



엠킨리주 4mg/0.8mL(엠킨리타맙,유전자재조합) 및
 엠킨리주 48mg/0.8mL(엠킨리타맙,유전자재조합)

전문의약품 피하주사용

EPKINLY injection 4mg/0.8mL
EPKINLY injection 48mg/0.8mL

[성상]

무색 내지 노란색의, 투명하거나 약간 불투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[원료약품 및 분량]

엠킨리주 4mg/0.8mL(엠킨리타맙,유전자재조합): 1 바이알(1 밀리리터) 중
 유효성분(주성분): 엠킨리타맙(별규)5 밀리그램
 첨가제 : D-소르비톨,아세트산무수물,주사용수,아세트산나트륨삼수화물,폴리소르베이트 80

엠킨리주 48mg/0.8mL(엠킨리타맙,유전자재조합): 1 바이알(1 밀리리터) 중
 유효성분(주성분): 엠킨리타맙(별규)60 밀리그램
 첨가제 : D-소르비톨,아세트산무수물,주사용수,아세트산나트륨삼수화물,폴리소르베이트 80

[효능효과]

두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자(18 세 이상)의 치료

이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

[용법용량]

이 약은 피하로 투여한다. 이 약은 자격을 갖춘 전문 의료진이 투여해야 한다.
 이 약의 주기 별 권장 용량은 아래 표 1 을 참고한다. 1 주기는 28 일로 한다.

표 1. 투여 일정 (Dosing schedule)

투여 일정	치료 주기	각 주기의 투여일	이 약의 용량 (mg) ^a
매주	1 주기	1	0.16 mg (기폭용량)
		8	0.8 mg (중간용량)
		15	48 mg (첫 정상용량)
		22	48 mg
매주	2 – 3 주기	1, 8, 15, 22	48 mg
2 주마다	4 – 9 주기	1, 15	48 mg
4 주마다	10 주기 및 그 이후	1	48 mg

^a 0.16 mg 은 기폭용량 (priming dose), 0.8 mg 은 중간용량(intermediate dose), 48 mg 은 정상용량 (full dose)

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

투약 전 처치와 예방

충분히 수분이 공급된 환자에게 이 약을 투여해야 한다.

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)의 위험을 줄이기 위해 권장되는 예비 투약은 표 2 에 기재되어 있다.

표 2. 예비 투약

주기	예비 투약이 필요한 환자	예비 투약	투여
		<ul style="list-style-type: none"> 프레드니솔론(100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등 	<ul style="list-style-type: none"> 매주 이 약을 투여하기 30-120 분 전 그리고 1 주기에서 매주 이 약을 투여한 후 연속 3 일 동안

1 주기	모든 환자	<ul style="list-style-type: none"> • 디펜히드라민(50mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등 • 아세트아미노펜(650-1,000mg 경구) 	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약을 투여하기 30-120 분 전
2 주기 및 그 이후	이전 투여로 2 등급 또는 3 등급 ^a 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	<ul style="list-style-type: none"> • 프레드니솔론(100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 등급 또는 3 등급 사이토카인 방출 증후군 발생 후 이 약을 투여할 때, 이 약을 투여하기 30-120 분 전 • 그리고 이 약 투여 후 2 등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않을 때까지는 이 약 투여 후 연속 3 일 동안
^a 환자에게 4 등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.			

특히 스테로이드를 동시에 사용할 경우, 폐포자충 폐렴(Pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)과 헤르페스 바이러스 감염(herpes virus infections)의 예방이 강하게 권고된다.

1 주기 및 의사의 재량에 따라 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후의 잠재적인 CRS 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24 시간 동안 잠재적인 CRS 및/또는 ICANS 를 평가하고 관리할 수 있는 의료 기관과 가까운 거리에 있어야 한다. CRS 및 ICANS 와 관련된 징후와 증상을 설명하고 해당 징후나 증상이 발생할 경우 언제든지 즉각 의학적 치료를 받도록 환자에게 안내한다. (‘경고’항 참조)

용량 누락 또는 지연 시 투여

다음의 경우 재-기폭(re-priming) 주기가 필요하다. (표준 CRS 예비 투약과 함께 투여되는 1 주기와 동일)

- 기폭용량 (priming dose) (0.16 mg)과 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg) 사이에 8일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg)과 첫 정상용량 (full dose) (48 mg) 사이에 14일을 초과하는 간

격이 발생했을 경우, 또는

- 정상용량 (full dose) (48 mg)간 투여 간격이 6주를 초과했을 경우

재-기폭(re-priming) 주기 이후, 환자는 다음 계획된 치료 주기(투여가 지연된 주기의 다음)의 1 일차 투여로 치료를 재개해야 한다.

용량 조정 및 이상반응 관리

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약을 치료받은 환자에게 CRS 가 발생할 수 있다.

열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. CRS 가 의심되는 경우 표 3 의 권장 사항에 따라 관리해야 한다. CRS 를 경험한 환자는 다음 예정된 이 약 투약 시 더 자주 모니터링해야 한다.

표 3: CRS 등급 및 관리 지침

등급 ¹	권장 요법	이 약의 용량 조정
1 등급: 저혈압이나 저산소증이 없는 열(체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	<p>항-사이토카인 요법: 고령, 부담이 높은 증양, 순환 증양 세포, 해열제에 불응하는 열과 같은 특정 경우 항-사이토카인 요법을 고려한다. 토실리주맙 8mg/kg 을 1 시간에 걸쳐 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8 시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24 시간 동안 최대 2 회 투여한다.</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p> <p>코르티코스테로이드:</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1 일 10-20mg 의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.</p>	CRS 가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.
2 등급^a 열 (체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 및	<p>항-사이토카인 요법: 1 시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg 을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8 시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24 시간 동안 최대 2 회 투여한다.</p>	CRS 가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

<p>혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압</p> <p>및/또는</p> <p>저유량($\leq 6L$/분)비강 캐놀라 (nasal cannula) 또는 blow-by 를 필요로 하는 저산소증</p>	<p>CRS 가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p> <p>코르티코스테로이드:</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1 일 10-20mg 의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.</p>	
<p>3 등급^a</p> <p>열 (체온 $\geq 38^{\circ}C$)</p> <p>및</p> <p>바소프레신과 함께 혹은 단독으로 1 가지의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압</p> <p>및/또는</p> <p>고유량($> 6L$/분) 비강 캐놀라(nasal cannula), 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 필요로 하는 저산소증</p>	<p>항-사이토카인 요법: 1 시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg 을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8 시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24 시간 동안 최대 2 회 투여한다.</p> <p>CRS 가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p> <p>코르티코스테로이드:</p> <p>덱사메타손(예, 6 시간마다 10-20mg 정맥주사).</p> <p>반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 를 시작한다.</p>	<p>CRS 가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>72 시간을 초과하여 지속되는 3 등급의 CRS 가 발생했을 경우, 이 약을 중단한다.</p> <p>독립적인 3 등급 CRS 가 2 건을 초과하여 발생했을 경우, 각 CRS 가 72 시간 이내에 2 등급으로 해소되더라도 이 약을 중단한다.</p>
<p>4 등급:</p> <p>열 (체온 $\geq 38^{\circ}C$)</p> <p>및</p>	<p>항-사이토카인 요법:</p> <p>1 시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg 을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8 시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24 시간 동안 최대 2 회 투여한다.</p>	<p>이 약을 영구 중단한다.</p>

<p>2 가지 이상의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외)</p> <p>및/또는</p> <p>양압 환기(예: CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 인공호흡)을 필요로 하는 저산소증</p>	<p>CRS 가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS 가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p> <p>코르티코스테로이드: 덱사메타손(예. 6 시간마다 10-20mg 정맥주사)</p> <p>반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 를 시작한다.</p>	
<p>¹ CRS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반 (Lee et al., 2019)</p> <p>^a 2 등급 또는 3 등급 CRS 가 두 번째 정상용량 (full dose) 또는 그 이후에 발생하는 경우, 이 약의 투여로 인해 어떠한 등급의 CRS 라도 발생하지 않을 때까지, 이 약의 다음 투여 시 마다 CRS 예방을 한다.</p>		

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

ICANS 의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS 가 의심되는 경우 표 4 의 권장 사항에 따라 관리한다.

표 4: ICANS 등급 및 관리 지침

등급 ^a	권장 요법	이 약의 용량 조정
<p>1 등급 ICE 점수 ^c 7-9^b</p> <p>또는</p> <p>의식 저하 수준 ^b: 자발적으로 깨어남</p>	<p>덱사메타손을 12 시간마다 10 mg 정맥주사한다.</p> <p>ICANS 가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p><u>항-사이토카인 요법:</u> <i>CRS 를 동반하지 않는 경우:</i> 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p>	<p>ICANS 가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.</p>

등급 ^a	권장 요법	이 약의 용량 조정
	<p><i>CRS</i> 를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p>	
<p>2 등급 ICE 점수 ^c 3-6</p> <p>또는</p> <p>의식 저하 수준 ^b: 목소리에 깨어남</p>	<p>덱사메타손을 12 시간마다 10-20 mg 정맥주사한다.</p> <p>ICANS 가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p><u>항-사이토카인 요법:</u> <i>CRS</i> 를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p><i>CRS</i> 를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p>	<p>ICANS 가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.</p>
<p>3 등급 ICE 점수 ^c 0-2</p> <p>또는 의식 저하 수준 ^b: 촉각자극에만 깨어남</p> <p>또는</p> <p>다음 중 하나에 해당하는 발작 ^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 신속하게 해소되는 국소적 또는 전신적 임상 발작, 또는 ▪ 중재로 해소되는 뇌전도(EEG)의 비경련성 발작, 또는 두개내압 상승: 신경 이미지 ^c 상의 국소/국지적 부종 ^b 	<p>덱사메타손을 6 시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 를 시작한다.</p> <p>ICANS 가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p><u>항-사이토카인 요법</u> <i>CRS</i> 를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p><i>CRS</i> 를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p>	<p>첫 번째 발생시: ICANS 가 모두 해소될 때까지 이 약의 투여를 미룬다.</p> <p>두 번째 발생시: 이 약을 영구적으로 중단한다.</p>

등급 ^a	권장 요법	이 약의 용량 조정
<p>4 등급 ICE 점수 ^{c, b} 0</p> <p>또는 다음 중 하나에 해당하는 의식 저하 수준 ^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 환자가 깨어나지 못하거나, 격렬하고 반복적인 촉각자극에 깨어남, 또는 ▪ 혼미 또는 혼수 상태 <p>또는</p> <p>다음 중 하나에 해당하는 발작 ^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 생명을 위협하는 지속 발작(> 5 분), 또는 ▪ 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저 상태로의 회복이 없음 <p>또는</p> <p>운동 소견 ^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 반신 불완전 마비(hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비(paraparesis)와 같은 심층 국소 운동 능력 약화, <p>또는</p> <p>다음과 같은 징후/증상이 있는 두개 내압 증가/뇌부종 ^b:</p>	<p>덱사메타손을 6 시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 를 시작한다.</p> <p>ICANS 가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p><u>항-사이토카인 요법</u> <i>CRS</i> 를 동반하지 않는 경우: 항사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p><i>CRS</i> 를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.</p>	<p>이 약을 영구적으로 중단한다.</p>

등급 ^a	권장 요법	이 약의 용량 조정
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 신경 이미지상 미만성 뇌부종(diffuse cerebral oedema), 또는 ▪ 제뇌(decerebrate) 또는 피질 제거(decorticate) 자세, 또는 ▪ 6 번 뇌신경 마비, 또는 ▪ 유두부종(papilloedema), 또는 ▪ 쿠싱 3 가지 증상(Cushing's triad) 		
<p>^a ICANS 등급은 ASTCT ICANS 합의 등급에 기반(Lee et al., 2019)</p> <p>^b ICANS 등급은 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동 소견, 증가된 두개 내압/뇌부종)에 의해 결정</p> <p>^c 환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원 = 4 점); 명명(Naming)(세가지 물체를 명명, 예, 시계, 펜, 버튼을 가리키기 = 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, "2 개의 손가락을 보여달라", 또는 "눈을 감고 혀를 내밀어라" = 1 점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력 = 1 점); 및 주의(Attention)(100 부터 10 까지 거꾸로 세기 = 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4 등급) = 0 점.</p>		

그 외 이상 반응 발생 시의 용량 조정

이상 반응 ¹	중증도 ¹	용량 조정
감염 (사용상의 주의사항 '일반적 주의'항 참조)	1-4 등급	<ul style="list-style-type: none"> • 감염 활성 상태인 환자에게는 감염 상태가 해소될 때까지 이 약을 중단한다. • 4 등급일 경우, 이 약의 영구 중단을 고려한다.

중성구 감소증 또는 발열성 중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	절대 중성구 수 $0.5 \times 10^9 /L$ 미만	<ul style="list-style-type: none"> 절대 중성구 수가 $0.5 \times 10^9 /L$ 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	혈소판 수 $50 \times 10^9 /L$ 미만	<ul style="list-style-type: none"> 혈소판 수가 $50 \times 10^9 /L$ 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
그 외 이상반응 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	3 등급 또는 그 이상	<ul style="list-style-type: none"> 독성이 1 등급이나 기본 상태(baseline)로 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
¹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 기반 (NCI CTCAE), Version 5.0.		

[사용상의주의사항]

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약의 치료를 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다. CRS의 가장 흔한 징후와 증상으로는 발열, 저혈압 및 저산소증이 있다. 2명 이상의 환자에서 나타난 CRS의 다른 징후 및 증상으로는 오한, 빈맥, 두통 및 호흡 곤란이 있었다.

가장 최근에 이 약을 투여한 시점으로부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 2일(범위: 1일-11일)이었다. 첫 번째 정상용량 (full dose) 투여 후 CRS 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 20.6시간(범위: 0.2일-7일)이었다. 대부분의 CRS는 1주기에 발생했으며, 이 약의 첫 번째 정상용량 (full dose)과 연관되어 있었다. CRS 지속 기간의 중앙값은 2일(범위: 1 - 27일)이었다. CRS의 위험을 완화하기 위해 예방적 코르티코스테로이드를 투여한다. ('용법 용량'항 참조)

의사의 판단에 따라 1주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다. CRS의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 적절한 지지 요법 치료를 시작한다. CRS와 관련된 징후 및 증상에 대해 환자에게 안내하고 해당 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. CRS 관리를 위해, CRS의 중증도에 따라 이 약의 일시적인 지연 또는 중단이 필요할 수 있다. ('용법 용량'항 참조)

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

이 약의 치료를 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 ICANS 가 발생했다. ICANS 는 언어 상실증, 의식 수준 변화, 인지 능력 장애, 운동 약화, 발작 및 뇌부종으로 나타날 수 있다.

이 약의 치료 시작(1 주기 1 일차)부터 ICANS 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 16.5 일(범위: 8 - 141 일)이었다. ICANS 발생 사례의 대다수는 이 약 치료의 1 주기에 발생했지만 일부는 지연되어 발생하기도 했다. ICANS 지속 기간의 중앙값은 5 일(범위: 1-9 일)이었다. ICANS 는 CRS 의 해소 후, CRS 가 없는 경우, 또는 CRS 와 동시에 발생할 수 있다.

의사의 판단에 따라 1 주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS 에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24 시간 동안 잠재적인 ICANS 를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다. ICANS 의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 코르티코스테로이드와 비-진정 항-발작제로 적절한 치료를 시작한다. ('용법 용량'항 참조) ICANS 의 징후와 증상 및 해당 반응이 지연되어 나타날 수 있음을 환자에게 안내한다. 관련 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. 권장사항에 따라 이 약의 투여를 미루거나 중단한다. ('용법 용량'항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상 시험 경험

EPCORE™ NHL-1

이 약의 안전성은 2 개 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 LBCL(large B-cell lymphoma, 거대 B 세포 림프종) 환자 167 명을 대상으로 한 비무작위 배정 단일군 연구에서 평가되었으며, 48mg 용량에 등록하고 이 약을 1 회 이상 투여 받은 모든 환자를 포함했다.

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 3.7 개월(범위: 0-20 개월)이었다.

환자의 40 %에서 심각한 이상반응이 발생했다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응($\geq 10\%$)은 사이토카인 방출 증후군 (31%)이었다. 2 명의 환자(1.2%)가 치명적인 이상반응을 경험했다; 각각 ICANS 및 폐렴

이상반응으로 인한 치료 중단은 환자의 2.4 %에서 발생했다. 폐렴의 발생으로 이 약의 치료를 중단한 환자는 2 명이었고, CRS 또는 ICANS 의 발생으로 인해 이 약의 치료를 중단한 환자는 각각 1 명이었다. 이상반응으로 인한 투여 지연은 환자의 20 %에서 발생했다. 투여 지연($\geq 3\%$)으로 이어지는 이상반응은 CRS(7.2%), 중성구 감소증(4.2%), 발열(3.0%) 및 혈소판 감소증(3.0%)이었다.

표 5 는 재발성 또는 불응성 LBCL 환자에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim <1,000$), 매우 드물게 ($<1/10,000$), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서 원하지 않은 결과는 심각도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 5: EPCORE NHL-1 연구에서 이 약으로 치료받은 재발성 또는 불응성 LBCL 환자에서 보고된 이상반응

신체 계통 별 이상반응	이 약		
	모든 등급 빈도	모든 등급(%)	3 등급 이상 (%)
N=167			
감염 및 기생충 감염			
폐렴 ^a	흔하게	7.2	3.6
상기도 감염 ^b	흔하게	6.0	1.2
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)			
종양 발적	흔하게	3.0	
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 ^c	매우 흔하게	28	22
빈혈 ^d	매우 흔하게	19	10
혈소판 감소증 ^e	매우 흔하게	15	7.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	2.4	2.4

각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군 ^f	매우 흔하게	50	2.4
대사 및 영양 장애			
중양 용해 증후군 ^g	흔하게	1.8	1.8
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	13	0.6
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS) ^f	흔하게	6.0	0.6
각종 위장관 장애			
오심	매우 흔하게	20	1.2
설사	매우 흔하게	20	
구토	매우 흔하게	12	0.6
피부 및 피하 조직 장애			
발진 ^h	흔하게	7.8	
소양증	흔하게	6.6	
전신 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 반응 ⁱ	매우 흔하게	30	
발열 ^j	매우 흔하게	23	
<p>등급은 NCI CTCAE v5.0 기반; CRS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반(Lee et. al., 2019) ^a 폐렴에는 COVID-19 폐렴 및 폐렴이 포함 ^b 상기도 감염(Upper respiratory tract infection)에는 후두염(laryngitis), 인두염(pharyngitis), 호흡기 세포 융합 바이러스 감염(respiratory syncytial virus infection), 비염(rhinitis), 리노바이러스 감염(rhinovirus infection) 및 상기도 감염이 포함</p>			

- c 중성구 감소증에는 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 발열성 중성구 감소증이 포함
- d 빈혈에는 빈혈과 혈청 페리틴 감소가 포함
- e 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증이 포함
- f 이상반응 등급은 American Society for Transplant and Cellular Therapy 합의 기준에 기반
- g 임상적 종양 용해 증후군 등급은 Cairo-Bishop 에 기반
- h 발진에는 발진, 홍반성 발진(rash erythematous), 반상-구진 발진(rash maculo-papular) 및 농포성 발진(rash pustular)이 포함
- i 주사 부위 반응에는 주사 부위 멍, 주사 부위 홍반, 주사 부위 비대, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 두드러가 포함
- j 발열에는 발열과 체온 상승이 포함

2) 중요한 이상반응

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약으로 치료받은 환자의 50%(84/167)에서 모든 등급의 CRS 가발생했다. 1 등급의 발생률은 31%(52/167), 2 등급은 17%(28/167), 3 등급은 2.4%(4/167)였다.

가장 최근에 이 약을 투여한 후부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 2 일(범위: 1-11 일)이었다. CRS 는 환자의 98.8%에서 해소되었으며 CRS 의 지속 기간 중앙값은 2 일(범위: 1-27 일)이었다. CRS 의 가장 흔한 징후와 증상은 발열 50%(83/167), 저혈압 16%(26/167) 및 저산소증 9.6%(16/167)이었다. 2 명 보다 많은 환자에서 나타난 CRS 의 다른 징후 및 증상으로는 오한(4.8%), 빈맥(동성 빈맥 포함[7.8%]), 두통(13%) 및 호흡 곤란(7.8%)이었다. 코르티코스테로이드 사용 외에도, 환자의 15%에서 CRS 관리를 위해 토실리주맙이 사용되었다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

이 약으로 치료받은 환자의 6%에서 ICANS 가 발생했으며, 4.2%는 1 등급을, 1.2%는 2 등급을 경험했다. 한 명의 환자(0.6%)는 5 등급(치명적)의 ICANS 사례를 경험했다. 이 약의 치료 시작 시점으로부터 첫

ICANS 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 16.5 일(범위: 8-141 일)이었다. ICANS 는 지지 요법을 받은 환자의 90%(9/10)에서 해소되었다. ICANS 의 해소에 걸리는 시간의 중앙값은 5 일(범위: 1 - 9 일)이었다.

중대한 감염

이 약으로 치료받은 환자의 16%에서 중대한 감염이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 감염은 폐렴 (2.4 %), 패혈증 (2.4 %), COVID-19 (1.8 %), COVID-19 폐렴 (1.8 %), 균혈증(1.2%), 패혈성 쇼크(1.2%), 상기도 감염(1.2%)이었다. 치명적인 중대한 감염은 4 명 (2.4 %)의 환자에서 발생했다.

면역원성

이 약은 항약물항체(anti-product antibodies, ADA)를 유도할 가능성이 있다. 이 약에 대한 항체 발생률은 낮았으며 양성반응인 모든 환자의 역가가 낮았다(0.6%(1/158)에서 ≥ 1). ADA 가 나타난 환자 수가 적기 때문에 ADA 가 안전성에 미치는 영향에 대한 의미 있는 분석은 제한적이다. ('특수 집단에서의 약동학' 항 참조)

실험실 검사수치 이상

EPCORE NHL-1 연구 LBCL 환자의 최소 10%에서 베이스라인 대비 악화된 것으로 보고된 3 또는 4 등급 실험실 검사수치이상은 림프구 수 감소(78%), 중성구 수 감소(31%), 헤모글로빈 감소(13%) 및 혈소판 감소(13%)였다.

4. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약으로 치료 시 감염위험이 증가할 수 있다. 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자에게 치명적인 감염을 포함한 중대한 감염이 관찰됐다. ('이상사례'항 참조)

임상적으로 유의한 활동성 전신 감염이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피한다. 해당하는 경우, 예방적 항균제를 투여한다. ('용법 용량'항 참조) 이 약의 치료 전 및 치료 도중 환자의 감염 징후와 증상을 모니터링하고 국제/국내 표준 치료지침 및 임상 지침에 따라 치료한다.

2) 예방 접종

생백신 및/또는 약독화 생백신을 이 약과 동시에 접종해서는 안 된다. 생백신을 접종한 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

3) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대해 공식적으로 연구된 내용은 없다. 잠재적 ICANS의 가능성으로 인해, 환자들에게 운전, 중장비 혹은 잠재적으로 위험한 기계 조작에 주의를 가하도록(증상이 있을 경우 피하도록) 조언한다.

5. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여

임부

임부에게 이 약을 투여 시, 이 약의 작용 기전에 따라 B 세포 림프구 감소증 및 정상적인 면역 반응의 변화를 포함하여 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 이 약과 같은 IgG1 항체는 태반을 통과하여 태아에게 노출될 수 있다. 태아에게 발생할 수 있는 잠재적 위험에 대해 임부에게 안내한다.

1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다.

수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 또는 이 약의 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있기 때문에, 수유를 통해 이 약이 신생아에게 노출될 수 있다. 모유 수유는 이 약의 치료 기간 및 마지막 투여 후 적어도 4개월 동안 중단해야 한다.

가임 여성 및 남성

1) 가임 여성

이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

2) 피임

가임 여성은 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 생식 능력(남성)



이 약에 대한 생식 능력 연구는 수행되지 않았다. (**‘비임상 정보’항 참조**) 이 약이 남성과 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.’

7. 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

EPCORE NHL-1 의 LBCL 환자에서 65 세 이상 75 세 미만이 48 명(31%), 75 세 이상이 29 명(18%)이었다. 임상적으로 65 세 이상 환자와 더 젊은 성인 환자 간의 유의미한 안전성 및 유효성 차이는 발견되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증에서 중등도의 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장병 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치

과량 투여된 경우, 이상반응의 징후나 증상에 대해 모니터링하고 적절한 지지요법을 실시한다.

12. 적용상의 주의

투약 준비

이 약은 의료인에 의해 준비 및 피하주사로 투여되어야 한다. 이 약의 각 바이알은 1 회 투여로만 사용된다.

이 약은 ‘용법 용량’항에 기재된 투약 일정에 따라 28 일 주기 동안 투약한다.

용액과 용기를 통해 확인이 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 이물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.

용량 준비

무균 방법으로 이 약의 투약을 준비한다. 희석된 용액의 여과(Filtration)는 필요하지 않다.

이 약의 0.16 mg 및 0.8 mg 용량 준비 지침

0.16 mg 기폭용량 (priming dose) 준비 방법 - (두 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비 a) 냉장고에서 이 약 4mg/0.8mL 바이알 1 개를 꺼낸다. b) 바이알의 온도가 실온(20 – 25°C)이 되도록 1 시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. 바이알을 뒤집거나(invert), vortex 하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.
2) 첫 번째 희석하기 a) 적절한 크기의 빈 바이알에 " 희석 A "라고 표시한다. b) 0.8mL 의 이 약을 희석 A 로 표시된 바이알에 옮긴다. c) 4.2mL 의 0.9 % 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A 로 표시된 바이알에 옮긴다. d) 희석 A 바이알을 30 – 45 초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
3) 두 번째 희석하기 a) 적절한 크기의 빈 바이알에 " 희석 B "라고 표시한다. b) 희석 A 바이알의 용액 2 mL 를 희석 B 바이알로 옮긴다. 희석 A 바이알은 더 이상 필요하지 않다. c) 8 mL 의 0.9 % 염화나트륨 멸균주사액을 희석 B 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.16 mg/mL 가 되게 한다. d) 희석 B 바이알을 30 – 45 초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
4) 투여 용량 취하기 a) 희석 B 바이알의 희석된 이 약 1mL 를 주사기로 취한다.
5) 주사기에 표시하기 주사기에 용량(0.16 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

0.8 mg 중간용량 (intermediate dose) 준비 방법 - (한 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

<p>1) 이 약 바이알 준비</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 냉장고에서 이 약 4mg/0.8mL 바이알 1 개를 꺼낸다. b) 바이알의 온도가 실온(20 – 25°C)이 되도록 1 시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. <p>바이알을 뒤집거나(invert), 소용돌이치게(vortex)하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.</p>
<p>2) 희석하기</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 A"라고 표시한다. b) 0.8mL의 이 약을 희석 A 로 표시된 바이알에 옮긴다. c) 4.2mL의 0.9% 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A 로 표시된 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.8 mg/mL 가 되게 한다. d) 희석 A 바이알을 30 – 45 초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
<p>3) 용량 취하기</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 희석 A 바이알의 희석된 이 약 1mL 를 주사기로 취한다.
<p>4) 주사기에 표시하기</p> <p>주사기에 용량(0.8 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.</p>

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

48 mg 정상용량 (full dose) 준비 방법 (희석이 필요하지 않음)

이 약 48mg/0.8mL 바이알은 투여 전 희석이 필요 없는 바로 사용 가능한 용액이다.

<p>1) 이 약 바이알 준비</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 냉장고에서 이 약 48mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다. b) 바이알의 온도가 실온(20 – 25°C)이 되도록 1 시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. <p>바이알을 뒤집거나(invert), vortex 하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.</p>
<p>2) 약물 취하기</p> <p>이 약 0.8 mL 를 주사기로 취한다.</p>
<p>3) 주사기에 표시하기</p> <p>주사기에 용량(48 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.</p>

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

희석 및 준비된 약의 보관

즉시 사용하거나 혹은 이 약의 투여용 용액을 준비한 시점에서부터 빛을 차단하여 최대 24 시간 동안 냉장(2°C - 8°C) 보관한다. 이 24 시간 이내에, 이 약은 투여 용액 준비 시작 시점에서부터 투여까지 실온(20 - 25°C)에서 12 시간 동안 보관할 수 있다. 일광에 대한 노출을 최소화해야 한다. 투여 전에 이 약 용액이 온도가 실온과 동일해질 때까지 기다린다. 사용하지 않은 이 약의 용액이 허용 보관 시간을 초과한 경우 폐기한다.

투여 부위

주사 부위는 하복부 또는 허벅지가 선호된다. 특히 1 주 간격으로 투여하는 주기(1 - 3 주기)에는 주사 부위를 왼쪽에서 오른쪽 혹은 그 반대로 변경하는 것이 권장된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장 보관 및 운송(2°C - 8°C)한다. 기존 상자에 넣어 차광 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 B 세포의 CD20 과 T 세포의 CD3 의 세포 외 특정 항원결정부(epitope)에 결합하는 인간화 이중 특이성 항체(IgG1)이다. CD20 은 대부분의 인간 B 세포 림프종과 백혈병 및 말초 혈액의 B 세포에서 발현되지만 조혈 줄기 세포나 형질 세포에서는 발현되지 않는다. 이 약은 직접적인 면역 작동 기전을 갖지 않으며, 이 약은 CD20 을 발현한 암세포와 CD3 을 발현한 내인성 T 세포에 동시에 작용함으로써 특정 T 세포 활성화 및 T 세포를 매개로 한 CD20 발현 세포 사멸을 유도한다.

이 약의 Fc 영역은 항체 의존성세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 보체 의존성세포 독성 (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) 및 항체 의존성 세포 식세포 작용 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)과 같은 직접적인 면역 작동 기전으로부터 침묵화 된다.

약력학

이 약은 첫 번째 정상용량 (full dose) (48mg) 후 순환 B 세포의 고갈(치료 시작 시 B 세포가 검출 가능한 피험자에서 CD19 B 세포 수 <10 세포/ μ L 로 정의)의 고갈을 유도했고, 이는 환자가 치료를 받는 동안 지속된다. 이 약을 사용한 후속 치료에서 기준선 대비 순환 T 세포의 확장 및 활성화가 유도되었다.

이 약의 피하 투여 후, 선택된 사이토카인(IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 및 IL-10) 순환 수준의 일시적이고 적당한 상승이 발생했으며, 대부분 첫 번째 정상용량 (full dose) (48mg) 투여 후 1 일에서 4 일 사이에 최고 수준으로 발생했다. 순환 수준은 그 이후 정상용량 (full dose) 투여 전에 기준선으로 돌아왔다.

2) 약동학적 정보

이 약의 피하 투여 후 집단 약동학은 1 차 피하 흡수 및 표적 매개 약물 제거를 갖는 2-구획 모델에 의해 설명되었다. 이 약에 대한 중간 및 높은 약동학적 변동성이 관찰되었으며, 이 약의 약동학 파라미터에 대해 25.7% ~ 137.5% 변동 계수(coefficient of variation, CV) 범위의 개인 간 변동성(inter-individual variability, IIV)을 특징으로 했다.

이 약의 권장 피하 주사 용량 48mg 투여 후, 이 약의 주간 투여 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV) C_{max} 는 10.8mcg/mL(41.7%)이고 AUC_{0-7d} 는 68.9 일*mcg/mL(45.1%)이다.

이 약의 2 주 간격 투약 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV) C_{max} 는 7.52mcg/mL(41.1%)이고 AUC_{0-14d} 는 82.6 일*mcg/mL(49.3%)이다.

이 약의 4 주간격 투약 일정 동안 정상 상태(steady state)에서 이 약의 기하 평균(% CV) C_{max} 는 4.76mcg/mL(51.6%)이고 AUC_{0-28d} 는 74.3 일*mcg/mL(69.5%)이다.

흡수

이 약의 정상용량 (full dose) 48mg 을 투여 받은 LBCL 환자에서, 투여 후 3-4 일(T_{max})에 최고 혈장 농도에 도달했다.

분포

기하 평균(% CV) 중심 분포 용적은 모집단 약동학 모델링을 기준으로 8.27L(27.5%)이다.

생체내 변환(Biotransformation)

이 약의 대사 경로에 대한 직접적인 연구는 수행되지 않았다. 다른 단백질 치료제와 마찬가지로, 이 약은 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

배설

이 약은 포화 가능한 표적 매개 제거를 받을 것으로 예상된다. 기하 평균(% CV) 청소율(L/일)는 0.441(27.8%)이다. 이 약의 반감기는 농도 의존적이다. 이 약 정상용량 (full dose) (48mg)의 모집단 약동학 모델 기반 기하 평균 반감기는 투여 빈도에 따라 22 일에서 25 일 사이였다.

약물 상호작용

이 약에 의한 특정 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines) 증가는 CYP450 효소의 활성을 저해할 수 있다. 치료 지수가 좁은 CYP450 기질로 치료 중인 환자에게 이 약물 치료를 시작할 시에는 치료 약물 모니터링을 고려해야 한다.

특수 집단에서의 약동학

체중의 차이를 고려한 후의 연령(20-89 세), 성별, 인종/민족(백인, 아시아인 및 기타), 경증에서 중등도의 신장장애($30\text{mL}/\text{min} \leq \text{CLcr} < 90\text{mL}/\text{min}$), 경증 간장애(총 빌리루빈 $\leq \text{ULN}$ 및 $\text{AST} > \text{ULN}$ 또는 총 빌리루빈이 ULN 의 1-1.5 배 및 any AST)가 이 약의 약동학에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 중증 신장장애 환자 및 말기 신장병 환자($\text{CLcr} < 30\text{mL}/\text{min}$) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 $> \text{ULN}$ 3 배 및 any AST)가 있는 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 중등도 간장애(총 빌리루빈 $> \text{ULN}$ 의 1.5-3 배 및 any AST)에 대한 데이터는 매우 제한적이다. 따라서 이 집단에 대한 이 약의 약동학적 정보는 알려져 있지 않다.

다른 단백질 치료제와 마찬가지로 체중($39\text{-}144\text{kg}$)은 이 약의 약동학에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않지만, 이 영향은 체중 범주($< 65\text{kg}$, $65\text{-}85$, ≥ 85)에 걸쳐 임상적으로 관련이 없다.

1 소아

소아 환자에 대한 약동학은 확립되지 않았다.

2 면역원성

EPCORE 임상시험에서, 이 약 정상용량 (full dose) 48 mg 으로 치료받고 ADA 의 존재가 평가 가능한 환자 158 명 중 4 명의 환자에서 역가 1:320 혹은 그 미만에서 이 약의 항체에 대한 양성 반응이 있었다. (2 명은 2 주기 22 일차, 한 명은 1 주기 22 일차, 1 명은 2 주기 1 일차) 모집단 PK 분석에서, 이 약에 결합하는 항체 생성으로 인한 약동학적 변화 근거는 발견되지 않았다.

3) 임상시험 정보

EPCORE NHL-1

EPCORE NHL-1 연구는 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종(LBCL) 환자를 대상으로 이 약을 단독 요법으로 평가한 공개 임상, 다중 코호트, 다기관, 단일군 연구이며, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)환자를 포함한다. 이 연구는 용량 증량(escalation) 부분 및 확장(expansion) 부분을 포함한다. 이 연구의 확장(expansion) 부분에는 aggressive non-Hodgkin lymphoma (aNHL) 코호트, indolent NHL (iNHL) 코호트 및 mantle-cell lymphoma (MCL) 코호트가 포함되었다. aNHL pivotal 코호트는 DLBCL 환자(N=139, 이 중 12 명의 환자는 MYC, BCL2 및/또는 BCL6 재배열, 즉 DH/TH 를 가진 환자)를 포함한 LBCL 환자(N=157), 고-등급 B-세포 림프종 환자(high-grade B-cell

lymphoma, HGBCL) (N=9), 소포성 림프종 3B 등급 환자(follicular lymphoma, FL) (N=5) 및 원발성 종격동 B 세포 림프종 환자(primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N=4)로 구성되었다.

이 연구는 림프종의 중추신경계 침범이 있는 환자, 동종 조혈모세포이식 또는 고형 장기 이식 환자, 진행 중인 활동성 감염질환이 있는 환자, 알려진 T 세포 면역 장애가 있는 환자, 크레아티닌 청소율이 45mL/min 미만인 환자, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase)가 정상 상한치의 3 배가 넘는 환자 및 심박출 계수가 45% 미만인 환자는 제외했다.

이 약의 유효성은 이 약을 4 주 주기, 즉 28 일 주기로 피하투여한 157 명의 환자에서 평가되었다. 이 약은 다음과 같이 단독요법으로 투여되었다.

- 1 주기: 이 약을 1 일차에 0.16 mg, 8 일차에 0.8 mg, 15 일차 및 22 일차에 48 mg 피하주사
- 2-3 주기: 이 약을 1 일, 8 일, 15 일 및 22 일차에 48 mg 피하주사
- 4-9 주기: 이 약을 1 일차 및 15 일차에 48 mg 피하주사
- 10 주기 및 그 이후: 이 약을 1 일차에 48 mg 피하 주사

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 계속 투여 받았다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 다음과 같았다. 중앙값 연령은 66 세(범위: 22 ~ 83 세)였고, 65 세 미만은 47%, 65 세 이상 75 세 미만은 32%, 75 세 이상은 21%였다. 남성은 61%였으며, 백인은 60%, 아시아인은 19%, 기타 4% 및 보고되지 않은 인종은 17%였다. ECOG 수행 능력 평가 결과는 0(48%), 1(48%) 또는 2(4%)였다. 첫 진단 시의 질병 등급(Ann Arbor Staging 에 따름)은 3 등급(12%), 4 등급(62%)이었으며, 이전 항-림프종 치료 횟수의 중앙값은 3(범위: 2 ~ 11)이었고, 2(30%), 3(34%) 및 4 이상(37%)이었다. 신규 DLBCL 환자는 70%였으며, 무통성 림프종에서 변환된 DLBCL 환자는 29%였다.

Central Lab 의 FISH 분석 결과(Post hoc central lab FISH analysis, N=88, DLBCL 환자의 사용 가능한 diagnostic baseline tumor tissue sections 에 대해 수행), Double-hit/Triple-hit 림프종은 14%였다. 이전 자가 HSCT 를 받은 환자는 19%였다. 이전 치료와 관련하여, 이전 CAR-T 치료를 받은 환자(38%), 원발성 불응성(환자가 항-림프종 1 차 치료제(frontline)에 불응하는 경우 원발성 불응성으로 간주) 질환(59%), 이전 항림프종 요법의 연속 2 개 이상의 치료에 불응성(치료 중 환자의 질환이 진행되거나 또는 치료 완료 후 6 개월내에 질병의 진행을 경험하는 경우 불응성(refractory)으로 간주. 환자가 치료 완료 6 개월 이후에 질병이 재발할 경우 재발성(relapsed)으로 간주)(75%), 전신 항종양 요법의 마지막 치료에 불응성(82%), 항-CD20 요법에 대한 불응성(84%) 및 CAR-T 에 불응성(28%)이었다.

유효성은 독립 평가 위원회(Independent Review Committee, IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정된 전체 반응률(overall response rate, ORR)을 기반으로 확립되었다. 추적 기간의 중앙값은 15.7 개월이었다(범위: 0.3 – 23.5 개월).

표 6. EPCORE NHL-1 연구의 DLBCL 환자에서 유효성 결과

평가변수 ^a IRC 평가	이 약 (N=139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53.3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30.7, 47.5)
PR, n (%)	32 (23)
DOR ^b	
중앙값 (95% CI), 개월	15.5 (9.7, NR)
DOCR ^b	
중앙값(95% CI), 개월	NR (12.0, NR)
TTR, 중앙값(범위), 개월	1.4 (1, 8.4)
CI = 신뢰 구간 (confidence interval); CR = 완전 관해 (complete response); DOR = 반응 지속기간 (duration of response); DOCR = 완전 관해 지속 기간 (duration of complete response); IRC = 독립평가위원회 (independent review committee); ORR = 전체 반응률 (overall response rate); PR = 부분 관해 (partial response); TTR = 반응이 나타나기까지의 시간(time to response) ^a 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정됨 ^b 최초 Lugano 에 따른 PD 또는 LYRIC 에 따른 IR 이었다가 이후 PR/CR 이 된 환자들을 포함	

완전 관해(CR)의 중앙값은 2.6 개월이었다. (범위: 1.2 – 10.2 개월)

최선의 결과가 부분 관해(partial response, PR)였던 환자에 비해, 완전 관해를 달성한 환자에서의 반응 지속 기간이 더 길었다(표 6).

이 약에 대한 객관적 반응률과 완전 관해는 연령, 이전 치료제 개수 또는 반응 및 이전 CAR-T 경험과 같은 하위 그룹에서 일관되었다.

이전에 CAR-T 치료를 받은 환자(n=61)군 분석에서 ORR 은 53%(95% CI: 39, 67)였고 CR 비율은 34%(95% CI: 22, 48)였다. 이들 환자는 반응 지속 기간 중앙값에 도달하지 않았다. (95% CI: 5.4, NR)이었고, 무진행 생존 기간 중앙값은 2.7 개월(95% CI: 1.4, 11)이었다.

이전 CAR-T 치료 경험이 없는 환자(n=88)군 분석에서 ORR 은 67%(95% CI: 56, 77)이고 CR 비율은 42%(95% CI: 31, 53)였다. 이들 환자의 반응 지속 기간 중앙값은 15.5 개월(95% CI: 6.6, NR)이었으며 무진행 생존 기간 중앙값은 5.5 개월이었다(95% CI: 3.7, 16.7).

항-림프종 요법에 원발성 불응성인 환자(n=82)군 분석에서 ORR 은 54%(95% CI: 42, 65)이고 CR 비율은 30%(95% CI: 21, 42)였다.

전체 생존 기간(overall survival, OS)은 18.5 개월이었다. (95% CI: 11.7, NR)

4) 비임상 정보

발암성

이 약의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

유전독성

이 약의 변이원성 연구는 수행되지 않았다.

수태능 장애

이 약의 동물 생식 능력 연구는 수행되지 않았지만, 이 약은 5 주 기간의 정맥 일반 독성 연구의 최대 1mg/kg/주의 용량에서 수컷 또는 암컷 원숭이(cynomolgus monkeys)의 생식 기관에 독성학적 변화를 일으키지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

일반적으로 이 약의 약리학적 작용 기전과 일치하는 효과가 원숭이(cynomolgus monkeys)에서 관찰되었다. 이러한 결과에는 용량 관련 임상 부작용 징후(구토, 활동 감소 및 사망률[높은 용량에서] 포함) 및 사이토카인 방출, 가역적 혈액학적 변화, 말초 혈액의 가역적 B 세포 고갈 및 이차 림프 조직에서의 가역적 림프 세포형 감소가 포함되었다.

[포장단위]

엠킨리주 4mg/0.8mL(엠킨리타말,유전자재조합): 1 바이알/상자(바이알(5mg/mL)(과량충전 포함))

엠킨리주 48mg/0.8mL(엠킨리타말,유전자재조합): 1 바이알/상자(바이알(60mg/mL)(과량충전 포함))

[저장방법]

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8°C) 보관

[사용기간]

제조일로부터 24 개월

[수입자]

한국애브비(주)

서울특별시 강남구 영동대로 421, 6 층

전화: 02-3429-9300, www.abbvie.co.kr



본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.abbvie.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

개정년월일: 2024년 6월 20일