

폴라이비주 (폴라투주맙베도틴)



전문약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 바이알(448.5 mg) 중

유효성분: 폴라투주맙 베도틴 (별규).....140mg

첨가제(안정화제): 백당..... 288mg

기타 첨가제: 수산화나트륨, 숙신산, 폴리소르베이트 20

성상

백색 내지 회백색의 동결건조물이 충전된 무색 바이알의 주사제로서 조제된 용액은 무색 내지 미갈색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띤 액상

효능·효과:

- 이전에 치료받은 적이 없는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손/프레드니솔론(R-CHP)과 병용투여
- 조혈모세포이식이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 벤다무스틴 및 리톡시맙과의 병용요법

용법·용량

미만성 거대 B 세포 림프종

- 이전에 치료받은 적이 없는 환자:

이 약은 1.8mg/kg의 용량을 6 주기 동안 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손/프레드니솔론(R-CHP)과 병용하여 21 일 간격으로 정맥 내 투여한다. 이 약과 리톡시맙, 시클로포스파미드 및 독소루비신은 제 1 일에 프레드니손/프레드니솔론 투여 후 순서와 무관하게 투여할 수 있다. 프레드니손/프레드니솔론은 각 주기의 제 1-5 일에 투여한다. 7 주기 및 8 주기는 리톡시맙 단독요법으로 구성된다.

- 재발성 또는 불응성 환자:

이 약은 1.8 mg/kg의 용량을 6 주기 동안 벤다무스틴 및 리톡시맙과 병용하여 21 일 간격으로 정맥 내 투여한다. 이 약과 벤다무스틴 및 리톡시맙은 각 주기의 제 1 일에 순서와 무관하게 투여할 수 있다. 이 약을 리톡시맙과 함께 투여 할 때 벤다무스틴의 권장 용량은 제 1 일 및 제 2 일에 90 mg/m²/day 이다.

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성 또는 불응성 환자:

전투여가 이루어지지 않았다면 이 약 투여 전에 항히스타민제 및 해열제를 전투여한다. 이 약의 최초 용량은 90 분 동안 정맥 내 투여해야 한다. 최초 용량 투여 도중 및 최초 용량 투여 완료 후 적어도 90 분 이상 동안 주입 관련 반응에 대해 환자 모니터링을 해야 한다. 이전 주입 시 내약성이 양호하였다면 이후 이 약은 30 분 동안 투여할 수 있으며 투여 도중과 투여 완료 후 30 분 이상 환자 모니터링을 해야 한다. 계획된 이 약의 투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며 투여 간격이 21 일이 되도록 투여 일정을 조정해야 한다.

용량 조정

환자에게 주입 관련 반응이 발생하는 경우 이 약의 주입 속도를 늦추거나 주입을 중단한다. 환자가 생명을 위협하는 반응을 경험한다면 이 약의 투여를 즉시 영구적으로 중단한다.

이 약의 용량은 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자와 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 다르게 조정한다(표 1 및 표 2 참조).

말초신경병증 관리를 위한 용량 조정은 표 1 을 참조한다.

표 1. 말초신경병증에 대한 이 약의 용량 조정

적응증	모든 주기의 제 1 일 시점의 중증도	용량 조정
이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL	2 등급 ^a	<p>감각 신경 병증:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg 로 감량한다. • 2 등급이 향후 주기의 제 1 일 시점에서 지속되거나 재발하는 경우, 이 약의 용량을 1.0 mg/kg 로 감량한다. • 이미 1.0 mg/kg 이고 향후 주기의 제 1 일 시점에서 2 등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. <p>운동 신경 병증:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg 로 하여 다음 주기에서 투여를 재시작한다. • 이미 1.4mg/kg 이고 향후 주기의 제 1 일 시점에서 2 등급이 발생하는 경우, ≤ 1 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 용량을 1.0 mg/kg 로 하여 투여를 재시작한다. • 이미 1.0mg/kg 이고 향후 주기의 제 1 일 시점에서 2 등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. <p>감각 및 운동 신경 병증이 동시에 발생하면, 위의 가장 엄격한 용량 조정 지침을 따른다.</p>
	3 등급 ^a	<p>감각 신경 병증:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg 로 감량한다. • 이미 1.4 mg/kg 인 경우, 이 약의 용량을 1.0mg/kg 로 감량한다. 이미 1.0 mg/kg 인 경우, 이 약의 투여를 중단한다. <p>운동 신경 병증:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg 로 하여 다음 주기에서 투여를 재시작한다. • 이미 1.4 mg/kg 이고 2-3 등급이 발생하는 경우, ≤ 1 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 용량을 1.0 mg/kg 로 하여 투여를 재시작한다.

재발성 또는 불응성 DLBCL		• 이미 1.0 mg/kg 이고 2~3 등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 감각 및 운동 신경 병증이 동시에 발생하면, 위의 가장 엄격한 용량 조정 지침을 따른다.
	4 등급	이 약의 투여를 중단한다.
	2~3 등급	≤ 1 등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 제 14 일 또는 그 전에 ≤ 1 등급으로 회복되는 경우, 이 약의 용량을 1.4 mg/kg 으로 영구적으로 감량하여 투여를 재시작한다. 이전에 용량을 1.4 mg/kg 으로 감량하였다면 이 약의 투여를 중단한다. 제 14 일 또는 그 전에 ≤ 1 등급으로 회복되지 않는다면 이 약의 투여를 중단한다.
	4 등급	이 약의 투여를 중단한다.

*R-CHP 는 계속 투여할 수 있다.

골수억제 관리를 위한 용량 조정은 표 2 를 참조한다.

표 2. 골수억제에 대한 이 약, 화학요법 및 리튬시삽 용량 조정

적응증	모든 주기의 제 1 일 시점의 중증도	용량 조정
이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL	3~4 등급 호중구감소증	ANC*가 > 1000/μL 로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제 7 일 또는 그 전에 ANC 가 > 1000/μL 로 회복되면, 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제 7 일 이후에 ANC 가 > 1000/μL 로 회복된 경우: 모든 투여를 재개한다; 25~50% 까지 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량 감량을 고려한다. 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 이미 25%까지 감량한 경우, 하나 또는 두 제제 모두를 50%로 감량하는 것을 고려한다.
	3~4 등급 혈소판감소증	혈소판이 > 75,000/μL 로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제 7 일 또는 그 전에 혈소판이 75,000/μL 로 회복되면 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제 7 일 이후에 혈소판이 > 75,000/μL 로 회복되는 경우: 모든 투여를 재개한다; 25~50% 까지 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량 감량을 고려한다. 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 이미 25%까지 감량한 경우, 하나 또는 두 제제 모두를 50%로 감량하는 것을 고려한다.
재발성 또는 불응성 DLBCL	3~4 등급 호중구감소증 ^a	ANC 가 > 1000 μL 로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제 7 일 또는 그 전에 ANC 가 > 1000 μL 로 회복되면, 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제 7 일 이후에 ANC 가 > 1000 μL 로 회복된 경우: 벤다무스틴 용량을 90 mg/m ² 에서 70 mg/m ² 로 또는 70 mg/m ² 에서 50 mg/m ² 로 감량하고 모든 투여를 재시작한다. 벤다무스틴 용량이 이미 50 mg/m ² 로 감량된 경우에는 모든 투여를 중단한다.
	3~4 등급 혈소판감소증 ^a	혈소판이 > 75,000 μL 로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제 7 일 또는 그 전에 혈소판이 75,000μL 로 회복되면 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제 7 일 이후에 혈소판이 > 75,000μL 로 회복되는 경우: 벤다무스틴 용량을 90 mg/m ² 에서 70 mg/m ² 로 또는 70 mg/m ² 에서 50 mg/m ² 로 감량하고 모든 투여를 재시작한다. 벤다무스틴 용량이 이미 50 mg/m ² 로 감량된 경우에는 모든 투여를 중단한다.

^a 주 원인이 림프종 때문이라면 벤다무스틴 용량을 감량할 필요가 없을 수 있다.

*ANC: 절대 호중구 수

주입 관련 반응에 대한 용량 조정은 표 3 를 참조한다.

표 3. 주입관련 반응에 대한 이 약의 용량 조정

모든 주기의 제 1 일 시점의 중증도	용량 조정
1~3 등급	이 약의 주입을 일시 중단하고 지지요법을 시작한다. 3 등급 천명, 기관지 경련 또는 전신성 두드러기가 처음 발생하는 경우 이 약을 영구 중단한다. 2 등급 천명 또는 두드러기가 재발한 경우 또는 3 등급의 증상이 재발한 경우 이 약을 영구 중단한다. 증상이 완전히 해소된 경우, 일시 중단 하기 전 도달한 주입 속도의 50%로 주입을 재개할 수 있다. 주입 관련 반응이 없다면, 매 30 분 마다 시간당 50mg 씩 증가시키며 주입 속도를 올릴 수 있다. 다음 주기에서 이 약을 90 분에 걸쳐 주입한다. 주입 관련 반응이 발생하지 않는다면 30 분에 걸쳐 후속 주입을 투여할 수 있다. 매 주기에 전처치를 투여한다.
4 등급	이 약의 주입을 즉시 중단하고 지지요법을 투여한다. 이 약을 영구 중단한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수억제

중대한 그리고 중증 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증이 이 약을 투여 받은 환자에서 투여 제 1 주기 초기부터 보고된 바 있다 (3.이상반응 항 참조). 예방적 G-CSF 투여를 고려해야 한다. 이 약 투여 시 3~4 등급 혈소판감소증 또는 빈혈이 발생할 수 있다(3.이상반응

항 참조). 이 약의 투여 전에 전혈구수를 모니터링해야 한다. 3~4 등급 호중구감소증 또는 혈소판감소증 환자에게는 보다 빈번한 실험실 수치 모니터링 및 이 약의 투여 연기 또는 중단을 고려해야 한다.

2) 말초신경병증

말초신경병증이 이 약을 투여받은 환자에서 투여 제 1 주기부터 보고된 바 있으며 순차적 투여에서 그 위험이 증가하였다 (3.이상반응 항 참조). 기존에 말초신경병증이 있는 환자는 상태 악화를 경험할 수 있다. 이 약 투여에서 보고된 말초신경병증은 주로 감각 말초신경병증이지만 운동 및 감각 운동 말초신경병증도 보고된 바 있다. 감각저하, 지각과민, 지각이상, 감각장애, 신경병성 통증, 작열감, 약화 또는 보행 장애 등의 말초신경병증 증상에 대해 환자 모니터링을 해야한다. 말초신경병증이 새로 발생하거나 악화된 환자는 이 약 투여를 연기하거나 용량을 감소하거나 투여를 중단할 수 있다.

3) 감염

폐렴(*pneumocystis jirovecii* 및 기타 진균성 폐렴 등), 박테리아혈증, 패혈증, 헤르페스 감염 및 거대세포바이러스 감염 등 기회감염을 포함한 중대하거나 생명에 위협적이거나 치명적인 감염이 이 약 투여 환자에서 보고된 바 있다(3.이상반응 항 참조). 이 약 치료 중 박테리아성, 진균성 또는 바이러스성 감염의 징후에 대해 환자를 면밀하게 모니터링하여야 한다. 항감염 예방요법을 고려해야 한다. 중대한 감염이 발생한 환자는 이 약 및 모든 병용 화학요법을 중단해야 한다.

4) 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)

이 약 투여 시 PML 이 보고된 바 있다(3.약물이상반응 항 참조). PML 을 암시하는 신경적, 인지적 또는 행동적 변화 발생이나 악화에 대해 환자를 면밀하게 모니터링하여야 한다. PML 이 의심된다면 이 약 및 모든 병용 화학요법을 보류해야 하며 진단이 확인되면 영구 중단해야 한다.

5) 중앙 용해 증후군

중앙 부압이 높고 중앙이 빠르게 증식되는 환자는 중앙 용해 증후군 발생 위험이 높을 수 있다. 이 약 투여 전에 가이드라인에 따른 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 투여 중 중앙 용해 증후군에 대해 환자를 면밀하게 모니터링하여야 한다.

6) 배태아 독성

작용 기전 및 비임상 시험 결과에 기초하여 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다(6.임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여). 임부에게 태아에 대한 위험을 설명하여야 한다. 가임 여성은 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 9 개월 이상 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 가임 여성을 파트너로 둔 남성 환자는 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 6 개월 이상 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

7) 간독성

아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승을 포함한 간세포 손상과 일치하는 간독성의 중대한 증례가 이 약 투여 환자에서 발생한 바 있다. 기존에 간 질환을 가지고 있거나, 기저 간효소 수치가 높거나 약물 병용 시 간 손상 위험이 증가할 수 있다. 간효소 및 빌리루빈 수치를 모니터링해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 시험 GO39942 (POLARIX)의 435 명의 환자 및 시험 GO29365 의 151 명의 환자에서 평가했다. 이 항에 설명된 약물이상반응은 다음을 기반으로 확인되었다:

- 이 약과 R-CHP(435 명) 또는 R-CHOP(438 명)을 투여 받은 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자를 대상으로 진행한 주요 임상시험 POLARIX (GO39942)에서, 투여 및 추적관찰 중에 약물이상반응이 확인되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 91.7%의 환자가 6 주기 동안 이 약을 투여 받았으며, R-CHOP 병용요법군에서 88.5%의 환자가 6 주기 동안 빈크리스틴을 투여 받았다. 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 에서 R-CHP 과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된($\geq 30\%$) 약물이상반응(모든 등급)은 말초신경병증, 오심, 호중구감소증 및 설사였다. 중대한 이상 사례는 이 약과 R-CHP 병용 투여 환자의 24.1%에서 보고되었으며 5% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 다음을 포함한다: 발열성 호중구감소증(10.6%) 및 폐렴(5.3%). 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 에서 R-CHP 과 병용하여 이 약을 투여받은 환자 중 1% 이상에서 투여 요법 중단을 야기한 약물이상반응은 폐렴(1.1%)이었다.
- 이전 치료 경험이 있는 미만성 거대 B 세포 림프종 환자(151 명)를 대상으로 진행한 주요 임상시험 GO29365 에서, 투여 및 추적관찰 중에 약물이상반응이 확인되었다. 임상시험에는 도입기 환자(6 명), 벤다무스틴 및 리툽시마프와 병용하여 이 약을 투여받은 무작위 배정 환자(39 명), 확장 코호트 환자(106 명), 벤다무스틴 및 리툽시마프를 투여받은 무작위 배정 환자(39 명)가 포함되었다. 이 약 투여군 환자는 중앙값 5 주기 동안 투여를 받았으며 대조군에 무작위 배정된 환자는 중앙값 3 주기 동안 투여를 받았다. 이전에 치료받은 적이 있는 DLBCL 에서 벤다무스틴 및 리툽시마프와 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된($\geq 30\%$) 약물이상반응(모든 등급)은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 설사, 오심 및 말초신경병증이었다. 중대한 이상사례는 이 약과 벤다무스틴, 리툽시마프 병용 투여 환자의 55.6%에서 보고되었으며 5% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 다음을 포함한다: 발열성 호중구감소증(9.3%), 발열(7.9%), 폐렴(6.6%), 패혈증(6.6%). 5% 초과 환자에서 투여 요법 중단을 야기한 약물이상반응은 혈소판감소증(6.0%)이었다.

2) 임상시험의 약물이상반응에 대한 요약 표

이 약으로 치료받은 586 명의 환자에 대한 약물이상반응은 표 4 에 기재되어 있다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되고 다음의 규칙에 따라 빈도를 결정하였다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 및 매우 드물게 ($< 1/10,000$). 각각의 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타낸다.

표 4. 임상시험에서 이 약을 투여한 후 발생한 약물이상반응 요약

빈도	약물이상반응
감염 및 감염증	
매우 흔하게	폐렴 ^a , 상기도 감염
흔하게	패혈증 ^a , 헤르페스 바이러스 감염 ^a , 거대세포 바이러스 감염, 요로감염 ^c
혈액 및 림프계 장애	
매우 흔하게	발열성 호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 백혈구감소증
흔하게	림프구감소증, 범혈구감소증
대사 및 영양 장애	

매우 흔하게	저칼륨혈증, 식욕 부진
흔하게	저칼슘혈증, 저알부민혈증
신경계 장애	
매우 흔하게	말초신경병증
흔하게	어지러움
눈 장애	
흔하지 않게	시야 흐림 ^b
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
매우 흔하게	기침
흔하게	폐염증, 호흡곤란 ^c
위장 장애	
매우 흔하게	설사, 오심, 변비, 구토, 점막염 ^c , 복통
피부 및 피하 조직 장애	
매우 흔하게	탈모 ^c
흔하게	소양증, 피부 감염 ^c , 발진 ^c , 건성 피부 ^c
근골격계 장애	
흔하게	관절통, 근육통 ^c
전신 장애 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게	발열, 피로, 무력증
흔하게	말초 부종 ^c , 오한
검사	
매우 흔하게	체중 감소
흔하게	아미노전이 효소 상승, 지질 분해 효소 증가 ^b , 저인산혈증
상해, 종독 및 절차상 합병증	
매우 흔하게	주입 관련 반응

a 치명적인 결과와 관련된 약물이상반응

b 재발성 또는 불응성 DLBCL에서만 관찰된 약물이상반응

c 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL에서만 관찰된 약물이상반응

나열된 약물이상반응은 각주로 표시한 경우를 제외하고 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 과 재발성 또는 불응성 DLBCL 모두에서 관찰되었다. 드물게 및 매우 드물게 발생한 약물이상반응: 없음

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

① 골수억제

이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 0.5%가 호중구감소증으로 인해 치료를 중단한 반면 R-CHOP 병용요법군에서 치료를 중단한 환자는 없었다. 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 0.2%가 혈소판감소증으로 인해 치료를 중단하였고 R-CHOP 병용요법군에서 치료를 중단한 환자는 없었다. 두 군에서 빈혈로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법 환자의 4.0%가 호중구감소증으로 인해 이 약을 중단한 반면 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서는 환자의 2.6%가 호중구감소증으로 인해 요법을 중단하였다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군 환자의 7.9% 및 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군 환자의 5.1%가 혈소판감소증으로 치료를 중단하였다. 두 군에서 빈혈로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

② 말초신경병증 (PN)

이 약과 R-CHP 병용요법 환자에서 1, 2 등급 및 3 등급의 PN 사례가 각각 39.1%, 12.2% 및 1.6%로 보고되었다. R-CHOP 병용요법 환자에서는 1, 2 등급 및 3 등급의 PN 사례가 각각 37.2%, 15.5% 및 1.1%로 보고되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군 및 R-CHOP 병용요법군에서 보고된 4-5 등급 PN 은 없었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 0.7%의 환자가 PN 으로 인해 치료를 중단한 반면 R-CHOP 병용요법군에서는 2.3%가 PN 으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 4.6%의 환자가 PN 으로 인해 투여 용량을 감량한 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 8.2%였다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 PN 이 최초 발생할 때까지의 기간 중앙값은 2.27 개월인 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 1.87 개월이었다. PN 환자의 57.8%에서 임상 마감일 기준으로 이상사례 해결을 보고한 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 66.9%가 보고되었다. 말초신경병증 해결까지의 시간 중앙값은 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 4.04 개월인 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 4.6 개월이었다.

이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자에서 1 등급 및 2 등급 PN 사례가 각각 15.9% 및 12.6% 보고되었다. 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서는 1 등급 및 2 등급 PN 사례가 각각 2.6% 및 5.1% 환자에서 보고되었다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 1 건의 3 등급 PN 사례가 보고되었고, 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 보고된 3 등급 PN 은 없었다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군 또는 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 보고된 4~5 등급 PN 사례는 없었다. 2.6%의 환자가 PN 으로 인해 이 약 투여를 중단하였고, 2.0%의 환자가 PN 으로 인해 투여 용량을 감량하였다. 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 PN 으로 인해 요법을 중단하거나 용량을 감량한 환자는 없었다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 PN 의 최초 발생 기간 중앙값은 1.6 개월이었고, PN 보고 환자의 39.1% 에서 이상사례 해결이 보고되었다.

③ 감염

폐렴 및 기타 유형의 감염을 포함한 감염 사례는 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 49.7% 및 R-CHOP 병용요법 환자의 42.7%에서 보고되었다. 3-4 등급 감염이 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 14.0%에서 발생하였고, R-CHOP 병용요법 환자의 11.2%에서 발생하였다. 이 약과 R-CHP 병용요법 환자에서 중대한 감염이 14.0%, 치명적 감염이 1.1%로 보고되었다. R-CHOP 병용요법 환자에서 중대한 감염이 10.3%, 치명적 감염이 1.4%로 보고되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 7 명(1.6%)의 환자가 감염으로 치료를 중단하였고, R-CHOP 병용요법군에서는 10 명(2.3%)이었다.

폐렴 및 기타 유형의 감염을 포함한 감염 사례는 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 48.3% 및 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 51.3%에서 보고되었다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자에서 중대한 감염이 환자의 27.2%에서 보고되었고, 치명적 감염이 환자의 6.6%에서 보고되었다. 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자에서는 중대한 감염이 30.8%, 치명적 감염이 10.3%로 보고되었다. 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서 4 명의 환자(2.6%)가, 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법군에서는 2 명의 환자(5.1%)가 감염으로 인해 치료를 중단하였다.

④ 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)

이 약과 R-CHP 병용요법군과 R-CHOP 병용요법군에서 PML 사례가 보고되지 않았다.

치명적인 PML 1 레가 이 약과 벤다무스틴 및 오비누투주맙을 병용 투여받은 환자에서 발생하였다. 이 환자는 항-CD20 항체를 포함한 세 차수의 이전 치료를 받았었다(1.경고 참조).

⑤ 간독성

간독성은 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 10.6% 및 R-CHOP 병용요법 환자의 7.3%에서 보고되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서, 대부분의 사례는 1-2 등급(8.7%)이었고; 환자의 1.8%에서 3 등급이 보고되었다. 4 등급 또는 5 등급은 없었다. 중대한 간독성 사례의 환자는 1 명(0.2%)이었고 가역적이었다.

다른 시험에서 증대한 간독성 사례 2 건(간세포 손상 및 간지방증)이 보고되었으며 가역적이었다(1.경고 참조).

⑥ 위장관 독성

위장관 독성 사례는 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 76.1%에서 보고된 반면, R-CHOP 병용요법군의 71.9%에서 보고되었다. 대부분의 사례는 1~2 등급이었고, 3 등급 이상은 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 9.7% 및 R-CHOP 을 병용한 환자의 8.2%에서 보고되었다. 가장 흔한 위장관 독성 사례는 오심 및 설사였다.

위장관 독성 사례는 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 72.8% 및 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 66.7%에서 보고되었다. 대부분의 사례는 1~2 등급이었으며, 3~4 등급은 이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 16.5% 및 벤다무스틴, 리톡시맙을 병용한 환자의 12.9%에서 보고되었다. 가장 흔한 위장관 독성 사례는 설사 및 오심이었다.

4) 면역원성

모든 치료 단계결과 같이 이 약을 투여 받은 환자는 면역 반응에 대한 잠재성이 있다. 시험 GO39442(POLARIX) 및 GO29365 에서 각각 환자의 1.4%(6/427) 및 5.2%(12/233)가 이 약에 대한 항체에 양성 검사 결과를 보였고, 그 중 중화 항체에 대해 양성은 없었다. 항-약물 항체 양성 환자 수가 제한적이기 때문에 면역원성이 유효성 또는 안전성에 미치는 잠재적 영향에 대해서는 결론을 내릴 수 없다.

면역원성 분석 결과는 분석 민감성 및 특이성, 분석 방법, 검체 처리, 검체 수집 시점, 병용 약물 및 기저 질병 등의 몇몇 요인에 크게 의존적이다. 이러한 이유로, 다른 품목과 이 약의 항체 발생빈도의 비교는 잘못 판단될 소지가 있다.

4. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다.

주입 관련 반응, 말초 신경병증, 피로 및 어지러움이 이 약 투여 중 발생할 수 있다. (1.경고 및 3.약물이상반응 참조)

2) 약물 남용과 의존성

이 약은 약물 남용과 의존성의 가능성이 없다.

5. 상호작용

사람을 대상으로 이 약의 임상적 약물-약물 상호작용 특정 연구가 수행된 바 없다.

1) CYP3A 억제제, 유도제 및 기질인 병용 약물과의 약물 상호작용

이 약에서 방출된 MMAE 의 생리적-기반 약동학(PBPK) 모델 시뮬레이션에 기초하여 강력한 CYP3A 억제제(예: 케토코나졸)는 미접합 MMAE 의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 48% 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A 억제제를 병용하는 환자에서 독성 징후를 보다 면밀하게 모니터링해야 한다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 리팜핀)는 미접합 MMAE 의 AUC 를 49% 낮출 수 있다. 미접합 MMAE 는 CYP3A 기질인 병용 약물(예: 미다졸람)의 AUC 를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

2) 이 약과 병용한 리톡시맙, 벤다무스틴, 시클로포스파이드 및 독소루비신의 약물 상호작용

리톡시맙, 벤다무스틴, 시클로포스파이드 및 독소루비신의 약동학은 이 약의 동시 투여로 영향을 받지 않는다. 집단 약동학 분석에 기초하여 병용 약물인 리톡시맙은 항체 접합 MMAE(acMMAE) 혈장 AUC 를 24% 증가시켰고, 미접합 MMAE 혈장 AUC 를 37% 감소시켰다. 이 약과 R-CHP 병용에 대한 acMMAE 의 혈장 AUC 및 미접합 MMAE 는 이 약의 다른 연구들과 일치한다. 이에 따른 용량 조정은 필요하지 않다. 벤다무스틴은 acMMAE 및 미접합 MMAE 혈장 AUC 에 영향을 미치지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하지 않는다면 임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 동물 시험과 이 약물의 작용 기전에 기초할 때 이 약은 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 동물 시험에서 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)는 유전독성 및 배태아 독성을 야기하였다.(전문가용 사용상의 주의사항 중 4. 독성시험 정보 참조)

진통 및 분만 중 이 약의 안전한 사용에 대해서는 확립되어 있지 않다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 배출되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유 생성 또는 모유 내 존재에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행된 바 없다. 많은 약물이 모유로 배출되고 이 약으로 인해 수유아에게 증대한 이상반응이 발생할 수 있는 위험성이 있기 때문에 여성은 이 약 투여 중과 마지막 투여 후 적어도 3 개월 동안 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

동물 시험에 기초하여 이 약은 남성 생식 기능과 수태능을 저해할 수 있다.

4) 가임/피임

① 여성

가임 여성은 이 약 투여 중과 마지막 투여 후 9 개월 이상 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

② 남성

가임 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약 투여 중과 마지막 투여 후 6 개월 이상 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

만 18 세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

이전에 치료받은 적이 없거나 이전에 치료받은 적이 있는 DLBCL 환자에서, 만 65 세 이상 환자와 미만 환자 간 안전성 또는 유효성의 전반적 차이가 관찰되지 않았다.

9. 신장에 환자에 대한 투여

CrCL < 30 mL/min 인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 공식적으로 연구된 바 없다.

10. 간장에 환자에 대한 투여

AST > 2.5 × ULN, ALT > 2.5 × ULN 또는 총 빌리루빈 > 1.5 × ULN 인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 공식적으로 연구된 바 없고 이러한 환자들은 MMAE 에 대한 노출이 증가할 가능성이 있다. 중등도 또는 중증 간장애 환자(총 빌리루빈 > 1.5 × ULN)는 이 약의 투여를 피해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량투여 경험은 없다. 현재까지 연구된 최고 용량은 정맥 주입으로 투여한 2.4 mg/kg 이다. 과량투여를 경험한 환자는 즉시 주입을 중단하고 면밀하게 모니터링한다.

12. 적응상의 주의

1) 이 약은 의료전문가가 투여 전에 멸균 주사용수를 사용해 조제하고 0.9% 생리식염주사액, 0.45% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액이 들어있는 정맥주입용백에 희석 한다.

2) 이 약 조제 및 희석 시 무균 기법을 사용한다. 함유제 조제에 적절한 절차를 사용해야 한다.

3) 조제된 의약품에는 보존제가 들어있지 않으며 1 회용으로 사용해야 한다. 사용하지 않은 약물은 폐기한다.

4) 희석된 약액 투여에는 무균, 비발열성, 저단백질 결합 인라인 또는 애드온 필터(0.2 또는 0.22 μm 의 기공 크기) 및 카테터가 장착된 전용 주입 라인을 사용해야 한다.

5) 용액 조제

① 멸균 주사기를 사용해 멸균 주사용수 7.2 mL 를 이 약 140 mg 바이알에 천천히 주입하여 이 약 20 mg/mL 이 들어있는 단회 투여 용액을 생성한다. 용액이 동결건조 케이프에 바로 닿지 않고 바이알 벽을 따라 흐르도록 한다.

② 완전히 녹을 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 이 때 흔들지 않는다.

③ 조제된 용액에서 변색 및 미립자를 검사한다. 조제된 용액은 무색 내지 미갈색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 조제된 용액이 변색되어 있거나 혼탁하거나 눈에 보이는 입자가 들어있다면 사용하지 않는다.

④ 미생물학적 관점에서 조제된 용액은 즉시 사용해야 한다. 조제된 용액의 안정성은 2°C~8°C 에서 최대 72 시간, 실온(9°C~25°C)에서 최대 12 시간까지 확인되었다.

6) 희석액 조제

① 이 약은 0.9% 생리식염주사액, 0.45% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 최소 용적 50 mL 의 정맥주입용백에 최종 농도 0.72~2.7 mg/mL 로 희석해야 한다.

② 필요한 용량에 따라 20 mg/mL 조제 용액의 필요한 양을 결정한다.

용량 =	이 약 용량(1.8 또는 1.4 mg/kg) X 환자 체중(kg)
	조제된 바이알 농도(20 mg/mL)

③ 멸균 주사기를 사용해 바이알에서 조제 용액을 필요한 양만큼 빼내어 정맥주입용백에 희석한다. 바이알에 남아있는 미사용 약물은 폐기한다.

④ 정맥주입용백을 천천히 뒤집으며 부드럽게 섞는다. 이 때 흔들지 않는다.

⑤ 정맥주입용백에 미립자 유무를 확인하고 미립자가 있다면 폐기한다.

⑥ 미생물학적 관점에서 조제된 주입 용액은 즉시 사용해야 한다. 조제된 주입 용액의 허용 가능한 안정성이 아래 표에 제시된 기간 동안 입증되었다.

보관 기간이 이를 초과한다면 폐기한다. 이 약을 얼리거나 직사광선에 노출시키지 않는다.

표 5. 조제된 주입 용액의 허용 가능한 안정성이 입증된 기간

주입 용액 조제에 사용되는 희석액	주입 용액 보관 조건 ¹
0.9% 생리식염주사액	2°C~8°C 에서 최대 72 시간 또는 실온(9°C~25°C)에서 최대 4 시간
0.45% 생리식염주사액	2°C~8°C 에서 최대 36 시간 또는 실온(9°C~25°C)에서 최대 4 시간
5% 포도당주사액	2°C~8°C 에서 최대 60 시간 또는 실온(9°C~25°C)에서 최대 8 시간

¹ 의약품의 안정성을 보장하기 위해 명시된 보관 기간을 초과하지 않는다.

⑦ 약액이 흔들리면 응집을 일으킬 수 있기 때문에 조제된 주입 용액의 운송을 피한다. 조제된 주입 용액을 운송하는 경우, 주입백에서 공기를 제거하고 운송 시간을 9°C~25°C 에서 30 분 또는 2°C~ 8°C 에서 24 시간으로 제한한다. 공기가 제거된 경우, 주입 중 정확한 용량의 투여를 보장하기 위해 통기성 스파이크가 있는 주입 세트가 필요하다.

7) 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 동일한 주입 라인을 통해 투여하지 않는다.

8) 이 약과 염화폴리비닐(PVC), 또는 폴리에틸렌(PE) 및 폴리프로필렌(PP) 같은 폴리올레핀(PO)인 성분이 포함된 정맥주입용백 간에 비호환성은 관찰된 바 없다. 또한 의약품 접촉 물질이 염화폴리비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌(ABS), 폴리카보네이트(PC), 폴리에테르유레테인(PEU), 불소화 에틸렌 프로필렌(FEP) 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)이고 필터막이 폴리에테르 설폰(PES) 또는 폴리설폰(PSU)으로 만들어진 주입 세트 또는 주입 에이즈에서 관찰된 비호환성은 없었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 미개봉 바이알은 2°C~8°C 에서 보관한다.

2) 바이알은 제공된 상자에 넣어 직사광선을 피해 보관한다.

3) 냉동하거나 흔들지 않는다.

4) 조제 용액 및 주입 용액은 냉동시키거나 직사광선에 노출시키지 않는다.

5) 의약품의 환경 노출을 최소화하여야 한다. 의약품은 폐기수를 통해 버리지 않아야 하며 가정 폐기물을 통한 폐기를 피해야 한다.

6) 바늘 및 주사기는 절대 재사용하지 않는다.

7) 모든 사용한 바늘 및 주사기는 샤프 컨테이너(뿔림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 CD79b 를 표적하는 항체-약물 접합체로 B 세포에 강력한 항 세포 분열 제제(모노클로날 오리스타틴 E, MMAE)를 우선적으로 전달하여 B 세포 악성종양에 대한 항암 활성을 야기한다. 이 약 분자는 절단 가능한 링커를 통해 인간화 면역글로불린 G1(IgG1) 단일클론 항체에 공유 결합한 MMAE 로 이루어진다. 이 단일클론 항체는 B 세포 수용체의 세포 표면 성분인 CD79b 에 높은 친화도와 선택성으로 결합한다. CD79b 발현은 B 세포 계통 내 정상 세포(혈장 세포 제외) 및 악성 B 세포에만 국한된다. 이는 95%가 넘는 미만성 거대 B 세포 림프종에서 발현된다. CD79b 에 결합되면 이 약은 신속하게 내재화되고 링커는 리소좀 프로테아제에 의해 절단되어 MMAE 를 세포 내로 전달한다. MMAE 는 미세소관에 결합하여 세포 분할을 억제하고 세포자멸을 유도하여 분할 세포를 사멸시킨다.

2) 약동학적 정보

항체 접합 MMAE(acMMAE) 혈장 농도는 이 약 0.1~2.4mg/kg 용량 범위 전반에서 용량에 비례하여 증가하였다. 처음 1.8 mg/kg 의 용량 투여 후, acMMAE 평균 최대 농도(Cmax)는 803(±233)ng/mL 였으며 0 시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적(AUCinf)은 1860(±966)day x ng/mL 였다. 집단 PK 분석에 근거하여 제 3 주기 acMMAE AUC 는 제 1 주기 AUC 보다 약 30% 증가하였고, 제 6 주기 AUC 의 90% 이상에 도달하였다. 제 6 주기에서 말단 반감기는 acMMAE 에 대해 약 12 일(95% CI 8.1~19.5 일)이었다.

이 약의 세포독성 성분인 미접합 MMAE 의 농도는 이 약 0.1~2.4 mg/kg 용량 범위 전반에서 용량에 비례하여 증가하였다. MMAE 혈장 농도는 생성물에 제한적인 동태학을 따른다. 처음 1.8 mg/kg 용량 투여 후, Cmax 는 6.82(±4.73) ng/mL 였고, 최대 혈장 농도까지 시간은 약 2.5 일, 말단 반감기는 약 4 일이었다. 미접합 MMAE 의 혈장 농도는 acMMAE 농도의 3% 미만이었다. 집단 PK 분석에 근거할 때 3 주 반복 투여 후 혈장 미접합 MMAE 농출(AUC 및 Cmax)은 감소한다.

(1) 흡수

이 약은 정맥 주입으로 투여한다. 다른 투여 경로로 수행된 시험은 없다.

(2) 분포

acMMAE 의 중심 분포용적에 대한 집단 추정치는 3.15 L 로 이는 대략적인 혈장 용적이다.

생체 외에서 MMAE는 인간 혈장 단백질에 중간 정도로 결합한다(71%~77%). MMAE는 생체 외에서 인간 적혈구 세포로 유의하게 분할되지 않는다. 혈장 대 혈액 농도 비는 0.79~0.98이다. 생체 외 자료에 따르면 MMAE는 P-gp 기질이지만 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp를 억제하지 않는다.

(3) 대사

이 약은 환자에서 이화작용을 거쳐 소분자 펩티드, 아미노산, 미접합 MMAE 및 미접합 MMAE와 연관된 분해대사산물이 생성된다고 여겨진다. 생체 외 시험에서 MMAE는 CYP 3A4/5의 기질이지만 주요 CYP 효소를 유도하지 않았다. MMAE는 약한 시간 의존성 CYP3A4/5 억제제이지만 임상적으로 관련된 농도에서 CYP3A4/5를 경쟁적으로 억제하지 않는다. MMAE는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6을 억제하지 않는다.

(4) 제거

집단 약동학 분석에 기초하여 이 접합체(acMMAE)는 주로 비특이적 선형 제거 경로를 통해 0.9 L/day 값으로 제거된다. 이 약(MMAE 방사선 표지)을 투여받은 랫드의 생체 내 시험에서 대부분의 방사성 물질이 대변으로 배설되고 미미한 양의 방사성 물질이 소변으로 배설되었다.

(5) 특정 집단

① 소아

만 18세 미만 소아 환자에서 이 약의 약동학을 조사한 연구는 수행된 바 없다.

② 고령자

만 19~89세 환자의 집단 PK 분석에 기초하여, 나이는 acMMAE 및 미접합 MMAE의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 만 65세(n=394) 미만 및 만 65세 이상 환자(n=495)에서 acMMAE 및 미접합 MMAE의 약동학에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

③ 신기능 저하 환자

집단 약동학 분석에 기초하여, 경증(CrCL 60~89 mL/min, n=361) 또는 중등도(CrCL 30~59 mL/min, n=163) 신장에 환자에서 acMMAE 및 미접합 MMAE 노출은 신장 기능이 정상인 환자(CrCL ≥ 90 mL/min, n=356)와 비슷하다. 중증 신장애(CrCL 15~29 mL/min, n=4)가 약동학에 미치는 영향을 평가하기에는 자료가 불충분하다. 말기 신질환 환자 및/또는 투석 중인 환자에서 이용할 수 있는 자료는 없다.

④ 간장애 환자

집단 약동학 분석에 기초하여, 경증 간장애[AST > 1.0~2.5×ULN 또는 ALT > 1.0~2.5 × ULN 또는 총 빌리루빈 > 1.0~1.5×ULN, n=133] 환자에서 정상 간기능 환자(n=737)와 비교시 acMMAE 노출은 비슷했으며 미접합 MMAE AUC는 40% 보다 높지 않았다. 중등도 간장애(총 빌리루빈 > 1.5~3×ULN, n=11)가 약동학에 미치는 영향을 평가하기에는 자료가 불충분하다. 중증 간장애 및/또는 간 이식 환자에 대한 자료는 제한적이다.

3) 임상시험 정보

이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL:

이 약의 유효성은 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자 879명의 다국적, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(POLARIX, GO39942)에서 평가되었다. 등록에 적합한 환자는 만 18세~80세, IPI 점수 2~5 및 ECOG 수행능력 상태 0~2이다. 조직학적 분류는 DLBCL(상세 불명(NOS), 활성 B 세포(ABC), 배종심 B 세포 유사(GCB)), 고도 B 세포 림프종(HGBL; NOS, 이중유전자이상, 삼중유전자이상), 그리고 다른 거대 B 세포 림프종 아형(엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성, T 세포 과다/조직구 과다)를 포함한다. CNS 림프종 또는 1등급 초과 말초신경병증은 환자는 없었다.

환자는 이 약과 R-CHP 병용요법군 또는 R-CHOP 병용요법군에 1:1로 무작위 배정되어 6주기 동안 21일 간격으로 투여받았고, 양쪽 군 모두 리툽시맙 단독으로 추가 2주기를 투여받았다. 환자는 IPI 점수(2 대 3~5), 거대종양(≥7.5cm)의 유무 및 지리적적 지역에 의해 층화되었다.

이 약은 제 1~6 주기의 제 1일에 1.8mg/kg 용량으로 정맥 내 투여되었다. R-CHP 또는 R-CHOP은 제 1~6 주기의 제 1일에 시작하여 투여된 후 제 7~8 주기의 제 1일에 리툽시맙을 단독 투여하였다. 각 치료군의 용량은 다음과 같이 투여되었다:

- 이 약과 R-CHP 병용요법군: 이 약 1.8 mg/kg, 리툽시맙 375 mg/m², 시클로포스파미드 750 mg/m², 독소루비신 50 mg/m²을 매 주기의 제1일에 정맥 투여 및 프레드니손 100mg/일을 매 주기의 제1~5일에 경구 투여.
- R-CHOP 병용요법군: 리툽시맙 375 mg/m², 시클로포스파미드 750 mg/m², 독소루비신 50 mg/m², 빈크리스틴 1.4 mg/m²을 매 주기의 제1일에 정맥 투여 및 프레드니손 100mg/일을 매 주기의 제1~5일에 경구 투여.

이 두 투여군은 베이스라인 인구통계 및 질병 특징이 대체로 유사하였다. 연령 중앙값은 만 65세(범위 만 19세~80세)였고, 환자의 53.6%가 백인, 53.8%가 남성이었다. 43.8%는 거대 종양을 가지고 있었고, 38.0%는 IPI 점수가 2, 62.0%는 IPI 점수가 3~5 및 88.7%가 병기 3기 또는 4기였다. 대부분의 환자(84.2%)는 DLBCL을 가지고 있었다(NOS, ABC 및 GCB 포함).

211명의 환자는 보고된 기원 세포 결과가 없었다. 유전자 발현 프로파일링에 따르면, 기원세포 평가 가능 집단(668명) 중 환자의 33.1%가 활성 B 세포(ABC) DLBCL 이었고 52.7%는 배종심 B 세포 유사(GCB) DLBCL 이었다. 시험의 1차 평가변수는 시험자 평가 무진행 생존이었다. 추적관찰 기간 중앙값은 28.2개월이었다. 유효성 결과는 표 6 및 그림 1에 요약되어 있다.

표 6. 시험 GO39942(POLARIX)의 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자에서의 유효성 요약

	이 약과 R-CHP 병용요법 440 명	R-CHOP 병용요법 439 명
일차 유효성 평가변수		
무진행 생존 ^{1)*}		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	107 (24.3%)	134 (30.5%)
HR (95% CI)	0.73 [0.57, 0.95]	
p 값 ^{3)**}	0.0177	
2년 PFS 추정	76.7	70.2
[95% CI]	[72.65, 80.76]	[65.80, 74.61]
주요 평가변수		
무사건 생존 (EFS _{eff}) ¹⁾		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	112 (25.5%)	138 (31.4%)
HR [95% CI]	0.75 [0.58, 0.96]	
p 값 ^{3)**}	0.0244	
투여 종료 시 객관적 반응률 (ORR) ²⁾		
반응자(%) (CR, PR)	376 (85.5%)	368 (83.8%)
반응률 차이 (%) [95% CI]	1.63 [-3.32, 6.57]	
완전 반응률(%) (CR) ^{2)*}		
반응자 (%)	343 (78.0%)	325 (74.0%)
반응률 차이 (%) [95% CI]	3.92 [-1.89, 9.70]	
p 값 ^{4)**}	0.1557	
부분 반응 (%) (PR)	33 (7.5%)	43 (9.8%)

95% CI Clopper-Pearson	[5.22, 10.37]	[7.18, 12.97]
------------------------	---------------	---------------

INV: 시험자(Investigator); BICR: 눈가림된 독립 중앙 검토(Blinded independent central review); CI: 신뢰 구간(Confidence interval); HR: 위험비(Hazard ratio); PFS: 무진행 생존(Progression free survival); EFS_{eff}: 무사건 생존 유효성(Event free survival efficacy): 유효성으로 인한 EFS 사건을 반영하기 위하여 사용되며 무작위배정의 날로부터 다음의 빠른 발생까지의 시간으로 정의된다: 모든 원인, 임상시험계획서에 지정되지 않은 항림프종 치료(NALT)의 시작으로 이어지는 질병 진행/재발이 아닌 시험자에 의해 결정된 일차 유효성 사유, NALT 시작 여부와 관계없이 투여 완료 후 획득된 생검에서 잔여 질병 양성인 경우로 인한 질병 진행/재발 및 사망; CMH: 코크란-만텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel).

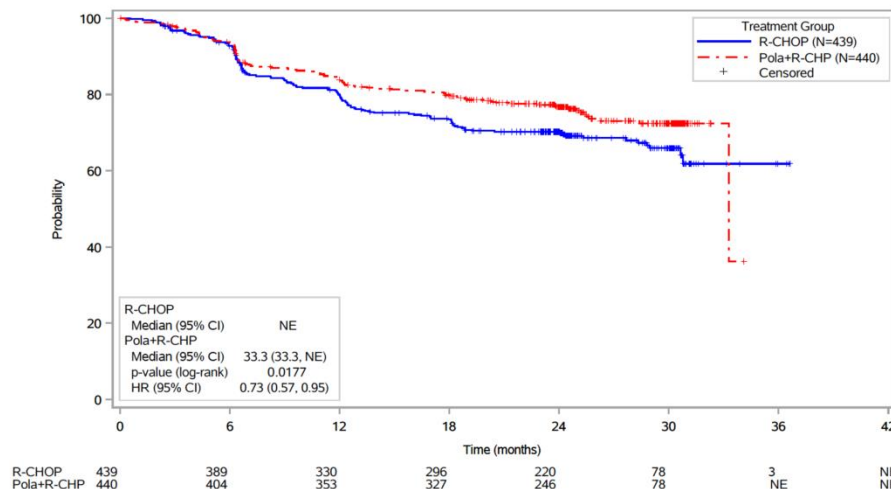
- 1) INV 평가
- 2) BICR 평가
- 3) 로그순위법, 층화
- 4) CMH 카이제곱 검정

*Lugano 2014 반응 기준에 따른

**IP(2 대 3-5), 거대 종양의 유무, 지리에 따라 층화됨

중간 분석에서 주요 이차 평가변수인 전체 생존(OS) 결과는 미성숙했고 통계적으로 다르지 않았다 [층화된 위험비 0.94 (95% CI, 0.65, 1.37); p=0.7524].

그림 1. 시험 GO39942(POLARIX)에서 시험자가 평가한 무진행 생존의 Kaplan Meier 곡선



재발성 또는 불응성 DLBCL:

이 약과 벤다무스틴, 리톡시맵 병용요법의 유효성은 이전 치료 경험이 있는 미만성 거대 B 세포 림프종 환자 80 명의 무작위 배정 코호트와 확장 코호트 환자 106 명을 포함하는 다국적 다기관 공개 시험(GO29365)에서 평가되었다. 등록에 적합한 환자는 자가 조혈줄기세포 이식(HSCT)의 후보자가 아니며 하나 이상의 이전 전신 화학요법을 받은 후 재발하거나 불응성 질병을 가지고 있는 환자이다. 이 시험은 이전 동종이계 HSCT, 중추 신경계 림프종, 변형된 소포성 림프종(FL) 및 3b 등급 소포성 림프종 환자를 제외하였다.

이 약은 제 1 주기의 제 2 일과 제 2~6 주기의 제 1 일에 1.8 mg/kg 용량으로 정맥 내 투여되었다. 벤다무스틴은 제 1 주기의 제 2 일과 제 3 일, 제 2~6 주기의 제 1 일 및 제 2 일에 90 mg/m² 용량으로 매일 정맥 내 투여되었다. 리톡시맵은 제 1~6 주기의 제 1 일에 375 mg/m² 용량으로 정맥 내 투여되었다.

이 시험의 일차 평가변수는 독립 심사위원회(IRC)에서 평가한 투여 종료 시(제 6 주기의 제 1 일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8 주) 완전 반응(CR) 비율이었다. 유효성 결과를 표 7 및 표 8 와 그림 2-3 에 요약하였다.

무작위 배정 코호트(80 명)

환자는 이 약과 리톡시맵, 벤다무스틴 병용요법군 또는 리톡시맵, 벤다무스틴 병용요법군에 1:1 로 무작위 배정되어 6 주기 동안 21 일 간격으로 투여받았다. 환자는 직전 요법에 대한 반응 지속기간 ≤ 12 개월 또는 > 12 개월로 층화되었다.

이 두 투여군은 베이스라인 인구통계 및 질병 특징이 대체로 유사하였다. 연령 중앙값은 만 69 세(범위 만 30~86 세)였고, 환자의 71%가 백인, 66%가 남성이었다. 대부분의 환자(98%)는 상세 불명의(NOS) 미만성 거대 B 세포 림프종을 가지고 있었다. 전체적으로 환자의 48%는 활성 B 세포(ABC) DLBCL 이었고 40%는 배종성 B 세포 유사(GCB) DLBCL 이었다. 환자들이 HSCT 의 후보자가 아닌 주 사유는 연령(40%), 구제 요법에 대한 불충분한 반응(26%) 및 이전 이식 실패(20%) 등이었다. 이전 요법 수의 중앙값은 2(범위:1~7)였으며 29%(23 명)는 이전 요법이 하나, 25%(20 명)는 이전 요법이 둘, 46%(37 명)는 세 가지 이상의 이전 요법을 받았다. 환자의 80%는 불응성 질환을 가지고 있었다.

표 7. 시험 GO29365 의 이전 치료 경험이 있는 DLBCL 무작위 배정 환자에서 유효성 요약

	이 약과 벤다무스틴, 리톡시맵 병용요법 40 명	벤다무스틴, 리톡시맵 병용요법 40 명
	관찰 시간 중앙값 42 개월	
일차 유효성 평가변수		
투여 종료 시** 완전 반응 비율*(IRC 평가)		
반응자(%)	16(40.0)	7(17.5)
반응률 차이(%) [95% CI] p 값(CMH 카이제곱 검정***)	22.5 [2.6, 40.2] 0.0261	

	이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법 40 명	벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법 40 명
	관찰 시간 중앙값 42 개월	
주요 평가변수		
전체 생존		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	26 (65.0)	29 (72.5)
OS 중앙값(95% CI), 개월	12.4 (9.0, 32)	4.7 (3.7, 8.3)
HR[95% CI]	0.42[0.24, 0.75]	
p 값(로그순위 검정, 층화***)	0.0014	
무진행 생존(INV 평가)		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	30 (75.0)	35 (87.5)
PFS 중앙값(95% CI), 개월	7.5 (5.0, 17.0)	2.0 (1.5, 3.7)
HR[95% CI]	0.33 [0.20, 0.56]	
p 값(로그순위 검정, 층화***)	< 0.0001	
반응 기간(INV 평가)		
분석에 포함된 환자 수	28	13
사건 발생을 보인 환자 수(%)	20 (71.4)	11(84.6)
DOR 중앙값(95% CI), 개월	12.7 (5.8, 27.9)	4.1 (2.6, 12.7)
HR[95% CI]	0.42 [0.19, 0.91]	
p 값(로그순위 검정, 층화***)	0.0245	
투여 종료 시** 전체 반응을*(INV 평가)		
반응자(%) (CR, PR)	19(47.5)	7(17.5)
반응률 차이(%) [95% CI]	30.0[9.5, 47.4]	
p 값(CMH 카이제곱 검정***)	0.0036	
완전 반응(%) (CR)	17(42.5)	6(15.0)
반응률 차이(%) [95% CI]	27.5[7.7, 44.7]	
p 값(CMH 카이제곱 검정***)	0.0061	
부분 반응(%) (PR)	2(5.0)	1(2.5)
95% CI Clopper-Pearson	[0.6, 16.9]	[0.06, 13.2]
최적 전체 반응을*(INV 평가)		
반응자(%) [CR, PR]	28(70.0)	13(32.5)
반응률 차이(%) [95% CI]	37.5[15.6, 54.7]	
완전 반응(%) [CR]	23(57.5)	8(20.0)
95% CI Clopper-Pearson	[40.9, 73.0]	[9.1, 35.7]
부분 반응(%) [PR]	5(12.5)	5(12.5)
95% CI Clopper-Pearson	[4.2, 26.8]	[4.2, 26.8]

IRC: 독립 심사위원회(Independent Review Committee); INV: 시험자(Investigator); CI: 신뢰구간(Confidence Interval), HR: 위험비(Hazard Ratio); CMH : 코크란-만텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel); OS: 전체 생존(Overall survival); PFS: 무진행 생존(progression free survival); DOR: 반응 기간(Duration of response)

* 수정된 Lugano 2014 기준에 따름: PET-CT CR의 골수 확인 필요. PET-CT PR은 PET-CT 기준과 CT 기준을 모두 부합해야 했음.

** 제 6 주기의 제 1 일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8 주

*** 이전 요법에 대한 반응 기간($\leq$ 12 개월 vs $>$ 12 개월)에 따라 층화

그림 2. 시험 GO29365에서 전체 생존기간의 Kaplan Meier 곡선

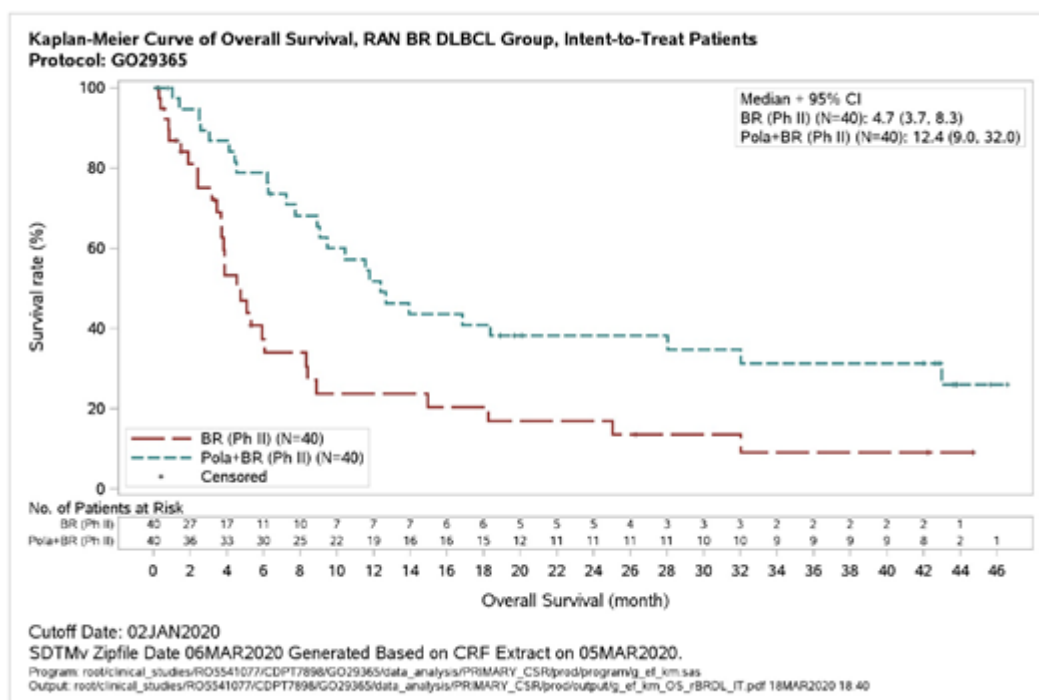
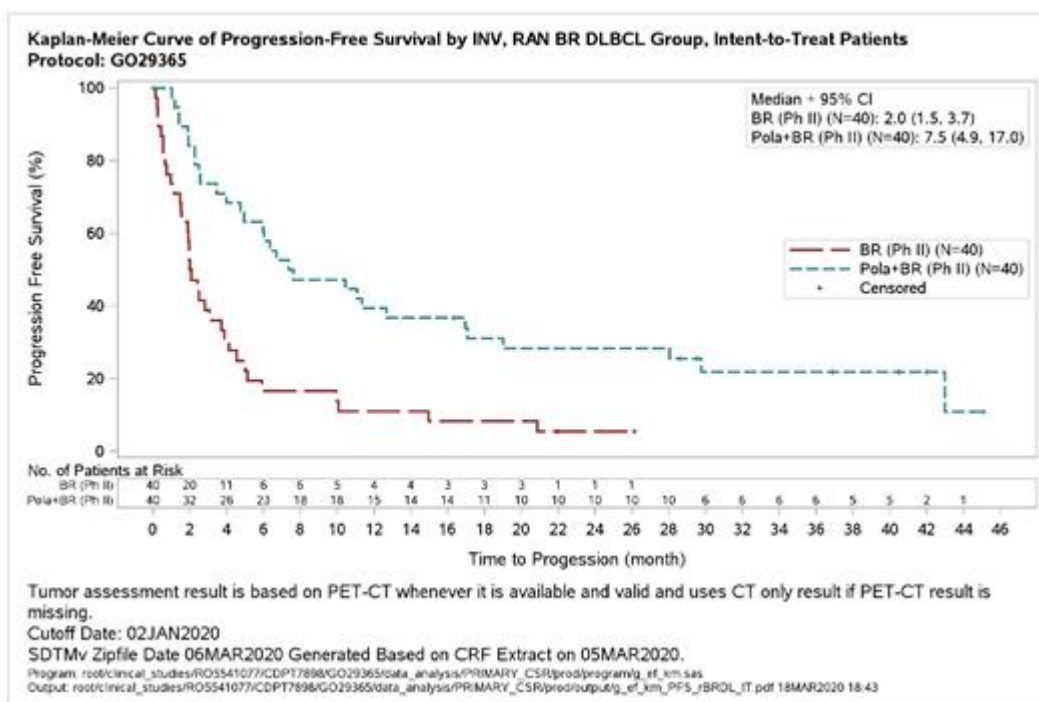


그림 3. 시험 GO29365에서 시험자가 평가한 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선



Pola: 폴라투주맙 베도틴; BR: 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법; HR: 위험비(hazard ratio)

하위군 분석 결과

전체 생존의 하위군 분석 결과는 전체 집단에서 관찰된 결과와 일치하였다.

확장 코호트 (106 명)

연령 중앙값은 만 70 세(범위 만 24~94 세)였고, 환자의 78%가 백인, 49%가 남성이었다. 대부분의 환자(94%)는 상세 불명의(NOS) 미만성 거대 B 세포 림프종을 가지고 있었다. 전체적으로 환자의 48%는 활성 B 세포(ABC) DLBCL 이었고 40%는 배종성 B 세포 유사(GCB) DLBCL 이었다. 환자들이 HSCT 의 후보자가 아닌 주 사유는 연령(44%), 구제 요법에 대한 불충분한 반응(29%) 및 이전 이식 실패(14%) 등이었다. 이전 요법 수의 중앙값은 2(범위:1~7)였으며 35%(37 명)는 이전 요법이 하나, 26%(27 명)는 이전 요법이 둘, 40%(42 명)는 세 가지 이상의 이전 요법을 받았다. 환자의 76%는 불응성 질환을 가지고 있었다.

표 8. 시험 GO29365의 이전 치료 경험이 있는 DLBCL 확장 코호트 환자에서 유효성 요약

	이 약과 벤다무스틴, 리톡시맙 병용요법 106 명
--	--------------------------------

	관찰 시간 중앙값 9.7 개월
일차 유효성 평가변수	
투여 종료 시** 완전 반응 비율*(IRC 평가)	
반응자(%) [95% CI]	42 (39.6) [30.3, 49.6]
주요 평가변수	
전체 생존	
사건 발생을 보인 환자 수(%)	51 (48.1)
OS 중앙값(95% CI), 개월	11.0 (8.3, 14.2)
무진행 생존(INV 평가)	
사건 발생을 보인 환자 수(%)	68 (64.2)
PFS 중앙값(95% CI), 개월	5.5 (4.8, 6.9)
반응 기간(INV 평가)	
분석에 포함된 환자 수 사건 발생을 보인 환자 수(%)	66 (62.3) 28 (42.4)
DOR 중앙값(95% CI), 개월	5.9 (4.8, 11.6)
투여 종료 시** 전체 반응을*(INV 평가)	
반응자(%) (CR, PR)	45 (42.5) [32.9, 52.4]
완전 반응(%) (CR)	39 (36.8)
95% CI Clopper-Pearson	[27.6, 46.7]
부분 반응(%) (PR)	6 (5.7)
95% CI Clopper-Pearson	[2.1 – 11.9]
최적 전체 반응을*(INV 평가)	
반응자(%) [CR, PR]	66 (62.3)
95% CI Clopper-Pearson	[52.3, 71.5]
완전 반응(%) [CR]	52 (49.1)
95% CI Clopper-Pearson	[39.2, 59.0]
부분 반응(%) [PR]	14 (13.2%)
95% CI Clopper-Pearson	[7.4, 21.2]

IRC: 독립 심사위원회(Independent Review Committee); INV: 시험자(Investigator); CI: 신뢰구간(Confidence Interval), HR: 위험비(Hazard Ratio); CMH : 코크란-만텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel); OS: 전체 생존(Overall survival); PFS: 무진행 생존(progression free survival); DOR: 반응 기간(Duration of response)

* 수정된 Lugano 2014 기준에 따름: PET-CT CR의 골수 확인 필요. PET-CT PR은 PET-CT 기준과 CT 기준을 모두 부합해야 했음.

** 제 6 주기의 제 1 일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8 주

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약 또는 MMAE 로 동물에서 수행된 발암성 전문 시험은 없다.

(2) 유전독성

이 약으로 동물에서 수행된 돌연변이원성 전문 시험은 없다. MMAE 는 랫트 골수 소핵 시험에서 수적이상(aneugenic)을 일으키는 유전독성이 있었다. 이 기전은 미세소체 저해제로서 MMAE 의 약리적 영향과 일치한다. MMAE 는 박테리아 역돌연변이 분석(Ames 검사) 또는 L5178Y 마우스 림프종 정돌연변이 (forward mutation) 분석에서 돌연변이 원성이 없었다.

(3) 생식발생독성시험

① 수태능 장애

이 약으로 동물에서 수행된 수태능 전문 시험은 없다. 하지만, 랫트에서 실시한 반복 투여 독성 시험 결과는 이 약이 수컷 생식 기능과 수태능을 저해할 수 있다는 잠재성을 제시한다. 2, 6, 10 mg/kg 을 매주 투여한 랫트의 4 주 반복 독성 시험에서 용량 의존적인 고환 정세관 퇴행과 부고환 내 비정상적인 내강 내용물이 관찰되었다. 고환과 부고환 관찰결과는 가역적이지 않았고 2 mg/kg 이상을 투여받은 수컷에서 회복기 부검 시 고환 중량 감소 및 작거나 연한 고환의 육안 관찰결과와 상관관계가 있었다.

② 생식독성

이 약으로 동물에서 수행된 최기형성 전문 시험은 없다. 하지만 MMAE 는 랫트를 대상으로 GLP 배태아 발달 및 독성동태 시험에서 평가되었으며, 임신한 랫트에서 임신 제 6 일과 제 13 일의 장기형성기 중 0.2 mg/kg MMAE 를 두 번 정맥 내 투여하였다. MMAE 0.2 mg/kg 투여는 돌출 혀, 사지 회전이상, 복벽파열증 및 무턱증 등 태아의 외부적 기형을 야기하였다. 랫트에서 0.2 mg/kg MMAE 의 전신 노출(AUC)은 이 약의 권장 용량 1.8 mg/kg 을 21 일마다 투여받는 환자의 AUC 의 약 50%였다.

저장방법

밀봉용기, 직사광선을 피해 2-8℃에서 보관

포장단위

1 바이알/상자

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2022 년 11 월 28 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2020 년 10 월 27 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 11 월 28 일

제 조 원**일부공정위탁제조(제조의뢰자)**

Genentech, Inc.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

일부공정위탁제조(제조사)**(원료의약품)**

Genentech, Inc.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

SAFC, Inc.

645 Science Drive Madison, WI 53711, USA

Lonza Ltd.(AG)

Lonzastrasse CH-3930 Visp Switzerland

(완제의약품)

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Via Appia Km 65, 561 04013, Latina Scalo (LT), Italy

(2 차 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)