의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.3.30.</td><td>접수번호</td><td>20230060341</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품, 신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엘렉스피오주(엘라나타맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엘라나타맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(1.1밀리리터) 중 엘라나타맙 44밀리그램
1바이알(1.9밀리리터) 중 엘라나타맙 76밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.5.30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국: 2023.8.14., 유럽: 2023.12.7.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)혁신제품심사팀
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 김지예 주무관, 정아영 심사원, 임지윤 심사원, 윤나영 주무관, 허덕림 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(위해성관리계획) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>신재섭 주무관, 한연해 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약의 투여는 다발골수종 치료 경험이 있는 의사가 시작 및 감독해야 한다.

이 약은 사이토카인 방출증후군(cytokine release syndrome, CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(immune effector cell -associated neurotoxicity syndrome, ICANS)을 포함한 중증 반응을 관리하기 위해 자격을 갖춘 전문의료인과 적절한 의료장비가 사용 가능한 의료 전문기관에서 투여되어야 한다.

투여를 시작하기 전에, 전체 혈구수를 측정해야 한다. 활동성 감염 및/또는 가임여성에서의 임신 가능성은 배제되어야 한다.

1. 권장 용량 및 투여 일정

이 약은 피하 주사로만 투여하여야 한다. 1일차에 12 mg, 4일차에 32 mg으로 증량하여 투여 후, 제2주부터 24주까지 매주 76 mg을 투여한다(표 1 참조).

최소 24주 동안 투여 후 반응을 달성한 환자는, 투여간격을 2주 간격으로 전환해야 한다.

이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 발생률 및 중증도를 줄이기 위해, 표 1의 투여 일정에 따라 투여해야 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 위험으로 인해 환자는 2번의 단계적 용량을 각각 투여한 후 48시간 동안 징후 및 증상을 모니터링하고 의료시설 근처에 머무르도록 해야 한다.

[표 1] 이 약의 투여 일정

투여 일정	주/일	용량	
초기 용량 투여[a,b]	제1주: 제1일	초기 용량1	12 mg
	제1주: 제4일	초기 용량2	32 mg

매주 투여[a,c,d]	제2－24주: 제1일	첫 유지 용량	주 1회 76 mg
격주 투여[d,e]	제25주 이후: 제1일	이후 유지 용량	2주에 1회 76 mg

a. 전처치 약물은 이 약의 첫 3회 투여 전에 투여해야 한다.

b. 초기 용량1(12 mg)과 초기 용량2(32 mg) 사이에는 최소 2일을 유지해야 한다.

c. 초기 용량2(32 mg)와 첫 유지용량(76 mg) 사이에는 최소 3일을 유지해야 한다.

d. 투여 사이에는 최소 6일이 유지되어야 한다.

e. 반응(부분 반응 또는 더 좋은 반응)을 달성한 환자의 경우.

참고: 투여 지연 후 이 약의 투여 재개에 대한 권장사항은 표 2를 참조한다.

2. 권장 전처치 약물

사이토카인 방출증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해, 다음의 전처치 의약품은 이 약의 첫 3회 투여(초기 용량1(12 mg), 초기 용량2(32 mg), 첫 유지용량(76 mg) (표 1 참조))의 약 1시간 이전에 투여해야 한다.

- 해열제[아세트아미노펜 500 mg 경구투여(또는 동량)]
- 코르티코스테로이드[덱사메타손 20 mg 경구투여 또는 정맥주사(또는 동량)]
- 항히스타민제[디펜히드라민 25 mg 경구투여 또는 정맥주사 (또는 동량)]

이 약의 치료를 시작하기 전에, 예방적 항균제 및 항바이러스제는 국내지침에 따라 고려해야 한다.

3. 투여지연 후 이 약의 투여 재개

이 약의 투여가 지연되면 표 2의 권장사항에 따라 투여를 다시 시작하고, 투여일정에 따라 이 약을 계속 투여한다(표 1 참조). 전처치 약물은 표 2에 지시된 대로 투여해야 한다.

[표 2] 투여 지연 후, 이 약 투여 재개를 위한 권장사항

마지막 투여용량	마지막 투여시점부터 지연 기간	조치
초기 용량1 (12 mg)	2주 이하(14일 이하)	초기 용량2(32 mg)로 투여를 재개한다.[a] 내약성이 있는 경우, 4일 후 76 mg으로 증량한다.
	2주 초과(14일 초과)	초기 용량 1(12 mg)로 단계적 투여일정을 재개한다.[a]
초기 용량2 (32 mg)	2주 이하(14일 이하)	76 mg으로 투여를 재개한다.[a]
	2주 초과 - 4주 이하(15일 - 28일 이하)	초기 용량2(32 mg)로 투여를 재개한다.[a] 내약성이 있는 경우, 1주 후 76 mg으로 증량한다.
	4주 초과(28일 초과)	초기 용량 1(12 mg)로 단계적 투여일정을 재개한다.[a]
모든 유지용량 (76 mg)	6주 이하(42일 이하)	76 mg으로 투여를 재개한다.
	6주 초과 - 12주 이하(43일 - 84일 이하)	초기 용량2(32 mg)로 투여를 재개한다.[a] 내약성이 있는 경우, 1주 후 76 mg으로 증량

		한다.
	12주 초과(84일 초과)	초기 용량 1(12 mg)로 단계적 투여일정을 재개한다.[a]

a. 전처치 약물은 이 약 시작 전에 투여한다.

4. 투여 기간

이 약의 투여는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 계속되어야 한다.

5. 투여를 놓친 경우

이 약의 투여를 놓친 경우에는 가능한 빨리 해당 용량을 투여하고, 투여 간격 유지를 위해 필요에 따라 투여 일정을 조정해야 한다(표 1 참조).

6. 이상반응 관리를 위한 투여조절

이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다. 이 약과 관련된 독성을 관리하기 위해 투여 지연이 필요할 수 있다.

사이토카인 방출증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 이상반응에 대한 권장조치는 각각 표 3 및 표 4를 참조한다.

기타 이상반응에 대한 권장조치는 표 5를 참조한다.

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

사이토카인 방출증후군(CRS)는 임상증상에 근거하여 확인하여야 한다. 환자는 열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인에 대해서도 평가하고 치료해야 한다. 사이토카인 방출증후군(CRS)에 대한 보조요법(해열제, 정맥 주입 수액 보조제, 혈관수축제, IL-6 또는 IL-6 수용체 억제제, 산소 보충 등을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 적절히 투여해야 한다. 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC), 혈액학적 매개변수, 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링하기 위한 실험실 검사를 고려해야 한다.

[표 3] 사이토카인 방출증후군(CRS) 관리를 위한 권장사항

등급[a]	발현 증상	조치
1등급	체온38° C 이상[b]	• 사이토카인 방출증후군(CRS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[c] • 보조요법을 제공한다.
2등급	체온 38° C 이상이며 다음을 동반하는 경우: • 수액에 반응하고 혈관수축제가 필요 없는 저혈압, 및/또는 • 저유량 비강 캐뉼라[d] 또는 블로우바이(blow-by)와 같은 산소요법이 필요한 경우.	• 사이토카인 방출증후군(CRS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[c] • 보조 요법을 제공한다. • 이 약 다음 용량을 투여 후 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 환자에게 의료시설의 근처에 있도록 한다.

3등급 (최초 발생)	체온 38° C이상이며 다음 중 하나를 동반하는 경우: • 바소프레신 유무에 상관없이 하나의 혈관수축제가 필요한 저혈압, 및/또는 • 고유량 비강 캐뉼라[d], 안면 마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크의 산소 요법이 필요한 경우.	• 사이토카인 방출증후군(CRS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[c] • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다. • 이 약 다음 용량을 투여하기 전에 전처치 약물을 투여한다. • 이 약 다음 용량을 투여 후 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 환자에게 의료시설의 근처에 있도록 한다.
3등급 (재발)	체온 38° C이상이며 다음 중 하나를 동반하는 경우: • 바소프레신 유무에 상관없이 하나의 혈관수축제가 필요한 저혈압, 및/또는 • 고유량 비강 캐뉼라[d], 안면 마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크의 산소요법이 필요한 경우.	• 투여를 영구 중단한다. • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다.
4등급	체온 38° C이상이며 다음 중 하나를 동반하는 경우: • 다수의 혈관수축제 (바소프레신 제외)를 필요로 하는 저혈압, 및/또는 • 양압의 산소요법이 필요(예: 지속적인 기도 양압[CPAP], 양방향 기도 양압[BiPAP], 삽관 및 기계적 인공호흡).	• 투여를 영구 중단한다. • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다.

a. 사이토카인 방출증후군(CRS)등급은 미국 이식 세포치료 학회(ASTCT) 2019을 기반으로 한다.

b. 사이토카인 방출증후군(CRS)에 기인함. 열은 해열제 또는 항사이토카인 요법과 같은 중재요법에 의해 가려질 수 있으므로 항상 저혈압 또는 저산소증과 동시에 나타나지 않을 수 있다.

c. 투여 지연 후 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 2를 참조한다.

d. 저유량 비강 캐뉼라는 ≤6 L/min이고, 고유량 비강 캐뉼라는 >6 L/min이다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

신경학적 증상의 다른 원인은 배제해야 한다. 환자는 중증도에 따라 즉시 평가하고 치료해야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 신경학적 독성에 대해서는 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법이 제공되어야 한다. 이 약의 이전 용량에서 2등급 이상의 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 경험한 환자는 의료시설 근처에 있도록 해야 하며, 다음 용량 투여 후 48시간 동안 매일 징후 및 증상을 모니터링해야 한다.

[표 4] 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 관리를 위한 권장 사항

등급[a]	**가. 발현 증상[b]**	**나. 조치**
1등급	ICE 점수 7-9[c] 또는, 의식수준 저하[d]: 자발적으로 깨어남.	• 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[e] • 신경학적 증상을 모니터링하고, 추가 평가 및 관리를 위해

		신경과전문의와의 상담을 고려한다. • 발작 예방을 위해 비진정성 항발작 약물(예: 레비티라세탐)을 고려한다.
2등급	ICE 점수 3-6[c] 또는, 의식수준 저하[d]: 음성을 듣고 깨어남.	• 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[e] • 6시간마다 덱사메타손[f] 10 mg을 정맥주사로 투여한다. 1등급 이하로 해소될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음, 용량을 감소시킨다. • 신경학적 증상을 모니터링하고, 추가 평가 및 관리를 위해 신경과전문의 및 기타 전문가와의 상담을 고려한다. • 발작 예방을 위해 비진정성 항발작 약물(예: 레비티라세탐)을 고려한다. • 이 약 다음 용량을 투여 후 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 환자에게 의료시설 근처에 있도록 한다.
3등급 (최초 발생)	ICE 점수 0-2[c] 또는, 의식수준 저하[d]: 촉각자극에만 깨어남, 또는, 다음 중 하나의 발작[d] • 신속하게 해소되는 임상적발작(국소 또는 전신), 또는 • 중재로 해소되는 뇌전도(EEG)상의 비경련성 발작 또는, 두개내압 상승: 신경영상에서 국소(focal/local) 부종[d]	• 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[e] • 6시간마다 덱사메타손[f] 10 mg을 정맥주사로 투여한다. 1등급 이하로 해소될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음, 용량을 감소시킨다. • 신경학적 증상을 모니터링하고 추가 평가 및 관리를 위해 신경과전문의 및 기타 전문가와의 상담을 고려한다. • 발작 예방을 위해 비진정성 항발작 약물(예: 레비티라세탐)을 고려한다. • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다. • 이 약 다음 용량을 투여 후 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 환자에게 의료시설 근처에 있도록 한다.
3등급 (재발)	ICE 점수 0-2[c] 또는, 의식수준 저하[d]: 촉각 자극에만 깨어남,	• 투여를 영구 중단한다. • 6시간마다 덱사메타손[f] 10 mg을 정맥주사로 투여한다. 1등급 이하로 해소될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음, 용량을 감소시킨다.

	또는, 다음 중 하나의 발작[d] • 신속하게 해소되는 임상적발작(국소 또는 전신), 또는 • 중재로 해소되는 뇌전도(EEG)상의 비경련성 발작 또는, 두개내압 상승: 신경영상에서 국소(focal/local) 부종[d]	• 신경학적 증상을 모니터링하고, 추가 평가 및 관리를 위해 신경과전문의 및 기타 전문가와의 상담을 고려한다. • 발작 예방을 위해 비진정성 항발작 약물(예: 레비티라세탐)을 고려한다. • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다.
4등급	ICE 점수 0[c] 또는, 의식수준 저하[d]: • 환자가 깨어나지 못하거나, 깨우기 위해 격렬하거나 반복적인 촉각자극이 필요한 경우, 또는 • 혼미 또는 혼수상태, 또는, 다음 중 하나의 발작[d]: • 생명을 위협하는 지속발작(5분 초과), 또는 • 중간에 베이스라인으로 회복되지 않는 반복적인 임상적 또는 전기적 발작 또는, 운동소견[d]: • 반신 불완전 마비 또는 하반신 불완전 마비와 같은 심부 국소운동 약화 또는, 다음과 같은 징후/증상을 동반한 두개내압 상승/뇌부종[d]: • 신경영상에서의 미만성 뇌부종, 또는 • 제뇌 자세 또는 피질 제거 자세, 또는 • 6번 뇌신경 마비, 또는 • 시신경 유두부종, 또는 • 쿠싱 세징후	• 투여를 영구 중단한다. • 6시간마다 덱사메타손[f] 10 mg을 정맥주사로 투여한다. 1등급 이하로 해소될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 용량을 감소시킨다. • 또는 3일 동안 매일 메틸프레드니솔론 1,000 mg 정맥투여를 고려한다. • 신경학적 증상을 모니터링하고, 추가 평가 및 관리를 위해 신경과전문의 및 기타 전문가와의 상담을 고려한다. • 발작 예방을 위해 비진정성 항발작 약물(예: 레비티라세탐)을 고려한다. • 집중치료를 포함할 수 있는 보조요법을 제공한다.

ICE= 면역효과 세포-관련 뇌병증

a. 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 등급은 미국 이식 세포치료 학회(ASTCT) 2019에 따름.

b. 관리는 다른 원인이 아닌 가장 중증의 사례에 의해 결정됨.

c. 환자가 깨어날 수 있고 ICE 평가 수행이 가능한 경우 다음을 평가한다: 지남력 (연도, 월, 도시, 병원=4점); 명칭(세 가지 사물의 이름식별, 예: 시계, 펜, 버튼을 가리킴=3점); 지시수행력(예: "손가락 2개를 보여주세요" 또는 "눈을 감고 혀를 내밀어 주세요"=1점); 쓰기(표준문장 쓰기 능력=1점); 주의력(100부터 10씩 거꾸로 세기=1점). 환자가 깨어나지 못하여 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(4등급 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS))=0점.

d. 다른 원인에 인한 것이 아님.

e. 투여 지연 후, 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 2를 참조한다.

f. 모든 덱사메타손 투여는 덱사메타손 또는 이와 동등한 약물로 대체할 수 있다.

[표 5] 기타 이상반응에 대한 권장 조치

이상반응	중증도	조치
혈액학적 이상반응 (사용상의 주의사항 3. 이상사례 참조)	절대 중성구수 0.5 x 10^9/L 미만	• 절대 중성구 수가 0.5 x 10^9/L 이상이 될 때까지 투여를 보류한다.[b]
	열성 중성구 감소증	• 절대 중성구 수가 1 x 10^9/L 이상이고 열이 해소될 때까지 투여를 보류한다.[b]
	헤모글로빈 8 g/dL 미만	• 헤모글로빈이 8 g/dL 이상이 될 때까지 투여를 보류한다.[b]
	혈소판 수 25,000/mcL 미만 출혈을 동반하고, 혈소판 수치가 25,000/mcL - 50,000/mcL인 경우	• 혈소판 수치가 25,000/mcL 이상이고 출혈의 증거가 없을 때까지 투여를 보류한다.[b]
기타* 비혈액학적 이상반응[a] (사용상의 주의사항 3. 이상사례 참조)	3등급 또는 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.[b] • 회복되지 않으면, 영구적으로 투여를 중단한다.

a. 국립 암 연구소-이상사례 공통용어기준(NCI-CTCAE) 버전 5.0 기준.

b. 투여 지연 후 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 2를 참조한다.

* 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 외

7. 조제 및 투여 방법

이 약은 피하주사로만 투여하며, 의료전문가에 의해 투여되어야 한다.

1) 조제

이 약 40 mg/mL 주사제 바이알은 단회투여용이다.

이 약 권장 용량은 아래 지침(표 6 참조)에 따라 준비해야 한다. 각 권장 용량의 조제에는 44 mg/1.1 mL(40 mg/mL) 단회투여 바이알을 사용하는 것이 권장된다.

[표 6] 이 약의 준비

권장 용량	투여량
12 mg(초기 용량 1)	0.3 mL
32 mg(초기 용량2)	0.8 mL
76 mg(유지 용량)	1.9 mL

일단 구멍이 뚫리면 바이알과 투약 주사기를 즉시 사용해야 한다. 준비된 투약 주사기를 즉시 사용하지 않는 경우 주사기를 최대 24시간 동안 2° C－30° C에 보관한다.

2) 투여

필요한 용량을 복부의 피하조직에 주사해야 한다(선호되는 주사부위). 또는 허벅지의 피하조직에 주사할 수 있다.

이 약은 피부가 빨갛거나, 멍들거나, 압통이 있거나, 딱딱하거나, 상처가 있는 부위에 주사해서는 안 된다.

이 약의 투여 전 취급에 대해서는 사용상의 주의사항의 13. 적용상의 주의를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

생명을 위협하거나 치명적인 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 이 약을 투여받는 환자에서 발생할 수 있다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 임상 징후 및 증상에는 열, 저산소증, 오한, 저혈압, 빈맥, 두통 및 간 효소 상승이 포함될 수 있지만, 이에 국한되지 않는다.

투여는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해 이 약의 초기용량 일정에 따라 시작되어야 하며, 투여 후 환자를 모니터링해야 한다. 전처치 약물은 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해 첫 3회 투여 전에 투여해야 한다(용법용량 참조).

환자는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증상이 발생하는 경우 의사의 긴급 진료를 받도록 해야 한다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 첫 징후가 나타나면 이 약 투여를 보류하고 환자의 입원 여부를 즉시 평가해야 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 [용법 용량]의 권장사항에 따라 관리해야 하며 국내 지침에 따라 추가 관리를 고려해야 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 보조요법(해열제, 정맥주사 수액 보조제, 승압제, IL-6 또는 IL-6 수용체 억제제, 산소 보충 등을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 적절히 투여해야 한다. 파종 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC), 혈액학적 매개변수, 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링하기 위한 실험실 검사를 고려해야 한다.

2) 면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS)을 포함하여 중대하거나 생명을 위협하는 신경학

적 독성이 이 약 투여 후에 발생할 수 있다.
투여 중 신경학적 독성의 징후와 증상(예: 의식수준 감소, 발작 및/또는 운동 약화)에 대해 환자를 모니터링해야 한다.
신경학적 독성의 징후나 증상이 나타나면 의사의 긴급 진료를 받도록 해야 한다.
면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성의 첫 징후가 나타나면 이 약 투여를 보류하고 신경학적 평가를 고려해야 한다. 신경학적 독성(예: 면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS))의 일반적 관리는 표 4에 요약되어 있다.
면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS)의 가능성으로 인해, 환자는 이 약의 단계적 투여일정 동안 및 2번의 단계적 용량을 각각 완료한 후 48시간 동안, 그리고 새로운 신경학적 증상이 발생하는 경우에는 운전 또는 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 작동하지 않도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 이상사례
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 MagnetisMM-3에서 평가되었으며, 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자 183명이 포함되었다 (이전에 BCMA-표적 항체약물접합체 [ADC] 또는 키메라항원수용체 [CAR] T 세포요법을 받은 64 명의 환자[보조 코호트 B] 포함). 환자들은 피하주사로 초기용량 12 mg 및 32 mg, 매주 1회 유지용량 76 mg을 투여하는 일정으로 이 약을 투여받았다. 치료 기간 중앙값은 4.1개월(범위: 0.03~20.3개월)이었다.
가장 빈번하게 발생한 이상반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS)(57.9%), 빈혈(54.1%), 중성구감소증(44.8%), 피로(44.3%), 상기도감염(38.8%), 주사부위반응(38.3%), 설사(37.7%), 폐렴(37.2%), 혈소판감소증(36.1%), 림프구감소증(30.1%), 발열(27.3%), 기침(27.3%), 식욕감소(26.8%), 발진(26.2%), 관절통(25.1%), 저칼륨혈증(23.0%), 오심(21.3%), SARS-CoV-2 시험양성(21.9%) 및 건성피부(21.3%)였다.
중대한 이상반응은 폐렴(30.6%), 패혈증(15.3%), 사이토카인 방출 증후군(CRS) (12.6%), 빈혈(5.5%), 상기도감염(4.9%), COVID-19(4.4%), 급성 신 손상(3.8%), 요로감염(3.3%), 발열성 중성구감소증(2.7%), SARS-CoV-2 시험 양성(2.7%), 호흡곤란(2.2%) 및 발열(2.2%)이었다.

2) 이상반응 표
이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응은 표7에 요약되어 있다(N=183) 이 약의 안전성은 또한 모든 투여 모집단(N=265)에서 평가되었으며 추가 이상반응은 확인되지 않았다.
이상반응은 MedDRA 기관계분류 및 빈도별로 나열되어 있다. 빈도범주는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000 - <1/100), 드물게(≥1/10000 - <1/1000), 매우 드물게(<1/10000), 그리고 빈도 불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)으로 정의된다.
각 빈도 그룹내에서 관련된 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재되었다.

[표 7] MagnetisMM-3에서 이 약 권장용량으로 투여한 다발골수종 환자에서의 이상반응

기관계(SOC)	이상반응	빈도 (전체등급)	N=183	
			모든등급(%)	3등급또는4등급(%)
감염	폐렴[a]	매우흔하게	37.2	24.6
	패혈증[b]	매우흔하게	18.0	12.6
	상기도감염	매우흔하게	38.8	5.5
	요로감염	매우흔하게	12.6	4.4
혈액및림프계	중성구감소증	매우흔하게	44.8	43.2
	빈혈	매우흔하게	54.1	42.6
	혈소판감소증	매우흔하게	36.1	26.2
	림프구감소증	매우흔하게	30.1	27.9
	백혈구감소증	매우흔하게	17.5	12.6
	발열성중성구감소증	흔하게	2.7	2.7
면역계	사이토카인방출증후군(CRS)	매우흔하게	57.9	0.5
	저감마글로불린혈증	매우흔하게	14.2	2.7
대사및영양	식욕감소	매우흔하게	26.8	1.1
	저칼륨혈증	매우흔하게	23.0	8.7
	저인산혈증	흔하게	6.6	0.5
신경계	말초신경병증[c]	매우흔하게	15.8	1.1
	두통	매우흔하게	19.1	0
	면역효과세포-관련신경독성증후군(ICANS)	흔하게	3.3	1.1
호흡기, 흉부및종격	호흡곤란	매우흔하게	19.1	4.9
위장관	설사	매우흔하게	37.7	1.1
	오심	매우흔하게	21.3	0
피부및피하조직	발진[d]	매우흔하게	26.2	0
	건조한피부	매우흔하게	21.3	0
근골격계및결합조직	관절통	매우흔하게	25.1	1.6
전신및투여부위	주사부위반응	매우흔하게	38.3	0
	발열	매우흔하게	27.3	3.3
	피로	매우흔하게	44.3	6.0
임상검사	트랜스아미나제증가	매우흔하게	16.9	5.5

a. 폐렴에는 폐렴, COVID-19 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염, 폐포자충 폐렴, 아데노바이러스 폐렴, 세균성 폐렴, 거대세포 바이러스 폐렴, 진균성 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 슈도모나스 폐렴, 바이러스성 폐렴, 비정형 폐렴, 코로나바이러스 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 폐렴구균 폐렴, 호흡기 세포융합 바이러스 폐렴이 포함된다.

b. 패혈증에는 패혈증, 균혈증, 기기 관련 균혈증, 기기 관련 패혈증, 대장균 균혈증, 대장균 패혈증, 클레브시엘라 패혈증, 슈도모나스성 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균 균혈증, 포도상구균 패혈증, 연쇄상구균 패혈증, 요로성 패혈증, 캄필로박터 균혈증이 포함된다.

c. 말초 신경병증에는 말초감각 신경병증, 지각이상, 말초 운동감각 신경병증, 감각이상, 말초 신경병증, 말초 운동 신경병증, 길랭-바레 증후군, 감각저하, 신경통, 다발신경병증이 포함된다.

d. 발진에는 탈락 피부염, 전신 탈락 피부염, 홍반, 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 발진, 홍반성 발진, 반점 발진, 반점-구진 발진, 농포성 발진, 대칭성 약물-관련 피부 스침 및 굽힌쪽 피진, 표피박리가 포함된다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

권장 투여 일정으로 이 약을 투여한 환자의 57.9%에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생했으며, 환자의 43.7%에서 1등급 사이토카인 방출 증후군(CRS), 13.7%에서 2등급, 0.5%에서 3등급이 발생했다. 대부분의 환자는 초기용량 1(43.2%) 또는 초기용량 2(19.1%) 후에 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험했고, 환자의 7.1%는 1차 유지용량 투여 후 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험했으며, 환자의 1.6%가 2차 유지용량 투여 후 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험했다. 재발성 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 환자의 13.1%에서 발생했다. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생까지의 시간 중앙값은 가장 최근 투여 후 2일(범위: 1－9)이었으며, 지속기간 중앙값은 2일(범위: 1－19일)이었다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생한 환자에서 관련 증상으로는 열(99.0%), 저혈압(21.0%) 및 저산소증(11.4%)이 포함되었으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하기 위해 33%는 토실리주맙(또는 실툭시맙)을 투여 받았고, 15.1%는 코르티코스테로이드를 투여 받았다.

(2) 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)

면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 이 약을 권장 투여 일정으로 투여한 환자의 3.3%에서 발생했고 0.5%에서 1등급, 1.6%에서 2등급, 그리고 1.1%에서 3등급이 발생했다. 대부분의 환자는 초기용량 1(2.7%) 후에 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 있었으며, 1명(0.5%)은 초기용량 2 후 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을, 1명(0.5%)은 유지용량 투여 후 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 있었다. 재발성 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 환자의 1.1%에서 발생했다. 발생까지 시간의 중앙값은 가장 최근 투여 후 3일(범위: 1－4)이었고, 지속기간 중앙값은 2일(범위: 1－18)이었다.

면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 동시에 발생할 수 있으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 해소 후 또는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 없이 발생할 수 있다. 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 가장 빈번한 증상은 의식수준 저하와 1등급 또는 2등급의 면역효과 세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE) 이었다(표 4 참조). 면역효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 발생한 환자 중에서 66.7%는 코르티코스테로이드, 33.3%는 토실리주맙(또는 실툭시맙), 33.3%는 레비티라세탐, 16.7%는 아나킨라를 투여 받았다.

4. 일반적 주의

1) 추적성

생물의약품의 추적성 향상을 위해 투여한 의약품명과 제조번호를 명확히 기록해야 한다.

2) 감염

이 약을 투여 받은 환자에게서 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 감염이 보고되었다. 이 약 투여 중에 새로운 또는 재활성화된 바이러스 감염이 발생했다. 이 약 투여 중에 진행 다초점 백색질 뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)도 발생했다.

활동성 감염이 있는 환자에게 투여를 시작해서는 안 된다. 이 약의 투여 전 및 투여 중에는

감염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절하게 치료해야 한다. 다른 비혈액학적 이상반응의 경우 표 5와 같이 감염의 중증도에 따라 이 약을 보류해야 한다(용법·용량 참조).
예방적 항균제(예: 폐포자충 폐렴의 예방) 및 항바이러스제(예: 대상포진 재활성의 예방)는 국내 지침에 따라 투여해야 한다.
3) 중성구 감소증
이 약을 투여 받은 환자에서 중성구 감소증 및 발열성 중성구 감소증이 보고되었다.
이 약의 치료 시작 전 및 치료 기간 동안 주기적으로 전체 혈구 수를 모니터링해야 한다. 이 약의 투여는 표 5와 같이 보류해야 한다. 중성구 감소증 환자는 감염 징후에 대해 모니터링해야 한다. 국내 지침에 따라 보조요법이 제공되어야 한다.
4) 저감마글로불린혈증
이 약을 투여 받은 환자에서 저감마글로불린혈증이 보고되었다.
이 약을 투여하는 동안 면역글로불린 수치를 모니터링해야 한다. IgG 수치가 400 mg/dL 이하로 떨어지면 피하 또는 정맥 면역글로불린(IVIG) 투여를 고려해야 하며 환자는 감염예방 및 항균예방을 포함하여 국내 지침에 따라 치료해야 한다.
5) 생바이러스백신의 병용
이 약 투여 중 또는 투여 후 생바이러스백신 예방접종의 안전성은 연구되지 않았다. 첫 번째 투여 전 적어도 4주 이내 및 투여 중, 그리고 투여 후 적어도 4주 동안에는 생바이러스백신 예방접종은 권장되지 않는다.
6) 이 약은 용량 당 1 mmol(23 mg) 미만의 나트륨을 함유하고 있어, 본질적으로 무나트륨으로 간주된다.

5. 상호작용
이 약의 약물 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.
이 약 투여시작과 관련된 사이토카인 초기 방출은 사이토크롬 P450(CYP) 효소를 억제할 수 있다. 약물 간 상호작용 위험은 초기용량 투여 동안과 이후 최대 14일까지, 그리고 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생 기간 및 이후 최대 14일까지 가장 높을 것으로 예상된다. 이 기간 동안에는 치료역이 좁은 민감한 CYP 기질(예: 사이클로스포린, 페니토인, 시롤리무스 및 와파린)을 병용투여 받는 환자의 독성 또는 약물농도를 모니터링해야 한다. 병용약물의 용량은 필요에 따라 조정해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임신 중 이 약 사용의 위험을 평가하기 위한 사람 또는 동물 자료는 없다. 모체의 사람면역글로불린(IgG)은 임신 첫 3개월 후에 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 작용기전에 따라 인간화-IgG2-기반 항체인 이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해할 수 있으므로 임부에 이 약 사용은 권장되지 않는다.
이 약은 저감마글로불린혈증과 관련이 있으므로, 이 약을 투여 받는 산모의 신생아에서 면역글로불린 수치 평가를 고려해야 한다.

2) 수유부
이 약이 사람 및 동물 모유로의 분비, 수유 영아 및 모유 생성에 미치는 영향에 대해 알려져 있지 않다. 사람의 IgG는 모유로 분비되는 것으로 알려져 있다. 모유 수유아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약 투여 기간 및 마지막 투여 후 6개월 동안 모유수유를 권장하지 않는다.
3) 수태능
이 약이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 이 약이 수컷과 암컷 수태능에 미치는 영향은 평가된 바 없다.
4) 가임 여성/피임
이 약 투여를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인해야 한다.
가임 여성은 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아모집단(18세 미만)에서 다발골수종 치료에 이 약은 사용된 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여
용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애
경증에서 중등도 신장애(추정 사구체여과율[eGFR]이 30 mL/min/1.73m^2 초과) 환자에게는 용량조절이 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이다.

10. 간장애
경증 간장애(총빌리루빈 > 1-1.5 × ULN 및 모든 AST, 또는 총빌리루빈 ≤ULN 및 AST >ULN) 환자의 경우 용량조절은 필요하지 않다.

11. 운전 및 기계조작에의 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 주요 영향을 미친다. 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자는 의식수준이 저하될 위험이 있다. 환자에게 초기용량 투여 기간 및 투여 완료 후 48시간 동안, 그리고 신경학적 독성이 새로 발생하는 경우에는 모든 신경학적 독성이 해소될 때까지 운전 또는 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계작동을 하지 않도록 한다.

12. 과량 투여시의 처치
1) 증상 및 징후
임상시험에서 이 약의 과량투여에 대한 경험은 없었다. 이 약의 최대 내성용량은 결정되지 않았다. 임상시험에서는 매주 1회 최대 76 mg이 투여되었다.
2) 과량투여 시 처치

과량투여한 경우, 이상반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 모니터링하고, 즉시 적절한 보조요법을 실시해야 한다.

13. 적용상의 주의
이 약 40 mg/mL 주사제는 투여 전에 희석할 필요가 없어, 즉시 사용 가능하다. 흔들지 않는다.
이 약은 투명 내지 약간 유백색이며, 무색에서 연갈색의 용액이다. 용액이 변색되거나 입자성 물질을 포함하는 경우 투여해서는 안 된다.
이 약은 무균 기법을 사용하여 조제 및 투여해야 한다.
1) 폐기
바이알과 남은 용액은 단회 사용 후 모두 폐기해야 한다. 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 냉장보관(2° C－8° C)한다. 얼리지 않는다. 차광을 위해 원래 상자에 보관한다.
3) 화학적, 물리적 사용 안정성은 30° C에서 24시간 동안 입증되었다.
미생물학적인 관점에서, 이 약은 즉시 사용해야 한다.
4) 적합성(compatibility) 시험이 없으므로, 이 약은 다른 약물과 혼합하지 않는다.

15. 전문가를 위한 정보
1) 작용 기전
이 약은 T 세포의 CD3-엡실론 그리고 형질세포, 형질모세포, 다발골수종 세포의 B 세포 성숙항원(BCMA)에 결합하는 이중 특이성 T세포 결합항체이다. 종양 세포의 B세포 성숙 항원(BCMA) 및 T 세포의 CD3에 대한 이 약의 결합은 자연 T 세포 수용체(TCR)의 특이성 또는 주 조직 적합성복합체(MHC) 1형 분자에 대한 의존성과 독립적이다. 이 약은 T세포를 활성화하고, 염증-유발성 사이토카인 방출을 일으켜 다발골수종 세포용해를 일으킨다.
2) 약력학
<면역원성>
이 약의 권장용량을 투여하는 동안, 8.3%에서 항-약물 항체(ADA)가 검출되었다. 약동학, 안전성 또는 유효성에 대한 항-약물 항체(ADA) 영향의 증거는 관찰되지 않았으나, 자료는 아직 제한적이다.
3) 약동학
달리 명시되지 않는 한, 약동학 매개변수는 비결합 엘라나타맙의 기하평균(변동계수[CV]%)으로 제시된다. 이 약의 1차 피하투여 후, Cmax 및 AUCtau는 피하투여를 통해 평가한 용량 범위(~6-76 mg)에서 용량에 비례하여 증가하는 양상을 보였다. 이 약 76 mg을 주 1회 피하투여한 후 24주 차에서의 첫 주 대비 중앙값 축적 비율은 Cmax는 6.6배, AUCtau는 11.2배였다. 이 약의 예측 Cavg, Cmax, 및 Ctrough는 표 8과 같다.
[표 8] 이 약의 권장용량으로 투여 후, 예측한 약동학 매개변수

시점	매개변수		
	C_{avg} (mcg/mL)	C_{max} (mcg/mL)	C_{trough} (mcg/mL)
매주 투여의 종료(24주)[a]	32.7 (49%)	33.6 (48%)	31.2 (50%)
항정상태(2주 1회 투여)[a,b]	18.4 (57%)	20.1 (55%)	15.9 (64%)

a. 반응 달성 환자.

b. 이 약 2주 1회 투여의 항정상태 노출은 약 48 주로 계산된다.

(1) 흡수

피하투여 시, 이 약의 생체이용률의 예측 평균은 56.2%였다. 이 약의 피하투여 후 Tmax 중앙값은 전체 투여용량 범위에서 3－7일이었다.

(2) 분포

집단 약동학 모델에 근거하여, 비결합 엘라나타맙의 예측 평균 분포용적은 중심 구획에서 4.78 L (69% 변동 계수[CV]), 말초 구획에서 2.83 L였다.

(3) 제거

이 약을 주 1회 76 mg 용량으로 24주까지 투여시 예측 기하평균 반감기는 22일(64%(CV))이다. 집단 약동학 모델에 기반했을 때, 예측 평균 청소율은 0.324 L/day, 69%(CV)였다.

(4) 특수 모집단

연령(36－89세), 성별(남성 167명, 여성 154명), 인종(백인 193명, 아시아인 49명, 흑인 29명) 및 체중(37-160 kg)에 근거한 엘라나타맙 약동학의 임상적 차이는 관찰되지 않았다.

(5) 신장애

이 약의 신장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석결과, 경증(60 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR <90 mL/min/1.73m^2) 또는 중등도(30 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73m^2) 신장애는 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 중증 (eGFR이 30 mL/min/1.73m^{2}미만) 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이다.

(6) 간장애

이 약의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석결과, 경증(총빌리루빈 > 1-1.5×ULN 및 모든 AST, 또는 총빌리루빈 ≤ULN 및 AST >ULN)간장애는 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 중등도(총빌리루빈 > 1.5-3.0×ULN 및 모든 AST) 또는 중증(총빌리루빈 > 3.0×ULN 및 모든 AST) 간장애 환자에 대한 자료는 없다.

4) 임상시험 정보

(1) 재발성 또는 불응성 다발골수종

이 약의 단독요법에 대한 유효성은 공개, 비무작위배정, 다기관, 제2상 시험(MagnetisMM-3)에서 재발성 또는 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 평가하였다. 이 시험에는 최소 하나의 프로테아좀 억제제(PI), 하나의 면역조절제제(IMiD) 및 하나의 항-CD38 단클론 항체에 반응하지 않는 환자를 포함하였으며, 이 중 123명(핵심 코호트 A)는 이전에 BCMA-표적요법을 치료 받은 경험이 없는 환자였다. 환자는 등록 시에 국제 골수종 연구단체(International Myeloma Working Group, IMWG) 기준에 따라 측정가능한 질병이 있었다. 이 시험에는 ECOG 점수≤2, 적절한 베이스라인 골수(절대 중성구 수 ≥1.0 x 109/L, 혈소판 수 ≥25 x 109/L, 헤모글로빈 수치 ≥8 g/dL), 신장(CrCL ≥30 mL/min), 간[아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 및 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) ≤2.5 x 정상 상한치(ULN), 총 빌리루빈 ≤2 x

ULN] 기능, 좌심실 박출률이 ≥40% 환자가 포함되었다. 무증후 다발 골수종, 활성 형질 세포성 백혈병, 아밀로이드증, POEMS(다발성신경병증, 장기비대, 내분비병증, 단클론 형질 세포 장애, 피부 변형) 증후군이 있는 환자, 등록 전 12주 이내에 줄기세포 이식을 받은 환자, 활동성 감염 및 임상적으로 유의한 신경병증 및 심혈관 질환이 있는 환자는 시험에서 제외되었다.

환자는 1일차에 이 약의 단계적 용량 12 mg, 4일차에 단계적 용량 32 mg으로 피하투여 후, 투여 8일차에 이 약의 첫 번째 전체 치료용량(76 mg)을 투여 받았다. 이후 환자들은 매주 1회 76 mg을 투여 받았다. 24주 후, IMWG반응 범주 중 부분반응을 달성한 환자 또는 최소 2개월 동안 지속적으로 더 호전된 반응을 달성한 환자에서, 투여 빈도를 매주에서 격주로 변경하였다(용법용량 참조).

핵심 코호트 A에서 투여받은 123명의 환자 중 연령 중앙값은 68세(범위: 36－89)였고 환자의 19.5%가 75세 이상이었다. 여성이 44.7%, 백인 58.5%, 아시아인 13.0%, 히스패닉/라틴계 8.9%, 흑인 7.3% 였다. 연구 참가 시 질병단계(R-ISS)는 I기에서 22.8%, II기에서 55.3%, III기에서 15.4% 였다. 다발골수종의 최초 진단부터 등록까지 걸린 시간 중앙값은 72.9(범위: 16－228)개월이었다. 환자가 받은 이전 요법의 중앙값은 5회(범위: 2－22)였으며, 96.0%가 이전에 3차 이상의 치료를 받았다. 96.7%는 3개-계열 불응성이었으며, 95.9%는 마지막 요법에 불응성이었다. 68.3%는 이전에 자가줄기세포 이식을 받았고, 5.7%는 이전에 동종줄기세포 이식을 받았다. 환자의 25.2%에서 고위험 세포유전 [t(4;14), t(14;16), 또는 del(17p)]이 있었다. 연구 시작 시에 맹검독립중앙심사(BICR)에 따르면 환자의 31.7%가 골수 외 질환이 있었다[연조직 구성요소가 있는 형질세포종(골수 외 및/또는 골수주위)의 존재].

유효성 결과는 국제 골수종 연구단체(IMWG) 기준으로 맹검독립중앙심사(BICR)에서 평가한 반응률 및 반응기간(duration of response, DOR)에 따른다. 핵심 코호트 A의 유효성 결과는 표 9와 같다. 반응자의 최초반응부터 추적관찰기간의 중앙값은 15.2(범위 2.4, 24.2)개월이었다.

[표 9] MagnetisMM-3 연구에서의 핵심 코호트 A의 유효성 결과

	BCMA-표적요법 치료 경험이 없는 환자 (핵심 코호트 A)
	전체 투여대상(N=123)
객관적 반응률(ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n(%) (95% CI)	75(61.0%) (51.8, 69.6)
엄격한 완전반응(sCR)	19(15.4%)
완전반응(CR)	25(20.3%)
매우 양호한 부분반응(VGPR)	25(20.3%)
부분반응(PR)	6(4.9%)
완전 반응률(sCR+CR), n(%) (95% CI)	 44(35.8%) (27.3, 44.9)
최초 반응까지의 시간(개월) 반응자수 중앙값 범위	 75 1.22 (0.9, 7.4)
반응기간(DOR)(개월)	

반응자수 중앙값(95% CI) 6개월에서 비율(95% CI) 9개월에서 비율(95% CI) 12개월에서 비율(95% CI) 15개월에서 비율(95% CI)	75 NE(NE, NE) 89.1(79.5, 94.4) 80.7(69.5, 88.1) 74.3(62.3, 83.0) 70.8(58.2, 80.2)
완전반응 또는 엄격한 완전반응을 달성하고 미세 잔존 질환(MRD)의 평가 가능한 환자의 미세 잔존 질환-음성 비율[a](CR/CRs에 도달한 44명 중 MRD 평가 가능 환자는 29명이었음) n(%) 95% CI(%)	 26(89.7%) (72.7, 97.8)

CI=confidence interval(신뢰 구간); NE=not estimable(계산할 수 없음)

a. 차세대 염기서열 clonoSEQ 분석(Adaptive Biotechnologies)에서 역치 10^{-5}를 달성한 환자 비율

5) 비임상 시험 정보

(1) 발암성 및 변이원성

이 약의 발암성 또는 유전독성 가능성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다.

(2) 생식독성 및 수태능

이 약이 수태능 또는 생식 및 태아발달에 미치는 영향을 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2℃~8℃) 사용기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입자 : 한국화이자제약(주), 대한민국, 서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층 전공정위탁제조(제조의뢰자) : Pfizer Inc., 미국, 66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001 USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1

호가목에 따른 재심사 6년 부관

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」 제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제40조 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제24조제3항에 따른 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조(조건부 허가 등)제2항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안건명: 다발골수종 치료제 품목 관련 조건부 품목허가 타당성 자문
- 결과: 현재 제출된 임상시험자료를 토대로 3상 조건부 품목 허가함이 타당함, 기타 추가의견 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획에 관련 자료
신청일자	'23.3.30				
보완요청 일자	(1차)'23.6.29. (2차)'24.4.22.	(1차)'23.6.22. (2차)'24.3.26.	(1차)'23.6.22. (2차)'24.3.26.	'23.8.21.	(1차)'23.6.28. (2차)'24.3.27.
보완접수 일자	(1차)'24.2.29. (2차)'24.5.2.	(1차)'23.3.4. (2차)'24.5.3.	(1차)'23.3.4. (2차)'24.5.3.	'23.10.19.	(1차)'23.3.4. (2차)'24.5.3.
최종처리 일자	'24.5.30.	'24.5.16.	'24.5.16.	'23.11.14.	'24.5.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 최종 보완이행을 통해 신청한 적응증은 ‘프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단독요법’으로, 생명을 위협하는 중대한 질환의 치료제로서 기존 치료법(셀리넥서) 대비 유효성 개선으로 희귀의약품 및 신속심사대상 의약품으로 지정되었음.

※ 참고

1. 희귀의약품 지정: 의약품정책과-3054호(2022.1.19.), 연번 339
2. 신속심사대상 지정: 혁신제품심사팀-35호(2023.2.15.)

지정 사유	지정 시, 적응증
생명을 위협하거나 중대한 질환 치료제 (기존 치료법 대비 유효성 개선)	이전에 프로테아좀억제제(PI), 면역조절 제제(IMiD), 항-CD38 단클론항체를 포함한 3가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자의 4차 이상 치료

3. 신속심사대상 지정 지위 유지: 동품목의 허가신청 및 1차 협의 회신까지 동일 적응증의 ㈜한국얀센, 텍베일리주(허가일자: ’23.7.26.)가 허가되지 않아, 신속심사대상 품목으로써 검토되었음

- 엘렉스피오주는 체내에서 표적을 특이적으로 인식하여 부착하도록 고안된 단백질의 일종인 항체임. 다발골수종 암세포에서 발견되는 B-세포 성숙항원(BCMA)과 면역계의 소위 T 세포에서 발견되는 CD3를 표적으로 함. 이 약을 이러한 세포에 부착해 결합하는 방식으로 작용하여 면역계에서 다발골수종 암세포를 파괴함. PI, IMiD, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자의 치료로서 엘라나타맙 단일요법에 대해 희귀의약품 신청 건으로 허가신청을 뒷받침하기 위해 1건의 2상 임상시험 자료 등을 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상자료는 2상 임상시험(C1071003, MagnetisMM-3) 1편으로, 현재 수행 중인 공개, 단일군 시험으로, 1차 유효성 평가변수는 독립적인 평가위원회(BRIC)에 의해 평가한 객관적 반응율(ORR, PR+VGPR+CR+sCR) 이며, 1차 제출한 CSR 결과의 자료마감일은 2022.10.14일이었으며, 이후 1차 보완 접수 시에 자료마감일이 약 6개월 연장된 2023.4.16일 분석 결과를 추가로 제출하였음
  - 우리나라에 제출한 임상시험자료는 EMA에 제출한 동일 자료로, 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조제1항제6호가목에 따라 이를 공증받은 자료를 제출하였음
  - 또한, ORR을 1차 평가 변수로 하는 2상 임상시험 자료로 허가 신청함에 따라, 신청자는 조건부 허가를 신청하였음. 이에 대하여 중앙약사심의위원회를 개최하였으며 현재 제출된 임상시험자료를 토대로 3상 조건부 품목 허가함이 타당함으로 자문 받음
  - 제출 임상시험은 신청 적응증에 대한 환자를 대상으로 객관적 반응율(ORR)을 1차 유효성 평가변수로, 기저치에서의 EMD 상태에 따른 ORR, 반응 CRR, 지속기간(DOR), 반응까지 시간(TTR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS), MRD-negativity등을 2차 평가변수로 평가하였으며, 대상 환자에서 임상적 유익성이 확인되므로 치료적 탐색 임상시험으로 볼 수 있음

※ 참고 (조건부 품목허가 이행을 위한 임상시험 계획)

임상시험 제목 : **레날리도마이드 및 프로테아좀 억절제**를 포함하여 **적어도 1차 선행 치료를 받은 재발/불응성 다발골수종 환자**에서의 다라투무맙 + 포말리도마이드 + 덱사메타손에 대한 **엘라나타맙 단독요법** 및 **엘라나타맙 + 다라투무맙**의 유효성 및 안전성 평가를 위한 라벨공개, 3군, 다기관, 무작위배정 **3상 시험 (C1071005)**				
단계	**시험목적**	**대상환자**	**투여용량 및 방법**	**평가변수**
C1071005 3상	임상 유효성, 안전성과 내약성, PK/PD 면역원성	(Part 1) 레날리도마이드 및 PI 요법을 포함하여 적어도 3차 치료를 받은 RRMM 환자 (Part 2) 레날리도마이드 및 PI 요법을 포함하여 적어도 1 – 3차 치료를 받은 RRMM 환자 (선행치료에서 MR 이상의 반응을 보여야 함) 총 764명 – (Part 1) 34 명 – (Part 2) 730 명	(Part 1) • 엘라나타맙 – (C1D1) 12 mg – (C1D4) 32 mg – (C1D8 ~) 44 mg QW – (C7D1)* 76 mg Q2W * PR 이상의 반응이 2달 이상 유지 • + 다라투무맙 (SC) – (C1D15 – C3D8) 1800 mg QW – (C3D15 – C7) 1800 mg Q2W – (C8D1 ~) 1800 mg Q4W (Part 2) • A 및 B군 (엘라나타맙) – (C1D1) 12 mg – (C1D4) 32 mg – (C1D8 ~) 44 mg QW – (C7D1)* 76 mg Q2W * PR 이상의 반응이 2달 이상 유지 – (C13D1)* 76 mg Q4W • B군 (다라투무맙 SC) – (C1D15 – C3D8) 1800 mg QW – (C3D15 – C7) 1800 mg Q2W – (C8D1 ~) 1800 mg Q4W • C군 – 다라투무맙 SC · (C1D1 ~ C2) 1800 mg QW · (C3D1 ~ C6) 1800 mg Q2W · (C7D1 ~) 1800 mg Q4W – 포말리도마이드 · (D1-21) 4 mg PO QD (28일 주기) – 덱사메타손 · 40 mg PO QW (75세 이상 20 mg)	(Part 1) – 1차 유효성 평가변수 • 다라투무맙과 엘라나타맙 병용 시의 DLTs – 2차 유효성 평가변수 • 엘라나타맙 첫 투여 후 2등급 이상의 CRS 발생 비율 • 전반적인 안전성 평가 • 시험자에 의해 평가된 ORR 및 CRR • 시험자에 의해 평가된 TTR, DOR, DOCR, PFS 및 OS • MRD 음성률 등 (Part 2) – 1차 유효성 평가변수 • 맹검 독립 중앙검토 (BICR)에 의해 평가된 무진행 생존(PFS) – 2차 유효성 평가변수 • 전체생존(OS) • 시험자에 의해 평가된 PFS* 및 PFS2** • BICR에 의해 평가된 ORR, DOR, CRR, DOCR, TTR • MRD 음성률 등 * PFS: 시험자 확인 PD ** PFS2: 차기 항암 치료 시작 후 PD

- 유효성 평가 결과,
  - 2상에서 BCMA에 노출된 적이 없는 코호트 A 123명의 1차 유효성 평가변수인 ORR은 BRIC 및 연구자 평가 결과 61.0%, 57.7%로 유사하였음. 유사 적응증으로 허가를 받은 셀리넥서 [ORR; 25.3%)] 대비 임상적 이득이 있으며, 동일 적응증인 한국얀센(주)의 텍베일리주 [ORR; 63.0% (95% CI: 55.2, 70.4)]와의 치료효과가 유사한 것으로 예상됨
  - 보조 유효성 분석군 평가 결과, PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체에 anti-BCMA를 포함하여 선행 치료를 받은 분석군의 결과는 PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체 선행 치료를 받은 분석군 결과와 비교 시, ORR (34.4% vs 61.0%)이 낮았으나, BCMA 선행 요법을 받은 환자의 수가 적었으므로 결론짓기는 어려움

- 하위군 분석 결과, 1차 유효성 평가 변수인 ORR에 대해 기저치에서의 EMD 상태, 질병 단계(R-ISS), 불응 약물수에 따라 유의한 차이가 발생하였음 기저치에서 EMD 상태, R-ISS Ⅲ 단계, 5가지 약물에 불응인 환자에서 ORR이 낮게 나타났으며, 선행 치료차수가 적을수록 ORR이 증가하였음.

- 안전성 평가결과,
  - 모든 피험자에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 약물 관련 가장 흔한 TEAE에는 CRS, 중성구감소증, 빈혈, 림프구감소증, 주사부위 반응 등이 있었으며, 3/4등급. 5등급 TEAE와 중대한 TEAE는 각각 68.3%, 23.0%, 74.9%이었음. 2023.4.16.일자로 최종 업데이트하여 제출한 안전성 결과는 RP2D를 투여받은 183명에 대한 자료로 F/U 기간 6개월 연장에 따라 이전에 제출한 안전성 결과와의 비교는 사실상 정확하지 않으므로 생략하고자 함. 약물 관련 AE는 91.3%로 높았음
  - 가장 빈번한 TEAE는 사이토카인 방출 증후군(CRS)으로 전체 피험자의 57.9%에서 보고되었으며 CRS는 약물 관련의 가장 주된 AE 이었음. 임상적으로 중요한 TEAE로 T 세포 활성화를 기반으로 한 엘라나타맙의 작용기전에 의해 매개되는 CRS를 비롯하여 신경독성, ICANS, 말초 신경 병증, 감염, 혈구감소증, 저감마글로불린혈증, 과민성 AEs, 주사 부위 반응, 2차 원발성 악성 종양이 보고되었으며 감염, 혈구감소증을 제외하고 3등급 이상인 TEAE의 빈도는 높지 않았음.
  - 최초 제출자료 근거, 모든 RP2D용량을 투여받은 분석군(N=187) 및 전체 안전성 분석군(N=265)에서의 이상사례 발생 빈도는 유사하였음

- 심사결과 및 치료적 확증 임상시험 수행 조건 부관에 대한 중앙약사심의위원회 자문 결과를 종합하여 현재 제출된 임상시험자료를 토대로 3상 조건부 품목 허가함이 타당한 것으로 판단함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 :엘렉스피오주(엘라나타맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청 효능효과 : 이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 프로테아좀 억제제, 적어도 한가지 면역조절제제, 적어도 한가지 항CD38 단일클론 항체 치료를 받았고, 마지막 치료에서 질병 진행을 보인 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자의 치료에 단독요법으로 사용한다.
- 약리작용 기전 : 엘라나타맙은 변형된 사람 IgG2ΔA Fc 영역과 BCMA 결합부위 및 CD3 결합부위로 구성된 이질이합 사람화 전장 BsAb임. 엘라나타맙의 제안된 작용기전에 의하면 T 세포가 T-세포 수용체(TCR)와 MHC I 계열을 통해 제시된 항원과의 상호작용 대신 T 세포에 발현하는 CD3ε 과 골수종 종양 세포 표면에 발현하는 BCMA 와의 직접적인 공동 결합을 통해 T 세포가 악성 골수종 세포를 표적할 수 있도록 작용.

1.2. 기원 및 개발경위

- 엘렉스피오주는 체내에서 표적을 특이적으로 인식하여 부착하도록 고안된 단백질의 일종인 항체임. 다발골수종

암세포에서 발견되는 B-세포 성숙항원(BCMA)과 면역계의 소위 T세포에서 발견되는 CD3를 표적으로 함. 이 약을 이러한 세포에 부착해 결합하는 방식으로 작용하여 면역계에서 다발골수종 암 세포를 파괴함.

- 2가지 단클론항체(mAb)인 항-B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 항-CD3 mAb로부터 유래된 이질이합 인간화 전장 이중특이 IgG2 카파 항체로, 표적화된 T 세포 매개 세포독성은 CD3 발현 T 세포에 대한 엘라나타맙의 하나의 항원결정인자의 결합 및 BCMA 발현 MM. 세포에 대한 두 번째 항원결정인자의 결합 이후에 이어짐.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

<질환의 배경 설명>

- 골수 형질세포의 조절장애 증식을 특징으로 하는 혈액 B 세포 악성 종양인 다발성 골수종은 전 세계 모든 암의 약 1%와 혈액 신생물의 약 10~15%를 차지함(Gerecke et al, 2016).

- 2020 년에는 전 세계적으로 176,404 명이 MM(Multiple myeloma, 다발성 골수종) 진단을 받았으며, 이 질병으로 인한 사망 건수는 117,077 명인 것으로 추정됨(Globocan, 2020; Sung et al, 2021).

- 2022 년 미국에서 모든 신규 증례 중 1.8%를 차지하는 34,470 의 신규 골수종 증례가 진단될 것으로 추정되며, 이 질병으로 인해 모든 암 사망 중 2.1%를 차지하는 12,640 건(남성 7,090 명, 여성 5,550 명)의 사망이 발생할 것으로 추정됨(SEER, 2022).

- EU-27 에서 ECIS 에 의해 보고된 조발생률(crude incidence)은 10,000 인년당 0.80 인 반면, 연령을 보정한 발생률은 10,000 인년당 0.75 임(ECIS, 2020).

- MM 은 고령 모집단에서 주로 발생하는 질병으로 진단 시 평균 연령은 만 66 세이며 만 40 세 미만에서는 증례 중 단 2%만 발생함(Kyle et al, 2003; Waxman et al, 2010).

- MM 은 지리학적 및 인종/민족 발생률이 다양함. MM 의 발생률은 백인보다 흑인에서 더 높음(Waxman et al, 2010). MM 환자의 5 년 생존율은 ~50%이며, 고위험 환자(예: 고령 환자, 고위험 세포유전학의 MM)에서는 더 낮을 수 있음(Costa et al, 2017; Chim et al, 2018). 또한 PI(proteasome inhibitor, 프로테아솜 억제제), IMiD(Immunomodulatory imide drug, 면역조절 이미드 치료제) 및 항 CD38 mAb(monoclonal antibody, 단클론 항체)에 치료 불응성인 질병이 있는 환자의 OS(Overall Survival, 전체 생존율) 중앙값은 12 개월 미만이었음(Gandhi et al, 2019).

<현행 치료>

- 2 차 이상의 이전 요법을 받은 RRMM 에 대해 승인된 일반 표준 요법에는 덱사메타손과 병용투여하는 PI 또는 IMiD 및 다라투무맙 또는 이사툭시맙과 같은 mAb 가 포함됨(Dimopoulos et al, 2021).

- 현재까지 전 세계에서 6 가지 약물이 승인되었으며, EU 에서는 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD 및 적어도 한가지 항 CD38 mAb 를 받았던 성인 다발성 골수종 환자의 치료에 이용할 수 있음(표 1). 이러한 치료 가운데, 6 가지 중 4 가지는 BCMA 에 대한 작용 기전을 공유함. 이들 4 가지 BCMA 유도 요법은 벨란타맙 마포도틴(ADC), 이데캅타진 비클루셀 및 실타캅타진 오토류셀(CAR-T), 그리고 테클리스타맙(BsAb)을 포함하는 세 가지의 서로 다른 BCMA 형태에 해당함.
- MM 치료에 사용되는 의약품은 다음과 같음
    - 면역조절제: 포말리도마이드, 레날리도마이드, 탈리도마이드

- 프로테아솜 억제제: 카필조밉, 보르테조밉, 익사조밉
- CD38 에 대한 단클론 항체: 다라투무맙, 이사툭시맙-irfc
- SLAMF7 유도 면역자극항체: 엘로투주맙
- 알킬화제: 멜팔란 플루펜아미드 하이드로클로라이드(미국에서는 취소)(Oncopeptides Press Release 2021)
- HDAC 억제제: 파노비노스타트(미국에서는 취소)(Secura Bio Press Release 2021)
- 핵 수송 억제제: 셀리넥서
- ADC: 벨란타맙 마포도틴(미국에서는 취소)(GSK Press Release 2022)
- CAR-T 세포: 이데캅타진 비클루셀 및 실타캅타진 오토류셀
- 이중특이성 항체: 테클리스타맙

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 엘라나타맙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음: CRS, 빈혈, 호중구 감소증, 설사, 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 식욕감소, 피로, 오심, 저칼륨혈증, 주사 부위 반응, 발열, SARS-CoV-2 양성, 기침 등
- 중요한 잠재적 위해성으로 CRS, 신경독성(ICANS, PN 포함)이 있으며, 그 외 감염, 혈구감소증, 저감마글로불린혈증, 과민성 반응, 주사부위 반응이 있음. 이외 면역매개 이상반응, 2차 원발성 악성종양의 위험성이 있음. 이와 관련하여 중요한 잠재적 위해성은 RMP 또는 사용상 주의사항에 반영하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정
- 신속심사 대상 지정

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 엘라나타맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가(cell based bioassay) ■확인
■기타(성상, 순도, 함량, 미생물한도, 전하분포)
□ 특수시험 □ 기타시험 □ 정량법 □ 표준품/시약·시액 *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, 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트80, 백당

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □ 성상 □ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 □ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(cell based bioassay) □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압, 전하분포, 폴리소르베이트80) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5°C	백/EVA	적합
가속	5±3°C		
가혹	25±2°C/60±5%RH		
	-90 ~ -60°C		
	[-20±5°C, 3D ↔ 25±2°C/60±5%RH, 4D] x3 → -20±5°C		
	광안정성(ICH Q1B)		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3°C	바이알/유리	적합
가속	30±2°C/65±5%RH		
가혹	-20±5°C		
	40±2°C/75±5%RH		
	[-20±5°C, 3D ↔ 30±2°C/65±5%RH, 4D] x3 → 5±3°C		
	30±2°C/65±5%RH, 1M → 5±3°C		
	광안정성(ICH Q1B)		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (물리화학적 안정성)		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 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

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/주)	GLP 준수	study #
단회 투여 독성 시험	원숭이 (시노몰구스)	피하	단회	3, 6[1], 15 (n=1~2) - ≥3mg에서 다양한 독성	×	20GR260
반복 투여 독성 시험	원숭이 (시노몰구스)	정맥	10일 (1, 8일)	0[2], 0.1, 0.3, (Hinge mAb) 0.1 (n=2) - ≥0.1mg에서 사료섭취량 감소, 혈액학 및 사이토카인 변화	×	15GR126
		정맥	1개월 (1회/주), 총 5회	0.01, 0.05, 0.3[3] (n=3) - ≥0.05mg에서 구토 및 피부 변색, 용량의존적인 사이토카인 변화	○	16GR380
		피하	1개월 (1회/주), 총 5회	0.3[3] (n=3) - 임상 징후 또는 독성 변화는 없으나, 주사부위 염증이 관찰됨	○	17GR290
		피하	3개월 (1회/주)	0[4], 0.3[5], 3, 6(n=3) - 모든 용량에서 안락사가 관찰됨	○	20GR302
유전독성 시험	• 미수행 ICH S6(R1)에 따른 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 필요하지 않기 때문에 수행되지 않음					
생식·발생 독성시험	• 미수행 세포 림프구 감소로 인한 유해한 태아 위험성과 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 임신에 대한 잠재적 영향이 규명되었음.					
발암성	• 미수행 ICH S9 및 ICH S6(R1)에 따른 진행성 암 및 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 요구되지 않음					
국소내성	• 미수행(반복 1개월(시험 17GR290) 및 3개월(시험 20GR302) 시험으로 대체) - 주사 부위에 최소 또는 중등도의 염증					

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/주)	GLP 준수	study #
기타독성시험						
항원성	• 미수행(반복 1개월(시험 17GR290) 및 3개월(시험 20GR302) 피하투여로 대체)					
면역원성	인간 전혈	In-vitro		• 0.05, 0.5, 50μg/ml(n=8) - 염증성 사이토카인(예: TNF-α, IL-2 및 IFN-γ)을 유도	×	17GR008
불순물	인간 PBMC	In-vitro		• 0.0032~50nM(n=4) - 낮은 수치로 영향을 받을 가능성이 낮음	×	22LJ023
조직교차 시험	인간 및 원숭이(시노몰구스)	In-vitro		[BCMA expression] • 원숭이(n=2), 사람(n=5) - 인간 및 원숭이 혈액의 BCMA 세포는 비슷한 표현형 - 원숭이 조직에서 BCMA 세포는 드물고(백혈구의 0.4% 미만) 골수에서 가장 풍부하며, B 세포보다 더 성숙한/말단 분화 표현형	×	22LJ024
	인간 조직	In-vitro		[조직교차 예비] • 1, 5μg/ml(n=2) • 항목: 소뇌, 신장, 림프절, 비장, 흉선, 편도선 - 양성 및 음성 대조군에 사용하기 적합함	×	16LJ087
	인간 및 원숭이(시노몰구스)	In-vitro		• 1, 5μg/ml(원숭이; n=2, 사람; n=3) - 원숭이와 인간 조직에서 유사함 - 대부분의 조직에 있는 단핵세포의 막과 세포질, 골수에서 예상된 염색을 보임	○	16LJ088

[1] MTD

[2] Vehicle consisting of phosphate buffered saline (PBS), Ca2+ and Mg2+ free, was used to dose the control animals

[3] NOAEL

[4] 20 mM Histidine, 85 mg/mL Sucrose, 0.2 mg/mL Polysorbate 80, 0.05 mg/mL Edetate Disodium, pH 5.8

[5] LOAEL

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 군당 1~2마리의 암수컷(3, 6mg/kg은 수컷만 각각 1마리, 15mg/kg은 암수컷 각각 2마리임) 시노몰구스 원숭이에 엘라나타맙 3, 6, 15mg/kg 용량으로 단회 피하 주사 후 2주간 관찰 후 MTD는 6 mg/kg임. 사망례는 관찰되지 않았으나 15mg/kg SC 투여 그룹은 제한적인 수의 동물에서 간헐적으로 위장관 관련 관찰사항(물변), 피부 관련 관찰사항(다양한 부위의 분홍색/적색 변색) 및 활동 감소를 유발함. 모든 용량은 최소 내지 중등도의 체중 감소와 구토를 유발함(보통 제 1일에 한정됨). 엘라나타맙의 약리학과 일치하는 생체 표지자 변화(ASC 및 B 세포 감소, 혈청 단백질, 총 림프구 및 T 세포의 변화, 사이토카인 증가)는 모든 용량에서 관찰됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 사이노몰거스 원숭이에 10일 반복 정맥 투여

- 군당 2마리의 암수컷 시노몰구스 원숭이에 엘라나타맙 0(PBS) 0.1, 0.3mg/kg 및 Hinge mAb(항체 대조군) 0.1mg/kg 용량으로 2회(1일, 8일) 정맥 주사 투여 후 사망례 없음. 약물 투여 군에서 시험물질 관련 구토가 관찰되었으며, ≥0.1mg/kg군에서 시험물질 관련 사료 섭취량의 감소 및 ≥0.1mg/kg군에서 혈소판, 백혈구, 림프구, 단핵구, 총 단백질, 글로블린, 알부민이 감소되었으며, 피브리노겐 및 알부민/글로불린 비율이 증가함. ≥0.1mg/kg군에서 사이토카인(IL-2, IL-6, IL-10 및 IF-ψ)이 증가되었으며, 투여 2일째 CD4 T세포, CD8 T세포 및 NK 세포수의 일시적인 감소가 관찰되었으나, 10일째 대조군과 비슷한 수준으로 회복됨. B세포는 10일차에 0.03x 수준으로 감지할 수 없는 수준으로 감소됨. 활성화 마커인 CD69를 발현하는 CD4 T세포 및 CD8 T세포의

비율에서 시험물질 관련 증가가 0.1mg/kg군에서 관찰되었으며, 13.16~156.32x(CD4 및 CD8 T 세포)로 관찰됨. ≥0.1mg/kg에서 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cell; PBMCs), 비장, 골수에서 항체 분비 세포(Plasma cells and plasmablasts; ASCs)의 비용량 의존적이고 거의 완전한 고갈이 관찰되었으며, 비장 무게 증가가 관찰됨.

4.2.2.2. 시노몰구스 원숭이에 1개월 반복 정맥 투여

- 군당 3마리의 암수컷 시노몰구스 원숭이에 엘라나타맙 0.01, 0.5, 0.3mg/kg 용량으로 1회/주(총 5회) 정맥 주사 투여 후 사망례 없음. 약물 투여 군에서 구토 및 피부 변색(눈꺼풀, 복부, 앞다리 및 서혜부 주변)이 관찰되었으나 산화 아연크림으로 치료됨. 심박수(HR), RR-, PR-, QRS-, QT-, QTc-간격 및 ECG의 변화 없으며, 0.05mg/kg군에서 QRS-간격이 통계적으로 유의하게 증가했지만, 변화의 작은 크기 및 용량 반응 부족으로 약물관련으로 간주되지 않음. ≥0.01mg/kg에서 암수컷 모두 림프구가 감소(0.18~0.58x)되었으며, 30일째 ≥0.01mg/kg군에서 글로불린 감소(0.56~0.83x), 총단백질 감소(0.78~0.914x), 알부민/글로불린 증가(1.2~1.83x) 및 30일째 투여 6~8시간 후에 사이토카인 IL-6, IL-10 및 IFN-ψ 증가(1.78~858.98x)가 관찰됨. 약물투여 모든 동물에서 B세포, T세포의 수가 기준선에서 감소함. NK 세포는 0.1mg/kg군의 2마리(암수컷 각각 1마리)에서 0.18 및 0.42x 감소하였으며, ≥0.3mg/kg군의 모든 동물은 0.11~0.38x 감소함. 림프 장기(비장, 림프절, GALT) 내 림프구 세포충실성이 증가 및 감소했으며, NOAEL은 0.3mg/kg로 확인됨.

4.2.2.3. 시노몰구스 원숭이에 1개월 반복 피하 투여

- 군당 3마리의 암수컷 시노몰구스 원숭이에 엘라나타맙 0.3mg/kg 용량으로 1회/주(총 5회) 피하 주사 투여 후 사망례, 임상 징후, 체중 변화, 사료 섭취량 변화 없음. 0.3mg/kg군의 수컷 3/3마리, 암컷 2/3마리가 투여 6시간 후에 IL-2(11.9x), IL-6(445x), IL-10(825x) 및 INF-ψ(86.18x)가 증가하였으나 TNF-α는 변화 없음. 수컷 2/3마리, 암컷 3/3마리에서 주사 부위 염증이 관찰되었으며, ADA 발생률은 16.7%(1/6마리)로 관찰됨. 성별에 따른 Cmax 및 AUC168 차이는 없으며, 1일 및 22일 평균 AUC 결과에 따라 거의 축적되지 않음. NOAEL은 0.3mg/kg로 확인됨.

4.2.2.4. 시노몰구스 원숭이에 3개월 반복 피하 투여

- 군당 3마리의 암수컷 시노몰구스 원숭이에 엘라나타맙 0, 0.3, 3, 6mg/kg 용량으로 1회/주 피하 주사 투여 후 모든 용량에서 약물 면역억제 효과로 인한 2차 세균 및 바이러스 감염에 기인한 감염 및 반사상태가 관찰됨. 안락사 대상 동물외에 활동 감소, 측면 횡와위, 물변/무른 변/점액성 대변, 굽은 자세, 구토 및 피부 긴장도 감소와 체중 및 사료 섭취량이 감소함. ≥0.3mg/kg/주에서 산발적으로 붉은 피부 변색 및 점상출혈이 관찰되었으며, 낮은 pH 소변 및 다량의 혈액이 검출되었음. 모든 동물에서 비장(림프 소포의 세포충실성 감소), 액화, 장간막 및 배수 림프절(림프구 세포충실성 감소) 및 장 관련 림프 조직(림프구 세포충실성 감소)의 현미경적 소견이 있었으며, 순환 IgA, IgM 및 IgG의 이상 감소, 그리고 예정 안락사까지 이어진 순환 ASC 및 B 세포의 거의 완전하고 지속적인 고갈이 포함됨. ASC와 면역글로불린의 감소되었으며, ≤3mg/kg/주의 암수컷에서 신장 무게 증가 및 ≤3mg/kg/주 수컷, 0.3mg/kg/주 암컷에서 흉선이 감소됨. 수컷의 모든 용량에서 최소 또는 경미한 단핵 침윤물이 양측에 관찰되었으며, 면역글로불린(순환 순환 IgA, IgM 및 IgG 감소, 순환 ASC 및 B 세포 고갈)의 감소, 세포 침윤/염증/혈전/괴사, 병변내 세균집락 및 다수 장기와 관련된 바이러스 내포체 관찰, 적혈구 질량 감소, 망상 적혈구 증가, 총 T세포(CD4+ T세포 및 CD8+ T세포)의 일과성 감소, NK 세포의 변동, 그리고 활성화(CD69+) CD4+ T세포 및 CD8+ T세포와 증식(Ki-67+) CD4+ 및 CD8+ T세포 백분율의 증가, 사이토카인

(IL-2(최대 105.14x), IL-6(최대 1,349.14x), IL-10(최대 1,166.71x) 및 IFN-ɣ(최대 296.01x))의 증가, L-2RA(최대 18.96x)의 증가가 관찰됨. ADA 발생률은 33.3%(2/6 마리)였으며, 항정상태 노출은 제 43일 또는 그 전에 도달함. 무독성량(NOAEL; No Observed Adverse Effect Level)은 규명되지 않았으며, 확실중독량(LOAEL; Lowest Observed Adverse Effect Level)은 0.3mg/kg/주임.

4.2.3. 유전독성 시험 (CTD 4.2.3.3)

- [미수행]

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 4.2.3.5)

- [미수행] 성적으로 성숙한 암수컷 사이노몰거스 원숭이에서 핵심 1개월 및 3개월 반복시험에서 암컷 생식 기관에 대한 소견 없음. 3개월 시험에서 수컷 부고환에서 유해하지 않은 현미경 소견이 관찰되었으며, 최소 내지 경증의 단핵 침윤이 양측으로 나타났지만, 생식 기능에 부정적인 영향을 줄 것으로 예상되지 않음.

4.2.4.1. 수태능 및 초기 배자 발달

- [미수행]

4.2.4.2. 배·태자 발달

- [미수행]

4.2.4.3. 모체 기능을 포함한 출생 전과 후의 발달

- [미수행]

4.2.4.4. 어린 동물 대상 시험

- [미수행]

4.2.5. 발암성 시험 (CTD 4.2.3.4)

- [미수행]

4.2.6. 국소내성

- [미수행]

4.2.7. 기타 독성시험

4.2.7.1. 광독성

- [미수행]

4.2.7.2. 항원성

- [미수행]

4.2.7.3. 사람 전혈을 이용한 면역 독성 시험

- 사이노몰거스 원숭이에서 엘라나타맙을 생체 내 투여 했을 때 BCMA+ 세포 및 면역글로불린이 감소하고 체액 면역의 손실로 이어졌으며 3개월 동안 감염 관찰사항이 증가했음. T세포 및 NK 세포의 재분포도 관찰되었으며, 혈액 및 조직 내 이들 세포 집단의 일과성 감소로 특성이 규명되었음. 정상 사람 전혈 및 PBMC에서 엘라나타맙으로 수행되었음. 약리학에서 예상되는 바와 같이, 엘라나타맙은 염증성 사이토카인(예: TNF-α, IL-2 및 IFN-ɣ)을 유도했음.

4.2.7.4. 불순물에 대한 시험

- 기증자 4명의 사람 PBMC에서 동질이합체(CD3 동질이합체 또는 BCMA 동질이합체) 및 절단된 엘라나타맙이 평가되었으며, 최대 5% 동질이합체 또는 10% 절단된 엘라나타맙에의한 사이토카인 관련 안정성 위험을 초래할 가능성이 없음.

4.2.7.5. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 혈액에서 BCMA 발현

- 원숭이에서 BCMA+ 세포는 백혈구에서 드물었고, 골수에서 가장 풍부했으며 사람과 유사했음.

4.2.7.6. 조직 발현 및 교차 반응성 시험

4.2.7.6.1. 인간 조직에서 조직 교차 시험

- 원숭이 및 사람 조직에서 0.5 ~ 20μg/ml 범위의 엘라나타맙처리시 MM.1S 골수종 세포(CM0788-1) 또는 Pan T 세포(CM0860-1)에서 염색 빈도 및/또는 강도의 감소가 관찰되지 않았으나 인간 조직의 림프구 막과 세포질을 염색했음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 약물은 피하주사제이며, 단회 및 반복독성시험은 정맥 및 파하투여로 2개의 투여경로로 시험을 진행하였음.
- 의약품 등의 독성시험 기준의 단회 투여 독성 시험 시 투여 경로는 적어도 2개의 투여 경로로 시험해야한다고 명시되어 있으며, 단회투여는 피하투여인 1개의 경로로 시험하였지만, 반복투여시험시 정맥 및 피하의 경로로 2가지로 실험하여 인정 가능함. 또한, 반복 투여독성시험시 투여 경로는 원칙적으로 임상적용경로로 하기에 적절하게 수행되었음.
- 단회 투여시험은 원숭이에 3, 6, 15mg/kg의 용량으로 단회 피하 투여후 독성을 관찰하여 투여용량을 설정하기 위한 예비시험으로 Non-GLP 기관에서 수행하였으며, MTD는 6mg/kg임. 사망례는 관찰되지 않았으나, ≥ 3mg/kg에서 다양한 독성 변화가 관찰되었기에 반복시험으로는 ≥3mg/kg로 설정하여 시험하였음. 다만 암수컷 각각 충분한 수로 수행하지 않았음(저·중농도는 1마리의 수컷만 수행).
- 원숭이로 10일, 1개월 정맥 및 1개월, 3개월 피하로 최대 6mg/kg/주로 반복독성 시험한 결과, 1개월 피하 시험에서 NOAEL이 0.3mg/kg/주이며, 3개월 피하 시험에서 LOAEL이 0.3mg/kg/주임. 1개월 및 3개월 피하투여 시 주사 부위 염증이 관찰되었으며, 3개월 반복 시험의 경우 면역억제 및 2차 감염과 함께 모든 용량에서 약물 관련 빈사 및 안락사가 관찰되었으며, 임상 관찰, 사료 섭취량, 임상병리학 및 혈액학에서 다양한 변화가 관찰되었음. 또한 노출을 통하여 안전마진을 확인하였을 때 임상용량 1,000μg/ml(76mg 고정용량) SC과 비교한 결과 0.3mg/kg/주의 Cmax 및 AUC 값의 안전 마진은 1개월 및 3개월 시험에서 0.1배 및 0.2배의 수준으로 높지 않음.

- 유전독성시험은 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 필요하지 않기에 수행되지 않았음.
- 생식발생독성시험은 미수행하였으며, 원숭이로 1개월 및 3개월 반복투여독성시험의 결과, 암컷 생식기관에 대한 소견은 관찰할 수 없었지만 3개월 시험에 한하여 수컷의 모든 용량에서 부고환의 유해하지 않은 소견이 관찰되었음. 또한, 본 약물은 B세포 림프구 감소로 인한 사이토카인방출증후군(CRS)를 유발하여 태아에 해를 끼칠 가능성이 있으며, 이로 인한 추가적인 비임상 생식발생독성연구는 필요하지 않을 것으로 사료됨. 또한, '사용상의주의사항'의 1. 경고의 사이토카인 방출증후군의 "생명을 위협하거나 치명적인 반응을 포함한 CRS가 이 약을 투여받은 환자에서 발생할 수 있다"라고 기재되어 있으며, 6. 임부 및 수유부에 대한 투여에 "임부에 이 약 사용은 권장되지 않는다"고 기재되어있음.
- 발암성시험은 진행성 암 및 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 요구되지 않기에 수행되지 않았음.
- 국소내성은 1개월 및 3개월 반복시험으로 대체하였으며, 주사 부위 최소 또는 중등도의 염증이 관찰되었음. 또한 사용상의 주의사항 3. 이상반응의 2) 이상반응표의 전신 및 투여부위의 주사부위반응이 매우 흔하게로 기재되어 있음.
- 사람 전혈로 면역독성시험을 확인한 결과, 염증성 사이토카인 TNF-α, IL-2 및 IFN-γ)가 증가됨
- 인간 및 원숭이로 조직 교차시험한 결과, 대부분의 조직에 있는 단핵세포의 막과 세포질, 골수에서 예상된 발현이 관찰됨. 또한 사람 및 원숭이 조직의 상피염색이 세포질에 나타나는 특성이 있었고 mAb는 세포질에 접근하지 않는 것으로 예상되므로, 예상되지 못한 상피 염색은 독성학적 유의성이 거의 없고 임상 관련성이 낮은 것으로 간주됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.6.2.2.)

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
엘라나타맙의 결합 동력학 및 친화도	Biacore 바이오센서 측정(SPR, BLI)	in vitro	1) 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이, 인간 BCMA 및 사이노몰거스 원숭이, 인간 CD3δε에 대한 결합 평가 -BCMA에 대한 Kd 값: 인간 0.038 nM, 원숭이 0.057 nM, 마우스 1.5 nM, 랫드 5.4 nM CD3δε에 대한 Kd 값: 인간 17 nM, 원숭이 14 nM 2) 인간, 사이노몰거스 원숭이, 랫드, 마우스의 N-terminal CD3δε 펩타이드에 대한 결합 - 1 μM에서 N-말단 마우스 및 랫트 CD3ε 펩타이드에 대한 결합을 보이지 않음 3) 사이노몰거스 원숭이 및 인간 신생아 FcRn에 대한 결합	×

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
표 2.6.2-2. 신생아 Fc 수용체 및 Fc-γ 수용체에 대한 엘라나타맙의 결합 친화도
<table>
<tr><td colspan="4">Kinetics and Affinities of PF-06863135 Against Human and Monkey FcRn by SPR at 37°C</td></tr>
<tr><td>Antigen</td><td colspan="2">Sample</td><td>KD (SD)</td></tr>
<tr><td>hFcRn</td><td colspan="2">PF-06863135</td><td>800 nM (25)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>800 nM (38)</td></tr>
<tr><td>cyFcRn</td><td colspan="2">PF-06863135</td><td>400 nM (62)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>700 nM (47)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Kinetics and Affinities of PF-06863135 Against Human Fcγ Receptors by SPR at 25°C</td></tr>
<tr><td>Antigen</td><td>Antibody</td><td>ka x 10^6 M^-1s^-1 (SD)</td><td>kd x 10^-5s^-1 (SD)</td><td>KD (SD)</td></tr>
<tr><td>hFcγRI</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 1 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 1 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>2.9 (0.23)</td><td>9.0 (0.045)</td><td>3.1 x 10^-11 (2.5 x 10^-12)</td></tr>
<tr><td>hFcγRIIA-131H</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>ND</td><td>ND</td><td>1.0 x 10^-6 (3.0 x 10^-8)</td></tr>
<tr><td>hFcγRIIA-131R</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>ND</td><td>ND</td><td>1.1 x 10^-6 (3.0 x 10^-8)</td></tr>
<tr><td>hFcγRIIB</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>ND</td><td>ND</td><td>3.6 x 10^-6 (4.4 x 10^-7)</td></tr>
<tr><td>hFcγRIIIA-158F</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>ND</td><td>ND</td><td>1.4 x 10^-6 (3.6 x 10^-8)</td></tr>
<tr><td>hFcγRIIIA-158V</td><td>PF-06863135</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>Ab19_hIgG2ΔA-D265A</td><td>ND</td><td>ND</td><td>NB at 5 μM</td></tr>
<tr><td></td><td>6058-hIgG1</td><td>ND</td><td>ND</td><td>3.2 x 10^-7 (1.6 x 10^-8)</td></tr>
</table>
KD value for hFcγRI is the ratio of the kinetic rate contents, KD=kd/ka. KD values for hFcγRIIA-131H, hFcγRIIA-131R, hFcγRIIB, hFcγRIIA-158V and hFcγRIIA-158F were derived from steady-state analysis. N=3 for each receptors.

4) 엘라나타맙에의한 hAPRIL/hBCMA 및 hBAFF/hBCMA 상호작용 차단
- hBCMAdp 대한 hAPRIL 또는 hBAFF의 관찰 가능한 결합이 없음
</td><td></td></tr>
<tr><td>T 세포에 대한 엘라나타맙의 결합 친화도</td><td>Biacore
바이오센서
측정(SPR, BLI)</td><td>in vitro</td><td>· 인간, 사이노몰거스 원숭이, 마우스, 랫드의 CD8+ T 세포에 대한 결합
- 원숭이 및 인간 CD3+CD8+ T 세포의 완건한 염생을 보임
- 마우스 또는 랫드 T 세포에는 결합을 보이지 않음</td><td>×</td></tr>
<tr><td>세포 표면 BCMA에 대한 엘라나타맙의 결합</td><td>Flow cytometry(FACS)</td><td>in vitro</td><td>1) CHO-BCMA 및 CHO 세포주에 대한 결합
- 엘라나타맙은 CHO-BCMA 세포에 결합했으나 CHO 세포에 결합하지 않음

2) BCMA를 발현하는 골수종 세포주 패널에서 BCMA 발현 정량화
- SABC 범위가 세포당 1,960~16,291개 수용체로 광범위한 세포 표면 BCMA 발현 관찰

3) 엘라나타맙에 의한 BCMA에 대한 결합 평가
- 0.1μM에서 포화 결합이 입증됨
- 결합 수준은 대부분 세포 표면 BCMA 발현과 상관관계가 있음</td><td>×</td></tr>
<tr><td>엘라나타맙의 세포독성 T 림프구 활성</td><td>Flow cytometry(FACS)</td><td>in vitro</td><td>1) BCMA 의존적 세포독성 활성 평가
- EC50 = 1.23pM

2) 내인성 BCMA를 발현하는 골수종 세포주에 대한 세포독성 활성
- EC50 = 2.1pM~748.2pM

3) CTL 활성과 상대 세포 표면 BCMA 발현과 상관관계
- r2 = 0.5445로 유의하지 않았음(p=0.0941)

4) 엘라나타맙 노출시 T 세포 활성화 표지자인 CD69 및 CD25 발현 평가
- CD69 및 CD25 모두 CD8+ T 세포에서 용량 의존적 방식으로 상향조절 되었음(CD69의 EC50 = 2.9pM~43.2pM, CD25의 EC50 = 9.4pM~115.3pM)

5) 엘라나타맙에 의해 매개된 골수종 세포주 사멸과 인간 사이토카인 방출의 상관관계
- 세포독성 T 림프구 분석 종료 시 상층액 내 TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 수준 증가함</td><td>×</td></tr>
<tr><td colspan="5">In vivo</td></tr>
</table>

동소 골수종 모델에서 항종양 활성	NSG 마우스 (n=7-10/group)	단회 또는 2회 투여 (IV)	·인간 T 세포가 생착된 확립된 동소 골수종 모델에서 엘라나타맙의 항종양 활성 - 각기 다른 수준의 BCMA를 발현하는 3가지 MM 세포주 MM.1S, OPM2, MOLP8 이식한 동물모델 사용 - MM.1S, OPM2, MOLP8 이식모델: 단회 투여한 모든 그룹에서 유의하게 종양 증식 감소 - MOLP8 이식모델: 2회 반복투여 및 단회 투여시 유의하게 종양 퇴행 연장	×
동소 골수종 모델에서 레날리도마이드와 엘라나타맙의 병용시 항종양 유효성	NSG 마우스 (n=9-10/group)	단회 (IV) 또는 반복 (PO,IP)	·인간 T 세포가 생착된 확립된 동소 골수종 모델에서 엘라나타맙과 레날리도마이드 병용의 항종양 활성 - MM.1S 모델에 10 μg/kg 엘레나타맙 IV 투여 + 15 mg/kg/dose/5회/week 레날리도마이드 PO 투여시 엘나타맙 단독요법 대비 강화된 종양 성장 억제하였으나, 통계적으로 유의하지 않음 - MOLP8 모델에 100, 300 μg/kg 엘레나타맙 IV 투여 + 50 mg/kgdose/5회/week 레날리도마이드 PO 투여시 유의하게 강화된 종양 성장 억제를 보임 - 보르테조밉 1 mg/kg/2회/week IP 투여와 레날리도마이드 병용 투여시 미미한 항종양 활성을 나타남	×
동소 종양모델에서 니로가세스타트와 엘라나타맙 병용시 항종양 유효성	NSG 마우스 (n=7/group)	반복 (PO, SC)	·병용 시험을 위한 최적 미만 유효 용량 평가 - 엘라나타맙 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 SC 투여(12일, 19일 26일) - 엘라나타납 0.3 및 1 mg/kg SC 3회 투여시 종양 성장 억제가 유의(각각 1% 및 90% 억제율) 및 생존 유의하게 개선(각각 p<0.0 및 0.001) ·인간 PBMC로 생착된 MOLP8 동소 종양 모델에서 니로가세스타트와 병용시 항종양 활성 - 니로가세스타트 15, 50, 150 mg/kg/dose 단독 투여 또는 SC 3회 투여하는 0.1 mg/kg 엘라나타맙 또는 음성 대조물질 BsAb와 병용 - BsAb와 병용한 그룹은 모든 용량 수준에서 미미한 종양 성장 억제 및 생존율 증가 보이지 않음 - 엘라나타맙 0.1 mg/kg 단독 투여는 18일에 87% TGI, 21일에 93% TGI로 통계적으로 유의함(각 p<0.001) - 엘레나타맙과 병용한 3가지 용량 수준의 니로가세스타트 병용시 엘라나타맙 단독요법 대비 TGI가 유의함(21일에 p<0.001). 엘라나타맙과 병용투여한 15 및 50 mg/kg 그룹은 생존율을 유의하게 향상(34일에 , p<0.05 및 0.01)	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	-	-	별도시험 미수행	-
심혈관계	사이노몰거스 원숭이	1 또는 3개월 반복 투여 (SC)	(1개월 반복투여) - 엘라나타맙 0.01, 0.05, 0.3 mg/kg/dose 1개월 동안 주 1회(총 5회) 투여 - NOAEL 0.3 mg/kg/dose - 엘라나타맙 관련 임상적 징후 관찰되지 않음 - 주사 부위에 최소 또는 중등도 염증 관찰되었으나 표피와 부속기관이 손상되지 않았고(기능 손실 없음) 관련 임상 징후나 육안 소견이 없었음 (3개월 반복투여) - 엘라나타맙 0.3, 3, 6 mg/kg/dose 3개월 동안 매주 1회(총 14회) 투여 - LOAEL(최저부작용수준) 0.3 mg/kg/week - 0.3 mg/kg/week 이상 투여시 예정되지 않은 안락사(2참 감염과	○

			관련있을 가능성 있음) 및 임상 징후에는 활동 감소, 측면 누움, 액체/부드러운/점액성 대변, 구부러진 자세, 구토 및/또는 피부 팽만감 감소, 체중 및 또는 음식 섭취 감소가 나타남 - 심전도/심박수 평가에서 약물관련 변경 사항은 없음(ECG 파라미터: HR, RR-, PR-, QRS-, QT-, QTc 간격)	
호흡기계	-	-	별도시험 미수행	-
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
- 미수행				

5.2. 효력시험(CTD 2.6.2.)

5.2.1. 1차 약력학(CTD 2.6.2.1)

5.2.1.1. In Vitro

- 엘라나타맙은 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이, 인간 BCMA-Fc에 각각 1.5 nM, 5.4 nM, 57 pM, 38 pM Kd값으로 결합함.
- N-말단 마우스 및 랫드 CD3ε 펩타이드에 결합하지 않음(엘라나타맙 1μM).
- 원숭이 FcRn은 엘라나타맙 및 동형 대조물질에 각각 400 nM 및 700 nM Kd값으로 결합 및 인간 FcRn은 800 nM로 결합함.
- 인간 FcγR(FcγRI, FcγRIIA-131H, FcγRIIA-131R, FcγRIIB, FcγRIIIA-158F, FcγRIIIA-158V)에 대해 엘라나타맙 및 동형 대조물 모두 결합하지 않음.
- BCMA는 BAFF 및 APRIL 리간드에 결합하는 특성이 있으며, 엘라나타맙은 hAPRIL/hBCMA 및 hBAFF/hBCMA 상호작용을 차단함.
- 엘라나타맙은 CHO-BCMA 세포에 결합하여 EC50=1.23 pM로 강력한 세포독성 활성을 보임.
- BCMA를 발현하는 골수종 세포주(JIN3, MM1S, OPM2, L363, KMS-12-BM, MOLP8)에 엘라나타맙(0.00016 ~ 0.5 μM) 처리시 거의 0.1 μM 농도에서 결합 포화가 나타났으며, 세포 표면에 발현된 BCMA 발현량과 상관관계가 있음. 다만, 세포독성 활성과 BCMA 발현간에 상관간계는 관찰되었으나(r2=0.5445) 통계적으로 유의하지는 않음(p=0.0941)
- 엘라나타맙은 CD69 및 CD25에대해 각각 EC50=2.9pM~43.2pM, 9.4pM~115.3pM로 T 세포를 활성화시켰으며, 상층액에서 TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 수준이 증가되어있었음.

5.2.1.2. In Vivo

- 면역결핍 NSG 마우스(n=7~10/group)에 인간 T 세포를 이식하여 BCMA 발현양이 다른 MM1S, OPM2, MOLP8 세포주를 이식하여 엘라나타맙 10, 30, 100 μg/kg 단회 투여함. 모든 용량 투여군에서 지연된 종양 성장을 보임. BCMA 발현양이 적은 MOLP8 세포주가 이식된 마우스에 엘라나타맙 300 μg/kg IV 2회 투여시 1회 투여 대비 유의한 종양 감소를 보임.
- 면역결핍 NSG 마우스(n=6~10/group)에 인간 T 세포를 이식하여 MM1S, MOLP8 세포주를 이식하여 엘라나타맙 0.01, 0.1, 0.3 mg/kg(IV), 레날리도마이드 15, 50 mg/kg(PO), 보르테조밉 1 mg/kg(IP)와 병용 투여 후 종양 성장 측정. MM1S 및 MOLP8 모델에서 단회 투여 후 엘라나타맙 단독 투여시 종양 성장을 억제함. 반면, MM1S 모델에서 레날리도마이드 투여에의한 항종양 활성은 미미했음. MM1S 모델에서 레날리도마이드와 엘라나타맙 병용 투여는 단독 투여 대비 강한 종양 성장 억제를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않음. MOLP8 모델에서 보르테조밉과 레날리도마이드 병용 투여는 미미한 항종양 활성이 나타났으나, 레날리도마이드와 엘라나타맙의 병용 투

여는 유의하게 강화된 종양 성장 억제를 보임(P<0.01).

- 인간 PBMC가 생착된 NGS 마우스(n=7/group)에 MOLP8 세포주를 이식하여 엘라나타맙과(0.01~1mg/kg, SC QW×3 투여) 감마 세크레테아제 억제제(GSI)인 니로가세스타트(15, 50, 150 mg/kg, SC, QW×3 투여)와 병용 투여 후 항종양 활성 평가. 엘라나타맙 단독 투여시, 0.3 또는 1 mg/kg 투여군에서의 생존율을 유의하게 개선시켰음(P<0.01, 0.001). 니로가세스타트 단회 투여시 모든 용량군에서 미미한 항종양 효과를 보임. 엘라나타맙 0.1 mg/kg와 니로가세스타트 병용 투여시 단독요법대비 유의하게 종양 억제률이 증가함(21일, P<0.001). 다만, 고용량 니로가세스타트 150 mg/kg와 병용투여한 그룹에서 유의한 생존 연장은 보이지 않음.

5.2.2. 2차 약력학(CTD 2.6.2.2)

- 미수행

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
심혈관계	in vivo	·사이노몰거스 원숭이에 1개월 동안 주 1회(총 5회) 엘라나타납(0.01, 0.05, 0.3 mg/kg/dose) SC 투여 후 약물관련 임상적 징후 관찰되지 않음. 주사 부위에 최소 또는 중등도 염증 관찰됨. NOAEL 0.3 mg/kg/dose ·사이노몰거스 원숭이에 3개월 동안 주 1회(총 14회) 엘라나타맙 0.3, 3, 6 mg/kg/dose) SC 투여 후 0.3 mg/kg/week 이상 투여시 예정되지 않은 안락사(2차 감염과 관련) 및 활동 감소, 측면 누움, 액체/부드러운/점액성 대변, 구부러진 자세, 구토 및/또는 피부 팽만감 감소, 체중 및 또는 음식 섭취 감소와 같은 임상 징후가 관찰됨. 심전도/심박수 평가(ECG 파라미터: HR, RR-, PR-, QRS-, QT-, QTc 간격)에서 약물관련 변화 없음. LOAEL 0.3 mg/kg/week	○
중추신경계	-	·별도시험 미수행	-
호흡기계	-	·별도시험 미수행	-

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 암/수컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group/sex)에 엘라나타맙(1, 10 μg/kg) IV 투여 후 용량 전반에 걸쳐 평균 반감기(T1/2)는 약 4~6일.
- 암/수컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group/sex)에 엘라나타맙(0.01, 0.05, 0.3 mg/kg) 주 1회 1개월 반복 IV 투여 후 전신노출은 용량 비례적 방식으로 증가, AUC168은 제1일대비 제22일에 높았음. 용량 전반에 걸쳐 평균 축적비는 약 1.6~2.0임. 마지막 검채 채취일인 제29일까지 대부분 동물들에서 정량 가능한 엘라나타맙 관찰됨. ADA 발생률은 약 28%(5/18마리). SC 생체이용률은 약 50%.
- 암/수컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group/sex)에 엘라나타맙(0.3 mg/kg) 주 1회 총 회 SC 투여 후 제22일/제1일 AUC168 축적비: <1.4로 현저한 축적 관찰되지 않음. ADA 발생률은 17%.
- 암/수컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group/sex)에 엘라나타맙(0.3, 3.0, 6.0 mg/kg) 주 1회 총 14회 SC 투여 후 전신 노출은 거의 용량 비례적인 방식으로 증감. AUC168은 제1일 대비 제43일 및 제85일에 더 높았으며, 평균 축적비(제85일 또는 제43일/제1일)는 3.2~7.3배 범위였음. 제43일과 제85일 사이에 현저한 축적은 관찰되지 않았으며, 제43일 또는 그 이전에 항정상태에 도달했음. 정량 가능한 엘라나타맙은 0.3 및 3 mg/kg 용량군에서 제85일

까지, 6 mg/kg 용량군에서 제64일까지 관찰되었음. ADA 발생률은 0.3 mg/kg 용량군에서 2마리만 검출됨.

- 분포, 대사, 배설의 별도의 시험 미수행. 엘라나타맙은 주로 이화학적 분해를 통해 대사될 것으로 예상됨.

5.5. 약동학적 약물 상호작용

- 미수행

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 시험에서 사람과 사이노몰거스 원숭이와 유사한 결합상수(Kd)값으로 BCMA와 CD3에 결합하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 사이노몰거스 원숭이가 효력시험을 평가하기에 적절한 종임을 알 수 있음(hBCMA 0.038nM, cyBCMA 0.057 nM, hCD3 17 nM, cyCD3 14).
- 인간 FcγR(FcγRI, FcγRIIA-131H, FcγRIIA-131R, FcγRIIB, FcγRIIIA-158F, FcγRIIIA-158V)에 대한 엘라나타맙의 결합력은 없었으므로 해당 수용체 결합으로인한 면역반응은 예상되지 않으며, 엘라나타맙이 hAPRIL/hBCMA 및 hBAFF/hBCMA 상호작용을 차단하는 것을 확인하였음.
- BCMA가 다양하게 발현된 6가지 MM 세포주(JIN3, MM1S, OPM2, L363, KMS-12-BM, MOLP8)에 대한 엘라나타나맙의 결합을 평가하였으며, CD3+ 인간 T 세포를 같이 배양 시켰을 때 EC50 = 2.1 pM~748.2 pM으로 6가지 MM 세포주 모두에 강력한 세포독성을 보임.
- 세포독성 T 림프구 분석을 통해 엘라나타맙 노출시 T 세포 활성화 표지자인 CD69 및 CD25 모두 용량 의존적 방식으로 상향조절 되었으며, 엘라나타맙에 의해 골수종 세포주 사멸은 인간 T 세포에 의한 사이토카인 방출(TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10)이 증가됨.
- in vivo 시험에서 NSG 마우스에 3가지 MM 세포주(MM1S, OPM2, MOLP8)를 이식하여 단회 투여시(10, 30, 100 μg) 종양 퇴행을 보였으며, BCMA가 제일 적게 발현하는 MOLP8 세포주가 이식된 동물모델에서 엘라나타맙 2회 투여시(300 μg) 단회투여대비 종양 성장이 더 지연되었으며, 투여용량이 증가함(0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg, QWx3)에 따라 생존율 증가 및 체중 감소 보호를 보임.
- 추가적으로, 레날리도마이드 또는 니로가세스타트와 병용투여시 MM1S, MOLP8 세포주가 이식된 동물모델에서 엘라나타맙 단독투여 대비 레날리도마이드와의 병용 투여가 항종양 활성에 대해 추후 병용가능성 및 병용투여의 장점을 보여줌. 다만, 니로가세스타트와 병용 투여시(고용량 150 mg/kg 제외) 생존율에서 엘라나타맙 단독 투여 대비 유의한 생존율 증가를 보였지만 종양 성장 억제율(TGI)에 대해서는 엘라나타맙 단독 투여와 유사함.
- 별도의 안정성약리시험은 미수행하였으나 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 1개월 및 3개월 독성시험으로 갈음하였음. 약물관련 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 중대한 독성학적 반응 관찰되지 않으며, 1개월 SC 반복투여 시험시 NOAEL 0.3 mg/kg였으며, 3개월 SC 반복투여 시험시 LOAEL 0.3 mg/kg이었음.
- 사이노몰거스 원숭이에 단회(IV) 및 반복(IV, SC) 투여 후 PK 및 TK 파라미터를 평가하였으며, 단회 투여시(0.001, 0.01 mg/kg) 용량 증가에 따라 AUC값이 증가함. 청소율은 각각 0.0126 및 0.0124 mL/min/kg로 유사하였으며, 반감기(t1/2)는 6일 및 4일이었음.
- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 3개월 SC 반복투여시 0.3 mg/kg가 LOAEL(최소독성용량)로 보이며, 엘라나타맙 투여 후 제1일, 43일, 85일에서 TK 파라미터 비교시 노출은 용량 증가에 따라 증가하였으며 43일과 85일 사이에 항정상태에 도달한 것으로 보임.
- 원숭이 대상으로 SC 투여시 생체이용률은 약 50%임.
- ADA 발생률은 반복투여시 IV 및 SC 투여 모두 관찰되었으며, ADA 양성 동물에서 음성 동물 대비 노출이 전반적으로 낮게 관찰됨.

IV 1개월 반복			SC 1개월 반복	SC 3개월 반복		
0.01 mg/kg	0.05 mg/kg	0.3 mg/kg	0.3 mg/kg	0.3 mg/kg	3.0 mg/kg	6.0 mg/kg
67%	17%	0%	17%	33%	0%	0%

- 별도의 분포, 대사, 배설 시험이 미수행되었으나, 엘라나타맙은 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상되며, IV 단회 투여시 Vss는 약 0.1 L/kg로 혈장에 국한되어 있을 것으로 예상됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수
- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 4건 중, 핵심임상시험으로 C1071003 1건, 그 외의 추가 임상시험 자료로 제출

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법
2상	C1071003 (진행중)	공개, 다기관, 비무작위, 적어도 1개의 PI, 1개의 IMiD, 1개의 anti-CD38 mAb에 불응인 MM 환자에서의 단일요법 <자료마감일> • 안전성・유효성: 2022.10.14. • PK/PD: 2022.6.17. <1차평가변수> • 코호트 A와 B의 유효성 - ORR by IRC	(코호트 A, Pivotal) 이전에 BCMA에 노출된 적이 없는 환자 (코호트 B, Supportive) ADC 또는 CAR-T cell therapy와 같은 BCMA에 노출된 환자	(총) 187명 (코호트 A) 123명 → 유효성, 안전성, PK/PD/IG 모두 포함 (코호트 B) 64명 → 유효성, 안전성, PK/PD/IG 모두 포함	엘라나타맙 SC (C1D1) 12 mg (C1D4) 32 mg (C1D8) 76 mg QW
1	C1071001 (진행중)	공개, Advanced RRMM 환자에서의 IMiD 병용 및 단일로써의 엘라나타맙의 안전성, PK, PD, 임상 활동 (clinical activity) 평가 연구 <자료마감일> • 2022.6.22. <1차평가변수> • Part1: DLTs • Part2: ORR and DOR	RRMM 진행성 다발성 골수종 성인 환자	(총) 101명	(Part 1) • (용량 증량 IV) 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 50 ug/kg, QW • (용량 증량 SC) 80, 130, 215, 360, 600, 1000 ug/kg, QW (Part 1.1) SC - (초기용량) 600 ug/kg - (유지용량) 1000 ug/kg, QW/Q2W (Part 2A) 용량 확장 - SC - (초기용량) 44 mg - (유지용량) 76 mg, QW
1/2	C1071009 (진행중)	공개, 다기관, RRMM 환자에서의 엘라나타맙 단일요법에 대한 2단계 유지용량 및 연장된 투약 간격의 용법 처방 평가 연구	재발성/불응성 다발성 골수종 환자	(총) 45명	엘라나타맙 SC (C1D1) 4 mg (C1D4) 20 mg (C1D8) 76 mg QW

		<자료마감일> • 2022.7.29. <1차 평가변수> • C1 주기 동안 2등급 이상의 CRS 발생 비율			
1	C1071002 (진행중)	공개, advanced RRMM 일본인 환자에서의 단일로써 엘라나타맙의 안전성 및 PK 평가 연구 <1차평가변수> C1 주기(유지용량 포함) 동안의 DLTs	이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD, 적어도 한가지 항 CD38 단일클론 항체 치료를 투여받은 RRMM 일본인 시험대상자	(총) 4명	엘라나타맙 SC (C1D1) 600 ug/kg(유지 용량), 1000 ug/kg (첫번째 치료용량) (이후) 1000 ug/kg QW

6.3. 생물약제학시험

- SC 투여를 위한 엘라나타맙 함량: 10 mg/mL (공정 1), 40 mg/mL (공정 2)

함량	공정 및 제조소	임상시험	기타
10 mg/mL	공정 1, Pfizer, Chesterfield 500 L	1001 파트 1 및 파트 1.1	
40 mg/mL	Wyeth, Andover 2500 L	1001 파트 2A, 1002, 1003, 1009	상용(5mL 바이알)

→ PK, 면역원성, 안전성은 유사

→ 두 제형 PK, 면역원성, 안전성이 유사하였고, 허가용 임상시험 1003에서 시판 예정인 40 mg/mL (공정 2)가 사용되어 생물학적 동등성 평가 미실시

- 전신 엘라나타맙 PK

시험 1001 및 1002의 600 ug/kg 또는 40mg의 엘라나타맙 첫 SC 투여 후 약동학 매개변수 비교 (총 전신 엘라나타맙)

Statistics	10 mg/mL			40 mg/mL		
	AUCtau (day*μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (day)	AUCtau (day*μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (day)
N	19	19	19	15	15	15
Mean	19.0	4.22	6.44	16.1	3.66	6.79
SD	7.50	1.47	1.94	8.72	1.84	1.09
CV(%)	39.4	34.7	30.1	54.2	50.2	16.1

→ AUCtau와 Cmax 추정치의 기하평균은 두 제형 간 매우 유사

→ Tmax 중앙값도 두 제형 간 매우 유사

- 유리 엘라나타맙 PK

시험 1001 및 1002의 600 ug/kg 또는 40mg의 엘라나타맙 첫 SC 투여 후 약동학 매개변수 비교 (유리 전신 엘라나타맙)

Statistics	10 mg/mL			40 mg/mL		
	AUCtau	Cmax	Tmax	AUCtau	Cmax	Tmax

	(day*μg/mL)	(μg/mL)	(day)	(day*μg/mL)	(μg/mL)	(day)
N	19	19	19	14	14	14
Mean	5.49	1.21	6.13	4.88	1.26	6.77
SD	3.11	0.769	2.27	2.58	0.778	1.13
CV(%)	56.6	63.4	37.1	52.8	61.9	16.7

→ AUCtau와 Cmax 추정치의 기하평균은 두 제형 간 매우 유사

→ Tmax 중앙값도 두 제형 간 매우 유사

6.4. 임상약리시험

- 4건 제출

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자대상 PK						
1상	C1071001 (Magnetis MM-1)	단일요법 및 병용요법(레날리도마이드, 포말리도마이드, 덱사메타손)으로 엘라나타맙 용량 증가 시 안전성 및 내약성 평가	FIH, 공개, 다회투여, 다기관, 용량 증량/용량 확장 시험 (안전성, PK, PD 평가) (Part 1) 용량 증량 - Part 1C: 레날리도마이드 병용 - Part 1D: 포말리도마이드 병용 (Part 2) 용량 확장	RRMM 진행성 다발성 골수종 성인 환자 총등록 101명 (PK) 100명 (sBCMA) - Total: 88명 - Free: 73명 (ADA) 100명	(Part 1) 용량 증량 • IV: 0.1 – 50 ug/kg QW • SC: 80-1000 ug/kg QW (Part 1.1) 초기용량 코호트 • 초기용량 600 ug/kg; • 유지용량 1000 ug/kg QW 또는 Q2W (Part 2) 용량 확장 • 초기용량 44 mg; • 유지용량 76 mg QW 6개월 이상 엘라나타맙 QW를 복용하고, 2개월 이상 질환이 안정적(stable disease, SD)인 경우 의뢰자 허락하에 Q2W로 전환	(임상 자료마감일) 22.6.22. (PK/PD 자료마감일) 22.5.17. - 엘라나타맙 투여 용량 증가에 따라 노출 증가 - RP2D 다회 투여에 따라 엘라나타맙 최저농도 중앙값 증가 - SC 투여가 IV 투여에 비해 용량 정규화 총 Cmax가 더 낮음
1상	C1071002 (Magnetis MM-2)	일본인에게 투여된 단일제제 엘라나타맙의 1단계 증량 초회감작 투여	공개, 다기관, 안전성과 약동학 평가 임상시험	이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD,	(1일) 초기용량 600 ug/kg (8일부터, 3주 주기) 유지용량 1000 ug/kg QW 6개월 이상 엘라나타맙 QW를 복용하고, 2개월 이상	(임상 자료 마감일) 2022.5.27. (PK/PD 자료마감일) 22.5.27. - 총 엘라나타맙과

		접근방식이 포함된 RP2D에서의 안전성 및 내약성 평가		적어도 한가지 항 CD38 단일클론 항체 치료를 투여받은 RRMM 일본인 시험대상자 총등록 4명 (PK) 4명 (sBCMA) - Total: 0명 - Free: 4명 (ADA) 4명	SD인 경우 의뢰자 허락하에 Q2W로 전환	유리 엘라라타맙의 Ctrough는 다회 투여 시 증가 - 총 엘라나타맙의 Tmax는 C0D1에 초기용량 600 ug/kg 투여 후 7일이였으며, 1주일 후(C1D1)에 유지용량 1000 ug/kg 투여 후에는 Tmax가 3일에 관찰됨. 유리 엘라나타맙은 Tmax가 0주기와 1주기 유사하였음
2상	C1071003 (Magnetis MM-3) (진행중)	BCMA 표적 요법에 대한 경험이 없는 시험대상자 (코호트 A) 및 이전에 BCMA 표적 요법에 노출된 시험대상자 (코호트 B)의 각 독립 코호트에 대한 엘라나타맙의 유효성(즉, ORR) 결정	공개, 다기관, 비무작위, 적어도 1개의 PI, 1개의 IMiD, 1개의 anti-CD38 mAb에 불응인 MM 환자에서의 단일요법의 안전성·유효성 및 PK/PD 평가	이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD, 적어도 한가지 항 CD38 단일클론 항체에 불응성인 다발성 골수종 환자 총 등록: 187명 (PK) - Total: 187명 - Free: 168명 (sBCMA) - Total: 187명 - Free: 157명 (ADA) 187명	엘라나타맙 SC (C1D1) 12 mg (C1D4) 32 mg (C1D8) 76 mg QW (C7 + PR 이상 유지) 76 mg Q2W	(임상 자료마감일) 2022.10.14. (PK/PD 자료마감일) 22.6.17 - 다회 피하 투여 후, 총 엘라나타맙과 유리 엘라나타맙의 Ctrough 중앙값은 제1주기부터 제7주기까지 시간 경과에 따라 증가 - 제7주기에 투여 요법을 QW에서 Q2W로 전환한 후 Ctrough 감소 - 코호트 A와 B의 PK가 유사하였음 → BCMA ADC 또는 CAR-T에 대한 노출 경험이 총 엘라나타맙과 유리 엘라나타맙의 노출에 미치는 영향 없었음 - ADA 양성과 음성 간의 방문 시점 별 총 엘라나타맙과 유리 엘라나타맙의

						Ctrough 중앙값이 유사하였음 → ADA 존재가 총 엘라나타맙과 유리 엘라나타맙의 노출에 미치는 영향이 미비함을 의미
1/2상	C1071009 (Magnetis MM-9) (진행중)	2단계 증량 초회감작 및 예비투약이 포함된 긴 투여 간격의 고용량 엘라나타맙 단독요법의 투여 용법 평가 (2등급 이상의 CRS 발생률 평가)	공개, 다기관, RRMM 환자에서의 엘라나타맙 단일요법에 대한 2단계 유지용량 및 연장된 투약 간격의 용법 처방 평가 연구	재발성/불응성 다발성 골수종 환자 총 등록: 45명 총: 43명 (PK) - Total: 43명 - Free: 43명 (sBCMA) - Total: 42명 - Free: 39명 (ADA) 43명	엘라나타맙 SC • Part 1 (C1D1) 4 mg (C1D4) 20 mg (C1D8) 76 mg QW (C7 + PR 이상 유지) 76 mg Q2W and/or RP2D(116 mg or 152 mg) Q4W • Part 2A (DL1) (C1D1) 4 mg (C1D4) 20 mg (C1D8) 76 mg QW (C2-C6) 1) 116 mg Q2W 2) 152 mg Q2W (C7 + PR 이상 유지) 1) 116 mg Q4W 2) 152 mg Q4W • Part 2B(용량 확장) Part 2A 투여량 수준 1) 또는 2)에서 선택한 RP2D • Part 2C(탐색적) Part 2A의 투여량 수준 1) 및 투여량 수준 1) 양자의 내약성에 따라 개방	(임상 자료 마감일) 2022.7.29. (PK/PD 자료 마감일) 2022.6.17. - 다회 투여 시, 총 엘라나타맙과 유리 엘라나타맙의 Ctrough 중앙값은 시간 경과에 따라 증가

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

○ **시험 전반에서의 결과 비교 및 분석**

• 투여 용법이 비슷한 시험 1003 및 시험 1009 파트 1의 방문시점 별 총 엘라나타맙 및 유리 엘라나타맙 최저 농도를 비교하였을 때, 엘라나타맙 Ctrough는 투여 첫 주 동안 시험 1009 파트 1에서 시험 1003에 비해 더 낮았으며, 이는 더 낮은 2단계 증량 초회감작 용량 요법을 반영함. 최저 농도는 C1D15부터 두 시험 간에 비슷

• 항정 상태 약물 노출

- 반응을 보인 환자의 경우, 24주 이후의 투여 강도가 Q2W로 감소하므로, 24주에 최대 엘라나타맙 노출이 예상됨
- 76mg QW 투여 24주에 계산된 누적비 중앙값은 유리 및 총 엘라나타맙 AUCtau에 대해 각각 11.2 및 8.0, Cmax에 대해 각각 6.6, 4.8이었음

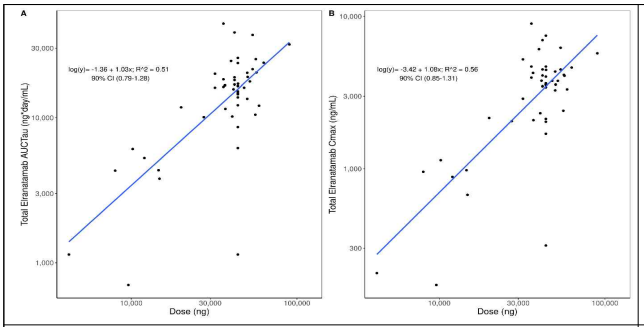
• 용량 비례성

- 시험 1001과 시험 1002의 통합자료를 통해 0.1~50μg/kg IV 및 80~1000μg/kg SC 용량 범위에서 증량 용량 수준에서 단회 엘라나타맙 용량 투여 후 엘라나타맙의 용량 비례성을 평가하였음

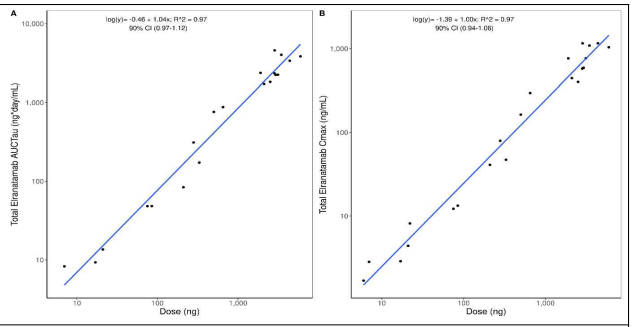
→ (총 엘라나타맙의 AUCtau 및 Cmax)

: SC 투여 후 총 엘라나타맙 AUCtau 및 Cmax 에 대해 추정된 기울기(90% CI) 값은 각각 1.03(0.79, 1.28) 및 1.08(0.85, 1.31)로, 이는 시험한 용량 범위 전반에서 엘라나타맙 노출의 용량 비례적 증가를 시사함

: IV 투여 후 총 엘라나타맙 AUCtau 및 Cmax 에 대해 SC 투여와 유사한 결과가 관찰됨



엘라나타맙 단회 SC 용량 투여 후 총 엘라나타맙 AUC 및 Cmax 와 투여량 간의 관계

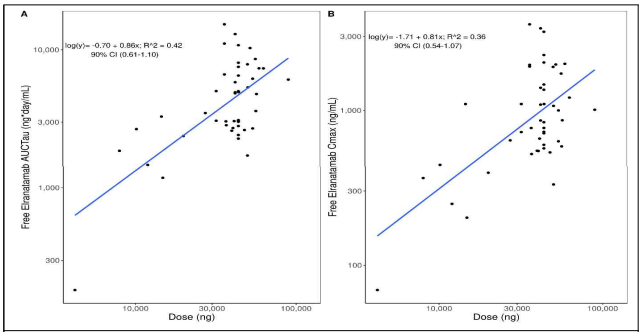


엘라나타맙 단회 IV 용량 투여 후 총 엘라나타맙 AUC 및 Cmax 와 투여량 간의 관계

→ (유리 엘라나타맙의 AUCtau 및 Cmax)

: 보다 높은 용량수준에서, 유리 엘라나타맙 Cmax 및 AUCtau 값은 변동성이 큰 안정기에 도달하는 것으로 보임. 이는 높은 수치의 sBCMA 가 유리 엘라나타맙 농도에 영향을 미칠 수 있으므로 투여량 전체에 걸친 sBCMA 수치의 불균형이나 내재된 PK 변동성으로 인한 것일 수 있음

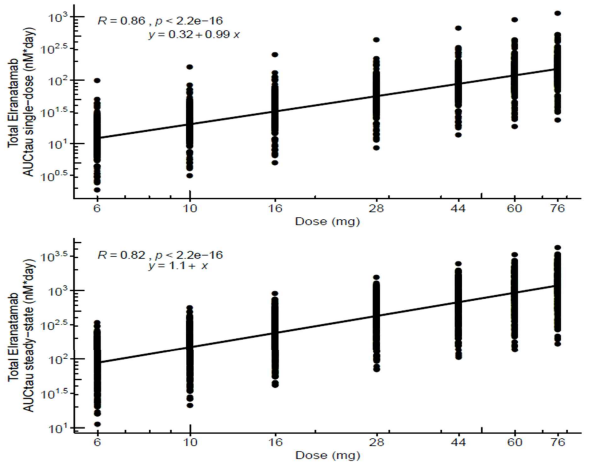
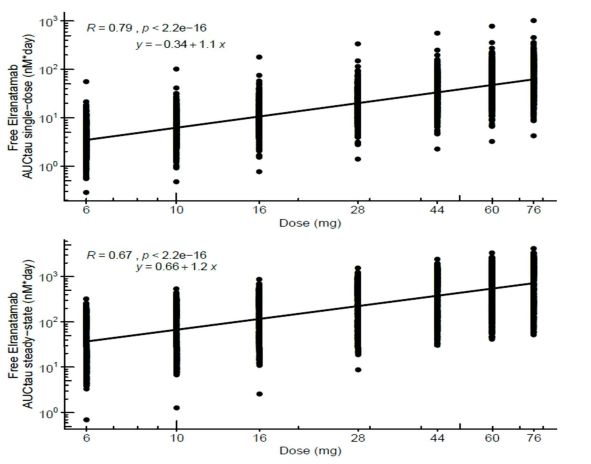
: 0.1μg/kg, 0.3μg/kg, 1μg/kg 투여 코호트의 여러 농도가 분석 정량 한계 미만으로, IV 코호트로부터 이용할 수 있는 유리 PK 자료가 제한적이었음. 따라서, IV 투여 후 유리 PK 에 대한 용량 비례성 분석은 제시되지 않음



엘라나타맙 단회 SC 용량 투여 후 유리 엘라나타맙 AUC 및 Cmax 와 투여량 간의 관계

- 다양한 베이스라인 sBCMA 수치를 고려한 엘라나타맙의 용량 비례성을 평가하기 위해, 시뮬레이션 기반 접근법을 사용. 시험 1001 의 파트 1 에서 평가된 용량(80~1000μg/kg 에 상응하는 고정 용량 등가량, 즉 6~76mg)과 등가인 SC 고정 용량의 PopPK 모델을 이용하여 단회 또는 다회(제 24 주까지) 용량 투여 후 예측되는 총 및 유리 엘라나타맙 Cmax 및 AUCtau 를 시뮬레이션함

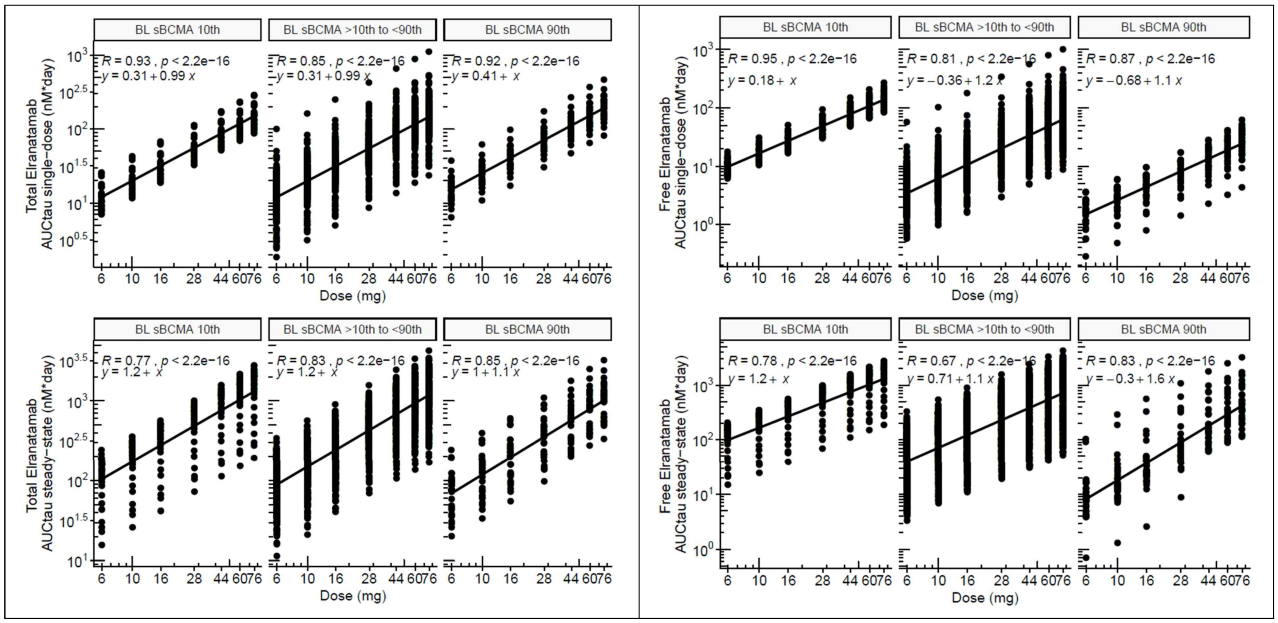
→ 평균적으로, 총 및 유리 엘라나타맙 노출은 SC 경로를 통해 평가한 용량 범위(6~76 mg 고정 용량)에서 대략 용량 비례 방식으로 용량에 따라 증가(선형 회귀 분석의 기울기 값 = 0.98~1.2)

	
단회(상단 패널) 또는 다회(하단 패널) 투여 후 투여량에 대한 개별 총 엘라나타맙 AUCtau 시뮬레이션	단회(상단 패널) 또는 다회(하단 패널) 투여 후 투여량에 대한 개별 유리 엘라나타맙 AUCtau 시뮬레이션

- 베이스라인 sBCMA 수치가 낮은 시험대상자(10 번째 백분위수), 높은 시험대상자(90 번째 백분위수), 중간인 시험대상자(>10 번째 ~< 90 번째 백분위수)에 대해 시뮬레이션 수행하였음

→ 단회 및 다회 용량 투여 후 모든 베이스라인 sBCMA 백분위수에 대한 총 엘라나타맙 노출의 로그-로그 회귀 기울기는 약 1 이었으며, 이는 시뮬레이션된 용량 범위 전반에서 총 엘라나타맙 노출의 용량 비례적 증가를 시사. 총 엘라나타맙 노출은 낮은 sBCMA 백분위수와 높은 백분위수에서 일반적으로 유사한 것으로 나타남. 이는 베이스라인 sBCMA 수치가 총 엘라나타맙 PK 에 영향을 미치지 않음을 나타냄. 단회 또는 다회 투여 후 총 엘라나타맙 Cmax 및 Ctrough 에 대해 유사한 결과가 관찰됨

→ 단회 및 다회 용량 투여 후 모든 베이스라인 sBCMA 백분위수에 대한 유리 엘라나타맙 노출의 로그-로그 회귀 기울기는 베이스라인 sBCMA < 90 번째 백분위수인 시험대상자의 경우 1~1.2 범위로, 노출의 용량 비례적 증가를 시사함. 베이스라인 sBCMA 가 ≥ 90 번째 백분위수인 시험대상자들에서 약 1.6 의 기울기가 관찰되었으며, 이는 용량이 증가함에 따라 노출이 용량 비례보다 더 크게 증가함을 시사함. 이는 베이스라인 sBCMA 가 낮은 시험대상자들과 비교해 이 시험대상자들에서 낮은 투여량에서의 유리 엘라나타맙 분획이 더 낮기 때문일 가능성이 높음



다양한 베이스라인 sBCMA 백분위수에서 단회(상단 패널) 또는 다회(하단 패널) 투여 후 투여량에 대한 개별 총 엘라나타맙 AUCtau 시뮬레이션	다양한 베이스라인 sBCMA 백분위수에서 단회(상단 패널) 또는 다회(하단 패널) 투여 후 투여량에 대한 개별 유리 엘라나타맙 AUCtau 시뮬레이션

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 다변량 분석에서 엘라나타맙의 총 또는 유리 PK는 인종(백인 193명, 아시아인 49명, 흑인 29명), ADA의 존재, 크레아티닌 청소율에 의해 통계적 유의한 영향 받지 않았음
- PopPK 분석에서 연령(만 36세 ~ 만 89세 환자 321명), 성별(남성 167명, 여성 154명)이 엘라나타맙의 총 또는 유리 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음
- 환자 321명(37 ~ 160kg)의 PopPK 분석에서 체중이 CLelranatamab에 대해서는 통계적으로 유의한 공변량이 아니었으나, Vc,elranatamb 에 대해서는 통계적으로 유의한 공변량이었음. 극단적인 체중을 가진 시험대상자들 간에 엘라나타맙 노출의 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았음. 체중은 노출-유효성 또는 안전성 분석에서 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음. 엘라나타맙의 PK, 안전성 또는 유효성에 대한 체중의 임상적으로 관련 있는 영향이 부족하므로, 고정 용량 접근법이 뒷받침됨
- 시뮬레이션 기반 접근법을 통해 기저치 sBCMA에 대한 영향을 평가하였으며, 결과는 6.4.1 참고
- PopPK 모델 결과는 베이스라인 관련 안전성 실험실 측정치(알부민, AST 또는 빌리루빈) 중 어느 것도 최종 모델에서 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음. 경증 간 손상 환자에서의 엘라나타맙 청소율 [ULN 이하의 총 빌리루빈 및 ULN 이상의 AST 또는 ULN 의 1~1.5 배 사이의 총 빌리루빈, N=45]은 정상 간 기능 환자에서의 엘라나타맙 청소율과 유사(N = 278). 경증 간장애에서 투여량 조절은 필요하지 않음. 중등증(총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3.0 × ULN 및 모든 AST)(N=0) 및 중증(총 빌리루빈 > 3.0 x ULN 및 모든 AST)(N=1) 간 손상이 있는 시험대상자로부터 입수된 자료는 제한적임.

- 현행 2021 CKD-EPI 공식에 따른 베이스라인 eGFR(범위: 22.5~125mL/min/1.73 m^2)은 최종 PopPK 모델에서 총 또는 유리 엘라나타맙 노출에 대한 유의한 공변량이 아니었음. 경증 신장애(eGFR 60~89mL/min/1.73m^2, N = 123) 및 중등도 신장애(eGFR 30~59mL/min/1.73m^2, N = 70) 시험 대상자에서의 엘라나타맙 청소율은 신기능이 정상인 시험대상자(eGFR >90mL/min/1.73 m^2, N = 128)와 유사했음. 경증 또는 중등증 신장애에서의 투여량 조절은 필요하지 않음. 중증 신장애(eGFR 15~29mL/min/1.73m^2)는 시험대상자 수가 제한적이어서(n=3) 공변량으로 검정되지 않았으나, 이러한 시험대상자에서 엘라나타맙 청소율 감소 경향은 없었음. ESRD 의 영향은 연구되지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 상용 제형 함량은 40mg/mL 단회투여 바이알로, 시험 C1071001(파트 2A)의 용량 확장단계와 시험 C1071002, C1071003, C1071009 에서 사용됨. 시험 1001의 용량 증량(파트 1) 및 코호트(파트 1.1)에는 10mg/mL의 초기 제형 함량을 사용. 제형 함량(10mg/mL 대 40mg/mL)은 PopPK분석 결과, 엘라나타맙의 유리 또는 총 PK에서 통계적 유의한 차이가 없었음. 하위군 안전성 분석에서도 3가지 함량(2mg/mL, 10 mg/mL, 40mg/mL)간에 3등급 또는 4등급 AE, 중대한 AE 영구 중단, 용량 감소 또는 일시 중단에서 유사한 발생률을 보임

- 공식적인 약물 상호작용 연구는 실시되지 않음. 치료용 단백질은 일반적으로 제거 경로로서 대사 또는 수송을 거치지 않으므로, 소분자 약물의 대사 또는 수송 경로를 통해 치료용 단백질에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 그러나, 엘라나타맙 투여 시작과 관련된 사이토카인의 최초 분비는 CYP450 효소를 억제할 수 있음. 원숭이 및 인간에서 생체 내 사이토카인 수치(예: IL-6)의 증가가 일시적이었으므로, 단계적 용량 증량 일정 동안 상호작용

위험이 가장 높을 것으로 예상됨(혈청 사이토카인 Tmax 중앙값은 일반적으로 단계적 용량 증량 동안 발생했으며, 농도는 첫 번째 투여 주기 동안 계속하여 감소. 따라서, CYP 효소 기질에 대한 엘라나타맙의 PK DDI 위험은 일시적인 것으로 간주됨). 단계적 용량 증량 기간 동안, 치료 지수가 좁은 CYP450 기질을 병용 투여받는 환자들에서 독성 또는 약물 농도를 모니터링해야 함. 병용 의약품의 용량은 필요에 따라 조절해야 함

- 엘라나타맙은 SC 경로를 통해 투여되는 생물학적 제제이므로 음식물의 영향 예상되지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 집단약동학은 시험 1001, 1002, 1003, 1009에서 엘라나타맙 단독 요법을 투여받은 321명의 자료를 통합하여 실시하였으며, 유리 및 총 혈청 엘라나타맙 PK 확인을 위해 TMDD 모델, 일차흡수를 사용하였음
- 총 13,233건이 관찰되었으며, 총 엘라나타맙 PK 관찰 3,739 건, 유리 엘라나타맙 관찰 2,947 건, 총 sBCMA 관찰 3,812 건, 유리 sBCMA 관찰이 2,735 건이었음
- 결과 (약동학 특성)

- **(흡수)**

: 엘라나타맙의 SC 절대 생체이용률(BA)은 56.2%(95% CI; 55.6%, 56.8%)로 추정됨. 모든 용량 수준에서 단회 용량의 엘라나타맙 SC 투여 후 또는 다회 용량 투여 후 Tmax 중앙값은 총 및 유리 혈청 농도 모두에 대해 3~7 일 범위였음

: 엘라나타맙 개발에 사용한 SC 경로는 IV 투여와 비교해 엘라나타맙 Cmax가 감소. 첫 투여 후 24 시간 이내의 엘라나타맙 총 및 유리 최대 혈청 농도(즉, Cmax, 24 시간)는 모든 등급 및 ≥2 등급 CRS 와 관련이 있는 것으로 나타남. SC 용량 투여는 IV 투여에 비해 용량 정규화 총 및 유리 Cmax 가 더 낮았음.

- **(분포)**

: 유리 엘라나타맙 중앙 분포용적에 대한 PopPK 분석 추정치는 4.78L(CV% 69%)였음. 말초 분포용적은 2.83L 로 추정됨. 유리 엘라나타맙 중앙 분포용적은 혈장 용적에 가까우며, 이는 다른 항체에서 관찰된 일반적인 PK 와 일치하는 제한적인 혈관외 분포를 시사함.

- **(대사)**

: 엘라나타맙은 생물학적 제제에 필요하거나 관련이 있는 것으로 간주되지 않으므로, 엘라나타맙을 사용한 대사 시험은 수행되지 않았음. 분자량이 사구체여과 기준치를 초과하는 다른 치료용 단백질과 유사하게, 엘라나타맙은 주로 단핵포식세포계에 의한 세포내이입 후 이화작용 분해에 의해 대사될 것으로 예상됨(Lobo et al, 2004; Mascelli et al, 2007; Vugmeyster et al, 2012).

- **(배설)**

: 엘라나타맙을 이용한 배설 시험은 수행되지 않았음. 선형 청소율 및 일차 흡수 외에 sBCMA 에 대한 엘라나타맙 결합을 설명하는 반기계적 표적 결합 모델은 엘라나타맙 IV 및 SC 투여 후 유리 sBCMA 및 총 sBCMA 의 종단적 프로파일뿐만 아니라 총 및 유리 엘라나타맙 PK 를 기술함.

: 최종 PopPK 분석으로부터 추정된 유리 엘라나타맙 CL 은 0.324L/일(CV% 100%)였음. 엘라나타맙-sBCMA 복합체의 CL 은 0.164 L/일(CV% 79%)였음. 총 엘라나타맙의 겉보기 청소율 (CL/F)은 제 24 주에 주 1 회 다회 투여 후 투여량/시뮬레이션 AUCtau 로 계산된 0.44L/일(69%) 였음. 24 주간의 76mg QW 투여 후 엘라나타맙을 중단하는 시험대상자는 Tmax 후 25(9.6~70)일의 중앙값(5 번째~95 번째 백분위수) 시점에 엘라나타맙의 Cmax 로부터 50% 감소, Tmax 후 130(43~275)일의 중앙값 시점에 Cmax 로부터 97% 감소를 보일 것으로 예상됨.

: Cmax 및 AUCtau 값의 기하평균은 단회 및 다회 투여 후 용량 증가에 따라 증가. 또한, 용량 정규화 AUCtau 및 Cmax는 IV 투여 코호트(0.1~50μg/kg)와 SC 투여 코호트(80~1000μg/kg) 전체에서 일반적으로 일관적. 이 결과는 엘라나타맙 노출이 용량 비례적임을 나타냄. SC 용량 투여는 IV 투여에 비해 용량 정규화 총 Cmax가 더 낮았음

: 엘라나타맙의 유리 PK 와 총 PK 는 선형 청소율과 일차 흡수 이외에 sBCMA 에 대한 엘라나타맙 결합을 설명하는 반기계적 표적 결합 모델을 통해 규명되었음. 모집단 PK 분석에 기반하여, 모집단 중앙값 유리 엘라나타맙 청소율(CLelranatamab)과 분포 용적(Vc,elranatamab)은 각각 0.324L/일과 4.78L 였음. 총 엘라나타맙의 겉보기 청소율(CL/F)은 제 24 주에 주 1 회 다회 투여 후 투여량/시뮬레이션 AUCtau 로 계산된 0.44L/일(69%)였음. SC

경로에서 모델 예측 절대 BA 는 약 56.2%임. SC 경로의 용량 수준 전체에서 첫 번째 투여 후 Tmax 중앙값은 3~7 일 범위였음

: 관찰된 총 엘라나타맙 혈청 노출은 0.1~50μg/kg IV 및 80~1000μg/kg SC 의 용량 범위에서 용량 비례적임. 이는 총 엘라나타맙 PK 에 대한 선형 PK 를 시사. 총 엘라나타맙 노출은 베이스라인 sBCMA 수치의 유의한 영향을 받지 않음

: 모델 시뮬레이션 결과에 기반하여, 전체 모집단의 총 및 유리 엘라나타맙 노출은 SC 경로를 통해 평가한 용량 범위(6~76 mg 고정 용량)에서 대략 용량 비례 방식으로 용량에 따라 증가하였음(선형 회귀 분석의 기울기 값 = 0.98~1.2). 여러 다른 베이스라인 sBCMA 수치 전반에서, 총 PK 는 임상 용량 범위에 걸쳐 대략 용량 비례적으로 증가하였음(기울기 = 0.98~1.1). 유리 PK 는 임상 용량 범위에서 선형임(기울기 값 = 1~1.2). 단, 베이스라인 sBCMA 이 높은 시험대상자(> 90 번째 백분위수)는 예외로, 이 경우 용량 비례를 초과하는 노출 증가가 관찰되었으며 이는 높은 베이스라인 sBCMA 가 유리 엘라나타맙 노출에 미치는 잠재적 영향을 반영함(기울기 = 1.5 ~ 1.6). 베이스라인 sBCMA 가 높은 시험대상자들에서 유리 엘라나타맙 노출 감소 추세가 관찰되었음

: 반응 환자의 경우 이후 투여 강도가 Q2W 로 감소하므로 제 24 주에 최대 엘라나타맙 노출이 예상됨. 76mg QW 투여 제 24 주에 계산된 누적비 중앙값은 유리 및 총 엘라나타맙 AUCtau 에 대해 각각 11.2 및 8.0 이었고, 유리 및 총 엘라나타맙 Cmax 에 대해 각각 6.6 및 4.8 이었음

: 24 주간의 76mg QW 투여 후 엘라나타맙을 중단하는 시험대상자는 Tmax 후 25(9.6~70)일의 중앙값(5 번째~95 번째 백분위수) 시점에 엘라나타맙의 Cmax 로부터 50% 감소, Tmax 후 130(43~275)일의 중앙값 시점에 Cmax 로부터 97% 감소를 보일 것으로 예상됨.

- POPpk 분석을 통한 유리 및 총 엘라나타맙 PK의 잠재적 공변량은 아래와 같음

PK 항목	공변량
Clearance	Age, sex, race, baseline body weight, baseline eGFR, immunogenicity, baseline sBCMA, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL), and hepatic function (baseline values for albumin, bilirubin, and aspartate aminotransferase (AST))
Volume	Age, sex, race, baseline body weight, immunogenicity, baseline sBCMA, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL)
Absorption	Age, baseline body weight, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 엘라나타맙 투여 후 유리 및 총 sBCMA 농도 감소가 대부분의 반응 시험대상자들에서 관찰되었음. 이와는 대조적으로, 비반응 시험대상자에서 유리 및 총 sBCMA 는 대체로 변화 없이 유지되거나 일부 환자에서 증가했음.
- 투여 첫 7 일 이내의 최고 사이토카인 농도는 시험 C1071001 파트 1 의 결과에 기반하여 유효 용량 범위(저용량 대비 215~1000μg/kg 용량) 내에서 더 높은 것으로 보임. 시험 C1071001 파트 2A 에서 예비투약 및 초회감작의 사용은 급성 사이토카인 생성을 감소시켰음.
- 최고 사이토카인의 중앙값 수치는 CRS 를 경험한 시험대상자에서 더 높은 것으로 나타났음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						

2상	C1071003 (Magnetis MM-3) (진행중)	적어도 1개의 PI, 1개의 IMiD, 1개의 anti-CD38 mAb에 불응인 MM 환자에서의 단일요법의 안전성·유효성 및 PK/PD 평가 (코호트A) BCMA 표적 요법에 대한 경험이 없는 시험대상자 (코호트 B) 이전에 BCMA 표적 요법에 노출된 시험대상자	공개, 다기관, 비무작위	이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD, 적어도 한가지 항 CD38 단일클론 항체에 불응성인 다발성 골수종 환자 총 등록: 187명 (코호트A) 123명 (코호트 B) 64명	엘라나타맙 SC (C1D1) 12 mg (C1D4) 32 mg (C1D8) 76 mg QW (C7 + PR 이상 유지) 76 mg Q2W	1차 유효성 평가변수 - ORR : 61.0% (95% CI 51.8, 69.6) 2차 유효성 평가변수 - ORR (EMD 유무) · EMD 유: 38.5% (23.4, 55.4) · EMD 무: 71.4% (60.5, 80.3) - ORR (By 연구자): 57.7% (48.5, 66.6) - CRR (By BICR) : 27.6% (20.0, 36.4) - CRR (By 연구자) : 26.0% (18.5, 34.7) - DOR, DOCR, PFS, OS: 중앙값 도달하지 않 -TTR: 1.22개월 (0.89, 7.36) -10^{-5}에서 MRD 음성율: 16.3%(95% CI: 10.22, 23.99%)

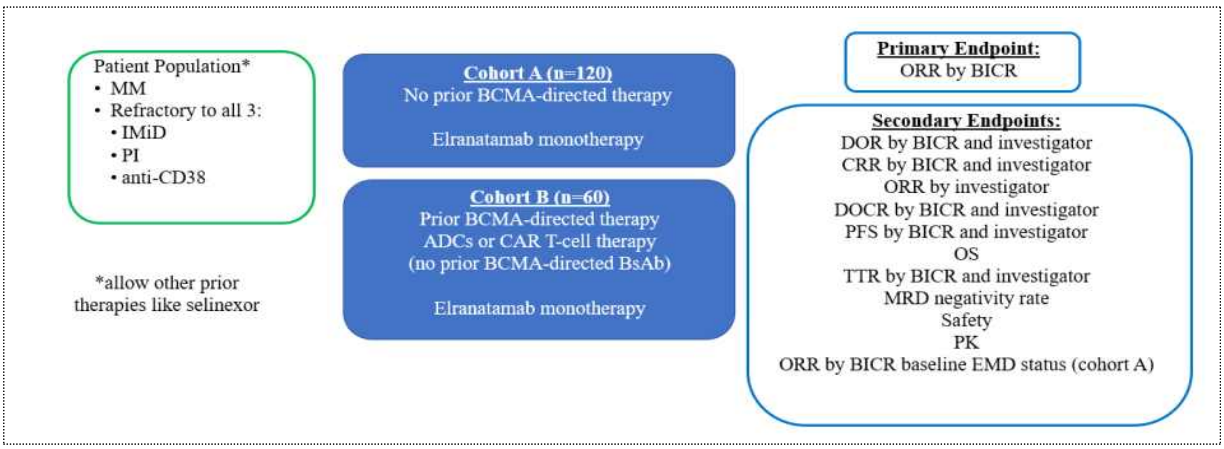
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① (시험 목적)

- 임상 유효성, 안전성과 내약성, PK/PD, 면역원성 평가
- 맹검 독립 중앙검토 (BICR)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)을 측정함으로써, 적어도 1개의 PI, 1개의 IMiD 및 1개의 anti-CD38 mAb에 불응인 다발골수종 환자에서 단일제로서 엘라나타맙의 유효성을 평가

② (설계)

- 라벨공개, 다기관, 비무작위 제2상 시험



③ (통계분석 방법)

- 코호트 A에 대해, BICR에 의한 ORR이 48%라는 대립가설이 참일 때, 귀무가설(BICR에 의한 ORR이 30%)을 기각하기 위한 단측 유의수준 0.025를 기반으로 하여 평가

- 유효성 분석은 최소 연구 시작 후 2번의 반응 평가 결과가 있거나, 치료 첫 2개월 이내에 반응 평가를 중단하지 않은 모든 환자에 대해 수행

④ (일차 유효성 시험대상자) 엘라나타맙 76mg QW SC를 투여받은 이전에 적어도 한가지 PI, 적어도 한가지 IMiD, 적어도 한가지 anti-CD38 mAb를 포함한 최소 3가지 치료요법(BCMA 제외)으로 치료받은 불응성인 다발골수종 환자 123명[코호트 A] (분석시점 : 2023.4.16.)

<환자군 정보>
- 연령 : <65세 43명, 65～<75세 56명, ≥75세 24명 (범위: 36～89세)
- 남성 55.3%, 백인 58.5%, 아시아인 13.0%
- 골수외 질환(EMD): 유 31.7%, 무 68.3%
- 진단으로부터 경과시간 중앙값: 72.9개월 (범위: 16～228개월)
- 재발시점으로부터 경과시간 중앙값: 1.3개월 (범위: 0～17개월)
- 이전 요법의 차수 중앙값 5차 (범위: 2～22차)
  • 2차 4.1%, 3-5차 61.8%, 5차 초과 34.1%
- 세 가지 계열 약물 모두 사용 경험 123명(100%)
  • PI 2 종류 + IMiD 2 종류 +Anti-CD38 mAb 1 종류 사용경험 87명(70.7%)
- 선행 치료 3가지 요법 불응 환자 119명(96.7%)
  • PI 2 종류 + IMiD 2 종류 +Anti-CD38 mAb 1 종류 불응 환자 52명(42.3%)

	일차 유효성 집단
분석대상자	코호트 A
대상자수	123
추적관찰기간 중앙값	15.90 개월 (0.23, 26.18)

〔 유효성 평가결과 〕

○ 1차 유효성 평가변수 : 객관적 반응률(BICR, IMWG 기준)

분석대상자	코호트 A (123명)
객관적 반응율(ORR), n(%)	75 (61.0%)
[95% CI]	[51.8, 69.6]
[p-value (exact, one-sided)]	<0.0001

* ORR 평가항목 : sCR+CR+VGPR+PR

○ 2차 유효성 평가변수

① 기저치 EMD 상태에 따른 객관적 반응률(ORR), 완전 반응율(CRR), 반응까지 기간(TTR), 미세잔존질환(MRD) 음성 비율

	코호트 A	
기저치 EMD 상태에 따른 객관적 반응률(ORR)		
분석대상자	39명 (With EMD)	84명 (Without EMD)
객관적 반응율(ORR), n(%) [95% CI]	15 (38.5) [23.4, 55.4]	60 (71.4) [60.5, 80.8]
완전 반응율(CRR): sCR + CR		
분석대상자	123명	
완전 반응율(CRR), n(%) [95% CI]	44 (35.8) [27.3, 44.9]	
반응까지의 시간(TRR)		
분석대상자	123명	
TTR 중간값, 개월[95% CI]	1.22 [0.89, 7.36]	
미세잔존질환(MRD) 음성 비율 : 골수에서 10-5		
분석대상자	123명	
MRD 음성비율, n(%) [95% CI]	26 (21.1) [14.30, 29.42]	

② 반응 지속 기간(DOR), 완전 반응 지속 기간(DOCR), 무진행 생존 기간(PFS), 전체 생존 기간(OS): 추정 불가능(NE)

〔 안전성 평가결과 〕 (분석시점 : 2023.4.16.)

○ 엘라나타맙의 안전성은 C1D1 12 mg, C1D4 32 mg, C1D8 76 mg을 받도록 배정되고 주요 C1701003 임상시험에서 엘라나타맙 투여가 ≥1회인 모든 RRMM 시험대상자 환자군에서 분석되었음(n=183)

○ 이상반응

기관계 (SOC)	이상반응	빈도 (전체 등급)	N=183	
			모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염	폐렴a	매우 흔하게	37.2	24.6
	패혈증b	매우 흔하게	18.0	12.6
	상기도감염	매우 흔하게	38.8	5.5
	요로감염	매우 흔하게	12.6	4.4
혈액 및 림프계	호중구감소증	매우 흔하게	44.8	43.2
	빈혈	매우 흔하게	54.1	42.6
	혈소판감소증	매우 흔하게	36.1	26.2
	림프구감소증	매우 흔하게	30.1	27.9
	백혈구감소증	매우 흔하게	17.5	12.6
	발열성 호중구감소증	흔하게	2.7	2.7
면역계	사이토카인 방출 증후군 (CRS)	매우 흔하게	57.9	0.5
	저감마 글로불린혈증	매우 흔하게	14.2	2.7
대사 및 영양	식욕 감소	매우 흔하게	26.8	1.1
	저칼륨혈증	매우 흔하게	23.0	8.7

	저인산혈증	흔하게	6.6	0.5
신경계	말초 신경병증c	매우 흔하게	15.8	1.1
	두통	매우 흔하게	19.1	0
	면역효과 세포- 관련 신경독성증후군(ICANS)	흔하게	3.3	1.1
호흡기, 흉부 및 종격	호흡곤란	매우 흔하게	19.1	4.9
위장관	설사	매우 흔하게	37.7	1.1
	구역	매우 흔하게	21.3	0
피부 및 피하 조직	발진d	매우 흔하게	26.2	0
	건조한 피부	매우 흔하게	21.3	0
근골격계 및 결합조직	관절통	매우 흔하게	25.1	1.6
전신 및 투여 부위	주사부위 반응	매우 흔하게	38.3	0
	발열	매우 흔하게	27.3	3.3
	피로	매우 흔하게	44.3	6.0
임상 검사	트랜스아미나제 증가	매우 흔하게	16.9	5.5

a. 폐렴에는 폐렴, COVID-19 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 세균성 하기도 감염, 바이러스성 하기도 감염, 폐포자충 폐렴, 아데노바이러스 폐렴, 세균성 폐렴, 거대세포 바이러스 폐렴, 진균성 폐렴, 인플루엔자 폐렴슈도모나스 폐렴, 바이러스성 폐렴, 비정형 폐렴, 코로나바이러스 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 폐렴구균 폐렴, 호흡기 세포융합 바이러스 폐렴이 포함된다.
b. 패혈증에는 패혈증, 균혈증, 기기 관련 균혈증, 기기 관련 패혈증, 대장균 균혈증, 대장균 패혈증, 클레브시엘라 패혈증, 슈도모나스성 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균 균혈증, 포도상구균 패혈증, 연쇄상구균 패혈증, 요로성 패혈증, 캄필로박터 균혈증이 포함된다.
c. 말초 신경병증에는 말초감각 신경병증, 지각이상, 말초 운동감각 신경병증, 감각이상, 말초 신경병증, 말초 운동 신경병증, 길랭-바레 증후군, 감각저하, 신경통, 다발신경병증이 포함된다.
d. 발진에는 탈락 피부염, 전신 탈락 피부염, 홍반, 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 발진, 홍반성 발진, 반점 발진, 반점-구진 발진, 농포성 발진, 대칭성 약물-관련 피부 스침 및 굽힌쪽 피진, 표피박리가 포함된다.

- 중대한 이상사례(SAE)는 환자의 74.9%에서 보고되었음. 가장 빈번한 SAE(≥5%)는 폐렴(30.6%, COVID-19 폐렴, 폐렴 등), 패혈증(15.3%, 패혈증, 패혈성 쇼크 등), 사이토카인 방출 증후군(12.6%), 빈혈(5.5%, 빈혈, 순수 적혈구 무형성증), 상기도 감염(4.9%, 기관지염, 만성 부비동염 등)이었음

- 사망으로 이어진 이상사례는 42명(23.0%)에서 보고되었고 질병 진행, 형질 세포성 골수종, COVID-19 폐렴, 패혈성 쇼크, 급성 호흡 곤란 증후군 등이 포함되었음

- 이상사례로 인한 치료중단은 73.8%의 환자에서 보고되었음

○ 특별관심 대상 이상사례

- 사이토카인 방출 증후군(CRS) : 시험대상자 57.9%에서 보고. 대부분 1등급(43.7%) 및 2등급(13.7%)이고, 3등급은 0.5%, 4등급 이상 없었음

- 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) : 시험대상자 3.3%에서 보고. 대부분 1등급(0.5%), 2등급(1.6%), 3등급(1.1%)이고, 4등급 이상 없었음

- 말초 신경 병증(PN)* : 시험대상자 21.3%에서 보고

* 특별관심 대상 이상사례 중 말초 신경 병증(PN)에는 MedDRA SMQ 말초 신경병증 상세(narrow) 및 확장(broad)과 SMQ 길랭-바레 증후군 상세(narrow)가 포함되었음

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[C107001]

○ 시험 설계: 1상, 공개, 다회투여, 다기관, 용량 확장, 안전성, PK, PD 시험

- 표준요법에 불응 또는 재발한 진행성 다발성 골수종 성인 환자에서의 엘라나타맙 단일요법 또는 병용 요법
- PI, IMiD, anti-CD38 mAb를 투여 받았던 환자 대상
- 연구 진행 중이나, 피험자 등록은 완료

○ 시험 목표:

- (Part 1, 용량 확장) 용량 확장 동안 IV 또는 SC 투여에 대하여 안전성 및 내약성 평가
  * Part 1C: 레날리도마이드 병용, Part 1D: 포말리도마이드 병용
  * Part 1.1 (개시용량 코호트): C0D1에 1회 개시용량 투여 후, C1D1(1주일 후) 치료용량 투여, 이후 1주 또는 2주마다 치료용량 투여
- (Part 2A, 용량 확대) Part 1.1에 적용한 단계적 용량 연구, CRS 위험을 감소시키기 위한 첫 두 번의 투여에서의 전처치 의약품 포함
- 중간 자료 마감 시점에 피험자 등록이 완료되었으며, 101명이 등록 및 치료 받음

○ 투여 용량

- (Part 1, 용량 확장) 용량 확장 동안 IV 또는 SC 투여에 대하여 안전성 및 내약성 평가
  * Part 1C: 레날리도마이드 병용, Part 1D: 포말리도마이드 병용
  * Part 1.1 (개시용량 코호트): C0D1에 1회 개시용량 투여 후, C1D1(1주일 후) 치료용량 투여, 이후 1주 또는 2주마다 치료용량 투여
- (Part 2A, 용량 확대) Part 1.1dp 적용한 단계적 용량 연구, CRS 위험을 감소시키기 위한 첫 두 번의 투여에서의 전처치 의약품 포함
- 중간 자료 마감 시점에 피험자 등록이 완료되었으며, 101명이 등록 및 치료 받음

○ 코호트

코호트	구성
Efficacious dose range QW/Q2W (N=55)	215 – 1000 ug/kg SC 엘라나타맙 + Part 1.1 + Part 2A
76mg/1000ug/kg QW + Part 1.1 Q2W (N=41)	1000 ug/kg SC 엘라나타맙 + Part 1.1 + Part 2A (ISS Pool 2에 포함된 환자) * 6명: 용량 확장(Part 1), 전처치 또는 개시용량 없음 * 20명: 개시용량 코호트(Part 1.1), 전처치 없음, 개시용량은 600 ug/kg, 이후 7명은 1000 ug/kg QW, 13명은 Q2W * 15명: 용량확장(Part 2A), 전처치 있음, 개시용량은 44mg 또는 600 ug/kg, 이후 76mg 도는 1000 ug/k
76mg/1000ug/kg QW (N=28)	1000 ug/kg SC 엘라나타맙 + Part 1.1 QW + Part 2A
76mg expansion (N=15)	Part 2A (엘라나타맙 SC(44mg – 76 mg))

○ 투여기간

코호트	투여기간
Efficacious dose range QW/Q2W (N=55)	중앙값 7.89 (0.02 – 28.8)개월 대다수가 2개월 미만 (29.1%, 16명) 또는 8개월 이상 (47.3%,m 26명) 투여
76mg/1000ug/kg QW + Part 1.1 Q2W (N=41)	중앙값 7.16 (0.0 – 24.4)개월 대다수가 2개월 미만 (31.7%, 13명) 또는 8개월 이상 (46.3%,m 19명)

	투여
76mg/1000ug/kg QW (N=28)	-
76mg expansion (N=15)	-

❍ 안전성 결과 (76mg/1000ug/kg QW + Part 1.1 Q2W 코호트)
- 가장 빈번하게 (>50%) 보고되는 AEs: CRS (36 [87.8%]), Neutropenia (32 [78.0%]), Anaemia (26 [63.4%]), Injection site reaction (23 [56.1%])
- 개시용량을 투여 받은 35명의 CRS 요약
  - 발생률: 85.7% (30/35명)
  - 등급: (1등급) 42.9%(15명), (2등급) 42.9%(15명)
  - 치료: (스테로이드) 20%(6명). (토실리주맙) 76.7% (23명)
  - 유지용량 투여 후 발생률: 6.1% (2/33명)
  - CRS 발병 기간 중앙값(범위): 3.0일(1,7일)
  - 치료 중단: 없음
  - 용량 감량: 1명 (76 mg 단일요법으로 투여 받은 RP2D QW 용량 확장군)
- 개시용량을 투여 받은 35명의 ICANS 요약
  - 발생률: 14.3% (5/35명), 개시용량 투여 후 모두 발생
  - 등급: (1등급) 5.7%(3명), (2등급) 8.6%(3명)
  - ICANS 발병 기간 중앙값(범위): 2.0일(1,3일)
  - 치료: (스테로이드) 40%(2/5명). (토실리주맙) 100% (5/5명)
  - 일시적 투여 중지, 용량 감량, 연구중단: 없음
- 잠재적 PN의 AE
  - 발생률: 24.4% (10/41명)
  - 가장 빈번하게(≥5%) 보고된 AEs: Paraesthesia (6 [14.6%]), Muscular weakness (4 [9.8%])
  - 약물 관련 AEs 발생률: 9.8% (4명), 5% 이상에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 Paraesthesia (3 [7.3%])
  - SAE: 1명(Part 2A RP2D QW), 3등급 근육 약화, 약물 관련
  - 58.5% (24/41명) 환자가 PN 병력을 가지고 있었음. 56.1%에서 PN이 진행 중.

❍ 엘라나타맙 단일요법 전반적으로 허용 가능하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 보임
- 단일요법 용량 증량에서 MTD 도달하지 않음
- SC 단일요법 전체 코호트군에서 1건의 DLT 발생 (4등급 혈소판 감소증)
- 1000 ug/kg (76 mg 고정 용량과 동등)의 최고 SC 투여용량이 용량 확대 코호트(Part 2A)에서 허용 가능함을 확인. 전처리 의약품과 1회 개시 용량 적용 시 CRS 낮응 발생률과 짧은 지속기간 관찰됨
- Efficacious dose range (N=55)에서 가장 빈번하게(≥50%) 보고된 AEs: CRS (87.3%), Neutropenia (74.5%), Anaemia (67.3%), Injection site reaction (56.4%), Lymphopenia (52.7%), Thrombocytopenia (50.9%)

[C107002]

❍ 시험 설계: 1상, 공개, 안전성, PK 시험
- 불응/재발 진행성 다발성 골수종 일본 환자에서의 엘라나타맙 단일요법

❍ 시험 목표:
- (1차) 일본 환자에 단일요법으로 투여 시 개시 용량과 RP2D 투여 시의 내약성과 안전성 평가
- (2차) 전반적인 안전성 프로파일, 단일투여 다회투여 PK, 면역원성, 항종양 작용, systemic soluble immune

factor에 대한 영향 평가

○ 투여 용량
- 개시용량 (600 ug/kg SC), 치료용량 (1000 ug/kg SC [C1D1]) QW, 3주 주기
- 관찰 기간(개시 용량과 첫 주기(0주기에서 1주기까지 총 4주)) 동안 있 관찰됨
- 개시 용량(C0D1)과 첫 유지 용량(C1D1)에서 전처치 약물 (아세트아미노펜, 디펜히드라민, 덱사메타손) 투여 받음

○ 참여
- 4명 등록 및 분석군에 포함
- 3명이 치료 중단 (1명 사망, 2명 PD로 인한 동의 철회)

○ 인구학적 특성
- 모두 일본인
- 75.0%(3명)이 일본인 및 65세 이상 75세 이하

○ 기저치 특성
- ECOG performance status: 4명 모두 1 이하
- 기저 질환: 4명 모두 있음 (1명: STage III, 1명: high cytogenic risk, 2명: EMD)

○ 노출
- 치료기간 중앙값: 42.21 주(범위: 32.3 – 57.1 주)
- 치료 주기수 중앙값: 14.0 주기 (범위: 11 – 17주기)

○ 유효성 결과
- ORR: 50.0% (95% CI: 6.8%, 93.2%), CR 2명(50.0%)
- TTR: PR 이상 반응을 보인 2명의 환자에서 각각 1.18, 1.60 개월
- CR까지의 시간: 2명의 환자에서 각각 8.64, 9.46 개월
- DOR: 2명의 환자에서 각각 10.38, 11.63 개월

○ 안전성 결과
- 연구 결과 RP2ㅇ에서의 안전성이 일본인 환자에서 조절가능함을 확인
- DLT 보고되지 않음
- 기존의 안전성 프로파일과 일관되며, 새로운 안전성 결과 관찰되지 않음
- CRS: 첫 투여 (개시 용량 600 ug/kg) 후 모든 환자 CRS 경험
  - 등급: (1등급) 2명(50.0%), (2등급) 1명(25.0%), (3등급) 1명(25.0%)
  - 재발: 이후 투여에서 없었음
  - 치료: 용량 조절 없이 모든 사례에서 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드 복용
- ICANS: 없었음
- 말초 신경병증: 1명(1등급)
- 혈구감소증 : 모든 피험자에서 약물 관련 3등급 또는 4등급 발생, SAE로 간주되지 않았으며, 영구 중단, 투여 중지, 용량 감소 유도하지 않음.
- 감염: 3명(75.0%)에서 보고. 2명(50.0%)은 SAE, 2aud(50.0%)sms 3등급 또는 4등급. 영구 중단 없었음. 투여 중지 1명(25.0%), 용량 감량 1명(25.0%)

[C107004]

❍ Sub-studies A

■ 시험 설계: 전향적, 공개, 다기관, 1b/2상, 안전성, 유효성, PK, PD 시험

- RRMM 환자에서의 니로가세스타트와의 병용

■ 시험 목표:

- (1b상) 병용요법에 대한 권장 용량과 투여일정 선택 밍 안전성, 내약성 평가
- (2상) 병용요법에 대한 안전성, 유효성 평가

■ 등록: 2022.7.29.(자료마감일) 기준 8명 등록

■ 안전성 프로파일: 니로가세스타트 병용, 감소된 투여용량에서 CRS 프로파일을 포함하여 임상적으로 조절 가능하였으며, 단일군과 비교하여 새로운 안전성 시그널 관찰되지 않음

❍ Sub-studies B

■ 시험 설계: 전향적, 공개, 다기관, 비무작위, 1b상, 내약성, 안전성, 유효성, PK, PD 시험

- RRMM 환자에서의 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용

■ 시험 목표:

- (1b상 용량 증량) 병용요법에 대한 권장 용량과 투여일정 선택 밍 안전성, 내약성 평가
  - (1차) 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용에 대한 RP2D 선택을 위한 RRMM 환자에서의 안전성과 내약성 평가
  - (2차) 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용에 대한 전반적인 안전성 프로파일 및 항골수종 작용 평가
- (2상) 병용요법에 대한 안전성, 유효성 평가

■ 등록: 2022.7.29.(자료마감일) 기준 1명 등록, 투여 받지 않음

[C107005]

❍ 시험 설계: 공개, 3가지 투약군, 다기관, 무작위 3상 안전성, 유효성 평가 시험

- RRMM 환자에서의 엘라나타맙 단일 vs 엘라나타맙 + 다라투무맙 vs 다라투무맙+포말리도마이드+덱사메타손
- (Part 1, SAfety lead-in cohort) 레날리도마이드 및 PI를 포함하여 최소 선행 3차 항-MM 치료를 받은 자
- (Part 2, 3상) 레날리도마이드 및 PI를 포함하여 최소 1차에서 3차 이사의 선행 항-MM 치료를 받은 자

❍ 참여 (2022.7.29. 자료마감일 기준)

- (Part 1) 34명 등록 (8명 [12+32+44 mg 엘라나타맙 SC + 1800 mg 다라투무맙 SC], 26명 [12+32+76 mg 엘라나타맙 SC + 1800 mg 다라투무맙 SC]
- (Part 2) 20명 등록 및 투약

❍ 안전성 프로파일

- 다라투무맙과의 병용의 안전성 프로파일은 개별 요법에서 예상되는 안전성 프로파일과 일치, 새로운 안전성 시그널 확인되지 않음
- 엘라나타맙 단일요법과 이 약과의 병용에서 예상된 바와 같이, 감염, CRS, 임상적으로 조절 가능한 혈액학적

AEs가 가장 빈번하게 보고된 SAE 였음

- Part 1에서 다른 시험과 대조적으로, 의심 또는 확인된 COVID-19 감염이 사망의 가장 빈번한 원인이었음. 이는 SARS-Cov-2 판데믹의 영향으로 평가함

[C107009]

○ 시험 설계: 1/2상, 공개, 다기관, 2단계 개시 용량 및 더 긴 투약 기간 평가 시험

- RRMM 환자에서 엘라나타맙 단일투여

○ 시험 목표:

- 엘라나타맙 치료 첫 주에 투여되는 전처치 의약품 칵테일요법과 2단계 개시용량 (4mg 및 20gm 개시 용량)과 관련된 요법을 이용한 2등급 이상의 CRS 발생률 평가
- 76mg 및 76 mg 초과 치료용량에 대하여 다른 투약기간에 대한 항골수종 작용의 예비시험 및 안전성, 내약성, PJ, PD 평가

○ 참여

- (Part 1) 33명이 엘라나타맙 투여 받음
- (Part 2A DL1) 12명 투약 받음

○ 투여기간

코호트	투여기간 (중앙값, 범위)	추적 관찰기간 (중앙값, 범위)
Part 1	4.47 (0.49, 7.92) 개월	4.93 (0.62, 7.92) 개월
PArt 2A DL1	1.58 (0.13, 3.32) 개월	2.46 (0.16, 0.32) 개월

○ 안전성 결과

■ 전체 분석군

- (1차 평가변수) 2단계 개시 용량(4mg/20mg)을 투여하는 제1주기에서의 2등급 이상 CRS 예측 비율은 13.33% (90% CI: 5.97, 24.63%) 였음
  - CRS 발생률: 64.4% (29명)
  - 등급: (1등급) 51.1%(23명), (2등급) 13.3%(6명), (3등급 이상) 없었음
  - 발생 시점: (첫 번째 투약) 31.1%, (두 번째 투약) 26.7%, (세 번재 투약) 17.8%, (네 번째 투약 이후) 15.6%

■ Part 1

- 조절 가능한 안전성 프로파일을 보임
- 가장 빈번하게(≥20%) 보고된 AEs: CRS (60.6%), Neutropenia (54.5%), Anaemia (42.4%), Diarrhoea (42.4%), Decreased appetite (39.4%), Fatigue (36.4%), Pyrexia (36.4%), Injection site reaction (27.3%), Headache (27.3%); Nausea (24.2%), Hypokalemia (24.2%), Leukopenia (21.2%).
- 가장 빈번하게(≥10%) 보고된 3/4등급 AEs: Neutropenia (54.5%), Anaemia (30.3%), Thrombocytopenia (15.2%), Leukopenia (12.1%).
- ICANS: 1등급 1명, 첫 투여(4mg) 후 발생
- 5등급 AEs: 5명에서 보고 (Disease progression 3명 (9.1%), Sepsis 1명 (3.0%), Fall 1명 (3.0%))

■ Part 2A DL1

- 짧은 치료 기간 및 추적관찰 기간으로 ISS 에 12명 포함하지 않음

- DLT 평가가 가능한 6명의 환자 중 1명(16.7%)에서 3등급 바이러스성 감염인 DLT가 보고됨

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

- 권장 투여 요법을 결정하기 위하여 안전성 통합 분석 실시

- 최소 한번이라도 엘라나타맙을 복용한 6개 연구에서 372명의 피험자를 포함하여 안전성 분석
- 환자 평가군

	Pool 1 (N=183) n(%)	Pool 2 (N=83) n(%)	Pool 3 (N=266) n(%)
Assigned to Treatment	183 (100.0)	83 (100.0)	266 (100.0)
Treated	183 (100.0)	82 (98.8)	265 (99.6)
Not Treated	0	1 (1.2)	1 (0.4)

안전성 통합군	연구				Total
	1001a	1002	1003	1009b	
Pool 1			개시용량, 44mg 1회만 투여 받은 첫 4명 환자를 제외한 모든 환자		
N	0	0	183	0	183
Pool 2	Part 1 1000 µg/kg SC dose escalation (n = 6); Part 1.1 QW (n = 7); Part 1.1 Q2W (n = 13); Part 2A (n = 15)	All participants	개시용량, 44mg 1회만 투여 받은 첫 4명 환자	Part 1	-
N	41	4	4	33	82
Pool 3	Part 1 1000 µg/kg SC dose escalation (n = 6); Part 1.1 QW (n = 7); Part 1.1 Q2W (n = 13); Part 2A (n = 15)	All participants	All participants	Part 1	
N	41	4	187	33	265

a. Study 1001: Data from IV cohorts, all SC cohorts with doses <1000 µg/kg/76 mg, and combination cohorts excluded from the general safety pool.

b. Study 1009: Part 2 excluded from the general safety pool as dose levels higher than the proposed full dose of 76 mg are planned for this part of the study.

- (Pool 1) 2상 1003 연구에서 권장 투여 요법을 투여 받은 RRMM 환자(N=183)
  * 권장 투여 요법 (개시용량 1 12 mg, 개시용량 2 32mg, 치료용량 76mg)
- (Pool 2) 연구 1001, 1002, 1003, 1009의 파트 1에서 개시용량과 상관 없이 치료 용량 76mg 또는 1000 ug/kg에 상단한 용량을 투여 받은 모든 환자 (개시용량으로 12/32mg을 투여 받은 환자 제외) (N=82)
- (Pool 3) 76mg/1000 ug/kg 치료용량을 투여 받은 모든 환자 (Pool 1 + Pool 2) (N=265)

- AEs 개략 (모든 발생, 투약 받은 모든 환자)

	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Number (%) of Participants			
Participants Evaluable for Adverse Events	183	82	265
Number of Adverse Events	2710	1439	4149
Participants with Adverse Events	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	125 (68.3)	58 (70.7)	183 (69.1)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	130 (71.0)	61 (74.4)	191 (72.1)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	37 (20.2)	13 (15.9)	50 (18.9)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	31 (16.9)	10 (12.2)	41 (15.5)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	136 (74.3)	61 (74.4)	197 (74.3)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	39 (21.3)	28 (34.1)	67 (25.3)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	134 (73.2)	60 (73.2)	194 (73.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	35 (19.1)	18 (22.0)	53 (20.0)

- 약물 관련 AEs 개략(약물 관련, 투약 받은 모든 환자)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	183	82	265
Number of Adverse Events	1101	670	1771
Participants with Adverse Events	167 (91.3)	79 (96.3)	246 (92.8)
Participants with Serious Adverse Events	54 (29.5)	40 (48.8)	94 (35.5)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	119 (65.0)	56 (68.3)	175 (66.0)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	3 (1.6)	2 (2.4)	5 (1.9)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	15 (8.2)	5 (6.1)	20 (7.5)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	93 (50.8)	49 (59.8)	142 (53.6)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	38 (20.8)	25 (30.5)	63 (23.8)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	88 (48.1)	47 (57.3)	135 (50.9)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	15 (8.2)	7 (8.5)	22 (8.3)

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상연구의 설계 및 수행

- 이 품목의 희귀의약품 품목허가 신청은 PI, IMiD, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단일요법을 적응증으로 신청하였으나, 2상 임상시험에 참여한 연구 집단의 특성을 반영하여 PI, IMiD, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자로 적응증을 확정하였음

- 임상 약동학 결과, 용량에 비례하여 AUCtrough 및 Cmax가 증가하는 경향을 보였으며, 선택한 투여용량에서 최고 높은 값을 보임. IV와 SC의 Cmax 비교 시, SC의 Cmax가 낮아 CRS 발생률을 낮출수 있으므로 SC를 선택하였음. 노출-안전성 평가에서 CRS외 다른 AEs에 대해서는 임상적으로 의미있는 관계를 보이지 않아 평가된 가장 높은 용량을 설정하여 임상시험을 실시하였음

- 해당 연구의 2상시험의 1차 평가변수로 ORR을 선택하였음. 희귀질환인 재발 또는 불응성 다발골수종의 임상연구임을 고려하여 1차 평가변수로 ORR이 타당할 것으로 판단하나, 10.4개월의 추적기간에 대한 평가 결과로 유효성을 판정하는데 한계가 있어, 보완 요청하여 약 5.5개월이 연장된 15.9개의 추적기간에 대한 평가 결과를 추가로 제출하였음

- 유효성 자료 및 추가 분석

- 2022.10.14. 자료마감일 기준으로, RP2D 투여군(코호트 A) 123명의 ORR은 61.0%(95% CI: 51.8, 69.6%)로, 사전 정의된 유효성 기준을 만족하였으며, 국내 허가된 유사 의약품 셀리넥서의 ORR(25.3%)에 비해 개선된 결과를 보였음. 하위분석에서는 기저치에서 extramedullary plasmacytomas 상태이거나, R-ISS가 III단계, 5가지 약물에 불응인 환자에서는 ORR이 낮게 나타났으며, 선행 치료차수가 적을수록 ORR이 증가하였으나 각 그룹별로 피험자 수가 제한적이므로 결론을 내리기 어려움. 추적기간이 약 5.5개월 연장되었으나, ORR은 변화가 없었음

- 2022.10.14. 자료마감일 기준으로 추적 관찰기간 중앙값이 10.4개월로 DOR, PFS, OS의 중앙값을 측정하지 못함. 약 5.5개월의 추적기간 연장에도 DOR, PFS, OS의 중앙값에 도달하지 못하였음. 15개월의 무진행 생존률과 전체 생존률은 각각 50.2%, 56.3%이었음

- 2022.10.14. 자료마감일 기준으로 MRD는 유효성 분석군에서 10명(16.3%, 95% CI: 10.22, 23.99%)이 10^{-5}에서 MRD 음성이었으며, sCR/CR 반응을 보인 피험자 34명 중 20명(58.8%, 95% CI: 40.70%, 75.35%)이 10^{-5}에서 MRD 음성이었음. 약 5.5개월의 추적기간 연장에 따라 10-5에서 MRD 음성률은 21.1%로 4.8%로 증가하였으며, sCR/CR 반응을 보인 피험자 44명(10명 증가) 중 26명(59.1%, 95% CI: 43.25, 73.66)으로 0.3% 증가하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1차 자료 마감일('22.10.14) 기준, C1071003 연구에 참여한 187명에 대하여 엘라나타맙에 대한 안전성 자료를 얻었으며, 모두 RP2D 요법으로 투여받음. 추적관찰 기간 중앙값은 코호트 A와 B 각각 10.38, 9.22개월이었으며, 치료기간 중앙값은 전체 4.37개월, 코호트 A와 B는 각각 5.55, 2.84개월 이었음. 37.4%가 CCO시점에 치료 중이었음. 독성으로 인한 용량 감량은 21.4%(40명)에서 발생하였으며, 주기 지연 및 투여 중단(투여 지연 또는

건너뜀)은 상당한 비율에서 나타남. AE로 인한 영구 투여 중단도 32명(17.1%)에서 발생하였음

- 가장 흔하게 발생하는 TEAE는 PT 분류에 따라 CRS (58.8%); Anaemia (52.9%); Neutropenia (44.4%); Diarrhoea (36.4%); Thrombocytopenia (34.2%); Lymphopenia (28.9%); Decreased appetite (27.3%); Fatigue (27.3%); Nausea (21.9%); Hypokalaemia (21.4%), Injection site reaction (21.4%), Pyrexia (21.4%); SARS-CoV-2 test positive (20.9%); Cough (20.3%)순으로 나타났음.

- 작용기전을 통해 예상할 수 있는 사이토카인 방출 증후군이 높은 비율로 관찰되었으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었고, 대부분 치료 초기 단계에서 발생하였으며 일반적으로 일시적인 발생(기간 중앙값 2일)이었으며, 시간이 지남에 따라 재발의 강도는 약해지고, 처음 발생하는 사례는 없었음.

- 임상시험계획서에 반영되었던 사전약물 사용은, 신청서, 사용상의 주의사항에 반영되었으며 CRS의 높은 발생률을 고려하였을 때 타당한 것으로 사료됨.

- 면역효과 세포 활성화 요법에 대하여 안전성 문제로 인식되고 있는 신경독성이 엘라나타맙에서도 높은 비율로 보고되었음. 대부분 1등급 또는 2등급이었으며 가장 흔하게 발생한 개별 TEAE는 근육 연축(6.4%)이었음.

- CRS와 유사하게 제한된 기간 내에 회복되었으며, 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 투여 받았음.

- 신경계 장애(SOC)에서 말초 신경 병증이 35명/187명(18.7%)에서 매우 흔한 빈도로 보고되었으며, 2명(1.1%)에서 3등급 이상이 보고되었음. 일반적으로 BCMA의 발현이 조혈 세포로 제한되는 것으로 알려졌으나, 신경 발달에도 영향을 주는 것으로 보임(Osorio et al. Mol Cell Neurosci 2014). 또한 CNS 및 말초 신경 조직에서 발현되는 것으로 보임(Mohyddin et al. Cli Rev Oncol 2021). 이중특이성 항체가 혈액-뇌를 통과할 수 있는지 여부는 불명확하나 기저핵에서 BCMA의 표적 외 독성으로 엘라나타맙 투여 후 매우 흔하게 발생하는 말초 신경 병증으로 설명될 수 있음. 따라서 엘라나타맙으로 새로 진단되거나 악화되는 말초 신경 병증과 추체외로 증상에 대하여 임상시험과 PMS에서 관찰되어야 함

- 혈구감소증은 가장 흔하게 보고되는 약물 이상반응(빈혈 52.9%, 호중구감소증 29.9%, 혈소판 감소증 21.4%)이었음.

- 저감마글로불린혈증은 12.8%로 보고됨. 흔하게 보고되는 이상반응은 아니나 B 세포 감소로 인해 저감마글로불린혈증의 발병 또는 악화로 심각한 감염의 위험을 증가시킬 수 있으므로 사용상 주의사항의 “3, 일반적 주의”사항에 기재하고, 환자의 감염 예방, 항생제 또는 항바이러스 예방요법, 면역글로불린 대체 요법의 투여를 포함하여 최신 임상 지침에 따라 치료하도록 함.

- 기회감염은 8.6%(n=16/187)에서 보고되었음. 병원체는 Pneumocystis jirovecii, 아데노 바이러스, 거대세포바이러스, B형 간염 바이러스가 있으며, 5.9%에서 중대한 AE를 야기하였음. 헤르페스 바이러스 감염은 낮은 비율(5.3%)로 보고되었으며, 이는 헤르페스 예방목적으로 복용한 항바이러스제의 영향으로 보임. 따라서 용법용량 중 “2. 주입 전 처치 약물”에 대상포진 바이러스 재활성화의 예방 등을 위하여 항바이러스 예방을 고려하도록 설정할 필요가 있음 (보완).

- 종양용해증후군은 RP2D 투여군에서 1.1%(n=2) 보고되었음. 약물과 관련성 있는 것으로 연구자가 판단하였으나, 사용상 주의사항에 포함하기에는 발생 빈도가 높지 않음

- 2차 원발성 악성 종양은 다발골수종 환자에서 0.5 – 5%(Areethamsirikul et al, Leukemia and Lymphoma. 2015) 정도 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이와 유사하게 발생함 (2.1%)

- 주사 부위 반응은 38.0%로 높은 비율로 보고되었으나, 모두 1등급 또는 2등급의 경미한 반응 이었음

- RP2D 투여군에서 CCO 시점에 39.0%(n=73)가 사망하였으며, 이 중 28.3%(n=53)가 PD, 1.6%(n=3)이 엘레나타맙의 독성으로 사망하였음

- 전체 분석군에서는 36.2%(n=96)가 사망하였으며, 주요 사망원인은 PD이었음

- 중대한 이상반응에는 CRS, COVID-19 폐렴, 폐렴이 각각 12.3%, 11.8%, 6.4%가 보고되었음

- 혈액학적 실험실 이상은 빈혈, 호중구감소증, 림프구감소증, WBC감소증이 보고되었으며, 화학적 실험실 이상은 대부분 1-2 등급이었으며, 임상적으로 의미있는 변화는 없었음

- 항-BCMA 요법 선행치료 여부 및 통합안전성 결과 모두 유사한 결과를 얻음
- 2차 자료 마감일('23.4.16) 기준, C1071003 연구에 참여한 환자 중 허가사항의 용법용량(1일차 12 mg, 4일차 32 mg, 8일차 주 1회 76 mg)으로 투여 받은 183명에 대하여 엘라나타맙에 대한 통합 안전성 자료를 추가로 제출하였음
- 독성으로 인한 용량 감량은 23.0%(42명)에서 발생하였으며, 주기 지연 및 투여 중단(투여 지연 또는 건너뜀)은 상당한 비율에서 나타남. AE로 인한 영구 투여 중단도 41명(22.4%)에서 발생하였음

- 가장 흔하게 발생하는 TEAE는 PT 분류에 따라 CRS (57.9%); Anaemia (54.1%); Neutropenia (44.8%); Diarrhoea (37.7%); Pneumonia Thrombocytopenia (36.1%); Lymphopenia (30.1%); Fatigue (28.4%); Pyrexia (27.3%); Decreased appetite (26.8%); Cough (22.4%); Injection site reaction (21.9%); Nausea (21.3%); Hypokalaemia (23.0%), SARS-CoV-2 test positive (21.3%) 순으로 나타났으며, 분석군 수가 상이하여 직접접 비교는 어려우나 1차 자료 마감일 시점 대비 큰 증가는 나타나지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 진단 방법 및 치료 옵션을 포함한 MM 임상 관리의 발전을 통해 MM 환자의 기대 수명이 연장되었음에도 불구하고(Rajkumar, 2020), 질병 예후는 여전히 좋지 않음. 효과적이고 지속적인 치료 옵션의 부족은 RRMM 환자 모집단의 충족되지 않은 의학적 요구가 있음을 단면적으로 보여줌. 또한 각 후속 치료는 환자의 치료 불응성을 보다 높이고, 이는 RRMM 에 대해 추가적인 치료 접근이 필요함을 입증(Kumar et al, 2016; Kumar et al, 2017; Moreau et al, 2021).

- 이전에 세가지의 치료요법에서 적어도 한가지 프로테아좀 억제제, 적어도 한가지 면역조절제제, 적어도 한가지 항 CD38 단일클론 항체 치료를 받았고 마지막 치료에서 질병 진행을 보인 RRMM 성인 환자에서 엘라나타맙 치료는 효과적이었고 임상적으로 의미 있고 심층적이며 지속적인 반응을 제공하였음. 시험 1003 pivotal 코호트

A 에서 BCMA 무경험 참여자를 대상으로 관찰된 확인된 반응률은 덱사메타손, 벨란타맙, 멜팔란 플루펜아미드와 병용투여되는 셀리넥서에 비해 상당히 더 높았고, 현재 승인된 CAR-T 세포 요법(이데캅타진 비클루셀 및 실타캅타진 오토류셀) 및 테클리스타맙과 유사하였음

- 엘라나타맙은 SC 투여 방법을 이용할 수 있으며, 반응을 달성한 참여자에서 최소 24 주 후 Q2W 투여 빈도로 전환할 수 있는 능력을 제공함. 엘라나타맙은 또한 쉽게 접근할 수 있는 상용 요법으로 CAR-T 세포 요법에 접근할 수 없는 환자가 선택할 수 있는 옵션을 제공함

- 전체적인 안전성 자료를 기반으로 엘라나타맙의 주요 위해성은 CRS, ICANS 를 포함한 신경독성 및 감염이며 이는 제대로 관리되지 않을 경우 생명을 위협하거나 치명적일 가능성이 있음. CRS 와 ICANS 는 가역적이고 표준 요법을 통해 관리가 가능했으며 이러한 사례에 대한 추가 위해성 완화에는 안전한 사용을 위해 제안된 라벨링 언어를 사용한 환자 카드와 명확한 지침이 포함됨. 감염은 호중구 감소증과 면역글로불린 수치를 모니터링하고 적절한 시점에 규명하여 적절하게 치료하는 것을 통해 관리할 수 있음. 제안된 라벨링에는 적절한 예방제제 및 치료제 권장사항을 포함하여 안전한 사용을 위한 명확한 지침이 포함될 것임

- 따라서 RRMM 환자에서 효과적이고 지속적인 치료 옵션의 제한성, 엘라나타맙의 임상 증거 및 관리 가능한 안전성 프로파일, 그리고 제안된 위해성 관리 계획을 고려할 때, 엘라나타맙 76mg 의 전반적인 유익성-위해성 균형(12mg 및 32mg 의 2 단계 증량 투여)은 제안된 적응증에 대해 긍정적임

6.6. 가교자료

- 해당없음 (희귀의약품으로 가교 면제).

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 프로테아좀억제제(PI), 면역억제제(IMiD), 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 치료를 받은 재발 불응성 다발골수종 환자의 치료에 대한 임상적 유익성을 입증하였음 (연구 집단의 특성 및 기허가된 의약품을 고려하여, 적응증을 3가지 치료에서 3차 치료로 시정)
  - 제출 임상시험은 신청 적응증에 대한 환자를 대상으로 객관적 반응율(ORR)을 1차 유효성 평가 변수로, 반응 지속기간(DOR), VGPR 이상 비율, CR 이상 비율, sCR 이상 비율, 반응까지 시간(TTR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS), MRD-negarivity, 세포유전학적 고위험 환자의 ORR을 2차 평가변수로 평가하였으며, 대상 환자에서 임상적 유익성이 확인되므로 치료적 탐색 임상시험으로 볼 수 있음.
  - 안전성 측면에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 신경독성(면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군[ICANS] 포함), 감염 등이 발생하였으며, 이는 사용상의주의사항 및 RMP를 통해 관리함
- 치료적 확증 임상시험 수행 조건 부관에 대한 중앙약사심의위원회 자문을 개최하였으며, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제24조제3항에 따라 타당한 것으로 자문 받음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: 2023.8.14.
- EMA: 2023.12.7.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 셀리넥서(엑스포비오정)과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2024.5.30.
제품명	엘렉스피오주(엘라나타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.1 (2024.2.27.)
주성분 및 함량	1바이알(1.1밀리리터) 중 엘라나타맙 44밀리그램 1바이알(1.9밀리리터) 중 엘라나타맙 76밀리그램		
효능·효과	프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군(CRS)	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 환자카드 • 전문가용 설명자료
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성		• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 환자카드 • 전문가용 설명자료
중대한 감염		• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판후 조사	-