, 가장 빈번한 PD-1/PD-L1 억제제는 펨브롤리주밥(47.7%)와 아테졸리주맙(28.8%) 이었음. 유효성 분석군의 인구학적 및 베이스라인 질병 상태는 신청 정응증인 요로상피암 환자의 특성을 잘 반영하고 있음.
- 1차 유효성 평가변수인 전체생존기간의 중간값은 엔포투맙 베도틴군은 12.88개월, 화학요법군은 8.97개월로 HR=0.70(95% CI 0.56, 0.89)으로 통계적으로 유의하게 엔포투맙 베도틴군에서 더 길었으며, 6개월 및 12개월 생존율은 엔포투맙 베도틴과 화학요법군에서 각각 77.9% vs 69.5% 및 51.5% vs 39.2% 이었음.
- 2차 유효성 평가변수로서, 무진행생존 중앙값은 엔포투맙 베도틴군은 5.55개월, 화학요법군은 3.71개월로, HR=0.615 (95% CI 0.505, 0.748)로 엔포투맙 베도틴군에서 유의하게 더 길었음. 6개월 및 12개월 무진행생존기간은 엔포투맙 베도틴과 화학요법군에서 각각 44.0% vs 28.2% 및 21.7% vs 8.3% 이었음.
- 확인된 ORR은 엔포투맙 베도틴군 40.6%, 화학요법군 17.9%이고, 확인된 DCR은 엔포투맙 베도틴군 71.9%, 화학요법군 53.4%으로 ORR과 DCR은 모두 엔포투맙 베도틴군에서 유의하게 더 높았음.
- 하위군 분석 결과 여성은 OS가 엔포투맙 베도틴군에서 HR=1.17로 화학요법군에 비해 더 불리하였으며, PFS는 HR=0.997로 화학요법군과 비슷하였음. ORR에 대한 엔포투맙 베도틴군과 화학요법군간의 절대적인 차이는 남성 23.0%, 여성 22.8%로 여성에서 남성과 유사한 결과를 나타냈음.
- CR 또는 PR를 나타낸 반응자를 대상으로 DOR 평가 결과 엔포투맙 베도틴군 7.39개월, 화학요법군 8.11개월로 두군간 차이가 없는 것으로 나타났음.
- 탐색적 평가변수로서 Nectin-4 및 PD-L1 발현을 평가하였으며, 평가 결과가 있는 대상자의 98%에서 Nectin-4 H-score가 양성이었으며, 70%에서 PD-L1 저발현(CPS<10) 을 나타냈음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제 3상 임상시험(EV-301)의 안전성 분석은 무작위배정된 대상자 중 시험약을 1회 이상 투여받은 대상자(N=587)에 대해 평가하였음(엔포투맙 베도틴 n=296, 화학요법 n=291). 치료기간 중간값은 엔포투맙 베도틴 4.99개월, 화학요법 3.45개월로 엔포투맙 베도틴군이 더 길었음.
- 1개 이상 TEAE 경험한 대상자는 엔포투맙 베도틴군 98%, 화학요법군 99%으로 유사하였음. 엔포투맙 베도틴군에서 가장 흔한 TEAE(>20%에서 발생)는 탈모 47.0%, 식욕감소 40.9%, 피로 36.1%, 설사 34.8%, 말초감각신경증 및 소양증 34.5%, 오심 30.1%, 변비 27.7%, 미각이상 25.0%, 발열 22.0%
- 엔포투맙 베도틴군에서 3등급 이상 TEAE는 70.9%이며, 5% 이상 발생한 3등급 이상 TEAE는 반구진 발진 7.4%, 고혈당, 호중구수 감소 각 7.1%, 피로 6.8%, 빈혈 6.4%, 식욕감소 5.4%
- 사망은 엔포투맙 베도틴군 130명(43.9%), 화학요법군 161명(55.3%)에서 보고되었으며, 엔포투맙 베도틴군에서 가

장 흔한 사망을 초래한 TEAE는 악성 신생물 진행 3.4%, 다기관 기능장애 증후군 1.0%, 폐렴 0.7%

- 기타 중대한 이상반응은 엔포투맙 베도틴군 46.6%, 화학요법군 44.0%에서 보고되었으며, 엔포투맙 베도틴군에서 더 빈번한 SAE: 급성 신손상(6.4% vs 2.4%), 악성 신생물 진행(4.1% vs 2.4%), 폐렴(4.1% vs 2.4%)이고, 화학요법군에서 더 빈번한 SAE : 열성 호중구감소증(5.5% vs 1.4%), 호중구감소증(2.7% vs 1.4%)임.
- 치료 중단을 초래한 TEAE는 전체 17.4%에서 보고되었으며(엔포투맙 베도틴군 17.2%, 화학요법군 17.5%), 엔포투맙 베도틴군에서 가장 흔한 치료 중단을 초래한 TEAE는 말초 감각 신경병증(2.4%), 말초 운동 신경병증(1.7%), 악성 신생물 진행(1.7%), 반구진발진(1.4%)이며, 화학요법 군에서는 말초 감각 신경병증(2.1%), 열성 호중구감소증, 신체 상태 악화, 악성 신생물 진행, 패혈증(각 1.0%)이었음.
- 용량 감량을 초래한 TEAE는 용량 감량 엔포투맙 베도틴 군 34.1%, 화학요법군 27.8%이었음. 엔포투맙 베도틴군에서 가장 흔한 용량 감량을 초래한 TEAE는 말초 감각 신경병증(7.4%), 반구진발진(4.4%)이며, 화학요법 군에서는 말초 감각 신경병증(6.2%), 피로(4.1%)이었음
- 투여 일시 중단과 관련된 TEAE는 엔포투맙 베도틴 군 60.8%, 화학요법군 29.2%로 엔포투맙 베도틴군에서 더 높았으며 시험약 투여 횟수의 차이(엔포투맙 베도틴 주기당 3회, 화학요법 주기당 1회)와 치료지속 기간의 차이(엔포투맙 베도틴 군 중간값 5개월, 화학요법군 중간값 3.5개월)에 기인한 것으로 설명될 수 있을 것으로 판단됨. 엔포투맙 베도틴군에서 가장 흔한 투여 일시 중단을 초래한 TEAE는 말초 감각 신경병증(15.5%), 피로(6.1%)이며, 화학요법 군은 호중구수 감소(3.8%), 빈혈(3.4%)이었음
- 특별관심대상 이상사례로 IRR, 눈독성, 피부반응, 고혈당증, 말초 신경병증을 평가하였음.

- IRR : 엔포투맙 베도틴군 27명(9.1%), 화학요법 17명(5.8%)에서 보고되었으며, 발현시간은 엔포투맙 베도틴군 0.5개월, 화학요법 1.4개월이었음. 대부분 1~2등급이었으나, 3등급 사례가 엔포투맙 베도틴군에서 4건 보고되었음. 엔포투맙 베도틴군에서 치료 중단을 초래한 사례 없었으며, 심각한 사례는 엔포투맙 베도틴군 1건, 화학요법군 2건이었음.
- 눈독성 : 엔포투맙 베도틴군 83명(28.0%), 화학요법 23명(7.9%)에서 보고되었으며 발현시간은 엔포투맙 베도틴군 1.9개월, 화학요법 0.5개월이었음. 대부분 1~2등급이었으나 3등급 사례 3명에서 보고되었음(엔포투맙 베도틴군 2건(event), 화학요법군 2건(event)). 치료중단을 초래한 사례는 엔포투맙 베도틴군에서 1건이었으며, 심각한 사례가 2건(모두 엔포투맙 베도틴군)이었음
- 피부반응은 엔포투맙 베도틴군 159명(53.7%), 화학요법 58명(19.9%)에서 보고되었으며 발현시간은 엔포투맙 베도틴군 0.4개월, 화학요법 0.7개월이었음. 대부분 1~2등급이었으나, 3등급 이상의 사례가 엔포투맙 베도틴 군에서 43명(14.5%)에서 보고되었으며, 심각한 사례는 엔포투맙 베도틴군 14명(4.7%)에서 보고되었음.
- 고혈당증은 엔포투맙 베도틴군 35명(11.8%), 화학요법 8명(2.7%)에서 보고되었으며, 발현시간은 엔포투맙 베도틴군 0.6개월, 화학요법 1.1개월이었음. 시험약 중단 초래한 사례는 각 군에서 2명씩 보고되었고, 3등급의 사례는 엔포투맙 베도틴군에서 19건, 화학요법군에서 2건, 4등급 사례는 두 군 모두 각 1건이었고, 5등급의 사례가 엔포투맙 베도틴군에서 1건 보고되었음. 심각한 사례는 엔포투맙 베도틴군 4명, 화학요법군 1명이며, 용량감량 및 일시 중단을 초래한 TEAE는 엔포투맙 베도틴 군에서 각각 3명 11명, 화학요법군에서 각각 0명, 1명이었음.
- 말초신경병증은 엔포투맙 베도틴군 149명(50.3%), 화학요법 100명(34.4%)에서 보고되었고, 발현시간은 엔포투맙 베도틴군 2.5개월, 화학요법 0.8개월이었음. 시험약 중단을 초래한 사례는 엔포투맙 베도틴군 14명, 화학요법 8명이었음. 대부분 1-2 등급이었으며, 3등급 이상은 엔포투맙 베도틴군 15명, 화학요법 8명이었음. 심각한 사례가 엔포투맙 베도틴군 6명, 화학요법군 2명에서 보고되었음.

- 혈액학적 실험실 검사 수치 결과 대부분 보고된 이상사례는 1-2등급 이었으며, 3등급 이상 보고된 가장 흔한 이상사례는 림프구 감소(엔포투맙 베도틴 9.3% vs 화학요법 12.7%), 헤모글로빈 감소(엔포투맙 베도틴 1.8% vs 화학요법 9.7%)이었음. 생화학 검사 수치 결과 대부분 보고된 이상사례는 1-2등급이었으며, 3등급 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 글루코스 상승(엔포투맙 베도틴 7.0% vs 화학요법 4.8%), 나트륨 감소(엔포투맙 베도틴 6.7% vs 화학요법 4.1%), 리파제 상승(엔포투맙 베도틴 6.4% vs 화학요법 3.9%)이었음.
- 간기능 수치 및 활력징후에서 임상적으로 의미있는 이상사례는 없었음.

- 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg를 투여받은 EV-101, EV-102, EV-201, EV-301 연구에서의 환자들을 통합 안전성 분석을 실시하였으며, 이를 근거로 사용상의 주의사항을 작성하여 신청함

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 국소 진행성 또는 전이성 UC는 장기 생존율이 낮고 미충족 의료 수요가 높은 불치병임. 치료를 받지 않은 상태에서 전이성 UC 환자들의 중위 생존기간이 3~6개월을 초과하는 경우는 거의 없음. 이전에 PD-1/PD-L1 억제제 치료 및 국소 진행 또는 전이 상태에서 선행적/보조적으로 백금 함유 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성/전이성 UC 환자들에게 효과적인 치료에 대한 매우 큰 미충족 의료 수요가 있음
- 엔포투맙 베도틴은 UC에서 높게 발현되는 세포 표면 단백질인 넥틴-4를 표적으로 하는 최초의 치료제임.
- 시스플라틴 부적합 환자들로 코호트를 구성한 제2상 연구 EV-201과 제3상 활성 대조 연구인 EV-301에서 생성된 데이터 및 그 외 지지적 연구들로부터 확보한 데이터에 의하면, 엔포투맙 베도틴은 PD-1/PD-L1 억제제로 선행 치료를 받은 시험대상자들에게 유리한 유익성-위해성 프로파일을 나타냄. EV-301 연구에서 엔포투맙 베도틴 치료는 탁산이나 빈플루닌 화학요법에 비해 사망 위험을 30% 감소시키면서(HR = 0.702, 95% CI: 0.556, 0.886; 단측 P = 0.00142) 실질적으로 기존 치료제들보다 큰 유익성을 제공하였음. EV-201 연구에서 코호트 2(데이터 컷오프 시점: 2020년 12월 4일)에 대한 엔포투맙 베도틴 치료는 51%의 ORR과 13.8개월의 DOR을 나타냈는데, 이는 시스플라틴 부적합 환자들에게 젬시타빈-카보플라틴의 표준 치료법을 시행했을 때 보고된 수치를 초과하는 것이었음
- 엔포투맙 베도틴은 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자들에게 1.25mg/kg으로 투여 시 내약성이 좋았고 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타냈음. 안전성 분석 대상군들 간에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았음. EV-301 연구의 엔포투맙 베도틴 치료군은 전반적으로 통합 안전성 평가대상자 집단의 안전성 프로파일을 나타냈음. 엔포투맙 베도틴의 유효성 및 안전성 결과는 EV-301 연구, EV-201 연구의 코호트 1과 2, 지지적 연구들에서 전체적으로 일관되게 나타났음
- 이와 같이 엔포투맙 베도틴은 진행성 UC 환자로서 선행 치료를 받았던 시험대상자들에 대하여 항암 작용을 하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 입증되었음. 이러한 일관된 증거는 엔포투맙 베도틴이 PD-1/PD-L1 억제제 및 백금 함유 화학요법으로 선행 치료를 받았던 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자들의 높은 의료 수요를 충족시켜줄 치료 옵션으로 사용되는 것을 강력히 뒷받침함. 또한 엔포투맙 베도틴의 사용으로 확인된 결과는 이처럼 심각하고 생명을 위협하는 질환을 가진 환자들에게 기존 치료 옵션들과 비교해 임상적으로 의미 있는 개선이 있음을 나타냄

## 6.6. 가교자료

- 해당없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목인 엔포투맙 베도틴은 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 접합체(ADC)로서, 신약으로 품목허가 신청함
- 해당 품목은 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료제로서 신속심사대상으로 지정받았으며, 희귀의약품으로 허가되었음.
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상시험은 한국을 포함한 17개 국가에서 수행중인 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험(EV-301)으로, 전체생존기간 중간값은 엔포투맙 베도틴군은 12.88개월, 화학요법군은 8.97개월로 HR=0.70(95% CI 0.56, 0.89)으로 통계적으로 유의하게 엔포투맙 베도틴군에서 더 길었으며, 무진행생존 중앙값은 엔포투맙 베도틴군은 5.55개월, 화학요법군은 3.71개월로, HR=0.615 (95% CI 0.505, 0.748)로 엔포투맙 베도

틴군에서 유의하게 더 길었음

- 핵심 임상시험(EV-301)의 시험 대상자는 PD-1/PD-L1 요법 이후 질병이 진행된 환자로서 백금기반 화학요법을 사용한 경험이 있는 요로 상피암 환자로 원발 종양으로 방광 또는 요도 암(66.3%)과 상부요로암(33.6%)이 포함되어 있으며 넥틴-4 발현여부에 대한 검사는 임상시험 참여시 요구되지 않았음. 시험대상자는 신청 적응증의 환자군의 특성을 적절히 반영하고 있음. 엔포투맙 베도틴 1.25mg/kg을 28일 주기로 1일째, 8일째, 15일째에 투여시, 화학요법 대비 사망에 대한 위험비는 0.702로, 전체 생존기간을 유의하게 연장하였으며, 원발암 종류에 따라 유의한 차이는 없었으며 무진행 생존 및 객관적 반응율 등의 2차 유효성 평가변수에서도 엔포투맙 베도틴의 신청 적응증에 대한 유효성을 입증하였음. 추가로 보완자료로 넥틴-4 발현여부에 따른 하위분석을 통한 임상적 유익성 추가고찰자료를 제출하였으며 넥틴-4 점수가 낮은 대상자도 치료에 반응을 나타냈으므로 신청 품목의 투여 대상자로 넥틴-4 발현 여부 검사는 필요하지 않음은 인정가능함.
- 신청품목은 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능하나, 핵심임상시험 중 한국인 대상자에 대한 약동학, 유효성 및 안전성 평가 자료를 추가로 제출하였음
- 신청 효능효과 치료 차수 관련하여 PD-1 또는 PD-L1 억제제뿐만 아니라 화학요법 후에 투여되어야 함. 핵심임상시험에서 대부분이 3차 치료(PD-1/PD-L1 억제제 또는 화학요법 치료 순차적 진행)로 진행되었음. NCCN 가이드라인과 동일하며 신청 효능효과는 타당하다고 사료됨
- 위해성관리계획은 '피부반응', '고혈당증', '말초신경병증', '눈장애', '주입부위 혈관외 유출', '폐염증/간질성 폐질환'을 규명된 위해성으로 설정하였으며, 및 비임상 시험에서 나타난 배·태자독성과 관련하여 '고환 독성'을 중요한 잠재적 위해성으로 설정함. 또한 중등증 및 중증의 간장애 환자에 대해 부족정보로 추가 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 환자용 사용설명서를 제출함
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 이스라엘, 일본의 허가 현황 및 허가사항 제출함. 추가로 심사 중 유럽 허가 확인함

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 한국아스텔라스제약(주) | **허가일** | 2023.03.10. |
| **제품명** | 파드셉주30밀리그램(엔포투맙베도틴) | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | Ver1.1 |
| **주성분 및 함량** | 용액용동결건조분말주사제<br>1 바이알(206.73 밀리그램) 중 엔포투맙베도틴 30.0 밀리그램 | | |
| **효능·효과** | 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| • 피부반응<br>• 고혈당증<br>• 말초 신경 병증<br>• 눈장애<br>• 주입 부위 혈관 외 유출<br>• 폐염증/간질성 폐질환 | • 일반적 감시활동<br>• 시판 후 조사 연구 | • 첨부문서<br>• 환자용 설명서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| • 고환 독성 | • 일반적 감시활동<br>• 시판 후 조사 연구 | • 첨부문서 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| • 중등증 또는 중증 간장애 환자에서의 안전성 | • 일반적 감시활동<br>• 시판 후 조사 연구 | • 첨부문서 |