

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2021-08-19	접수번호	20210202473
신청구분	신약(변경)		
신청인 (회사명)	한국아스텔라스제약(주)		
제품명	엑스탄디연질캡슐40mg(엔잘루타마이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엔잘루타마이드(수3778-6-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
제형/함량	1캡슐(1390.3mg) 중 엔잘루타마이드 40 mg		
신청 사항	효능효과	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 2. 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 3. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 4. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용	
	용법용량	(전과 동일)	
최종 허가 사항	허가일자	2021.09. (최초허가 2013.06.26.)	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	미국 허가(2012.8.31.), 유럽 허가(2013.6.21.)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 서정원, 최경숙, 김영림
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
2. 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
3. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
4. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용

○ 용법·용량(전과 동일)

이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 4캡슐) 이다. 이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다. 씹거나 녹이거나, 캡슐을 열지 말고 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약은 매일 거의 일정한 시기에 복용하여야 한다.

만일 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 기억났을 때 최대한 빨리 복용하여야 한다. 이 약의 복용을 하루동안 잊어버렸을 경우엔 다음날 이 약의 일일 투여용량으로 복용을 재개한다. 1일 처방용량보다 많은 양을 복용하지 않도록 한다.

Grade 3 이상의 독성이 나타나거나 견딜 수 없을 정도의 이상반응을 나타낸 환자는 1주일 혹은 증상이 Grade 2 이하로 개선될 때까지 이 약의 복용을 중지하고, 개선이 확인될 경우 동일한 용량 혹은 120mg나 80mg로 감량하여 복용을 재개한다.

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여는 가능한 피해야 한다. 강력한 CYP2C8와 반드시 병용해야 한다면 이 약의 1일 용량을 80mg으로 줄인다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용을 중지하면, 이 약의 투여량을 강력한 CYP2C8의 투여 이전으로 되돌려야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 발작: 이 약의 투여는 발작의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약 투여 중 발작이 발생한 경우 영구적으로 복용을 중단하여야 한다.

2) 가역성 후두부 뇌병증 증후군 (PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome): 이 약을 투여 받은 환자들에게서 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES는 가역적인 희귀 신경질환으로서 고혈압의 동반 여부와 관계없이 발작, 두통, 착란, 실명, 기타 시각 및 신경 장애 등 빠르게 진행되는 증상들과 함께 나타날 수 있다. PRES의 진단에는 뇌 영상, 가급적 자기공명 영상(MRI)에 의한 확진이 필요하다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.

3) 과민반응: 얼굴 부종, 혀 부종, 입술 부종, 인두 부종, 발진 등을 비롯한 증상들에 의해 발현되는 과민 반응이 이 약을 복용한 환자들에서 관찰되었다. 과민 증상을 보이는 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 즉시 병원 치료를 받아야 한다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 혹은 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자
- 2) 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성 혹은 수유부

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.
 - 강력한 CYP2C8 저해제나 유도제를 복용하는 환자('용법용량' 참고)
 - P-gp 기질인 의약품을 복용하는 환자('6. 상호작용' 참고)

4. 이상반응

1) 안드로겐 차단요법 (GnRH 요법 또는 양측 고환 절제술)에서 진행된 거세 저항성 전립선 암 환자를 대상으로 6 건의 무작위 배정, 대조 임상시험을 진행했다. 4 건의 연구는 위약 대조 시험이었고, 2건의 연구는 비칼루타마이드를 대조군으로 한 시험이었다. AFFIRM, PREVAIL, Asian PREVAIL 및 PROSPER 연구에서 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. TERRAIN 및 STRIVE 연구에서 환자는 이 약 160mg 또는 비칼루타마이드 50mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 안드로겐 차단요법 중인 mHSPC 환자를 대상으로 무작위 배정, 대조 임상시험도 수행되었다. ARCHES 연구에 참여한 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. 모든 환자는 안드로겐 차단요법을 지속했다.

임상시험에서 이 약 치료군 환자에게서 나타나는 가장 흔한 이상반응 ($\geq 10\%$)은 발생률 순으로 피로, 오심, 안면 홍조, 설사, 고혈압, 무력증, 골절 및 낙상 이었다. 다른 주요한 이상반응으로는 인지장애, 호중구감소증 및 발작이 있었다.

2) 각 기관계에 대해 발생빈도 별로 나열된 임상시험 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응은 아래와 같다.

<표 1: 이상반응>

	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 < 1/10)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 이고 < 1/100)	빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음) ⁹⁾
혈액 림프계			호중구감소증	
면역계				얼굴 부종 ²⁾

				혀 부종 ³⁾ 입술 부종 ⁴⁾ 인두 부종
심혈관계		허혈성 심질환 ¹⁾		
전신	무력증/피로			
정신신경계		불안	환각	
신경계		두통 인지장애 ⁶⁾ 하지불안증후군	발작 ⁷⁾	가역성 후두부 뇌 병증 증후군 (PRES)
혈관계	안면홍조 고혈압			
소화기계				설사, 오심, 구토
피부 및 피하조직		피부 건조증 가려움증		발진 중증 피부 반응 ⁸⁾
생식기계 및 유방 이상		여성형 유방		
상해, 중독 및 합 병증	낙상 골절 ⁵⁾			

1) 좁은 범위의 SMQ에 따라 평가할 때, '심근경색' 과 '기타 허혈성 심질환'은 위약 대조 무작위 배정 3상 연구에서 최소 2명 이상에서 나타났고 다음의 용어를 포함한다: 협심증, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 급성 심근경색증, 급성 관상동맥증후군, 불안정협심증, 심근 허혈, 관상동맥경화증

2) 얼굴 부종과 얼굴 붓기를 포함한다.

3) 혀 부종과 혀 붓기를 포함한다.

4) 입술 부종과 입술 붓기를 포함한다.

5) 우선순위용어로서 뼈의 '골절'을 모두 포함한다.

6) 기억상실증, 기억이상, 인지장애, 주의력 장애를 포함한다.

7) 좁은 범위의 SMQ에 따라 평가할 때 '발작'은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 간질 중첩증을 포함한다. 사망을 초래한 합병증에서의 드문 발작을 포함한다.

8) '중증 피부 이상반응'의 좁은 범위의 SMQ로 평가됨. 시판 후 사례로서, 급성 전신 피진성 농포증, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 호산구증 및 전신 증상을 동반 한 약물 반응, 다형 홍반, 탈락성 발진, 스티븐스-존슨 증후군 (SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN) 및 독성 피부 발진이 보고되었다.

9) 발생빈도를 알 수 없는 이상반응은 이 약의 시판 후 조사에서 나타났다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 환자에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 약물 노출과의 관계를 규명하거나 신뢰할 수 있는 빈도를 예측하는 것이 가능하지 않을 수 있다.

3) 발작: 여러 건의 통제된 임상시험 결과, 이 약을 1일 1회160mg 투여받은 환자 중 0.5%, 위약을 투여 받은 환자 중 0.1%, 비칼루타마이드를 투여 받은 환자 중 0.3% 에서 발작을 경험하였다. 이 약을 투여 받고 발작을 경험한 환자 중 한 명은 사망을 초래하는 합병증을 경험하였다. 발작을 이미 경험하였거나 발작에 대한 다른 위험 요인을 지닌 환자는 해당 통제된 임상시험에서 제외되었다.

발작의 위험 요인이 있는 환자들을 대상으로 발작 발생률을 평가한 단일군 UPWARD 시험에서는 등록된 환자들 중 1.7%가 발작 병력이 있었으며, 이 약 치료를 받은 환자 366중 8명(2.2%)이 발작을 경험하였다. 치료기간의 중앙값은 9.3개월이었다.

4) 이 약을 투여받은 환자들에게서 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.

5. 일반적 주의

1) 신장애 환자: 신장애 환자들($30\text{mL}/\text{min} \leq$ 크레아티닌 클리어런스 $[\text{CrCL}] \leq 89\text{mL}/\text{min}$)에서 용량의 조절은 필요하지 않다. 임상시험에 등록된 건강한 남성 자원자 59명과 전이성 거세저항성 전립선암 환자 926명의 데이터를 가지고 집단 약동학 분석(기존 신장 기능을 기준으로 한 분석)이 실시되었다. 신장애의 정도에 따라 분류했을 때, 신장 기능이 정상인 환자 512명($\text{CrCL} \geq 90\text{mL}/\text{min}$), 경증의 신장애 환자 332명($\text{CrCL} 60 \sim < 90\text{mL}/\text{min}$), 중등도의 신장애 환자 88명($\text{CrCL} 30 \sim < 60\text{mL}/\text{min}$), 중증의 신장애 환자는 1명($\text{CrCL} < 30\text{mL}/\text{min}$)이었다. 경증 및 중등도의 신장애($\text{CrCL} 30 \sim < 90\text{mL}/\text{min}$)가 있는 환자들에서 이 약의 겔보기 청소율은 신장 기능이 정상인 환자 및 자원자들과 비교해 비슷하였다. 중증 신장애 또는 말기 신장 질환이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 잠재적 영향은 임상 및 약동학 데이터를 확보할 수 있는 환자가 오직 한 명뿐이기 때문에 확인할 수 없다.

2) 간장애 환자: 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class A, B 또는 C 각각)들에게 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 관련한 연구에서 정상적인 간기능을 가진 건강한 피험자를 대조군으로 하여 경증(Child-Pugh Class A), 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에서 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 모든 전신 노출을 비교하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC의 합은 경증, 중등도 및 중증의 간장애 지원자와 정상적인 간기능을 가진 지원자에서 비슷하게 나타났다.

3) 운전 및 기계 조작: 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향을 조사한 연구는 없었다. 그러나 이 약과 연관성이 있는 일부 이상반응들(발작, 기억상실증, 피로, 기억 손상, 인지기능 장애 및 주의력 장애)은 환자들의 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.

4) 인종: 통제된 임상 시험에 참여한 대부분의 환자는 백인(77% 초과) 이었다. 전립선 암을 가지고 있는 일본인 과 중국인 환자를 대상으로 한 약물동력학시험에 따르면, 인종 사이에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 다른 인종에서 이 약의 잠재적인 약물동력학 차이를 평가할 수 있는 충분한 자료는 없다.

6. 상호작용

1) CYP2C8 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 겐피브로질(강력한 CYP2C8 저해제)의 반복 투여 후에 투여 되었다. 겐피브로질의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC_{0-inf}가 2.2배 증가하였으며 C_{max}에는 최소한의 영향만 있었다. 가능한 이 약과 강력한 CYP2C8 저해제의 병용투여는 피하여야 한다.

2) CYP3A4 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)의 반복 투여 후에 투여되었다. 이트라코나졸의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC_{0-inf}가 1.3배 증가하였으며 C_{max}에는 아무런 영향이 없었다. 이 약은 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

3) CYP2C8 및 CYP3A4 유도제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약 160mg을 리팜핀(중등도의 CYP2C8 유도제이자 강력한 CYP3A4 유도제)의 반복 경구투여 이후에 투여하거나, 혹은 단독으로 경구투여 하였다. 리팜핀은 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC_{0-inf}를 37% 감소시켰지만 C_{max}에는 영향이 없었다. 이 약은 CYP2C8 및 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

4) 다른 약물들에 대한 이 약의 영향: 이 약은 사람에게 CYP3A4의 강력한 유도제이며 CYP2C9 및 CYP2C19의 중등도 유도제이다. 정상 상태에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) 및 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 혈중 노출을 감소시킨다. 이 약은 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물들의 노출을 감소시킬 수 있기 때문에 병용투여는 피해야 한다. CYP2C9에 의해 대사되는 항응고제(와파린 또는 아세노쿠마롤)와의 병용 투여가 불가피하다면, 추가적인 국제표준화비율(International Normalized Ratio) 모니터링을 실시하여야 한다.

- CYP3A4로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스

- CYP2C9로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 페니토인, 와파린

- CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: S-메페니토인

전이성 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 정맥 주사한 도세탁셀의 PK에 임상적으로 관련된 영향이 없었다(CYP3A4 기질).

영향을 받을 수 있는 의약품들은 아래 열거한 것들을 포함하되 이에 국한되지 않는다:

- 진통제 (예: 펜타닐, 트라마돌)
- 항생제 (예: 클래리트로마이신, 독시사이클린)
- 항암제 (예: 카바지탁셀)
- 항전간제 (예: 카르바마제핀, 클로나제팜, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
- 항정신병약 (예: 할로페리돌)
- 항혈전제 (예: 아세노쿠마롤, 와파린, 클로피도그렐)
- 베타 차단제 (예: 비소프롤롤, 프로프라놀롤)
- 칼슘 채널 차단제 (예: 딜티아젬, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
- 강심 배당체 (예: 디곡신)

- 코르티코스테로이드 (예: 덱사메타손, 프레드니솔론)
- HIV 항바이러스제 (예: 인디나비르, 리토나비르)
- 수면진정제 (예: 디아제팜, 미다졸람, 졸피뎀)
- 면역억제제 (예: 타크로리무스)
- 양성자 펌프 억제제 (예: 오메프라졸)
- CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴 (예: 아토르바스타틴, 심바스타틴)
- 갑상선제제 (예: 레보티록신)

몇 가지 유도 효과가 더 일찍 뚜렷하게 나타날 수 있겠지만, 이 약의 완전한 유도 잠재력은 이 약이 항정상상태의 혈장 농도에 도달하는 시점인 치료 시작 후 대략 1개월이 경과할 때까지 나타나지 않을 수 있다. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A4 또는 UGT1A1의 기질인 의약품을 복용하고 있는 환자들에 대해서는 이 약 치료 시작 후 첫 한 달 동안 약리 효과의 손실 가능성(혹은 활성 대사 산물이 형성되는 경우 효과의 증가 여부)을 평가해야 하며, 적절하게 투여 용량을 조절하여야 한다. 이 약의 긴 반감기(5.8일, '12. 전문가를 위한 정보' 참조)를 감안하면, 효소에 대한 효과는 이 약 중단 후 1개월 이상 지속될 수 있다. 이 약의 치료를 중단할 때, 병용 약품의 점진적 감량이 필요할 수 있다.

5) CYP1A2 및 CYP2C8의 기질: 이 약은 카페인(CYP1A2의 기질) 및 피오글리타존(CYP2C8의 기질)의 혈중 농도에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 피오글리타존의 AUC가 20% 증가한 반면, Cmax는 18% 감소하였다. 카페인의 AUC와 Cmax는 각각 11%와 4%만큼 감소하였다. CYP1A2 또는 CYP2C8 기질이 이 약과 병용 투여될 때는 용량 조절이 필요하지 않다.

6) P-gp 기질: In vitro 데이터에 따르면, 이 약은 유출 운반체 P-gp의 억제제일 수도 있다. P-gp 기질에 대한 이 약의 영향에 관해서는 in vivo 평가가 이루어지지 않았다. 하지만, 임상 사용 조건 하에서 이 약은 핵 프레그난 수용체(nuclear pregnane receptor, PXR)의 활성화를 통해 P-gp의 유도제로 작용할 수 있다. P-gp에 대한 기질로서 치료범위가 좁은 의약품들(예: 콜키신, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신)은 이 약과 병용 투여 시 주의해서 사용해야 하며 최적의 혈장 농도를 유지하기 위해 용량 조절이 필요할 수 있다.

7) BCRP, MRP2, OAT3 및 OCT1 기질: in vitro 데이터에 의거하면, (내장에서) BCRP와 MRP2의 억제와 (전신에서) 유기 음이온 운반체 3(OAT3) 및 유기 양이온 운반체 1(OCT1)의 억제는 배제할 수 없다. 이론적으로는 이들 운반체의 유도도 가능하며, 그 실제 효과는 현재 알려진 바 없다.

8) 고지방 식사: 건강한 피험자에게 고지방 식사 후 또는 공복 상태에서 이 약 160mg 용량을 경구로 단회 투여하였을 때 이 약 또는 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC는 고지방 식사 여부와 관련이 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약은 복용 시 태아에 유해하거나 유산을 초래할 가능성이 있다. 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 동물 시험에서 기관 형성(organogenesis) 시기 동안 임신 중인 마우스를 대상으로 이 약을 경구 투여했을 때 사람에게 대한 투여 용량보다 낮은 용량에서 발달 장애가 발생하였다.

2) 수유부: 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약 및 그 약의 대사체는 랫드의 모유를 통해 배출된다. 수유부에게는 이 약을 사용하지 않는다. 수유 중인 랫드의 모유에는 이 약 및 그 대사산물이 존재하였다.

3) 생식

① 남성 피임: 동물 생식 연구의 결과에 따라 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자들에게 이 약의 치료 기간과 최종 투약 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.

② 남성 불임: 동물 연구에 따르면, 이 약은 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 통제된 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 4,081명의 환자 중, 3,194명(78%)는 65세 이상이었으며, 1,426명(35%)는 75세 이상이었다. 이러한 환자와 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

과량 투여시, 이 약의 치료를 중단하고 이 약물의 반감기가 5.8일이라는 점을 고려하여 일반적인 지지 요법을 시작한다. 환자들은 과량투여 후 발작 위험이 증가될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 환자 또는 간병인을 제외한 다른 사람, 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다. 이 약의 약리기전 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약은 태아 발달에 영향을 미칠 수 있다.

2) 연질 캡슐을 녹이거나 개봉하지 말아야 한다.

3) 어린이 손이 닿지 않은 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 특성: 이 약과 그 주요 활성 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)의 약동학적 특성이 전이성 거세저항성 전립선암 환자들과 건강한 남성 자원자들을 대상으로 평가되었다. 혈장에서 이 약의 약동학적 특성은 일차 흡수(first-order absorption) 형태의 선형 2구획 모델로 충분히 설명된다.

(1) 흡수

전이성 거세저항성 전립선암 환자들을 대상으로 이 약(160mg 일일 용량)의 경구 투여 후, 이 약의 최고 혈중 농도(Cmax) 도달 시간의 중앙값은 1시간이다(범위 0.5~3시간). 항정상태에서 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 평균 혈중 Cmax 값은 각각 16.6 μ g/mL(23% CV)와 12.7 μ g/mL(30% CV)이며, 투약 전 혈중 최저 농도는 각각 11.4 μ g/mL(26% CV)와 13.0 μ g/mL(29% CV)이었다. 매일 투약 시, 이 약은 28일째에 항정 상태에 도달하고 단회 투여에 비해 약 8.3배 축적된다. 이 약의 혈중 농도 일일 변동폭은 낮은 편이다(최고-최저 농도비가 평균 1.25). 항정 상태일 때, 이 약은 30~360mg의 일일 용량 범위에서 대체로 용량에 비례하는 약동학적 특성을 보였다.

(2) 분포

이 약의 단회 경구 용량을 투여 받은 환자에서 투여 후 평균 겉보기 분포 용적(V/F)은 110L(29% CV)이다. 이 약은 혈장 단백질(주로 알부민)에 97%에서 98%까지 결합한다. 활성 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)은 혈장 단백질에 95% 결합한다. In vitro 조건에서 이 약과 결합 정도가 높은 다른 약물들(와파린, 이부프로펜, 살리실산) 사이에 단백질 결합 변위는 없다.

(3) 대사

14C로 표지된 이 약 160 mg의 단회 경구 투여 후 77일째까지 혈장 검체를 분석하여 이 약과 그 대사산물의 존재 여부를 확인하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드 및 주요 비활성 카르복시산 대사산물이 혈장 내 14C-방사능의 88%를 차지하였고 각각 전체 14C-AUC_{0-inf} 의 30%, 49%, 10%에 해당하였다.

사람 CYP2C8와 CYP3A4는 in vitro 조건에서 이 약의 대사를 담당한다. In vivo 및 in vitro 데이터에 따르면, CYP2C8는 주로 활성 대사산물(N-데스메틸 엔잘루타마이드)의 형성을 담당한다. N-데스메틸 엔잘루타마이드는 in vitro 조건에서 CYP 동종효소들에 의해 대사되지 않는다.

또한, in vitro 데이터에 따르면, N-데스메틸 엔잘루타마이드는 이 약이 카르복시산 대사산물로 대사되는 데 미미한 역할을 하는 카르복실에스터라제 1에 의해 카르복시산 대사산물로 대사된다. 카르복실에스터라제2는 이 약이나 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 대사에 별다른 역할을 하지 않은 것으로 보인다.

(4) 배설

이 약은 주로 간 대사를 통해 대사된다. 14C로 표지된 이 약 160mg를 단회 경구 투여한 경우, 투여 77일째까지 방사능의 85%가 회수된다: 그 중 71%는 소변에서 회수되고(극소량의 엔잘루타마이드와 N-데스메틸 엔잘루타마이드 만을 포함), 14%는 대변에서 회수된다(투여량의 0.4%는 불변 상태의 엔잘루타마이드로, 1%는 N-데스메틸 엔잘루타마이드로 회수).

이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 평균 겉보기 청소율(CL/F)은 0.56L/h(범위 0.33~1.02L/h)이다.

이 약을 단회 경구 투여 받은 환자에서 투여 후 이 약의 말단 소실 반감기($t_{1/2}$)는 평균 5.8일(범위 2.8~10.2일)이다. 건강한 자원자들을 대상으로 이 약 160mg의 단회 경구 투여 후, N-데스메틸 엔잘루타마이드의 평균 말단 $t_{1/2}$ 는 약 7.8~8.6일이다.

2) 약리학적 특성

(1) 작용기전: 전립선암은 안드로겐에 민감한 것으로 알려져 있으며 안드로겐 수용체 신호전달의 억제에 반응한다. 감지할 수 없을 정도로 낮은 안드로겐 농도에도 불구하고, 안드로겐 수용체 신호전달은 질병 진행을 계속해서 촉진시키는 작용을 한다. 안드로겐 수용체를 통한 종양세포 성장의 촉진에는 핵국소화 및 DNA 결합이 필요하다. 이 약은 안드로겐 수용체 신호전달 경로의 몇 가지 단계를 표적으로 삼는 강력한 안드로겐 수용체 억제제이다. 이 약은 안드로겐이 안드로겐 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하여 결과적으로 수용체들의 핵 전위(핵내 이동)를 저해하고 안드로겐 수용체 과발현 상태 및 항안드로겐제에 내성을 보이는 전립선암 세포에서도 DNA와의 수용체 결합을 억제한다. 주요 대사산물인 N-데스메틸 엔잘루타마이드는 이 약과 비슷한 *in vitro* 활성을 나타냈다. 이 약은 *in vitro* 조건에서 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하였으며 전립선암 이종이식 마우스 모델에서 종양 용적을 줄이는 작용을 하였다. 이 약은 안드로겐 수용체에 대한 작용제 활성이 없다.

(2) 약력학적 효과: 이 약의 효과는 전립선 특이 항원(PSA) 반응률(기저치 대비 50% 이상 감소)로 측정되었다.

<표 2:이 약의 전립선 특이 항원(PSA) 반응률(%)(기저치 대비 50% 이상 감소로 정의)>

치료 군 별 PSA 반응률				
연구제목	이 약	위약	차이	P-value
AFFIRM	54.0%	1.5%	52.5%	p <0.0001
PREVAIL	78.0%	3.5%	74.5%	p <0.0001
TERRAIN	82.1%	20.9%	61.2%	p <0.0001
STRIVE	81.3%	31.3%	50.0%	p <0.0001
아시아인 PREVIL	65.9%	10.1%	55.8%	p <0.0001
PROSPER	76.3%	2.4%	74.0%	p <0.0001

3) 임상적 유효성 및 안전성

거세저항성 전립선암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성이 6건의 무작위 대조 다기관 임상시험을 통해 입증되었다. 모든 환자가 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 유사체 치료를 지속적으로 받거나 이전에 양측 고환절제술을 받은 적이 있었다.

① AFFIRM 연구: 화학요법 시행 후 전이성 거세저항성 전립선암

AFFIRM 연구에서는 총 1,199명의 환자들이 약 160mg을 1일 1회 경구 투여하는 치료군(N = 800)과 위약을 1일 1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 399)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어(방사선적 진행이나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증거가 확인된 경우) 새로운

전신 항신생물제 치료가 개시될 때까지, 혹은 허용할 수 없는 독성이 나타나거나 투약이 중지될 때까지 계속되었다.

환자들은 인구학적 특성과 베이스라인 질환 특성이 치료군 간에 균형을 이루도록 배정되었다. 연령의 중앙값은 69세(범위 41~92세)이었고 인종 분포는 백인 92.7%, 흑인 3.9%, 아시아계 1.1%, 기타 2.1%이었다. ECOG 활동도 점수에 있어 91.5%의 환자들은 0~1점이고 8.5%는 2점이었다. 환자들 중 28.4%가 4점 이상의 간이 통증 조사지(BPI) 평균 점수를 나타냈다(환자가 보고한 24시간 내 가장 심한 통증을 무작위 배정 전 7일 동안 정량화하여 산출한 값의 평균). 대부분의(91.2%) 환자들이 골 전이를 보였으며, 23.2%에서 폐나 간의 내장기관 침범이 관찰되었다.

사전 계획된 바에 따라 520건의 사망 사례 후 실시된 중간 분석의 결과, 이 약은 치료 대상 환자들의 전체 생존기간에 있어 위약과 비교해 통계적으로 유의한 우수성을 보였다[위험비(HR, Hazard Ratio)=0.631(95% 신뢰구간: 0.53, 0.75), $p < 0.0001$]. 생존기간의 중앙값은 이 약 치료군에서 18.4개월(95% 신뢰구간: 17.3, NR), 위약 치료군에서 13.6 개월(95% 신뢰구간: 11.3, 15.8)이었다.

② PREVAIL 연구: 안드로겐 차단 요법 시행 중 진행된 화학요법 미시행 상태의 전이성 전립선암

PREVAIL 연구에서는 화학요법을 적용 받지 않은 상태에서 증상이 없거나 경도의 증상을 보인 환자 1,717명이 이 약 160mg을 1일 1회 경구 투여하는 치료군(N = 872)과 위약을 1일 1회 경구 투여하는 대조 치료군(N = 845)에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 치료는 질병이 진행되어(방사선적 진행이나 골격계 관련 이상반응 또는 임상적 진행의 증거가 확인된 경우) 세포독성 화학요법 또는 시험약 치료가 개시되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었다.

환자들의 인구학적 특성과 기저 질환 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 연령의 중앙값은 71세(범위 42~93세)이었고 인종 분포는 백인 77.1%, 아시아계 9.7%, 흑인 2.0%, 기타 또는 미상 11.2%이었다. ECOG 활동도 점수에 있어 68%의 환자들은 0점이었고 나머지 32%는 1점이었다. 간이통증조사지(Brief Pain Inventory Short Form)(24시간 내에 경험한 가장 심한 통증을 0~10의 척도로 평가)에 따라 평가된 환자들의 베이스라인 통증 강도는 66.2%에서 0~1(증상 없음)이었고 31.1%에서 2~3(경도의 증상을 보임)이었다. 약 45%의 환자들은 연구 참여 시점에서 연조직 질환이 있었고, 12%는 내장기관(폐와 간) 질환을 동반한 것으로 나타났다.

일차 평가항목으로 전체 생존기간 및 방사선적 무진행 생존기간(rPFS)이 평가되었다.

전체 생존기간을 알아보기 위해 540건의 사망 사례가 관찰되었을 때 사전 계획에 따른 중간 분석이 실시되었다. 분석 결과, 이 약의 치료는 사망 위험도를 29% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 환자들의 전체 생존기간을 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 나타났다 [위험비(HR) = 0.71, (95% CI: 0.60: 0.84), $p < 0.0001$]. 784건의 사망 사례가 관찰되었을 때 기존의 결과를 갱신하는 생존기간 분석이 다시 실시되었다. 분석 결과는 중간 분석의 결과와 일치하였다. 이차 분석에서, 이 약 치료를 받은 환자들의 52%와 위약 치료를 받은 환자들의 81%가 전체 생존기간을 연장시켜줄 수 있는 전이성 거세저항성 전립선암에 대한 후속 치료를 받았다.

5년 PREVAIL 데이터에 대한 추가 분석은, 위약 치료군 환자의 28%가 이 약 치료군으로 전환되었음에도 불구하고, 위약에 비해 이 약으로 치료받은 환자에서 통계적으로 유의하게 전체 생존기간 증가가

유지되었음을 보여주었다 [HR = 0.835, (95 % CI : 0.75, 0.93); p- 값 = 0.0008]. 5 년 전체 생존 비율은 위약 치료군에서 21 %이었던 것에 비해, 이 약 치료군에서는 26 % 이었다.

사전 계획에 따른 rPFS 분석에서 방사선적 진행 또는 사망 위험도가 81% 감소한 것으로 확인되어 통계적으로 유의한 개선이 치료군 간 비교를 통해 실증되었다[HR = 0.19 (95% CI: 0.15, 0.23), p < 0.0001]. 이 약 치료를 받은 환자 118명(14%)과 위약을 투여 치료를 받은 환자 321명(40%)이 하나의 이상반응을 보였다. 이 약 치료군은 rPFS 중앙값에 도달하지 못했으며(95% CI: 13.8, NR), 위약 치료 투여군에서 그 값은 3.9개월이었다(95% CI: 3.7, 5.4). rPFS에 있어 일관된 유의성이 사전 지정한 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다(예: 연령, 베이스라인 ECOG 활동도, 기저치 PSA와 LDH, 진단 시 Gleason 점수, 스크리닝 시 내장 질환). 방사선적 진행에 대한 연구자의 평가를 토대로 사전 계획에 따라 실시된 rPFS 추적 분석에서 방사선적 진행이나 사망의 위험도가 69.3% 감소한 것으로 확인되어 통계적으로 유의한 개선이 치료군 간 비교를 통해 입증되었다[HR = 0.31 (95% CI: 0.27, 0.35), p < 0.0001]. rPFS의 중앙값은 이 약 치료군에서 19.7개월이고 위약 치료군에서 5.4개월이었다.

③ TERRAIN 연구: 화학요법이 시행되지 않은 상태의 전이성 거세저항성 전립선암

TERRAIN 연구는 화학요법 및 항안드로겐 요법을 받지 않은 환자 375명을 등록하여 이 약 160mg(N = 184) 또는 비칼루타마이드 50mg(N = 191)을 1일 1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 무진행 생존기간(PFS)이었으며 독립적 중앙 평가에 의한 방사선적 진행, 골격계 관련 이상반응 사례, 항신생물제 치료의 개시, 임의의 원인으로 인한 사망 중 그 발생이 가장 먼저이고 객관적 증거로 확인된 시점까지의 기간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 이 약 치료군에서 15.7개월이고 비칼루타마이드 치료군에서 5.8개월이었다[HR = 0.44 (95% CI: 0.34, 0.57), p < 0.0001]. PFS에 있어 일관된 유의성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

④ STRIVE 연구: 화학요법을 받지 않은 환자의 비전이성/전이성 거세저항성 전립선암

STRIVE 연구는 일차 안드로겐 차단 요법에도 불구하고 혈청학적 또는 방사선적 질환 진행을 보인 전이성 혹은 비전이성 거세저항성전립선암 환자 396명을 등록하여 이 약 160mg(N = 198) 또는 비칼루타마이드 50mg(N = 198)을 1일 1회 투여하는 치료군에 무작위 배정하였다. 이 연구에서 일차 평가항목은 PFS이었으며 무작위 배정 시점부터 PSA 진행, 방사선적 진행, 연구기간 내 사망 중 그 발생이 가장 먼저이고 객관적 증거를 통해 확인된 시점까지의 시간으로 정의되었다. PFS의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군이 5.7개월(95% CI: 5.6, 8.1)인 것에 비해 이 약 치료군은 19.4개월(95% CI: 16.5, 미도달)이었다[HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32), p < 0.0001]. PFS에 있어 비칼루타마이드보다 나은 이 약의 일관된 유의성이 사전 지정된 모든 환자 하위그룹들에서 관찰되었다.

연구 참여 시점에 비전이성(M0) 또는 전이성(M1) 질환이 있었던 환자들에 대한 이 약의 치료는 PFS에 있어 비칼루타마이드 치료보다 나은 일관된 유의성을 나타냈다.

비전이성 하위그룹(N = 139)의 경우, 이 약 치료를 받은 환자 총 19명(27.1%)과 비칼루타마이드 치료를 받은 환자 49명(71.0%)이 PFS 사례에 해당하였다(총 68 사례). 위험비는 0.24(95% CI: 0.14, 0.42) 이었고, PFS 사례 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군의 8.6개월에 비해 이 약 치료군에서 미달이었다.

전이성 하위그룹(N = 257)의 경우, 이 약 치료를 받은 환자 총 61명(48%)과 비칼루타마이드 치료를 받은 환자 107명(83%)이 PFS 사례에 해당하였다(총 168 사례). 위험비는 0.24(95% CI: 0.17, 0.34)이었고, PFS 사례 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 비칼루타마이드 치료군의 5.5개월에 비해 이 약 치료군에서 16.5개월이었다. PFS는 다양한 중도절단 기준(censoring rules)의 효과를 평가한 모든 민감성 분석에서 일관된 결과로 나타났다.

⑤ Asian PREVAIL 연구: 안드로겐 차단 요법 시행 중 진행된 화학요법 미시행 상태의 전이성 전립선암

Asian PREVAIL 연구는 안드로겐 차단 요법에도 불구하고 질환 진행을 보인 진행성 전이성 전립선암 환자들 중 화학요법을 받은 적이 없고 증상이 없거나 경도의 증상을 나타낸 388명의 환자들을 등록하여 이 약 160mg (N = 198) 또는 위약(N = 190)을 1일 1회 경구 투여하는 치료군에 무작위 배정하고 유효성 및 안전성 분석을 실시하였다. 치료는 PSA 진행 및 방사선적 질환 진행으로 세포독성 화학요법이나 시험약 치료가 개시될 때까지, 혹은 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었다.

배정된 대로 분석(Intent-to-Treat) 집단의 인구학적 특성은 두 치료군에서 대체로 비슷하였다. 무작위 배정 시점에서 연령의 중앙값은 두 치료군 모두 71세이었다. 베이스라인 시점에서 ECOG 활동도의 경우, 환자들 중 61%가 0점이었고 39%는 1점이었다. BPI 문항 3번(지난 24시간 내 가장 심한 통증)에 의해 평가된 베이스라인 통증 강도는 67%의 환자에서 0~1(증상 없음)이고 33%에서 2~3(경도의 증상을 보임)이었다. 베이스라인 통증 강도가 > 3점인 환자는 없었다.

일차 평가항목은 PSA 진행까지의 시간(Time to PSA Progression)이었다.

사전 계획에 따른 중간 분석의 데이터 컷오프(cutoff) 시점에서, 이 약 치료는 PSA 진행 위험도를 62% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 PSA 진행까지의 시간을 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 나타났다[HR 0.38, (95% CI: 0.27, 0.52); $p < 0.0001$]. PSA 진행까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 8.3개월이고 위약 치료군에서 2.9개월이었다. PSA 진행까지의 시간에 대한 이 약의 치료 효과는 사전 지정된 모든 하위그룹들(내장 질환, 베이스라인 PSA 등)에서 일관되게 양호하였다.

사전 계획에 따른 중간 분석의 데이터 컷오프 시점(2015년 9월 20일)에서, 이 약 치료는 방사선적 진행 또는 사망 위험도를 69% 감소시키면서 위약 치료와 비교해 rPFS를 통계적으로 유의하게 개선하는 것으로 확인되었다[HR 0.31, (95% CI: 0.20, 0.46); $p < 0.0001$]. 이 약 치료로 사망 위험도는 67% 감소한 가운데 전체 생존기간은 위약 치료를 한 경우와 비교해 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다[HR 0.33, (95% CI: 0.16, 0.67); $p = 0.0015$]. 이차 평가항목들에 있어서도 위약 치료군과 비교해 이 약 치료군에서 추가적인 유익성이 관찰되었다. 이 약 치료군은 세포독성 화학요법 개시까지의 시간에 있어 통계적으로 유의한 지연을 보였다[HR 0.28, (95% CI: 0.12, 0.66); $p = 0.0020$]; 이 약 치료군에서 PSA 반응률이 50% 이상인 환자들의 비율(65.9%)은 위약 치료군의 경우(10.1%)보다 유의하게 더 높았다[반응률 차이 55.8%, (CI: 47.4%, 64.2%); $p < 0.0001$]; 이 약 치료군에서 최적의 객관적 반응(완전 반응 또는 부분 반응)을 보인 환자들의 비율(27.7%)은 위약 치료군의 경우(1.7%)보다 유의하게 더 높았다[반응률 차이 26.0%, (CI: 14.7%, 37.4%); $p < 0.0001$].

⑥ PROSPER 연구: 비전이성 거세저항성 전립선암

PROSPER 연구는 안드로겐 차단 요법(ADT; LHRH 유사체 요법 또는 이전의 양측 고환절제술) 시행

중에 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암이 지속된 환자 1401명을 등록하였다. 고위험은 스크리닝 시 PSA 배가시간이 ≤ 10 개월인 환자로 정의되었다. 이 약 160mg의 1일 1회 치료군(N=933)과 위약 치료군(N=468)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다.

인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 적절한 균형을 이루었다. 무작위 배정 시점에서 연령의 중앙값은 이 약 치료군에서 74세이었고 위약 치료투여군에서 73세이었다. 연구에 참여한 대부분의 환자들(약 71%)은 백인이었고, 아시아계와 흑인이 각각 16%와 2%를 차지하였다.

일차 평가항목은 무전이 생존기간(MFS, Metastasis-free survival)으로 무작위 배정 시점부터 방사선적 진행 또는 사망(방사선적 진행의 증거 없이 치료 중단 후 112일 내에 발생한 사망)이 발생한 시점까지의 시간으로 정의되었다(다만, 두 시점 사이의 간격이 짧은 쪽을 기준으로 함). 주요 이차 평가항목들로는 PSA 진행까지의 시간, 항신생물제를 처음 사용하기까지의 시간, 전체 생존기간이 평가되었다.

MFS 중앙값은 위약 치료군의 14.7개월 (95% CI: 14.2, 15.0)에 비해 이 약 치료군에서 36.6개월 (95% CI: 33.1, NR)로 더 길었다. 이 약의 치료는 MFS 사례의 발생 가능성에 있어 71%의 감소를 달성하여 위약과 비교해 통계적으로 유의한 개선 효과가 있음을 입증하였다[HR=0.29 (95% CI: 0.24, 0.35) $p < 0.0001$].

이 약의 치료는 PSA 진행 가능성에 있어 93%의 감소를 달성하여 위약 치료와 비교해 통계적으로 유의한 개선 효과가 있음을 입증하였다[HR=0.07 (95% CI: 0.05, 0.08) $p < 0.0001$]. PSA 진행까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 37.2개월(95% CI: 33.1, NR)이고 위약 치료군에서 3.9개월 (95% CI: 3.8, 4.0) 이었다.

466 명의 사망이 관찰되었을 때 수행된 전체 생존기간에 대한 사전 계획에 따른 중간 분석에서, 위약을 투여 받도록 무작위 배정된 환자와 비교 시, 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에서 사망 위험이 26.6 % 감소하여, 전체 생존기간에 대해 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다 [HR = 0.734, (95 % CI : 0.608; 0.885), $p = 0.0011$].

추적관찰 시간 중앙값은 이 약 치료군과 위약 치료군에서 각각 48.6 개월과 47.2 개월이었다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 33 %와 위약으로 치료를 받은 환자의 65 %가 적어도 하나의 전체 생존기간을 연장시킬 수 있는 후속 항 종양 치료를 받았다.

새로운 항암제 치료를 개시하기까지의 시간에 있어 이 약 치료는 위약 치료와 비교해 그 시기를 통계적으로 유의하게 지연시키는 것으로 확인되었다[HR = 0.21 (95% CI: 0.17, 0.26), $p < 0.0001$]. 새로운 항암제 치료를 개시하기까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 치료군에서 39.6개월(95% CI: 37.7, NR)이고 위약 치료군에서 17.7개월(95% CI: 16.2, 19.7)이었다.

세포독성 화학요법을 첫 개시하기까지의 시간에 있어 이 약의 치료는 그 시기를 통계적으로 유의하게 지연시키는 것으로 확인되었다[HR: 0.38 (95% CI: 0.28, 0.51), $p < 0.0001$]. 세포독성 화학요법을 개시하기까지 걸린 시간의 중앙값은 위약 군에서 39.7개월(95% CI: 38.9, 41.3)인 것에 비해 이 약 치료군에서는 미도달(95% CI: 38.1, NR)로 나타났다.

화학요법 미시행 상태에서의 생존기간은 위약 치료 시와 비교해 이 약 치료 시에 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다[HR: 0.50 (95% CI: 0.40, 0.64), $p < 0.0001$]. 화학요법 미시행 상태에서 생존기간의 중앙값은 이 약 치료군에서 38.1개월(95% CI: 37.7, NR)이고 위약 군에서 34.0개월(95% CI: 30.3, 39.7)이었다.

⑦ ARCHES 연구: 호르몬 반응성 전이성 전립선암

ARCHES 연구에는 1150명의 호르몬 반응성 전이성 전립선암 (mHSPC) 환자가 등록되었고, 1 : 1 무작위 배정 되어 이 약 + ADT 또는 위약 + ADT (LHRH 유사체 또는 양측 고환 절제술로 정의 된 ADT)로 치료 받았다. 환자들은 매일 이 약160mg (N = 574) 또는 위약 (N = 576)을 투여 받았다.

인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 두 치료 그룹간에 균형이 잘 이루어졌다. 무작위 배정 시의 연령 중앙값은 두 치료 그룹에서 모두 70 세였다. 전체 인구 중 대부분의 환자는 백인 (80.5 %) 이었고, 13.5 %는 아시아인, 1.4 %는 흑인이었다. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 점수는 연구 시작시 환자의 78 %에서 0 점, 22 %의 환자에서 1 점이었다.

일차 평가항목은 방사선학적 무진행생존 (rPFS) 으로서, 무작위 배정 부터 방사선학적 질병 진행 또는 사망의 첫 번째 객관적인 증거 (무작위 배정 시점부터 연구 약물 중단 후 24 주까지의 모든 원인) 중 먼저 발생한 시간으로 정의되었다. 연구에서 평가된 주요 이차 유효성 평가항목은 PSA 진행 시간, 새로운 항 종양요법 시작 시간, PSA 비 검출 비율 (<0.2 $\mu\text{g/L}$ 로 감소), 독립적 검토에 근거한 객관적인 반응 비율 (RECIST 1.1), 비뇨기 증상의 악화 시간 및 전체 생존기간 이었다.

이 약은 rPFS 사건(event)의 위험에 대해서 위약에 비해 통계적으로 유의한 61 % 감소를 입증하였다 [HR = 0.39 (95 % CI : 0.30, 0.50); $p < 0.0001$]. rPFS 사건까지의 중앙값은 이 약 + ADT 군에서는 도달하지 않았고, 위약 + ADT 군에서는 19.0 개월 (95 % CI : 16.6, 22.2) 이었다.

이 약은 PSA 진행 위험에 대해서 위약에 비해 통계적으로 유의한 81.0 % 감소를 입증하였다 [HR = 0.19 (95 % CI : 0.13, 0.26); $p < 0.0001$]. 이 약 또는 위약은 PSA 진행시간의 중앙값 (95 % CI)에 도달하지 않았다.

이 약은 새로운 항 종양요법의 시작 위험에 대해서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 72 % 감소를 입증하였다 [HR = 0.28 (95 % CI : 0.20, 0.40); $p < 0.0001$].

이 약은 위약 치료에 비해 PSA를 검출할 수 없는 수준(< 0.2 $\mu\text{g/L}$)으로 감소 시킨 비율을 크게 증가 시켰다. 검출 불가능한 PSA 비율은 이 약+ ADT의 경우 68.1 %, 위약 + ADT의 경우 17.6 % 이었다. 비율 차이는 통계적으로 유의하였다 [50.5 % (95 % CI : 45.3, 55.7); $p < 0.0001$].

객관적 반응률 (연조직 질환에서 완전 또는 부분 반응을 달성한, 베이스라인에서 측정 가능한 질환 환자의 비율로 계산)은 이 약 치료군의 경우 83.1 %, 위약군의 경우 63.7 % 이었다. 이 약은 객관적 반응률에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 19.3 % 차이를 입증하였다.($p < 0.0001$)

이 약 군이 위약군 환자에 비해 증상적 골격 사건 (SSE; Symptomatic Skeletal Event) 발생의 위험 (무작위 배정에서 첫 번째 SSE 발생까지의 시간)을 48% 감소시켰다 [HR = 0.52 , 95 % CI : 0.33, 0.80; nominal $p = 0.0026$].

전체 생존기간에 대한 첫 번째 사전 지정된 중간 분석은 rPFS 분석 시 수행되었으며, 첫 번째 중간 분석 당시, 전체 생존기간 자료는 충분하지 않았다.

4) 비임상시험 정보

이 약의 약리기전 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약을 임부가 투여하는 경우 치명적인 영향이 있을 수 있다. 이 약의 약리학적 활성과 일치하는 반복투여 독성시험 결과에서 나타난 비임상 정보에 근거할 때, 이 약의 투여로 인해 남성의 수태능에 장애가 있을 수 있다.

마우스(4주), 랫드(4, 26주) 그리고 개(4, 13, 39주)를 대상으로 한 연구에서, 이 약과 관련된 전립선과 부고환의 위축을 동반한 장기 무게 감소가 관찰되었다. 임신한 랫드를 대상으로 한 약동학 시험에서 임신 14일째에 이 약 30mg/kg을 단회 경구로 투여했을 때, 이 약 및 이 약의 대사체가 태아에서 관찰되었으며 Cmax 는 투여 4시간 후 모체의 혈장 농도 대비 약 0.3배로 도달하였다. 출산 14일 이후 수유중인 랫드에 이 약을 단회 투여했을 때, 이 약 및 이 약의 대사체가 유즙에 존재하였으며 Cmax 는 투여 4시간 후 혈장 농도 대비 약 4배 높은 농도로 도달 하였다.

형질전환 rasH2 마우스를 대상으로 한 6개월간의 연구에서, 이 약을 일일 최대 20mg/kg(AUC24h ~317 µg.h/mL)의 용량으로 투여했을 때, 발암 가능성이 나타나지 않았으며(신생물 소견 없음) 혈장 노출량은 하루에 160mg을 투여 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자들의 임상 노출량(AUC24h 322 µg.h/mL)과 비슷한 수준이었다. 랫드를 대상으로 이 약을 일일 10~100mg/kg의 용량으로 2년 동안 투여한 결과, 대조군 대비 이 약의 주요 약리학적 특성과 관련있다고 간주되는 신생물 발견 발생률이 증가하였다. 이러한 종양에는 양성 흉선종, 젓샘의 섬유선종 그리고 수컷 고환에서의 양성 라이디히(Leydig) 세포 종양, 암컷에서 난소의 양성 과립막 세포 종양, 암수 모두에서 뇌하수체 원위부의 선종이 관찰되었다. 추가로, 100 mg/kg/day용량을 투여하였을 때 수컷에서 요로상피 유두종과 방광암이 관찰되었는데, 이는 설치류 종에서 발생하는 것으로 알려진 요로 결정 및 결석 증가에 따른 2차적 자극에 기인한 것으로 보인다. 랫드에서의 라이디히 세포 종양은 다른 항안드로겐의 사용 경험에 근거할 때 인간과 관련된 것으로 간주되지 않는다. 랫드에서 나타난 흉선종, 뇌하수체 선종, 섬유선종과 인간과의 관련성은 밝혀지지 않았으나, 잠재적 관련성은 배제할 수 없다.

이 연구에서 달성된 이 약과 그 활성 대사산물 M1, M2의 노출량(AUC 기준)은 이 약의 권장 용량을 투여 받은 전립선암 환자들에게서 확인된 노출량과 비슷하거나 그보다 적었다.

이 약은 세균을 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 포유류 세포에서 돌연변이 유발성 및 염색체이상 유발성을 띠지 않았으며, 마우스에서 체내 in vivo 유전독성을 띠지 않았다. 또한 이 약은 배양된 포유류 세포에서 광독성을 유발하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36 개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 엔잘루타마이드

등록번호 : 수3778-6-ND

제조소 명칭 및 소재지 : AMRI Rensselaer Inc. / 33 Riverside Avenue
Rensselaer, NY12144, USA

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상(재심사기간 : 2015.05.22. ~ 2021.5.21.)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)

- 의약품등의 사전검토 결과 회신 - 종양항생약품과-4045(2021.7.20.)

1.8 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.8.19.				
보완요청 일자	-				
보완접수 일자	-				
최종처리 일자	2021.9.				

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제25조 제2항 제7호, 효능효과 및 사용상의주의사항을 변경하고자 하는 경우

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																								비고							
		2								3				4				5				6		7	8								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나					
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	○	△	△	△	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
면제사유	[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품에 해당하며 기승인 의약품의 새로운 효능확증을 위하여 3상 임상시험자료를 제출하였고, 3, 4, 5에 해당하는 자료는 허가 시 제출된 자료로 같음 가능함																																

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 3상 임상시험을 근거로 효능효과, 사용상의주의사항을 변경하고자 하는 건임
 - 자료제출증명 제출(ToC)
- 주요 3상 임상시험(ARCHES, 9785-CL-0335)에서 1차 평가변수인 rPFS에서 위약 대비 시험약의 우월성을 입증하였으며 안전성 측면에서 기 보고된 이상반응과 유사한 빈도와 중증도를 보였음
 - 피로, 고혈압, 심장질환 등 빈발하는 이상반응 및 주요 관찰이상반응인 발작에서 유사한 경향을 보임
- 보조적 3상 임상시험으로 mHSPC 환자 대상 ENZAMET 연구의 OS 중간분석 결과,
 - 총 248건의 사망 발생 사례 대상으로 실시되었으며, 일반 NSAA + ADT 치료와 비교하였을 때, enzalutamide + ADT 치료를 받은 환자들에게서 사망 위험이 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였음.
- 보조적 3상 임상시험인 CRPR 환자 대상 PREVAIL 연장 OS(5년) 분석 결과,
 - 위약 치료를 받고 있던 환자들의 27.7%가 엔잘루타마이드(open-label)를 교차투여 받았음에도 불구하고, 통계적으로 유의한 OS 기간 증가가 관찰되어 유효성을 입증하였음.
- 다만, 안전성·유효성 평가를 위하여 핵심임상시험(ARCHES)의 전체생존(OS)을 포함한 최종결과보고서가 향후 제출되어야 함.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
 - 421(항안드로겐제)
- 약리작용 기전
 - 안드로겐 수용체 신호 전달 억제
- 당해 의약품의 설명 및 특장점
 - 엔잘루타마이드(MDV3100)는 안드로겐수용체(AR) 신호전달 경로를 표적으로 하는 AR 억제제이다. 엔잘루타마이드는 안드로겐이 AR에 결합하는 것을 길항적으로 저해하여 결과적으로 AR의 핵내 이동을 억제하고 비칼루타마이드 같은 항안드로겐 제제에 저항성을 보이는 전립선암 세포에서뿐만 아니라 AR의 과발현 상태에서도 AR이 DNA와 결합하는 것을 저해한다. 다른 항안드로겐 제제들과 달리, 엔잘루타마이드는 AR에 결합할 때 작용제 활성(agonist activity)이 거의 없거나 전혀 없다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목(엑스탠디엔질캡슐40mg(엔잘루타마이드))는 도세탁셀을 투여 받은 적이 있는 전이성 호르몬 저항성 전립선암(CRPC) 환자의 치료용으로 2012년 8월 XTANDI®라는 상표명으로 미국에서 처음 허가되었다. 이후 엔잘루타마이드의 적용 대상은 2014년 9월에 모든 전이성 CRPC 환자를 포함하는 것으로 확장되었다. 또한 2016년 4월과 10월에는 각각 유럽과 미국에서 비칼루타마이드 치료와 비교해 엔잘루타마이드 치료를 받은 전이성 CRPC 환자들의 방사선적 무진행 생존기간이 개선되었음을 보여주는 데이터를 포함하도록 제품 라벨 기재사항이 갱신되었다.

일본에서는 2014년 3월에 엔잘루타마이드가 CRPC 치료용으로 시판 허가를 받았다. 지금까지 엔잘루타마이드는 전 세계 95개 이상의 국가에서 전이성 CRPC의 치료용으로 허가되었다. 또한 엔잘루타마이드는 미국과 EU를 비롯한 일부 국가에서 비전이성 CRPC 환자의 치료용으로 허가되었으며, 몇몇 국가에서는 이에 대한 시판 허가 신청이 예정되어 있거나 현재 심의 중에 있다. 2018년 8월 30일 현재, 누적 인원으로 357명의 건강한 자원자와 12,246명의 환자가 임상 개발 프로그램의 일환으로 실시되는 연구들에 등록되었다. 맹검 연구들의 추정 환자 수를 포함해 약 8,998명의 피험자들(건강한 자원자 357명과 환자 8,641명)이 엔잘루타마이드를 투여 받았다. 환자들(8,641명) 중 대다수는 전립선암을 치료 대상으로 엔잘루타마이드를 투여 받았다. 시판 이후 지금까지 누적 노출기간은 환자 치료 년수로 추산 시 268,000년(2018년 8월 30일 기준)에 이른다.

전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 환자들의 경우에는 충족되지 않은 의료 요구가 존재한다. 최근에 실시된 임상 연구들[Fizazi et al, 2019; Fizazi et al, 2017; James et al, 2016; Sweeney et al, 2015; Gravis et al, 2013]에서 도세탁셀 또는 아비라테론+프레드니손을 안드로젠 차단 요법(ADT)에 추가하여 치료 시 전이성 CRPC 환자와 mHSPC 환자 모두가 호전된 결과를 보인 것으로 나타났다. 연구 결과에 따르면, 몇몇 국가에서는 ADT와 도세탁셀의 조합 또는 ADT와 아비라테론+프레드니손의 조합을 mHSPC 환자에 대한 초기 치료 옵션으로 사용할 수 있다. 그러나 이와 같은 조합의 치료법은 여전히 차선택에 불과하며 많은 환자들에게 사용이 금지되어 있다. ADT에 도세탁셀을 추가한 치료로는 저용적(low-volume) mHSPC이 있는 남성 환자들의 생존기간이 개선되지 않았다 [Kyriakopoulos et al, 2018]. ADT와 아비라테론+프레드니손의 병용치료를 ADT 단독 치료와 비교한 사후 분석에서도 저용적 질환을 가진 남성 환자들의 생존기간은 크게 개선되지 않은 것으로 확인되었다[Fizazi et al, 2019]. 화학요법 관련 독성 때문에 고통이거나, 활동도(performance status)가 좋지 않거나, 동반질환이 있는 환자들에 대해서는 도세탁셀의 사용이 제한되며, 아비라테론과 병용하는 코르티코스테로이드의 장기간 사용 시 많은 안전상의 우려를 제기한다. 따라서 mHSPC 환자들에 대해서는 추가적인 치료가 필요하며, 엔잘루타마이드는 아비라테론이나 도세탁셀과 다른 독성 프로파일 을 가지고 있으므로 mHSPC의 치료에서 보완 역할을 할 수 있다.

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : mHSPC 적응증 미국허가(2019.12.16.), 유럽허가(2021.4.30.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전 세계적으로 전립선암은 남성의 암 발병률에서 2위이고 암 사망률에서 5위를 차지한다[Bray et al, 2018]. 유럽연합(EU) 국가들을 대상으로 추산했을 때, 신규 전립선암 환자의 수는 2015년 에 약 365,000명이었으며 전립선암으로 인한 사망자 수는 2012년에 약 72,000명이었다[Crocetti, 2015]. 미국 암학회(American Cancer Society)는 2019년에 미국(US)에서 발생하는 신규 전립선암 환자의 수를 최대 174,650명으로 추정하고 있으며 31,620명의 남성이 전립선암으로 사망할 것으로 내다보고 있다[American Cancer Society, 2019].
- 전립선암은 처음 진단 시에 국소화된 질환으로 나타날 수도 있고 국소 진행성 혹은 전이성 질환으로 나타날 수도 있다. 국소화된 질환은 수술이나 방사선 요법 같은 일차 중재 치료로 치유할 수 있지만 환자에 따라 재발하거나 계속 진행하게 된다. 초기 단계의 전립선암은 살아남기 위해 보통 수준의 안드로젠을 필요로 한다. 이러한 전립선암을 안드로젠 의존성 또는 호르몬 민감성 전립선암이라고 한다. 따라서 안드로젠 농도를 줄이거나 안드로젠 활성을 차단하는 치료를 통해 전립선암의 성장을 억제시킬 수 있다. 일차 치료 후 암이 재발한 환자들 또는 암이 더 진행되었거나 전이성을 띠게 된 상태의 환자들에게는 대개의 경우 안드로젠 차단 요법(ADT)이 시행된다. 안드로젠 수용체(AR)는 전립선암 치료의 주된 표적으로 잘 알려져 있으며, 전립선암이 전이성 질환으로 나타나거나 원발 종양의 치료 후 재발한 경우에 안드로젠 활성을 떨어뜨리거나 차단하는 것이 지난 60여 년간 치료의 주축을 이루는 방식이었다. 처음에는 대부분의 환자들 이 안드로젠 차단(거세)에 민감하게 반응하지만, 결국에는 호르몬민감성 전립선암에서 거세저항성 전립선암(CRPC)으로 진행하게 된다. CRPC란 테스토스테론 수치가 거세 수준(< 50 ng/dL)

인 상태에서도 진행되는 전립선암을 말한다.

- 남성 전립선암 환자의 예후는 전이 발생 시에 급격히 나빠진다(5년 전체 생존율[OS] 30%) [Noone et al, 2018; James et al, 2016]. 더욱이 전이성 CRPC 환자들은 일반적으로 거세저항성이 나타나기 시작한 후 24~48개월 이내에 사망에 이르는데, 그에 앞서 전반적 건강상태가 악화되고 통증과 악액질(cachexia) 등이 심화되는 전조 증상들이 연속적으로 발생한다[Beer et al, 2017; Devlin et al, 2017; Basch et al, 2013; Logothetis et al, 2012]. 따라서 호르몬민감성 전이성 질환의 관리에서 주안점은 거세저항성 질환 및 그 동반질환의 발병을 지연시켜 삶의 질 향상과 함께 생존기간을 연장시키는 데 있다[James et al, 2015].
- 개발 필요성: 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 환자들의 경우에는 충족되지 않은 의료 요구가 존재한다. 최근에 실시된 임상 연구들에서 도세탁셀 또는 아비라테론+프레드니손을 안드로겐 차단 요법(ADT)에 추가하여 치료 시 전이성 CRPC 환자와 mHSPC 환자 모두가 호전된 결과를 보인 것으로 나타났다. 연구 결과에 따르면, 몇몇 국가에서는 ADT와 도세탁셀의 조합 또는 ADT와 아비라테론+프레드니손의 조합을 mHSPC 환자에 대한 초기 치료 옵션으로 사용할 수 있다. 그러나 이와 같은 조합의 치료법은 여전히 차선택에 불과하며 많은 환자들에게 사용이 금지되어 있다. ADT에 도세탁셀을 추가한 치료로는 저용적(low-volume) mHSPC이 있는 남성 환자들의 생존기간이 개선되지 않았다. ADT와 아비라테론+프레드니손의 병용치료를 ADT 단독 치료와 비교한 사후 분석에서도 저용적 질환을 가진 남성 환자들의 생존기간은 크게 개선되지 않은 것으로 확인되었다. 화학요법 관련 독성 때문에 고통이거나, 활동도(performance status)가 좋지 않거나, 동반질환이 있는 환자들에 대해서는 도세탁셀의 사용이 제한되며, 아비라테론과 병용하는 코르티코스테로이드의 장기간 사용 시 많은 안전상의 우려를 제기한다. 따라서 mHSPC 환자들에 대해서는 추가적인 치료가 필요하며, 엔잘루타마이드는 아비라테론이나 도세탁셀과 다른 독성 프로파일을 가지고 있으므로 mHSPC의 치료에서 보완 역할을 할 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 발작, 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 과민반응 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상승인번호: 30716, 승인일: 2016.7.22., 계획서번호: ASP9785-CL-0335 version 1.0 10NOV2015 (전체/한국인 1100/24)
- 제목: 전이성 호르몬-감수성 전립선암(mHSPC) 환자에서 엔잘루타마이드 + 안드로겐차단요법(ADT) 대 위약 + ADT의 유효성과 안전성을 비교하는 다기관, 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서(TOC) 제출: 미국(2019.12.16.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 3상 2건, 기타 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 3상 임상시험은 ARCHES, 9785-CL-0335임.
- 가교자료 해당없음.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
----	----------------------	-----	------	------	------	----

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
§ Efficacy						
[9785-CL-0335 (ARCHES)] 전이성 호르몬-감수성 전립선암(mHSPC) 환자에서 엔잘루타마이드 + 안드로겐차단요법 (ADT) 대 위약 + ADT의 유효성과 안전성을 비교하는 다기관, 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험						
3상	9785-CL-0335 (ARCHES)	임상3상, 무작위, 이중맹검, 위약대조 시험	mHSPC 신규진단 환자, 초기 ADT나 docetaxel 후의 mHSPC 환자	ADT+엔잘루타마이드 160mg/일 또는 ADT+위약	ICR로 입증한 rPFS 위험 감소	일차 평가변수 rPFS 사례 발생의 위험이 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 수준인 61%의 감소하였음(HR = 0.39, 95% CI: 0.30, 0.50; P < 0.0001). - rPFS 사례 발생까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료군은 그 중앙값에 도달하지 않았으며 위약 + ADT 치료군에서 중앙값은 19.4개월(95% CI: 16.59, 도달하지 않음)이었음 OS 데이터는 rPFS에 대한 최종분석 시 미성숙 상태임
[ANZUP 1304 (ENZAMET)] mHSPC 환자 대상 개방형, 활성대조방식 3상연구						
3상	ANZUP 1304 (ENZAMET)	다기관, 개방형, 임상3상, 무작위 배정	전이성 전립선암으로 일차 (first-line) ADT를 시작하는 환자	ADT+엔잘루타마이드 160mg/일 또는 ADT+NSAA(bicalutamide, nilutamide 또는 flutamide)	OS	일차 중간분석의 OS에 대한 결과, 사망위험을 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의하게 감소(33% 감소, HR=0.67, 95% CI: 0.52, 0.86)하였음. 이 중간분석의 대상이 된 사례들의 추적관찰 기간은 33.8개월(중앙값)이었으며, OS 중앙값을 추정하기에는 어느 군에서도 사망 사례 수가 충분치 않았다. 36개월째의 생존율은 enzalutamide+ADT 치료군에서 79.7%이었고 NSAA+ADT 치료군에서 72.4%이었음. 층화된 로그-순위 검정 및 콕스 회귀 모형을 이용한 민감도 분석에서 HR은 0.68 이었음.
[MDV3100-03 (PREVAIL)] 안드로겐 박탈 요법이 실패했으며 화학요법을 받은 적이 없는 진행성 전이성 전립선암 환자에 대한 경구용 MDV3100의 다국적 3상, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 효능 및 안전성 연구						
3상	MDV3100-03 (PREVAIL)	3상, 다국가, 이중맹검, 위약 대조 (1:1배정)	18세 이상의 이전에 화학요법을 받은 무증상 혹은 경증의 전이성 거세저항성 전립선암 환자, 1717명	엔잘루타마이드 160mg/일	공동 1차 평가변수: OS, rPFS	PREVAIL 연구의 5년 분석 데이터 컷오프 시점인 2017년 9월 30일자로 OS에 있어 통계적으로 유의한 증가가 enzalutamide 치료를 받은 환자들(중앙값 35.5개월)에게서 관찰되어 위약 치료환자들(중앙값 31.4개월)과 비교되었다(HR = 0.835, 95% CI: 0.751, 0.928; P = 0.0008). 5년 OS 비율은 enzalutamide 치료 환자군에서 26%로 위약 치료 환자군의 21%보다 높았다. 이러한 결과는 위약 치료를 받고 있던 환자들의 약 28%가 enzalutamide로 교차 치료를 받았고 전립선암에 대한 후속 항신생물제 치료가 높은 비율로 사용되었다는 사실에도 불구하고 관찰되었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

* ARCHES: 전이성 호르몬-감수성 전립선암(mHSPC) 환자에서 엔잘루타마이드 + 안드로젠차단요법(ADT) 대 위약 + ADT의 유효성과 안전성을 비교하는 다기관, 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

① 환자군 분석

- 선정 · 제외기준: CTD 2.7.3. 1.2.2.3. 시험군

선정 기준(적격성 기준)은 mHSPC을 앓고 있는 환자들을 포함하도록 규정되었다. 환자가 선정기준을 충족하기 위해서는 뼈 스캔상 양성 소견이나 CT 또는 MRI 스캔상 전이성 병변이 확인된 가운데 신경내분비 분화나 인환세포(signet cell) 또는 소세포(small cell) 조직 구조를 나타내지 않는 전립선 선암종이 조직학적 또는 세포학적으로 입증되어야 했다. 암이 골반 림프절 부위에 국한되어 퍼져 있는 환자들은 부적격으로 간주되었다. 1일째에 무작위 배정된 후, 환자들은 치료기간 동안 LHRH 작용제 또는 길항제를 이용한 ADT를 유지하거나 양측고환절제술(내과적 또는 외과적 거세)을 받은 적이 있어야 했다.

환자들은 아래에 해당하는 치료를 제외하고 과거에 어떠한 형태로든 전이성 전립선암으로 약물 치료나 방사선 치료 또는 수술을 받은 적이 없어야 했다:

- 최대 3개월 전에 항안드로겐 제제의 병용 여부와 상관없이 1일째(day 1) 이전에 LHRH 작용제나 길항제 또는 양측고환절제술에 의해 시행된 최대 3개월까지의 ADT. 다만, 1일째 이전에 암이 진행되었거나 PSA 수치가 상승했다는 방사선적 증거가 없어야 한다.
- 전이성 질환에 따른 증상의 치료를 위해 시행된 한 차례의 고식적 방사선 요법 또는 수술 요법. 다만, 해당 치료법이 1일째로부터 최소 4주 전에 시행된 경우.
- 1일째로부터 2개월 이내에 최종 투약이 완료된 최대 6주기까지의 docetaxel 치료. 다만, 치료기간 동안이나 치료 완료 후 암이 진행되었다는 증거가 없어야 한다
- 환자가 docetaxel 치료를 받은 경우, 1일째 이전에 항안드로겐 제제의 병용 여부와 상관없이 LHRH 작용제나 길항제의 사용 또는 양측고환절제술에 의한 최대 6개월까지의 ADT. 다만, 1일째 이전에 암이 진행되었거나 PSA 수치가 상승했다는 방사선적 증거가 없어야 한다.
- 보조/신보조(adjvant/neoadjuvant) 요법으로서 그 시행 지속기간이 < 39개월이고 시행 시기가 무작위 배정 > 9개월 전인 선행적 ADT.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음: CTD 2.7.3. 2.1.4.1. 인구통계 특성

치료군들은 임상 관련 인구통계 특성 및 베이스라인 특성의 측면에서 전반적으로 균형 있게 구성되었다[표 3]. 무작위 배정 시의 중위 연령은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 모두에서 70.0세이었다. 전체 연구 대상 집단에서 환자들의 대다수(80.5%)는 백인이었다. 각 치료군은 비슷한 비율로 인종 정보가 결측(missing)으로 분류된 환자들을 포함하였는데(4.0% vs 4.3%), 이는 시험기관 및 지역에 따라 인종을 밝히지 않거나 연구 데이터베이스에 기입하지 않는 관행 때문인 것으로 판단된다.

② 유효성

- 1차 평가변수: 중앙 검토에 근거한 방사선학적 무진행 생존 기간(rPFS)

총 287건의 rPFS 사례(ICR에 따름)에 대한 분석을 통해, enzalutamide + ADT 조합의 치료 시 환자가 rPFS 사례를 경험할 위험성이 위약 + ADT 조합의 치료 시와 비교하여 통계적으로 유의한 수준인 61% 감소한 것으로 실증되었다(HR = 0.39 [95% CI: 0.30, 0.50]; P < 0.0001). rPFS 사례 발생까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료군은 중앙값에 도달하지 않았으며 위약 + ADT치료군은 19.4개월의 중앙값을 나타냈다(95% CI: 16.59, 도달하지 않음) [표 8]. 12개월째에 환자들의 Kaplan-Meier 무사례 비율(event-free rate)은 위약 + ADT 치료군(63.71%)보다 enzalutamide + ADT 치료군(84.45%)에서 더 높았다. 이러한 분석 결과는 ICR을 통해 제공된 데이터에 근거한 것이었다. 하지만 이는 연구에서 해당 평가변수에 대해 정의한 것과 차이가 있다[ARCHES CSR, 섹션 5.5.4].

rPFS 데이터는 위약 + ADT 치료군에 비해 enzalutamide + ADT 치료군에서 높은 비율로 중도 절단되었다(각각 환자들의 65.63%와 84.49%) [표 8]. 두 치료군 모두에서 rPFS 데이터가 중도 절단된 가장 빈번한 이유는 데이터 컷오프 시점에 방사선적 질병 진행을 나타내는 증거가 없었다는 것이었다(enzalutamide + ADT 치료군에서 448

명 중 485명[92.37%] vs 위약 + ADT 치료군에서 348명 중 378명[92.06%]).

비교적 적은 수의 환자들이 베이스라인 시점 및 베이스라인 이후의 평가와 관련된 다른 이유로 관측 중단(중도 절단)되었다.

[그림 7]은 rPFS 분석의 결과를 Kaplan-Meier 도표로 정리하여 제시하고 있다. 각각 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군을 나타내는 두 곡선이 enzalutamide + ADT 치료군에 더 유효한 방향으로 초기에 분리되었고 그러한 분리 양상이 추적관찰 기간 내내 유지되었다는 것을 확인할 수 있다.

표 8 rPFS – ICR에 따른 일차 유효성 분석 (ITT 집단)

구분 파라미터/통계항목	Enzalutamide+ADT (n = 574)	위약+ADT (n = 576)
발생 사례 수, n (%)†	89 (15.51)	198 (34.38)
Kaplan-Meier 추정치 (개월)		
25번째 백분위수	NR	8.5
중앙값 (95% CI)‡	NR	19.4 (16.59, NR)
75번째 백분위수	NR	NR
12개월째 Kaplan-Meier 무사례 비율	84.45%	63.71%
치료군 비교: Enzalutamide+ADT vs 위약+ADT		
콕스 HR (95% CI)§	0.39 (0.30, 0.50)	
로그-순위 P값§	< 0.0001	
rPFS 사례의 개별 요소, n (%)¶		
rPD	77 (13.41)	185 (32.12)
치료 중단 후 24주 이내 사망	12 (2.09)	13 (2.26)
중도 절단, n (%)†		
중도 절단된 환자 수	485 (84.49)	378 (65.63)
중도 절단의 첫 번째 이유		
베이스라인에서 평가 없음	4 (0.82)	0
베이스라인 이후 평가 없음	9 (1.86)	16 (4.23)
베이스라인 이후 모든 평가에서 "평가 불가"이었음	24 (4.95)	14 (3.70)
데이터 컷오프 시점 이전 rPFS 발생 사례 없음	448 (92.37)	348 (92.06)

달리 명시되어 있지 않으면, 유효성 분석은 ITT 집단(연구에서 무작위 배정된 모든 환자)을 대상으로 실시되었다.

분석 데이터 컷오프 시점은 2018년 10월 14일이었다.

ADT: 안드로겐 차단 요법; CI: 신뢰구간; HR: 위험비; ICR: 독립적 중앙 평가; ITT: 치료 의향; NR: 도달하지 않음; rPD: 방사선적 질병 진행(radiographic disease progression); rPFS: 방사선적 무진행 생존기간(radiographic progression-free survival)

† 진행 사례(progression event)는 독립적 중앙 평가(ICR)에 따른 방사선적 질병 진행 또는 시험약 중단 시점으로부터 24주 이내에 임의의 원인으로 인한 사망이 객관적 증거로 처음(어느 쪽이든 먼저) 확인된 경우로 정의되었다. 사례 발생까지의 시간은 무작위 배정일부터 첫 번째 진행 사례가 발생한 날까지의 기간으로 산정되었다. 진행 사례의 발생 증거가 확인되지 않은 환자들의 rPFS 데이터는 컷오프 시점 이전 마지막으로 방사선적 평가가 실시된 날짜에 중도 절단되었다.

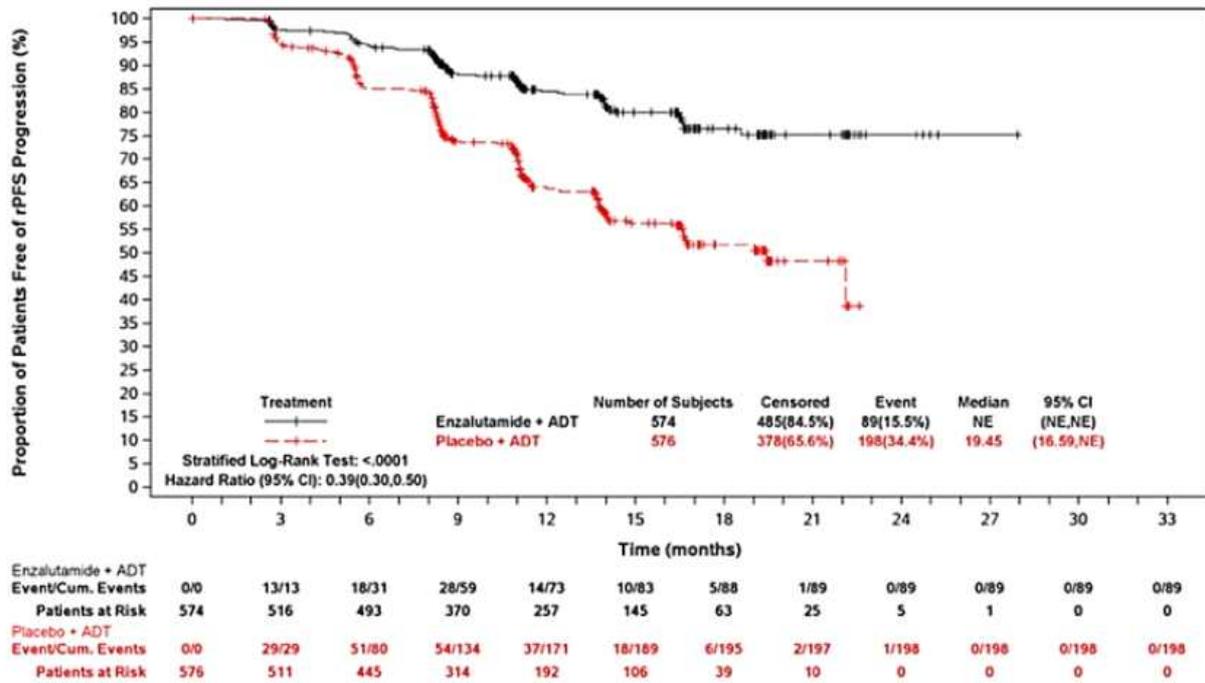
‡ Brookmeyer-Crowley 방법으로 산정됨.

§ 질환 용적(낮음/높음) 및 docetaxel 사용 경험 여부(예/아니오)에 따라 층화됨.

¶ 무작위 배정된 환자들의 총수의 백분율로 산정됨.

출처: ARCHES, End-of-text Tables 12.3.1.1.1, 12.3.1.1.2 and 12.3.1.1.3

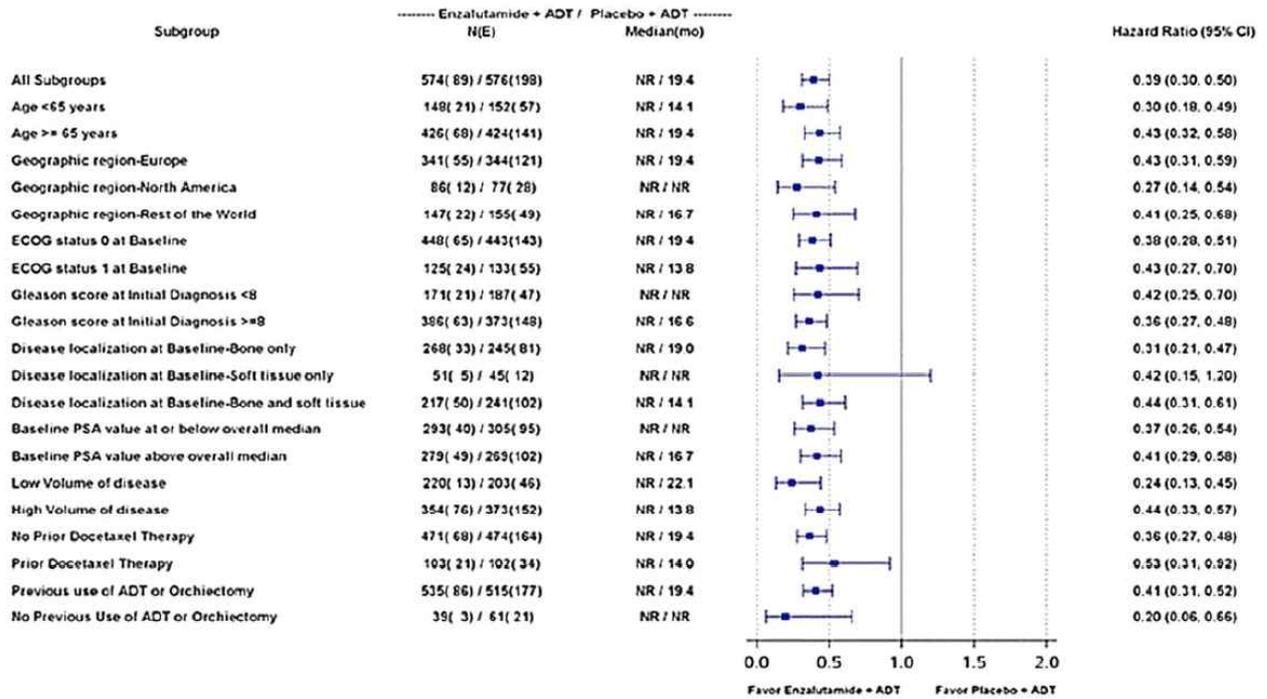
그림 7 ARCHES 연구에서 ICR에 따른 rPFS의 Kaplan-Meier 도표 (ITT 집단)



rPFS에 대한 하위군 분석

HR 추정 위험비(HR)로 평가한 rPFS에 대한 치료 효과에 있어서 연령, 지역, 베이스라인 ECOG 활동도, 초기 진단 시 Gleason 점수, 베이스라인에서 병변 위치, 베이스라인 PSA 수치, 베이스라인에서 질환 용적, docetaxel 사용 경험, ADT 또는 양측고환절제술의 시행 경험 등에 따라 구성된 모든 하위군에서 enzalutamide + ADT 치료가 위약 + ADT 치료에 비해 일관되게 우세한 결과를 나타내었다. 콕스(Cox) 비례 위험 모형에 따른 HR의 범위는 하위군들 전체적으로 0.20~0.53이었다[그림 8]. 각 하위군에 대한 95% CI의 상한은 연구 참여 시점에서 연조직 전이만 확인된 (enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 5건과 12건) 소수의 환자 하위군을 제외하고는 1.0 미만이었다. 질환 용적의 고저 및 docetaxel 치료 경험의 유무에 따라 구성한 환자 하위군들은 enzalutamide의 치료 유익성이 우세하게 나타나는 결과를 보였다(95% CI가 1.0을 포함하지 않음).

그림 8 rPFS에 대한 숲 그림 - 하위군 분석 (ITT 집단)



• 주요 2차 평가변수

- PSA 진행까지 시간: PSA가 25% 이상 증가 또는 최저점으로부터 2 ng/mL 이상 절대 증가할때까지의 시간

Enzalutamide + ADT 치료군은 위약 + ADT 치료군과 비교해 환자가 PSA 진행 사례를 경험할 위험에 있어 81%의 감소를 보였고 0.19의 HR을 나타냈다(95% CI: 0.13, 0.26; P < 0.0001). 어느 치료군도 PSA 진행까지의 중위 시간(중앙값)에 도달하지 않았다.

- 새로운 항신생물제 치료를 개시 시점

Enzalutamide + ADT 치료군은 위약 + ADT 치료군과 비교하여 전립선암에 대하여 새로운 항신생물제 치료를 개시할 가능성에 있어 72%의 감소를 보였으며 0.28의 HR을 나타냈다(95% CI: 0.20, 0.40; P < 0.0001). Enzalutamide + ADT 치료군에서 사례 발생까지의 시간(중앙값)은 약 30개월 후 위험 상태에 있던 환자 1명에게 발생한 사례로 인해 통계적 착시가 발생한 가운데 30.2개월로 추정되었다. 위약 + ADT 치료군은 시간의 중앙값에 도달하지 않았다.

- PSA 수치에 있어 검출 불가 수준(< 0.2 ng/mL)에 도달하는 환자들의 비율

Enzalutamide + ADT 조합의 치료는 PSA 수치에 있어 검출 불가 수준(< 0.2 ng/mL)에 도달하는 환자들의 비율을 위약 + ADT 치료군에 비해 유의하게 증가시켰다. 치료기간 중 관찰된 가장 낮은 PSA 수치를 기준으로 산출한 PSA 미검출 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 68.1%(348/511)이고 위약 + ADT 치료군에서 17.6%(89/506)로 두 치료군 간에 50.5%의 절대 차이가 있었다(95% CI: 45.3, 55.7; P < 0.0001).

- ORR

Enzalutamide + ADT 치료는 위약 + ADT 치료군과 비교해 ORR(RECIST 1.1에 따른 CR + PR)을 유의하게 증가시키는 결과를 가져왔다. ICR 평가에 따른 환자들의 ORR은 enzalutamide + ADT 치료군에서 83.1%(147/177)이고 위약 + ADT 치료군에서 63.7%(116/182)로 두 치료군 간에 19.3%의 절대 차이가 있었다(95% CI: 10.4, 28.2; P < 0.0001).

- QLQ-PR25의 수정 척도로 평가한 비뇨기 증상 악화까지의 시간

QLQ-PR25의 수정 척도로 평가한 비뇨기 증상 악화까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료는 위약 + ADT 치료와 비교해 유의한 변화를 주지 못했다(HR = 0.88 [95% CI: 0.72, 1.08]; P = 0.2162).

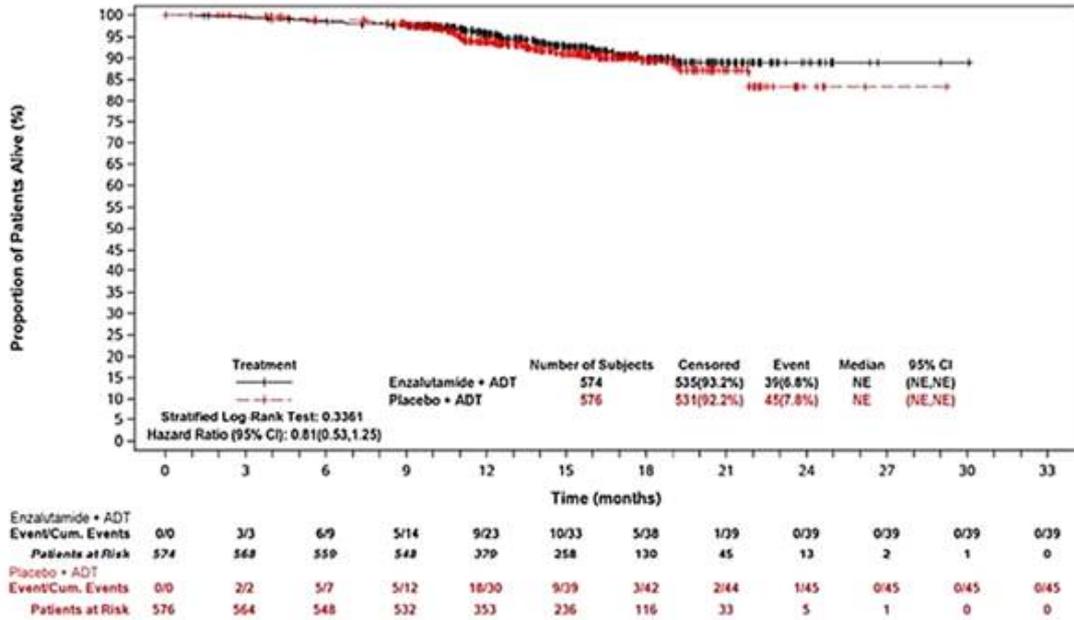
- OS

OS의 최종분석에 필요한 사망 사례 수의 24.6%를 대상으로 실시된 이 중간분석에서 해당 데이터는 미성숙 상태로 간주되어 OS에 대한 치료 효과의 특성을 제대로 설명해주시 못했다. 사망 사례 수는 enzalutamide + ADT 치료군에서 39명(6.8%)이고 위약 + ADT 치료군에서 45명(7.8%)으로 0.81의 HR을 나타냈다(95% CI: 0.53, 1.25; P = 0.3361). OS 데이터의 수집은 현재 진행 중이며, 수집된 데이터는 최종분석을 위해 계획대로 분석될 것이다(최소한 342건의 사망 사례가 발생한 후).

평가변수	Enzalutamide+ADT T (n = 574)	위약+ADT (n = 576)
일차 유효성 평가변수		
방사선적 무진행 생존기간†		
발생 사례 수, n (%)	89 (15.51)	198 (34.38)
Kaplan-Meier 중앙값 (95% CI)‡ (개월)	NR	19.4 (16.59, NR)
콕스 HR (95% CI)§	0.39 (0.30, 0.50)	
로그-순위 P값§	< 0.0001	
주요 이차 유효성 평가변수		
PSA 진행까지의 시간¶		
발생 사례 수, n (%)	45 (7.84)	189 (32.81)
Kaplan-Meier 중앙값 (95% CI)‡ (개월)	NR	NR (16.59, NR)
콕스 HR (95% CI)§	0.19 (0.13, 0.26)	
로그-순위 P값§	< 0.0001	
새로운 항신생물제 치료를 시작하기까지의 시간††		
발생 사례 수, n (%)	46 (8.01)	133 (23.09)
Kaplan-Meier 중앙값 (95% CI)‡ (개월)	30.2 (NR, NR)	NR (21.06, NR)
콕스 HR (95% CI)§	0.28 (0.20, 0.40)	
로그-순위 P값§	< 0.0001	
PSA 미검출 비율(< 0.2 ng/mL로 감소)‡‡		
베이스라인에서 PSA 검출이 가능한 환자 수, n	511	506
검출 불가, n (%)	348 (68.1)	89 (17.6)
비율 차이 (95% CI)§	50.5% (45.3, 55.7)	
CMH P값	< 0.0001	
객관적 반응률(ORR)§§		
병변 측정이 가능한 환자 수, n	177	182
객관적 반응, n (%)	147 (83.1)	116 (63.7)
비율 차이 (95% CI)§	19.3% (10.4, 28.2)	
CMH P값	< 0.0001	
비뇨기 증상이 악화되기까지의 시간¶¶		
발생 사례 수, n (%)	184 (32.06)	201 (34.90)
Kaplan-Meier 중앙값 (95% CI)‡ (개월)	NR (19.35, NR)	16.8 (14.06, NR)
콕스 HR (95% CI)§	0.88 (0.72, 1.08)	
로그-순위 P값§	0.2162	
전체 생존기간에 대한 중간분석 †††		
발생 사례 수, n (%)	39 (6.79)	45 (7.81)
Kaplan-Meier 중앙값 (95% CI)‡ (개월)	NR	NR

콕스 HR (95% CI)§	0.81 (0.53, 1.25)
로그-순위 P값§	0.3361

그림 전체 생존기간에 대한 Kaplan-Meier 도표 - 주요 이차 유효성 분석 (ARCHES의 ITT 집단)



③ 안전성

- 주요 안전성 요약사항

: 다른 연구들의 안전성 데이터는 개별 연구에서 확인된 enzalutamide의 임상 안전성에 대한 포괄적 요약 정보를 제공하기 위하여 5개 치료군의 제시와 함께 ARCHES 연구와 2개의 연구 풀(pool of studies)로 구분하여 요약 된다[표 1].

표 1 통합 안전성 분석대상군의 구성

연구 또는 연구 풀	포함된 연구	제시된 치료군
ARCHES (위약 대조)	ARCHES	Enzalutamide + ADT (n = 572) Placebo + ADT (n = 574)
기타 3상 연구들 (위약 대조)	AFFIRM PREVAIL Asian PREVAIL PROSPER	Enzalutamide (n = 2799) Placebo (n = 1898)
전체 Enzalutamide 치료군 (2상 및 3상 연구들)	ARCHES AFFIRM PREVAIL Asian PREVAIL TERRAIN STRIVE PROSPER	Enzalutamide (n = 4081)

비고: AFFIRM, PREVAIL, TERRAIN, STRIVE 연구의 개방형(open-label) 데이터가 전체 enzalutamide 치료군에 대한 분석에 포함되었다.

TERRAIN와 STRIVE는 bicalutamide 대조 연구이다.

ADT: 안드로겐 차단 요법 (androgen deprivation therapy)

출처: [Module 5.3.5.3, ISS/SCS SAP]

ARCHES 연구에서, mHSPC 환자들에 대한 enzalutamide + ADT의 안전성 프로파일은 CRPC 환자들에 대한 enzalutamide의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하는 것으로 나타났다.

ARCHES 연구에서, enzalutamide + ADT 치료군 환자들의 ≥ 5%에서 보고되고 위약 + ADT 치료군보다 ≥ 2% 높은 발생률을 보인 TEAE들은 열성 홍조, 피로, 고혈압, 근골격통이었다. 이러한 TEAE들은 3상 연구들에서도 enzalutamide 치료군 환자들의 ≥ 5%에서 보고되었고 그 발생률이 위약 치료군보다 ≥ 2% 높았다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 ≥ 1%에서 발생하고 위약 + ADT 치료군보다 ≥ 0.5% 높은 발생

를을 보인 \geq 3등급 TEAE들로는 고혈압, 무력증, 악성 신생물 진행, 실신이 포함되었다. 악성 신생물 진행을 제외하면 이러한 TEAE들은 3상 연구들에서도 enzalutamide 치료군 환자들의 \geq 1%에서 발생하였고 그 발생률은 위약 치료군보다 \geq 0.5% 높았다.

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 또는 위약 + ADT 치료군에 속한 환자들 중 \geq 2%에서 보고된 시험약 관련 TEAE들은 열성 홍조, 피로, 관절통, 오심, 고혈압, 체중 증가, 무력증, 어지럼증, 여성형 유방, 식욕 감퇴, 변비, 기억 장애, 말초 부종 등 13가지로 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서도 보고되었다.

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 또는 위약 + ADT 치료군 환자들 중 \geq 1%에서 보고된 중대한 TEAE는 악성 신생물 진행과 척수 압박 2가지뿐이었다. 보고된 중대한 TEAE들의 발생률은 모든 치료군의 모든 연령대에서 동일한 경향으로 나타났다. ARCHES 연구에서 사망을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 간에 비슷하였다.

Enzalutamide + ADT 치료군에서 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 치명적 TEAE를 나타낸 환자는 없었다.

시험약 영구 중단 이유로 보고된 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 비슷하였고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에 비해 더 낮았다.

ARCHES 연구에서 시험약 영구 중단 이유로 가장 빈번하게 보고된 TEAE들에는 빈혈, 식욕 감퇴, 설사, 피로가 포함되었다.

환자들의 지역별 분포에 차이가 있음에도 불구하고, 환자들에게 발생한 TEAE들을 모든 유형의 TEAE, \geq 3등급의 TEAE, 중대한 TEAE로 구분하여 그 발생률을 연구 지역별로 살펴봤을 때 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았다.

AESI들의 발생률은 세 치료군, 즉 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 대체로 비슷하였다.

사망을 야기한 AESI들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 보고된 허혈성 심장질환; ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 및 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 보고된 기타 선별된 심혈관계 질환; 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 보고된 골절; 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 보고된 이차 원발성 악성종양(비흑색종 피부암은 제외); 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 보고된 간 장애 등이었으며 모두 $<$ 1.0%의 발생률을 보였다.

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 비교해 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 $>$ 2%의 발생률을 보인 골절을 제외하고, 중대한 AESI들의 발생률은 세 치료군, 즉 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 비슷하였다. PRES AESI는 어떤 연구에서도 보고되지 않았다.

ARCHES 연구에서 Hy의 법칙 기준을 충족한 환자는 한 명도 없었다.

임신이나 수유 중 enzalutamide의 안전성과 관련하여 ARCHES 연구(여성은 포함되지 않음)로부터 새롭게 도출된 정보는 없었으며, enzalutamide + ADT 치료군에서 시험약 과용의 증례로 보고된 환자도 없었다.

- 이상반응에 의한 중단, 용량감소 CTD 2.7.4. 2.1.4.1.

2.1.4.1 치료 중단을 야기한 TEAE들

ARCHES 연구에서 시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 7.2%, 위약 + ADT 치료군에서 5.2%이었다. 제3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 시험약 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 16.9%이었다[표 17]. Enzalutamide 치료의 중위기간에 대해서는 [섹션 1.2.1]에서 설명한다. 시험약 중단을 야기한 TEAE들이 앞에서 언급한 AE CRF에 근거하여 요약되었지만, 치료 중단의 주된 이유가 된 TEAE들은 치료 중단 CRF에 근거하여 수집되었고 요약하면 다음과 같다.

시험약 중단의 주된 이유가 된 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 4.9%와 3.7%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 9.5%이었다[표 17].

[표 28]은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 또는 위약 + ADT 치료군 환자들 중 \geq 1에서 시험약 중단의 주된 이유로 보고된 TEAE들을 우선용으로 제시하고 있다. Enzalutamide + ADT 치료군에서 영구적인 시험약 중단의 주된 이유로 가장 자주 보고된 TEAE들은 빈혈, 식욕 감퇴, 설사, 피로로 각각 0.9%의 발생률로 보고되었다. 이 4가지 TEAE들은 모두 위약 + ADT 치료군에서도 보고되었으며 그 발생률은 각각 0.5%, 0.7%, 0.3%, 0.7%이었다. 빈혈, 식욕 감퇴, 설사의 유해사례들이 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 0.1%의 발생률로 관찰되었고 피로 사례가 0.9%의 발생률로 관찰되었다.

2.1.4.2 용량 변경을 야기한 TEAE들

2.1.4.2.1 투약 중지

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 투약 중지를 야기한 TEAE들의 발생률은 각각 7.3%와 6.3%이었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 투약 중지를 야기한 TEAE들의 발생률은 14.4%이었다[표 17].

[표 29]는 ARCHES 연구에서 투약 중지를 야기한 TEAE들 중 enzalutamide + ADT 또는 위약 + ADT 치료군에 속한 환자들 ≥ 2 에서 보고된 것들을 우선용어로 제시하고 있다. Enzalutamide + ADT 치료군에서 시험약의 투약 중지를 야기한 것으로 가장 빈번하게 보고된(환자들 중 $\geq 0.5\%$) TEAE들에는 ALT 증가(0.7%), AST 증가(0.5%), 피로(0.5%), 고혈압(0.5%)이 포함되었다.

이러한 TEAE들은 각각 0.5%, 0.5%, 0.2%, 0.2%의 발생률로 위약 + ADT 치료군에서도 보고되었다. 제3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서는 ALT 증가와 AST 증가 사례들이 0.1%의 발생률로 보고되었고 피로와 고혈압 사례들이 각각 1.6%와 0.8%로 보고되었다.

2.1.4.2.2 용량 감량

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 용량 감량을 야기한 TEAE들의 발생률은 각각 4.4%와 1.9%이었다. 제3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 용량 감량을 야기한 TEAE들의 발생률은 4.9%이었다[표 17].

[표 30]은 ARCHES 연구에서 환자에 대한 시험약 투여량의 감량을 초래한 TEAE들을 제시하고 있다. Enzalutamide + ADT 치료군에서 시험약 투여량의 감량을 야기한 것으로 가장 자주 보고된(환자들 중 $\geq 0.5\%$) TEAE들에는 피로(1.4%), 무력증(0.7%), 오심(0.5%)이 포함되었다. 이러한 3가지 TEAE들은 ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.5%, 0.2%, $< 0.1\%$ 의 발생률로 보고되었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 각각 1.8%, 0.5%, 0.4%의 발생률로 보고되었다.

* 기관계 또는 증상별 TEAE 분석

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 특별 관심 대상 TEAE들은 근골격계 유해사례(26.4%), 피로(24.1%), 고혈압(8.6%), 골절(6.5%)이었다[표 31]. 발생률에 있어 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 사이에 $> 2\%$ 의 차이를 나타낸 특별관심 대상 TEAE들은 피로(24.1% vs 19.5%), 인지·기억장애(4.5% vs 2.1%), 고혈압(8.6% vs 6.3%), 골절(6.5% vs 4.2%)이었다. 특별 관심 대상 TEAE들로서 고혈압(8.6% vs 12.6%), 피로(24.1% vs 44.9%), 낙상(3.7% vs 10.7%), 골절(6.5% vs 10.3%), 근골격계 유해사례(26.4% vs 44.6%) 등은 발생률에 있어 enzalutamide + ADT 치료군과 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 간에 $> 2\%$ 의 차이를 보였다.

- 경련(발작) CTD 2.7.4. 2.1.5.1.

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

경련에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT에서 0.3%로 동일하였으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 0.4%이었다 [표32].

경련에 해당하는 사례로서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 발작이었는데, 발작이 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 0.3%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 0.2%이었다[표 32]. 이 범주의 유해사례들은 어느 치료군에서도 사망으로 이어지지 않았으며, ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 보고된 경련의 TEAE들은 모두가 중대한 유해사례이었다(각각 0.3%의 환자들에게서 보고되었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서는 0.4%의 환자들에게서 보고되었다). 경련에 해당하는 시험약 관련 TEAE들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.3%와 0.2%의 환자들에게서 보고되었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서는 0.2%의 환자들에게서 보고되었다. ≥ 3 등급 경련 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 동일하게 0.3%이었다[표 32].

경련에 해당하는 사례를 주된 이유로 치료를 중단하게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide +

ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.3%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 0.3%이었다. 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 환자 1명(< 0.1%)이 경련 사례로 인한 투약 중지를 보고하였으며, 이 범주의 TEAE들 중 용량 감량을 야기한 사례는 어느 치료군에서도 확인되지 않았다.

- 후두부 가역적 뇌병증 증후군 CTD 2.7.4. 2.1.5.7.

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다. 우선용어 PRES에 해당하는 유해사례는 본 SCS에서 다른 연구들 중 어디에서도 보고되지 않았다.

- 피로

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

피로(fatigue)에 해당하는 유해사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 24.1%와 19.5%이었으며 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 44.9%이었다[표 38].

피로에 해당하는 TEAE들 중 가장 자주 보고된 것은 피로(fatigue)였으며, 이를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 19.6% , ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 15.3%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 33.8%이었다[표 38].

피로에 해당하는 TEAE가 사망으로 이어진 경우는 어느 치료군에서도 보고되지 않았다. 피로에 해당하는 중대한 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 동일하였으며(각 0.3%) 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.5%이었다. 시험약 관련 유해사례들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 17.7%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군 환자들 중 13.6%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 32.0%에서 발생하였다. 피로에 해당하는 \geq 3등 유해사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.6%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 5.3%이었다[표 38].

피로에 해당하는 유해사례를 주된 이유로 치료를 중단하게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.0%와 0.9% 이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 1.2%이었다. 피로에 해당하는 TEAE들 중 투약 중지를 야기한 유해사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 동일하였으며(각 0.9%) 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 2.2%이었다. 이 범주의 TEAE로 인해 용량을 감량한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 2.1%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 0.7%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 2.3%이었다[표 38].

- 고혈압

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

ARCHES 연구에서 고혈압 병력이 있는 환자들 중 고혈압의 TEAE가 발생한 비율은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 9.0%와 5.3%로 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군(13.7%)과 비교해 낮았다. 고혈압 병력이 없는 환자들 중 고혈압의 TEAE가 발생한 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 7.9%와 7.6%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 11.0%이었다 [표 33].

고혈압에 해당하는 TEAE의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 8.6%와 6.3%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 12.6%이었다[표 33].

우선용어에 따른 분류 시 고혈압에 해당하는 TEAE들 중 가장 빈번하게 보고된 것은 '고혈압(hypertension)'으로 ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료군 환자들의 8.0%와 위약 + ADT 치료군 환자들의 5.6%에서 보고되었고 3 CRPC 연구들에서 enzalutamide 치료군 환자들의 12.0%에서 보고되었다[표 33].

사망을 야기한 사례는 어느 치료군에서도 보고되지 않았다. 고혈압에 해당하는 중대한 TEAE는 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 보고되지 않았지만 ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군과 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 각각 0.2 %와 0.4%의 발생률로 보고되었다. 고혈압에 해당하는 시험약 관련 TEAE를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 5.2%와 3.8%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 5.3%이었다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT

치료군과 위약 + ADT 치료군에서 \geq 3등급 고혈압 사례들의 발생률은 각각 3.3%와 2.1%이었고, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 그 발생률은 5.1%이었다[표 33].

고혈압에 해당하는 사례를 주된 이유로 치료를 중단하게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.5%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.1%이었다. 투약 중지를 야기한 고혈압 TEAE의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.5%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.8%이었다. 이 범주의 TEAE로 인해 용량을 감량한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.2%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.3%이었다.

- 심혈관 사건

2.1.5.5 허혈성 심장질환(Ischemic Heart Disease)

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

허혈성 심장질환 사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.4%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 3.0%이었다[표 36].

허혈성 심장질환에 해당하는 TEAE들 중 가장 자주 보고된 것은 협심증(angina pectoris)으로 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 0.7%와 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 0.7%에서 보고되었고 ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서는 보고되지 않았다[표 36].

사망을 야기한 허혈성 심장질환의 TEAE는 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 0.2%에서 발생하였고, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서는 발생하지 않았으며, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 0.4%에서 발생하였다. 허혈성 심장질환에 해당하는 중대한 TEAE를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 똑같이 0.9%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에 2.1%이었다.

허혈성 심장질환의 시험약 관련 사례를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.3%와 0.5%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.3%이었다. 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 2.0%이었던 \geq 3등급 허혈성 심장질환 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.5%와 1.0%이었다[표 36].

[그림 2]는 첫 번째 허혈성 심장질환 TEAE가 발생하기까지의 시간을 Kaplan-Meier 도표로 나타낸 것이다. 그림에서 Kaplan-Meier 곡선의 길이가 다른 이유는 치료군들의 치료 관련 기간(treatment emergent periods)에 차이가 있었기 때문이다. ARCHES 연구의 경우, 첫 번째 허혈성 심장질환 TEAE가 발생하기까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에 해당하는 Kaplan-Meier 곡선들이 초기에 겹치는 것을 확인할 있다. 치료 개시 3개월 후부터 곡선이 다시 겹쳐지는 18개월째까지는 enzalutamide + ADT 치료군의 환자들보다 더 짧은 기간에 첫 번째 허혈성 심장질환 TEAE의 발생을 보여 두 치료군 간에 차이가 있었다. 제3상 연구들의 경우, enzalutamide 치료군이 시작부터 위약 치료군보다 더 높은 곡선을 형성하였는데, 이는 enzalutamide 치료군에서 첫 번째 허혈성 심장질환 TEAE가 발생하는 데 걸린 시간이 더 짧았음을 시사한다.

허혈성 심장질환에 해당하는 사례를 주된 이유로 치료를 중단하게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.2%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.4%이었다. 투약 중지를 야기한 허혈성 심장질환의 TEAE가 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.2%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 0.3%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.6%이었다. 이 범주의 TEAE로 인해 용량을 감량한 것으로 보고된 환자는 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에 속한 환자 1명($< 0.1\%$)뿐이었다[표 36].

2.1.5.6 기타 선별된 심혈관계 유해사례들

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

기타 선별된 심혈관계 유해사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 2.3%와 1.6%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 4.2%이었다[표 37].

기타 선별된 심혈관계 유해사례에 해당하는 TEAE들 중 가장 빈번하게 보고된 것은 심부전(cardiac failure)이었으며, 심부전을 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 1.2%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 0.5%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 1.8%이었다[표 37].

기타 선별된 심혈관계 유해사례로서 사망을 야기한 TEAE들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 환자들 중 0.2%에서 발생하였고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 0.7%에서 발생하였다. 기타 선별된 심혈관계 유해사례에 해당하는 중대한 TEAE를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 동일하게 1.2%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 3.0%이었다. 시험약과 관련이 있는 기타 선별된 심혈관계 유해사례들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 0.2%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군 환자들 중 0%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 0.9%에서 발생하였다. 기타 선별된 심혈관계 유해사례로서 \geq 3등급 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.0%와 0.9%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 2.4%이었다[표 37].

[그림 3]은 기타 선별된 심혈관계 TEAE가 처음 발생하기까지 걸린 시간을 Kaplan-Meier 도표로 나타낸 것이다. 그림에서 Kaplan-Meier 곡선의 길이가 다른 것은 치료군들의 치료 관련 기간(treatment emergent period)에 차이가 있었기 때문이다. ARCHES 연구의 경우, 첫 번째 기타 선별된 심혈관계 TEAE가 발생하기까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에 해당하는 Kaplan-Meier 곡선들이 초기에 겹치는 것을 확인할 수 있다. 치료 개시 2개월째부터 곡선이 다시 겹쳐지는 14개월째까지는 enzalutamide + ADT 치료군의 환자들이 "더 짧은 시간에 첫 번째" 기타 선별된 심혈관계 TEAE의 발생을 보여 두 치료군 간에 차이가 있었다. 제3상 연구들의 경우, 치료 개시 10개월 후에 위약 치료군이 enzalutamide 치료군보다 더 높은 곡선을 형성하였는데, 이는 이 시기의 위약 치료군에서 첫 번째 기타 선별된 심혈관계가 발생하는 데 걸린 시간이 더 짧았음을 시사한다.

기타 선별된 심혈관계 유해사례에 해당하는 TEAE를 이유로 치료를 중단하게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.9%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 0.5%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 1.3%이었다. 기타 선별된 심혈관계 유해사례로서 투약 중지를 야기한 TEAE들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 0.2%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군 환자들 중 0.3%, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군 환자들 중 0.5%에서 보고되었다. 이 범주의 TEAE로 인해 용량을 감량한 것으로 보고된 환자는 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에 속한 환자 1명($< 0.1\%$)뿐이었다[표 37].

- 호중구수 감소

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

호중구수 감소에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.9%와 0.7%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 1.3%이었다[표 34].

호중구수 감소에 해당하는 TEAE들 중 가장 자주 보고된 것은 호중구감소증(neutropenia)이었으며, ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 환자들의 0.2%와 제3상 CRPC 연구에서 enzalutamide 치료군 환자들의 0.9%가 호중구감소증을 보고하였다[표 34].

사망을 야기한 사례는 어느 치료군에서도 보고되지 않았으며, 호중구수 감소에 해당하는 중대한 TEAE들은 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군(0.1%)에서만 보고되었다. 약물과 관련이 있는 호중구수 감소의 사례를 보고한 환자들의 비율은 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.8%인 것과 비교해 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서는 각각 0.5%와 0.3%이었다. 호중구수 감소에 해당하는 \geq 3등급 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 0.3%로 동일하였고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.8%이었다[표 34].

호중구수 감소에 해당하는 사례들이 치료 중단의 주된 이유가 된 경우는 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서만(환자들 중 0.1%) 보고되었다. 투약 중지를 야기한 호중구수 감소의 사례들이 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군 환자들 중 0.2%에서 보고되었으나 ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서는 보고된 사례가 없었고, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서는 0.3%의 환자들에게서 그러한 사례들이 보고되었다. 이 범주에서 용량 감량을 야기한 TEAE는 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군(0.1%)에서만 보고되었다[표34].

- 인지·기억 장애

이 특별 관심 대상 TEAE(AESI)에 대한 검색 전략은 [표 3]에 제시되어 있다.

인지·기억 장애에 해당하는 TEAE들의 발생률은 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 5.2%이었던 것과

비교해 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서는 각각 4.5%와 2.1%이었다 [표 35].

인지·기억 장애에 해당하는 TEAE들 중 가장 빈번하게 보고된 것은 기억 장애였으며, 이를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 2.8%와 1.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 1.9%이었다[표 35].

ARCHES 연구나 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 사망을 야기한 사례는 없었다. 인지·기억 장애에 해당하는 TEAE들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에 속한 환자들 중 각각 0.3%와 0.2%에서 보고되었고, 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서는 환자 1명(< 0.1%)이 그러한 TEAE를 보고하였다. 인지·기억 장애의 시험약 관련 사례를 보고한 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 3.7%와 1.4%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 2.3%이었다. ≥ 3등급의 인지·기억 장애 사례들은 ARCHES 연구의 경우는 enzalutamide + ADT 치료군(0.7%)에서만 보고되었고 3상 CRPC 연구에서는 enzalutamide 치료군 환자 3명(0.1%)에게서 보고되었다[표 35].

인지·기억 장애에 해당하는 사례들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에 속한 환자들 중 0.2%와 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에 속한 환자들 중 0.3%에서 치료 중단이 주된 이유로 작용하였다. 인지·기억 장애에 해당하는 TEAE로 인해 투약을 중지한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.5%이었고 3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.2%이었다. 이 범주의 TEAE로 인해 용량을 감량한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.5%, ARCHES 연구의 위약 + ADT 치료군에서 0.2%, 제3상 CRPC 연구의 enzalutamide 치료군에서 0.1%이었다[표 35].

낙상, 골절, 의식상실(실신), 혈소판감소증, 근골격계 유해사례, 중증 피부 유해반응, 혈관부종, 발진, 이차 원발성 악성종양에서 기허가 CRPC환자 대상 임상시험 결과와 이상반응 발생 경향이 유사하였으며, 중증의 관심이상반응 발생하지 않았음.

- 이상반응 요약

Table 12 TEAEs Experienced by ≥ 10% of Patients in the Phase 3 CRPC Enzalutamide Group, by Preferred Term

Preferred Term (MedDRA v21.0), n (%)	mHSPC		CRPC		Total: Enzalutamide (n = 4081)
	ARCHES Enzalutamide+ADT (n = 572)	ARCHES Placebo+ADT (n = 574)	Phase 3+ Enzalutamide (n = 2799)	Phase 3+ Placebo (n = 1898)	
Fatigue	112 (19.6)	88 (15.3)	946 (33.8)	414 (21.8)	1288 (31.6%)
Nausea	37 (6.5)	29 (5.1)	605 (21.6)	409 (21.5)	775 (19.0%)
Back pain	43 (7.5)	62 (10.8)	591 (21.1)	338 (17.8)	776 (19.0%)
Decreased appetite	28 (4.9)	15 (2.6)	534 (19.1)	297 (15.6)	667 (16.3%)
Constipation	28 (4.9)	31 (5.4)	533 (19.0)	304 (16.0)	675 (16.5%)
Arthralgia	70 (12.2)	61 (10.6)	485 (17.3)	255 (13.4)	666 (16.3%)
Hot flush	155 (27.1)	128 (22.3)	451 (16.1)	146 (7.7)	684 (16.8%)
Diarhoea	34 (5.9)	33 (5.7)	438 (15.6)	240 (12.6)	562 (13.8%)
Asthenia	31 (5.4)	28 (4.9)	364 (13.0)	172 (9.1)	453 (11.1%)
Hypertension	46 (8.0)	32 (5.6)	336 (12.0)	73 (3.8)	480 (11.8%)
Pain in extremity	18 (3.1)	23 (4.0)	302 (10.8)	190 (10.0)	392 (9.6%)
Fall	21 (3.7)	15 (2.6)	299 (10.7)	72 (3.8)	413 (10.1%)
Headache	25 (4.4)	18 (3.1)	292 (10.4)	106 (5.6)	372 (9.1%)
Weight decreased	19 (3.3)	15 (2.6)	291 (10.4)	133 (7.0)	388 (9.5%)
Oedema peripheral	29 (5.1)	38 (6.6)	283 (10.1)	144 (7.6)	377 (9.2%)
Musculoskeletal pain	36 (6.3)	23 (4.0)	287 (10.3)	132 (7.0)	391 (9.6%)

All enrolled patients who received any amount of study drug (enzalutamide or placebo) in their respective study (safety population).

Data cutoff dates were as follow: ARCHES: 14 Oct 2018; AFFIRM: 20 Feb 2018; PREVAIL: 30 Sep 2017; Asian PREVAIL: 20 Sep 2015; PROSPER: 29 Sep 2017; TERRAIN: 17 Feb 2018 and STRIVE: 30 May 2018.

Table 14 Overall Summary of TEAEs of Special Interest

Category, n (%)	mHSPC		CRPC		Total‡ Enzalutamide (n = 4081)
	ARCHES Enzalutamide+ADT (n = 572)	ARCHES Placebo+ADT (n = 574)	Phase 3+ Enzalutamide (n = 2799)	Phase 3+ Placebo (n = 1898)	
Convulsions (seizure)	2 (0.3)	2 (0.3)	11 (0.4)	1 (0.1)	21 (0.5)
Hypertension	49 (8.6)	36 (6.3)	352 (12.6)	82 (4.3)	509 (12.5)
Neutrophil count decreased	5 (0.9)	4 (0.7)	36 (1.3)	8 (0.4)	51 (1.2)
Cognitive and memory impairment	26 (4.5)	12 (2.1)	146 (5.2)	29 (1.5)	227 (5.6)
Ischemic heart disease	10 (1.7)	8 (1.4)	85 (3.0)	25 (1.3)	124 (3.0)
Other selected cardiovascular events	13 (2.3)	9 (1.6)	117 (4.2)	39 (2.1)	186 (4.6)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0
Fatigue-related events	138 (24.1)	112 (19.5)	1257 (44.9)	570 (30.0)	1665 (40.8)
Second primary malignancies excluding non-melanoma skin cancer	10 (1.7)	11 (1.9)	80 (2.9)	18 (0.9)	123 (3.0)
Falls	21 (3.7)	15 (2.6)	299 (10.7)	72 (3.8)	413 (10.1)
Fractures	37 (6.5)	24 (4.2)	289 (10.3)	78 (4.1)	394 (9.7)
Loss of consciousness-related events§	9 (1.6)	1 (0.2)	74 (2.6)	23 (1.2)	114 (2.8)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	3 (0.5)	46 (1.6)	26 (1.4)	64 (1.6)
Musculoskeletal events	151 (26.4)	159 (27.7)	1249 (44.6)	748 (39.4)	1704 (41.8)
Severe cutaneous adverse reactions	0	1 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.1)
Angioedema	7 (1.2)	1 (0.2)	40 (1.4)	17 (0.9)	56 (1.4)
Rash	15 (2.6)	9 (1.6)	122 (4.4)	54 (2.8)	181 (4.4)

All enrolled patients who received any amount of study drug (enzalutamide or placebo) in their respective study (safety population).

Data cutoff dates were as follow: ARCHES: 14 Oct 2018; AFFIRM: 20 Feb 2018; PREVAIL: 30 Sep 2017; Asian PREVAIL: 20 Sep 2015; PROSPER: 29 Sep 2017; TERRAIN: 17 Feb 2018 and STRIVE: 30 May 2018.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

* ENZAMET: mHSPC 환자 대상 개방형, 활성대조방식 3상연구

: OS 중간분석, mHSPC 환자들을 대상으로 한 보조적(supportive) 연구

① 환자군 분석

- 선정 · 제외기준: CTD 2.7.3. 1.2.3.1 연구설계 및 개요

mHSPC가 있는 환자들; 고용적 혹은 저용적 질환에 해당하는 mHSPC 환자들로서 docetaxel로 병행치료를 받을 수 있다.

ENZAMET 연구에 참여할 수 있는 적절한 환자들은 전이성 전립선 선암증이 있는 환자들이었다. 전이성 전립선 선암증은 전이 부위의 생검을 통해 전립선 선암종의 조직병리나 세포병리가 확인된 경우; 또는 경요도적 초음파 유도 생검이나 근치적 전립선적출술 혹은 경요도적 전립선절제술을 통해 전립선 선암종의 조직병리가 확인되고 전립선암과 일치하는 전이성 질환이 있는 경우; 또는 전립선암에서 전형적으로 나타나는 전이성 질환(즉, 뼈 또는 골반 림프절이나 대동맥 주위 림프절로 전이)이 있고 혈청 PSA 농도가 상승하여 > 20ng/mL가 된 상태로 정의되었다. 또한 충분한 장기 기능과 0~2의 ECOG 활동도가 주요 적격성 기준(선정 기준)으로 추가되었다. 환자들은 아래에 해당하는 치료를 제외하고 이전에 전립선암으로 ADT나 세포독성 화학요법을 받은 적이 없어야 했다:

- PSA 수치가 안정적이거나 떨어진 상태에서 무작위 배정 시점으로부터 < 12주 전에 개시된 ADT.
- 보조 치료 조건에서 선행적으로 시행된 ADT. 다만, 이 치료는 보조 호르몬 요법의 완료 시기가 무작위 배정 시점으로부터 > 12개월 전이고 전체 치료기간이 24개월을 초과하지 않은 경우에 허용되었다.
- 무작위 배정 전에 시행된 전이성 질환에 대한 최대 2주기의 docetaxel 화학요법; docetaxel을 이용한 지속적 치료가 총 6주기까지 허용되었다.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음: CTD 2.7.3. 2.2.1.1 인구통계 및 베이스라인 특성

치료군들은 임상 관련 인구통계 특성 및 베이스라인 특성의 측면에서 전반적으로 균형 있게 구성되었다[표 23]. 무작위 배정 시점에서 중위 연령은 enzalutamide + ADT 치료군에서 69.0세이고 NSAA + ADT 치료군에서 68.0세이었다. BMI은 두 치료군이 비슷하였다(중앙값 기준으로 enzalutamide + ADT 치료군에서 27.78 kg/m², NSAA + ADT 치료군에서 27.73 kg/m²). 두 치료군 모두에서 연구 등록 환자들의 대다수는 호주/뉴질랜드(60.8%) 출신이었고, 다음으로 북아메리카(21.9%)와 유럽(17.3%) 출신이 많았다[ENZAMET 표 12.1.2.1].

② 유효성

• 1차 평가변수: OS에 대한 중간분석

2.2.3.1 개요

연구 데이터베이스에 등록된 것을 기준으로 사망 사례가 235건(예상된 최대 사망 사례 수 470건의 50%)에 이르렀을 때 일차 중간분석이 착수되었다. 이 임계값에 도달한 날짜는 2019년 2월 28일이었다. IDSMC는 2019년 3월 7일에 회의를 갖고 기밀사항으로 취급된 OS 분석의 결과를 검토하였고 OS에 대하여 enzalutamide + ADT가 일반 NSAA + ADT보다 우세한 효과가 있다는 것을 보여주는 확실한 증거가(Lan-DeMets 알파 분배 접근법에 따라) 중간분석을 통해 제시되어야 한다고 ENZAMET 연구 책임자에게 권고하였다. 또한 IDSMC는 결과가 운영위원회에 공개되도록 하고 모든 평가변수에 대하여 확정 분석 계획을 세워 실행하도록 권고하였다. 진행 중인 ENZAMET 연구는 업데이트된 생존 분석을 준비하고 있으나, 현재 이 개방 연구에서 환자들을 교차 배정하여 조사할 계획은 없다. 데이터 컷오프 시점인 2019년 2월 28일 기준으로 모든 참여자의 생존 여부를 파악하기 위한 조사에서 10건의 사망 사례가 추가로 확인됨에 따라 총 245건의 사망이 연구 결과의 보고에 포함되었다.

2.2.3.2 OS에 대한 중간분석의 결과

OS에 대한 분석은 enzalutamide + ADT 치료군에서 102건(18.1%)과 NSAA + ADT 치료군에서 143건(25.4%)을 포함한 총 248건의 사망 발생 사례들을 대상으로 실시되었다. 일반 NSAA + ADT 치료와 비교해 enzalutamide + ADT 치료를 받은 환자들에게서 사망 위험이 통계적으로 유의한 수준인 33% 감소한 것으로 관찰되었으며 위험비(HR)는 0.67이었다(95% CI: 0.52, 0.86; P = 0.002) [표 27]. 이 중간분석의 대상이 된 사례들의 추적관찰 기간은 33.8개월(중앙값)이었으며, 분석 결과를 통해 유효성 중단 경계가 교차된 것을 확인할 수 있었다[표 1]. OS 중앙값을 추정하기에는 어느 군에서도 사망 사례 수가 충분치 않았다. 36개월째의 생존율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 79.7%이었고 NSAA + ADT 치료군에서 72.4%이었다. 층화된 로그-순위 검정 및 콕스 회귀 모형을 이용한 민감도 분석에서 HR이 0.68로 산출되어(95% CI: 0.52, 0.87, P = 0.0008) 일차 평가변수인 OS 결과의 강건성이 입증되었다.

OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 enzalutamide + ADT 치료의 우세 효과를 뒷받침하는 방향으로 대략 12개월째에 분리되기 시작하였다. 이러한 분리 양상은 추적관찰 기간이 끝날 때까지 유지되었다[그림 19].

연구가 진행 중인 가운데 환자들은 계속해서 생존 확인을 위해 추적 관찰되고 있다. 보고된 사망 사례 수가 최소 470건에 이르렀을 때 새로운 OS 분석이 실시될 예정이다. 이차 유효성 평가변수인 PSA PFS와 임상적 PFS에 대한 분석의 결과는 [Davis et al, 2019]에서 확인할 수 있으며 본 제출문서에서는 범위를 벗어난 내용이므로 다루지 않는다.

표 27 전체 생존기간에 대한 중간분석 (ENZAMET의 ITT 집단)

구분 파라미터/통계항목	Enzalutamide+ADT (n = 563)	일반 NSAA+ADT (n = 562)
사망자 수, n (%)	102 (18.1)	143 (25.4)
컷오프 시점에 중도 절단된 환자 수, n (%)	461 (81.9)	419 (74.6)
전체 생존기간, Kaplan-Meier 추정치 (개월)		
25번째 백분위수 (95% CI)	45.73 (38.83, NE)	34.79 (30.82, 37.62)
중앙값 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75번째 백분위수 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
치료군 비교: Enzalutamide+ADT vs NSAA+ADT		
비층화 분석		
폭스 HR (95% CI) †	0.669 (0.518, 0.862)	
로그-순위 양측 P값	0.0018	
층화 분석‡		
폭스 HR (95% CI) §	0.675 (0.522, 0.870)	
로그-순위 양측 P값	0.0008	
전체 생존율, % (95% CI)¶		
12개월째	96.6 (94.7, 97.8)	95.7 (93.6, 97.1)
24개월째	89.1 (86.2, 91.4)	84.7 (81.4, 87.4)
36개월째	79.7 (75.4, 83.3)	72.4 (67.8, 76.4)
추적관찰 기간의 중앙값 (개월)	33.68	33.84
결합 추적관찰 기간의 중앙값 (개월)	33.84	

치료 대상으로 무작위 배정된 모든 환자(ITT 집단).

데이터 컷오프 시점: 2019년 2월 28일

ADT: 안드로겐 차단 요법; CI: 신뢰구간; HR: 위험비(hazard ratio); ITT: 치료 의향; NE: 추정 불가(not estimable); NSAA: 비스테로이드성 항안드로겐 약물

전체 생존기간(개월 수)은 "사망 날짜(또는 중도절단 날짜) - 무작위 배정 날짜"을 30.4375로 나누어 계산하였다.

† 폭스 비례 위험 모형에 따름. 비례 위험이 있다고 가정하면, 1 미만의 HR은 enzalutamide 치료군에서 더 유효하게 위험률이 감소했음을 나타낸다.

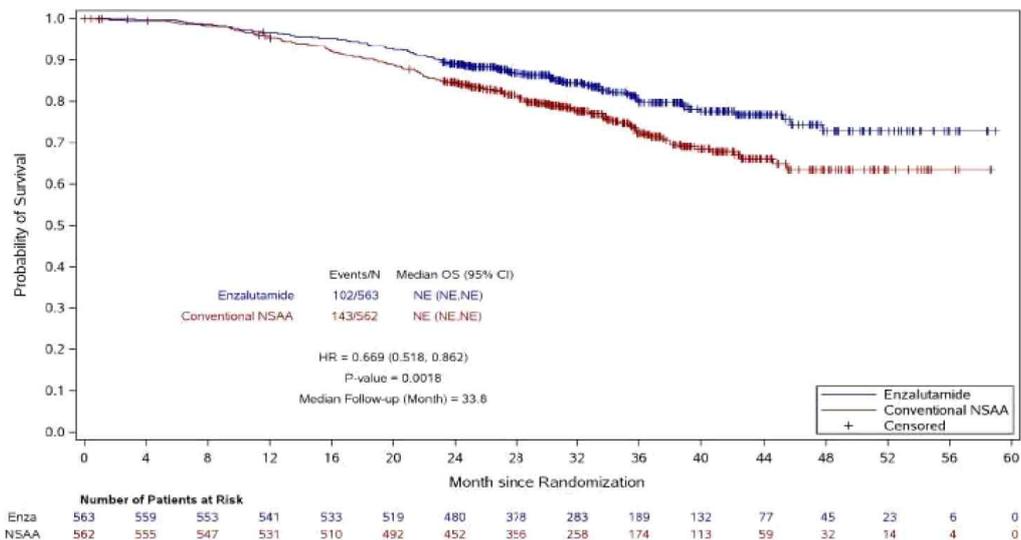
‡ 질환 용적(낮음 vs 높음), docetaxel의 계획적 조기 사용 여부(예 vs 아니요), 항호르몬 요법의 사용 여부(예 vs 아니요), ACE 점수(0-1, 2-3), 지역(유럽, 호주/뉴질랜드, 북아메리카) 등이 층화요인으로 사용되었다. 환자들이 무작위 배정 시에 잘못 층화되었을 경우, 시험기관에 의해 수정된 전자 증례보고서상의 데이터가 분석에 이용되었다.

§ 층화요인들을 공변량으로 포함하는 보정된 폭스 모형에 따름. 비례 위험이 있다고 가정하면, 1 미만의 HR은 enzalutamide 치료군에서 더 유효하게 위험률이 감소했음을 나타낸다.

¶ 생존율과 95% CI는 Kaplan-Meier 방법과 Greenwood 공식을 이용해 추정되었다.

출처: ENZAMET End-of-text Table 12.3.1.1.1

그림 19 전체 생존기간에 대한 Kaplan-Meier 도표 (ENZAMET의 ITT 집단)

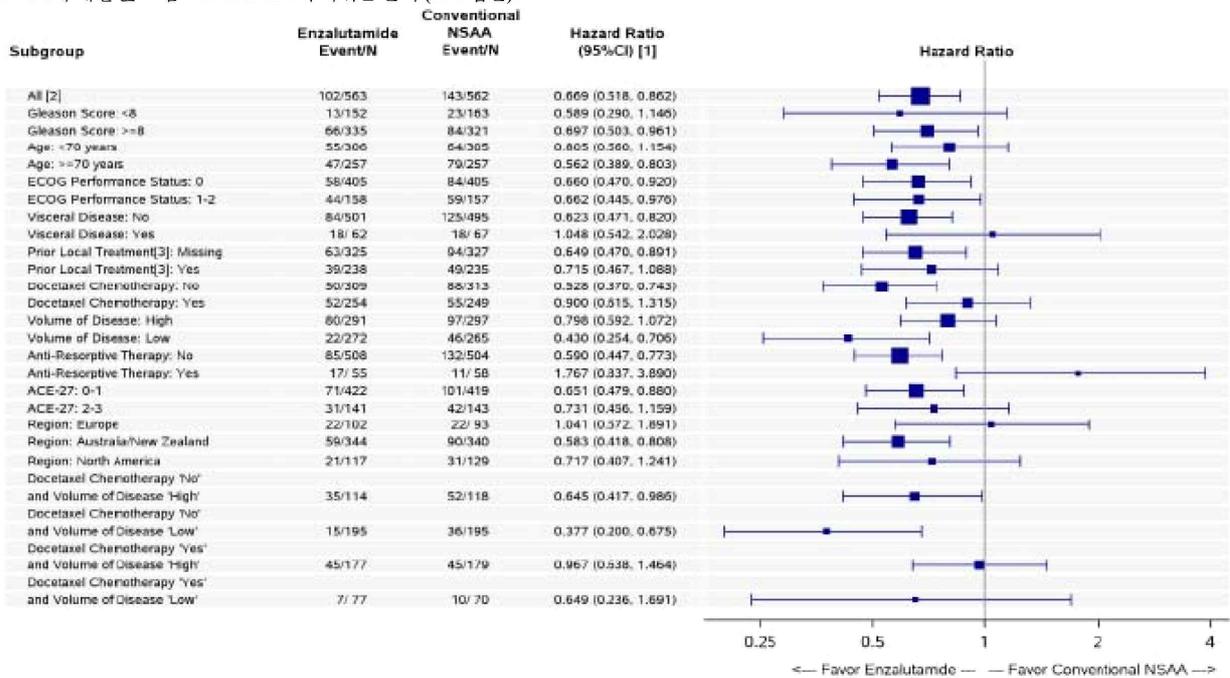


하위군 분석

사전 지정된 하위군 분석의 항목들로는 Gleason 점수(< 8, ≥ 8), 연령(< 70세, ≥ 70세), ECOG 활동도(0, 1~2), 내장 질환(예, 아니요), 국소 치료 경험(결측, 예), docetaxel 화학요법(예, 아니요), 질환 용적(높음, 낮음), 항호르몬 요법(예, 아니요), ACE-27 점수(0~1, 2~3), 지역(유럽, 호주/뉴질랜드, 북아메리카) 등이 포함되었다. 이러한 하위 항목들에 대한 통계 분석의 결과는 [섹션 1.2.3.2.2]에 설명되어 있다. 위험비(HR)에 대한 신뢰구간(CI)은 표본 크기가 작아 많은 하위군들에서 넓은 편이었다. 그렇지만 분석을 통해 확인된 바로는 하위군들에서 나타난 결과가 전체 결과와 대체로 일치하였다[그림 20].

사전 계획에 따라 docetaxel을 조기에 병용하지 않은 환자 하위군은 NSAA + ADT 치료에 비해 enzalutamide + ADT 치료로부터 더 이로운 결과를 얻은 것으로 나타났다(CI가 1.0을 넘지 않음). 이 하위군에 나타난 결과는 docetaxel 병용이 ARCHES 연구에서 허용되지 않았기 때문에 ARCHES 데이터와 관련하여 의미가 있다. 주목할 만한 점은 질환 용적이 낮고 docetaxel의 조기 병용 계획이 없는 환자들로 구성된 하위군도 NSAA + ADT 치료에 비해 enzalutamide + ADT 치료에서 더 이로운 결과를 얻었다는 것이다(95% CI가 1.0을 포함하지 않음). 내장 질환이 있는 환자들, 계획된 항호르몬 치료를 받은 환자들, 유럽(아일랜드와 영국)에서 등록된 환자들로 구성된 3개의 하위군은 > 1의 HR을 나타냈다. 이들 하위군에서는 발생 사례 수가 적었으며, 유럽 지역의 환자들은 호주와 뉴질랜드의 환자들보다 더 나중에 등록되어 해당 하위군의 데이터가 덜 성숙한(less mature) 상태에 있었다.

그림 20 OS에 대한 숲 그림 - ENZAMET의 하위군 분석 (ITT 집단)



③ 안전성

- 주요 안전성 요약사항

: mHSPC 또는 전이성/비전이성 CRPC 환자들에 대한 enzalutamide의 통합 안전성 프로파일이 상기의 임상 연구들(ENZAMET 제외)로부터 도출되었다. 앞서 언급했듯이, ENZAMET 연구의 데이터는 본 제출문서에서 소개한 다른 연구들의 데이터와 통합되지 않고 [섹션 2.1.6]에 별도로 제시된다. 또한 ENZAMET 연구의 경우는 FDA 기준에 따라 3~4등급의 유해사례(AE), 중대한 유해사례(SAE), 사망에 대한 데이터만 제시된다.

ENZAMET 연구에서 mHSPC 환자들에 대한 enzalutamide + ADT의 안전성 프로파일은 3~4등급 AE들과 모든 등급의 SAE들을 기준으로 평가했을 때 기존에 알려진 enzalutamide의 안전성 프로파일과 일치하였다. Enzalutamide + ADT 치료군의 환자들 중 ≥ 1%에서 발생하고 그 발생률이 NSAA + ADT 치료군보다 ≥ 0.5% 높았던 3~4등급 AE들은 고혈압, 발열성 호중구감소증, 호중구수 감소, 피로, 실신, 통증, 골절, 요로 폐색, 낙상 등이었다. NSAA + ADT 치료군의 환자들 중 ≥ 1%에서 발생하고 그 발생률이 enzalutamide + ADT 치료군보다 ≥

0.5% 높았던 3~4등급 AE들은 패혈증과 추체로 증후군이었다.

Enzalutamide + ADT 치료군의 환자들 중 $\geq 1\%$ 에서 발생하고 NSAA + ADT 치료군보다 $\geq 0.5\%$ 높은 발생률을 보인 SAE들은 발열성 호중구감소증, 골절, 혈뇨, 요로 폐색, 통증, 척추 골절, 실신, 낙상, 급성 신손상, 발작 등이었다. NSAA + ADT 치료군의 환자들 중 $\geq 1\%$ 에서 발생하고 enzalutamide + ADT 치료군보다 $\geq 0.5\%$ 높은 발생률을 SAE들은 관절염과 패혈증이었다.

Enzalutamide + ADT 치료군과 NSAA + ADT 치료군에서 발생한 SAE들을 비교 분석한 것 외에도, 각 치료군은 docetaxel의 조기 사용 여부에 따라 분석되었다. 전반적으로 SAE들의 발생률은 두 치료군 모두 docetaxel을 조기 투여 받은 환자들 중에서 높게 나타났다: Enzalutamide + ADT 치료군의 경우, SAE 발생률은 docetaxel을 조기 사용한 환자군에서 45.7%이고 docetaxel을 조기 사용하지 않은 환자군에서 38.8%이었다. NSAA + ADT 치료군의 경우, SAE 발생률은 docetaxel을 조기 사용한 환자군에서 40.4%이고 docetaxel을 조기 사용하지 않은 환자군에서 29.1%이었다.

Enzalutamide + ADT 치료군 또는 NSAA + ADT 치료군에서 $\geq 1\%$ 의 환자들에게 발생한 SAE들 중 해당 치료군에서 docetaxel을 조기 투여 받은 환자들에게 $\geq 1\%$ 더 많이 발생한 SAE들은 발열성 호중구감소증, 피부 감염, 통증, 패혈증, 발열, 급성 신손상 등이었다. Enzalutamide + ADT 치료군 또는 NSAA + ADT 치료군에서 docetaxel을 조기 투여 받지 않은 환자들에게서 $\geq 1\%$ 더 많이 발생한 SAE들로는 폐 감염, 관절염, 요로 감염, 통증, 요정체 등이 있었다.

Enzalutamide + ADT 치료군과 NSAA + ADT 치료군에서 발생한 특별 관심 대상의 3~4등급 AE들과 SAE들(모든 등급)을 비교 분석한 것 외에도, 각 치료군은 docetaxel의 조기 사용 여부에 따라 분석되었다. Enzalutamide + ADT 치료군 또는 NSAA + ADT 치료군에서 docetaxel을 조기 투여 받은 환자들 중 $\geq 1\%$ 에서 발생한 특별 관심 대상의 3~4등급 AE 및 SAE는 호중구감소증/호중구수 감소와 의식상실이였다. Enzalutamide + ADT 치료군 또는 NSAA + ADT 치료군에서 docetaxel을 조기 투여 받지 않은 환자들 중 $\geq 1\%$ 에서 발생한 특별 관심 대상의 3~4등급 AE 및 SAE로는 골절, 허혈성 심장질환, 기타 선별된 심혈관계 사례, 이차 원발성 악성종양이 있었다.

ENZAMET 연구에서 사망을 야기한 SAE들의 발생률은 낮은 편이었다. 사망을 야기한 SAE의 증례로 보고된 환자는 enzalutamide + ADT 치료군에서 환자 8명(1.4%)과 NSAA + ADT 치료군에서 환자 13명(2.3%)이었다. Enzalutamide + ADT 치료군에서 사망을 야기한 SAE들은 심근경색, 통증, 돌연사, 사망, 산독증, 뇌혈관 발작, 하반신 마비, 흡인성 폐렴 등이었다. NSAA + ADT 치료군에서 사망을 야기한 SAE들은 심장마비, 위장 출혈, 통증, 돌연사, 패혈증(2명), 요로 감염, 낙상, 요통, 악성 신생물 진행, 신경내분비 종양, 추체로 증후군(2명) 등이었다. 사망을 야기한 SAE들 중 연구자가 시험약과 관련이 있다고 판단한 사례는 없었다.

ENZAMET 연구에서 새롭게 확인된 안전성 실마리 정보는 없었다.

- 결과 CTD 2.7.4 2.1.6

발생률에 있어 3~4등급 AE들은 enzalutamide + ADT 치료군에서 56.8%이고 NSAA + ADT 치료군에서 42.5%이었으며, 등급에 관계없이 SAE들의 발생률은 두 치료군에서 각각 41.7%와 33.9%로 보고되었다. 사망을 야기한 SAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 1.4%, NSAA + ADT 치료군에서 2.3%이었다. 이 중에 연구자가 시험약과 관련이 있는 것으로 평가한 SAE(시험약 관련 SAE)는 어느 치료군에서도 없었다. 시험약 관련 SAE의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 3.0%, NSAA + ADT 치료군에서 0.4%이었다.

시험약 중단을 야기한 SAE의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 10.8%, NSAA + ADT 치료군에서 9.0%이었으며; 시험약의 투약 중지를 야기한 SAE의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 8.0%, NSAA + ADT 치료군에서 2.0%이었으며; 용량 감량을 야기한 SAE의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 2.0%, NSAA + ADT 치료군에서 2.3%이었다.

- 이상반응 요약

Table 17 Overall Summary of Grade 3 or 4 AEs of Special Interest and All SAEs of Special Interest in ENZAMET

Category†	Overall Incidence, n (%)					
	Enzalutamide+ADT			Conventional NSAA+ADT		
	With Early Docetaxel‡ (n = 243)	Without Early Docetaxel (n = 320)	Total (n = 563)	With Early Docetaxel‡ (n = 235)	Without Early Docetaxel (n = 323)	Total (n = 558)
Convulsion	2 (0.8)	4 (1.3)	6 (1.1)	0	0	0
Hypertension	18 (7.4)	26 (8.1)	44 (7.8)	11 (4.7)	14 (4.3)	25 (4.5)
Neutropenia/neutrophil count decreased	63 (25.9)	3 (0.9)	66 (11.7)	45 (19.1)	1 (0.3)	46 (8.2)
Cognitive/memory impairment	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
Ischemic heart disease	2 (0.8)	12 (3.8)	14 (2.5)	3 (1.3)	6 (1.9)	9 (1.6)
Other selected cardiovascular events	5 (2.1)	10 (3.1)	15 (2.7)	3 (1.3)	6 (1.9)	9 (1.6)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0
Fatigue	14 (5.8)	17 (5.3)	31 (5.5)	2 (0.9)	2 (0.6)	4 (0.7)
Fall	2 (0.8)	4 (1.3)	6 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.4)
Fractures	9 (3.7)	11 (3.4)	20 (3.6)	2 (0.9)	6 (1.9)	8 (1.4)
Loss of consciousness-related events	14 (5.8)	11 (3.4)	25 (4.4)	8 (3.4)	3 (0.9)	11 (2.0)
Thrombocytopenia	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
Musculoskeletal events	8 (3.3)	13 (4.1)	21 (3.7)	8 (3.4)	9 (2.8)	17 (3.0)
Severe cutaneous adverse reactions	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Angioedema	0	0	0	0	0	0
Rash	3 (1.2)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Second primary malignancies	5 (2.1)	4 (1.3)	9 (1.6)	2 (0.9)	8 (2.5)	10 (1.8)

All randomized patients who received at least 1 administration of study drug, in which study drug includes enzalutamide and conventional NSAA (safety population). The analysis data cutoff date was 28 Feb 2019.

*** PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy**

: OS에 대한 업데이트 분석(5년의 결과), 전이성 CRPC 환자들을 대상으로 한 보조적 연구

① 연구 대상: 증상이 없고(혹은 미미한 수준의 증상만 있고) 화학요법 치료를 받은 적이 없는 전이성 CRPC 환자들

2013년 10월 사전 계획에 따른 중간분석에서 OS 및 rPFS에 대한 유의한 유익성이 관찰된 후, 외부 독립 데이터 모니터링 위원회는 유효성 여부 확인을 위해 연구를 중단하고 위약 치료 대상으로 무작위 배정된 환자들에게 enzalutamide의 개방적(open-label) 이용 기회를 부여하도록 권고하였다. 2014년 1월, 위약 치료를 받은 환자들 이 연구의 개방표지 기간에 enzalutamide로 교차 치료를 받기 시작했다. ARCHES 연구는 전립선암 진행 과정에 있어 다른 어느 한 단계의 환자 집단을 대상으로 한 것이지만, PREVAIL 연구의 5년 OS 결과는 enzalutamide의 장기 유효성에 관한 중요한 정보를 제공한다.

5년 분석 데이터의 컷오프 시점인 2017년 9월 30일자로 enzalutamide 치료군에서 871명, 위약 치료군에서 844명, 위약에서 enzalutamide로 교차 치료를 받게 된 환자 234명이 시험약의 일회 혹은 부분 용량을 최소 한 번씩 투여 받았다(PREVAIL CSR, 부속서 3, 표 14.1.9). 치료기간은 중앙값 기준으로 enzalutamide 치료군의 경우 17.7개월, 위약 치료군의 경우 4.6개월, 위약 치료에서 enzalutamide 치료로 교차된 환자군의 경우 9.8개월이었다. Enzalutamide 치료군에 속한 환자들의 대부분(591명 [67.9%])은 최소 12개월 동안 시험약을 투여 받았고, 위약 치료군에 속한 환자들의 대부분(526명 [62.3%])은 6개월 미만 동안 시험약을 투여 받았다. Enzalutamide 치료를 받은 환자들 중 약 37%는 시험약을 최소 2년 동안 투여 받았다. 위약 치료군에 속하여 enzalutamide로 교차 치료를 받은 환자들 중 약 20%는 enzalutamide를 최소 2년 동안 투여 받았다.

② 유효성: OS에 대한 업데이트 분석 (5년의 결과)

☞ 이전 사전검토(접수번호: 20200227207, 2020.10.23.) 시 최신 CCDS(ver. 6.0) 반영하여 사용상의 주의사항 중 임상정보 업데이트하였고, 동 신청사항에 변경사항은 미제출하였음.(기반영됨)

2017년 9월 30일의 데이터 컷오프 시점을 기준으로 총 1382건의 사망 사례가 확인되었는데, 그 중 689건(79.0%)은 enzalutamide 치료군에서 발생했고 693건(82.0%)은 위약 치료군에서 발생했다(교차 투여 후 발생한 사망 사례들을 포함) [표 6]. OS 분석이 ITT 집단에 대하여 실시되었다. 위약 치료를 받고 있던 환자들의 27.7%가 enzalutamide(open-label)를 교차 투여 받았음에도 불구하고(PREVAIL CSR, 부속서 3, 표 14.1.2.1), 위약 치료 환자들과 비교해 enzalutamide 치료를 받은 환자들에게서 통계적으로 유의한 OS 기간 증가가 관찰되었다 (HR =

0.835 [95% CI: 0.751, 0.928]; P = 0.0008; 중앙값: 각각 31.4개월과 35.5개월). 5년 OS 비율(전체 생존율)은 enzalutamide 치료 환자군에서 26%로 위약 치료 환자군의 21%보다 높았다[PREVAIL CSR, 부속서 3, 표 14.2.1.1.0].

OS에 대한 Kaplan-Meier 도표에서 4개월째부터 enzalutamide 치료군에 더 유효한 방향으로 곡선의 분리가 나타났으며 이러한 분리 양상은 추적관찰 기간이 끝날 때까지 유지되었다[그림 7].

표 6 PREVAIL에서 OS에 대한 업데이트 분석 - 5년 추적관찰

데이터 분석 컷오프 시점 기준 전체 생존기간	Enzalutamide (n = 872)	Placebo (n = 845)
치료군 비교: enzalutamide vs 위약		
위험비 (95% CI)†	0.835 (0.751, 0.928)	
P 값†	0.0008	
전체 생존기간 (개월)‡§		
25번째 백분위수	22.0	17.4
중앙값 (95% CI)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
75번째 백분위수	62.5	55.4
생존 여부 (n[%])		
사망	689 (79.0)	693 (82.0)
중도 절단§	183 (21.0)	152 (18.0)
데이터 분석 컷오프 일자 현재 생존	160 (18.3)	117 (13.8)
추적관찰 실패	8 (0.9)	9 (1.1)
동의의 철회	15 (1.7)	26 (3.1)

치료 대상으로 무작위 배정된 모든 환자(ITT 집단).

분석 데이터 컷오프 일자는 2017년 9월 30일이었다.

CI: 신뢰구간; ITT: 치료 의향; SE: 표준오차

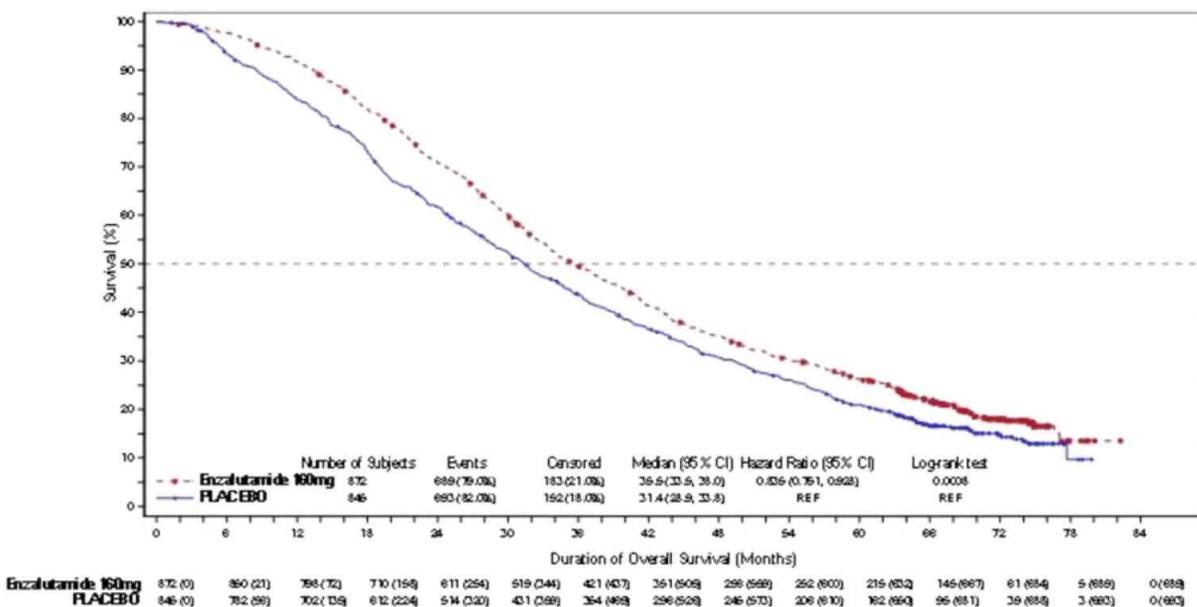
† P 값은 비층화 로그-순위 검정을 기준으로 하였다. 위험비 산정에는 비층화 콕스 회귀 모형(치료를 유일한 공변량으로 함)이 이용되었고, 그 값은 1 미만으로 위약 치료에 비해 enzalutamide 치료의 우세 효과를 나타내었다.

‡ Kaplan-Meier 추정치에 따름.

§ 분석일에 사망 사실이 알려지지 않은 환자들은 생존한 것으로 알려진 마지막 날 또는 데이터 분석 컷오프 일자(어느 쪽이든 더 먼저인 날)에 중도 절단(관측 중단)되었다.

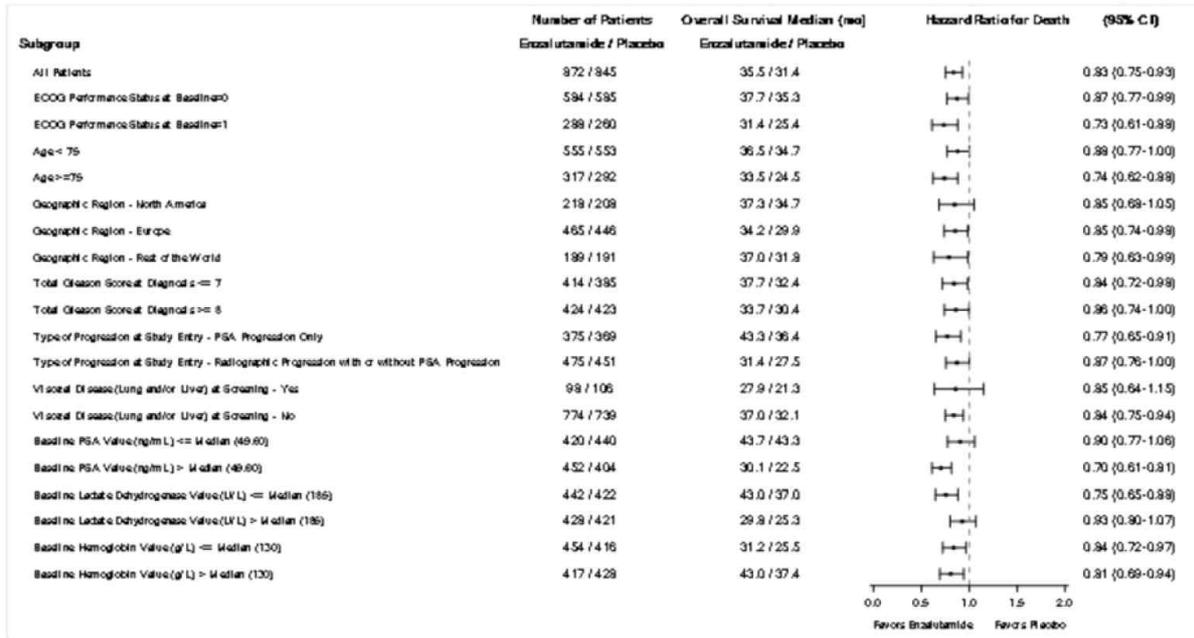
출처: PREVAIL CSR, Addendum 3, End-of-text Table 14.2.1.1.0

그림 7 PREVAIL에서 OS에 대한 업데이트 Kaplan-Meier 도표 - 5년 추적관찰



이 업데이트 분석에서, HR 추정값으로 측정된 OS에 대한 치료효과는 사전 지정된 모든 하위군(ECOG 활동도, 연령, 지역, 진단 시 Gleason 총점, 연구 참여 시 진행 상태, 베이스라인에서 내장계 질환 여부, 베이스라인 PSA 수치, 베이스라인 젖산탈수소효소 수치, 베이스라인 헤모글로빈 수치 등에 따라 구성)에서 일관되게 위약 치료군에 비해 enzalutamide 치료군에서 우세한 결과로 나타났다[그림 8].

그림 8 OS 기간에 대한 업데이트 숲 그림: PREVAIL 하위군 분석



4.4.3.2 후속 치료의 이용

데이터 컷오프 시점인 2017년 9월 30일까지 전립선암에 대한 후속 항신생물제 사용 사례의 발생률은 위약 치료군(678명[80.2%])에 비해 enzalutamide 치료군(610명[70.0%])에서 더 낮았다. 이러한 결과는 위약 치료군에 속한 환자들이 enzalutamide 치료군과 비교해 더 높은 비율로 질병 진행을 보였다는 것을 의미한다[PREVAIL CSR, 부속서 3, 표 14.1.12].

4.4.3.3 업데이트 분석에 따른 PREVAIL의 유효성 결과 요약

PREVAIL 연구의 5년 분석 데이터 컷오프 시점인 2017년 9월 30일자로 OS에 있어 통계적으로 유의한 증가가 enzalutamide 치료를 받은 환자들에게서 관찰되어 위약 치료 환자와 비교되었다(중양값: 각각 35.5개월과 31.4개월; HR = 0.835 [95% CI: 0.751, 0.928]; P = 0.0008). 5년 OS 비율은 enzalutamide 치료 환자군에서 26%로 위약 치료 환자군의 21%에 비해 높았다. 이러한 결과는 위약 치료를 받고 있던 환자들의 약 28%가 enzalutamide로 교차 치료를 받았고 높은 비율로 전립선암에 대한 후속 항신생물제 치료가 사용되었다는 사실에도 불구하고 관찰되었다.

베이스라인 이후 항신생물제 치료의 이용률은 위약 치료군(678명[80.2%])과 비교해 enzalutamide 치료군(610명[70.0%])에서 더 낮았는데, 이는 위약 치료군에 속한 환자들이 enzalutamide 치료군에 비해 더 높은 비율로 질병 진행을 보였다는 것을 나타낸다.

OS에 대한 업데이트 분석에서 보다 긴 추적관찰 기간과 추가적 사망 사례들은 enzalutamide 치료가 OS 측면에서 유익성이 있음을 뒷받침해주는 보다 성숙한(mature) 증거이다.

③ 안전성

- 안전성 데이터는 7건의 대조 임상 연구로부터 도출된 데이터를 통합하여 제시함. 안전성 데이터는 mHSPC 환자들을 대상으로 실시된 ARCHES 연구의 데이터와 아래 두 세트의 통합 안전성 데이터로 구분하여 요약됨
 - CRPC 환자들을 대상으로 한 위약 대조 3상 연구들(AFFIRM, PREVAIL, Asian PREVAIL, PROSPER)의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군 데이터
 - mHSPC 또는 CRPC 환자들을 대상으로 한 2상 및 3상 연구들(위약 대조 3상 연구 5건[ARCHES, AFFIRM,

PREVAIL, Asian PREVAIL, PROSPER]과 bicalutamide 대조 2상 연구 2건[TERRAIN, STRIVE])의 전체 enzalutamide 치료군 데이터

- 데이터 통합에 사용된 기존의 3상 연구들에는 PREVAIL, AFFIRM, Asian PREVAIL, PROSPER가 포함되었음. 전체 enzalutamide 치료군은 ARCHES, PROSPER, PREVAIL, AFFIRM, Asian PREVAIL, TERRAIN, STRIVE 등의 연구에서 이중 맹검으로 enzalutamide 치료를 받은 모든 환자와 PREVAIL, AFFIRM, TERRAIN, STRIVE 등의 연구에서 개방 형식으로 enzalutamide 치료를 받은 모든 환자를 포함함.
- 연구별 데이터 컷오프 일자: ARCHES: 2018년 10월 14일; AFFIRM: 2018년 2월 20일; **PREVAIL: 2017년 9월 30일**; Asian PREVAIL: 2015년 9월 20일; PROSPER: 2017년 9월 29일; TERRAIN: 2018년 2월 17일; STRIVE: 2018년 5월 30일.

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

- 안전성 통합분석 결과: CTD 2.5, 5.3.5.3 SAP 및 결과표 제출하였으나 사용상의 주의사항 중 이상반응의 변경사항은 이전 사전검토 시 최신 CCDS(ver. 6.0) 반영하여 사용상의 주의사항 중 이상반응에 기반영되었고, 동 신청사항에 변경사항은 미제출하였음. (이메일 답변 제출함. 2021.4.29.)

※ 참고사항: 사전검토(접수번호: 20200227207, 2020.10.23.) 보완답변 및 검토의견

- 검토결과: 시정적합(중앙항생약품과-3813, (2020.12.22.))

☞ 이전 사전검토에서 ARCHES 연구결과 중 이상반응 결과를 통합분석, 반영하여 사용상의 주의사항이 수정되었음

- 제출자료 요약

① 안전성 분석대상 집단의 베이스라인 인구통계 및 질환특성

5.4.2.1 ARCHES 연구와 통합 안전성 분석대상군

전반적으로 인구통계 특성과 베이스라인 질환 특성은 ARCHES 연구의 치료군과 대조군뿐만 아니라 3상 CRPC 연구들의 전체 치료군과 대조군 사이에 균형을 이루었다[모듈 2.7.4, 표 11과 표 12]. 중위 연령은 70.0~72.0세의 범위를 보여 모든 연구에서 비슷하였다. ARCHES 연구에서 < 65세 또는 65~74세에 해당하는 환자들이 보다 높은 비율을 차지한 것에 비해, 3상 CRPC 연구들에서는 75~84세 또는 ≥ 85세인 환자들의 비율이 보다 높았다. 모든 치료군에서 환자들의 대다수의 환자들은 백인이었고(치료군 전체적으로 70.4~81.3%) 백인 환자들의 비율은 치료군과 대조군 간에 균형을 이루었다.

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 베이스라인 ECOG 활동도가 0인 환자들의 비율은 위약 + ADT 치료군과 비슷하였고(각각 78.1%와 76.8%) CRPC 환자들을 대상으로 한 연구들에서 베이스라인 ECOG 활동도가 0인 환자들의 비율(enzalutamide 치료군에서 62.1%, 위약 치료군에서 65.6%)보다 높았다[모듈 2.7.4, 표 12]. 또한, ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 베이스라인 PSA 농도의 중앙값은 위약 + ADT 치료군의 경우와 비슷하였고(각각 5.36 ng/mL와 5.07 ng/mL [ARCHES, 표 12.1.2.2]) CRPC 환자들의 베이스라인 PSA 농도 중앙값(PROSPER에서 10.7 ng/mL, AFFIRM에서 111.2 ng/mL [모듈 2.7.3, 표 32])보다 낮았다. BPI-SF의 3번 문항으로 평가한 베이스라인 통증 점수가 0~1인 환자들의 비율은 치료군 전체적으로 57.7~62.4%의 분포를 보였다.

ARCHES 연구에서 docetaxel 사용 경험의 유무는 층화 요인이었다. Docetaxel의 사용 경험 유무에 따른 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 치료군들 간에 균형을 이루었다: enzalutamide + ADT 치료군에서 18.0%와 위약 + ADT 치료군에서 17.8%의 환자들이 이전에 docetaxel 치료를 받은 경험이 있었다[모듈 2.7.4, 표 12]. ARCHES 연구에서 docetaxel 치료의 사전 경험이 있는 환자들의 비율은 3상 CRPC 연구들의 경우와 비교해 더 낮았다. 이들 3상 연구에서는 enzalutamide 치료 대상 환자들의 28.6%와 위약 치료 대상 환자들의 21.0%가 이전에 docetaxel을 사용한 경험이 있었다. 전체적으로, enzalutamide 치료 대상 환자들 중 23.4%는 이전에 docetaxel (그리고 연구에 따라 어쩌면 또 다른 세포독성 화학요법 제제)로 치료를 받은 가운데 더욱 진행된 상태의 전이성 전립선암을 나타냈으며 76.6%는 docetaxel의 사전 사용 경험이 없어 화학요법을 받지 않은 것으로 간주되었다.

질환의 용적(volume of disease)도 ARCHES 연구에서 층화 요인이었다. 질환 용적이 낮은 환자들의 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 38.3%이고 위약 + ADT 치료군에서 35.2%이었고, 그에 비해 고용적의 질환을 보인 환자들의 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 61.7%이고 위약 + ADT 치료군에서 64.8%이었다

[ARCHES, 표 12.1.2.2]. CRPC 환자들을 대상으로 한 연구들에서 질환의 용적은 베이스라인 질환 특성으로 기록되지 않았다.

통합 안전성 분석대상 집단에 속한 모든 환자는 테스토스테론의 거세 수준을 유지하기 위해 내과적으로든 외과적으로든 ADT 치료를 받았다. ARCHES 연구는 호르몬민감성 전립선암 환자들을 대상으로 실시되었기 때문에, 그들 중 대다수는 이전에 ≤ 3개월의 ADT를 받은 적이 있었다: 그 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 72.1%이고 위약 + ADT 치료군에서 68.4%이었다[ARCHES, 표 12.1.2.2].

5.4.2.2 ENZAMET

ENZAMET 연구의 치료군들은 임상적으로 관련이 있는 인구통계 특성 및 베이스라인 특성의 측면에서 전반적으로 균형 있게 구성되었다[표 1과 모듈 2.7.3, 섹션 2.2.1].

* 사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 중 4) 인종 관련 근거자료
: CTD addendum 2.7.4 표 11 인구통계 및 베이스라인 특성

베이스라인 특성	mHSPC		CRPC		전체‡ Enzalutamide (n = 4081)
	ARCHES Enzalutamide + ADT (n = 572)	ARCHES 위약 + ADT (n = 574)	3상 연구들† Enzalutamide (n = 2799)	3상 연구들† 위약 (n = 1898)	
연령대, n (%)					
< 65세	148 (25.9)	151 (26.3)	578 (20.7)	425 (22.4)	887 (21.7)
65~74세	256 (44.8)	254 (44.3)	1193 (42.6)	808 (42.6)	1768 (43.3)
75~84세	153 (26.7)	159 (27.7)	887 (31.7)	569 (30.0)	1240 (30.4)
≥ 85세	15 (2.6)	10 (1.7)	141 (5.0)	96 (5.1)	186 (4.6)
연령 (세)					
평균 (SD)	69.5 (8.0)	69.5 (8.4)	71.4 (8.3)	71.1 (8.4)	71.0 (8.3)
중앙값 (최소값, 최대값)	70.0 (46, 92)	70.0 (42, 92)	72.0 (41, 95)	71.0 (42, 93)	71.0 (41, 96)
인종, n (%)					
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.0)
아시아인	75 (13.1)	80 (13.9)	430 (15.4)	368 (19.4)	551 (13.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	8 (1.4)	8 (1.4)	69 (2.5)	43 (2.3)	121 (3.0)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	5 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.2)
백인(White)	465 (81.3)	458 (79.8)	2082 (74.4)	1337 (70.4)	3145 (77.1)
혼혈(Multiple)	0	0	4 (0.1)	6 (0.3)	6 (0.1)
기타	2 (0.3)	3 (0.5)	51 (1.8)	17 (0.9)	61 (1.5)
불명/결측	22 (3.8)	25 (4.4)	156 (5.6)	123 (6.5)	188 (4.6)
이하 생략					

② 유해사례

5.5.1 ARCHES 연구와 통합 안전성 분석대상군

[표 11]은 TEAE들을 유형별로 구분하여(시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE, ≥ 3등급의 TEAE, 중대한 TEAE, 사망을 야기한 TEAE, 시험약 관련 TEAE, 그 외 모든 TEAE) 그 발생률을 요약 정리한 것이다. ARCHES의 치료군에서 TEAE들의 발생률은 CRPC 환자들(ARCHES 연구의 mHSPC 환자와 비교해 전립선암이 더욱 진행된 상태의 환자들)을 대상으로 한 3상 연구들에서 보고된 발생률보다 전반적으로 더 낮았다.

5.5.1.1 가장 빈번하게 보고된 TEAE들

5.5.1.1.1 가장 빈번하게 보고된 TEAE들의 개요

ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료를 받은 환자들의 $\geq 10\%$ 로부터 보고된 TEAE로는 열성 홍조(27.1%), 피로(19.6%), 관절통(12.2%)이 있었고; 열성 홍조와 피로의 발생률은 위약 + ADT 치료군과 비교해 $\geq 2\%$ 더 높았다[표 12]. 열성 홍조, 피로, 관절통은 모두 현재의 enzalutamide 제품 라벨에 기재되어 있다.

3상 CRPC 연구들 전체에서 enzalutamide 치료를 받은 환자들의 $\geq 10\%$ 로부터 보고된 TEAE로는 피로, 오심, 요통, 식욕 감퇴, 변비, 관절통, 열성 홍조, 설사, 무력증, 고혈압, 사지 통증, 낙상, 두통, 체중 감소, 말초 부종, 근골격통이 있었다[표 12]. 오심과 사지 통증을 제외하면, 이러한 TEAE들의 발생률은 위약 치료군보다 enzalutamide 치료군에서 $\geq 2\%$ 더 높았다.

5.5.1.1.2 3등급 이상의 TEAE

ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료군에 속한 환자들의 $\geq 1\%$ 에서 발생하고 위약 + ADT 치료군에 비해 그 발생률이 $\geq 0.5\%$ 더 높았던 ≥ 3 등급 TEAE들은 고혈압(3.3% vs 1.7%), 무력증(1.0% vs 0.5%), 악성 신생물 진행(1.0% vs 0.5%), 실신(1.0% vs 0.2%) 등이었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.3.3.3].

3상 CRPC 연구들에서 전체 enzalutamide 치료군 환자들의 $\geq 1\%$ 에서 발생하고 위약 치료군에 비해 그 발생률이 $\geq 0.5\%$ 더 높게 나타난 ≥ 3 등급 TEAE로는 고혈압, 피로, 척수 압박, 무력증, 전신적 건강상태 악화, 폐렴, 실신, 낙상 등이 있었다[표 13]. 치료기간에 대한 보정 시, ≥ 3 등급 TEAE의 경우에 100인년(patient-years)당 사례 발생률은 비보정 시와 비교해 enzalutamide 치료군과 위약 치료군 사이에 큰 차이가 없었다. 다만, 고혈압의 경우에 사례 발생률은 enzalutamide 치료군에서 100인년당 4.3건이고 위약 치료군에서 100인년당 2.7건으로 다소 차이가 있었다.

ARCHES 연구에서 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 도표를 보면, enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군을 나타내는 두 곡선이 처음에는 서로 겹친다[모듈 5.3.5.3, ISS 그림 14.3.1.3.6]. 12개월 간의 치료 후에는 enzalutamide + ADT 치료군의 환자들이 위약 + ADT 치료군의 환자와 비교해 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지 더 오랜 시간이 걸려 두 치료군 사이에 차이가 있었다. 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지의 시간에 있어 어느 치료군도 중앙값에 도달하지 않았다.

3상 CRPC 연구들의 데이터를 통합했을 때, 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 도표에서 enzalutamide 치료군을 나타내는 곡선은 위약 치료군을 나타내는 곡선보다 완만한 기울기를 보여 enzalutamide 치료군에서 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지의 시간이 더 오래 걸린 것을 알 수 있었다. 첫 번째 ≥ 3 등급 TEAE가 발생하기까지의 시간은 중앙값 기준으로 enzalutamide 치료군에서 24.9개월이고 위약 치료군에서 17.7개월이었다.

5.5.1.1.3 시험약 관련 TEAE들

연구자가 시험약과 관련이 있는 것으로 평가한 TEAE의 발생률은 ARCHES의 enzalutamide + ADT 치료군에서 53.0%이고 위약 + ADT 치료군에서 46.7%이었다[표 11]. CRPC 환자들을 대상으로 한 3상 연구들의 전체 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 연구자가 시험약과 관련이 있는 것으로 평가한 TEAE의 발생률이 각각 64.9%와 50.3%이었다.

ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료군 또는 위약 + ADT 치료군에 속한 환자들의 $\geq 2\%$ 에서 보고된 시험약 관련 TEAE로는 열성 홍조(안면 홍조), 피로, 관절통, 오심, 고혈압, 체중 증가, 무력증, 어지럼증, 여성형 유방, 식욕 감퇴, 변비, 기억 장애, 말초 부종 등이 있었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.4.2.2].

3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에 비하여 ARCHES의 enzalutamide + ADT 치료군에서 더 낮은 발생률을 보인 시험약 관련 TEAE들은 피로, 오심, 고혈압, 무력증, 어지럼증, 식욕 감퇴, 변비, 말초 부종 등이었다. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군보다 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 더 높은 비율로 발생한 TEAE로는 열성 홍조, 관절통, 체중 증가, 여성형 유방, 기억 장애 등이 있었다.

5.5.1.2 중대한 TEAE들

중대한 TEAE들을 요약 제시한 표에 치명적이거나 비치명적인 중대한 TEAE들이 포함되었다. [섹션 5.5.1.2.1]에서 치명적 사례들에 대해 설명하고, [섹션 5.5.1.2.2]에서는 중대한 TEAE들의 개요를 제시한다.

5.5.1.2.1 사망

ARCHES 연구에서 치료 중 또는 생존 추적관찰 중에 사망한 환자들의 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서

6.8%이고 위약 + ADT 치료군에서 7.8%이었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.2.2.3.3]. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 치료 중 또는 생존 추적관찰 중에 사망한 환자들의 비율은 49.8%로 ARCHES 연구의 결과에 비해 높았다. 사망률이 이와 같이 높게 나타난 것은 해당 선행 연구들의 OS 추적관찰 기간이 더 길었기 때문이다. 모든 연구에서 가장 빈번하게 보고된 사망 원인은 질병의 진행이었다.

전반적으로, 사망을 야기한 TEAE의 발생률은 낮은 편이었다. ARCHES 연구의 경우, 사망을 야기한 TEAE는 enzalutamide + ADT 치료군의 환자들 중 14명(2.4%)과 위약 + ADT 치료군의 환자들 중 10명(1.7%)에게서 보고되었다. Enzalutamide + ADT 치료군에서 연구자의 판단으로 시험약과 관련이 있는 치명적 TEAE를 나타낸 환자는 없었다. 위약 + ADT 치료군에서는 환자 1명이 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 TEAE(전신적 건강상태 악화)로 인해 사망에 이르렀다. 3상 CRPC 연구들에서 전체 enzalutamide 치료군의 환자들 중 127명(4.5%)에게서 사망을 야기한 TEAE가 보고되었다[표 11]. 해당 환자들 중 5 명은 연구자가 시험약과 관련이 있다고 판단한 TEAE로 인해 사망이 이르렀다(폐렴, 심부전, 울혈성 심부전, 전신적 건강상태 악화, 십이지장 궤양 출혈) [모듈 5.3.5.3, ISS 부록 16.2.7.6].

전체 enzalutamide 치료군에 속한 환자들 중 최소 2명 이상에서 발생한 사망 야기 TEAE들이 [모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.2.2.1]에 제시되어 있다. ARCHES 연구에서 2명 이상의 환자들에게 발생한 치명적 TEAE는 악성 신생물 진행(enzalutamide + ADT 치료군에서 4명[0.7%], 위약 + ADT 치료군에서 2명[0.3%])과 폐색전(enzalutamide + ADT 치료군에서 2명[0.3%]).

ARCHES 연구에서 관찰된 각각의 치명적 TEAE에 대한 더 자세한 내용은 환자 설명서[ARCHES CSR, 별첨 1]에서 확인할 수 있다. ARCHES CSR에는 중대한 TEAE들, 영구 중단을 야기한 TEAE들, 잠재적 약인성 간 손상 증례들, 사전 지정에 따라 선별된 관심 대상 사례들에 대해서도 설명하고 있다.

5.5.1.2.2 기타 중대한 TEAE들

ARCHES 연구에서 enzalutamide + ADT 치료군 및 위약 + ADT 치료군의 환자들 중 $\geq 1\%$ 로부터 2건의 중대한 TEAE가 보고되었다: 악성 신생물 진행이 enzalutamide + ADT 치료군 환자들의 1.0%와 위약 + ADT 치료군 환자들의 0.5%에서 발생한 것으로 보고되었고, 척수 압박의 사례가 enzalutamide + ADT 치료군 환자들의 0.5%와 위약 + ADT 치료군 환자들의 1.0%에서 보고되었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.2.1.3.3]. 척수 압박은 3상 CRPC 연구들에서도 전체 enzalutamide 치료군 환자들의 3.2%에서 중대한 TEAE로 보고되었다.

5.5.1.3 기타 유의한 TEAE들

5.5.1.3.1 시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE들

ARCHES 연구에서 시험약의 영구적 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 7.2%이고 위약 + ADT 치료군에서 5.2%이었다. 3상 CRPC 연구들에서 시험약 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide 치료군에서 16.9%이고 위약 치료군에서 19.1%이었다[표 11]. [섹션 5.4.1]에서는 치료기간의 중앙값을 기준으로 enzalutamide를 이용한 치료에 대해 설명하고 있다.

앞에서 언급했던 시험약의 영구 중단을 야기한 TEAE들은 AE 증례보고서에 근거하였다. 아울러, 치료 중단의 주된 이유로 작용한 TEAE들이 치료 중단 증례보고서에 근거하여 수집되었다. 이에 대해 요약하면 아래와 같다.

시험약 중단의 주된 이유인 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 4.9%이고 위약 + ADT 치료군에서 3.7%이었다. 3상 CRPC 연구들에서는 시험약 중단의 주된 이유로 작용한 TEAE들의 발생률이 enzalutamide 치료군에서 9.5%이고 위약 치료군에서 8.2%이었다[표 11].

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 시험약 영구 중단의 주된 이유로서 가장 빈번하게(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) 보고된 TEAE들에는 빈혈, 식욕 감퇴, 설사, 피로(각각 0.9% 발생률); 열성 홍조와 체중 감소(각각 0.7% 발생률); 복부 팽만, 고혈압, 불면증(각각 0.5% 발생률) 등이 있었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.5.3]. 위약 + ADT 치료군에서는 시험약 영구 중단의 주된 이유로서 열성 홍조(0.9% 발생률), 식욕 감퇴와 피로(각각 0.7% 발생률), 빈혈과 관절통(각각 0.5% 발생률)이 가장 빈번하게(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) 보고된 TEAE들이었다. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 시험약 영구 중단의 주된 이유로 가장 빈번하게(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) 보고된 TEAE는 피로(0.9% 발생률)였다. 그 외에는 시험약 중단을 야기한 TEAE로서 이 치료군에 속한 환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 보고된 것은 없었다.

5.5.1.3.2 용량 변경을 야기한 TEAE들

투약 중단

ARCHES 연구에서 투약 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 7.3%이고 위약 + ADT 치료군에서 6.3%이었다. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 투약 중단을 야기한 TEAE들의 발생률은 14.4%이었다[표 11].

ARCHES 연구에서 시험약의 투약 중단을 야기한 것으로 가장 빈번한(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) TEAE들에는 알려진 아미노전이효소 증가(0.7% 발생률)와 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 피로, 고혈압(각각 0.5% 발생률) 등이 있었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.6.5]. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 시험약의 투약 중단을 야기한 가장 빈번한(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) TEAE들로는 피로(1.6% 발생률); 오심(1.2% 발생률); 고혈압, 식욕 감퇴, 구토(각각 0.8% 발생률); 무력증(0.7%); 설사(0.6%) 등이 있었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.6.4].

용량 감량

ARCHES 연구에서 용량 감량을 야기한 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 4.4%이고 위약 + ADT 치료군에서 1.9%이었다. 3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 용량 감량을 야기한 TEAE들의 발생률은 4.9%이었다[표 11].

ARCHES 연구에서 시험약의 용량 감량을 야기한 것으로 가장 빈번한(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) TEAE들은 피로(1.4% 발생률), 무력증(0.7% 발생률), 오심(0.5% 발생률)이었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.1.6.2.2]. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 시험약의 용량 감량을 야기한 가장 빈번한(환자들의 $\geq 0.5\%$ 에서 발생) TEAE들은 피로(1.8% 발생률)와 무력증(0.5% 발생률)이었다.

5.5.1.4 특별한 관심 대상의 TEAE들

특별한 관심 대상의 TEAE들이 이전에 알려진 중요한 규명된 위해성(important identified risks) 및 특정 사례들에 대한 감시를 권고하는 규제기관의 피드백에 근거하여 선정되었고, enzalutamide 임상 프로그램에서 임상적 관심 대상의 추가 유해사례들이 확인되었다. 본 규제기관 제출문서에서 설명하고 있는 사전 지정된 특별 관심 대상 TEAE들은 경련(발작), 고혈압, 호중구 수의 감소, 인지·기억 장애, 허혈성 심장질환, 기타 선별된 심혈관계 유해사례, 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 이차 원발성 악성종양, 낙상, 골절, 피로, 의식상실, 혈소판감소증, 근골격계 유해사례, 중증 피부 유해반응, 혈관부종, 발진 등이었다. 그리고 임상적 관심 대상의 추가 TEAE로서 간 장애와 신장 장애가 조사되었다. 특별 관심 대상 TEAE들이 어떻게 정의되었는지(예: 표준화된 MedDRA 쿼리 또는 우선용어)에 대해서는 [모듈 2.7.4, 표 3]에서 간략히 설명한다.

특별 관심 대상 TEAE들에 대한 평가는 유해사례가 발생한 환자들의 비율, 치료 개시 후 발생한 기간별 TEAE들(1~30일째, 31~180일째, 181~365일째, 366~540일째, 541~730일째, 730일째 이후), 치료기간에 대해 보정된 TEAE 발생률(위험 상태에서 100인년당 발생 건수) 등의 비교를 포함하였다.

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 가장 빈번하게(환자들의 $\geq 5\%$) 보고된 특별 관심 대상의 TEAE들은 근골격계 유해사례(26.4%), 피로(24.1%), 고혈압(8.6%), 골절(6.5%)이었다[표 14]. 다음에 해당하는 특별 관심 대상 TEAE들은 발생률에 있어 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군 사이에 $> 2\%$ 의 차이가 있었다: 피로(24.1% vs 19.5%), 인지·기억 장애(4.5% vs 2.1%), 고혈압(8.6% vs 6.3%), 골절(6.5% vs 4.2%).

3상 CRPC 연구들의 전체 enzalutamide 치료군에서 가장 빈번하게(환자들의 $\geq 5\%$) 보고된 특별 관심 대상의 TEAE들로는 피로(44.9%), 근골격계 유해사례(44.6%), 고혈압(12.6%), 낙상(10.7%), 골절(10.3%), 인지·기억 장애(5.2%) 등이 있었다.

5.5.1.4.1 경련(발작)

ARCHES 연구에서 경련(convulsion) 사례의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 동일하였다(각각 0.3%). 3상 CRPC 연구들에서 그 발생률은 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.4%와 0.1%이었다[모듈 2.7.4, 표 32]. 발생한 모든 사례는 중대한 TEAE로 간주되었으며, 어느 치료군에서도 사망으로 이어진 경련 사례는 없었다.

경련 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.1]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.2 고혈압

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 고혈압(hypertension) 사례의 발생률은 각각 8.6%와 6.3%이었다. 3상 CRPC 연구들에서는 그 발생률이 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 12.6%와 4.3%이었다[모듈 2.7.4, 표 33]. 어느 치료군에서도 사망으로 이어진 고혈압 발생 사례는 없었다. 고혈압에 해당하는 중대한 TEAE는 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군에서 보고되지 않았으나 위약 + ADT 치료군에서 0.2%의 발생률을 보였고, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 0.4%와 0.1%의 발생률이 보고되었다. ARCHES 연구에서 \geq 3등급 고혈압 사례들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 3.3%와 2.1%이었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 5.1%와 2.1%이었다.

치료군 전체적으로 절반 이상의 환자들이 고혈압의 병력을 가지고 있었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.1.3]. ARCHES 연구에서 고혈압 병력이 있는 환자들 중 고혈압의 TEAE가 발생한 환자들의 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 9.0%이고 위약 + ADT 치료군에서 5.3%이었다[모듈 2.7.4, 표 33]. 고혈압 병력이 없는 환자들 중 고혈압의 TEAE가 발생한 환자들의 비율은 enzalutamide + ADT 치료군에서 7.9%이고 위약 + ADT 치료군에서 7.6%이었다. 3상 CRPC 연구들에서 고혈압 발생률은 고혈압 병력이 있는 환자들을 대상으로 측정 시 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 13.7%와 5.1%이었고 고혈압 병력이 없는 환자들의 경우에는 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 11.0%와 3.1%이었다.

고혈압 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.2]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.3 호중구감소증/호중구수 감소

ARCHES 연구에서 호중구수 감소(neutrophil count decreased)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 0.9%이고 위약 + ADT 치료군에서 0.7%이었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 1.3%와 0.4%이었다[모듈 2.7.4, 표 34]. 사망으로 이어진 호중구수 감소의 사례는 어느 치료군에서도 없었으며, 호중구수 감소에 해당하는 중대한 TEAE들이 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군(0.1%)에서만 보고되었다. ARCHES 연구에서 호중구수 감소에 해당하는 \geq 3등급 유해사례들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 동일하였다(각각 0.3%). 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 0.8%와 0.2%이었다.

호중구수 감소의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.3]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.4 인지·기억 장애

ARCHES 연구에서 인지·기억 장애(cognitive and memory impairment)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 enzalutamide + ADT 치료군에서 4.5%이고 위약 + ADT 치료군에서 2.1%이었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 5.2%와 1.5%이었다 [모듈 2.7.4, 표 35]. 사망으로 이어진 인지·기억 장애의 사례는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다. 인지·기억 장애에 해당하는 중대한 TEAE의 발생이 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.3%와 0.2%인 것에 비해, 3상 CRPC 연구들의 경우는 enzalutamide 치료군에서 $<$ 0.1%(환자 1명)이고 위약 치료군에서 0.1%이었다. ARCHES 연구에서 \geq 3등급의 인지·기억 장애 사례들은 enzalutamide + ADT 치료군에서만 보고되었으며(0.7%), 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 모두 0.1%이었다.

인지·기억 장애의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.4]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.5 허혈성 심장질환

허혈성 심장질환(ischemic heart disease) 사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.4%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 3.0%와 1.3%이었다[모듈 2.7.4, 표 36]. 허혈성 심장질환에 해당하는 TEAE의 발생으로 인해 사망에 이르게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.2%와 0%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.4%와 0.1%이었다. 허혈성 심장질환에 해당하는 중대한 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 똑같이 0.9%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 2.1%와 0.6%이었다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 \geq 3등급 허혈성 심장질환 사례

들의 발생률은 각각 0.5%와 1.0%이었으며, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 2.0%와 0.7%이었다.

허혈성 심장질환의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.5]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.6 기타 선별된 심혈관계 질환

ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 기타 선별된 심혈관계 유해사례(other selected cardiovascular event)의 발생률은 각각 2.3%와 1.6%이었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 그 발생률이 각각 4.2%와 2.1%이었다[모듈 2.7.4, 표 37]. 기타 선별된 심혈관계 유해사례에 해당하는 TEAE가 발생하여 사망에 이르게 된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 모두 0.2%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 0.7%와 0.3%이었다. 기타 선별된 심혈관계 유해사례에 해당하는 중대한 TEAE가 발생한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 모두 1.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 3.0%와 1.5%이었다. 기타 선별된 심혈관계 유해사례들 중 \geq 3등급 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.0%와 0.9%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.4%와 1.3%이었다.

기타 선별된 심혈관계 유해사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.6]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.7 PRES(가역성 후두부 뇌병증 증후군)

우선용어에 따른 분류 시 PRES에 해당하는 유해사례는 본 규제기관 제출문서에서 검토한 연구들 중 어디에서도 보고되지 않았다.

5.5.1.4.8 Fatigue 피로

피로(fatigue)에 해당하는 유해사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 24.1%와 19.5%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 44.9%와 30.0%이었다[모듈 2.7.4, 표 38]. 사망으로 이어진 피로 사례는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다. 피로에 해당하는 중대한 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 0.3%로 동일하였고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 각각 0.5%와 0.4%이었다. 피로에 해당하는 \geq 3등급 유해사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.6%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 5.3%와 3.5%이었다.

피로 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.8]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.9 Fall 낙상

낙상(fall)의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 3.7%와 2.6%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 10.7%와 3.8%이었다[모듈 2.7.4, 표 39]. 낙상의 발생으로 사망에 이른 환자는 어느 치료군에서도 없었으며, 낙상에 해당하는 중대한 TEAE의 발생이 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.5%와 0.3%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.7%와 0.3%이었다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 \geq 3등급 낙상 사례의 발생률은 각각 0.3%와 0.2%이었고, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 그 발생률이 각각 1.2%와 0.5%이었다.

낙상의 발생 전 1일 이내에 보고된 의식상실 관련 유해사례(의식상실, 실신, 전실신), 어지럼증, 기립성 어지럼증의 TEAE들에 대한 탐색적 분석을 진행한 결과, enzalutamide 치료를 받은 환자들 중에서 이러한 TEAE들과 낙상 간의 연관성을 나타내는 증거는 없었다[모듈 5.3.5.3, ISS 표 14.3.2.3.20].

낙상 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.9]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.10 골절

골절(fracture)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 6.5%와 4.2%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 10.3%와 4.1%이었다[모듈 2.7.4, 표 41]. ARCHES 연구에 등록된 환자들 중 어느 누구도 사망으로 이어진 골절을 경험하지 않았다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 환자 1명(< 0.1%)이 사망으로 이어진 골절의 TEAE를 나타낸 증례로 보고되었다. 골절에 해당하는 중대한 TEAE의 발생이 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.0%와 1.2%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 3.5%와 1.4%이었다. 골절에 해당하는 \geq 3등급 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 1.0%로 똑같았다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 그 발생률이 각각 3.2%와 1.6%이었다. 골절 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.10]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.11 의식상실, 실신, 전실신

의식상실(loss of consciousness)에 해당하는 유해사례의 발생률은 ARCHES의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.6%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.6%와 1.2%이었다[모듈 2.7.4, 표 42]. 사망으로 이어진 의식상실의 사례는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다. ARCHES 연구에서 의식상실의 중대한 TEAE는 enzalutamide + ADT 치료군에 속한 환자들의 0.5%에서 보고되었으나 위약 + ADT 치료군에서는 한 건도 보고되지 않았다. 3상 CRPC 연구들의 경우에는 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에 속한 환자들의 각각 0.9%와 0.3%에서 의식상실의 중대한 TEAE가 보고되었다. 의식상실에 해당하는 \geq 3등급 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.0%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 1.8%와 0.8%이었다.

의식상실의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.11]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.12 혈소판감소증

혈소판감소증(thrombocytopenia)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 0.5%로 동일하였고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 1.6%와 1.4%이었다[모듈 2.7.4, 표 43]. 사망으로 이어진 혈소판감소증의 사례는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다. 혈소판감소증의 \geq 3등급 사례나 중대한 TEAE는 ARCHES 연구에서 보고되지 않았다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 혈소판감소증에 해당하는 중대한 TEAE들의 발생률은 0.1%로 동일하였고, 혈소판감소증에 해당하는 \geq 3등급 사례들의 발생률은 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.5%와 0.6%이었다.

혈소판감소증의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.12]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.13 근골격계 유해사례

근골격계 유해사례(musculoskeletal events)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 26.4%와 27.7%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 44.6%와 39.4%이었다[모듈 2.7.4, 표 44]. 근골격계 유해사례에 해당하는 TEAE가 사망으로 이어진 경우는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다. 근골격계 유해사례에 해당하는 중대한 TEAE가 발생한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.3%와 0.9%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 모두 1.3%이었다. 3등급 이상인 근골격계 유해사례의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.6%와 2.1%이었으며 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 4.7%로 동일하였다.

근골격계 유해사례에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.13]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.14 중증의 피부 유해반응

중증 피부 유해반응(severe cutaneous adverse reactions)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0%와 0.2%이었고, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 그 발생률은 각각 0.2%와 0.1%이었다[모듈 2.7.4, 표 45]. 어느 치료군

에서도 중증의 피부 유해반응에 해당하는 사례가 사망으로 이어진 경우는 없었으며, 중증 피부 유해반응의 중대한 TEAE는 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군(0.1%)에서만 보고되었다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 환자 1명(< 0.1%)이 3등급 이상의 중증 피부 유해반응 사례를 나타낸 것으로 보고되었다. 중증 피부 유해반응의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.14]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.15 혈관부종

혈관부종(angioedema)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.2%와 0.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 1.4%와 0.9%이었다[모듈 2.7.4, 표 46]. 어느 치료군에서도 혈관부종에 해당하는 사례가 사망으로 이어진 경우는 없었다. 혈관부종에 해당하는 중대한 TEAE는 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군(0.1%)에서만 보고되었다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 \geq 3등급 혈관부종 사례들의 발생률은 각각 0.2%와 0%이었다. 3상 CRPC 연구들의 경우에는 enzalutamide 치료군에서 환자 1명(< 0.1%)과 위약 치료군에서 0.1%의 환자들이 \geq 3등급의 혈관부종 사례를 나타냈다. 혈관부종의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.15]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.16 발진

발진(rash)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 2.6%와 1.6%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 4.4%와 2.8%이었다[모듈 2.7.4, 표 47]. 어느 치료군에서도 발진에 해당하는 사례가 사망으로 이어진 경우는 없었으며, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군에서 환자 1명(< 0.1%)이 발진에 해당하는 중대한 TEAE의 발생 증례로 보고되었다. ARCHES에서는 \geq 3등급의 발진 사례가 보고되지 않았다. 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 \geq 3등급 발진 사례들의 발생률은 각각 0.1%와 0.2%이었다. 발진의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.16]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.17 이차 원발성 악성종양

이차 원발성 악성종양(second primary malignancies)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.9%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.9%와 0.9%이었다[모듈 2.7.4, 표 48]. 이차 원발성 악성종양에 해당하는 TEAE가 사망으로 이어진 증례는 ARCHES에서 보고되지 않았다. 이차 원발성 악성종양에 해당하는 유해 사례로서 사망으로 이어진 TEAE들의 발생률은 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.4%와 0.1%이었다. 이차 원발성 악성종양의 중대한 TEAE가 발생한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.7%와 1.9%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.6%와 0.7%이었다. 3등급 이상으로 분류된 이차 원발성 악성종양 사례들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.4%와 1.2%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.3%와 0.7%이었다. 이차 원발성 악성종양의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.17]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.18 간 장애

간 장애(hepatic disorders)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 4.9%와 5.4%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 2.0%와 2.5%이었다[모듈 2.7.4, 표 49]. ARCHES 연구에서 간 장애에 해당하는 사례가 사망으로 이어진 경우는 없었다. 간 장애에 해당하는 TEAE로 인해 사망에 이르게 된 환자들의 비율은 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.1%와 0.2%이었다. 간 장애에 해당하는 중대한 TEAE가 발생한 것으로 보고된 환자들의 비율은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.9%와 0%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.2%와 0.4%이었다. 3등급 이상의 간 장애 사례 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 1.2%와 0.5%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 0.6%와 0.7%이었다. ARCHES 연구에서 Hy의 법칙 기준을 충족한 환자는 없었다.

간 장애의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.18와 3.2.2]에서 추가로 제시된다.

5.5.1.4.19 신장 장애

신장 장애(renal disorders)에 해당하는 TEAE들의 발생률은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 각각 0.7%와 0.9%이었고 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서 각각 1.4%와 2.2%이었다[모듈 2.7.4, 표 50]. 어느 치료군에서도 신장 장애에 해당하는 사례가 사망으로 이어진 경우는 없었다. 중대한 신장 장애 사례들은 ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 똑같이 0.2%의 비율로 발생했으며 3상 CRPC 연구들의 경우에는 enzalutamide 치료군에서 발생 환자가 없었고 위약 치료군에서 0.1%의 발생률을 보였다. ARCHES 연구의 enzalutamide + ADT 치료군과 위약 + ADT 치료군에서 \geq 3등급 신장 장애 사례의 발생률은 0.2%로 동일하였고, 3상 CRPC 연구들의 enzalutamide 치료군과 위약 치료군에서는 그 발생률이 각각 0.1%와 0.2%이었다.

신장 장애의 발생 사례들에 대한 세부사항은 [모듈 2.7.4, 섹션 2.1.5.19]에서 추가로 제시된다.

Table 12 TEAEs Experienced by \geq 10% of Patients in the Phase 3 CRPC Enzalutamide Group, by Preferred Term

Preferred Term (MedDRA v21.0), n (%)	mHSPC		CRPC		Total: Enzalutamide (n = 4081)
	ARCHES Enzalutamide+ADT (n = 572)	ARCHES Placebo+ADT (n = 574)	Phase 3+ Enzalutamide (n = 2799)	Phase 3+ Placebo (n = 1898)	
Fatigue	112 (19.6)	88 (15.3)	946 (33.8)	414 (21.8)	1288 (31.6%)
Nausea	37 (6.5)	29 (5.1)	605 (21.6)	409 (21.5)	775 (19.0%)
Back pain	43 (7.5)	62 (10.8)	591 (21.1)	338 (17.8)	776 (19.0%)
Decreased appetite	28 (4.9)	15 (2.6)	534 (19.1)	297 (15.6)	667 (16.3%)
Constipation	28 (4.9)	31 (5.4)	533 (19.0)	304 (16.0)	675 (16.5%)
Arthralgia	70 (12.2)	61 (10.6)	485 (17.3)	255 (13.4)	666 (16.3%)
Hot flush	155 (27.1)	128 (22.3)	451 (16.1)	146 (7.7)	684 (16.8%)
Diarrhoea	34 (5.9)	33 (5.7)	438 (15.6)	240 (12.6)	562 (13.8%)
Asthenia	31 (5.4)	28 (4.9)	364 (13.0)	172 (9.1)	453 (11.1%)
Hypertension	46 (8.0)	32 (5.6)	336 (12.0)	73 (3.8)	480 (11.8%)
Pain in extremity	18 (3.1)	23 (4.0)	302 (10.8)	190 (10.0)	392 (9.6%)
Fall	21 (3.7)	15 (2.6)	299 (10.7)	72 (3.8)	413 (10.1%)
Headache	25 (4.4)	18 (3.1)	292 (10.4)	106 (5.6)	372 (9.1%)
Weight decreased	19 (3.3)	15 (2.6)	291 (10.4)	133 (7.0)	388 (9.5%)
Oedema peripheral	29 (5.1)	38 (6.6)	283 (10.1)	144 (7.6)	377 (9.2%)
Musculoskeletal pain	36 (6.3)	23 (4.0)	287 (10.3)	132 (7.0)	391 (9.6%)

All enrolled patients who received any amount of study drug (enzalutamide or placebo) in their respective study (safety population).
Data cutoff dates were as follow: ARCHES: 14 Oct 2018; AFFIRM: 20 Feb 2018; PREVAIL: 30 Sep 2017; Asian PREVAIL: 20 Sep 2015; PROSPER: 29 Sep 2017; TERRAIN: 17 Feb 2018 and STRIVE: 30 May 2018.

Table 14 Overall Summary of TEAEs of Special Interest

Category, n (%)	mHSPC		CRPC		Total‡ Enzalutamide (n = 4081)
	ARCHES Enzalutamide+ADT (n = 572)	ARCHES Placebo+ADT (n = 574)	Phase 3+ Enzalutamide (n = 2799)	Phase 3+ Placebo (n = 1898)	
Convulsions (seizure)	2 (0.3)	2 (0.3)	11 (0.4)	1 (0.1)	21 (0.5)
Hypertension	49 (8.6)	36 (6.3)	352 (12.6)	82 (4.3)	509 (12.5)
Neutrophil count decreased	5 (0.9)	4 (0.7)	36 (1.3)	8 (0.4)	51 (1.2)
Cognitive and memory impairment	26 (4.5)	12 (2.1)	146 (5.2)	29 (1.5)	227 (5.6)
Ischemic heart disease	10 (1.7)	8 (1.4)	85 (3.0)	25 (1.3)	124 (3.0)
Other selected cardiovascular events	13 (2.3)	9 (1.6)	117 (4.2)	39 (2.1)	186 (4.6)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0
Fatigue-related events	138 (24.1)	112 (19.5)	1257 (44.9)	570 (30.0)	1665 (40.8)
Second primary malignancies excluding non-melanoma skin cancer	10 (1.7)	11 (1.9)	80 (2.9)	18 (0.9)	123 (3.0)
Falls	21 (3.7)	15 (2.6)	299 (10.7)	72 (3.8)	413 (10.1)
Fractures	37 (6.5)	24 (4.2)	289 (10.3)	78 (4.1)	394 (9.7)
Loss of consciousness-related events§	9 (1.6)	1 (0.2)	74 (2.6)	23 (1.2)	114 (2.8)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	3 (0.5)	46 (1.6)	26 (1.4)	64 (1.6)
Musculoskeletal events	151 (26.4)	159 (27.7)	1249 (44.6)	748 (39.4)	1704 (41.8)
Severe cutaneous adverse reactions	0	1 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.1)
Angioedema	7 (1.2)	1 (0.2)	40 (1.4)	17 (0.9)	56 (1.4)
Rash	15 (2.6)	9 (1.6)	122 (4.4)	54 (2.8)	181 (4.4)

All enrolled patients who received any amount of study drug (enzalutamide or placebo) in their respective study (safety population).

Data cutoff dates were as follow: ARCHES: 14 Oct 2018; AFFIRM: 20 Feb 2018; PREVAIL: 30 Sep 2017; Asian PREVAIL: 20 Sep 2015; PROSPER: 29 Sep 2017; TERRAIN: 17 Feb 2018 and STRIVE: 30 May 2018.

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

- 시판 후 경험에 관한 자료로서 FDA에 제출된 PSUR 자료(2018.10.26.) 제출되었으나, 동 사전검토 신청사항에 포함되지 않아 검토하지 않았음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **확증(pivotal)** 임상시험으로서 ARCHES(9785-CL-0335) 연구결과는 전이성 호르몬 민감성 전립선암 환자(고용적 혹은 저용적 질환에 해당하는 mHSPC 환자들로서 과거 docetaxel 치료경험이 있을 수 있음)에서 rPFS(1차 평가변수)에 대한 통계적으로 유의한 유익성을 입증하였음. 일차 평가변수 rPFS 사례 발생의 위험이 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 수준인 61%의 감소하였음(HR = 0.39, 95% CI: 0.30, 0.50; P < 0.0001). rPFS 사례 발생까지의 시간에 있어 enzalutamide + ADT 치료군은 그 중앙값에 도달하지 않았으며 위약 + ADT 치료군에서 중앙값은 19.4개월(95% CI: 16.59, 도달하지 않음)이었음. OS 데이터는 rPFS에 대한 최종분석 시 미성숙 상태임.
- **보조적(supportive)** 연구로서 ENZAMET 연구(연구번호 ANZUP 1304) 연구결과는 mHSPC 환자(ARCHES와 동일하게 고용적 혹은 저용적 질환에 해당하는 mHSPC 환자들로서 과거 docetaxel 치료경험이 있을 수 있음)에서 개방형, 활성 대조방식의 3상 연구 결과, 주요 유효성 결과변수인 OS(1차 평가변수)의 일차 중간분석 결과, 사망 위험을 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의하게 감소(33% 감소, HR=0.67, 95% CI: 0.52, 0.86)하였음. 이 중간분석의 대상이 된 사례들의 추적관찰 기간은 33.8개월(중앙값)이었으며, OS 중앙값을 추정하기에는 어느 군에서도 사망 사례 수가 충분치 않았다. 36개월째의 생존율은 enzalutamide+ADT 치료군에서 79.7%이었고 NSAA+ADT 치료군에서 72.4%이었음. 층화된 로그-순위 검정 및 콕스 회귀 모형을 이용한 민감도 분석에서 HR은 0.68 이었음.
- **보조적(supportive)** 연구로서 PREVAIL연구(MDV3100-03) 연구결과에서 5년간 OS 분석 결과 통계적으로 유의한 유익성과 최종분석 시에 OS 및 rPFS(공동 일차 평가변수)에 대한 통계적으로 유의한 유익성을 입증하였음. 연구의 5년 분석 데이터 컷오프 시점인 2017년 9월 30일자로 OS에 있어 통계적으로 유의한 증가가 enzalutamide 치료를 받은 환자들(중앙값 35.5개월)에게서 관찰되어 위약 치료환자들(중앙값 31.4개월)과 비교되었다(HR = 0.835, 95% CI: 0.751, 0.928; P = 0.0008). 5년 OS 비율은 enzalutamide 치료 환자군에서 26%로 위약 치료 환자군의 21%보다 높았다. 이러한 결과는 위약 치료를 받고 있던 환자들의 약 28%가 enzalutamide로 교차 치료를 받았고 전립선암에 대한 후속 항신생물제 치료가 높은 비율로 사용되었다는 사실에도 불구하고 관찰되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CRPC 환자들에 대한 enzalutamide의 안전성 프로파일이 충분히 입증되었음. mHSPC 환자들을 평가한 ARCHES 연구에서 enzalutamide 치료는 대체적으로 내약성이 좋았고 투약 중단이나 용량 감량 및 표준적 치료법을 통해 관리될 수 있었음. Enzalutamide 치료군에서 약 7%의 환자들이 TEAE로 인해 시험약을 영구 중단하였으나, 대다수의 환자들은 유효한 치료를 받으면서 계속해서 항암 효과를 누릴 수 있었음. Enzalutamide + ADT 치료의 중위 기간은 데이터 컷오프 시점에서 12.8개월이었고 해당 치료군의 환자들 중 56.5%가 ≥ 12 개월에서 < 24개월 동안 enzalutamide + ADT 치료를 받고 있었다. 위약 + ADT 치료군의 경우, 치료의 중위 기간은 11.6개월이었으며 46.5%의 환자들이 ≥ 12 개월에서 < 24개월 동안 위약 + ADT 치료를 받고 있었음.
- ARCHES 연구에서 mHSPC 환자들로부터 관찰된 TEAE들은 CRPC 환자들에 대하여 확립된 enzalutamide의 안전성 프로파일과 대체적으로 일치하였음. TEAE로서 열성 홍조, 피로, 관절통이 enzalutamide + ADT 치료군에 속한 환자들의 $\geq 10\%$ 에서 보고되었다. 열성 홍조와 피로에 해당하는 사례들은 위약 + ADT 치료군과 비교해 $\geq 2\%$ 더 높은 발생률을 보였다. 현재 열성 홍조, 피로, 관절통은 enzalutamide의 제품 라벨에 기재되어 있음.
- ARCHES 연구에서 사망을 야기한 TEAE의 발생률은 전반적으로 낮았음(두 치료군 모에서 < 2.5%). 연구자가 시험약과 관련이 있는 것으로 판단한 치명적 TEAE의 증례 수는 enzalutamide + ADT 치료군에서 0명이었고 위약 + ADT 치료군에서 1명(전신적 건강상태 악화)이었음. ARCHES 연구에서 확인된 중대한 TEAE의 발생률은 위약 + ADT 치료군에 비해 enzalutamide + ADT 치료군에서 더 낮았음.
- ENZAMET 연구의 안전성 데이터를 포함하여 추가로 다룬 안전성 데이터는 mHSPC 환자들 및 CRPC 환자들과 관련하여 알려진 enzalutamide의 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음. 새롭게 관찰된 안전성 문제(실마리 정보)는 없었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토 결과, 신청한 적응증(호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로젠 차단요법(ADT)과 병용)에 이 약을 투여했을 때 대조약과 비교하여 무진행 생존의 개선을 입증하였으며, 임상시험 방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨. 다만, 핵심임상시험(ARCHES)의 전체 생존(OS)을 포함한 최종보고서는 향후 제출이 필요함.
- 안전성 측면에서 발작, 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 과민반응은 이미 허가사항에 약물관련 이상반응으로 반영되어 있으며, 제출된 임상시험에서 발생하지는 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(12.8.31. 최초 허가, 19.12.16. 신청적응증 추가)
- 유럽 허가(13.6.21. 최초 허가, 21.4.30. 신청적응증 추가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음