의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.3.6.	접수번호	20250031412
신청구분		희귀의약품, 신약		
신 청 인 (회사명)		(주)글락소스미스클라인		
제 품 명		브렌랩주70밀리그램(벨란타맙마포도틴)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		벨란타맙마포도틴		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알 중 벨란타맙마포도틴 70밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.22.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA: '25.10.23. EMA: '25.7.23.		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유기시)신속심사과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유기시) 김지예 주무관, 정경아 주무관, 서지연 실무관, 김용국 전문관, 임지윤 실무관, 임숙 연구관, 박송희 연구관, 박재현 과장 (위해성관리계획) 김보라 심사원, 김영림 연구관(보완전), 성윤선 사무관(보완후), 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과 의약품품질과	GMP 담당자	조미나 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장 이현우 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

- 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 성인 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법
- 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 성인 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약의 투여는 다발골수종 치료 경험이 있는 전문 의료인이 시작하고 감독해야 한다.

1. 투여 방법

이 약은 30분에 걸쳐 정맥 주입한다.

급속 정맥주사(intravenous push) 또는 일시 정맥주사(bolus injection) 해서는 안 된다.

이 약은 투여 전에 의료인이 재구성 및 희석하여야 하며, 희석방법은 사용상의 주의사항 '13. 적용상의 주의' 항을 참고한다.

2. 권장 지지요법

각 투여 주기마다 이 약을 투여하기 전에 안과 전문의가 시력 검사 및 세극등 검사를 포함한 안과 검사를 시행한다. 또한 증상이 새로 발생하거나 악화되는 경우 또는 임상적으로 필요한 경우에 즉시 안과 검사를 받아야 한다.

환자에게 안과 증상이 있는 경우 이를 의사에게 알리도록 안내하고, 안과 증상을 줄이기 위해 이 약 투여 시작부터 치료 완료 시까지 무보존제 인공눈물 점안액을 1일 최소 4회 이상 투여하도록 권장한다. 이 약의 치료가 종료될 때까지 콘택트렌즈 사용을 피한다. 보호용 콘택트렌즈는 안과 의사의 지시에 따라 사용할 수 있다.

눈 건조 증상이 있는 경우, 안과 의사가 권장하는 추가 치료를 고려할 수 있다.

3. 권장 용량 및 투여 일정

이 약은 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다.

이 약은 다른 약제와 병용하여 투여한다.

1) 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용

보르테조밉과 덱사메타손 병용 시, 이 약의 초기 용량은 2.5 mg/kg씩 3주 간격으로 투여한다.

21일이 1주기에 해당한다.

이 약은 투여 시작 후 치료가 완료될 때까지 투여한다. 보르테조밉과 덱사메타손은 첫 8주기 동안만 투여한다.

보르테조밉은 체표면적 당 1.3 mg/m^2씩 각 주기의 1, 4, 8, 11일에 투여하고, 이후 10일간(11 – 21일) 휴약한다.

덱사메타손은 각 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 1일 1회 20 mg씩 경구 또는 정맥으로 투여한다.

2) 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용

포말리도마이드와 덱사메타손 병용 시, 이 약의 초기 용량으로 1주기에 2.5 mg/kg을 투여 하고, 2주기부터 1.9 mg/kg을 투여한다. 이 약은 4주 간격으로 투여한다.

28일이 1주기에 해당한다.

포말리도마이드는 각 주기의 1 – 21일에 1일 1회 4 mg을 경구 투여한다.

덱사메타손은 각 주기의 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 40 mg을 경구 투여한다.

2주기부터 환자의 상태에 따라 용량 및 투여 일정을 조절할 수 있다.

다른 약제와의 병용투여에 대한 투여 지침은 사용상의 주의사항 ‘15.5. 임상시험 정보’ 항을 참조한다.

4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

안전성 및 내약성에 기반하여 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단할 수 있다. 이상반응 관리를 위한 용량 감량 및 투여 조절은 아래 표를 참고한다.

표 1. 보르테조밉 및 덱사메타손 병용 시 이 약의 용량 감량(1주기 3주 투여 요법)[a]

단계	용법용량
권장용량	2.5 mg/kg, 3주 간격
1단계 감량	1.9 mg/kg, 3주 간격
2단계 감량	적용하지 않음

a 임상시험에서 투여 간격을 연장한 사례가 관찰됨(사용상의 주의사항 ‘15.5. 임상시험 정보’ 항, 표 11 및 13 참조).

표 2. 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 시 이 약의 용량 감량(1주기 4주 투여 요법)[a]

단계	용법용량
권장용량	1주기 2.5 mg/kg 1회 투여 2주기부터 1.9 mg/kg, 4주 간격 투여
1단계 감량	1.9 mg/kg, 8주 간격
2단계 감량	1.4 mg/kg, 8주 간격

a 임상시험에서 투여 간격을 연장한 사례가 관찰됨(사용상의 주의사항 '15.5. 임상시험 정보' 항, 표 11 및 13 참조).

안구 이상반응 관리

각막 검사 소견과 최상의 교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA) 변화를 조합한 안과 검사 소견에 따라 투여를 조절한다.

담당 의사는 이 약 투여 전에 환자의 각막 검사 소견뿐만 아니라 시력 변화 및 환자로부터 보고된 증상을 고려하여 평가하고, 평가 소견의 중증도에 따라 투여 조절(투여 보류 및/또는 용량 감량) 또는 치료 중단하여야 한다.

각막 검사 소견은 반드시 시력(BCVA) 변화를 동반하는 것은 아니다. 한쪽 눈이 다른 쪽 눈보다 더 심하게 영향을 받을 수 있으며, 안과 검사 결과에서 더 심하게 영향받은 눈을 기준으로 투여를 결정한다.

안구 이상반응으로 이 약의 투여 용량을 감량한 후에는 다시 증량하지 않는다.

안과 전문의는 안과 검사에서 다음을 평가한다:

- 각막 검사 소견 및 BCVA 감소
- BCVA가 감소한 경우, 이 약과의 관련성 확인
- 담당 의사에게 각막 검사 소견과 BCVA 변화에 대한 분류 등급 전달

표 3. 안구 이상반응에 따른 투여 조절

중증도 등급[a]	권장 투여 조절
<1등급> • 각막 검사 소견 증상 유무와 무관하게 기저 상태보다 악화된 경미한 표층 점상 각막병 • BCVA 변화 스넬렌 또는 동급의 시력표에서 기저치 대비 1줄 감소	현재 용량으로 치료를 지속한다.

<2등급> • 각막 검사 소견 중등도 표층 점상 각막병, 반점형 미세 낭종-유사 침착물, 말초 상피하 연무, 새로운 말초 실질 혼탁 • BCVA 변화 기저치 대비 2줄 감소하고, 스넬렌 또는 동급의 시력표에서 20/200 보다 양호 또는 <3등급> • 각막 검사 소견 중증의 표층 점상 각막병, 중심 각막의 미만성 미세 낭종-유사 침착물, 중심 상피하 연무, 새로운 중심 실질 혼탁 • BCVA 변화 기저치 대비 3 줄 이상 감소하고, 스넬렌 또는 동급의 시력표에서 20/200 보다 양호	각막 검사 소견 및 BCVA가 1등급 이하로 개선될 때까지 치료를 보류한다. 치료 재개 시, 표 1 및 2에 따라 용량을 1단계 감량한다.[b]
<4등급> • 각막 검사 소견 각막 상피 결손[c] 또는 • BCVA 변화 스넬렌 또는 동급의 시력표에서 20/200 이하로의 저하	영구 중단을 고려한다. 이 약의 치료를 지속하고자 하는 경우[d], 각막 검사 소견 및 BCVA가 1등급 이하로 개선될 때까지 치료를 보류한다. 필요시, 이 약과 보르테조밉, 덱사메타손을 병용하는 경우에는 표 1에 따라 1단계 감량 용량으로 치료를 재개할 수 있다. 이 약과 포말리도마이드, 덱사메타손을 병용하는 경우에는 표 2에 따라 2단계 감량 용량으로 치료를 재개할 수 있다. 투여 용량 감량 및 치료 보류에도 반응하지 않는 증상 악화의 경우, 영구 중단을 고려한다.

a 안구 이상반응의 중증도는 더 많이 악화된 눈을 기준으로 평가한다.

b 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손의 병용 시, 2주기 투여 이전에 독성이 확인되는 경우, 4주 간격으로 1.9 mg/kg의 용량을 투여한다.

c 각막 결손은 각막 궤양으로 이어질 수 있으므로 안과 의사의 임상적 지시에 따라 지체 없이 조치하여야 한다. 각막 궤양은 상피 결손과 그 아래의 각막 실질 침윤 또는 감염이 동반된 상태를 의미한다.

d 치료 지속의 필요성은 환자의 상태를 고려하여 신중하게 판단해야 한다. 또한 치료 지속 후에는 안과 관리가 적절하게 이루어져야 한다.

표 4. 기타 이상반응에 따른 투여 조절

이상반응	중증도 등급[a]	권장 용량 조절
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 항 참조)	3등급	출혈이 없는 경우 - 2.5 mg/kg로 투여받던 환자는 이 약을 1.9 mg/kg으로 감량한다. 1.9 mg/kg 이하로 투여받던 환자는 동일 용량을 유지한다.[b] 출혈이 있는 경우 - 2등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 2.5 mg/kg으로 투여받던 환자는 1.9 mg/kg으로 재개한다. 1.9 mg/kg 이하로 투여받던 환자는 동일 용량으로 재개한다.
	4등급	투여를 보류한다. 3등급 이하로 회복되고 투여 재개 시점에 출혈이 없는 경우에만 재투여를 고려한다. 2.5 mg/kg으로 투여받던 환자는 1.9 mg/kg으로 재개한다. 1.9 mg/kg 이하로 투여받던 환자는 동일 용량으로 재개한다. 만약 혈소판 감소증이 질병과 관련이 있고 출혈을 동반하지 않으며 수혈로 인해 >25 x 10^9/L로 회복된다면, 현재 용량으로 치료를 계속하는 것을 고려할 수 있다.
주입 관련 반응 (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 항 참조)	2등급	주입을 일시 중단하고, 지지요법을 시행한다. 증상이 1등급 이하로 회복되면 주입 속도를 50% 이상 낮춰 투여를 재개한다.
	3등급	주입을 일시 중단하고, 지지요법을 시행한다. 증상이 1등급 이하로 회복되면 전처치 약물과 함께 투여를 재개한다. 주입 속도는 2 - 4시간으로 연장한다. 이후 주입 시 전처치 약물 투약이 필요하다.
	4등급	이 약을 영구 중단한다. 아나필락시스성 또는 생명을 위협하는 주입 반응이 발생하면 주입을 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를 시행한다.
기타 이상반응 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례' 항 참조)	3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 2.5 mg/kg로 투여받던 환자는 1.9 mg/kg으로 재개한다. 1.9 mg/kg 이하로 투여받던 환자는 동일 용량으로 재개한다.
	4등급	영구 투여 중단을 고려한다. 치료를 지속하는 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 2.5 mg/kg로 투여받던 환자는 1.9 mg/kg으로 재개한다. 1.9 mg/kg 이하로 투여받던 환자는 동일 용량으로 재개한다.

a 이상반응의 중증도 등급은 미국 국립암연구소의 Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)에 따른다.

b 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손의 병용요법 시, 혈소판감소증이 2등급 이하로 회복되면 적절한 경우에 이전 용량으로 돌아갈 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 각막 내피에 변화를 일으켜 시력 변화, 안구 건조 등 안과적 증상을 유발할 수 있으며 이로 인해 심각한 시력 저하가 발생할 수 있다. 임상시험에서 감염을 동반한 각막궤양이 보고되었다('3. 이상사례' 항 참고).

이 약은 각 주기마다 매 투여 전에 안과 검사를 시행하여야 한다. 또한 새로 증상이 발생하거나 악화되는 경우 또는 임상적으로 필요한 경우에 즉시 안과 검사를 시행한다. 검사는 안과 전문의에 의한 시력 검사와 세극등 현미경 검사를 포함한다. 안과 이상반응이 관찰되면 증상이 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 증상의 중증도에 따라 투여를 재개하거나 영구 중단해야 한다. 용량을 감량하더라도 이 약의 재투여 후 안과 이상반응이 재발할 수 있다(용법용량 참고). 임상시험에서 안과 사례로 인해 이 약의 투여를 조절한 환자는 보르테조밉과 덱사메타손 병용 시 83%, 포말리도마이드와 덱사메타손 병용 시 84%이었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 자

3. 이상사례

1) 임상시험

① 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용(DREAMM-7시험)

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손을 병용투여 받은 242명의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 비율은 31%이었다. 안과 이상반응, 시력 변화 또는 각막 검사 소견으로 영구 중단한 비율은 9%이었다. 이상반응으로 투여를 보류한 비율은 94%였고, 안과 사례로 투여를 보류한 환자는 78%이었다. 이상반응으로 용량 감량한 비율은 75%였고, 안과 사례로 용량 감량한 환자는 44%이었다.

가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 시력 저하(89%), 혈소판 감소증(87%), 각막 검사 소견(86%), 둔화된 시야(66%), 눈 건조(51%), 신경병증(51%), 광선 공포증(47%), 눈 이물감(44%), 눈 자극(43%), 설사(32%), 눈 통증(32%), COVID-19(24%), 폐렴(24%), 백내장(20%), 상기도 감염(20%)이었다. 가장 흔한 3/4등급 이상반응은 혈소판 감소증(73%), 각막 검사 소견(72%), 시력 저하(57%), 둔화된 시야(22%)였다. 중대한 이상반응은 50%이었고, 가장 흔한 중대한 이상반응(모든 등급)은 폐렴(11%), COVID-19(5%), 발열(5%), 혈소판 감소증(5%), 빈혈(2%)이었다. 치명적인 이상반응은 10%였으며, 관련 이상반응은 폐렴(4%), COVID-19(1%), 패혈증(1%) 등이었다.

② 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용(DREAMM-8시험)

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손을 병용투여 받은 150명의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 비율은 15%이었다. 안과 이상반응, 시력 변화 또는 각막 검사 소견으로 영구 중단한 비율은 9%이었다. 이상반응으로 투여를 보류한 비율은 91%였고, 안과 사례로 투여를 보류한 환자는 83%이었다. 이상반응으로 용량 감량한 비율은 61%였고, 안과 사례로 용량 감량한 환자는 59%이었다.

가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 시력 저하(91%), 각막 검사소견(87%), 둔화된 시야(79%), 중성구 감소증(63%), 눈 이물감(61%), 눈 건조(61%), 혈소판 감소증(55%), 눈 자극(50%), 광선 공포증(44%), 폐렴(38%), COVID-19(37%), 눈 통증(33%), 상기도 감염(27%), 백내장(27%), 피로(27%), 빈혈(23%), 설사(23%)였다. 가장 흔한 3/4등급 이상반응은 각막 검사 소견(62%), 시력 저하(60%), 중성구 감소증(57%), 혈소판 감소증(38%), 폐렴(27%)이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응(모든 등급)은 폐렴(18%), COVID-19(7%), 중성구 감소증(6%)이었다. 치명적인 이상반응은 11%였으며, 관련 이상반응은 폐렴(5%), COVID-19(1%) 등이었다.

핵심임상시험 2건(DREAMM-7, DREAMM-8)에서 보고된 이상반응 및 해외 시판 후 보고된 이상반응은 아래 표 5에 요약하였다.

각 기관계 대분류에서, 이상반응은 빈도에 따라 제시되어 있으며 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100에서 < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000에서 < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000에서 < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000). 약물 이상반응은 각 빈도 그룹 내에서 중대성이 감소하는 순으로 제시하였다.

표 5. 이 약으로 치료받은 다발골수종 환자에서 보고된 이상반응

기관계	이상반응	보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 (DREAMM-7) (242명)			포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (DREAMM-8) (150명)		
		빈도	n (%)		빈도	n (%)	
			모든 등급	3-4 등급		모든 등급	3-4 등급
감염 및 기생충 감염	COVID-19[a]	매우 흔하게	58 (24)	14 (6)	매우 흔하게	56 (37)	10 (7)
	상기도 감염	매우 흔하게	48 (20)	0 (0)	매우 흔하게	40 (27)	2 (1)
	폐렴[a,b]	매우 흔하게	57 (24)	39 (16)	매우 흔하게	57 (38)	48 (32)
혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증[c]	매우 흔하게	211 (87)	176 (73)	매우 흔하게	82 (55)	57 (38)
	빈혈	매우 흔하게	46 (19)	20 (8)	매우 흔하게	35 (23)	15 (10)
	중성구 감소증[d]	매우 흔하게	42 (17)	33 (14)	매우 흔하게	95 (63)	86 (57)
	림프구 감소증[e]	매우 흔하게	30 (12)	20 (8)	흔하게	12 (8)	8 (5)
	백혈구 감소증[f]	매우 흔하게	24 (10)	11 (5)	흔하게	14 (9)	8 (5)
각종 눈 장애	시력 저하[g]	매우 흔하게	216 (89)	138 (57)	매우 흔하게	137 (91)	90 (60)
	각막 검사 소견 (각막병증 포함)[g]	매우 흔하게	208 (86)	175 (72)	매우 흔하게	130 (87)	93 (62)
	둔화된 시야	매우 흔하게	160 (66)	53 (22)	매우 흔하게	119 (79)	26 (17)
	눈 건조	매우 흔하게	123 (51)	17 (7)	매우 흔하게	91 (61)	12 (8)
	광선 공포증	매우 흔하게	114 (47)	5 (2)	매우 흔하게	66 (44)	5 (3)
	눈 이물감	매우 흔하게	106 (44)	8 (3)	매우 흔하게	91 (61)	9 (6)
	눈 자극	매우 흔하게	103 (43)	12 (5)	매우 흔하게	75 (50)	6 (4)

	눈 통증	매우 흔하게	77 (32)	2 (<1)	매우 흔하게	49 (33)	3 (2)
	백내장	매우 흔하게	49 (20)	17 (7)	매우 흔하게	40 (27)	9 (6)
	시각 장애	매우 흔하게	26 (11)	13 (5)	매우 흔하게	23 (15)	15 (10)
	눈물 분비 증가	흔하게	21 (9)	2 (<1)	흔하게	9 (6)	1 (<1)
	복시	흔하게	11 (5)	0 (0)	흔하게	7 (5)	1 (<1)
	눈 소양증	흔하게	6 (2)	0 (0)	흔하게	4 (3)	1 (<1)
	안 불편감	흔하게	3 (1)	0 (0)	흔하게	2 (1)	0 (0)
	각막 궤양[h]	흔하지 않게	2 (<1)	1 (<1)	흔하게	3 (2)	1 (<1)
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	78 (32)	9 (4)	매우 흔하게	35 (23)	2 (1)
	구역	매우 흔하게	39 (16)	2 (<1)	매우 흔하게	18 (12)	1 (<1)
	구토	흔하게	15 (6)	2 (<1)	흔하게	7 (5)	0 (0)
간담도 장애	문맥-굴맥 혈관 장애(PSVD)[i]	흔하지 않게	- (<1)	- (<1)	흔하지 않게	- (<1)	- (<1)
신장 및 요로 장애	알부민뇨[j]	흔하게	12 (5)	2 (<1)	흔하게	5 (3)	0 (0)
신경계 장애	신경병증[k]	매우 흔하게	124 (51)	10 (4)	매우 흔하게	19 (13)	1 (<1)
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	흔하게	22 (9)	3 (1)	매우 흔하게	16 (11)	1 (<1)
	관절통	흔하게	21 (9)	0	흔하게	13 (9)	1 (<1)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	47 (19)	9 (4)	매우 흔하게	40 (27)	9 (6)
	발열	매우 흔하게	45 (19)	1 (<1)	매우 흔하게	29 (19)	1 (<1)
임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	47 (19)	14 (6)	매우 흔하게	23 (15)	2 (1)
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	37 (15)	3 (1)	매우 흔하게	15 (10)	4 (3)
	감마-글루타밀 전이 효소 증가	매우 흔하게	36 (15)	22 (9)	흔하게	10 (7)	2 (1)
	크레아틴 인산 활성 효소 증가	흔하게	11 (5)	4 (2)	해당 없음	0 (0)	0 (0)
손상, 중독 및 시술 합병증	주입 관련 반응[l]	흔하게	5 (2)	0 (0)	흔하게	11 (7)	2 (1)

[a] 치명적 이상반응(5등급)을 포함: (DREAMM-7시험) COVID-19 3명, 폐렴 9명, (DREAMM-8시험) COVID-19 2명, 폐렴 7명

[b] 폐렴, COVID-19 폐렴, 비정형 폐렴, 헤모필루스 감염, 세균성 폐렴, 코로나바이러스 폐렴, 진균성 폐렴, 바이러스 폐렴, 사람 폐포자충 폐렴, 호흡기 세포 융합 바이러스 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 인플루엔자 폐렴, 파라인플루엔자 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 슈도모나스 폐렴을 포함.

[c] 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함.

[d] 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함.

[e] 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함.

[f] 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함.

[g] 안과 검사 소견을 기반으로 함.

[h] 감염성 각막염 및 궤양 각막염을 포함.

[i] 징후 또는 증상에 간 기능 시험 이상, 문맥 고혈압, 정맥류 및 복수가 포함될 수 있음. 이 약 임상 프로그램 전체(1731명)에서 문맥-굴맥 혈관 장애(PSVD)와 일치하는 5 – 10건의 사례를 바탕으로 0.3 – 0.6%의 발생률이 확인되었음.

[j] 알부민뇨, 소변 알부민 존재, 소변 알부민/크레아티닌 비 증가 및 미세 알부민뇨를 포함.

[k] 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증, 신경통, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 감각 소실을 포함.

[l] 주입과 관련으로 판단된 사례를 포함함. 주입 반응은 다음을 포함할 수 있음: 발열, 오한, 설사, 오심, 무력증, 고혈압, 기면 및 빈맥.

2) 안과 이상반응

이 약과 다른 약과의 병용요법에 대한 3건의 임상시험(DREAMM-6(1/2상, 공개 용량 탐색 시험), DREAMM-7, DREAMM-8)을 통합하여 516명을 대상으로 안과 검사 소견과 안과 이상반응을 분석하였다. 가장 흔하게(>25%) 발생한 이상반응은 시력 저하(90%; 3・4등급 59%), 안과 검사로 확인된 각막 검사 소견(89%; 3・4등급 71%), 둔화된 시야(62%; 3・4등급 17%), 눈 건조(44%; 3・4등급 6%), 눈 이물감(40%; 3・4등급 3%), 광선 공포증(37%; 3・4등급 2%), 눈 자극(35%; 3・4등급 4%) 및 눈 통증(27%; 3・4등급<1%)이었다.

안과 검사로 확인한 각막 검사 소견(표층 점상 각막병 및 미세 낭종-유사 침착물과 같은 각막병증)은 중증도에 따라 1등급 5%, 2등급 14%, 3등급 59%, 4등급 12%가 보고되었다. 대부분의 시력 변화와 각막 검사 소견은 초기에 두 번 투여 이후에 발생했다(누적 발생률 75%).

① DREAMM-7: 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용

가장 흔한 이상반응(>25%)은 안과 검사로 확인한 시력 저하(89%; 3・4등급 57%) 및 각막 검사 소견(86%; 3・4등급 72%)과 둔화된 시야(66%; 3・4등급 22%), 눈 건조(51%; 3・4등급 7%), 광선 공포증(47%; 3・4등급 2%), 눈 이물감(44%; 3・4등급 3%), 눈 자극(43%; 3・4등급 5%) 및 눈 통증(32%; 3・4등급 <1%)이 포함되었다.

안과 검사로 확인된 각막 검사 소견(표층 점상 각막병 및 미세 낭종-유사 침착물과 같은 각막병증)은 중증도에 따라 1등급 4%, 2등급 10%, 3등급 54%, 4등급 19%가 보고되었다. 각막 궤양(궤양성 및 감염성 각막염) 사례는 1% 미만(2명)으로 보고되었다.

이 약 투여군에서 최소 1건의 각막 검사 소견 또는 BCVA 관련 사례(2등급 이상)가 86%(209/242명)이었다. 이 중 91%(190/209명)는 첫 사건 발생 후에도 이 약의 치료를 유지하고, 중앙값 8회(범위: 1 – 52)를 투여하였다. 치료지속 환자 중 93%(177/190명)는 종양반응 평가에서 부분 반응 이상이었다.

DREAMM-7 시험에서의 안과 이상반응, 정상 기저 상태(적어도 한쪽 눈이 스넬렌 또는 동급의 검사에서 시력 20/25 이상)인 환자에서 발생한 시력 저하 및 각막 검사 소견을 아래 표 6에 요약하였다.

표 6. DREAMM-7 시험에서 이 약과 관련된 안과 사례

	안과 이상반응[a]	양측 시력[b]		각막 검사 소견 (2등급 이상)[c]
		20/50 이하로 악화	20/200 이하로 악화	
사례 발생 환자 수 (%)	191 (79)	82 (34)	5 (2)	198 (82)
첫 발병까지의 시간 중앙값 (일)	41	73.5	105	44
첫 사례의 개선[d], n (%)	NA	80 (98)	5 (100)	NA
첫 사례의 해소[e], n (%)	84 (44)	77 (94)	4 (80)	172 (87)
첫 사례 해소 까지의 시간 중앙값 (일)	52	64	86.5	95.5
진행 중인 첫 사례[e], n (%)	107 (56)	5 (6)	1 (20)	26 (13)
치료 중 및 추적 관찰 진행 중, n (%)	39 (20)	-	-	3 (2)
치료 중단 및 추적 관찰 진행 중, n (%)	42 (22)	1 (1)	-	4 (2)
치료 중단 및 추적 관찰 종료, n (%)	26 (14)	4 (5)	1 (20)	19 (10)

NA = 해당없음.

[a] 안과 이상반응의 해소는 모든 안과 이상반응이 없어진 시간으로 정의.

[b] 시력 저하의 해소는 최소 한쪽 눈에서 20/25 이상이 된 시간을 기준으로 정의.

[c] 각막 검사 소견의 해소는 안과 검사 소견을 기준으로 1등급 이하로 도달하는 시간으로 정의.

[d] 개선은 양측이 20/50 또는 20/200 보다 나아지는 것으로 정의.

[e] 자료마감일(2023년 10월 02일).

② DREAMM-8: 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용

가장 흔한 이상반응(>25%)은 안과 검사로 확인된 시력 저하(91%; 3・4등급 60%) 및 각막 검사 소견(87%; 3・4등급 62%), 둔화된 시야(79%; 3・4등급 17%), 눈 건조(61%; 3・4등급 8%), 눈물감(61%; 3・4등급 6%), 눈 자극(50%; 3・4등급 4%), 광선 공포증(44%; 3・4등급 3%), 눈통증(33%; 3・4등급 2%) 및 백내장(27%; 3・4등급 6%)이 포함되었다.

안과 검사로 확인된 각막 검사 소견(표층 점상 각막병 및 미세 낭종-유사 침착물과 같은 각막병증)은 중증도에 따라 1등급 7%, 2등급 18%, 3등급 56%, 4등급 6%가 보고되었다. 각막 궤양(궤양성 각막염) 사례는 2%(3명)로 보고되었다.

이 약 투여군에서 최소 1건의 각막 검사 소견 또는 BCVA 관련 사례(2등급 이상)가 87%(131/150명)이었다. 이 중 92%(120/131명)는 첫 사건 발생 후에도 이 약의 치료를 유지하고, 중앙값 5회(범위: 1 - 21회)를 투여하였다. 치료지속 환자 중 88%(106/120명)는 종양반응 평가에서 부분 반응 이상이었다.

DREAMM-8 시험에서의 안과 이상반응, 정상 기저 상태(적어도 한쪽 눈이 스넬렌 또는 동급의 검사에서 시력 20/25 이상)인 환자에서 발생한 시력 저하 및 각막 검사 소견을 아래 표 7에 요약하였다.

표 7. DREAMM-8 시험에서 이 약과 관련된 안과 사례

	안과 이상반응[a]	양측 시력[b]		각막 검사 소견 (2등급 이상)[c]
		20/50 이하로 악화	20/200 이하로 악화	
사례 발생 환자 수 (%)	133 (89)	51 (34)	2 (1)	120 (80)
첫 발병까지의 시간 중앙값 (일)	29	112	NA[d]	46.5
첫 사례의 개선[d], n (%)	NA	47 (92)	2 (100)	NA
첫 사례의 해소[e], n (%)	105 (79)	43 (84)	1 (50)	108 (90)
첫 사례 해소 까지의 시간 중앙값 (일)	120.5	57	NA[d]	92
진행 중인 첫 사례[e], n (%)	28 (21)	8 (16)	1 (50)	12 (10)
치료 중 및 추적 관찰 진행 중, n (%)	8 (6)	3 (6)	-	1 (<1)
치료 중단 및 추적 관찰 진행 중, n (%)	7 (5)	1 (2)	-	4 (3)
치료 중단 및 추적 관찰 종료, n (%)	13 (10)	4 (8)	1 (50)	7 (6)

NA = 해당없음.

[a] 안과 이상반응의 해소는 모든 안과 이상반응이 없어진 시간으로 정의.

[b] 시력 저하의 해소는 최소 한쪽 눈에서 20/25 이상이 된 시간을 기준으로 정의.

[c] 각막 검사 소견의 해소는 안과 검사 소견을 기준으로 1등급 이하로 도달하는 시간으로 정의.

[d] 20/200 이하로 악화된 환자는 2명이 보고되었음. 첫 발병까지의 시간은 각 29일 및 673일이었음. 두 사례 모두 자료 마감일까지 양쪽 눈의 시력이 20/200 보다 개선되었고, 그 중 한 사건은 57일 후에 해소되었음.

[e] 개선은 양측이 20/50 또는 20/200 보다 나아지는 것으로 정의.

[f] 자료 마감일(2024년 01월 29일).

3) 주입 관련 반응(Infusion-related reaction, IRR)

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-7) IRR 발생률은 2%(5명)였다. IRR은 모두 1등급(<1%) 및 2등급(1%)으로 보고되었다.

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-8) IRR 발생률은 7%(11명)였다. IRR은 대부분 1등급(1%) 및 2등급(5%)으로 보고되었으며, 1%가 3등급 IRR을 경험했다. 한 명의 환자가 IRR로 치료를 중단했다.

4) 혈소판 감소증

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-7) 혈소판 감소증 사례(혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소)가 87%(211/242명)에서 발생했다. 2등급 10%(24/242명), 3등급 26%(63/242명), 4등급 47%(113/242명)이었고, 혈소판 수치가 낮은 3·4등급 중 7%에서 임상적으로 유의미한

출혈(2등급 이상)이 발생했다.

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-8) 혈소판 감소증 사례(혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소)가 55%(82/150명)에서 발생했다. 2등급 11%(16/150명), 3등급 26%(39/150명), 4등급 12%(18/150명)이었고, 혈소판 수치가 낮은 3·4등급 중 3%에서 임상적으로 유의미한 출혈(2등급 이상)이 발생했다.

5) 감염

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-7) 24%(57/242명) 환자에서 폐렴이 보고되었으며, 16%(39/242명)가 3등급 이상으로 보고되었다. 폐렴 사례로 인하여 9명의 환자에서 치명적인 결과가 발생하였다.

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 시(DREAMM-8) 38%(57/150명) 환자에서 폐렴이 보고되었으며, 32%(48/150명)가 3등급 이상으로 보고되었다. 폐렴 사례로 인하여 7명의 환자에서 치명적인 결과가 발생하였다.

4. 일반적 주의

1) 안과 이상반응

각막의 하부 신경총 변화(예: 신경섬유 분절 및 신경섬유 손실)로 인한 각막 저감각증 사례 및 감염을 동반한 각막 궤양(궤양성 및 감염성 각막염) 사례가 보고되었다('3. 이상사례' 항 참조). 이는 안과 전문의에 의해 즉시 그리고 임상적 필요에 따라 치료되어야 한다. 각막 궤양이 치유될 때까지 이 약의 투여를 중단하여야 한다(용법용량 항 참조).

2) 혈소판 감소증

이 약 투여 시 혈소판 감소증 사례(혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소)가 보고되었다. 혈소판 감소증은 위장관 및 두개 내 출혈을 포함한 심각한 출혈 사례로 이어질 수 있다.

이 약 투여를 시작하기 전에 전체 혈구 수를 측정하고, 치료하는 동안 임상적 필요에 따라 관찰한다. 3·4등급의 혈소판 감소증을 경험하거나 항응고 치료 중인 환자는 더 빈번하게 관찰할 필요가 있으며 투여 보류 또는 용량 감량 등을 통해 관리하여야 한다(용법용량 항 참조). 표준 진료 지침에 따라 지지요법(예, 혈소판 수혈)을 수행해야 한다.

3) 주입 관련 반응

이 약 투여 시 보고된 주입 관련 반응(IRR)은 대부분 1등급 또는 2등급이었으며 발생일에 해결되었다('3. 이상사례' 항 참조). 투여 중 2등급 이상의 IRR이 발생하면 증상의 중증도에 따라 주입 속도를 줄이거나 투여를 중단한다. 환자의 상태가 안정되면 적절한 치료를 실시하고 느린 속도로 다시 투여를 시작한다. 2등급 이상의 IRR이 발생할 경우 후속 주입 시 전처치 약물 투약을 고려한다(용법용량 항 참조).

4) 폐염증

이 약 투여 시 사망을 포함한 폐염증 사례가 관찰되었다. 새로 발생하거나 악화되는 원인 불명의 폐 증상(예, 기침, 호흡 곤란)이 있는 환자는 이 약 투여로 인한 폐염증 가능성을 배제하기 위해 평가해야 한다. 3등급 이상의 폐염증이 의심되는 경우, 이 약의 투여를 보류하고, 적절한 치료를 시작한다. 이 약의 투여 재개는 이익과 위험을 평가한 후에 해야 한다.

5) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

이 약을 포함하여 B세포를 표적으로 하는 의약품으로 치료 시 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 발생할 수 있으며, 일부는 전격성 간염, 간부전 및 사망으로 이어질 수 있다. HBV 혈청학적 양성 증거가 있는 환자는 임상 지침에 따라 HBV 재활성화의 임상적 및 실험실적 징후를 모니터링해야 한다. 이 약 치료 중 HBV 재활성화가 발생한 경우에는 이 약의 치료를 중단해야 하며, 환자는 임상 지침에 따라 치료를 받아야 한다.

5. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 임부에게 이 약 투여 시 태아에 대한 영향을 평가하는 동물 시험은 수행되지 않았다. 세포 독성 성분인 모노메틸 아우리스타틴 F의 작용 기전을 고려할 때 이 약은 임부에게 투여 시 배아-태아 손상의 원인이 될 수 있다('15.6. 비임상 정보' 항 참조). 사람 면역글로불린 G(IgG)는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있으므로 이 약은 모체 내의 태아에게 전달될 가능성이 있다.

이 약은 임신 중에 사용하지 않아야 하며, 환자에 대한 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회할 때만 사용해야 한다. 다만, 임부에게 치료가 필요한 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확히 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 분비되는지 알려져 있지 않다. 면역글로불린 G(IgG)는 모유에 소량으로 존재한다. 이 약은 인간화 IgG 단클론항체로, 작용기전을 고려할 때 모유 수유를 받는 영아에게 심각한 이상 반응을 일으킬 수 있다. 따라서 환자에게 이 약의 치료 시작 전에 수유를 중단하고, 투여 종료 후 최소 3개월까지 수유하지 않도록 하여야 한다.

3) 가임 여성/남성 및 여성의 피임

가임 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전 임신 상태를 확인해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안과 마지막 투여 후 4개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

남성은 이 약으로 치료하는 동안과 마지막 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4) 수태능

이 약의 작용 기전 및 동물 시험 결과에 따르면, 이 약은 가임 여성과 남성의 수태능을 저하할 수 있다('15.6. 비임상 정보' 항 참조).

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자(65세 이상)에서 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 및 중증 신장애 환자 또는 투석이 필요한 말기 신장병 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다('15.4. 특수 환자군' 항 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

중등증 간장애 환자에 대한 자료는 제한적이며 중증 간장애 환자에 대한 자료는 없다('15.4. 특수 환자군' 항 참조).

11. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량투여 경험은 없다.

이 약의 과량투여와 관련하여 알려진 해독제는 없다. 과량투여한 경우, 이상 반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 모니터링하며, 즉시 적절한 지지요법을 시행해야 한다.

12. 운전 및 기계조작에의 영향

이 약의 복용 동안 시력 저하 및 기타 안구 이상 반응이 발생할 수 있으므로 운전 또는 기계조작 시 주의하도록 권고하여야 한다. 시각적 증상이 발생하면 운전이나 기계 조작과 같은 활동을 일시적으로 중지하도록 한다.

13. 적용상의 주의

이 약은 세포독성 항암제이다. 적절한 취급 절차를 따라야 한다. 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

투여 용액의 재구성 및 희석은 무균 조건에서 이루어져야 한다. 환자의 체중(kg)을 고려하여 필요한 투여량(mg), 총 용액 부피(mL) 및 바이알 수를 계산한다.

1) 재구성

① 냉장고에서 이 약의 바이알을 꺼내 실온에 도달할 때까지 약 10분간 기다린다.

② 50 mg/mL의 농도가 되도록 각 바이알을 주사용수로 재구성한다(70 mg 바이알: 1.4 mL 주사용수, 100 mg 바이알: 2.0 mL 주사용수). 바이알을 부드럽게 돌려 용해한다. 흔들지 않는다.

③ 재구성한 용액에 이물 및 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 재구성 용액은 입자가 없고 투명 내지 유백광을 띠며 무색 내지 노란색 - 갈색의 액이다. 이물이 확인되면 재구성한 바이알을 폐기한다.

2) 희석 방법

① 각 바이알에서 계산된 필요량을 취한다.

② 0.9% 생리식염주사액 250 mL가 들어있는 정맥주입용 수액백에 이 약을 필요량만큼 가한다. 희석된 이 약을 천천히 위아래로 뒤집어서 섞는다. 흔들지 않는다.

희석된 이 약의 최종 농도는 0.2 - 2 mg/mL 이어야 한다.

③ 바이알에 남은 이 약의 미사용 재구성 용액은 폐기한다.

3) 투여 방법

① 희석된 이 약은 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀으로 제작된 주입 세트를 사용한다.

② 희석된 이 약의 여과는 필요하지 않으나, 여과할 경우 폴리에테르술폰(PES)으로 구성된 필터가 권장된다.

③ 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 폐기한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 원래의 포장에 보관한다.

3) 2 - 8℃의 냉장고에서 보관하며, 얼리지 않는다.

4) 재구성 용액은 실온(20 - 25℃) 또는 냉장고(2 - 8℃)에서 4시간까지 보관할 수 있다. 얼리지 않는다.

5) 희석된 이 약을 즉시 사용하지 않을 경우, 냉장고(2 - 8℃)에서 투여 전까지 최대 24시간 보관할 수 있다. 냉장고에 보관한 경우, 투여 전 꺼내어 실온과 같은 온도가 되도록 한다. 희석된 이 약은 최대 6시간(주입 시간 포함) 동안 실온(20 - 25℃)에서 보관할 수 있다.

6) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 전문가를 위한 정보

15.1. 작용 기전

이 약은 세포 독성 물질인 말레이미도카프로일 모노메틸 아우리스타틴 F와 결합된 인간화 IgG1 카파 단클론항체이다. 이 약은 세포 표면 BCMA에 결합 후 빠르게 내재화되어, 암세포 내에서 세포 독성 물질(cys-mcMMAF)을 방출하여 미세소관 망을 파괴하고 세포 주기 정지 및 세포 사멸을 유도한다. 항체는 면역 효과기 세포의 유도 및 활성화를 향상시켜 항체 의존성 세포 독성 및 식세포 작용을 통해 종양 세포를 사멸시킨다. 이 약으로 유도된 세포 사멸은 면역원성 세포사를 동반하여 표지자를 분비하는데, 이는 종양 세포에 대한 적응 면역 반응에 기여할 수 있다.

15.2. 약력학적 효과

1) 노출-반응 관계

병용요법의 경우, 이 약의 1주기 노출량이 커질수록 종양반응률[예, 매우 좋은 부분 반응(Very Good Partial Response, VGPR+)]이 높았으며, 일부 이상반응(예, 2등급 이상의 각막 검사 소견)의 발생률도 높았다. 이 약 1주기 노출의 대부분 범위에서 VGPR 이상의 비율이 안구 이상반응 및 BCVA 관련 지표의 발생률보다 높았다.

심장 전기 생리학

이 약 또는 cys-mcMMAF는 최대 3주 간격으로 1회 3.4 mg/kg 투여량에서 유의미한 QTc 연장을 보이지 않았다.

2) 면역원성

항-벨란타맙마포도틴 항체(ADAs)의 발생률은 이 약을 병용요법으로 치료 시 일관되게 낮았으며, 약동학, 안전성 및 유효성에 대한 임상적 영향은 관찰되지 않았다.

병용요법 임상시험 3건(DREAMM-6(1/2상, 라벨 공개, 용량 탐색), DREAMM-7, DREAMM-8)에서 이 약 투여군 3%(15/515명)에서 치료 중 발생한 ADAs 양성 반응을 보였다. 두 명의 환자는

항-벨란타맙마포도틴 중화 항체(NAb) 양성 반응을 보였다.

15.3. 약동학적 정보

1) 흡수

이 약의 항체-약물 복합체(ADC) 최대 농도는 주입 종료 시점 또는 직후에 도달한 반면, cys-mcMMAF는 투여 약 24시간 후에 최대 농도에 도달하였다.

1주기 1일 차에 2.5 mg/kg 투여 후 첫 3주 또는 4주 시점에서의 이 약의 약동학 결과를 표 8 및 9에 요약하였다.

표 8. 첫 투여 후 3주 시점에서 이 약의 약동학[a]

	AUC[b]	C_{avg21}	C_{max}	C_{tau}
ADC (%)	3950 μg•h/mL (30.6)	7.83 μg/mL (30.6)	43.7 μg/mL (22.1)	2.03 μg/mL (62.5)
cys-mcMMAF (%)	94.2 ng•h/mL (42.3)	0.243 ng/mL (42.4)	0.976 ng/mL (45.3)	-

ADC = 항체-약물 복합체; AUC = 혈중농도-시간곡선하면적; C_{avg21} = 21일 동안의 평균 혈중농도; C_{max} = 최고혈중농도; C_{tau} = 투여 간격 종료 시점의 혈중농도.

a 집단 약동학 모델에 근거한 기하 평균값(%CV)으로 제공됨(%CV).

b ADC의 AUC는 $AUC_{(0-21days)}$이며, cys-mcMMAF의 AUC는 $AUC_{(0-7days)}$임.

표 9. 첫 투여 후 4주 시점에서 이 약의 약동학[a]

	AUC[b]	C_{avg28}	C_{max}	C_{tau}
ADC (%)	4500 μg•h/mL (25.0)	6.70 μg/mL (25.0)	47.1 μg/mL (18.9)	1.57 μg/mL (53.0)
cys-mcMMAF (%)	90.5 ng•h/mL (40.9)	0.182 ng/mL (42.7)	0.933 ng/mL (41.7)	-

ADC = 항체-약물 복합체; AUC = 혈중농도-시간곡선하면적; C_{avg28} = 28일 동안의 평균 혈중농도; C_{max} = 최고혈중농도; C_{tau} = 투여 간격 종료 시점의 혈중농도.

a 집단 약동학 모델에 근거한 기하 평균값(%CV)으로 제공됨(%CV).

b ADC의 AUC는 $AUC_{(0-28days)}$이며, cys-mcMMAF의 AUC는 $AUC_{(0-7days)}$임.

이 약(ADC)의 축적은 3주 간격 투여 요법의 임상시험에서 최소에서 중간 정도로 관찰되었다.

2) 분포

in vitro 시험에서 cys-mcMMAF는 사람의 혈장에서 농도 의존적으로 낮은 단백질 결합(농도 5 ng/mL에서 70% 미결합)을 나타냈다. 집단 약동학 분석에 따르면, 이 약의 정상 상태 분포 용적의 기하 평균(기하 CV%)은 10.8 L(22%)였다.

3) 대사

이 약의 단클론항체 부분은 널리 존재하는 단백질 분해 효소에 의해 작은 펩타이드와 개별 아미노산으로 단백질 가수 분해될 것으로 예상된다. cys-mcMMAF는 사람 간 S9 분획을 이용한 in vitro 대사시험에서 시간경과에 따른 농도 변화는 제한적으로 나타났다.

4) 약물 상호작용

in vitro 시험에서 cys-mcMMAF는 시토크롬 P450 효소의 억제제, 유도제 또는 민감한 기질이 아니지만, 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP)1B1 및 OATP1B3, 다약제 내성 관련 단백질(MRP)1, MRP2, MRP3, 담즙염 배출 펌프(BSEP)의 기질이며, P-당단백질(P-gp)의 기질일 수 있다.

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

보르테조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및/또는 덱사메타손과의 병용요법은 이 약 ADC와 cys-mcMMAF의 약동학에 영향을 주지 않았다.

- 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

레날리도마이드, 보르테조밉, 포말리도마이드와의 병용요법에 대해 임상 시험에서의 약동학 프로파일과 과거 데이터와 비교한 결과 이 약이 병용요법에 포함된 레날리도마이드, 보르테조밉, 포말리도마이드의 약동학에 영향을 주지 않는다는 것을 시사했다.

5) 배설

집단약동학 분석에 따르면, 이 약(ADC)의 초기 전신 청소율의 기하 평균(기하 CV%)은 0.901 L/일(40%)이었으며, 제거 반감기는 13일(26%)이었다. 반복투여 후 정상 상태의 청소율은 0.605 L/일(43%)로 초기 전신 청소율보다 약 33% 낮았으며 제거 반감기는 17일(31%)이었다.

1주기 투여 후 소변으로 배출된 cys-mcMMAF의 비율은 투여량의 약 18%로 크지 않았으며 MMAF 관련 다른 대사물의 증거는 없었다.

- 선형성/비선형성

이 약은 권장 용량 범위 내에서 용량 비례적 약동학을 보였으며, 시간이 지남에 따라 청소율은

감소하였다.

15.4. 특수 환자군

1) 소아

소아 환자에 대한 약동학 자료는 없다.

2) 고령자

32세에서 89세 환자를 대상으로 한 집단약동학 분석에서 연령은 중요한 공변량이 아니었다.

3) 신장애 환자

중증 신장애 환자(eGFR 15 - 29 mL/min)에서 이 약의 C_{max}와 $AUC_{(0-tau)}$는 정상 또는 경증 신장애 환자(eGFR ≥ 60 mL/min) 대비 각각 23%, 16% 감소하였다. cys-mcMMAF의 경우 정상 또는 경증 신장애 환자 대비 C_{max}와 $AUC_{(0-168h)}$가 각각 56%와 44% 감소하였다.

집단약동학 분석 결과, 경증(60 mL/min ≤ eGFR < 90 mL/min), 중등증(30 mL/min ≤ eGFR < 60 mL/min), 중증 신장애(투석이 필요하지 않은 eGFR < 30 mL/min)는 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

말기 신장병(ESRD, 투석이 필요한 eGFR < 15 mL/min) 환자에서 이 약의 약동학에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약은 분자 크기가 커서 투석을 통해 제거가 어려울 것으로 예상된다. 유리 cys-mcMMAF는 투석을 통해 제거될 수 있지만, cys-mcMMAF의 전신 노출은 매우 낮으며 노출-반응 분석에 따르면 유효성 또는 안전성 평가변수와 관련이 있는 것으로 나타나지 않았다.

4) 간장애 환자

이 약의 간장애 환자에 대한 공식적 시험은 수행되지 않았다.

집단약동학 분석 결과, 경증(ULN < 총 빌리루빈 ≤ 1.5×ULN 및 모든 AST, 또는 총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN) 또는 중등증(1.5×ULN < 총 빌리루빈 ≤ 3×ULN 및 모든 AST) 간장애는 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

중증(총 빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 AST) 간장애 환자에 대한 자료는 없다.

15.5. 임상시험 정보

1) DREAMM-7 시험: 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법

DREAMM-7 시험은 재발 또는 불응성 다발골수종(MM)이 있으며, 이전에 1차 이상의 치료를 받은 경험이 있는 환자에서 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(BVd)의 유효성과

안전성을 평가하는 다기관, 무작위 배정(1:1), 공개, 3상 시험이다.

시험에 참여할 수 있는 주요 선정 기준은 이전에 최소 1차 이상 다발골수종(MM) 치료를 받은 국제 골수종 연구 단체(IMWG; International Myeloma Working Group) 기준에 따라 진단받은 다발골수종(MM) 환자로, 최근 치료 중 또는 치료 후에 질병 진행이 문서화된 경우이었다.

다라투무맙 또는 보르테조밉에 내약성이 없거나 불응(보르테조밉은 1.3 mg/m^2 1주 2회 요법만 해당, 1주 1회 요법에 대한 불응성은 불포함)인 환자 또는 이전에 항-BCMA 치료를 받은 환자는 제외되었다. 2등급 이상의 말초 신경병증 또는 신경 병증성 통증을 경험하고 있는 환자 또는 현재 각막 내피 질환(경증의 점상 각막병 제외) 환자는 제외되었다.

BVd군 환자(243명)는 각 21일을 주기로, 3주마다 각 주기의 첫째 날에 이 약 2.5 mg/kg을 정맥주사(IV)로 투여받았다.

1 - 8주기(21일 주기) 동안 각 주기의 1, 4, 8, 11일 차에 보르테조밉 1.3 mg/m^2(피하주사)를 투여받았으며, 보르테조밉 치료 당일과 다음 날에 덱사메타손 20 mg(IV 또는 경구)을 투여받았다.

다라투무맙, 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(DVd)군 환자(251명)는 각 21일을 주기로 1 - 8주기 동안 다라투무맙 16 mg/kg(IV)을 투여 받았으며, 1 - 3 주기에는 각 주기의 1, 8, 15일(매주), 4 - 8주기에는 각 주기의 1일(3주 간격)에 투여받았다. 9주기부터는 4주 간격으로 1일 차에 다라투무맙을 투여받았다.

덱사메타손과 보르테조밉 투여 일정은 두 군이 같았다.

각 군의 75세 이상 고령 환자는 덱사메타손 용량을 절반으로 줄여 투여받았다.

치료는 질병 진행, 사망, 허용 불가능한 독성, 동의 철회 또는 시험 종료 시까지 두 군 모두에서 계속되었다.

환자는 개정된 국제 병기 결정 시스템(R-ISS; Revised International Staging System), 보르테조밉에 대한 노출 여부, 선행 치료 차수에 따라 층화 되었다.

1차 유효성 평가 변수는 다발골수종에 대한 IMWG 기준을 사용하여 눈가림된 독립검토위원회(IRC; Independent Review Committee)가 평가한 무진행 생존기간(PFS; Progression-free survival)이었다.

DREAMM-7 시험의 유효성 평가에 총 494명의 환자가 포함되었다. 두 군의 기저 인구통계학적 정보 및 특성은 유사했다. BVd 군(243명)의 기저 인구통계학적 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값: 65세(65 - 74세 : 35%, 75세 이상: 15%); 남성 53%, 여성 47%; 백인 85%, 아시아인 12%, 흑인 3%; 스크리닝 시 R-ISS 단계 I (42%), II (53%), III (4%); 고위험 세포유전자형(t(4;14), t(14;16) 또는 17p13del 중 1가지 이상) 28% 및 선행 치료 차수 중앙값 1차(범위: 1 - 7차); 골수 외 질환(EMD) 존재 5%; 치료를 받은 환자(242명) 중, 미국 동부 협력 종양학회 수행 상태(ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 (50%), 1 (46%), 또는 2 (4%). BVd 군에서, 90%의 환자가 이전에 프로테아좀 억제제 치료(보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉)를 받았고, 81%의 환자가 이전에 면역조절제제 치료(레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드)를 받았으며, 1%의 환자가 이전에 다라투무맙 치료를 받았고, 67%의 환자가 이전에 자가

조혈모세포 이식(ASCT)을 받았다. 프로테아좀 억제제 치료에 불응성인 환자는 9%, 면역조절제제 치료에 불응성인 환자는 39%였다.

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손을 병용 투여한 환자들은 다라투무맙, 보르테조밉 및 덱사메타손 투여군과 비교하여 전체 집단에서 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS; Overall Survival) 및 미세 잔존 질환(MRD; Minimal Residual Disease) 음성률이 통계적으로 유의미하게 개선되었다. 첫 번째 중간분석 시점의 유효성 결과(OS 제외 자료 마감일: 2023년 10월 2일, OS 자료 마감일(두 번째 중간분석 시점): 2024년 10월 7일)는 표 10 및 그림 1, 2에 제시하였다.

표 10. DREAMM-7 시험의 유효성 결과

	이 약 + 보르테조밉 및 덱사메타손 (BVd)[a] (243명)	**다라투무맙 + 보르테조밉 및 덱사메타손 (DVd)[a] (251명)**
무진행 생존 기간(PFS)[b]		
사건 환자 수(%)	91 (37)	158 (63)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	36.6 (28.4, NR)	13.4 (11.1, 17.5)
위험비(HR)(95% CI)[d]	0.41 (0.31, 0.53)	
p-값[e]	<0.00001	
18개월 PFS 비율(95% CI)[f]	69% (62, 75)	43% (36, 49)
전체 생존 기간(OS)		
사건 환자 수(%)	68 (28)	103 (41)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
위험비(HR)(95% CI)[d]	0.58 (0.43, 0.79)	
p-값[e]	0.00023	
24개월 OS 비율(95% CI)[f]	79% (73, 84)	67% (61, 73)
36개월 OS 비율(95% CI)[f]	74% (68, 79)	60% (54, 66)
반응지속기간(DOR)[b,g]		
반응 환자 수	201	179
반응 환자 수(%) : 추적 관찰 진행 중	106 (53%)	52 (29%)
중앙값(개월)(95% CI)[d]	35.6 (30.5, NR)	17.8 (13.8, 23.6)
미세잔존질환(MRD) 음성률[b,h,i]		
환자 비율(95% CI)	24.7% (19.4, 30.6)	9.6% (6.2, 13.9)
p-값[j]	<0.00001	
전체 반응률(ORR)[b,g,k]% (95% CI)	82.7% (77.4, 87.3)	71.3% (65.3, 76.8)
엄격한 완전 반응(sCR), n(%)	34 (14)	13 (5.2)
완전 반응(CRR), n(%)	50 (20.6)	30 (12)
아주 좋은 부분 반응(VGPR), n(%)	76 (31.3)	73 (29.1)

부분 반응(PR), n(%)	41 (16.9)	63 (25.1)
반응까지 걸린 시간(TTR) 중앙값(개월) (최소, 최대)[b]	1.41 (0.7, 8.4)	0.85 (0.7, 11.1)
최고 반응까지 걸린 시간 중앙값(개월) (최소, 최대)[b]	4.5 (0.7, 32.5)	2.23 (0.7, 25.7)
무진행 생존기간2(PFS2)[b]		
사건 환자 수(%)	70 (29)	106 (42)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	NR	34.6 (27.6, NR)
위험비(HR)(95% CI)[d]	0.56 (0.41, 0.76)	

CI = 신뢰구간; NR = 도달하지 않음.

a 반응 환자만을 대상으로 하는 DOR을 제외한 유효성 결과는 배정된 모든 환자(ITT; intention-to-treat)를 대상으로 산출하였음. 두 번째 중간 분석 자료 마감일(2024.10.7.일)에 분석한 OS를 제외한 유효성 결과는 첫 번째 중간 분석 자료 마감일(2023.10.2.)에 분석하였음

b 반응은 IMWG 기준에 따른 IRC 평가에 기반함. PFS2는 무작위 배정 시점부터 새로운 항-골수종 치료의 시작 이후에 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의함.

c Brookmeyer 및 Crowley 방법에 따름.

d 층화 콕스 회귀 모델에 기반함.

e 층화 로그-순위 검정에 기반한 단측 p-값.

f 카플란-마이어 방법에 따름.

g 부분 반응 이상의 환자를 대상으로 함.

h 완전 반응 이상의 환자를 대상으로 함.

I 10^{-5} 임계값에서 NGS를 이용하여 평가함.

j 층화 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반한 양측 p-값.

k ORR: sCR(엄격한 완전 반응)+CR(완전 반응)+VGPR(아주 좋은 부분 반응)+PR(부분 반응).

BVd 군의 무진행 생존기간(PFS)은 아래를 포함하여 사전에 지정된 모든 하위군에서 유지되었다: 고위험 세포유전자형 환자군[HR 0.36 (95% CI 0.22, 0.58); BVd 군의 PFS 중앙값 33.2개월, DVd 군의 PFS 중앙값 10.5개월], 레날리도마이드 노출 환자군[HR 0.33 (95% CI 0.23, 0.48); BVd 군의 PFS 중앙값은 도달하지 않았으며, DVd 군의 PFS 중앙값 10.4개월], 또는 레날리도마이드 치료 불응 환자군[HR 0.37 (95% CI 0.24, 0.56); BVd 군의 PFS 중앙값 25개월, DVd 군의 PFS 중앙값 8.6개월].

그림 1. DREAMM-7 시험에서 IRC가 평가한 무진행 생존기간(PFS) 카플라-마이어 곡선

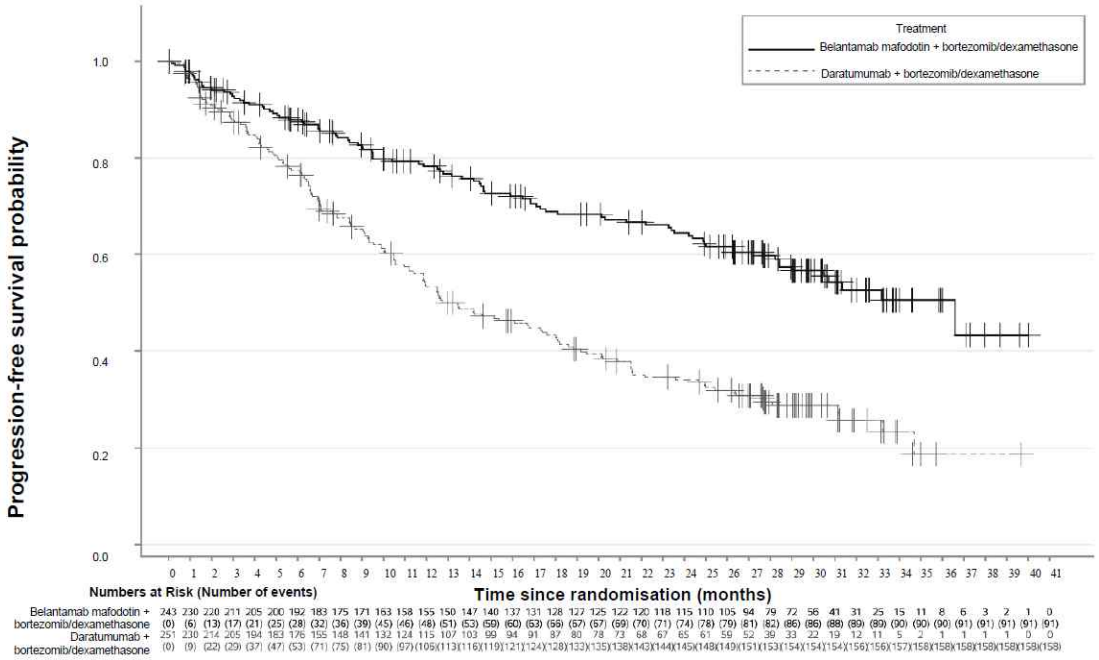
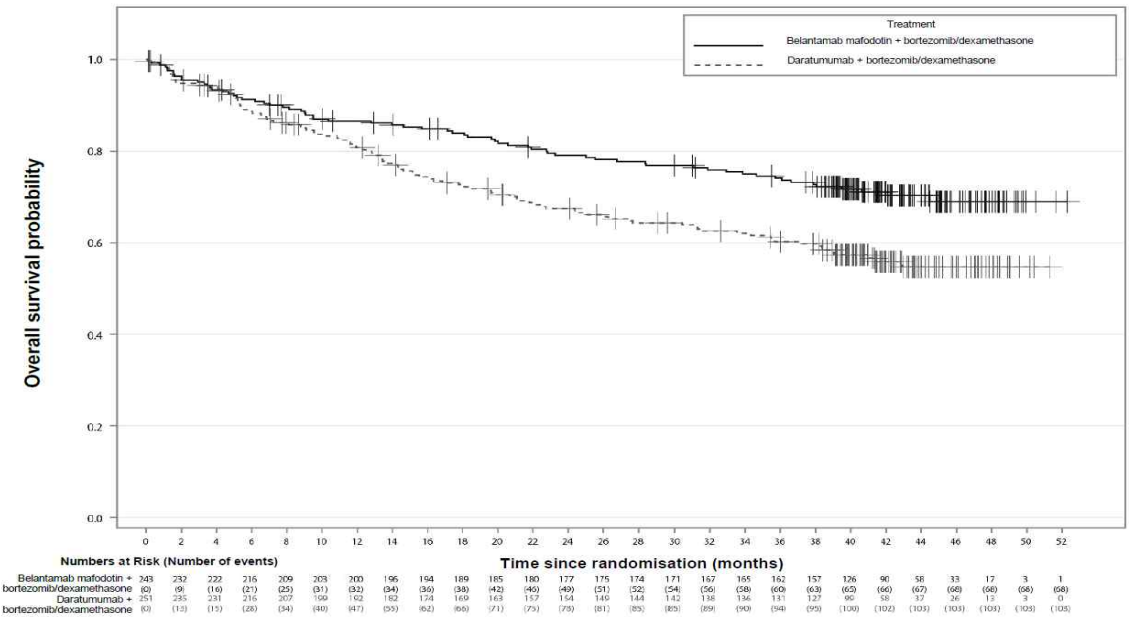


그림 2. DREAMM-7 시험의 전체 생존기간(OS) 카플라-마이어 곡선



BVd 군에서의 노출 기간 및 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 15.9개월(사분위간 범위: 0.69 – 40.2개월), 29.2개월이었으며, DVd 군에서는 12.9개월(사분위간 범위: 0.23 – 40.5개월), 27.6개월이었다.

임상 시험에서 투여 보류 및 용량 감량을 포함한 권장 투여 조절을 통해 이상반응을 관리하였고 환자가 치료를 지속할 수 있었다. 환자는 중앙값으로서 9회의 투여(사분위간 범위: 4 – 16회)를 받았으며, 투여량 중앙값은 2.1 mg/kg(투여량 평균: 2.2 mg/kg)이었으며, 투여 간격의 중앙값은

5.7주(사분위간 범위: 3 - 10주)였다.

첫 2등급 이상의 각막 검사 소견 이후 치료를 지속한 환자는 이후 중앙값으로서 8회(범위: 1 - 52회)의 추가 투여를 받았으며, 93%(177/190명)가 부분 반응 이상을 보였다.

DREAMM-7 시험에서 관찰된 이 약에 대한 노출이 표 11에 제시되었다.

표 11. DREAMM-7 시험에서 이 약에 대한 노출

구분		시간 간격			
		0 - ≤6 개월	6 - ≤12 개월	>12 개월	전체
환자 수		242	162	132	242
환자별 주사 투여 수	평균	4.4	3.8	8.9	11.7
	중앙값 (IQR)	4 (3, 6)	3 (2, 6)	6.5 (4, 13)	9 (4, 16)
총 투여 수		1133	577	1122	2832
투여 용량 수준별 투여 횟수(%)	2.5 mg/kg	768 (68)	198 (34)	201 (18)	1167 (41)
	1.9 mg/kg	365 (32)	379 (66)	921 (82)	1665 (59)
환자별 투여 간격(주)[a]	N	231	130	124	231
	평균	4.8	6.8	10.9	7.2
	중앙값 (IQR)	3.6 (3, 6)	4.7 (3, 8)	9.5 (5, 15)	5.7 (3, 10)

IQR = 사분위간 범위

a 0 - ≤6개월, 6 - ≤12개월, >12개월의 간격은 일 수 또는 일 수를 개월로 변환하여 계산되었다.

2) DREAMM-8 시험: 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

DREAMM-8 시험은 재발 또는 불응성 다발골수종(MM)이 있으며, 이전에 레날리도마이드를 포함하여 1차 이상의 치료를 받은 경험이 있는 환자에서 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용요법(BPd)의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위 배정(1:1), 공개, 3상 시험이다.

BPd 군(155명) 환자는 1주기(28일 주기) 1일 차에 이 약 2.5 mg/kg을 한 번 투여받고, 이후 2주기(28일 주기)부터는 4주마다 1일 차에 이 약 1.9 mg/kg을 투여받았다. 모든 주기(28일 주기)의 1 - 21일에 포말리도마이드 4 mg을 경구 투여받았으며, 1, 8, 15, 22일에 덱사메타손 40 mg을 경구로 투여받았다.

포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(PVd) 군(147명) 환자는 모든 주기(21일 주기)에 3주마다 1 - 14일에 포말리도마이드 4 mg을 경구 투여받았다. 1 - 8주기(21일 주기) 동안 1, 4, 8, 11일, 9주기 이후부터는 1, 8일에 보르테조밉 1.3 mg/m^2을 피하 투여받았고, 덱사메타손 20 mg을 보르테조밉 투여일과 그 다음날에 경구 투여받았다. 각 군의 75세 이상 고령 환자는 덱사메타손 용량을 절반으로 줄여 투여받았다. 치료는 두 군 모두에서 질병 진행, 허용 불가능한 독성, 동의 철회, 다른 항암 치료의 시작, 시험 종료 또는 사망 시까지 계속되었다. 환자는 국제 병기 결정 시스템(ISS; International Staging System) 상태, 항-CD 38 치료 및 보르테조밉에 대한 노출 여부, 선행 치료 차수에 따라 층화 되었다.

시험에 참여할 수 있는 주요 선정 기준은 이전에 레날리도마이드를 포함하여 최소 1차 이상

다발골수종(MM) 치료를 받은 국제 골수종 연구 단체(IMWG; International Myeloma Working Group) 기준에 따라 진단받은 다발골수종(MM) 환자로, 최근 치료 중 또는 치료 후에 질병 진행이 문서화된 경우이었다.

이전에 보르테조밉에 내약성이 없거나 불응하였거나, 포말리도마이드를 치료 받았거나 내약성이 없는 환자는 제외하였다. 또한, 자가 조혈모세포 이식(ASCT)에 적합하지 않았거나, 최소 이 약 첫 투여 100일 전에 ASCT를 받았어야 시험에 참여할 수 있었다. 2등급 이상의 말초 신경병증 또는 신경 병증성 통증을 경험하고 있는 환자 또는 현재 각막 내피 질환(경증의 점상 각막병 제외) 환자는 제외되었다.

1차 유효성 평가 변수는 다발골수종에 대한 IMWG 기준을 사용하여 눈가림된 독립검토위원회(IRC)가 평가한 무진행 생존기간(PFS)이었다.

DREAMM-8 시험의 유효성 평가에 총 302명의 다발골수종(MM) 환자가 포함되었다. 두 군의 기저 인구통계학적 정보 및 특성은 유사했다. BPd 군(155명)의 기저 인구통계학적 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값: 67세(65 - 74세: 46%, 75세 이상: 12%); 남성 64%, 여성 36%; 백인 86%, 아시아인 13%, 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 < 1%, 혼혈 < 1%; 스크리닝 시 ISS 단계 I (60%), II (25%), III (14%); 고위험 세포유전자형 34% 및 선행 치료 차수 중앙값 1차(범위: 1 - 6차); EMD 존재 13%; 치료를 받은 환자(150명) 중 ECOG PS 0 (53%), 1 (45%), 또는 2 (3%). BPd 군에서는 100%의 환자가 이전에 면역조절제 치료(레날리도마이드, 탈리도마이드)를 받았고, 90%의 환자가 이전에 프로테아좀 억제제 치료(보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉)를 받았으며, 25%의 환자가 이전에 항-CD38 치료(다라투무맙, 이사툭시맙)를 받았고, 64%의 환자가 이전에 자가 조혈모세포 이식(ASCT)을 받았다. 면역조절제 치료에 불응성인 환자는 82%, 프로테아좀 억제제 치료에 불응성인 환자는 26%, 항-CD38 치료에 불응성이 있는 환자는 23%였다.

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손을 병용 투여한 환자들은 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손 투여군과 비교하여 전체 집단에서 PFS가 통계적으로 유의미하게 개선되었다.

첫 번째 중간분석 시점의 유효성 결과(자료 마감일 2024년1월29일)는 표 12 및 그림 3, 4에 제시하였다.

표 12. DREAMM-8 시험의 유효성 결과

	이 약 + 포말리도마이드 및 덱사메타손 (BPd)[a] 155명	**보르테조밉 + 포말리도마이드 및 덱사메타손 (PVd)[a] 147명**
무진행 생존기간(PFS)[b]		
사건 환자 수(%)	62 (40)	80 (54)
중앙값(개월)(95% CI)[c,d,e]	NR (20.6, NR)	12.7 (9.1, 18.5)
위험비(HR)(95% CI)[f]	0.52 (0.37, 0.73)	
p-값[g]	<0.001	
12개월 PFS 비율(95% CI)[h]	71% (63, 78)	51% (42, 60)
전체 생존기간(OS)		

사건 환자 수(%)	49 (32)	56 (38)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	NR (33, NR)	NR (25.2, NR)
위험비(HR)(95% CI)[f]	0.77 (0.53, 1.14)	
12개월 OS 비율(95% CI)[h]	83% (76, 88)	76% (68, 82)
미세잔존질환(MRD) 음성률[b,i,j]		
환자 비율(95% CI)	23.9% (17.4, 31.4)	4.8% (1.9, 9.6)
반응지속기간(DOR)[b,k]		
반응 환자 수	120	106
반응 환자 수(%): 추적 관찰 진행 중[e]	66 (55)	33 (31)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	NR (24.9, NR)	17.5 (12.1, 26.4)
전체 반응률(ORR)[b,k,l], (95% CI)	77% (70, 83.7)	72% (64.1, 79.2)
엄격한 완전 반응(sCR), n(%)	14 (9)	4 (3)
완전 반응(CR), n(%)	48 (31)	20 (14)
아주 좋은 부분 반응(VGPR), n(%)	37 (24)	32 (22)
부분 반응(PR), n(%)	21 (14)	50 (34)
반응까지 걸린 시간(TTR) 중앙값(개월)(최소, 최대)[b]	1.07 (0.9, 9.3)	1.05 (0.7, 11.2)
최고 반응까지 걸린 시간 중앙값(개월)(최소, 최대)[b]	5.59 (0.9, 26.1)	2.5 (0.7, 25.7)
무진행 생존기간2(PFS2)[b]		
사건 환자 수(%)	56 (36)	73 (50)
중앙값(개월)(95% CI)[c]	NR (33, NR)	22.4 (13.8, NR)
위험비(HR)(95% CI)[f]	0.61 (0.43, 0.86)	

CI = 신뢰구간; NR = 도달하지 않음.

a 반응 환자만을 대상으로 하는 DOR을 제외한 유효성 결과는 배정된 모든 환자(ITT; intention-to-treat)를 대상으로 산출하였음.

b 반응은 IMWG 기준에 따른 IRC 평가에 기반함. PFS2는 무작위 배정 시점부터 새로운 항-골수종 치료의 시작 이후에 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의함.

c Brookmeyer 및 Crowley 방법에 따름.

d 추적 관찰 기간 중앙값 21.8개월.

e 자료마감일 기준(2024년1월29일).

f 층화 콕스 회귀 모델에 기반함.

g 층화 로그-순위 검정에 기반한 단측 p-값.

h 카플란-마이어 방법에 따름.

I 완전 반응 이상의 환자를 대상으로 함.

j 10^{-5} 임계값에서 NGS를 이용하여 평가함.

k 부분 반응 이상의 환자를 대상으로 함.

l ORR: sCR(엄격한 완전 반응)+CR(완전 반응)+VGPR(아주 좋은 부분 반응)+PR(부분 반응).

BPd 군의 무진행 생존기간(PFS)은 아래를 포함하여 사전에 지정된 모든 하위군에서 유지되었다:

고위험 세포유전자형 환자군[HR 0.57 (95% CI 0.34, 0.95); BPd의 PFS 중앙값 17.6개월, PVd의 PFS 중앙값 9.1개월], 레날리도마이드 불응 환자군[HR 0.45 (95% CI 0.31, 0.65); BPd 군의 PFS 중앙값 24개월, PVd 군의 PFS 중앙값 9.2개월] 또는 항-CD38 제제 불응 환자군[HR 0.65 (95% CI 0.36, 1.18); BPd 군의 PFS 중앙값 11.5개월, PVd 군의 PFS 중앙값 6.4개월].

그림 3. DREAMM-8 시험에서 IRC가 평가한 무진행 생존기간(PFS) 카플라-마이어 곡선

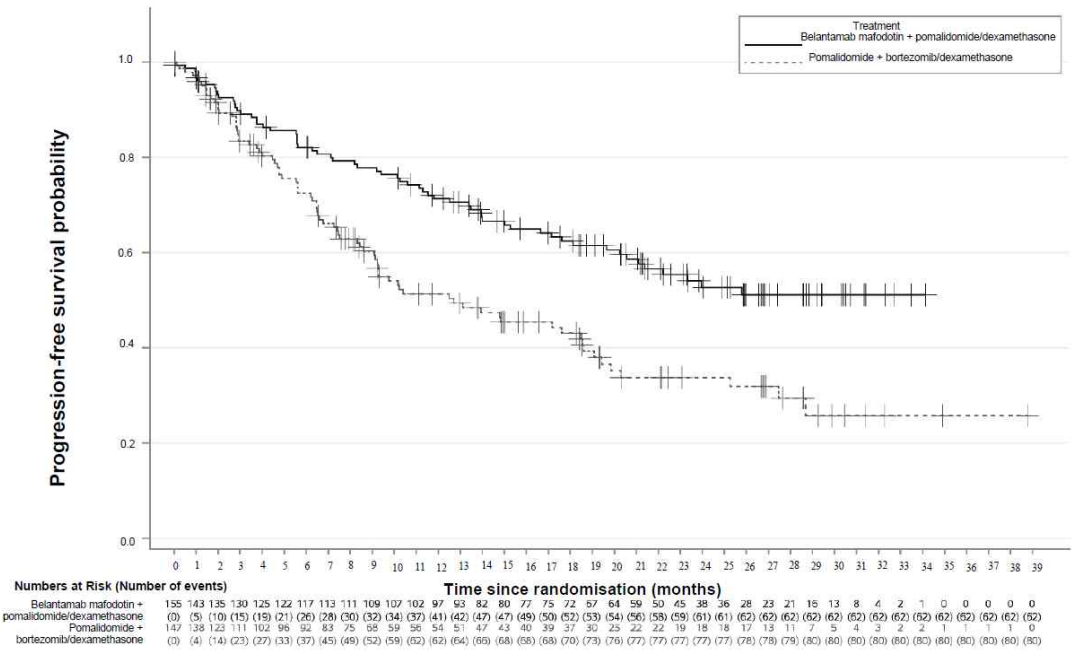
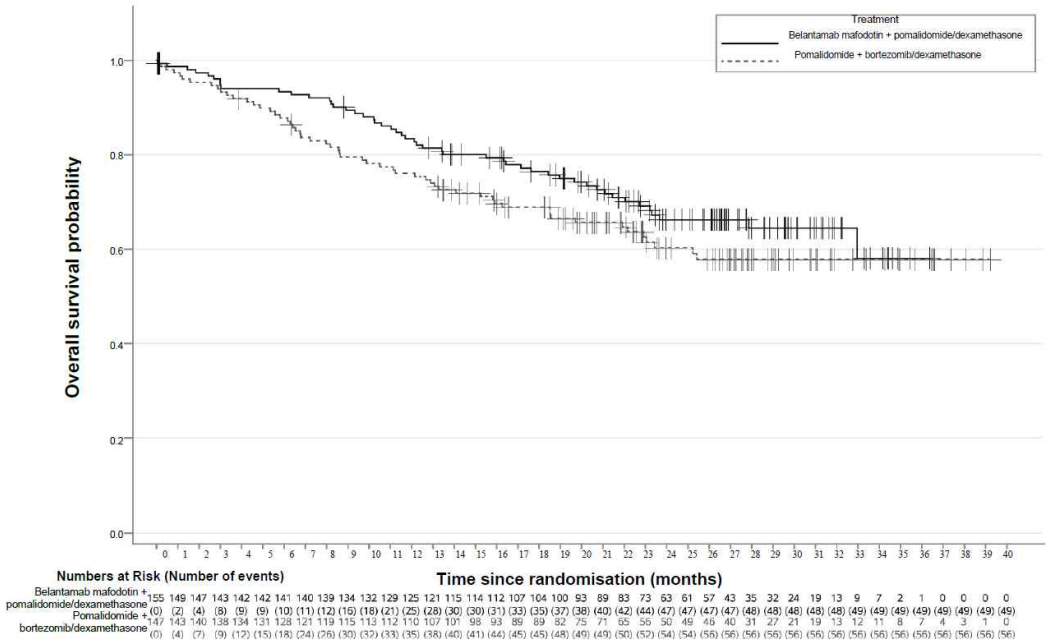


그림 4. DREAMM-8 시험의 전체 생존기간(OS) 카플라-마이어 곡선



BPd 군에서의 노출 기간 및 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 16.5개월(사분위간 범위: 0.92, 35.1개월), 22.4개월이었으며, PVd 군에서는 8.5개월(사분위간 범위: 0.26, 39.9개월), 20.5개월이었다.

임상 시험에서 투여 보류 및 용량 감량을 포함한 권장 투여 조절을 통해 이상반응을 관리하였고 환자가 치료를 지속할 수 있었다. 환자는 중앙값으로서 6회의 투여(사분위간 범위: 4, 10회)를 받았으며, 투여량 중앙값은 2 mg/kg(투여량 평균: 2 mg/kg) 이었으며, 투여 간격 중앙값은 8.7주(사분위간 범위: 5, 13주)였다.

첫 2등급 이상의 각막 검사 소견 이후 치료를 지속한 환자는 이후 중앙값으로서 5회(범위: 1 - 21회)의 추가 투여를 받았으며, 88%(106/120명)가 부분 반응 이상을 보였다.

DREAMM-8 시험에서 관찰된 이 약에 대한 노출이 표 13에 제시되었다.

표 13. DREAMM-8 시험에서 이 약에 대한 노출

구분		시간 간격			
		0 - ≤6 개월	**>6 - ≤12 개월**	**>12 개월**	**전체**
환자 수		150	104	77	150
환자 별 주사 투여 수	평균	3.8	2.3	3.7	7.3
	중앙값 (IQR)	4 (3, 5)	2 (1, 3)	3 (1, 5)	6 (4, 10)
총 투여 수		570	242	286	1098
투여 용량 수준 별 투여 횟수(%)	2.5 mg/kg	151 (26)	-	-	151 (14)
	1.9 mg/kg	415 (73)	235 (97)	267 (93)	917 (84)
	1.4 mg/kg	4 (<1)	7 (3)	19 (7)	30 (3)
환자별 투여 간격(주)[a]	N	129	79	77	142
	평균	5.3	11.9	14.2	9.5
	중앙값 (IQR)	4.1 (4, 5)	11.8 (5, 16)	14.1 (10, 18)	8.7 (5, 13)

IQR = 사분위 범위.

a 0 - ≤6개월, 6 - ≤12개월, >12개월의 간격은 일 수 또는 일 수를 개월로 변환하여 계산되었다.

15.6. 비임상 정보

1) 발암성 및 변이원성

이 약은 사람 림프구에서의 체외 소핵 시험에서 유전독성을 보였으며, 이는 이수성을 유발하는 cys-mcMMAF 매개 미세소관 파괴의 약리학적 효과와 일치한다.

이 약의 발암성 시험, 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

2) 생식 독성

생식 또는 발생 독성에 대한 이 약의 잠재적 영향을 평가하기 위한 동물 시험은 하지 않았다. 이 약의 작용 기전은 세포 분열이 활발한 세포를 사멸시키는 것으로, 발생 중인 배아에 영향을 줄 가능성이 있으며, 암컷 생식 세포에서의 이수성 유발을 통해 유전적 변화를 야기할 가능성도 있다.

수컷 및 암컷의 생식 기관에 미치는 영향은 임상 용량의 약 4배 노출에 해당하는 10 mg/kg 이상 용량에서 관찰되었다. 3주간 주 1회 투여 후 랫드의 난소에서 황체화된 비배란성 난포가 관찰되었다. 랫드에서 반복 투여 후 수컷 랫드에서는 비가역적인 정세관의 현저한 변성 또는 위축 등이 관찰되었으며, 이는 투여 중단 후에도 일반적으로 회복되지 않았다.

3) 동물 독성 및/또는 약리작용

랫드와 원숭이에게 임상 권장 용량(2.5 mg/kg)과 유사한 노출에서 벨란타맙마포도틴과 직접 관련된 주요 이상 소견으로 간세포 괴사를 동반할 수 있는 간효소 수치 상승이 각 ≥ 10 mg/kg(랫드) 및 ≥ 3 mg/kg(원숭이)에서, 그리고 폐 내 호산구성 물질과 관련된 폐포 대식세포 증가가 ≥ 3 mg/kg(랫드)에서 관찰되었다. 동물에서 관찰된 대부분의 소견은 세포독성 약물 복합체와 관련이 있었으며, 랫드의 고환 및 폐에서 관찰된 조직병리학적 변화는 비가역적이었다.

랫드와 토끼에서 각막 상피의 단일 세포 괴사 및/또는 각막 상피 세포의 유사분열 증가가 관찰되었다. 토끼에서는 표층 혼탁 및 혈관신생과 연관된 각막 실질의 염증이 관찰되었다. 벨란타맙마포도틴은 세포막의 BCMA 수용체 발현과 무관한 기전을 통해 체내 전신 세포에 흡수되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관
사용기간: (브렌랩주100mg) 제조일로부터 48개월
(브렌랩주70mg) 제조일로부터 18개월

○ 제조원

수입자 : (주)글락소스미스클라인, 대한민국, 서울특별시 용산구 한강대로 92
일부공정위탁제조(제조의뢰자) : GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 아일랜드, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 재발 또는 불응성 다발골수종 치료제 희귀의약품 신약의 안전성·유효성에 대한 자문

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'25.3.6.				
보완요청 일자	(1차)'25.6.13. (2차)'25.12.4.	(1차)'25.6.11.	(1차)'25.6.11. (2차)'25.12.3.	'25.6.24.	(1차)'25.6.13. (2차)'25.12.4.
보완접수 일자	(1차)'25.9.26. (2차)'25.12.15.	(1차)'25.9.26.	(1차)'25.9.26. (2차)'25.12.15.	'25.8.25	(1차)'25.9.26. (2차)'25.12.15.
최종처리 일자	'25.12.22.	'25.12.19.	'25.12.19.	'25.9.24.	'25.12.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

I. 신약(유전자재조합의약품 및 세포배양의약품) - 1. 유전자재조합의약품(희귀의약품)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

• 신청 적응증은 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법과 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법으로써 1차 이상의 치료를 받은 다발골수종 치료로, 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환 치료제로써 기존 치료법 대비 유효성이 개선되었음을 입증하여 신속심사 대상 의약품으로 지정되었음

* 참고 : 1) 희귀의약품 지정 (의약품정책과-38호(2025.2.7.), 개발단계 희귀의약품 연번 61) 2) 우선심사 대상 지정 (혁신제품심사팀-11호(2025.1.31.))

• 벨란타맙 마포도틴은 세포 독성 물질인 말레이미도카프로일 모노메틸 아우리스타틴 F (mcMMAF)와 결합된 인간화 IgG1 카파 단클론 항체로써, 세포 표면 BCMA에 결합 후 빠르게 내재화되어 암세포 내에서 세포 독성 물질(cys-mcMMAF)을 방출하여 미세소판 망을 파괴하고 세포 주기 정지 및 세포 사멸을 유도하여 다발골수종을 치료하는 약리작용 기전을 가지고 있음. 1차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 허가 신청을 뒷받침하기 위한 핵심 3상 임상시험 2편의 결과를 제출하였음

- 핵심 3상 임상시험 2편(DREAMM-7과 DREAMM-8)은 다국가, 다기관에서 수행 중인 공개, 무작위배정 시험으로 1차 유효성 평가변수로 독립적인 평가위원회(IRC)에 의해 IMWG2016 기준에 따라 평가된 PFS(무진행 생존기간)를 설정하였으며, 각각 2023.10.2.일(DREAMM-7)과 2024.1.29.일(DREAMM-8)을 자료 마감시점으로 분석한 결과를 제출하였음

- 2편의 핵심 3상 임상시험 보고서는 중간분석 보고서이나, 1차 유효성 평가변수로 설정한 PFS 및 주요 2차 평가변수로 설정한 OS에서 통계적으로 유효한 결과를 얻었으며, 기존 치료제 대비 유효성이 개선되었음을 고려하였을 때 중간 분석결과로써 허가 가능할 것으로 판단됨

• 유효성 평가 결과는 각 시험 별 아래와 같음

(DREAMM-7)

- 21일 주기로 각 주기의 1일차에 2.5 mg/kg의 벨란타맙 마포도틴을 8주기 동안 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용 후 벨란타맙 마포도틴 단독으로 투여하는 요법에서, 1차 이상의 선행치료를 받은 다발골수종 환자를 대상으로 기존 치료제인 다라투무맙, 보르테조밉, 덱사메타손 병용요법 대비 1차 유효성 평가변수인 PFS(By IRC)에서 임상적 및 통계적 유의성을 보였음
  * BVd군의 PFS 중앙값 36.6개월(95% CI: 28.4개월, NR), DVd군의 PFS 중앙값 13.4개월 (95% CI: 11.1, 17.5개월)로 HR은 41%(95% CI: 31%, 53%)이었으며, p-값은 <0.00001이었음
- 연령(75세 초과), 인종(기타), 지역(동북아시아) 하위그룹의 HR 95% CI는 1을 포함하였음. 그러나 해당 하위그룹은 표본 크기가 작아 결론을 내리기에 충분하지 않음
- 주요 2차 유효성 평가변수인 OS는 중앙값이 확보되지 않았으나, HR이 1차 자료마감일 기준 57%, 2차 자료마감일 기준 58%로 기존 치료제 대비 통계적으로 개선된 결과를 보였음. 이 외에도 MRD 음성률, DoR, ORR 등 2차 유효성 평가변수에서도 벨란타맙 마포도틴에 유리한 결과를 보여 기존 치료제 대비 개선된 유효성을 보였다고 판단할 수 있음

(DREAMM-8)

- 28일 주기로 포말리도마이드 및 덱사메타손을 벨란타맙 마포도틴(C1D1 2.5 mg/kg, C2+ 1.9 mg/kg)과 병용하는 요법에서, 레날리도마이드를 포함하여 1차 이상의 선행치료를 받은 다발골수종 환자를 대상으로 기존 치료제인 보르테조밉, 포말리도마이드, 덱사메타손 병용요법 대비 1차 유효성 평가변수인 PFS(By IRC)에서 통계적 유의성을 보였음
  * BPd군의 PFS 중앙값 미도달하였으나, PVd군 대비 HR은 52%(95% CI: 37%, 73%) 이었으며, p-값은 <0.001이었음

- 연령(65 - 75세 미만), 지역(기타 지역), 선행치료(항-CD38 노출 또는 불응/3가지 치료(PI, IMiD, 항-CD38)/2가지 치료(레날리도마이드 및 항-CD38)), 기저 EMD 환자, 하위그룹의 HR 95% CI는 1을 포함하였음. 그러나 해당 하위 그룹은 표본 크기가 작아 결론을 내리기에 충분하지 않음
- 주요 2차 유효성 평가변수인 OS는 중앙값이 확보되지 않았으나, HR이 77%로 기존 치료제 대비 통계적으로 개선된 결과를 보였음. 이 외에도 MRD 음성률, DoR, ORR 등 2차 유효성 평가변수에서도 벨란타맙 마포도틴에 유리한 결과를 보여 기존 치료제 대비 개선된 유효성을 보였다고 판단할 수 있음

• 안전성 평가 결과는,

- 벨란타맙 마포도틴을 투여받은 모든 환자(DREAMM-7: 100%, DREAMM-8: >99%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 주로 안과 장애 및 감염 및 기생충 감염, 혈액 및 림프계 장애 (SOC)이었음
- 이 약과 보르테조밉과 덱사메타손을 병용한 DREAMM-7 임상시험에서 흔하게(20% 이상) 발생한 이상반응(선호 용어(PT))은 시력저하, 혈소판 감소증, 각막 검사 소견, 둔화된 시야, 눈 건조, 신경병증, 광선 공포증, 눈 이물감, 눈 자극, 설사, 눈 통증, COVID-19, 폐렴, 백내장, 상기도 감염이었으며, 이는 발생율 순으로 나열한 것으로 안과 검사를 통해 확인된 시력저하, 각막 검사 소견 등 안구 관련 이상 반응이 매우 높은 빈도로 발생하였으며, 이어 혈소판 감소증, COVID-19/폐렴 등의 감염과 관련된 이상반응, 신경병증도 높은 비율로 발생함을 알 수 있었음.
  · 안구 관련 이상반응, 혈소판 감소증, 감염은 약물 관련 이상반응으로, 허가사항 중 '사용상의 주의사항'의 경고, 이상반응, 일반적 주의항 등에 해당 이상반응에 관한 정보를 상세하게 작성하여 경각심을 불러일으킬 수 있도록 하였음
  · 허가사항의 '용법·용량'에는 이 약 치료 중 안구 관련 이상반응과 혈소판감소증, 주입 관련 반응 관리를 위한 투여 조절이 반영되었음
- 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용한 DREAMM-8 임상시험은 시력 저하, 각막 검사 소견, 둔화된 시야, 중성구 감소증, 눈 이물감, 눈 건조, 혈소판 감소증, 눈 자극, 광선 공포증, 폐렴, COVID-19, 눈 통증, 상기도 감염, 백내장, 피로, 빈혈, 설사 순으로 빈번하게 발생하여 DREAMM-7과 유사한 양상을 보였음
- 3등급 또는 4등급 TEAE 발생률은 각 핵심 3상시험에서 벨란타맙 마포도틴을 투여 받은 환자에서 그 발생비율이 높아(DREAMM-7: 95%, DREAMM-8: 91%), 이상반응이 강도가 높았으며, 감염, 혈소판 감소증, 안구 관련 이상반응에서도 3등급 이상의 이상반응 발생 비율이 높았음. 이상반응으로 인한 투여 조절은 빈도도 DREAMM-7 98%, DREAMM-8 95%로 매우 높았음. 안과 이상 사례(CTCAE 또는 KVA scale)로 인한 투여 조절은 각 83%, 84%로 보완을 통해 안과 이상 사례로 투여 조절이 필요했던 환자에서도 유효성이 일관되게 유지됨을 확인하였음
- 이 약의 기전으로 인해 안구 이상반응 발생 비율이 매우 높게 발생하며, 대부분의 환자에서 투여 조절이 필요한 점, 논문 등을 통해 각막 실질 침범, 감염성 각막 궤양 등의 보고가 있어 유효성이 안전성을 상회하는지, 유효성이 안전성을 상회한다면 환자의 안전을 위해 추가적으로 마련되어야 하는 조치에 무엇이 있는지에 대하여 전문가 자문 및 중앙약사심의위원회가 개최되었으며 두 회의를 통해 유효성이 안전성을 상회함을 확인하였으며, 추가적 조치에 대한 사항이 논의되었음
- 전문가 자문('25.11.4.) 및 중앙약사심의위원회('25.11.26.) 의견에 따라, 신청자는 허가 사항 강화(이 약 투여 동안 이 약 투약 전 안과 검사, 각막 하부 신경총 변화로 인한 이상사례 발생 시 처리방법 등), 위해성 관리계획 강화(안과 전문의와의 협진, 안과 전문의용 체크리스트, 각막 전문의의 진료가 필요한 시점 등)를 통해 이 약으로 인한 안과 이상반응 등의 악화를 방지할 수 있도록 추가적 조치를 취하였음
- 눈의 세포가 빠르게 분화한다는 특성을 고려하였을 때, 안과 이상사례는 신청인이 제안한 이 약 투여 전 매 주기 안과 전문의 검진, 투여 조절(투여 보류, 용량 감량, 영구 중단) 등을 통해 적절히 회복될 수 있으며, 표준치료 대비 PFS, OS의 연장이 확인되었으므로 이 약의 허가는 적절한 것으로 판단됨

[약어 및 정의]

- ADC: 항체-약물 복합체
- AutoSCT: 동종 줄기세포 이식
- BAFF: B세포 활성화 인자
- BCMA: B세포 성숙항원
- BPd: 벨란타맙마포도틴, 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용
- BVd: 벨란타맙마포도틴, 보르테조밉 및 덱사메타손 병용
- CAR-T 요법: 키메라 항원 수용체 T세포 요법
- CD38: 분화 클러스터 38
- CI: 신뢰구간
- CMC: 화학, 제조 및 품질관리
- COVID-19: 코로나바이러스 감염증
- CTCAE: 이상사례에 대한 공통 용어 기준
- cys-mcMMAF: 시스테인 말레이미도카프로일 모노메틸 아우리스타틴 F
- DoR: 반응기간
- DVd: 다라투무맙, 보르테조밉 및 덱사메타손 병용
- ECOG: 미동부종양학협력그룹
- EMD: 골수 외 질환
- HR: 위험비
- ICD: 면역원성 세포 사멸
- IgG1: 면역글로불린 G1
- IMiD: 면역 조절제
- IMWG: 국제 골수종 재단의 워킹 그룹
- IRC: 독립적인 평가위원회
- IV: 정맥주사
- KVA: 각막병증 시력
- mAb: 단클론 항체
- MoA: 작용기전
- MRD: 미세 잔존 질환
- NCCN: 미국종합암네트워크
- ORR: 전체 반응률
- OS: 전체 생존 기간
- PFS: 무진행 생존 기간
- PI: 프로테아좀 억제제
- PK: 약동학
- PT: 선호 용어
- PVd: 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손 병용
- RRMM: 재발 및 불응성 다발골수종
- SoC: 표준요법

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : B세포 성숙항원(BCMA) 표적 항체-약물복합체(ADC)로, 골수종 세포표면 BCMA에 결합하여,

  ① 세포독성물질 cys-mcMMAF를 세포내로 빠르게 유입시켜 미세소관망 파괴, 세포사멸 유도

  ② 항체의존성 세포독성과 식세포 작용을 통해 종양세포 사멸

1.2. 기원 및 개발경위

(1) 다발골수종(MM, Multiple Myeloma)의 치료 표적으로서의 BCMA

MM의 진행 경로는 비균질적이라서 치료 시작 전에 공존하던 여러 MM 세포의 아클론이 시간이 지남에 따라 우위를 차지하기 위해 경쟁하여 약물 내성 클론의 진화를 초래함[Laubach, 2014]. 따라서 질병 생물학의 지속적인 변화로 인해 RRMM 환자의 이전 요법에 대한 약물 내성이 나타나며, 이 경우 더 많은 비율의 악성 세포가 시간이 지남에 따라 더 공격적이고 매우 활발하게 증식하는 표현형을 발현함[Anderson, 2008]. 이상적인 MM 세포 표적은 비악성 세포에 비해 MM 세포에서 매우 선택적이고 풍부하게 발현되어야 함. B세포 성숙 항원(BCMA, B-cell maturation antigen; 종양 괴사 인자 수용체 상위군 구성원 17이라고도 함)은 정상 및 악성 후기 B세포에서 발현되는 세포 표면수용체임[Tai, 2015]. BCMA는 천연 리간드인 증식 유도 리간드 및 B세포 활성화 인자(BAFF)에 결합하여 골수 형질 세포의 생존을 촉진함. BCMA는 MM의 악성 형질세포에서 광범위하게 발현되며, 기타 B세포 악성 종양에서는 덜 발현됨. 이러한 BCMA의 제한적인 발현 프로파일로 인해 BCMA는 비표적 효과의 가능성이 제한적인 이상적인 치료 표적이 됨. BCMA는 MM 세포에 의한 생존 분자의 상향 조절과 약물 내성의 상향 조절에 중요한 역할을 함[Tai, 2015]. 또한 높은 BCMA 혈청 수치는 일반적으로 MM 환자의 요법 및 OS 결과에 대한 양호하지 않은 반응과 관련이 있음[Sanchez, 2012]. 전임상 MM 시험과 키메릭 항원 수용체 T 세포요법 및 이중 특이성 항체를 포함한 새로운 면역 요법을 이용한 임상시험에서 BCMA는 치료 표적으로 검증되었음[Cho, 2018]

(2) MM에서의 벨란타맙 마포도틴에 대한 이론적 근거

벨란타맙마포도틴은 BCMA에 특이적으로 결합하고 증식 유도 리간드 및 B세포 활성화 인자와 경합하는 탈푸코실화 인간화 IgG1로 이루어진 ADC임[Tai, 2014]. BCMA 표적 mAb는 단백질분해 효소 저항성 말레이미도카프로일 링커(linker)를 통해 세포 독성 미세소관 저해제인 모노메틸아우리스타틴 F(MMAF, monomethyl auristatin F)에 결합함

벨란타맙마포도틴은 BCMA에 결합하고 cys-mcMMAF를 BCMA 발현 MM 세포에 전달하는 것을 비롯한 다중 모형 기전(multi-modal mechanism)을 통해 MM 세포를 사멸시키고 이를 통해 세포자멸사를 유도하고 항체 의존 세포성 세포독성 및 항체 의존 세포성 포식작용을 강화하며 ICD를 특징으로 하는 표지자의 방출을 유도함[Tai, 2014; Montes de Oca, 2019]. 수지상 세포가 ICD가 진행 중인 종양세포에 노출되면 항원 특이적 T세포 반응이 나타나며, MM에 대한 면역원성 반응이 강화될 것으로 예상됨. 항 BCMA 치료 전략은 RRMM 관리의 주류로서 급격하게 발전해 나갈 것으로 예상됨. BCMA 표적 요법(예: 벨란타맙 마포도틴)을 MoA가 상이한 다른 요법과 병용하는 것은 재발되거나 SoC에 대해 불응성이 된 MM 환자에서 탐색해볼 매력적인 옵션임. 이러한 약물과의 병용은 심도 있고 오래 지속되는 반응으로 해석될 수 있는 상가효과나 잠재적 상승효과를 유도할 수도 있음. 많은 현행 항 BCMA 요법은 치료를 받기 전에 사전 약물 치료 및/또는 입원이 필요하며 중대한 안전성 검토 항목과 관련이 있음. 벨란타맙마포도틴은 이러한 기존 요법에 대한 유의한 개선을 제공함. 또한 벨란타맙마포도틴은 30 분의 짧은 외래 환자 주입 시간과 편리한 투여 일정을 제공하며 환자는 삶의 질과 일상 활동을 유지할 수 있음. 마지막으로 벨란타맙마포도틴은 사이토카인 방출 증후군을 방지하기 위한 전신 사전 투약이나 주입 후 모니터링이 필요하지 않은 유일한 항 BCMA 요법으로, 대부분의 MM 요법에 비해 진료 이용 비용을 최소화하여 궁극적으로 환자에 대한 질병 부담을 덜어줄 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

(1) 다발골수종

다발골수종(MM, Multiple Myeloma)은 난치성 악성 클론 형질 세포 장애로, 전 세계적으로 전체 혈액암의 10%를 차지함[Rajkumar, 2016; Bobin, 2020; Durer, 2020]. 미국과 유럽에서는 MM이 두 번째로 흔한 혈액학적 악성 종양으로, 전체 암의 1.8%를 차지함[Durer, 2020; SEER, 2022]. 2022년에는 전 세계적으로 187,779건의 새로운 MM 증례와 121,388건의 관련된 사망이 발생했음[Ferlay, 2024]. 2022년 유럽에서 진단된 새로운 MM 증례 수는 북유럽의 9,995건부터 서유럽의 16,292건(유럽 합계: 50,092건)에 이르기까지 다양했으며, 연령 표준화 발병률은 100,000인 년당 2.8명이었음[Ferlay, 2024]. GLOBOCAN 추정에 따르면 유럽에서 MM의 5년 유병률은 인구 100,000명 당 20.0명으로, 약 149,000명이 MM을 앓고 있는 것으로 추정됨

(2) 현행 요법 및 충족되지 않은 의학적 요구

현재 MM에 대해 PI, 면역 조절제, 다양한 항원을 표적으로 하는 mAb, 스테로이드, 알킬화제, 선택적 핵 외 수송 억제제 등을 포함하여 여러 다양한 계열의 승인된 약물이 있으며, 이는 이제, 삼제 또는 심지어 사제 요법으로 병용될 수 있고 고용량의 화학요법인 AutoSCT 구제 요법과의 병용 여부와 관계없이 사용될 수 있음[Moreau, 2021]. 또한 키메라 항원 수용체 T세포 및 이중특이성 항체 기반 치료와 같은 더욱 진보된 표적 요법도 최근 몇 년 동안 치료법에 추가되었음. MM의 초기 치료와 재발성 질환의 치료를 위해 몇 가지 치료 옵션을 이용할 수 있음. 이러한 환경에서 임상시험을 통해 다양한 요법의 조합이 연구되었음[Mikhael, 2019; Dimopoulos, 2021; Moreau, 2021; NCCN, 2022]. 그럼에도 다음과 같은 이유로, 특히 이전에 1차수 이상의 요법을 받았고 PI, 레날리도마이드 및 항-CD38 항체와 같은 표준 제제에 노출되었거나 불응성인 환자 수가 증가하고 있는 상황에서 추가적인 치료 옵션으로 치료 범위 확장의 필요성은 여전히 남아 있음. 또한 RRMM의 치료는 여러 환자 관련 인자(예: 연령, ECOG 수행 능력, 동반 이환, 환자 선호도), 치료 관련 인자(예: 특정 요법에 대한 이전 노출 및 불응성, 이전 요법에 대한 깊이 및 DoR, 이전 요법에서의 독성) 및 질병 관련 인자(예: 세포 유전적 위해성 상태, EMD 유무, 재발 특성[생화학적 vs. 임상적])에 기반하여 개별화하여야 하는 복잡한 치료임[Durer, 2020; Raab, 2023]. 뿐만 아니라, CAR-T 요법도 이제 2차 및 3차수에서 승인되었음. 또한 일부 이중특이성 약물도 현재 4차수 이상의 요법을 받은 환자에게 승인되어 있음. 또한 사이토카인 방출 증후군 및 신경독성과 같은 적격성, 접근성, 공급 및 안전성 검토 항목과 CAR-T 요법과 함께 나타나는 조기 생존 저하도 실제 환경에서 세포 요법을 사용하기 위해 해결해야 할 과제임. 이용가능할 경우, 벨란타맙마포도틴은 실행가능한 기성(off-the-shelf) 항 BCMA 옵션으로 3차 진료를 받을 필요가 없으며 특히 CAR-T 요법의 부작용을 견딜 수 없는 환자와 CAR-T 요법을 기다리거나 이용할 수 없는 환자에게 특히 유용할 수 있음. 또한 임상시험에 참여하지 않은 상태에서 벨란타맙마포도틴으로 치료받은 환자에 대한 실제 시험에서 임상시험 결과와 유사한 결과가 달성되었다는 점에도 주목할 필요가 있음[Hultcrantz, 2021;Alegre, 2023]

지난 수년 동안 치료 옵션의 가용성과 개선된 생존 결과에도 불구하고 대부분 환자에서 여전히 재발하고 있으며, 결국 기존 요법에 대한 내성이 발생함[Verelst, 2018]. 각 치료 차수마다 관해 기간이 크게 감소하므로 이용가능한 요법의 주요 계열에 불응성을 보이는 환자들은 예후가 매우 좋지 않고 치료 옵션이 제한적임[Kumar, 2017;Costa, 2022]. MM의 약물 내성 발생은 비균질적 진행 경로와 질병 생물학의 지속적인 변화에 기인할 수 있으며, 이 경우 더 많은 비율의 악성 세포가 시간이 지남에 따라 더 공격적이고 매우 활발하게 증식하는 표현형을 발현함[Anderson, 2008; Furukawa, 2020]. MM 세포를 표적으로 하면서 면역원성 반응을 유도하는 다중 모형 MoA를 갖춘 요법은 MM에서 약물 내성의 발생을 감소시킬 것으로 예상됨(m2.7.3,5 항).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 벨란타맙 마포도틴을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음:
  - 보르테조밉, 덱사메타손 병용: 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소, 눈 관련 AE(시야흐림, 안구 건조, 광선공포증, 눈 이물감, 눈 자극, 눈 통증, 백내장), 설사, 말초 감각 신경병증, 말초 신경병증, COVID-19, 상기도 감염 등이 있음
  - 포말리도마이드, 덱사메타손 병용: 눈 관련 AE(시야 흐림, 안구 건조, 눈 이물감, 눈 자극, 광선공포증, 눈 통증, 백내장, 각막 내피 미세 낭종, 점상 각막염, 시력 저하), 중성구감소증 및 중성구 수 감소, 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소, COVID-19, 상기도감염, 피로, 폐렴, 설사, 빈혈 등이 있음
- 중요한 규명된 위해성으로 시력 변화를 초래할 수 있는 각막 검사 결과(각막 병증 포함)를 설정하였으며, RMP 및 허가사항 중 AE 발생 시의 투여 조절을 위하여 용법용량 및 이상사례 정보 제공을 위해 사용상 주의사항에 반영하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(개발단계 희귀의약품 연번 61, 2025.2.7.)
- 우선심사 대상 지정(GIFT 25호, 2025.1.31.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 벨란타맙마포도틴(숙주: CHO DG44 fut8-/- 벡터: CXK051, CXK055)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산삼나트륨이수화물, 시트르산수화물, 트레할로스이수화물, 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-70℃±10℃ -40℃±5℃	EVA bag	적합
가속	-20℃±5℃		제출
가혹	5℃±3℃		제출
	25±2℃/60±5%RH		
	40±2℃/75±5%RH		
	광(ICH, 1.8M lux·hr)		
	동결/해동		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 :

- 100mg : 밀봉용기, 2~8℃ 보관, 제조일로부터 48개월

- 70mg : 밀봉용기, 2~8℃ 보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합
가속	30±2℃/75±5%		제출
가혹	-20±5℃		제출
	40±2℃/75±5%		
	교차보관 (-20℃ → 30℃→ 5℃)		제출
	광안정성(ICH)		
	동결/해동		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.
- 벨란타맙마포도틴은 MM 치료와 관련하여 인간에게 벨란타맙 마포도틴 투여를 뒷받침하기 위한 비임상 독성시험의 표적 프로그램을 수행하였음. 이 독성 프로그램은 ICH S9 및 ICH S9 Q&A[ICH, 2016] 가이드라인에서 제공된 지침에 따라, ICH S6(R1) 가이드라인에 대한 적절한 고려와 결합된 치료법의 특정 특성을 고려하여 설계되어, 일반적으로 소분자에 대해 수행되는 시험 중 대다수는 이 개발과는 관련이 없는 것으로 간주되었음.

  [참고] ICH S6: preclinical safety evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals

  ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer Pharmaceuticals

- 벨란타맙 마포도틴의 인간 IV 투여를 뒷받침하기 위해 수행된 비임상 독성시험은, 위스타한 랫트 및 시노몰구스 원숭이 대상 단회투여 독성시험, 최대 13주까지 IV 투여 후 최대 12주까지 회복기간 포함 반복투여 독성시험으로 구성되었음.
- 추가로 시노몰구스원숭이 대상 최대 13주간, SD 랫트 및 시노몰구스 원숭이 대상 5일간 GSK2857914와 cys-mcMMAF(SGD 1362로 지정됨)에 대한 독성시험을 실시하였음.
- 위스타한 랫트 및 시노몰구스 원숭이 대상 단회 및 반복투여 독성시험의 일부로 면역반응, 수컷과 암컷 수태능(조직학적 평가만 해당), 국소 내성에 대해 벨란타맙마포도틴 관련 효과를 조사했음. 이 외 인체 조직과 벨란타맙마포도틴의 생체외 조직교차 반응성 시험, 인체 말초혈액 단핵세포(PBMC, Peripheral blood mononuclear cells)에서 사이토카인 방출 유도 가능성 시험관내 평가, 벨란타맙마포도틴 및 cys-mcMMAF에 대한 안구 독성 및 유전 독성을 조사하는 시험관내(in vitro) 및 생체내(in vivo) 시험을 수행하였음.
- 반복투여 독성시험으로 시노몰구스 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴, cys-mcMMAF 및 GSK2857914의 호흡기 및/또는 심혈관계에 미치는 잠재적 영향 평가도 수행되었음
- 불순물에 대한 논의와 비임상시험에 사용된 것과 비교한 시판용 제안 DS/DP의 동등성 평가도 수행되었음. 벨란타맙마포도틴이 면역독성 야기 가능성은 비임상 및 임상자료와 예상 약리학에 기반하여 평가했고, 면역원성은 독성학시험에서 정례적으로 평가했음.
- 모든 확정시험은 GLP(비임상시험관리기준, Good Laboratory Practice) 규정을 준수하는 OECD 시험 가이드라인에 따라 OECD 회원국에서 실시했음. 이 외 적합한 용량 수준을 확립하기 위해 수행된 시험은 GLP 규정의 일반 원칙에 따라 실시되었음

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종/계통	투여 방법	시험물질	용량	투여기간	GLP
단회 투여 독성 시험	랫트 위스타한	IV, 볼루스	ADC	10, 30, 100	단회	×
	원숭이시노몰구스	IV, 볼루스	ADC	3, 10, 30	단회	×
	랫트 스프 래그 다울리	IV, 볼루스	cys-mcMMAF	2.5, 10, 17.5, 25	단회	×
	원숭이시노몰구스	IV, 볼루스	cys-mcMMAF	1, 3, 6,10	단회	○
참고: IV=Intravenous, 정맥내. ADC= 벨란타맙마포도틴(GSK2857916). cys-mcMMAF=단백 분해 효소 내성 말레이미도카프로일(mc, maleimidocaproyl) 링커에 의해 시스테인에 결합된 미세소관 억제제 MMAF[벨란타맙마포도틴에서 방출된 활성 세포독성 부분].						
반복투여 독성 시험 (중추연구)	랫트 위스타한	IV	ADC	3, 10, 30	3주 주 1회	○
	랫트 위스타한	IV	ADC	3, 10, 30	13주 3주 마다	○
	원숭이시노몰구스	IV 볼루스	ADC	1, 3, 10	3주 주 1회	○
	원숭이 시노몰구스	IV 볼루스	ADC	1, 3, 10	13주주 1회	○
	랫트 스프래그 다울리	IV 볼루스	cys-mcMMAF	1, 5, 10 mg/ kg/ day	5일	○
	원숭이시노몰구스	IV 볼루스	cys-mcMMAF	0.5, 2, 5 mg/ kg/ day	5일	○

시험 종류	종/계통	투여 방법	시험물질	용량	투여기간	GLP
	원숭이 시노몰구스	IV 볼루스	MAB	10, 30, 100	4주 주 1회	○
	원숭이시노몰구스	SC, IV 볼루스	MAB	2, 10, 40	13주주 1회	○
참고: IV= intravenous, 정맥내; 형태: ADC=벨란타맙마포도틴(GSK2857916). cys-mcMMAF=단백 분해 효소 내성 말레이미도카프로일(mc, maleimidocaproyl) 링커에 의해 시스테인에 결합된 미세소관 억제제 MMAF[벨란타맙 마포도틴에서 방출된 활성 세포 독성 부분]. MAB=GSK2857914, 비결합 탈푸코실화 mAb(항-BCMA 모항체).						
유전 독성	**복귀 돌연변이 시험**					
	살모넬라티피무륨, E.coli	시험관내	cys-mcMMAF	50~ 5000 mg/ plate	NA	○
	L5178Y TK± 세포	시험관내	cys-mcMMAF	0.475~ 16.9mg/ mLb	NA	○
	소핵 시험					
	인간 말초 혈액 림프구	시험관내	ADC	577 mg/ mLc	NA	×
	랫트 (SD)	IV, 볼루스	cys-mcMMAF	10, 17.5, 25	단회	○
참고: IV= Intravenous, 정맥내, NA= Not applicable, 해당없음; SD= Sprague-Dawley, 스프래그다울리, ADC= 벨란타맙마포도틴(GSK2857916). cys-mcMMAF= 단백분해효소 내성 말레이 미도카프로일(mc) 링커에 의해 시스테인에 결합된 미세소관 억제제 MMAF[벨란타맙마포도틴에서 방출된 활성 세포독성 부분].						
생식 발생 독성	ICH S9에 따라 생식 및 발달 독성 연구는 진행성 암 환자를 치료하기 위한 치료법에 필수적인 것으로 간주되지 않으므로 수행되지 않았음					
발암성	ICH S9에 따라 진행성 암 환자를 치료하기 위한 치료법에 대한 발암성 연구는 보장되지 않으며 수행되지 않았음.					
기타 독성 시험	**사이토카인 방출 평가**					
	인간 PBMC 및 NCI H929 세포주	생체외/시험관내	MAB	0.1~10mg/mL	NA	×
	세포독성 평가/농도 범위 결정/전사체 분석					
	인간 HCEC, RPTEC	시험관내	ADC, MAB	최대 577 mg/ mL	NA	×
	인간 HCEC	시험관내	ADC, MAB	최대 100 mg/ mL	NA	×
	인간 HCEC, RPTEC	시험관내	cys-mcMMAF	최대 100 mg/ mL	NA	×
		시험관내	cys-mcMMAF, MMAE	최대 50 mg/ mL	NA	×
	인간 HCEC	시험관내	ADC, MAB	최대 100 mg/ mL	NA	×
	인간 HCEC, RPTEC	시험관내	ADC	최대 100 mg/ mL	NA	×
		시험관내	MAB	최대 10 mg/mL	NA	×
	인간 HCEC	시험관내	ADC, MAB	최대 100 mg /mL	NA	×
	내약성 및 안구 독성					
	토끼 (NZW)	IV, 볼루스	ADC	15, 30	최대 4주a	×
	토끼 (DB)	IV, 볼루스	ADC	15, 30	최대 7주b	×
	조직 교차 반응성					
	인간 세포주 및 인간/ 시노몰구스 원숭이 조직	생체외	ADC, MAB	최대 10 mg/ mL	NA	×
	인간, 조직	생체외	ADC	2.5, 5, 10 mg/ mL	NA	○
참고: DB= Dutch Belted, 더치벨트; HCEC= Human corneal epithelial cell, 인간 각막 상피세포; IV= Intravenous, 정맥내;						

시험 종류	종/계통	투여 방법	시험물질	용량	투여기간	GLP
NA= Not applicable, 해당없음; NZW= New Zealand White, 뉴질랜드 화이트; PBMC= Peripheral blood mononuclear cell, 말초 혈액 단핵세포; RPTEC= Renal proximal tubule epithelial cell, 신장 근위 세뇨관 상피세포 형태: ADC = 벨란타맙마포도틴(GSK2857916). MAB= GSK2857914, 비결합탈푸코실화 mAb(항-BCMA 모항체).						

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 및 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 및 cys-mcMMAF에 대해 IV 단회투여 독성시험을 수행하였으나, GSK2857914의 단회투여 독성시험은 수행하지 않았음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 및 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴, cys-mcMMAF, GSK2857914에 대한 IV 반복투여 독성시험을 수행함

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관내 및 생체내 유전독성시험을 벨란타맙마포도틴, cys-mcMMAF으로 수행함

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

- 생식독성 및 발달 독성시험은 수행되지 않았음
- 이는 ICH S9 가이드라인(진행성 암 환자를 대상으로 한 항암제의 비임상 평가)에 의한 것으로, 특히 골수에서 빠르게 분열하는 세포를 표적으로 삼고 배아/태아 독성 및 기형 유발성이 있을 것으로 예상되는 벨란타맙마포도틴과 같은 세포독성 약물에 대한 지침과 일치함.
- 수컷 및 암컷 수태능에 미치는 잠재적 벨란타맙마포도틴 관련 효과(조직학적 평가만 해당)는 랫트 및/또는 원숭이 대상 반복투여 독성시험의 일부로 시험했음
- 랫트 대상 반복투여 독성시험 결과에 따르면, 벨란타맙마포도틴은 수컷과 암컷 생식기능 및 수태능을 손상시킬 가능성을 시사함;
  - 랫드 대상 3주 간격 4회 투여 후 ≥10mg/kg/dose 군의 모든 수컷 랫트의 고환과 부고환에서 현저한 정세관 위축 또는 변성 및 무정액증이 관찰되었는데, 이는 이완, 이상 변색, 크기/무게 감소의 육안 관찰과 상관관계가 있었음. 회복기간 후 정세관 변성/위축은 30mg/kg/dose 군에서 최종 부검 시보다 더 중증이었고 무정액증이 지속되어 회복되지 않았음. 10mg/kg/dose에서는 일부 회복가능성을 나타냈음. 3mg/kg/week 군에서는 정자 발생에 대한 단계의존적 평가에서 벨란타맙마포도틴 투여 관련 변화는 없었음.
  - 13주 랫드 대상 30mg/kg/week 군의 수컷의 유선(mammary gland)에서 상피 단세포 괴사가 소엽 위축(lobular atrophy)으로의 진행이 관찰됨. 즉, ≥10mg/kg/dose 군의 수컷에서 소엽의 크기 감소와 수, 소엽 상피세포의 크기 감소가 특징으로 나타남
  - 3주 랫트 대상 ≥10mg/kg/week 군의 일부 암컷의 난소에서 초점 또는 다초점 황체 비 배란 난포(Focal or multifocal luteinized nonovulatory follicles)가 관찰되었음.
  - 13주 원숭이 대상 10mg/kg/week 5회(주1회) 투여 후 최소~경도 수준의 정세관 변성이 관찰되었으며, 12주 회복기간 후 완전히 가역적임이었음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 벨란타맙마포도틴 또는 cys-mcMMAF의 잠재적인 발암성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았음
- 벨란타맙마포도틴은 기대수명이 짧은 MM 환자의 치료에 사용될 것이므로, ICH S1A 및 ICH S9에 따라 진행성 암 환자에서의 사용을 위한 치료제에 대해 발암성시험은 요구되지 않음.
- 또한 GSK2857914는 원숭이에서만 약리학적으로 활성인 반면, cys-mcMMAF는 설치류에서만 약리학적으로 활성을 나타내므로, ADC 결합체 벨란타맙마포도틴의 발암성을 평가하기 위한 적절한 비임상 모델은 없음
- 참고로, 랫트 및 원숭이 대상 12주 회복기 포함 13주 반복투여 독성시험에서 종양 전 변화(pre-neoplastic changes)는 보고되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 기타 독성시험의 상세 시험 결과는 4.1 항의 요약표 참고
- (국소내성) 벨란타맙마포도틴의 국소 내성 평가 단독 시험은 수행되지 않았음. 랫트와 원숭이 대상 독성시험에서 주사 부위의 육안 관찰/조직병리학적 분석을 통합하여 평가함
- (면역원성) PK 및 그에 따른 약물에 대한 독성학적 노출의 해석을 뒷받침하고 잠재적 독성학적 결과를 확인하기 위한 벨란타맙마포도틴의 독성학 프로그램의 일부로 평가함
- (면역독성) 사이토카인 방출 평가를 시험관내 및 생체내에서 평가함
- (기전시험) 시험관내 안구 독성시험, 토끼에서 내약성 및 안구독성 시험으로 평가함
- (광독성) 벨란타맙마포도틴은 ADC로, ICH S10 가이드라인에 따라 광독성 시험은 필수적이지 않음
- (의존성) 벨란타맙마포도틴의 의존성 가능성 평가는 수행되지 않았음. 이용가능한 자료에 따라 벨란타맙마포도틴은 의존성을 유발할 가능성이 낮음
- (대사체) 벨란타맙마포도틴 및 cys-mcMMAF의 대사를 특성화하기 위해 시험관내 및 생체내 시험을 수행했으며, 이러한 자료는 약동학 시험의 대사 부분에서 실시하여 검토되었음
- (조직 교차 반응성 평가) 벨란타맙마포도틴의 교차반응성을 평가함
- (동등성) 임상 개발동안 2가지 제형 즉, 주입용 용액 및 주입용 용액용 분말(상용화로 제안됨)을 사용하여, 벨란타맙마포도틴 DS의 생물물리학적, 생화학적, 기능적 완전성 비교를 위한 동등성 평가(생체검체 분석 및 생물 활성도 분석[m3.2.S.2.6_제조공정 개발_동등성 평가, 벨란타맙마포도틴 참조])를 수행하여, 제조 변경 후 물질에서 유의미한 차이가 발견되지 않았음을 확인함.
- (불순물) 벨란타맙마포도틴 DS 제조공정은 고순도의 물질을 생산하며 벨란타맙마포도틴 불순물은 제조공정 전반에 걸쳐 유사하게 유지되고, DP 제조 중 새로운 불순물은 형성되지 않음. 따라서, 벨란타맙마포도틴 제조 및 정제 공정은 안전성과 유효성에 영향을 미치는 제품 공정 관련 변이체 관리를 보장하고, 광범위한 동등성 평가를 통해 공정 1과 공정 2 사이에 유의미한 차이가 발견되지 않았으므로, 상용 DP 프로파일과 관련된 고유한 안전성 우려사항은 없는 것으로 확인됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (단회투여독성)
  - 랫드 대상 벨란타맙마포도틴 단회투여 독성시험에서 제9일에 100mg/kg에서 이환이 관찰되었음.
  - 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 단회투여 독성시험에서 최고 30mg/kg은 단백뇨 및 효소뇨 관련 사구체 신염과 세뇨관 변성/재생을 야기했고, 여러 장기에서 현미경으로 출혈이 관찰되었으며, 경증 PT 및 APTT 연장, 적혈구 질량 및 혈소판수 감소가 관찰되었음.

- 반복투여독성
  - 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 10mg/kg/week의 5회 반복투여 후 내약성이 없었으며, ADA의 결과로 면역복합체 질환으로 인해 조기 안락사를 초래했음.
  - (벨란타맙마포도틴 투여 랫트 및 원숭이 반복투여 독성시험에서 주요 유해 소견)
    · 체중 감소/증가의 감소, 단백뇨 및 효소뇨 관련 신장의 세뇨관 변성/재생 및 사구체병증, 정세관의 염증성 임상 병리 변화, 변성/위축 관련 여러 장기의 대식세포 증가가 관찰됨.
    · 원숭이에서 간 효소의 관련 증가 및 간세포 괴사가 관찰되었음
    · 랫트에서 조혈계에 대한 독성 및 골수 세포충실성 감소, 1마리의 호중구 폐포 염증 및 폐포 세포 비대/증식 관련 폐의 호산구 물질도 관찰되었음
    · 고환과 폐에서 관찰된 진행성 조직병리학적 변화를 제외한 랫트와 원숭이의 대부분의 소견은 12주의 회복기간 후 회복되거나 가역성을 보였음. 이전에 10mg/kg/week를 투여한 1마리의 원숭이에서 관찰된 최소 수준의 만성 혈관/혈관 주위 염증은 면역복합체 질환으로 안락사된 수컷에서 관찰된 혈관 변화에 비해 중증도는 낮으나, 만성적 특성을 나타냈음
    · 랫트와 토끼에서는 눈의 양측 단세포 괴사를 동반한 각막 상피세포의 유사분열 증가가 관찰되었으나, 유해하지 않은 소견으로 간주되었음
- 유전독성 및 발암성
  - 벨란타맙마포도틴은 인간 림프구의 시험관내 소핵시험에서 유전독성을 보였음; 골수에서 빠르게 분화하는 세포를 표적으로 하는 벨란타맙마포도틴의 작용기전(cys-mcMMAF로 매개되는 미세소관 파괴를 통한 작용)을 고려할 때, 포유류 계통에서 유전독성의 위험성이 존재함.
  - Cys-mcMMAF는 Ames 검사에서 돌연변이 유발성이 아니었으며, 시험관내 마우스 림프종 분석과 랫트 골수 소핵분석에서 유전독성은 없었음.
  - 발암성시험은 ICH S9 가이드라인에 따라 수행되지 않았음.
- 생식 및 발생 독성
  - ICH S9 가이드라인에 따라 생식독성 및 발생 독성시험은 수행되지 않았음.
  - 랫트 대상 반복투여 독성시험 결과에 따르면, 벨란타맙마포도틴은 수컷/암컷 수태능 및 배태자 발달을 저해할 가능성이 있으며, 이는 제품정보에 적절하게 반영되었음.
- 국소 내성
  - 랫트 대상 3주 시험과 원숭이 대상 단회투여 독성시험에서 ≥3mg/kg/week 투여 후 주사 부위 변화와 국소 자극성을 나타내는 염증 반응이 관찰되었음. 랫드 대상 단회투여 독성시험에서는 ≥30mg/kg/week에서 관찰됨
  - 원숭이 대상 주1회 간격 최대 10mg/kg 13회 투여 및 랫트 대상 3주 간격 최대 30mg/kg 4회 투여는 주사 부위에 치료 관련 변화를 유발하지 않았음.
  - 랫트가 원숭이보다 더 민감했음.
- 기타 독성시험; 인간 조직 결합
  - 벨란타맙마포도틴에 대한 인간 비장의 B세포에 발현되는 항원 특이적 염색이 관찰되었음.
  - 일반적으로 개별 또는 국소 세포집단, 혈관벽/혈관 주위 조직 및 결합 조직과 연관성이 있는 여러 조직에서 특이적 양성 염색이 관찰되었으나, 주로 염색의 대부분은 세포질이었음. 일반적으로 생체내에서 세포질은 항체가 접근할 수 없는 영역으로 생물학적 활성/관련성이 없음. 인간 눈 조직에서는 양성 염색이 관찰되지 않았음

- 기타 독성시험; 사이토카인 방출
  - 인간 PBMC를 NCI H929 세포와 공동 배양하면, GSK2857914는 농도 반응 방식으로 IFN γ, TNF α, IL 8을 방출했음; IFN γ 및 TNF α는 주로 NK 세포에 의해 생성되었고, IL 8은 단핵구에 의해 생성되었음. 이러한 결과는 시험관내에서 현저한 사이토카인 방출에는 표적세포와 효과기 세포가 모두 존재해야 하며, 사이토카인은 효과기 세포에서 방출된다는 것을 나타냄.
  - GSK2857914는 항-인간 IgG 항체와 교차결합했을 때, NFκβ 활성화 증가로 NCI H929 세포에서 BMCA 신호전달을 유도했음. 이는 GSK2857914가 BCMA 양성 표적세포에도 작용제 활성을 부여할 수 있는 잠재력이 있음을 나타냄.
  - 벨란타맙마포도틴 단회 및 반복투여 독성시험에서 일반적으로 체온 변화 또는 유해한 임상 징후와 관련 없는 사이토카인(MCP-1, IL-1b, IL 6, TNF a, KC/GRO(케라틴 화학주성인자/성장조절 종양유전자) 농도가 증가했음. 13주 원숭이 시험에서는 벨란타맙마포도틴 관련 MCP-1(단핵구 화학주성 단백질-1) 증가가 보체 단편 Bb 및 C3a의 증가와 관련이 있었으며, 이는 면역복합체가 있는 상태에서 진행 중인 전신염증 과정을 반영할 가능성이 있음.
- 기타 독성시험; 면역원성
  - 랫트 및 원숭이 대상 13주 독성시험에서 ADA의 존재를 평가한 결과, 대부분의 원숭이 및 일부 랫트에서 면역원성과는 관련이 있었지만, 노출 또는 약력학적 활성에는 영향을 미치지 않았음. 그러나 원숭이 대상 10mg/kg/week 반복투여 후 유발된 이환 상태는 면역복합체 질환의 현미경적 병리 및 IHC를 통한 증거가 있었으며, ADA와 관련이 있을 가능성이 있음.
- 기타 독성시험; 면역독성
  - 벨란타맙마포도틴 약리학과 일치하는 NK 세포 및 혈청 면역글로불린 감소와 면역복합체 존재 및/또는 벨란타맙마포도틴 세포독성에 따른 이차 전신염증 관련 잠재적 면역독성 위험(여러 장기에서 활성화된 대식세포 증가, C-반응 단백질(CRP, C-reactive protein), MCP-1, 백혈구, 보체 증가, 알부민 감소, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 감소, 혈액 도말 형태 변화)이 약리학적 활성, 비임상 독성, 임상시험 자료의 중요 검토를 통해 확인되었음
- 기타 독성시험; 기전
  - 벨란타맙마포도틴은 세포막의 BCMA 수용체 발현과 관련이 없는 기전을 통해서도 신체 전체에 걸쳐 세포로 흡수될 수 있음. EIPA 전/동시 처리를 통한 벨란타맙마포도틴 흡수 및/또는 벨란타맙 매개 세포자멸사 감소를 기반으로, 거대음세포작용(macropinocytosis)이 시험관내 인간 각막 상피세포(HCEC, Human corneal epithelial cell) 및 신장 근위 세뇨관 상피세포(RPTEC, Renal proximal tubule epithelial cell)에서 비특이적 흡수에 중요한 역할을 한다는 증거가 있으나, 여러 세포 내 이입 경로가 벨란타맙마포도틴의 HCEC로의 흡수에 기여할 수 있음.
  - 벨란타맙마포도틴을 HCEC 및 RPTEC에 처리하면, 형광 표지 항체가 리소좀 내 같이 위치함과, cys-mcMMAF를 방출하는 대사작용에 대한 증거를 나타냄.
  - 벨란타맙마포도틴 매개 세포독성은 MMAF 매개 세포사 기전과 일치하는 미세소관 억제 후 세포자멸사를 통해 발생함.
  - 시험관내 HCEC는 RPTEC에 비해 벨란타맙마포도틴 및 cys-mcMMAF의 세포자멸사 효과에 대해 더 높은 민감도를 보였음.
  - 과잉 인간 면역글로불린을 사용하면, HCEC의 전/동시 처리로 농도 의존적 방식의 HCEC 세포독성이 개선되었음.

- 기타 독성시험; 동등성 및 불순물
  - 비임상 개발동안 2가지 다른 DS 제형, 즉 용액 및 용액용 분말(상용화 제안)이 사용되었음.
  - 사용된 비임상 시험 배치, 임상 시험 배치, 제안된 상용 DS 및 DP 배치 간에 생물리학적, 생화학적 및 기능적 완전성에 대한 동등성이 확립되었음.
  - 단일 및 통합 불순물 수준이 ICH Q3A의 절대 역치 1.0mg/day 미만으로 유지된다는 점을 고려했을 때, 제안된 불순물 수준은 상용화에 허용가능한 것으로 간주되었음.
- 벨란타맙마포도틴의 정맥내 투여 후, 벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 항체)과 cys-mcMMAF의 성별 평균 전신 노출 비교 평가는 비임상 검토서를 참고할 것

5. 약리작용에 관한 자료

- 벨란타맙마포도틴(GSK2857916)은 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간화 IgG1 항체-약물 결합체(ADC, Antibody drug conjugate)으로, 비결합 항-B세포 성숙항원(BCMA, B-cell maturation antigen) 모항체(GSK2857914, 벨란타맙)는 탈푸코실화 형태로 생성되고 부분적으로 환원되며, 단백질 분해 효소 저항성 말레이미도카프로일(mc, maleimidocaproyl) 링커를 통해 사슬 간 시스테인 잔기에서 튜불린 중합 억제제 모노메틸 아우리스타틴F(MMAF, Monomethyl auristatin F)와 결합하여 벨란타맙마포도틴 ADC를 생성함. 활성 세포독성 약물(cys-mcMMAF)은 단클론 항체(mAb, monoclonal antibody) 성분의 단백질 분해에 의해 세포 내에서 방출되어 미세소관의 파괴를 통해 세포 주기 정지 및 세포자멸사를 유도함으로써 세포 살해를 초래함[Doronina, 2006]. 벨란타맙마포도틴의 목표 약물-항체비(DAR, Drug- antibody ratio)는 4임
- BCMA는 형질세포의 생존에 필요한 184개 아미노산 막 관통 수용체로[Laabi, 1994; Rickert, 2011]. BCMA의 정상 기능은 알려져 있는 2가지 리간드[종양괴사인자 계열의 B세포 활성화 인자(BAFF, B cell activating factor)/B 림프구 자극인자(BLyS, B lymphocyte stimulator) 및 A 증식 유도 리간드(APRIL, a proliferation inducing ligand)]에 신호를 전달하여 세포 생존을 촉진하는 것임.
- BCMA 발현은 분화 후기 단계에서 B세포로 제한되며, 편도(tonsil), 혈장모 세포(blood plasma blasts) 및 장기 수명 형질세포(long-lived plasma cells) 내의 배 중심(germinal center) B세포에서 발현됨[Darce, 2007, Tai, 2015]. BCMA는 정상 조직에서 발현이 제한되고 B세포 병리에서 과발현되는 항원이므로, 세포독성 분자를 전달하거나 악성 세포에 면역 세포를 선택적 동원하도록 설계된 치료 옵션에 대한 좋은 표적임.
- 벨란타맙마포도틴은 종양에 사용하기 위한 용도로, 비임상 프로그램은 ICH S(9) 및 ICH S9 Q&A 지침에 제공된 지침에 따라 설계되었으며, ICH S6(R1)과 결합 요법의 특별한 특성을 고려했음
- 일차 약리학시험에서는 벨란타맙마포도틴 작용기전 및 역가, 수용체 발현, 결합 및 종 특이성을 특성화하고, 벨란타맙마포도틴의 항종양 활성을 평가하기 위해 다양한 인간다발골수종(MM, Multiple myeloma) 세포주 종양을 보유한 마우스를 대상으로 이종이식 모델을 사용한 생체내(in vivo) 일차약력학(PD, Pharmacodynamics) 시험을 수행했음. 추가로 벨란타맙마포도틴의 면역학적 영향을 평가하기 위해 변형(engineered) SC 동계 종양 모델(EL4-hBCMA)에서도 수행되었음.
- 시노몰구스 원숭이 대상 단회투여 PD 시험에서, 벨란타맙마포도틴의 원숭이 BCMA에 대한 결합이 입증됨. 벨란타맙마포도틴은 BCMA를 발현하는 형질세포의 수를 유의하게 줄여 Ig 수치를 감소시켰음. 따라서 시노몰구스원숭이를 벨란타맙마포도틴의 잠재적 독성 평가에 약리학적으로 관련된 비임상종으로 선택했음
- 이차 약리학시험에서는 다른 면역세포 계보에 대한 벨란타맙마포도틴의 생물학적 효과를 추가로 평가하기 위해 시험관내(in vitro)에서 수행했음

- 생체내 안전성 약리학시험은 벨란타맙마포도틴과 관련해 수행되지 않았으며, ICH S(9), ICH S7A, ICH S7B 가이드라인에 따라 안전성 약리학 평가[심혈관계, 호흡기]는 랫트와 원숭이 대상 반복투여 독성시험에 통합되었고, cys mcMMAF로 심실 재분극 지연(예: hERG 분석)에 대한 가능성 평가를 수행했음.
- 일차 및 이차 약리학시험은 일반적으로 비임상시험관리기준(GLP, Good laboratory practice) 원칙에 부합하며, 시험관내 및 반복투여 독성시험[심혈관계및/또는호흡기]에 통합된 안전성 약리학시험은 GLP 규정에 따라 수행했으며, 모든 GLP 시험은 OECD 회원국에서 OECD 시험 지침에 따라 실시했음.

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1 1차 약력학; non-GLP

(1) 시험관내 시험

(1-1) BCMA 및 BCMA 리간드에 대한 벨란타맙마포도틴의 결합 친화도

시험항목	시험계
인간 재조합 BCMA, 인간 및 원숭이 재조합 FcγR, 인간 FcRn 수용체에 대한 벨란타맙마포도틴의 결합 친화도	원숭이, 인간
BCMA 리간드 결합 및 유도된 NF-κB 세포 신호 전달에 미치는 영향	인간 MM NCI-H929, ARH77- 10B5, OPM-2 세포주

(1-2) ADC 매개 세포독성 작용기전

시험항목	시험계
ADC 활성: 내재화	인간 MM NCI- H929 세포주
ADC 활성: 내재화 및 세포 자멸사	인간 MM세포주
ADC 활성: G2/M 정지 및 세포 자멸사; ADCC 역가 시험	인간 공여자 또는 MM 환자의 세포주
ADC 역가 시험, sBCMA 및 BCMA 리간드가 역가에 미치는 영향	인간 MM 세포주
GSK2857916에 대한 EL4- hBCMA의 세포 생존력 감소	EL4 BCMA- luc
ADC 매개 세포독성 표적인 BCMA 평가	인간 MM 환자

(1-3) 항체 의존적 세포성 세포독성/포식작용(ADCC/ADCP)

시험항목	시험계
ADCC 역가 시험, sBCMA 및 BCMA 리간드가 역가에 미치는 영향	인간 BCMA±PBMC로 형질주입된 MM 세포주 또는 ARH-77-10B5B세포주
ADCC 역가 시험	인간 전혈 형질모세포
ADCC 역가 및 ADCP 시험	인간 공여자 또는 MM 환자의 세포주

(1-4) MM 세포주 NCI-H929와 변형 EL4-hBCMA 세포주에서 면역원성 세포 사멸(ICD, immunogenic cell death) 표지자의 유도

시험항목	시험계
면역원성 세포사멸 유도	인간 MMNCI-H929 세포주
면역원성 세포사멸 유도	EL4 BCMA -luc

(1-5) 벨란타맙마포도틴의 면역 조절 효과

시험항목	시험계
항-CD3/항-CD28로 자극한 PBMC에서 인간 T세포 활성화에 미치는 GSK2857916의 영향	인간 PBMC
시험관내 인간 T세포 기능 분석	인간 CD4+ 또는 CD8+ T세포
GSK2857916으로 처리된 NCI-H929 세포가 미성숙 수지상 세포의 활성화에 미치는 영향	인간 MMNCI-H929

(2) 다른 제제와의 병용 시 벨란타맙마포도틴의 시험관내 활성

- 벨란타맙마포도틴과 기존의 MM 요법을 병용하는 경우, MM 세포주와 MM 환자 검체에서 세포자멸사와 ADCC 활성이 강화됨[Tai, 2014].

시험항목	시험계
BCMA ADC의 다른 제제와의 병용 요법	인간 MM세포주
레날리도마이드에 의한 벨란타맙마포도틴 유도 세포 용해 강화	인간 공여자 또는 MM 환자의 세포주
BCMA ADC와 후생 유전학적 제제와의 병용요법	인간 MM 및 림프종 세포주
인간 MM 세포주에서 단일 및 병용제제로 투여되는 GSK2857916 및 표준 치료의 시험관내 세포 살해 유효성	OPM-2 및 MOLP 8 및 OPM 2 세포주
ADC, ADCC 분석, 가용성 BCMA 방출에서 GSK2857916의 감마 분비 효소 억제제와의 병용요법 평가	인간 MM 및 림프종 세포주

(3) 생체내 시험

(3-1) 마우스 NCI-H929 세포 / OPM-2 세포 이종 이식 모델을 사용한 시험

시험항목	시험계
CB17 SCID 마우스 대상 GSK285916 및 GSK2857914의 생체 내 항종양 활성 평가	마우스 (CB17 SCID) NCI-H929 및 OPM-2 인간 MM 세포 이종이식
유리 및 복합체 sBCMA 분석, 시노몰구스와 인간 혈청에서 BCMA 발현 분석	인간 MM 세포주 NCI-H929 및 OPM-2 이종이식 마우스(CB17 SCID)
DAR 변동성이 생체 내 항종양 활성에 미치는 영향 분석	마우스 (CB17 SCID)b
NCI- H929 이종이식 모델에서 조직병리학 및 IHC 평가	마우스 (CB17 SCID)

(3-2) 마우스 동소(syngeneic) MM1Sluc 모델을 사용한 시험

시험항목	시험계
인간 MM1S luc 세포주 동소 마우스 대상 항종양 효과	인간 공여자 또는 MM 환자의 세포주

(3-3) 마우스 EL-4hBCMA 동계이식 림프종 모델을 사용한 시험

시험항목	시험계

EL4-hBCMA 모델에서 GSK2857916과 관련 항체의 생체내 유효성	마우스 (C57BL/6)
EL4- hBCMA 모델에서CD4/ CD8 고갈이 벨란타맙마포도틴의 항종양 활성에 미치는 영향	마우스 (C57BL/6)
GSK2857916을 사용한 EL4-hBCMA 동계 이식 종양 모델에서 조직병리학 및 IHC 평가	마우스 (C57BL/6)

(4) 다른 제제와의 병용 시 벨란타맙마포도틴의 생체 내 항종양 활성

(4-1) 생체 내 시험: 인간 MM 이종이식 암컷 NOD/SCID 마우스 대상 벨란타맙 마포도틴과 표준치료(SoC) 병용요법

시험항목	시험계
인간 MM 뮤린 이종이식 모델에서 단일 제제 및 병용 제제로 투여되는 GSK2857916 및 표준 치료의 생체내 유효성	OPM 2 및 MOLP 8 이종이식이 있는 마우스 (NOD/SCID)

(4-2) 생체 내 시험; EL4-hBCMA 모델에서 벨란타맙마포도틴과 항-PD-1/ 항-OX30/ 항-ICOS/ TLR4/ 후생유전학적 항암제제/ PRMT1 및 PRMT5 억제제와의 병용요법

시험항목	시험계
EL4 hBCMA 모델에서 항 PD1/ GSK2857916 병용 시, 항종양 활성	마우스 (C57BL /6)
EL4- hBCMA 모델에서 GSK2857916 단독 및 항-PD1과의 병용 투여 후 PD 표지자의 변화 평가	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 모델에서 GSK2857916 및/또는 PD1 투여 후, IHC 평가	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 이식 종양 모델에서 GSK2857916 단독요법 또는 항-OX 40 항체 클론 OX86, 항-ICOS 항체 클론 7E17G9, TLR4 작용제와과의 병용요법이 종양 성장에 미치는 영향	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 모델에서 GSK2857916, 항-OX 40, 항-ICOS의 단독 또는 병용 후 생체내 유효성	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 모델에서 GSK2857916 단독 및 항-OX 40항체와 병용 후 PD 표지자의 변화	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 모델에서GSK2857916 단독 및 TLR4 작용제와의 병용 후 PD 표지자의 변화	마우스 (C57BL /6)
EL4-hBCMA 종양 모델에서 GSK2857916 단독 또는 암 후생 유전학적 제제와의 병용이 종양 성장에 미치는 영향.	마우스 (C57BL/6)
EL4-hBCMA 또는 NCI- H929 이종 이식 모델에서 GSK2857916과 PRMT1 및 5 억제제와의 병용 시, 생체내 유효성	마우스 (C57BL/6) 또는 (CB17SCID)

(4-3) 생체 내 시험: 인간 MM 이종이식 암컷 NOD/SCID 마우스 대상 벨란타맙마포도틴과 니로가세스타트 및 포말리도마아드 병용요법

시험항목	시험계
NCI- H929 및 OPM-2이식 NOD/ Scid 마우스 대상 GSK2857916 또는 GSK2857914의 니로가세스타트와 병용요법 시의 유효성	마우스 (NOD/SCID)
NCI-H929 및 OPM-2 이식 NOD/ Scid 마우스 대상 GSK2857914, GSK2857916과의 병용요법으로서의 유효성 시험	마우스 (NOD/SCID)
말초 전혈, 혈청, 골수내 원숭이 형질세포의 약력학 생체표지자 분석.	원숭이 (시노몰구스)

5.2.2 2차 약리학

(1) 시험관내 시험; BAFF 및 APRIL 리간드의 BCMA와의 결합에 대한 GSK2857914의 중화/유도 작용제 시험

시험항목	시험계
BAFF 및 APRIL 리간드의 BCMA와의 결합에 대한 GSK2857914의 중화 (=결합 억제)	인간 MM 세포주
GSK2857914 -유도 작용제; NF κB 활성화	인간 MM 세포주

(2) 시험관내 시험; 벨란타맙마포도틴의 선택적 세포독성

시험항목	시험계
시험관내 인간 T세포 기능 분석	인간 CD4+ CD8+ T세포
선택적 세포독성 분석	인간 PBMC, NK 세포, CD14+ 단핵구, BMSC
MM 골수 메틸 셀룰로스 집락 형성 분석	정상 및 MM 시험대상자의 골수 단핵세포

5.3 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 벨란타맙마포도틴 또는 GSK2857914를 사용한 심실재분극 지연(예: hERG) 가능성을 평가하기 위한 시험관내 전기생리학 시험은 수행되지 않았음. hERG 분석과 같은 심실재분극 지연 가능성 평가에 시험관내 전기생리학 시험의 사용은 mAbs에 부적절한 것으로 간주됨
- 또한 벨란타맙마포도틴과 같은 대형 단백질 결합체 분자가 hERG를 억제하는 주요 기전인 hERG 심장 칼륨 채널 또는 기타 모든 심장 채널을 차단할 가능성은 낮은 것으로 간주됨[Sanguinetti, 2005; Vargas, 2008].

5.4 약력학적 약물 상호작용

- 벨란타맙마포도틴과 병용투여할 수 있는 다른 약물 간에 발생할 수 있는 상호작용을 특이적으로 평가하기 위한 비임상 약력학 시험은 실시하지 않았음.
- 비임상 소견은 벨란타맙마포도틴이 특이적으로 BCMA 발현 세포 모집단을 표적으로 삼는다는 사실을 뒷받침함
- 이용가능한 자료를 기반으로 약력학적 약물상호작용의 가능성은 낮음.

5.5. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.5.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

(1) 단회투여 후 약동학

(1-1) 마우스 대상 단회투여 PK

- 마우스 대상 벨란타맙마포도틴과 GSK2857914 정맥내(IV) 단회투여

  혈청 전신 청소율(CL)과 항정상태 분포용적(Vss)이 낮아, 해당 화합물의 분포가 주로 전신 순환에 국한됨을 시사함. 혈청 최종 반감기($t_{½}$)는 약 9일이었음. ADC 및 총 mAb의 PK가 유사하므로, MMAF 페이로드의 생체내 불안정성에 대한 증거는 없음. IP 경로에 대한 ADC의 상대 생체 이용률은 약 80%임
- 마우스 대상 벨란타맙마포도틴의 복강내(IP) 단회투여 PK (시험번호 2013N1760011)

  벨란타맙마포도틴 단회 IP 투여 후 ADC 및 총 mAb의 PK가 유사하므로, MMAF 페이로드의 생체내 불안정성에 대한 증거가 없음. ADC의 $t_{½}$은 약 8일이었음.

(1-2) 랫드 대상 단회투여 PK

- 랫드 대상 벨란타맙마포도틴과 GSK2857914 정맥내(IV) 단회투여

  벨란타맙마포도틴 ADC와 GSK2857914의 혈청 CL과 Vss가 낮아, 분포는 주로 전신 순환에 국한됨을 시사함. ADC와 GSK2857914의 혈청 Cmax, AUC, $t_{½}$(약 11일)는 유사함. 전신 노출(AUC0-t)은 벨란타맙마포도틴 ADC 및 총 mAb 간에 주목할만한 차이가 없었으나(1.4배), ADC 혈청 농도가 총 mAb 혈장 농도에 비해 일관되게 낮았음.
- 랫드 대상 cyc-mcMMAF 정맥내(IV) 단회투여 PK

  전신 노출(AUClast 및 Cmax)은 용량 비례보다 약간 크게 증가했음. cys mcMMAF의 혈장 AUClast, CL,

Vss, $t_{½}$는 정량 하한에 가깝거나 정량 가능하지 않아 최종 소실 단계로부터 PK 매개변수를 도출할 수 없었음

(1-3) 원숭이 대상 단회투여 PK

- 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴과 GSK2857914 정맥내(IV) 단회투여 (시험번호 2012N143303)
  벨란타맙마포도틴(ADC)의 혈청 CL 및 Vss는 낮아, 해당 화합물의 분포가 주로 전신 순환에 국한됨을 시사함. ADC의 $t_{½}$은 약 4일이었음. ADC 및 총 mAb의 약동학이 유사했으므로, MMAF 페이로드의 생체내 불안정성에 대한 증거가 없었음. GSK2857914의 PK는 벨란타맙마포도틴과 유사했음
- 원숭이 대상 cyc-mcMMAF 정맥내(IV) 단회투여 PK (시험번호 2019N415363)
  전신노출((AUClast 및 Cmax)은 대략 용량 비례적으로 증가했음. 계산된 반감기($t_{½}$)는 4.62~8.75 시간이었음

(2) 단회투여 후 독성동태학

(2-1) 랫드 대상 단회투여 TK

- 랫드 대상 벨란타맙마포도틴 정맥내(IV) 단회투여
  - (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) Tmax는 투여 후 0.25시간에 관찰되었음. 전신 노출(Cmax 및 AUC0-t)은 용량 증가에 따라 거의 비례하여 증가했고, 주목할만한 성별 차이는 없었음. 벨란타맙마포도틴(ADC) 혈장 CL은 용량이 증가함에 따라 증가하였음. 각 용량 수준에서 ADC 및 총 mAb 혈장 농도가 유사하여, 벨란타맙마포도틴이 혈장에서 대부분 원형으로 유지된다는 점을 시사함
  - (cys-mcMMAF) 혈장 농도는 정량 하한에 가깝고, 정량화할 수 없거나 산발적이어서 TK 매개변수를 도출할 수 없었음. 제8일에 소변으로 배설된 cys-mcMMAF의 총량은 용량 증가에 따라 증가했음.
  - (면역원성(ADA) 분석 결과) 30mg/kg 군의 1마리, 100mg/kg 군의 7마리에서 ADA 양성 가능성이 있었지만, 30mg/kg 군에서 ADA 양성 가능성이 있고 혈장 노출이 낮았던 랫트 1마리를 제외하고 나머지 동물에서 벨란타맙마포도틴 혈장 농도에 아무런 영향도 미치지 않은 것으로 확인되었음
- 랫드 대상 cys-mcMMAF 정맥내(IV) 단회투여
  - (cys-mcMMAF) 2.5~25mg/kg 용량 범위에 걸쳐 노출이 증가했고, 랫트에서 cys-mcMMAF의 다른 모든 TK 매개변수를 확인하기에는 자료가 불충분했음.

(2-2) 원숭이 대상 단회투여 TK

- 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 정맥내(IV) 단회투여
  - (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) Tmax는 투여 후 0.25~6시간 사이에, cys-mcMMAF 투여 후 0.25~24시간 사이에 관찰되었음. 전신 노출(AUC0-144 및 Cmax)에 있어 성별 간 현저한(> 2배) 차이가 없었음. 전반적으로, 평균 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 용량 비례적으로 증가하였음. 용량이 3mg/kg에서 30mg/kg으로 10배 증가할 때, AUC 및 Cmax 값은 벨란타맙 마포도틴(ADC)은 각각 15.3배 및 13.6배 증가, 벨란타맙 마포도틴(총 mAb)은 각각 12.1배 및 12.4배 증가, cys-mcMMAF은 각각 11.2배 및 9.5배 증가하였음.
  - (면역원성(ADA) 분석 결과) 벨란타맙마포도틴을 투여받은 원숭이에서 ADA는 검출되지 않았음
- 원숭이 대상 cys-mcMMAF 정맥내(IV) 단회투여 PK
  - (cys-mcMMAF) 계산된 TK 매개변수는 현저한 또는 일관된 차이가 없었고, 각 용량 수준별 동물수가 적어 (1마리/성별/군) 용량 비례성에 대한 확정적 평가가 불가능했음

(2) 반복투여 후 독성동태학

(2-1) 랫트 대상 반복투여 TK

- 랫트 대상 벨란타맙마포도틴 3주 정맥내(IV) 반복투여
  - (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) 전신 노출(Cmax 및 AUC0-t)은 용량 증가에 따라 비례적으로 증가했고, 주목할만한 성별 차이는 없었음. 제15일의 전신 노출이 제1일에 비해 약간 높았고(최대 2.4배), Tmax는 0.25시간에 관찰되었다가, 회복기간(제29R~106R일) 중에 시간에 따라 지속적으로 감소하였음. AUC는 제1일에 각 용량 수준에서 서로 유사하였으며, 제15일에 ADC보다 총 mAb에서 대체로 높았음. Cmax는 제1일에 ADC보다 총 mAb에서 대체로 낮았으나, 제15일에는 유사하였음. 평균 $t_{½}$(제29R~106R일)은 ADC 및 총 mAb 모두 11일이었음.
  - (cys-mcMMAF) 3mg/kg 군의 AUC는 결정 가능 자료가 불충분했으나, 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 비례적으로 증가하였고, 성별 간에 주목할 만한 차이가 없었음. Tmax는 0.25~48시간 범위였음. 회복기간(제29R~106R일)에 혈장 농도는 3mg/kg 군에서 정량이 불가능했으며, 10, 30mg/kg 군에서 제29R일과 30mg/kg 군에서 제36R일 일부 암컷에서 정량 가능한 cys-mcMMAF의 농도가 관찰되었음. 소변 내의 cys-mcMMAF의 평균 총량은 벨란타맙마포도틴의 용량이 증가함에 따라 비례하여 증가했음
  - (면역원성(ADA) 분석 결과) 미수행. ADA가 랫드에서 벨란타맙마포도틴의 TK에 영향을 미쳤음을 나타내는 증거는 없음
- 랫트 대상 벨란타맙마포도틴 13주 정맥내(IV) 반복투여
  - (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) 전신 노출은 성별 간에 현저한(>2배) 차이가 없었고, 용량 증가에 비례하여 증가했음. 반복투여 후, 각 용량 수준에서 제4주 및 제10주의 전신 노출은 유사했음. 회복기간에 채취된 검체 내 벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb) 혈장 농도는 시간에 따라 지속적으로 감소하였음. 제4주와 제10주의 총 mAb의 AUC0-504 값은 ADC에 비해 최대 1.2배 높았고, 각 용량 수준에서 ADC 및 총 mAb의 Cmax 값은 유사했음. Tmax는 0.25 시간에 관찰되었음
  - (cys-mcMMAF) 3mg/kg/dose 군에서 제4주 및 제10주의 AUC는 결정 가능 자료가 불충분했음. 전신 노출은 성별 간에 현저한 차이가 없었음. 평균 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 비례하여 증가했음. 제10주의 평균 전신 노출은 제4주에 비해 최대 2.3배로 약간 높았음. Tmax는 0.25~48시간이었음. 회복기간 중에 채취된 모든 검체에서 cys-mcMMAF를 정량화할 수 없었음.
  - (면역원성(ADA) 분석 결과) 30mg/kg/dose 군의 수컷 2마리가 ADA 양성으로 확인되었고, 제4~12주 사이에 역가가 증가했음. 이는 ADC 및 mAb의 혈장 농도 감소와 관련이 있어 ADC와 mAb 전신 노출 평균 계산에서 제외하였음. 회복기 동안 추가로 수컷 1마리가 ADA 양성으로 확인되었음,
- 랫드 대상 cys-mcMMAF 정맥내(IV) 5일 투여 PK
  - (cys-mcMMAF) 제1일 또는 제5일에 cys-mcMMAF의 TK 매개변수가 뚜렷하거나 일관된 차이는 없었음. AUC0-24는 용량에 비례하는 것보다 크게 증가했고, 용량을 5배 및 10배 증량하면, 평균 AUC0-24h 값이 각각 약 4~9배 및 26~32배 증가했고, Cmax는 용량에 거의 비례하여 증가했음. 반복투여 후 cys mcMMAF는 축적되지 않았고, 투여 용량 수준에서 AUC0-24 및 Cmax는 제1일 및 제5일에 유사했음.

(2-2) 토끼 대상 반복투여 TK

- NZW 토끼 대상 벨란타맙마포도틴 4주 정맥내(IV) 반복투여
  - (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) ADC 및 총 mAb 간의 전신노출은 유사했고, 용량 증가에 비례하여 증가했음. 30mg/kg/week에서의 평균 노출(AUC0-t)은 제1일에 비해 제8일(2배 미만), 제22일(약 2배)dp 일

관되게 높았음. Tmax는 0.25시간에 관찰되었음.

- (cys-mcMMAF) cys-mcMMAF의 전신 노출은 용량 증가에 비례하여 증가했고, 30mg/kg/week에서의 평균 노출은 일 간에 유사했으며, Tmax 중앙값은 24시간 시점에 관찰되었음.

• DB 토끼 대상 벨란타맙마포도틴 7주 정맥내(IV) 반복투여

- (벨란타맙마포도틴(ADC) 및 cyc-mcMMAF) 벨란타맙마포도틴(ADC) 및 cys-mcMMAF의 전신 노출은 30mg/kg/week(제1일 및 제22일)와15mg/kg/week(제36일) 간에 유사했으며, ADC 및 cys-mcMMAF의 Tmax는 각각 0.5시간 및 24시간에 관찰되었음.

(2-3) 원숭이 대상 반복투여 TK

• 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 3주(주1회) 정맥내(IV) 반복투여

- (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb))· Tmax는 0.25시간에서 관찰되었음. cys-mcMMAF의 Tmax는 대부분 동물에서 투여 후 6시간 이내에 도달했음. 벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)과 cys-mcMMAF에 대한 전신 노출은 각 용량과 제1주 및 제3주 동안 차이를 보이지 않았음. 벨란타맙마포도틴 ADC와 총 mAb에 대한 전신 노출은 유사했으며, 총 mAb이 ADC에 비해 일관적으로 약간 높았으며, 용량 증가에 비례하여 증가했음. 12주 회복기간동안 3mg/kg/week 군의 경우, 최대 제5~7주까지 정량 가능하였음.

- (면역원성(ADA) 분석 결과) 미수행. 본 시험에서 ADA가 원숭이의 벨란타맙마포도틴의 TK에 영향을 미친다는 증거는 없음.

• 원숭이 대상 벨란타맙마포도틴 13주(주1회) 정맥내(IV) 반복투여

- (벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)) Tmax는 투여 후 0.25시간에 관찰되었음. cys-mcMMAF의 Tmax는 가변적이었지만, 대부분 투여 후 24시간 시점에 관찰되었음. AUC 값이 동일 용량군의 다른 동물보다 약 2~25배 더 낮은 경우는 평균 AUC 값 산출에 포함하지 않음. 벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)과 cys-mcMMAF에 대한 평균 전신노출(AUC0-t 및 Cmax 값)은 각 용량에서 성별 간에 뚜렷한 차이를 보이지 않았음. 벨란타맙마포도틴 ADC와 총 mAb에 대한 평균 전신노출은 유사했으며, 총 mAb가 ADC에 비해 일관적으로 약간 높았으며, 용량이 증가함에 따라 증가했음.

- (면역원성(ADA) 분석 결과) 3가지 ADA 분석 방법에 따라 ADA 양성 개체수가 다르게 나타남. ADA 양성 개체수(총 36마리)는 기존 분석 방법에서 1마리, 약물 내성 개선 분석법에서 21마리, CIC(순환 면역 복합체) 분석법 12마리가 검출되었으며, 이 중 7마리는 모든 시점에서 유리 ADA가 검출되었음. 회복기간에는 총 12마리 중, 4마리가 ADA 양성이었음.

• 원숭이 대상 cys-mcMMAF 정맥내(IV) 5일 투여 PK

- (cys-mcMMAF) 제1일과 제5일에 cys-mcMMAF에 대해 계산된 TK 매개변수에서 뚜렷하거나 일관된 차이는 없었음. 전신노출(AUC0-24h 및 Cmax)는 제1일과 제5일에 투여 용량에서 유사했으며, 용량에 거의비례하여 증가했음.

• 원숭이 대상 GSK2857914 4주(주1회) 피하 및 정맥내 반복투여

- (GSK2857914) 제1주, 제4주에 GSK2857914의 Tmax는 투여 후 0.25시간에 관찰되었음, 제1주, 제4주에 전신노출은 각 용량에서 차이를 보이지 않았고, 용량 증가에 비례하여 증가하였으며, 뚜렷한(>2배) 변화는 없었음

- (면역원성(ADA) 분석 결과) GSK2857914를 투여받은 원숭이에서 항약물 항체는 검출되지 않았음

• 원숭이 대상 GSK2857914 13주(주1회) 피하 및 정맥내 반복투여

- (GSK2857914) 2mg/kg/week SC 투여군의 혈장 검체에서 GSK2857914의 농도 정량화를 할 수 있거나 할 수

없었음. 용량을 2에서 10mg/kg/dose SC로 증량했을 때 전신노출도 비례적으로 증가했음. 평균 전신노출은 각 군에서 제4주와 제13주 간에 유사했고, 혈장 농도는 제4주까지 일반적으로 항정상태에 도달했음.

- (면역원성(ADA) 분석 결과) 제5주에 항-GSK2857914 항체는 모든 용량군에 걸쳐 투여 동물의 절반이 넘는 숫자에서 검출되었음. 2mg/kg/dose SC 투여받은 모든 암컷에서 제4주부터 노출 손실이 나타나기 시작하여 제5주에는 항체 반응이 관찰되었음

5.5.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

(1) 시험관내 분포 시험

(1-1) 혈장 단백질 결합

- 마우스, 랫트, 원숭이, 인간의 혈장에서 평형 투석을 이용하여 Cys-mcMMAF(선형 및 고리형 이성질체)의 혈장 단백질 결합을 0.001~1 μM 범위의 농도로 조사한 결과, 모든 종에서 혈장 단백질 결합이 낮았고, 0.001~1μM에서 농도 의존성이 관찰되지 않음
- 평형 투석을 이용하여 0.5, 5, 50ng/ml cyc-mcMMAF와 공여자의 혈장 단백질과의 결합을 조사한 결과, cyc-mcMMAF는 약간의 농도 의존성이 있었으나, 농도 범위 전반에서 인체 혈장 내 낮은 단백질 결합이 관찰되었음. 비결합 비율은 0.5ng/mL에서 49.1~61.8%, 5ng/mL에서 68.8~70.7%, 50ng/mL에서 80.9~88.7%였음

(1-2) 인체 세포 내 흡수

- VivoTag-680이 표지된 벨란타맙마포도틴 또는 GSK2857914에 대한 인간 각막상피세포(HCEC, human corneal epithelial cells) 및 신장 근위 세뇨관 상피세포(RPTEC, renal proximal tubule epithelial cells) 내 흡수를 조사한 결과,
  - 10 및 100μg/mL에서의 세포 내 흡수는 농도 및 시간에 의존적이었음. 전체적으로 RPTEC에 비해 HCEC에서 벨란타맙마포도틴의 흡수가 높았고, 화합물 형광의 차이도 더 컸음.
  - LysoTracker Greeen을 리소좀 표지자로 사용하여 분석한 결과, HCEC과 RPTEC의 리소좀 내에 VivoTag-680이 표지된 벨란타맙마포도틴의 세포내 공동 국소화가 입증되었음
  - 벨란타맙마포도틴의 HCEC 내 흡수는 EIPA(5-(N-에틸-N-이소프로필) 아밀로라이드; 거대세포흡수작용 억제제로 흔히 사용됨)로 처리 후 23~25.9%만큼 유의하게 감소했음. EIPA는 벨란타맙 마포도틴의 RPTEC 내 흡수에는 영향을 미치지 않는 것으로 보였음
  - 이러한 결과는 HCEC 내 벨란타맙마포도틴의 흡수는 거대음세포작용(micropinocytosis)으로 매개된다는 것을 시사함.
- 벨란타맙마포도틴 투여 후, EIPA의 영향을 조사한 결과, EIPA가 벨란타맙마포도틴과 GSK2857914의 HCEC 내 흡수를 최대 23%까지 모두 감소시킨 것으로 나타났음
- 기타 세포 내 이입 경로의 기여도를 평가하기 위해 HCEC과 RPTEC에서 CME(클라쓰린 매개 세포내 이입; clathrin-mediated endocytosis)의 활성을 조사한 결과, CME는 HCEC에서 확인되었으며, RPTEC보다 HCEC에서 더 많은 벨란타맙마포도틴이 관찰되었지만, 동일 세포군에서 벨란타맙마포도틴과 트렌스페린(CME에 의해 내재화)의 동시 국소화가 부족하여. 벨란타맙마포도틴은 서로 다른 세포내 이입 경로에 의해 내재화되었음을 시사함
- 거대음세포작용(워트마닌[400nM], 이미프라민[10μM], 페녹시벤자민[10μM])), 카베올린(니스타틴[100μM]), 클라트린(클로르프로마진[10μM]) 매개 흡수를 포함하여 다양한 흡수 경로를 억제하는 것으로 보고된 5가지 화합물을 벨란타맙마포도틴으로 HCEC 및 RPTEC를 동시 처리한 결과,
  - 벨란타맙마포도틴의 HCEC 내 흡수는 니스타틴과 클로르프로마진 처리에 의해 각각 18.5% 및 20.4%

감소되었음.

- 벨란타맙마포도틴의 RPTEC 내 흡수는 워트마닌을 제외한 대부분의 억제제에 의해 감소되었음
- 클로르프로마진(5μM), 니스타틴(50μM), 이미프라민(5μM))의 투여는 HCEC에서 세포내 벨란타맙마포도틴 농도를 31% 가량, RPTEC에서 50% 가량 유의하게 감소시켰음
- 이러한 결과는 벨란타맙마포도틴의 HCEC 내 흡수가 다양한 세포내 이입경로에 의해 매개될 수 있음을 시사함

- HCEC에서 다양한 세포내 이입 경로(카베올린, 클라트린, 대음세포작용, Arf6, 플로틀린, CLIC/GEEC)에 의한 GSK2857914의 흡수를 siRNA(small interfering ribonucleic acid) 단백질 고갈을 이용하여 조사한 결과,
  - 시험된 세포내 이입 단백질이 고갈된 후 벨란타맙마포도틴 흡수의 유의한 감소가 관찰되지 않았음.
  - 이러한 결과는 GSK2857914의 HCEC 내 흡수가 여러 세포내 이입 경로에 의해 매개될 수 있음을 시사함
- 알려진 H1 억제제(데스로라타딘, 케토티펜, 펙소페나딘, 레보카바스틴; 인체 국소 안구 투여용으로 승인)에 의한 벨란타맙마포도틴의 HCEC 및 RPTEC 내 흡수에 미치는 영향을 평가한 결과,
  - 데스로라타딘, 케토티펜. 펙소페나딘은 HCEC 내 벨란타맙마포도틴의 흡수를 각각 34%, 24.1%, 26.6% 감소시켰음
  - RPTEC의 경우, H1 억제제 중 어떤 것도 벨란타맙마포도틴 관련 세포독성을 통계적으로 유의미하게 개선하지 못했음; 레보카바스틴은 벨란타맙마포도틴의 흡수를 25.6%~27.8% 증가시켰음.
  - 참고로, 각막 상피세포의 표면막에서 발현되는 것으로 보고된 H1 수용체는 PKC를 활성화할 수 있으며, 벨란타맙마포도틴의 비특이적인 흡수 경로인 거대음세포 작용을 유도한다는 가설이 보고되어 있음
  - 벨란타맙마포도틴과 IVIG(intravenous immunoglobulin)의 동시 처리 후, HCEC에서 36%까지, RPTEC에서 31.4%까지 Vivotag-680 표지된 벨란타맙마포도틴에서 세포내 형광의 유의한 감소가 관찰되었으며, 이는 세포보호 효과로 해석되었음.

(1-3) P-당단백질 수송 및 막 투과성

- MDCKII-MDR1 세포에서 cys-mcMMAF의 투과성은 낮았고(<10nm/s). ER은 34±1.4였음. 베라파밀이 존재하는 조건에서 cys-mcMMAF의 ER은 31배 감소하여, 이 조건 하에서 cys-mcMMAF는 P-gp 기질임
- Cys-mcMMAF는 시험계에서 A-B 방향보다 B-A 방향으로 더 높은 투과성을 보이지 않아, 이 조건 하에서 cys-mcMMAF는 P-gp 또는 BCRP의 기질이 아님
- P-gp의 기질로서 cys mcMMAF를 조사한 3개의 시험에서 상충되는 결과가 도출됨; 첫 번째 시험에서는 <cys-mcMMAF가 P-gp의 기질임>, 두 번째 시험에서는 <cys-mcMMAF는 P-gp의 기질이 아님>, 세 번째 시험에서는 결론이 나지 않았음
- (최종 결론) 전반적으로 cys-mcMMAF는 P-gp 기질이고, 제한된 약물간 상호작용(DDI, drug-drug interaction) 위험이 있는 것으로 추정됨. 검체 중 대부분이 정량 하한보다 낮았으므로, 결과를 결론지을 수 없었음.

(1-4) 유출 수송체의 기질 및 억제

- 인간 수송체를 과발현하는 세포에서 제조된 막소포체를 사용하여 소포수송 분석을 통해 cyc-mcMMAF가 유출 수송체의 기질인지 판명하기 위해 ATP 및 AMP가 존재하고, 알려진 수송체 특이적 억제제의 부재 또는 존재 조건에서 다양한 유출 수송체 발현 세포와 대조 세포에 14.4nM 단일 농도의 3H-cys-mcMMAF를 배양한 후, 소포내 축적된 3H-cys-mcMMAF의 양을 LSC로 측정한 결과, Cys-mcMMAF는 MRP4 및 MRP5의 시험관내 기질이 아니며, MRP1, MRP2 및 MRP3의 시험관 내 기질이며, BSEP의 경계선상의 기질임. 소포 수송 억제 분석에서 cys-mcMMAF는P-gp, BCRP, BSEP, MRP1, MRP3, MRP4, MRP5에 의해 매개되는 프로브 기질 수송에 영향을

주지 않았음. MRP2의 경우 54% 자극이 관찰되었음. cys-mcMMAF는 P-gp, BCRP, BSEP, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5의 시험관내 억제제가 아닌 것으로 결론내림

(1-5) 흡수 수송체의 기질 및 억제

- Cys-mcMMAF가 흡수 수송체의 기질인지 판명하기 위해 수송체 특이적 억제제의 부재 또는 존재 조건에서 다양한 수송체 발현 세포 및 대조 세포에 14.4nM 단일 농도의 3H-cys-mcMMAF를 10분간 배양한 후, 세포 내의 cys-mcMMAF의 양을 LSC로 측정한 결과, cys-mcMMAF는 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2의시험관내 억제제가 아님

(2) 생체내 분포 시험

(2-1) 랫트 대상 생체내 분포 시험

- 형광표지된 벨란타맙 마포도틴, IgG 대조 항체(30mg/kg)를 랫트에게 단회 투여한 후 최대 35일까지 광학 영상 검사를 수행하고, 랫트의 혈청, 안구, 신장, 간 조직에서 벨란타맙 마포도틴(ADC) 수준을 측정한 결과, ① 형광표지된 벨란타맙마포도틴과 IgG 대조 항체에서 관찰된 신호량 사이에 차이가 나타나지 않았음; 두 화합물의 생체 분포 프로파일이 유사함을 시사했음. ② 30mg/kg 벨란타맙마포도틴 단회 용량은 안구에서 농축되지 않았고, 14일 시점까지 제거되었음. ③ 면역 분석에 따르면 평균 벨란타맙마포도틴(ADC) 농도는 안구 및 간에서 각각 749ng/g 및 462ng/g이었고, 혈청에서는 70mg/mL였음.
- 랫트에게 형광표지된 벨란타맙마포도틴 또는 GSK2857914(대조물질)를 30mg/kg으로 단회 투여한 후, 48시간에 걸쳐 안구 및 기타 특정 조직(안구, 안검(lids), 누선(lacrimal gland), 하더선 EO 누선, 골수, 간, 신장) 내의 cyc-mcMMAF 분포를 측정한 결과, ① 벨란타맙마포도틴의 생체내 형광 신호가 양쪽 안구에서 24, 48시간 시점 모두에서 관찰되어 왼쪽과 오른쪽 안구 사이의 신호량 차이가 없었고, 벨란타맙마포도틴과 GSK2857914는 밀접한 상관관계를 보였으며, 모든 분석 대상 조직에서 24시간 및 48시간 시점에 신호량 차이가 나타나지 않았음. ② 벨란타맙마포도틴의 생체 외(ex vivo) 형광 신호는 간과 신장 조직에서 가장 강하게 나타났음. 간에서는 형광 신호가 3배 이상 증가한 반면, 안구와 신장에서는 2배의 형광 신호 증가가 있었음. 이 신호는 생체 내 형광 자료와 상관관계를 보였으며, 모든 조직에서 벨란타맙마포도틴(24, 48시간 시점)과 GSK2857914(48시간 시점)의 신호량 사이에 차이가 없었음. ③ 형광 현미경 검사 결과, 벨란타맙마포도틴 및 GSK2857914는 안구, 안검, 안와 외(EO; extra-orbital) 누선 및 하더선, 간 내 결합 조직 및 안검의 근육과 관련이 있었으나, 각막 또는 안검선에서는 신호가 관찰되지 않았음. ④ (cys-mcMMAF의 검출 결과) MALDI MSI 검사 결과, 안구, 안검, EO 누선, 간에서 검출되지 않았음. SIMS 분석 결과, 안구 또는 안검에서 검출되지 않았음. nano-LCMS(나노-액체 크로마토그래피 질량 분석) 분석 결과, 각막, 안구 전체 또는 안검에서는 검출되지 않았으나, 골수(154ng/g(24시간), 137ng/g(48시간)), 하더선(15ng/g(24, 48시간), 간(968ng/g(24시간), 196ng/g(48시간)), EO 누선(5ng/g(24시간), 4ng/g(48시간)), 신장(40ng/g(24시간), 30ng/g(48시간))에서 검출되었음

(2-2) 토끼 대상 생체내 분포 시험

- NZW 토끼 대상 벨란타맙마포도틴의 내약성 및 안구 독성 시험에서 0(용매), 15, 30mg/kg/week 벨란타맙 마포도틴(ADC 및 총 mAb) 및 cys mcMMAF의 평가를 위해 눈물을 채취하여 Schirmer 눈물 검사를 실시한 결과, ① 투여군의 126개 눈물 검체 중, 벨란타맙마포도틴(ADC 및 총 mAb)이 각각 91개 및 64개 검체에서 검출되었음. 대조군의 60개 눈물 검체 중, 총 mAb가 4개 검체에서 검출되었고, ADC는 검출되지 않았음

② cys-mcMMAF는 투여군 81개 눈물 검체 중, 76개에서 검출되었으며, 대조군 45개 눈물 검체 중 1개는에서 분석되었음 ③ 대조 물질과 비교 시, 벨란타맙마포도틴 투여군에서 눈물 생성(Schirmer 눈물 검사))에영향이 없었음

- 최대 7주동안 0[용매] 또는 30mg/kg/week의 벨란타맙마포도틴을 DB 암컷 토끼에게 IV로 IV 반복투여한 후, Schirmer 검사지에 수집된 눈물에서 ADC, 총 mAb 및 cys-mcMMAF를 검출한 결과, ① 눈물에서 벨란타맙마포도틴은 모든 눈물 검체에서 정량이 가능했으나, cys-mcMMAF는 눈물 검체 중 약 45%에서만 정량이 가능했음. ② 혈장 검체 내 벨란타맙마포도틴의 농도는 눈물 검체보다 더 높았음; 혈장 및 눈물 검체 내 벨란타맙마포도틴:cys-mcMMAF의 몰분율은 각 매트릭스에서 cys-mcMMAF보다 벨란타맙마포도틴의 비율이 일관되게 더 높았음.

5.5.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 벨란타맙마포도틴의 큰 분자 크기(약 150kDa)와 자연적으로 아미노산을 발생시키는 조성으로 인해 비임상 종에서 표준 대사 시험을 수행할 필요가 없음[ICH S6(R1)].
- 그러나 벨란타맙마포도틴과 활성 세포독성 부분 cys-mcMMAF의 이화작용(catabolism) 및/또는 대사의 특성화를 위해 제한된 수의 시험관내 및 생체내 시험이 수행되었음.

(1) 시험관내 대사 시험

(1-1) 동물 및 인간 유래 혈장 및 혈청 안전성 확인

- 랫트, 원숭이, 인간 혈장 검체 내에서 벨란타맙 마포도틴의 말레이미도카프로일(mc) 링커의 안정성을 시험관내에서 평가하기 위해 최대 96시간의 배양 후 혈장 내 유리 cys-mcMMAF(ADC 복합체의 일부가 아닌)의 양을 UHPLC/MS/MS, Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry)을 사용하여 측정한 결과, 각 종에서 96시간 시점에 항체에 결합된 총 MMAF을 기준으로 유리 cys-mcMMAF의 최대 백분율은 랫트 혈장에서 0.24%, 원숭이 혈장에서 1.48%로, 인간 혈장에서는 3.08%로 관찰되어, 전반적으로 항체에 결합된 총 MMAF에서 유리 cys-mcMMAF는 작은 비율(≤3.08%)을 차지했으며, 벨란타맙마포도틴은 세 종에서 대체로 안정적이었음.
- 시험관내에서 벨란타맙마포도틴에서 cys-mcMMAF 손실 가능성을 조사했음. 인간 혈청에 벨란타맙마포도틴을 100mg/mL 단일 농도로 최대 96시간까지 배양한 후, 인간 혈청 알부민(HSA,human serum albumin)-mcMMAF에 대한 원형 질량 분석 전항 링커-페이로드 항체를 통한 포획을 실시하고, HSA-mcMMAF는 원형 단백질 LC/MS 방법으로 측정한 결과, 96시간 배양 후, HSA-mcMMAF 물질이 검출되어, 결론적으로, 벨란타맙마포도틴에서 mcMMAF는 HSA로 이동하여 HSA mcMMAF를 형성하는 말레이미드 교환이 관찰되었음. 이는 mcMMAF 함유 ADC를 이용한 말레이미드 교환에 대해 발표된 이전 자료와 일치함

(1-2) 벨란타맙마포도틴의 세포내 이화작용

- 벨란타맙마포도틴의 이화작용을 통한 cys-mcMMAF를 방출을 시험관내에서 LC/MS/MS를 이용해 HCEC 및 RPTEC에서 확인한 결과, Cys-mcMMAF는 미투여 대조군과 GSK2857914 투여군에서는 검출되지 않고, 벨란타맙마포도틴이 투여된 세포(RPTEC와 HCEC 모두)의 모든 생물학적 반복 시험에서 검출되어, 결론적으로 세포가 벨란타맙마포도틴을 이화(분해)하여 cys-mcMMAF를 방출하는 능력이 확인됨

(1-3) 동물 및 인간 유래 간 S9 대사 시험

- 시험관내에서 3H-cys-mcMMAF의 대사 프로파일을 결정함; 대사물을 확인/특성 규명을 위해 랫트, 원숭이, 인간 간 S9 분획을 사용하여 촉매 보조인자, NADPH, UDPGA의 유무 상태에서 LC/MS를 통하여 대사를 분석한 결과, ① 3H-cys-mcMMAF(선형 이성질체 SGD-1362 형태)를 랫트, 원숭이, 인간 간 S9와 함께 배양하면, 대사는 주로 비효소적 전환으로 나타났고, 산화 및 결합 대사가 미미한 정도로 나타났음. cyc-mcMMAF (선형 이성질체, SGD-1362)는 포화된 말레이미드 고리에서 주로 가수분해된 후 탈수되어 3-옥소 티오모르폴린 부분[cys-mcMMAF의 고리형 이성질체(SGD-1462)]을 형성하였음. ② 가수분해 과정에서 다양한 입체이성질체가 형성되었으며 글리신 접합, N- 및 O-탈메틸화, 산화를 포함한 여러 비 주요 대사 경로의 대사물은 총 방사능의 < 5%만을 차지하였음.

(1-4) 동물 및 인간 간세포 및 재조합 인간 효소를 이용한 대사 시험

- 시험관내에서 3H-cys-mcMMAF의 대사 프로파일을 평가하기 위해 마우스, 랫트, 원숭이, 인간 간세포, 재조합 인간 시토크롬 P450(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), FMO3(플라빈 함유 단일산화효소)를 이용하여 10μM 간세포에서 최대 4시간까지 또는 1μM 재조합 효소에서 1시간 동안 배양된 후, 방사능 검출과 LC/MS 분석을 수행한 결과, ① 마우스 간세포의 아세틸화 산물을 제외하고 산화 대사체나 결합 대사체는 관찰되지 않았음 ② 대사되지 않은 cys-mcMMAF(SGD-1362) 외에, 고리형 이성질체(SGD-1462)와 2가지 가수분해 산물이 대조를 포함한 모든 배양 혼합물에서 검출되어, 비효소적 과정의 산물임을 시사함

(1-5) 인간 간 미세소체에서 cys-mcMMAF에 의한 시토크롬 P450 억제

- 인간 시토크롬(CYP) 동형체(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5)를 직접적, 시간 및 대사 의존적으로 억제할 수 있는 cys-mcMMAF의 능력을 평가하기 위해 적합한 프로브 기질과 함께 배양 전 NADPH 생성 체계의 유/무조건에서 0.001~1mM 농도의 cys-mcMMAF를 인간 간 미세소체와 함께 30분간 예비 배양하여, 양성 대조군을 포함하여 HPLC/MS/MS 방법으로 분석한 결과, 최대 1mM까지의 농도에서 cys-mcMMAF는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 직접적인, 시간 또는 대사 의존적인 억제제가 아닌 것으로 확인되었음

(1-6) 인간 간세포에서 cys-mcMMAF에 의한 시토크롬 P450 유도

- 인간 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5에 대한 표적 유전자의 mRNA 발현 수준에서 in situ 효소 활성과 변화의 측정을 통해 CYP 유도에 미치는 cys-mcMMAF의 영향을 판단한 결과, ① 모든 시험 농도에서 cys-mcMMAF의 효소 활성의 배수 변화는 1.3 미만이었고, 10에서 1,000nM로 cys- mcMMAF의 농도가 증가하면 효소 활성의 배수 변화가 감소했음 ② cys-mcMMAF의 모든 시험 농도에 대한 mRNA 발현 배수 변화는 1.8 미만이었음 ③ cys-mcMMAF로 처리된 간세포의 효소 활성 배수 변화는 양성 대조물질로 처리된 간세포의 배수 변화보다 40% 더 낮아, 결론적으로, 1,000nM까지 cys-mcMMAF는 인간 간세포의 mRNA 발현에 기반하여 CYP1A2, 2B6, 3A4/5 효소 활성 유도제가 아님을 확인함

(2) 생체내 분포 시험; 랫드 대상 정맥내 투여 후 대사 프로파일

- 10mg/kg의 3H-cys-mcMMAF를 수컷 스프래그 다우리 랫트에게 단회 IV 투여 후, 랫트의 소변 및 대변 내 대사체 프로파일을 평가하기 위해 선별된 소변 및 대변 검체에서 cys-mcMMAF 및 대사체를 분석한 결과, ① (통합 소변 검체) 대사되지 않은 SGD-1362는 소변의 주요 약물 관련 성분으로, 0~24시간 소변 검체에서

방사능 용량의 9.3%를 차지했음(통합 소변 검체 내 총 방사능 용량의 총 12.1% 및 정량화된 방사능 용량 11.6% 대비). 다른 모든 확인된 대사체는 각각 방사능 용량의 <1%를 차지했음 ② (통합 대변 검체) 대사되지 않은 SGD-1362는 대변의 비주요 성분으로, 방사능 용량의 <1%를 차지했음. 0~48시간 대변 검체 내 주요 성분은 cys-mcMMAF의 고리형 이성질체인 SGD-1462로, 방사능 용량의 13.8%를 차지했음(통합 대변 검체 내 총 방사능 용량 81.4% 및 정량화된 방사능 용량 40.1% 대비). 다른 모든 확인된 대변 대사체는 각각 방사능 용량의 <5%를 차지했음.

5.5.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

(1) 랫트 대상 정맥 내 투여 후 배설

- 수컷 스프래그다우리 랫트에게 10mg/kg의 3H cys mcMMAF를 단회 IV 투여한 후, 3H-cys-mcMMAF의 배설을 평가한 결과, ① 3H-cys-mcMMAF 단회 IV 투여 후, 투여된 방사능 용량의 평균 총 회수율(±SD)은 96.1±2.77%였음 ② 방사능은 신속히 배설되었으며, 투여된 용량의 94%가 투여 후 48시간 내에 회수되었음 ③ 주된 배설 경로는 대변이었음; 소변은 투여 용량의 각각 12.5±2.29%, 대변은 투여 용량의 82.7±1.74%가 회수되었음
- 벨란타맙마포도틴 0(용매), 3, 10, 30mg/kg을 수컷 및 암컷 위스타한 랫트에게 3주동안 주1회(제1, 8, 15일) IV 투여한 3주 독성시험에서 소변 검체를 채취하여 cys-mcMMAF에 대해 분석한 결과, 투여 후 제7, 14, 22, 43R, 64R, 85R, 106R일에 채취한 소변 검체에서 회수된 cys-mcMMAF 평균 총량은 벨란타맙마포도틴 용량이 증가함에 따라 비례하여 증가했음. cys-mcMMAF는 투여 전에 채취한 소변 검체에서 정량화할 수 없었음.

5.4.6. 약동학적 약물상호작용

- 벨란타맙마포도틴과 병용투여될 가능성이 높은 약물과의 잠재적 약동학적 상호작용을 특별히 조사하기 위한 생체내 비임상시험은 수행되지 않았으나, cys-mcMMAF(벨란타맙마포도틴의 세포독성 성분)에 대한 시험관내 CYP450 억제/유도 시험 및 시험관내 수송체 시험을 통해 분석한 결과, 벨란타맙마포도틴 및 cys-mcMMAF가 약물 상호작용의 유발 약물(임상시험용 제제가 병용 투여되는 약물의 약동학을 교란을 유발함)이 될 위험은 낮음을 시사하였음.

5.4.7 기타 약동학 시험

- 벨란타맙마포도틴에 대힌 기타 약동학 시험은 수행되지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 일차 약력학
  - MM 세포의 BCMA에 결합 시, 벨란타맙마포도틴은 빠르게 내재화되고, ADC의 리소좀 매개 분해를 통해 활성 세포독성 약물(cys-mcMMAF)이 방출됨.
  - 항체의 탈푸코실화(afucosylation)는 일차 면역세포(예: 자연살해세포(NK, Natural killer) 및 대식세포)에 존재하는 FcγR과의 상호작용을 강화함으로써 ADCC/ADCP의 MM 세포 살해를 유도함
  - 돌라스타틴 독소와 유사하게, 벨란타맙마포도틴 유도 세포자멸사는 면역원성 세포사멸(ICD, Immunogenic cell death)의 특징을 나타냄.
- 이차약력학
  - GSK2857914는 BAFF와 APRIL 리간드의 BCMA 결합을 차단하며 MM 세포주에서 NF κB 신호전달 자극을 차단함.

- GSK2857914는 교차결합제제 부재 또는 고형기질로 고정없이 NF κB 신호전달에 대한 작용제 활성을 보이지 않음.
- 벨란타맙마포도틴은 비-BCMA 발현세포와의 공동 배양실험에서 BCMA 발현 MM 세포에 선택적으로 세포독성을 나타냄(즉, 방관자 세포독성 없음).

• 안전성 약리학
- 시험관내에서 cys-mcMMAF는 hERG 채널에 영향을 미치지 않았음.
- 벨란타맙마포도틴 관련 심전도(ECG, electrocardiogram) 파형 이상, 부정맥 또는 QTc 변화는 없었으며, cys-mcMMAF 또는 GSK2857914에서도 ECG 관련 소견이 관찰되지 않았음.
- 벨란타맙마포도틴 10mg/kg을 주1회로 5회 투여한 후 수컷 원숭이에서 관찰된 사전 투여 대비 심박수 증가(16%)는 임상 상태 악화와 관련이 있는 것으로 간주되었음. GSK2857914를 사용한 원숭이 GLP 독성시험에서 심박수에 대한 이상 효과는 관찰되지 않았음.
- 벨란타맙마포도틴, GSK2857914 또는 cys mcMMAF를 사용한 랫트 또는 원숭이 GLP 독성시험에서 신경 행동 효과 또는 이상 호흡 패턴을 나타내는 임상 관찰은 없었음.

• 약동학 및 흡수
- 마우스, 랫트, 원숭이에게 벨란타맙마포도틴 IV 투여 후, ADC 및 총 mAb(총 mAb는 GSK2857914±결합 mcMMAF로 정의)의 PK는 인간 mAb에서 나타날 것으로 예상되는 특성을 보였음; 즉 전신 청소율(CL, Total body clearance) 및 분포 용적이 낮았음. 반감기는 일 단위로 측정되었으며, 원숭이(약 4일)에 비해 설치류(약 9~13일)에서 더 길었음.

• 분포
- 랫트에게 형광표지된 벨란타맙마포도틴 또는 GSK2857914 IV 투여 후, 형광은 안구, 안검, 안와외(EO, Extra-orbital) 누선 및 하더선, 간 내 결합 조직 및 안검의 근육과 관련이 있었으며, 각막 또는 안검선에서는 형광이 관찰되지 않았음. 형광신호는 안구에 비해 간 및 신장에서 더 강하게 나타났음. GSK2857914와 비교해 벨란타맙마포도틴의 생체분포는 mcMMAF의 유무에 영향을 받지 않았음.
- 랫트에게 벨란타맙마포도틴 IV 투여 후, cys-mcMMAF가 간, 골수, 신장, 하더선, EO 누선에서매우 낮은 수준으로 검출되었으나, 각막, 안검 또는 전체 안구에서는 검출되지 않았음.
- 벨란타맙마포도틴을 시험관내 인간 각막 상피세포 및 신장 근위 세뇨관 상피세포와 함께 배양했을 때, 형광 표지 항체와 리소좀이 공존 위치에 있고 이화를 통해 cys-mcMMAF가 방출됨
- cys-mcMMAF는 마우스, 랫트, 원숭이, 인간 혈장에서 낮은 단백질 결합을 보임.
- cys-mcMMAF는 시험관내에서 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5의 억제제가 아님.
- cys-mcMMAF는 시험관내에서 OATP1B1, OATP1B3, MRP1, MRP2, MRP3의 기질이고, 담즙산염 배출 펌프(BSEP, bile salt export pump)의 경계선상의 기질이지만, 시험관내에서 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, MRP4, MRP5의 기질이 아님.
- cys mcMMAF가 시험관내 P-gp[다약제저항성단백질(MDR, multidrug resistance protein)1로도알려짐] 기질에 해당하는지에 대한 상충되는 자료가 수집되었으나, 기질인 것으로 추정되었음.

• 대사
- 벨란타맙마포도틴은 랫트, 원숭이, 인간 혈장에서 배양 시, 대체로 안정했는데, 이는 96시간 기간동안 항체에 결합된 총 모노메틸아우리스타틴 F(MMAF, Monomethyl auristatin F) 중, 유리cys-mcMMAF로 방출된 것은 약 3% 미만이었기 때문임.
- mcMMAF가 인간 혈청 알부민으로 말레이미드 교환된다는 시험관내 증거가 있었음.

- 3H-cys-mcMMAF를 랫트, 원숭이, 인간 간 S9 분획과 함께 배양했을 때 대사는 주로 비효소적 전환으로 나타났고, 산화 및 결합 대사가 미미한 정도로 나타났음. cys mcMMAF(선형 이성질체, SGD-1362)는 포화된 말레이미드 고리에서 주로 가수분해된 후 탈수되어 3 옥소티오모르폴린 부분[cys mcMMAF의 고리형 이성질체(SGD 1462로도 알려짐)]을 형성했음.
- 시험관내에서 cys-mcMMAF는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 직접적인, 시간 또는 대사 의존적인 억제제가 아니었음.
- 시험관내에서 cys-mcMMAF와 함께 배양 후 CYP1A2, 2B6, 3A4/5 유도에 대한 증거가 없었음.
- 랫트에게 3H-cys-mcMMAF 단회 IV 투여 후 방사능은 주로 cys-mcMMAF의 선형 또는 고리형 이성질체로 배설되었음.

• 배설
- 랫트에게 3H-cys-mcMMAF 단회 IV 투여 후 방사능 용량의 약 83%가 대변으로 배설되었음. 소변 배설(약13%)은 보조 경로였음. 방사능은 신속히 배설되었으며, 투여된 용량의 94%가 투여 후 첫 48시간 내에 회수되었음. 168시간 수집기간동안 방사능 총 회수율은 96%였음.

• 약물상호작용
- cys-mcMMAF는 시험관내에서 OATP1B1, OATP1B3, MRP1, MRP2, MRP3의 기질이었고, BSEP의 경계선상 기질이었음. cys mcMMAF가 시험관내에서 P-gp의 기질인지에 대한 상충되는 결과가 수집되었으나, 기질인 것으로 추정됨.
- 시험관내에서 CYP 동형에 의한 cys-mcMMAF의 산화적 대사는 제한적이었고, cys-mcMMAF는 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, MRP4, MRP5의 기질이 아니었음. 따라서 병용투여된 제제에 의한 CYP450 또는 이들 수송체의 억제가 cys mcMMAF의 PK에 영향을 미칠 가능성은 거의 없음.
- 시험관내에서 cys-mcMMAF는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 직접적인, 시간 또는 대사 의존적인 억제제가 아니었으며, CYP1A2, 2B6, 3A4/5 유도에 대한 증거가 없었음. 또한 cys mcMMAF는 시험관내에서 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5의 억제제가 아니었다. 이러한 결과는 cys-mcMMAF가 병용투여한 제제의 PK에 영향을 미칠 가능성이 매우 낮음을 시사함.

• 이러한 약리학/약동학 결과는 재발/불응성 다발성골수종 환자에서 벨란타맙마포도틴의 사용을 적절하게 뒷받침하는 자료로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 영국(MHRA), 유럽(EMA), 미국(FDA), 일본(PMDA)에서 품목 허가되었으며, 영국(MHRA)에 제출한 것과 동일 자료가 제출되었음을 입증하는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 9건, 1상 2건, 1/2상 2건, 2상 2건, 3상 3건(진행 중)
- 신청 적응증 입증 핵심 임상시험: 3상 2건으로 DREAMM-7 및 DREAMM-8임

6.3. 생물약제학시험

- 벨란타맙마포도틴은 멸균 동결건조 분말로 조제된 정맥주사(IV)로 투여함
- 임상시험에 20mg/mL 용액주사제와 100 mg 동결건조 주사제가 사용되었으며, 두 제제간의 동등성이 확보되었음
- 시판용 제형으로 동결건조 주사제가 사용예정이며, 100 mg 동결건조 주사제에 대하여 70 mg 동결건조 주사제의 동등성이 입증되었음

6.4. 임상약리시험

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수 (ITT/안전성 분석군)	투여용량 및 방법
삼제 병용요법에 대한 등록 시험					
3상	207503 (DREAMM-7) (진행중) 1st 분석 마감일: 23.10.2. OS 중간 분석 2 마감일: 24.10.7.	다기관, 무작위배정, 라벨 공개 유효성, 안전성, 내약성	이전에 MM 요법을 1차수 이상 받은 참여자	합계: 494/488 시험군 A(BVd): 243/242 시험군 B(DVd): 251/246	시험군 A • 벨란타맙 마포도틴 (IV): 21일 주기, D1 2.5 mg/kg • 보르테조밉(SC): 21일 주기, 총 8주기, 1, 4, 8, 11일 1.3mg/m2 • 덱사메타손(PO 또는 IV): 보르테조밉 투여 당일 및 다음날 20 mg (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일)
3상	207499 (DREAMM-8) (진행중) 1st 분석 마감일: 24.1.29.	다기관, 무작위배정, 라벨 공개 유효성, 안전성	이전에 레날리도마이드를 포함한 MM 요법을 1차수 이상 받은 참여자	합계: 302/295 시험군 A(BPd): 155/150 시험군 B(PVd): 147/145	시험군 A • 벨란타맙 마포도틴 (IV): 28일 주기 C1D1 2.5mg/kg, C2+ 1.9 mg/kg • 포말리도마이드(PO): 28일 주기 1-21일 4mg QD • 덱사메타손(PO): 28일 주기 1, 8, 15, 22일 40 mg QD
삼제 병용요법에 대한 지지 시험					

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수 (ITT/안전성 분석군)	투여용량 및 방법
1/2상	207497 (DREAMM-6) (진행중) 최종 분석 마감일: 23.2.28.	비무작위 배정, 라벨공개, 용량 증량 및 확장 안전성, 내약성, 임상 활성	이전에 MM 요법을 1차수 이상 받은 참여자	시험군 A(BRd): 45 1.9 mg/kg Q8W Stretch: 12 1.9 mg/kg Q4W Single: 4 2.5 mg/kg Q4W Split: 13 2.5 mg/kg Q4W Single: 16 시험군 B(BVd): 107 1.9 mg/kg Q6W Stretch: 12 1.9 mg/kg Q3W Single: 12 2.5 mg/kg Q6W Step-down Stretch: 12 2.5 mg/kg Q6W Stretch: 12 2.5 mg/kg Q3W Split: 13 2.5 mg/kg Q3W Single 18 3.4 mg/kg Q3W Split: 12 3.4 mg/kg Q3W Single: 16	시험군 B(BVd) * 벨란타맙 마포도틴 Dose Level 1 (Part 1 시작용량): 2.5 mg/kg IV Dose Level –1: 1.9 mg/kg IV Dose Level +1: 3.4 mg/kg IV Single day dosing schedule: 21일 주기 1일(Q3W) Split day dosing schedule: 21일 주기 1일 및 8일에 50% 투여 Stretch dosing schedule: 21일 주기 1일 Step-down Stretch dosing schedule: C1D1 2.5mg/kg 투여 후 C3 이후 1.9 mg/kg 투여(C3, C5, C7 등) * 보르테조밉/덱사메타손 - 보르테조밉: 1.3 mg/m2 SC 또는 IV (21일 주기 1, 4, 8, 11일), 총 8주기 - 덱사메타손: 21일 주기 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일 20 mg을 PO 또는 IV, 총 8주기
1/2상	209418 (ALGONQUIN, NCT03715478) (진행중)	다기관, 라벨공개, 용량 증량 및 확장 RP2D, 안전성 및 유효성	이전에 MM요법을 1차수 이상 받은 참여자	단일군, 다중 용량 코호트(BPd): 87/87명(치료받은 전체 모집단) 파트 1 용량 탐색 단계: 61/87명 파트 2 용량 확장 단계: 26/87명 (BPd 2.5mg/kg Q9W) RP2D 치료: 38/87명(파트 1에서 12명, 파트 2에서 26명)	파트 1 벨란타맙 마포도틴 1.92 mg/kg Q4W, 2.5 mg/kg Q4W, Q8W, Q12W, Loading, Split, 3.4mg/kg Split Dose 포말리도마이드: 4 mg 덱사메타손: low-dose 파트 2 벨란타맙 마포도틴 포말리도마이드: 28일 주기 1-21일 4mg PO QD 덱사메타손: 28일 주기 1, 8, 15, 22일 40 mg QD
단독요법에 대한 지지 시험					
1상	DREAMM-1 (완료)	파트 1: RP2D,	RRMM 및 비호지킨	합계: 79명 등록(73MM) 파트 1: MM 38명 등록/33명	Part 1 • 일정 1(약 20명): 21일

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수 (ITT/안전성 분석군)	투여용량 및 방법
		안전성, PK, 약력학, 면역원성 결정 파트 2: 안전성, PK, 면역원성, 임상 활성	림프종(NHL)	완료 파트 2: MM 35명 등록/22명 완료, NHL 6명 등록/3명 완료	주기 3주마다 60분 IV 투여 (0.03, 0.06, 0.12, 0.24, 0.48, 0.96m 1.92, 3.40, 4.60mg/kg) - 5 mg/kg 초과하지 않음 • 일정 2(약 9명): 28일주기, 1주마다 3주 연속 투여, 1주 휴지 총 치료기간: 16주기(약 1년) Part 2: 21일 주기 3주마다 3.4mg/kg IV 투여, 60분
3상	207495 (DREAMM-3) (진행중) 일차 유효성 분석: 22.9.12. OS IA 2: 24.3.1.	무작위배정, 라벨공개 유효성 및 안전성	이전에 MM 요법을 2차수 이상 받은 참여자	합계: 325/319명 시험군 A(벨란타맙 마포도틴): 218/217명 시험군 B(pom/dex): 107/102	투여용량: 2.5 mg/kg 투여방법: 30분을 초과하여 투입, Q3W
2상	205678 (DREAMM-2) (진행중) 일차 유효성 분석: 19.6.21. 최종 분석: 22.3.31.	무작위배정, 2개군, 라벨공개 유효성 및 안전성	이전에 MM 요법을 3차수 이상 받은 참여자	벨란타맙 마포도틴 2.5 mg/kg: 97/95명 3.4 mg/kg: 99/99명	투여용량: 2.5 mg/kg 또는 3.4 mg/kg 투여방법: 30분을 초과하여 투입, Q3W
1상	209626 (DREAMM-12) (파트 1 완료 파트 2 진행 중) 2020.10.9. - 진행 중 (PK 자료마감일: 2022.6.22.) 4개국 25개 기관 (그리스 2개, 한국 4개, 미국 17개, 싱가폴 2개)	라벨 공개, 단일군, 다기관 안전성, 내약성, PK, 면역원성, 임상 활성	정상 내지 IFR (비정상 신기능)인 이전에 3차수 이상의 MM 요법(또는 동종 줄기세포 이식에 적합하지 않은 경우 이전에 2차수 이상의 치료)을 받은 RRMM 성인 환자	벨란타맙 마포도틴 파트 1(2.5 mg/kg Q3W): 1군(정상/경증 IFR, iGFR ≥ 60 mL/min): 10/10 2군(중증 IRF, iGFR: 15 – 29 mL/min): 9/9 기타: 4/4(계획서 변경으로 기준에 적합하지 않은 환자) 파트 2 3군(ESRD, 투석하지 않는 자) 4군(ESRD, 투석하는 자)	Part 1(1군 & 2군) : 21일 주기 D1에 2.5mg/kg, 30분 주입 : 동결건조 100mg/vial, IV

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수 (ITT/안전성 분석군)	투여용량 및 방법
2상	209628 (DREAMM-14) (진행 중)	무작위배정, 라벨공개 안전성, 유효성, PK	이전에 MM 요법을 3차수 이상 받은 참여자	벨란타맙 마포도틴 합계: 138/137명 A 군(대조군, 2.5mg/kg Q3W): 34/34 B 군(1.9mg/kg Q3W): 34/34 C 군(2.5 또는 1.9mg/kg Q6W): 33/32 D 군(1.9mg/kg Q6W): 31/31 E 군(1.9mg/kg Q6W): 본 제출과 관련이 없음	A군: 1.9 mg/kg Q3W B군: 2.5 mg/kg Q6W C군: 1.9 mg/kg Q6W D군: 1.9 mg/kg Q6W E군: 1.9 mg/kg Q6W

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

(1) DREAMM-1

○ Part 1

(가) AE 개요

- 가장 빈번하게 보고된 AE(≥25%): 오심, 피로, 혈소판감소증, 빈혈, 시야 흐림
- 4.60mg/kg을 포함하여 어느 용량에서도 DLT가 관찰되지 않았음. 그러나 4.6mg/kg군에서 2명(33%)의 환자가 AE로 시험을 중단하여, 내약성이 부족함을 확인하였음

(나) 유효성

- 0.96mg/kg 미만에서는 반응자가 관찰되지 않았음. 용량 의존적으로 반응을 보임

* Part 2의 ORR과 CBR은 각각 21명(60%)(42.1, 76.1%)이었음

→ 안전성/내약성 및 임상적 활성을 고려하여 3주 마다 3.40 mg/kg IV 투여를 RP2D로 선정하였음

(다) PK

①. 벨란타맙 마포도틴 PK(C1D1)

- 노출이 용량 비례적이었음 ($AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} 용량 비례 분석에서 용량에 따라 증가하였음. C_{trough}는 상대적으로 비례율이 낮았음)

②. mAb PK(C1D1)

- 노출이 용량 비례적이었음 ($AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} 용량 비례 분석에서 용량에 따라 증가하였음. C_{trough}는 상대적으로 비례율이 낮았음)
- 청소율(CL)의 기화학적 평균은 21.1 mL/h, 항정상태의 분포용적(Vss)는 4.84 L, 반감기는 6.7일, tmax 중앙값은 2.00h이었음

③. cys-mcMMAF PK(C1D1)

- (혈장 중) 0.03mg/kg과 0.06mg/kg에서 검출되지 않았음. 0.12mg/kg은 1명에서 분석되었음. C_{max}와 $AUC_{(0-t)}$는 용량 비례적으로 증가함(다만, 용량 비례분석에서 t_{last}각 용량 별 일정하지 않아 $AUC_{(0-t)}$ 번역이 어려움).
- t_{max}는 24.00h이었음
- (뇨 중) C2에서 모든 투여량의 Fe(0-24) 중앙값은 투여량의 0.073%(범위: 0.008 – 0.242%) (n=18)이었음

④. 축적률

- 1 주기에서 3 주기까지의 벨란타맙 마포도틴의 Cmax 축적률은 1.13이었음

(2) DREAMM-7

(가) 벨란타맙 마포도틴(ADC) (C1D1)

매개변수	n	BVd (N=242)
AUC(0-τ) (μg·h/mL)	51	3925 (31.0)
C-EOI (μg/mL)	227	47.13 (32.6)
Cmax (μg/mL)	66	46.75 (36.2)
tmax (h)	66	1.50 (0.08, 2.77)
Ctrough (μg/mL)	161	2.15 (60.1)

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum, maximum).

Note: %CVb=sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

(나) 벨란타맙 마포도틴(Cys-mcMMAF) (C1D1)

매개변수	n	BVd (N=242)
AUC(0-168) (ng·h/mL)	59	95.1 (37.2)
tlast (h)	74	166 (18.3, 527)
C-EOI (ng/mL)	230	0.50 (53.5)
Cmax (ng/mL)	70	1.09 (48.1)
tmax (h)	70	23.3 (0.7, 91.4)

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median, (minimum, maximum).
Note: %CVb=sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

- 투여 전 매우 낮은 농도가 정량되었음

(2) DREAMM-8

(가) 벨란타맙 마포도틴(ADC) (C1D1)

매개변수	n	BPd (N=150)
AUC(0-τ)b (μg·h/mL)	37	4958 (25.8)
C-EOI (μg/mL)	140	48.98 (32.2)
Cmax (μg/mL)	57	47.49 (39.6)
tmax (h)	57	1.75 (0.50, 163.22)
Ctrough (μg/mL)	83	1.56 (66.5)

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as median (minimum, maximum).
b. Tau was 672 hours postdose.
Note: Ctrough for a dosing profile, represents the concentration prior to the next dose.

(나) 벨란타맙 마포도틴(Cys-mcMMAF) (C1D1)

매개변수	n	BPd (N=150)
AUC(0-168) (ng·h/mL)	41	85.3 (34.2)
tlast (h)	56	167 (1.2, 330)
C-EOI (ng/mL)	137	0.44 (58.2)
Cmax (ng/mL)	54	0.99 (50.5)
tmax (h)	54	23.7 (0.5, 72.0)

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median, (minimum, maximum).

- 투여 전 매우 낮은 농도가 정량되었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

(1) DREAMM-12

[환자 특성]

iGFR(mL/min)a에 따른 신 장애 정도, n	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)
평균(SD)	88.68 (20.357)	24.60 (3.085)

중앙값(최소-최대)	83.85 (67.1-128.5)	25.28 (19.8-27.6)

a. iGFR (mL/min)=eGFR (mL/min/1.73m2)×Individual BSA (m2)/1.73. Individual BSA was calculated based on Mosteller BSA (m2)=(height [cm]×weight [kg]/3600)$^{0.5}$.

[PK 결과]

- 그룹 1과 비교하여 그룹 2의 환자가 낮은 ADC, 총 mAb, cys-mcMMAF 혈장 노출을 보였음. 그룹 간 개별 노출값은 크게 중복되었음. 두 군간의 차이는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않음

[안전성 결과]

- 안전성 프로파일도 두 군간 유사하였으며, AE의 양상이나 빈도가 임상적으로 의미있는 차이가 아니었음

[뇨 중 cys-mcMMAF 분비]

- 투여 간격 동안 뇨 중으로 분비된 cys-mcMMAF의 분획은 두 그룹 모두 낮았음

[유효성]

- 그룹 1과 그룹 2의 반응률에도 차이가 없었음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 병용 투여되는 병용 약물(덱사메타손, 보르테조밉, 포말리도마이드 및 레날리도마이드)은 벨란타맙마포도틴(ADC) 및 cys-mcMMAF PK 프로파일에 영향을 미치지 않았으며 벨란타맙마포도틴도 보르테조밉, 포말리도마이드 및 레날리도마이드의 PK 프로파일에 영향을 미치지 않았음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 205678(DREAMM-2), 207495(DREAMM-3), 207497(DREAMM-6), 207503(DREAMM-7), 209626(DREAMM-12), 209628(DREAMM-14) 통합
  - 977명 피험자로부터 획득한 8,880개 ADC 농도값 및 6,354개의 cys-mcMMAF 농도값에 비선형 mixed-effects 모델링을 이용
  - ADC 및 cys-mcMMAF의 PK는 선형, 2-compartment model로 설명되었음

- 최종 ADC 모델로부터 산출된 Pop PK 파라미터

Parameter	Estimate	RSE%	95% CI	Shrinkage (%)
CL(L/day)	0.926	1.45	0.899 - 0.952	-
V1 (L)	4.21	0.813	4.15 - 4.28	
Q (L/day)	0.711	3.64	0.660 - 0.761	
V2 (L)	6.63	2.58	6.29 - 6.96	
Imax	-0.403	7.01	-0.458 - -0.347	
TI50 (day)	66.4	2.21	63.5 - 69.2	
Gamma	2.87	7.11	2.47 - 3.27	

- 공변량 효과: CL에 인종이 영향을 주었음(아시아: 8.7% 감소, 흑인: 13.9% 감소), 항정상태의 CL에 보르테조밉 + 덱사메타손 또는 레날리도마이드 + 덱사메타손의 병용이 영향을 주었음 (단독투여보다 44.1% 감소). ADC 노출에 유의한 영향을 주는 공변량에는 sBCMA, IgG, 알부민이었으며, 체중과 인종은 미미하였음

• 최종 cys-mcMMAF 모델로부터 산출된 Pop PK 파라미터

Parameter	Estimate	RSE%	95% CI	Shrinkage (%)
CLMMAF (L/day)	642	2.76	607, 677	-
V3 (L)	12.3	22.4	6.91, 17.7	
K34 (1/day)	186	23.9	98.9, 273	
K43 (1/day)	5.97	5.34	5.34, 6.6	
RATE-DAR (1/day)	0.0381	4.01	0.0351, 0.0411	

- 공변량 효과 : IgG를 제외하고 공변량에 대한 영향은 적었음

○ Pop PK 모델로 산출한 ADC 및 cys-mcMMAF의 PK

• 주기별 ADC PK (n=977)

파라미터	CL	Q	V1	V2	Vss	thalf.alpha	thalf.beta
첫 주기	0.90 (40.0%)	0.71 (13.3%)	4.26 (24.4%)	6.42 (25.7%)	10.76 (22.2%)	1.56 (15.1%)	13.17 (25.5%)
마지막 주기	0.60 (43.2%)	-	-	-	-	1.81 (14.6%)	17.02 (31.2%)

- 시간이 경과됨에 따라 청소율 감소하였음
  · 청소율: (초기) 0.901 L/day, (항정상태) 0.605 L/day
  · 항정 상태 분포 용적값: 10.8 L
  · 반감기: (초기) 13.2 일, (항정상태) 17.0 일

• 2.5mg/kg 투여량의 첫 주기 노출에 대한 ADC와 cys-mcMMAF PK (n=690)

	시점	AUC ug·h/mL	Cavg ug/mL	Cmax ug/mL	Ctau ug/mL
ADC GM (GCV%)	3주(21일)	3947.2 (30.6%)	7.83 (30.6%)	43.7 (22.1%)	2.03 (62.5%)
	4주(28일)	3987.4 (21.1%)	5.9 (21.1%)		1.29 (36.7%)
cys-mcMMAF GM (GCV%)	3주(21일)	94.2 (7일차) (42.3%)	0.243 (42.4%)	0.976 (45.3%)	-
	4주(28일)		0.193 (43.1%)		-

• DREAMM-8 첫 주기 노출에 대한 ADC와 cys-mcMMAF PK (n=150)

	시점	AUC ug·h/mL	Cavg ug/mL	Cmax ug/mL	Ctau ug/mL
ADC GM (GCV%)	3주(21일)	4179.7 (23.5%)	8.29 (23.5%)	47.1 (18.9%)	2.20 (47.6%)
	4주(28일)	4503.6 (25.0%)	6.70 (25.0%)		1.57 (53.0%)
cys-mcMMAF GM (GCV%)	3주(21일)	90.5 (7일차) (40.9%)	0.233 (42.4%)	0.976 (45.3%)	-
	4주(28일)		0.182 (42.7%)		-

2) 노출-효과 관계

○ 노출-반응 분석

(1) BVd 병용요법

①. 유효성 E-R

- 전체 반응 또는 VGPR 이상 반응 확률과 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 간의 긍정적인 관련성이 관찰되었음
- 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출과 PFS 및 DoR, CR+ 반응, MRD 음성률 간의 뚜렷한 E-R 관계는 보이지 않았음
- TTR은 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출이 높을수록 더 짧았음

②. 안전성 E-R

- 벨란타맙 마포도틴(ADC) 또는 cys-mcMMAF 노출과 ≥2등급 또는 ≥3등급 안구 AESI(CTCAE)의 발생률 및 첫 발생까지의 시간과 유의한 관련성이 없었음
- 단측 또는 양측에서 20/50 이하로의 BCVA 변화 발생률, ≥3등급 혈소판 감소증, 3등급 또는 4등급 TEAE 또는 투여중단 또는 용량 감량 간의 유의한 관련성은 없었음
- KVA 척도(전체 등급과 BCVA 사례 및 각막 검사 소견 등급)로 평가된 ≥2등급 또는 ≥3등급 각막 사례의 더 높은 확률과 더 이른 발생은 벨란타맙 마포도틴(ADC)의 더 높은 노출과 관련이 있었음
- 투여 일정은 E-R 분석에서 평가된 임상 유효성 및 안전성 평가변수에 대해 유의한 공변량인 것으로 확인되지 않았음

(2) BPd 병용요법

①. 유효성 E-R

- 벨란타맙 마포도틴(ADC)의 노출이 높을수록 CR 이상 및 MRD 음성의 확률이 더 높았음, VGPR 이상의 긍정적 E-R 경향도 관찰되었음
- 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출과 PFS, DoR 또는 TTR 간에 연관성은 확인되지 않았음

②. 안전성 E-R

- 안전성 E-R 분석은 ≥2등급 및 ≥3등급 안구 AESI(CTCAE), ≥3등급 혈소판감소증, 투여 중단 또는 용량 감량과 관련하여 벨란타맙 마포도틴(ADC) 또는 cys-mcMMAF 노출 시 E-R 관계가 확인되지 않았고 20/50 이하로의 BCVA 단측 또는 양측 악화 확률과 관련하여 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 시 E-R 관계가 확인되지 않음을 시사하였음
- 첫 ≥2등급 안구 AESI(cTCAD)의 더 이른 발생은 벨란타맙 마포도틴(ADC)의 더 높은 노출 측정치와 관련이 있었음
- ≥2등급 안구 사례와의 긍정적인 E-R 관계(KVA 척도)가 관찰되었더라도 ≥3등급 안구 사례의 경우 그러한 관계(KVA 척도)가 나타나지 않았음

(농도-QTc 분석)

- (DREAMM-1, DREAMM-2 단독요법) 벨란타맙 마포도틴(ADC), mAb, cys-mcMMAF의 혈장 농도와 QTcF 간격 변화에 대하여 회귀 분석 시 통계적 유의성이 및 농도 의존적 변화가 관찰되지 않았으며, 3.4 mg/kg Q3W와 같은 높은 용량에서도 벨란타맙 마포도틴(ADC) 또는 cyx-mcMMAF가 유의미한 QTc 연장(>10msec)을 나타내지 않았음

○ 통합 노출-반응 분석에 기반한 용량 확정

(BVd 병용요법)

- BVd 병용요법(DREAMM-7 및 DREAMM-6 B군)에서 1.9 – 3.4 mg/kg의 용량 범위와 다양한 일정 간에 실행된 통합 E-R 분석은 시작 투여량으로서 2.5 mg/kg이 CTCAE에 따른 안구 사례, 20/50 이하로의 단측 또는 양측 BCVA 변화 및 ≥3등급 혈소판 감소증에 대한 주요 안전성 위험이 유의미하게 증가하지 않으면서 보다 심층적이고 신속한 임상 반응을 유도하는 데 중요함을 뒷받침함. 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출이 증가할수록 KVA 척도에 따른 ≥3등급 각막 사례 발생 가능성이 증가하고 더 이른 발생을 보이지만, CTCAE에 따른 안구 사례와 20/50 이하로의 양측 BCVA 변화가 임상적으로 더 의미가 있고 환자와의 관련성이 더 높은 것으로 간주됨

(BPd 병용요법(DREAMM-8))

- BPd 병용요법(DREAMM-8)에서 제1주기 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 범위 대부분에 대해 반응(VGPR 이상) 확률이 ≥3등급 안구 AESI(CTCAE) 확률 및 20/50 이하로의 양측 BCVA 악화 확률보다 더 높았음. ≥3 등급 각막 사례(KVA 척도)의 확률은 제1주기 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 사분위수 전반에 걸쳐 비교적 일정했음. 따라서 더 낮은 제1주기 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 사분위 수에서는 반응(VGPR 이상) 확률이 ≥3등급 각막 사례(KVA 척도) 확률보다 더 낮았던 반면, 더 높은 제 1주기 벨란타맙 마포도틴(ADC) 노출 사분위 수에서는 반응(VGPF 이상) 확률이 ≥3등급 각막 사례(KVA 척도)의 확률과 유사했음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- Soluble BCMA (Tumor burden의 잠재적 surrogate marker) (DREAMM-1)
  - C1동안 투입 마지막 시점에 sBCMA에 벨란타맙 마포도틴이 용량 의존적으로 결합하며, 1.92 mg/kg 이상의 투여량으로 매우 높은 결합률(>90% reductions)을 일관되게 보였음
  - sBCMA의 매우 높은 결합률과 환자에서 확인된 최고 임상 반응 간에 명확한 관계는 없었음

6.4.6. 면역원성

시험	설계	ADA 결과 치료 관련 양성 결과	NAb 결과 치료 관련 양성 결과
단독요법			
BMA117159(DREAMM-1) 완료	1상, Dose escalation and expansion	0/71 (0%)	N/A
205678(DREAMM-2) 진행 중; 최종 분석 완료	2상, 2개 용량에 대한 안전성 및 유효성	1/205 (<1%)	1/205 (<1%)
207495(DREAMM-3) 진행 중; 1차 분석 완료	3상, P/D에 대한 벨란타맙 마포도틴 단독용법의 안전성 및 유효성	1/195 (<1%)	1/195 (<1%)
전체		2/471 (<1%)	2/400 (<1%)
병용요법			
207497(DREAMM-6)	1/2상, Len/dex(Arm A) 또는 Bor/dex (Arm B)와의 벨란타맙 마포도틴 병용에 대한 안전성 및 유효성	1/137 (<1%)	0/137 (0%)
207503(DREAMM-7) 진행 중	3상, DVd 병용에 대한 BVd 병용에 대한 안전성 및 유효성	13/234 (6%)	2/234 (<1%)
207499(DREAMM-8)	3상, 안전성 및 유효성	1/144 (<1%)	0/144 (0%)
전체		15/515 (3%)	2/515 (<1%)

○ 벨란타맙 마포도틴은 면역원성에 대한 위험이 낮음

○ 치료 후 발생한 항벨란타맙마포도틴 항체 반응은 낮은 편이며, PK 안전성 또는 유효성에 영향을 미치지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
3상	DREAMM-7 (시험 207503, EudraCT 2018-003993-29, NCT04246004) (진행중) 시험 시작 (1st 환자 1st 투여): 2020.5.21. 자료 마감일: 2023.10.2. Date lock date: 2023.11.6. 참여국: 대한민국 등 20개 국가 142개 기관	이전에 1 차수 이상의 요법을 받은 RRMM 환자에서 다라투무맙, 보르테조밉 및 덱사메타손 (DVd) 대비 벨란타맙 마포도틴과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(BVd)의 유효성 및 안전성 평가	공개, 다기관, 무작위 배정 임상시험	• 가장 최근 요법 동안 또는 그 후에 문서화된 PD가 있어야 하며, 항 CD38 요법 및 보르테조밉에 불응성이거나 불내성이 아니어야 함 • 이전에 받았던 요법 (차수 및 보르테조밉 사용 여부) 및 R-ISS에 따라 층화 • 중앙 집중식 • 1:1 비율 무작위 배정 • 전체 494명 등록 - Arm A (BVd): 243명 - Arm B (DVd): 251명	• (Arm A) 벨란타맙 마포도틴 IV 2.5mg/kg Q3W + 보르테조밉 1.3mg/m2 SC(C1–8 D1, 4, 8 & 11, 21일 주기) + 덱사메타손 20 mg (C1-8, 보르테조밉 투여일 및 다음 날) * 안구에 미치는 영향 완화를 위해 참여자의 개별 내약성에 따라 투여 지연 및 용량 감량(최대 1.9 mg/kg)의 용량 조절 시행 • (Arm B) 다라투무맙 IV 16 mg/kg (C1-3: Q1W, C4-8: Q3W, C9+: Q4W) + 보르테조밉 1.3 mg/m2 SC(C1-8D1, 4, 8 & 11, 21일 주기) + 덱사메타손 20 mg (C1-8, 보르테조밉 투여일 및 다음 날) • (시험기간) PD 확인, 사망, 새로운 항골수종 치료 시작, 동의 철회, 추적관찰 실패 또는 EoS 중 먼저 발생한 시점까지	• BVd 병용요법이 이전에 1 차수 이상의 요법을 받은 RRMM 성인 환자에서 효과적임을 입증 - 1차 유효성(PFS): SoC 요법(DVd) 대비 BVd에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선 관찰 (HR: 0.41, PFS 중앙값 2.5 배 연장, 18 개월 PFS 비율 0.69 vs. 0.43) - 2차 유효성 평가 변수(OS(HR 0.57), DoR(SoC 대비 2배), MRD 음성률(2.5배 초과 개선), CR 이상의 비율(2배 초과))에 의해 1차 유효성 뒷받침 - BVd 병용요법의 유익성(PFS)은 모든 하위군 전체(연령 및 ECOG 상태, 이전의 항골수종 치료(차수, 레날리도마이드 노출 또는 불응성), 치료가 어려운 하위군(EMD, 고위험 세포유전, 1 차(1L, First Line) 요법 후 12 개월 이내 재발))에서 유지됨 - 중간 분석 1 차 (PFS 자료 마감)에서 임상적으로 의미 있는 OS 이점을 보여주었고, 계획된 업데이트된 중간 분석 2 차에서는 현재 표준 치료법인 DVd에 비해 BVd가 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 이점을 보였음

3상	DREAMM-8 (시험 207499, EudraCT 2018-004354-21, NCT04484623) (진행중) 시험 시작 (1st 환자 1st 투여): 2020.10.13. 자료 마감일: 2024.1.19. Date lock date: 2024.2.19. 참여국: 대한민국 등 18개 국가 95개 기관	이전에 레날리도마이드(최소 2주기 연속 투여)를 포함하여 요법을 1 차수 이상 받은 RRMM 환자에서 포말리도마이드와 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(PVd) 대비 벨란타맙 마포도틴과 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용요법(BPd)의 유효성 및 안전성 평가	공개, 다기관, 무작위 배정 임상시험	• 가장 최근 요법 동안 또는 그 후에 문서화된 PD가 있어야 하며, 보테조밉에 불응성이거나 불내성이 아니어야 함 (항 CD38 항체 치료 환자 포함) • 이전에 받았던 요법 (차수 및 보르테조밉 사용 여부) 및 항 CD38 치료 여부(R-ISS서 대체)에 따라 층화 • 전체 302명 등록	• (Arm A) (28일 주기) - C1D1: 벨란타맙 마포도틴 2.5 mg/kg IV - C2+D1: 1.9 mg/kg IV, Q4W - Cycles All: 포말리도마이드 4 mg PO(D1-21) + 덱사메타손 40 mg PO (D1, 8, 15 & 22) • (Arm B) (21일 주기) - Cycles All: 포말리도마이드 4 mg PO, Q3W(D1-14) - C1-8: 보르테조밉 1.3 mg/m2 SC(D1, 4, 8 & 11) + 덱사메타손 20 mg PO(보르테조밉 투여일 및 다음 날) - C9+: 보르테조밉 1.3 mg/m2 SC(D1 & 8) + 덱사메타손 20 mg PO (보르테조밉 투여일 및 다음 날) • (시험기간) PD 확인, 사망, 새로운 항골수종 치료 시작, 동의 철회, 추적관찰 실패 또는 EoS 중 먼저 발생한 시점까지	• BPd 병용요법이 이전에 1 차수 이상의 요법을 받은 RRMM 성인 환자에서 효과적임을 입증 - 1차 유효성(PFS): SoC 요법(PVd) 대비 BPd에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선 관찰 (HR: 0.52, 12 개월 PFS 비율 0.71 vs. 0.51) - 2차 유효성 평가 변수(OS(HR 0.77), DoR, MRD 음성률(2.5배 초과 개선), CR 이상의 비율(2배 초과))에 의해 1차 유효성 뒷받침 - BPd 병용요법의 유익성(PFS)은 모든 하위군 전체(연령 및 ECOG 상태, 이전의 항골수종 치료(차수, 레날리도마이드 노출 또는 불응성), 치료가 어려운 하위군(EMD, 고위험 세포유전, 1 차(1L, First Line) 요법 후 12 개월 이내 재발))에서 유지됨 - 중간 분석 2 차 (PFS 자료 마감)에서 벨란타맙 마포도틴 그룹에 유리한 OS 경향이 관찰되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. 임상 유효성 개요

① DREAMM-7 시험

○ (제목) 재발/불응 다발골수종 환자에서 DVd* 대비 BVd**의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제3상 시험

* (DVd)다라투무맙, 보르테조밉, 덱사메타손 병용 **(BVd)벨란타맙마포도틴, 보르테조밉, 덱사메타손 병용

○ (시험설계) 다기관, 무작위배정, 공개, 표준치료 대조

○ (대상자) 1차 이상의 선행치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 494명

* 이 약/보르테조밉/덱사메타손(BVd) 243명 : 다라투무맙/보르테조밉/덱사메타손(DVd) 251명

** 다라투무맙, 보르테조밉에 내약성이 없는 환자, 다라투무맙/항-CD38요법 또는 보르테조밉(2회/주) 불응 환자, 항BCMA 치료 노출 환자 제외

*** 2등급 이상의 말초 신경병증 또는 신경 병증성 통증을 경험하고 있는 환자 또는 현재 각막 내피 질환(경증의 점상 각막병 제외) 환자 제외

○ (투여용량 및 방법) 이 약 2.5mg/kg, 4주 간격, 30분간 IV

시험군(BVd)	(벨란타맙마포도틴) 2.5 mg/kg Q3W IV (보르테조밉) 1.3 mg/m^2 4/21일 SC (덱사메타손) 20 mg 8/21일 PO 또는 IV
대조군(DVd)	(다라투무맙) 16 mg/kg [1-3주기] Q1W → [4-8주기] Q3W → [9주기+] Q4W IV (보르테조밉) 1.3 mg/m^2 4/21일 SC (덱사메타손) 20 mg 8/21일 PO 또는 IV

※ 안과 이상반응, 혈소판 감소증, 주입 관련 반응 등 이상반응 시 이 약의 용량조절(감량, 보류, 중단)하도록 설정

○ (평가변수)

- (1차) 독립평가위원회 평가 무진행 생존 기간(PFS)

  * 질병 진행 또는 사망을 33% 감소(HR 0.67) 가정하에, 280개의 PFS 사건 관찰 (단측 2.5%, p-value ≤ 0.0118)

- (주요 2차) 전체 생존기간(OS)

  * 266개의 OS 사례 분석

- (이외 2차) 반응지속기간(DOR), 미세잔존질환(MRD) 음성률, 전체 반응률(ORR), 무진행 생존기간2(PFS2) 등

  ※ PFS2: 무작위배정 시점부터 새로운 항-골수종 치료의 시작 이후에 질병 진행 또는 사망까지의 시간

○ (시험대상자 특성)

인구통계 범주, n(%)		**BVd (N=243)**	**DVd (N=251)**
연령	중앙값(범위), 세	65.0(34,86)	64.0(32,89)
	18~<65세	121(50%)	126(50%)
	65~<75세	85(35%)	95(38%)
	≥75세	37(15%)	30(12%)
인종	N	242	249
	아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0
	아시아인	28(12%)	33(13%)

	흑인 또는 아프리카계 미국인	8(3%)	12(5%)
	하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민	0	0
	백인	206(85%)	203(81%)
	혼혈	0	1(<1%)
주요 기저 질병 특성, n(%)		**BVd (N=243)**	**DVd (N=251)**
R-ISS*	I	102(42%)	103(41%)
	II	130(53%)	132(53%)
	III	9(4%)	14(6%)
	알 수 없음	2(<1%)	2(<1%)

* 국제 골수종 재단의 워킹 그룹(IMWG)에서 개발한 병기 기준으로 β2-마이크로글로불린과 혈청 알부민 수치, LDH 수치와 특정 염색체 이상(del(17p), t(4;14), t(14;16)에 따라 3 단계로 분류

- 선행 치료

선행치료 범주, n(%)		**BVd (N=243)**	**DVd (N=251)**
선행 치료 차수	중앙값(범위)	1.0(1, 7)	2.0(1, 7)
	1차	125(51%)	125(50%)
	2차	54(22%)	63(25%)
	3차	34(14%)	36(14%)
	≥4차	30(12%)	27(11%)
선행 치료 약물	프로테아좀 억제제(PI)	218(90%)	216(86%)
	PI에 대한 불응성	22(9%)	24(10%)
	면역조절제(IMiD)	198(81%)	216(86%)
	IMiD에 대한 불응성	94(39%)	104(41%)
	항CD38 (다라투무맙)	3(1%)	4(2%)
	AutoSCT	164(67%)	173(69%)
	스테로이드	241(>99%)	247(98%)
	스테로이드 불응성	65(27%)	66(26%)
	화학요법	198(81%)	206(82%)
	화학요법 불응성	30(12%)	28(11%)

○ (유효성 결과)

- 독립평가위원회 평가 PFS에서 시험군(BVd)이 대조군(DVd) 대비 통계적으로 유의하게 연장되었음 (자료 마감일: 2023.10.2.)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
무진행 생존기간 (PFS)		
중앙값 (95% CI)	36.6 (28.4, NE)	13.4 (11.1, 17.5)
위험비 (95% CI)	0.41 (0.31, 0.53)	
p-값	<0.00001	
무진행 생존율		
6개월 시점 (95% CI)	0.88(0.83, 0.91)	0.77(0.71, 0.82)
12개월 시점 (95% CI)	0.78(0.72, 0.83)	0.53(0.47, 0.60)
18개월 시점 (95% CI)	0.69(0.62, 0.75)	0.43(0.36, 0.49)

- 전체 생존률(OS)에서 시험군(BVd)이 대조군(DVd) 대비 통계적으로 유의하게 연장되었음(자료 마감일: 2024.10.7.)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
전체 생존률 (OS)		
중앙값 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (41.0, NE))
위험비 (95% CI)	0.58 (0.43, 079)	
p-값	0.00023	
전체 생존률 추정값		
12개월 시점 (95% CI)	0.87(0.81,0.90)	0.81(0.75,0.85)
24개월 시점 (95% CI)	0.79(0.73,0.84)	0.67(0.61,0.73)
36개월 시점 (95% CI)	0.74(0.68,0.79)	0.60(0.54,0.66)

- 이 외 2차 유효성 평가변수인 DOR, MRD 음성률 등에서도 시험군(BVd)이 대조군(DVd) 대비 유의하게 개선되었음 (자료 마감일: 2023.10.2.)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
반응지속기간(DOR)		
반응 환자 수	201	179
반응 환자 수(%) : 추적 관찰 진행 중	106 (53%)	52 (29%)
중앙값(개월)(95% CI)	35.6 (30.5, NR)	17.8 (13.8, 23.6)
미세잔존질환(MRD) 음성률		
환자 비율(95% CI)	24.7% (19.4, 30.6)	9.6% (6.2, 13.9)
p-값	<0.00001	
전체 반응률(ORR)% (95% CI)	82.7% (77.4, 87.3)	71.3% (65.3, 76.8)
엄격한 완전 반응(sCR), n(%)	34 (14)	13 (5.2)
완전 반응(CRR), n(%)	50 (20.6)	30 (12)
아주 좋은 부분 반응(VGPR), n(%)	76 (31.3)	73 (29.1)
부분 반응(PR), n(%)	41 (16.9)	63 (25.1)
반응까지 걸린 시간(TTR) 중앙값(개월) (최소, 최대)	1.41 (0.7, 8.4)	0.85 (0.7, 11.1)
최고 반응까지 걸린 시간 중앙값(개월) (최소, 최대)	4.5 (0.7, 32.5)	2.23 (0.7, 25.7)
무진행 생존기간2(PFS2)		
사건 환자 수(%)	70 (29)	106 (42)
중앙값(개월)(95% CI)	NR	34.6 (27.6, NR)

위험비(HR)(95% CI)	0.56 (0.41, 0.76)

2 DREAMM-8 시험

○ (제목) 재발/불응 다발골수종 환자에서 PVd* 대비 BPd**의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제3상 시험

* (PVd)포말리도마이드, 보르테조밉, 덱사메타손 병용 **(BPd)벨란타맙마포도틴, 포말리도마이드, 덱사메타손 병용

○ (시험설계) 다기관, 무작위배정, 공개, 표준치료 대조

○ (대상자) 레말리도마이드 포함 1차 이상의 선행치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 총 302명 (1:1 배정)

* 이약/포말리도마이드/덱사메타손(BPd) 155명 : 포말리도마이드/보르테조밉/덱사메타손(PVd) 147명

** 포말리도마이드, 보르테조밉에 내약성 없는 환자, 보르테조밉(2회/주) 불응 환자, 포말리도마이드 및 항 BCMA 치료 노출 환자 제외

*** 2등급 이상의 말초 신경병증 또는 신경 병증성 통증을 경험하고 있는 환자 또는 현재 각막 내피 질환(경증의 점상 각막병 제외) 환자 제외

○ (투여용량 및 방법) 이 약 2.5mg/kg, 3주 간격, 30분간 IV

시험군(BPd)	(벨란타맙마포도틴) [1주기] 2.5 mg/kg IV → [2주기부터] 1.9 mg/kg IV Q4W (포말리도마이드) 4 mg QD 1-21/28일 PO (덱사메타손) 40 mg 4/28일 PO
대조군(PVd)	(포말리도마이드) 4 mg QD 1-14/21일 PO (보르테조밉) [1-8주기] 1.3 mg/m2 4/21일 SC → [9+주기] 2/21일 (덱사메타손) [1-8주기] 20 mg 8/21일 PO → [9+주기] 20 mg 4/21일 PO

※ 안과 이상반응, 혈소판 감소증, 주입 관련 반응 등 이상반응 시 이 약의 용량조절(감량, 보류, 중단)하도록 설정

○ (평가변수)

- (1차) 독립평가위원회 평가 무진행 생존 기간(PFS)

  * 질병 진행 또는 사망을 40% 감소(HR 0.6) 가정하에 173건의 PFS 사건 관찰 후 (단측 2.5%, p-value ≤ 0.013361)

- (주요 2차) 전체 생존기간(OS)

  * 163개의 OS 사례 분석 (약 75% OS 정보 분율)

- (이외 2차) 반응지속기간(DOR), 미세잔존질환(MRD) 음성률, 전체 반응률(ORR), 무진행 생존기간2(PFS2) 등

  ※ PFS2: 무작위배정 시점부터 새로운 항-골수종 치료의 시작 이후에 질병 진행 또는 사망까지의 시간

○ (시험대상자 특성)

인구통계 범주, n(%)		**BPd (N=155)**	**PVd (N=147)**
연령	중앙값(범위), 세	67.0(40,82)	68.0(34,86)
	19~<65세	64(41%)	53(36%)
	65~<75세	72(46%)	59(40%)
	≥75세	19(12%)	35(24%)
인종	N	155	146

	아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0
	아시아인	20(13%)	17(12%)
	흑인 또는 아프리카계 미국인	0	0
	하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민	1(<1%)	2(1%)
	백인	133(86%)	127(87%)
	혼혈	1(<1%)	0
주요 기저 질병 특성, n(%)		**BPd (N=155)**	**PVd (N=147)**
R-ISS	I	93(60%)	85(58%)
	II	39(25%)	40(27%)
	III	22(14%)	22(15%)
	알 수 없음	1(<1%)	0

선행 치료

선행치료 범주, n(%)		**BPd (N=155)**	**PVd (N=147)**
선행 치료 차수	중앙값(범위)	1.0(1, 6)	1.0(1, 9)
	1차	82(53%)	77(52%)
	2차	32(21%)	33(22%)
	3차	22(14%)	15(10%)
	≥4차	19(12%)	22(15%)
선행 치료 약물	프로테아좀 억제제(PI)	140(90%)	136(93%)
	PI에 대한 불응성	40(26%)	35(24%)
	면역조절제(IMiD)	155(100%)	147(100%)
	IMiD에 대한 불응성	127(82%)	111(76%)
	항CD38	38(25%)	42(29%)
	항CD38에 대한 불응성	25 (23%)	36 (24%)
	AutoSCT	99(64%)	82(56%)

○ (유효성 결과)

- 독립평가위원회 평가 PFS에서 시험군(BPd)이 대조군(PVd) 대비 통계적으로 유의하게 연장되었음 (자료 마감일: 2024.1.29.)

	BPd (N=155)	**PVd (N=147)**
무진행 생존기간 (PFS)		
중앙값 (95% CI)	NE (20.6, NE)	12.7 (9.1, 18.5)
위험비 (95% CI)	0.52 (0.37, 0.73)	
p-값	<0.001	
무진행 생존율		
6개월 시점 (95% CI)	0.82(0.75, 0.87)	0.72(0.64, 0.79)
12개월 시점 (95% CI)	0.71(0.63, 0.78)	0.51(0.42, 0.60)
18개월 시점 (95% CI)	0.62(0.54, 0.70)	0.43(0.34, 0.52)

- 전체 생존률(OS)은 시험군(BPd)이 대조군(PVd) 대비 통계적 유의성 미도달 (자료 마감일: 2024.1.29.)

  * OS 분석 건수: 105건 (전체 성숙도 34.8%(105/302명), 정보 분율: 48.4%(105/217명))

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
전체 생존률 (OS)		
중앙값 (95% CI)	NE (33.0, NE)	NE (25.2, NE))
위험비 (95% CI)	0.77 (0.53, 1.14)	
층화된 log-rank (p-값)	0.095	
전체 생존률 추정값		
12개월 시점 (95% CI)	0.93(0.88,0.96)	0.88(0.81,0.92)
24개월 시점 (95% CI)	0.83(0.76,0.88)	0.76(0.68,0.82)
36개월 시점 (95% CI)	0.76(0.69,0.82)	0.69(0.61,0.76)

- 이 외 2차 유효성 평가변수 결과는 아래와 같음 (자료 마감일: 2024.1.29.)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
반응지속기간(DOR)		
반응 환자 수	120	106
반응 환자 수(%) : 추적 관찰 진행 중	66 (55)	33 (31)
중앙값(개월)(95% CI)	NR (24.9, NR)	17.5 (12.1, 26.4)
미세잔존질환(MRD) 음성률		
환자 비율(95% CI)	23.9% (17.4, 31.4)	4.8% (1.9, 9.6)
전체 반응률(ORR)% (95% CI)	77% (70, 83.7)	72% (64.1, 79.2)
엄격한 완전 반응(sCR), n(%)	14 (9)	4 (3)
완전 반응(CRR), n(%)	48 (31)	20 (14)
아주 좋은 부분 반응(VGPR), n(%)	37 (24)	32 (22)
부분 반응(PR), n(%)	21 (14)	50 (34)
반응까지 걸린 시간(TTR) 중앙값(개월) (최소, 최대)	1.07 (0.9, 9.3)	1.05 (0.7, 11.2)
최고 반응까지 걸린 시간 중앙값(개월) (최소, 최대)	5.59 (0.9, 26.1)	2.5 (0.7, 25.7)
무진행 생존기간2(PFS2)		
사건 환자 수(%)	56 (36)	73 (50)
중앙값(개월)(95% CI)	NR (33, NR)	22.4 (13.8, NR)
위험비(HR)(95% CI)	0.61 (0.43, 0.86)	

2. 임상 안전성 요약

① 안전성 개요

○ (안전성분석군) 핵심임상시험 2건에서 임상시험약을 1회 이상 투여한 모든 대상자 각 488명(DREAMM-7), 295명(DREAMM-8)

○ (이상사례 개요)

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
모든 등급 이상 사례(TEAE)				
3/4등급 TEAE	229(95%)	187(76%)	136(91%)	106(73%)
심각한 TEAE	121(50%)	90(37%)	95(63%)	65(45%)

치명적인 TEAE	23(10%)	19(8%)	17(11%)	16(11%)
투여 조절 필요 모든 TEAE				
영구 중단 필요 TEAE	75(31%)	46(19%)	22(15%)	18(12%)
용량 감량 필요 TEAE	182(75%)	146(59%)	92(61%)	88(61%)
투여 일시중지/지연 필요 TEAE	228(94%)	185(75%)	136(91%)	109(75%)
안과검사 결과 KVA* 사례(각막사례)로 인한 투여 조절				
투여 일시중지 및 지연	179(74%)	-	133(75%)	-
용량 감량	65(27%)	-	86(57%)	-
영구 중단	14(6%)	-	12(8%)	-

* 동 품목은 각막병증과 시력저하가 동시에 나타남에 따라 기존 CTCAE 등급이나 Oxford scale 기준만으로 임상적 평가하기 어려워 시력 검사 기준 BCVA를 포함한 통합 기준인 KVA scale을 개발하여 동 품목 임상 개발 단계에서부터 평가적용(Keratopathy and Visual Acuity)

○ (주요 이상반응) 혈소판감소증(혈소판 수 감소), 시야 흐림 등 안구 독성

- (혈소판감소증) 이 약 투여군에서 혈소판감소증(혈소판 수 감소 포함)이 각각 73% 및 38% 발생했고, 이는 이 약의 용량 조절 또는 투여 지연/일시 중지로 해소

- (안구 독성) 이 약 투여군에서 안구 독성 사례(이물감, 눈 자극, 시야 흐림, 안구 건조, 광선공포증, 눈 통증, 각막병증/각막염 등 45개 용어 포함)가 79% 및 89% 보고

○ (다빈도 이상반응)

기관계	이상반응	DREAMM-7 BVd (n=242)			DREAMM-8 BPd (N=150)		
		빈도	n (%)		빈도	n (%)	
			모든 등급	3-4 등급		모든 등급	3-4 등급
감염 및 기생충 감염	COVID-19a	매우 흔하게	58 (24)	14 (6)	매우 흔하게	56 (37)	10 (7)
	상기도 감염	매우 흔하게	48 (20)	0 (0)	매우 흔하게	40 (27)	2 (1)
	폐렴a,b	매우 흔하게	57 (24)	39 (16)	매우 흔하게	57 (38)	48 (32)
혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증c	매우 흔하게	211 (87)	176 (73)	매우 흔하게	82 (55)	57 (38)
	빈혈	매우 흔하게	46 (19)	20 (8)	매우 흔하게	35 (23)	15 (10)
	중성구 감소증d	매우 흔하게	42 (17)	33 (14)	매우 흔하게	95 (63)	86 (57)
	림프구 감소증e	매우 흔하게	30 (12)	20 (8)	흔하게	12 (8)	8 (5)
	백혈구 감소증f	매우 흔하게	24 (10)	11 (5)	흔하게	14 (9)	8 (5)
각종 눈 장애	시력 저하g	매우 흔하게	216 (89)	138 (57)	매우 흔하게	137 (91)	90 (60)
	각막 검사 소견 (각막병증 포함)g	매우 흔하게	208 (86)	175 (72)	매우 흔하게	130 (87)	93 (62)
	둔화된 시야	매우 흔하게	160 (66)	53 (22)	매우 흔하게	119 (79)	26 (17)
	눈 건조	매우 흔하게	123 (51)	17 (7)	매우 흔하게	91 (61)	12 (8)
	광선 공포증	매우 흔하게	114 (47)	5 (2)	매우 흔하게	66 (44)	5 (3)
	눈 이물감	매우 흔하게	106 (44)	8 (3)	매우 흔하게	91 (61)	9 (6)
	눈 자극	매우 흔하게	103 (43)	12 (5)	매우 흔하게	75 (50)	6 (4)
	눈 통증	매우 흔하게	77 (32)	2 (<1)	매우 흔하게	49 (33)	3 (2)
	백내장	매우 흔하게	49 (20)	17 (7)	매우 흔하게	40 (27)	9 (6)
	시각 장애	매우 흔하게	26 (11)	13 (5)	매우 흔하게	23 (15)	15 (10)
	눈물 분비 증가	흔하게	21 (9)	2 (<1)	흔하게	9 (6)	1 (<1)

	복시	흔하게	11 (5)	0 (0)	흔하게	7 (5)	1 (<1)
	눈 소양증	흔하게	6 (2)	0 (0)	흔하게	4 (3)	1 (<1)
	안 불편감	흔하게	3 (1)	0 (0)	흔하게	2 (1)	0 (0)
	각막 궤양h	흔하지 않게	2 (<1)	1 (<1)	흔하게	3 (2)	1 (<1)
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	78 (32)	9 (4)	매우 흔하게	35 (23)	2 (1)
	구역	매우 흔하게	39 (16)	2 (<1)	매우 흔하게	18 (12)	1 (<1)
	구토	흔하게	15 (6)	2 (<1)	흔하게	7 (5)	0 (0)
간담도 장애	문맥-굴맥 혈관 장애(PSVD)i	흔하지 않게	- (<1)	- (<1)	흔하지 않게	- (<1)	- (<1)
신장 및 요로 장애	알부민뇨j	흔하게	12 (5)	2 (<1)	흔하게	5 (3)	0 (0)
신경계 장애	신경병증k	매우 흔하게	124 (51)	10 (4)	매우 흔하게	19 (13)	1 (<1)
근골격 및 결합조직 장애	등허리 통증	흔하게	22 (9)	3 (1)	매우 흔하게	16 (11)	1 (<1)
	관절통	흔하게	21 (9)	0	흔하게	13 (9)	1 (<1)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	47 (19)	9 (4)	매우 흔하게	40 (27)	9 (6)
	발열	매우 흔하게	45 (19)	1 (<1)	매우 흔하게	29 (19)	1 (<1)
임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	47 (19)	14 (6)	매우 흔하게	23 (15)	2 (1)
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	37 (15)	3 (1)	매우 흔하게	15 (10)	4 (3)
	감마-글루타밀 전이 효소 증가	매우 흔하게	36 (15)	22 (9)	흔하게	10 (7)	2 (1)
	크레아틴 인산 활성 효소 증가	흔하게	11 (5)	4 (2)	해당 없음	0 (0)	0 (0)
손상, 중독 및 시술 합병증	주입 관련 반응l	흔하게	5 (2)	0 (0)	흔하게	11 (7)	2 (1)

□ 흔하게 보고된 안과 이상사례

○ 이 약 투여군 약 80% 이상에서 안과 이상사례가 보고되었고, 이 중 절반 이상이 시야흐림, 안구건조, 눈이물감 등이었음

- 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 시 각막내피미세낭종, 점상 각막염과 같은 각막 관련 이상반응 빈도가 높게 보고됨

안구 AESI (CTCAE) PT, n(%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event	191 (79%)	72 (29%)	133 (89%)	44 (30%)
시야 흐림	160 (66%)	26 (11%)	119 (79%)	22 (15%)
안구 건조	123 (51%)	17 (7%)	91 (61%)	14 (10%)
눈 이물감	106 (44%)	10 (4%)	91 (61%)	9 (6%)
눈 자극	103 (43%)	13 (5%)	75 (50%)	13 (9%)
광선공포증	114 (47%)	6 (2%)	66 (44%)	6 (4%)
눈 통증	77 (32%)	8 (3%)	49 (33%)	7 (5%)
시력 저하	14 (6%)	5 (2%)	34 (23%)	8 (6%)

시각 장애	26 (11%)	4 (2%)	23 (15%)	2 (1%)
눈물 분비 증가	21 (9%)	7 (3%)	9 (6%)	4 (3%)
복시	11 (5%)	2 (<1%)	7 (5%)	0
각막내피미세낭종 (Corneal epithelial microcysts)	1 (<1%)	-	34 (23%)	0
점상 각막염(Punctate keratitis)	2 (<1%)	1 (<1%)	34 (23%)	1 (<1%)
각막 혼탁(Corneal opacity)	-	-	13 (9%)	0
각막병증(Keratopathy)	6 (2%)	2 (<1%)	11 (7%)	0
각막염(Keratitis)	7 (3%)	-	8 (5%)	1 (<1%)
각막 궤양 (Ulcerative keratitis)	2 (<1%)	0	3 (2%)	0

2 주요 안전성 이슈 : 안구 독성

□ KVA(Keratopathy and Visual Acuity) Scale 기준

등급	각막소견	시력변화(기저치 대비)	용량조절
Grade 1	경미한 표재성 각막병증	1줄 감소	투여 지속
Grade 2	중등도 표재성 각막병증	2~3줄 감소(20/200 미만)	중단 후 재개
Grade 3	중증 표재성 각막병증	>3줄 감소(20/200 미만)	용량 감소
Grade 4	각막상피결손	20/200 미만	영구중단

▲ 일반적으로 항암제 또는 약물 유발 각막병증 관련 국제기준은 CTCAE 등급, 안과 전문 임상에서는 Oxford scale 기준을 주로 사용

▲ 동 품목은 각막병증과 시력저하가 동시에 나타남에 따라 기존 CTCAE 등급이나 Oxford scale 기준만으로 임상적 평가하기 어려워 시력검사기준 BCVA를 포함한 통합 기준인 KVA scale을 개발하여 동 품목 임상 개발 단계에서부터 평가적용

시력 상태	
신문크기 글자 읽기 가능	작은 글자 읽기 어려움, 야간 운전 주의

큰 글자만 읽기 가능, 얼굴인식 어려움	근거리 큰 물체만 인식, 독립적 생활 어려움

□ 각막 사례(KVA event)

○ 핵심임상시험 중 안과 검사를 통해 확인된 KVA 사례는 이 약 투여군에서 90% 이상이었고, 75% 이상이 Grade 3~4등급 해당

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Number of participants with event	222 (92%)	124 (50%)	140 (93%)	57 (39%)
Maximum grade (% based on all subjects)				
Grade 1	13/242 (5%)	60/246 (24%)	9/150 (6%)	28/145 (19%)
Grade 2	22/242 (9%)	37/246 (15%)	15/150 (10%)	19/145 (13%)
Grade 3	136/242 (56%)	18/246 (7%)	103/150 (69%)	9/145 (6%)
Grade 4	51/242 (21%)	9/246 (4%)	13/150 (9%)	1/145 (<1%)

□ 최대교정시력(BCVA*) 악화 * Best corrected visual Acuity

○ 이 약 투여군에서 임상적으로 유의한 편측 최대교정시력(unilateral BCVA) 악화 발생

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Worsening of Best corrected visual Acuity (BCVA) score (snellen score)				
20/50 이하 unilateral	155/242 (64%)	40/246 (16%)	95/150 (63%)	18/145 (12%)
20/200 이하 unilateral	27/242 (11%)	13/246 (5%)	19/150 (13%)	5/145 (3%)

□ KVA 사례 분석

○ (발생시기) 이 약 투여군에서 2등급 이상 KVA 사례 첫 발생은 투여 시작 후 초기 1~2개월 내 발생(중앙값 1~1.5개월)

○ (지속기간) KVA 사례 약 3개월 지속(중앙값 약 85일)

2등급 이상의 KVA 사례	DREAMM-7	DREAMM-8
	BVd (N=242)	BPd (N=150)
건수, n(%)	209 (86%)	131 (87%)
첫 사례 발생 시점, 일 [중앙값(범위)]	43 (15, 611)	32 (18, 533)
첫 사례 지속 기간, 일 [중앙값(범위)]	86 (5, 774)	109 (15, 746)

○ (재발성) KVA 사례 3회 이상 재발은 53~57%에서

2등급 이상의 KVA 사례	DREAMM-7	DREAMM-8
	BVd (N=242)	BPd (N=150)
발생 횟수, n(%)		
1회	63/209 (30%)	36/131 (27%)
2회	35/209 (17%)	20/131 (15%)
3회 이상	111/209 (53%)	75/131 (57%)

○ (회복률) KVA 사례 발생 중 42~43% 회복되었고, 30%는 치료 유지 중이며, 치료 중단은 17%

마지막 사례의 회복 여부	DREAMM-7	DREAMM-8
	BVd (N=242)	BPd (N=150)
회복	87/209 (42%)	56/131 (43%)
진행	122/209 (58%)	75/131 (57%)
치료 지속	56/209 (27%)	38/131 (29%)
치료 중단 (F/U 진행 중)	31/209 (15%)	12/131 (9%)
치료 중단 (F/U 완료)	35/209 (17%)	25/131 (19%)

* 중요한 안전성 쟁점이었던 안과 이상사례 및 각막 관련 이상사례에 대하여 한국인에서의 분석 결과를 추가로 요청하였으며, 그 결과 한국인에서 3등급 이상의 안과 이상사례 및 각막 관련 일부 이상사례 발현율이 높은 경향을 보였으나 환자 수가 적어 해석에 제한점이 있음

안구 AESI (CTCAE), n(%)	DREAMM-7							
	BVd (N=242)				DVd (N=246)			
	전체 (N=242)	한국 (N=17)	일본 (N=10)	중국 (N=30)	전체 (N=246)	한국 (N=16)	일본 (N=14)	중국 (N=40)
모든 등급	191 (79%)	12 (71%)	8 (80%)	22 (73%)	72 (29%)	5 (31%)	1 (7%)	8 (20%)
3등급 이상	81 (33%)	10 (59%)	0 (0%)	6 (20%)	5 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)

안구 AESI (CTCAE), n(%)	DREAMM-8					
	BPd (N=150)			PVd (N=145)		
	전체 (N=150)	한국 (N=12)	일본 (N=10)	전체 (N=145)	한국 (N=7)	일본 (N=11)
모든 등급	133 (89%)	12 (100%)	9 (90%)	44 (30%)	2 (29%)	1 (9%)
3등급 이상	65 (43%)	7 (58%)	2 (20%)	3 (2%)	1 (14%)	0

각막 관련 PT							
각막 내피 미세 낭종	모든 등급	34 (23%)	6 (50%)	0	0	0	0
점상 각막염	모든 등급	34 (23%)	5 (42%)	0	1 (<1%)	0	0
각막 혼탁	모든 등급	13 (9%)	2 (17%)	0	0	0	0
각막 병증	모든 등급	11 (7%)	1 (8%)	0	0	0	0
각막염	모든 등급	8 (5%)	0	0	1 (<1%)	1 (14%)	0

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

1 DREAMM-6 시험

□ (시험설계) 1/2상, 공개, 용량 증량 및 확장

○ (대상자) 이전 치료 1차 이상 받은 개발 또는 불응성 다발골수종 환자

- (B군, 107명) 이약/보르테조밉/덱사메타손

○ (투여용량 및 방법)

B군 (BVd)	(벨란타맙마포도틴) 2.5 mg/kg (용량감량: 1.9 mg/kg, 용량증량: 3.4 mg/kg) (보르테조밉) 1.3 mg/m2 4/21일 SC 또는 IV2 (8주기까지) (덱사메타손) 20 mg 8/21일 PO 또는 IV (8주기까지)

○ (유효성)

- (군B) (1.9 mg/kg) 투여간격이 짧을수록 ORR이 더 높았음

(2.5 mg/kg) 초회용량 1.25mg/kg 2회 분할투여보다 2.5mg/kg 단회투여시 ORR이 더 높았음

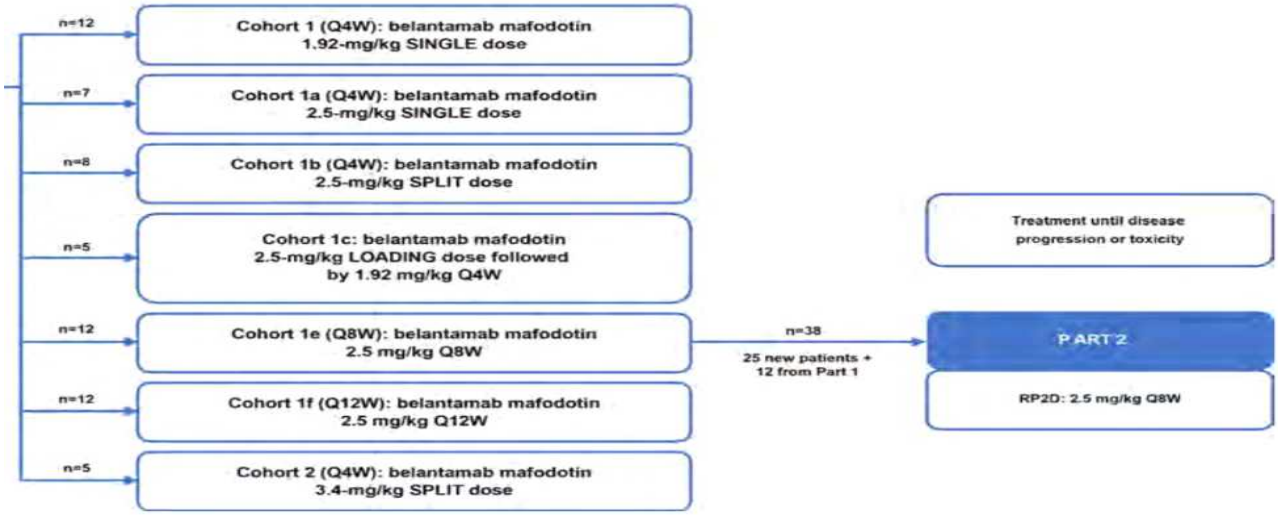
○ (안전성) 치료관련 AE(≥Grade 3)는 92~100%, 30%이상 보고된 AE는 각막 병변, 혈소판감소증, 시야흐림, 광공포증, 피로, 시력저하였음

2 ALGONQUIN 시험

□ (시험설계) 1/2상, 공개, DLT 용량 탐색 및 확장

○ (대상자) 이전 치료 1차 이상 받은 개발 또는 불응성 다발골수종 환자

○ (투여용량 및 방법) 이 약/포말리도마이드/덱사메타손 병용



○ (유효성)

구분	part1	part2 (2.5mg/kg Q8W)	total
	61명	38명	87명
ORR	53(89.8%)	29(85.3%)	71(87.7%)
CR/sCR	20(33.9%)	11(33.3%)	27(33.3%)
VGPR	24(40.7%)	14(42.4%)	32(39.5%)

* sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response

○ (안전성) 가장 흔하게 보고된 AE는 시력감소(BCVA) 78.2%, 각막병증 71.3%였으며, Grade 3 이상은 각각 43.74%, 55.2%였음.

☞ 2.5mg/kg Q4W 투여군이 VGPR 이상의 반응률이 100%로 가장 효과가 높았으며, Grade 2 이상의 각막병증 비율도 높았으나 이상반응으로 인한 투여중단은 가장 낮았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 이 약과 다른 약과의 병용요법에 대한 3건의 임상시험(DREAMM-6(1/2상, 공개 용량 탐색 시험), DREAMM-7, DREAMM-8)을 통합하여 516명을 대상으로 안과 검사 소견과 안과 이상반응을 분석하였음

- 가장 흔하게(>25%) 발생한 이상반응은 시력 저하(90%; 3·4등급 59%), 안과 검사로 확인된 각막 검사 소견(89%; 3·4등급 71%), 둔화된 시야(62%; 3·4등급 17%), 눈 건조(44%; 3·4등급 6%), 눈 이물감(40%; 3·4등급 3%), 광선 공포증(37%; 3·4등급 2%), 눈 자극(35%; 3·4등급 4%) 및 눈 통증(27%; 3·4등급<1%)이었음

- 안과 검사로 확인한 각막 검사 소견(표층 점상 각막병 및 미세 낭종-유사 침착물과 같은 각막병증)은 중증도에 따라 1등급 5%, 2등급 14%, 3등급 59%, 4등급 12%가 보고되었음

- 대부분의 시력 변화와 각막 검사 소견은 초기에 두 번 투여 이후에 발생했음(누적 발생률 75%).

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 실마리 정보에 따라 이 약 임상 프로그램 전체(1731명)에서 문맥-굴맥 혈관 장애(PSVD)에 대하여 추가 분석하였으며, 이와 일치하는 5 - 10건의 사례를 바탕으로 0.3 - 0.6%의 발생률이 확인되었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상연구의 설계 및 수행

이 품목은 희귀의약품 품목허가 신청 건으로 다발골수종 성인 환자에 대한 보르테조밉 및 덱사메타손, 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용요법에 대하여 적응증 신청하였음

제출한 2건의 3상 임상시험의 연구 집단은 18세 이상의 다발골수종이 진단된 1차 이상의 선행치료를 받은 다발골수종 환자를 대상으로 하였으며, DREAMM-7은 특히 레날리도마이드에 노출된 환자를 대상으로 하였음. 2차 치료로의 유효성을 입증하기 위하여 1차 치료를 받은 환자를 50% 이상 포함하도록 하였음. 또한, 대조군에서의 투여 약물을 고려하여 DREAMM-7 시험에서는 포말리도마이드를 투여하였거나, 보르테조밉에 내약성이 없거나 불응인 환자는 제외하도록 하였으며, DREAMM-8은 다라투무맙과 보르테조밉에 내약성이 없는 환자와 다라투무맙/항-CD38 요법 또는 보르테조밉에 불응인 환자를 제외하도록 하였음. 아울러, 2등급 이상의 말초 신경병증 또는 신경 병증성 통증을 경험하고 있는 환자 또는 현재 각막 내피 질환(경증의 점상 각막병 제외) 환자는 제외하도록 하였으며 이를 전문가를 위한 정보 중 기재하도록 하였음

노출-반응에 대한 평가가 이루어졌으며, BVd 요법에서 1.9mg/kg과 2.5 mg/kg을 비교하였을 때, 투여량이 감소하더라도 안구 이상반응의 비율이 감소하지 않는 반면, 유효성 역시 감소하는 경향이 있어 2.5 mg/kg을 투여량으로 설정하였음. BPd 요법의 첫 투여 용량에 대한 평가에서도 동일한 결과가 나와 첫 용량을 2.5 mg/kg으로 설정하였음

두 핵심시험의 1차 평가변수로 PFS를 선택하였으며, 이는 항암제의 확증적 유효성을 확인하는데 타당하다 사료됨. DREAMM-7 시험에서는 1차 유효성 평가변수의 결과를 확보하였으나, DREAMM-8 시험에서는 추적관찰 기간(중앙값) 21.78개월로 1차 유효성 평가변수 결과가 확보되지 않았음.

- 유효성 자료 및 추가 분석

2023.10.2. 자료마감일 기준으로, 보르테조밉과 덱사메타손을 2.5 mg/kg 3QW 벨란타맙 마포도틴(IV)을 투여한 환자에서 PFS가 대조군(다라투무맙+보르테조밉+덱사메타손) 대비 임상적 및 통계적 유의성이 있으며, 사전 정의된 유효성 기준을 만족함을 확인하였음

* BVd군의 PFS 중앙값 36.6개월(95% CI: 28.4개월, NE), DVd군의 PFS 중앙값 13.4개월 (95% CI: 11.1, 17.5개월)로 HR은 41%(95% CI: 31%, 53%)이었으며, p-값은 <0.00001이었음

2024.1.29. 자료마감일 기준으로 포말리도마이드와 덱사메타손을 초기 용량 2.5 mg/kg, 치료 용량 1.9 mg/kg을 28일 주기로 IV 투여한 환자에서 PFS가 대조군(포말리도마이드+보르테조밉+ 덱사메타손) 대비 통계적 유익성이 있음을 보였음

* BPd군의 PFS 중앙값 미도달하였으나, PVd군 대비 HR은 52%(95% CI: 37%, 73%) 이었으며, p-값은 <0.001이었음

주요 2차 유효성 평가변수인 OS는 두 시험 모두에서 확보되지 않았으나, 기존 치료제 대비 통계적으로 개선된 결과를 보였으며, MRD 역시 기존 치료제 대비 개선된 결과를 보여 신청 적응증의 환자에서 임상적 효과를

예상할 수 있었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

DREAMM-7과 DREAMM-8을 포함하여 각 시험의 목적 및 설계가 상이하여 안전성 결과 통합은 적절하지 않은 것으로 판단됨. DREAMM-7 및 DREAMM-8 시험에서 최소 1회 이상 벨란타맙 마포도틴을 투여한 환자를 대상으로 안전성 평가가 진행되었음

벨란타맙 마포도틴 투여 환자에서 독성으로 인한 투여 조절(투여 일시 중지 및 용량 감소) 사례는 두 시험 모두에서 상당한 비율로 나타남. 투여 일시 중지 및 용량 감소는 독성을 조절하는 좋은 수단임을 확인하였으며, 두 시험에서 투여 조절 비율이 유사함을 통해 투여 주기 및 투여 방법에 의한 차이는 없는 것으로 판단됨

벨란타맙 마포도틴을 투여받은 모든 환자에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 주로 안과 장애와 감염 및 기생충감염, 혈액 및 림프계 장애(SOC)이었음. 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소, 시야 흐림 등 눈과 관련된 AE는 개별로 나타나는 가장 흔한 TEAE였음. 이는 벨란타맙 마포도틴의 cys-mcMMAR와 병용 약물로 인한 것으로, mAb 제제에서 흔히 보이는 주사 반응 부위까지 포함하여 상세하게 정보를 제공함으로써 의료인 및 사용자가 해당 의약품을 안전하고 합리적으로 사용할 수 있도록 조치하였음

각막 등을 포함하여 안구에 대한 장애가 우려되어 전문가 자문회의('25.11.4.) 및 중앙약사심의위원회('25.11.26.)를 개최하였으며, 회의 결과에 따라 허가 사항 강화(이 약 투여 동안 이 약 투약 전 안과 검사, 각막 하부 신경총 변화로 인한 이상사례 발생 시 처리방법 등), 위해성 관리계획 강화(안과 전문의와의 협진, 안과 전문의용 체크리스트, 각막 전문의의 진료가 필요한 시점 등)를 통해 이 약으로 인한 안과 이상반응 등의 악화를 방지할 수 있도록 추가적 조치를 취하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

이 제출물은 등록 시험 DREAMM-7 및 DREAMM-8 의 일차 유효성 분석 결과를 포함하며, RRMM 치료를 위한 BVd 및 BPd 의 유익성을 입증함. DREAMM-7 및 DREAMM-8 의 자료를 검토한 결과, RRMM 참여자에서 BVd 및 BPd 에 대해 긍정적인 유익성을 보여주는 강력한 증거가 있었음. 이는 BVd 및 BPd 각각에 대해 질병 진행 및 사망 위험이 59% 및 48% 감소한 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS에 기반함. BVd 를 투여받은 참여자는 약 23 개월의 PFS 개선을 보였으며, BPd 치료에 대한 PFS 중앙값에는 도달하지 못했음. PFS 개선은 강건했으며 레날리도마이드 불응성 환자 모집단과 BPd 치료의 경우 항 CD38 치료에 불응성인 환자를 포함하여 사전 지정된 모든 하위군 전반에 걸쳐 관찰되었음. 환자가 일선 환경에서 레날리도마이드 및 다라투무맙에 점점 더 많이 노출됨에 따라 RRMM 환자에서 새로운 작용기전을 갖춘 대체 치료 옵션에 대한 충족되지 않는 요구가 증가하고 있음. DREAMM-7 및DREAMM-8 에서 분석된 벨란타맙 마포도틴의 3 제 병용(각각 BVd 및 BPd)은 레날리도마이드 불응성(BPd 의 경우 항 CD38 불응성) 모집단에서도 PFS 개선을 보였으며, 고위험 세포유전학을 가진 환자에서는 해당 비교군에 비해 근본적인 개선을 제공하는 것으로 나타났음. 서로 다른 병용 근간 요법을 사용하는 두 시험은 일차 및 이차 평가변수에 걸쳐 유효성을 입증했음. DREAMM-7에서 OS의 유익성은 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미했으며, DVd 에 비해 BVd 에서 사망 위험이 42% 감소되었음. DREAMM-8 에서는 진행 후 항 CD38 mAb, 항 BCMA 제제, 면역조절제 및 PI 를 포함한 효과적인 항골수종 요법의 사용이 증가했음에도 불구하고 긍정적인 OS 경향이 유지되었음. OS 자료에 대한 추적관찰이 두 시험 모두에 대해 진행 중이며 보고될 예정임

DREAMM-7 및 DREAMM-8 의 벨란타맙 마포도틴 함유 요법의 전반적인 안전성은 벨란타맙마포도틴 및/또는 병용 약물의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치했음. DREAMM-7 및DREAMM-8 에서 3 제 요법의 병용 제제 중 하나로 제공되는 벨란타맙 마포도틴의 안전성프로파일은 DREAMM-2 및 DREAMM-3 에서 평가된 벨란타맙 마포도틴 단독요법의 안전성 프로파일과 유사한 것으로 보임. SAE 발생률은 단독요법 시험보다 병용요법 시험에서 더 높았으나, 노출 보정 SAE 비율은 벨란타맙 마포도틴 군과 개별 대조군 간에 균형을 이루었으며, 이는 벨란타맙 마포도틴의 추가로 중증 독성이 크게 증가하지는 않음을 시사함. 치명적인 SAE 는 DREAMM-7 및 DREAMM-8 두 시험 모두에서 벨란타맙 마포도틴 군과 대조군 간에 유사했음. 전반적으로 두 시험 모두에서 폐렴 및 COVID-19 관련 질병은 가장 빈번하게 보고된 치명적인 SAE 였음. 두 시험 모두에서 안구 사례(CTCAE/KVA)는 벨란타맙 마포도틴 군에서 가장 흔하게 보고된 안전성 사례였음. 일반적으로 안구 사례는 용량 조절로 관리되었으며 가역적이었기 때문에 참여자가 치료를 지속할 수 있었음. 벨란타맙 마포도틴과 관련된 안구 안전성 위험을 관리하기 위해 위험 완화 계획을 시행할 예정임. 안전성 사례 관리를 위한 용량 조절로 참여자들에게서 BVd 및 BPd 의 유효성이 유지되었음. PK, PD, E-R 의 전체 통합 결과와 PK, 유효성 및 안전성 반응에 영향을 미치는 요인은 벨란타맙 마포도틴 3 제 요법의 유리한 유익성:위해성 프로파일을 뒷받침 함. 또한 BVd 군 및 BPd 군 참여자의 글로벌 QoL 은 DVd 군 또는 PVd 군과 비교하여 차이가 없었음. DREAMM-7 및 DREAMM-8 등록 시험에서 벨란타맙 마포도틴의 강건한 유효성과 이들 시험의 참여자에 대한 안전성 자료를 고려할 때, GSK 는 BVd 및 BPd 가 유리한 유익성:위해성 프로파일을 나타낸다고 간주하여 RRMM 환자를 위한 치료 옵션에 추가할 것을 강력히 제안하는 바임

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 우리처에서 개발단계 희귀의약품으로 지정된 바 있으며('25.2.7.), 생명을 위협하는 질환인 '재발 또는 불응성 다발골수종' 치료제임

- (유효성) 최소 한 가지 이전 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 대상 병용요법 관련 핵심임상시험 2건(DREAMM-7, -8)에서 1차 유효성 평가변수인 독립평가위원회 평가 PFS가 대조군 대비 통계적으로 유의하게 연장됨

- (안전성) 핵심임상시험에서 가장 흔한 AE(20% 이상)는 안과 이상반응(각막병증, 시력 감소, 시야 흐림, 안구 건조, 눈의 이물감, 광선 공포증, 안구 자극 포함, 80% 이상), 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사, 신경병증, 안구 통증 등이었으며, 대부분 투여 조절(감량/보류/중단) 및 면밀한 모니터링으로 관리가 가능하였음

- (유익성·위해성) 핵심임상시험 결과에서 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 대상 이 약의 유효성은 확인됨. 다만 안구독성에 대한 우려가 있어 이 약의 안전하고 효과적인 사용을 위해 허가사항을 통한 정보제공과 위해성 관리계획을 통해 체계적인 안전관리가 이루어진다면 임상적 유익성이 예상됨

▲ (허가사항) 정기적 안과 검사(시력, 세극등 검사), 인공눈물 투여 및 이상반응 중증도에 따른 용량조절 및 사용상 주의사항

▲ (위해성관리계획) 안과전문의 협진 가능한 병원에서 처방, 안과전문의 대면교육, 의료전문가(처방의, 안과전문의) 교육자료(안과전문의를 위한 체크리스트 포함), 환자 교육자료 및 시판후 조사

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 주요 국외 허가 현황

구분	영국/유럽	일본	미국
제품명	Blenrep 70mg, 100 mg	Blenrep 100 mg	Blenrep 70mg
허가일	25.4.17/25.7.23	25.5.21	25.10.23

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 다라투무맙과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2025.12.22.
제품명	브렌랩주70밀리그램(벨란타맙 마포도틴)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v5.6
주성분 및 함량	1 바이알 중 벨란타맙마포도틴 70밀리그램		
효능·효과	재발 또는 불응성 다발골수종의 치료 - 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 성인 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 - 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 성인 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
시력 변화를 초래할 수 있는 각막 검사 결과(각막 병증 포함)	· 일반적인 의약품 감시 활동 - 특정 약물이상반응 추적관찰 양식(시각장애) · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 환자용 가이드 - 전문가용 설명자료 (처방의용 가이드, 안과전문의용 가이드, 안과 체크리스트, 안과전문의 교육자료)
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-