의약품 품목 허가보고서

접수일자		2022.05.17.	접수번호	20220063136
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		싸이젠코리아(주)		
제 품 명		싸이시맙주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리툭시맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(10 밀리리터) 중 리툭시맙 100 밀리그램 1 바이알(50 밀리리터) 중 리툭시맙 500 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.10.27.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 직사광선을 피해 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(17.06.15.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최예진, 김지영, 도희정, 오우용 김지화, 전형옥, 류승렬 서지숙, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜, 한연해, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

O 림프종
- 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF분류중 B, C, D형)
- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여
- 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법
- CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야한다.]

O 만성 림프구성 백혈병
- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여

O 류마티스 관절염
- 1회 이상의 TNF길항제 요법에 대해 반응이 불충분한 중등도 내지 중증 활성형 류마티스 관절염에서 메토트렉세이트와 병용요법
- 메토트렉세이트와 병용하여, 관절손상 진행속도 감소 (X-ray 측정) 및 신체 기능 개선

O 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염
- 성인의 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)에서 글루코코르티코이드와 병용투여

○ 용법·용량

○ 주입방법

이 약은 희석하여 별도의 전용관을 써서 정맥 점적주입하며, 외래환자의 치료에 적합하다.

투약 전 예방요법

매회 이 약 점적투여 30~60분전에 해열진통제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다.

- 림프종과 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이 약이 스테로이드가 포함된 화학요법과 병용투여되지 않는다면, 글루코코르티코이드 전처리를 고려해야 한다.
- 만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 $25x10^9/L$ 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.
- 류마티스 관절염 및 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 유도요법에서 주입관련 이상반응의 빈도 및 중증도 감소를 위해 이 약 투여 30분 전에 메틸프레드니솔론 100 mg 정맥

투여 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드의 투여가 권장된다.
- 성인 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 환자에서 이 약 투여기간 동안 및 투여 후 최소 6개월 간 국내 임상 지침에 따라 주폐포자충 폐렴(PJP)에 대한 적절한 예방이 권장된다.

치료기간 중 용량조정

감량은 바람직하지 않다. 이 약을 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다.

주입 속도

1차 주입

초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분 이후에는 30분마다 50 mg/h씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다. 류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 총 주입 시간은 4시간 15분이 소요된다.

이후 주입

이후 이 약의 주입 속도는 시간 당 100 mg에서 시작하여 30분마다 100 mg/h씩 증가시켜 최고 시간 당 400 mg까지 높일 수 있다. 류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 총 주입 시간은 3시간 15분이 소요된다.

류마티스 관절염에 한하여 이전 주입에서 심각한 주입관련반응이 발생하지 않았다면 이후 주입에서 4 mg/mL 농도로 이 약 250 mL를 120분간 주입할 수 있다. 처음 30분 동안 주입 속도는 시간 당 250 mg이고, 그 다음 90분 동안 주입 속도는 시간 당 600 mg이다. 120분 주입에 내약성을 보일 경우, 다음 주입 및 코스에 120분 주입을 적용할 수 있다.

부정맥을 포함하여 임상적으로 유의한 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 이 약 또는 생물의 약품 투여 후 심각한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 120분 주입을 해서는 안 된다.

1. 림프종

1) 여포형 비호지킨 림프종

○ 병용요법

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며 8주기까지 투여한다.
- 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제1일에 투여한다.

○ 유지요법

- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종

유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 체표면적 m2 당 375 mg을 질환 진행시 까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 최종 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작, 최대 12회 주입).

- 재발성/불응성 여포형 림프종 환자

유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한 번씩 체표면적 m2 당 이 약 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작, 최대 8회 주입).

○ 단독요법

- 재발성/불응성 여포형 림프종

• 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 환자에서 유도요법으로 이 약을 단독 투여 할 경우 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

• 재투여 : 1차 치료 시 이 약에 반응했던 환자가 재발한 경우 체표면적 m2 당 375 mg 으로 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입 한다.

2) 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종

미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 환자에게 CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다.

[다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다]. 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매 화학요법 투여 주기의 제1일에 투여한다. 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다.

2. 만성 림프구성 백혈병

이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 화학요법과 병용 시 체표면적 m^2 당 이 약 375 mg을 첫 번째 투여 주기의 0일에 투여하고 이 후 체표면적 m^2 당 500 mg을 각 투여 주기 제1일에 총 6주기 동안 투여한다. 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.

3. 류마티스 관절염

- 이 약은 1회 1000 mg 씩 2주 간격으로 2번 정맥 점적주입하며 이를 1코스로 한다.
- 이전 코스 후 24주에 추가 코스 필요성을 평가해야 한다. 재투여는 잔류 질병의 활성이 남아 있는 시점에서 투여해야 하며, 그 이외의 경우에는 질병 활성이 있을 때까지 재투여를 연기해야 한다.
- 대부분 첫 코스 16~24주 이내에 임상반응이 있는 것으로 나타났다. 이 기간 동안 치료학적 이점이 없는 환자는 치료의 지속여부를 신중하게 재검토해야 한다.

4. 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염

○ 성인

유도요법:

- 중증 활동성 베게너 육아종증 및 현미경적 다발혈관염의 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며, 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.
- 중증 혈관염 증상 치료는 메틸프레드니솔론을 1일 1000 mg 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드 용량으로 1~3일간 정맥 투여한 후 경구 프레드니손 1 mg/kg/day(1일 80 mg을 초과하지 않으며 필요에 따라 빠르게 감량한다)을 경구 투여하는 것이 권장된다.

이 용법은 이 약 개시 전 14일 이내에 시작하거나 이 약의 투여와 함께 시작하며 이 약의 투여 중과 4주 유도요법 이후에도 투여할 수 있다.

유지요법:

- 이 약으로 관해 유도 후에는 이 약의 유도요법 마지막 주입 후 16주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다.
- 다른 표준 요법 면역억제제로 관해 유도 후에는 관해 후 4주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다.
- 이 약은 1회 500mg씩 2주 간격을 두고 2회 정맥 점적주입하고, 이후 6, 12, 18개월 시점에 500mg을 1회 정맥 점적 주입하고 그 후 6개월마다 임상 평가에 근거하여 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 맙테라주(리툭시맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

전문의는 류마티스 관절염 치료를 위하여 리툭시맙을 투여 받는 환자에게 감염 위험의 증가, PML에 관한 안전성 정보를 알려주어야 한다.

리툭시맙의 투여는 PML 위험의 증가를 수반할 수 있다. PML과 관련된 신경학적 증상 및 징후가 새롭게 발생하였거나 악화되었는지 정기적으로 모니터해야 한다. PML이 의심되면 PML이 아닌 것으로 확인될 때까지 투여를 중단해야 한다.

전문의는 나타난 증상이 신경학적 장애를 나타내는 것인지를 확인하고, 확인된 경우 이 증상이 PML과 관련된 것인지를 평가해야 한다. 임상적으로 필요 시 신경 전문의의 진료를 고려해야 한다.

PML이 의심될 경우 MRI scan(되도록이면 조영제를 투여하여), JC viral DNA에 대한 CSF testing, 반복 신경학적 평가가 고려되어야 한다.

전문의는 환자가 인지하지 못한 PML 관련 증상에 대해 특히 주의해야 한다(예 : 인지, 신경계 또는 정신계 증상). 환자가 인지하지 못하는 증상을 주변사람이 인지할 수 있으므로 환자는 주변사람에게 리툭시맙의 치료에 대해 알려야 한다.

PML이 나타난 환자에서는 리툭시맙의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

면역억제된 PML 환자에서 면역계 회복 후 안정화 또는 결과의 개선이 나타났다. PML의 조기 발견 및 리툭시맙의 중단이 유사한 안정화 또는 결과의 개선을 나타내는지는 알려지지 않았다.

다음은 각 효능·효과별 경고사항이다.

○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

1) 주입관련반응

① 만성 림프구성 백혈병 환자와 같이 종양부하가 높거나 혈중 종양세포수가 높은(25×10^9/L 초과) 환자는 중증 사이토카인 분비 증후군의 위험이 보다 크므로 매우 주의해서 투여해야 한다. 이러한 환자들은 1차 주입이 이루어지는 동안 계속 면밀히 관찰해야 한다. 이와 같은 환자들에 대해서는 첫 주입 시 점적주입속도를 낮추거나 첫 주기 및 림프구수가 여전히 25×10^9/L를 초과하는 경우에 이후 주기에서도 이틀에 걸쳐 분할투여 하는 것이 고려되어야 한다.

② 중증 사이토카인 분비 증후군은 중증 호흡곤란(기관지연축 및 저산소증을 수반하는 경우가 많음), 발열, 오한, 경직, 두드러기 및 혈관부종을 특징으로 한다. 이 증후군은 고뇨산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 급성신부전, LDH 증가와 같은 종양용해증후군의 일부 증상과 급성 호흡부전 및 사망을 수반할 수 있다. 급성 호흡기부전은 간질성 폐침윤이나 부종을 수반할 수가 있는데 이는 흉부 X선 촬영으로 확인 가능하다. 이 증상은 최초 주입으로부터 1~2시간 이내에 주로 발생한다. 폐기능부전 병력이 있거나 종양의 폐침윤이 있는 환자는 예후가 좋지 않을 위험이 더 크기 때문에 치료 시 주의를 기울여야 한다. 중증 사이토카인 분비 증후군이 발생한 환자는 약물주입을 즉시 중지하고 적극적인 대증요법을 실시하여야 한다.

임상증상이 초기에는 호전되었다가 다시 악화될 수 있으므로 이러한 환자들은 종양용해증후군 및 폐침윤이 소실 또는 치유 될 때까지 면밀히 관찰해야 한다. 징후 및 증상이 완전히 소실 된 후에 치료받은 환자에서 중증 사이토카인 분비 증후군의 재발은 드물었다.

③ 모든 종류의 주입관련 이상사례는 이 약을 투여한 77%의 환자에서 나타났다(저혈압 및 기관지연축을 수반한 사이토카인 분비 증후군 등의 주입관련반응이 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 나타났다). 이 증상들은 보통 이 약 주입의 중단, 해열

제, 항히스타민제, 때때로 산소, 식염수주사, 기관지 확장제, 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여시 가역적이다.

④ 단백질제제의 정맥투여 후에는 아나필락시스 및 기타 과민반응이 발생할 수 있다. 사이토카인 분비 증후군과 달리 순수 과민반응은 통상적으로 주입개시 후 수분 내에 발생한다.

아나필락시스의 임상증상은 상기 사이토카인 분비 증후군의 임상증상과 비슷할 수 있다. 과민반응에 속하는 반응은 사이토카인 분비로 인한 것보다 덜 빈번하게 보고되었다.

2) 심혈관계

① 심근경색, 심방세동, 폐부종 및 가역적 혈소판감소증이 일부 환자에서 보고되었다.

② 리툭시맙 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 이 약 주입 12 시간 전에 항고혈압 약물 투여 중단을 고려하여야 한다.

③ 협심증, 심방조세동과 같은 심부정맥, 심부전, 심근경색이 리툭시맙 투여 환자에서 발생하였다. 따라서 심장 질환 병력이 있거나 심장독성 화학요법을 받은 경험이 있는 환자는 면밀히 모니터해야 한다.

3) 혈구수 모니터링

리툭시맙 단독요법 시 골수억제작용이 없지만 호중구수 $1.5x10^9$/L 미만이거나 혈소판수가 $75x10^9$/L 미만인 경우 임상 경험이 제한적이므로 주의가 필요하다. 자가 골수이식을 받은 환자 21 명 및 골수독성은 없으나 골수기능 저하가 추정되는 기타 위험군 환자들에 리툭시맙을 사용한 경험이 있다. 리툭시맙을 투여하는 동안 호중구 및 혈소판 수치를 포함하는 전혈구수를 정기적으로 측정해야 한다.

4) 감염

치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 리툭시맙 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염(예 : 결핵, 패혈증, 기회감염)이 있는 환자에게는 리툭시맙을 투여하지 말아야 한다. 재발성, 만성 감염 또는 중대한 감염을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 리툭시맙의 투여 시 주의를 기울여야 한다.

5) 전격성 간염과 관련된 B 형 간염 재활성화

① 리툭시맙을 투여 받은 일부 혈액종양 환자에서 일부 치명적인 전격성 간염, 간기능부전, 사망 등과 관련된 B 형 간염바이러스의 재활성화가 보고되었다. 대다수 환자는 화학요법과 병용하여 리툭시맙을 투여 받았고 간염 진단시기는 리툭시맙 투여 시작 후 약 4 개월, 마지막 투여 후 약 1 개월이었다. 이 보고는 기존 질환 및 세포독성 화학요법에 의한 것이 모두 포함되어 있다.

② 모든 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 B 형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg 와 HBcAb 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B 형 간염 환자에게 리툭시맙을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B 형 간염 양성인 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고 B 형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.

③ 바이러스성 간염이 발생한 환자는 리툭시맙과 병용하는 화학요법 사용을 중단하고 항바이러스 치료를 포함한 적절한 치료가 시작되어야 한다. HBV 재활성화로 간염이 발생한 환자에서 리툭시맙 치료재개에 대하여는 안전성 자료가 충분하지 않다.

6) 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)

비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 리툭시맙의 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML 이 보고되었다. 대부분의 환자는 리툭시맙을 화학요법과 병용하거나 조혈모세포 이식의 일부로 투여 받았다.

7) 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에서 리툭시맙 치료 후 백신 접종, 특히 생바이러스 백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없다.

백신에 대한 일차 또는 이차 체액성 면역반응도 연구된 바 없다.

8) 리툭시맙 투여 환자의 약 50%에서 점적주입과 관련한 이상사례가 발생하며 이러한 반응들은 대체로 경미하고 인플루엔자양 반응과 유사하지만 환자의 10% 정도에서

저혈압, 호흡곤란 및 기관지경축으로 인해 중증으로 진행될 수 있다. 리툭시맙 점적 주입을 중지하고 해열제 및 항히스타민제를 투여하면 회복될 수 있다. 때때로 산소, 생리식염수 점적투여, 기관지확장제 및 코르티코스테로이드가 필요할 수 있다.

9) 피부반응

중증 점액피부반응이 리툭시맙을 투여한 특정군의 환자에서 보고되었는데 일부는 치명적인 결과를 일으켰다. 이러한 반응은 치료개시 후 1~13 주 사이에 발생하였다. 이러한 반응이 발생한 환자는 리툭시맙의 투여를 중지하고 즉시 검사를 받아야 한다. 다른 피부반응과 구분하고 후속치료법을 결정하기 위해 피부생검이 유용하다. 점액피부반응으로 보고된 이상사례로는 방종양성 천포창, 스티븐스-존슨 증후군, 태선성 피부염, 대소수포성 피부염 및 중독성 표피괴사증이 있다. 이 중 리툭시맙 재투여 시 안전성과 관련된 사항은 없다.

중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 리툭시맙의 시판 후 조사에서 보고되었으며 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 이 약과 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

○ 류마티스 관절염, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)

1) 투여에 따른 유익성-위험성 관계가 확립되지 않았으므로 메토트렉세이트 투여경험이 없는 류마티스 관절염 환자에는 리툭시맙의 투여가 권장되지 않는다.

2) 주입관련반응

리툭시맙의 투여 시 주입관련반응(IRR)이 수반될 수 있으며 이는 사이토카인 및/또는 다른 화학 전달물질 방출과 관련이 있을 수 있다. 이 약 투여 전, 진통제/해열제 및 항히스타민제를 전투약해야 한다. 류마티스 관절염 환자에서 주입관련반응의 빈도 및 중증도를 감소시키기 위하여 리툭시맙 투여 이전에 글루코코르티코이드를 전투약해야 한다.

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 대부분의 주입관련반응은 경증~중등도였다. 치명적인 결과를 보인 중증의 주입관련반응이 시판 후 조사에서 보고되었으며 심폐 이상사례의 병력이 있는 환자, 기저질환으로 심장 증상이 있는 환자는 면밀하게 모니터해야 한다. 가장 흔한 증상은 두통, 가려움, 인후 자극감, 홍조, 발진, 두드러기, 고혈압, 발열과 같은 알레르기 반응이었다. 일반적으로 주입 반응을 경험한 환자 비율은 각 치료 코스의 2 차 주입 이후보다 1 차 주입 이후에 더 높게 나타났다. 다음 코스가 진행될수록 주입관련반응의 발생이 감소하였다. 보고된 이상사례는 일반적으로 리툭시맙의 주입속도 감소 또는 주입 중단 및 해열제, 항히스타민제의 투여, 때때로 산소, 정맥용 생리식염수, 기관지확장제 투여 그리고 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여에 따라 가역적이었다. 주입관련반응 중증도 및 중재적 치료의 필요여부에 따라 일시적 또는 영구적으로 리툭시맙의 투여를 중단한다. 대부분의 경우 증상이 완전히 소실되었을 때 속도를 절반으로 감소시켜(예 : 100 mg/h 에서 50 mg/h) 주입을 재개할 수 있다.

리툭시맙 투여 중 알레르기 반응 발생 시 신속한 치료를 위해 에피네프린(아드레날린), 항히스타민, 글루코코르티코이드와 같은 과민반응 치료제가 구비되어 있어야 한다.

베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 나타난 주입관련반응은 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험과 시판 후 조사의 경우와 유사하였다. 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자는 리툭시맙과 병용하여 고용량 글루코코르티코이드를 투여 받아 주입관련반응의 빈도와 중증도를 감소시킬 수 있다.

3) 심혈관계

중등도 심장질환(NYHA class III) 또는 중증의, 조절되지 않는 심혈관 질환을 가진 환자에 대한 리툭시맙의 안전성 자료는 없다. 리툭시맙으로 치료받은 환자에서 기존의 허혈성 심장질환이 협심증 또는 심방조세동과 같은 증후성으로 발현되는 것이 관찰되었다. 리툭시맙으로 치료받은 환자에서 심방조세동, 심장기능상실, 심근경색과 같은 심장부정맥, 협심증이 발생하였다. 그러므로 기지의 심장병력이 있는 환자는 리툭시맙 투여 전 주입관련반응으로 인한 심혈관계 합병증의 위험을 고려해야 하며 투여 중 주

의 깊게 모니터해야 한다. 리툭시맙 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 리툭시맙 주입 12 시간 이전에는 항고혈압 약물의 투여 중단을 고려해야 한다.
4) 감염
치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 리툭시맙 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염(예 : 결핵, 패혈증, 기회감염)이나 중증 면역 장애 환자(예 : CD4 또는 CD8 수치가 매우 낮은 경우)에게는 리툭시맙을 투여하지 않는다. 재발성 또는 만성 감염이 있거나 중대한 감염, 저감마글로불린혈증을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 리툭시맙의 투여 시 주의를 기울여야 한다.
리툭시맙 투여 후 감염의 증상 및 징후가 보고된 환자는 즉시 평가 및 적절한 치료를 받아야 한다. 리툭시맙의 다음 코스 투여 전, 감염에 대한 잠재 위험에 대해 재평가해야 한다.
류마티스 관절염 및 전신 홍반성 루푸스, 혈관염 등의 자가면역 질환 치료를 위해 리툭시맙 투여 시 매우 드물게 치명적인 PML 이 보고되었다.
리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 B 형 간염 재활성화가 보고되었다.
5) B 형 간염
리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자 및 WG, MPA 환자에서 B 형 간염 재활성화가 보고되었으며 일부는 치명적이었다.
모든 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 B 형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg 와 HBcAb 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B 형 간염 환자에게 리툭시맙을 투여해서는 안된다. 혈청검사 결과 B 형 간염 양성인 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고, B 형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.
6) 예방접종
전문의는 리툭시맙으로 치료받을 환자의 예방접종 상태를 점검하고 가능하다면 치료를 시작하기 전 환자는 감염성 질환에 대한 국내 성인 예방접종 지침에 따라 모든 최신 예방접종을 받아야 한다. 예방접종은 리툭시맙의 초회 투여 최소 4 주 전에 완료되어야 한다.
리툭시맙 투여 후 생바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 그러므로 생바이러스 백신은 리툭시맙 투여 중 또는 B 세포가 고갈된 환자에게 권장되지 않는다.
리툭시맙을 투여 받은 환자에는 생백신이 아닌 백신을 투여할 수 있다. 그러나 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률은 감소할 수 있다. 무작위 연구에서 리툭시맙과 메토트렉세이트를 투여 받은 류마티스 관절염 환자는 메토트렉세이트 단독으로 투여한 환자와 비교하여 리툭시맙 투여 후 6 개월이 지났을 때 파상풍 백신에 대한 양성 반응률이 유사하였고(39% vs. 42%), 폐렴구균 다당질 백신에 대한 반응률이 감소하였으며(적어도 두개의 폐렴구균 항체 혈청형에 대해(43% vs. 82%), KLH 신생항원에 대한 반응률(34% vs. 80%)이 감소하였다. 혹시 리툭시맙 치료기간 동안 생백신이 아닌 백신 투여가 필요하다면, 다음 코스 시작 전 적어도 4 주전에는 백신 투여를 완료해야 한다.
류마티스 관절염 환자에서 리툭시맙을 1 년 이상 반복 투여한 전체적인 경험 상 폐렴연쇄상구균, 인플루엔자, 볼거리, 풍진, 수두, 파상풍 독소에 대한 양성 항체역가를 지닌 환자의 비율은 기처지 비율과 대체로 유사하였다.
7) 다른 DMARD 와의 병용/연속 투여
리툭시맙과 류마티스 관절염 적응증 및 용법에 명시되지 않은 항 류마티스 약물과의 병용은 권장되지 않는다.
임상시험 자료는 리툭시맙 투여 후 다른 DMARD(TNF 길항제 포함)의 사용에 대한 안전성을 평가하기에는 불충분하다. 리툭시맙 투여 후 생물의약품 및/또는 DMARD 사용 시 감염 징후에 대해 면밀히 관찰해야 한다.
8) 악성종양

면역조절약물은 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다. 비록 현재까지의 자료를 근거로 할 때 악성종양의 위험 증가가 예상되지 않지만, 류마티스 관절염 환자에서 반복 투여를 포함하여 리툭시맙의 사용경험이 제한적이므로 현재 시점에서 고형 종양 발생의 위험 가능성을 배제할 수는 없다.
9) 피부반응
중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 리툭시맙의 시판 후 조사에서 보고되었으며 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 리툭시맙과 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 구성성분이나 설치동물유래 단백질에 대한 과민증이 있는 환자
2) 활동성, 중증 감염 환자
3) 중증 면역장애 환자
4) 활성 B 형 간염 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 감염증(패혈증, 폐렴, 바이러스감염 등)을 동반하고 있는 환자(면역억제작용에 의해 상태가 악화될 수 있다. HBs 항체 양성 환자에게 리툭시맙을 투여한 후 HBs 항체가 음성인 급성 B형 간염이 발병한 예가 보고되어 있다)
2) 심질환(예: 협심증, 부정맥 또는 심부전)의 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여 후에 부정맥, 협심증 등이 악화 또는 재발될 수 있다)
3) 폐침윤, 폐기능장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여직후에 기관지경련이나 저산소증을 수반하는 급성호흡기장해가 나타나고 폐기능이 악화될 수 있다)
4) 중증의 골수기능저하가 있는 환자 또는 종양세포의 골수침윤이 있는 환자(호중구감소 및 혈소판감소를 더욱 악화시켜 증세가 더 악화될 수 있다)
5) 혈압강하제를 복용 중인 환자(리툭시맙 투여 중에 일과성 저혈압이 나타날 수 있다)
6) 약물과민증의 병력이 있는 환자
7) 알레르기의 소인이 있는 환자
8) 호중구수가 $1.5x10^9$/L 미만 및/또는 혈소판수 $75x10^9$/L 미만인 환자

4. 이상사례
○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병
비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 리툭시맙의 전체 안전성 양상은 임상시험 및 시판 후 조사를 근거로 한다. 이 환자들은 주로 리툭시맙 단독요법(유도요법 또는 유도 후 유지요법) 또는 화학요법과 병용하여 치료를 받았다.
리툭시맙을 투여한 환자에서 가장 빈번하게 발생된 이상사례는 주입관련반응으로 대부분이 초회 주입 중 발생하였다. 주입관련증상의 발생률은 이후 주입 시 훨씬 감소했으며 리툭시맙의 8 회 투여 후 1% 미만이었다.
감염(주로 세균 및 바이러스)은 비호지킨 림프종 환자에 대한 임상시험 중 약 30～55 % 및 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 임상시험 중 약 30～50%의 환자에서 발생했다.
가장 빈번하게 발생된 중대한 이상사례는 다음과 같다.
- 주입관련반응(사이토카인 분비 증후군, 종양용해 증후군)
- 감염
- 심혈관계 이상사례

보고된 기타 중대한 이상사례로는 B 형 간염 재활성화 및 PML 이 있었다. 리툭시맙 단독 또는 화학요법과 병용투여 시 보고된 이상사례의 발생빈도가 다음 표에 요약되어 있다. 발생빈도별 그룹 내에서 이상사례는 중대한 순서대로 나열되었다. 발생빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100～ <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000～<1/100)으로

정의되었다. 시판 후 조사에서만 보고되었거나 그 빈도가 불명확한 경우에는 '빈도불명'항에 포함되었다.

표 1. 리툭시맙 단독요법 또는 유지요법을 받은 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에서 임상시험 및 시판 후 조사 중 보고된 이상사례

	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	빈도불명
감염	세균 감염, 바이러스감염, +기관지염	패혈증, +폐렴, +발열성감염, +대상포진, +호흡기감염, 진균감염, 미지의 원인에 의한 감염 +급성 기관지염, +부비강염, B 형 간염[1]		심각한 바이러스 감염[2],
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감소증, +발열성 호중구감소증, +혈소판감소증	빈혈, +범혈구감소증 +과립구감소증	응고장애, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 림프절병증	지연형 호중구감소증[3], 일시적인 혈청 IgM 치 상승[3]
면역계	주입관련반응, 혈관부종	과민반응		종양용해증후군[4], 사이토카인 분비 증후군[4], 혈청병, 아나필락시스
대사 및 영양		고혈당증, 체중감소, 말초부종, 안면부종, LDH 증가, 저칼슘혈증		
정신계			우울증, 신경과민	
신경계		감각이상, 감각저하, 초조, 불면, 혈관확장, 현기증, 불안	미각이상	뇌신경병증, 말초신경병증, 안면신경마비[5], 기타 감각 상실[4]
눈		유루장애, 결막염		중증 시력 상실[5]
귀 및 미로		이명, 귀의 통증		청력 상실[5]
심장		+심근경색[4,6], 부정맥, +심방세동, 빈맥, +심장 장애	+좌심실부전, +심실위빈맥, +심실빈맥, +협심증, +심근허혈, 서맥	심부전[4,6], 중증 심장 이상반응[4,6]
혈관		고혈압, 기립성저혈압, 저혈압		혈관염(주로 피부), 백혈구파괴 혈관염
호흡기, 흉부 및 종격		기관지연축[4], 호흡기 질환, 흉통, 호흡곤란, 기침 증가, 비염	천식, 폐쇄세기관지염, 폐장애, 저산소증	호흡부전[4], 폐침윤, 간질성 폐렴
위장관계	오심	구토, 설사, 복통, 연하곤란, 구내염, 변비, 소화불량, 식욕부진, 후두 자극	복부비대	위장관천공[7]
피부 및 피하조직	소양증, 발진, +탈모	두드러기, 발한, 야간발한, +피부장애		중증 수포성 피부반응, 중독성 표피괴사[7]
근골격계, 결합조직, 뼈		긴장항진, 근육통, 관절통, 요통, 목통증, 통증		
신장 및 비뇨기계				신부전[4]
전신 및	발열, 오한, 무력,	종양통, 홍조, 권태,	주입부위 통증	

주입부위상태	두통	감기 증후군, +피로, +떨림, +다기관부전 [3]		
연구	IgG 수치 감소			

'+' 표시는 중증반응(NCI 일반 독성 기준 3 이상)만을 근거로 한 것이며 이외에는 모든 등급의 이상사례 발생률을 나타낸 것이다(경증에서 중증). 각 시험에서 가장 높은 발생률이 보고되었다.

[1] 재활성화 및 일차 감염 포함 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 R-FC 요법에서의 빈도

[2] 2)감염 참조

[3] 3)혈액학적 이상사례 참조

[4] 1)주입관련반응 참조. 드물게 치명적 사례가 보고됨

[5] 뇌신경병증의 징후 및 증상이 리툭시맙 치료 종료 후 수개월까지 발생됨

[6] 이전에 심장질환이 있었거나 심장독성 화학요법을 받았던 환자에서 주로 발생되었으며 대부분이 주입관련반응과 연관되어 있었음

[7] 치명적인 사례 포함

임상시험 중 리툭시맙 투여군에서 대조군과 비슷하거나 더 낮은 비율로 보고된 이상사례로는 혈액독성, 호중구감소성 감염, 요로감염, 감각 장애, 발열이 있다.

1) 주입관련반응

임상시험에서 주입관련반응의 증상 및 징후가 50% 이상의 환자에서 보고되었으며 주로 초회 주입 후 1~2 시간 내에 나타났다. 이 증상은 주로 발열, 오한 및 경직이었다. 이외에 홍조, 혈관부종, 기관지경축, 구토, 오심, 두드러기/발진, 피로, 두통, 인후자극, 비염, 소양증, 통증, 빈맥, 고혈압, 저혈압, 호흡곤란, 소화불량, 무력, 종양용해증후군 양상을 포함한다. 중증 주입관련반응(기관지경축, 저혈압)이 최대 12%의 환자에서 나타났다. 일부의 환자에서 심근경색, 심방세동, 폐부종, 급성 가역성 혈소판 감소증이 보고되었다. 협심증, 울혈성 심부전 또는 중증 심장 반응(심부전, 심근경색, 심방세동)과 같은 기존의 심장 상태 악화, 폐부종, 다기관부전, 종양용해증후군, 사이토카인 분비 증후군, 신부전, 호흡부전이 낮은 빈도 또는 빈도 불명으로 보고되었다. 주입관련반응의 발생률은 이후 주입시 점차 감소되었으며 리툭시맙의 8 차 주입 시 1% 미만이었다.

2) 감염

리툭시맙은 환자의 70~80%에서 B 세포 고갈을 유발하지만 소수의 환자에서만 혈청 면역글로불린의 감소를 초래하였다. 대상포진, 국소성 칸디다 감염증이 리툭시맙 투여군에서 더 높은 발생률을 나타내었다. 리툭시맙 단독 요법 시 중증 감염이 약 4%의 환자에서 보고되었다. 2 년간 리툭시맙 유지요법 시 3~4 등급 감염을 포함한 총 감염이 대조군에 비해 더 빈번하게 발생하였다. 2 년 치료기간 중 감염으로 축적된 독성은 없었다. 일부 치명적인 새로운, 재활성화된 또는 악화된 중대한 바이러스 감염이 리툭시맙 투여 시 보고되었다. 대부분의 환자가 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포 이식의 한 부분으로 리툭시맙을 투여 받았다. 이러한 중대한 바이러스 감염에는 헤르페스 바이러스(사이토메갈로바이러스(CMV), 수두대상포진 바이러스, 단순헤르페스 바이러스), JC 바이러스(PML), C 형 간염 바이러스에 의한 것이 있다. 임상시험에서 질병 진행 및 재치료 이후 치명적인 PML 이 보고된 경우가 있었다. B 형 간염의 재활성화가 보고되었으며 대부분이 리툭시맙과 세포독성 화학요법을 병용한 환자에서 발생했다. 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자에서 3~4 등급 B 형 간염(재활성화 및 일차 감염)의 발생률은 R-FC 군에서 2%, FC 군에서 0%였다. 기존에 카포시 육종이 있는 환자에서 리툭시맙 투여 시 카포시 육종의 진행이 발생하였다. 이는 허가받지 않은 적응증에 사용 시 발생된 것으로 대부분의 환자가 HIV 양성이었다.

3) 혈액학적 이상사례

4 주간 리툭시맙 단독요법 임상시험 중 소수의 환자에서 혈액학적 이상이 나타났으나 대개 경증이었고 가역적이었다. 중증(3~4 등급) 호중구감소증은 4.2%, 빈혈은 1.1%, 혈소판감소증은 1.7%의 환자에서 보고되었다. 2 년간 리툭시맙 유지요법 중 백혈구감소증(5% vs. 2%, 3~4 등급), 호중구감소증(10% vs. 4%, 3~4 등급)이 대조군과 비교하

여 더 높은 비율로 보고되었다. 혈소판감소증의 발생률은 낮았으며(<1%, 3~4 등급) 두 치료군간 차이가 없었다. 리툭시맙을 화학요법과 병용투여한 시험에서 치료 코스 중 3~4 등급 백혈구감소증(R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), 호중구감소증(R-CVP 24% vs. CVP 14%/R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 30% vs. FC 19%), 범혈구감소증(이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 3% vs. FC 1%)은 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 일반적으로 더 높은 빈도로 보고되었다. 리툭시맙과 화학요법 병용 시 호중구감소증 발생률이 높았으나 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 높은 감염 발생률과는 관련이 없었으며 리툭시맙과 화학요법을 병용한 투여군에서 호중구감소증이 지속되지는 않았다. 이전에 치료받은 적이 없는 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험 결과 리툭시맙과 FC 병용 투여군 (R-FC) 일부 환자에서 지연형 또는 투여 후 늦게 발병하는 호중구감소증이 보고되었다. 빈혈의 발생률에는 차이가 없었다. 만성림프구성 백혈병에 대한 1 차 요법 임상시험에서 Binet stage C 인 환자는 FC 군과 비교했을 때 R-FC 군에서 이상반응 발생률이 더 높았다(R-FC 83% vs. FC 71%). 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험에서 3~4 등급 혈소판 감소증이 R-FC 군의 11%, FC 군의 9% 환자에서 보고되었다. 일부 환자에서 리툭시맙 마지막 주입 후 4 주 이상이 지나서 지연형 호중구감소증이 보고되었다.
발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 임상시험에서 치료 시작 후 혈청 IgM 치가 일시적으로 상승하였으며 고점도 및 관련 증상을 수반할 수 있다. 일시적인 IgM 상승은 보통 4 개월 이내에 적어도 치료 전 수치로 회복되었다.
4) 심혈관계 반응
리툭시맙 단독요법 임상시험에서 심혈관계 반응은 치료 기간 중 18.8%에서 보고되었으며 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 저혈압 및 고혈압이었다. 리툭시맙 주입 중 3~4 등급의 부정맥(심실성 및 심실상성 빈맥 포함) 및 협심증이 보고되었다. 유지요법 중 3~4 등급 심장이상사례의 발생률은 리툭시맙 투여군 및 대조군에서 비슷했다. 심장이상사례는 대조군에서 1% 미만인 것에 비해 리툭시맙 투여군의 3% 환자에서 중대한 이상사례로 보고되었다(심방세동, 심근경색, 좌심실 부전, 심근허혈).
리툭시맙과 화학요법의 병용투여를 평가하는 시험에서 주로 빈맥 및 심방 조동/세동과 같은 심실상 부정맥 위주인 3~4 등급 심부정맥 발현율은 CHOP 군(3 명, 1.5%)에 비해 R-CHOP 군(14 명, 6.9%)에서 더 높았다. 여기서 부정맥은 모두 리툭시맙의 점적 투여와 관련하여 발생하였거나 발열, 감염증, 급성 심근경색과 같은 질병소인 혹은 호흡기계 및 심혈관계 원 질환에 의한 것들이었다. 기타 심부전, 심근질환 및 관상동맥 질환 등의 3~4 등급 심장 질환 발생률은 R-CHOP 군과 CHOP 군 간에 차이가 없었다. CLL 에 대한 시험에서 3~4 등급의 심장 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 3%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 4%, FC 4%) 모두에서 낮았다.
5) 신경계 반응
치료기간 중 R-CHOP 군 환자 4 명(2%)이 1 차 투약 주기 동안 혈전색전 혈관발작(뇌졸중)을 경험하였는데 모두 심혈관성 위험 인자를 지닌 환자들이었다. 기타 혈전색전증 발현율에 있어서는 치료군 간 차이가 없었다. 반면 CHOP 군 환자 3 명(1.5%)이 뇌혈관 이상사례를 나타내었는데 모두 추적기간 중 발생하였다. CLL 에 대한 시험에서 3~4 등급의 신경계 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 4%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 3%, FC 3%) 모두에서 낮았다.
가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS 의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 질병, 고혈압, 면역억제치료 및/또는 화학요법 중에 있는 환자는 PRES/RPLS 의 위험인자로 보고되었다.
6) 위장관계 반응

리툭시맙을 투여한 비호지킨 림프종 환자에서 위장관 천공이 발생하였으며 일부는 사망했다. 대부분의 경우 리툭시맙을 화학요법과 병용하여 투여하였다.

7) IgG 수치

재발성/불응성 여포형 림프종에서 리툭시맙 유지요법에 대한 임상시험에서 IgG 중앙값은 대조군 및 리툭시맙 투여군 모두에서 유도요법 후 정상 최저 한계치(lower limit of normal, LLN) 미만(<7 g/L)이었다. IgG 중앙값은 이 후 대조군에서 LLN 이상으로 증가되었으나 리툭시맙 치료 군에서는 그대로 유지되었다. LLN 미만의 IgG 수치를 가진 환자의 비율은 리툭시맙 투여군에서 2 년 치료기간에 걸쳐 약 60%였고 반면 대조군에서는 감소되었다(2 년 후 36%).

8) 하위군

① 리툭시맙 단독요법

- 고령 환자(65 세 이상)

전체 이상사례 및 3～4 등급 이상사례의 발생률은 고령 환자와 젊은 환자(65 세 미만)에서 유사했다.

- 거대 종양(bulky disease)

거대 종양 환자의 경우 비 거대 종양 환자에 비해 3～4 등급 이상반응 발생률이 더 높았다(25.6% vs. 15.4%). 전체 이상사례의 발생률은 두 군에서 유사했다.

- 재투여

리툭시맙의 재투여 시 전체 이상사례 및 3～4 등급 이상사례가 나타난 환자의 비율은 최초 투여 시와 유사했다.

② 리툭시맙 병용요법

- 고령 환자(65 세 이상)

이전에 치료받지 않았거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 3～4 등급 혈액 및 림프계 이상사례의 발생률은 젊은 환자(65 세 미만)와 비교했을 때 고령 환자에서 더 높았다.

9) 국내 시판 후 조사결과 (맙테라주(리툭시맙))

- 국내에서 6년 동안 림프종 환자 675명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 이상사례 발현율은 47.7%(322명/675명, 1,007건)이었고, 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상사례(약물이상반응) 발현율은 37.5%(253명/675명, 720건)이었다.
- 약물이상반응은 호중구감소 18.2%(123 명/675 명, 266 건), 백혈구감소증 8.6%(58 명/675 명, 105 건), 발열성호중구감소 3.4%(23 명/675 명, 27 건), 발열 2.8%(19 명/675 명, 29 건), 혈소판감소증 2.7%(18 명/675 명, 27 건), 욕지기 2.5%(17 명/675 명, 21 건), 오한 2.4%(16 명/675 명, 18 건), 구토, 식욕부진 각 2.1%, 무력 1.6%, 변비 1.3%, 근육통, 복통, 설사, 입안염, 점막염, 빈혈, 폐렴 각 1.2%였으며, 그 밖에 1% 미만의 약물이상반응으로는 간독성작용, 간염, 간효소증가, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 당뇨병, 얼굴부종, 저칼슘혈증, 종양용해증후군, 체중감소, 혈액젖산탈수소효소 증가, 대상포진, 패혈성쇼크, 패혈증, 폐포자충감염, 심방 잔떨림, 고혈압, 저혈압, 요로감염, 복막염, 위쪽복통, 소화불량, 혀통증, 가슴통증, 과민, 다리부기, 등통증, 상태악화, 인플루엔자유사증후군, 통증, 피로, 불면증, 불안, 감각이상, 두통, 신경병증, 어지러움, 얼굴마비, 연조직염, 주사부위감염, 가려움, 두드러기, 발진, 탈모, 피부장애, 홍조, 기관지염, 기침, 목구멍자극, 상기도 감염, 호흡곤란이 보고되었다.
- 중대한 약물이상반응은 3.9%(26 명/675 명, 33 건)로 발열성호중구감소 14 건, 호중구감소 6 건, 패혈증, 폐렴 각 2 건, 저혈압, 요로감염, 구토, 복막염, 다리부기, 오한, 얼굴마비, 연조직염, 혈소판감소증 각 1 건 이었다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 총 26 건으로 점막염 9 건, 간효소증가 5 건, 당뇨병 3 건, 연조직염 2 건, 간독성작용, 간염독성, 폐포자충감염, 복막염, 혀통증, 상태악화, 주사부위감염 각 1 건 이었다.

○ 류마티스 관절염

임상시험에서 3,100 명 이상의 환자가 최소 1 치료 코스를 투여 받았으며 6 개월에서 5 년 이상 추적관찰되었다. 약 2,400 명의 환자가 2 코스 이상을 투여 받았으며, 1,000

명 이상의 환자가 5 코스 이상을 투여 받았다. 리툭시맙의 시판 후 조사 과정 중 수집된 안전성 정보는 리툭시맙의 류마티스 관절염 환자에 대한 임상시험에서 나타난 이상사례 양상을 반영하고 있다.

환자들은 리툭시맙 2 x 1000 mg 을 2 주 간격으로 분할하여 투여 받았으며 추가로 메토트렉세이트를 투여 받았다(10～25 mg/week). 메칠프레드니솔론 100 mg 정맥주입 후 리툭시맙을 주입하였으며 환자들은 또한 15 일간 경구로 프레드니손을 투여 받았다.

이상사례가 다음 표에 나열되어 있다. 발생빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100～<1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000～<1/100), 매우 드묾(<1/10,000)으로 정의되었으며 발생빈도별 그룹 내에서 이상사례는 중대한 순서로 나열되었다.

리툭시맙 투여로 인해 발생한 것으로 사료되는 가장 빈번한 이상사례는 주입관련반응이었다. 임상시험에서 주입관련반응(IRR)의 전체 발생률은 1 차 주입 시 23%였고 다음 주입이 계속됨에 따라 감소하였다. 중대한 주입관련반응은 흔하지 않았고(환자의 0.5%), 초회 코스 중 대부분 발생하였다.

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 이상반응 이외에, PML 및 혈청병 유사반응이 시판 후 사용경험으로 보고되었다.

표 2. 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 2 상 및 3 상 임상시험 중 발생한 이상사례

신체기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	매우 드묾
감염	상기도감염, 요로감염	기관지염, 부비동염, 위장염,족부 백선		진행성다초점백질뇌증(PML), B 형간염재활성화
혈액 및 림프계				혈청병유사반응
면역계	*주입관련반응 (고혈압, 구역, 발진, 발열, 가려움, 두드러기, 인후 자극감, 안면홍조, 저혈압, 비염, 경직, 빈맥, 피로, 입인두 통증, 말초부종, 홍반)		*주입관련반응 (전신 부종, 기관지연축, 천명, 후두부종, 맥관신경증성부종, 전신 가려움, 아나필락시스, 아나필락시스유사반응)	
전신 및 주사부위				
대사 및 영양		고콜레스테롤혈증		
신경계	두통	지각이상, 편두통, 어지러움, 좌골신경통		
피부 및 피하조직		탈모		
정신계		우울증, 불안		
위장관계		소화불량, 설사, 위식도역류, 구강궤양, 상복부통증		
근골격계		관절통 /근골격통, 골관절염, 윤활낭염		

* 주입 중 또는 주입 후 24 시간 이내에 발생한 이상사례. 아래 주입관련반응 참조. 주입관련반응은 과민성 및/또는 약리기전의 결과로 발생할 수 있다.

1) 반복 투여(multiple course)

류마티스 관절염 환자에게 반복 투여 시 나타난 이상사례 양상은 최초 투여 시와 유사한 것으로 나타났다. 리툭시맙의 1 차 투여 후 이상사례의 비율은 최초 6 개월간 가장 높았으며 그 후에는 감소하였다. 대부분 주입관련반응(1 회 투여 코스 중 가장 빈번함), 류마티스 관절염 악화, 감염이었으며 이들 모두 최초 6 개월 간 가장 빈번하게 발생하였다.

2) 주입관련 반응
임상시험에서 리툭시맙 투여 후 가장 흔히 발생한 이상사례는 주입관련반응 (IRR)이었다. 리툭시맙을 투여한 3,189 명의 환자 중 1,135 명(36%)은 적어도 1 번 이상의 주입관련반응을 경험하였고 3,189 명 중 733 명(23%)은 리툭시맙의 1 차 주입 후 주입관련반응을 경험하였다. 주입관련반응의 발생은 다음 주입이 진행됨에 따라 감소하였다. 임상시험에서 3,189 명 중 17 명의 환자 (1% 미만)가 중대한 주입관련반응을 경험하였다. 임상시험에서 CTC 4 등급 환자는 없었으며 주입관련반응으로 인한 사망도 없었다. CTC 3 등급, 투여중단에 이른 주입관련반응의 비율은 코스가 진행됨에 따라 감소하였고 3 코스 이후에는 드물게 나타났다. 정맥 글루코코르티코이드 전투여 시 주입관련반응의 발생빈도 및 정도가 현저히 감소되었다.
류마티스 관절염 환자를 대상으로 리툭시맙 120 분 주입의 안전성을 평가한 임상시험에서 1 차 주입 동안 또는 24 시간 이내에 중대한 주입관련 이상사례를 경험하지 않은 중등도~중증 활성 류마티스 관절염 환자들이 리툭시맙 120 분 주입을 받았다. 생물의약품 주입 후 중대한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 제외되었다. 주입관련반응의 발생 빈도, 종류, 중증도는 기존에 관찰된 정보와 유사하였다. 중대한 주입관련반응은 관찰되지 않았다.
3) 감염
감염률은 리툭시맙을 투여받은 환자에서 인년 당 약 0.94 건이었다. 감염은 대부분 경미하거나 중등도였으며 대부분 상기도 감염 및 요로감염이었다. 중증 또는 항생제 정맥투여가 요구되었던, 임상적으로 유의한 감염 발생률은 리툭시맙 투여군에서 인년 당 0.04 건이었다.
리툭시맙을 반복 코스로 투여한 후 중대한 감염의 비율은 유의하게 높아지지 않았다. 임상시험에서 하기도 감염(폐렴 포함)이 보고되었으나 리툭시맙 투여군에서의 발생률은 대조군과 유사하였다.
리툭시맙을 자가면역질환(류마티스 관절염 및 허가 사항 이외에 전신 홍반성 루푸스, 혈관염을 포함한다) 치료에 사용한 후 치명적인 PML 이 보고되었다. 보고된 모든 예에서 기저질환 또는 장기간 면역억제제 또는 화학요법제의 사용을 포함한 PML 에 대한 여러 가지 위험인자가 있었다.
화학요법과 병용하여 리툭시맙을 투여 받은 비호지킨 림프종 환자에서, B 형 간염 재활성화가 보고되었다. 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자에서도 B 형 간염 재활성화가 매우 드물게 보고되었다.
4) 심혈관계
리툭시맙을 투여 받은 환자에서 중대한 심장이상사례가 인년 당 0.013 건 발생하였으며 위약 투여군에서도 인년 당 0.013 건으로 발생하였다. 리툭시맙을 반복 코스로 투여한 후 심장이상사례(모두 또는 중증)을 경험한 환자의 비율은 증가하지 않았다.
5) 신경계 반응
가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS 의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 고혈압, 면역억제치료 및/또는 동반된 치료를 받는 환자는 PRES/RPLS 의 위험인자로 보고되었다.
6) 국내 시판 후 조사결과 (맙테라주(리툭시맙))
- 국내에서 류마티스 관절염 환자 220 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 유해사례 발현율은 15.5%(34 명/220 명, 56 건)이었고, 리툭시맙과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.1%(31 명/220 명, 51 건)이며, 발진 2.7%(6 명/220 명, 6 건), 발열 2.3%(5 명/220 명, 5 건), 대상포진, 두드러기 각 1.8%(4 명/220 명, 4 건), 호흡곤란 1.4%(3 명/220 명, 3 건)이었으며 그 밖에 1% 미만의 약물이상반응으로는 패혈성관절염, 백혈구감소증, 심방세동, 저혈압, 상복부불쾌감, 상복부통증, 오심, 가슴긴장감, 가슴불쾌, 아나필락시스, 오한, 인플루엔자양증상, 흉통, 감각이상, 어지러움, 가려움증, 기침, 부비동염, 숨참, 인후자극, 후두부종이 보고되었다. 이중

중대한 약물이상반응은 1.8%(4 명/220 명, 5 건)로 패혈성관절염, 저혈압 각 2 건, 호흡곤란 1 건이었다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 총 22 건 발생하였으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 총 2 건으로 모두 패혈성 관절염이었다. 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응은 총 20 건으로 대상포진 4 건, 백혈구감소증, 상복부불쾌감, 가슴불쾌, 부비동염 각 2 건, 패혈성관절염, 오심, 가슴긴장감, 오한, 인플루엔자양증상, 흉통, 기침, 숨참 각 1 건 이었다.

7) 실험실 수치 이상
- 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자에서 저감마글로불린혈증(IgG 또는 IgM 수치가 정상범위의 하위 한계보다 낮음)이 관찰되었다. 낮은 수치의 IgG 또는 IgM 이 관찰된 후에도 전반적인 감염 또는 중대한 감염의 발생 비율은 증가하지 않았다.
- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 리툭시맙의 초회 코스 투여 후에 리툭시맙과 연관성이 있는 호중성구감소증이 관찰되었다. 대부분 일시적이었고 경증~중등도였으며, 리툭시맙 투여 후 몇 개월이 지난 이후에도 호중구감소증이 발생할 수 있다.
- 위약-대조군 임상시험 기간에 리툭시맙 투여군의 0.94% (13/1382), 위약 투여군의 0.27% (2/731)의 환자에서 중증의 호중구감소증 (3/4 등급)이 나타났다. 이러한 임상시험에서 중증의 호중구감소증의 발생 비율은 초회 코스 투여 후 각각 100 인년 당 1.06 건, 100 인년 당 0.53 건이었고, 다회 코스 투여 후에는 각각 100 인년 당 0.97 건, 100 인년 당 0.88 건으로 나타났다. 따라서 호중구감소증은 초회 코스 투여에 대한 이상반응으로 고려될 수 있다. 리툭시맙 투여 후 호중구감소증 발생까지의 시간은 가변적이다. 임상시험에서, 호중구감소증은 관찰된 중대한 감염의 증가와는 연관성이 없었으며 대부분의 시험대상자는 호중구감소증이 발생한 후에도 리툭시맙의 추가 코스 투여를 지속하였다.

○ 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)
- 성인

유도 요법:
임상시험에서 99 명의 환자가 유도 요법을 위해 리툭시맙(주 1 회 375 mg/m2 용량으로 4 주간 투여) 및 글루코코르티코이드를 투여 받았다.
리툭시맙 투여군에서 10% 이상(매우 흔함) 발생한 약물이상반응이 다음 표에 나열되어 있다.

표 3. 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 유도 요법 환자를 대상으로 최대 6 개월간의 임상시험에서 매우 흔하게(≥10%) 발생한 약물이상반응

이상사례	리툭시맙 투여군 (n=99)	사이클로포스파미드 (n=98)
감염 감염 [a]	61 (61.6%)	46 (46.9%)
위장관계 구역 설사	 18 (18.2%) 17 (17.2%)	 20 (20.4%) 12 (12.2%)
신경계 두통	 17 (17.2%)	 19 (19.4%)
근골격계 및 결합 조직 근육 연축 관절통	 17 (17.2%) 13 (13.1%)	 15 (15.3%) 9 (9.2%)
혈액 및 림프계 빈혈 백혈구감소증	 16 (16.2%) 10 (10.1%)	 20 (20.4%) 26 (26.5%)
전신 및 주사부위 말초 부종 피로	 16 (16.2%) 13 (13.1%)	 6 (6.1%) 21 (21.4%)
정신계		

불면증	14 (14.1%)	12 (12.2%)
검사 수치 ALT 상승	13 (13.1%)	15 (15.3%)
호흡기, 흉부 및 종격 기침 코피 호흡곤란	13 (13.1%) 11 (11.1%) 10 (10.1%)	11 (11.2%) 6 (6.1%) 11 (11.2%)
혈관 고혈압	12 (12.1%)	5 (5.1%)
부상, 중독, 합병증 주입관련반응 [b]	12 (12.1%)	11 (11.2%)
피부 및 피하조직 발진	10 (10.1%)	17 (17.3%)

* 본 임상 디자인에 따르면, 의학적 판단에 따라 교차 치료가 허용되었으며 각 치료군의 13 명 시험대상자는 6 개월간의 임상연구 기간 내 2 차 치료를 받았다.

[a] 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 감염은 상기도 감염, 요로감염, 대상포진을 포함하였다.

[b] 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상사례는 사이토카인 분비 증후군, 홍조, 인후 자극, 진전을 포함하였다.

유지 요법 :

추가 임상시험에서 총 57 명의 중증의 활동성베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 환자가 유지요법 치료를 받았다.

새롭게 보고된 이상사례는 없었으며 안전성 프로파일은 기존에 알려진 것과 일치하였다. 전반적으로 리툭시맙 치료군의 4%가 치료 중단으로 이어진 이상사례를 경험하였다. 대부분의 이상사례는 경도에서 중등도였다. 치명적인 이상사례를 겪은 환자는 없었다.

약물이상반응은 리툭시맙 치료군에서 10% 이상 발생한 모든 이상사례에 해당하였다. 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주입관련반응과 감염이었다.

장기 추적 결과 :

장기 관찰 안전성 연구에서 97 명의 성인 환자들에게 의사의 표준 치료관행과 재량에 따라 최대 4 년까지 리툭시맙이 투여되었다. (평균 8 회 주입, 1~28 회 범위) 전반적인 안전성 프로파일은 이미 확립된 리툭시맙의 안전성 프로파일과 일치하였다. 새로운 약물이상반응은 보고되지 않았다.

1) 주입관련반응

임상시험에서 주입관련반응(IRR)은 주입 후 24 시간 이내에 발생한 이상사례 중 연구자가 주입과 연관된 것으로 판단한 이상사례로 정의된다. 성인 환자의 유도 요법 임상시험에서 리툭시맙을 투여한 99 명의 환자 중 12 명(12%)은 적어도 1 번 이상의 주입관련반응을 경험하였으며 모두 CTC 1 등급 또는 2 등급이었다. 가장 흔하게 발생한 주입관련반응은 사이토카인 분비 증후군, 홍조, 인후 자극, 진전이었다. 리툭시맙과 병용하여 글루코코르티코이드를 정맥 투여하여 이상사례의 빈도 및 중증도를 감소시켰다.

성인 환자의 유지요법 임상시험에서 리툭시맙을 투여 받은 57 명 중 7 명(12%)의 환자가 주입관련반응을 보고하였다. 주입관련반응은 첫번째 주입에서 가장 흔하게 발생하였고 (9%) 이후 주입에서 감소하였다(4% 미만). 모든 반응은 경도에서 중증도였고 대부분은 호흡기, 흉부 및 종격과 피부 및 피하조직에서 보고되었다.

2) 감염

성인 환자의 유도요법 임상시험에서 전체적인 감염 발생률은 100 인년당 210 건인 것으로 나타났다(95% 신뢰구간 100 인년 당 173～256 건). 감염은 거의 경증～중등도였으며 대부분 상기도감염, 대상포진, 요로감염이었다. 심각한 감염 비율은 100 인년 당 25 건으로 나타났고, 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 중대한 감염은 폐렴으로 4% 빈도였다.

성인 환자의 유지요법 임상시험에서 리툭시맙 투여군 57 명 중 30 명(53%)의 환자와 아자티오프린 투여군 58 명 중 33 명(57%)의 환자에서 감염이 보고됐다. 두 군에서 모

든 등급의 감염 빈도는 유사하였다. 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 감염은 상기도 감염, 위장자염, 요도감염, 대상포진이었다. 심각한 감염의 빈도는 두 군에서 유사하였다(12%). 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 심각한 감염은 경증 또는 중증도의 기관지염이었다.

3) 악성종양

성인환자의 유도요법 임상시험에서 리툭시맙을 투여 받은 환자 중 악성종양의 발생은 100 인년 당 2.05 건으로 나타났다. 이러한 결과는 표준화된 발생률을 기초로 했을 때 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 이전에 보고된 비율과 유사하였다.

4) 신경계 반응

가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS 의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 고혈압, 면역억제치료 및/또는 동반된 치료를 받는 환자는 PRES/RPLS 의 위험인자로 보고되었다.

5) 실험실 수치 이상

- 리툭시맙을 투여 받은 성인 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 저감마글로불린혈증(IgA, IgG 또는 IgM 수치가 정상범위의 하위 한계 보다 낮음)이 관찰되었다. 낮은 수치의 IgA, IgG 또는 IgM 이 발생한 시험대상자에서 전반적인 감염 또는 중대한 감염의 발생 비율은 증가하지 않았다.
- 성인 환자의 유도요법 치료 시작 시 면역글로불린 수치가 정상이었던 환자 중에서 6 개월 시점의 IgA, IgG, IgM 수치가 낮은 환자 비율은 리툭시맙 투여군에서 각각 27%, 58%, 51%이었고, 사이클로포스파미드 투여군에서 각각 25%, 50%, 46%로 나타났다. 성인 환자의 유지 요법 임상 시험에서 두 치료군에서 임상적으로 유의한 차이와 총 면역글로불린, IgG, IgM, IgA 수치의 감소는 관찰되지 않았다.
- 성인 환자의 유도요법 임상 시험에서 리툭시맙 투여군(단회 코스)의 24%, 사이클로포스파미드 투여군의 23%에서 CTC 3 등급 이상의 호중구감소증이 발생하였다. 호중성구 감소증은 리툭시맙 투여군에서 관찰된 중대한 감염의 증가와는 연관성이 없었다. 성인 환자의 유지요법 임상시험에서 모든 등급 호중구감소증 발생 빈도는 리툭시맙 투여군에서 0%, 아자티오프린 투여군에서 5%였다. 소아 환자의 임상 시험 기간 동안 25 명 중 3 명(12%)이 저감마글로불린혈증을 보고하였고 18 명(72%)이 지속적으로 낮은 IgG 수치를 보였다. 이중 15 명은 지속적으로 낮은 IgM 수치도 함께 보였다. 3 명은 면역글로불린정맥주입 치료를 받았다. 지속적으로 낮은 IgG 과 IgM 농도는 중대한 감염의 증가와는 연관성이 없었다.

5. 일반적 주의

1) 생물학적제제등의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명을 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.
2) 적절한 심폐소생술 장비가 구비되어 있는 장소에서 혈액종양학 전문가의 감독 하에 점적투여하도록 한다. 호흡기계 증상이나 저혈압이 발생한 환자는 24시간 이상 관찰해야 한다.
3) 사이토카인 분비 증후군이 발생하는지를 면밀히 관찰해야 하며 중증 반응의 징후, 특히 중증의 호흡곤란, 기관지경축 또는 저산소증이 나타난 환자의 경우 점적주사를 일시 중단해야 한다. 이러한 환자에 대해서는 종양용해증후군의 징후가 있는지를 적절한 임상병리검사를 통해 확인하여야 하며 폐기능부전이나 폐부위로의 종양 침윤이 있었던 환자는 흉부 X선 촬영을 실시하여야 한다. 모든 증상이 완전 소실되고 임상병리검사치들이 정상으로 회복되기까지는 리툭시맙의 투여를 재개해서는 안된다. 다시 점적주사를 시작할 때는 종전의 투여속도의 1/2 이하로 재개할 수 있다. 동일한 중증 이상반응이 두 번째 발생한 경우에는 투약중단을 고려해야 한다.
4) 리툭시맙 단독요법 시 정기적으로 혈소판수를 포함한 전 혈구수를 측정하는 것을

고려해야 한다. 리툭시맙을 CHOP 또는 CVP 화학요법과 병용할 경우 통상적인 의료 지침에 따라 정기적으로 전혈구수를 측정해야 한다.

5) 리툭시맙 투여 중 발생하는 알레르기 반응에 대해 즉각 사용할 수 있도록 과민반응 처치용 약물(아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드)이 구비되어 있어야 한다.
6) 리툭시맙이 운전 및 기계조작에 영향을 미치는지의 여부는 알려져 있지 않으며 현재까지 보고된 약리활성과 이상사례로는 이런 영향이 우려되지는 않는다.
7) 류마티스 관절염 환자에 대한 재투여 : 재투여에 대한 안전성 및 유효성은 비교임상시험에서 평가된 바 없으며 비비교임상시험에서 제한적인 수의 환자들이 2~5코스(코스당 2회 점적주입)를 추가로 투여받았다. 임상시험에서 첫 투여 후 16주 이내에는 어떤 환자도 2번째 코스를 시작하지 않았다. 대부분 환자가 이전 약물투여 완료 후 24개월에 추가로 약물을 투여받았다.
8) 이전 TNF 길항제에 반응이 불충분하지 않은 환자에 대한 투여 : 리툭시맙의 효과는 이전 비생물학적 항류마티스제(non-biological DMARD)에 반응이 불충분한 환자를 대상으로 한 2개의 비교임상시험에서 입증되었으나 TNF 길항제에 반응이 불충분하지 않은 환자에서의 위험/유익성 관계는 확립되지 않았다. 따라서 하나 이상의 TNF 길항제에 불충분한 반응을 보이지 않은 류마티스 관절염 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
9) 리툭시맙을 비호지킨 림프종에 사용한 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML이 보고되었다. 대부분의 환자들은 리툭시맙을 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포이식의 한 부분으로 투여 받았다. 비호지킨 림프종을 치료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단 시 PML 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요시 신경전문의의 진료도 고려하여야 한다.
10) 자가면역질환 치료를 위해 리툭시맙 투여 시 치명적인 PML이 보고되었다. 보고된 사례의 경우 기저질환, 장기간의 면역억제요법실시 또는 화학요법 등 PML에 대한 여러 가지 위험인자를 지니고 있었다. 또한 리툭시맙을 투여받지 않은 자가면역질환 환자에서도 PML이 보고된 바 있다. 자가면역질환 환자를 진료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단 시 PML 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요시 신경 전문의의 진료도 고려하여야 한다.
11) 류마티스성 관절염, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 이외의 다른 자가면역질환에서 리툭시맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
12) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이전에 리툭시맙을 포함한 단클론항체 요법을 투여받은 적이 있거나 리툭시맙과 병용투여시 저항성인 환자의 안전성 및 유효성에 대한 자료는 제한적이다.

6. 상호작용

1) 리툭시맙의 약물상호작용과 관련한 자료는 제한적이다.
2) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 리툭시맙의 병용투여는 플루다라빈 또는 사이클로포스파미드의 약물 동태에 영향을 미치지 않았으며 플루다라빈 및 사이클로포스파미드도 리툭시맙의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.
3) 사람 항설치동물 항체(HAMA) 또는 사람 항키메릭 항체(HACA)를 지닌 환자들에서는 기타 진단용이나 치료용 단클론항체 투여시 알레르기 반응 내지 과민반응이 발생할 수 있다.
4) 류마티스 관절염 환자에 리툭시맙과 병용투여된 메토트렉세이트나 싸이클로포스파미드는 리툭시맙의 약물동태에 어떤 영향도 미치지 않았다.
5) 예방접종

① 비호지킨 림프종

리툭시맙 투여 후 생바이러스백신 투여에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 생바이러스백신에 의한 예방접종은 권장되지 않는다.

리툭시맙을 투여 받는 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아

닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다.
리툭시맙을 단독으로 투여 받은 재발성 저등급 비호지킨 림프종 환자는 리툭시맙을 투여 받지 않은 건강한 사람과 비교하여 파상풍 면역 항원(16% vs. 81%), Keyhole Limpet Haemocyanin(KLH) 신생항원(4% vs. 76%, 2 배 초과 증가된 항체가로 평가)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다. 항원 패널(폐렴구균, 인플루엔자 A, 유행성이하선염, 풍진, 수두)에 대한 치료 전 평균 항체가는 리툭시맙 투여 후 최소 6 개월간 지속되었다.
② 류마티스 관절염
전문의는 리툭시맙 투여 전 환자의 예방접종 상태를 검토하고 최근 예방접종 지침을 따라야 한다. 리툭시맙 최초 투여일로부터 최소 4주 전에 예방접종을 완료해야 한다.
리툭시맙 투여 후 생바이러스백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 리툭시맙 투여 중 또는 말초 B 세포 고갈상태에서 생바이러스백신 접종은 권장되지 않는다.
리툭시맙을 투여 받는 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다. 리툭시맙과 메토트렉세이트를 투여 받은 류마티스 관절염 환자는 메토트렉세이트만 투여 받은 환자와 비교하여 리툭시맙 투여일로부터 최소 6개월 후 접종한 백신에 대해 파상풍면역 항원에 대해서는 동등한 반응을 나타내었고(39% vs. 42%), 폐렴구균 다당류 백신(43% vs. 82%, 최소 2가지 폐구균 항체(혈청형에 대한 반응) 및 KLH 신생항원(47% vs. 93%)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다.
리툭시맙 치료 중 생백신이 아닌 백신 접종이 필요한 경우, 리툭시맙의 다음 치료를 시작하기 최소 4주 전에 완료되어야 한다. 1년간 리툭시맙을 반복 투여 했을 때 폐렴구균, 인플루엔자, 유행성이하선염, 풍진, 수두, 파상풍 톡소이드에 대한 항체가 양성을 나타낸 환자의 비율은 일반적으로 치료 전에서와 유사했다.
6) 류마티스 관절염 환자에 대한 연구에서 283 명의 환자가 리툭시맙 투여 후 생물학적 DMARD 를 투여 받았다. 이 환자들에서 리툭시맙 투여 중 임상적으로 관련이 있는 감염의 비율은 100 인년 당 6.01 건이었으며 생물학적 DMARD 치료 후에는 4.97 건이었다.
7) 리툭시맙과 염화폴리비닐 또는 폴리에틸렌 재질의 수액백이나 점적주입기구와의 부적합성은 확인되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 면역글로불린 IgG 는 태반관문을 통과하는 것으로 알려져 있다.
리툭시맙을 투여 받은 모체에서 태어난 신생아에 대한 B 세포 수치는 임상시험에서 연구된 바 없다. 임부에 대한 적절하고 잘 비교된 시험으로부터 얻은 자료는 없으나 임신 중 리툭시맙을 투여 받은 모체에서 태어난 유아 일부에서 일시적인 B 세포 고갈 및 림프구감소증이 보고되었다. 그러므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 리툭시맙을 임부에게 투여해서는 안된다.
B 세포 고갈 환자에서 리툭시맙의 잔류기간이 길기 때문에 가임여성은 리툭시맙 투여기간 및 투여종료 후 12 개월까지 적절한 피임법을 강구하여야 한다.
cynomolgus 원숭이에 대해 실시된 발생독성시험에서 자궁내 배자독성은 나타나지 않았다. 리툭시맙을 투여한 원숭이 모체로부터 태어난 자손에서 출생 후 B 세포 고갈이 보고되었다.
2) 모체의 IgG 는 모유로 이행되며, 리툭시맙은 사람의 모유에서 낮은 농도로 분비되는 것으로 보고되었다. 유아에 대한 임상적 유익성이 알려지지 않았으므로, 리툭시맙을 수유 중인 여성에게 투여해서는 안되며, 리툭시맙을 투여 종료 후 12 개월 동안은 수유해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

리툭시맙을 투여한 소아 환자에서 저감마글로불린혈증이 관찰되었으며 일부는 중증이었고 장기적인 면역글로불린 대체요법이 요구될 수 있다. 소아 환자에서 장기적인 B 세포 고갈의 결과는 알려지지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 리툭시맙을 단독요법으로 투여한 임상시험에 등록된 환자 331 명 중 24%가 65 세에서 75 세였으며 5%는 75 세 이상이었다. 반응률은 65 세 이상에서 더 높았으나(각 52%와 44%) 카플란-마이어로 평가한 결과 반응의 기간은 젊은 사람에서 보다 고령자에서 더 짧았다(각 11.4 개월과 10.1 개월). 그러나 이 차이는 유의적이지 않다. 빈도, 중증 정도 및 이상사례의 타입은 두 군간 유사하였다.
2) 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 3 상 임상시험에서 517 명중 16%가 65 세에서 75 세이었으며 2%는 75 세 이상이었다. 리툭시맙의 ACR20 반응은 65 세 이상 환자군과 65 세 미만 환자군 간에 유사하였다(53% vs. 51%). 이상사례의 발생률, 정도 및 형태도 두 군 간에 유사하였다.
3) 고령자에 대한 리툭시맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여

사람을 대상으로 한 임상시험에서 과량투여가 이루어진 예는 없었으며, 자가면역질환 환자를 대상으로 하는 대조 임상시험에서 1 회 1000 mg 을 초과하여 시험한 예는 없었다. 현재까지 만성 림프구성 백혈병 환자에서 5g 을 투여한 것이 가장 고용량이었다. 어떠한 추가적인 안전성 신호는 확인되지 않았다. 과량 투여한 환자는 즉시 주입을 중단해야 하고 주의 깊게 모니터링해야 한다.
시판 후 조사에서 리툭시맙 과량투여는 5 건이 보고되었다. 3 건은 이상사례가 보고되지 않았다. 2 건에서 보고된 이상사례는 리툭시맙 1.8 g 투여 환자에서 감기유사증상, 리툭시맙 2 g 투여 환자에서 치명적인 호흡기능상실이었다.
B 세포가 고갈된 환자의 경우 정기적인 혈구수 모니터링이 필요하며 감염 위험의 증가를 고려해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 희석하지 않은 채로 정맥주사하거나 점적투여용액으로 조제한 상태에서 bolus 주입해서는 안 된다.
2) 이 약은 멸균, 무보존제, 비발열성의 단회투여용 주사 바이알에 든 무색투명한 액이다.
   멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 준비한다. 무균조건 하에서 이 약을 필요한 양만큼 취하여 멸균, 비발열성, 0.9% 생리식염수 주사액이나 5% 포도당액이 들어 있는 주입백에서 이 약을 농도 1~4 mg/1mL 가 되게 희석한다. 용액 혼화 시 주입백을 조심스럽게 뒤집어 거품 발생을 방지한다. 준비된 용액의 무균성을 유지하기 위해 주의를 기울여야한다. 이 약은 항균성 보존제나 정균제가 들어 있지 않으므로 무균조작을 하여야 한다. 주사용 의약품을 투여하기에 앞서 이물 또는 변색이 있는지 육안으로 검사하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 바이알은 2~8℃에서 보관한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 투여 전까지 외부포장 그대로 보관한다.
3) 폴리염화비닐(polyvinyl chloride)백 또는 PO-PE-PP 백 내에서 0.9% 식염수로 무균 조제된 주입액은 2~8℃에서 30 일 동안 및 이후 실온에서 24 시간 동안 물리 화학적으로 안정하다. 폴리염화비닐(polyvinyl chloride)백 또는 PO-PE-PP 백 내에서 5% 포도당 용액으로 무균 조제된 주입액은 2~8℃에서 24 시간 동안 및 이후 실온에서 12 시간 동안 물리 화학적으로 안정하다.

4) 그러나 이 제품은 보존제가 포함되어 있지 않으므로, 조제된 주입액은 즉시 사용해야 한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 류마티스 관절염 환자와 중증 여포형 림프종 환자 총 802명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 173명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 투여 후 24주까지의 혈중농도 곡선하면적($AUC_{0\text{-}inf}$) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 대조약과 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 629명의 중증 여포형 림프종 환자를 대상으로 진행된 치료적확증시험에서 치료 후 6개월째의 이 약과 대조약의 전체 반응률(ORR)은 이 약을 투여한 군[87.1% (271/311)]과 대조약군[87.5% (274/313)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	싸이젠코리아㈜	대한민국	서울특별시 강남구 남부순환로377길 6 3층(도곡동,협승빌딩)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Sandoz GmbH	오스트리아	Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Austria
일부공정위탁제조(제조자)	Lek Pharmaceuticals d.d.	슬로베니아	Verovskova ulica 57 1526 Ljubljana, Slovenia

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호 나목

○ **(위해성 관리계획)** v 1.2

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	'22.05.17.	'22.05.17.	'22.05.17.	'22.05.17.	'22.05.18.
보완요청일자	'22.10.31.	'22.10.28.		'22.10.27.	
보완접수일자	'23.05.31.	'23.06.01.		'23.06.01.	
재보완요청일자	'23.10.10.	'23.10.06.			
재보완접수일자	'23.10.20.	'23.10.23.			
최종처리일자	'23.10.27.	'23.10.24.	'23.10.06.	'23.10.06.	'22.09.19.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	X	○	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 '싸이시맙주(리툭시맙)'은 대조약인'맙테라주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)'의 동등생물의약품으로서 동일한 허가사항으로 신청됨
- 비임상 약리 (in vitro) 및 in vivo 반복투여독성시험(TK포함)이 실시되었고, 약리는 in vitro 자료로 제출됨. 제출된 임상 3건에서는 비호치킨성림프종 환자에서의 PK 비교 1건, 류마티스관절염 환자에서 대조약과의 약동학적 분석 및 안전성 유효성, 면역원성을 비교하였을 때 대조약과의 동등성을 입증했음. 또한 소포성림프종 환자를 대상으로 유효성 및 약동학적 분석, 안전성, 면역원성을 비교시험을 수행되어 제형간 동등성을 입증함.
- 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항에서 리툭시맙과의 내용이 동일하게 부여되었음(다만 재심사 중 적응증(소아(2세이상 18세미만)의 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염) 제외)
- 기존 동등생물의약품과 동일하게 RMP 재심사는 4년에 600명으로 설정함

[약어 및 정의]

AUEC	효과-시간 곡선 하 면적	DMARD	질병완화 항-류마티스 제제
$AUEC_{(0-t)}$	시간 0에서 시간 't'까지의 효과-시간 곡선 하 면적	EOT	치료 종료
BOR	최적의 전반적 반응	FL(follcular lymphoma)	소포성(여포성) 림프종, MeDRA 용어: 소포성 림프종
CDC	보체-의존적 세포독성	FLIPI	소포성 림프종 국제예후지표
CLL	만성 림프구성 백혈병	GPA	다발성 맥관염 동반 육아종증
CR	완전 관해	NHL	비호지킨 림프종
CRP	C-반응성 단백질	ORR	전체 반응률
C_{trough}	다음 주입 용량 투여 직전에 측정된 최소 관찰 혈청 약물 농도	OS	전체 생존율
CVP	Cyclophosphamide, vincristine, prednisone (사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손)	PFS	무진행 생존
DAS	질병 활성도 점수	PR	부분 관해
DLBCL	미만성 거대 B-세포 림프종	RA	류마티스 관절염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 싸이시맙주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항암제, 면역억제제
- 약리작용 기전 : pre-B 및 성숙한 B 림프구에 위치한 막통과 항원 CD20에 특이적으로 결합하여 B세포 용해 촉진
- 동등생물의약품. 대조약은 맙테라주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)

1.2. 기원 및 개발경위

- 맙테라주(리툭시맙)의 동등생물의약품 개발

- 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 류마티스 관절염, 성인 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염(맙테라와 동일)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가 된 리툭시맙과 동일하게 신청되었으나, 재심사중인 소아 베게너육아종증 및 다발성 혈관염은 미신청함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조(진행성 다초점 백색질뇌증(PML)의 위험 증가 등)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 리툭시맙(Rituximab)
- 분자식 : $C_{6426}H_{9900}N_{1700}O_{2008}S_{44}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 함량 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 바이오버든, N-당사슬 분석)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 초산, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- - 30℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-30℃ 이하	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 병	품질을 대표할 수 있는 배치의 36개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	2~8℃		품질을 대표할 수 있는 배치의 12개월 가속 시험 결과 제출
가혹시험	25±2℃/60±5% RH		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가혹 시험 결과 제출
	40±2℃/75±5% RH		
광안정성	[redacted]		품질을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 직사광선을 피해 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	완제의약품 보관 용기	품질을 대표할 수 있는 배치의 36개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속 시험 결과 제출
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가혹 시험 결과 제출
광안정성	[redacted]		품질을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰구스 원숭이를 이용한 반복투여독성시험 결과(4주, IV) GP2013 또는 맙테라를 주1회 IV로 20mg/kg 또는 100mg/kg을 반복투여하였을 때 양호한 내약성을 보였음. 두 물질간 평가한 두 용량에서 독성학적 프로파일 상의 차이는 관찰되지 않았음.

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	GP13-008 (8224666)	Monkey/ cynomolgus (3.5~5세)	IV	4주 (1, 8, 15, 22일,	GP2013 : 20 and 100	Y	• 평가 항목 - 사망률, 이환율, 임상 검사, 체중, 임상 병리학(혈액학, 응고, 임상 화학, 소변 검사)

				회복기간 21주)	MabThera : 20 and 100		• GP2013 vs. 맙테라 혈액학 평가변수 - 총 림프구 수의 감소는 투여기간 동안 유사한 정도로 발생했으며, 값은 21주 회복기간이 끝날 때까지 투여 전 값의 정상 변동 범위 내로 복귀함. • GP2013 vs. 맙테라 면역표현형 분석 - 투여 후 B 세포의 현저한 고갈를 보여줬으며, 리툭시맙의 알려진 약리학적 효과와 일치함 - B 세포 고갈 및 회복에 대한 유사한 프로필이 나타났으며, 이는 골수에서 면역 세포 구획의 재구성에 차이가 없음을 나타냄. • GP2013 vs. 맙테라에 대한 국소내성 - 4주 동안 매주 1회 원숭이에게 IV로 투여하였으나 주사부위에 대해 투여군간 독성학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음. • GP2013 vs. 맙테라에 대한 면역원성 - 각 약제의 20 mg/kg 투여군에서 15일째부터 검출되었고, 100 mg/kg 투여군에서는 발생하지 않았음. - 두 약제는 등가 용량 수준에서 ADA 프로파일을 보여주었음. • GP2013 또는 맙테라를 주1회 IV로 20 mg/kg 또는 100 mg/kg을 반복투여하였을 때 양호한 내약성을 보였음. 두 물질간 평가한 두 용량에서 독성학적 차이는 관찰되지 않았음.
조직교차 반응시험	GP13-010 (8234220)	Select panel of human tissues	*In vitro*	NA	1.25, 2.5, 5 mcg/ml (biotinylated IgG1 Kappa or biotinylated GP2013)	Y	- GP2013의 표적외 결합은 없었음. - 모든 결합은 GP2013의 예상되는 약리학 및 CD20-발현 B 림프구에 결합하는 능력과 관련이 있으며, 이는 B 세포에서 관찰된 가역적 효과와 일치함

- 유전독성시험, 돌연변이원성, 발암성, 생식발생독성시험 : 미수행
- 국소 내성(4주 반복투여독성시험 중 평가)
  - 주사부위에 대해 대조군 및 GP2013, 맙테라 투여군간 독성학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰구스를 이용한 4주 반복투여독성시험(TK 및 면역원성 평가 포함)에서 GP2013 vs.맙테라 간의 독성학적, 독성동태, 면역원성 프로파일은 유사함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- In vitro
  - GP2013과 맙테라의 체외 ADCC 효능 비교 평가(GP13-017(RD-2011-50209))
  - GP2013과 맙테라, 리툭산의 B 세포 고갈 비교 평가(GP13-021(RP01447A))

- GP2013과 맙테라, 리툭산의 체외 ADCC 효능 비교 평가(GP13-022(RD-2011-50708))
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 Fcγ RII/RIII 매개 ADCC 평가(GP13-PBMC(RP01421A))
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 CD20 표적 결합 친화도 비교
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 FcγR 및 FcRn 결합 친화도 비교
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 C1q 결합 친화도 비교
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 ADCC 분석
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 아폽토시스 분석
- GP2013과 맙테라, 리툭산의 CDC 분석

• In vivo

- GP2013과 맙테라의 IV 단회 투여 PK/PD 비교 연구(B 세포 고갈 비교, GP13-007(8225380))
- GP2013과 맙테라의 반복투여독성 비교 연구(B 세포 고갈 비교, GP13-008(8224666))
- GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 항종양 효능 비교 연구(G13-011(SU-외-4-e203))
- GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 항종양 효능 및 PD 비교 연구(GP13-014(RD-2011-50296))
- GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 생존 비교 연구(GP13-015(307.375.2379))
- GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 생존 비교 연구(GP13-018(Raji B-e210))

• ADME

- 단회 투여 후 흡수는 사이노몰거스 원숭이 대상 수컷 14마리 단일 용량 PK/PD 연구(GP13-007(8225380))에서 측정
- 반복 투여 후 흡수는 사이노몰거스 원숭이 대상(4/성/군) 반복 투여 독성 연구(GP13-008(8224666))에서 측정

• 안전성 약리시험은 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005Rev.1 및 FDA Guidance for Industry Scientific 고려사항에 따른 바이오시밀러 개발 프로그램의 범위에 포함되지 않아서 수행하지 않았음.

5.2. 효력시험

시험항목	투여량, 농도	시험 결과
1차 약력학		
GP2013과 맙테라의 체외 ADCC 효능 비교 평가(GP13-017(RD-2011-50209))	in vitro	• 두 약제의 ADCC 활성을 보여줌. - 최대 특이적 용해도는 Daudi 세포에서 GP2013 51.65, 맙테라 53.76%이었고, SU-DHL-4 세포에서는 GP2013 62.41, 맙테라 65.13%이었음. - EC50 농도는 Daudi 세포에서 GP2013 2.19, 맙테라 1.32 ng/mL이었고, SU-DHL-4 세포에서는 GP2013 0.72, 맙테라 0.47 ng/mL이었음. - GP2013과 맙테라는 Daudi 및 SU-DHL-4 림프종 세포주에서 ADCC를 매개하는 능력이 유사함.
GP2013과 맙테라, 리툭산의 B 세포 고갈 비교 평가(GP13-021(RP01447A))	in vitro	• 두 약제의 B 세포 고갈시키는 능력은 유사함. - B 세포 고갈의 용량 반응 곡선을 기초하여 비교했을 때, GP2013과 맘테라, 리툭산의 B 세포를 고갈시키는 능력은 유사함
GP2013과 맙테라, 리툭산의 체외 ADCC 효능 비교 평가(GP13-022(RD-2011-50708))	in vitro	• 두 약제는 유사한 ADCC 활성 보여줌. - GP2013의 상대적인 EC50 활성은 66-165% - 맙테라, 리툭산의 상대적인 EC50 활성은 52-188%
GP2013과 맙테라, 리툭산의 Fcγ RII/RIII 매개 ADCC 평가(GP13-PBMC(RP01421A))	in vitro	• 두 약제의 유사한 ADCC 활성 보여줌. - PBMC 용해의 용량 반응 곡선을 기초하여 비교했을 때, GP2013은 맙테라, 리툭산와 유사한 PBMC 매개 ADCC 활성을 보여줌.
GP2013과 맙테라, 리툭산의 CD20 표적 결합	in vitro	• 두 약제는 유사한 ADCC 활성 보여줌

친화도 비교		- 전체 오리지널 제품 : 91-113% - 맙테라 : 91-113% - GP2013 : 93-119%
GP2013과 맙테라, 리툭산의 FcγR 및 FcRn 결합 친화도 비교	in vitro	• 두 약제는 두 약제의 FcγR 및 FcRn 결합 친화도는 유사함. - 동등성은 3개의 독립적인 연구에서 평가되었으며 조사된 모든 배치 간에 일관성과 동등성을 보여줌. - 시험법의 다양성으로 인해 개별 연구를 비교하는 것은 적절치 않음.
GP2013과 맙테라, 리툭산의 C1q 결합 친화도 비교	in vitro	• 두 약제의 C1q 결합 친화도는 유사함. - 전체 오리지널 제품 : 93-108% - 맙테라 : 96-108% - GP2013 : 91-114%
GP2013과 맙테라, 리툭산의 ADCC 분석	in vitro	• 두 약제는 유사한 ADCC 활성 보여줌 - 전체 오리지널 제품 : 69-132% - 맙테라 :69-132% - GP2013 : 73-106%
GP2013과 맙테라, 리툭산의 아폽토시스 분석	in vitro	• 두 약제의 세포자멸사 활성은 유사함. - 전체 오리지널 제품 : 89-112% - 맙테라 : 89-112% - GP2013 : 88-106%
GP2013과 맙테라, 리툭산의 CDC 분석	in vitro	• 두 약제의 FcγRIIIb 결합 친화도는 유사함. - 전체 오리지널 제품 : 95-127% - 맙테라 : 95-127% - GP2013 : 92-114%
GP2013과 맙테라의 IV 단회 투여 PK/PD 비교 연구(B 세포 고갈 비교, GP13-007(8225380))	in vivo	• 두 약제의 B 세포 고갈시키는 능력은 유사함. - 두 군 모두에서 B 세포의 현저한 고갈이 10일까지 관찰되었으며 10주 관찰이 끝날 때까지 천천히 회복됨. - CD20low B 세포의 Emax은 GP2013은 0.01 x 109/mL, 맙테라 0.003 x 109/mL이었고, CD20high B 세포의 Emax 값은 더 낮았음. - CD20low B 세포의 AUEC 비(GP2013/맙테라)는 0.91(7일), 0.92(4주)이었고, CD20high B 세포의 AUEC 비는 0.99(7일), 0.94(4주)이었음. - AUEC 비의 95% CI는 0.8~1.25의 표준 허용 범위 내에 있음.
GP2013과 맙테라의 반복투여독성 비교 연구(B 세포 고갈 비교, GP13-008(8224666))	in vivo	• 두 약제의 B 세포 고갈시키는 능력은 유사함. - 모든 치료 군에서 2일째에 B 림프구의 현저한 감소가 관찰되었지만 전체 감소는 관찰되지 않았으며 종료될 때까지 하향 추세를 보였음 - CD20low와 CD20high B 세포 모두 영향을 받았으며, GP2013 군과 맙테라 군간에 B 세포 고갈 또는 회복에 차이는 없었음.
GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 항종양 효능 비교 연구(G13-011(SU-외-4-e203))	in vivo	• 두 약제는 유사한 항종양 효능 보여줌 - GP2013와 MabThera군은 대조군과 비교해서 용량 의존적, 단기 종양 성장 억제를 보였음. - 3 mg/kg 군 : 유의하지 않은 억제를 나타냄. - 30 mg/kg 군 : 유의한 억제를 나타냄($p<0.001$). - 4개의 모든 치료 용량 군에서 유의한 생존 연장을 나타내었음($p<0.001$).
GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 항종양 효능 및 PD 비교 연구(GP13-014(RD-2011-50296))	in vivo	• 두 약제는 유사한 항종양 효능 및 PD 보여줌 - GP2013과 맙테라에서 등가 용량 간의 효능에 통계적 차이가 없이 용량 의존 종양 성장 억제를 나타냄.
GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 생존 비교	in vivo	• 두 약제는 유사한 생존 보여줌 - 생존시간, 마비 발병 및 마비 발달 기간은 동일한 용량 수준에

연구(GP13-015(307.375.2379))		서 비슷하게 나타남. - GP2013과 맙테라는 유의성을 보였지만, 생존시간 의 평균값과 중앙값 및 평균 마비 발달 기간은 용량 독립적인 증가를 나타내었음
GP2013과 맙테라의 마우스 이종이식 종양 모델에서의 생존 비교 연구(GP13-018(Raji B-e210))	in vivo	• 두 약제는 유사한 생존 보여줌 - GP2013 또는 맙테라를 사용한 치료는 통계적으로 유의한 결과(p<0.001)를 나타내었지만, 대조군과 비교하여 용량 독립적인 생존 증가를 보여줌 - 대조군 비교하여 % ILS는 GP2013 0.25, 1.25, 5 mg/kg에서 각각 80, 107, 67%, 맙테라 0.25, 1.25, 5 mg/kg에서 각각 80, 67, 73%이었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- GP2013은 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005Rev.1 및 FDA Guidance for Industry Scientific 고려 사항에 따른 바이오시밀러 개발 프로그램의 범위에 포함되지 않아서 수행하지 않았음.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 단회 투여 후 흡수는 사이노몰거스 원숭이 대상 수컷 14마리 단일 용량 PK/PD 연구(GP13-007(8225380))

- 혈액샘플링 : 투여전, 1일차 5분 및 7시간, 2일, 3일, 5일, 8일, 10일
- 면역원성 반응이 두 군에서 모든 동물이 투여 후 9일에서 14일 사이에 ADA가 검출되어 혈청 리툭시맙 농도 데이터는 투여 후 최대 9일까지만 분석함.

- GP2013 및 맙테라에 대한 전신 노출
- 개별 혈청 농도-시간 프로파일, $AU_{C0\text{-}7일}$, $AUC_{0\text{-}9일}$ 및 C_{max} 값에서 유의미한 차이는 없었음.

- 반복 투여 후 흡수는 사이노몰거스 원숭이 대상(4/성/군) 반복 투여 독성 연구(GP13-008(8224666))

- 혈액샘플링 : 1일 및 8일(투여 전, 투여 후 10분, 7시간, 24시간, 48시간, 72시간, 120시간)
- 면역원성 반응이 두 군의 20mg/kg에서 투여 후 14일부터 ADA가 검출되어 혈청 리툭시맙 농도 데이터는 투여 후 최대 14일까지만 분석함.
- GP2013 및 맙테라에 대한 전신 노출
  · 개별 혈청 농도-시간 프로파일, $AUC_{0\text{-}7일}$, $AUC_{0\text{-}14일}$ 값에서 유의미한 차이는 없었음.
  · 맙테라와 비교하여 GP2013에서 더 낮은 C_{max} 값(6~20%)이 관찰되었지만, 용량 수준과 관찰 기간 모두에서 비구획 TK 분석 결과 두 치료군의 AUC값은 90% 신뢰구간에서 0.8에서 1.25의 표준 허용 범위 내에서 유사성을 나타냄.
- 두 약제의 IV 주사 후, 평균 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}14일}$값은 용량 의존적으로 전신 노출이 증가하였음.

- 면역원성
- 15일차 GP2013과 맙테라를 투여한 모든 동물에서 각각 20 mg/kg 투여 수컷, 암컷 각각 1마리씩을 제외하고 ADA 음성이었음.
- 항체는 약물의 뮤린 F(ab) 단편 또는 Fc 단편에 대한 것이었고, 100 mg/kg에서는 면역반응을 보이지 않았음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 수행되지 않음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 수행되지 않음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 수행되지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 효력 시험에서 B 세포 고갈, CD20, CDC, ADCC, apoptosis, FcγR 수용체 및 FcRn 결합 친화력에 대한 비교동등성 평가 결과, GP2013 와 맙테라는 동일한 작용기전 및 유사한 약력학적 효과를 보였음.
- 반복투여독성 프로파일 및 독성동태학적 비교 동등성, 면역원성의 비교 평가는 C. monkey 에서의 주1일, 4주 반복투여독성시험을 통해 평가되었으며, 유사한 독성학 프로파일 및 약물 노출 확인. 면역원성 결과도 유사함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 모든 임상연구는 모두 임상시험 관리기준(GCP)과 헬싱키 선언의 윤리적 원칙에 따라 설계 및 수행되었음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 1건, 2상 1건(장기1건포함), 3상 1건

- 연구 GP13-101 : 무통증 NHL 일본인 환자 6명을 대상으로 한 PK 및 안전성 지원 연구
- 연구 GP13-201 파트 I : 173명의 RA 환자를 대상으로 한 중추적 PK/PD, 안전성, 효능 및 면역원성 연구 (52주까지 장기결과 제출)
- 연구 GP13-301 : 1차 평가변수로 임상 반응(ORR)의 동등성 입증에 주력하여 627명의 1차 치료 FL 환자를 대상으로 한 중추적 효능, 안전성, PK/PD 및 면역원성 연구

단계(상)	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	시험대상자수	투여기간	결과
1	GP13-101	무작위배정, 이중맹검, 3개군, 평행군	CD20 양성 저종양 부담 무통증 B-세포 NHL 일본인 환자 6명을 대상으로 GP2013의 PK와 안전성 평가	CD20 양성 저종양 부담 무통증 B-세포 NHL 환자	GP2013 375 mg/m^2의 투여	6명	단회 투여	• 약동학 - 아래결과 참조(표) : GP2013의 PK 프로파일과 리툭산과 유사함 • 면역원성 - 면역원성(항-GP2013 항체 결합)은 GP2013을 주 1회, 8회 정맥내 주입한 후에도 관찰되지 않음. 연구에 등록된 6명의 환자 중 스크리닝 및 투여 후 시점에 검출 가능한 결합 ADA를 가진 사람은 없었음 • 약력학 GP2013의 말초 CD20+ B-세포 수 감소는 리툭산과 유사 • 유효성 모든 환자에서 질병 진행이 의심되는 증거는 나타나지 않았으며 종양 축소가 확인

								• 안전성 연구 기간 동안 환자에게서 보고된 새로운 병변은 없었다. 5명의 환자가 AE를 보고했으며, 그 중 2명의 경우에는 연구와 관련이 있는 것으로 의심됨

Table 11-4 Summary of primary PK parameters for GP2013 (Pharmacokinetic analysis set)

Profile day	Treatment	Statistics	AUCtau (μg/mL*day)	AUClast (μg/mL*day)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	Tmax (day)
Week 1 Day 1	GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	5	6	6	4	6
		Mean (SD)	2980 (983)	3130 (1080)	594 (113)	189 (109)	N/A
		CV% mean	32.9	34.6	19.0	57.4	N/A
		Geo-mean	2850	2980	584	171	N/A
		CV% geo-mean	34.8	35.9	20.2	51.2	N/A
		Median	2990	3140	606	140	0.22
		[Min; Max]	[1920; 4260]	[1930; 4860]	[419; 744]	[126; 352]	[0.21; 3.25]
Week 8 day 1	GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	6	6	6	2	6
		Mean (SD)	2960 (739)	8670 (2750)	554 (179)	219 (46.2)	N/A
		CV% mean	24.9	31.7	32.3	21.1	N/A
		Geo-mean	2880	8280	531	216	N/A
		CV% geo-mean	27.0	35.6	33.0	21.5	N/A
		Median	2870	8750	522	219	0.32
		[Min; Max]	[1840; 4030]	[4630; 12800]	[358; 819]	[186; 252]	[0.30; 3.03]

Table 11-5 Summary of secondary PK parameters for GP2013 (Pharmacokinetic analysis set)

Treatment	Statistics	T1/2 (day)	Lambda_z (1/day)
GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	4	4
	Mean (SD)	16.5 (4.63)	0.0447 (0.0129)
	CV% mean	28.0	28.8
	Geo-mean	16.0	0.0433
	CV% geo-mean	29.4	29.4
	Median	16.5	0.0432
	[Min; Max]	[11.5; 21.6]	[0.0320; 0.0603]

- n: number of patients with non-missing values.
- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean*100
- CV% geo-mean = sqrt(exp(variance for log transformed data)-1)*100
- No secondary PK parameters are available on Week 1 Day 1.

Source: Table 14.2-1.3

2	GP13-201	무작위배정, 활성대조, 이중맹검	RA 환자를 대상으로 한 PK/PD, 안전성, 효능 및 면역원성 연구 파트1: EU허가 맙테라와의 비교 파트2: US허가 리툭산과의 비교	중등도 및 중증도 RA 환자	1000mgx2 (2간격) 1주기 투여후 24주 뒤 추가투여 (RA 허가사항과 동일)	파트1: GP2013/맙테라 (86명/87명) GP2013/리툭산 (47명/92명)	2주 간격 투여	• 약동학 - 두 약물 간 평균 약물 노출과 피크 농도($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$)는 유사함. - 두 약물 간 평균 $t_{1/2}$, λ_z, CL/F, Vz/F, and $\%AUC_{extrap}$ 는 유사함. • 유효성 RA 환자에서의 유효성은 동등성범위에서 확인됨 • 안전성 - 안전성 프로파일과 유사하였음. • 면역원성 - ADA 양성을 나타낸 피험자들의 비율은 두 제형 간 유사하게 나타남 - 효과 및 안전성에 영향을 주지 않음.
3	GP13-301	무작위배정, 활성대조, 이중맹검	1차 치료 FL 대상으로한 효과, 안전성, PK/PD 및 면역원성 비교	이전에 치료받지 않은 소포성 림프종 환자	GP2013 375 mg/m^{2}의 투여	627명 (GP2013 312, 맙테라 315)	총 8주기 (1주기=21일)	• 유효성 - 1차 평가변수인 전체반응율은 GP2013 및 맙테라 각각 87.1%, 87.5%로 동등하였음. • 약동학 - 두군간 유사하였음. • 안전성 및 면역원성 - 두군간 안전성 및 면역원성 프로파일이 유사하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 동등생물의약품이기 때문에 생체이용률 시험의 수행은 필수적으로 고려되지 않았음. 다만 인체연구를 위한 생체시료 분석 및 분석방법 보고서는 다음과 같음

연구 제목
밸리데이션 보고서: 류마티스 관절염 환자의 혈청 내 rituximab 정량을 위한 경쟁적 ELISA(GP13-201)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-201의 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 rituximab 측정 (GP13-201)
밸리데이션 보고서: 인간 혈청에서 rituximab에 대한 항체 검출을 위한 ELISA(GP13-201)

밸리데이션 보고서: 소포성 림프종 환자의 혈청 내 rituximab 정량을 위한 경쟁적 ELISA(GP13-101 및 GP13-301)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-201의 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 항-rituximab 항체 측정(GP13-201)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-301의 소포성 림프종 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 rituximab 측정 (GP13-301)
밸리데이션 보고서: 인간 소포성 림프종 환자의 혈청에서 rituximab에 대한 항체 검출을 위한 ECL 가교 면역원성 분석(GP13-101 및 GP13-301)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-301의 소포성 림프종 환자의 혈청 샘플에서 ECL을 통한 항-rituximab 항체 측정(GP13-301)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-201(단계 1)의 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 세포 기반 분석을 통한 중화 항-rituximab 항체 측정 (GP13-201)
밸리데이션 보고서: 인간 혈청에서 rituximab에 대한 중화 항체 검출을 위한 세포 기반 분석(GP13-201)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-101의 일본 림프종 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 GP2013 측정 (GP13-101)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-101의 일본 림프종 환자의 혈청 샘플에서 ECL을 통한 항-GP2013 항체 측정(GP13-101)
분석 연구 보고서: 임상시험 GP13-201 파트 II에 참여한 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 rituximab 측정(GP13-201 (파트 II))
분석 연구 보고서: 임상시험 GP13-201 파트 II에 참여한 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 항-rituximab 항체 측정(GP13-201 (파트 II))
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-302에 참여한 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 rituximab 측정(GP13-302)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-302에 참여한 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 ELISA를 통한 항-rituximab 항체 측정(GP13-302)
밸리데이션 보고서: FL 혈청에서 rituximab에 대한 중화 항체 검출을 위한 세포 기반 CLB 분석(GP13-301)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-301의 FL 혈청 샘플에서 ECL를 통한 중화 항-rituximab 항체 측정.(GP13-301)
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-201(파트-II)의 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 세포 기반 분석을 통한 중화 항-rituximab 항체 측정(GP13-201 (파트 II))
분석 연구 보고서: 임상연구 GP13-302의 류마티스 관절염 환자의 혈청 샘플에서 세포 기반 분석을 통한 중화 항-rituximab 항체 측정(GP13-302)
분석 연구 보고서: 임상연구 GPN013A2301/GP13-201(단계 1)의 인간 전혈 샘플에서 유동세포 분석을 통한 CD19+ 림프구 측정 (GP13-201)
분석 연구 보고서: 임상연구 GPN013A2301/GP13-201(연구 파트 2)의 인간 전혈 샘플에서 유동세포 분석을 통한 CD19+ 림프구 측정 (GP13-201)
밸리데이션 보고서: 유동세포 분석 통한 인간 전혈 내 CD19+ 림프구 측정 방법 밸리데이션 (GP13-201)
분석 연구 보고서: 유동세포 분석을 통한 임상연구 GP13-301의 전혈 샘플 내 CD19+ B 세포 계산(GP13-301)
밸리데이션 보고서: 전혈에서 BD Multitest 6 Color TBNK 분석 평가를 위한 유동세포 분석법 밸리데이션(GP13-301)
밸리데이션 보고서 (교차-상관관계 보고서): 일본의 Quintiles 연구소의 BD FACS Canto Ii에서 T, B 및 NK 세포 세브세트 측정을 위한 BD Multitest 6 Color TBNK 시약 분석 방법 비교(GP13-101)
분석 연구 보고서: 유동세포 분석을 통한 임상연구 GP13-101의 전혈 샘플 내 CD19+ B 세포 계산 (GP13-101)

6.4. 임상약리시험

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

- (GP13-101) CD20 양성 저종양 부담 무통증 B-세포 비호지킨 림프종 일본인 환자에게 매주 투여된 GP2013 단

독요법의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 1상 시험(파일럿 시험)

<table>
<tr><td>임상단계</td><td>1상</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td>1차 평가변수
CD20 양성 저종양 부담 무통증 B-세포 비호지킨 림프종 일본인 환자에게 매주 투여된 GP2013 단독요법의 안전성 및 약동학을 평가

2차 평가변수
- 연구 평가 완료 방문 시 GP2013의 유효성 평가
- GP2013에 대한 면역원성[항약물항체(ADA) 형성] 발생률 평가
- 약력학 바이오마커로서 말초 CD19 + B 세포 수를 평가
<table><tr><td>To evaluate the incidence of immunogenicity (ADA formation) against GP2013</td><td>Immunogenicity (ADA formation)</td></tr><tr><td>To evaluate peripheral CD19+ B-cell count as a pharmacodynamics biomarker</td><td>CD19+ B-cell count</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>시험
대상자</td><td>CD20 양성 저종양 부담 무통증 B-세포 비호지킨 림프종 일본인 성인환자(20세이상)로 시험참여에 동의한 자</td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>이 연구는 CD20 양성 Low Tumor Burden Indolent B 세포 비호지킨 림프종을 가진 일본 환자에서 GP2013을 사용한 주간 단일 요법의 안전성과 약동학을 평가하기 위한 GP2013의 공개 라벨, 단일군, 다기관 연구였습니다. 연구는 3개의 기간으로 구성되었습니다. 스크리닝 기간(-14일 ~ -1일), 치료 기간(1주 ~ 8주) 및 30일의 추적 기간

스크리닝 기간 후 CD20 양성 저종양 부하 무통성 B 세포 비호지킨 림프종을 가진 총 6-8명의 적격 환자가 포함되었습니다.

모든 환자는 최대 8주까지 또는 질병 진행, 견딜 수 없는 독성 또는 환자 동의 철회까지 매주 1일째에 375 mg/m^{2}의 용량으로 GP2013 단일 요법을 받아야 했습니다.

연구 평가 완료 방문 시, 환자가 조기 진행에 대해 문서화되거나 어떠한 치료도 받지 않은 경우를 제외하고, 모든 환자는 조영제 CT 또는 MRI 및 골수 평가에 기초하여 항종양 활성에 대해 평가되어야 하였다. 항종양 치료 후 모든 환자는 연구 평가를 위해 연구 치료의 마지막 투여 후 최소 30일 동안 추적되었습니다.

<table>
<tr><td></td><td>Baseline</td><td colspan="10">Treatment</td><td colspan="3">Post-treatment</td></tr>
<tr><td>Visit name</td><td>Screening/Baseline</td><td>Week 1</td><td></td><td>Week 2</td><td>Week 3</td><td>Week 4</td><td>Week 5</td><td>Week 6</td><td>Week 7</td><td>Week 8</td><td>Week 8</td><td>End of Treatment</td><td>Week 10</td><td>Study Evaluation Completion</td></tr>
<tr><td>Visit no.</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>501</td><td>777</td><td>502</td><td>778</td></tr>
<tr><td>Day of week</td><td>-14 to -1</td><td>1</td><td>4</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>4</td><td>N/A</td><td>2</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td>GP2013</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Anti-neoplastic Treatment since treatment discontinuation</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>주요
선정 기준
및
제외 기준</td><td>(선정기준)
이 연구에 포함될 자격이 있는 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 함.
1. CD20 양성 저종양 부하 무통성 B 세포 비호지킨 림프종 환자(앤아버 분류 I-IV기).
다음 중 하나를 포함한다.
a. Follicular
b. Small lymphocytic
c. Marginal zone (nodal)
d. Marginal zone (splenic)
e. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)
2. The expression of CD20 antigen on lymphoma cells had to be confirmed by immunohistochemical analysis or flow cytometry etc.</td></tr>
</table>

3. No evidence of transformation to large cell histology. The following criteria should be referred to evaluate low tumor burden in patient.
   a. No nodal or extranodal mass of at least 7 cm
   b. No systemic symptoms or B symptoms
   c. No splenomegaly
   d. No evidence of risk of compression of a vital organ (i.e., ureteral or epidural)
   e. No leukemic phase with greater than 5,000/mm3 circulating lymphocytes
4. Patient age ≥ 20 years

(주요 제외기준)

1. 투여 전 지난 28일 이내에 방사선 요법을 받았거나 이전 방사선 요법에서 회복되지 않은 환자.
2. 투여 전 지난 28일 이내에 면역요법, 화학요법, 항체 및 실험적 치료를 받았거나 이전 치료에서 회복되지 않은 환자.
3. 이전 요법으로 리툭시맙 이외의 mAb 요법을 받은 환자.
4. 이전에 리툭시맙 치료에 반응하지 않은 환자.
5. 림프종에 의한 중추신경계(CNS) 침범의 임상 증거 또는 림프종에 의한 척수 압박의 증거가 있는 환자.
6. 조절되지 않는 급성 또는 만성 활동성 감염(바이러스, 세균 또는 진균)의 증거가 있는 환자.

평가변수

- Efficacy, safety and pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments

Visit name	Screening/Baseline	Week 1		Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 8	End of Treatment	Week 10	Study Evaluation Completion
Visit no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	501	777	502	778
Day of week	-14 to -1	1	4	1	1	1	1	1	1	1	4	N/A	2	N/A
Tumor assessment CT or MRI	X													X
Bone marrow assessment	X													(X)
B-symptoms	X													X
Hepatosplenomegaly	X													X
Abnormal laboratories related to lymphoma	X													X
ECG	X					X				X		X		
ECHO/MUGA	X													
Pharmacokinetics		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Pharmacodynamic biomarker CD19		X	X		X									X
Immunogenicity	X				X									X
Pre-medication		X		X	X	X	X	X	X	X				

통계분석

-

결과 (도표화 자료 등)

- 시험대상자 베이스라인 특성

Demographic variable	GP2013 375 mg/m^2 q.w. N=6
Body surface area (m^2)	
n	6
Mean (SD)	1.599 (0.2047)
Median	1.522
Min-Max	1.41-1.87
Baseline ECOG performance status - n(%)	
0	6 (100)
1	0
2	0
>2	0

- Body mass index: BMI[kg/m^2]=Weight[kg]/(Height[m]**2)
- Body surface area (DuBois and DuBois formula): BSA[m^2]=0.20247*(Height[m]**0.725)*(Weight[kg]**0.425)

Source: Table 14.1-3.1

Table 11-3 Disease characteristics (Full analysis set)

Disease characteristics	GP2013 375 mg/m^2 q.w. N=6 n (%)
Primary diagnosis - n(%)	
Lymphoma: Non-Hodgkin's disease	6 (100)
Other	0
Predominant histology/cytology - n(%)	
Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia	0
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	0
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	0
Splenic marginal zone B-cell lymphoma	0
Follicular lymphoma	6 (100)
Other	0
Stage at baseline diagnosis (Ann Arbor Staging System) - n(%)	
Stage I	3 (50.0)
Stage II	2 (33.3)
Stage III	1 (16.7)

Table 11-2 Demographics (Full analysis set)

Demographic variable	GP2013 375 mg/m^2 q.w. N=6
Age (years)	
n	6
Mean (SD)	59.0 (9.63)
Median	62.0
Min-Max	41-69
Age category (years) - n(%)	
<65	5 (83.3)
>=65	1 (16.7)
Sex - n(%)	
Male	2 (33.3)
Female	4 (66.7)
Predominant race - n(%)	
Caucasian	0
Black	0
Asian	6 (100)
Native American	0
Pacific Islander	0
Other	0
Ethnicity - n(%)	
Hispanic/Latino	0
Chinese	0
Indian (Indian subcontinent)	0
Japanese	6 (100)
Mixed Ethnicity	0
Other	0
Weight (kg, at baseline)	
n	6
Mean (SD)	61.00 (14.576)
Median	55.75
Min-Max	48.4-78.6
Height (cm, at screening)	
n	6
Mean (SD)	156.17 (6.616)
Median	154.50
Min-Max	149.0-166.0
Body mass index (kg/m^2)	
n	6
Mean (SD)	24.785 (4.2877)
Median	24.584
Min-Max	20.18-29.91

• 약동학

- 시간별 혈중 GP2013 농도

주간 투여 요법을 근거로, 1차 투여(1주차) 후 7일차까지 PK 샘플을 채취하였고, 마지막 투여(8주차) 후 30일차까지 샘플을 채취하였다. GP2013 노출 (AUC(0-tau)은 1주차(2980 mcg/mL*일)와 8주차(2960 mcg/mL*일)에 비슷했다. AUCtau, Cmax, Cmin의 평균값은 1-8주차 사이에 비슷했지만, 전체 연구기간 동안의 개별적인 시간-농도 프로파일은 1주차에 비해 8주차에서 완만한 감소를 보이면서 반복 투여 과정에서 축적되는 경향을 보였다. 8주 1일차에 평균 Cmax와 T1/2이 각각 554 mcg/mL 및 16.5일이었고, 이는 Rituxan 허가사항에 보고된 것과 유사했다 (8주 주간 투여에서 Cmax: 445.2 mcg/mL, T1/2: 16.4일 (393.6시간)). 따라서 전체적으로, GP2013의 PK 프로파일은 Rituxan 허가사항 내용과 비슷했다.

<24주 동안의 치료별 혈청 PK 농도-시간 프로파일 산술 평균 - GP13-201 연구 파트 I (PAS)>

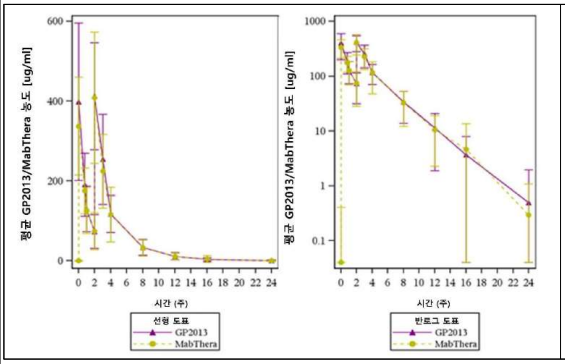


표 3-1 혈청 농도-시간 프로파일의 AUC(0-inf): ANOVA 를 사용한 GP2013 과 MabThera 비교 - GP13-201 연구 파트 I (PAS)

PK 파라미터 (단위)	치료	n	조정된 기하평균	치료 비교 비교	치료 비교 기하평균 비율	치료 비교 평균 비율의 90% CI
AUC(0-inf) (일*mcg/mL)	GP2013	75	6738.51	GP2013/	1.064	1.064
	MabThera	70	6334.41	MabThera		

n = 결측값이 없는 환자 수

ANCOVA = 공분산 분석; ANOVA = 분산 분석; AUC(0-inf) = 시간 0에서 무한대까지의 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; CI = 신뢰구간; PAS = PK 분석 세트;

• 면역원성

(NHL 일본인 환자에게 GP2013를 주 1회씩 8회에 걸쳐 i.v. 주입한 이 연구에서 면역원성은 관찰되지 않았다. 연구에 등록된 6명의 환자 중 스크리닝 시 및 3주차의 1일차와 12주차의 3일차 투여 후에 검출 가능한 레벨의 항-rituximab 항체(ADA)를 가진 환자는 없었다. 12주차의 3일차에 ADA 상태에 대한 최종 평가에서 6명의 환자는 모두 음성이었다. 그러나, 정의된 시간 외에 샘플 채취가 이루어진 환자 1명에 대해서는 '알수 없음'으로 표시

GP13-101/CIGG013A1101J - Clinical Study Report

Table 14.2-3.1 (Page 1 of 1)
Summary of frequency of confirmed anti-drug antibodies data
Immunogenicity analysis set

Visit	Scheduled sampling timepoint (hr)	ADA status	GP2013 375 mg/m2 q.w. N=6 n (%)
Screening		Negative	6 (100)
		Positive	0
Week 3 Day 1	0 hr (pre-dose)	Negative	6 (100)
		Positive	0
Week 12 Day 3	720 hr post EOI	Negative	5 (83.3)
		Positive	0
		Unknown	1 (16.7)

Figure 11-5 Geometric mean and arithmetic mean (SD) concentration-time profiles for GP2013 throughout the course of study treatment (Linear view)

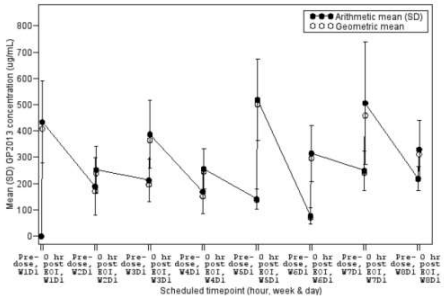


Table 11-4 Summary of primary PK parameters for GP2013 (Pharmacokinetic analysis set)

Profile day	Treatment	Statistics	AUCtau (µg/mL*day)	AUClast (µg/mL*day)	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	Tmax (day)
Week 1 Day 1	GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	5	6	6	4	6
		Mean (SD)	2980 (983)	3130 (1080)	594 (113)	189 (109)	N/A
		CV% mean	32.9	34.6	19.0	57.4	N/A
		Geo-mean	2850	2980	584	171	N/A
		CV% geo-mean	34.8	35.9	20.2	51.2	N/A
		Median	2990	3140	606	140	0.22
		[Min; Max]	[1920; 4260]	[1930; 4860]	[419; 744]	[126; 352]	[0.21; 3.25]
Week 8 day 1	GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	6	6	6	2	6
		Mean (SD)	2960 (739)	8670 (2750)	554 (179)	219 (46.2)	N/A
		CV% mean	24.9	31.7	32.3	21.1	N/A
		Geo-mean	2880	8280	531	216	N/A
		CV% geo-mean	27.0	35.6	33.0	21.5	N/A
		Median	2870	8750	522	219	0.32
		[Min; Max]	[1840; 4030]	[4630; 12800]	[358; 819]	[186; 252]	[0.30; 3.03]

- N/A: not applicable.
- n: number of patients with non-missing values.
- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean*100
- CV% geo-mean = sqrt(exp(variance for log transformed data)-1)*100
- Cmin is based on a concentration on Week 2 Day 1 (pre-dose) for the Week 1 Day 1 profile day and on Week 8 Day 1 (pre-dose) for the Week 8 Day 1 profile day.

Source: Table 14.2-1.2*

The sampling periods in Week 1 and Week 8 for AUClast were set differently, i.e., 7 and 30 days, respectively.

Table 11-5 Summary of secondary PK parameters for GP2013 (Pharmacokinetic analysis set)

Treatment	Statistics	T1/2 (day)	Lambda_z (1/day)
GP2013 375 mg/m^2 q.w. (N=6)	n	4	4
	Mean (SD)	16.5 (4.63)	0.0447 (0.0129)
	CV% mean	28.0	28.8
	Geo-mean	16.0	0.0433
	CV% geo-mean	29.4	29.4
	Median	16.5	0.0432
	[Min; Max]	[11.5; 21.6]	[0.0320; 0.0603]

• 약력학

개별 말초 CD19+ B 세포 수 대 시간 중앙값은 그림 16.2.5-2.1에 표시되어 있고, 말초 CD19+ B 세포 수 대 중앙값 시간에 대한 기준선에 대한 개별 백분율은 그림 16.2.5-2.2에 표시되어 있으며, 말초 CD19+ 기준선에 대한

B 세포 수 및 백분율은 목록 16.2.5-6.1에 나와 있습니다. 말초 CD19+ B-세포 수를 투여 전 1주차, 4주차(EOI 후 72시간), 투여 전 3주차, 3일차 12일(EOI 후 720시간)에 측정하였다. CD19+ B 세포 수의 평균(SD)은 각각 522(349), 4.50(3.51), 1.00(1.00), 0.600(0.894) 세포/μL였습니다(표 14.2-2.1). 12주차(EOI 후 720시간)에 3명의 환자에서 CD19+ B 세포 수가 정량 하한(LLOQ) 미만임(목록 16.2.5-6.1).
베이스라인(1주차 1일차)과 비교하여 평균 CD19+ B 세포 수는 치료 시작 후(1주차 4일차) 1.06%로 급격히 감소하고 0.14%로 완전히 고갈되었습니다(12주차 3일차)(표 14.2-2.2). .
실제로 평가를 알 수 없는 샘플은 실험실 테스트에서 음성 결과가 나왔다. 그러나 샘플링 시간 창은 미리 정의된 시간 범위를 벗어났으며 알 수 없음으로 표시되었습니다. 이들 결과로부터, GP2013을 주 1회, 8회 정맥내 주입한 후에도 면역원성(항-GP2013 항체 결합)이 관찰되지 않았다

• 유효성

달리 명시되지 않는 한 효능 분석 시 FAS가 이용하였다. 방사선 종양 평가(CT/MRI) 및 골수 평가를 기반으로 효능을 평가하였다. B-증상, 간비장비대 및 림프종과 관련된 검사실 결과 이상도 같은 시점에 함께 평가하였다. 조기 진행 또는 항-종양 요법에 대한 기록이 없는 한 스크리닝 및 연구 평가 완료(SEC) 방문 시 종양 평가(CT/MRI)를 실시하였다.
모든 환자는 질병 진행 의심의 증거가 없는 지표 병변(및 지표 표적 병변이 없는 환자에 대한 비-지표 병변)에서 종양 수축을 보였다. 연구 기간 동안 새로운 병변을 보고한 환자는 없었다. 또한, 연구 기간 중 평가 방문에서 비장비대, 골수에 종양 또는 기저 질환과 관련된 검사실 결과 이상이 발생한 환자는 없었다.

• 안전성

연구 GP13-101에서 발생한 안전성 결과는 다음과 같음

<무통증 NHL 환자에서 AE 범주 요약 - GP13-101>

범주	GP2013 N=6 모든 등급 n (%)	등급 3/4 n (%)
사망자 수	0	
AE가 1개 이상 발생한 환자 수	5 (83.3)	0
약물-관련으로 의심됨	2 (33.3)	0
심각한 이상사례(SAE)가 1개 이상 발생한 환자 수	0	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
연구 약물 중단으로 이어진 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	0	0
용량 조정 또는 중단이 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	0	0
추가 치료가 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	3 (50.0)	0
특별한 관심 대상의 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[1]	0	0
잠재적인 주입-관련 반응이 1개 이상 발생한 환자 수	1 (16.7)	0
약물-관련으로 의심됨	1 (16.7)	0

- 가장 자주 영향을 받은 SOC는 환자 2명이 보고한 "임상 검사"(alanine aminotransferase 증가, aspartate amino transferase 증가 및 뇨당의 존재)였다. 보고된 AE 중 등급 3/4는 없었다.
- 본 연구에서 사망이나 SAE는 보고되지 않았다. 조기 중단한 환자는 없었다.
- 혈액학적, 임상 화학적 및 소변 검사 수치가 소폭 변동되었으나, 검사 이상 등급에서는 큰 변화가 관찰되지 않았다

결론

• 약동학

- 8주 1일차에 평균 Cmax와 T1/2이 각각 554 mcg/mL 및 16.5일이었고, 이는 Rituxan 허가사항에 보고된 것과 유사했다 (8주 주간 투여에서 Cmax: 445.2 mcg/mL, T1/2: 16.4일 (393.6시간)). 전반적으로, GP2013의 PK 프로파일은 Rituxan 허가사항 내용과 유사함

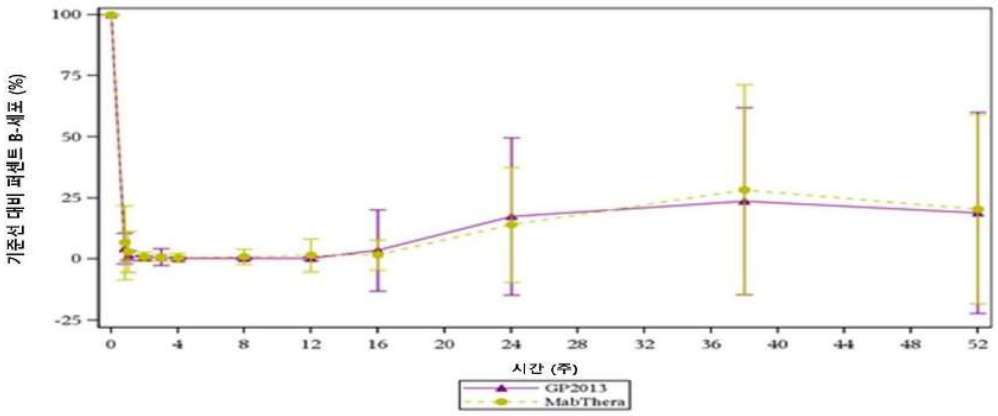
• 면역원성

- 매주 1회씩 8회에 걸쳐 GP2013를 정맥내 주입한 이후에 면역원성(항-rituximab 항체)이 관찰되지 않음.

• 약력학

- GP2013 활성에 대한 탐색적 PD 마커로서 말초 CD20+ B-세포 고갈을 평가하였다. 치료 시작 후, 평균 말초 CD20+ B-세포 수는 기준선 값 대비 1.06 %로 급격히 감소했으며 (1주차, 4일차), 그 후 기준선 값 대비 0.14 %로 완전히 고갈되었다 (12주차, 3일차). 이는 보고된 Rituxan 프로파일과 유사한 패턴으로 최대 12주의 연구 평가 기간 동안 CD20+ B-세포의 감소를 확실히 입증

그림 3-2 52주 동안의 치료별 기준선 대비 퍼센트 B-세포의 산술 평균(SD) - (GP13-201 연구 파트 I)(PAS)



- 유효성

- 모든 환자는 질병 진행이 의심되는 증거 없이 종양 수축을 보였다. 또한, 질병 진행으로 인해 연구 치료를 중단한 환자에 대한 연구자 보고는 없었다

- 안전성

전반적으로, GP2013의 안전성 프로파일은 알려진 MabThera의 안전성 프로파일과 일치함

- (GP13-201) 난치성 또는 표준 DMARD 및 1-3개의 항-TNF에 불응성인 활성 RA환자를 대상으로 약동학, 약력학, 안전성 및 효능을 평가하기 위한 52주 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 병행-집단, 대조 연구

임상단계	2상 (part1 : eu승인 맙테라와 비교, part2-us 허가 리툭산과 비교)
시험목적	• 일차 목적 - The primary objective of Study Part I was to assess bioequivalence between 연구 파트 I의 주요 목적은 질병 변형 항류마티스 약물(DMARD)에 적절하게 반응하지 않았거나 불내성을 보인 활동성 RA 환자에서 메토트렉세이트(MTX)와 조합된 GP2013과 맙테라® 간의 생물학적 동등성을 평가하는 것임 MTX 및 1개 또는 최대 3개의 항-TNF(항종양 괴사 인자) 요법을 포함합니다. 생물학적 동등성은 비교 가능한 약물의 혈청 농도의 AUC(0-inf)로 정의됩니다. 즉, 기하 평균(GP2013/MabThera®)의 비율에 대한 90% 신뢰 구간(CI)은 표준 생물학적 동등성 한계 0.8-1.25 이내여야 함 • 이차 목적(Key secondary objectives) - GP2013 또는 MabThera®의 첫 번째 주입 후 최대 혈액 농도(첫 번째 주입 후 Cmax)를 비교하여 생물학적 동등성을 평가합니다. 분석은 표준 생물학적 동등성 한계 0.8에서 1.25 이내여야 함. - GP2013 또는 MabThera®에 대한 반응으로 말초 B 세포 고갈의 동등성을 평가하기 위해 기준선에 대한 혈액 B 세포 수의 변화 백분율의 "효과 시간 곡선 아래 면적(AUEC)"으로 정의됩니다(즉, 2차 주입까지). 15일차) 비교 가능, 즉 기하 평균의 비율에 대한 95% 신뢰 구간(GP2013/MabThera®)은 0.8에서 1.25의 사전 정의된 동등성 한계 내에 있어야 함 - 24주차에 DAS28의 기준선으로부터의 변화와 관련하여 MabThera®에 대한 GP2013의 비열등성을 평가하기 위해. GP2013과 MabThera® 간의 평균 차이에 대한 평균 차이 및 95% 신뢰 구간(CI)을 계산시. 신뢰 상한선은 비열등성을 주장하기 위해 비열등성 마진 0.6 이하여야함.
시험 대상자	• RA 대상자 • 총 173명의 시험대상자와(파트1) 225명의 시험대상자가(파트2) 투여됨 (GP2013 (86 patients) or MabThera® (87 patients).) **표 2-1 GP13-201 연구 파트 I 에서 PK, PD 및 면역원성 분석을 위한 분석 구성**

	GP2013 n (%)	MabThera n (%)	총 n (%)
모든 분석 구성(FAS)	86 (100.0)	87 (100.0)	173 (100.0)
안전성(SAF) 분석 구성	86 (100.0)	87 (100.0)	173 (100.0)
약동학(PK) 분석 구성(PAS)	86 (100.0)	86 (98.9)	172 (99.4)
프로토콜 순응(PP) 구성	85 (98.8)	82 (94.3)	167 (96.5)

표 2-2 GP13-201 연구 파트 II 에서 PK, PD 및 면역원성 분석을 위한 분석 구성

분석 구성	통합 GP2013 n (%)	Rituxa n n (%)	총 n(%)
모든 분석 구성	133 (100.0)	92 (100.0)	225 (100.0)
안전성 분석 구성	133 (100.0)	92 (100.0)	225 (100.0)
프로토콜 순응 구성	127 (95.5)	84 (91.3)	211 (93.8)
PK 분석 구성: PAS+A	131 (98.5)	89 (96.7)	220 (97.8)
PK 분석 구성: PAS			
PAS1	131 (98.5)	86 (93.5)	217 (96.4)
PAS2	119 (89.5)	79 (85.9)	198 (88.0)

- 표본 크기 근거

9.7.7 Sample size calculation

PK bioequivalence is defined as $AUC_{(0\text{-inf})}$ of blood concentrations of the study drugs being comparable, i.e. the 90% confidence interval for the ratio of the geometric means (GP2013/MabThera®) must be within the standard bioequivalence limits of 0.8 to 1.25.

For the sample size calculation, the published coefficient of variation of 0.33 for AUC following the administration of rituximab in combination with MTX in RA patients was used (Breedveld et al 2007). Therefore, the study should have sufficient power of 90% for each of the three comparisons even if the ratio of the geometric means of the AUCs between GP2013 and MabThera® is 1.06. That ratio was observed in preclinical studies conducted in cynomolgus monkeys comparing GP2013 and MabThera®. For each comparison, a total of 132 evaluable patients (66 patients in each group) were needed. In order to account for a 20% loss of patients in the PK analysis set, a total of 82 patients need to be randomized in each treatment group.

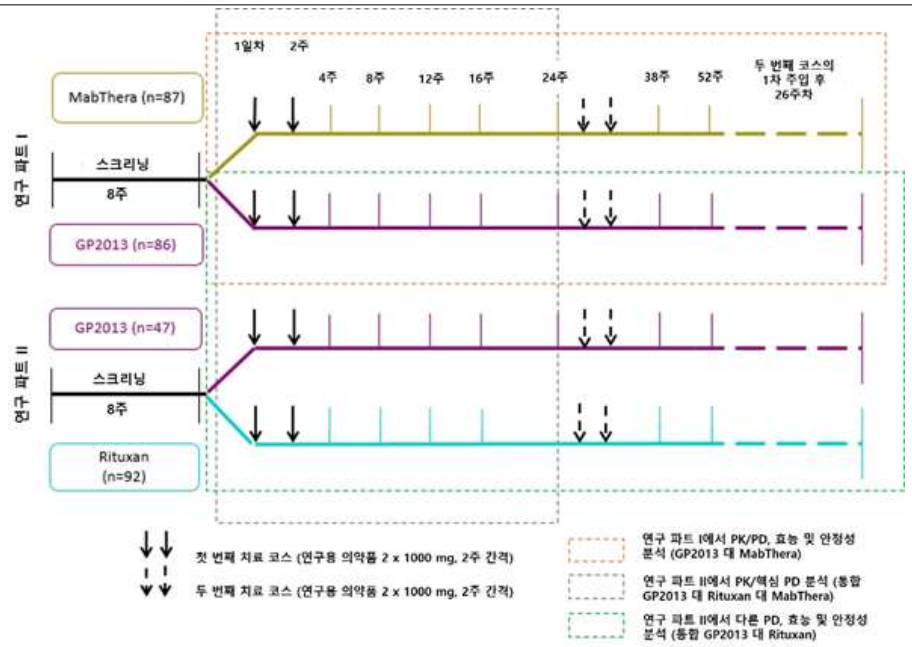
The sample size calculation was performed using nQuery Advisor® 6.01.

The PK parameters were transformed prior to analysis using a logarithmic transformation. The null hypothesis (H_0) versus the alternative hypothesis (H_A) will be

$$H_0: \exp(\mu_1-\mu_2) \le 0.80 \text{ or } \exp(\mu_1-\mu_2) \ge 1.25 \text{ versus } H_A: 0.80 < \exp(\mu_1-\mu_2) < 1.25$$

where μ_1 = mean for one treatment (GP2013 or Rituxan®) on logarithmic scale, μ_2 = mean for MabThera® or Rituxan® on logarithmic scale, $\exp(\mu_1)/\exp(\mu_2) = \exp(\mu_1-\mu_2)$, $\exp(\mu_1)/\exp(\mu_2)$ = ratio of population means on original scale.

시험내용



- 각 투여군에서 모든 피험자는 GP2013, EU-리툭시맙, US-리툭시맙을 제 1일에 및 15일에 투여 (1000 mg) 받았으며, 이후 24주째 동안 PK/PD, 안전성, 유효성 및 면역원성을 평가.
  - 이후 2차 투여에 대한 part-2 평가 실시

주요 선정기준 및 제외기준

- 파트 I 및 II의 환자 등록에는 동일한 포함 및 제외 기준이 적용되었다. 두 연구 파트는 모두 ACR 1987 기준에 따라 RA 진단을 받은 지 ≥ 6 개월 된 ≥ 18세 남성과 여성 환자로 구성되었다. 환자들은 RF 및/또는 ACPA에 대해 혈청 양성 반응을 보여야 하고, 비생물학적 DMARD 및 1-3개의 TNF 길항제에 대해 불내성을 보여야 하며 4개월 이상 MTX(7.5 mg - 25 mg/주)로 치료받으면서 무작위 배정 전 4주 동안은 안정적인 용량으로 투여받았어야 한다.
- ACR 1991 개정 기준에 따라 분류된 기능적 상태 클래스 IV인 경우, 1차 방문 및/또는 1차 방문에서 정상 하한(LLN) 미만의 혈청 IgG, IgM 및 IgA 레벨로 확인된 경우 쇼그렌 증후군을 제외한 RA의 전신 징후, 임상 조사자의 판단에 따라 연구에 적합하지 않은 중증 진행성 또는 조절되지 않는 질병, 진행 중인 만성 감염성 질환 또는 재발성 감염성 질환의 병력 및 최근 2년 이내 활동성 결핵이 있는 경우의 환자들은 연구에서 제외
- 주요 선정기준

	1. 연구 관련 평가를 수행하기 전에 환자에게 서면 동의서를 제공해야 함. 2. 환자는 18세 이상 3. 환자는 ACR 1987 기준에 따라 RA 진단을 받았어야 합니다. RA 진단을 확인하려면 다음 7가지 기준 중 최소 4가지가 충족되어야 함(및 기준 a.부터 d.까지 최소 6주 동안 존재해야 함):적어도 한 시간의 관절 아침 강직 - 의사가 진단한 최소 3개의 관절 부위의 관절 부종, - 의사가 진단한 MCP 및 손목 관절의 부종 - 의사가 진단한 동일한 관절 부위의 양쪽 대칭적인 관절 부종 - 류마티스 결절 - 류마티스 인자 혈청 양성 - 손 방사선 사진에서 긍정적인 결과 주요제외기준 1. ACR 1991 개정 기준에 따라 분류된 기능 상태 Class IV. 2. 방문 1 및/또는 방문 2에서 정상 하한(LLN) 미만의 혈청 IgG, IgM 및 IgA 수준. 3. 쇼그렌 증후군을 제외한 RA의 전신 증상.
평가변수	• **1차 평가 변수** - primary bioequivalence analysis on the PK parameter $AUC_{0\text{-}inf}$ • **2차 평가 변수** - 약동학적 평가변수 : $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max}, $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F - 유효성 : (주평가변수) DAS-28, (기타) ACR, EULAR, SDAI& CDAI, VAS, RF, Anti-CCP antibodies, CRP, ESR - 안전성 : AE, SAE, 특별관심 AE(주사주입반응, 과민반응, 감염, 악성종양), 면역원성, 추가적인 ECG 및 활력 징후 모니터링(수축기 및 이완기 혈압, 심장박동수, 호흡률, 체온)을 통한 과민성/알레르기성 반응확인, 활력징후 및 체중, ECG, 신체 검사, 인터페론-γ방출 검사, 흉부 X선, 임신 테스트, 임상 실험실 테스트(혈액학, 혈청학, 뇨검사), 100-mm VAS를 이용한 국소 통증 확인, 결핵 징후 검사, 전처치 및 병용 약물 투여 모니터링. 시험대상 적합성 판별을 위한 B 및 C형 간염, HIV 검사, 매독 검사 - 면역원성 : ADA
통계분석	• **약동학 분석** - 약동학은 기술 통계 (피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 PK 모집단에 대하여 투여군 별로 요약됨. - 혈청 농도는 시점별로 기술통계(피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 요약됨. • **안전성 분석** - 안전성과 면역원성 모두 안전성 모집단에 대하여 요약 분석됨. - 임상 실험실 결과, 활력징후, 활력징후를 통한 과민반응 모니터링은 베이스라인으로부터 변화를 시점에 따라 요약됨. - 임상 실험실 결과, ECG 결과, ECG를 통한 과민반응 모니터링 및 신체검사는 치료군 및 시점별로 베이스라인으로 부터의 변화가 요약됨.
결과 (도표화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - Part 1 및 par2의 두 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음. • GP13-201 PK/PD 평가 변수 - 1차 endpoint : AUC(0-inf) 대하여 3쌍 비교 비율, GP2013(파트1)대Mabthera(파트1), 통합GP2013(파트1 및 파트II로부터) 대 Rituxan(파트II), 및 Mabthera(파트1) 대 Rituxan(파트 II)에 대한 90% 신뢰구간이 허용 범위 80-125% - 2차 endpoint : ① 2차 주요 PK 변수 : 1차 주입 이후 Cmax1 ② 2차 핵심 PD 변수 : 1차 주입 이후 14일에 대한 말초 B 세포 고갈의 동등성 ③ 2차 핵심 유효성 변수 : 24주차 DAS28의 baseline 대비 평균변화 • PK/PD

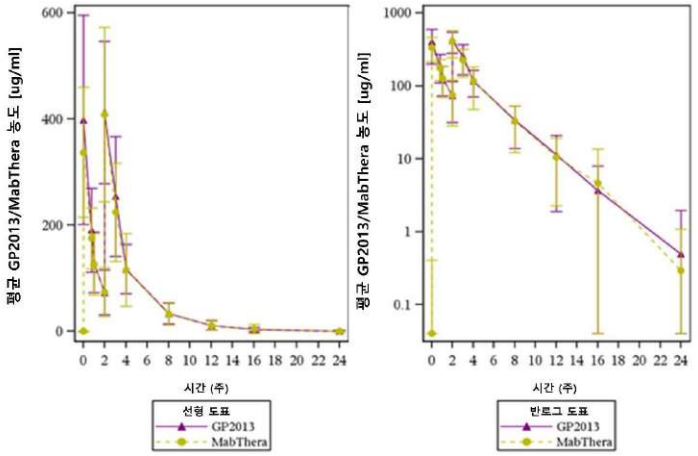
<연구 파트 I(GP2013 대 Mabthera)>

- 24주에 걸쳐 수집된 혈청 샘플에서 1차 PK 종말점은 AUC(0-inf)이었으며, 최대 24주차 혈청 농도의 AUC(0-inf)에 대한 기하평균 비율(GP2013/MabThera)이 1.064였고, 90% CI[0.8, 1.25]가 표준 생물학적 등가성 한계 내에 있었기 때문에, 해당 연구는 1차 종말점 AUC(0-inf)에 대한 생물학적 등가성을 충족시켰음

표 2-3 혈청 농도-시간 프로파일의 AUC(0-inf): ANOVA 를 이용한 GP2013 과 MabThera 비교-GP13-201 연구 파트 I (PAS)

PK 파라미터 (단위)	치료	n	수정된 기하평균	치료 비교 비교	기하평균 비율	평균 비율의 90% CI
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (일*mcg/mL)	GP2013	75	6738.51	GP2013/ MabThera	1.064	[0.968, 1.169]
	MabThera	70	6334.41			

- 파트 I의 공변량은 신체표면적(BSA)과 성별로써(SmPC 참고) 1차 분석에 포함된 성별 보조 인자 외에 공변량으로서 BSA를 사용하는 민감도 분석을 수행하여, GP2013과 Mabthera 사이의 생물학적 등가성에 대한 1차 endpoint(AUC0-inf) 결과를 추가로 뒷받침함
- GP2013과 MabThera의 첫 번째 치료 코스에 이어, 24주 동안의 평균 혈청 농도-시간 프로파일은 거의 중복되었음. 이는 연구 약물 분포와 배설이 두 치료군 사이에서 유사했음을 보여줌



- 주요 2차 PK 파라미터 end point(Cmax1)에서는 1차 주입과 관련된 주입 비율 및 지속 시간의 변동성이 높았기 때문에(프로토콜에 따라, 1차 주입에는 4시간 15분, 2차 주입에는 3시간 15분이 소요되었음) 상한이 표준 생물학적 등가성 한계를 벗어났음. 하지만, 2차주입이후 Cmax2에서는 비교동등성이 입증되었음

표 2-7 혈청 Cmax (1 차 주입): ANOVA 를 이용한 GP2013 대 MabThera 비교-GP13-201 연구 파트 I (PK 분석 구성)

PK 파라미터 (단위)	치료	n	수정된 기하평균	치료 비교 비교	기하평균 비율	평균 비율의 90% CI
$C_{max}1$ (mcg/mL)	GP2013	79	341.67	GP2013/ MabThera	1.133	[1.017, 1.262]
	MabThera	77	301.62			

ANCOVA = 공분산 분석; ANOVA = 분산 분석; $C_{max}1$ = 첫 번째 치료 코스의 1차 주입 후 Rituximab의 최대 혈청 농도; CI = 신뢰구간; n = 결측값이 없는 환자 수; PK = 약동학

C_{max}^2 (1차 inf)(mcg/mL)	GP2013	76	386.22	GP2013/ MabThera	1.036	[0.944, 1.138]
	MabThera	75	372.63			

- 2번의 주입에 대한 Cmax는 첫 번째 주입에서 차이를 보였지만, Tmax에 있어서는 일치함을 보였음

표 2-8 추가 PK 파라미터 (AUC, Cmax 및 Tmax): ANOVA 를 이용한 GP2013 과 MabThera 비교-GP13-201 연구 파트 I (PAS)

PK 파라미터(단위)	치료	n	수정된 기하평균	치료 비교 비교	기하평균 비율	평균 비율의 90% CI
$AUC_{(0\text{-}14일)}$(일* mcg/mL)	GP2013	78	1955.45	GP2013/ MabThera	1.106	[1.010, 1.210]
	MabThera	74	1768.78			[1.010, 1.210]
$AUC_{(0\text{-}12주)}$(일* mcg/mL)	GP2013	76	6575.23	GP2013/ MabThera	1.091	[0.988, 1.205]
	MabThera	72	6024.81			[0.988, 1.205]
$AUC_{(0\text{-}24주)}$(일* mcg/mL)	GP2013	73	6696.36	GP2013/ MabThera	1.087	[0.980, 1.206]
	MabThera	72	6159.42			
C_{max}^2 (1차 inf)(mcg/mL)	GP2013	76	386.22	GP2013/ MabThera	1.036	[0.944, 1.138]
	MabThera	75	372.63			
T_{max}^1 (1차 inf)(시간)	GP2013	79	4.42	GP2013/ MabThera	-0.083	[-0.167, -0.017]
	MabThera	77	4.33			
T_{max}^2 (2차 inf)(시간)	GP2013	76	3.43	GP2013/ MabThera	0.000	[-0.083, 0.150]
	MabThera	75	3.45			

- 핵심 2차 PD(약력학) end point는 B-세포 고갈-AUEC(0-14일)로 정의를 하였으며, 이에 대한 결과는 다음과 같으며, 기하평균의 비율은 1.019이며, 이에 상응하는 95%CI가 사전 지정된 동등성 한계 내에(80-125%) 있었으며,

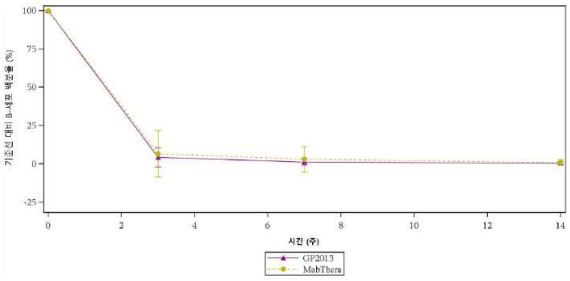
14주와(그림 2-7) 52주에 걸친 baseline 대비 B-세포 수의 변화율은 두 치료군에서 거의 중복됨

표 2-16 기준선 대비 B-세포(%)의 AUEC(0-14 일): ANOVA 를 이용한 GP2013 대 MabThera 비교 (GP13-201 연구 파트 I) (PAS)

PD 파라미터 (단위)	치료	n	조정된 기하평균	비교	기하평균 비율	평균 비율의 95% CI
$AUEC_{(0-14일)}$ (%*일)	GP2013	72	1223.71	GP2013/ MabThera	1.019	[0.997, 1.042]
	MabThera	75	1200.49			

$AUEC_{(0-14일)}$ = 시간 0에서 14일까지 효과-시간 곡선 하 면적; CI = 신뢰구간; n = 결측값이 없는 환자 수; PAS = 약동학(PK) 분석 구성; PD = 약력학

그림 2-7 14일 동안의 치료별 기준선 대비 B-세포(%)의 산술평균 (SD) (PK 분석 구성: PAS+A)



- 유효성(2차 평가 변수 중 주요 핵심 유효성 변수_DAS28 평균변화)

- 연구 파트 I의 경우, 24주차에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 변화에서 GP2013과 MabThera 간 LS 평균차는 0.07이었다. 해당 95% CI의 상한은 0.462로, 사전-정의된 비열등성 한계인 0.6 미만이었다. 따라서 비열등성 기준에 부합하였다.
- 연구 파트 II의 경우, 24주차에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 변화에서 통합 GP2013 과 Rituxan 간 LS의 평균차는 -0.08이었다. 상응하는 95% CI의 상한은 0.240로 사전-정의된 비열등성 한계인 0.6 미만이었다. 따라서 비열등성 기준에 부합 하였다. 다음 표에서 확인된 바와 같이 기허가 자료 및 본임상 결과 확인시 유효성 평가별과 유사한 유효성을 확인할 수 있었음

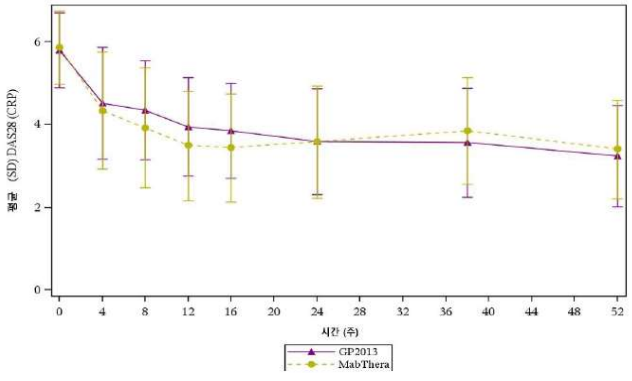
표 2-12 24 주차 DAS28(CRP)의 기준선 대비 변화: 반복 측정 혼합 모델을 사용한 GP2013 과 MabThera 의 비교(PP 분석 세트)

치료군	LS 평균 (표준 오차)	LS 평균차 (표준 오차)	차이의 [95% CI]
GP2013 (N=85)	-2.16 (0.142)	0.07(0.201)	[-0.328, 0.462]
MabThera (N= 82)	-2.23 (0.143)		

24주차 효능 결과 : 류마티스 관절염 환자에서 본 임상결과 및 MabThera SmPC/과거 rituximab 데이터 비교

	위약 + MTX (SmPC /REFLEX 시험)	MabThera + MTX (SmPC /REFLEX 시험)	MabThera + MTX (GP13-201 시험)	GP2013 + MTX (GP13-201 시험)	Rituxan + MTX (GP13-201 시험)	통합 GP2013 + MTX (GP13-201 시험)
평균 변화 DAS28	-0.34	-1.83	-2.23	-2.16	-1.99	-2.07
ACR20	18%	51%	72.4%	71.8%	62.5%	72.3%
ACR50	5%	27%	47.4%	39.7%	32.5%	34.5%
ACR70	1%	12%	21.1%	17.9%	12.5%	15.1%
EULAR 반응 우수 /중간 정도	22%	65%	84.0%	88.2%	79.2%	87.1%

그림 2-5 52주 동안 DAS28(CRP)의 치료별 산술 평균(SD) (PP 분석 세트)



<기타 유효성 평가 변수 결과>

- 4주차와 24주차 사이에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 평균 변화 : 상응하는 95% CI의 상한은 0.639로, 사전-정의된 비열등성 한계인 0.6보다 다소 높았다. 따라서, GP2013(파트 I)과 MabThera 간 비교에 대한 비열등성 기준은 충족되지 않았다. 이는 GP2013과 MabThera 치료군 모두에서 큰 변동성이 관찰되었기 때문일 수 있다. 특히 GP2013 배치에서 관찰된 변동성은 다른 MabThera 배치에서 관찰된 변동성 범위 내에 있었다. 연구 파트 II에서 통합 GP2013 대 Rituxan군의 비열등성이 동일한 것으로 입증되었다. 왜냐하면 상응하는 95% CI의 상한이 0.397였고, 사전-정의된 비열등성 한계인 0.6보다 낮았기 때문이다.

표 4-4 GP13-201 연구 (RA): GP13-201 파트 1 연구의 다른 효능 종말점, 통계 방법 및 결과의 개요

종말점/변수	사전-지정된 등가성 한계(%)/통계 방법	수치 추정 (해당되는 경우)	GP2013/MabThera: 평균 차 및 95% CI	결과
24주차 ACR20 (CRP) 반응: GP2013과 MabThera 비교 (PP 분석 세트)	비열등성: 평균 차에 대한 95% CI; 한계: -15%	ACR20 (CRP) 반응자: n (%) GP2013: N=78; 56 (71.8%) MabThera: N=76; 55 (72.4%)	반응률 차이 (%) [95% CI]: -0.57 [-14.74, 13.60]	비열등성 충족 (95% CI 하한 -15% 이상)
4주차와 24주차 사이의 평균 ACR20 (CRP) 반응자 (로지스틱 반복 측정 혼합 모델 사용) (PP 분석 세트)	비열등성: 평균 차에 대한 95% CI; 한계: -15%	평균 ACR20 (CRP) 반응자 추정치(%) GP2013: N=85; 64.9% MabThera: N=82; 68.7%	평균 반응률 차이(%) [95% CI]: -3.86 [-12.5, 4.614]	비열등성 충족 (95% CI 하한 -15% 이상)
4주차와 24주차 사이의 기준선 대비 DAS28[3] (CRP)[2] 평균 변화 (PP 분석 세트)	비열등성: LS 평균 차에 대한 95% CI; 한계: 0.6	LS 평균(SE)[1]: GP2013: N=85; -1.83 (0.109) MabThera: N=82; -2.16 (0.110)	LS 평균 차 [95% CI][1]: 0.33 [0.029, 0.639]	비열등성 충족 (약간 95% CI 상한 0.6 이상)

- 4주차와 24주차 사이에 평균 ACR20 (CRP) 반응률 : 연구 파트 I과 II 모두에서 비열등성이 입증되었다. 연구 파트 I에서, GP2013 대 MabThera군의 비열등성이 입증되었는데 이는 평균 반응률 차이에 대한 95% CI의 하한 [-12.5%, 4.614%]이 사전-정의된 비열등성 한계인 -15%보다 높았기 때문이다. 연구 파트 II에서, 통합 GP2013 대 Rituxan 군의 비열등성이 입증되었는데, 이는 평균 반응률 차이에 대한 95% CI의 하한 [−5.76%, 10.42%]이 사전-정의된 비열등성 한계인 -15%보다 높았기 때문이다.
- 24주차에 ACR20 (CRP) 반응률 : 연구 파트 I 및 연구 파트 II 모두에서 비열등성이 입증되었다. 연구 파트 I에서, 반응률 차이에 대한 95% CI의 하한인 -14.74%는 사전-정의된 비열등성 한계인 -15%보다 높았다. 연구 파트 II에서 반응률 차이에 대한 95% CI의 하한인 -3.54%는 사전-정의된 비열등성 한계인 -15%보다 높았다.
- 전체적으로 연구 파트 I에서 GP2013 대 MabThera, 연구 파트 II에서 GP2013 대 Rituxan 치료군들을 비교한 결과, 다른 효능 평가변수(ACR-N, SDAI, CDAI, EULAR, HAQ-DI)에 대한 서술적 분석에서는 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았다.

<연구 파트 II (통합 GP2013 대 Rituxan 및 Mabthera 대 Rituxan)>

- 처음에 이 연구는 GP2013과 mabthera 사이에서 PK, PD, 안전성 및 효능을 비교하기 위해 설계되었음
- 중간 FDA 허가를 위해 진행중인 2개군(GP2013 및 MabThera) 연구에서 3개군 연구(GP2013, MabThera 및 Rituxan)로 설계를 수정하였음
- 이에 따른 파트 II 연구는 맙테라(유럽허가제품)와 리툭산(미국허가제품) 사이의 유사성을 증명하는 연구 설계를 하였음
- 파트 I에 대한 모집이 마무리되어 가는 말미에서 임상 설계 변경으로 인하여 맹검을 유지하기 위하여 리툭산 모집 환자 명수와 GP2013 모집 환자 명수의 비율을 2:1이 되도록 하였으며, 이로 인하여 GP2013환자 명수는 파트 I의 명수와 통합하여 분석하였음
- 또한, 본 연구에서는 리툭산(미국허가제품)외 리툭산과 맙테라 두 대조약에 대한 임상 PK 가교를 제공함
- 전반적으로 baseline 인구통계학적 및 배경 특성은 통합 GP2013 대 rituxan에서 균형을 이루었음
- 24주차에 AUC(0-inf)에 대한 기하평균(통합 GP2013/MabThera)의 비율은 1.012였고, 90% CI [0.925; 1.108]는 표준 생물학적 동등성 한계 내에 있었으며, 대조약의 기하평균의비율은 1.093이었고 90% CI [0.989; 1.208]도 표준 생물학적 동등성 한계 내에 있었음

표 2-5 혈청 농도-시간 프로파일의 AUC(0-inf): ANOVA 를 이용한 통합 GP2013 대 Rituxan 및 Rituxan 대 MabThera 비교 (PK 분석 구성: PAS+A)

				치료 비교	
PK 파라미터 (단위)	치료	n	수정된 기하평균	비교	기하평균 비율	평균 비율의 90% CI
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (일*mcg/mL)	통합 GP2013	124	7627.44	GP2013/ Rituxa	1.012	[0.925, 1.108]
	Rituxan (파트 II)	80	7536.89	Rituxan/ MabThera	1.093	[0.989, 1.208]
	MabThera (파트I)	79	6896.97			

ANOVA = 분산 분석; AUC(0-inf) = 시간 0에서 무한대까지의 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; CI = 신뢰구간; n = 결측값이 없는 환자 수; PAS+A = ADA 양성 환자를 포함하여 적격한 모든 환자; PK = 약동학

- 이후 민감도 분석(체표면적 공변량)의 결과에서 24주차 AUC(0- inf)과 관련하여 통합 GP2013 및 Rituxan 사이에서 추가로 생물학적 동등성을 입증하였지만, rituxan과 mabthera 사이의 생물학적 동등성 한계를 벗어났음(1.048-1.264)

Table 14.2-1.3 (Page 1 of 1)
AUC(0-inf) of serum concentration-time profiles:
Comparison of GP2013 vs. Rituxan and Rituxan vs. MabThera using ANCOVA
including body surface area as an additional covariate
PK Analysis Set: PAS+A

PK Parameter (unit)	Treatment	n	Adjusted Geometric mean	Comparison	Treatment Comparison: Geometric mean ratio	Treatment Comparison: 90% CI of mean ratio
AUC(0-inf) (day*ug/mL)	GP2013	124	7528.54	GP2013/Rituxan	0.962	(0.885, 1.047)
	Rituxan	80	7824.27	Rituxan/MabThera	1.151	(1.048, 1.264)
	MabThera	77	6797.21			

- 다만, 이러한 사후 민감도 분석이 rituximab PK에 미치는 공변량/공인자(BSA 및 성별)의 영향에 대한 기술적 감각을 얻기 위해 수행되었으며 생물학적 동등성을 검사하기 위한 것이 아니었음
- Cmax1의 경우, 통합 GP2013 대 Rituxan, Rituxan 대 MabThera 사이의 생물학적 동등성 기준이 충족되었으며, 즉, 통합 GP2013 대 Rituxan, Rituxan 대 MabThera 간 비교에서 기하평균 비율의 90% CI가 사전-정의된 생물학적 동등성 한계인 [0.8, 1.25] 사이에 있었음

표 2-9 주요 2 차 PK 종말점 (Cmax1): ANOVA 를 이용한 통합 GP2013 대 Rituxan, Rituxan 대 MabThera 간 비교 – GP13-201 연구 파트 II (PK 분석 구성: PAS+A)

PK파라미터(단위)	치료	N	수정된 기하평균	치료 비교: 비교	치료 비교: 기하평균 비율	치료 비교: 평균 비율의 90% CI
$C_{max}1$ (mcg/mL)	통합 GP2013	120	361.53	GP2013 /Rituxan	1.076	[0.979, 1.184]
	Rituxan(파트 II)	82	335.88	Rituxan /MabThera	1.050	[0.946, 1.167]
	MabThera(파트 I)	78	319.80			

ANOVA = 분산 분석; CI = 신뢰구간; $C_{max}1$= 첫 번째 치료 코스의 1차 주입 후 Rituximab의 최대 혈청 농도; n = 결측값이 없는 환자 수; PAS+A = ADA 양성 환자를 포함하여 적격한 모든 환자; PK = 약동학

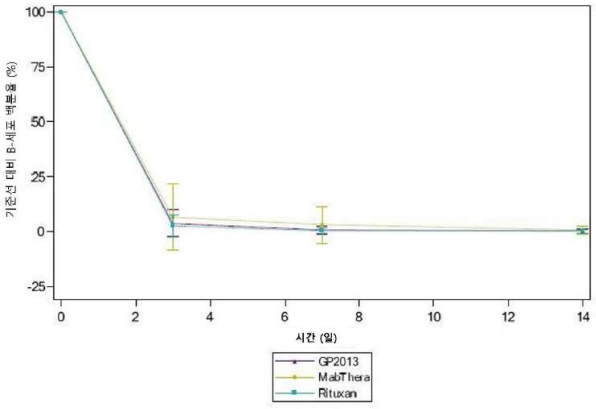
- AUEC(0-14일) 측면에서, 통합 GP2013 대 Rituxan의 비교는 24주차에 평가된 PD 동등성을 충족시켰음. 즉, 기하평균 비율의 95% CI가 사전-지정된 동등성 한계 [0.8, 1.25] 내에 있었다. 또한, AUEC(0-14일)에 대한 Rituxan과 MabThera 사이의 PD 동등성 기준도 충족되어, 임상 PK 가교를 더욱 강화할 수 있었음

표 2-17 기준선 대비 B-세포(%)의 AUEC(0-14 일): ANOVA 를 이용한 통합 GP2013 대 Rituxan, Rituxan 대 MabThera 의 PD 동등성 – GP13-201 연구 파트 I 및 파트 II (PK 분석 구성: PAS+A)

PD 파라미터 (단위)	치료	n	수정된 기하평균	치료 비교: 비교	치료 비교: 기하평균 비율	치료 비교: 기하평균 비율의 95% CI[2]
$AUEC_{(0\text{-}14일)}$ (%*일)	통합 GP2013[1]	110	1226.53	GP2013/ Rituxan	0.989	[0.974, 1.004]
	Rituxan (파트 II)	80	1240.57	Rituxan/ MabThera	1.033	[1.016, 1.050]
	MabThera (파트 I)	76	1201.15			

ANOVA = 분산 분석; $AUEC_{(0\text{-}14일)}$ = 시간 0에서 14일까지의 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; CI = 신뢰구간; n = 결측값이 없는 환자 수; PAS+A = ADA 양성 환자를 포함하여 적격한 모든 환자; PD = 약력학; PK=약동학

그림 2-8 14일 동안의 치료별 기준선 대비 B-세포(%)의 산술평균 (SD) - (GP13-201 연구 파트 II) (PK 분석 구성: PSA+A)



PAS+A = ADA 양성 환자를 포함하여 적격한 모든 환자; PK = 약동학; SD = 표준편차

- 24주차에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 평균 변화는 두 치료군 사이에서 유사했음. 통합 GP2013군에서 -2.07, Rituxan군에서 -1.99. 24주차에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 변화에서 통합 GP2013과 Rituxan의 LS 평균차는 -0.08이었음. 상응하는 95% CI의 상한은 0.240이었고, 사전-정의된 비열등성 한계인 0.6 미만이었음 (표 2-13). 따라서 비열등성 기준에 부합하였음

표 2-13 24 주차에 DAS28(CRP)의 기준선 대비 변화: 반복 측정 혼합 모델을 사용한 통합 GP2013 과 Rituxan 비교 (PP 분석 세트)

치료군	LS 평균 (표준 오차)	LS 평균차 (표준 오차)	차이의 95% CI
통합 GP2013 (N=128)	-2.07 (0.103)	-0.08 (0.162)	[-0.397, 0.240]
Rituxan (N=85)	-1.99 (0.126)		

● 안전성

이상사례 요약

파트 I :

연구 GP13-201 파트 I에서 전체 AE 발생률은 두 치료군 간에 비슷했다 (GP2013 [파트 I]: 65.1%; MabThera: 65.5%). 치명적이지 않은 SAE의 발생률은 GP2013(파트 I)(11.6%)군보다 MabThera 군(16.1%)에서 다소 더 높았다. MabThera로 치료받은 환자들이 다소 더 많이 조기 중단으로 이어지는 AE(MabThera: 8.0%; GP2013 [파트 I]: 4.7%) 및 용량 조정이나 연구 약물 중단으로 이어지는 AE(MabThera: 12.6%; GP2013 [파트 I]: 7.0%)를 경험했다. 이러한 차이는 임상적 관련이 없는 것으로 간주되었다. GP2013 치료를 받은 환자 1명이 사망*하였다. 그러나, 연구자는 이 사망이 임상시험용 의약품(IMP)과 관련이 있다고 의심하지 않았다.

1. GP13-201 파트 I (안정성 분석 구성), 10% 이상의 RA 환자에서 발생한 AE 의 기관계 대분류별 요약

기관계 대분류	GP2013 (파트 I) N=86 n (%)	MabThera N=87 n (%)
Ae가 발생한 총 환자 수	**56(65.1)**	**57 (65.5)**
감염 및 기생충 감염	27 (31.4)	31 (35.6)
근골격 및 결합 조직 장애	16(18.6)	14 (16.1)
각종 위장관 장애	13 (15.1)	15 (17.2)
전신 장애 및 투여 부위 병태	12(14.0)	9 (10.3)
손상, 중독 및 시술 합병증	9(10.5)	11 (12.6)
피부 및 피하 조직 장애	9(10.5)	11 (12.6)
각종 신경계 장애	7(8.1)	10 (11.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	7(8.1)	12 (13.8)
각종 혈관 장애	7 (8.1)	10 (11.5)

파트 II :

파트 II에서 전체 AE 발생률과 선택된 AE 범주 내에서의 발생률은 통합 GP2013 및 Rituxan군 간에 비슷했다. 두 치료군에서 치명적이지 않은 SAE가 발생한 환자의 비율을 낮았고 비슷했다. 치명적이지 않은 SAE의 범주 내에서, 약물과 관련된 것으로 의심되는 치명적이지 않은 SAE와 조기 중단으로 이어지는 치명적이지 않은 SAE의 발생률은 두 치료군 사이에 유사했다. 각각의 치료군에서 1명의 환자가 사망하였다. 유의할 점은 해당 환자가 통합 GP2013군의 파트 I에 등록되었다는 것이며, 위에서 이미 설명하였다. 연구자는 해당 사망이 연구 약물과 관련이 있다고 의심하지 않았다.

2. GP13-201 파트 I (안정성 분석 구성), 10% 이상의 RA 환자에서 발생한 AE 의 기관계 대분류별 요약

기관계 대분류	통합 GP2013 N=133 n (%)	Rituxan N=92 n (%)
AE가 발생한 총 환자 수	**88 (66.2)**	**62 (67.4)**
감염 및 기생충 감염	41 (30.8)	33 (35.9)
근골격 및 결합 조직 장애	24 (18.0)	14 (15.2)
각종 위장관 장애	22 (16.5)	12 (13.0)
손상, 중독 및 시술 합병증	21 (15.8)	10 (10.9)
전신 장애 및 투여 부위 병태	19 (14.3)	8 (8.7)
피부 및 피하 조직 장애	16 (12.0)	8 (8.7)
각종 신경계 장애	14 (10.5)	11 (12.0)
대사 및 영양 장애	12 (9.0)	11 (12.0)
임상 검사	11 (8.3)	15 (16.3)

이상사례 중증도

파트 I :

GP13-201-파트 I 연구에서, 대부분의 AE는 중증도가 경증에서 중등도였으며, 중증도 등급에 따른 빈도는 두 치료군에서 유사했다 (경증: GP2013 [파트 I] 29.1%, MabThera: 28.7%; 중등도: GP2013 [파트 I] 25.6%, MabThera: 26.4%). 심각한 AE의 발생률도 두 치료군에서 유사했다 (GP2013 [파트 I]: 9명 [10.5%]; MabThera: 9명 [10.3%]). 중증 AE 중 가장 자주 영향을 받은 SOC는 "감염 및 기생충 감염"이었다 (GP2013 [파트 I]: 4명 [4.7%]; MabThera: 2명 [2.3%]) 이 SOC에서 심각한 AE도 중증이었으며, GP2013군에서 농양, 폐렴간균, 라임병, 패혈증, 패혈성 쇼크, 그리고 MabThera군에서 비정형 폐렴과 호혈성 폐렴이 보고되었다. 패혈증과 패혈성 쇼크는 다발성 장기부전으로 사망한 환자에게서 발생하였다).

파트 II :
파트 I 결과와 같이, 파트 II의 AE 대부분도 경증 또는 중등도의 중증도를 보였다 . 중증도 등급에 따른 빈도는 두 치료군에서 비슷했다 (경증: 통합 GP2013 30.1%, Rituxan 26.1%; 중등도: 통합 GP2013 26.3%, Rituxan 32.6%). 심각한 AE 환자의 전체 비율은 두 치료군에서 유사했다. (통합 GP2013: 13명 [9.8%], Rituxan: 8명 [8.7%])
심각한 AE의 빈도가 가장 높은 SOC는 "근골격 및 결합 조직 장애"였다 (통합 GP2013: 3명, 2.3%; Rituxan: 4명, 4.3%). 이 SOC에서 심각한 AE에는 통합 GP2013군의 골관절염, 관절염 및 누공, 그리고 Rituxan군의 류마티스 관절염, 근육통 및 골절통이 포함된다. 근육통과 류마티스 관절염 발생 1건을 제외하고, 이러한 중증 AE는 SAE로도 보고되었다.

- 면역원성

연구 파트 I (GP2013 대 MabThera)
ADA 발생률 및 효능 결과에 미치는 잠재적 영향
GP13-201 연구(파트 I)에서, 활성 RA 환자 173명(GP2013군: 86명, MabThera군: 87명)에 대한 면역원성을 평가하였다. 전체적으로, GP2013군 환자의 82명 중 9명(11.0%), MabThera군 환자의 84명 중 18명(21.4%)에게서 치료 후 ADA가 검출되었다. 이 연구에서는 사전-정의된 동등성/비열등성 한계를 근거로 한 ADA 동등성 또는 비열등성에 대해 검사하지 않았다.
ADA 분류(ADA 음성, ADA 양성)를 사용하여 2가지 중요한 평가변수 DAS28(CRP) 및 ACR-N(CRP)에 대한 ADA의 잠재적 영향을 그래프로 설명하였다. ADA 양성 또는 ADA 음성 환자의 DAS28 및 ACR-N 프로파일에서 두 치료군(GP2013 대 MabThera) 간에 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. ADA 양성 환자의 DAS28(CRP) 프로파일은 ADA 음성 환자 사이에 균등하게 분포되어 있다; ADA 양성이 DAS28 반응의 개선 또는 악화로 이어짐을 시사하는 경향성은 관찰되지 않았다.
NAb 발생률 및 효능 결과에 미치는 영향
추가적으로, 세포-기반 분석을 사용하여(중화 항체(NAb) 분석) ADA 양성으로 확인된 샘플에서 항체의 중화 능력을 평가하였다. 총 4명의 환자가 NAb를 보였는데, GP2013 군에서 82명 중 3명(3.7%), MabThera 군에서 84명 중 1명(1.2%)으로 나타났다. 이들 중 GP2013군의 환자 1명과 MabThera군의 환자 1명으로 총 2명의 ADA 농도가 100 mcg/mL 이상으로 확인되었다; 가장 높은 ADA 농도(2488 mcg/mL)는 MabThera군의 환자로부터 검출되었다. GP2013군의 환자 3명은 모두 마지막 연구 방문에서 NAb 음성으로 확인되었다. MabThera군의 환자는 NAb 양성 상태를 유지하고 있었다.
전반적으로 NAb 양성 환자의 노출은 ADA 음성 환자의 평균 노출보다 낮았다; 하지만 ADA 음성 환자의 범위 내에 있었다. GP2013군의 NAb 양성 환자 3명에게서 PK 노출 (AUC(0-inf))이 미치는 뚜렷한 영향이 관찰되지 않았다. ADA 농도가 가장 높은 것으로 보고된 MabThera군의 NAb 양성 환자에서 AUC(0-inf)을 추정할 수 없었다. ADA 농도가 높은 NAb 양성 환자에서 PK 분석에 대한 NAb 간섭을 배제할 수는 없지만 전반적으로 NAb가 있는 환자에서 관찰된 노출 데이터는 (비-중화) ADA 양성 환자에서 관찰된 노출 데이터와 일치한다.
주요 효능 결과 DAS28(CRP)에 대한 NAb의 잠재적 영향을 평가하였다. GP2013군의 환자 1명(환자 0401_00004)을 제외한 NAb 양성 환자 4명은 모두 24주차 DAS28(CRP) 기준으로 중간 정도 이상의 반응을 보였다. 24주차에 반응을 보인 환자는 52주차까지도 중간 정도 이상의 반응을 보였으나, MabThera군의 환자 1명(환자 0150_00002)에서는 재치료에도 불구하고 질병 활성이 악화되었다. 24주차에 GP2013 치료에 반응하지 않았던 환자(환자 0401_00004)는 검사에서 NAb 음성이 확인되었음에도 불구하고 52주차에 여전히 반응하지 않았다. 주목할 점은, 이후 해당 환자는 NAb 양성 반응을 보였었고(38주차), 이 시점 이전에는 ADA 음성이었다. 따라서, 52주차에 GP2013군의 환자 1명과 MabThera군의 환자 1명이 반응을 보이지 않은 것이다.
반응 부족이 실제로 ADA의 중화 능력의 결과인지 확실히 판단할 수는 없지만, NAb 양성 환자 중 무반응자의 비율은 낮았고, 각 치료군에서 1명씩 GP2013과 MabThera 사이에서 균형을 이루었다.

가) 연구 파트 II (통합 GP2013 대 Rituxan)

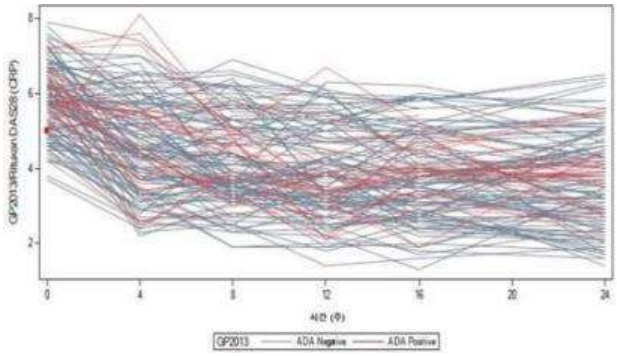
ADA 발생률 및 효능 결과에 미치는 영향

52주차까지 전체적인 ADA 발생률은 통합 GP2013 및 Rituxan 군에서 비슷했다. 52주차까지, GP2013군에서 환자 127명 중 21명(16.5%), Rituxan군에서 환자 82명 중 11명(13.4%)에서 치료 후 ADA가 검출되었다.

연구 파트 I에서도 관찰된 바와 같이 통합 GP2013 및 Rituxan 군 모두에서 ADA가 있는 환자의 PK 프로파일과 ADA가 없는 환자의 PK 프로파일은 많이 중복되어 있다. 그럼에도 불구하고 전체적인 PK 노출은 2개의 치료군 모두에서 ADA 음성 환자 대비 ADA 양성 환자에서 더 낮은 것으로 보고되었다.

주요 임상 효능 평가변수 DAS28(CRP)에 대한 ADA의 잠재적 영향은 연구 파트 II에서 평가하였다 (그림 2-12). ADA 양성 및 ADA 음성 환자의 DAS28(CRP) 프로파일은 52주에 걸친 관찰 기간 동안 비슷했다; ADA 양성이 DAS28(CRP) 개선 또는 악화로 유발한다고 제안할 수 있는 경향성은 관찰되지 않았다. ADA 양성 및 ADA 음성 환자의 DAS28(CRP) 에 대해 치료군(통합 GP2013군 대 Rituxan군) 사이에서 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

그림 2-12 ADA 분류에 따른 치료별 DAS28(CRP) 프로파일 그래프 표시 (PP 분석 세트)



ADA = 항-약물 항체; DAS = 질병 활성도 점수; CRP=C-반응성 단백질; PP=프로토콜 순응

나) NAb 발생률 및 효능 결과에 미치는 영향

연구 파트 II에서 분석된 총 5명의 환자가 NAb를 생성했으며 모두 GP2013군에 속해 있었다(이들 중 3명 연구 파트 I에서 무작위 배정되었으며, 위에서 설명하였다). 연구 파트 II의 GP2013 군에서 NAb 양성으로 확인된 2명의 ADA 농도는 낮았다 (환자 0600_00010: 3 mcg/mL; 환자 1115_00005: 11 mcg/mL). 두 환자 모두 마지막 연구 방문에서는 NAb 음성이었다.

연구 파트 I의 환자 3명에게서 검출된 NAb의 잠재적 영향은 위에서 논의하였다. 저농도 ADA가 확인된 NAb 양성 환자 2명(연구 파트 II로 무작위 배정됨, (환자 0600_00010 및 환자 1115_00005)의 경우 PK 노출에 미치는 뚜렷한 영향은 관찰되지 않았다.

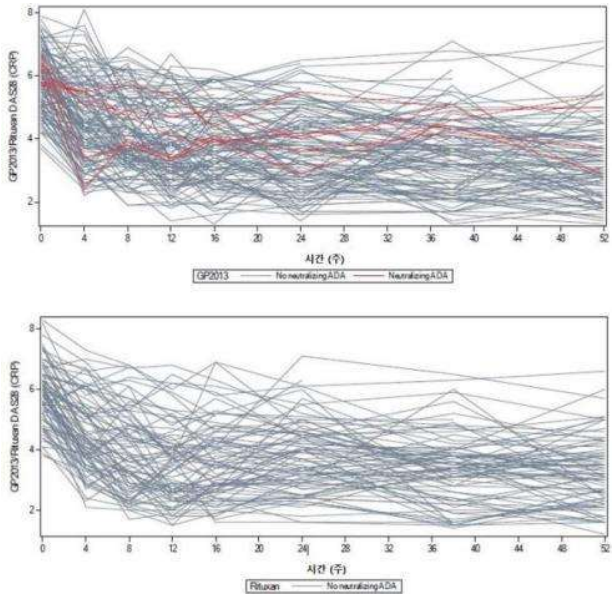
GP2013군의 연구 파트 II에서 NAb 양성 반응을 보인 환자 2명 중 1명(환자 0600_00010)은 24주차 방문 7일 후에 실시한 재치료 방문 시 투여 전에 NAb를 보여 계획대로 연구를 완료하였다. 이 환자는 38주차 방문에서 ADA 음성이었고, 52주차-연구 종료 방문에서 ADA 양성으로 나타났지만 NAb 결과는 음성이었다. 해당 환자의 최대 ADA 농도는 2.95 mcg/mL였다. 이 환자의 DAS28 반응 결과를 기반으로 한 EULAR 반응에서, 효능에 미치는 명백한 영향은 확인되지 않았다. 24주차와 52주차에, 해당 환자는 DAS28(CRP) 기준 상 중간 정도 이상의 반응을 보였다.

두 번째 환자(환자 1115_00005)는 24주차 방문 후 재치료 방문 시(최대 ADA 농도 2.95 mcg/mL) 투여 전에 NAb를 보여 계획대로 연구를 완료하였다. 이후, 38주차 방문에서 해당 환자는 ADA 음성으로 나타났고, 52주차-연구 종료 방문에서는 ADA 양성 및 NAb 음성 반응을 보였다. 이 환자의 DAS28(CRP) 반응 결과를 기반으로 한 EULAR 반응에서, PK 또는 효능에 미치는 명백한 영향은 확인되지 않았다. 환자는 모든 방문에서 중간 정도의 EULAR 반응을 보였다.

추가적으로, 연구 II 경우에는 ADA 분류를 사용하여 주요 임상 효능 평가변수 DAS28(CRP) 에 대한 ADA의 영향을 그래프로 평가하였다. DAS28와 관련하여 두 치료군의 ADA 양성 및 음성 환자 사이에서 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

NAb 검출 여부와 관계 없이 ADA 양성 환자의 DAS28(CRP) 프로파일은 ADA 음성 환자들 사이에 균등하게 분포되어 있다; ADA 양성 또는 NAb의 존재가 DAS28 반응을 악화시킬 수 있음을 시사하는 경향성은 관찰되지 않았다. ADA/NAB 분류에 따른 GP2013과 Rituxan에 대한 DAS28(CRP)의 프로파일이 그림 2-13에 그래프로 표시되어 있다.

그림 2-13 ADA/NAb 분류(양성/음성)에 따른 치료별(통합 GP2013 대 Rituxan) DAS28(CRP) 프로파일 그래프 표시

	(PP 분석 세트)  GP13-201 연구에서 관찰된 ADA 발생률은 RA 집단의 MabThera (MabThera SmPC)와 Rituxan (Rituxan USPI)에서 보고된 결과와 같았다. 하지만, 예상한 바와 같이 PK 노출은 3개의 치료군 모두에서 ADA 음성 환자 대비 ADA 양성 환자에서 일관되게 낮았고, 치료군 사이에서 유관한 차이는 관찰되지 않았다. DAS28(CRP) 반응 측면에서 ADA는 효능 감소와 관련이 없었다. 데이터에 따르면, GP2013-치료 환자에서 저농도 ADA로 관찰된 일시적인 NAb는 환자들의 효능 결과에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 반면, 고농도 ADA를 가진 MabTherea- 치료군의 환자 1명과 저농도 ADA를 가진 GP2013 치료군의 환자 1명에서 관찰된 NAb는 임상 결과에 영향을 미쳤다. 해당 연구에서 NAb 양성 환자의 수가 매우 적었다는 것은 한계로 작용한다. GP2013 치료군에서, ADA 반응의 감소가 관찰되었고, 이후 방문 시 모든 GP2013 치료군 환자에서 NAb 음성 결과가 확인되었다. 이는 전체적인 임상 결과에 임상적으로 유의미한 영향이 없었다는 결론을 뒷받침한다.
결론	• 파트 I과 II 연구에서 1차 PK end point는 AUC(0-inf)이었으며, 최대 24주차 혈청 농도의 AUC(0-inf)에 대한 기하평균 비율(GP2013/MabThera)이 1.064 및 1.012였고, 90% CI[0.8, 1.25] 및 [0.925; 1.108]가 표준 생물학적 동등성 한계 내에 있었기 때문에, 해당 연구는 1차 end point AUC(0-inf)에 대한 생물학적 동등성을 충족시켰음 • 유효성에 있어 핵심 평가 변수인 DAS28의 베이스라인 대비 평균변화를 분석하였으며, 파트 I, II 모두 비열등성 마진(0.6) 내에 결과를 보여줌으로써 동등성을 일차적으로 입증하였음(0.462 및 0.240) • RA관절염 환자에서 안전성 분석은 시험약과 대조약 간 유사한 결과를 보임 • ADA 항체 양성과 중화항체 양성 시험대상자는 시험약과 대조약 간 유사한 결과를 보였고 안전성 및 유효성에 영향을 주지 않았음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 수행되지 않음

6.4.5. 약력학시험(PD)

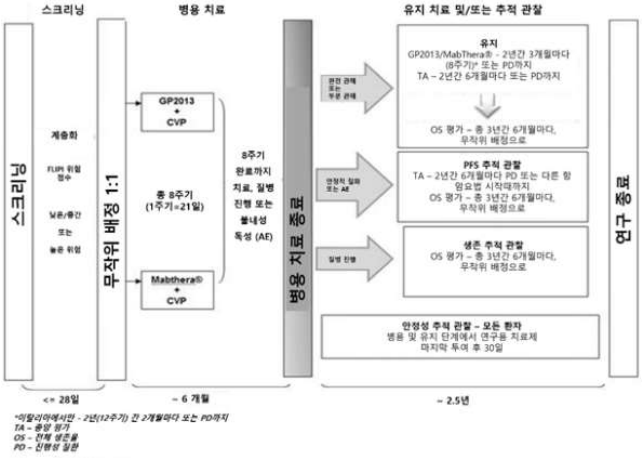
- 수행되지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (GP13-301) FL 환자를 대상으로 한 중추적 임상 효능, 안전성 및 PK/PD 연구

  이전에 치료받지 않은 중증 소포성 림프종(FL) 환자를 대상으로 GP2013 + cyclophosphamide, vincristine, prednisone 대 MabThera + cyclophosphamide, vincristine, prednisone 투여 후 GP2013 또는 MabThera 유지 요법을 진행하는 치료의 효능, 안전성 및 약동학을 비교하기 위한 무작위, 대조, 이중-맹검 3상 시험

임상단계	3상
시험목적	• 일차 목적 - 방사선 판독값을 이용한 전체반응률(ORR) 평가 • 이차 목적(Key secondary objectives) - 최적의 전반적 반응(BOR) - PFS(무진행 생종 기간)
시험 대상자	• 이 연구는 26개국의 174개 연구 현장에서 수행되었다. 이 분석에 계획된 무작위 배정 환자의 수는 618명이었고, 총 629명의 환자가 연구에 무작위 배정되었다 (GP2013군: 314명, MabThera군: 315명; 2명의 환자가 GP2013군에 잘못 무작위 배정되어 치료 전에 중단시켰다). • GP2013(87.3%) 및 MabThera(87.0%)군에서 비슷한 비율로, 629명의 환자 중 총 548명(87.1%)이 계획대로 병용 단계를 완료하였다. 또한, 두 치료군에서 비슷한 비율, 즉 GP2013군에서 13.0%, MabThera군에서 13.0%의 환자들이 주로 질병 진행을 이유로 조기에 치료를 중단하였다 • GP2013군에 무작위 배정된 환자 총 314명 중 254명(80.9%), 그리고 MabThera군에서 총 315명 중 252(80.0%)이 유지 단계에 참여하여 1회 이상의 유지 치료를 받았다. USM 당시, 두 치료군에서 비슷한 비율의 환자들이 여전히 유지 치료를 받고 있었고 (GP2013: 44명 [17.3%]; MabThera: 39명 [15.5%]), 개방형-표지 단계에서 남아 있는 주기 동안 MabThera를 이용한 개방형-표지 치료를 받았다. 반면, GP2013군 환자의 82.7% 및 MabThera군 환자의 84.5%는 유지 치료를 종료하였는데, 이는 주로 프로토콜에 따른 기간 완료 또는 질병 진행 때문이었다 [모듈 2.7.3-표 2-1]. 대부분의 환자는 유지 단계 종료 후 연구의 추적 관찰 단계에 참여하였다 (생존 추적 관찰 (GP2013군: 68.9%, MabThera군: 71.6%) 또는 치료 후 평가 추적 관찰 (GP2013군: 38.5%, MabThera군: 51.3%))
시험내용	. 두 치료군(GP2013-CVP 또는 MabThera-CVP)의 무작위 배정은 소포성 림프종 국제예후지표(FLIPI) 점수에 따른 위험군(낮은/중간 위험 [FLIPI 점수 0-2] 또는 고위험 [FLIPI 점수 3-5]) 및 지리적 지역(아시아 태평양, 라틴 아메리카 및 유럽)에 따라, 그리고 PK 데이터 수집 시 참여한 코호트(코호트 1: PK 샘플 채취 횟수 적음, 코호트 2, a 코호트 1의 서브그룹 : 주기 4에서 추가적인 광범위한 PK 샘플 채취; PK 샘플링을 하지 않은 나머지 환자)에 따라 계층화 되었다. 그림 2-1과 다음 단락에 제시된 바와 같이 연구 기간은 4개로 구분된다: 스크리닝 (무작위 배정 전 최대 28일), 병용 치료(8주기; 약 6개월), 유지 치료(GP2013 또는 MabThera 8주기 [이탈리아만 : 12주기], 2년), 추적 관찰 (무작위 배정일로부터 3년).  참고 : 유지 기간 동안 이탈리아에서만 GP2013/MabThera를 2년(12주기) 동안 2개월마다 또는 질병 진행까지 AE = 이상사례; CVP = Cyclophosphamide, vincristine, prednisone (사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손); FLIPI = 소포성 림프종 국제예후지표; PFS = 무진행 생존; q = "x"개월마다

<table>
<tr><td>주요 선정 기준 및 제외기준</td><td>• 연구 모집단은 이전에 치료받지 않았고 세계보건기구(WHO) 조직학 등급이 1-3a인 중증 (Ann Arbor 병기 III/IV) FL 성인 환자(≥ 18세; 인도만 해당: 18-75세 포함)로 구성되었다. FL 조직학, WHO 조직학 등급 및 CD20-양성에 대해서는 환자를 무작위 배정하기 전 중앙 병리 테스트를 통해 확인하였다. 미 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행도가 0, 1 또는 2이고, 심장 박출 분율 ≥ 45%로 정의된 적절한 심장 기능을 가진 환자
• 높은 등급 또는 미만성 거대 B-세포 림프종으로 변형된 조직학적 증거가 있거나 > 10 x 109 /L의 순환 CD20+ 림프종 세포로 정의된 유의한 백혈병 질환의 증거가 있는 환자는 연구에서 제외되었다. 또한, 주기 1, 1일차의 4주 이전에 질병 진행을 평가하지 않는 병변 최대 2곳과 관련된 부위에 방사선 치료를 받은 경우를 제외하고, 이전에 림프종에 대한 사전 요법, 즉 예를 들어, 세포 증식 억제제 또는 세포 독성제, 항체, 항-림프종 백신접종, 실험적 치료 및 방사선 치료를 진행했던 환자도 제외되었다. 통제되지 않는 활동성 감염(바이러스, 결핵 또는 균류를 포함한 박테리아)의 증거가 있는 환자도 연구에서 제외</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>• 1차 평가 변수
- 병용 단계 중 최적의 전반적 반응에 근거하여 1차 효능 변수를 종양 평가를 위한 ORR
• 2차 평가 변수
- 유효성 : 병용 단계 중 종양 평가를 위한 CR, PR, PFS 및 전체 생존율(OS)(병용 단계의 주기 4와 주기 8의 종료 시점에 반응을 평가)
- 안전성 : AE 빈도, 유형, 심각도 및 연구용 의약품과의 관계, 사망 빈도, SAE 및 임상적으로 유의미한 AE, 혈액학 및 임상 혈액 화학, 심전도(ECG), 활력 징후 및 신체 검사를 포함한 검사 변수의 변화 및 이와 유관한 문제가 있는 경우에는 TEAE로 보고, 면역원성, 즉 양성 결합 및 중화 항-약물 항체(ADA와 NAb)가 있다고 확인된 환자의 수, 연구 GP13-302에서는 오리지널 의약품(Rituximab/MabThera)에서 GP2013으로 전환한 환경에서 표준 안전성 평가 외에 과민성 반응, 아나필락시스 반응 및 IRR
- 면역원성 : ADA와 NAb가 1차 효능 결과(ORR[CR/PR])에 미치는 영향을 평가</td></tr>
<tr><td>통계분석</td><td>• 유효성 분석
- GP2013과 대조약(맙테라)의 동등성에 대한 1차 평가는 ORR 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간(CI)을 바탕으로 이루어졌음. 이항 분포에 대한 정규 근사치를 사용하여 95% CI를 생성하였음.
- 전체 95% CI가 (-δ, +δ) 구간, 즉 (-0.12, +0.12) 내에 있으면 동등하다고 결론지었음.
- 2차 유효성 변수에는 병용 단계에 대한 CR, PR, 안정 질환 및 진행성 질환의 BOR과 연구의 병용, 유지, 공개 라벨 및 추적 단계를 포괄하는 PFS 및 OS가 포함되었음.
• 안전성 분석
- 안전성과 면역원성 모두 안전성 모집단에 대하여 요약 분석됨.
- 임상 실험실 결과, 활력징후, 활력징후를 통한 과민반응 모니터링은 베이스라인으로부터 변화를 시점에 따라 요약됨.
- 임상 실험실 결과, ECG 결과, ECG를 통한 과민반응 모니터링 및 신체검사는 치료군 및 시점별로 베이스라인으로 부터의 변화가 요약됨.
• 면역원성 분석
- ADA 존재에 대한 빈도와 백분율로 표시되었으며, 스크리닝 분석에서 얻은 ADA 평가(+/-), 확증 분석에서 얻은 ADA 특이성, 최종 ADA 평가(+/-), ADA 농도, ADA 역가 및 중화 항체 분석에서 예/아니오 반응이 FAS를 사용하여 나열되었음. 연구 기간 동안 ADA 반응이 양성인 환자에 대해서도 유사한 목록이 작성되었음.</td></tr>
<tr><td>결과 (도표화 자료 등)</td><td>• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성
전반적으로 GP2013 및 MabThera 치료군은 기준선 인구통계 및 배경 특성이 측면에서 균형을 이루었고, 연구에서 의도한 대상 모집단을 반영하였다. 인구통계는 연령, 성별, 인종 또는 신체 표면적(BSA)에서 치료군 간에 유사했다 (표 2-2).
표 2-2 인구통계 및 기준선 특성-연구 GP13-301 (FAS)
<table>
<tr><th>인구통계</th><th>변수</th><th>GP2013
N=312</th><th>MabThera
N=315</th><th>모든 환자
N=627</th></tr>
<tr><td>연령(년)</td><td>N
평균(SD)
중앙값
최소-최대</td><td>312
57.5 (11.86)
58.5
23.0-84.0</td><td>315
56.4 (11.72)
57.0
24.0-84.0</td><td>627
56.9 (11.79)
58.0
23.0-84.0</td></tr>
<tr><td>연령 범주(년)
- N (%)</td><td><60
≥60</td><td>163 (52.2%)
149 (47.8%)</td><td>175 (55.6%)
140 (44.4%)</td><td>338 (53.9%)
289명 (46.1%)</td></tr>
<tr><td>성별-n(%)</td><td>여성
남성</td><td>181 (58.0%)
131 (42.0%)</td><td>169(53.7%)
146 (46.3%)</td><td>350 (55.8%)
277 (44.2%)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

인종-n(%)	아시아인	71 (22.8%)	85 (27.0%)	156 (24.9%)
	흑인	6 (1.9%)	3(1.0%)	9(1.4%)
	백인	214 (68.6%)	207 (65.7%)	421 (67.1%)
	북미 원주민	2(0.6%)	5(1.6%)	7 (1.1%)
	기타	19(6.1%)	15 (4.8%)	34 (5.4%)
체표면적(m^2)	N	312	315	627
	평균(SD)	1.8 (0.23)	1.8 (0.21)	1.8 (0.22)
	중앙값	1.8	1.8	1.8
	최소-최대	1.1-2.5	1.2-2.3	1.1-2.5
ECOG 성능 상태-n(%)	0-제한 없음	179 (57.4%)	175 (55.6%)	354 (56.5%)
	1-가벼운 작업만	125 (40.1%)	123 (39.0%)	248 (39.6%)
	2-자기 관리만	5(1.6%)	13 (4.1%)	18 (2.9%)
	결측	3(1.0%)	4(1.3%)	7 (1.1%)

ECOG=미 동부 종양학 협력 그룹; FAS=모든 분석 세트; SD=표준편차

- 유효성

- 1차 평가변수 - 전체 반응률(ORR)

본 연구의 1차 효능 평가변수는 스크리닝 및 주기 4와 주기 8의 종료 시점에 수정된 악성림프종 반응 기준을 통해 PPS 환자의 병용 치료 기간 동안 최적의 전체 질병 반응률이 CR 또는 PR인 환자의 비율로 정의되는 ORR(종양 평가)이었다. 전체 질병 반응률의 출처를 2개 얻었다. 첫 번째 반응률은 종양 반응에 대한 연구자 평가, B-증상, 간과 비장의 비대 및 골수 평가를 기반으로 하였고, 두 번째 평가는 중앙 맹검 검토를 통한 방사선적 종양 반응 및 간/비장 비대 평가를 기반으로 하였다. 대조의약품인 MabThera에 대한 GP2013 등가성의 1차 평가는 ORR 차이에 대한 양측 95% CI(EMA에 따름)에 기초한 것이다. 전체 95% CI가 구간(-δ, δ), 즉 (-12%, 12%) 내에 있으면 동등한 것으로 결론을 내렸다. FDA 요건을 준수하기 위해 양측 90% CI도 평가하였다.

이 연구는 GP2013과 MabThera 사이의 ORR 등가성이라는 주요 목표를 충족시켰다. ORR의 1차 분석은 1차 분석을 위해 정의된 PPS에 기초한 것이다. ORR은 GP2013군에서 87.1%, MabThera군에서 87.5%였으며, ORR의 차이는 -0.40% (95% CI [-5.94%, 5.14%]); 90% CI [-5.10%, 4.30%])이었다. 두 치료 간 ORR 차이에 대한 전체 95% 및 90% CI가 사전에 정의된 등가성 한계(-12%, +12%) 내에 있기 때문에 이 치료법들이 동등한 것으로 결론을 내렸다.

표 4-1 수정된 악성 림프종 반응 기준에 근거한 ORR의 1차 효능 분석 (1차 분석을 위해 정의된 PPS)

	GP2013 N=311		MabThera N=313		GP2013 – MabThera		
	n (%)	[90% CI][1]	n (%)	[90% CI][1]	차이	[90%CI][2]	[90%CI][2]
전체 반응률 (CR 또는 PR)	271 (87.1)	[83.59,90.15]	274 (87.5)	[84.04,90.49]	-0.40	[-5.94, 5.14]	[-5.10, 4.30]

CI = 신뢰구간; CR = 완전 관해; Diff = 차이; ORR = 전체 반응률; PPS = 프로토콜 순응 세트; PR = 부분 관해

[1] ORR의 90% CI는 Clopper-Pearson 공식을 사용하여 도출된 정확한 구간이다.

[2] 비율 차이에 대한 95% 및 90% CI는 이항 분포에 대한 정규 근사치에 기초한다.

- 2차 평가 변수

- 병용 단계 동안 환자 비율은 1차 분석에 대해 정의된 대로 PPS 및 FAS에서 각 BOR 범주(CR, PR, 안정적 질환, 진행성 질환) 내 두 치료군 간에 유사했음

표 4-2 종양 평가에 대한 중앙 맹검 검토에 기초한 최적의 전반적 반응 - 병용 단계 (1차 분석을 위해 정의된 PPS)

최적의 전반적 반응	GP2013 N = 311 n (%) [90% CI]	MabThera N = 313 n (%) [90% CI]
완전 관해 (CR)	46 (14.8) [11.6, 18.5]	42 (13.4) [10.4, 17.0]
부분 관해 (PR)	225 (72.3) [67.9, 76.5]	232 (74.1) [69.7, 78.2]
안정적 질환	20 (6.4) [4.3, 9.2]	20 (6.4) [4.3, 9.1]
진행성 질환	1 (0.3) [0.0, 1.5]	3 (1.0) [0.3, 2.5]
불명(UNK)	10 (3.2)	6 (1.9)
결측	9 (2.9)	10 (3.2)

N: 치료군의 총 환자 수. 퍼센트(%) 계산을 위한 분모.

n: 해당 범주에 있는 환자 수.

CI = 신뢰구간; PPS = 프로토콜 순응 세트

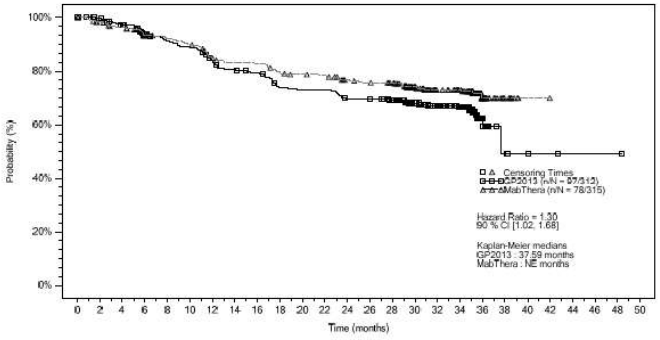
CI는 Clopper-Pearson 공식을 사용하여 도출된 정확한 구간이다.

- 환자의 2/3 이상에서 CR 또는 PR 평가가 중앙 맹검 검토와 연구자 평가 사이에서 정확히 일치했다. 전체적으로 84.6%의 환자가 중앙 맹검 검토 및 연구자 평가 모두에서 반응자(CR 또는 PR)로 간주되었고, 약 4-5%는

무반응자로 간주되었다.

- 연구 GP13-301의 최종 데이터에 따르면, MabThera 치료군(78명, 24.8%)보다 GP2013 치료군(97명, 31.1%)에서 더 많은 환자가 연구 중에 PFS 사례(질병 진행 또는 사망)을 겪었다.

Figure 2-2 **Kaplan-Meier plot of progression-free survival by treatment based on investigator assessment – final analysis (FAS)**



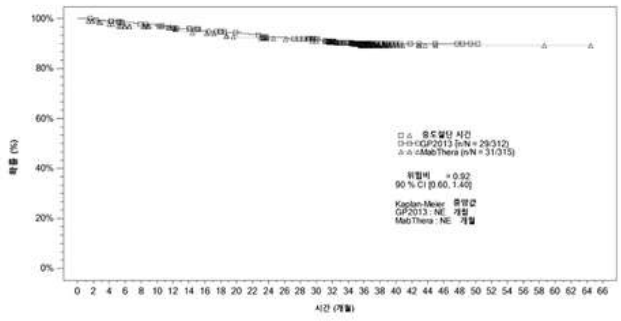
No. of patients still at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
GP2013	312	298	285	263	253	246	230	219	214	197	195	195	185	185	177	147	124	107	17	5	3	2	1	1	1	0
MabThera	315	301	291	267	260	254	235	229	228	219	214	212	202	198	194	158	132	120	32	9	1	0	0	0	0	0

CI=Confidence interval; FAS: Full Analysis Set; NE=not estimable

- 최종 분석을 기반으로 한 PFS 위험비(GP2013/MabThera)는 1.30 이었다 (90% CI: (1.02, 1.68); 95% CI: (0.97, 1.76). 대부분의 환자들은 중도 절단되었다 (GP2013: 215명, 68.9%; MabThera: 237명, 75.2%).
- PFS에서 관찰된 차이가 OS의 차이로 연결되지는 않는다. 통계적 동등성 테스트를 실시한 2차 평가변수는 없었다. 이 연구는 PFS 및 OS와 같은 시간-관련 평가변수를 철저히 평가할 수 있도록 설계되지 않았다. 또한, 본 연구에서 PFS와 OS의 추적 관찰 기간으로 정한 3년은 확실하고 신뢰할 수 있는 데이터를 얻기에 너무 짧은 기간이라 사료된다. PFS 및 OS 데이터는 환자의 이질성 및/또는 무작위 데이터 변동성의 영향을 받았을 수 있다. 또한 높은 중도 절단 비율은 결과에 영향을 미쳤다.

  따라서 FL 환자를 대상으로 한 해당 연구의 효능 결과는 GP2013과 대조의약품 MabTherea 사이의 바이오 유사성 주장을 더욱 뒷받침한다



- 안전성

  병용 단계의 FL 환자에서 이상반응 요약

  병용 단계

  연구 GP13-301의 병용 단계 동안, 두 치료군의 AE 전체 발생률은 비슷했다 (GP2013-CVP: 92.6%; MabThera-CVP 91.7%). SAE(관련이 있거나 없는 것으로 간주됨), 등급 3/4 AE, 중단으로 이어지는 AE, 잠재적인 주입-관련 반응, 투여 중단 또는 축소가 필요한 AE의 발생률도 병용 단계의 두 치료군에서 유사했다.

범주	GP2013-CVP N=312 n (%)	MabThera-CVP N=315 n (%)
AE가 1개 이상 발생한 환자 수	**289 (92.6)**	**289 (91.7)**
약물-관련으로 의심됨	232 (74.4)	224 (71.1)
등급 3-4 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	136 (43.6)	145 (46.0)
약물-관련으로 의심됨	90 (28.8)	99 (31.4)

SAE가 1개 이상 발생한 환자 수	71 (22.8)	63 (20.0)
약물-관련으로 의심됨	32 (10.3)	26 (8.3)
등급 3-4 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	63 (20.2)	57 (18.1)
약물-관련으로 의심됨	29 (9.3)	26 (8.3)
중단으로 이어지는 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[1]	22 (7.1)	21 (6.7)
약물-관련으로 의심됨	13 (4.2)	15 (4.8)
잠재적 주입-관련 반응이 1개 이상 발생한 환자 수	228 (73.1)	224 (71.1)
약물-관련으로 의심됨	155 (49.7)	153 (48.6)
투여 중단 및/또는 감량이 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[1]	127 (40.7)	140 (44.4)
약물-관련으로 의심됨	94 (30.1)	102 (32.4)
추가 치료가 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[2]	260 (83.3)	267 (84.8)

전체적으로 연구 GP13-301에서, 즉 모든 단계를 통합했을 때 결합하는 과정에서 60명의 환자가 사망하였다 (GP2013군에서 29명, MabThera군에서 31명) (표 2-25). 그러나, 병용 단계의 표 2-26, 개방형 표지 MabThera의 1차 투여 전 유지 단계의 표 2-27, 개방형 표지 단계에 대한 [모듈 5.3.5.1 GP13-301 최종분석-표 14.3.1-4.3f] 및 추적 관찰 단계의 표 2-28에서 총 사망자수는 59명으로 집계되어 있다 (안전성 분석 구성을 사용한 전체 연구에 대한 표 2-25의 60 대비). 이는 GP2013군 환자 1명(환자 1360-00013)이 처음이자 유일한 병용 요법 치료제를 투여받고 30일 이상 경과한 후에 사망하여, 병용 단계의 표에 포함되지 않았기 때문이었다 (환자가 유지 단계에 참여하지 않은 상태에서 병용 단계의 마지막 치료제를 투여받고 30일 후에 사망했기 때문에 병용 단계의 요약에 포함되지 않았다). 환자가 추적 관찰 단계에 참여하기로 동의하기 전에 사망했으므로 해당 환자의 사망은 추적 관찰 단계의 표에도 포함되지 않는다.

연구 기간 중 가장 흔한 사망 원인은 비호지킨 림프종이었고, 두 치료군에서 비슷한 발생률을 보였다 (GP2013: 13명, 4.2%; MabThera: 15명, 4.8%). 13 patients, 4.2%; MabThera: 15 patients, 4.8%). 또한, GP2013 군에서 '질병 진행'으로 보고된 사망자가 2명 있었다; GP2013 군에서 비호지킨 림프종으로 인한 사망자 수를 더하면, 기저 질환으로 인한 사망률은 GP2013군과 MabThera군(4.8%)이 동일했다. MabThera군에서 SOC 심장 장애로 3명 (1.0%)의 사망이 보고되었다 (GP2013군에서는 없었음). 사인은 각각 급성 관동맥 증후군(병용 단계), 심장 마비 정지(유지 단계) 및 급성 심근경색(추적 관찰 단계)이었다.

개방형-표지 MabThera 1차 투여 전 유지 단계

개방형-표지 치료의 1차 투여 전 유지 단계의 GP2013과 MabThera군 사이에서 등급 3 또는 등급 4 AE, SAE, 치료-관련 AE, 중단으로 이어지는 AE, 잠재적 주입-관련 반응 및 투여 중단이나 축소가 필요한 AE 발생률을 포함한 전체 AE 발생률은 임상적으로 관련된 차이를 보이지 않으면서 유사했다.

FL 환자에서 AE 범주 요약 - GP13-301 최종분석, 개방형-표지 치료 1차 투여 전 유지 단계 (유지 분석 구성)

범주	GP2013 N=254 n (%)	MabThera N=252 n (%)
이상사례(AE)가 1개 이상 발생한 환자 수	194 (76.4)	185 (73.4)
약물-관련으로 의심됨	84 (33.1)	62 (24.6)
등급 3-4 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	52 (20.5)	53 (21.0)
약물-관련으로 의심됨	23 (9.1)	15 (6.0)
SAE가 1개 이상 발생한 환자 수	23 (9.1)	21 (8.3)
약물-관련으로 의심됨	8 (3.1)	5 (2.0)
등급 3-4 AE가 1개 이상 있는 환자 수	21 (8.3)	20 (7.9)
약물-관련으로 의심됨	7 (2.8)	5 (2.0)
중단으로 이어지는 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	11 (4.3)	7 (2.8)
약물-관련으로 의심됨	6 (2.4)	1 (0.4)
잠재적인 주입-관련 반응이 1개 이상 발생한 환자 수	122 (48.0)	134 (53.2)
약물-관련으로 의심됨	33 (13.0)	28 (11.1)
투여 중단이 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	21 (8.3)	22 (8.7)
약물-관련으로 의심됨	9 (3.5)	10 (4.0)
추가 치료가 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[1]	166 (65.4)	155 (61.5)

개방형-표지 단계

USM 시행 후, USM 당시 GP2013군에 속해 있던 모든 환자들은 개방형-표지 MabThera 치료(MabThera 전환군, n=44명)로 전환되었다. 반면 이미 MabThera로 치료를 받고 있던 환자들은 개방형-표지 치료로 MabThera를 투여받았다 (MabThera군, n=39명). 개방형-표지 단계에서 AE 발생률은 MabThera 전환군에서 15.9%였고 MabThera군에서 38.5%였다 ([모듈 2.7.4-표 2-6]). 개방형-표지 단계 동안 중단으로 이어지거나 투여 중단이 필요한

AE는 없었다.

FL 환자에서 AE 범주 요약 - GP13-301 최종분석, 개방형-표지 단계 (개방형-표지 분석 구성)

범주	MabThera 전환군 N=44 n (%)	MabThera N=39 n (%)
AE가 1개 이상 발생한 환자 수	7 (15.9)	15 (38.5)
약물-관련으로 의심됨	3 (6.8)	3 (7.7)
등급 3-4 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	1 (2.3)	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
SAE가 1개 이상 발생한 환자 수	1 (2.3)	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
등급 3-4 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	1 (2.3)	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
중단으로 이어지는 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	0	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
잠재적인 주입-관련 반응이 1개 이상 발생한 환자 수	2 (4.5)	6 (15.4)
약물-관련으로 의심됨	1 (2.3)	2 (5.1)
투여 중단이 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수	0	0
약물-관련으로 의심됨	0	0
추가 치료가 필요한 AE가 1개 이상 발생한 환자 수[1]	3 (6.8)	11 (28.2)

• 면역원성

- ADA 및 NAb 형성, 안전성에 미치는 영향

무작위 배정된 환자 629명 중 총 562명 (89.3%)이 면역원성 분석 구성(IAS)에 포함되었다. 전반적으로 치료 후 ADA 검출 가능한 환자의 수는 적었으며 (IAS의 환자 8/562), 각 연구 단계에서의 발생률은 치료군 간에 비슷했다 (병용 단계-GP2013: 4명; MabThera: 3명; 유지 단계-GP2013: 1명; MabThera: 없음)

ADA 양성 환자에서 연구 약물과의 인과관계가 의심되는 AE의 발생률을 연구 단계별로 조사하기 위해, 병용 단계에 대해서는 안전성 분석 구성을, 개방형-표지 치료제의 1차 투여 전의 유지 단계에 대해서는 유지 분석 구성을, 개방형-표지 단계에 대해서는 개방형-표지 분석 구성을 사용하였다. 이러한 분석에는 스크리닝 시 ADA-양성 결과를 보인 환자 5명도 포함되었다. 안전성 분석 구성의 병용 단계 동안, GP2013-CVP군의 환자 6명과 MabThera-CVP군의 환자 3명이 연구 약물과 인과 관계가 의심되는 AE를 보고하였다. 모든 SOC 또는 PT에서 AE의 클러스터는 없었다. 개방형-표지 치료제의 1차 투여 전 유지 단계 동안, GP2013군의 ADA-양성 환자에게 연구용 약물과의 인과 관계가 의심되는 AE가 1건(잠재적 주입-관련 반응이기도 한 혈소판 수 감소) 발생하였다 (발생한 적 없는 혈청전환 발병이 확인됨). 전체 연구에서 환자 4명으로부터 Nab가 검출되었다 (GP2013: 2명; MabThera: 2명). 유지 단계의 치료 종료 방문에서 GP2013군의 환자 1명으로부터 NAb가 검출되었다. 해당 환자의 다른 샘플은 ADA 또는 NAb 양성이 아니었다. 다른 모든 NAb 양성 결과가 병용 단계에서 검출되었으며 일시적이었다.

NAb가 있는 환자 4명 중 2명은 PR 치료 반응을 (GP2013군의 환자 1830-00001과 MabThera군의 환자 1382-00001), 2명은 질병 진행(GP2013군의 환자 1202-00001과 MabThera군의 환자 1801-00004)을 보고하였다. 유지 단계의 치료 종료 시점에 NAb가 있는 환자 1202-00001의 경우 질병 진행 보고와 동시에 상대적으로 높은 ADA 역가가 확인되었다. 환자 1801-00004의 경우에는 질병 진행이 보고되기 약 5.5개월 전인 병용 단계의 치료 종료 시점에 Nab가 검출되었다. 하지만, 유지 단계의 종료 시점인 질병 진행 2주 후에는 Nab가 검출되지 않았다. NAb가 있는 환자들은 모두 1개 이상의 잠재적 주입-관련 반응을 보였다. 환자 1명(환자 1830-00001) 은 NAb가 검출된 방문 12일 전에 바이러스 감염 SAE를 경험하였고 해결된 상태였다. NAb가 있는 다른 환자들 중 연구 기간 동안 SAE를 경험한 환자는 없었다.

- ADA 발생률 및 효능 결과에 미치는 영향

전체적으로, 연구 GP13-301의 스크리닝에서 환자 5명(GP2013: 4명, MabThera: 1명)이 ADA-양성 결과를 보였기 때문에 면역원성 분석 세트에 기초한 면역원성 요약에서 제외되었다 (IAS; [모듈 5.3.5.1 GP13-301 최종 분석-목록 16.2.8-1.7f]).

연구 GP13-301에서 투여 후 검출 가능한 ADA를 가진 환자의 수는 적었고(면역원성 분석 세트 내 환자 8/562 [1.4%]), 각 치료군에서 환자의 수는 비슷했다 (GP2013: 5명; MabThera: 3명).

치료 후 ADA 발생률은 MabThera SmPC에서 NHL 환자에 대해 보고된 데이터와 비슷하다: DLBCL 환자의 1.1%에서 인간 항-키메라 항체가 생성되었다.

ADA 양성 환자의 효능 결과에 대한 상세 내용은 [모듈 2.7.2-섹션 4.1.4.3.3] 및 [모듈 2.7.2-표 4-6]에 제시되어 있다. 요약: 투여 전 또는 투여 후 ADA 양성 반응을 보인 환자의 대부분은 병용 단계에서 BOR로서 PR을 보였고,

	두 치료군에서 유관한 차이는 관찰되지 않았다. 진행성 질환은 투여 후 ADA 생성 환자에서만 발병했으며, GP2013군의 환자 5명 중 3명과 MabThera군의 환자 3명 중 1명이 해당되었다. - NAb 발생률 및 효능 결과에 미치는 영향 NAb는 EOT 유지 단계의 GP2013군 환자 1명과 병용 단계의 환자 3명으로 총 4명의 환자에서 검출되었다 (GP2013: 2명; MabThera: 2명) GP2013군의 NAb 양성 환자에서 검출된 ADA/NAb은 유지 주기 1 이후에 발생한 진행성 질환 진단과 일치했다. NAb가 있는 MabThera군의 환자는 ADA/NAb 검출 후, 약 5.5개월 후인 유지 주기 1 이후에 진행성 질환으로 진단되었다.
결론	• 유효성 관련 1차 유효성 평가 분석 결과, 두 치료제 간 ORR 차이에 대한 전체 95% CI(EMA 요건)와 90% CI(FDA 요건)가 사전-정의된 동등성 한계(-0.12, +0.12) 내에 있었기 때문에 GP2013과 MabThera 간 ORR 동등성의 1차 목표가 달성되었다. ORR은 GP2013군에서 87.1%, MabThera군에서 87.5%였다; ORR의 차이는 -0.40% 95% CI였다: [- 5.94, 5.14]; 90% CI: [-5.10, 4.30]). 다른 2차 유효성 평가변수에서도 유사성 확인됨 • 안전성 관련 두군간 유사한 발생빈도로 이상반응이 발현되며, 기존 알려진 맙테라의 이상반응이며 새로 추가된 이상반응은 확인되지 않음 • ADA 양성 환자의 수가 너무 적어서 ADA가 효능 및 안전성에 미치는 영향에 관하여 유의미한 결론을 도출할 수 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 수행되지 않음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 수행되지 않음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 수행되지 않음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 수행되지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합검토의견 참조

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합검토의견 참조

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 외삽관련 적응증(질환)의 유사성, 약물 작용기전, 일반적으로 노출-반응 평가 결과 등을 종합하여, 수행된 임상시험외의 신청한 효능효과(적응증 외삽) 및 용법용량의 타당성을 설명하는 자료가 제출됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(17.06.15.) 허가사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	싸이젠코리아(주)	허가일	23.10.
제품명	싸이시맙주(리툭시맙)(단클론 항체, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호	v1.2
주성분 및 함량	1 바이알(10 mL) 중 리툭시맙 100 밀리그램 1 바이알(50 mL) 중 리툭시맙 500 밀리그램		
효능·효과	림프종, 만성 림프구성 백혈병, 류마티스 관절염, 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
감염증(중증 감염증 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 의·약사 등 전문가용 설명서
진행성 다초점 백혈병(PML)		
B형 간염 재활성화		
저감마글로불린혈증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
투여 경로 오류	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 의·약사 등 전문가용 설명서
재발(GPA/MPA한함)		
3. 중요한 부족정보		
GPA/MPA 환자의 장기간 사용시	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)