의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.10.04.	접수번호	20240179643
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		길리어드사이언스코리아(유)		
제 품 명		예스카타주(악시캅타젠실로류셀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		악시캅타젠실로류셀		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1백(68mL) 중 악시캅타젠실로류셀 1.0~2.4×10^6 세포/kg 최대허용용량 2×10^8 세포		
최종 허가 사항	허가일자	2025.8.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		(최초 허가) 미국: '17.10.18., 유럽: '18.8.23. (2차요법 추가) 미국: '22.4.1., 유럽: '22.10.14.		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유기시)세포유전자치료제과 (위해성관리계획)바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)	심사담당자	(안유기시) 유혜선 주무관, 박동현 주무관, 강진욱 연구관, 백대현 연구관, 왕소영 과장 (위해성관리계획) 차우경 실무원, 남주선 연구관
GMP* 평가부서		바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)	GMP 담당자	조현영 주무관, 남주선 연구관

* 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. 일차 화학 면역 요법 치료 이후 12개월 이내에 재발하거나 불응하는 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자의 치료 2. 이차 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 B세포 림프종(PMBCL)이 있는 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 인증된 의료기관에서 투여되어야 한다. 인증된 의료기관은 현장에서 즉시 사용할 수 있는 토실리주맙을 보유하고 있어야 하며, 사이토카인 방출증후군(CRS, Cytokine Release Syndrome) 치료가 필요한 경우를 대비하여 이 약 투여 전에 각 환자별로 최소 2회분의 토실리주맙을 확보해야 한다. 이 약은 자가 치료용으로만 사용 가능하다. 환자의 신원은 이 약의 카세트와 주입 백의 환자 신원 정보와 일치해야 한다. 환자별 라벨의 정보가 해당 환자와 일치하지 않을 경우 이 약을 주입해서는 안 된다. 1. 투여 용량 체중(kg)당 2×10^6개의 CAR 양성 생존 T세포 체중 100kg 이상인 환자의 경우 최대 2×10^8개의 CAR 양성 생존 T세포 2. 투여 방법 **주입을 위한 환자 준비** 림프구 제거 화학요법을 시작하기 전에 이 약의 가용성을 확인해야 한다.

투여 전(림프구 제거 화학요법)

- 이 약 주입 5일 전, 4일 전, 3일 전에 시클로포스파미드 500mg/m^2와 플루다라빈 30mg/m^2을 정맥 내 투여

전처치 약물

- 주입 반응 발생 가능성을 줄이기 위해 이 약 주입 약 1시간 전에 아세트아미노펜 500-1000 mg을 경구투여하고 디펜히드라민 12.5-25 mg을 정맥투여 또는 경구투여하거나, 동등한 약물을 투여한다.
- 잠재적 위험성과 유익성을 고려하여 환자에게 예방적 코르티코스테로이드 사용을 고려한다[1. 경고 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].

주입 준비

이 약의 해동 및 주입 시기를 조정한다. 주입 시간을 사전에 확인하고 환자가 준비되면 이 약을 주입할 수 있도록 해동 시작 시간을 조정한다.

- 환자 신원을 확인한다. 이 약의 조제 전에 환자의 신원을 카세트의 환자 정보와 대조한다.
- 환자별 라벨의 정보가 해당 환자와 일치하지 않을 경우 주입 백을 카세트에서 꺼내지 않는다.
- 환자 신원이 확인되면 카세트에서 주입 백을 꺼내고 카세트 라벨의 환자 정보가 백 라벨과 일치하는지 확인한다.
- 해동 전에 용기 파손 여부를 확인하여 파손이나 균열이 없는지 검사한다.
- 주입 백을 두 번째 멸균 백 안에 넣는다.
- 약 37C에서 수조 또는 건식 해동 방법을 사용하여 주입 백에 얼음이 보이지 않을 때까지 해동한다. 백의 내용물을 부드럽게 섞어 세포 물질 덩어리를 분산시킨다. 눈에 보이는 세포 덩어리가 남아 있으면 계속해서 백의 내용물을 부드럽게 섞는다. 작은 세포 물질 덩어리는 조심스럽게 수동 혼합을 통해 분산시킨다. 이 약을 주입 전에 세척, 원심분리 또는 새로운 배지에 재부유하지 않는다.
- 이 약은 해동 후 실온(20℃~25℃)에서 최대 3시간 동안 보관할 수 있다.

투여

- 자가 치료용으로만 사용 가능하다.
- 주입 전 및 회복 기간 동안 토실리주맙과 응급 장비가 준비되어 있는지 확인한다.
- 백혈구 제거 필터를 사용해서는 안 된다.
- 중심 정맥으로 주입하는 것을 권장한다.
- 환자의 신원이 주입 백의 환자 정보와 일치하는지 확인한다.
- 주입 전에 튜브를 생리식염수로 채운다.
- 백의 내용물을 중력식 또는 연동 펌프를 사용하여 30분 이내에 모두 주입한다. 이 약은 해동 후 실온에서 최대 3시간 동안 안정적이다.
- 주입 중 주입 백을 부드럽게 흔들어 세포 응집을 방지한다.
- 주입 백의 내용물이 모두 주입된 후 모든 제품이 투여되도록 동일한 주입 속도로 생리식염수를 사용하여 튜브를 헹군다.

<u>모니터링</u>

- 이 약은 인증된 의료기관에서 투여한다
- 주입 후 인증된 의료기관에서 최소 7일 동안 매일 환자를 모니터링하여 사이토카인방출증후군(CRS) 및 신경 독성의 징후와 증상을 관찰한다.
- 환자에게 주입 후 최소 4주 동안 인증된 의료기관 가까이에 머물도록 지시한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

임상 증상 발현에 따라 CRS를 식별한다[4. 이상사례 참조]. 열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. CRS가 의심될 경우 표 1의 권장 사항에 따라 관리한다. 2등급 이상의 CRS(예: 수액에 반응하지 않는 저혈압 또는 산소 보충이 필요한 저산소증)를 경험하는 환자는 지속적으로 심전도, 산소포화도를 모니터링 해야 한다. 중증 CRS를 경험하는 환자에게는 심기능 평가를 위해 심초음파 검사를 실시할 것을 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우 (집중)지지 요법 치료를 고려한다.

표 1. 사이토카인방출증후군(CRS) 등급 기준 및 관리 지침

CRS 등급	토실리주맙	코르티코스테로이드

1등급 증상 치료만 필요한 증상(예: 열, 구역, 피로, 두통, 근육통, 권태감)	증상(예: 열)이 24시간 후에도 호전되지 않으면 2등급으로 관리하는 것을 고려한다.	3일 후에도 호전되지 않으면 덱사메타손 10mg을 정맥 주사로 1회 투여한다.
2등급 중등도의 중재를 필요로 하고 이에 반응하는 증상 산소 요구량이 40% FiO_2 미만이거나 수액 또는 저용량 혈관수축제에 반응하는 저혈압 또는 2등급 장기 독성[a]	토실리주맙[b] 8mg/kg을 1시간 이상 정맥주사로 투여한다(최대 800mg). 첫 번째 투여 후 CRS의 징후와 증상에서 임상적 개선이 없는 경우 필요에 따라 토실리주맙을 8시간마다 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 3회 투여로 제한하며, 총 투여 횟수는 4회로 제한한다. 호전되면 토실리주맙을 중단한다.	덱사메타손 10mg을 1일 1회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 1등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 빠르게 감량한다. 호전되지 않으면 적절한 상위 등급으로 관리한다.
3등급 공격적인 중재를 필요로 하며 이에 반응하는 증상 산소 요구량이 40% FiO_2 이상이거나 고용량 또는 다수의 혈관수축제가 필요한 저혈압 또는 3등급 장기 독성 또는 4등급 고아미노 전이 효소 혈증	2등급 지침을 따른다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리한다.	덱사메타손 10mg을 1일 3회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 빠르게 감량한다. 호전되지 않으면 4등급으로 관리한다.
4등급 생명을 위협하는 증상 인공호흡기 보조 및 지속적 정맥-정맥 혈액 투석(CVVHD) 또는 4등급 장기 독성(고아미노 전이 효소 혈증 제외)	2등급 지침을 따른다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리한다.	메틸프레드니솔론 1000mg을 1일 1회, 3일 동안 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 감량한다. 호전되지 않으면 메틸프레드니솔론 1000mg을 하루 2~3회 투여하거나 대체 요법을 고려한다.[c]

a. 신경독성관리에 대한 내용은 표2를 참조한다.
b. 자세한 내용은 토실리주맙 허가사항을 참조한다.
c. 대체요법으로는 실툭시맙, 룩소리티닙, 시클로포스파미드, 정맥 내 면역글로불린(IVIG), 항흉선세포글로불린(ATG) 등이 있으나 이에 국한되지 않는다.

2) 신경독성

환자를 신경독성/면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS,immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)의 징후와 증상에 대해 모니터링한다(표2). 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. 2등급 이상의 신경독성/ICANS을 경험하는 환자는 지속적으로 심전도, 산소포화도를 모니터링해야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 신경독성에 대해 (집중)지지 요법 치료를 제공한다. 모든 등급의 신경독성에 대해 발작 예방을 위해 레비티라세탐을 고려한다.

표 2. 신경독성/면역효과 세포-관련 신경독성증후군(ICANS)등급 기준 및 관리 지침

등급 평가[a]	동반 CRS	동반 CRS 없음
1등급	1등급 CRS 관리를 위해 표1에 따라 토실리주맙을 투여한다. 추가로 덱사메타손 10mg을 정맥 주사로 1회 투여한다. 2일 후에도 호전되지 않으면 덱사메타손 10mg을 정맥 주사로 반복 투여한다.	덱사메타손 10mg을 정맥 주사로 1회 투여한다. 2일 후에도 호전되지 않으면 덱사메타손 10mg을 정맥 주사로 반복 투여한다.
	발작 예방을 위해 레비티라세탐을 고려한다.	
2등급	2등급 CRS 관리를 위해 표1에 따라 토실리주맙을 투여한다. 추가로 덱사메타손 10mg을 1일 4회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 중증도가 1등급 이하로 떨어질 때까지 코르티코스테로이드를 계속 투여한 후 임상적으로 적절하게 빠르게 감량한다. 호전되지 않으면 적절한 상위 등급으로 관리한다.	덱사메타손 10mg을 1일 4회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 중증도가 1등급 이하로 떨어질 때까지 코르티코스테로이드를 계속 투여한 후 임상적으로 적절하게 빠르게 감량한다. 호전되지 않으면 적절한 상위 등급 으로 관리한다.
	발작 예방을 위해 레비티라세탐을 고려한다.	
3등급	2등급 CRS 관리를 위해 표1에 따라 토실리주맙을 투여한다. 추가로 메틸프레드니솔론	메틸프레드니솔론 1000mg을 1일 1회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로

	1000mg을 1일 1회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 감량한다. 호전되지 않으면 4등급으로 관리한다.	관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 감량한다. 호전되지 않으면 4등급으로 관리한다.
	발작 예방을 위해 레비티라세탐을 고려한다.	
4등급	2등급 CRS 관리를 위해 표1에 따라 토실리주맙을 투여한다. 추가로 메틸프레드니솔론 1000mg을1일 2회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 감량한다. 호전되지 않으면 메틸프레드니솔론 1000mg을 1일 3회 정맥 주사로 투여하거나 대체 요법을 고려한다.[b]	메틸프레드니솔론 1000mg을 1일 2회 정맥 주사로 투여한다. 호전되면 적절한 하위 등급으로 관리하고, 코르티코스테로이드를 계속 투여하다가 중증도가 1등급 이하로 떨어지면 임상적으로 적절히 감량한다. 호전되지 않으면 메틸프레드니솔론1000mg을 1일 3회 정맥 주사로 투여하거나 대체 요법을 고려한다.[b]
	발작 예방을 위해 레비티라세탐을 고려한다.	

a. CTCAE에 근거한 중증도

b. 대체 요법으로는 실툭시맙, 룩소리티닙, 시클로포스파미드, IVIG, ATG 등이 있으나 이에 국한되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주입 시 알레르기 반응이 발생할 수 있다. 아나필락시스를 포함한 중대한 과민 반응은 이 약에 포함된 DMSO 또는 잔류 겐타마이신에 의해 발생할 수 있다.

2) 이 약은 원발성 중추 신경계 림프종 환자의 치료에 사용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 및 발열성 중성구감소증

이 약과 관련하여 중증 감염이 매우 흔하게 관찰된다(4. 이상사례 참조). 면역이 억제된 환자에서는 전신성 진균 감염을 포함한 생명을 위협하거나 치명적인 기회감염이 보고된 바 있다.
환자는 이 약의 투여 전, 투여 중, 투여 후에 감염의 징후 및 증상을 모니터링하고 적절히 치료해야 한다. 표준 기관 지침에 따라 예방적 항균제를 투여해야 한다.
이 약 투여 후 발열성 중성구 감소증이 관찰된 바 있으며(4. 이상사례 참조), 이는 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 동시에 발생할 수 있다. 발열성 중성구 감소증이 발생한 경우 감염 가능성을 고려하고, 광범위 항생제, 수액 요법 및 기타 의학적으로 필요한 보조 치료를 통해 관리해야 한다.

2) 바이러스 재활성화

B 세포를 표적으로 하는 약물로 치료받은 환자에서, 일부 경우에는 전격성 간염, 간부전 및 사망에 이르는 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 발생할 수 있다.
이 약으로 치료받은 환자 중, 다른 면역억제제를 이전에 투여받은 이력이 있는 경우 John Cunningham (JC) 바이러스의 재활성화로 인한 진행성 다초점 백질 뇌병증(PML)이 보고된 바 있다. 치명적인 결과로 이어진 사례도 보고되었다. 면역억제 상태의 환자에서 새로운 신경학적 증상이 나타나거나 기존 증상이 악화되는 경우, PML 가능성을 고려하고 적절한 진단 평가를 시행해야 한다.
그 외에도 HHV-6 바이러스 재활성화로 인한 생명을 위협하거나 치명적인 사례들이 보고된 바 있다.

3) 장기적인 혈구 감소증

환자는 림프구 제거 화학요법 및 이 약 투여 후 수 주간에 걸쳐 혈구 감소증이 나타날 수 있으며, 표준 지침에 따라 관리해야 한다. 이 약 투여 후 3등급 이상의 지속적인 혈구 감소증이 매우 흔하게 발생하였으며, 여기에는 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 빈혈이 포함된다. 이 약 투여 후에는 환자의 혈액 수치를 모니터링해야 한다.

4) 저감마글로불린혈증

이 약으로 치료받는 환자에서 B 세포 무형성이 발생하여 저감마글로불린혈증으로 이어질 수 있다. 저감마글로불린혈증은 이 약으로 치료받은 환자에서 매우 흔하게 관찰된다(4. 이상사례 참조). 이 약 치료 후에는 면역글로불린 수치를 모니터링하고,

감염 예방 조치, 항생제 예방요법, 반복 감염 시 면역글로불린 보충요법을 포함하여 표준 지침에 따라 관리해야 한다.

5) T세포 기원을 포함한 2차 악성 종양

이 약으로 치료받은 환자에서 T세포 기원의 2차 악성종양을 포함한 2차 악성종양이 발생할 수 있다. 혈액암 치료를 위해 BCMA 또는 CD19을 표적으로 하는 CAR T세포 치료(이 약 포함)를 받은 후, T세포 악성종양이 보고된 바 있다. CD19 또는 BCMA 표적 CAR T세포 치료 후 수 주 이내부터 수년에 걸쳐 CAR 양성 악성종양을 포함한 T세포 악성종양이 보고되었으며, 치명적인 결과도 있었다. 환자는 2차 악성종양 발생 여부를 평생에 걸쳐 모니터링해야 한다. 2차 악성종양이 발생한 경우, 담당 의사에게 알려 검사를 위한 검체 수집 등 안내를 받아야 한다.

4. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 안전성은 1건의 제1/2상 임상시험(ZUMA-1)과 1건의 3상 임상시험(ZUMA-7)에서 이 약을 투여받은 276명의 환자를 대상으로 평가되었다.

재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종

ZUMA-7

원발성 불응성 LBCL 또는 LBCL의 최초 재발 환자에 대한 이 약의 안전성은 이 약(N=168) 또는 표준 요법(N=168)을 투여받은 환자에 대한 무작위배정, 공개, 다기관 시험인 ZUMA-7에서 평가되었다[12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

이 약에 대해 가장 흔한(발생률 ≥20%) 이상사례는 열, CRS, 피로, 저혈압, 뇌 병증, 빈맥, 설사, 두통, 근골격 통증, 구역, 발열성 중성구 감소증, 오한, 기침, 상세 불명의 병원체 감염, 어지러움, 진전, 식욕 감소, 부종, 저산소증, 복통, 언어 상실증, 변비, 구토였다. 중대한 이상사례는 환자의 50%에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상사례(>5%)에는 CRS, 열, 뇌 병증, 저혈압, 상세 불명의 병원체 감염, 폐렴이었다. 치명적인 이상사례는 환자의 2%에서 발생했다.
가장 흔한(≥10%) 3등급 이상의 이상사례에는 발열성 중성구 감소증, 뇌 병증, 저혈압이 포함되었다.
환자의 67%(112/168명)이 이 약 주입 후 토실리주맙을 투여받았다.
표3에는 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 일부 이상사례가 요약되어 있다.

표3. ZUMA-7에서 이 약을 치료받은 환자≥10%에서 발생한 이상사례

이상사례	YESCARTA N=168	
	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
혈액 및 림프계 장애		
발열성 중성구 감소증	31	31
각종 심장 장애		
빈맥[a]	43	2
부정맥[b]	14	3
각종 위장관 장애		
설사[c]	42	3
구역	40	2
복통[d]	20	4
변비	20	0
구토	20	0
입건조	10	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
열[e]	93	9
피로[f]	52	7
오한	28	1
부종[g]	23	1
각종 면역계 장애		
사이토카인 방출 증후군	92	7
저감마 글로불린 혈증	11	0
감염 및 기생충 감염		
상세 불명의 병원체-감염	25	8
바이러스감염	15	4
박테리아감염	10	5
진균감염	10	1
대사 및 영양장애		
식욕감소	24	4
근골격 및 각종 결합 조직장애		
근골격 통증[h]	40	1
운동 기능 이상[i]	15	4
각종 신경계 장애		
뇌병증[j]	46	18
두통[k]	41	3
떨림	25	1
어지러움[l]	25	4
언어 상실증	20	7
말초 신경 병증[m]	11	2
각종 정신 장애		
불면[n]	13	0
섬망[o]	12	4
신장 및 요로 장애		
신부전[p]	11	2
호흡기, 흉곽 및 종격동 장애		
기침[q]	27	1

저산소증	21	9
피부 및 피하 조직 장애		
발진[r]	17	1
각종 혈관 장애		
저혈압[s]	47	11

응고 병증, 빈맥, 부정맥, 심부전, 설사, 오심, 구토, 열, 피로, 오한, 부종, 식욕 감소, 근골격 통증, 두통, 진전, 어지러움, 신부전, 기침, 저산소증, 호흡 곤란, 흉막 삼출, 호흡 부전, 발진, 저혈압, 고혈압 등의 사례는 CRS 발생률에서도 계산되었다.

a. 빈맥에는 빈맥, 동성빈맥이 포함된다.

b. 부정맥에는 부정맥, 심방세동, 서맥, 심전도 QT 연장, 기외수축, 동성서맥, 심실 위 기외수축, 심실 위 빈맥, 심실 기외수축, 심실 빈맥이 포함된다.

c. 설사는 설사, 결장염이 포함된다.

d. 복통에는 복통, 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증, 소화 불량이 포함된다.

e. 열에는 발열이 포함된다.

f. 피로에는 피로, 무력증, 불쾌감이 포함된다.

g. 부종에는 부종, 안면 부종, 체액 과부하, 전신 부종, 혈량 과다증, 국소 부종, 생식기 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창, 폐의 부종이 포함된다.

h. 근골격 통증에는 근골격 통증, 관절통, 관절염, 등허리 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 서혜부 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육통, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증이 포함된다.

i. 운동 기능 이상에는 불수의 근육 협착, 근육 연축, 근육 단일 수축, 근육 쇠약이 포함된다.

j. 뇌 병증에는 뇌 병증, 의식 상태 변화, 기억 상실증, 행위 상실증, 정신 활동 둔화, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 조음 장애, 쓰기 장애, 행동 곤란, 기면, 의식 소실, 기억 이상, 정신 이상, 정신 상태 변화, 대사성 뇌 병증, 언어 느림, 졸림, 독성 뇌 병증이 포함된다.

k. 두통에는 두통 및 긴장성 두통이 포함된다.

l. 어지러움에는 어지러움, 체위성 어지러움, 전실신, 실신, 현훈이 포함된다.

m. 말초 신경 병증에는 감각 저하, 요추 신경 뿌리 병증, 말초 신경 병증, 지각 이상, 종아리 신경 마비, 좌골 신경통이 포함된다.

n. 불면에는 불면 및 수면 부족이 포함된다.

o. 섬망에는 섬망, 초조, 망상, 지남력 장애, 환각, 자극 과민성, 안절부절이 포함된다.

p. 신부전에는 급성 신 손상, 혈액 크레아티닌 증가, 만성 신장병이 포함된다.

q. 기침에는 기침, 습성 기침, 상기도 기침 증후군이 포함된다.

r. 발진에는 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 홍반, 소양증,

반상 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 두드러기가 포함된다.
s. 저혈압에는 저혈압, 모세 혈관 누출 증후군, 기립성 저혈압이 포함된다.

이 약으로 치료받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례에는 다음이 포함된다.

- 혈액 및 림프계 장애: 응고 병증(9%)
- 각종 심장 장애: 심부전(1%)
- 각종 눈 장애: 시각 장애(7%)
- 감염 : 폐렴(8%), 패혈증(4%)
- 각종 신경계 장애: 운동 실조(6%), 발작(3%), 간대성 근경련증(2%), 안면마비(2%), 부분마비(2%)
- 호흡기, 흉곽 및 종격동 장애: 호흡 곤란(8%), 흉막 삼출(6%), 호흡 부전(2%)
- 각종 혈관 장애: 고혈압(9%), 혈전증(7%)

환자의 ≥10%에서 발생한 3등급 또는 4등급 실험실 검사치 이상은 백혈구 감소(95%), 중성구 감소(94%), 림프구 감소(94%), 헤모글로빈 감소(40%), 혈소판 감소(26%), 나트륨 감소(12%), 포도당 증가(11%)였다.

ZUMA-1

재발성 또는 불응성 LBCL 환자에 대한 이 약의 안전성은 이 약(n=108)을 투여받은 환자에 대한 단일군, 공개, 다기관 시험인 ZUMA-1에서 평가되었다[12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

가장 흔한 이상 사례(발생률≥20%)는 CRS, 뇌 병증, 피로, 식욕 감소, 두통, 발열, 발열성 중성구 감소증, 설사, 구역, 떨림, 빈맥, 기침, 기타 병원체 감염, 저혈압, 구토, 바이러스 감염, 어지러움, 변비, 부종 등이었다. 중대한 이상 사례는 환자의 49%에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상사례(>2%)는 뇌 병증, 기타 병원체 감염, CRS, 박테리아 감염, 열, 바이러스 감염, 언어 상실증, 섬망, 심정지, 호흡 곤란이었다.

가장 흔한(≥10%) 3등급 이상사례에는 발열성 중성구 감소증, 뇌 병증, 기타 병원체 감염, CRS가 포함되었다.

이 약을 주입 후 토실리주맙을 투여받은 환자는 45%(49/108명)이었다.

표4에는 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례가 요약되어 있다.

표4. ZUMA-1에서 이 약을 투여받은 환자 ≥10%에서 관찰된 이상사례 요약(N=108)

이상사례	모든등급(%)	3등급 이상(%)
혈액 및 림프계 장애		
발열성 중성구감소증	36	32
각종 심장 장애		
빈맥[a]	29	1
부정맥[b]	18	3
각종 위장관 장애		
설사	35	4
구역	31	0
구토	24	1
변비	20	0
복통[c]	15	2
입 건조	11	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[d]	43	3
열	39	3
부종[e]	20	1
오한	19	0
각종 면역계 장애		
사이토카인 방출 증후군	93	11
저감마 글로불린 혈증[f]	16	0
감염 및 기생충 감염		
기타 병원균 감염	28	19
바이러스 감염	21	6
세균 감염	15	9
임상 검사		
식욕 감소	41	2
체중 감소	15	0
탈수	11	3
근골격 및 각종 결합 조직 장애		
운동 기능 이상[g]	17	1
사지 통증[h]	17	1
등허리 통증	14	1
근육 통증	10	1
관절통	10	0
각종 신경계 장애		
뇌 병증[i]	58	31
두통[j]	40	1
떨림	31	2
어지러움[k]	21	0
언어 상실증	18	7
각종 정신 장애		
섬망[l]	17	6
불안	11	1
호흡기, 흉곽 및 종격동 장애		

기침[m]	29	0
호흡 곤란[n]	17	3
저산소증[o]	14	2
흉막 삼출	13	2
각종 혈관 장애		
저혈압[p]	27	6
고혈압	15	6

a. 빈맥에는 빈맥, 동성빈맥이 포함된다.
b. 부정맥에는 부정맥, 심방세동, 심방조동, 방실 차단, 우각 차단, 심전도 QT 연장, 기외수축, 심박수 불규칙, 심실 위 기외수축, 심실 위 빈맥, 심실성 부정맥, 심실 빈맥이 포함된다.
c. 복통에는 복통, 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통이 포함된다.
d. 피로에는 피로, 불쾌감이 포함된다.
e. 부종에는 안면 부종, 전신 부종, 종창, 국소 부종, 부종, 생식기 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창, 음낭 부종이 포함된다.
f. 저감마 글로불린 혈증에는 저감마 글로불린 혈증, 혈액 면역 글로불린 G 감소가 포함된다.
g. 운동 기능 이상에는 근육 연축, 근육 쇠약이 포함된다.
h. 사지 통증에는 통증, 사지 통증이 포함된다.
i. 뇌 병증에는 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 뇌 병증, 과다 수면, 백색질 뇌 병증, 기억 이상, 정신 상태 변화, 편집증, 졸림, 혼미, 독성 뇌 병증이 포함된다.
j. 두통에는 두통, 머리 불편, 시술 관련 두통이 포함된다.
k. 어지러움에는 어지러움, 전실신, 실신이 포함된다.
l. 섬망에는 초조, 섬망, 망상, 지남력 장애, 환각, 자극 과민성, 안절부절이 포함된다.
m. 기침에는 기침, 습성 기침, 상기도 기침 증후군이 포함된다.
n. 호흡 곤란에는 급성 호흡 부전, 호흡 곤란, 좌위 호흡, 호흡 고통이 포함된다.
o. 저산소증에는 저산소증, 산소 포화도 감소가 포함된다.
p. 저혈압에는 확장기 저혈압, 저혈압, 기립성 저혈압이 포함된다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례에는 다음이 포함된다.

- 혈액 및 림프계 장애:응고 병증(2%)
- 각종 심장 장애:심부전(2%), 심정지(3%)
- 각종 면역계 장애:혈구탐식성 림프 조직구증/대식 세포 활성화 증후군(HLH/MAS)(1%), 과민성(2%)
- 감염 및 기생충 감염:진균 감염(6%)
- 각종 신경계 장애:운동 실조(6%), 신경 병증(6%), 발작(4%), 계산 곤란증(2%), 간대성 근경련(2%)
- 호흡기, 흉곽 및 종격동 장애:폐의 부종(7%)
- 신장 및 요로 장애:신부전(8%)
- 피부 및 피하 조직 장애*:* 발진(6%)
- 각종 혈관 장애*:* 혈전증(6%), 모세 혈관 누출 증후군(1%)

환자의 ≥10%에서 발생한 3등급 또는 4등급 실험실 검사치 이상은 림프구 감소(99%), 백혈구 감소(96%), 중성구 감소(94%), 헤모글로빈 감소(65%), 혈소판 감소(56%), 인산염 감소(52%), 나트륨 감소(23%), 요산 증가(15%), 직접 빌리루빈 증가(13%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(12%), 칼륨 감소(11%), 아스파트르산 아미노 전이 효소 증가(10%)였다.

이 약의 안전성과 유효성은 두 개의 후속 LBCL 환자 코호트에서 평가되었다. ZUMA-1의 첫 번째 후속, 공개 라벨, 안전성 관리 코호트에서는 1등급 CRS 또는 신경학적 사례에 대해 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드와 예방적 레비티라세탐(750mg PO 또는IV, 1일 2회)을 사용하였다. (표1 및 2 참조).

ZUMA-1의 두 번째 후속, 공개 라벨, 안전성 관리 코호트에서는 예방적 코르티코스테로이드(이 약 주입전 0일째부터 3일간 1일 1회 경구 덱사메타손 10mg)와 예방적 레비티라세탐(750mg PO 또는 IV)을 사용하였다. [1. 경고 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것 참조].

2) 특정 이상사례

사이토카인 방출 증후군

이 약 치료 후 치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 포함한 CRS가 발생하였다. ZUMA-7 및 ZUMA-1에서LBCL 환자의 92%(257/278명)에서 CRS가 발생하였으며, 이 중 8%는 ≥3등급 CRS였다[4. 이상사례 참조]. 이 약을 투여받은 후 사망한 LBCL 환자 중 4명은 사망 시점에 진행 중인 CRS 사례가 있었다. ZUMA-1에서 CRS가 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 2일이었고(범위: 1~12일) 지속기간의 중앙값은 7일이었다(범위: 2~29일, 단 58일의 이상 관찰 결과 1건 제외). ZUMA-7에서 CRS가

발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 3일이었고(범위: 1~10일) 지속기간의 중앙값은 7일이었다(범위: 2~43일).
CRS의 주요 증상(>10%)으로는 열(93%), 저혈압(44%), 오한(23%), 동성빈맥(22%), 저산소증(21%), 빈맥(15%), 두통(14%)이 포함되었다. CRS와 관련될 수 있는 중대한 이상사례로는 각종 심부정맥(심방세동 및 심실 빈맥 포함), 심정지, 심부전, 신부전, 모세혈관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증 및 혈구탐식성 림프 조직구증/대식 세포 활성화 증후군(HLH/MAS)이 있다[4. 이상사례 참조].
ZUMA-1에서 LBCL 환자의 두 개의 후속 코호트를 대상으로 CRS의 발생률과 중증도에 대한 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드의 영향을 평가하였다. 진행 중인 1등급 사례에 대해 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드를 투여받은 환자 중(표1 참조)[12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조] 93%(38/41명)에서 CRS가 발생하였으며, 이 중 2%(1/41명)는 3등급 CRS였다. 4등급 또는 5등급 사례를 경험한 환자는 없었다. CRS가 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 2일이었고(범위: 1~8일) CRS 지속 기간의 중앙값은 7일이었다(범위: 2~16일).
39명의 환자 코호트에 코르티코스테로이드를 사용한 예방적 치료가 이 약의 주입 당일부터 시작하여 3일 동안 투여되었다[12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조]. 39명의 환자 중 31명(79%)에서 CRS가 발생하였으며, 이때 환자들은 토실리주맙 및/또는 치료 용량의 코르티코스테로이드로 관리되었으며, 3등급 이상의 CRS가 발생한 환자는 없었다. CRS가 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 5일이었고(범위: 1~15일) CRS 지속 기간의 중앙값은 4일이었다(범위: 1~10일). 알려진 기전적 설명은 없지만, 개별 환자의 기존 동반 이환의 맥락을 고려하여 예방적 코르티코스테로이드의 위험성과 유익성, 4등급 및 장기적인 신경 독성의 위험 가능성을 고려해야 한다[신경 독성 참조].
이 약의 주입 전 토실리주맙 2회 투여 용량을 준비해야 한다. 주입 후 인증된 의료기관에서 최소 7일 동안 매일 환자를 모니터링하여 CRS 징후와 증상을 관찰한다. 주입 후 4주 동안 CRS의 징후나 증상을 모니터링 해야 한다. 환자에게 CRS의 징후나 증상이 발생하면 즉시 의사의 진료를 받도록 권고해야 한다. CRS의 첫 번째 징후 발생 시 필요에 따라 지지 요법, 토실리주맙 또는 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 투여해야 한다[용법 용량 참조].

신경 독성

이 약의 치료 후 치명적이거나 생명을 위협하는 신경 독성(ICANS 포함)이 발생하였다. 신경 독성은 LBCL 환자의 62%(173/278명)에서 발생했으며, 이 중 25%는 3등급 이상 사례였다. ZUMA-1의 환자에서 신경 독성이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 5일이었고(범위: 1~17일) 지속기간의 중앙값은 13일이었다. ZUMA-7의 환자에서 신경 독성이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 5일이었고(범위: 1~133일) 지

속기간의 중앙값은 14일이었다. 신경 독성은 LBCL 환자의 98%에서 이 약의 주입 후 첫 8주 내에 발생했으며, 87%는 첫 7일 내에 발생했다. 신경학적 사례는 사망 당시 계속 진행 중인 신경학적 사례를 경험한 4명의 시험대상자를 제외하고 모두 해소되었다.
가장 일반적인 신경 독성(>10%)에는 떨림(28%), 혼돈 상태(25%), 뇌 병증(24%), 언어 상실증(20%), 졸림(13%)이 포함되었다. 최대 173일까지 지속된 뇌 병증이 관찰되었다. 이 약의 투여 후 백색질 뇌 병증 및 발작을 포함한 중대한 이상사례가 발생했다. 이 약을 투여받은 환자에서 치명적이고 중대한 뇌부종 및 뇌 병증(후기 발병 뇌 병증 포함) 사례가 발생했다.
ZUMA-1에서 LBCL 환자의 두 개의 후속 코호트를 대상으로 신경 독성의 발생률과 중증도에 대한 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드의 영향을 평가하였다. 1등급 독성이 발생한 시점에 코르티코스테로이드를 투여받은 환자 중에서(표2 참조), 신경 독성은 78%(32/41명)에서 발생하였으며, 20%(8/41명)는 3등급 신경 독성을 경험했다. 4등급 또는 5등급 사례를 경험한 환자는 없었다. 신경 독성이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 6일이었고(범위: 1~93일) 지속 기간의 중앙값은 8일이었다(범위: 1~144일).
코르티코스테로이드를 사용한 예방적 치료가 이 약의 주입 당일부터 시작하여 39명의 환자 코호트에 3일 동안 투여되었다[12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조]. 이 39명의 환자 중 85%(33/39명)가 신경 독성을 보였으며, 8%(3/39명)가 3등급, 5%(2/39명)가 4등급 신경 독성을 나타냈다. 신경 독성이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 6일이었고(범위: 1~274일) 지속 기간의 중앙값은 12일이었다(범위: 1~107일). CRS와 신경 독성 관리를 위한 예방적 코르티코스테로이드가 신경 독성의 등급을 높이거나 신경 독성의 지속 기간을 연장하고, CRS의 발병을 지연하거나 지속 기간을 단축할 수 있다[사이토카인 방출 증후군 참조].
주입 후 인증된 의료 기관에서 최소 7일 동안 매일 환자를 모니터링하여 신경 독성의 징후와 증상을 관찰한다. 주입 후 4주 동안 신경 독성의 징후나 증상을 모니터링하고 신속하게 치료해야 한다[용법 용량 참조].

5. 일반적 주의

다음 중 하나라도 발생하면 즉시 진료를 받도록 환자에게 권고한다.

- 사이토카인 방출 증후군(CRS)- 열, 오한, 피로, 빈맥, 구역, 저산소증 및 저혈압을 포함한 CRS와 관련된 징후 또는 증상[1. 경고 참조].
- 신경 독성- 뇌 병증, 발작, 의식 수준의 변화, 언어 능력 장애, 떨림, 혼돈을 포함한 신경학적 사례와 관련된 징후 또는 증상[1. 경고 참조].
- 중대한 감염- 감염과 관련된 징후 또는 증상[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

참조].

- 장기적인 혈구 감소증– 중성구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 또는 발열성 중성구 감소증을 포함한 골수 억제와 관련된 징후 또는 증상[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].
- 2차 악성 종양– T세포 악성 종양을 포함한 이차성 악성 종양이 발생한 바 있다 [3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].

운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

정신 상태의 변화 또는 발작 등 신경계 독성이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 환자들은 주입 후 8주 이내에 의식/협응 변화 또는 감소의 위험이 있다. 이러한 초기 기간에는 운전 또는 위험한 직업이나 활동(중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계류 조작)을 피하는 것이 권고된다.

6. 상호 작용

약동학적 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

T세포 기능을 저해하는 것으로 알려진 약제의 동시 투여는 공식적으로 연구되지 않았다. 사이토카인 방출 증후군 치료 알고리즘에 따른 토실리주맙 및 스테로이드 투여는 CAR-T 세포의 확장 및 지속성에 영향을 미치지 않는다. T세포 기능을 자극하는 것으로 알려진 약제의 동시 투여는 연구된 바 없으며 그 영향이 알려져 있지 않다.

7. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

임부

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 이 약이 임부에게 투여되었을 때 태아에게 해를 끼칠 수 있는지를 평가하기 위한 동물 생식 발생 독성 시험은 수행된 바 없다. 이 약이 태아에게 전달될 가능성이 있는지에 대해 알려진 바는 없다. 작용 기전에 근거하면 형질 도입된 세포가 태반을 통과할 경우 B세포 림프구 감소증을 포함한 태아 독성을 유발할 수 있다. 따라서 이 약은 임부에게 권장되지 않으며, 이 약의 주입 후 임신에 대해서는 담당 의사와 상의해야 한다.

수유부

모유 내 이 약의 존재 여부, 모유 수유 중인 유아에게 미치는 영향, 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 모유 수유의 발달 및 건강상의 이점은 산모에게 이 약의 임상적 필요성 및 산모의 기저 질환으로 인해 모유 수유하는 유아에게 미칠 수 있는 잠재적 부작용과 함께 고려해야 한다.

가임 여성

임신 검사

가임 여성의 경우 임신 여부를 확인해야 한다. 성생활을 하는 가임 여성은 이 약을 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 받아야 한다.

피임

림프구 제거화학요법을 받는 환자에서 효과적인 피임법의 필요성에 대한 정보는 플루다라빈 및 시클로포스파미드의 허가사항을 참조한다.

이 약은 치료 후 피임 기간에 관한 권장사항을 제공할 정도의 데이터는 충분하지 않다.

수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령 환자와 65세 미만 환자 간에 안전성 또는 유효성 측면에서 임상적으로 중요한 차이는 관찰된 바 없다.

10. 적용상의 주의

환자들이 이 약 제조 과정에서의 실패 가능성(임상시험에서 1% 미만)을 이해할 수 있도록 한다. 제조 실패가 발생할 경우 이 약의 두 번째 제조를 시도할 수 있다. 또한 환자가 제품을 기다리는 동안 추가 화학 요법(림프구 제거가 아닌)이 필요할 수 있으며, 이로 인해 주입 전 기간 동안 이상사례의 위험이 증가할 수 있다.

11. 보관 및 취급 상의 주의사항

이 약의 주입 백은 금속 카세트에 하나씩 포장되어 있다. 이 약은 기화 상태의 액체 질소 하에 보관되며, 액체 질소 건조 운송 용기에 제공된다.

- 수령 시 카세트와 주입 백에 있는 환자의 정보가 일치하는지 확인해야 한다.
- 이 약은 기화 상태의 액체 질소(영하 150℃ 이하)에서 냉동 보관해야 한다.
- 사용 전에 해동한다[용법·용량 참조].

이 약에는 복제 불능 레트로바이러스 벡터로 유전적으로 변형된 인간 혈액 세포가 포함되어 있다. 잠재적 감염 질환의 전파를 방지하기 위해 보편적인 주의사항과 국내

생물학적 유해 폐기물 관련 규정에 따라 취급 및 폐기 되어야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 CD19를 표적으로 하는 유전자 변형된 자가 T세포 면역요법으로, CD19를 발현하는 암세포와 정상 B세포에 결합한다. 연구에 따르면 항-CD19 CAR T세포가 CD19를 발현하는 표적 세포와 결합한 후, CD28 및 CD3-zeta 공동 자극 영역이 하위 신호 전달 연쇄반응을 활성화하여 T세포 활성화, 증식, 효과기 기능 획득 및 염증성 사이토카인과 케모카인의 분비를 유도한다. 이러한 일련의 반응은 CD19를 발현하는 세포의 사멸로 이어진다.

이 약 주입 후 4주 동안 혈액 내 사이토카인, 케모카인 및 기타 분자의 일시적 증가를 측정하여 약리학적 반응을 평가하였다. IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, IFN-γ 및 sIL2Rα와 같은 사이토카인과 케모카인 수치를 분석하였다. 최대 증가는 주입 후 첫 14일 내에 관찰되었으며, 수치는 일반적으로 28일 내에 베이스라인 수준으로 돌아왔다.

이 약의 표적 효과로 인해 B-세포 무형성 기간이 예상된다.

ZUMA-7 시험에서 24개월 시점에 진행 중인 반응을 보인 LBCL 환자 중, 평가 가능한 61명 중 21명(34%)은 베이스라인에서 B세포가 검출되지 않았으며, 3개월 시점에서 환자의 대다수(평가 가능한 환자 69명 중 43명[62%])와 6개월 시점에서 환자의 대다수(평가 가능한 환자 13명 중 8명[62%])에서 B세포가 검출되지 않았다. 24개월 시점에 평가 가능한 24명의 환자 중 20명(83%)에서 B세포가 검출되었다.

ZUMA-1 시험에서 24개월 시점에 진행 중인 반응을 보인 LBCL 환자 중, 평가 가능한 29명 중13명(45%)은 베이스라인에서 B세포가 검출되지 않았으며, 3개월 시점에서 환자의 대다수(평가 가능한 환자 35명 중 28명[80%])와 6개월 시점에서 환자의 대다수(평가 가능한 환자 32명 중 25명[78%])에서 B세포가 검출되지 않았다. 24개월 시점에 평가 가능한 32명의 환자 중 24명(75%)에서 B세포가 검출되었다.

면역원성
이 약은 항-약물 항체를 유도할 가능성이 있다. 이 약의 면역원성은 항-CD19 CAR의 기원 항체인 FMC63에 대한 결합 항체를 검출하기 위해 효소결합 면역흡착분석법(ELISA)으로 평가되었다. ZUMA-7과 ZUMA-1에서 11명의 환자(4%)가 베이스라인에서 투여 전 항-FMC63 항체 양성으로 나타났으며, 베이스라인에서 음성 검사 결과를 보인 1명의 환자(1%)는 ZUMA-7의 스크리닝 ELISA에서 이 약을 투여 후 양성 검사 결과를 보였다. 이러한 환자에서 이 약의 초기 증식 및 지속성, 안전성 또는 유효성에 변화는 없었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 주입 후 항-CD19 CAR T세포는 초기 빠른 증식을 보였으며 3개월 이내에 베이스라인 수준에 근접한 수준으로 감소했다. 항-CD19 CAR T세포의 최고 수치는 이 약의 주입 후 첫 7~14일 내에 발생했다.

연령(범위: 21~80세)과 성별은 이 약의 AUC Day 0-28 및 C_{max}에 유의한 영향을 미치지 않았다.

ZUMA-1 연구의 LBCL 환자(평가 가능한 환자 수 = 96명) 중 혈액 내 항-CD19 CAR T세포 수는 객관적인 반응(CR 또는 PR)과 양의 상관관계를 보였다. 반응자(n=73)에서 항-CD19 CAR T세포 C_{max}의 중앙값(43.6 cells/μL)은 비반응자(n=23)에서의 해당 수치(21.2 cells/μL)보다 205% 더 높았다. 반응 환자(n=73)에서의 AUC Day 0-28의 중앙값은 비반응자(n=23)에서의 해당 수치의 251%였다(557.1일×cells/μL 대 222.0일×cells/μL).

ZUMA-7 시험의 LBCL 환자(평가 가능한 환자 수 = 162 명) 중 혈중 항-CD19 CAR T세포 수는 객관적인 반응[완전 관해(CR) 또는 부분 관해(PR)]과 양의 상관관계를 보였다. 반응자(n=142)에서 항-CD19 CAR T세포 C_{max}의 중앙값은 비반응자(n=20)에서의 해당 수치보다 275% 더 높았다(28.9 cells/μL 대 10.5 cells/μL). 반응을 나타낸 환자(n=142)에서의 AUC Day 0-28의 중앙값은 비반응자(n=20)에서의 해당 수치의 418%였다(292.9일×cells/μL 대 70.1일×cells/μL). 163명의 평가 가능한 약동학적 검체가 있는 피험자에서 항-CD19 CAR T세포의 최고 수치를 >중앙값 또는 ≤중앙값으로 범주화했을 때 항-CD19 CAR T세포 최고 수치와 전체 생존 기간(OS) 간의 연관성은 관찰되지 않았다.

일부 환자는 CRS 및 신경 독성 관리를 위해 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 필요로 했다. 토실리주맙을 투여받은 환자(n=44)는 토실리주맙을 투여받지 않은 환자(n=57)와 비교했을 때, AUC Day 0-28 및C_{max}에서 각각 262%와 232% 더 높은 항-CD19 CAR T세포 수치를 보였다. 마찬가지로, 코르티코스테로이드를 투여받은 환자(n=26)는 코르티코스테로이드를 투여받지 않은 환자(n=75)와 비교했을 때 AUC Day 0-28 및 C_{max}에서 각각 217%와 155% 더 높은 수치를 보였다.

이 약의 간 장애 및 신 장애에 대한 시험은 수행된 바 없다.

3) 임상시험 정보

이차 이상의 전신요법 이후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 B세포 림프종(PMBCL) 및 소포림프종 유래 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) (ZUMA-1)

총 108명의 환자가 r/r 공격성 B세포 비호지킨 림프종(NHL) 환자를 대상으로 한 1/2상 공개, 다기관, 단일군 연구에서 이 약으로 치료받았다. 유효성은 2상에서 101명의 환자를 기준으로 평가되었으며, 2008년 WHO 분류에 따라 조직학적으로 확인된 DLBCL(N = 77), PMBCL(N = 8), 또는 소포성 림프종에서 발생한 DLBCL(N = 16)이 포함되었다. ZUMA-1의 DLBCL에는 명시되지 않은 DLBCL(NOS), 기타 DLBCL 아형, 그리고 2016년 WHO 분류에 따른 HGBL 환자가 포함되었다. 47명의 환자는 MYC, BCL-2, BCL-6 상태를 평가할 수 있었다. 그 중 30명(MYC와 BCL-2 단백질의 과발현을 보이는)은 이중 발현 DLBCL로 확인되었고, 5명은 MYC, BCL-2 또는 BCL-6 유전자 재배열(이중 및 삼중 히트)을 가진 HGBL로 확인되었으며, 2명은 명시되지 않은 HGBL로 확인되었다. 66명의 환자는 세포 기원 분류(배중심 B세포형[GCB] 또는 활성화 B세포형[ABC])를 평가할 수 있었다. 이 중 49명의 환자는 GCB형, 17명의 환자는 ABC형이었다.

적격 환자는 자가 조혈모세포 이식(ASCT) 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는 경우 또는 마지막 치료 차수에 대한 최고의 반응으로 진행병변(PD) 또는 안정병변(SD)으로 정의된 난치성 질환을 가진 18세 이상의 환자였다. 화학요법에 난치성이거나 이차 이상의 전신 치료 후 재발한 환자는 일반적으로 조혈모세포 이식에 적격하지 않았다. 환자는 최소한 이전에 항-CD20 항체 치료와 안트라사이클린 함유 요법을 받은 적이 있어야 한다. CNS 림프종, 동종 조혈모세포 이식(SCT) 또는 이전 항 CD19 CAR 또는 기타 유전자 변형 T세포 치료의 병력이 있는 환자는 제외되었다. CNS 장애(발작 또는 뇌혈관 허혈 등), 심장 박출률이 50% 미만인 환자, 실내 공기 산소 포화도가 92% 미만인 환자, 또는 전신 면역억제 치료가 필요한 자가면역 질환 병력이 있는 환자는 적격하지 않았다. 중간 추적 기간은 63.1개월(현재 진행 중)이다. 환자 인구 통계 요약은 표 5에 제공된다.

표 5. ZUMA-1 2상 연구의 인구 통계 요약(12개월 분석)

범주	백혈구 성분 채집군 (ITT) 코호트 1+2 (N=111)	모든 치료군 (mITT) 코호트1+2 (N=101)
나이 (세)		
중간값 (최소값, 최대값)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥65	23%	24%
남성	69%	67%
인종		
백인	85%	86%
아시아인	4%	3%
흑인	4%	4%
ECOG 상태		

ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
이전 치료 횟수 중간값(최소값, 최대값)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
이전에 이차 이상 치료에 불응성인 환자	77%	76%
ASCT 후 1년 이내 재발 환자	20%	21%
국제 예후 지표(International Prognostic Index) 3/4 환자	46%	46%
질병 단계 III/IV 환자	85%	85%

ASCT, autologous stem cell transplant, 자가 줄기세포 이식; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, 동부 종양학 협력 그룹; ITT, intention-to-treat, 배정된 대로 분석; mITT, modified intention-to-treat, 수정된 배정된 대로 분석.

이 약은 림프구 제거 화학요법(투여 전 5일, 4일, 3일에 500 mg/m² 의 사이클로포스파미드와 30 mg/m² 의 플루다라빈을 정맥 주사) 후 목표 용량 2 × 10^6 항-CD19 CAR T 세포/kg로 단일 주입되었다. 백혈구 성분 채집과 림프구 제거 화학요법 사이의 교량 화학요법은 허용되지 않았다. 모든 환자는 이 약 주입 후 최소 7일 동안 관찰을 위해 입원하였다.

백혈구 성분 채집술을 받은 111명의 환자 중 101명이 이 약을 투여 받았다. 9명의 환자는 등록 후 세포 전달 전에 진행성 질병 또는 심각한 부작용으로 인해 치료받지 못하였다. 111명의 환자 중 1명은 제조 실패로 인해 제품을 받지 못했다. 백혈구 성분 채집술부터 제품 전달까지 소요 시간의 중간값은 17일(범위: 14 – 51일)이며, 백혈구 성분 채집술부터 주입까지 소요 시간의 중간값은 24일(범위: 15 – 73일)이다. 용량의 중간값은 2.0 × 10^6 항-CD19 CAR T 세포/kg이다. ITT는 백혈구 성분 채집술을 받은 모든 환자로 정의되었으며, mITT는 이 약을 투여 받은 모든 환자로 정의되었다.

일차 평가 변수는 객관적 반응률(ORR)이었다. 2차 평가 변수에는 반응 지속 기간(DOR), 전체 생존율(OS), 부작용의 심각성이 포함되었다. ORR은 처음 치료받은 92명의 환자에서 사전 지정된 비율인 20% 보다 유의하게 높았다($P < 0.0001$).

mITT 인구를 기준으로 한 일차 분석(최소 6개월 추적 관찰)에서 독립 검토 위원회에 의해 ORR은 72%, 완전 반응(CR)률은 51%로 결정되었다. 12개월 추적 관찰 분석(표 6)에서 ORR은 72%, CR은 51%였다. 반응까지의 시간의 중간값은 1.0개월(범위: 0.8~6.3개월)이었다. DOR은 CR을 달성한 환자에서 부분반응(PR)을 보인 환자보다 더 길게 나타났다. CR을 달성한 52명의 환자 중 7명은 초기 종양 평가에서 SD를 보였고, 9명은 PR을 보였으며, 최대 6.5개월 후에 CR로 전환되었다. PMBCL과 소포성 림프종에서 발생한 및 DLBCL의 ORR 결과는 모두 88%였다. CR은 각각 75%와 56%였

다. ITT 인구의 111명의 환자 중 ORR은 66%, CR은 47%였다. 다른 결과는 mITT 인구와 일치했다.

24개월 추적 관찰 분석에서 독립 검토 위원회의 결과를 기준으로 ORR과 CR은 각각 74%와 54%였다. 반응까지 시간의 중간값은 1.0개월(범위: 0.8~12.2개월)이었다. DOR은 CR을 달성한 환자에서 PR을 보인 환자보다 더 길게 나타났다(표 6). CR을 달성한 55명의 환자 중 7명은 초기 종양 평가에서 SD를 보였고, 10명은 PR을 보였으며, 이 약 주입 후 최대 12개월 후에 CR로 전환되었다. 반응 지속 기간의 중간값과 전체 생존율의 중간값은 도달하지 않았다(표 6). 36개월 분석(연구 추적 기간 중간값 39.1개월)에서 OS의 중간값은 25.8개월이었으며, 47명의 환자(47%*)가 여전히 생존해 있었다. 48개월 분석(연구 추적 기간 중간값 51.1개월)에서 OS 중간값은 25.8개월이었으며, 43명의 환자(44%*)가 여전히 생존해 있었다. 60개월 분석(연구 추적 기간 중간값 63.1개월)에서 전체 생존율 중간값은 25.8개월이었으며, 42명의 환자(43%*)가 여전히 생존해 있었다.

*Kaplan-Meier 추정에 따른 3년, 4년 및 5년 OS 비율은 각각 47%, 44%, 43%이었다.

ZUMA-1의 1상 시험에서 7명의 환자가 치료받았다. 5명의 환자가 반응을 보였으며, 그 중 4명은 CR을 보였다. 12개월 추적 관찰 분석에서 3명의 환자가 이 약 주입 후 24개월 동안 CR을 유지했다. 24개월 추적 관찰 분석에서 이 3명의 환자는 이 약 주입 후 30~35개월 동안 CR을 유지했다.

표 6. ZUMA-1 2상 시험에서 유효성 결과 요약

범주	백혈구 성분 채집군 (ITT) 코호트1+2 (N=111)		모든 치료군 (mITT) 코호트1+2 (N=101)	
	12개월 분석	24개월 분석	12개월 분석	24개월 분석
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62. 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR[a],중간값(범위)(개월)	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)
DOR[a],CR,중간값(범위)(개월)	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)
OS, 중간값(개월)[95% CI]	17.4 (11.6, NE)	17.4 (11.6, NE)	NE (12.8, NE)	NE (12.8, NE)
6 개월OS (%) [95% CI]	81.1 (72.5, 87.2)	81.1 (72.5, 87.2)	79.2 (69.9, 85.9)	79.2 (69.9, 85.9)
9 개월OS (%) [95% CI]	69.4 (59.9, 77.0)	69.4 (59.9, 77.0)	69.3 (59.3, 77.3)	69.3 (59.3, 77.3)
12 개월OS (%) [95% CI]	59.3 (49.6, 67.8)	59.5 (49.7, 67.9)	60.4 (50.2, 69.2)	60.4 (50.2, 69.2)
24 개월OS (%) [95% CI]	해당 없음	47.7 (38.2, 56.7)	해당 없음	50.5 (40.4, 59.7)

CI, confidence interval, 신뢰구간; CR, complete response, 완전 반응; DOR, duration of response, 반응 지속 기간; ITT, intention-to-treat, 배정된 대로 분석; mITT, modified intention-to-treat, 수정된 배정된 대로 분석; NE, Not estimable(not reached), 추정 불가(도달하지 않음); ORR, objective response rate, 객관적 반응률; OS, overall survival, 전체 생존률.

a. 반응 지속기간은 반응 중에 SCT를 받은 환자의 경우 SCT 시점에 검열되었다.

참고: 12개월 분석의 추적 기간 중간값은 15.1개월이었다. 24개월 분석의 추적 기간 중간값은 27.1개월이었다.

전체 생존율은 백혈구 성분 채집술 날짜(ITT) 또는 이 약 주입(mITT)부터 모든 원인에 의한 사망까지의 시간을 의미한다.

1차 화학면역요법 완료 후 12개월 이내에 재발하거나 불응성인 미만성 거대B세포 림프종(DLBCL) 및 고도 B세포 림프종(HGBL) (ZUMA-7)

성인 환자의 r/r 거대 B세포 림프종(LBCL)에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 3상 무작위배정, 공개, 다기관 연구(ZUMA-7)에서 입증되었다. 등록된 환자는 주로 2016년 WHO 분류에 따라 DLBCL 및 HGBL 질병 아형으로 진단되었으며, 모든 환자는 1차 리툭시맙 및 안트라사이클린 기반 화학요법을 받았다. 총 359명의 환자가 이 약 단일 주입을 받거나 SOCT(질병반응이 있는 경우 2-3 주기의 표준 화학면역요법 [R-ICE, R-DHAP 또는 R-DHAX, R-ESHAP, 또는 R-GDP] 이후 고용량 요법[HDT] 및 ASCT을 시행하는 것으로 정의됨)를 받도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 무작위배정은 1차 치료에 대한 반응(1차 불응성, 1차 치료 후 6개월 이내 재발, 1차 치료 후 6개월 초과 12개월 이내 재발)과 2차 연령 조정 국제 예후 지수(IPI) (0-1, 2-3)에 따라 스크리닝 시점에 평가되었다. 연구는 이전 HSCT, 검출 가능한 뇌척수액 악성 세포 또는 뇌 전이, 동부 협력 종양 그룹(ECOG) 수행 상태가 2 이상인 경우, 그리고 중추 신경계 림프종의 병력이 있는 경우를 제외했다. 활동성 또는 심각한 감염이 있는 환자는 제외되었지만, 단순 요로 감염 및 합병증 없는 세균성 인두염 환자는 적극적인 치료에 반응하는 경우 허용되었다.

림프구 제거 화학요법 후 이 약은 목표 용량인 2 × 10^6 항-CD19 CAR T 세포/kg (최대 용량: 2 × 10^8 세포)로 단일 정맥 주입되었다. 림프구 제거 요법은 이 약 투여 전 5일, 4일, 3일에 각각 정맥 주사된 사이클로포스파미드 500 mg/m^2 와 플루다라빈 30 mg/m^2 로 구성되었다. 질병을 근본적으로 변화시키지 않는 교량 요법은 코르티코스테로이드로 제한되었으며, 스크리닝 시 높은 질병 부담이 있는 환자에게 백혈구 성분 채집술과 림프구 제거 화학요법 사이에 투여될 수 있었다.

전체 연구 인구에서 연령의 중간값은 59세(범위: 21~81세)였으며, 66%는 남성이었고, 83%는 백인이었다. 환자의 74%는 1차 불응성 LBCL을 가지고 있었고, 26%는 1차 치료 후 12개월 이내에 재발했다. 환자의 2차 연령 조정 IPI 점수는 0-1(55%) 또는 2-3(45%)였으며, ECOG 수행 상태는 0(54%) 또는 1(46%)였다.

이 약 투여군과 SOCT군의 환자는 DLBCL NOS/추가 분류가 불가능한 경우(각각 126명과 120명), 소포성 림프종에서 발생한 DLBCL(각각 19명과 27명), MYC, BCL2 및/

또는 BCL6(이중 및 삼중 히트) 재배열이 있는 HGBL(각각 31명과 25명) 또는 HGBL NOS(SOCT 군에서 1명)이었고, 나머지 시험대상자는 확인되지 않았고, 누락 또는 기타로 분류되었다.

이 약을 투여 받도록 무작위 배정된 180명의 환자 중 178명이 백혈구 성분 채집술을 받았고, 170명이 이 약으로 치료받았다. 치료받은 환자 중 60명(33%)은 교량 코르티코스테로이드 요법을 받았다(제조실패 없음) 8명(4%)의 환자는 주로 진행성 질병, 심각한 부작용 또는 사망으로 인해 백혈구 성분 채집술 후 치료받지 못하였다. 백혈구 성분 채집술에서 제품 출하까지의 소요 시간의 중간값은 13일(범위: 10-24일)이며, 백혈구 성분 채집술에서 이 약 주입까지 소요 시간의 중간값은 26일(범위: 16-52일)이었다. 투여 용량의 중간값은 2.0 × 10^6 항-CD19 CAR T 세포/kg이다. 이 약을 투여 받은 모든 170명의 환자는 최소 7일 동안 의료 시설에서 모니터링되었다. SOCT를 받도록 무작위 배정된 179명의 환자 중 64명(36%)은 HDT-ASCT를 받았다.

1차 평가 변수는 중앙 맹검 평가에 의해 결정된 무사건 생존기간(EFS)이었다. 주요 2차 평가 변수는 ORR과 OS이었다. 전체 환자의 유효성 결과 요약은 표 7에 나와 있으며, EFS와 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 각각 그림 1과 그림 2에 나와 있다. 24개월 EFS는 이 약을 투여한 군에서 40.5% [95% CI: 33.2, 47.7]였고, SOCT 군에서 16.3% [95% CI: 11.1, 22.2]였다. 주요 EFS 분석 시점에서 이 약 투여군의 중앙 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 중간값은 14.7개월(95% CI: 5.4, NE), SOCT 군은 3.7개월(95% CI: 2.9, 5.3)이었다 (HR: 0.490 [95% CI: 0.368, 0.652]). 주요 EFS 분석 시점에서 연구 기간의 중간값은24.9개월이었고, 주요 OS 분석 시점에서 47.2개월이었다. OS의 주요 분석은 첫 번째 시험대상자가 등록된 시점부터 5년 후의 임상시험계획서 상 지정된 시점에서 수행되었다. 이 약에 유리한 OS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(표 7 참조). 추정된 48개월 OS 비율은 이 약 투여군에서 54.6%, SOCT 군에서46.0%였다. SOCT에 무작위 배정 후 무반응 또는 재발한 환자의 57%가 세포 면역요법을 받았다.

선택된 하위 그룹 전반에서 이 약에 유리한 일관된 유효성이 관찰되었다. 여기에는 1차 치료에 대한 반응, 2차 연령 조정 IPI 점수, ECOG 수행 상태, 연령, 이중 발현 림프종 상태 및 HGBL 질병 아형이 포함된다. 중앙 실험실에 따른 HGBL 환자 중 이 약은 SOCT에 대비 EFS 개선을 입증하였다(HR: 0.285 [95% CI: 0.137, 0.594]). 이 약으로 치료받은 환자의 ORR은 81% [95% CI: 62.5%, 92.5%], CR률은 68% [95% CI: 48.6%, 83.3%]였고, SOCT군에서는 각각 42% [95% CI: 23.4%, 63.1%]와 23% [95% CI: 9.0%, 43.6%]였다. 중앙 실험실에 따른 HGBL 환자에서 이 약과 SOCT의 OS HR은 0.735 [95% CI: 0.338, 1.600]였다.

표7. ZUMA-7 시험에서 유효성 결과 요약

	이 약 투여군 N = 180	SOCT군 N = 179
EFS[a]		
사건의 수(%)	108 (60)	144 (80)
중간값, 개월[95% CI][b]	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6, 2.8]
Stratified hazard ratio [95% CI]	0.398 [0.308, 0.514]	
Stratified log-rank p-value[c]	<0.0001	
ORR (%) [95% CI][a]	83 [77.1, 88.5]	50 [42.7, 57.8]
Odds ratio [95% CI]	5.31 [3.08, 8.90]	
Stratified CMH test p-value[c]	<0.0001	
Complete Response Rate (%)	65 [57.6, 71.9]	32 [25.6, 39.8]
Partial Response Rate (%)	18 [13.0, 24.8]	18 [12.6, 24.3]
OS[d]		
사건의 수(%)	82 (46)	95 (53)
OS 중간값, 개월[95% CI][b]	NR (28.6, NE)	31.1 (17.1, NE)
Stratified hazard ratio [95% CI]	0.726 (0.540, 0.977)	
Stratified log-rank p-value[c,e]	0.0355	

CI, confidence interval, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel, 코크란-맨텔-헨젤 검정; EFS, event-free survival, 무사건 생존기간; NE, not estimable, 추정 불가; NR, not reached, 도달하지 않음; ORR, objective response rate, 객관적 반응률; OS, overall survival, 전체 생존율.

a. 첫 번째 EFS 분석 시점에 수행된 중앙 평가에 따른다.

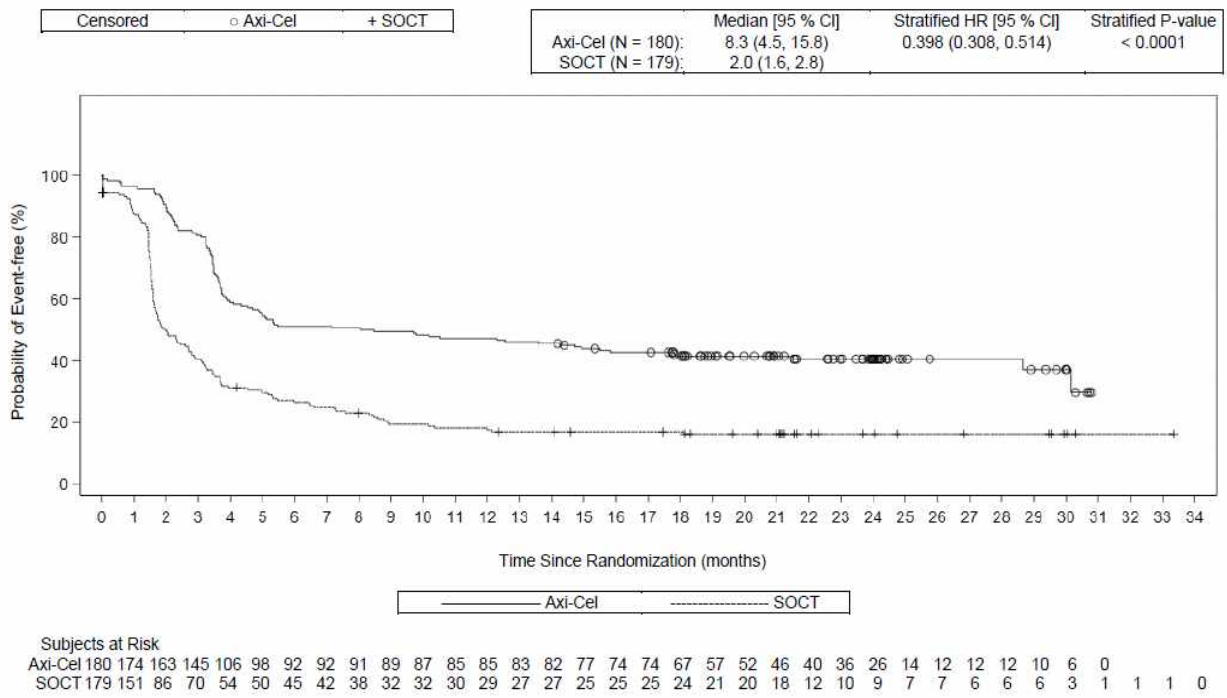
b. Kaplan-Meier 방법

c. p 값은 양측 검정이다. 1차 치료에 대한 반응(1차 치료에 반응하지 않음, 1차 치료 후 6개월 이내 재발, 1차 치료 후 6개월 초과 12개월 이내 재발)과 2차 치료 연령 조정 국제 예후 지수(0-1, 2-3)에 따라 조정된 층화 로그 순위 검정 또는 층화 CMH 검정이 사용되었다.

d. OS(전체 생존율)의 주요 분석 시점(첫 번째 시험대상자가 등록된 시점부터 5년 후)에 수행된 평가에 따른다.

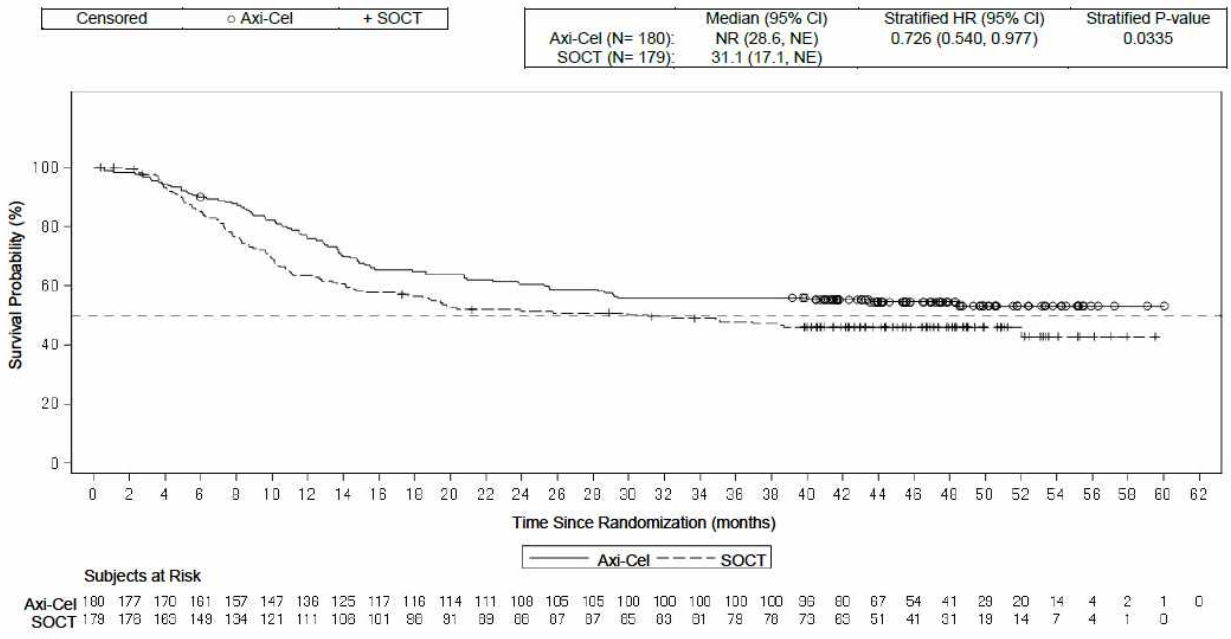
e. p 값은 주요 OS 분석의 양측 유효성 경계(유의 수준)인 0.0482와 비교된다.

그림 1. ZUMA-7에서 무사건 생존기간(Event-Free Survival, EFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선



CI, confidence interval, 신뢰구간; HR, hazard ratio, 위험비; SOCT, standard of care treatment, 표준 치료법.

그림 2. ZUMA-7에서 전체 생존률(Overall Survival, OS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선



CI, confidence interval, 신뢰구간; HR, hazard ratio, 위험비; NE, not estimable, 추정 불가; SOCT, standard of care treatment, 표준 치료법.

참고: SOCT에 반응하지 않은 시험대상자는 임상시험계획서 요구 사항 외에도 항-CD19 CAR T 세포 치료를 포함한 림프종에 대한 후속 치료를 받을 수 있다.

4) 비임상 정보

발암성, 유전독성, 생식독성

이 약에 대한 발암성, 유전독성 및 생식독성 관련 연구는 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 영하 150℃ 이하에서 보관
사용기간: 제조일로부터 12개월

○ 제조원

수입자 : 길리어드사이언스코리아(유), 대한민국, 서울특별시 중구 을지로5길 26 15층(수하동,센터원빌딩 서관)
전공정위탁제조(제조의뢰자) : Kite Pharma, Inc., 미국, 2400 Broadway, Santa Monica, CA 90404
일부공정위탁제조(제조자) : Kite Pharma, Inc (MVP01), 미국, 4010 Ocean Ranch Blvd. Oceanside, CA 92056 USA
일부공정위탁제조(제조자) : SAFC Carlsbad, Inc, 미국, 6211 El Camino Real Carlsbad, CA 92009 USA
일부공정위탁제조(제조자) : Kite Pharma, Inc. (TCF03), 미국, 2355 Utah Avenue El Segundo, CA 90245, USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제27조제5항에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
2. 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제30조제1항, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29제1항제3호 및 「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제9조제1항제2호에 따른 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품으로 같은 법 제30조, 같은 시행령 제29조 내지 제35조, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제32조 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것

- 장기추적조사 기간 : 15년

3. 동 첨단바이오의약품의 취급에 필요한 훈련을 받거나 경험을 가진 의료인만이 동 첨단바이오의약품을 처방할 수 있도록 할 것
4. 활력 징후를 수시로 감시하는 등 환자에게 특정한 의료적 절차를 수행할 것
5. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.10.2.				
보완요청 일자	'24.12.26.	'24.12.23.	'24.12.23.	'25.3.11.	'24.12.17.
보완접수 일자	'25.6.25.	'25.6.25.	'25.6.25.	'25.6.30.	'25.6.25.
최종처리 일자	'25.8.13.	'25.7.30.	'25.7.30.	'25.8.8.	'25.7.30.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정: 「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식약처 고시 제2023-71호(2023.11.23.))

○ 제출자료 목록
제1부 신청내용 및 행정정보
제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.3 품질평가자료 요약
2.4 비임상시험자료 개요
2.5 임상시험자료 개요
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
2.7 임상시험자료 요약
제3부
3.2.S 원료의약품
3.2.S.1 일반정보
3.2.S.2 제조
3.2.S.3. 특성
3.2.S.4 원료의약품의 관리
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
3.2.S.6 용기 및 포장
3.2.S.7 안정성
3.2.P. 완제의약품
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성
3.2.P.2 개발경위
3.2.P.3 제조
3.2.P.4 첨가제
3.2.P.5 완제의약품의 관리
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
3.2.P.7 용기 및 표장
3.2.P.8 안정성
3.2.A 부록
제4부 비임상시험 자료
4.1 목차
4.2 시험자료
4.2.1 약리 시험
4.2.1.1 1차 효력시험
4.2.3 독성 시험
4.2.3.1 단회투여독성
4.2.3.3 유전독성
4.2.3.7 기타 독성시험
4.3 참고문헌
제5부 임상시험 자료
5.1 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학시험보고서
5.3.1.4 임상시험의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서
5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서

5.3.3.5 집단 약동학 시험 보고서
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.2. 비비교 임상시험결과보고서
5.3.5.4. 기타 다른 임상시험 보고서
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 예스카타주(악시캅타젠실로류셀)는 일차 화학면역요법 치료 이후 12개월 이내에 재발하거나 불응하는 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자, 이차 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 DLBCL 및 원발성 종격동 B세포 림프종(PMBCL)이 있는 환자를 적응증으로 하는 유전자치료제로서 희귀의약품으로 허가신청하였음
- 비임상시험을 통해 표적 특이성, 유전자 삽입위치 분석, 항종양 활성을 평가하였으며 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합하였음
- 유효성 결과

- (ZUMA-1) 이차 이상의 전신요법 이후 재발성 또는 불응성 공격성 비호지킨 림프종 환자 대상 단일군, 다기관, 공개 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(ORR)에 대한 분석결과는 중간분석(코호트 1)에서 76%, 주 분석(코호트 1+2)에서 82%(95% CI: 73, 89)로서 사전에 설정한 유효성 기준 20%를 상회하였음. 2차 유효성 평가변수로서 DOR 중앙값은 8.1개월(95% CI: 3.3개월, 추정불가[NE]), PFS 중앙값은 5.9개월(95% CI: 3.4개월, 9.8개월). OS 중앙값은 미도달(10.4, NE)) 이었음
- (ZUMA-7) 일차 화학면역요법 완료 후 재발성 또는 불응성인 거대 B-세포 림프종(LBCL) 환자를 대상으로 표준치료요법과 비교한 무작위 배정, 공개 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수 EFS에 대해 시험군 8.3개월, 대조군 2.0개월(HR=0.398 (95% CI: 0.308, 0.514, P<0.0001))로 우월성을 입증함. 2차 유효성 평가변수에 대해서도 시험군은 표준치료요법에 비해 통계적으로 유의성을 보임(ORR 시험군 83%, 대조군 50%(odds ratio 5.31(95% CI: 3.08, 8.90, p<0.0001)), OS 시험군 중앙값 미도달(28.6, NE), 대조군 중앙값 31.1개월(17.1, NE), HR=0.726)

- 안전성 결과

- (ZUMA 1) 1상/2상의 108명(100%) 모두 1건 이상의 이상사례가 보고되었고, 3등급 이상의 이상사례는 106명(98%), 중대한 이상사례는 60명(56%)에서 보고됨. 가장 흔한 중대한 이상사례는 뇌병증, 폐 감염, 발열, 발열성 호중구 감소증, 폐렴, B-세포 림프종, 혼돈 상태, 언어 상실증, 심방세동, 심정지, 요로감염이었음
- (ZUMA-7) 3상 170명(100%)의 시험대상자가 1건 이상의 이상사례가 보고되었고, 3등급 이상의 이상사례는 155명(91%), 중대한 이상사례는 63명(37%) 보고됨. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 CRS, 열, 뇌 병증, 저혈압, 상세 불명의 병원체 감염, 폐렴이었음

- 유익성/위해성 평가

- r/r DLBCL 환자에서 이차 이상의 전신 치료 후에도 임상적으로 유의한 치료 효과를 입증하였음. 사이토카인 방출증후군(CRS) 및 신경학적 사례는 주로 초기 단계에 발병하고(일반적으로 2주이내) 적절한 안전성 관리하에 효과적으로 대응이 가능하므로 잠재적 위해성에 비해 전반적인 유익성이 더 크다고 판단됨
- r/r LBCL의 이차 요법에서 표준치료요법과 비교했을 때 임상적으로 유의한 효과를 나타내었으며 기존 CD19 CAR-T 치료제에서 확인된 이상사례 이외에 새로운 안전성 문제는 발견되지 않았으므로 위해성에 비해 유익성이 더 크다고 판단됨

- 위해성 관리 계획의 중요한 규명된 위해성은 ICANS, CRS, 혈구 감소증, 감염, 저감마글로블린 혈증이고, 중요한 잠재적 위해성은 T-세포 유래 이차 악성 종양, 면역원성, 종양용해 증후군, 이식편대숙주병 악화로 설정하였으며 타당함

[약어 및 정의]

ASCT - autologous stem cell transplant, 자가 줄기세포 이식

ALL - acute lymphoblastic leukemia, 급성 림프성 백혈병

CR - complete response, 완전반응

CRS - cytokine release syndrome, 사이토카인 방출 증후군

DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma, 미만성 거대 B-세포 림프종

DOR - duration of response, 반응 지속 기간

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, 동부 종양학 협력 그룹

EFS - event free survival, 무사건 생존기간

FAS - full analysis set, 전체 분석군

FL - follicular lymphoma, 소포성 림프종

HDT - high-dose therapy, 고용량 요법

HGBL - high-grade B-cell lymphoma, 고등급 B-세포 림프종

ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군

IPI - international Prognostic Index, 국제예후지표

LBCL - large B-cell lymphoma, 거대 B-세포 림프종

mITT - modified Intent-to-Treat 수정 배정된 대로

ORR - overal response rate, 객관적 반응율

OS - overal survival, 전체 생존 기간

PFS - progressive free survival, 무진행 생존

PMBCL - primary mediastinal B-cell lymphoma, 원발성 종격동 B-세포 림프종

PR - partial response, 부분반응

R-CHOP - rituximab + cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, 리툭시맙+시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 요법

SAT - safety analysis set 안전성, 분석군

SOCT - standard of care therapy, 표준 치료법

TFL - transformed follicular lymphoma, 형질전환된 여포성 림프종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 예스카타주(악시캅타젠실로류셀)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class):
- 약리작용 기전: 악시캅타젠실로류셀은 자가 면역세포 항암요법으로 CD19 발현 세포를 식별 및 제거하기 위해 키메라 항원 수용체(CAR)를 도입한 환자 본인의 T세포임. CD19 발현 세포에 결합시 CAR는 T 세포의 활성화, 세포증식 이펙터 기능의 획득 및 염증성 사이토카인 및 케모카인을 분비하여 표적 세포를 제거함

1.2. 기원 및 개발경위

- CAR은 T-세포에서 발현될 때 T-세포 매개 세포 사멸을 위해 종양 항원을 표적화할 수 있는 항원 결합, 막관통 및 T-세포 활성화 영역이 있는 융합 단백질임. B-세포 항원을 직접 공격하는 CAR T-세포는 B-세포 NHL, B 전구체 ALL 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하여 B-세포 악성종양 전반에서 항종양 활성을 나타냄
- 자가 항-CD19 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법인 악시캅타젠실로류셀은 B-세포 표지자 CD19를 발현하는 것으로 알려진 B-세포 악성종양의 치료를 위해 개발함. 이 표적 적응증은 재발성/불응성 공격형 B-세포 비호지킨 림프종(NHL)이 있는 성인 환자의 치료임. 이들 환자는 좋지 않은 결과를 보이며, 새로운 치료 전략을 필요로 하는 충족되지 않은 의학적 요구가 있는 모집단임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

- DLBCL은 비호지킨 림프종(NHL) 중 가장 흔하고 공격적인 아형으로, 전 세계 비호지킨 림프종(NHL) 환자의 약 30~40%가 DLBCL로 진단됨. DLBCL의 일차 치료를 위한 현재 표준치료는 R-CHOP을 병용하는 화학요법임. r/r (D)LBCL 환자는 리툭시맙과 백금 기반 화학요법으로 치료를 받은 후 적격한 경우 HDT 및 ASCT를 시행함. 시험에서 확정적 치료(구제 화학 요법 및 HDT-auto-SCT)를 받은 r/r NHL 환자의 5년 EFS 46% 및 OS 53%가 보고됨(Philip 1995)
- ASCT 후 ≤12개월에 발생하는 재발로 정의된 ASCT 후 조기 재발은 거대 B세포 림프종 환자에서 생존에 대한 이상 예후인자로 확인되었음. PARMA 임상시험 분석에서 후속 치료제 대한 ORR은 조기 재발 환자의 경우 40%, ASCT 후 12개월 이상 경과 후 재발 환자의 경우 69%, 8년 OS는 2개 하위 집단에서 13% 및 29%였음다(Guglielmi et al, 1998). ESMO(유럽종양학회) 지침에 따르면 화학불응성 질환으로 인해 ASCT에 부적격하거나 ASCT 후 재발한 r/r DLBCL 또는 PMBCL이 있는 시험대상자에게 새로운 약물을 사용하는 임상시험은 여전히 허용 가능한 치료 옵션으로 남아있음

- 충족되지 않은 의학적 필요성

- 거의 모든 환자가 1차 치료로 리툭시맙과 안트라사이클린을 받는 현재의 치료 패러다임에서는 1차 치료 후 12개월 이내에 재발성 또는 불응성이 되어 ASCT로 진행할 수 없거나 2차 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성이 된 환자는 생존율이 일관되게 낮고 치료 옵션이 없다는 것을 알수 있음. 이러한 환자들은 통합된 모집단으로서 새로운 치료 전략을 필요로 하는 충족되지 않은 의학적 요구가 존재함. 악시캅타젠실로류셀은 이러한 복합 집단을 치료하기 위한 새로운 T 세포 기반 면역 요법임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 악시캅타젠실로류셀의 안전성 관리가 가능함. 사이토카인 방출 증후군, 신경학적 독성은 치료 기관에서 악시캅타젠실로류셀을 교부 및 투여하도록 훈련된 의료 전문가에 의해 적절히 관리될 수 있음. 또한 CRS의 징후와 증상에 따라 치료 지침을 제공하는 관리 프로그램이 마련되어 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

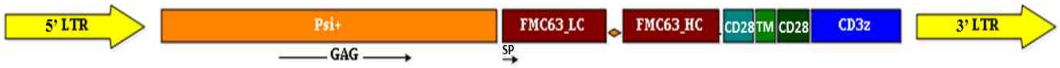
- 희귀의약품 지정(지정일: 2023. 10. 5.)
- 신속처리 대상 첨단바이오의약품 지정(지정일: 2023. 11. 23.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance) #1

2.1.1. 일반정보

- 명칭(INN): PG13-CD19-H3
- 아래 모식도에 해당하는 염기서열을 포함하는 레트로바이러스 벡터



FMC63_LC로 표시된 부분부터 CD3z로 표시된 부분까지는 CAR 단백질을 암호화하는 서열임

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 벡터순도, 복제가능바이러스, 마이코플라스마, 외래성바이러스)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 원료의약품(Drug substance) #2

2.2.1. 일반정보

- 명칭(INN): 악시캅타젠실로류셀(axicabtagene ciloleucel)
- 항CD19 CD28/CD3ζ CAR를 암호화하는 레트로바이러스벡터로 형질전환한 자가 T세포

2.2.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인
□기타
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

세포배양부터 완제의약품 제조까지 연속공정으로 진행되며 원료의약품에 대한 별도의 시험은 수행되지 않음

2.3. 완제의약품(Drug product)

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

- 동결보존제
- 염화나트륨 주사액0.9%
- 사람혈청알부민

2.3.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
완제의약품 □pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 □불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(함량, 세포 생존율, 항-CD19 CAR 발현, 인터페론-γ양, 마이코플라스마, 벡터 복제 수) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.4. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

원료 벡터(PG13-CD19-H3)의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65℃	원료벡터 용기와 동일	배치에 따라 최대 48개월까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함
가속시험	-20℃		시험이 완료되고 결과가 확보됨
가혹시험	-20℃		시험이 완료되고 결과가 확보됨

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	≤-150℃	시판용 제품과 동일 용기	배치에 따라 최대 12개월까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함, 완제의약품의 12개월 사용기간을 뒷받침함
가속시험	-80℃	시판용 제품과 동일한 재질, 축소 용기	시험이 완료되고 결과가 확보됨
가혹시험	-20℃		시험이 완료되고 결과가 확보됨
사용 중	해동 후 실온	시판용 제품과	해동 후 3시간 동안 실온에서 안정적

안정성		동일 용기	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료 벡터 저장방법 및 사용기간: ≤-65℃에서 보관, 제조일로부터 36개월까지
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: ≤-150℃에서 보관, 제조일로부터 12개월까지

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험자료가 제출됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (cells/head)	GLP 준수
발암성 시험	레트로바이러스 삽입위치 분석 시험	시험관 내	-	-	-	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 표준 단회투여독성시험은 수행되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 이 약은 단회투여를 목적으로 하므로 반복투여독성시험은 실시하지 않았음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- T 세포의 형질 변형에 사용되는 레트로바이러스 벡터의 삽입에 의한 돌연변이 유발 가능성은 발암성 시험으로 평가되었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 악시캅타젠실로류셀의 생식·발생독성시험은 수행하지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 레트로바이러스 벡터 삽입위치 분석시험
  - 이 시험에서는 3명의 건강한 기증자로부터 유래한 항-CD19 CAR T 세포의 3개 배치의 백터 삽입위치 분석(VIS)에서 다클론성인 것으로 나타났음. 특정 유전자 근처에 우선적으로 삽입이 된다거나 특정 삽입 부위에 삽입이 되어 과도하게 증식은 확인되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.7. 국소내성(CTD 4.2.3.6)

- 단회투여독성시험에서 평가 결과, 투여부위에서 독성학적 변화가 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 악시캅타젠실로류셀은 유전자가 변형된 자가유래 면역세포치료제로서 독성시험은 수행되지 않았음. 다만 표적 특이성, 항암작용, 일반증상 등을 약리시험에서 관찰되었음
- 건강한 기증자로부터 수행한 바이러스 벡터 삽입위치 분석결과 특이적인 삽입 경향은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리작용에 관한 자료는 작용기전을 입증하기 위한 목적을 달성하도록 적절히 설계되었음

5.2. 효력시험

5.2.1. 시험관 내 약리학 시험

- 표적 항원에 대한 항원결합부위의 특이성을 평가하였으며, 항-마우스 CD19 CAR T 세포는 $CD19^+$ 표적 세포주를 공배양 했을 때 IFN-γ를 생성함
- 동계마우스 림프종모델에서 항-마우스 CD19 CAR-T 세포는 항종양 및 생존 개선을 확인하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리 시험은 CD19의 발현이 B세포에 제한되어 별도의 안전성 약리시험은 수행되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 이 약의 흡수 시험은 수행하지 않음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 분포시험은 수행하지 않았지만 동계마우스 림프종 모델에서 항-마우스 CD19 CAR T 세포는 주입후 7일까지 비장에 검출되고 63일에는 검출되지 않음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 이 약의 대사 시험은 수행하지 않음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 이 약의 배설 시험은 수행하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 및 in vivo 시험을 통해 이 약의 결합특이성, 항종양효과 및 생존율 개선을 적절히 평가하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

•임상시험자료: 총2건, 1/2상 1건, 3상 1건

•신청 적응증에 대한 안전성・유효성을 입증하는 2상 핵심임상시험(KTE-C19-101)은 3상 핵심임상시험(KTE-C19-107) 제출함

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 기허가국인 미국 FDA의 자료제출 증명서를 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료: 총 2건, 1/2상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 입증하는 2상 핵심임상시험(KTE-C19-101)은 3상 핵심임상시험(KTE-C19-107) 제출함

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여·용량	투여 기간	평가항목	결과
2상	ZUMA-1	단일군, 공개	r/r DLBCL	0.02-2×10^8 CAR+T cells	단회	<약동학> · 혈액에서 항-CD19 CAR T 세포 측정 <약력학> · 혈청 분석물 측정 · 면역원성 · B-세포 무형성증 · 복제 가능레트로 바이러스(RCR)	<약동학> · 최고수치는 7~14일 · 3개월 이내에 베이스라인 수준으로 감소 <약력함> · 시험약 주입 후 14일 이내에 최고에 달하고 1개월 이내에 베이스라인으로 감소 · 면역원성: 안전성 또는 유효성 관련 증거 없음 · 최소 6개월까지 B-세포 무형성증을 경험함 · RCR: 음성
3상	ZUMA-7	무작위 배정, 공개	r/r LBCL Axicabtagene ciloleucel 대표준 치료요법	0.02-2×10^8 CAR+T cells	단회	<약동학> · 혈액에서 항-CD19 CAR T 세포 측정 <약력학> · 혈청 분석물 측정	<약동학> · 혈중 농도 중앙값은 8일 · 3개월 시점에 베이스라인 수준으로 감소 <약력학> · 이 약 투여 후 2배이상 증가, 4주에 베이스라인 수준으로 감소 · 대부분의 환자는 최소 3개월에 B-세포 무형성증을 경험함

6.4.1. 환자에서의 약동학 시험(PK)

- (ZUMA-1) 이 약을 투여 받은 환자의 PK를 평가하였으며, 항-CD19 CAR T 세포의 최고 수치는 이

약의 주입 후 7~14일 내에 발생하고 3개월 이내에 베이스라인 수준으로 감소함

- (ZUMA-7) 이 약을 투여 후 혈중 농도 중앙값은 8일에 최고치에 도달하고, 3개월 시점에는 중앙값이 베이스라인 수준으로 감소함. 이후 최대 18~24개월까지는 낮은 농도 수준이 지속됨

6.4.2. 집단 약동학 시험

- (ZUMA-1) 혈액 내 항-CD19 CAR T 세포의 수는 객관적인 반응(CR 또는 PR)과 상관관계가 있음. 반응자에서 항-CD19 CAR T 세포 농도 중간값은 비반응자의 해당 농도보다 4배 높고 AUC 농도 중앙값은 반응자에서 비반응자에서 해당 농도보다 5배 높음
- (ZUMA-7) 혈액 내 항-CD19 CAR T 세포의 수는 객관적인 반응과 상관관계가 있음. 반응자(CR 또는 PR)에서 항-CD19 CAR T-세포 농도 중앙값은 비반응자(SD 또는 PD)의 해당 농도보다 3배 높고, 항-CD19 CAR T 세포 수치 및 AUC0-28 중앙값은 최적의 반응이 PR 시험대상자에 비해 CR인 시험대상자(n=109)에서 더 높음

6.4.5. 약력학 시험(PD)

(ZUMA-1)

- 이 약 투여 후 14일 동안 최고에 달하고 1개월 이내에 베이스라인으로 감소함. 여러 사이토카인과 케모카인이 증가함에 따라 CRS 및 신경학적 사례 발생률 간 발병기전에 기여할 가능성이 있음. 3등급 이상의 CRS는 IL-6 및 TNF-α 상승과 관련이 있으며, 3등급 이상의 신경학적 반응을 보인 환자에서 IL-15 및 IL-6의 AUC는 증가함
- 면역원성: 이 약으로 치료받은 99명 중 3명의 환자가 FMC63 항체에 대해 베이스라인에서 양성으로 검사되었지만, 항-CD19 CAR T 세포 확장 및 혈청 사이토카인 농도 분석은 중앙값과 비슷하고 아나필라시스, 주입관련 반응 또는 기타 면역 알레르기 반응의 이상사례는 없었음
- 이 약은 투여 후 최소 6개월까지 B-세포 무형성증을 경험함. 그러나, 대부분의 시험대상자는 이전 요법으로 인해 베이스라인에서 B-세포가 없었음
- RCR에 대한 양성 검사 결과를 보인 피험자는 없었음

(ZUMA-7)

- 이 약 투여 후 50% 이상의 시험대상자에서 사이토카인과 케모카인 등이 2배 이상 증가하고 제4주까지 거의 베이스라인으로 감소함. 3등급 이상의 CRS 또는 신경학적 사례와의 잠재적 연관성을 보임
- 이 약 투여 후 B세포는 3개월에 대부분(86명/182명)의 시험대상자에서 불검출되고 9개월에 회복되고 24개월까지 지속됨

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여·용량	투여 기간	평가항목	결과
1/ 2상	ZUMA-1 (KTE-C19-101)	단일군, 공개 단일군, 공개	(1상) : 불응성 DLBCL, PMBCL 또는 TFL(N=7) (2상): r/r DLBCL 77명	0.02-2×10^8 CAR+T cells 0.02-2×10^8 CAR+T	단회 단회	(1상) 안전성 DLT 발생률 (2상) (일차) ORR (이차) DOR, OS	(1상) 6명 환자 중 1명에서 DLT발생(3명 18개월 CR 유지) (2상) <유효성>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여·용량	투여 기간	평가항목	결과
			PMBCL /TFL(N=24)	cells		(일차) ORR at 6m (이차) DOR, PFS, OS	- ORR:82%(83/97명) - DOR:8.1개월 - PFS: 5.9개월 - mOS: 미도달 - OS 추정치 (6m)79.2%, (9m)69.3%, (12m)60.4%
3상	ZUMA-7 (KTE-C19-107)	무작위 배정, 공개	r/r LBCL	0.02-2×10^8 CAR+T cells	단회	(일차) EFS (이차) ORR OS	-EFS: 시험군 8.3개월, SOCT 50%(HR=0.398) - ORR: 시험군 83%, SOCT 50%(33.1%의 차이, odds ratio 5.31) - OS 중앙값: 시험군 미도달, SOCT. 63.5개월(HR=0.730

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

ZUMA-1(KTE-C19-101)

- 임상시험 개요: 불응성 공격성 비호지킨 림프종 환자에서 KTE-C19의 안전성 및 유효성을 평가하는 단일군, 다기관, 공개 1/2상 임상시험
- 대상자 수: FAS 111명, mITT 101명(임상시험용 의약품 투여)
- 임상시험용 의약품의 용법·용량
  - 시험약: 악시캅타젠실로류셀
  - 용량 및 투여 방법: 0.02-2×10^8 CAR^+ T cells, 단회, 정맥 투여
  - 림프구 화학요법(conditioning chemotherapy)
    · 시클로포스파미드 500mg/m^2와 플루다라빈 30mg/m^2을 정맥 내 3일간 매일 투여
  - 전처치 약물(1시간 전)
    · 1시간 전에 아세트아미노펜 500-1000 mg을 경구투여, 디펜히드라민 12.5-25 mg을 정맥 또는 경구투여
- 주요 선정기준
  - 조직학적으로 확인된 DLBCL, PMBCL 또는 TFL
  - 화학요법 불응성 질환은 다음 중 하나 또는 그 이상에 해당하는 경우
    · 1차 치료에 반응하지 않는 경우(1차 불응성 질환): 1차 치료(예: 4주기의 R-CHOP 등)에 대한 최적 반응이 PD인 경우, 적어도 4주기 이상의 1차 치료 후 SD를 보였으나, 마지막 치료 이후 6개월 이내에 병이 진행된 경우
    · 2차 이상의 치료에 대한 반응이 없는 경우: 최적 반응이 PD, 2주기 이상 시행 후 질병이 SD였으나, 마지막 투여 이후 6개월 이내에 병이 진행된 경우
  - ASCT 후 불응성 질환: ASCT 이후 12개월 이내에 질병이 진행되거나 재발한 경우
  - 항-CD20 단일클론 항체 및 안트라사이클린 함유 화학 요법을 포함한 이전 요법
- 주요 제외기준
  - 동종 SCT 병력
  - 과거 CAR 요법 또는 기타 유전자 변형 T-세포 요법
  - 관리를 위해 정맥 주사 항균제가 필요하거나 진균, 세균, 바이러스 또는 기타 감염의 존재

- 발작 장애, 뇌혈관계 허혈/출혈, 치매, 소뇌 질환 또는 CNS 침범을 동반한 자가면역 질환과 같은 CNS 질환의 과거력 또는 존재

- (인구학적 정보) 대부분의 시험자는 stage Ⅲ-Ⅳ 단계, 2차요법에 대해 불응성 환자, 거의 절반이 중고위험군 IPI(international prognostic index, 국제 예후 지수)임. 평균연령은 58세이고(23세~76세) 대부분의 시험자는 68% 남성이고 85% 백인임
- 유효성 평가변수
  - 일차 평가 변수: ORR, IWG 2007 반응 기준에 따른 CR 또는 PR을 보인 환자 비율(investigator 평가
  - 이차 평가변수: DOR, PFS, OS

<유효성 결과>

- 일차 평가 변수: 코호트 1 및 2 환자 92명에 대한 6개월 ORR은 82%로 사전 지정된 비율인 20%보다 유의하게 높음(95% CI: 72, 89, P<0.0001*). mITT(101명) 환자를 대상으로 한 ORR은 82%(95% CI: 73, 89)였으며, CR은 54%, PR은 28%였음

  * *SCHOLAR-1* 사전 지정된 대조 반응률 20%를 확인하고 ZUMA-1 결과를 해석하기 위해 불응성 공격성 NHL 환자(N = 636) 의 결과에 대한 환자 수준의 후향적 통합 분석이 수행됨(Crump et al., 2017). 분석에는 마지막 차수의 치료에 반응하지 않았거나(SD 또는 PD) ASCT 후 12개월 이내에 재발한 환자가 포함되었다. 이용 가능한 표준 치료 후 반응 및 생존율이 평가됨. ORR은 26% [95% CI (21, 31)]였고, CR은7% [95% CI (3, 15)]였으며, OS 중간값은 6.3개월 이었음

- 이차 평가변수: DOR 중앙값은 8.1개월(95% CI: 3.3개월, 추정불가[NE])이였고, PFS의 중앙값은 5.9개월(95% CI: 3.4개월, 9.8개월)이였음. OS 도달하지 않음(10.4, NE)

- 24개월 추적 관찰 분석에서 독립 검토 위원회의 결과를 기준으로 ORR과 CR은 각각 74%와 54%였음. 반응까지 시간의 중간값은 1.0개월(범위: 0.8~12.2개월)이었음. DOR은 CR을 달성한 환자에서 PR을 보인 환자보다 더 길게 나타났음. CR을 달성한 55명의 환자 중 7명은 초기 종양 평가에서 SD를 보였고, 10명은 PR을 보였으며, 이 약 주입 후 최대 12개월 후에 CR로 전환됨. 반응 지속 기간의 중간값과 전체 생존율의 중간값은 도달하지 않았음. 36개월 분석(연구 추적 기간 중간값 39.1개월)에서 OS의 중간값은 25.8개월이었으며, 47명의 환자(47%*)가 여전히 생존해 있음. 48개월 분석(연구 추적 기간 중간값 51.1개월)에서 OS 중간값은 25.8개월이었으며, 43명의 환자(44%*)가 여전히 생존해 있음. 60개월 분석(연구 추적 기간 중간값 63.1개월)에서 전체 생존율 중간값은 25.8개월이었으며, 42명의 환자(43%)가 여전히 생존해 있음

<안전성 결과>

- **이상사례**
  - 1상/2상의 108명(100%) 모두 1건 이상의 이상사례가 보고되었고, 3등급 이상의 이상사례는 106명(98%), 중대한 이상사례는 60명(56%)에서 보고됨. 9명의 환자가(8%)가 5등급 이상사례가 보고되었음
  - 가장 흔한 이상 사례(발생률≥20%)는 CRS, 뇌 병증, 피로, 식욕 감소, 두통, 발열, 발열성 중성구 감소증, 설사, 구역, 떨림, 빈맥, 기침, 기타 병원체 감염, 저혈압, 구토, 바이러스 감염, 어지러움, 변비, 부종 등이었음. 중대한 이상 반응은 환자의 49%에서 발생함. 가장 흔한 중대한 이상사례(>2%)는 뇌 병증, 기타 병원체 감염, CRS, 박테리아 감염, 열, 바이러스 감염, 언어 상실증, 섬망, 심정지, 호흡 곤란이었음. 가장 흔한(≥10%) 3등급 이상사례에는 발열성 중성구 감소증, 뇌 병증, 기타 병원체 감염, CRS가 포함됨. 이 약을 주입 후 토실리주맙을 투여받은 환자는 45%(49/108명)이었음

• **중대한 규명된 위해성 - 사이토카인 방출 증후군(CRS)**

- 100명의 환자(93%)에서 CRS가 발생함. CRS를 발생한 환자는 대부분은 1등급(38%) 또는 2등급(43%)이었음. 3등급(6%, N=7), 4등급(4%, N=4), 치명적인 5등급 CRS(1%, N=1) 보고되었음
- CRS가 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 2일이었고(범위: 1~12일) 지속기간의 중앙값은 7일이었음(범위: 2~29일, 단 58일의 이상 관찰 결과 1건 제외)
- CRS의 주요 증상(>10%)으로는 열(93%), 저혈압(44%), 오한(23%), 동성빈맥(22%), 저산소증(21%), 빈맥(15%), 두통(14%)이 포함되었다. CRS와 관련될 수 있는 중대한 이상사례로는 각종 심부정맥(심방세동 및 심실 빈맥 포함), 심정지, 심부전, 신부전, 모세 혈관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증 및 혈구탐식성 림프 조직구증/대식 세포 활성화 증후군(HLH/MAS)이 있음
- CRS는 의학적 중재로 관리가 가능했으며 전반적으로 해소되었음

• **중대한 규명된 위해성 - 신경학적 사례**

- 91명의 환자(84%)가 신경학적 사례가 발생함
- 신경학적 사례(> 10%)는 두통(46%), 뇌병증(37%), 진전(31%), 현기증(21%), 언어 상실증(18%), 졸림(17%) 이었음. 3등급(27%, N=29), 4등급(2%, N=2), 5등급(2%, N=2)이었음. 4등급은 뇌병증 및 발작 1명, 졸림 1명을 발생했고, 5등급에서는 CRS 상태에서 심정지 후 무산소성 뇌 손상 1명, 1명은 두 개 내 출혈이 발생함

• **중대한 규명된 위해성 - 혈구감소증**

- 98명의 환자(91%)가 혈구감소증 발생함. 환자 3등급 이상의 혈소판 감소증(40%, N=40), 호중구 감소증(80%, N=86), 빈혈(45%, N=49) 발생함

• **중대한 규명된 위해성 - 감염**

- 44명의 환자(41%)에서 감염이 발생함. 세균(14%), 바이러스(19%), 기회감염(6%), 기타 병원체 감염(31%)이었음. 피험자의 ≥5%에서 보고된 사례는 폐 감염(8%), 폐렴(8%), 상기도 감염(7%), 요로감염(7%), 대상 포진(6%), 부비동염(6%) 및 클로스트리듐 디피실레 감염(5%)이었음. 환자 3등급(24%, N=26)이 4등급(3%, N=3) 이었음

ZUMA-7(KTE-C19-107)

• r/r LBCL 환자를 대상으로 SOCT과 비교한 악시캅타젠실로류셀의 유효성을 평가하는 제3상 무작위배정, 공개 시험
• 대상자 수
- FAS: 총 359, 시험군(N=180) SOCT(N=179)
- SAT: 총 338명, 시험군(N=170) SOCT(N=168), 최소 1회 이상을 투여
• 임상시험용 의약품의 용법·용량
- 시험약: 악시캅타젠실로류셀
- 대조군: 질병반응이 있는 경우 2-3 주기의 표준 화학면역요법[R-ICE, R-DHAP 또는 R-DHAX, R-ESHAP, 또는 R-GDP] 이후 고용량 요법[HDT] 및 ASCT을 시행
- 용량 및 투여 방법: $0.02\text{-}2\times10^{8}$ CAR^{+} T cells, 단회, 정맥 투여
- 림프구 화학요법
· 시클로포스파미드 500mg/m^2와 플루다라빈 30mg/m^2을 정맥 내 3일간 매일 투여
- 전처치 약물(1시간 전)
· 1시간 전에 아세트아미노펜 500-1000 mg을 경구투여, 디펜히드라민 12.5-25 mg을 정맥 또는 경구투여
• 주요 선정기준

- 조직학적으로 확증된 LBCL: 기타 분류되지 않는(NOS) DLBCL(ABC/GCB 포함), MYC, BCL2 및/또는 BCL6 재배열(즉, DH 또는 TH(이중 또는 삼중 유전자 이상) HGBL, FL에서 발생한 DLBCL 등
- 일차 화학면역요법 이후 재발 또는 불응성 질환
- 항-CD20 항체 및 안트라사이클린 포함한 면역화학요법인 일차 요법을 받은 자
- 이차 치료에 반응 시 HDT 및 ASCT을 시행할 계획이 있어야 함

• 제외기준
- 비흑색종 피부암 또는 상피내암이 아닌 다른 악성종양의 과거력이 있는 경우
- 자가 또는 동종 조혈모세포이식
- 이전에 CD19 표적 치료를 받은 자
- 비악성 중추신경계(CNS) 질환(발작 또는 뇌혈관 허혈 등)
- 조절되지 않거나 정맥 내 항미생물제 투여가 필요한 진균, 세균, 바이러스 또는 기타 감염이 있는 환자

• 평가변수
- 일차 평가변수: 맹검 중앙 평가에 따른 EFS(진행 사례 및 중도절단 포함)
- 주요 이차 평가변수: 눈가림된 중앙 평가에 따른 ORR, OS
- 기타 이차 평가변수: 시험자 질환 평가에 기반한 EFS 및 PFS(진행 및 중도절단 사례 포함), 맹검 중앙 평가에 따른 DOR
- 주요 탐색적 평가변수: 혈청 내 사이토카인 수치 및 혈중 항-CD19 CAR T 세포 수치

• (인구학적 정보) 전체 연구 인구에서 연령의 중간값은 59세(범위: 21~81세)였으며, 66%는 남성이었고, 83%는 백인이었음. 환자의 74%는 1차 불응성 LBCL을 가지고 있었고, 26%는 1차 치료 후 12개월 이내에 재발했음. 환자의 2차 연령 조정 IPI 점수는 0-1(55%) 또는 2-3(45%)였으며, ECOG 수행 상태는 0(54%) 또는 1(46%)였음. 이 약 투여군과 SOCT군의 환자는 DLBCL NOS/추가 분류가 불가능한 경우(각각 126명과 120명), 소포성 림프종에서 발생한 DLBCL(각각 19명과 27명), MYC, BCL2 및/또는 BCL6(이중 및 삼중 히트) 재배열이 있는 HGBL(각각 31명과 25명) 또는 HGBL NOS(SOCT 군에서 1명)이었고, 나머지 시험대상자는 확인되지 않았고, 누락 또는 기타로 분류되었음

<유효성 결과>

• (1차 평가변수) 중앙맹검 평가에 의해 결정된 EFS는 시험군 8.3개월, 대조군 2.0개월(HR=0.398(95% CI: 0.308, 0.514, P<0.0001)) 이였음

• (2차 평가변수): ORR은 시험군 83%, 대조군 50%(odds ratio 5.31(95% CI: 3.08, 8.90, p<0.0001))였고, OS 시험군 도달하지 않음(28.6, NE), 대조군 31.1개월(17.1, NE), HR=0.726(95% CI: 0.540, 0.977)

• 24개월 EFS는 이 약을 투여한 군에서 40.5% [95% CI: 33.2, 47.7]였고, SOCT 군에서 16.3%[95% CI: 11.1, 22.2]였다. 주요 EFS 분석 시점에서 이 약 투여군의 중앙 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 중간값은 14.7개월(95% CI: 5.4, NE), SOCT 군은 3.7개월(95% CI: 2.9, 5.3)이었음(HR: 0.490 [95% CI: 0.368, 0.652]). 주요 EFS 분석 시점에서 연구 기간의 중간값은 24.9개월이었고, 주요 OS 분석 시점에서 47.2개월이었음. OS의 주요 분석은 첫 번째 시험대상자가 등록된 시점부터 5년 후의 임상시험계획서에서 사전에 지정된 시점에서 수행되었음. 이 약에 유리한 OS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었음. 추정된 48개월 OS 비율은 이 약 투여군에서 54.6%, SOCT 군에서46.0%였음. SOCT에 무작위 배정 후 무반응 또는 재발한 환자의 57%가 세포 면역 요법을 받았음

<안전성 결과>

• **이상사례**
- 악시캅타젠실로류셀 주입받은 170명(100%)의 환자에서 1건 이상의 이상사례가 보고되었고, 3등급 이상의 이상사례는 155명(91%), 중대한 이상사례는 63명(37%)이 보고됨
- 이 약에 대해 가장 흔한(발생률 ≥20%) 이상사례는 열, CRS, 피로, 저혈압, 뇌 병증, 빈맥, 설사,

두통, 근골격 통증, 구역, 발열성 중성구 감소증, 오한, 기침, 상세 불명의 병원체 감염, 어지러움, 진전, 식욕 감소, 부종, 저산소증, 복통, 언어 상실증, 변비, 구토였다. 중대한 이상사례는 환자의 50%에서 발생함. 가장 흔한 중대한 이상사례(>5%)에는 CRS, 열, 뇌 병증, 저혈압, 상세 불명의 병원체 감염, 폐렴이었음. 치명적인 이상사례는 환자의 2%에서 발생함

- 가장 흔한(≥10%) 3등급 이상의 이상사례에는 발열성 중성구 감소증, 뇌 병증, 저혈압이 포함됨
- 환자의 67%(112/168명)이 이 약 주입 후 토실리주맙을 투여받았음

- **중대한 규명된 위해성 – 사이토카인 방출 증후군(CRS)**
  - 157명(92%)의 환자에서 CRS가 발생함. 최악의 3등급 CRS 8명(5%), 4등급 CRS 3명(2%), 5등급 CRS를 경험한 환자는 없었음
  - CRS가 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 3일이었고(범위: 1~10일) 지속기간의 중앙값은 7일이었음(범위: 2~43일)
  - 가장 빈번하게 보고된(≥5%) 3등급 이상은 저혈압(18명, 11%), 발열(14명, 9%) 및 저산소증(13명, 8%)이었음 가장 빈번하게 보고된(≥2%) 모든 등급의 중대한 CRS는 발열(20명, 12%), 저혈압(15명, 9%) 및 저산소증(3명, 2%)이었음
  - 보고된 모든 CRS 사례는 일반적으로 이 약의 치료와 관련된 것으로 간주되지만 CRS는 의학적 중재로 관리가 가능했으며 전반적으로 해소되었음

- **중대한 규명된 위해성 – 신경학적 사례**
  - 102명(60%)의 환자에서 최소 1건의 치료 후 발생한 신경학적 사례를 경험했으며, 3등급의 환자는 36명(21%), 4등급의 환자는 10명(6%) 이었음
  - 환자의 98%에서 이 약의 주입 후 첫 8주 내에 발생했으며, 87%는 첫 7일 내에 발생했음
  - 가장 빈번하게 보고된(≥10%) 이상사례는 진전(37명, 22%), 혼돈 상태(35명, 21%), 언어 상실증(35명, 21%), 뇌병증(29명, 17%) 및 졸림(18명, 11%)이었음. 가장 빈번하게 보고된(≥2%) 이상사례는 뇌 병증(17명, 10%), 언어 상실증(9명, 5%) 그리고 혼돈 상태, 졸림 및 진전(각각 5명, 3%) 이었음
- **중대한 규명된 위해성 – 혈구감소증**
  - 혈소판 감소증은 50명의 환자(29%)에서 발생하였고, 3등급 이상은 25명(15%) 환자에서 보고됨. 중성구 감소증은 122명의 환자(72%)에서 발생하였고, 3등급 이상 중성구 감소증을 보인 환자는 119명(70%)이었음. 빈혈은 73명의 환자(43%)에서 보고되었으며, 여기에는 3등급 이상 빈혈을 보인 환자 51명(30%) 포함되었음
- **중대한 규명된 위해성 – 감염**
  - 감염은 70명의 환자(41%)에서 발생하였고, 3등급 이상은 24명(14%)의 환자에서 보고됨. 5등급 COVID-19(2명), PML(1명), B형 간염 재활성화(1명) 및 패혈증(1명)을 포함한 5명(3%)의 환자에서 보고됨
  - 중대한 감염은 20명(12%)의 환자에서 보고되었으며, 3등급 이상의 환자 17명(10%)이 각각 포함됨. 가장 빈번하게 보고된(≥2%) 폐렴(8명, 5%) 및 COVID-19(3명, 2%) 이었음

6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (ZUMA-1) 이차 이상의 전신요법 이후 재발성 또는 불응성 공격성 비호지킨 림프종 환자 대상 단일군, 다기관, 공개 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수 ORR은 82%로 사전 지정된 비율인 20%에 비해 유의성을 보임. 2차 유효성 평가변수도 임상적으로 유의성을 보임(DOR 중앙값은 8.1개월(95% CI: 3.3개월, 추정불가[NE]), PFS 중앙값은 5.9개월(95% CI: 3.4개월, 9.8개월). OS 중앙값은 미도달(10.4, NE))
- (ZUMA-7) 일차 화학면역요법 완료 후 재발성 또는 불응성인 거대 B-세포 림프종(LBCL) 환자를 대상으로 표준치료요법과 비교한 무작위 배정, 공개 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수 EFS에 대해 시험군 8.3개월, 대조군 2.0개월(HR=0.398 (95% CI: 0.308, 0.514, P<0.0001))로 우월성을 입증함. 2차

유효성 평가변수에 대해서도 시험군은 표준치료요법에 비해 통계적으로 유의성을 보임(ORR 시험군 83%, 대조군 50% (odds ratio 5.31(95% CI: 3.08, 8.90, p<0.0001)), OS 시험군 중앙값 미도달(28.6, NE), 대조군 중앙값 31.1개월(17.1, NE), HR=0.726)

6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (ZUMA-1) 1상/2상의 108명(100%) 모두 1건 이상의 AE가 보고되었고, 3등급 이상의 AE는 106명(98%), SAE는 60명(56%)에서 보고됨. 9명의 환자가(8%)가 5등급 AE가 보고되었음. 가장 흔한 SAE(>2%)는 뇌 병증, 기타 병원체 감염, CRS, 박테리아 감염, 열, 바이러스 감염, 언어 상실증, 섬망, 심정지, 호흡 곤란이었음
- (ZUMA-7) 3상 170명(100%)의 시험대상자가 1건 이상의 AE가 보고되었고, 3등급 이상의 AE 155명 (91%), SAE 63명(37%) 보고됨. 가장 흔한 중대한 AE(>5%)에는 CRS, 열, 뇌 병증, 저혈압, 상세 불명의 병원체 감염, 폐렴이었다. 치명적인 AE는 환자의 2%에서 발생함. 가장 흔한(≥10%) 3등급 이상의 AE에는 발열성 중성구 감소증, 뇌 병증, 저혈압이 포함됨

6.5.6. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- r/r DLBCL 환자에서 이차 이상의 전신 치료 후에도 임상적으로 유의한 치료 효과를 입증하였음. 사이토카인방출증후군(CRS) 및 신경학적 사례는 주로 초기 단계에 발병하고(일반적으로 2주 이내) 적절한 안전성 관리하에 효과적으로 대응이 가능하므로 잠재적 위해성에 비해 전반적인 유익성이 더 크다고 판단됨
- r/r LBCL의 이차 요법에서 표준치료요법과 비교했을 때 임상적으로 유의한 효과를 나타내었으며 기존 CD19 CAR T 치료제에서 확인된 이상반응 이외에 새로운 안전성 문제는 발견되지 않았으므로 위해성에 비해 유익성이 더 크다고 판단됨

6.5.7. 가교자료

- 희귀의약품으로 면제 가능

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (최초 허가) 미국: 2017.10.18., 유럽: 2018.8.23.
- (2차요법 추가) 미국: 2022.4.1., 유럽: 2022.10.14.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	허가일	주성분	효능효과 (성인)	용법용량	투여경로
킴리아주	(최초허가) 2021.3.5. (FL 추가) 2023.4.3.	티사젠렉류셀	• 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 r/r B세포 ALL의 치료 • 두가지 이상의 전신 치료 후	<B ALL>: • 50 kg 이하 환자: 체중(kg) 당 0.2 - 5.0 x 10^6 CAR-양성 생존 T세포 • 50 kg 초과 환자: (체중 비보정) 0.1 - 2.5 x 10^8 CAR-양성	정맥 투여

			r/r DLBCL 환자의 치료 • 두가지 이상의 치료 r/r FL 환자의 치료	생존 T세포 <DLBCL 및 FL>: • (체중 비보정) 0.6 - 6.0 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포	

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	**허가일**	2025.8.13.
제품명	예스카타주 (악시캅타젠실로류셀)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.2(2025.3.24.)
주성분 및 함량	1백(68mL) 중 악시캅타젠실로류셀 1.0~2.4×10^6 세포/kg 최대허용용량 2×10^8 세포		
효능·효과	1. 일차 화학 면역 요법 치료 이후 12개월 이내에 재발하거나 불응하는 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자의 치료 2. 이차 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 B세포 림프종(PMBCL)이 있는 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역효과세포 관련 신경독성(ICANS)	일반적인 의약품 감시 활동: 특정 약물이상반응 추적관찰 설문지 추가적인 의약품 감시 활동: 시판 후 조사 연구	• 첨부문서 • 의료전문가용 설명서 • 환자 알림 카드 • 유통 관리 프로그램 • 환자용 사용 설명서
사이토카인 방출 증후군(CRS)		• 첨부문서 • 의료전문가 교육 자료 • 환자 알림 카드 • 유통 관리 프로그램 • 환자용 사용 설명서
혈구 감소증	일반적인 의약품 감시 활동: 추가적인 의약품 감시 활동: 시판 후 조사 연구	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서
감염		• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서
저감마 글로불린 혈증		• 첨부문서 • 환자용 사용설명서

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
2. 중요한 잠재적 위해성		
T-세포 유래 이차 악성 종양	일반적인 의약품 감시 활동: 특정 약물이상반응 추적관찰 설문지 추가적인 의약품 감시 활동: 시판 후 조사 연구	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서
면역원성	일반적인 의약품 감시 활동: 추가적인 의약품 감시 활동: 시판 후 조사 연구	-
종양 용해 증후군		-
이식편대숙주병 악화		-
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유부에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동: 추가적인 의약품 감시 활동: 시판 후 조사 연구	• 첨부문서
자가면역질환의 발생 또는 악화		-
장기 안전성		-