의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2022.11.23.	**접수번호**	20220228906
변경신청사항	효능효과 추가 등		
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	<기허가사항과 동일> 1 회(1-3백) 중 티사젠렉류셀 1.2×10^6 ~ 6×10^8개		

기허가사항	**허가일자**	2021.3.5.
	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. 림프

		구 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 있고 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/m2 4일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 500 mg/m2 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/m2 2일간 매일 정맥내 투여) 및 에토포시드 (시타라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 150 mg/m2 3일간 매일 정맥내 투여) <미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)>: • 플루다라빈 (25 mg/m2 3일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 250 mg/m2 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/m2 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 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 동안2-3회 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 있는

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">지 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.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.4.3.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 허가 : ‘17.08.30(최초 허가), ’18.05.01(DLBCL 추가), ‘22.05.27(FL 추가)
- 유럽 허가 : ‘18.08.23(최초 허가), ’22.04.29(FL 추가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시)세포유전자치료제과
(위해성관리계획)바이오의약품정책과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)홍영기 심사원, 최경숙 연구관, 최미라 과장
(기시)백정희 주무관, 강진욱 연구관, 최미라 과장
(위해성관리계획)차우경 실무원, 지영혜 사무관, 김민조 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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 3. 두가지 이상의 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(follicular lymphoma, FL) 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) 및 소포성 림프종 (FL)>:
• (체중 비보정) 0.6 - 6.0 x 10^8 CAR-양성 생존 T세포

2. 치료-전 전처치 (림프구 제거 화학요법)
림프구 제거 화학요법을 시작하기 전에, 이 약을 투여하는 것이 가능한지 반드시 확인해야 한다.
B세포 ALL 및 DLBCL 환자의 경우, 림프구 제거 화학요법을 완료하고 2-14일 후에 이 약을 주입하는 것이 권장된다. FL 환자의 경우, 림프구 제거 화학요법을 완료하고 2-6일 후에 이 약을 주입하는 것이 권장된다.
주입 전 1주일 이내에 백혈구 수가 1,000 cells/μL미만을 보이는 등 환자가 상당한 혈구감소증을 경험하는 경우 림프구 제거 화학요법이 생략 될 수 있다.
만일 림프구 제거 화학요법 완료와 이 약의 투여 사이의 간격에 4주 이상의 지연이 있고 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/m2 4일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 500 mg/m2 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/m2 2일간 매일 정맥내 투여) 및 에토포시드 (시타라빈 첫 용량 투여와 함께 시작하여 150 mg/m2 3일간 매일 정맥내 투여)
<미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL) 및 소포성 림프종(FL)>:
• 플루다라빈 (25 mg/m2 3일간 매일 정맥내 투여) 및 시클로포스파미드 (플루다라빈 첫 용량투여와 함께 시작하여 250 mg/m2 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/m2 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 반

응, 또는 저혈압)
• 조절되지 않은 활동성 감염
• 활동성 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 동안2-3회 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 덩

어리들이 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) 사이, 성인 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서는 이 약 주입 후 1 - 9일 (중앙값 3일) 사이였으며, 성인 소포성 림프종 환자에서는 이 약 주입 후 1 - 14일 (중앙값 4일) 사이였다. 사이토카인 방출 증후군의 해소에 걸린 시간의 중앙값은 B 세포 급성 림프성백혈병 환자에서 8일이었고 거대 B세포 림프종 환자에서 7일, 소포성 림프종 환자에서 4일이었다.
사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에는 고열, 저혈압, 저산소증, 호흡곤란, 빈호흡, 빈맥, 피로, 두통, 경직, 근육통, 관절통, 오심, 구토, 설사, 발한, 발진 및 식욕부진이 포함된다. 심장 기능부전 및 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.

CRS 관리를 위한 상세한 치료 알고리즘은 아래 표1에 제시되어 있다.

표1. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리 알고리즘

<table>
<tr><td>사이토카인 방출 증후군(CRS) 중증도</td><td>대증치료</td><td>토실리주맙</td><td>코르티코스테로이드</td></tr>
<tr><td>대증치료만을 요하는 경도의 증상
-미열
-피로
- 식욕부진
- 기타</td><td>다른 원인(감염 등)을 배제하고 해열제, 진토제, 진통제 등을 사용하여 증상 특이적으로 치료한다.
호중구 수치가 감소할 경우, 항생제를 해당 지침에 따라 투여한다.</td><td>해당없음</td><td>해당없음</td></tr>
<tr><td>중등도의 중재를 요하는 증상
저혈압
-고열
-저산소증
-경증 저혈압</td><td>해열제, 산소, 정맥내 수액및/또는 저용량 혈압상승제를 필요에 따라 투여한다.</td><td rowspan="2">대증치료에도 개선이 없는 경우, 1시간에 걸쳐 토실리주맙을 정맥내 투여한다.
-체중 ≥30 kg 환자: 8 mg/kg (최대 용량 800 mg).
-체중 30 kg 미만 환자: 12 mg/kg.</td><td rowspan="2">토실리주맙 투여 후 12-18시간 이내에 임상적 개선이 없는 경우, 메틸프레드니솔론 1일 용량 2 mg/kg(혹은, 이와 동등한 것)을 혈압상승</td></tr>
<tr><td>공격적 중재를 요하는</td><td>고유량 산소요법</td></tr>
</table>

증상 -고유량 산소 공급이 필요한 저산소증 -고용량 또는 여러 혈압상승제를 요하는 저혈압	정맥내 수액 및 고용량 혈압상승제 기타 장기 독성을 해당 지침에 따라 치료한다	임상적 개선이 없는 경우, 8시간 간격으로 토실리주맙을 반복 투여한다(최대 4회 용량).	제 및 산소가 더 이상 필요하지 않을 때까지 투여한 후, 점감한다*.
생명을 위협하는 증상 -정맥내 수액 및 혈압상승제 보조에도 불구한 혈역학적 불안정성 -호흡 곤란 악화 -급격한 임상적 악화	기계적 환기 정맥내 수액 및 고용량 혈압상승제 기타 장기 독성을 해당 지침에 따라 치료한다.		
*만약 토실리주맙 및 스테로이드 투여 이후에도 개선이 없는 경우, 다른 항-사이토카인 및 항-T세포 치료를 고려한다.			

CRS 관리 전략은 적절한 가이드라인 및 지침에 따라 대체될 수 있다.

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. 이 약 주입 후 첫 번째 신경계 사건 발생에 걸린 시간의 중앙값은 B세포 ALL에서 8일이었고 DLBCL에서 6일, FL에서 9일이었다. 해소에 걸린 기간의 중앙값은 B세포 ALL에서 7일이었고 DLBCL에서 13일, FL에서 2일이었다.

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 소아 ALL 및 DLBCL에서 치료 후 3개월 이내에, FL에서는 6개월 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 약의치료 후 면역글로불린 수준을 모니터링해야 한다. 면역글로불린 수준이 낮은 환자에서는 감염 예방 조치, 항생제 예방 치료, 및 면역글로불린 보충과 같은 선제 조치가 연령 및 표준 진료 지침에 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 재활성

화)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 11mg의 덱스트란 40 및 82.5mg의 DMSO를 포함한다. 이들 첨가제 각각은 비경구 투여 후 아나필락시스 반응을 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 모든 환자를 주입 기간 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. 약물이상반응
이 약의 안전성은 소아 및 젊은 성인 B 세포 ALL 환자 및 DLBCL 환자, FL 환자에서 수행된 3건의 다기관 핵심 임상시험 (CCTL019B2202, CCTL019C2201, CCTL019E2202)에서 이 약을 투여 받은 총 291명의 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 실험실 검사치 이상은 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 실험실 검사치 이상은 림프구 감소 (100%), 백혈구 감소 (99%), 헤모

글로빈 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.

소포성 림프종 (FL)

이 항에 기술된 약물이상반응은 1건의 다기관 핵심 임상시험 (CCTL019E2202로 이하 E2202, ELARA)에서 이 약을 주입 받은 97명의 환자에서 분석 되었다.

• 가장 흔한 비-혈액학적 약물이상반응(≥25%)은 사이토카인 방출 증후군 (50%), 감염 (50%) 및 두통 (26%)이었다.

• 가장 흔한 혈액학적 실험실 검사치 이상은 헤모글로빈 감소 (94%), 림프구 감소 (92%), 백혈구 감소 (91%), 호중구 감소 (89%) 및 혈소판 감소 (89%)였다.

• 3등급 및 4등급 약물이상반응이 환자의 76%에서 보고되었다. 가장 흔한 3등급 및 4등급 비-혈액학적 약물이상반응은 감염 (16%)이었다.

• 가장 흔한 (>25%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 검사치 이상은 림프구 수 감소 (87%), 백혈구 수 감소 (74%), 호중구 수 감소 (71%), 혈소판 수 감소 (26%) 및 헤모글로빈 감소 (25%)였다.

• 3등급 및 4등급 약물이상반응은 주입 후 8주 이후 (42%)에 비해 주입 후 첫 8주 이내 (69%)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
혈구 탐식성 림프조직구증	5	6	2	3	1	1	흔함
응고병증	5	6	2	3	0	0	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							
빈맥	19	24	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
구내염	3	4	1	1	0	0	흔함
복부 팽만	3	4	0	0	0	0	흔함
복수	3	4	0	0	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
부종	18	23	6	8	0	0	매우 흔함
통증	20	25	2	3	0	0	매우 흔함
피로	18	23	0	0	0	0	매우 흔함
오한	7	9	0	0	0	0	흔함
무력증	3	4	0	0	0	0	흔함
다발성 장기 기능이상 증후군	2	3	0	0	2	3	흔함
인플루엔자 유사 질환	2	3	0	0	0	0	흔함
간담도 장애							
간 효소 상승	24	30	11	14	3	4	매우 흔함
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	23	29	12	15	1	1	매우 흔함
진균 감염 장애	12	15	4	5	3	4	매우 흔함
검사치 이상							
백혈구 수 감소	79	100	5	6	72	91	매우 흔함
헤모글로빈 감소	79	100	38	48	0	0	매우 흔함
호중구 수 감소	77	98	6	8	69	87	매우 흔함
림프구 수 감소	77	98	20	25	56	71	매우 흔함
혈소판 수 감소	77	98	13	17	48	61	매우 흔함
혈액 빌리루빈 증가	13	17	9	11	0	0	매우 흔함
국제 정상화 비 증가	9	11	0	0	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
대사 및 영양 장애							
식욕 감소	30	38	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
고페리틴혈증	8	10	2	3	0	0	매우 흔함
저마그네슘혈증	6	8	0	0	0	0	흔함
종양 용해 증후군	5	6	4	5	1	1	흔함
고인산혈증	5	6	0	0	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							
근골격 통증	19	24	3	4	0	0	매우 흔함
관절통	11	14	1	1	0	0	매우 흔함
근육통	10	13	0	0	0	0	매우 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
운동기능이상	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	17	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	15	19	3	4	8	10	매우 흔함
폐 부종	12	15	6	8	1	1	매우 흔함
코막힘	9	11	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
입인두 통증	8	10	0	0	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: 복통, 상부 복통
급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 무뇨증, 질소혈증, 혈액 크레아티닌 증가, 신부전, 신세관 기능이상, 신세관 괴사
세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애
심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 기능이상, 우심실 기능이상
기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침
섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 환각, 시각적 환각, 자극 과민성, 안절부절
어지러움에 포함된 PT: 어지러움
호흡곤란에 포함된 PT: 급성 호흡 부전, 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, 졸음
피로에 포함된 PT: 피로, 병감
진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애
이식편 대 숙주병에 포함된 PT: 이식편 대 숙주병
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, 월경과다, 흑색변, 구강 출혈, 복막 혈종, 점상 출혈, 인두 출혈, 자반증, 망막 출혈, 질 출혈
두통에 포함된 PT: 두통, 편두통
간 효소 상승에 포함된 PT: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파트산 아미노전이효소 증가, 혈액 알칼리성 인산화효소 증가, 트랜스아미나제 증가
고페리틴혈증에 포함된 PT: 혈장 페리틴 증가
저알부민혈증에 포함된 PT: 저알부민혈증
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
감염 - 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 - 불특정 병원체
운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축
근골격통증에 포함된 PT: 등 통증, 뼈 통증, 근골격 가슴 통증, 근골격통증, 목 통증, 비-심장성 가슴 통증
신경통에 포함된 PT: 신경통
부종에 포함된 PT: 안면 부종, 체액 과부하, 전신 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창
입인두 통증에 포함된 PT:입인두 통증
통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증
말초 신경병증에 포함된 PT: 감각 과민, 감각 저하, 이상 감각
폐 부종에 포함된 PT:폐 부종
발진에 포함된 PT: 피부염, 발진, 반구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진
발작에 포함된 PT: 전신 긴장-간대 발작, 발작
수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 악몽, 수면 장애
발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애
빈맥에 포함된 PT: 동성 빈맥, 빈맥
혈전증에 포함된 PT: 혈전증

경련에 포함된 PT: 경련
바이러스 감염 장애에 포함된 HLGT: 바이러스 감염 장애
시각 장애에 포함된 PT: 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	4	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	4	2	2	0	0	흔함
범혈구 감소증	4	4	2	2	1	1	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	2	2	0	0	1	1	흔함
B세포 무형성	1	1	1	1	0	0	흔하지 않음
림프구 감소증	1	1	0	0	0	0	흔하지 않음
심장 장애							
빈맥	16	14	4	4	0	0	흔함
심방세동	6	5	2	2	0	0	흔함
심장 마비	3	3	0	0	3	3	흔함
심부전	1	1	0	0	1	1	흔하지 않음
심실 주기외수축	1	1	0	0	0	0	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	매우 흔함
구토	10	9	1	1	0	0	흔함
구내염	7	6	0	0	0	0	흔함
구강 건조	6	5	0	0	0	0	흔함
복부 팽만	4	4	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	31	27	3	3	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							
간 효소 상승	10	9	1	1	1	1	흔함
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	20	17	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	44	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	4	0	0	매우 흔함
피브린 D 이량체 증가	5	4	1	1	0	0	흔함
혈액 피브리노겐 감소	4	4	4	4	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
저인산혈증	19	17	15	13	0	0	매우 흔함
저마그네슘혈증	19	17	0	0	0	0	매우 흔함
식욕 감소	16	14	4	4	0	0	매우 흔함
저나트륨혈증	9	8	4	4	1	1	흔함
저칼슘혈증	6	5	0	0	0	0	흔함
고칼슘혈증	5	4	0	0	1	1	흔함
저알부민혈증	5	4	3	3	0	0	흔함
고혈당증	5	4	2	2	0	0	흔함
고페리틴혈증	5	4	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	16	14	0	0	0	0	매우 흔함
근골격 통증	15	13	1	1	0	0	매우 흔함
근육통	6	5	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	4	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	4	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,혈액 크레아티닌 비정상, 혈액 크레아티닌 증가
운동실조에 포함된 PT: 운동실조, 운동거리 측정 장애
세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애
심부전에 포함된 PT: 심부전, 울혈성 심부전
기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군
섬망에 포함된 PT: 초조, 섬망, 자극 과민성
어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 전실신, 실신
호흡곤란에 포함된 PT: 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 호흡 곤란, 호흡 부전
뇌병증에 포함된 PT: 인지 장애, 혼돈 상태, 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
출혈에 포함된 PT: 항문 출혈, 혈뇨, 뇌 출혈, 타박상, 출혈성 방광염, 파종성 혈관내 응고, 십이지장궤양 출혈, 비출혈, 눈 타박상, 위장 출혈, 토혈, 혈변, 혈뇨, 대장 출혈, 흑색변, 구강 출혈, 점상 출혈, 인두 출혈, 시술 후 출혈, 자반증, 망막 출혈, 외상성 혈종, 종양 출혈,

상부 위장 출혈
두통에 포함된 PT: 두통, 편두통
간 효소 상승에 포함된 PT: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파트산 아미노전이효소 증가, 혈액 알칼리성 인산화효소 증가, 트랜스아미나제 증가
고페리틴혈증에 포함된 PT: 혈장 페리틴 증가
저알부민혈증에 포함된 PT: 저알부민혈증
저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 G 감소, 저감마글로불린혈증, 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
근골격통증에 포함된 PT: 등 통증, 옆구리 통증, 근골격 가슴 통증, 목 통증, 비-심장성 가슴 통증
신경통에 포함된 PT: 신경통, 좌골 신경통
부종에 포함된 PT: 안면 부종, 체액 과부하, 체액 저류, 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: 발작, 간질 지속증
수면 장애에 포함된 PT: 불면증, 수면 장애
발화 장애에 포함된 PT: 실어증, 조음장애, 발화 장애
빈맥에 포함된 PT: 동성 빈맥, 심실상 빈맥, 빈맥
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 4. 소포성 림프종의 핵심 임상시험(E2202)에서 이 약 주입 후 약물이상반응

N=97	모든 등급		3 등급		4 등급		빈도 범주 (모든 등급)
	n	%	n	%	n	%	
혈액 및 림프계 장애							
호중구 감소증	41	42	21	22	20	21	매우 흔함
빈혈	25	26	16	17	0	0	매우 흔함
혈소판 감소증	19	20	4	4	7	7	매우 흔함
열성 호중구 감소증	12	12	11	11	1	1	매우 흔함
백혈구 감소증	8	8	5	5	3	3	흔함
림프구 감소증	8	8	5	5	3	3	흔함
출혈	6	6	2	2	0	0	흔함
범혈구 감소증	3	3	0	0	2	2	흔함

응고병증	1	1	1	1	0	0	흔함
혈구 탐식성 림프조직구증	1	1	1	1	0	0	흔함
심장 장애							
빈맥	2	2	0	0	0	0	흔함
심방세동	1	1	0	0	0	0	흔함
눈 장애							
시각 장애	2	2	0	0	0	0	흔함
위장 장애							
설사	21	22	1	1	0	0	매우 흔함
오심	15	16	2	2	0	0	매우 흔함
변비	14	14	0	0	0	0	매우 흔함
구토	9	9	0	0	0	0	흔함
복통	8	8	1	1	0	0	흔함
구내염	3	3	1	1	0	0	흔함
복부 팽만	2	2	0	0	0	0	흔함
구강 건조	2	2	0	0	0	0	흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태							
발열	19	20	1	1	0	0	매우 흔함
피로	17	18	3	3	0	0	매우 흔함
부종	8	8	0	0	0	0	흔함
통증	8	8	0	0	0	0	흔함
오한	7	7	0	0	0	0	흔함
무력증	6	6	0	0	0	0	흔함
간담도 장애							
간 효소 상승	7	7	0	0	1	1	흔함
고빌리루빈혈증	1	1	1	1	0	0	흔함
면역계 장애							
사이토카인 방출 증후군	48	50	0	0	0	0	매우 흔함
저감마글로불린혈증	16	17	1	1	0	0	매우 흔함
주입 관련 반응	3	3	2	2	0	0	흔함
이식편 대 숙주 질환	1	1	1	1	0	0	흔함
감염							
감염 - 불특정 병원체	35	36	10	10	0	0	매우 흔함
바이러스 감염 장애	16	17	3	3	0	0	매우 흔함
세균 감염 장애	6	6	4	4	0	0	흔함
진균 감염 장애	2	2	0	0	0	0	흔함
검사치 이상							
헤모글로빈 감소	91	94	24	25	0	0	매우 흔함
림프구 수 감소	89	92	33	34	51	53	매우 흔함
백혈구 수 감소	88	91	40	41	32	33	매우 흔함
호중구 수 감소	86	89	24	25	45	46	매우 흔함
혈소판 수 감소	86	89	8	8	17	18	매우 흔함
체중 감소	6	6	0	0	0	0	흔함
혈액 빌리루빈 증가	1	1	0	0	0	0	흔함
국제 정상화 비 증가	1	1	0	0	0	0	흔함
대사 및 영양 장애							
저인산혈증	9	9	5	5	0	0	흔함
저칼륨혈증	9	9	2	2	0	0	흔함
저마그네슘혈증	8	8	0	0	0	0	흔함
식욕 감소	7	7	0	0	0	0	흔함
고혈당증	5	5	1	1	0	0	흔함

저알부민혈증	4	4	1	1	0	0	흔함
고칼륨혈증	4	4	0	0	0	0	흔함
고칼슘혈증	2	2	0	0	1	1	흔함
종양 용해 증후군	2	2	2	2	0	0	흔함
저나트륨혈증	2	2	0	0	0	0	흔함
고나트륨혈증	1	1	0	0	1	1	흔함
고페리틴혈증	1	1	0	0	0	0	흔함
고인산혈증	1	1	0	0	0	0	흔함
근골격 및 결합 조직 장애							
근골격 통증	14	14	1	1	0	0	매우 흔함
관절통	10	10	0	0	0	0	매우 흔함
근육통	8	8	0	0	0	0	흔함
신경계 장애							
두통	25	26	2	2	0	0	매우 흔함
어지러움	8	8	1	1	0	0	흔함
운동 기능이상	7	7	0	0	0	0	흔함
말초 신경병증	7	7	0	0	0	0	흔함
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	4	4	0	0	1	1	흔함
뇌병증	3	3	1	1	0	0	흔함
떨림	3	3	0	0	0	0	흔함
정신계 장애							
수면장애	6	6	0	0	0	0	흔함
불안	2	2	0	0	0	0	흔함
섬망	1	1	1	1	0	0	흔함
신장 및 배뇨 장애							
급성 신장 손상	4	4	0	0	1	1	흔함
호흡, 흉부, 및 종격 장애							
기침	17	18	0	0	0	0	매우 흔함
호흡곤란	7	7	1	1	0	0	흔함
흉막 삼출	6	6	1	1	0	0	흔함
입인두 통증	4	4	0	0	0	0	흔함
코막힘	2	2	0	0	0	0	흔함
피부 및 피하 조직 장애							
발진	10	10	0	0	0	0	매우 흔함
소양증	9	9	0	0	0	0	흔함
야간 발한	3	3	0	0	0	0	흔함
홍반	2	2	0	0	0	0	흔함
다한증	1	1	0	0	0	0	흔함
혈관 장애							
저혈압	9	9	0	0	0	0	흔함
고혈압	5	5	1	1	0	0	흔함
혈전증	1	1	1	1	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: 복통, 상부 복통
급성 신장 손상에 포함된 PT: 급성 신장 손상, 혈액 크레아티닌 증가
세균성 감염 장애에 포함된 HLGT: 세균성 감염 장애
기침에 포함된 PT: 기침, 젖은 기침

섬망에 포함된 PT: 섬망
어지러움에 포함된 PT: 어지러움, 실신
호흡곤란에 포함된 PT: 급성 호흡 부전, 호흡곤란
뇌병증에 포함된 PT: 뇌병증
피로에 포함된 PT: 피로, 병감
진균 감염 장애에 포함된 HLGT: 진균 감염 장애
출혈에 포함된 PT: 소혈종, 카테터 부위 출혈, 타박상, 혈변, 혈종, 점막 출혈, 구강 내 소혈종, 점상 출혈, 자반증, 경막하혈종
두통에 포함된 PT: 두통, 편두통
간 효소 상승에 포함된 PT: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파트산 아미노전이효소 증가, 간 효소 증가, 트랜스아미나제 증가
고페리틴혈증에 포함된 PT: 고페리틴혈증
저알부민혈증에 포함된 PT: 혈액 알부민 감소, 저알부민혈증
저감마글로불린혈증에 포함된 PT: 혈액 면역글로불린 G 감소, 저감마글로불린혈증
저혈압에 포함된 PT: 저혈압, 기립성 저혈압
감염 - 불특정 병원체에 포함된 HLGT: 감염 - 불특정 병원체
운동 기능이상에 포함된 PT: 근육 연축, 간대성 근경련
근골격통증에 포함된 PT: 등 통증, 뼈 통증, 옆구리 통증, 근골격 가슴 통증, 목 통증, 비-심장성 가슴 통증
부종에 포함된 PT: 체액 저류, 국소 부종, 말초 부종, 말초 종창
입인두 통증에 포함된 PT: 입인두 통증
통증에 포함된 PT: 통증, 사지 통증
말초 신경병증에 포함된 PT: 감각이상, 감각 저하, 말초 신경병증, 이상 감각, 말초 감각 신경병증
발진에 포함된 PT: 발진, 반구진 발진, 구진 발진
수면 장애에 포함된 PT: 불면증
빈맥에 포함된 PT: 동성 빈맥
혈전증에 포함된 PT: 심부 정맥 혈전증
떨림에 포함된 PT: 운동이상증, 떨림
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, 신경계 독성.

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 출혈

이 발생되어 사망하였다.
진행 중인 DLBCL 임상시험에서 (N=115), 사이토카인 방출 증후군이 환자의 57%에서 보고되었다 (3등급 또는 4등급의 경우 23%).
진행 중인 FL 임상시험에서 (N=97), 사이토카인 방출 증후군이 환자의 50%에서 보고되었다. 3등급 또는 4등급은 보고되지 않았으며, 이 약 투여 1년 이후 발생한 1건의 CRS에서 치명적인 결과가 보고되었다.
소아 및 젊은 성인 B세포ALL 환자 및 DLBCL 임상시험에서 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.
FL 임상시험에서 사이토카인 방출 증후군은 Lee 척도에 따라 다음과 같이 등급이 판정되었다: 1등급: 대증 치료를 요하는 일반적인 경증 증상; 2등급: 저유량 산소 보충 또는 저용량 혈압상승제와 같은 중등도의 중재를 요하는 증상; 3등급: 고유량 산소 보충 및 고용량 혈압상승제와 같은 공격적 중재를 요하는 증상; 4등급: 기관 삽관을 요하는 생명을 위협하는 증상; 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 37%가 8주 이내에 감염을 경험하였다.
FL 환자에서 중증 감염 (3등급 또는 4등급)이 환자의 16%에서 발생하였다. 전체 발생률 (모든 등급)은 50%였다 (불특정 감염 36%, 바이러스 감염 17%, 세균 감염 6% 및 진균 감염 2%). 환자의 19%가 8주 이내에 감염을 경험하였다.
중증 열성 호중구 감소증 (3등급 또는 4등급)이 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자의 34%, DLBCL 환자의 17% 및 FL환자의 12%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%), 혈소

판 수 감소 (42%), 및 헤모글로빈 감소 (13%)를 포함한다.
모든 성인 DLBCL 환자가 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.
성인 FL 환자의 99%가 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 림프구 수 감소 (23%), 혈소판 수 감소 (17%), 호중구 수 감소 (16%), 백혈구 수 감소 (13%) 및 헤모글로빈 감소 (3%)를 포함한다.
신경독성 사건
신경 독성 사건의 대다수가 주입 후 8주 이내에 발생하였으며 일시적이었다.
소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서, 심각한 신경학적 약물이상반응이 이 약 주입 후 8주 이내에 환자의 39%에서 발생하였다 (3등급 또는 4등급의 경우 13%). DLBCL 환자에서는 이 약 주입 후 8주 이내에 환자의 20%에서 발생하였다 (3등급 또는 4등급의 경우 11%). FL 환자에서는 이 약 주입 후 8주 이내에 환자의 9%에서 발생하였다 (3등급 또는 4등급의 경우 1%).
기타 이 약 주입 후 나타나는 가장 흔한 신경계 사건은 두통이었다 (소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 35%, DLBCL 환자에서 21%, FL 환자에서 26%).

5. 일반적 주의
○ 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.
○ 혈액,장기및 세포 기증
이 약으로 치료받은 환자는 혈액, 장기, 조직, 정자, 난자, 및 기타 세포를 기증해서는 안된다.
○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.
○ 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.

○ 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) 및 소포성 림프종 (FL): 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) 및 소포성 림프종 (FL): 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.

14. 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, 재발성/불응성 DLBCL 환자 및 재발성/불응성 FL 환자에게 이 약 주입 후, CAR-T 양성 세포는 초기의 신속한 확장 후 느린 이중 지수적 감소를 전형적으로 보였다. 높은 개인간 변동성은 모든 적응증에 대해 in vivo 노출 지표(AUC0-28d 및 Cmax)와 연관되어 있었다.

○ 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 세포 동학

소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터는 아래 표5와 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 5. 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
$T_{½}$(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

○ 성인 DLBCL 환자에서 세포 동학

성인DLBCL 환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터는 아래 표 6과 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 6. 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
T½ (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

○성인 FL 환자에서 세포 동학

성인 환자에서 BOR에 따른 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터는 아래 표 7과 같다.

반응자의 AUC0-28d값은 무반응자와 비교하였을 때 186% 더 높았고, 반응자의 Cmax 값은 무반응자와 비교하여 109% 높았다. 그럼에도 불구하고 높은 개인간 변동성과 적은 수의 무반응자 및 반응자와 무반응자 사이에 관찰된 중첩 확장 범위를 고려할 때, 노출 차이를 해석함에 있어 주의를 기울여야 한다.

표 7. 성인 FL환자에서 티사젠렉류셀의 세포 동학 파라미터

파라미터	요약 통계	반응 환자 (CR 및 PR) N=81	무반응 환자 (SD/PD) N=12
Cmax (copies/micrograms)	기하 평균 (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
Tmax (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	9.92 [2.62, 28.0], 67	13.0 [7.73, 16.0], 8
AUC0-28d (copies/micrograms*day)	기하 평균 (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
T½ (일)	기하 평균 (CV%), n	43.8 (287), 43	24.4 (180), 6
Tlast (일)	중앙값 [최소값;최대값], n	191 [19.9, 558], 73	107 [18.7, 366], 10

○ 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.

성인FL 환자에서, 티사젠렉류셀은 반응자의 말초 혈액에서 최대 18개월 동안, 골수에서 제 3개월까지 검출되었다 (E2202). 반응자 및 무반응자 환자들에서 혈액 대 골수 분배 비율은

제 3개월 골수에서 54%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.
○ 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.
○ 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.
65세 이상의 FL 환자에서 AUC0-28d 및 AUC0-84d가 65세 미만 환자에 비해 각각 39.4% 및 47.0% 낮은 것으로 관찰되었으며, 두 연령 범주에서 유사한 범위의 노출을 보였다 (E2202). 이러한 차이는 노출 파라미터와 관련된 높은 변동성으로 인해 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않는다.
성별: 성별은 B세포 ALL 환자 및 DLBCL 환자, FL환자에서 티사젠렉류셀 확장에 영향을 미치는 유의한 특성이 아니다.
인종/민족성: 인종/민족성이 소아 및 젊은 성인 ALL 환자 및 DLBCL 환자, FL 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 조혈모 세포 이식은 소아 및 젊은 성인 B세포 ALL 환자, 성인 DLBCL 환자 또는 성인 FL 환자에서 티사젠렉류셀의 확장/지속성에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보
○ 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 시험

에서 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 선행조혈모세포 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 혈구수 회복이 불완전한 완전 관해 (CRi)인 환자가 포함되었다. 유효성은 관해 지속시간 (DOR) 및 유세포 측정 시 미세 잔존 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 도달하였다 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 방출증후군 (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 8. 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 %	66.3
중앙값 (개월) (95% CI)	도달되지 않음(20.0, NE[9])
기타 이차 평가변수	N=79
전체 생존 (OS)	
12개월에 생존 확률 %	76.4
24개월에 생존 확률 %	66.3
중앙값 (개월) (95% CI)	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

○ 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 기원세포 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 9. 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	53 (53.5) (43.2, 63.6) p<0.0001
CR, n (%)	40 (40.4)
PR, n (%)	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 %	10.3 (6.6, 21.1) 47.9% 39.1%

24개월에 생존 확률 %	

[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

○ 소포성 림프종 (FL)

재발성 또는 불응성 소포성 림프종 (FL)이 있는 성인 환자에서 이 약 치료의 안전성 및 유효성이 제 2상, 단일 군, 다기관 공개 라벨 시험에서 평가되었다.

성인 소포성 림프종에서의 핵심 임상시험 (E2202)

핵심 시험(E2202)은 재발성 또는 불응성 FL이 있는 성인 환자를 대상으로 한 다기관, 단일 군, 공개 라벨 제 2상 시험이다. 연구는 2차 혹은 그 이후의 전신 치료 (항-CD20 항체 및 알킬화제 포함) 후 6개월 이내에 재발성 또는 불응성인 환자, 최소 두가지 치료 후 항-CD20 항체 유지 치료 중 혹은 이후 6개월 안에 재발한 환자, 또는 자가 조혈모세포 이식 (HSCT) 후 재발한 환자를 포함하였다. 연구는 활동성 또는 중증 감염 환자, 형질전환된 림프종 또는 다른 공격적 림프종 환자, 이전 동종 HSCT 혹은 활동성 CNS 침범이 있는 환자를 제외하였다.

연구에 등록되어 백혈구 성분채집술을 받은 98명의 환자 중 97명의 환자가 이 약을 주입받았다. 1명의 환자는 이전 치료에 의해 주입 전 완전 관해에 도달하였으며 주입 전 의사의 결정에 의해 후속 연구를 중단하였다. 이 약을 주입받은 97명의 환자 중 94명의 환자가 IRC(Independent Review Committee)에 따라 베이스라인에서 측정 가능한 질병을 가지고 있었고 유효성 분석 세트(EAS)에 포함되었다. 이 약은 모든 등록된 환자에 투여되었다.

94명의 유효성 집단 환자들에서 중요한 임상적 특성은 다음을 포함한다: 연령 중앙값은 57세 (범위 29 – 73세)였고, 환자의 86%가 연구 참여 시 제 3기-제4기 질환을 가지고 있었으며, 61%가 높은 FLIPI 점수를 가졌고, 65%가 베이스라인에서 거대 종양을 가졌으며, 79%가 마지막 치료로부터 불응성이었으며, 69%가 이중 불응성이었으며, 37%가 선행 자가 조혈모세포 이식을 받았으며, 65%는 첫 번째 항-CD20 병용 요법을 시작한 후 24개월 이내에 질병의 진행 (POD24)을 보였다. 이전 요법 횟수의 중앙값은 4 (범위: 2 – 13)였으며, 26%는 2회의 선행 치료를 받았고 20%는 3회의 선행 치료, 54%는 4회 이상의 선행 치료를 받았다. 20%는 PI3K 저해제를 투여받았다. 44명의 환자 (47%)는 백혈구 성분 채집술과 이 약의 투여 사이에 가교 치료를 받았고, 모든 환자들은 림프구 제거 화학요법을 받았다. 이 약은 주입된 모든 환자에 대해 입원 또는 외래 (18%) 환경에서 단일 용량 정맥 주입으로 투여되었다.

유효성은 일차 평가변수인 Lugano 분류에 기반한 IRC 평가에 따른 완전 관해율 (CRR) 및 이차 평가변수인 최고 전체 반응 비율 (ORR), 반응 지속 시간 (DOR), IRC에 따른 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)을 통해 평가되었다. 첫 번째 질병 평가는 투여 후 제 3개월에

수행되도록 계획되었다.

유효성 분석에 포함된 주입 전 측정 가능한 질병이 있는 94명의 환자들 중 추적기간의 중앙값이 17개월인 65명의 환자 (69%, 95% CI: 58.8, 78.3)에서 CR이 관찰되었다; 16명 (17%)은 PR에 도달하였다; IRC 평가에 따른 ORR은 86% (81명의 환자)였다 (95% CI: 77.5, 92.4). 모든 반응자는 첫 번째 주입 후 질병 평가에서 관해 (CR or PR)에 도달하였다. CR에 도달한 65명의 환자 중 15명의 환자가 처음 PR을 보였다. 대부분의 환자는 주입 후 6개월 이내에 CR로 전환되었다. 이 약을 투여받은 어떤 환자도 반응 (CR 또는 PR) 중에 이식으로 전환되지 않았다. 환자가 반응을 9개월 이상 유지 (DOR)할 확률은 76% (95% CI: 64.6, 84.2), CR을 달성한 환자가 반응을 9개월 이상 유지할 확률은 87% (95% CI: 74.7, 93.1)였다. 12개월 째 무진행 생존 (PFS)을 유지할 확률은 67% (95% CI: 56.0, 75.8), 12개월 째 전체 생존 (OS)할 확률은 95% (95% CI: 88.0, 98.2)였다.

하위 그룹 분석은 다음과 같은 고위험 예후 하위 그룹을 포함하여 균일하고 일관된 CRR을 입증하였다;높은 FLIPI 점수 (63% CRR), 선행 HSCT (66% CRR), POD24 (59% CRR) 및 이중 불응성 (66% CRR).

표 10. 성인 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 (FL) 환자에서 유효성 결과 (E2202)

	N=94
완전 관해 비율 (CRR), n (%) 95% CI	65 (69.1) (58.8, 78.3)
전체 반응 비율 (ORR), n (%) 95% CI	81 (86.2) (77.5, 92.4)
반응 지속시간 (DOR), 개월 중앙값 (95% CI) 9개월에 무재발 확률 % CR의 BOR을 달성한 환자에서의 DOR, 개월 중앙값 (95% CI) 9개월에 무재발 확률 % (95% CI)	 도달되지 않음 (15.6, NE*) 76.0 (64.6, 84.2) 도달되지 않음 (15.6, NE*) 86.5 (74.7, 93.1)
무진행 생존 (PFS), 개월 중앙값 (95% CI) 12개월에 PFS % (95% CI)	 18.4 (12.3; NE) 67.0 (56.0, 75.8)
전체 생존(OS), 개월 중앙값 (95% CI) 12개월에 OS % (95% CI)	 도달되지 않음 95.3 (88.0, 98.2)
* NE: 추정 불가	

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), 성인 DLBCL 환자의 93.9% (C2201) 및 성인 FL 환자의 66.0% (E2202)가 양성 검사 결과를 보였다.

치료 기인성 항-mCAR19 항체가 소아 및 젊은 성인 ALL 환자의 40.5%, 성인 DLBCL 환자의 8.7% 및 성인 FL 환자의 28.7%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, 성인 DLBCL 환자 및 성인 FL 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.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(재심사)** 기존 재심사에 잔여기간 부관

○ **(위해성 관리계획)** 버전 개정 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당

- 관련 : 세포유전자치료제과-3474호(2022.11.21.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리계획 관련 자료
신청일자	2022.11.23.		
보완요청일자	2023.01.19.	2023.01.17.	2023.01.18.
보완접수일자	2023.02.28.	2023.02.28.	2023.02.28.
최종처리일자	2023.04.03.	2023.03.20.	2023.03.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

○ 관련규정: 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시 제2020-82호, 2020. 9. 7.)

○ 제출자료 목록

제1부 신청내용 및 행정정보

제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.5 임상시험자료 개요
2.7 임상시험자료 요약

제5부 임상시험 자료
5.1 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학시험보고서
5.3.1.4 임상시험의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.2 비비교 임상시험결과보고서
5.3.5.4 기타 다른 임상시험 보고서
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견]

- 이 약은 환자 본인의 T 세포에 CD19 항원을 표적으로 하는 키메라 항원 수용체(CAR, Chimeric Antigen Receptor)를 암호화하는 유전자를 도입하여 환자에게 다시 투여하는 유전자치료제이며, 적응증 확장(재발, 불응성 소포성 림프종의 치료)을 목적으로 품목허가 변경을 신청함
- 임상시험 E2202에서 티사젠렉류셀 투여에 따른 유효성 및 안전성을 적절히 보여주었음
  - 핵심 임상시험 자료와 비 CAR-T 표준치료를 받은 환자군에 대한 자료를 간접비교했을 때, 완전반응률을 포함한 유효성 평가변수의 월등한 개선을 나타내었으며,
  - 티사젠렉류셀의 기허가사항에 따른 안전성 정보와 핵심 임상시험에서 도출된 안전성 결과는 전반적으로 유사하여 새로운 적응증에 대한 위해성 정보 업데이트는 필요하지 않을 것으로 사료됨
- 첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정 제23조(조건부 허가의 요건 및 심사기준)제4항의 각호 모두에 해당하므로 제출한 치료적탐색 임상시험자료를 치료적확증 임상시험자료로 갈음함

[약어 및 정의]

- ADR(Adverse drug reaction): 약물이상반응
- AE(Adverse event): 이상사례

- AESI(Adverse events of special interest): 특별관심 이상사례
- ALL(Acute lymphoblastic leukemia): 급성 림프구성 림프종
- ALT(Alanine aminotransferase): 알라닌 아미노전이효소
- ASCT(Autologous stem-cell transplant): 자가 줄기세포 이식
- AUC(Area under the curve): 곡선 아래 면적
- BOR(Best overall response): 최적 전체반응
- CAR(Chimeric antigen receptor): 키메릭 항원 수용체
- CI(Confidence interval): 신뢰구간
- C_{max}(Maximum concentration): 최대 농도
- CR(Complete response): 완전반응
- CRR(Complete response rate): 완전반응률
- CRS(Cytokine release syndrome): 사이토카인 방출 증후군
- CSF(Cerebro-spinal fluid): 뇌척수액
- CT(Computed tomography): 컴퓨터단층촬영
- DLBCL(Diffuse large B-cell lymphoma): 미만성 거대 B-세포 림프종
- DOR(Duration of response): 반응지속기간
- EAS(Efficacy analysis set): 유효성 분석군
- ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group): 미 동부 종양학협력그룹에서 정한 신체활동능력 지수
- EHR(Electronic health records): 전자보건기록
- EQ-5D-3L(EuroQol-5 dimensional-3 response level): EuroQol-5 개 영역-3 개 응답 수준
- EQ-VAS(EuroQol-visual analogue scales): EuroQol-시각 아날로그 척도
- ESMO(European Society for Medical Oncology): 유럽종양학회
- FACT-LYM(functional assessment of cancer therapy-lymphoma): 암 요법의 기능적 평가-림프종
- FL(Follicular lymphoma): 소포성 림프종
- FLIPI(Follicular Lymphoma International Prognostic Index): 소포성 림프종 국제진단지표
- HDT(high-dose therapy): 고농도 치료
- HRQOL(Health-related QoL): 건강 관련 삶의 질
- HSCT(Hematopoietic stem-cell transplant): 조혈모 줄기세포 이식
- ICAN(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome): 면역 효과기 세포 연관 신경독성 증후군
- ICU(Intensive care unit): 집중치료실 또는 중환자실
- IRC(Independent review committee): 독립적인 심사위원회
- KM(Kaplan-Meier): 카플란마이어
- LD(Lymphodepleting): 림프고갈
- LDH(Lactate dehydrogenase): 젖산 탈수소화효소
- mAb(Monoclonal antibody): 단클론항체
- mCAR19(Anti-mouse CAR19): 항-마우스 키메릭 항원 수용체19
- MCS(mental component score): 정신 영역 점수
- mEAS(Modified efficacy analysis set): 변형된 유효성 분석군

- MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities): 국제의약용어
- mPFS(Median progression-free survival): 무진행생존 중앙값
- mOS(Median overall survival): 전체생존 중앙값
- MRI(Magnetic resonance imaging): 자기공명영상
- NHL(Non-Hodgkin's lymphoma): 비호지킨림프종
- OOS(Out-of specification): 기준 일탈
- ORR(Overall response rate): 전체 반응률
- OS(Overall survival): 전체 생존
- PCS(physical component score): 신체 영역 점수
- POD24(Progression of disease within 2 years): 이전 치료 후 2년 이내 재발
- PD(Progressive disease): 질병 진행
- PET(Positron emission tomography): 양전자 방출 단층촬영
- PFS(Progression-free survival): 무진행생존
- PML(Progressive multifocal leukoencephalopathy): 진행 다초점 백색질 뇌증
- PPS(Per-protocol set): 계획서 순응 임상시험대상자군
- PR(Partial response): 부분반응
- PRO(Patient-reported outcome): 환자보고결과
- PT(Preferred term): 선호용어
- QoL(Quality of life): 삶의 질
- qPCR(Quantitative polymerase chain reaction): 정량적 중합효소 연쇄반응
- R-CHOP(rituximab + cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone): 리툭시맙+시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 요법
- r/r(Relapsed or refractory): 재발 또는 불응성
- RCL(Replication competent lentivirus): 복제가능 렌티바이러스
- RWE(Real world evidence): 실사용 증거
- SAE(Serious adverse event): 중대한 이상사례
- SCT(Stem-cell transplant): 줄기세포 이식
- SD(Stable disease): 안정적인 질환 상태
- SF-36(short form health survey): 단축형 건강 설문
- SLR(Systematic literature review): 체계적인 문헌 검토
- SNAR(Serious neurological adverse reactions): 중대한 신경학적 약물이상반응
- SOC(System organ class): 기관계 분류
- TLS(Tumor lysis syndrome): 종양 용해 증후군
- TOI(trial outcome index): 시험 결과 지표
- TTNT(Time to next treatment): 다음 치료까지 걸리는 시간
- ULN(Upper limit of normal): 정상 상한값

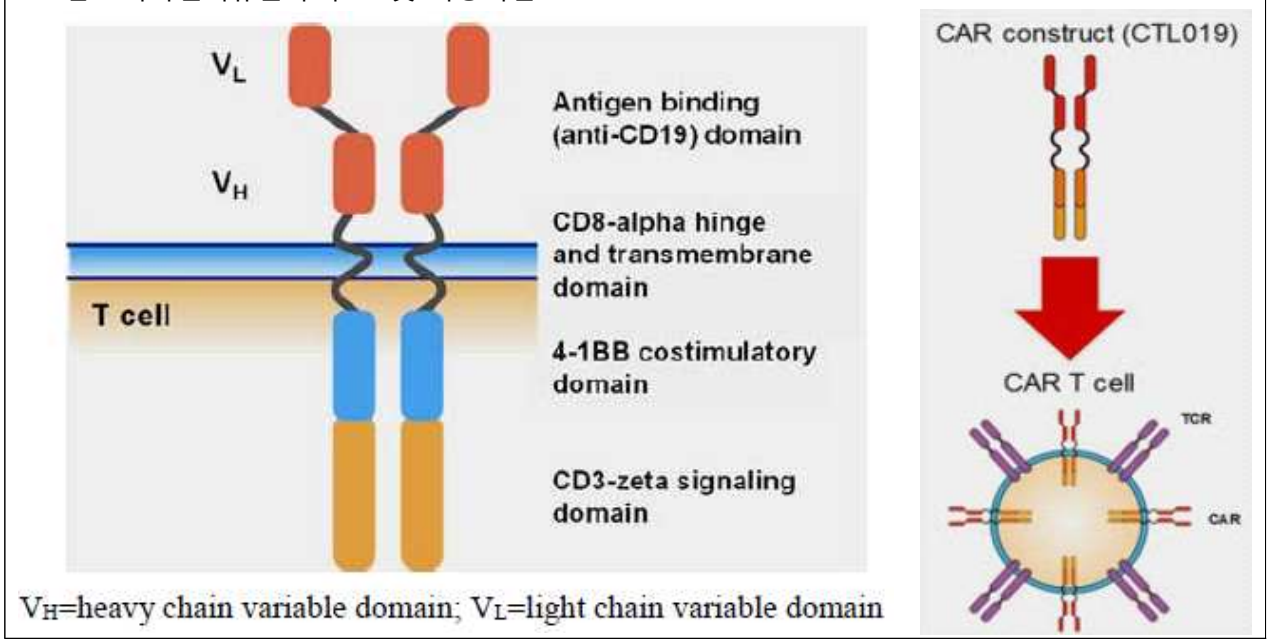
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 항악성종양제
- 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> 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.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소포성 림프종(Follicular Lymphoma, FL)의 개요

소포성 림프종은 미국과 서유럽에서 두 번째로 흔하게 진단되는 림프종으로, 전체 NHL 중 약 20%, 무통성 림프종 중 70%를 차지한다 (Swerdlow et al 2017). 미국에서, 2019년도 NHL 증례 수는 74200건이었고, 전체적인 질환-특이적 관련 사망례는 약 19970건이었다. 2020년 추정 발생률 (77240건)은 2019년에 비해 4% 증가를 나타낸다 (SEER 2019, SEER 2020).

- 재발성/불응성 FL

  소포성 림프종의 임상적 경과는 치료를 계속할수록 치료 효과와 관해 기간이 감소하면서 여러 차례의 관해와 재발이 교대로 나타나는 것이 특징이다. 소포성 림프종은 치료가 불가능한 것으로 고려되며 일반적으로 DLBCL로의 조직학적 변형 때문에 또는 FL이 화학요법이 불응성이 되기 때문에 사망이 발생한다 (Carbone et al 2019).

  FL 환자 중 약 20%가 최초 화학-면역요법 후 2년 이내에 질병 진행을 경험하며 (POD24) (Rummel et al 2013), 이러한 환자 하위군은 5년 생존률 중앙값이 50%로, 이러한 생존률 중앙값이 90%인 POD24가 없는 환자에 비해 예후가 특히 나쁘다 (Casulo et al 2015).

  또한, r/r FL 환자는 이후 치료 (이차 요법 또는 이후 차수의 요법)에 대한 반응 기간이 점점 더 짧아지는 것을 경험할 것이다. 일차 요법을 요하는 FL 환자 348명에 대한 후향적 다기관 연구에서, 111명, 41명, 및 15명의 환자가 각각 이차, 3차, 및 4차 요법을 투여받았다. 일차 요법 후에는 생존 기간 중앙값에 도달하지 못했고, 이차 요법 후 생존 기간 중앙값은 7.6년, 3차 요법 후에는 4.8년이었다; 3차 요법 후 10년 생존률은 겨우 20%였다 (Rivas-Delgado et al, 2019).

  PFS 중앙값은 일차 요법 시 6.6년이었던 것이 이차 및 3차 요법 후 각각 1.5년 및 0.83년으로 감소한다 (Link et al 2019).

- r/r FL에서의 충족되지 않은 의학적 요구

  r/r FL 환자는 이전에 많은 치료를 받았고 충족되지 않은 요구가 높은 진행성 환자 집단을 나타낸다. 이 상황에서 확립된 치료법(연속적으로 또는 여러 주기에 걸쳐 투여됨)은 3차 이상 치료를 받고 있는 환자에서 높은 완전 반응률 (CRR) (1% ~ 38%) 및 지속적인 반응을 유도하지 않는다. 따라서, 높은 반응률 (ORR, CRR)을 이끌어낼 수 있고, DOR과 PFS를 유의미하게 연장시켜 이후의 항-림프종 치료에 대한 필요성 및 관련 독성 (누적될 수 있으며 독성으로 인한 중단률이 최대 20%임)을 감소시킬 수 있는 치료 선택에 대하여 아직 충족되지 않은 명확한 요구가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 티사젠렉류셀의 안전성 프로파일은 성인 r/r DLBCL과 소아/젊은 성인 r/r ALL에서 잘 확립되어 있다; CRS와 신경독성을 포함하여 CAR T세포와 관련된 독성은 치료 기관에서 티사젠렉류셀을 교부 및 투여하도록 훈련된 의료 전문가에 의해 적절히 관리될 수 있다. 또한 CRS의 징후와 증상에 따라 치료 지침을 제공하는 CRS 관리 알고리즘이 마련되어 있다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속처리 대상 첨단바이오의약품 지정(2023.01.25.): 두가지 이상의 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 (follicular lymphoma, FL) 성인 환자의 치료

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가국 자료제출 증명서를 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 2건, 핵심 2상 임상시험 1건, 기타 2a상 임상시험 1건
- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 입증하는 핵심 임상시험(E2202; ELARA)은 r/r FL 성인 환자에서 티사젠렉류셀의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 II상, 단일군, 다기관, 라벨-공개 임상시험임

6.3. 생물약제학시험

- 전반적으로, 제품 특성 (형질도입 효율, T 세포의 백분율, 세포 생존력, cPDL, 및 IFN-감마 분비에 의한 역가)과 세포 역학, 용량, 및 임상 반응 간에 명확한 관련성은 없다.

6.4. 임상약리시험

- 권장 용량 범위인 0.6 ~ 6.0 × 10^8 CAR- 양성 생존 T 세포에 걸쳐 반응이 관찰되었다. 주요 세포 역학 결론은 아래와 같다:

- 시험 E2202에서 반응 환자에 대하여 최대 558일까지, 무반응 환자에서 최대 366일까지 장기 지속성이 계속된 것으로 입증되었다.
- 임상 반응에 대하여 명확한 용량의 영향은 없었다. 네 명의 환자가 임상시험 계획서에 따라 명시된 용량보다 더 낮아 기준을 벗어난 티사젠렉류셀 제품 (OOS 범위: 0.1 ~ 0.46 × 10^8 CAR- 양성 생존 T 세포)을 투여받았으나, 유효성에 대한 명확한 영향은 없었다.
- $AUC_{0\text{-}28d}$와 C_{max}는 무반응 환자에 비해 반응 환자에서 더 높았으나 (평균 $AUC_{0\text{-}84d}$ 추정치가 비슷함), 평가 가능한 Cmax 수치가 있는 무반응 환자의 수가 제한적이었고 변동성이 컸기 때문에 이는 주의하여 해석해야 한다. DOR이 더 긴 것은 노출 증가와 관련이 있었다.
- 임상 노출에 대한 용량의 명확한 영향은 관찰되지 않았다.

- 평가된 내인적 인자들 (즉, 연령, 인종, 체중, 성별, 이전 질환, 질환의 병기, 질병 부담) 중, 티사젠렉류셀의 세포 역학에 대하여 임상적으로 관련있는 영향을 미친 인자는 없었다.
- 연구된 외인적 인자 (즉, 이전의 HSCT 상태 및 이전에 투여받은 치료요법의 수) 중, 티사젠렉류셀의 세포 역학 성질에 대하여 임상적으로 관련있는 영향을 미친 인자는 없었다. 겨우 5명의 환자가 LD 화학요법으로 벤다무스틴을 투여받았기 때문에, 림프 고갈 (LD) 화학요법 (플루다라빈 + 사이클로포스파미드 vs. 벤다무스틴)의 종류가 노출에 미치는 영향에 관한 확증적인 결론은 도출할 수 없었다.
- 노출-안전성 관계: 주입 후 8주 이내에 성인 r/r FL 환자에서 ≥ 3등급 CRS는 관찰되지 않았다. 노출 수치 ($AUC_{0\text{-}28d}$ 및 C_{max})가 더 높은 것은 모든 등급의 CRS (1 또는 2등급)의 발생률과 관련이 있었다. 일부 환자에서 CRS 관리를 위해 토실리주맙 투여가 필요했다; 토실리주맙 투여 후 티사젠렉류셀 이식 유전자 수치는 계속하여 확장되고 유지된다. 장기적인 혈구 감소증을 경험한 환자의 수가 제한적이었음에도 불구하고, 혈구 감소증 및 중대한 신경학적 이상반응이 해결되기까지의 시간에 대한 노출의 명확한 영향은 없었다.
- 용량-안전성 관계: CRS, 모든 등급의 중대한 신경학적 이상반응 발생 확률, 또는 혈구 감소증이 해결되기까지의 시간에 대한 용량의 명확한 영향은 결정되지 않았다.
- 면역원성: 체액성 및 세포성 면역원성 결과는 세포 역학 및 BOR에 영향을 미치지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

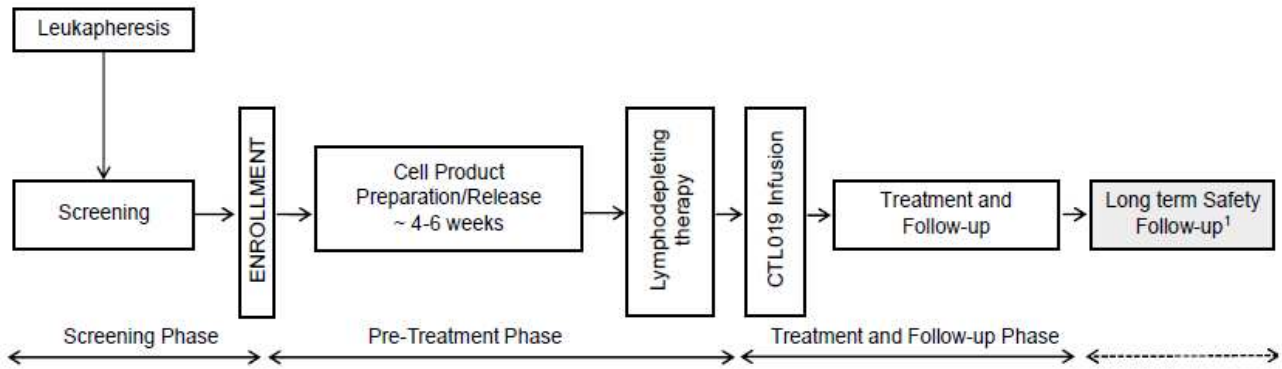
단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본 요법	평가 항목	결과
핵심 2상	E2202 (ELARA)	단일군, 공개	r/r FL 97명	$0.6\text{-}6.0\times10^8$ CAR+ viable T cells	단회	-	(일차) CRR (이차) ORR, DOR, PFS, OS, 안전성, 약동학, 면역원성	**<유효성>** - CRR: 69.1%(65/94명) - ORR: 86.2%(81/94명) - mDOR: 미도달 - DOR: (9m) 76% - mPFS: 18.4m - PFS: (12m) 67% - mOS: 미도달 - OS: (12m) 95.3%, (18m) 91.6% **<안전성>** - CRS: 49.5%(48/97명) ≥Gr3: 1%(1/97명) - 신경독성: 11.3%(11/97명) ≥Gr3: 3.1%(3/97명) **<약동학>** - 반응유무에 따라 최대 558, 366일 지속
기타 2a상	A2101J	단일군, 공개	28명의 lymphoma 환자 중 r/r FL 14명	$1.0\text{-}5.0\times10^8$ CAR+ viable T cells	단회	-	(일차) ORR at 3m (이차) ORR, DOR, PFS, OS, 안전성, 약동학	**<유효성>** - ORR at 3m: 79%(11/14명) - mDOR: 미도달 - mPFS: 미도달 - PFS: (28.6m) 70% **<안전성>** - CRS 57%(16/28명) ≥Gr3: 18%(5/28명) - 신경독성 39%(11/28명)

								≥Gr3: 11%(3/28명) **<약동학>** - 반응있는 환자에서 주입후 최대확장 중앙값: 8일(6-14일) - 반응없는 환자에서 주입후 최대확장 중앙값: 10일(6-14일) - 완전관해 환자에서 6-24m 사이에 지속검출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies): 2상 임상시험(E2202, ELARA study)

- 임상시험 개요: 시험 E2202 (ELARA라고도 알려져 있음)는 r/r FL 성인 환자에서 티사젠렉류셀의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 II상, 단일군, 다기관, 라벨-공개 임상시험임
- 대상자수: 98명 등록, 97명 투여
- 임상시험용 의약품의 용법·용량
  - 시험약: 티사젠렉류셀
  - 용량 및 투여 방법: 0.6 – 6.0 × 10^8 CAR+ viable T cells, 단회, 정맥 내 투여
  - 전처치 요법(conditioning regimen): 림프고갈(lymphodepletion) 요법
    · 플루다라빈 25 mg/m^2 정맥 내 3일간 매일, 시클로포스파미드 250 mg/m^2 정맥 내 3일간 매일 투여
    · 벤다무스틴 90 mg/m^2 정맥 내 2일간 매일 투여

Figure 9-1 Study design



1. Long term safety follow-up as per health authority guidance conducted under a separate LTFU protocol (CTL019A2205B).

- 주요 선정기준
  - 티사젠렉류셀 주입 전에 중앙 병리학 검토에 의해 조직학적으로 확증된 FL (1, 2, 3A 등급)
  - 다음 기준 중 한 가지에 해당하는 FL:
    · 이차 또는 그 이후의 전신 요법 (항-CD20 항체 및 알킬화제 포함)에 불응성이거나 이차 또는 그 이후의 전신 요법 완료 후 6개월 이내에 재발함
    · (상기와 같이 적어도 2가지 요법 후) 항-CD20 항체 유지 요법 중에 또는 유지 요법 완료 후 6개월 이내에 재발함
    · 자가 HSCT 후 재발함
  - 스크리닝 시 방사선학적으로 측정 가능한 질병이 있음

- 스크리닝 시 ECOG 수행 점수가 0점 또는 1점임
- 비-동원 세포의 백혈구 성분 채집술 산물이 제조에 적합해야 함

- 주요 제외기준
  - 조직학적 변형에 대한 근거가 있음
  - FL 3B등급
  - 이전에 항-CD19 치료, 유전자 치료, T 세포 이식 치료 또는 동종 조혈모세포 이식을 받음
  - 암에 의한 활성 CNS 침범이 있음
  - 지난 30일 또는 스크리닝 전 5 반감기 (둘 중 더 긴 기간) 이내에 임상시험용 의약품을 투여받음
- 평가변수
  - (일차) 완전반응률(CRR)
  - (이차) 전체반응률(ORR), 반응지속기간(DOR), 무진행생존(PFS), 전체생존(OS), 안전성, 면역원성, 약동학
- 인구학적 자료
  - 주입 및 안전성 집단에는 티사젠렉류셀을 단회 투여받은 97명의 환자가 포함되었다.
  - 유효성 분석 집단 (EAS)에는 94명의 주입 환자가 포함되었다. 세 명의 환자가 가교 요법 후 티사젠렉류셀을 주입하기 전에 베이스라인에서 측정 가능한 질환이 없었기 때문에 EAS에서 제외되었다.
  - 대부분의 환자는 시험 참여 시 진행성 FL(Stage III 또는 IV)을 나타냈다. 환자는 이전에 여러 차수의 다양한 항암 요법으로 치료를 받았다[치료 차수 중앙값 4차(범위: 2~13)].
  - 6명의 환자는 기준 일탈(out-of specification) 용량을 투여받았고, 그중 4명은 임상시험계획서에 따라 지정된 용량보다 더 적은 용량을 투여받았다.

<유효성 결과>

일차 유효성 평가변수: 완전반응률(CRR)

- 연장 추적관찰 분석 시(추적기간 중앙값: 16.9개월), EAS에서 IRC에 따른 CRR은 69.1% (95% CI: 58.8, 78.3)였다(표 3-6). 16명의 환자(17.0%)는 최적의 반응으로 PR을 달성하였다.

이차 유효성 평가변수: 전체반응률(ORR)

- IRC 평가에 따른 ORR은 86.2%(81명; 95% CI: 77.5, 92.4)이며 현지 시험자 평가에 따른 ORR은 90.4% (85명; 95% CI: 82.6, 95.5)로, 결과의 일관성을 보여주었다.

이차 유효성 평가변수: 반응지속기간(DOR)

- IRC에 따른 DOR 중앙값에는 도달하지 않았다.
- 81명의 환자가 IRC에 따른 반응(CR 또는 PR)을 달성하였고, 9개월 동안 반응을 유지할 확률 추정치는 76.0% (95% CI: 64.6, 84.2)였다.

이차 유효성 평가변수: 무진행생존(PFS)

- 총 34건의 PFS 사건(질병 진행 또는 사망)이 있었다. 추정된 무진행 확률은 IRC 평가에 따른 PFS에 대해 제12개월에 67.0% (95% CI: 56.0, 75.8)였다.
- IRC에 따른 PFS 중앙값은 18.4개월(95% CI: 12.3, NE)이었다.

이차 유효성 평가변수: 전체생존(OS)

- OS 중앙값에는 도달하지 않았다. 시험 중 7건의 사망자가 발생하였다.
- EAS에서, 추정된 생존 확률은 제12개월에 95.3% (95% CI: 88.0, 98.2)이며 제18개월에 91.6% (95% CI: 81.7, 96.2)였다.

환자 보고 결과(삶의 질): FACT-LYM 및 SF-36 설문

- 최소한의 임상적으로 유의미한 차이는 FACT-Lym TOI에 대해 5.5 ~ 11, FACT-Lym 총점에 대해 6.5 ~ 11.2, FACT-G에 대해 3 ~ 7, FACT-Lym-S에 대해 2.9 ~ 5.4였다.
- SF-36의 경우, MID는 PCS에 대해 3, MCS에 대해 3이었다.
- FACT-Lym 점수는 티사젠렉류셀 주입 후 대다수의 환자에서 시간 경과에 따른 QoL의 개선을 보여주었다. SF-36 설문 결과에서 유사한 결과가 관찰되었다.

환자 보고 결과(삶의 질): EQ-5D-3L 설문

- 제12개월에, EQ-5D-3L 점수는 베이스라인과 유사하였고 악화되었다는 증거는 없었다.
- 베이스라인에서 평균 EQ-VAS 점수는 69.4였다. 이는 제6개월에 72.9로, 제12개월에 75.2로 증가하여, 티사젠렉류셀 주입 후 HRQOL(건강 관련 삶의 질)의 전반적인 개선을 나타냈다.

외부대조군과 유효성 비교

- E2202 시험과 ReCORD-FL의 간접 비교: 베이스라인 예후 인자를 보정한 가중치 부여 분석에서, OS, PFS (새로운 요법을 사건으로 간주) 및 TTNT에 대한 위험비는 표준 치료와 비교하여 티사젠렉류셀에 유리하였다. 티사젠렉류셀에 등록된 환자 집단은 ReCORD-FL의 구제 화학요법과 비교하여 더 높은 ORR 및 CR과 관련이 있었고, 이는 E2202 시험에서 관찰된 티사젠렉류셀의 임상적으로 유의미한 치료 이점을 뒷받침한다.
- E2202 시험과 Flatiron의 간접 비교: 베이스라인 예후 인자를 보정한 가중치 부여 분석에서, OS/PFS/TTNT에 대한 위험비는 표준 치료와 비교하여 티사젠렉류셀에 유리하였다. 티사젠렉류셀에 등록된 환자 집단은 Flatiron의 구제 화학요법과 비교하여 더 높은 ORR 및 CR과 관련이 있었고, 이는 E2202 시험에서 관찰된 티사젠렉류셀의 임상적으로 유의미한 치료 이점을 뒷받침한다.

<안전성 결과>

이상사례(AE, adverse event)

- 티사젠렉류셀을 주입받은 97명의 환자 중, 96명(99.0%)은 치료와의 관련성과 상관없이, 주입 후 적어도 하나의 AE를 경험하였다.
- 환자의 ≥15%에서 가장 흔히 보고된 ≥3등급 AE가 속한 SOC는 혈액 및 림프계 장애(59.8%) 임상 검사(29.9%), 감염 및 기생충 감염(15.5%)이었다. 참고로, '면역계 장애' SOC 내 AE도 매우 흔히 보고되었는데(55.7%) 티사젠렉류셀 투여 시 예상되는 AE인 CRS가 이 SOC에 포함되기 때문이다.
- 주입 후 임의 시점에 환자의 ≥ 10%에서 보고된 가장 흔한 ≥ 3등급 AE는 호중구감소증(42.3%), 호중구 감소(17.5%), WBC 감소(17.5%), 빈혈(16.5%), 열성 호중구감소증(12.4%) 및 혈소판감소증(11.3%)이었다.

치료와 이상사례의 잠재적 관련성

- 대다수의 환자(78.4%)는 티사젠렉류셀 주입 후 임의 시점에 발생한, 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 AE가 있었다. 이러한 AE의 대다수는 주입 후 처음 8주 이내에 보고되었다. 티사젠렉류셀과 잠재적인 인과관계가 있는 가장 흔히 보고된 임의 등급의 AE는 CRS(48.5%), 호중구감소증(20.6%), 빈혈(13.4%), 저감마글로불린혈증(10.3%) 및 호중구 수 감소(10.3%)였다.
- 환자의 ≥ 5%에서 보고되었고 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 가장 흔한 ≥ 3등급 AE는 모두 혈구감소증, 즉 호중구감소증, 빈혈, WBC 수 감소, 열성 호중구감소증, 림프구 수 감소, 호중구 수 감소, 혈소판감소증과 관련이 있었다.

사망

- 자료 마감일인 2021년 3월 29일 당시 7명의 환자가 시험 과정 중에 사망하였으며, 모든 사망 사례는 티사젠렉류셀 주입 후 >30일에 발생하였다. 이 7건의 사망 사례 중 5건은 기저 질환의 진행으로 인해 발생하였다.
- 나머지 2건의 사망은 티사젠렉류셀 주입 후 약 1년째에 발생했다. 환자 1명은 시험자의 평가에 따라 CRS의 두 번째 에피소드로 인해 티사젠렉류셀 주입 1년 후 사망하였으며, 환자 1명은 가능한 PML로 인한 점진적인 신경계 증상의 악화에 대해 안락사(euthanasia)를 선택한 후 사망하였다.

중대한 이상사례(SAE, serious adverse event)

- 티사젠렉류셀 주입 후, 42명의 환자(43.3%)가 적어도 하나의 SAE를 경험하였고, 그중 29명(29.9%)은 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 적어도 하나의 SAE가 있었다.
- 중대한 AE는 주입 후 >8주 ~ 1년 및 >1년의 기간보다 티사젠렉류셀 주입 후 처음 8주 이내에 더 빈번히 보고되었다(19.8% 및 7.0% vs. 27.8%). 주입 후 >8주에서 1년 사이에, 8명의 환자가 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 간주되는 SAE가 있었고, 주입 후 >1년 이후, 2명의 환자가 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 간주되는 SAE가 있었다.
- CRS(19.6%)와 열성 호중구감소증(6.2%)과 같은 중대한 AE는 티사젠렉류셀과 관련된 사건으로 의심되었고 표준 지지 요법과 병용 약물로 관리되었다.
- 두 가지 개별 SAE는 주목할 만하였다. 여기에는 가능한 PML로 이어진 뇌병증 사례와 CRS의 치명적 사례가 포함된다.

중요한 규명된 위해성 - 사이토카인 방출 증후군(CRS, cytokine release syndrome)

- 48명의 환자(49.5%)에서 CRS가 발생하였다. 치명적인 5등급 CRS 사례 1건을 제외하고[환자 5002-002], 이러한 환자 모두 1등급(n = 27) 또는 2등급(n = 20) CRS가 있었다. 3/4등급 CRS가 발생한 환자는 없었다. CRS 사건은 자료 마감 시점에 해결되었다.
- 주입 후 각각 제207일과 제368일에 발생한 2건의 후기 발병 사건을 제외하고, CRS 발병까지의 시간 중앙값은 4.0일(범위: 1~14일)이었고 CRS 기간 중앙값은 4일(범위: 1~24일)이었다.
- 17명의 환자(17.5%)는 CRS 관리를 위해 주입 상황에서 토실리주맙이 필요하였고; 3명의 환자(3.1%)는 혈압상승제가 필요하였으며 4명의 환자(4.1%)는 스테로이드가 필요하였다. 4명의 환자(8.5%)는 ICU에 입원하였다. CRS는 CRS 관리 알고리즘에 따라 적절히 관리되었다.

중요한 규명된 위해성 - 신경계 이상반응(NE, neurological event)

- SNAR은 11명(11.3%)의 환자에서 보고되었다. 그중 9명은 주입 후 8주 이내에 해당 사건을 경험하였다.
- 첫 번째 SNAR 발병까지의 시간 중앙값은 주입 후 9.0일(4-345일)이었다.
- 8명의 환자(8.2%)는 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 SNAR을 경험하였다.
- 3/4등급 SNAR은 3명의 환자에서 보고되었다.
- SNAR에 기인한 사망은 없었다.
- 특히, 3명의 환자는 티사젠렉류셀과 관련된 중대한 면역 효과기(effector) 세포-관련 신경독성(ICANS)이 있었다. 자료 마감일 시점에, 모든 사건은 지지 요법으로 해결되었다.

중요한 규명된 위해성 - 혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애

- 혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애는 환자의 78.4%에서 발생하였다. 대부분의 환자(74.2%)에서 AE는 ≥3등급이었다; 43.3%는 티사젠렉류셀과 관련성이 의심되는 혈액학적 장애가 있었다.
- 이러한 AE는 티사젠렉류셀 주입 후 >8주 ~ 1년 기간보다 주입 후 8주 이내에 보고된 경우가 더 많았다(42.7% vs. 75.3%). 이러한 사건 중 11.3%만이 주입 후 >1년에 발생하였다.
- AE는 일반적으로 수용 가능하였고(tolerable) 필요에 따른 관찰, 혈액제제 지원, 성장 인자 및/또는 항생제의 표준 조치를 통해 관리되었다.

중요한 규명된 위해성 - 감염

- 감염은 48명(49.5%)의 환자에서 보고되었으며, 대부분 1 또는 2등급이었다. 그중 13명(13.4%)은 티사젠렉류셀과 관련성이 의심되는 감염이 있었다. ≥ 3등급 감염은 15명의 환자(15.5%)에서 보고되었고, 그중 8명(8.2%)은 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 AE가 있었다. 4등급 또는 치명적인 감염이 발생한 환자는 없었다.
- 55명의 환자(56.7%)는 주입 후 1년 이내에 감염이 발생하였다. 감염은 표준 지원 조치와 항생제로 관리되었다.

중요한 규명된 위해성 - 장기적인 정상 B 세포 고갈/무감마글로불린혈증

- 시험 참여 당시, 25명의 환자(25.8%)는 저감마글로불린혈증이 있었다. 16명의 환자(16.5%)는 티사젠렉류셀 주입 후 장기적인 정상 B 세포 고갈/무감마글로불린혈증의 AE가 있었다. 이 16명의 환자 중 10명(10.3%)은 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 AE가 있었다.
- 장기적인 정상 B 세포 고갈/무감마글로불린혈증의 AE는 자료 마감 시점에 10명의 환자에서 진행 중이었다.
- AE는 예방적 면역글로불린 요법으로 관리되었다. 4등급 AE가 발생한 환자는 없었다.

중요한 규명된 위해성 - 종양 용해 증후군(TLS, tumor lysis syndrome)

- TLS는 2명의 환자(2.1%)에서 보고되었다. 한 가지 증례는 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되었다. 사건은 라스부리카제 및/또는 알로푸리놀로 관리되었다.

중요한 잠재적 위해성 - 이식편대숙주병

- GVHD는 주입-후 진행된 이후에 동종 이식을 받은 환자 1명에서 관찰되었다. 사건은 티사젠렉류셀과 관련된

것이 아니라 이식과 관련된 것으로 의심되었고 치료(타크로리무스와 마이코페놀레이트)로 해결되었다.

중요한 잠재적 위해성 - 이차 악성종양

- 이차 악성종양은 4명의 환자(4.1%)에서 보고되었다. 3명의 환자에서 사건은 의학적 치료나 수술로 해결되었고, 환자 1명에서는 진행 중이었다.
- 환자 중 1명에서 사건(편평세포암종과 악성 흑색종)은 시험자에 의해 LD 화학요법 및 티사젠렉류셀 모두와 관련된 것으로 의심되었으나, 이 악성종양에 대해 비정상적으로 높은 CART-19 이식유전자나 RCL의 존재에 대한 증거는 없었다.
- 다른 3명의 환자에서 사건은 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되지 않았다.

약물이상반응(ADR, adverse drug reaction)

- 가장 흔한 비혈액학적 ADR(>25%)은 CRS(50%), 감염(49.5%), 및 두통(26%)이었다.
- 가장 흔한 혈액학적 실험실 이상은 림프구 감소(92%), 헤모글로빈 감소(94%), 백혈구 감소(91%), 호중구 감소(89%), 및 혈소판 감소(89%)였다.
- 3등급과 4 ADR은 환자의 76%에서 보고되었다. 가장 흔한 3등급 및 4등급 비혈액학적 ADR은 감염(16%)이었다.
- 가장 흔한(≥25%) 3등급 및 4등급 혈액학적 실험실 이상은 림프구 수 감소(87%), 백혈구 수 감소(74%), 호중구 수 감소(71%), 혈소판 수 감소(26%) 및 헤모글로빈 감소(25%)였다.

면역원성

- 기존의(즉, 등록 시) 항체, 또는 베이스라인부터 주입 후까지 최대 배수 변화는 임상 반응에 대한 영향과 관련이 없었다. CRS 등급과 항-mCAR19 항체 수준의 베이스라인 대비 최대 배수 변화 간에 명백한 관련성은 없었다. 주입 후 8주 이내에 3/4등급 CRS 사건은 없었다.
- 치료-유발 또는 치료-촉진 항-mCAR19 항체는 CAR 양성 T 세포의 생체 내(in vivo) 확장 및 임상 반응의 지속성에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies): 2a상 임상시험(A2101J study)

- 본 예비 IIa상 임상시험은 재발성/불응성 CD19+ DLBCL 또는 FL 환자에 대하여 펜실베니아 대학(미국)이 설계하고 수행했다.
- 대상자수: 38명 등록, 28명 투여 환자 중 r/r FL 환자는 14명
- 임상시험용 의약품의 용법·용량: 1.0 – 5.0 × 10^8 CAR+ viable T cells, 단회, 정맥 내 투여
- 코호트 정보
  - 치료 선택이 없고, 가장 최근 치료 후 부분 반응 또는 안정 병변을 나타냈고, 예후가 제한적인(예상 생존 기간 <2년) CD19+ DLBCL 또는 FL 환자. FL 환자는 이차 면역화학요법 후 2년 이내에 질병이 측정 가능한 정도로 진행된 경우 시험 참여에 적합했다.
  - 이 시험에 포함된 FL 환자 14명은 이전에 많은 치료를 받았다(이전 치료요법의 수 중앙값: 5; 범위 2-10). 12명의 환자 (86%)가 진행성 질환을 앓고 있었다 (Ann Arbor 병기 III-IV). 또한, 8명의 환자 (57%)가 이중-불응성이었다.

- 유효성 결과
  - 전반적으로, 28.6개월의 추적 기간 중앙값 후 (2년 분석), FL 환자 14명 중 10명이 CR (71%; 95% CI: 42, 92)을 나타냈고, 전체 반응률 (ORR)은 79% (95% CI: 49, 95)였다. PFS 및 DOR 중앙값에는 도달하지 못했다 (Schuster et al 2017).
  - 60.7개월의 추적 기간 중앙값 후, 5년 PFS 비율은 43% (95% CI: 18, 66)였고 DOR 중앙값에는 도달하지 못했다. 적어도 5년 동안 완화가 유지되는 확률은 반응 환자에서 60%였다 (Chong et al 2021).
- 안전성 결과
  - 본 시험에 대한 발표 자료에서 얻은 안전성 자료는 DLBCL(n=14) 및 FL(n=14) 환자에 대하여 집계되어 있다. 시험 A2101J에서의 AE 프로파일에 관한 종합적인 설명은 2년 추적 관찰에서만 이용 가능하다.
  - 2년 추적 관찰 당시, DLBCL 또는 FL 환자 중 16명이 CRS를 경험했고, 이 중 5건이 ≥3등급이었다. CRS로 인해 사망한 환자는 없었다.
  - 28명의 환자 중 11명이 뇌 병증, 섬망, 진전, 인지 장애, 혼돈, 불수의 운동, 및 기억 이상과 같은 티사젠렉류셀 치료와 관련된 것으로 의심되는 신경독성 사례를 경험했다. 치명적 증례 한 건을 포함하는 ≥3등급 뇌 병증을 제외하고, 이러한 사례 모두는 ≤ 2등급이었다. 이러한 치명적 증례는 시신경 위축이라는 이전 병력이 있는 FL 환자에 관한 것이었고, 이 환자는 플루다라빈-기반 림프 고갈 요법을 투여 받았고, 티사젠렉류셀 투여 후 8일차에 2등급 CRS와 뇌 병증이 발생했다. 이 환자는 장기간의 신경학적 질환 악화를 경험했고 232일차에 뇌 병증으로 인해 사망했다. 사후에 미만성 신경 아교종이 진단되었다. 이러한 사망을 제외하고, 신경학적 증상은 자기-한정적이었으며 1주일 이내에 완전히 해결되었다(Schuster et al 2017).
  - 5년 추적 관찰 시, 티사젠렉류셀을 주입받은 38명의 환자(DLBCL 24명 및 FL 14명)에서 제한적인 안전성 자료가 이용 가능했다. 본 임상시험에 대하여 이용 가능한 출판 자료에서 강조된 안전성 프로파일은 티사젠렉류셀의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다(Chong et al 2021).

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 시험인 E2202 시험에 대한 일차 결과변수인 IRC 평가에 따른 CRR은 69.1% (95% CI: 58.8, 78.3)였다. CRR은 일차 요법 후 FL에서 PFS 및 OS에 대한 대리 결과변수인 것으로 입증되었다. CR을 달성한 환자가 CR을 달성하지 못한 환자에 비해 PFS와 OS가 더 긴 것으로 관찰되었다. 이는 특히 CART 치료제의 경우, CRR이 ORR (CR+PR)에 비해 PFS 및 OS를 예측할 가능성이 더 높으며 의사와 환자에 대하여 더 관련성이 있는 결과변수임을 나타낸다.
- DOR 중앙값에 도달하지 않았고 12개월차에 무-사건 생존 확률이 71.6% (95% CI: 58.9, 80.9)였으며, 이는 1회 주입으로 장기간에 걸친 지속적이고 심층적인 질병 조절을 가리킨다. DOR은 PR을 달성한 환자에 비해 CR을 달성한 환자에서 더 길었다. 12개월차에, DOR (84.1% vs. 17.3%)에 대한 카플란-마이어 추정 확률은 CR을 달성한 환자에 대하여 BOR로서 PR을 달성한 환자에 비해 더 높았다.
- 12개월 PFS는 67.0% (95% CI: 56.0, 75.8)였고 이는 12개월 차에 CR 또는 PR을 달성한 환자의 추정 비율로서 해석될 수 있다. 티사젠렉류셀은 최대 14개월의 PFS 중앙값을 나타낸 현재 이용 가능한 비 CAR-T 치료 선택에 비해 개선된 PFS 중앙값 (18.4개월)을 나타냈다. 12개월차에, 카플란-마이어 추정 PFS 확률은 CR을 달성한 환자에서 PR을 달성한 환자에 비해 더 길었다 (85.5% vs. 25.7%).
- 12개월 OS는 95.3%였다. OS 중앙값에는 도달하지 않았다.
- 문헌 자료와 RWE 간접 비교는 심층적이고 지속적인 반응에 대하여 충족되지 않은 의학적 요구가 명확히 남

아 있는 3차 또는 그 이상의 치료 상황에 있는 r/r FL 환자에 대하여 비-CAR-T 표준 치료를 투여한 경우에 비해 시험 E2202에서 관찰된 티사젠렉류셀의 강력한 유익성을 뒷받침한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대부분의 CRS 사례가 1등급 또는 2등급이었다 (47명; 48.5%). 3/4등급 CRS 사례는 없었다. 2명의 환자를 제외하고, CRS는 주입 후 8주 이내에 발생했고, 발생 후 24일 이내에 해결되었다 (지속 기간 중앙값 4일, 범위 1-24일). CRS는 E2202 임상시험 계획서에 따라 마련된 CRS 관리 알고리즘으로 적절히 관리되었다. 10% 미만의 환자가 ICU 입원이 필요했다. 두 명의 환자가 후기 발병 CRS를 경험했고, 한 증례에서 CRS는 새로운 항암 치료 때문이었다. 다른 한 건의 증례에서, CRS는 결과가 치명적이었으나, 이전에 수 개월 동안 이식 유전자 수치가 정량 가능하지 않았지만 시험자에 의해 배제 진단되었다; 노바티스는 이 사례가 티사젠렉류셀과 인과성이 있을 수 없다고 보았다.
- 환자 중 총 11.3%가 티사젠렉류셀 주입 후 SNAR을 경험했고, 여기에는 3등급 사례를 경험한 환자 3.1%가 포함되었다; 주입 후 처음 8주의 기간이 지난 후에 발생한 한 건 (티사젠렉류셀과 관련되지 않은 섬망 에피소드)을 제외하고, 이러한 사례 모두는 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이내에 발생했다. 모든 사례가 해결되었고 사망은 없었다.
- 주입 후 모든 시점에서 발생한 감염은 48명의 환자 (49.5%)에서 보고되었으며, 이 중 13명 (13.4%)이 티사젠렉류셀과 관련된 것으로 의심되는 감염을 경험했다. 4등급 또는 치명적 감염을 경험한 환자는 없었다. 한 환자에서 가능한 3등급 PML이 발생했고, 그 여파로 인해 환자가 안락사를 선택했다. 이식 유전자 수치와 부검 결과가 없고, JC 바이러스가 혈청학적으로 확인되지 않았고, 여러가지 FL 치료제로 인해 장기간 면역이 억제되었기 때문에, 이 PML이 티사젠렉류셀과 명확히 관련되었을 가능성은 없었다.
- 티사젠렉류셀 주입 후, 16명의 환자 (16.5%)가 정상 B 세포의 장기간 고갈/무감마 글로블린 혈증을 경험했다. 이러한 AE는 예방적 iv 면역글로불린 투여로 관리되었다. 이러한 AE 중 중대하거나 치명적 감염을 유발한 것은 없었다.
- 76명 (78.4%)의 환자가 티사젠렉류셀 주입 후 혈구 감소증을 포함하는 혈액학적 장애를 경험했다. 카플란-마이어 분석에서 6개월차에 환자 중 대부분에서 ≥3등급 실험실 결과가 해결될 확률이 높은 것으로 나타났으며, 이는 이러한 사례들이 일과성(transient)임을 의미한다.
- 티사젠렉류셀에 관한 안전성 경험에 근거할 때, 신청 적응증인 r/r FL에 대하여 중요한 위해성을 업데이트할 필요는 없는 것으로 고려된다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 높은 CR 비율, 이는 지속적인 질병 조절로 나타날 잠재성이 있다.
- OS에 영향을 미칠 잠재성이 있는 장기적인 DOR 및 PFS를 나타냈다.
- 문헌 검토에서 얻은 실제 자료와 비교했을 때, 티사젠렉류셀은 이러한 임상 상황에서 사용되는 표준 치료에 비해 CRR, DOR, PFS 및 OS 면에서 명확한 이점을 갖는다.
- 기허가사항에 따른 안전성 정보와 전반적으로 유사하며 이 약 투여에 의해 발생하는 이상사례는 위해성 완화 조치 계획에 따라 적절히 관리가 가능할 것으로 판단된다.
- 외래 환자 상황에서도 관리 가능하며 1회 주입으로 확실한 치료가 가능하다.
- 이를 종합했을 때 티사젠렉류셀의 신규 적응증(r/r FL)에 대한 유익성-위해성 평가 결과는 긍정적이다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가: 2017.08.30.(ALL), 2018.05.01.(DLBCL), 2022.05.27.(FL)
- 유럽 허가: 2018.08.23.(ALL, DLBCL), 2022.04.29.(FL)
- 일본 허가: 2019.03.26.(ALL, DLBCL)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청 적응증에 대한 국내 유사제품 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스㈜	(변경)허가일	2023.4.3.
제품명	킴리아주(티사젠렉류셀)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	한국 위해성 관리 계획 v3.0 (2022.11.04.)
주성분 및 함량	1 회(1-3백) 중 티사젠렉류셀 1.2×10^6 ~ 6×10^8개		
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 3. 두가지 이상의 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(follicular lymphoma, FL) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사) • CCTL019A2205B	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		
감염		일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 용법용량

종양 용해 증후군		• 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 • 환자용 사용설명서 • 의료 전문인용 교육 자료
정상 B세포의 장기간 고갈/ 무감마글로불린혈증		
혈구감소증을 포함한 혈액학적 장애		
2. 중요한 잠재적 위해성		
뇌부종	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사) • CCTL019A2205B	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 용법용량 • 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 • 환자용 사용설명서
복제 가능 렌티바이러스의 생성	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019A2205B	없음
이차 악성종양 (벡터 삽입 부위 올리고/단클론성)	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사; 가능할 경우) • CCTL019A2205B	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 사용상의 주의사항
자가면역질환의 새로운 발생 또는 악화	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사) • CCTL019A2205B	없음
이식편대숙주병의 악화		일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 용법용량 • 제품설명서 사용상의 주의사항
감염 물질의 전염		추가적인 위해성 완화 조치방법 • 환자용 사용설명서
제품의 부적절한 취급으로 인한 세포 생존율 감소	일반적인 약물감시	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	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 • 환자용 사용설명서
HBV/HCV/HIV 환자에서의 사용	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 용법용량 • 제품설명서 사용상의 주의사항 추가적인 위해성 완화 조치방법 • 환자용 사용설명서
악성종양에 의한 활동성 CNS 침범이 있는 환자에서의 사용	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사)	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 용법용량 • 제품설명서 사용상의 주의사항
장기 안전성	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019B2401 (시판 후 장기 추적조사) • CCTL019A2205B	없음
면역원성	일반적인 약물감시 추가적인 의약품 감시 활동 • CCTL019A2205B	일반적인 위해성 완화 조치방법 • 제품설명서 사용상의 주의사항