의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.04.24.</td><td>접수번호</td><td>20240062553</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(요로상피암 병용요법) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스텔라스제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">파드셉주30밀리그램(엔포투맙베도틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엔포투맙베도틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">동결건조 주사제(바이알)
1 바이알(206.73 밀리그램) 중 엔포투맙베도틴 30.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.03.10.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
이 약의 권장 용량은 1.25 mg/kg(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 28일 주기로서 1일째, 8일째, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다.
(이하 상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024.07.25.</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>허가조건</td><td colspan="3">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국(FDA) : 2019.12.18. 최초 허가, 2023.12.15. 요로상피암(펨브롤리주맙과 병용요법) 적응증 추가 변경허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</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 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법 단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 항암제 사용에 숙련된 전문의료인에 의해 투약 및 관리되어야 한다.

단독요법으로 투여 시 이 약의 권장 용량은 1.25 mg/kg(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 28일 주기로서 1일째, 8일째, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다.

펨브롤리주맙과의 병용요법으로 투여 시 이 약의 권장 용량은 1.25 mg/kg(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 21일 주기로서 1일째와 8일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다. 펨브롤리주맙의 권장 용량에 대한 내용은 펨브롤리주맙 제품정보를 참고한다.

표1. 이상사례 발생에 따른 권장 용량 감량 지침

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

용량 조절

표2. 투여 보류, 감량 및 투여 중단 권고사항

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

폐 질환(ILD)		· 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조).
	3등급 이상	영구적으로 투여를 중단한다.
혈액학적 독성	3등급 2등급 혈소판 감소증	· 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다. · 동일한 용량으로 치료를 재개하거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조).
	4등급	· 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다. · 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조).
기타 비혈액학적 독성	3등급	· 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다. · 동일한 용량으로 치료를 재개하거나 한 수준 낮은 용량으로 감량을 고려한다(표 1 참조).
	4등급	영구적으로 투여를 중단한다.

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

투여 방법

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 피부 반응

이 약은 스티븐스-존슨 증후군(Stevens Johnson syndrome, SJS) 또는 독성 표피 괴사 용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)의 치명적 사례를 포함한 중증 피부 약물이상반응을 일으킬 수 있다. 피부 반응은 넥틴-4(Nectin-4)가 피부에서 발현되기 때문에 나타날 것으로 예상되는 표적 이상사례이다. 이 약의 투여 시 대부분 경증 내지 중등증의 반상 구진 발진인 피부 반응이 발생하였다. 피부 반응은 단독요법에 비해

이 약을 펨브롤리주맙과 병용 투여 시 더 높은 발생률로 발생하였다 (3. 약물이상반응 항 참조). 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 혹은 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 비롯해 치명적 결과를 동반한 중증 피부 약물이상반응 또한 대부분 이 약을 투여 받은 환자들의 첫 번째 치료 주기에서 발생하였다. 첫 치료주기부터 시작해 치료기간 내내 환자들을 모니터링하여 피부 반응 발생 여부를 확인한다. 경증 내지 중등증의 피부반응에 대해서는 국소 코르티코스테로이드와 항히스타민제와 같은 적절한 치료제의 사용을 고려한다. 2등급 피부반응이 지속 또는 재발하는 경우 독성이 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류하는 것을 고려한다. 2등급 피부반응의 악화 및 3등급 피부반응의 경우 1등급 이하로 개선될 때까지 투여를 보류한다. SJS 혹은 TEN이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 보류하고 진단 확진을 위해 전문의와 상담하도록 한다. SJS 혹은 TEN이 확진되거나 4등급 또는 재발성 3등급 피부반응이 있는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다 ('용법용량' 항 참조).

2) 고혈당증

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

3) 말초 신경 병증

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

4) 눈 장애

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

5) 주입 부위 혈관 외 유출(Infusion site extravasation)

이 약의 투여에 따른 혈관 외 유출 발생 시 피부 및 연조직 손상이 관찰되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 정맥 접근이 양호한지 확인하고 투여 중 모니터링을 통해 주입 부위 혈관 외 유출 가능성을 확인한다. 혈관 외 유출이 발생하면, 주입을

중지하고 약물이상반응을 모니터링해야 한다.

6) 폐염증/ILD

이 약으로 치료받은 환자에서 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 폐염증/ILD가 발생하였다. 중증 사례를 포함하여 폐염증/ILD는 단독요법에 비해 이 약을 펨브롤리주맙과 병용 투여 시 더 높은 발생률로 발생하였다 (3. 약물이상반응 항 참조). 저산소증, 기침, 호흡곤란 또는 방사선 검사 상 간질성 침윤과 같은 폐염증/ILD을 나타내는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 2등급 폐염증/ILD의 경우 이 약의 투여를 보류하고 용량 감소를 고려한다. 3등급 이상의 폐염증/ILD의 경우 이 약을 영구적으로 중단한다('용법용량' 항 참조).

7) 배태자 독성

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

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 다른 구성성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자.

3. 약물이상반응

1) 두 건의 1상 시험(EV-101, EV-102), 세 건의 2상 시험(EV-103, EV-201 및 EV-203) 및 한 건의 3상 시험(EV-301)에서 이 약 1.25 mg/kg의 1회 용량을 최소 한 번이라도 투여 받은 환자 793명을 대상으로 이 약의 단독요법에 대한 안전성이 평가되었다. 환자들은 중앙값 4.7개월(범위: 0.3 – 55.7개월) 동안 이 약에 노출되었다.

가장 흔한 이상사례는 탈모(47.7%), 식욕 감소(47.2%), 피로(46.8%), 설사(39.1%), 말초 감각 신경 병증(38.5%), 오심(37.8%), 소양증(33.4%), 미각 이상(30.4%), 빈혈(29.1%), 체중 감소(25.2%), 반상-구진 발진(23.6%), 건성 피부(21.8%), 구토(18.7%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(17.0%), 고혈당증(14.9%), 눈 건조(12.7%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(12.7%), 발진(11.6%)이었다.

대상 환자들 중 45.8%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 가장 흔한(2% 이상) 중대한 약물이상반응은 설사(2.1%)와 고혈당증(2.1%)이었다. 환자들 중 20.9%에서 이 약

의 영구 중단이 발생하였다. 투약 중단을 야기한 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(4.8%)이었다. 대상 환자들 중 62.4%에서는 투약 보류가 발생하였다. 그 중 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(14.8%), 피로(7.4%), 반상-구진 발진(4.0%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(3.4%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(3.2%), 빈혈(3.2%), 고혈당증(3.2%), 중성구 수 감소(3.0%), 설사(2.8%), 발진(2.4%) 및 말초 운동 신경 병증(2.1%)이었다. 환자들 중 38.0%에서 용량 감량이 발생하였다. 용량 감량을 야기한 가장 흔한(2% 이상) 약물이상반응은 말초 감각 신경 병증(10.3%), 피로(5.3%), 반상-구진 발진(4.2%), 식욕 감소(2.1%)이었다.

한 건의 2상 시험(EV-103)과 한 건의 3상 시험(EV-302)에서 펨브롤리주맙과의 병용요법으로 이 약 1.25 mg/kg의 1회 용량을 최소 한 번이라도 투여 받은 환자 564명을 대상으로 펨브롤리주맙과의 병용요법 시 이 약에 대한 안전성이 평가되었다. 환자들은 중앙값 9.4개월(범위: 0.3 – 34.4개월) 동안 펨브롤리주맙과의 병용요법 시 이 약에 노출되었다.

펨브롤리주맙과의 병용요법 투여 시 이 약에 대한 가장 흔한 이상사례는 말초 감각 신경 병증(53.4%), 소양증(41.1%), 피로(40.4%), 설사(39.2%), 탈모(38.5%), 반상-구진 발진(36.0%), 체중 감소(36.0%), 식욕 감소(33.9%), 오심(28.4%), 빈혈(25.7%), 미각 이상(24.3%), 건성 피부(18.1%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(16.8%), 고혈당증(16.7%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(15.4%), 눈 건조(14.4%), 구토(13.3%), 반상 발진(11.3%), 갑상선 저하증(10.5%) 및 중성구 감소증(10.1%)이었다.

중대한 이상사례는 환자의 49.8%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 약물이상반응(2% 이상)은 설사(3.0%)와 폐염증(2.3%)이었다.

이 약의 중단은 환자의 35.8%에서 발생하였고, 투여 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(2% 이상)은 말초 감각 신경 병증(12.2%) 및 반상-구진 발진(2.0%)이었다.

환자들 중 72.0%에서 이 약의 투약 보류가 발생하였다. 투약 보류를 초래한 가장 흔한 약물이상반응(2% 이상)은 말초 감각 신경 병증(17.0%), 반상-구진 발진(6.9%), 설사(4.8%), 피로(3.7%), 폐염증(3.7%), 고혈당증(3.4%), 중성구 감소증(3.2%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(3.0%), 소양증(2.3%) 및 빈혈(2.0%)이었다.

환자들 중 42.4%에서 이 약의 용량 감량이 발생하였다. 용량 감량을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(2% 이상)은 말초 감각 신경 병증(9.9%), 반상-구진 발진(6.4%), 피로(3.2%), 설사(2.3%) 및 중성구 감소증(2.1%)이었다.

2) 임상시험 중에 관찰된 약물이상반응들을 발생 빈도에 따라 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 따라 정의하였다: 매우 흔하게(10% 이상); 흔하게(1% 이상 10% 미만); 흔하지 않게(0.1%이상 1% 미만); 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만); 매우 드물게(0.01% 미만). 각 빈도 그룹에서, 약물이상반응은 중대성 감소 순으로 제시되어 있다.

표 3. 엔포투맙베도틴으로 치료받은 환자에서 약물이상반응, 통합 안전성 분석군*

	단독요법*	**펨브롤리주맙과의 병용요법**
혈액 및 림프계 장애		
매우 흔하게	빈혈	빈혈
각종 내분비 장애		
매우 흔하게		갑상선 저하증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
흔하게		폐염증
각종 위장관 장애		
매우 흔하게	설사, 구토, 오심	설사, 구토, 오심
전신 장애 및 투여 부위 병태		
매우 흔하게	피로	피로
흔하게	주입 부위 혈관 외 유출	주입 부위 혈관 외 유출
대사 및 영양 장애		
매우 흔하게	고혈당증, 식욕 감소	고혈당증, 식욕 감소
각종 신경계 장애		
매우 흔하게	말초 감각 신경 병증, 미각 이상	말초 감각 신경 병증, 미각 이상
흔하게	말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 지각 이상, 감각 저하, 보행 장애, 근육 쇠약	운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 지각 이상, 감각 저하, 보행 장애, 근육 쇠약
흔하지 않게	탈수초 다발 신경증, 다발 신경증, 신경 독성, 운동 기능 이상, 이상 감각, 근육 위축, 신경통, 종아리 신경 마비, 감각 소실, 피부 작열감, 작열감	신경 독성, 이상 감각, 중증 근육 무력증, 신경통, 종아리 신경 마비, 피부 작열감
각종 눈 장애		
매우 흔하게	눈 건조	눈 건조
피부 및 피하 조직 장애		
매우 흔하게	탈모, 소양증, 발진, 반상-구진 발진, 건성 피부	탈모, 소양증, 반상-구진 발진, 건성 피부, 반상 발진
흔하게	약물 발진, 피부 탈락, 결막염, 수포성 피부염, 수포, 구내염, 손바닥-발바닥 홍반성 감각	발진, 피부 탈락, 결막염, 수포성 피부염, 수포, 구내염, 손바닥-발바닥 홍반성 감각

	이상 증후군, 습진, 홍반, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 소수포성 발진	이상 증후군, 습진, 홍반, 홍반성 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 소수포성 발진, 다형성 홍반, 피부염
흔하지 않게	전신 탈락 피부염, 다형성 홍반, 탈락성 발진, 유사 천포창, 반상 소수포성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부염, 간찰진, 피부 자극, 울혈 피부염, 혈액 수포	약물 발진, 전신 탈락 피부염, 탈락성 발진, 유사 천포창, 접촉 피부염, 간찰진, 피부 자극, 울혈 피부염
근골격 및 결합 조직 장애		
흔하게		근육염
임상 검사		
매우 흔하게	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 감소	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 감소
흔하게		리파아제 증가

*국제의약용어(MedDRA) v26.0의 대표용어(PT).

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 면역원성: 총 697명의 환자들을 대상으로 이 약 1.25 mg/kg에 대한 면역원성 검사가 진행되었다. 검사 결과 환자 16명이 베이스라인에서 항-치료제 항체(anti-therapeutic antibody, ATA)에 대해 양성으로 확인되었으며, 베이스라인에서 음성을 보인 환자들(N = 681) 중 총 24명(3.5%)이 베이스라인 이후 양성이었다. 총 490명이 이 약을 펨브롤리주맙과 병용 투여받은 후 이 약에 대한 면역원성 검사를 실시하였다. 24명이 ATA에 대해 베이스라인에서 양성으로 확인되었으며, 베이스라인에서 음성인 환자들(N=466) 중 총 14명(3.0%)이 베이스라인 후 양성으로 확인되었다. 치료 후 발생한 항-엔포투맙베도틴 항체 형성 발생률은 이 약을 단독요법으로 투여 후와 펨브롤리주맙과의 병용요법으로 투여 후 평가하였을 때 일관되게 나타났다. 이 약에 대한 항체를 가진 환자의 수가 제한되어 있기 때문에, 약동학, 약력학, 유효성과 안전성에 대한 면역원성의 잠재적 영향은 결론을 내릴 수 없다.

(2) 피부 반응: 이 약의 단독요법 임상시험에서, 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 793명 중 452명(57%)에서 피부 반응이 발생하였다. 중증(3등급 또는 4등급) 피부 반응은 108명(14%)의 환자들에게서 발생하였는데, 그 중 대다수는 반상-구진 발진, 구내염, 홍반성 발진, 발진, 약물 발진 등이었다. 중증 피부 반응이 발생하기까

지 걸린 기간은0.1-8.2개월 범위였다 (중앙값 0.7개월). 중대한 피부반응은 34명(4.3%)의 환자들에서 나타났다. 투여 중단을 초래한 피부 반응은 3.2%이었다. 피부 반응을 경험하였고 소실 관련 데이터를 제공한 환자들(N=366) 중, 61%가 완전히 회복하였고, 24%는 부분 호전을 나타냈으며, 15%는 최종 평가 시점에 호전되지 않았다. 최종 평가 시 잔존 피부 반응을 보인 환자의 39% 중, 38%가 2등급 이상 사례를 경험하였다.

이 약과 펨브롤리주맙 병용요법에 대한 임상시험에서, 피부 반응은 564명 중 392명(70%)에서 발생하였고, 이러한 피부 반응은 대부분 반상-구진 발진, 반상 발진 및 구진 발진이었다. 중증(3등급 또는 4등급) 피부 반응은 97명(17%)에서 발생하였다 (3등급: 16%, 4등급: 1%). 중증 피부 반응이 발생하기까지 걸린 기간은 0.1~17.2개월 범위였다 (중앙값 1.7개월). 피부 반응을 경험하였고 소실 관련 데이터를 제공한 환자들(N=391) 중, 59%가 완전히 회복하였고, 30%는 부분 호전을 나타냈고, 10%는 최종 평가 시점에 호전되지 않았다. 최종 평가 시 잔존 피부 반응을 보인 환자의 41% 중, 27%가 2등급 이상 사례를 경험하였다.

(3) 고혈당증: 이 약의 단독요법 임상시험에서, 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 793명 중 133명(17%)에서 고혈당증이 발생하였다. 중증(3등급 또는 4등급) 고혈당증은 58명에서 발생하였다 (3등급: 6.6%, 4등급: 0.8%). 환자 2명이 치명적인 사례를 경험하였는데, 각각 고혈당증과 당뇨성 케톤산증이었다. 환자의 체질량 지수와 베이스라인 헤모글로빈 A1C 수치가 높을수록 3등급 또는 4등급 고혈당증의 발생률이 일관되게 증가하는 것으로 나타났다. 5% 환자는 인슐린 치료를 새로 시작하였고 0.6% 환자는 이 약의 투여를 중단하였다. 고혈당증이 발생하기까지 걸린 기간은 0-20.3개월이었다 (중앙값 0.5개월). 베이스라인에서 헤모글로빈 A1C수치가 8% 이상인 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 고혈당증을 경험하였고 호전 관련 데이터를 제공한 환자들(N=106) 중, 66%가 완전히 회복하였고, 19%는 부분 호전되었고, 15%는 최종 평가 시점에 호전되지 않았다. 최종 평가 시 잔존 고혈당증이 있는 환자의 34% 중, 64%가 2등급 이상 사례를 경험하였다.

(4) 말초 신경 병증: 이 약의 단독요법 임상시험에서, 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 793명 중 422명(53%)에서 말초 신경 병증이 발생하였다. 41명(5%)이 감각 신경 병증과 운동 신경 병증을 포함한 중증(3~4등급)의 말초 신경 병증을 경험하였다. 2등급 이상의 말초 신경 병증이 발생하기까지 걸린 기간은 0.1-20.2개월 범위였다 (중앙값 5.0개월). 이미 2등급 이상의 말초 신경 병증이 있었던 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 6.7% 환자가 신경병증으로 투여중단하였다. 신경 병증을 경험하였고 소실 관련 데이터를 제공한 환자들(N=340) 중, 14%가 완전히 회복하였고, 46%는 부분 호전되었고, 41%는 최종 평가 시점에 호전되지 않았다. 최종 평가에서 잔존

신경 병증이 있는 환자의 86% 중, 51%가 2등급 이상 사례를 경험하였다.

(5) 눈 장애: 이 약의 단독요법 임상시험에서, 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 793명 중 239명(30%)이 눈 건조를 경험하였다. 눈 건조로 인해 12명(1.5%)의 환자가 치료를 일시 중단하였고 1명(0.1%) 환자가 치료를 영구적으로 중단하였다. 중증(3등급) 눈 건조는 3명(0.4%)의 환자에서만 나타났다. 눈 건조의 발현 시간은 0~30.6개월 범위였다 (중앙값 1.7개월) (경고항 참조).

(6) 주입 부위 혈관 외 유출: 혈관 외 유출에 따른 피부 및 연조직 반응이 이 약 투여 후 관찰되었다. 793명의 환자 중 11명(1.4%)의 환자가 피부 및 연조직 반응을 경험했으며 2명(0.3%)은 3-4등급 반응을 경험했다. 반응은 지연될 수 있다. 홍반, 종창, 체온 상승, 통증은 혈관 외 유출 후 2-7일까지 악화되었고 최고조에 달한 후 1-4주 내에 해소되었다. 2명(0.3%)의 환자에서 이차 연조직염, 물집 또는 박탈과 함께 혈관 외 유출 반응이 발생했다(경고항 참조).

(7) 폐염증/ILD: 이 약의 단독요법 임상시험에서, 이 약 1.25 mg/kg으로 치료를 받은 환자 793명 중 17명(2.1%)의 환자에서 폐염증이 발생했고 5명(0.6%)의 환자에서 ILD가 발생했다. 환자의 1% 미만이 중증(3등급 또는 4등급) 폐염증 또는 ILD를 경험했다 (3등급: 0.5%, 4등급: 0.3%). 폐염증 또는 ILD가 발생하기까지 걸린 시간은 0.6~6.0개월 범위였다 (중앙값 2.7개월).

이 약과 펨브롤리주맙 병용요법에 대한 임상시험에서, 폐염증은 564명 중 41명(7%)에서 발생하였고 ILD는 5명(1%)에서 발생하였다. 중증(3등급 또는 4등급) 폐염증은 11명에서 발생하였고 (3등급: 1.6%, 4등급: 0.4%), ILD는 4명(3등급: 0.7%)에서 발생하였다. 1명의 환자가 치명적인 폐염증 사례를 경험하였다. 폐염증 또는 ILD가 발생하기까지 걸린 기간은 0.3~26.2개월 범위였다 (중앙값 4.0개월) (경고항 참조).

4) 시판 후 안전성 자료

외국에서 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 약물이상반응이 확인되었다.

- 혈액 및 림프계 장애: 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증, 중성구 수 감소

- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 폐염증(단독요법으로 투여 시), 간질성 폐 질환

- 피부 및 피하 조직 장애: 독성 표피 괴사 용해, 스티븐스-존슨 증후군, 표피 괴사, 약물-관련 대칭성 피부 스침 및 굴측 피진

4. 일반적 주의

1) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

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

1) CYP3A4 억제제: 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하면 비결합 MMAE의 노출이 증가하는 결과가 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예: 보세프레비르, 클래리스로마이신, 코비시스타트, 인디나비르, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸)와 이 약을 병용하는 경우에는 약물이상반응을 면밀히 모니터링하도록 한다.

이 약을 케토코나졸(P-당단백질(P-gp) 억제제이면서 강력한 CYP3A4 억제제)과 병용하면 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate, ADC) 노출량의 변화 없이 비결합 MMAE의 C_{max} 가 15% 증가하고 AUC가 38% 증가할 것으로 예측된다. 비결합 MMAE의 노출 증가로 인해 독성의 중증도 또는 빈도가 증가할 수 있다.

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

3) 이 약의 다른 약물에 대한 영향

이 약의 병용투여는 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)이나 디곡신(P-gp 기질)의 노출량에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 사람 간 마이크로솜을 이용한 *In vitro*연구에 따르면, 비결합 MMAE는 CYP3A4/5를 억제하지만 다른 CYP450 isoform을 억제하지는 않는다. 비결합 MMAE는 사람 간세포에서 주요 CYP450 효소들을 유도하지 않은 것으로 나타났다.

In vitro 연구에 따르면, 비결합 MMAE는 유출 운반체인 P-gp의 억제제가 아니라 기질이다. *In vitro* 연구를 통해 비결합 MMAE가 유방암 내성 단백질(BCRP), 다약제 내

성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 운반 폴리펩티드 1B1 또는 1B3(OATP1B1 또는 OATP1B3), 유기 양이온 운반체 2(OCT2), 유기 음이온 운반체 1 또는 3(OAT1 또는 OAT3) 등의 기질이 아닌 것으로 확인되었다. 또한 비결합 MMAE는 임상적으로 관련된 농도에서 담즙산염 배출 펌프(BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 등의 억제제로 작용하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

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

2) 수유

모유 내 이 약의 유무, 모유 수유중인 아이나 모유 생성에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 6개월 동안은 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

3) 수태능

이 약을 임상적으로 권장되는 용량에서 사람의 전신 노출량과 거의 동일한 전신 노출량으로 랫드에 반복 투여하였을 때, 랫드에서 고환 독성이 관찰되었다. 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다.

4) 임신 검사

가임기 여성은 이 약의 치료를 개시하기 전 7일 이내에 임신 검사가 권고된다.

5) 피임

가임 여성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다. 가임 남성은 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

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

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량 투여된 경우, 환자가 약물이상반응을 보이는지 면밀하게 모니터링하고 3.6일(ADC)과 2.6일(MMAE)의 반감기를 고려하여 적절한 지지요법을 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 단회 투여 바이알의 조제

(1) 항암제의 올바른 취급 및 폐기를 위한 절차를 따른다.

(2) 투약액의 조제 및 희석 시 적절한 무균 기법을 사용한다.

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

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

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

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

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

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

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

2) 주입용 백에서 희석

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

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

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

(4) 사용 전에 주입용 백을 육안으로 검사하여 이물이나 변색이 있는지 확인한다. 희석한 용액은 무색 내지 미황색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 이물이나 변색이 확인된 주입용 백은 사용하지 말 것.

(5) 바이알에 남은 미사용 약액은 폐기한다.

(6) 희석한 용액은 즉시 사용할 것을 권장한다. 준비된 주입용 백은 2~8° C에서 냉장 보관하되 주입 시간을 포함하여 16시간을 넘기지 않아야 한다. 냉동 보관하지 말 것. 희석 과정이 완료된 후, 주입용 백은 상온에 두는 시간을 4시간 이내로 한다.

● 이 약의 희석된 투여 용액은 폴리염화비닐(PVC), 에틸비닐 아세테이트, 폴리프로필렌(PP)과 같은 폴리올레핀으로 구성된 정맥 주입(IV) 백 또는 폴리에틸렌(PE), 글리콜 변성 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 IV 병과 호환되며, 가소제(비스(2-

에틸헥실) 프탈레이트(DEHP) 또는 트리스(2-에틸헥실) 트리멜리테이트(TOTM))를 함유한 PVC, PE와 폴리에테르설폰, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 또는 혼합 셀룰로오스 에스테르로 구성된 필터 멤브레인(공극 크기: 0.2-1.2 ㎛)을 포함한 주입 세트와 호환된다.

3) 투여

(1) 주사액을 즉시 주입 라인을 통해 30분에 걸쳐 정맥 투여한다. 급속 또는 대량 정맥 주입(IV push 또는 bolus) 방식으로 투여하지 말 것.

(2) 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물들을 동시에 투여하지 말 것.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 동결을 피하여 2 ~ 8 ℃ 에서 보관할 것.

2) 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물들을 병용 투여하지 말 것.

3) 조제 시 바이알을 흔들지 말 것. 주입용 백을 흔들지 말 것.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 약리학적 특성

① 작용 기전

엔포투맙베도틴은 요로상피암 세포의 표면에 위치한 부착 단백질인 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 복합체(ADC)이다. 엔포투맙베도틴은 미세소관 분열제인 MMAE가 프로테아제 절단성 링커(protease-cleavable linker)를 통해 결합된 인간 IgG1-kappa 항체로 구성된다. 엔포투맙베도틴의 항암 활성은 ADC가 넥틴-4가 발현된 세포에 결합한 후 ADC와 넥틴-4 복합체가 내재화되고, 단백질 분해성 절단에 의해 MMAE가 방출되어 나타난다. MMAE의 방출은 세포 내 미세소관 망을 분열시키는 데 이어 세포주기 정지와 아포토시스 및 면역원성 세포 사멸을 유도한다. 엔포투맙베도틴의 표적 세포로부터 방출된 MMAE는 넥틴-4의 발현이 낮은 주변 세포 안으로 침투하여 세포독성 세포 사멸을 일으킨다.

엔포투맙베도틴을 PD-1 억제제와 병용 투여하면, MMAE에 의한 세포 독성 및 면역원성 세포 사멸 유도와 PD-1 억제를 통한 면역 기능의 상향 조절이라는 상호 보완적인 기전을 통해 항종양 활성이 강화된다.

② 약력학적 영향

안전성에 대한 노출-반응 분석에서 일부 약물이상반응(예: 2등급 이상의 말초 신경병증, 3등급 이상의 고혈당증)의 발생률은 노출량이 높을수록 더 높게 나타났다. 유효성에 대한 노출-반응 분석에서 엔포투맙베도틴에 대한 초기 노출이 높을수록 항암화학요법에 비해 엔포투맙베도틴의 전체 노출 범위에 걸쳐 전체 생존기간 (OS), 무진행 생존기간(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이 증가하는 것으로 나타났다. 반응을 보인 후 이상사례를 관리하기 위한 용량 조절은 PFS 또는 OS에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

(2) 약동학적 특성

엔포투맙베도틴에 대한 집단 약동학적 분석은 임상시험에서 단독요법으로 엔포투맙베도틴을 투여받은 환자 748명의 데이터를 포함하였다. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피 암종 및 기타 고형 종양이 있는 환자들에 대한 단회 혹은 다회 투여 후 엔포투맙베도틴의 약동학적 특성이 평가되었다. ADC와 비결합 MMAE의 약동학은 엔포투맙베도틴을 단독요법으로 그리고 펨브롤리주맙과의 병용요법으로 투여한 후 치료 1주기에 평가하였을 때 일치하였다. 엔포투맙베도틴을 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 또는 21일 주기의 1일째와 8일째에 1.25 mg/kg으로 반복 투여 후 ADC와 비결합 MMAE의 축적 상태를 관찰했을 때 그 양은 극히 미량이거나 검출되지 않았다. ADC의 농도는 단독요법으로 그리고 펨브롤리주맙과의 병용요법으로 엔포투맙베도틴을 투여한 후 치료 1주기 후에 항정상태에 도달하는 것으로 나타났다. 이전에 치료받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에게 단독요법으로 엔포투맙베도틴을 투여한 경우, 비결합 MMAE 농도는 치료 1주기 후 항정상태에 도달한 것으로 나타났다. 이전에 치료받은 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에게 단독요법으로 그리고 펨브롤리주맙과의 병용요법으로 엔포투맙베도틴을 투여하였을 때, 비결합 MMAE 농도는 치료 1주기 종료 시 31% 감소한 것으로 관찰되었다.

표4. 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg이 1일째, 8일째, 15일째에 투여된 첫 번째 치료주기 이후 ADC 및 비결합 MMAE의 노출 파라미터

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

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

① 분포

엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg의 투여 후 ADC의 항정상태 분포 용적의 평균 추정치는 12.8 L이었다.

*in vitro*에서 비결합 MMAE의 사람 혈장 단백질 결합률은 68%~82%이었다. 비결합 MMAE가 단백질에 강하게 결합되어 있는 약물을 치환하거나 그러한 약물에 의해 치환될 가능성은 거의 없다. *In vitro* 연구들에 의하면, 비결합 MMAE는 P-gp의 기질이다.

② 대사

엔포투맙베도틴에서 방출된 비결합 MMAE는 그 일부가 소량 대사된다. *In vitro* 데이터에 의하면, 비결합 MMAE의 대사는 주로 CYP3A4에 의한 산화반응을 통해 이루어진다.

③ 소실

환자들에서 ADC와 비결합 MMAE의 평균 청소율(CL)은 각각 0.11 L/h 와 2.11 L/h이었다. ADC의 소실은 3.6일의 반감기로 다중 지수적인(multi-exponential) 감소를 보였다.

비결합 MMAE의 소실은 엔포투맙베도틴에서 방출되는 속도에 의해 제한되는 것으로 나타났다. 비결합 MMAE 소실은 2.6일의 반감기로 다중 지수적인(multi-exponential) 감소를 보였다.

④ 배설

비결합 MMAE은 주로 대변을 통해 배출되며 소변으로 배설되는 양은 더 적다. 비결합 MMAE를 함유한 또 다른 ADC의 단회 투여 후, 투여된 전체 비결합 MMAE 중 대략 24%가 1주일에 걸쳐 대변과 소변에서 불변 상태로 회수되었다. 회수된 비결합 MMAE의 대부분은 대변으로(72%) 배설되었다. 엔포투맙베도틴 투여 후에도 비결합 MMAE는 유사한 배설 프로파일을 가질 것으로 예상된다.

⑤ 특수집단

고령자

집단 약동학적 분석에서, 연령[범위: 24~90세; 65세 초과: 60%(450/748명), 75세 초과: 19%(143/748명)]은 이 약의 약물 동태에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

신장애

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

간장애

전이성 요로상피암 환자들에 대한 임상시험 자료를 이용해 집단 약동학적 분석을 실시한 결과, 간 기능이 정상인 이전에 치료받은 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자와 이전에 치료받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들과 비교 시 경증 간장애(총 빌리루빈 1~1.5 × ULN 및 AST모두, 또는 총 빌리루빈 ≤ ULN 이고 AST > ULN, n=65)가 있는 환자들에서 비결합 MMAE의 평균 농도는 각 각 37% 및 16% 증가하였고 ADC의 노출량은 유의한 차이가 없었다. 이 약은 중등증 간장애 환자 중 제한된 수의 환자(n=3)를 대상으로만 연구되었으며 중증 간장애(총 빌리루빈 > 1.5 x ULN 및 AST 모두) 환자들을 대상으로는 연구된 바 없다.

2) 임상시험 정보

엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법

이전에 치료받은 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

EV-302

엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법은 국소 진행성 전이성 요로상피암에 대해 이전에 전신 치료를 받은 적이 없는 국소 진행성 전이성 요로상피암 환자 886명을 등록한 3상, 공개, 무작위배정, 다기관 시험에서 평가되었다.

환자들은 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법 또는 젬시타빈 및 백금 기반 항암화학요법 (시스플라틴 또는 카보플라틴)을 투여받도록 1:1로 무작위배정되었다. A군의 환자들은 21일 주기의 1일째와 8일째에 30분 동안 정맥 주입으로 엔포투맙베

도틴 1.25 mg/kg을 투여받은 후, 약 30분 후 21일 주기의 1일째에 펨브롤리주맙 200 mg을 투여받았다. B군의 환자들은 21일 주기의 1일째와 8일째에 젬시타빈 1000 mg/m^{2}와 21일 주기의 1일째에 시스플라틴 70 mg/m^2 또는 카보플라틴(현지 치료지침에 따라 AUC = 4.5 또는 5 mg/mL/min)을 투여받았다. 무작위배정은 시스플라틴 적합성, PD-L1 발현 및 간 전이 존재 유무에 따라 층화하였다.

활동성 CNS 전이가 있거나, 2등급 이상 감각 또는 운동 신경 병증이 진행 중이거나, 헤모글로빈 A1C (HbA1c) ≥8% 또는 HbA1c ≥7% 및 관련된 당뇨병 증상 동반으로 정의되는 조절되지 않는 당뇨병이 있는 환자는 임상시험 참여에서 제외되었다.

중앙값 연령은 69세(범위: 22-91)였다. 77%가 남성이었고, 대부분 백인(67%) 또는 아시아인(22%)이었다. 베이스라인에서, 환자의 95%가 전이성 요로상피암이 있었고, 환자의 5%는 국소 진행성 요로상피암이 있었다. 환자의 72%가 베이스라인에서 내장 전이가 있었고 여기에는 간 전이 22%가 포함되었다.

이 임상시험에서 젬시타빈 및 백금 기반 항암화학요법(시스플라틴 또는 카보플라틴)에 비해 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법에 무작위배정된 환자에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS, PFS 및 ORR개선이 입증되었다 (PFS와 ORR은 RECIST v1.1을 이용하여 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)를 통해 평가하였다). 이 임상시험에 대한 중앙값 추적관찰 기간은 17.2개월이었다 (범위: 0.1-37.2).

표 5, 그림 1 및 2에는 EV-302의 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 5. EV-302의 유효성 결과

평가변수	엔포투맙베도틴 + 펨브롤리주맙 n=442	젬시타빈 + 백금 요법 n=444
전체 생존기간		
사례를 보인 환자 수(%)	133 (30.1)	226 (50.9)
중앙값(개월) (95% CI)[a]	31.5 (25.4, -)	16.1 (13.9, 18.3)
위험비[b] (95% CI)[a]	0.468 (0.376, 0.582)	
양측 p-값[c]	<0.00001	
12개월 OS (%) (95% CI)[a]	78.2 (73.9, 81.9)	61.4 (56.6, 65.9)
18개월 OS (%) (95% CI)[a]	69.5 (64.4, 74.1)	44.7 (39.2, 50.1)
무진행 생존기간[d]		
사례를 보인 환자 수(%)	223 (50.5)	307 (69.1)
중앙값(개월) (95% CI)[a]	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
위험비[b] (95% CI)[a]	0.450 (0.377, 0.538)	

양측 p-값[c]	<0.00001	
12개월 PFS (%) (95% CI)[a]	50.7 (45.6, 55.5)	21.6 (17.2, 26.2)
18개월 PFS (%) (95% CI)[a]	43.9 (38.5, 49.1)	11.7 (8.0, 16.1)
객관적 반응률(CR + PR)[d, f]		
확인된 ORR (%) (95% CI)[e]	67.7 (63.1, 72.1)	44.4 (39.7, 49.2)
양측 p-값[g]	<0.00001	
완전반응률(%)	127 (29.1)	55 (12.5)
부분반응률(%)	169 (38.7)	141 (32.0)
반응 지속기간[d,f]		
중앙값(개월) (95% CI) [a]	NR (20.2, -)	7.0 (6.2, 10.2)

NR = 도달되지 않음.

a. 보완적 로그-로그 변환 방법에 근거함 (Collett, 1994).

b. 층화시킨 콕스 비례위험모형에 근거함. 위험비 <1은 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법군에 유리하다.

c. 층화시킨 로그 순위 검정에 근거함.

d. RECIST v1.1을 이용하여 BICR을 통해 평가함

e. Clopper-Pearson 방법에 근거함 (Clopper 1934).

f. 베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있는 환자만 포함한다 (엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법의 경우 n=437, 젬시타빈 + 백금 치료의 경우 n=441). 반응 지속기간을 반응자에 대해 추정하였다.

g. 무작위배정 시 층화 요인(시스플라틴 적합성, PD-L1 발현 및 간 전이)에 대해 통제한 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에 근거함.

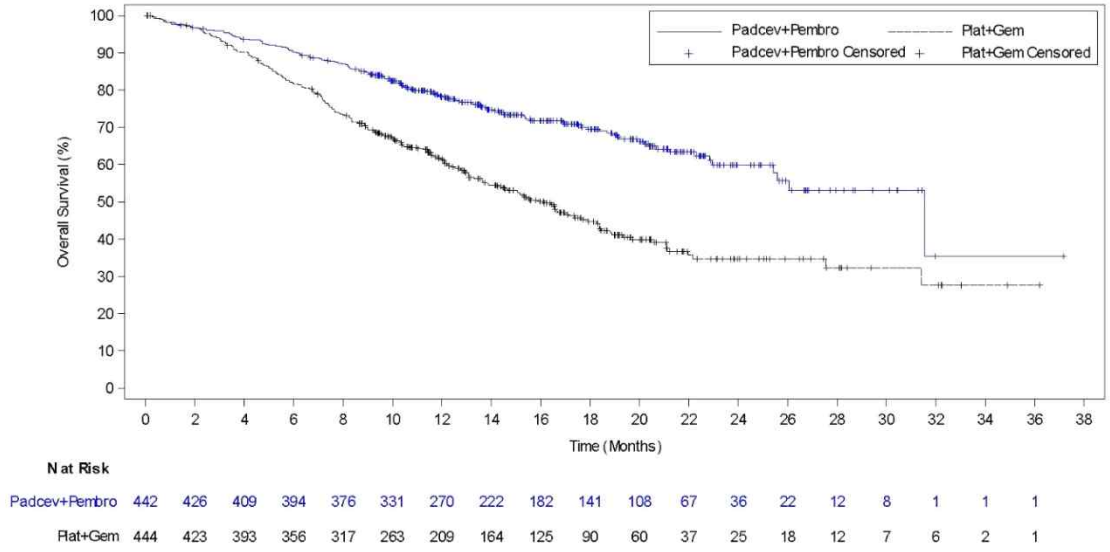


그림 1. 전체 생존기간의 Kaplan-Meier 곡선, EV-302

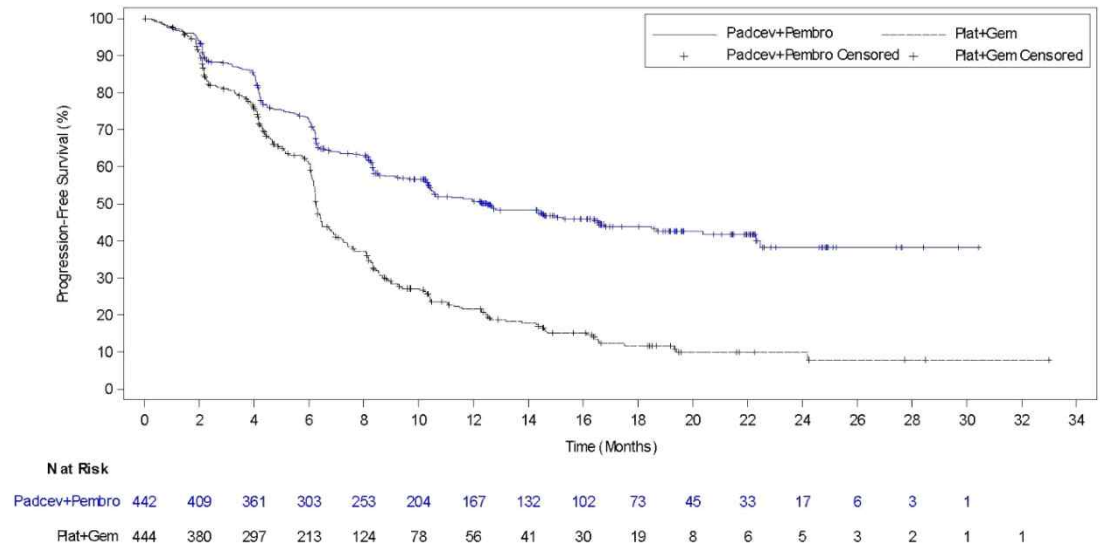


그림 2. 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 곡선, EV-302

엔포투맙베도틴 단독요법

이전에 치료받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

EV-301

이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제로 치료를 받은 국소 진행

성 또는 전이성 요로상피암 환자 608명이 등록한 EV-301 임상시험(공개, 무작위 배정 방식의 제3상 다기관 임상시험)에서 단독요법으로 엔포투맙베도틴의 유효성이 평가되었다. 환자들은 1:1로 무작위 배정되어 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg을 투여 받거나 시험자의 결정에 따라 화학요법 제제인 도세탁셀(38%), 파클리탁셀(36%), 빈플루닌(25%) 중 하나를 투여받았다.

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

표 6 및 그림 3 에는 EV-301에서 나타난 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 6. EV-301에서 확인된 유효성 결과

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

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

† 연구자가 RECIST v1.1을 사용하여 평가함.

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

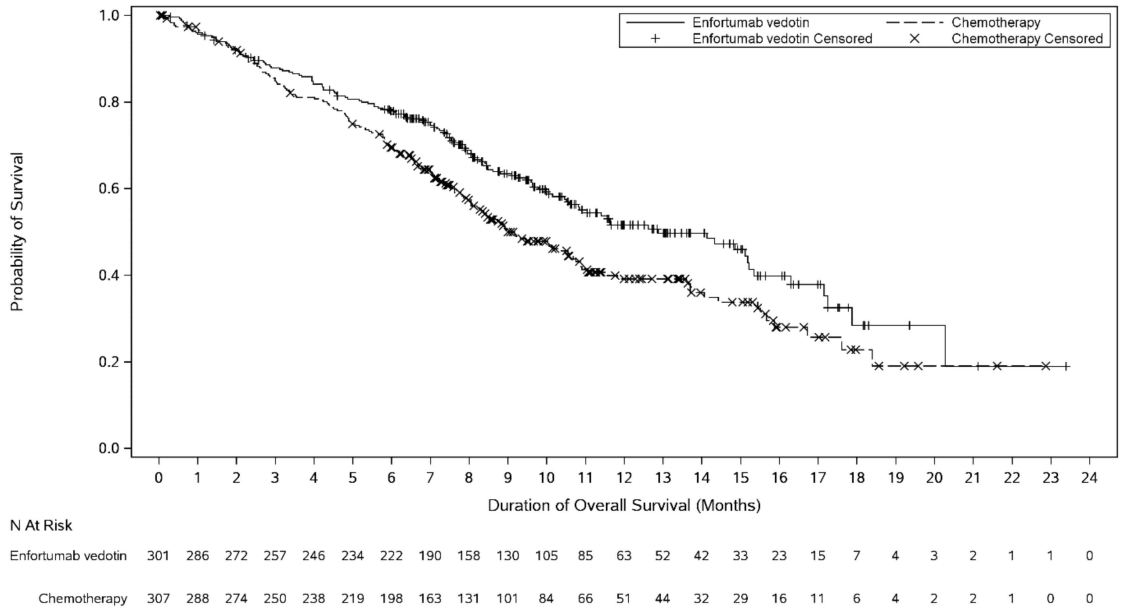


그림 3. 전체 생존기간(OS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선, EV-301

3) 비임상 정보

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

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

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

결손)이 나타났다.
④ 랫드에서 고환 독성이 확인되었다. 고환 독성 소견으로 정세관의 퇴화와 부고환의 정액저하증 등이 있었다. 이러한 소견은 24주의 회복기간이 끝날 때까지 부분적으로 회복되었다.
⑤ 다른 MMAE가 포함된 ADC에 대한 반복 투여 독성 시험에서 난소에 대한 영향이 관찰되었다. 4주 동안 매주 3 mg/kg 이상의 용량을 투여한 어린 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 이차 및 삼차 난포의 경도 내지 중등도 감소 또는 부재가 관찰되었다. 원시난포에서 변화는 관찰되지 않았다. 이차 및 삼차 난포에 대한 효과는 투여 종료 후 6주에 회복의 증거를 보였다.
⑥ 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법에 대한 비임상 독성시험은 실시되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.04.24.	2024.04.24.
보완요청일자	-	-
보완접수일자	-	-
최종처리일자	2024.07.25.	2024.06.26.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																								비고
	1	2															3						4						5				6		7	8							
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)																				
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○							
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○							
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○							
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 중 흡수분포대사배설에 대한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 약동학적 모델링 자료와 3상 임상시험에 근거하여 1.25 mg/kg 2Q3W가 설정되었으며 단독요법(5.52개월)과 비교 시 치료기간 중앙값이 7.01개월로 더 길어졌음을 고려할 때, 내약성이 있는 용량으로 판단됨.
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음.
- 유효성의 타당성
  - 공동 1차 평가변수인 맹검 검토한 무진행 생존 및 전체 생존은 시험군에 유리한 유의성 있는 결과를 보였으며 하위군 분석에서도 하위군 모두에서 시험군에 유리한 경향을 나타냄.
  - 2차 평가 변수인 반응율, 반응기간은 시험군에 현저히 유리한 결과가 나타났음.
- 안전성의 타당성
  - 노출기간의 중앙값은 시험군에서 길었고 이상사례 발생율 평가 시 이를 고려할 필요가 있었음.
  - 흔하게 발생한 이상사례는 말초 감각 신경병증 (52.0%), 소양증 (41.4%) 및 설사 (37.7%) 등으로 기 보고된 이상사례 범주 안에 있음.
  - 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 공통으로 발생하여 가중될 수 있는 이상반응인 피부반응(반상-구상 발진 등), 폐염증/ILD의 경우, 단독요법에 비해 높게 나타났으나 긴 노출기간이나 허가사항 및 RMP 등을 통해 관리가 가능하다고 판단됨.
  - 사망은 다발성 장기부전, 호흡곤란, 설사, 면역 매개 폐질환으로 인해 발생하였으며 이는 기 보고된 엔포투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙(면역항암제)의 알려진 사망원인임.

[약어 및 정의]

- DOR(duration of response) : 반응 지속기간
- LA/mUC(locally advanced or metastatic urothelial cancer) : 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암
- Nectin-4(nectin cell adhesion molecule 4) : 넥틴 세포 부착 분자 4
- ORR(objective response rate) : 객관적 반응률
- OS(overall survival) : 전체생존기간
- PD-1(programmed cell death 1) : 프로그램된 세포사멸 1
- PD-L1(programmed cell death ligand 1) : 프로그램된 세포사멸 리간드 1

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name : 엔포투맙베도틴
- 작용기전 : ASG-22CE라고도 칭해지는 엔포투맙베도틴은 프로테아제 절단성 말레이미도카프로일 발린-시트룰린(vc) 링커를 통해 저분자 미세소관 분열제 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE)에 결합된 완전 인간 항-넥틴-4 면역글로불린(Ig) G1 카파 단클론항체(mAb)로 구성된 넥틴-4 표적 항체-약물 접합체(ADC)이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 엔포투맙베도틴

- 엔포투맙베도틴은 넥틴-4 단백질의 V 영역에 결합한다. 넥틴-4는 다수의 암에서, 특히 요로상피암, 유방암, 폐암, 췌장암 및 난소암과 같은 상피 기원의 암에서 발현된다.
- 엔포투맙베도틴은 세포 표면에 있는 넥틴-4에 결합하여 ADC-넥틴-4 복합체를 형성함으로써 암세포에서 세포독성을 유도한다. 이 복합체는 내재화되고 리소좀 소수포로 이동하며, 여기에서 vc-링커의 단백질 분해성 절단에 의해 MMAE가 방출된다[Doronina et al, 2003]. 세포내로 방출된 MMAE는 그 후 튜불린 중합을 분열시키고 이는 직접 및 방관자 매개 세포독성을 통한 종양 세포의 유사분열 저지와 세포자멸사로 이어진다[Francisco et al, 2003]. 엔포투맙베도틴과 PD-1 억제제에 의한 면역 관문 억제의 결합은 MMAE-유도 세포독성과 면역원성 세포사멸 유도의 보완 기전 및 PD-1 억제에 의한 항종양 면역 기능의 상향 조절과 일치하는 항종양 활성의 강화를 가져온다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 확립된 가이드라인은 LA/mUC에 대해 1차 치료를 받았고 그러한 요법에 내약성이 있는 환자에게 젬시타빈(gemcitabine) 또는 다른 항암제와 병용하여 시스플라틴 (cisplatin) 또는 카보플라틴(carboplatin)의 사용을 권장한다. 허가된 경우 화학요법 후 질병이 진행되지 않은 환자 하위군에 대하여 백금 함유 요법 후에 아벨루맙(avelumab) 유지요법을 사용할 수도 있다[Jackson-Spence et al, 2022]. 백금 함유 화학요법에 적격하지 않은 환자에 대하여, 허가된 경우 펨브롤리주맙과 같은 관문 억제제가 사용된다.
- 임상시험 결과[Galsky et al, 2021; Powles et al, 2021; Galsky et al, 2020; Powles et al, 2020a]는 백금 함유 요법이 LA/mUC 환자에서 12 ~ 14개월의 생존기간 중앙값과 44% ~ 49%의 ORR을 제공한다는 것을 입증해 준다. 치료에 대한 반응은 빠르지만(TTR 중앙값: 1.4 ~ 2.8개월) [Park & Lee, 2020] 지속기간이 짧고(DOR 중앙값: 5.7 ~ 8.1개월; PFS 중앙값: 6.3 ~ 7.1개월), 상당한 독성과 연관이 있다.
- 일부 환자가 1차 치료를 전혀 받지 않고 많은 환자들이 후속 치료를 거부하거나 받을 수 없다는 소견과 결합된, 위에 개략된 1차 요법과 관련된 비교적 짧은 생존기간은 보다 효과적이고 내약성 있는 1차 치료 옵션에 대한 요구를 강조한다. 아주 약간의 최근 발전은 LA/mUC 환자의 결과를 개선하였다. 더욱이, 현재 아벨루맙 유지요법을 포함하여 1차 요법을 사용할 수 있음에도 불구하고, 이 질병에 대한 높은 미충족 의학적 요구가 여전히 남아 있다. 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 지닌 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법은 이 요구를 다루고 LA/mUC 환자에게 임상적으로 유의미한 진전을 제공할 수 있는 잠재력을 지니고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 피부반응(발진), 말초신경병증, 고혈당증, 폐염증/ILD

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 의약품정책과-115호(2024.02.27.)
- (승인번호 31774, 승인일자 2020.07.27.) 이전에 치료한 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대한 화학요법 단독 대비 펨브롤리주맙 ± 화학요법과 병용하는 enfortumab vedotin의 라벨 공개, 무작위 배정, 대조 제3상 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

시험의 종류	시험계	용법	n/군	시험번호
ICD 의 엔포투맙베도틴 유도	T24 모세포 및 T24-hNectin-4 세포 UM-UC-3 모세포 및 UM-UC-3-hNectin-4세포	1 μg/mL 엔포투맙베도틴	-	SGN-NC-000714
엔포투맙베도틴 처리는 미처리 세포와 비교해 hNectin-4-발현 T24세포에 의한 인-JNK 발현의 2.2배 증가, ATP 분비의 10.3배 증가 및 HMGB1의 세포외 방출 6.4배 증가를 포함하여 다수의 ICD 지표를 유도하였다. 엔포투맙베도틴 처리된 T24-hNectin-4 세포와 단세포/대식세포의 공배양은 단세포/대식세포에서 HLA-DR 세포 표면 발현의 5배 증가를 유도하였고 전염증성 사이토카인 및 케모카인의 분비를 유의하게 증가시켰다.				
엔포투맙베도틴이 이끌어낸 종양 미세환경의 변화	T24-hNectin-4 세포가 이종이식된 마우스	3 mg/kg 단회투여 IP 엔포투맙베도틴	7	SGN-NC-000715
투여 후 5일에, 엔포투맙베도틴 처리된 종양은 비처리 대조군과 비교해 ICD 관련 인간 유전자 시그니처의 발현, 마우스 염증 매개체 IL-1α, M-CSF, MIP1α, MIP1β 및 MCP1의 수준 및 마우스 선천 면역세포 수의 유의한 증가를 보였다.				
항종양 면역에서 엔포투맙베도틴 처리 결과	MB49-hNectin-4 세포가 이식된 마우스	96시간 동안 5 μg/mL 엔포투맙베도틴 + 10 μM val로 전처리된 3×10^5 또는 4×10^5 세포	5-15	SGN-NC-000808
엔포투맙베도틴+val 처리된 죽어가는 세포로 백신 접종되었고 14일 후 대측성 측면에 재투여된 마우스는 미처리된 또는 val만 처리된 세포로 백신 접종된 마우스와 비교해 평균 종양 용적의 상당한 감소와 생존기간 개선을 보였다. 동결/해동 세포로 백신 접종 후, ICD 부재 시 종양 관련 항원을 제공하는 보호는 관찰되지 않았다.				
방광암 모델에서 항-mPD-1과 병용한 엔포투맙베도틴 유효성	MB49-hNectin-4 세포가 이식된 마우스	5 mg/kg 2회 투여 IV 또는 10 mg/kg 단회투여 IV 엔포투맙베도틴 3 또는 10 mg/kg 격주 IP 항-mPD-1 (클론 29F.1A12)	6-20	SGN-NC-000717
엔포투맙베도틴 (5 mg/kg) + 항-mPD-1 (10 mg/kg)은 주입 후 19일 째에 108% TGI 및 83% CTR 그리고 반				

시험의 종류	시험계	용법	n/군	시험번호
복 시험에서 유사하게 주입 후 21일 째에 102% TGI 및 65% CTR 을 유도하였다. 이 병용요법은 종양 부위로의 대식세포 침윤 1.6배 증가 (P<0.05)를 유도하였다. 마지막으로, 병용 처리된 동물의 35% (7/20)는 재투여 후 종양 세포의 완전한 제거를 보였다.				
방광암 모델에서 항-mPD-1과 병용한 엔포투맙베도틴 유효성	EMT6-HN4-18 세포가 이식된 마우스	0 (부형제 대조물질) 3 mg/kg 단회투여 IV 엔포투맙베도틴 10 mg/kg 격주 IP 항-mPD-1 (클론 RMP1-14)	12	7465-PH-0002
엔포투맙베도틴 (3 mg/kg)과 항-mPD-1 (10 mg/kg)의 병용요법은 처리 시작 후 20일 째에 96.9% TGI (P<0.001)와 함께 유의한 항종양 효과를 보였다.				

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙의 병용투여는 약리시험에서 면역유래 세포사를 유도할 수 있음을 보여줌.
  - 생체 내 시험에서 마우스에 엔포투맙베도틴으로 치료받은 세포를 접종하였을 때, 면역유래 세포사 관련 표지자가 유도되었고 항종양 활성이 나타남.
  - 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙의 병용투여 시 상승효과가 입증되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1/2상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 EV-302임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

평균(표준 편차) 혈청 ADC 농도-시간 프로파일은 주입 종료 시에 ADC 농도가 최고에 달했고 주입 종료 후에는 코호트 사이에서 다중 지수적으로 감소했음을 나타낸다.

용량 증량 코호트에서 ADC에 대한 Cmax 및 AUC 값은 펨브롤리주맙과 1.0 또는 1.25 mg/kg 엔포투맙베도틴의 병용투여 후 거의 용량 비례적으로 증가하였다. 평균 Cmax의 범위는 Cycle 1의 1일째부터 Cycle 2의 8일째까지 엔포투맙베도틴 1 mg/kg군의 경우 19.1 ~ 22.2 μg/mL였고 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg군의 경우 22.6 ~ 26.2 μg/mL였다. 평균 AUC(d0-14)의 범위는 Cycle 1의 1일째부터 Cycle 2의 8일째까지 엔포투맙베도틴 1 mg/kg군의 경우 20.6 ~ 26.3 day・μg/mL였고 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg군의 경우 34.6 ~ 41.2 day・μg/mL로서 대략 용량 비례성을 보였다.

각 투여 후 Cmax 및 AUC(d0-7)는 각 용량군에 대하여 각 주기 내에서 유사하였으며 누적은 무시할 만한 것으로 나타났다. ADC의 Tmax 중앙값은 Cycle 1 및 2에서 투여 후 용량 증량 코호트에서 두 용량 수준 사이에 0.02 ~ 0.1일의 범위였다.

용량 설정 근거

펨브롤리주맙과 병용한 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg 2Q3W는 Study EV-103 및 EV-302에서 효과적인 것으로 나타난 반면 병용요법의 안전성 결과는 엔포투맙베도틴 단독요법 및 펨브롤리주맙 단독요법의 알려진 안전성 경험과 일치한다. Study EV-302의 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법군에 대하여 ORR, PFS 및 OS의 개선과 Study EV-103에서 입증된 ORR 상승은 모든 ADC 노출 범위에서 관찰되었고 유효성은 초기 노출이 높아질수록 증가하였다. 초기 주기에서 1.25 mg/kg에서 노출 증가는 반응의 개연성을 개선할 수 있는데 초기 투여 일시중지 및 질병 부담 상승이 복합된 시험대상자에서 더 낮은 반응이 관찰되었기 때문이다.

안전성 사건은 ADC 노출과 함께 증가한 반면, 권장 용량 변경은 병용요법에서 치료 기간이 길어진 것에 일부 기인하여 단독요법보다 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 병용요법에서 증가한 피부 반응을 포함하여 엔포투맙베도틴 관련 AE를 관리하기 위한 효과적인 방법이다. 대부분의 AE는 완전히 또는 부분적으로 소실되었다.

0.75 mg/kg로 용량 변경 또는 감량으로 인해 장기 유효성이 상실되었다는 증거는 없는데 낮은 용량 강도를 투여받은 시험대상자에서 화학요법군에 비해 PFS/OS가 개선된 것으로 관찰되었기 때문이다. EV + Pembro에서 RDI 중앙값은 높고 엔포투맙베도틴 단독요법(>75%)과 유사하며 엔포투맙베도틴 치료 기간 중앙값은 Study EV-103 엔포투맙베도틴 단독요법군에서 5.52개월에 비해 Study EV-302 에서 7.01개월로 더 길었다. 전체적인 안전성, 유효성 및 노출-반응 분석에 기초하여 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg 2Q3W는 지시된 환자 모집단에서 펨브롤리주맙과 병용하도록 권장되는 적절한 투여 요법이다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 Study EV-302	이전에 치료한 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대한 화학요법 단독	EV + Pembro 치료군 : 시험대상자는 제1일에 엔포투맙베도틴 주입을 완료한 후 3주마다 제1일과 제8일에 엔포투맙베도틴	1차 : BICR이 평가한 PFS 및 OS 2차 : BICR이 평가한

(KEYNOTE-A39)	대비 펨브롤리주맙 ± 화학요법과 병용하는 enfortumab vedotin의 라벨 공개, 무작위배정, 대조 제3상 임상시험	1.25 mg/kg을 정맥내(IV) 주입으로 받았으며, 3주마다 펨브롤리주맙 200 mg을 IV 주입으로 투여받았다. Plat + Gem 치료군 : 시험대상자는 젬시타빈 1000 mg/m^{2}을 3주마다 제1일과 제8일에 IV 주입으로 받았으며 3주마다 제1일에 적절한 수분 섭취 전 및 후 시험기관 표준에 따라 IV 주입으로 시스플라틴(70 mg/m^2) 또는 카보플라틴(현지 가이드라인에 따라 곡선하면적[AUC] 4.5 또는 AUC 5)을 받았다.	ORR, 시험자가 평가한 PFS, DOR 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

EV-302는 이전에 치료받지 않은 LA/mUC가 있는 시험대상자를 대상으로 한 엔포투맙베도틴 + 펨브롤리주맙 병용요법과 표준요법인 젬시타빈 + 백금 함유 화학요법을 평가하기 위한 진행 중인 글로벌 제3상, 공개형, 2군 무작위배정 다기관 시험이다. PD-L1 발현 상태 또는 시스플라틴 적격성에 관계없이 조직생체지표를 기반으로 사전 선별 없이 모든 1L 시험대상자가 등록되었다.

이 시험은 대조군 B(시스플라틴 또는 카보플라틴 + 젬시타빈, 이후 Plat + Gem 치료군으로 지칭)와 비교하여 실험군 A(엔포투맙베도틴 + 펨브롤리주맙, 이하 EV + Pembro 치료군으로 지칭)의 OS와 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 의한 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST)에 따른 PFS의 이중 일차 평가변수를 평가하도록 설계되었다. 이차 유효성 평가변수에는 BICR 및 시험자 평가에 의한 RECIST v1.1에 따른 ORR, DOR 및 DCR, 제26주 최악의 통증에서 통증 진행까지의 시간(TTPP) 및 베이스라인 대비 평균 변화, 시험자 평가에 의한 RECIST v1.1에 따른 PFS가 포함되었다.

총 886명의 시험대상자가 시험군 중 하나에 1:1 방식으로 무작위배정되었으며 층화 요인은 다음과 같다: 시스플라틴 적격성(적격 또는 부적격), PD-L1 발현(높음 또는 낮음) 및 간 전이(있음 또는 없음). EV-302 결과, 1L LA/mUC 모집단에서 PFS 및 OS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 입증되었으며 이전에 지지적 시험 Study EV-103의 시스플라틴 부적격 LA/mUC 모집단에서 나타난 임상적 유익성이 확인되었다.

EV + Pembro 치료군의 시험대상자는 제1일에 엔포투맙베도틴 주입을 완료한 후 3주마다 제1일과 제8일에 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg을 정맥내(IV) 주입으로 받았으며, 3주마다 제1일에 펨브롤리주맙 200 mg을 IV 주입으로 투여받았다.

Plat + Gem 치료군의 시험대상자는 젬시타빈 1000 mg/m^{2}을 3주마다 제1일과 제8일에 IV 주입으로 받았으며 3주마다 제1일에 적절한 수분 섭취 전 및 후 시험기관 표준에 따라 IV 주입으로 시스플라틴(70 mg/m^2) 또는 카보플라틴(현지 가이드라인에 따라 곡선하면적[AUC] 4.5 또는 AUC 5)을 받았다.

Plat + Gem을 사용한 치료는 최대 6주기까지 받을 수 있었다. 펨브롤리주맙 치료는 시험대상자가 펨브롤리주맙을 최대 35회(약 2년)까지 투여받은 후 중단되었다. 엔포투맙베도틴에 대해 허용된 주기 횟수의 상한은 없었으며, 엔포투맙베도틴은 질병 진행 또는 허용 불가능한 AE가 발생할 때까지 투여되었다.

(2) 통계적 방법

이 시험은 PFS와 OS의 이중 일차 평가변수로 설계되었으며, 초기 알파(양측)는 PFS에 0.005, OS에 0.045가 할당되었다. 계획된 표본 크기는 각 일차 평가변수에 대해 최소 90%의 검정력을 제공했다. 일차 평가변수 중 하나라도 충족될 경우 이 시험은 양성으로 간주된다. 이 시험을 위해 두 가지 분석이 계획되었다. 첫 번째 분석은 PFS 일차 분석 및 OS 중간 분석이었으며 두 번째 분석은 OS 최종 분석이었다. PFS와 OS 모두 통계적 유의성을 달성한 경우, 선별된 이차 평가변수를 ORR, TTPP 및 제26주 최악의 통증의 베이스라인 대비 변화 순으로 순차적으로 검정했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

- 시험대상자는 조직학적으로 문서화된 절제 불가능 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 (즉, 방광, 신우, 요관 또는 요도의 암)이 반드시 있어야 한다. 편평세포 또는 육종성 분화 또는 혼합 세포 유형의 시험대상자는 적합하다.
- 시험대상자는 아래의 예외를 제외하고 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대해 이전에 전신 요법을 받은 경험이 절대로 없어야 한다:

a. 수술-전 보조 화학요법을 받은 경험이 있는 경우, 요법 완료 후 >12 개월이 지나서 재발한 시험대상자는 허용된다.

b. 방광 절제술-후 보조 화학요법을 받은 경험이 있는 경우, 요법 완료 후 >12 개월이 지나서 재발한 시험대상자는 허용된다.

- 시험자가 판단할 때, 시험대상자는 반드시 시스플라틴 또는 카보플라틴-기반 화학요법을 받기에 적합하다고 여겨져야 한다.

(2) 인구통계

2020년 3월 30일(최초 시험대상자 동의서 서명일)부터 총 1,297명의 시험대상자가 임상시험 참여를 위해 스크리닝되었으며, 886명의 시험대상자가 EV + Pembro 치료군(N = 442) 또는 Plat + Gem 치료군(N = 444)에 무작위배정되었다.

시험대상자의 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군에서 대체로 일관성이 있었다. 전반적으로, EV-302에 등록된 시험대상자의 인구통계학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 이전 임상시험에서 확인되었듯이 미충족 의학적 요구가 높은 1L LA/mUC 모집단을 대표한다.

두 치료군 모두에서 대부분의 시험대상자는 남성(76.7%), 백인(67.5%) 및 노령(≥65세, 68.5%)이었으며, 중위 연령은 69세였다. 시험대상자는 유럽의 41.6%, 북미의 21.2%, 기타 지역의 37.1%를 포함하여 전 세계에서 등록되었다.

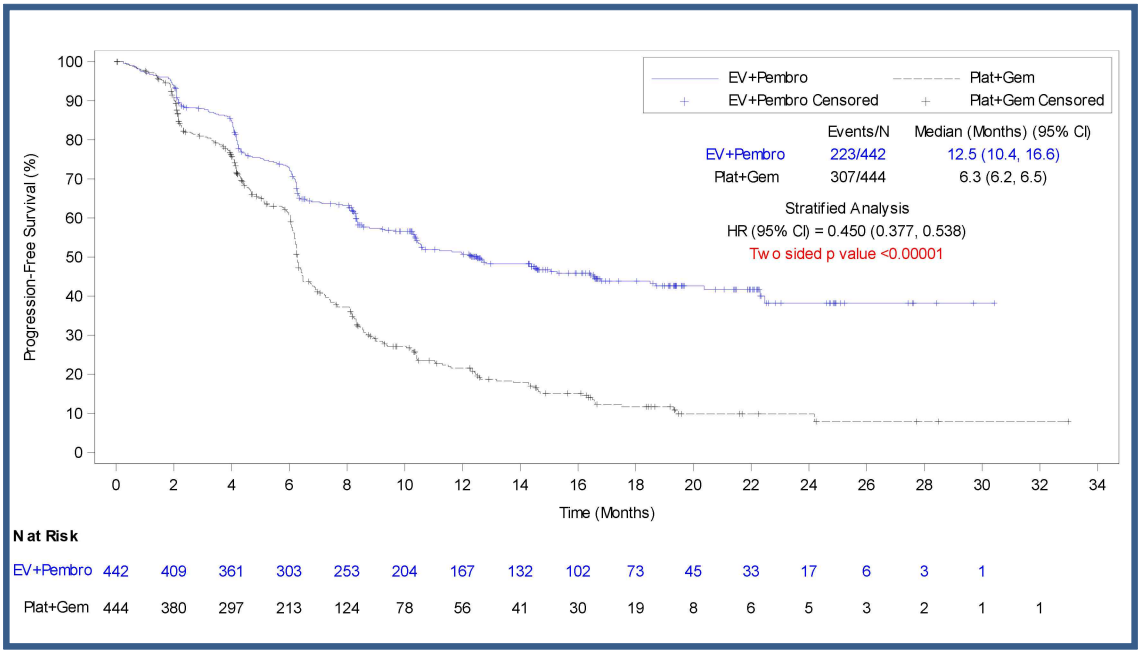
베이스라인 및 질병 특성은 이러한 지역 하위군 내에서 전반적인 균형을 이루었으나, 단, 북미 지역은 예외로, 미동부 종양학 협력 그룹 수행능력 상태(ECOG PS)가 1 및 2이며 간 전이가 있는 시험대상자의 비율은 EV + Pembro 치료군이 Plat + Gem 치료군에 비해 더 높았다.

베이스라인 시점에 총 시험대상자 모집단은 전이성(94.9%) 또는 국소 진행성(5.1%) 요로상피암이 있었으며 LA/mUC 진단부터 등록까지의 시간 중앙값은 1.58개월이었다(범위: 0.0~125.2개월).

3) 유효성 결과

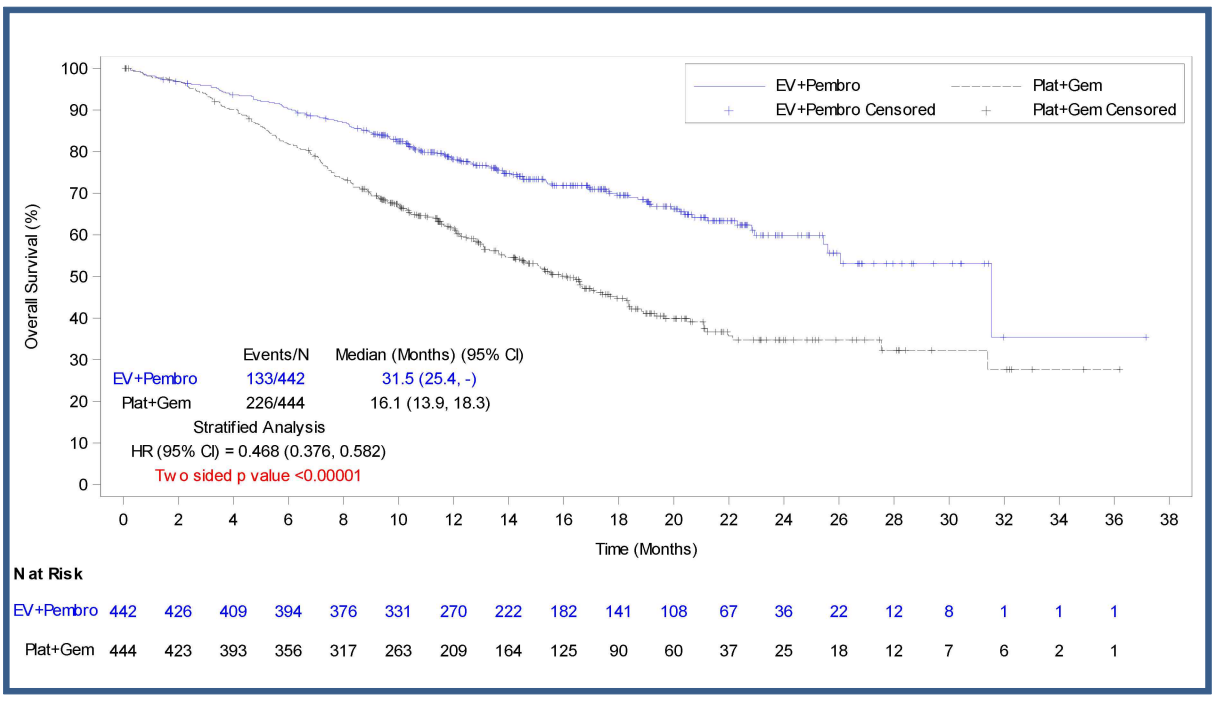
(1) BICR에 의한 RECIST v1.1에 따른 PFS

EV + Pembro는 Plat + Gem에 비해 ITT 모집단에서 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈으며 질병 진행 또는 사망 위험은 55% 감소했다(HR = 0.450; 95% CI: 0.377, 0.538; 양측 p-값 <0.00001, 통계적 유의성 기준값: 0.005). 전체적으로 EV + Pembro 치료군에서 223건의 PFS 사례가 보고되었으며 Plat + Gem 치료군에서 307건의 PFS 사례가 보고되었다. PFS 중앙값은 EV + Pembro 치료군에서 12.5개월 및 Plat + Gem 치료군에서 6.3개월이었다.



(2) OS

EV + Pembro는 Plat + Gem에 비해 ITT 모집단에서 OS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈으며 사망 위험은 53.2% 감소했다(HR = 0.468; 95% CI: 0.376, 0.582, 양측 p-값 <0.00001, 유의성 기준값: 0.01548). 전체적으로 EV + Pembro 치료군의 시험대상자 중 30.1%, Plat + Gem 치료군의 시험대상자 중 50.9%가 사망했다. 두 치료군을 결합했을 때 추적관찰 기간 중앙값 17.2개월 이후(범위: 0.07~37.16), OS 중앙값은 EV + Pembro 치료군에서 31.5개월, Plat + Gem 치료군에서 16.1개월이었다.



(3) 이차 유효성 평가변수

① BICR에 의한 RECIST v1.1에 따른 객관적 반응률

	Arm A EV + Pembro N = 437	Arm B Plat + Gem N = 441
BICR assessment		
ORR, n (%)	296 (67.7)	196 (44.4)
95% CI¶	(63.1, 72.1)	(39.7, 49.2)
2-sided p-value††	<0.00001	
Best overall response†, n (%)		
CR	127 (29.1)	55 (12.5)
PR	169 (38.7)	141 (32.0)
SD	82 (18.8)	149 (33.8)
PD	38 (8.7)	60 (13.6)
NE‡	0	4 (0.9)
No assessment§	21 (4.8)	32 (7.3)

② RECIST v1.1에 따른 DOR

	Arm A EV + Pembro N = 437	Arm B Plat + Gem N = 441
BICR Assessment		
Number of responders (confirmed CR or PR)	296	196
Responders who progressed or died, n (%)	99/296 (33.4)	119/196 (60.7)
Duration of response†, months		
Median (95% CI‡)	Not Reached (20.2, Not Reached)	7.0 (6.2, 10.2)
Q1, Q3	8.3, Not Reached	4.3, 14.7
Min, max	2.04+, 28.32+	1.48+, 30.92+
Responders without PD or death† at:		
6 months (95% CI‡)	85.9 (81.3, 89.4)	60.6 (52.9, 67.5)
12 months (95%, CI‡)	67.3 (61.1, 72.7)	35.2 (27.6, 42.9)
18 months (95%, CI‡)	59.6 (52.6, 66.0)	19.3 (12.1, 27.7)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Plat + Gem 치료군에서 치료 지속기간의 중앙값은 4.14개월이었으며(범위: 0.0~7.7), 주기 수의 중앙값은 6이었다(범위: 1~6). ≥3개월 동안 치료받은 시험대상자의 비율은 73.0%였다.

치료군 간에 치료기간 및 주기 수의 차이가 발생한 이유는 주로 Plat + Gem 치료군의 시험대상자가 임상시험계획서에 따라 최대 6주기 동안 요법을 받았기 때문이었다.

(2) 이상사례

Parameter	EV + Pembro EV-302 (N = 440) PY = 385.6 E (E/PY)	Chemotherapy EV-302 (N = 433) PY = 147.8 E (E/PY)	EV + Pembro Combo ISS (N = 564) PY = 501.9 E (E/PY)	EV Mono ISS (N = 793) PY = 443.0 E (E/PY)
TEAE	7442 (19.302)	5034 (34.054)	10340 (20.601)	14414 (32.536)
Drug-related† TEAE	4274 (11.085)	3356 (22.703)	5788 (11.532)	8045 (18.159)
Serious TEAE ‡	440 (1.141)	328 (2.219)	590 (1.175)	844 (1.905)
Drug-related† serious TEAE ‡	205 (0.532)	139 (0.940)	260 (0.518)	295 (0.666)
TEAE leading to death	19 (0.049)	14 (0.095)	26 (0.052)	56 (0.126)
Drug-related† TEAE leading to death	4 (0.010)	4 (0.027)	8 (0.016)	17 (0.038)
TEAE leading to death excluding	19 (0.049)	14 (0.095)	26 (0.052)	37 (0.084)

disease progression				
Drug-related† TEAE leading to death excluding disease progression	4 (0.010)	4 (0.027)	8 (0.016)	17 (0.038)
TEAE leading to permanent withdrawal of any treatment	196 (0.508)	98 (0.663)	269 (0.536)	182 (0.411)
Drug-related † TEAE leading to permanent withdrawal of any treatment	169 (0.438)	84 (0.568)	239 (0.476)	130 (0.293)
TEAE leading to permanent withdrawal of enfortumab vedotin	153 (0.397)	NA	202 (0.402)	182 (0.411)
Drug-related † TEAE leading to permanent withdrawal of enfortumab vedotin	130 (0.337)	NA	176 (0.351)	130 (0.293)
TEAE leading to permanent withdrawal of pembrolizumab	117 (0.303)	NA	157 (0.313)	NA
Drug-related † TEAE leading to permanent withdrawal of pembrolizumab	94 (0.244)	NA	131 (0.261)	NA
TEAE leading to dose reduction §	224 (0.581)	235 (1.590)	292 (0.582)	431 (0.973)
Drug-related† TEAE leading to dose reduction §	217 (0.563)	215 (1.454)	283 (0.564)	410 (0.925)
TEAE leading to dose interruption of any treatment	785 (2.036)	561 (3.795)	1038 (2.068)	1245 (2.810)
Drug-related † TEAE leading to dose interruption of any treatment	538 (1.395)	413 (2.794)	708 (1.411)	836 (1.887)
TEAE leading to dose interruption of enfortumab vedotin	638 (1.655)	NA	833 (1.660)	1245 (2.810)
Drug-related † TEAE leading to dose interruption of enfortumab vedotin	426 (1.105)	NA	549 (1.094)	836 (1.887)
TEAE leading to dose interruption of pembrolizumab	467 (1.211)	NA	631 (1.257)	NA
Drug-related † TEAE leading to dose interruption of pembrolizumab	320 (0.830)	NA	430 (0.857)	NA
TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	854 (2.215)	1069 (7.232)	1252 (2.494)	1759 (3.970)
Drug-related † TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	491 (1.273)	792 (5.358)	697 (1.389)	878 (1.982)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

<u>이상사례(인과관계 무관)</u>

EV + Pembro EV-302 치료군에서 가장 빈번한 TEAE는 말초 감각 신경 병증(52.0%), 소양증(41.4%) 및 설사(37.7%)였다.

화학요법 EV-302 치료군에서 가장 빈번한 TEAE는 빈혈(61.7%), 중성구 감소증(41.8%), 오심(41.1%)이었다.

화학요법 EV-302 치료군에 비해 EV + Pembro EV-302 치료군에서 더 높은 빈도(>10% 차이)로 보고된 가장 빈번한 TEAE는 말초 감각 신경 병증(52.0% vs 10.2%), 소양증(41.4% vs 6.7%), 반상-구진 발진(33.2% vs 3.5%) 및 설사(37.7% vs 15.9%)였다. EV + Pembro EV-302 치료군에 비해 화학요법 EV-302 치료군에서 발생률이 더 높은 TEAE는 빈혈(61.7% vs 24.5%), 중성구 감소증(41.8% vs 9.8%), 혈소판 감소증(35.3% vs 4.3%) 및 오심(41.1% vs 26.4%)이었다.

<u>약물 관련 이상사례</u>

EV + Pembro EV-302 치료군에서 가장 빈번한 약물 관련 TEAE는 말초 감각 신경 병증(50.0%), 소양증(39.8%) 및 탈모(33.2%)였다.

화학요법 EV-302 치료군에서 가장 빈번한 약물 관련 TEAE는 빈혈(56.6%), 중성구 감소증(41.6%), 오심

(38.8%)이었다.
화학요법 EV-302 치료군에 비해 EV + Pembro EV-302 치료군에서 더 높은 빈도(>10% 차이)로 보고된 가장 빈번한 약물 관련 TEAE는 말초 감각 신경 병증(50.0% vs 9.9%), 소양증(39.8% vs 4.8%), 반상-구진 발진 (32.7% vs 3.2%)이었다. EV + Pembro EV-302 치료군에 비해 화학요법 EV-302 치료군에서 더 높은 빈도로 보고된 가장 빈번한 약물 관련 보고 TEAE는 빈혈(56.6% vs 13.9%), 중성구 감소증(41.6% vs 9.1%) 및 혈소판 감소증(34.2% vs 3.4%)이었다.

(4) 3등급 또는 4등급 이상사례
EV + Pembro EV-302 치료군에서 가장 빈번한 3등급 또는 4등급 TEAE는 반상-구진 발진(8.2%), 고혈당증(7.3%) 및 빈혈(7.0%)이었다.
화학요법 EV-302 치료군에서 가장 빈번한 3등급 또는 4등급 TEAE는 빈혈(34.2%), 중성구 감소증(30.0%) 및 혈소판 감소증(20.1%)이었다[EV-302 ISS Table 12.6.1.2.5].
화학요법 EV-302 치료군에 비해 EV + Pembro EV-302 치료군에서 더 높은 빈도(>5% 차이)로 보고된 가장 빈번한 3등급 또는 4등급 TEAE는 반상-구진 발진(8.2% vs 0%)과 고혈당증(7.3% vs 0.7%)이었다. EV + Pembro EV-302 치료군에 비해 화학요법 EV-302 치료군에서 더 높은 빈도로 보고된 가장 빈번한 3등급 또는 4등급 TEAE는 빈혈(34.2% vs 7.0%), 중성구 감소증(30.0% vs 5.0%), 혈소판 감소증(20.1% vs 0.9%)이었다.

(5) 사망
EV + Pembro EV-302 치료군에서 사망으로 이어진 TEAE의 빈도(4.3%)는 화학요법 EV-302 치료군(3.2%) 및 EV + Pembro Combo ISS 분석군(4.6%)과 유사했다. 노출 PY에 대해 보정했을 때, 사망으로 이어진 TEAE는 EV + Pembro EV-302 치료군에서 0.049 E/PY, 화학요법 EV-302 치료군에서 0.095 E/PY의 비율로 발생했다.

(6) 치료 중단으로 이어진 이상사례
어떤 치료이든 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 EV + Pembro EV-302군에서 39.8%였고 화학요법 EV-302군에서 21.5%였다. 노출의 PY에 대해 보정했을 때, 영구 철회로 이어진 TEAE는 화학요법 EV-302군 (0.663 E/PY)보다 Pembro + EV-302군 (0.508 E/PY)에서 더 낮은 비율로 발생하였다.
EV + Pembro EV-302군에서, PT별로 시험대상자의 ≥ 2%에서 발생한 어떤 치료이든 영구 철회로 이어진 TEAE는 말초 감각 신경병증 (11.1%) 및 폐염증 (2.0%)이었다. 이들 PT 사건 중에, 대다수는 약물과 관련 있는 것으로 간주되었다.
화학요법 EV-302군에서, PT별로 시험대상자의 ≥ 2%에서 발생한 어떤 치료이든 영구 철회로 이어진 TEAE는 빈혈 (2.8%) 및 급성 신 손상 (2.3%)이었다. 이들 중에, 대다수는 약물과 관련 있는 것으로 간주되었다.

(7) 용량 감량으로 이어진 이상사례
용량 감량은 EV + Pembro EV-302군 및 EV + Pembro Combo ISS 분석대상군에서 엔포투맙베도틴에 대해서만, 그리고 화학요법 EV-302군에서는 어떤 시험약에 대해서도 허락되었다. 용량 감량으로 이어진 TEAE를 경험한 시험대상자의 비율을 EV + Pembro EV-302군 (41.8%)과 화학요법 EV-302군 (40.9%)에서 유사했다.

(8) 특별 관심대상 이상사례
① 피부반응
엔포투맙베도틴의 표적인 넥틴-4는 표피 각질 세포와 피부 부속물(예: 땀샘 및 모낭)에서 발현된다. 피부 반응의 임

상적 AE가 관찰되었다.
EV + Pembro EV-302 치료군에서 관찰된 피부 반응 AESI에서 TEAE의 빈도는 화학요법 EV-302 치료군에서 관찰된 것보다 높았다. EV + Pembro EV-302 치료군에서 관찰된 가장 빈번한 피부 반응 PT는 반상-구진 발진, 반상 발진 및 구진 발진이었으며, 그중 대다수는 저등급이며 중대하지 않았다
EV + Pembro EV-302 치료군에서 시험대상자 67명(15.2%)이 3등급 사례를 경험했다(대다수 PT는 반상-구진 발진[35명], 반상 발진[8명] 및 구진 발진[6명]). 시험대상자 4명(0.9%)은 4등급 사례를 겪었다(독성 표피 괴사 용해[2명], 반상-구진 발진 및 전신 탈락 피부염[각 1명]). 5등급 피부 반응 사례를 경험한 시험대상자는 없었다.
대부분의 시험대상자는 피부 반응 사례를 경험했음에도 불구하고 치료를 계속할 수 있었다. 전체적으로, EV + Pembro EV-302 치료군 시험대상자의 5.5%, 화학요법 EV-302 치료군 시험대상자의 0.2%, EV + Pembro Combo ISS 분석군 시험대상자의 6.0%, EV Mono ISS 분석군 시험대상자의 3.2%가 영구적인 치료 철회를 야기한 피부 반응 사례를 겪었다.

② 말초신경병증

EV + Pembro EV-302 치료군에서 관찰된 말초 신경 병증 AESI에서 TEAE의 빈도는 화학요법 EV-302 치료군에서 관찰된 것보다 높았다. PT별로, 화학요법 EV-302 치료군에 비해 EV + Pembro EV-302 치료군에서 더 높은 빈도(>10% 차이)로 보고된 유일한 말초 신경 병증 AESI는 말초 감각 신경 병증이었다(52.0% vs 10.2%). 말초 신경 병증의 발생률 증가는 EV + Pembro EV-302 치료군에서 엔포투맙베도틴 치료 기간(7.01개월)이 화학요법 EV-302 치료군의 모든 시험 치료(4.14개월)와 비교했을 때 다소 길어졌기 때문일 가능성이 높다.
EV + Pembro EV-302 치료군에서 시험대상자 34명(7.7%)이 3등급 사례를 겪었다(말초 감각 신경 병증[17명], 감각 운동 말초 신경 병증[8명], 근육 쇠약 및 운동 말초 신경 병증[각 4명], 보행 장애[2명], 감각 저하, 신경 독성 및 면역-매개 신경 병증[각 1명]). 4등급 또는 5등급 말초 신경 병증 사례를 경험한 시험대상자는 없었다.
대부분의 시험대상자는 말초 신경 병증 사례를 경험했음에도 불구하고 치료를 계속할 수 있었다. 전체적으로, EV + Pembro EV-302 치료군 시험대상자의 14.8%, 화학요법 EV-302 치료군 시험대상자의 0.2%, EV + Pembro Combo ISS 분석군 시험대상자의 16.5%, EV Mono ISS 분석군 시험대상자의 6.7%가 영구적인 치료 철회를 야기한 말초 신경 병증 사례를 겪었다.

③ 고혈당증

EV + Pembro EV-302 치료군에서 관찰된 고혈당증 AESI에서 TEAE의 빈도는 화학요법 EV-302 치료군에서 관찰된 것보다 높았다. PT별로, 화학요법 EV-302 치료군에 비해 EV + Pembro EV-302 치료군에서 >10% 더 높은 빈도로 보고된 유일한 고혈당증 AESI는 고혈당증이었다.
EV + Pembro EV-302 치료군에서 시험대상자 34명(7.7%)이 3등급 사례를 겪었다(고혈당증[29명], 당뇨병 및 2형 당뇨병[각 3명], 1형 당뇨병[1명]). 시험대상자 4명(0.9%)이 4등급 고혈당증 사례를 겪었다(고혈당증[3명] 및 당뇨성 고혈당 혼수[1명]). 5등급 고혈당증 사례를 겪은 시험대상자는 없었다.
전체적으로 EV + Pembro EV-302 치료군의 시험대상자 0.2%, EV + Pembro Combo ISS 분석군 시험대상자 0.2%, EV Mono ISS 분석군 시험대상자의 0.6%가 치료 철회를 야기한 고혈당증 사례를 겪었다. 모든 사례는 시험자에 의해 약물과 관련된 것으로 간주되었다.

④ 폐염증/ILD

EV + Pembro EV-302 치료군에서 13명(3.0%)의 시험대상자가 3등급 사례를 경험했다(PT: 폐염증[5명{1.1%}], 면역-매개 폐 질환 및 간질성 폐 질환[각 4명{0.9%}] 및 기질성 폐렴[1명{0.2%}]). 3명(0.7%)의 시험대상자가 4등급 폐염증/ILD 사례(PT: 폐염증[2명{0.5%}] 및 사르코이드증[1명{0.2%}])을 경험했고, 1명(0.2%)은 5등급 면역-매개 폐 질환을 경험했으며, 이는 시험자에 의해 두 치료 모두와 관련이 있는 것으로 간주되었다.
대부분의 시험대상자는 폐염증/ILD 사례를 경험했음에도 불구하고 치료를 계속할 수 있었다. 전체적으로, EV + Pembro EV-302 치료군 시험대상자의 4.8%, 화학요법 EV-302 치료군 시험대상자의 0%, EV +

Pembro Combo ISS 분석군 시험대상자의 4.8%, EV Mono ISS 분석군 시험대상자의 0.5%가 영구적인 치료 철회를 야기한 폐염증/ILD 사례를 겪었다.

(9) 면역원성
EV+ Pembro EV-302 치료군의 시험대상자 440명 중 총 377명이 ATA에 대해 평가할 수 있었으며, 베이스라인 및 치료 중 검체를 모두 가지고 있었다. 평가 가능한 시험대상자 377명 중 358명은 베이스라인 음성이었으며, 그중 11명(3.1%, 11/358)은 치료 중 양성이었다.
베이스라인 시점에 음성인 시험대상자에서 엔포투맙베도틴에 대한 치료 후 ATA 비율은 낮았으며 단독요법 시험과 유사했다. 펨브롤리주맙은 병용요법에서 엔포투맙베도틴의 면역원성에 영향을 미치지 않는다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 공동 1차 평가변수인 맹검 검토한 무진행 생존 및 전체 생존은 시험군에 유리한 유의성 있는 결과를 보였으며 하위군 분석에서도 하위군 모두에서 시험군에 유리한 경향을 나타냄.
- 2차 평가 변수인 반응율, 반응기간은 시험군에 현저히 유리한 결과가 나타났음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 노출기간의 중앙값은 시험군에서 길었고 이상사례 발생율 평가 시 이를 고려할 필요가 있었음.
- 흔하게 발생한 이상사례는 말초 감각 신경병증 (52.0%), 소양증 (41.4%) 및 설사 (37.7%) 등으로 기 보고된 이상사례 범주 안에 있음.
- 엔포투맙베도틴과 펨브롤리주맙 공통으로 발생하여 가중될 수 있는 이상반응인 피부반응(반상-구상 발진 등), 폐염증/ILD의 경우, 단독요법에 비해 높게 나타났으나 긴 노출기간, 관리가능함(허가사항, RMP)을 고려했을 때 허가에 문제가 되지 않는다고 판단됨.
- 사망은 다발성 장기부전, 호흡곤란, 설사, 면역 매개 폐질환으로 인해 발생하였으며 이는 기 보고된 엔포투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙(면역항암제)의 알려진 사망원인임.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2019.12.18. 최초 허가, 2023.12.15. 요로상피암(펨브롤리주맙과 병용 용법) 적응증 추가 변경허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 바벤시오주, 키트루다주와 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스텔라스제약(주)	**허가일**	2024.07.25.
제품명	파드셉주30밀리그램(엔포투맙베도틴)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1
주성분 및 함량	1 바이알(206.73 밀리그램) 중 엔포투맙베도틴 30.0 밀리그램		
효능·효과	국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법 단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 피부반응 • 고혈당증 • 말초 신경 병증 • 눈장애 • 주입 부위 혈관외 유출 • 폐염증/간질성 폐질환	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 고환 독성	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
• 중등증 또는 중증	• 일반적인 의약품 감시활	• 첨부문서

간장애 환자에서의 안전성	동	

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)