의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.04.28.</td><td>접수번호</td><td>20220079218</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">폴라이비주(폴라투주맙베도틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">폴라투주맙베도틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 동결건조 바이알
함량 : 1 바이알(448.5 밀리그램) 중 폴라투주맙 베도틴 140 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 1차 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 1.8mg/kg의 용량을 6주기 동안 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손/프레드니솔론(R-CHP)과 병용하여 21일 간격으로 정맥 내 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.10.27. 최초허가/ 2022.11.28. 변경허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(EMA) : 2020.01.16. 최초허가/ 2022.06.08. 적응증 추가
미국(FDA) : 2019.06.10. 최초허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최경민 주무관, 오유용 연구관(과장 직무대리), (정지원 과장)
(RMP) 안새롬 심사관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

미만성 거대 B세포 림프종 • 이전에 치료받은 적이 없는 환자: 이 약은 1.8mg/kg의 용량을 6주기 동안 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손/프레드니솔론(R-CHP)과 병용하여 21일 간격으로 정맥 내 투여한다. 이 약과 리툭시맙, 시클로포스파미드 및 독소루비신은 제 1일에 프레드니손/프레드니솔론 투여 후 순서와 무관하게 투여할 수 있다. 프레드니손/프레드니솔론은 각 주기의 제1-5일에 투여한다. 7주기 및 8주기는 리툭시맙 단독요법으로 구성된다. • 재발성 또는 불응성 환자: 이 약은 1.8 mg/kg의 용량을 6주기 동안 벤다무스틴 및 리툭시맙과 병용하여 21일 간격으로 정맥 내 투여한다. 이 약과 벤다무스틴 및 리툭시맙은 각 주기의 제1일에 순서와 무관하게 투여할 수 있다. 이 약을 리툭시맙과 함께 투여 할 때 벤다무스틴의 권장 용량은 제1일 및 제2일에 90 mg/m2/day이다. • 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성 또는 불응성 환자: 전투여가 이루어지지 않았다면 이 약 투여 전에 항히스타민제 및 해열제를 전투여한다. 이 약의 최초 용량은 90분 동안 정맥 내 투여해야 한다. 최초 용량 투여 도중 및 최초 용량 투여 완료 후 적어도 90분 이상 동안 주입 관련 반응에 대해 환자 모니터링을 해야 한다. 이전 주입 시 내약성이 양호하였다면 이후 이 약은 30분동안 투여할 수 있으며 투여 도중과 투여 완료 후 30분 이상 환자 모니터링을 해야 한다. 계획된 이 약의 투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며 투여 간격이 21

일이 되도록 투여 일정을 조정해야 한다.

용량 조정

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

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

말초신경병증 관리를 위한 용량 조정은 표 1을 참조한다.

표 1. 말초신경병증에 대한 이 약의 용량 조정

적응증	모든 주기의 제1일 시점의 중증도	용량 조정
이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL	2등급[a]	감각 신경 병증: • 이 약의 용량을1.4 mg/kg로 감량한다. • 2등급이 향후 주기의 제1일 시점에서 지속되거나 재발하는 경우, 이 약의 용량을 1.0 mg/kg로 감량한다. • 이미 1.0 mg/kg이고 향후 주기의 제1일 시점에서 2등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 운동 신경 병증: • ≤ 1등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg로 하여 다음 주기에서 투여를 재시작한다. • 이미 1.4mg/kg이고 향후 주기의 제1일 시점에서 2등급이 발생하는 경우, ≤ 1등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 용량을 1.0 mg/kg로 하여 투여를 재시작한다. • 이미 1.0mg/kg이고 향후 주기의 제1일 시점에서 2등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 감각 및 운동 신경 병증이 동시에 발생하면, 위의 가장 엄격한 용량 조정 지침을 따른다.
	3등급[a]	감각 신경 병증: • ≤ 2등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을1.4 mg/kg로 감량한다. • 이미 1.4 mg/kg인 경우, 이 약의 용량을 1.0mg/kg로 감량한다. 이미 1.0 mg/kg인 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 운동 신경 병증: • ≤ 1등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 이 약의 용량을 1.4 mg/kg로 하여 다음 주기에서 투여를 재시작한다. • 이미 1.4 mg/kg이고 2-3등급이 발생하는 경우, ≤ 1등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 용량을 1.0 mg/kg로 하여 투여를 재시작한다. • 이미 1.0 mg/kg이고 2-3등급이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 감각 및 운동 신경 병증이 동시에 발생하면, 위의 가장 엄격한 용량 조정 지침을 따른다.
	4 등급	이 약의 투여를 중단한다.
재발성 또는 불응성 DLBCL	2~3등급	≤ 1등급으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 제14일 또는 그 전에 ≤ 1등급으로 회복되는 경우, 이 약의 용량을 1.4 mg/kg으로 영구적으로 감량하여 투여를 재시작한다.

		이전에 용량을 1.4 mg/kg으로 감량하였다면 이 약의 투여를 중단한다. 제14일 또는 그 전에 ≤ 1등급으로 회복되지 않는다면 이 약의 투여를 중단한다.
	4등급	이 약의 투여를 중단한다.

a R-CHP는 계속 투여할 수 있다.

골수억제 관리를 위한 용량 조정은 표 2를 참조한다.

표 2. 골수억제에 대한 이 약, 화학요법 및 리툭시맙 용량 조정

적응증	모든 주기의 제 1일 시점의 중증도	용량 조정
이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL	3~4등급 호중구감소증	ANC*가 > 1000/μL로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제7일 또는 그 전에 ANC가 > 1000/μL로 회복되면, 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제7일 이후에 ANC가 > 1000/μL로 회복된 경우: • 모든 투여를 재개한다; 25-50% 까지 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량 감량을 고려한다. • 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 이미 25%까지 감량한 경우, 하나 또는 두 제제 모두를 50%로 감량하는 것을 고려한다.
	3~4등급 혈소판감소증	혈소판이 > 75,000/μL로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제7일 또는 그 전에 혈소판이 75,000/μL로 회복되면 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제7일 이후에 혈소판이 > 75,000/μL로 회복되는 경우: • 모든 투여를 재개한다; 25-50% 까지 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량 감량을 고려한다. • 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 이미 25%까지 감량한 경우, 하나 또는 두 제제 모두를 50%로 감량하는 것을 고려한다.
재발성 또는 불응성 DLBCL	3~4등급 호중구감소증[a]	ANC가 > 1000 μL로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제7일 또는 그 전에 ANC가 > 1000 μL로 회복되면, 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제7일 이후에 ANC가 > 1000 μL로 회복된 경우: • 벤다무스틴 용량을 90 mg/m^{2}에서 70 mg/m^{2}로 또는 70 mg/m^{2}에서 50 mg/m^{2}로 감량하고 모든 투여를 재시작한다. • 벤다무스틴 용량이 이미 50 mg/m^{2}로 감량된 경우에는 모든 투여를 중단한다.
	3~4등급 혈소판감소증 [a]	혈소판이 > 75,000 μL로 회복될 때까지 모든 투여를 보류한다. 제7일 또는 그 전에 혈소판이 75,000 μL로 회복되면 추가 용량 감량 없이 모든 투여를 재개한다. 제7일 이후에 혈소판이 > 75,000 μL로 회복되는 경우:

		• 벤다무스틴 용량을 90 mg/m^{2}에서 70 mg/m^{2}로 또는 70 mg/m^{2}에서 50 mg/m^{2}로 감량하고 모든 투여를 재시작한다. • 벤다무스틴 용량이 이미 50 mg/m^{2}로 감량된 경우에는 모든 투여를 중단한다.

a주 원인이 림프종 때문이라면 벤다무스틴 용량을 감량할 필요가 없을 수 있다.

* ANC: 절대 호중구 수

주입 관련 반응에 대한 용량 조정은 표 3를 참조한다.

표 3. 주입관련 반응에 대한 이 약의 용량 조정

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수억제

중대한 그리고 중증 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증이 이 약을 투여 받은 환자에서 투여 제1주기 초기부터 보고된 바 있다 (3.이상반응 항 참조). 예방적 G-CSF 투여를 고려해야 한다. 이 약 투여 시 3~4등급 혈소판감소증 또는 빈혈이 발생할 수 있다(3.이상반응 항 참조). 이 약의 투여 전에 전혈구수를 모니터링해야 한다. 3~4등급 호중구감소증 또는 혈소판감소증 환자에게는 보다 빈번한 실험실 수치

모니터링 및 이 약의 투여 연기 또는 중단을 고려해야 한다.

2) 말초신경병증

말초신경병증이 이 약을 투여받은 환자에서 투여 제1주기부터 보고된 바 있으며 순차적 투여에서 그 위험이 증가하였다 (3.이상반응 항 참조). 기존에 말초신경병증이 있는 환자는 상태 악화를 경험할 수 있다. 이 약 투여에서 보고된 말초신경병증은 주로 감각 말초신경병증이지만 운동 및 감각 운동 말초신경병증도 보고된 바 있다. 감각저하, 지각과민, 지각이상, 감각장애, 신경병성 통증, 작열감, 약화 또는 보행 장애 등의 말초신경병증 증상에 대해 환자 모니터링을 해야한다. 말초신경병증이 새로 발생하거나 악화된 환자는 이 약 투여를 연기하거나 용량을 감소하거나 투여를 중단할 수 있다.

3) 감염

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

4) 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)

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

5) 종양 용해 증후군

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

6) 배태아 독성

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

7) 간독성

아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승을 포함한 간세포 손상과 일치하는 간독성의 중대한 증례가 이 약 투여 환자에서 발생한 바 있다. 기존에 간 질환을 가지고 있거

나, 기저 간효소 수치가 높거나 약물 병용 시 간 손상 위험이 증가할 수 있다. 간효소 및 빌리루빈 수치를 모니터링해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 시험 GO39942 (POLARIX)의 435명의 환자 및 시험 GO29365의 151명의 환자에서 평가했다. 이 항에 설명된 약물이상반응은 다음을 기반으로 확인되었다:

• 이 약과 R-CHP(435명) 또는 R-CHOP(438명)을 투여 받은 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자를 대상으로 진행한 주요 임상시험 POLARIX (GO39942)에서, 투여 및 추적관찰 중에 약물이상반응이 확인되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 91.7%의 환자가 6주기 동안 이 약을 투여 받았으며, R-CHOP 병용요법군에서 88.5%의 환자가 6주기 동안 빈크리스틴을 투여 받았다.

이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL에서 R-CHP과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된(≥30%) 약물이상반응(모든 등급)은 말초신경병증, 오심, 호중구감소증 및 설사였다. 중대한 이상 사례는 이 약과 R-CHP 병용 투여 환자의 24.1%에서 보고되었으며 5% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 다음을 포함한다: 발열성 호중구감소증(10.6%) 및 폐렴(5.3%).

이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL에서 R-CHP과 병용하여 이 약을 투여받은 환자 중 1% 이상에서 투여 요법 중단을 야기한 약물이상반응은 폐렴(1.1%)이었다.

• 이전 치료 경험이 있는 미만성 거대 B세포 림프종 환자(151명)를 대상으로 진행한 주요 임상시험 G029365 에서, 투여 및 추적관찰 중에 약물이상반응이 확인되었다. 임상시험에는 도입기 환자(6명), 벤다무스틴 및 리툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 무작위 배정 환자(39명), 확장 코호트 환자(106명), 벤다무스틴 및 리툭시맙만을 투여받은 무작위 배정 환자(39명)가 포함되었다. 이 약 투여군 환자는 중앙값 5주기 동안 투여를 받았으며 대조군에 무작위 배정된 환자는 중앙값 3주기 동안 투여를 받았다.

이전에 치료받은 적이 있는 DLBCL에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된(≥30%) 약물이상반응(모든 등급)은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 설사, 오심 및 말초신경병증이었다. 중대한 이상사례는 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용 투여 환자의 55.6%에서 보고되었으며 5% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 다음을 포함한다: 발열성 호중구감소증

(9.3%), 발열(7.9%), 폐렴(6.6%), 패혈증 (6.6%).

5% 초과 환자에서 투여 요법 중단을 야기한 약물이상반응은 혈소판감소증(6.0%)이었다.

2) 임상시험의 약물이상반응에 대한 요약 표

이 약으로 치료받은 586명의 환자에 대한 약물이상반응은 표4에 기재되어 있다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되고 다음의 규칙에 따라 빈도를 결정하였다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000), 및 매우 드물게 (<1/10,000). 각각의 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타낸다.

표 4. 임상시험에서 이 약을 투여한 후 발생한 약물이상반응 요약

빈도	약물이상반응
감염 및 감염증	
매우 흔하게	폐렴[a], 상기도 감염
흔하게	패혈증[a], 헤르페스 바이러스 감염[a], 거대세포 바이러스 감염, 요로감염[c]
혈액 및 림프계 장애	
매우 흔하게	발열성 호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 백혈구감소증
흔하게	림프구감소증, 범혈구감소증
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	저칼륨혈증, 식욕 부진
흔하게	저칼슘혈증, 저알부민혈증
신경계 장애	
매우 흔하게	말초신경병증
흔하게	어지러움
눈 장애	
흔하지 않게	시야 흐림[b]
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
매우 흔하게	기침
흔하게	폐염증, 호흡곤란[c]
위장 장애	
매우 흔하게	설사, 오심, 변비, 구토, 점막염[c], 복통
피부 및 피하 조직 장애	
매우 흔하게	탈모[c]
흔하게	소양증, 피부 감염[c], 발진[c], 건성 피부[c]
근골격계 장애	
흔하게	관절통, 근육통[c]
전신 장애 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게	발열, 피로, 무력증
흔하게	말초 부종[c], 오한
검사	
매우 흔하게	체중 감소
흔하게	아미노 전이 효소 상승, 지질 분해 효소 증가[b], 저인산혈증
상해, 중독 및 절차상 합병증	
매우 흔하게	주입 관련 반응

a치명적인 결과와 관련된 약물이상반응

b재발성 또는 불응성 DLBCL에서만 관찰된 약물이상반응

c이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL에서만 관찰된 약물이상반응
나열된 약물이상반응은 각주로 표시한 경우를 제외하고 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL과 재발성 또는 불응성 DLBCL 모두에서 관찰되었다.
드물게 및 매우 드물게 발생한 약물이상반응: 없음
3) 특정 약물이상반응에 대한 기술
① 골수억제
이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 0.5%가 호중구감소증으로 인해 치료를 중단한 반면 R-CHOP 병용요법군에서 치료를 중단한 환자는 없었다. 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 0.2%가 혈소판감소증으로 인해 치료를 중단하였고 R-CHOP 병용요법군에서 치료를 중단한 환자는 없었다. 두 군에서 빈혈로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.
이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 환자의 4.0%가 호중구감소증으로 인해 이 약을 중단한 반면 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서는 환자의 2.6%가 호중구감소증으로 인해 요법을 중단하였다. 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군 환자의 7.9% 및 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군 환자의 5.1%가 혈소판감소증으로 치료를 중단하였다. 두 군에서 빈혈로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.
② 말초신경병증 (PN)
이 약과 R-CHP 병용요법 환자에서 1, 2등급 및 3등급의 PN 사례가 각각 39.1%, 12.2% 및 1.6%로 보고되었다. R-CHOP 병용요법 환자에서는 1, 2등급 및 3등급의 PN 사례가 각각 37.2%, 15.5% 및 1.1%로 보고되었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군 및 R-CHOP 병용요법군에서 보고된 4-5 등급 PN은 없었다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 0.7%의 환자가 PN으로 인해 치료를 중단한 반면 R-CHOP 병용요법군에서는 2.3%가 PN으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 4.6%의 환자가 PN으로 인해 투여 용량을 감량한 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 8.2%였다. 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 PN이 최초 발생할 때까지의 기간 중앙값은 2.27개월인 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 1.87개월이었다. PN 환자의 57.8%에서 임상 마감일 기준으로 이상사례 해결을 보고한 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 66.9%가 보고되었다. 말초신경병증 해결까지의 시간 중앙값은 이 약과 R-CHP 병용요법군에서 4.04개월인 반면, R-CHOP 병용요법군에서는 4.6개월이었다.
이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙을 병용한 환자에서 1등급 및 2등급 PN 사례가 각각 15.9% 및 12.6% 보고되었다. 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서는 1등급 및 2등급 PN 사례가 각각 2.6% 및 5.1% 환자에서 보고되었다. 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서 1건의 3등급 PN 사례가 보고되었고, 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서 보고된 3등급 PN은 없었다. 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군 또는 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서 보고된 4~5등급 PN 사례는 없었다. 2.6%

의 환자가 PN으로 인해 이 약 투여를 중단하였고, 2.0%의 환자가 PN으로 인해 투여 용량을 감량하였다. 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서 PN으로 인해 요법을 중단하거나 용량을 감량한 환자는 없었다. 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법군에서 PN의 최초 발생 기간 중앙값은 1.6개월이었고, PN 보고 환자의 39.1% 에서 이상사례 해결이 보고되었다.

③ 감염

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

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

④ 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)

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

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

⑤ 간독성

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

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

⑥ 위장관 독성

위장관 독성 사례는 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 76.1%에서 보고된 반면,

R-CHOP 병용요법군의 71.9%에서 보고되었다. 대부분의 사례는 1-2등급이었고, 3등급 이상은 이 약과 R-CHP 병용요법 환자의 9.7% 및 R-CHOP을 병용한 환자의 8.2%에서 보고되었다. 가장 흔한 위장관 독성 사례는 오심 및 설사였다.
위장관 독성 사례는 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙을 병용한 환자의 72.8% 및 벤다무스틴, 리툭시맙을 병용한 환자의 66.7%에서 보고되었다. 대부분의 사례는 1~2등급이었으며, 3~4등급은 이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙을 병용한 환자의 16.5% 및 벤다무스틴, 리툭시맙을 병용한 환자의 12.9%에서 보고되었다. 가장 흔한 위장관 독성 사례는 설사 및 오심이었다.
4) 면역원성
모든 치료 단백질과 같이 이 약을 투여 받은 환자는 면역 반응에 대한 잠재성이 있다. 시험 GO39442(POLARIX) 및 GO29365에서 각각 환자의 1.4%(6/427) 및 5.2%(12/233)가 이 약에 대한 항체에 양성 검사 결과를 보였고, 그 중 중화 항체에 대해 양성은 없었다. 항-약물 항체 양성 환자 수가 제한적이기 때문에 면역원성이 유효성 또는 안전성에 미치는 잠재적 영향에 대해서는 결론을 내릴 수 없다.
면역원성 분석 결과는 분석 민감성 및 특이성, 분석 방법, 검체 처리, 검체 수집 시점, 병용 약물 및 기저 질병 등의 몇몇 요인에 크게 의존적이다. 이러한 이유로, 다른 품목과 이 약의 항체 발생빈도의 비교는 잘못 판단될 소지가 있다.

4. 일반적 주의
1) 운전 및 기계조작에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다.
주입 관련 반응, 말초 신경병증, 피로 및 어지러움이 이 약 투여 중 발생할 수 있다. (1.경고 및 3.약물이상반응 참조)
2) 약물 남용과 의존성
이 약은 약물 남용과 의존성의 가능성이 없다.

5. 상호작용
사람을 대상으로 이 약의 임상적 약물-약물 상호작용 특정 연구가 수행된 바 없다.
1) CYP3A 억제제, 유도제 및 기질인 병용 약물과의 약물 상호작용
이 약에서 방출된 MMAE의 생리적-기반 약동학(PBPK) 모델 시뮬레이션에 기초하여 강력한 CYP3A 억제제(예: 케토코나졸)는 미접합 MMAE의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 48% 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A 억제제를 병용하는 환자에서 독성 징후를 보다 면밀하게 모니터링해야 한다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 리팜핀)는 미접합 MMAE의 AUC를 49% 낮출 수 있다. 미접합 MMAE는 CYP3A 기질인 병용 약물(예: 미다졸람)의 AUC를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

2) 이 약과 병용한 리툭시맙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드 및 독소루비신의 약물 상호작용

리툭시맙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드 및 독소루비신의 약동학은 이 약의 동시 투여로 영향을 받지 않는다. 집단 약동한 분석에 기초하여 병용 약물인 리툭시맙은 항체 접합 MMAE(acMMAE) 혈장 AUC를 24% 증가시켰고, 미접합 MMAE 혈장 AUC를 37% 감소시켰다. 이 약과 R-CHP 병용에 대한 acMMAE의 혈장 AUC 및 미접합 MMAE는 이 약의 다른 연구들과 일치한다. 이에 따른 용량 조정은 필요하지 않다.

벤다무스틴은 acMMAE 및 미접합 MMAE 혈장 AUC에 영향을 미치지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

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

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

2) 수유부

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

3) 수태능

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

4) 가임/피임

① 여성

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

② 남성

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

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신장애 환자에 대한 투여

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

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여시의 처치

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

12. 적용상의 주의

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

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

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

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

5) 용액 조제

① 멸균 주사기를 사용해 멸균 주사용수 7.2 mL를 이 약 140 mg 바이알에 천천히 주입하여 이 약 20 mg/mL이 들어있는 단회 투여 용액을 생성한다. 용액이 동결건조

케이크에 바로 닿지 않고 바이알 벽을 따라 흐르도록 한다.
② 완전히 녹을 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 이 때 흔들지 않는다.
③ 조제된 용액에서 변색 및 미립자를 검사한다. 조제된 용액은 무색 내지 미갈색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 조제된 용액이 변색되어 있거나 혼탁하거나 눈에 보이는 입자가 들어있다면 사용하지 않는다.
④ 미생물학적 관점에서 조제된 용액은 즉시 사용해야 한다. 조제된 용액의 안정성은 2° C~8° C에서 최대 72시간, 실온(9° C~25° C)에서 최대 12시간까지 확인되었다.
6) 희석액 조제
① 이 약은 0.9% 생리식염주사액, 0.45% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 최소 용적 50 mL의 정맥주입용백에 최종 농도 0.72~2.7 mg/mL로 희석해야 한다.
② 필요한 용량에 따라 20 mg/mL 조제 용액의 필요한 양을 결정한다.

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

③ 멸균 주사기를 사용해 바이알에서 조제 용액을 필요한 양만큼 빼내어 정맥주입용백에 희석한다. 바이알에 남아있는 미사용 약물은 폐기한다.
④ 정맥주입용백을 천천히 뒤집으며 부드럽게 섞는다. 이 때 흔들지 않는다.
⑤ 정맥주입용백에 미립자 유무를 확인하고 미립자가 있다면 폐기한다.
⑥ 미생물학적 관점에서 조제한 주입 용액은 즉시 사용해야 한다. 조제된 주입 용액의 허용 가능한 안정성이 아래 표에 제시된 기간 동안 입증되었다. 보관 기간이 이를 초과한다면 폐기한다. 이 약을 얼리거나 직사광선에 노출시키지 않는다.

표 5. 조제된 주입 용액의 허용 가능한 안정성이 입증된 기간

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

1의약품의 안정성을 보장하기 위해 명시된 보관 기간을 초과하지 않는다.
⑦ 약액이 흔들리면 응집을 일으킬 수 있기 때문에 조제된 주입 용액의 운송을 피

한다. 조제된 주입 용액을 운송하는 경우, 주입백에서 공기를 제거하고 운송 시간을 9° C~25° C에서 30분 또는 2° C~ 8° C에서 24시간으로 제한한다. 공기가 제거된 경우, 주입 중 정확한 용량의 투여를 보장하기 위해 통기성 스파이크가 있는 주입 세트가 필요하다.
7) 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 동일한 주입 라인을 통해 투여하지 않는다.
8) 이 약과 염화폴리비닐(PVC), 또는 폴리에틸렌(PE) 및 폴리프로필렌(PP) 같은 폴리올레핀(PO)인 성분이 포함된 정맥주입용백 간에 비호환성은 관찰된 바 없다. 또한 의약품 접촉 물질이 염화폴리비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌(ABS), 폴리카보네이트(PC), 폴리에터유레테인(PEU), 불소화 에틸렌 프로필렌(FEP) 또는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE)이고 필터막이 폴리에테르 설폰(PES) 또는 폴리설폰(PSU)으로 만들어진 주입 세트 또는 주입 에이드에서 관찰된 비호환성은 없었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 미개봉 바이알은 2° C~8° C에서 보관한다.
2) 바이알은 제공된 상자에 넣어 직사광선을 피해 보관한다.
3) 냉동하거나 흔들지 않는다.
4) 조제 용액 및 주입 용액은 냉동시키거나 직사광선에 노출시키지 않는다.
5) 의약품의 환경 노출을 최소화하여야한다. 의약품은 폐기수를 통해 버리지 않아야 하며 가정 폐기물을 통한 폐기를 피해야 한다.
6) 바늘 및 주사기는 절대 재사용하지 않는다.
7) 모든 사용한 바늘 및 주사기는 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 CD79b를 표적하는 항체-약물 접합체로 B세포에 강력한 항 세포 분열 제제(모노메틸 오리스타틴 E, MMAE)를 우선적으로 전달하여 B세포 악성종양에 대한 항암 활성을 야기한다. 이 약 분자는 절단 가능한 링커를 통해 인간화 면역글로불린 G1(IgG1) 단일클론 항체에 공유 결합한 MMAE로 이루어진다. 이 단일클론 항체는 B세포 수용체의 세포 표면 성분인 CD79b에 높은 친화도와 선택성으로 결합한다. CD79b 발현은 B세포 계통 내 정상 세포(혈장 세포 제외) 및 악성 B세포에만 국한된다. 이는 95%가 넘는 미만성 거대 B세포 림프종에서 발현된다. CD79b에 결합되면 이 약은 신속하게 내재화되고 링커는 리소좀 프로테아제에 의해 절단되어 MMAE를 세포 내로 전달한다. MMAE는 미세소관에 결합하여 세포 분할을 억제하고 세포자멸

을 유도하여 분할 세포를 사멸시킨다.

2) 약동학적 정보

항체 접합 MMAE(acMMAE) 혈장 노출은 이 약 0.1~2.4mg/kg 용량 범위 전반에서 용량에 비례하여 증가하였다. 처음 1.8 mg/kg 의 용량 투여 후, acMMAE 평균 최대 농도(Cmax)는 803(±233)ng/mL였으며 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적(AUCinf)은 1860(±966)day x ng/mL였다. 집단 PK 분석에 근거하여 제3주기 acMMAE AUC는 제1주기 AUC보다 약 30% 증가하였고, 제6주기 AUC의 90% 이상에 도달하였다. 제6주기에서 말단 반감기는 acMMAE에 대해 약 12일(95% CI 8.1~19.5일)이었다.

이 약의 세포독성 성분인 미접합 MMAE의 노출은 이 약 0.1~2.4 mg/kg 용량 범위 전반에서 용량에 비례하여 증가하였다. MMAE 혈장 농도는 생성율에 제한적인 동태학을 따른다. 처음 1.8 mg/kg 용량 투여 후, Cmax는 6.82(±4.73) ng/mL였고, 최대 혈장 농도까지 시간은 약 2.5일, 말단 반감기는 약 4일이었다. 미접합 MMAE의 혈장 농도는 acMMAE 노출의 3% 미만이었다. 집단 PK 분석에 근거할 때 매3주 반복 투여 후 혈장 미접합 MMAE 노출(AUC 및 Cmax)은 감소한다.

(1) 흡수

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

(2) 분포

acMMAE의 중심 분포용적에 대한 집단 추정치는 3.15 L로 이는 대략적인 혈장 용적이다.

생체 외에서 MMAE는 인간 혈장 단백질에 중간 정도로 결합한다(71%~77%). MMAE는 생체 외에서 인간 적혈구 세포로 유의하게 분할되지 않는다. 혈장 대 혈액 농도 비는0.79~0.98이다. 생체 외 자료에 따르면 MMAE는 P-gp 기질이지만 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp를 억제하지 않는다.

(3) 대사

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

(4) 제거

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

물질이 소변으로 배설되었다.
(5) 특정 집단
① 소아
만 18세 미만 소아 환자에서 이 약의 약동학을 조사한 연구는 수행된 바 없다.
② 고령자
만 19~89세 환자의 집단 PK 분석에 기초하여, 나이는 acMMAE 및 미접합 MMAE의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 만 65세(n=394) 미만 및 만 65세 이상 환자(n = 495)에서 acMMAE 및 미접합 MMAE의 약동학에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
③ 신기능 저하 환자
집단 약동학 분석에 기초하여, 경증(CrCL 60~89 mL/min, n=361) 또는 중등도(CrCL 30~59 mL/min, n=163) 신장애 환자에서 acMMAE 및 미접합 MMAE 노출은 신장 기능이 정상인 환자(CrCL ≥ 90 mL/min, n=356)와 비슷하다. 중증 신장애(CrCL 15~29 mL/min, n=4)가 약동학에 미치는 영향을 평가하기에는 자료가 불충분하다. 말기 신질환 환자 및/또는 투석 중인 환자에서 이용할 수 있는 자료는 없다.
④ 간장애 환자
집단 약동학 분석에 근거할 때 경증 간장애[AST > 1.0~2.5×ULN 또는 ALT > 1.0~2.5 × ULN 또는 총 빌리루빈 > 1.0~1.5×ULN, n = 133] 환자에서 정상 간기능 환자(n = 737)와 비교시 acMMAE 노출은 비슷했으며 미접합 MMAE AUC는 40% 보다 높지 않았다. 중등도 간장애(총 빌리루빈 > 1.5~3×ULN, n=11)가 약동학에 미치는 영향을 평가하기에는 자료가 불충분하다. 중증 간장애 및/또는 간 이식 환자에 대한 자료는 제한적이다.
3) 임상시험 정보
이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL:
이 약의 유효성은 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자 879명의 다국적, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(POLARIX, GO39942)에서 평가되었다. 등록에 적합한 환자는 만 18세-80세, IPI 점수 2-5 및 ECOG 수행능력 상태 0-2이다. 조직학적 분류는 DLBCL (상세 불명(NOS), 활성B세포(ABC), 배중심 B세포 유사(GCB)), 고도 B 세포 림프종(HGBL; NOS, 이중유전자이상, 삼중유전자이상), 그리고 다른 거대 B세포 림프종 아형(앱스타인-바 바이러스(EBV) 양성, T세포 과다/조직구 과다)을 포함한다. CNS 림프종 또는 1등급 초과 말초신경병증은 환자는 없었다.
환자는 이 약과 R-CHP 병용요법군 또는 R-CHOP 병용요법군에 1:1로 무작위 배정되어 6주기 동안 21일 간격으로 투여받았고, 양쪽 군 모두 리툭시맙 단독으로 추가 2주기를 투여받았다. 환자는 IPI 점수(2 대 3-5), 거대종양(≥7.5cm)의 유무 및 지리학적 지역에 의해 층화되었다.
이 약은 제1-6주기의 제1일에 1.8mg/kg 용량으로 정맥 내 투여되었다. R-CHP 또는

R-CHOP은 제1-6주기의 제1일에 시작하여 투여된 후 제7-8주기의 제1일에 리툭시맙을 단독 투여하였다. 각 치료군의 용량은 다음과 같이 투여되었다:

• 이 약과 R-CHP 병용요법군: 이 약 1.8 mg/kg, 리툭시맙 375 mg/m^2 , 시클로포스파미드 750 mg/m^2 , 독소루비신 50 mg/m^2 을 매 주기의 제1일에 정맥 투여 및 프레드니손 100mg/일을 매 주기의 제1-5일에 경구 투여.

• R-CHOP 병용요법군: 리툭시맙 375 mg/m^2 , 시클로포스파미드 750 mg/m^2 , 독소루비신 50 mg/m^2 , 빈크리스틴 1.4 mg/m^2 을 매 주기의 제1일에 정맥 투여 및 프레드니손 100mg/일을 매 주기의 제1-5일에 경구 투여.

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

211명의 환자는 보고된 기원 세포 결과가 없었다. 유전자 발현 프로파일링에 따르면, 기원세포 평가 가능 집단(668명) 중 환자의 33.1%가 활성 B세포(ABC) DLBCL이었고 52.7%는 배중심 B세포 유사(GCB) DLBCL이었다.

시험의 1차 평가변수는 시험자 평가 무진행 생존이었다. 추적관찰 기간 중앙값은 28.2개월이었다. 유효성 결과는 표 6 및 그림 1에 요약되어 있다.

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

	이 약과 R-CHP 병용요법 440명	R-CHOP 병용요법 439명
일차 유효성 평가변수		
무진행 생존[1]*		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	107 (24.3%)	134 (30.5%)
HR (95% CI)	0.73 [0.57, 0.95]	
p값[3]**	0.0177	
2년 PFS 추정	76.7	70.2
[95% CI]	[72.65, 80.76]	[65.80, 74.61]
주요 평가변수		
무사건 생존 (EFS_{eff})[1]		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	112 (25.5%)	138 (31.4%)
HR [95% CI]	0.75 [0.58, 0.96]	
p값[3]**	0.0244	
투여 종료 시 객관적 반응률 (ORR) [2]		
반응자(%) (CR, PR)	376 (85.5%)	368 (83.8%)
반응률 차이 (%) [95% CI]	1.63 [-3.32, 6.57]	
완전 반응률(%) (CR) [2]*		
반응자 (%)	343 (78.0%)	325 (74.0%)
반응률 차이 (%) [95% CI]	3.92 [-1.89, 9.70]	
p값[4]**	0.1557	
부분 반응 (%) (PR)	33 (7.5%)	43 (9.8%)
95% CI Clopper-Pearson	[5.22, 10.37]	[7.18, 12.97]

INV: 시험자(Investigator); BICR: 눈가림된 독립 중앙 검토(Blinded independent

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

1) INV 평가

2) BICR 평가

3) 로그순위법, 층화

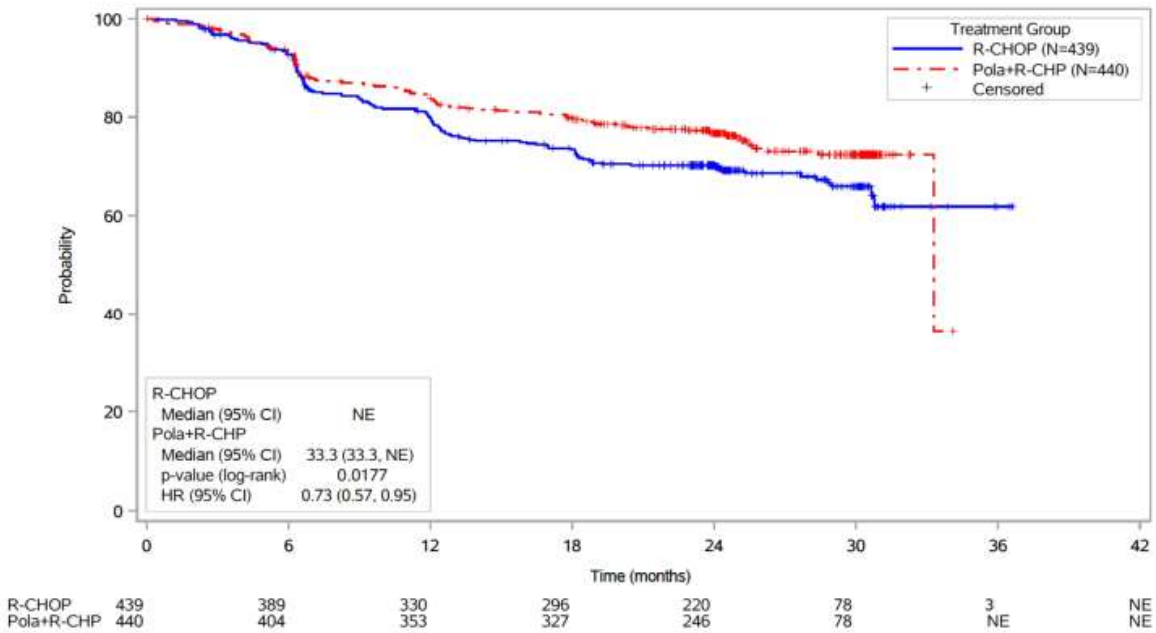
4) CMH 카이제곱 검정

*Lugano 2014 반응 기준에 따름

**IPI(2 대 3-5), 거대 종양의 유무, 지리에 따라 층화됨

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

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



재발성 또는 불응성 DLBCL:

이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법의 유효성은 이전 치료 경험이 있는 미만성 거대 B세포 림프종 환자 80명의 무작위 배정 코호트와 확장 코호트 환자106명을 포

함하는 다국적 다기관 공개 시험(GO29365)에서 평가되었다. 등록에 적합한 환자는 자가 조혈줄기세포 이식(HSCT)의 후보자가 아니며 하나 이상의 이전 전신 화학요법을 받은 후 재발하거나 불응성 질병을 가지고 있는 환자이다. 이 시험은 이전 동종이계 HSCT, 중추 신경계 림프종, 변형된 소포성 림프종(FL) 및 3b등급 소포성 림프종 환자를 제외하였다.

이 약은 제1주기의 제2일과 제2~6주기의 제1일에 1.8 mg/kg 용량으로 정맥 내 투여되었다. 벤다무스틴은 제1주기의 제2일과 제3일, 제2~6주기의 제1일 및 제2일에 90 mg/m2 용량으로 매일 정맥 내 투여되었다. 리툭시맙은 제1~6주기의 제1일에 375 mg/m2 용량으로 정맥 내 투여되었다.

이 시험의 일차 평가변수는 독립 심사위원회(IRC)에서 평가한 투여 종료 시(제6주기의 제1일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8주) 완전 반응(CR) 비율이었다. 유효성 결과를 표 7 및 표 8와 그림 2-3에 요약하였다.

무작위 배정 코호트(80명)

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

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

표 7. 시험 GO29365의 이전 치료 경험이 있는 DLBCL 무작위 배정 환자에서 유효성 요약

	이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명	벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명
	관찰 시간 중앙값 42 개월	
일차 유효성 평가변수		

	이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명	벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명
	관찰 시간 중앙값 42 개월	
투여 종료 시** 완전 반응 비율*(IRC 평가)		
반응자(%)	16(40.0)	7(17.5)
반응률 차이(%)[95% CI]	22.5[2.6, 40.2]	
p 값(CMH 카이제곱 검정***)	0.0261	
주요 평가변수		
전체 생존		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	26 (65.0)	29 (72.5)
OS 중앙값(95% CI), 개월	12.4 (9.0, 32)	4.7 (3.7, 8.3)
HR[95% CI]	0.42[0.24, 0.75]	
p 값(로그순위 검정, 층화***)	0.0014	
무진행 생존(INV 평가)		
사건 발생을 보인 환자 수(%)	30 (75.0)	35 (87.5)
PFS 중앙값(95% CI), 개월	7.5 (5.0, 17.0)	2.0 (1.5, 3.7)
HR[95% CI]	0.33 [0.20, 0.56]	
p 값(로그순위 검정, 층화***)	< 0.0001	
반응 기간(INV 평가)		
분석에 포함된 환자 수 사건 발생을 보인 환자 수(%)	28 20 (71.4)	13 11(84.6)

	이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명	벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 40 명
	관찰 시간 중앙값 42 개월	
DOR 중앙값(95% CI), 개월	12.7 (5.8, 27.9)	4.1 (2.6, 12.7)
HR[95% CI] p 값(로그순위 검정, 층화***)	0.42 [0.19, 0.91]0.0245	
투여 종료 시** 전체 반응률*(INV 평가)		
반응자(%)(CR, PR)	19(47.5)	7(17.5)
반응률 차이(%)[95% CI]	30.0[9.5, 47.4]	
p 값(CMH 카이제곱 검정***)	0.0036	
완전 반응(%)(CR)	17(42.5)	6(15.0)
반응률 차이(%)[95% CI]	27.5[7.7, 44.7]	
p 값(CMH 카이제곱 검정***)	0.0061	
부분 반응(%)(PR) 95% CI Clopper-Pearson	2(5.0) [0.6, 16.9]	1(2.5) [0.06, 13.2]
최적 전체 반응률*(INV 평가)		
반응자(%)[CR, PR]	28(70.0)	13(32.5)
반응률 차이(%)[95% CI]	37.5[15.6, 54.7]	
완전 반응(%)[CR]	23(57.5)	8(20.0)
95% CI Clopper-Pearson	[40.9, 73.0]	[9.1, 35.7]
부분 반응(%)[PR] 95% CI Clopper-Pearson	5(12.5) [4.2, 26.8]	5(12.5) [4.2, 26.8]

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

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

** 제6주기의 제1일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8주

*** 이전 요법에 대한 반응 기간(≤ 12개월 vs > 12개월)에 따라 층화

그림 2. 시험 GO29365에서 전체 생존기간의 Kaplan Meier 곡선

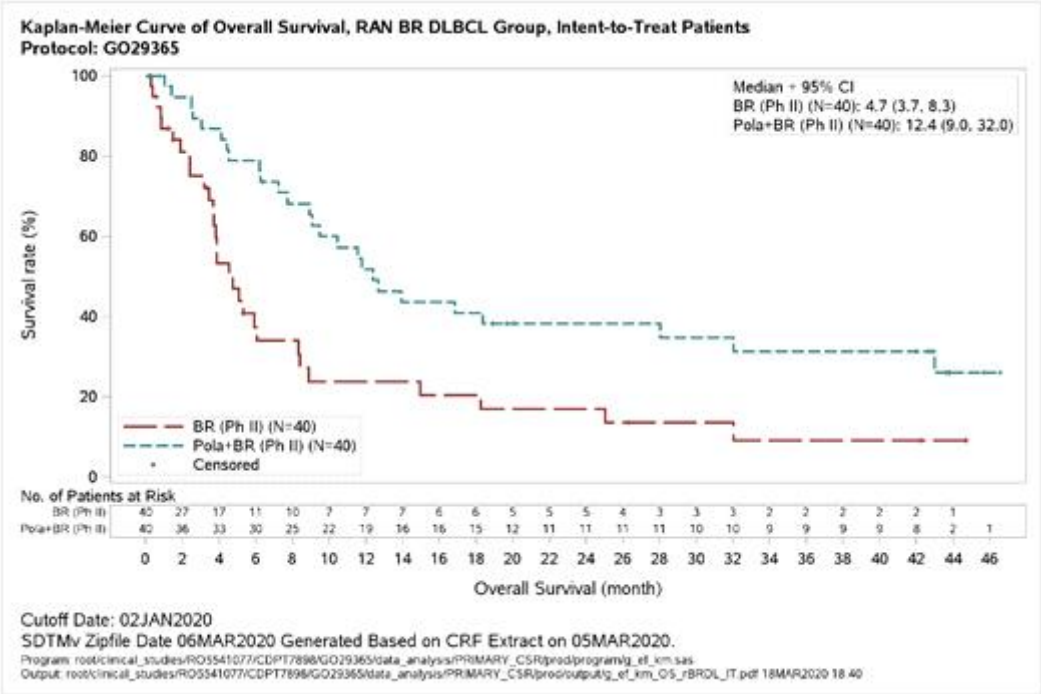
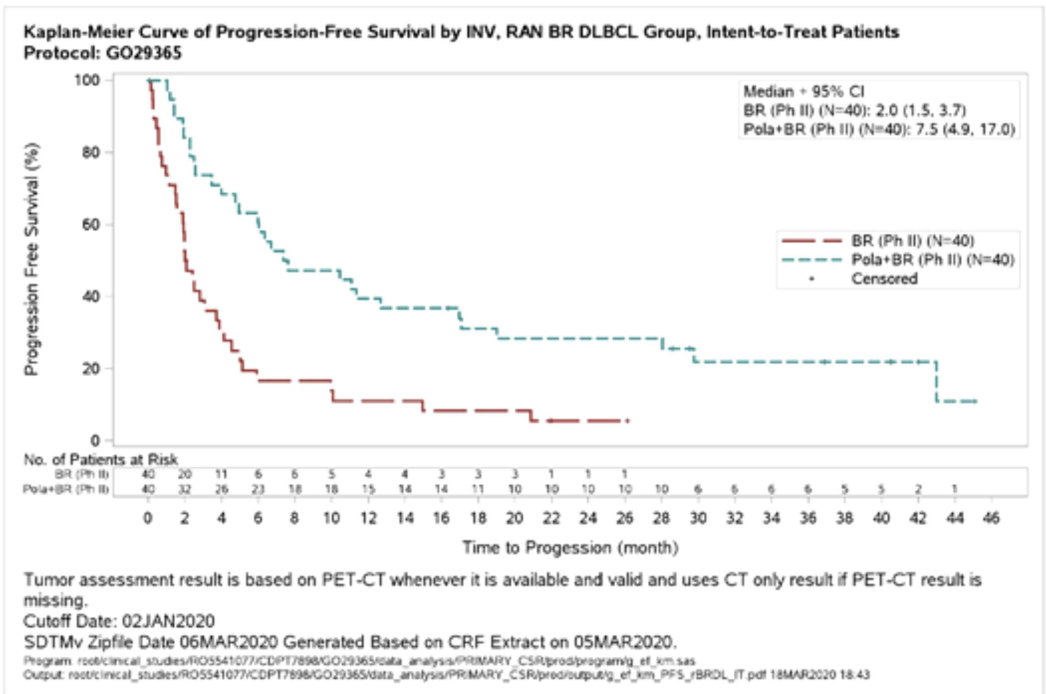


그림 3. 시험 GO29365에서 시험자가 평가한 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선



Pola:폴라투주맙 베도틴; BR:벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법; HR: 위험비(hazard

ratio)

하위군 분석 결과

전체 생존의 하위군 분석 결과는 전체 집단에서 관찰된 결과와 일치하였다.

확장 코호트 (106명)

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

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

	이 약과 벤다무스틴, 리툭시맙 병용요법 106 명
	관찰 시간 중앙값 9.7 개월
일차 유효성 평가변수	
투여 종료 시** 완전 반응 비율*(IRC 평가)	
반응자(%) [95% CI]	42 (39.6) [30.3, 49.6]
주요 평가변수	
전체 생존	
사건 발생을 보인 환자 수(%)	51 (48.1)
OS 중앙값(95% CI), 개월	11.0 (8.3, 14.2)
무진행 생존(INV 평가)	

사건 발생을 보인 환자 수(%)	68 (64.2)
PFS 중앙값(95% CI), 개월	5.5 (4.8, 6.9)
반응 기간(INV 평가)	
분석에 포함된 환자 수	66 (62.3)
사건 발생을 보인 환자 수(%)	28 (42.4)
DOR 중앙값(95% CI), 개월	5.9 (4.8, 11.6)
투여 종료 시** 전체 반응률*(INV 평가)	
반응자(%)(CR, PR)	45 (42.5) [32.9, 52.4]
완전 반응(%)(CR)	39 (36.8)
95% CI Clopper-Pearson	[27.6, 46.7]
부분 반응(%)(PR)	6 (5.7)
95% CI Clopper-Pearson	[2.1 - 11.9]
최적 전체 반응률*(INV 평가)	
반응자(%)[CR, PR]	66 (62.3)
95% CI Clopper-Pearson	[52.3, 71.5]
완전 반응(%)[CR]	52 (49.1)
95% CI Clopper-Pearson	[39.2, 59.0]
부분 반응(%)[PR]	14 (13.2%)
95% CI Clopper-Pearson	[7.4, 21.2]

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

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

** 제6주기의 제1일 또는 마지막 시험 요법 후 6~8주

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약 또는 MMAE로 동물에서 수행된 발암성 전문 시험은 없다.

(2) 유전독성

이 약으로 동물에서 수행된 돌연변이원성 전문 시험은 없다. MMAE는 랫트 골수 소핵 시험에서 수적이상(aneugenic)을 일으키는 유전독성이 있었다. 이 기전은 미세소

체 저해제로서 MMAE의 약리적 영향과 일치한다. MMAE는 박테리아 역돌연변이 분석(Ames 검사) 또는 L5178Y 마우스 림프종 정돌연변이 (forward mutation) 분석에서 돌연변이 원성이 없었다.
(3) 생식발생독성시험
① 수태능 장애
이 약으로 동물에서 수행된 수태능 전문 시험은 없다. 하지만, 랫트에서 실시한 반복 투여 독성 시험 결과는 이 약이 수컷 생식 기능과 수태능을 저해할 수 있다는 잠재성을 제시한다. 2, 6, 10 mg/kg을 매주 투여한 랫트의 4주 반복 독성 시험에서 용량 의존적인 고환 정세관 퇴행과 부고환 내 비정상적인 내강 내용물이 관찰되었다. 고환과 부고환 관찰결과는 가역적이지 않았고 2 mg/kg 이상을 투여받은 수컷에서 회복기 부검 시 고환 중량 감소 및 작거나 연한 고환의 육안 관찰결과와 상관관계가 있었다.
② 생식독성
이 약으로 동물에서 수행된 최기형성 전문 시험은 없다. 하지만 MMAE는 랫트를 대상으로 GLP 배태아 발달 및 독성동태 시험에서 평가되었으며, 임신한 랫트에서 임신 제6일과 제13일의 장기형성기 중 0.2 mg/kg MMAE를 두 번 정맥 내 투여하였다. MMAE 0.2 mg/kg 투여는 돌출 혀, 사지 회전이상, 복벽파열증 및 무턱증 등 태아의 외부적 기형을 야기하였다. 랫트에서 0.2 mg/kg MMAE의 전신 노출(AUC)은 이 약의 권장 용량 1.8 mg/kg을 21일마다 투여받는 환자의 AUC의 약 50%였다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월 저장방법 : 밀봉용기, 직사광선을 피해 2-8℃에서 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.04.28.	2022.04.28.	-	-	2022.04.28.	-
보완요청 일자	2022.06.30.	2022.06.23.	-	-	2022.06.29.	-
보완접수 일자	2022.10.26.	2022.10.26.	-	-	2022.10.26.	-
최종처리 일자	2022.11.28.	2022.11.02.	-	-	2022.11.16.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자료번호																																								비고
	1	2																3						4						5				6		7	8				
		가								나								가			나																					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○				
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○				
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○				
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																								

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
   (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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험

(2) 면역독성시험

(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

(4) 의존성

(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 DLBCL 1차 요법에 대한 효능효과 추가를 신청하였음.
- 1차 DLBCL 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 대조약 R-CHOP과 PFS를 비교한 결과 pola+R-CHP은 HR 0.73 ([95% CI: 0.57, 0.95], 양측 로그 순위 p-값=0.0177, 양측 α=0.05)으로 대조약에 대한 임상적 유의성을 입증하였음. PFS는 분석시점은 R-CHOP 또는 R-CHOP 유사 요법을 치료받은 환자에서 재발이 발생하는 24개월을 초과함.
- Pola+R-CHP에서 새로운 안전성 우려가 없었으며, 독성은 관리 가능하였음.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

- ABC : activated B-cell-like, 활성화 B세포 유사
- ac-MMAE : antibody-conjugated MMAE, 항체-접합 모노메틸 오리스타틴 E
- BICR : blinded independent central review, 눈가림된 독립 중앙 검토
- B-NHL : B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B세포 비호지킨 림프종
- BOR : best overall response, 최상의 전체 반응
- BR : bendamustine and rituximab, 벤다무스틴 및 리툭시맙
- CAR-T : chimeric antigen receptor T-cell, 키메라 항원 수용체 T세포
- CCOD : clinical cut-off date, 임상 마감일
- CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, 시클로포스파미드, 독소루비신 빈크리스틴, 프레드니손
- CI : confidence interval, 신뢰구간
- CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 코크란-멘텔-헨젤
- COO : cell of origin, 기원 세포
- CR : complete response, 완전 반응
- CT : computed tomography, 컴퓨터 단층촬영
- DEL : double-expressing lymphoma, 이중 발현 림프종
- DFS : disease-free survival, 무질병 생존
- DHL/THL : double/triple-hit lymphoma, 이중/삼중 유전자이상 림프종
- DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, 미만성 거대 B세포 림프종
- DOR : duration of response, 반응 지속기간
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, 동부 종양학 공동연구 그룹
- EFS : event-free survival, 무사건 생존
- EFSall : event-free survival-all causes, 무사건 생존-모든 원인
- EFSeff : event-free survival-efficacy, 무사건 생존 유효성
- EORTC QLQ-C30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire, 유럽 암 연구 및 치료기구 삶의 질- 핵심 30가지 설문지
- EOT : end of treatment, 투여 종료
- ER : exposure-response, 노출-반응
- FACT/GOG-NTX : Functional Assessment of Cancer Treatment/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
- FACT-Lym LymS : Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Lymphoma Subscale
- FDG-PET : fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영
- G : obinutuzumab, 오비누투주맙

- G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor, 과립구 집락 자극 인자
- HR : hazard ratio, 위험비
- IHC : immunohistochemistry, 면역조직화학
- INV : investigator, 시험자
- IPI : International Prognostic Index, 국제 예후 지수
- IRC : Independent Review Committee, 독립 검토위원회
- IRF : Independent Review Facility, 독립 검토 시설
- ITT : intent-to-treat, 치료 의향
- KM : Kaplan-Meier
- LVEF : Left ventricular ejection fraction 좌심실 박출률
- LymS : Lymphoma Subscale 림프종 하위척도
- MDD : minimal detectable difference, 최소 유의차
- MM : Michaelis-Menten 미카엘리스-멘텐
- MMAE : monomethyl auristatin E, 모노메딜 아우리스타틴 E
- MRI : magnetic resonance imaging, 자기공명영상
- MTD : maximum tolerated dose, 최대 내약 용량
- NALT : new anti-lymphoma therapy, 새로운 항림프종 치료
- NHL : non-Hodgkin's lymphoma, 비호지킨 림프종
- OR : overall response, 전체 반응
- ORR : objective response rate, 객관적 반응률
- OS : overall survival, 전체 생존
- PD : progression of disease, 질병 진행
- PET-CT : positron emission tomography-computed tomography, 양전자 방출 단층촬영-컴퓨터 단층 촬영
- PFS : progression-free survival, 무진행 생존
- PFS24 : 24 month (2 year) progression-free survival rate, 24개월(2년) 무진행 생존율
- PK : pharmacokinetics, 약동학
- PN : peripheral neuropathy, 말초 신경병증
- Pola : polatuzumab vedotin, 폴라투주맙 베도틴
- PR : partial response, 부분 반응
- PRO : patient-reported outcome, 환자 보고 결과
- PS : Performance status, 활동 상태
- PT : Preferred Term, 대표 용어
- Q3W : every 3 weeks, 3주마다
- R : rituximab, 리툭시맙
- R-CHOP : rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, 리툭시맙 + 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
- R-CHP : rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone, 리툭시맙 + 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
- RMST : Restricted mean survival time 제한된 평균 생존시간
- R/R : relapsed or refractory, 재발성 또는 불응성
- SAE : serious adverse event, 중대한 이상반응
- SE : stem cell transplantation, 안전성 평가 가능

- SOC : System Organ Class, 기관계 대분류
- TTD : Time to deterioration 악화까지 걸린 시간
- ULN : Upper limit of normal 정상 상한

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명** : 폴라이비주(폴라투주맙 베도틴)
- **작용기전** : CD79b를 표적하는 항체-약물 접합체(ADC)로, B세포에 강력한 항-유사분열 제제인 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)를 우선적으로 전달하여 B세포 악성종양에 대한 항암 활성을 야기한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 폴라이비주는 2020년 10월 27일자에 '조혈모세포이식이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법'으로 국내에서 품목 허가를 받았다.
- 폴라이비주의 이미 허가받은 사항에 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 1차 치료에 대한 신규 효능 효과를 추가하고자 한다.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**
  - 미만성거대B세포림프종(DLBCL)은 비호지킨 림프종(NHL)의 가장 일반적인 조직학적 하위 유형이며 NHL 증례 중 30%(Armitage and Weisenburger 1998)와 공격적 림프종 중 80%를 차지한다. DLBCL은 주로 65세와 74세 사이에 자주 진단되지만(진단 시의 연령 중앙값 65세), 소아 및 젊은 성인을 비롯하여 나이가 더 어린 집단에서도 발생할 수 있다.
  - DLBCL은 기원 세포(활성화 B세포 유사[ABC], 배중심 B세포 유사[GCB]), 이중 발현자 림프종(DEL)에서 관찰되는 MYC 및 BCL2의 단백질 발현 상승, 그리고 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6에서의 유전자 재배열(이중 또는 삼중 히트 림프종[DHL/THL])을 비롯하여 예후 프로파일이 독특한 다수의 조직학적, 단백질체학적 및 분자적 하위군이 있는 이질적인 질환이다(Schmitz et al. 2018; Scott et al. 2015; Lenz et al. 2008; Johnson et al. 2012; Johnson et al. 2009).
  - 분자적 특징은 고위험 및 저위험 아형을 정의하도록 도움을 주지만, 임상적 특징은 위해성 평가 및 예후 추정에도 통합된다. 공격적 NHL에 대한 국제예후지수(IPI)는 진단 시 얻은 5가지의 환자 요인을 통해 예후 및 전체 생존(OS)을 층화하는데 사용된다. IPI는 리툭시맙이 표준치료로 채택되기 전에 개발되었지만(Shipp et al 1993), IPI는 계속해서 리툭시맙 기반 요법에 따른 DLBCL에서의 효과적인 예후인자이다(Zierpert et al 2010, Sehn et al 2007 및 Zhou et al 2014). IPI 요인은 각각 1점에 해당하는 임상적 특징을 반영하며, 환자 특성(나이 > 60세, 미국 동부 종양학 협력그룹[ECOG] 수행능력 상태[PS] > 2)과 질환 관련 소견(Ann Arbor 제III기 또는 제IV기, LDH 상승, 그리고 1곳을 넘는 부위에서의 림프절 외 침범)의 조합이다. IPI 점수가 더 높은 환자의 경우 더 좋지 않은 결과를 나타내며 ABC 아형, DHL, 그리고 DEL과 같이 생물학적으로 정의된 고위험 환자와 결합 시 현재 요법으로 결과가 가장 좋지 않은 환자의 하위군에 해당한다.
- **현재 치료법**
  - 치료를 받지 않으면 DLBCL은 치명적이며 생존 중앙값은 대략 6개월이다(Armitage and

Weisenburger 1998).

- 1차 DLBCL에 대한 표준 치료 요법에는 면역요법과 병용하는 상보적인 작용 기전의 최전선 복합 항암화학요법이 포함된다. 최대 8주기의 21일 간격으로 투여하는 R-CHOP(R-CHOP-21) 및 CHOP 유사 화학요법이 이전에 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자를 위한 표준 치료로 간주된다.
- 1차 DLBCL 환경에서, 질병 재발 대다수는 치료를 시작한 후 첫 24개월 이내에 발생한다. 최근 분석은 이 기간 후 여전히 관해 상태였던 DLBCL 환자가 연령, 성별, 국가가 일치하는 일반 인구집단과 동등하게 생존한다는 점을 증명하였다(Maurer et al 2018). R/R 질병이 있는 환자의 경우, 고용량 화학요법 이후 자가 조혈모세포 이식을 시행하는 전략이 치유를 위한 두 번째 기회를 제공한다. 하지만 환자의 대략 절반이 불응성 질병으로 인해 후속 치료요법에 반응하지 않을 것이며(Gisselbrecht et al 2010), 상당수의 환자가 연령, 동반 질환 또는 화학요법에 둔감한 질병으로 인해 이러한 공격적인 치료요법에 부적합하며 2차 환경에 있는 이러한 환자는 물론 2차 이후의 모든 환자에 대한 치료 접근법은 완화적인 접근법이 될 수 밖에 없다.

  재발성 또는 불응성 DLBCL은 구제 화학요법이나 폴라이비와 벤다무스틴, 리툭시맙 병용(Sehn et al 2020), 키메라 항원 수용체(CAR)-T 제제(Schuster et al 2019; Neelapu et al 2017), 타파시타맙과 레날리도마이드 병용(Salles et al 2020), 론카스툭시맙 테시린(Caimi et al 2021), 셀리넥서(Kalakonda et al 2020) 등이 새로운 치료요법이 개발되었다. 이러한 새로운 치료요법을 위한 핵심 시험에 등록된 환자 코호트를 직접 비교할 수 없을지라도, PFS 중앙값은 2.6개월에서 12.1개월이었다. 궁극적으로, R/R DLBCL이 있는 대부분의 환자는 추가로 재발을 경험하거나 자신의 질병으로 사망할 것이며, 이러한 결과는 R/R DLBCL 치료요법을 피하거나 지연하거나 개선하는 것이 왜 영향력이 있는지를 보여준다. 초기 치료(1차 DLBCL)에서 개선된 결과는 이러한 환자에게 유일한 완치 기회를 제공할 수 있다. 따라서 완치를 목표로 하는 환경에서 초기 치료 방안을 최적화하는 전략이 질병 결과에 상당한 영향을 줄 수 있을 것이다.

- **이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서 Pola + R-CHP를 병용하는 근거**
  - CD79b를 발현하는 세포에 표적화된 방식으로 미세소관 억제제 MMAE를 전달하는 ADC인 폴라이비는 중복되는 작용 기전과 독성을 고려했을 때 빈크리스틴 대신 R-CHOP 중추(backbone) 요법에 통합될 수 있다. ADC 플랫폼은 고농도의 저분자(이 경우, MMAE)를 상당한 전신 노출 없이 성숙 B세포 특이 항원(이 경우, CD79b)를 통해 종양으로 전달할 수 있게 해 준다(Saber and Leighton 2015). CD79b는 B-계통 세포에 특이적인 항원이며 DLBCL 종양 세포는 물론 기타 성숙 B세포 림프종에서 아주 흔하게 발견되고(Olejniczak et al 2006; Pfeifer et al 2015) 미세소관 억제제를 강화하는 전략은 성숙 B세포 림프종에서 효율적이다(Haggemeister et al 2013).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

임상 시험번호	임상시험제목	임상승인번호 (승인일자)
GO39942	이전의 치료 이력이 없는 미만성 거대 B세포 림프종 환자들을 대상으로 리툭시맙 및 CHP(R-CHP)를 병용하는 폴라투주맙 베도틴의 유효성 및 안전성을 리툭시맙 및 CHOP(R-CHOP)와 비교하는 제3상, 다기관,	31584 (2018.2.12)

	무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험	

- 희귀의약품 지정 (식품의약품안전처 공고 제2022 - 130호, 2022.03.04.)

연번	성분(제형)	대상질환
259	폴라투주맙 베도틴(주사제)	1. 조혈모세포이식이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법 2. 이전에 치료받은 적이 없는 미만성 거대 B세포 림프종(R-CHP 화학요법(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone)과 병용투여)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가 신청 시 제출한 자료로 갈음 가능)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건
  - 1b/2상(GO29044) 1건, 3상(GO39942[POLARIX]) 1건

6.3. 생물약제학시험

- 약동학 평가를 위한 분석법 밸리데이션

분석 대상	matrix	분석방법	calibration range	보고서 번호
항체-접합 모노메틸 오리스타틴 E(ac-MMAE)	human plasma	LC-MS/MS	0.500 - 50.0 nM	P290
총 항체*	human serum	ELISA	0.500 - 15.0 ng/mL	P201
미접합 MMAE	human plasma	LC-MS/MS	0.0500 - 25.0 nM	P277

* 총 항체 : 완전히 접합된 형태, 부분적으로 탈접합된 형태 및 완전히 탈접합된 형태

- 항-약물 항체(ADA) 분석법 밸리데이션
  - 약물 투여 경험이 없는(drug-naive) 베이스라인 검체에서 분석법이 밸리데이션 되었다(ADA 분석법 밸리데이션 보고서 P202 addendum 3).
  - 중화항체 분석법 밸리데이션(보고서 번호 ICDCBA 106)

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 /투여기간	결과
3상	GO39942 (POLARIX)	유효성, 안전성	3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조시험	이전에 치료받은 적이 없는 CD20 양성 DLBCL 총 879명 A군 440명 B군 439명	A군 Pola 1.8mg/kg + R-CHP + 빈크스타틴 위약 q21d x 6 cycles 이후 리툭시맙 B군 R-CHOP + pola 위약 q21d x 6 cycles 이후 리툭시맙 2개군 모두에서 제7주기 및 제8주기에 단독요법으로 리툭시맙 375mg/m^2	C1D1 vs C4D1 기하평균 PK 농도 · acMMAE : 576 ng/mL vs. 639 ng/mL · 총 항체 : 33.6 μg/mL vs. 42.0 μg/mL · 미접합 MMAE : 0.327 ng/mL vs. 0.189 ng/mL

- POLARIX 시험에서 폴라투주맙 베도틴 약동학
  - 적어도 한 가지의 분석물질에 대하여 적어도 한 개의 측정 가능한 투여 후 PK 검체가 있는 총 434명의 환자가 PK 분석에 포함되었다 (PK 마감일: 2021년 3월 16일). C1D1(1차 v주기 1일차) 투여 전에는, 총 항체에 대한 혈청 PK 검체만이 채취되었으나, C1D1 투여 후 30분째와 C4D1 투여 전 및 투여 후 30분째에 세 가지 pola 분석물질(총 항체 (혈청), acMMAE (혈장), 및 미접합 MMAE (혈장)) 모두를 측정하기 위한 PK 검체가 채취되었다.
  - C4D1 투여 후 30분째에서의 기하 평균 PK 농도는 C1D1에 대한 투여 후 30분째 농도와 비교했을

때 acMMAE (639 ng/mL vs. 576 ng/mL) 및 총 항체 (42.0 μg/mL vs. 33.6 μg/mL)에 대하여 더 높았다. 미접합 MMAE의 경우, C4D1 투여 후 기하 평균 PK 농도는 C1D1 투여 후에 비해 더 낮은 경향이 있었다 (0.189 ng/mL vs. 0.327 ng/mL). C1D1 및 C4D1에 대한 투여 후 기하 평균 pola 농도, 그리고 세 가지 분석물질 모두에 대한 C4D1 투여 전 pola 기하 평균 농도는 전반적으로 다른 pola 시험들에서의 상응하는 수치와 비슷했다.

Table 56 Summary Table of Plasma Pola acMMAE Concentrations (ng/mL) by Visit

Treatment Arm Study Visit	Sample Time Point	Number of Samples In the Analysis Including LTRs	Number Of LTRs	Mean (SD)	CV% Mean	Median	Range (Minimum – Maximum)	Geometric Mean	CV% Geometric Mean
Cycle 1 Day 1	30 minutes Post-Dose	362	0	603 (153)	25.3	594	16.6-1230	576	38.1
Cycle 4 Day 1	Pre-Dose	402	0	18.2 (12.0)	65.7	17.1	1.09-218	16.5	46.8
Cycle 4 Day 1	30 minutes Post-Dose	360	0	657 (175)	26.6	648	286-2520	639	23.8

acMMAE = antibody-conjugate Monomethyl Auristatin E; CV = coefficient of variation; LTR = less than reportable; SD = standard deviation

Table 57 Summary Table of Serum Pola Total Antibody Concentrations (μg/mL) by Visit: PK-Evaluable Population

Treatment Arm Study Visit	Sample Time Point	Number of Samples in the analysis including LTRs	Number of LTRs	Mean (SD)	CV% Mean	Median	Range (Minimum – Maximum)	Geometric Mean	CV% Geometric Mean
Cycle 1 Day 1	Pre-Dose	418	418	NR	NR	0.00	NR	NE	NR
Cycle 1 Day 1	30 minutes Post-Dose	395	0	36.1 (11.0)	30.5	35.6	0.511-84.1	33.6	51.8
Cycle 4 Day 1	Pre-Dose	407	0	5.44 (3.20)	58.8	5.02	0.543-48.2	4.97	43.0
Cycle 4 Day 1	30 minutes Post-Dose	398	0	44.4 (14.5)	32.7	43.2	5.41-170	42.0	37.0

CV = coefficient of variation ; LTR=less than reportable; NE = Not Estimable; NR = Not Reportable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

Table 58 Summary Table of Plasma Pola Unconjugated MMAE Concentrations (ng/mL) by Visit: PK Evaluable Population

Treatment Arm Study Visit	Sample Time Point	Number of Samples in the analysis including LTRs	Number of LTRs	Mean (SD)	CV% Mean	Median	Range (Minimum-Maximum)	Geometric Mean	CV% Geometric Mean
Cycle 1 Day 1	30 minutes Post-Dose	403	12	0.424 (0.335)	79.0	0.353	0.0180-3.07	0.327	93.4
Cycle 4 Day 1	Pre-Dose	406	19	0.144 (0.116)	80.4	0.112	0.0180-1.06	0.111	85.0
Cycle 4 Day 1	30 minutes Post-Dose	398	2	0.222 (0.142)	64.0	0.189	0.0180-1.37	0.189	63.3

CV = coefficient of variation ; LTR=less than reportable; MMAE; Monomethyl Auristatin E; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

- 교차 시험 비교
  - R/R DLBCL 및 1L DLBCL 환자에서의 pola PK를 비교하기 위해, 1.8 mg/kg 용량 수준으로 C1D1 및 C1D4 투여 전 및/또는 투여 후에 관찰된 acMMAE, 총 Ab, 및 미접합 MMAE 농도를 시험 GO29365 (G+H군), GO29044 및 POLARIX에 걸쳐 비교했다. 이러한 세 건의 시험들에서 pola 관련 분석물질의 PK는 전반적으로 비슷한 것으로 관찰되었다.

					Ratio	
Analyte	Visit	POLARIX Previously Untreated DLBCL	GO29365 (Combined Arm G and H)* R/R DLBCL	GO29044 R-CHP+Pola 1.8 mg/kg expansion Previously Untreated DLBCL*	POLARIX/ GO29365	POLARIX/ GO29044
acMMAE (ng/mL)	C1D1 30-min post dose	603; N=362	653; N=102	532; N=36	0.923	1.13
	C4D1 pre-dose	18.2; N=402	23.2; N=61	20.6; N=36	0.784	0.883
	C4D1 post-dose	657; N=360	659; N=60	561; N=36	0.997	1.17
Total antibody (μg/mL)	C1D1 30-min post dose	36.1; N=395	33.9; N=103	32.2; N=36	1.06	1.12
	C4D1 pre-dose	5.44; N=407	5.41; N=63	5.90; N=36	1.01	0.922
	C4D1 post-dose	44.4; N=398	39.2; N=61	38.1; N=35	1.13	1.17
unconjuagted MMAE (ng/mL)	C1D1 30-min post dose	0.424; N=403	0.590; N=103	0.509; N=36	0.719	0.833
	C4D1 pre-dose	0.144; N=406	0.186; N=61	0.133; N=36	0.774	1.08
	C4D1 post-dose	0.222; N=398	0.256; N=60	0.235; N=36	0.867	0.945

ac=antibody conjugated; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; MMAE= monomethyl auristatin E ; PK= pharmacokinetic; R-CHP=rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; R/R=relapsed or refractory.
*Polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg IV on Day 2 of Cycle 1, then Day 1 of each subsequent cycle.

6.4.1. 집단 약동학시험

- 집단 약동학 분석 (보고서 1111192)
  - POLARIX의 A군 (pola+R-CHP) 환자 429명에서 얻은 총 1122건의 acMMAE 및 1175건의 미접합 MMAE 농도가 pola PopPK 분석에 사용되었다. 최신 PopPK 분석은 과거의(legacy) Pop-PK 모델 구조를 사용해 POLARIX에서 관찰된 pola PK를 규명하였다. 과거의 PopPK 모델은 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서 pola IV 투여 후 acMMAE 및 비접합 MMAE 농도의 적절한 설명을 제공하며 POLARIX에서 pola PK를 예측하고 개별 매개변수를 추정하기에 적절하였다.
  - acMMAE PK 특성
    - 이전에 개발된, 평행한 선형 시간-의존적 지수적-감소 청소율 (CL_t), 비-특이적 선형 시간 의존적 청소율 (CL_{NS}) 및 MM 제거 (V_{max}, K_m)를 갖는 PopPK 2 구획 모델은 acMMAE 혈장 농도-시간 프로파일 자료에 대한 우수한 적합도를 제공했다.
    - 분석에 포함된 환자에서 acMMAE의 최종 반감기 중앙값 (2.5^{th}-97.5^{th} 백분위) (6차 주기에서의 선형 청소율 수치에 근거하여 추정됨)은 11.8 (10.0-13.2)일이었다.
    - Q3W로 반복 투여한 경우, acMMAE 청소율이 시간이 지남에 따라 감소하기 때문에 acMMAE AUC 및 C_{trough}가 경미하게 증가했다. 1.8 mg/kg Q3W 용량을 투여한 6차 주기까지 각 주기에 대한 노출의 PopPK 시뮬레이션에 근거할 때, acMMAE 3차 주기 AUC 및 C_{trough} (즉, C4D1 투여 전)는 1차 주기 AUC 및 C_{trough} (즉, C2D1 투여 전) 수치의 약 1.3배 및 1.8배였고, 6차 주기 수치는 1차 주기 수치의 약 1.4배 및 2.2배였다. C_{max} 수치 면에서 명확한 증가는 없었다.
    - PopPK 모델 시뮬레이션에 근거할 때, 3차 주기 acMMAE AUC, C_{max} 및 C_{trough} (즉, C4D1 투여 전) 수치는 6차 주기 AUC, C_{max} 및 C_{trough} (C6D21) 수치의 92%, 99% 및 82%였고, 이는 6차 치료 주기까지 신청된 투여 용법에 대한 최대 acMMAE 노출이었다. 따라서, 6차 주기 acMMAE AUC, C_{max} 및 C_{trough} 수치는 이 모델을 이용하여 추정된 항정상태 AUC, C_{max}, 및 C_{trough} 수치 (CL_{NS}가 CL_{INF}에 근접한 시점인 Q3W로 반복 투여한 후 가설 상의 30차 주기 동안의 노출에 대하여 시뮬레이션된 수치로 표시)의 90%, 99% 및 80%이다.
  - 미접합 MMAE PK 특성
    - 통합 acMMAE-MMAE PopPK 모델이 미접합 MMAE의 PK를 잘 설명했다. 미접합 MMAE는 형성 속도가 제한적인 역학을 나타냈다. 미접합 MMAE 노출은 pola 반복 투여 후 감소했으며, 이는 시간 경과에 따른 acMMAE로부터 미접합 MMAE의 상대적 형성 분율 (FRAC) 감소에 의해 경험적으로 적합했다.

· 미접합 MMAE AUC 및 C_{max}는 시간이 지남에 따라 감소했으며, 이는 시간 경과에 따른 acMMAE 청소율 감소 및 acMMAE로부터 MMAE의 상대적 형성 분율 (FRAC) 감소 때문일 가능성이 있다. 6차 주기까지 1.8 mg/kg Q3W 용량을 투여한 경우 각 주기의 노출에 대한 PopPK 시뮬레이션에 근거할 때, AUC 및 C_{max} 수치는 1차 주기에 가장 높았고, 이후에는 감소했다. 3차 주기에서 미접합 MMAE AUC 및 C_{max}는 1차 주기 수치의 약 66% 및 55%이고, 6차 주기 수치는 1차 주기 수치의 약 64% 및 51%이다. C_{trough} 수치는 낮다 (<0.5 ng/mL).

- 1.8 mg/kg Q3W 투여 후, 체중, 연령, 성별, 인종 (아시아인 대 비-아시아인), 지역 (아시아 국가/지역 대 비-아시아 국가/지역), 신 기능장애 (경증 또는 중등증 장애), 경증 간장애 및 질환 특성 (거대 질환, 앤 아버[Ann Arbor] 병기, 동부 종양학 협력 그룹 수행 상태 [ECOG PS], 국제 예후 지수 [IPI] 점수, DLBCL 하위군, 면역조직화학[IHC]에 의한 이중 발현 림프종 [DEL], 젖산 탈수소 효소 [LDH])는 사후(post hoc) 추정 acMMAE 및 미접합 MMAE 노출에 대한 임상적으로 관련있는 차이와 연관이 없었다. POLARIX에서 관찰된 유효성 및 안전성을 포함하는 전체적인 자료에 근거할 때, PopPK 분석에서 평가된 이러한 공변량에 따른 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지는 않았지만, 중등증 간장애 환자는 정상 간 기능 환자와 비슷한 acMMAE 노출을 나타냈으나, 미접합 MMAE 노출은 중간 정도로 더 높았다 (AUC의 경우 46%, C_{max}의 경우 35% 더 높음). 중등증 간장애 환자에서 미접합 MMAE의 노출이 이 정도로 더 높은 것은 노출-안전성 분석 결과에 근거할 때 안전성에 임상적으로 관련있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

· 체중

› POLARIX PopPK 분석 데이터세트에는 체중 중앙값이 74.4 kg (범위: 38.4 ~ 228 kg)인 429명의 환자에서 얻은 자료가 포함되었다. 체중이 100 kg 이상인 환자와 그보다 적은 환자 간에 6차 주기에서의 노출을 비교하였다. 예상한 대로, 체중이 더 높은 환자가 체중 기반 투여로 인해 더 높은 노출을 나타냈다. 체중이 더 높은 환자에서의 acMMAE 노출(AUC 및 C_{max})은 체중이 더 낮은 환자에서의 노출보다 약간 더 높다 (AUC의 경우 14%, Cmax의 경우 18% 더 높음). 미접합 MMAE 노출은 체중이 더 높은 환자에서 더 높다(AUC의 경우 54%, C_{max}의 경우 48%). 이러한 정도의 차이는 노출-안전성 분석에 근거할 때 안전성에 임상적으로 관련있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

· 간장애

› 정상 간 기능 환자, 경증 간장애, 및 중등증 간장애 환자 간의 6차 주기에서의 노출을 비교하였다. 경증 간장애 환자에서의 acMMAE 노출 (AUC 및 C_{max})은 간 기능이 정상인 환자에 대한 노출과 거의 같은 반면 (AUC의 경우 동등하고, C_{max}의 경우 1.5% 더 낮음); 미접합 MMAE 노출은 약간 더 높다 (AUC의 경우 11%, C_{max}의 경우 11% 더 높음). 중등증 간장애 환자에서의 acMMAE 노출 (AUC 및 C_{max})은 간 기능이 정상인 환자에 대한 노출과 비슷한 반면 (AUC의 경우 3.0% 더 높고, C_{max}의 경우 4.4% 더 낮음); 미접합 MMAE 노출은 더 높다 (AUC의 경우 46%, C_{max}의 경우 35% 더 높음). 중등증 간장애 환자에서 미접합 MMAE의 노출이 이 정도로 더 높은 것은 노출-안전성 결과에 근거할 때 안전성에 임상적으로 관련있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

· 면역원성

› POLARIX PopPK 분석 데이터세트 중 1.4% (6/429)의 환자에서만 ADA가 검출되었다. ADA 양성 환자에서의 acMMAE 노출 (AUC 및 C_{max})은 ADA 음성 환자에 대한 노출과 비슷한 반면 (AUC의 경우 3% 더 높고, C_{max}의 경우 8.6% 더 낮음), 미접합 MMAE 노출은 더 낮다 (AUC의 경우 30.4% 더 낮고, C_{max}의 경우 30.7% 더 낮음). 면역원성 발생률은 낮았으며, pola PK에 대하여 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

• 노출-반응 분석 (보고서 1111193)

- ER 분석에는 POLARIX의 A군 (pola+R-CHP)에서 pola와 R-CHP를 병용 투여받은, 이전에 치료를 받지 않은 DLBCL 환자 429명만이 포함되었다. 노출-안전성 분석을 위해, POLARIX 시험의 A군에서 관찰된 acMMAE 또는 미접합 MMAE 노출 (AUC, C_{max})과 임상적으로 관련있는 이상반응 발생률의 상관관계 및 용량 강도 관련 측정치를 탐색했다. 노출-유효성 분석을 위해, POLARIX 시험의 A군에서 관찰된 acMMAE 노출 (AUC)과 주요 유효성 결과변수 간의 상관관계 분석이 수행되었다.
- 노출-안전성 분석
  · 더 높은 acMMAE 노출 (AUC 및 C_{max})은 ≥2등급 말초 신경병증, ≥3등급 빈혈 (AUC만 해당) 및 ≥3등급 혈소판 감소증의 발생률이 더 높은 것과 유의한 상관관계가 있었다 ($p < 0.05$).
  · 더 높은 미접합 MMAE 노출 (AUC, C_{max})은 ≥3등급 호중구 감소증, ≥3등급 감염 및 기생충 감염, ≥3등급 빈혈, ≥3등급 혈소판 감소증, 및 ≥3등급 열성 호중구 감소증의 발생률이 더 높은 것과 유의한 상관관계가 있었다 ($p < 0.05$).
  · acMMAE 및 미접합 MMAE 노출 (AUC, C_{max})은 AE로 인한 용량 조절 확률 및 AE로 인한 최초 용량 조절 시까지의 시간과 유의한 상관관계가 없었다.
  · acMMAE/미접합 MMAE 노출 (AUC, C_{max}) 증가와 pola, 리툭시맙, 독소루비신, 및 사이클로포스파미드의 용량 강도 감소 간에 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다 ($p < 0.05$). 그러나, acMMAE 및 미접합 MMAE 노출의 각 삼분위에 걸쳐 용량 강도 (평균, 중앙값, 및 기하 평균 >96%)가 전체적으로 높은 것을 고려할 때, 노출과 용량 강도 간의 이러한 통계학적으로 유의한 연관성은 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지 않았다.
  · 평가된 다른 모든 안전성 결과변수에 대하여, acMMAE 또는 미접합 MMAE 노출과 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

Table 15 Summary of the Results for Exposure-Safety Analysis: Base Models

Adverse Event	Analysis Type	N	N (%) with Event	p-value			
				acMMAE		unconjugated MMAE	
				AUC	C_{max}	AUC	C_{max}
Grade ≥3 Neutropenia	Logistic regression	429	179 (41.7%)	0.450	0.636	0.001	0.004
Grade ≥3 Febrile Neutropenia		429	58 (13.5%)	0.188	0.504	<0.0005	0.001
Grade ≥2 Peripheral Neuropathy		429	60 (14%)	0.042	0.003	0.525	0.827
Grade ≥3 Infections and Infestations		429	65 (15.2%)	0.099	0.089	<0.0005	<0.0005
Grade ≥3 Anemia		429	52 (12.1%)	0.028	0.060	<0.0005	<0.0005
Grade ≥3 Thrombocytopenia		429	22 (5.1%)	0.011	0.020	<0.0005	<0.0005
Dose Modification due to AE		429	34 (7.9%)	0.199	0.394	0.866	0.757
Time to the First Dose Modification due to AE	Cox proportional hazard (Cox PH) model	429	34 (7.9%)	0.164	0.341	0.797	0.689
Pola Dose intensity	Linear regression	429	-	0.166	0.050	<0.0005	<0.0005
Rituximab Dose intensity		429	-	0.007	0.001	<0.0005	<0.0005
Doxorubicin Dose intensity		429	-	0.035	0.006	0.001	0.001
Cyclophosphamide Dose intensity		429	-	0.029	0.003	<0.0005	<0.0005
Prednisone Dose intensity		429	-	0.563	0.623	0.390	0.341

ac=antibody conjugated; AE=adverse event; AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; MMAE=monomethyl auristatin E.
Shaded cell indicates p-value <0.05.
Note: For all significant correlations ($p < 0.05$), a positive correlation between exposure and the indicated safety endpoint was observed, except for dose intensity of pola, rituximab, doxorubicin and cyclophosphamide which was negatively correlated.
The p-values presented in all the models were nominal and not adjusted for multiplicity
Source: E-R Report 1111193, Table 34.

- 노출-유효성 분석
  · 콕스 비례 위험(CPH) 모델 분석은 acMMAE AUC와 PFS 또는 EFS_{eff} 간에 노출이 높을수록 PFS 및 EFS_{eff}가 길어지는 유의한 상관관계 (콕스 회귀에 의한 p=0.01)를 시사했다.

· 콕스 분석은 acMMAE AUC와 중간 OS 간에 유의한 상관관계가 없음을 시사했다.
· 로지스틱 회귀모델 분석에서 CREOT(치료 종료 시 완전반응) 달성 확률은 acMMAE 노출 (AUC)과 상관관계가 없었다.

Table 16 Summary of the Results for Exposure-Efficacy Analysis: Base Models

Endpoint	Analysis Type	N Evaluable	N (%) with Event	p-value
PFS	Cox PH model	429	105 (24.5%)	0.011
EFS_{eff}		429	110 (25.6%)	0.010
OS		429	51 (11.9%)	0.117
CREOT	Logistic regression	429	339 (79%)	0.149

CREOT= complete response at the end of treatment; EFS_{eff}= event-free survival for efficacy reasons; OS= overall survival; PFS= progression-free survival.
The p-values presented in all the models were nominal and not adjusted for multiple multiplicity
Shaded cells show analyses with p-value ≤ 0.05
Source: E-R Report 1111193, Table 35.

• 면역원성
- POLLARIX 면역원성 결과
· 모든 환자에 대하여, 베이스라인 ADA 유병률은 2.4%였다 (ADA 평가 가능환자 849명 중 20명). 베이스라인 후, pola로 치료받은 ADA 평가 가능 환자 427명 중 6명 (1.4%)에서 ADA가 검출되었다. 6명의 ADA-양성 환자 모두가 치료-유도 반응을 나타냈다. 치료-유도 ADA가 발생한 6명의 환자는 일과성이 아닌 지속적인 반응을 나타냈다. 베이스라인에서 ADA 양성으로 검사되었던 pola+R-CHP 치료군 환자 8명은 치료에 의해 영향을 받지 않았다.
· 양성 항체 반응이 주로 ADC의 항체 또는 링커-약물 부분에 대한 것인지를 결정하기 위해 미접합 인간화 항-CD79b 항체 (폴라투주맙 항체)를 이용하는 경쟁적 결합에 의해 추가적으로 특성이 분석되었다. 경쟁적 결합을 이용한 이러한 ADA에 대한 특성 분석은 6명의 ADA-양성 환자 모두가 항체 반응이 주로 링커, 약물, 또는 새로운(neo)-항원결정인자에 대한 것임을 가리켰다.
· ADA 스크리닝 분석 및 확증적 분석은 약물 간섭을 견딜 수 있도록 최적화되었으며 pola 50 μg/mL 존재 시 양성 대조 검체 100 ng/mL를 검출할 수 있었다. 각 ADA 검체에 대하여 Pola 총 항체 농도가 결정되었다. pola 총 항체에 대하여 측정된 총 1125개 ADA 검체 중, 1124개 검체에서 수치가 50 μg/mL 미만이었다. pola 총 항체 농도는 <0.05 μg/mL ~ 77.6 μg/mL 범위였고 농도 중앙값은 1.3 μg/mL 였다. 따라서, 위-음성 ADA 결과가 발생할 가능성은 낮다.
· ADA 양성으로 확인된 검체는 중화 활성에 대하여 추가적으로 분석되었다. 베이스라인 또는 베이스라인 후 ADA 양성 검체 중 NAb 양성으로 확인된 것은 없었다. NAb 분석은 약물의 간섭을 견디도록 최적화되었으며 pola 14.6 μg/mL 존재 시 1000 ng/mL의 대리 양성 물질을 검출할 수 있었다. 치료받은 환자에서 채취된 ADA 양성으로 확인된 모든 검체에서 pola 총 항체 농도는 14.6 μg/mL 미만이었다. 따라서, 치료-유도 ADA가 발생한 6명의 환자 모두가 NAb 음성이었다.
· pola에 대한 ADA 발생은 ADA 발생에도 불구하고 진행 중인 질병 완화 및 지속적인 질병 완화의 유효성에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다. 6명의 환자 중 4명에서 4차 주기 동안 ADA가 검출되었다. 이러한 환자들 중, 2명은 치료 종료 시 완전한 대사적 반응 (CMR; complete metabolic response)을 나타냈고 현재 추적관찰 중이다. 한 명은 치료 종료 시 부분적인 대사적 반응(PMR; partial metabolic response)을 나타냈고 현재 추적관찰 중이며, 한 명은 치료 종료 시 PD를 나타냈다. 6명의 환자 중 한 명이 3개월 추적관찰 방문에서 ADA가 검출되었다. 이 환자는 치료 종료 시

CMR을 나타냈고, 24개월 추적관찰 방문 시 CR을 나타냈으며, 지속적으로 추적관찰될 예정이다. 6명의 환자 중 한 명이 치료 완료 방문에서만 검출 가능한 ADA를 나타냈으며 이 환자는 치료 종료 시 PD를 나타냈다. ADA의 존재는 pola 노출 또는 유효성에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다. 안전성 측면에서, 현행 자료에 근거할 때, ADA 양성과 보고된 이상반응 간에 확인 가능한 관련성은 없다.

· ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 간에 acMMAE, 총 항체 및 미접합 MMAE에 대한 pola PK 노출 면에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 6명의 ADA 양성 환자에 대하여 acMMAE, 총 항체 및 미접합 MMAE에 대한 개별 pola PK 노출은 ADA 음성 환자의 범위 이내였다. 제한된 수의 ADA 양성 환자 (n=6)와 관찰된 PK 농도에 근거할 때, pola에 대한 ADA 발생은 PK에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다.

- GO29044 면역원성 결과

· pola로 치료받은 환자들에 대하여, 베이스라인 또는 베이스라인-후 시점들에서 ADA 반응이 관찰되지 않았다.

- pola에 대하여 관찰된 전체적인 ADA 발생률은 POLARIX 및 시험 GO29044에서 낮았다. pola 작용 기전이 B-세포를 표적으로 하여 사멸시키는 것이고, 이는 B-세포가 ADA를 분비하는 혈장 세포로 발달되는 능력에 영향을 미치므로, ADA 발생률이 낮은 것은 합당하다. 또한, 리툭시맙이 작용 기전에 근거하여 B-세포를 고갈시키므로 리툭시맙을 병용 투여받는 환자 역시 ADA 발생률이 낮을 것으로 예상되었다. 관찰된 pola 혈청 농도는 ADA 분석에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않았으며, 따라서, 위-음성 ADA 반응이 나타날 가능성은 낮았다. 따라서, 면역원성이 pola의 유익성/위해성 프로파일에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 1b/2상(GO29044) 1건, 3상(GO39942[POLARIX]) 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
3상	GO39942 (POLARIX)	3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조시험	이전에 치료받은 적이 없는 CD20 양성 DLBCL 총 879명 A군 440명 B군 439명	A군 Pola 1.8mg/kg + R-CHP + 빈크스타틴 위약 q21d x 6 cycles 이후 리툭시맙 B군 R-CHOP + pola 위약 q21d x 6 cycles 이후 리툭시맙	일차 INV-PFS 이차 INV-EFS$_{eff}$ BICR-CR OS	**INV-PFS** pola+R-CHP에서 대조군(R-CHOP)에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 INV-PFS 연장을 입증(층화 HR: 0.73 [95% CI: 0.57, 0.95]; 양측 로그 순위 p-값=0.0177, 양측 α =0.05) **INV-EFS$_{eff}$** EFS$_{eff}$ 사건 위험은 pola+R-CHP 군에서 R-CHOP 군에 비해 25%까지 통계적으

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
				2개군 모두에서 제7주기 및 제8주기에 단독요법으로 리툭시맙 375mg/m^2		로 유의한 감소 입증(층화 HR: 0.75 [95% CI: 0.58, 0.96], 양측 p-값 = 0.0244, 양측 α=0.05). **BICR-CR** 통계적으로 유의하지 않았지만, pola+R-CHP(78.0%[95%CI: 73.79, 81.74]) 치료가 R-CHOP(74.0%[95% CI: 69.66, 78.07]) 치료에 비해 수적으로 우월(치료 차이: 3.92[95% CI: -1.89, 9.70], 양측 p-값=0.1557, 양측 α = 0.01) **OS** 미성숙하였고, 통계적 유의성에 대하여 사전에 명시된 임계값을 충족하지 않았음(층화 HR: 0.94[95% CI: 0.65, 1.37]; 양측 로그 순위 p-값 = 0.7524, 양측 α 경계 = 0.002)
1b/2	GO29044	다기관, 공개, 단일군	단계적 용량 증량: 새로 진단되거나 R/R B-NHL (1차 이하의 이전 전신 요법) 확대: IPI가 2~5이며 이전에 치료를 받지 않은 DLBCL 총 75명 Pola + R-CHP 50명 단계적 용량 증량 10명 용량 확대 40명 Pola + G-CHP 25명 단계적 용량	단계적 용량 증량: pola 1.0~1.8mg/kg + R-CHP q21d x 6~8 cycles pola 1.4~1.8mg/kg + G-CHP q21d x 6~8 cycles 확대: pola 1.8mg/kg + R-CHP q21d x 6~8 cycles pola 1.8mg/kg + G-CHP q21d x 6~8 cycles	<u>유효성</u> CR 발생률 PFS DOR EFS OS	Pola+R-CHP CR 발생률 78.0% (95% CI: 66.22, 87.14) PFS, DOR, OS 중앙값 도달하지 않음 Pola+G-CHP CR 발생률 80.0% (95% CI: 62.46, 91.77) PFS, DOR, OS 중앙값 도달하지 않음

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
			증량 8명 용량 확대 17명			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **시험명 : GO39942시험(POLARIX) - 이전에 치료받은 적이 없는 미만성 대형 B세포 림프종 환자에서 리툭시맙 + CHP(R-CHP)와 병용하는 폴라투주맙 베도틴 대 리툭시맙 + CHOP(R-CHOP)의 유효성 및 안전성을 비교하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험**
- 시험기간
  - 첫 번째 환자 등록 : 2017.11.15
  - 자료마감(CCOD) : 2021.06.28
- 시험목적 및 평가변수

일차 유효성 목적	**평가변수**
PFS(무진행 생존)와 관련하여 R-CHOP 대비 폴라투주맙 베도틴+R-CHOP의 유효성 평가	●악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준(Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma)을 사용하여 시험자가 평가하는 무작위배정부터 질병 진행이나 재발의 첫 번째 발생까지의 시간 또는 원인을 불문한 사망까지의 시간 중 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의되는 PFS
이차 유효성 목적	**평가변수**
이차 유효성 평가변수와 관련하여 R-CHOP 대비 폴라투주맙 베도틴+R-CHO의 유효성 평가	●계층적 시험절차에 포함된 주요 이차 유효성 평가변수 - 시험자에 의해 결정되는 EFS_{eff} - 맹검 상태의 독립적 중앙 검토(BICR)에 의해 결정되는 FDG-PET에 의한 치료 종료 시점의 CR 비율 - OS(전체 생존기간) ●다중성 검정을 위해 보정되지 않는 이차 평가변수 - 시험자에 의해 결정되는 FDG-PET에 의한 치료 종료 시점의 CR 비율 - 시험자에 의해 결정되는 PFS24 - DFS (무질병 생존) - DOR (반응 지속 기간) - EFS^{all}(무사건 생존 모든 원인) - PRO (환자 보고 결과) 평가변수 · EORTC QLQ-C30 신체기능과 피로 및 FACT-Lym LymS에서 악화까지의 시간

	· EORTC QLQ-C30 신체기능과 피로 및 FACT-Lym LymS에서 의미있는 개선을 달성하는 환자의 비율 · EORTC QLQ-C30 치료 관련 증상 비율 및 FACT/GOG-NTX 말초 신경병증 비율

• 대상질환 및 피험자수

- 주요 선정기준

· 이전에 치료받은 적이 없는 CD20 양성 DLBCL 환자로, 2016 WHO 림프종 분류에 따른 다음의 진단 중 하나에 포함됨:

- 배중심 B세포 아형, 활성화된 B세포 아형을 포함하는, 달리 분류되지 않는(NOS) DLBCL
- T세포/조직구 과다 대형 B세포 림프종
- 엡스타인-바 바이러스-양성 DLBCL, NOS
- ALK-양성 대형 B세포 림프종
- HHV8-양성 DLBCL, NOS
- *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6* 재배열이 동반된 고도 B세포 림프종(이중유전자 이상 또는 삼중유전자이상 림프종)
- 고도 B세포 림프종, NOS

· IPI 점수 2-5

· 18-80세

· ECOG 수행능력 상태 0, 1, 또는 2

· 기대 수명 ≥12개월

· 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 MRI로 측정된 최장 직경 >1.5 cm으로 정의되는, 양직경으로 측정 가능한 병변이 1개 이상

· 좌심실 박출률(LVEF) ≥ 50%

· 다음과 같이 정의되는 적절한 혈액학적 기능:

- 첫 번째 치료 전 14일 동안 농축 적혈구(RBC) 수혈 없이 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL
- ANC ≥ 1,000/μL
- 혈소판 수≥ 75,000/μL

- 주요 제외 기준

· 임상 검사 상 현재 >1등급의 말초 신경병증 또는 샤르코-마리-투스 병의 탈수초형

· 무통성 림프종 과거력

· 다음의 현재 진단: 소포성 림프종 3B 등급; DLBCL과 고전적 호지킨 림프종(그레이 존 림프종)의 중간 특성으로, 분류할 수 없는 B세포 림프종; 원발성 종격(흉선) 대형 B세포 림프종; 버킷 림프종; CNS 림프종(원발성 또는 속발성 침범), 원발성 삼출성 DLBCL, 및 원발성 피부 DLBCL

· 유의한 심혈관 질환(예, 뉴욕심장협회 Class Ⅲ 또는 Ⅳ 심장 질환, 지난 6개월 이내의 심근경색, 불안정한 부정맥, 또는 불안정 협심증) 또는 폐 질환(폐쇄성 폐 질환 및 기관지경련 과거력 포함)

· 진단을 위한 것이 아닌, 최근 대수술(1주기 시작 전 4주 이내)

· 시험자 의견상 임상적으로 유의한 ECG 이상의 과거력 또는 존재로, 완전 좌각차단, 2도 또는 3도 심장 차단, 또는 이전 심근경색의 증거가 포함됨.

· 시험 등록 시 알려진 활동성 세균, 바이러스, 진균, 마이코박테리아, 기생충, 또는 기타 감염(손발톱바닥의 진균 감염 제외) 또는 1주기 시작 전 2주 이내에 유의한 감염.

· 활동성 바이러스 또는 기타 간염을 포함한, 임상적으로 유의한 간 질환, 현재의 알코올 남용, 또는

경화.

· 다음의 실험실 값 이상 중 하나(이러한 이상이 기저 림프종으로 인한 경우 제외):

- 치료적 항응고인자 없이 INR 또는 PT >1.5x정상 상한(ULN)
- 루푸스 항응고인자 없이 PTT 또는 aPTT >1.5xULN
- 혈청 AST 및 ALT ≥2.5xULN
- 총 빌리루빈 ≥1.5xULN

문서화된 길버트 질환이 있는 환자들은 총 빌리루빈 ≤3.0xULN인 경우 등록될 수 있다.

- 혈청 크레아티닌 청소율 <40 mL/min

· 만성 B형 간염(양성 B형 간염 표면 항원[HBsAg] 혈청학으로 정의됨) 검사 결과 양성

· 잠재성 또는 이전 B형 간염(전체 B형 간염 핵심 항체 양성 및 HBsAg 음성으로 정의됨)이 있는 환자는 스크리닝 시점에 B형 간염 바이러스(HBV) DNA를 검출할 수 없는 경우 포함될 수 있다. 이러한 환자는 반드시 매달 DNA 검사를 받고 필요한 경우 적절한 항바이러스 요법을 받을 의지가 있어야 한다.

· C형 간염 검사(C형 간염 바이러스[HCV] 항체 혈청학 검사) 결과 양성

· HCV 항체가 양성인 환자들은 HCV RNA에 대한 중합효소 연쇄반응(PCR)이 음성인 경우에만 적합하다.

· 알려진 HIV 혈청양성 상태의 과거력

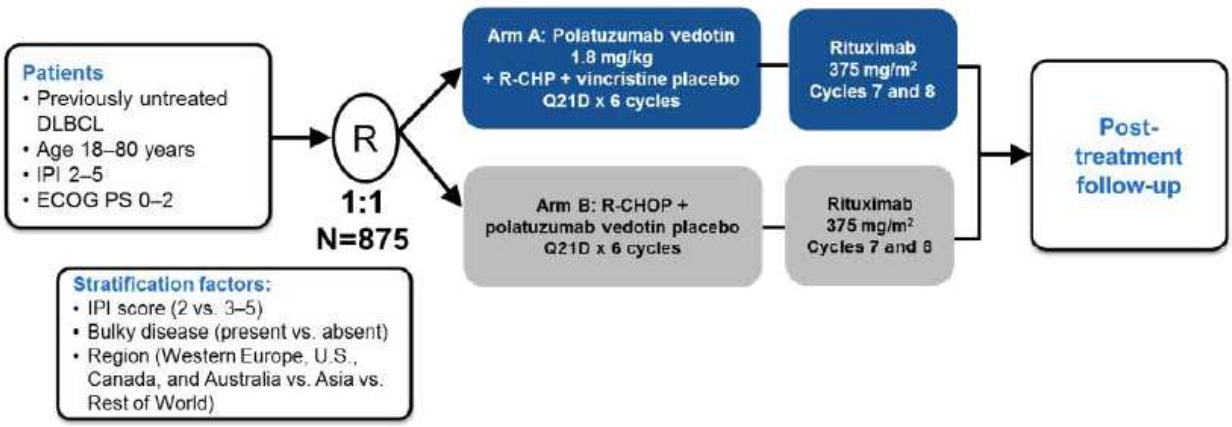
- 피험자 수

· 계획 : 875명

· 등록(ITT) : 879명 (pola-R-CHP 440명, R-CHOP 439명)

· 안전성 평가 집단 : 873명

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 환자들은 1:1 비율로 무작위 배정되어 pola+R-CHP 또는 R-CHOP 중 하나를 투여받았다.
- 층화

· IPI 점수 : IPI 2 vs. IPI 3-5

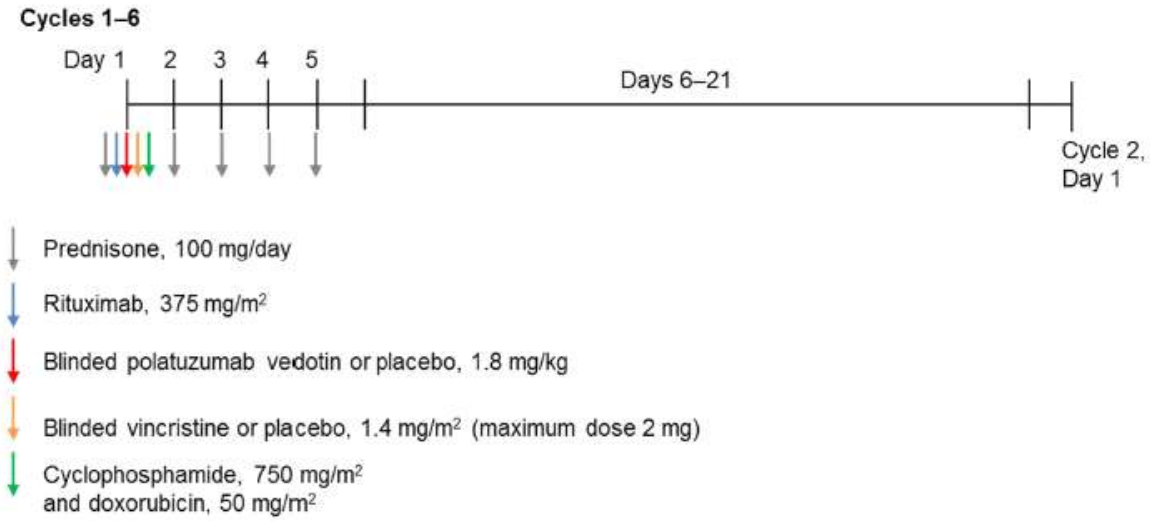
· 거대 종양(bulky disease) : ≥7.5 cm 병변 1개가 있음 vs. 없음

· 지리학적 지역 : 서유럽, U.S., 캐나다, 및 호주 vs. 아시아 vs. 기타 국가[나머지 국가])

- 환자와 시험자는 모두 배정된 활성 미세소관 억제제(즉, pola 또는 빈크리스틴) 및 위약 대조에 눈가림되었다.
- 투여방법

· **pola+R-CHP(A군; 시험군)** : 6주기 동안 매21일 주기로 제1일에 각각 투여되는 폴라투주맙 베도틴 1.8 mg/kg IV, 빈크리스틴 IV에 대한 위약, 리툭시맙 375 mg/m^2 IV, 사이클로포스파미드 750 mg/m2 IV, 및 독소루비신 50 mg/m^2 IV 그리고 제1-5일에 경구로(PO) 투여되는 프레드니손 100 mg/day. 리툭시맙 375 mg/m^2 IV는 7 및 8주기에 단독요법으로 투여되었다.

· **R-CHOP(B군; 대조군)** : 6주기 동안 매21일 주기로 제1일에 각각 투여되는 폴라투주맙 베도틴에 대한 위약, 리툭시맙 375 mg/m^2 IV, 사이클로포스파미드 750 mg/m^2 IV, 독소루비신 50 mg/m^2 IV, 및 빈크리스틴 1.4 mg/m^2 IV(최대 2 mg/dose) 그리고 제1-5일에 PO 투여되는 프레드니손 100 mg/day. 리툭시맙 375 mg/m^2 IV는 7 및 8주기에 단독요법으로 투여되었다.



- 각 치료 주기에 리툭시맙과 눈가림된 pola/위약의 전처치 약물에는 항히스타민제와 경구 아세트아미노펜/파라세타몰 사용이 포함되었다. 호중구 감소증 예방을 위한 예방적 과립구 집락 자극인자(G-CSF)의 사용은 1-6주기 동안 시험의 모든 환자에게 필요했다.
- 실험 군으로의 교차는 허용되지 않았다. PD에 기인한 증상성 악화, 허용할 수 없는 독성, 임신, 임상시험 계획서에 명시되어있지 않은 항암 요법의 사용을 포함한 질병 진행(PD) 시, 또는 환자/시험자/의뢰자 결정에 따라 치료를 중단하여야 했다.
- 용량조정

· 폴라투주맙 베도틴 또는 빈크리스틴을 사용하는 어떤 치료군에 환자가 배정될지 환자와 시험자가 알 수 없으므로, 이런 약물(및 관련 위약)에 대한 투약 조정은 아래 표와 같이 동시에 이뤄진다. 시클로포스파미드 또는 독소루비신은 각기 감소할 수 있다. 즉 하나 또는 두 약물은 시험자의 선호에 따라 25%－50%씩 감소시킬 수 있다.

표 5 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약 용량 감량 단계

용량 수준	맹검 폴라투주맙 베도틴 또는 위약[a]	맹검 빈크리스틴 또는 위약[a]
시작 용량	주기당 1.8 mg/kg	주기당 시작 용량의 100%
1 차 용량 감량	주기당 1.4 mg/kg	주기당 시작 용량의 75%
2 차 용량 감량	주기당 1.0 mg/kg	주기당 시작 용량의 50%
3 차 용량 감량	약물 중단	약물 중단

[a] 위약에는 활성 의약품이 함유되어 있지 않지만 시험이 맹검으로 진행되므로 위약 용량은 임상시험계획서 지침에 따라 변경된다.

표 6 시클로포스파미드 용량 감량 권장 단계

용량 수준	시클로포스파미드
시작 용량	주기 당 시작 용량의 100%
최초 용량 감량[a]	주기 당 시작 용량의 75%
최대 용량 감량[a]	주기 당 시작 용량의 50% 또는 약물 중단
후속 용량 감량	약물 중단

[a] 나열된 용량 감량 단계는 권고되는 용량 변화이다. 시험자는 임상적으로 필요한 경우 대체 수준의 용량 감량을 선택할 수 있다.

표 7 독소루비신 용량 감량 권장 단계

용량 수준	독소루비신
시작 용량	주기 당 시작 용량의 100%
최초 용량 감량[a]	주기 당 시작 용량의 75%
최대 용량 감량[a]	주기 당 시작 용량의 50% 또는 약물 중단
후속 용량 감량	약물 중단

[a] 나열된 용량 감량 단계는 권고되는 용량 변화이다. 시험자는 임상적으로 필요한 경우 대체 수준의 용량 감량을 선택할 수 있다.

· 시험 치료를 받고 있고 독성이 생기는 환자의 경우 아래 표의 지침에 따라 투여 중단 및 감량이 필요하다.

표 9 폴라투주맙 베도틴 및 **R-CHP** 또는 **R-CHOP** 투여 일시 중단, 감량, 중단투여 지연 또는 변경

사건	
감염, 열, 최초 지연이 있는 또는 없는 3 등급 또는 4 등급 호중구감소증[a]	• 최대 14 일 동안 모든 시험 치료를 지연한다. • 호중구감소증에 대한 G-CSF 등의 성장 인자는 허용된다(항목 4.4.1.5 에 따른 일차적 예방요법과 더불어). • ANC 가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≤7 일 뒤에 ≥1000/μL 으로 회복되면 모든 시험 치료의 전체 용량을 주입한다. • ANC 가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≥8 일 뒤에 ≥1000/μL 으로 회복되면 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 낮출 것을 고려한다(표 5, 표 6, 및 표 7 참조). • 이 경우 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약, 리툭시맙, 프레드니손 용량은 조정해서는 안된다.
감염 또는 열이 있거나 없는 재발성 3 등급 또는 4 등급 호중구감소증	• 최대 14 일 동안 모든 시험 치료를 지연한다. • 호중구감소증에 대한 G-CSF 등의 성장 인자는 허용된다(항목 4.4.1.5 에 따른 일차적 예방요법과 더불어). • ANC 가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≤7 일 뒤에 ≥1000/μL 으로 회복되면 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 현재 용량을 주입한다. • ANC 가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≥8 일 뒤에 ≥1000/μL ≤으로 회복되면 시클로포스파미드 및 독소루비신의 용량을 다음 용량 수준으로 낮출 것을 고려한다(표 6 및 표 7 참조). • 이 경우 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약, 리툭시맙, 프레드니손 용량은 조정하지 않는다. • 성장 인자 지원 및 후속 시클로포스파미드 및 독소루비신 투여 감소에도 불구하고 3 등급 또는 4 등급 호중구감소증이 계속되는 경우 발열이 없는 상태라면 환자는 의학 모니터 요원과의 협의에 따라 시험자의 판단에 따라 시험 치료를 계속 받을 수도 있다
3 또는 4 등급 혈소판감소증, 최초 삽화	• 최대 14 일 동안 모든 시험 치료 지연 • 혈소판 수가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≤7 일 뒤에 ≥75×10^9/L 로 회복되면 모든 시험약의 전체 용량을 주입한다. • 혈소판 수가 다음 주기의 예정된 날짜 후 ≥8 일 뒤에 ≥75×10^9/L 로 회복되면 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 낮출 것을 고려한다(표 6 및 표 7 참조). 다른 모든 시험약의 전체 용량/현재 용량을 투여할 수 있다. • 혈소판감소증의 주요 원인이 골수로의 림프종 침윤으로 생각되는 경우 시험자는 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신의 용량을 감량하지 못할 수 있다.

사건	투여 지연 또는 변경
재발성 3 또는 4 등급 혈소판감소증	• 환자에게 시클로포스파미드 및/또는 독소루비신 용량 감소 후 재발성 3-4 등급 혈소판감소증이 발현되면 시클로포스파미드 및 독소루비신의 용량을 다음 용량 수준으로 낮출 것을 고려한다(표 6 및 표 7 참조).
출혈성 방광염	• 환자는 시클로포스파미드 투여 전후 충분히 수분을 섭취해야 하며 소변을 자주 봐야 한다. • 육안적 혈뇨가 발현되면 방광염 해소 시까지 시클로포스파미드를 보류해야 한다. • 다음 주기에서는 시클로포스파미드에 대해 50%의 용량 감량을 고려할 수 있다. • 증상이 재발되지 않으면 시클로포스파미드를 초기 전체 용량으로 다시 증량하는 것이 권장된다.
2–4 등급 심부전 또는 3 또는 4 등급 LVSD	• 모든 시험 치료를 영구적으로 중단한다.
1.5 ~ 3.0 mg/dL 의 빌리루빈	• 고빌리루빈혈증이 간 손상과 무관한 경우 용량 감량은 피해야 한다(즉, 용혈 또는 길버트병). 이런 경우 용량 감량은 직접 빌리루빈 수치에 근거하여 고려해야 한다. • 독소루비신 용량을 기준선의 25% 이상 감량하고 폴라투주맙 베도틴/위약 및 빈크리스틴/위약을 다음 수준으로 감량해야 한다 (표 5 참조). 치료의 후속 과정에서 빌리루빈이 ≤1 mg/dL 로 회복되면 전체 용량을 투여할 수 있다. 인과관계를 평가한다.
빌리루빈 >3.0 mg/dL	• 고빌리루빈혈증이 간 손상과 무관한 경우 용량 지연은 피해야 한다(즉, 용혈 또는 길버트병). 이런 경우 용량 지연은 직접 빌리루빈 수치에 근거하여 고려해야 한다. • ≤1 등급으로 개선될 때까지 독소루비신, 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약을 보류한다. 인과관계를 평가한다. 리툭시맙, 시클로포스파미드, 프레드니손 투여는 계속할 수 있다.
1 등급 신경병증	• 1 등급 감각 또는 운동 말초 신경병증의 경우에는 시험 치료 변경이 권고되지 않는다.

사건	투여 지연 또는 변경
2 등급 감각 말초 신경병증	• AE 중증도가 다음 예정된 주기 때 변하지 않으면 권장량의 R-CHP 를 투여한다. 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약은 표 5 에 따라 용량 수준을 하나 낮춰야 한다. • AE 가 향후 주기에서 2 등급을 유지하면 추가 용량 감량은 표 5 에 따라 실시해야 한다. AE 가 다음 주기 시작 시까지 1 등급으로 개선되면 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약을 가장 최근의 용량으로 투여한다. • 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약 용량은 의학 모니터 요원과의 협의가 없는 경우 향후 주기에서 다시 증량해서는 안된다.
3 등급 감각 말초 신경병증 또는 2 등급 또는 3 등급 운동 말초 신경병증	• AE 중증도가 다음 주기 시작 시까지 변하지 않으면 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약을 보류하고 R-CHP 구성물을 권장 용량으로 투여한다. 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약의 보류 용량은 나중에 보충 투여하지 않는다. • AE 가 2 등급 이하 말초 감각 신경병증 및/또는 1 등급 이하 말초 운동 신경병증으로 개선되면 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약을 표 5 에 따른 감량된 용량으로 다시 시작할 수 있다.
4 등급 신경병증(말초 감각 또는 운동 신경병증 포함)	• 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약 치료를 영구적으로 중단한다. • 환자는 위험/이익에 근거하여 R-CHP 계속 여부를 평가받아야 한다.
3 또는 4 등급 변비 또는 장폐색	• 2 등급 이하로 개선될 때까지 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약을 보류해야 한다. 다른 모든 시험약은 시험자의 재량에 따라 계속하거나 지연할 수 있다. • 2 등급 이하로 개선된 후에는 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약 및 맹검 빈크리스틴/위약을 다음 용량 수준으로 감량하는 것(표 5)을 고려한다.
3 또는 4 등급 종양 용해 증후군	• 종양 용해 증후군이 완전 해소된 후에는 예방요법과 병행하여 다음 예정된 주입에서 전체/현재 용량으로 시험 치료제를 다시 투여할 수 있다.

사건	투여 지연 또는 변경
3 등급 IRR, 2 차 삽화	• 리툭시맙 또는 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약을 영구적으로 중단한다. • IRR 의 원인이 리툭시맙인 경우 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약 및 CHP 를 계속한다. • IRR 의 원인이 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약인 경우 리툭시맙, 맹검 빈크리스틴/위약 및 CHP 를 계속한다.
아나필락시스 또는 4 등급 IRR	• 리툭시맙 또는 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약을 영구적으로 중단한다. • 아나필락시스의 원인이 리툭시맙인 경우 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약 및 CHP 를 계속한다. • 아나필락시스의 원인이 맹검 폴라투주맙 베도틴/위약인 경우 리툭시맙, 맹검 빈크리스틴/위약 및 CHP 를 계속한다.
별도로 지정된 바가 없는 경우 2-4 등급 비혈액학적 독성(구역, 구토, 설사 제외)	• 최대 14 일 동안 모든 시험 치료의 지연을 고려한다. • 후속 재발: 독성의 특성에 따라 하나 이상의 시험약(맹검 폴라투주맙 베도틴/위약, 맹검 빈크리스틴/위약, 시클로포스파미드 또는 독소루비신)을 표 5, 표 6 및 표 7 의 설명대로 감량한다. 프레드니손 용량은 시험자의 선호에 따라 조정할 수 있다. • 2 차 및 후속 재발: 독성의 특성에 따라 그리고 사건을 임상적으로 관리할 수 없고 이 사건이 다음 예정된 주기 중 14 일 이내 해소되지 않는 경우 의심스런 시험약을 완전히 중지할 것을 고려한다.

- 종양 반응은 중간에(4주기 제15일과 5주기 제1일의 시작 사이에) 그리고 시험 치료 종료 시, 또는 환자가 조기에 중단한 경우 더 일찍 평가되었다. 치료를 완료/중단 후, 모든 환자는 2년간 3개월마다, 그리고 이후 60개월까지 6개월마다 병원 방문을 통해 추적 관찰되어야 했다. 이 추적관찰 기간에, 진단 목적의 조영 증강 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 양전자 방출 단층촬영-컴퓨터 단층촬영(PET-CT) 스캔을 치료 완료/조기 치료 종료 방문 후 약 2년까지 6개월마다 그리고 이후 다음 3년간 12개월마다(추적관찰 약 3, 4, 5년차) 획득되었다. 5년 이후 환자는, 시험 종료, 환자 동의 철회나 사망까지 약 6개월마다 생존 및 새로운 항림프종 요법(NALT)의 개시에 대해서만 추적되었다.

• **유효성 평가변수**

- PFS

· 일차 유효성 평가변수는 시험자 평가 PFS(INV-PFS)이며, 이는 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준(Cheson et al 2014)을 이용해 시험자가 평가한 무작위배정부터 첫 번째 진행 또는 재발 발생 또는 모든 원인으로 인한 사망(어느 것이든 먼저 발생한 사건 기준)까지의 시간으로 정의된다.

· PFS 사건(질병 진행, 재발, 사망)을 피하는 것이 모든 치료요법의 목표이지만, DLBCL에서 OS에 대한 대체 변수로도 일차 평가변수인 PFS를 평가하였다. DLBCL에 대한 화학면역요법을 평가하는 대규모 통합 분석에서 PFS는 OS를 대체하기 위한 사전 명시된 기준을 충족하였다(Shi et al 2018). 그에 따라, 투여 후 평가되는 PFS와 같은 초기 평가변수는 임상시험 수행 속도를 높일 수 있으며 잠재적으로 환자가 더 신속하게 효과적인 새로운 치료요법을 사용할 수 있다.

· 시험이 이중 눈가림 성격을 띠므로 시험자 평가는 PFS를 평가하는 데에 사용되는 방법이며, 시험자가 반응을 결정할 수 있도록 임상 및 방사선영상 소견을 통합할 수 있게 하는 동시에 종양 반응 평가의 잠재적 비뚤림을 최소화하는 역할을 한다. 이러한 방법은 임상 정보가 평가에 포괄적으로 통합될 수 없는 독립 검토 시설과는 대조적이다.

- EFS_{eff}

· 무사건 생존(EFSeff)은 주요 이차 유효성 평가변수 중 하나이다. 이 변수는 시험자에 의해 평가되었고 PFS 정의에 포함되지 않는 유효성을 반영하는 추가 시나리오를 구성한다. 구체적으로, 투여 완료 후 생검에서 발견된 DLBCL이 있다고 확인된 환자는 환자가 질병 진행을 경험하지 않았더라도 사건이 있다고 간주된다. 추가로, 유효성 이유로 인한 DLBCL 후속 치료 개시는 EFS 분석 내 사건으로 포함된다. 앞서 PFS에 서술된 동일한 이유로 인해 EFS는 HR로도 표현된다.

- CR

· 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준을 사용하여 독립 검토 시설(IRF)에서 평가되는 투여 종료 시 양전자 방출 단층촬영-컴퓨터 단층촬영(PET-CT)에 의한 CR 발생률도 주요 이차 평가변수로 포함되었다. IRF를 사용하면 판독자가 PET-CT를 판독할 때 표준화할 수 있고 변동성을 감소시킬 수 있다. IRF는 환자의 투여 배정과 시험자의 평가 둘 다에 눈가림을 유지하였다. 이전에 치료받지 않은 DLBCL에서 투여 종료 시 PET-CT에 의한 CR 발생률이 더 높을수록 더 긴 PFS, EFS, OS와 연관이 있었다(Barrington et al 2014; Kostakoglu et al 2021).

- OS

· DLBCL은 생명을 위협하는 질환이며 따라서 OS가 중요한 주요 이차 평가변수이다. 시험에서 통계적 검정력이 낮고 교란 요인 가능성이 있기 때문에 OS는 검정 계층의 마지막 평가변수로 배치된다.

· POLARIX 시험에 참여한 일부 환자는 질병 진행 후 임상시험 계획서에 명시되지 않은 후속 항-림프종 치료를 받을 것이며 임상시험 계획서가 후속 치료요법을 위한 표준 치료 알고리즘을 제공하지 않았다는 점을 고려하면, 후속 림프종 치료의 균형은 조절되지 않아 OS 분석에 혼동을 줄 수 있을 것이다. 추가 교란 요인에는 이전에 치료받지 않은 DLBCL 집단의 연령과 상태가 포함된다. DLBCL이 중앙값 연령인 65세에 나타나므로, 비림프종 관련 사망률은 이 시험에서 투여받은 치료와 관련이 없을 수도 있는 사망률을 나타낼 것으로 예상된다.

· 대부분의 질병 재발이 최초 치료요법 후 첫 24개월에 발생하기 때문에, 이 기간 동안 질병이 재발하거나 질병이 진행한 많은 환자는 후속 치료요법 중일 것으로 예상할 수 있다. 24개월 추적관찰 시(일차 PFS 및 중간 OS 분석) 사건이 없는 환자는 일반 인구집단과 유사한 생존 결과를 나타낼 것이다. 그러나 사건이 있는 환자는 다른 결과를 보여줄 수 있다. 36개월 이후에 사망은 일반 인구집단의 사건을 반영할 것으로 예상된다(즉, 비-DLBCL 원인으로 인한 사망). 이러한 임상적 이유

로 인해, 최종 OS 분석은 마지막 환자가 등록된 후 대략 36개월에 시행할 계획이다.

• 통계분석

- 계획된 표본 수

· POLARIX에 계획된 표본 수는 대략 875명이었다. 표본 크기는 다음 가정을 토대로 고려된다:

› R-CHP + 폴라투주맙 베도틴 대 R-CHOP에서 1:1의 무작위 배정 비율

› 글로벌 시험에서 계획된 등록은 약 23개월 내에 완료 예상

› 단측 로그 순위 검정

› 2.5% 유의수준에서 80% 검정력

› 질병 진행, 재발 또는 사망 위험의 31% 감소. 즉, R-CHOP 대비 R-CHP-폴라투주맙 베도틴의 PFS 위험비는 0.69이다.

› 대조군의 PFS는 구간적 지수분포를 따르며, 시간경과에 따른 위험률은 역사적 R-CHOP 데이터 사용하여 추정된다:

· 대조군에 대한 이러한 위험률 가정과 0.69의 위험비를 토대로, 3년 PFS율은 62% (R-CHOP를 투여받았던 IPI 2-5 환자를 대상으로 한 GOYA 시험에서 얻은 대조군의 3년 PFS 비율 약 62%) 에서 72%로 개선될 것으로 예상된다.

› 연간 탈락률 5%

· 이런 가정을 토대로, PFS 일차 분석을 위한 80% 검정력으로 PFS에서 HR 0.69 (62%~72%의 3년 PFS 발생률 증가와 동등)를 확인하는 데에 대략 228건의 시험자 평가 PFS 사건이 필요했다. 일차 PFS 분석 시 PFS HR의 최소 검출가능 차이(Minimal Detectable Difference, MDD)는 0.771 (즉, 질병 진행, 재발 또는 사망 위험의 22.9% 감소)이었다. 3년 PFS는 MDD 하에서 62%부터 70%까지 개선될 것으로 예상되었다. 일차 PFS 분석에 대한 임상 컷오프는 첫 환자 등록 후 38개월차로 예상된다.

- OS에 대한 표본 수

· 표본 수는 다음 가정을 토대로 고려된다.

› R-CHP + 폴라투주맙 베도틴 대 R-CHOP에서 1:1의 무작위 배정 비율

› 글로벌 시험에서 계획된 등록은 약 23개월 내에 완료 예상

› 단측 로그 순위 검정

› 사망 위험의 27% 감소. 즉, R-CHOP 대비 R-CHP-폴라투주맙 베도틴의 OS 위험비는 0.73이다.

› 대조군의 OS는 지수분포를 따르며, 위험률은 0.006923이다.

› 연간 탈락률 1.5%

· 이런 가정을 토대로, 중간 분석에는 약 134건, 최종 OS 분석에는 약 178건의 OS 사례가 관찰될 것이다. 최종 분석에서 OS에서 HR 0.73을 확인하기 위한 검정력은 52%이고, OS 위험비에 대한 최소 검출가능 차이(MDD)는 0.74이다.

- 분석 시점

· PFS 일차 분석은 대략 228건의 PFS 사건이 치료 의향(ITT) 집단에서 발생한 이후 그리고 마지막 환자가 글로벌 등록 단계 중 등록된 후 적어도 24개월이 지난 후(어느 것이든 더 나중 시점 기준)에 수행되었다.

PFS24(24개월 추적관찰 시 PFS)는 DLBCL에서 질병 관련 결과에 대한 확고한 평가변수인 것으로 보고되었는데(Maurer et al 2018), 이는 질병 진행/재발 대다수가 동일한 24개월 기한 내에 발생하기 때문이다.

· 최종 OS 분석은 마지막 환자 등록 후 약 36개월인 2022년 6월에 있을 예정이다. 정식 중간 분석은 PFS 일차 분석 시점에, PFS 유효성 경계를 교차하고 계층적 순서에서 OS보다 위에 있는 다른 이

차 평가변수가 해당하는 유의 수준을 통과할 때 수행될 것이다.

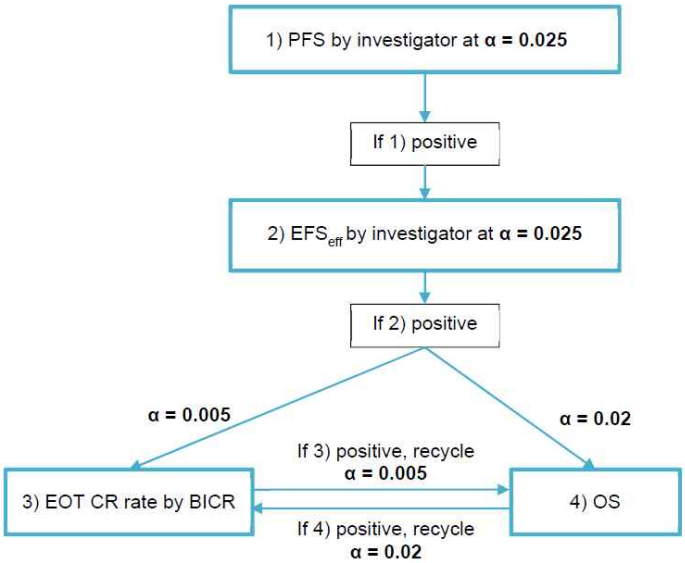
- 계층적 검증 절차

· 단측 0.025 유의 수준에서 전체 1종 오류율을 관리하기 위해, 가능한 알파 재활용을 포함한 다음의 계층적 검증 절차를 이용하여 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수의 다중 통계 검정을 조정하였다:

(1) 단측 0.025 수준에서 시험자에 의해 평가된 PFS를 검증한다.

(2) (1)이 유의한 경우, 단측 0.025 수준에서 시험자에 의한 EFS_{eff}를 검증한다.

(2)가 유의한 경우, 단측 0.025 알파를 BICR(알파 = 0.005) 및 OS(알파 = 0.02)에 따른 치료 종료(EOT) CR 비율로 분할한다. 해당 알파 수준에서 각각의 평가변수가 유의하면, 이후 해당 알파를 다른 평가변수에 대해 재활용하여 단측 0.025 수준에서 그러한 다른 평가변수를 다시 검증할 수 있다.



• 결과

- 환자 분포

· 총 879명의 이전에 치료받지 않은 DLBC환자가 R-CHOP(439명) 또는 pola+R-CHP(440명)에 무작위 배정되었다. CCOD 기준으로 764명(86.9%)이 투여를 완료하였다. 총 737명(83.8%)이 여전히 시험에 참여하고 있었고, 142명(16.2%)이 시험을 중단하였다. 환자가 시험을 중단하는 가장 빈번한 이유는 사망이었다(12.3%).

· CCOD 시점에, 생존 추적관찰 기간 중앙값(이는 환자가 얼마나 오래 시험에서 추적관찰되었는 나타냄)은 28.2개월(범위: 0~43개월)이었고 시험 투여군 간에 비슷하였다(pola+R-CHP 28.1개월 vs R-CHOP 28.2개월)

- 인구학적 정보

· 치료군은 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성에 관하여 전반적으로 균형을 잘 이루었다. 시험 집단 중, 53.8%는 남성이었고 46.2%는 여성이었다. 여기에는 주로 백인 민족(53.6%) 환자가 포함되었다. 시험 집단의 연령 중앙값은 65세였다(범위: 19-80세). 대다수의 환자들은 >60세(69.2%)였고, ECOG 수행능력 상태 0-1(83.9%), IPI 3-5점(62.0%), 진행성 Ann Arbor 병기 III-IV(88.7%) 및 진단 시 베이스라인 LDH > 1x ULN(65.4%)였다. 치료군은 중앙에서 수행된 베이스라인 생체표지자 평가(즉,

기원 세포[COO], 이중 발현 림프종[DEL], 이중/삼중유전자이상 림프종[DHL/THL])에 관하여 균형을 이루었다.

Table 6 Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

		R-CHOP (N= 439)	Pola+R-CHP (N=440)	Total (N= 879)
Age (years)	n	439	440	879
	Mean (SD)	63.01 (11.87)	63.11 (11.36)	63.06 (11.61)
	Median	66.00	65.00	65.00
	25%, 75%	59.00, 71.00	58.00, 71.00	58.00, 71.00
	Min - Max	19.0 – 80.0	19.0 - 80.0	19.0 - 80.0
	18-64	203 (46.2%)	209 (47.5%)	412 (46.9%)
	≥65	236 (53.8%)	231 (52.5%)	467 (53.1%)
	18-60	131 (29.8%)	140 (31.8%)	271 (30.8%)
	>60	308 (70.2%)	300 (68.2%)	608 (69.2%)
Sex	n	439	440	879
	Female	205 (46.7%)	201 (45.7%)	406 (46.2%)
	Male	234 (53.3%)	239 (54.3%)	473 (53.8%)
Race	n	439	440	879
	American Indian or Alaska Native	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
	Asian	84 (19.1%)	85 (19.3%)	169 (19.2%)
	Black or African America	8 (1.8%)	8 (1.8%)	16 (1.8%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7%)	0	3 (0.3%)
	White	236 (53.8%)	235 (53.4%)	471 (53.6%)
	Unknown	100 (22.8%)	105 (23.9%)	205 (23.3%)
	Other	6 (1.4%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)
Ethnicity	n	439	440	879
	Hispanic or Latino	30 (6.8%)	18 (4.1%)	48 (5.5%)
	Not Hispanic or Latino	306 (69.7%)	317 (72.0%)	623 (70.9%)
	Not Stated	49 (11.2%)	66 (15.0%)	115 (13.1%)
	Unknown	54 (12.3%)	39 (8.9%)	93 (10.6%)
Weight (kg) at Baseline	n	436	437	873
	Mean (SD)	76.12 (18.68)	75.92 (20.07)	76.02 (19.38)
	Median	75.0	74.4	74.5
	25%, 75%	63.0, 85.0	61.6, 87.0	62.5, 86.4
	Min, Max	39.8 – 191.1	38.4 – 227.9	38.4 – 227.9
Height (cm) at Baseline	n	436	438	874
	Mean (SD)	167.73 (10.34)	168.18 (10.16%)	167.95 (10.25)
	Median	168.0	167.8	168.0
	25%, 75%	160.0, 175.0	161.0, 175.0	160.0, 175.0
	Min, Max	141.3 – 200.0	144.3 – 200.0	141.3 – 200.0
ECOG Performance Status at Baseline	n	438	440	878
	0	173 (39.4%)	175 (39.8%)	348 (39.6%)
	1	190(43.3%)	199 (45.2%)	389 (44.3%)
	2	75 (17.1%)	66 (15.0%)	141 (16.0%)
Ann Arbor Stage	n	439	440	879
	I	9 (2.1%)	2 (0.5%)	11 (1.3%)
	II	43 (9.8%)	45 (10.2%)	88 (10.0%)
	III	108 (24.6%)	124 (28.2%)	232 (26.4%)
	IV	279 (63.6%)	269 (61.1%)	548 (62.3%)
Stratification - IPI Score (IxRS)	n	439	440	879
	IPI 2	167 (38.0%)	167 (38.0%)	334 (38.0%)
	IPI 3-5	272 (62.0%)	273 (62.0%)	545 (62.0%)
IPI at Screening (eCRF)	n	439	440	879
	1	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
	2	165 (37.6%)	164 (37.3%)	329 (37.4%)
	3	156 (35.5%)	174 (39.5%)	330 (37.5%)
	4	96 (21.9%)	76 (17.3%)	172 (19.6%)
	5	22 (5.0%)	25 (5.7%)	47 (5.3%)
Stratification - Bulky Disease (IxRS)	n	439	440	879
	Absent	247 (56.3%)	247 (56.1%)	494 (56.2%)
	Present	192 (43.7%)	193 (43.9%)	385 (43.8%)
Baseline Bulky Disease (eCRF)	n	439	440	879
	No	244 (55.6%)	247 (56.1%)	491 (55.9%)
	Yes	195 (44.4%)	193 (43.9%)	388 (44.1%)
Stratification - Geographic Region (IxRS)	n	439	440	879
	Asia	79 (18.0%)	81 (18.4%)	160 (18.2%)
	Rest of World	59 (13.4%)	57 (13.0%)	116 (13.2%)
	Western Europe/US/Canada/Australia	301 (68.6%)	302 (68.6%)	603 (68.6%)
Baseline LDH	n	438	437	875
	≤ 1xULN	154 (35.1%)	146 (33.2%)	300 (34.1%)
	> 1x ULN	284 (64.7%)	291 (66.1%)	575 (65.4%)
Bone Marrow Involvement at Diagnosis	n	432	429	861
	Indeterminate	11 (2.5%)	11 (2.5%)	22 (2.5%)
	Positive	72 (16.4%)	76 (17.3%)	148 (16.8%)
	Negative	349 (79.5%)	342 (77.7%)	691 (78.6%)
No. of Extranodal Sites	n	439	440	879
	0-1	226 (51.5%)	227 (51.6%)	453 (51.5%)
	≥ 2	213 (48.5%)	213 (48.4%)	426 (48.5%)
Time from Diagnosis to Study Dose (days)	n	437	436	873
	Mean (SD)	33.02 (35.74)	29.99 (21.46)	31.51 (29.51)
	Median	27.00	26.00	27.00
	25th-75th	19.00 - 41.00	16.00 - 37.50	17.00 - 39.00
	Min - Max	1.0 - 621.0	1.0 - 195.0	1.0 - 621.0
NHL Histologic Diagnosis (eCRF)	n	439	440	879
	DLBCL, NOS, ABC, GCB	367 (83.6%)	373 (84.8%)	740 (84.2%)
	HGBL, NOS, DHL/THL	50 (11.4%)	43 (9.8%)	93 (10.6%)
	Other Large B-cell	22 (5.0%)	24 (5.5%)	46 (5.2%)
COO (Central Review)	n	338	330	668
	ABC	119 (35.2%)	102 (30.9%)	221 (33.1%)
	GCB	168 (49.7%)	184 (55.8%)	352 (52.7%)
	Unclassified	51 (15.1%)	44 (13.3%)	95 (14.2%)
Double-Expressor Lymphoma by IHC (Central Review)	n	366	362	728
	DEL	151 (41.3%)	139 (38.4%)	290 (39.8%)
	NON DEL	215 (58.7%)	223 (61.6%)	438 (60.2%)
Double/Triple-Hit Lymphoma (Central Review)	n	334	331	665
	DH/TH+	19 (5.7%)	26 (7.9%)	45 (6.8%)
	DH/TH-	315 (94.3%)	305 (92.1%)	620 (93.2%)

COO = cell-of-origin; DEL = double-expressor lymphoma; DH =double-hit; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; IHC = immunohistochemistry; IPI = International Prognostic Index; IxRS = interactive voice or Web-based response system; LDH = Lactate dehydrogenase; NHL = non-hodgkins lymphoma; TH = triple-hit; SD = standard deviation

- **유효성 결과**

일차 분석은 241/879건(27%)의 PFS 사건이 발생한 후 시행되었다(pola+R-CHP 투여군에서 107건 vs. R-CHOP 투여군에서 134건). CCOD 시점에, PFS 추적관찰 기간 중앙값은 pola+R-CHP 투여군에서 24.7개월(범위: 0~34개월), R-CHOP 투여군에서 24.7개월(범위: 0~37개월)이었고 두 군 모두에서 시험 등록 후 최소 24개월이었다.

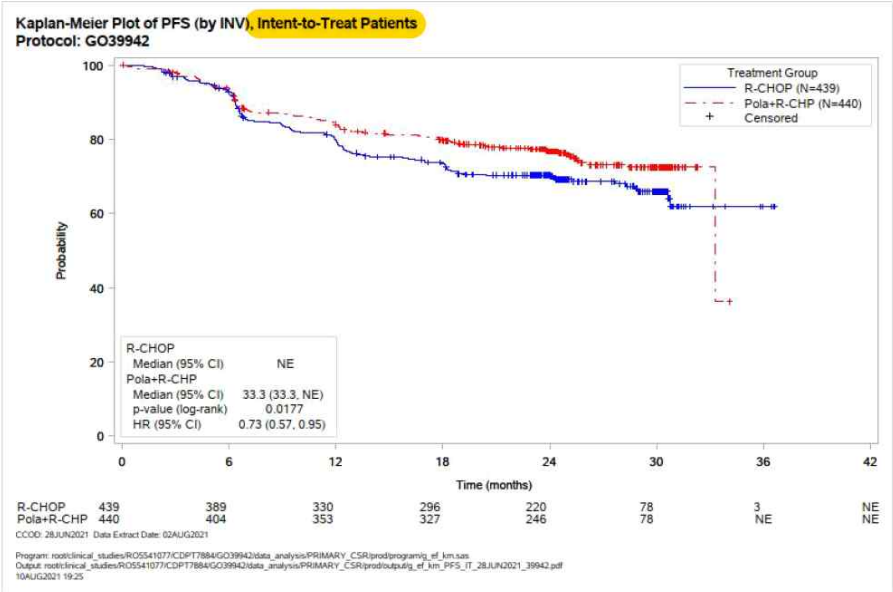
· **일차 유효성 평가변수 : 시험자 평가 무진행 생존(PFS)**

- 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자 중 pola+R-CHP에서 대조군(R-CHOP)에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 INV-PFS 연장을 입증하여 일차 평가변수를 충족하였다(층화 HR: 0.73 [95% CI: 0.57, 0.95]; 양측 로그 순위 p-값=0.0177, 양측 α=0.05). 비층화 분석 결과는 층화 분석 결과와 일치했다(HR: 0.76[95% CI: 0.59, 0.98]; 양측 p-값=0.0326).

Table 3 Results of the Primary Efficacy Endpoint for POLARIX Study (ITT Population)

	R-CHOP	Pola+R-CHP
INV-Assessed Progression-Free Survival (PFS)		
ITT population	439	440
Patients with event (%)	134 (30.5%)	107 (24.3%)
Stratified HR (95% CI)	0.73 (0.57, 0.95)	
p-value (log-rank)	0.0177	
Unstratified HR (95% CI)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-value (log-rank)	0.0326	
1-year (12 months) INV-PFS estimate		
Patients remaining at risk	330	353
Event free rate (%) (95% CI)	79.77 (75.92, 83.61)	83.91 (80.43, 87.39)
Difference in event free rate (95% CI)	4.14 (-1.05, 9.32)	
2-year (24 months) INV-PFS estimate		
Patients remaining at risk	220	246
Event free rate (%) (95% CI)	70.2 (65.8, 74.6%)	76.7 (72.7, 80.8%)
Difference in event free rate (95% CI)	6.50 (0.52, 12,49)	

- 두 군 모두 PFS 사건이 있는 환자는 1/3 미만으로, PFS 시간 중앙값은 어느 군에서도 도달하지 않았다. DLBCL에 대해 치료 시작 후 첫 24개월 이내에 대다수의 PFS 사건이 발생하는 패턴이 알려져 있으며 예상되기 때문에(Maurer et al, 2018), 2년 PFS 사건 비율은 치료 효과 측정으로써 PFS 중앙값보다 임상적으로 더 의미있는 것으로 고려된다.
- KM 곡선은 pola+R-CHP에 유리하게 무작위배정 후 약 6개월에 분리되기 시작했으며 이러한 분리는 추적관찰 동안 유지되었고 계속 넓어졌다. 약 6개월의 관찰에서 KM 곡선의 분리는 치료 완료 평가와 동시에 일어난다.
- PFS 사건 대부분은 두 군 모두 무작위배정 2년 이내에 발생했고, pola+R-CHP 군은 R-CHOP 군에 비해 1년(83.9%[95% CI: 80.43, 87.39] vs. 79.8%[95% CI: 75.92, 83.61]), 및 2년(76.7 %[95% CI: 72.65, 80.76] vs. 70.2 %[95% CI: 65.80, 74.61])에 생존 및 무진행 환자 비율이 더 높았다. PFS 무사건 비율에서 관찰된 치료 차이는 1년 시점(4.14[95% CI: -1.05, 9.32])부터 2년 시점(6.5[95% CI: 0.52,12.49])까지 증가했다.



· 시험자가 평가한 무진행 생존(PFS)에 대한 민감도 분석

- 모든 민감도 분석 결과는 ITT 집단에서 시험자가 평가한 PFS의 일차 분석 결과와 일치했으며, 모두 pola+R-CHP 치료에 유리했다.

› PFS에 대한 예정된 종양 평가 결측의 영향(구간 중도절단 방법):

○ 층화 HR: 0.75(95% CI: 0.58, 0.96).

› PFS에 대해 진행 전 또는 진행이 없는 NALT의 영향

○ 두 군 모두에서 10%, 30% 및 50%까지 NALT 개시 후 시간을 할인한 후 PFS:

■ 10% 할인: 층화 HR: 0.73(95% CI: 0.57, 0.95)

■ 30% 할인: 층화 HR: 0.73(95% CI: 0.57, 0.95)

■ 50% 할인: 층화 HR: 0.73(95% CI: 0.57, 0.94)

○ NALT 개시 전에 적절한 마지막 종양 평가로 중도절단한 PFS

■ 층화 HR: 0.77(95% CI: 0.59, 1.01)

› PFS에 대한 제한된 평균 생존시간(RMST) 분석(pola+R-CHP vs. R-CHOP)

○ 12개월: 11.1개월 vs. 10.9개월(치료 차이 = 0.2[95% CI: -0.1, 0.5])

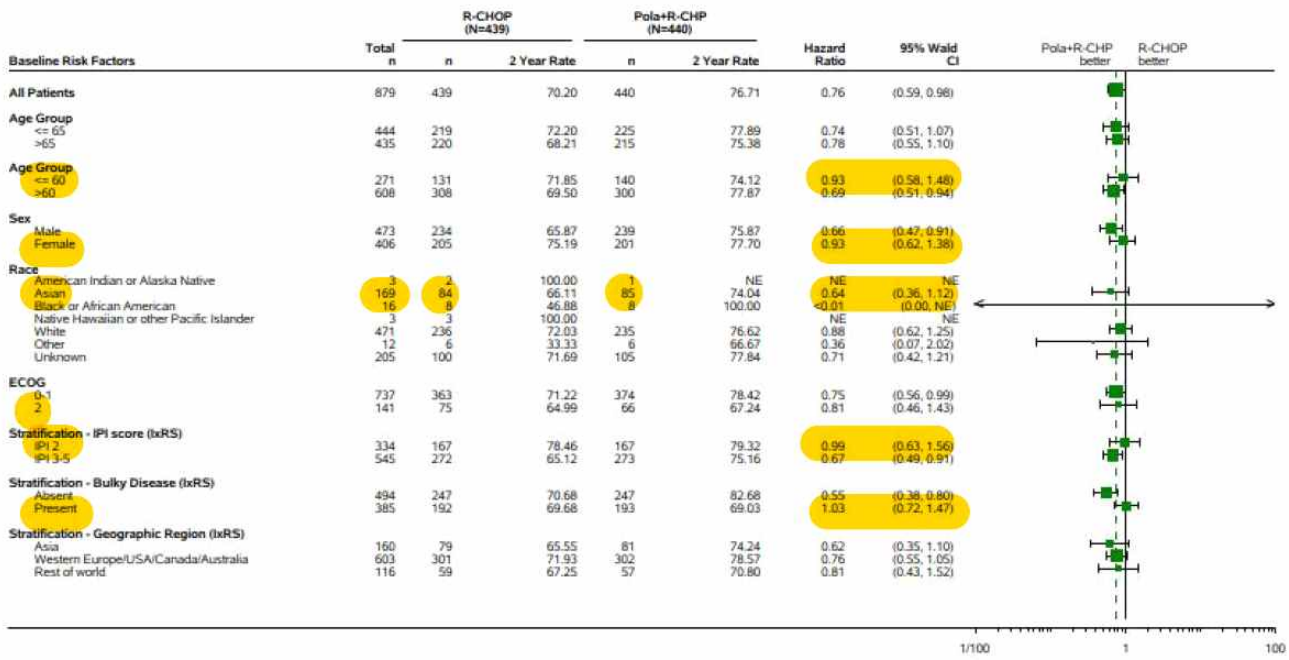
○ 24개월: 20.6개월 vs. 19.6개월(치료 차이 = 1.0[95% CI: 0.1, 2.0])

○ 36개월: 28.4개월 vs. 27.4개월(치료 차이 = 1.0[95% CI: -1.2, 3.1]). 참고로, PFS 추적관찰 중앙값은 두 군 모두 24.7개월이었기 때문에, 36개월 RMST 추정치는 의미 있지 않았다.

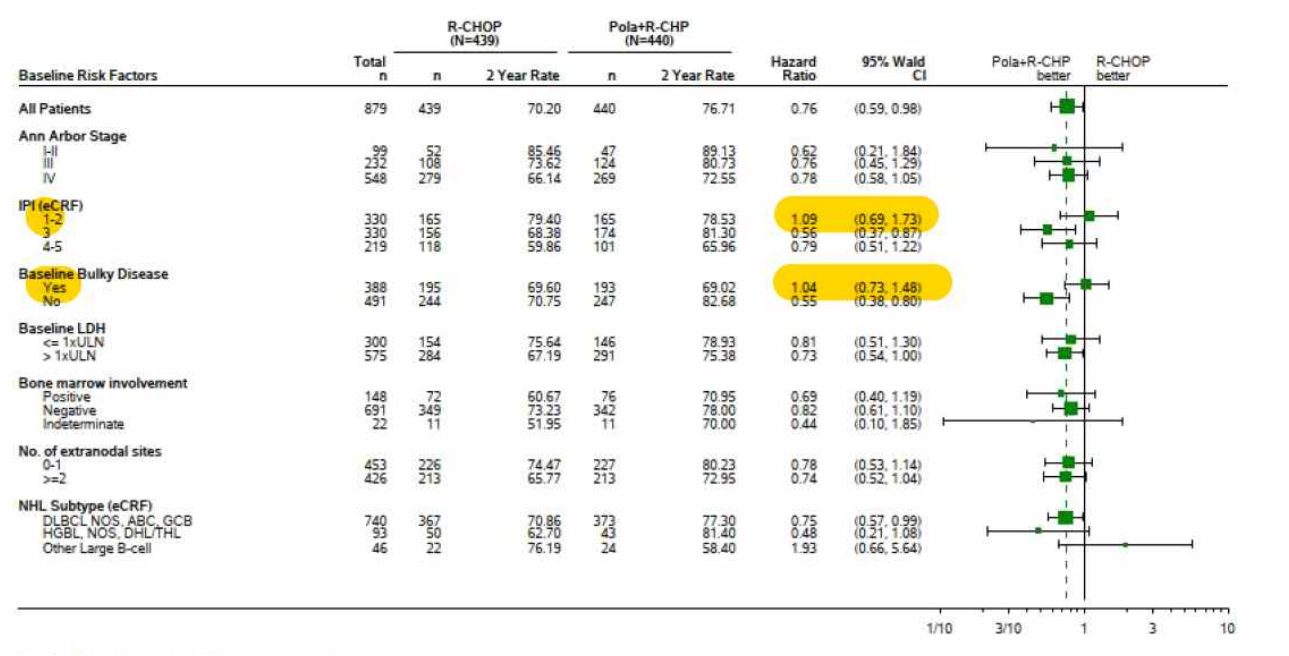
· 시험자가 평가한 무진행 생존(PFS)에 대한 하위군 분석

- 시험자가 평가한 PFS에 대한 치료효과는 다중성에 대한 조정 없이 비층화, 탐색적, 하위군 분석에서 탐색되었다. 대부분의 하위군에서 R-CHOP 대비 pola+R-CHP의 PFS 유익성을 뒷받침하는 방향적으로 일치하는 치료 효과가 관찰되었다. 탐색적 하위군 분석의 알려진 한계를 고려해 볼 때, 결과는 과대 해석되지 않아야 하며 어떤 하위군에서도 치료 효과의 이질성에 대한 통계적 증거는 없다.

Forest Plot of Hazard Ratio for PFS (by INV) by Baseline Characteristics Subgroup (part 1), Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942



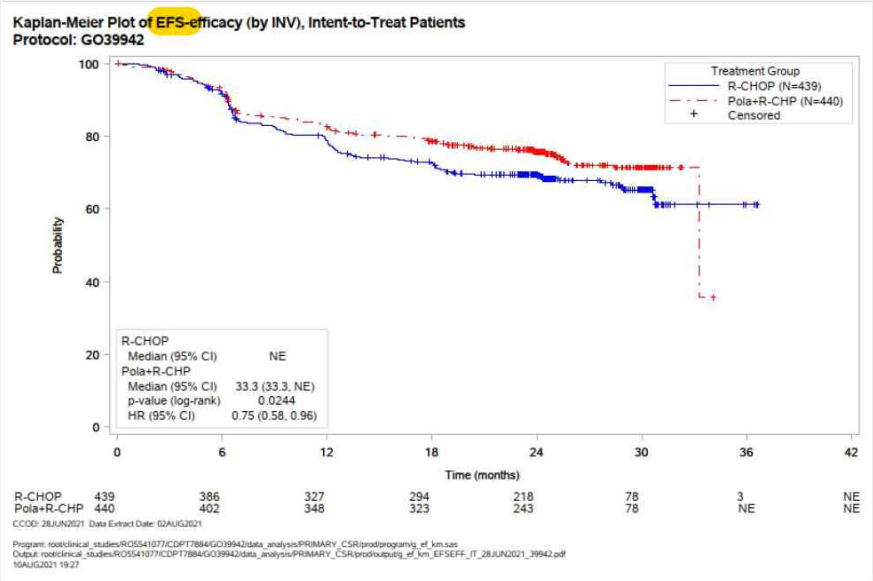
Unstratified hazard ratio is displayed.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021
Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/PRIMARY_CSR/prod/program/g_ef_fp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/PRIMARY_CSR/prod/output/g_ef_fp_PFS_PART1_IT_28JUN2021_39942.pdf 10AUG2021 6:45



· 주요 이차 유효성 평가변수 : 유효성 이유에 대한 시험자가 평가한 무사건 생존(INV-EFS_{eff})

- EFS_{eff}는 무작위배정일부터 질병 진행/재발, 사망, 치료 완료 후 잔존 질환에 양성인 생검, 또는 유효성 이유로 인해 NALT 시작의 최초 발생까지 걸린 시간으로 정의되었다. 투여를 완료한 후 사전에 계획된 방사선치료는 임상시험 계획서에 따라 허용되었고 사전 계획된 방사선치료를 NALT로 투여받은 환자는 EFS_{eff} 분석에서 집계되지 않았다.

- R-CHOP 군 환자(30.3%)는 pola+R-CHP 군(22.5%)에 비해 더 높은 비율로 NALT를 투여받았다(NALT section 참조).
- CCOD 시점에, pola+R-CHP 군 환자 112명(25.5%), 및 R-CHOP 군 환자 138명(31.4%)에게 EFS 사건이 있었다. 이차 평가변수 EFS_{eff}의 결과는 통계적으로 유의했으며 시험자가 평가한 PFS의 일차 평가변수 결과와 매우 일치했고 pola+R-CHP의 임상적 유익성을 R-CHOP와 비교하여 뒷받침하였다. EFS_{eff} 사건 위험은 pola+R-CHP 군에서 R-CHOP 군에 비해 25%까지 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다(층화 HR: 0.75[95% CI: 0.58, 0.96], 양측 p-값 = 0.0244, 양측 α =0.05).
- EFS_{eff} 추정치 중앙값은 CCOD 시점에 어느 치료군에 대해서도 완성된 것으로 고려되지 않았다. pola+R-CHP 치료는 R-CHOP에 비해 각각 1년(82.5% vs. 78.7%) 및 2년(75.6% vs. 69.4%)에 생존 및 무사건 환자 비율이 더 높았다. EFS_{eff}에 대한 KM 곡선은 pola+R-CHP에 유리하게 무작위배정 후 약 6개월에 분리되기 시작했으며 이러한 분리는 추적관찰 기간 동안 유지되었다.



· 새로운 항림프종 치료(NALT)

- NALT는 시험 치료 완료 후에 투여될 수 있었고, 방사선 치료 및 전신 요법이 포함될 수 있었다. NALT는 문서화된 질병진행 있거나 또는 없어도 투여가 허용되었다.
- Pola+R-CHP 투여 시 개선된 PFS 및 EFS의 추가 영향은 후속 치료요법 감소로 이어지며 이는 NALT에 대한 결과에서 입증되었다. 1회 이상 NALT를 투여 받은 전체 환자 수는 R-CHOP 군(30.3%)이 pola+R-CHP 군(22.5%)에 비해 더 높았으며, 더 높은 수의 환자에게 PFS 사건이 있었던 것과 일치한다. 비슷하게, 투여된 전체 NALT 치료 횟수는 R-CHOP 군(290)이 pola+R-CHP 군(179)에 비해 더 높았다. 방사선 요법(각각 41명 [9.3%]) vs. 57명 [13%]), 전신 요법(75명 [17.0%] vs 103명 [23.5%]), 조혈모세포 이식식(3.9% vs 7.1%) 및 키메라 항원 수용체 세포 치료(CAR-T)(2.0% vs 3.6%)를 투여 받은 각각의 환자 수도 R-CHOP 군이 pola+R-CHP 군에 비해 더 높았다.
- NALT를 투여받은 환자 중 대다수가 PFS 사건 이후에 NALT를 투여받았다.
- R-CHOP 군에서 8명의 환자가 NALT로 pola를 투여 받았으며(단독으로 또는 병용하여), pola+R-CHP 군에서는 NALT로 pola를 투여 받은 환자가 없었다.

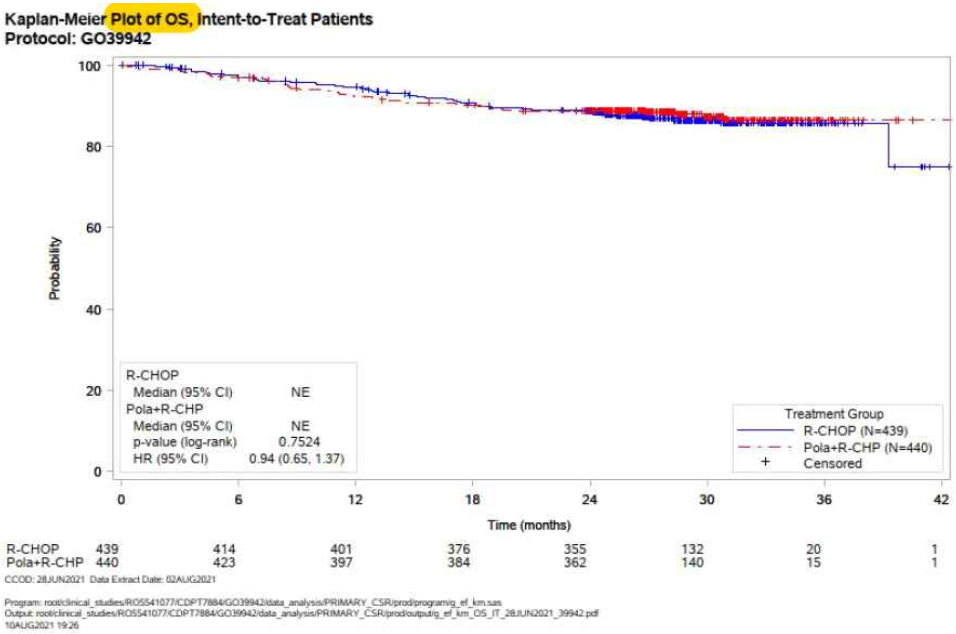
· 주요 이차 유효성 평가변수 : 투여 종료 시 BICR 평가 완전 반응(CR) 발생률(PET-CT에 의한)

- 치료 종료 시점에 PET-CT로 BICR이 평가한 CR 비율은 두 군 모두 높았으며(78.0%[95%CI: 73.79,

81.74] vs. 74.0%[95% CI: 69.66, 78.07]), 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만, pola+R-CHP 치료가 R-CHOP 치료에 비해 수적으로 우월했다(치료 차이: 3.92[95% CI: -1.89, 9.70], 양측 p-값=0.1557, 양측 α = 0.01).

· 주요 이차 유효성 평가변수 : 전체 생존

- OS 사건(사망) 빈도는 두 군 모두 낮았다. pola+R-CHP 군에서는 총 53건(12.0%)의 사망 이 보고되었고, R-CHOP 군에서는 57건(13.0%)의 사망이 보고되었다. 두 군 모두 매우 적은 사건으로, OS 결과는 OS 중간 분석 시점에 아직 미완성이었으며 통계적 유의성에 대하여 사전에 명시된 임계값을 충족하지 않았다(층화 HR: 0.94[95% CI: 0.65, 1.37]; 양측 로그 순위 p-값 = 0.7524, 양측 α 경계 = 0.002). OS의 비층화 분석은 층화 분석과 비슷한 결과를 나타냈다. pola+R-CHP 군 및 R-CHOP 군에 대한 OS 시점 결과는 각각 1년에 92.2% 및 94.6%였고, 2년에 88.7% 및 88.6%였다.



- 전체 생존의 민감도 분석

RMST 분석(치료군과 대조군 간의 무사건 생존 시간 평균의 차이)는 위험비에 대한 치료 효과의 대체 측정을 제공하기 위해 OS에 대해 수행되었다. pola+R-CHP 치료와 R-CHOP 치료 간에 RMST 차이는 12개월에 -0.1개월(95% CI: -0.3, 0.1), 24개월에 -0.2개월(95% CI -0.8, 0.4), 36개월에 -0.1개월(95% CI -1.2, 1.1)로 관찰되었다. 참고로 군들의 생존 추적관찰 중앙값은 28.2개월(범위: 0-43개월)로, 36개월 RMST 추정치는 미완성이었다.

Restricted Mean Survival Time (Months) for OS, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)
12 months		
Restricted mean survival time	11.7	11.6
95% CI	(11.5, 11.8)	(11.4, 11.7)
Difference in restricted mean survival time	-0.1	
95% CI	(-0.3, 0.1)	
24 months		
Restricted mean survival time	22.6	22.4
95% CI	(22.2, 23.0)	(21.9, 22.8)
Difference in restricted mean survival time	-0.2	
95% CI	(-0.8, 0.4)	
36 months		
Restricted mean survival time	32.9	32.9
95% CI	(32.2, 33.7)	(32.1, 33.7)
Difference in restricted mean survival time	-0.1	
95% CI	(-1.2, 1.1)	

95% CI is computed by standard normal approximation.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

· 시험자가 평가한 완전 반응(CR) 발생률(PET-CT에 의한)

- 치료 종료 시, 시험자가 평가한 CR 비율은 pola+R-CHP 군에서 75.0%(95% CI: 70.68, 78.98) 및 R-CHOP 군에서 72.2%(95% CI: 67.76, 76.35)였다. Pola+R-CHP 투여군과 R-CHOP 투여군 간에 시험자가 평가한 CR 발생률 차이는 2.79 (95% CI: -3.20, 8.75)이었다.
- 시험자가 평가한 CR 비율은 BICR가 평가한 CR 비율과 매우 일치(88.7%)했다.

Summary of Concordance between INV and BICR EOT by PET-CT Complete Response Status, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)	Total (N=879)
Number of patients evaluable for concordance	422	422	844
CR Concordance			
Concordance	374 (88.6%)	375 (88.9%)	749 (88.7%)
CR per investigator and CR per BICR	297 (79.4%)	313 (83.5%)	610 (81.4%)
No CR per investigator and no CR per BICR	77 (20.6%)	62 (16.5%)	139 (18.6%)
CR Discordance			
Discordance	48 (11.4%)	47 (11.1%)	95 (11.3%)
CR per investigator and no CR per BICR	20 (41.7%)	17 (36.2%)	37 (38.9%)
No CR per investigator and CR per BICR	28 (58.3%)	30 (63.8%)	58 (61.1%)

CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

· 객관적 반응률

- 치료 종료 시, 두 군 모두 시험자가 평가한 ORR(즉, CR 또는 PR)에 도달한 환자 비율은 높았으며 (84.5%[95% CI: 80.82, 87.79] vs. 80.9%[95% CI: 76.87, 84.44]), pola+R-CHP 군 환자가 R-CHOP 군 환자에 비해 ORR 측면에서 더 좋은 반응에 도달하였다(치료 차이=3.68%[95% CI: -1.49, 8.84]).
- 시험자가 평가한 ORR과 유사하게 BICR이 평가한 ORR에 도달한 환자의 비율은 두 군에서 높았으며(85.5%[95% CI: 81.81, 88.61] vs. 83.8%[95% CI: 80.04, 87.15]), 두 군간 치료 차이는 1.63%(95% CI: -3.32, 6.57)이었다.

Summary of End of Treatment Objective Response Rate by PET-CT (by INV), Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)
Responders 95% CI	355 (80.9%) (76.87, 84.44)	372 (84.5%) (80.82, 87.79)
Stratified Analysis Difference in response rate (95% CI) p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	3.68 (-1.49, 8.84) 0.1345	
Complete Response (CR) 95% CI	317 (72.2%) (67.76, 76.35)	330 (75.0%) (70.68, 78.98)
Partial Response (PR) 95% CI	38 (8.7%) (6.20, 11.69)	42 (9.5%) (6.97, 12.68)
Stable Disease (SD) 95% CI	4 (0.9%) (0.25, 2.32)	2 (0.5%) (0.06, 1.63)
Progressive Disease (PD) 95% CI	44 (10.0%) (7.38, 13.22)	34 (7.7%) (5.41, 10.63)
Non Evaluable (NE) 95% CI	3 (0.7%) (0.14, 1.98)	2 (0.5%) (0.06, 1.63)
Not Done (ND)/ Missing 95% CI	33 (7.5%) (5.23, 10.40)	30 (6.8%) (4.65, 9.59)

Stratification factors include IPI, bulky disease, and geographic region.
95% CI for rate are constructed using the Clopper-Pearson method. 95% CI for difference in response rates are constructed using Wilson method.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

Summary of End of Treatment Objective Response Rate by PET-CT (by BICR), Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)
Responders 95% CI	368 (83.8%) (80.04, 87.15)	376 (85.5%) (81.81, 88.61)
Stratified Analysis Difference in response rate (95% CI) p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	1.63 (-3.32, 6.57) 0.4828	
Complete Response (CR) 95% CI	325 (74.0%) (69.66, 78.07)	343 (78.0%) (73.79, 81.74)
Partial Response (PR) 95% CI	43 (9.8%) (7.18, 12.97)	33 (7.5%) (5.22, 10.37)
Stable Disease (SD) 95% CI	6 (1.4%) (0.50, 2.95)	8 (1.8%) (0.79, 3.55)
Progressive Disease (PD) 95% CI	28 (6.4%) (4.28, 9.09)	22 (5.0%) (3.16, 7.47)
Non Evaluable (NE) 95% CI	14 (3.2%) (1.75, 5.29)	12 (2.7%) (1.42, 4.72)
Not Done (ND)/ Missing 95% CI	23 (5.2%) (3.35, 7.76)	22 (5.0%) (3.16, 7.47)

Stratification factors include IPI, bulky disease, and geographic region.
95% CI for rate are constructed using the Clopper-Pearson method. 95% CI for difference in response rates are constructed using Wilson method.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

· 최적의 전체 반응률

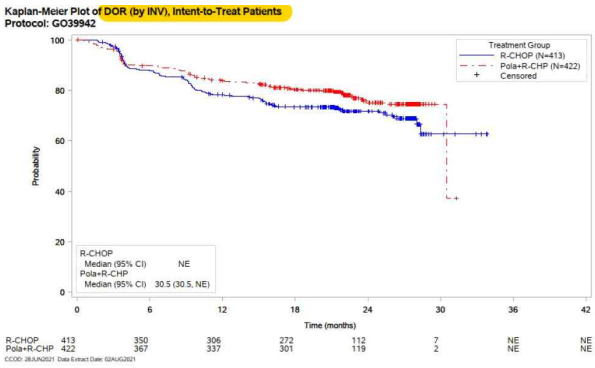
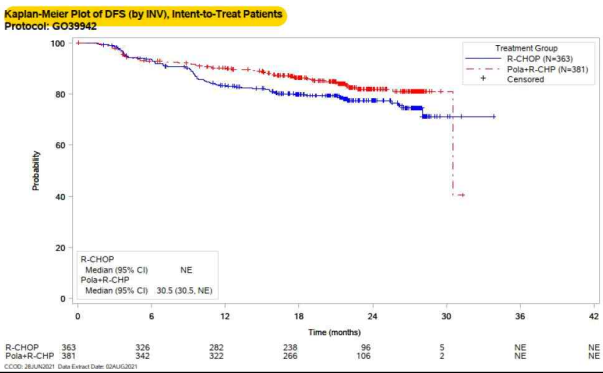
- 시험자가 평가한 BOR(즉, 시험 중 CR 또는 PR의 최적 반응)은 pola+R-CHP 군(95.9%[95% CI: 93.61, 97.56]) 및 R-CHOP 군(94.1%[95% CI: 91.44, 96.10]) 모두에서 높은 반응률로 나타났다. 시험자가 평가한 최적 반응 CR도 pola+R-CHP 군(86.6%[95% CI: 83.05, 89.63]) 및 R-CHOP 군(82.7%[95% CI: 78.82, 86.11]) 모두 높았다.

· 시험자가 평가한 반응기간(DOR)

- DOR은 모두 시험자가 평가한, CR 또는 PR의 BOR이 있는 환자의 하위군에 대하여 문서화된 임상 반응(CR 또는 PR)의 최초 발생일부터 진행, 재발, 또는 모든 원인의 사망일까지 걸린 시간으로 정의되었다. DOR 평가에는 pola+R-CHP 군 환자 422명과 R-CHOP 군 환자 413명이 포함되었다. 이러한 반응자들 중, pola+R-CHP 군 환자 94명(22.3%) 및 R-CHOP 군 환자 116명(28.1%)에게 질병 진행 또는 사망이 있었다. CR 또는 PR에 도달한 환자에서, pola+R-CHP 치료는 R-CHOP 치료에 비해 진행 또는 사망 위험을 26%까지 감소시켰다(층화 HR: 0.74[95% CI: 0.56, 0.98]). DOR에서 pola+R-CHP 치료의 R-CHOP 치료 대비 유리성(favorability)은 두 치료군 모두 반응률이 높았음에도, pola+R-CHP 군에서 해당 반응이 더 오래 지속되었음을 시사한다.
- DOR에 대한 카플란 마이어 곡선은 pola+R-CHP 군에 유리하게 첫 번째 반응 후 약 5개월에 분리되기 시작했으며, 시험 기간 동안 분리된 상태를 유지했다. pola+R-CHP 군 및 R-CHOP 군에 대한 DOR 시점 결과는 첫 번째 반응 후 각각 1년에 83.8% 및 78.2%였고 2년에 75.7% 및 71.7%였다.

· 시험자가 평가한 무질병생존(DFS)

- DFS는 CR 반응이 있는 환자에서 평가되었으며, 모두 시험자가 평가한, CR의 BOR이 있는 환자의 하위군에 대하여 문서화된 CR의 최초 발생일부터 재발 또는 모든 원인의 사망일까지 걸린 시간으로 정의되었다. CCOD 시점에, pola+R-CHP 군에서 CR에 도달했던 환자 62명(16.3%)과 R-CHOP 군에서 CR에 도달했던 환자 79명(21.8%)에게 DFS 사건이 있었다. CR에 도달했던 환자에서, pola+R-CHP 치료는 R-CHOP 치료에 비해 30%까지 진행 또는 사망 위험을 감소시켰다(층화 HR: 0.70[95% CI: 0.50, 0.98]).
- pola+R-CHP 군 및 R-CHOP 군에 대한 DFS 시점 결과는 최초 CR 후 각각 1년에 90.1% 및 83.4%였고, 2년에 81.8% 및 77.4%였다. DFS에서 pola+R-CHP 군의 R-CHOP 군 대비 유리성(favorability)은 두 치료군 모두 CR이 높았음에도, pola+R-CHP 군에서 관해 상태가 더 오래 지속되었음을 시사한다.

시험자가 평가한 DOR의 KM plot	시험자가 평가한 DFS의 KM plot
	

· 시험자가 평가한 무작위 배정 후 24개월에 무진행 생존(PFS 24)

- 2년간 시험자가 평가한 PFS 추정치는 pola+R-CHP를 투여 받은 환자에서 76.7%(95% CI: 72.65, 80.76)였으며 이에 비해 R-CHOP를 투여 받은 환자에서는 70.2%(95% CI: 65.80, 74.61)였다(치료 차이 = 6.5%[95% CI: 0.52, 12.5]).

· 시험자가 평가한 무사건 생존(EFS_{all})

- EFS_{all}은 EFS_{eff}와 다르며, 무작위배정일로부터 시험자가 평가한 질병 진행/재발, 사망, 어떠한 이유로든 NALT 시작의 최초 발생까지 걸린시간으로 정의되었다. pola+R+CHP군(22.5%)에 비하여 R-CHOP군(30.3%)에서 높은 비율의 환자가 NALT를 받았다.
- EFS_{all} 결과는 EFS_{eff} 결과와 일치했다. CCOD 시점에 pola+R-CHP군에서 133명(30.2%), R-CHOP군에서 165명(37.6%)이 EFS_{all} 사례가 있었다. EFS_{all}의 층화 HR은 0.73(95% CI: 0.58, 0.92)이었다.

· 환자보고결과

- 반응자 분석

› **신체 기능** : 신체기능에서 임상적으로 의미있는 개선(EORTC QLQ-C30 신체기능 점수 최소 ≥7점 증가)을 경험한 환자는 pola+R-CHP 군에서 42.4%(95% CI: 37.56, 47.30)이었고 R-CHOP군에서 39.6%(95% CI: 34.81, 44.47)이었다. 치료 차이는 2.81[95% CI: -4.06, 9.64]이었다.

› **피로** : 피로에서 임상적으로 의미있는 개선(EORTC QLQ-C30 피로 점수 최소 ≥9점 감소)을 경험한 환자는 pola+R-CHP 군이 R-CHOP 군에 비해 더 높았다(74.8%[95% CI: 70.34, 78.93] vs. 62.8%[63.47, 72.68]), 치료 차이 6.61[95% CI: 0.28, 12.88])이었다.

› **림프종 증상** : 림프절 증상에서 임상적으로 의미있는 개선(FACT-Lym LymS 당 ≥3점 증가로 정의됨)을 경험한 환자 비율은 높았으며(pola+R-CHP: 82.3%[95% CI: 78.30, 85.88] vs. R-CHOP: 81.3%[95% CI: 77.20, 84.96]) 치료군 간에 비슷했다(치료 차이= 1.01[95% CI: -4.43, 6.45]).

- 악화까지 걸린 시간 분석

› **신체기능** : 신체기능에서 임상적으로 의미있는 악화(EORTC QLQ-C30 신체기능 점수 최소 ≥10점 감소)를 경험한 환자는 pola+R-CHP 군에서 183명(41.6%), R-CHOP군에서 187명(42.6%)이었다. 신체 기능의 악화 위험에서 군 간에 차이는 관찰되지 않았다(층화 HR: 0.97[95% CI: 0.79, 1.19]).

› **피로** : 피로 점수에서 임상적으로 의미있는 악화((EORTC QLQ-C30 신체기능 점수 최소 ≥10점 증가)를 R-CHOP를 투여 받은 환자(악화까지 걸린 시간[TTD] 중앙값: 3.0개월)가 pola+C-CHP를 투여 받은 환자(TTD 중앙값: 6.7개월)보다 더 빨리 경험했다. pola+R-CHP 군 환자 총 223명(50.7%)과 R-CHOP 군 환자 230명(52.4%)이 임상적으로 의미있는 악화를 경험했다(층화 HR:

0.94[95% CI: 0.78, 1.13]).

› **림프종 증상** : pola+R-CHP 군 환자 총 148명(33.6%) 및 R-CHOP 군 환자 138명(31.4%)은 림프종 증상에서 임상적으로 의미있는 악화(베이스라인 대비 ≥3점 감소)가 있었다. 림프종 점수의 악화 위험에서 군 간에 차이는 관찰되지 않았다(층화 HR: 1.03[0.81, 1.30]).

› **발열** : 발열 점수에서 임상적으로 의미있는 악화가 pola+R+CHP군에서 74명(16.8%) 및 R-CHOP군에서 73명(16.6%)이 있었다. 발열 점수 악화의 위험에서 군 간에 차이는 관찰되지 않았다(층화 HR: 0.94[0.68, 1.30]).

› **체중 감소** : 체중 감소 점수에서 임상적으로 의미있는 악화가 pola+R+CHP군에서 161명(36.6%) 및 R-CHOP군에서 161명(36.7%)이 있었다. 체중 감소 점수 악화의 위험에서 군 간에 차이는 관찰되지 않았다(층화 HR: 0.97[0.78, 1.20]).

› **야간 발한** : 야간 발한 점수에서 임상적으로 의미있는 악화가 pola+R+CHP군에서 101명(23.0%) 및 R-CHOP군에서 119명(27.1%)이 있었다. pola+R-CHP 치료는 R-CHOP에 비해 22%까지 야간 발한 점수의 악화 위험을 감소시켰다(층화 HR: 0.78[0.60, 1.02]).

- 치료관련 증상

› 치료 중, pola+R-CHP 군에서 R-CHOP 군에 비해 변비에 대한 경미한 점수 개선이 관찰되었다(베이스라인 대비 평균 변화 범위: -4.9 ~ -7.6 vs. -1.1 ~ -5.3). pola+R-CHP 군에서 R-CHOP 군에 비해 경미한 설사 점수의 증가가 2주기(베이스라인 대비 변화 평균: 6.3 vs. -0.02)에 관찰되었지만, 이후 점수는 개선되었다(베이스라인 대비 평균 변화 범위: 1.2 ~ 1.6 vs. -0.6 ~ 0.1). 오심 및 구토에 대한 점수는 베이스라인에 매우 낮았으며(평균[SE]: 8.4[0.916] vs. 6.2[0.722]) 치료 중 차이는 관찰되지 않았다(베이스라인 대비 평균 변화 범위: 1.7 ~ 1.7 vs. -0.1 ~ 1.2). 관찰된 모든 증가는 치료 완료로 역전되었다.

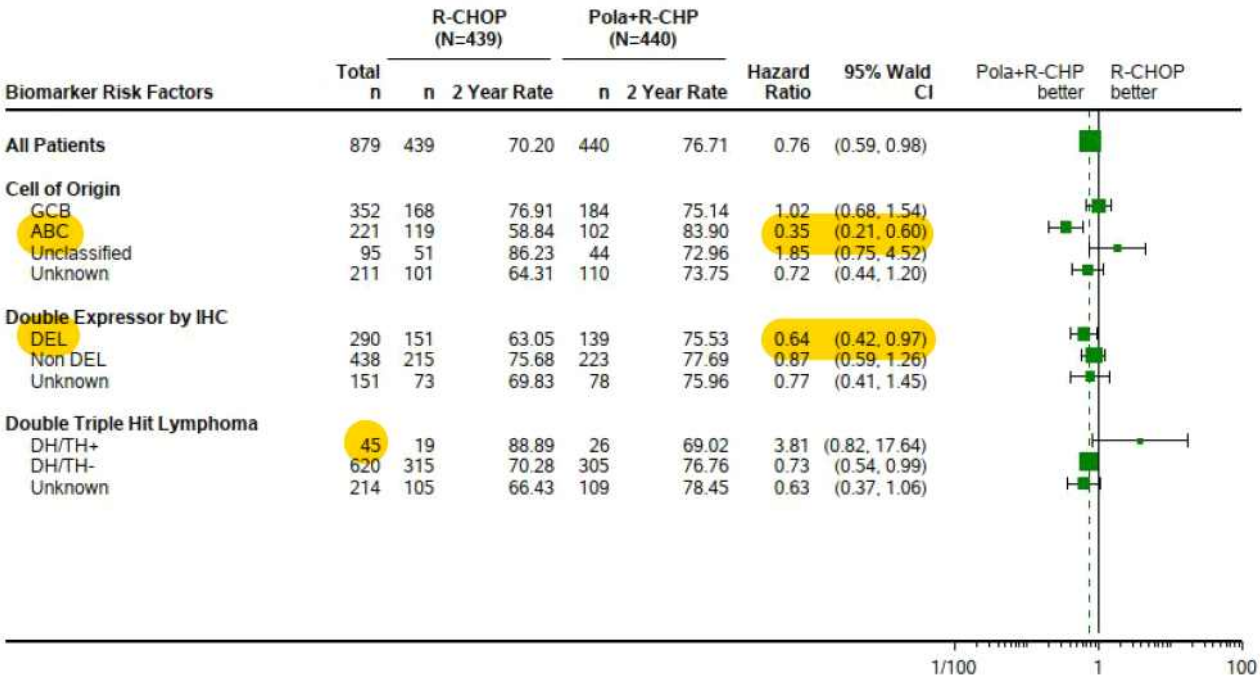
- FACT/GOG-NTX 말초 신경병증 비율

› 두 군은 베이스라인에 낮은 수준의 말초 신경병증을 보였다(베이스라인 평균[SE]: 39.8[0.221] vs. 39.5[0.248]). 설문지 점수는 0부터 44까지이며, 점수가 높을수록 낮은 수준의 말초 신경병증을 나타낸다. R-CHOP 군 환자(4주기; 베이스라인 대비 변화 평균, pola+R-CHP: -0.5 vs. R-CHOP: -1.5)는 pola+R-CHP 군 환자(6주기; -2.0 vs. -2.9)보다 말초 신경병증의 증가를 더 일찍 경험했다. 또한, 4주기 이후 시점에는 pola+R-CHP(베이스라인 대비 평균 변화 범위: -1.0~-2.7)보다 R-CHOP(-2.2~-3.5)이 치료 중 말초 신경병증에서 더 큰 증가(즉, 평균 점수의 더 큰 감소)를 보였다.

· 생체표지자 분석

- 베이스라인 분자 DLBCL 아형(중앙에서 검사된 COO, BCL2 및 MYC[DEL]에 대해 중앙에서 검사된 면역조직화학 및 MYC, BCL2 및 BCL6[DHL/THL]의 재배열에 대해 중앙에서 검사된 FISH(형광동소보합법))별 하위군에서 층화되지 않은 시험자가 평가한 PFS의 탐색적 분석이 수행되었다.
- pola+R-CHP 치료는 더 일반적으로 대표되는 고위험 환자 하위군 중 일부 환자에서 R-CHOP보다 수적으로 더 높은 PFS를 나타냈다:
  › ABC-DLBCL 하위군의 경우, 2년의 시험자가 평가한 PFS 비율은 pola+R-CHP 군 83.9% vs. R-CHOP 군 58.8%였다(HR: 0.35[95% CI: 0.21, 0.60]).
  › DEL 하위군의 경우, 2년의 시험자가 평가한 PFS 비율은 pola+R-CHP 군 75.5% vs. R-CHOP 군 63.1%였다(HR: 0.64[95% CI: 0.42, 0.97]).
- DH+/TH+ 하위군(pola+R-CHP: 26명, R-CHOP: 19명)의 환자수 및 DH/TH+ 하위군에서 확인된 PFS 사건은 의미있는 평가를 하기에 너무 적다.

Forest Plot of Hazard Ratio for PFS (by INV) by Biomarker Subgroup, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942



Unstratified hazard ratio is displayed.

- **안전성 결과**

· 노출

- Pola+R-CHP 또는 R-CHOP을 투여받은 환자 대다수는 계획된 용량의 화학요법을 투여받았다. 전반적으로, 각 군에서 시험 치료를 조기 중단한 환자는 적었으며, pola+R-CHP 투여군에서 환자의 93.6%(407/435명) 및 R-CHOP 투여군에서 90.6%(397/438명)가 최소 6주기의 시험약을 투여받았으며 pola+R-CHP 투여군에서 89.2%(388/435명) 및 R-CHOP 투여군에서 86.3%(378/438명)는 모두 8주기의 리툭시맙을 투여받았다.
- 상대 용량 강도(RDI)는 투여받은 전체 용량을 계획된 전체 용량으로 나눈 것으로, 이는 투여용량 변경과 연기를 설명한다. 치료를 조기에 중단한 환자의 경우, 계획된 용량은 마지막으로 투여받은 시험약 주기까지의 방문만을 기준으로 하였다. RDI는 높았으며 RDI 중앙값은 각 군의 모든 치료 구성요소에 대해 >99.8%였다.
- pola+R-CHP 군에서 pola의 계획된 용량 6회를 모두 투여받은 환자 수(모든 용량의 pola를 투여받은 환자 중 91.7%[n=435])는 R-CHOP 군에서 빈크리스틴의 계획된 용량 6회를 모두 투여받은 환자 수(모든 용량의 빈크리스틴을 투여받은 환자 중 88.5%[n=436])에 비해 더 높았다. pola+R-CHP 군에서 환자가 투여받은 pola의 평균(SD) 누적 용량은 774.5 mg(228.9 mg)이었다. R-CHOP 군에서 환자가 투여받은 빈크리스틴의 평균(SD) 누적 용량은 11.2 mg(2.1 mg)이었다.

Table 9 Summary of Study Drug Exposure (SE Population)

	R-CHOP (N=438)					Pola+R-CHP (N=435)				
	RTX	CYC	DOX	VIN	PRED	Pola	RTX	CYC	DOX	PRED
Treatment Duration (months)										
n	438	436	436	436	438	435	435	435	435	435
Mean (SD)	4.6 (1.2)	3.4 (0.7)	3.4 (0.7)	3.4 (0.7)	3.5 (0.7)	3.4 (0.6)	4.7 (0.9)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.6 (0.6)
Median	4.9	3.5	3.5	3.5	3.6	3.5	4.9	3.5	3.5	3.6
Min–Max	0 - 11	0 - 8	0 - 8	0 - 8	0 - 6	0 - 5	0 - 8	0 - 5	0 - 5	0 - 5
Number of cycles										
n	438	436	436	436	438	435	435	435	435	435
Mean (SD)	7.4 (1.6)	5.7 (1.0)	5.7 (1.0)	5.7 (1.0)	5.7 (1.0)	5.8 (0.8)	7.6 (1.3)	5.8 (0.8)	5.8 (0.8)	5.8 (0.8)
Median	8.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	8.0	6.0	6.0	6.0
Min–Max	1 - 8	1 - 6	1 - 6	1 - 6	1 - 6	1 - 6	1 - 8	1 - 6	1 - 6	1 - 6
1-5	42 (9.6%)	39 (8.9%)	39 (8.9%)	50 (11.5%)	45 (10.3%)	36 (8.3%)	31 (7.1%)	29 (6.7%)	29 (6.7%)	29 (6.7%)
6	14 (3.2%)	397 (91.1%)	397 (91.1%)	386 (88.5%)	393 (89.7%)	399 (91.7%)	7 (1.6%)	406 (93.3%)	406 (93.3%)	406 (93.3%)
7	4 (0.9%)	-	-	-	-	-	9 (2.1%)	-	-	-
8	378 (86.3%)	-	-	-	-	-	388 (89.2%)	-	-	-
Relative Dose Intensity (%)										
n	435	433	433	436	438	432	431	431	431	435
Mean (SD)	99.1 (2.7)	98.6 (3.9)	98.7 (4.1)	98.5 (5.0)	98.4 (8.3)	98.1 (5.2)	99.0 (3.3)	98.5 (3.9)	98.5 (4.0)	98.4 (7.7)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	100.0	100.0	100.0	100.0
Min–Max	84 - 108	65 - 109	64 - 109	63 - 103	20 - 123	64 - 111	64 - 116	64 - 106	65 - 106	26 - 127
Total cumulative dose (mg)										
n	438	436	436	436	438	435	435	435	435	435
Mean (SD)	5128.1 (1284.7)	7864.6 (1717.9)	524.7 (115.2)	11.2 (2.1)	2817.4 (539.2)	774.5 (228.9)	5247.3 (1141.1)	7983.6 (1544.1)	532.4 (103.0)	2864.6 (447.7)
Median	5329.0	8042.1	540.0	12.0	3000.0	762.0	5380.0	8150.0	540.0	3000.0
Min–Max	570 - 9452	750 - 14185	66 - 948	2 - 12	100 - 3700	102 - 2125	600 - 9318	1200 - 14198	80 - 947	500 - 3800

CYC=cyclophosphamide; DOX=doxorubicin; Pola=Polatuzumab vedotin; PRED=prednisone; RTX=rituximab; VIN=vincristine.
Source: t_ex_SE_28JUN2021_39942

· 용량변경

- 최소 1 주기에서 7일 초과 치료 지연이 pola+R-CHP군에서 10.1%(44명), R-CHOP군에서 8.4%(37명)가 있었다. pola+R-CHP군에서 AE로 인한 pola의 용량을 감량한 환자의 비율이 R-CHOP군에서 AE로 인해 빈크리스틴의 용량 감량한 환자의 비율보다 낮았고(pola+R-CHP 6.9% vs. R-CHOP 11.6%), pola+R-CHP군보다 R-CHOP군에서 AE로 인한 용량 감량이 빨리 발생하였다. 독소루비신(pola+R-CHP 3.2% vs. R-CHOP 3.9%), 시클로포스파미드(pola+R-CHP 3.0% vs. R-CHOP 3.9%)의 AE로 인해 용량 감량한 환자의 비율은 두 군에서 유사하였다. 리툭시맙의 용량감량은 허용되지 않았다.

Table 11 Summary of Pola and Vincristine Planned Dose Reduction due to AE by Cycle (SE Population)

Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)	Total (N=873)
Overall			
N	436	435	871
Number of patients with planned dose reduction due to AE	51 (11.6%)	30 (6.9%)	81 (9.3%)
Cycle 1			
N	435	435	870
Number of patients with planned dose reduction due to AE	1 (0.2%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)
Cycle 2			
N	429	428	857
Number of patients with planned dose reduction due to AE	6 (1.4%)	4 (0.9%)	10 (1.1%)
Cycle 3			
N	418	425	843
Number of patients with planned dose reduction due to AE	10 (2.3%)	3 (0.7%)	13 (1.5%)
Cycle 4			
N	410	424	834
Number of patients with planned dose reduction due to AE	15 (3.4%)	5 (1.1%)	20 (2.3%)
Cycle 5			
N	400	410	810
Number of patients with planned dose reduction due to AE	13 (3.0%)	10 (2.3%)	23 (2.6%)
Cycle 6			
N	386	400	786
Number of patients with planned dose reduction due to AE	18 (4.1%)	13 (3.0%)	31 (3.6%)

Dose reduction to placebo agent is excluded.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

· **이상반응**

- 일차 분석 시점에, 안전성 평가 가능 집단은 시험 치료 용량을 1회 이상 투여받은 873명으로 구성되었고 pola+R-CHP 투여군에 435명과 R-CHOP 투여군에 438명이었다.
- 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서 R-CHP와 병용한 pola는 대체로 내약성이 우수하였고 독성은 관리 가능하였다. Pola+R-CHP 요법의 안전성 프로필은 R-CHOP와 비슷하였고 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일 및 기저 질환과 일치하였다. 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

Overall AE Profile, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Total number of patients with at least one AE	431 (98.4%)	426 (97.9%)
Total number of AEs	5189	5470
Total number of patients with at least one		
Grade 5 AE	10 (2.3%)	13 (3.0%)
Grade 3-5 AE	262 (59.8%)	264 (60.7%)
Serious AE	134 (30.6%)	148 (34.0%)
Serious Related AE to any study drug	86 (19.6%)	112 (25.7%)
AE leading to study discontinuation	10 (2.3%)	13 (3.0%)
AE leading to any study treatment dose discontinuation	29 (6.6%)	27 (6.2%)
AE leading to any study treatment dose reduction	57 (13.0%)	40 (9.2%)
AE leading to any study treatment dose interruption	111 (25.3%)	103 (23.7%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo discontinuation	22 (5.0%)	19 (4.4%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose reduction	45 (10.3%)	24 (5.5%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose interruption	62 (14.2%)	61 (14.0%)
AE leading to vincristine/placebo discontinuation	22 (5.0%)	19 (4.4%)
AE leading to vincristine/placebo dose reduction	45 (10.3%)	24 (5.5%)
AE leading to vincristine/placebo dose interruption	60 (13.7%)	60 (13.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

- 대부분의 AE는 중대하지 않았고 모든 등급의 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(97.9%)과 R-CHOP 군(98.4%)이 비슷했다.
- 각 치료군(pola+R-CHP 및 R-CHOP)에서 환자의 ≥ 20%가 보고한 AE는 다음과 같았다.
  - 오심(41.6% 및 36.8%), 호중구 감소증(30.8% 및 32.6%), 변비(28.7% 및 29.0%), 빈혈(28.7% 및 26.0%), 피로(25.7% 및 26.5%), 설사(30.8% 및 20.1%), 탈모(24.4% 및 24.0%), 말초 신경병증(24.1% 및 22.6%), 및 말초 감각 신경병증(19.5% 및 21.5%)
- 대표 용어(PT)별로 가장 흔한 AE(각 군에서 환자의 ≥ 10%)

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 10% by Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

MedDRA Preferred Term	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Nausea	161 (36.8%)	181 (41.6%)
Neutropenia	143 (32.6%)	134 (30.8%)
Constipation	127 (29.0%)	125 (28.7%)
Anaemia	114 (26.0%)	125 (28.7%)
Fatigue	116 (26.5%)	112 (25.7%)
Diarrhoea	88 (20.1%)	134 (30.8%)
Alopecia	105 (24.0%)	106 (24.4%)
Neuropathy peripheral	99 (22.6%)	105 (24.1%)
Peripheral sensory neuropathy	94 (21.5%)	85 (19.5%)
Decreased appetite	62 (14.2%)	71 (16.3%)
Vomiting	63 (14.4%)	65 (14.9%)
Pyrexia	55 (12.6%)	68 (15.6%)
Headache	57 (13.0%)	56 (12.9%)
Cough	53 (12.1%)	56 (12.9%)
Weight decreased	52 (11.9%)	55 (12.6%)
Asthenia	53 (12.1%)	53 (12.2%)
Dysgeusia	57 (13.0%)	49 (11.3%)
Febrile neutropenia	35 (8.0%)	62 (14.3%)
Back pain	48 (11.0%)	41 (9.4%)
Dyspnoea	36 (8.2%)	48 (11.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

- pola+R-CHP과 R-CHP 간에 PT별로 ≥5% AE 발생률 차이가 있는 AE는 설사(30.8% vs. 20.1%)와 열성호중구감소증(14.3% vs. 8.0%)이었다.

· **중증도에 따른 이상반응**

Table 32 Summary of Adverse Events by Highest CTCAE Grade (SE Population)

	Total	NCI CTCAE Grade 1	2	3	4	5
pola+R-CHP (n = 435) Patients with at least 1 AE	426 (97.9%)	24 (5.5%)	138 (31.7%)	125 (28.7%)	126 (29.0%)	13 (3.0%)
R-CHOP (n = 438) Patients with at least 1 AE	431 (98.4%)	41 (9.4%)	128 (29.2%)	113 (25.8%)	139 (31.7%)	10 (2.3%)

AE=adverse event; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Note: Multiple occurrences of the same AE in the same individual are counted once at the highest grade for the patient.

- pola+R-CHP 군에서 3-4등급 AE 발생률(57.7%)은 R-CHOP 군(57.5%)과 비슷했으며 대부분 골수억제와 연관된 것이었다.

Table 33 Most Common Grade 3-4 Adverse Events with an Incidence Rate of at least 2% (SE Population)

MedDRA Preferred Term	R-CHOP (N = 438)	Pola+R-CHP (N = 435)
Neutropenia	135 (30.8%)	123 (28.3%)
Febrile neutropenia	35 (8.0%)	60 (13.8%)
Anaemia	37 (8.4%)	52 (12.0%)
Neutrophil count decreased	28 (6.4%)	30 (6.9%)
Leukopenia	30 (6.8%)	25 (5.7%)
Thrombocytopenia	19 (4.3%)	14 (3.2%)
White blood cell count decreased	14 (3.2%)	18 (4.1%)
Pneumonia	17 (3.9%)	14 (3.2%)
Lymphocyte count decreased	15 (3.4%)	13 (3.0%)
Diarrhoea	8 (1.8%)	17 (3.9%)
Syncope	9 (2.1%)	8 (1.8%)
Lymphopenia	10 (2.3%)	7 (1.6%)
Hypertension	10 (2.3%)	6 (1.4%)
Hyponatraemia	9 (2.1%)	6 (1.4%)
Fatigue	11 (2.5%)	4 (0.9%)
Platelet count decreased	3 (0.7%)	9 (2.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Includes treatment-emergent AE during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

· **사망**

- 임상 마감일(CCOD) 시점에, 총 111명(12.7%)의 환자가 어떤 원인으로 인해 사망했다. pola+R-CHP 군에서 사망한 환자 비율(12.0%)은 R-CHOP 군(13.5%)과 비슷했다.

Summary of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)	Total (N=873)
Total number of deaths	59 (13.5%)	52 (12.0%)	111 (12.7%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	31 (7.1%)	28 (6.4%)	59 (6.8%)
Adverse event	11 (2.5%)	13 (3.0%)	24 (2.7%)
Other	17 (3.9%)	11 (2.5%)	28 (3.2%)
DLBCL was a contributing factor	2 (0.5%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
DLBCL not known to be a contributing factor	15 (3.4%)	8 (1.8%)	23 (2.6%)
Deaths during AE reporting period	12 (2.7%)	13 (3.0%)	25 (2.9%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)
Adverse event	10 (2.3%)	13 (3.0%)	23 (2.6%)
Deaths during follow-up	46 (10.5%)	39 (9.0%)	85 (9.7%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	29 (6.6%)	28 (6.4%)	57 (6.5%)
Adverse event	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
Other	16 (3.7%)	11 (2.5%)	27 (3.1%)
DLBCL was a contributing factor	2 (0.5%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
DLBCL not known to be a contributing factor	14 (3.2%)	8 (1.8%)	22 (2.5%)

AE reporting period is defined as time from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier. Follow up period defined as time outside of the AE reporting period.
Contributing factor includes treatment related death, or if the investigator considers DLBCL to be a contributing factor to the death.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

- 두 치료군 모두 전체 시험 기간 동안 가장 흔한 사망 원인은 질병 진행이었다(pola+R-CHP 군 6.4% 및 R-CHOP 군 7.1%). 치명적인 AE는 pola+R-CHP 군 환자의 3.0% 및 R-CHOP 군 환자의

2.5%에서 보고되었다.

- pola+R-CHP 군 환자 11명(2.5%) 및 R-CHOP 군 환자 17명(3.9%)은 다른 이유로 인해 사망했다.
  › pola+R-CHP 군 : 사망 4명, 패혈증으로 인한 사망 2명, COVID 폐렴으로 인한 사망, 비소세포폐암으로 인한 사망, 대장염, 림프종, 간부전으로 인한 사망, COVID-19로 인한 사망, 폐의 패혈증으로 인한 사망
  › R-CHOP 군 : 사망 8명, COVID 폐렴으로 인한 사망, AML으로 인한 사망, 악액질(cachexia) 및 순환부전으로 인한 사망, 뇌졸중으로 인한 사망, COVID-19 감염으로 인한 사망, 이차 암(second cancer)으로 인한 사망, 급성 간질성 폐렴으로 인한 사망, 심정지로 인한 사망, 패혈성 쇼크로 인한 사망

- pola+R-CHP 군에서 AE 보고 기간 동안 5등급 AE가 있는 환자 비율(3.0%)은 R-CHOP 군(2.3%)과 비슷했으며 두 군 모두 다수의 치명적인 AE는 감염 또는 감염의 합병증으로 인한 것이었다.
- 가장 흔한 5등급 AE(PT별) (pola+R-CHP 군 vs. R-CHOP 군)
  › 폐렴(4명[0.9%] vs. 3명[0.7%]), 사망(4명[0.9%] vs. 1명[0.2%]), 패혈성 쇼크(0명 vs. 2명[0.5%])
  › 다른 모든 5등급 AE는 군 당 각 환자 1명 이하에서 보고되었다.
- 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 고려되었던 AE로 인해 사망한 환자 비율은 pola+R-CHP 군에서 1.4%(6명) 및 R-CHOP 군에서 1.1%(5명)였다.
  › pola+R-CHP 군에서 사망을 초래했던 치료 관련 AE는 폐렴(3명), 심장사(cardiac death), 급성 신손상 및 사망이었다.
  › R-CHOP 군에서 사망을 초래했던 치료 관련 AE는 폐렴(2명), 다발성 장기부전 증후군, 및 패혈증이었다. 1명의 추가 환자에게 추적관찰 기간 동안 5등급 AE(급성 골수성 백혈병)가 있었으며 시험자는 시험 치료와 관련된 것으로 평가하였다.

· 다른 중대한 이상반응

- pola+R-CHP 군(34.0%)에서 1건 이상의 SAE가 있었던 환자 비율은 R-CHOP 군(30.6%)과 비슷했다.
- PT별 가장 흔한 SAE(각 군에서 환자의 ≥ 1%)

Summary of Serious Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 1% by Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

MedDRA Preferred Term	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Febrile neutropenia	28 (6.4%)	43 (9.9%)
Pneumonia	17 (3.9%)	18 (4.1%)
Pyrexia	8 (1.8%)	8 (1.8%)
Diarrhoea	2 (0.5%)	11 (2.5%)
Sepsis	7 (1.6%)	5 (1.1%)
Urinary tract infection	3 (0.7%)	8 (1.8%)
Anaemia	6 (1.4%)	4 (0.9%)
Neutropenia	6 (1.4%)	4 (0.9%)
Vomiting	2 (0.5%)	5 (1.1%)
Small intestinal obstruction	5 (1.1%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

- PT별 두 군간 ≥1% 차이가 있는 SAE (pola+R-CHP 군 vs. R-CHOP 군)
  › 발열성 호중구 감소증(43명[9.9%] vs. 28명[6.4%]), 설사(11명[2.5%] vs. 2명[0.5%]), 요로감염(8명[1.8%], vs. 3명[0.7%])

· 치료와 관련된 SAE

- pola+R-CHP 군에서 치료와 관련된 것으로 고려되는 SAE가 1건 이상 있는 환자 비율(25.7%)은 R-CHOP 군(19.6%)보다 더 높았다.
- PT별로 가장 흔한 관련된 SAE(각 군에서 환자의 ≥ 1%)는 다음과 같았다(각각 pola+R-CHP 군 및 R-CHOP 군):
  › 발열성 호중구 감소증 (9.7% 및 5.7%)
  › 폐렴 (3.7% 및 3.0%)
  › 설사 (2.3% 및 0.2%)
  › 호중구 감소증 (0.9% 및 1.4%)
  › 패혈증 (0.9% 및 1.1%)
  › 발열 (1.1% 및 0.7%)
  › 요로감염 (1.1% 및 0.2%)
  › 구토 (1.1% 및 0.5%).

· 시험중단을 초래한 이상반응

- 시험 치료 중단을 유발한 AE를 1건 이상 경험했던 환자 비율은 pola+R-CHP 군(6.2%)과 R-CHOP 군(6.6%)이 비슷했다.
- 대부분의 SOC에서, AE로 인해 시험 치료를 중단한 환자 비율은 pola+R-CHP와 R-CHOP 군 간에 비슷했다. 하지만, 각종 신경계 장애 SOC에서, 중단을 초래한 AE를 경험했던 R-CHOP 환자 비율(2.5%[11명])은 pola+R-CHP 군(0.7%[3명])보다 더 높았다. 이러한 차이는 주로 R-CHOP 군의 말초 신경병증과 관련된 더 높은 AE 발생률로 인한 것이었다.
- 시험 치료 중단을 초래한 PT별로 가장한 AE(각 군에서 ≥2명 환자)(pola+R-CHP 군 vs. R-CHOP 군)
  › 폐렴 (1.1%[5명] vs. 1.4%[6명])
  › 말초 신경병증 (0.2%[1명] vs. 0.9%[4명])
  › 사망 (0.7%[3명] vs. 0.2%[1명])
  › 운동 말초 신경병증 (0명 vs. 0.5%[2명])
  › 감각 말초 신경병증 (0명 vs. 0.5%[2명])
  › 호중구 감소증 (0.5%[2명] vs. 0명)
  › 폐염증 (0.5%[2명] vs. 0명)

· pola 또는 빈크리스틴 시험 치료 중단을 초래한 이상반응

- pola+R-CHP 군에서 pola 시험 치료 중단을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(4.4%)은 R-CHOP 군에서 빈크리스틴 시험 치료 중단을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(5.0%)과 비슷했다.
- 각종 신경계 장애 SOC에서 빈크리스틴 중단을 초래한 AE를 경험한 환자(2.1%[9명])가 pola 중단을 초래한 환자(0.7%[3명]))보다 수치상 더 높은 백분율을 나타냈다. 이러한 차이는 주로 R-CHOP 군에서 말초 신경병증과 관련된 AE 발생률이 더 높았기 때문이었다. 다른 SOC에서, 각각 pola+R-CHP 및 R-CHOP 군의 pola/빈크리스틴을 중단한 환자 비율은 비슷했다.
- pola/빈크리스틴 치료 중단을 초래한 PT별 가장 흔한 AE(pola+R-CHP 및 R-CHOP 군에서 각 ≥ 2명)는 폐렴(각 군에서 4명[0.9%]), 말초 신경병증(1명[0.2%] 및 4명[0.9%]), 말초 운동 신경병증(0명 및 2명[0.5%]) 및 사망(2명[0.5%] 및 1명[0.2%])이었다.

· 리툭시맙 시험 치료 중단을 초래한 이상반응

- 리툭시맙 시험 치료 중단을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율은 pola+R-CHP 군(4.6%)과 R-CHOP 군(4.8%)이 비슷했다.

· CHP 시험 치료 중단을 초래한 이상반응

- CHP 요법(사이클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손) 중 어느 구성요소의 중단을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율은 pola+R-CHP 군(3.4%)과 R-CHOP 군(3.7%)이 비슷했다.

· 용량감량을 초래한 이상반응

- pola+R-CHP 군에서 시험 치료의 용량 감량을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(9.2%)은 R-CHOP 군(13.0%)보다 낮았다.
- 대부분의 SOC에서, 용량 감량을 초래한 AE를 경험한 환자 비율은 pola+R-CHP와 R-CHOP 군 간에 비슷했다. 하지만, R-CHOP 군(8.2%)에서 pola+R-CHP 군(4.6%)보다 더 많은 환자가 시험 치료 용량 감량을 초래한 각종 신경계 장애 SOC의 AE를 경험했다. 이러한 차이는 주로 R-CHOP 군의 말초 신경병증과 관련된 더 높은 AE 발생률로 인한 것이었다.
- 용량 감량을 초래한, 각각의 pola+R-CHP 및 R-CHOP 군 환자의 ≥ 1%에서 PT별 가장 흔한 AE는 말초 신경병증(2.1% 및 5.0%), 말초 감각 신경병증(1.8% 및 2.3%) 및 발열성 호중구 감소증(1.1% 및 0.5%)이었다.
- pola+R-CHP 군에서 pola 용량 감량을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(5.5%)은 R-CHOP 군에서 빈크리스틴 용량 감량을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(10.3%)보다 더 낮았다. 대부분의 SOC에서, pola/빈크리스틴 용량 감량을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율은 비슷했다. 하지만, 빈크리스틴 용량 감량을 초래한 각종 신경계 장애 SOC의 AE를 경험했던 환자 비율(8.0%)은 pola 용량 감량을 초래한 것(3.9%)보다 더 높았다. pola/빈크리스틴 용량 감량을 초래한, 각각의 pola+R-CHP 및 R-CHOP 군 환자의 ≥ 1%에서 PT별 가장 흔한 AE는 말초 신경병증(2.1%[9명] 및 4.8%[21명]), 및 말초 감각 신경병증(1.4%[6명] 및 2.3%[10명])이었다.
- 리툭시맙 용량 감량은 임상시험 계획서에 따라 허용되지 않았다.
- pola+R-CHP 군에서 CHP 시험 치료 구성요소의 용량 감량을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(3.9%)은 R-CHOP 군(4.8%)과 비슷했다.

· 치료 일시중지를 초래한 이상반응

- pola+R-CHP 군에서 시험 치료의 일시중지를 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(23.7%)은 R-CHOP 군(25.3%)과 비슷했다. pola+R-CHP 군에서 가장 흔히 보고된 시험 치료 일시중지를 초래한 AE는 감염 및 기생충 감염 SOC였고 R-CHOP 군에서 가장 흔히 보고된 시험 치료 일시중지를 초래한 AE는 혈액 및 림프계 장애 SOC였다.
- pola+R-CHP 군에서 pola 치료 일시중지를 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(14.0%)은 R-CHOP 군에서 빈크리스틴 치료 일시중지를 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(13.7%)과 비슷했다.
- pola+R-CHP 군에서 리툭시맙 용량 일시중지를 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(22.3%)은 R-CHOP 군(23.7%)과 비슷했다.
- pola+R-CHP 군에서 CHP 용량 일시중지를 초래한 AE를 경험했던 환자 비율(14.0%)은 R-CHOP 군(13.7%)과 비슷했다.

· 특별관심대상 이상반응(AEPI; Adverse Events of Particular interest)

AEPI는 유익성-위해성 평가를 뒷받침하기 위해 추가 분석이 제시되는 pola의 규명된 또는 잠재적 위해성이다. 모든 등급의 호중구 감소증, 말초 신경병증(PN), 감염, 간 독성, 빈혈, 혈소판 감소증, 종양 용해 증후군(TLS), 폐 독성 및 이차 악성종양 사건이 단일 약물 또는 병용 치료로 pola를 투여 받은 환자에서 관찰되었기 때문에, 이러한 사건들은 AEPI로 고려되었다.

말초 신경병증(PN)

- PN을 경험했던 환자 비율은 pola+R-CHP 군(52.9%)과 R-CHOP 군(53.9%)이 비슷했고 대다수의 환자는 낮은 등급의 PN을 경험하였다.

Overall AE Profile - AEPI Peripheral Neuropathy, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Total number of patients with at least one AE	236 (53.9%)	230 (52.9%)
Total number of AEs	292	301
Total number of patients with at least one		
Grade 5 AE	0	0
Grade 3-5 AE	5 (1.1%)	7 (1.6%)
Serious AE	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Serious Related AE to any study drug	1 (0.2%)	1 (0.2%)
AE leading to study discontinuation	0	0
AE leading to any study treatment dose discontinuation	10 (2.3%)	3 (0.7%)
AE leading to any study treatment dose reduction	36 (8.2%)	20 (4.6%)
AE leading to any study treatment dose interruption	5 (1.1%)	6 (1.4%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo discontinuation	9 (2.1%)	3 (0.7%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose reduction	36 (8.2%)	17 (3.9%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose interruption	3 (0.7%)	3 (0.7%)
AE leading to vincristine/placebo discontinuation	9 (2.1%)	3 (0.7%)
AE leading to vincristine/placebo dose reduction	35 (8.0%)	19 (4.4%)
AE leading to vincristine/placebo dose interruption	3 (0.7%)	3 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

- PN 사건이 발생했던 pola+R-CHP 군 환자 중, 170/230명(73.9%)은 1등급 PN이 있었고 53/230명(23.0%)은 2등급 PN이 있었다. 이는 1등급 PN이 있는 R-CHOP 군 환자 163/236명(69.1%)과 2등급 PN이 있는 환자 68/236명(28.8%)과 비교되며, 이는 pola+R-CHP 군 환자가 R-CHOP 군에 비해 더 높은 비율로 낮은 등급의 PN을 경험했음을 나타낸다.
- PT별 가장 흔히 보고된 PN 사건(각 군에서 환자의 ≥ 2%)은 pola+R-CHP 및 R-CHOP 군에서 각각 말초 신경병증(24.1% 및 22.6%), 말초 감각 신경병증(19.5% 및 21.5%), 감각 이상(6.7% 및 4.6%), 감각 저하(3.7% 및 3.2%), 다발 신경 병증(1.4% 및 2.5%), 및 말초 운동 신경병증(0.7% 및 2.3%)이었다.
- PN 관련 AE는 pola+R-CHP 군에 비해 R-CHOP 군에서 더 높은 발생률로 시험 치료 중단과 용량 감량을 초래했다.
- 첫 번째 PN 사건 발현까지 걸린 시간은 pola+R-CHP 군이 R-CHOP 군에 비해 더 길었다. 첫 번째 PN 발현까지 걸린 시간 중앙값은 pola+R-CHP 군에서 2.27개월(범위: 0.0 - 6.7개월)이었고 R-CHOP 군에서는 1.87개월(범위: 0.0 - 8.1개월)이었다.
- PN 해결은 CCOD 시점에 대부분의 환자에서 보고되었고, R-CHOP 군(66.9%[사건이 있었던 236명 중 158명])이 pola+R-CHP 군(57.8%[사건이 있었던 230 명 중 133명]) 대비 더 많은 환자에서 PN이 해결되었다.
- pola+R-CHP 군에서 R-CHOP 군에 비해 PN 사건 발현까지 걸린 시간은 더 늦었고, PN 해결까지 걸린 시간의 중앙값은 유사하다는 점이(pola+R-CHP 군 4.04개월[범위: 0.0 - 36.0개월] 및 R-CHOP 군 4.60개월[범위: 0.0 - 34.9개월]), CCOD 시점에 pola+R-CHP 군에서 미해결된 PN이 있는 환자가 더 많은 결과에 기여하였을 수 있다.

발열성 호중구 감소증을 포함한 호중구 감소증

- pola+R-CHP 군에서 호중구 감소증(발열성 호중구 감소증 포함)을 경험했던 환자 비율(46.0%)은 R-CHOP 군(42.7%)과 전반적으로 비슷했다.

- 3-4등급 호중구 감소증(최고 등급)을 경험했던 환자 비율은 pola+R-CHP 군에서 41.8%였고 R-CHOP 군에서 40.2%였다. 5등급 호중구 감소증을 경험했던 환자는 없었다. pola+R-CHP 군에서 중대한 호중구 감소증 사건을 경험했던 환자 비율(11.5%)은 R-CHOP 군(8.4%)보다 더 높았으며 주로 R-CHOP 군(6.4%)보다 pola+R-CHP 군(9.9%)의 더 높은 중대한 발열성 호중구 감소증 발생률로 인한 것이었다.
- Pola+R-CHP 투여군에서 더 높은 열성 호중구감소증 발생률은 R-CHOP 투여군에 비해 시험 치료 중단, 용량 감량 또는 시험 치료 일시 중지를 증가시키지 않았다. 호중구감소증 사건은 두 투여군의 거의 모든 환자에서 해결된 것으로 보고되었다(pola+R-CHP, 98% vs R-CHOP, 97.9%).

Overall AE Profile - AEPI Neutropenia, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Total number of patients with at least one AE	187 (42.7%)	200 (46.0%)
Total number of AEs	443	456
Total number of patients with at least one		
Grade 5 AE	0	0
Grade 3-5 AE	176 (40.2%)	182 (41.8%)
Serious AE	37 (8.4%)	50 (11.5%)
Serious Related AE to any study drug	34 (7.8%)	49 (11.3%)
AE leading to study discontinuation	0	0
AE leading to any study treatment dose discontinuation	0	2 (0.5%)
AE leading to any study treatment dose reduction	7 (1.6%)	7 (1.6%)
AE leading to any study treatment dose interruption	28 (6.4%)	23 (5.3%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo discontinuation	0	0
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose reduction	2 (0.5%)	2 (0.5%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose interruption	13 (3.0%)	12 (2.8%)
AE leading to vincristine/placebo discontinuation	0	0
AE leading to vincristine/placebo dose reduction	2 (0.5%)	1 (0.2%)
AE leading to vincristine/placebo dose interruption	13 (3.0%)	12 (2.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

빈혈

- pola+R-CHP 군에서 빈혈을 경험했던 환자 비율(28.7%)은 R-CHOP 군(26.9%)과 비슷했다.
- Pola+R-CHP 투여군에서 R-CHOP에 비해 3~4등급 빈혈 발생률이 약간 더 높게 관찰되었으나 (12.0% vs 8.7%), 이는 R-CHOP 투여군에 비해 시험 치료 중단, 용량 감량, 투여 일시 중지를 증가시키지 않았다. 빈혈 사건 대다수는 임상 자료 마감일 시점에 해결된 것으로 보고되었다.

혈소판 감소증

- pola+R-CHP 군에서 혈소판 감소증을 경험했던 환자 비율(13.3%)은 R-CHOP 군(13.2%)과 비슷했다. 혈소판감소증 사건 대다수는 CCOD 시점에 해결된 것으로 보고되었다.

감염

- pola+R-CHP 군에서 감염을 경험했던 환자 비율(49.7%)은 R-CHOP 군(42.7%)보다 높았다. ≥3등급 감염 발생률도 pola+R-CHP 군이 R-CHOP 군에 비해 수적으로 더 높았다. pola+R-CHP 군에서 관찰된 더 높은 중대한 호중구 감소증 사건 발생률은 부분적으로 R-CHOP 군 대비 pola+R-CHP 군의 더 높은 감염 발생률에 기인한 것일 수 있다. 하지만, 감염과 연관된 5등급 AE 발생률은 치료군 간에 비슷했으며 pola+R-CHP 군의 더 높은 감염 발생률은 R-CHOP 군 대비 증가된 시험 치료

중단, 용량 감량 또는 치료 일시중지를 초래하지 않았다. 감염은 CCOD 기준으로 pola+R-CHP군의 87.0%(사건이 있었던 216명 중 188명) 및 R-CHOP군의 84.5%(사건이 있었던 187명 중 158명)에서 해결된 것으로 보고되었다.

Overall AE Profile - AEPI Infections and Infestations, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO39942

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Total number of patients with at least one AE	187 (42.7%)	216 (49.7%)
Total number of AEs	343	409
Total number of patients with at least one		
Grade 5 AE	6 (1.4%)	5 (1.1%)
Grade 3-5 AE	55 (12.6%)	66 (15.2%)
Serious AE	45 (10.3%)	61 (14.0%)
Serious Related AE to any study drug	28 (6.4%)	45 (10.3%)
AE leading to study discontinuation	6 (1.4%)	5 (1.1%)
AE leading to any study treatment dose discontinuation	10 (2.3%)	7 (1.6%)
AE leading to any study treatment dose reduction	4 (0.9%)	1 (0.2%)
AE leading to any study treatment dose interruption	22 (5.0%)	27 (6.2%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo discontinuation	7 (1.6%)	5 (1.1%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose reduction	1 (0.2%)	0
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose interruption	20 (4.6%)	21 (4.8%)
AE leading to vincristine/placebo discontinuation	7 (1.6%)	5 (1.1%)
AE leading to vincristine/placebo dose reduction	2 (0.5%)	0
AE leading to vincristine/placebo dose interruption	19 (4.3%)	22 (5.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

간독성

- pola+R-CHP 군에서 간 독성을 경험했던 환자 비율(10.6%)은 R-CHOP 군(7.3%)보다 약간 더 높았다. 두 치료군 모두 대다수의 간 독성 사건은 낮은 등급의 간 효소 상승이었다. pola+R-CHP 군의 발생률 증가는 R-CHOP 군과 비교했을 때 시험 치료 중단, 용량 감량 또는 치료 일시중지의 증가를 초래하지 않았다. 두 투여군의 환자 대다수에서 간 독성 사건은 해결된 것으로 보고되었다.
- 빌리루빈 수치 상승/임상 황달을 동반한 간 효소의 실험실 값에 기반한 알고리즘을 이용하여, pola+R-CHP 군 환자 1명 및 R-CHOP 군 환자 2명에서 잠재적인 약물 유도성 간 손상(DILI; drug induced liver injury) 증례가 확인되었다. 모든 증례는 동반된 의학적 상태 및 기저 질환으로 교란되었다.

발암성/이차 악성종양

- CCOD까지 전체 시험기간동안 발암성/이차 악성종양 발생률은 pola+R-CHP (1.1% [5명]) 및 R-CHOP (2.1% [9명]) 투여군 간에 비슷하였다. 이차성 악성종양/발암성 종양 유형에서 특정 경향은 관찰되지 않았다.

폐 독성

- 폐 독성의 발생률(1.6%[7명]), 중대성, 중증도 및 가역성은 pola+R-CHP와 R-CHOP 투여군 간에 비슷하였다. 거의 모든 사건은 1등급 또는 2등급이었고 중대하지 않았다. 폐 독성 사건은 CCOD 시점에 pola+R-CHP 투여군의 모든 환자[7/7명]와 R-CHOP 투여군의 71.4%[5/7명] 환자에서 해결된 것으로 보고되었다.

주입관련반응

- pola+R-CHP 군에서 IRR을 경험했던 환자 비율(13.3%)은 R-CHOP 군(16.0%)과 비슷했다. 대다수의 IRR은 낮은 등급이었고 중대하지 않았다. IRR과 연관된 AE 특성과 빈도는 pola+R-CHP 군에서 pola를 투여 받은 환자와 R-CHOP 군에서 pola 위약을 투여받는 환자 간에 비슷했다. IRR은 CCOD 기준으로, pola+R-CHP 군의 100%(사건이 있는 58명 중 58명) 및 R-CHOP 군의 98.6%(사건이 있는 70명 중 69명)에서 해결된 것으로 보고되었다.

종양용해증후군(TLS)

- pola+R-CHP 군에서 TLS를 경험했던 환자 비율(0.5%[2명])은 R-CHOP 군(0.9%[4명])과 비슷했다. TLS 사건의 중대성, 중증도 및 가역성은 pola+R-CHP와 R-CHOP 투여군 간에 비슷하였고 4등급 또는 5등급 사건은 없었다. 두 투여군의 모든 환자에서 TLS 사건은 해결된 것으로 보고되었다.

심부정맥

- pola+R-CHP 군에서 심부정맥 사건을 경험했던 환자 비율(3.0%)은 R-CHOP 군(4.6%)과 비슷했다. 사건 대다수는 1등급 또는 2등급이었고 중대하지 않았다. Pola+R-CHP 투여군에서는 5등급 심부정맥 사건을 경험한 환자가 없었던 것에 비해 R-CHOP 투여군에서는 1명(0.2%)이 경험하였다. 심부정맥 사건은 CCOD 시점에 pola+R-CHP 투여군의 61.5%(사건이 있는 환자 13명 중 8명) 환자와 R-CHOP 투여군의 55.0%(사건이 있는 환자 20명 중 11명) 환자에서 해결된 것으로 보고되었다.

고혈당증

- pola+R-CHP 군에서 고혈당증을 경험했던 환자 비율(6.0%)은 R-CHOP 군(6.2%)과 비슷했다. 고혈당증 사건의 중증도 및 가역성은 pola+R-CHP와 R-CHOP 투여군 간에 비슷하였다. 사건 대다수는 1등급 또는 2등급이었고 어느 한 투여군에서도 중대한 사건은 없었다. 고혈당증 독성 사건은 pola+R-CHP 투여군의 53.8%(사건이 있는 환자 26명 중 14명) 환자와 R-CHOP 투여군의 48.1%(사건이 있는 환자 27명 중 13명) 환자에서 해결된 것으로 보고되었다.

· 임상 실험실 평가

- 실험실 매개변수에서 베이스라인 대비 이동 대부분은 0-1등급 ~ 1-2등급이었으며, 기록된 실험실 값 대부분은 3등급 미만이었다.
- 대다수의 환자는 정상 혈액학 및 화학 실험실 값으로 시험을 시작하였고 베이스라인 대비 이동은 치료군 간에 비슷했다.

· 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항

- 두 치료군 모두 활력징후 매개변수는 치료 내내 일관성이 있었으며 평균 체표 면적, 평균 이완기 혈압, 평균 수축기 혈압, 평균 맥박수, 평균 호흡수, 평균 산소 포화도(%), 평균 체온, 평균 신장 또는 평균 체중에서 pola+R-CHP와 R-CHOP 치료군 간에 베이스라인부터 베이스라인 후 어느 시점까지 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.
- 심전도(ECG)는 치료 시작 시 대부분의 환자에서 정상이었고 두 군 모두 치료 과정 내내 정상을 유지했다. 임상적으로 유의한 ECG 이상이 있는 환자 수는 스크리닝 및 베이스라인 후에 치료군 간 비슷했다.

· 하위군에서의 안전성

- 연령, 성별, 인종 및 체중에 따른 하위군 전반에서 안전성 프로파일은 대체로 비슷했다.

- 정상 간 기능이 있는 환자(N=692)와 경증 간장애가 있는 환자(N=159) 하위군 간에 안전성 프로파일은 전반적으로 비슷했다. 중등증 간장애(N=14) 및 중증 간장애(N=2)가 있는 환자 수는 안전성 프로파일에 대하여 의미있는 결론을 도출하기에는 너무 적었다.
- 두 치료군 모두 모든 등급의 AE, ≥3등급 AE, SAE, 및 시험 치료 중단을 초래한 AE를 경험했던 환자 비율은 신장애 중증도에 따라 증가했다. 치명적인 AE가 있는 환자 비율은 정상 신 기능, 경증 신장애 및 중등증 신장애가 있는 환자에서 비슷했다. 중증 신장애가 있는 환자 수(N=1)는 안전성 프로파일에 대하여 의미있는 결론을 도출하기에는 너무 적었다.

· 약물이상반응

- ADR 확인 방법에는 다음의 3가지 자격(qualifying) 범주가 포함되었다:

› R/R DLBCL 안전성 집단에서 확인된 알려진 ADR.

› POLARIX에서 pola+R-CHP(N=435)와 대조군 R-CHOP(N=438) 간에 ≥2%의 발생률 차이가 있으며 의학적으로 관련된 AE.

→ 추가적으로 확인된 ADR : 점막염, 말초 부종, 발진, 호흡곤란, 피부 건조증, 피부 감염

› POLARIX에서 pola+R-CHP(N=435)와 대조군 R-CHOP(N=438) 간에 <2%의 발생률 차이가 있는 의학적으로 관련된 AE.

→ 추가적으로 확인된 ADR : 탈모, 근육통, 요로감염

점막염

점막염의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군 95/435(21.9%)이 R-CHOP 군 85/438(19.4%)에 비해 더 높았다. ≥3등급 점막염도 pola+R-CHP 군(6/435[1.4%])이 R-CHOP 군(2/438[0.5%])보다 높았다. pola+R-CHP 군(5/435 환자[1.1%])에서 R-CHOP 군(1/438[0.2%])보다 더 많은 중대한 점막염 사건이 있었다. 점막염은 미세소관 억제제의 클래스 효과(class effect)이며 빈크리스틴 및 동일한 링커(linker) 및 세포독성제 MMAE를 동반한 비슷한 ADC의 경우 ADR로 분류된다.

말초 부종

말초 부종의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(48/435[11.0%])이 R-CHOP 군(40/438[9.1%])에 비해 더 높았다. 각 군에서 환자 1명(0.2%)이 ≥3등급 말초 부종을 보고하였다. pola+R-CHP 군(1/435[0.2%])에서 중대한 말초 부종이 보고되었으나 R-CHOP 군에서는 없었다. 말초 부종은 미세소관 억제제의 클래스 효과(class effect)이며 에드세트리스(MMAE ADC) 및 빈크리스틴의 경우에는 ADR이다.

발진

발진의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(58/435[13.3%])이 R-CHOP 군(49/438[11.2%])에 비해 더 높았다. pola+R-CHP 군(4/435[0.9%])에서 ≥3등급 발진이 보고되었으나 R-CHOP 군에서는 없었다. 중대한 발진 사건은 없었다. 발진은 미세소관 억제제의 클래스 효과(class effect)이며 에드세트리스(MMAE ADC) 및 빈크리스틴의 경우에는 ADR이다.

호흡곤란

호흡곤란의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(56/435[12.9%])이 R-CHOP 군(44/438[10%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 호흡곤란 사건의 발생률은 두 군 간에 동일했다(각각 4/435[0.9%] 및 4/438[0.9%]). 호흡곤란은 pola+R-CHP 군(4/435[0.9%])에서 중대한 것이었으나 R-CHOP 군에서는 아니었다. 호흡곤란은 MMAE의 클래스 효과(class effect)이며 에드세트리스의 경우에는 ADR이다. Pola의 경우 폐독성은 잠재적인 위해성이다.

피부 건조증

피부 건조증의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(26/435[6.0%])이 R-CHOP 군(12/438[2.7%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 또는 중대한 사건은 보고되지 않았다. 피부 건조증은 MMAE, 즉 에드세트리스

및 Padcev의 클래스 효과(class effect)이다.

피부 감염

피부 감염의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(30/435[6.9%])이 R-CHOP 군(13/438[3.0%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 피부 감염 발생률은 pola+R-CHP 군(5/435[1.1%])이 R-CHOP 군(3/438[0.7%])에 비해 더 높았다. 중대한 피부 감염은 pola+R-CHP 군(5/435[1.1%])이 R-CHOP 군(2/438[0.5%])에 비해 더 높았다. 감염은 MMAE, 즉 에드세트리스의 클래스 효과(class effect)이다. Pola의 경우 감염은 중요한 규명된 위해성이다.

탈모

탈모의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(106/435[24.4%])이 R-CHOP 군(105/438[24.0%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 탈모가 pola+R-CHP 군에서 보고되지 않은 반면 R-CHOP 군은 1/438(0.2%)건의 탈모를 보고했다. 중대한 사건은 보고되지 않았다. 탈모는 미세소관 억제제, 즉 에드세트리스 및 빈크리스틴의 클래스 효과(class effect)로 고려된다. 탈모는 pola의 잠재적인 위해성이다.

근육통

근육통의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(38/435[8.7%])이 R-CHOP 군(32/438[7.3%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 근육통의 발생률은 두 군에 걸쳐 동일했다(0.2%). 중대한 사건은 보고되지 않았다. 근육통은 미세소관 억제제, 즉 에드세트리스 및 빈크리스틴의 클래스 효과(class effect)로 고려된다. 근육통은 pola의 잠재적인 위해성이다.

요로감염

요로감염의 전체 AE 발생률은 pola+R-CHP 군(36/435[8.3%])이 R-CHOP 군(31/435[7.1%])에 비해 더 높았다. ≥3등급 요로감염은 pola+R-CHP 군(8/435[1.8%])이 R-CHOP 군(5/438[1.1%])보다 더 높았다. 중대한 요로감염은 pola+R-CHP 군(9/435[2.1%])에서 R-CHOP 군(3/438[0.7%])에 비해 더 높았다. 감염은 pola의 경우 중요한 규명된 위해성이며 MMAE의 클래스 효과(class effect)로 고려되고 에드세트리스 및 Padcev의 경우에는 중대한 약물이상반응이다.

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

- 시험명 : 시험 GO29044 - B세포 NHL 환자에서 리툭시맙 또는 오비누투주맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손과 병용한 폴라투주맙 베도틴의 안전성, 내약성, 항 종양활성을 평가하는 제 1b/2상, 다기관, 공개, 용량 증량 시험
- 시험기간
  - 첫 번째 환자 등록 : 2013.11.29
  - 마지막 환자 마지막 방문 : 2018.12.20
- 시험목적
  - 일차 목적은 B세포 NHL 환자에서 R-CHP 또는 G-CHP와 병용하여 pola의 안전성 및 내약성을 평가하고 pola+R-CHP 또는 pola+G-CHP의 MTD와 일정을 결정하는 것이었다.
- 대상질환 및 피험자수
  - 용량증량단계 : 조직학적으로 확인된 B세포 NHL(새롭게 진단된 B세포 NHL 환자 또는 재
  - 확장단계 : 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자
  - 시험대상자 수
    · 계획 : 84-90명
    · 등록 : 85명
    - 이전에 치료받지 않은 DLBCL : 76명 (pola+R-CHP = 51명, pola+G-CHP = 25명)
      › **Pola+R-CHP**: 51명의 환자가 ITT 집단에 포함되었다. 확장 코호트1.8 mg/kg 용량군 환자 1명은

유효한 용량의 치료를 투여받지 않았기 때문에, 안전성 평가 집단에는 50명의 환자가 포함되었다.

2명, 1 mg/kg

3명, 1.4 mg/kg

5명, 용량 증량 단계 중 1.8 mg/kg

40명, 용량 확장 단계 중 1.8 mg/kg.

› **Pola+G-CHP**: 25명의 환자가 안전성 평가(SE) 집단과 더불어 ITT에 포함되었다.

4명, 1.4 mg/kg

4명, 용량 증량 단계 중 1.8 mg/kg

17명, 용량 확장 단계 중 1.8 mg/kg

- non-DLBCL : 8명 (pola+R-CHP = 3명, pola+G-CHP = 5명)

• 시험약물

- 폴라투주맙 베도틴, 리툭시맙, 오비누투주맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손

• 시험내용

- 환자들은 총 6~8주기(1주기는 21일)로, 2가지 면역화학요법, R-CHP 또는 G-CHP 중 하나와 병용하는 pola 치료를 투여받았다.

· 용량 증량 동안, pola는 R-CHP/G-CHP와 병용하여 시작 용량 수준 1.0 mg/kg의 IV 주입으로 투여되었다. Pola의 각 용량 수준(1.0 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.8 mg/kg)에 최소 3명의 환자가 등록되었으며 모든 환자는 용량 증량 전에 용량 제한 독성에 대해 평가되었다. 이전 용량 수준에서 최대내약용량(MTD)이 확립되지 않으면, 각 후속 코호트에 대해 50%이하로 pola 용량을 증량하였다.

· 시험의 용량 확장 부분의 경우, 환자는 시험의 용량 증량 부분 동안 규명된 MTD의 미만으로 또는 이와 동등한 용량 수준으로 pola를 투여 받았다. R-CHP 및 G-CHP 군에서 pola에 대한 제2상 권장용량은 1.8 mg/kg으로 확인되었다.

· Pola는 시린지와 시린지 펌프를 사용하여 IV로 환자에게 투여되었다. 리툭시맙(R) 375 mg/m^2 또는 오비누투주맙(G) 정량 1000 mg이 IV로 투여되었다. CHP 화학요법은 사이클로포스파미드(제1일에 IV로 750 mg/m^2 투여), 독소루비신(제1일에 IV로 50 mg/m^2 투여) 및 프레드니손 또는 프레드니솔론(제1-5일에 경구로 100 mg/day)으로 구성되었다.

• 평가변수

- 유효성 : PET에 의한/또는 없이 CT scan에 의해 결정된 CR 발생률, 시험자 평가 PFS, DOR, EFS 및 OS

• 결과

- **인구학적 정보**

· pola+R-CHP DLBCL SE 집단(n=50)은 주로 백인(43[86.0%]) 및 여성(26[52.0%])이었으며, 연령 중앙값은 68.5세(범위: 45-80세)였다. 환자들(37[74.0%])은 대부분 ≥65세였다. 총 12명(24.0%)의 환자는 베이스라인에 ECOG 점수가 0이었고, 23명(46.0%)은 베이스라인 점수가 1이었으며, 15명(30.0%)은 베이스라인 점수가 2였다. 총 14명(28.0%)은 IPI 점수가 0-2였고 36명(72.0%)은 IPI 점수가 3-5였다.

· pola+G-CHP DLBCL SE 집단(n=25)은 주로 백인(23[92.0%]) 및 남성(15[60.0%])이었으며, 연령 중앙값은 67.0세(범위: 28-77세)였다. 총 14명(56.0%)은 ≥65세였다. 총 14명(56.0%)의 환자는 베이스라인에 ECOG 점수가 0이었고, 7명(28.0%)은 베이스라인 점수가 1이었으며, 4명(16.0%)은 베이스라인 점수가 2였다. 총 16명(64.0%)은 IPI 점수가 0-2였고 9명(36.0%)은 IPI 점수가 3-5였다.

- **유효성 결과**

· **Pola+R-CHP**: 베이스라인 시점에 이전에 치료받지 않은 DLBCL이 있으면서 어떤 pola 용량으로든

pola+R-CHP 투여 요법을 받은 총 50명의 환자가 유효성 분석에 포함되었다.

- PET 스캔과 함께 CT/MRI에 따른 투여 허용 기간 방문 종료 시 모든 용량에 대한 CR 발생률은 78.0% (39/50; 95% CI: 66.22, 87.14)였다.
- PFS, DOR, OS 중앙값은 어느 용량군에서도 도달하지 않았다.

Table 8 Efficacy Results of pola+R-CHP DLBCL Patients in Study GO29044 – SE Population

	Pola dose				
	Dose-escalation			Dose-expansion	
	1.0 mg/kg N=2	1.4 mg/kg N=3	1.8 mg/kg N=5	1.8 mg/kg N=40	Total N=50
Investigator-assessed complete response[a] (95% CI)	1 (50.0%) (2.53, 97.47)	3 (100.0%) (36.84, 100.00)	5 (100.0%) (54.93, 100.00)	30 (75.0%) (61.29, 85.76)	39 (78.0%) (66.22, 87.14)
Investigator-assessed PFS[b]					
Time to event	Median PFS was not reached in any of the dose groups.				
12 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	5	35	45
Event Free Rate (%)	100	100	100	87.5	90
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(77.25, 97.75)	(81.68, 98.32)
18 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	4	33	42
Event Free Rate (%)	100	100	80	82.5	84
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(44.94, 100.00)	(70.72, 94.28)	(73.84, 94.16)
24 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	4	30	39
Event Free Rate (%)	100	100	80	77.5	80
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(44.94, 100.00)	(64.56, 90.44)	(68.91, 91.09)

Table 8 Efficacy Results of pola+R-CHP DLBCL Patients in Study GO29044 – SE Population (Contd.)

	Pola dose				
	Dose-escalation			Dose-expansion	
	1.0 mg/kg N=2	1.4 mg/kg N=3	1.8 mg/kg N=5	1.8 mg/kg N=40	Total N=50
Investigator-assessed DOR[c]					
Time to event	Median DOR was not reached in any of the dose groups.				
24 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	4	29	38
Event Free Rate (%)	100	100	80	83.6	85
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(44.94, 100.00)	(71.59, 95.61)	(74.74, 95.25)
Investigator-assessed EFS[d]					
Time to event(month)					
Median	NE	NE	NE	35.45	35.45
95% CI				(28.320, NE)	(30.620, NE)
24 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	4	26	35
Event Free Rate (%)	100	100	80	65	70
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(44.94, 100.00)	(50.22, 79.78)	(57.30, 82.70)
OS[e]					
Time to event	Median OS was not reached in any of the dose groups.				
24 months duration					
Patients remaining at risk	2	3	5	37	47
Event Free Rate (%)	100	100	100	92.5	94
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(84.34, 100.00)	(87.42, 100.00)

· Pola+G-CHP: 베이스라인 시점에 이전에 치료받지 않은 DLBCL이 있는 pola+G-CHP 투여 요법을 받은 환자 총 25명이 유효성 분석에 포함되었다.

Table 9 Efficacy Results of pola+G-CHP DLBCL Patients in Study GO29044 – SE Population

	Pola dose			
	Dose-escalation		Dose-expansion	
	1.4 mg/kg N=4	1.8 mg/kg N=4	1.8 mg/kg N=17	Total N=25
Investigator-assessed complete response[a] (95% CI)	3 (75.0%) (24.86, 98.73)	4 (100.0%) (47.29, 100.00)	13 (76.5%) (53.95, 91.54)	20 (80.0%) (62.46, 91.77)
Investigator-assessed PFS[b]				
Time to event	Median PFS was not reached in any of the dose groups.			
12 months duration				
Patients remaining at risk	3	3	16	22
Event Free Rate (%)	75	100	94.12	91.83
95% CI	(32.57, 100.00)	(100.00, 100.00)	(82.93, 100.00)	(80.96, 100.00)
18 months duration				
Patients remaining at risk	3	3	14	20
Event Free Rate (%)	75	100	88.24	87.65
95% CI	(32.57, 100.00)	(100.00, 100.00)	(72.92, 100.00)	(74.56, 100.00)
24 months duration				
Patients remaining at risk	3	2	13	18
Event Free Rate (%)	75	100	88.24	87.65
95% CI	(32.57, 100.00)	(100.00, 100.00)	(72.92, 100.00)	(74.56, 100.00)
Investigator-assessed DOR[c]				
Time to event	Median DOR was not reached in any of the dose groups.			
24 months duration				
Patients remaining at risk	3	2	13	18
Event Free Rate (%)	100	100	93.75	95.45
95% CI	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(81.89, 100.00)	(86.75, 100.00)
Investigator-assessed EFS[d]				
Time to event	Median EFS was not reached in any of the dose groups.			
24 months duration				
Patients remaining at risk	3	2	13	18
Event Free Rate (%)	75	75	82.35	80
95% CI	(32.57, 100.00)	(32.57, 100.00)	(64.23, 100.00)	(64.32, 95.68)
OS[e]				
Time to event	Median OS was not reached in any of the dose groups.			
24 months duration				
Patients remaining at risk	3	4	14	21
Event Free Rate (%)	75	100	87.84	87.82
95% CI	(32.57, 100.00)	(100.00, 100.00)	(72.03, 100.00)	(74.89, 100.00)

CR=complete response; DOR=duration of response; EFS=event-free survival; PFS=progression-free survival; Pola=polatuzumab vedotin; OS=overall survival

a. CR rate: the percentage of patients with CR at the end of treatment, as assessed by the investigator, with and without FDG-PET.
b. PFS: the time from date of first dose of study drug (Day 1) to the first occurrence of progression or relapse, or death from any cause while in the study, as assessed by the investigator.
c. DOR: the time from the date of the first occurrence of a documented CR or PR to the date of disease progression, relapse or death from any cause (PFS), as assessed by the investigator for the subgroup of patients with a best overall response of CR or PR.
d. EFS: the time from randomization to disease progression or relapse, as assessed by the investigator, death from any cause, or initiation of any new anti-lymphoma therapy (NALT).
e. OS: the time from the date of randomization to the date of death from any cause.

· R-CHP 또는 G-CHP와 병용하는 Pola는 B세포 NHL 환자에서 임상 반응을 일으키는 데 효과적이었다. GO29044 시험의 DLBCL 환자들은 모두 이전에 치료받지 않았으며 높은 중간 위험 및 고위험 IPI와 같은 불량한 예후 인자를 가지는 경향이 있었다. 이러한 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서, pola는 R-CHP 또는 G-CHP와 병용 시 높은 비율의 완전 반응을 야기했다.

- 안전성 결과

· 노출

- 환자는 R-CHP 또는 G-CHP와 병용하는 pola의 전체 6 또는 8주기를 투여받았다. 환자 대다수는 치료 기간에 등록된 시점에 기반하여 예상되는 용량 횟수를 투여받았다. RDI 중앙값은 모든 치료 구성요소에 대해 >99.8%였다.
- 환자는 3.5개월의 기간 중앙값(범위: 0-6개월)에 걸쳐 R-CHP 또는 G-CHP와 병용하는 pola를 투여받았다. 투여받은 주기 수의 중앙값은 6.0(범위: 1-8)이었고, 평균(SD) 누적 용량은 857.8(252.8)mg이었다.

· 이상반응

- pola(1.8 mg/kg) + R-CHP/G-CHP를 투여받은 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자(pola+R-CHP 45명, pola+G-CHP 21명)에 대한 안전성 자료 요약은 아래와 같다.
- 모든 66명(100%)의 환자는 1건 이상의 AE가 있었다.
  › PT별 가장 흔히 보고된 AE(환자의 >20%)는 설사, 피로, 오심, 호중구감소증, 빈혈, 변비, 발열, 혈소판감소증 및 체중 감소였다.
- 환자 44명(66.7%)은 1건 이상의 ≥ 3등급 AE가 있었다.
  › PT별로 가장 자주 보고된 3~4등급 AE(환자의 ≥5%)는 호중구감소증(20명 [30.3%]), 열성 호중구감소증(12명 [18.2%]), 혈소판감소증(6명 [9.1%]), 백혈구감소증(5명 [7.6%]), 폐렴(5명 [7.6%]) 및 실신(3명 [4.5%])이었다.

- 총 6건의 사망이 보고되었다. 2명은 AE 보고 기간 동안 AE(심방세동, 패혈성 쇼크)로 인해 사망했고 4명은 추적관찰 기간에 질병 진행으로 인해 사망했다.
  › 승모판 재건술 과거력 및 승모판 역류와 관상동맥질환을 포함한 동반 질환이 있는 환자 1명은 심방세동으로 인해 사망했다. 시험자는 이 사건을 어떤 시험약과도 관련이 없고 동반 질환과 관련된 것으로 평가하였다.
  › 두 번째 환자는 독소루비신 및 사이클로포스파미드 치료와 관련된 것으로 고려되는 패혈성 쇼크로 인해 사망했다.
- 환자 27명(40.9%)은 1건 이상의 SAE가 있었다.
  › 가장 흔한 SAE는 열성 호중구감소증(9/66명, 13.6%)이었고, 뒤이어 폐렴(5/66명, 7.6%), 호중구감소증(4/66명, 6.1%)이었다.
  › 치료와 관련된 것으로 고려된 SAE는 17명(25.8%)에서 보고되었다. SAE는 발열성 호중구 감소증(6명), 호중구 감소증(4명), 폐렴(3명), 심방세동, clostridium difficile 감염, 구강 진균 감염, 패혈성 쇼크, 설사, 구토, 영양실조, 고혈당증, 무력증, 관절염, 및 폐 색전증이었다. 환자 1명에서의 구토와 치명적인 SAE인 패혈성 쇼크 그리고 두 번째 환자에서의 치명적인 SAE인 심방세동을 제외하고, 모든 다른 관련 SAE는 해결/후유증과 함께 해결되었다.
- 환자 8명(12.1%)은 pola 중단을 초래한 AE가 있었다. 환자 7명(10.6%)은 리툭시맙 또는 오비누투주맙 중단을 초래한 AE가 있었으며,ㅇ 환자 7명(10.6%)은 CHP 시험약(사이클로포스파미드, 독소루비신, 또는 프레드니손) 중 하나의 중단을 초래한 AE가 있었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 국제판매허가일(2019년 6월 10일)부터 2021년 6월 9일까지, 누적된 전체 추정치 10,529명의 환자가 시판 경험에서 pola를 투여받았다(미국 n=3,693명, 유럽연합 n=5,613명, 전 세계 나머지 지역 n=1,223명). 시판 후 환경에서 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 결과는 확인되지 않았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서 R-CHOP에 비해 pola+R-CHP 치료로 시험자가 평가한 PFS에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하여 일차 평가변수를 충족하였다(층화 HR 0.73[95% CI: 0.57, 0.95]; 층화 로그 순위 p=0.0177, 양측 α =0.05).
- 시험 설계는 모든 환자를 투여 개시 후 적어도 24개월 동안 추적해야 한다고 규정했는데, 이 기간은 질병 재발 대부분이 발생하는 기간을 포함하며, 이로써 특히 일차 평가변수인 PFS와 관련해 관찰된 pola의 치료 유익성을 신뢰할 수 있다. 2년 시점에, pola+R-CHP 투여 시 R-CHOP 투여에 비해 더 많은 비율의 환자가 생존하고 진행을 경험하지 않았다(76.7% vs. 70.2%; 절대 차이 6.5%[95% CI: 0.52, 12.5]).
- EFS_{eff} 결과는 통계적으로 유의했으며 시험자가 평가한 PFS 결과의 일차 평가변수와 매우 일치했고 R-CHOP 대비 pola+R-CHP의 임상적 유익성을 뒷받침하였다(층화 HR: 0.75[95% CI: 0.58, 0.96], 양측

p-값 = 0.0244, 양측 α=0.05).

- 치료 종료 시 BICR이 평가한 CR 비율은 pola+R-CHP 군이 R-CHOP 군에 비해 수적으로 더 높았다 (78.0%[95%CI: 73.79, 81.74] vs. 74.0%[95% CI: 69.66, 78.07]). CR 비율의 차이는 사전에 명시된 1종 오류에서 통계적으로 유의하지 않았다(치료 차이: 3.92[95% CI: -1.89, 9.70], 양측 p-값=0.1557, 양측 α = 0.01). 반응률이 투여군 간에 유사했지만, 반응 평가변수의 유의성은 반응 규모와 지속기간에 의해 측정된다. CR에 도달한 환자 및 CR 또는 PR에 도달한 환자에 대한 반응의 지속성은 DFS(HR 0.70[95% CI: 0.50, 0.98]) 및 DOR(HR 0.74 [95% CI: 0.56, 0.98])에서 pola+R-CHP 군이 R-CHOP 군에 비해 유리했으며 이는 비슷한 반응률 설정에서 PFS에 대해 나타난 효과를 추가적으로 뒷받침한다
- 중간 OS 자료는 24개월 이후에도 여전히 미완성 상태였고, 사건 환자 비는 CCOD 시점에 낮았다 (12~13%, OS 추적관찰 중앙값은 28.2개월). 그럼에도 불구하고, 층화된 HR 0.94 [95% CI: 0.65, 1.37]로 위해하다는 근거는 없다. 게다가, R-CHOP 투여군에 pola를 NALT로서 투여받은 환자가 일부 있었고, R-CHOP 투여군에 조혈모세포 이식 및 CAR-T 치료와 같은 더 집중적인 치료를 받은 환자가 더 많기 때문에, 시험에서 후속 치료요법의 분포는 통제되지 않고 OS 분석을 교란할 수 있다.
- 환자자기평가결과는 pola+R-CHP 치료가 건강관련 삶의 질 측면을 유지시키는 것으로 나타났다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1차 DLBCL에서 Pola+R-CHP는 대체로 내약성이 우수하였고 독성은 관리 가능하였다. Pola+R-CHP 병용 요법의 안전성 프로필은 R-CHOP와 비슷하였고 개별 성분의 알려진 안전성 프로필 및 기저 질환과 일치하였다.
- 모든 등급의 AE, 3~4등급 AE, 5등급 AE 및 SAE의 발생률은 투여군 간에 비슷하였다. 두 투여군에서 치명적인 AE 대부분은 감염 또는 감염 합병증 때문이었다.
- Pola+R-CHP 투여군에서 어느 시험 치료 중단을 초래한 AE의 발생률은 R-CHOP 투여군과 비슷하였다. Pola+R-CHP 투여군에서 어느 시험 치료의 용량 감량을 초래한 AE의 발생률은 R-CHOP 투여군보다 더 낮았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (유효성)
  - 1차 DLBCL 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 대조약 R-CHOP과 PFS를 비교한 결과 pola+R-CHP은 HR 0.73 ([95% CI: 0.57, 0.95], 양측 로그 순위 p-값=0.0177, 양측 α=0.05)으로 대조약에 대한 임상적 유의성을 입증하였음. PFS는 분석시점은 R-CHOP 또는 R-CHOP 유사 요법을 치료받은 환자에서 재발이 발생하는 24개월을 초과하였음.
- (안전성)
  - Pola+R-CHP에서 새로운 안전성 우려가 없었으며, 독성은 관리 가능하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2020.01.16. 최초허가/ 2022.06.08. 적응증 추가
- 미국(FDA) : 2019.06.10. 최초허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리툭시맙과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2022.11.28.
제품명	폴라이비주(폴라투주맙베도틴)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v3.2
주성분 및 함량	1 바이알(448.5 밀리그램) 중 폴라투주맙 베도틴 140 밀리그램		
효능·효과	• 이전에 치료받은 적이 없는 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손/프레드니솔론(R-CHP)과 병용투여 • 조혈모세포이식이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 벤다무스틴 및 리툭시맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
발암성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
중증 간장애에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서

중증 신장애에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서
임부 및 수유부에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서