의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.12.19	**접수번호**	20190199237
신청구분	희귀신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)	한국노바티스㈜		
제 품 명	킴리아주(티사젠렉류셀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	티사젠렉류셀		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 세포현탁액(주사제) 함량 : 1 회(1-3백) 중 티사젠렉류셀 1.2x10^6 ~ 6x10^8개		
신청 사항	**효능효과**	1. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차재발 및 이후의 재발 또는 불응성B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료 2. 두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료	
	용법용량	이 약은 반드시 이 약의 국내 허가권자인 한국노바티스(주)에 의해 적합성을 승인받은 치료 센터에서 투여되어야 한다. 이 약은 혈액암의 치료에 경험이 있고 이 약의 투여 및 치료 환자 관리에 대해 교육을 받은 의사의 지시 하에 투여가 시작되고 감독되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 환자 당 최소 2회 용량의 토실리주맙 및 응급 장비가 이 약의 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 치료 센터는 토실리주맙 추가 용량을 적시에 구비할 수 있어야 한다. • 반드시 환자 본인에게만 사용해야 한다. • 정맥 내 투여만 가능하다. 백혈구 제거 필터는 사용되지 않아야 한다. • 단회 치료이다. 이 약은 제조 및 출하에 보통 3-4주 정도 소요된다. 1. 권장 용량 이 약은 단회 치료로서 제공된다. <B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)>: • 50 kg 이하 환자: 체중(kg) 당 0.2 - 5.0 x 10^6 CAR-양성 생존 T세포. • 50 kg 초과 환자: (체중 비보정) 0.1 - 2.5 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포 <미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>: • (체중 비보정) 0.6 - 6.0 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포. 2. 치료-전 전처치 (림프구 제거 화학요법) 주입 전 1주일 이내에 백혈구 수가 ≤1,000 cells/μL가 아닌 한, 이 약 주입 전에 림프구 제거 화학요법을 실시하는 것이 권장된다.	

		림프구 제거 화학요법을 완료하고 2-14일 후에 이 약을 주입하는 것이 권장된다. 림프구 제거 화학요법을 시작하기 전에, 이 약을 투여하는 것이 가능한지 반드시 확인해야 한다. 만일 림프구 제거 화학요법 완료와 이 약의 투여 사이의 간격에 4주 이상의 지연이 있거나 WBC 수가 >1,000 cells/μL인 경우, 환자는 이 약을 투여 받기 전에 림프구 제거 화학요법을 재 실시해야 한다. 림프구 제거 화학요법의 권장 요법은 다음과 같다. <B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)>: • 플루다라빈 (30 mg/m^2 4일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 500 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여). 만일 환자가 이전에 시클로포스파미드 투여 시 4등급 출혈성 방광염을 경험하였거나 림프구 제거 화학요법 직전에 실시된 시클로포스파미드 포함 요법에 불응성으로 확인되었을 경우에는 다음의 요법을 사용해야 한다: • 시타라빈 (500 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여) 및 에토포시드 (시타라빈 첫 용량 투여와 함께 시작하여 150 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여) <미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>: • 플루다라빈 (25 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 250 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여) 만일 환자가 이전에 시클로포스파미드 투여 시 4등급 출혈성 방광염을 경험하였거나 림프구 제거 화학요법 직전에 실시된 시클로포스파미드 포함 요법에 불응성으로 확인되었을 경우에는 다음의 요법을 사용해야 한다: • 벤다무스틴 (90 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여) 3. 주입 전 안전성 모니터링 이 약의 치료와 관련된 위험으로 인해, 환자가 주입 전 다음의 상태일 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류해야 한다. • 선행 화학요법에서 해소되지 않은 중대한 이상반응 (특히, 폐 반응, 심장 반응, 또는 저혈압) • 조절되지 않은 활동성 감염 • 활동성 만성 이식편대 숙주 질환(GVHD) • 림프구 제거 화학요법 실시 후, 백혈병 부담의 유의한 임상적 악화 또는 림프종의 급격한 진행 4. 투여 방법 1) 예비 투약: 잠재적 급성 주입 반응을 최소화하기 위하여 이 약 주입 전 약 30-60분 이내에 아세트아미노펜 및 디펜히드라민 또는 다른 H1 항히스타민제를 예비 투약하는 것이 권장된다. 전신 코르티코스테로이드의 예방적 사용은 이 약의 활성을 간섭할 수 있으므로 투여하지 않아야 한다. 2) 주입 전 임상적 평가

		안전성 위험 요인이 있는 특정 환자에서는 이 약의 치료를 미루어야 한다. 3) 주입 후 모니터링 • 환자에게 이 약 주입 후, 사이토카인 방출 증후군, 신경계 사건, 및 기타 독성의 징후 및 증상에 대해 최소 첫 일주일 동안 2-3회 모니터링해야 한다. 사이토카인 방출 증후군 및/또는 신경계 사건의 첫 징후 및 증상이 나타나면 의사는 환자의 입원을 고려해야 한다. • 환자에게 이 약 주입 후 최소 4주 동안은 적합성을 승인 받은 치료 센터 인근 (2시간 거리) 에 머무를 것을 권고해야 한다. 4) 주입 준비 환자 신원 확인: 이 약 주입 전, 환자의 신원이 주입백에 기재된 환자 신원 정보와 일치하는지 반드시 확인하여야 한다. 주입백 점검 및 해동: 이 약의 해동시점 및 주입 시점은 잘 조절되어야 한다. 주입 시작 시간을 먼저 확정하고, 환자가 준비되었을 때 이 약을 주입할 수 있도록 해동 시간을 조절해야 한다. 주입백은 누출 시 유출을 방지하고, 해동 중 포트 오염을 막기 위해 두 번째 백 안에 넣어져 있어야 한다. 해동 전에 주입백들이 깨지거나 균열이 있는지 점검한다. 이 약은 수조 또는 건식 해동 방법을 이용하여 주입백 안에 얼려져 있는 상태가 보이지 않을 때까지 37° C에서 해동해야 한다. 주입백을 해동 장치에서 즉시 꺼내야 하며, 해동이 완료된 후에는 37°C에 보관하면 안 된다. 이 약이 해동되고 상온 (20 - 25°C)에 있게 되면, 제품의 생존율(viability)을 최대로 유지하기 위하여 주입 도중 중지 시간을 포함해 30분 이내에 주입해야 한다. 치료 용량으로 1개 이상의 주입백이 필요한 경우, 첫 번째 백의 내용물이 안전하게 주입될 때까지 두 번째 백을 해동해서는 안된다. 이 약의 주입백에 파손 또는 누출이 있는 것으로 보이는 경우, 이를 주입해서는 안되며, 절차에 따라 폐기해야 한다. 해동된 주입백에 세포 덩어리가 있는지 확인한다. 세포덩어리가 있는 경우, 부드럽게 백을 흔들어 내용물이 섞이게 한다. 부드럽게 흔들어 섞이게 하여 작은 세포 덩어리들이 분산되어야 하며 분산되지 않을 경우, 이를 주입해서는 안된다. 5) 투여 이 약은 조작 (manipulation)해서는 안된다. 예를 들어, 주입 전에 이 약을 세척(원심분리하고 새로운 매체에 재현탁)해서는 안된다. 주입백의 모든 내용물이 주입되어야 한다. 이 약은 백혈구 제거 필터가 없는 라텍스-불포함 튜브를 통해 정맥내 주입으로 중력 흐름(gravity flow)에 따라 대략 분당 10-20 mL의 속도로 투여되어야 한다. 주입 전에 주입관을 프라이밍하고 주입 후에 관류시키기 위해 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사액을 사용해야 한다. 이 약의 전체 부피가 주입된 후, 환자에게 가능한 한 많은 세포가 주입될 수 있도록 역 프라이밍을 통해 10 - 30 mL의 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사액으로 이 약의 주입백을 관류시켜야 한다.

		임상시험에서, 이 약의 부피가 적을 경우의 투여에 대한 대체 방법으로 정맥내 일시 주입이 사용되었다. 폐기에 관한 특별 주의사항은 사용상의 주의사항을 참조한다. 6) 이 약의 취급 또는 투여시 주의 • 이 약은 유전적으로 조작된 인간 혈액 세포를 포함한다. 따라서 모든 인체 유래 물질과 마찬가지로 이 약을 취급하는 의료전문가는 감염성 질환의 잠재적 전파를 방지하기 위해 적절한 주의 조치 (장갑 및 보안경 착용)를 취해야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.03.05.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국 허가 : '17.08.30(최초 허가), '18.05.01(DLBCL 추가) - 유럽 허가 : '18.08.23		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		(안유, 기시) 세포유전자치료제과 (교차검토: 유전자재조합의약품과) (위해성관리계획 일부) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 홍영기, 최인근, 이희원, 이소영, 김세은 (교차검토: 유전자재조합의약품과 김지영) (위해성관리계획 일부) 황유리, 승호선, 문은희 (기시) 박송희, 백정희, 양성준, 김세은 (교차검토: 유전자재조합의약품과 김진아)
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 지영혜, 문은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요

(「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제27조제1항, 제5항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료

2. 두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 치료에 적합한 의료기관에서만 투여되어야 한다. 이 약은 혈액암의 치료에 경험이 있고 이 약의 투여 및 치료 환자 관리에 대해 교육을 받은 의사의 지시 하에 투여가 시작되고 감독되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 환자 당 최소 2회 용량의 토실리주맙 및 응급 장비가 이 약의 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 치료 센터는 토실리주맙 추가 용량을 적시에 구비할 수 있어야 한다.

- 반드시 환자 본인에게만 사용해야 한다.
- 정맥 내 투여만 가능하다. 백혈구 제거 필터는 사용되지 않아야 한다.
- 단회 치료이다.

이 약은 제조 및 출하에 보통 3-4주 정도 소요된다.

1. 권장 용량
이 약은 단회 치료로서 제공된다.

<B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)>:
- 50 kg 이하 환자: 체중(kg) 당 0.2 - 5.0 x 10^6 CAR-양성 생존 T세포
- 50 kg 초과 환자: (체중 비보정) 0.1 - 2.5 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포

<미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>:
- (체중 비보정) 0.6 - 6.0 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포

2. 치료-전 전처치 (림프구 제거 화학요법)

주입 전 1주일 이내에 백혈구 수가 ≤1,000 cells/μL가 아닌 한, 이 약 주입 전에 림프구 제거 화학요법을 실시하는 것이 권장된다.

림프구 제거 화학요법을 완료하고 2-14일 후에 이 약을 주입하는 것이 권장된다. 림프구 제거 화학요법을 시작하기 전에, 이 약을 투여하는 것이 가능한지 반드시 확인해야 한다. 만일 림프구 제거 화학요법 완료와 이 약의 투여 사이의 간격에 4주 이상의 지연이 있거나 WBC 수가 >1,000 cells/μL인 경우, 환자는 이 약을 투여 받기 전에 림프구 제거 화학요법을 재실시해야 한다.

림프구 제거 화학요법의 권장 요법은 다음과 같다.

<B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)>:
• 플루다라빈 (30 mg/m^2 4일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 500 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여)

만일 환자가 이전에 시클로포스파미드 투여 시 4등급 출혈성 방광염을 경험하였거나 림프구 제거 화학요법 직전에 실시된 시클로포스파미드 포함 요법에 불응성으로 확인되었을 경우에는 다음의 요법을 사용해야 한다:

• 시타라빈 (500 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여) 및 에토포시드 (시타라빈 첫 용량 투여와 함께 시작하여 150 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여)

<미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>:
• 플루다라빈 (25 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 250 mg/m^2 3일간 매일 정맥내 투여)

만일 환자가 이전에 시클로포스파미드 투여 시 4등급 출혈성 방광염을 경험하였거나 림프구 제거 화학요법 직전에 실시된 시클로포스파미드 포함 요법에 불응성으로 확인되었을 경우에는 다음의 요법을 사용해야 한다:

• 벤다무스틴 (90 mg/m^2 2일간 매일 정맥내 투여)

3. 주입 전 안전성 모니터링

이 약의 치료와 관련된 위험으로 인해, 환자가 주입 전 다음의 상태일 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류해야 한다.

• 선행 화학요법에서 해소되지 않은 중대한 약물이상반응 (특히, 폐 반응, 심장 반응, 또는 저혈압)
• 조절되지 않은 활동성 감염
• 활동성 만성 이식편대 숙주 질환(GVHD)
• 림프구 제거 화학요법 실시 후, 백혈병 부담의 유의한 임상적 악화 또는 림프종의 급격한 진행

4. 투여 방법

1) 예비 투약: 잠재적 급성 주입 반응을 최소화하기 위하여 이 약 주입 전 약 30-60분 이내에 아세트아미노펜 및 디펜히드라민 또는 다른 H1 항히스타민제를 예비 투약하는 것이 권장된다. 전신 코르티코스테로이드의 예방적 사용은 이 약의 활성을 간섭할 수 있으므로 투여하지 않아야 한다.

2) 주입 전 임상적 평가

안전성 위험 요인이 있는 특정 환자에서는 이 약의 치료를 미루어야 한다.

3) 주입 후 모니터링

• 환자에게 이 약 주입 후, 사이토카인 방출 증후군, 신경계 사건, 및 기타 독성의 징후 및 증상에 대해 최소 첫 일주일 동안 2-3회 모니터링해야 한다. 사이토카인 방출 증후군 및/또는 신경계 사건의 첫 징후 및 증상이 나타나면 의사는 환자의 입원을 고려해야 한다.
• 환자에게 이 약 주입 후 최소 4주 동안은 적합성을 승인 받은 치료 센터 인근 (2시간 거리) 에 머무를 것을 권고해야 한다.

4) 주입 준비

환자 신원 확인: 이 약 주입 전, 환자의 신원이 주입백에 기재된 환자 신원 정보와 일치하는지 반드시 확인하여야 한다.

주입백 점검 및 해동: 이 약의 해동시점 및 주입 시점은 잘 조절되어야 한다. 주입 시작 시간을 먼저 확정하고, 환자가 준비되었을 때 이 약을 주입할 수 있도록 해동 시간을 조절해야 한다. 주입백은 누출 시 유출을 방지하고, 해동 중 포트 오염을 막기 위해 두 번째 백 안에 넣어져 있어야 한다. 해동 전에 주입백들이 깨지거나 균열이 있는지 점검한다. 이 약은 수조 또는 건식 해동 방법을 이용하여 주입백 안에 얼려져 있는 상태가 보이지 않을 때까지 37° C에서 해동해야 한다. 주입백을 해동 장치에서 즉시 꺼내야 하며, 해동이 완료된 후에는 37° C에 보관하면 안 된다.

이 약이 해동되고 상온 (20 – 25° C)에 있게 되면, 제품의 생존율(viability)을 최대로 유지하기 위하여 주입 도중 중지 시간을 포함해 30분 이내에 주입해야 한다. 치료 용량으로 1개 이상의 주입백이 필요한 경우, 첫 번째 백의 내용물이 안전하게 주입될 때까지 두 번째 백을 해동해서는 안된다. 이 약의 주입백에 파손 또는 누출이 있는 것으로 보이는 경우, 이를 주입해서는 안되며, 절차에 따라 폐기해야 한다.

해동된 주입백에 세포 덩어리가 있는지 확인한다. 세포덩어리가 있는 경우, 부드럽게 백을 흔들어 내용물이 섞이게 한다. 부드럽게 흔들어 섞이게 하여 작은 세포 덩어리들이 분산되어야 하며 분산되지 않을 경우, 이를 주입해서는 안된다.

5) 투여

이 약은 조작 (manipulation)해서는 안된다. 예를 들어, 주입 전에 이 약을 세척 (원심분리하고 새로운 매체에 재현탁)해서는 안된다. 주입백의 모든 내용물이 주입되어야 한다.

이 약은 백혈구 제거 필터가 없는 라텍스-불포함 튜브를 통해 정맥내 주입으로 중력 흐름(gravity flow)에 따라 대략 분당 10-20 mL의 속도로 투여되어야 한다. 주입 전에 주입관을 프라이밍하고 주입 후에 관류시키기 위해 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사액을 사용해야 한다. 이 약의 전체 부피가 주입된 후, 환자에게 가능한 한 많은 세포가 주입될 수 있도록 역 프라이밍을 통해 10 – 30 mL의 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사액으로 이 약의 주입백을 관류시켜야 한다.

임상시험에서, 이 약의 부피가 적을 경우의 투여에 대한 대체 방법으로 정맥내 일시 주입이 사용되었다. 폐기에 관한 특별 주의사항은 사용상의 주의사항을 참조한다.

6) 이 약의 취급 또는 투여시 주의

• 이 약은 유전적으로 조작된 인간 혈액 세포를 포함한다. 따라서 모든 인체 유래 물질과 마찬가지로 이 약을 취급하는 의료전문가는 감염성 질환의 잠재적 전파를 방지하기 위해 적절한 주의 조치 (장갑 및 보안경 착용)를 취해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

생명을 위협하는 사건 또는 치명적 사건을 포함하여 사이토카인 방출 증후군이 이 약 주입 후 빈번히 발생하였다. 거의 모든 경우에, 사이토카인 방출 증후군의 발생 시기는 소아 및 젊은 성인 B세포 급성 림프성백혈병 환자에서 이 약 주입 후 1 – 10일 (중앙값 3일) 사이였고 성인 미만성

거대 B세포 림프종 환자에서 이 약 주입 후 1 – 9일 (중앙값 3일) 사이였다. 사이토카인 방출 증후군의 해소에 걸린 시간의 중앙값은 B 세포 급성 림프성백혈병 환자에서 8일이었고 거대 B세포 림프종 환자에서 7일이었다.

사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에는 고열, 경직, 근육통, 관절통, 오심, 구토, 설사, 발한, 발진, 식욕부진, 피로, 두통, 저혈압, 호흡곤란, 빈호흡, 및 저산소증이 포함된다. 심장 기능부전 및 부정맥, 신장 기능부전, 그리고AST 상승, ALT 상승또는 총 빌리루빈 상승을 동반한 간 손상을 비롯한 장기 기능이상 또한 관찰될 수 있다. 추가로, 사이토카인 방출 증후군이 있는 상황에서 낮은 피브리노겐 수준을 동반한 파종성 혈관내 응고(DIC), 모세관 누출 증후군(CLS), 대식세포 활성화 증후군(MAS), 및 혈구 탐식성 림프조직구증(HLH)이 발생할 수 있다. 발열을 포함한 이들 사건의 징후 또는 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리

사이토카인 방출 증후군은 환자의 임상 증상에 기반하여 아래 표1에 제시된 사이토카인 방출 증후군 관리 알고리즘에 따라 관리되어야 한다. 토실리주맙과 같은 항인터루킨-6 기반 치료제가 이 약과 관련된 중등증 또는 중증 사이토카인 방출 증후군에 투여되었다. 환자 당 최소 2회 용량의 토실리주맙이 이 약 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 치료 센터는 토실리주맙 추가 용량을 적시에 구할 수 있어야 한다. 생명을 위협하는 응급상황에서는 코르티코스테로이드가 투여될 수 있다. 티사젠렉류셀은 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 투여 후에 계속하여 확장 및 지속된다. 의학적으로 유의한 심장 기능이상이 있는 환자는 중환자 기준으로 관리되어야 한다; 심초음파 검사 등의 조치가 고려되어야 한다. 이 약과 관련된 사이토카인 방출 증후군의 관리에 종양 괴사 인자 길항제(항TNF약제)는 권장되지 않는다.

중증 CRS 위험 요인: 소아 및 젊은 성인 B세포 급성림프성백혈병 환자에서 중증 CRS의 위험요인은, 이 약 주입 전 높은 종양 부담이 있거나, 림프구 제거 화학요법 이후 조절되지 않거나 가속화된 종양 부담, 활동성 감염, 또는 이 약 주입 후 조기 발생한 발열 또는 CRS이다. 이약 주입 전 높은 종양 부담은 성인 DLBCL 환자에서도 중증 CRS 발생의 위험 요인으로도 확인되었다.

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 이 약을 투여하기 전에, 환자의 종양 부담을 낮추고 조절하기 위해 노력해야 한다.

모든 효능 효과 적응증에서, 감염에 대해 적절한 예방 및 치료적 처치가 제공되어야 하며, 기존 감염 모두에 대해 완전히 해소되어야 한다. 감염은 CRS 도중 발생할 수도 있으며 치명적 사건의 위험을 증가시킬 수 있다.

표 1. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리 알고리즘

사이토카인 방출 증후군 중증도	**관리**
전구 증후군: 낮은 등급의 발열, 피로, 식욕부진	직접 관찰한다; 감염을 배제한다; 호중구 감소증이 있는 경우 현지 가이드라인에 따라 항생제를 투여한다; 대증 치료를 제공한다.
경도의 중재를 요하는 사이토카인 방출 증후군 – 다음 중 하나 이상: – 고열 – 저산소증 – 경증 저혈압	해열제, 산소, 정맥내 수액및/또는 저용량 혈압상승제를 필요에 따라 투여한다.
중등도 내지 공격적 중재를 요하는 사이토카인 방출 증후군 – 다음 중 하나 이상: – 정맥내 수액 및 혈압상승제 보조에도 불구한 혈역학적 불안정성	• 고용량 또는 여러 혈압상승제, 산소, 인공호흡, 및/또는 기타 보조 치료를 필요에 따라 투여한다. • 토실리주맙을 투여한다. - 체중 30 kg 미만 환자: 1시간에 걸쳐 12 mg/kg 정맥내 투여.

– 호흡 곤란 악화 (폐 침윤 포함), 산소 요구량 증가 (고유량 산소 요법 포함), 및/또는 인공호흡 필요성 – 급격한 임상적 악화	- 체중 ≥30 kg 환자: 1시간에 걸쳐 8 mg/kg 정맥내 투여 (최대 용량 800 mg). 임상적 개선이 없는 경우, 최소 8시간 간격으로 필요에 따라 토실리주맙을 반복 투여한다. 토실리주맙 2차 투여에도 반응이 없으면 토실리주맙 3차 투여를 고려하거나 사이토카인 방출 증후군 치료를 위한 다른 조치를 취한다. 토실리주맙은 총 4회 용량으로 제한한다. • 토실리주맙 1차 투여 후 12-18시간 이내에 임상적 개선이 없거나 언제든 악화되는 경우, 먼저 메틸프레드니솔론 2 mg/kg을 투여하고, 혈압상승제 및 고유량 산소가 더 이상 필요하지 않을 때까지 2 mg/kg/day를 투여한 후, 점감한다.

2) 신경계 독성

이 약 사용 시 신경계 독성, 특히, 뇌병증의 징후 및 증상, 혼돈 상태, 또는 섬망 등이 발생할 수 있으며, 중증이거나 생명을 위협할 수 있다. 기타 증상으로 의식 수준 저하, 발작, 실어증, 및 발화 장애가 있다. 신경계 독성 대다수가 이 약 주입 후 8주 이내에 발생하였으며 일시적이었다. 신경계 사건 발생에 걸린 시간의 중앙값은 B세포 ALL에서 7일이었고 DLBCL에서 9일이었다. 해소에 걸린 기간의 중앙값은 B세포 ALL에서 7일이었고 DLBCL에서 13일이었다.

신경계 사건은 CRS와 동시에 발생하거나, CRS 해소 후에 발생하거나, CRS 없이도 발생할 수 있다.

신경계 사건에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 신경계 사건이 발생할 경우, 진단 정밀 검사를 실시하고 기저의 병태생리에 따라 권고되는 치료를 준수하여 환자를 관리해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분(디메틸설폭시드 또는 덱스트란40)에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 및 열성 호중구 감소증

조절되지 않는 활동성 감염이 있는 환자는 감염이 해소되기 전까지 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 주입 전에 감염 예방 치료는 이전의 면역억제 정도에 기반하여 표준 진료지침을 따라야 한다.

생명을 위협하는 감염 또는 치명적 감염을 비롯하여 중대한 감염이 이 약 주입 후 발생하였다. 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절히 치료해야 한다. 적절하게, 이 약 치료 전과 치료중에 예방적 항생제 투여를 실시하고 추적 검사를 이용해야 한다. 감염은 병발한 CRS의 경과 및 관리를 복잡하게 하는 것으로 알려져 있다.

열성 호중구 감소증이 이 약 주입 후 관찰되었으며 CRS와 동시에 발생할 수 있다. 열성 호중구 감소증이 발생한 경우, 감염을 평가하고 의학적으로 권고되는 바에 따라 광범위 항생제, 수액, 및 기타 보조 치료로 적절히 관리해야 한다.

이 약 투여 후 완전 관해에 도달한 환자에서, 면역글로불린 수준이 감소한 결과로 인해 감염 위험이 증가할 수 있다. 면역글로불린 수준이 낮은 환자에서는 면역글로불린 보충 및 감염 징후/증상에 신속한 주의 등 선제 조치가 연령 및 표준 지침에 따라 취해져야 한다.

2) 장기간의 혈구 감소증

림프구 제거 화학요법 및 이 약 치료 후 환자가 몇 주 동안 계속하여 혈구감소증을 나타낼 수 있으며, 이러한 환자는 표준 진료 지침에 따라 관리되어야 한다. 이 약 치료 후 제 28일에 혈구감소증을 보인 환자 대다수가 치료 후 3개월 이내에 2등급 이하로 해소되었다. 장시간의 호중구 감소증은 감염 위험 증가와 관련이 있다. 골수 성장 인자, 특히, 과립구 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)는 CRS 증상을 악화시킬 가능성이 있으며 이 약 주입 후 첫 3주 동안 그리고 CRS 해소 전까지 권장되지 않는다.

3) 이차 악성종양

이 약으로 치료받은 환자에서 이차 악성종양이 발생할 수 있으므로, 이에 대해 평생 모니터링 되어야 한다. 이차 악성종양이 발생한 경우, 담당 의사에게 알려 검사를 위한 샘플 수집 등 안내를 받아야 한다.

4) 저감마글로불린혈증

저감마글로불린혈증 및 무감마글로불린혈증이 이 약 주입 후 발생할 수 있다. 이 약의 치료 후 면역글로불린 수준을 모니터링해야 한다. 면역글로불린 수준이 낮은 환자에서는 감염 예방 조치, 항생제 예방 치료, 및 면역글로불린 보충과 같은 선제 조치가 연령 및 표준 진료지침에 따라 취해져야 한다.

5) 생백신

이 약의 치료 도중 또는 이후 생백신 면역접종의 안전성은 연구된 바 없다. 림프구 제거 화학요법 시작 전 적어도 6주 동안, 이 약의 치료 도중, 그리고 이 약 치료 후 면역 회복 전까지는 생백신 접종이 권장되지 않는다.

6) 종양 용해 증후군

종양 용해 증후군은 중증일 수 있으며, 때때로 관찰되었다. 종양 용해 증후군의 위험을 최소화하기 위하여, 요산 증가 또는 높은 종양 부담이 있는 환자는 이 약 주입 전에 알로푸리놀 또는 다른 예방 치료제를 투여 받아야 한다. 종양 용해 증후군의 징후 및 증상을 모니터링해야 하며, 사건은 표준 진료지침에 따라 관리해야 한다.

7) 선행 조혈모세포이식

이 약이 이식편대숙주반응을 악화시킬 잠재적 위험이 있기 때문에 이 약 치료 전 4개월 이내에 동종 조혈모세포이식을 받는 것은 권장되지 않는다. 이 약 제조를 위한 백혈구 성분채집술은 동종조혈모세포이식을 받고 적어도 12주 후에 실시되어야 한다.

8) 바이러스 재활성화

B 세포를 목표로 하는 의약품으로 치료받은 환자에서 바이러스 재활성화 (예, HBV 재활성화)가 발생할 수 있으며 전격성 간염, 간부전, 및 사망을 초래할 수 있다.

9) 선행 항-CD19 치료

이전에 항 CD19치료에 노출된 환자에서의 이 약의 사용 경험은 제한적이다.

10) 덱스트란 40 및 DMSO 함량

이 약은 mL 당 11 mg의 덱스트란 40 및 82.5 mg의 DMSO를 포함한다. 이들 첨가제 각각은 비경구 투여 후 아나필락시스 반응을 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 이전에 덱스트란 및 DMSO에 노출된 적이 없는 환자는 주입 기간의 첫 몇 분 동안 면밀히 관찰해야 한다.

11) 태아 위험

이 약이 임부 또는 태아에게 미치는 위험성을 평가한 전임상 또는 임상 자료는 없다.

12) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

신경계 독성이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자는 주입 후 8주 이내에 의식/협응 변화 또는 감소 또는 발작을 경험할 위험이 있다. 이러한 초기 기간에는 운전 또는 위험한 직업이나 활동 (중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계류 조작)을 피하는 것이 권고된다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 소아 및 젊은 성인 B 세포 ALL 환자 및 DLBCL 환자에서 수행된 2건의 다기관 핵심 임상시험(CCTL019B2202, CCTL019C2201)에서 이 약을 투여 받은 총 194명의 환자에 기반하여 평가되었다.

소아 및 젊은 성인 B 세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)

이 항에 기술된 약물이상반응은 다기관 핵심 임상시험(CCTL019B2202로 이하 B2202, ELIANA)에서 이 약을 주입 받은 79명의 환자에서 분석 되었다.

- 가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응 (≥40%)은 사이토카인 방출 증후군 (77%), 감염 (57%), 저감마글로불린혈증 (53%), 발열 (42%) 이었다.
- 가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 백혈구 감소 (100%), 혈색소 감소 (100%), 호중구 감소 (100%), 림프구 감소 (100%) 및 혈소판 감소 (97%)였다.
- 3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 89%에서 보고되었다. 가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군 (48%)이었다.
- 가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 백혈구 감소 (97%), 림프구 감소 (96%), 호중구 감소 (95%), 혈소판 감소 (77%), 및 헤모글로빈 감소 (48%)였다 .
- 3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (51% 환자)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82% 환자)에 더 흔히 관찰되었다.

미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)

이 항에 기술된 약물이상반응은 1건의 다기관 핵심 임상시험(CCTL019C2201로 이하 C2201, JULIET)에서 이 약을 주입 받은 115명의 환자에서 분석 되었다.

- 가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군 (57%), 감염 (48%), 발열 (35%), 설사 (31%), 오심 (29%), 저혈압 (25%) 및 피로 (27%)였다.
- 가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 림프구 감소 (100%), 백혈구 감소 (99%), 헤모글로빈 감소 (99%), 호중구 감소 (97%), 및 혈소판 감소 (95%)였다.
- 3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 88%에서 보고되었다. 가장 흔한 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 감염 (34%) 및 사이토카인 방출 증후군 (23%)이었다.
- 가장 흔한 (>25%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 림프구 수 감소 (95%), 호중구 수 감소 (82%), 백혈구 수 감소 (78%), 헤모글로빈 감소 (59%) 및 혈소판 수 감소 (56%)였다.
- 3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (48%)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82%)에 더 흔히 관찰되었다.

표 2. B세포 급성 림프성 백혈병의 핵심 임상시험(B2202)에서 이 약 주입 후 약물이상반응

N=79	모든 등급		3 등급		4 등급		빈도 범주 (모든 등급)
	n	%	n	%	n	%	
혈액 및 림프계 장애							
열성 호중구 감소증	27	34	25	32	2	3	매우 흔함
빈혈	25	32	9	11	0	0	매우 흔함
출혈	25	32	6	8	2	3	매우 흔함

호중구 감소증	11	14	2	3	7	9	매우 흔함
혈소판 감소증	9	11	3	4	6	8	매우 흔함
응고병증	5	6	2	3	0	0	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	5	6	2	3	1	1	흔함
백혈구 감소증	3	4	1	1	1	1	흔함
림프구 감소증	2	3	2	3	0	0	흔함
범혈구 감소증	2	3	2	3	0	0	흔함
심장 장애							
부정맥	17	22	2	3	1	1	매우 흔함
심부전	7	9	4	5	2	3	흔함
심장 마비	3	4	0	0	3	4	흔함
눈 장애							
시각 장애	2	3	0	0	0	0	흔함
위장 장애							
구토	25	32	1	1	0	0	매우 흔함
설사	23	29	1	1	0	0	매우 흔함
오심	21	27	2	3	0	0	매우 흔함
복통	14	18	2	3	0	0	매우 흔함
변비	14	18	0	0	0	0	매우 흔함
복부 팽만	3	4	0	0	0	0	흔함
복수	3	4	0	0	0	0	흔함
구내염	3	4	1	1	0	0	흔함
구강건조	1	1	0	0	0	0	흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태							
발열	33	42	8	10	2	3	매우 흔함
통증	20	25	2	3	0	0	매우 흔함
피로	18	23	0	0	0	0	매우 흔함
부종	15	19	1	1	0	0	매우 흔함
오한	7	9	0	0	0	0	흔함
무력증	3	4	0	0	0	0	흔함
인플루엔자 유사 질환	2	3	0	0	0	0	흔함
다발성 장기 기능이상 증후군	2	3	0	0	2	3	흔함
간담도 장애							
고빌리루빈혈증	5	6	1	1	0	0	흔함
면역계 장애							
사이토카인 방출 증후군	61	77	17	22	21	27	매우 흔함
저감마글로불린혈증	42	53	10	13	0	0	매우 흔함
주입 관련 반응	5	6	1	1	0	0	흔함
이식편 대 숙주 질환	2	3	2	3	0	0	흔함
감염							
감염 - 불특정 병원체	45	57	14	18	7	9	매우 흔함
바이러스 감염 장애	30	38	15	19	2	3	매우 흔함
세균 감염 장애	21	27	12	15	1	1	매우 흔함
진균 감염 장애	12	15	4	5	3	4	매우 흔함
검사치 이상							
림프구 수 감소	79	100	20	25	56	71	매우 흔함
헤모글로빈 감소	79	100	38	48	0	0	매우 흔함
호중구 수 감소	79	100	6	8	69	87	매우 흔함
백혈구 수 감소	79	100	5	6	72	91	매우 흔함
혈소판 수 감소	77	97	13	16	48	61	매우 흔함
아스파트산 아미노전이효소 증가	19	24	8	10	3	4	매우 흔함
알라닌 아미노전이효소 증가	18	23	7	9	0	0	매우 흔함
혈액 빌리루빈 증가	13	16	9	11	0	0	매우 흔함
국제 정상화 비 증가	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
혈청 페리틴 증가	8	10	2	3	0	0	매우 흔함
혈액 피브리노겐 감소	7	9	1	1	1	1	흔함
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	4	5	1	1	0	0	흔함

프로트롬빈 시간 연장	3	4	0	0	0	0	흔함
피브린 D 이량체 증가	2	3	1	1	0	0	흔함
체중 감소	2	3	1	1	0	0	흔함
혈액 알칼리성 인산분해효소 증가	1	1	0	0	0	0	흔함
대사 및 영양 장애							
식욕 감소	30	28	11	14	1	1	매우 흔함
저칼륨혈증	20	25	9	11	2	3	매우 흔함
저인산혈증	18	23	8	10	1	1	매우 흔함
저칼슘혈증	16	20	5	6	0	0	매우 흔함
저알부민혈증	11	14	1	1	0	0	매우 흔함
고요산혈증	9	11	1	1	0	0	매우 흔함
고혈당증	8	10	4	5	0	0	매우 흔함
체액 과부하	7	9	5	6	0	0	흔함
저마그네슘혈증	6	8	0	0	0	0	흔함
고인산혈증	5	6	0	0	1	1	흔함
종양 용해 증후군	5	6	4	5	1	1	흔함
고칼슘혈증	3	4	2	3	0	0	흔함
고칼륨혈증	3	4	1	1	1	1	흔함
고나트륨혈증	3	4	1	1	1	1	흔함
저나트륨혈증	3	4	0	0	0	0	흔함
고마그네슘혈증	2	3	0	0	0	0	흔함
근골격 및 결합 조직 장애							
등 통증	10	13	3	4	0	0	매우 흔함
근육통	10	13	0	0	0	0	매우 흔함
관절통	8	10	1	1	0	0	매우 흔함
근골격 통증	5	6	0	0	0	0	흔함
신경계 장애							
두통	28	35	2	3	0	0	매우 흔함
뇌병증	24	30	7	9	0	0	매우 흔함
떨림	6	8	0	0	0	0	흔함
발작	5	6	3	4	0	0	흔함
어지러움	4	5	0	0	0	0	흔함
말초 신경병증	3	4	0	0	0	0	흔함
발화 장애	2	3	1	1	0	0	흔함
운동 기능이상	1	1	0	0	0	0	흔함
신경통	1	1	0	0	0	0	흔함
정신계 장애							
섬망	15	19	3	4	0	0	매우 흔함
불안	13	16	2	3	0	0	매우 흔함
수면 장애	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
신장 및 배뇨 장애							
급성 신장 손상	17	22	3	4	8	10	매우 흔함
호흡, 흉부, 및 종격 장애							
기침	21	27	0	0	0	0	매우 흔함
저산소증	20	25	10	13	6	8	매우 흔함
호흡곤란	14	18	2	3	8	10	매우 흔함
폐 부종	12	15	6	8	1	1	매우 흔함
코막힘	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
입인두 통증	8	10	0	0	0	0	매우 흔함
흉막 삼출	8	10	2	3	1	1	매우 흔함
빈호흡	8	10	4	5	0	0	매우 흔함
급성 호흡 곤란 증후군	3	4	0	0	3	4	흔함
폐 침윤	1	1	1	1	0	0	흔함
피부 및 피하 조직 장애							
발진	14	18	1	1	0	0	매우 흔함
소양증	7	9	0	0	0	0	흔함
홍반	5	6	0	0	0	0	흔함
다한증	3	4	0	0	0	0	흔함

야간 발한	1	1	0	0	0	0	흔함
혈관 장애							
저혈압	23	29	8	10	8	10	매우 흔함
고혈압	15	19	4	5	0	0	매우 흔함
모세관 누출 증후군	2	3	1	1	0	0	매우 흔함
혈전증	2	3	1	1	0	0	흔함
홍조	1	1	0	0	0	0	흔함

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 이상반응 공통 용어 기준
HLGT (High Level Group Term) 상급 그룹 용어
PT (Preferred Term) 선호 용어

복통에 포함된 PT: 복부 불편감, 복통, 상부 복통

급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 무뇨증, 질소혈증, 혈액 크레아티닌 비정상, 혈액 크레아티닌 증가, 신부전, 신세관 기능이상, 신세관 괴사

부정맥에 포함된 PT: 심방 세동, 심실위 빈맥, 빈맥, 심실성 주기외 수축

세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애

심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 기능이상, 우심실 기능이상

기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군

섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 환각, 시각적 환각, 자극 과민성, 안절부절

어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 전실신, 실신

호흡곤란에 포함된 PT: 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 호흡 곤란, 호흡 부전

뇌병증에 포함된 PT: 자동증, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 교란, 뇌병증, 기면, 기억 장애, 정신 상태 변화, 대사성 뇌병증, 졸음, 사고 비정상

피로에 포함된 PT: 피로, 병감

진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애

두통에 포함된 PT: 두통, 편두통

출혈에 포함된 PT: 항문 출혈, 카테터 부위 출혈, 뇌 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 방광염, 파종성 혈관내 응고, 비출혈, 위장 출혈, 치은 출혈, 출혈 관절증, 토혈, 혈뇨, 객혈, 흑색변, 월경과다, 구강 출혈, 복막 혈종, 점상 출혈, 인두 출혈, 자반증, 망막 출혈, 질 출혈

저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 A 감소, 혈액 면역글로불린 G 감소, 혈액 면역글로불린 M 감소, 저감마글로불린혈증, 면역결핍, 분류 불능형 면역결핍, 면역글로불린 감소

저혈압에 포함된 PT: 저혈압, 기립성 저혈압

감염 - 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 - 불특정 병원체

운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축, 근육 단일수축, 간대성 근경련, 근육병증

신경통에 포함된 PT: 신경통, 좌골 신경통

부종에 포함된 PT: 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창

입인두 통증에 포함된 PT: 구강 통증, 입인두 통증

통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증

말초 신경병증에 포함된 PT: 감각 과민, 감각 저하, 말초 신경병증, 이상 감각, 말초 감각 신경병증

폐 부종에 포함된 PT: 급성 폐 부종, 폐 부종

발진에 포함된 PT: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉성 피부염, 발진, 반구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진

발작에 포함된 PT: 전신 긴장-간대 발작, 발작, 간질 지속증

수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 악몽, 수면 장애

발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애, 발화 장애

혈전증에 포함된 PT: 심부 정맥 혈전증, 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증

경련에 포함된 PT: 운동이상증, 경련

바이러스 감염 장애에 포함된 HLGT: 바이러스 감염 장애

시각 장애에 포함된 PT: 시야 흐림, 시각 장애

** 빈도는 실험실 검사치에 기반한다. 환자는 베이스라인 후 관찰된 최악의 등급에만 계수되었다.*

표 3. 미만성 거대 B세포 림프종의 핵심 임상시험(C2201)에서 이 약 주입 후 약물이상반응

N=115	모든 등급		3 등급		4 등급		빈도 범주 (모든 등급)
	n	%	n	%	n	%	
혈액 및 림프계 장애							

빈혈	55	48	42	37	3	3	매우 흔함
출혈	25	22	4	3	5	4	매우 흔함
호중구 감소증	23	20	7	6	16	14	매우 흔함
열성 호중구 감소증	19	17	16	14	3	3	매우 흔함
혈소판 감소증	15	13	3	3	11	10	매우 흔함
백혈구 감소증	4	3	2	2	0	0	흔함
범혈구 감소증	4	3	2	2	1	1	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	2	2	0	0	0	0	흔함
B세포 무형성	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
림프구 감소증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
심장 장애							
부정맥	20	17	6	5	0	0	흔함
심장 마비	3	3	0	0	3	3	흔함
심부전	1	1	0	0	1	1	흔하지 않음
눈 장애							
시각 장애	7	6	0	0	0	0	흔함
위장 장애							
설사	36	31	1	1	0	0	매우 흔함
오심	33	29	1	1	0	0	매우 흔함
변비	19	17	1	1	0	0	매우 흔함
복통	12	10	2	2	0	0	흔함
구토	10	9	10	1	0	0	흔함
구내염	7	6	0	0	0	0	흔함
구강 건조	6	5	0	0	0	0	흔함
복부 팽만	4	3	2	2	0	0	흔함
복수	3	3	0	0	0	0	흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태							
발열	40	35	6	5	0	0	매우 흔함
피로	31	27	7	6	0	0	매우 흔함
부종	26	23	2	2	0	0	매우 흔함
통증	16	14	3	3	0	0	매우 흔함
오한	14	12	0	0	0	0	매우 흔함
인플루엔자 유사 질환	10	9	1	1	0	0	흔함
무력증	8	7	0	0	0	0	흔함
다발성 장기 기능이상 증후군	3	3	0	0	3	3	흔함
간담도 장애							
고빌리루빈혈증	3	3	3	3	0	0	흔함
면역계 장애							
사이토카인 방출 증후군	66	57	17	15	9	8	매우 흔함
저감마글로불린혈증	20	17	7	6	0	0	매우 흔함
주입 관련 반응	3	3	0	0	0	0	흔함
감염							
감염 - 불특정 병원체	55	48	23	20	7	6	매우 흔함
세균 감염 장애	17	15	9	8	0	0	매우 흔함
진균 감염 장애	13	11	5	4	1	1	매우 흔함
바이러스 감염 장애	13	11	2	2	0	0	매우 흔함
검사치 이상							
림프구 수 감소	115	100	33	29	76	66	매우 흔함
백혈구 수 감소	114	99	40	35	50	43	매우 흔함
헤모글로빈 감소	114	99	68	59	0	0	매우 흔함
호중구 수 감소	112	97	24	21	70	61	매우 흔함
혈소판 수 감소	109	95	16	14	48	42	매우 흔함
체중 감소	14	12	4	3	0	0	매우 흔함
아스파트산 아미노전이효소 증가	5	4	0	0	0	0	흔함
혈액 알칼리성 인산분해효소 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
피브린 D 이량체 증가	5	4	1	1	0	0	흔함

혈청 페리틴 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
혈액 피브리노겐 감소	4	3	4	3	0	0	흔함
혈액 빌리루빈 증가	3	3	2	2	0	0	흔함
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	2	2	2	2	0	0	흔함
대사 및 영양 장애							
저칼륨혈증	26	23	10	9	0	0	매우 흔함
저마그네슘혈증	19	17	0	0	0	0	매우 흔함
저인산혈증	19	17	15	13	0	0	매우 흔함
식욕 감소	16	14	4	3	0	0	매우 흔함
저나트륨혈증	9	8	4	3	1	1	흔함
저칼슘혈증	6	5	0	0	0	0	흔함
고칼슘혈증	5	4	0	0	1	1	흔함
고혈당증	5	4	2	2	0	0	흔함
저알부민혈증	5	4	3	3	0	0	흔함
체액 과부하	3	3	1	1	0	0	흔함
고칼륨혈증	3	3	0	0	0	0	흔함
고요산혈증	2	2	0	0	2	2	흔함
종양 용해 증후군	2	2	1	1	1	1	흔함
고마그네슘혈증	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
고나트륨혈증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
고인산혈증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
근골격 및 결합 조직 장애							
관절통	11	10	0	0	0	0	흔함
등 통증	6	5	1	1	0	0	흔함
근육통	6	5	0	0	0	0	흔함
근골격 통증	5	4	0	0	0	0	흔함
신경계 장애							
두통	24	21	1	1	0	0	매우 흔함
뇌병증	18	16	8	7	5	4	매우 흔함
어지러움	14	12	2	2	0	0	매우 흔함
말초 신경병증	10	9	0	0	0	0	흔함
운동 기능이상	7	6	1	1	0	0	흔함
떨림	7	6	0	0	0	0	흔함
발화 장애	5	4	1	1	0	0	흔함
신경통	3	3	1	1	0	0	흔함
발작	3	3	1	1	0	0	흔함
운동실조	2	2	1	1	0	0	흔함
허혈성 뇌 경색	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
정신계 장애							
불안	12	10	1	1	0	0	매우 흔함
수면장애	12	10	0	0	0	0	매우 흔함
섬망	6	5	3	3	0	0	흔함
신장 및 배뇨 장애							
급성 신장 손상	19	17	4	3	3	3	매우 흔함
호흡, 흉부, 및 종격 장애							
호흡곤란	24	21	5	4	2	2	매우 흔함
기침	20	17	0	0	0	0	매우 흔함
저산소증	9	8	3	3	1	1	흔함
입인두 통증	9	8	1	1	0	0	흔함
폐 부종	6	5	2	2	0	0	흔함
코막힘	5	4	0	0	0	0	흔함
흉막 삼출	3	3	1	1	0	0	흔함
빈호흡	3	3	0	0	0	0	흔함
피부 및 피하 조직 장애							
발진	13	11	0	0	0	0	매우 흔함
야간 발한	6	5	0	0	0	0	흔함
소양증	5	4	0	0	0	0	흔함

다한증	4	3	0	0	0	0	흔함
홍반	2	2	1	1	0	0	흔함
혈관 장애							
저혈압	29	25	7	6	3	3	매우 흔함
혈전증	7	6	3	3	0	0	흔함
고혈압	5	4	2	2	1	1	흔함
모세관 누출 증후군	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 이상반응 공통 용어 기준
HLGT (High Level Group Term) 상급 그룹 용어
PT (Preferred Term) 선호 용어

복통에 포함된 PT: 복부 불편감, 복통, 상부 복통
급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 무뇨증, 질소혈증, 혈액 크레아티닌 비정상, 혈액 크레아티닌 증가, 신부전, 신세관 기능이상, 신세관 괴사
부정맥에 포함된 PT: 심방 세동, 심실위 빈맥, 빈맥, 심실성 주기외 수축
운동실조에 포함된 PT: 운동실조, 운동거리 측정 장애
세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애
심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 기능이상, 우심실 기능이상
기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군
섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 환각, 시각적 환각, 자극 과민성, 안절부절
어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 전실신, 실신
호흡곤란에 포함된 PT: 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 호흡 곤란, 호흡 부전
뇌병증에 포함된 PT: 자동증, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 교란, 뇌병증, 기면, 기억 장애, 정신 상태 변화, 대사성 뇌병증, 졸음, 사고 비정상
피로에 포함된 PT: 피로, 병감
진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애
두통에 포함된 PT: 두통, 편두통
출혈에 포함된 PT: 항문 출혈, 카테터 부위 출혈, 뇌 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 방광염, 파종성 혈관내 응고, 비출혈, 위장 출혈, 치은 출혈, 출혈 관절증, 토혈, 혈뇨, 객혈, 흑색변, 월경과다, 구강 출혈, 복막 혈종, 점상 출혈, 인두 출혈, 자반증, 망막 출혈, 질 출혈
저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 A 감소, 혈액 면역글로불린 G 감소, 혈액 면역글로불린 M 감소, 저감마글로불린혈증, 면역결핍, 분류 불능형 면역결핍, 면역글로불린 감소
저혈압에 포함된 PT: 저혈압, 기립성 저혈압
감염 - 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 - 불특정 병원체
운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축, 근육 단일수축, 간대성 근경련, 근육병증
신경통에 포함된 PT: 신경통, 좌골 신경통
부종에 포함된 PT: 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창
입인두 통증에 포함된 PT: 구강 통증, 입인두 통증
통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증
말초 신경병증에 포함된 PT: 감각 과민, 감각 저하, 말초 신경병증, 이상 감각, 말초 감각 신경병증
폐 부종에 포함된 PT: 급성 폐 부종, 폐 부종
발진에 포함된 PT: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉성 피부염, 발진, 반구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진
발작에 포함된 PT: 전신 긴장-간대 발작, 발작, 간질 지속증
수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 악몽, 수면 장애
발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애, 발화 장애
혈전증에 포함된 PT: 심부 정맥 혈전증, 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증
경련에 포함된 PT: 운동이상증, 경련
바이러스 감염 장애에 포함된 HLGT: 바이러스 감염 장애
시각 장애에 포함된 PT: 시야 흐림, 시각 장애
⋆ 빈도는 실험실 검사치에 기반한다. 환자는 베이스라인 후 관찰된 최악의 등급에만 계수되었다.

자발 보고 및 문헌으로부터 보고된 약물이상반응

아래의 약물이상반응은 이 약의 시판 후 경험에서 자발 증례 보고, 문헌 증례, 동정적 사용 프로그램, 및 임상시험을 통해 보고되었다. 이들 반응은 불특정 크기의 집단으로부터 자발적으로

보고된 것이므로, 신뢰성 있게 빈도를 추정하거나 이 약의 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

- 빈도 불명: 아나필락시스 반응/주입 관련 반응

사이토카인 방출 증후군

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자를 대상으로 진행 중인 임상시험에서 (N=79), 사이토카인 방출 증후군에 대한 PENN 등급 판정 시스템 (Porter et al 2015) 에 기반하여 분류된 중대한 CRS 반응이 환자의 77%에서 보고되었다 (3등급 또는 4등급의 경우 48%). 두 건의 사망이 이 약 주입 후 30일 이내에 발생하였고 그 중 한 명은 사이토카인 방출 증후군일 가능성을 시사하던 중 진행성 백혈병으로 사망하였고, 다른 한 명의 경우 해소 중인 사이토카인 방출 증후군, 복부 구획 증후군, 응고병증, 및 신부전이 있는 도중 치명적인 두개내 출혈이 발생되어 사망하였다.

진행 중인 DLBCL 임상시험에서 (N=115), 사이토카인 방출 증후군이 환자의 57%에서 보고되었다 (3등급 또는 4등급의 경우 22%).

사이토카인 방출 증후군은 Penn 척도에 따라 다음과 같이 등급이 판정되었다: 1등급: 보조 치료를 요하는 경증 반응; 2등급: 정맥내 치료를 요하는 중등증 반응; 3등급: 저용량 혈압상승제 또는 산소 보충을 요하는 중증 반응; 4등급: 고용량 혈압상승제 또는 기관 삽관을 요하는 생명을 위협하는 반응; 5등급: 사망. 사이토카인 방출 증후군의 임상 관리에 대해서는 사용상의 주의사항의 1. 경고항을 참조한다.

감염 및 열성 호중구 감소증

B세포 ALL 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증 감염 (3등급 또는 4등급)이 이 약 주입 후 환자의 48%에서 발생하였다. 전체 발생률은 72%였다 (불특정 감염 57%, 세균 감염 27%, 바이러스 감염 38%, 및 진균 감염 15%) . 환자의 43%가 이 약 주입 후 8주 이내에 감염을 경험하였다.

DLBCL 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증 감염 (3등급 또는 4등급)이 환자의 34%에서 발생하였다. 전체 발생률 (모든 등급)은 58%였다 (불특정 감염 48%, 세균 감염 15%, 진균 감염 11% 및 바이러스 감염 11%). 환자의 34%가 8주 이내에 감염을 경험하였다.

중증 열성 호중구 감소증 (3등급 또는 4등급)이 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자의 34% 및 DLBCL 환자의 17%에서 관찰되었다. 이 약 주입 전후 열성 호중구 감소증의 관리는 사용상의 주의사항의 3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것을 참조한다.

제 28일까지 해소되지 않은 조혈 혈구감소증

선행 화학요법 및 이 약의 치료로 인해 혈구 감소증은 매우 흔하다. 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자 모두가 이 약 주입 후 임의의 시점에 3등급 또는 4등급의 혈구 감소증을 경험하였다. 실험실 결과에 기반한 이 약 주입 후 제 28일까지 해소되지 않은 3등급 및 4등급의 혈구 감소증에는 백혈구 수 감소 (57%), 호중구 수 감소 (54%), 림프구 수 감소 (44%), 혈소판 수 감소 (42%), 및 헤모글로빈 감소 (13%)를 포함한다.

성인 DLBCL 환자의 94%가 이 약 주입 후 3등급 및 4등급의 혈구 감소증을 경험하였다. 실험실 결과에 기반한 이 약 주입 후 제 28일까지 해소되지 않은 3등급 및 4등급의 혈구 감소증에는 혈소판 수 감소 (39%), 림프구 수 감소 (29%), 호중구 수 감소 (25%), 백혈구 수 감소 (21%) 및 헤모글로빈 감소 (14%)를 포함한다.

신경독성 사건

신경 독성 사건의 대다수가 주입 후 8주 이내에 발생하였으며 일시적이었다.

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서, 뇌병증 증상 및/또는 섬망이 이 약 주입 후 8주 이내에 환자의 39%에서 발생하였다 (3등급 또는 4등급의 경우 10%). DLBCL 환자에서는 이 약 주입 후 8주 이내에 환자의 21%에서 발생하였다 (3등급 또는 4등급의 경우 12%) .

기타 가장 흔한 신경계 사건은 두통이었다 (소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 35%, DLBCL 환자에서 21%).

5. 일반적 주의

o 환자용 사용설명서 및 안내

주입 전에 환자는 환자용 사용 설명서의 정보를 읽어야 한다. 특히, 환자는 이 약 주입 후 사이토카인 방출 증후군, 신경계 증상, 또는 기타 독성이 발생할 경우 즉시 의사에게 알리도록 교육 받아야 하며, 적어도 4주 동안은 이 약 치료를 받은 치료센터로부터 2시간 거리 이내에 머물러야 한다는 안내를 받아야 한다.

o 혈액, 장기, 및 세포 기증

이 약으로 치료받은 환자는 혈액, 장기, 조직, 정자, 난자, 및 기타 세포를 기증해서는 안된다.

o B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 또는 인간 면역결핍 바이러스에 대한 혈청 반응 양성 환자

HIV 검사 양성 환자 또는 활동성 HBV 또는 활동성 HCV 환자에 대해 이 약을 제조한 경험은 없다. 이 환자들로부터의 백혈구 성분 채집물은 이 약으로 제조될 수 없다. 제조를 위해 세포를 수집하기 전에 임상 가이드라인에 따라 HBV, HCV, 및 HIV 스크리닝이 반드시 실시되어야 한다. 인체세포관리업자가 HBV, HCV 및 HIV 스크리닝을 수행하고, 결과가 음성일 경우 제조를 위해 세포를 수집한다.

o 활동성 중추 신경계 백혈병 또는 림프종 환자

활동성 중추신경계 백혈병 및 활동성 중추신경계 림프종 환자에서 이 약을 사용한 경험은 제한적이다. 따라서 이들 집단에서 이 약의 위험 대비 유익성은 확립되지 않았다.

o 동반 질환을 가진 환자

활동성 중추신경계 장애 또는 부적절한 신장, 간, 폐, 또는 심장 기능이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 환자들은 이약의 주입 후 나타난 약물이상반응의 결과에 더 취약할 가능성이 높고 특별한 주의를 필요로 한다.

6. 상호작용

티사젠렉류셀에 대해 약동학적 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 임부에게 투여 시 이 약이 태아에 위해를 유발할 수 있는지를 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다. 이 약이 태반을 통해 태아에게 전달되고 B세포 림프구 감소증을 비롯한 태아 독성을 유발할 가능성이 있는지 알려져 있지 않다. 이 약은 임부 및 피임을 하지않은 가임 여성에게 권장되지 않는다.

임부는 태아에게 생기는 잠재적 위험에 대해 안내 받아야 한다. 이 약의 치료 후의 임신은 담당의사와 상의해야 한다.

이 약을 투여 받은 임부는 저감마글로불린혈증을 경험할 수 있다. 이 약으로 치료 받은 산모의 신생아는 면역글로불린 수치를 평가받아야 한다.

2) 수유부

이 약의 세포가 사람의 모유로 전달되는지 알려져 있지 않다. 모유 수유를 한 영아에게 생기는 위험을 배제할 수 없다. 수유부는 모유 수유를 한 영아에게 생기는 잠재적 위험에 대해 안내를 받아야 한다. 이 약의 투여 이후, 모유 수유는 담당의사와 상의해야 한다.

3) 가임여성과 남성

이 약은 태아 독성을 유발할 가능성이 있다.

임신 진단: 이 약의 치료를 시작하기 전 가임 여성의 임신 여부를 확인해야 한다.

피임 : 가임 여성은 이 약 투여 후 효과적인 피임법 (즉, 임신 확률이 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다. 이 약을 투여받은 성생활을 하는 남성은 가임 여성 또는 임부와 성관계 도중 콘돔을 사용해야 한다. 이 약 치료 후 피임 기간에 대해 권장사항을 제시하기위한 자료가 충분하지 않다. 이 약의 치료 후 임신 또는 아이를 갖는 것에 대해 담당의사와 상의해야 한다.

불임: 이 약이 남성 및 여성 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약이 수태능에 미치는 영향은 동물 시험에서 평가되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

B 세포 급성 림프성 백혈병(ALL): 3세 미만의 소아 환자를 대상으로 한 공식적 임상시험은 수행되지 않았다.

미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL): 18세 미만의 소아 환자를 대상으로 한 공식적 임상시험은 수행되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

B 세포 급성 림프성 백혈병(ALL): 65세 이상의 성인 재발성 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병 환자 집단에서의 경험은 제한적이다. 이 집단에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL): 65세 이상의 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 신장애 및 간장에 환자에 대한 투여

이 약은 세포 기반 치료제이기 때문에 신장 제거 또는 간 대사를 거칠 것으로 예상되지 않는다. 신장애 또는 간장애 환자를 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.

11. 임상 검사치에의 영향

1) 혈청학 검사 간섭

이 약을 만드는 데 사용된 렌티바이러스 벡터와 HIV 바이러스 사이에 동일한 유전 정보가 제한적이고 짧은 구간으로 존재하기 때문에, 몇몇 상용 HIV 핵산검사에서 가양성 결과가 나올 수

있다.

12. 적용상의 주의

이 약의 치료전 전처치, 투여전 모니터링, 투여방법, 투여 후 모니터링에 대하여는 반드시 '용법용량' 항에 따라야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 배합 금기

배합 적합성 시험이 수행되지 않았으며, 이 제품을 다른 의약품과 혼합하면 안된다.

2) 보관 시 특별 주의사항

이 약은 반드시 온도가 모니터링되는 시스템에서 영하120° C 이하에 보관되어야 한다. 사용기한은 제품 라벨에 표기되어 있다. 제품을 사용할 준비가 될 때까지 해동하지 않는다. 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

3) 폐기 시 특별 주의사항

사용되지 않은 제품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기되어야 한다. 이 약은 밀폐되고, 부서지지 않고, 새지 않는 용기에 담긴 채 운송되어야 한다.

고체 및 액체 폐기물: 이 약과 접촉한 모든 물질은 국내 치료 센터의 절차에 따라 잠재적으로 감염성이 있는 폐기물로 취급 및 폐기되어야 한다.

전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용 기전: 티사젠렉류셀은 자가 면역세포 항암 치료제로, CD19 발현 세포를 식별 및 제거하기 위하여 키메라 항원 수용체 (CAR)를 부호화하는 이식유전자를 이용하여 환자 본인의 T세포를 재프로그래밍한다. CAR은 CD19를 인식하고 4-1BB (CD137) 및 CD3 zeta의 세포내 신호전달 영역에 융합된 마우스 단쇄 항체 분절로 이루어진다. CD3-zeta는 T 세포 활성화 및 항종양 활성을 개시하는 데 중요하며, 4-1BB는 T 세포의 확장 및 지속성을 증가시킨다. CD19 발현 세포에 결합 시 CAR은 T세포 확장, 활성화, 표적 세포 제거, 및 티사젠렉류셀 지속성을 촉진하는 신호를 보낸다.

2) 세포동학적 정보

소아 및 젊은 성인 재발성/불응성 B세포 ALL 환자 및 재발성/불응성 DLBCL 환자에게 이 약 주입 후, CAR-T 양성 세포는 초기의 신속한 확장 후 느린 이중 지수적 감소를 전형적으로 보였다.

o 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 세포 동학

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터는 아래 표 4와 같다.

qPCR로 측정한 최대 확장 (Cmax)은 무반응 (NR) 환자 (n=10)에 비해 반응환자(CR/Cri) (n=105)에서 약 61.2% 높았다. 소아 B세포 ALL 환자를 통합분석 시, 이식유전자의 지속성이 반응 환자에서 916일까지 확인되었다(B2202와 B2205J). 이들 자료는 임상 반응을 유도하기 위한 확장 및 지속성의 잠재적 역할을 시사한다. 반응 환자 (N=105)와 비교해 무반응 환자 (N=12)에서 확장이 지연되고 낮게 관찰되었다.

표 4. 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터(B2202, B2205J)

파라미터	요약 통계	반응 환자 (CR/CRi) N=105	무반응 환자 (NR) N=12
Cmax (copies/ micrograms)	기하 평균 (CV%), n	35,300 (154.0), 103	21,900 (80.7), 10
Tmax (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	9.83 [5.70;27.8], 103	20.1 [12.6;62.7], 10
AUC_{0-28d} (copies/ micrograms*day)	기하 평균 (CV%), n	309,000 (178.1), 103	232,000 (104.5), 8
$T_{\frac{1}{2}}$ (일)	기하 평균 (CV%), n	25.2 (307.8), 71	3.80 (182.4), 4
T_{last} (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	166 [20.9; 916], 103	28.8 [26.7; 742], 9

o 성인 DLBCL 환자에서 세포 동학

성인DLBCL 환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터는 아래 표 5와 같다.

3개월째의 임상 반응에 기반할 때, AUC0-28d 및 Cmax는 반응자 (CR 및 PR) 및 무반응자 (SD, PD, 및 반응 상태 불명) 사이에 유사하였다.

표 5. 성인 DLBCL환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터(C2201)

파라미터	요약 통계	반응 환자 (CR 및 PR) N=43	무반응 환자 (SD/PD/불명) N=72
Cmax (copies/micrograms)	기하 평균 (CV%), n	5840 (254.3), 43	5460 (326.8), 65
Tmax (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	9.00 [5.78;19.8], 43	8.84 [3.04;27.7],65
AUC0-28d (copies/micrograms*day)	기하 평균 (CV%), n	61200 (177.7), 40	67000 (275.2), 56
$T_{\frac{1}{2}}$ (일)	기하 평균 (CV%), n	129 (199.2), 33	14.7 (147.1), 44
Tlast (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	551 [17.1; 1030], 43	61.4 [19.8; 685], 56

o 티사젠렉류셀의 세포 동학

분포

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서, 티사젠렉류셀은 2년 이후까지 혈액 및 골수에 존재하는 것으로 나타났다. 티사젠렉류셀의 혈액 대 골수 분배 비율은 제 28일에 골수에서 혈액의 47.2%였으나, 제 3개월 및 6개월에는 각각 68.3% 및 69%로 분포하였다. 또한, 티사젠렉류셀은 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 뇌척수액으로 이동하여 최대 1년 동안 지속되었다(B2101J).

성인 DLBCL 환자에서, 티사젠렉류셀은 완전 반응자에서 말초 혈액에서 최대 3년 동안, 골수에서 제 9개월까지 검출되었다(C2201). 반응자 및 무반응자에서 혈액 대 골수 분배 비율은 제 28일에 골수에서 혈액의 약 70%였고, 제 3개월에는 50%였다.

대사

이 약은 면역세포 치료제로서 대사되지 않는다.

제거

이 약의 제거 프로파일은 말초 혈액에서의 이중 지수적 방식의 감소와 골수에서의 감소를 포함한다.

선형성/비선형성

용량 및 AUC0-28d 또는 Cmax 사이에 뚜렷한 관계가 없다.

o 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 병용 요법

사이토카인 방출 증후군 관리를 위해 토실리주맙 또는 저용량 스테로이드를 투여 받은 환자에서, 티사젠렉류셀 이식유전자는 토실리주맙 및 저용량 스테로이드 투여 후 계속하여 확장 및 지속된다.

o 특별 집단에서의 세포 동학

고령자 집단 (65세 이상): 연령이 세포 동학에 미치는 영향이 DLBCL 환자에서 22 – 76세의 연령 범위에 걸쳐 평가되었다(C2201). 65세 이상의 환자에서 AUC0-28d가40세 이상 65세 미만 환자 및 40세 미만 환자에 비해 각각 49.1% 및 64.0% 낮은 것으로 관찰되었다. 이러한 차이는 노출 파라미터와 관련된 높은 변동성으로 인해 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않는다.

성별: 성별은 B세포 ALL 환자 및 DLBCL 환자에서 티사젠렉류셀 확장에 영향을 미치는 유의한 특성이 아니다.

인종/민족성: 인종/민족성이 소아 및 젊은 성인 ALL 환자 및 DLBCL 환자에서 이 약의 확장에 영향을 미친다는 증거는 제한적이다.

체중: 체중 대비 qPCR 세포 동학 파라미터의 산포도를 작성한 결과, 세포 동학 파라미터와 체중 사이에 뚜렷한 관계가 없었다.

신장애 및 간장애

이 약은 장애 및 신장애 환자에서 연구되지 않았다.

선행 조혈모세포 이식

선행 조혈모세포 이식은 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자 또는 성인 DLBCL 환자에서 티사젠렉류셀의 확장/지속성에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보

o 급성 림프성 백혈병

재발성 및 불응성 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 1건의 핵심 시험(B2202) 및 2건의 보조 시험(B2205J와 B2101J)에서 평가되었으며, 이들 시험에서 총 160명의 환자가 치료를 받았다. 모든 환자에서 시험 진입 이전에 또는 도중에 백혈구 성분채집술 산물이 수집 및 동결보존 되었다.

소아 및 젊은 성인환자에서의 급성 림프성 백혈병의 핵심 임상시험(B2202)

핵심 시험(B2202)은 재발성 및 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병이 있는 소아 및 젊은 성인 환자를 대상으로 한 다기관, 단일군, 공개 라벨, 제 2상 시험이다. 97명이 등록되었고, 79명이 주입을 받았다. 18명이 이 약 주입 전에 중단하였다 (중단사유: 사망으로 인해 7명; 이 약 제조 관련 문제로 인해 8명; 이상반응으로 인해 3명).

주입을 받은 환자는 3세 ~ 24세였으며 8%가 일차 불응성 질환을 가지고 있었다. 환자의 61%가 선행 조혈모세포 이식을 받았다. 대다수 환자 (69/79, 87%)가 이 약의 치료를 기다리는 동안 가교 치료를 받았다. 이 약 주입을 받은 79명 중 76명이 등록 후 이 약 주입 전에 림프구 제거 화학요법도 투여 받았다.

유효성은 일차 평가변수인 독립적 검토 위원회 평가에 따른 주입 후 3개월 이내의 전체 관해 비율(ORR)을 통해 확립되었다; ORR에는 최고 전체 반응이 완전 관해 (CR) 또는 혈구 수 회복이 불완전한 완전 관해 (CRi)인 환자가 포함되었다. 유효성은 관해 지속시간 (DOR) 및 유세포 측정 시 미세잔존 질환 (MRD) <0.01% (MRD 음성)인 CR 또는 CRi에 도달한 환자 비율을 포함한 이차 평가변수를 통해서도 확립되었다. 3개월 이내에 ORR은 82.3% (65/79)였다. 이 약 주입 후 자료 분석을 위한 수집일까지 시간의 중앙값은 24.2개월 (범위: 4.5 – 35.1)이었다.

시험의 유효성 결과는 다음과 같다. 65명의 반응자 중 59명이 제 28일 평가까지 CR/CRi에 도달하였

다 ORR은 모든 하위군에 걸쳐 일관되었다. 이 약 주입을 받은 8명이 관해 도중 이식을 받았다. 이 약은 적합성이 승인된 치료 센터에서 입원 환자 및 외래 환자 설정에서 투여되었다.

건강 관련 삶의 질 (HRQoL)이 8세 이상의 환자를 대상으로 실시된 PedsQLTM 및 EQ-5D 설문조사를 통해 평가되었다. 응답한 환자에서, PedsQL 총점의 베이스라인 대비 평균 변화가 제 3개월에 13.1, 제 6개월에 15.4, 제 12개월에 25.0이었으며, EQ VAS 점수의 베이스라인 대비 평균 변화가 제 3개월에 16.0, 제 6개월에 15.3, 제 12개월에 21.7이었다; 이는 이 약 주입 후 HRQoL이 전반적으로 임상적으로 의미있게 개선되었음을 시사한다.

특별 집단

여러 연령 하위군 사이에 유효성 또는 안전성 차이가 관찰되지 않았다.

활동성 중추신경계 백혈병 환자

핵심임상시험(B2202)에서 활동성 중추신경계 백혈병이 있는 환자는 없었다. 다른 임상시험에서 활동성 중추신경계 백혈병 (즉, CNS-3)이 있는 4명의 환자 중 3명이 사이토카인 방출 증후군 (2-4등급) 및 일시적 신경계 이상 (1-3등급)을 경험하였으며, 이는 주입 후 1-3개월 이내에 해소되었다. 1명이 질병 진행으로 인해 사망하였고, 나머지 3명은 CR 또는 CRi에 도달하였고 주입 후 1.5-2년에 생존해 있었다. 이 집단에서 이 약의 위험/유익성은 확립되지 않았다.

표 6. 재발성/불응성 B세포 급성 림프성 백혈병 (ALL)이 있는 소아 및 젊은 성인 환자에서 유효성 결과 (B2202)

일차 평가변수	**N=79**
전체 관해 비율 (ORR) [1,2], n (%) 95% CI	65 (82.3) (72.1, 90.0) p<0.0001
CR [3], n (%)	49 (62.0)
CRi [4], n (%)	16 (20.3)
NR[5], n (%)	7 (8.9)
평가 불가능, n (%)	7 (8.9)
주요 이차 평가변수	**N=79**
MRD 음성 골수를 보인 CR 또는 CRi [6,7], n (%) 95% CI	64 (81.0) (70.6, 89.0) p<0.0001
관해 지속시간 (DOR)[8]	**N=65**
12개월에 무사건 확률 %	66.3
18개월에 무사건 확률 % 중앙값 (개월) (95% CI)	66.3 도달되지 않음(20.0, NE[9])
기타 이차 평가변수	**N=79**
전체 생존 (OS)	
12개월에 생존 확률 % 24개월에 생존 확률 % 중앙값 (개월) (95% CI)	76.4 66.3 도달되지 않음 (28.2, NE[9])

[1] *관해 상태가 재발의 임상적 증거 없이 최소 28일 동안 유지되어야 한다.*
[2] *H0: ORR ≤ 20% vs. Ha: ORR >20%에 기반한 명목 단측 정확 p 값*
[3] *CR (완전 관해)은 골수에 모세포 <5%, 혈액에 순환 모세포 <1%, 골수외 질환의 증거 부재, 및 수혈 없이 말초 혈구 수의 완전 회복 (혈소판 >100,000/microliter, 절대 호중구 수 [ANC] >1,000/microliter)으로 정의되었다.*
[4] *CRi (혈구 수 회복이 불완전한 완전 관해)는 골수에 모세포 <5%,골수외 질환의 증거 부재, 및 수혈 여부와 무관하게 말초 혈구 수의 불완전한 회복으로 정의되었다.*
[5] *NR (No Response) 무반응*
[6] *MRD (미세 잔존 질환) 음성은 유세포 측정 시 MRD <0.01%로 정의되었다.*
[7] *H0: MRD 음성 관해 비율 ≤ 15% vs. Ha: > 15%에 기반한 명목 단측 정확 p 값*
[8] *DOR은 CR 또는 CRi의 시작 시점부터 재발 또는 기저 적응증으로 인한 사망 중 이른 시점까지의 시간으로 정의되었다 (N=65)*
[9] *NE (Not estimable) 추정 불가능*

o 미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)

재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)이 있는 성인 환자에서 이 약 치료의 안전성 및 유효성이 1건의 공개 라벨, 핵심, 단일 군 시험에서 평가되었다 (DLBCL 환자 총 115명)

성인 미만성 거대 B세포 림프종에서의 핵심 임상시험(C2201)

핵심 시험(C2201)은 재발성 또는 불응성 DLBCL이 있는 성인 환자를 대상으로 한 다기관, 단일 군, 제 2상 시험이다. 등록된 167명의 환자 중 115명이 이 약 주입을 받았다. 13명에서는 이 약이 제조될 수 없었다. 주업 전 중단 사유에는 사망 (n=16), 의사 결정/원발성 질환 진행 (n=16), 이상반응 (n=4), 시험대상자의 결정 (n=2) 및 시험계획서 이탈 (n=1)이 포함되었다.

주입을 받은 환자의 연령 중앙값은 56세 (범위 22 – 76세)였고, 환자의 76.5%가 제 3기-제4기 질환을 가지고 있었으며, 51%가 DLBCL에 대해 3차 이상 선행 치료를 받은 상태였다. 환자의 49%가 선행 조혈모세포 이식을 받았다. 환자의 55%가 마지막 차수의 치료에 불응하였다. 모든 환자에서 시험 진입 이전에 또는 도중에 백혈구 성분채집술 시작 물질이 수집 및 동결보존 되었다. 대다수 환자 (103/115, 86%)가 이 약의 치료를 기다리는 동안 가교 치료를 받았고 107/115명 (93%)이 림프구 제거 화학요법을 받았다. 이 약은 적합성이 승인된 치료 센터에서 입원 환자 및 외래 환자 설정 하에 단회 용량 정맥내 주입으로 투여되었다.

이 약의 유효성은 일차 평가변수인 Lugano 분류에 기반한 IRC 평가에 따른 최고 전체 반응 비율 (ORR)을 통해 평가되었다; ORR에는 완전 반응 (CR) 및 부분 반응 (PR)이 포함되었다. 유효성은 반응 지속시간 (DOR)을 비롯한 이차 평가변수를 통해서도 평가되었다. 일차 평가변수는 이 약을 투여 받고 적어도 3개월 동안 추적조사 되었거나 이 약 투여 후 조기 중단한 99명의 환자를 대상으로 평가되었다.

일차 분석에 포함된 99명의 환자에서 최고 ORR이 53.5% (53/99)였으며 95% 신뢰 구간이 (43.2%, 63.6%)였다. 40명 (40.4%)이 CR에 도달하였고 13명 (13.1%)이 PR에 도달하였다. 이들 40명 중 15명은 처음에 전체 질병 반응이 PR이었으나 시간에 따라 CR로 개선되었다; 대부분의 환자 (13/15)가 티사젠렉류셀 주입 후 6개월 이내에 PR에서 CR로 전환되었다. 이 약 주입을 받은 환자 중 CR 또는 PR에 도달한 후 이식을 받은 자는 없었다.

하위군 분석은 주요 인구학적 요인 및 예후 요인에 따른 하위군에 걸쳐 균일하고 일관된 치료 효과를 입증하였으며, 이는 선행 치료 차수 (2차 이상의 치료 및 2차 미만의 치료 환자에서 각각 ORR 51.9% 및 55.3%), 선행 SCT 여부 (선행 SCT 비실시 및 실시 환자에서 각각 ORR 49.1% 및 59.1%), 재발성 또는 불응성 질환 (각각 ORR 64.6% 및 43.1 %) 또는 기원 세포 등의 생물학적 요인 (비-GCB 및 GCB 아형에서 각각 ORR 55.6% 및 49.0%) 그리고 Bcl-2 및 c-myc 발현이 있는 이중/삼중 유전자 이상 림프종 (이중/삼중 유전자 이상 림프종이 있는 환자에서 ORR 41.2%)과 무관하였다.

표 7. 성인 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL) 환자에서 유효성 결과(C2201)

일차 평가변수	N=99

전체 반응 비율 (ORR) (CR+PR) [1,2], n (%) 95% CI CR, n (%) PR, n (%)	53 (53.5) (43.2, 63.6) p<0.0001 40 (40.4) 13 (13.1)
반응 지속시간 (DOR)[3]	N=53
중앙값 (개월) (95% CI) 12개월에 무재발 확률 % 18개월에 무재발 확률 %	도달되지 않음 (10.0, NE[5]) 63.2% 63.2%
기타 이차 평가변수	N=115
전체 생존 (OS)[4] 중앙값 (개월) (95% CI) 12개월에 생존 확률 % 24개월에 생존 확률 %	 10.3 (6.6, 21.1) 47.9% 39.1%

[1] ORR은 이 약을 투여 받고 최소 3개월 추적조사를 완료하였거나 조기 중단한 첫 99명의 환자에 기반하여 계산되었다.
[2] p-값은 추론적 해석 없이 기술 통계로만 제시되었다 (귀무 가설 ORR <20%이 이전의 중간 분석에서 p<0.0001로 이미 기각되었기 때문이다).
[3] DOR은 CR 또는 PR 도달 중 이른 시점부터 재발 또는 DLBCL로 인한 사망 시점까지의 시간으로 정의되었다 (N=53)
[4] OS는 이 약 주입 일자부터 모든 원인으로 인한 사망 일자까지의 시간으로 정의되었다 (N=115)
[5] 추정 불가능

면역원성

임상시험에서, 티사젠렉류셀의 체액성 면역원성이 투여 전후 혈청에서 항-마우스 CAR19 (항-mCAR19) 항체 측정을 통해 평가되었다. 투여-전 항-mCAR19 항체에 대한 검사에서 대다수의 환자인, 소아 및 젊은 성인 ALL 환자의 91.1%(B2202)와 성인 DLBCL 환자의 93.9%(C2201)가 양성 검사 결과를 보였다.

치료 기인성 항-mCAR19 항체가 소아 및 젊은 성인 ALL 환자의 40.5% 및 성인 DLBCL 환자의 8.7%에서 발견되었다. 기존 항체 및 치료 기인성 항체는 임상 반응에 미치는 영향과 관련이 없었고, 티사젠렉류셀의 확장 및 지속성에도 영향이 없었다. 기존 항체 및 치료 기인성 항체의 존재가 이 약의 안전성 또는 효과에 영향을 미친다는 증거는 없다.

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자 및 성인DLBCL 환자에서 T세포 면역원성 반응은 관찰되지 않았다.

4) 비임상 정보

이 약의 비임상 안전성 평가는 시험관 내 및 생체 내에서 형질도입 T세포의 잠재적 조절되지 않은 세포 성장뿐 아니라 용량 관련 독성, 생체분포, 및 지속성 등의 안전성 우려사항을 다루었다. 이들 시험에 기반할 때, 이러한 위험은 확인되지 않았다.

발암성

이 약의 경우, 삽입 돌연변이 유발 위험을 평가하는 데 설치류에서의 시험이 적절하지 않다. 적절한 비임상 동물 모델이 없다.

건강한 공여자 및 환자로부터 얻은 CAR-양성 T 세포인 이 약을 이용한 시험관 내 확장 시험에서 T세포의 형질전환 및/또는 불멸화에 대한 증거는 확인되지 않았다. 면역손상 마우스를 이용한 생체 내 시험에서, 최대 7개월 동안 비정상적 세포 성장의 징후 또는 클론 세포 확장의 징후가 확인되지 않았으며 이는 면역손상 마우스 모델에서 가장 긴 의미있는 관찰 기간이다. 14명의 개별 공여자

(환자 12명, 건강한 자원자 2명)로부터 제조된 이 약에 대하여 렌티바이러스 벡터의 유전체 삽입 부위 분석이 실시되었다. 관심 유전자에 근접한 선택적인 통합 또는 통합 부위를 갖는 세포의 선택적 증식에 대해서는 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 영하 120℃ 이하에서 보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 9개월

1.3 허가조건

1.「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 - 재심사기간 : 2021.3.5. ~ 2027.3.4.(6년) - 재심사신청기간 : 2027.3.5. ~ 2027.6.4. 2.「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제27조제5항에 따라 제출된 위해성관리계획(v2.1)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 3.「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제30조제1항, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29제1항제3호 및「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제9조제1항제2호에 따른 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품으로 같은 법 제30조, 같은 시행령 제29조 내지 제35조,「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제32조 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 - 장기추적조사 기간 : 15년 4. 동 첨단바이오의약품의 취급에 필요한 훈련을 받거나 경험을 가진 의료인만이 동 첨단바이오의약품을 처방할 수 있도록 할 것 5. 활력 징후를 수시로 감시하는 등 환자에게 특정한 의료적 절차를 수행할 것 6. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

유전자치료제의 치료적확증시험 가능여부에 대한 자문 <세부 자문요청사항> 1) 동 의약품에 대한 대체의약품이 없는지에 대한 견해 : 동등/유사한 대체의약품 없음 2) 동 의약품에 대한 표준치료법이 없는지에 대한 견해 : 표준치료법 확립되지 않음 3) 1) 또는 2)가 없다면 치료적확증 임상시험 설계 불가능에 대한 견해 : 치료적확증 임상시험 설계가 불가능할 것으로 판단 4) 국내・외 대상 환자수를 감안했을 때 치료적확증 임상시험 실시 가능성에 대한 견해 : 국내외 대상 환자수가 (담도암 수준보다) 극히 적어 치료적확증 임상시험 실시가 불가능할 것으로 판단

1.5 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성・유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2019.12.19	2019.12.19	2019.12.19	2019.12.19
보완요청일자	-	2020.4.5	2020.4.5	2020.5.19
보완접수일자	-	2020.9.16	2020.9.16	2020.7.17
최종처리일자	2021.3.5	2021.2.24	2021.2.24	2020.10.6

[붙임 2] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 제출자료 목록
제1부 신청내용 및 행정정보

제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.3 품질평가자료 요약
2.4 비임상시험자료 개요
2.5 임상시험자료 개요(가교자료·가교설명서 포함)
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
2.7 임상시험자료 요약

제3부
3.2.S 원료의약품
3.2.S.1 일반정보
3.2.S.2 제조
3.2.S.3. 특성
3.2.S.4 원료의약품의 관리
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
3.2.S.6 용기 및 포장
3.2.S.7 안정성
3.2.P. 완제의약품
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성
3.2.P.2 개발경위
3.2.P.3 제조
3.2.P.4 첨가제
3.2.P.5 완제의약품의 관리
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
3.2.P.7 용기 및 표장
3.2.P.8 안정성
3.2.A 부록

제4부 비임상시험 자료
4.1 제4부의 목차
4.2 시험자료
4.2.1 약리시험
4.2.1.1 1차 효력시험
4.2.2 약동학시험
4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서
4.2.2.3 분포
4.2.3 독성시험
4.2.3.4 발암성시험
4.2.3.7 기타 독성시험
4.3 참고문헌

제5부 임상시험 자료

5.1 제5부의 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학시험보고서
5.3.2 임상약리시험보고서
- ALL
- DLBCL
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.2 비대조 임상시험의 보고서
- ALL
- DLBCL
5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서
5.3.6 시판후 경험에 대한 보고서
5.3.7 증례기록서와 개별환자 목록
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 해당의약품은 환자 본인의 T 세포에 CD19 항원을 표적으로 하는 키메라 항원 수용체(CAR, Chimeric Antigen Receptor)를 코딩하는 유전자를 도입하여 환자에 다시 투여하는 유전자치료제이며 희귀 종양인 B cell ALL 및 DLBCL 치료제로서 허가 신청함
- 비임상시험자료에서 CD19를 표적으로하는 항암 치료제로서 기전을 제안하였고, CD19 결합 특이성, 환자 T 세포에 유전자 삽입위치 분석, 체내 지속성에 대한 자료를 통해 약리 및 안전성을 설명하였음.
- 임상시험자료에서 아래와 같이 임상적으로 월등히 개선된 치료효과를 확인할 수 있었으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 중대한 신경계 이상반응, 감염, 종양용해증후군, 정상 B세포의 장기간 고갈/무감마글로불린혈증, 혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애 등 관찰된 주요한 이상사례는 허가 이후 장기추적조사를 포함한 위해성 완화조치를 통해 지속적으로 관리가 필요함

- B cell ALL

  핵심임상시험에서 일차평가변수인 ORR은 3개월 이내에 82.3%에 도달하였음. 또한, CR 또는 CRi를 포함한 BOR에 도달한 환자는 모두 골수 MRD 음성이었으며(미국 제조), 이러한 반응의 지속기간은 자료분석시점에(중앙 추적관찰기간 9.07개월) 아직 mDOR에 미치치 않았음. OS 또한 중앙값에 도달하지 않았음(중앙 추적관찰기간 19.12개월). 이러한 유효성 결과는 해당 환자군에서 이용가능한 치료에서 관찰된 것보다 명백히 개선된 반응률을 보인 것으로 판단됨

- DLBCL

  핵심 임상시험에서 일차 평가변수인 ORR은 주 코호트에서 53.5%, CR은 40.4%에 도달하였음. DOR은 자료분석시점(중앙 추적관찰기간 10.87개월)에 중앙값에 도달하지 않았는데, 유효성의 지속성을 의미하며, 이차 평가변수인 OS는 12.5개월이었음. 이러한 유효성 결과는 해당 환자군에서 이용가능한 유의한 치료가 없음에도 불구하고, 명백히 유의한 임상적 이익을 보인 것으로 판단됨

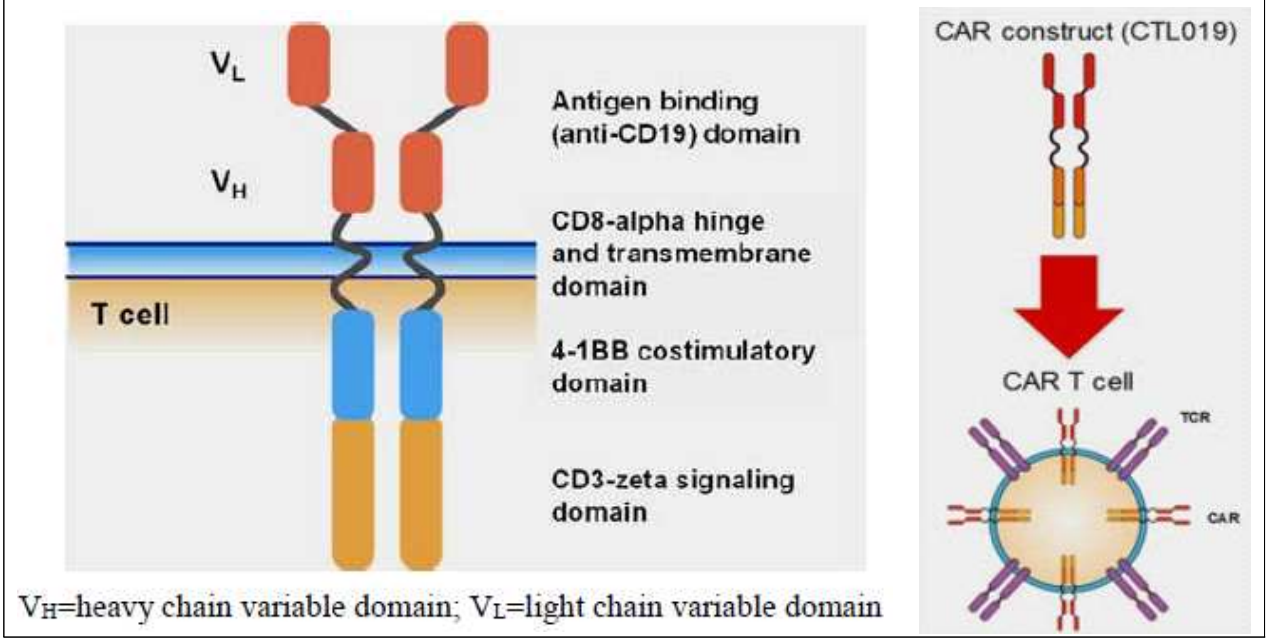
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 킴리아주 (티사젠렉류셀)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 조직세포의 치료 및 진단
- 약리작용 기전 : 티사젠렉류셀은 CD19 발현 세포를 식별하여 제거하기 위해 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 도입유전자를 이용하여 환자의 T 세포를 다시 프로그래밍하는 것을 수반하는 자가 면역세포 항암요법이다. CAR은 CD19에 이어 CD8 경첩부위를 인식하는 마우스(murine) 단쇄 항체 분절과 4-1BB (CD137) 및 CD3-zeta의 세포내 신호전달 영역으로 융합되는 막통과 부분으로 구성된다(그림 1-2). CD3-zeta 구성요소는 T 세포 활성화의 개시 및 항종양 활성에 있어서 매우 중요한 반면, 4-1BB는 발현을 증강시키며 티사젠렉류셀의 지속성을 향상시킨다는 점에서 중요하다. 전분화능 조혈모세포를 제외하고, CD19의 발현은 B 세포 및 이들의 전구세포에 국한되며 대부분의 B 세포 악성종양에서 발현된다. CD19 발현 세포에 결합하면, CAR은 T 세포 확장, 활성화, 표적 세포 제거, 전환된T 세포의 지속을 촉진하는 신호를 전달한다.

  티사젠렉류셀 세포는 생체 내에서 확장되어 CD19 발현 암세포에 관여하고 이를 제거하며, 면역학적 지구력(immunological endurance)을 나타냄으로써 오래 지속되는 관해를 지원하는 데에 도움이 될 수 있다.

<그림 1> 타사젠렉류셀의 구조 및 작용기전



V_H=heavy chain variable domain; V_L=light chain variable domain

1.2. 기원 및 개발경위

- 티사젠렉류셀은 펜실베니아 대학교 (University of Pennsylvania, Penn)에서 개발되었다. Penn 및 필라델피아 어린이 병원 (Children's Hospital of Philadelphia, CHOP)에서의 티사젠렉류셀 초기 임상 경험을 기반으로 티사젠렉류셀이 현재 구제 요법보다 더 큰 반응의 지속성을 제공하면서 r/r B-세포 종양 환자에 대한 중요한 치료 옵션을 제공할 수 있다는 것이 제시되었다. 그 이후 몇몇 혈액 적응증에서 티사젠렉류셀 요법을 더 개발하는 연구가 진행중이다. 현재까지, 550 명 이상의 환자가 임상에서 다양한 B-세포 악성 종양에 티사젠렉류셀을 투여하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1 소아 ALL

급성 림프성 백혈병(ALL)은 과도한 양의 악성 림프아세포를 특징으로 하는 골수 내 림프구 전구세포의 악성 증식이다. ALL 악성종양의 대다수는 B 세포 기원(B 세포 ALL)이며, ALL은 어느 연령에서든 발생할 수 있지만 2정점(bimodal) 형태의 발생률을 나타낸다. 약 60%의 증례가 20세 미만의 환자에서 발생하여 소아에서 더 흔하게 나타나며 2-5세 사이에 발생률이 정점에 이르고; 60세 이후에 발생률이 다시 증가한다. ALL은 희귀 질환이다; 미국에서 연간 약 3000명의 소아와 유럽연합(EU)에서 연간 약 5000명의 소아가 ALL을 진단받는다(Orphanet 2019). ALL은 모든 백혈병의 약 11%를 차지하지만, 소아에서는 대략 암의 25% 및 모든 백혈병의 80%에 해당하여 가장 흔한 소아기 급성 백혈병에 해당한다.

- ALL의 치료

B 세포 ALL의 치료는 대개 유도 단계, 공고 단계, 유지 단계 동안 시행되는 병용 화학요법으로 구성되며, 1차 요법으로 2-3년의 기간 동안 투여된다. 고위험 환자는 첫 관해 시에, 확인된 공여자가 존재하는 상태에서 동종(allo) 골수 이식, 말초 혈액 또는 제대혈 조혈모세포 이식을 받을 수 있다.

소아 환자의 약 20%는 재발을 경험하며, 재발된 ALL은 소아암에서 사망의 주요 원인 중 하나인 것으로 인식되고 있다. 재발성/불응성 (r/r) B세포 ALL 환자의 현재 치료 방안은 위험성을 기반으로 한다:

. 1차 요법을 완료한 후 재발을 경험하고 재유도요법에 대해 양호한 최소 잔존 질환(MRD) 반응을 나타내는 환자는 화학요법만 받게 된다;

. 불응성이거나, 일찍 재발하거나, 늦게 재발하고 유도요법 후 MRD 양성이거나, 유도요법 후 두 번째 이상의 재발

을 경험하는 환자의 치료는 MRD 음성 상태에 도달하기 위한 화학요법과 공고요법으로써의 동종 조혈모세포 이식(HSCT)으로 구성된다.

동종 HSCT는 r/r pALL의 유일한 완치 방안으로 간주되어 왔지만, 적합성 요건(반드시 조건이 일치하는 공여자가 확인되어야 하고 완전 관해(CR)에 도달해야 함) 및 최적에 미치지 못하는 결과로 인해, 특히 여러 번의 재발을 경험했거나 처음에 받은 동종 HSCT 이후에 재발한 환자에서는 한계가 있다. 이러한 집중적 치료법들은 유의한 독성, 치료와 관련된 사망, 불량한 삶의 질과 연관이 있다. 이식은 10-20%의 치료 관련 사망 및 잠재적으로 치명적인AE (예, 이식편 대 숙주 질환(GVHD) 및 감염)와 관련된다. 이식을 필요로 하는 환자의 절반 이상은 이용 가능한 공여자를 확보하지 못한다. 세 번째 이상의 관해 상태에서 동종 HSCT를 받는 소아의 5년 전체 생존(OS)은 ~30%이다. 두 번째 동종 HSCT를 받는 경우는 환자의 17%에 불과하며, 3년 OS는 32%이고 5년 OS는 22%이다.

재발성ALL 소아 환자의 대부분(>85%)이 두 번째 관해에 도달하지만, 한 번 재발한 환자들은 대부분 나중에 다시 재발하고(이러한 경우에는 관해 유도율이 훨씬 낮음) 결국에는 자신의 질병에 굴복하게 되므로 그러한 관해를 잘 유지하는 것이 과제로 남아 있다. 두 번째 재발을 경험하는 환자에게 유효한 방안은 훨씬 더 적다. 이러한 환자들의 예후는 극히 불량하여, 생존율이 10% 미만이다.

. 2가지 이상의 이전 요법 이후 r/r ALL 소아 환자의 치료에 허가된 의약품

- 클로파라빈(뉴클레오시드 대사 억제제) : 핵심 제2상 시험의 자료에 따르면, 전체 관해율(ORR) (CR + CRp (혈소판 회복이 동반되지 않은 완전 관해))은 20%이고(N=61) 반응을 나타낸 이들 환자의 관해 지속기간(DOR) 중앙값은 29주(범위: 1-48주)인 것으로 나타났다. 모든 환자에서 OS 중앙값은 13주(범위: 1-89주)였다(Jeha et al 2006).
- 블리나투모맙(CD19를 표적으로 하는 이중 특이성 CD3 T 세포 관여 항체) : 제1상 또는 2상 단계에서 제2상 권장용량을 투여 받은 ≤ 18세 환자 70명으로 구성된 제1/2상 시험에서, 27명(39%)의 환자가 처음 2주기 내에CR 또는 혈액학적 부분 회복(CRh)을 동반한 CR에 도달하였고; 이 중 52%에서는 최소 잔존 질환(MRD) 음성이 달성되었다. CR/CRh를 경험하는 환자의 DOR 중앙값은 6.0개월(범위: 0.5 - 16.4개월)이었다. 25명(35.7%)의 환자가 블리나투모맙 치료 후에 동종 HSCT를 받았고 70명 중 22명(31.4%)의 환자가 최종 추적관찰 시점에 생존해 있었으며, 여기에는 최종 24개월 추적관찰 방문 시점의 환자 14명이 포함된다. OS에 대한 24개월 Kaplan-Meier 추정치는 25%였고 OS 중앙값은 7.5개월이었다(von Stackelberg et al 2016, Gore et al 2018).

클로파라빈과 블리나투모맙은 r/r pALL에 대해 승인된 치료이지만, 결과는 최적의 수준에 미치지 못하며 환자가 CR을 달성한 후 동종 HSCT를 진행하기 위한 가교치료로 간주되는 경우가 많다.

이전에 재발을 경험한 환자에서는 관해를 유지하기가 어렵고 r/r 질병이 있는 환자의 예후는 불량한 상태로 남아있다. 따라서 이 환자 집단에게 유효한 치료 요법이 존재하지 않는다는 점에서, r/r B 세포 ALL의 치료를 위한 혁신적 요법이 시급히 필요한 상황이다. 또한 종래의 화학요법과 HSCT를 보완하거나 더 나아가 대체하기 위한 새로운 접근법도 필요하다.

1.3.2 DLBCL

미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)은 공격성 림프종이며, 비호지킨 림프종(NHL)의 가장 일반적인 아형이고, 모든 NHL의 30-35%에 해당한다. DLBCL은 희귀 질환으로 간주된다. DLBCL의 추정 연간 발생률은 미국에서 100000명당 약 7건이고 유럽에서 100000명당 약 3-4건이다. DLBCL은 여성보다 남성에서 약간 더 많다. DLBCL은 소아를 포함한 모든 연령의 환자에서 발생할 수 있지만, 대체로 연령이 증가할수록 발생률이 증가하며 대략 절반의 환자가 60세 이상이다; 가장 높은 발생률은 ≥ 65세 성인에서 관찰된다(미국에서 100000명당 약 30-41건). 동아시아 국가에서는 발생률이 서구보다 상당히 더 낮다; 예를 들어, 일본에서는 100000명당 4.5건이다.

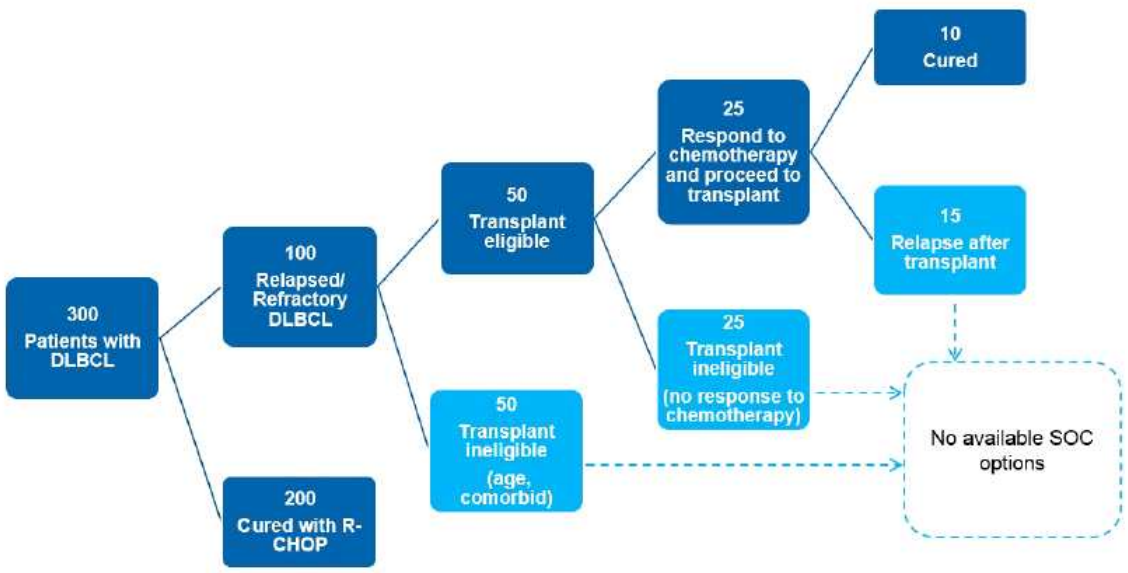
- DLBCL의 치료

DLBCL의 치료 요법에 항 CD20 항체가 도입됨에 따라, DLBCL 환자의 결과가 개선되었다; 환자의 약 60%가 일반적 병용 방식 요법으로 치료될 수 있다. 하지만 30-50%의 환자는 1차 요법으로부터 장기적인 이득을 얻지 못하고(약 30%는 재발하고 20%는 불응성 질병을 나타냄) 재발성 또는 불응성(r/r) DLBCL로 간주된다.

적절한 수행능력 상태(연령 및 주요 장기 기능부전의 부재에 따라 정의)에 근거하여 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식(HD-ASCT)에 적합한 것으로 간주되는 환자의 경우, r/r DLBCL 환자의 치료에 백금 기반 화학요법(즉, R-DHAP (리툭시맙-덱사메타손, 고용량 시타라빈, 시스플라틴), R-ICE (리툭시맙-이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시

드), R-GDP (리툭시맙-젬시타빈, 덱사메타손, 시스플라틴)을 이용한 구제 요법 후 HD-ASCT를 권장한다.

그림 1-1 r/r DLBCL 에서 자가 조혈모세포 이식의 역할



DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; SOC=standard of care
Adapted from Friedberg (2011)

하지만, HD-ASCT에 적합한 환자 중에서 HD-ASCT를 진행할 수 있기에 충분할 정도로 구제요법에 대해 적절한 반응을 나타내는 것은 절반가량에 불과하며, HD-ASCT를 진행하는 환자 중에서, 최종적으로 완치되는 것은 40%뿐이다(Friedberg 2011). 이식을 받은 환자의 60%가 이식 후에 재발을 겪는다(그림 1-1). 임상시험, 고식적 치료, 드물게는 두 번째 HD-ASCT 또는 동종 조혈모세포 이식(SCT)이 이러한 환자에게 이용 가능한 제한적 방안의 일부이다.

2차 요법에 실패하거나 이식 후에 재발하는 환자들은 예후가 불량하여, OS 중앙값이 4.4개월이고 1년 및 2년 OS 비율은 각각 23% 및 15.7%이다(Van den Neste et al 2016, Van den Neste et al 2017).

최근의 체계적 메타 분석인 SCHOLAR-1 시험은 화학요법 불응성 DLBCL 환자 총 636명에 대해 2건의 임상시험과 2건의 관찰 코호트 자료를 통합하였다(Crump et al 2017). 이 후향적 연구에서 화학요법 불응성 DLBCL 환자에서 구제요법의 통합 전체 반응률(ORR)은 26%였으며, 단 7%의 환자가 완전 반응(CR)을 달성하였고 18%가 부분 반응(PR)을 달성하였다. OS 중앙값은 6.3개월이었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

중요한 규명된 위해성으로 사이토카인 방출 증후군(CRS), 중대한 신경계 이상반응, 감염, 종양용해증후군, 정상 B세포의 장기간 고갈/무감마글로불린혈증, 혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애를 선정하였고, 중요한 잠재적 위해성으로 뇌부종, 복제가능 렌티바이러스 생성, 이차 악성조앙(벡터 삽입 부위 올리고/단클론성 포함), 자가면역질환의 새로운 발생 또는 악화, 이식편대숙주병의 악화, 감염 불질의 전염, 제품의 부적절한 취급으로 인한 세포 생존율 감소를 선정하여 장기추적조사를 포함한 시판후 능동적 감시활동과 함께 위해성 완화조치를 수행할 계획이다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상승인 이력

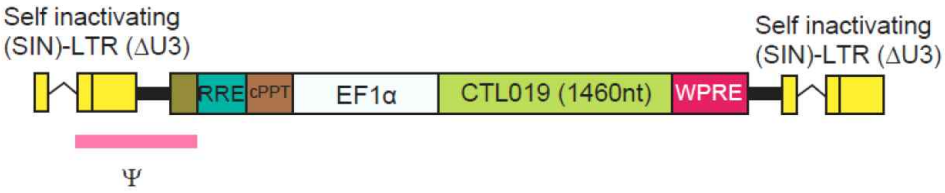
- 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance) #1

2.1.1. 일반정보

- 명칭: CTL019 HIV-1 vector
- 아래 모식도에 해당하는 염기서열을 포함하는 복제불능 렌티바이러스 벡터



CTL019로 표시된 부분은 CAR 단백질을 암호화하는 서열임.

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 원료의약품(Drug substance) #2

2.2.1. 일반정보

- CD19에 대한 키메릭 항원 수용체를 발현하는 자가혈액유래 T세포
- INN: 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)

2.2.2 원료의약품 시험항목

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

세포배양부터 완제의약품 제조까지 연속공정으로 진행되며 원료의약품에 대한 별도의 시험은 수행되지 않음

2.3. 완제의약품(Drug product)

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

- 복합전해질주사액I형
- 덱스트로오스와 염화나트륨 주사액
- 덱스트란40
- 사람혈청알부민
- 디메틸설폭시드

2.3.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 □pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 □불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 마이코플라스마시험, 복제가능바이러스 시험, 세포생존율, 생존T세포 백분율, 형질도입 효율) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.4. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 첨단바이오의약품의 품목허가심사 규정 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

원료 벡터(CTL019 HIV-1 vector)의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60~-90℃	원료벡터 용기와 동일	배치에 따라 최대 48개월까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함
가속시험	-20℃	상동	시험이 완료되고 결과가 확보됨
가혹시험	5℃, 25℃, 37℃	상동	시험이 완료되고 결과가 확보됨

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-120℃ 이하	시판용 제품과 동일 용기 및 PP 바이알 혼합사용	9개월까지 시험기준에 적합
완제백과 동결바이알 안정성 동등성	-120℃ 이하	시판용 제품과 동일 용기 및 PP 바이알	두 용기의 안정성이 12개월까지 동등함
사용 중 안정성	해동 후 20-25℃	시판용 제품과 동일 용기	해동 후 30분 이상 안정

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료 벡터 저장방법 및 사용기간: -60~-90℃에서 보관, 제조일로부터 36개월까지
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: -120℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 9개월까지

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (cells/head)	GLP 준수
발암성시험	CAR-T 세포의 시험관 내 증식 프로파일	시험관 내	-	-	αCD19-BB-ζ, αCD19-ζ 4, 10, 20 or 40 MOI	X
	렌티바이러스 삽입위치 분석	시험관 내	-	-	-	X
기타 독성시험	불순물 및 분해 산물 분석	시험관 내	-	-	-	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 표준 단회투여독성시험은 수행하지 않았음

4.2.2 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 표준 반복투여독성시험은 수행하지 않았음

4.2.3 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- T 세포의 형질 변형에 사용되는 렌티바이러스 벡터의 삽입에 의한 돌연변이 유발 가능성은 발암성시험으로 평가되었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 티사젠렉류셀의 생식·발생독성시험은 수행하지 않았음

4.2.5. 종양원성시험(CTD 4.2.3.4)

- CAR-T 세포의 시험관 내 및 생체 내 증식 프로파일

- 시험관 내 및 생체 내에서 CAR 벡터 형질 도입된 T 세포의 잠재적 조절되지 않는 세포 성장을 확인하기 위해, αCD19-BB-ζ (티사젠렉류셀) 또는 αCD19-ζ로 형질 도입된 T 세포의 시험관 내 확장, 증식 및 생존력 프로파일에 대한 연구 결과를 CD3 / CD28 활성화 후 형질 도입되지 않은 공여자 세포와 비교함

- 시험관 내 연구에서 클론 우성 또는 불멸이 관찰되지 않았고, 생체 내 생쥐 연구에서 또한 혈액 분획 또는 관류 조직에서 티사젠렉류셀과 관련된 과증식의 징후는 관찰되지 않았음

- 티사젠렉류셀의 렌티바이러스 삽입 위치 분석

- 6 명의 소아 ALL (CTL019B2202) 환자와 6 명의 DLBCL (CTL019C2201) 환자 및 2 명의 건강한 지원자의 동일한 티사젠렉류셀 제조 샘플을 사용하는 2 개의 렌티바이러스 삽입 부위 분석 (LISA)에서는 이들 모든 티사젠렉류셀 제품이 매우 다클론성인 것으로 나타났음

- 특정 유전자 근처에 우선적으로 삽입이 된다거나 특정 삽입 부위에 삽입이 되어 과도하게 증식을 한다는 증거는 없었음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 불순물 및 분해 산물

부형제

- 티사젠렉류셀에 존재하는 부형제에는 Plasmalyte A (31.25 %), 덱스트로스 (31.25 %), 덱스트란 (10 %), 인간 혈청 알부민 (HSA, 5 %) 및 디메틸설폭사이드 (DMSO, 7.5 % 또는 최대 4125mg)이 포함되어 있음
- 3 세 이상의 어린이에 대한 표준 위험 평가 시나리오에 근거하여 DMSO를 제외한 모든 부형제는 안전성 우려 대상이 되는 양보다 훨씬 낮음
- 티사젠렉류셀 내에서 제안된 양의 DMSO 사용은 수용 가능한 것으로 판단됨

불순물

- 세포 배양 배지 조성물 (HEPES, Poloxamer 188, 피루브산 나트륨, L-알라닐 -L- 글루타민, 트랜스페린 및 MEM 비타민 혼합물)에서 나온 일반적인 불순물 중에, CD3/CD28 항체, 인터루킨 2 (Proleukin), 인슐린 및 N-아세틸-시스테인 (NAC)으로 코팅된 Dynabeads와 같은 생물학적/약리학적 활성을 가진 불순물 역시 존재함
- 재조합 가능 렌티바이러스 (RCL)는 이론적으로 가능한 불순물임
- 기능성 바이러스 유전자 및 전이 유전자가 숙주 세포에서의 생산을 위해 4 개의 서로 다른 플라스미드에서 분리되어 있는 3 세대 벡터 시스템의 사용은, RCL 불순물의 가능성을 매우 낮게 만듦
- 남아 있는 매우 낮은 RCL 생성의 위험은 벡터 자체를 제조하는 동안 및 티사젠렉류셀을 제조하는 동안 모니터링함으로써 적절히 관리될 수 있음
- 총괄적으로, 티사젠렉류셀 제품의 불순물은 독성학적 관심 수준보다 훨씬 낮음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 티사젠렉류셀은 유전자 변형된 환자유래 면역세포이므로 독성을 평가할 적절한 동물이 없어 표준 GLP 독성시험이 불가한 것이 인정되어, 단회/반복투여 독성시험 미제출은 타당함. 대신, 티사젠렉류셀의 표적 특이성, 항암작용, 일반증상 등은 약리시험에서 관찰되었음.
- 유전자 도입에 의한 종양원성 평가에서 건강한 공여자 또는 환자의 CAR-T세포를 이용한 시험관 내 증식 연구에서 티사젠렉류셀의 유의미한 변형이나 종양화의 증거는 발견되지 않았으며, 분포시험 일부로 면역결핍마우스에서 수행된 생체 내 연구에서, 세포의 비정상적인 증식 소견이 최대 210일까지 관찰되지 않았음. 또한, 14명의 공여자로부터 제작된 티사젠렉류셀의 렌티바이러스의 유전자 삽입위치 분석에서, 기존에 보고된 경향에 비해 특이적인 삽입 경향이 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 약리작용에 관한 자료는 다음 주요 목적을 달성하도록 설계되었음
- 티사젠렉류셀에 발현되는 유전자의 CD19 결합 부위의 특이성 규명
- 발현된 유전자의 CD19 결합 부위, CD3ζ 신호 전달 부위 및 4-1BB 보조 수용체 활성화 부위의 조합과 관련하여 티사젠렉류셀의 시험관 내 및 생체 내 유효성 확인

5.2. 효력시험(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2.1 시험관 내 약리학 시험

- CD19 조작 세포주의 시험관 내 세포독성
- CAR+ T 세포의 세포 용해 기능을 평가하기 위하여, K562와 K562-CD19 세포주를 크롬 방출 T 세포 사멸 분석에서 표적으로 사용하였음
- T 세포는 αCD19-BB-ζ을 포함한 다양한 αCD19 CAR과 함께 형질 도입되었고, 낮은 비율의 이펙터:표적(10:1, 30-50% 사멸)에서 CD19를 발현하는 K562 세포(K19)를 사멸하였으나 야생형 CD19-음성 K562세포(Kwild-유형 (Kwt))는 사멸하지 않았음

• Primary B-ALL 암세포의 시험관 내 세포독성

- αCD19-BB-ζ [티사젠렉류셀] 이펙터 세포는 생리학적 수준의 CD19를 발현하는 primary 인간 B 급성 림프모구 백혈병 (ALL) 세포를 사멸할 수 있었고 사멸을 위해 온전한 TCRζ 도메인이 필요하였음
- αCD19-BB-ζ은 낮은 비율의 이펙터:표적 조건에서(10:1) ~20% 사멸을 보임

• CD19 재자극 이후 티사젠렉류셀 사이토카인 생성

- 증식 10일 후, 1 x 10^6 CAR+T 세포를 CD19 K562 또는 야생형 K562세포로 자극하여 24시간 동안 생성된 사이토카인을 사이토카인 비드 어레이로 측정하였음
- 공동 자극 도메인은 사이토카인 생성에 영향을 주었고, 4-1BB (CD137)은 제2유형 사이토카인 생성(IL-4, IL-10)에 대해 길항적 영향을 가지며, CD28와 4-1BB 공동 자극 도메인은 IL-2 생산을 증가시킴

• CD19 재자극이 없는 경우 시험관 내 티사젠렉류셀 세포증식

- CAR 형질이 도입된 T세포의 시험관 내 증식을 CD19의 재 자극 없이 시험한 결과, 4-1BB 공동 자극 도메인은 CD19 항원과 수용체 결합과 독립적으로, 집단 배가(population doubling) 및 세포 부피로 측정한 세포 증식이 유의하게 증가됨
- 4-1BB 공동 자극 도메인은 재자극이 없을 때 향상된 증식 및 지속적인 CAR+ T 세포 증식을 가능하게 함

• 결합 특이성

- 티사젠렉류셀 세포로 형질 도입된 것과 동일한 생쥐 CD19 키메라 항원 수용체 (CAR) 단쇄 가변 분절 (scFv)을 인간 막 표면 단백질 어레이에 사용하여 평가함. 이 단백질 어레이는 HEK293 세포에서 발현되는 대략 3550 개의 전장 인간 막 단백질을 포함하고 있으며, CD19를 제외하고 이 분석에서 제시된 단백질 중 어느 것도 생쥐 CD19 CAR scFv와 결합이 확인되지 않음. 이 결과는 B 세포 상에 발현된 CD19에 대하여 현재 티사젠렉류셀 CAR가 임상적으로 보여준 선택성을 지지함
- 임상시험에서 일부 환자에게서 티사젠렉류셀을 투여받은 후 일시적인 CNS 영향이 나타났으므로, 인간 및 cynomolgus 원숭이 조직에 대한 in situ hybridization을 수행하였음. 면역조직화학 검사는 시판되는 뇌 및 소뇌에 대한 CD19 단클론 항체를 사용하여 수행되었으며, 어느 조직에서도 CD19 단백질 발현이 검출되지 않았음. 또한, 각각의 뇌 조직에서 CD19 splicing variant 발현에 대한 RT-PCR을 이용하여 분석하였고, 결과는 음성이었음.

5.2.2 생체 내 약리학 시험

• CART-19 특이적 종양 효과 및 용량 최적화

- Primary human B-ALL의 이종 이식 모델을 사용하여, 1 세대 CAR (αCD19-ζ)가 면역결핍 생쥐의 말초 혈액에서 CD19+ ALL 모세포를 감소시킴으로써 항종양 활성을 유도하는 것으로 나타남
- 이 연구에서는 2 ~ 5 x 106 CAR+ (αCD19-ζ) T 세포의 용량이 강력한 항종양 활성을 보임
- 시험관 내 데이터와 유사하게, 종양의 감소는 온전한 CD3ζ 부위에 의존적이어서, 종양에 대한 일반적인 동종 T 세포 반응이 아니라 반응에 대한 CAR의 특이성이라는 것을 입증함
- 이러한 초기 결과에 기초하여, 후속 연구는 서로 다른 보조 수용체 활성화 부위 비교를 위해 고정된 용량의 CAR를 사용함

• CART-19 세포의 효능 임계값 평가

- NOG 마우스 모델을 사용하여 αCD19-ζ 발현 세포(ζ 만) 및 αCD19-41BB-ζ 발현 세포(이분자)에 대한 효능 임계값을 평가함. 이 연구는 효능의 역치가 약 2 x 10^6 세포이며, 이분자 수용체를 발현하는 세포가 이 역치 용량에서 ζ 단독 세포보다 더 효과적으로 기능하였음.
- 이러한 결과에 이어 2 x 10^6 T 세포 용량 수준에서 모든 4 개의 수용체 구축물을 비교하는 효능 연구가 수행되었고,

같은 용량에서 αCD19 이분자(αCD19-41BB-ζ) 및 삼분자(CD19-28-BB-ζ) 구조체는 더 큰 항종양 효능을 나타냄

- CAR 지속성, B-ALL에 대한 활성, 생존에 대한 생체 내 비교

- αCD19-ζ, αC019-BB-ζ 및 αCD19-28-ζ 키메라 항원 수용체 (CAR)의 지속성, B-ALL 활성 및 생존에 미치는 영향을 생체 내에서 비교하였음. αCD19-BB-ζ(티사젠렉류셀)는 αCD19-ζ 및 αCD19-28-ζ 치료군 대비 동물에서 무질병 생존기간(중간값)이 7주 연장되었으며, CD4+ 및 CD8+ CAR+ T 세포의 비율과 지속성이 증가하였음.

5.3 일반약리시험(또는 안전성약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 안전성 약리학 시험은 CD19의 발현이 B세포에 제한되어 티사젠렉류셀의 작용이 B세포 및 그에 따른 항암작용으로 예상되어 별도의 안전성약리시험은 수행되지 않았음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 티사젠렉류셀은 세포 제품이며 정맥 주입하므로 해당 사항 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 인간 면역 재구성 NOG 생쥐에서 CART-19 생체독성 및 생체분포 평가

- 면역 결핍 NOD/SCID IL-2Rɣc-/- (NOG) 생쥐에서 키메라 T 세포의 독성을 평가하기 위한 GLP 미준수 독성 연구의 일부로서, CAR+ T 세포의 생체 내 지속성 및 생체 내 분포를 평가 하였음.

- T 세포의 혼합물 투여 후 21 일 및 35 일에, αCD19-BB-ζ CAR 세포는 20 x 10^6 세포를 투여한 모든 동물의 비장, 폐, 신장 및 골수에서 검출됨. 5 x 10^6 및 1 x 10^6 세포의 낮은 용량을 투여한 동물에서는, T 세포가 최대용량군에 비해서 더 적은 수의 동물에서 검출되었고, 투여후 217 일에 5 x 10^6 세포의 용량을 투여한 동물 한 마리의 비장, 폐, 신장 및 골수에서 T 세포가 검출됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 티사젠렉류셀은 세포 제품이므로 해당 사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 해당 사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- ALL 환자의 종양세포를 이용한 시험관 내 및 생체 내 효력시험이 수행되었고, EF1α 프로모터와 전장 CD3 zeta domain, 4-1BB 신호전달 도메인 각 구성에 대한 타당성을 뒷받침하였음.

- 티사젠렉류셀에 사용된 항체 ScFv에 대한 표적 (CD19) 반응성과 비표적 반응에 대해 평가하였으며, CD19 특이적 결합, 인간 뇌 조직에서 CD19 발현이 관찰되지 않았음.

- 용량 반응 상관성에 대한 탐색적 시험이 있었으나, 임상에서 용량-반응 간 명확한 상관관계가 나타나지 않았고, 질환 모델을 이용한 분포시험에서 항종양효과는 2.5x10^8/kg, 1x10^9/kg에서 관찰됨.

- 분포시험

- Primary ALL 세포를 이종 이식한 NSG 마우스 모델에서 티사젠렉류셀이 투여후 최대 7개월간 평가되었음. 일부 장기(비장, 골수, 신장, 폐 등)에서의 분석 결과가 제시되었고, 5, 20 x 10^6 세포 용량에서 CAR의 지속성이 최대 7개월까지 관찰됨. 임상에서 CAR 유전자에 대해 모니터링되었고, 본 시험에서 도출된 결과와 유사한 지속성을 보였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 자료제출증명서 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 4건

소아 및 성인 ALL, DLBCL, 비호지킨 림프종(NHL), 성인 다발성 골수종(AML)에 대해 추가 11건의 시험이 완료되었거나 진행 중이다.

[B cell ALL]

• 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2상(B2202) 1건임

임상시험계획서번호 대상질환	임상시험 단계	시험 대상자수	용량	1차 평가변수
B2202 IA 2019 (Data cut-off : 13-Apr, 2018) 재발 또는 불응성 B cell ALL 소아 및 젊은 성인	2상 다기관 단일군 공개	97명 등록 79명 투여	• For patients ≤ 50kg: 0.2 to 5.0 $\times 10^6$ transduced viable T-cells/kg body weight • For patients > 50kg: 0.1 to 2.5×10^6 transduced viable T-cells • single infusion • Novartis process	IRC assessed ORR(CR +CRi) during 3months after infusion of tisagenlecleucel from all manufacturing sites
B2205J IA 2018 (Data cut-off : 06-Oct, 2017) 재발 또는 불응성 B cell ALL 또는 림프아구 림프종 소아 및 젊은 성인	2상 다기관 단일군 공개	73명 등록 58명 투여	• For patients ≤ 50kg: 0.2 to 5.0 $\times 10^6$ transduced viable T-cells/kg body weight • For patients > 50kg: 0.1 to 2.5×10^6 transduced viable T-cells • single infusion • Penn process for the first 29 patients, Novartis process thereafter	IRC assessed ORR(CR +CRi) during 6months after infusion
B2101J IA 2017 (Data cut-off : 30-Jan, 2017) CD19+ B-cell 악성종양(대부분 재발 또는 불응성 B cell ALL 및 high-grade B-cell NHL)	1/2a상 단일군 공개	73명 등록 62명 투여 (ALL 60명, 림프종 2명)	• Up to total dose of 1.5×10^7 to 5×10^9 (0.3×10^6 to 1.0×10^8/kg) total cell • Multiple infusions • Penn process	Safety, feasibility of administering, and persistence of tisagenlecleucel

[DLBCL]

• DLBCL 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2상(C2201) 1건임

임상시험계획서번호 대상질환	임상시험 단계	시험 대상자수	용량	1차 평가변수
C2201 IA 2019 (Data cut-off : 11-Dec, 2018)	2상 다기관 단일군	167명 등록 115명 투여(n=99	• 1.0 to 5.0 × 10^8 CAR positive viable T cells • Novartis	Primary: ORR by IRC Secondary:

adult patients with r/r DLBCL	공개	in the Main Cohort)	(main cohort: 미국제조시설, cohort A: EU 제조시설)	DOR, EFS, PFS, TTR by IRC, and OS

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• 제품 특성과 세포 동학의 관련성

공정 변수는 제조 공정의 성장 단계 동안 세포 의약품의 시험관 내 세포 확장 속도에 대한 척도인 cPDL(cumulative population doubling level) 및 티사젠렉류셀의 생체 내 작용기전 마커인 IFN-γ를 포함하였다. 공정 변수와 세포 동학 간의 명백한 관련성은 관찰되지 않았다.

용량과 임상적 결과 간의 명백한 관련성은 관찰되지 않았다.

두 적응증 모두에 대해, 비아시아인 환자와 비교하여 아시아인 환자에서 제품 특성이 비슷하였고 동일한 범위 및 변동성 내에 해당하였다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

일반적인 저분자 및 고분자와 달리, 티사젠렉류셀은 세포 기반 의약품이기 때문에 흡수, 분포, 대사, 배설을 통해 기술하는 개념을 직접 적용할 수 없다. 따라서 별도 임상약리 시험은 수행되지 않았으며, 티사젠렉류셀의 임상약리를 규명하기 위한 모든 평가변수가 핵심시험 B2202 및 C2201에 포함되었다.

공식적인 용량 증량 시험은 실시하지 않았다.

[B cell ALL]

• 세포동학(Cell kinetics)

티사젠렉류셀 투여 28일간 임상 반응 별(CR/CRi vs No Response) 시간에 따른 CAR 양성 세포수를 비교했을 때, No Response 환자는 초기 급속 확장(중앙값 Tmax: 9.83일) 이후 느린 이중지수적(bi-exponential) 소실 프로파일을 보이며, 이식 유전자의 지속기간(Tlast)는 모든 시험에서 지속성을 보이며, B2101J에서 784일까지 측정가능하였다.

세포 동학 파라미터 AUC0-28d 및 Cmax에 대한 회귀 분석을 실시하여 그 관련성을 시험했다. 회귀 분석에 기반하여 세포 동학 파라미터 AUC0-28d 및 Cmax는 로그 척도에서 선형 관계가 있다고 확인되었다. 노출 파라미터에 대한 추가 모델링 분석에서 AUC0-28d가 Cmax에 비례하므로 Cmax에 영향을 미치는 공변량이 AUC0-28d에도 영향을 미칠 수 있음을 시사했다.

[DLBCL]

티사젠렉류셀 투여 3개월 간 임상 반응 별(CR, PR, SD, PD, Unknown) 시간에 따른 CAR 양성 세포수를 비교했을 때,초기 급속 확장(중앙값 Tmax: 9.03일) 이후 느린 소실 프로파일을 보였다.

AUC0-28d, AUC0-84d 및 Cmax를 제 3개월 임상 반응에 기반한 반응 환자(CR 및 PR) 및 무반응 환자(SD, PD, 및 UNK 상태) 간 비교하였고, AUC0-28d, AUC0-84d, Cmax 값이 반응자 및 무반응자 사이에 유사하였다. 겉보기 반감기는 무반응자에 비해 반응자에서 더 긴 경향이 있었다(기하 평균 T1/2: 반응자 56.6 일, 무반응자 14.2일).

말초 혈액 중 티사젠렉류셀의 장기 지속이 관찰되었으며, CAR 외래도입유전자(transgene)는 반응 환자(CR/PR)에서 1030일까지, 비반응성 환자 (SD/PD/상세 불명 상태)에서 685일까지 측정 가능하였다.

<표2-1> IRC 평가에 근거한 제 3개월째 반응에 따른 qPCR로 측정한 티사젠렉류셀 외래도입 유전자 수준에 대한 말초 혈액 중 세포 역학 매개 변수 요약 (전체 분석 세트)

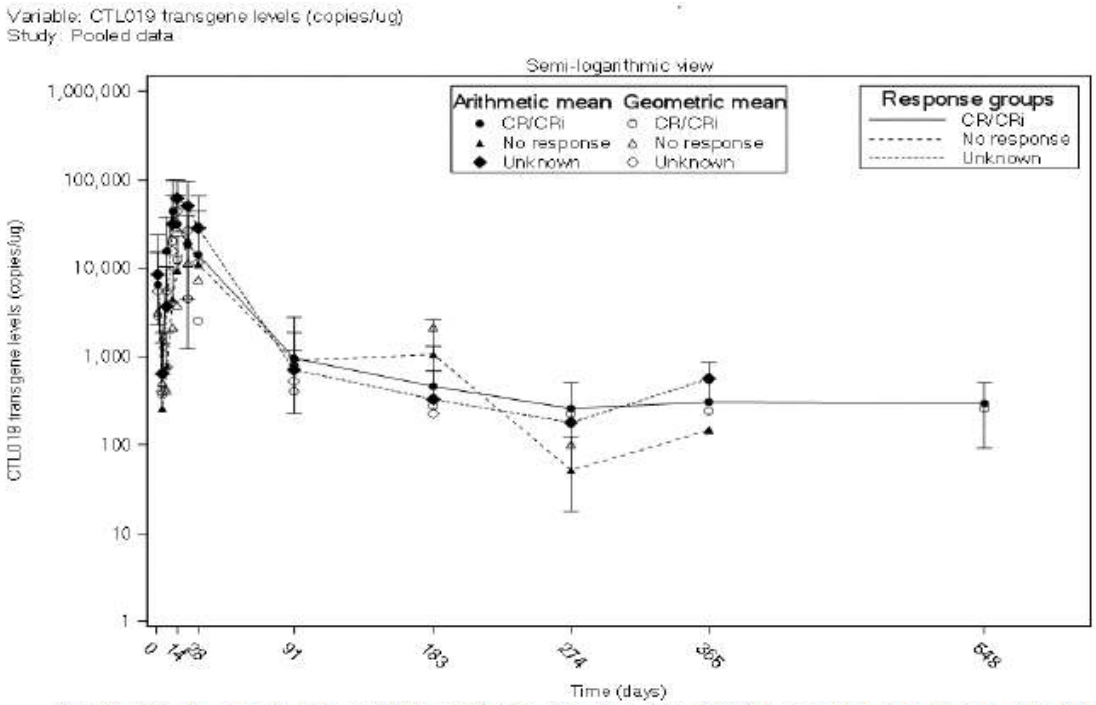


표 3-1 제 28 일 반응 별, qPCR 에 의한 티사젠렉류셀의 말초 혈액 세포 동학 파라미터 요약(시험 전체 및 SCP 통합) (약동학 분석 집단)

		Study B2202		Study B2202 (Fraunhofer site (EU manufacturing facility) cohort)		Study B2205J		Study B2101J		SCP Pool	
Parameter	Statistics	CR/CRi N=60	NR N=6	CR/CRi N=9	NR N=1	CR/CRi N=20	NR N=5	CR/CRi N=53	NR N=3	CR/CRi N=80	NR N=11
AUC0-28d (copies/µg genomic DNA×days)	n	59	5	8	0	19	3	53	3	78	8
	Geo-mean	315000	301000	394000	N/A	260000	116000	318000	105000	300000	210000
	Geo-CV%	185.9	116.8	95.1	N/A	226.4	54.5	182.3	1168.1	193.4	111.7
AUC0-84d (copies/µg genomic DNA×days)	n	49	2	7	0	17	1	44	0	66	3
	Geo-mean	495000	1010000	607000	N/A	384000	270000	442000	-	463000	652000
	Geo-CV%	218.1	113.7	167.8	N/A	273.5	-	144.0	-	228.9	131.0
Cmax (copies/µg)	n	60	6	9	1	19	4	53	3	79	10
	Geo-mean	36100	20900	39500	2570	24000	17700	42900	17200	32700	19500
	Geo-CV%	154.3	187.3	95.4	N/A	187.3	53.5	162.1	779.4	163.4	123.7
Tmax (days)	n	60	6	9	1	19	4	53	3	79	10
	Median	9.84	19.9	9.75	13.9	7.81	20.0	11.0	13.0	9.83	20.0
	[Min; Max]	[5.70; 27.8]	[12.6; 62.7]	[5.84, 27.8]	[13.9, 13.9]	[0.0111; 15.0]	[0.0278; 22.8]	[2.00; 31.0]	[8.00; 16.0]	[0.0111; 27.8]	[0.0278; 62.7]
T1/2 (days)	n	47	2	5	0	18	1	41	2	65	3
	Geo-mean	23.1	3.64	18.9	N/A	18.6	1.48	20.0	2.31	21.7	2.70
	Geo-CV%	199.0	238.2	145.7	N/A	198.0	-	329.7	30.3	196.8	154.4
Clast (copies/µg)	n	60	6	9	1	20	5	33	1	80	11
	Geo-mean	281	1450	827	2570	263	1750	241	26.4	277	1580
	Geo-CV%	249.4	341.4	260.0	N/A	156.6	264.3	415.4	-	221.4	269.1
Tlast (days)	n	60	6	9	1	20	5	33	1	80	11
	Median	168	48.5	90.9	13.9	190	26.9	251	23.0	170	28.8
	[Min; Max]	[19.8; 617]	[13.9; 376]	[19.8, 196]	[13.9, 13.9]	[17.8; 380]	[20.9; 28.8]	[18.0; 784]	[23.0; 23.0]	[17.8; 617]	[13.9; 376]

CTL019 transgene levels (copies/ug)

Parameter	Statistics	CR/PR N=43	SD/PD/UNK N=72	All patients N=115
AUC0-28d (copies/ug*days)	n	40	56	96
	Mean (SD)	113000 (126000)	196000 (358000)	161000 (287000)
	CV%	111.4	182.5	177.7
	Geo-mean	61200	67000	64600
	Geo-CV%	177.7	275.2	228.9
	Median	67800	61800	63800
	[Min; Max]	[6160, 511000]	[3370, 1740000]	[3370, 1740000]
AUC0-84d (copies/ug*days)	n	39	25	64
	Mean (SD)	173000 (204000)	235000 (360000)	197000 (275000)
	CV%	118.3	153.3	139.5
	Geo-mean	94100	123000	104000
	Geo-CV%	167.7	156.1	162.8
	Median	100000	105000	103000
	[Min; Max]	[11100, 830000]	[11300, 1690000]	[11100, 1690000]
Cmax (copies/ug)	n	43	65	108
	Mean (SD)	12700 (15700)	16000 (26700)	14700 (22900)
	CV%	123.2	166.7	155.9
	Geo-mean	5840	5460	5610
	Geo-CV%	254.3	326.8	293.0
	Median	7000	5840	6010
	[Min; Max]	[149, 69900]	[146, 137000]	[146, 137000]
Tmax (days)	n	43	65	108
	Median	9.00	8.84	8.93
	[Min; Max]	[5.78, 19.8]	[3.04, 27.7]	[3.04, 27.7]
T1/2 (days)	n	33	44	77
	Mean (SD)	229 (230)	27.3 (39.2)	114 (183)
	CV%	100.7	143.3	160.5
	Geo-mean	129	14.7	37.2
	Geo-CV%	199.2	147.1	334.0
	Median	171	13.3	25.7
	[Min; Max]	[5.17, 932]	[2.34, 214]	[2.34, 932]
AUC0-180d (copies/ug*days)	n	36	8	44
	Mean (SD)	235000 (278000)	390000 (695000)	264000 (381000)
	CV%	117.9	178.3	144.5
	Geo-mean	138000	189000	146000
	Geo-CV%	141.8	143.6	141.0
	Median	129000	159000	136000
	[Min; Max]	[24300, 1150000]	[57300, 2100000]	[24300, 2100000]
Clast (copies/ug)	n	43	56	99
	Mean (SD)	284 (278)	2170 (8970)	1350 (6790)
	CV%	98.0	414.2	503.4
	Geo-mean	193	314	254
	Geo-CV%	107.5	304.8	211.1
	Median	174	165	174
	[Min; Max]	[44.9, 1270]	[40.6, 63000]	[40.6, 63000]
Tlast (days)	n	43	56	99
	Median	551	61.4	92.9
	[Min; Max]	[17.1, 1030]	[19.8, 685]	[17.1, 1030]

• 세포 동학에 영향을 미치는 요인 및 임상약리 주요결과

	Pediatric and young adult r/r B-cell ALL (Studies B2202 and B2205J)	r/r DLBCL (Study C2201)
내부 인자		
연령/인종/체중/성별	연령, 인종, 체중, 성별은 세포동학(Cmax 또는 AUC)에 영향을 미치지 않았다.	연령, 인종, 체중, 성별은 세포동학(Cmax 또는 AUC)에 영향을 미치지 않았다.
이전 질병	투여전 세포유전학, 기전 질환 특성, 질병 상태는 세포동학(Cmax 또는 AUC)에 영향을 미치지 않았다.	투여 이전 질병상태, 병기, 백혈수 수는 세포동학에 의미있는 영향이 없었다.

주입전 종양 부담	투여 전 높은 종양 부담은 증가된 티사젠렉류셀 증식과 연관이 있었다.	평가되지 않음
외부 요인		
이전 치료	투여전 이전 치료 차수, 이전 조혈모세포 이식, 림프구고갈요법은 세포동학에는 영향을 미치지 않았다.	투여전 조혈모세포 이식, 림프구고갈요법, 이전치료 차수는 세포동학에 영향을 미치지 않았다.
병용 치료 토실리주맙을 이용한 CRS 관리	Study B2202: 토실리주맙으로 치료받은 반응환자(CR/CRi)에서 토실리주맙을 투여받지 않은 반응환자보다 더 높은 AUC0-28d 및 Cmax 수치가 관찰되었다. 티사젠렉류셀은 토실리주맙 주입이후에도 증식하고 지속되었다. 투여전 높은 종양부담은 더 많은 티사젠렉류셀이 증식하는 결과를 가져왔다. 그러한 경우 이 환자들은 중증도에 따라 토실리주맙 또는 코티코스테로이드 투여가 필요한 CRS를 경험하게 되었다. 따라서, 토실리주맙 주입이후 관찰되는 티사젠렉류셀 증식은 직접적으로 토실리주맙 때문이라고 할수 없다.	토실리주맙을 투여받은 환자에서 더 높은 AUC0-28d and Cmax 수치가 관찰되었다. 높은 등급의 CRS를 보이는 환자는 일반적으로 더 큰 세포 확장을 보이고, 이런 환자중 높은 CRS 등급을 보이는 경우 토실리주맙 치료가 이루어졌다. 그러므로, 토실리주맙 투여 이후 더 높은 티사젠렉류셀 증식은 직접적으로 토실리주맙 때문이라고 할수 없다. 티사젠렉류셀은 토실리주맙 주입이후에도 증식하고 지속되었다.
코티코스테로이드 치료	코티코스테로이드로 치료받은 반응환자(CR/CRi)에서 코티코스테로이드를 투여받지 않은 반응환자보다 더 높은 AUC0-28d 수치가 관찰되었다. 코티코스테로이드를 투여받은 환자에서 관찰되는 높은 노출 변동성 때문에 세포동학과 코티코스테로이드 간 관련성에 대한 결론을 내릴 수 없었다.	코티코스테로이드로 치료받은 반응환자(CR/CRi)에서 코티코스테로이드를 투여받지 않은 반응환자보다 더 높은 AUC0-28d 수치가 관찰되었다. 그러나, 이러한 효과는 토실리주맙, CRS, 종양부담 같은 요인에 의해 혼동이 될 수 있다. 주목할 것은 스테로이드는 짧은 기간동안 낮은 용량으로 투여되고 신속하게 중단되었다는 것이다.
용량-효력		
용량-반응	1.0 × 10^8 CAR+ viable T cells 보다 높은 용량에서 반응 안정기(plateaus)를 보이고, 그보다 낮은 용량에서는 약간 낮은 반응을 보이는 경향이 있었으나, 이 환자들에서 유익이 관찰되고 낮은 용량에서는 환자수가 적어 해석에 한계가 있다.	3개월째 반응에 용량이 미치는 영향은 없었다.
용량-반응지속기간(DOR)	50kg 미만 환자에서 용량이 DOR 에 명확한 영향을 미치지 않았다. 50kg을 초과하는 환자에서는 환자수 및 관찰기간이 제한되어 있어 결론을 내기 어려웠다.	용량이 DOR 및 반응까지 시간에 명확한 영향을 미치지 않았다.
용량-안전성		
용량-CRS	용량은 3 또는 4등급 CRS 발생률에 영향이 없었다. 50kg 이하 환자에서 높은 용량은 4등급 CRS 위험이 약간 높은 경향이 있었다.	용량이 높아질수록 CRS 발생률이 높아지는 경향이 있었다.
용량-신경학적 이상사례	용량과 신경학적 이상사례 간에 명확한 연관성은 없었다.	용량과 신경학적 이상사례 간에 연관성은 없었다.
용량-조혈 혈구감소증 해결까지 시간	용량이 혈소판감소증 및 호중구감소증에 명확한 영향을 미치지 않았다.	용량이 혈소판감소증 및 호중구감소증에 명확한 영향을 미치지 않았다.
노출-효력		
노출-반응	반응 환자(CR/CRi)는 비반응자에 비해 높은 노출을 보이는 경향을 보였다(1.2 and 2.1-fold increase in the geometric mean of Cmax in Study B2202 and B2205J, respectively).	노출이 3개월째 반응에 영향을 미치지 않았다.

노출-반응지속기간(DOR)	DOR은 노출과 상관성을 보이지 않았다.	DOR 및 반응까지 시간은 노출과 상관성을 보이지 않았다.
노출-안전성		
노출-CRS	더 높은 노출은 증가된 CRS 중증도와 연관성이 있었다. 아시아인 군에서 다른 인종보다 더 높은 CRS 중증도 위험은 관찰되지 않았다.	더 높은 노출은 증가된 CRS 중증도와 연관성이 있었다.
노출-신경학적 이상사례	2등급 이상의 신경학적 이상사례 발생은 증가된 노출과 관련이 있었다. 신경학적 이상사례는 종종 CRS와 동시에 일어나므로 이러한 관련은 CRS와 티사젠렉류셀 증식의 관련성과 일관된 현상일 수 있다.	노출은 신경학적 이상사례에 유의한 영향을 미치지 않았다.
면역원성	세포동학과 28일째 반응에는 항-mCAR19 항체 영향은 없었다.	세포동학과 3개월째 반응에는 항-mCAR19 항체 영향은 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

[B cell ALL]

- 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2상(B2202) 1건임

임상시험계획서번호 대상질환	임상시험 단계	시험 대상자수	용량	평가항목
B2202 IA 2019 (Data cut-off : 13-Apr, 2018) 재발 또는 불응성 B cell ALL 소아 및 젊은 성인	2상 다기관 단일군 공개	97명 등록 79명 투여	• For patients ≤ 50kg: 2.0 to 5.0×10^6(0.2 to 5.0 ×10^6) transduced viable T-cells/kg body weight • For patients > 50kg: 1.0 to 2.5×10^8)0.1 to 2.5×10^6) transduced viable T-cells • single infusion • Novartis process	• (1차) IRC assessed ORR(CR +CRi) during 3months after infusion of tisagenlecleucel from all manufacturing sites • (2차) -IRC assessed ORR(CR+CRi) during 3months after infusion of tisagenlecleucel from US manufacturing sites -%CR/CRi pts with MRD-neg. BM from all and US manufacturing sites -%CR/CRi pts at month 6 w/o SCT btw infusion and month 6 -%CR/CRi pts at month 6 with SCT btw infusion and month 6 -DOR, RFS, EFS, OS
B2205J IA 2018 (Data cut-off : 06-Oct, 2017) 재발 또는 불응성 B cell ALL 또는 림프아구 림프종 소아 및 젊은 성인	2상 다기관 단일군 공개	73명 등록 58명 투여	• For patients ≤ 50kg: 2.0 to 5.0×10^6(0.2 to 5.0 ×10^6) transduced viable T-cells/kg body weight • For patients > 50kg: 1.0 to 2.5×10^8)0.1 to 2.5×10^6) transduced viable T-cells • single infusion • Penn process for the first 29 patients, Novartis process thereafter	• (1차) IRC assessed ORR(CR +CRi) during 6months after infusion • (2차) -%CR/CRi pts at month 6 w/o SCT btw infusion and month 6 -%CR/CRi pts with MRD-neg. BM, DOR, RFS, EFS, OS
B2101J IA 2017 (Data cut-off : 30-Jan, 2017)	1/2a상 단일군 공개	73명 등록 62명 투여 (ALL 60명, 림프종 2명)	• Up to total dose of 1.5×10^7 to 5×10^9 (0.3×10^6 to 1.0×10^8/kg) total cell • Multiple infusions • Penn process	• (1차) Safety, feasibility of administering, and persistence of tisagenlecleucel

CD19+ B-cell 악성종양(대부분 재발 또는 불응성 B cell ALL 및 high-grade B-cell NHL)				

[DLBCL]

임상시험계획서번호 대상질환	임상시험 단계	시험 대상자수	용량	1차 평가변수
C2201 IA 2019 (Data cut-off : 11-Dec, 2018) adult patients with r/r DLBCL	2상 다기관 단일군 공개	167명 등록 115명 투여(n=99 in the Main Cohort)	• 1.0 to 5.0 × 10^8 CAR positive viable T cells • Novartis (main cohort: 미국제조시설, cohort A: EU 제조시설)	Primary: ORR by IRC Secondary: DOR, EFS, PFS, TTR by IRC, and OS

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - B cell ALL

[B cell ALL]

• 2상 임상시험(B2202 IA 2019)

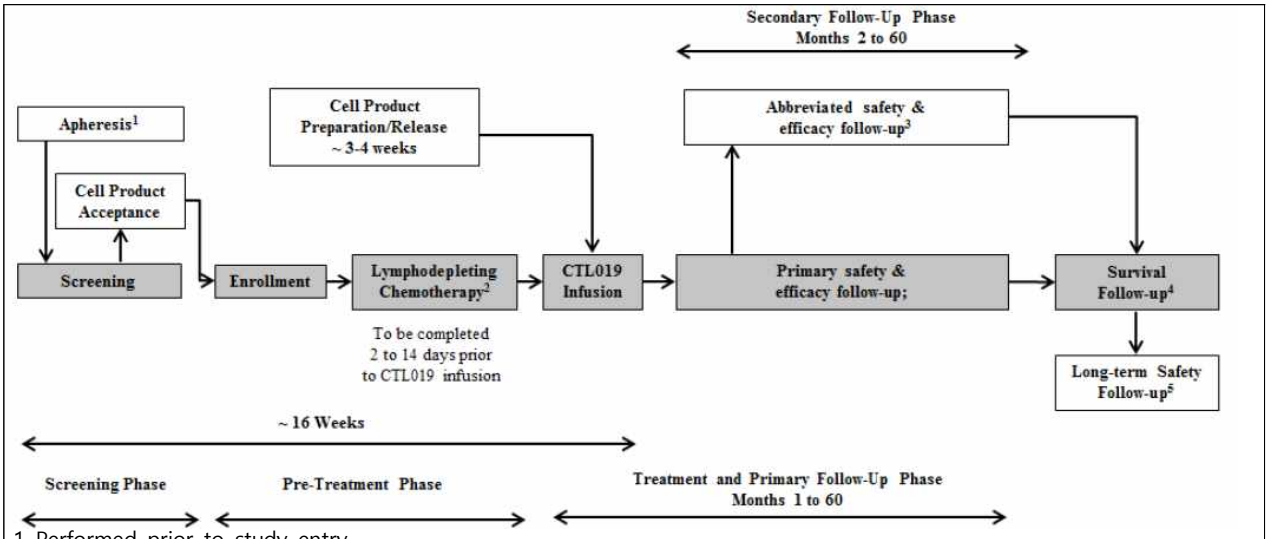
다기관, 단일군, 공개 임상시험

(재발성 및 불응성 B 세포 급성 림프모구 백혈병 소아 환자에서 CTL019의 유효성 및 안전성 확인을 위한 제2상, 단일군, 다기관 임상시험)

티사젠렉류셀은 단일 주입으로 투여되었으며, 환자들은 현재 투여를 진행 중에 있다. 데이터 마감일 2018년 4월 13일 현재, 등록된 환자의 81.4% (79/97명)이 티사젠렉류셀을 주입 투여 받았다.

2019년 4월 13일 자료 마감일을 기준으로 전체 분석대상군(full analysis set, FAS)에 대해 티사젠렉류셀 주입부터 자료 마감까지의 중간 기간은 24.2개월이었으며 시험 추적관찰 기간 중앙값은 15.97개월(범위: 0.4~34.4)이었다.

모든 평가변수에 대한 평가는 미국 제조시설 및 EU 제조시설에서 제조된 티사젠렉류셀을 투여받은 환자로부터의 자료를 기반으로 한다.



1 Performed prior to study entry.
2 As indicated per protocol.
3 Only for patients who drop out of the primary follow-up before Month 60
4 Patients will be followed for survival until the end of trial, or until they are enrolled in the long-term follow-up.
5 Long term safety follow-up conducted per health authority guidance under a separate protocol.

대상자수

1) 계획된 시험대상자 수: 95명

2) 결과분석에 포함된 시험대상자 수: 75명에 투여하여 분석((67명의 환자는 미국 제조소에서 생산된 티사젠렉류셀 제제 및 12명의 환자는 유럽 제조소에서 생산된 티사젠렉류셀 제제를 투여 받았다.)

   시험 등록 시점부터 티사젠렉류셀 주입 투여 시점까지의 시간 중앙값은 46.0일 (범위: 30.0 – 105.0일)이었다.

스크리닝 시점에 만 3세 ~ 최초 진단 시점에 만 21세까지의, 불응성이거나, 동종 줄기 세포 이식 수술(SCT) 이후 재발하였거나, 또는 다른 이유로 동종 SCT에 적합하지 않은 B-세포 ALL 환자들이 포함되었다.

표 3-1 시험 B2202의 환자 배정 (등록된 시험대상자 세트)

Disposition Reason	All patients N=97 n (%)
Enrolled in the study	**97 (100)**
Discontinued prior to tisagenlecleucel infusion	**18 (18.6)**
Tisagenlecleucel product related issues	8 (8.2)
Death	7 (7.2)
Adverse event	3 (3.1)
Tisagenlecleucel infusion pending	**0**
Tisagenlecleucel infused	**79 (81.4)**
Study follow-up ongoing	45 (46.4)
Study follow-up completed	0
Discontinued study follow-up	**34 (35.1)**
Death	16 (16.5)
Lack of Efficacy	9 (9.3)
New therapy for study indication	7 (7.2)
Subject/guardian decision	2 (2.1)

주요 선정기준

- 시험에는 일차 불응성 또는 화학요법 불응성, 동종이형 SCT 후 재발, 또는 동종이형 SCT에 부적합한 B세포 ALL이 있는 소아 환자(스크리닝 시점에 3세~최초 진단 시 21세)
- 스크리닝 시 형태학적 평가로 골수 림프모구 ≥ 5%,
- 기대 수명 >12주,
- 적절한 장기 기능,
- 스크리닝 시 Karnofsky(≥ 16세) 또는 Lansky(<16세) 전신수행 상태 ≥ 50.
- 각 환자에 대해 비가동 세포(non-mobilized cell)의 성분채집 제제를 제조소에서 수령하여 적합성이 확인됨

주요 제외기준

- 단독 골수 외 질병 재발,

- 수반된 유전증후군(다운 증후군 제외),
- 버킷 림프종/백혈병,
- 이전의 악성종양(근치 목적으로 치료된 피부 또는 자궁경부 상피내암종 제외),
- 이전의 유전자 치료제를 이용한 치료,
- 이전의 항CD19/항CD3 요법(또는 다른 모든 항CD19 요법)을 이용한 치료,
- 2~4등급 급성 또는 광범위한 만성 이식편대 숙주 질환 존재,
- 악성종양에 의한 활성 중추신경계 침범,
- 스크리닝 전 지난 30일 이내의 임상시험용 의약품.

임상시험용의약품의 용법용량

- 시험약, 용량 및 투여 방법 : 티사젠렉류셀(CD19 TCR-ζ/4-1BB 벡터로 변환한 자가 T 세포) 단회 iv 주입
- (용량) 체중 kg 당 티사젠렉류셀 2.0 ~ 5.0x106 (≤ 50 kg 환자의 경우) 또는
  티사젠렉류셀 1.0 ~ 2.5x108 (>50 kg 환자의 경우).

각 환자를 위한 요법은 단일 로트를 위한 것이었으며 고유한 세포 배양 식별 번호를 가졌다.

림프고갈(LD) 화학요법

티사젠렉류셀을 주입 받은 79명의 환자 중 76명은 등록된 후 티사젠렉류셀을 주입하기 전에 LD 화학요법을 받았다. 가장 흔히 투여된 LD 화학요법은 플루다라빈(fludarabine)과 시클로포스파미드(cyclophosphamide)-기반 요법이었다. 림프고갈 요법은 다음과 같이 구성되었다:

. 플루다라빈(4회 용량에 대해 매일 30 mg/m^2 iv)과 시클로포스파미드(플푸다라빈의 첫 투여와 함께 시작하여 2회 용량에 대해 매일 500 mg/m^2 iv)

환자가 이전에 시클로포스파미드로 4등급 출혈성 방광염이 있었거나, LD 화학요법 직전에 투여한 시클로포스파미드-함유 요법에 대해 화학요법 불응 상태를 나타낸 경우, 다음을 사용하였다:

. 시타라빈(Cytarabine) (2일 동안 매일 500 mg/m^2 iv)과 에토포시드(etoposide) (시타라빈의 첫 투여와 함께 시작하여 3일 동안 매일 150 mg/m^2 iv)

티사젠렉류셀 주입 전 1주일 이내 백혈구(WBC) 수가 ≤ 1,000 cells/μL인 경우, 림프고갈 화학요법은 필요하지 않았다.

항-사이토카인 요법

티사젠렉류셀 투여와 관련된 CRS는 CRS 독성 치료를 위해 토실리주맙, 인간화 항-IL6 수용체 단클론 항체, 또는 유사 제제 및 스테로이드 투여가 필요할 수 있다. 항-사이토카인 요법은 CRS가 있는 환자 31명(50.8%)이 투여 받았으며, 토실리주맙은 31명의 환자 모두가 투여 받았다; 이 중 18명(29.5%)은 토실리주맙 1회 용량만 필요하였다. 5명(8.2%)은 실툭시맙을 투여 받았으며 16명(26.2%)은 다른 항-사이토카인 약물 외에 코르티코스테로이드 치료를 받았다.

평가변수

- 1차 평가변수 : 티사젠렉류셀 투여 후 3개월 동안 독립검토위원회(IRC, Independent Review Committee) 평가로 확인한 CR 및 CRi을 포함하는 전체 관해율
- 2차 평가변수 :

. 티사젠렉류셀 투여 후 3개월 동안 IRC 평가로 확인한 CR 및 CRi 동반 CR을 포함하여 ORR로 측정한 미국 제조 시설로부터의 티사젠렉류셀 요법의 유효성 평가

. 모든 제조 시설로부터의 티사젠렉류셀을 투여받은 모든 환자에 대해 유세포분석법을 이용한 중앙 분석에서 CR 또는 CRi의 최상의 전체 반응(best overall response, BOR)에 도달하고 골수 미세 잔존 질환(minimal residual disease, MRD) 음성인 환자의 비율 평가

. 미국 제조 시설로부터의 티사젠렉류셀을 투여받은 모든 환자에 대해 유세포분석법을 이용한 중앙 분석에서 CR 또는 CRi의 BOR에 도달하고 골수 MRD 음성인 환자의 비율 평가

기타 이차 목적

. 티사젠렉류셀 주입과 제6개월 반응 평가 사이에서 줄기세포 이식(stem-cell transplantation, SCT)을 받지 않고 제6개월 시점에 CR 또는 CRi에 도달한 환자 비율 평가

. 제6개월 반응 평가 전 관해 상태 동안 CR 또는 CRi에 도달한 후 SCT를 진행한 환자 비율 평가

. 관해 지속 기간(duration of remission, DOR)

. 무재발 생존(relapse-free survival, RFS)

. 무사례 생존(event-free survival, EFS)

. 전체 생존(overall survival, OS)

대상자 인구학적 자료

시험에는 3~24세의 r/r B 세포 ALL 환자가 등록되었고 3가지(중앙값)의 이전 요법 후 고위험 세포유전 환자로 이중 환자의 60.8%가 이전의 동종이형 HSCT에 실패한 환자를 포함하였고, 전신수행 상태는 최소 50이었다. 최초 진단 시 중간 연령은 6세(범위: <1세~21세)였다. 환자 2명은 베이스라인에서 Ph+였다. 최근 재발 이후 티사젠렉류셀 주입까지의 중간 기간은 3.5개월(범위: 1.5~13.8)이었으며 환자 대부분에서 재발 질환이 있었다(92.0%).

< 표 3-2 시험 B2202의 인구통계학 (FAS) >

Demographic variable Statistics	All patients N=79
Age (years)	
n	79
Mean (SD)	12.0 (5.38)
Median	11.0
Min-Max	3 - 24
Age category (years) - n(%)	
<10	32 (40.5)
>=10 to <18	33 (41.8)
>=18	14 (17.7)
Sex - n(%)	
Female	34 (43.0)
Male	45 (57.0)
Race - n(%)	
White	58 (73.4)
Asian	10 (12.7)
Other	11 (13.9)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	14 (17.7)
Other	65 (82.3)
Weight for tisagenlecleucel manufacturing (kg)	
n	79
Mean (SD)	41.9 (23.33)
Median	35.1
Min-Max	14.4 - 137.0

Karnofsky/Lansky performance status - n (%)	
100	30 (38.0)
90	23 (29.1)
80	13 (16.5)
70	8 (10.1)
60	2 (2.5)
50	3 (3.8)
<50	0

대상자 병력

Disease history	All patients N=79
Diagnosis of disease - n (%)	
ALL B-CELL	79 (100)
Age at initial diagnosis (years)	
n	79
Mean (SD)	7.5 (4.95)
Median	6.0
Min-Max	0 - 21
Age at initial diagnosis category (years) - n (%)	
<10	54 (68.4)
>=10	25 (31.6)
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant (SCT) - n (%)	
0	31 (39.2)
1	42 (53.2)
2	6 (7.6)
Disease status - n (%)	
Primary refractory	6 (7.6)
Relapsed disease	73 (92.4)
Number of previous lines of therapies	
n	79
Mean (SD)	3.5 (1.57)
Median	3.0
Min-Max	1 - 8
Time since initial diagnosis to first relapse (months) [1]	
n	73
Mean (SD)	32.9 (16.58)
Median	32.9
Min-Max	1.0 - 70.0
Time since initial diagnosis to first relapse category (months) - n (%) [1]	
<18	16 (21.9)
18 to 36	25 (34.2)
>36	32 (43.8)
Time since most recent relapse to tisagenlecleucel infusion (months) [1]	
n	73
Mean (SD)	4.2 (2.67)
Median	3.5
Min-Max	1.5 - 13.8

Primary refractory: Never had a morphologic CR prior to the study; Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study.

<유효성 평가결과>

- **일차 유효성 평가변수 : 티사젠렉류셀 주입 투여 후 3개월 이내에 IRC 평가에 근거한 ORR (CR 또는 CRi 포함)**

반응기준

Response category	Definition used in Studies B2202, B2205J, and B2101J
CR	All the following criteria are met: · Bone marrow : <5% blasts · Peripheral blood : Neutrophils >1.0×10^9/L, and Platelets >100×10^9/L, and Circulating blasts <1% · Extramedullary disease1 : No clinical evidence of extramedullary disease (by physical exam and CNS symptom assessment), and If additional assessments (e.g. CSF assessment by LP, CNS imaging, biopsy, etc.) are performed, results must show remission status · Transfusion independency No platelet and/or neutrophil transfusions less than or equal to 7 days before the date of the peripheral blood sample for disease assessment
CRi	All criteria for CR as defined above are met, except that the following exist: · Neutrophils ≥ 1.0×10^9/L, or · Platelets ≥ 100×10^9/L, or Platelet and/or neutrophil transfusions less than or equal to 7 days before the date of the peripheral blood sample for disease assessment
No Remission	Failure to attain the criteria needed for any response categories or relapse
Relapsed disease	Only in patients who achieved a CR or CRi and who have: Reappearance of blasts in the blood (≤ 1%), or Reappearance of blasts in bone marrow (≤ 5%), or (Re-)appearance of any extramedullary disease after CR or CRi
Unknown	"Unknown" is assigned in case the baseline assessment or the response assessment is not done, incomplete, indeterminate, or not performed within the respective time frame. If there is evidence of relapse, the overall response will assessed as "relapsed disease" with the relapsed component alone.

(FAS군) 데이터 마감일에, 3개월 이내에 IRC 평가에 근거한 ORR은 82.3% (65/79명) (95% CI: 72.1, 90.0)였다. FAS에 속하는 79명의 환자 중, 티사젠렉류셀 주입 투여 후 3개월 동안에 49명의 환자 (62.0%)가 CR의 BOR에 도달하였고, 16명 (20.3%)이 CRi에 도달하였다. ORR에 대한 IRC 평가는 현지 평가와 일치하였다.

표 3-6 시험 B2202에서 티사젠렉류셀 주입 투여 후 3개월 이내에 IRC 평가에 근거한 BOR 및 ORR (FAS)

	All patients N=79		
	n (%)	95% CI	p-value
Best overall response (BOR)			
CR	49 (62.0)		
CRi	16 (20.3)		
No response	7 (8.9)		
Unknown (UNK)	7 (8.9)		
Overall Remission Rate (ORR: CR+CRi)	65 (82.3)	(72.1,90.0)	<.0001*

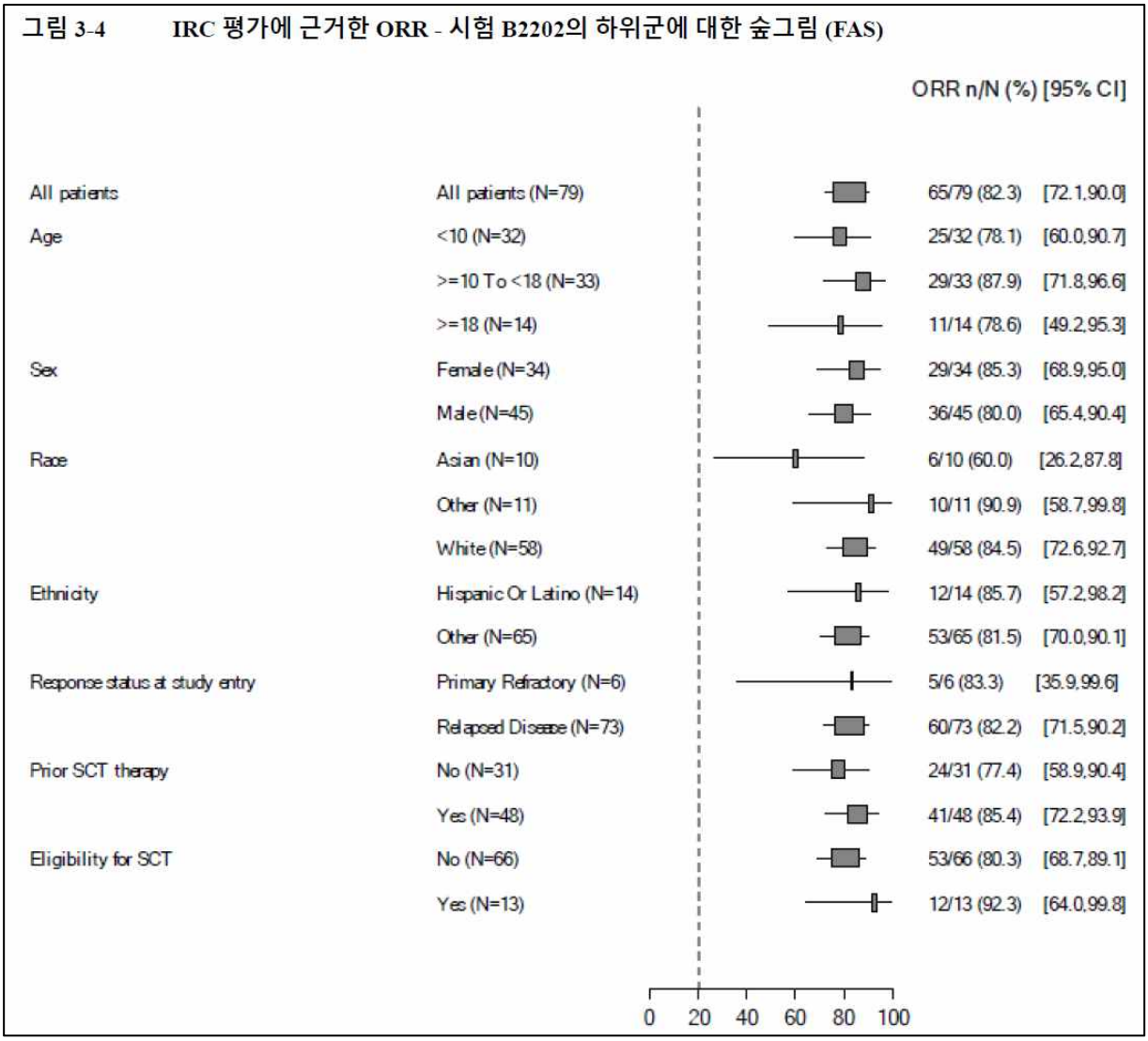
The 95% exact Clopper-Pearson CIs are displayed.

*No formal significance testing was conducted as the endpoint was met at the interim analysis. Nominal p-value is presented.

(민감도 분석) 다양한 분석 대상군에서 ORR은 64.4%~83.1% 범위였고 모든 95% CI의 하한치는 20%를 상회했다(60.0% ~ 100% 범위).

. IRC 평가에 근거한 ORR 하위군 분석

그림 3-4 IRC 평가에 근거한 ORR - 시험 B2202의 하위군에 대한 숲그림 (FAS)



만 10세 이상의 ALL 환자는 표준 요법으로 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 본 시험에서 만 10세 초과 만 18세 미만인 33명 환자에서의 ORR은 87.9% (95% CI: 71.8, 96.6)였고, ≤ 만 18세 환자 (즉, 젊은 성인군)에서의 ORR은 78.6% (95% CI: 49.2, 95.3) 였다.

다운 증후군을 동반한 소아에서는 B-세포 ALL 발생률이 더 높다. 이러한 환자가 ALL 치료를 받은 경우, 치료 관련 사망률이 더 높고 재발률이 더 높다. 현재 다운 증후군 및 ALL을 동반한 환자는 저강도 요법으로 치료 하며, 이러한 환자에서는 종종 SCT가 시행되지 않는다. 다운 증후군을 동반한 ALL 환자 (n=6)의 ORR은 83.3% (95% CI: 35.9, 99.6) 였다.

원발성 불응성 ALL 환자는 항암 화학요법에 대한 자연 내성으로 인해 매우 불량한 예후를 보인다. 시험 등록 시점에 원발성 불응성 내성을 보인 환자 (n=6)에서의 ORR은 83.3% (95% CI: 35.9, 99.6) 였다.

이전에 SCT를 수행 및 수행하지 않은 환자에서 ORR은 비슷했다 (85.4% (95% CI: 72.2, 93.9) vs 77.4% (95% CI: 58.9, 90.4)). 반응률은 1회에서 최소 3회까지 이전에 재발된 환자에서 유사하게 높은 수준으로 나타났으며 (71.4% ~ 85.7%), 이전에 재발을 경험하지 않은 환자와 유사하였다 (83.3%).

필라델피아 염색체 (BCR-ABL) 양성 ALL 환자는 종종 표준 요법에 내성을 가진 공격성 백혈병을 동반하여 재발률이 높다. 본 시험에서, 두 명의 환자가 Ph + BCR-ABL을 보였고, 한 명의 환자가 티사젠렉류셀 주입 투여 후 3개월 동안 CR을 나타냈다.

등록 시점으로부터 티사젠렉류셀 주입 투여 시점까지의 기간 중앙값은 46.0 일 (범위 30.0 ~ 105.0일)이었다. ORR은 등록 시점으로부터 티사젠렉류셀 주입 투여 시점까지의 기간이 중앙값을 상회한 환자에서 83.8% (31/37명), 95% CI: 68.0, 93.8 였으며, 해당 기간 ≥ 중앙값인 환자에서 ORR은 81.0% (34/42명), 95% CI: 65.9, 91.4 였다.

등록 시점에서 종양 부담이 반응에 미치는 영향

등록 시점의 골수 종양부담 및 골수외 병변 유무가 전체 질병 부담의 지표이다. 티사젠렉류셀 주입 직전의 종양 부담은 수집하지 않았다.

등록 시점에, 25명의 환자에서 골수 종양 부담이 낮았다 (즉, 형태학적 진단 및 MRD에 근거하여 <50%). 이러한 환자에서는 3개월 동안 IRC 평가에 근거한 ORR (CR+CRi)이 96.0% (95% CI: 79.6, 99.9)였다. CR 또는 CRi의 BOR을 달성하고, 골수MRD 상태가 입수된 모든 환자에서 동시에 MRD 음성 골수 상태에도 도달하였다. 한 명의 환자에서 골수 MRD 상태가 입수되지 않았다. DOR 분석에서 CR 또는 CRi의 반응을 보인 24명의 환자 중 7명의 환자에서 사건이 발생하였으며, DOR 중앙값에는 도달하지 못했다.

등록 시점에, 54명의 환자에서 골수 종양 부담이 높았다 (즉, 형태학적 진단 및 MRD에 근거하여 ≤ 50%). 이러한 환자에서는 3개월 동안 IRC 평가에 근거한 ORR (CR+CRi)이 75.9% (95% CI: 62.4, 86.5)였다. CR 또는 CRi의 BOR을 달성한 모든 환자에서 동시에 MRD 음성 골수 상태에도 도달하였다). DOR 분석에서 CR 또는 CRi의 반응을 보인 41명의 환자 중 12명의 환자에서 사건이 발생하였으며, DOR 중앙값에는 도달하지 못했다.

- **이차 유효성 평가변수 : 미국 제조소에서 제조된 티사젠렉류셀 제제를 투여받은 모든 환자를 대상으로 티사젠렉류셀 주입 투여 후 3개월 이내에 IRC 평가에 근거한 ORR**

데이터 마감일에, 67명의 환자가 미국 제조소에서 제조된 티사젠렉류셀 제제를 투여받았고, 3개월 동안의 IRC 평가에 근거한 ORR은 82.1% (55/67명) (95% CI: 70.8, 90.4)였다. 44명의 환자가 CR의 BOR에 도달하였고, 11명의 환자가 CRi의 BOR에 도달하였다.

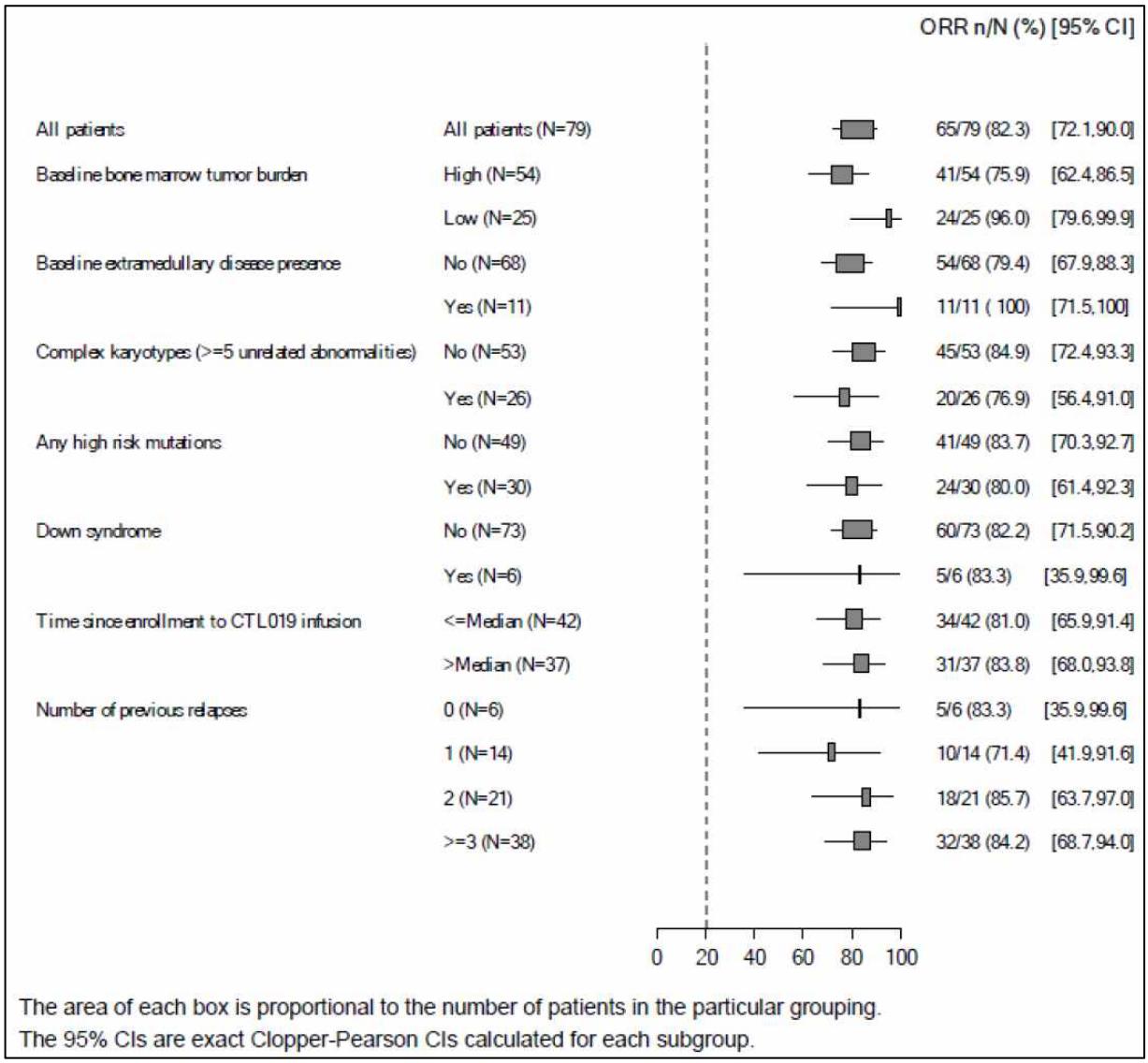
- **이차 유효성 평가변수 : 모든 제조 시설로부터의 티사젠렉류셀을 투여받은 모든 환자에 대해 유세포분석법을 이용한 중앙 분석에서 CR 또는 CRi의 최상의 전체 반응(best overall response, BOR)에 도달하고 골수 미세 잔존 질환(minimal residual disease, MRD) 음성인 환자의 비율**

CR 또는 CRi의 BOR에 도달한 65명 중 64명이 골수 MRD 음성을 달성하였다.

Table 11-3 Bone marrow minimum residual disease (MRD) status by flow cytometry in patients with best overall response (BOR) as CR or CRi by IRC assessment (FAS)

	All patients N=79 IRC assessment		
	n (%)	95% CI	p-value
Achieved BOR of CR or CRi within 3 months	**65 (82.3)**	**(72.1, 90.0)**	
With bone marrow MRD negative (i.e. MRD% < 0.01%)	64 (81.0)	(70.6, 89.0)	<.0001
With bone marrow 0.01% <= MRD% < 5%	0		
With bone marrow MRD% >= 5%	0		
Bone marrow MRD not available	**1 (1.3)**		

The 95% exact Clopper-Pearson CIs are displayed.
No formal significance testing was conducted as the endpoint was met at the interim analysis. Nominal p-value is presented.



- 이차 유효성 평가변수 : 미국 제조 시설로부터의 티사젠렉류셀을 투여받은 모든 환자에 대해 유세포분석법을 이용한 중앙 분석에서 CR 또는 CRi의 BOR에 도달하고 골수 MRD 음성인 환자의 비율

미국 제조소에서 제조된 티사젠렉류셀을 투여받은 환자 67명 중 CR 또는 CRi의 BOR에 도달한 55명 (82.1%)은 모두 골수 MRD 음성을 달성하였다.

- 이차 유효성 평가변수 : 6개월에 SCT를 병행하거나 병행하지 않은 임상적 반응

데이터 마감일 이전 최소 6개월 동안 주입 투여 받은 79명의 환자 중, 47명의 환자 (59.5%)가 티사젠렉류셀 주입 시점과 제 6개월 평가 시점 사이에 SCT를 병행하지 않고 제 6개월 째에 CR 또는 CRi를 달성하였다 (95% CI: 47.9, 70.4). 6명의 환자 (7.6%)가 CR 또는 CRi에 도달한 후 관해 기간 동안 제 6개월 반응 평가 이전에 SCT를 실시하였다 (95% CI: 2.8, 15.8)

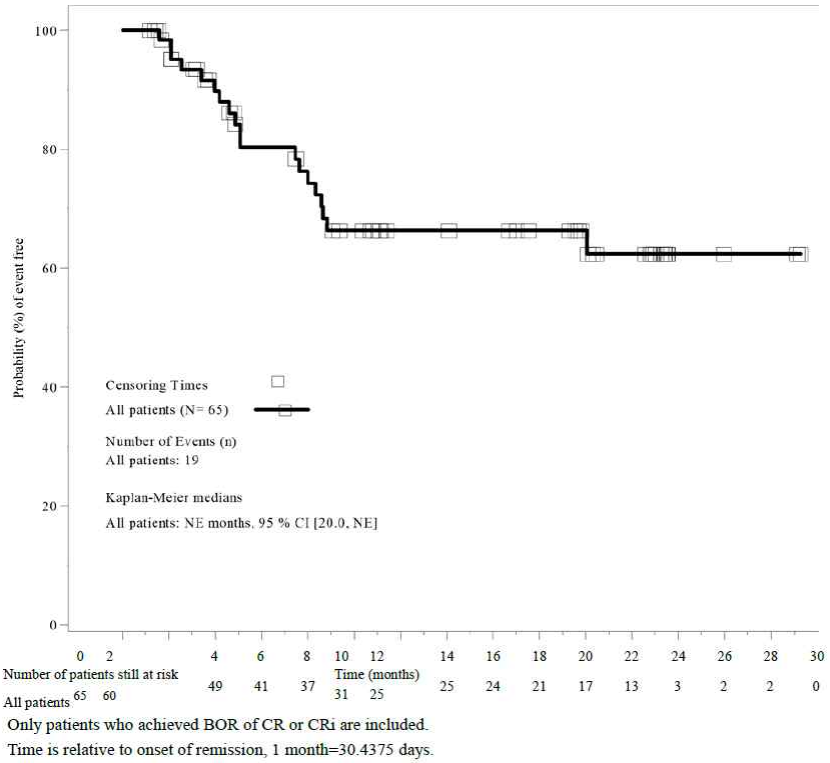
- 이차 유효성 평가변수 : DOR

FAS 중에서 CR 또는 CRi의 BOR에 도달한 65명의 환자 중 19명 (29.2%)에서 IRC 검토에 근거한 재발이 보고되었다. 재발은 관해 발현 후 36 ~ 891일 사이에 발생했다.

29명의 환자에서 반응이 진행 중이었고, 데이터마감일자로 중도 절단되었다. 추가 17명의 환자가 DOR에 대

해 다음 사유로 중도 절단되었다: 관해 기간 중에 SCT 실시한 8명의 환자, 관해 기간 중에 SCT 이외의 다른 새 항암치료를 시작한 8명의 환자, 그리고 더 이상 적절한 평가가 실시되지 않은 1명의 환자 및 반응자들만 따진 무사건 비율 추정치는 FAS 대상의 IRC 평가에 근거한 관해 발현 후 제18개월에 66.3% (95% CI: 51.8, 77.4) 였다.

그림 3-1 시험 B2202에서 SCT 시점에 중도 절단한 IRC 평가에 근거한 DOR의 카플란 마이어 그래프 (FAS)



Only patients who achieved BOR of CR or CRi are included.
Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

- 이차 유효성 평가변수 : RFS

무재발 생존 기간 (Relapse-free survival)은 CR 또는 CRi 기준을 처음 충족한 날부터 CR 또는 CRi 기간 동안 재발일 또는 원인 불문 사망일(둘 중 더 선행되는 시점)까지의 기간으로 측정되었다. 시험 B2202에서 CR 또는 CRi의 BOR을 나타낸 환자 중, 기저암 이외의 사유로 인한 사망은 발생하지 않았다. 따라서, RFS 분석 결과는 DOR와 동일하다.

- 이차 유효성 평가변수 : EFS

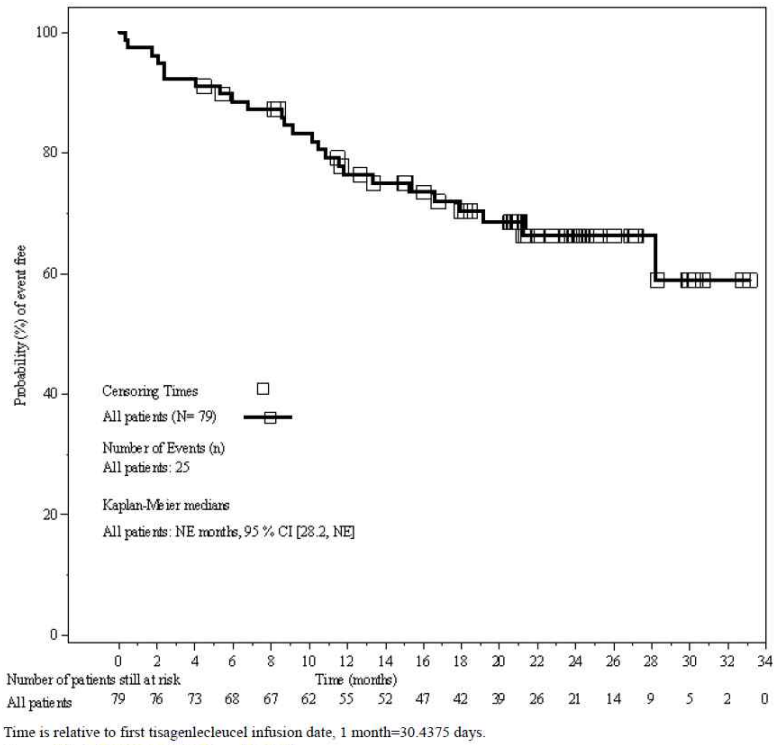
무사건 생존 기간(event-free survival)은 최초 티사젠렉류셀 주입 투여일부터 다음 중 가장 선행되는 시점까지의 기간으로 정의되었다: 관해 도달 후 원인 불문 사망, 재발, 및 치료 실패 (즉, 임상시험 중에 반응에 도달하지 못한 채 사망, AE, 또는 유효성 부족 또는 새로운 항암치료 시작을 이유로 본 임상시험 참여를 영구 중단함).

FAS에서, 79명의 환자 중 31명 (39.2%)에서 IRC 평가에 근거하여 데이터마감일 이전에 관해 도달 후 원인 불문 사망, 재발, 또는 치료 실패가 보고되었다. EFS 중앙값에는 도달하지 못했다. 무사건 확률 추정치는 제 12개월 및 제 18개월에 55.9%(95% CI: 43.0, 67.0) 였다.

- 이차 유효성 평가변수 : OS

FAS에서, 79명의 환자 중 25명 (31.6%)이 티사젠렉류셀 주입 투여 후 사망하였고, 생존 확률 추정치는 제 12개월에 76.4% (95% CI: 65.2, 84.5)였고, 제 24개월에 66.3% (95% CI: 53.6, 76.2) 였다.

그림 3-3 시험 B2202의 OS 카플란 마이어 그래프(FAS)



Time is relative to first tisagenlecleucel infusion date, 1 month=30.4375 days.

- 이차 유효성 평가변수 : PRO

치료에 반응하지 않은 환자와 재발한 환자 대다수는 본 시험에서 탈락하였으므로, PRO 데이터가 입수되지 않았다. 따라서, 본 결과는 치료에 반응한 환자에 (n = 51)에게만 해당한다.

소아용 QoL 검사 (Pediatric QoL inventory, PedsQL) 질문지 및 EuroQol 시각 아날로그 척도 (EQ VAS) 설문에서 베이스라인 대비 3, 6, 9, 및 12개월째에 임상적으로 의미있게 개선된 점수를 보였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) - B cell ALL

• 기타 임상시험 I : 2상 (B2205J)

- 대상자 수 : 중간 분석 시점 (데이터 마감일 2017년 10월 6일)에, 73명 등록, 58명 투여

  58명의 주입 투여 받은 환자 중, 42명의 환자가 6개월 추적 관찰을 완료하였거나 그 보다 일찍 영구 중단하여, 분석군에 포함되었다.

- 인구학적 특성

  FAS에서, 연령 중앙값은 12세였고 (범위: 3 ~ 25세), 수행 능력 상태가 50점 이상이었다. 53명의 환자 (91.4%)가 재발성 질환을 동반하였으며, 5명의 환자가 원발성 불응성 질환을 동반하였다. 26명의 환자 (44.8%)는 이전에 조혈 줄기세포 이식수술(SCT)을 1회 받았고, 2명의 환자 (3.4%)는 SCT를 2회 받았다.

- 유효성 평가결과

  ·(일차 평가변수) 시험 B2205J에서는 첫 번째 중간 분석 시점(데이터 마감일 2016년 2월 1일)에, 독립적으로 평가된 객관적 반응인 1차 평가변수가 달성되었다. 본 자료집에 제시된 데이터 마감일 2017년 10월 6일에, 티사젠렉류셀 주입 투여 후 6개월 이내 IRC 평가에 근거한 ORR은 69.0% (29/42명)였다 (95% CI: 52.9, 82.4; p<0.0001).

  ·티사젠렉류셀 주입 투여 후 6개월 이내 IRC 평가에 근거한 CR/CRi의 BOR과 동시에 골수 MRD 음성 (MRD < 0.01%)에 도달한 환자 비율은 64.3% (95% CI: 48.0, 78.4)였다.

  ·DOR 중앙값에는 도달하지 못했으며, 제 6개월에 관해가 유지될 확률 KM 추정치는 71.4% (95% CI: 48.5,

85.5)였다. 모든 사망 사건이 ALL에서 기인하였기 때문에, RFS 중앙값 및 6개월째 RFS 비율은 DOR과 동일하였다.

·EFS 중앙값은 7.9개월이었고 (95% CI: 4.4, NE), 제 6개월째 EFS 비율은 61.7% (95% CI: 46.2, 74.0)였다.

·OS 중앙값은 23.8개월이었고 (95% CI: 8.8, NE), 제 6개월째 OS 비율은 79.3% (95% CI: 64.9, 88.4)였다.

• 기타 임상시험 II : 1/2a상 B2101J

시험 B2101J은 추적 관찰 기간이 가장 긴 단일기관 시험이다. 그러나 용량, 유효성 평가 일정 및 기준, IRC의 사용과 관련하여, 다기관 시험인 시험 B2202 및 B2205J과의 설계 상의 차이가 있다.

- 대상자 수 : 중간 분석 시점 (데이터 마감일 2017년 1월 30일)에, 총 66명의 비-CNS3 ALL 환자가 등록, 56명 투여, 4명의 CNS3 ALL 환자 및 3명의 림프종 환자도 등록되었다.

- 인구학적 특성

  본 시험에서는 비-CNS3 ALL를 앓는 환자를 등록하였고, 연령 중앙값은 11세였고 (범위: 1 ~ 24세) 성별은 거의 고르게 분포하였으며, 수행 능력 상태가 70점 이상이었다. FAS에 속한 모든 환자는 최초 요법에 불응성 (5.4%)을 보였거나, 이전 요법 중에 재발한 환자였다 (94.6%). 환자들은 이전에 많은 치료를 받았으며 (89.3%의 환자가 3가지 이상 이전 치료, 16.1%의 환자가 6가지 이상의 이전 치료를 받았다), 64.3%의 환자가 이전에 SCT를 받았다. 4명의 환자는 이전에 항-CD19 항체를 투여 받았다.

- 관찰기간

  시험 B2101J의 추적 관찰 기간이 가장 길었다 (최대 55 개월). 본 자료집에 제시된 데이터 마감일 2017년 1월 30일에, 11명의 환자가 티사젠렉류셀 주입 투여 후 36개월 이상 추적 관찰되었으며, 한 명의 환자가 최대 55개월 동안 추적 관찰되었다.

- 유효성 평가결과

·제 28일째의 ORR은 시험자 평가에 근거한 비-CNS3 ALL (활동성 CNS 침범 제외)을 동반한 만 1 ~ 24세의 환자에서 94.6%였다. 3명의 환자 (5.4%)만이 티사젠렉류셀 치료에 반응하지 않았다.

·반응 깊이 및 품질은 민감도가 높은 골수 MRD 평가를 통해 입증되었으며, 85.7%의 환자가 골수 MRD 음성을 나타냈다.

·제 28일의 전체 반응률은 분석된 모든 하위군에서 높았다 (≤ 80%). 분석된 모든 하위군 환자의 >70%에서 MRD 음성 반응이 확인되었다.

·DOR 중앙값은 33.4개월이었다 (95% CI: 8.0, NE). 제 12개월 및 제 24개월의 무재발 확률 추정치는 각각 62.8% 및 56.6%였다. 모든 사망 사건이 ALL에서 기인하였기 때문에, RFS은 DOR과 동일하였다.

·EFS 중앙값은 28.8개월이었다 (95% CI: 8.6, NE). 제 12개월 및 제 24개월의 EFS 확률 추정치는 각각 59.4% 및 53.5%였다.

·OS 중앙값은 37.9개월이었고 (95% CI: 22.7, NE), 생존해 있을 확률 추정치는 1년째 (제12개월)에 78.6% 2년째에 62.5%였다.

6.5.4. 핵심임상시험(Pivotal studies) -DLBCL

[DLBCL]

• 2상(C2201)

단일군, 다기관, 공개 임상시험

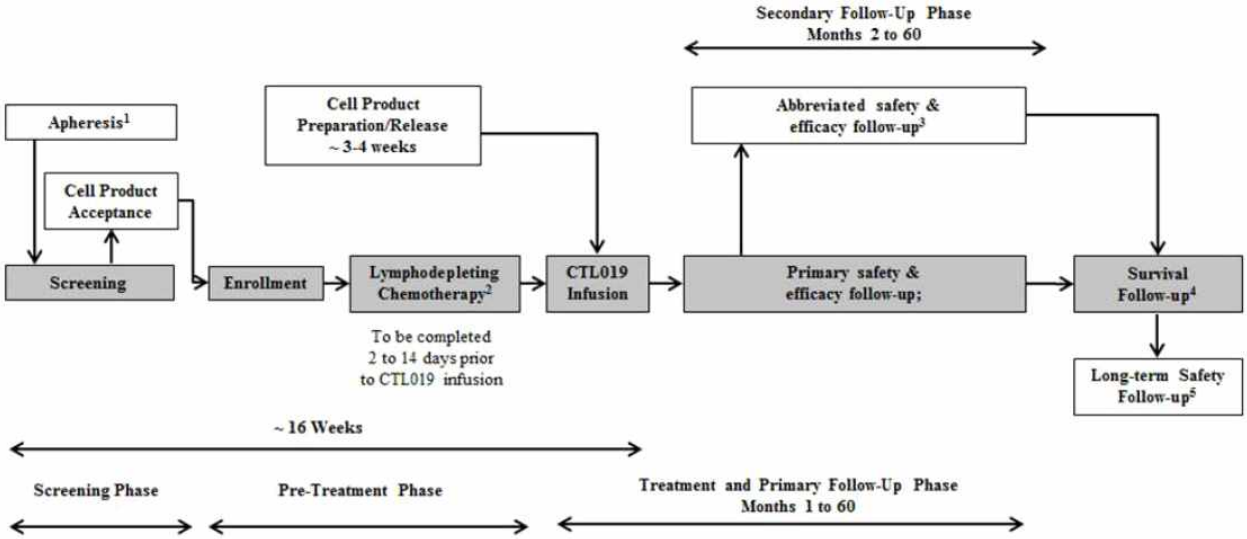
재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자에서 CTL019의 유효성 및 안전성 확인을 위한 제2상, 단일군, 다기관 임상시험

환자들은 다음과 같은 2개 코호트에 등록되었다:

. 주 코호트("미국 제조 시설"이라 칭하는 미국 Morris Plains의 Novartis 제조 시설에서 제조된 티사젠렉류셀을 투여받은 환자)와

. 코호트 A("EU 제조 시설"이라 칭하는 독일 Leipzig의 Fraunhofer Institut fur Zelltherapie에서 제조된 티사젠렉류셀을 투여받은 환자).

데이터 마감일 시점에 (2018년 12월 11일), 115명의 주입 투여 받은 모든 환자에 대한 추적 관찰 기간 중앙값 (주입 후 시점부터 데이터 마감일까지)은 25.95개월이었다. 주 코호트의 처음 81명의 환자들은 최소 24개월 동안 추적 관찰 되거나 그 보다 일찍 중도 탈락하였고, 추적 관찰 기간 중앙값은 주 코호트에서 주입 투여 받은 환자에 대해 26.71개월이었으며, 코호트 A에서 주입 투여 받은 환자에 대해서는 19.83개월이었다.



[1] Performed prior to study entry.

[2] As indicated per protocol.

[3] Only for patients who dropout of the primary follow-up before Month 60

[4] Patients were followed for survival until the end of study, or until they are enrolled in the 15-year long-term follow-up.

[5] Long-term safety follow-up conducted per Health Authority guidance under a separate protocol.

대상자 수

118명 계획, 167명 등록되어 115명에 투여(주 코호트 99명, 코호트 A 16명)

주요 선정기준

시험에는 ≥2차 화학요법 후 재발성 또는 불응성(r/r) DLBCL

기대 수명이 ≥ 12주이며 줄기세포이식(stem cell transplantation, SCT)에 적합하지 않은 ≥ 18세의 성인 환자

환자들에게는 등록 시점에 측정 가능한 질병이 있음

스크리닝 시 기관 기능이 적절하고 ECOG(동부종양협력연구그룹) 전신수행 상태 0 또는 1

각 환자에 대해 비가동 세포(non-mobilized cell)의 성분채집 제제를 제조소에서 수령하여 승인하였다.

주요 제외 기준

항CD19/항CD3 요법, 또는 다른 항CD19 요법을 이용한 이전 치료, 이전의 모든 유전자요법 제제 투여, 악성종양에 의한 활성 중추신경계 침범, 이전의 동종이형 조혈 SCT, 자가 SCT(ASCT)에 적합하고 동의함, 주

입 2주 내의 림프구 제거(lymphodepleting, LD) 화학요법 이외의 화학요법, 스크리닝 전 지난 30일 이내의 임상시험용 의약품, 주입 2주 이내의 이전 방사선요법, B형 간염 또는 활동성 C형 간염의 활성 복제 또는 이전 감염, 사람 면역결핍바이러스 양성 환자, 조절되지 않는 급성의 생명을 위협하는 세균, 바이러스 또는 진균 감염(예: 주입 전 ≤ 72시간에 혈액 배양 양성), 스크리닝 전 6개월 이내의 불안정 협심증 및/또는 심근경색.

시험약, 용량 및 투여 방법: 티사젠렉류셀(CD19 TCR-ζ/4-1BB 벡터로 형질도입된 자가 T 세포) 단회 iv 주입 (임상시험계획서 상 용량) 5.0×10^8 티사젠렉류셀(허용 가능한 용량 범위: 1.0×10^8 ~ 5.0×10^8)

항-사이토카인 요법

심각한 CRS에 대해 토실리주맙(recommended dose 8 mg/kg i.v.), 스테로이드, 실툭시맙(11 mg/kg i.v. over 1 hour)을 처방하였다.

평가항목

- 일차 평가변수: ORR, 루가노 (Lugano) 2014 기준에 따라 IRC 평가에 의해 결정된 CR 및 부분 반응 (PR)의 최우수 전체 질병 반응(best overall disease response)을 보인 주 코호트의 환자 비율
- 이차 평가변수:

· DOR, 질병 반응 (CR 또는 PR)이 처음 문서화된 날부터 질병 진행이나 DLBCL로 인한 사망이 최초로 입증된 날까지의 기간

· 반응까지의 기간, 티사젠렉류셀 주입 투여일부터 질병 반응 (CR 또는 PR)이 최초로 입증된 날까지의 기간

· EFS, 티사젠렉류셀 최초 주입 투여일부터 다음 중 가장 선행되는 시점까지의 기간: 원인 불문 사망, 질병 진행 또는 재발 및 HSCT 이외의 림프종에 대한 새로운 항암 요법 개시.

· PFS, 티사젠렉류셀 최초 주입 투여일부터 최초 입증된 진행이나 원인 불문 사망으로 정의된 사건 발생일까지의 기간

· OS, 티사젠렉류셀 최초 주입 투여일부터 원인 불문 사망일까지의 기간

- 탐색적 평가 변수: 건강 관련 QoL 설문인 FACTLym 및 SF-36 v2의 점수와 같은 PRO.

시험 집단

118명 계획, 167명 등록되어 115명에 투여

- 시험 등록 시점부터 티사젠렉류셀 주입 투여 시점까지의 시간 중앙값은 54.0일 (범위 30.357일).
- 주입 투여 받은 환자 중, 추적 관찰 기간 중앙값은 25.95 개월 (범위: 9.7 - 38.2 개월)

  주 코호트 환자 (n=99) 26.71 개월(범위: 9.7 - 38.2 개월), 코호트A 환자 (n=16) 19.83 개월(범위: 14.2 - 26.0 개월)
- 투여된 115명 중 38명의 환자(22.8%)에 대해 시험 추적 관찰이 진행 중이며 (29명의 환자는 일차 추적 관찰 중이며, 9명의 환자는 이차 추적 관찰 중), 77명의 환자 (46.1%)는 본 시험에서 중도 탈락하였고(29명의 환자는 일차 추적 관찰 후에 본 시험에서 중도 탈락하였고, 47명의 환자는 이차 추적 관찰 후에 중단하였다), 가장 흔한 중단 사유는 사망 (52명의 환자, 31.1%) 및 질병 진행(12명의 환자, 7.2%)이었다.

인구통계학

·대상자 연령 : 22~76세(중앙값 56세)인 115명(여성 n=44 대비 남성 n=71)

(미국 제조 시설에서 제조된 티사젠렉류셀 투여: 99명[주 코호트], EU 제조 시설에서 제조된 티사젠렉류셀 투여: 16명[코호트 A])

표 3-2 인구 통계학 (FAS)

Demographic variable	Main cohort N=99	Cohort A N=16	All Patients N=115
Statistics			
Age (years)			
n	99	16	115
Mean (SD)	54.3 (13.09)	51.1 (12.98)	53.8 (13.07)
Demographic variable Statistics	**Main cohort N=99**	**Cohort A N=16**	**All Patients N=115**
Median	58.0	48.5	56.0
Min-Max	22.0-75.0	32.0-76.0	22.0-76.0
Age category (years) - n (%)			
< 40 years	14 (14.1)	3 (18.8)	17 (14.8)
>=40 years to <65 years	61 (61.6)	11 (68.8)	72 (62.6)
>=65 years	24 (24.2)	2 (12.5)	26 (22.6)
Sex - n (%)			
Female	36 (36.4)	8 (50.0)	44 (38.3)
Male	63 (63.6)	8 (50.0)	71 (61.7)
Race - n (%)			
White	83 (83.8)	15 (93.8)	98 (85.2)
Asian	10 (10.1)	0	10 (8.7)
Black	4 (4.0)	0	4 (3.5)
Other	2 (2.0)	1 (6.3)	3 (2.6)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	1 (1.0)	0	1 (0.9)
Other	98 (99.0)	16 (100.0)	114 (99.1)
ECOG performance status - n (%)			
0	54 (54.5)	11 (68.8)	65 (56.5)
1	45 (45.5)	5 (31.3)	50 (43.5)

주요 병력 및 이전 항암 요법 (FAS)

·이전 치료 및 병력 : FAS에서, 56명(48.7%)은 이전의 자가 SCT를 받았고, 환자의 76.5%에서 시험 참여 시 III/IV기 질병이 있었다. 51.3%는 DLBCL을 위해 이전에 3차 이상의 요법을 받았으며 환자의 35.7%가 마지막 차수의 요법에 불응성이었다.

대부분의 환자 (76.5 %)는 시험 등록 시점에 병기 III 또는 IV의 질병을 동반하였고, 림프종의 17.3%가 MYC, BCL2 및 BCL6 유전자의 유전적 재배열에 근거하여 이중/삼중 유전자 이상을 보였으며, 73.0%는 IPI 점수 ≥ 2를 나타냈다. 티사젠렉류셀 주입 전 최근의 재발/진행 후 경과 기간 중앙값은 5.4개월이었다 (범위: 1.6 ~ 21.5). 56명의 환자 (48.7%)가 이전 HSCT를 받았고, 59명의 환자 (51.3%)가 3차 이상의 이전 항암 요법을 받았으며, 63명의 환자 (54.8%)는 가장 마지막 차수 치료에 반응하지 않았다.

Disease history	Main cohort N=99	Cohort A N=16	All Patients N=115

Primary site of cancer - n(%)			
Lymphoma: non-hodgkin's disease	99 (100)	16 (100)	115 (100)
Bone marrow involvement at initial diagnosis - n(%)			
No	79 (79.8)	11 (68.8)	90 (78.3)
Yes	17 (17.2)	3 (18.8)	20 (17.4)
Missing	3 (3.0)	2 (12.5)	5 (4.3)
Bone marrow involvement at study entry - n(%)			
No	92 (92.9)	15 (93.8)	107 (93.0)
Yes	7 (7.1)	1 (6.3)	8 (7.0)
Predominant histology/cytology - n(%)			
Diffuse large B-cell lymphoma	79 (79.8)	13 (81.3)	92 (80.0)
Transformed follicular lymphoma	18 (18.2)	3 (18.8)	21 (18.3)
Transformed lymphoma - other	1 (1.0)	0	1 (0.9)
Other	1 (1.0)	0	1 (0.9)
Stage at initial diagnosis - n(%)			
Stage I	8 (8.1)	1 (6.3)	9 (7.8)
Stage II	22 (22.2)	2 (12.5)	24 (20.9)
Stage III	17 (17.2)	2 (12.5)	19 (16.5)
Stage IV	48 (48.5)	10 (62.5)	58 (50.4)
Unknown	3 (3.0)	0	3 (2.6)
Missing	1 (1.0)	1 (6.3)	2 (1.7)
Stage at study entry - n(%)			
Stage I	8 (8.1)	1 (6.3)	9 (7.8)
Stage II	15 (15.2)	3 (18.8)	18 (15.7)
Stage III	21 (21.2)	2 (12.5)	23 (20.0)
Stage IV	55 (55.6)	10 (62.5)	65 (56.5)
IPI at initial diagnosis - n(%)			
<2 risk factors	25 (25.3)	2 (12.5)	27 (23.5)
>=2 risk factors	57 (57.6)	10 (62.5)	67 (58.3)
Unknown	17 (17.2)	4 (25.0)	21 (18.3)
IPI at study entry - n(%)			
<2 risk factors	27 (27.3)	4 (25.0)	31 (27.0)
>=2 risk factors	72 (72.7)	12 (75.0)	84 (73.0)
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant (SCT) - n(%)			
No	55 (55.6)	4 (25.0)	59 (51.3)
Yes	44 (44.4)	12 (75.0)	56 (48.7)
Disease status - n(%)			
Refractory to all lines with prior HSCT	4 (4.0)	2 (12.5)	6 (5.2)
Refractory to all lines without prior HSCT	15 (15.2)	1 (6.3)	16 (13.9)
Refractory to last line but not all lines with prior HSCT	12 (12.1)	7 (43.8)	19 (16.5)
Refractory to last line but not all lines without prior HSCT	20 (20.2)	2 (12.5)	22 (19.1)
Relapsed to last line with prior HSCT	28 (28.3)	3 (18.8)	31 (27.0)
Relapsed to last line without prior HSCT	20 (20.2)	1 (6.3)	21 (18.3)
Molecular subtype - n(%)			
Germinal center B-cell type	51 (51.5)	12 (75.0)	63 (54.8)
Activated B-cell type	45 (45.5)	4 (25.0)	49 (42.6)
Missing	3 (3.0)	0	3 (2.6)
Double/Triple hits in MYC/BCL2/BCL6 genes - n(%)			
CMYC+BCL2+BCL6	4 (4.0)	1 (6.3)	5 (4.3)
CMYC+BCL2	9 (9.1)	1 (6.3)	10 (8.7)
CMYC+BCL6	4 (4.0)	1 (6.3)	5 (4.3)
Negative	45 (45.5)	7 (43.8)	52 (45.2)
Not done*	33 (33.3)	6 (37.5)	39 (33.9)
Missing	4 (4.0)	0	4 (3.5)

Time since most recent relapse/progression to CTL019 infusion (months) n			
	99	16	115
Mean (SD)	6.1 (3.05)	4.8 (1.67)	5.9 (2.93)
Median	5.4	4.7	5.4
Min-Max	1.6-21.5	2.5- 8.5	1.6-21.5
Number of prior lines of anti-neoplastic therapy - n(%)			
1	5 (5.1)	0	5 (4.3)
2	47 (47.5)	4 (25.0)	51 (44.3)
3	29 (29.3)	7 (43.8)	36 (31.3)
4	11 (11.1)	3 (18.8)	14 (12.2)
5	6 (6.1)	2 (12.5)	8 (7.0)
6	1 (1.0)	0	1 (0.9)

Source: [Study C2201 IA 2019-Table 14.1-5.1], [Study C2201 IA 2019-Table 14.1-5.1.a] *cMyc immunohistochemical threshold was not met (cMyc IHC had to be >40% to trigger FISH testing for double/triple testing)

중간 화학 요법 (Bridging chemotherapy)

티사젠렉류셀을 주입 투여 받은 115명의 환자 중, 103명의 환자는 시험 대상자 동의서에 서명한 후 주입 투여 전에 '중간 (bridging)' 항암 요법을 받았다. 사장 흔히 사용된 (≥ 15%의 환자) 중간 요법은 리툭시맙 (rituximab) (53.0%), 젬시타빈 (gemcitabine) (34.8%), 덱사메타손 (dexamethasone) (22.6%), 에토포시드 (etoposide) (22.6%), 시타라빈 (cytarabine) (18.3%), 및 시스플라틴 (cisplatin) (18.3%)이었다 [시험 C2201 IA 2019-표 14.3-3.2].

림프구 고갈 화학 요법

티사젠렉류셀을 주입 투여 받은 115명의 환자 중, 107명의 환자는 등록 후 티사젠렉류셀 주입 투여 전에 림프구 고갈 화학 요법을 받았다. 사용된 항암 화학 요법제에는 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide) (85명의 환자), 플루다라빈 (fludarabine) 또는 플루다라빈 인산염 (fludarabine phosphate) (85명의 환자), 및 벤다무스틴 (bendamustine) (22명의 환자)이 포함되었다.

fludarabine (25 mg/m^2 i.v. daily for 3 doses) and cyclophosphamide (250 mg/m^2 i.v. daily for 3 doses starting with the first dose of fludarabine)

이전 사이클로포스파미드에 4등급 출혈성 방광염이 있거나 이전 사이클로포스파미드 요법에 저항성을 보인 경우, bendamustine 90 mg/m^2 i.v. daily for 2 days 을 권장하였다.

<유효성 평가결과>

유효성 평가 기준 : 국제 악성 림프종 영상 검사 실무 그룹 (International Malignant Lymphomas Imaging Working Group)의 권장 사항, Lugano 분류(Barrington et al 2014, Cheson et al 2014).

유효성 평가 : 제 28일 및 제 3, 6, 9, 12, 18, 24개월 그리고 그 이후에는 매 12개월 마다 5년 동안 질병 재발 또는 질병 진행이 문서화될 때까지 평가. 질병 반응 평가는 중앙에서 IRC에 의해 수행. 중앙 평가 결과가 일차 분석에 사용되었으며, 현지 시험자 평가 결과는 치료 결정을 위해 사용되었다.

표 3-4 주 코호트 환자에 대한 IRC 평가에 근거한 유효성 요약 (FAS)

Efficacy parameter	Results
Overall response rate (CR + PR)	
N	99
% (95 % CI)	53.5 (43.2,63.6)
Duration of response	
N	99
Median (months) (95 % CI)	NE (10.0, NE)
% Event-free probability estimates at Month 18 (95% CI)	63.2 (48.0, 75.1)
Progression free survival	
N	99
Median (months) (95 % CI)	2.9 (2.3, 6.2)
% Event-free probability estimates at Month 18 (95% CI)	35.4 (25.6, 45.4)
Event free survival	
N	99
Median (months) (95 % CI)	2.8 (2.2, 3.5)
% Event-free probability estimates at Month 18 (95% CI)	28.6 (20.0, 37.8)
Overall survival	
N	99
Median (months) (95 % CI)	12.5 (7.2, 28.7)
% Event-free probability estimates at Month 18 (95% CI)	45.3 (34.9 55.0)

NE=Not estimable

- **일차 유효성 평가 변수: IRC 평가에 근거한 ORR**

99명의 주 코호트 환자 중에서, 53.5% (95% CI: 43.2, 63.6); 40명의 환자 (40.4%)가 CR에 도달했으며 13명의 환자 (13.1%)가 PR에 도달했다. 이러한 40명의 환자 중에서, 15명의 환자는 처음에 PR의 전체 질병 반응을 보였다가 시간 경과에 따라 CR로 개선되었고, 대부분의 환자 (13/15명)가 티사젠렉류셀 주입 후 6개월 이내에 PR에서 CR로의 전환에 도달하였다.

제 3개월째 주 코호트에서의 IRC 평가에 근거한 ORR은 39.4%였고 (34.3%가 CR을 보임), 이는 제 6개월째에도 유지되었다 (34.3% ORR, 31.3%가 CR을 보임).

표 3-5 IRC 평가에 근거한 티사젠렉류셀 주입 후의 BOR 및 ORR (FAS)

	Main cohort N=99		Cohort A N=16		All patients N=115	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Best overall response (BOR)						
CR	40 (40.4)		4 (25.0)		44 (38.3)	
PR	13 (13.1)		3 (18.8)		16 (13.9)	
SD	13 (13.1)		3 (18.8)		16 (13.9)	
PD	25 (25.3)		5 (31.3)		30 (26.1)	
UNK	8 (8.1)		1 (6.3)		9 (7.8)	
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	53 (53.5)	(43.2,63.6)	7 (43.8)	(19.8,70.1)	60 (52.2)	(42.7,61.6)

The 95% CIs are exact Clopper-Pearson CIs.

·주 코호트 환자에 대한 현지 시험자 평가에 근거한 ORR

주 코호트에 대한 현지 시험자에 의해 평가된 ORR은 IRC 평가 결과와 일치하였다. 현지 시험자 평가에 근거한 ORR은 50.5%였다 (50/99; 95% CI: 40.3, 60.7). 50명의 반응자 중에서, 37명 (37.4%)이 CR에 도달하였고, 13명 (13.1%)이 PR에 도달하였다.

·주 코호트에 대한 IRC 및 현지 시험자 평가 간의 BOR 일치

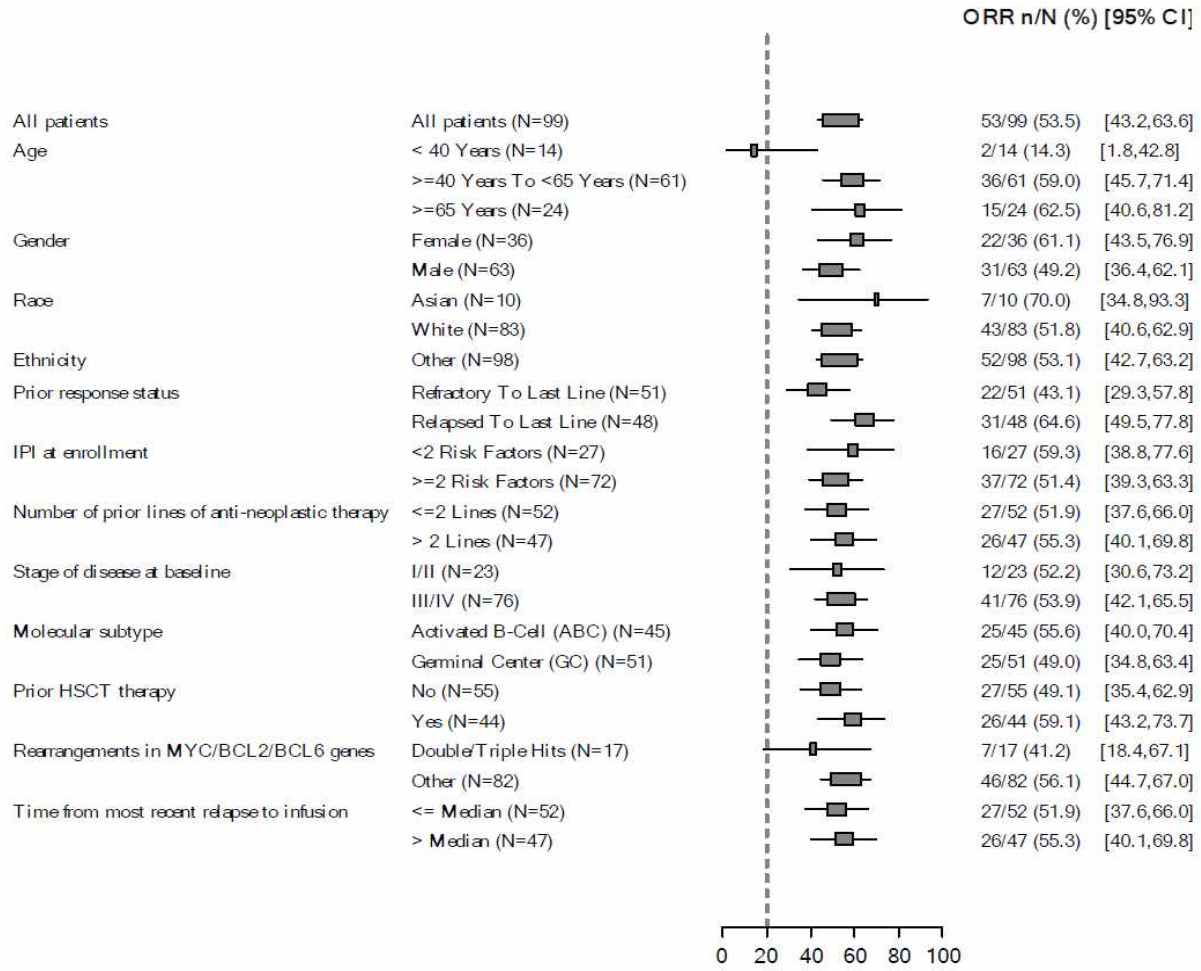
현지 시험자와 IRC에 근거한 BOR 평가 간에 85%의 높은 일치율이 관찰되었다. 5/99명의 환자 (15%)에 대해 현지 시험자와 IRC 간에 평가된 반응이 일치하지 않았다.

·하위군 분석

최소 5명의 환자가 포함된 각 하위군에 대해, 하위군 분석이 평가되었다. 이전 항암 요법 차수, 이전 HSCT 요법, 재발성 또는 불응성 질환 및 분자적 아형 및 MYC/BCL2/BCL6 유전자의 재배열과 같은 생물학적 인자와 같은 대부분의 인구 통계학 및 예후 하위군에 걸쳐, 하위군 분석을 통해 균일하고 일관적인 치료 효과가 입증되었다. <40 세 환자 하위군을 제외한, 모든 하위군에서 ORR은 ≥ 41.2%이었다 (그림 3-1).

현지 시험자 평가에 근거한 ORR에 대한 하위군 분석 (최소 5명의 환자가 포함된 각 하위군에 대해) 결과는 IRC 평가에 근거한 하위군 분석과 일치하였다.

Figure 3-1 ORR by IRC assessment for patients in Main cohort – subgroup analysis (FAS)



·민감도 분석

IRC 평가에 근거한 ORR의 일차 분석에 대한 견고성은 일련의 사전 명시된 민감도 분석 결과를 통해 확인되었다. 다양한 분석 세트에서 ORR은 36.1% ~ 54.6%의 범위를 보였으며, 모든 95% CI의 하한이 20%를 상회하였다 (표 3-6).

표 3-6 주 코호트 환자에 대한 IRC 평가에 근거한 ORR - 민감도 분석

ORR (CR+PR)		
Main cohort patients in FAS	53/ 99 (53.5)	(43.2,63.6)
Main cohort patients in PPS	53/ 97 (54.6)	(44.2,64.8)
Main cohort patients in FAS plus enrolled but not infused	53/147 (36.1)	(28.3,44.4)
Main cohort patients in FAS excluding patients who achieved CR at baseline and had BOR as CR*	48/ 94 (51.1)	(40.5,61.5)
Main cohort patients in FAS excluding Month 1 efficacy assessment of CR/PR	40/ 99 (40.4)	(30.7,50.7)

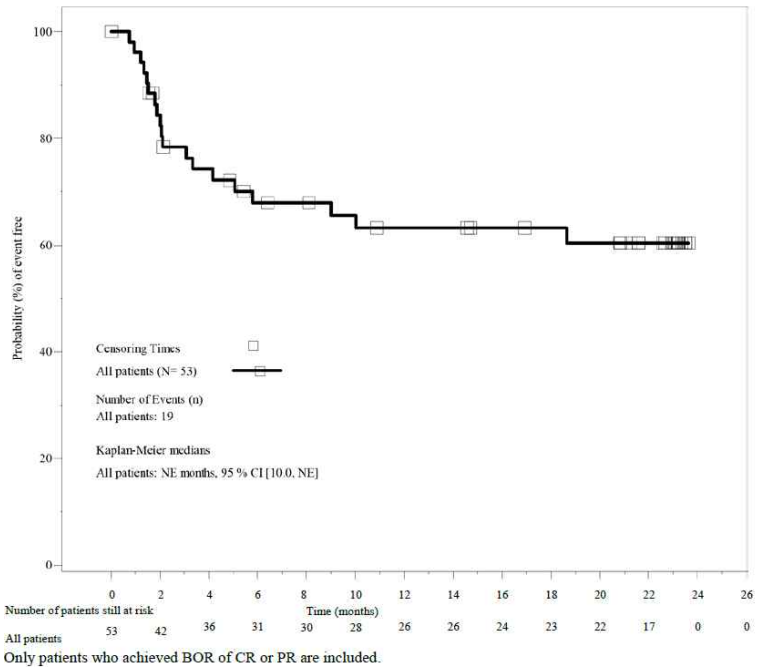
The 95% CIs are exact Clopper-Pearson CIs.
*At primary analysis data cutoff date of 8-Mar-2017, Patient C2201-1603006 was considered CR at baseline. However, at some time point between 8-Dec-2017 (D120 report) and May-21-2018 (PMDA update report), a non-index lesion was reported as being present at baseline, thus changing the baseline status of this patient.

- 이차 유효성 평가변수 : 반응 기간(DOR)

주 코호트에서 IRC 평가에 근거한 DOR 중앙값은 도달하지 않았다. 반응 중인 환자에서, 무사건 비율 추정치는 제 6개월째에 67.9%였고 (95% CI: 53.0, 79.0), 제 12개월에 63.2% (95% CI: 48.0, 75.1)였으며, 제 18개월에 63.2% 였다 (95% CI: 48.0, 75.1).

반응 중인 환자 중 티사젠렉류셀 요법 후에 SCT를 실시한 환자는 없었다. 따라서, SCT에 대한 중도 절단을 포함하지 않는 IRC 평가에 근거한 사전 계획된 DOR의 민감도 분석은 SCT에 대해 중도 절단된 환자에 대한 DOR 주요 분석과 동일하다.

그림 3-2 주 코호트 환자에 대한 IRC 평가에 근거한 DOR의 카플란 마이어 그래프 (FAS)



Only patients who achieved BOR of CR or PR are included.

- **이차 유효성 평가변수 : 무진행 생존 기간(PFS)**

데이터 마감일 현재, IRC 평가에 근거하여 61건의 PFS 사건이 주 코호트에서 발생했다 (53건의 질병 진행 및 8 건의 사망). IRC 평가에 근거한 PFS의 중앙값은 2.9개월이었다 (95 % CI: 2.3, 6.2). 무사건 비율 추정치는 제 6개월째에 40.6% (95% CI: 30.5, 50.4) 및 제 12 및 18개월에 35.4% (95% CI: 25.6, 45.4) 였다.

- **이차 유효성 평가변수 : 무사건 생존 기간(EFS)**

데이터 마감일 현재, 주 코호트 환자에서 72건의 IRC 평가에 근거한 EFS 사건이 발생하였다. EFS 분석에서 11명의 환자에 대해 시험 중 SCT 이외의 다른 신규 항암 치료 시작이 사건으로 간주되었다. IRC 평가에 근거한 EFS의 중앙값은 2.8개월이었다 (95 % CI: 2.2, 3.5). 무사건 비율 추정치는 제 6개월째에 36.2% (95% CI: 26.8, 45.6)였고, 제 12개월에 29.7% (95% CI: 21.0, 39.0)였으며, 제 18개월에 28.6% 였다 (95% CI: 20.0, 37.8).

반응 중인 환자 중 주입 투여 후에 SCT를 실시한 환자는 없었으며, 진행 환자에서 질병 진행이 사건으로 분류된다. 따라서, SCT에 대한 중도 절단을 포함하지 않는 IRC 평가에 근거한 사전 계획된 EFS의 민감도 분석은 SCT에 대해 중도 절단된 환자에 대한 EFS 주요 분석과 동일하였다.

- **이차 유효성 평가변수 : 반응까지의 기간**

IRC 평가에 근거한 주 코호트의 53명의 반응자 중에서, 반응까지의 기간 중앙값은 1.0개월이었다 (95% CI: 0.9, 1.0).

- **이차 유효성 평가변수 : 전체 생존 기간(OS)**

데이터 마감일 현재, FAS에서 총 56명의 주 코호트 환자가 티사젠렉류셀 주입 투여 후 사망하였다. OS 중앙값은 12.5개월이었다 (95% CI: 7.2, 28.7). 생존율 추정치는 제 6개월째에 63.4% (95% CI: 53.0, 72.0) 였고, 제 18개월에 45.3% (95% CI: 34.9, 55.0) 였으며, 제 24개월에 41.3% (95% CI: 31.1, 51.3) 였다.

그림 3-4 전체 생존 기간의 카플란 마이어 그래프 (FAS)

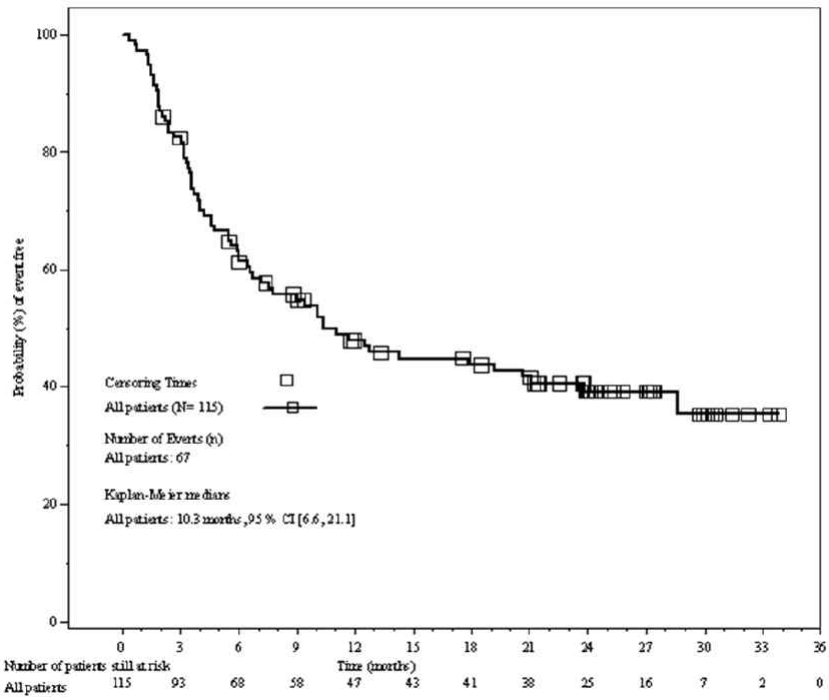
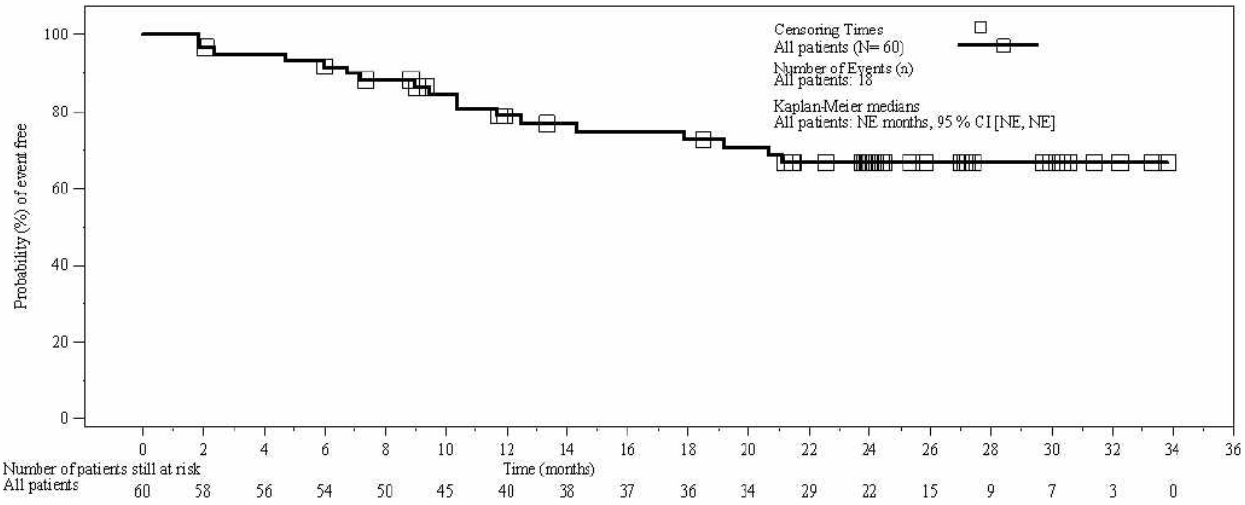


그림 3-5 반응자만을 대상으로 한 전체 생존 기간 카플란 마이어 그래프 (FAS)



- 탐색적 평가변수 : 환자 보고 결과

최소 107명의 환자 (93%)가 베이스라인 시점에, 50명의 환자 (43%)가 제 3개월째에, 그리고 31명의 환자 (27%)가 제 12개월째에 PRO 질문지를 작성하였다. 제 12개월째에 질문지를 작성한 모든 환자는 반응자였다(CR/PR).

·FACT-Lym

FACT-Lym TOI, FACT-Lym 총 점수 및 FACT-G에 대한 평균 제 6개월, 제 12개월, 제 18개월 및 제 24개월째 베이스라인 대비 점수 변화는 전반적으로 MCID 범위 이내였으며, QoL가 24개월에 걸쳐 베이스라인 수준에 비해 개선되었음을 시사한다. 그러나, FACT-LymS에 대한 평균 제 6개월, 제 12개월, 제 18개월 및 제 24개월째 베이스라인 대비 점수 변화는 전반적으로 MCID 범위에 포함되지 않았다. 반응자를 대상으로 한 경우에도 유사한 관찰 결과가 나타났다.

·SF-36

GH, PF, RP, SF, 및VT 하위 척도에 대한 평균 제 6개월, 제 12개월, 제 18개월 및 제 24개월째 베이스라인 대비 점수 변화는 전반적으로 MCID를 상회하였으며, QoL가 베이스라인 수준에 비해 개선되었음을 시사한다. 그러나, PCS 및 MCS에 대해, 평균 제 6개월, 제 12개월, 제 18개월 및 제 24개월째 베이스라인 대비 점수 변화는 전반적으로 MCID에 미치지 못했다. 반응자를 대상으로 한 경우에도 유사한 관찰 결과가 나타났다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

킴리아®/TM (티사젠렉류셀) 치료 후 발생한 CRS 관리를 위한 토실리주맙의 사용

근거는 CRS 관리를 위한 토실리주맙 사용과 관련된 정보는 3건의 다기관 임상시험자료: B2202, 2205J, C2201 시험

- 일차 분석을 위한 각 자료 마감일 시점에, 전체 252명의 환자가 티사젠렉류셀로 치료를 받았다; 174명은 어느 등급에서든 CRS를 경험하였고, 61명의 환자는 임상시험 계획서에 정의된 CRS 관리 알고리즘에 따라 CRS 관리를 위해 토실리주맙을 이용한 중재를 필요로 하였다.

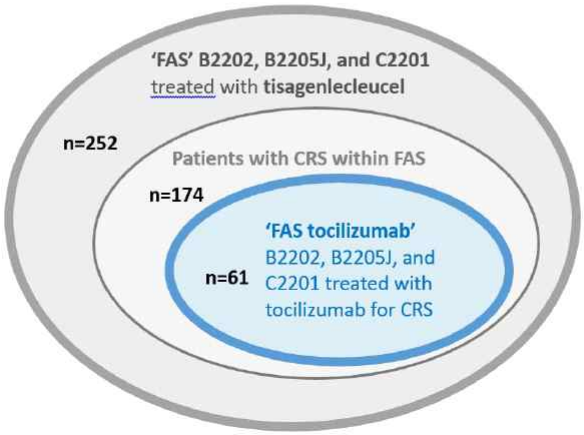
그림 1-1 보충 임상시험 및 분석 집단 정의에 대한 도식적 제시

Three clinical studies (n=252)

- pediatric ALL (N=137) B2202 and B2205J
- DLBCL (N=115) C2201

'Full analysis set (FAS) tocilizumab' =patients received at least one dose of tocilizumab

Pharmacokinetics* = all patients that have at least one dose and at least one sample available



·인구학적 특성

시험 B2202에서, 토실리주맙 치료를 받은 31명 환자에 대한 연령의 중앙값은 13세(범위: 4~24세)였고, 시험 B2205J에서 토실리주맙 치료를 받은 12명 환자에 대한 연령의 중앙값은 11세(범위: 3~19세)였으며, 시험 C2201에서, 토실리주맙 치료를 받은 18명 환자에 대한 연령의 중앙값은 55.5세(범위: 32~68세)였다. 토실리주맙 치료를 받은 61명의 환자에 대한 연령의 중앙값은 16세(범위: 3~68세)였다.

주로 백인(75.4%) 및 기타(13.1%), 아시아인(9.8%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.6%)에 해당하는 여성 29명(47.5%) 및 남성 32명(52.5%)이었다.

시험 B2202 및 B2205J에서, Karnofsky/Lanski 활동도 상태는 스크리닝 시점에 측정되었다; 대부분의 환자(86.0%)가 80점 이상이었다. 시험 C2201에서는, 베이스라인 시점에 ECOG 활동도 상태를 측정하였고, 18명 중 10명의 환자가 0점, 18명 중 8명의 환자가 1점이었다.

·CRS

시험 B2202, B2205J 및 C2201에서 치료받은 전체 252명의 환자 중, 174명이 어느 등급으로든 CRS를 경험하였다. 61명의 환자는 토실리주맙 중재를 필요로 하였고, CRS 발생에서 보고된 최고 보고 등급(Penn 등급 결정 척도에 따라)에 따르면 이 중 62.3 %(38/61)가 4등급 CRS를, 36.1%(22/61)가 3등급 CRS를 경험하였다(표 3-1). 4등급 CRS를 경험한 환자의 백분율은 시험 C2201(50.0%)에서보다 시험 B2202 및 B2205J (약 67%)에서 더 높았다.

B 세포 ALL을 앓는 소아 및 젊은 성인 환자를 대상으로 한 시험 B2202의 경우, 거의 모든 증례에서 CRS는 티사젠렉류셀 주입 후 1~22일(발생까지의 시간의 중앙값 발생 3일)에 발생하였다. 시험 B2205J에서는, CRS가 1~20일(발생까지의 시간의 중앙값 4일)에 발생하였다. 성인 DLBCL 환자에서, CRS의 발생은 티사젠렉류셀 주입 후 1~51일(발생까지의 시간의 중앙값 3일)에 관찰되었다. CRS 해소까지의 시간의 중앙값은 B 세포 ALL 환자에서는 8일, DLBCL 환자에서는 7일이었다.

CRS 관리를 위해 토실리주맙을 투여 받은 환자에서, CRS 발생까지의 시간의 중앙값은 티사젠렉류셀 주입 후 2일이었고, 3/4등급 CRS 발생의 경우 5일이었던 반면, CRS 지속기간의 중앙값은 9일(범위: 4~33일)이었다. CRS 지속기간의 중앙값은 소아 ALL 환자를 대상으로 한 시험 B2202 및 B2205J(11일)에 비해 DLBCL 환자를 대상으로 한 시험 C2201(8일)에서 더 짧았다. CRS 발생 후, 토실리주맙 치료 시작까지의

시간의 중앙값은 4일(범위: 1 ~19일)이었다.

토실리주맙 중재를 필요로 했던 환자의 전체 95.1%가 CRS과 관련된 고열 또한 나타냈으며 발열의 경우 발생까지의 중앙값은 2일(범위: 1~22일), 지속기간의 중앙값은 6일(범위: 1~27일)이었다(표 273-POOL-2.1). 대부분의 환자(93.4%)가 CRS 발생 후 중앙값 5일(범위: 1~24일) 이내에 집중 치료실에 입원하였고 체류 기간의 중앙값은 9일(범위: 2~66일)이었다.

표 3-1 사이토카인 방출 증후군(전체 분석 집단 - 토실리주맙)

	Study B2202 N=31	Study B2205J N=12	Study C2201 N=18	All patients N=61
Cytokine release syndrome (CRS) - n (%)				
Yes	31 (100)	12 (100)	18 (100)	61 (100)
Maximum CRS grade - n(%) [1]				
Grade 2	1 (3.2)	0	0	1 (1.6)
Grade 3	9 (29.0)	4 (33.3)	9 (50.0)	22 (36.1)
Grade 4	21 (67.7)	8 (66.7)	9 (50.0)	38 (62.3)
Fatal - n(%)	0	0	0	0
Among patients with CRS [2]				
Time to onset of CRS (days) n				
	31	12	18	61
Mean (SD)	3.8 (4.18)	3.1 (3.26)	3.2 (1.98)	3.5 (3.45)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Duration of CRS (days) n				
	31	12	18	61
Mean (SD)	12.3 (5.62)	14.7 (8.30)	8.3 (3.09)	11.6 (6.04)
Median	11.0	11.0	8.0	9.0
Min - Max	6.0 - 29.0	5.0 - 33.0	4.0 - 14.0	4.0 - 33.0
Time to grade 3/4 CRS (days) n				
	30	12	18	60
Mean (SD)	6.9 (5.75)	5.1 (2.71)	4.5 (2.43)	5.8 (4.53)
Median	6.0	4.5	4.0	5.0
Time to start of tocilizumab from onset of CRS (days)				
n	31	12	18	61
Mean (SD)	5.9 (4.05)	6.3 (4.54)	3.3 (1.93)	5.2 (3.82)
Median	5.0	6.0	2.5	4.0
Min - Max	1.0 - 18.0	2.0 - 19.0	1.0 - 7.0	1.0 - 19.0

Only the first episode of cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration is summarized for each patient.

CRS grade is based on the PENN grading scale specified in protocol, not CTCAE grading.

[1] Maximum CRS grade from CRS onset to CRS end date.

[2] All percentages presented are based on the number of patients with CRS.Source: Table 273-POOL-2.1

·항-사이토카인 요법

CRS 관리를 위해 토실리주맙을 투여 받은 61명의 환자 중, 31명의 환자(50.8%)가 1회 투여 받았고, 24명의 환자(39.3%)가 2회를, 6명의 환자(9.8%)가 3회를 투여 받았다. 토실리주맙에 추가하여, 35명의 환자(57.4%)는 코르티코스테로이드를 투여 받았고 5명의 환자(8.2%)는 다른 IL-6 억제제인 실툭시맙을 투여 받았다.

표 4-1 토실리주맙 투여를 1 회 이상 필요로 했던 환자에서 CRS 발생 중 항-사이토카인 요법에 대한 요약(전체 분석 집단 토실리주맙)

	Study B2202 N=31	Study B2205J N=12	Study C2201 N=18	All patients N=61
Systemic anti-cytokine therapy given - n (%)	31 (100)	12 (100)	18 (100)	61 (100)
Tocilizumab	31 (100)	12 (100)	18 (100)	61 (100)
1 dose	18 (58.1)	5 (41.7)	8 (44.4)	31 (50.8)
2 doses	10 (32.3)	4 (33.3)	10 (55.6)	24 (39.3)
3 doses	3 (9.7)	3 (25.0)	0	6 (9.8)
Siltuximab	5 (16.1)	0	0	5 (8.2)
Corticosteroids	16 (51.6)	8 (66.7)	11 (61.1)	35 (57.4)
Other	2 (6.5)	5 (41.7)	0	7 (11.5)

Source: Table 273-POOL-2.1, Table 273-POOL-3.1

- CRS 해소에 있어 토실리주맙의 유효성

토실리주맙 첫 투여 후 14일 이내 CRS가 해소된 경우, 토실리주맙 투여가 2회를 초과하여 필요하지 않았고, 토실리주맙과 코르티코스테로이드 외 다른 약물이 치료를 위해 사용되지 않은 경우, 환자는 반응자로 간주되었다. 전체적으로, 환자의 80.3%(95% CI: 68.2, 89.4)에서 CRS가 해소되었지만, 시험 C2201(94.4%)에서 시험 B2202(80.6%) 및 시험 B2205J(58.3%)에 비해 더 높은 비율(%)의 환자가 반응자였다.

표 5-1 토실리주맙 투여로 인한 CRS 반응률(안전성 집단 – 토실리주맙)

	Study B2202 N=31		Study B2205J N=12		Study C2201 N=18		All patients N=61	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Response rate of CRS with tocilizumab	25 (80.6)	(62.5, 92.5)	7 (58.3)	(27.7, 84.8)	17 (94.4)	(72.7, 99.9)	49 (80.3)	(68.2, 89.4)

Safety set for tocilizumab is defined as all patients who received at least one dose of tocilizumab for CRS management
The 95% CIs are exact Clopper-Pearson CIs.
Patients are considered as responders if CRS resolved within 14 days of the first dose of tocilizumab, and no other anti-cytokine therapies except tocilizumab and corticosteroids were used for treatment.
Only consider the first episode of CRS.
[1]: Percentages are calculated based on the number of patients with CRS who had tocilizumab.
Source: Table 273-POOL-4.1

- 안전성

토실리주맙 치료 후 관찰된 이상사례는 티사젠렉류셀 약물이상반응과 혼동되었기 때문에, CAR-T 프로그램을 근거로 토실리주맙의 안전성 프로파일을 정의할 수 없었다. 토실리주맙은 CRS의 중재 및 관리를 위한 구제약물로 사용되었다.

토실리주맙 안전성 집단의 61명 환자 모두 CRS에 대해 토실리주맙으로 치료를 받았다.

토실리주맙 첫 투여 후 또는 첫 투여 시 발생했던 이상사례를 제시하기 위한 목적으로, 티사젠렉류셀 주입 후 84일 이내에 토실리주맙 첫 투여 후 또는 첫 투여 시 그리고 추가 투여 동안 시작된 모든 이상사례를 요약하였다. 모든 환자가 토실리주맙 치료 시작 후 하나 이상의 이상사례를 경험하였고 거의 모든 환자(93.4%)가 4등급 AE를 하나 이상 경험하였다. 가장 빈번한 이상사례는 환자의 73.8%에서 발생한 CRS(4등급: 49.2%)였다. >30%의 환자에서 관찰된 다른 AE는 빈혈(34.4%), 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소 및 급성 신손상(각 31.1%)이었다. CRS 외에, 매우 흔하게 관찰된 4등급 AE는 혈소판 수 감소 및 호중구 수 감소(각 24.6%)였다.

표 6-1 토실리주맙과의 인과관계와 무관하게, 토실리주맙 치료 기간 중 발생한, 선호 용어 및 최대 CTC 등급별 이상반응(어느 등급에서든 >10%의 환자에서 발생) (안전성 집단 . 토실리주맙)

Preferred term	All patients N=61 All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Number of patients with at least one AE	61 (100)	3 (4.9)	57 (93.4)
Cytokine release syndrome	45 (73.8)	11 (18.0)	30 (49.2)
Anaemia	21 (34.4)	14 (23.0)	2 (3.3)
Platelet count decreased	19 (31.1)	3 (4.9)	15 (24.6)
White blood cell count decreased	19 (31.1)	6 (9.8)	11 (18.0)
Acute kidney injury	19 (31.1)	6 (9.8)	9 (14.8)
Hypotension	18 (29.5)	10 (16.4)	5 (8.2)
Neutrophil count decreased	17 (27.9)	2 (3.3)	15 (24.6)
Aspartate aminotransferase increased	16 (26.2)	6 (9.8)	6 (9.8)
Hypoxia	16 (26.2)	5 (8.2)	6 (9.8)
Hypokalaemia	15 (24.6)	8 (13.1)	1 (1.6)
Hypertension	14 (23.0)	6 (9.8)	1 (1.6)
Diarrhoea	13 (21.3)	0	0
Alanine aminotransferase increased	12 (19.7)	8 (13.1)	0
Blood fibrinogen decreased	12 (19.7)	6 (9.8)	2 (3.3)
Hyperglycaemia	12 (19.7)	6 (9.8)	0
Pleurel effusion	12 (19.7)	5 (8.2)	0
Hypophosphataemia	11 (18.0)	7 (11.5)	1 (1.6)
Blood creatinine increased	11 (18.0)	7 (11.5)	1 (1.6)
Pyrexia	11 (18.0)	2 (3.3)	0
Disseminated intravascular coagulation	10 (16.4)	5 (8.2)	0
Pulmonary oedema	10 (16.4)	6 (9.8)	1 (1.6)
Blood bilirubin increased	10 (16.4)	7 (11.5)	0
Abdominal pain	10 (16.4)	1 (1.6)	0
Vomiting	10 (16.4)	1 (1.6)	0
Hypocalcaemia	10 (16.4)	3 (4.9)	0
Nausea	9 (14.8)	0	0
Generalised oedema	9 (14.8)	1 (1.6)	0
Oedema peripheral	9 (14.8)	1 (1.6)	0
Lymphocyte count decreased	8 (13.1)	2 (3.3)	6 (9.8)
Encephalopathy	8 (13.1)	4 (6.6)	2 (3.3)
Headache	8 (13.1)	1 (1.6)	0
Constipation	7 (11.5)	0	0
Neutropenia	7 (11.5)	2 (3.3)	5 (8.2)
Thrombocytopenia	7 (11.5)	1 (1.6)	6 (9.8)
Hyperbilirubinaemia	7 (11.5)	4 (6.6)	0
Hypogammaglobulinaemia	7 (11.5)	2 (3.3)	0
Decreased appetite	7 (11.5)	5 (8.2)	0
Hypernatraemia	7 (11.5)	0	1 (1.6)
Hypoalbuminaemia	7 (11.5)	3 (4.9)	0
Confusional state	7 (11.5)	0	0

Preferred terms are sorted in descending frequency of "All grades" column.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.
Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.
Source: Table 274-POOL-2.1

토실리주맙의 사용에 대한 요약 및 결론

3건의 임상시험에서 티사젠렉류셀로 치료받은 252명의 환자 중 61명이 CRS 관리를 위해 토실리주맙 중재를 필요로 하였다. CRS 발생 후, 토실리주맙 치료 시작까지의 시간의 중앙값은 4일(범위: 1 ~19일)이었다.

CAR-T 유도성 CRS 관리를 위해 토실리주맙을 투여 받은 환자 중, 80.3%(95% CI: 68.2, 89.4)가 토실리주맙 치료에 반응하였다. 시험 C2201(94.4%)에서 시험 B2202(80.6%) 및 시험 B2205J(58.3%)에 비해 더 높은 비율의 환자가 반응자였다. 이러한 차이는 소아 및 젊은 성인 환자를 대상으로 한 시험 B2202 및 B2205J에서, 성인 DLBLC 환자를 대상으로 한 시험 C2201에 비해 중증 CRS가 더 높은 빈도로 발생했기 때문일 수 있다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

6.5.6.1. 전 세계 문헌 검색

3개의 생의학, 도서 목록 데이터베이스인 Medline, Embase 및 Biosis에서 2019년 2월 12일까지 입수된 티사젠렉류셀과 관련된 중요한 새로운 안전성 정보가 수록된 관련 출판물을 검색하였다.

발표된 상호 심사 학술 문헌 또는 입수된 미발표 원고에서 티사젠렉류셀에 대한 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았으나, 항-CD19 CAR- T 치료 후의 관련 안전성 정보를 담은 아래 문헌은 언급될 필요가 있다.

- Ruella 등(2018)은 처음에 CTL019에 반응한 뒤 9개월 후에 항-CD19 CAR 발현 백혈병으로 인한 치명적 재발을 경험했던 B 세포 ALL 환자를 보고하였다. CAR 유전자는 Penn에 의해 유전공학적 조작되는 제조 과정 중에 의도치 않게 단일 백혈병 B 세포로 도입되었다. 백혈병 B 세포 표면의 CAR이 같은 쪽(cis)에서 CD19 항원결정인자(epitope)에 결합하면, 이어 CTL019에 의해 인지되지 않고 CTL019에 대한 내성이 부여된다. 노바티스의 티사젠렉류셀 제조 공정이 Penn에서 사용된 공정과 다르기 때문에, 노바티스에서 제조된 완제의약품에서 B 세포의 CAR 형질도입 위험은 매우 낮을 것으로 여겨진다.

6.5.6.2. 시판 후 조사

2019년 2월 12일을 기준으로, 노바티스는 현재 전 세계 35 개국에서 의약품 판매허가권자(MAH)이다. 자료잠금 시점(DLP) 이후, 킴리아는 일본에서 승인을 얻었다(2019년 3월 26일).

DLP에, B-ALL 환자 233명, DLBCL 환자 106명을 포함하여 전 세계 누계 339명의 환자가 시판 후 상황에서(관리되는 동정적 사용 프로그램 제외) 치료를 받은 것으로 추정된다.

킴리아에 대한 최초 PSUR(2019년 4월 10일자)에서 대략 기술된 바와 같이, 보고 기간 동안 및 누적하여 확보된 안전성 자료 평가에 기반하여 새롭거나 변경되는 안전성 실마리 정보는 없었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[B cell ALL]

・(제출한 자료에서 확인한 유효성)

핵심임상시험 B2202에서 일차평가변수인 ORR은 3개월 이내에 82.3%에 도달하였다. 또한, CR 또는 CRi를 포함한 BOR에 도달한 환자는 모두 골수 MRD 음성이었으며(미국 제조), CR 또는 CRi의 BOR에 도달한 환자 65명 중 19명(29.2%)에서 재발이 보고되어(중앙 추적관찰기간 9.07개월), DOR 중앙값에 도달하지 않은 주요 이차 평가변수 결과도 일차평가변수를 지지하였다. OS 또한 중앙값에 도달하지 않았다(중앙 추적관찰기간 19.12개월). 이러한 유효성 결과는 유사한 환자군에서 클로파라빈 및 블리나투모맙 요법에서 관찰된 것보다 명백히 개선된 반응률을 나타낸다.

※ (ORR) 블리나투모맙 38.6%, 클로파라빈 19.7% (Jeha et al., 2006, von Stackelgerg et al., 2016)

(DOR) 블리나투모맙 6.0 months, 클로파라빈 29 weeks

핵심 임상시험에 참여한 대상자 중 3명을 제외하고 티사젠렉류셀 치료 전 항종양 약물(가교 및/또는 림프구 고갈 화학요법)을 투여받았다. 치료전 항종양 약물에 의해 종양이 감소거나 영향을 받았을 가능성이 있으나, 2회 이상 치료에 재발 또는 불응 이후 (중앙값 3차) 환자에서 기대할 수 있는 유효성은 매우 낮아 치료 전 항종양 약물의 효과를 감안하더라도 티사젠렉류셀의 명백한 유효성이 확인된 것으로 판단된다.

투여한 티사젠렉류셀 용량과 유효성과는 유의한 연관성은 관찰하지 못했다. 이것은 투여된 티사젠렉류셀이 체내에서 1000배 이상 증식할 수 있는 능력이 있어 투여한 CAR 양성 T 세포수가 실제 환자 체내 CAR 양성 T 세포수와 상관성이 없기 때문인 것으로 설명하였다. 유의한 연관성은 없었으나, 더 많은 CAR 양성 T 세포수가 4등급 CRS와 관련이 있을 수 있어 체중 >50kg 환자에서 체중에 따라 보정하지 않는 용량은 적절한 것으로 판단된다.

기타 B2205J 및 B2101J 임상시험에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

	Study B2202	Study B2205J	Study B2101J
전체 임상시험자수	79	58	99
관찰기간 중앙값(투여~분석)	24.2 개월	19.6 개월	32.3 개월
전체반응률 (ORR)	82.3 % (3개월 시점)	69.0% (6개월 시점)	94.6% (28일 시점)
완전관해율 (CR)	62.0%(CR) (3개월 시점)	64.3% (6개월 시점)	27.3% (28일 시점)
반응지속률 (DOR)	mDOR 미도달	mDOR 미도달	33.4 개월
전체생존률 (OS)	mOS 미도달	23.8개월	37.9 개월

・(신청한 효능효과)

신청한 효능효과는 “만25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료”이다. 핵심 임상시험의 선정기준을 반영하여 설정하였으며, 타당하다고 판단된다.

[DLBCL]

・(제출한 자료에서 확인한 유효성) 핵심 임상시험 C2201에서 일차 평가변수인 ORR(IRC 평가에 의해 결정된 CR 및 PR의 최우수 전체 질병 반응)은 주 코호트에서 53.5% (95% CI: 43.2, 63.6)이었으며, 40명의 환자 (40.4%)가 CR에 도달했으며 13명의 환자 (13.1%)가 PR에 도달하였다. 주 코호트에서 DOR은 자료분석 시점에 중앙값(중앙 DOR 관찰기간 10.87개월)에 도달하지 않았는데, 반응 중인 환자에서, 무사건 비율 추정치는 제 6개월째에 67.9%였고 (95% CI: 53.0, 79.0), 제 12개월에 63.2% (95% CI: 48.0, 75.1)였으며, 제 18개월에 63.2% 였다 (95% CI: 48.0, 75.1). DOR이 중앙값에 도달하지 않은 것은 유효성의 지속성을 의미하며, 이차 평가변수인 OS 중앙값은 12.5개월이었다.

말초 혈액 중 티사젠렉류셀의 장기 지속이 확인되었으며, CAR 유전자(transgene)는 반응 환자 (CR/PR)에서 1030일까지, 비반응성 환자 (SD/PD/상세 불명 상태)에서 685일까지 측정 가능하였다.

두 가지 이상의 전신치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)은 적절한 치료방법과 의약품이 개발되지 않은 질환으로, 비교대상 약물로서 구제 화학요법(salvage chemotherapy)에 대한 임상효과를 환자의 베이스라인 예후 인자 (일차 진단, 국제 예후 지수 위험 분류, 및 불응성 범주)를 매칭하여 분석하였을 때도 티사젠렉류셀의 CR 및 ORR이 구제 요법보다 상회함을 설명하였다.

※ (ORR) CORAL study 39%, SCHOLAR-1 study 26% (Van Den Neste et al., 2016, Crump et al., 2017)

(OS) CORAL study 4.4 months, SCHOLAR-1 study 6.3 months

	Study C2201
전체 임상시험자수	115
관찰기간 중앙값	25.95 months
전체반응률 (ORR)	53.5%

완전관해율 (CR)	40.4%
반응지속률 (DOR)	mDOR 미도달
전체생존률 (OS)	mOS 10.3 개월

• **(신청한 효능효과)** 신청한 효능효과는 "두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료"이다. 핵심 임상시험의 선정기준을 반영하여 설정하였으며, 타당하다고 판단하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[B cell ALL]

• 시험 B2202 - 안전성 결과

- 투여용량

티사젠렉류셀 용량의 중앙값은 1.0 × 108 CAR-양성 활동성 T-세포였다 (범위: 0.03 ~ 2.6×10^8). 이는 체중 보정 용량 3.00 × 10^6 CAR-양성 활동성 T-세포/kg에 대응하였다 (범위: 0.2 ~ 5.4×10^6/kg)

- 약물이상반응

가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응 (≥40%)은 사이토카인 방출 증후군 (77%), 감염 (57%), 저감마글로불린혈증 (53%), 발열 (42%) 이었다.

가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 백혈구 감소 (100%), 혈색소 감소 (100%), 호중구 감소 (100%), 림프구 감소 (100%) 및 혈소판 감소 (97%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 89%에서 보고되었다. 가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군 (48%)이었다.

가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 백혈구 감소 (97%), 림프구 감소 (96%), 호중구 감소 (95%), 혈소판 감소 (77%), 및 헤모글로빈 감소 (48%)였다 .

3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (51% 환자)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82% 환자)에 더 흔히 관찰되었다.

<B세포 급성 림프성 백혈병 핵심 임상시험(B2202)에서 이 약 주입 후 약물이상반응>

N=79	모든 등급		3 등급		4 등급		빈도 범주 (모든 등급)
	n	%	n	%	n	%	
혈액 및 림프계 장애							
열성 호중구 감소증	27	34	25	32	2	3	매우 흔함
빈혈	25	32	9	11	0	0	매우 흔함
출혈	25	32	6	8	2	3	매우 흔함
호중구 감소증	11	14	2	3	7	9	매우 흔함
혈소판 감소증	9	11	3	4	6	8	매우 흔함
응고병증	5	6	2	3	0	0	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	5	6	2	3	1	1	흔함
백혈구 감소증	3	4	1	1	1	1	흔함
림프구 감소증	2	3	2	3	0	0	흔함
범혈구 감소증	2	3	2	3	0	0	흔함
심장 장애							
부정맥	17	22	2	3	1	1	매우 흔함
심부전	7	9	4	5	2	3	흔함
심장 마비	3	4	0	0	3	4	흔함
눈 장애							
시각 장애	2	3	0	0	0	0	흔함
위장 장애							
구토	25	32	1	1	0	0	매우 흔함

설사	23	29	1	1	0	0	매우 흔함
오심	21	27	2	3	0	0	매우 흔함
복통	14	18	2	3	0	0	매우 흔함
변비	14	18	0	0	0	0	매우 흔함
복부 팽만	3	4	0	0	0	0	흔함
복수	3	4	0	0	0	0	흔함
구내염	3	4	1	1	0	0	흔함
구강건조	1	1	0	0	0	0	흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태							
발열	33	42	8	10	2	3	매우 흔함
통증	20	25	2	3	0	0	매우 흔함
피로	18	23	0	0	0	0	매우 흔함
부종	15	19	1	1	0	0	매우 흔함
오한	7	9	0	0	0	0	흔함
무력증	3	4	0	0	0	0	흔함
인플루엔자 유사 질환	2	3	0	0	0	0	흔함
다발성 장기 기능이상 증후군	2	3	0	0	2	3	흔함
간담도 장애							
고빌리루빈혈증	5	6	1	1	0	0	흔함
면역계 장애							
사이토카인 방출 증후군	61	77	17	22	21	27	매우 흔함
저감마글로불린혈증	42	53	10	13	0	0	매우 흔함
주입 관련 반응	5	6	1	1	0	0	흔함
이식편 대 숙주 질환	2	3	2	3	0	0	흔함
감염							
감염 – 불특정 병원체	45	57	14	18	7	9	매우 흔함
바이러스 감염 장애	30	38	15	19	2	3	매우 흔함
세균 감염 장애	21	27	12	15	1	1	매우 흔함
진균 감염 장애	12	15	4	5	3	4	매우 흔함
검사치 이상							
림프구 수 감소	79	100	20	25	56	71	매우 흔함
헤모글로빈 감소	79	100	38	48	0	0	매우 흔함
호중구 수 감소	79	100	6	8	69	87	매우 흔함
백혈구 수 감소	79	100	5	6	72	91	매우 흔함
혈소판 수 감소	77	97	13	16	48	61	매우 흔함
아스파트산 아미노전이효소 증가	19	24	8	10	3	4	매우 흔함
알라닌 아미노전이효소 증가	18	23	7	9	0	0	매우 흔함
혈액 빌리루빈 증가	13	16	9	11	0	0	매우 흔함
국제 정상화 비 증가	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
혈청 페리틴 증가	8	10	2	3	0	0	매우 흔함
혈액 피브리노겐 감소	7	9	1	1	1	1	흔함
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	4	5	1	1	0	0	흔함
프로트롬빈 시간 연장	3	4	0	0	0	0	흔함
피브린 D 이량체 증가	2	3	1	1	0	0	흔함
체중 감소	2	3	1	1	0	0	흔함
혈액 알칼리성 인산분해효소 증가	1	1	0	0	0	0	흔함
대사 및 영양 장애							
식욕 감소	30	28	11	14	1	1	매우 흔함
저칼륨혈증	20	25	9	11	2	3	매우 흔함
저인산혈증	18	23	8	10	1	1	매우 흔함
저칼슘혈증	16	20	5	6	0	0	매우 흔함
저알부민혈증	11	14	1	1	0	0	매우 흔함
고요산혈증	9	11	1	1	0	0	매우 흔함
고혈당증	8	10	4	5	0	0	매우 흔함
체액 과부하	7	9	5	6	0	0	흔함
저마그네슘혈증	6	8	0	0	0	0	흔함
고인산혈증	5	6	0	0	1	1	흔함
종양 용해 증후군	5	6	4	5	1	1	흔함
고칼슘혈증	3	4	2	3	0	0	흔함
고칼륨혈증	3	4	1	1	1	1	흔함
고나트륨혈증	3	4	1	1	1	1	흔함
저나트륨혈증	3	4	0	0	0	0	흔함
고마그네슘혈증	2	3	0	0	0	0	흔함
근골격 및 결합 조직 장애							

등 통증	10	13	3	4	0	0	매우 흔함
근육통	10	13	0	0	0	0	매우 흔함
관절통	8	10	1	1	0	0	매우 흔함
근골격 통증	5	6	0	0	0	0	흔함
신경계 장애							
두통	28	35	2	3	0	0	매우 흔함
뇌병증	24	30	7	9	0	0	매우 흔함
떨림	6	8	0	0	0	0	흔함
발작	5	6	3	4	0	0	흔함
어지러움	4	5	0	0	0	0	흔함
말초 신경병증	3	4	0	0	0	0	흔함
발화 장애	2	3	1	1	0	0	흔함
운동 기능이상	1	1	0	0	0	0	흔함
신경통	1	1	0	0	0	0	흔함
정신계 장애							
섬망	15	19	3	4	0	0	매우 흔함
불안	13	16	2	3	0	0	매우 흔함
수면 장애	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
신장 및 배뇨 장애							
급성 신장 손상	17	22	3	4	8	10	매우 흔함
호흡, 흉부, 및 종격 장애							
기침	21	27	0	0	0	0	매우 흔함
저산소증	20	25	10	13	6	8	매우 흔함
호흡곤란	14	18	2	3	8	10	매우 흔함
폐 부종	12	15	6	8	1	1	매우 흔함
코막힘	9	11	0	0	0	0	매우 흔함
입인두 통증	8	10	0	0	0	0	매우 흔함
흉막 삼출	8	10	2	3	1	1	매우 흔함
빈호흡	8	10	4	5	0	0	매우 흔함
급성 호흡 곤란 증후군	3	4	0	0	3	4	흔함
폐 침윤	1	1	1	1	0	0	흔함
피부 및 피하 조직 장애							
발진	14	18	1	1	0	0	매우 흔함
소양증	7	9	0	0	0	0	흔함
홍반	5	6	0	0	0	0	흔함
다한증	3	4	0	0	0	0	흔함
야간 발한	1	1	0	0	0	0	흔함
혈관 장애							
저혈압	23	29	8	10	8	10	매우 흔함
고혈압	15	19	4	5	0	0	매우 흔함
모세관 누출 증후군	2	3	1	1	0	0	매우 흔함
혈전증	2	3	1	1	0	0	흔함
홍조	1	1	0	0	0	0	흔함

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 이상반응 공통 용어 기준
HLGT (High Level Group Term) 상급 그룹 용어
PT (Preferred Term) 선호 용어

복통에 포함된 PT: 복부 불편감, 복통, 상부 복통

급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 무뇨증, 질소혈증, 혈액 크레아티닌 비정상, 혈액 크레아티닌 증가, 신부전, 신세관 기능이상, 신세관 괴사

부정맥에 포함된 PT: 심방 세동, 심실위 빈맥, 빈맥, 심실성 주기외 수축

세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애

심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 기능이상, 우심실 기능이상

기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군

섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 환각, 시각적 환각, 자극 과민성, 안절부절

어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 전실신, 실신

호흡곤란에 포함된 PT: 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 호흡 곤란, 호흡 부전

뇌병증에 포함된 PT: 자동증, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 교란, 뇌병증, 기면, 기억 장애, 정신 상태 변화, 대사성 뇌병증, 졸음, 사고 비정상

피로에 포함된 PT: 피로, 병감

진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애

두통에 포함된 PT: 두통, 편두통

출혈에 포함된 PT: 항문 출혈, 카테터 부위 출혈, 뇌 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 방광염, 파종성 혈관내 응고, 비출혈, 위장 출혈, 치은 출혈, 출혈 관절증, 토혈, 혈뇨, 객혈, 흑색변, 월경과다, 구강 출혈, 복막 혈종, 점상 출혈, 인두 출혈, 자반증, 망막 출혈, 질 출혈

저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 A 감소, 혈액 면역글로불린 G 감소, 혈액 면역글로불린 M 감소, 저감마글로불린혈

증, 면역결핍, 분류 불능형 면역결핍, 면역글로불린 감소
저혈압에 포함된 PT: 저혈압, 기립성 저혈압
감염 – 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 – 불특정 병원체
운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축, 근육 단일수축, 간대성 근경련, 근육병증
신경통에 포함된 PT: 신경통, 좌골 신경통
부종에 포함된 PT: 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창
입인두 통증에 포함된 PT: 구강 통증, 입인두 통증
통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증
말초 신경병증에 포함된 PT: 감각 과민, 감각 저하, 말초 신경병증, 이상 감각, 말초 감각 신경병증
폐 부종에 포함된 PT: 급성 폐 부종, 폐 부종
발진에 포함된 PT: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉성 피부염, 발진, 반구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진
발작에 포함된 PT: 전신 긴장-간대 발작, 발작, 간질 지속증
수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 악몽, 수면 장애
발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애, 발화 장애
혈전증에 포함된 PT: 심부 정맥 혈전증, 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증
경련에 포함된 PT: 운동이상증, 경련
바이러스 감염 장애에 포함된 HLGT: 바이러스 감염 장애
시각 장애에 포함된 PT: 시야 흐림, 시각 장애
** 빈도는 실험실 검사치에 기반한다. 환자는 베이스라인 후 관찰된 최악의 등급에만 계수되었다.*

- 중대한 이상사례(SAE)

·치료 전 기간 동안

치료 전 기간 동안, 56명의 환자에게 SAE가 있었다; 30명은 3등급 사건이 있었으며, 22명은 4등급 사건이 있었다. SAE에 대해 가장 빈번히(≥ 5%) 보고된 SOC는 감염(Infections and infestations) (37.1%), 혈액 및 림프계 장애(22.7%), 위장관 장애(9.3%), 전신 장애와 주사 부위 상태(7.2%), 호흡기, 흉부 및 종격동 장애(7.2%), 검사 이상(Investigatios) (6.2%)이었다.

·림프고갈 화학요법 동안

LD 화학요법 기간 동안, 8명의 환자에게 SAE가 있었다; 3명은 3등급 사건이 있었으며, 3명은 4등급 사건이 있었다. 이 SAE는 4명의 환자(3등급 사건이 있는 환자 2명과 4등급 사건이 있는 환자 1명)에서 LD 화학요법과 관련이 있는 것으로 평가되었다.

·티사젠렉류셀 주입 후

SAE는 주입 받은 환자의 78.5 %에서 보고되었다; 이와 같은 높은 빈도는 주로 CRS가 있는 환자에서(63.3%) 보고되었다. 열성 호중구 감소증은 15명(19.0%)에서 보고되었다; 14명(17.7%)에서 3등급 및 1명에서 4등급. 3/4등급 저혈압은 8명(10.1%)에서 보고되었으며 이는 CRS의 알려진 결과이다.

참고로, SAE는 주입 후 >8주에서 1년 사이에 비해(31.1%; 3등급 - 16.2% 및 4등급 - 14.9%) 처음 8주 이내에 가장 빈번히 보고되었다(환자의 68.4%; 환자의 27.8%에서 3등급 SAE, 34.2%에서 4등급); SAE는 8명의 환자에서(3등급 - 5명, 4등급 - 2명) 1년 후 보고되었다.

사건의 성격 및 중증도 면에서, 시험약과 관련된 것으로 의심되는 SAE(전체적으로 및 3 또는 4등급)는 시험약과의 관련성과 상관없이 SAE로 보고된 것과 유사하였다.

·자료 마감 이후 노바티스 안전성 데이터베이스(ARGUS)에 보고된 시험 B2202에서의 SAE

2018년 4월 14일부터 2019년 2월 12일까지의 기간 동안 시험 B2202에서 보고된 SAE 사례를 검색하기 위해 노바티스 안전성 데이터베이스 Argus에 대한 검색이 이루어졌다. 검색 결과, 1건의 사망을 포함하여 3건의 새로운 사례(8건의 SAE)가 발견되었다. 검토 결과, 티사젠렉류셀에 대한 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다.

- 시험중단을 초래한 이상사례

치료전기간 동안 5명의 환자(5.5%)가 시험중단을 초래한 이상사례를 경험하였으나, 티사젠렉류셀 투여후 시험중단을 초래한 이상사례가 발생한 환자는 없었다.

- 특별관심대상 이상반응(AESI, Adverse Events of Special Interest)

표 5-1 시험 B2202에서 시험약과의 관련성과 상관없이, 그룹 용어 및 최대 CTC 등급별, 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내 특별 관심대상 이상반응(안전성 분석 집단)

	Study B2202 N=79		
Group term	**All grades n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**
Cytokine release syndrome	61 (77.2)	17 (21.5)	21 (26.6)
Infections	34 (43.0)	16 (20.3)	3 (3.8)
Serious neurological adverse reactions	31 (39.2)	10 (12.7)	0
Tumor Lysis Syndrome	4 (5.1)	4 (5.1)	0
Prolonged depletion of normal B cells or Agammaglobulinemia	20 (25.3)	4 (5.1)	0
Hematopoietic cytopenias not resolved by day 28	33 (41.8)	14 (17.7)	14 (17.7)

표 5-2 **시험 B2202 에서 기간 및 인과관계별, 티사젠렉류셀 주입 후 >8 주에 발생한 특별 관심대상 이상반응(안전성 분석 집단)**

	Timing: >8 weeks to 1 year post CTL019 infusion N=74						Timing: >1 year post CTL019 infusion N=46					
	Regardless of causality			Suspected causality			Regardless of causality			Suspected causality		
Group term	**All grades n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**
Tumor Lysis Syndrome	1 (1.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections	39 (52.7)	12 (16.2)	8 (10.8)	6 (8.1)	4 (5.4)	2 (2.7)	18 (39.1)	5 (10.9)	2 (4.3)	3 (6.5)	2 (4.3)	0
Prolonged depletion of normal B cells or Agammaglobulinemia	10 (13.5)	0	0	10 (13.5)	0	0	3 (6.5)	0	0	3 (6.5)	0	0
Serious neurological adverse reactions	5 (6.8)	2 (2.7)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.
Source: [Study B2202 IA 2019 - Table 14.3.1-1.6], [Study B2202 IA 2019 - Table 14.3.1-1.7]

• **CRS**

·CRS 중증도 및 발현까지의 시간

시험 B2202에서, CRS는 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 가장 빈번히 보고된 AESI였으며(77.2%) (모든 사건은 시험약과 관련된 것으로 의심됨), 티사젠렉류셀 주입 후 >8주에 발생한 CRS 사건은 없었다. CRS는 환자의 63.3%에서 SAE로 보고되었다(3등급 20.3%, 4등급 26.6%).

CRS 사건은 티사젠렉류셀 주입 후 중앙값 3.0일(1-22일)에 발생하였다. 3/4등급 사건은 티사젠렉류셀 주입 후 중앙값 6.0일(범위: 2-33일)에 발생하였다. 티사젠렉류셀 주입 후 CRS 발현의 시간 경과는 염증 및 사이토카인 매개변수의 증가에 의해 반영된다.

CRS가 있는 61명의 환자에서, CRS 사건은 해소되었다. 티사젠렉류셀 주입 후 30일 이내에 2명이 사망하였는데, 한 명은 가능한 CRS 상황에서 진행성 백혈병으로 사망하였고, 다른 한 명은 CRS가 해소되는 과

정에서 발생한 치명적인 두개 내 출혈, 복부 구획 증후군, 응고병증 및 신부전을 경험하였다.

Kaplan-Meier 방법을 이용하여, CRS가 있는 환자에서 티사젠렉류셀 주입 후 최초 CRS 해소까지의 시간 중앙값은 8.0일(95% CI: 7, 9)이었다.

CRS 등급과 티사젠렉류셀 용량 간에 뚜렷한 관련성은 없었다. 로지스틱 회귀 분석 결과, ≤ 50kg (체중 보정) 환자에서 CAR-양성 생존 T-세포 용량이 높을수록 4등급 CRS 위험이 증가하는 경향이 약간 있는 것으로 나타났다.

CRS로 인해, 38명의 환자가 ICU에 입원하였다; 입원까지의 시간 중앙값은 6.5일(범위: 2-24)이었으며 ICU 재원 기간 중앙값은 7일(범위: 1-66)이었다.

CRS 및 발열

CRS가 발생한 61명의 환자 중, 57명(93.4%)은 고열이 있었으며 발열 기간 중앙값은 6일(범위: 1-36)이었다. CRS 등급과 열 발현 시점의 연관 가능성을 시사하며; 4등급 CRS 환자에서 발현이 더 빠른 경향이 있었다.

CRS 관련 저혈압과 저산소증

CRS가 있는 환자 중, 42명(68.9%)은 중재가 필요한 저혈압이 있었다. 19명(31.1%)에 대해 고용량의 승압제가 필요하였다. 35명(57.4%)에서 산소 보충이 필요하였으며 이 중 12명(19.7%)은 중앙값 기간 7.0일(범위: 4-19) 동안 삽관이 필요하였다.

파종성 혈관 내 응고 및 피브리노겐 수준

CRS 동안 티사젠렉류셀 관련 응고병증은 제1상 시험 B2101J에서 관찰된 바와 같이 중증 저피브리노겐혈증과 연관될 수 있다(Fitzgerald et al 2017, Maude et al 2014). CRS 등급별로 최초 CRS 에피소드 중 피브리노겐 수준을 분석한 결과, 4등급 CRS 환자는 1-3등급 CRS 환자에 비해 피브리노겐 수준 중앙값이 더 낮은 것으로 나타났다. 4등급 CRS가 있는 환자 중, 6명(28.6%)은 피브리노겐 수준이 < 1 g/L이었으며, 3등급 CRS 환자 1명은 피브리노겐 수준이 < 1 g/L이었고, 3등급 미만의 CRS가 있는 환자에서는 이러한 경우가 없었다.

낮은 피브리노겐 수준은 동결침전제제 또는 피브리노겐 농축제제를 이용한 대체 요법으로 성공적으로 관리되었다. 파종성 혈관 내 응고(DIC)는 13명의 환자(21.3%)에서 관찰되었다. 출혈 사건은 CRS가 있는 환자 8명(13.1%)에서 관찰되었다.

주요 염증 표지자 및 사이토카인 매개변수

환자가 모든 등급의 CRS를 경험했을 때 인터페론 감마와 IL-6과 같은 사이토카인과 CRP와 페리틴 같은 주요 염증 표지자가 대체로 증가하였으며, 4등급 CRS 환자에서 가장 높은 증가가 관찰되었다.

일반적으로, 4등급 CRS가 있는 환자에서 사이토카인 최고치는 CRS 발현 후 그리고 토실리주맙 투여 시점 쯤에 또는 그 직후에 발생하였으며, 토실리주맙 투여가 일반적으로 환자의 사이토카인 수준 감소보다 선행되었다.

항-사이토카인 요법

항-사이토카인 요법은 CRS가 있는 환자 31명(50.8%)이 투여 받았으며, 토실리주맙은 31명의 환자 모두가 투여 받았다; 이 중 18명(29.5%)은 토실리주맙 1회 용량만 필요하였다.

5명(8.2%)은 실툭시맙을 투여 받았으며 16명(26.2%)은 다른 항-사이토카인 약물 외에 코르티코스테로이드 치료를 받았다.

표 5-8 CRS 중 항-사이토카인 요법(안전성 분석 집단 - CRS 가 있는 환자)

	Study B2202 N=61
Systemic anti-cytokine therapy given - n (%)	31 (50.8)
Tocilizumab	31 (50.8)
1 dose	18 (29.5)
2 doses	10 (16.4)
3 doses	3 (4.9)
4 doses	0
>4 doses	0
Siltuximab	5 (8.2)
Corticosteroids	16 (26.2)
Other	2 (3.3)

베이스라인 종양 부담에 따른 CRS

베이스라인에서 종양 부담이 높은 환자는 베이스라인에서 종양 부담이 낮은 환자에 비해 4등급 CRS의 비율이 더 높았다(31.5% vs. 16.0%). 동시 감염이 더 많았으며(18.5% vs. 8.0%) 고열 기간 중앙값이 더 길었다(6일 vs. 4일). 종양 부담이 높은 CRS 환자의 46.3%가 전신 항-사이토카인 요법이 필요한 반면 종양 부담이 낮은 환자의 24.0%가 그러한 요법이 필요하였다.

• 감염

감염은 34명의 환자(43.0%)에서 주입 후 8주 이내에 보고되었으며, 19명(24.1%)에서 3 또는 4등급이었으며, 16명(20.3%)에서 사건은 시험약과 관련된 것으로 의심되었다.

각 유형의 감염은 5명 이하의 환자에게서 보고되었으며, 포도상구균 감염, 결막염, 클로스트리듐 디피실 감염, 칸디다 감염 및 포도상구균혈증이 가장 빈번히 보고되었다. 가장 빈번히 보고된 3등급 사건은 클로스트리듐 디피실 감염과 포도상구균혈증이었다. 시험약과 관련된 것으로 의심되는, 주입 후 8주 이내에 가장 빈번히 보고된 감염은 포도상구균 감염, 칸디다 감염, 및 바이러스 뇌염(각각 2명의 환자)이었으며, 나머지 모든 PT는 각각 1명의 환자에서 보고되었다.

• 중대한 신경계 약물이상반응

31명의 환자(39.2%)는 주입 후 8주 이내에 중대한 신경계 약물이상반응이 있었다; 10명은 3등급 사건을 보고하였으며 4등급 사건은 보고되지 않았다. 가장 빈번히 보고된 사건은 뇌병증(10.1%), 혼동 상태(8.9%), 섬망(8.9%), 떨림(7.6%), 및 초조와 졸음(둘 다 6.3%)이었다.

CRS 발생의 맥락에서, 중대한 신경계 약물이상반응으로 분류된 AE는 4명의 환자(22.2%)에서 CRS 없이, 7명(30.4%)에서 1/2등급 CRS와 함께, 20명(52.6%)에서 3/4등급 CRS와 함께, 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 관찰되었다.

티사젠렉류셀 주입 후 첫 번째 중대한 신경계 약물이상반응의 발현까지의 시간 중앙값은 6일(범위: 2-23)이었다. 9명에게서 발생한 사건을 제외하고, 모든 중대한 신경계 약물이상반응은 해소된 것으로 보고되었다.

티사젠렉류셀 주입 후 중대한 신경계 약물이상반응이 발생한 환자의 비율은 이전에 다른 CNS 진단 병력이 없는 환자에 비해 이전에 다른 CNS 진단 병력이 있는 환자에서 더 흔한 것으로 나타났다(예: 60.0%, 아니요: 34.4%).

신경계 사건 발생률과 중증도는 높은 CRS 등급과 연관이 있었다(표 5-13).

. ≤2등급 CRS가 발생한 23명의 환자 중, 7명(30.4%)은 ≤2등급의 신경계 AE를 경험하였다(2명에서 3등급).

. 3/4등급 CRS가 발생한 38명의 환자 중, 21명(55.3%)은 ≤2등급의 신경계 AE를 경험하였다(3등급: 10명, 26.3%; 4등급: 0명).

• 종양 용해 증후군

4명의 환자(5.1%)에서 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 시험약과 관련된 것으로 의심되는 3등급 TLS 사건이 있었다. 환자 1명은 티사젠렉류셀 주입 후 >8주에서 1년 사이에 4등급 TLS(시험약과 관련 없음)가 있었으나 티사젠렉류셀 주입 후 >1년에 발생한 TLS 사건은 없었다.

• B세포 무형성/무감마글로불린혈증

티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내 저감마글로불린혈증이 20명의 환자(25.3%)에서 보고되었으며 4명(5.1%)에서 3등급 사건으로 보고되었다. 10명(13.5%)은 주입 후 8주에서 1년 사이에 저감마글로불린혈증이 발생하였으며 3명은 주입 후 >1년에 저감마글로불린혈증이 발생하였다. 거의 모든 사건은 시험약과 관련된 것으로 의심되었다. IRC 평가에 따라 CR/CRi에 도달한 70명의 환자에서 Kaplan-Meier 분석에 따른 B세포 회복까지의 시간 중앙값은 29.3개월이었다.

• 제28일까지 해소되지 않은 조혈계 혈구감소증

티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 흔히 보고되었으며, 3/4등급 사건이 빈번히 보고되었다. 실험실 결과에 기반하여, 제28일까지 해소되지 않은 대다수의 장기적 3/4등급 조혈계 혈구감소증은 제3개월까지 2등급 이하로 해소되었다.

제28일까지 해소되지 않은 장기적 3 또는 4등급 호중구감소증이 있는 43명의 환자 중, 28명(37.7%)은 3 또는 4등급 감염을 경험하였으며, 이는 티사젠렉류셀 주입 후 최소 28일에 시작되었으나 이러한 사건은 대부분 추적조사에서 2등급 이하로 해소되었다.

• 장기적 호중구 감소증이 있는 환자에서 감염 발생

제28일까지 해소되지 않은 3 또는 4등급 호중구 감소증이 있는 43명의 환자 중, 28명은 티사젠렉류셀 주입 후 적어도 28일에 시작된 3 또는 4등급 감염 사건이 41건 있었다. 41건의 사건 중, 32건은 해소되었으며, 5건은 해소 중이었고, 3건은 자료 마감일까지 해소되지 않았으며, 1건은 치명적이었다. 티사젠렉류셀 주입 후 적어도 28일에 시작된 3 또는 4등급 감염이 발생한 17명의 환자 중, 8명은 재발하였고, 7명은 새로운 암 치료를 받았으며, 2명은 티사젠렉류셀 주입 후 SCT 치료를 받았다. 가장 빈번히 보고된 감염은 3명에게서 보고된 뇌염이었으며, 다른 감염들은 단일 환자에서 보고되었다. 이들 감염의 대다수는 일반적인 지지 요법으로 관리되었다.

- 특수 시험대상자군에서의 안전성

내인성 요인(성별, 연령, 인종 및 민족성, 다운증후군, pH+ ALL 환자)에 의한 이상사례 발생에 유의미한 경향은 없었다.

외인성 요인(시험참여시 항암치료, 이전 SCT 요법 여부, 림프고갈 화학요법)에 의한 이상사례 발생에 유의미한 경향은 없었다.

- 약물 상호작용

세포 기반 치료제에 적용할 수 없으므로 티사젠렉류셀의 약동학 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

- 임신 및 수유

임신한 여성 및 모유수유 중인 아이에 대한 티사젠렉류셀 세포의 공식적인 시험은 수행되지 않았다. 임신 또는 모유수유 중인 여성에게 투여 시 태아 또는 모유수유 중 아이에게 해를 끼칠 수 있는지를 평가하기 위한 티사젠렉류셀 세포의 전임상 생식발생 시험은 수행되지 않았다.

- 복제가능 렌티바이러스

복제가능 렌티바이러스 양성 결과는 보고되지 않았다.

• 시험 B2205J - 안전성 결과

- 이상사례

시험 B2205J에서 보고된 AE의 성격과 발생률은 시험 B2202에서 보고된 것과 유사하였다. 가장 흔히 보고된 이상반응은 검사 이상(Investigatios) (82.8%), 면역계 장애(91.4%, 주로 CRS: 81.0%), 혈액 및 림프계 장애(74.1%) SOC에서 발생하였으며, 이들 사건은 또한 가장 빈번히 발생한 3/4등급 사건 중 하나였다.

PT별 티사젠렉류셀 주입 후 가장 빈번히 관찰된 3/4등급AE(환자의 ≥ 30%에서)는 WBC 수 감소(37.9%), 열성 호중구 감소증(34.5%), 호중구 수 감소(34.4%), CRS (32.7%), 및 빈혈(31.0%)이었다. 거의 모든 환자(96.6%)가 시험약과 관련된 것으로 의심되는 사건이 있었으며 79.3%는 적어도 한 건의 3/4등급 AE를 경험하였다.

• 시험 B2101 - 안전성 결과

- 이상사례

※ 림프고갈 화학요법

시험 B2101J에서, 중간화학요법은 이 임상시험계획서에 포함되지 않았으며 일차/의뢰 종양전문의가 이를 선택하고 투여하였다. 화학요법은 환자의 기저 질환과 이전 요법에 따라 선택되었다.

시험 B2101J에서 보고된AE의 성격과 발생률은 시험 B2202와 B2205J에서 r/r B세포ALL 환자에 대해 보고된 것과 유사하였다. 모든 비-CNS3 ALL 환자는 티사젠렉류셀 주입 후 언제든 그리고 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 적어도 한 건의 AE를 경험하였다. 가장 흔히 보고된 사건은 혈액 및 림프계 장애(96.4%)와 CRS(89.3%)였으며; 이들 사건은 또한 가장 빈번히 발생한 3/4등급 사건 중 하나였다.

PT별 티사젠렉류셀 주입 후 가장 빈번히 관찰된 3/4등급 AE(환자의 ≥ 30%에서)는 열성 호중구 감소증(78.6%), 호중구 수 감소(69.6%), 림프구 감소증(67.9%), WBC 수 감소(62.5%), CRS(46.4%), 혈소판 수 감소(48.2%), 식욕 감퇴(35.7%), 저혈압(32.1%), 헤모글로빈 감소(30.4%) 및 ALT 증가(30.4%)였다. 모든 환자가 시험약과 관련된 것으로 의심되는 사건이 있었으며 94.6%는 적어도 한 건의 3/4등급 AE를 경험하였다.

[DLBCL]

시험 C2201 안전성 결과

- 투여용량

티사젠렉류셀 용량의 중앙값은 3.0 × 10^8 CAR-양성 T-세포였다 (범위: 0.1 ~ 6.0×10^8).

- 약물이상반응

가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군 (57%), 감염 (48%), 발열 (35%), 설사 (31%), 오심 (29%), 저혈압 (25%) 및 피로 (27%)였다.

가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 림프구 감소 (100%), 백혈구 감소 (99%), 헤모글로빈 감소 (99%), 호중구 감소 (97%), 및 혈소판 감소 (95%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 88%에서 보고되었다. 가장 흔한 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약

물이상반응은 감염 (34%) 및 사이토카인 방출 증후군 (23%)이었다.

가장 흔한 (>25%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 림프구 수 감소 (95%), 호중구 수 감소 (82%), 백혈구 수 감소 (78%), 헤모글로빈 감소 (59%) 및 혈소판 수 감소 (56%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (48%)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82%)에 더 흔히 관찰되었다.

<미만성 거대 B세포 림프종의 핵심 임상시험(C2201)에서 이 약 주입 후 약물이상반응>

N=115	모든 등급		3 등급		4 등급		빈도 범주 (모든 등급)
	n	%	n	%	n	%	
혈액 및 림프계 장애							
빈혈	55	48	42	37	3	3	매우 흔함
출혈	25	22	4	3	5	4	매우 흔함
호중구 감소증	23	20	7	6	16	14	매우 흔함
열성 호중구 감소증	19	17	16	14	3	3	매우 흔함
혈소판 감소증	15	13	3	3	11	10	매우 흔함
백혈구 감소증	4	3	2	2	0	0	흔함
범혈구 감소증	4	3	2	2	1	1	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	2	2	0	0	0	0	흔함
B세포 무형성	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
림프구 감소증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
심장 장애							
부정맥	20	17	6	5	0	0	흔함
심장 마비	3	3	0	0	3	3	흔함
심부전	1	1	0	0	1	1	흔하지 않음
눈 장애							
시각 장애	7	6	0	0	0	0	흔함
위장 장애							
설사	36	31	1	1	0	0	매우 흔함
오심	33	29	1	1	0	0	매우 흔함
변비	19	17	1	1	0	0	매우 흔함
복통	12	10	2	2	0	0	흔함
구토	10	9	10	1	0	0	흔함
구내염	7	6	0	0	0	0	흔함
구강 건조	6	5	0	0	0	0	흔함
복부 팽만	4	3	2	2	0	0	흔함
복수	3	3	0	0	0	0	흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태							
발열	40	35	6	5	0	0	매우 흔함
피로	31	27	7	6	0	0	매우 흔함
부종	26	23	2	2	0	0	매우 흔함
통증	16	14	3	3	0	0	매우 흔함
오한	14	12	0	0	0	0	매우 흔함
인플루엔자 유사 질환	10	9	1	1	0	0	흔함
무력증	8	7	0	0	0	0	흔함
다발성 장기 기능이상 증후군	3	3	0	0	3	3	흔함
간담도 장애							
고빌리루빈혈증	3	3	3	3	0	0	흔함
면역계 장애							
사이토카인 방출 증후군	66	57	17	15	9	8	매우 흔함
저감마글로불린혈증	20	17	7	6	0	0	매우 흔함
주입 관련 반응	3	3	0	0	0	0	흔함
감염							
감염 – 불특정 병원체	55	48	23	20	7	6	매우 흔함
세균 감염 장애	17	15	9	8	0	0	매우 흔함
진균 감염 장애	13	11	5	4	1	1	매우 흔함
바이러스 감염 장애	13	11	2	2	0	0	매우 흔함
검사치 이상							
림프구 수 감소	115	100	33	29	76	66	매우 흔함
백혈구 수 감소	114	99	40	35	50	43	매우 흔함
헤모글로빈 감소	114	99	68	59	0	0	매우 흔함
호중구 수 감소	112	97	24	21	70	61	매우 흔함

혈소판 수 감소	109	95	16	14	48	42	매우 흔함
체중 감소	14	12	4	3	0	0	매우 흔함
아스파트산 아미노전이효소 증가	5	4	0	0	0	0	흔함
혈액 알칼리성 인산분해효소 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
피브린 D 이량체 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
혈청 페리틴 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
혈액 피브리노겐 감소	4	3	4	3	0	0	흔함
혈액 빌리루빈 증가	3	3	2	2	0	0	흔함
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	2	2	2	2	0	0	흔함
대사 및 영양 장애							
저칼륨혈증	26	23	10	9	0	0	매우 흔함
저마그네슘혈증	19	17	0	0	0	0	매우 흔함
저인산혈증	19	17	15	13	0	0	매우 흔함
식욕 감소	16	14	4	3	0	0	매우 흔함
저나트륨혈증	9	8	4	3	1	1	흔함
저칼슘혈증	6	5	0	0	0	0	흔함
고칼슘혈증	5	4	0	0	1	1	흔함
고혈당증	5	4	2	2	0	0	흔함
저알부민혈증	5	4	3	3	0	0	흔함
체액 과부하	3	3	1	1	0	0	흔함
고칼륨혈증	3	3	0	0	0	0	흔함
고요산혈증	2	2	0	0	2	2	흔함
종양 용해 증후군	2	2	1	1	1	1	흔함
고마그네슘혈증	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
고나트륨혈증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
고인산혈증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
근골격 및 결합 조직 장애							
관절통	11	10	0	0	0	0	흔함
등 통증	6	5	1	1	0	0	흔함
근육통	6	5	0	0	0	0	흔함
근골격 통증	5	4	0	0	0	0	흔함
신경계 장애							
두통	24	21	1	1	0	0	매우 흔함
뇌병증	18	16	8	7	5	4	매우 흔함
어지러움	14	12	2	2	0	0	매우 흔함
말초 신경병증	10	9	0	0	0	0	흔함
운동 기능이상	7	6	1	1	0	0	흔함
떨림	7	6	0	0	0	0	흔함
발화 장애	5	4	1	1	0	0	흔함
신경통	3	3	1	1	0	0	흔함
발작	3	3	1	1	0	0	흔함
운동실조	2	2	1	1	0	0	흔함
허혈성 뇌 경색	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
정신계 장애							
불안	12	10	1	1	0	0	매우 흔함
수면장애	12	10	0	0	0	0	매우 흔함
섬망	6	5	3	3	0	0	흔함
신장 및 배뇨 장애							
급성 신장 손상	19	17	4	3	3	3	매우 흔함
호흡, 흉부, 및 종격 장애							
호흡곤란	24	21	5	4	2	2	매우 흔함
기침	20	17	0	0	0	0	매우 흔함
저산소증	9	8	3	3	1	1	흔함
입인두 통증	9	8	1	1	0	0	흔함
폐 부종	6	5	2	2	0	0	흔함
코막힘	5	4	0	0	0	0	흔함
흉막 삼출	3	3	1	1	0	0	흔함
빈호흡	3	3	0	0	0	0	흔함
피부 및 피하 조직 장애							
발진	13	11	0	0	0	0	매우 흔함
야간 발한	6	5	0	0	0	0	흔함
소양증	5	4	0	0	0	0	흔함

다한증	4	3	0	0	0	0	흔함
홍반	2	2	1	1	0	0	흔함
혈관 장애							
저혈압	29	25	7	6	3	3	매우 흔함
혈전증	7	6	3	3	0	0	흔함
고혈압	5	4	2	2	1	1	흔함
모세관 누출 증후군	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 이상반응 공통 용어 기준
HLGT (High Level Group Term) 상급 그룹 용어
PT (Preferred Term) 선호 용어

복통에 포함된 PT: 복부 불편감, 복통, 상부 복통
급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 무뇨증, 질소혈증, 혈액 크레아티닌 비정상, 혈액 크레아티닌 증가, 신부전, 신세관 기능이상, 신세관 괴사
부정맥에 포함된 PT: 심방 세동, 심실위 빈맥, 빈맥, 심실성 주기외 수축
운동실조에 포함된 PT: 운동실조, 운동거리 측정 장애
세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애
심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 기능이상, 우심실 기능이상
기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군
섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 환각, 시각적 환각, 자극 과민성, 안절부절
어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 전실신, 실신
호흡곤란에 포함된 PT: 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 호흡 곤란, 호흡 부전
뇌병증에 포함된 PT: 자동증, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 교란, 뇌병증, 기면, 기억 장애, 정신 상태 변화, 대사성 뇌병증, 졸음, 사고 비정상
피로에 포함된 PT: 피로, 병감
진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애
두통에 포함된 PT: 두통, 편두통
출혈에 포함된 PT: 항문 출혈, 카테터 부위 출혈, 뇌 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 방광염, 파종성 혈관내 응고, 비출혈, 위장 출혈, 치은 출혈, 출혈 관절증, 토혈, 혈뇨, 객혈, 흑색변, 월경과다, 구강 출혈, 복막 혈종, 점상 출혈, 인두 출혈, 자반증, 망막 출혈, 질 출혈
저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 A 감소, 혈액 면역글로불린 G 감소, 혈액 면역글로불린 M 감소, 저감마글로불린혈증, 면역결핍, 분류 불능형 면역결핍, 면역글로불린 감소
저혈압에 포함된 PT: 저혈압, 기립성 저혈압
감염 – 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 – 불특정 병원체
운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축, 근육 단일수축, 간대성 근경련, 근육병증
신경통에 포함된 PT: 신경통, 좌골 신경통
부종에 포함된 PT: 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창
입인두 통증에 포함된 PT: 구강 통증, 입인두 통증
통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증
말초 신경병증에 포함된 PT: 감각 과민, 감각 저하, 말초 신경병증, 이상 감각, 말초 감각 신경병증
폐 부종에 포함된 PT: 급성 폐 부종, 폐 부종
발진에 포함된 PT: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉성 피부염, 발진, 반구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진
발작에 포함된 PT: 전신 긴장-간대 발작, 발작, 간질 지속증
수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 악몽, 수면 장애
발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애, 발화 장애
혈전증에 포함된 PT: 심부 정맥 혈전증, 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증
경련에 포함된 PT: 운동이상증, 경련
바이러스 감염 장애에 포함된 HLGT: 바이러스 감염 장애
시각 장애에 포함된 PT: 시야 흐림, 시각 장애
** 빈도는 실험실 검사치에 기반한다. 환자는 베이스라인 후 관찰된 최악의 등급에만 계수되었다.*

- 중대한 이상사례(SAE)

·치료 전

림프고갈 화학요법 전 또는 주입 전 방문(림프고갈 화학요법이 시행되지 않은 경우)에서 발생한 SAE는 등록 환자 167명 중 73명(43.7%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(환자의 ≥ 3%) 사건은 열성 호중구감소증(11.4%), 발열(8.4%), 패혈증(5.4%), 폐렴(4.8%), 급성 신손상(3.6%)이었다. 다른 모든 SAE는 4명 또는 그 이하의 환자에서 보고되었다. 3등급 SAE는 환자의 19.2%에서, 4등급 SAE는 환자의 21.6%에서 보고되었다.

림프고갈 화학요법 기간 중의 SAE는 109명 중 8명(7.3%)의 환자에서 보고되었다.

·티사젠렉류셀 주입 후

티사젠렉류셀 주입 후 SAE는 주입을 받은 115명의 환자 중 79명(68.7%)에서 보고되었다. 가장 빈번한

SAE는 31명(27.0%)의 환자에서 보고된 CRS였다. 다른 빈번한(≥ 5%) SAE는 열성 호중구감소증(10명; 8.7%), 발열(9명; 7.8%), 폐렴(6명; 5.2%)이었다.

SAE는 주입 후 8주부터 1년까지의 기간(환자의 30.0%) 및 티사젠렉류셀 주입 후 >1년의 기간(20.5%)에 비해 주입 후 첫 8주 이내(48.7%)에 더욱 빈번하였다. 주입 후 8주부터 1년까지의 시간에 발생했던 SAE는 주입 후 첫 8주 이내에 발생했던 SAE 프로파일과 일치하였다. 주입 후 8주부터 1년까지의 시간에 발생했던 SAE 중 가장 빈번하게 보고된 것은 발열(4명), 폐렴(3명), 열성 호중구감소증, 피로, 탈수 및 저혈압(각 2명)이었다; 다른 모든 SAE는 각 1명의 환자에서 보고되었다. 주입 후 > 1년에 가장 빈번하게 발생한 SAE는 3명의 환자에서 보고된 폐렴이었다; 다른 모든 SAE는 각 1명의 환자에서 보고되었다.

시험약과 인과관계가 의심되는 SAE는 56명의 환자(48.7%)에서 보고되었다; 3등급 SAE를 경험한 환자 27명(23.5%), 4등급 SAE를 경험한 환자 18명(15.7%). 가장 빈번한 인과관계가 있는 SAE는 31명의 환자(27.0%)에서 보고된 CSR이었고, 7명의 환자(6.1%)에서 보고된 열성 호중구감소증, 6명의 환자(5.2%)에서 보고된 발열이 그 뒤를 이었다.

- 특별관심대상 이상반응(AESI, Adverse Events of Special Interest)

표. MedDRA 버전 21.1에 기반한 특별 관심대상 이상반응(AESI) 검색 기준

Group term	MedDRA term
Important identified risks	
Cytokine release syndrome	Cytokine release syndrome
	Cytokine storm
	Shock
	Macrophage activation
	Histiocytosis haematophagic
Infections	Infections and infestations
Serious neurological adverse reactions	Noninfectious encephalopathy/delirium (SMQ)
Tumor lysis syndrome	Tumour lysis syndrome
Prolonged depletion of normal B cells or agammaglubulinemia	See [Study C2201-Listing 14.3.2-4.1]
Haematopoietic cytopenias not resolved by Day 28	Haematopoietic cytopenias (SMQ)
Important potential risks	
Cerebral edema	Cerebral edema [CTL019] (CMQ)
Decrease in cell viability due to inappropriate handling of the product	Lack of efficacy/effect (SMQ)
Generation of replication competent lentivirus	Lentivirus test positive
Hematological disorders (incl. aplastic anemia and bone marrow failure)	Haematopoietic cytopenias (SMQ)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	Autoimmune disorders
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	New secondary malignancies (including Vector insertion site ? oligo/monoclonality) [CTL019] (CMQ)
Transmission of infectious agents	Product contamination and sterility issues

AESI는 대부분 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 발생하였다. 주입 후 > 8주에 발생한 AESI에는 CRS, TLS, 또는 제 28일까지 해소되지 않았던 혈구감소증 사건은 없었고, 감염(40.0%), 중대한 신경계 약물이상반응(5.0%), 장기적 정상 B 세포 고갈(5.0%)이 보고되었다.

주입 후 > 8주에 발생한 빈번한(3명 이상) 감염은 상기도 감염(8.0%), 비인두염(6.0%), 요로감염(5.0%), 부비동염(4.0%), 폐렴(3.0%) 및 호흡기 감염(3.0%)이었다. 주입 후 > 8주에 발생한 중대한 신경계 약물이상반응은 3등급 혼돈 상태(제89-90일, 해소됨), 1등급 주의력 장애(제90-370일, 해소됨), 2등급 떨림(제73-80일, 해소됨), 1등급 집중력 장애(제90-370일, 해소됨), 3등급 정신상태 변화(제323-339일, 해소됨)와 동일한 환자의 동

일한 사건(제368일, 해소되지 않음), 2등급 떨림(제66일, 해소되지 않음) 및 동일한 환자의 3등급 인지 장애(제66일, 해소되지 않음) 각 1건으로 구성되었다.

표. 시험약과의 인과관계와 무관하게, 티사젠렉류셀 주입 후의 중요한 규명된 위험에 기반한 특별 관심대상 이상반응(AESI) - 그룹 용어, 기간 및 최대 CTCAE 등급별(안전성 집단)

	Within 8 weeks post-infusion N=115			After 8 weeks to 1 year post-infusion N=100			Anytime post-infusion N=115		
Group term	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Number of patients with at least one event	91 (79.1)	36 (31.3)	28 (24.3)	42 (42.0)	16 (16.0)	4 (4.0)	97 (84.3)	43 (37.4)	31 (27.0)
Cytokine release syndrome	66 (57.4)	16 (13.9)	10 (8.7)	0	0	0	66 (57.4)	16 (13.9)	10 (8.7)
Infections	43 (37.4)	20 (17.4)	2 (1.7)	40 (40.0)	14 (14.0)	4 (4.0)	67 (58.3)	32 (27.8)	7 (6.1)
Serious neurological adverse reactions	23 (20.0)	8 (7.0)	5 (4.3)	5 (5.0)	3 (3.0)	0	27 (23.5)	10 (8.7)	5 (4.3)
Tumor lysis syndrome	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Prolonged depletion of normal B cells or Agammaglobulinemia	4 (3.5)	3 (2.6)	0	5 (5.0)	1 (1.0)	0	10 (8.7)	4 (3.5)	0
Hematopoietic cytopenias not resolved by Day 28	52 (45.2)	20 (17.4)	19 (16.5)	NA	NA	NA	52 (45.2)	20 (17.4)	19 (16.5)

AESI: adverse events of special interest; PT: preferred term.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- CRS

CRS는 임상시험 계획서에 사전 정의된 기준(수정된 Penn 등급결정 척도)을 이용하여 등급이 결정되었다(Porter et al 2018).

CRS 사건은 66명의 환자(57.4%)에서 보고되었다. CRS SAE는 31명의 환자(27.0%)에서 보고되었고. 3/4 등급 사건은 20명의 환자(17.4%)에서 보고되었다. CRS로 인한 사망은 없었다.

CRS 결과로, 27명의 환자(40.9%)가 ICU에 입원했는데, 여기에서 입원까지의 시간의 중앙값은 5일(범위: 2-12일)이었고, ICU 체류 기간의 중앙값은 5.5일(범위: 2-34)이었다.

용량-CRS 관련성

CRS는 CRS 관리 알고리즘에 따라 대체적으로 관리 가능하였다. 로지스틱 회귀 분석에 따르면, 티사젠렉류셀 용량이 높을 수록 모든 등급 및 3/4 등급 CRS의 발생 확률의 증가와 관련이 있었다. 용량이 2배가 되면, 어느 등급이든 CRS 발생에 대해 추정된 오즈비가 2.79(95%CI: 1.394, 5.567)였고, 3/4등급 CRS 발생에 대한 오즈비는 3.32(95%CI: 1.205, 9.153)였다.

노출량-CRS 관련성

로지스틱 회귀 분석에 따르면, 티사젠렉류셀 노출량(AUC0-28d 및 Cmax)이 높을수록 더 증증의 CRS와 관련이 있었다. 로지스틱 회귀 모델에서 Cmax가 2배인 경우 3/4등급 CRS 발생의 오즈비는 1.61(95% CI: 1.207, 2.161)이었고, AUC0-28d가 2배인 경우는 1.64(95% CI: 1.175, 2.283)였다.

발생까지의 시간

발생까지의 시간이 51일이었던 1명의 환자를 제외하고, 모든 CRS 사건은 주입 후 1-9일(중앙값: 3일)에 발생하였다. 티사젠렉류셀 주입 후 CRS 발생까지의 시간 경과는 사이토카인 농도 및 다른 염증 표지자의 동반 상승에 반영된다.

CRS 관련 감염

CRS와 동시에 나타나는 감염은 7명의 환자(CRS 환자의 10.6%)에서 보고되었다(표 5-6). 4명의 환자(7.0%)는 CRS 관련 감염으로 인해 ICU에 입원해야 했다: GI 감염(클로스트리듐 디피실리균), 폐 감염, 안면 상처, 및

여러 부위 감염(카테터 끝부분, 혈액, GI, 소변)에 의한 입원 각 1명이었다.

CRS 및 동반된 발열

고열은 CRS 환자의 92.4%(61/66)에서 보고되었다. 고열 지속기간의 중앙값은 4.0일(범위: 1-17)이었다.

• CRS 및 동반된 저혈압과 저산소증

CRS 환자 중, 중재를 필요로 하는 저혈압은 29명의 환자(43.9%)에서 보고되었다. 고용량 혈관수축제의 사용은 7명의 환자(10.6%)에서 보고되었다. 주입 후 저산소증 사건을 경험한 8명의 환자(전체 환자의 7.0%, N=115)에서, 4명(3.5%)은 급성 신손상 사건 또한 나타냈고, 여기에서 저산소증 사건은 일반적으로 급성 신손상에 선행하였다.

파종성 혈관 내 응고 및 fibrinogen 농도

CRS와 동시에 나타난 파종성 혈관 내 응고는 4명의 환자(6.1%)에서 보고되었다. CRS 환자에서 섬유소원 농도의 중앙값은 4.0g/L였다. fibrinogen 농도와 CRS 중증도 간 관련성은 뚜렷하지 않았다.

주요 염증 표지자 및 사이토카인 매개변수

시험 중 개별 사이토카인 농도는 시간 경과에 따라 대체로 증가하였고(제4일부터 제14일까지 최고 농도), 이후 주입 전 수준으로 감소하였다. 대부분의 환자에서 사이토카인 농도는 CRS 등급 증가에 따라 증가하여, 4등급 CRS를 나타낸 환자는 검사된 대부분의 사이토카인 농도가 가장 높았다. 주입 후 검사된 거의 모든 사이토카인의 최고 농도의 중앙값은 CRS 등급 증가(CRS 없음에서 4등급으로)를 반영하여 유사한 증가 경향을 보였다.

항-사이토카인 요법

전신 항-사이토카인 요법은 CRS를 나타낸 66명의 환자 중 19명(28.8%)에게 제공되었다(표 5-9). 임상시험 계획서에 정의된 CRS 관리에 따라, 항-사이토카인 요법으로 치료받은 19명의 환자 중 18명이 토실리주맙 치료를 받았다(8명의 환자는 1회 투여, 10명의 환자는 2회 투여). 코르티코스테로이드는 CRS 환자의 18.2%에서 사용되었다. 실툭시맙을 투여 받은 환자는 없었다.

- 감염

티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 발생한 감염은 43명의 환자(37.4%)에서 보고되었다.

각 감염 유형은 4명 또는 그보다 적은 수의 환자에서 보고되었는데, 가장 빈번하게 보고된 것이 클로스트리듐 디피실 감염, 폐렴, 상기도 감염, 요로 감염(각 4명의 환자), 감염(3명), 세균혈증, 결막염, 거대세포바이러스 감염, 진균 감염, 단순 포진, 비인두염, 호흡기 감염, 비염(각 2명)이었다.

- 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 발생한 중대한 신경계 약물이상반응

주입 후 8주 이내에 발생한 중대한 신경계 약물이상반응은 23명의 환자(20.0%)에서 보고되었다; 3등급 사건은 환자의 7.0%에서, 4등급 사건은 4.3%에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사건은 혼돈 상태(7.8%), 뇌병증(6.1%), 연하곤란(3.5%)이었다. 실어증, 섬망 및 떨림이 각각 3 명의 환자에서 보고되었고, 초조, 주의력 장애, 운동이상증, 정신 상태 변화, 발작 및 졸림이 각각 2 명의 환자에서 보고되었다. 다른 중대한 신경계 이상반응은 1명의 환자에서 보고되었다. 중대한 신경계 약물이상반응의 대부분이 특정한 중재 없이 해소되었다.

4등급의 뇌병증 사건이 4명의 환자(3.5%)에서 보고되었다; 이들 사건 모두가 CRS와 동시에 발생했는데

이 중 1건은 열성 호중구감소증이 동시에 나타났고, 티사젠렉류셀 치료와 인과관계가 의심되었으며 2건은 자료 마감 시점에 해소되지 않았다.

주입 후 8주 이내에 중대한 신경계 약물이상반응을 경험한 23명의 환자(20.0%) 중, 15명은 여러 개의 중대한 신경계 약물이상반응을 경험하였다. 신경계 사건을 경험했던 23명의 환자에서, 총 58건의 중대한 신경계 약물이상반응이 보고되었는데, 이 중 4건은 CRS 전에 발생했고, 30건은 CRS 중에, 8건은 CRS 후에 발생했으며 16건은 CRS를 경험하지 않은 환자에서 발생하였다.

로지스틱 회귀 분석 결과에 따르면, 티사젠렉류셀 용량 또는 노출량(AUC0-28d 및 Cmax)이 모든 등급 또는 3/4 등급의 중대한 신경계 약물이상반응의 발생 확률에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

- 종양 용해 증후군

TLS는 2명의 환자(1.7%)에서 보고되었다. 1명의 환자에서 해당 사건은 제8일에 3등급 관련 AE로 보고되었고 제20일에 표준 조치로 해소되었다. 다른 환자에서 해당 사건은 제11일에 4등급 관련 AE로 보고되었고 제32일에 표준 조치로 해소되었다.

- 장기적 정상 B 세포 고갈 또는 무감마글로불린혈증

4명의 환자(3.5%)가 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 장기적 정상 B 세포 고갈 또는 무감마글로불린혈증과 관련된 AE를 경험하였다. 이들 중 3명은 저감마글로불린혈증이 있었고, 자료 마감 시점에, 3명의 환자 모두 여전히 저감마글로불린혈증을 경험하고 있었다.

- 제28일까지 해소되지 않은 조혈 혈구감소증

조혈 혈구감소증은 CAR T-세포 주입 후 흔하게 보고되며, 3/4등급 사건이 빈번하게 보고된다. 빈혈(47.8%), 백혈구 수 감소(35.7%), 호중구 수 감소(34.8%), 혈소판 수 감소(33.9%)는 가장 빈번하게 보고된 AE이며, 제28일까지 해소되지 않은 경우는 환자의 45.2%에서 보고되었다. 3등급 사건은 환자의 17.4%, 4등급 사건은 16.5%에서 보고되었다.

- 혈액학적 실험실 매개변수 분석에 기반한, 3/4등급 조혈 혈구감소증의 해소

티사젠렉류셀 주입 후 제28일이 지나서도 해소되지 않은 장기적인 3/4등급 조혈 혈구감소증의 대부분이 늦어도 제3개월에는 2등급 이하로 해소되었다.

- 티사젠렉류셀 용량 및 조혈 혈구감소증(호중구감소증 및 혈소판감소증) 간 관련성

Cox 회귀 모델과 Kaplan-Meier 그래프를 이용하여 용량과 호중구감소증 또는 혈소판감소증 발생 확률 간 관련성, 그리고 용량과 호중구감소증 또는 혈소판감소증의 해소까지 걸린 시간 간 관련성을 탐색하였다. 모든 등급의 호중구감소증이나 혈소판감소증을 경험할 확률과 해소까지 걸린 시간에 용량이 미치는 분명한 영향은 없다.

마찬가지로, 로지스틱 회귀 분석 결과를 보면, 더 큰 티사젠렉류셀 노출량(AUC0-28d 및 Cmax)이 호중구감소증이나 혈소판감소증의 해소까지 걸린 시간에 미치는 영향은 분명치 않았다.

- 호중구감소증이 오래 지속된 환자에서의 감염 발생

제28일까지 3/4등급 호중구감소증이 해소되지 않은 29명의 환자(25.2%) 중에, 7명이 티사젠렉류셀 주입 후 28일 이상 지나서 시작된 3/4등급 감염을 경험하였다. 이런 감염은 통상적인 보조치료로 관리되었고 티사젠렉류셀 주입 후 >28일 동안 지속된, 호중구감소증이 동반된 감염성 사건으로 인한 사망은 없었다.

- 복제가능 렌티바이러스

복제가능 렌티바이러스 양성 결과는 보고되지 않았다.

- 특수 시험대상자군에서의 안전성

내인성 인자(성별, 연령, 인종 및 민족성, 분자아형)에 따른 이상사례 발생률에서 의미있는 경향성은 없었다.

외인성 인자(이전 SCT요법)에 따른 이상사례 발생률에서 의미있는 경향성은 없었다.

- 약물 상호작용

세포 기반 치료제에 적용할 수 없으므로 티사젠렉류셀의 약동학 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

- 임신 및 수유

임신한 여성 및 모유수유 중인 아이에 대한 티사젠렉류셀 세포의 공식적인 시험은 수행되지 않았다. 임신 또는 모유수유 중인 여성에게 투여 시 태아 또는 모유수유 중 아이에게 해를 끼칠 수 있는지를 평가하기 위한 티사젠렉류셀 세포의 전임상 생식발생 시험은 수행되지 않았다.

• 안전성 결론

[B cell ALL]

B2202 시험에서 모든 환자(79명)는 티사젠렉류셀 주입후 적어도 한 건의 이상사례를 경험하였다. 2명은 주입 후 30일 이내 사망하였고, 62명은 주입후 중대한 이상사례가 있었다(중대한 약물이상반응 53명, 67%). 시험약과 관련된 것으로 의심되는 AE는 환자의 94.9 %에서 보고되었다. 3등급과 4등급 사건은 주입 후, 각각 환자의 25.3%와 49.4%에서 보고되었다.

가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응 (≥40%)은 사이토카인 방출 증후군(77%), 감염(72%), 저감마글로불린혈증(53%), 발열(42%) 이었다. 가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 백혈구 감소(100%), 혈색소 감소(100%), 호중구 감소(100%), 림프구 감소(100%) 및 혈소판 감소(97%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 89%에서 보고되었다. 가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군(48%)이었다. 가장 흔한 (>40%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 백혈구 감소 (97%), 림프구 감소 (96%), 호중구 감소 (95%), 혈소판 감소 (77%), 및 헤모글로빈 감소 (48%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (51% 환자)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82% 환자)에 더 흔히 관찰되었다.

B2205J 시험에서 관찰된 이상사례의 성격과 발생률은 B2202에서 관찰된 것과 유사하였다.

[DLBCL]

C2201 시험에서 환자 대부분(82.2%)이 하나 이상의 이상사례를 나타냈고, 3등급의 경우 환자의 19.6%에서, 4등급의 경우 26.2%에서 나타났다. 티사젠렉류셀 치료와 인과관계가 의심되는 AE는 대부분의 환자(102명 88.7%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 15%의 환자) AE 중 티사젠렉류셀 치료와의 인과관계가 의심되는 AE는 CRS(57%), 발열(24.3%), 저혈압(20.0%), 호중구 감소 및 빈혈(각 19.1%)이었다.

티사젠렉류셀 치료와 인과관계가 의심되는 AE는 주로 주입 후 8주 이내에 관찰되었으며, 주입 후 8주 이내 사건은 86.1%의 환자에서 보고되었고, 주입 후 8주부터 1년까지의 사건은 32.0%의 환자에서 보고되었으며, 주입 후 > 1년의 사건은 13.6%의 환자에서 보고되었다.

가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군 (57%), 감염 (58%), 발열 (35%), 설사 (31%), 오심 (29%), 저혈압 (25%) 및 피로 (27%)였다.

가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 림프구 감소 (100%), 백혈구 감소 (99%), 헤모글로빈 감소 (99%), 호중구 감소 (97%), 및 혈소판 감소 (95%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 88%에서 보고되었다. 가장 흔한 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 감염 (34%) 및 사이토카인 방출 증후군 (23%)이었다.

가장 흔한 (>25%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 림프구 수 감소 (95%), 호중구 수 감소 (82%), 백혈구 수 감소 (78%), 헤모글로빈 감소 (59%) 및 혈소판 수 감소 (56%)였다.

3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (48%)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (82%)에 더 흔히 관찰되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- B cell ALL

  핵심임상시험에서 일차평가변수인 ORR은 3개월 이내에 82.3%에 도달하였음. 또한, CR 또는 CRi를 포함한 BOR에 도달한 환자는 모두 골수 MRD 음성이었으며(미국 제조), 이러한 반응의 지속기간은 자료분석 시점에(중앙 추적관찰기간 9.07개월) 아직 mDOR에 미치치 않았음. OS 또한 중앙값에 도달하지 않았음 (중앙 추적관찰기간 19.12개월). 이러한 유효성 결과는 해당 환자군에서 이용가능한 치료에서 관찰된 것보다 명백히 개선된 반응률을 보인 것으로 판단됨

- DLBCL

  핵심 임상시험에서 일차 평가변수인 ORR은 주 코호트에서 53.5%, CR은 40.4%에 도달하였음. DOR은 자료분석 시점(중앙 추적관찰기간 10.87개월)에 중앙값에 도달하지 않았는데, 유효성의 지속성을 의미하며, 이차 평가변수인 OS는 12.5개월이었음. 이러한 유효성 결과는 해당 환자군에서 이용가능한 유의한 치료가 없음에도 불구하고, 명백히 유의한 임상적 이익을 보인 것으로 판단됨

- 중요한 규명된 위해성으로 사이토카인 방출 증후군(CRS), 중대한 신경계 이상반응, 감염, 종양용해증후군, 정상 B세포의 장기간 고갈/무감마글로불린혈증, 혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애를 선정하였고, 중요한 잠재적 위해성으로 뇌부종, 복제가능 렌티바이러스 생성, 이차 악성종양(벡터 삽입 부위 올리고/단클론성 포함), 자가면역질환의 새로운 발생 또는 악화, 이식편대숙주병의 악화, 감염 불질의 전염, 제품의 부적절한 취급으로 인한 세포 생존율 감소를 선정하였음. 이러한 규명되거나 잠재적인 위해성 관리를 위해서는 적합성을 승인받은 의료기관 및 의료진에 의한 치료와 그 이후 장기추적조사를 포함한 시판후 능동적 감시활동을 통해 위해성 완화조치를 지속적으로 관리하는 것이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 : '17.08.30(최초 허가), '18.05.01(DLBCL 추가)
- 유럽 허가 : '18.08.23

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

해당없음

<붙임 3> 위해성 관리 계획 검토서

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2021.3.5.
제품명	킴리아주(티사젠렉류셀)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	2.1(2020.7.6.)
주성분 및 함량	이 약 1회(1-3백) 중 티사젠렉류셀 1.2x10^6 ~ 6x10^8개		
효능·효과	1. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료 2. 두가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서 . 통제 유통 프로그램 . 의료 전문인용 교육 자료 및 환자 교육 자료를 포함한 교육 프로그램
중대한 신경계 이상반응	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서 . 통제 유통 프로그램 . 의료 전문인용 교육 자료 및 환자 교육 자료를 포함한 교육 프로그램
감염	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서

	조사)	
종양용해증후군	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
정상 B 세포의 장기간 고갈/무감마글로불린혈증	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
뇌부종	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
복제가능 렌티바이러스의 생성	일상적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B	
이차 악성종양 (벡터 삽입 부위 올리고/단클론성 포함)	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(가능할 경우)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항
자가면역질환의 새로운 발생 또는 악화	일상적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적	

	조사)	
이식편대숙주병의 악화	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
감염 물질의 전염	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
제품의 부적절한 취급으로 인한 세포 생존율 감소	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서 . 통제 유통 프로그램 . 약국/세포검사실/치료센터 교육자료를 포함한 교육 프로그램
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
HBV/HCV/HIV 환자에서의 사용	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 . 환자용 사용설명서
악성종양에 의한 활동성 CNS 침범이 있는 환자에서의 사용	일상적인 약물감시 특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019B2401(시판후 장기추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 용법용량 . 제품설명서 사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 14. 전문가를 위한 정보
장기 안전성	일상적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B	

	. CCTL019B2401(시판후 장기추적 조사)	
면역원성	일상적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 . CCTL019A2205B	일반적인 위해성 완화 조치방법 . 제품설명서 사용상의 주의사항