의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-12-03</td><td>접수번호</td><td>1) 20250196882
2) 20250196888</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국애브비(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 엡킨리주4mg/0.8mL(엡코리타맙, 유전자재조합)
2) 엡킨리주48mg/0.8mL(엡코리타맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엡코리타맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 :
1) 1바이알 (1 밀리리터) 중 엡코리타맙 5 밀리그램
2) 1바이알 (1 밀리리터) 중 엡코리타맙 60 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.06.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자(18세 이상)의 치료

이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 피하로 투여한다. 이 약은 자격을 갖춘 전문 의료진이 투여해야 한다.
이 약의 주기 별 권장 용량은 아래 표 1을 참고한다. 1 주기는 28일로 한다.
표 1. 투여 일정 (Dosing schedule)
<table>
<tr><th>투여 일정</th><th>치료 주기</th><th>각 주기의 투여일</th><th>이 약의 용량 (mg)[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">매주</td><td rowspan="4">1 주기</td><td>1</td><td>0.16 mg (기폭용량)</td></tr>
<tr><td>8</td><td>0.8 mg (중간용량)</td></tr>
<tr><td>15</td><td>48 mg (첫 정상용량)</td></tr>
<tr><td>22</td><td>48 mg</td></tr>
<tr><td>매주</td><td>2 - 3 주기</td><td>1, 8, 15, 22</td><td>48 mg</td></tr>
<tr><td>2주마다</td><td>4 - 9 주기</td><td>1, 15</td><td>48 mg</td></tr>
<tr><td>4주마다</td><td>10 주기 및 그 이후</td><td>1</td><td>48 mg</td></tr>
<tr><td colspan="4">[a] 0.16 mg은 기폭용량 (priming dose), 0.8 mg은 중간용량(intermediate dose), 48 mg은 정상용량 (full dose)</td></tr>
</table>
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

<u>투약 전 처치와 예방</u>
충분히 수분이 공급된 환자에게 이 약을 투여해야 한다.</td></tr>
</table>

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)의 위험을 줄이기 위해 권장되는 예비 투약은 표 2에 기재되어 있다.

표 2. 예비 투약

주기	예비 투약이 필요한 환자	예비 투약	투여
1주기	모든 환자	●프레드니솔론 (100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등	●매주 이 약을 투여하기 30-120분 전 ●그리고 1 주기에서 매주 이 약을 투여한 후 연속 3일 동안
		●디펜히드라민 (50mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등 ●아세트아미노펜 (650-1,000mg 경구)	●이 약을 투여하기 30-120분 전
2 주기 및 그 이후	이전 투여로 2등급 또는 3등급[a] 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	●프레드니솔론 (100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등	●2등급 또는 3등급 사이토카인 방출 증후군 발생 후 이 약을 투여할 때, 이 약을 투여하기 30-120분 전 ●그리고 이 약 투여 후 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않을 때까지는 이 약 투여 후 연속 3일 동안

[a] 환자에게 4등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.

특히 스테로이드를 동시에 사용할 경우, 폐포자충 폐렴(Pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)과 헤르페스 바이러스 감염(herpes virus infections)의 예방이 강하게 권고된다.

1 주기 및 의사의 재량에 따라 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후의 잠재적인 CRS 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)에 대해 환자를 모니터링 한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS 및/또는 ICANS를 평가하고 관리할 수 있는 의료 기관과 가까운 거리에 있어야 한다. CRS 및 ICANS와 관련된 징후와 증상을 설명하고 해당 징후나 증상이 발생할 경우 언제든지 즉각 의학적 치료를 받도록 환자에게 안내한다. ('경고'항 참조)

용량 누락 또는 지연 시 투여

다음의 경우 재-기폭(re-priming) 주기가 필요하다. (표준 CRS 예비 투약과 함께 투여되는 1 주기와 동일)

- 기폭용량 (priming dose) (0.16mg)과 중간용량(intermediate dose)

(0.8mg) 사이에 8일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 중간용량(intermediate dose) (0.8mg)과 첫 정상용량 (full dose) (48mg) 사이에 14일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 정상용량 (full dose) (48mg)간 투여 간격이 6주를 초과했을 경우

재-기폭(re-priming) 주기 이후, 환자는 다음 계획된 치료 주기(투여가 지연된 주기의 다음)의 1일차 투여로 치료를 재개해야 한다.

용량 조정 및 이상반응 관리

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약을 치료받은 환자에게 CRS가 발생할 수 있다.

열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. CRS가 의심되는 경우 표 3의 권장 사항에 따라 관리해야 한다. CRS를 경험한 환자는 다음 예정된 이 약 투약 시 더 자주 모니터링해야 한다.

표 3: CRS 등급 및 관리 지침

등급[1]	권장 요법	이 약의 용량 조정
1등급: 저혈압이나 저산소증이 없는 열(체온 ≥ 38˚C)	**항-사이토카인 요법:** 고령, 부담이 높은 종양, 순환 종양 세포, 해열제에 불응하는 열과 같은 특정 경우 항-사이토 카인 요법을 고려한다. 토실리주맙 8mg/kg을 1시간에 걸쳐 정맥주사(최대 용량 800mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.
2등급 [a] 열 (체온 ≥ 38˚C) **및** 혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압 **및/또는** 저유량(≤6L/분)비강 캐뉼라 (nasal cannula)또는 blow-by를 필요로 하는 저산소증	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

		3등급 [a] 열 (체온 ≥ 38˚C) **및** 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 1가지의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압 **및/또는** 고유량(>6L/분) 비강 캐뉼라 (nasal cannula), 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 필요로 하는 저산소증	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** 덱사메타손(예, 6시간마다 10-20mg 정맥주사). 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000mg/day를 시작한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 72시간을 초과하여 지속되는 3등급의 CRS가 발생했을 경우, 이 약을 중단한다. 독립적인 3등급 CRS가 2건을 초과하여 발생했을 경우, 각 CRS가 72시간 이내에 2등급으로 해소되더라도 이 약을 중단한다.
		4등급: 열 (체온 ≥ 38˚C) **및** 2가지 이상의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외) **및/또는** 양압 환기(예: CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 인공호흡)을 필요로 하는 저산소증	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** 덱사메타손(예. 6시간마다 10-20mg 정맥주사) 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000mg/day를 시작한다.	이 약을 영구 중단한다.
		[1] CRS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반 (Lee et al., 2019) [a] 2등급 또는 3 등급 CRS가 두 번째 정상용량 (full dose) 또는 그 이후에 발생하는 경우, 이 약의 투여로 인해 어떠한 등급의 CRS라도 발생하지 않을 때까지, 이 약의 다음 투여 시 마다 CRS 예방을 한다.		

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

ICANS의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS가 의심되는 경우 표 4의 권장 사항에 따라 관리한다.

표 4: ICANS 등급 및 관리 지침

등급[a]	권장 요법	이 약의 용량 조정
1등급 ICE 점수[c] 7-9[b] 또는 **의식 저하 수준[b]: 자발적으로 깨어남**	덱사메타손을 12시간마다 10mg 정맥주사한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법: *CRS를 동반하지 않는 경우*: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. *CRS를 동반하는 경우*: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
2등급 ICE 점수[c] 3-6 또는 **의식 저하 수준[b]: 목소리에 깨어남**	덱사메타손을 12시간마다 10-20mg 정맥주사한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법: *CRS를 동반하지 않는 경우*: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. *CRS를 동반하는 경우*: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
3등급 ICE 점수[c] 0-2 **또는 의식 저하 수준[b]: 촉각자극에**만 깨어남 **또는** 다음 중 하나에 해당하는 발작[b]: **▪ 신속하게 해소되는 국소적 또는 전신적 임상 발작,** 또는 **▪ 중재로 해소되는** 뇌전도(EEG)의 **비경련성 발작, 또는 두개내압 상승: 신경이미지[c] 상의 국소/국지적 부종[b]**	덱사메타손을 6시간마다 10-20mg 정맥주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000mg/day를 시작한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법 *CRS를 동반하지 않는 경우*: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. *CRS를 동반하는 경우*: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	**첫 번째 발생 시**: ICANS가 모두 해소될 때까지 이 약의 투여를 미룬다. **두 번째 발생시**: 이 약을 영구적으로 중단한다.
4등급 **ICE 점수[c, b] 0** 또는 다음 중 하나에 해당하는 의식 저하 수준[b]: **▪ 환자가 깨어나지 못하거나, 격렬하고 반복적인 촉각자극에 깨어남, 또는** **▪ 혼미 또는 혼수 상태** **또는** **다음 중 하나에 해당하는 발작[b]:** **▪ 생명을 위협하는** 지속 **발작**(> 5 분), **또는**	덱사메타손을 6시간마다 10-20mg 정맥주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000mg/day를 시작한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법 *CRS를 동반하지 않는 경우*: 항사이토카인 요법은 권장되지 않는다. *CRS를 동반하는 경우*: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	이 약을 영구적으로 중단한다.

등급[a]	권장 요법	이 약의 용량 조정
■ 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저 상태로의 회복이 없음 또는 운동 소견[b]: ■반신 불완전 마비 (hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비 (paraparesis)와 같은 심층 국소 운동 능력 약화, 또는 다음과 같은 징후/증상이 있는 두개내압 증가/뇌부종[b]: ■ 신경 이미지상 미만성 뇌부종 (diffuse cerebral oedema), 또는 ■ 제뇌 (decerebrate) 또는 피질 제거 (decorticate) 자세, 또는 ■ 6번 뇌신경 마비, 또는 ■ 유두부종 (papilloedema), 또는 ■ 쿠싱 3가지 증상 (Cushing's triad)		

[a] ICANS 등급은 ASTCT ICANS 합의 등급에 기반(Lee et al., 2019)
[b] ICANS 등급은 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동 소견, 증가된 두개 내압/뇌부종)에 의해 결정
[c]**환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원 = 4 점); 명명(Naming)(세가지 물체를 명명, 예, 시계, 펜, 버튼을 가리키기 = 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, "2개의 손가락을 보여달라", 또는 "눈을 감고 혀를 내밀어라" = 1점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력 = 1 점); 및 주의(Attention)(100부터 10까지 거꾸로 세기= 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0 점.**

그 외 이상 반응 발생 시의 용량 조정

이상 반응[1]	중증도[1]	용량 조정
감염 (사용상의 주의사항 '일반적 주의'항 참조)	1-4 등급	• 감염 활성 상태인 환자에게는 감염 상태가 해소될 때까지 이 약을 중단한다. • 4등급일 경우, 이 약의 영구 중단을 고려한다.
중성구 감소증 또는 발열성 중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	절대 중성구 수 0.5 x 10^9 /L 미만	• 절대 중성구 수가0.5 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	혈소판 수 50 x 10^9 /L미만	• 혈소판 수가50 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
그 외 이상반응 (사용상	3등급 또는 그 이상	• 독성이 1등급이나 기본

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>의 주의사항 ‘이상사례’ 항 참조)</td><td></td><td>상태(baseline)로 해소될 때까지 이 약을 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">[1]National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 기반 (NCI CTCAE), Version 5.0.</td></tr>
</table>
이 약의 특정 용량은 투여 전 희석이 필요하며 희석액은 두 가지 방법으로 조제 가능하다. 이 약 48mg 용량 (full dose) 준비에는 희석이 필요하지 않다. (사용상의 주의사항 12. 적용상의 주의 참조)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.07.22.</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">[최초 허가] 미국(FDA) : 2023.05.19, 유럽(EMA) : 2023.09.25
[3차 단독 추가] 미국(FDA) : 2024.06.26., 유럽(EMA) : 2024.08.19.
[2차 단독 추가] 미국(FDA) : 2025.11.18.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 유전자재조합의약품과
(위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김선영 심사원, 이소영 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 안새롬 심사원, 최찬웅 연구관, 안광수 과장</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 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

미만성 거대 B세포 림프종 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)
두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 단독요법
이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

소포성 림프종 (Follicular lymphoma, FL)
재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법
두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 단독요법

○ 용법·용량

권장 용량
이 약은 피하로 투여한다. 이 약은 자격을 갖춘 전문 의료진이 투여해야 한다.
이 약은 단계적 용량 증가(step-up dose) 일정에 따라 투여한다.
미만성 거대 B세포 림프종 환자의 단독요법은 표 1을 참고한다. 소포성 림프종 환자의 단독요법은 표 2를 참고한다. 소포성 림프종 환자의 레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법은 표 3을 참고한다. 1주기는 28일로 한다.

단독요법
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

표 1. 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 2단계 용량 증가 일정

투여 일정	치료 주기	각 주기의 투여일	이 약의 용량 (mg)[a]
매주	1 주기	1	0.16 mg (기폭용량)
		8	0.8 mg (중간용량)
		15	48 mg (첫 정상용량)
		22	48 mg
매주	2 - 3 주기	1, 8, 15, 22	48 mg
2주마다	4 - 9 주기	1, 15	48 mg
4주마다	10 주기 및 그 이후	1	48 mg

[a] 0.16 mg은 기폭용량(priming dose), 0.8 mg은 중간용량(intermediate dose), 48 mg은 정상용량(full dose)

표 2. 소포성 림프종 환자의 단독요법에서 3단계 용량 증가 일정

투여 일정	치료 주기	각 주기의 투여일	이 약의 용량 (mg)[a]
매주	1 주기	1	0.16 mg (기폭용량)
		8	0.8 mg (중간용량)
		15	3 mg (두 번째 중간용량)
		22	48 mg (첫 정상용량)
매주	2 - 3 주기	1, 8, 15, 22	48 mg
2주마다	4 - 9 주기	1, 15	48 mg
4주마다	10 주기 및 그 이후	1	48 mg

[a] 0.16 mg은 기폭용량(priming dose), 0.8 mg은 중간용량(intermediate dose), 3 mg은 두 번째 중간용량(second intermediate dose), 48 mg은 정상용량(full dose)

레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법

이 약은 총 12주기, 또는 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 투여한다.

표 3. 소포성 림프종 환자에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법에서 이 약의 3단계 용량 증가 일정

투여 일정	치료 주기	각 주기의 투여일	이 약의 용량 (mg)[a]
매주	1 주기	1	0.16 mg (기폭용량)
		8	0.8 mg (중간용량)
		15	3 mg (두 번째 중간용량)
		22	48 mg (첫 정상용량)
매주	2 - 3 주기	1, 8, 15, 22	48 mg
4주마다	4 - 12 주기	1	48 mg

[a] 0.16 mg은 기폭용량(priming dose), 0.8 mg은 중간용량(intermediate dose), 3 mg은 두 번째 중간용량(second intermediate dose), 48 mg은 정상용량(full dose)

이 약과 함께 병용요법으로 레날리도마이드 20 mg을 1-12주기 동안 각 주기의 1-21일차에 경구 1일 1회 투여하고, 리툭시맙 375 mg/m^2 정맥주사를 1주기에는 매주(1, 8, 15, 22일차) 투여하고 2-5주기에는 4주마다(각 주기의 1일차) 투여한다.

레날리도마이드 및 리툭시맙에 대한 추가 정보는 각각의 허가사항을 참조한다.

투약 전 처치와 예방

충분히 수분이 공급된 환자에게 이 약을 투여해야 한다.

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)의 위험을 줄이기 위해 권장되는 예비 투약은 표 4에 기재되어 있다.

표 4. 예비 투약

주기	예비 투약이 필요한 환자	예비 투약[a]	투여
1주기	모든 환자	●덱사메타손[b](15 mg 경구	●매주 이 약을 투여하기 30-120분

		또는 정맥주사) 또는 프레드니솔론(100 mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등	전 ●그리고 1 주기에서 매주 이 약을 투여한 후 연속 3일 동안
		●디펜히드라민(50 mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등 ●아세트아미노펜(650-1,000 mg 경구)	●이 약을 투여하기 30-120분 전
2 주기 및 그 이후	이전 투여로 2등급 또는 3등급[c] 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	●덱사메타손[b](15 mg 경구 또는 정맥주사) 또는 프레드니솔론(100 mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등	●2등급 또는 3등급 사이토카인 방출 증후군 발생 후 이 약을 투여할 때, 이 약을 투여하기 30-120분 전 ●그리고 이 약 투여 후 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않을 때까지는 이 약 투여 후 연속 3일 동안

[a] 의사의 재량에 따라 병용 약물에서 사용하는 예비 투약이 이 약의 예비 투약으로도 사용될 수 있다. 이 경우 사용되는 예비 투약 용량이 최소한 동등함을 전제로 한다.

[b] CRS 예방을 위한 코르티코스테로이드로 덱사메타손이 선호된다.

[c] 환자에게 4등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.

이 약으로 치료하는 동안 폐포자충 폐렴(Pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)과 헤르페스 바이러스 감염(herpes virus infections)의 예방이 강하게 권고된다.

정맥 및 동맥 혈전성 사례의 예방에 대한 권고사항은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

1 주기 및 의사의 재량에 따라 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후의 잠재적인 CRS 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)에 대해 환자를 모니터링하고 진료 지침에 따라 관리한다. CRS 및 ICANS와 관련된 징후와 증상을 설명하고 해당 징후나 증상이 발생할 경우 언제든지 즉각 의학적 치료를 받도록 환자에게 안내한다(사용상의 주의사항 '1. 경고'항 참조). 첫 번째 정상용량(full dose)을 투여한 후 DLBCL 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS 및/또는 ICANS를 평가하고 관리할 수 있는 의료 기관과 가까운 거리에 있어야 한다.

용량 누락 또는 지연 시 투여

미만성 거대 B세포 림프종

다음의 경우 재-기폭(re-priming) 주기가 필요하다. (표준 CRS 예비 투약과 함께 투여되는 1 주기와 동일)

- 기폭용량(priming dose) (0.16 mg)과 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg) 사이에 8일을

초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는

- 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg)과 첫 정상용량(full dose) (48 mg) 사이에 14일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 정상용량(full dose) (48 mg)간 투여 간격이 6주를 초과했을 경우

재-기폭(re-priming) 주기 이후, 환자는 다음 계획된 치료 주기(투여가 지연된 주기의 다음)의 1일차 투여로 치료를 재개해야 한다.

소포성 림프종

다음의 경우 재-기폭(re-priming) 주기가 필요하다. (표준 CRS 예비 투약과 함께 투여되는 1 주기와 동일)

- 기폭용량(priming dose) (0.16 mg)과 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg) 사이에 8일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg)과 두 번째 중간용량(second intermediate dose) (3 mg) 사이에 8일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 두 번째 중간용량(second intermediate dose) (3 mg)과 첫 정상용량(full dose) (48 mg) 사이에 14일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 정상용량(full dose) (48 mg)간 투여 간격이 6주를 초과했을 경우

재-기폭(re-priming) 주기 이후, 환자는 다음 계획된 치료 주기(투여가 지연된 주기의 다음)의 1일차 투여로 치료를 재개해야 한다.

용량 조정 및 이상반응 관리

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약을 치료받은 환자에게 CRS가 발생할 수 있다.

열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. CRS가 의심되는 경우 표 5의 권장 사항에 따라 관리해야 한다. CRS를 경험한 환자는 다음 예정된 이 약 투약 시 더 자주 모니터링해야 한다.

표 5. CRS 등급 및 관리 지침

등급[1]	권장 요법	이 약의 용량 조정
1등급: 저혈압이나 저산소증이 없는 열 (체온 ≥ 38˚C)	**항-사이토카인 요법:** 고령, 부담이 높은 종양, 순환 종양 세포, 해열제에 불응하는 열과 같은 특정 경우 항-사이토카인 요법을 고려한다. 토실리주맙 8 mg/kg을 1시간에 걸쳐 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20 mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.
2등급 [a] 열 (체온 ≥ 38˚C) **및**	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8 mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압 **및/또는** 저유량(≤6L/분) 비강 캐뉼라(nasal cannula) 또는 blow-by를 필요로 하는 저산소증	CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20 mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.	
3등급 [a] 열 (체온 ≥ 38˚C) **및** 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 1가지의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압 **및/또는** 고유량(>6L/분) 비강 캐뉼라(nasal cannula), 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 필요로 하는 저산소증	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8 mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** 덱사메타손(예, 6시간마다 10-20 mg 정맥주사). 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.	CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 72시간을 초과하여 지속되는 3등급의 CRS가 발생했을 경우, 이 약을 중단한다. 독립적인 3등급 CRS가 2건을 초과하여 발생했을 경우, 각 CRS가 72시간 이내에 2등급으로 해소되더라도 이 약을 중단한다.
4등급: 열 (체온 ≥ 38˚C) **및** 2가지 이상의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외) **및/또는** 양압 환기(예: CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 인공호흡)을 필요로 하는 저산소증	**항-사이토카인 요법:** 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8 mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다. CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다. ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다. **코르티코스테로이드:** 덱사메타손(예. 6시간마다 10-20 mg 정맥주사) 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.	이 약을 영구 중단한다.
[1] CRS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반 (Lee et al., 2019) [a] 2등급 또는 3 등급 CRS가 두 번째 정상용량(full dose) 또는 그 이후에 발생하는 경우, 이 약의 투여로 인해 어떠한 등급의 CRS라도 발생하지 않을 때까지, 이 약의 다음 투여 시 마다 CRS 예방을 한다.		

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

ICANS의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS가 의심되는 경우 표 6의 권장 사항에 따라 관리한다.

표 6. ICANS 등급 및 관리 지침

등급[a]	권장 요법	이 약의 용량 조정
1등급 ICE 점수[c] 7-9[b] 또는 의식 저하 수준[b]: 자발적으로 깨어남	덱사메타손을 12시간마다 10 mg 정맥주사한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법: CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
2등급 ICE 점수[c] 3-6 또는 의식 저하 수준[b]: 목소리에 깨어남	덱사메타손을 12시간마다 10-20 mg 정맥주사한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법: CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
3등급 ICE 점수[c] 0-2 또는 의식 저하 수준[b]: 촉각자극에만 깨어남 또는 다음 중 하나에 해당하는 발작[b]: ■ 신속하게 해소되는 국소적 또는 전신적 임상 발작, 또는 ■ 중재로 해소되는 뇌전도(EEG)의 비경련성 발작, 또는 두개내압 상승: 신경이미지[c] 상의 국소/국지적 부종[b]	덱사메타손을 6시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법 CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다. CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	첫 번째 발생 시: ICANS가 모두 해소될 때까지 이 약의 투여를 미룬다. 두 번째 발생 시: 이 약을 영구적으로 중단한다.
4등급 ICE 점수[c, b] 0 또는 다음 중 하나에 해당하는 의식 저하 수준[b]: ■ 환자가 깨어나지 못하거나, 격렬하고 반복적인 촉각자극에 깨어남, 또는 ■ 혼미 또는 혼수 상태 또는 다음 중 하나에 해당하는 발작[b]: ■ 생명을 위협하는 지속 발작(> 5 분), 또는 ■ 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저 상태로의 회복이 없음 또는 운동 소견[b]:	덱사메타손을 6시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다. ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 항-사이토카인 요법 CRS를 동반하지 않는 경우: 항사이토카인 요법은 권장되지 않는다. CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안을 선택한다.	이 약을 영구적으로 중단한다.

등급[a]	권장 요법	이 약의 용량 조정
■반신 불완전 마비(hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비(paraparesis)와 같은 심층 국소 운동 능력 약화, 또는 다음과 같은 징후/증상이 있는 두개 내압 증가/뇌부종[b]: ■ 신경 이미지상 미만성 뇌부종(diffuse cerebral oedema), 또는 ■ 제뇌(decerebrate) 또는 피질 제거(decorticate) 자세, 또는 ■ 6번 뇌신경 마비, 또는 ■ 유두부종(papilloedema), 또는 ■ 쿠싱 3가지 증상(Cushing's triad)		

[a] ICANS 등급은 ASTCT ICANS 합의 등급에 기반(Lee et al., 2019)
[b] ICANS 등급은 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동 소견, 증가된 두개 내압/뇌부종)에 의해 결정
[c]환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원 = 4 점); 명명(Naming)(세가지 물체를 명명, 예, 시계, 펜, 버튼을 가리키기 = 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, "2개의 손가락을 보여달라", 또는 "눈을 감고 혀를 내밀어라" = 1점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력 = 1 점); 및 주의(Attention)(100부터 10까지 거꾸로 세기= 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점.

표 7. 이 약의 단독요법 투여 시 그 외 이상 반응 발생 시의 용량 조정

이상 반응[1]	중증도[1]	용량 조정
감염 (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의'항 참조)	1-4 등급	• 감염 활성 상태인 환자에게는 감염 상태가 해소될 때까지 이 약을 중단한다. • 4등급일 경우, 이 약의 영구 중단을 고려한다.
중성구 감소증 또는 발열성 중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	절대 중성구 수 0.5 x 10^9 /L 미만	• 절대 중성구 수가0.5 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	혈소판 수 50 x 10^9 /L미만	• 혈소판 수가50 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
그 외 이상반응 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	3등급 또는 그 이상	• 독성이 1등급이나 기저 상태로 해소될 때까지 이 약을 중단한다.
[1]National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 기반 (NCI CTCAE), Version 5.0.		

표 8. 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법 투여 시 그 외 이상 반응 발생 시의 용량 조정

이상 반응	중증도[1]	용량 조정[2]
중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	절대 중성구 수 0.5 x 10^9 /L 미만	• G-CSF 투여를 고려한다. • 절대 중성구 수가1 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다. • 현재 치료 주기의 남은 기간 동안 레날리도마이드를 중단한다.

		다음 치료 주기 1일차에, 중성구 감소증이 레날리도마이드의 유일한 용량 제한 독성일 경우 투여하던 레날리도마이드 용량을 유지할 수 있다.
발열성 중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	3등급 또는 그 이상	• G-CSF 투여를 고려한다. • 발열이 해소되고 절대 중성구 수가1 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다. • 현재 치료 주기의 남은 기간 동안 레날리도마이드를 중단한다. 다음 치료 주기 1일차에, 발열성 중성구 감소증이 레날리도마이드의 유일한 용량 제한 독성일 경우 투여하던 레날리도마이드 용량을 유지할 수 있다.
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	혈소판 수 50 x 10^9 /L미만	• 혈소판 수가50 x 10^9 /L 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다. • 현재 치료 주기의 남은 기간 동안 레날리도마이드를 중단한다. 다음 치료 주기에서 레날리도마이드 용량을 감량한다.
그 외 이상반응 (사용상의 주의사항 '3. 이상사례'항 참조)	3등급	• 첫 번째 발생 시, 2등급 이하 또는 기저 상태로 해소될 때까지 이 약을 중단한다. • 두 번째 발생 시, 임상적으로 필요한 경우 이 약을 영구 중단한다.
	4등급	• 의사의 재량에 따라 이 약을 영구 중단한다.

[1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 기반 (NCI CTCAE), Version 5.0.
[2] 추가 독성 지침은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

이 약의 특정 용량은 투여 전 희석이 필요하며 희석액은 두 가지 방법으로 조제 가능하다. 이 약 3 mg 용량(second intermediate dose) 및 48 mg 용량(full dose) 준비에는 희석이 필요하지 않다(사용상의 주의사항 '12. 적용상의 주의'항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

이 약의 치료를 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다. CRS의 가장 흔한 징후와 증상으로는 발열, 저혈압 및 저산소증이 있다. 2명 이상의 환자에서 나타난 CRS의 다른 징후 및 증상으로는 오한, 빈맥, 두통 및 호흡 곤란이 있었다.

대부분의 CRS는 1 주기에 발생했으며, 이 약의 첫 번째 정상용량(full dose)과 연관되어 있었다. CRS의 위험을 완화하기 위해 예방적 코르티코스테로이드를 투여한다('용법 용량'항 참조).

의사의 판단에 따라 1 주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS에 대해 환자를 모니터링한다. CRS의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 적절한 지지 요법 치료를 시작한다. CRS와 관련된 징후 및 증상에 대해 환자에게 안

내하고 해당 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. CRS 관리를 위해, CRS의 중증도에 따라 이 약의 일시적인 지연 또는 중단이 필요할 수 있다('용법 용량'항 참조). 첫 번째 정상용량(full dose)을 투여한 후 DLBCL 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다.

이 약을 투여 받는 환자에서 치명적인 사례를 포함한 혈구탐식성 림프조직구증(Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)이 보고되었다. CRS의 양상이 비정형적 또는 무반응성 및/또는 장기간 열, 혈구감소증, 고페리틴혈증, 응고병증 및 간 효소 상승과 같은 HLH의 임상적 증상이 있는 경우 HLH를 고려해야 한다. HLH가 의심되는 경우 이 약을 중단하고 현재 진료 지침에 따라 HLH 치료를 시작한다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

이 약의 치료를 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 ICANS가 발생했다. ICANS는 언어 상실증, 의식 수준 변화, 인지 능력 장애, 운동 약화, 발작 및 뇌부종으로 나타날 수 있다.

ICANS 발생 사례의 대다수는 이 약 치료의 1주기에 발생했지만 일부는 지연되어 발생하기도 했다. ICANS는 CRS의 해소 후, CRS가 없는 경우, 또는 CRS와 동시에 발생할 수 있다.

의사의 판단에 따라 1 주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS에 대해 환자를 모니터링한다. ICANS의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 코르티코스테로이드와 비-진정 항-발작제로 적절한 치료를 시작한다('용법 용량'항 참조). ICANS의 징후와 증상 및 해당 반응이 지연되어 나타날 수 있음을 환자에게 안내한다. 관련 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. 권장사항에 따라 이 약의 투여를 미루거나 중단한다('용법 용량'항 참조). 첫 번째 정상용량(full dose)을 투여한 후 DLBCL 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 ICANS를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다.

3) 중대한 감염

이 약 치료 환자 중 이전에 다른 면역억제제로 치료를 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 사례가 보고되었다. 이 약 치료 중에 PML을 시사하는 신경학적 증상이 나타나면 이 약 치료를 중단하고 적절한 진단 조치를 시작해야 한다. PML이 확인되면 이 약을 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상 시험 경험

거대 B세포 림프종

EPCORE NHL-1

이 약의 안전성은 2개 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 LBCL(large B-cell lymphoma, 거대 B세포 림프종) 환자 167명을 대상으로 한 비무작위 배정 단일군 연구에서 평가되었으며, 48 mg 용량

에 등록하고 이 약을 1회 이상 투여 받은 모든 환자를 포함했다.

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 3.7개월(범위: 0-20개월)이었다.

환자의 40%에서 심각한 이상반응이 발생했다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응(≥ 10%)은 사이토카인 방출 증후군 (31%)이었다. 2명의 환자(1.2%)가 치명적인 이상반응을 경험했다; 각각 ICANS 및 폐렴

이상반응으로 인한 치료 중단은 환자의 2.4%에서 발생했다. 폐렴의 발생으로 이 약의 치료를 중단한 환자는 2명이었고, CRS 또는 ICANS의 발생으로 인해 이 약의 치료를 중단한 환자는 각각 1명이었다.

이상반응으로 인한 투여 지연은 환자의 20%에서 발생했다. 투여 지연(≥3%)으로 이어지는 이상반응은 CRS(7.2%), 중성구 감소증(4.2%), 발열(3.0%) 및 혈소판 감소증(3.0%)이었다.

표 9는 재발성 또는 불응성 LBCL환자에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 빈도는 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ <1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서 원하지 않은 결과는 심각도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 9. EPCORE NHL-1 연구에서 이 약으로 치료받은 재발성 또는 불응성 LBCL 환자에서 보고된 이상반응

신체 계통 별 이상반응	**이 약 N=167**		
	모든 등급 빈도	모든 등급(%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충 감염			
폐렴[a]	흔하게	7.2	3.6
상기도 감염[b]	흔하게	6.0	1.2
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)			
종양 발적	흔하게	3.0	
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 [c]	매우 흔하게	28	22
빈혈[d]	매우 흔하게	19	10
혈소판 감소증[e]	매우 흔하게	15	7.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	2.4	2.4
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군[f]	매우 흔하게	50	2.4
대사 및 영양 장애			
종양 용해 증후군[g]	흔하게	1.8	1.8
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	13	0.6
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS)[f]	흔하게	6.0	0.6
각종 위장관 장애			
오심	매우 흔하게	20	1.2
설사	매우 흔하게	20	
구토	매우 흔하게	12	0.6
피부 및 피하 조직 장애			
발진[h]	흔하게	7.8	
소양증	흔하게	6.6	
전신 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 반응[i]	매우 흔하게	30	
발열[j]	매우 흔하게	23	

등급은 NCI CTCAE v5.0기반;
CRS등급은 ASTCT 합의 기준에 기반(Lee et. al., 2019)
[a] 폐렴에는 COVID-19 폐렴 및 폐렴이 포함
[b] 상기도 감염에는 후두염, 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 비염, 리노바이러스 감염 및 상기도 감염이 포함
[c] 중성구 감소증에는 중성구 감소증, 중성구 수 감소가 포함
[d] 빈혈에는 빈혈과 혈청 페리틴 감소가 포함
[e] 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증이 포함
[f] 이상반응 등급은 American Society for Transplant and Cellular Therapy 합의 기준에 기반
[g] 임상적 종양 용해 증후군 등급은Cairo-Bishop에 기반
[h] 발진에는 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진 및 농포성 발진이 포함
[i] 주사 부위 반응에는 주사 부위 멍, 주사 부위 홍반, 주사 부위 비대, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 두드러기가 포함
[j] 발열에는 발열과 체온 상승이 포함

소포성 림프종

EPCORE FL-1

레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용한 이 약의 안전성은 이전 1차 치료 후 재발성 또는 불응성 FL(follicular lymphoma, 소포성 림프종) 환자를 대상으로 한 공개, 무작위 배정, 다기관, 글로벌 임상시험인 EPCORE FL-1에서 평가되었다. 환자들은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군(N=243) 또는 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군(N=238)에 무작위 배정되었다.

CRS 및 ICANS를 제외한 안전성 결과는 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 2단계 또는 권장 3단계 용량 증가 일정으로 투여 받은 243명의 환자에 대해 아래와 표 10에 제시되어 있다. CRS 및 ICANS는 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 권장 3단계 용량 증가 일정으로 투여 받은 133명의 환자에 대해 제시되어 있다.

3단계 용량 증가 일정 (권장 용량)

권장 3단계 용량 증가 일정으로 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자 133명에서, 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 12주기(범위: 1-12주기), 레날리도마이드는 12주기(범위: 1-12주기), 리툭시맙은 5주기(범위: 1-5주기)였다. CRS로 인한 중대한 이상반응은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자의 12%에서 발생했다. CRS로 인한 이 약의 투여 지연(일시적 중단)은 환자의 11%에서 발생했다. ICANS는 환자의 0.8%에서 발생했으며, 1건의 1등급 사례가 보고되었다.

2단계 또는 권장 3단계 용량 증가 일정

2단계 또는 권장 3단계 용량 증가 일정으로 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자 243명에서, 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 12주기(범위: 1-12주기), 레날리도마이드는 12주기(범위: 1-12주기), 리툭시맙은 5주기(범위: 1-8주기)였다. CRS 및 ICANS를 제외한 중대한 이상반응은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자의 37%에서 발생했다. 환자의 5% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴, COVID-19 및 발열성 중성구 감소증이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구적 투여 중단은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자의 6.6%에서 발생했다. 1명보다 많은 환자에서 영구적 투여 중단으로 이어진 이상반응은 폐렴, COVID-19, 상기도 감염 및 중성구 감소증을 포함했다. 이상반응으로 인한 이 약의 투여 지연(일시적 중단)은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 환자의 68%에서 발생했다. 5% 이상의 환자에서 투여 지연(일시적 중단)으로 이어진 이상반응은 중성구 감소증, 상기도 감염,

COVID-19, 폐렴, 발진 및 혈소판 감소증을 포함했다.

표 10은 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 빈도는 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ <1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서 원하지 않은 결과는 심각도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 10. EPCORE FL-1 연구에서 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 투여군 간 모든 등급에서 5% 이상이거나 3등급 또는 4등급에서 2% 이상 차이가 나타난 이상반응

이상반응[§]		이 약 + 레날리도마이드 및 리툭시맙		레날리도마이드 및 리툭시맙	
	모든 등급 빈도	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
		(N=133)[†]		(N= 238)	
각종 면역계 장애					
사이토카인 방출 증후군[‡]	매우 흔하게	26	0	0.4	0
각종 신경계 장애					
면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군	흔하지 않게	0.8	0	0	0
		(N=243)		(N=238)	
감염 및 기생충 감염					
상기도 감염[a]	매우 흔하게	35	4.5	23	0.8[#]
COVID-19[b]	매우 흔하게	24	5.8[#]	14	1.7[#]
폐렴[c]	매우 흔하게	24	17	9.2	5.5
거대 세포 바이러스 감염[d]	흔하게	7.4	2.1[#]	1.3	0
헤르페스 바이러스 감염[e]	흔하게	7.4	0.8[#]	0.8	0
혈액 및 림프계 장애					
중성구 감소증[f]	매우 흔하게	74	69	52	42
빈혈[g]	매우 흔하게	28	7.8[#]	17	4.6
혈소판 감소증[h]	매우 흔하게	28	9.5	19	6.3
림프구 감소증[i]	매우 흔하게	17	13	11	4.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	6.2	6.2	2.5	2.5
각종 면역계 장애					
저감마 글로불린 혈증[j]	매우 흔하게	25	0.4	4.6	0
각종 정신 장애					
불면	매우 흔하게	14	0	3.4	0
각종 신경계 장애					
신경학적 변화 [k]	매우 흔하게	12	0	5.5	0
두통	매우 흔하게	11	0	3.8	0
각종 위장관 장애					
설사	매우 흔하게	31	4.1[#]	25	2.9[#]
변비	매우 흔하게	28	0.8[#]	21	0
오심	매우 흔하게	17	0	12	0.4[#]
점막염[l]	흔하게	9.9	0	3.4	0
피부 및 피하 조직 장애					
발진[m]	매우 흔하게	43	11[#]	34	5.9[#]
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로[n]	매우 흔하게	33	5.3[#]	25	2.1[#]
주사 부위 반응[o]	매우 흔하게	28	0	0.4	0
발열	매우 흔하게	24	0.4[#]	14	1.3[#]

검사					
혈액 칼륨 감소[p]	매우 흔하게	20	6.6[#]	8.8	2.5
알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	19	6.2[#]	9.7	0.8[#]
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	12	2.1[#]	6.3	1.3[#]

[§] 등급은 CTCAE v5.0기반
[†] CRS 및 ICANS 빈도는 EPCORE FL-1 연구에서 권장 3단계 용량 증가 일정으로 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 투여 받은 FL 환자 133명에 기반('용법 용량'항 참조)
[‡] CRS 및 ICANS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반(Lee et. al., 2019)
[#] 3등급 이상반응만 발생
[a] 상기도 감염에는 급성 부비동염, 후두염, 비인두염, 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염 및 상기도 감염이 포함
[b] COVID-19에는 COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 감염, 코로나바이러스 폐렴이 포함
[c] 폐렴에는 비정형 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, 기관지 확장증의 감염 악화, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 아시네토박터 폐렴, 세균성 폐렴, 거대 세포 바이러스 폐렴, 진균성 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 레지오넬라 폐렴, 미코플라스마 폐렴, 파라인플루엔자 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 슈도모나스 폐렴, 호흡기 세포 융합 바이러스 폐렴, 바이러스성 폐렴이 포함
[d] 거대 세포 바이러스 감염에는 거대 세포 바이러스 맥락 망막염, 거대 세포 바이러스 결장염, 거대 세포 바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 감염 재활성화, 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증이 포함
[e] 헤르페스 바이러스 감염에는 선천성 단순 포진 감염, 단순 포진, 단순 포진 재활성화, 헤르페스 바이러스 감염, 대상 포진, 구강 헤르페스, 수두 대상 포진 바이러스 감염이 포함
[f] 중성구 감소증에는 중성구 감소증 및 중성구 수 감소가 포함
[g] 빈혈에는 빈혈 및 혈청 페리틴 감소가 포함
[h] 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증이 포함
[i] 림프구 감소증에는 림프구 수 감소 및 림프구 감소증이 포함
[j] 저감마 글로불린 혈증에는 혈액 면역 글로불린 G 감소, 저감마 글로불린 혈증, 저글로불린 혈증, 면역 글로불린 감소가 포함
[k] 신경학적 변화에는 평형 장애, 브레인 포그, 인지 장애, 혼돈 상태, 주의력 장애, 발성 장애, 본태 떨림, 청각 저하, 기억 이상, 진전, 현훈이 포함
[l] 점막염에는 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 점막 감염, 점막 염증, 구인두 통증, 구내염이 포함
[m] 발진에는 적용 부위 발진, 수포, 카테터 부위 발진, 피부염, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 피부 탈락, 피부 반응, 독성 피부 발진, 두드러기가 포함
[n] 피로에는 무력증, 피로, 기면, 권태가 포함
[o] 주사 부위 반응에는 주사 부위 연조직염, 주사 부위 홍반, 주사 부위 염증, 주사 부위 결절, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창이 포함
[p] 혈액 칼륨 감소에는 저칼륨 혈증이 포함

EPCORE NHL-1

이 약의 안전성은 2개 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 FL환자를 대상으로 한 비무작위 배정 단일군 연구에서 평가되었으며, 48 mg 용량에 등록하고 이 약을 1회 이상 투여 받은 모든 환자를 포함했다.

3단계 용량 증가 일정 (권장 용량)

EPCORE NHL-1 연구의 단계적 증량 최적화 부분에서, 재발성 또는 불응성 FL 환자 86명이 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약을 투여 받았다('용법 용량'항 참조). 단계적 증량 최적화 부분은 CRS의 발생률 및 중증도를 감소시키기 위한 대체 단계적 증량 방법을 시험하기 위해 진행되었다.

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 5주기(범위: 1-12주기)였다. CRS로 인한 중대한 이상반응은 환자의 28%에서 발생했다. CRS로 인한 투여 지연은 19%에서 발생했다. CRS로 인한 치명적인 이상반응 또는 영구적 투여 중단 사례는 없었다.

2단계 용량 증가 일정

EPCORE NHL-1 연구의 별도 부분에서, 재발성 또는 불응성 FL 환자 129명이 2단계 용량 증가 일정에 따라 이 약을 투여 받았다('14. 전문가를 위한 정보' '3) 임상시험 정보'항 참조).

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 8주기(범위: 1-33주기)였다. CRS 및 ICANS를 제외한 중대한 이상반응은 환자의 20%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴, 발열 및 발열성 중성구 감소증이었다. 이 약을 치료받은 환자에서 발생한 유일한 치명적인 이상반응은 폐렴(4.7%)이었다. 이상반응으로 인한 영구적 투여 중단은 환자의 7%에서 발생했다. 이상반응은 폐렴(6.2%) 및 설사(0.8%)를 포함했다. CRS 및 ICANS를 제외한 이상반응으로 인한 이 약의 투여 지연(일시적 중단)은 환자의 25%에서 발생했다. 5% 이상의 환자에서 투여 지연(일시적 중단)이 필요했던 이상반응은 폐렴(7.0%), 상기도 감염(6.2%) 및 중성구 감소증(6.2%)이었다.

표 11은 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 빈도는 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ <1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서 원하지 않은 결과는 심각도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 11. EPCORE NHL-1 연구에서 이 약으로 치료받은 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 보고된 이상반응

신체 계통 별 이상반응	**이 약 N=86†**		
	모든 등급 빈도	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군[a*]	매우 흔하게	49	0
	이 약 N=129		
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염[b]	매우 흔하게	18	0
폐렴[c]	매우 흔하게	16	7.8[#]
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 [d]	매우 흔하게	28	25
빈혈	매우 흔하게	15	6.2[#]
혈소판 감소증[e]	매우 흔하게	12	5.4
발열성 중성구 감소증	흔하게	3.1	3.1
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	19	0
각종 위장관 장애			
설사	매우 흔하게	26	1.6[#]
오심	매우 흔하게	17	0
구토	흔하게	8.5	0
피부 및 피하 조직 장애			
발진[f]	매우 흔하게	17	0
소양증	흔하게	8.5	0
전신 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 반응[g]	매우 흔하게	57	0
발열	매우 흔하게	25	2.3[#]

등급은 NCI CTCAE v5.0기반
† EPCORE NHL-1 연구에서, 권장 3단계 용량 증가 일정으로 이 약을 투여 받은 FL 환자 86명에서 ICANS가 관찰되지 않음
[a] CRS등급은 ASTCT 합의 기준에 기반(Lee et. al., 2019)
* CRS빈도는 EPCORE NHL-1 연구에서 권장 3단계 용량 증가 일정으로 이 약을 투여 받은 FL 환자 86명에 기반('용법 용량'항 참조)
[#] 3등급 이상반응만 발생
[b] 상기도 감염에는 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 비염, 리노바이러스 감염 및 상기도 감염이 포함
[c] 폐렴에는 COVID-19 폐렴 및 폐렴이 포함
[d] 중성구 감소증에는 중성구 감소증 및 중성구 수 감소가 포함

[e] 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증이 포함
[f] 발진에는 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진 및 소수포성 발진이 포함
[g] 주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 염증, 주사 부위 결절, 주사 부위 부종, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응이 포함

미만성 거대 B세포 림프종 및 소포성 림프종에서의 기타 이상반응: 혈구탐식성 림프조직구증(HLH) ('1. 경고' 항 참조), 저감마 글로불린 혈증(hypogammaglobulinemia)

2) 중요한 이상반응

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

거대 B세포 림프종

EPCORE NHL-1 연구에서, 이 약으로 치료받은 환자의 50%(84/167)에서 모든 등급의 CRS가 발생했다. 1등급의 발생률은 31%(52/167), 2등급은 17%(28/167), 3등급은 2.4%(4/167)였다.

가장 최근에 이 약을 투여한 후부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 2일(범위: 1-11일)이었다. 첫 번째 정상용량(full dose) 투여 후 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 20.6시간(범위: 0.2일-7일)이었다. CRS는 환자의 98.8%에서 해소되었으며 CRS의 지속 기간 중앙값은 2일(범위: 1-27일)이었다. CRS의 가장 흔한 징후와 증상은 발열 50%(83/167), 저혈압 16%(26/167) 및 저산소증 9.6%(16/167)이었다. 2명 보다 많은 환자에서 나타난 CRS의 다른 징후 및 증상으로는 오한(4.8%), 빈맥(동성 빈맥 포함[7.8%]), 두통(13%) 및 호흡 곤란(7.8%)이었다. 코르티코스테로이드 사용 외에도, 환자의 15%에서 CRS 관리를 위해 토실리주맙이 사용되었다.

소포성 림프종

EPCORE FL-1 연구에서, 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법으로 치료받은 환자의 26%(35/133)에서 모든 등급의 CRS가 발생했다. 1등급 CRS의 발생률은 21%(28/133), 2등급은 5.3%(7/133)였다. 분석 시점에서 보고된 3등급 이상의 CRS 사례는 없었다. 재발성 CRS는 환자의 10%(13/133)에서 발생했다. CRS 사례의 대부분(88%)은 1주기에 발생했다. 1주기에서 기폭용량(1주기 1일차) 투여 후 환자의 6%(8/133), 첫 번째 중간용량(1주기 8일차) 투여 후 환자의 3.8%(5/133), 두 번째 중간용량(1주기 15일차) 투여 후 환자의 2.3%(3/132), 첫 정상용량(1주기 22일차) 투여 후 환자의 19%(25/132)에서 CRS가 발생했다.

가장 최근에 이 약을 투여한 후부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 78시간(범위: 0.2-12일)이었다. 첫 정상용량(48 mg) 투여 후 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 41시간(범위: 0.3-12일)이었다. 모든 환자에서 발생한 CRS는 해소되었으며, CRS의 지속 기간 중앙값은 2일(범위: 0.1-26일)이었다.

EPCORE NHL-1 연구에서, 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약으로 치료받은 환자의 49%(42/86)에서 모든 등급의 CRS가 발생했다. 1등급 CRS의 발생률은 40%(34/86), 2등급은 9%(8/86)였다. 보고된 3등급 이상의 CRS 사례는 없었다.

가장 최근에 이 약을 투여한 후부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 59시간(범위: 1-8일)이었다. 첫 정상용량(full dose) 48 mg 투여 후 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 61시간(범위: 1-8일)이었다. 모든 환자에서 발생한 CRS는 해소되었으며 CRS의 지속 기간 중앙값은 2일(범위: 1-14일)이었다.

권장 용량에서 CRS를 경험한 42명 중 가장 흔하게 (≥10%) 나타난 CRS의 징후 및 증상은 발열

(100%) 및 저혈압(14%)이었다. 코르티코스테로이드 사용 외에도, 환자의 12%(10/86)에서 CRS 관리를 위해 토실리주맙이 사용되었다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

거대 B세포 림프종

EPCORE NHL-1 연구에서, 이 약으로 치료받은 환자의 6%에서ICANS가 발생했으며, 4.2%는 1등급을, 1.2%는 2등급을 경험했다. 한 명의 환자(0.6%)는 5등급(치명적)의 ICANS 사례를 경험했다. 이 약의 치료 시작 시점(1주기 1일차)으로부터 첫 ICANS 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 16.5일(범위: 8-141일)이었다. ICANS는 지지 요법을 받은 환자의 90%(9/10)에서 해소되었다. ICANS의 해소에 걸리는 시간의 중앙값은 5일(범위: 1 - 9일)이었다.

소포성 림프종

EPCORE FL-1 연구에서, 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법으로 치료받은 FL 환자의 0.8%(1/133)에서 ICANS가 발생했으며, 1건의 1등급 사례가 보고되었다. 해당 사례는 1주기 22일차에 48 mg 투여 후 발생했으며, ICANS는 3일 이내에 해소되었다.

EPCORE NHL-1 연구에서, 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약으로 치료받은 FL 환자에서 ICANS가 관찰되지 않았다.

중대한 감염

거대 B세포 림프종

EPCORE NHL-1 연구에서, 이 약으로 치료받은 환자의 16%에서 중대한 감염이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 감염은 폐렴 (2.4%), 패혈증 (2.4%), COVID-19 (1.8%), COVID-19 폐렴 (1.8%), 균혈증 (1.2%), 패혈성 쇼크(1.2%), 상기도 감염(1.2%)이었다. 치명적인 중대한 감염은 4 명 (2.4%)의 환자에서 발생했다.

소포성 림프종

EPCORE FL-1 연구에서, 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법으로 치료받은 FL 환자의 33%(81/243)에서 기회감염을 포함한 중대한 감염이 보고되었다. 가장 흔한 감염은 폐렴(10%), COVID-19(4.5%) 및 COVID-19 폐렴(3.7%)이었다.

EPCORE NHL-1 연구에서, 이 약으로 치료받은 FL 환자의 26%에서 COVID-19 사례(COVID-19 및 COVID-19 폐렴)를 제외한 기회감염을 포함한 중대한 감염이 보고되었다. 3 또는 4등급 감염은 환자의 23%에서, 치명적인 감염은 환자의 1.6%에서 발생했다. 가장 흔한 3등급 이상 감염은 폐렴 및 요로감염이었다. EPCORE NHL-1 연구는 COVID-19 팬데믹 영향이 최대였던 시기에 진행되어 COVID-19 사례 발생률이 증가했다. 환자의 19%에서 COVID-19 사례가 보고되었다. 환자의 14%는 3 또는 4등급, 환자의 4.7%는 치명적인 COVID-19 사례였다.

면역원성

이 약은 항약물항체(anti-product antibodies, ADA)를 유도할 가능성이 있다. 이 약에 대한 항체 발생률은 낮았으며 ADA 양성반응인 모든 LBCL 환자의 역가가 낮았다(0.6%(1/158)에서 ≥1). ADA 양성반응인 모든 FL 환자의 역가는 1 미만이었다. ADA가 나타난 환자 수가 적기 때문에 ADA가 안전성

에 미치는 영향에 대한 의미 있는 분석은 제한적이다. (‘14. 전문가를 위한 정보’ ‘2) 약동학적 정보’항 참조)

4. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약으로 치료 시 감염위험이 증가할 수 있다. 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자에게 치명적인 감염을 포함한 중대한 감염이 관찰됐다(‘3. 이상사례’항 참조).

임상적으로 유의한 활동성 전신 감염이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피한다. 해당하는 경우, 예방적 항균제를 투여한다(‘용법 용량’항 참조). 이 약의 치료 전 및 치료 도중 환자의 감염 징후와 증상을 모니터링하고 국제/국내 표준 치료지침 및 임상 지침에 따라 치료한다.

2) 예방 접종

생백신 및/또는 약독화 생백신을 이 약과 동시에 접종해서는 안 된다. 생백신을 접종한 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

3) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대해 공식적으로 연구된 내용은 없다. 잠재적 ICANS의 가능성으로 인해, 환자들에게 운전, 중장비 혹은 잠재적으로 위험한 기계 조작에 주의를 가하도록 (증상이 있을 경우 피하도록) 조언한다.

5. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여

임부

임부에게 이 약을 투여 시, 이 약의 작용 기전에 따라 B 세포 림프구 감소증 및 정상적인 면역 반응의 변화를 포함하여 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 이 약과 같은 IgG1 항체는 태반을 통과하여 태아에게 노출될 수 있다. 태아에게 발생할 수 있는 잠재적 위험에 대해 임부에게 안내한다.

1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다.

수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 또는 이 약의 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있기 때문에, 수유를 통해 이 약이 신생아에게 노출될 수 있다. 모유 수유는 이 약의 치료 기간 및 마지막 투여 후 적어도 4개월 동안 중단해야 한다.

가임 여성 및 남성

1) 가임 여성

이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

2) 피임

가임 여성은 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 생식 능력(남성)

이 약에 대한 생식 능력 연구는 수행되지 않았다('14. 전문가를 위한 정보' '4) 비임상 정보'항 참조). 이 약이 남성과 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.'

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

EPCORE NHL-1에서 이 약을 투여 받은 LBCL 환자 중 65세 이상 75세 미만이 48명(31%), 75세 이상이 29명(18%)이었다. EPCORE-FL1에서 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법으로 이 약을 투여 받은 재발성 또는 불응성 FL 환자 중 65세 이상 75세 미만이 68명(28%), 75세 이상이 20명(8.2%)이었다. EPCORE NHL-1에서 이 약을 투여 받은 재발성 또는 불응성 FL 환자 중 65세 이상 75세 미만이 50명(39%), 75세 이상이 17명(13%)이었다. 임상적으로65세 이상 환자와 더 젊은 성인 환자 간의 유의미한 안전성 및 유효성 차이는 발견되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증에서 중등도의 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장병 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치

과량 투여된 경우, 이상반응의 징후나 증상에 대해 모니터링하고 적절한 지지요법을 실시한다.

12. 적용상의 주의

이 약은 의료인에 의해 준비 및 피하주사로 투여되어야 한다. 이 약의 각 바이알은 1회 투여용이다.

이 약은 '용법 용량'항에 기재된 용량 증량 투여 일정에 따라 28 일 주기로 투약한다.

용액과 용기를 통해 확인이 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 이물 및 변색 여부를 육안 검사를 통해

확인한다.

무균 방법으로 이 약을 조제한다. 희석된 용액의 여과는 필요하지 않다.

이 약을 조제하기 전에 해당 섹션 전체를 주의 깊게 읽는다. 이 약의 특정 용량은 투여 전 희석이 필요하다. 부적절한 조제 방법은 부적절한 용량의 투여로 이어질 수 있으므로, 아래 기재된 지침에 따라 조제한다.

1) 이 약의 0.16 mg 및 0.8 mg 용량 준비 지침(희석액 조제 방법)

(1) 빈 멸균 바이알을 이용한 이 약의 희석액 조제 방법

- 0.16 mg 기폭용량(priming dose) 준비 방법 - (2 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비
   a) 냉장고에서 이 약 4 mg/0.8 mL 바이알 1개를 꺼낸다.
   b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
   c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.

바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게 하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 첫 번째 희석하기
   a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 A"라고 표시한다.
   b) 0.8 mL의 이 약을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다.
   c) 4.2 mL의 0.9% 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다.
      이 초기 희석 용액은 이 약 0.8 mg/mL를 함유한다.
   d) 희석 A 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전시킨다.

3) 두 번째 희석하기
   a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 B"라고 표시한다.
   b) 희석 A 바이알의 용액 2 mL를 희석 B 바이알로 옮긴다. 희석 A 바이알은 더 이상 필요하지 않
   c) 8 mL의 0.9% 염화나트륨 멸균주사액을 희석 B 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.16 mg/mL가 되
      한다.
   d) 희석 B 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전시킨다.

4) 용량 취하기
   a) 희석 B 바이알의 희석된 이 약 1 mL를 주사기로 취한다.

5) 주사기에 표시하기
   a) 주사기에 용량(0.16 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

- 0.8 mg 중간용량(intermediate dose) 준비 방법 - (1 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비
   a) 냉장고에서 이 약 4 mg/0.8 mL 바이알 1개를 꺼낸다.
   b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
   c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.

바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 희석하기
   a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 A"라고 표시한다.
   b) 0.8 mL의 이 약을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다.
   c) 4.2 mL의 0.9% 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A로 표시된 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.8 mg/mL가 되게 한다.
   a) 희석 A 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전시킨다.

3) 용량 취하기
   a) 희석 A 바이알의 희석된 이 약 1mL를 주사기로 취한다.

4) 주사기에 표시하기
   a) 주사기에 용량(0.8 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

(2) 멸균 주사기를 이용한 이 약의 희석액 조제 방법

- 0.16 mg 기폭용량(priming dose) 준비 방법 - (2 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비
a) 냉장고에서 이 약 4 mg/0.8 mL 바이알 1개를 꺼낸다.
a) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
b) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.
바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 첫 번째 희석하기
a) 적절한 크기의 주사기에 "희석 A"라고 표시한다.
b) 희석 A 주사기를 이용하여 0.9% 염화나트륨 멸균주사액4.2 mL를 취한다. 이 때 약 0.2 mL의
기를 포함한다.
c) 새로운 주사기에 “주사기 1”이라고 표시하고 이 약 0.8 mL를 취하여 넣는다.
d) 두 개의 주사기를 연결하고 이 약 0.8 mL를 희석 A 주사기에 주입한다. 이 초기 희석 용액은
약 0.8 mg/mL를 함유한다.
e) 연결된 주사기들을 5번 180도 뒤집으며 부드럽게 섞는다.
f) 주사기들을 분리하고 주사기 1을 폐기한다.

3) 두 번째 희석하기
a) 적절한 크기의 주사기에 "희석 B"라고 표시한다.
b) 희석 B 주사기를 이용하여 0.9% 염화나트륨 멸균주사액 8 mL를 취한다. 이 때 약 0.2 mL의
를 포함한다.
c) 적절한 크기의 다른 주사기에 " 주사기 2"라고 표시한다.
d) 주사기 2를 희석 A주사기에 연결하고 용액 2 mL를 주사기 2로 옮긴다. 희석 A 주사기는 더
필요하지 않다.
e) 주사기 2를 희석 B 주사기에 연결하고 용액 2 mL를 희석 B 주사기로 옮겨 최종 농도가 0
mg/mL가 되게 한다.
f) 연결된 주사기들을 5번 180도 뒤집으며 부드럽게 섞는다.
g) 주사기들을 분리하고 주사기 2를 폐기한다.

4) 용량 취하기
a) 희석 B 주사기와 새로운 주사기를 연결하여 희석한 이 약 1 mL를 새로운 주사기로 옮긴다.
B 주사기는 더 이상 필요하지 않다.

5) 주사기에 표시하기
a) 주사기에 용량(0.16 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

- 0.8 mg 중간용량(intermediate dose) 준비 방법 - (1 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비
a) 냉장고에서 이 약 4 mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다.
b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.
바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 희석하기
a) 적절한 크기의 주사기에 "희석 A"라고 표시한다.
b) 희석 A 주사기를 이용하여 0.9% 염화나트륨 멸균주사액4.2mL를 취한다. 이 때 약 0.2 mL의 공기를 포함한다.
c) 새로운 주사기에 “주사기 1”이라고 표시하고 이 약 0.8 mL를 취하여 넣는다.
d) 두 개의 주사기를 연결하고 이 약 0.8 mL를 희석 A 주사기에 주입하여 최종 농도가 0.8 mg/mL가 되게 한다.
e) 연결된 주사기들을 5번 180도 뒤집어 부드럽게 섞는다.
f) 주사기들을 분리하고 주사기1을 폐기한다.

3) 용량 취하기
a) 희석 A 주사기와 새로운 주사기를 연결하여 희석한 이 약 1 mL를 새로운 주사기로 옮긴다. 희석

주사기는 더 이상 필요하지 않다.

4) 주사기에 표시하기
a) 주사기에 용량(0.8 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

2) 이 약의 3 mg 용량(second intermediate dose) 조제 방법 (희석이 필요하지 않음)

이 약의 3 mg 용량은 소포성 림프종 환자에서만 필요하다(‘용법 용량’항 참조).

1) 이 약 바이알 준비
a) 냉장고에서 이 약 4 mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다.
a) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
b) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.
바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 용량 취하기
a) 이 약 0.6 mL를 주사기로 취한다.

3) 주사기에 표시하기
a) 주사기에 용량(3 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

3) 이 약의 48 mg 용량(full dose) 조제 방법 (희석이 필요하지 않음)

이 약 48 mg/0.8 mL 바이알은 투여 전 희석이 필요 없는 바로 사용 가능한 용액이다.

1) 이 약 바이알 준비
a) 냉장고에서 이 약 48 mg/0.8 mL 바이알 1개를 꺼낸다.
a) 바이알의 온도가 실온(20 - 25℃)이 되도록 1시간 이내로 기다린다.
b) 이 약 바이알을 부드럽게 회전시킨다.
바이알을 뒤집거나, 소용돌이치게하거나 세게 흔들어선 안 된다.

2) 용량 취하기
a) 이 약 0.8 mL를 주사기로 취한다.

3) 주사기에 표시하기
a) 주사기에 용량(48 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

4) 희석 및 준비된 약의 보관

즉시 사용하거나 혹은 이 약의 투여용 용액을 준비한 시점에서부터 빛을 차단하여 최대 24시간 동안 냉장(2 - 8℃) 보관한다. 이 24시간 이내에, 이 약은 투여 용액 준비 시작 시점에서부터 투여까지 실온(20 - 25℃)에서 12시간 동안 보관할 수 있다. 일광에 대한 노출을 최소화해야 한다. 투여 전에 이 약 용액이 온도가 실온과 동일해질 때까지 기다린다. 사용하지 않은 이 약의 용액이 허용 보관 시간을 초과한 경우 폐기한다.

5) 투여 부위

주사 부위는 하복부 또는 허벅지가 선호된다. 특히 1주 간격으로 투여하는 주기(1 - 3 주기) 에는 주사 부위를 왼쪽에서 오른쪽 혹은 그 반대로 변경하는 것이 권장된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장 보관 및 운송(2 - 8℃)한다. 기존 상자에 넣어 차광 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 B 세포의 CD20과 T 세포의 CD3의 세포 외 특정 항원결정부(epitope)에 결합하는 인간화 이중 특이성 항체(IgG1)이다. CD20은 대부분의 인간 B 세포 림프종과 백혈병 및 말초 혈액의 B 세포에서 발현되지만 조혈 줄기 세포나 형질 세포에서는 발현되지 않는다. 이 약은 직접적인 면역 작동 기전을 갖지 않으며, 이 약은 CD20을 발현한 암세포와 CD3을 발현한 내인성 T세포에 동시에 작용함으로써 특정 T세포 활성화 및 T세포를 매개로 한 CD20발현 세포 사멸을 유도한다.

이 약의 Fc 영역은 항체 의존성세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 보체 의존성세포 독성 (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) 및 항체 의존성 세포 식세포작용 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)과 같은 직접적인 면역 작동 기전으로부터 침묵화 된다.

레날리도마이드의 추가는 면역조절 활성을 통해 T세포 및 NK세포 활성화를 증가시켜 시험관 내(in vitro)에서 강력한 세포독성 효과를 유도한다. 전임상 연구에서 이 약과 리툭시맙의 병용 투여는 기능적 간섭을 일으키지 않았으며, 상호보완적인 NK세포 매개 항체 의존성 세포독성(ADCC) 및 T세포 매개 세포독성 효과를 나타낸다.

약력학

이 약은 1주기 15일차까지 순환 B 세포의 고갈(치료 시작 시 B세포가 검출 가능한 피험자에서 CD19 B 세포 수 ≤10 세포/μl로 정의)을 유도했고, 이는 환자가 치료를 받는 동안 지속된다. 이 약을 사용한 후속 치료에서 기준선 대비 순환 T 세포의 확장 및 활성화가 유도되었다.

EPCORE NHL-1 연구에서, LBCL 환자에게 권장되는 2단계 용량 증가 일정으로 이 약의 피하 투여 후, 선택된 사이토카인(IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 및 IL-10) 순환 수준의 일시적이고 적당한 상승이 발생했으며, 대부분 첫 번째 정상용량(full dose) (48mg) 투여 후1일에서 4일 사이에 최고 수준으로 발생했다. 순환 수준은 그 이후 정상용량(full dose) 투여 전에 기준선으로 돌아왔다.

EPCORE NHL-1 연구에서, FL 환자에게 권장되는 3단계 용량 증가 일정에 따라 이 약의 피하 투여 후, 특히 첫 번째 정상용량(full dose) 투여 후 2단계 용량 증가 일정으로 투여 받은 환자와 비교할 때 1주기 및 그 이후에 CRS 위험과 연관된 IL-6 중앙값이 지속적으로 낮은 수준을 유지하였다.

2) 약동학적 정보

이 약의 단독요법

이 약의 피하 투여 후 집단 약동학은 1차 피하 흡수 및 표적 매개 약물 제거를 갖는 2-구획 모델에 의해 설명되었다. 이 약에 대한 중간 및 높은 약동학적 변동성이 관찰되었으며, 이 약의 약동학 파라미터에 대해 25.7% ~ 137.5% 변동 계수(coefficient of variation, CV) 범위의 개인 간 변동성(inter-individual variability, IIV)을 특징으로 했다.

EPCORE NHL-1 연구에서, LBCL 환자는 권장 피하 주사 2단계 용량 증가 일정에 따라 이 약을 투여 받았다. 이 약의 주간 투여 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV) C_{max}는 10.8mcg/mL(41.7%)이고 AUC_{0-7d}는 68.9일*mcg/mL(45.1%)이다.

이 약의 2주 간격 투약 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV) C_{max}는 7.52mcg/mL(41.1%)이고 AUC_{0-14d}는 82.6일*mcg/mL(49.3%)이다.

이 약의 4주 간격 투약 일정 동안 정상 상태(steady state)에서 이 약의 기하 평균(% CV) C_{max}는 4.76mcg/mL(51.6%)이고 AUC_{0-28d}는 74.3일*mcg/mL(69.5%)이다.

EPCORE NHL-1 연구에서, FL 환자는 2단계 용량 증가 일정에 따라 ('3) 임상시험 정보'항 참조), 그리고 별도의 단계적 증량 최적화 코호트에서 권장 3단계 용량 증가 일정에 따라 ('용법 용량'항 참조) 이 약을 투여 받았다. FL 환자에서 2단계 용량 증가 일정과 권장 3단계 용량 증가 일정으로 투여 받은 환자 간의 임상적으로 유의미한 약동학적 차이가 없었다.

권장 3단계 용량 증가 일정에서, 이 약의 노출 파라미터는 LBCL 환자에서 보인 노출 파라미터와 일관되었다.

흡수

이 약의 정상용량(full dose) 48mg을 투여 받은 환자에서, 투여 후 3-4 일(T_{max})에 최고 혈장 농도에 도달했다.

분포

기하 평균(% CV) 중심 분포 용적은 모집단 약동학 모델링을 기준으로 8.27 L(27.5%)이다.

생체내 변환(Biotransformation)

이 약의 대사 경로에 대한 직접적인 연구는 수행되지 않았다. 다른 단백질 치료제와 마찬가지로, 이 약은 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

배설

이 약은 포화 가능한 표적 매개 제거를 받을 것으로 예상된다. 기하 평균(% CV) 청소율(L/일)는 0.441(27.8%)이다. 이 약의 반감기는 농도 의존적이다. 이 약 정상용량(full dose) (48mg)의 모집단 약동학 모델 기반 기하 평균 반감기는 투여 빈도에 따라 22일에서 25일 사이였다.

약물 상호작용

이 약에 의한 특정 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines) 증가는 CYP450효소의 활성을 저해할 수 있다. 치료 지수가 좁은 CYP450 기질로 치료 중인 환자에게 이 약물 치료를 시작할 시에는 치료 약물 모니터링을 고려해야 한다.

이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법

이 약의 단독요법 대비 이 약을 레날리도마이드 및 리툭시맙 과 병용요법으로 투여했을 때 약동학 파라미터에서 임상적으로 유의미한 차이가 없었다.

특수 집단에서의 약동학

체중의 차이를 고려한 후의 연령(20-89세), 성별, 인종/민족(백인, 아시아인 및 기타), 경증에서 중등도의 신장애(30mL/min≤CLcr - CLcr<90mL/min), 경증 간장애(총 빌리루빈≤ULN 및AST>ULN 또는 총 빌리루빈이 ULN의 1-1.5배 및 any AST)가 이 약의 약동학에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장병 환자 (CLcr<30mL/min) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈> ULN 3배 및 any AST)가 있는 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 중등도 간장애(총 빌리루빈 >ULN의 1.5-3배 및 any AST)에 대한 데이터는 매우 제한적이다. 따라서 이 집단에 대한 이 약의 약동학적 정보는 알려져 있지 않다.

다른 단백질 치료제와 마찬가지로 체중(39-172kg)은 이 약의 약동학에 통계적으로 유의한 영향을 미치지만, 이 영향은 체중 범주(<65kg, 65-<85, ≥85)에 걸쳐 임상적으로 관련이 없다.

1 소아

소아 환자에 대한 약동학은 확립되지 않았다.

2 면역원성

EPCORE NHL-1 임상시험에서, 이 약 정상용량(full dose) 48 mg으로 치료받고 ADA의 존재가 평가 가능한 LBCL 환자 158명 중 4명의 환자에서 역가 1:320 혹은 그 미만에서 이 약의 항체에 대한 양성 반응이 있었다(2명은 2주기 22일차, 한 명은 1 주기 22일차, 1명은 2주기 1일차). EPCORE NHL-1 연구에서 이 약 정상용량(full dose) 48 mg으로 치료받은 FL 환자(최대 10주기) 환자의 2.5%(3/120)에서 ADA가 발생했다. EPCORE FL-1 연구에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용하여 이 약으로 치료받은 FL 환자(최대 12주기)의 2.1%(5/238)에서 이 약에 대한 항체가 발생했다. 모집단 PK 분석에서, 이 약에 결합하는 항체 생성으로 인한 약동학적 변화 근거는 발견되지 않았다.

3) 임상시험 정보

거대 B세포 림프종

EPCORE NHL-1

EPCORE NHL-1 연구는 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종(LBCL) 환자를 대상으로 이 약을 단독 요법으로 평가한 공개 임상, 다중 코호트, 다기관, 단일군 연구이며, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)환자를 포함한다. 이 연구는 용량 증량(escalation) 부분 및 확장(expansion) 부분을 포함한다. 이 연구의 확장(expansion) 부분에는 aggressive non-Hodgkin lymphoma (aNHL) 코호트, indolent NHL (iNHL) 코호트 및 mantle-cell lymphoma (MCL) 코호트가 포함되었다. aNHL pivotal 코호트는 DLBCL 환자(N=139, 이 중 12명의 환자는 MYC, BCL2 및/또는 BCL6 재배열, 즉 DH/TH를 가진 환자)를 포함한 LBCL 환자(N=157), 고-등급 B-세포 림프종 환자(high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N=9), 소포성 림프종3B등급 환자(follicular lymphoma, FL) (N=5) 및 원발성 종격동 B세포 림프종 환자(primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N=4)로 구성되었다.

이 연구는 림프종의 중추신경계 침범이 있는 환자, 동종 조혈모세포이식 또는 고형 장기 이식 환자, 진행 중인 활동성 감염질환이 있는 환자, 알려진T 세포 면역 장애가 있는 환자, 크레아티닌 청소율이

45mL/min 미만인 환자, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase)가 정상 상한치의 3배가 넘는 환자 및 심박출 계수가 45% 미만인 환자는 제외했다.

이 약의 유효성은 이 약을 4주 주기, 즉 28일 주기로 피하투여한 157명의 환자에서 평가되었다. 이 약은 다음과 같이 권장 2단계 용량 증가 투여 일정에 따라 단독요법으로 투여되었다.

- 1주기: 이 약을 1일차에 0.16 mg, 8일차에 0.8 mg, 15일차 및 22일차에 48 mg 피하주사
- 2-3 주기: 이 약을 1일, 8일, 15일 및 22일차에 48 mg피하주사
- 4-9주기: 이 약을 1일차 및 15일차에 48 mg 피하주사
- 10주기 및 그 이후: 이 약을 1일차에 48 mg 피하주사

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 계속 투여 받았다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 다음과 같았다. 중앙값 연령은 66세(범위: 22 ~ 83세)였고, 65세 미만은 47%, 65세 이상 75세 미만은 32%, 75세 이상은 21%였다. 남성은 61%였으며, 백인은 60%, 아시아인은 19%, 기타 4% 및 보고되지 않은 인종은 17%였다. ECOG 수행 능력 평가 결과는 0(48%), 1(48%) 또는 2(4%)였다. 첫 진단 시의 질병 등급(Ann Arbor Staging에 따름)은 3등급(12%), 4등급(62%)이었으며, 이전 항-림프종 치료 횟수의 중앙값은 3(범위: 2 ~ 11)이었고, 2(30%), 3(34%) 및 4 이상(37%)이었다. 신규 DLBCL 환자는 70%였으며, 무통성 림프종에서 변환된 DLBCL 환자는 29%였다. Central Lab의 FISH 분석 결과(Post hoc central lab FISH analysis, N=88, DLBCL 환자의 사용 가능한 diagnostic baseline tumor tissue sections에 대해 수행), Double-hit/Triple-hit 림프종은 14%였다. 이전 자가 HSCT를 받은 환자는 19%였다. 이전 치료와 관련하여, 이전 CAR-T 치료를 받은 환자(38%), 원발성 불응성(환자가 항-림프종1차 치료제(frontline)에 불응하는 경우 원발성 불응성으로 간주) 질환(59%), 이전 항림프종 요법의 연속 2개 이상의 치료에 불응성(치료 중 환자의 질환이 진행되거나 또는 치료 완료 후 6개월내에 질병의 진행을 경험하는 경우 불응성(refractory)으로 간주. 환자가 치료 완료 6개월 이후에 질병이 재발할 경우 재발성(relapsed)으로 간주)(75%), 전신 항종양 요법의 마지막 치료에 불응성(82%), 항-CD20 요법에 대한 불응성(84%) 및 CAR-T에 불응성(28%)이었다.

유효성은 독립 평가 위원회(Independent Review Committee, IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정된 전체 반응률(overall response rate, ORR)을 기반으로 확립되었다. 추적 기간의 중앙값은 15.7개월이었다(범위: 0.3 – 23.5개월).

표 12. EPCORE NHL-1 연구의 DLBCL 환자에서 유효성 결과

평가변수[a] IRC 평가	이 약 (N=139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53.3, 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30.7, 47.5)
PR, n (%)	32 (23)
DOR[b]	
중앙값 (95% CI), 개월	15.5 (9.7, NR)
DOCR[b]	
중앙값(95% CI), 개월	NR (12.0, NR)
TTR, 중앙값(범위), 개월	1.4 (1, 8.4)
CI = 신뢰 구간 (confidence interval); CR = 완전 관해 (complete response); DOR = 반응 지속기간 (duration of response); DOCR = 완전 관해 지속 기간 (duration of complete response); IRC = 독립평가위원회 (independent review committee); ORR = 전체 반응률 (overall response rate);	

PR = 부분 관해 (partial response); TTR = 반응이 나타나기까지의 시간(time to response)
[a] 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정됨
[b] 최초Lugano에 따른 PD 또는 LYRIC에 따른 IR이었다가 이후 PR/CR이 된 환자들을 포함

완전 관해(CR) 도달까지의 중앙값은 2.6개월이었다(범위: 1.2 – 10.2개월).

최선의 결과가 부분 관해(partial response, PR)였던 환자에 비해, 완전 관해를 달성한 환자에서의 반응 지속 기간이 더 길었다(표 12).

이 약에 대한 객관적 반응률과 완전 관해는 연령, 이전 치료제 개수 또는 반응 및 이전 CAR-T 경험과 같은 하위 그룹에서 일관되었다.

이전에 CAR-T치료를 받은 환자(n=61)군 분석에서 ORR은 53%(95% CI: 39, 67)였고 CR 비율은 34%(95% CI: 22, 48)였다. 이들 환자는 반응 지속 기간 중앙값에 도달하지 않았다. (95% CI: 5.4, NR)이었고, 무진행 생존 기간 중앙값은 2.7개월(95% CI: 1.4, 11)이었다.

이전 CAR-T 치료 경험이 없는 환자(n=88)군 분석에서 ORR은 67%(95% CI: 56, 77)이고 CR 비율은 42%(95% CI: 31, 53)였다. 이들 환자의 반응 지속 기간 중앙값은 15.5개월(95% CI: 6.6, NR)이었으며 무진행 생존 기간 중앙값은 5.5개월이었다(95% CI: 3.7, 16.7).

항-림프종 요법에 원발성 불응성인 환자(n=82)군 분석에서 ORR은 54%(95% CI: 42, 65)이고 CR 비율은 30%(95% CI: 21, 42)였다.

전체 생존 기간(overall survival, OS) 중앙값은 18.5개월이었다(95% CI: 11.7, NR).

소포성 림프종

이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법

EPCORE FL-1

EPCORE FL-1 연구는 이전 1차 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 환자를 대상으로 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법을 평가한 공개, 무작위배정, 다기관, 글로벌 임상시험이다. 환자들은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군 또는 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군으로 무작위 배정되었다. 이 연구는 알려진 림프종의 중추신경계 침범이 있는 환자, 이전 동종이식한 환자, 알려진 활동성 감염이 있는 환자, 알려진 T세포 면역 장애가 있는 환자, 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자, 알라닌 아미노전이효소가 정상 상한치의 3배가 넘는 환자 및 임상적으로 유의미한 심혈관 질환이 있는 환자는 제외했다. 환자들은 28일 주기로 총 12주기, 또는 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 이 약을 투여 받았다.

이 약은 다음과 같이 권장 3단계 용량 증가 투여 일정에 따라 투여되었다.

- 1주기: 이 약을 1일차에 0.16 mg, 8일차에 0.8 mg, 15일차에 3 mg, 22일차에 48 mg 피하주사
- 2-3 주기: 이 약을 1일, 8일, 15일 및 22일차에 48 mg피하주사
- 4-12주기: 이 약을 1일차에 48 mg 피하주사

두 군 모두에서 레날리도마이드는 1-12주기 각 주기 1-21일차에 1일 1회 20 mg 경구투여하였다. 리툭시맙은 1주기 1, 8, 15, 22일차와, 2-5주기 각 1일차에 375 mg/m² 정맥주사로 투여하였다.

ITT(intent to treat) 집단의 인구통계학적 및 질환 관련 베이스라인 특성은 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군(N=243)과 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군(N=245)에서 각각 다음과 같았다. 중앙값 연령은 60세(범위: 30-84세) 대 63세(범위: 24-89세)였고, 65세 미만은 64% 대 57%, 65세 이상 75세 미만은 28% 대 29%, 75세 이상은 8% 대 14%였다. 남성은 57% 대 56%였으며, 백인은 71% 대 76%, 아시아인은 27% 대 22%, 흑인 또는 아프리카계 미국인은 3% 대 0.8%, 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민은 0% 대 0.4%, 다인종은 0.4% 대 0.4%, 미상은 5명 대 3명이었다. ECOG 수행 능력 평가 결과는 0(68% 대 69%), 1(30% 대 28%) 또는 2(2% 대 3%)였다. Ann Arbor 질병 등급은 2등급(15% 대 18%), 3등급(31% 대 28%), 4등급(54% 대 54%)이었다. 거대 종양(결절 및 결절외 크기 6cm 초과)은 32% 대 35%였다. 베이스라인에서 FLIPI 점수는 0-1점(26% 대 23%), 2점(33% 대 31%), 3-5점(41% 대 46%)이었다. 이전 치료 차수의 중앙값은 1(범위: 1-7) 대 1(범위: 1-6)이었고, 1(60% 대 58%), 2(24% 대 25%) 및 3 이상(17% 대 18%)이었다. 이전에 조혈모세포 이식을 받은 환자는 10% 대 7%였다. 마지막 치료에 불응성은 35% 대 34%, 항-CD20 요법 및 알킬화제 요법 모두에 불응성은 37% 대 37%, 치료 이후 24개월 이내 질병 진행은 44% 대 38%였다.

유효성은 이중 일차 유효성 평가변수인 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정된 무진행 생존(PFS) 및 전체 반응률(ORR)을 기반으로 확립되었다. 추가 유효성 평가 변수로 완전 관해(CR)가 포함되었다. EPCORE FL-1 연구에서 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군은 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군에 비해 IRC 평가 기준으로 PFS 및 ORR에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. ITT 집단에서 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군의 추적 기간의 중앙값은 14.8개월(범위: 0-31개월)이고, 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군은 14.6개월(범위: 0-30개월)이었다. 유효성 결과는 표 13에 요약되어 있다.

표 13. EPCORE FL-1 연구의 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 유효성 결과

평가변수[a]	**이 약 + 레날리도마이드 및 리툭시맙**	**레날리도마이드 및 리툭시맙**
	(N=243)	**(N=245)**
PFS[b]		
사건 발생 환자 수, n (%)	35 (14)	106 (43)
질병 진행	29 (83)	91 (86)
사망	6 (17)	15 (14)
중앙값 (95% CI), 개월	NR (NR, NR)	11.7 (11.1, 15.1)
위험비(HR)[c] (95% CI)	0.21 (0.14, 0.31)	
P-값[d]	< 0.0001	
ORR[b, e], n (%)	231 (95)	194 (79)
(95% CI)	(91.5, 97.4)	(73.6, 84.1)
P-값[f]	<0.0001	
CR, n (%)	201 (83)	122 (50)
(95% CI)	(77.4, 87.3)	(43.4, 56.2)
P-값[f]	<0.0001	

PFS = 무진행 생존 (progression free survival); CI = 신뢰 구간 (confidence interval); NR = 도달하지 않음 (not reached); ORR = 전체 반응률 (overall response rate); CR = 완전 관해 (complete response)

[a] 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정됨

[b] PFS 및 ORR은 자료마감일 2025년 1월 10일 기준으로 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군의 리툭시맙 및 레날리도마이드 투여군 대비 통계적 우월성을 입증함. 표에 제시된 결과는 자료마감일 2025년 5월 24일 기준.

[c] 병력 및 지역에 따라 층화된 Cox 비례 위험 모형 위험비

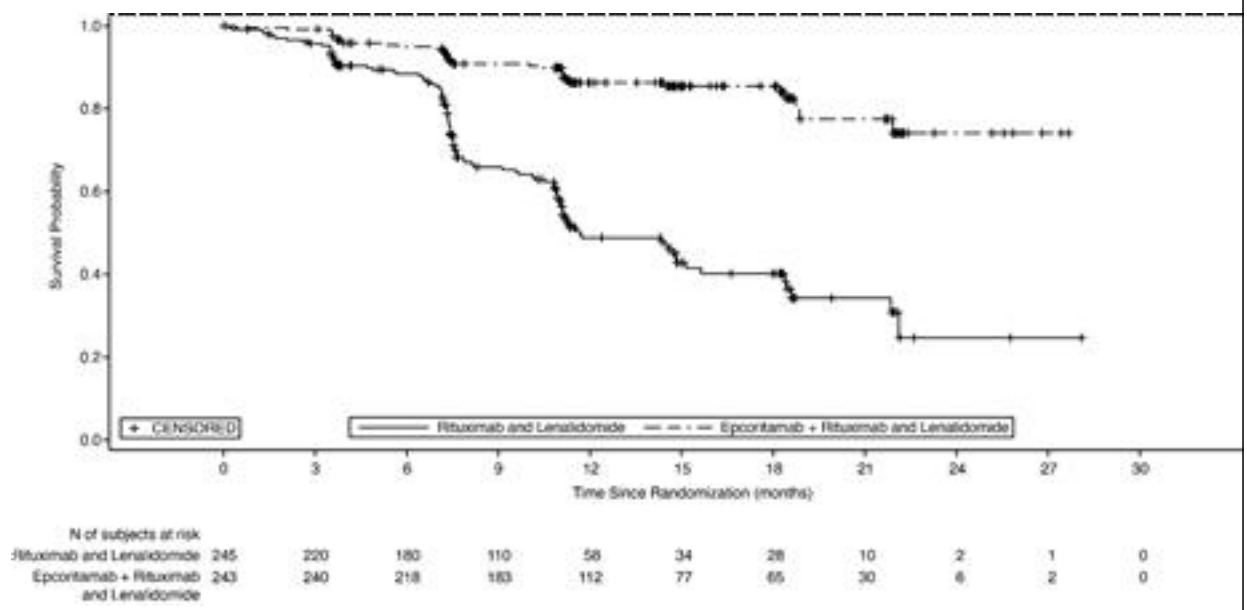
[d] 병력 및 지역에 따라 층화된 로그 순위(log-rank) p-값(단측)

[e] ORR은 Lugano 기준에 따라 평가한 최고 전체 반응(BOR)이 CR 또는 PR인 환자의 비율로 정의

[†] P-값(단측)은 병력 및 지역에 따라 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에서 산출됨

독립 평가 위원회(IRC)에서 Lugano 2014 기준에 따라 평가한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1에 제시되어 있다.

그림 1. EPCORE FL-1 연구에서 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단) (자료마감일 2025년 5월 24일 기준)



전체 추적 기간의 중앙값인 14.8개월 후, 전체 생존 기간(OS)의 중앙값은 두 군 모두에서 도달하지 않았다. 총 사망자는 35명이었다: 이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용투여군에서 10명(4%), 레날리도마이드 및 리툭시맙 투여군에서 25명(10%).

이 약의 단독요법

EPCORE NHL-1

EPCORE NHL-1 연구는 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 환자를 대상으로 이 약을 단독 요법으로 평가한 공개 임상, 다중 코호트, 다기관, 단일군 연구이다. 이 연구는 용량 증량(escalation) 부분, 확장(expansion) 부분 및 3단계 용량 증가 투여 최적화(optimization) 부분을 포함한다. 이 연구의 확장(expansion) 부분에는 aggressive non-Hodgkin lymphoma (aNHL) 코호트, indolent NHL (iNHL) 코호트 및 mantle-cell lymphoma (MCL) 코호트가 포함되었다. iNHL pivotal 코호트는 FL 환자를 포함한다.

이 연구는 림프종의 중추신경계 침범이 있는 환자, 동종 조혈모세포이식 또는 고형 장기 이식 환자, 진행 중인 활동성 감염질환이 있는 환자, 알려진T 세포 면역 장애가 있는 환자, 크레아티닌 청소율이 45mL/min 미만인 환자, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase)가 정상 상한치의 3배가 넘는 환자 및 심박출 계수가 45% 미만인 환자는 제외했다.

이 약의 유효성은 이 약을 4주 주기, 즉 28일 주기로 피하투여한 128명의 FL 환자에서 평가되었다. 이 약은 다음과 같이 2단계 용량 증가 투여 일정에 따라 단독요법으로 투여되었다.

- 1주기: 이 약을 1일차에 0.16 mg, 8일차에 0.8 mg, 15일차 및 22일차에 48 mg 피하주사

- 2-3 주기: 이 약을 1일, 8일, 15일 및 22일차에 48 mg피하주사
- 4-9주기: 이 약을 1일차 및 15일차에 48 mg 피하주사
- 10주기 및 그 이후: 이 약을 1일차에 48 mg 피하 주사

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 계속 투여 받았다.

진행한 주기의 중앙값은 8주기였으며, 환자의 60%가 6주기까지 투여 받았다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 다음과 같았다. 128명의 FL 환자에서 중앙값 연령은 65세(범위: 39-84세)였고, 65세 미만은 48%, 65세 이상 75세 미만은 39%, 75세 이상은 13%였다. 남성은 62%였으며, 백인은 60%, 아시아인은 6%, 기타 1.6% 및 보고되지 않은 인종은 33%였다. ECOG 수행 능력 평가 결과는 0(55%), 1(40%) 또는 2(6%)였다. 이전 치료 차수의 중앙값은 3(범위: 2-9)이었고, 2(37%), 3(32%) 및 4 이상(31%)이었다. 첫 진단 시의 질병 등급은 소포성 림프종 Grade 1-2(67%), Grade 3A(32%)였다. Ann Arbor 질병 등급 3-4등급은 85%였다. 베이스라인에서 FLIPI 점수는 2점(24%), 3-5점(61%)이었으며, 거대 종양은 26%였다. 이전 치료와 관련하여, 이전에 자가 조혈모세포 이식을 받은 환자는 19%, 이전 CAR-T 치료를 받은 환자는 5%, 이전 레날리도마이드 및 리툭시맙 치료를 받은 환자는 21%, 이전 PI3K 저해제 치료를 받은 환자는 23%였다. 이전 항림프종 요법의 연속 2개 이상의 치료에 불응성은 55%, 전신 항종양 요법의 마지막 치료에 불응성은 69%, 항-CD20 요법에 대한 불응성은 79%, 항-CD20 요법 및 알킬화제 요법 모두에 불응성은 70%, 첫 전신 치료 후 24개월 이내 질병 진행은 52%였다.

유효성은 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정된 전체 반응률(ORR)을 기반으로 확립되었다. 반응 지속기간(DOR)의 추적 관찰은 최대 27.2개월까지 이루어졌으며, 중앙값은 14.8개월이었다. 유효성 결과 요약은 표 14에 제시되어 있다.

표 14. EPCORE NHL-1 연구의 FL 환자에서 유효성 결과

평가변수 [a] **IRC 평가**	**이 약** **(N=128)**
ORR, n (%)	105 (82)
(95% CI)	(74.3, 88.3)
CR, n (%)	80 (63)
(95% CI)	(53.5, 70.9)
PR, n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13.1, 27.5)
DOR	
중앙값 (95% CI), 개월	NR (13.7, NR)
12개월 추정치, % (95% CI)	69 (58, 77.3)
DOCR	
중앙값 (95% CI), 개월	NR (21.4, NR)
12개월 추정치, % (95% CI)	82 (70.4, 89.6)
TTR, 중앙값 (범위), 개월	1.4 (1, 3)

CI = 신뢰 구간 (confidence interval); CR = 완전 관해 (complete response); DOR = 반응 지속기간 (duration of response); DOCR = 완전 관해 지속 기간 (duration of complete response); IRC = 독립평가위원회 (independent review committee); ORR = 전체 반응률 (overall response rate); TTR = 반응이 나타나기까지의 시간(time to response)

[a] 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정됨

완전 관해(CR) 도달까지의 중앙값은 1.5개월이었다(범위: 1.2 – 11.1개월).

최선의 결과가 부분 관해(partial response, PR)였던 환자에 비해, 완전 관해를 달성한 환자에서의 반

응 지속 기간이 더 길었다.

4) 비임상 정보

발암성

이 약의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

유전독성

이 약의 변이원성 연구는 수행되지 않았다.

수태능 장애

이 약의 동물 생식 능력 연구는 수행되지 않았지만, 이 약은 5주 기간의 정맥 일반 독성 연구의 최대 1mg/kg/주의 용량에서 수컷 또는 암컷 원숭이(cynomolgus monkeys)의 생식 기관에 독성학적 변화를 일으키지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

일반적으로 이 약의 약리학적 작용 기전과 일치하는 효과가 원숭이(cynomolgus monkeys)에서 관찰되었다. 이러한 결과에는 용량 관련 임상 부작용 징후(구토, 활동 감소 및 사망률[높은 용량에서] 포함) 및 사이토카인 방출, 가역적 혈액학적 변화, 말초 혈액의 가역적 B 세포 고갈 및 이차 림프 조직에서의 가역적 림프 세포형 감소가 포함되었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「약사법」 제32조의 2, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2025.12.03.	2025.12.04.	2025.12.04.
보완요청일자	2026.02.03.	2026.01.29.	2026.02.02.
보완접수일자	2026.04.06.	2026.04.06.	2026.04.06.
최종처리일자	2026.07.22.	2026.07.01.	2026.07.15.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 '[별지 1] 의약품 품목허가 보고서'를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

[3차 단독요법]

• 용량 설정의 타당성

- 신청 용법 용량은 핵심 시험 GCT3013-01의 최적화 단계를 근거로 한 3단계 증량 요법(0.16/0.8/3/48mg)임.
- 기폭용량 0.16mg 및 첫 번째 중간용량 0.8mg은 최초 허가시 검토되었으며, DLBCL에 허가된 용량임. 1상 임상시험 용량 증량 파트와 모델링(IL-6 농도 기준)을 통해 CRS 발생율을 낮출 수 있는 용량으로 설정되었으며, 정상용량은 이 약의 유효성이 용량에 비례적인 점을 고려하여 내약성이 있는 최고 용량(48mg)로 설정하였음, 타당함.
- 노출-반응 분석 결과, R/R FL 코호트에서 최종 용량 48mg은 유효성이 일정 수준 정체기에 도달하는 농도였으며, 해당 용량에서의 안전성 프로파일은 기존에 알려진 것과 유사하였으므로 타당함. 허가된 적응증 DLBCL의 정상용량도 48mg로 동일함.
- 두 번째 중간용량 3mg를 도입한 결과, CRS의 발생 빈도(44.8% 대 66.7%)와 중증도가 낮아졌으며 유효성은 2단계 증량 용법과 유사하였음. 이 결과를 바탕으로 최적화 코호트에 적용된 3단계 증량 요법은 엡코리타맙의 유효성을 유지하며 안전성을 개선할 수 있는 요법으로 생각됨.

• 유효성의 타당성

- 1차 평가변수로 ORR을 설정하였음. 단일군 디자인의 1/2상 시험인 점, 소포성 림프종이 경과가 긴 질환인 점, 2차 평가변수로 효과의 지속을 평가할 수 있는 DOR을 설정한 점 등을 고려하여 인정 가능함.
- 핵심 시험 GCT3013-01의 R/R FL 코호트의 FAS 128명을 대상으로 분석한 결과, 1차 평가변수 ORR을 달성한 환자의 비율은 82.0%(95% CI: 74.3, 88.3)였으며, 이 중 62.5%(95% CI: 53.5, 70.9)는 CR, 19.5%(95% CI: 13.1, 27.5)는 PR을 달성하였음.

  추적 관찰 기간 중앙값 14.8개월 동안 DOR 중앙값에 도달하지 못하였으며 (95% CI: 13.7, NR), 12개월 및 18개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 68.7% 및 58.4%로 추정되었음. TTR (CR 또는 PR)과 TTCR의 중앙값은 각각 1.4개월 및 1.5개월이었음.
- 3단계 증량 요법에서의 유효성: 2단계 증량요법을 적용한 FL 코호트와 3단계 SUD 용법을 적용한 Arm A(86명)의 유효성 결과가 유사하였음. ORR 82%, 86%, CR 62.5%, 64.0%.

• 안전성의 타당성

- GCT 3013-01의 R/R FL 코호트의 안전성 프로파일은 기존에 알려진 엡코리타맙의 안전성 프로파일과 유사하였음.
- 치료 기간 중앙값 8.3개월이었으며, 75%의 환자가 3주기, 37%의 환자가 12주기 동안 치료를 시행하여 내약성은 양호하였음.
- R/R FL 코호트의 대부분(98.4%)이 TEAE를, 93%가 시험약과 관련이 있다고 간주되는 TEAE를 경험하였고, 3등급 이상의 이상사례를 경험한 대상자는 69%로 높았으나, DLBCL에서 보고된 것과 유사하였음.
- TEAE, 약물 관련 TEAE, 3등급 이상 TEAE는 초기 8주 동안 더 높은 빈도로 발생하였고, DLBCL의 임상 결과와 상응하였음. ICANS 와 CRS도 초기 8주 동안 주로 발생하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상 이상사례는 호중구 감소증 (17.1%), COVID-19 (10.9%), 호중구 수

감소 (9.3%), 빈혈 및 림프구 감소증 (각 6.2%) 등이었으며, 기존에 알려진 이상사례였음.

- 최적화 단계에서는 두 번째 중간용량 3mg를 도입하였고, 충분한 수분 공급 및 덱사메타손 기반의 CRS 예방 요법이 권장되었으며, 첫 번째 전체 용량 투여시 외래 치료가 가능하였음.
  최적화 코호트에서의 CRS 발생률 및 등급이 R/R FL 코호트에 비해 낮았음. 두 번째 중간 용량 및 덱사메타손 예방 요법 등이 CRS 발생 및 심각도를 낮추는 효과를 보인 것으로 사료됨. 이외의 안전성 프로파일은 R/R FL 코호트와 유사하였음.

	최적화 코호트 (N=86) **3단계 증량 요법**	**R/R FL 코호트 (N=129)** **2단계 증량 요법**
CRS 발생한 시험대상자 (%)	42 (48.8%)	98 (66.7%)
Grade 1	34 (39.5%)	52 (40.3%)
Grade 2	8 (9.3%)	32 (24.8%)
Grade 3	0	2 (1.6%)

*Grade 4, Grade 5 CRS는 발생하지 않았음.

- 본 효능효과 신청에 대한 근거 자료로 제출한 임상시험 GCT3013-01은 1/2상 연구이며, 신청 효능효과에 대한 별도의 확증적 임상시험은 제출하지 않았음. 그러나 선행차수에서 병용요법으로 실시한 3상 임상시험 M20-638(2차 이상, R2 와의 병용요법)을 신청 효능효과에 대한 확증 임상시험 자료로 인정 가능함(전문가 자문회의 결과).

<전문가 자문회의 결과>
❍ '3차 치료 이상의 소포성 림프종 치료로서의 단독요법' 적응증 추가에 대한 근거자료로서, ▲1/2상 시험, ▲2차 이상의 R^2와의 병용요법 3상 임상시험을 인정가능함
- ▲ 3차 이상 단독요법(1/2상), 2차 이상의 병용요법(3상) 임상시험에서 모두 PFS 개선을 보인 점, ▲3차 이상의 병용요법에 대한 임상시험 수행이 제한적인 점, ▲3차 이상의 DLBCL에 대한 안전성이 확보된 점 등을 고려할 때 타당함

-

[2차 R^2 병용요법]

- 용량 설정의 타당성

- 신청 용법 용량은 치료적 확증 임상시험 M20-638을 근거로 한 3단계 증량 요법(0.16/0.8/3/48mg)임.
- M20-638에서는 시험 계획서 v3.0부터 3단계 증량 용법이 도입되었으며, 3단계 요법에서 CRS 발생 빈도가 더 낮았음(24.4%, 46.4%). 또한, 첫 전체용량을 투여받았을 때의 IL-6 농도도 3단계 요법을 받은 환자에서 더 낮았음. 이는 3차 단독요법에서 도출된 것과 일관된 결과이며, 3단계 SUD 용법과 48mg 전체용량은 타당함.
- 병용약물인 리툭시맙, 레날리도마이드의 용법용량은 기허가된 용법용량에 해당함.

- 유효성의 타당성

- 공동 1차 평가변수로 ORR, PFS를 설정하였으며, 엡코리타맙+R^2 요법(A군)은 표준치료인 R^2(C군)에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 보였음. PFS의 HR은 0.21로, 추적 관찰 기간이 제한적이었으나 고무적인 결과를 보였음.

  ORR: 초반 232명 등록 환자에 대해 95.7% [90.2,98.6], 81.0% [72.7, 87.7], 비율 차이 14.9% (7.1,22.8) p<0.0001, ITT 집단에 대해 88.9% [84.2, 92.5] , 73.9% [67.9, 79.3], 비율 차이 15.1, p<0.0001

  PFS (ITT): HR 0.21 (0.13, 0.33, p<0.0001). A군(이약+R^2) 중앙값 미도달 (추적 관찰 중앙값 7.6개월), C

군(R^2) 중앙값 11.2개월 (추척관찰기간 7.7개월)

- 주요 2차 평가변수로는 CR, OS, MRD 음성률을 선정하였으며, CR에 대한 통계적 유의성을 보임. A군 74.5% [68.5,79.8], C군 43.3% [37.0, 49.7], 비율 차이 31.3% [23.1, 39.4]
- OS 데이터는 미성숙하나, 12개월 추정치는 A군 97.2% [93.9,98.8]. C군 91.0% [85.6, 94.4]로, 대조군에 비해 수치적으로 높은 생존율을 보였음. 2차 중간 분석에서도 OS에 대해 통계적 유의성을 보이지는 못하였음.

• 안전성의 타당성

- 치료 기간 중앙값 9.0개월이었으며, 이 중 76.5%의 대상자가 엡코리타맙 용량을 조절하였음.
- A군의 대부분의 환자(99.2%)가 TEAE를 경험하였고, 89.3%가 시험약과 관련이 있다고 간주되는 TEAE를 경험하였고, 3등급 이상의 이상사례를 경험한 대상자는 88.1%로 높았음.
- TEAE 발생빈도는 A군이 C군에 비해 높았음. 특히, 중성구 감소증, CRS, 발열, 주사 부위 반응, 저감마글로불린 혈증 및 불면은 10% 이상 더 높은 빈도로 발생하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상 이상사례는 중성구 감소증(46.1%); 중성구 수 감소(21.8%); 폐렴(8.6%); 발진(7.8%); 혈소판 감소증(7.0%); 빈혈(6.6%) 등이었음.
- 3등급, 4등급 TEAE (각각 88.1%, 62.2%), SAE (51.0%, 27.3%) 또한 A군에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 시험약 중단 및 투여 지연을 유발한 TEAE도 A군에서 더 높았음 (중단 16.0% vs. 11.8%, 지연 81.9%, 49.2%).
- 3등급 이상 이상사례, SAE 등이 대조군에 비해 높은 빈도로 관찰되었으나, 허가사항에 기재된 전처치 및 이상반응 관리 방법을 기반으로 관리 가능할 것으로 사료됨. 사망으로 이어진 이상사례는 대조군에 비해 낮았음. 또한 M20-638 임상시험에서 임상적 통계적으로 유의미한 결과 (PFS HR 0.21, ORR 88.9%, CR 74.5%)가 확인되었으며, 이는 약 40%의 POD24 환자를 포함한 결과였음. POD24 등 예후가 나쁜 고위험 환자, 내약성이 좋은 젊은 환자군 등에게 이점을 제공할 수 있을 것으로 사료됨. 신청 효능효과에 대한 유익성-위해성 프로파일은 수용 가능함.
- 3단계 증량 요법은 2단계 증량 요법에 비해 CRS 발생률이 낮았음.

	3단계 SUD (N=131)	2단계 SUD (N=112)
CRS 발생한 시험대상자 (%)	32 (24.4%)	52 (46.4%)
Grade 1	19.1%	36.6%
Grade 2	5.3%	9.8%

* Grade 3 이상의 CRS는 발생하지 않았음.

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibody (ie, anti-epcoritamab antibody)
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ALT	alanine transaminase
ANC	absolute neutrophil count
ASCT	autologous stem cell transplantation
AST	aspartate transaminase
BOR	best overall response

BTK	Bruton's tyrosine kinase
CD	cluster of differentiation
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (or equivalent)
CI	confidence interval
CMH	complete metabolic repsonse
CR	complete response
CRS	cytokine release syndrome
CTLS	clinical tumor lysis syndrome
CVP	cyclophosphamide, vincristine sulfate, and prednisone
DCO	data cut-off
DILI	drug-induced liver injury
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DLT	dose limiting toxicity
DOCR	duration of complete response
DOR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	event-free survival
EOT	end of treatment
FA	final anaysis
FAS	Full Analysis Set
FL	follicular lymphoma
FLIPI	FL International Prognostic Index
HA	harm analysis
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis
HR	hazard ratio
IA	interim analysis
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma
IR	indeterminate response
IRC	Independent Review Committee
ISR	injection site reactions
ITT	intent to treat
LBCL	large B-cell lymphoma
LFT	liver function test
MCL	mantle cell lymphoma
MDS	myelodysplastic syndrome
MRD	minimal residual disease
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
ORR	overall response rate
OS	overall survival

PBMC	peripheral blood mononuclear cell
PCI	potentially clinically important
PD	progressive disease
PFS	progression-free survival
PGIC	patient global impression of change
PGIS	patient global impression of severity
PML	Progressive multifocal leucoencephalopathy
POD24	progression of disease within 24 months
PP	Per Protocol
PR	partial response
PRO	patient-reported outcome(s)
RDI	relative dose intensity
SAE	serious adverse events
SAP	statistical analysis plan
SARR	systemic administration-related reactions
SCT	stem cell transplant
SLL	small lymphatic lymphoma
SUD	step-up dosing
TEAE	treatment-emergent adverse event
TTCR	time to complete response
TTNLT, TTNT	time to next (anti-lymphoma) therapy
TTP	time to progression
TTR	time to response
ULN	upper limit of normal
VAS	visual analog scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 엡코리타맙
- 제안 적응증 : 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법, 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 단독요법
- 작용기전 : T 세포 항원 CD3 및 B 세포 항원 CD20을 인식하는 이중특이성 항체(bsAb)이다. 엡코리타맙은 T 세포의 CD3와 악성 B 세포의 CD20에 동시에 결합하여 T 세포의 활성화 및 세포독성 활성을 유도하고 표적 림프종 세포의 사멸을 가능하게 한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 인간 IgG1의 전형적인 생화학적 특성과 일정한 IgG1 구조를 가지고 있지만, 변이 L234F, L235E, 및 D265A에 의해 Fc 작용인자 기능이 불활성화된 이중 특이적 CD3xCD20 항체이다. 엡코리타맙은 2개의 생물학적 중간 항체 3001d (항-CD20) 및 3005a (항-CD3)로부터 통제된 Fab-arm exchange 라고 불리는 과정을 통해 DuoBody® 기술을 사용하여 생성된다.

- 엡코리타맙의 작용 기전은 CD20 양성 세포의 T 세포 매개 사멸을 유도하는 것이다. T 세포의 CD3 및 B 세포 또는 종양 세포의 CD20에 함께 결합함으로써, 엡코리타맙은 세포 용해성 시냅스 형성과 T 세포 수용체에 의한 펩타이드 주요 조직적합성 복합체의 결찰(ligation)과 무관하게 CD20 양성 표적 세포의 T 세포 매개 세포독성을 유도한다. 엡코리타맙은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 모두의 세포독성 활성을 유도할 수 있다.



1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소포성 림프종

악성 림프종은 림프 조직 세포의 악성 전환을 특징으로 하는 질환군을 나타낸다. 서구 국가에서 림프종의 약 90%는 B 세포를 기원으로 한다. 대부분의 B 세포 림프종은 CD19, CD20, CD22 및 CD79b 와 같은 B 세포 표지자를 발현한다. 임상적으로 B 세포 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL)은 공격성 비호지킨 림프종(aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL)과 일반적으로 더 느리게 성장하는 무통성 비호지킨 림프종(indolent non-Hodgkin lymphoma,iNHL)으로 분류되어 왔다.

소포성 림프종(Follicular lymphoma, FL)은 NHL 중 유병률이 두 번째로 높은 유형으로 NHL 증례의 25%를 차지하며, iNHL 에서 가장 흔한 유형이기도 하다. 이 불치성 악성 종양은 무통부터 매우 공격적인 임상 경과에 이르는 고도의 임상적 이질성을 나타낸다. 각 치료 차수가 계속 이어짐에 따라, 재발성 또는 불응성(relapsed or refractory, R/R) 질환 환자는 유의한 반응률 감소, 반응 지속 기간(duration of response, DOR) 단축 및 더 높은 사망률을 경험한다.

FL 환자의 더 불량한 결과와 관련된 위험 요인에는 고령, 진행된 병기의 질환(Ann Arbor III~IV 기), 거대 종양 질환(bulky disease), 높은 FL 국제 예후 지수(FL International Prognostic Index, FLIPI) 점수(즉, 3~5) 및 이중 불응성 질환(예: 항-CD20 단클론 항체 및 알킬화제 모두에 불응성)이 포함된다. 2 차(second-line, 2L) 요법을 받는 환자의 3 분의 2 는 치료에 불응성이 되거나 요법 후 5 년 이내에 질병이 재발한다.

또한 1 차 요법 후 24 개월 이내에 질병이 진행(progression of disease within 24 months of first line therapy, POD24)된 환자의 경우 결과가 특히 불량하며, 이들은 1 차(first-line, 1L) 화학면역요법을 받는 환자의 약 20%, 3 차(third-line, 3L) 또는 그 이후 환경에서 치료를 받는 환자의 60%를 차지한다. 이들 환자의 5 년 생존율은 35~50%에 불과하다(이에 비해[versus, vs] 늦게 재발한 FL 에서는 약 90%). 거대 세포 림프종으로 FL 의 조직학적 전환 후(연간 환자의 2%~3%에서 발생, 환자의 25~35%)의 예후 또한 매우 불량하며, 전체 생존(overall survival, OS) 중앙값은 1~2 년이다

- 재발성/불응성 소포성 림프종의 치료

R/R FL 의 치료는 이전 치료 요법, 완화 기간, 전신수행 상태 및 기타 요인들의 영향을 받는다. 미국에서는 이전 1 차 요법 이후의 R/R FL 에 대해 리툭시맙 단독요법, 리툭시맙과 레날리도마이드 병용요법

(R^2), 오비누투주맙과 벤다무스틴 병용요법, 타제메토스타트(만족스러운 치료 대안이 없는 경우) 및 이브리투모맙튜세탄을 포함한 여러 치료 옵션이 승인되었다. 현재 2L 에 대해 승인된 요법에는 리툭시맙 또는 오비누투주맙과 화학요법(벤다무스틴, CHOP 또는 CVP) 병용요법 또는 R^2 요법이 포함된다. 이중 어느 것도 치유력이 있는 것으로
간주되지 않는다.

질병의 임상 경과가 매우 다양하기 때문에 1L 이후의 표준 치료(standard-of-care, SOC)에 대한 합의 의견은 없다. 현재 1L SOC 는 종양 부담이 높은 환자(즉, GELF 기준 충족)의 경우 화학면역요법인 경우가 가장 많으므로, 부가 독성을 피하기 위해 화학요법이 포함되지 않은 더욱 효과적인 2 차 옵션이 필요하다. 고령자 및/또는 집중 화학요법을 받을 수 없는 동반 질환이 있는 시험대상자에서는 이러한 필요성이 한층 더 크다.

CAR T 세포 요법은 제조 공정이 복잡하고 입원 관리/모니터링이 필요하기 때문에 본질적으로 지리적 제약과 환자 접근성의 제한이 있다. 방사선 요법 및 동종 조혈 모세포 이식과 같은 다른 치료 방법은 선택된 드문 경우에만 사용된다. R/R FL 환자를 위한 더 편리한 치료 선택이 필요하다.

R^2는 R/R FL 의 치료에 사용되는 화학요법이 포함되지 않는 승인된 병용요법이다. R^2는 이전에 ≥1 차 전신 요법을 투여받았지만 리툭시맙에 대해 불응성이 아닌 R/R 질환이 문서화된 시험대상자에 대한 AUGMENT 임상시험에서 리툭시맙 단독요법 대비 우월(각각 PFS 중앙값 39.4 개월 대 14.1 개월)한 것으로 나타났다.

리툭시맙 단독요법에 비해 R^2는 더 높은 ORR(80% 대 55%)과 통계적으로 유의하지 않은 OS 개선을 보였지만, R^2와 리툭시맙 단독요법 모두 각각 35%와 20%로 비교적 낮은 CR 비율을 보였다. 또한, R^2는 2 년 PFS 비율이 50%~60%에 불과한 것으로 나타났다. 안전성 프로파일은 전반적으로 관리 가능했으며, 중성구 감소증이 가장 흔한 투여 후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event, TEAE)(3 등급 또는 4 등급, 50%)인 것으로 관찰되었다. 비등록 MAGNIFY 임상시험은 위험성이 더 높은 질환 특징을 갖는 2 차 이상(2L+) FL 시험대상자 모집단에서 R^2를 연구했으며, 전체 FL 모집단에서 ORR 72%와 CR/uCR 비율 42%를 보였다. MAGNIFY 시험에서 이중 불응성 환자는 ORR 51%, CR/uCR 25%로 불량한 결과를 보였으며, 초기 진단 후 24 개월 이내에 진행 또는 재발한 환자로 정의되는 POD24/조기 재발 환자의 경우 ORR 은 65%였고, CR/uCR 은 32%였다. 표준 치료에서는 R^2 요법이 권장되며 FL 의 첫 번째 재발 후 또는 1L 환경에서도 종종 사용되므로, 2 차 또는 그 이후 재발 시에는 이 요법의 사용이 제한된다.

R/R FL 시험대상자는 충족되지 못한 의학적 필요가 높은 환자군을 대표한다. 각 후속 투여로 반응률이 감소하므로, 초기 차수 치료 단계의 환자에게는 높은 CR 비율을 달성할 수 있고 장기적인 무질병 기간을 제공할 가능성이 있는 요법이 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사이토카인 방출 증후군(CRS), 면역 효과기 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(의약품정책과-208호(2025.09.17))

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

- 기허가시 제출한 자료로 갈음 가능함 (동일 제형, 동일 용량, 동일 질환 스펙트럼)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국: 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 4건 (3차 단독 2건, 2차 R^2 병용 2건)

	시험 번호	비고
3차 단독요법	**GCT3013-01 (EPCORE NHL-1)**	**핵심 1/2상**
	GCT3013-04	보충 1/2상
2차 R^2 병용	**M20-638(EPCORE FL-1)**	**핵심 3상**
	GCT3013-02 (Arm 2)	보충 1b/2상

6.3. 생물약제학시험

3차 단독요법

- 3차 단독 요법에 대한 임상시험 GCT3013-001 및 GCT3013-04 시험에서 약동학 및 면역원성을 평가하기 위해 사용한 제형과 생물학적 분석 방법을 제출하였음.

2차 R^2 병용요법

- 2차 R^2 병용요법에 대한 임상시험 M20-638 및 GCT3013-02 2군 시험에서 약동학 및 면역윗엉을 평가하기 위해 사용한 생물학적 분석 방법을 제출하였음. 엡코리타맙 정량을 위한 분석법에 대한 밸리데이션, ADA시험법 벨리데이션, nAb 시험법 밸리데이션, 다양한 분석기관에서 사용된 PK 및 ADA 시험법에 대한 교차 밸리데이션 자료를 제출하였음.

6.4. 임상약리시험

표 1. **약동학 결과를 뒷받침하는 데 사용된 단독요법 시험**

시험 단계	시험 모집단	엡코리타맙 용량	약동학 샘플링 시간	투여한 시험대상자 수(전체 분석대상군)/약동학적 평가 가능 대상자 수 [a]
GCT3013-01 (글로벌) 제 1/2 상	재발성, 진행성 및/또는 불응성 성숙 B 세포 림프종을 앓고 있는 성인 시험대상자로, 항-CD20 단클론항체를 단독 또는 화학요법과 병용하여 투여받았거나, 자가 조혈모세포 이식 후 재발한 자를 포함	용량 증량 단계: 적정용량 • 초기: 0.004, 0.0128, 0.04, 0.08, 0.12, 0.16 mg • 중간: 0.25, 0.5, 0.8, 또는 1.6 mg • 전체: 0.0128, 0.04, 0.12, 0.38, 0.76, 1.5, 3, 6, 12, 24, 48, 60 mg	• 1 주기 제 1 회 및 제 2 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6 시간, 2 일, 3 일, 4 일 • 1 주기 제 3 회 및 제 4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6 시간, 2 일, 계획되지 않은 시점 • 2 주기 제 1~4 회 투여 중: 각 투여 전 • 2 주기 제 1 회 및 제 2 회 투여 중: 투여 후 4 일 • 3~6 주기 제 1 회 및 제 3 회 투여 중: 투여 전 • 7 주기 이후: 각 주기 제 1 회 투여 전	투여: 68 명 PK 평가가능: 49 명
		용량 확장 단계: • 초기 용량: 0.16 mg • 중간 용량: 0.8 mg • 전체 용량: 48 mg	• 1 주기 제 1~4 회 투여 중: 투여 전 • 1 주기 제 3 회 및 제 4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 제 3 회 투여 후 2 일 • 2~3 주기 제 1~3 회 투여 중: 투여 전 • 4~9 주기 제 1 회 및 제 3 회 투여 중: 투여 전 • 10 주기 이후: 제 1 회 투여 전	투여: 전체 374 명 (157 명 aNHL, 155 명 iNHL, (128 명 FL), 62 명 MCL) PK 평가가능: 148 명 aNHL 152 명 iNHL (126 명 FL) 54 명 MCL
		용량 최적화 단계(FL 코호트): • 초기 용량: 0.16 mg • 중간 용량: 0.8 mg • 2 차 중간 용량:3 mg[redacted] • 전체 용량: 48 mg	• 1 주기 제 1~3 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 6~14 시간, 2 일, 3 일, 4 일 • 1 주기 제 3 회 및 제 4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6~14 시간, 2 일, 4 일 • 1 주기 제 4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6~14 시간, 2 일, 4 일 • 2 주기 제 1 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6~14 시간, 2 일, 4 일 • 2 주기 제 2 회 이후: 투여 전	
GCT3013-04 (Japan) Phase 1/2	재발성 또는 불응성 성숙 B 세포 비호지킨림프종을 앓고 있는 성인 일본인 시험대상자로, 최소 2 회 이상의 전신요법을 받은 자를 포함	용량 증량(Part 1): 단계적 증량 • 초기 용량: 0.16 mg • 중간 용량: 0.8 mg • 전체 용량: 24, 48 mg	• 1 주기 제 1 회 투여 후: 투여 전 • 1 주기 제 2 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6 시간, 2 일, 3 일, 4 일 • 1 주기 제 3 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6 시간, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일 • 1 주기 제 4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간, 6 시간, 2 일, 5 일 • 2~3 주기 제 1~4 회 투여 중: 각 투여 전 • 4~9 주기 제 1 회 및 제 3 회 투여 중: 투여 전 • 10 주기 이후: 제 1 회 투여 전	투여: 9 명 PK 평가가능: 9 명
		용량 확장(Part 2): 단계적 증량 • 초기 용량: 0.16 mg • 중간 용량: 0.8 mg • 전체 용량: 48 mg	• 1 주기 제 1 회 투여 후: 투여 전 • 1 주기 제 2~4 회 투여 중: 투여 전, 투여 후 1 시간 • 1 주기 제 3 회 투여 중: 투여 후 6 시간, 2 일 • 2~3 주기 제 1~4 회 투여 중: 각 투여 전 • 4~9 주기 제 1 회 및 제 3 회 투여 중: 투여 전 • 10 주기 이후: 제 1 회 투여 전	투여: 전체 57 명 (36 명 DLBCL, 21 명 FL) PK 평가가능: 35 명 DLBCL, 21 명 FL

aNHL = aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma(공격형 B 세포 비호지킨림프종), DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma(미만성 거대 B 세포 림프종), FL = follicular lymphoma(소포성 림프종), iNHL = indolent non-Hodgkin lymphoma(무통성 비호지킨림프종), MCL = mantle cell lymphoma(맨틀세포 림프종), PK = pharmacokinetic(s)(약동학)

a. PK 평가 가능 시험대상자는 시험 통계분석계획서 및 임상시험보고서(CSR)에 정의된 기준을 따름.

데이터 마감일: 약동학 및 면역원성 데이터의 경우 2023 년 2 월 27 일, 기타 데이터의 경우 2023 년 4 월 21 일.

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3차 단독 (진행 중, 자료 마감일 iNHL 파트 2023.04.21. 최적화 파트 24.01.08.)							
1/2상	GCT3013-01 (EPCORE NHL-1)	공개 라벨, 용량 증량, 확장, 최적화	이전에 치료받은 재발성, 진행성 및/또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종 환자 용량 증량 파트: 68명 (FL 1-3A 1명) iNHL 확장 파트 FL (핵심): 128명 최적화 파트 FL A군: 86명 [redacted]	● iNHL 확장 파트 - 2단계 SUD요법 0.16/0.8/48/48mg (C1D1/C1D8/C1D15/C1D22) C1-C3: QW C4-C9: Q2W C10+: Q4W ● 최적화 파트 - 3단계 SUD요법 A군: 0.16/0.8/3/48mg [redacted]	질병 진행까지 투여 최대 14주기	1차: ORR (CR + PR) 주요 2차: DOR, CR, DOCR, TTR, PFS, OS (Lugano 기준)	ORR: 82% - CR: 62.5% - PR: 19.5% DOR - 중앙값 NR - 12개월 추정치 68.7%
1/2상	GCT3013-04	공개 라벨, 용량 증량, 확장	재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종으로 이전 치료 경험이 있는 <u>일본인 대상자</u> 용량 증량: 9명 (FL 1-3A 1명) 단독요법 확장: FL 1-3A 21명 (DLBCL 36명)	단독요법 확장: 2단계 SUD 0.16/0.8/48ng	질병 진행까지 투여		
2차 R^2 병용 (진행 중. 등록 완료. 자료 마감일 2025.01.10.)							
3상	M20-638 (EPCORE FL-1)	공개, 무작위, 다국가	ECOG 수행상태 점수가 0-2점이고, Lugano 2014에 따른 측정 가능한 질병이 있는, 18세 이상 R/R FL 시험 대상자 화학요법과 병용한 항 CD-20 mAb 함유 용법을 투여받은 경험이 있는 자.	A군: Epco 48 mg + R^2 C군: R^2 B군[a]: Epco 24mg + R^2 엡코리타맙: SC 주사 A군: 3단계 SUD (28일 주기) 0.16/0.8/3/48mg B군: 2단계 SUD (28일 주기) 0.16/0.8/24mg (48mg로 전환 가능=protocol v.20)	최대 12주기 (28일 주기)	R^2: (A군 및 C군) (28일 주기): 소포성 림프종에 허가된 리툭시맙 및 레날리도마이드의 용법용량과 동일함.	이중 일차 평가변수 PFS: - 사건수: 23(9%), 75 (31%) - 중앙값: NR (21.9, NR), 11.2 (10.5, NR) - 위험비: 0.21 (0.13, 0.33) p<0.0001 ORR - 316 (89%), 181 (74%), p<0.0001 이차 평가변수

			549명 A군 243명 C군 245명 (B군 61명)				CR: - 181 (74%), 106 (43%), p<0.0001
1/2b상 (진행 중, 등록완료)	GCT3013-02 (2군 확장 부분)	공개, 단일군, 다국가, 다기관 (다른 약제와 병용)	2군: ECOG 0-2, CD20+ FL이 조직학적으로 확인; R/R FL 병기 II-IV기; 이전에 항-CD20 항체를 포함하는 적어도 1가지의 항신생물 약제를 이용하여 치료받은 경험이 있음, R2 투여에 적합한 환자. 2군 확장 108명	R^2 + 엡코리타맙 2군: 2단계 SUD 2a: 0.16/0.8/24mg 2b: 0.16/0.8/48mg 2a군: 용량상승 + 확장 C1-3 QW C4-9 Q2W C10+ Q4W 2b군: 확장부분만 해당. C1-2 QW C3+ Q4W	2군: 엡코리타맙+R2 병용 요법 12주기 투여 후, 최대 2년간 엡코리타맙 단독요법 투여		ORR: 93.6% - CR: 88% DOR: - 중앙값 NR (37.0, NR) - 12개월차 추정값 84.1%

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[3차 단독: GCT3013-01 (EPCORE NHL-1)]

시험명: 제1/2상, 무작위 배정, 용량 증량 시험: 재발성, 진행성 또는 불응성 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 GEN3013

1) 임상시험 설계

본 시험은 18세 이상의 재발성, 진행성 및/또는 불응성 성숙 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 최초의 사람 대상 제1/2상 오픈라벨 시험으로, 용량 증량 단계, 확장 단계, 최적화 단계의 3개 단계로 구성되어 있다.

용량 증량 단계의 주요 목적은 엡코리타맙의 최대내약용량(MTD) 및 제2상 권장용량(RP2D)을 확립하는 것이었으며, 제2상 확장 단계의 주요 목적은 Lugano 2014 기준에 따라 엡코리타맙의 임상적 유효성을 평가하는 것이었다. 확장 단계는 서로 다른 B세포 림프종 아형을 가진 3개 코호트에 총 416명을 병행하여 등록하여 RP2D 용량으로 치료하였다. 이 코호트에는 R/R aNHL 코호트(DLBCL 및 기타 aNHL 아형), R/R iNHL 코호트(FL Grade 1~3A, MZL, SLL), R/R MCL 코호트가 포함되었다. 각 코호트는 유효성에 대한 중간 무용성 분석을 포함한 2단계로 수행하였다.

용량 증량 및 확장 단계의 시험 설계를 그림 1 에 도식화하였다.

그림 1. GCT3013-01 시험 설계 – 용량 증량 및 확장 단계

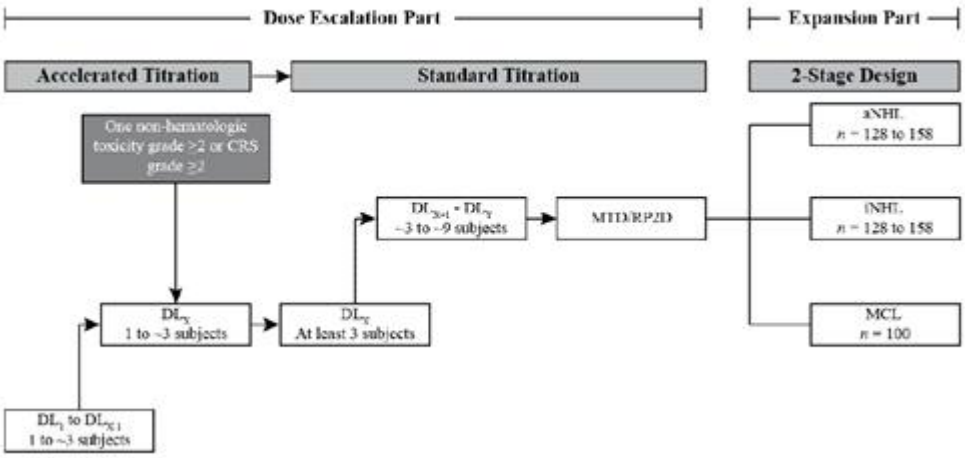
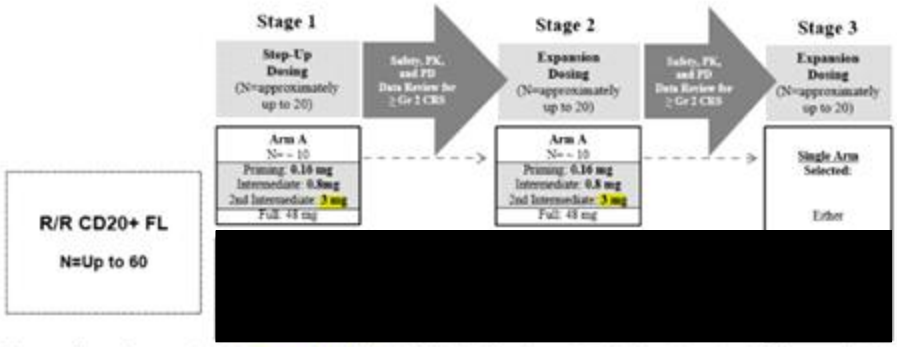


Figure 4-3 Overview of Optimization Trial Design (FL Grades 1-3A Cohort)



CRS = cytokine release syndrome (Lee et al., 2019); FL=follicular lymphoma; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; R/R=relapsed and/or refractory.

별도의 3단계 SUD 최적화 단계에서는 엡코리타맙 치료 시 CRS 발생률 및 중증도를 감소시키기 위한 대체 초기/중간 용량요법을 탐색하였다. FL Grade 1~3A 환자 약 80명이 선택/권장된 3단계 SUD 요법으로 구성된 FL 최적화 코호트에 등록될 예정이며, DLBCL 및 MCL 환자 또한 각 적응증에 맞춘 대체 용량 일정의 최적화 단계에 등록될 예정이다.

엡코리타맙은 28일 치료주기 단위로 피하(SC) 주사로 투여하였다. 용량 증량 단계의 결과에 따라 확장 단계에서 사용할 RP2D가 결정되었다. 확장 단계의 RP2D 투여요법은 1주기 제1일 0.16 mg (초기 용량), 1주기 제8일 0.8 mg (중간 용량), 1주기 제15일 및 제22일 이후 48 mg (전체 용량)을 포함하였다. 1~3주기 동안은 매주(QW), 4~9주기 동안은 2주 간격(Q2W), 10주기 이후에는 4주 간격(Q4W)으로 질병 진행, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회 시까지 투여하였다. 최적화 단계에서는 첫 48 mg 전체용량(1주기 제22일) 투여 이전에 두 번째 중간용량(1주기 제15일)을 추가로 평가하였다.

확장 단계의 유효성 평가변수에는 Lugano 기준 및 LYRIC(Cheson 2014, Cheson 2016), 에 따라 IRC가 평가한 ORR, DOR, CR비율, DOCR, PFS, TTR, 그리고 OS, TTNT, MRD 음성률이 포함되었다. 1차 평가변수인 ORR은 DOR과 함께 임상적으로 의미 있는 평가변수로, 단일군 시험에서 항종양활성을 직접적으로 측정하며, 해당 질환 영역에서 임상적 유효성의 공인된 대리지표로 간주된다. 베이스라인 대비 FACT-Lym 및 EQ-5D-3L 점수의 변화를 통해 환자 자기평가 결과(PRO)의 개선을 탐색하였다.

영상검사는 치료기간 동안 첫 24주 동안 6주마다, 48주까지는 12주마다, 이후에는 24주마다 시행하였다.

본 시험은 현재 진행 중이며, 안전성 및 유효성 매개변수의 수집 및 분석 세부사항을 포함한 시험 설계의 추가 세부 내용은 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 9.0 에 기술되어 있다.

<참고>

최적화 단계:

1단계 주기 동안 덱사메타손을 CRS 예방을 위한 코르티코스테로이드로 권고하고 충분한 수분 공급을 유지하는 등, 용량 증가 및 확장 단계에서 사용되었던 것보다 CRS 발생 및 심각도를 최소화하기 위한 추가적인 예방 조치를 시행하였다.

최적화 코호트 참여자에게는 엡코리타맙 최초 전체 용량 투여 후 안전성 모니터링을 목적으로 입원 치료가 의무화되지 않았으나, 연구 책임자의 판단에 따라 입원이 가능하도록 하였다. 입원하지 않은 참여자는 엡코리타맙 최초 전체 용량 투여 후 24시간 (즉, 1주기 22일) 동안 치료 시설로부터 30분 이내 거리에 머물러야 했다.

Table 6-1 Premedication and CRS Prophylaxis for the Dose Escalation and Expansion Parts

			Corticosteroids	Antihistamines	Antipyretics
Cycle 1	1st epcoritamab administration	Day 1[a]	Prednisolone 100 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 2	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 3	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 4	Prednisolone 100 mg IV[b]		
	2nd epcoritamab administration	Day 8[a]	Prednisolone 100 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 9	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 10	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 11	Prednisolone 100 mg IV[b]		
	3rd epcoritamab administration	Day 15[a]	Prednisolone 100 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 16	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 17	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 18	Prednisolone 100 mg IV[b]		
	4th epcoritamab administration	Day 22[a]	Prednisolone 100 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 23	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 24	Prednisolone 100 mg IV[b]		
		Day 25	Prednisolone 100 mg IV[b]		
Cycle 2	5th epcoritamab administration	Day 1[a]	If CRS ≥ grade 2 occurs following the 4th epcoritamab administration, 4-day consecutive corticosteroids must also be repeated for CRS prophylaxis with each epcoritamab dose until 1 full epcoritamab dose is administered without subsequent occurrence of CRS of any grade	Optional	Optional
		Day 2			
		Day 3			
		Day 4			

Table 6-2 Premedication and CRS Prophylaxis for the Optimization Part

			Corticosteroids	Antihistamines	Antipyretics
Cycle 1	1st epcoritamab administration	Day 1[a]	Dexamethasone 15 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 2	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 3	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 4	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
	2nd epcoritamab administration	Day 8[a]	Dexamethasone 15 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 9	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 10	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 11	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
	3rd epcoritamab administration	Day 15[a]	Dexamethasone 15 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 16	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 17	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 18	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
	4th epcoritamab administration	Day 22[a]	Dexamethasone 15 mg IV[b]	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Paracetamol (acetaminophen) 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 23	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 24	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
		Day 25	Dexamethasone 15 mg IV[b]		
Cycle 2	5th epcoritamab administration	Day 1[a]	If CRS ≥ grade 2 occurs following the 4th epcoritamab administration, 4-day consecutive corticosteroids must also be repeated for CRS prophylaxis with each epcoritamab dose until 1 full epcoritamab dose is administered without subsequent occurrence of CRS of any grade.	Optional	Optional
		Day 2			
		Day 3			
		Day 4			

CRS = cytokine release syndrome; IV = intravenous; PO = per os (orally).
a. 30 minutes to 2 hours prior to administration of epcoritamab.
b. Or equivalent, including oral dose (see Appendix 3). For oral administration, 16 mg dexamethasone is allowed. Based on the investigator's evaluation, the corticosteroid daily dose requirement may be reduced from 15 mg to 12 mg to mitigate possible side effects from high-dose steroid administration.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

iNHL 확장 코호트에서 총 155 명이 엡코리타맙을 최소 1 회 이상 투여받았으며, 이 중 FL Grade 1~3A 128 명과 기타 아형(MZL 및 SLL) 27 명이 포함되었다(시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 10.1).

(2) 시험대상군 (확장 파트, 최적화 파트)

주요 선정기준

- 본 연구의 FL 최적화 코호트에 등록된 대상자는 만 18세 이상이며, 동부 협력 종양 그룹(ECOG) 수행 능력 지수가 0-2 범위 내에 속하는 자로, 대표적인 병리학적 보고서에 근거하여 세계보건기구(WHO) 분류 2016 또는 2008에 따른 CD20 양성 성숙 B세포 종양을 진단받은 자.
- 대상자는 전산화단층촬영(CT) 또는 자기공명영상(MRI)을 통해 장축이 1.5cm 이상, 단축이 1.0cm 이상인 명확하게 구분되는 병변/결절 2개 이상, 또는 장축이 2.0cm 이상, 단축이 1.0cm 이상인 명확하게 구분되는 병변/결절 1개를 확인하여 측정 가능한 질병을 가지고 있어야 하며, FDG-양전자방출단층촬영(PET) 스캔에서 양성 병변을 나타내야 한다. (FDG 탐식성 림프종에 한함).
- 대상자는 최초 진단 시 조직학적으로 확진된 난포성 림프종 등급 1, 2 또는 3A를 진단받았으며, 임상적 또는 병리학적 변환 증거가 없어야 한다. 또한, 재발 또는 불응성(R/R) 질병을 진단받았으며, 최소 2가지 이상의 전신 항암화학요법을 이미 받았고, 그 중 최소 1가지 이상은 CD20 단일클론항체를 포함하는 요법이어야 한다. 재발성 질병은 치료 완료 후 6개월 이상 경과 후 재발한 경우로 정의하며, 불응성 질병은 치료 중 진행하거나 치료 완료 후 6개월 이내에 진행한 경우로 정의한다. 대상자는 또한 알킬화제 또는 레날리도마이드를 이전에 투여받은 경험이 있어야 한다.

주요 제외 기준

- 다음과 같은 경우 대상자는 FL 최적화 연구 부분에서 제외되었다. 알려진 중추신경계(CNS) 림프종 또는 CNS 침범, 포함 진단 이외의 과거 또는 현재 악성 종양(자궁경부암 1B기 이하, 비침습성 기저세포 또는 편평세포 피부

암, 비침습성 표재성 방광암, 전립선특이항원 수치 <0.1 ng/mL인 전립선암, 또는 2년 이상 지속된 완전관해 상태의 치료 가능한 암은 제외).

- 다음과 같은 경우 연구 부분 참여가 제한되었다: 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과, 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배 초과(빌리루빈 수치 상승이 길버트 증후군 또는 간 외 기원인 경우 제외), 크레아티닌 청소율 45 mL/min 미만, 임상적으로 유의미한 심장 질환, 만성 진행성 감염 질환, 면역 억제를 유발하는 질환 또는 치료, 또는 치료가 필요한 발작 장애. 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR T세포) 요법을 투여받은 지 30일 이내, 자가 조혈모세포 이식을 받은 지 100일 이내, 또는 이종 동종 조혈모세포 이식 또는 고형 장기 이식을 받은 경우에도 연구 참여가 제한되었다.

3) 시험 목적

	확장 단계	최적화 단계
1차 목적	• Lugano 기준에 따른 임상적 효능 평가	• 대체 프라이밍/중간 용량 투여 요법이 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생 위험을 감소시키는지 확인
2차 목적	• Lugano 기준에 따른 임상적 효능 추가 평가 • LYRIC 기준에 따른 임상적 효능 평가 • 임상적 효능 추가 평가 • 최소 잔류 질병(MRD) 상태를 임상적 효능 지표로 활용 • 엡코리타맙의 안전성 및 내약성 평가 • 엡코리타맙의 약동학(PK) 및 면역원성 평가 • 림프종 증상 관련 환자 보고 결과(PROs) 평가	• 대체 프라이밍/중간 용량 투여 요법의 안전성 및 내약성 평가 • 단일 및 반복 투여 후 약동학(PK) 및 약력학(PD) 프로파일 확립 • 면역원성 평가 • Lugano 기준에 따른 임상적 효능 평가 • 최소 잔류 질병(MRD) 상태를 임상적 효능 지표로 활용
탐색적 목적	• 엡코리타맙 임상 반응 예측 바이오마커 평가 • 엡코리타맙 작용 기전과 관련된 약력학적 지표 평가 • 전반적인 건강 상태 및 삶의 질 관련 환자 보고 결과(PROs) 평가	• 엡코리타맙 작용 기전과 관련된 약력학적 지표 평가

4) 평가변수

	확장 단계	최적화 단계
1차	• 독립적 평가 위원회(IRC)에 의한 Lugano 기준 기반 객관적 반응률(ORR)	• 엡코리타맙 첫 투여부터 두 번째 전체 용량 투여 후 7일까지의 ≥ Grade 2 수준의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생률 및 모든 등급의 CRS 발생률
2차	• IRC에 의한 Lugano 기준 기반 질병 조절 기간(DOR), 완전 관해율(CR), 완전 관해 지속 기간(DoCR), 무진행 생존 기간(PFS), 최초 반응 시간(TTR) • IRC에 의한 LYRIC 기준 기반 ORR, CR, PFS, DOR, DoCR, TTR • 전체 생존 기간(OS) • 최초 치료 실패 시간(TTNT) • MRD 음성화율 • 안전성 (이상 반응, 생화학 및 혈액학적 검사 결과, 절대 T 세포 및 B 세포 수, T 세포 활성화 및 소진 표지자 포함), 입원, 사이토카인 측정) • 약동학적 파라미터 (청소율, 분포 용적, C_{max}, T_{max}, 최저 농도, 반감기) 및 엡코리타맙에 대한	• 첫 번째 전체 용량 투여 후 ≥ Grade 2 수준의 CRS 발생률 및 모든 등급의 CRS 발생률 • 전체적인 ≥ Grade 2 수준의 CRS 발생률 및 모든 등급의 CRS 발생률 • 안전성 (용량 제한 독성(DLT) 발생률 (해당하는 경우), 이상 반응, 생화학 및 혈액학적 검사 결과 (절대 T 세포 및 B 세포 수, T 세포 활성화 및 소진 표지자 포함), 입원, 사이토카인 측정) • 약동학적 파라미터 (청소율, 분포 용적, $AUC_{0\text{-}Clast}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, T_{max}, 투여 전 값, 반감기) • 엡코리타맙의 면역원성 • 연구자 평가에 의한 ORR, CR, DOR, DoCR, PFS, TTNT, OS

	항약물 항체(ADA) 발생 빈도 • 기능적 평가 암 치료 - 림프종(FACT-Lym) 설문지를 통한 림프종 증상 변화 측정	• MRD 음성화율
탐색적	• 치료 전 및 치료 중 종양 생검에서 CD3, CD20 및 기타 분자 및 유전적 표지자 발현, 종양 및 혈액 내 면역 세포 아형 분석 • 혈액 샘플 및 종양 조직(치료 중 생검) 내 약력학적 표지자 분석 • FACT-Lym 및 EQ-5D-3L 설문지 및 질적 인터뷰를 통한 삶의 질 및 전반적인 건강 상태 변화 평가	• 혈액 샘플 내 약력학적 표지자

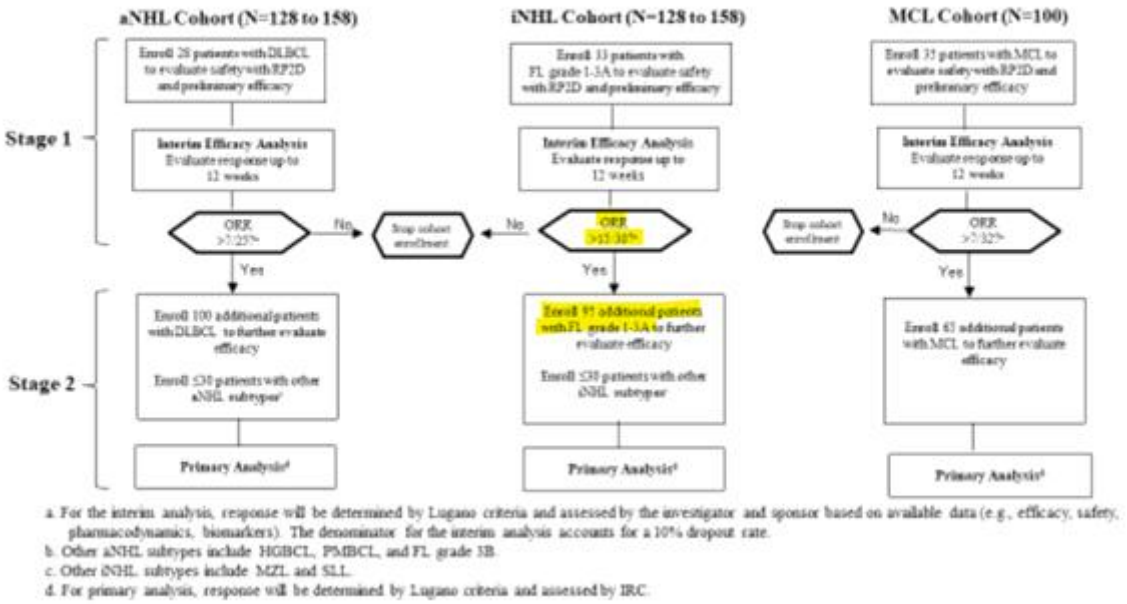
5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

확장 파트

본 임상 시험의 확장 단계는 3개의 코호트(aNHL, iNHL, MCL) 내에서 2단계 설계로 진행된다. 확장 단계 임상 시험 설계는 Figure 4-4를 참조한다.

Figure 4-4 Phase 2 Expansion Scheme



a. For the interim analysis, response will be determined by Lugano criteria and assessed by the investigator and sponsor based on available data (e.g., efficacy, safety, pharmacodynamics, biomarkers). The denominator for the interim analysis accounts for a 10% dropout rate.
b. Other aNHL subtypes include HGBCL, PMBCL, and FL grade 3B.
c. Other iNHL subtypes include MZL and SLL.
d. For primary analysis, response will be determined by Lugano criteria and assessed by IRC.

iNHL 코호트에서는 비평가 가능 환자율 10%를 가정하여, 1단계에서 FL Grade 1-3A 환자 33명을 모집한다. 1단계 분석은 FL Grade 1-3A 환자 약 30명이 반응 평가에 필요한 충분한 데이터(최대 12주 추적 관찰)를 확보한 시점에 수행된다. 무의미 기준을 충족하는 경우(전체 반응 환자 15명 이하), 추가적인 코호트 확장 계획을 수립하지 않는다. 그렇지 않은 경우, FL Grade 1-3A 환자 95명을 추가 모집하여 2단계로 진행한다. 또한, 2단계에서는 다른 유형의 iNHL(MZL, SLL) 환자 최대 30명도 추가적으로 모집할 수 있다. 총 158명까지 본 코호트에 등록될 수 있다. FL Grade 1-3A 그룹과 전체 iNHL 모집단을 분석할 예정이다.

귀무 가설은 FL Grade 1-3A 그룹의 객관적 반응률(ORR)이 50% 이하라는 것이고, 대립 가설은 ORR이 65% 이상이라는 것이다. 단일 표본 이항 검정을 사용하여, 양측 유의 수준 0.05에서 귀무 가설을 기각할 수 있는 검정력을 약 90%로 확보할 수 있다 (FL 128명, 총 iNHL 집단에 포함되는 다른 질환 30명). 1단계 종료 시 귀무 가설 하에서의 무의미 확률은 약 57%, 대립 가설 하에서의 무의미 확률은 약 6.5%이

다.

최적화 파트

선정된 용량 요법에서 80명의 표본 크기는 실제 발생률이 2% 이상인 사건을 감지하는 데 80% 이상의 검정력을 제공한다(즉, 최소 1개의 사건을 관찰할 확률이 80%보다 크다).

(2) 통계적 방법

분석 세트의 정의

- FAS: 엡코리타맙에 노출된 모든 환자로 구성된다. 환자는 코호트/전용량 수준에 따라 분류된다.
- Safety set: FAS와 동일함.
- RES (response evaluable set): 기저 시점에 측정 가능한 질병이 있고, 기저 시점 이후 최소 1회의 질병 평가를 받았거나, 기저 시점 이후 질병 평가 없이 사망한 FAS 내 모든 환자로 구성된다.
- DDS (dose-determining set): 안전성 집단 내에서 최소 노출 기준을 충족하고 충분한 안전성 평가를 받은 후 DLT 평가 기간을 완료했거나, DLT 평가 기간 동안 DLT를 경험한 모든 환자로 구성된다. DDS는 MTD 결정에 사용되는 평가 가능한 환자 집단이다. DLT 평가 기간은 첫 번째 용량 투여 후 4주(28일)이다. 환자가 특정 용량 수준에서 최소 노출 기준을 충족하는 것으로 간주되려면, 엡코리타맙의 첫 세 번 투여에서 계획된 용량의 90% 이상을 투여받아야 한다. DLT 평가 기간 동안 DLT를 경험하지 않은 환자는 평가 기간 동안 관찰되었고, 스폰서와 DMC에서 DLT가 발생하지 않았다고 결론 내릴 만큼 충분한 안전성 데이터를 확보했다고 판단하는 경우 충분한 안전성 평가를 받은 것으로 간주된다.
- PP: 기저 시점에서 측정 가능한 질병을 가진 FAS 대상자 중 주요 프로토콜 위반이 없는 환자군으로 정의된다.

표 11. GCT3013-01 시험 iNHL 확장 코호트 내 임상 유효성 요약에서 사용한 분석 대상군 정의

분석 대상군 (본문 및 표 머리글에서 참조)	설명
전체 분석 대상군(FAS)[a]	엡코리타맙 최소 1 회 투여를 받은 모든 등록 시험대상자
수정된 전체분석대상군(mFAS)[a]	초기 100 명의 연속적으로 치료받은 FL 환자. 모든 반응자는 초기 반응일로부터 약 12 개월간 추적 관찰되었거나 계획된 중단일 이전에 중단되었을 것이므로, 이 분석 대상군은 대상 집단에서 반응의 지속성을 평가하기에 충분한 데이터를 제공한다.
반응 평가 가능 대상군(RES)	베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있었고, 베이스라인 이후 최소 1 회의 질환 평가를 받았거나, 베이스라인 이후 질환 평가 없이 첫 투여 후 60 일 이내에 사망한 FAS 내 모든 시험대상자
시험계획서 준용 분석 대상군(PP)[b]	베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있었고 중대한 시험계획서 편차가 없는 FAS 내 모든 시험대상자

a. 첫 100 명의 FL 시험대상자(mFAS) 및 FAS 분석군에는 FL 로 등록되었지만 시험 참여 후 DLBCL 로 전환된 것으로 확인된 시험대상자 1 명이 포함된다.

b. 인종/민족 데이터의 무단 수집 및 RNA/DNA 를 위한 중앙 샘플 분석으로 인한 중요한 시험계획서 편차는 시험대상자의 적격성 또는 해당 시험대상자의 데이터 품질에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었다. 이러한 시험대상자들은 PP 분석군에서 제외되지 않았다. 자세한 내용은 시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 9.6.2 를 참조.

통계 분석 방법

용량 증량 단계에서는 주요 및 부차적 평가 항목을 기술 통계량과 함께 제시하며, 적절한 경우 95% 신뢰 구간을 함께 제시한다. 정식적인 통계적 가설 검정은 수행하지 않는다.

확장 단계에서는, aNHL 및 iNHL 코호트에서 주요 아형(DLBCL 또는 FL Grade 1-3A)을 우선적으로 분석하고, 그 다음 전체 aNHL 또는 iNHL 모집단을 분석한다.

최적화 단계에서는, ≥ Grade 2 수준의 CRS 발생률과 모든 등급의 CRS 발생률을 기술적으로 요약한다.

6) 인구학적 특성/기저질환 특성

(1) 환자 분포

iNHL 확장 코호트에서 총 155 명이 엡코리타맙을 최소 1 회 이상 투여받았으며, 이 중 FL Grade 1~3A 128 명과 기타 아형(MZL 및 SLL) 27 명이 포함되었다(시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 10.1). 전체적으로 FL 환자 중 47 명(36.7%)은 데이터 마감일 기준 엡코리타맙 치료를 지속 중이었으며, 81 명(63.3%)은 치료를 중단하였다. 가장 흔한 주요 치료 중단 사유는 질병 진행(44 명 [34.4%])과 이상 사례(24 명 [18.8%])였다. 총 39 명(30.5%)이 시험을 영구 중단하였으며, 가장 흔한 주요 시험 중단 사유는 사망(34 명 [26.6%])이었다(표 6).

표 6. GCT3013-01 시험 시험대상자 배정 – iNHL 확장코호트 내 소포성 림프종 시험대상자, 확장 단계(분석대상군)

	FL 1-3A (N = 128)
치료 시험대상자	
진행 중인 시험약 투여	47 (36.7%)
중단된 시험약 투여	81 (63.3%)
시험약 투여 중단의 1 차 원인	
진행성 질환 a	44 (34.4%)
임상적 진행	2 (1.6%)
반응 기준에 따른 질환 진행	42 (32.8%)
부작용	24 (18.8%)
시험대상자 중도탈락 b	3 (2.3%)
이식 진행 결정	4 (3.1%)
기타 b	6 (4.7%)
시험대상자 유지	89 (69.5%)
시험 중단	39 (30.5%)
시험 중단의 1 차 이유	
사망	34 (26.6%)
추적관찰 불가	1 (0.8%)
시험대상자가 시험에 대한 동의를 철회함	4 (3.1%)

(2) 인구학적 특성

GCT3013-01 시험의 iNHL 확장 코호트에 포함된 소포성 림프종 시험대상자(N=128)의 주요 베이스라인 특성과 이전 치료 이력은, 기존에 반응률과 생존 결과가 불량했으며, 이전 치료로 인한 동반 질환과 독성이 치료 내약성에 영향을 미치는, 전반적으로 고령이면서 고도의 불응성과 고위험 질환을 가진 환자 집단이라는 점을 반영하였다.

소포성 림프종 시험대상자의 연령 중앙값은 65.0 세(범위: 39~84 세)였으며, 이 중 39.1%는 65 세 이상 75 세 미만이었고, 13.3%는 75 세 이상이었다(표 7). 전체적으로 시험대상자는 주로 백인(60.2%)과 남성(61.7%)이었다. 국가별 개인정보 보호법에 따라 32.8%에서는 인종을 보고하지 않았고, 1.6%에서는 인종을 “기타”로 보고하였다. 22 명(17.2%)은 베이스라인 신장 기능이 중등도로 저하되어 있었으며, 중증으로 저하된 신장 기능을 가진 시험대상자는 없었다. 베이스라인 간 기능은 107 명(83.6%)에서 정상이었다. 7 명(5.5%)은 베이스라인에서 ECOG 수행 능력 점수가 2 였다.

표 7. 인구통계학적 특성 요약 – iNHL 코호트 내 소포성 림프종 시험대상자, 확장 단계(분석대상군; GCT3013-01)

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
동의 시 연령 (세)	
평균 (표준 편차)	63.2 (11.20)
중앙값 (최소, 최대)	65.0 (39, 84)
65 세 미만	61 명 (47.7%)
65 세 이상 75 세 미만	50 명 (39.1%)
75 세 이상	17 명 (13.3%)
출생 시 성별	
남성	79 명 (61.7%)
여성	49 명 (38.3%)

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
인종	
백인	77 명 (60.2%)
아시아인	7 명 (5.5%)
기타	2 (1.6%)
보고되지 않음	42 (32.8%)
민족	
히스패닉 또는 라티노 아님	19 명 (14.8%)
보고되지 않음	1 명 (0.8%)
베이스라인 체중 (kg)	
평균 (표준 편차)	80.0 (19.33)
중앙값 (최소, 최대)	78.0 (42.5, 171.9)
ECOG 수행 상태	
0	70 (54.7%)
1	51 (39.8%)
2	7 (5.5%)
Cockcroft-Gault 방법에 의한 기준 신기능 (CrCl) (mL/min)	
정상 (≥ 90)	52 (40.6%)
경도 장애 (60 ~ < 90)	54 (42.2%)
중등도 장애 (30-60 미만)	22 (17.2%)
NCI 기준에 따른 베이스라인 간 기능	
정상	107 (83.6%)
경증 기능 장애	21 (16.4%)

(3) 기저질환 특성

시험 등록 시 대부분의 시험대상자(99.2%)는 FL Grade 1~3A 였으며, 1 명(0.8%)은 FL 로 등록하였으나 시험 등록 후 전환된 DLBCL 이 확인되었다(표 8). 스크리닝 시점에서 109 명(85.2%)의 시험대상자가 Ann Arbor 병기 III~IV 에 해당하는 진행된 질환을 가지고 있었고, 78 명(60.9%)의 시험대상자는 베이스라인 FLIPI 점수가 3~5 였다. 시험자 평가에 따라 베이스라인에서 38 명(29.7%)에서 골수 침범이 확인되었다. 소포성 림프종 시험대상자의 최초 진단 시점부터 엡코리타맙 첫 투여까지의 기간의 중앙값은 5.8 년(범위: 0.6~35.0 년)이었다. 101 명(78.9%)은 이전에 어떤 형태로든 항-CD20 치료에 불응성이었다. 전체 시험대상자의 약 3 분의 2 에 해당하는 90 명(70.3%)은 항-CD20 및 알킬화제에 이중 불응성이었고, 67 명(52.3%)은 1 차 치료 후 24 개월 이내에 진행, 전환 또는 재발을 경험하였다.

등록된 소포성 림프종 시험대상자 전체는 기존에 많은 치료를 받았으며, 전반적으로 이전 치료에 불응성이었다.

시험계획서에 따라 모든 시험대상자는 항-CD20 제제를 포함하여 최소 2 회 이상의 전신 항림프종요법을 받은 이력이 있어야 했다(표 9). 이전 전신 항림프종요법의 횟수 중앙값은 3.0 회(범위: 2~9 회)였으며, 40 명(31.3%)은 소포성 림프종에 대해 4 회 이상의 항림프종 치료를 받았다. 전체적으로 소포성 림프종 시험대상자 128 명(100.0%) 모두가 이전에 알킬화제를 투여하였고 항-CD20 치료를 받았다.

99 명(77.3%)은 이전에 안트라사이클린을 투여받았고, 40 명(31.3%)은 이전에 레날리도마이드를, 29 명(22.7%)은 이전에 PI3K 억제제를 투여받았으며, 6 명(4.7%)은 이전에 CAR T-세포 치료를 받았다. 총 24 명(18.8%)은 이전에 자가조혈모세포이식(ASCT)을 시행하였으며, 이 중 10 명(7.8%)은 ASCT 후 12 개월 이내에 재발하였다. 마지막 치료 종료 후 엡코리타맙 첫 투여까지의 기간 중앙값은 5.2 개월(범위: 1~105 개월)이었으며, 시험 등록 직전 마지막 치료에 불응성이었던 시험대상자는 88 명(68.8%)이었고, 연속된 2 회 이상의 이전 치료에 불응성이었던 시험대상자는 70 명(54.7%)이었다.

표 8. 베이스라인 질환 특성 요약 – iNHL 코호트 내 소포성 림프종 시험대상자, 확장 단계(분석대상군; GCT3013-01))

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
시험 참여 시점의 질환 유형	
FL Grade 1-3A	127 (99.2%)
DLBCL	1 (0.8%)
조직학적 등급	
1	16 (12.5%)
2	70 (54.7%)
3A	41 (32.0%)
해당 없음	1 (0.8%)
초기 진단부터 첫 시험 약물 투여까지의 중앙값 * (년) (최소, 최대)	3.8 (0.6, 35.0)
스크리닝 검사 시 Ann-Arbor 병기	
Stage I	4 (3.1%)
Stage IE	1 (0.8%)
Stage II	14 (10.9%)
Stage IIE	0
Stage III	30 (23.4%)
Stage IIIE	1 (0.8%)
Stage IIIS	1 (0.8%)
Stage IIIE, S	0
Stage IV	77 (60.2%)
베이스라인 FLIPI	
0-1	17 (13.3%)
2	31 (24.2%)
3-5	78 (60.9%)

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
전신 증상 유무	
모든 전신 증상	16 (12.5%)
야간 발한	13 (10.2%)
체중 감소 (지난 6 개월 동안 10% 이상)	6 (4.7%)
극심한 피로	3 (2.3%)
기조 시점에서의 IRC 에 의한 종괴성 질환 b	
≤ 7 cm	113 (88.3%)
> 7cm	15 (11.7%)
≤ 6 cm	95 (74.2%)
> 6cm	33 (25.8%)
1 차 치료 시작 후 24 개월 이내에 진행, 변형 또는 재발	
예	67 (52.3%)
아니오	61 (47.7%)
항-CD20 포함 치료 이력	128 (100%)
불응성 c	101 (78.9%)
항-CD20 및 알킬화제 이중 불응성, 두 치료가 동일 또는 다른 치료 차수에 속하는지 여부와 무관	
예	90 (70.3%)
아니오	38 (29.7%)
리툭시맙 + 레날리도마이드 약물 치료 이전 (불응성)	
예	24 (18.8%)
아니오	3 (2.3%)
PI3K 억제제에 대한 이전 (불응성)	
예	25 (19.5%)
아니오	4 (3.1%)
시험자가 판단한 베이스라인 골수 침범	
예	38 (29.7%)
아니오	82 (64.1%)
불확실	8 (6.3%)

a. 시험 참가 시점에 기록된 질병 진단 시기.
b. 두 가지의 거대 종괴 정의가 포함된다. 베이스라인에서의 거대 종괴는 7cm 이상의 림프절 또는 림프절 외 종괴, 7cm 이하의 림프절 또는 림프절 외 종괴로 분류된다. 베이스라인에서의 거대 종괴는 6cm 이상의 림프절 또는 림프절 외 종괴, 6cm 이하의 림프절 또는 림프절 외 종괴로 분류된다.
c. 시험대상자는 치료 완료 후 6 개월 이내에 질병 진행 또는 안정 병변을 최상의 반응 또는 질병 진행으로 경험한 경우 불응성으로 간주된다.

표 9. 시험 대상 질환 관련 이전 치료 요약 – iNHL 코호트 내 소포성 림프종 시험대상자, 확장 단계(분석대상군; GCT3013-01)

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
이전 전신 항림프종 치료	128 (100%)
이전 방사선 치료	33 (25.8%)
시험 대상 질환 관련 이전 수술	13 (10.2%)
이전 줄기세포 이식	24 (18.8%)
ASCT	24 (18.8%)
ASCT 후 12 개월 이내 재발	10 (7.8%)
이전에 받은 전신 치료	
항-CD20	128 (100%)
항-CD19	2 (1.6%)
알킬화제	128 (100%)
안트라사이클린	99 (77.3%)
뉴클레오티드	62 (48.4%)
Topo 억제제	46 (35.9%)
PI3K 억제제	29 (22.7%)
BCL2 억제제	1 (0.8%)
플라투주맙 V	3 (2.3%)
CAR-T	6 (4.7%)
기타	121 (94.5%)
이전 면역조절 치료	
레날리도마이드	40 (31.3%)
이전 면역화학요법 (항 CD20 + 알킬화제)	
예	126 (98.4%)
아니오	2 (1.6%)
이전 항림프종 치료 차수	
중앙값 (최소, 최대)	3.0 (2, 9)
1	0
2	47 (36.7%)
3	41 (32.0%)
≥ 4	40 (31.3%)

시험대상자의 수, n (%)	FL 1-3A (N = 128)
최종 항림프종 치료 종료 시점부터 첫 투여까지의 기간 (개월)	
중앙값 (최소, 최대)	5.2 (1, 105)
이전 항림프종 치료 2 회 이상 연속으로 내성을 보인 시험대상자 a	70 (54.7%)
최종 전신 항암 치료	128 (100%)
불응성 a	88 (68.8%)
무반응	48 (37.5%)
치료 완료 후 6 개월 이내 재발	40 (31.3%)
재발 b	40 (31.3%)

a. 치료 완료 후 6 개월 이내에 질병 진행 또는 최상의 반응으로 질병 안정 또는 질병 진행을 경험한 시험대상자는 불응성으로 간주한다.
b. 시험대상자가 마지막 치료 후 6 개월 이상 경과한 시점에서 질병 진행을 경험한 경우 재발한 것으로 간주한다.
참고: 별도로 명시되지 않는 한, 전체 분석 대상군(Full Analysis Set)의 시험대상자 수를 기준으로 백분율을 계산한다.
데이터 마감일: 2023 년 4 월 21 일

7) 유효성 결과

모든 주요 유효성 분석은 FL Grade 1~3A 질환 아형을 가진 시험대상자를 대상으로 하였으며, FAS 및 mFAS 를 기반으로 하였고, PP 및 RES 집단에서는 1 차 분석에 대한 민감도 분석을 수행하였다(표 11). 현재 데이터 마감일(2023 년 4 월 21 일) 기준, FAS에서의 시험 추적관찰 기간의 중앙값은 17.4 개월(범위: 0.2+, 30.1 개월)이었다(GCT3013-01-EXP-iNHL CSR). 1 차 및 기타 주요 2 차 유효성 평가변수에 대

한 유효성 결과 개요는 표 12에 제시하였으며, 아래에서 기술하였다. 유효성 결과에 대한 추가 시험은 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 11.0 에 제시하였다.

표 11 . GCT3013-01 시험 iNHL 확장 코호트 내 임상 유효성 요약에서 사용한 분석 대상군 정의

분석 대상군 (본문 및표 머리글에서 참조)	설명
전체 분석 대상군(FAS)[a]	엡코리타맙 최소 1 회 투여를 받은 모든 등록 시험대상자
수정된 전체분석대상군(mFAS)[a]	조기 100 명의 연속적으로 치료받은 FL 환자. 모든 반응자는 조기 반응일로부터 약 12 개월간 추적 관찰되었거나 계획된 중단일 이전에 중단되었을 것이므로, 이 분석 대상군은 대상 집단에서 반응의 지속성을 평가하기에 충분한 데이터를 제공한다.
반응 평가 가능 대상군(RES)	베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있었고, 베이스라인 이후 최소 1 회의 질환 평가를 받았거나, 베이스라인 이후 질환 평가 없이 첫 투여 후 60 일 이내에 사망한 FAS 내 모든 시험대상자.
시험계획서 순응 분석 대상군(PP)[b]	베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있었고 중대한 시험계획서 편차가 없는 FAS 내 모든 시험대상자

a. 첫 100 명의 FL 시험대상자(mFAS) 및 FAS 분석군에는 FL 로 등록되었지만 시험 참여 후 DLBCL 로 전환된 것으로 확인된 시험대상자 1 명이 포함된다.

b. 인종/민족 데이터의 무단 수집 및 RNA/DNA 를 위한 중앙 샘플 분석으로 인한 중요한 시험계획서 편차는 시험대상자의 적격성 또는 해당 시험대상자의 데이터 품질에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었다. 이러한 시험대상자들은 PP 분석군에서 제외되지 않았다. 자세한 내용은 시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 9.6.2 를 참조.

유효성 평가	첫 100 명의 FL* (N = 100)	FL 1-3A** (N = 128)
전체 반응률 *	83 (83.0%)	105 (82.0%)
(95% CI)[a]	(74.2%, 89.8%)	(74.3%, 88.3%)
완전반응률	62 (62.0%)	80 (62.5%)
(95% CI)[a]	(51.7%, 71.5%)	(53.5%, 70.9%)
부분반응률	21 (21.0%)	25 (19.5%)
(95% CI)[a]	(13.5%, 30.3%)	(13.1%, 27.5%)
최적의 전체 반응		
완전반응(CR)	62 (62.0%)	80 (62.5%)
부분반응(PR)	21 (21.0%)	25 (19.5%)
안정병변(SD)	3 (3.0%)	5 (3.9%)
진행성 병변(PD)	11 (11.0%)	13 (10.2%)
평가 불가	3 (3.0%)	5 (3.9%)
반응 지속 기간 – 모든 반응자 (CR+PR)		
반응자 수	83	105
사건 발생 건수	29 (34.9%)	36 (34.3%)
중도절단된 사건 수	54 (65.1%)	69 (65.7%)
중도절단 사유		
임상적 종료점	44 (81.5%)	58 (84.1%)
새로운 항림프종 치료	6 (11.1%)	7 (10.1%)
추적 관찰 중단	1 (1.9%)	1 (1.4%)
시험대상자 동의 철회	2 (3.7%)	2 (2.9%)
종양 평가 2 회 이상 연속 누락 후 질병 진행(또는 사망)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
DOR (개월)		
추적 관찰 기간 중앙값 (범위)[a]	15.1 (0.0+, 27.2+)	14.8 (0.0+, 27.2+)
중앙값 (95% CI)[a]	NR (13.7, NR)	NR (13.7, NR)
추정 반응 유지 시험대상자 비율 (95% CI)[a]		
6 개월	76.8% (65.7%, 84.7%)	74.2% (64.3%, 81.8%)
9 개월	74.0% (62.6%, 82.4%)	71.7% (61.4%, 79.7%)
12 개월	70.9% (59.1%, 79.8%)	68.7% (58.0%, 77.3%)
15 개월	60.3% (47.5%, 70.9%)	58.4% (46.4%, 68.7%)
18 개월	60.3% (47.5%, 70.9%)	58.4% (46.4%, 68.7%)
반응 지속 기간 – 완전 반응(CR)를 보인 시험대상자		
시험대상자의 수 with CR	62	80

유효성 평가	첫 100 명의 FL* (N = 100)	FL 1-3A** (N = 128)
사건 수	13 (21.0%)	17 (21.3%)
중도절단된 사건 수	49 (79.0%)	63 (78.8%)
중도절단 사유		
임상적 종료 기준	42 (85.7%)	56 (88.9%)
새로운 항림프종 치료	4 (8.2%)	4 (6.3%)
추적 관찰 중단	1 (2.0%)	1 (1.6%)
시험대상자 동의 철회	2 (4.1%)	2 (3.2%)
DOR(개월) – 완전 반응(CR)을 보인 시험대상자		
추적 관찰 기간 중앙값(범위)[a]	15.2 (0.5, 27.2+)	14.8 (0.5, 27.2+)
중앙값 (95% CI)[a]	NR (21.4, NR)	NR (21.4, NR)
완전 반응(CR) 상태 유지 추정 비율 (95% CI)[a]		
6 개월	91.7% (81.2%, 96.5%)	88.4% (78.9%, 93.8%)
9 개월	89.9% (78.9%, 95.3%)	86.8% (76.7%, 92.7%)
12 개월	87.7% (76.7%, 94.0%)	84.6% (73.6%, 91.3%)
15 개월	76.2% (61.6%, 85.9%)	73.6% (59.7%, 83.3%)
18 개월	76.2% (61.6%, 85.9%)	73.6% (59.7%, 83.3%)
완전 반응 지속 기간		
완전 반응자 수	62	80
사건 발생 건수	13 (21.0%)	17 (21.3%)
중도절단된 사건 수	49 (79.0%)	63 (78.8%)
중도절단 사유		
임상적 종료 기준	42 (85.7%)	56 (88.9%)
새로운 항림프종 치료	4 (8.2%)	4 (6.3%)
추적 관찰 중단	1 (2.0%)	1 (1.6%)
시험대상자 동의 철회	2 (4.1%)	2 (3.2%)
DOCR (개월)		
추적 관찰 기간 중앙값 (범위)[a]	14.8 (0.0+, 26.3+)	13.4 (0.0+, 26.3+)
중앙값 (95% CI)[a]	NR (21.4, NR)	NR (21.4, NR)

유효성 평가	첫 100 명의 FL* (N = 100)	FL 1-3A** (N = 128)
완전 반응(CR) 상태 유지 추정 비율 (95% CI)[a]		
6 개월	89.6% (78.3%, 95.2%)	86.4% (76.1%, 92.4%)
9 개월	89.6% (78.3%, 95.2%)	86.4% (76.1%, 92.4%)
12 개월	85.2% (72.4%, 92.4%)	82.2% (70.4%, 89.6%)
15 개월	74.9% (59.4%, 85.1%)	72.2% (57.6%, 82.5%)
18 개월	74.9% (59.4%, 85.1%)	72.2% (57.6%, 82.5%)
반응까지 소요된 시간 (개월)[b]		
n	83	105
중앙값 (최소, 최대)	1.4 (1.0, 3.0)	1.4 (1.0, 3.0)
완전 반응까지 소요 시간 (개월)[b]		
n	62	80
중앙값 (최소, 최대)	1.4 (1.2, 11.1)	1.5 (1.2, 11.1)
무진행 생존 기간		
사건 수	44 (44.0%)	55 (43.0%)
중도절단된 사례 수	56 (56.0%)	73 (57.0%)
중도절단 사유		
임상적 종료 기준	44 (78.6%)	58 (79.5%)
새로운 항림프종 치료	6 (10.7%)	7 (9.6%)
추적 관찰 중단	1 (1.8%)	1 (1.4%)
시험대상자 동의 철회	2 (3.6%)	2 (2.7%)
종양 평가 2 회 이상 연속 누락 후 질병 진행(또는 사망)	1 (1.8%)	2 (2.7%)
베이스라인 이후 평가 없음	2 (3.6%)	3 (4.1%)
무진행 생존 기간 (개월)		
추적 관찰 기간 중앙값 (범위)[c]	16.6 (0.0+, 28.8+)	16.1 (0.0+, 28.8+)
중앙값 (95% CI)[d]	22.8 (12.6, NR)	15.4 (10.9, NR)
진행 없이 생존한 시험대상자 추정 비율 (95% CI)[d]		
6 개월	66.0% (55.4%, 74.6%)	64.3% (55.2%, 72.4%)
9 개월	63.7% (53.0%, 72.5%)	61.5% (52.0%, 69.7%)
12 개월	61.3% (50.5%, 70.4%)	59.3% (49.7%, 67.8%)
15 개월	52.6% (41.4%, 62.6%)	50.9% (40.5%, 60.4%)
18 개월	51.1% (39.8%, 61.3%)	49.4% (39.0%, 59.1%)

유효성 평가	첫 100 명의 FL* (N = 100)	FL 1-3A** (N = 128)
전체 생존율		
사건 수	31 (31.0%)	34 (26.6%)
중도절단된 사례 수	69 (69.0%)	94 (73.4%)
전체 생존 기간 (개월)		
추적 관찰 기간 중앙값 (범위)[e]	20.2 (0.2, 30.1+)	17.4 (0.2, 30.1+)
중앙값 (95% CI)[f]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
추정 생존 시험대상자 비율 (95% CI)[f]		
6 개월	87.9% (79.7%, 92.9%)	89.0% (82.1%, 93.3%)
9 개월	83.9% (75.0%, 89.8%)	84.9% (77.3%, 90.1%)
12 개월	79.8% (70.5%, 86.5%)	81.1% (72.9%, 87.1%)
15 개월	70.2% (60.0%, 78.3%)	71.4% (61.8%, 79.0%)
18 개월	69.0% (58.7%, 77.2%)	70.2% (60.4%, 78.0%)
다음 항림프종 치료까지의 시간		
사건 발생 횟수[g]	32 (32.0%)	44 (34.4%)
중도절단된 사례 수	68 (68.0%)	84 (65.6%)
다음 항림프종 치료까지의 시간 (개월)		
추적 관찰 기간 중앙값[e] (최소, 최대)	17.4 (0.2+, 30.0+)	16.4 (0.2+, 30.0+)
중앙값 (95% CI)[f]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
추정된 다음 치료 차수 시작하지 않은 시험대상자 비율 (95% CI)[f]		
6 개월	80.3% (70.8%, 86.9%)	77.2% (68.8%, 83.7%)
9 개월	73.8% (63.7%, 81.5%)	69.4% (60.3%, 76.8%)
12 개월	70.5% (60.2%, 78.6%)	66.4% (57.1%, 74.2%)
15 개월	67.1% (56.5%, 75.6%)	63.3% (53.7%, 71.4%)
18 개월	67.1% (56.5%, 75.6%)	63.3% (53.7%, 71.4%)

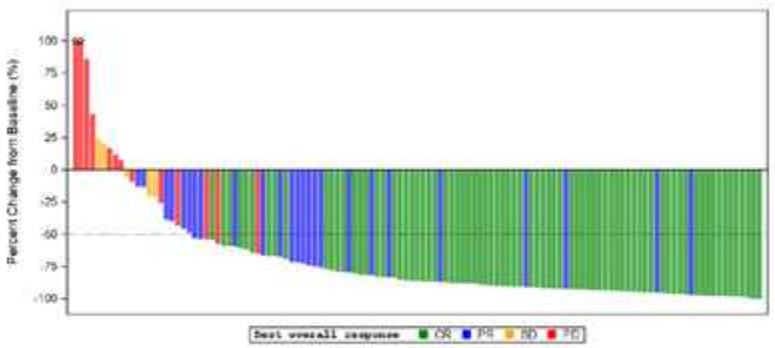
a. CR+PR. PD 또는 불확정 반응(즉, 가성 진행) 평가 후 PR 또는 CR 을 보인 시험대상자를 포함한다.
b. Clopper/Pearson 방법을 기반으로 함.
c. 역 Kaplan-Meier 추정치에 기반함.
d. Kaplan-Meier 추정을 기반으로 함.
e. 분석에는 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)을 보인 시험대상자만 포함된다.
f. 분석에는 BOR 이 CR 인 시험대상자만 포함된다.
g. 사건은 근치 치료가 가능한 후속 항림프종 치료의 시행 또는 질병 진행으로 인한 사망으로 정의된다.
참고: ORR, CR, DOR, DOCR, PFS 및 OS 는 Lugano 기준에 따른 IRC 평가를 기반으로 함
기호 "+"는 중도절단된 값을 나타낸다. NR = 미도달

① 1차 평가변수

소포성 림프종 시험대상자(FAS, N=128)의 ORR(CR+PR)은 82.0%(95% CI: 74.3, 88.3)였으며, 이 중 80 명(62.5%; 95% CI: 53.5, 70.9)은 완전 반응(CR)을, 25 명(19.5%; 95% CI: 13.1, 27.5)은 부분 반응(PR)을 최적 반응(best response)으로 달성하였다. 105 명의 반응자 중 6 명은 IRC 가 PD(Lugano) 또는 판정불가반응(즉, LYRIC 기준의 유사 진행[pseudoprogression])으로 평가한 이후에 Lugano 기준에 따라 PR 또는 CR 을 달성하였다. LYRIC 에서 IR 을 보인 6 명 모두는 이후 시점의 IRC 평가에서 Lugano 기준에 따른 반응을 보였다. 이 6 명 모두 IR 이후에도 반응이 지속되었으며, 이 중 반응 평가 가능/이용 가능한 MRD 를 보유한 4 명은 Lugano 기준에 따른 반응을 보이기 이전에 혈장 MRD 음성 시점을 보였다.

엡코리타맙은 waterfall plot 에서와 같이, 재발/불응성 소포성 림프종(R/R FL) 시험대상자의 대다수에서 강한 반응(deep response)을 유도하였다(그림 2). 대부분의 반응자는 종양 크기가 50% 이상 감소하였다.

그림 2. IRC 평가 및 Lugano 기준에 따른 SPD 최적 감소의 Waterfall Plot– iNHL 코호트, 소포성 림프종 시험대상자 – 확장 단계(전체 분석대상군; GCT3013-01)



참고: 별표는 SPD 가 100% 이상 증가했음을 나타낸다. 베이스라인 및 베이스라인 이후 최소 한 번의 유효한 종양 평가가 있는 시험대상자만 분석에 포함된다.
데이터 마감일: 2023 년 4 월 21 일

GCT3013-01-opt-fl-80-interim-body-combined (data cut-off: 2024.01.08.)

모든 유효성 분석은 전체 분석 집합(FAS)을 기반으로 수행되었다. FL 최적화 코호트의 전체 분석 집단에는 엡코리타맙을 적어도 1회 투약받은 Arm A 대상자 86명이 포함되었다. 민감도 분석은 또한 평가 가능 집단(RES, N=81), 기저시점(baseline)에서 측정 가능한 질병을 가진 환자들, 그리고 기저시점 이후 적어도 1회의 질병 평가 또는 최초 투여 후 60일 이내에 사망하였으나 후속 평가 없이 추적 관찰이 중단된 환자 대상으로 수행되었다(자세한 내용은 9.7.2절 참조). 2024년 1월 8일 최종 데이터 절단 기준으로, Arm A의 임상시험 추적 관찰 중앙값 기간은 5.7개월(범위: 0.4~11.8)로 확인되었다. 모든 유효성 평가 결과는 Lugano 기준(Cheson 등, 2014)에 따라 연구자가 프로토콜대로 판정하였다.

1차 평가변수

해당 없음.

2차 평가변수

① ORR by Lugano criteria (assessed by investigator)

Table 11-1 Best Overall Response Based on Investigator Assessment, Lugano Criteria – GCT3013-01 Optimization Part – FL 1-3A Cohort (Full Analysis Set)

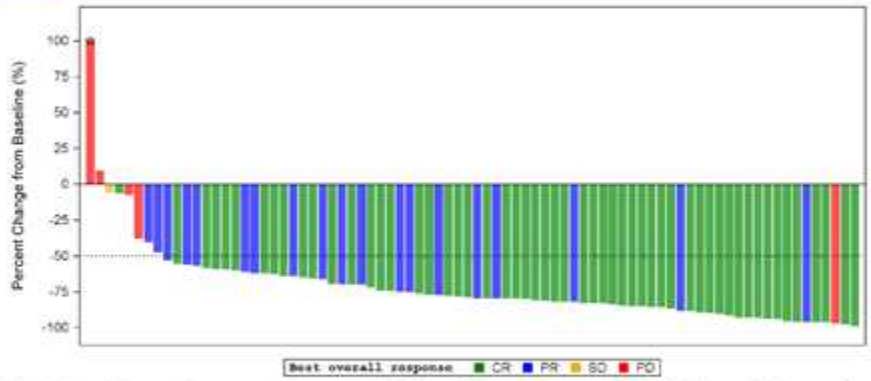
	Arm A (N=86)	Arm B (N=6)
Overall response rate (ORR)[a]	**74 (86.0%)**	**6 (100%)**
(95% CI)[b]	(76.9%, 92.6%)	(54.1%, 100.0%)
Complete response rate (CR rate)	**55 (64.0%)**	**6 (100%)**
(95% CI)[b]	(52.9%, 74.0%)	(54.1%, 100.0%)
Best overall response		
Complete response (CR)	55 (64.0%)	6 (100%)
Partial response (PR)	19 (22.1%)	0
Stable disease (SD)	1 (1.2%)	0
Progressive disease (PD)	6 (7.0%)	0
Not evaluable	5 (5.8%)	0

Abbreviations: CI = confidence interval; FL = follicular lymphoma.
Arm A: Priming 0.16 mg, first intermediate 0.8 mg, second intermediate 3 mg.
Arm B: Priming 0.16 mg, first intermediate 0.8 mg, second intermediate 6 mg.
Note: Percentages calculated based on number of subjects in Full Analysis Set.
[a] CR+PR.
[b] Based on the Clopper and Pearson method.
Data cutoff date: 08 Jan 2024

② 종양 크기 감소 waterfall plot

Figure 11-1 Waterfall Plot of Best Reduction in SPD Based on Investigator Assessment per Lugano Criteria – GCT3013-01 Optimization Part – FL 1-3A Cohort (Full Analysis Set)

Arm A



Abbreviations: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SPD = sum of product perpendicular diameters.
Note: Asterisks indicate an increase of more than 100% in SPDs. Only subjects with baseline and at least 1 valid postbaseline tumor assessment are included in the analysis. In one subject with best reduction in SPD of >75% , best overall response was assessed as PD due to development of a new lesion.
Data cutoff date: 08 Jan 2024

③ DOR

Table 11-3 Duration of Response Based on Investigator Assessment per Lugano Criteria – GCT3013-01 Optimization Part – FL 1-3A Cohort (Full Analysis Set)

	Arm A (N=86)	Arm B (N=6)
Number of responders	**74**	**6**
Number of events	14 (18.9%)	1 (16.7%)
Number of censored	60 (81.1%)	5 (83.3%)
Reason for censoring		
Clinical cutoff	58 (96.7%)	5 (100%)
Lost to follow-up	1 (1.7%)	0
≥2 consecutive missed tumor assessments	1 (1.7%)	0
DOR (months)		
Min, max	0.0+, 9.9+	1.6, 10.1+
Median follow-up (95% CI)[a]	2.8 (1.7, 4.2)	9.6 (6.8, NR)
25% quartile (95% CI)[b]	2.7 (1.4, NR)	NR (1.6, NR)
Median (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (1.6, NR)
75% quartile (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Estimate percentage of subjects remaining in response (95% CI)[b]		
3-month	71.5% (56.3%, 82.2%)	83.3% (27.3%, 97.5%)
6-month	71.5% (56.3%, 82.2%)	83.3% (27.3%, 97.5%)

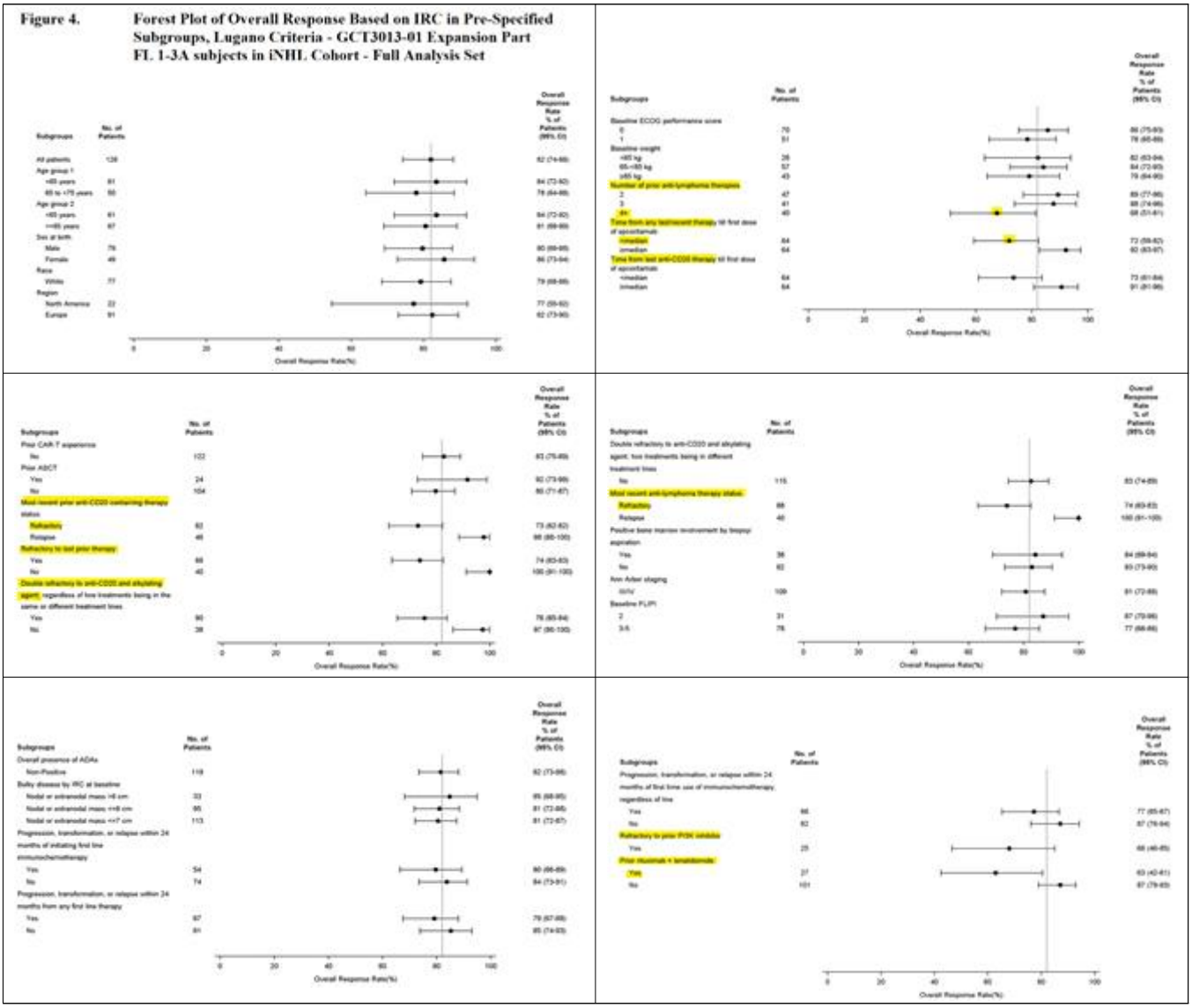
Abbreviation: CI = confidence interval; DOR = duration of response; FL = follicular lymphoma; max = maximum; min = minimum; NR = not reached.
Note: Symbol '+' indicates a censored value.
Arm A: Priming 0.16 mg, first intermediate 0.8 mg, second intermediate 3 mg.
Arm B: Priming 0.16 mg, first intermediate 0.8 mg, second intermediate 6 mg.
[a] Based on reverse Kaplan-Meier estimate
[b] Based on Kaplan-Meier estimate.
Data cutoff date: 08 Jan 2024

- **하위군 분석**) 대부분의 하위 그룹에서 객관적 반응률(ORR)은 전체 FL 환자군에서 관찰된 82.0% (95% CI: 74.3, 88.3)와 전반적으로 일관성을 보였다.

② 2차 평가변수:

- Lugano 기준 기반 IRC 평가 DOR, CR, DoCR, PFS, TTR

- DOR 추적관찰 기간의 중앙값 14.8 개월(범위: 0.0+, 27.2+) 시점에서, PR 또는 CR을 달성한 소포성 림프종 시험대상자(n=105)에서 DOR 의 중앙값은 도달하지 않았으며(95% CI: 13.7, NR), 12 개월 및 18 개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 68.7% 및 58.4%로 추정되었다(표 12). IRC 평가(Lugano 기준)에 기반한 2 차 정의의 DOR(이후 항림프종 치료 여부와 무관, 이후 항림프종 치료를 고려하지 않음)을 사용한 경우에도 결과는 유사하였다.



- Lugano 기준에 따른 IRC 평가를 기반으로 한 DOCR 의 중앙값은 DOCR 추적관찰 기간의 중앙값 13.4 개월(범위: 0.0+, 26.3+) 시점에서 도달하지 않았으며(95% CI: 21.4, NR), 12 개월 및 18 개월 시점에서 완전반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 82.2% 및 72.2%로 추정되었다.
- 105 명의 반응자(즉, PR 이상을 달성한 시험대상자)에서의 IRC 평가에 따른 TTR 의 중앙값은 1.4 개월(범위: 1.0~3.0 개월)이었다. 이는 첫 베이스라인 이후 질환평가 시점(6 주차)과 거의 일치하므로, 엡코리타맙 단독요법 치료로 대체로 조기에 반응을 달성한 것으로 볼 수 있다. 완전반응(CR)을 달성한 80 명의 시험대상자에서 완전반응까지의 기간 중앙값은 1.5 개월(범위: 1.2~11.1 개월)이었다. 이는 첫 베이스라인 이후 질환평가 시점과 일치하므로, 엡코리타맙 단독요법 치료로 대체로 조기에 CR 을 달성하였다.
- 총 55 명(43.0%)이 PFS 사건(사망 또는 IRC 평가[Lugano 기준]에 따른 질병 진행)을 경험하였다. PFS 추적관찰 기간의 중앙값 16.1 개월(범위: 0.0+, 28.8+) 시점에서, Kaplan-Meier 추정치에 따른 PFS(1 차 정의)의 중앙값은 15.4 개월(95% CI: 10.9, NR)이었다. 12 개월 및 18 개월 시점에서 질병 진행 없이 생존한 시험대상자의 비율은 각각 59.3% 및 49.4%였다. 완전 반응(CR)을 달성한 시험대상자(n=80)의 PFS 중앙값은 도달하지 않았으며(95% CI: 22.8, NR), 부분 반응(PR)을 달성한 시험대상자(n=25)의 PFS 중앙값은 4.7 개월(95% CI: 2.8, 6.6)로, 비반응자(n=23)의 PFS 중앙값 1.5 개월(95% CI: 1.2, 2.0)보다 길었다. PFS 의 2 차 정의(이후 항림프종 치료 여부와 무관하게, 그리고 이후 항림프종 치료를 고려하지 않음)에 따른 중앙값은 14.9 개월(95% CI: 9.5, NR)이었다.

- 시험자 평가와 IRC 평가 간의 유사성

시험자 평가에 따른 유효성 평가변수는 전반적으로 Lugano 기준에 따른 IRC 평가 결과와 일치하였다. IRC 와 시험자 평가 간 반응자 상태(예/아니오)의 일치도는 높았으며, 일치율은 94.5%(kappa 0.81; 95% CI: 0.68, 0.95)였다. IRC 와 시험자 평가(Lugano 기준) 간 PFS 사건 상태(1 차 정의)의 일치도 또한 높았으며, 일치율은 93.8%(kappa 0.87; 95% CI: 0.79, 0.96)였다. 2 차 정의 PFS 에 대한 일치도 결과도 유사하였다.

• OS

데이터 마감 시점에서 소포성 림프종 시험대상자 34 명(26.6%)이 사망하였고, 94 명(73.4%)은 생존 중이었다. OS 추적관찰 기간의 중앙값 17.4 개월(범위: 0.2, 30.1+) 시점에서 OS 중앙값에는 도달하지 않았으며(95% CI: NR, NR), 12 개월 및 18 개월 시점에서 생존한 시험대상자의 비율은 각각 81.1% 및 70.2%였다. BOR 에 따른 OS 의 Kaplan-Meier 추정치 분석에서 CR 을 달성한 시험대상자(n=80)와 PR을 달성한 시험대상자(n=25)에서 OS 중앙값에는 도달하지 않았으며, 비반응자(n=23)의 OS 중앙값은 9.3 개월(95% CI: 4.3, NR)이었다.

• TTNT

총 44 명(34.4%)이 TTNT 사건을 경험하였고, 84 명(65.6%)은 중도절단(censored)되었다. 추적관찰 기간의 중앙값 16.4 개월(범위: 0.2+, 30.0+) 시점에서 TTNT 의 중앙값에 도달하지 않았다.

COVID-19 관련 사건(예: COVID-19 로 인한 사망 또는 조기 시험 중단)이 유효성에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위한 민감도 분석을 수행하였다.

③ mFAS에서의 유효성 민감도 분석

mFAS 집단의 시험 추적관찰 기간의 중앙값은 FAS 집단보다 길었다(mFAS: 20.2 개월 [범위: 0.2+, 30.1], FAS: 17.4 개월 [범위: 0.2+, 30.1]).

• 1차 평가변수 ORR

베이스라인 및 질환 특성이 FAS 와 일치하는 집단에서, mFAS 의 ORR(CR+PR)은 FAS 와 유사하였으며 83.0%(95% CI: 74.2, 89.8)로 임상적으로 의미가 있었다. 각각 62 명(62.0%; 95% CI: 51.7, 71.5)과 21 명(21.0%; 95% CI: 13.5, 30.3)이 CR 및 PR을 최적 반응으로 달성하였다(표 12).

• DOR, PFS, OS, TTR

DOR 추적관찰 기간의 중앙값 15.1 개월(범위: 0.0+, 27.2+) 이후, DOR 의 중앙값에 도달하지 않았으며(95% CI: 13.7, NR), 12 개월 및 18 개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 추정 비율은 각각 70.9% 및 60.3%였다.

총 44 명(44.0%)이 PFS 사건을 경험하였다. PFS 추적관찰 기간의 중앙값 16.6 개월(범위: 0.0+, 28.8+) 이후, PFS(1 차 정의)의 중앙값은 22.8 개월(95% CI: 12.6, NR)이었다. 12 개월 및 18 개월 시점에서 질병 진행 없이 생존한 시험대상자의 추정 비율은 각각 61.3% 및 51.1%였다.

OS 추적관찰 기간의 중앙값 20.2 개월(범위: 0.2, 30.1+) 이후, OS 의 중앙값에는 도달하지 않았다(95% CI: NR, NR). 12 개월 및 18 개월 시점에서 생존한 시험대상자의 추정 비율은 각각 79.8% 및 69.0%였다. 반응까지의 기간과 완전반응까지의 기간의 중앙값은 각각 1.4 개월이었다.

• MRD 음성률

PBMC 분석물(SAP 에서 정의된 주요 방법)을 사용하여 10^{-6}의 임계값에서 MRD 음성에 대한 탐색적 분석을 통해 MRD 상태를 결정하였다. ctDNA 평가 기반 MRD 음성 탐색적 분석(MRD 음성을 mL 당 혈액 내 종양 분자가 검출되지 않은 것으로 정의)에서도 유사한 결과가 도출되었다.

MRD 평가가 가능했던 소포성 림프종 시험대상자(N=91)의 전체 MRD 음성률은 67.0%(95% CI: 56.4%, 76.5%)였다. Kaplan-Meier 분석에서 MRD 음성 지속기간의 중앙값은 16.5 개월(95% CI: 10.8, NR)이었고, 12 개월 시점에서 MRD 음성을 유지한 시험대상자의 추정 비율은 73.1%였다. MRD 음성을 달성한 반응자는 MRD 양성 시험대상자에 비해 PFS 및 OS가 향상되어, MRD 와 엡코리타맙 유효성의 지속 간의 연

관성을 뒷받침하였다.

- FACT-Lym 설문 평가

FACT-Lym 설문 문항 중 6 개(P2[신체 통증], BRM3[발열], ES3[야간 발한], GP1[무기력], BMT6[쉽게 피로함], C2[체중 감소])는 림프종의 주요 증상과 관련된 항목으로 간주되었으며, 본 시험 확장 단계의 2 차 평가변수로 사용되었다.

엡코리타맙 투여 중 FACT-Lym 점수의 변화는 환자 자기평가에서의 삶의 질이 유지되는 양상과 일치하였다. 질병이 진행된 환자의 EOT 점수에서 FACT-Lym 점수의 완만한 감소가 관찰되었다.

추가 환자 보고 결과는 FACT-Lym 설문 하위 척도(즉, 림프종 하위 척도[FACTLymS], 시험 결과 지수[TOI], FACT-G 총점, FACT-Lym 총점)와 Euroqol 삶의 질 설문(EQ-5D-3L) 건강 효용 점수 및 관련 VAS 를 탐색적 평가 변수로 하여 조사하였다. 이러한 모든 측정값에서 점수의 개선은 엡코리타맙 치료 중 환자의 삶의 질이 유지됨을 시사하였으며, 즉 C9D1 까지 베이스라인 대비 양의 평균(표준편차) 변화는 삶의 질 유지와 일치하였다. 특히 치료 중 FACT-LymS 는 C7D1 까지, EQ-VAS 점수는 C9D1 까지 유의미하게 개선되었다.

④ COVID-19의 영향 평가를 위한 민감도 분석

GCT3013-01 시험의 확장 단계는 COVID-19 팬데믹 정점기에 전 세계적으로 수행되었다. 첫 시험대상자는

2020 년 6 월 19 일에 동의서를 서명하였으며, 임상 데이터 마감일은 2023 년 4 월 21 일이었다.

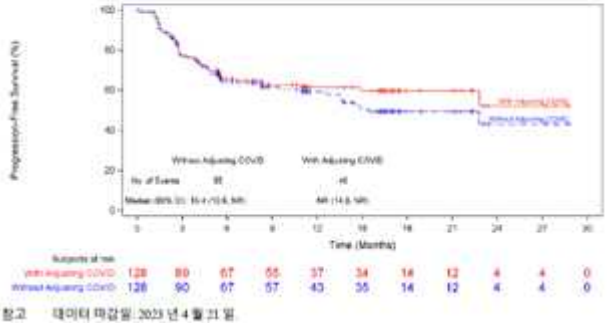
GCT3013-01 시험의 iNHL 확장코호트에 등록된 시험대상자는 질환의 특성(B-NHL, 면역억제 상태, 과거 및 현재 진행 중인 암 치료), 고령, 그리고 베이스라인 시점의 동반질환으로 인해 SARS-CoV-2 감염에 더 취약하고 중증 COVID-19 결과에 더 민감하였다. 본 시험의 확장코호트에서 소포성 림프종 시험대상자 14 명이 COVID19 관련 사망이 발생하였다.

COVID-19 관련 사망이 시험에서 관찰된 DOR, PFS, OS 에 영향을 미쳤는지(즉, 단축시켰는지) 평가하기 위해 민감도 분석을 수행하였다. DOR 및 PFS 민감도 분석에서는 COVID-19 관련 사망이 있는 시험대상자를 사망 이전 마지막 질환 평가일에서 중도 절단하였으며, OS 민감도 분석에서는 COVID-19 관련 사망이 있는 시험대상자를 사망일에 중도 절단하였다.

추적관찰 기간의 중앙값 14.8 개월을 기준으로, COVID-19 관련 사망을 보정한 경우 소포성 림프종 시험대상자의 DOR(1 차 정의) 중앙값에 도달하지 않았으며(95% CI: 21.4 개월, NR), 보정하지 않은 경우에도 도달하지 않았다(95% CI: 13.7 개월, NR) (그림 3). COVID-19 관련 사망을 보정한 경우 12 개월 및 18 개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 추정 비율은 각각 73.1% 및 71.0%, 보정하지 않은 경우 각각 68.7% 및 58.4%였다.

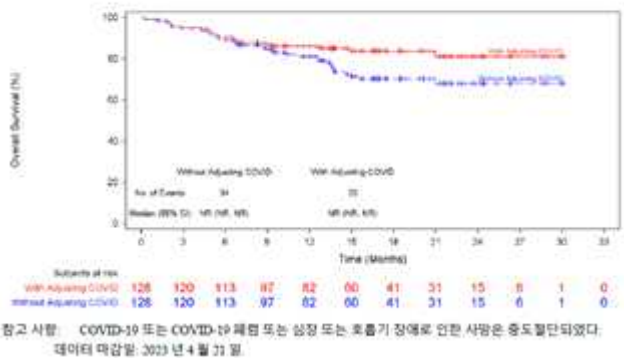
COVID-19 관련 사망을 보정했을 때 PFS(1 차 정의)와 OS 의 중앙값에서도 유사한 개선된 결과가 관찰되었다(그림 4 및 그림 5).

그림 4. COVID-19 관련 사망이 PFS(1 차 정의)에 미치는 영향에 대한 Kaplan-Meier 플롯 – IRC 평가 기준 Lugano 기준 기반, iNHL 확장 코호트 내 소포성 림프종 시험대상자(전체 분석 대상군; GCT3013-01)



참고 데이터 마감일: 2023 년 4 월 21 일

그림 5. COVID-19 관련 사망이 전체생존(OS)에 미치는 영향에 대한 Kaplan-Meier 플롯 – iNHL 코호트 내 소포성 림프종 시험대상자, 확장 단계(전체 분석대상군; GCT3013-01)



참고 사항: COVID-19 또는 COVID-19 폐렴 또는 심장 또는 호흡기 장애로 인한 사망은 중도절단되었다.
데이터 마감일: 2023 년 4 월 21 일

8) 안전성 결과

(1) 노출

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 투여 기간 중앙값은 8.3개월이었고, 시험대상자당 시작된 투여 주기 수 중앙값은 8.0주기였다. 총 75.2%, 59.7%, 45.7% 및 37.2%의 시험대상자가 각각 최소 3개월, 6개월, 9개월 및 각각 12개월간 치료를 시행하였다(표 4). 2023년 4월 21일 데이터 마감일 시점 기준, 47명(36.4%)의 시험대상자가 여전히 치료 중이었다(ISS 표 1.1). 표적 적응증에 대한 안전성 평가를 뒷받침하기에 충분한 노출이 이루어졌다.

주 1회(QW), 2주 1회(Q2W), 4주 1회(Q4W) 투여 일정 동안의 상대적 투여량 강도(RDI) 중앙값은 각각 98.6%, 100.0%, 99.1%였다(표 4). 전반적으로, 시험대상자의 68.2%가 용량 지연이 필요했으며, 이 중 58.9%는 이상사례(AE) 때문이었으며, 27.1%는 COVID-19 통제 조치를 포함한 다른 이유로 용량 지연이 필요하였다.

16명(12.4%)의 시험대상자에게 엡코리타맙 재-기폭이 필요하였다. 재-기폭 전 용량 지연이 발생한 이 16명의 FL 환자 중 14명(7명은 COVID-19 관련, COVID 감염, COVID-19 감염; 각각 다발성 신경병증, 봉와직염, 심부전, 종양성 천포창, 전반적 쇠약, 수술 후 감염, 포도상구균 균혈증 관련 1건씩) 및 기타 사유 2건(림프종 평가 추가 필요 1건, 일정 문제로 재-기폭 필요 1건) . 16명의 시험대상자 중 15명은 재투여 후 CRS 사례를 경험하지 않았다. C1D1 투여 후 재투여한 1명의 시험대상자(다음 투여가 봉와직염의 이상사례로 지연되었기 때문)는 2건의 CRS 사례를 경험하였다. 첫 번째는 RP1D8 (0.16 mg) 투여 다음 날 발생하여 당일 해결되었으며, 두 번째는 RP1D22(48 mg) 투여 당일 발생한 Grade 2 CRS 사례로 2일 후 해결되었다.

표 4. 엡코리타맙 노출

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
시작된 주기 수			
n	129	151	449
중앙값	8.0	9.0	7.0
최소, 최대	1, 33	1, 33	1, 35
투여 기간 (개월)[a]			
n	129	151	449
중앙값	8.3	8.4	6.2
최소, 최대	< 1, 30	< 1, 30	< 1, 34
3개월 이상	97 (75.2%)	117 (77.5%)	291 (64.8%)
6개월 이상	77 (59.7%)	94 (62.3%)	230 (51.2%)
9개월 이상	59 (45.7%)	72 (47.7%)	180 (40.1%)
12개월 이상	48 (37.2%)	59 (39.1%)	144 (32.1%)

초회 중간 용량을 투여한 시험대상자 수, n (%)	128 (99.2%)	150 (99.3%)	441 (98.2%)
초회 전체 용량을 투여한 시험대상자 수, n (%)	127 (98.4%)	149 (98.7%)	430 (95.8%)
상대적 용량 강도 (%)[b]			
QW			
n	127	149	430
중앙값	98.6	98.6	100.0
최소, 최대	19, 104	19, 104	19, 104
Q2W			
n	98	118	300
중앙값	100.0	100.0	100.0
최소, 최대	18, 104	18, 104	18, 104
Q4W			
n	59	73	183
중앙값	99.1	99.7	100.0
최소, 최대	70, 102	70, 102	23, 102
용량 지연을 경험한 시험대상자 수	88 (68.2%)	100 (66.2%)	249 (55.5%)
용량 지연 사유[c]			
이상사례	76 (58.9%)	84 (55.6%)	209 (46.5%)
기타[d]	35 (27.1%)	40 (26.5%)	86 (19.2%)
재-기록 시험대상자 수[e]	16 (12.4%)	17 (11.3%)	40 (8.9%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; CRS = 사이토카인 방출 증후군; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; max = 최대; min = 최소; QW = 매주 1회; Q2W = 2주마다 1회; Q4W = 4주마다 1회; R/R = 재발 또는 불응성

a. 투여 기간은 (마지막 투여일 – 첫 투여일 + 1) / 30.4375로 계산된다.

b. 실제 용량 강도는[7]전체 용량 투여일 이후 투여한 실제 용량을 28일 주기 내 투여 기간으로 나눈 값으로 계산된다. 상대적 용량 강도는 분석 기간 내 실제 용량 강도를 계획된 전체 용량 강도로 나눈 값으로 계산된다. 투여 일정은 1-3주기의 경우 QW(주 1회), 4-9주기의 경우 Q2W(2주마다 1회), 10+주기의 경우 Q4W(4주마다 1회)이다(시험 GCT3013-01 ESC의 경우 1-2주기, 3-6주기, 7+주기).

c. 시험대상자는 여러 차례의 용량 지연을 경험할 수 있다.

d. COVID-19 통제 조치로 인해 용량 지연이 발생한 시험대상자를 포함한다.

e. 재-기록이란 사이토카인 방출 증후군(CRS 완화) 또는 기타 사유로 48mg 전체 용량을 투여한 후 최소 한 차례 이상의 조기 용량을 추가 투여하는 것을 의미한다.

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 36.4%는 여전히 시험약 투여를 받고 있으며, 63.6%의 시험대상자는 시험약 투여를 중단했으며, 시험약 투여 중단의 가장 빈번하게 보고된 주된 이유는 진행성 질환(34.9%)이었고, 그 다음은 AE(18.6%)였다(표 5). 데이터 마감일 시점에서, 시험대상자의 69.8%는 시험을 계속하고 있었고, 30.2%는 시험을 중단했으며, 시험 중단의 가장 흔한 주된 이유는 사망(26.4%)이었다.

표 5. 배치

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL	R/R FL	모든 B-NHL
치료 대상	129	151	449
진행 중인 시험약 투여	47 (36.4%)	54 (35.8%)	122 (27.2%)
시험약 투여 중단	82 (63.6%)	97 (64.2%)	327 (72.8%)
시험약 투여 중단의 1차 원인[a]			
진행성 질환[b]	45 (34.9%)	52 (34.4%)	204 (45.4%)
임상적 진행	2 (1.6%)	3 (2.0%)	31 (6.9%)
반응 기준에 따른 질병 진행[c]	43 (33.3%)	49 (32.5%)	173 (38.5%)
이상사례	24 (18.6%)	28 (18.5%)	74 (16.5%)
사망	0	0	0
시험대상자 요청에 의한 시험 중단 치료	2 (1.6%)	4 (2.6%)	14 (3.1%)
시험대상자가 시험에 대한 동의를 철회함	1 (0.8%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)
의식 진행 결정	4 (3.1%)	4 (2.6%)	12 (2.7%)
기타	6 (4.7%)	8 (5.3%)	19 (4.2%)
시험에 남아 있는 시험대상자	90 (69.8%)	110 (72.8%)	240 (53.5%)
시험 중단	39 (30.2%)	41 (27.2%)	209 (46.5%)
시험 중단의 1차 원인			
사망	34 (26.4%)	35 (23.2%)	183 (40.8%)
추적관찰 실패	1 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
의뢰자 결정	0	0	0
시험대상자가 임상시험 동의 철회	4 (3.1%)	5 (3.3%)	23 (5.1%)
기타	0	0	0

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; CSR = 임상시험 결과 보고서; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; R/R = 재발 또는 불응성

a. 치료 중단의 1차 원인에 관한 추가 세부 사항은 개별 CSR에 기재됨(표 1 참조).
b. 진행성 질환에는 임상적 진행과 기록된 방사선학적 질환 진행이 모두 포함된다.
c. 시험 GCT3013-01 용량 증량 단계에서 진행성 질환(임상적 진행 또는 확인된 영상학적 진행)으로 인해 중단된 모든 시험대상자는 본 범주에 포함된다.

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산함.

(2) 이상사례

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 데이터 마감일 일자로, 시험대상자의 98.4%가 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 시험대상자의 93.0%가 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련이 있다고 간주되는 TEAE를 경험하였다. 총 69.0%의 시험대상자가 Grade 3 이상의 TEAE를 1건 이상 경험했으며, 37.2%의 시험대상자가 시험자가 엡코리타맙과 관련이 있다고 판단한 Grade 3 이상의 TEAE를 경험하였다. 69.0%의 시험대상자에서 중대한 TEAE가 보고되었으며, 46.5%의 시험대상자에서 엡코리타맙과 관련이 있는 것으로 간주되었다(표 8).

치명적 TEAE는 13명(10.1%)의 시험대상자에게서 보고되었으나, 시험자에 의해 엡코리타맙 관련으로 간주된 사례는 없었다. TEAE로 인해 용량 지연이 발생한 시험대상자는 59.7%였으며, 약물 관련 TEAE로 인해 용량 지연이 발생한 시험대상자는 34.9%였다. 치료 중단을 초래한 TEAE는 시험대상자의 18.6%에서 보고되었으며, 약물 관련 TEAE로 인해 치료가 중단된 시험대상자는 3.9%였다(표 8).

AESI의 경우, 86명(66.7%)의 시험대상자에게서 CRS가 보고되었고, 8명(6.2%)의 시험대상자에게서 ICANS가 보고되었다(표 8). Grade 3 CRS 사례는 2명(1.6%)의 시험대상자에게서 보고되었으며, Grade 4 또는 Grade 5 CRS를 경험한 시험대상자는 없었다(표 18). Grade 3 이상의 ICANS를 경험한 시험대상자는 없었다. CTLS를 경험한 시험대상자는 없었다(표 8).

초기 엡코리타맙 투여 후 시간 경과에 따른 TEAE를 분석하였다. 이 데이터 해석에는 분석 대상으로 선정된 각 기간의 시간 경과 및 투여 일정을 고려해야 한다. 초기 8주 투여 기간 동안 보고된 TEAE 및 약물 관련 TEAE(전체 및 Grade 3 이상) 발생률과 중대한 TEAE(전체 및 엡코리타맙 관련) 발생률은 이후 모든 투여 기간보다 높았다. 시험대상자의 CRS 및 ICANS 사례 역시 치료 시작 후 첫 8주 동안 발생하였다(ISS 표 3.2). 분석 기간별 TEAE 개요에서도 감염 및 기생충 감염(SOC)과 같은 TEAE가 36주 초과 분석 기간에 현저히 증가한 것으로 나타났다(표 10). 그러나 36주 초과 분석 기간은 36주(즉, 9개월) 이후부터 최대 약 30개월의 투여 기간까지 발생한 모든 사례를 포함한다(표 4). 36주 초과 분석 기간의 중앙값 기간(7.7개월)은 다른 분석 기간(최대 3개월)보다 현저히 길었다(데이터 보관). 시험대상자는 특히

전염성이 높은 변이 바이러스가 출현한 이후에도 지속적으로 COVID-19에 노출될 위험이 있었기 때문에, 36주 이후 분석 기간에는 감염 관련 TEAE 발생률이 더 높았으며(COVID-19에 의해 주도됨), 이는 36주 이후 분석 기간에 TEAE 발생률이 뚜렷하게 증가한 데 크게 기여하였다(표 10). 이 결론은 36주 이후의 분석 기간에 따른 TEAE의 추가 분석에 의해 뒷받침된다.

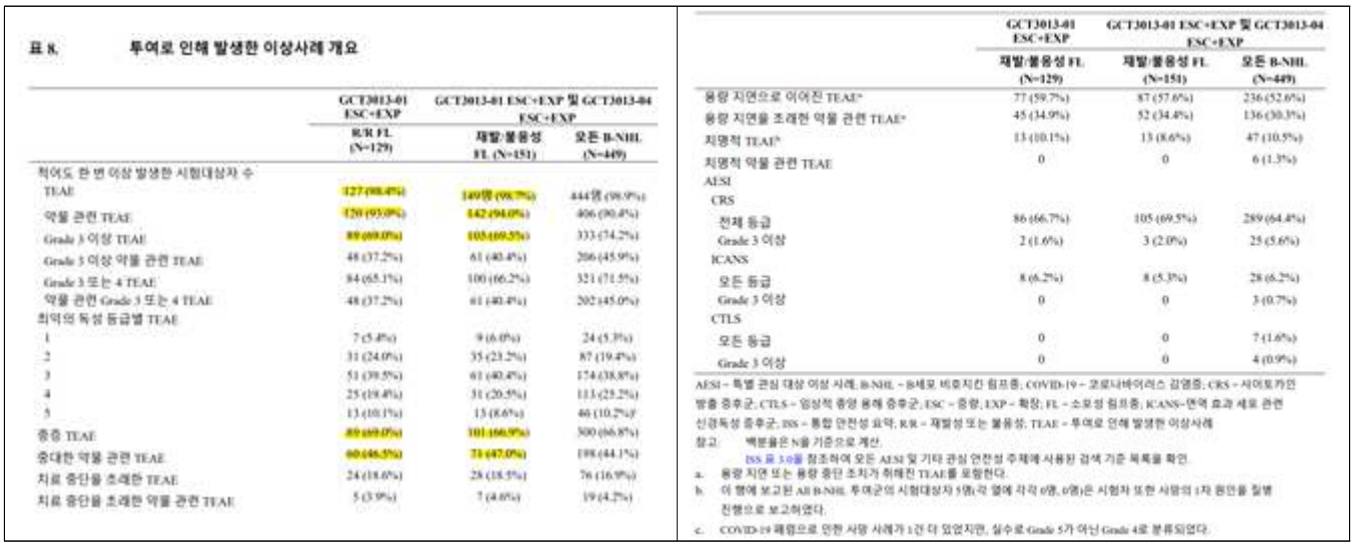


표 8. 투여로 인해 발생한 이상사례 개요

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
적어도 한 번 이상 발생한 시험대상자 수			
TEAE	127 (98.4%)	149명 (98.7%)	444명 (98.9%)
약물 관련 TEAE	120 (93.0%)	142 (94.0%)	406 (90.4%)
Grade 3 이상 TEAE	89 (69.0%)	105 (69.5%)	333 (74.2%)
Grade 3 이상 약물 관련 TEAE	48 (37.2%)	61 (40.4%)	206 (45.9%)
Grade 3 또는 4 TEAE	84 (65.1%)	100 (66.2%)	321 (71.5%)
약물 관련 Grade 3 또는 4 TEAE	48 (37.2%)	61 (40.4%)	202 (45.0%)
최악의 독성 등급별 TEAE			
1	7 (5.4%)	9 (6.0%)	24 (5.3%)
2	31 (24.0%)	35 (23.2%)	87 (19.4%)
3	51 (39.5%)	61 (40.4%)	174 (38.8%)
4	25 (19.4%)	31 (20.5%)	113 (25.2%)
5	13 (10.1%)	13 (8.6%)	46 (10.2%)[a]
중증 TEAE	89 (69.0%)	101 (66.9%)	300 (66.8%)
중대한 약물 관련 TEAE	60 (46.5%)	71 (47.0%)	198 (44.1%)
치료 중단을 초래한 TEAE	24 (18.6%)	28 (18.5%)	76 (16.9%)
치료 중단을 초래한 약물 관련 TEAE	5 (3.9%)	7 (4.6%)	19 (4.2%)

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	재발/불응성 FL (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
용량 지연으로 이어진 TEAE[a]	77 (59.7%)	87 (57.6%)	236 (52.6%)
용량 지연을 초래한 약물 관련 TEAE[a]	45 (34.9%)	52 (34.4%)	136 (30.3%)
치명적 TEAE[b]	13 (10.1%)	13 (8.6%)	47 (10.5%)
치명적 약물 관련 TEAE	0	0	6 (1.3%)
AESI			
CRS			
전체 등급	86 (66.7%)	105 (69.5%)	289 (64.4%)
Grade 3 이상	2 (1.6%)	3 (2.0%)	25 (5.6%)
ICANS			
모든 등급	8 (6.2%)	8 (5.3%)	28 (6.2%)
Grade 3 이상	0	0	3 (0.7%)
CTLS			
모든 등급	0	0	7 (1.6%)
Grade 3 이상	0	0	4 (0.9%)

AESI – 특별 관심 대상 이상 사례; B-NHL – B-세포 비호지킨 림프종; COVID-19 – 코로나바이러스 감염증; CRS – 사이토카인 방출 증후군; CTLS – 임상적 종양 용해 증후군; ESC – 증량; EXP – 확장; FL – 소포성 림프종; ICANS–면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군; ISS – 통합 안전성 요약; R/R – 재발성 또는 불응성; TEAE – 투여로 인해 발생한 이상사례

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산.

ISS 표 3.0을 참조하여 모든 AESI 및 기타 관심 안전성 주제에 사용된 검색 기준 목록을 확인.

a. 용량 지연 또는 용량 중단 조치가 취해진 TEAE를 포함한다.

b. 이 행에 보고된 All B-NHL 투여군의 시험대상자 5명(각 열에 각각 0명, 0명)은 시험자 또한 사망의 1차 원인을 질병 진행으로 보고하였다.

c. COVID-19 패럼으로 인한 사망 사례가 1건 더 있었지만, 실수로 Grade 5가 아닌 Grade 4로 분류되었다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 98.4%가 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다.

시험대상자의 20% 이상에서 보고된 TEAE에는 CRS, 주사 부위 반응, COVID-19, 피로, 설사, 발열(CRS에 기인하지 않음) 및 호중구 감소증(표 9)이 포함되었다. 시험대상자의 개별 PT에 대해 가장 심각한 중증도는 Grade 1 또는 2 이었다(COVID-19 사례 및 세포 감소증 제외).

표 9. 모든 투여군에서 10% 이상의 시험대상자에게 발생한 투여로 인해 발생한 이상사례 (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
TEAE가 하나 이상 발생한 시험대상자	127 (98.4%)	149 (98.7%)	444 (98.9%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	101 (78.3%)	119 (78.8%)	332 (73.9%)
주사 부위 반응	47 (36.4%)	63 (41.7%)	146 (32.5%)
피로	39 (30.2%)	39 (25.8%)	107 (23.8%)
발열	32 (24.8%)	37 (24.5%)	100 (22.3%)
주사 부위 홍반	23 (17.8%)	24 (15.9%)	52 (11.6%)
말초 부종	18 (14.0%)	19 (12.6%)	50 (11.1%)
감염 및 기생충 감염	100 (77.5%)	112 (74.2%)	289 (64.4%)
COVID-19	40 (31.0%)	43 (28.5%)	101 (22.5%)
상부 호흡기 감염	17 (13.2%)	18 (11.9%)	33 (7.3%)
요로 감염	13 (10.1%)	13 (8.6%)	34 (7.6%)
각종 면역계 장애	87 (67.4%)	106 (70.2%)	296 (65.9%)
사이토카인 방출 증후군	86 (66.7%)	105 (69.5%)	289 (64.4%)
각종 위장 장애	79 (61.2%)	91 (60.3%)	272 (60.6%)
설사	34 (26.4%)	36 (23.8%)	94 (20.9%)
메스꺼움	22 (17.1%)	24 (15.9%)	82 (18.3%)
변비	20 (15.5%)	25 (16.6%)	63 (14.0%)

복통	12 (9.3%)	12 (7.9%)	46 (10.2%)
구토	11 (8.5%)	12 (7.9%)	45 (10.0%)
각종 피부 및 피하 조직 장애	63 (48.8%)	79 (52.3%)	169 (37.6%)
발진	11 (8.5%)	19 (12.6%)	44 (9.8%)
신경계 장애	61 (47.3%)	66 (43.7%)	172 (38.3%)
두통	25 (19.4%)	26 (17.2%)	58 (12.9%)
현기증	15 (11.6%)	16 (10.6%)	34 (7.6%)
각종 혈액 및 림프계 장애	57 (44.2%)	60 (39.7%)	189 (42.1%)
호중구 감소증	26 (20.2%)	27 (17.9%)	94 (20.9%)
빈혈	19 (14.7%)	19명 (12.6%)	78 (17.4%)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
혈소판 감소증	11 (8.5%)	11 (7.3%)	45 (10.0%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	56 (43.4%)	61 (40.4%)	153 (34.1%)
기침	22 (17.1%)	25 (16.6%)	53 (11.8%)
호흡곤란	18 (14.0%)	18 (11.9%)	41 (9.1%)
임상검사	53 (41.1%)	66 (43.7%)	205 (45.7%)
호중구 수 감소	13 (10.1%)	20 (13.2%)	58 (12.9%)
근골격계 및 결합 조직 장애	49 (38.0%)	58 (38.4%)	165 (36.7%)
관절통	18 (14.0%)	19 (12.6%)	37 (8.2%)
요통	15 (11.6%)	19 (12.6%)	48 (10.7%)
대사 및 영양 장애	45 (34.9%)	54 (35.8%)	182 (40.5%)
식욕 감퇴	12 (9.3%)	14 (9.3%)	56 (12.5%)
각종 정신 질환	28 (21.7%)	35 (23.2%)	91 (20.3%)
불면증	16 (12.4%)	21 (13.9%)	54 (12.0%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전.
참고: 백분율은 N을 기준으로 계산됨.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 각각 한 번만 집계된다.

모든 표 10에 제시된 SOC에서 TEAE 발생률이 가장 높았던 시기는 첫 8주 투여 기간이었으며, 감염 및 기생충 감염 SOC는 36주 이후에 발생률이 가장 높았다. 36주 이후 가장 빈번하게 보고된(10% 이상) 감염 사례는 COVID-19, 상기도 감염 및 COVID-19 폐렴이었다.

시험대상자는 특히 전염성이 높은 변이 바이러스가 출현한 이후 지속적으로 COVID-19에 노출될 위험이 있었기 때문에, 36주 이후 분석 기간에는 감염 관련 TEAE 발생률이 더 높았으며(COVID-19에 의해 주도됨), 이는 36주 이후 분석 기간에 TEAE 발생률이 뚜렷하게 증가한 데 크게 기여하였다(표 10). 안전성 결과에 대한 COVID-19의 영향에 대해서는 내부 자료의 고찰을 참조.

거의 모든 CRS 및 ICANS 사례는 초기 8주 투여 기간 동안 발생하였다. 나머지 CRS(2명) 및 ICANS(1명) 사례는 8주 초과 12주차 이하 기간 동안 발생하였다. 일부 분석 기간은 다른 기간보다 길었으나, 이에 상응하는 투여 간격도 더 드물었다. 각 시험별 투여 일정에 대한 세부 사항은 내부 자료를 참조.

(4) 이상사례의 중증도

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 65.1%의 시험대상자에서 Grade 3 또는 4 TEAE가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 (시험대상자의 10% 이상) Grade 3 또는 4 TEAE에는 호중구 감소증 및 COVID-19를 포함하였다 (표 11).

표 11. 모든 투여군에서 3% 이상의 시험대상자에게 발생한 Grade 3 또는 4 TEAE (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 재발/불응성 FL (N=151)	 모든 B-NHL (N=449)
최소 한 건의 Grade 3 또는 4 TEAE가 발생한 시험대상자	84명 (65.1%)	100 (66.2%)	321명 (71.5%)
감염 및 기생충 감염	43 (33.3%)	49 (32.5%)	131 (29.2%)
COVID-19	14 (10.9%)	15 (9.9%)	36 (8.0%)
폐렴	6 (4.7%)	7 (4.6%)	18 (4.0%)
요로 감염	5 (3.9%)	5 (3.3%)	10 (2.2%)
COVID-19 폐렴	4 (3.1%)	5 (3.3%)	16 (3.6%)
혈액 및 림프계 장애	40 (31.0%)	42 (27.8%)	140 (31.2%)
호중구 감소증	22 (17.1%)	23 (15.2%)	77 (17.1%)
빈혈	8 (6.2%)	8 (5.3%)	45 (10.0%)
림프구 감소증	8 (6.2%)	8 (5.3%)	21 (4.7%)
혈소판 감소증	5 (3.9%)	5 (3.3%)	26 (5.8%)
발열성 호중구감소증	4 (3.1%)	5 (3.3%)	11 (2.4%)
임상검사	24 (18.6%)	33 (21.9%)	107 (23.8%)
호중구 수 감소	12 (9.3%)	17 (11.3%)	52 (11.6%)
림프구 수 감소	6 (4.7%)	9 (6.0%)	28 (6.2%)
알라닌 아미노전이효소 증가	3 (2.3%)	7 (4.6%)	9 (2.0%)
혈소판 수 감소	2 (1.6%)	2 (1.3%)	21 (4.7%)
각종 대사 및 영양 장애	10 (7.8%)	12 (7.9%)	48 (10.7%)
제2형 당뇨병	4 (3.1%)	4 (2.6%)	5 (1.1%)
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	8 (6.2%)	8 (5.3%)	29 (6.5%)
폐색전증	5 (3.9%)	5 (3.3%)	7 (1.6%)
각종 면역계 장애	3 (2.3%)	4 (2.6%)	26 (5.8%)
사이토카인 방출 증후군	2 (1.6%)	3 (2.0%)	23 (5.1%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 각각 한 번만 집계된다.

(5) 임상시험약과의 연관성

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 93.0%가 시험자가 약물 관련으로 간주한 TEAE를 적어도 한 건 이상 경험했으며, 그 중 37.2%의 시험대상자는 적어도 한 건의 Grade 3 또는 4 약물 관련 TEAE를 경험하였다 (표 12). 가장 빈번하게 보고된(시험대상자의 10% 이상) 치료 관련 TEAE에는 CRS, 주사 부위 반응, 피로, 호중구 감소증, 주사 부위 홍반, 발열 및 설사를 포함하였다(표 12). 가장 빈번하게 보고된 Grade 3 또는 4 약물 관련 TEAE는 호중구 감소증(15.5%) 및 호중구 수 감소(7.0%)였다. 이러한 빈번하게 보고된 사례 중, 약물 관련 호중구 감소증 사례의 시험대상자는 Grade 3 또는 4(15.5%)이었다. CRS, 설사, 피로, 발열, 주사 부위 반응 및 주사 부위 홍반과 같은 약물 관련 이상사례는 시험대상자 Grade 1 또는 2이었다(표 12).

표 12. 모든 투여군에서 5% 이상의 시험대상자에게 발생한 치료 관련 TEAE (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP 재발/불응성 FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
한 건 이상 TEAE가 발생한 시험대상자	120 (93.0%)	142 (94.0%)	406 (90.4%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	88 (68.2%)	105 (69.5%)	260 (57.9%)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP 재발/불응성 FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
주사 부위 반응	47 (36.4%)	63 (41.7%)	146 (32.5%)
피로	24 (18.6%)	24 (15.9%)	63 (14.0%)
주사 부위 홍반	22 (17.1%)	23 (15.2%)	51 (11.4%)
발열	16 (12.4%)	17 (11.3%)	45 (10.0%)
주사 부위 발진	10 (7.8%)	10 (6.6%)	19 (4.2%)
오한	8 (6.2%)	8 (5.3%)	16 (3.6%)
각종 면역계 장애	87 (67.4%)	106 (70.2%)	293 (65.3%)
사이토카인 방출 증후군	86 (66.7%)	105 (69.5%)	289 (64.4%)
혈액 및 림프계 장애	40 (31.0%)	42 (27.8%)	132 (29.4%)
호중구 감소증	24 (18.6%)	25 (16.6%)	77 (17.1%)
빈혈	8 (6.2%)	8 (5.3%)	29 (6.5%)
혈소판 감소증	7 (5.4%)	7 (4.6%)	23 (5.1%)
피부 및 피하 조직 장애	33 (25.6%)	45 (29.8%)	88 (19.6%)
건성 피부	7 (5.4%)	8 (5.3%)	10 (2.2%)
발진	4 (3.1%)	10 (6.6%)	25 (5.6%)
각종 위장 장애	31 (24.0%)	34 (22.5%)	88 (19.6%)
설사	14 (10.9%)	15 (9.9%)	31 (6.9%)
메스꺼움	8 (6.2%)	9 (6.0%)	29 (6.5%)
임상검사	30 (23.3%)	41 (27.2%)	121 (26.9%)
호중구 수 감소	10 (7.8%)	16 (10.6%)	47 (10.5%)
알라닌 아미노전이효소 증가	4 (3.1%)	9 (6.0%)	21 (4.7%)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	3 (2.3%)	8 (5.3%)	18 (4.0%)
혈소판 수 감소	3 (2.3%)	3 (2.0%)	25 (5.6%)
각종 신경계 장애	26 (20.2%)	29 (19.2%)	71 (15.8%)
두통	10 (7.8%)	10 (6.6%)	21 (4.7%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	8 (6.2%)	8 (5.3%)	28 (6.2%)
각종 대사 및 영양 장애	15 (11.6%)	19 (12.6%)	63 (14.0%)
식욕 감퇴	6 (4.7%)	7 (4.6%)	23 (5.1%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전

참고: 비율은 N을 기준으로 계산됨.

이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 한 번만 집계된다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 데이터 마감일 날짜 기준 총 34명(26.4%)의 시험대상자가 시험 기간 중 사망했으며, 이 중 14명(10.9%)은 치료 중(즉, 엡코리타맙 최종 투여 후 60일 이내) 사망했고, 20명은 생존 추적 관찰 기간(즉, 엡코리타맙 최종 투여 후 60일 초과) 동안 사망하였다. 엡코리타맙 최종 투여 후 60일 초과). 총 3명(2.3%)의 시험대상자가 첫 투여 후 60일 이내에 사망했으며, 이 중 2건은 이상사례(AE)으로 인한 사망이고 1건은 질병 진행으로 인한 사망이었다. 시험 기간 중 사망한 34명의 시험대상자 중 시험대상자의 사망은 이상사례(15명[11.6%]) 및 질병 진행(12명[9.3%])으로 인한 사망이었다. 시험 기간 중 이상사례로 인한 15건의 사망 중 11건은 치료 중 (엡코리타맙 최종 투여 후 60일 이내; 표 13)에서 발생했으며, 4건은 생존 추적 관찰 기간(최종 투여 후 60일 초과) 동안 발생하였다(시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR). 생존 추적 관찰 기간 중 발생한 사망 4건 중 1건은 생존 추적 관찰 기간 중 발생한 4건의 사망 사례 중 하나는, 치료 관련 비치명적 TEAE인 성인 다기관 염증 증후군을 경험한 후 회복되었으나, 마지막 투여 후 60일 이후에 재발한 다기관 염증 증후군(따라서 비치료 관련 발생)이 치료 관련으로 간주되어 생존 추적 관찰 기간 중 사망에 이른 시험대상자에게서 발생하였다.

표 13. 사망 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
사망	34 (26.4%)[a]	35 (23.2%)[b]	186 (41.4%)[c]
1차 사망 원인			
질병 진행	12 (9.3%)	12 (7.9%)	117 (26.1%)
이상사례	15 (11.6%)	15 (9.9%)	45 (10.0%)
기타[d]	7 (5.4%)	8 (5.3%)	21 (4.7%)
알 수 없음	0	0	3 (0.7%)
1차 접종 후 60일 이내 사망	3 (2.3%)	3 (2.0%)	43 (9.6%)
1차 사망 원인			
질병 진행	1 (0.8%)	1 (0.7%)	30 (6.7%)
이상사례	2 (1.6%)	2 (1.3%)	13 (2.9%)
마지막 투여 후 60일 이내 사망	14 (10.9%)	14 (9.3%)	79 (17.6%)
사망의 1차 원인			
질병 진행	3 (2.3%)	3 (2.0%)	50 (11.1%)
이상사례	11 (8.5%)[e]	11 (7.3%)	28 (6.2%)
기타	0	0	1 (0.2%)

총 13명(10.1%)의 시험대상자가 치명적 투여로 인해 발생한 이상사례(TEAE)을 경험하였다(표 14). 표 13에 기재된 치료 중 사망한 11명(즉, 엡코리타맙 최종 투여 후 60일 이내 사망)과 표 14에 기재된 치명적 TEAE를 경험한 13명 사이에 명백한 불일치가 존재한다. 이는 치명적 결과를 초래한 TEAE가 치료 중 발생 기간에 시작되었으나 지속 기간이 길어 최종 엡코리타맙 투여 후 60일 이후(즉, 생존 추적 관찰 기간 중) 사망한 3명의 시험대상자와, 치명적 이상사례(패혈증)이 최종 엡코리타맙 투여 후 60일 이내에 발생했으나(따라서 표 13에 포함됨) 새로운 항림프종 치료(즉, 조건화 화학요법/동종 조혈모세포 이식) 시작 후 발생하여 치료 중 발생 이상사례가 아닌 경우(따라서 표 14에 포함됨)인 또 다른 시험대상자 1명이 존재하기 때문이다. (따라서 표 13에 포함됨) 그러나 새로운 항림프종 치료(즉, 조건화 화학요법/동종 조혈모세포 이식) 시작 후 발생하여 치료 관련 발생이 아닌 경우(따라서 표 14에 포함되지 않음)이다.

1명 이상(0.8%)의 시험대상자에게서 보고된 유일한 치명적 투여로 인해 발생한 이상사례(TEAE)는 COVID-19 폐렴(5명, 3.9%)이었다(표 14). COVID-19가 안전성 결과에 미친 영향은 Section 5.10을 참조.

치명적 TEAE 2건에는 림프종 전환 및 골수이형성증후군(MDS) 사례가 포함되었다(각 1명).

림프종 전환 사례는 기저 질환 진행에 기인한 것이었다(참고: 시험계획서에 따라 질환 진행 사례는 이상사례로 보고되지 않음). MDS 사례는 등록 7일 후 진단된 기존 질환이었으며, 시험대상자는 MDS 악화로 치료를 중단한 후 MDS 진행으로 사망하였다(시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR).

안전성 통합 01 R/R FL에서 발생한 치명적 TEAE는 시험자(ISS 표 3.26)에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 간주되지 않았다.

표 14. 치명적 투여로 인해 발생한 이상사례 (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	재발성/재발성 소포성 림프종양 (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
치명적 TEAE가 최소 한 건 이상 발생한 시험대상자	13 (10.1%)	13 (8.6%)	47 (10.5%)
감염 및 기생충 감염	8 (6.2%)	8 (5.3%)	31 (6.9%)
COVID-19 폐렴	5 (3.9%)	5 (3.3%)	17 (3.8%)
COVID-19	1 (0.8%)	1 (0.7%)	6 (1.3%)
폐렴	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
녹농균 패혈증	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
괴사성 근막염	0	0	1 (0.2%)
세균성 폐렴	0	0	1 (0.2%)
진행성 다발성 백질뇌병증	0	0	1 (0.2%)
패혈성 쇼크	0	0	2 (0.4%)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	2 (1.6%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)
림프종 변형	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
골수이형성 증후군	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
악성 신생물 진행	0	0	1 (0.2%)
종양학적 합병증	0	0	1 (0.2%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	2 (1.6%)	2 (1.3%)	3 (0.7%)
간질성 폐질환	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
조직성 폐렴	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
폐색전증	0	0	1 (0.2%)
심장 질환	1 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
심폐부전	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
심근 경색	0	0	1 (0.2%)
심근염	0	0	1 (0.2%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	0	0	2 (0.4%)
전신 건강 악화	0	0	2 (0.4%)
간담도계 장애	0	0	1 (0.2%)
간독성	0	0	1 (0.2%)
각종 면역계 장애	0	0	2 (0.4%)
사이토카인 방출 증후군	0	0	2 (0.4%)
각종 신경계 장애	0	0	2 (0.4%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	0	0	2 (0.4%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전.

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산됨.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 각각 한 번만 집계된다.

② 중대한 이상사례

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 69.0%에 대해 중대한 TEAE가 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된(시험대상자의 5% 이상) 중대한 TEAE는 CRS(41.9%), COVID19(11.6%), COVID-19 폐렴(7.8%) 및 폐렴(5.4%)이었다(표 15).

전체적으로, 시험대상자의 46.5%가 시험자들에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 간주되는 중대한 TEAE를 경험했으며, 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 중대한 TEAE(시험대상자의 2% 이상)는 CRS(41.9%)와 COVID-19, ICANS 및 폐렴(각각 2.3%)이었다(ISS 표 3.17). COVID-19가 안전성 결과에 미친 영향에 대한 논의는 내부 자료를 참조.

표 15. 모든 투여군에서 2% 이상의 시험대상자에게 보고된 중대한 TEAE (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
중대한 TEAE가 최소 한 건 이상 발생한 시험대상자	89 (69.0%)	101 (66.9%)	300 (66.8%)
각종 면역계 장애	54 (41.9%)	59 (39.1%)	161 (35.9%)
사이토카인 방출 증후군	54 (41.9%)	59 (39.1%)	161 (35.9%)
감염 및 기생충 감염	52 (40.3%)	60 (39.7%)	156 (34.7%)
코로나19	15 (11.6%)	16 (10.6%)	40 (8.9%)
COVID-19 폐렴	10 (7.8%)	11 (7.3%)	33 (7.3%)
폐렴	7 (5.4%)	8 (5.3%)	21 (4.7%)
폐포자충 폐렴	3 (2.3%)	3 (2.0%)	4 (0.9%)
대상포진	1 (0.8%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	10 (7.8%)	13 (8.6%)	34 (7.6%)
보툴병	2 (1.6%)	3 (2.0%)	4 (0.9%)
전신 장애 및 투여부위 병태	9 (7.0%)	9 (6.0%)	28 (6.2%)
발열	5 (3.9%)	5 (3.3%)	13 (2.9%)
신경계 장애	8 (6.2%)	9 (6.0%)	28 (6.2%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	3 (2.3%)	3 (2.0%)	13 (2.9%)
대사 및 영양 장애	6 (4.7%)	6 (4.0%)	11 (2.4%)
제2형 당뇨병	4 (3.1%)	4 (2.6%)	4 (0.9%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	5 (3.9%)	5 (3.3%)	24 (5.3%)
흉막 삼출액	1 (0.8%)	1 (0.7%)	10 (2.2%)
혈액 및 림프계 장애	4 (3.1%)	4 (2.6%)	14 (3.1%)
열성 호중구 감소증	3 (2.3%)	3 (2.0%)	8 (1.8%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 한 번만 집계된다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

① 투여 중단으로 이어진 이상사례

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 치료 중단으로 이어진 TEAE는 시험대상자의 18.6%에서 보고되었다. 시험대상자의 2% 이상(2명)에서 보고된 치료 중단으로 이어진 TEAE는 COVID19 폐렴(5.4%) 및 COVID-19(3.9%)였다(표 17). 이들 시험대상자의 대부분은 시험자가 시험약과 관련이 없다고 간주한 TEAE를 경험하였다. 총 5명(3.9%)의 시험대상자가 시험자의 판단에 따라 약물 관련으로 간주된 치료 중단을 초래한 TEAE를 경험했으며, 이 중 4명의 시험대상자는 COVID-19(Grade 2), 장염(Grade 3), 폐렴(Grade 3), 설사(Grade 1)의 약물 관련 TEAE로 인해 치료를 중단하였다(각각 1명의 시험대상자에서 보고됨). 나머지 1명의 시험대상자는 치료 중단을 초래한 약물 관련 TEAE 2건(피로 및 권태감, 모두 Grade 2)을 경험하였다. COVID-19가 안전성 결과에 미친 영향에 대한 논의는 내부 자료를 참조.

표 17. 치료 중단으로 이어진 투여로 인해 발생한 이상사례(SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
치료 중단으로 이어진 최소 한 건의 TEAE가 발생한 시험대상자	24명 (18.6%)	28 (18.5%)	76 (16.9%)
감염 및 기생충 감염	17 (13.2%)	19 (12.6%)	47 (10.5%)
COVID-19 폐렴	7 (5.4%)	7 (4.6%)	22 (4.9%)
COVID-19	5 (3.9%)	5 (3.3%)	13 (2.9%)
E형 간염	2 (1.6%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
폐렴	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
녹농균 패혈증	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
부비동염	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
세균성 폐렴	0	0	1 (0.2%)
진행성 다발성 백질뇌병증	0	2 (1.3%)	3 (0.7%)
녹농균 혈증	0	0	1 (0.2%)
패혈성 쇼크	0	0	2 (0.4%)
각종 위장 장애	2 (1.6%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
설사	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
장염	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
전신 장애 및 투여부위 병태	2 (1.6%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
피로	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
전반적인 신체 건강 악화	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
불쾌감	1 (0.8%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
다기관 기능 장애 증후군	0	0	1 (0.2%)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	2 (1.6%)	3 (2.0%)	10 (2.2%)
혈관면역모세포성 T세포 림프종	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
악성 복막 신생물	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
항문생식기 사마귀	0	0	1 (0.2%)
만성 골수 단핵구 백혈병	0	0	1 (0.2%)
폐 신생물 악성	0	0	2 (0.4%)
골수이형성 증후군	0	0	2 (0.4%)
췌장암	0	0	1 (0.2%)
전립선암	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	2 (1.6%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
간질성 폐질환	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
폐렴	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
각종 심장 장애	1 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
심폐 기능 부전	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
심근경색	0	0	1 (0.2%)
심근염	0	0	1 (0.2%)
각종 귀 및 미로 장애	0	0	1 (0.2%)
난청	0	0	1 (0.2%)
각종 면역계 장애	0	0	4 (0.9%)
사이토카인 방출 증후군	0	0	4 (0.9%)
임상검사	0	0	1 (0.2%)
심전도 QT 연장	0	0	1 (0.2%)
근골격계 및 결합 조직 장애	0	0	1 (0.2%)
근육 약화	0	0	1 (0.2%)
각종 신경계 장애	0	0	4 (0.9%)
스테로이드에 반응하는 뇌교 혈관 주위 강화가 동반된 만성 림프구성 염증	0	0	1 (0.2%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	0	0	2 (0.4%)
말초 감각 신경병증	0	0	1 (0.2%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발성 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해

② 용량 지연으로 이어진 이상사례

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 59.7%가 용량 지연을 초래한 TEAE를 최소 1회 이상 경험했으며, 시험대상자의 34.9%에서 해당 사례가 약물 관련으로 간주되었다. 용량 지연을 초래한 가장 빈번하게 보고된(시험대상자의 5% 이상) TEAE에는 COVID-19(21.7%, 4.7%가 약물 관련으로 평가됨) 및 CRS(11.6%, 모두 약물 관련)를 포함하였다(표 16).

표 16. 모든 투여군에서 ≥ 2%의 시험대상자에게 보고된 용량 지연으로 이어진 투여로 인해 발생한 이상사례 (SOC 및 PT별)

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
기관계 대분류 대표 용어	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
용량 지연을 초래한 최소 한 건의 TEAE가 발생한 시험대상자	77 (59.7%)	87 (57.6%)	236 (52.6%)
감염 및 기생충 감염	59 (45.7%)	64 (42.4%)	153 (34.1%)
COVID-19	28 (21.7%)	30 (19.9%)	68 (15.1%)
폐렴	6 (4.7%)	7 (4.6%)	16 (3.6%)
상부 호흡기 감염	6 (4.7%)	6 (4.0%)	12 (2.7%)
COVID-19 폐렴	3 (2.3%)	5 (3.3%)	11 (2.4%)
대상포진	2 (1.6%)	3 (2.0%)	8 (1.8%)
부비동염	2 (1.6%)	3 (2.0%)	4 (0.9%)
요로 감염	2 (1.6%)	2 (1.3%)	11 (2.4%)
전신 장애 및 투여부위 병태	15 (11.6%)	15 (9.9%)	35 (7.8%)
발열	5 (3.9%)	5 (3.3%)	16 (3.6%)
피로	3 (2.3%)	3 (2.0%)	8 (1.8%)
각종 면역계 장애	15 (11.6%)	18 (11.9%)	43 (9.6%)
사이토카인 방출 증후군	15 (11.6%)	18 (11.9%)	41 (9.1%)
혈액 및 림프계 장애	13 (10.1%)	13 (8.6%)	44 (9.8%)
호중구 감소증	6 (4.7%)	6 (4.0%)	23 (5.1%)
열성 호중구감소증	4 (3.1%)	4 (2.6%)	8 (1.8%)
혈소판 감소증	1 (0.8%)	1 (0.7%)	12 (2.7%)
임상검사	8 (6.2%)	11 (7.3%)	36 (8.0%)
호중구 수 감소	2 (1.6%)	4 (2.6%)	12 (2.7%)
각종 위장 장애	4 (3.1%)	5 (3.3%)	16 (3.6%)
설사	2 (1.6%)	3 (2.0%)	8 (1.8%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 감염증; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발성 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전.

참고: 백분율은 N을 기준으로 계산됨.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 한 번만 집계된다.
용량 지연 또는 용량 중단 조치가 취해진 TEAE를 포함한다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

① 사이토카인 방출 증후군 (CRS)

CRS 발생 위험을 고려하여, 시험 GCT3013-01에서는 CRS 발생률 및 중증도를 최소화하기 위한 예방 조치(관리 지침, 사전 투약, 예방적 코르티코스테로이드, 입원, 모니터링 등)가 시행되었다. 본 절에서는 시험 GCT3013-01에서 엡코리타맙 0.16/0.8/48 mg의 2단계 SUD 요법과 관련된 CRS 안전성 데이터를 제시한다. 시험 GCT3013-01에는 두 번째 중간 용량을 추가하여 대체 SUD 요법을 탐구한 FL 최적화 단계가 추가로 포함된다. FL 최적화 코호트 Arm A에서 엡코리타맙 0.16/0.8/3/48 mg의 3단계 SUD 요법으로 치료받은 86명의 시험대상자에 대한 안전성 데이터는 내부 자료에 제시되어 있다.

CRS 예방을 위한 예방적 약물

CRS 예방을 위해 전신 코르티코스테로이드를 투여하였다. 안전성 통합 01 R/R FL 및 안전성 통합 01+04 R/R FL의 모든 시험대상자와 안전성 통합 01+04 All B-NHL 시험대상자의 99.8%가 CRS 예방을 위한 약물을 최소 1회 이상 투여받았다.

안전성 통합 01 R/R FL(N=129)에서 가장 흔히 투여한 전신 코르티코스테로이드(시험대상자의 10% 이상)는 프레드니솔론(47.3%), 프레드니손(45.7%), 덱사메타손(23.3%), 메틸프레드니솔론(10.9%)이었다.

안전성 통합 01+04 All B-NHL (N=449)에서 사용된 CRS 예방 약물은 안전성 통합 01 R/R FL에서 사용된 약물과 유사하였다.

2단계 SUD요법에 대한 시험대상자 수준 분석

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 66.7%가 2단계 SUD 요법 으로 최소 1건의 CRS 사례를 경험했으며, 모두 약물 관련 사례이었다(ISS 표 5.1). 시험대상자는 최대 Grade 1(40.3%) 또는 Grade 2(24.8%)의 중증도에서 CRS 사례를 경험하였다. 2명(1.6%)의 시험대상자가 Grade 3 사례를 경험하였다. 안전성 통합 01 재발/불응성 FL군에서 CRS 관련

Grade 4 또는 Grade 5 사례는 발생하지 않았다. 발열, 저혈압, 저산소증, 두통, 오한이 각각 100%, 33.7%, 14.0%, 12.8%, 10.5%의 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 CRS 징후 및 증상이었다(표 18).

표 18. 시험대상자 수준 투여 중 발생한 CRS 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
최소 한 번의 CRS 사례가 발생한 시험대상자	86 (66.7%)	105 (69.5%)	289 (64.4%)
Grade 1	52 (40.3%)	66 (43.7%)	167 (37.2%)
Grade 2	32 (24.8%)	36 (23.8%)	97 (21.6%)
Grade 3	2 (1.6%)	3 (2.0%)	21 (4.7%)
Grade 4	0	0	2 (0.4%)
Grade 5	0	0	2 (0.4%)
CRS 징후 및 증상 발생[a]	86 (100%)	105 (100%)	289 (100%)
발열	86 (100%)	105 (100%)	288 (99.7%)
저혈압	29 (33.7%)	33 (31.4%)	102 (35.3%)
저산소증	12 (14.0%)	14 (13.3%)	53 (18.3%)
기타[b]	37 (43.0%)	39 (37.1%)	84 (29.1%)
CRS 환자[c]			
항사이토카인 치료 시행	31 (36.0%)	37 (35.2%)	112 (38.8%)
토실리주맙	31 (36.0%)	37 (35.2%)	111 (38.4%)
기타 항사이토카인	0	0	1 (0.3%)
CRS 치료를 위한 코르티코스테로이드 투여	17 (19.8%)	25 (23.8%)	76 (26.3%)
산소 치료 시행	16 (18.6%)	18 (17.1%)	57 (19.7%)
혈관수축제 투여 (미도드린/미도드린 염산염, 밀리노네, 바소프레신 제외)	2 (2.3%)	2 (1.9%)	23 (8.0%)
바소프레신으로 치료	0	0	3 (1.0%)
용량 지연/중단으로 이어짐	15 (17.4%)	18 (17.1%)	41 (14.2%)
치료 중단으로 이어짐	0	0	4 (1.4%)
첫 투여 후 첫 CRS 발현까지의 시간(일)			
n	86	105	289
중앙값	16.0	16.0	16.0
최소, 최대	1, 56	1, 56	1, 73
CRS 해결까지 소요된 시간 (일)[c]			
CRS 해결된 시험대상자[a]	86 (100%)	105 (100%)	284 (98.3%)
중앙값	2.0	3.0	3.0
최소, 최대	1, 54	1, 54	1, 54

CRS 발생률이 가장 높았던 시기는 C1D15에 투여한 48mg의 첫 전체 용량(시험대상자의 59.8%)이었으며, 그 다음은 C1D1에 투여한 초기 용량(시험대상자의 14.0%)과 C1D8에 투여한 0.8mg의 중간 용량(시험대상자의 12.5%)이었다. 총 8.8%의 시험대상자가 두 번째 전체 용량(C1D22) 투여 후 CRS 사례를 경험하였다. 거의 모든 CRS 사례는 첫 번째 주기 동안 발생했으며, 세 번째 전체 용량 투여 후 어느 시점에서 CRS 사례를 경험한 시험대상자는 4.8%에 불과하였다(표 19).

표 19. 투여 기간별 시험대상자 수준 투여 중 발생한 CRS 요약

하위군: GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL	기폭용량 (N=129)	증간용량 (N=128)	첫 번째 전체 용량 (N=127)	두 번째 전체 용량 (N=125)	세 번째 전체 용량 및 이후 (N=125)
적어도 하나 이상의 CRS 사례	18 (14.0%)	16 (12.5%)	76 (59.8%)	11 (8.8%)	6 (4.8%)
Grade 1	12 (9.3%)	12 (9.4%)	49 (38.6%)	9 (7.2%)	5 (4.0%)
Grade 2	5 (3.9%)	4 (3.1%)	26 (20.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Grade 3	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
5등급	0	0	0	0	0
CRS 징후 및 증상 발생 여부[a]	18 (100%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
발열	17 (94.4%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
저혈압	4 (22.2%)	4 (25.0%)	23 (30.3%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
저산소증	4 (22.2%)	0	8 (10.5%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
기타[c]	4 (22.2%)	4 (25.0%)	29 (38.2%)	3 (27.3%)	2 (33.3%)
CRS 환자[a]					
항사이토카인 치료	5 (27.8%)	2 (12.5%)	23 (30.3%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)
치료					
토실리주맙	5 (27.8%)	2 (12.5%)	23 (30.3%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)
치료 방법	2 (11.1%)	3 (18.8%)	10 (13.2%)	4 (36.4%)	0
CRS 치료용 코르티코스테로이드					
산소 치료	4 (22.2%)	2 (12.5%)	11 (14.5%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)
치료					
혈관수축제 투여 (미도드린/미도드린 염산염, 밀리노네, 바소프레신 제외)	1 (5.6%)	0	1 (1.3%)	0	0
용량 지연/중단으로 이어짐	1 (5.6%)	1 (6.3%)	9 (11.8%)	2 (18.2%)	3 (50.0%)
투여 중단으로 이어짐	0	0	0	0	0
최근 투여 후 경과 시간 (시간)[a]					
n	18	16	76	11	6
중앙값	15.6	22.3	15.3	61.0	10.7
최소, 최대	4, 165	6, 157	1, 130	9, 128	<1, 163
CRS 해결 시간 (시간)[a,d]					
CRS[a] 해결된 시험대상자	18 (100%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
중앙값	10.3	21.1	38.5	28.2	84.2
최소, 최대	2, 52	2, 336	1, 216	2, 1296	24, 456

CRS를 보고한 시험대상자 중 CRS 치료에는 토실리주맙이 36.0%, 코르티코스테로이드(CRS 예방을 위해 예정된 용량 외)가 19.8%, 산소 요법이 18.6%, 혈관수축제(미도드린/미도드린 염산염, 밀리노네, 바소프레신 제외)을 투여받았다(표 18). CRS 관리 시 병용 치료에 대한 추가 논의는 아래 'CRS 관리 시 병용 약물 사용' Section에서 별도로 나와 있다.

이 집단에서 15명(17.4%)의 시험대상자가 용량 지연을 초래한 CRS를 경험하였다. 치료 중단을 초래한 CRS를 경험한 시험대상자는 없었다(표 18).

첫 투여 후 첫 CRS 발생까지의 중앙값은 C1D15에 48mg 엡코리타맙 첫 전체 용량을 투여한 후 16.0일이었다(표 18). 모든 투여 기간별 발생까지의 중앙값은 표 19에 제시되어 있다. 모든 CRS 사례는 해결되었으며, 해결까지의 중앙값은 2.0일이었다(표 18). 전체 설명은 시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 14.3.3에 나와 있다.

② 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 8명(6.2%)의 시험대상자가 ICANS를 경험하였다. 6명의 시험대상자에서 ICANS는 CRS 사례와 중복되었다. 첫 ICANS 발생까지의 시간의 중앙값은 첫 투여 후 21.5일, 엡코리타맙 최근 투여 후

3.5일이었다. 모든 사례는 치료 관련으로 간주되었으며, 중증도는 Grade 1(3.9%, 5명) 또는 Grade 2(2.3%, 3명)이었다. 이 집단에서 Grade 3, 4 또는 5 ICANS 사례는 발생하지 않았다. ICANS로 인해 1명(12.5%)의 시험대상자에서 용량 지연이 발생하였다. ICANS로 인한 치료 중단 사례는 없었다. 모든 ICANS 사례는 데이터 마감일 날짜까지 해결되었으며, ICANS 해결까지의 시간의 중앙값은 2.0일이다(표 24). ICANS가 발생한 시험대상자에 대한 전체 설명은 시험 GCT3013-01-EXP-iNHL CSR Section 14.3.3에 나와 있다.

표 24. 시험대상자 수준 투여 중 발생한 ICANS 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
최소 한 번 이상의 ICANS 사례를 경험한 시험대상자	8명 (6.2%)	8 (5.3%)	28 (6.2%)
Grade 1	5 (3.9%)	5 (3.3%)	17 (3.8%)
Grade 2	3 (2.3%)	3 (2.0%)	8 (1.8%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (0.2%)
Grade 5	0	0	2 (0.4%)
최악의 치료 중 ICE 점수			
10	1 (0.8%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)
7-9	5 (3.9%)	5 (3.3%)	17 (3.8%)
3-6	2 (1.6%)	2 (1.3%)	6 (1.3%)
0-2	0	0	0
누락	0	0	1 (0.2%)
ICANS 사례가 있는 대상*			
스테로이드 치료	2 (25.0%)	2 (25.0%)	14 (50.0%)
항경련제 치료	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (17.9%)
용량 지연/중단으로 이어짐	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (21.4%)
치료 중단으로 이어짐	0	0	2 (7.1%)
초회 투여부터 첫 ICANS 발현까지의 시간(일)			
n	8	8	28
중앙값	21.5	21.5	16.5
최소, 최대	14, 66	14, 66	5, 141
최근 투여 후 ICANS 발현까지의 시간(일)			
n	8	8	28
중앙값	3.5	3.5	2.5
최소, 최대	1, 8	1, 8	1, 14
ICANS 해결까지 소요된 시간(일)* ICANS 해결된 시험대상자*	8 (100%)	8 (100%)	25 (89.3%)
중앙값	2.0	2.0	3.0
최소, 최대	1, 8	1, 8	1, 17

ICANS 관리 시 병용 약물 사용

안전성 통합 01 R/R FL 및 안전성 통합 01+04 R/R FL 모두에서 ICANS를 경험한 4명(50%)의 시험대상자는 최소 1종의 병용 약물 치료를 받았으며, 여기에는 피페라실린 나트륨;타조박탐 나트륨(2명), 아목시실린;클라불란산, 덱사메타손, 프레드니솔론, 레베티라세탐, 말레산 디메틴덴, 염화나트륨, 파모티딘(각 1명)이 포함되었다(ISS 표 2.5).

안전성 통합 01+04 모든 B-NHL에서, ICANS를 경험한 시험대상자 20명(71.4%)이 적어도 1가지의 병용 약물로 치료받았다. ICANS에 가장 흔히 사용된(시험대상자의 10% 이상) 병용 약물은 덱사메타손(42.9%), 레베티라세탐(17.9%), 토실리주맙(14.3%), 염화나트륨(10.7%)이었다.

③ 임상적 종양 용해 증후군 (CTLS)

안전성 통합 01 R/R FL 및 안전성 통합 01+04 R/R FL에서 CTLS의 AESI를 보인 시험대상자는 없었다. 안전성 통합 01+04 All B-NHL에는 CTLS를 보고한 시험대상자가 7명 있었으며, 그 중 3명은 MCL, 2명은 DLBCL, 2명은 다른 대형 B세포 림프종(LBCL) 아형이었다. 이 시험대상자에 대한 전체 설명은 표 30에 나열된 개별 CSR에 제공되어 있다.

[기타 관심 안전성 주제]

① 신경학적 이상사례

안전성 통합 01 재발/불응성 FL (N=129)에서 광범위한 신경학적 사례 정의를 적용했을 때, 시험대상자의 48.1%가 신경학적 사례를 경험했으며, 20.9%는 약물 관련 신경학적 사례를 경험하였다. 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 이상사례(PT)은 두통(19.4%), 현기증(11.6%), ICANS(6.2%)였다. 신경학적 사례의 시험대상자는 Grade 1(27.9%) 또는 Grade 2(17.8%)이었다.
3명(2.3%)의 시험대상자가 벨 마비, 현기증, 실신(각 1명)을 포함한 Grade 3 신경학적 사례를 경험하였다. 확장 정의에 따라 신경학적 이상사례를 보고한 62명의 시험대상자 중 대다수(59.7%)는 단 1건의 신경학적 이상사례만 경험하였다(표 25).
확장 정의에 따른 신경학적 사례의 시험대상자는 치료 초기 2주기(8주 이내) 동안 발생했으며, 발생까지의 중앙값은 23.5일이었다. 확장 정의에 기반하여 신경학적 사례를 보고한 62명의 시험대상자 중, 26명(41.9%)은 치료가 필요했고, 39명(62.9%)은 신경학적 사례가 해결되었으며, 해결까지의 시간의 중앙값은 15.0일이었다.

Topp 정의에 따르면, 시험대상자의 31.8%가 적어도 1건의 신경학적 사례를 경험했으며, 시험대상자의 14.0%가 약물 관련 사례를 경험하였다. 5% 이상의 시험대상자에서 보고된 PT에는 현기증(11.6%) 및 ICANS(6.2%)를 포함하였다. Topp 정의에 따른 신경학적 사례를 경험한 모든 시험대상자는 위에서 논의한 3명(2.3%)의 Grade 3 사례를 경험한 시험대상자를 제외하고 Grade 1 또는 2 사례를 경험하였다. Topp 정의에 기반하여 신경학적 사례를 보고한 41명의 시험대상자 중 대다수(75.6%)는 1건의 신경학적 사례를 경험하였다.
Topp 정의에 따른 신경학적 사례의 시험대상자는 치료 초기 2주기(8주 이내) 동안 발생했으며, 발생까지의 중앙값은 29.0일이었다. 전체적으로 9명(22.0%)의 시험대상자가 치료를 필요로 했으며, 26명(63.4%)의 시험대상자는 신경학적 사례가 해결되었고, 해결까지의 시간의 중앙값은 4.5일이었다.
용량 지연을 초래한 신경학적 이상사례는 5명(3.9%)의 시험대상자에게서 발생했으며, 신경학적 이상사례로 인해 치료를 중단한 시험대상자는 없었다.
신경학적 사례(Topp 정의)에 대한 추가 논의는 표 1에 표시된 하이퍼링크를 통해 개별 CSR을 참조.

표 25. 모든 투여군에서 1% 이상의 시험대상자에게 보고된 확장된 정의에 따른 투여 중 발생한 신경학적 사례 요약 (SOC 및 PT별)

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
신경학적 사례(확장)을 한 번 이상 경험한 시험대상자	62 (48.1%)	69 (45.7%)	184 (41.0%)
각종 신경계 장애	57 (44.2%)	62 (41.1%)	162 (36.1%)
두통	25 (19.4%)	26 (17.2%)	58 (12.9%)
현기증	15 (11.6%)	16 (10.6%)	34 (7.6%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	8 (6.2%)	8 (5.3%)	28 (6.2%)
감각 이상	6 (4.7%)	6 (4.0%)	17 (3.8%)
평형 장애	3 (2.3%)	3 (2.0%)	3 (0.7%)
무기력증	3 (2.3%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
멀미	3 (2.3%)	3 (2.0%)	10 (2.2%)
신경통	2 (1.6%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)
감각저하	1 (0.8%)	2 (1.3%)	7 (1.6%)
포진 후 신경통	1 (0.8%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
좌골신경통	1 (0.8%)	1 (0.7%)	5 (1.1%)
실신	1 (0.8%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)
미각 이상	0	0	6 (1.3%)
각종 정신 장애	16 (12.4%)	18 (11.9%)	46 (10.2%)
불안	6 (4.7%)	6 (4.0%)	12 (2.7%)
우울증	4 (3.1%)	4 (2.6%)	8 (1.8%)
불면	2 (1.6%)	3 (2.0%)	7 (1.6%)
과민성	2 (1.6%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
혼돈 상태	1 (0.8%)	1 (0.7%)	8 (1.8%)
환각	1 (0.8%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; ESC = 중합; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전
참고: 백분율은 N을 기준으로 계산.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 각각 한 번만 집계된다.
신경학적 이상사례(확장)에 사용된 검색 기준 목록은 ISS 표 3.0을 참조.
출처: ISS 표 5.15

표 26. 모든 투여군에서 시험대상자의 1% 이상에게 보고된 Topp 정의에 따른 투여 중 발생한 신경학적 사례의 SOC 및 PT별 요약

기관계 대분류 대표 용어	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
신경학적 사례가 적어도 한 번 이상 발생한 시험대상자(Topp 정의)	41명 (31.8%)	47명 (31.1%)	134명 (29.8%)
각종 신경계 장애	40 (31.0%)	45 (29.8%)	123 (27.4%)
현기증	15 (11.6%)	16 (10.6%)	34 (7.6%)
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군	8 (6.2%)	8 (5.3%)	28 (6.2%)
감각 이상	6 (4.7%)	6 (4.0%)	17 (3.8%)
평형 장애	3 (2.3%)	3 (2.0%)	3 (0.7%)
무기력증	3 (2.3%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
멀미	3 (2.3%)	3 (2.0%)	10 (2.2%)
신경통	2 (1.6%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)
감각저하	1 (0.8%)	2 (1.3%)	7 (1.6%)
포진 후 신경통	1 (0.8%)	3 (2.0%)	6 (1.3%)
실신	1 (0.8%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)
미각 이상	0	0	6 (1.3%)
각종 정신 장애	3 (2.3%)	4 (2.6%)	20 (4.5%)
혼돈 상태	1 (0.8%)	1 (0.7%)	8 (1.8%)
환각	1 (0.8%)	2 (1.3%)	4 (0.9%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; ESC = 중합; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표 용어; R/R = 재발 또는 불응성; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 투여로 인해 발생한 이상사례; v = 버전
참고: 백분율은 N을 기준으로 계산.
이상사례는 MedDRA v26.0을 사용하여 분류되며, 기관계 대분류별 및 대표 용어별로 한 번만 집계된다.
신경학적 사례(Topp 정의)에 사용된 검색 기준 목록은 ISS 표 3.0을 참조.
출처: ISS 표 5.16

신경학적 사례 (ICANS 포함) 및 CRS

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 보고된 8건의 ICANS 사례 중 6건이 CRS 사례와 중복되었다: 4건은 CRS 사례와 동시에 발생했고, 2건은 CRS 사례 발생 이후에 발생하였다.

확장 정의 또는 Topp 정의에 따른 신경학적 사례의 시험대상자는 단독 사례이었으며 CRS 사례와 중복되지 않았다. 확장 정의로 확인된 107건의 신경학적 사례 중 19건이 CRS 사례와 중복되었는데, 이 중 7건은 CRS 사례 발생 전에, 8건은 CRS 사례 발생과 동시, 4건은 CRS 사례 발생 이후에 발생하였다. Topp 정의로 확인된 57건의 신경학적 사례 중 9건이 CRS 사례와 중복되었는데, 이 중 2건은 CRS 사례 발생 이전, 4건은 동시 발생, 3건은 CRS 사례 후 발생하였다.

② 혈구 감소증 사례

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 총 60명(46.5%)의 시험대상자가 적어도 1건의 광범위한 혈구 감소증 사례를 경험하였다(표 27).

- 호중구 감소증(그룹화)은 36명(27.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험대상자의 호중구 감소증은 Grade 3 및 Grade 4(각각 16명, 12.4%)이었다. 총 23명(63.9%)의 시험대상자가 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF) 치료를 필요로 하였다. 첫 투여부터 첫 발현까지의 중앙값은 63.5일(범위: 7, 450)이었고, 해결까지의 중앙값은 27.5일(범위: 3, 415)이었다.
- 발열성 호중구감소증은 4명(3.1%)의 시험대상자에게서 보고되었으며, 모두 중증도 Grade 3이었다. 3명(75.0%)의 시험대상자는 G-CSF 치료가 필요하였다. 발현까지의 기간 중앙값은 122.0일(범위: 71~346일)이었고, 해결까지의 기간 중앙값은 6.5일(범위: 3~17일)이었다.
- 혈소판감소증(확장)은 16명(12.4%)의 시험대상자에서 보고되었다. Grade 1, Grade 2, Grade 4 혈소판감소증의 발생률(각각 3.9%, 3.1%, 3.9%)은 유사했으나, Grade 3 혈소판감소증의 발생률(1.6%)은 다른 Grade보다 약간 낮았다. 시험대상자의 총 12.5%가 치료가 필요하였다. 발현까지의 중앙값은 21.0일(범위: 2, 367)이었으며, 해결까지의 중앙값은 15.0일(범위: 7, 140)이었다.
- 빈혈(확장)은 19명(14.7%)에서 보고되었다. Grade 1, Grade 2, Grade 3 빈혈의 발생률은 각각 3.1%, 5.4%, 6.2%였다. Grade 4 또는 Grade 5 빈혈은 보고되지 않았다. 시험대상자의 총 31.6%가 치료가 필요하였다. 발병까지의 시간의 중앙값은 43.0일(범위: 2~243일)이었으며, 해결까지의 시간의 중앙값은 11.0일(범위: 1~167일)이었다.
- 림프구 감소증(그룹화)은 16명(12.4%)의 시험대상자에서 보고되었다. 림프구 감소증 사례의 시험대상자는 Grade 3(3.9%) 및 Grade 4(7.0%)이었다. 치료가 필요한 시험대상자는 없었다. 발생까지의 기간 중앙값은 15.5일(범위: 7~245일)이었으며, 해결까지의 기간 중앙값은 15.0일(범위: 7~100일)이었다.

치료 시작 후 첫 8주 동안에는 다른 분석 기간에 비해 전반적인 혈구 감소증(혈소판 감소증[광범위], 빈혈[광범위], 림프구 감소증[그룹화])의 발생률이 더 높게 보고된 반면, 호중구 감소증(그룹화) 및 열성 호중구 감소증의 발생률은 다양한 분석 기간에 걸쳐 더 고르게 분포되었다.

③ 중증 감염

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 52명(40.3%)의 시험대상자가 적어도 1건의 중대한 감염을 경험했으며, 가장 빈번하게 보고된 PT(시험대상자의 5% 이상)는 COVID-19(11.6%), COVID-19 폐렴(7.8%) 및 폐렴(5.4%)이었다. 감염 및 기생충 감염의 SOC에서 발생한 중대한 사례는 12명(9.3%)의 시험대상자에서 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련이 있는 것으로 간주되었다.

중증 감염을 경험한 시험대상자의 시험대상자는 Grade 3 사례이었으며, 치명적 사례는 8명(6.2%)에서 보고되었다. 치명적 중증 감염 사례 중 시험자가 엡코리타맙 관련으로 판단한 사례는 없었다. Grade 4 중증 감염은 보고되지 않았다. 치료 중단을 초래한 중증 감염은 14명(10.9%)의 시험대상자에서 보고되었으며, 용량 지연을 초래한 사례는 32명(24.8%)의 시험대상자에서 보고되었다. 첫 투여부터 첫 발병까지의 중앙값은 101.5일이다. 중증 감염 사례는 36주 이후 기간에 더 높은 빈도로 발생했으며, 이는 주로 COVID-19 사례에 기인한 것으로, 역학적 COVID-19 추세와 일

표 27. 시험대상자 수준 투여 중 발생한 혈구 감소증 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
혈구 감소증 (확장)			
최소 한 건의 사례가 발생한 시험대상자	60 (46.5%)	70 (46.4%)	235 (52.3%)
Grade 1	5 (3.9%)	5 (3.3%)	14 (3.1%)
Grade 2	7 (5.4%)	9 (6.0%)	27 (6.0%)
Grade 3	21 (16.3%)	23 (15.2%)	79 (17.6%)
Grade 4	26 (20.2%)	32 (21.2%)	114 (25.4%)
Grade 5	1 (0.8%)P	1 (0.7%)P	1 (0.2%)P
시험대상자당 사례 발생 횟수a			
1건	26 (43.3%)	31 (44.3%)	83 (35.3%)
2건	13 (21.7%)	14 (20.0%)	51 (21.7%)
3건	8 (13.3%)	10 (14.3%)	35 (14.9%)
4건 이상	13 (21.7%)	15 (21.4%)	66 (28.1%)
중성구 감소증 (그룹화)			
최소 한 건 이상의 사례가 발생한 시험대상자	36명 (27.9%)	44명 (29.1%)	145 (32.3%)
Grade 1	0	0	5 (1.1%)
Grade 2	4 (3.1%)	6 (4.0%)	16 (3.6%)
Grade 3	16 (12.4%)	18 (11.9%)	58 (12.9%)
Grade 4	16 (12.4%)	20 (13.2%)	66 (14.7%)
시험대상자당 사례 발생 횟수a			
1회	22 (61.1%)	27 (61.4%)	82 (56.6%)
2건	5 (13.9%)	6 (13.6%)	21 (14.5%)
3건	5 (13.9%)	5 (11.4%)	15 (10.3%)
4건 이상	4 (11.1%)	6 (13.6%)	27 (18.6%)
G-CSF 치료가 필요한 시험대상자a	23명 (63.9%)	28명 (63.6%)	95명 (65.5%)
발열성 호중구감소증			
최소 한 건 이상의 사례가 발생한 시험대상자	4 (3.1%)	5 (3.3%)	12 (2.7%)
Grade 2	0	0	1 (0.2%)
Grade 3	4 (3.1%)	5 (3.3%)	11 (2.4%)
시험대상자당 사례 발생 횟수a			
1회	3 (75.0%)	4 (80.0%)	11 (91.7%)
2건	1 (25.0%)	1 (20.0%)	1 (8.3%)
G-CSF 치료가 필요한 시험대상자a	3 (75.0%)	3 (60.0%)	10 (83.3%)
혈소판 감소증 (확장)			
최소 한 건 이상의 사례가 발생한 시험대상자	16 (12.4%)	16 (10.6%)	78 (17.4%)
Grade 1	5 (3.9%)	5 (3.3%)	22 (4.9%)
Grade 2	4 (3.1%)	4 (2.6%)	9 (2.0%)
Grade 3	2 (1.6%)	2 (1.3%)	24 (5.3%)
Grade 4	5 (3.9%)	5 (3.3%)	23 (5.1%)
시험대상자당 사례 발생 횟수a			
1건	11 (68.8%)	11 (68.8%)	60 (76.9%)
2건	4 (25.0%)	4 (25.0%)	13 (16.7%)
3건	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (3.8%)
4건 이상	0	0	2 (2.6%)
치료가 필요한 시험대상자a	2 (12.5%)	2 (12.5%)	23 (29.5%)
빈혈(확장)			
최소 한 건 이상의 사례가 발생한 시험대상자	19 (14.7%)	19 (12.6%)	80 (17.8%)
Grade 1	4 (3.1%)	4 (2.6%)	15 (3.3%)
Grade 2	7 (5.4%)	7 (4.6%)	20 (4.5%)
Grade 3	8 (6.2%)	8 (5.3%)	45 (10.0%)
시험대상자당 발작 횟수a			
1건	15 (78.9%)	15 (78.9%)	63 (78.8%)
2건	3 (15.8%)	3 (15.8%)	14 (17.5%)
4건 이상	1 (5.3%)	1 (5.3%)	3 (3.8%)
치료가 필요한 시험대상자a	6 (31.6%)	6 (31.6%)	40 (50.0%)
림프구 감소증 (그룹화)			
최소 한 건의 사례가 발생한 시험대상자	16명 (12.4%)	19명 (12.6%)	54 (12.0%)
Grade 1	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Grade 2	1 (0.8%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)
Grade 3	5 (3.9%)	6 (4.0%)	13 (2.9%)
Grade 4	9 (7.0%)	11 (7.3%)	36 (8.0%)
시험대상자별 사례 수a			
1회	13 (81.3%)	15 (78.9%)	34 (63.0%)
2건	3 (18.8%)	4 (21.1%)	12 (22.2%)
3건	0	0	5 (9.3%)
4건 이상	0	0	3 (5.6%)
치료가 필요한 시험대상자a	0	0	0

관된 것으로 보이다(COVID-19가 안전성 결과에 미치는 영향에 대한 논의는 5.10절 참조). 발생률 증가는 특히 이처럼 진행이 느린 질환과 상대적으로 긴 전체 생존율을 가진 집단에서 관찰 기간이 길어진 점을 반영할 수도 있다. 중증 감염이 발생한 거의 모든 시험대상자는 치료가 필요했으며, 시험대상자의 71.2%는 중증 감염이 해결되었으며 해결까지의 시간의 중앙값은 20.0일이었다(표 28).

표 28. 투여 중 발생한 중대한 감염에 대한 시험대상자 수준 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
최소 한 건 이상의 사례 발생 시험대상자	52 (40.3%)	60 (39.7%)	156 (34.7%)
1등급	0	0	1 (0.2%)
Grade 2	5 (3.9%)	7 (4.6%)	11 (2.4%)
Grade 3	39 (30.2%)	45 (29.8%)	108 (24.1%)
Grade 4	0	0	6 (1.3%)
Grade 5	8 (6.2%)	8 (5.3%)	30 (6.7%)
시험대상자별 사례 수[a]			
1회	37 (71.2%)	42 (70.0%)	109 (69.9%)
2건	10 (19.2%)	12 (20.0%)	34 (21.8%)
3건	4 (7.7%)	5 (8.3%)	9 (5.8%)
4건 이상	1 (1.9%)	1 (1.7%)	4 (2.6%)
치료가 필요한 시험대상자[a]	50 (96.2%)	57 (95.0%)	148 (94.9%)
첫 투여부터 첫 발현까지의 시간(일)			
n	52	60	156
중앙값	101.5	133.0	120.0
최소, 최대	1,636	1,636	1,787
해결까지 소요된 시간(일)[b]			
사례가 해결된 시험대상자 수[a]	37 (71.2%)	42 (70.0%)	101 (64.7%)
중앙값	20.0	21.5	20.0
최소, 최대	5, 249	5, 249	4,413

④ 주사 부위 반응

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 시험대상자의 56.6%가 최소 1건의 TEAE(투여 관련 이상사례)인 주사 부위 반응을 경험하였으며, 이 모든 반응은 약물 관련성이 확인되었다. 가장 빈번하게 보고된(시험대상자의 5% 이상) 이상사례는 주사 부위 반응(36.4%), 주사 부위 홍반(17.8%), 주사 부위 발진(7.8%)이었다(ISS 표 5.30). 주사 부위 반응을 경험한 시험대상자의시험대상자는 Grade 1 사례(41.1%)을 경험했으며, 나머지 시험대상자(15.5%)는 Grade 2 사례를 경험하였다. Grade 3 이상의 사례는 관찰되지 않았다(표 29).

주사 부위 반응이 1회, 2회, 3회 및 4회 이상 발생한 시험대상자의 비율은 각각 37.0%, 21.9%, 6.8% 및 34.2%였다(표 29).

초기 8주 투여 기간 동안 다른 분석 기간에 비해 주사 부위 반응 발생률이 더 높게 보고되었으며, 이는 첫 투여부터 첫 주사 부위 반응 발생까지의 중앙값이 29.0일인 것과 일치한다. 총 49.3%의 시험대상자가 최소 1회의 주사 부위 반응에 대한 치료를 필요로 했으며, 시험대상자의 91.8%는 주사 부위 반응이 해결되었고, 해결까지의 시간의 중앙값은 14.0일이었다(표 29).

3명(2.3%)의 시험대상자는 용량 지연으로 이어지는 주사 부위 반응을 경험하였다. 치료 중단으로 이어지는 주사 부위 반응을 경험한 시험대상자는 없었다.

⑤ 전신 투여 관련 반응

시험 GCT3013-01에서, 과민증 SMQ에서 검색된 45건의 사례를 보고한 31명(24.2%)의 FL 시험대상자에 대한 PT 사례 수준 분석이 수행하였다. 이러한 사례는 Grade 1 및 Grade 2 독성이었으며, Grade 3 사례 1건을 제외하고는 모두 Grade 1 및 Grade 2 독성이었다. 사례 수준 의학적 검토에 따르면, 엡코리타맙에 대한 SARR는 관찰되지 않았다.

표 29. 투여 중 발생한 주사 부위 반응에 대한 시험대상자 수준 요약

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	재발/불응성 FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
최소 한 건의 사례가 발생한 시험대상자	73 (56.6%)	89 (58.9%)	203 (45.2%)
Grade 1	53 (41.1%)	69 (45.7%)	165 (36.7%)
Grade 2	20 (15.5%)	20 (13.2%)	38 (8.5%)
시험대상자당 발작 횟수*			
1회	27 (37.0%)	33 (37.1%)	77 (37.9%)
2건	16 (21.9%)	19 (21.3%)	35 (17.2%)
3건	5 (6.8%)	6 (6.7%)	14 (6.9%)
4건 이상	25 (34.2%)	31 (34.8%)	77 (37.9%)
치료가 필요한 시험대상자*	36명 (49.3%)	44 (49.4%)	75 (36.9%)
첫 투여부터 첫 발병까지의 시간(일)			
n	73	89	203
중앙값	29.0	24.0	18.0
최소, 최대	1, 213	1, 213	1,610
해결까지 소요된 시간(일)*			
사례가 해결된 시험대상자 수*	67 (91.8%)	81 (91.0%)	186 (91.6%)
중앙값	14.0	14.0	14.5
최소, 최대	1, 485	1,507	1,507

⑥ 발열 (CRS와 무관)

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서 32명(24.8%)의 시험대상자가 적어도 한 번의 발열 사례를 경험했으며, 그 중 16명(12.4%)의 시험대상자가 약물 관련 사례를 경험하였다.

대다수 (23명, 17.8%)는 Grade 1 사례를 보고했으며, 6명(4.7%)의 시험대상자에게서 Grade 2 사례가, 3명(2.3%)의 시험대상자에게서 Grade 3 이상 발열 사례가 보고되었다. Grade 4 또는 Grade 5 발열을 경험한 시험대상자는 없었다. 18명(56.3%)의 시험대상자가 치료를 필요로 하였다. 첫 투여부터 첫 발열 발생까지의 중앙값은 22.0일(범위: 1, 307)이었으며, 발열 해소까지의 중앙값은 2.5일(범위: 1~147일)이었다. 발열 사례의 시험대상자(27명, 20.9%)은 첫 8주 분석 기간에 보고되었다. 분석 기간별 치료 관련 발열 사례는 ISS 표에 요약되어 있다.

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 5명(3.9%)의 시험대상자가 용량 지연을 초래하는 발열을 경험했으며, 치료 중단을 초래하는 발열을 경험한 시험대상자는 없었다.

⑦ 종양 급성 악화

안전성 통합 01 R/R FL (N=129) 및 안전성 통합 01+04 R/R FL (N =151)에서, 치료로 인한 종양 급성 악화를 경험한 시험대상자는 없었다.

⑧ 혈구식세포증

어느 안전성 통합에서도 치료 중 발생한 혈구식세포증 사례를 경험한 시험대상자는 없었다

(9) 임상시험실적 평가

① 혈액학 및 응고

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 최소 5% 이상의 시험대상자에서 CTCAE 등급이 Grade 3 또는 4으로 악화된 매개변수는 아래와 같다 (표 31):

- 헤모글로빈(저하): 시험대상자의 10.1%가 Grade 3으로 악화되었다.
- ANC (저하): 시험대상자의 29.9%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 이 중 13.4%는 Grade 3, 16.5%는 Grade 4으로 악화되었다.
- 림프구(저하): 시험대상자의 81.6%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 이 중 29.6%는 Grade 3, 52.0%는 Grade 4으로 악화되었다.
- 백혈구 수 (저하): 시험대상자의 18.6%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 이 중 14.7%는 Grade 3, 3.9%는 Grade 4으로 악화되었다.
- 혈소판 (저하): 시험대상자의 7.8%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 그 중 3.9%는 Grade 3, 3.9%

는 Grade 4으로 악화되었다.

- 활성화 단계 트롬보플라스틴 시간(상승): 시험대상자의 5.0%가 Grade 3으로 악화되었다.

표 31. 혈액학 및 응고 임상검사실 결과 요약 – 베이스라인 대비 치료 중 악화된 CTCAE Grade

CTCAE Grade	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
헤모글로빈 (저하)			
n	129	151	447
Grade 1	37 (28.7%)	49 (32.5%)	98 (21.9%)
Grade 2	26 (20.2%)	28 (18.5%)	118 (26.4%)
Grade 3	13 (10.1%)	13 (8.6%)	67 (15.0%)
모든 등급	76 (58.9%)	90 (59.6%)	283 (63.3%)
절대 호중구 수 (저하)			
n	127	149	439
Grade 1	9 (7.1%)	11 (7.4%)	28 (6.4%)
Grade 2	22 (17.3%)	28 (18.8%)	62 (14.1%)
Grade 3	17 (13.4%)	22 (14.8%)	76 (17.3%)
Grade 4	21 (16.5%)	26 (17.4%)	80 (18.2%)
Grade 3/4	38 (29.9%)	48 (32.2%)	156 (35.5%)
모든 등급	69 (54.3%)	87 (58.4%)	246 (56.0%)
절대 림프구 수 (과다)			
n	125	147	426
Grade 2	8 (6.4%)	9 (6.1%)	32 (7.5%)
Grade 3	0	0	5 (1.2%)
모든 등급	8 (6.4%)	9 (6.1%)	37 (8.7%)
절대 림프구 수 (저하)			
n	125	147	426
Grade 1	5 (4.0%)	5 (3.4%)	8 (1.9%)
Grade 2	9 (7.2%)	10 (6.8%)	26 (6.1%)
Grade 3	37 (29.6%)	45 (30.6%)	123 (28.9%)
Grade 4	65 (52.0%)	76 (51.7%)	224 (52.6%)
Grade 3/4	102 (81.6%)	121 (82.3%)	347 (81.5%)
모든 등급	116 (92.8%)	136 (92.5%)	381 (89.4%)
백혈구 수 (저하)			
n	129	151	447
Grade 1	17 (13.2%)	19 (12.6%)	60 (13.4%)
Grade 2	32 (24.8%)	43 (28.5%)	98 (21.9%)
Grade 3	19 (14.7%)	24 (15.9%)	83 (18.6%)
Grade 4	5 (3.9%)	5 (3.3%)	26 (5.8%)
Grade 3/4	24 (18.6%)	29 (19.2%)	109 (24.4%)
모든 등급	73 (56.6%)	91 (60.3%)	267 (59.7%)
혈소판 (저혈소판)			
n	129	151	447
Grade 1	36 (27.9%)	44 (29.1%)	128 (28.6%)
Grade 2	16 (12.4%)	16 (10.6%)	45 (10.1%)
Grade 3	5 (3.9%)	5 (3.3%)	42 (9.4%)
Grade 4	5 (3.9%)	5 (3.3%)	27 (6.0%)
Grade 3/4	10 (7.8%)	10 (6.6%)	69 (15.4%)
모든 등급	62 (48.1%)	70 (46.4%)	242 (54.1%)
국제 표준화 비율 (상승)			
n	128	150	436
Grade 1	15 (11.7%)	15 (10.0%)	66 (15.1%)
Grade 2	8 (6.3%)	8 (5.3%)	22 (5.0%)
Grade 3	2 (1.6%)	2 (1.3%)	6 (1.4%)
모든 등급	25 (19.5%)	25 (16.7%)	94 (21.6%)
활성화 단계 트롬보플라스틴 시간 (상승)			
n	101	123	370
Grade 1	18 (17.8%)	19 (15.4%)	83 (22.4%)
Grade 2	2 (2.0%)	2 (1.6%)	7 (1.9%)
Grade 3	5 (5.0%)	5 (4.1%)	9 (2.4%)
전체 등급	25 (24.8%)	26 (21.1%)	99 (26.8%)

B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; R/R = 재발 또는 불응성
CTCAE: 이상사례에 대한 공통 용어 기준 5.0

② 생화학

안전성 통합 01 R/R FL (N=129)에서, 최소 5% 이상의 시험대상자에서 CTCAE 등급이 Grade 3 또는 4으로 악화된 매개변수는 아래와 같다 (표 32):

- 알라닌 아미노전이효소(ALT)(과다): 시험대상자의 7.8%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 이 중 7.0%는 Grade 3, 0.8%는 Grade 4으로 악화되었다.
- 아스파르트산 아미노전이효소(AST)(상승): 시험대상자의 5.4%가 Grade 3 또는 4으로 악화되었으며, 그 중 3.9%는 Grade 3, 1.6%는 Grade 4으로 악화되었다.

표 32. 생화학 검사 결과 요약 – 베이스라인 대비 치료 중 악화된 CTCAE Grade

CTCAE Grade	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 모든 B-NHL (N=449)
알부민 (저하)			
n	129	151	445
Grade 1	34 (26.4%)	50 (33.1%)	129 (29.0%)
Grade 2	40 (31.0%)	43 (28.5%)	161 (36.2%)
Grade 3	4 (3.1%)	4 (2.6%)	13 (2.9%)
모든 등급	78 (60.5%)	97 (64.2%)	303 (68.1%)
알라닌 아미노전이효소 (과다)			
n	129	151	446
Grade 1	44 (34.1%)	56 (37.1%)	157 (35.2%)
Grade 2	6 (4.7%)	7 (4.6%)	32 (7.2%)
Grade 3	9 (7.0%)	12 (7.9%)	25 (5.6%)
Grade 4	1 (0.8%)	2 (1.3%)	2 (0.4%)
Grade 3/4	10 (7.8%)	14 (9.3%)	27 (6.1%)
모든 등급	60 (46.5%)	77 (51.0%)	216 (48.4%)
아스파르트산 아미노전이효소 (상승)			
n	129	151	444
Grade 1	46 (35.7%)	57 (37.7%)	175 (39.4%)
Grade 2	4 (3.1%)	5 (3.3%)	21 (4.7%)
Grade 3	5 (3.9%)	6 (4.0%)	15 (3.4%)
4등급	2 (1.6%)	2 (1.3%)	3 (0.7%)
Grade 3/4	7 (5.4%)	8 (5.3%)	18 (4.1%)
모든 등급	57 (44.2%)	70 (46.4%)	214 (48.2%)
알칼리성 인산분해효소 (과다)			
n	129	151	446
Grade 1	36 (27.9%)	44 (29.1%)	135 (30.3%)
Grade 2	2 (1.6%)	2 (1.3%)	15 (3.4%)
Grade 3	0	0	3 (0.7%)
Grade 4	0	0	0
Grade 3/4	0	0	3 (0.7%)
모든 등급	38 (29.5%)	46 (30.5%)	153 (34.3%)

CTCAE Grade	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 모든 B-NHL (N=449)
총단산염 (저혈)			
n	86	86	236
Grade 1	32 (37.2%)	32 (37.2%)	87 (36.9%)
전체 등급	32 (37.2%)	32 (37.2%)	87 (36.9%)
LDH (과다)			
n	127	149	442
Grade 1	64 (50.4%)	75 (50.3%)	168 (38.0%)
전체 등급	64 (50.4%)	75 (50.3%)	168 (38.0%)
마그네슘 (과다)			
n	129	151	441
Grade 1	9 (7.0%)	14 (9.3%)	47 (10.7%)
Grade 3	1 (0.8%)	1 (0.7%)	6 (1.4%)
Grade 4	0	0	0
Grade 3/4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	6 (1.4%)
전체 등급	10 (7.8%)	15 (9.9%)	53 (12.0%)
마그네슘 (저혈당)			
n	129	151	441
Grade 1	23 (17.8%)	27 (17.9%)	107 (24.3%)
Grade 2	1 (0.8%)	1 (0.7%)	9 (2.0%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Grade 3/4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
모든 등급	25 (19.4%)	29 (19.2%)	117 (26.5%)
나트륨 (저)			
n	128	150	443
Grade 1	56 (43.8%)	69 (46.0%)	215 (48.5%)
Grade 2	7 (5.5%)	7 (4.7%)	35 (7.9%)
Grade 3	2 (1.6%)	2 (1.3%)	7 (1.6%)
Grade 4	0	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	2 (1.6%)	2 (1.3%)	8 (1.8%)
모든 등급	65 (50.8%)	78 (52.0%)	258 (58.2%)
크레아티닌 (고)			
n	129	151	446
Grade 1	32 (24.8%)	37 (24.5%)	77 (17.3%)
Grade 2	14 (10.9%)	16 (10.6%)	54 (12.1%)
Grade 3	0	0	10 (2.2%)
Grade 4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Grade 3/4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	11 (2.5%)
모든 등급	47 (36.4%)	54 (35.8%)	142 (31.8%)
총 빌리루빈 (고)			
n	129	151	446
Grade 1	26 (20.2%)	29 (19.2%)	60 (13.5%)
Grade 2	8 (6.2%)	9 (6.0%)	27 (6.1%)
Grade 3	2 (1.6%)	2 (1.3%)	13 (2.9%)
Grade 4	0	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	2 (1.6%)	2 (1.3%)	14 (3.1%)

CTCAE Grade	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 모든 B-NHL (N=449)
모든 등급	36 (27.9%)	40 (26.5%)	101 (22.6%)
요산 (상승)			
n	128	150	443
낮음/정상	89 (69.5%)	104 (69.3%)	320 (72.2%)
높음	39 (30.5%)	46 (30.7%)	123 (27.8%)
칼슘 (과다)			
n	33	44	124
Grade 1	4 (12.1%)	4 (9.1%)	20 (16.1%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	1 (0.8%)
Grade 4	0	0	0
Grade 3/4	0	0	1 (0.8%)
전체 등급	4 (12.1%)	4 (9.1%)	21 (16.9%)
칼슘 (저칼슘)			
n	33	44	124
Grade 1	6 (18.2%)	10 (22.7%)	15 (12.1%)
Grade 2	2 (6.1%)	2 (4.5%)	3 (2.4%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
3/4등급	0	0	0
전체 등급	8 (24.2%)	12 (27.3%)	18 (14.5%)
인산염 (과다)			
n	129	151	445
낮음/정상	99 (76.7%)	120 (79.5%)	350 (78.7%)
높음	30 (23.3%)	31 (20.5%)	95 (21.3%)
인산염 (저농도)			
n	129	151	445
높음/정상	53 (41.1%)	59 (39.1%)	162 (36.4%)
낮음	76 (58.9%)	92 (60.9%)	283 (63.6%)
칼륨 (과다)			
n	129	151	446
Grade 1	21 (16.3%)	26 (17.2%)	87 (19.5%)
Grade 2	2 (1.6%)	4 (2.6%)	18 (4.0%)
Grade 3	1 (0.8%)	2 (1.3%)	9 (2.0%)
Grade 4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
Grade 3/4	2 (1.6%)	3 (2.0%)	12 (2.7%)
모든 등급	25 (19.4%)	33 (21.9%)	117 (26.2%)
칼륨 (저칼륨혈증)			
n	129	151	446
Grade 1	21 (16.3%)	26 (17.2%)	110 (24.7%)
Grade 2	3 (2.3%)	4 (2.6%)	20 (4.5%)
Grade 4	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
Grade 3/4	4 (3.1%)	5 (3.3%)	22 (4.9%)
모든 등급	25 (19.4%)	31 (20.5%)	132 (29.6%)
포도당 (고혈당)			
n	128	150	445

CTCAE Grade	GCT3013-01 ESC+EXP R/R FL (N=129)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP R/R FL (N=151)	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP 모든 B-NHL (N=449)
낮음/정상	13 (10.2%)	16 (10.7%)	49 (11.0%)
높음	114 (89.1%)	133 (88.7%)	394 (88.5%)
누락	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
포도당 (저혈당)			
n	128	150	445
Grade 1	15 (11.7%)	18 (12.0%)	57 (12.8%)
Grade 2	3 (2.3%)	4 (2.7%)	10 (2.2%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	0	0	1 (0.2%)
모든 등급	18 (14.1%)	22 (14.7%)	68 (15.3%)

③ 간 기능 검사

안전성 통합 01 R/R FL(N=129)에서, 3명(2.3%)의 시험대상자가 엡코리타맙 투여 후 30일 이내에 AST 또는 ALT가 정상상한치(ULN)의 3배 초과 및 총 빌리루빈이 ULN의 2배 초과를 보였다. 잠재적 Hy's 법칙 기준을 충족하는 시험대상자 목록은 ISS 표 6.6에 제시되어 있다. 이 3명의 시험대상자 모두 동시 발생한 CRS(2명) 및 E형 간염(1명) 등 비정상적인 간 기능 검사 결과에 대한 다른 원인이 있었다. 3건 모두 DILI를 시사하는 증거는 없었다.

표 33. 투여 중 비정상적인 간 기능 검사 결과

	GCT3013-01 ESC+EXP	GCT3013-01 ESC+EXP 및 GCT3013-04 ESC+EXP	
	R/R FL (N=129)	R/R FL (N=151)	모든 B-NHL (N=449)
ALT 또는 AST > 3 × ULN	22 (17.1%)	27 (17.9%)	79 (17.6%)
ALT 또는 AST > 5 × 정상 상한치	13 (10.1%)	17 (11.3%)	35 (7.8%)
ALT 또는 AST > 10 × ULN	5 (3.9%)	6 (4.0%)	13 (2.9%)
ALT 또는 AST > 20 × ULN	2 (1.6%)	3 (2.0%)	4 (0.9%)
총 빌리루빈 > 2 × 정상 상한치	5 (3.9%)	6 (4.0%)	28 (6.2%)
동시 발생 (1일) ALT 또는 AST > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN	3 (2.3%)	3 (2.0%)	13 (2.9%)
동시 발생 (30일) ALT 또는 AST > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN	3 (2.3%)	3 (2.0%)	16 (3.6%)
ALT 또는 AST > 3 × 정상 상한치(ULN) 및 총 빌리루빈 > 2 × 정상 상한치(ULN)	4 (3.1%)	4 (2.6%)	18 (4.0%)

(10) 활력징후, 신체검사 소견

임상 시험 GCT3013-01 및 GCT3013-04에서 엡코리타맙은 생체징후에 임상적으로 의미 있는 이상사례를 나타내지 않은 것으로 보였다.

면역원성

시험 GCT3013-01(ESC+EXP) 재발/불응성 FL 코호트에서, 48mg의 엡코리타맙 전체 용량을 투여한 면역원성 평가 가능 시험대상자 120명 중 치료 중 ADA 상태가 양성인 시험대상자는 3명(2.5%)이었다. 이 3명의 시험대상자 중 1명은 C1D22에서 일시적으로 ADA 양성 반응을 보였으며, 그 외 모든 시점에서 ADA 음성 반응을 보였다. 1명은 C2D1에서 일시적으로 ADA 양성 반응을 보였으며, 그 외 모든 시점에서 ADA 음성 반응을 보였다. 1명은 C3D1에서 일시적으로 ADA 양성 반응을 보였으며, 그 외 모든 시점에서 음성 반응을 보였다. 치료 중 ADA 양성 반응을 보인 3명의 시험대상자 중, 역가가 1 이상인 시험대상자는 없었다(표 34).

ADA 양성 반응을 보인 재발/불응성 FL(R/R FL) 환자 3명 중, 1명은 치료 3주기 후 질병 진행으로 치료를 중단하였으며, 다른 1명은 재발성 감염, 환자 순응도 부족으로 시험자에 의해 치료가 중단되었으나 치료 4주기 후 완전 관해를 달성하였다. 나머지 1명의 시험대상자는 독립적 평가 위원회(IRC) 평가에서 완전 반응의 최상의 전체 반응을 보였으며, ADA 양성 반응 확인 후 30주기 이상 치료를 지속하였다. 또한 시험대상자에서 중대한 안전성 문제는 관찰되지 않았다.

표 34. 항약물 항체 평가 요약

GCT3013-01 ESC+EXP	R/R FL	모든 B-NHL
N	120	352
베이스라인 ADA 양성	3 (2.5%)	12 (3.4%)
치료 중 ADA 상태		
양성[a]	3 (2.5%)	11 (3.1%)
음성	114 (95.0%)	329 (93.5%)
불확정[b]	3 (2.5%)	12 (3.4%)
치료 중 ADA 양성 검체 중 역가 감소[c]		
<1	3 (2.5%)	9 (2.6%)
≥1	0	2 (0.6%)
GCT3013-04 ESC+EXP		
N	21	61
베이스라인 ADA 양성	0	1 (1.6%)
치료 중 ADA 상태		
양성[a]	1 (4.8%)	3 (4.9%)
음성	20 (95.2%)	58 (95.1%)
불확정[b]	0	0
치료 중 ADA 양성 검체 중 역가 감소[c]		
<1	0	1 (1.6%)
≥1	1 (4.8%)	2 (3.3%)

ADA = 항약물 항체; B-NHL = B세포 비호지킨 림프종; ESC = 증량; EXP = 확장; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; R/R = 재발 또는 불응성.

a. 다음 중 하나에 해당하는 경우 ADA 양성으로 간주한다: 1) 베이스라인에서 ADA 음성이며 치료 중 최소 한 번 이상 양성 결과가 나온 경우, 또는 2) 베이스라인에서 양성이며 치료 중 최소 한 번 이상 양성 결과가 나왔고 그 역가가 베이스라인보다 높은 경우.

b. 베이스라인에서 ADA 양성으로 확인되었으나 치료 중 양성 기록이 확인되지 않았거나, 치료 중 확인된 ADA 양성 역가가 베이스라인과 같거나 낮은 경우 해당 시험대상자는 불확정으로 분류된다.

c. 치료 중 양성 ADA 검체(들)이 있는 시험대상자의 경우 최고 역가 값을 집계한다. ADA 검사의 최소 요구 희석도는 1:80이다. 희석도를 고려한 후 1:80 기준 < 1의 역가는 1로 간주한다.

참고: 면역원성 분석대상군(평가 가능한 베이스라인 ADA 검체 및 최소 1개의 평가 가능한 치료 중 ADA 검체를 보유한 시험대상자) 내 시험대상자 수를 기준으로 계산된 백분율.

[3단계 단계적 증량 투여 요법]

시험 GCT3013-01에는 Grade 2 이상의 CRS 및 모든 등급의 CRS 위험을 줄이기 위해 1주기에서

적절한 수분 공급 및 덱사메타손 예방과 함께 대체 3단계 SUD 요법을 조사하기 위한 진행 중인 최적화 단계가 포함된다.
이 Section에서는 2024년 1월 8일 데이터 마감일 날짜까지 FL 최적화 코호트(이하 FL 최적화 코호트)의 Arm A에서 치료받은 86명의 시험대상자에 대한 안전성 데이터를 요약한다. 이 코호트는 3단계 SUD 요법인 엡코리타맙 0.16/0.8/3/48 mg의 3단계 SUD 요법을 투여받도록 배정된 FL 최적화 코호트(이하 FL 최적화) FL 최적화 코호트에서 CRS에 대한 분석은 2단계 SUD 요법을 받은 안전성 통합 01 R/R FL과 비교된다.

(1) 시험대상자 배치

2024년 1월 8일 데이터 마감일 시점 기준으로, 64명(74.4%)의 시험대상자가 엡코리타맙 치료를 계속 받았으며 22명(25.6%)의 시험대상자가 치료를 중단하였다. 17명(19.8%)의 시험대상자는 질병 진행으로 인해 치료를 중단했으며, 3명(3.5%)의 시험대상자는 이상사례(1명은 아스페르길루스증, 2명은 폐렴으로 인해 중단)으로 인해 치료를 중단하였다.

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 질환 특성

FL 최적화 코호트의 시험대상자는 중증의 사전 치료 경험이 있고, 고도로 불응성이며, 고위험 FL 1-3A Grade 질환을 가진 집단을 대표한다. 연령 중앙값은 63.5세(범위: 33~90세)였으며, 39명(45.3%)은 65세 이상, 10명(11.6%)은 75세 이상이었다.
총 49명(57.0%)이 남성이었다. 64명(74.4%)이 백인, 2명(2.3%)이 아시아계 기타(한국인), 1명(1.2%)이 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 19명(22.1%)은 국가별 데이터 보호법으로 인해 인종이 보고되지 않았다. 기초 시점에서 79명(91.9%)의 시험대상자가 진행성 단계(Ann-Arbor 단계 III 및 IV) 질환을 보였으며, 44명(51.2%)의 시험대상자가 FLIPI 점수 3점 이상을 기록하였다. 54명(62.8%)의 시험대상자는 항 CD20 및 알킬화제 이중 내성을 보였으며, 42명(48.8%)의 시험대상자는 1차 치료(POD24) 후 24개월 이내에 질병 진행을 경험하였다. 17명(19.8%)의 시험대상자는 베이스라인에서 (시험자가 평가한) 6cm 이상의 림프절 또는 림프절 외 종괴를 동반한 거대 종괴를 보였다(시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR Section 10.4). 전반적으로, 이 시험대상자의 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성은 안전성 통합 01 R/R FL의 FL 시험대상자와 대체로 유사하였다.

(3) 노출

2024년 1월 8일 데이터 마감일 시점 기준으로, FL 최적화 코호트 내 총 86명의 시험대상자가 엡코리타맙을 최소 1회 이상 투여하였으며, 투여 기간 중앙값은 3.778개월(범위: 0.26, 11.83)이었다. 이 86명의 시험대상자 중 총 82명의 시험대상자가 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량을 투여받았다. 데이터 마감일 기준 첫 전체 용량을 투여하지 못한 4명의 시험대상자 중 2명은 치료를 중단하였다(1명은 이상사례[Grade 2 아스페르길루스증]으로, 1명은 질병 진행으로 인해 중단). 1명은 치료를 계속 중이었으나 2회의 용량 지연이 발생하여 첫 전체 용량 투여 전에 재-기폭이 필요했으며, 1명은 데이터 마감일 기준 시험일 8일차에 치료를 계속 중이었다.
1~3주기 상대적 투여 강도 중앙값은 94.6% (범위: 44~102)였다.
FL 최적화 코호트에서 총 53명(61.6%)의 시험대상자가 이상사례(45명; 52.3%) 또는 기타 사유(예: 휴가, 예약 불참; 17명, 19.8%)로 인해 최소 1회 용량 지연이 필요하였다. FL 최적화 코호트에서 8명(9.3%)의 시험대상자는 용량 지연으로 인해 엡코리타맙 재-기폭이 필요하였다.

(4) 이상사례 개요

2024년 1월 8일 데이터 마감일 시점 기준, FL 최적화 코호트에서 시험 추적 관찰 기간 중앙값은 5.7개월(범위: 0.4~11.8개월)이었다. 이 추적 관찰 기간은 GCT3013-01 확장 단계에서 시험대상자에게서

이전에 관찰된 바와 같이, 시험대상자 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량 투여 후 발생한 CRS와 같은 사이토카인 매개 사례에 대한 3단계 SUD 요법의 영향을 평가하기에 충분하다.
FL 최적화 코호트에서 총 85명(98.8%)의 시험대상자가 최소 1건의 TEAE(모든 등급)를 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE(시험대상자의 20% 이상)는 CRS(42명[48.8%]), 주사 부위 반응(23명[26.7%]), 변비(18명[20.9%])였다.
FL 최적화 코호트에서 46명(53.5%)의 시험대상자에게서 Grade 3 또는 4 TEAE가 보고되었다. 1명 이상의 시험대상자에게서 보고된 Grade 3 또는 4 TEAE PT는 호중구 감소증(14명 [16.3%]), 림프구 수 감소(6명 [7.0%]), 림프구 감소증 및 COVID-19(각 4명[4.7%]), 호중구 감소증(3명[3.5%]), 빈혈, 혈소판 감소증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 고혈당증, 저칼륨혈증(각 2명[2.3%])이었다.
FL 최적화 코호트에서 38명(44.2%)의 시험대상자에게서 중대한 TEAE가 보고되었다. CRS는 가장 빈번하게 보고된 중대한 TEAE 및 치료 관련 중대한 TEAE였다(둘 다 24명[27.9%]의 시험대상자에게서 보고됨). COVID-19(4명[4.7%]), COVID-19 폐렴(2명[2.3%]), 요로 감염(2명[2.3%])은 1명 이상의 시험대상자에게 보고된 유일한 다른 중대한 TEAE였다.
FL 최적화 코호트에서는 치명적인 TEAE가 보고되지 않았다. 시험 기간 중 질병 진행으로 인한 사망 1건이 발생하였다.
용량 지연을 초래한 TEAE는 50명(58.1%)의 시험대상자에서 보고되었으며, 용량 지연을 초래한 가장 빈번한(시험대상자의 10% 이상) TEAE는 CRS(16명[18.6%])와 COVID-19(15명[17.4%; 시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR Section 12.1.6). 3명(3.5%)의 시험대상자는 엡코리타맙 중단을 초래한 TEAE를 경험하였다(1명의 시험대상자에서 Grade 2 기관지폐아스페르길루스증, 2명의 시험대상자에서 Grade 2 폐렴).
FL 최적화 코호트에서 CRS에 대한 시험대상자 수준 및 사례 수준 분석(안전성 통합 01 R/R FL과의 비교 포함)은 내부 자료에 요약되어 있다.
FL 최적화 코호트에 대한 기타 AESI 및 기타 안전성 관련 관심 사항은 내부 자료에 요약되어 있다.

① 사이토카인 방출 증후군

CRS에 대한 시험대상자 수준 분석

FL 최적화 코호트에서 엡코리타맙으로 치료받은 86명의 시험대상자 중 42명(48.8%)이 3단계 SUD 요법으로 최소 1회의 CRS 사례를 경험했으며, 안전성 통합 01 R/R FL의 129명 시험대상자 중 86명(66.7%)이 2단계 SUD 요법으로 최소 1회의 CRS 사례를 경험하였다. FL 최적화 코호트에서 CRS를 경험한 42명의 시험대상자 중 시험대상자(34명[39.5%])은 Grade 1 CRS를 경험했으며, 총 8명(9.3%)이 Grade 2 CRS를 경험했고 Grade 3 이상 CRS를 경험한 시험대상자는 없었다. 이에 비해, 안전성 통합 01 R/R FL에서는 52명(40.3%)의 시험대상자가 Grade 1 CRS를, 32명(24.8%)의 시험대상자가 Grade 2 CRS를, 2명(1.6%)의 시험대상자가 Grade 3 CRS를 경험하였다. CRS의 초기 특징적인 징후인 발열은 FL 최적화 코호트와 안전성 통합 01 R/R FL 모두에서 CRS가 발생한 모든 시험대상자에서 보고되었다(표 37 및 표 18).
FL 최적화 코호트에서는 총 16명(38.1%)의 시험대상자가 CRS 사례를 경험하여 용량 지연이 발생했으며, 이는 안전성 통합 01 R/R FL의 15명(17.4%)과 비교된다. FL 최적화 코호트에서 CRS로 인한 용량 지연 비율이 더 높았지만, 이러한 용량 지연으로 인해 재투여가 필요한 경우는 없었다. FL 최적화 코호트와 안전성 통합 01 R/R FL 모두에서 CRS로 인해 치료를 중단한 시험대상자는 없었다 (표 37 및 표 18).

표 37. CRS에 대한 시험대상자 수준 요약 – FL 최적화 코호트 대 안전성 통합 01 R/R FL

	FL 최적화 코호트 (N=86)	안전성 통합 01 R/R FL (N=129)
최소 1건의 CRS 사례가 발생한 시험대상자	42 (48.8%)	86 (66.7%)
Grade 1	34 (39.5%)	52 (40.3%)
Grade 2	8 (9.3%)	32 (24.8%)
Grade 3	0	2 (1.6%)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
CRS 징후 및 증상 발생 여부[a]	**42 (100%)**	**86 (100%)**
발열	42 (100%)	86 (100%)
저혈압	6 (14.3%)	29 (33.7%)
저산소증	2 (4.8%)	12 (14.0%)
기타	10 (23.8%)	37 (43.0%)
산소 공급이 필요한 대상[a]	**2 (4.8%)**	**16 (18.6%)**
혈관수축제 필요 시험대상자(미도드린/미도드린 염산염, 밀리노네, 바소프레신 제외)[a]	**0**	**2 (2.3%)**
바소프레신[a]이 필요한 시험대상자	**0**	**0**
CRS 환자[a]		
항사이토카인 치료 시행	10 (23.8%)	31 (36.0%)
토실리주맙	10 (23.8%)	31 (36.0%)
기타 항사이토카인제제	0	0
CRS 치료를 위해 코르티코스테로이드 투여	11 (26.2%)	17 (19.8%)
용량 지연으로 이어짐	16 (38.1%)	15 (17.4%)
치료 중단으로 이어짐	0	0
첫 CRS 발병까지의 시간(일)[c]		
n	42	86
중앙값	23.0	16.0
최소, 최대	1, 52	1, 56
CRS 해결까지 소요된 시간(일)[b]		
CRS 해결된 시험대상자[a]	42 (100%)	86 (100%)
중앙값	2.0	2.0
최소, 최대	1, 14	1, 54

CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; max = 최대; min = 최소; R/R = 재발성 또는 불응성; vs = 대조군 대비

a. 최소 1회의 CRS 사례가 발생한 시험대상자를 기준으로 계산된 백분율
b. 1회 이상의 CRS 사례가 발생한 시험대상자에서 기록된 가장 긴 CRS 지속 기간을 기준으로 함
c. 엔코리타맙의 첫 투여부터 첫 CRS 발병까지

FL 최적화 코호트(30명[36.6%] 시험대상자; C1D22)와 안전성 통합 01 R/R FL(76명[59.8%] 시험대상자; C1D15) 모두에서 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량(48mg) 투여 시 CRS의 전체 발생률이 가장 높았다(표 38 및 표 19). FL 최적화 코호트에서 Grade 2 CRS 발생률은 첫 번째 전체 용량에서 가장 빈번하게 발생했으며, 이후 용량에서는 Grade 2 CRS를 경험한 시험대상자가 없었다. 안전성 통합 01 R/R FL에서도 Grade 2 CRS 발생률은 첫 번째 전체 용량에서 가장 빈번하였다. FL 최적화 코호트에서는 75명의 시험대상자 중 3명(4.0%)이 세 번째 전체 용량 또는 그 이후에 CRS 사례를 경험한 반면(모두 Grade 1 CRS), 안전성 통합 01R/R FL에서는 125명의 시험대상자 중 6명(4.8%)이 CRS 사례를 경험하였다(5명의 시험대상자는 Grade 1 CRS, 1명의 시험대상자는 Grade 2 CRS).

표 38. 투여 기간별 CRS 사례에 대한 시험대상자 수준 요약 – FL 최적화 코호트 대 안전성 통합 01 R/R FL

	FL 최적화 코호트						안전성 통합 01 R/R FL				
	투여 기간						투여 기간				
	초기 투여 (N=86)	중간 (N=85)	두 번째 중간 (N=82)	첫 번째 전체 (N=82)	두 번째 전체(N=81)	세 번째 전체 및 이후 (N=75)	초기 (N=129)	중간 (N=128)	첫 번째 전체 (N=127)	두 번째 전체 (N=125)	세 번째 전체 및 이후 (N=125)
≥1회 CRS 사례 발생 시험대상자	10 (11.6%)	5 (5.9%)	12 (14.6%)	30 (36.6%)	5 (6.2%)	3 (4.0%)	18 (14.0%)	16 (12.5%)	76 (59.8%)	11 (8.8%)	6 (4.8%)
Grade 1	8 (9.3%)	5 (5.9%)	11 (13.4%)	25 (30.5%)	5 (6.2%)	3 (4.0%)	12 (9.3%)	12 (9.4%)	49 (38.6%)	9 (7.2%)	5 (4.0%)
Grade 2	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	5 (6.1%)	0	0	5 (3.9%)	4 (3.1%)	26 (20.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5등급	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS 징후 발생 및 증상[a]	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	30 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
열	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	30 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	17 (94.4%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
저혈압	2 (20.0%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	4 (22.2%)	4 (25.0%)	23 (30.3%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
저산소증	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	4 (22.2%)	0	8 (10.5%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
기타	1 (10.0%)	0	1 (8.3%)	9 (30.0%)	0	1 (33.3%)	4 (22.2%)	4 (25.0%)	29 (38.2%)	3 (27.3%)	2 (33.3%)
산소 공급이 필요한 시험대상자[a]	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	4 (22.2%)	2 (12.5%)	11 (14.5%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)
혈관수축제 필요 환자 (미도드린/미도드린 제외 염산염, 밀리노네, 바소프레신)[a]	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (1.3%)	0	0
바소프레신 필요 시험대상자[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS를 동반한 시험대상자[a]											

	FL 최적화 코호트						안전성 통합 01 R/R FL				
	투여 기간						투여 기간				
	초기 투여 (N=86)	중간 (N=85)	두 번째 중간 (N=82)	첫 번째 전체 (N=82)	두 번째 전체(N=81)	세 번째 전체 및 이후 (N=75)	초기 (N=129)	중간 (N=128)	첫 번째 전체 (N=127)	두 번째 완전 (N=125)	세 번째 전체 및 이후 (N=125)
토실리주맙	3 (30.0%)	0	1 (8.3%)	4 (13.3%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (27.8%)	2 (12.5%)	23 (30.3%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)
CRS로 인한 코르티코스테로 이도 치료	3 (30.0%)	0	2 (16.7%)	7 (23.3%)	1 (20.0%)	0	2 (11.1%)	3 (18.8%)	10 (13.2%)	4 (36.4%)	0
용량 지연으로 이어짐	0	1 (20.0%)	3 (25.0%)	12 (40.0%)	1 (20.0%)	0	1 (5.6%)	1 (6.3%)	9 (11.8%)	2 (18.2%)	3 (50.0%)
지료 중단으로 이어짐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
최근 투여(시간)부터 CRS 발병까지의 시간											
최근 투여 시점부터 CRS 발현까지의 시간(시간)											
n	10	5	12	30	5	3	18	16	76	11	6
중앙값	19.2	104.4	63.0	60.7	107.5	30.2	15.6	22.3	15.5	61.0	10.7
최소, 최대	10, 38	10, 141	11, 163	3, 178	11, 177	8, 74	4, 165	6, 157	1, 130	9, 128	-1, 163
CRS 해결 시간(시간)[b]											
CRS 해결된 시험대상자[a]	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	30 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	76 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
중앙값[a]	23.9	48.0	27.0	48.0	70.0	64.6	10.3	21.1	38.5	28.2	84.2
최소, 최대	2, 65	4, 96	4, 322	1, 192	6, 192	5, 72	2, 52	2, 336	1, 216	2, 1296	24, 456

CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; max = 최대; min = 최소; R/R = 재발성 또는 불응성; vs = 대조군 대비

a. CRS 사례가 1회 이상 발생한 시험대상자를 기준으로 계산된 백분율

b. 투여 기간 내 1회 이상의 CRS 사례가 발생한 시험대상자에서 기록된 가장 긴 CRS 지속 기간을

기준으로 함. 데이터 마감일 날짜: 2024년 1월 8일 (시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR); 2023년 4월 21일 (ISS)

참고: CRS 사례는 Lee 2019에 따라 Grade을 매겼다. 비율은 분석 기간 내 치료 시험대상자 수를 기준으로 산출되었다. CRS 시간이 완전히 누락된 경우, CRS 발병 시간은 최소 12시간으로 추정되며, CRS 발병일이 최근 투약일과 동일한 날짜인 경우 T23:59까지의 시간으로 추정된다. 또는 CRS 발병 시간이 최근 투약일보다 늦은 경우 T00:00으로 추정된다. CRS 시간에 시간 단계가 포함되어 있으나 분이 누락된 경우, 분은 00으로 추정된다. CRS 해결 시간의 경우, 시간 구성 요소가 누락된 경우 CRS 발병 및 해결 시간은 각각 T00:00 및 T23:59로 추정된다.

CRS의 사례 수준 분석

전체적으로, FL 최적화 코호트의 42명의 시험대상자에서 총 69건의 CRS 사례가 발생하였다. 이 69건의 사례 중 61건(88.4%)은 Grade 1, 8건(11.6%)은 Grade 2이었고, Grade 3 이상의 사례는 없었다.

이에 비해, 안전성 통합 01 R/R FL의 86명의 시험대상자에서 총 143건의 CRS 사례가 발생했으며, 이 중 100건(69.9%)은 Grade 1, 41건(28.7%)은 Grade 2, 2건(1.4%)이 Grade 3이었다(표 39 및 표 20).

최종 투여 후 CRS 발병까지의 중앙값은 FL 최적화 코호트에서 4.0일(범위: 1, 8), 안전성 통합 01 R/R FL에서 2.0일(범위: 1, 12)이었다(표 39 및 표 20).
FL 최적화 코호트에서 CRS가 발생한 42명의 시험대상자 중 15명(35.7%)은 2회의 CRS를, 3명(7.1%)은 3회의 CRS를, 2명(4.8%)은 4회의 CRS를 경험하였다. 4회의 CRS를 경험한 2명의 시험대상자에서, 모든 CRS 사례는 Grade 1이었다 (시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR Section 12.1.8.1.2). 안전성 통합 01 R/R FL에서 CRS가 발생한 86명의 시험대상자 중, 17명(19.8%)은 2회의 CRS를 경험했고, 10명(11.6%)은 3회의 CRS를 경험했으며, 5명(5.8%)은 4회의 CRS를 경험했고, 1명(1.2%)은 6회의 CRS를 경험하였다 (표 39 및 표 20).
주목할 점은, FL 최적화 코호트에서는 Grade 2 CRS 사례가 1건 이상 발생한 시험대상자가 없었던 반면(즉, 8명의 시험대상자가 보고된 8건의 Grade 2 CRS 사례를 경험함), 안전성 통합 01 R/R FL에서는 32명의 시험대상자가 보고된 41건의 Grade 2 CRS 사례를 경험하였다(표 37 및 표 39).
CRS 사례는 FL 최적화 코호트(C1D22; 69건 중 34건)와 안전성 통합 01 R/R FL(C1D15; 143건 중 86건) 모두에서 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량 투여 후 가장 빈번하게 발생하였다(표 40).
FL 최적화 코호트에서 발생한 8건의 Grade 2 CRS 사례 중 5건은 첫 번째 전체 용량 투여 후 발생한 사례의 14.7% (C1D22)를 차지했으며, 나머지 3건은 초기 용량 투여 후 발생한 사례의 20.0% (2건)와 두 번째 중간 용량 투여 후 발생한 사례의 8.3% (1건)를 차지하였다. 안전성 통합 01 R/R FL에서 발생한 41건의 Grade 2 CRS 사례 중, 28건은 첫 번째 전체 용량(C1D15) 투여 후 발생한 사례의 32.6%를 차지했으며, 초회 투여량 및 중간 투여량 후 발생한 사례의 27.8%를 각각 차지한 사례가 5건, 두 번째 전체후 발생한 사례의 14.3%를 차지한 사례가 2건, 세 번째 투여량 이후 발생한 사례의 14.3%를 차지한 사례가 1건이었다. 또한, 안전성 통합 01 R/R FL에서 발생한 2건의 Grade 3 사례 중 1건은 첫 번째 전체 용량(C1D15) 투여 후 발생한 사례의 1.2%에 해당했으며, 다른 1건은 초기 용량 투여 후 발생한 사례의 5.6%에 해당하였다. 주목할 점은, 초기 용량(C1D1) 및 중간 용량(C1D8) 투여 후 모두 FL 최적화 코호트에서 안전성 통합 01 R/R FL 대비 ≥Grade 2 CRS 사례 발생률이 감소하였다는 것이다. 이러한 결과는 FL 최적화 코호트에서 권장되는 적절한 수분 공급 및 CRS 예방을 위한 선호 코르티코스테로이드로서의 덱사메타손 사용이 CRS 사례의 중증도를 감소시킬 수 있음을 시사한다 (표 40). 또한 3단계 SUD 요법에서 두 번째 중간 용량은 FL 최적화 코호트(C1D22)에서 첫 번째 전체 용량 투여 후 발생한 ≥Grade 2 CRS 사례 발생률을 안전성 통합 01 R/R FL(C1D15) 대비 추가로 감소시켰다.

표 39. CRS – FL 최적화 코호트 대 안전성 통합 01 R/R FL의 사례 수준 요약

	FL 최적화 코호트 (N=86)	안전성 통합 01 재발/불응성 FL (N=129)
최소 1건의 CRS 사례 발생 시험대상자	42	86
시험대상자당 사례 수[a]		
1건	22 (52.4%)	53 (61.6%)
2건	15 (35.7%)	17 (19.8%)
3건	3 (7.1%)	10 (11.6%)
4건	2 (4.8%)	5 (5.8%)
5건	0	0
6건	0	1 (1.2%)
CRS 사례 수	69	143
Grade 1	61 (88.4%)	100 (69.9%)
Grade 2	8 (11.6%)	41 (28.7%)
Grade 3	0	2 (1.4%)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
CRS 징후 및 증상 발생	69 (100%)	143 (100%)
발열	69 (100%)	141 (98.6%)
저혈압	6 (8.7%)	34 (23.8%)
저산소증	2 (2.9%)	15 (10.5%)
기타	12 (17.4%)	47 (32.9%)
CRS 사례	44	143
항사이토카인 치료 시행	10 (14.5%)	35 (24.5%)
토실리주맙	10 (14.5%)	35 (24.5%)
기타 항사이토카인제제	0	0
CRS 치료를 위해 코르티코스테로이드 투여	13 (18.8%)	19 (13.3%)
용량 지연으로 이어짐	17 (24.6%)	16 (11.2%)
치료 중단으로 이어짐	0	0
최근 투여 후 CRS 발병까지의 시간(일)		
n	69	143
중앙값	4.0	2.0
최소, 최대	1, 8	1, 12
CRS 해결 시간 (일)		
해결된 CRS	69 (100%)	143 (100%)
중앙값	2.0	2.0
최소, 최대	1, 14	1, 54

CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; max = 최대; min = 최소; vs = 대조군

표 40. 투여 기간별 CRS 사례의 사례 수준 요약 – FL 최적화 코호트 대 안전성 통합 01 R/R FL

	FL 최적화 코호트						안전성 통합 01 R/R FL				
	투여 기간						투여 기간				
	기록 용량 (N=86)	중간 용량 (N=85)	두 번째 중간 용량 (N=82)	첫 번째 전체 용량 (N=82)	두번째 전체 용량 (N=81)	세 번째 전체 용량 및 이후 (N=75)	기록 용량 (N=129)	중간 용량 (N=128)	첫 번째 전체 용량 (N=127)	두 번째 전체 용량(N=125)	세 번째 전체 용량 및 이후 (N=125)
≥1회 CRS 사례 발생 시험대상자	10	5	12	30	5	3	18	16	76	11	6
시험대상자당 발생 횟수[a]											
1 건	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	26 (86.7%)	5 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	14 (87.5%)	66 (86.8%)	8 (72.7%)	5 (83.3%)
2 건	0	0	0	4 (13.3%)	0	0	0	2 (12.5%)	10 (13.2%)	3 (27.3%)	1 (16.7%)
3 건	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 건	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 건	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS 사례 수	10	5	12	34	5	3	18	18	86	14	7
Grade 1	8 (80.0%)	5 (100%)	11 (91.7%)	29 (85.3%)	5 (100%)	3 (100%)	12 (66.7%)	13 (72.2%)	57 (66.3%)	12 (85.7%)	6 (85.7%)
Grade 2	2 (20.0%)	0	1 (8.3%)	5 (14.7%)	0	0	5 (27.8%)	5 (27.8%)	28 (32.6%)	2 (14.3%)	1 (14.3%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (1.2%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5등급	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS 징후 발생 및 증상	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	34 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	86 (100%)	14 (100%)	7 (100%)
열	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	34 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	17 (94.4%)	17 (94.4%)	86 (100%)	14 (100%)	7 (100%)
저혈압	2 (20.0%)	0	1 (8.3%)	3 (8.8%)	0	0	4 (22.2%)	5 (27.8%)	23 (26.7%)	1 (7.1%)	1 (14.3%)
저산소증	0	0	0	2 (5.9%)	0	0	4 (22.2%)	0	9 (10.5%)	1 (7.1%)	1 (14.3%)
기타	1 (10.0%)	0	1 (8.3%)	9 (26.5%)	0	1 (33.3%)	4 (22.2%)	5 (27.8%)	32 (37.2%)	4 (28.6%)	2 (28.6%)

	FL 최적화 코호트						안전성 통합 01 R/R FL				
	투여 기간						투여 기간				
	기록 용량 (N=86)	중간 용량 (N=85)	두 번째 중간 용량 (N=82)	첫 번째 전체 용량 (N=82)	두번째 전체 용량 (N=81)	세 번째 전체 용량 및 이후 (N=75)	기록 용량 (N=129)	중간 용량 (N=128)	첫 번째 전체 용량 (N=127)	두 번째 전체 용량(N=125)	세 번째 전체 용량 및 이후 (N=125)
CRS를 동반한 시험대상자											
토실리주맙	3 (30.0%)	0	1 (8.3%)	4 (11.8%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (27.8%)	2 (11.1%)	25 (29.1%)	2 (14.3%)	1 (14.3%)
CRS로 코르티코스테로이드 치료를 받은	3 (30.0%)	0	2 (16.7%)	7 (20.6%)	1 (20.0%)	0	2 (11.1%)	3 (16.7%)	10 (11.6%)	4 (28.6%)	0
용량 지연으로 이어짐	0	1 (20.0%)	3 (25.0%)	12 (35.3%)	1 (20.0%)	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	9 (10.5%)	2 (14.3%)	3 (42.9%)
치료 중단으로 이어짐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
최근 투여 시점부터 CRS 발현까지의 시간(시간)											
n	10	5	12	34	5	3	18	18	86	14	7
중앙값	19.2	104.4	63.0	61.4	107.5	30.2	15.6	28.8	18.0	82.0	31.1
최소, 최대	10, 38	10, 141	11, 163	3, 178	11, 177	8, 74	4, 165	6, 157	1, 154	9, 253	-1, 251
CRS 해결 시간 (시간)											
해결된 CRS	10 (100%)	5 (100%)	12 (100%)	34 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	86 (100%)	14 (100%)	7 (100%)
중앙값	23.9	48.0	27.0	45.8	70.0	64.6	10.3	21.1	27.7	26.1	48.4
최소, 최대	2, 65	4, 96	4, 322	1, 192	6, 192	5, 72	2, 52	2, 336	1, 216	2, 1296	1, 456

CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종; ISS = 통합 안전성 요약; max = 최대; min = 최소; 호호 = 제발성 또는 불응성; vs = 대조군

a 최소 한 건의 CRS 사례가 발생한 시험대상자 수를 기준으로 계산된 백분율. 기타 백분율은 분석군 내 CRS 사례 수를 기준으로 계산됨. 데이터 마감일 날짜: 2024년 1월 8일

(시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR); 2023년 4월 21일 (ISS)

참고: CRS 사례는 Lee 2019에 따라 Grade을 매겼다. CRS 시간이 완전히 누락된 경우, CRS 발병 시간은 최소 12시간으로 추정되며, CRS 발병일이 최근 투약일과 동일한 날짜인 경우 T23:59까지의 시간으로 추정된다. 또는 CRS 발병 시간이 최근 투약일보다 늦은 경우 T00:00으로 추정된다. CRS 시간에 시가 포함되어 있으나 분이 누락된 경우, 분은 00으로 추정된다. CRS 해결 시간의 경우, 시간 구성 요소가 누락된 경우 CRS 발병 시간과 해결 시간은 각각 T00:00과 T23:59로 추정된다.

정맥 내 수액, 덱사메타손 및 토실리주맙 사용에 따른 CRS 사례

FL 최적화 코호트 시험대상자가 경험한 69건의 CRS 사례 중 10건(14.5%)이 토실리주맙으로 치료되었다. 10건 모두 해결되었으며, 해결까지의 시간의 중앙값은 1.5일(범위: 1~8일)이었다.
토실리주맙으로 치료하지 않은 나머지 59건의 CRS 사례(56건의 Grade 1 사례 및 3건의 Grade 2 사례)은 해결까지의 시간의 중앙값이 2.0일(범위: 1, 14)로 해결되었다.
안전성 통합 01 R/R FL에서 발생한 143건의 CRS 사례 중 35건(24.5%)(9건의 Grade 1 사례, 24건의 Grade 2 사례, 2건의 Grade 3 사례)이 토실리주맙으로 치료되었다. 35건 모두 해결되었으며 해결까지의 시간의 중앙값은 3.0일(범위: 1, 14)이었다. 토실리주맙으로 치료하지 않은 108건(75.5%)의 CRS 사례의 경우, 해결까지의 시간의 중앙값은 2.0일(범위: 1, 54)이었다(표 22 및 표 23).
전반적으로, FL 최적화 코호트에서 시험계획서가 권장하는 수분 공급 및 덱사메타손 예방 조치에 대한 준수율이 높았다. 최초의 전체 용량까지, ≥78%의 시험대상자가 적절한 수분 공급 및 전처치에 선호되는 코르티코스테로이드로서 덱사메타손 사용에 대한 권고 사항을 모두 준수하였다.
정맥 내(IV) 수액, 덱사메타손 및 투여 기간별 CRS 사례 요약은 FL 최적화 코호트에 대해 시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR에 제시되어 있다.

입원

시험 GCT3013-01의 확장 단계와 달리, FL 최적화 코호트의 시험대상자는 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량 투여 후 안전성 모니터링을 위한 입원이 필요하지 않았지만, 사전 계획된 입원은 시험자의 재량에 따랐다. 입원하지 않은 시험대상자는 엡코리타맙 첫 번째 전체 용량 투여 후 24시간 동안(즉, C1D22) 치료 시설에서 가까운 거리(30분 이내)에 머물러야 하였다.
적절한 CRS 식별 및 관리에 대한 훈련과 교육, 그리고 치료 시설과의 근접성은 시험대상자에게 필요한 경우 CRS 치료를 적시에 받을 수 있게 하면서도 시험대상자, 간병인 및 의료 시스템에 대한 부담을 최소화할 수 있게 하였다.
이 환경에서, 선택적(즉, 의무적이지 않은) 사전 계획된 입원, 두 번째 중간 용량 투여 시행, 적절한 수분 공급 권고, 그리고 CRS 예방을 위한 덱사메타손 사용을 통해 CRS의 전반적인 발생률과 중증도는 낮았다. 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량을 투여한 시험대상자(n=82) 중 30명(36.6%)이 첫 번째 전체 용량으로 CRS 사례를 경험했으며, 52명(63.4%)의 시험대상자는 첫 번째 전체 용량으로 CRS를 경험하지 않았다. 25명(30.5%)의 시험대상자는 Grade 1 CRS를, 5명(6.1%)의 시험대상자는 Grade 2 CRS를 보였으며, Grade 3 이상의 CRS를 보인 시험대상자는 없었다(표 38). 따라서 입원이 의무화되지 않은 환경에서 3mg의 두 번째 중간 용량 투여, 적절한 수분 공급 권고, CRS 예방을 위한 덱사메타손 사용을 시행한 결과 CRS의 발생률과 중증도가 낮게 나타났다.
C1D22에 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량을 투여한 후 모니터링을 위해 사전 계획된 입원(즉, 입원 환자)을 한 시험대상자에서 CRS의 발생률과 중증도는 엡코리타맙의 첫 번째 전체 용량 투여 후 병원 외부에서 모니터링을 위해 입원을 계획했던 시험대상자(즉, 입원 환자)의 관찰된 CRS 발생률 및 중증도를 엡코리타맙 첫 번째 전체 용량 투여 후 병원 외부에서 모니터링을 받은 시험대상자(즉, 외래 환자)에서 관찰된 것과 비교하였다.
FL 최적화 코호트에서 엡코리타맙 첫 전체 용량을 투여한 시험대상자(n=82) 중 38명(46.3%)이 사전 계획된 입원 상태였으며, 첫 전체 용량 투여일에 입원 중이었다: 18명(47.4%)은 잠재적 CRS 모니터링을 목적으로, 20명(52.6%)의 시험대상자는 물류적, 사회적 또는 기타 의학적 사유로 인해 시험에서 제외되었다. 나머지 44명(53.7%)의 시험대상자는 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원하지 않았다(표 41). 시험대상자별 입원 및 CRS 발생률과 결과는 시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR에 나와 있다.
CRS 사례(시험대상자 수준)은 첫 번째 전체 용량일 당시 입원 환자 38명 중 13명(34.2%)과 외래 환자 44명 중 17명(38.6%)에서 발생하였다(표 41). 이들은 주로 Grade 1 사례이었다. CRS 사례의 중증도는 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원 환자였는지 외래 환자였는지와 관계없이 유사했으며, 입원 환자 38명 중 2명(5.3%)과 외래 환자 44명 중 3명(6.8%)이 Grade 2 CRS 사례를 경험하였다. 모든 CRS 사례는 적절히

관리되어 해결되었다. 첫 번째 전체 용량 투여 후 입원 상태로 모니터링된 시험대상자와 외래 환경에서 모니터링된 시험대상자 간 CRS 해결까지의 시간의 중앙값은 유사하였다. 전반적으로, 첫 번째 전체 용량 투여일에 외래 환자였던 시험대상자의 CRS 결과는 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원 환자였던 시험대상자와 유사하였다.

사례 수준 분석에서, 첫 전체 용량 투여일 당시 입원 환자였는지 외래 환자였는지와 관계없이 CRS 사례의 중증도는 낮았다: Grade 1 CRS 사례는 입원 환자 시험대상자 CRS 사례 15건 중 13건(86.7%) 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원 중이었던 시험대상자의 CRS 사례 15건 중 13건(86.2%)과 외래 환자였던 시험대상자의 CRS 사례 19건 중 16건(84.2%)이 Grade 1 CRS 사례이었다. 시험계획서에 명시된 코르티코스테로이드 사전 투여를 초과한 코르티코스테로이드를 사용한 CRS 치료는 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원 환자이든 외래 환자이든 상관없이 유사하고 낮았으며, 토실리주맙 사용은 드물었다.

Grade 1 CRS 사례의 발병까지의 시간의 중앙값은 입원 환자(n=11)의 경우 4.0일(범위: 1, 8)이었으며, 첫 번째 전체 용량일(n=14)에 외래 환자였던 시험대상자의 경우 4.0일(범위: 1, 6)과 일치하였다(표 41). 모든 CRS 사례는 해결되었으며, CRS 해결까지의 시간의 중앙값은 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원 환자였던 시험대상자와 외래 환자였던 시험대상자 모두에서 비슷하였다. Grade 1 CRS 사례의 해결까지의 시간의 중앙값은 입원 환자(n=11)의 경우 2.0일(범위: 1, 6)이었으며, 이는 첫 번째 전체 용량일(n=14)에 외래 환자였던 시험대상자의 2.0일(범위 1, 8)과 일치하였다. 첫 번째 전체 용량 투여 후 Grade 2 CRS 사례를 경험한 시험대상자는 제한적이었다. 이 5명의 시험대상자에 대한 세부 사항과 초기(2명) 또는 중간 용량(1명) 후 Grade 2 CRS 사례를 경험한 추가 3명의 시험대상자에 대한 내용은 시험 GCT3013-01-OPT-FL CSR에 포함된 내러티브에서 논의된다.

표 41. 1주기에서 첫 전체 용량 투여 후 최악의 독성 등급별 입원 및 CRS 요약 – GCT3013-01 FL 최적화 코호트

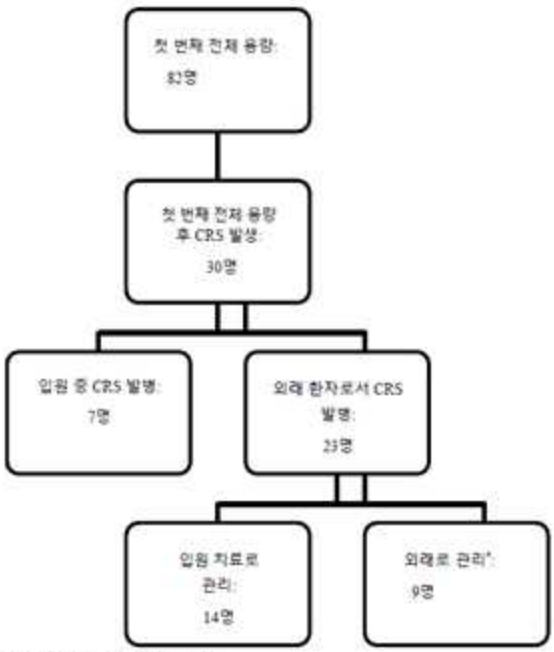
	FL 최적화 코호트 (N=86)
시험대상자는 첫 번째 전체 용량을 투여받았다	92
첫 전체 용량일에 사전 계획된 입원 시험대상자[b,c]	38 (46.3%)
첫 번째 전체 용량 투여 후 CRS 발생 시험대상자[d]	13 (34.2%)
Grade 1	11 (28.9%)
최근 투여 후 경과 시간(일)	
중앙값	4.0
최소, 최대	1, 8
CRS 해결까지 소요된 시간 (일)	
중앙값	2.0
최소, 최대	1, 6
Grade 2	2 (5.3%)
최근 투여 후 경과 시간 (일)	
중앙값	2.0
최소, 최대	1, 3
CRS 해결까지 소요된 시간 (일)	
중앙값	5.0
최소, 최대	4, 6
첫 번째 전체 용량일에 입원하지 않은 시험대상자[e]	44 (53.7%)
첫 전체 용량 후 CRS 발생 시험대상자[d]	17 (38.6%)
Grade 1	14 (31.8%)
최근 투여 후 경과 시간(일)	
중앙값	4.0
최소, 최대	1, 6
CRS 해결까지 소요된 시간 (일)	
중앙값	2.0
최소, 최대	1, 8
Grade 2	3 (6.8%)
최근 투여 후 경과 시간 (일)	
중앙값	5.0

최소, 최대	5,6
CRS 해결까지 소요 시간 (일)	
중앙값	3.0
최소, 최대	1, 4

CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종.
a. 첫 번째 전체 용량을 투여한 시험대상자를 기준으로 계산된 백분율.
b. 이 범주에 속한 시험대상자는 입원 환자로 간주되었다.
c. 첫 번째 전체 용량 투여일에 사전 계획된 입원을 한 38명의 시험대상자 중 3명은 CRS 이외의 이상사례로 인해 첫 번째 전체 용량 투여일에 입원하였다. 두 시험대상자 모두 입원 사유가 CRS 모니터링 및 중대한 TEAE(각각 Grade 3 고혈당증 및 Grade 3 슈도모나스 균혈증)로 기록되었다(시험 GCT3013-01-OPT- FL CSR 목록 16.2.7.10).
d. 최소 한 건의 CRS 사례가 발생한 시험대상자 수를 기준으로 계산된 백분율. 기타 백분율은 분석 투여군 내 CRS 사례 수를 기준으로 계산됨.
e. 이 범주에 속한 시험대상자는 외래환자로 간주되었다.
*동일 날짜에 입원 및 퇴원한 시험대상자는 포함되지 않다. 데이터 마감일: 2024년 1월 8일
참고: CRS 사례는 Lee 2019에 따라 등급이 매겨진다. 출처:

첫 전체 용량일 기준 46.3%의 시험대상자가 입원 환자였음에도 불구하고, 첫 전체 용량 후 CRS를 경험한 모든 시험대상자 중 대다수(30명 중 23명)는 CRS 사례 발생 시 외래 환자였다(표41 및 그림 1). 이러한 CRS 사례의 관리 방식을 평가한 결과, 병원 외부에서 CRS가 발생한 경우 적절한 치료를 받을 수 있었다. 따라서 첫 전체 용량 투여일 당시 입원 환자였는지 외래 환자였는지와 관계없이 CRS에 대한 적절한 진단 및 치료가 이루어졌다. 엡코리타맙 첫 전체 용량 투여 후 Grade 2 CRS 사례를 경험한 5명의 시험대상자 중 4명은 외래 환경에서 CRS가 발병하였다. 이 4명의 시험대상자 모두 이후 CRS 관리를 위해 입원하였다. 모든 사례에서 CRS 사례는 적절히 식별되었으며 시험대상자는 적절한 관리를 받았다.

그림 1. 첫 전체 용량 투여 후 CRS 사례의 발생 및 관리 환경별 요약 – GCT3013-01 최적화 단계 – FL 1-3A 코호트 A군 (안전성 분석 대상군)



약어: CRS = 사이토카인 방출 증후군; FL = 소포성 림프종.
* 의료기관에서 진료를 받지 않은 6명의 시험대상자와 의료기관에서 진료를 받은 증증으로 간주되지 않는 CRS 환자 3명을 포함한다. 의료기관에는 병원, 클리닉, 외래 진료 시험기관 및 전문 진료 시험기관 등이 포함되나 이에 국한되지 않는다.
데이터 마감일: 2024년 1월 8일

요약하면, CRS 사례는 적절하고 시기적절하게 진단되었으며, Grade 1 또는 2 CRS 사례(Grade 3 이상 사례는 관찰되지 않음)은 첫 번째 전체 용량일 당시 시험대상자가 입원 환자이든 외래 환자이든

상관없이 적절하게 관리되었다. 모든 CRS 사례는 완전히 해결되었으며, 입원 환자와 외래 환자 모두 유사한 결과와 CRS 해결까지의 시간의 중앙값을 보였다. 또한, 환자와 보호자에 대한 적절한 교육을 통해, 엡코리타맙 첫 전체 용량 투여 후 모니터링을 위한 선제적 입원을 의무화할 필요가 없다는 점을 뒷받침한다.

② 특별 관심 대상의 기타 사례

FL 최적화 코호트에서 ICANS를 경험한 시험대상자는 없었다.
FL 최적화 코호트에서 CTLS를 경험한 시험대상자는 없었다.

③ 기타 관심 안전성 주제

FL 최적화 코호트에서 관심 있는 기타 안전성 주제에는 신경학적 사례, 혈구 감소증, 감염, 주사 부위 반응, 전신적 투여 관련 반응, 발열(CRS에 기인하지 않음), 종양 급성 악화 및 혈구식세포성 림프조직구증 등이 포함되었다.
신경학적 사례(확장)은 FL 최적화 코호트에서 27명(31.4%)의 시험대상자에게 발생했으며, 이 중 9명(10.5%)의 시험대상자에게서 엡코리타맙과 관련이 있었다. 전반적으로 가장 빈번하게 보고된 신경학적 이상사례(시험대상자의 5% 이상)은 두통(12명 [14.0%])과 현기증(7명 [8.1%])이었다. Grade 3 이상의 신경학적 이상사례는 Grade 3 두통과 Grade 4 척수 압박(질병 진행 관련)이 각각 1명(1.2%)에서 발생하였다.
FL 최적화 코호트에서 총 35명(40.7%)의 시험대상자가 최소 1건의 광범위 혈구감소증 사례를 경험했으며, 이 중 18명(20.9%)은 중성구감소증(그룹화) 사례, 1명(1.2%)은 열성 중성구감소증, 혈소판감소증(확장) 사례 8명(9.3%), 빈혈(확장) 사례 11명(12.8%), 림프구감소증(그룹화) 사례 11명(12.8%)이 포함되었다. 호중구감소증 사례는 관리 가능하였다(호중구감소증[그룹화] 사례가 발생한 18명의 시험대상자 중 15명[83.3%]과 열성 호중구감소증이 발생한 1명의 시험대상자는 G-CSF로 치료받았다);
호중구감소증의 TEAE로 인해 치료를 중단한 시험대상자는 없었다.
FL 최적화 코호트에서 총 48명(55.8%)의 시험대상자와 16명(18.6%)의 시험대상자가 감염 및 기생충 감염(SOC)에서 각각 최소 1건의 TEAE 및 중대한 TEAE를 경험하였다. 1명 이상의 시험대상자에서 보고된 중대한 감염에는 COVID-19(4명[4.7%] 시험대상자)와 COVID-19 폐렴 및 요로 감염(각각 2명[2.3%] 시험대상자)이 포함되었다. COVID-19 및 COVID-19 폐렴은 각각 16명(18.6%) 및 2명(2.3%)의 시험대상자에서 보고되었으며, TEAE는 각각 4명 및 2명의 시험대상자에서 중대한 것으로 간주되었다. COVID-19 또는 COVID-19 폐렴으로 인한 치명적 TEAE 또는 투약 중단을 초래한 TEAE는 보고되지 않았다. COVID-19 팬데믹은 데이터 무결성이나 시험 결과의 타당성에 영향을 미치지 않았으며, 시험의 이 단계에 대한 목표는 달성되었다.
FL 최적화 코호트에서 총 28명(32.6%)의 시험대상자가 주사 부위 반응 사례로 확인된 TEAE를 1건 이상 경험하였다. 모든 사례는 Grade 1 또는 2이었다. 주사 부위 반응 검색에서 가장 빈번하게 보고된 PT(시험대상자의 15% 이상)는 주사 부위 반응의 PT(23명[26.7%] 시험대상자)였다.
검색 내의 다른 모든 PT는 시험대상자의 10% 미만에서 보고되었다.
의뢰자 의학적 검토에 따르면 엡코리타맙 관련 SARR는 보고되지 않았다.
총 12명(14.0%)의 시험대상자가 적어도 1회의 발열 사례를 경험하였다(CRS에 기인하지 않음).
1명(1.2%)의 시험대상자가 종양 급성 악화 사례(Grade 2)을 경험하였다.
HLH를 보인 시험대상자는 없었다.

④ 면역원성

FL 최적화 코호트에서의 면역원성은 2023년 11월 30일(N=71)을 데이터 마감일 날짜로

평가되었다. 엡코리타맙에 대한 면역원성 발생률은 낮았다. 치료 중 ADA 상태는 5명(7.0%)의 시험대상자에서 양성으로 나타났으며, C1D22 이후에 발생하였다. ADA의 존재는 일시적이었으며, 5명의 시험대상자 모두 역가가 1 미만이었다. 전반적으로, ADA의 제한적인 발생은 엡코리타맙과 관련된 면역원성의 위험이 낮음을 시사한다.

(5) 유효성

	FL 최적화 코호트 (N=86)	R/R FL 코호트 (N=128)
ORR (95% CI)	86.0% (76.9, 92.6)	82.0% (74.3, 88.3)
CR (95% CI)	64.0% (52.9, 74.0)	62.5% (5.35, 70.9)
DOR	NR (NR, NR)	NR (13.7, NR)
TTR 중앙값 (범위)	1.4개월 (1.2, 4.4)	1.4개월 (1.0~3.0)
TTCR 중앙값 (범위)	1.5개월 (1.2, 4.7)	1.5개월 (1.2~11.1)

[2차 이상 R²병용: M20-638]

시험명: EPCORETM FL-1 연구: 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 환자를 대상으로 Epcoritamab과 Rituximab, Lenalidomide 병용 요법(R2)의 안전성 및 유효성을 R2 단독 요법과 비교하는 제3상, 공개 라벨 연구

1) 임상시험 설계

시험 M20-638 은 이전에 화학요법과 병용한 항-CD20 mAB 함유 용법을 적어도 한 가지 투여 받은 후 R/R FL 시험대상자에서 R2 단독 요법과 비교하여 엡코리타맙 + R2 의 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 무작위 배정, 글로벌, 3 상 시험이다. 이 시험은 아직 진행 중이며, 자료 마감일인 2025 년 1 월 10 일자로 시험 등록이 완료되었고 549 명의 성인 R/R FL 시험대상자가 등록되었다.

임상시험 계획서의 버전 1.0 에는 두 가지 시험군이 있었으며, R2 와 병용한 엡코리타맙 48 mg(A 군), R2 와 병용한 엡코리타맙 24 mg(B 군), 그리고 표준 치료(SOC) 대조군으로서 C 군(R2 단독요법; 대조군)군에 시험대상자가 1:1:1 로 무작위 배정되었다.

진행 중인 시험 GCT3013-02 의 2 군에서 얻은 예비 자료에 근거하여, R2 와 병용한 엡코리타맙의 권장 용량이 48 mg 으로 확인되었다. 시험 GCT3013-02 2 군은 FL 시험대상자에서 R2 와 병용한 두 가지 엡코리타맙 전체 용량(24 mg 및 48 mg)을 평가했다. 2022 년 10 월 31 일자 자료 마감일 당시, 두 가지 용량 모두가 부작용이 임상적으로 관리 가능하고 내약 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다. 그러나, 엡코리타맙 48 mg 전체 용량 투여 시 엡코리타맙 24 mg 전체 용량을 투여한 경우에 비해 더 높은 CR 비율이 관찰되었다. 코호트 2a 에서 적어도 3 개월 동안 추적 관찰된 시험대상자에서의 처음 2 회 종양 평가에 근거할 때, CR 비율은 48 mg 용량 수준에서 92% (N = 23 명/25 명)였던 것에 비해, 24 mg 용량 수준에서는 77% (N = 17 명/22 명)였다. 이러한 시험대상자들에서 R2 와 병용한 엡코리타맙의 안전성 프로파일은 비슷했다. 이러한 추가적인 근거에 기반하여, 2023 년 2 월 27 일에 의뢰자는 B 군에 대한 시험대상자 등록을 마감했다.

따라서, 61 명의 시험대상자가 등록된 후, B 군(Epco 24 mg+ R2)은 임상시험 계획서 버전 2.0 에서 시험대상자 등록이 마감되었다. B 군 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 Epco 48 mg + R2 로 전환할 수 있었으며, 따라서 B 군에 등록된 시험대상자에 대한 엡코리타맙 투여는 이질적이었다. 추가적으로, A 군의 3 차 주기에서 엡코리타맙 QW 투여가 실시되었고, 처음 3 회 주기(1-3 차 주기) 동안에는 엡코리타맙이 QW 투여되었고, 이후 4-12 차 주기에는 Q4W 투여되었다.

임상시험 계획서 버전 2.0 부터, 적합한 시험대상자가 A 군(Epco 48 mg + R2) 또는 C 군(R2 단독 투여)에 1:1 의 비율로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 다음에 따라 층화되었다:

- 2L: 일차 요법 시작일로부터 ≤2 년에 질환이 진행됨(POD24)
- 2L: 일차 요법 시작일로부터 >2 년에 질환이 진행됨
- 3L+: 마지막 치료 종료일로부터 무작위 배정일까지 ≥ 6 개월
- 3L+: 마지막 치료 종료일로부터 무작위 배정일까지 < 6 개월

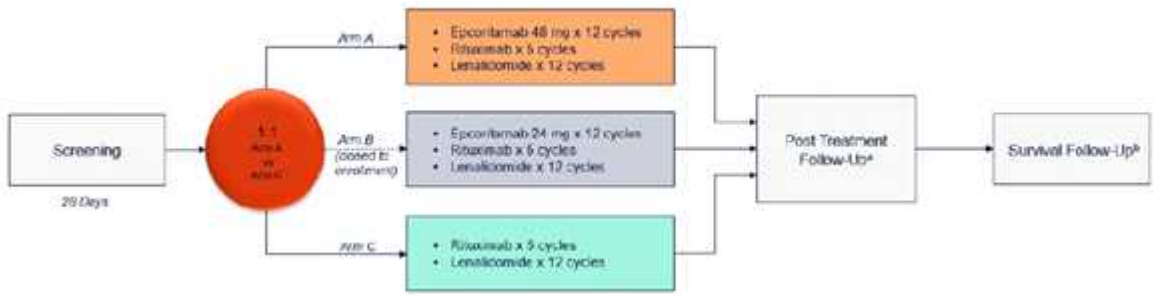
지역

- 미국/서유럽
- 전세계 나머지 지역

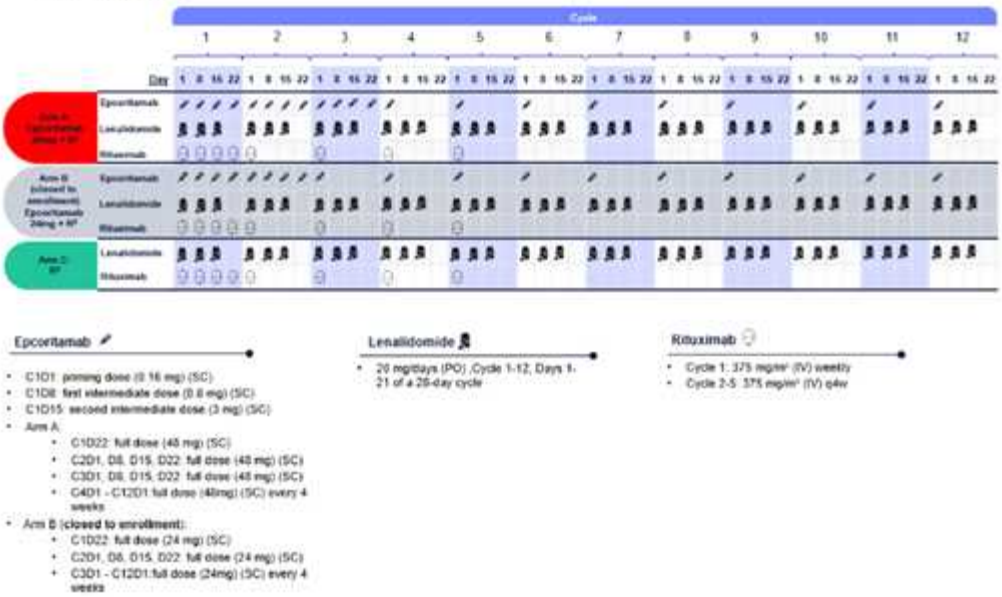
진행 중인 1/2 상 시험 GCT3013-01 의 자료에 근거하여, M20-638 임상시험 계획서의 버전 3.0 부터 CRS 의 발생률과 중증도를 감소시키기 위해 엡코리타맙에 대한 3 단계 SUD 용법이 도입되었다. 시험 GCT3013-01 의 최적화 부분에서, FL 시험대상자(이후 FL 최적화 코호트로 칭함)는 1 차 주기 동안 CRS 예방을 위해 적절한 수분 보충 및 덱사메타손 사용을 권고하고, 엡코리타맙에 대한 3 단계 SUD 용법(C1D1 에 프라이밍 용량 0.16 mg 을, C1D8 에 첫번째 중간 용량인 0.8 mg 을, C1D15 에 두번째 중간 용량인 3 mg 을 투여받은 후, C1D22 부터 전체 용량인 48 mg 을 투여받음)을 투여받았다. 시험

GCT3013-01 확장 부분의 FL 시험대상자에서 관찰된 것보다 FL 최적화 코호트에서 CRS 사례의 발생률과 중증도가 더 낮았다.
시험 M20-638 에서, 각각 112 명 및 61 명의 시험대상자가 A 군과 B 군에 등록된 후, 임상시험 계획서 버전 3.0 이후부터 수정된 엡코리타맙 3 단계 SUD 용법이 시행되었다. 시험 M20-638 의 임상시험 계획서 버전 3.0 에서는 CRS 예방을 위한 예방적 코르티코스테로이드로서 프레드니솔론이나 이와 동등한 다른 코르티코스테로이드 대신 덱사메타손(15 mg)을 사용하고 적절한 수분을 보충하는 것이 강력히 권고되었다. 시험 치료에 관한 추가적인 세부 사항은 시험 M20-638 중간 CSR 섹션 9.2 를 참조한다.
반응 평가를 위해, 스크리닝 시점에서, 또는 무작위 배정 전 6 주 이내에, 그리고 1 년차 동안 16 주마다 PET-CT 를 촬영했다. 2 년차까지는 16 주마다, 그리고 4 년차까지 및 이후 시험자가 평가한 질환 진행 시까지는 6 개월마다 또는 임상적으로 필요한 경우에 CT 또는 MRI (스크리닝 시점에서, 또는 무작위 배정 전 6 주 이내에 MRI 가 실시된 경우) 촬영이 이루어졌다. CR 및 PD 를 확증하기 위해서는 PET-CT 를 실시해야 했다. 추가적으로, 골수에 림프종 침범이 있거나, 상태가 불확정적이거나, 베이스라인에서 정보가 결측된 시험대상자의 경우 CR을 확증하기 위해서는 골수 생검/흡인이 필요했다.
생체표지자, MRD 상태, 및 면역원성을 평가하기 위해 치료군의 모든 시험대상자에서 혈액 검체를 채취했다. PK 를 평가하기 위해 엡코리타맙을 투여받는 시험대상자에서 검체를 채취했다.
IDMC 가 시험 기간 동안 IDMC 강령에 따라 안전성과 유효성을 평가할 것이다 (시험 M20-638 중간 CSR 부록 16.1__9.2).
시험 설계 및 투여 일정에 관한 그림이 그림 1 에 제공되어 있다.

그림 1. 시험 설계도



a. Subjects who completed treatment or discontinued treatment for reasons other than disease progression will proceed to Post-Treatment Follow-up.
b. Subjects who have confirmed disease progression, or refuse Post-Treatment Follow-up visits will proceed to Survival Follow-up.



C#D# = Cycle # Day #; IV = intravenous; PO = orally; q4w = every 4 weeks; R2 = rituximab and lenalidomide; SC = subcutaneous
Note: As of the DCO of 10Jan2025; study enrollment is complete. Arm B was closed to enrollment in Protocol Version 2.0.
Source: Study M20-638 Interim CSR Appendix 16.1 1

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

총 500명의 연구 대상자 등록을 계획하였으며, Arm B에 추가적인 대상자 등록이 예정되어 있었다. 2025년 1월 10일 중간 분석 보고서(Interim CSR) 데이터 차단일 기준으로, 연구 대상자 등록이 완료되었다. 총 549명의 대상자가 무작위 배정되었으며, ITT에 포함되었다. 이 중 Arm A, C, B에 각각 243명, 245명, 61명이 등록되었다. 542명의 대상자는 연구 치료제를 최소 1회 투여받았으며, 안전성 분석 집단(Safety Analysis Set)에 포함되었습니다. 이 중 Arm A, C, B에서 각각 243명, 238명, 61명의 대상자가 치료를 받았습니다.

(2) 시험대상군

주요 선정기준

-만 18세 이상일 것.

- 병리학적으로 확진된 고전적 여포성 림프종(이전 Grade 1-3a 해당)으로, 병기 II, III, 또는 IV 단계이며, 공격적인 림프종으로의 조직학적 변환 증거가 없고, 최근 대표적인 종양 생검에서 CD20 양성 반응을 보이는 경우.
- 항-CD20 단일클론 항체와 화학 요법을 포함하는 최소 1가지 이상의 이전 항-림프종 요법에 대한 재발 또는 불응성 질환.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행 능력 점수가 0-2점일 것.
- Lugano Classification 2014에 따른 측정 가능한 질병:
  - o CT 또는 MRI로 정의된 해부학적 종양 부위와 일치하는 FDG-PET 스캔에서 양성 병변이 확인될 것 AND
  - o CT 또는 MRI 스캔에서 장축이 1.5cm 이상인 최소 1개의 측정 가능한 림프절 병변 또는 장축이 1.0cm 이상인 최소 1개의 측정 가능한 림프절 외 병변이 존재할 것.
- 연구 책임자의 판단에 따라 R^2 요법(Rituximab과 Lenalidomide 병용) 투여가 가능할 것.

- Lenalidomide에 대한 문서화된 저항성이 없을 것. 저항성은 다음과 같이 정의됨:
  o Lenalidomide에 대한 최적 반응이 안정 병변 또는 진행 병변이거나,
  o Lenalidomide 치료 종료 후 6개월 이내에 진행 병변이 발생한 경우.
- 무작위 배정 전 12개월 이내에 Lenalidomide를 사용하지 않은 경우.

3) 시험 목적

(1) 일차 목적

R/R FL 환자를 대상으로, 엡코리타맙 48mg과 리툭시맙, 레날리도마이드(R^2) 병용 요법이 R^2 단독 요법에 비해 효능, 안전성 및 내약성을 평가하는 것을 목표로 한다.

(2) 이차 목적

R/R FL 환자에서 엡코리타맙 48mg과 R^2 병용 요법이 R^2 단독 요법에 비해 완전 관해(CR), 전체 생존율(OS), 최소 잔존 질환(MRD) 음성화 등 주요 2차 평가 항목을 통해 임상 결과를 개선할 수 있는지 평가하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 공동 1차 평가변수

- 독립적인 평가 위원회(IRC)에 의해 Lugano 기준에 따라 평가된 완전 관해(CR) 또는 부분 관해(PR)를 포함하는 최적 전체 반응(BOR)
- 진행 무생존율(PFS): 무작위 배정일로부터 다음 이벤트 중 가장 먼저 발생하는 시점까지의 기간:
  o Lugano 기준에 따라 결정된 질병 진행 (IRC에 의해 평가)
  o 사망

(2) 주요 2차 평가변수 (계층화 순서대로)

- 독립적인 평가 위원회(IRC)에 의해 Lugano 기준에 따라 평가된 연구 중 완전 관해(CR)
- OS
- MRD음성률# (데이터 한계로 인해, 중간 분석 보고서에서 분석되지 않았음)

(3) 기타 2차 평가변수

- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACTLym) 베이스라인 대비 변화
- 연구자 평가에 따른 PFS, BOR, CR
- DOR, DOCR, TTP, 치료 종료 시(12 cycles) CR, TTR, TTCR (독립적인 평가 위원회(IRC) 및 연구자 각각 평가)
- EFS: 무작위 배정일로부터 다음 이벤트 중 가장 먼저 발생하는 시점까지의 기간으로 정의됨:
  o 연구자 평가에 따른 질병 진행
  o 어떠한 이유로든 비-프로토콜 기반의 새로운 항-림프종 치료 시작
  o 사망
- 다음 항-림프종 치료까지의 시간 (TTNLT)
- 환자 보고 결과(PRO) 기준선 변화 (환자 전반적인 중증도 평가 [PGIS], 환자 전반적인 변화 평가 [PGIC], EuroQol 5차원 설문지, 5단계 [EQ 5D 5L] 포함)

안전성 평가는 연구 전체 기간 동안 이상 반응(AE) 모니터링, 신체 검진, 활력 징후 측정 및 임상 검사실 검사를 통해 안전성과 내약성을 측정하는 것을 포함한다. 엡코리타맙과 R2 병용 요법의 안전성과 내약성은 R2 단독 요법과 비교하여 다음을 통해 평가된다:

- TEAE의 발생률 및 중증도, 특히 AESI: CRS, ICANS, CTLS.
- 검사실 수치 변화의 발생률 및 중증도
- 용량 중단, 지연 및 중단 발생률

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

본 연구는 CR 또는 PR을 포함하는 전체 반응률(BOR)과 PFS에 대한 치료 효과를 평가하도록 설계되었으며, 이 두 가지 1차 평가 항목에 대한 통계적 검정력을 확보하기 위해 계획되었다. BOR의 1차 평가 항목 분석을 위해, ITT 모집단(Arm A 및 Arm C)의 표본 크기 232명은 Arm A에서 93%의 전체 반응률(ORR)과 Arm C에서 75%의 전체 반응률(ORR)을 가정하여, 90%의 검정력과 한 측면 유의 수준 0.005로 계산되었다.

무진행 생존율(PFS)의 표본 크기 계산은 다음과 같은 사항을 고려하여 BOR이 통계적으로 유의하지 않은 경우 수행되었다:

- 2개의 치료군 간 1:1 무작위 배정 비율
- ITT 모집단에서 Arm A와 Arm C 간의 목표 위험비(HR) 0.6
- Arm C(R2)의 중앙 PFS가 39개월로 가정할 때, 목표 HR 0.6은 Arm A의 중앙 PFS를 26개월 증가시키는 것과 상응(즉, 각각 65개월 대 39개월).
- 약 90%의 검정력
- 한 측면 전체 유의 수준 0.02
- 최대 모집 속도(월 56명)에 도달하기까지 처음 20개월 동안 증가하는 모집 속도 가정
- 연간 2%의 탈락률
- 무진행 생존율(PFS)의 표본 크기 계산은 다음과 같이 설정되었다: Arm A와 Arm C에 무작위 배정된 232명 대상 환자에서 데이터 컷오프 시점에 시행하는 2회의 중간 분석. 중간 분석 시점은 무작위 배정 후 약 12개월(48주)이며, 전체 계획된 PFS 이벤트의 75%가 발생한 시점. 통계적 오류율(Type I error)을 0.02로 제어하기 위해 Lan-Demets 지출 함수를 사용하여 East® 소프트웨어 v6.5를 통해 유효성 경계를 구현.
- East® 소프트웨어 v6.5를 사용하여 HR = 1.1 및 HR = 0.9262의 비-결정적 무효성 중단 경계 구현. 무효성 중단 경계는 SAP v1에 명시된 감마 함수 매개변수 -10에 따라 고정된 HR = 0.9262를 사용.

BOR이 통계적으로 유의미한 경우, 무진행 생존율(PFS)은 한 측면 전체 유의 수준 0.025에서 검정된다.

전체 생존율(OS)은 HR = 0.61을 가정하여 80%의 검정력을 확보하도록 계획되었다. 최종 전체 생존율(OS) 분석은 ITT 모집단에서 146건의 사망 사례가 관찰될 때 수행될 것으로 예상되며(약 7.8년 소요 예상). 전체 생존율(OS)의 IA1 및 IA2 중간 분석에 대한 비-결정적 무효성 중단 경계는 각각 HR = 1.05 및 HR = 0.9334로 설정될 것이다.

위의 가정에 따라 ITT 모집단에서 총 181건의 PFS 이벤트가 필요하다. 본 연구는 ITT 모집단의 Arm A 및 Arm C에서 약 436명의 피험자를 모집하도록 계획되었으며, Arm B의 추가 피험자를 포함하여 약 500명의 피험자를 모집할 계획이다.

(2) 통계적 방법

① 1차 평가 변수

1차 평가 변수인 IRC 평가에 따른 CR 또는 PR의 BOR은 ITT 모집단에서 무작위 배정된 처음 232명의 피험자를 대상으로 비교 분석을 수행하였다. ORR은 IRC 평가에 따른 Lugano 기준에 따라 CR 또는 PR의 BOR을 가진 피험자의 비율로 정의하며, 질병 평가를 받지 않은 피험자는 ORR 계산 시 비반응자로 간주하였다. ORR 차이는 층화 요인을 고려하여 CMH 검정을 통해 엡코리타맙 병용 요법과 단독 요법을 비교하는 데 사용되었으며, 각 군의 ORR 추정치와 Arm A 대 Arm C의 ORR 차이 및 해당 95% 신뢰 구간(CI)이 계산되었다.

다른 1차 평가 변수인 PFS는 ITT 모집단에서 Arm A와 Arm C 간의 비교 분석을 수행하며, IRC 평가에 따른 Lugano 기준에 따른 질병 진행 또는 사망 시점부터의 기간으로 정의된다. 질병 진행은 이후 PR

또는 CR 평가 없이 기록된 최초의 진행으로 정의된다. PFS 이벤트가 발생하지 않은 피험자의 경우, 새로운 항림프종 요법 시작 전 마지막 적절한 질병 평가 시점에서 PFS를 검열하였다. 기저 질병 평가 또는 추적 관찰 질병 평가가 없었으며 사망 사례도 관찰되지 않은 피험자의 경우, 무작위 배정 시점에서 PFS를 검열하였다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 PFS 분포를 추정하고, 층화 요인을 고려한 log-rank 검정을 사용하여 치료 군 간의 비교 분석을 수행하였다. 엡코리타맙 병용 요법과 단독 요법의 HR 추정치와 해당 95% CI는 층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 계산되었으며, 치료 군을 유일한 설명 변수로 사용하였다.

가설

- ITT 모집단에서 무작위 배정된 처음 232명의 피험자를 대상으로 한 분석 결과, 엡코리타맙 48mg을 R2와 병용 투여한 군은 재발/불응성 FL 환자에서 CR 또는 PR의 최적 전체 반응률(BOR) 개선 효과를 나타냈으며, 이는 R2 단독 요법에 비해 유의미한 차이를 보였다.
- 또한, ITT 모집단 전체를 대상으로 한 분석 결과, 엡코리타맙 48mg을 R2와 병용 투여한 군은 R2 단독 요법에 비해 무진행 생존 기간(PFS) 개선 효과를 나타냈다.

② 주요 2차 평가 변수

계층적 순서대로 주요 2차 평가 변수는 다음과 같다.

- IRC 평가에 따른 연구 중 CR 발생률. CR 비율은 IRC 평가에 따른 Lugano 기준에 따라 CR을 달성한 피험자의 비율로 정의하며, 이후 항림프종 요법 시작 전에 평가하였다. 각 군의 CR 비율 추정치와 Arm A 대 Arm C의 CR 비율 차이 및 해당 95% CI가 계산되었다.
- OS는 무작위 배정 시점부터 피험자 사망 시점까지의 기간으로 정의한다. PFS 분석과 유사하게, Arm A 대 Arm C 간의 비교 분석은 ITT 모집단에서 층화된 log-rank 검정을 사용하여 수행되었다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 각 치료 군의 OS 분포를 추정하고, Arm A 대 Arm C의 HR 추정치와 해당 95% CI는 층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 계산되었다.
- MRD 음성률은 추적 관찰 항림프종 요법 시작 전에 MRD 음성 상태를 달성한 피험자의 비율로 정의된다. MRD 음성률은 CR 분석과 유사하게 분석될 것이다. MRD 음성률 분석은 예정된 다음 중간 분석 시점에 분석 및 보고될 것이다.

보조적인 시간 경과 관련 2차 평가 변수는 층화된 log-rank 검정을 사용하여 비교 분석을 수행하였다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 각 치료 군의 각 평가 변수에 대한 분포를 추정하고, 층화된 Cox 비례 위험 모델을 기반으로 Arm A 대 Arm C의 HR과 해당 95% CI를 계산하였다. 보조적인 이항형 2차 평가 변수는 요약되었으며, ITT 모집단에서 Arm A 대 Arm C 간의 비율 비교는 층화된 CMH 검정을 사용하여 수행되었다.

③ 약동학 및 면역원성

다양한 시간대에서 PK 농도의 기술 통계는 요약 및 플롯되었다. 항약물 항체 결과는 양성, 불확실 또는 음성으로 보고되었으며, 피험자 및 시간대별로 목록화되었다. 적절한 경우, ADA 양성 샘플에 대한 ADA 역가는 보고되었으며, 목록화되었다. 중화 항체 결과는 양성 또는 음성으로 보고되었으며, 목록화되었다. ADA는 기저 양성 상태 및 치료 중 상태별로 요약되었으며, nAb는 기저 양성 상태 및 치료 중 상태별로 요약되었다. 앞서 언급한 요약에서 ADA 및 nAb의 결측값 수(있는 경우)가 보고되었다.

④ 안전성

TEAE는 전체적으로, SOC 및 PT별로, 연구 약물과의 관련성(예: 합리적인 가능성 또는 합리적인 가능성이 없음) 및 SOC 및 PT별로, 그리고 최대 심각도 및 SOC 및 PT별로 요약되었다. 또한, 특정 NCI CTCAE(버전 5.0)(CRS 또는 ICANS의 경우 특정 ASTCT 등급, CTLS의 경우 Cairo-Bishop 등급을 사용) 독

성 등급의 TEAE가 발생한 피험자의 수와 비율이 제공되었다. 치료 관련 심각한 이상 반응(SAE)(사망 포함) 및 연구 약물 중단을 유발한 이상 반응은 SOC/PT 및 엡코리타맙과의 관련성에 따라 요약되었다. CRS, ICANS 및 CTLS의 AESI는 요약되었다. AESI의 발현 시간 및 해결 시간은 군별로 요약되었다. 투여 기간별 CRS를 테이블로 제시하였다. 선택된 AESI의 목록을 제공하였다. 또한, 심각한 감염, 호중구 감소증, 발열성 호중구 감소증 및 기타 임상적으로 관심을 가지는 이상 반응도 요약되었다. Arm A에서 48mg의 엡코리타맙 완전 용량을 투여받고 최소 1회 이상 엡코리타맙을 투여받은 피험자를 대상으로 2단계 SUD와 3단계 SUD에 대한 추가적인 안전성 분석이 수행되었다.
검사실 변수의 변화는 NCI CTCAE 기준에 따라 shift table을 사용하여 테이블로 제시하였다. CTCAE 기준 Grade 3 및 4의 검사실 이상은 요약되었다. PCI 기준을 충족하는 활력 징후 값을 가진 피험자의 수와 비율이 요약되었다.
TEAE는 전체적으로, SOC 및 PT별로 다양한 하위 그룹별로 요약되었다.

⑤ 중간 분석

유효성 평가의 1차 평가 변수인 CR 또는 PR의 BOR 분석은 시험에 232번째 피험자가 무작위 배정된 시점과 무작위 배정 후 약 12개월(48주)의 추적 관찰 기간이 경과한 시점에 수행될 예정이다.
본 임상시험에서 무진행 생존 기간(PFS)의 효능 및 무효성 중간 분석은 다음과 같이 진행될 예정이다.

- IA1: 232명의 피험자가 무작위 배정 완료(A군 및 C군)되었으며, 무작위 배정 후 약 12개월(48주)의 추적 관찰 기간이 경과한 시점(객관적 반응률(BOR) 중간 분석 시점과 동일)에 PFS 효능 및 무효성 IA1 중간 분석을 실시한다. 효능 및 무효성 중단 기준에 대한 상세 내용은 통계분석계획서(SAP)에 명시될 예정이다.
- IA2: 전체 환자군(ITT)에서 136건의 PFS 사건이 관찰되면(정보 분율 75%), PFS 효능 및 무효성 IA2 중간 분석을 실시한다. 효능 및 무효성 중단 기준에 대한 상세 내용은 통계분석계획서(SAP)에 명시될 예정이다.
- 최종 분석: 전체 환자군(ITT)에서 181건의 PFS 사건이 관찰되면 PFS 최종 분석을 실시한다.

Table 15. Planned Stopping Boundaries at the IA1, IA2 and FA for PFS

	PFS Analysis Time	Numbers of PFS Events in Arm A and C	Efficacy Stopping Boundaries One-Sided Alpha Level/MDD HR*	Futility Stopping Boundaries (HR)
BOR is statistically significant	IA1	72	0.0004/0.4456	1.1
	IA2	136	0.0096/0.6643	0.9262
	FA	181	0.0221/0.7373	-
BOR is not statistically significant	IA1	72	0.0002/0.4308	1.1
	IA2	136	0.0072/0.6522	0.9262
	FA	181	0.0178/0.7275	-

- BOR = Best overall response; HR = Hazard ratio; IA = Interim analysis; FA = Final analysis; MDD = Minimal detectable difference; PFS = Progression free survival
- * The stopping boundaries are defined by the one-sided alpha level, the MDD HRs are given here for illustration purposes to show the effect size.

무진행 생존 기간(PFS) 및 완전 관해(CR) 검정에서 PFS IA2 또는 최종 분석(FA) 시점에 긍정적인 결과가 확인될 경우, 전반적인 생존율(OS)에 대한 효능 및 무효성 평가를 진행할 예정이다.
OS 안전성 분석(HA)1, HA2 및 HA3는 각각 무진행 생존 기간(PFS)의 1차 중간 분석(IA)1(BOR 1차 분석), IA2 및 최종 분석 시점에 수행될 예정이다.
제안된 OS 안전성 분석에 대한 자세한 내용은 다음과 같다.

- OS HA1(PFS IA1[BOR 1차 분석]과 일치) 시점에는 약 31건의 OS 이벤트(사망)(사망률 약 21%)가 예상되며, OS HA2(PFS IA2와 일치) 시점에는 약 61건의 OS 이벤트(사망률 약 42%)가 예상되며, OS

HA3(PFS IA3와 일치) 시점에는 약 85건의 OS 이벤트(사망률 약 58%)가 예상된다.

- 모든 OS 안전성 분석은 구속력이 없다. OS HA1, OS HA2 및 OS HA3는 각각 1.43, 1.29 및 1.24의 안전성 경계를 가지며, 약 68% 신뢰 구간(CI)이 1을 제외하는 경우 안전성 문제가 있는 것으로 간주한다.

  진정한 HR이 1.5, 1.25 및 1인 경우 중단 확률은 표 3에 제시되어 있다.

Table 16. Planned Stopping Boundaries at the IA1, IA2 and FA for OS

	OS Analysis Time	Relative PFS Analysis Time	Numbers of OS Events in Arm A and C	Efficacy Stopping Boundaries (One-Sided Alpha Level)/MDD HR*	Futility Stopping Boundaries (HR)
BOR is statistically significant	IA1	IA2	61	0.0005/0.4250	1.05
	IA2	FA	85	0.0031/0.5463	0.9334
	FA		146	0.0239/0.7161	-
BOR is not statistically significant	IA1	IA2	61	0.0003/0.4100	1.05
	IA2	FA	85	0.0022/0.5325	0.9334
	FA		146	0.0193/0.7052	-

BOR = Best overall response of CR or PR; HR = Hazard ratio; IA = Interim analysis; FA = Final analysis; M = month; OS = overall survival

* The stopping boundaries are defined by the one-sided alpha level, the MDD HRs are given here for illustration purposes to show the effect size.

Table 3. OS Harm Analysis and Probability of Stopping Under Various Unfavorable Hazard Ratios

Analysis Time-point	OS Harm Analysis (OS IF)	OS Harm Boundary	68% Confidence Interval	Probability of Stopping		
				True HR = 1	True HR = 1.25	True HR = 1.5
PFS IA1 (BOR PA)	OS HA1 (~21% IF)	1.43	(1.00, 2.04)	0.16	0.35	0.55
PFS IA2	OS HA2 (~42% IF)	1.29	(1.00, 1.66)	0.16	0.45	0.72
PFS FA	OS HA3 (~58% IF)	1.24	(1.00, 1.54)	0.16	0.51	0.81

BOR = best overall response of CR or PR; FA = full analysis; HA = harm analysis; HR = hazard ratio; IA = interim analysis; IF = information fraction; OS = overall survival; PA = primary analysis; PFS = progression-free survival.

6) 인구학적 특성/기저질환 특성

(1) 환자 분포

A 군 및 C 군 시험대상자 분포:

시험 M20-638 중간 CSR에 ITT 집단 시험대상자 분포 및 시험약 중단 에 대하여 TLF 를 요약하고 있는 본문 중 표가 제시되어 있다. B 군에 대한 시험대상자 분포는 B 군 유효성 결과 섹션에 논의되어 있다. 아르헨티나, 호주, 오스트리아, 벨기에, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 덴마크, 프랑스, 독일, 그리스, 헝가리, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 한국, 네덜란드, 뉴질랜드, 폴란드, 슬로바키아, 남아프리카, 스페인, 스웨덴, 스위스, 대만, 튀르키예, 영국, 미국 및 푸에르토리코를 포함하는 30 개국의 189 개 시험 기관에서 총 549 명의 시험대상자가 무작위 배정되었다; 549 명의 시험대상자 중 542 명이 시험약을 적어도 1 번 투여받았다.

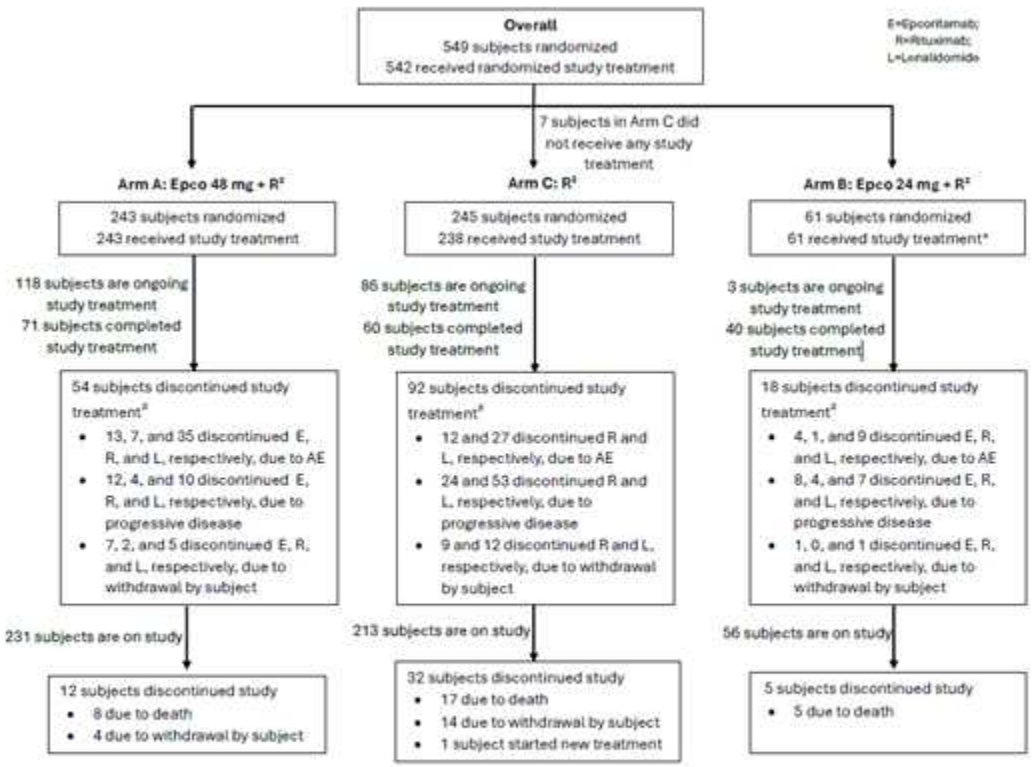
DCO(2025 년 1 월 10 일) 당시, ITT 집단에 대한 전체적인 시험 추적 관찰 기간 중앙값은 11.3 개월이었으며(범위: 0, 27) 각각 10.4 개월 및 10.2 개월로 A 군과 C 군 간에 비슷했다.

171 명(31.1%)의 시험대상자가 임상시험 계획서에 명시된 시험 치료를 완료했고 207 명(37.7%)의 시험대상자가 시험 치료를 계속 투여받았으며, C 군(35.1%)에 비해 A 군(48.6%)에서 더 많은 비율의 시험대상자가 시험 치료를 투여받았다.

전체적으로, 치료 중단률은 C 군(37.6%)에 비해 A 군(22.2%)에서 더 낮았다. A 군에서 37 명(15.2%)의

시험대상자가 엡코리타맙을 중단했다; 가장 빈번하게 보고된 사유는 이상사례(13 명[5.3%])였고, 그 다음은 질환 진행(12 명[4.9%]) 및 시험대상자의 시험 중단(7 명[2.9%])이었다
. A 군에서 가장 흔한 시험 중단 사유는 AE 발생 후 치료를 재개하지 않음(3 명)과 전체적인 건강 상태 악화(2 명)였다.
리툭시맙과 레날리도마이드를 중단한 시험대상자의 수와 주요 시험약 중단 사유가 모든 치료군에 대하여 시험 M20-638 중간 CSR에 제시되어 있다. 질환 진행 때문에 시험약을 중단한 시험대상자의 수가 C 군에 비해 A 군에서 더 적었음을 주목할만하다.
총 49 명(8.9%)의 시험대상자가 시험을 중단했다; >1 명의 시험대상자에서 보고된 시험 중단 사유에는 사망(30 명[5.5%]) 및 시험대상자의 시험 중단(18 명[3.3%])이 포함되었다; 1 명의 시험대상자가 새로운 치료를 시작함에 따라 시험을 중단했다(0.2%). 중요한 것은 A 군에서 C 군에 비해 더 많은 비율의 시험대상자가 시험을 계속하고 있다는 것이다 (95.1% vs 86.9%).
주요 시험 치료 중단 및 시험 중단 사유에 관한 세부 사항이 시험 M20-638 중간 CSR에 있는 시험대상자 별 목록에 제시되어 있다.
각 치료군에 무작위 배정된 549 명의 시험대상자에 대한 분포를 보여주는 그림이 그림 2 에 제공되어 있다.

그림 2. 시험대상자 분포 시험 M20-638 CSR



Data Cutoff: 10 January 2025.

* Arm B was closed to enrollment with protocol version 2.0; subjects in Arm B had the option to switch to Epco 48 mg + R^2, at investigator's discretion.

\# Discontinued study treatment means 1) discontinuation of all study drugs, 2) at least one study drug discontinued and rest completed.

(2) 인구학적 특성
등록된 시험대상자들(N = 549)의 주요 베이스라인 질병 특징과 이전의 치료 이력은 치료군 간에 균형적이었고, 기존에 치료에 대한 반응과 생존 결과가 좋지 않았을뿐만 아니라 치료의 내약성에 영향을 미치는 동반이환이 있는 등 치료 상의 어려움을 나타내는 고령자, 매우 불응성인 환자, 및 고위험 집단이 포

함되었다.
시험 M20-638 중간 CSR에는 ITT 집단의 인구학 특징 및 베이스라인 질병 특징에 대하여 TLF 를 요약하는 본문 중 표가 제시되어 있다.
전반적으로, A 군과 C 군의 베이스라인 인구학 특징은 대상 시험 집단을 반영했고 전반적으로 두 치료군 간에 균형적이었다.
시험대상자의 연령 중앙값은 A 군의 경우 60.0 세(범위: 30, 84), C 군의 경우 63.0 세(범위: 24, 89)였고, A 군 시험대상자의 28.0%와 C 군 시험대상자의 29.0%가 65 ~ < 75 세였고, A 군 시험대상자의 8.2%와 C 군 시험대상자의 14.3%가 ≥ 75 세였다. ECOG 수행 상태 0: A 군 시험대상자의 68.7%, C 군 시험대상자의 69.3%.
ECOG 수행 상태 1: A 군 시험대상자의 29.2%, C 군 시험대상자의 27.9%. A 군 시험대상자 5 명(2.1%)과 C 군 시험대상자 7 명(2.9%)이 베이스라인에서 ECOG 수행 상태가 2 였다.
비슷한 비율의 남성 및 여성 시험대상자가 A 군과 C 군에 무작위 배정되었다 (A 군에서 남성 57.2% 및 여성 42.8%, C 군에서 남성 56.3% 및 여성 43.7%). A 군 시험대상자 29 명(12.2%)과 C 군 시험대상자 28 명(11.5%)이 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다. A 군 시험대상자 168 명(70.9%)과 C 군 시험대상자 184 명(76.0%)이 백인이었다. A 군 시험대상자 60 명(25.3%)과 C 군 시험대상자 53 명(21.9%)이 아시아인이었다. A 군 시험대상자 6 명(2.5%)과 C 군 시험대상자 2 명(0.8%)이 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. A 군 시험대상자 6 명과 C 군 시험대상자 3 명에 대하여 인종이 보고되지 않았다.
비슷한 비율의 A 군 시험대상자 181 명(74.5%)과 C 군 시험대상자 178 명(72.7%)이 북아메리카 또는 서유럽 이외의 지역 출신이었다. A 군 시험대상자 62 명(25.5%)과 C 군 시험대상자 67 명(27.3%)이 북아메리카 또는 서유럽 출신이었다; A 군 시험대상자 10 명(4.1%)과 C 군 시험대상자 12 명(4.9%)이 미국 출신이었다.
대다수의 시험대상자가 베이스라인에서 신기능이 정상이었다 (A 군 시험대상자 124 명[51.0%], C 군 시험대상자 130 명[53.3%]). 베이스라인에서 A 군 시험대상자 25 명(10.3%)과 C 군 시험대상자 30 명(12.3%)이 중등도 신기능 장애가 있었고, 중증 신기능 장애가 있었던 시험대상자는 없었다. 대다수의 시험대상자가 베이스라인에서 간기능이 정상이었다 (A 군 시험대상자 217 명[89.3%], C 군 시험대상자 214 명[88.1%]).
전반적으로, 베이스라인 인구학 특징은 치료군 간에 전체적으로 균형적이었다.
그러나, <65 세(63.8% vs 56.7%), ≥ 75 세 (8.2% vs 14.3%) 연령, 인종(백인: 70.9% vs 76.0%), 및 베이스라인 체중 < 65 kg (27.6% vs 21.3%)이라는 인구학적 특징에 대하여 A 군과 C 군 간에 ≥5%의 차이가 관찰되었다.
다양한 민족을 등록하기 위한 목표에 대한 세부 사항이 표 4 에 제시되어 있다.

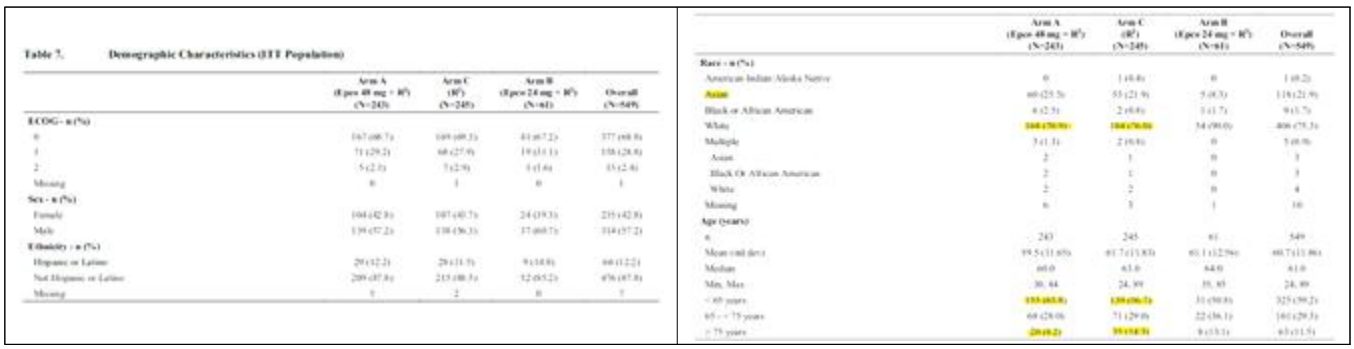


Table 7. Demographic Characteristics (ITT Population)

	Arm A (Epco 48 mg + R) (N=243)	Arm C (R) (N=245)	Arm B (Epco 24 mg + R) (N=61)	Overall (N=549)
ECOG - n (%)				
0	167 (68.7)	169 (69.3)	41 (67.2)	377 (68.8)
1	71 (29.2)	68 (27.9)	19 (31.1)	158 (28.8)
2	5 (2.1)	7 (2.9)	1 (1.6)	13 (2.4)
Missing	0	1	0	1
Sex - n (%)				
Female	104 (42.8)	107 (43.7)	24 (39.3)	235 (42.8)
Male	139 (57.2)	138 (56.3)	37 (60.7)	314 (57.2)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	29 (12.2)	28 (11.5)	9 (14.8)	66 (12.2)
Not Hispanic or Latino	209 (87.8)	215 (88.5)	52 (85.2)	476 (87.8)
Missing	5	2	0	7

	Arm A (Epco 48 mg + R) (N=243)	Arm C (R) (N=245)	Arm B (Epco 24 mg + R) (N=61)	Overall (N=549)
Race - n (%)				
American Indian Alaska Native	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Asian	60 (25.3)	53 (21.9)	5 (8.3)	118 (21.9)
Black or African American	6 (2.5)	2 (0.8)	3 (5.7)	9 (1.7)
White	168 (70.9)	184 (76.0)	54 (90.0)	406 (75.3)
Multiple	3 (1.3)	2 (0.8)	0	5 (0.9)
Asian	2	1	0	3
Black Or African American	1	1	0	2
White	2	2	0	4
Missing	6	3	1	10
Age (years)				
n	243	245	61	549
Mean (std dev)	59.5 (11.85)	61.7 (11.83)	61.1 (12.79)	60.7 (11.96)
Median	60.0	63.0	64.0	61.0
Min, Max	30, 84	24, 89	35, 85	24, 89
< 65 years	155 (63.8)	139 (56.7)	33 (54.1)	327 (59.2)
65 - < 75 years	68 (28.0)	71 (29.0)	22 (36.1)	161 (29.3)
≥ 75 years	20 (8.2)	35 (14.3)	6 (9.8)	61 (11.5)

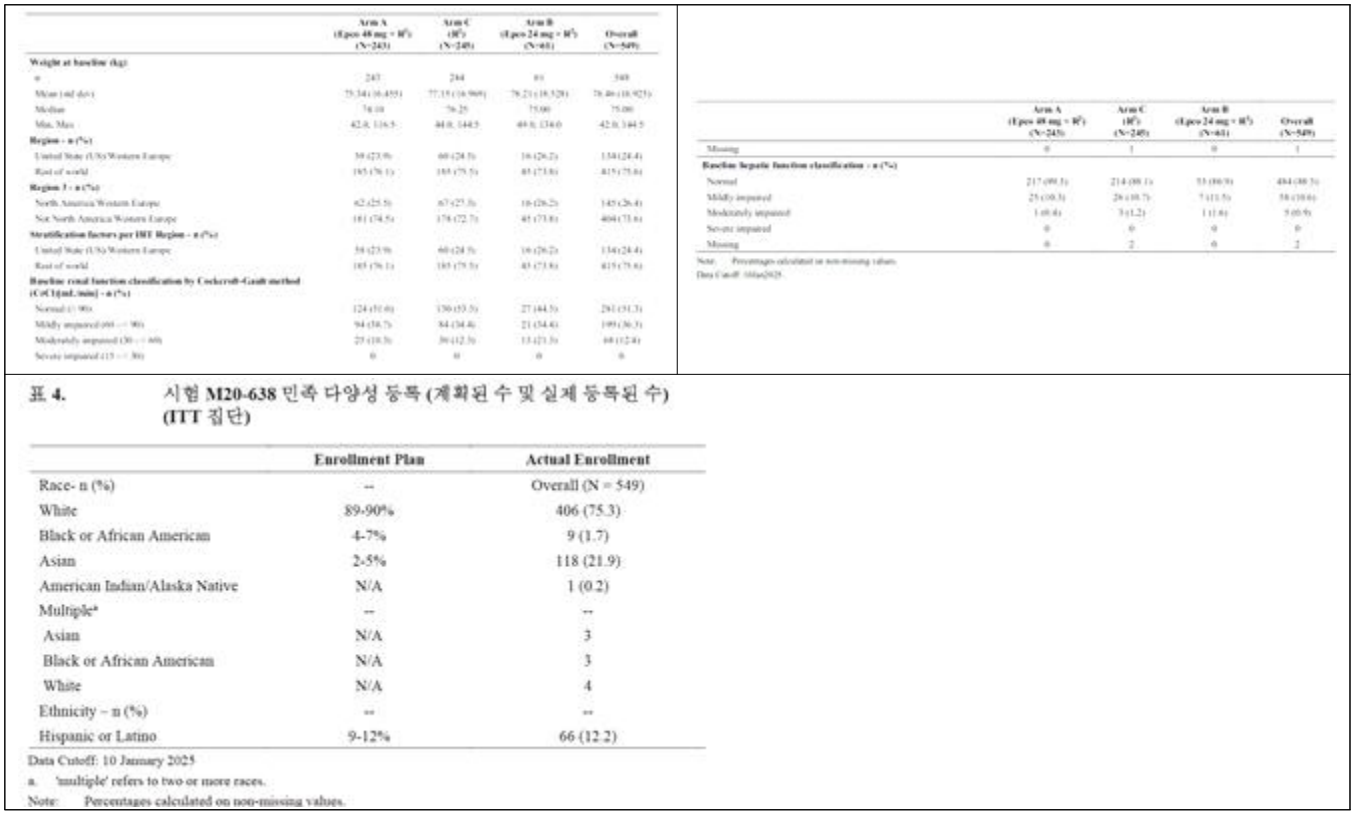


표 4. 시험 M20-638 민족 다양성 등록 (계획된 수 및 실제 등록된 수) (ITT 집단)

	Enrollment Plan	Actual Enrollment
Race- n (%)	--	Overall (N = 549)
White	89-90%	406 (75.3)
Black or African American	4-7%	9 (1.7)
Asian	2-5%	118 (21.9)
American Indian/Alaska Native	N/A	1 (0.2)
Multiple[a]	--	--
Asian	N/A	3
Black or African American	N/A	3
White	N/A	4
Ethnicity – n (%)	--	--
Hispanic or Latino	9-12%	66 (12.2)

Data Cutoff: 10 January 2025

a. 'multiple' refers to two or more races.

Note: Percentages calculated on non-missing values.

(3) 기저질환 특성

임상시험 계획서의 참여 기준에 따라, 시험대상자는 GELF 기준(Brice 1997)에 따른 증상 및/또는 질병 부담에 근거할 때 치료를 시작할 필요가 있어야 했다. 시험에 참여한 시험대상자 중 많은 비율이 높은 베이스라인 질병 부담과 고위험 질병 특징을 나타냈고, 이는 치료군 간에 전반적으로 균형적이었다. 전반적으로, 앤 아버 병기 III 기 및 IV 기 질병을 포함하는 진행된 병기의 림프종이 A 군(각각 74 명[30.5%] 및 132 명[54.3%])과 C 군(각각 68 명[27.9%] 및 132 명[54.1%])에서 보고되었다. A 군 시험대상자 중 41.2%와 C 군 시험대상자 중 45.7%가 베이스라인에서 FLIPI-1 점수가 3-5 점이었다; "FLIPI-1"은 "FLIPI"과 동의어이다.

A 군 시험대상자 중 19.2%와 C 군 시험대상자 중 23.7%에서 IRC 가 평가한 거대 질병(림프절 ≥ 7 cm)이 있었다. A 군 시험대상자 중 28.4%와 C 군 시험대상자 중 27.8%에서 IRC 가 평가한 골수 침범이 있었다. A 군 시험대상자 중 41.6%와 C 군 시험대상자 중 42.4%에서 시험 참여 시 결절외 질병이 있었다. A 군 시험대상자 중 15.6%와 C 군 시험대상자 중 17.1%에서 전신적인 증상(야간 발한, 체중 감소[지난 6 개월 동안 > 10%], 또는 발열 포함)이 있었다.

대부분의 베이스라인 질병 특징이 치료군 간에 전반적으로 고르게 분포되었고 대상 시험 집단을 반영했다.

ITT 집단에 대한 범주 별 이전 요법 요약이 시험 M20-638 중간 CSR에 제시되어 있다.

Table 8. Baseline Disease Characteristics (ITT Population)

	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N=243)	Arm C (R²) (N=245)	Arm B (Epco 24 mg + R²) (N=61)	Overall (N=549)
Median time since last line of therapy to randomization (months) (min, max)	22.31 (0.2, 198.4)	17.61 (0.3, 229.5)	17.41 (0.4, 191.1)	19.19 (0.2, 229.5)
Follicular lymphoma grade – n (%)				
Grade 1	61 (25.2)	42 (17.6)	13 (21.7)	116 (21.4)
Grade 2	126 (52.1)	121 (50.6)	31 (51.7)	278 (51.4)
Grade 3a	52 (21.5)	75 (31.4)	16 (26.7)	143 (26.4)
Classical FL (Per 5th Edition WHO)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	4 (0.7)
Missing	1	6	1	8
Ann Arbor staging – n (%)				
Stage I	0	0	0	0
Stage II	37 (15.2)	44 (18.0)	2 (3.3)	83 (15.1)
Stage III	74 (30.5)	68 (27.9)	15 (24.6)	157 (28.6)
Stage IV	132 (54.3)	132 (54.1)	44 (72.1)	308 (56.2)
Not Evaluable	0	0	0	0
Missing	0	1	0	1
FLIPI-1 score at baseline – n (%)				
0-1	65 (25.9)	59 (22.9)	5 (9.2)	129 (22.6)
2	79 (32.5)	79 (31.0)	27 (44.3)	182 (33.2)
3-5	100 (41.2)	112 (45.7)	29 (47.5)	241 (43.9)
Unknown	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)

	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N=243)	Arm C (R²) (N=245)	Arm B (Epco 24 mg + R²) (N=61)	Overall (N=549)
Presence of constitutional symptoms – n (%)				
Any Constitutional Symptom	38 (15.6)	42 (17.1)	18 (29.5)	98 (17.9)
Night sweats	32 (13.2)	35 (14.3)	15 (24.6)	82 (14.9)
Weight Loss (> 10% over last 6 months)	13 (5.3)	13 (5.3)	4 (6.6)	29 (5.3)
Fever	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (1.6)	6 (1.1)
Bulky disease per IRC (lymph node ≥7 cm) – n (%)				
Yes	41 (19.2)	39 (23.7)	13 (25.2)	104 (21.6)
No	173 (80.8)	161 (76.3)	43 (74.8)	377 (78.4)
Missing	29	34	5	68
Bulky disease per IRC (lymph node >6 cm) – n (%)				
Yes	68 (31.8)	68 (32.2)	22 (39.3)	158 (32.8)
No	146 (68.2)	143 (67.8)	34 (60.7)	323 (67.2)
Missing	29	34	5	68
Bone marrow involvement of disease at baseline – n (%)				
Positive	69 (28.4)	68 (27.9)	17 (27.9)	154 (28.1)
Negative	161 (66.3)	168 (68.6)	43 (70.5)	372 (67.8)
Unknown	13 (5.3)	9 (3.7)	1 (1.6)	23 (4.2)
Presence of extranodal disease – n (%)				
Yes	101 (41.6)	104 (42.4)	34 (55.7)	239 (43.5)
No	142 (58.4)	141 (57.6)	27 (44.3)	310 (56.5)

	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N=243)	Arm C (R²) (N=245)	Arm B (Epco 24 mg + R²) (N=61)	Overall (N=549)
Disease status – n (%)				
2L	145 (59.7)	142 (58.0)	33 (54.1)	320 (58.3)
PD ≤ 2 years from initiation of 1L (POD24[a])*	63 (43.4)	54 (39.1)	13 (40.6)	130 (41.3)
PD > 2 years from initiation of 1L*	82 (56.6)	84 (60.9)	19 (59.4)	185 (58.7)
Missing	0	4	1	5
3L+	98 (40.3)	102 (41.6)	28 (45.9)	228 (41.5)
≥ 6 months since end of last therapy until randomization date*	78 (79.6)	72 (70.6)	20 (71.4)	170 (74.6)
< 6 months since end of last therapy until randomization date*	20 (20.4)	30 (29.4)	8 (28.6)	58 (25.4)
Stratification factors per IRT Disease status – n (%)				
2L	157 (64.6)	159 (64.9)	39 (63.9)	355 (64.7)
PD ≤ 2 years from initiation of 1L (POD24[a])*	63 (40.1)	63 (39.6)	15 (38.5)	141 (39.7)
PD > 2 years from initiation of 1L*	94 (59.9)	96 (60.4)	24 (61.5)	214 (60.3)
3L+	86 (35.4)	86 (35.1)	22 (36.1)	194 (35.3)
≥ 6 months since end of last therapy until randomization date*	63 (73.3)	63 (73.3)	16 (72.7)	142 (73.2)
< 6 months since end of last therapy until randomization date*	23 (26.7)	23 (26.7)	6 (27.3)	52 (26.8)

a POD24 is defined as progression of disease ≤ 2 years from the date of initiation of frontline therapy.
* Percentage is based on non-missing total in each category.
Note: Percentages calculated on non-missing values.
Data Cutoff: 10Jan2025.

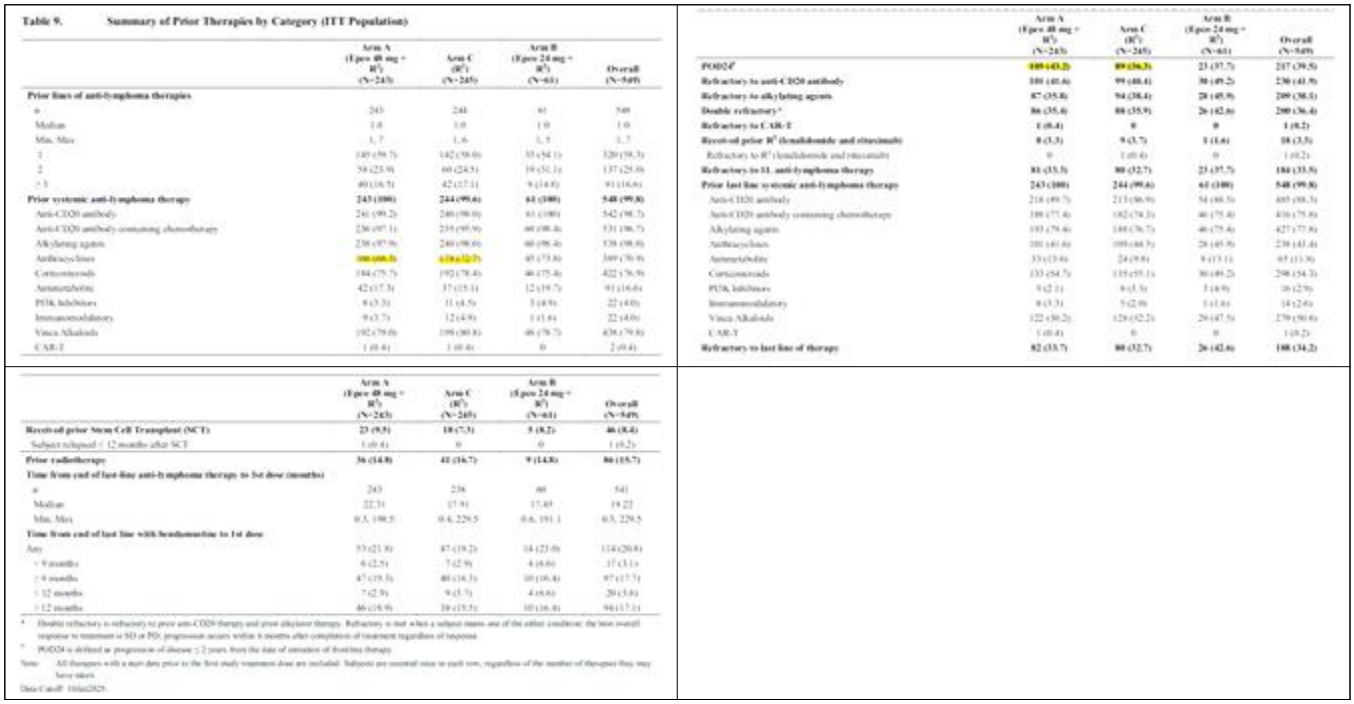
전반적으로, FL 에 대한 이전 전신 요법은 치료군 간에 비슷했다. 이전에 투여받은 전신 항-림프종 요법 수 중앙값은 A 군의 경우 1.0(범위: 1, 7), C 군의 경우 1.0(범위: 1, 6)이었다. A 군과 C 군 시험대상자 중 비슷한 비율(각각 59.7% 및 58.0%)이 이전에 1 가지 요법을 투여받았다; A 군 시험대상자 중 16.5%와 C 군 시험대상자 중 17.1%가 이전에 3 가지 이상의 요법을 투여받았다. A 군 시험대상자 중 97.1%와 C 군 시험대상자 중 95.9%가 이전에 시험 참여를 위해 요구되는 화학요법을 함유하는 항-CD20 항체를 투여받았다. A 군 시험대상자 중 97.9%와 C 군 시험대상자 중 98.0%가 이전에 알킬화제를 투여받았고, A 군 시험대상자 중 68.3%와 C 군 시험대상자 중 72.7%가 이전에 안트라사이클린 요법을 투여받았고, A 군 시험대상자 중 3.3%와 C 군 시험대상자 중 3.7%가 이전에 R2를 투여받았다.

A 군 시험대상자 23 명(9.5%)과 C 군 시험대상자 18 명(7.3%)이 이전에 SCT를 받았고, A 군 시험대상자 1 명(0.4%)와 C 군 시험대상자 0 명이 SCT 후 12 개월 이내에 재발했다. A 군 시험대상자 105 명(43.2%)과 C 군 시험대상자 89 명(36.3%)이 일차 요법 시작일 이후 24 개월 이내에 질환 진행(POD24)을 경험했다. A 군과 C 군 시험대상자 중 비슷한 비율(각각 35.4% 및 35.9%)이 이전의 항-CD20 항체 및 알킬화제에 이중 불응성이었다. 마지막 요법 종료일로부터 시험약 최초 투여일까지의 기간 중앙값은 A 군과 C 군에 대하여 각각 22.31 개월(범위: 0.3, 198.5) 및 17.91 개월(범위: 0.4, 229.5)이었다; A 군 시험대상자 33.7%와 C 군 시험대상자 32.7%가 시험 참여 전 마지막 요법에 불응성이었다.

이전 요법은 치료군 간에 전반적으로 일치했다. 그러나, 일차 요법 시작일로부터 24 개월 이내에 질환 진행(POD24)을 경험한 시험대상자의 비율(43.2% vs 36.3%)과 이전에 1L 요법에서 안트라사이클린을 사용한 시험대상자의 비율(59.3% vs 64.9%)에 대하여 A 군과 C 군 간에 ≥5% 차이가 관찰되었다.

(4) ITT 집단에 먼저 등록된 232 명 - 인구학, 베이스라인 특징, 질병 특징, 및 이전의 치료 이력:

ITT 집단에 먼저 등록된 232 명의 시험대상자에서, 전반적인 베이스라인 특징과 이전 치료 이력은 A 군과 C 군 간에 균형적이었다 (시험 M20-638 중간 CSR).



ITT 집단에 먼저 등록된 232 명의 시험대상자로 구성된 A 군 + C 군 집단을 ITT 집단과 비교했을 때, 주요 베이스라인 인구학, 질병 특징, 및 이전에 사용한 요법은 ITT 집단과 비슷했으나, 인종은 예외였다; ITT 집단(73.5%)에 비해 ITT 집단에 먼저 등록된 232 명의 시험대상자 중 더 높은 비율(91.7%)이 백인이었다 (시험 M20-638 중간 CSR). 그러나, ITT 집단의 인종 및 민족적 다양성이 시험 M20-638 등록 목표와 일치했음을 주지한다. 표 4 참조.

3) 유효성 결과

BOR (CR 또는 PR), DOR, TTR 에 대한 유효성 평가: 먼저 등록된 232명의 시험대상자에 대하여 제시됨.

- DCO(2025 년 1 월 10 일) 당시 추적 관찰 기간 중앙값 15.2 개월(범위: 0, 27)
- ITT 집단에 먼저 등록된 232 명의 시험대상자에 대한 분석은 대상 환자군인 R/R FL 환자군에서의 반응 지속성을 평가하기 위해 ITT 집단보다 더 긴 추적 관찰 기간을 제공

PFS, IRC가 평가한 CR 및 OS, 치료 종료시 CR, DOCR, TTCR, TTP, EFS, TTNLT: ITT 집단에 대하여 제시함.

- ITT: A 군과 C 군에 무작위 배정된 모든 시험대상자(N = 488)가 포함
- 추적 관찰 기간 중앙값은 10.4 개월(범위: 0, 27)

이러한 최초 중간 분석은 유효성에 대하여 계획된 BOR 일차 분석 시점, 즉, 시험에 먼저 무작위 배정된 232 명의 시험대상자(A 군과 C 군)가 무작위 배정일로부터 적어도 12 개월(48 주) 동안 추적 관찰된 시점에 수행되었다. 이중 일차 결과변수인 CR 또는 PR 이라는 BOR 에 대한 유효성 분석은 사전에 명시된 단측 유의 수준 0.005 에 근거하여 검정되었다. 다른 이중 일차 결과변수인 PFS 에 대한 분석은 유효성과 무의성 모두에 대하여 분석되었다. PFS 검정의 경우, 54%의 일부 정보(IRC 가 평가한 PFS 사건 181 건 중 98 건)에 근거했을 때, 단측 유의 수준은 0.0023 이었다 (East® 소프트웨어 v6.5 를 이용하여 계산됨). PFS 에 대한 무의성(futility) 분석은 사전에 명시된 비-구속적(non-binding) 무의성 중단 기준인 HR=1.1 을 이용하여 수행되었다. 검정 계층에 근거할 때, PFS 가 통계학적으로 유의했으므로, IRC 평가에 따른 CR 이 사전에 명시된 단측 유의 수준 0.025에서 유효성에 대하여 검정되었다. OS 결과변수에 대한 위해성(harm) 분석은 사전에 명시된 유해성 기준인 HR=1.43 에서 수행되었다. 본 중간 분석 1 의 경우, OS 는 공식적으로 검정되지 않았음을 주지한다 (시험 M20-638 중간 CSR).

ITT	최초 232명

표 6. 시험 M20-638 에서의 IRC-평가 유효성 개요 – A 군과 C 군의 ITT 집단

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 243)	Arm C (R²) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
Progression-free survival			
Number of subjects with events – N1 (%)	23 (9.5)	75 (30.6)	–
Progressive disease	19 (82.6)	63 (84.0)	–
Death	4 (17.4)	12 (16.0)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	220 (90.5)	170 (69.4)	–
No baseline assessment	15 (6.8)	22 (12.9)	–
No post baseline assessment	2 (0.9)	5 (2.9)	–
Received NALT	3 (1.4)	21 (12.4)	–
Clinical cutoff	198 (90.0)	122 (71.8)	–
Subject withdrew consent	2 (0.9)	0	–
Duration of PFS (months)[e]			
Median follow up (95% CI)[d]	7.7 [7.5, 11.0]	7.6 [7.4, 9.9]	–
25[th] (95% CI)[d]	21.9 [18.4, NE]	7.4 [7.2, 7.6]	–
Median (95% CI)[d]	NE [21.9, NE]	11.2 [10.5, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [21.9, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[a]	0.03+, 22.3+	0.03+, 22.3+	–
KM estimate for PFS rate (%)			
8 months (95% CI)	90.9 [85.7, 94.3]	65.4 [57.1, 72.4]	–
12 months (95% CI)	86.7 [79.7, 91.4]	46.5 [36.8, 55.6]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****[f]	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.21 [0.13, 0.33]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.22 [0.14, 0.35]	–	–
Overall response rate (BOR of CR + PR[b]) – n (%)	210 (88.9)	181 (73.9)	–
(95% CI)[d]	[84.2, 92.5]	[67.9, 79.5]	–
Diff in rates	–	15.1	<0.0001****[f]
(95% CI)[d]	–	[8.4, 21.7]	–
Complete response (BOR of CR) – n (%)	181 (74.5)	106 (43.3)	–

표 7. 시험 M20-638 에서의 IRC-평가 유효성 개요 (ITT 집단 - A 군과 C 군에 먼저 무작위 배정된 시험대상자 232 명)

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT-First 232 from Arm A and Arm C)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 116)	Arm C (R²) (N = 116)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
Overall response rate (BOR of CR + PR[b]) – n (%)	111 (95.7)	94 (81.0)	–
(95% CI)[d]	[90.2, 98.6]	[72.7, 87.7]	–
Diff in rates	–	14.9	<0.0001****[f]
(95% CI)[d]	–	[7.1, 22.8]	–
Complete response (BOR of CR) – n (%)	94 (81.0)	55 (47.4)	–
(95% CI)[d]	[72.7, 87.7]	[38.1, 56.9]	–
Diff in rates	–	33.5	<0.0001****[f]
(95% CI)[d]	–	[22.2, 44.9]	–
Duration of response			
Number of subjects who are responders	111	94	–
Number of subjects with events – N1 (%)	11 (9.9)	33 (35.1)	–
Progressive Disease	10 (90.9)	28 (84.8)	–
Death	1 (9.1)	5 (15.2)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	100 (90.1)	61 (64.9)	–
Received NALT	2 (2.0)	9 (14.8)	–
Clinical cutoff	97 (97.0)	51 (83.6)	–
Subject withdrew consent	1 (1.0)	0	
DOR (months)[e]			
Median follow up (95% CI)[d]	10.9 [8.0, 11.1]	9.0 [7.4, 10.9]	–
25[th] (95% CI)[d]	NE [14.8, NE]	6.7 [3.7, 7.4]	–
Median (95% CI)[d]	NE [13.8, NE]	NE [7.4, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 243)	Arm C (R²) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
(95% CI)[d]	[68.5, 79.8]	[37.0, 49.7]	–
Diff in rates	–	31.3	<0.0001****[f]
(95% CI)[d]	–	[23.1, 39.4]	–
Duration of response			
Number of subjects who are responders	216	181	–
Number of subjects with events – N1 (%)	14 (6.5)	49 (27.1)	–
Progressive disease	13 (92.9)	43 (87.8)	–
Death	1 (7.1)	6 (12.2)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	202 (93.5)	132 (72.9)	–
No baseline assessment	0	1 (0.8)	
Received NALT	2 (1.0)	12 (9.1)	–
Clinical cutoff	198 (98.0)	119 (90.2)	–
Subject withdrew consent	2 (1.0)	0	–
DOR (months)[e]			
Median follow up (95% CI)[d]	6.5 [4.0, 7.4]	5.3 [3.9, 7.3]	–
25[th] (95% CI)[d]	NE [14.8, NE]	4.4 [3.8, 7.0]	–
Median (95% CI)[d]	NE [17.8, NE]	12.1 [7.4, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[a]	0.03+, 18.9+	0.03+, 19.1+	–
KM estimate for DOR rate (%)			
8 months (95% CI)	90.9 [84.3, 94.9]	55.2 [44.4, 64.7]	–
12 months (95% CI)	90.9 [84.3, 94.9]	52.6 [41.3, 62.8]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.17 [0.09, 0.31]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.18 [0.10, 0.32]	–	–
Duration of complete response			
Number of subjects who are responders	181	106	–
Number of subjects with events – N1 (%)	7 (3.9)	17 (16.0)	–
Progressive disease	7 (100)	14 (82.4)	–
Death	0	3 (17.6)	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT-First 232 from Arm A and Arm C)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 116)	Arm C (R²) (N = 116)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
Min, max[a]	0.03+, 18.9+	0.03+, 19.1+	–
KM estimate for DOR rate (%)			
8 months (95% CI)	91.4 [84.0, 95.4]	59.9 [47.8, 70.0]	–
12 months (95% CI)	91.4 [84.0, 95.4]	57.0 [44.2, 68.0]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)[f]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)[f]	0.17 [0.09, 0.36]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.09, 0.38]	–	–
Time to response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR + PR	111 (95.7)	94 (81.0)	–
Time to response (months)			
CR + PR[b]			
Median (Range)	3.75 (1.7, 7.5)	3.71 (0.8, 7.0)	–
Duration of complete response			
Number of subjects who are responders	94	55	–
Number of subjects with events – N1 (%)	6 (6.4)	14 (25.5)	–
Progressive Disease	6 (100)	11 (78.6)	–
Death	0	3 (21.4)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	88 (93.6)	41 (74.5)	–
No baseline assessment	0	1 (2.4)	–
Received NALT	1 (1.1)	2 (4.9)	–
Clinical cutoff	86 (97.7)	38 (92.7)	–
Subject withdrew consent	1 (1.1)	0	–
DOCR (months)[e]			
Median follow up (95% CI)[d]	8.0 [7.5, 10.8]	7.4 [6.8, 10.9]	–
25[th] (95% CI)[d]	17.8 [14.8, NE]	7.2 [3.9, NE]	–
Median (95% CI)[d]	NE [17.8, NE]	NE [7.6, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[a]	0.03+, 18.4+	0.03+, 19.1+	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluation (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 243)	Arm C (R²) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
Number of subjects censored – N1 (%)	174 (96.1)	89 (84.0)	–
Received NALT	1 (0.6)	2 (2.2)	–
Clinical cutoff	171 (98.3)	86 (96.6)	–
Subject withdrew consent	2 (1.1)	0	–
DOCR (months)[c]			
Median follow up (95% CI)[d]	4.1 [3.9, 7.0]	3.8 [3.7, 4.8]	–
25[th] (95% CI)[d]	17.8 [14.8, NE]	7.2 [4.1, NE]	–
Median (95% CI)[d]	NE [17.8, NE]	NE [7.6, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[e]	0.03+, 18.4+	0.03+, 19.1+	–
KM estimate for DOCR rate (%)			
8 months (95% CI)	94.5 [87.1, 97.7]	66.0 [49.0, 78.5]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)[g]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)[h]	0.15 [0.06, 0.37]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.17 [0.07, 0.41]	–	–
Overall Survival			
Number of subjects with events – N1 (%)	8 (3.3)	18 (7.3)	–
Death	8 (100)	18 (100)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	235 (96.7)	227 (92.7)	–
Time to death (months)[c]			
Median follow up (95% CI)[d]	10.4 [9.8, 11.1]	10.2 [9.3, 11.2]	–
25[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
Median (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
75[th] (95% CI)[d]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[e]	0.3+, 26.7+	0.03+, 25.3+	–
KM estimate for OS rate (%)			
8 months (95% CI)	97.2 [93.9, 98.8]	94.5 [90.6, 96.9]	–
12 months (95% CI)	97.2 [93.9, 98.8]	91.0 [85.6, 94.4]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.41 [0.18, 0.95]	–	–
Unstratified analysis			
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.42 [0.18, 0.98]	–	–
Time to response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR + PR	216 (88.9)	181 (73.9)	–
Time to response (months)			
CR + PR[b]			
Mean (SD)[e]	3.69 (0.513)	3.61 (0.571)	–
Median (Range)	3.71 (1.5, 7.5)	3.68 (0.8, 7.0)	–
CR rate at the end of treatment (12 cycles) – n (%)	87 (35.8)	40 (16.3)	<0.0001****[d]
(95% CI)[b]	[29.8, 42.2]	[11.9, 21.6]	
Diff in rates	–	19.5	–
(95% CI)[c]	–	[12.0, 27.0]	–
Best overall response			
Complete response (CR)	181 (74.5)	106 (43.3)	–
Partial response (PR)	35 (14.4)	75 (30.6)	–
Stable disease (SD)	1 (0.4)	16 (6.5)	–
Progressive disease (PD)	6 (2.5)	14 (5.7)	–
Not evaluable[f]	20 (8.2)	34 (13.9)	–
Time to complete response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR	181 (74.5)	106 (43.3)	–
Time to response (months)			
CR			
Mean (SD)[e]	4.59 (2.335)	4.85 (2.403)	
Median (Range)	3.75 (2.0, 14.8)	3.75 (2.4, 15.1)	–
Time to progression			
Number of subjects with events – N1 (%)	19 (7.8)	63 (25.7)	–
Progressive Disease	19 (100)	63 (100)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	224 (92.2)	182 (74.3)	–
Death	4 (1.8)	12 (6.6)	–
No baseline assessment	15 (6.7)	22 (12.1)	–
No post baseline assessment	2 (0.9)	5 (2.7)	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT-First 232 from Arm A and Arm C)	Arm A (Epco 48 mg + R²) (N = 116)	Arm C (R²) (N = 116)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R²) vs. Arm C (R²)
KM estimate for DOCR rate (%)			
8 months (95% CI)	95.0 [87.1, 98.1]	66.5 [48.3, 79.5]	–
12 months (95% CI)	95.0 [87.1, 98.1]	62.3 [43.5, 76.4]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[a]			
Log-rank p-value (one-sided)[f]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio [95% CI][g]	0.14 [0.05, 0.40]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio [95% CI]	0.17 [0.07, 0.45]	–	–
Time to complete response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR	94 (81.0)	55 (47.4)	–
Time to response (months)			
CR			
Median (Range)	3.78 (2.0, 14.8)	3.91 (2.4, 15.1)	–
Confirmed or unconfirmed complete response[a] (BOR of CR/uCR) – n (%)	102 (87.9)	64 (55.2)	–
(95% CI)[b]	[80.6, 93.2]	[45.7, 64.4]	–
Diff in rates	–	32.6	<0.0001****[d]
(95% CI)[c]	–	[22.0, 43.2]	–
Unstratified CMH rate difference using Mantel-Haenszel (MH) weight			
Diff in rates	–	32.8	<0.0001****
(95% CI)[c]	–	[21.9, 43.6]	–

BOR = best overall response; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete response; Diff = difference; DOCR = duration of complete response; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; ITT = intent to treat; KM = Kaplan-Meier; NALT = new anti-lymphoma therapy; NE = not evaluable; PR = partial response; uCR = unconfirmed complete response.

*P-value <0.05, **P-value <0.01, ***P-value <0.001, ****P-value <0.0001.

a. Include subjects who have best overall response of CR or PR.

b. 95% CI is from the exact binomial distribution (Clopper-Pearson exact Method).

c. 25[th], median, and 75[th] are KM estimates. If the min or max duration is a censored observation, a "+" is appended.

d. Based on reverse KM estimate.

e. Based on KM estimate.

–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R^2) (N = 243)	Arm C (R^2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (EPCO 48 mg + R^2) vs. Arm C (R^2)
Received NALT	3 (1.3)	21 (11.5)	–
Clinical cutoff	198 (88.4)	122 (67.0)	–
Subject withdrew consent	2 (0.9)	0	–
Time to progression (months)[a]			
Median follow up (95% CI)[d]	7.7 [7.5, 10.8]	7.5 [7.4, 7.8]	–
25th (95% CI)[e]	21.9 [18.4, NE]	7.5 [7.4, 9.6]	–
Median (95% CI)[e]	NE [21.9, NE]	15.6 [11.1, NE]	–
75th (95% CI)[e]	NE [21.9, NE]	NE [NE, NE]	–
Min, max[e]	0.03+, 22.5+	0.03+, 22.3+	–
KM estimate for TTP rate (%)			
12 months (95% CI)	88.4 [81.3, 92.9]	50.1 [39.8, 59.6]	–
16 months (95% CI)	88.4 [81.3, 92.9]	45.1 [32.0, 57.4]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value[f] (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.20 [0.12, 0.33]	–	–
Unstratified analysis			
Log-rank p-value[f] (one-sided)	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.21 [0.13, 0.35]	–	–

BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; DOCR = duration of complete response; DOR = duration of response; Diff = difference; IRC = independent review committee; ITT = intent to treat; KM = Kaplan-Meier; NALT = new anti-lymphoma therapy; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PH = proportional hazards; PR = partial response; SD = stable disease.

*P-value <0.05; **P-value <0.01; ***P-value <0.001; ****P-value <0.0001.

a. Include subjects who have best overall response of CR or PR.

b. 95% CI is from the exact binomial distribution (Clopper-Pearson exact Method).

c. 25th, median, and 75th are KM estimates. If the min or max duration is a censored observation, a "+" is appended.

d. Based on reverse KM estimate.

e. Based on KM estimate.

f. P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by disease history and region. If a stratum sample size is less than 10, then merge it to the next higher stratum size and continue until the subsequent stratum size is 10 or more.

g. 95% CI is calculated from Mantel-Haenszel estimate and its variance.

h. Time to response means the time to first response of CR or PR.

i. Subjects with no post-baseline disease assessment are also included.

j. Stratified by disease history and region.

–

IA2 업데이트 결과 (ITT)

Table 8. Overview of Efficacy in Study M20-638 – ITT Population from Arm A and Arm C

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R^2) (N = 243)	Arm C (R^2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (Epco 48 mg + R^2) vs. Arm C (R^2)
Progression-free survival			
Number of subjects with events – N1 (%)	35 (14.4)	106 (43.3)	–
Progressive disease	29 (82.9)	91 (85.8)	–
Death	6 (17.1)	15 (14.2)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	208 (85.6)	139 (56.7)	–
No baseline assessment	0	1 (0.7)	–
No post baseline assessment	1 (0.5)	7 (5.0)	–
Received NALT	3 (1.4)	26 (18.7)	–
Clinical cutoff	202 (97.1)	105 (75.5)	–
Subject withdrew consent	2 (1.0)	0	–
Duration of PFS (months)[a]			
Median follow up (95% CI)[d]	18.4 [13.5, 14.8]	11.5 [11.1, 14.6]	–
Median (95% CI)[e]	NE [NE, NE]	11.7 [11.1, 15.1]	–
KM estimate for PFS rate (%)			
12 months (95% CI)	86.3 [80.8, 90.3]	48.8 [40.9, 56.2]	–
16 months (95% CI)	85.5 [79.7, 89.7]	40.2 [31.8, 48.4]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)[f]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.21 [0.14, 0.31]	–	–
Overall response rate (BOR of CR + PR[b]) – n (%)	231 (95.1)	194 (79.2)	–
(95% CI)[b]	[91.5, 97.4]	[73.6, 84.1]	–
Diff in rates	–	16.0	<0.0001****[g]
(95% CI)[g]	–	[10.3, 21.7]	–
Duration of response			
Number of subjects who are responders	231	194	–
Number of subjects with events – N1 (%)	25 (10.8)	74 (38.1)	–
Progressive disease	22 (88.0)	67 (90.5)	–
Death	3 (12.0)	7 (9.5)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	206 (89.2)	120 (61.9)	–
Received NALT	2 (1.0)	17 (14.2)	–
Clinical cutoff	202 (98.1)	103 (85.8)	–
Subject withdrew consent	2 (1.0)	0	–
DOR (months)[a]			
Median follow up (95% CI)[d]	10.6 [8.1, 11.0]	10.6 [7.6, 11.0]	–
Median (95% CI)[e]	NE [NE, NE]	11.5 [9.5, 18.6]	–
KM estimate for DOR rate (%)			
8 months (95% CI)	91.9 [86.0, 94.2]	60.6 [52.1, 68.1]	–
12 months (95% CI)	89.2 [83.6, 93.0]	48.5 [38.8, 57.5]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[f]			
Log-rank p-value (one-sided)[f]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.12, 0.30]	–	–
Complete response (BOR of CR) – n (%)	201 (82.7)	122 (49.8)	–
(95% CI)[b]	[77.4, 87.3]	[43.4, 56.2]	–
Diff in rates	–	33.0	<0.0001****[g]
(95% CI)[g]	–	[25.3, 40.8]	–
Duration of complete response			
Number of subjects who are responders	201	122	–
Number of subjects with events – N1 (%)	16 (8.0)	35 (28.7)	–
Progressive disease	15 (93.8)	31 (88.6)	–
Death	1 (6.3)	4 (11.4)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	185 (92.0)	87 (71.3)	–
Received NALT	1 (0.5)	3 (3.4)	–
Clinical cutoff	182 (98.4)	84 (96.6)	–
Subject withdrew consent	2 (1.1)	0	–
DOCR (months)[a]			

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R2) (N = 243)	Arm C (R2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (Epco 48 mg + R2) vs. Arm C (R2)
Progressive disease	22 (88.0)	67 (90.5)	–
Death	3 (12.0)	7 (9.5)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	206 (89.2)	120 (61.9)	–
Received NALT	2 (1.0)	17 (14.2)	–
Clinical cutoff	202 (98.1)	103 (85.8)	–
Subject withdrew consent	2 (1.0)	0	–
DOR (months)[3]			
Median follow up (95% CI)[4]	10.6 [8.1, 11.0]	10.6 [7.6, 11.0]	–
Median (95% CI)[4]	NE [NE, NE]	11.5 [8.5, 15.6]	–
KM estimate for DOR rate (%)			
8 months (95% CI)	91.0 [86.0, 94.2]	60.6 [52.1, 68.1]	–
12 months (95% CI)	89.2 [83.6, 93.0]	48.5 [38.8, 57.5]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[5]			
Log-rank p-value (one-sided)[7]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.12, 0.30]	–	–
Complete response (BOR of CR) – n (%)	201 (82.7)	122 (49.8)	–
(95% CI)[8]	[77.4, 87.3]	[43.4, 56.2]	–
Diff in rates	–	33.0	<0.0001****[9]
(95% CI)[8]	–	[25.3, 40.8]	–
Duration of complete response			
Number of subjects who are responders	201	122	–
Number of subjects with events – N1 (%)	16 (8.0)	35 (28.7)	–
Progressive disease	15 (93.8)	31 (88.6)	–
Death	1 (6.3)	4 (11.4)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	185 (92.0)	87 (71.3)	–
Received NALT	1 (0.5)	3 (3.4)	–
Clinical cutoff	182 (98.4)	84 (96.6)	–
Subject withdrew consent	2 (1.1)	0	–
DOCR (months)[3]			

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R2) (N = 243)	Arm C (R2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (Epco 48 mg + R2) vs. Arm C (R2)
Median follow up (95% CI)[4]	7.9 [7.6, 10.6]	7.6 [7.4, 10.7]	–
Median (95% CI)[4]	NE [NE, NE]	18.6 [11.1, NE]	–
KM estimate for DOCR rate (%)			
8 months (95% CI)	93.6 [88.3, 96.5]	69.2 [57.7, 78.2]	–
12 months (95% CI)	91.2 [84.5, 95.0]	56.0 [42.4, 67.6]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[5]			
Log-rank p-value (one-sided)[7]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.23 [0.13, 0.39]	–	–
Overall Survival			
Number of subjects with events – N1 (%)	10 (4.1)	25 (10.2)	–
Death	10 (100)	25 (100)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	233 (95.9)	220 (89.8)	–
Time to death (months)[3]			
Median follow up (95% CI)[4]	14.8 [14.0, 16.2]	14.6 [13.6, 15.6]	–
Median (95% CI)[4]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	–
KM estimate for OS rate (%)			
12 months (95% CI)	96.6 [93.2, 98.3]	90.1 [85.4, 93.4]	–
16 months (95% CI)	95.8 [92.0, 97.8]	88.8 [83.6, 92.4]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[6]			
Log-rank p-value (one-sided)	0.0039**	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.38 [0.18, 0.80]	–	–
Time to response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR + PR	231 (95.1)	194 (79.2)	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R2) (N = 243)	Arm C (R2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (Epco 48 mg + R2) vs. Arm C (R2)
Time to response (months)			
CR + PR[3]			
Mean (SD)[10]	3.69 (0.500)	3.61 (0.563)	–
Median (Range)	3.71 (1.5, 7.5)	3.68 (0.8, 7.0)	–
CR rate at the end of treatment (12 cycles) – n (%)	156 (64.2)	68 (27.8)	–
(95% CI)[8]	[57.8, 70.2]	[22.2, 33.8]	–
Diff in rates	–	36.5	–
(95% CI)[8]	–	[28.3, 44.6]	–
Best overall response			
Complete response (CR)	201 (82.7)	122 (49.8)	–
Partial response (PR)	30 (12.3)	72 (29.4)	–
Stable disease (SD)	1 (0.4)	17 (6.9)	–
Progressive disease (PD)	7 (2.9)	16 (6.5)	–
Not evaluable[1]	4 (1.6)	18 (7.3)	–
Confirmed or unconfirmed complete response[2] (BOR of CR/uCR) – n (%)	217 (89.3)	135 (55.1)	–
(95% CI)[8]	[84.7, 92.9]	[48.6, 61.4]	–
Diff in rates	–	34.3	<0.0001****[9]
(95% CI)[8]	–	[27.3, 41.5]	–
Time to complete response			
Number of subjects who are responders - n (%)			
CR	201 (82.7)	122 (49.8)	–
Time to response (months)			
CR			
Mean (SD)[10]	4.89 (2.912)	5.01 (2.734)	–
Median (Range)	3.75 (2.0, 22.4)	3.75 (2.4, 14.8)	–
Time to progression			
Number of subjects with events – N1 (%)	29 (11.9)	91 (37.1)	–
Progressive disease	29 (100)	91 (100)	–
Number of subjects censored – N1 (%)	214 (88.1)	154 (62.9)	–
Death	6 (2.8)	15 (9.7)	–
No baseline assessment	0	1 (0.6)	–

IRC-Assessed Efficacy Evaluations (ITT)	Arm A (Epco 48 mg + R2) (N = 243)	Arm C (R2) (N = 245)	One-Sided p-value Arm A (Epco 48 mg + R2) vs. Arm C (R2)
No post baseline assessment	1 (0.5)	7 (4.5)	–
Received NALT	3 (1.4)	26 (16.9)	–
Clinical cutoff	202 (94.4)	105 (68.2)	–
Subject withdrew consent	2 (0.9)	0	–
Time to progression (months)[3]			
Median follow up (95% CI)[4]	14.3 [13.4, 14.8]	11.3 [11.0, 13.4]	–
Median (95% CI)[4]	NE [NE, NE]	14.8 [11.2, 18.6]	–
KM estimate for TTP rate (%)			
12 months (95% CI)	88.8 [83.6, 92.5]	55.4 [45.2, 64.9]	–
16 months (95% CI)	88.0 [82.4, 91.8]	44.8 [35.7, 53.6]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[6]			
Log-rank p-value (one-sided)[7]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.13, 0.29]	–	–
Time to next anti-lymphoma treatment			
Median follow up (95% CI)[4]	14.6 [13.8, 15.7]	14.1 [13.2, 15.3]	–
Median (95% CI)[4]	NE [NE, NE]	24.3 [18.2, NE]	–
KM estimate for TTNLT rate (%)			
12 months (95% CI)	94.3 [90.1, 96.6]	74.4 [67.9, 79.8]	–
16 months (95% CI)	92.8 [88.3, 95.6]	64.9 [57.1, 71.6]	–
Treatment comparison			
Stratified analysis[6]			
Log-rank p-value (one-sided)[7]	<0.0001****	–	–
Cox PH hazard ratio (95% CI)	0.15 [0.09, 0.27]	–	–

① 1차 평가변수

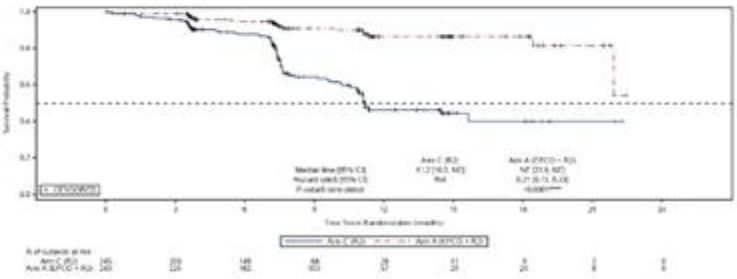
Lugano 기준에 따라 결정된 IRC평가에 근거한 전체 반응률 (먼저 등록된 ITT 시험대상자 232명) Epco 48 mg + R2 에 대한 IRC-평가 ORR 증가는 일차 분석 시 그 비율 차이가 14.9% (95% CI: 7.1, 22.8; P-값 < 0.0001)로, Epco 48 mg + R2 에 대하여 R2 에 비해 임상적으로 유의미하고 통계적으로

매우 유의했다 (표 7).
IRC-평가 ORR 은 C 군에서 81.0% (95% CI: 72.7, 87.7)였던 것에 비해 A 군에서 95.7% (95% CI: 90.2, 98.6)로 더 더 높았다. 중요한 것은, A 군에서 시험대상자 94 명(81.0%)이 CR 이라는 최고 전체 반응을 달성한 것에 비해, C 군에서는 이러한 시험대상자가 55 명(47.4%)이었고, A 군에서 시험대상자 17 명(14.7%)이 PR 이라는 최고 전체 반응을 달성한 것에 비해, C 군에서는 이러한 시험대상자가 39 명(33.6%)이었다는 점이다. 이러한 결과는 R2 에 엡코리타맙을 추가하는 것이 매우 효과적이었고 R/R FL 시험대상자에서 더 우수한 반응을 유발할 가능성이 있음을 시사한다 (시험 M20-638 중간 CSR).
Epco 48 mg + R2 에 대한 ORR 개선은 강건하고 일관적이었으며, 전통적으로 치료하기 어려운 시험대상자를 포함하는 사전에 명시된 하위군들에서 임상적으로 유의미한 유익성을 나타냈다.

[IA2 업데이트] ORR은 1차 중간분석과 일관된 결과를 보임.
A군: 95.1% (95% CI: 91.5, 97.4)
C군: 79.2% (95% CI: 73.6, 84.1)
효과 차이: 16.0% ([95% CI: 10.3, 21.7; nominal P-value < 0.0001]

시험자-평가 ORR 및 일치율
시험자-평가 ORR 은 IRC 평가와 일치했고 A 군에서 C 군에 비해 더 높게 유지되었으며(95.7% [95% CI: 90.2, 98.6] vs 78.4% [95% CI: 69.9, 85.5]), 비율 차이는 17.5% (95% CI: 9.3, 25.6; 명목 P-값 < 0.0001)였다 (시험 M20-638 중간 CSR).
IRC 와 시험자 평가 간의 반응자 상태(예 vs 아니오) 일치율은 높았으며, 전반적인 일치율은 A 군의 경우 100%, C 군의 경우 94.0%, IRC 와 시험자 평가 모두에 대하여 97.0%였다 (시험 M20-638 중간 CSR).
Lugano 기준에 따라 결정된 IRC 평가에 근거한 PFS (이중 일차 유효성 결과변수) (ITT 집단)
Epco 48 mg + R^2 는 R^2 단독 투여에 비해 IRC 에 의해 평가된 PFS 를 임상적으로 유의미하고 통계학적으로 매우 유의하게 개선했고, HR 은 0.21 이었다 (95% CI: 0.13, 0.33; P-값 < 0.0001) (표 6 및 그림 3). 이러한 R/R FL 시험대상자 집단에서 질환 진행 또는 사망 발생 위험이 C 군에 비해 A 군에 대하여 79.0% 감소한 것으로 관찰되었다. A 군 시험대상자 총 23 명(9.5%)과 C 군 시험대상자 총 75 명(30.6%)이 PFS 사건을 경험했다. A 군에서 7.7 개월의 중앙값 기간 동안 PFS 를 추적 관찰한 후, A 군에서는 PFS 중앙값에 도달하지 못했으나 (95% CI: 21.9, NE), C 군에서 7.6 개월의 중앙값 기간 동안 PFS 를 추적 관찰했을 때 PFS 중앙값이 11.2 개월이었다 (95% CI: 10.5, NE). 두 군 모두에서 가장 흔한 검열 사유는 DCO 시점에서의 임상 자료 수집 마감이었다. 8 개월 및 12 개월차에 여전히 질환이 진행되지 않은 시험대상자의 추정 비율은 A 군의 경우 각각 90.9% 및 86.7%였던 것에 비해, C 군의 경우 각각 65.4% 및 46.5%였다.
16 주차에 처음으로 예정된 치료-중 영상 평가에서부터, 카플란-마이어 추정치가 A 군과 C 군 간에 일찍 명확하게 분리되는 것으로 나타났다 (그림 3).

그림 3. 치료군별로 IRC 평가에 따른 Lugano 기준에 근거한 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 플롯 - ITT 집단



$ Stratified by Disease Status/History (2L: PD ≤ 2 years from initiation of 1L [POD24]. 2L: PD > 2 years from the date of initiation of 1L. 3L+: ≥ 6 months since end of last therapy. 3L: < 6 months since end of last therapy) and Region (US/Western Europe and Rest of World)

+ Indicates censored observation

Data Cutoff: 10 January 2025.

P-value is based on log-rank test. Hazard ratio is estimated using Cox proportional hazards model.

*P-value <0.05; **P-value <0.01; ***P-value <0.001; ****P-value <0.0001.

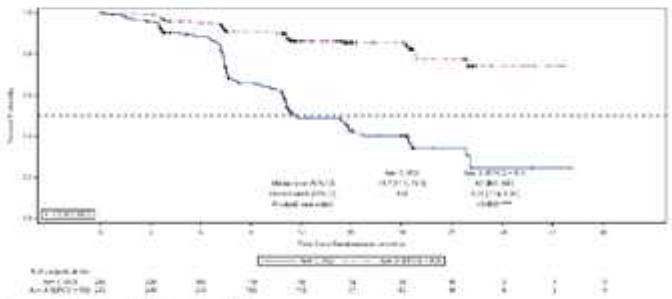
전통적으로 치료하기 어려운 시험대상자를 포함하는 사전에 명시된 하위군들에서 Epco 48 mg + R^2 투여 시 PFS 개선이라는 임상적으로 유의미한 유익성이 관찰되었다.

PFS 는 사전에 명시된 무의성 기준인 HR > 1.1 를 넘지 않았다.

[IA2 업데이트] PFS은 1차 중간분석과 일관된 결과를 보임.

HR of 0.21 (95% CI: 0.14, 0.31; nominal P-value < 0.0001).

Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on Lugano Criteria per IRC Assessment by Treatment Group – ITT Population



CI = confidence interval; NE = not estimable

$ Stratified by Disease Status/History (2L: PD ≤ 2 years from initiation of 1L [POD24]. 2L: PD > 2 years from the date of initiation of 1L. 3L+: ≥ 6 months since end of last therapy. 3L: < 6 months since end of last therapy) and Region (United States [US]/Western Europe and Rest of World).

+ Indicates censored observation.

P-value is based on log-rank test. Hazard ratio is estimated using Cox proportional hazards model.

*P-value <0.05; **P-value <0.01; ***P-value <0.001; ****P-value <0.0001.

Data Cutoff: 24 May 2025

Lugano 기준에 따라 결정된 시험자 평가에 근거한 PFS(기타 이차 결과변수) 및 일치율

시험자 평가에 따른 PFS 는 IRC 가 평가한 PFS 와 일치했고, R^2 단독 투여에 비해 Epco 48 mg + R^2 투여 시 PFS 가 임상적으로 유의미하게 개선되었고 HR 은 0.19 였다 (95% CI: 0.12, 0.30; 명목 P-값 < 0.0001; 시험 M20-638 중간 CSR 및 시험 M20-638 중간 CSR). 이러한 R/R FL 시험대상자 집단에서 질환 진행 또는 사망 발생 위험이 C 군에 비해 A 군에 대하여 81.0% 감소한 것으로 관찰되었다. ITT 집단의 A 군과 C 군에서 PFS 추적 관찰 기간 중앙값이 7.7 개월이었을 때, A 군에서는 시험자 평가에 따른 PFS 중앙값에 도달하지 못했고 (95% CI: NE, NE), C 군에서는 11.0 개월이었다 (95% CI: 9.1, 14.9). 8 개월 및 12 개월차에 여전히 질환이 진행되지 않은 시험대상자의 추정 비율은 A 군의 경우 각각 90.3% 및 87.2%였던 것에 비해, C 군의 경우 각각 60.3% 및 42.9%였다.

IRC 와 시험자의 PFS 평가 간에 질환 진행 상태(예 vs 아니오) 일치율은 높았으며, 전반적인 일치율은 A 군의 경우 98.4%, C 군의 경우 91.0%, IRC 와 시험자 평가 모두에 대하여 94.7%였다 (시험 M20-638 중간 CSR).

⑤ 주요 2차 평가변수

• Lugano 기준에 따라 결정된 IRC 가 평가한 시험 중 CR 비율 (주요 이차 결과변수) (ITT)

Epco 48 mg + R^2 에 대하여 IRC 가 평가한 CR 비율은 R^2 단독 투여에 비해 통계학적으로 매우 유의하게 증가되었으며(74.5% [95% CI: 68.5, 79.8] vs 43.3% [95% CI: 37.0, 49.7]), 비율 차이는 31.3% ([95% CI: 23.1, 39.4]; P-값 < 0.0001)였고, 이는 Epco 48 mg + R^2 투여 시 더 깊은 반응이 달성되었음을 가리킨다 (표 6).

A 군과 C 군에 먼저 무작위 배정된 232 명의 시험대상자에 대한 보충 분석에서 결과가 일치했으며, Epco 48 mg + R^2 에 대하여 R^2 단독 투여에 비해 CR 비율이 더 높았고 (81.0% [95% CI: 72.7, 87.7] vs 47.4% [95% CI: 38.1, 56.9]), 비율 차이는 33.5%였다 (95% CI: 22.2, 44.9; 명목 P-값 < 0.0001) (표 7). Epco 48 mg + R^2에 대한 CR 개선은 강건하고 일관적이었으며, 전통적으로 치료하기 어려운 시험대상자로 구성된 사전에 명시된 하위군들에서 임상적으로 유의미한 유익성을 나타냈다.

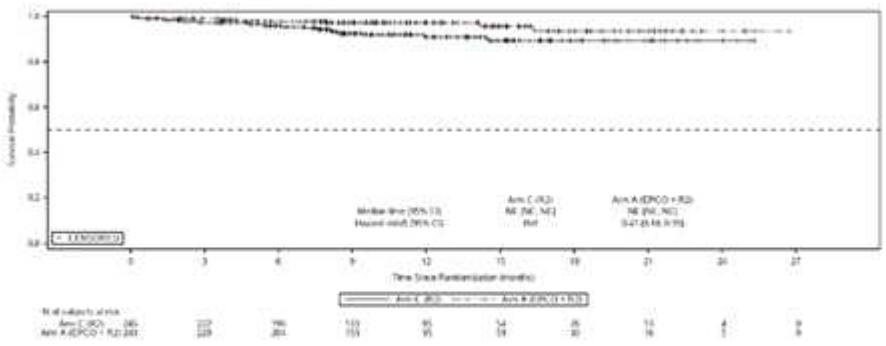
[IA2 업데이트] CR은 1차 중간분석과 일관된 결과를 보임. A군: 82.7% [95% CI: 77.4, 87.3] C군: 49.8% [95% CI: 43.4, 56.2] 효과 차이: 33.0% ([95% CI: 25.3, 40.8]; nominal P-value < 0.0001]).

• 전체 생존 (주요 이차 평가변수) (ITT)

A 군과 C 군에서 각각 10.4 개월 및 10.2 개월의 중앙값 기간 동안 OS 를 추적 관찰한 후, 어느 군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못했다 (표 6). Epco 48 mg + R^2 는 R^2 단독 투여에 비해 OS 를 개선하는 경향을 나타냈다 (HR = 0.41, 95% CI: 0.18, 0.95). 8 개월 및 12 개월차에 여전히 생존한 시험대상자의 추정 비율은 A 군의 경우 두 시점 모두에서 97.2%, C 군의 경우 각각 94.5% 및 91.0%였다. 초기 카플란-마이어 추정치는 R2 단독 투여에 비해 Epco 48 mg + R2 에 유리한 OS 에 대한 긍정적인 경향을 나타냈다(그림 4). 그러나, CR 또는 PR 이라는 BOR 에 대한 이러한 일차 분석 당시, OS 자료가 충분하지 않았다.

OS 는 사전에 명시된 위해성 기준인 HR > 1.43 을 넘지 않았다.

그림 4. 치료군별 전체 생존에 관한 카플란-마이어 플롯 - **ITT 집단**



$ Stratified by Disease Status/History (2L: PD ≤ 2 years from initiation of 1L [POD24]. 2L: PD > 2 years from the date of initiation of 1L. 3L+: ≥ 6 months since end of last therapy. 3L: < 6 months since end of last therapy) and Region (US/Western Europe and Rest of World)

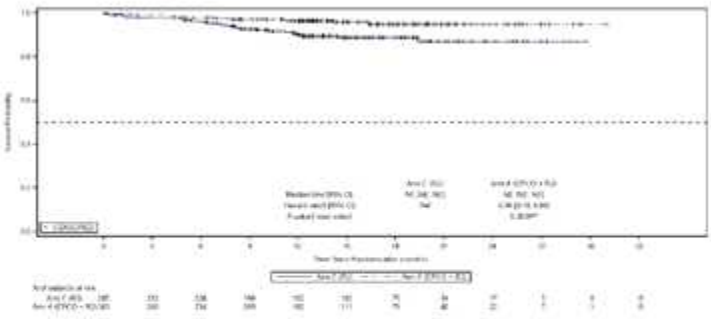
+ Indicates censored observation

Data Cutoff: 10 January 2025.

Hazard ratio is estimated using Cox proportional hazards model.

[IA2 업데이트] 2차 중간분석에서 OS에 대한 통계적 유의성을 보이지 못하였음.
OS 중앙값은 양 군 모두 중앙값에 도달하지 않았음.
- A군: 10명 (4.1%)
- C군: 25명 (10.2%) 사망하였음.
- HR of 0.38 (95% CI: 0.18, 0.80; P-value = 0.0039)
OS 12개월, 16개월 추정비율
- A군: 96.6%, 95.8%
- C군: 901.%, 88.8%

Figure 4. **Kaplan-Meier Plot of Overall Survival by Treatment Group – ITT Population**



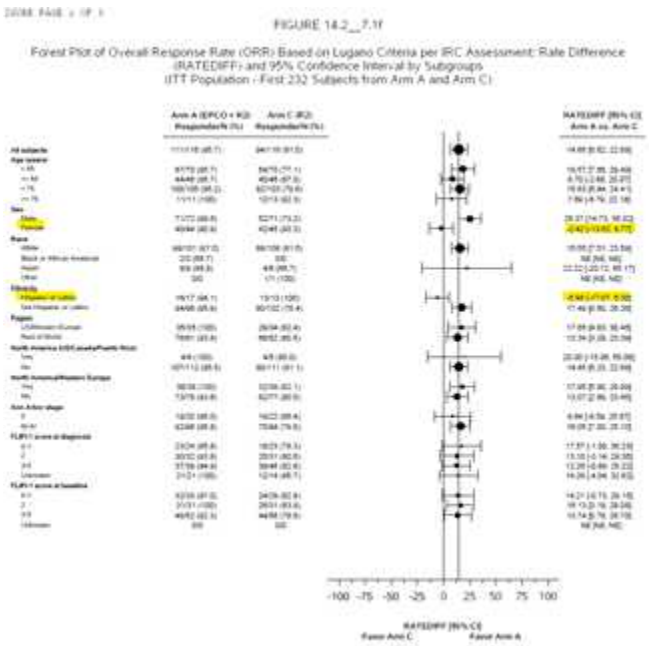
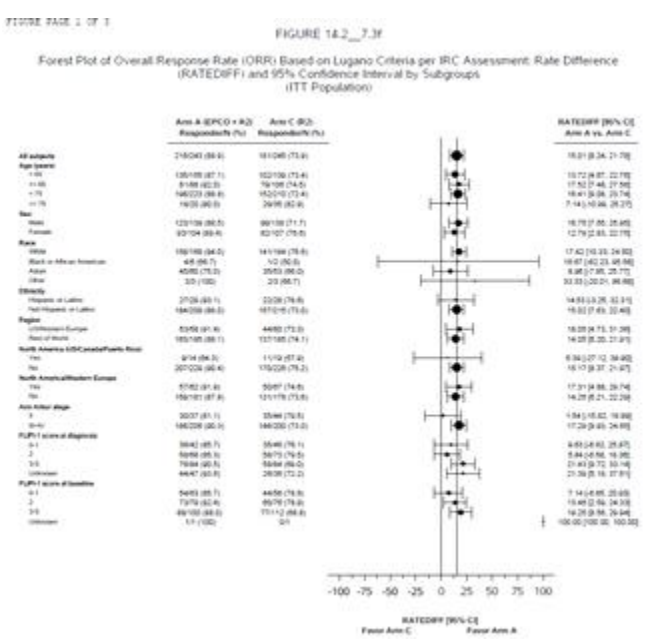
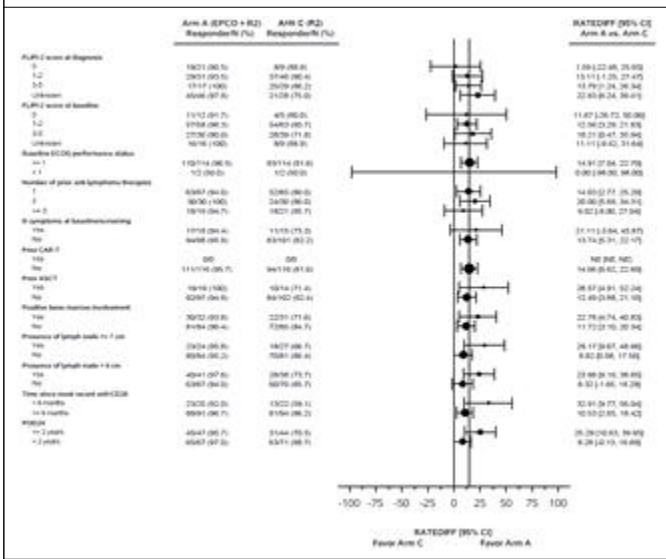
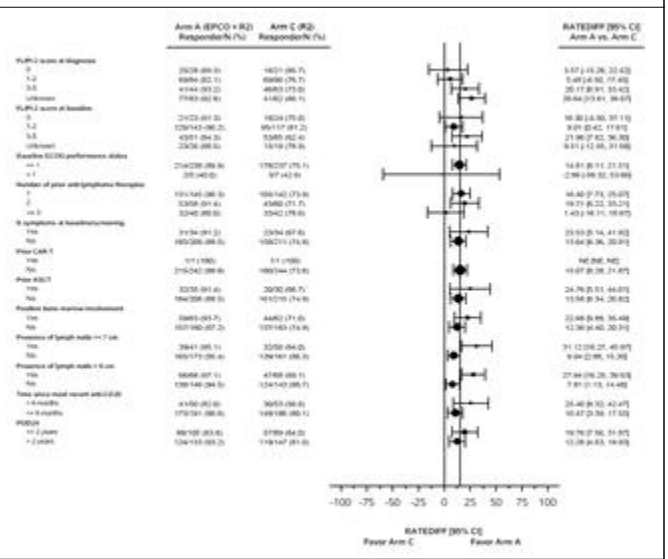
CI = confidence interval; NE = not estimable.
S Stratified by Disease Status/History (2L: PD ≤ 2 years from initiation of 1L [POD24]. 2L: PD > 2 years from the date of initiation of 1L. 3L+: ≥ 6 months since end of last therapy. 3L: < 6 months since end of last therapy) and Region (United States [US]/Western Europe and Rest of World).
+ Indicates censored observation.
P-value is based on log-rank test. Hazard ratio is estimated using Cox proportional hazards model.
*P-value <0.05; **P-value <0.01; ***P-value <0.001; ****P-value <0.0001.
Data Cutoff: 24 May 2025

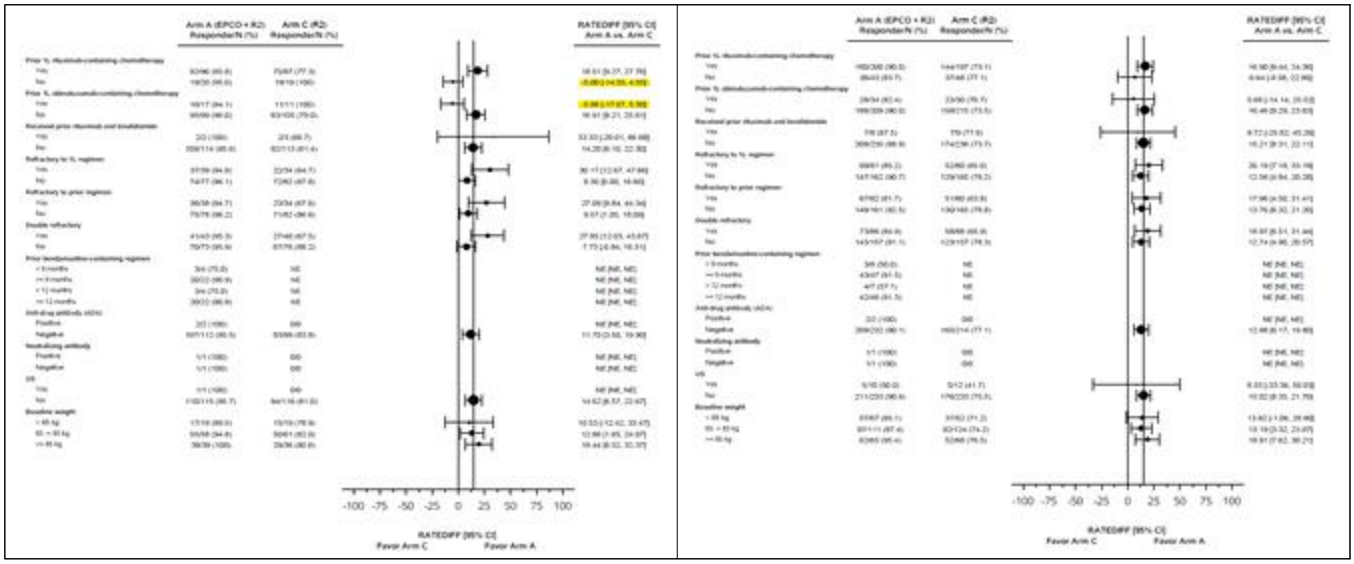
⑥ 하위군 분석
R2 단독 투여에 비해 우월한 Epco 48 mg + R2 의 유효성이 사전에 명시된 여러 시험대상자 하위군에 걸쳐 유지되었으며, 이러한 하위군에는 다음을 포함하는 전통적으로 치료하기가 어려운 시험대상자들이 포함되었다: POD24 시험대상자, 항-CD20 항체 및 알킬화제 모두에 대한 이중 불응성 시험대상자, 일차 요법에 불응성인 시험대상자, 최근에 투여 받은 요법에 불응성인 시험대상자, 거대 질병 시험대상자, 앤아버 병기 III/IV, FLIPI 3-5, 및 고령 시험대상자. 하위군별 유효성 자료 해석 시 표본 크기가 제한적임을 고려해야 한다.

- BOR

A 군과 C 군의 ITT 집단에 먼저 등록된 232 명의 시험대상자에 대한 A 군(Epco 48 mg + R2)과 C 군(R2) 간의 반응자 및 비율 차이에 관한 포레스트 플롯은 연령, 인종, 지리적 지역, 및 베이스라인 체중을 포함하는 여러 하위군에 걸쳐 Epco 48 mg + R2 의 유효성이 전반적으로 유지되었음을 보여주며, 이는 이러한 인자들이 Epco 48 mg + R2 의 유효성에 유의미한 영향을 미치지 않음을 시사한다 (시험 M20-638 중간 CSR 그림 14.2__7.1f).
ITT 집단에 먼저 등록된 시험대상자 232 명에서, 여성 하위군의 반응자 비율은 C 군에서 약간 더 높았던 반면 (비율 차이는 -2.42 [95% CI: -13.62, 8.77]), ITT 집단의 경우에는 성별과 무관하게 A 군에 더 유리했다 (비율 차이는 남성의 경우 16.75 [95% CI: 7.55, 25.95]. 여성의 경우 12.79 [95% CI: 2.83, 22.75]) (시험 M20-638 중간 CSR 그림 14.2__7.1f 및 그림 14.2__7.3f).
전통적으로 치료가 어려운, 다음을 포함하는 고위험 질환 시험대상자 하위군에서 IRC-평가 ORR 이

높았고, 이러한 하위군에서 R2 에 비해 Epco 48 mg + R2 의 유의미한 임상적 유익성이 입증되었다:

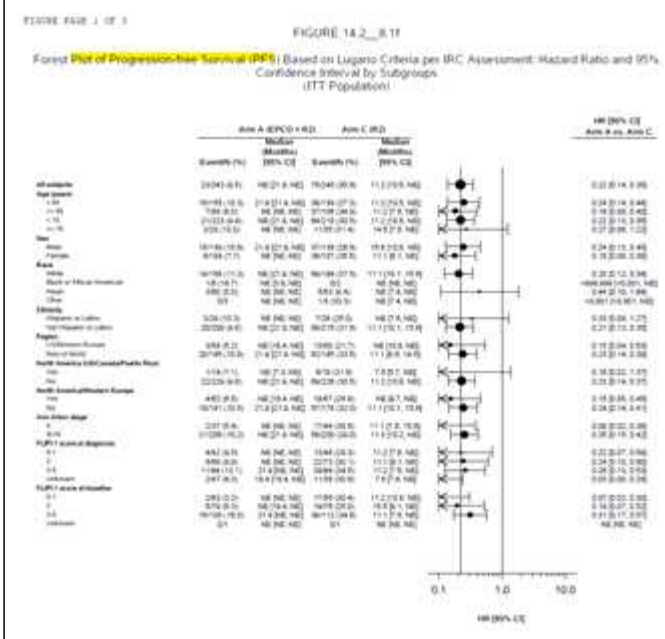
첫 232명	ITT
	
	

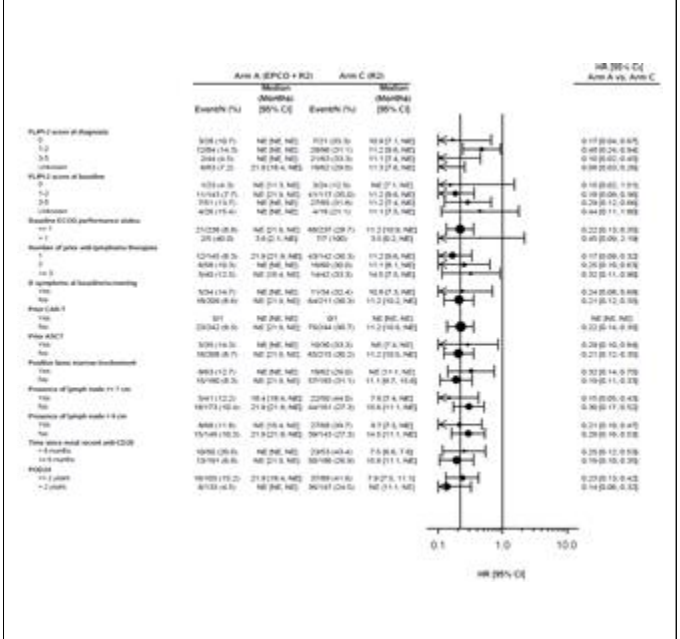


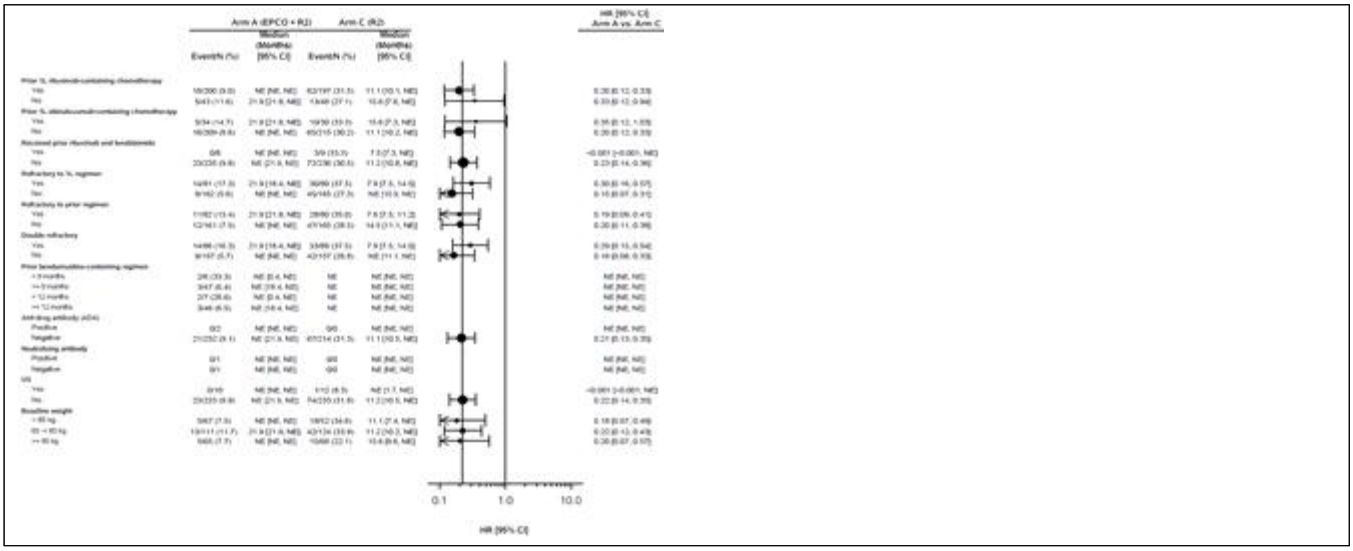
- PFS

대다수의 하위군에 대하여, A 군(Epco 48 mg +R2)에서 PFS 중앙값에 도달하지 못했고, 이는 전체적인 ITT 집단과 비슷했다 (시험 M20-638 중간 CSR 그림 14.2__8.1f). 다음 시험대상자를 포함하는 치료가 어려운 중증 하위군에서 Epco 48 mg + R2 투여 시 R2 단독 투여 시에 비해 PFS 가 개선되는 유익성이 관찰되었다:

ITT

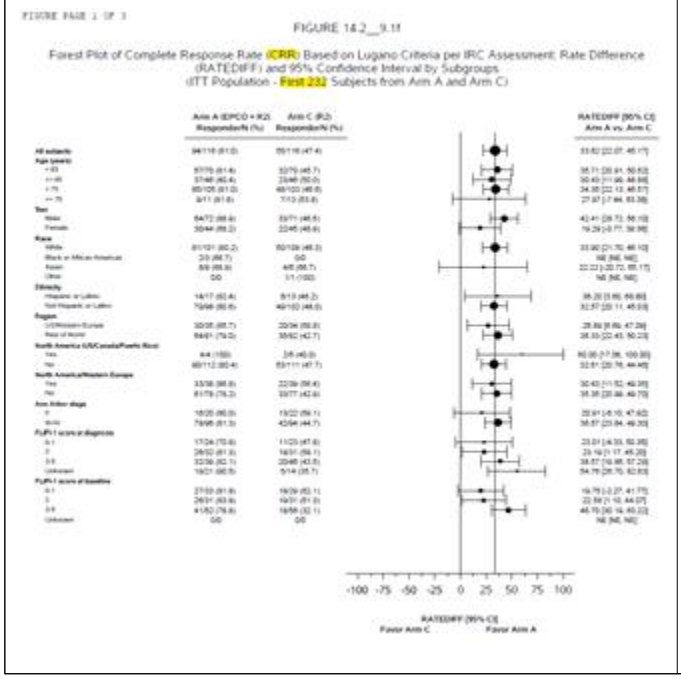
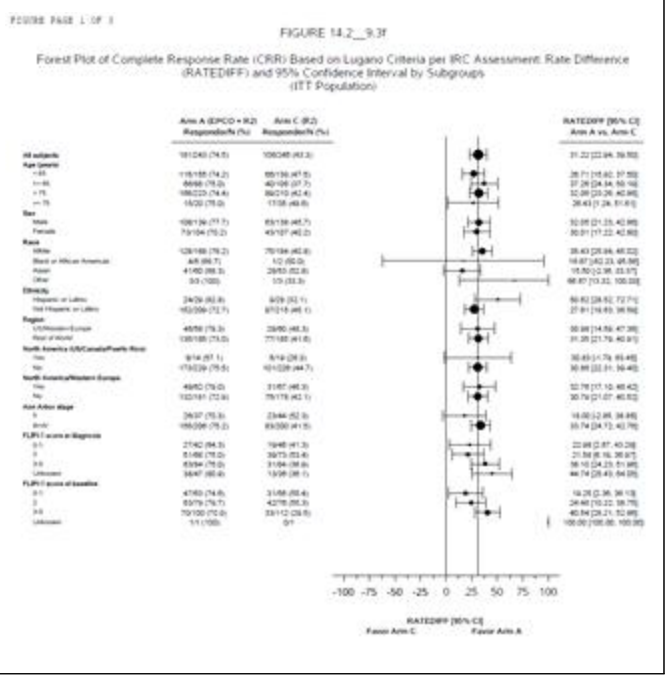


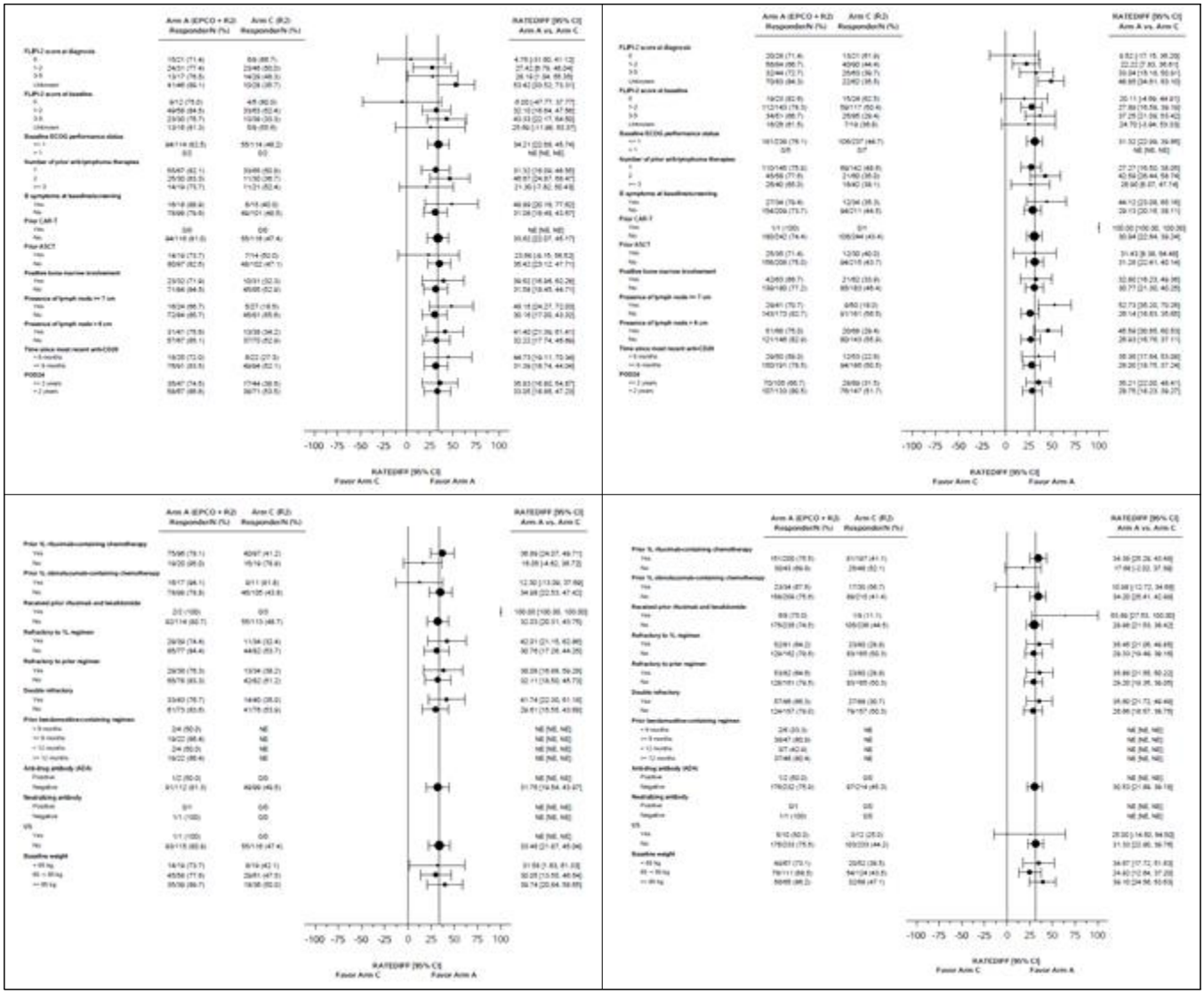




- CR

CR 비율에 관한 포레스트 플롯은 R2 단독 투여에 비해 우월한 Epco 48 mg + R2 의 유효성을 추가적으로 뒷받침했고, 이는 A 군과 C 군에 먼저 무작위 배정된 ITT 집단 시험대상자 232 명에 대하여 사전에 명시된 다양한 하위군에 걸쳐 유지되었다 (시험 M20-638 중간 CSR 그림 14.2__9.1f). 다음 시험대상자를 포함하는 치료가 어려운 중증 하위군에서 Epco 48 mg + R2 에 대하여 일관성 있게 높은 CR 비율이 관찰되었다:

첫 232명	ITT
	



4) 안전성 결과

일차 안전성 분석 세트: 시험 M20-638 R/R FL A 군 (N = 243) 및 C 군 (N = 238). 이 안전성 분석 세트에는 엡코리타맙 48 mg 전체 용량 + R2 (A 군) 또는 R2 단독 투여 (C 군)에 무작위 배정되어 시험약을 적어도 1 회 이상 투여받은 모든 R/R FL 시험대상자가 포함되었다. 시험 M20-638 에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 발생률과 중증도를 줄이기 위해서 임상시험 계획서 버전 3.0 부터 엡코리타맙 3 단계 SUD 용법이 도입되었다. 총 131 명의 A 군 시험대상자가 엡코리타맙 3 단계 SUD 용법을 투여받았다.

(1) 노출

M20-638 A 군 (N = 243)

M20-638 A 군 (N = 243)에서, 시작된 엡코리타맙 주기 횟수 중앙값은 10.0 (범위: 1, 12)이었고 치료 기간 중앙값은 9.00 개월 (범위: <0.1, 15.4)이었다. 총 217 명(89.3%) 및 123 명(50.6%)의 시험대상자가 각각 적어도 3 개월 및 9 개월 동안 엡코리타맙을 투여받았다. 총 186 명(76.5%)의 시험대상자가 시험 기간 동안 엡코리타맙 용량을 조절했으며, 여기에는 이상사례(AE)로 인한 용량 조절이 필요했던 170 명(70.0%)의 시험대상자가 포함된다. 57 명(23.5%)의 시험대상자가 재-프라이밍 투여가 필요한 엡코리타맙 투여 지연을 경험했다 (표 4).

리툭시맙 및 레날리도마이드에 대하여 시작된 주기 횟수 중앙값은 각각 5.0 (범위: 1, 8) 및 9.0 (범위: 1, 12)이었고, 치료 기간 중앙값은 리툭시맙 및 레날리도마이드에 대하여 각각 3.84 개월(범위: <0.1, 9.7) 및 8.72 개월(범위: 0.1, 16.3)이었다. 총 213 명 (87.7%)의 시험대상자가 리툭시맙을 적어도 3 개월 동안 투여받았고 217 명(89.3%) 및 115 명(47.3%)의 시험대상자가 레날리도마이드를 각각 적어도 3 개월 및 9 개월 동안 투여받았다. 총 155 명(63.8%)의 시험대상자가 시험 기간 동안 리툭시맙 용량을 조절했으며, 여기에는 AE 로 인한 용량 조절이 필요했던 141 명(58.0%)의 시험대상자가 포함된다. 총 193 명(79.4%)의 시험대상자가 시험 기간 동안 레날리도마이드 용량을 조절했으며, 여기에는 AE 로 인한 용량 조절이 필요했던 186 명(76.5%)의 시험대상자가 포함된다 (표 4).
시험 M20-638 에서 투여된 시험 치료에 대한 상대 용량 강도(RDI)에 관한 자료가 시험 M20-638 중간 CSR에 제공되어 있다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군 (N = 238)에서, 리툭시맙 및 레날리도마이드에 대한 노출은 전반적으로 M20-638 A 군에서의 리툭시맙 및 레날리도마이드 노출과 비슷했다.
리툭시맙 및 레날리도마이드의 용량을 조절한 시험대상자의 비율 모두는 A 군에 비해 M20-638 C 군에서 더 낮았다 (표 4).

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)

시험 GCT3013-02 2 군의 시험대상자는 시험 M20-638(12 회 주기)의 시험대상자에 비해 치료 기간이 더 길었고(최대 2 년), 이는 M20-638 A 군에 비해 전체 Epco + R2 통합군에서 치료 기간이 더 긴 것으로 반영된다. 또한, 전체 Epco + R2 통합군에서 보고된 엡코리타맙 용량 조절에는 시험 M20-638 의 B 군에서 임상시험 계획서 버전 2.0 에서 이 시험군이 종료된 후 24 mg 전체 용량에서 48 mg 전체 용량으로 전환한 시험대상자도 포함되었다.
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 시작된 엡코리타맙 주기 횟수 중앙값은 12.0 (범위: 1, 27)이었고, 치료 기간 중앙값은 10.22 개월 (범위: <0.1, 25.8)이었다. 총 406 명(91.0%) 및 280 명(62.8%)의 시험대상자가 각각 적어도 3 개월 및 9 개월 동안 엡코리타맙을 투여받았다. 총 353 명(79.1%)의 시험대상자가 시험 기간 동안 엡코리타맙 용량을 조절했으며, 여기에는 AE 로 인한 용량 조절이 필요했던 311 명(69.7%)의 시험대상자가 포함된다. 총 107 명(24.0%)의 시험대상자가 재-프라이밍이 필요했던 엡코리타맙 용량 조절을 경험했다 (표 4).
전체 Epco + R2 통합군에서 리툭시맙 및 레날리도마이드에 대한 각각의 노출은 M20-638 A 군에서의 노출과 전반적으로 비슷했다 (표 4).
시험 GCT3013-02 2 군에서 투여된 치료의 RDI 에 관한 자료가 시험 GCT3013-02 2 군 중간 CSR에 제공되어 있다.

- 시험대상자의 분포

M20-638 A 군 (N = 243)

M20-638 A 군 (N = 243)에서, DCO 일까지 118 명(48.6%)의 시험대상자가 아직 치료를 받고 있었고, 71 명(29.2%)이 시험 치료를 완료했고, 54 명(22.2%)이 시험 치료를 중단했다. 주된 치료 중단 사유가 시험

표 4. 시험약 노출

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Epcoritamab			
Number of Cycles Initiated			
n	243	N/A	446
Median	10.0		12.0
Min, Max	1, 12		1, 27
Duration of Treatment (months)[a]			
n	243	N/A	446
Median	9.00		10.22
Min, Max	<0.1, 15.4		<0.1, 25.8
≥ 3 months	217 (89.3%)	N/A	406 (91.0%)
≥ 9 months	123 (50.6%)	N/A	280 (62.8%)
Received Priming Dose (0.16 mg)	243 (100%)	N/A	446 (100%)
Received First Intermediate Dose (0.8 mg)	241 (99.2%)	N/A	442 (99.1%)
Received Second Intermediate Dose (3 mg)[b]	129 (53.1%)	N/A	132 (29.6%)
Received Initial Full Dose (24/48 mg)	239 (98.4%)	N/A	440 (98.7%)
Received Re-priming Dose	57 (23.5%)	N/A	107 (24.0%)
Subjects with Dose Adjustment[c]	186 (76.5%)	N/A	353 (79.1%)
Reason for Dose Adjustment[d]			
Adverse Event	170 (70.0%)	N/A	311 (69.7%)
Other	60 (24.7%)	N/A	149 (33.4%)
Lenalidomide			
Number of Cycles Initiated			
n	242	236	445
Median	9.0	9.0	11.0
Min, Max	1, 12	1, 12	1, 15
Duration of Treatment (months)[a]			
n	242	236	445
Median	8.72	7.79	10.38
Min, Max	0.1, 16.3	<0.1, 12.7	0.1, 16.4
≥ 3 months	217 (89.3%)	206 (86.6%)	402 (90.1%)
≥ 9 months	115 (47.3%)	90 (37.8%)	259 (58.1%)
Subjects with Dose Adjustment	193 (79.4%)	125 (52.5%)	348 (78.0%)
Reason for Dose Adjustment[d]			
Adverse Event	186 (76.5%)	112 (47.1%)	328 (73.5%)
Other	41 (16.9%)	29 (12.2%)	97 (21.7%)
Rituximab			
Number of Cycles Initiated			
n	243	238	446
Median	5.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 8	1, 6	1, 8
Duration of Treatment (months)[a]			
n	243	238	446
Median	3.84	3.71	3.78
Min, Max	<0.1, 9.7	<0.1, 5.2	<0.1, 9.7
≥ 3 months	213 (87.7%)	190 (79.8%)	397 (89.0%)
Subjects with Dose Adjustment[e]	155 (63.8%)	82 (34.5%)	272 (61.0%)
Reason for Dose Adjustment[d]			
Adverse Event	141 (58.0%)	69 (29.0%)	243 (54.5%)
Other	37 (15.2%)	20 (8.4%)	69 (15.5%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; max = maximum; min = minimum; N/A = not applicable; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

a. Duration of treatment calculated as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375

b. Only applicable to M20-638 subjects enrolled under protocol version 3.0 and later

c. Includes dose delay only for GCT3013-02.

d. Subjects may experience multiple dose adjustments.

e. Includes dose delay and dose reduction only for GCT3013-02.

Note: Percentages calculated based on N.

M20-638 중간 CSR에 제공되어 있다. DCO 당시, 231 명(95.1%)의 시험대상자가 시험에 남아 있었던 반면, 12 명(4.9%)의 시험대상자가 시험을 중단했다. 가장 빈번하게 보고된 주된 시험 중단 사유는 사망이었다 (8 명[3.3%]) (표 5).

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군 (N = 238)에서는 A 군에 비해 시험 치료를 계속 투여받고 있는 시험대상자의 비율은 더 낮았고(36.1% vs 48.6%) 치료 중단률은 더 높았다 (38.7% vs 22.2%). 아직 시험을 계속하고 있거나 시험을 중단한 시험대상자의 비율과 주된 시험 중단 사유는 A 군과 C 군 간에 비슷했다 (<10% 차이) (표 5).

전체 **Epco + R2 통합군 (N = 446)**

시험 GCT3013-02 2 군의 시험대상자는 시험 M20-638 시험대상자보다 치료 기간이 더 길었고 더 긴 기간 동안 추적 관찰되었으며, 이는 M20-638 A 군에 비해 전체 Epco + R2 통합군에서 여전히 시험 치료를 투여받고 있는 시험대상자의 비율이 더 낮은 것으로 반영된다. 전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 122 명 (27.4%)의 시험대상자가 여전히 시험 치료를 투여받고 있고, 184 명(41.3%)의

시험대상자가 시험 치료를 완료했으며, 140 명 31.4%)의 시험대상자가 시험 치료를 중단했다 (표 5). 주된 치료 중단 사유가 시험 M20-638 중간 CSR 및 시험 GCT3013-02 2 군 CSR에 제공되어 있다. DCO 당시, 전체 Epco + R2 통합군 시험대상자 409 명(91.7%)이 시험에 남아 있었고 37 명(8.3%)이 시험을 중단했으며, 가장 흔한 주된 시험 중단 사유는 사망 (27 명[6.1%])이었고, 그 다음은 시험대상자의 동의 철회(9 명[2.0%])였다 (표 5).

표 5. 시험대상자 분포

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Ongoing study treatment	118 (48.6%)	86 (36.1%)	122 (27.4%)
Completed study treatment	71 (29.2%)	60 (25.2%)	184 (41.3%)
Discontinued study treatment	54 (22.2%)	92 (38.7%)	140 (31.4%)
Ongoing study	231 (95.1%)	211 (88.7%)	409 (91.7%)
Discontinued study	12 (4.9%)	27 (11.3%)	37 (8.3%)
Primary reason for study discontinuation			
Death	8 (3.3%)	16 (6.7%)	27 (6.1%)
Withdrawal by subject	4 (1.6%)	10 (4.2%)	9 (2.0%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory
Note: Percentages calculated based on N.

[IA2]

Table 5. Disposition

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Ongoing study treatment	44 (18.1%)	32 (13.4%)	45 (10.1%)
Completed study treatment	132 (54.3%)	97 (40.8%)	246 (55.2%)
Discontinued study treatment	67 (27.6%)	109 (45.8%)	155 (34.8%)
Ongoing study	229 (94.2%)	203 (85.3%)	406 (91.0%)
Discontinued study	14 (5.8%)	35 (14.7%)	40 (9.0%)
Primary reason for study discontinuation			
Death	10 (4.1%)	22 (9.2%)	29 (6.5%)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal by subject	4 (1.6%)	13 (5.5%)	10 (2.2%)
Other	0	0	1 (0.2%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory
Note: Percentages calculated based on N.

(2) 이상사례

전체적인 TEAE 발생률은 M20-638 A 군과 C 군 간에 비슷했다. R2 에 엡코리타맙 48 mg 을 추가한 것은 시험약 중단률에 큰 영향을 미치지 않았다.

M20-638 A 군 (N = 243):

DCO 까지, M20-638 A 군 시험대상자 중 99.2%가 적어도 1 건의 TEAE 를 경험했고, TEAE 를 경험한 시험대상자 중 96.7%가 시험자가 시험약과 관련된 것으로 고려한 TEAE 를 경험했다(각각 89.3%, 71.6%, 및 93.8%가 엡코리타맙, 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련됨). 총 88.1%의 시험대상자가 적어도 1 건의 3 등급 또는 4 등급 TEAE 를 경험했고, 3 등급 또는 4 등급 TEAE 를 경험한 시험대상자 중 81.9%가 시험자가 시험약과 관련된 것으로 고려한 TEAE 를 경험했다(각각 57.6%, 42.8%, 및 79.8%가 엡코리타맙, 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련됨). 51.0%의 시험대상자에서 중대한 TEAE 가 보고되었고, 41.2%의 시험대상자에서 시험약과 관련된 것으로 고려되었다 (37.4%, 20.6%, 및 27.6%가 엡코리타맙, 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련됨) (표 7).

4 명(1.6%)의 시험대상자에서 치명적인 TEAE 가 보고되었고, 이 중 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 고려된 것은 없었다. 81.9%의 시험대상자에서 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE 가 발생했고, 54.3%의 시험대상자에서 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 엡코리타맙과 관련된 TEAE 가 발생했다. 16.0%의 시험대상자에서 시험약 투여 중단을 유발한 TEAE 가 발생했으나, 시험대상자의 4.5%에서 엡코리타맙 투여 중단을 유발한 엡코리타맙-관련 TEAE 가 발생했다 (표 7).
특별 관심 대상 AE(AESI)인 CRS 가 SUD 용법과 무관하게 84 명(34.6%)의 시험대상자에서 보고되었고, ICANS 가 1 명(0.4%)의 시험대상자에서 보고되었다.
CTLS 를 경험한 시험대상자는 없었다 (표 7).
최초 엡코리타맙 투여 후 시간 경과에 따라 TEAE 를 분석했다. 처음 12 개월의 치료 기간 이내에 CRS 를 포함하는 대다수 TEAE 의 발생률은 처음 3 개월 기간 동안 이후의 치료 기간들에 비해 더 높았다. 시험 M20-638 의 경우, 12 개월 넘게 치료를 받은 시험대상자의 수가 너무 적어 유의미한 결론을 도출할 수 없다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군(N = 238)에서, TEAE 발생률(97.5%)은 A 군과 C 군 간에 각각 ≥10%의 발생률 차이를 나타낸 다음 사례를 제외하고 M20-638 A 군과 비슷했다 (표 7):

- 3 등급 또는 4 등급 TEAE(88.1% vs 62.2%); 주로 M20-638 A 군에서 3 등급 또는 4 등급 중성구 감소증(용어 통합) 및 3 등급 또는 4 등급 감염의 발생률이 더 높게 보고되었기 때문. 이는 엡코리타맙과 R2 간에 독성이 겹치기 때문일 가능성이 높다.
- 중대한 TEAE (51.0% vs 27.3%); 주로 M20-638 A 군에서 중대한 CRS 와 중대한 감염의 발생률이 더 높았기 때문.
- 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE(81.9% vs 49.2%)
- CRS (모든 등급, 34.6% vs 0.8%)

M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, M20-638 C 군에서도 전반적으로 처음 3 개월의 치료 기간 동안 가장 높은 TEAE 발생률이 관찰되었다.

전체 Epco + R2 통합군 (N = 446)

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, TEAE 프로파일은 M20-638 A 군에 대하여 위에 보고된 사항과 비슷했고, 두 분석 세트 간에 큰 차이(>10% 발생률 차이)가 관찰되지 않았다 (표 7).
M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, 전체 Epco + R2 통합군에서도 전반적으로 처음 3 개월의 치료 기간 동안 가장 높은 TEAE 발생률이 관찰되었다.

[IA2]

Table 7. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R[2] (N = 243)	R[2] (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R[2] (N = 446)
Number of subjects with at least one			
TEAE	242 (99.6%)	235 (98.7%)	445 (99.8%)
Treatment-related TEAE	236 (97.1%)	213 (89.5%)	435 (97.5%)
Epcoritamab-related TEAE	219 (90.1%)	N/A	405 (90.8%)
Rituximab-related TEAE	175 (72.0%)	160 (67.2%)	324 (72.6%)
Lenalidomide-related TEAE	228 (93.8%)	207 (87.0%)	422 (94.6%)
Grade 3 and higher TEAE	219 (90.1%)	161 (67.6%)	387 (86.8%)
Grade 3 and higher treatment-related TEAE	203 (83.5%)	129 (54.2%)	354 (79.4%)
Grade 3 and higher epcoritamab-related TEAE	145 (59.7%)	N/A	255 (57.2%)
Grade 3 and higher rituximab-related TEAE	107 (44.0%)	70 (29.4%)	180 (40.4%)
Grade 3 and higher lenalidomide-related TEAE	198 (81.5%)	126 (52.9%)	341 (76.5%)
Grade 3 or 4 TEAE	219 (90.1%)	159 (66.8%)	385 (86.3%)
Grade 3 or 4 treatment-related TEAE	203 (83.5%)	129 (54.2%)	352 (78.9%)
Grade 3 or 4 epcoritamab-related TEAE	145 (59.7%)	N/A	253 (56.7%)
Grade 3 or 4 rituximab-related TEAE	107 (44.0%)	70 (29.4%)	179 (40.1%)
Grade 3 or 4 lenalidomide-related TEAE	198 (81.5%)	126 (52.9%)	340 (76.2%)
TEAE by worst toxicity grade			
1	4 (1.6%)	12 (5.0%)	12 (2.7%)
2	19 (7.8%)	62 (26.1%)	45 (10.1%)
3	103 (42.4%)	94 (39.5%)	188 (42.2%)
4	110 (45.3%)	55 (23.1%)	184 (41.3%)
5	6 (2.5%)	12 (5.0%)	15 (3.4%)
Unknown	0	0	1 (0.2%)
Serious TEAE	135 (55.6%)	69 (29.0%)	270 (60.5%)
Serious treatment-related TEAE	109 (44.9%)	38 (16.0%)	215 (48.2%)
Serious epcoritamab-related TEAE	98 (40.3%)	N/A	195 (43.7%)
Serious rituximab-related TEAE	52 (21.4%)	21 (8.8%)	88 (19.7%)
Serious lenalidomide-related TEAE	77 (31.7%)	35 (14.7%)	129 (28.9%)
TEAE leading to discontinuation of any study drug	46 (18.9%)	29 (12.2%)	105 (23.5%)
TEAE leading to epcoritamab discontinuation	21 (8.6%)	N/A	57 (12.8%)
TEAE leading to rituximab discontinuation	7 (2.9%)	12 (5.0%)	21 (4.7%)
TEAE leading to lenalidomide discontinuation	45 (18.5%)	29 (12.2%)	88 (19.7%)
Treatment-related TEAE leading to discontinuation of any study drug	40 (16.5%)	18 (7.6%)	82 (18.4%)
Epcoritamab-related TEAE leading to epcoritamab discontinuation	16 (6.6%)	N/A	36 (8.1%)
Rituximab-related TEAE leading to rituximab discontinuation	3 (1.2%)	4 (1.7%)	6 (1.3%)
Lenalidomide-related TEAE leading to lenalidomide discontinuation	37 (15.2%)	17 (7.1%)	65 (14.6%)
TEAE leading to dose delay of any study drug*	204 (84.0%)	127 (53.4%)	371 (83.2%)
TEAE leading to epcoritamab dose delay*	185 (76.1%)	N/A	330 (74.0%)
TEAE leading to rituximab dose delay*	146 (60.1%)	74 (31.1%)	256 (57.4%)
TEAE leading to lenalidomide dose delay*	181 (74.5%)	107 (45.0%)	320 (71.7%)
Treatment-related TEAE leading to dose delay of any study drug*	179 (73.7%)	91 (38.2%)	312 (70.0%)
Epcoritamab-related TEAE leading to epcoritamab dose delay*	136 (56.0%)	N/A	222 (49.8%)
Rituximab-related TEAE leading to rituximab dose delay*	83 (34.2%)	42 (17.6%)	147 (33.0%)
Lenalidomide-related TEAE leading to lenalidomide dose delay*	155 (63.8%)	77 (32.4%)	253 (56.7%)
TEAEs leading to lenalidomide dose reduction	57 (23.5%)	44 (18.5%)	131 (29.4%)
Lenalidomide-related TEAEs leading to lenalidomide dose reduction	53 (21.8%)	40 (16.8%)	121 (27.1%)
Fatal TEAE	6 (2.5%)	12 (5.0%)	15 (3.4%)
Fatal treatment-related TEAE	0	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Fatal epcoritamab-related TEAE	0	N/A	3 (0.7%)
Fatal rituximab-related TEAE	0	0	1 (0.2%)
Fatal lenalidomide-related TEAE	0	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Fatal TEAE, excluding PD reported as AE	4 (1.6%)	9 (3.8%)	13 (2.9%)
All grade	84 (34.6%)	26 (10.8%)	178 (39.9%)
AESIs and other adverse events of clinical interest			
CRS			
All grade	85 (35.0%)	1 (0.4%)	179 (40.1%)
Grade 3 and higher	0	0	2 (0.4%)
ICANS			
All grade	1 (0.4%)	0	4 (0.9%)
Grade 3 and higher	0	0	0
CTLS			
All grade	0	0	1 (0.2%)
Grade 3 and higher	0	0	1 (0.2%)

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS = clinical tumor lysis syndrome; FL = follicular lymphoma; HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = not applicable; PD = disease progression; R[2] = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version

a. Includes TEAEs with action taken of dose delay or dose interruption.

Notes: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA 27.1 and CTCAE v5.0 and are counted only once per category.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

전체적인 TEAE 발생률은 M20-638 A 군과 C 군 간에 비슷했다.

M20-638 A 군(N = 243)에서, 99.2%의 시험대상자가 적어도 1 건의 TEAE를 경험했다. 시험대상자의 ≥20%에서 보고된 TEAE 에는 중성구 감소증 (49.0%), CRS (34.6%), 변비(26.3%), 설사(25.9%),

빈혈(25.1%), 중성구 수 감소(23.9%), 발열(22.6%), 발진(22.2%), 주사 부위 반응(21.0%), 및 COVID-19 (20.6%)이 포함되었다 (표 8). 처음 12 개월 이내에 모든 SOC 에 대하여 처음 3 개월 동안 이후의 다른 기간들에 비해 가장 높은 TEAE 발생률이 관찰되었다. 시험 M20-638 의 경우, 12 개월 넘게 치료를 받은 시험대상자의 수가 너무 적어 유의미한 결론을 도출할 수 없다. 거의 모든 CRS 사례와 ICANS 사례들만이 처음 3 개월의 치료 기간 동안 발생했다. 나머지 CRS 사례들(2 명)은 3 개월 ~ <6 개월 사이에 발생했다 (표 9).

M20-638 C 군(N = 238)에서, 전체적인 TEAE 발생률은 M20-638 A 군과 비슷했다 (97.5% vs 99.2%). C 군 시험대상자의 ≥ 20%에서 보고된 TEAE 에는 중성구 감소증 (30.3%), 설사(22.3%), 발진(21.8%), 변비(20.6%)가 포함되었다. M20-638 A 군에서 C 군에 비해 더 빈번하게(≥10% 차이) 보고된 TEAE 는 중성구 감소증 (49.0% vs 30.3%), CRS(34.6% vs 0.8%), 발열(22.6% vs 11.3%), 주사 부위 반응(21.0% vs 0%), 저감마 글로불린 혈증(16.5% vs 3.8%), 및 불면(13.6% vs 2.9%)이었다 (표 8). M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, 모든 SOC 에 대하여 처음 3 개월의 치료 기간 동안 가장 높은 TEAE 발생률이 관찰되었다 (표 9).

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 전체적인 TEAE 발생률은 M20-638 A 군과 비슷했고 (99.6% vs 99.2%), 분석 세트 간에 ≥10% 발생률 차이를 나타낸 사례는 없었다 (표 8). M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, 처음 3 개월의 치료 기간 동안 가장 높은 TEAE 발생률이 관찰되었다. 그러나, 감염 및 기생충 감염 SOC 에 대해서는 18 ~ <24 개월에 가장 높은 발생률이 관찰되었고(53.4%), 12 ~ <18 개월에 그 다음으로 높은 발생률이 관찰되었다(50.4%) (표 9). 이러한 나중 기간들은 주로 시험 GCT3013-02 2 군의 시험대상자를 반영하며, 이러한 시험대상자들에서는 치료 기간이 더 길고 따라서 안전성 추적 관찰 기간이 더 길다.

표 8. SOC 및 PT 별로 어느 군에서든 시험대상자의 ≥ 10%에서 보고된 치료 후 발생 이상사례

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R2 (N = 243)	M20-638 R/R FL R2 (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R2 (N = 446)
Subjects with at least one TEAE	241 (99.2%)	232 (97.5%)	444 (99.6%)
Infections and infestations	174 (71.6%)	116 (48.7%)	351 (78.7%)
COVID-19	50 (20.6%)	29 (12.2%)	136 (30.5%)
Upper respiratory tract infection	44 (18.1%)	25 (10.5%)	85 (19.1%)
Pneumonia	39 (16.0%)	19 (8.0%)	82 (18.4%)
Blood and lymphatic system disorders	165 (67.9%)	104 (43.7%)	293 (65.7%)
Neutropenia	119 (49.0%)	72 (30.3%)	215 (48.2%)
Anaemia	61 (25.1%)	38 (16.0%)	109 (24.4%)
Thrombocytopenia	33 (13.6%)	30 (12.6%)	66 (14.8%)
General disorders and administration site conditions	158 (65.0%)	95 (39.9%)	318 (71.3%)
Pyrexia	55 (22.6%)	27 (11.3%)	101 (22.6%)
Injection site reaction	51 (21.0%)	0	118 (26.5%)
Fatigue	45 (18.5%)	31 (13.0%)	112 (25.1%)
Asthenia	27 (11.1%)	24 (10.1%)	56 (12.6%)
Oedema peripheral	20 (8.2%)	15 (6.3%)	47 (10.5%)
Investigations	147 (60.5%)	89 (37.4%)	259 (58.1%)
Neutrophil count decreased	58 (23.9%)	45 (18.9%)	98 (22.0%)
Alanine aminotransferase increased	42 (17.3%)	21 (8.8%)	66 (14.8%)
Platelet count decreased	32 (13.2%)	9 (3.8%)	48 (10.8%)
Aspartate aminotransferase increased	28 (11.5%)	13 (5.5%)	42 (9.4%)
White blood cell count decreased	26 (10.7%)	23 (9.7%)	37 (8.3%)
Gastrointestinal disorders	140 (57.6%)	127 (53.4%)	278 (62.3%)
Constipation	64 (26.3%)	49 (20.6%)	134 (30.0%)
Diarrhoea	63 (25.9%)	53 (22.3%)	146 (32.7%)
Nausea	38 (15.6%)	27 (11.3%)	69 (15.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	128 (52.7%)	113 (47.5%)	252 (56.5%)
Rash	54 (22.2%)	52 (21.8%)	102 (22.9%)
Pruritus	18 (7.4%)	28 (11.8%)	46 (10.3%)
Immune system disorders	111 (45.7%)	16 (6.7%)	232 (52.0%)
Cytokine release syndrome	84 (34.6%)	2 (0.8%)	178 (39.9%)
Hypogammaglobulinaemia	40 (16.5%)	9 (3.8%)	77 (17.3%)
Metabolism and nutrition disorders	94 (38.7%)	63 (26.5%)	161 (36.1%)
Hypokalaemia	43 (17.7%)	19 (8.0%)	70 (15.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	90 (37.0%)	56 (23.5%)	193 (43.3%)
Cough	41 (16.9%)	22 (9.2%)	84 (18.8%)
Nervous system disorders	86 (35.4%)	57 (23.9%)	198 (44.4%)
Headache	26 (10.7%)	9 (3.8%)	60 (13.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	76 (31.3%)	71 (29.8%)	181 (40.6%)
Muscle spasms	36 (14.8%)	24 (10.1%)	77 (17.3%)
Arthralgia	19 (7.8%)	12 (5.0%)	49 (11.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	59 (24.3%)	39 (16.4%)	115 (25.8%)
Infusion related reaction	33 (13.6%)	31 (13.0%)	66 (14.8%)
Psychiatric disorders	44 (18.1%)	13 (5.5%)	85 (19.1%)
Insomnia	33 (13.6%)	7 (2.9%)	57 (12.8%)

COVID-19 = coronavirus disease-2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; R2 = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version

Notes: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.



[IA2] 흔하게 보고된 이상사례는 IA1에서 보고된 것과 유사하였음.

- A군: neutropenia (49.4%), CRS (35.0%), diarrhea (30.9%), anemia and constipation (27.6% each), neutrophil count decreased (26.7%), pyrexia and rash (23.9% each), COVID-19 (22.2%), injection site reaction (ISR) (21.8%), and upper respiratory tract infection (20.2%)
- C군: neutropenia (31.5%), diarrhea (25.2%), rash (22.3%), constipation (21.4%), and neutrophil count decreased (21.0%)
- A군에서 더 빈번하게 보고된 TEAE (10% 이상 차이) neutropenia (49.4% vs 31.5%), CRS (35.0% vs 0.4%), anemia (27.6% vs 17.2%), pyrexia (23.9% vs 13.9%), injection site reaction (21.8% vs 0%), hypokalemia (19.8% vs 8.8%), hypogammaglobulinemia (19.3% vs 4.2%), pneumonia (19.3% vs 8.4%), and insomnia (14.4% vs 3.4%)

(4) 이상사례의 중증도

M20-638 A 군(N = 243)에서, 시험대상자의 88.1%에서 3 등급 또는 4 등급 TEAE 가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 5% 시험대상자) 3 등급 또는 4 등급 TEAE 에는 중성구 감소증(46.1%); 중성구 수 감소(21.8%); 폐렴(8.6%); 발진(7.8%); 혈소판 감소증(7.0%); 빈혈(6.6%); 열성 중성구 감소증 , 림프구 수 감소, 저칼륨혈증(각각 6.2%); 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 증가 및 림프구 감소증(각각 5.8%)이 포함되었다 (표 10).

M20-638 C 군(N = 238)에서, 시험대상자의 62.2%에서 3 등급 또는 4 등급 TEAE 가 보고되었다. C 군에서 가장 빈번하게 보고된(≥ 5% 시험대상자) 3 등급 또는 4 등급 TEAE 에는 중성구 감소증(24.8%), 중성구 수 감소(13.4%), 혈소판 감소증(5.5%)이 포함되었다. A 군에서 C 군보다 더 빈번하게(≥5% 차이) 보고된 3 등급 또는 4 등급 사례는 중성구 감소증(46.1% vs 24.8%), 중성구 수 감소(21.8% vs 13.4%), ALT 증가(5.8% vs 0.8%)였다 (표 10). M20-638 A 군에서 C 군보다 3 등급 또는 4 등급 TEAE 의 발생률이 더 높았던 것은 주로 엡코리타맙과 R2 의 독성이 중복되는 중성구 감소증(용어 통합, 66.3% vs 37.8%) 및 감염(SOC 감염 및 기생충 감염, 29.2% vs 13.4%) 때문이었다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 3 등급 또는 4 등급 TEAE 는 M20-638 A 군과 비슷했고, M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군 간에 발생률이 ≥5% 차이나게 보고된 3 등급 또는 4 등급 TEAE 는 없었다 (표 10).

표 10. SOC 및 PT 별로 어느 군에서든 시험대상자의 ≥ 3%에서 발생한 3 등급 또는 4 등급 TEAE

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R² (N = 243)	M20-638 R/R FL R² (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one grade 3 or 4 TEAE	214 (88.1%)	148 (62.2%)	380 (85.2%)
Blood and lymphatic system disorders	128 (52.7%)	75 (31.5%)	229 (51.3%)
Neutropenia	112 (46.1%)	59 (24.8%)	200 (44.8%)
Thrombocytopenia	17 (7.0%)	13 (5.5%)	29 (6.5%)
Anaemia	16 (6.6%)	11 (4.6%)	34 (7.6%)
Febrile neutropenia	15 (6.2%)	5 (2.1%)	23 (5.2%)
Lymphopenia	14 (5.8%)	4 (1.7%)	22 (4.9%)
Investigations	83 (34.2%)	48 (20.2%)	136 (30.5%)
Neutrophil count decreased	53 (21.8%)	32 (13.4%)	84 (18.8%)
Lymphocyte count decreased	15 (6.2%)	6 (2.5%)	19 (4.3%)
Alanine aminotransferase increased	14 (5.8%)	2 (0.8%)	19 (4.3%)
White blood cell count decreased	6 (2.5%)	9 (3.8%)	9 (2.0%)
Infections and infestations	71 (29.2%)	32 (13.4%)	146 (32.7%)
Pneumonia	21 (8.6%)	10 (4.2%)	45 (10.1%)
COVID-19	6 (2.5%)	3 (1.3%)	22 (4.9%)
COVID-19 pneumonia	6 (2.5%)	0	23 (5.2%)
Metabolism and nutrition disorders	28 (11.5%)	9 (3.8%)	45 (10.1%)
Hypokalaemia	15 (6.2%)	5 (2.1%)	22 (4.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	28 (11.5%)	19 (8.0%)	39 (8.7%)
Rash	19 (7.8%)	9 (3.8%)	23 (5.2%)
Gastrointestinal disorders	15 (6.2%)	12 (5.0%)	26 (5.8%)
Diarrhoea	8 (3.3%)	7 (2.9%)	14 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	13 (5.3%)	9 (3.8%)	22 (4.9%)
Fatigue	8 (3.3%)	2 (0.8%)	12 (2.7%)

[IA2] 3등급. 4등급 이상사례는 IA1에서 보고된 것과 유사하였음.
- A군: 90.1%, C군: 66.8%
- neutropenia (grouped, 68.7% vs 42.0%) and infections (system organ class of Infection and infestation, 33.3% vs 15.1%).

(5) 임상시험약과의 연관성

M20-638 A 군 (N = 243)

M20-638 A 군(N = 243)에서, 96.7%의 시험대상자가 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 고려된 TEAE 를 적어도 한 건 경험했고, 여기에는 적어도 한 건의 3 등급 또는 4 등급 치료 관련 TEAE 를 경험한 시험대상자 81.9%가 포함된다 (표 7 및 표 11).

이 분석 세트에서, 89.3%의 시험대상자가 엡코리타맙-관련 TEAE 를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 20%) 엡코리타맙-관련 TEAE 에는 CRS (34.2%), 중성구 감소증(23.9%), 중성구 수 감소(21.4%), 및 주사 부위 반응(20.6%)이 포함되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 10%) 3 등급 또는 4 등급 엡코리타맙-관련 TEAE 에는 중성구 감소증(20.6%) 및 중성구 수 감소(18.5%)가 포함되었다.

추가적으로, 71.6% 및 93.8%의 시험대상자가 각각 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련된 것으로 고려된 TEAE 를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 10%) 리툭시맙-관련 TEAE 에는 중성구 수 감소 (16.9%), 중성구 감소증(14.8%), 주입-관련 반응(11.1%), 및 빈혈(10.7%)이 포함되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 15%) 레날리도마이드-관련 TEAE 에는 중성구 감소증(45.7%), 중성구 수 감소(22.6%), 빈혈(19.8%), 설사(16.0%), 발진(15.2%)이 포함되었다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군(N = 238)에서, 87.8%의 시험대상자에서 치료 관련 TEAE 가 보고되었으며, 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련된 TEAE 가 각각 65.1% 및 83.6%의 시험대상자에서 보고되었다. 가장 빈번하게

보고된(≥ 10%) 리툭시맙-관련 TEAE 에는 중성구 수 감소 및 주입-관련 반응(각각 12.6%), 그리고 중성구 감소증(10.1%)이 포함되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 15%) 레날리도마이드-관련 TEAE 에는 중성구 감소증 (27.7%), 발진(18.5%), 중성구 수 감소(17.2%), 및 설사(15.1%)가 포함되었다 (표 11).

전체 Epco + R2 통합군 (N = 446)

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 치료 관련 TEAE 는 M20-638 A 군과 비슷했다 (97.3% vs 96.7%). M20-638 A 군에서 전체 Epco + R2 통합군에 비해 덜 빈번하게 보고된(≥5% 차이) 엡코리타맙-관련 TEAE 는 CRS (34.2% vs 39.5%)와 주사 부위 반응(20.6% vs 26.0%)이었다. M20-638 A 군에서 전체 Epco + R2 통합군에 비해 더 빈번하게 보고된(≥5% 차이) 리툭시맙-관련 TEAE 에는 중성구 수 감소가 포함되었다 (16.9% vs 11.4%). 레날리도마이드-관련 TEAE 중 M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군

표 11. SOC 및 PT 별로 어느 군에서든≥5% 시험대상자에서 보고된 치료 관련 TEAE

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R² (N = 243)	M20-638 R/R FL R² (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one treatment-related TEAE	235 (96.7%)	209 (87.8%)	434 (97.3%)
Blood and lymphatic system disorders	150 (61.7%)	94 (39.5%)	263 (59.0%)
Neutropenia	113 (46.5%)	66 (27.7%)	207 (46.4%)
Anaemia	49 (20.2%)	30 (12.6%)	84 (18.8%)
Thrombocytopenia	28 (11.5%)	25 (10.5%)	57 (12.8%)
Febrile neutropenia	15 (6.2%)	5 (2.1%)	21 (4.7%)
Lymphopenia	15 (6.2%)	8 (3.4%)	26 (5.8%)
General disorders and administration site conditions	121 (49.8%)	65 (27.3%)	257 (57.6%)
Injection site reaction	50 (20.6%)	0	116 (26.0%)
Fatigue	32 (13.2%)	24 (10.1%)	81 (18.2%)
Pyrexia	29 (11.9%)	18 (7.6%)	57 (12.8%)
Asthenia	14 (5.8%)	17 (7.1%)	35 (7.8%)
Investigations	113 (46.5%)	65 (27.3%)	194 (43.5%)
Neutrophil count decreased	57 (23.5%)	42 (17.6%)	95 (21.3%)
Alanine aminotransferase increased	35 (14.4%)	17 (7.1%)	50 (11.2%)
Platelet count decreased	31 (12.8%)	8 (3.4%)	46 (10.3%)
White blood cell count decreased	25 (10.3%)	21 (8.8%)	34 (7.6%)
Aspartate aminotransferase increased	23 (9.5%)	11 (4.6%)	33 (7.4%)
Lymphocyte count decreased	19 (7.8%)	13 (5.5%)	27 (6.1%)
Blood creatinine increased	14 (5.8%)	6 (2.5%)	18 (4.0%)
C-reactive protein increased	14 (5.8%)	1 (0.4%)	18 (4.0%)
Weight decreased	13 (5.3%)	3 (1.3%)	18 (4.0%)
Infections and infestations	104 (42.8%)	47 (19.7%)	204 (45.7%)
Pneumonia	29 (11.9%)	6 (2.5%)	56 (12.6%)
Upper respiratory tract infection	23 (9.5%)	13 (5.5%)	44 (9.9%)
COVID-19	12 (4.9%)	8 (3.4%)	43 (9.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	104 (42.8%)	89 (37.4%)	198 (44.4%)
Rash	46 (18.9%)	46 (19.3%)	85 (19.1%)
Pruritus	14 (5.8%)	22 (9.2%)	31 (7.0%)
Rash maculo-papular	13 (5.3%)	11 (4.6%)	29 (6.5%)
Immune system disorders	103 (42.4%)	14 (5.9%)	218 (48.9%)
Cytokine release syndrome	83 (34.2%)	2 (0.8%)	176 (39.5%)
Hypogammaglobulinaemia	35 (14.4%)	8 (3.4%)	67 (15.0%)
Gastrointestinal disorders	94 (38.7%)	83 (34.9%)	187 (41.9%)
Diarrhoea	40 (16.5%)	36 (15.1%)	90 (20.2%)
Constipation	37 (15.2%)	32 (13.4%)	73 (16.4%)
Nausea	22 (9.1%)	20 (8.4%)	38 (8.5%)
Nervous system disorders	52 (21.4%)	42 (17.6%)	123 (27.6%)
Headache	11 (4.5%)	8 (3.4%)	27 (6.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	39 (16.0%)	33 (13.9%)	88 (19.7%)
Muscle spasms	27 (11.1%)	19 (8.0%)	49 (11.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	31 (12.8%)	30 (12.6%)	69 (15.5%)
Infusion related reaction	28 (11.5%)	30 (12.6%)	59 (13.2%)

COVID = coronavirus disease-2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version

Note: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

간에 발생률이 ≥10% 차이나게 보고된 것은 없었다 (표 11).

[IA2] 치료 관련 AE
- A군: 97.1%, C군: 89.5%

(6) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

M20-638 A 군(N = 243)에서, DCO 일자까지 8 명(3.3%)의 시험대상자가 사망했고, 가장 흔한 일차 사망 원인은 AE 및 기타였다(각각 3 명[1.2%]) (표 12). 한 명의 시험대상자가 악성 신생물 진행이라는 AE 때문에 사망했으나, 일차적인 사망 원인이 (AE 보다는) 질환 진행으로 기재되었기 때문에 사망을 초래한 AE 수에 포함되지 않았다 (시험 M20-638 중간 CSR).

M20-638 C 군(N = 238)에서, DCO 일자까지의 사망률은 A 군에 비해 더 높았으며 (17 명[7.1%] vs 8 명[3.3%]) 가장 흔한 일차 사망 원인은 AE 였고 (10 명[4.2%]), 그 다음은 질환 진행이었다 (PD, 5 명[2.1%]) (표 12). 시험대상자 한 명이 시험약 최초 투여 전에 급성 호흡 부전으로 사망했고 따라서 치명적인 TEAE 또는 사망으로 포함되지 않았다 (시험 M20-638 중간 CSR).

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, DCO 일자까지의 사망률은 M20-638 A 군에 비해 더 높았으며(27

명[6.1%] vs 8 명[3.3%]), 가장 흔한 일차 사망 원인은 AE 였다 (14 명[3.1%]) (표 12). 시험대상자 한 명이 시험약 마지막 투여 후 60 일 이후에 COVID-19 폐렴으로 인해 사망했고, 이는 엡코리타맙과 관련이 없는 것으로 고려되었다 (시험 GCT3013-02 CSR).

표 12. 사망 요약

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	EPCO 48 mg + R^2 (N = 243)	R^2 (N = 238)	EPCO 24 mg or 48 mg + R^2 (N = 446)
Deaths	8 (3.3%)	17 (7.1%)	27 (6.1%)
Primary Cause of Death			
Disease Progression	2 (0.8%)	5 (2.1%)	8 (1.8%)
Adverse Event	3 (1.2%)	10 (4.2%)	14 (3.1%)
Other	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.1%)
Deaths within 60 days of first dose of any study drug	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Primary Cause of Death			
Adverse Event	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Other	0	0	0
Deaths within 60 days of last dose of any study drug	4 (1.6%)	9 (3.8%)	12 (2.7%)
Primary Cause of Death			
Disease Progression	0	0	1 (0.2%)
Adverse Event	3 (1.2%)	9 (3.8%)	10 (2.2%)
Other	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R^2 = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

Note Percentages calculated based on N

[IA2]

Table 12. Summary of Deaths

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	EPCO 48 mg + R^2 (N = 243)	R^2 (N = 238)	EPCO 24 mg or 48 mg + R^2 (N = 446)
Deaths	10 (4.1%)	23 (9.7%)	30 (6.7%)
Primary Cause of Death			
Disease Progression	2 (0.8%)	8 (3.4%)	8 (1.8%)
Adverse Event	6 (2.5%)	12 (5.0%)	17 (3.8%)
Other	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
Deaths within 60 days of first dose of any study drug	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Primary Cause of Death			
Disease Progression	0	0	0
Adverse Event	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Other	0	0	0
Deaths within 60 days of last dose of any study drug	6 (2.5%)	10 (4.2%)	14 (3.1%)
Primary Cause of Death			
Disease Progression	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Adverse Event	5 (2.1%)	10 (4.2%)	12 (2.7%)
Other	0	0	0

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R^2 = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

Note: Percentages calculated based on N.

M20-638 A 군(N = 243)에서, 4 명(1.6%)의 시험대상자가 치명적인 TEAE를 경험했다. 1 명을 초과하는 시험대상자에서 보고된 치명적인 TEAE 는 악성 신생물 진행이었다 (2 명[0.8%]) (표 13). 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련된 것으로 고려된 치명적인 TEAE 를 경험한 시험대상자는 없었다.

M20-638 C 군(N = 238)에서, M20-638 A 군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자에서 치명적인 TEAE 가 보고되었다 (10 명[4.2%] vs 4 명[1.6%]). 악성 신생물 진행 (3 명[1.3%])이 1 명을 초과하는 시험대상자에서 보고된 유일한 PT 였다 (표 13). 1 명(0.4%)의 시험대상자가 시험자에 의해 레날리도마이드와 관련된 것으로 고려된 치명적인 TEAE 를 경험했다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 13 명(2.9%)의 시험대상자에서 치명적인 TEAE 가 보고되었다. 1 명을 초과하는 시험대상자에서 보고된 치명적인 TEAE 에는 COVID-19 (4 명[0.9%]); 악성 신생물 진행,

COVID-19 폐렴, 및 패혈성 쇼크(각각 2 명[0.4%])가 포함되었다. 3 명(0.7%)의 시험대상자가 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 고려된 치명적인 TEAE 를 경험했다. 시험대상자 한 명이 시험 치료의 모든 구성 성분과 관련된 것으로 고려된 COVID-19 폐렴으로 사망했고, 시험대상자 1 명이 엡코리타맙과 관련된 것으로 고려된 COVID-19 폐렴으로 사망했고, 시험대상자 1 명이 엡코리타맙 및 레날리도마이드와 관련된 것으로 고려된 패혈성 쇼크로 사망했다 (시험 M20-638 중간 CSR 및 시험 GCT3013-02 2 군 CSR).

시험 M20-638 에서는 원발 암(즉, FL)과 관련된 질환 진행 사례 및 PD 에 수반되는 증상이 사망을 초래했거나 중대한 TEAE 로 판단된 경우 이러한 사례가 치명적인 중대한 TEAE 로 수집되었음을 주목할만하다 (시험 M20-638 임상시험 계획서). 그러나, 시험 GCT3013-02 2 군에서는 이러한 사례들이 치명적이거나 중대한 TEAE 로 수집되지 않았다 (시험 GCT3013-02 2 군 임상시험 계획서).

치명적인 TEAE 를 경험한 시험대상자에 대한 전체적인 증례 서술은 개별 CSR 에 제공되어 있다.

표 13. SOC 및 PT 별 치명적인 치료 후 발생 이상사례

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R[2] (N = 243)	M20-638 R/R FL R[2] (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R[2] (N = 446)
Subjects with at least one fatal TEAE	4 (1.6%)	10 (4.2%)	13 (2.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Malignant neoplasm progression	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.4%)
Squamous cell carcinoma of the parotid gland	0	1 (0.4%)	0
Cardiac disorders	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Cardiac arrest	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
General physical health deterioration	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Death	0	1 (0.4%)	0
Infections and infestations	0	2 (0.8%)	8 (1.8%)
COVID-19	0	0	4 (0.9%)
COVID-19 pneumonia	0	0	2 (0.4%)
Pneumonia	0	1 (0.4%)	0
Septic shock	0	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.4%)	0
Subdural haematoma	0	1 (0.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Acute respiratory failure	0	0	1 (0.2%)
Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	0	1 (0.4%)	0
Hypovolaemic shock	0	1 (0.4%)	0

COVID-19 = Coronavirus 2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; R[2] = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version

Note: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

[IA2]

Table 13. Fatal Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R² (N = 243)	M20-638 R/R FL R² (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one fatal TEAE	6 (2.5%)	12 (5.0%)	15 (3.4%)
Cardiac disorders	3 (1.2%)	0	3 (0.7%)
Cardiac arrest	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Cardiac failure	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Myocarditis	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.4%)
Malignant neoplasm progression	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.4%)
Squamous cell carcinoma of the parotid gland	0	1 (0.4%)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)
General physical health deterioration	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Death	0	1 (0.4%)	0
Sudden death	0	1 (0.4%)	0
Infections and infestations	0	3 (1.3%)	8 (1.8%)
COVID-19	0	0	4 (0.9%)
COVID-19 pneumonia	0	0	2 (0.4%)
Encephalitis	0	1 (0.4%)	0
Pneumonia	0	1 (0.4%)	0
Septic shock	0	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.4%)	0
Subdural haematoma	0	1 (0.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Acute respiratory failure	0	0	1 (0.2%)

② 중대한 이상사례

M20-638 A 군 (N = 243)

M20-638 A 군(N = 243)에서, 시험대상자의 51.0%에서 중대한 TEAE 가 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된(≥ 3%) 중대한 TEAE 에는 CRS (18.5%), 폐렴(7.8%), 열성 중성구 감소증 (5.3%), COVID-19 (4.1%), 및 COVID-19 폐렴 (3.3%)이 포함되었다 (표 14). 37.4%의 시험대상자가 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련된 것으로 고려된 중대한 TEAE 를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 엡코리타맙-관련 중대한 TEAE (≥ 2%)는 CRS (18.5%), 폐렴 (5.3%), 및 열성 중성구 감소증(3.3%)이었다. 추가적으로, 20.6% 및 27.6%의 시험대상자가 각각 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련된 중대한 TEAE 를 보고했다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군(N = 238)에서, 시험대상자의 27.3%에서 중대한 TEAE 가 보고되었다.

C 군에서 가장 빈번하게 보고된(시험대상자의 ≥3%) 중대한 TEAE 는 폐렴(4.6%)이었다. A 군과 C 군 시험대상자에서 중대한 TEAE 의 발생률이 달랐던 것은 주로 중대한 CRS (18.5% vs 0.4%; 모두 1 또는 2 등급 중증도)와 중대한 감염 (28.4% vs 13.9%) 때문이었다. M20-638 A 군에서 C 군에 비해 더 빈번하게(≥3% 차이) 보고된 중대한 TEAE 는 CRS (18.5% vs 0.4%), 폐렴(7.8% vs 4.6%), COVID-19 폐렴(3.3% vs 0%), 및 열성 중성구 감소증(5.3% vs 1.7%)이었다 (표 14). 리툭시맙 및 레날리도마이드와 관련된 중대한 TEAE 는 각각 8.4% 및 13.4%의 시험대상자에서 보고되었다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 58.1%의 시험대상자에서 중대한 TEAE 가 보고되었다. M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군 간에 발생률이 ≥3% 차이나게 보고된 중대한 TEAE 는 CRS (18.5% vs

22.4%), COVID-19 (4.1% vs 7.2%), 및 COVID-19 폐렴 (3.3% vs 6.3%)이었다 (표 14). 이러한 사례들이 전체 Epco + R2 통합군에서 M20-638 A 군보다 더 높은 발생률로 보고된 것은 두 가지의 일차적인 요인 때문일 가능성이 있음을 주지한다:

1. M20-638 A 군에 비해 전체 Epco + R2 통합군에서 엡코리타맙 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자의 비율이 더 크며, 이 때문에 CRS 발생률이 더 높아졌을 수 있다.
2. 시험 GCT3013-02 2 군은 COVID-19 대유행이 최고조였던 기간 동안 수행되었으나, 시험 M20-638 은 그렇지 않았고, 이것이 감염-관련 사례의 발생률에 영향을 미쳤을 수 있다; COVID-19 에 관한 추가 분석 참조.

엡코리타맙과 관련된 중대한 TEAE 는 M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군 간에도 비슷했다 (37.4% vs 42.2%). M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군 간에 발생률이 ≥3% 차이나게 보고된 유일한 중대한 엡코리타맙-관련 TEAE 는 CRS (18.5% vs 22.2%)였다.

표 14. SOC 및 PT 별로 어느 군에서든 시험대상자의 ≥2%에서 보고된 중대한 TEAE

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
System Organ Class Preferred Term	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one serious TEAE	124 (51.0%)	65 (27.3%)	259 (58.1%)
Infections and infestations	69 (28.4%)	33 (13.9%)	151 (33.9%)
Pneumonia	19 (7.8%)	11 (4.6%)	44 (9.9%)
COVID-19	10 (4.1%)	6 (2.5%)	32 (7.2%)
COVID-19 pneumonia	8 (3.3%)	0	28 (6.3%)
Immune system disorders	47 (19.3%)	1 (0.4%)	103 (23.1%)
Cytokine release syndrome	45 (18.5%)	1 (0.4%)	100 (22.4%)
Blood and lymphatic system disorders	18 (7.4%)	9 (3.8%)	27 (6.1%)
Febrile neutropenia	13 (5.3%)	4 (1.7%)	19 (4.3%)
Neutropenia	6 (2.5%)	3 (1.3%)	8 (1.8%)
General disorders and administration site conditions	12 (4.9%)	9 (3.8%)	21 (4.7%)
Pyrexia	7 (2.9%)	6 (2.5%)	13 (2.9%)
Investigations	10 (4.1%)	2 (0.8%)	15 (3.4%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (2.1%)	0	5 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (2.1%)	13 (5.5%)	13 (2.9%)
Pleural effusion	1 (0.4%)	6 (2.5%)	1 (0.2%)

COVID-19 = coronavirus disease-2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version

Note: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

[IA2] 중대한 TEAE
- A군: 55.6%, C군 29.0%
- CRS (18.5% vs 0.4%; all Grade 1 or 2 in severity) and serious infections (33.3% vs 14.7%).

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

① 투여 중단으로 이어진 이상사례

M20-638 A 군(N = 243)에서, 시험약 투여 중단을 유발한 TEAE 가 16.0%의 시험대상자에서 보고되었고, 각각 7.0%, 3.3%, 및 16.0%의 시험대상자가 엡코리타맙, 리툭시맙 및 레날리도마이드 투여 중단을 유발한 TEAE 를 경험했다 (표 7 및 표 16). >1 명의 시험대상자에서 엡코리타맙 중단을 유발한 유일한 TEAE 는 폐렴이었고(3 명[1.2%]), 3 건의 사례 모두가 엡코리타맙과 관련된 것으로 고려되었다.

M20-638 C 군(N = 238)에서, 리툭시맙 및 레날리도마이드 중단을 유발한 TEAE 는 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했다 (각각 11.8% vs 16.0%; 각각 6.7% vs 3.3%가 리툭시맙 중단, 각각 11.8% vs 16.0%가 레날리도마이드 중단) (표 16).

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 시험약 중단을 유발한 TEAE 는 M20-638 A 군보다 높았고(21.1% vs 16.0%), 이는 시험 GCT3013-02 에서 치료 기간과 추적 관찰 기간이 더 길었던 것과 COVID-관련 사례 때문일 가능성이 높다. 각 시험약 중단을 유발한 TEAE 는 전반적으로 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했다 (<5% 발생률 차이) (각각 11.2% vs 7.0%가 엡코리타맙 중단, 각각 4.9% vs 3.3%가 리툭시맙 중단, 각각 17.7% vs 16.0%가 레날리도마이드 중단). 엡코리타맙 중단을 유발한 엡코리타맙-관련 TEAE 역시 두 분석 세트 간에 비슷했다 (표 16).

표 16. SOC 및 PT 별로 어느 분석 세트에서든 >1 명의 시험대상자에서 시험약 중단을 유발한 치료 후 발생 이상사례

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R[1] (N = 243)	M20-638 R/R FL R[2] (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R[2] (N = 446)
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of any study drug	39 (16.0%)	28 (11.8%)	94 (21.1%)
Infections and infestations	10 (4.1%)	3 (1.3%)	35 (7.8%)
Pneumonia	3 (1.2%)	0	7 (1.6%)
COVID-19	1 (0.4%)	0	12 (2.7%)
COVID-19 pneumonia	1 (0.4%)	0	6 (1.3%)
Rhinovirus infection	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Sinusitis	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Cellulitis	0	0	2 (0.4%)
Rhinitis	0	0	2 (0.4%)
Septic shock	0	0	2 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (2.9%)	2 (0.8%)	11 (2.5%)
Rash	3 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.3%)
Blood and lymphatic system disorders	6 (2.5%)	3 (1.3%)	13 (2.9%)
Neutropenia	5 (2.1%)	1 (0.4%)	9 (2.0%)
Febrile neutropenia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Thrombocytopenia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	5 (2.1%)	0	11 (2.5%)
Asthenia	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Fatigue	1 (0.4%)	0	4 (0.9%)
General physical health deterioration	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Malaise	0	0	2 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.6%)	2 (0.8%)	9 (2.0%)
Pulmonary embolism	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Pneumonitis	0	0	2 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	3 (1.2%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
Diarrhoea	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Investigations	3 (1.2%)	2 (0.8%)	9 (2.0%)
Neutrophil count decreased	1 (0.4%)	2 (0.8%)	5 (1.1%)
Platelet count decreased	0	0	2 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.2%)	6 (2.5%)	5 (1.1%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)
Malignant neoplasm progression	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)
Cardiac disorders	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Nervous system disorders	1 (0.4%)	0	6 (1.3%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)
Immune system disorders	0	0	3 (0.7%)
Psychiatric disorders	0	0	3 (0.7%)
Vascular disorders	0	3 (1.3%)	0
Deep vein thrombosis	0	2 (0.8%)	0

COVID-19 = coronavirus disease-2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; R[1] = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version.

Note: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

[IA2] 치료 중단으로 이어진 이상사례
- A군: 18.9%, C군 12.2%

② 투여 지연을 유발한 이상사례

M20-638 A 군(N = 243)에서, 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE 가 81.9%의 시험대상자에서 보고되었고, 각각 75.3%, 60.1%, 및 72.0%의 시험대상자가 엡코리타맙, 리툭시맙 및 레날리도마이드 투여 지연을 유발한 TEAE 를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 TEAE(≥ 5%)는 중성구 감소증(26.7%), 중성구 수 감소 (13.2%), COVID-19 (12.3%), CRS (11.1%), 상기도 감염(9.9%), 및 폐렴 (8.6%)이었다 (표 15). 전체적으로, 54.3%의 시험대상자가 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 엡코리타맙-관련 TEAE 를 경험했고, ≥5%의 시험대상자에서 보고된 사례에는 중성구 감소증(14.8%), 중성구 수 감소(11.5%), CRS (10.3%), 및 폐렴(8.2%)이 포함되었다.

M20-638 C 군(N = 238)에서, 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE 가 49.2%의 시험대상자에서 보고되었고, 각각 29.8% 및 40.3%의 시험대상자가 리툭시맙 및 레날리도마이드 투여 지연을 유발한 TEAE 를 경험했다 (표 15). M20-638 A 군에서 C 군에 비해 리툭시맙 및 레날리도마이드 투여 지연을 유발한

TEAE 의 발생률이 더 높기는 했지만, 두 시험군 모두에서 R2 의 RDI 에 대한 영향은 경미했고 RDI 는 높게 유지되었다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE 는 M20-638 A 군과 비슷했다 (82.1% vs 81.9%). M20-638 A 군과 전체 Epco + R2 통합군 간에 발생률이 ≥5% 차이나게 보고된 시험약 투여 지연을 유발한 TEAE 에는 COVID-19 가 포함되었다 (13.2% vs 20.4%). 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 엡코리타맙-관련 TEAE 는 전체 Epco + R2 통합군과 A 군 간에 비슷했고(48.9% vs 54.3%), 두 분석 세트 간에 발생률이 ≥5% 차이나는 AE 는 없었다 (표 15).

표 15. SOC 및 PT 별로 어느 군에서든 시험대상자의 ≥ 2%에서 보고된 시험약 투여 지연을 유발한 치료 후 발생 이상사례

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one TEAE leading to dose delay of any study drug	199 (81.9%)	117 (49.2%)	366 (82.1%)
Infectious and infestations	120 (49.4%)	53 (22.3%)	235 (52.7%)
COVID-19	32 (13.2%)	21 (8.8%)	91 (20.4%)
Pneumonia	24 (9.9%)	10 (4.2%)	51 (11.4%)
Upper respiratory tract infection	24 (9.9%)	4 (1.7%)	40 (9.0%)
Respiratory tract infection	9 (3.7%)	2 (0.8%)	15 (3.4%)
COVID-19 pneumonia	8 (3.3%)	0	23 (5.2%)
Urinary tract infection	7 (2.9%)	3 (1.3%)	12 (2.7%)
Rhinovirus infection	6 (2.5%)	0	11 (2.5%)
Herpes zoster	5 (2.1%)	0	7 (1.6%)
Sinusitis	5 (2.1%)	0	8 (1.8%)
Blood and lymphatic system disorders	86 (35.4%)	33 (13.9%)	137 (30.7%)
Neutropenia	73 (30.0%)	26 (10.9%)	120 (26.9%)
Febrile neutropenia	13 (5.3%)	3 (1.3%)	17 (3.8%)
Thrombocytopenia	12 (4.9%)	7 (2.9%)	25 (5.6%)
Anaemia	8 (3.3%)	4 (1.7%)	14 (3.1%)
Lymphopenia	5 (2.1%)	1 (0.4%)	5 (1.1%)
Investigations	61 (25.1%)	21 (8.8%)	96 (21.5%)
Neutrophil count decreased	34 (14.0%)	12 (5.0%)	49 (11.0%)
Alanine aminotransferase increased	13 (5.3%)	1 (0.4%)	20 (4.5%)
Aspartate aminotransferase increased	9 (3.7%)	0	13 (2.9%)
Platelet count decreased	9 (3.7%)	2 (0.8%)	10 (2.2%)
White blood cell count decreased	8 (3.3%)	4 (1.7%)	11 (2.5%)
C-reactive protein increased	5 (2.1%)	2 (0.8%)	9 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (14.4%)	21 (8.8%)	58 (13.0%)
Rash	18 (7.4%)	10 (4.2%)	27 (6.1%)
Rash maculo-papular	5 (2.1%)	3 (1.3%)	13 (2.9%)
Immune system disorders	34 (14.0%)	2 (0.8%)	64 (14.3%)
Cytokine release syndrome	31 (12.8%)	2 (0.8%)	56 (12.6%)
General disorders and administration site conditions	30 (12.3%)	12 (5.0%)	52 (11.7%)
Pyrexia	14 (5.8%)	7 (2.9%)	27 (6.1%)
Gastrointestinal disorders	24 (9.9%)	10 (4.2%)	47 (10.5%)
Diarrhoea	14 (5.8%)	6 (2.5%)	26 (5.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (6.6%)	12 (5.0%)	36 (8.1%)
Pleural effusion	2 (0.8%)	5 (2.1%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	13 (5.3%)	9 (3.8%)	40 (9.0%)
Infusion related reaction	10 (4.1%)	8 (3.4%)	35 (7.8%)
Metabolism and nutrition disorders	13 (5.3%)	4 (1.7%)	17 (3.8%)
Hypokalaemia	6 (2.5%)	2 (0.8%)	6 (1.3%)

COVID-19 = coronavirus disease-2019; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; v = version.

Note: Percentages calculated based on N.
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

[IA2] 투여지연을 유발한 이상사례 A군: 84.0%, C군 53.4%

• 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 이상사례

레날리도마이드에 대해서만 용량 감소가 허용되었으며, M20-638 A 군 시험대상자 53 명(21.8%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 3%) 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 TEAE 에는 중성구 감소증(7.0%)이 포함되었다.

M20-638 C 군 및 전체 Epco + R2 통합군에서 각각 16.8% 및 28.3%의 시험대상자에서 레날리도마이드 용량 감소기 보고되었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

시험 M20-638 에서, CRS 의 발생률 및 중증도를 완화하기 위해 임상시험 계획서 버전 3.0 에서 1 차 주기 동안 적절한 수분 섭취 및 덱사메타손 예방 투여와 함께 엡코리타맙을 3 단계 SUD 용법으로 투여하는 것이 도입되었다. 엡코리타맙 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자와 3 단계 SUD 용법을

투여받은 시험대상자에서 CRS 와 ICANS 를 비교 분석한 것이 시험 M20-638 중간 CSR에 논의되어 있다. 시험 GCT3013-02 2 군에서는 모든 시험대상자가 엡코리타맙 2 단계 SUD 용법을 투여받았다. 따라서, 시험 M20-638 중간 CSR에 제시되어 있는 것처럼, 본 자료에서 CRS 및 ICANS 에 대한 분석은 주로 M20-638 A 군에 중점을 두었고, 엡코리타맙 2 단계 SUD 용법(0.16/0.8/24 또는 48 mg)을 투여받은 시험대상자와 3 단계 SUD 용법(0.16/0.8/3/48 mg)을 투여받은 시험대상자를 비교하는 시험대상자-수준 및 사례-수준 분석이 이루어졌다. M20-638 A 군 전체, C 군, 그리고 두 시험 모두에서 엡코리타맙 24 또는 48 mg 전체 용량이나 2 단계 또는 3 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자를 통합한 전체 Epco + R2 통합군에서의 각 AESI 발생률이 내부 자료에 포함되어 있다.

① 사이토카인 방출 증후군 (CRS)

전체적으로, CRS 사례는 등급이 낮았고 3 단계 SUD 용법과 1 차 주기 동안의 적절한 수분 섭취 및 예방적 덱사메타손 투여를 포함하는 다른 완화 조치를 통해 관리가 가능했다. CRS 의 발생률 및 중증도는 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에 비해 3 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았다. 중대한 CRS 의 발생률 역시 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에 비해 3 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았다. 3 등급 이상 CRS 는 보고되지 않았으며 치료 중단을 유발한 사례는 없었다.

CRS 사례 중 대다수가 첫번째 치료 주기 동안 발생했고, 엡코리타맙 전체 용량을 처음 투여한 후에 가장 높은 발생률로 발생했다. 엡코리타맙 3 단계 SUD를 투여받은 시험대상자에서, 엡코리타맙 최초 투여 후 CRS 가 발생하기까지의 시간 중앙값은 23.00 일이었다. 자료 마감 당시, 1 건을 제외한 모든 CRS 사례가 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 46.08 시간이었다. 자료 마감 후, 진행 중인 유일한 CRS 사례가 해결되지 않은 것으로 잘못 수집되었음이 확인되었다.

CRS 예방 약물

임상시험 계획서에 따라, 엡코리타맙을 투여받는 시험대상자의 경우, 1 차 치료 주기 동안 CRS 예방을 위한 코르티코스테로이드와 항히스타민제 및 해열제 사전 투여가 반드시 이루어져야 했고, 적절한 수분 섭취를 유지하는 것이 강력히 권고되었다. M20-638 A 군에서, 덱사메타손이 가장 빈번하게 사용된 코르티코스테로이드였고 (145 명[59.7%]; M20-638 임상시험 계획서 버전 3.0부터 덱사메타손이 우선적인 코르티코스테로이드 약물로 권장되었음), 그 다음은 프레드니손(63 명[25.9%])이었다 (시험 M20-638 중간 CSR).

M20-638 시험대상자 수준 분석

M20-638 A 군에서, 총 243 명 중 84 명(34.6%)의 시험대상자가 적어도 1 건의 CRS 사례를 경험했다. 3 단계 SUD 용법 시험대상자 131 명 중 32 명(24.4%)과 2 단계 SUD 용법 시험대상자 112 명 중 52 명(46.4%)에서 CRS 가 보고되었다 (시험 M20-638 중간 CSR). 전체적으로, CRS 의 발생률 및 중증도는 3 단계 SUD 용법을 투여한 경우 2 단계 SUD 용법을 투여한 경우에 비해 더 낮았다 (1 등급 19.1%, 2 등급 5.3% vs 1 등급 36.6%, 2 등급 9.8%). 3 등급 이상 CRS 사례를 경험한 시험대상자는 없었다.

엡코리타맙 중단을 유발한 CRS 사례를 경험한 시험대상자는 없었고, 27 명(32.1%)이 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 CRS 사례를 경험했다 (시험 M20-638 중간 CSR). 중대한 CRS 사례는 3 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에서 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자에서보다 더 낮은 비율로 보고되었다 (12.2% vs 25.9%) (시험 M20-638 중간 CSR).

3 단계 SUD 용법, N = 131 엡코리타맙 최초 투여 후 CRS 가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 23.00 일(범위: 1.0, 56.0)이었고, 이는 C1D22 에서의 엡코리타맙 전체 용량 최초 투여와 상관관계가 있었다 (시험 M20-638 중간 CSR). CRS 사례 중 대다수가 첫번째 치료 주기 동안 발생했고, 엡코리타맙 전체 용량을 처음 투여한 후에 가장 높은 발생률로 발생했다 (시험 M20-638 중간 CSR).

C1D1 에 0.16 mg 용량을 투여한 후 시험대상자 중 5.3%, C1D8 에 0.8 mg 용량을 투여한 후 시험대상자 중 3.8%, C1D15 에 3 mg 용량을 투여한 후 시험대상자 중 2.3%, C1D22 에 48 mg 용량을 투여한 후 시험대상자 중 17.8%에서 CRS 가 발생했다. 전체 용량을 처음으로 투여한 후 시험대상자가 CRS 를 경험하기까지의 시간 중앙값은 34.88 시간(범위: 6.9, 246.6)이었다.
자료 마감 당시, 1 명을 제외한 모든 시험대상자에서 CRS 사례가 해결되었고 (96.9%) 해결되기까지의 시간 중앙값은 47.98 시간(범위: 2.0, 616.0)이었다 (시험 M20-638 중간 CSR). DCO 후, 진행 중인 유일한 CRS 사례의 종료일이 자료 마감 전이었으나 해결되지 않은 것으로 잘못 수집되었음이 확인되었다 (내부 자료). 어느 시험대상자에서도 CRS 로 인해 엡코리타맙 투여 중단이 유발되지 않았다; 32 명의 시험대상자 중 12 명(37.5%)에서 CRS 사례 때문에 엡코리타맙 투여가 지연되었다.
적어도 1 건의 CRS 사례를 경험한 32 명의 시험대상자 중, 12 명(37.5%)에서 (의무적인 CRS 예방을 위해 투여되는 용량을 초과하는) 코르티코스테로이드가 사용되었고, 9 명(28.1%)이 토실리주맙을 투여받았고(다른 항사이토카인 요법은 사용되지 않음), 3 명(9.4%)이 산소를 투여받았으며, 승압제 치료가 필요한 시험대상자는 없었다 (시험 M20-638 중간 CSR).
전체적으로, CRS 사례는 등급이 낮았고 3 단계 SUD 용법과 1 차 주기에서의 적절한 수분 섭취 및 예방적 덱사메타손 투여를 포함하는 다른 완화 조치를 통해 관리가 가능했다.

사례 수준 분석

CRS 사례에 대한 사례-수준 요약이 시험 M20-638 중간 CSR에 제시되어 있고, 투여 기간별 CRS 사례에 대한 사례-수준 요약이 시험 M20-638 중간 CSR에 제공되어 있다.
M20-638 A 군에서, 84 명의 시험대상자가 총 119 건의 CRS 사례를 경험했고, 이 중 2 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자 52 명이 71 건의 사례를 경험한 것에 비해 3 단계 SUD 용법을 투여받은 시험대상자 32 명이 48 건의 CRS 사례를 경험했다 (시험 M20-638 중간 CSR).
3 단계 SUD 용법, N = 131 대다수의 사례가 1 등급이었고(41 건[85.4%]), 그 다음으로 2 등급 사례가 많았고 (7 건[14.6%]), C1D22 에 엡코리타맙 전체 용량을 처음 투여한 후에 가장 빈번하게 발생했다 (시험 M20-638 중간 CSR). 시험대상자- 수준 요약에서 보고된 바와 일관되게, 3 등급 이상 CRS 사례는 보고되지 않았다.
가장 흔한 증상은 발열이었다(42 건[87.5%]). 총 48 건의 CRS 사례 중 14 건(29.2%)이 코르티코스테로이드 (의무적인 CRS 예방을 위해 투여되는 용량 초과)로 치료되었고 12 건(25.0%)의 CRS 사례가 토실리주맙(다른 항사이토카인 요법은 사용되지 않음)으로 치료되었다. 최근 투여일로부터 CRS 가 발생하기까지의 시간 중앙값은 77.68 시간(범위: 4.4, 286.0)이었다. 엡코리타맙 중단을 유발한 CRS 사례는 없었다; 17/48 (35.4%)건의 사례가 엡코리타맙 투여 지연을 유발했다. 자료 마감 당시, 1 건을 제외한 모든 CRS 사례(47/48[97.9%])가 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 46.08 시간(범위: 1.9, 616.0)이었다. 시험대상자-수준 분석에 기술되어 있는 것처럼, DCO 후, 진행 중인 유일한 CRS 사례의 종료일이 자료 마감 전이었으나 해결되지 않은 것으로 잘못 수집되었음이 확인되었다 (내부 자료). 해결되기까지 오랜 시간이 걸린 CRS 사례도 궁극적으로 해결되었고 시험대상자들은 엡코리타맙 치료를 재개할 수 있었다.

[IA2]
- 3등급 이상의 CRS는 보고되지 않았음. 치료 중단으로 이어지지 않았음.
- 3단계 요법의 CRS: 26.3%, including 21.1% Grade 1 and 5.3% Grade 2
- 3단계 요법에서 대부분은 첫 번째 전체 용량 투여시에 가장 높은 빈도로 발생하였음. 45/51 events; 88.2%)
- CRS를 경험한 35명 중, 12 명(37.5%)에서 (의무적인 CRS 예방을 위해 투여되는 용량을 초과하는) 코르티코스테로이드가 사용되었고, 9 명(28.1%)이 토실리주맙을 투여받았고(다른 항사이토카인 요법은 사용되지

않음), 3 명(9.4%)이 산소를 투여받았으며, 승압제 치료가 필요한 시험대상자는 없었다

② 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)

전반적으로, ICANS 는 관리가 가능했으며 M20-638 A 군 시험대상자 1 명(0.4%)에서만 보고되었다. 이 시험대상자는 엡코리타맙 3 단계 SUD 용법을 투여받았고 ICANS 사례는 중증도가 1 등급이었다 (시험 M20-638 중간 CSR). ICANS 가 처음으로 발생하기까지의 시간은 48 mg
엡코리타맙 전체 용량을 최초 투여한 후 2 일이었다 (시험 M20-638 중간 CSR). ICANS 는 3.0 일 이내에 해결되었다. 이 사례는 엡코리타맙 중단이나 투여 지연을 유발하지 않았다.

[IA2]
- IA1과 ICANS 결과 동일하였음.

③ 임상적 종양 용해 증후군

CTLS 는 엡코리타맙에 대한 AESI 일뿐만 아니라, 치명적인 보고를 포함하는 종양 용해 증후군(TLS)은 리툭산(리툭시맙)과 레블리미드(레날리도마이드)에 대한 미국 허가 사항(USPI)과 레블리미드에 대한 유럽 허가 사항(SmPC)에 경고 및 주의사항으로도 기재되어 있다.
M20-638 A 군 또는 C 군 시험대상자 중 CTLS 사례를 경험한 사람은 없었다 (시험 M20-638 중간 CSR).
전체 Epco + R2 통합군에서, 시험 M20-638 B 군 시험대상자 1 명이 CTLS를 보고했다. 이 사례는 중증도가 3 등급이었고 중대했다(입원이 필요했음). 이 사례는 14 일 후에 해결되었고 해당 시험대상자는 시험 치료를 재개했다 (시험 M20-638 중간 CSR).

[IA2]
- IA1과 동일하게, A군과 C군에서 보고된 CTLS는 없었음.

[기타 관심 안전성 주제]
① 신경학적 이상사례
전반적으로, 신경학적 사례(광범위한 정의)는 주로 1 등급 또는 2 등급 중증도였다. 대다수의 신경학적 사례가 단독적인(isolated) 독성이었고 CRS 발생과 겹치지 않았다.
M20-638 A 군(N = 243)에서, 신경학적 TEAE 가 43.6%의 시험대상자에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 (≥5% 시험대상자) 신경학적 사례 PT 는 불면(13.6%), 두통 (10.7%), 진전 (8.2%), 및 어지러움 (7.0%)이었다 (표 17). 시험자가 치료와 관련된 것으로 평가한 신경학적 사례가 22.2%의 시험대상자에서 보고되었고, 여기에는 엡코리타맙과 관련된 신경학적 사례를 보고한 시험대상자 14.4%가 포함되었다. 신경학적 사례를 경험한 시험대상자들은 주로 1 등급(23.5%) 및 2 등급(17.3%) 중증도의 사례를 보고했다. 7 명(2.9%)의 시험대상자가 3 등급 사례를 보고했고, 4 등급이나 5 등급 사례는 보고되지 않았다. 8 명(3.3%)의 시험대상자가 중대한 신경학적 사례를 경험했다. 1 명(0.4%)의 시험대상자가 시험약 중단을 유발한 신경학적 사례(PT: 말초 감각 신경 병증)를 경험했다(이 시험대상자는 레날리도마이드를 중단했다).
M20-638 C 군(N = 238)에서, 신경학적 TEAE(광범위한 정의)가 26.9%의 시험대상자에서 보고되었다. ≥5%의 시험대상자에서 보고된 유일한 PT 는 말초 신경병증(5.5%)이었다 (표 17). 대다수의 사례가 1 등급(16.8%) 및 2 등급(8.4%) 중증도였다. 4 명(1.7%)의 시험대상자에서 3 등급 신경학적 사례가 보고되었다.
중대한 사례는 거의 없었으며(2 명[0.8%]) 시험약 중단을 유발한 신경학적 사례는 없었다.
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 모든 신경학적 사례와 치료-관련 신경학적 사례를 포함하는 신경학적 TEAE(광범위한 정의)는 M20-638 A 군에서와 비슷했고, 두 분석 세트 간에 발생률이 ≥10%

차이나는 사례는 없었다 (표 17).

표 17. SOC 및 PT 별로 어느 시험군에서든 시험대상자 중 ≥ 1%에서 보고된 광범위한 정의를 사용한 치료 후 발생 신경학적 사례 요약

System Organ Class Preferred Term	M20-638 R/R FL Epco 48 mg + R^2 (N = 243)	M20-638 R/R FL R^2 (N = 238)	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL Epco 24 mg or 48 mg + R^2 (N = 446)
Subjects with at least one neurological event (broad definition)	106 (43.6%)	64 (26.9%)	230 (51.6%)
Nervous system disorders	86 (35.4%)	57 (23.9%)	198 (44.4%)
Headache	26 (10.7%)	9 (3.8%)	60 (13.5%)
Tremor	20 (8.2%)	2 (0.8%)	31 (7.0%)
Dizziness	17 (7.0%)	10 (4.2%)	42 (9.4%)
Dysgeusia	9 (3.7%)	7 (2.9%)	26 (5.8%)
Paraesthesia	9 (3.7%)	7 (2.9%)	23 (5.2%)
Peripheral sensory neuropathy	9 (3.7%)	4 (1.7%)	22 (4.9%)
Disturbance in attention	6 (2.5%)	2 (0.8%)	6 (1.3%)
Neuropathy peripheral	6 (2.5%)	13 (5.5%)	21 (4.7%)
Syncope	4 (1.6%)	5 (2.1%)	10 (2.2%)
Hypoaesthesia	3 (1.2%)	3 (1.3%)	8 (1.8%)
Taste disorder	2 (0.8%)	2 (0.8%)	5 (1.1%)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.4%)	0	5 (1.1%)
Memory impairment	0	1 (0.4%)	7 (1.6%)
Polyneuropathy	0	3 (1.3%)	4 (0.9%)
Psychiatric disorders	44 (18.1%)	13 (5.5%)	85 (19.1%)
Insomnia	33 (13.6%)	7 (2.9%)	57 (12.8%)
Anxiety	5 (2.1%)	4 (1.7%)	7 (1.6%)
Depression	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.1%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = not applicable; R^2 = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; v = version

Notes: Percentages calculated based on N
Adverse events are classified using MedDRA v27.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

[IA2] 신경학적 사례 A군: 44.9% 28.2%

신경학적 사례(ICANS 포함) 및 CRS

M20-638 A 군(N = 243)에서, CRS 발생 이후 한 건의 ICANS 사례만이 보고되었다.

광범위한 정의를 이용하여 확인된 200 건의 신경학적 사례 중, 179 건(89.5%)이 단독(isolated) 사례였고 21 건이 CRS 사례와 겹쳤고: 15 건(7.5%)이 CRS 사례보다 먼저 발생했고, 1 건(0.5%)이 CRS 사례와 동시에 발생했고, 5 건(2.5%)이 CRS 사례 발생 후에 발생했다.

전체 Epco + R2 통합군에서 CRS 발생 시기와 비교한 신경학적 사례 및 ICANS 의 발생 시기는 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했고, 4/5 (80.0%)건의 ICANS 사례와 436/485 (89.9%)건의 신경학적 사례가 단독 독성이었다.

② 혈구 감소증 사례

M20-638 A 군 (N = 243)

백혈구 감소증(광범위)이 184 명(75.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이러한 사례들은 4 등급 중증도(42.0%)로 가장 빈번하게 보고되었고, 그 다음은 3 등급(28.4%)이었다. 6 명(2.5%)의 시험대상자가 시험약 중단을 유발한 백혈구 감소증을 보고했고, 117 명(48.1%)이 시험약 투여 지연을 유발한 백혈구 감소증을 보고했고, 26 명(10.7%)이 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 백혈구 감소증을 보고했다.

백혈구 감소증(광범위)을 보고한 시험대상자 중 총 81.0%가 치료를 받았다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 49.5 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 15.0 일이었다 (표 18).

중성구 감소증(통합 용어)가 173 명(71.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이러한 사례들은 4 등급 중증도(38.7%)로 가장 빈번하게 보고되었고, 그 다음은 3 등급(27.6%)이었다. 5 명(2.1%)의 시험대상자가

시험약 중단을 유발한 중성구 감소증을 보고했고, 109 명(44.9%)이 시험약 투여 지연을 유발한 중성구 감소증을 보고했고, 24 명(9.9%)이 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 중성구 감소증을 보고했다.
중성구 감소증(통합 용어)을 보고한 시험대상자 중 총 80.9%가 G-CSF 치료를 받았다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 57.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 15.0 일이었다 (표 18).
15 명(6.2%)의 시험대상자에서 열성 중성구 감소증이 보고되었다. 이러한 시험대상자 중, 10 명(4.1%)이 3 등급 사례를 보고했고, 5 명(2.1%)이 4 등급 사례를 보고했다. 5 등급 열성 중성구 감소증은 보고되지 않았다. 1 명(0.4%)의 시험대상자가 시험약 중단을 유발한 열성 중성구 감소증을 보고했고(이 증례에서 시험대상자는 레날리도마이드를 중단했음), 13 명(5.3%)이 시험약 투여 지연을 유발한 열성 중성구 감소증을 보고했고, 1 명(0.4%)이 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 열성 중성구 감소증을 보고했다.
열성 중성구 감소증을 보고한 시험대상자 중 총 60.0%가 G-CSF 치료를 받았다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 75.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 6.0 일이었다 (표 18).
림프구 감소증(통합 용어)이 39 명(16.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이러한 사례들은 3 등급 중증도(8.6%)로 가장 빈번하게 보고되었고, 그 다음은 4 등급(3.3%) 및 2 등급(2.9%)이었다. 7 명(2.9%)의 시험대상자가 시험약 투여 지연을 유발한 림프구 감소증(통합 용어)을 보고했고, 치료 중단이나 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 사례는 없었다. 치료를 받은 시험대상자는 없었다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 16.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 13.0 일이었다 (표 18).
혈소판 감소증(광범위)이 64 명(26.3%)의 시험대상자에서 보고되었다. 1 등급 및 2 등급 사례가 각각 9.9% 및 7.0%의 시험대상자에서 보고되었고, 3 등급 및 4 등급 사례가 각각 5.3% 및 4.1%에서 보고되었다. 한 명(0.4%)의 시험대상자가 시험약 중단을 유발한 혈소판 감소증을 보고했고(이 증례에서 시험대상자는 레날리도마이드를 중단했다), 21 명(8.6%)의 시험대상자가 시험약 투여 중지를 유발한 혈소판 감소증을 보고했고, 6 명(2.5)의 시험대상자가 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 혈소판 감소증을 보고했다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 19.5 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 13.0 일이었다 (표 18). 전체적으로, 3.7%의 시험대상자가 치료 중에 혈소판 수혈을 받았다 (시험 M20-638 중간 CSR).
빈혈(광범위)이 62 명(25.5%)의 시험대상자에서 보고되었다. 대다수의 시험대상자가 1 등급(11.9%) 또는 2 등급(7.0%) 중증도의 사례를 보고했고, 16 명(6.6%)의 시험대상자에서 3 등급 사례가 보고되었다. 4 등급 또는 5 등급 빈혈을 보고한 시험대상자는 없었고, 시험약 중단을 유발한 빈혈을 보고한 시험대상자도 없었다. 8 명(3.3%)의 시험대상자가 시험약 투여 지연을 유발한 빈혈을 보고했고, 1 명(0.4%)의 시험대상자가 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 빈혈을 보고했다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 42.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 23.5 일이었다 (표 18). 전체적으로, 6.2%의 시험대상자가 치료 중에 농축 적혈구 수혈을 받았다 (시험 M20-638 중간 CSR).
위에 논의되어 있는 모든 혈구 감소증 사례는 다른 분석 기간에 비해 처음 3 개월의 치료 기간 동안 더 높은 발생률로 보고되었다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군(N = 238)에서, 위에 논의되어 있는 모든 혈구 감소증 사례의 발생률 및 중증도는 치료 중단, 투여 지연, 또는 레날리도마이드 용량 감소를 유발한 사례를 경험한 시험대상자의 비율을 포함하여 M20-638 A 군에서 보고된 것보다 더 낮았다. C 군에 비해 A 군에서 혈구 감소증의 발생률이 더 높았던 것은 엡코리타맙과 R2 의 독성이 겹치기 때문에 예상된 것이다. 백혈구 감소증(광범위), 중성구 감소증(통합 용어), 열성 중성구 감소증, 및 혈소판 감소증(광범위)이 각각 4 명(1.7%), 3 명(1.3%), 1 명 (0.4%), 및 1 명(0.4%)의 시험대상자에서 시험약 중단을 유발했다. 시험약 중단을 유발한 림프구

감소증(통합 용어) 또는 빈혈(광범위)을 경험한 시험대상자는 없었다 (표 18).
M20-638 C 군에서, 중성구 감소증 또는 열성 중성구 감소증을 경험한 시험대상자 중 각각 69 명(60.0%)과 4 명(80.0%)이 이러한 사례 때문에 G-CSF 치료를 받았다 (표 18). 또한, 2.4% 및 4.5%의 시험대상자가 치료 중에 혈소판 및 적혈구 수혈을 받았다 (시험 M20-638 중간 CSR).
M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, 모든 혈구 감소증 사례가 다른 분석 기간에 비해 처음 3 개월의 치료 기간 동안 더 높은 발생률로 보고되었다.

전체 Epco + R2 통합군 (N = 446)

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 백혈구 감소증(광범위), 중성구 감소증(통합 용어), 열성 중성구 감소증, 혈소판 감소증(광범위), 빈혈(광범위), 및 림프구 감소증(통합 용어)의 발생률 및 중증도와 이러한 사례와 관련된 다른 패턴은 M20- 638 A 군에서 보고된 것과 비슷했고, 두 분석 세트 간에 ≥10%의 발생률 차이는 관찰되지 않았다 (표 18). 중성구 감소증 또는 열성 중성구 감소증을 경험한 시험대상자 각각 총 234 명(77.2%)과 14 명(60.9%)이 이러한 사례 때문에 G-CSF 치료를 받았다. M20-638 A 군에서 관찰된 것과 마찬가지로, 모든 혈구 감소증 사례가 다른 분석 기간에 비해 처음 3 개월의 치료 기간 동안 더 높은 발생률로 보고되었다.

표 18. 치료 후 발생 혈구 감소증에 대한 시험대상자-수준 요약

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Leukopenia (broad)			
Subjects with at least one event	184 (75.7%)	124 (52.1%)	319 (71.5%)
Grade 1	5 (2.1%)	8 (3.4%)	7 (1.6%)
Grade 2	8 (3.3%)	17 (7.1%)	24 (5.4%)
Grade 3	69 (28.4%)	50 (21.0%)	118 (26.5%)
Grade 4	102 (42.0%)	49 (20.6%)	170 (38.1%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	47 (25.5%)	45 (36.3%)	84 (26.3%)
2 events	31 (16.8%)	25 (20.2%)	62 (19.4%)
3 events	31 (16.8%)	17 (13.7%)	44 (13.8%)
≥4 events	75 (40.8%)	37 (29.8%)	129 (40.4%)
Subjects with treatment required[b]	149 (81.0%)	79 (63.7%)	249 (78.1%)
Neutropenia (grouped)			
Subjects with at least one event	173 (71.2%)	115 (48.3%)	303 (67.9%)
Grade 1	4 (1.6%)	7 (2.9%)	5 (1.1%)
Grade 2	8 (3.3%)	18 (7.6%)	23 (5.2%)
Grade 3	67 (27.6%)	44 (18.5%)	116 (26.0%)
Grade 4	94 (38.7%)	46 (19.3%)	159 (35.7%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	48 (27.7%)	54 (47.0%)	88 (29.0%)
2 events	31 (17.9%)	18 (15.7%)	64 (21.1%)
3 events	34 (19.7%)	14 (12.2%)	47 (15.5%)
≥4 events	60 (34.7%)	29 (25.2%)	104 (34.3%)
Subjects with G-CSF treatment required[b]	140 (80.9%)	69 (60.0%)	234 (77.2%)
Febrile neutropenia			
Subjects with at least one event	15 (6.2%)	5 (2.1%)	23 (5.2%)
Grade 3	10 (4.1%)	4 (1.7%)	16 (3.6%)
Grade 4	5 (2.1%)	1 (0.4%)	7 (1.6%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	13 (86.7%)	4 (80.0%)	19 (82.6%)
2 events	2 (13.3%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
3 events	0	0	1 (4.3%)
Subjects with G-CSF treatment required[b]	9 (60.0%)	4 (80.0%)	14 (60.9%)
Lymphopenia (grouped)			
Subjects with at least one event	39 (16.0%)	23 (9.7%)	60 (13.5%)
Grade 1	3 (1.2%)	5 (2.1%)	7 (1.6%)
Grade 2	7 (2.9%)	8 (3.4%)	13 (2.9%)
Grade 3	21 (8.6%)	9 (3.8%)	28 (6.3%)
Grade 4	8 (3.3%)	1 (0.4%)	12 (2.7%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	28 (71.8%)	13 (56.5%)	40 (66.7%)
2 events	7 (17.9%)	7 (30.4%)	11 (18.3%)
3 events	2 (5.1%)	2 (8.7%)	6 (10.0%)
≥4 events	2 (5.1%)	1 (4.3%)	3 (5.0%)
Subjects with treatment required[b]	0	0	0
Thrombocytopenia (broad)			
Subjects with at least one event	64 (26.3%)	38 (16.0%)	112 (25.1%)
Grade 1	24 (9.9%)	15 (6.3%)	48 (10.8%)
Grade 2	17 (7.0%)	8 (3.4%)	25 (5.6%)

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Grade 3	13 (5.3%)	8 (3.4%)	21 (4.7%)
Grade 4	10 (4.1%)	7 (2.9%)	18 (4.0%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	30 (46.9%)	27 (71.1%)	53 (47.3%)
2 events	11 (17.2%)	4 (10.5%)	23 (20.5%)
3 events	12 (18.8%)	5 (13.2%)	16 (14.3%)
≥4 events	11 (17.2%)	2 (5.3%)	20 (17.9%)
Subjects with treatment required[a]	12 (18.8%)	7 (18.4%)	17 (15.2%)
Anemia (broad)			
Subjects with at least one event	62 (25.5%)	38 (16.0%)	112 (25.1%)
Grade 1	29 (11.9%)	11 (4.6%)	41 (9.2%)
Grade 2	17 (7.0%)	16 (6.7%)	36 (8.1%)
Grade 3	16 (6.6%)	10 (4.2%)	35 (7.8%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	0
Number of episodes per subject[a]			
1 event	38 (61.3%)	30 (78.9%)	67 (59.8%)
2 events	13 (21.0%)	4 (10.5%)	21 (18.8%)
3 events	9 (14.5%)	1 (2.6%)	17 (15.2%)
≥4 events	2 (3.2%)	3 (7.9%)	7 (6.3%)
Subjects with treatment required[a]	18 (29.0%)	14 (36.8%)	40 (35.7%)

FL = follicular lymphoma; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; ISS = Integrated Summary of Safety; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

a. Percentage calculated based on number of subjects with at least 1 event

[IA2] 중성구 감소증은 IA1에서 보고된 것과 유사하였음.
Neutropenia (grouped) was the most frequently reported cytopenia for both Arm A and Arm C (74.1% and 51.7%, respectively). The higher incidence of neutropenia in Arm A compared to Arm C was expected due to the overlapping toxicity of epcoritamab and R2. Febrile neutropenia was reported in 6.2% of subjects in Arm A and 2.5% of subjects in Arm C. The events of neutropenia were generally manageable with dose modifications and the use of granulocyte-colony stimulating factors.

③ 중대한 감염

중대한 감염은 B 세포 암에서 질병 및 치료와 관련된 면역억제로 인한 흔한 합병증이다. 이중 특이 항체, 항-CD20 요법(예, 리툭시맙) 및 면역조절제(예, 레날리도마이드) 투여 시 중대한 감염이 보고된 바 있다. 엡코리타맙은 B 세포 고갈, B/T 세포 상호작용 변화, 저감마 글로불린 혈증 및 혈구 감소증을 통해 감염 위험을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 엡코리타맙과 R2 모두에 대하여 중대한 세균, 진균 및 바이러스 감염이 관찰된 바 있다.

COVID-19 에 관한 분석이 따로 제시되어 있다.

M20-638 A 군(N = 243)에서, 기회 감염을 포함하는 중대한 감염이 69 명(28.4%)의 시험대상자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 PT(≥ 3%시험대상자)는 폐렴 (7.8%), COVID-19 (4.1%), 및 COVID-19 폐렴 (3.3%)이었다. 45 명(18.5%)의 시험대상자에서 SOC 감염 및 기생충 감염에 속하는 중대한 사례가 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련된 것으로 고려되었다.

대다수(24.3%)의 중대한 감염이 3 등급 중증도로 보고되었고; 2 명(0.8%)에서 4 등급 사례가

보고되었으며; 5 등급 중대한 감염을 보고한 시험대상자는 없었다.
전체적으로, 9 명(3.7%)의 시험대상자가 시험약 중단을 유발한 중대한 감염을 보고했고, 58 명(23.9%)의 시험대상자가 시험약 투여 지연을 유발한 중대한 감염을 보고했다. 시험약 최초 투여 시점으로부터 감염이 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 63.0 일이었다 (표 19). 대다수의 중대한 감염이 처음 3 개월(16.9%) 또는 12 ~ <18 개월(17.4%) 기간에 보고되었다. 대다수(73.9%)의 시험대상자가 DCO 에 해결된 중대한 감염을 경험했고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 11.0 일이었다 (표 19).
M20-638 C 군(N = 238)에서, 중대한 감염의 발생률은 M20-638 A 군에서 보고된 것보다 낮았다 (13.9% vs 28.4%). M20-638 C 군에서 가장 빈번하게 보고된 PT(≥ 3% 시험대상자)에는 폐렴(4.6%)이 포함되었고, A 군에서 C 군에 비해 더 빈번하게(≥2% 차이) 보고된 PT 에는 폐렴 (7.8% vs 4.6%) 및 COVID-19 폐렴(3.3% vs 0%)이 포함되었다. 중대한 감염 중 대다수(10.9%)가 3 등급 중증도로 보고되었고, 1 명(0.4%)이 4 등급 중대한 감염(패혈증)을, 2 명(0.8%)이 5 등급 중대한 감염(폐렴 및 패혈성 쇼크, 각각 1 명)을 보고했다 (표 19). 전체적으로, 3 명(1.3%)의 시험대상자가 중대한 감염 때문에 시험약을 중단했다. 시험약 최초 투여 시점으로부터 중대한 감염이 처음 발생하기까지의 시간 중앙값은 102.0 일이었다. 중대한 감염을 경험한 거의 모든(90.9%) 시험대상자에서 치료가 필요했고, 75.8%의 시험대상자에서 DCO 당시 중대한 감염이 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 13.0 일이었다 (표 19).
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, M20-638 A 군보다 중대한 감염이 더 빈번하게 보고되었다 (33.9% vs 28.4%). 전체 Epco + R2 통합군에서 M20-638 A 군보다 더 빈번하게(≥2% 발생률 차이) 보고된 중대한 감염에는 폐렴(9.9% vs 7.8%), COVID-19 (7.2% vs 4.1%), COVID-19 폐렴(6.3% vs 3.3%)이 포함되었다. 8 명(1.8%)의 시험대상자가 치명적인 중대한 감염을 경험했고, 여기에는 패혈성 쇼크로 사망한 M20-638 B 군 시험대상자 2 명(시험 M20-638 중간 CSR)과 COVID-19(4 명) 및 COVID-19 폐렴(2 명) 때문에 사망한 시험 GCT3013-02 2 군 시험대상자 6 명이 포함되었다 (시험 GCT3013-02 2 군 CSR). M20-638 A 군에 비해 전체 Epco + R2 통합군에서 중대한 감염의 발생률이 더 높았던 것은 주로 COVID- 19-관련 중대한 감염의 발생률이 더 높았고 시험 GCT3013-02 2 군에서 추적 관찰 기간이 더 길었기 때문에 더 긴 기간 동안 더 많은 사례가 수집되었기 때문이다. 시험약 최초 투여 시점으로부터 중대한 감염이 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 91.0 일이었다. 중대한 감염을 경험한 거의 모든(96.0%) 시험대상자에서 치료가 필요했고, 80.1%의 시험대상자에서 DCO 당시 중대한 감염이 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 14.0 일이었다 (표 19).

표 19. 치료 후 발생한 중대한 감염에 대한 시험대상자-수준 요약

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Subjects with at least one event	69 (28.4%)	33 (13.9%)	151 (33.9%)
Grade 1	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Grade 2	6 (2.5%)	3 (1.3%)	10 (2.2%)
Grade 3	59 (24.3%)	26 (10.9%)	126 (28.3%)
Grade 4	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Grade 5	0	2 (0.8%)	8 (1.8%)
Number of episodes per subject[a]			
1 event	42 (60.9%)	26 (78.8%)	88 (58.3%)
2 events	16 (23.2%)	5 (15.2%)	38 (25.2%)
3 events	8 (11.6%)	0	16 (10.6%)
≥4 events	3 (4.3%)	2 (6.1%)	9 (6.0%)
Subjects with treatment required[a]	64 (92.8%)	30 (90.9%)	145 (96.0%)
Time from first dose (any study drug) to first onset (days)			
n	69	33	151
Median	63.0	102.0	91.0
Min, Max	2, 418	2, 275	2, 713
Time to resolution (days)[b,c]			
Subjects with resolved events[a]	51 (73.9%)	25 (75.8%)	121 (80.1%)
Median	11.0	13.0	14.0
Min, Max	1, 123	6, 72	1, 269

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; max = maximum; min = minimum; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

a. Percentage calculated based on number of subjects with at least 1 event.
b. Based on longest duration recorded in subjects with multiple events.
c. For subjects with multiple events, all events must be resolved.

[IA2]
Serious infections were reported at a higher incidence in Arm A compared to Arm C (33.3% vs 14.7%). Serious infections that were reported more frequently (≥ 2% difference) in Arm A vs Arm C were pneumonia (10.3% vs 5.0%), COVID-19 (4.5% vs 2.5%), and COVID-19 pneumonia (3.7% vs 0%).
No fatal infections were reported in Arm A; 3 (1.3%) subjects reported fatal serious infections in Arm C (encephalitis, pneumonia, and septic shock, 1 subject each). Eleven (4.5%) subjects in Arm A and 3 (1.3%) subjects in Arm C had serious infections leading to discontinuation of any study drug.

④ COVID-19

M20-638 A 군 (N = 243)

M20-638 A 군(N = 243)에서, COVID-19 이 56 명(23.0%)의 시험대상자에서 보고되었고, 2 등급 중증도(12.8%)로 가장 흔하게 보고되었다. 13 명(5.3%)의 시험대상자에서 3 등급 사례가 보고되었고, 4 등급이나 5 등급 사례는 없었고, 18 명(7.4%)에서 중대한 사례가 보고되었다.
시험 M20-638 은 COVID-19 대유행 기간 중 오미크론 변이가 최고조였던 시기 이후에 수행되었으며, 모든 COVID-19 사례가 대유행 기간 중 오미크론 변이가 최고조였던 시기 이후에 보고되었다.

M20-638 C 군 (N = 238)

M20-638 C 군(N = 238)에서, COVID-19 의 발생률은 A 군에서 보고된 것보다 낮았다 (12.6% vs 23.0%). 3 등급 또는 4 등급 사례와 중대한 사례는 적었고(각각 3 명[1.3%] 및 6 명 [2.5%]), 치명적인 사례는 보고되지 않았다. M20-638 A 군에서와 동일하게, C 군에서의 COVID-19 사례도 모두 COVID-19 대유행 기간
중 오미크론 변이가 최고조였던 시기 이후에 발생했다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, COVID-19 감염이 153 명(34.3%)의 시험대상자에서 보고되었고, 이는 M20-638 A 군(23.0%)에서 보고된 것보다 더 높았다. 3 등급 또는 4 등급(44 명[9.9%]) 및 중대한(57 명[12.8%]) 사례 역시 A 군에서 보고된 것보다 더 높았다 (3 등급 또는 4 등급 TEAE 13 명[5.3%],

중대한 TEAE 18 명[7.4%]). 6 명(1.3%)의 시험대상자에서 치명적인 사례가 발생했다.

전체 Epco + R2 통합군에서 COVID-19 감염의 발생률이 더 높았던 것은 아래의 두 가지 요인 때문일 가능성이 높다:

1. 시험 GCT3013-02 2 군에서 대다수의 시험대상자가 전세계적인 COVID-19 대유행이 최고조에 달했던 기간(오미크론 변이 돌발발생) 동안 시험 치료를 투여받은 반면, 시험 M20-638 의 시험대상자들은 이러한 최고조의 대유행이 지난 후에 등록되었고, 따라서 더 적은 수의 시험대상자가 COVID-19 감염을 경험했다. 노출-보정 분석 역시 시험대상자가 비교를 위해 충분한 총 노출(환자-개월)을 나타낸 치료 시작 후 처음 12 개월 동안, 모든 등급, 3 등급 이상, 및 중대한 사례 모두가 오미크론 변이 유행이 최고조였던 기간 동안에 그 전과 후 기간보다 더 높은 비율로 발생했음을 나타냈다.
2. 시험 GCT3013-02 는 시험 M20-638 에 비해 추적 관찰 기간이 더 길었고, 따라서 3 등급 이상 사례, 중대한 사례, 및 시험약 중단을 유발한 사례를 포함하여, 시간 경과에 따른 COVID-19-관련 TEAE 의 발생률이 더 높았다.

⑤ 진행 다초점 백색질 뇌증 (PML)
PML 증례는 관찰되지 않았다.

⑥ 전신 투여 관련 반응
모든 주사 부위 반응이 국소 반응이었다. 이러한 반응은 관리가 가능했고 1 등급 또는 2 등급 중증도였다.

[IA2] PML 및 전신 투여 관련 반응 결과는 IA1과 동일하였음.

M20-638 A 군 (N = 243)
M20-638 A 군(N = 243)에서, 66 명(27.2%)의 시험대상자가 적어도 1 건의 주사 부위 반응 TEAE 를 경험했고 25.9%의 시험대상자가 치료 관련 사례를 경험했다. 모든 사례가 1 등급(21.4%) 및 2 등급(5.8%) 중증도였다. 중대하거나 치명적인 사례는 보고되지 않았다. 한 명(0.4%)의 시험대상자가 엡코리타맙 및 레날리도마이드 중단을 유발한 주사 부위 반응을 경험했고 1 명(0.4%)의 시험대상자가 엡코리타맙 투여 지연을 유발한 주사 부위 반응을 경험했다 (표 20). 1, 2, 3, ≥ 4 건의 주사 부위 반응을 경험한 시험대상자의 비율은 각각 63.6%, 15.2%, 7.6%, 13.6%였다.
처음 3 개월의 치료 기간 동안 나머지 분석 기간에 비해 주사 부위 반응이 더 높은 발생률로 보고되었고, 이는 시험약 최초 투여 후 주사 부위 반응이 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값이 38.5 일인 것과 일치한다. 시험대상자 중 총 42.4%에서 적어도 1 건의 주사 부위 반응 때문에 치료가 필요했으며, 대다수의 시험대상자(72.7%)에서 주사 부위 반응이 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 17.5 일이었다 (표 20).
M20-638 C 군 (N = 238):
M20-638 C 군(N = 238)에서, 리툭시맙은 IV 투여되었고 레날리도마이드는 경구 투여되었다; 따라서, 주사 부위 반응은 C 군에 대한 안전성 우려 사항이 아니다.
전체 Epco + R2 통합군 (N = 446)
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 주사 부위 반응은 M20-638 A 군에 비해 더 높은 발생률로 보고되었다 (32.5% vs 27.2%); 그럼에도 불구하고, 중증도를 포함하는 주사 부위 반응 및 치료 중단 또는 투여 지연을 유발한 사례의 기타 특성은 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했다. 시험약 최초 투여 시점으로부터
주사 부위 반응이 처음 발생하기까지의 시간 중앙값은 36.0 일이었다. 대다수의 시험대상자(84.8%)에서

주사 부위 반응이 해결되었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 25.0 일이었다 (표 20).

표 20. 치료 후 발생 주사 부위 반응에 대한 시험대상자-수준 요약

	M20-638 R/R FL	M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R[2] (N = 243)	Epco 24 mg or 48 mg + R[2] (N = 446)
Subjects with at least one event	66 (27.2%)	145 (32.5%)
Grade 1	52 (21.4%)	113 (25.3%)
Grade 2	14 (5.8%)	32 (7.2%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Number of episodes per subject[a]		
1 event	42 (63.6%)	80 (55.2%)
2 events	10 (15.2%)	25 (17.2%)
3 events	5 (7.6%)	12 (8.3%)
≥4 events	9 (13.6%)	28 (19.3%)
Subjects with treatment required[a]	28 (42.4%)	61 (42.1%)
Time from first dose (any study drug) to first onset (days)		
n	66	145
Median	38.5	36.0
Min, Max	3, 118	1, 295
Time to resolution (days)[b,c]		
Subjects with resolved events[a]	48 (72.7%)	123 (84.8%)
Median	17.5	25.0
Min, Max	2, 358	2, 721

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; Max = maximum; Min = minimum; R[2] = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

a. Percentage calculated based on number of subjects with at least 1 event
b. Based on longest duration recorded in subjects with multiple events.
c. For subjects with multiple events, all events must be resolved.

[IA2] 주사부위 반응은 IA1에서 보고된 것과 유사하였음.
Injection site reactions were reported in 28.0% of subjects in Arm A; all were Grade 1 or 2 and localized reactions.

⑦ 발열 (CRS와 무관)

임상시험 수행 중 발생한 모든 발열 TEAE 가 확인되었고 시험자에 의해 CRS 때문이 아닌 것으로 확증되었다.

M20-638 A 군(N = 243)에서, 55 명(22.6%)의 시험대상자가 적어도 1 건의 발열 사례를 경험했고 11.9%의 시험대상자가 치료 관련 사례를 경험했다. 대다수의 시험대상자가 1 등급 (20.6%) 또는 2 등급(1.6%) 중증도의 발열을 보고했고; 1 명(0.4%)의 시험대상자가 3 등급 발열을 보고했다. 4 등급 또는 5 등급 사례는 보고되지 않았으며 치료 중단을 유발한 사례는 없었다. 14 명(5.8%)의 시험대상자가 시험약 투여 지연을 유발한 발열을 보고했다. 전체적으로, 61.8%의 시험대상자에서 치료가 필요했다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 29.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 2.0 일이었다. 대다수의 시험대상자(46 명[18.9%])가 처음 3 개월의 분석 기간에 발열을 보고했다.

M20-638 C 군(N = 238)에서, 발열은 M20-638 A 군보다 낮은 발생률로 보고되었고 (11.3% vs 22.6%), 시험 치료 투여 지연을 유발한 발열의 발생률도 마찬가지였다 (2.9% vs 5.8%). 대다수의 시험대상자가 1 등급 (7.6%) 또는 2 등급(2.5%) 중증도의 발열을 보고했고; 3 명(1.3%)의 시험대상자가 3 등급 발열을 보고했다. 7 명(2.9%)의 시험대상자에서 발열 때문에 시험약 투여가 지연되었다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 4.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 2.0 일이었다. M20-638 A 군에서 보고된 것과 동일하게, 대다수의 시험대상자(25 명[10.5%])가 처음 3 개월의 분석 기간에 발열을 보고했다.

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서의 발열은 M20-638 A 군에서와 비슷했고, 분석 세트 간에 >5%

발생률 차이는 관찰되지 않았다.
이러한 사례가 발생하기까지의 시간 및 해결되기까지의 시간 역시 전체 Epco + R2 통합군과 M20-638 A 군 간에 비슷했다.

[IA2] IA1과 유사했음.
Pyrexia (not attributed to CRS) was reported in 23.9% and 13.9% of subjects in Arm A and Arm C, respectively, and most events were Grade 1-2 in severity.

⑧ 종양 급성 악화 (Tumor Flare)

M20-638 A 군(N = 243)에서, 3 명(1.2%)의 시험대상자가 종양 발적을 경험했고, 2 등급 사례를 경험한 시험대상자 2 명(0.8%)과 3 등급 사례를 경험한 시험대상자 1 명(0.4%)이 포함되었다. 두 명(0.8%)의 시험대상자가 치료 관련 종양 발적을 경험했고, 두 사례 모두 중대했다. 2 명(0.8%)의 시험대상자에서, 종양 발적 사례로 인해 시험약 투여가 지연되었다. 치료 중단을 유발한 종양 발적 사례는 없었다. 전체적으로, 2 명(66.7%)의 시험대상자에서 치료가 필요했고 2 명(66.7%)의 시험대상자에서 해당 사례가 해결되었다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 8.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 7.5 일이었다.
M20-638 C 군(N = 238)에서, 3 명(1.3%)의 시험대상자가 종양 발적을 경험했고 모두 치료와 관련된 것으로 고려되었다. 2 명(0.8%)이 2 등급 사례를 보고했고, 1 명(0.4%)이 1 등급 사례를 보고했다. 1 명(0.4%)의 시험대상자에서 중대한 종양 발적이 보고되었다. 1 명(0.4%)의 시험대상자에서, 종양 발적 사례로 인해 시험약 투여가 지연되었다. 치료 중단을 유발한 종양 발적 사례는 없었다. 전체적으로, 2 명(66.7%)의 시험대상자에서 치료가 필요했고 3 명(100%)의 시험대상자 모두에서 해당 사례가 해결되었다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 2.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 12.0 일이었다.
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 6 명(1.3%)의 시험대상자가 종양 발적을 경험했고, 여기에는 2 등급 사례를 경험한 시험대상자 3 명(0.7%), 1 등급 사례를 경험한 시험대상자 2 명(0.4%), 3 등급 사례를 보고한 시험대상자 1 명(0.2%)이 포함되었다. 5 명(1.1%)의 시험대상자가 치료 관련 종양 발적을 경험했고, 2 명(0.4%)의 시험대상자가 중대한 사례를 보고했다. 2 명(0.4%)의 시험대상자에서, 종양 발적 사례로 인해 시험약 투여가 지연되었다. 치료 중단을 유발한 종양 발적 사례는 없었다. 전체적으로, 2 명(33.3%)의 시험대상자에서 치료가 필요했고 5 명(83.3%)의 시험대상자에서 해당 사례가 해결되었다. 최초 시험약 투여 시점으로부터 이러한 이상사례가 처음으로 발생하기까지의 시간 중앙값은 14.0 일이었고, 해결되기까지의 시간 중앙값은 11.0 일이었다.

[IA2] 종양 급성 악화: IA1과 유사하였음.

⑨ 혈구식세포증
어느 분석 세트에서도 치료 후 발생 HLH 를 경험한 시험대상자는 없었다.

⑩ 이차성 원발암
M20-638 A 군(N = 243)에서, 8 명(3.3%)의 시험대상자가 이차성 원발암을 보고했고, >1 명(0.4%)의 시험대상자에서 보고된 PT 는 FL 으로부터의 변형으로서 발생하는 것으로 알려진 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL)과 편평세포 암종이었다 (각각 2 명[0.8%]).
M20-638 C 군(N = 238)에서, 5 명(2.1%)의 시험대상자가 이차성 원발암을 보고했고, >1 명(0.4%)의 시험대상자에서 보고된 PT 는 DLBCL 이었다(2 명[0.8%]).

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 25 명(5.6%)의 시험대상자가 이차성 원발암을 보고했고, >2 명(0.4%)의 시험대상자에서 보고된 PT 는 편평세포 암종(5 명 [1.1%])과 기저 세포암종(3 명[0.7%])이었다. 다른 유형의 이차성 원발암은 확인되지 않았다.

⑪ 골수 형성 이상 증후군 (MDS)
M20-638 A 군 또는 C 군에서 골수 형성 이상 증후군(MDS)을 보고한 시험대상자는 없었다.
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 시험 GCT3013-02 EXP 파트의 시험대상자 2 명(0.4%)이 MDS 를 보고했고(각각 1 명에서 범혈구 감소증 및 재생 불량성 빈혈), 두 사례 모두 3 등급 중증도였고, 중대하지 않았으며 사망을 초래하지 않았다 (시험 GCT3013-02 2 군 CSR).

(9) 임상시험실적 평가
① 혈액학 및 응고
M20-638 A 군 (N = 243):
M20-638 A 군(N = 243)에서, 적어도 5%의 시험대상자에서 다음 혈액학 실험실 매개변수의 CTCAE 등급이 3 등급 또는 4 등급으로 악화되었다 (표 21):
- 헤모글로빈 (수치가 낮음): 7.0%
- 절대 중성구 수 (수치가 낮음): 66.9%
- 림프구 (수치가 낮음): 61.8%
- 백혈구 수 (수치가 낮음): 22.7%
- 혈소판 수 (수치가 낮음): 10.3%

M20-638 C 군 (N = 238):
M20-638 C 군(N = 238)에서, 혈액학 실험실 매개변수가 3 등급 또는 4 등급으로 악화된 시험대상자의 백분율은 전반적으로 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했으나, 다음 항목들은 A 군과 C 군 간에 ≥ 5%의 발생률 차이를 나타냈다 (표 21):
- 절대 중성구 수 (수치가 낮음): 66.9% vs 41.3%
- 림프구 (수치가 낮음): 61.8% vs 14.5%

전체 Epco + R2 통합군 (N = 446):
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 혈액학 실험실 매개변수가 3 등급 또는 4 등급으로 악화된 시험대상자의 백분율은 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했고, 전체 Epco + R2 통합군과 M20-638 A 군 간에 ≥ 5% 발생률 차이는 관찰되지 않았다 (표 21).

② 생화학
엡코리타맙에 대한 노출은 어느 집단에서도 혈청 화학 임상 실험실 결과에 유의미한 영향을 미치지

표 21. 치료 중에 CTCAE 등급이 베이스라인에 비해 악화된 혈액학 실험실 결과 요약

CTCAE Grade	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 45 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 45 mg + R² (N = 446)
Hemoglobin (Hypo)*			
n	242	236	445
Grade 3	17 (7.0%)	11 (4.7%)	37 (8.3%)
All Grades	160 (66.1%)	122 (51.7%)	294 (66.1%)
Absolute Neutrophils Count (Hypo)			
n	242	235	445
Grade 3	62 (25.6%)	49 (20.9%)	114 (25.6%)
Grade 4	100 (41.3%)	48 (20.4%)	170 (38.2%)
Grade 3/4	162 (66.9%)	97 (41.3%)	284 (63.8%)
All Grades	209 (86.4%)	177 (75.3%)	375 (84.3%)
Lymphocytes (Hyper)*			
n	241	234	444
Grade 3	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
All Grades	59 (24.5%)	15 (6.4%)	97 (21.8%)
Lymphocytes (Hypo)			
n	241	234	444
Grade 3	117 (48.5%)	27 (11.5%)	195 (43.9%)
Grade 4	32 (13.3%)	7 (3.0%)	61 (13.7%)
Grade 3/4	149 (61.8%)	34 (14.5%)	256 (57.7%)
All Grades	207 (85.9%)	131 (56.0%)	375 (84.5%)
White Blood Cell Count (Hypo)			
n	242	235	445
Grade 3	42 (17.4%)	37 (15.7%)	77 (17.3%)
Grade 4	13 (5.4%)	6 (2.6%)	24 (5.4%)
Grade 3/4	55 (22.7%)	43 (18.3%)	101 (22.7%)
All Grades	190 (78.5%)	178 (75.7%)	343 (77.1%)
Platelets Count (Hypo)			
n	242	235	445
Grade 3	15 (6.2%)	8 (3.4%)	28 (6.3%)
Grade 4	10 (4.1%)	8 (3.4%)	19 (4.3%)
Grade 3/4	25 (10.3%)	16 (6.8%)	47 (10.6%)
All Grades	121 (50.0%)	87 (37.0%)	232 (52.1%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

* CTCAE Grade 4 is not applicable to this laboratory test.

Note Percentages calculated based on n (number of subjects with baseline and at least one on-treatment lab value)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0

않았다. 생화학 매개변수에 대한 베이스라인 CTCAE 등급으로부터 최악의 치료-중 CTCAE 등급으로의 변화가 제공되어 있다.

M20-638 A 군(N = 243)에서, 적어도 5%의 시험대상자에서 다음 생화학 매개변수의 CTCAE 등급이 3 등급 또는 4 등급으로 악화되었다 (표 22):

- ALT (수치가 높음): 6.6%
- 칼륨 (수치가 낮음): 8.7%

M20-638 C 군(N = 238)에서, 생화학 실험실 매개변수가 3 등급 또는 4 등급으로 악화된 시험대상자의 백분율은 전반적으로 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했으나, ALT(수치가 높음)는 M20-638 A 군과 C 군 간에 ≥ 5%의 발생률 차이를 나타냈다 (6.6% vs 0.9%). 추가적으로, A 군에서 C 군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자가 (높은) 포도당 수치를 보고했고 (83.0% vs 64.4%), 이는 A 군에서 스테로이드가 더 빈번하게 사용되었기 때문일 수 있다 (표 22).

전체 Epco + R2 통합군 (N = 446):

전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 생화학 실험실 매개변수가 3 등급 또는 4 등급으로 악화된 시험대상자의 백분율은 M20-638 A 군에서 보고된 것과 비슷했고, 전체 Epco + R2 통합군과 M20-638 A 군 간에 ≥ 5% 발생률 차이는 관찰되지 않았다 (표 22).

표 22. 치료 중에 CTCAE 등급이 베이스라인에 비해 악화된 생화학 실험실 결과 요약

CTCAE Grade	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
Albumin (Hypo)*			
n	240	233	438
Grade 3	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.1%)
All Grades	129 (53.8%)	59 (25.3%)	234 (53.4%)
Alanine Aminotransferase (Hyper)			
n	242	234	445
Grade 3	15 (6.2%)	2 (0.9%)	19 (4.3%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	16 (6.6%)	2 (0.9%)	20 (4.5%)
All Grades	140 (57.9%)	84 (35.9%)	252 (56.6%)
Aspartate Aminotransferase (Hyper)			
n	242	233	444
Grade 3	6 (2.5%)	2 (0.9%)	9 (2.0%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	7 (2.9%)	2 (0.9%)	10 (2.3%)
All Grades	96 (39.7%)	67 (28.8%)	181 (40.8%)
Alkaline Phosphatase (Hyper)			
n	242	234	444
Grade 3	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)
Grade 3/4	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)
All Grades	91 (37.6%)	57 (24.4%)	159 (35.8%)
Creatinine (Hyper)			
n	242	234	445
Grade 3	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	0
Grade 3/4	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
All Grades	77 (31.8%)	52 (22.2%)	139 (31.2%)
Total Bilirubin (Hyper)			
n	242	234	445
Grade 3	2 (0.8%)	0	4 (0.9%)
Grade 3/4	2 (0.8%)	0	4 (0.9%)
All Grades	65 (26.9%)	49 (20.9%)	109 (24.5%)
Uric Acid (elevated)			
n	240	232	441
Low/Normal	189 (78.8%)	187 (80.6%)	349 (79.1%)
High	51 (21.3%)	45 (19.4%)	92 (20.9%)
Calcium Corrected (Hyper)			
n	216	199	291
Grade 3	2 (0.9%)	0	3 (1.0%)
Grade 4	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.7%)
Grade 3/4	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (1.7%)
All Grades	19 (8.8%)	19 (9.5%)	28 (9.6%)
Calcium Corrected (Hypo)			
n	216	199	291
Grade 3	5 (2.3%)	1 (0.5%)	5 (1.7%)
Grade 4	4 (1.9%)	6 (3.0%)	5 (1.7%)
Grade 3/4	9 (4.2%)	7 (3.5%)	10 (3.4%)
All Grades	81 (37.5%)	56 (28.1%)	104 (35.7%)
Phosphate (Hyper)			
n	240	225	442
Low/Normal	189 (78.8%)	189 (84.0%)	350 (79.2%)
High	51 (21.3%)	36 (16.0%)	92 (20.8%)
Phosphate (Hypo)			
n	240	225	442
High/Normal	123 (51.3%)	161 (71.6%)	216 (48.9%)
Low	117 (48.8%)	64 (28.4%)	226 (51.1%)
Potassium (Hyper)			
n	242	233	445
Grade 3	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Grade 4	0	0	1 (0.2%)
Grade 3/4	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
All Grades	38 (15.7%)	30 (12.9%)	79 (17.8%)
Potassium (Hypo)			
n	242	233	445
Grade 3	21 (8.7%)	10 (4.3%)	38 (8.5%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Grade 3/4	21 (8.7%)	11 (4.7%)	39 (8.8%)
All Grades	98 (40.5%)	47 (20.2%)	181 (40.7%)
Glucose (Hyper)			
n	241	233	444
Low/Normal	41 (17.0%)	83 (35.6%)	81 (18.2%)
High	200 (83.0%)	150 (64.4%)	363 (81.8%)
Glucose (Hypo)			
n	241	233	444
All Grades	40 (16.6%)	24 (10.3%)	89 (20.0%)

FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; LDH = lactate dehydrogenase; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory

* CTCAE Grade 4 is not applicable to this laboratory test

Note: Percentages calculated based on n (number of subjects with baseline and at least one on-treatment lab value). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0.

③ 간 기능 검사

M20-638 A 군(N = 243)에서 두 명(0.8%), M20-638 C 군(N = 238)에서 1 명(0.4%)의 시험대상자가 (30 일 이내에) AST 또는 ALT > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 >2 × ULN 이라는 동시 상승을 나타냈다. 각 증례를 의학적으로 검토했을 때, DILI 나 Hy 의 법칙에 대한 기준에 해당하는 증례는 없었다. 3 명의 시험대상자 모두에서 패혈성 쇼크, 최근의 CRS, 아미노 전이효소 상승 또는 간독성과 관련이 있는 약물

병용을 포함하는 간 기능 시험(LFT) 수치 상승에 대한 잠재적인 다른 병인이 있었다. CRS 가 발생한 동안 일시적으로 혈청 아미노 전이효소가 상승할 수 있으며, CRS 와 관련된 다른 실험실 이상과 마찬가지로 이러한 변화는 CRS 가 해결된 후에 베이스라인 수치로 회복되었다. C 군 시험대상자 한 명이 패혈성 쇼크로 인해 사망한 반면, A 군 시험대상자 2 명이 잠재적인 DILI 에 대한 실험실 기준에 해당하는 LFT 상승 재발 없이 12 회 주기의 시험 치료를 완료했다.
전체 Epco + R2 통합군(N = 446)에서, 3 명(0.7%)의 시험대상자가 엡코리타맙 투여 30 일 이내에 AST 또는 ALT 가 > 3 × ULN 이고 총 빌리루빈이 > 2 × ULN 였으며, 여기에는 위에 보고되어 있는 M20-638 A 군 시험대상자 2 명과 시험 GCT3013-02 2 군 EXP 부분 시험대상자 1 명이 포함된다.

표 23. 비정상적인 치료-중 간 실험실 결과

	M20-638 R/R FL		M20-638 and GCT3013-02 Arm 2 R/R FL
	Epco 48 mg + R² (N = 243)	R² (N = 238)	Epco 24 mg or 48 mg + R² (N = 446)
ALT or AST > 3x ULN	35 (14.4%)	18 (7.6%)	60 (13.5%)
ALT or AST > 5x ULN	19 (7.8%)	6 (2.5%)	26 (5.8%)
ALT or AST > 10x ULN	7 (2.9%)	1 (0.4%)	7 (1.6%)
ALT or AST > 20x ULN	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
Total Bilirubin > 2x ULN	8 (3.3%)	4 (1.7%)	15 (3.4%)
Concurrent (within 1 day) ALT or AST > 3x ULN and total bilirubin > 2x ULN	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Concurrent (within 30 days) ALT or AST > 3x ULN and total bilirubin > 2x ULN	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
ALT or AST > 3x ULN and total bilirubin > 2x ULN (not necessarily concurrent)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; FL = follicular lymphoma; ISS = Integrated Summary of Safety; R² = rituximab and lenalidomide; R/R = relapsed or refractory; ULN = upper limit of normal
Note: Percentages calculated based on N.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

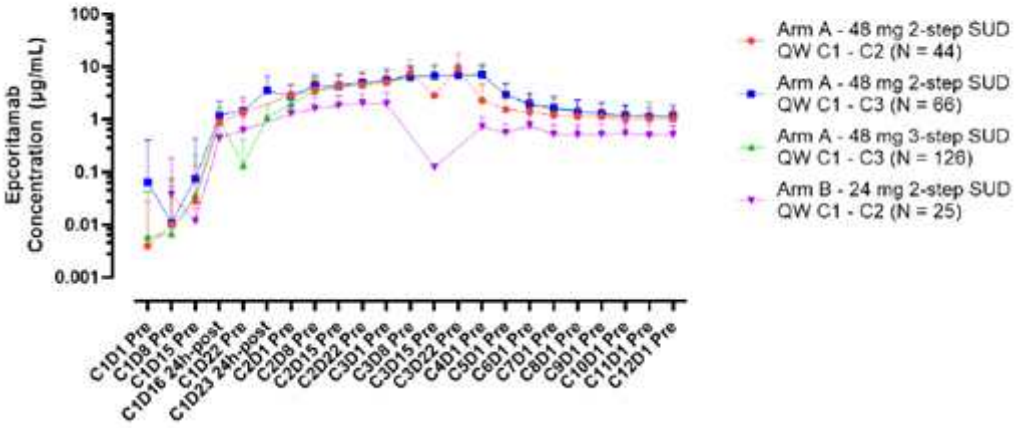
활력 징후, 심전도(ECG) 이상, 또는 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태 변화에 대한 통합 분석은 수행되지 않았다. CRS 감시의 일환으로서 열, 저혈압, 및 저산소증이 추적 관찰되었다.
M20-638 B 군에서, 시험대상자 1 명이 심방 세동, 빈맥, 및 베타-차단제 투여 상황에서 프리데리카 방정식을 이용하여 심박수에 대하여 보정된 치료-중 QT 간격(QTcF)이 >500 msec 였다.
추가적으로 시험 GCT3013-02 2 군 EXP 부분의 시험대상자 2 명이 치료 중에 QTcF 가 >500 msec 였다. 두 사례 모두 병발 AE 가 없는 단독 사례였다 (시험 GCT3013-02 2 군 CSR).

8) 약동학/약력학 결과

약동학적 평가변수

약물 동태 분석 세트는 서로 다른 투여 일정에 따라 시험군 A 및 시험군 B에 배정된 피험자 N=301명으로 구성된다. 본 세트는 epocoritamab을 최소 1회 투여받고 PK 샘플을 1회 이상 채취한 자들을 대상으로 하며, epocoritamab의 혈장 농도는 각 방문 시점별로 정리되어 있다.
시간에 따른 epocoritamab 혈장 농도의 평균 ± 표준편차는 용량별 투여 방식에 따라 다음과 같이 제시된다:
2단계 SUD 투여 방식의 24mg 전 용량 수령군, 2단계 SUD 투여 방식의 48mg 전 용량 수령군, 3단계 SUD 투여 방식의 48mg 전 용량 수령군.
이 값들은 그림 9에서 시간 경과에 따라 비교 추이 그래프로 도식화되었다.

Figure 9. **Mean + SD Pharmacokinetic Concentrations of Epcoritamab Over Time – Log Linear (PK Analysis Set)**



C#D# = Cycle # Day #; Pre = Pre-dose sample; 24h-post = 24 h post-dose sample; SD = standard deviation; QW = once weekly; SUD = step-up dosing;

Notes: The N displayed is the total number of subjects with at least one sample included in the summary; however, n values at each time point vary. Pre-dose samples are excluded from the summary statistics if they are either collected more than 24 hours prior to dosing or if they are collected after the start of dosing.

Subjects from Arm B who started on a 24 mg full dose and switched to a 48 mg full dose or who received a 48 mg full dose from the beginning are not included in this plot.

Data cutoff date: 10 Jan 2025.

시험군 A에서 3단계 SUD 투약 방식 (0.16 mg, 0.8 mg, 3 mg, 최종 용량 48 mg)을 적용한 경우, 첫 전체 용량 투여 직전 시점(2주기 첫째 날)의 기하평균 투여 전 혈장 농도는 1.5354 μg/mL(68.7%의 변동 계수)으로 관찰되었으며, 최종 용량(48 mg)의 투약 완료 후 제4주기 첫째 날 투여 직전 혈장의 기하평균 농도는 6.0925 μg/mL(48.0%의 변동 계수)로 유의적으로 증가하였다. 이 결과는 해당 시험군 내 투여 대상의 약물 동태 데이터를 기반으로 분석되었다.

약력학 결과

해당사항 없음.

9) 면역원성 결과

시험 M20-638 에서 엡코리타맙 + R2 로 치료를 받은 면역원성-평가 가능 R/R FL 시험대상자에서, 3 명의 시험대상자에 대하여 베이스라인 엡코리타맙 ADA 상태가 양성이었다 (A 군 시험대상자 2 명, B 군 시험대상자 1 명). 치료를 받는 동안 48 mg 용량을 투여받은(A 군) 240 명의 시험대상자 중 5 명(2.1%)에서 치료-중 ADA 상태가 양성이었고, 24 mg 용량(B 군, N = 61)에서는 ADA 양성 시험대상자가 없었다. 치료 중에 ADA 양성이 된 시험대상자 5 명 중 한 명이 베이스라인에서 nAb 양성이었다.

치료 중 ADA 양성은 일시적이었고, 시험 M20-638 의 R/R FL 시험대상자에서 ADA/nAb 양성 상태가 유효성이나 안전성에 영향을 미쳤음을 시사하는 근거는 없었다.

Table 28. Summary of ADA Assessment in Arm A (Immunogenicity Analysis Set)

	n (%)		
	Epco 48 mg 2-Step SUD + R[2] (N = 111)	Epco 48 mg 3-Step SUD + R[2] (N = 129)	Overall (N = 240)
Baseline ADA-Positive	2 (1.8%)	0	2 (0.9%)
On-Treatment ADA Status			
Positive[a]	4 (3.7%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)
Negative[b]	104 (96.3%)	127 (99.2%)	231 (97.9%)
Indeterminate[c]	0	0	0
Missing[d]	3	1	4
Baseline nAb-Positive[e]	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)
On-Treatment nAb Status[e]			
Positive[f]	0	0	0
Negative[g]	3 (100%)	1 (100%)	4 (100%)
Missing[d]	1	0	1

a. A subject is classified as on-treatment ADA positive if either 1) ADA is negative at baseline and at least one on-treatment result is positive, or 2) positive baseline ADA result followed by at least a 1.4-fold increase in CD20 titer post-baseline or a 1.6-fold increase in CD3 titer post-baseline.

b. A subject is classified as on-treatment ADA negative if their ADA records do not meet the criteria of positive or indeterminate.

c. A subject is classified as on-treatment ADA indeterminate if the subject is confirmed ADA positive at baseline but there is no confirmed positive on-treatment record or if the on-treatment titer is less than the baseline titer, or shows less than a 1.4-fold increase in CD20 titer post-baseline or a 1.6-fold increase in CD3 titer post-baseline.

d. A subject is classified as on-treatment missing if they have a baseline record but no on-treatment record.

e. The percentage of subjects at each nAb status is calculated out of the total number of subjects with ADA positive status and non-missing nAb results only. Subjects who are ADA negative are not included in the nAb analysis.

f. A subject is classified as on-treatment nAb positive if the subject is treatment-emergent ADA positive and has at least one positive post-baseline nAb result.

g. A subject is classified as on-treatment nAb negative if the subject is treatment-emergent ADA positive and has no positive post-baseline nAb result.

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

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

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

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[3차 단독]

GCT3013-01 시험의 iNHL 확장 코호트 주요 결과

128명의 재발/불응성 소포성 림프종(R/R FL) 시험대상자로 구성된 iNHL 확장 코호트(FAS)의 주요 베이스라인 특성과 이전 치료 이력은, 과거 치료 경험이 많은 고령의 불응성 및 고위험군 환자 집단을 대표하였으며, 기존 치료에 대한 반응률 및 생존율이 낮고 동반질환과 이전 치료로 인한 독성으로 치료 내약성이 저하된, 임상적으로 매우 어려운 집단을 나타냈다. 연령 중앙값은 65.0세였으며, 65세 이상 75세 미만이 39.1%, 75세 이상이 13.3%였다. 절반 이상(60.9%)이 베이스라인 시 FLIPI 3~5를 보였으며, 스크리닝 시 85.2%가 진행된 병기(Ann Arbor stage III 또는 IV)에 해당하였다. 이전 항림프종 요법 횟수의 중앙값은 3회(범위: 2~9)였으며, 31.3%의 시험대상자는 기존에 4회 이상의 치료를 받았다. 대다수(68.8%)는 마지막 치료에 불응성이었고, 70.3%는 항-CD20 및 알킬화제에 이중 불응성이었으며, 52.3%는 1차 치료 후 24개월 이내에 질병 진행, 전환 또는 재발(POD24)을 경험하였다. 마지막 치료 종료 후 엡코리타맙 첫 투

여까지의 기간 중앙값은 5.2개월이었다.
FAS 집단(엡코리타맙으로 치료한 R/R FL 128명)의 1차 유효성 결과는 독립평가위원회(IRC)의 Lugano 기준 평가를 기반으로 하였으며, 평가 항목에는 ORR, CR의 비율, DOR, DOCR, PFS, TTR이 포함되었다. 재발/불응성 소포성 림프종 128명 중 ORR은 82.0%(95% CI: 74.3, 88.3)였으며, 이 중 62.5%(95% CI: 53.5, 70.9)는 CR, 19.5%(95% CI: 13.1, 27.5)는 PR을 달성하였다. 반응은 치료 초기에 나타났으며, TTR(CR 또는 PR)과 TTCR의 중앙값은 각각 1.4개월 및 1.5개월이었다.
중앙값은 14.8개월(범위: 0.0+, 27.2+)이었던 DOR 추적기간 이후, DOR 중앙값에 도달한 반응자는 없었고(95% CI: 13.7, NR), 12개월 및 18개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 68.7% 및 58.4%로 추정되었다. DOCR 추적기간의 중앙값은 13.4개월(범위: 0.0+, 26.3+)이었으며, DOCR 중앙값 또한 도달하지 않았고(95% CI: 21.4, NR), 12개월 및 18개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 82.2% 및 72.2%로 추정되었다.
PFS 추적기간의 중앙값 16.1개월(범위: 0.0+, 28.8+) 시점에서 Kaplan-Meier 추정에 따른 PFS(1차 정의)의 중앙값은 15.4개월(95% CI: 10.9, NR)이었다. 12개월 및 18개월 시점에서 질병 진행 없이 생존한 시험대상자의 비율은 각각 59.3% 및 49.4%로 추정되었다. 달성된 BOR에 따라 PFS 결과는 유의하게 달랐다. 완전 반응(CR)을 달성한 시험대상자(n=80)의 경우 PFS 중앙값에 도달하지 않았으며(95% CI: 22.8, NR), 부분 반응(PR)을 달성한 시험대상자(n=25)의 PFS 중앙값은 4.7개월(95% CI: 2.8, 6.6), 초기 진행을 보인 비반응자(n=23)의 PFS 중앙값은 1.5개월(95% CI: 1.2, 2.0)이었다.
OS 추적기간의 중앙값 17.4개월(범위: 0.2, 30.1+) 시점에서는 OS의 중앙값에 도달하지 않았다. 12개월 및 18개월 시점에서 생존한 FL 시험대상자의 비율은 각각 81.1% 및 70.2%로 추정되었다. CR(n=80) 또는 PR(n=25)을 달성한 시험대상자의 경우 OS의 중앙값에 도달하지 않았으며, 비반응자(n=23)의 중앙 OS는 9.3개월(95% CI: 4.3, NR)이었다. 관찰된 생존 이점은 기존 치료 이력이 많은 고도의 불응성 환자 집단에서도 엡코리타맙의 전반적인 유효성을 뒷받침하였다.
mFAS 집단(FAS 중 FL 시험대상자 100명으로, 초기 연속적으로 치료받은 시험대상자 중 모든 반응자가 초기 반응일로부터 약 12개월간의 추적 또는 계획된 마감일 이전에 중단된 집단)에서의 시험 추적기간의 중앙값은 FAS 집단보다 길었다(mFAS: 20.2개월 [범위: 0.2+, 30.1], FAS: 17.4개월 [범위: 0.2+, 30.1]). ORR은 83.0%(95% CI: 74.2, 89.8)로 FAS와 유사하였으며, 62.0%(95% CI: 51.7, 71.5)가 CR을 달성하였다. DOR 추적기간의 중앙값은 15.1개월(범위: 0.0+, 27.2+)이었으며, DOR의 중앙값에는 도달하지 않았고(95% CI: 13.7, NR), 12개월 및 18개월 시점에서 반응을 유지한 시험대상자의 비율은 각각 70.9% 및 60.3%로 추정되었다. 전반적으로 FAS와 mFAS 간의 결과는 PFS의 중앙값을 제외하고 유사하였다. PFS 추적기간의 중앙값 16.6개월(범위: 0.0+, 28.8+) 시점에서, mFAS의 PFS(1차 정의) 중앙값은 22.8개월(95% CI: 12.6, NR)이었다.
GCT3013-01 시험의 iNHL 확장 코호트는 COVID-19 팬데믹의 정점 기간(2020년 6월 19일~2023년 4월 21일 데이터 마감 시점)에 전 세계적으로 수행되었다. GCT3013-01 시험의 iNHL 확장코호트에 등록된 시험대상자들은 질환 특성(B-NHL, 면역억제 상태, 과거 및 현재의 암 치료), 고령, 그리고 베이스라인 시점의 추가적인 동반질환으로 인해 SARS-CoV-2 감염에 더욱 취약하고 중증 COVID-19 결과에 더 취약하였다. 연구(생존 추적 기간 포함) 동안 총 14명의 FL 시험대상자가 COVID-19, COVID-19 폐렴 또는 COVID-19 관련 기타 원인으로 사망하였다. COVID-19 관련 사망을 보정한 민감도 분석 결과, DOR, PFS, OS를 포함한 사건 발생까지의 기간 분석에 영향을 미쳐, 팬데믹이 없었을 경우보다 더 나쁜 결과를 초래했을 수 있다.
엡코리타맙의 유의한 유효성은 또한 고위험 및 치료가 어려운 질환 아형의 하위군에서도 관찰되었다. ORR은 전통적으로 치료가 어려운 것으로 알려진 사전 정의된 하위군 간에 일관되게 나타났으며, 여기에는 POD24, 항-CD20 및 알킬화제 모두에 불응성인 시험대상자, 마지막 치료에 불응성인 시험대상자, 거대 종괴(bulky disease), Ann Arbor 병기 III/IV, FLIPI 3~5, 고령 시험대상자가 포함되었다.

[2차 병용]

시험 M20-638 의 주요 베이스라인 질병 특징 (A 군 및 C 군)

등록된 시험대상자들의 주요 베이스라인 질병 특징과 이전의 치료 이력은 치료군 간에 균형적이었고 (A 군 N = 243 명, C 군 N = 245 명), 기존에 치료에 대한 반응과 생존 결과가 좋지 않았을뿐만 아니라 치료의 내약성에 영향을 미치는 동반이환이 있는 등 치료 상의 어려움을 나타내는 고령자, 매우 불응성인 환자, 및 고위험 집단이 포함되었다.

핵심 시험 M20-638 의 주요 유효성 결과

시험 M20-638 에서, 엡코리타맙 48 mg + R2 병용(이후 'Epco 48 mg + R2'로 칭함)은 IRC 가 평가한 ORR, PFS, 및 CR 비율 면에서 R2 단독 투여에 비해 통계학적으로 매우 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 나타난 것에 의해 입증된 바와 같이 R/R FL 시험대상자에서 유리한 유효성 프로파일을 나타냈다. R2 단독 투여에 비해 Epco 48 mg + R2 투여 시 반응 지속성 면에서 유의미한 개선이 관찰되었다.

먼저 등록된 ITT 집단 시험대상자 232 명에 대하여 IRC-평가 ORR 이라는 이중 일차 결과변수 및 DOR 을 포함하는 관련 이차 결과변수에 대한 주요 유효성 결과가 제시되어 있다. 먼저 등록된 ITT 집단 시험대상자 232 명은 대상 환자군인 R/R FL 환자군에서의 반응 지속성을 평가하기 위해 ITT 집단보다 더 긴 기간 동안 추적 관찰되었다. 다른 모든 결과변수에 대한 유효성 결과는 ITT 집단에 대하여 제시되어 있다. DCO 당시, 이 시험의 전체적인 추적 관찰 기간 중앙값은 먼저 등록된 ITT 집단 시험대상자 232 명의 경우 15.2 개월(범위: 0, 27), A 군과 C 군에 무작위 배정된 시험대상자(N = 488)의 경우 10.4 개월 (범위: 0, 27)이었다.

- 먼저 등록된 ITT 집단 시험대상자 232 명에 대한 Lugano 기준에 따른 IRC-평가 ORR 은 일차 분석 시 R2 단독 투여에 비해 Epco 48 mg + R2에 대하여 임상적으로 유의미하고 통계학적으로 유의하게 더 높았다 (A 군에서 95.7% vs C 군에서 81.0%, 비율 차이는 14.9% [95% CI: 7.1, 22.8; P-값 < 0.0001]).
- A 군과 C 군에 먼저 무작위 배정된 ITT 집단 시험대상자 232 명에 대하여 A 군의 경우 10.9 개월, C 군의 경우 9.0 개월의 기간 중앙값 동안 DOR을 추적 관찰한 후, A 군에서 IRC-평가 CR 또는 PR 을 달성한 시험대상자에 대한 DOR 이 개선되었고 (HR = 0.17, 95% CI: 0.09, 0.36; 명목 P-값 < 0.0001) 어느 군에서도 DOR 중앙값에 도달하지 못했다(A 군 95% CI: 17.8, NE 및 C 군 95% CI: 7.4, NE). 이러한 R/R FL 시험대상자 집단의 반응자(BOR 로서 IRC 에 따른 CR 또는 PR 을 경험한 시험대상자)에서, 질환 진행 또는 사망 발생 위험이 C 군에 비해 A 군에 대하여 83.0% 감소한 것으로 관찰되었다. 8 개월 및 12 개월차에 반응이 유지된 시험대상자의 추정 비율은 A 군의 경우 두 시점 모두에서 91.4%, C 군의 경우 각각 59.9% 및 57.0%였다.
- PFS (ITT): Epco 48 mg + R2는 R2 단독 투여에 비해 IRC 에 의해 평가된 PFS 를 임상적으로 유의미하고 통계학적으로 매우 유의하게 개선했다 (HR = 0.21, 95% CI: 0.13, 0.33; P-값 < 0.0001). 이러한 R/R FL 시험대상자 집단에서 질환 진행 또는 사망 발생 위험이 C 군에 비해 A 군에 대하여 79.0% 감소한 것으로 관찰되었다. A 군 시험대상자 총 23 명(9.5%)과 C 군 시험대상자 총 75 명(30.6%)이 PFS 사건을 경험했다. A 군에서 7.7 개월의 중앙값 기간 동안 PFS 를 추적 관찰한 후, A 군에서는 PFS 중앙값에 도달하지 못했으나, C 군에서 7.6 개월의 중앙값 기간 동안 PFS 를 추적 관찰했을 때 PFS 중앙값이 11.2 개월이었다.
- ITT 집단에 대한 IRC-평가 CR 비율은 R2 단독 투여에 비해 Epco 48 mg + R2 투여 시 통계학적으로 유의하게 더 높았으며 (74.5% [95% CI: 68.5, 79.8] vs 43.3% [95% CI: 37.0, 49.7], 비율 차이는 31.3% 였다 ([95% CI: 23.1, 39.4]; P-값 < 0.0001).
- ITT 집단의 A 군에 대하여 4.1 개월, C 군에 대하여 3.8 개월의 중앙값 기간 동안 DOCR 을 추적 관찰한 후, A 군에서는 DOCR 이 개선되었고 (HR = 0.15, 95% CI: 0.06, 0.37; 명목 P-값 < 0.0001) 어느 군에서도 DOCR 중앙값에 도달하지 못했다(A 군 95% CI: 17.8, NE 및 C 군 95% CI: 7.6, NE). 이러한 R/R FL 시험대상자 집단 중 IRC 에 따른 CR 을 BOR 로 경험한 시험대상자에서, 질환 진행 또는 사

망 발생 위험이 C 군에 비해 A 군에 대하여 85.0% 감소한 것으로 관찰되었다. 8 개월차에 완전 반응이 유지된 시험대상자의 추정 비율은 A 군에서 94.5% , C 군에서 66.0%였다.

- OS (ITT): A 군과 C 군에서 각각 10.4 개월 및 10.2 개월의 중앙값 기간 동안 OS 를 추적 관찰한 후, 어느 군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못했다. Epco 48 mg + R2는 R2 단독 투여에 비해 OS 를 개선하는 경향을 나타냈다 (HR = 0.41, 95% CI: 0.18, 0.95). 8 개월 및 12 개월차에 여전히 생존한 시험대상자의 추정 비율은 A 군의 경우 두 시점 모두에서 97.2%였고, C 군의 경우 각각 94.5% 및 91.0%였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[3차 단독]

엡코리타맙의 안전성 프로파일은 관리 가능한 것으로 간주되며, 적절한 모니터링, 완화 조치 및 지지요법을 통해 유익성-위해성 균형이 유리하다고 판단되어, 2차 이상의 전신요법 후 R/R FL 성인 환자의 치료에 대한 사용을 뒷받침한다. FL 시험대상자에 대해 제안된 투여 요법은 치료 초기에 흔히 나타나는 CRS의 위험을 최소화하기 위한 3단계 SUD 요법(0.16/0.8/3/48mg)이다.

FL 최적화 코호트에서 엡코리타맙 3단계 SUD 요법(0.16/0.8/3/48mg) 시행과 함께 제1주기에서 적절한 수분 공급 및 덱사메타손 예방요법을 병행한 결과, 확장 코호트(2단계 SUD 요법)의 FL 시험대상자에 비해 CRS의 전반적인 발생률과 중증도가 현저히 감소하였다. 자료 마감일 기준, 3단계 SUD 요법을 투여받도록 배정된 FL 최적화 코호트 내 시험대상자에서 3등급 이상의 CRS 사례 및 ICANS 사례는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 3단계 SUD 요법이 면역 매개 독성을 감소시켜 이 집단에서 보다 관리 가능하고 내약성이 우수한 안전성 프로파일을 제공함을 나타낸다.

엡코리타맙의 안전성 프로파일은 시험 GCT3013-01의 확장 및 증량 파트에서 FL 시험대상자에게 2단계 SUD 요법(0.16/0.8/48mg)을 사용한 결과로도 뒷받침된다.

시험이 COVID-19 팬데믹 정점기에 수행되었기 때문에 COVID-19 관련 이상사례가 빈번하게 발생했다. 가장 흔한(≥20%) PT별 TEAE는 CRS, 주사 부위 반응, COVID-19, 피로, 설사, 발열 및 중성구감소증이었다. 가장 빈번한(시험대상자의 ≥10%) 3등급 또는 4등급 TEAE에는 중성구감소증 및 COVID-19가 포함되었다. 가장 빈번한(시험대상자의 ≥5%) 중대한 TEAE에는 CRS, COVID-19, COVID-19 폐렴 및 폐렴이 포함되었다. 13명의 시험대상자가 치명적인 TEAE를 경험했으나, 시험자에 의해 엡코리타맙과 관련이 있다고 간주된 사례는 없었다. 2명 이상의 시험대상자에게서 보고된 유일한 치명적인 TEAE는 COVID-19 폐렴이었다.

종합하면, 제안된 3단계 SUD 요법(0.16/0.8/3/48mg)을 제1주기 동안 적절한 수분 공급 및 덱사메타손 예방요법과 함께 시행할 때, 2단계 SUD 요법에 비해 R/R FL 시험대상자에서 관리 가능하고 내약성이 우수한 투여 요법을 제공하며, 새로운 안전성 우려사항은 관찰되지 않았다. CRS 및 잠재적 ICANS 감소 외에도, 3단계 SUD 요법 사용은 첫 번째 전체 용량 투여 후 치료가 2단계 SUD 요법과 동일하므로 유사한 장기안전성을 보일 것으로 예상된다.

[2차 병용]

전반적으로, 엡코리타맙 48mg 과 R2 병용요법은 R/R FL 시험대상자에서 내약성이 양호했으며 TEAE 는 관리 가능했다. 엡코리타맙 48mg + R2의 안전성 프로파일은 작용 기전 및 예상된 표적 효과에 따라, 개별 성분에 대해 알려진 독성과 일치한다. 관찰된 TEAE 의 유형, 3 등급 이상의 TEAE 및 중대한 TEAE 는 R/R FL 환자 모집단에서 엡코리타맙 단독요법 및 R2 단독요법에서 이전에 보고된 사례와 일치했다.

R/R FL 시험대상자를 위한 제안된 엡코리타맙 투여 요법은 3 단계 SUD요법(0.16mg/0.8mg/3mg/48mg)으로, 치료 초기에 흔하게 관찰되는 CRS 의 표적 독성의 빈도 및 중증도를 줄이기 위한 것이다. 제 1 주기에서 충분한 수분 공

급 및 덱사메타손 예방 요법 권장사항과 함께 엡코리타맙 3 단계 SUD 요법 시행으로 CRS 위해성이 상당히 완화되었다. 이는 3 단계 SUD 요법이 사이토카인 매개 독성을 감소시켜 더욱 관리 가능하고 내약성이 양호한 안전성 프로파일이 유도됨을 나타낸다.

핵심 시험 M20-638 에서 TEAE 의 전체 발생률은 A 군(Epco 48mg + R2)과 C 군(R2) 간 비슷했으며(<5% 차이), 시험약 중단율에 대한 중요한 영향은 없었다. A 군에서 C 군에 비해 더 높은 3 등급 또는 4 등급 TEAE 발생률이 관찰되었다(90.1% 및 66.8%). 이는 3/4 등급 호중구감소증(그룹: 68.7% 및 42.0%)과 3/4 등급 감염(33.3% 대 15.1%) 비율이 증가했기 때문으로, 엡코리타맙과 R2의 중복 독성에 기인했을 가능성이 높다. 중대한 TEAE 는 A 군과 C 군에서 각각 시험대상자의 55.6%와 29.0%에서 보고되었으며, 주로 중대한 CRS(18.5% 대 0.4%, 모두 1~2 등급 중증도)와 기회 감염을 포함한 중대한 감염(33.3% 대 14.7%)에 의해 유발되었다.

R2에 대한 엡코리타맙 48mg 의 추가(A 군 대 C 군)로 새로운 안전성 실마리정보는 관찰되지 않았다. 엡코리타맙에 대해 알려진 표적 독성인 CRS 및 ICANS 사례는 관리 가능했으며, 모두 1~2 등급 중증도였고, 투여 중단을 초래한 사례는 없었다. 특히, 엡코리타맙 3 단계 SUD 요법은 2 단계 SUD 요법과 비교하여 CRS 의 발생률 및 중증도가 더 낮았다.

R/R FL 시험대상자에서 R2와 병용한 엡코리타맙의 허용 가능한 안전성 프로파일은 시험 M20-638 과 GCT3013-02 2 군에서 R2와 병용한 엡코리타맙의 24mg 또는 48mg 전체 용량을 투여받은 모든 시험대상자에 대한 통합 보조 안전성 분석군에서 관찰된 일관적인 결과로도 뒷받침된다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 두 가지 이상의 전신치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 (3L FL): 미국, 유럽, 일본 허가됨.
- 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 (2L FL): 미국 허가됨.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 룬수미오주와의 비교자료 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2024.06.20.
제품명	1) 엡킨리주4mg/0.8mL(엡코리타맙, 유전자재조합) 2) 엡킨리주48mg/0.8mL(엡코리타맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.2
주성분 및 함량	1) 1바이알 (1 밀리리터) 중 엡코리타맙 5 밀리그램 2) 1바이알 (1 밀리리터) 중 엡코리타맙 60 밀리그램		
효능·효과	미만성 거대 B세포 림프종 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다. 소포성 림프종 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과의 병용요법 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자(18세 이상)의 치료에서 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
CRS	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자카드 - 의료 전문가 안내서
ICANS		
중대한 감염		
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)