의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024. 12. 26.		**접수번호**	20240232036
변경신청사항	효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 위해성관리계획			
신 청 인 (회사명)	(주)한국로슈			
제 품 명	컬럼비주(글로피타맙)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	글로피타맙			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	용액주사제(바이알) 1바이알(2.5 밀리리터) 중 글로피타맙 2.5 밀리그램 1바이알(10 밀리리터) 중 글로피타맙 10 밀리그램			
기 허가 사항	**허가일자**	2023. 12. 7.		
	효능·효과	두 가지 이상의 전신치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자의 치료 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.		
	용법·용량	이 약은 항암 치료에 경험이 있고, 사이토카인 방출 증후군과 관련된 중증 반응에 대한 적절한 의료적 지원이 가능한 의료전문가의 감독하에 투여되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 최소 1회 용량의 토실리주맙이 이 약의 1주기 및 2주기 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 이전 토실리주맙 사용 후 8시간 이내에 토실리주맙의 추가 용량이 확보되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). 오비누투주맙 전처치 순환 및 림프조직의 B세포 제거와 이를 통한 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해 모든 환자에게 1주기 제1일(이 약 투여 개시 7일전)에 오비누투주맙 1000 mg을 단회 투여하여야 한다(‘표 2’ 및 ‘투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우’를 참조한다). 오비누투주맙은 50 mg/hr의 속도로 점적정맥 투여하며, 주입 속도는 최대 400 mg/hr 까지 매 30분마다 50 mg/hr씩 증가시킬 수 있다. 오비누투주맙의 전처치, 조제, 주입방법 및 이상반응의 관리 등에 대한 자세한 사항은 오비누투주맙의 허가사항을 참조한다.		

전처치 및 예방요법

사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약은 충분한 수분이 공급된 환자에게 투여하여야 한다. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 전처치를 표 1에 요약하였다('사용상의 주의사항' 의 '1. 경고' 항 참조).

표1. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 이 약 주입 전 전처치

투여주기(일자)	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기 (제 8일, 제 15일); 2주기 (제 1일); 3주기 (제 1일)	모든 환자	정맥 글루코코르티코이드[a]	이 약 주입 최소 1시간 이전에 완료
		경구 진통제/해열제[b]	이 약 주입 최소 30분 이전에 투여
		항히스타민제[c]	
모든 후속 주입	모든 환자	경구 진통제/해열제[b]	이 약 주입 최소 30분 이전에 투여
		항히스타민제[c]	
	이전 주입 시 CRS이 발생한 환자	정맥 글루코코르티코이드[a,d]	이 약 주입 최소 1시간 이전에 완료

a. 20mg 덱사메타손 또는, 100mg 프리드니손/프레드니솔론 또는, 80mg 메칠프레드니솔론

b. 예를 들어, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

c. 예를 들어, 50mg 디펜히드라민

d. 모든 환자에게 투여되어야 하는 전처치에 추가로 투여되어야 함

권장용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해, 권장용량인 30 mg까지 단계적 용량 증가 일정에 따라 투여를 개시한다.

단계적 용량 증가 일정

1주기 제 1일 오비누투주맙 투여를 완료한 후, 이 약은 권장용량인 30 mg에 이를 때까지 표2에 나타낸 일정에 따라 단계적으로 용량을 증가시켜 점적정맥 투여한다. 각 주기는 21일간이다.

표 2. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서의 단계적 용량 증가 일정

투여주기, 일자[a]		이 약의 용량	주입 시간
1주기 (투여 전 및 단계적 용량 증가)	제 1일	오비누투주맙 전처치[b]	4시간[c]
	제 8일	2.5mg	
	제 15일	10mg	
2주기	제 1일	30mg	
3-12주기	제 1일	30mg	2시간[d]

		a. 각 주기는 21일간이다. b. ‘오비누투주맙 전처치’를 참조한다. c. 이 약의 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 주입시간을 8 시간까지 연장할 수 있다(‘표 3’ 및 ‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). d. 이전 투여에서 내약성이 우수했을 경우, 담당의사의 판단 하에 2시간 동안 주입할 수 있다. 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 환자의 경우, 4시간 동안 주입하여야 한다. 주입 후 모니터링 • 이 약의 첫 투여 시(1주기 제 8일, 2.5 mg) 주입 중 및 주입 완료 후 최소 10시간 동안 잠재적인 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 모든 환자를 모니터링해야 한다. • 이 약의 이전 주입에서 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 이 약 주입 완료 후까지 모니터링하여야 한다(‘표 3’ 참조). 모든 환자에게사이토카인 방출 증후군의 위험, 징후 및 증상에 대해 알려야하며, 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상이 나타나면 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 안내하여야한다. 치료기간 이 약은 최대 12주기,또는 질병이진행되거나 허용불가능한 독성 중 먼저 발생하는때까지 투여한다. 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우 단계적 용량 증가 일정 중 • 오비누투주맙 전처치 후, 이 약의 첫 투여(2.5 mg 용량)가 1주일 이상 지연된 경우, 오비누투주맙 전처치를 반복한다. • 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 2~6주 간 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 이 약의 마지막 내약 용량을 다시 투여하고, 계획된 단계적 용량 증가 일정을 재개한다. • 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 6주를 초과하여 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정(‘표2’의 1주기)을 반복한다. 2주기 이후(30mg 용량) • 각 주기 사이에 이 약을 6주를 초과하여 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정(‘표2’의 1주기)을 반복하고, 그 이후 계획된 투여 주기를 재개한다.

준비 및 주입방법

준비

이 약은 투여 전 반드시 의료 전문가에 의해 무균 기술을 이용하여 희석되어야 한다(‘사용상 주의사항’의 ‘12.적용상의 주의’항 참조).

주입방법

- 이 약은 전용 관을 통해 점적정맥 투여한다.
- 이 약은 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
- 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

용량 조절

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리

사이토카인 방출 증후군은 환자의 임상 증상에 기반하여 확인되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). 환자들은 감염이나 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인에 대해 평가되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 의심되는 경우, 표 3의 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 합의 등급에 기반한 사이토카인 방출 증후군 관리 권고사항에 따라 관리해야 한다.

표3. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 등급 및 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리 권고사항

등급[a]	CRS 관리	이 약의 다음 투여
1 등급 38 °C 이상의 발열	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 주입을 중단하고, 증상을 치료한다. • 증상이 해소되면, 더 느린 속도로 주입을 재개한다. • 증상이 재발하면 현재 주입을 중단한다. 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. 대증치료 후에도 CRS가 48시간 이상 지속되는 경우: • 코르티코스테로이드를 고려한다.[c]	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. • 더 느린 주입속도를 고려한다.[b]

	• 토실리주맙을 고려한다.[d]	
2 등급 38° C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제를 요하지 않는 저혈압 및/또는 비강캐뉼라(nasal cannula) 또는 blow-by에 의한 저유량 산소공급을 요하는 저산소증	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다. • 코르티코스테로이드를 투여한다.[c] • 토실리주맙을 고려한다[d] 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. • 코르티코스테로이드를 투여한다.[c] • 토실리주맙을 고려한다[d]	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. • 더 느린 주입속도를 고려한다.[b] • 주입 후 환자를 모니터링한다.[e,f]
2등급에서 토실리주맙의 사용 6주 동안 토실리주맙[d]은 3회를 초과하여 사용하지 않는다. 이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6주 이내에 토실리주맙을 1회 사용한 경우: • 1번째 토실리주맙을 투여한다. [d] • 8시간 이내에 호전되지 않는 경우, 2번째 토실리주맙을 투여한다. [d] • 토실리주맙 2회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다. 지난 6주 이내에 토실리주맙을 2회 사용한 경우: • 토실리주맙을 1회만 투여한다. • 8시간 이내에 호전되지 않는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다.		
3 등급 38° C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제(바소프레신 포함 또는 불포함)를 요하는 저혈압 및/또는 비강캐뉼라(nasal cannula), 안면마스크(face mask), 비-재호흡 마스크(non-rebreather mask), 또는 벤츄리 마스크(Venturi mask)에 의한 고유량 산소 공급을 요	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다. • 코르티코스테로이드를 투여한다.[c] • 토실리주맙을 투여한다[d] 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. • 코르티코스테로이드를 투여한다.[c] • 토실리주맙을 투여한다[d]	• 다음 주입 최소 72시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. • 더 느린 주입속도를 고려한다.[b] • 주입 후 환자를 모니터링한다.[e,f] • 후속 투여에서 3등급 이상의 CRS가 재발하는 경우, 주입을 즉시 중단하고 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>하는 저산소증</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>4 등급
38° C 이상의 발열 및/또는 여러 혈압 상승제(바소프레신 제외)를 요하는 저혈압 및/또는 양압 산소 공급(예를 들어, CPAP, BiPATP, 기관내삽관 및 기계적 환기)을 요하는 저산소증</td><td colspan="2">주입 중 또는 주입 후 CRS가 발생하는 경우:
• 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 증상을 치료한다.
• 코르티코스테로이드를 투여한다.[c]
• 토실리주맙을 투여한다.[d]</td></tr>
<tr><td colspan="3">3등급 및 4등급에서의 토실리주맙 사용
6주 동안 토실리주맙[d]은 3회를 초과하여 사용하지 않는다.
이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6주 이내에 토실리주맙을 1회 사용한 경우:
• 1번째 토실리주맙을 투여한다. [d]
• 8시간 이내에 호전되지 않거나, CRS 가 빠르게 진행되는 경우, 2번째 토실리주맙을 투여한다. [d]
• 토실리주맙 2회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다.
지난 6주 이내에 토실리주맙을 2회 사용한 경우:
• 토실리주맙을 1회만 투여한다.
• 8시간 이내에 호전되지 않거나, CRS가 빠르게 진행되는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다.</td></tr>
</table>
a. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급 기준.
b. 주입시간은 해당 주기에 적합하도록 8시간까지 연장할 수 있다 (‘표 2’ 참조).
c. 코르티코스테로이드(예를 들어, 1일10mg 정맥 덱사메타손, 100mg 정맥 프레드니솔론, 1-2mg/kg 정맥 메틸프레드니솔론, 또는 이와 동등한 것).
d. 토실리주맙 8mg/kg 정맥 (800mg을 초과하지 않는다).
e. 1주기 제 15일 에서 이 약 10mg 투여 후, 2등급 이상의 CRS가 5.2 % 의 환자에서 발생하였으며, 발생까지 시간(주입 시작으로부터)의 중앙값은 26.2 시간(범위 : 6.7 - 144.2 시간) 이었다.
f. 2주기 제 1일 에서 이 약 30mg 투여 후, 2등급 이상의 CRS가 한 명의 환자(0.8 %)에서 발생하였으며, 주입 시작으로부터 발생까지의 시간은 15.0 시간이었다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td>2025.07.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
</table>

	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA : 2023.06.15. - EMA : 2023.07.18.		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	**허가담당자**	홍영기 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유) 유전자재조합의약품과 (위해성 관리계획) 바이오의약품 품질관리과	**심사담당자**	(안유) (보완 전) 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 (보완 후) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (위해성 관리계획) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		-	**GMP 담당자**	-

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

1. 자가 조혈 모세포 이식(ASCT)이 적합하지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 NOS (DLBCL Not Otherwise Specified) 성인 환자에서 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법

2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 항암 치료에 경험이 있고, 사이토카인 방출 증후군과 관련된 중증 반응에 대한 적절한 의료적 지원이 가능한 의료전문가의 감독 하에 투여되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 최소 1회 용량의 토실리주맙이 이 약의 1주기 및 2주기 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 이전 토실리주맙 사용 후 8시간 이내에 토실리주맙의 추가 용량이 확보되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’ 항 참조).

오비누투주맙 전처치

순환 및 림프조직의 B세포 제거와 이를 통한 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해 모든 환자에게 1주기 제1일(이 약 투여 개시 7일전)에 오비누투주맙 1000 mg을 단회 투여하여야 한다(‘표 2’, ’표 3’및 ‘투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우’를 참조한다).

오비누투주맙은 50 mg/hr의 속도로 점적정맥 투여하며, 주입 속도는 최대 400 mg/hr 까지 매 30분마다 50 mg/hr씩 증가시킬 수 있다.

오비누투주맙의 전처치, 조제, 주입방법 및 이상반응의 관리 등에 대한 자세한 사항은 오비누투주맙의 허가사항을 참조한다.

전처치 및 예방요법

사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약은 충분한 수분이 공급된 환자에게 투여하여야 한다. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 전처치를 표 1에 요약하였다('사용상의 주의사항' 의 '1. 경고' 항 참조).

표1. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 이 약 주입 전 전처치

투여주기(일자)	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기 (제 8일, 제 15일); 2주기 (제 1일); 3주기 (제 1일)	모든 환자	덱사메타손 20mg 정맥투여[a]	이 약 주입 최소 1시간 이전에 완료
		경구 진통제/해열제[b]	이 약 주입 최소 30분 이전에 투여
		항히스타민제[c]	
모든 후속 주입	모든 환자	경구 진통제/해열제[b]	이 약 주입 최소 30분 이전에 투여
		항히스타민제[c]	
	이전 주입시 CRS이 발생한 환자	덱사메타손 20mg 정맥투여[a,d]	이 약 주입 최소 1시간 이전에 완료

a. 환자가 덱사메타손에 불내성이거나 덱사메타손을 사용할 수 없는 경우, 100mg 프리드니손/프레드니솔론 또는 80mg 메칠프레드니솔론을 투여한다.

b. 예를 들어, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

c. 예를 들어, 50mg 디펜히드라민

d. 모든 환자에게 투여되어야 하는 전처치에 추가로 투여되어야 함

권장용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해, 권장용량인 30 mg까지 단계적 용량 증가 일정에 따라 투여를 개시한다.

이 약 단독요법에서의 단계적 용량 증가 일정

1주기 제 1일 오비누투주맙 투여를 완료한 후, 이 약은 권장용량인 30 mg에 이를 때까지 표2에 나타낸 일정에 따라 단계적으로 용량을 증가시켜 점적정맥 투여한다. 각 주기는 21일간이다.

표 2. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 이 약 단독요법의 단계적 용량 증가 일정

투여주기, 일자[a]		이 약의 용량	주입 시간
1주기 (투여 전 및 단계적 용량 증가)	제 1일	오비누투주맙 전처치(오비누투주맙 1000 mg)[b]	
	제 8일	2.5mg	4시간[c]
	제 15일	10mg	
2주기	제 1일	30mg	
3-12주기	제 1일	30mg	2시간[d]

a. 각 주기는 21일간이다.
b. ‘오비누투주맙 전처치’를 참조한다.
c. 이 약의 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 주입시간을 8시간까지 연장할 수 있다(‘표 4’ 및 ‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조).
d. 이전 투여에서 내약성이 우수했을 경우, 담당의사의 판단 하에 2시간 동안 주입할 수 있다. 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 환자의 경우, 4시간 동안 주입하여야 한다.
젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용요법에서 이 약의 단계적 용량 증가 일정
1주기 제 1일 오비누투주맙 투여를 완료한 후, 이 약은 권장용량인 30 mg에 이를 때까지 표3에 나타낸 일정에 따라 단계적으로 용량을 증가시켜 점적정맥 투여한다. 1-8 주기에는 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 병용투여하고 9-12 주기에는 이 약을 단독투여한다. 각 주기는 21일간이다.

표 3. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법에서 이 약의 단계적 용량 증가 일정

투여주기, 일자[a]		이 약의 용량 (주입시간)	젬시타빈 용량	옥살리플라틴용량
1주기 (투여 전 및 단계적 용량 증가)	제 1일	오비누투주맙 전처치(오비누투주맙 1000 mg)[b]		
	제2일	--	1000mg/m^2 [c]	100mg/m^2 [c]
	제 8일	2.5mg (4시간)[d]	--	--
	제15일	10mg (4시간)[d]	--	--
2주기	제 1일	30mg (4시간)[d,e]	1000mg/m^2 [e]	100mg/m^2 [e]
3-8주기	제 1일	30mg (2시간)[e,f]	1000mg/m^2 [e]	100mg/m^2 [e]
9-12주기	제 1일	30mg (2시간)[f]	N/A	N/A

N/A=해당 없음.
a. 각 주기는 21일간이다.
b. ‘오비누투주맙 전처치’를 참조한다.
c. 1주기: 젬시타빈과 옥살리플라틴은 순서와 관계없이 투여할 수 있다.
d. 이 약의 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 주입시간을 8시간까지 연장할 수 있다(‘표 4’ 및 ‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조).
e. 2-8주기: 이 약, 젬시타빈, 및 옥살리플라틴은 순서와 관계없이 투여할 수 있다. 젬시타빈 및 옥살리플라틴은 제 1일 또는 제 2일에 투여할 수 있다.
f. 이전 투여에서 내약성이 우수했을 경우, 담당의사의 판단 하에 2시간 동안 주입할 수 있다. 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 환자의 경우, 4시간 동안 주입하여야 한다.

주입 후 모니터링

- 이 약을 단독요법으로 투여하는 경우, 이 약의 첫 투여 시(1주기 제 8일, 2.5 mg) 주입 중 및 주입 완료 후 최소 10시간 동안 잠재적인 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.
- 이 약을 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용투여하는 경우, 이 약의 첫 투여 시(1주기 제 8일, 2.5 mg) 주입 중 그리고 주입 완료 후, 총 8 시간동안 잠재적인 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

이 약의 이전 주입에서 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 이 약 주입 완료 후까지 모니터링하여야 한다(‘표 4’ 참조).

이 약 투여 후 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성 및/또는 사이토카인 방출 증후(CRS)의 징후 및 증상에 대해 모든 환자를 모니터링해야 한다.

모든 환자에게 사이토카인 방출 증후군 및/또는 ICANS를 포함한 신경학적 독성의 위험, 징후 및 증상에 대해 알려야 하며, 사이토카인 방출 증후군 및/또는 ICANS를 포함한 신경학적 독성의 징후 및 증상이 나타나면 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 안내하여야 한다.

치료기간

이 약 단독요법의 경우, 최대 12주기, 또는 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 투여한다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법 8주기, 이후 이 약 단독요법 4주기를 투여하여 최대 12 주기, 또는 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 투여한다.

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

단계적 용량 증가 일정 중

- 오비누투주맙 전처치 후, 이 약의 첫 투여(2.5 mg 용량)가 1주일 이상 지연된 경우, 오비누투주맙 전처치를 반복한다.
- 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 2~6주 간 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 이 약의 마지막 내약 용량을 다시 투여하고, 계획된 단계적 용량 증가 일정을 재개한다.
- 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 6주를 초과하여 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정(‘표 2’ 및 ‘표 3’의 1주기)을 반복한다.

2주기 이후(30mg 용량)

• 각 주기 사이에 이 약을 6주를 초과하여 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정(‘표 2’ 및 ‘표 3’의 1주기)을 반복하고, 그 이후 계획된 투여 주기를 재개한다.

준비 및 주입방법

준비

이 약은 투여 전 반드시 의료 전문가에 의해 무균 기술을 이용하여 희석되어야 한다(‘사용상 주의사항’의 ‘12.적용상의 주의’항 참조).

주입방법

• 이 약은 전용 관을 통해 점적정맥 투여한다.
• 이 약은 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
• 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

용량 조절

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리

사이토카인 방출 증후군은 환자의 임상 증상에 기반하여 확인되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). 환자들은 감염이나 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인에 대해 평가되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 의심되는 경우, 표 4의 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 합의 등급에 기반한 사이토카인 방출 증후군 관리 권고사항에 따라 관리해야 한다.

표 4. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 등급 및 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리 권고사항

등급[a]	CRS 관리	이 약의 다음 투여
1 등급 38 °C 이상의 발열	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 주입을 중단하고, 증상을 치료한다 • 증상이 해소되면, 더 느린 속도로 주입을 재개한다 • 증상이 재발하면 현재 주입을 중단한다 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 대증치료 후에도 CRS가 48시간 이상 지속되는 경우:	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. • 더 느린 주입속도를 고려한다[b]

	• 코르티코스테로이드를 고려한다[c] • 토실리주맙을 고려한다[d]	
2 등급 38°C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제를 요하지 않는 저혈압 및/또는 비강캐뉼라(nasal cannula) 또는 blow-by에 의한 저유량 산소공급을 요하는 저산소증	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다[c] • 토실리주맙을 고려한다[d] 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다[c] • 토실리주맙을 고려한다[d]	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다 • 더 느린 주입속도를 고려한다[b] • 주입 후 환자를 모니터링한다
2등급에서 토실리주맙의 사용 6주 동안 토실리주맙[d]은 3회를 초과하여 사용하지 않는다. 이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6주 이내에 토실리주맙을 1회 사용한 경우: • 1번째 토실리주맙을 투여한다 [d] • 8시간 이내에 호전되지 않는 경우, 2번째 토실리주맙을 투여한다 [d] • 토실리주맙 2회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다 지난 6주 이내에 토실리주맙을 2회 사용한 경우: • 토실리주맙을 1회만 투여한다 • 8시간 이내에 호전되지 않는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다		
3 등급 38°C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제(바소프레신 포함 또는 불포함)를 요하는 저혈압 및/또는 비강캐뉼라(nasal cannula), 안면마스크(face mask), 비-재호흡 마스크(non-rebreather mask), 또는 벤츄리 마스크(Venturi mask)에 의한 고유량 산소공급을 요하는 저산소증	주입 중에 CRS가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다[c] • 토실리주맙을 투여한다[d] 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다[c] • 토실리주맙을 투여한다[d]	• 다음 주입 최소 72시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다 • 더 느린 주입속도를 고려한다[b] • 주입 후 환자를 모니터링한다 • 후속 투여에서 3등급 이상의 CRS가 재발하는 경우, 주입을 즉시 중단하고 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다
4 등급 38°C 이상의 발열 및/또는 여러 혈압상승제(바소프레신 제외)를 요하는 저혈압 및/또는 양압 산소 공급(예	주입 중 또는 주입 후 CRS가 발생하는 경우: • 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다[c] • 토실리주맙을 투여한다[d]	

를 들어, CPAP, BiPATP, 기관내삽관 및 기계적 환기)을 요하는 저산소증	
3등급 및 4등급에서의 토실리주맙 사용 6주 동안 토실리주맙[d]은 3회를 초과하여 사용하지 않는다. 이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6주 이내에 토실리주맙을 1회 사용한 경우: • 1번째 토실리주맙을 투여한다 [d] • 8시간 이내에 호전되지 않거나, CRS 가 빠르게 진행되는 경우, 2번째 토실리주맙을 투여한다 [d] • 토실리주맙 2회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다 지난 6주 이내에 토실리주맙을 2회 사용한 경우: • 토실리주맙을 1회만 투여한다 • 8시간 이내에 호전되지 않거나, CRS가 빠르게 진행되는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다	

a. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급 기준.

b. 주입시간은 해당 주기에 적합하도록 8시간까지 연장할 수 있다 (‘표 2’ 참조).

c. 코르티코스테로이드(예를 들어, 1일10mg 정맥 덱사메타손, 100mg 정맥 프레드니솔론, 1-2mg/kg 정맥 메틸프레드니솔론, 또는 이와 동등한 것).

d. 토실리주맙 8mg/kg 정맥 (800mg을 초과하지 않는다).

면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성의 관리

ICANS를 포함한 신경학적 독성은 임상적 양상에 기반하여 확인되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). ICANS를 포함한 신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 신경학적 독성의 유형 및 중증도에 근거하여 표 5에 따라 보조요법, 신경학적 평가 및 이 약 투여의 보류를 고려한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS가 의심되는 경우 표 5의 권고사항에 따라 관리하여 한다.

표 5. ICANS[b]를 포함한 신경학적 독성[a] 관리 권고사항

등급	조치
1등급	• 이 약 투여를 지속하고 신경학적 독성 증상을 모니터링한다. • 1등급 ICANS의 경우[b], 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 덱사메타손 10mg 단회 용량을 고려한다.
2등급	• 신경학적 독성 증상이 1 등급또는 베이스라인으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.[c,d] • 보조요법을 실시하고 신경학적 진료 및 평가를 고려한다. • 2등급 ICANS의 경우[b], 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 12시간 마다 덱사메타손 10mg을 정맥 투여하여 1등급으로 개선될 때까지 치

	료한 다음 서서히 감량한다.
3등급	• 신경학적 독성 증상이 1등급 또는 베이스라인으로 개선되어 최소 7일 이상 지속될 때까지 이 약 투여를 보류한다.[d,e] • 3등급 신경학적 사례가 7일 이상 지속되는 경우,이 약의 투여를 영구적으로 중단하는 것을 고려한다. • 집중 치료가 포함될 수 있는 보조요법을 실시하고, 신경학적 진료 및 평가를 고려한다 • 3등급 ICANS의 경우[b], 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 6시간 마다 덱사메타손 10mg을 정맥 투여하여 1등급으로 개선될 때까지 치료한 다음 서서히 감량한다. ICANS가 해소될 때까지 발작 예방을 위해 비진정성 항발작제를 고려한다. 필요에 따라 발작 관리를 위해 항발작제를 사용한다.
4등급	• 이 약 투여를 영구적으로 중단한다. • 집중 치료가 포함될 수 있는 보조요법을 실시하고, 신경학적 진료 및 평가를 고려한다. • 4등급 ICANS의 경우[b],는 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 6시간마다 덱사메타손 10mg을 정맥 투여하여 1등급으로 개선될 때까지 치료한 다음 서서히 감량한다. ICANS가 해소될 때까지 발작 예방을 위해 비진정성 항발작제를 고려한다. 필요에 따라 발작 관리를 위해 항발작제를 사용한다.

a National Cancer Institute(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 버전 4.03에 따른 신경학적 독성 등급
b 미국 이식 및 세포 치료 학회(ASTCT) 합의 등급 기준.
c 이 약 투여 보류를 결정하기 전에 신경학적 독성의 유형을 고려한다.
d 투여 지연 후, 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 '투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우' 를 참조한다.
e 이 약 투여를 재개하기 전에 유익성/위해성을 평가한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

이 약을 투여 받는 환자에게서 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다.

사이토카인 방출 증후군의 가장 흔한 징후로는 발열, 빈맥, 저혈압, 오한 및 저산소증이 있다. 주입 관련 반응은 사이토카인 방출 증후군의 징후와 임상적으로 구별할 수 없을 수 있다.

사이토카인 방출 증후군의 발생을 줄이기 위해 환자는 이 약 투여 개시 7일 전에 오비누투주맙으로 전처치 해야 하며, 해열제, 항히스타민제, 글루코코르티코이드로

전처치 해야한다(용법•용량 참조). 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 최소 1회 용량의 토실리주맙이 이 약의 1주기 및 2주기 주입 전에 반드시 준비되어 있어야 한다. 이전 토실리주맙 사용 후 8시간 이내에 토실리주맙의 추가 용량이 확보되어야 한다.

이 약을 단독요법으로 투여하는 경우, 이 약의 주입 중, 그리고 첫 번째 주입 완료 후 최소 10시간 동안 환자를 모니터링해야 한다.

이 약을 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용투여하는 경우, 이 약의 주입 중, 그리고 첫 번째 주입 중 및 주입완료 후, 총 8 시간 동안 환자를 모니터링해야 한다.

모니터링에 관한 자세한 내용은 용법•용량 을 참조한다. 처방의는 사이토카인 방출 증후군의 징후나 증상이 발생하는 경우에는 언제나 반드시 즉시 진료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.

환자들은 감염이나 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인에 대해 평가되어야 한다. 사이토카인방출 증후군은 환자의 임상 증상과 용법•용량의 표 4에 제시된 사이토카인 방출 증후군 관리 권고사항에 따라 관리되어야 한다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

이 약을 투여 받은 환자에서 중대하고 치명적인 반응을 포함하여 ICANS를 포함한 신경학적 독성이 보고되었다. ICANS의 징후는 졸림, 인지 장애, 혼돈 상태, 섬망, 지남력 장애를 포함한다. ICANS 사례의 대부분은 이 약 치료의 1주기 동안 발생하였으나, 일부 사례는 이후 주기에 발생하였다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

이 약 투여 후 ICANS를 포함한 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링되어야 한다. 처방의는 언제든지 징후 및 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 안내하여야 한다.

ICANS의 첫 번째 징후 또는 증상이 나타나면, 표 5에 제시된 ICANS 권고사항에 따라 관리한다. 권고사항에 따라 이 약의 투여를 보류 하거나 중단해야 한다(용법•용량 참조).

3) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 감염(패혈증, 폐렴 등)이 발생하였다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

이 약은 활성형 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 또는 재발성 감염력이 있는 환자, 감염에 취약할 수 있는 기저 조건을 가진 환자 또는 이전에 상당한 면역억제 치료를 받은 환자에게 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

이 약의 치료 전 및 치료 중에 세균, 진균 및 신규 또는 재활성화된 바이러스 감염의 발생 가능성에 대해 환자들을 모니터링 하고, 적절한 치료를 하여야 한다.

활성형 감염이 발생한 경우, 감염이 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시적으로 보류해야 한다. 감염을 암시하는 징후와 증상이 발생할 경우 의사의 조언을 구하도록 환자에게 안내하여야 한다.
이 약의 치료 중 발열성 중성구 감소증이 보고되었다. 발열성 중성구 감소증 환자에 대해서는 감염 여부를 평가하고 신속하게 치료해야 한다.

4) 종양 발적

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 발적이 보고 되었으며, 그 징후로는 국소 통증과 종창이 포함되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조). 이 약의 작용기전에서, 이 약 투여 시 T세포가 종양 부위로 유입되기 때문에 종양 발적이 발생할 수 있으며 질병의 진행처럼 보일 수 있다. 종양 발적은 치료 실패를 의미하거나 종양 진행을 나타내지 않는다.
종양 발적에 대한 특정 위험 요인은 확인되지 않았지만, 기도 및/또는 중요 기관에 가까운 곳에 위치한 부피가 큰 종양을 가진 환자에서 종양 발적에 대한 이차적인 질량 효과로 인해 손상 및 이환율이 높아질 위험이 있다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 중요한 해부학적 부위의 종양 발적에 대해서는 모니터링과 평가가 권장되며, 임상 증상에 따라 관리 하여야 한다.

5) 종양 용해 증후군

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)이 보고되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조). 종양 부하가 높거나 빠르게 증식되는 종양이 있는 환자, 신장애 또는 탈수증 환자는 종양 용해 증후군의 위험이 더 높다.
종양 용해 증후군의 위험이 있는 환자는 전해질 상태, 수분 공급 및 신장 기능에 대한 적절한 임상적, 실험실적 검사를 통해 면밀히 모니터링 하여야 한다. 이 약 주입 전에 항고요산 혈증 치료제(예를 들어, 알로푸리놀 또는 라스부리카제) 및 적절한 수분 공급과 같은 적절한 예방 조치를 고려해야 한다.
종양 용해 증후군의 관리로는 적극적인 수분공급, 전해질 이상 교정, 항고요산 혈증 치료제 및 보조요법이 포함될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자
오비누투주맙의 허가사항에 따른 오비누투주맙 관련 투여 금기를 참고하여야 한다.

3. 이상사례

1) 임상시험

안전성 프로파일 요약

아래에 기술된 약물이상반응은 이 약의 단독요법(N=145) 또는 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법(N=172)에서 이 약의 권장용량을 투여 받은재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 임상시험 확인되었다.
표 6, 표 7의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류에 따라 작성되었다. 각 약물이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)로 구분하였다.

표 6. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 이 약 단독 투여 후 발생한 약물이상반응

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 N=145		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군[a]	매우 흔하게	67.6	4.1
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증[b]	매우 흔하게	40.0	29.0
빈혈[c]	매우 흔하게	30.3	7.6
혈소판 감소증[d]	매우 흔하게	24.1	6.9
림프구 감소증[e]	흔하게	4.8	4.8
발열성 중성구 감소증[f]	흔하게	3.4	3.4
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	매우 흔하게	15.9	0
대사 및 영양 장애			
저인산 혈증	매우 흔하게	18.6	6.2
저마그네슘 혈증	매우 흔하게	15.2	0
저칼슘 혈증	매우 흔하게	12.4	0
저칼륨 혈증	매우 흔하게	10.3	0.7
저나트륨 혈증	흔하게	8.3	1.4
종양 용해 증후군	흔하게	1.4	1.4
피부 및 피하 조직 장애			
발진[g]	매우 흔하게	20.0	1.4
각종 위장관 장애			
변비	매우 흔하게	14.5	0
설사	매우 흔하게	13.8	0
오심	매우 흔하게	10.3	0
위장관 출혈[h]	흔하게	2.8	2.8
구토	흔하게	4.1	0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
종양 발적	매우 흔하게	11.7	2.8
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	10.3	0
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군[a,q]	흔하게	4.8	0.7*
졸림	흔하게	1.4	0.7

진전	흔하게	1.4	0
척수염[i]	흔하지 않게	0.7	0.7
감염 및 기생충 감염			
바이러스 감염[j]	매우 흔하게	11.0	3.4*
세균 감염 [k]	흔하게	6.2	1.4
상기도 감염 [l]	흔하게	5.5	0
패혈증[m]	흔하게	4.1	2.8*
하기도 감염[n]	흔하게	2.1	0
폐렴	흔하게	4.1	0.7
요로 감염[o]	흔하게	2.8	0.7
진균 감염[p]	흔하게	1.4	0
임상 검사			
알라닌 아미노 전이 효소 증가	흔하게	9.0	2.8
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	흔하게	8.3	2.8
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	흔하게	9.0	1.4
감마-글루타밀 전이 효소 증가	흔하게	6.9	2.8
혈액 빌리루빈 증가	흔하게	4.1	0.7
간 효소 증가	흔하게	1.4	1.4
각종 정신 장애			
혼돈 상태	흔하게	1.4	0

* 보고된 5 등급 이상반응은 COVID-19 (2.1%), 패혈증(1.4%), COVID-19 폐렴 (1.4%) 및 섬망(0.7%)을포함한다.

a. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급을 기준으로 한다.

b. 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.

c. 빈혈 및 헤모글로빈 감소를 포함한다.

d. 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.

e. 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함한다.

f. 발열성 중성구 감소증 및 호중구 감소성 감염을 포함한다.

g. 발진, 소양성 발진, 반상-구진 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 탈락 피부염, 홍반, 손바닥 홍반, 소양증 및 홍반성 발진을 포함한다.

h. 위장관 출혈, 대장출혈, 및 위 출혈을 포함한다.

i. 척수염은 사이토카인 방출 증후군과 동시에 발생하였다.

j. COVID-19, COVID-19 폐렴, 대상 포진, 인플루엔자 및 안구 대상 포진을 포함한다.

k. 혈관 기기 감염, 세균 감염, 캄필로박터 감염, 세균성 담관 감염, 세균성 요로 감염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 에스케리키아 감염, 및 복막염을 포함한다.

l. 상기도 감염, 부비동염, 비인두염, 만성 부비동염, 및 비염을 포함한다.

m. 패혈증 및 패혈성 쇼크를 포함한다.

n. 하기도 감염, 및 기관지염을 포함한다.

o. 요로 감염 및 대장균 요로 감염을 포함한다.

p. 식도 칸디다증 및 구강 칸디다증을 포함한다.

q. 졸림, 인지 장애, 혼돈 상태, 섬망 및 지남력 장애를 포함한다.

표 7 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용 투여 후 발생한 약물이상반응

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 + GemOx N=172		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군[a]	매우 흔하게	44.2	2.3
혈액 및 림프계 장애			
혈소판 감소증[b]	매우 흔하게	50.0	26.7
중성구 감소증[c]	매우 흔하게	44.2	35.5
빈혈	매우 흔하게	41.3	16.9
림프구 감소증[d]	매우 흔하게	24.4	12.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	2.9	2.9
각종 위장관 장애			
오심	매우 흔하게	41.3	0.6
설사	매우 흔하게	34.9	3.5
구토	매우 흔하게	23.8	0.6
복통 [e]	매우 흔하게	18.6	2.3
변비	매우 흔하게	18.6	0
결장염 [f]	흔하게	2.3	1.2
췌장염 [g]	흔하게	1.7	1.2
각종 신경계 장애			
말초 신경 병증[h]	매우 흔하게	37.2	1.2
두통	흔하게	8.7	0
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군[i]	흔하게	2.3	0.6
진전	흔하지 않게	0.6	0
임상검사			
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	34.3	3.5
알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	32.6	2.9
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	매우 흔하게	18.0	0.6
감마-글루타밀 전이 효소 증가[j]	매우 흔하게	15.1	2.3
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	매우 흔하게	11.6	0
혈액 빌리루빈 증가 [k]	흔하게	3.5	0
간 효소 증가	흔하지 않게	0.6	0
피부 및 피하 조직 장애			
발진[l]	매우 흔하게	26.7	0.6
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	매우 흔하게	24.4	0.6
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증[m]	매우 흔하게	18.6	2.3
대사 및 영양 장애			
저칼륨 혈증	매우 흔하게	18.6	2.9
저나트륨 혈증	매우 흔하게	11.0	0.6
저마그네슘 혈증	흔하게	7.6	0
저칼슘 혈증	흔하게	6.4	0.6
저인산 혈증	흔하게	5.8	1.7

종양 용해 증후군	흔하게	1.7	1.7
감염 및 기생충 감염			
COVID-19*,[n]	매우 흔하게	17.4	3.5
기도 감염*,[o]	매우 흔하게	13.4	1.7
폐렴*,[p]	매우 흔하게	12.8	5.2
거대 세포 바이러스 감염[q]	흔하게	5.8	0.6
각종 헤르페스 바이러스 감염[r]	흔하게	5.8	0.6
요로 감염[s]	흔하게	3.5	1.7
패혈증*,[t]	흔하게	2.9	2.3
칸디다 감염[u]	흔하게	1.7	0
사람 폐포자충 폐렴	흔하지 않게	0.6	0.6
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
종양 발적[v]	흔하게	2.3	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
폐염증 *	흔하게	1.2	0

* 보고된 5등급 이상반응은 COVID-19 (1.7%), 폐염증 (1.2%), 패혈성 쇼크 (0.6%), 폐렴 (0.6%), 및 기도 감염 (0.6%)을 포함한다.

a. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급을 기준으로 한다.

b. 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.

c. 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.

d. 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함한다.

e. 복통, 복부 불편감, 상복부 통증, 하복부 통증, 및위장관 통증을 포함한다.

f. 결장염, 허혈성 결장염, 및 소장 결장염을 포함한다.

g. 췌장염 및 급성 췌장염을 포함한다.

h. 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 이상 감각, 지각 이상, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 및 다발 신경증을 포함한다.

i. 혼돈 상태, 성망, 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군을 포함한다.

j. 감마-글루타밀 전이 효소 증가 및 감마-글루타밀 전이 효소 이상을 포함한다.

k. 혈액 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈 혈증을 포함한다.

l. 발진, 소양성 발진, 반상-구진 발진, 홍반, 소양증, 홍반성 발진, 두드러기, 및 다형성 홍반을 포함한다.

m. 관절통, 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 및 비-심장성 흉통을 포함한다.

n. COVID-19, COVID-19 폐렴, 및 SARS-CoV-2 시험 양성을 포함한다.

o. 상기도 감염, 하기도 감염, 기도 감염, 및 세균성 기도 감염을 포함한다.

p. 폐렴, 세균성 폐렴, 및 폐렴 구균 폐렴을 포함한다.

q. 새로 발생 또는 재활성화. 거대 세포 바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 시험 양성, 거대 세포 바이러스 감염 재활성화, 및 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 포함한다.

r. 새로 발생 또는 재활성화. 대상 포진 및 헤르페스 바이러스 감염을 포함한다.

s. 요로감염 및 요로성 패혈증을 포함한다.
t. 패혈증, 연쇄상 구균 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 장구균성 패혈증을 포함한다.
u. 구강 칸디다증 및 칸디다 감염을 포함한다.
v. 종양 발적 및 종양 통증을 포함한다.
2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술
아래의 설명은 이 약 단독요법 및/또는 병용요법의 주요한 이상반응에 대한 정보를 반영하고 있다. 병용요법의 이 약 투여에서 이 약 단독요법과 비교하여 임상적으로 유의한 차이가 확인된 경우, 이 약 병용요법의 주요한 이상반응에 대한 상세내용을 별도로 기재하였다.

① 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약 단독요법

모든 등급 사이토카인 방출 증후군(ASTCT 기준)는 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 67.6%에서 발생했으며, 1등급 CRS는 환자의 50.3%, 2등급 CRS는 13.1%, 3등급 CRS는 2.8%, 4등급 CRS는 1.4%에서 보고되었다. CRS의 치명적인 사례는 없었다. 한 명을 제외한 모든 환자에서 CRS가 해소 되었다. 한 명의 환자가 CRS로 인해 이 약을 중단하였다.

CRS 가 발생한 환자에서, 가장 흔한 CRS의 증상으로는 발열(99.0%), 빈맥(25.5%), 저혈압(23.5%), 오한(14.3%) 및 저산소증(12.2%)이 포함되었다. CRS와 관련된 3등급 이상의 사례에는 저혈압(3.1%), 저산소증(3.1%), 발열(2.0%), 빈맥(2.0%)이 포함되었다. 모든 등급의 CRS는 1 주기 제 8일 에서 이 약 2.5mg 용량 투여 후, 환자의 54.5%에서 발생했으며 발생까지 시간(주입 시작으로부터)의 중앙값은 12.6 시간(범위:5.2 – 50.8시간)이었다. 1주기 제 15일 에서 10mg 용량 투여 후, 환자의 33.3%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 26.8 시간(범위: 6.7 – 125.0시간)이었다. 2주기 제 1일 에서 30 mg 용량 투여 후, 환자의 26.8%에서 발생하였으며, 발생까지 시간의 중앙값은 28.2 시간(범위: 15.0 – 44.2시간)이었다. CRS는 3 주기에서 환자의 0.9 %에서, 3 주기 이후에서는 환자의 2%에서 보고되었다.

2등급 이상의 CRS는 이 약의 첫 투여(2.5mg) 후, 환자의 12.4%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 9.7시간(범위: 5.2 – 19.1 시간)이었고, 지속기간의 중앙값은 50.4시간(범위: 6.5-316.7시간)이었다. 1주기 제 15일 에서 이 약 10mg 투여 후, 2등급 이상의 CRS 발생률은 환자의 5.2%로 감소했으며, 발생까지의 시간의 중앙값은 26.2시간(범위: 6.7 – 144.2시간), 지속기간의 중앙값은 30.9시간(범위: 3.7 – 227.2시간)이었다. 2등급 이상의 CRS는 2주기 제 1일에서 이 약 30mg 용량 투여 후, 한 명의 환자(0.8%)에서 발생하였으며, 발생까지의 시간은 15.0시간, 지속기간은 44.8시간이었다. 2 주기 이후에서 2등급 이상의 CRS는 보고되지 않았다.

이 약 투여 후, 2등급 이상의 CRS를 경험한 25명의 환자 중, 22명(88%)이 토실리주맙을, 15명(60%)이 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 14명(56%)은 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 모두 투여 받았다. 10명(40%)의 환자가 산소를 공급받았다. 3-4등급 CRS 환자 6명 전원(24.0%)은 혈압상승제를 단회투여받았다.
1주기 제 8일에 이 약 2.5mg 용량 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=39) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=106)에서 모든 등급의 CRS가 48.7% 대 56.6%, 1등급 CRS가 38.5% 대 43.4%, 2등급 CRS가 7.7% 대 9.4%, 3등급 CRS가 2.6% 대 1.9%, 4등급 CRS가 0% 대 1.9%로 발생하였다. 1주기 제15일에 이 약 10 mg 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=36) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=99)에서, 모든 등급의 CRS가 22.2% 대 37.4%, 1등급 CRS가 22.2% 대 30.3%, 2등급 CRS가 0% 대 6.1%, 3등급 CRS가 0% 대 1%로 발생하였다. 2주기 제1일에 이 약 30 mg 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=32) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=95)에서 모든 등급의 CRS가 6.3% 대 33.7%, 1등급 CRS가 6.3% 대 32.6%, 2등급의 CRS는 0% 대 1.1%로 발생하였다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

모든 등급 사이토카인 방출 증후군(ASTCT 기준)은 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여받은 환자의 44.2%에서 발생했으며, 1등급 CRS는 환자의 31.4%, 2등급 CRS는 환자의 10.5%, 3등급 CRS는 환자의 2.3%에서 보고되었다. 4등급 또는 치명적 사례의 CRS는 없었다. 한 명을 제외한 모든 환자에서 CRS가 해소되었다. 한명의 환자가 CRS로 인해 이 약을 중단하였다.
CRS 가 발생한 환자에서 가장 흔한 CRS의 증상으로는 발열(98.7%), 저혈압(22.4%), 오한(17.1%) 및 저산소증(14.5%)이 포함되었다. CRS와 관련된 3등급 이상의 사례에는 저혈압(6.6%), 저산소증(5.3%), 발열(3.9%), 오한(1.3%) 및 설사(1.3%)가 포함되었다.
모든 등급의 CRS는 1주기 제 8일에 이 약 2.5mg 투여 후, 환자의 34.9%에서 발생했으며 발생까지 시간(주입 시작으로부터)의 중앙값은 12.6시간(범위: 4.4 - 54.7시간)이었다. 1주기 제 15일에 10 mg 용량 투여 후, 환자의 14.4%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은22.8시간(범위: 7.4 - 81.2시간)이었다. 2주기 제 1일에 30 mg 용량 투여 후, 환자의 9.3%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 23.5시간(범위: 14.7 - 33.4 시간) 이었다. CRS는 3주기에서 환자의 6.7%에서, 3주기 이후에서는 환자의 11.0%에서 보고되었다.
2등급 이상의 CRS는 이 약의 첫 투여(2.5mg) 후, 환자의 10.5%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 12.0 시간(범위: 4.4 - 30.5 시간)이었고, 지속기간의 중앙값은 42.3 시간(범위: 3.5 - 143.7시간)이었다. 2등급 이상의 CRS를 경험한

환자의 대다수(14/18명)는 이 약의 첫 번째 용량(2.5mg)의 투여를 시작하고 8시간 이내에 CRS가 발생하였다. 1주기 제 15일에 이 약10mg 투여 후, 2등급 이상의 CRS 발생률은 환자의 1.8% 로 감소했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 22.3 시간(범위: 7.4 – 22.8 시간), 지속기간 중앙값은 37.0 시간(범위: 34.8 – 248.5 시간)이었다. 2주기 제 1일에 이 약30mg 투여 후, 2등급 이상의 CRS 사례는 없었다. 2주기 이후에서 3명(2%)의 환자가 2등급 이상의 CRS를 경험하였다(모두 2등급 사례).

이 약 투여 후, 2등급 이상의 CRS를 경험한 22명의 환자 중, 16명(72.7%)이 토실리주맙을, 15명(68.2%)이 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 12명(54.5%)은 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 모두 투여받았다. 11명의 환자(50.0%)가 산소를 공급받았다. 3등급 CRS 환자 4명(18.2%) 모두 혈압상승제를 단회투여 받았다.

② 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

이 약 단독요법

이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 40.0%에서 신경학적 독성이 보고되었다. 모든 등급에서 가장 빈번한 신경학적 독성은 두통(10.3%), 어지러움(5.5%), 불안(4.1%), 지각 이상(2.8%)이었다. 3등급 이상의 신경학적 이상반응은 환자의 2.1% 에서 발생했으며, 졸림, 섬망 및 척수염을 포함하였다.

ICANS를 경험한 환자는 7명(4.8%)이었으며, 5명(3.4%)이 1등급 사례(혼돈 상태 2명, 졸림, 인지 장애, 지남력 장애 각 1명)를 경험하였고, 1명(0.7%)이 3등급 졸림을 경험하였다. 1명(0.7%)의 환자가 치명적(5등급) 섬망 사례을 경험하였다.

이 약 첫 투여로부터 최초 ICANS 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 8일(범위: 1~106일)이었다. ICANS 해소까지의 시간의 중앙값은 1.5일(범위: 1~8일)이었다. ICANS를 경험한 7명의 환자 중, 5명의 환자에서 ICANS는 CRS와 동시에 발생했으며 2명의 환자에서는 CRS와 동시에 발생하지 않았다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자의 59.3%에서 신경학적 독성이 보고되었다. 모든 등급에서 가장 빈번한 신경한적 독성은 말초 신경 병증(37.2%), 불면(11.6%), 두통(8.7%), 어지럼증(7.0%), 및 미각 이상(5.2%)이었다. 3등급 이상의 신경학적 이상반응은 환자의 5.8%에서 발생했으며, 말초 감각 신경 병증, 실신, 추체외로 장애, 혼돈 상태, 섬망, 대상 포진, 무균 수막염, 경막하 혈종, 뇌출혈을 포함하였다.

ICANS를 경험한 환자는 4명(2.3%)이었으며, 1명(0.6%)이 1등급 사례(혼돈 상태), 2명(1.2%)이 2등급 사례(혼돈 상태 1명, ICANS 1명), 1명(0.6%)이 3등급 섬망을 경험하였다.

4건의 ICANS 사례는 CRS와 동시에 발생하였다. ICANS 해소까지의 시간 중앙값은 1.5 일(범위: 1 – 4 일)이었다.

③ 중대한 감염

이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 15.9%에서 중대한 감염이 보고되었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 감염은 패혈증(4.1%), COVID-19(3.4%), COVID-19 폐렴(2.8%)이었다. 감염과 관련된 사망은 환자의 4.8%에서 보고되었으며, 패혈증, COVID-19 폐렴, COVID-19가 원인이었다. 4명의 환자(2.8%)가 3-4등급의 중성구 감소증과 동시에 중대한 감염을 경험하였다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자의 22.7%에서 중대한 감염이 보고되었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴 (5.8%), COVID-19(4.7%), 하기도 감염 (2.9%)이었다. 감염과 관련된 사망은 환자의 3.5%에서 보고 되었으며, COVID-19, 폐렴, 기도 감염, 패혈성 쇼크가 원인이었다. 한 명(0.6%)의 환자가 3등급 중성구 감소증과 동시에 중대한 감염(폐렴)을 경험하였다.

④ 폐염증

폐염증 이상사례(감염성 원인의 폐렴 제외)가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 2명(1.2%)에서 보고되었으며, 두 사례 모두 치명적인 사례였다. 이 약의 첫 투여 후 폐염증 발생까지 시간의 중앙값은 168일(범위: 102 – 255 일)이었다.

⑤ 결장염

결장염 이상사례(감염성 원인 제외)가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 4명(2.3%)에서 보고되었다. 2명(1.2%)의 환자가 3등급 사례를 경험하였다. 이 약의 첫 투여 후 결장염 발생까지 시간의 중앙값은 154일(범위: 115 – 187 일)이었다.

⑥ 기회 감염

거대 세포 바이러스(CMV) 사례가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 10명(5.8%)에서 보고 되었으며, 이 중 1명(0.6%)의 환자는 3등급 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 경험하였다. 구강 칸디다증이 3명(1.7%)의 환자에서 보고되었으며, 모두 1-2등급의 사례였다. 사람 폐포자충 폐렴(3등급)이 1명의 환자(0.6%)에서 보고되었으며, 같은 환자가 3등급 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 경험하였다. . 보렐리아 수막염(2등급)이 1명의 환자(0.6%)에서 보고되었다.

⑦ 중성구 감소증

중성구 감소증(중성구 수 감소를 포함한다)이 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 40.0%에서 보고되었으며, 중증의 중성구 감소증(3-4등급)은 환자의 29.0%에서 보고되었다. 첫 중성구 감소증이 발생할 때까지의 시간의 중앙값은 29일(범위: 1 – 203일)이었다. 지속성 중성구 감소증(30일 이상 지속)은 환자의 11.7%에서 발생하였다. 중성구 감소증 환자의 대다수(79.3 %)는 G-CSF를 투여 받았다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 3.4%에서 보고되었다.

⑧ 종양 발적

종양 발적은 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 11.7%에서 보고되었으며, 이 중 2등급 종양 발적은 환자의 4.8%, 3등급 종양 발적은 환자의 2.8%에서 보고되었다. 종양 발적은 머리와 목의 림프절과 연관된 통증과 흉부의 림프절과 연관된 흉막 삼출 발생으로 인한 숨이 찬 증상을 포함하는 것으로 보고 되었다. 대부분(16/17)의 종양 발적 사례는 1주기 동안 발생 하였으며, 2주기 이후에는 종양 발적이 보고되지 않았다. 모든 등급의 종양 발적 발생까지의 시간의 중앙값은 2일(범위: 1 - 16일)이었으며, 지속기간의 중앙값은 3.5일(범위: 1 - 35일)이었다. 종양 발적으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다.

⑨ 종양 용해 증후군

종양 용해 증후군은 이 약 단독요법을 투여 받은 2명의 환자(1.4%)에서 보고되었으며, 두 사례 모두 중증도 3등급이었다. 종양 용해 증후군 발생까지의 시간의 중앙값은 2일이었고, 지속기간의 중앙값은 4일(범위: 3~5일)이었다.

⑩ 실험실 검사 이상

이 약 단독요법에서 실험실 검사 이상에 대한 베이스라인으로부터 치료와 관련한 변화를 표 8에 요약하였다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법에서 실험실 검사 이상에 대한 베이스라인으로부터 치료와 관련한 변화를 표 9에 요약하였다.

표8. 이 약을 단독 투여 받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인 환자의 10 %이상에서 발생한, 베이스라인으로부터 3-4등급으로 악화된 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상[a]	이 약 NCI CTCAE 등급	
	모든 등급(%)[b]	3 또는 4 등급 (%)[b,c]
혈액학적지표		
림프구 감소	90.2	83.2
중성구 수 감소	55.6	25.7
백혈구 수 감소	71.0	13.8
화학적 지표		
저인산 혈증	68.8	27.8
고혈당증	14.2	14.2
고요산 혈증	22.6	22.6

a. 특정 실험실 변수에 대해 베이스라인 및 최소 하나 이상의 베이스라인 이후의 평가가 있는 환자를 기준으로 한 백분율(%).

b. 림프구 감소 N=143, 중성구 수 감소 N=144, 백혈구 수 감소 N=145, 저인산 혈증 N=144, 고혈당증 N=141, 고요산 혈증 N=137.

c. 베이스라인에서 NCI CTCAE 0~2 등급으로부터 베이스라인 이후 3등급

이상으로의 변화 및 베이스라인에서 3등급으로부터 베이스라인 이후 4등급으로의 변화를 포함한다.

표 9. 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자의 5 %이상에서 발생한, 베이스라인으로부터 3-4등급으로 악화된 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상[a]	이 약+ GemOx NCI CTCAE Grade	
	모든 등급(%)[b]	3 또는 4등급 (%)[b,c]
혈액학적지표		
혈소판 수 감소	82.6	29.7
림프구 감소	81.1	50.3
헤모글로빈 감소	73.8	19.8
중성구 수 감소	65.3	39.5
백혈구 감소	58.1	26.2
화학적 지표		
고요산 혈증	21.9	21.9
저칼륨 혈증	23.3	5.8

a. 특정 실험실 변수에 대해 베이스라인 및 최소 하나 이상의 베이스라인 이후의 평가가 있는 환자를 기준으로 한 백분율(%).

b. 혈소판 수 감소 N=172, 림프구 감소 N=143 헤모글로빈 감소 N=172, 중성구 수 감소 N=147, 백혈구 감소 N=172, 고요산 혈증 N=160, 저칼륨 혈증 N=172.

c. 베이스라인에서 0~2 등급으로부터 베이스라인 이후 3등급 이상으로의 변화 및 베이스라인에서 3등급으로부터 베이스라인 이후 4등급으로의 변화를 포함한다.

4. 일반적 주의

1) 중성구 감소증

이 약을 투여 받은 환자에서 발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증이 보고되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

중증의 중성구 감소증이 있는 환자는 감염의 위험이 높다.

이 약의 치료기간 동안 혈구 수에 대해 실험실적 검사로 환자들을 모니터링 하여야 한다. 치료가 필요한 경우, 과립구 집락자극인자(G-CSF)의 투여를 고려한다.

2) 혈소판 감소증

이 약을 투여 받은 환자에서 혈소판감소증이 보고되었다.

NP30179 시험에서, 혈소판감소증(혈소판 수 감소를 포함한다)이 환자의 24.7 %에서 보고 보고되었으며, 3-4등급 혈소판감소증은 환자의 7.9%에서 보고되었다. 1명의 환자가혈소판감소증/혈소판 수 감소와 동시에 출혈 사건을 경험하였다.

혈소판 감소증에 대해 환자를 면밀히 모니터링 하고, 사건이 해소될 때까지

정기적인 실험실 검사를 수행해야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 혈소판감소증의 경우 투여 연기를 고려하여야 한다.
의료기관의 체계에 따른 혈액 제제 수혈(예, 혈소판 수혈)은 치료담당 의사의 재량에 따른다. 혈소판감소증 관련 사건을 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법(예. 혈소판 억제제 및 항응고제 등)의 변경을 특히 1주기에서 고려해야 한다.

3) 약물 남용과 의존성

이 약은 약물 남용과 의존성의 가능성이 없다.

4) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향이 없거나 경미한 영향을 미칠 수 있다. 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군을 포함한 신경학적 독성의 증상 및/또는 사이토카인 방출 증후군 증상(발열, 빈맥, 저혈압, 오한, 저산소증)을 경험한 환자는 증상이 해소될 때까지 운전하거나 기계를 조작하지 않도록 권고 하여야 한다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 임상시험은 수행된 바 없다.
사이토크롬 P450 효소, 다른 대사 효소 또는 수송체를 통한 이 약과의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
글로피타맙으로 유발된 인터루킨-6(IL-6) 수치의 일시적 상승은CYP 활성에 영향을 미칠 수 있으며, 이로 인한 잠재적인 약물 상호작용의 크기를 추정하기 위해 생리학 기반의 약물동태학 모델링이 수행되었다. 모델링은 일시적 IL-6 증가에 따른 CYP활성에 대한 억제 효과의 크기가 50 % 미만임을 입증한다. 또한 CYP3A4, CYP1A2 및 CYP2C9의 기질에 대한 노출의 변화는 2배 또는 그 이하일 것으로 예상된다.
CYP450 기질, 특히 치료 영역이 좁은 약물(예: 와파린, 사이클로스포린)을 병용투여 중인 환자에서 이 약의 첫 2회 투여(즉, 제1주기 제8일 및 제15일) 후 1주일의 기간 동안 약물-약물 상호작용의 위험이 가장 높다. 이 약의 치료를 개시할 때에는 치료 영역이 좁은 CYP450 기질을 투여 중인 환자에 대한 면밀한 모니터링을 고려해야 한다.
이 약의 약동학은 젬시타빈 또는 옥살리플라틴과의 병용 투여에 영향을 받지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 피임

가임여성은 이 약 투여 중 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 2개월 간 높은 수준의 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부

가임여성은 이 약을 투여 받는 동안 피임 하도록 반드시 권고 하여야 한다. 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 글로피타맙은 면역글로불린 G(IgG)이며, IgG는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 글로피타맙의 작용 기전에 기초할 때, 임부에게 글로피타맙 투여 시 태아의 B세포 고갈을 유발할 가능성이 있다. 이 약을 투여 받는 여성 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성 알려야 하며, 이 약 투여 중 임신하는 경우 담당의사와 상의 하도록 하여야 한다.

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

3) 수유부

글로피타맙이 사람의 모유로 배출 되는지 여부는 알려져 있지 않다. 글로피타맙이 모유 생성에 미치는 영향 또는 모유 내 존재에 대해 평가한 연구는 수행된 바 없다. 인간 IgG는 사람 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 수유 중인 유아에서 글로피타맙의 흡수 및 이상반응의 가능성에 대해 알려진 바는 없다. 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 2개월 후까지는 수유하지 않도록 권고해야 한다.

4) 수태능: 14.전문가를 위한 정보 중 5) 비임상 정보 항의 (3) 수태능 장애 항을 참조한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

65세 이상 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 정보 항을 참조한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석에 기초하여 경증 또는 중등도의 신장애(크레아티닌 청소율(CrCL) 30 mL/min 이상 90 mL/min 미만) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적정보 항을 참조한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)를 초과하거나 1.5 x ULN 이하, 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 가 정상 상한치(ULN)를 초과) 환자에서의

용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적정보 항을 참조한다.

11. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량투여 경험은 없다.

12. 적용상의 주의

1) 희석액의 조제

- 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으며, 단회용이다.
- 이 약은 투여 전 의료 전문가에 의해 무균 기술을 이용하여 희석되어야 한다.
- 투여 전, 바이알에 이물 또는 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 무색 투명한 용액이다. 용액이 흐리거나 변색된 경우 또는 눈에 보이는 이물이 있는 경우 바이알을 폐기한다.
- 멸균 주사침과 주사기를 이용하여 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액의 추출 필요량(표 10참조)을 주입용 백으로부터 추출한 후 폐기 한다.
- 멸균 주사침과 주사기를 이용하여 이 약의 투여 용량에 필요한 이 약의 투입량을 바이알로부터 추출한 후, 주입용 백에 넣어 희석한다(표 10참조). 바이알에 남아 있는 미사용 분은 폐기한다.
- 희석 후 최종 약물 농도는 0.1 mg/mL ~ 0.6 mg/mL이어야 한다.
- 과도한 거품 생성을 방지하기 위해, 주입용 백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 흔들어서는 안 된다.
- 주입용 백에 이물이 있는지 확인하고, 이물이 있는 경우 폐기한다.
- 정맥주사를 시작하기 전, 주입용 백은 실온에 두어야 한다.

표 10. 점적주사를 위한 이 약의 희석

이 약의 투여용량	0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 주입용 백의 용량	추출 및 폐기해야 하는 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액의 양	주입용 백에 추가하는 이 약의 양
2.5 mg	50 mL	27.5 mL	2.5 mL
	100 mL	77.5 mL	2.5 mL
10 mg	50 mL	10 mL	10 mL
	100 mL	10 mL	10 mL
30 mg	50 mL	30 mL	30 mL
	100 mL	30 mL	30 mL

투여

점적 정맥 주입(intravenous infusion)으로만 투여하한다.

급속 정맥 주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
전용 주입 라인을 통해 주사기 또는 주입용 백을 사용하여 최대 8시간 동안 점적정맥 투여한다.

2) 정맥주입용 희석액

준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 무균 조건에서 조제되어야 하고, 즉시 사용하지 않을 경우 2-8 ° C에서 최대 64시간, 상온(25° C)에서 최대 4시간 동안 보관할 수 있다.

3) 비적합성

다른 희석액에 대해서는 시험되지 않았기 때문에, 이 약의 희석에는 0.9% 또는 0.45%의 염화나트륨 용액만 사용하여야 한다.
이 약을 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP) 또는 비-PVC 폴리올레핀으로 구성된 정맥 주입용 백과 적합하였다. 이 약을 0.45% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리염화비닐(PVC)로 구성된 정맥 주입용 백과 적합하였다.
이 약을 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리프로필렌(PP)으로 구성된 주사기와 적합하였다.
폴리우레탄(PUR), PVC, PE, 폴리부타디엔(PBD), 폴리에테르우레탄(PEU), 폴리카보네이트(PC), 실리콘, 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE), 또는 아크릴로니트릴부타디엔스티렌(ABS)성분의 제품 접촉면이 있는 주입세트 및 폴리에테르설폰(PES) 또는 폴리설폰으로 구성된 인라인 필터 막(in-line filter membrane)과의 비적합성은 관찰되지 않았다. 인라인 필터 막의 사용은 선택사항이다.

4) 미사용/사용기간 만료 의약품의 폐기

환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화 해야한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서는 안 되며, 가정용 쓰레기로 폐기해서는 안 된다.
의료용 주사기 등 날카로운 의료용품의 사용과 폐기 시에는 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:

- 주사침과 주사기는 절대로 재사용 해서는 안 된다.
- 사용한 주사침과 주사기는 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2℃-8° C에서 보관한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 바이알은 외부 상자 안에 보관한다.
3) 얼리거나 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

글로피타맙은 B 세포의 표면에 발현된 CD20과 이가로 결합하고 T 세포의 표면에 발현된 T-세포 수용체 복합체의 CD3와 일가로 결합하는 이중특이성 단클론 항체이다. B 세포의 CD20 및 T 세포의 CD3와 동시에 결합함으로써 글로피타맙은 면역학적 시냅스 형성과 함께 후속 T-세포 활성화 및 증식, 사이토카인 분비, 및 세포 용해 단백질의 매개를 통해 CD20이 발현된 B 세포의 용해를 야기한다.

약력학

NP30179 시험에서 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종이 있는 거의 모든 환자(98.6%)에서 이 약의 치료 개시 전, 말초 B세포 수는 70세포/μL 미만이였고, 이 약의 치료기간 동안 낮은 수준을 유지하였다.

1주기(단계적 용량증가 투여) 동안, 이 약 주입 후 6시간 시점에 혈장 IL-6 수치의 일시적인 증가가 관찰되었다. 이는 주입 후 20시간 시점까지 상승한 상태를 유지하였으며, 다음 주입 전 베이스라인으로 수준으로 복귀하였다.

GO41944 (STARGLO) 시험에서 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자의 대부분(79.4%)에서 이 약의 치료 개시 전, 말초 B 세포 수는 70 세포/μL 미만 이였으며, 이 약의 치료기간 동안 낮은 수준을 유지하였다.

2) 약동학적 정보

비구획 분석에서 글로피타맙의 혈청 농도는 주입 종료 시 최고농도(C_{max})에 이르며 이중 지수 방식으로 감소하는 것으로 나타났다. 글로피타맙은 연구한 용량 범위(0.005mg ~ 30mg)에 걸쳐 선형적이고, 용량 비례적인 약동학적 특성을 나타내며, 시간과 무관하다.

(1) 흡수

이 약은 점적 정맥 주입으로 투여한다. 주입 종료 시 글로피타맙 최고혈중농도(C_{max})에 도달했다.

(2) 분포

정맥 투여 후 중심 분포용적은 3.34 L였으며, 이는 총 혈청 용적에 가깝다. 말초 분포용적은 2.35 L였다.

(3) 대사

글로피타맙의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다. 항체는 주로 이화작용에 의해 소실된다.

(4) 제거

글로피타맙의 혈청 농도-시간 자료는 2 구획 및 시간에 독립적인 청소율과 시간에 가변적인 청소율 모두를 포함하는 집단 약동학 모델로 설명된다.

시간에 독립적인 청소율 경로는 0.633 L/day로 추산되었고 시간에 가변적인 초기 청소율 경로는 0.814 L/day로 추산되었으며 시간 경과에 따른 지수 함수적인 제거(K_{des} ~ 1.5/day)가 있었다. 초기 총 청소율 값부터 시간에 독립적인 청소율까지만 추산된 반감기는 0.471 일로 추산되었다.
선형 단계(즉, 시간에 가변적인 청소율의 기여가 무시할 수 있는 양으로 줄어듦)에서의 유효 반감기는 집단 약동학적 분석에 근거하여 7.92 일(기하 평균, 95% CI: 4.69, 11.90)이다.

(5) 특정 집단에서의 약동학

① 소아

소아 환자를 대상으로 글로피타맙의 약동학을 연구하기 위한 시험은 실시되지 않았다.

② 고령자

집단 약동학 분석에 근거하여, 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자에서 글로피타맙의 노출의 차이는 확인되지 않았다.

③ 신장애

집단 약동학 분석에서 크레아티닌 청소율은 글로피타맙의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 경증 또는 중등도의 신장애(크레아티닌 청소율(CrCL) 30 mL/min 이상 90 mL/min 미만) 환자에 있어 글로피타맙의 약동학은 신기능이 정상인 환자와 유사하였다. 경증 또는 중등도 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 시험은 실시되지 않았다.

④ 간장애

집단 약동학 분석에서 간장애는 글로피타맙의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)를 초과하거나 1.5 x ULN 이하, 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 가 정상 상한치(ULN)를 초과) 환자에서 글로피타맙의 약동학은 정상 간기능 환자와 유사했다. 경증의 간장애 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다. 이 약은 중등도 및 중증의 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

• 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)

이 약 단독요법

이 약의 단독요법의 유효성은 적어도 두 가지 이상의 전신요법 후 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자 155 명을 대상으로 한 단일군, 공개 다기관, 다중 코호트 임상시험인 NP30179시험에서 평가하였다. 이 시험에서는 이전에 동종 조혈 모세포 이식을 받은 환자, 이전의 또는 활동성 중추신경계(CNS) 림프종을 나타낸 환자, ECOG 수행 상태가 2 이상인 환자, 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min 미만인

환자 또는 간의 아미노 전이 효소가 ULN의 3배를 초과하는 환자는 제외하였다.
1주기 제 1일에 오비누투주맙 전처치 이후 환자는 단계적 용량 증가 일정에 따라 1주기 제 8일 에 이 약 2.5mg을, 1주기 제 15일 에 이 약 10mg을, 그리고 2주기 제 1일 에 이 약 30mg을 투여받았다. 환자는 3-12주기의 제 1일 에 이 약 30mg을 계속 투여받았다. 환자들은 해열제, 항히스타민제, 글루코코르티코이드를 포함한 전처치를 받았다('용법•용량' 참조). 각 주기의 기간은 21일이었다.
이 약 치료의 중앙값은 5주기(범위: 1 ~ 13주기)이었다.
베이스라인의 인구 통계학적 특성 및 질환 특성은 다음과 같았다.중앙값 연령은 66세(범위: 21 ~ 90세)였고, 남성은 65.2%였으며, 백인은 76.8 %, 아시아인은 4.5 %, 그리고 흑인 또는 아프리카계 미국인은 1.9 %, 히스패닉계 또는 라틴계는 5.8 %였으며, ECOG 수행 상태는 0(44.5 %) 또는 1(54.2 %)이었다. 대부분의 환자(71.0 %)는 달리 명시되지 않은 DLBCL을 가지고 있었고, 18.7 %는 여포성 림프종에서 변형된 DLBCL을 나타냈으며, 6.5 %는 고등급 B세포 림프종(HGBCL)을, 3.9 %는 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(PMBCL)을 가지고 있었다.
선행 요법의 차수와 관련된 중앙값 수는 3(범위: 2 ~ 7)이었고, 환자의 39.4 %가 2차의 선행 요법을 받았으며 60.6 %가 3차 이상의 선행 요법을 받았다. 모든 환자는 선행 화학요법 및 항-CD20 단클론 항체요법을 받았고, 환자의 33.5 %는 앞선 CAR T 세포 요법을 받았으며, 환자의 18.1 %는 자가 조혈 모세포 이식을 받았다. 대부분의 환자(89.7 %)는 불응성 질환을 나타냈고, 환자의 58.7 %는 일차 불응성 질환을 나타냈으며, 환자의 84.5 %는 그들의 마지막 선행 요법에 반응하지 않았으며, 이전에 CAR T세포 요법을 받은 환자의 88.5 %는 CAR T세포 요법에 불응성이었다.
일차 유효성 평가변수는 2014 Lugano 기준을 사용하여, IRC가 평가한 완전 반응률(CR)이었다. 이차 유효성 평가변수에는 IRC가 평가한 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DOR), 완전 반응 지속기간(DOCR)이 포함되었다.
유효성 결과를 표 11에 요약하였다. 첫 번 반응까지의 시간(TFOR)의 중앙값은 42일이었다(범위 31-178일). 반응자들의 반응 지속 기간(DOR)에 대한 추적 관찰 중앙값은 12개월이었다.

표 11. 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서의 이 약 단독요법 투여의 IRC 평가유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=155
전체 반응률(ORR)	
CR이나 PR을 나타낸 환자, n(%)	80 (51.6)
95% CI	[43.46, 59.70]

CR을 나타낸 환자, n(%)	62 (40.0)
95% CI	[32.22, 48.17]
부분 반응(PR), n(%)	18 (11.6)
95% CI	[7.03, 17.73]
반응 지속기간(DOR)[c]	
중앙값 DOR, 개월[95% CI]	16.8 [10.4, NE]
범위, 개월	0[a]-27[a]
12 개월의 DOR, % [95% CI][b]	59.6 [46.85, 72.28]

CI=confidence interval(신뢰 구간), IRC=Independent Review Committee(독립적 검토 위원회), NE=not estimable(추정 불가).

a. 중도탈락 된 관찰(Censored observations)

b. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치에 근거한 무사건율.

c. 최초 반응일(PR 또는 CR) 부터 질병진행 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지.

완전 반응 지속기간(DOCR)의 중앙값은 추정할 수 없었다(95% CI: 16.8, NE). 완전반응자에서 첫 완전반응(CR) 이후 6, 12, 18개월 시점에서 Kaplan-Meier 추정한 무사건율 (event-free rate)은 각각 88.4%, 73.1%, 63.9% 이었다.

유효성 평가집단에는 글로코코르티코이드 전처치로 덱사메타손이 필수인 환자 코호트(N=40)가 포함되었다. 이 코호트에서 IRC 평가 ORR은 52.5% (95% CI: 36.1, 68.5), CR 비율은 47.5% (95% CI: 31.5, 63.9)였다.

그림 1: 이 약 단독요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 IRC 평가 완전반응 기간

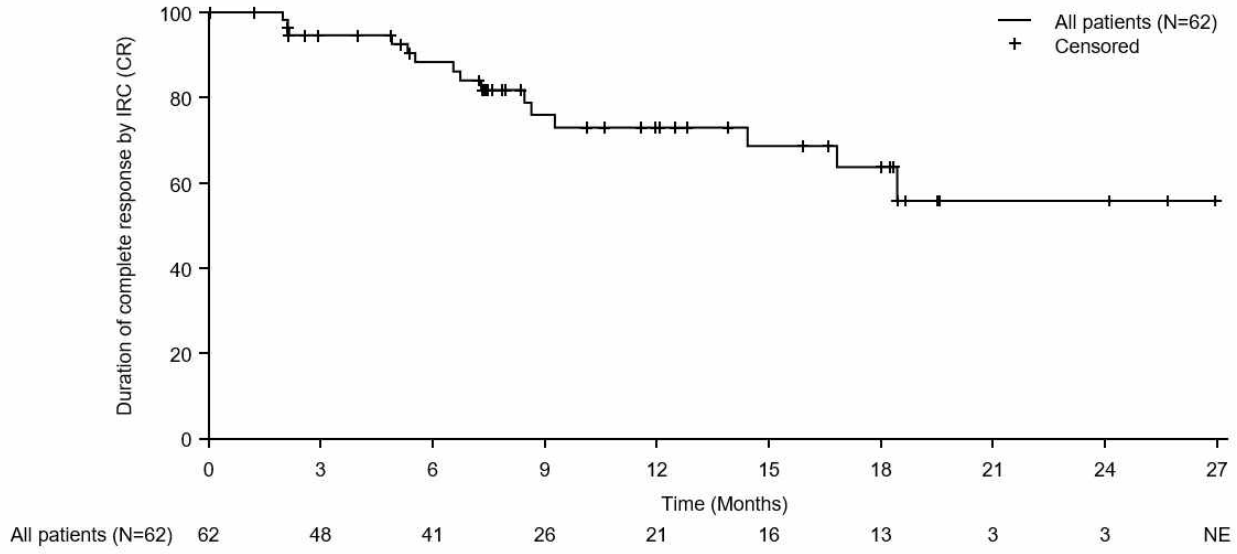
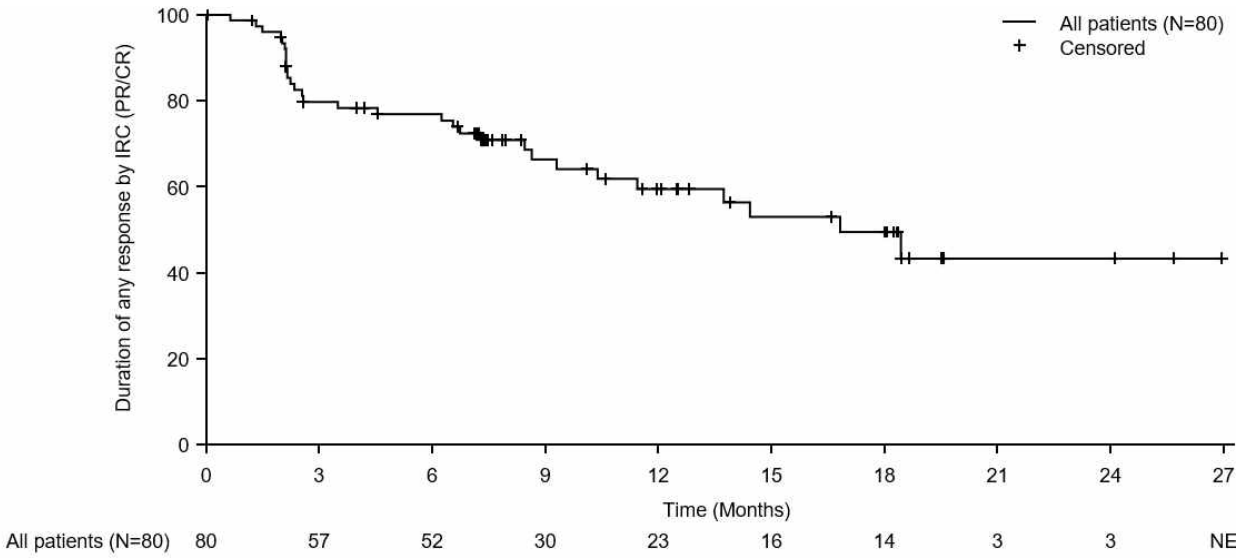


그림 2: 이 약 단독요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 IRC 평가 반응의 기간



이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용요법(이 약 + GemOx)에서 이 약의 재발성 또는 불응성 DLBCL not otherwise specified (DLBCL NOS) 환자 274명을 대상으로 한 공개, 다기관 무작위배정 임상시험인 GO41944 (STARGLO) 시험에서 평가되었다. 이 시험에서는 오직 한 번의 이전 치료를 받은 조혈 모세포 이식 후보자, HGBCL, PMBCL 환자, 진행이 느린 질환이 DLBCL로 변형된 병력이 있는 환자, 이전에 동종 조혈 모세포 이식을 받은 환자, 이전 또는 활동성 CNS 림프종을 나타낸 환자, ECOG 수행 상태가 2 보다 큰 환자, 크레아티닌 청소율(CrCL)이 30 mL/min 미만인 환자, 또는 간의 아미노 전이 효소가 ULN의 2.5배를 초과하는 환자는 제외하였다.

환자들은 8주기 동안 이 약+GemOx (N=183) 또는 리툭시맙과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법(R-GemOx; N=91)을 투여 받도록 2:1로 무작위 배정되었으며, 이 약+GemOx 투여군의 환자들은 이후 이 약 단독요법을 추가로 4주기 동안 투여받았다. 무작위 배정은 DLBCL에 대한 이전의 전신 치료차수(1 대 ≧2)와 마지막 전신 치료의 결과(재발 대 불응)에 따라 층화되었다.

이 약+GemOx 군은, 1주기 제 1일에 오비누투주맙 전처치 후, 단계적 용량 증가 일정에 따라 1주기 제 8일에 이 약 2.5 mg을, 1주기 제 15일에 이 약 10mg을, 2주기 제 1일에 이 약 30 mg을 투여 받았다. 환자들은 3주기 - 12주기 제 1일에 이 약 30 mg 을 계속 투여 받았다. 환자들은 해열제, 항히스타민제 및 덱사메타손을 포함한 전처치를 받았다. 덱사메타손을 투여 받을 수 없는 환자는 대체 코르티코스테로이드를 투여 받았다('용법•용량' 참조). 젬시타빈(1000 mg/m^2)과 옥살리플라틴(100 mg/m^2)은 1주기 제 2일 및 이후 주기의 제 1일에, 8 주기까지 정맥 투여 하였다. 각 주기의 기간은 21일이었다.

이 약 치료의 중앙값은 11주기(범위: 1 - 13주기)이었다.

베이스라인의 인구 통계학적 특성 및 질환 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값은 68세(범위: 20 - 88세)였고, 남성은 57.7%였으며, 백인은 42.0%, 아시아인은50.0%, 흑인 또는 아프리카계 미국인은 1.1%, 히스패닉계 또는 라틴계는 5.8%였고, ECOG 수행 상태는 0 (43.3%), 1 (46.6%), 또는 2 (10.1%)였다. 대부분(62.8%)의 환자들은 이전에 한 번의 전신 치료를 받았고, 37.2%의 환자들은두 번 이상의 이전 치료를 받았다. 모든 환자들은 선행화학요법을 받았고 대부분(98.5%)은 항-CD20 단클론 항체요법을 받았다. 환자의 7.7%는 CAR T-세포요법을 받았고, 환자의 4.0%는 자가 조혈 모세포 이식을 받았다. 대부분(66.8%)의 환자는 불응성 질환을 나타냈고, 55.8%는 원발성 불응성 질환이었으며, 환자의 60.6%는 그들의 마지막 선행 요법에 불응성이었다.

일차 유효성 평가변수는 전체 생존(OS)이었다. 사전 지정된 일차 분석 시점에서, 이 약+GemOx 군에 무작위 배정된 환자들이 R-GemOx 군에 배정된 환자들에 비해 통계적으로 유의한 OS의 개선이 확인되었다. IRC가 평가한 무진행 생존(PFS)과 완전 반응(CR) 비율에 대해서도 이 약+GemOx 군에서 R-GemOx 군 대비 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다.

추가적인 10.5 개월의 추적 조사 후 수행된 업데이트된 분석에서 전체 생존, PFS 및 CR 결과는 이 약+GemOx의 R-GemOx 대비 유익성을 계속해서 입증하였다. 업데이트된 분석에서 이 약+GemOx 근의 OS 중앙값은 25.5 개월이었으며, R-GemOx 군은 12.9 개월이었다. 24개월 OS 비율은 이 약+GemOx 군에서 52.8 %(95% CI: 44.8, 60.7)였고, R-GemOx 군에서 33.5 %(95% CI: 22.2, 44.9)였다.

유효성 결과를 표 12에 요약하였다.

표 12 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 이 약과 젬시탄빈 및 옥살리플라틴 병용요법의 유효성(ITT)

	업데이트된 분석 관찰 기간 중앙값 =20.7개월	
	이 약+ GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)
일차 평가변수		
전체 생존		
사망 수(%)	80 (43.7)	52 (57.1)
중앙값[95% CI], 개월	25.5 [18.3, NE]	12.9 [7.9, 18.5]
위험비 [95% CI]	0.62 [0.43, 0.88]	
이차 평가변수 - IRC-평가		
무진행 생존		
사건을 나타낸 환자 (%)	90 (49.2)	54 (59.3)
중앙값[95% CI], 개월	13.8 [8.7, 20.5]	3.6 [2.5, 7.1]
위험비 [95% CI]	0.40 [0.28, 0.57]	
완전 반응률		

반응자 (%)	107 (58.5)	23 (25.3)
반응률의 차(%) [95% CI]	33.2 [20.9, 45.5]	
객관적 반응률		
반응자(%) (CR, PR)	125 (68.3)	37 (40.7)
반응률 차(%) [95% CI]	27.7 [14.7, 40.6]	

CI=confidence interval(신뢰 구간), NE=not estimable(추정 불가).

그림 3: GO41944 시험(STARGLO, 업데이트된 분석; ITT)에서 전체 생존의 카플란-마이어 플롯

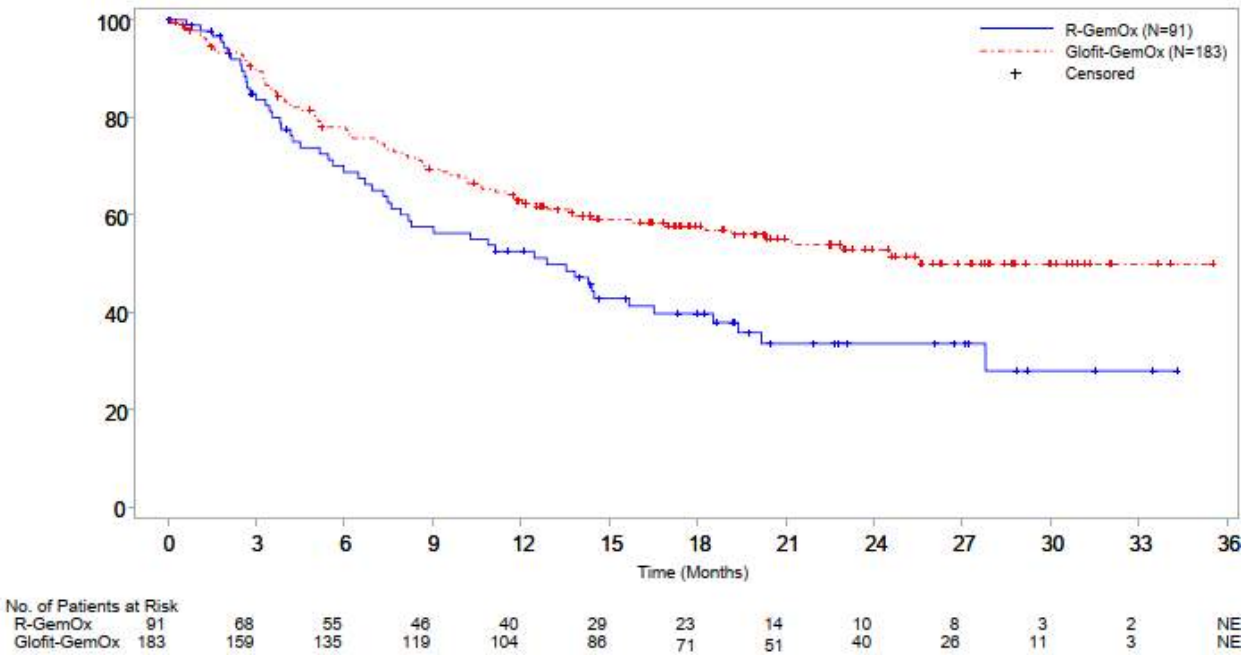
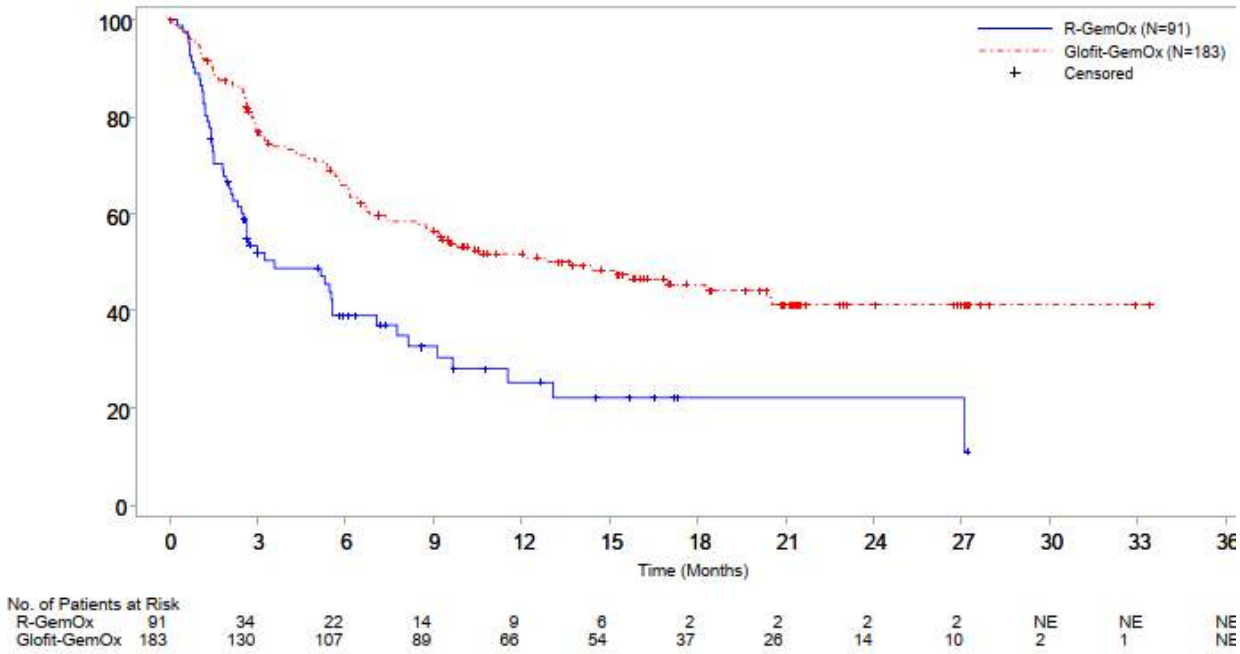


그림 4: GO41944 시험(STARGLO, 업데이트된 분석; ITT)에서 IRC-평가 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯



4) 면역원성

모든 단백질 치료제와 같이 잠재적인 면역원성이 있다.

여러 시험에 걸쳐, 이 약을 투여 받았던 환자 중 대부분(574/608 명, 94.4%)은 베이스라인에서 항약물항체(ADA)에 대해 음성이었으며, 이 약의 치료 전반에서 계속 음성이었다. 4명(0.7%)의 환자는 베이스라인에서 ADA 음성이었고 치료 중 ADA 양성이 되었다. 환자 4명(0.7%)은 베이스라인과 한 번 이상의 투여 후 시점에서 ADA가 양성이었다. 글로피타맙에 대한 항체를 보유한 환자의 수가 제한적이기 때문에 면역원성이 유효성 또는 안전성에 미치는 잠재적 영향에 대해 결론을 도출할 수 없다.

면역반응의 검출은 사용한 측정법의 민감도 및 특이성, 검체의 취급, 검체 채취 시기, 병용약물, 그리고 기저질환에 크게 영향을 받는다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체의 발생률과 다른 제품에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

5) 비임상 정보

(1)발암성

이 약의 발암 가능성을 확립하기 위한 발암성시험은 수행하지 않았다.

(2) 유전독성

이 약의 변이원성 가능성을 확립하기 위한 시험은 수행하지 않았다.

(3) 수태능 장애

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 수태능 평가는 수행하지 않았다.

(4) 생식독성

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 생식독성 시험은 수행하지 않았다.
임신 첫 3개월 동안의 항체의 낮은 태반 전이, 글로피타맙의 작용기전(B 세포 고갈, 표적 의존적인 T-세포 활성화 및 사이토카인 방출), 이 약의 이용 가능한 안전성 자료, 그리고 다른 항-CD20 항체에 대한 자료에 근거할 때, 최기형성과 관련한 위험은 낮다. 장기적인 B 세포 고갈은 기회감염의 위험도 증가로 이어질 수 있으며, 이는 태아 상실을 일으킬 수 있다. 이 약 투여와 관련된 일시적인 사이토카인 방출 증후군 또한 태아에게 해로울 수 있다.

(5) 기타

사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이를 대상으로 한 시험에서, 오비투누주맙 전처치 없이 글로피타맙(0.1mg/kg)을 단회 정맥 내 투여한 후 중증 사이토카인 방출 증후군을 경험한 동물에서 위장관에서의 미란, 비장과 간의 굴맥관 및 산발적으로 몇몇 다른 장기에서의 염증성 세포 침윤이 나타났다. 이러한 염증성 세포 침윤은 사이토카인으로 유발된 면역세포 활성화에 의해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다.
오비누투주맙으로 전처치한 결과 사이토카인 방출 및 말초혈액과 림프조직에서의 B세포 고갈과 관련된 이상 영향이 약화되었고, 이는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 적어도 10배 더 높은 글로피타맙의 용량(1mg/kg)을 투여 가능하게 했으며, 그 결과 C_{max}는 권장 용량인 30mg에서의 인체 C_{max}의 최대 3.74배가 되었다.
글로피타맙에 대한 모든 소견은 약물학적으로 매개된 효과이며 가역적이라고 여겨졌다. 사이노몰거스 원숭이에서 글로피타맙은 높은 면역원성을 나타냈으며, 이는 노출 상실과 약물학적 효과의 상실로 이어졌기 때문에 4주보다 더 긴 시험은 수행하지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** ver 3.0.2

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

○ 치료적확증임상시험 제출 조건 삭제

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.12.26.	'24.12.26.	'24.12.26.
보완요청일자	'25.02.24.	'25.02.12.	'25.02.21.
보완접수일자	'25.05.30.	'25.05.30.	'25.05.30.
최종처리일자	'25.07.11.	'25.06.02.	'25.06.10.

[붙임] 1. 안전성·유효성 심사 결과

2. 위해성 관리 계획 요약. 끝.

[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	자 료 번 호																																								비고
	1	2															3						4							5				6			7		8		
		가								나							가			나																						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○				
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○				
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	O	○	×	○	○				
면제사유	면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

[재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 NOS]

- 용량 설정의 타당성
  - ER 분석을 통해 노출 변동이 유효성에 큰 영향을 주지 않으며 용량증량 방식(2.5/10/30mg)이 유효성 유지용량에 도달한다고 설명함, 해당 용량 증량 방식은 기존 단독요법에서 증량 방식을 변경한 것으로 증량 단계별 용량은 동일함, 3상 임상시험에서 내약성이 양호하였으므로 설정한 용법용량은 타당함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - NCCN 가이드라인에서 권고하는 2차 요법 중 하나인 젬시타빈+옥살리플라틴+리툭시맙을 대조군으로 설정하였으며 설정된 대조군은 타당함
  - 1차 평가변수는 OS로 HR 0.62(0.43, 0.88)로 대조군 대비 평균 생존기간을 유의성 있게 연장시켰음(시험군 25.5개월, 대조군 12.9개월)
  - 하위군 분석 시, 대부분의 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 나타났으나 지역, 인종에서 백인, 유럽, 북미 지역의 경우, 시험군에 불리한 결과가 나타남, 해당 인종 및 국가는 우리나라와는 연관이 낮음
  - 주요 2차 평가변수인 PFS, CR도 시험군에 유의하게 긍정적인 결과가 도출되었으며 DCR, ORR 등에서도 시험군에 좋은 경향을 보였음
- 안전성의 타당성
  - 시험군의 투여기간 중앙값이 대조군보다 약 3.5배 정도 길었으며 이상반응 발생율을 평가할 때 노출기간에 따른 보정이 요구됨
  - CRS는 잘 알려진 흔한 이상사례로 주로 1주기에 발생했으며 발생율 및 중증도는 단일요법에서 관찰된 것과 차이를 보이지 않았음
  - 3~5등급의 이상사례는 대부분 혈액학적 이상으로 병용하는 세포독성 항암제의 영향으로 추정됨
  - 사망은 주로 감염에 의해 발생하였으며 감염은 이 약의 단일요법 및 세포독성 항암제에서 보고된 알려진 이상사례임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- International Nonproprietary Name: RO7082859
- 제안 적응증 : 자가 조혈 모세포 이식(ASCT)이 적합하지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 NOS (DLBCL Not Otherwise Specified) 성인 환자에서 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법
- 작용기전 : 전장, 완전 인간화, 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1, IgG1), T 세포 관여 이중특이 항체(T-cell-engaging bispecific antibody, TCB)

1.2. 기원 및 개발경위

- 글로피타맙

- 글로피타맙(COLUMVI, RO7082859로도 알려짐)은 전장, 완전 인간화, 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1, IgG1), T 세포 관여 이중특이 항체(T-cell-engaging bispecific antibody, TCB)이다. CD20을 발현하는 B 세포를 표적으로 하는 TCB로서, 글로피타맙은 표적 T 세포에 발현된 CD20 및 효과기 T 세포 존재하는 CD3 엡실론 사슬(CD3ℰ)에 결합한다. CD20을 발현하는 종양 세포 및 T 세포에 있는 T 세포 수용체(T-cell receptor, TCR) 복합체의 CD3ℰ에 동시에 결합함으로써, 이는 T 세포 활성화, 증식, 사이토카인 방출에 더하여 종양 세포 용해를 유도한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 거대 B 세포 림프종

- 거대 B 세포 림프종(LBCL)은 주로 DLBCL로 이루어지며, 전체 NHL 증례 중 거의 30%를 차지한다(Sehn and Salles 2021). DLBCL은 공격적인 자연 경과를 보이는 생명을 위협하는 질환이며, 치료하지 않을 경우 치명적이다(Pfreundschuh et al. 2006). DLBCL 발생률은 연령에 따라 증가하며, 진단 시 연령 중앙값이 66세이다(SEER). 환자들은 림프절 또는 림프절 외 부위에서 급격히 커지는 종괴가 있는 상태로 내원하며, 환자의 45~60%가 진행성 단계의 질병(Ann Arbor 병기 III 또는 IV)이 있는 상태로 내원한다. 전신 증상, 림프절병증의 국소 증상, 감염, 빈혈, 혈소판감소증, 장기 부전, 사망을 초래할 수 있는 골수 부전으로 인해 임상 경과는 심신을 쇠약하게 할 수 있다(Armitage and Weisenburger 1998). DLBCL 재발은 불응성 증가, 반응 지속기간 감소, 이후 차수의 요법으로 생존이 연장될 확률 감소를 특징으로 한다.

- 표준요법

- DLBCL에 대한 1차(1L) 치료를 위한 과거의 표준 요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP)의 기본 요법과 항-CD20 단클론 항체(monoclonal antibody, mAb) 리툭시맙의 병용요법(R-CHOP)에 기반한다(Coiffier et al. 2010). 제3상 POLARIX 시험은 이전에 치료받지 않은 DLBCL 환자에서 R-CHOP와 비교하여 POLIVY(폴라투주맙 베도틴) + 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손(pola + R-CHP) 투여 시 시험자(investigator, INV)가 평가한 PFS에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하여 일차 평가변수를 충족했으며, 그 결과 pola + R-CHP가 새로운 표준 요법으로 승인을 받았다. 1L DLBCL에서 치료 요법이 이용 가능함에도 불구하고, 최대 40%의 환자가 R-CHOP, pola + R-CHP 또는 유사한 요법 후 결국은 재발을 보이며, 일차 불응성 질병이 있거나 이식 후 재발을 보이는 환자는 특히 예후가 불량하다(Roschewski et al. 2022).
- 최대 50%의 R/R DLBCL 환자가 ASCT와 같은 집중적 요법에 부적합하다(Sehn and Salles 2021). 이러한 환자에서 CAR-T가 때때로 고려될 수 있지만, 환자가 이러한 요법에 의학적으로 적합하더라도

지역적 이용 가능성 및 실행적 장벽이 CAR-T 사용에 상당한 제한이 될 수 있다. ASCT 또는 CAR-T 외에 R/R/DLBCL에 대한 현재의 치료는 일반적으로 지속성 있는 질병 조절/관해를 달성하는 것을 목표로 하지만 근치적인 것으로 간주되지 않는다(Sehn and Salles 2021). 거의 모든 환자가 궁극적으로 재발을 보이고 이용 가능한 치료에 내성을 갖게 되며, 관해 지속기간은 일반적으로 각 후속 치료 요법에서 감소한다.

- 최근 임상시험을 통해 타파시타맙(Monjuvi®) 및 레날리도마이드(Monjuvi USPI 및 Minjuvi SmPC; 가속[미국]/조건부[EU] 승인) 및 리소캅타진 마라류셀(Breyanzi USPI; CAR-T 섹션 참조) 병용요법을 포함하여 한 가지 이전 치료 실패 후 ASCT 부적합 환자에 대해 규제적 승인을 받았다. 이러한 새로운 요법이 임상적으로 의미 있는 비율로 치료 반응을 유도하기는 했지만, 특히 ASCT 부적합 집단에서 생존 이익이 이러한 환경의 무작위배정 임상시험에서 R-GemOx와 같은 표준 요법과 비교하여 아직 확인되지 않았다.

• 미충족의료수요

- 1차 이전 치료 후 이식에 부적합하거나 2차 이상 이전 치료에 실패한 R/R DLBCL 환자는 보다 젊고, 건강하고, 이전 치료를 덜 많이 받은 개인에 비해 질병 진행으로 인한 사망 위험이 증가한다. 최근에 이러한 취약한 환자를 위한 다수의 다른 치료제가 나왔지만, 아직은 어떤 것도 1차 이상의 이전 치료를 받은 R/R DLBCL 이식 부적합 환자에 대한 무작위배정 제3상 시험에서 R-GemOx와 같은 표준 병용요법 대비 OS 이익을 입증하지 못했다. 따라서, 이러한 취약한 집단에 대해 R/R DLBCL에서 효과적이고 내약성이 있는 추가적인 치료 옵션에 대한 니즈가 주요한 우선 순위로 남아 있다. Glofit-GemOx는 이식 부적합 R/R DLBCL 환자에게 허용 가능한 안전성 프로파일을 갖고, 기간이 고정되어 있고, 기성품으로 이용 가능한 보다 효과적인 치료 및 표준 요법 R-GemOx에 비해 개선된 생존을 제공하는 새로운 치료 옵션이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• CRS, ICANS

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• (임상승인번호 33528, 승인일자 2021.02.08.) 재발성/불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 리툭시맙과 젬시타빈+옥살리플라틴 병용요법 대비 글로피타맙과 젬시타빈+ 옥살리플라틴 병용요법의 유효성 및 안전성 평가하는 제3상, 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험

• 사전검토 : 유전자재조합의약품과-1674(2024.12.03.)호., 적합

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

시험의 종류	시험계	용법	n/군	시험번호
종양이 있는 HSC-NSG 마우스에서 글로피타맙 및 젬시타빈 + 옥살리플라틴의 병용요법 시험	OCI-Ly18(인간 DLBCL)이 있는 HSC 이식 NOD.Cg-Prkdcscidll2rgtm1Wjl/SzJ(HSC-NSG) 마우스 종양 모델	one group received oxaliplatin (5 mg/kg) and gemcitabine (50 mg/kg) starting 1 day after Gpt and given on Day 19 and 28 (orange diamond). The other group received glofitamab administered as SUD regimen, with the first infusion of [redacted] Gpt on Day 21, followed by [redacted] 1 week later (Day 28) (red square). The third group received a combination of glofitamab, oxaliplatin, and gemcitabine using the following schedule: the drugs were staggered in the first treatment cycle, i.e., oxaliplatin and gemcitabine were given 1 day after Gpt (Day 19), followed by glofitamab treatment 2 days later (Day 21); followed by oxaliplatin, gemcitabine, and glofitamab given simultaneously on Day 28 (green triangle). The control group received histidine buffer (blue circle).	16	1101108

젬시타빈 및 옥살리플라틴의 병용요법은 각각의 단일요법 투여군에 비해 항종양 활성을 개선하였다(Figure 1). 또한, 병용요법은 부정적인 영향을 미치지 않았으며, 치료 후 종양 내 T 세포 분석에서 입증된 바와 같이 글로피타맙 단일요법과 비교하여 종양 내 T 세포 침윤, 증식 및 세포독성뿐 아니라 활성화 표지자 발현을 약간 증가시켰다(Figure 2).

Figure 1 단일요법 대비 글로피타맙 및 젬시타빈 + 옥살리플라틴 병용요법의 항종양 활성

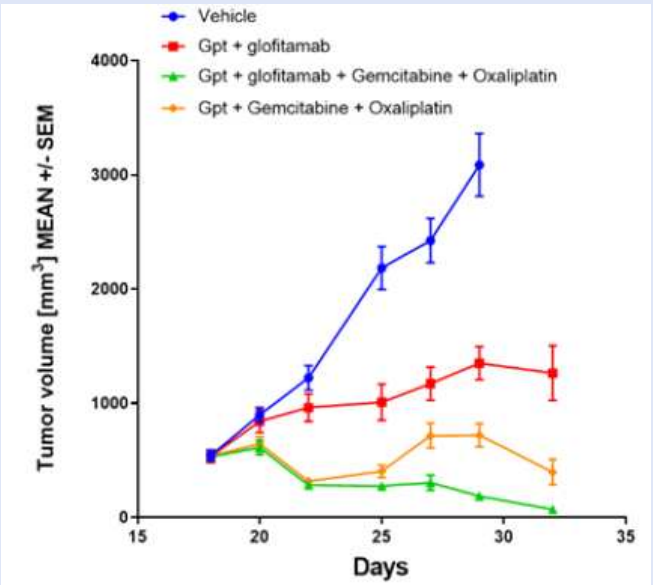
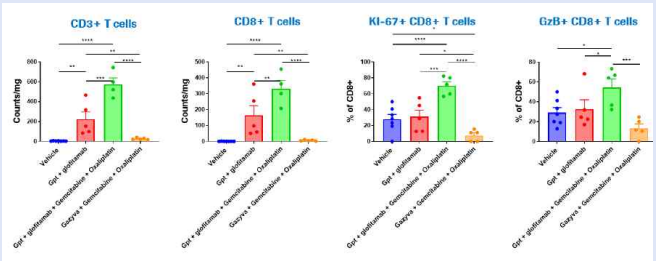


Figure 2 글로피타맙 단일요법 대비 글로피타맙 및 젬시타빈 + 옥살리플라틴 병용요법의 치료 후 종양 내 T 세포 분석



5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 글로피타맙의 병용투여는 효력시험에서 면역유래 세포사를 유도할 수 있음을 보여줌
  - 생체 내 시험에서 마우스에 글로피타맙 병용 투여 시 면역유래 세포사 관련 표지자가 유도되었고 항종양 활성이 나타남
  - 글로피타맙과 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 병용투여 시 상승효과가 입증되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1b상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GO41944임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 약동학

글로피타맙의 임상 약리학 특성 분석은 Study GO41944(n = 172), Study GO41943(n = 16) 및 Study NP30179(n= 460)의 PK 평가 가능 환자 총 648명을 기반으로 한다. PK-평가 가능 환자란 Glofit-GemOx 투여군에서 최소 1회 이상 시험약 투여(또는 Study NP30179에서 글로피타맙 단일요법)를 받았으며 투여 후 농도 결과가 최소 1건 이상인 모든 환자로 정의된다. 이러한 PK 평가 가능 환자의 표본 크기는 이 등록을 뒷받침하는 노출-반응(exposure-response, ER, 즉 유효성 및 안전성) 관계 외에도 GemOx와 병용 투여한 글로피타맙 요법의 임상 약리학 특성을 상세하고 강력하며 철저하게 분석할 수 있는 크기다.

글로피타맙의 PK를 정량적으로 설명하고 개별 환자에서 글로피타맙의 변동성에 기여할 수 있는 관련 공변인(예: 인구통계, 인종, 실험실 베이스라인 수치, 질병 상태)의 효과를 평가하기 위해 PopPK 분석이 수행되었다. 이 모집단에서 GemOx와 병용 투여한 글로피타맙의 ER 관계를 정량적으로 평가하기 위해 임상 유효성 및 선별된 임상 안전성 사례에 대해 PK/약력학(pharmacodynamics, PD) 관계 평가가 수행되었다.

이전에 붕괴 계수 kdes에 의해 제어되는 2구획, 병행, 시간 의존성 및 선형 청소율(각각 CLT 및 CLL)로 구축한 popPK 모델은 통합 자료를 적절하게 설명했다. 파라미터 추정치는 이전 집단 PK 분석에서 얻은 추정치와 전반적으로 유사했으며, 공변인 분석 결과 모델 파라미터와의 몇 가지 관계가 확인되었는데, 대부분은 이전에 확인된 것이었다. 모든 파라미터 추정치는 정밀도가 높았으며(즉, 추정치의 표준 오차가 낮음) 시각적 예측 검사를 사용했을 때 이 모델은 적격 여부를 잘 충족했다.

시간 독립 청소율(CLL)는 0.633 L/day, 초기 CLT는 0.814 L/day로 추정되었으며, 시간에 따른 지수 붕괴는 비교적 급속했다(시간에 따른 지수 붕괴[kdes] ~1.5 day-1). 현재 모집단에서 환자 대부분의 CLT 반감기는 상대적으로 짧았으며 기하평균은 0.471d로 추정되었다(95% CI: 0.0424-7.56 d).

구획간 청소율(Q)은 0.562 L/day로 추정되었다.

최종 글로피타맙 PK 모델 및 현재 모집단에 기반한 선형 단계의 유효 반감기는 7.92 d로 계산되었다(기하평균, 95% CI 4.69~11.9 d).

중심 분포 용적(central volume of distribution, V1)은 3.34 L, 말초 분포 용적(peripheral volume of distribution, V2)은 2.35 L였다. 중심 분포 용적 3.34 L는 총 혈청 용적에 근사하다.

통계적으로 유의한 베이스라인 공변인 효과는 다음과 같다.

㉮ 베이스라인 체중의 영향은 CLL에 0.511, V1에 0.617, V2에 0.547의 추정 지수를 사용하고, CLT와 Q에 0.750의 고정 지수를 사용하여 모델링되었다.

㉯ CLL, V1에 대한 베이스라인 CRP

㉰ CLL에 대한 베이스라인 직경 곱의 합계(sum of products of diameters, SPD)

㉱ kdes에 대한 베이스라인 오비누투주맙 농도

㉲ kdes에 대한 소포 림프종(Follicular lymphoma, FL) (1-3A 등급) 조직학

⑦ CLT에 대한 MCL 조직학

Table 3 2.5/10/30 mg 요법을 받는 환자에 대한 노출 측정치(시험별)

Study	N	AvgRO%$_{D1}$	AvgRO%$_{C1+C2}$	AUC$_{D1}$ (□g.d/mL)	AUC$_{C1+C2}$ (□g.d/mL)	Cmax$_{D1}$ (□g/mL)	Cmax$_{C1+C2}$ (□g/mL)
GO41944	172	0.212 (0.204) [0.0398; 0.514] {0.216}	1.19 (1.19) [0.128; 5.60] {1.61}	0.497 (0.452) [0.107; 0.826] {0.171}	58.1 (50.2) [5.06; 98.6] {20.5}	0.660 (0.630) [0.258; 1.08] {0.205}	9.09 (8.22) [1.05; 14.9] {3.07}
GO41943	16	0.279 (0.281) [0.209; 0.383] {0.0578}	1.66 (1.75) [1.35; 3.59] {0.742}	0.549 (0.518) [0.373; 0.745] {0.125}	62.5 (58.7) [36.9; 86.3] {15.6}	0.688 (0.673) [0.483; 1.06] {0.190}	9.06 (9.00) [6.44; 14.3] {2.63}
NP30179	230	0.220 (0.205) [0.0564; 0.447] {0.170}	1.24 (1.05) [0.0567; 3.61] {1.18}	0.493 (0.444) [0.147; 0.835] {0.170}	57.7 (43.4) [2.33; 94.1] {24.2}	0.669 (0.630) [0.247; 1.19] {0.212}	8.90 (7.29) [0.645; 15.6] {3.49}

Values are expressed as median (geometric mean) [95% range] {standard deviation}.
AvgRO%$_{D1}$=average glofitamab receptor occupancy (day 1), AvgRO%$_{C1+C2}$=average glofitamab receptor occupancy (Cycle 1+2), AUC$_{D1}$=area under the glofitamab concentration-time curve (Day 1), AUC$_{C1+C2}$=area under the glofitamab concentration-time curve (Cycle 1+2), Cmax$_{D1}$=maximal glofitamab concentration (Day 1), Cmax$_{C1+C2}$=maximal glofitamab concentration (cycle 1+2).

2) 면역원성

Study GO41944에서, 베이스라인 전 및 베이스라인 후 평가가 유효한 Glofit-GemOx(Glofit 노출) 모집단의 환자 166명 중 156/166명(94.5%)은 베이스라인 시점 및 글로피타맙 치료 후 ADA 음성이었으며, 2/166명(1.2%)은 베이스라인 시점에는 음성, 글로피타맙 치료 후 양성이었으며, 6/166명(3.6%)은 베이스라인 시점에는 양성, 글로피타맙 치료 후 음성이었으며, 1/166명(0.6%)은 베이스라인 시점 및 글로피타맙 치료 후 양성이었다. 한 환자는 베이스라인 ADA 상태가 기록되지 않았으므로 이 분석에는 포함되지 않았다(Table 4 참조).

Table 4 글로피타맙 항약물 항체 상태 요약

Exposed) Baseline ADA Status / Post Dose ADA Status	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (N=166)	Glofit-GemOx (Any Treatment (N=167)
Negative / All negative	156 (94.5%)	157 (94.6%)
Negative / At least 1 positive	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Positive / All negative	6 (3.6%)	6 (3.6%)
Positive / At least 1 positive	1 (0.6%)	1 (0.6%)

One patient had only an Unscheduled visit prior to treatment start, therefore the "Baseline ADA Status" is missing for this patient and so they are not included in any of the categories shown in the output.

popPK 분석에서 공변인으로 ADA를 검정한 결과, ADA는 글로피타맙의 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

Glofit-GemOx(오비누투주맙을 투여받고 글로피타맙을 최소 1회 투여받은 Glofit 노출 환자)에서 7명의 환자가 베이스라인 시점 및 베이스라인 전후 유효한 평가 시점에 ADA 양성 반응을 보였다. 이 7명의 환자 중 7/7명에서 면역 관련 이상사례(adverse event, AE)가 보고되었다(100.0%). 7명의 환자 중 5명

(71.4%)은 1-2등급 면역 관련 AE를, 7명 중 2명(28.6%)은 3등급 면역 관련 AE를 보였다. CRS는 환자 4/7명(57.1%)에서 보고되었고(1-2등급: 3/7명[42.9%]; 3등급: 1/7명[14.3%]), IRR은 4/7명의 환자(57.1%)에서 보고되었으며(1-2등급: 3/7명[42.9%]; 3등급: 1/7명[14.3%]), 소양증은 1/7명의 환자(14.3%)에서 보고되었다(2등급).

베이스라인 ADA가 음성이고 베이스라인 후 양성이었던 2명의 환자는 12개월 장기 추적관찰 방문 시점에 각각 391 및 <10의 역가를 보였다. 두 환자 모두 완전 반응(complete response, CR)에 도달했다. ADA 역가가 391인 환자는 분석 시점에 여전히 CR 상태였으며, IRC가 평가한 완전 반응 지속기간(duration of complete response, DOCR)은 18.50개월이었다. ADA 역가가 <10인 환자는 제4주기 시점에 CR을 달성했고 12개월 장기 추적 방문 시점에 PD 상태였으며, IRC가 평가한 DOCR은 7.03개월이었다.

3) 권장용량의 타당성

ER 분석 수행 결과, 노출 변동성은 유효성 평가변수의 변동성에 영향을 미치지 않으므로 이러한 결과는 글로피타맙에 대해 제안된 용량 2.5/10/30 mg 및 요법을 사용할 경우 유효성이 안정화된다는 것을 뒷받침한다. 또한 노출 변동성은 검정된 TEAE의 발생에도 영향을 미치지 않으며, 이는 TEAE 관리를 위해 용량 조정이 필요하지 않음을 나타낸다.

따라서 이러한 ER 분석 결과를 관찰된 임상 유효성 및 안전성 자료와 통합했을 때, R/R DLBCL 환자에게 글로피타맙을 GemOx와 병용하여 투여했을 때 유리한 임상적 이익-위험 프로파일을 달성하기 위해 제안된 등록 용량 및 2.5/10/30 mg의 일정에 대한 강력한 근거와 근거를 제공한다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 및 투여기간	평가항목
3상 GO41944 (STARGLO)	재발성/불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 리툭시맙과 젬시타빈+옥살리플라틴 병용요법 대비 글로피타맙과 젬시타빈+ 옥살리플라틴 병용요법의 유효성 및 안전성 평가하는 제3상, 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험	단계적 증량 일정을 사용해 제1주기 제8일에 정맥내(intravenous, IV) 주입을 통해 2.5 mg 글로피타맙의 첫 번째 용량을 투여했으며, 다음으로 제1주기 제15일에 10 mg, 제2주기에서 제12주기(21일 주기)까지 제1일에 30 mg을 투여했다.	1차 : OS 2차 : PFS, CR, DCR 등

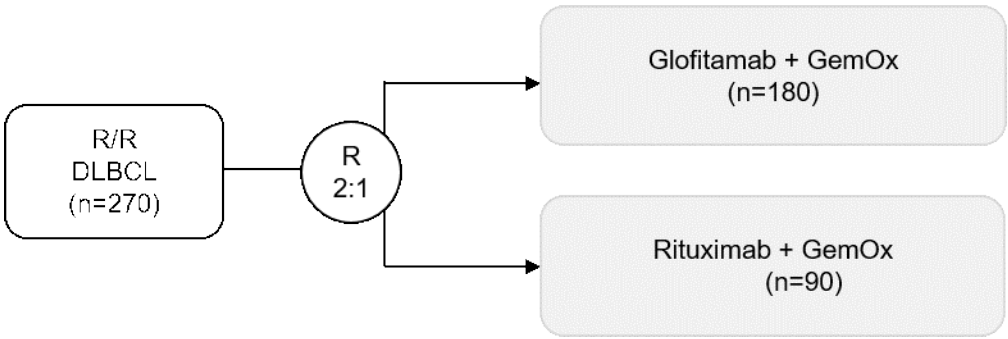
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

STARGLO시험은 이식에 적합하지 않고 한 가지 전신 치료 후 또는 두 가지 이상의 이전 치료 후 R/R DLBCL NOS 환자를 대상으로 Glofit-GemOx와 R-GemOx를 비교한 라벨공개, 다기관, 무작위 배정 대조제 3상 임상시험이다(그림 2).

그림 2 GO41944 (STARGLO) 시험 설계

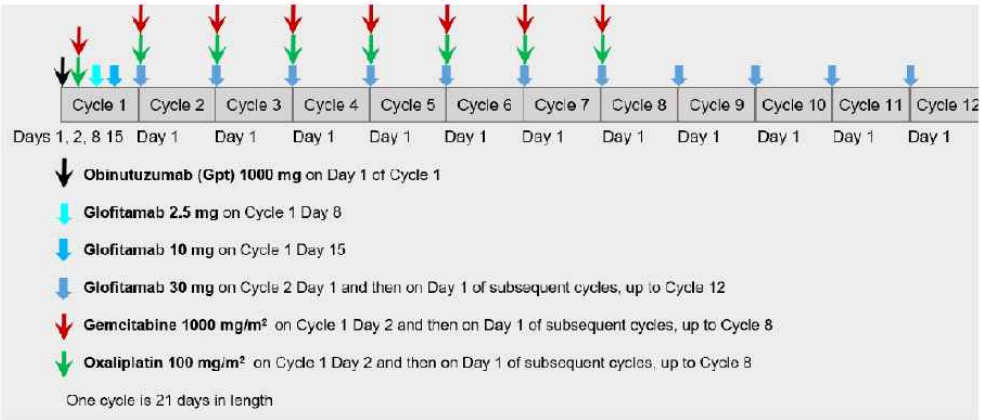


GemOx=gemcitabine+oxaliplatin; R=randomization; R/R DLBCL=relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.

단계적 증량 일정을 사용해 제1주기 제8일에 정맥내(intravenous, IV) 주입을 통해 2.5 mg 글로피타맙의 첫 번째 용량을 투여했으며, 다음으로 제1주기 제15일에 10 mg, 제2주기에서 제12주기(21일 주기)까지 제1일에 30 mg을 투여했다(Figure 1).

사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS)의 발생을 완화하기 위해 두 시험에서 Glofit-GemOx 투여군의 모든 환자는 글로피타맙 첫 투여 7일 전에 1000 mg 오비누투주맙 예비투약(Gpt)을 단회 IV로 투여받았다.

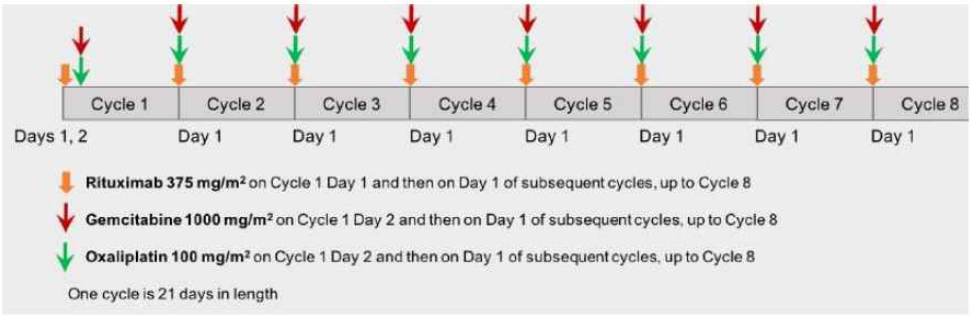
Figure 3 글로피타맙 + 젬시타빈 + 옥살리플라틴 투여 일정



Notes: For Cycle 1, gemcitabine and oxaliplatin could be administered in any order. For Cycles 2-8, glofitamab, gemcitabine and oxaliplatin could be administered in any order. Gemcitabine and oxaliplatin could be given on Day 1 or Day 2.

핵심 시험 Study GO41944에서는 리툭시맙을 8주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 375 g/m2 용량으로 IV 주입을 통해 투여했다(Figure 4).

Figure 4 리툭시맙 + 젬시타빈 + 옥살리플라틴 투여 일정



Notes: For Cycle 1, gemcitabine and oxaliplatin could be administered in any order. For Cycles 2-8, rituximab, gemcitabine and oxaliplatin could be administered in any order.
Gemcitabine

젬시타빈

GO41943 및 GO41944 시험 모두에서 젬시타빈은 환자들에게 제1주기 제2일에 1000 mg/m2로 정맥내 투여되었다. 제2주기부터 이후의 주기 동안, 젬시타빈은 각 21일 주기의 제1일 또는 제2일(현지 관행에 따라)에 투여되었다. 젬시타빈은 같은 날 옥살리플라틴 투여 전에 투여해야 한다(Figure 3 및 Figure 4).

옥살리플라틴

GO41943 및 GO41944 시험 모두에서 옥살리플라틴은 환자들에게 제1주기 제2일 및 이후 주기의 제1일 100 mg/m2로 정맥내 투여되었다. 옥살리플라틴은 같은 날 젬시타빈 투여 후 투여해야 한다(Figure 3 및 Figure 4).

(2) 통계적 방법

본 임상시험의 일차 목적은 OS를 기준으로 측정한 R/R DLBCL 환자에서 R-GemOx 대비 Glofit-GemOx의 유효성을 평가하는 것이다. 최대 규모 다기관 제2상 R-GemOx 임상시험(Mounier et al. 2013) 및 기타 유사 참고문헌(Lopez et al. 2008; Corazzelli et al. 2009)에서 보고된 OS 중앙값을 기초로 R-GemOx군의 OS 중앙값을 11개월로, 무작위배정 비율을 2:1로 가정하고, 유효성 중간 분석 시점이 사례의 70% 문서화 시점임을 고려할 때, OS 중앙값(위험비=0.6)에서 군 간 차이 7.3개월을 검출하려면 138건의 사례가 필요하다(80% 검정력 및 양측 α 0.05의 로그 순위 검정을 이용하여 OS 지수분포 추정). 상기 통계학적 추정과 약 17개월의 모집 기간 및 마지막 환자의 무작위배정 후 9개월의 추적관찰 기간 예측을 기초로, 총 약 270명의 환자가 본 임상시험의 전 세계 등록 단계에서 무작위배정될 것이다(연간 중도탈락률 2% 고려).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

- 조직학적으로 확인된 DLBCL, 상세 불명(not otherwise specified, NOS)
- 다음과 같이 정의되는 R/R 질환:
  - 재발성: 마지막 차수의 치료 완료 후 ≥ 6개월 동안 지속된 반응 이후 재발한 질병
  - 불응성: 치료에 반응하지 않았거나 마지막 차수의 치료 완료 후 < 6개월 내에 진행한 질병

반응 평가를 위한 충분한 시간이 지나기 전에(예: 독성으로 인해) 마지막 차수의 치료를 중단한 환자는 이전 차수의 치료에 기반하여 불응성이 평가되었다.

- 최소 한(≥ 1) 차수의 이전 전신 치료
  - 환자는 모집 전에 자가 조혈모세포 이식(autologous stem cell transplant, ASCT)을 받았을 수 있다.
  - CAR T 세포 + 가교 요법은 한 차수의 치료로 계수되었다.
  - 국소 요법(예: 방사선 요법)은 치료 차수로 간주되지 않았다.
- 한 차수의 이전 치료에만 실패했고 다음 기준 중 적어도 한 가지를 충족하여 고용량 화학요법 후 ASCT의 후보자가 아니었던 환자:
  - 좌심실 박출률 ≤ 40%
  - 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl) 또는 사구체 여과율 ≥ 45 mL/min
  - 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 전신수행상태 ≥ 2
  - ≥ 70세
  - 환자가 고용량 화학요법 및/또는 이식을 거부한 경우
  - 환자가 이식 전 화학요법에 불충분한 반응을 보여 이식을 진행할 수 없는 경우
  - 현지 진료 표준에 기반하여 또는 시험자가 판단하기에 이식 사용이 불가능한 기타 동반이환상태 또는 기준. 이식 부적합성의 근거를 전자 증례 기록서(electronic Case Report Form, eCRF)에 기록해야 한다.
- CT 스캔으로 측정 시, 최소 1개의 이차원적으로 측정 가능한(≥ 1.5 cm) 림프절 병변, 또는 1개의 이차원적으로 측정 가능한(≥ 1 cm) 림프절 외 병변.
- ECOG PS: 0, 1, 또는 2

(2) 인구통계

Study GO41944에서 인구통계학적 자료와 베이스라인 특성은 R-GemOx(N=88)와 Glofit-GemOx(N=172) 투여 환자 간에 전반적으로 균형을 이루었다(Table 2).

두 투여군 모두에서 환자들은 주로 남성(Glofit-GemOx 57.6%, R-GemOx 56.8%), 비히스패닉/라틴계(Glofit-GemOx 86.6%, R-GemOx 89.8%)로 나타났으며 연령 중앙값은 Glofit-GemOx 투여군에서 68.0세(범위: 22~88세) 및 R-GemOx 투여군에서 68.5세(범위: 27~84세)였다. 두 투여군 모두에서 대부분의 환자는 ≥65세로, Glofit-GemOx의 61.0%, R-GemOx의 62.5%를 차지했다.

Glofit-GemOx 및 R-GemOx 투여군에서 등록된 환자의 각각 49.4%와 56.8%가 아시아인이었고, 등록된 환자의 각각 42.4%와 35.2%가 백인이었다.

베이스라인 시점에 Glofit-GemOx 투여군의 환자 91.3%와 R-GemOx 투여군의 환자 90.9%가 동부 종양학 협력 그룹 전신 수행상태(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)가 0 또는 1이었다. Glofit-GemOx 투여군의 8.7%, R-GemOx 투여군의 9.1%에서는 ECOG PS가 2로 보고되었다.

	R-GemOx Exposed) (GO41944) GO41943) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=188)
Age (yr)		
n	88	172
Mean (SD)	64.2 (13.5)	65.2 (12.5)
Median	68.5	68.0
Min - Max	27 - 84	22 - 88
Age Group		
n	88	172
<65	33 (37.5%)	67 (39.0%)
>=65	55 (62.5%)	105 (61.0%)
Sex		
n	88	172
Male	50 (56.8%)	99 (57.6%)
Female	38 (43.2%)	73 (42.4%)
Ethnicity		
n	88	172
Hispanic or Latino	5 (5.7%)	11 (6.4%)
Not Hispanic or Latino	79 (89.8%)	149 (86.6%)
Not Stated	3 (3.4%)	12 (7.0%)
Unknown	1 (1.1%)	0
Race		
n	88	172
Asian	50 (56.8%)	85 (49.4%)
Black or African American	1 (1.1%)	2 (1.2%)
White	31 (35.2%)	73 (42.4%)
Unknown	6 (6.8%)	12 (7.0%)
Weight (kg)		
n	88	172
Mean (SD)	68.15 (15.16)	69.17 (16.31)
Median	66.15	66.33
Min - Max	41.6 - 110.0	41.8 - 136.0

	R-GemOx Exposed) (GO41944) GO41943) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=188)
Height (cm)		
n	88	172
Mean (SD)	165.48 (10.24)	164.82 (9.79)
Median	165.85	163.50
Min - Max	140.7 - 192.0	143.0 - 195.0
Body Mass Index (kg/m2) at Baseline		
n	88	172
Mean (SD)	24.78 (4.56)	25.35 (5.03)
Median	24.18	24.21
Min - Max	15.2 - 44.2	16.5 - 45.7
Body Surface Area (m2) at Baseline		
n	88	171
Mean (SD)	1.75 (0.23)	1.76 (0.24)
Median	1.72	1.72
Min - Max	1.3 - 2.3	1.3 - 2.7
ECOG Status at Baseline		
0	44 (50.0%)	71 (41.3%)
1	36 (40.9%)	86 (50.0%)
2	8 (9.1%)	15 (8.7%)

(2) 질병특성

Study GO41944에서 베이스라인 질병 특성은 R-GemOx(N=88)와 Glofit-GemOx(N=172) 투여 환자 간에 전반적으로 균형을 이루었다.

마지막 차수 요법에 불응성을 보인 환자의 비율은 Glofit-GemOx 투여군에서 64.0%, RGemOx 투여군에서 60.2%였다. Glofit-GemOx 환자의 67.4%, R-GemOx 환자의 63.6%가 모든 선행 치료에 불응성을 보였다.

DLBCL에 대해 이전에 한 차수의 전신 치료를 받은 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군에서 63.4% 및 R-GemOx 투여군에서 62.5%였으며, DLBCL에 대해 2차 이상의 전신 치료를 받은 비율은 각각 36.6%와 37.5%였다.

SCT 부적격의 가장 빈번한 사유는 환자의 이식 거부(Glofit-GemOx 37.8%, R-GemOx 34.1%), 연령(Glofit-GemOx 34.3%, R-GemOx 28.4%), ¤70세의 연령(Glofit-GemOx 8.7%, R-GemOx 13.6%), 구제요법에 대한 반응 불충분(Glofit-GemOx 8.7%, R-GemOx 11.4%)이었다. Glofit-GemOx 투여군의 환자 6.4%, R-GemOx 투여군의 환자 8.0%가 CAR T 세포 치료를 받은 적이 있었다. 대부분의 환자(Glofit-GemOx 98.8%, R-GemOx 97.7%)는 항-CD20 단클론 항체 요법을 받았다.

시험 참여 시점에 가장 흔한 조직학적 암 아형(세포 유래 기준)은 미분류 DLBCL(Glofit-GemOx 투여군의 54.1% 및 R-GemOx 투여군의 54.5%)이었으며, 다음으로 DLBCL 종자중심 B-cell(germinal center B-cell, GCB) (Glofit-GemOx 투여군의 32.6% 및 RGemOx 투여군의 30.7%) 및 DLBCL 활성화 B 세포 유형(activated B-cell type, ABC) (Glofit-GemOx 투여군의 1.7% 및 R-GemOx 투여군의 2.3%) 순이었다.

대다수의 환자는 진행기(III-IV기) 질환을 앓고 있었으며, Ann Arbor 병기 III기는 Glofit-GemOx 투여군의 14.0%, R-GemOx 투여군의 9.1%에서, Ann Arbor 병기 IV기는 각각 51.2% 및 69.3%에서 보고되었다.

Glofit-GemOx 투여군의 12.8%, R-GemOx 투여군의 14.8%에서 거대 종양(10 cm 이상)이 보고되었다. Glofit-GemOx 투여군 환자의 40.7%, R-GemOx 투여군 환자의 47.7%에서 베이스라인 SPD가 ¤3000로 보고되었다.

3) 유효성 결과

(1) 추적관찰 기간

Table 6 OS 및 PFS에 대한 추적관찰 기간(일차 및 업데이트 분석, ITT 모집단)

	Primary Analysis CCOD: 29 March 2023		**Updated Analysis CCOD: 16 February 2024**	
	R-GemOx (N = 91)	Glofit-GemOx (N = 183)	R-GemOx (N = 91)	Glofit-GemOx (N = 183)
Median duration of follow up for OS, months (95% CI)	9.6 (7.9, 12.0)	12.0 (10.2, 13.2)	19.7 (18.0, 23.1)	22.5 (20.0, 24.5)
Median duration of follow up for PFS, months (95% CI)	6.1 (3.4, 8.8)	9.0 (6.2, 9.7)	8.6 (5.9, 14.6)	16.3 (15.3, 20.1)

(2) 주요 유효성 평가변수 요약

Table 7 Study GO41944: 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수 요약(ITT 모집단)

	Primary Analysis CCOD: 29 March 2023		**Update Analysis CCOD: 16 February 2024**	
	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)
Primary Efficacy Endpoint				
Overall Survival				
Patients with event, n (%)	40 (44.0%)	61 (33.3%)	52 (57.1%)	80 (43.7%)
Median, months (95% CI)	9.0 (7.3, 14.4)	NE (13.8, NE)	12.9 (7.9, 18.5)	25.5 (18.3, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.59 (0.40, 0.89)		0.62 (0.43, 0.88)	
p-value (log-rank)	0.010706		0.006366[a]	
OS rate (95% CI)				
12 month duration	44.60% (31.64, 57.56)	62.51% (54.35, 70.67)	52.5% (41.6, 63.3)	62.9% (55.7, 70.1)
Diff. in event-free rate	17.91% (2.59, 33.22)		10.40% (-2.61, 23.41)	
18 month duration	35.04% (21.06, 49.03)	54.64% (44.65, 64.62)	39.68% (28.68, 50.68)	57.63% (50.18, 65.08)
Diff. in event-free rate	19.59% (2.41, 36.78)		17.95% (4.66, 31.23)	
24 month duration	ND	ND	33.54% (22.23, 44.85)	52.75% (44.78, 60.72)
Diff. in event-free rate	ND		19.22% (5.38, 33.05)	
Key Secondary Efficacy Endpoints (Hierarchically Tested) [b]				
IRC-Assessed Progression-free Survival				
Patients with event, n (%)	44 (48.4%)	68 (37.2%)	54 (59.3%)	90 (49.2%)
Median, months (95% CI)	3.3 (2.5, 5.6)	12.1 (6.8, 18.3)	3.6 (2.5, 7.1)	13.8 (8.7, 20.5)
Stratified HR (95% CI)	0.37 (0.25, 0.55)		0.40 (0.28, 0.57)	
p-value (log-rank)	< 0.000001		< 0.000001[a]	
PFS rate (95% CI)				
6 month duration	35.17% (22.63, 47.70)	63.63% (55.63, 71.62)	39.04% (27.64, 50.43)	65.89% (58.74, 73.04)
Diff. in event-free rate	28.46% (13.59, 43.33)		26.85% (13.40, 40.31)	
9 month duration	30.09% (17.52, 42.65)	55.87% (47.22, 64.52)	32.72% (21.13, 44.31)	56.51% (48.96, 64.06)

Diff. in event-free rate	25.78% (10.53, 41.04)		23.79% (9.96, 37.62)	
12 month duration	19.75% (4.93, 34.56)	50.99% (41.84, 60.14)	25.24% (13.57, 36.92)	51.71% (44.00, 59.41)
Diff. in event-free rate	31.24% (13.83, 48.66)		26.46% (12.48, 40.45)	

	Primary Analysis CCOD: 29 March 2023		Update Analysis CCOD: 16 February 2024	
	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)
Key Secondary Efficacy Endpoints (Hierarchically Tested) [b]				
IRC-Assessed Complete Response Rate[c]				
Complete responders, n (%)	20 (22.0%)	92 (50.3%)	23 (25.3%)	107 (58.5%)
95% CI	(14.0, 31.9)	(42.8, 57.7)	(16.8, 35.5)	(51.0, 65.7)
Difference.in CRR, (95% CI)	28.3% (16.3, 40.3)		33.2% (20.9, 45.5)	
p-value (CMH)	< 0.0001		< 0.0001[a]	
IRC-Assessed Duration of Complete Response[c]				
Complete responders, n (%)	20 (22.0%)	92 (50.3%)	23 (25.3%)	107 (58.5%)
Patients with event, n (%)	4 (20.0%)	15 (16.3%)	7 (30.4%)	28 (26.2%)
Median, months (95% CI)	NE (6.4, NE)	14.4 (14.4, NE)	24.2 (6.9, NE)	NE (NE)
Unstratified HR (95% CI)	0.59 (0.19, 1.83)		0.59 (0.25, 1.35)	
p-value (log-rank)	0.3560		0.2040[a]	
Additional Secondary Efficacy Endpoints (Not Formally Tested)				
IRC-Assessed Objective Response Rate[c]				
Responders, n (%)	29 (31.9%)	110 (60.1%)	37 (40.7%)	125 (68.3%)
95% CI	(22.5, 42.5)	(52.6, 67.3)	(30.5, 51.5)	(61.0, 75.0)
Diff. in ORR rate, (95% CI)	28.2% (15.5, 41.0)		27.7% (14.7, 40.6)	
IRC-Assessed Duration of Objective Response				
Responders, n	29	110	37	125
Patients with event, n (%)	8 (27.6%)	26 (23.6%)	12 (32.4%)	42 (33.6%)
Median, months (95% CI)	9.1 (5.3, NE)	15.4 (14.4, NE)	10.3 (6.5, NE)	NE (17.6, NE)
Time to Confirmed Deterioration in Physical Functioning - EORTC QLQ-C30				
Median, months (95% CI)	16.4 (16.4, NE)	NE (10.1, NE)	18.0 (8.6, NE)	23.0 (10.3, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.95 (0.58, 1.55)		0.93 (0.59, 1.48)	
Time to Confirmed Deterioration in Fatigue - EORTC QLQ-C30				
Median, months (95% CI)	1.4 (1.0, 4.2)	1.6 (1.4, 3.1)	1.4 (1.0, 4.2)	1.6 (1.4, 3.1)
Stratified HR (95% CI)	0.95 (0.67, 1.36)		0.93 (0.67, 1.30)	
Time to Confirmed Deterioration in Lymphoma-Specific Symptoms – FACT-Lym LymS				
Median, months (95% CI)	4.3 (2.4, 10.7)	6.2 (3.2, 9.4)	4.5 (3.0, 12.5)	6.2 (3.3, 8.3)
Stratified HR (95% CI)	0.96 (0.66, 1.41)		1.02 (0.71, 1.45)	

OS

Study GO41944는 일차 분석에서 일차 평가변수를 충족했고 R-GemOx 대비 Glofit-GemOx에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 입증했으며, R-GemOx 투여 환자에 비해 Glofit-GemOx 투여 환자에서 사망 위험이 41% 감소했다: 층화 HR = 0.59(95% CI: 0.40, 0.89, 로그 순위 p 값 0.010706). 이 시점에 R-GemOx 투여군에서 OS 중앙값은 9.0개월(95% CI: 7.3, 14.4)이었고 Glofit-GemOx 투여군에서는 도달되지 않았다(95% CI: 13.8, NE)(Table 7).

추가적인 추적관찰 시 업데이트 분석에서 OS에 대한 층화 HR(층화 HR 0.62[95% CI: 0.43, 0.88])은 ITT 모집단의 일차 분석 결과와 매우 일치했다. Glofit-GemOx는 OS 중앙값 25.5개월(95% CI 18.3, NE)을 달성했는데, 이는 R-GemOx(12.9개월; 95% CI 7.9-18.5) 거의 2배였고, 24개월까지 랜드마크 분석에서 분명한 일관된 이익이 있었다. Figure 3은 전체 ITT 모집단에서 업데이트된 OS K-M 추정치를 제시하며, 이는 일차 분석에서 해당 OS K-M 도표와 강력한 유사성을 보여주므로 장기 추적관찰 시 이익이 분명하게 유지됨을 보여준다.

Figure 2 일차 분석: 층화 분석을 이용한 전체 생존(OS)의 Kaplan-Meier 도표(ITT 모집단; Study GO41944, CCOD: 2023년 3월 29일)

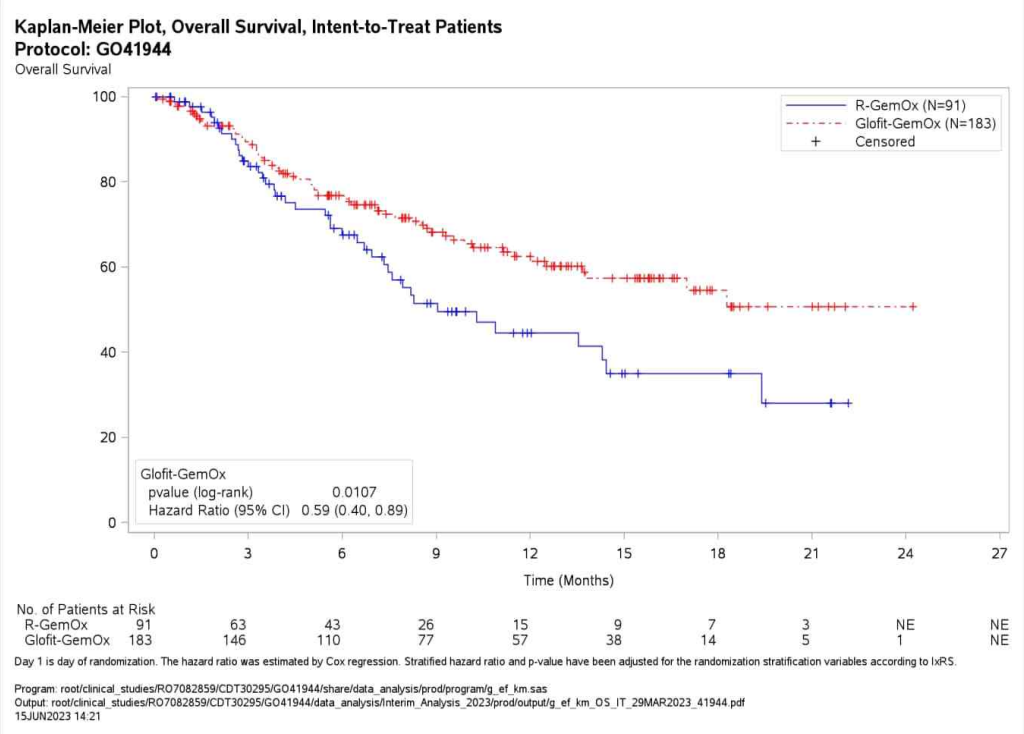
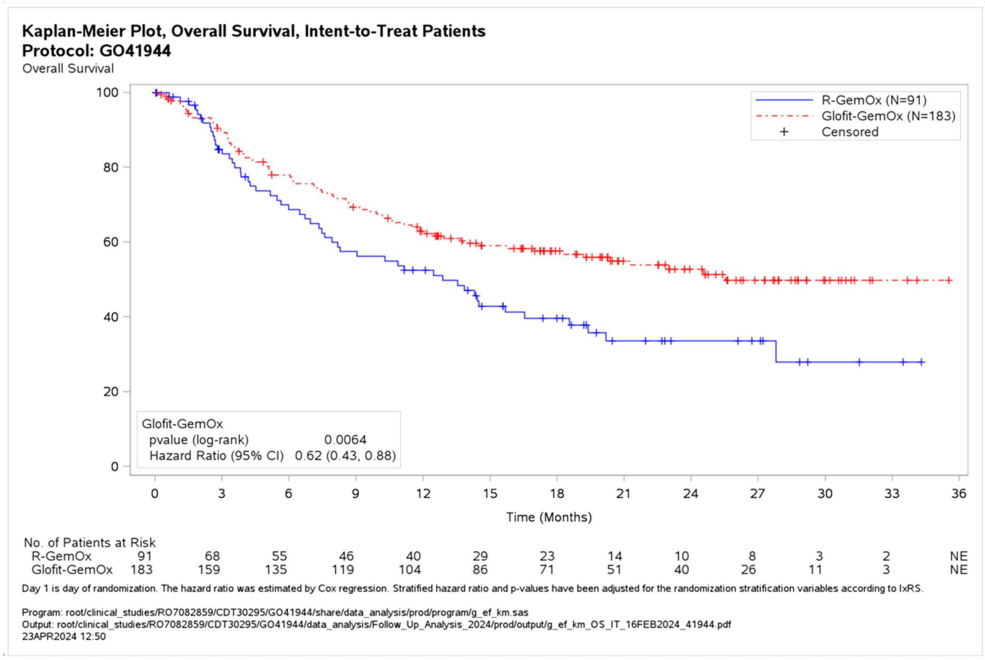


Figure 3업데이트 분석: 층화 분석을 이용한 전체 생존(OS)의 Kaplan-Meier 도표(ITT 모집단; Study GO41944, CCOD: 2024년 2월 16일)



하위군 분석

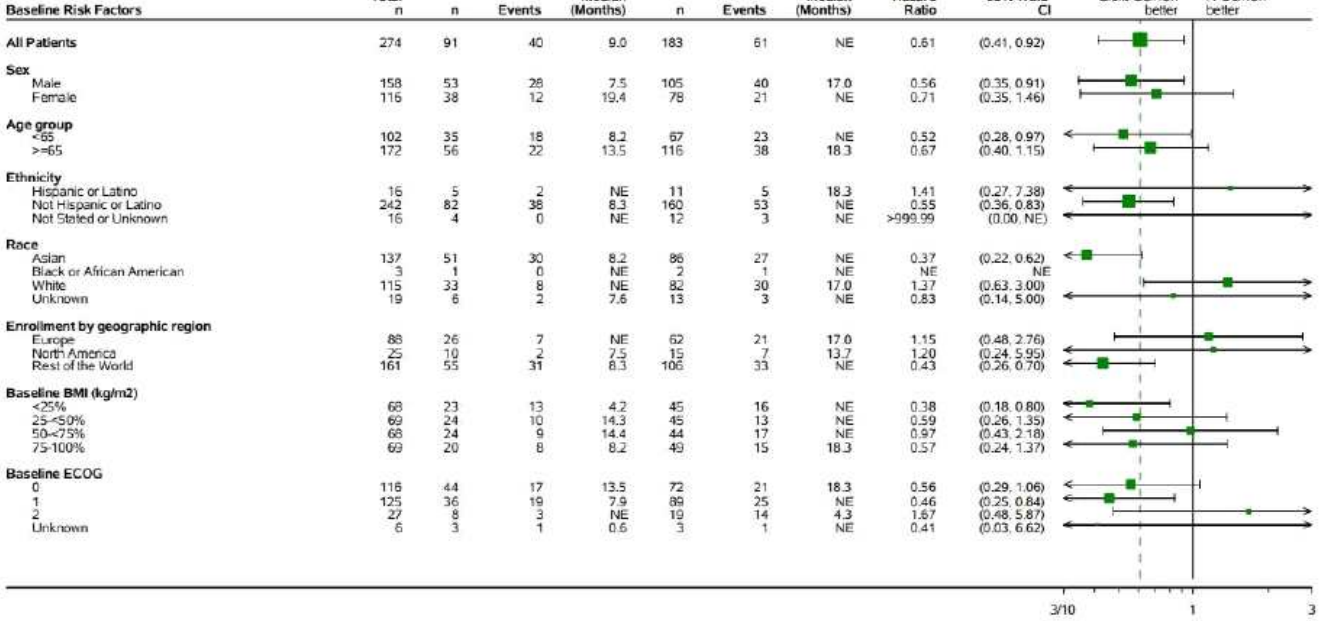
일차 분석 및 업데이트 분석 모두에서 OS에 대한 사전 명시된 하위군 분석에서는 거의 모든 사전 명시된 하위군에서 방향적으로 일치하는 치료 효과를 보여주었다. 여기에는 특히 사전 명시되고 임상적으로 관련 있는 층화된 하위군(이전 치료 차수 1 vs. ≥ 2 및 마지막 치료에 대한 불응성 vs. 재발성)의 일관성이 포함된다. 그러나 전체 ITT 모집단과 비교했을 때 인종 및 지역별 하위군의 비층화 OS HR에서 잠재적 비일관성이 관찰되었다.

이 시험의 결과를 더 구체화하기 위해 수많은 하위군에서 사전 명시된 분석 및 사후 분석 등 탐색적 분석이 수행된 바 있다.

지역(유럽, 북미 및 기타 지역)에 중점을 둔 업데이트 분석에 포함된 자료는 OS 하위군에 대한 탐색적 분석이 작은 하위군의 베이스라인 특성, R-GemOx를 투여받은 환자에서 NALT 사용 및 NALT 투여 후 조기 중도절단의 불균형으로 인해 교란되었을 수 있음을 나타낸다.

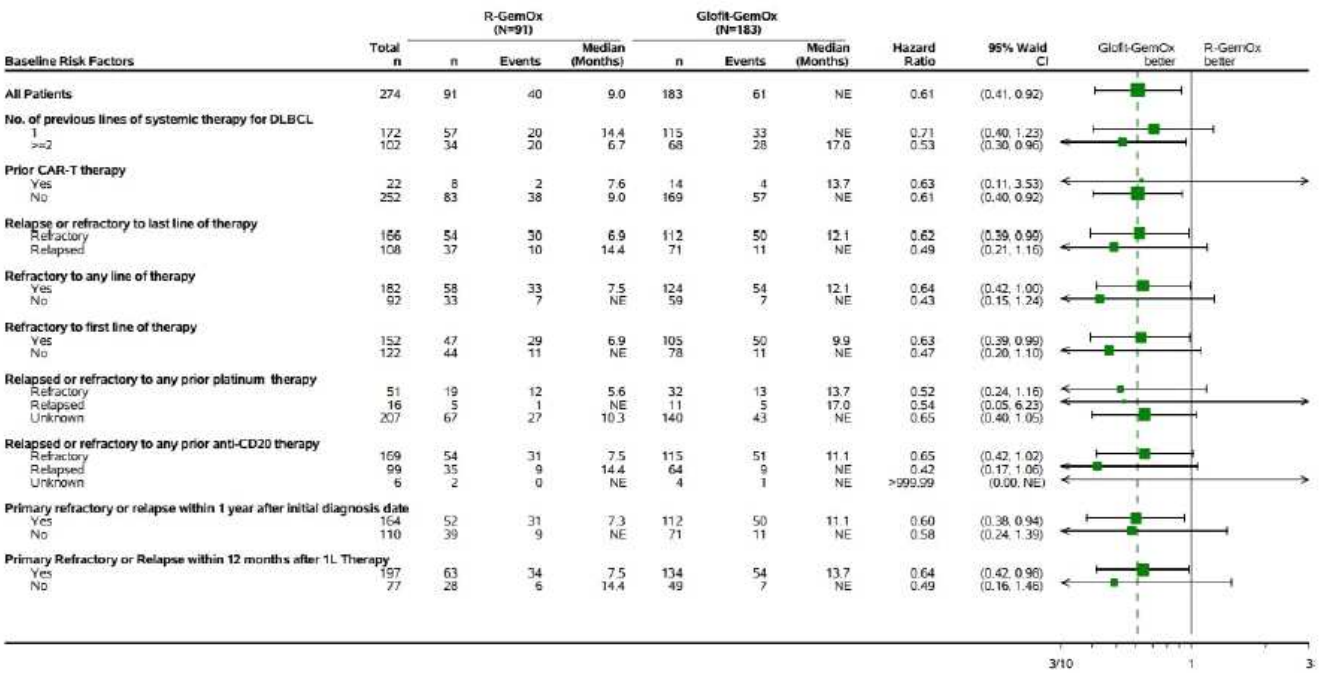
Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	40	9.0	183	61	NE	0.61	(0.41, 0.92)
Sex									
Male	158	53	28	7.5	105	40	17.0	0.56	(0.35, 0.91)
Female	116	38	12	19.4	78	21	NE	0.71	(0.35, 1.46)
Age group									
<65	102	35	18	8.2	67	23	NE	0.52	(0.28, 0.97)
>=65	172	56	22	13.5	116	38	18.3	0.67	(0.40, 1.15)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	16	5	2	NE	11	5	18.3	1.41	(0.27, 7.38)
Not Hispanic or Latino	242	82	38	8.3	160	53	NE	0.55	(0.36, 0.83)
Not Stated or Unknown	16	4	0	NE	12	3	NE	>999.99	(0.00, NE)
Race									
Asian	137	51	30	8.2	86	27	NE	0.37	(0.22, 0.62)
Black or African American	3	1	0	NE	2	1	NE	NE	NE
White	115	33	8	NE	82	30	17.0	1.37	(0.63, 3.00)
Unknown	19	6	2	7.6	13	3	NE	0.83	(0.14, 5.00)
Enrollment by geographic region									
Europe	88	26	7	NE	62	21	17.0	1.15	(0.48, 2.76)
North America	25	10	2	7.5	15	7	13.7	1.20	(0.24, 5.95)
Rest of the World	161	55	31	8.3	106	33	NE	0.43	(0.26, 0.70)
Baseline BMI (kg/m2)									
<25%	68	23	13	4.2	45	16	NE	0.38	(0.18, 0.80)
25-<50%	69	24	10	14.3	45	13	NE	0.59	(0.26, 1.35)
50-<75%	68	24	9	14.4	44	17	NE	0.97	(0.43, 2.18)
75-100%	69	20	8	8.2	49	15	18.3	0.57	(0.24, 1.37)
Baseline ECOG									
0	116	44	17	13.5	72	21	18.3	0.56	(0.29, 1.06)
1	125	36	19	7.9	89	25	NE	0.46	(0.25, 0.84)
2	27	8	3	NE	19	14	4.3	1.67	(0.48, 5.87)
Unknown	6	3	1	0.6	3	1	NE	0.41	(0.03, 6.62)

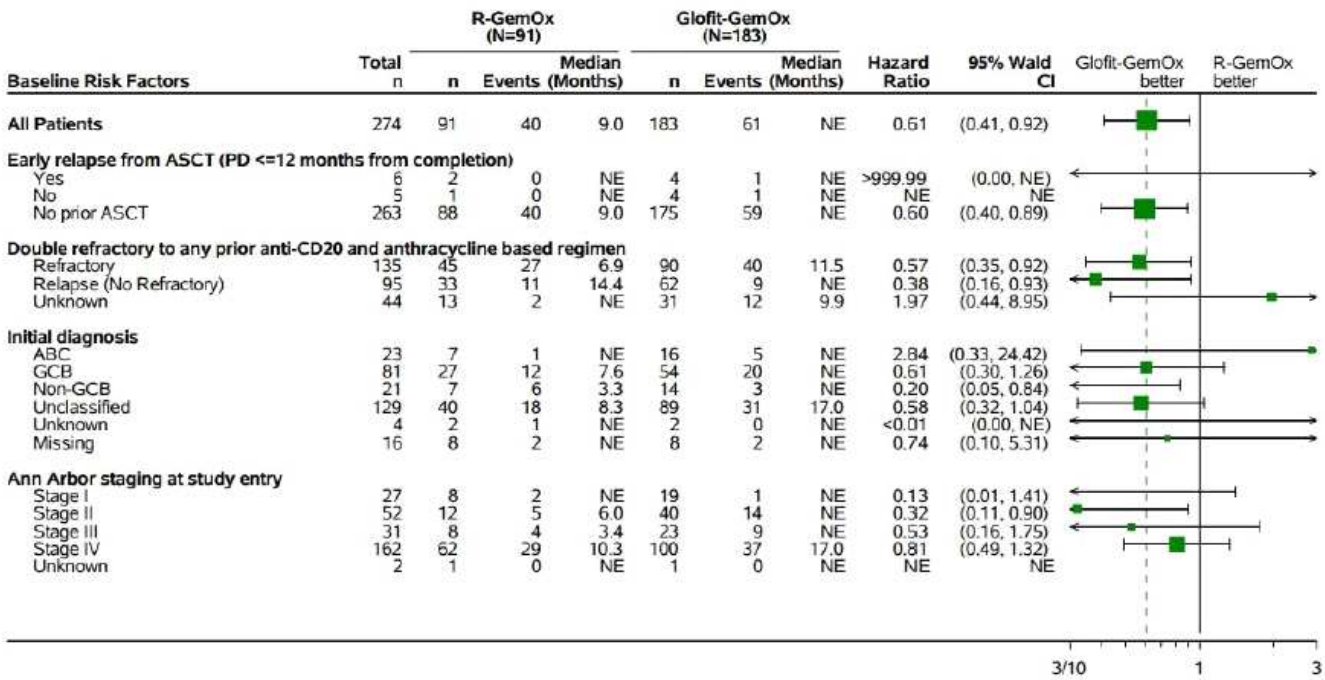


Forest Plot by Disease Characteristic Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	40	9.0	183	61	NE	0.61	(0.41, 0.92)
No. of previous lines of systemic therapy for DLBCL									
1	172	57	20	14.4	115	33	NE	0.71	(0.40, 1.23)
>=2	102	34	20	6.7	68	28	17.0	0.53	(0.30, 0.96)
Prior CAR-T therapy									
Yes	22	8	2	7.6	14	4	13.7	0.63	(0.11, 3.53)
No	252	83	38	9.0	169	57	NE	0.61	(0.40, 0.92)
Relapse or refractory to last line of therapy									
Refractory	166	54	30	6.9	112	50	12.1	0.62	(0.39, 0.99)
Relapsed	108	37	10	14.4	71	11	NE	0.49	(0.21, 1.16)
Refractory to any line of therapy									
Yes	182	58	33	7.5	124	54	12.1	0.64	(0.42, 1.00)
No	92	33	7	NE	59	7	NE	0.43	(0.15, 1.24)
Refractory to first line of therapy									
Yes	152	47	29	6.9	105	50	9.9	0.63	(0.39, 0.99)
No	122	44	11	NE	78	11	NE	0.47	(0.20, 1.10)
Relapsed or refractory to any prior platinum therapy									
Refractory	51	19	12	5.6	32	13	13.7	0.52	(0.24, 1.16)
Relapsed	16	5	1	NE	11	5	17.0	0.54	(0.05, 6.23)
Unknown	207	67	27	10.3	140	43	NE	0.65	(0.40, 1.05)
Relapsed or refractory to any prior anti-CD20 therapy									
Refractory	169	54	31	7.5	115	51	11.1	0.65	(0.42, 1.02)
Relapsed	99	35	9	14.4	64	9	NE	0.42	(0.17, 1.06)
Unknown	6	2	0	NE	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
Primary refractory or relapse within 1 year after initial diagnosis date									
Yes	164	52	31	7.3	112	50	11.1	0.60	(0.38, 0.94)
No	110	39	9	NE	71	11	NE	0.58	(0.24, 1.39)
Primary Refractory or Relapse within 12 months after 1L Therapy									
Yes	197	63	34	7.5	134	54	13.7	0.64	(0.42, 0.96)
No	77	28	6	14.4	49	7	NE	0.49	(0.16, 1.46)

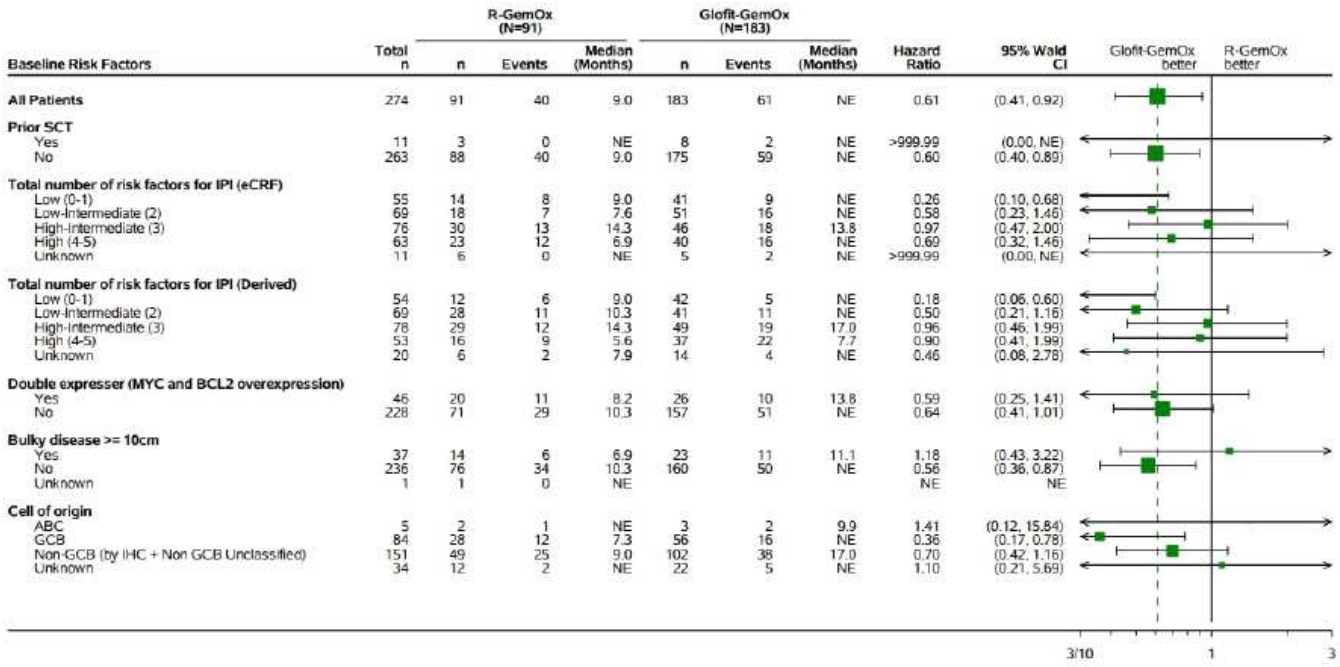


Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



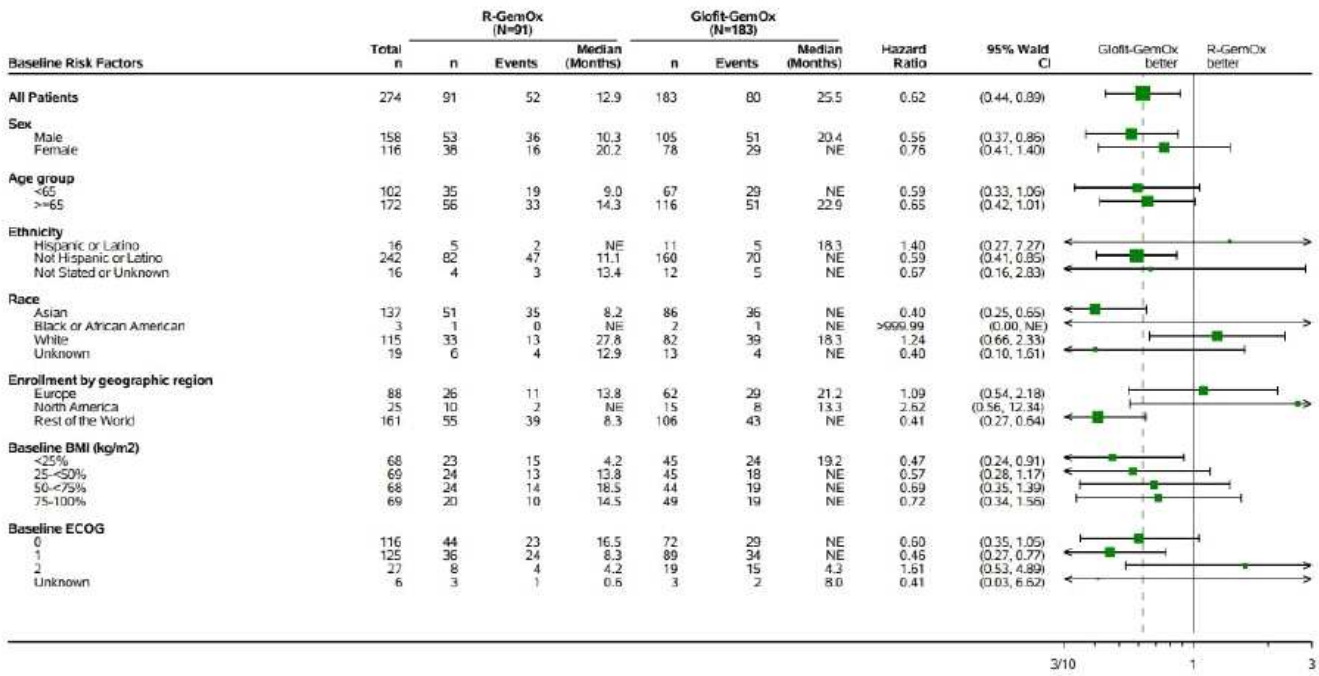
Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	R-GemOx (N=91) Events	R-GemOx (N=91) Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Glofit-GemOx (N=183) Events	Glofit-GemOx (N=183) Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	40	9.0	183	61	NE	0.61	(0.41, 0.92)
Early relapse from ASCT (PD <=12 months from completion)									
Yes	6	2	0	NE	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
No	5	1	0	NE	4	1	NE	NE	NE
No prior ASCT	263	88	40	9.0	175	59	NE	0.60	(0.40, 0.89)
Double refractory to any prior anti-CD20 and anthracycline based regimen									
Refractory	135	45	27	6.9	90	40	11.5	0.57	(0.35, 0.92)
Relapse (No Refractory)	95	33	11	14.4	62	9	NE	0.38	(0.16, 0.93)
Unknown	44	13	2	NE	31	12	9.9	1.97	(0.44, 8.95)
Initial diagnosis									
ABC	23	7	1	NE	16	5	NE	2.84	(0.33, 24.42)
GCB	81	27	12	7.6	54	20	NE	0.61	(0.30, 1.26)
Non-GCB	21	7	6	3.3	14	3	NE	0.20	(0.05, 0.84)
Unclassified	129	40	18	8.3	89	31	17.0	0.58	(0.32, 1.04)
Unknown	4	2	1	NE	2	0	NE	<0.01	(0.00, NE)
Missing	16	8	2	NE	8	2	NE	0.74	(0.10, 5.31)
Ann Arbor staging at study entry									
Stage I	27	8	2	NE	19	1	NE	0.13	(0.01, 1.41)
Stage II	52	12	5	6.0	40	14	NE	0.32	(0.11, 0.90)
Stage III	31	8	4	3.4	23	9	NE	0.53	(0.16, 1.75)
Stage IV	162	62	29	10.3	100	37	17.0	0.81	(0.49, 1.32)
Unknown	2	1	0	NE	1	0	NE	NE	NE

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

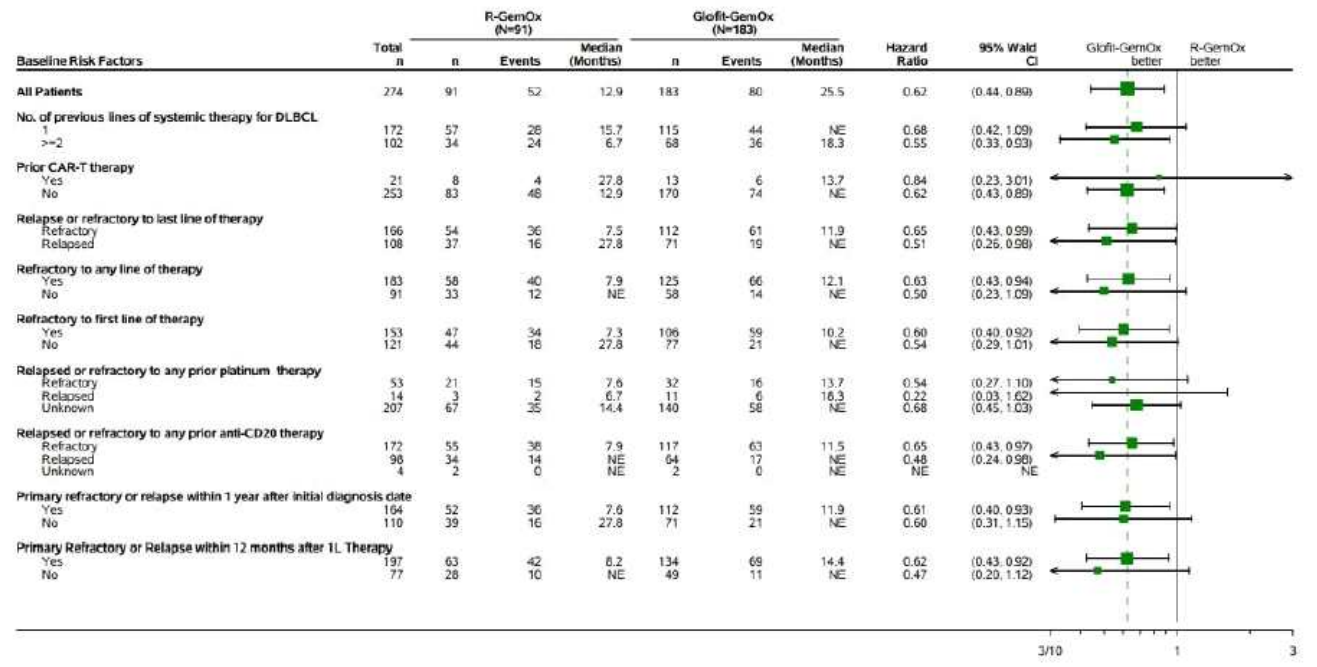


Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	R-GemOx (N=91) Events	R-GemOx (N=91) Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Glofit-GemOx (N=183) Events	Glofit-GemOx (N=183) Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	40	9.0	183	61	NE	0.61	(0.41, 0.92)
Prior SCT									
Yes	11	3	0	NE	8	2	NE	>999.99	(0.00, NE)
No	263	88	40	9.0	175	59	NE	0.60	(0.40, 0.89)
Total number of risk factors for IPI (eCRF)									
Low (0-1)	55	14	8	9.0	41	9	NE	0.26	(0.10, 0.68)
Low-Intermediate (2)	69	18	7	7.6	51	16	NE	0.58	(0.23, 1.46)
High-Intermediate (3)	76	30	13	14.3	46	18	13.8	0.97	(0.47, 2.00)
High (4-5)	63	23	12	6.9	40	16	NE	0.69	(0.32, 1.46)
Unknown	11	6	0	NE	5	2	NE	>999.99	(0.00, NE)
Total number of risk factors for IPI (Derived)									
Low (0-1)	54	12	6	9.0	42	5	NE	0.18	(0.06, 0.60)
Low-Intermediate (2)	69	28	11	10.3	41	11	NE	0.50	(0.21, 1.16)
High-Intermediate (3)	78	29	12	14.3	49	19	17.0	0.96	(0.46, 1.99)
High (4-5)	53	16	9	5.6	37	22	7.7	0.90	(0.41, 1.99)
Unknown	20	6	2	7.9	14	4	NE	0.46	(0.08, 2.78)
Double expresser (MYC and BCL2 overexpression)									
Yes	46	20	11	8.2	26	10	13.8	0.59	(0.25, 1.41)
No	228	71	29	10.3	157	51	NE	0.64	(0.41, 1.01)
Bulky disease >= 10cm									
Yes	37	14	6	6.9	23	11	11.1	1.18	(0.43, 3.22)
No	236	76	34	10.3	160	50	NE	0.56	(0.36, 0.87)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE
Cell of origin									
ABC	5	2	1	NE	3	2	9.9	1.41	(0.12, 15.84)
GCB	84	28	12	7.3	56	16	NE	0.36	(0.17, 0.78)
Non-GCB (by IHC + Non GCB Unclassified)	151	49	25	9.0	102	38	17.0	0.70	(0.42, 1.16)
Unknown	34	12	2	NE	22	5	NE	1.10	(0.21, 5.69)

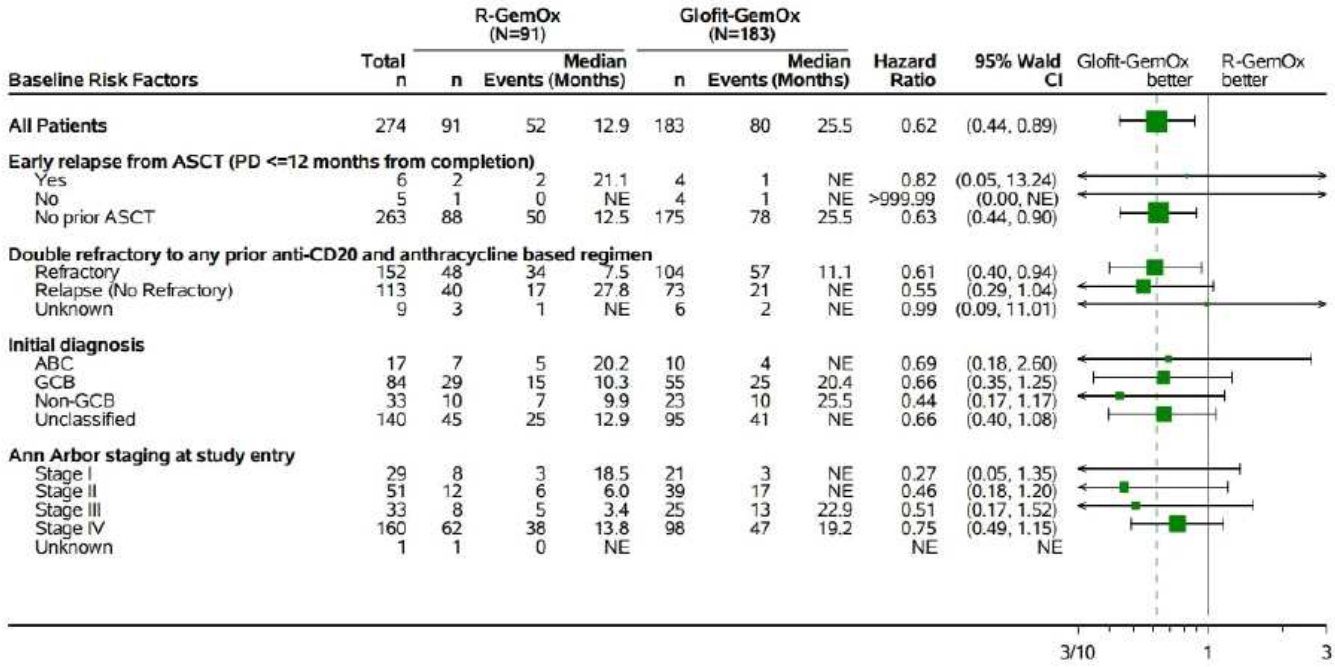
Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

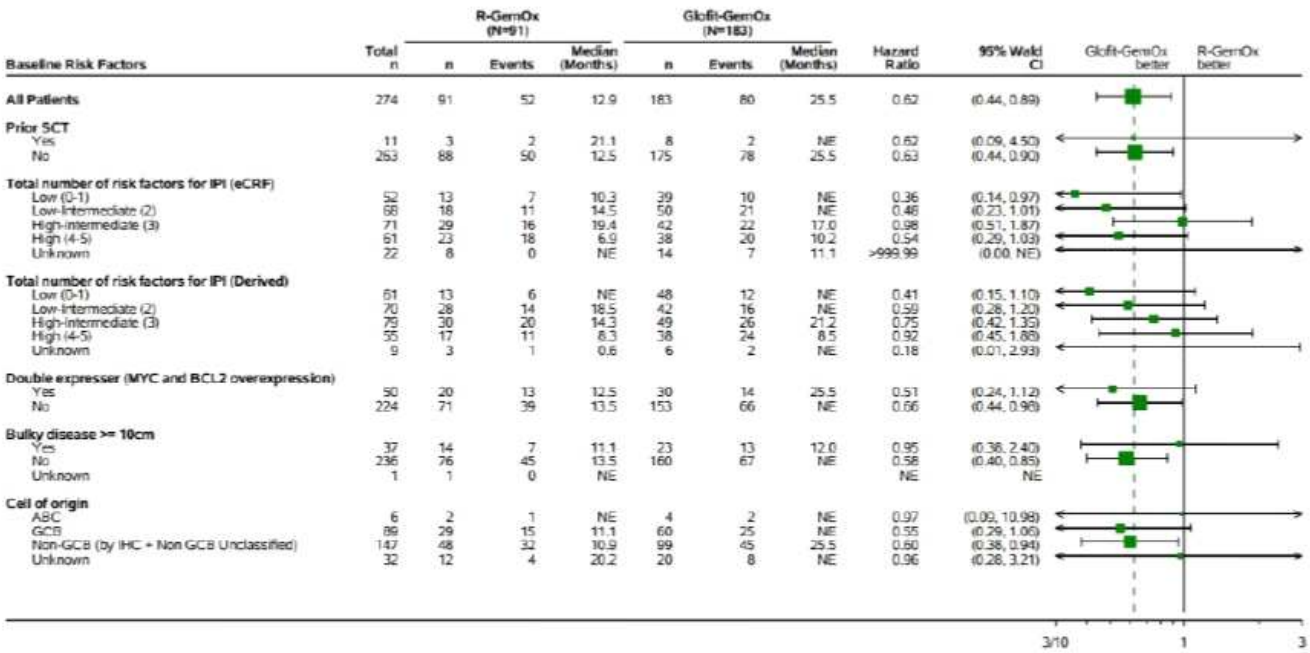


Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	52	12.9	183	80	25.5	0.62	(0.44, 0.89)
Early relapse from ASCT (PD <=12 months from completion)									
Yes	6	2	2	21.1	4	1	NE	0.82	(0.05, 13.24)
No	5	1	0	NE	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
No prior ASCT	263	88	50	12.5	175	78	25.5	0.63	(0.44, 0.90)
Double refractory to any prior anti-CD20 and anthracycline based regimen									
Refractory	152	48	34	7.5	104	57	11.1	0.61	(0.40, 0.94)
Relapse (No Refractory)	113	40	17	27.8	73	21	NE	0.55	(0.29, 1.04)
Unknown	9	3	1	NE	6	2	NE	0.99	(0.09, 11.01)
Initial diagnosis									
ABC	17	7	5	20.2	10	4	NE	0.69	(0.18, 2.60)
GCB	84	29	15	10.3	55	25	20.4	0.66	(0.35, 1.25)
Non-GCB	33	10	7	9.9	23	10	25.5	0.44	(0.17, 1.17)
Unclassified	140	45	25	12.9	95	41	NE	0.66	(0.40, 1.08)
Ann Arbor staging at study entry									
Stage I	29	8	3	18.5	21	3	NE	0.27	(0.05, 1.35)
Stage II	51	12	6	6.0	39	17	NE	0.46	(0.18, 1.20)
Stage III	33	8	5	3.4	25	13	22.9	0.51	(0.17, 1.52)
Stage IV	160	62	38	13.8	98	47	19.2	0.75	(0.49, 1.15)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	52	12.9	183	80	25.5	0.62	(0.44, 0.89)
Prior SCT									
Yes	11	3	2	21.1	8	2	NE	0.62	(0.09, 4.50)
No	263	88	50	12.5	175	78	25.5	0.63	(0.44, 0.90)
Total number of risk factors for IPI (eCRF)									
Low (0-1)	52	13	7	10.3	39	10	NE	0.36	(0.14, 0.97)
Low-Intermediate (2)	68	18	11	14.5	50	21	NE	0.48	(0.23, 1.01)
High-intermediate (3)	71	29	16	19.4	42	22	17.0	0.98	(0.51, 1.87)
High (4-5)	61	23	18	6.9	38	20	10.2	0.54	(0.29, 1.03)
Unknown	22	8	0	NE	14	7	11.1	>999.99	(0.00, NE)
Total number of risk factors for IPI (Derived)									
Low (0-1)	61	13	6	NE	48	12	NE	0.41	(0.15, 1.10)
Low-Intermediate (2)	70	28	14	18.5	42	16	NE	0.59	(0.28, 1.20)
High-intermediate (3)	79	30	20	14.3	49	26	21.2	0.75	(0.42, 1.35)
High (4-5)	55	17	11	8.3	38	24	8.5	0.92	(0.45, 1.88)
Unknown	9	3	1	0.6	6	2	NE	0.18	(0.01, 2.93)
Double expresser (MYC and BCL2 overexpression)									
Yes	50	20	13	12.5	30	14	25.5	0.51	(0.24, 1.12)
No	224	71	39	13.5	153	66	NE	0.66	(0.44, 0.98)
Bulky disease >= 10cm									
Yes	37	14	7	11.1	23	13	12.0	0.95	(0.38, 2.40)
No	236	76	45	13.5	160	67	NE	0.58	(0.40, 0.85)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE
Cell of origin									
ABC	6	2	1	NE	4	2	NE	0.97	(0.09, 10.98)
GCB	89	29	15	11.1	60	25	NE	0.55	(0.29, 1.06)
Non-GCB (by IHC + Non GCB Unclassified)	147	48	32	10.9	99	45	25.5	0.60	(0.38, 0.94)
Unknown	32	12	4	20.2	20	8	NE	0.96	(0.28, 3.21)

(2) 이차 평가변수

<u>무진행생존(PFS)</u>

일차 분석 시점에(CCOD: 2023년 3월 29일), PFS 중앙값에 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선이 있었으며, R-GemOx 투여군에 비해 Glofit-GemOx 투여군에서 사례 위험이 63% 감소했다: 층화 HR = 0.37(95% CI: 0.25, 0.55; 로그 순위 p 값 < 0.000001) (Table 7).

PFS 중앙값은 Glofit-GemOx 투여군에서 12.1개월(95% CI: 6.8, 18.3)이었고, 이에 비해 R-GemOx 투여군에서 3.3개월(95% CI: 2.5, 5.6)이었다(Table 7).

Glofit-GemOx 투여군의 PFS 이익은 조기에 일관되게 관찰되었고, 이는 K-M 곡선이 이르게는 1개월 시

점에 분리된 것으로 입증되었으며(Figure 4), 추가 층화 분석은 3, 6, 9, 12개월 랜드마크 분석에서 R-GemOx 투여군에 비해 Glofit-GemOx 투여군에서 계속해서 수치적으로 더 높은 PFS 비율을 보여주었다(Table 7).

업데이트 분석 시점에(CCOD: 2024년 2월 16일), PFS 중앙값에 있어 Glofit-GemOx 투여군에서 R-GemOx 투여군과 비교하여 상당한 차이가 있었으며(13.8 대 3.6개월), 이는 사례 위험의 60% 명목 감소에 상응했다(HR 0.40, 95% CI 0.28-0.57) (Table 7 및 Figure 5).

Figure 4 일차 분석: 무진행 생존의 Kaplan-Meier 도표: NALT 전에 중도절단된 IRC 평가(ITT 모집단)

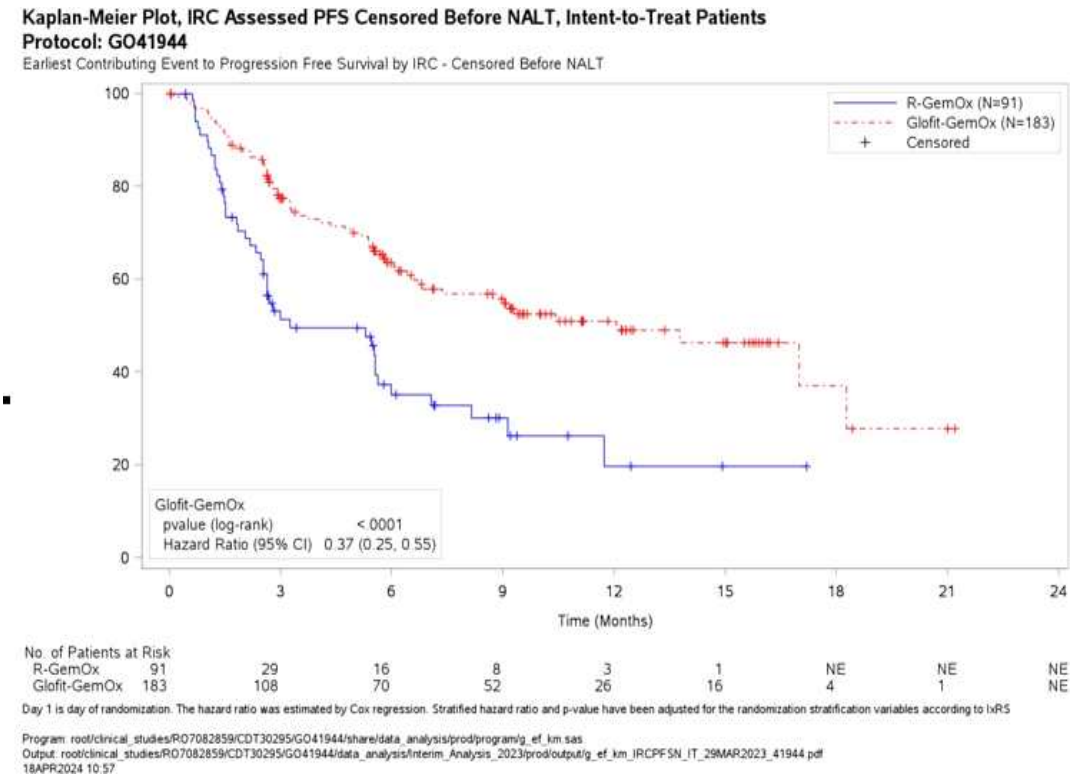
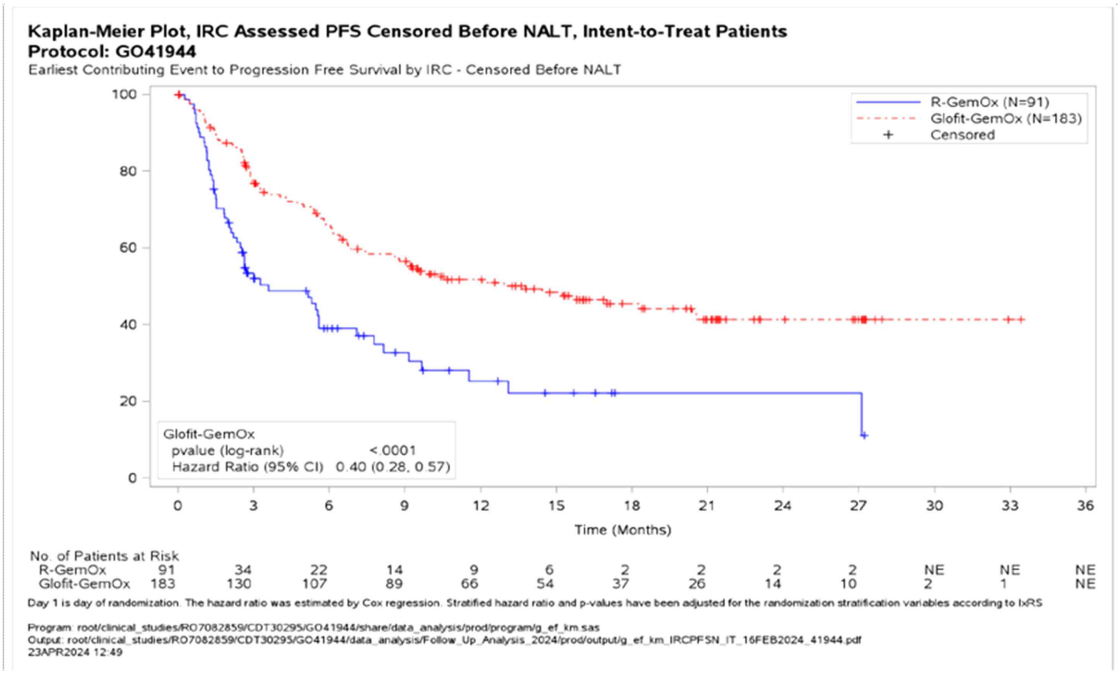


Figure 5 업데이트 분석: 무진행 생존의 Kaplan-Meier 도표: NALT 전에 중도절단된 IRC 평가(ITT 모집단)



하위군 분석

Appendix 3 NALT 이전에 중도절단된 IRC 평가 무진행 생존 하위군 분석: Study GO41944 일차 분석(비층화 분석: ITT 모집단)

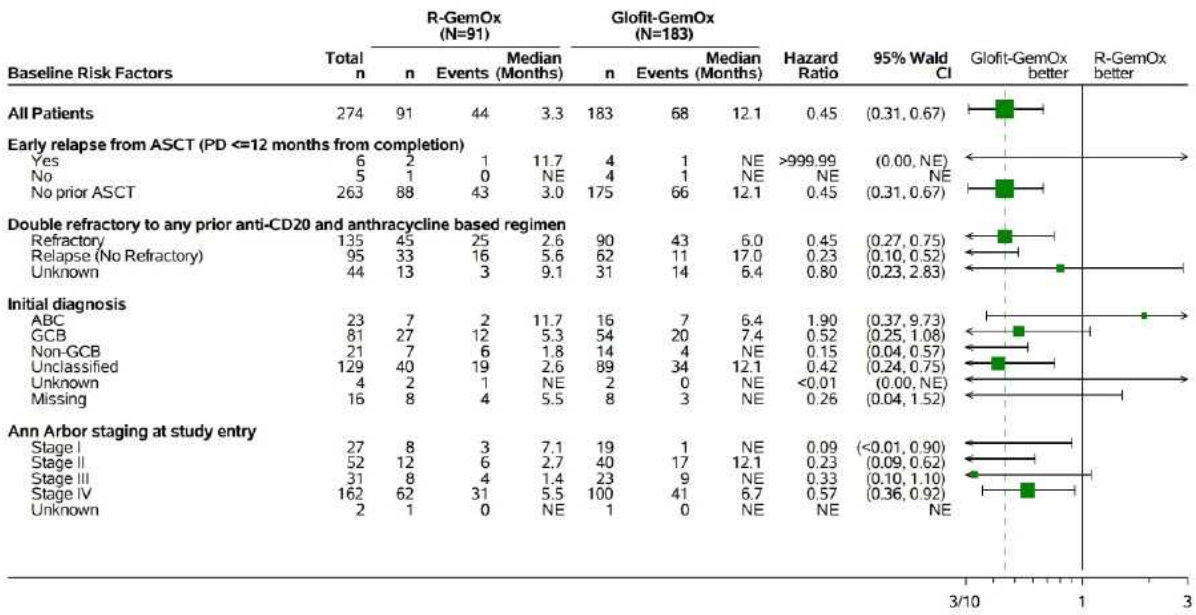
Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	R-GemOx Events	R-GemOx Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Glofit-GemOx Events	Glofit-GemOx Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	44	3.3	183	68	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
Sex									
Male	158	53	27	2.8	105	42	9.2	0.43	(0.26, 0.70)
Female	116	38	17	5.6	78	26	NE	0.50	(0.27, 0.94)
Age group									
<65	102	35	18	5.3	67	27	10.4	0.44	(0.24, 0.80)
>=65	172	56	26	3.3	116	41	13.8	0.47	(0.29, 0.78)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	16	5	3	5.5	11	6	8.7	0.74	(0.17, 3.13)
Not Hispanic or Latino	242	82	40	2.8	160	59	12.1	0.43	(0.29, 0.65)
Not Stated or Unknown	16	4	1	NE	12	3	NE	1.05	(0.11, 10.19)
Race									
Asian	137	51	30	2.6	86	33	13.8	0.27	(0.16, 0.45)
Black or African American	3	1	0	NE	2	1	NE	NE	NE
White	115	33	11	9.1	82	31	9.0	0.94	(0.47, 1.89)
Unknown	19	6	3	5.6	13	3	NE	0.54	(0.11, 2.73)
Enrollment by geographic region									
Europe	88	26	10	9.1	62	21	8.7	0.84	(0.39, 1.81)
North America	25	10	2	3.3	15	7	9.2	0.89	(0.18, 4.35)
Rest of the World	161	55	32	2.6	106	40	13.8	0.31	(0.20, 0.51)
Baseline BMI (kg/m2)									
<25%	68	23	14	1.5	45	19	13.8	0.24	(0.12, 0.51)
25-<50%	69	24	8	9.1	45	14	17.0	0.62	(0.26, 1.50)
50-<75%	68	24	14	5.5	44	17	6.4	0.48	(0.24, 0.99)
75-100%	69	20	8	5.6	49	18	9.2	0.53	(0.23, 1.26)
Baseline ECOG									
0	116	44	21	5.6	72	24	17.0	0.37	(0.20, 0.67)
1	125	36	18	2.8	89	29	13.8	0.38	(0.21, 0.69)
2	27	8	4	2.0	19	14	2.7	1.05	(0.34, 3.26)
Unknown	6	3	1	0.6	3	1	0.1	>999.99	(0.00, NE)

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

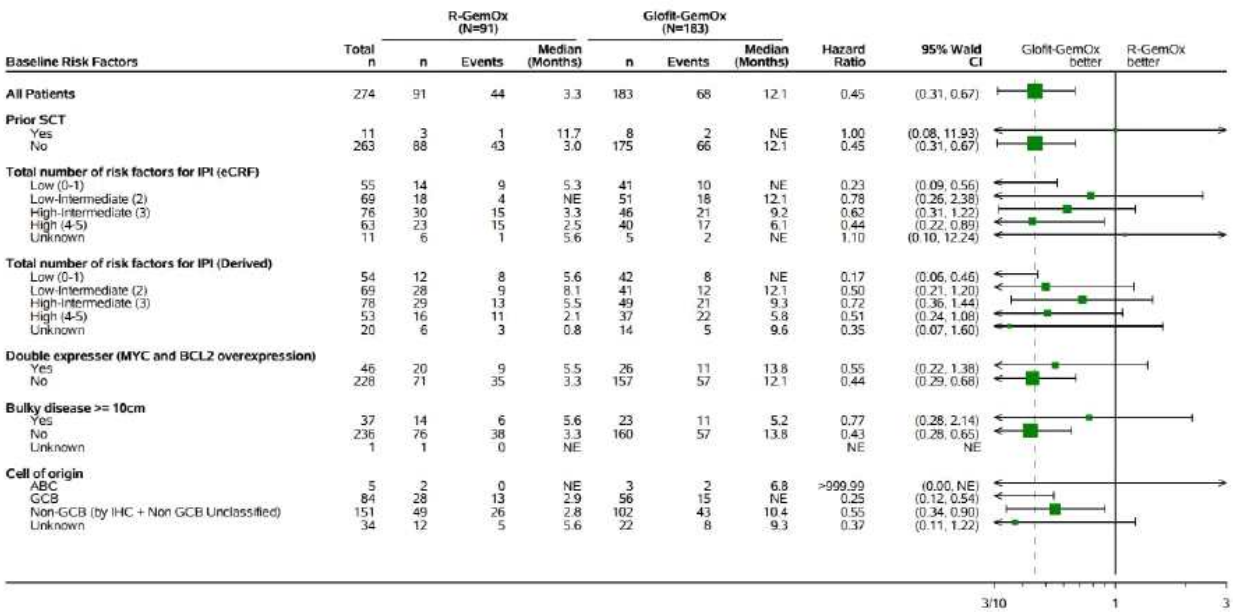
Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	R-GemOx Events	R-GemOx Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Glofit-GemOx Events	Glofit-GemOx Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	44	3.3	183	68	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
No. of previous lines of systemic therapy for DLBCL									
1	172	57	23	5.6	115	36	NE	0.54	(0.32, 0.91)
>=2	102	34	21	2.2	68	32	9.3	0.34	(0.19, 0.60)
Prior CAR-T therapy									
Yes	22	8	3	2.5	14	4	9.2	0.46	(0.08, 2.52)
No	252	83	41	5.3	169	64	12.1	0.47	(0.32, 0.70)
Relapse or refractory to last line of therapy									
Refractory	166	54	29	2.5	112	55	6.1	0.43	(0.27, 0.68)
Relapsed	108	37	15	8.1	71	13	17.0	0.30	(0.14, 0.65)
Refractory to any line of therapy									
Yes	182	58	33	2.6	124	58	6.4	0.41	(0.27, 0.64)
No	92	33	11	9.1	59	10	17.0	0.32	(0.13, 0.77)
Refractory to first line of therapy									
Yes	152	47	27	2.5	105	52	5.8	0.42	(0.26, 0.68)
No	122	44	17	8.1	78	16	17.0	0.32	(0.16, 0.65)
Relapsed or refractory to any prior platinum therapy									
Refractory	51	19	14	1.6	32	15	5.8	0.39	(0.19, 0.82)
Relapsed	16	5	1	NE	11	6	13.8	0.37	(0.03, 4.34)
Unknown	207	67	29	5.5	140	47	NE	0.49	(0.31, 0.79)
Relapsed or refractory to any prior anti-CD20 therapy									
Refractory	169	54	31	2.6	115	55	6.1	0.44	(0.28, 0.69)
Relapsed	99	35	13	8.1	64	12	17.0	0.29	(0.13, 0.66)
Unknown	6	2	0	NE	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
Primary refractory or relapse within 1 year after initial diagnosis date									
Yes	164	52	29	2.5	112	52	6.1	0.41	(0.26, 0.65)
No	110	39	15	8.1	71	16	17.0	0.37	(0.18, 0.76)
Primary Refractory or Relapse within 12 months after 1L Therapy									
Yes	197	63	36	2.6	134	59	6.6	0.44	(0.29, 0.67)
No	77	28	8	NE	49	9	17.0	0.34	(0.12, 0.91)

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	44	3.3	183	68	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
Early relapse from ASCT (PD <=12 months from completion)									
Yes	6	2	1	11.7	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
No	5	1	0	NE	4	1	NE	NE	NE
No prior ASCT	263	88	43	3.0	175	66	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
Double refractory to any prior anti-CD20 and anthracycline based regimen									
Refractory	135	45	25	2.6	90	43	6.0	0.45	(0.27, 0.75)
Relapse (No Refractory)	95	33	16	5.6	62	11	17.0	0.23	(0.10, 0.52)
Unknown	44	13	3	9.1	31	14	6.4	0.80	(0.23, 2.83)
Initial diagnosis									
ABC	23	7	2	11.7	16	7	6.4	1.90	(0.37, 9.73)
GCB	81	27	12	5.3	54	20	7.4	0.52	(0.25, 1.08)
Non-GCB	21	7	6	1.8	14	4	NE	0.15	(0.04, 0.57)
Unclassified	129	40	19	2.6	89	34	12.1	0.42	(0.24, 0.75)
Unknown	4	2	1	NE	2	0	NE	<0.01	(0.00, NE)
Missing	16	8	4	5.5	8	3	NE	0.26	(0.04, 1.52)
Ann Arbor staging at study entry									
Stage I	27	8	3	7.1	19	1	NE	0.09	(<0.01, 0.90)
Stage II	52	12	6	2.7	40	17	12.1	0.23	(0.09, 0.62)
Stage III	31	8	4	1.4	23	9	NE	0.33	(0.10, 1.10)
Stage IV	162	62	31	5.5	100	41	6.7	0.57	(0.36, 0.92)
Unknown	2	1	0	NE	1	0	NE	NE	NE

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

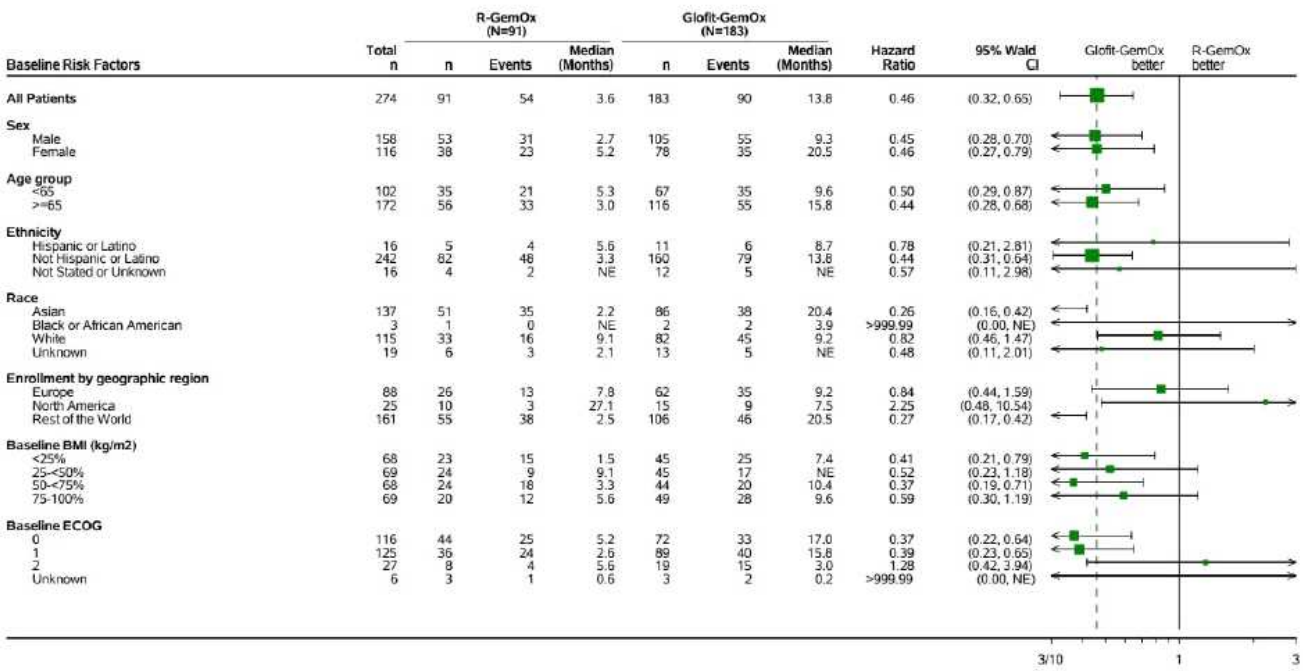


Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	44	3.3	183	68	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
Prior SCT									
Yes	11	3	1	11.7	8	2	NE	1.00	(0.08, 11.93)
No	263	88	43	3.0	175	66	12.1	0.45	(0.31, 0.67)
Total number of risk factors for IPI (eCRF)									
Low (0-1)	55	14	9	5.3	41	10	NE	0.23	(0.09, 0.56)
Low-Intermediate (2)	69	18	4	NE	51	18	12.1	0.78	(0.26, 2.38)
High-Intermediate (3)	76	30	15	3.3	46	21	9.2	0.62	(0.31, 1.22)
High (4-5)	63	23	15	2.5	40	17	6.1	0.44	(0.22, 0.89)
Unknown	11	6	1	5.6	5	2	NE	1.10	(0.10, 12.24)
Total number of risk factors for IPI (Derived)									
Low (0-1)	54	12	8	5.6	42	8	NE	0.17	(0.06, 0.46)
Low-Intermediate (2)	69	28	9	8.1	41	12	12.1	0.50	(0.21, 1.20)
High-Intermediate (3)	78	29	13	5.5	49	21	9.3	0.72	(0.36, 1.44)
High (4-5)	53	16	11	2.1	37	22	5.8	0.51	(0.24, 1.08)
Unknown	20	6	3	0.8	14	5	9.6	0.35	(0.07, 1.60)
Double expresser (MYC and BCL2 overexpression)									
Yes	46	20	9	5.5	26	11	13.8	0.55	(0.22, 1.38)
No	228	71	35	3.3	157	57	12.1	0.44	(0.29, 0.68)
Bulky disease >= 10cm									
Yes	37	14	6	5.6	23	11	5.2	0.77	(0.28, 2.14)
No	236	76	38	3.3	160	57	13.8	0.43	(0.28, 0.65)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE
Cell of origin									
ABC	5	2	0	NE	3	2	6.8	>999.99	(0.00, NE)
GCB	84	28	13	2.9	56	15	NE	0.25	(0.12, 0.54)
Non-GCB (by IHC + Non GCB Unclassified)	151	49	26	2.8	102	43	10.4	0.55	(0.34, 0.90)
Unknown	34	12	5	5.6	22	8	9.3	0.37	(0.11, 1.22)

Appendix 4 NALT 이전에 중도절단된 IRC 평가 무진행 생존 하위군 분석: Study GO41944 업데이트 분석(비층화 분석: ITT 모집단)

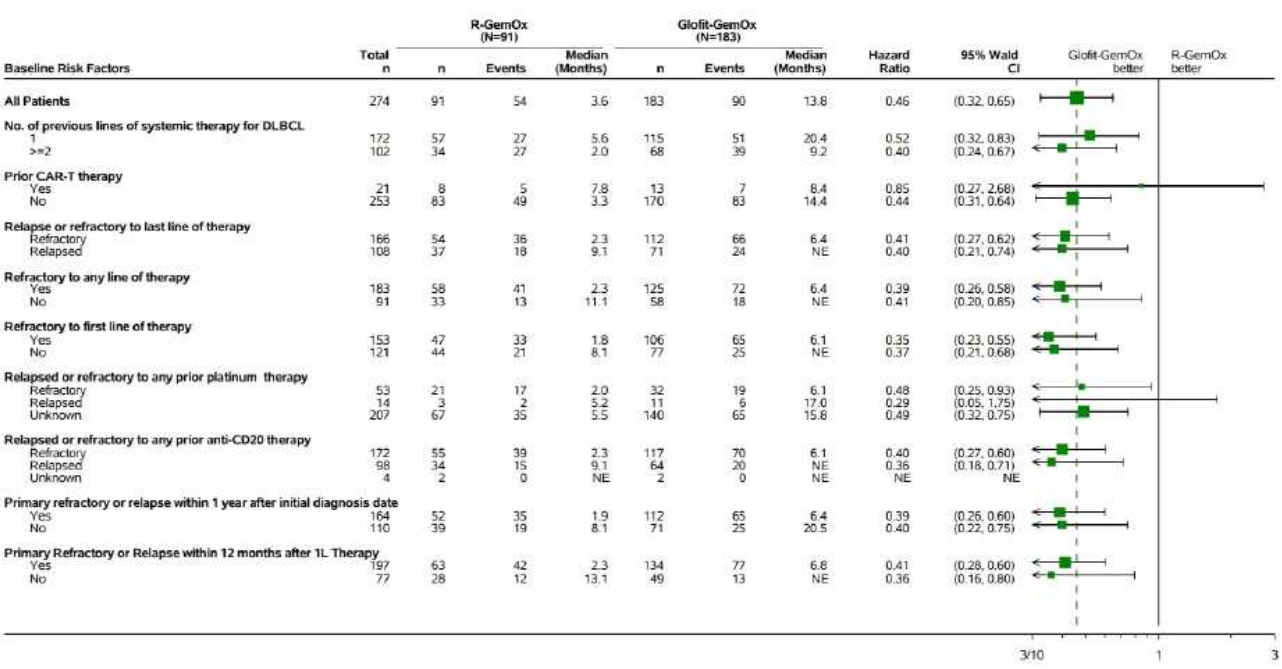
Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	54	3.6	183	90	13.8	0.46	(0.32, 0.65)
Sex									
Male	158	53	31	2.7	105	55	9.3	0.45	(0.28, 0.70)
Female	116	38	23	5.2	78	35	20.5	0.46	(0.27, 0.79)
Age group									
<65	102	35	21	5.3	67	35	9.6	0.50	(0.29, 0.87)
>=65	172	56	33	3.0	116	55	15.8	0.44	(0.28, 0.68)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	16	5	4	5.6	11	6	8.7	0.78	(0.21, 2.81)
Not Hispanic or Latino	242	82	48	3.3	160	79	13.8	0.44	(0.31, 0.64)
Not Stated or Unknown	16	4	2	NE	12	5	NE	0.57	(0.11, 2.98)
Race									
Asian	137	51	35	2.2	86	38	20.4	0.26	(0.16, 0.42)
Black or African American	3	1	0	NE	2	2	3.9	>999.99	(0.00, NE)
White	115	33	16	9.1	82	45	9.2	0.82	(0.46, 1.47)
Unknown	19	6	3	2.1	13	5	NE	0.48	(0.11, 2.01)
Enrollment by geographic region									
Europe	88	26	13	7.8	62	35	9.2	0.84	(0.44, 1.59)
North America	25	10	3	27.1	15	9	7.5	2.25	(0.48, 10.54)
Rest of the World	161	55	38	2.5	106	46	20.5	0.27	(0.17, 0.42)
Baseline BMI (kg/m2)									
<25%	68	23	15	1.5	45	25	7.4	0.41	(0.21, 0.79)
25-<50%	69	24	9	9.1	45	17	NE	0.52	(0.23, 1.18)
50-<75%	68	24	18	3.3	44	20	10.4	0.37	(0.19, 0.71)
75-100%	69	20	12	5.6	49	28	9.6	0.59	(0.30, 1.19)
Baseline ECOG									
0	116	44	25	5.2	72	33	17.0	0.37	(0.22, 0.64)
1	125	36	24	2.6	89	40	15.8	0.39	(0.23, 0.65)
2	27	8	4	5.6	19	15	3.0	1.28	(0.42, 3.94)
Unknown	6	3	1	0.6	3	2	0.2	>999.99	(0.00, NE)

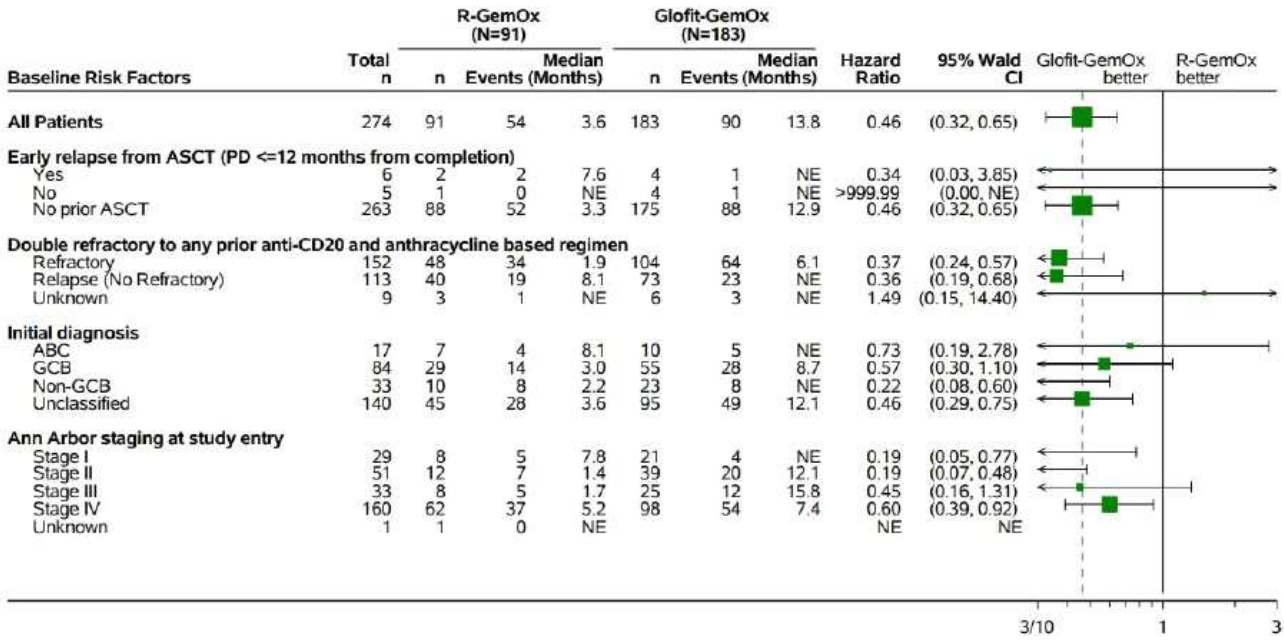


Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944

Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	54	3.6	183	90	13.8	0.46	(0.32, 0.65)
No. of previous lines of systemic therapy for DLBCL									
1	172	57	27	5.6	115	51	20.4	0.52	(0.32, 0.83)
>=2	102	34	27	2.0	68	39	9.2	0.40	(0.24, 0.67)
Prior CAR-T therapy									
Yes	21	8	5	7.8	13	7	8.4	0.85	(0.27, 2.68)
No	253	83	49	3.3	170	83	14.4	0.44	(0.31, 0.64)
Relapse or refractory to last line of therapy									
Refractory	166	54	36	2.3	112	66	6.4	0.41	(0.27, 0.62)
Relapsed	108	37	18	9.1	71	24	NE	0.40	(0.21, 0.74)
Refractory to any line of therapy									
Yes	183	58	41	2.3	125	72	6.4	0.39	(0.26, 0.58)
No	91	33	13	11.1	58	18	NE	0.41	(0.20, 0.85)
Refractory to first line of therapy									
Yes	153	47	33	1.8	106	65	6.1	0.35	(0.23, 0.55)
No	121	44	21	8.1	77	25	NE	0.37	(0.21, 0.68)
Relapsed or refractory to any prior platinum therapy									
Refractory	53	21	17	2.0	32	19	6.1	0.48	(0.25, 0.93)
Relapsed	14	3	2	5.2	11	6	17.0	0.29	(0.05, 1.75)
Unknown	207	67	35	5.5	140	65	15.8	0.49	(0.32, 0.75)
Relapsed or refractory to any prior anti-CD20 therapy									
Refractory	172	55	39	2.3	117	70	6.1	0.40	(0.27, 0.60)
Relapsed	98	34	15	9.1	64	20	NE	0.36	(0.18, 0.71)
Unknown	4	2	0	NE	2	0	NE	NE	NE
Primary refractory or relapse within 1 year after initial diagnosis date									
Yes	164	52	35	1.9	112	65	6.4	0.39	(0.26, 0.60)
No	110	39	19	8.1	71	25	20.5	0.40	(0.22, 0.75)
Primary Refractory or Relapse within 12 months after 1L Therapy									
Yes	197	63	42	2.3	134	77	6.8	0.41	(0.28, 0.60)
No	77	28	12	13.1	49	13	NE	0.36	(0.16, 0.80)

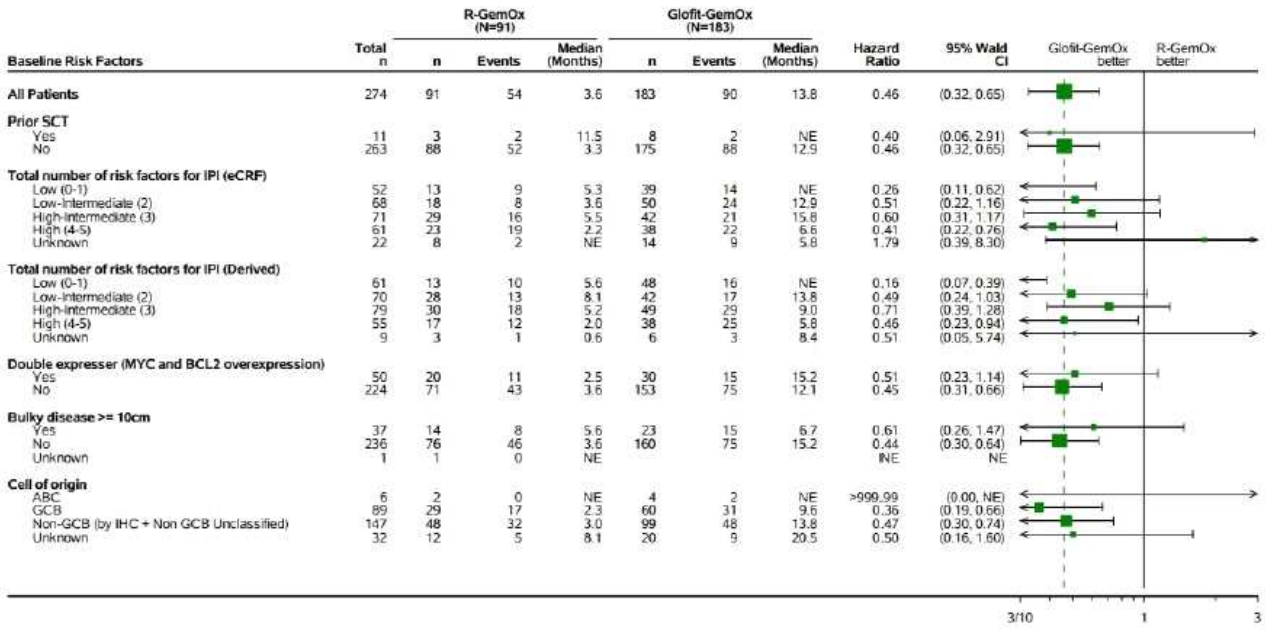


Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	54	3.6	183	90	13.8	0.46	(0.32, 0.65)
Early relapse from ASCT (PD <=12 months from completion)									
Yes	6	2	2	7.6	4	1	NE	0.34	(0.03, 3.85)
No	5	1	0	NE	4	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
No prior ASCT	263	88	52	3.3	175	88	12.9	0.46	(0.32, 0.65)
Double refractory to any prior anti-CD20 and anthracycline based regimen									
Refractory	152	48	34	1.9	104	64	6.1	0.37	(0.24, 0.57)
Relapse (No Refractory)	113	40	19	8.1	73	23	NE	0.36	(0.19, 0.68)
Unknown	9	3	1	NE	6	3	NE	1.49	(0.15, 14.40)
Initial diagnosis									
ABC	17	7	4	8.1	10	5	NE	0.73	(0.19, 2.78)
GCB	84	29	14	3.0	55	28	8.7	0.57	(0.30, 1.10)
Non-GCB	33	10	8	2.2	23	8	NE	0.22	(0.08, 0.60)
Unclassified	140	45	28	3.6	95	49	12.1	0.46	(0.29, 0.75)
Ann Arbor staging at study entry									
Stage I	29	8	5	7.8	21	4	NE	0.19	(0.05, 0.77)
Stage II	51	12	7	1.4	39	20	12.1	0.19	(0.07, 0.48)
Stage III	33	8	5	1.7	25	12	15.8	0.45	(0.16, 1.31)
Stage IV	160	62	37	5.2	98	54	7.4	0.60	(0.39, 0.92)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Baseline Risk Factors	Total n	R-GemOx (N=91) n	Events	Median (Months)	Glofit-GemOx (N=183) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	274	91	54	3.6	183	90	13.8	0.46	(0.32, 0.65)
Prior SCT									
Yes	11	3	2	11.5	8	2	NE	0.40	(0.06, 2.91)
No	263	88	52	3.3	175	88	12.9	0.46	(0.32, 0.65)
Total number of risk factors for IPI (eCRF)									
Low (0-1)	52	13	9	5.3	39	14	NE	0.26	(0.11, 0.62)
Low-Intermediate (2)	68	18	8	3.6	50	24	12.9	0.51	(0.22, 1.16)
High-Intermediate (3)	71	29	16	5.5	42	21	15.8	0.60	(0.31, 1.17)
High (4-5)	61	23	19	2.2	38	22	6.6	0.41	(0.22, 0.76)
Unknown	22	8	2	NE	14	9	5.8	1.79	(0.39, 8.30)
Total number of risk factors for IPI (Derived)									
Low (0-1)	61	13	10	5.6	48	16	NE	0.16	(0.07, 0.39)
Low-Intermediate (2)	70	28	13	8.1	42	17	13.8	0.49	(0.24, 1.03)
High-Intermediate (3)	79	30	18	5.2	49	29	9.0	0.71	(0.39, 1.28)
High (4-5)	55	17	12	2.0	38	25	5.8	0.46	(0.23, 0.94)
Unknown	9	3	1	0.6	6	3	8.4	0.51	(0.05, 5.74)
Double expresser (MYC and BCL2 overexpression)									
Yes	50	20	11	2.5	30	15	15.2	0.51	(0.23, 1.14)
No	224	71	43	3.6	153	75	12.1	0.45	(0.31, 0.66)
Bulky disease >= 10cm									
Yes	37	14	8	5.6	23	15	6.7	0.61	(0.26, 1.47)
No	236	76	46	3.6	160	75	15.2	0.44	(0.30, 0.64)
Unknown	1	1	0	NE				NE	NE
Cell of origin									
ABC	6	2	0	NE	4	2	NE	>999.99	(0.00, NE)
GCB	89	29	17	2.3	60	31	9.6	0.36	(0.19, 0.66)
Non-GCB (by IHC + Non GCB Unclassified)	147	48	32	3.0	99	48	13.8	0.47	(0.30, 0.74)
Unknown	32	12	5	8.1	20	9	20.5	0.50	(0.16, 1.60)

<u>IRC가 평가한 완전 반응 비율</u>

일차 분석 시점에 Glofit-GemOx 투여군은 R-GemOx 투여군에 비해 CR 비율의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 증가를 보였으며(50.3% 대 22.0%) 차이는 28.3% 및 CMH p-값은 < 0.0001였다. 추적 관찰이 길어짐에 따라 CR 비율의 임상적으로 유의미한 차이는 Glofit-GemOx에 유리한 방향으로 더욱 증가했으며(58.5% 대 25.3%) 반응률 차이는 33.2%였다.

일차 분석

Lugano 분류법을 사용해 IRC가 평가한 반응 분석 (Cheson et al. 2014)에서 일차 분석 당시 CR 비율은 Glofit-GemOx 투여군(50.3%, 95% CI: 42.8, 57.7)이 R-GemOx 투여군(22.0%, 95% CI: 14.0, 31.9)에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았으며 그 차이는 28.3%(95% CI: 16.3, 40.3), CMH p-값은 < 0.0001이었다

(Table 7).

업데이트 분석

Lugano 분류법을 사용해 IRC가 평가한 반응 분석 (Cheson et al. 2014)에서 업데이트 분석 당시 CR 비율의 임상적으로 유의미한 차이는 R-GemOx 투여군(25.3%; 95% CI: 16.8, 35.5)에 비해 Glofit-GemOx 투여군(58.5%, 95% CI: 51.0, 65.7)에 유리한 방식으로 더욱 증가했으며, 그 차이는 33.2%(95% CI: 20.9, 45.5), CMH p-값은 < 0.00001이었다(Table 7).

Table 7 IRC가 평가한 완전 반응 비율 요약: Study GO41944 (ITT 모집단)

	Primary Analysis CCOD: 29 March 2023		Updated Analysis CCOD: 16 February 2024	
	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)
Secondary Efficacy Endpoint: IRC-Assessed Complete Response Rate				
Complete Response, n (%) (95% CI)	20 (22.0%) (13.97, 31.88)	92 (50.3%) (42.80, 57.73)	23 (25.3%) (16.75, 35.47)	107 (58.5%) (50.97, 65.69)
Diff. in CR Rate (95% CI)	28.3% (16.30, 40.29)		33.2% (20.94, 45.45)	
p-value (CMH)	< 0.0001		< 0.0001[a]	

CCOD = clinical cutoff date; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete response; Diff.= difference; Glofit-GemOx =glofitamab in combination with gemcitabine and oxaliplatin; IRC = Independent Review Committee; R-GemOx = rituximab in combination with gemcitabine and oxaliplatin.

IRC가 평가한 완전 반응 지속기간

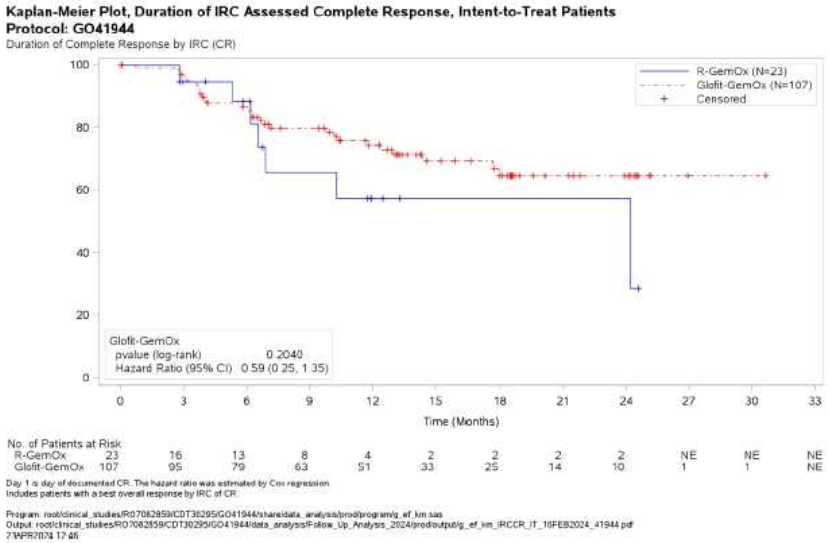
일차 분석 당시, 각 투여군의 추적관찰 기간 중앙값이 짧았고 R-GemOx 투여군에서 CR을 보인 환자의 수가 적어 분석이 제한되었으므로 IRC가 평가한 DOCR은 통계적으로 유의하지 않았다. 업데이트 분석에서 Glofit-GemOx 투여군은 DOCR 중앙값에 도달하지 않았다.

Table 8 IRC가 평가한 완전 반응 지속기간: Study GO41944(완전 반응자 모집단)

	Primary Analysis CCOD: 29 March 2023		Updated Analysis CCOD: 16 February 2024	
	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)	Glofit-GemOx (N=183)
Secondary Efficacy Endpoint: IRC-Assessed Duration of Complete Response				
Complete Response, n (%) (95% CI)	20 (22.0%) (13.97, 31.88)	92 (50.3%) (42.80, 57.73)	23 (25.3%) (16.75, 35.47)	107 (58.5%) (50.97, 65.69)
Responders with subsequent event, n (%)	4 (20.0%)	15 (16.3%)	7 (30.4%)	28 (26.2%)
Death	0	8	0	14
Disease Progression	4	7	7	14
Median DOCR -months (95% CI)	NE (6.4, NE)	14.4 (14.4, NE)	24.2 (6.9, NE)	NE (NE)
p-value (log rank)	0.3560		0.2040[a]	
Unstratified HR (95% CI)	0.59 (0.19, 1.83)		0.59 (0.25, 1.35)	

CCOD = clinical cutoff date; CI = confidence interval; CR = complete response; DOCR = duration of complete response; HR = hazard ratio; IRC = Independent Review Committee; NE not estimable; R-GemOx = rituximab in combination with gemcitabine and oxaliplatin.

Figure 9 IRC가 평가한 완전 반응 지속기간 카플란-마이어 도표: Study GO41944 업데이트 분석(완전 반응자 모집단)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

글로피타맙, 리툭시맙, 젬시타빈, 옥살리플라틴, 토실리주맙에 대한 노출 요약이 Table 8에 제시되어 있다. 치료 노출은 두 투여군 간에 차이가 있었다. 투여 기간 중앙값이 두 투여군 간에 현저하게 달랐는데 (Glofit-GemOx: 218일 대 R-GemOx: 64일), 주된 이유는 R-GemOx 투여군에서 PD로 인한 중단 비율이 더 높았기 때문이다. 첫 반응 평가를 포함한 시점까지 질병 진행으로 인한 중단은 Glofit-GemOx 투여군 (어떤 치료에든 노출)에서 15.0% 대 R-GemOx 투여군에서 40.9%였다.

Table 8 글로피타맙, 리툭시맙, 젬시타빈, 옥살리플라틴, 토실리주맙 노출 요약, 안전성 평가 가능 모집단(CCOD: 2024년 2월 16일)

	R-GemOx N= 88	**Glofit-GemOx[a] N= 172**
Rituximab/Glofitamab		
Treatment Duration of Rituximab/Glofitamab in days: Median (Min, Max)	64.0 (1-183)	218.0 (1-296)
Categorized number of cycles:		
Less than 8 cycles	62 (70.5%)	61 (31.5%)
8 cycles	26 (29.5%)	10 (5.8%)
9-11 cycles	0	24 (14.0%)
12 cycles	0	76 (44.2%)
> 12 cycles	0	1 (0.6%)[b]
Number of cycles: Median (range)	4.0 (1-8)	11.0 (1-13)
Number of infusions: Median (range)	4.0 (1-8)	12.0 (1-14)
Gemcitabine		
Number of cycles: Median (range)	4.0 (1-8)	8.0 (1-9)
Total duration [days]: Median (range)	63.0 (1-183)	147.0 (1-241)

Oxaliplatin		
Number of cycles: Median (range)	4.0 (1-8)	8.0 (1-9)
Total duration [days]: Median (range)	63.0 (1-183)	147.0 (1-241)
Tocilizumab		
Number of cycles: Median (range)	NE (NE-NE)	1.0 (1-1)
Total duration [days]: Median (range)	NE (NE-NE)	1.0 (1-58)

[a] Data is based on the Glofit-GemOx (Glofit Exposed) population (Section 5).
[b] For 1 patient, 13 cycles were reported; the first step-up dosing cycle was repeated and reported in an Unscheduled Visit, which was counted as an additional cycle.

(2) 이상사례

Study GO41944의 연장된 추적관찰 기간(CCOD: 2024년 2월 16일)에 대해 Glofit-GemOx의 안전성 프로파일은 일차 분석 시점(CCOD: 2023년 3월 29일)에 보고된 안전성 프로파일과 일관성을 유지했다. 추적관찰 기간이 길어지면서 투여군과 대조군 모두에서 AE 발생률의 소폭 증가가 관찰되었다. 일차 분석 이후 R-GemOx 투여군에서 한 건의 새로운 치명적인 AE(폐렴)가 보고되었다. 전반적으로, 안전성 프로파일의 개요는 일차 분석 및 업데이트된 분석 간에 일치했다. 업데이트 분석 시점의 전반적인 안전성 소견은 아래 및 Table 6에 요약되어 있다.

- Glofit-GemOx 투여군의 모든 환자(172/172명: 100.0%) 및 R-GemOx 투여군의 거의 모든 환자 (84/88명: 95.5%)가 최소 한 건의 AE를 겪었다.
- 3~5등급 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(132/172명: 76.7%)이 R-GemOx 투여군(36/88명: 40.9%)에 비해 더 높았다.
- 글로피타맙/리툭시맙과 관련된 3~5등급 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(85/172명: 49.4%)이 R-GemOx 투여군(20/88명: 22.7%)에 비해 더 높았다.
- 5등급(치명적) AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(12/172명: 7.0%)이 R-GemOx 투여군(4/88명: 4.5%)에 비해 더 높았다. 대다수의 치명적 사례는 두 치료군 모두에서 주로 감염으로 인한 것이며, Glofit-GemOx 투여군에서는 치명적 COVID-19 및 COVID-19 관련 사례의 비율이 더 높았다(보고된 12건의 치명적 사례 중 5건).
- SAE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군 (90/172명: 52.3%)이 R-GemOx 투여군(15/88명: 17.0%)에 비해 더 높았다. 가장 빈번한 SAE는 CRS였다(Glofit-GemOx 투여군 35/172명[20.3%]: R-GemOx 투여군 0명[0.0%]). CRS를 제외하고, SAE는 두 투여군 모두에서 감염으로 인한 것이었다(Glofit-GemOx 22.7%, R-GemOx 12.5%). 가장 흔한 감염은 Glofit-GemOx 투여군에서 폐렴 및 COVID-19였으며 R-GemOx 투여군에서 폐렴이었다. 다른 중대한 감염 경향은 관찰되지 않았다.
- 글로피타맙/리툭시맙 중단을 초래한 SAE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(21/172명: 12.2%)이 R-GemOx 투여군(6/88명: 6.8%)에 비해 더 높았다. 글로피타맙/리툭시맙 중단을 초래한 SAE의 대다수는 감염 사례로 인한 것이었다.
- 글로피타맙/리툭시맙 관련 SAE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(62/172명: 36.0%)이 R-GemOx 투여군(7/88명: 8.0%)에 비해 더 높았다. 글로피타맙과 관련된 가장 흔한 SAE는 CRS(Glofit-GemOx 투여군 35명[20.3%])였으며 리툭시맙의 경우에는 폐렴 및 감염(모두 2명[2.3%] 발생)이었다.
- 어떤 시험약이든 시험약 투여의 일시중지를 초래한 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군

(80/172명: 46.5%)이 R-GemOx 투여군(19/88명: 21.6%)에 비해 더 높았다. 어떤 시험약이든 시험약 투여의 일시중지를 초래한 가장 흔하게 보고된 AE는 감염 사례와 혈액학적 이상이었다.

㉮ 어떤 시험약이든 치료 중단을 초래한 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(43/172명: 25.0%)이 R-GemOx 투여군(11/88명: 12.5%)에 비해 더 높았다. COVID-19는 치료 중단을 초래한 가장 흔한 AE였다(Glofit-GemOx 투여군; 20명[11.6%]: R-GemOx 투여군; 5명[5.7%]).

㉯ 글로피타맙/리툭시맙 중단을 초래한 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(36/172명: 20.9%)이 R-GemOx 투여군(11/88명: 12.5%)에 비해 더 높았다. 사례의 많은 부분은 두 투여군 모두에서 COVID-19로 인한 것이었다(Glofit-GemOx: 20명[11.6%] vs R-GemOx 5명[5.7%]). 글로피타맙/리툭시맙 중단을 초래한 글로피타맙/리툭시맙 관련 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(13/172명: 7.6%)이 R-GemOx 투여군(3/88명: 3.4%)에 비해 더 높았다. COVID-19 팬데믹과 Glofit-GemOx 투여군에 대한 누적 화학요법 노출의 영향을 고려할 때, 어떤 시험약이든 치료 중단을 초래한 AE는 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용한 글로피타맙에 대해 예상된 위험과 일치했다.

㉰ 가장 흔한 AE는 CRS(ASTCT 등급)로, Glofit-GemOx 투여군의 환자 76/172명(44.2%)에서 보고되었으며 R-GemOx 투여군의 환자 중에서는 보고되지 않았다. Glofit-GemOx 투여군의 환자 4명(2.3%)이 3등급 CRS AE를 겪었다.

㉱ 신경학적 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(102/172명: 59.3%)이 R-GemOx 투여군(35/88명: 39.8%)보다 더 높았으며, 그중 ㅁ3등급은 각각 10명(5.8%) 및 0명(0.0%)이었다. 두 투여군 모두에서 보고된 일차 신경학적 AE는 말초 감각 신경 병증(말초 신경 병증 포함, Glofit-GemOx: 26.2% vs R-GemOx: 15.9%)였다. 4명의 환자에서 ICANS와 일치하는 사례가 보고되었으며 대부분 1~2등급으로, 3등급 섬망 사례가 한 건 있었다. 모든 사례는 CRS와 동시에 발생하고 CRS와 함께 해소되었다.

	R-GemOx Exposed) (GO41944) GO41943)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=88) (N=188)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & (N=16)
Glofitamab/Rituximab related AESI	9 (10.2%)	49 (28.5%)	5 (31.3%)	54 (28.7%)
Obinutuzumab related AESI	0	7 (4.1%)	1 (6.3%)	8 (4.3%)
AE related to Glofitamab/Rituximab leading to (6.9%) withdrawal from Glofitamab/Rituximab	3 (3.4%)	13 (7.6%)	0	13
AE related to Glofitamab/Rituximab leading to dose	46 (24.5%)	9 (10.2%) interruption of Glofitamab/Rituximab	43 (25.0%)	3 (18.8%)
Outcome of adverse events				
Recovered / resolved	649	2709	154	2863
Recovering / resolving	0	0	3	3
Recovered / resolved with sequelae	6	30	1	31
Not recovered / resolved	183	528	44	572
Fatal	4	12	0	12
Unknown / missing	26	20	1	21

Data Cutoff Dates: GO41943 - 08DEC2021, GO41944 - 16FEB2024.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1. Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Tocilizumab not included as a study drug.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Glofit-GemOx 투여군에서 적어도 한 건의 AE를 경험한 환자의 비율(172/172명: 100.0%)은 R-GemOx 투여군(84/88명: 95.5%)에서 보고된 결과와 유사했다(Table 8). 전체적으로 Glofit-GemOx 투여 환자 172명에서 3,299건의 AE가 보고되었으며 R-GemOx 투여 환자 84명에서 868건의 AE가 보고되었다.

기관계 대분류(System Organ Class, SOC) 및 PT별로 10% 이상의 환자에서 보고된 AE의 요약은 Table 8에 나타나 있다. Glofit-GemOx 및 R-GemOx 투여군에서 PT별로 가장 빈번하게 보고된 AE(환자의 ≥ 15%)는 각각 다음과 같았다.

Table 6 안전성 개요(R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Overview of Adverse Events, Modified Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO41944 & GO41943

	R-GemOx Exposed) (GO41944) GO41943)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=88) (N=188)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & (N=16)
Total number of patients with at least one AE	84 (95.5%)	172 (100%)	16 (100%)	188 (100%)
Total number of AEs	868	3299	203	3502
Total number of deaths	51 (58.0%)	74 (43.0%)	11 (68.8%)	85 (45.2%)
Total number of patients withdrawn from any treatment	44 (23.4%)	11 (12.5%) due to an AE	43 (25.0%)	1 (6.3%)
Total number of patients with an AE with fatal (6.4%) outcome	4 (4.5%)	12 (7.0%)	0	12
Total number of patients with at least one AE leading to withdrawal from Glofitamab/Rituximab	37 (19.7%)	11 (12.5%)	36 (20.9%)	1 (6.3%)
AE leading to withdrawal from Obinutuzumab	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
AE leading to withdrawal from Gemcitabine	11 (12.5%)	26 (15.1%)	0	26 (13.8%)
AE leading to withdrawal from Oxaliplatin	11 (12.5%)	29 (16.9%)	0	29 (15.4%)
AE leading to dose interruption of Glofitamab/ (42.6%) Rituximab	14 (15.9%)	75 (43.6%)	5 (31.3%)	80
AE leading to dose interruption of Obinutuzumab	0	8 (4.7%)	0	8 (4.3%)
AE leading to dose interruption of Gemcitabine	14 (15.9%)	61 (35.5%)	4 (25.0%)	65 (34.6%)
AE leading to dose modification of Gemcitabine	0	2 (1.2%)	0	2 (1.1%)
AE leading to dose interruption of Oxaliplatin	14 (15.9%)	60 (34.9%)	4 (25.0%)	64 (34.0%)
AE leading to dose modification of Oxaliplatin	6 (6.8%)	5 (2.9%)	0	5 (2.7%)
Serious AE	15 (17.0%)	90 (52.3%)	11 (68.8%)	101 (53.7%)
Serious AE leading to withdrawal from Glofitamab/ (11.7%) Rituximab	6 (6.8%)	21 (12.2%)	1 (6.3%)	22
Serious AE leading to dose interruption of (19.7%) Glofitamab/Rituximab	5 (5.7%)	35 (20.3%)	2 (12.5%)	37
AE related to Glofitamab/Rituximab	58 (65.9%)	149 (86.6%)	14 (87.5%)	163 (86.7%)
AE related to Obinutuzumab	0	108 (62.8%)	5 (31.3%)	113 (60.1%)
AE related to Gemcitabine	73 (83.0%)	156 (90.7%)	16 (100%)	172 (91.5%)
AE related to Oxaliplatin	79 (89.8%)	158 (91.9%)	16 (100%)	174 (92.6%)
Serious AE related to Glofitamab/Rituximab	7 (8.0%)	62 (36.0%)	4 (25.0%)	66 (35.1%)
Serious AE related to Obinutuzumab	0	15 (8.7%)	1 (6.3%)	16 (8.5%)
Serious AE related to Gemcitabine	7 (8.0%)	36 (20.9%)	6 (37.5%)	42 (22.3%)
Serious AE related to Oxaliplatin	7 (8.0%)	37 (21.5%)	6 (37.5%)	43 (22.9%)
Grade 3-5 AE	36 (40.9%)	132 (76.7%)	12 (75.0%)	144 (76.6%)
Grade 3-5 AE related to Glofitamab/Rituximab	20 (22.7%)	85 (49.4%)	5 (31.3%)	90 (47.9%)
Grade 3-5 AE related to Obinutuzumab	0	52 (30.2%)	2 (12.5%)	54 (28.7%)
Grade 3-5 AE related to Gemcitabine	28 (31.8%)	101 (58.7%)	11 (68.8%)	112 (59.6%)
Grade 3-5 AE related to Oxaliplatin	30 (34.1%)	104 (60.5%)	11 (68.8%)	115 (61.2%)

- CRS (44.2% vs. 0.0%)
- 오심 (41.3% vs. 39.8%)
- 빈혈 (41.3% vs. 21.6%)
- 혈소판 수 감소 (38.4% vs. 30.7%)
- 설사 (34.9% vs. 27.3%)
- AST 증가 (34.3% vs. 19.3%)
- ALT 증가 (32.6 vs. 21.6%)
- 중성구 수 감소 (29.7% vs. 20.5%)
- 식욕 감소 (29.1% vs 27.3%)
- 발열 (24.4% vs. 5.7%)
- 구토 (23.8% vs. 21.6%)
- 피로 (22.1% vs. 21.6%)
- 림프구 수 감소 (21.5% vs. 13.6%)
- 백혈구 수 감소 (21.5% vs 13.6%)
- 변비 (18.6% vs. 15.9%)
- 저칼륨 혈증 (18.6% vs. 6.8%)
- 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가 (18.0% vs. 18.2%)

㉠ 혈청 페리틴 증가 (16.9% vs. 11.4%)
㉡ 중성구 감소증 (16.9% vs. 10.2%)
㉢ 말초 감각 신경 병증 (15.7% vs. 9.1%)
㉣ 혈소판 감소증 (15.1% vs. 17.0%)

Table 8 발생률이 ≥10%인 이상사례 요약(R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Adverse Events, Modified Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO41944 & GO41943

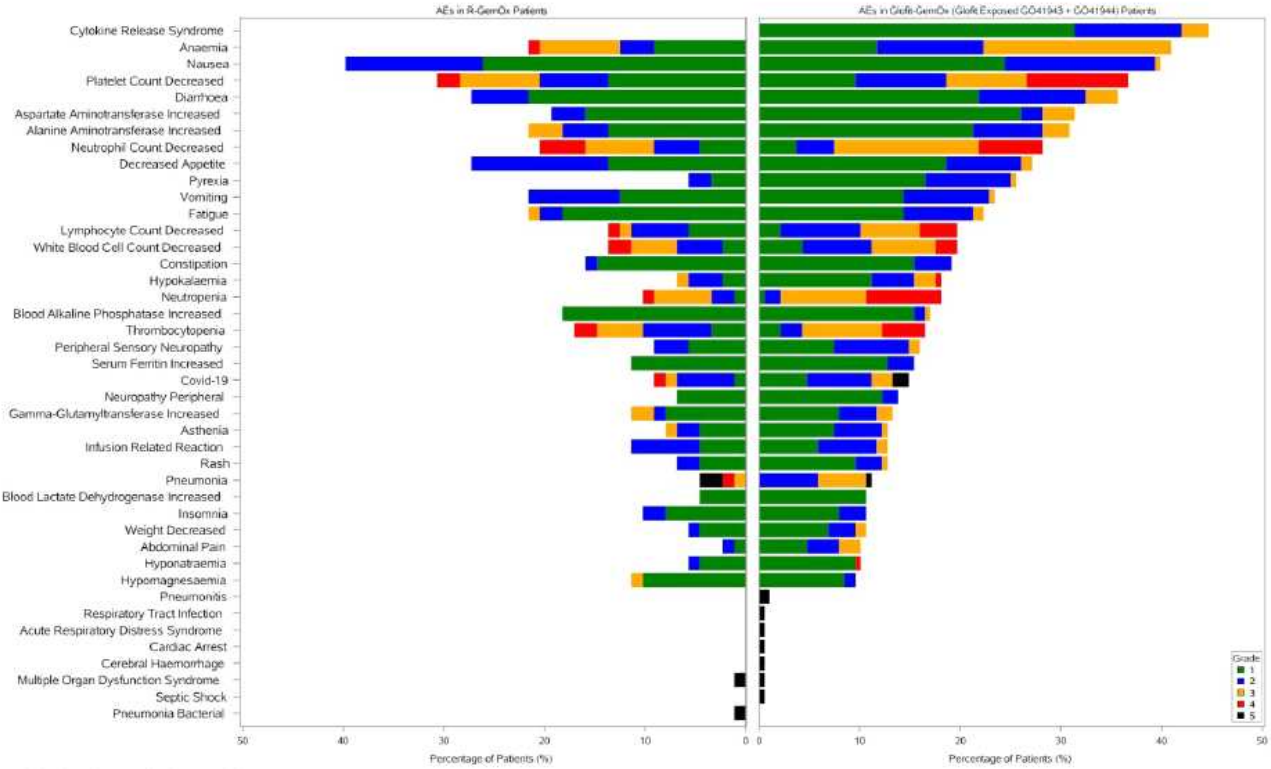
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	R-GemOx Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & GO41943) (N=188)
Total number of patients with at least one adverse event	84 (95.5%)	172 (100%)	16 (100%)	188 (100%)
Overall total number of events	868	3299	203	3502
Gastrointestinal disorders				
Total number of patients with at least one adverse event	135 (71.8%)	59 (67.0%)	121 (70.3%)	14 (87.5%)
Total number of events	153	444	32	476
Nausea	35 (39.8%)	71 (41.3%)	4 (25.0%)	75 (39.9%)
Diarrhoea	24 (27.3%)	60 (34.9%)	7 (43.8%)	67 (35.6%)
Vomiting	19 (21.6%)	41 (23.8%)	3 (18.8%)	44 (23.4%)
Constipation	14 (15.9%)	32 (18.6%)	4 (25.0%)	36 (19.1%)
Abdominal pain	2 (2.3%)	17 (9.9%)	2 (12.5%)	19 (10.1%)
Investigations				
Total number of patients with at least one adverse event	130 (69.1%)	48 (54.5%)	121 (70.3%)	9 (56.3%)
Total number of events	239	1041	20	1061
Platelet count decreased	27 (30.7%)	66 (38.4%)	3 (18.8%)	69 (36.7%)
Alanine aminotransferase increased	19 (21.6%)	56 (32.6%)	2 (12.5%)	58 (30.9%)
Aspartate aminotransferase increased	17 (19.3%)	59 (34.3%)	0	59 (31.4%)
Neutrophil count decreased	18 (20.5%)	51 (29.7%)	2 (12.5%)	53 (28.2%)
Lymphocyte count decreased	12 (13.6%)	37 (21.5%)	0	37 (19.7%)
White blood cell count decreased	12 (13.6%)	37 (21.5%)	0	37 (19.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (18.2%)	31 (18.0%)	1 (6.3%)	32 (17.0%)
Serum ferritin increased	10 (11.4%)	29 (16.9%)	0	29 (15.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	10 (11.4%)	25 (14.5%)	0	25 (13.3%)
Weight decreased	5 (5.7%)	17 (9.9%)	3 (18.8%)	20 (10.6%)
Blood lactate dehydrogenase increased	4 (4.5%)	20 (11.6%)	0	20 (10.6%)
Metabolism and nutrition disorders				
Total number of patients with at least one adverse event	110 (58.5%)	41 (46.6%)	102 (59.3%)	8 (50.0%)
Total number of events	111	380	20	400
Decreased appetite	24 (27.3%)	50 (29.1%)	1 (6.3%)	51 (27.1%)
Hypokalaemia	6 (6.8%)	32 (18.6%)	2 (12.5%)	34 (18.1%)
Hypomagnesaemia	10 (11.4%)	13 (7.6%)	5 (31.3%)	18 (9.6%)
Hyponatraemia	5 (5.7%)	19 (11.0%)	0	19 (10.1%)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	R-GemOx Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & GO41943) (N=188)
Injury, poisoning and procedural complications				
Total number of patients with at least one adverse event	45 (23.9%)	12 (13.6%)	43 (25.0%)	2 (12.5%)
Total number of events	13	61	2	63
Infusion related reaction	10 (11.4%)	23 (13.4%)	1 (6.3%)	24 (12.8%)
Psychiatric disorders				
Total number of patients with at least one adverse event	38 (20.2%)	11 (12.5%)	37 (21.5%)	1 (6.3%)
Total number of events	12	47	1	48
Insomnia	9 (10.2%)	20 (11.6%)	0	20 (10.6%)

Data Cutoff Dates: GO41943 - 08DEC2021, GO41944 - 16FEB2024.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1. Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	R-GemOx Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & GO41943) (N=188)
General disorders and administration site conditions				
Total number of patients with at least one adverse	109 (58.0%)	39 (44.3%) event	101 (58.7%)	8 (50.0%)
Total number of events	53	209	12	221
Fatigue	19 (21.6%)	38 (22.1%)	4 (25.0%)	42 (22.3%)
Pyrexia	5 (5.7%)	42 (24.4%)	6 (37.5%)	48 (25.5%)
Asthenia	7 (8.0%)	24 (14.0%)	0	24 (12.8%)
Blood and lymphatic system disorders				
Total number of patients with at least one adverse	109 (58.0%)	34 (38.6%) event	99 (57.6%)	10 (62.5%)
Total number of events	81	280	29	309
Anaemia	19 (21.6%)	71 (41.3%)	6 (37.5%)	77 (41.0%)
Neutropenia	9 (10.2%)	29 (16.9%)	5 (31.3%)	34 (18.1%)
Thrombocytopenia	15 (17.0%)	26 (15.1%)	5 (31.3%)	31 (16.5%)
Infections and infestations				
Total number of patients with at least one adverse	102 (54.3%)	26 (29.5%) event	95 (55.2%)	7 (43.8%)
Total number of events	39	191	14	205
COVID-19	8 (9.1%)	28 (16.3%)	0	28 (14.9%)
Pneumonia	4 (4.5%)	21 (12.2%)	0	21 (11.2%)
Nervous system disorders				
Total number of patients with at least one adverse (68.8%)	92 (48.9%)	26 (29.5%) event	81 (47.1%)	11
Total number of events	49	164	23	187
Peripheral sensory neuropathy	8 (9.1%)	27 (15.7%)	3 (18.8%)	30 (16.0%)
Neuropathy peripheral	6 (6.8%)	20 (11.6%)	6 (37.5%)	26 (13.8%)
Immune system disorders				
Total number of patients with at least one adverse	85 (45.2%)	1 (1.1%) event	77 (44.8%)	8 (50.0%)
Total number of events	1	155	19	174
Cytokine release syndrome	0	76 (44.2%)	8 (50.0%)	84 (44.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Total number of patients with at least one adverse	57 (30.3%)	16 (18.2%) event	54 (31.4%)	3 (18.8%)
Total number of events	25	81	3	84
Rash	6 (6.8%)	23 (13.4%)	1 (6.3%)	24 (12.8%)

Figure 5 발생률이 ≥10%인 이상사례의 토네이도 도표(GO41944 및 GO41943 자료 통합: Glofit-GemOx 또는 R-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)



⑷ 강도별 이상사례

발생률이 10% 이상인 3~5등급 AE의 요약은 Table 9에 나타나 있다. Glofit-GemOx 및 R-GemOx 투여군에서 발생률이 10% 이상인 가장 빈번하게 보고된 3~5등급 AE는 각각 다음과 같았다.

① 중성구 수 감소 (22.1% vs. 11.4%)

① 혈소판 수 감소 (18.0% vs. 10.2%)

① 빈혈 (16.9% vs. 9.1%)

① 중성구 감소증 (14.5% vs. 6.8%)

① 혈소판 감소증 (10.5% vs. 6.8%)

① 림프구 수 감소 (10.5% vs. 2.3%)

Table 9 발생률이 ≥5%인 3~5등급 이상사례 요약(R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Adverse Events, Incidence Rate of at Least 5%, Grade 3 to 5 Adverse Events, Modified Safety-Evaluable Patients Protocol: GO41944 & GO41943

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	R-GemOx Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & GO41943) (N=188)
Total number of patients with at least one adverse event	30 (34.1%)	101 (58.7%)	12 (75.0%)	113 (60.1%)
Overall total number of events	67	290	49	339
Investigations				
Total number of patients with at least one adverse event	65 (34.6%)	16 (18.2%)	60 (34.9%)	5 (31.3%)
Total number of events	32	167	9	176
Neutrophil count decreased	10 (11.4%)	38 (22.1%)	1 (6.3%)	39 (20.7%)
Platelet count decreased	9 (10.2%)	31 (18.0%)	3 (18.8%)	34 (18.1%)
Lymphocyte count decreased	2 (2.3%)	18 (10.5%)	0	18 (9.6%)
White blood cell count decreased	6 (6.8%)	16 (9.3%)	0	16 (8.5%)
Liver function test abnormal	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders				
Total number of patients with at least one adverse event	63 (33.5%)	14 (15.9%)	53 (30.8%)	10 (62.5%)
Total number of events	26	100	25	125
Anaemia	8 (9.1%)	29 (16.9%)	6 (37.5%)	35 (18.6%)
Neutropenia	6 (6.8%)	25 (14.5%)	5 (31.3%)	30 (16.0%)
Thrombocytopenia	6 (6.8%)	18 (10.5%)	5 (31.3%)	23 (12.2%)
Infections and infestations				
Total number of patients with at least one adverse event	16 (8.5%)	4 (4.5%)	12 (7.0%)	4 (25.0%)
Total number of events	5	13	5	18
Pneumonia	4 (4.5%)	10 (5.8%)	0	10 (5.3%)
Sepsis	0	3 (1.7%)	3 (18.8%)	6 (3.2%)
Cellulitis	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)
Wound infection	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders				
Total number of patients with at least one adverse event	7 (3.7%)	4 (4.5%)	4 (2.3%)	3 (18.8%)
Total number of events	4	5	4	9
Tumour lysis syndrome	3 (3.4%)	3 (1.7%)	2 (12.5%)	5 (2.7%)
Hyperglycaemia	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (6.3%)	2 (1.1%)
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	R-GemOx Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41944 & GO41943) (N=188)
Immune system disorders				
Total number of patients with at least one adverse		0	4 (2.3%)	1
(6.3%)	5 (2.7%)	event		
Total number of events	0	4	1	5
Cytokine release syndrome	0	4 (2.3%)	1 (6.3%)	5 (2.7%)
Gastrointestinal disorders				
Total number of patients with at least one adverse		0	1 (0.6%)	2
(12.5%)	3 (1.6%)	event		
Total number of events	0	1	2	3
Colitis	0	1 (0.6%)	2 (12.5%)	3 (1.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Total number of patients with at least one adverse		0	0	1
(6.3%)	1 (0.5%)	event		
Total number of events	0	0	1	1
Groin pain	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				
Total number of patients with at least one adverse		0	0	1
(6.3%)	1 (0.5%)	event		
Total number of events	0	0	1	1
Squamous cell carcinoma	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders				
Total number of patients with at least one adverse		0	0	1
(6.3%)	1 (0.5%)	event		
Total number of events	0	0	1	1
Transient ischaemic attack	0	0	1 (6.3%)	1 (0.5%)

Data Cutoff Dates: GO41943 - 08DEC2021, GO41944 - 16FEB2024.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

(5) 사망

치명적 AE를 보고한 환자 비율은 Glofit-GemOx 투여군(12/172명[7.0%])이 R-GemOx 투여군(4/88명[4.5%])에 비해 더 높았다(Table 11).

감염 및 기생충 감염 SOC의 사례는 Glofit-GemOx 투여군(6/172명[3.5%])과 R-GemOx 투여군(3/88명[3.4%])에서 가장 흔하게 보고된 치명적인 AE였다. 가장 흔한 치명적 AE는 Glofit-GemOx 투여군의 환자 3/172명(1.7%)에서 보고된 COVID-19였다. R-GemOx 투여군에서는 COVID-19의 치명적 AE가 보고되지 않았다.

시험약 투여와 관련된 것으로 보고된 치명적 AE는 Glofit-GemOx 투여군의 환자 5명(2.9%) 및 R-GemOx 투여군의 환자 1명(1.1%)에서 발생했다. Glofit-GemOx 투여군에서 5명의 환자와 관련된 치명적 AE는 폐염증, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군 및 뇌출혈 사례 2건이었다. 다발성 장기 기능 부전 증후군은 질병 진행이 의심되는 환자에서 발생했으며, 가족의 요청에 따라 해당 사례에 대한 추가 치료를 실시하지 않았다. 급성 호흡 곤란 증후군은 COVID-19와 동시에 보고되었으며 마찬가지로 COVID-19 관련 치명적 사례로 포함되었다. 뇌출혈이 보고된 환자의 경우, 이 환자는 자택에서 사망했으며 모든 세부 정보는 가족이 제공했다. 시험자는 환자가 지속적인 골수 억제와 혈소판 감소증으로 인한 뇌출혈로 사망한 것으로 추정했다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 사이토카인 방출 증후군

Glofit-GemOx 투여군에서 보고된 2등급 이상 CRS AE는 다음과 같이 요약된다(Table 17).

- 22/172명(12.8%)이 적어도 한 건의 2등급 이상 CRS AE를 겪었다.
- 2등급 이상 CRS AE의 대다수는 2등급이었다(18/172명[10.5%]).
- 3등급 CRS AE는 환자 4/172명(2.3%)에서 보고되었다.

Table 17 글로피타맙에 대한 특별 관심대상 이상사례 요약: 사이토카인 방출 증후군(≥2등급) (R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Adverse Events of Special Interest, Modified Safety-Evaluable Patients Protocol: GO41944 & GO41943

Glofitamab - Grade >= 2 CRS

	R-GemOx (GO41944) GO41943)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944 & (N=16)
Total number of pts with at least	25 (13.3%)	0 one AE	22 (12.8%)	3 (18.8%)
Total number of AEs	0	24	3	27
Total number of pts with at least one AE by worst grade				
Grade 2	0	18 (10.5%)	2 (12.5%)	20 (10.6%)
Grade 3	0	4 (2.3%)	1 (6.3%)	5 (2.7%)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5 (fatal outcome)	0	0	0	0
Total number of pts with dose (2.1%) modified/interrupted due to AE	0	3 (1.7%)	1 (6.3%)	4
Total number of pts with treatment (13.3%) received for AE	0	22 (12.8%)	3 (18.8%)	25
Total number of pts with all AEs (13.3%) resolved	0	22 (12.8%)	3 (18.8%)	25
Total number of pts with at least one unresolved or ongoing AE		0	0	0 0
Total number of pts with at least	19 (10.1%)	0 one serious AE	18 (10.5%)	1 (6.3%)
Total number of pts with at least	25 (13.3%)	0 one related AE	22 (12.8%)	3 (18.8%)
Duration of AE (days)				
n	0	24	3	27
Mean (SD)	NE (NE)	3.54 (2.92)	2.00 (0.00)	3.37 (2.79)
Median	NE	2.00	2.00	2.00
Min - Max	NE - NE	1.0 - 12.0	2.0 - 2.0	1.0 - 12.0
Time to Onset (days)				
n	0	24	3	27
Mean (SD) (35.16)	NE (NE)	22.71 (37.04)	8.00 (0.00)	21.07
Median	NE	9.00	8.00	9.00
Min - Max	NE - NE	7.0 - 165.0	8.0 - 8.0	7.0 - 165.0
Time to Onset from first Glofitamab/Rituximab dose (days)				
n	0	24	3	27
Mean (SD) (35.45)	NE (NE)	13.71 (37.41)	0.37 (0.15)	12.23
Median	NE	0.58	0.38	0.53
Min - Max	NE - NE	0.2 - 157.3	0.2 - 0.5	0.2 - 157.3

- 4등급 또는 5등급 CRS AE는 보고되지 않았다.
- 2등급 이상 CRS는 환자 18/172명(10.5%)에서 보고되었다.
- 2등급 이상 CRS는 환자 22/172명(12.8%)에서 보고되었다.
- 3/172명(1.7%)이 2등급 이상 CRS AE로 인해 투여를 일시중지했다.

CRS AE(모든 등급)는 Glofit-GemOx 투여군 중 76/172명(44.2%)에서 보고되었다. CRS AE의 대다수는 1~2등급(72/172명[41.9%])으로, 4명(2.3%)은 3등급 CRS 사례를 겪었으며, 4등급 또는 5등급 CRS는 보고되지 않았다.

Glofit-GemOx 투여군에서 CRS는 중환자실(intensive care unit, ICU) 입원 비율이 낮고(환자 4/76명[5.3%]) 다회 승압제를 사용하지 않아 관리가 가능했다. CRS AE를 관리하기 위해 CRS AE가 있는 환자 중 28/76명(36.8%)이 토실리주맙을 투여받았으며, 39/76명(51.3%)이 코르티코스테로이드를, 18/76명(23.7%)이 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 투여받았다. 환자 9/76명(11.8%)이 저유량 산소요법을 사용했고, 2/76명(2.6%)은 고유량 산소요법이 필요했으며, 10/76명(13.2%)이 수액요법이 필요했다(Table 19).

Table 19 토실리주맙 사용 및 CRS 관리 요약(GO41944 및 GO41943 자료 통합: Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Tocilizumab Use and CRS Management, All Subjects with a CRS Event, Modified Safety-Evaluable Patients Protocol: GO41944 & GO41943

	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) GO41943) (N=76)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41943)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944 & (N=8) (N=84)
Patients who used Tocilizumab	28 (36.8%)	3 (37.5%)	31 (36.9%)
Patients who used Corticosteroids	39 (51.3%)	3 (37.5%)	42 (50.0%)
Patients who used Tocilizumab and Corticosteroids together	18 (23.7%)	3 (37.5%)	21 (25.0%)
Patients who used ICU	4 (5.3%)	1 (12.5%)	5 (6.0%)
Patients who used fluids	10 (13.2%)	2 (25.0%)	12 (14.3%)
Patients who used a single pressor	4 (5.3%)	1 (12.5%)	5 (6.0%)
Patients who used multiple pressors	0	0	0
Patients who used low flow oxygen	9 (11.8%)	0	9 (10.7%)
Patients who used high flow oxygen	2 (2.6%)	0	2 (2.4%)
Patients who used positive pressure	0	0	0

Data Cutoff Dates: GO41943 - 08DEC2021, GO41944 - 16FEB2024.
Same CRS event has been considered to display 'Patients who used Tocilizumab and Corticosteroids together'.

② 신경학적 이상사례

Glofit-GemOx 및 R-GemOx 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 신경학적 AE(모든 등급에서 ≥3%)는 각각 다음과 같았다.

- 말초 감각 신경 병증: 27/172명(15.7%) vs. 8/88명(9.1%).
- 말초 신경 병증: 20/172명(11.6%) vs. 6/88명(6.8%).
- 불면: 20/172명(11.6%) vs. 9/88명(10.2%).
- 두통: 15/172명(8.7%) vs. 7/88명(8.0%).
- 어지러움: 12/172명(7.0%) vs. 3/88명(3.4%).
- 지각 이상: 9/172명(5.2%) vs. 5/88명(5.7%).
- 미각 이상: 9/172명(5.2%) vs. 2/88명(2.3%).
- 감각 저하: 8/172명[4.7%) vs. 3/88명(3.4%)
- 대상 포진: 7/172명(4.1%) vs. 0명(0.0%)
- 다발 신경증: 4/172명[2.3%) vs. 3/88명(3.4%)

- 2등급 신경학적 AE: 42/172명(24.4%) vs. 11/88명(12.5%).
- 3등급 신경학적 AE: 9/172명(5.2%) vs. 0/88명(0.0%).
- 4등급 신경학적 AE: 보고되지 않음.
- 5등급(치명적 결과) 신경학적 AE: 1/172명(0.6%) vs. 0/88명(0.0%).

2등급 이상 신경학적 AE를 보고한 환자의 비율은 Glofit-GemOx 투여군(52/172명[30.2%])이 R-GemOx 투여군(11/88명[12.5%])에 비해 더 높았다(Table 20).

2등급 이상 신경학적 AE의 대다수는 2등급이었다: Glofit-GemOx 투여군 42/172명(24.4%), R-GemOx 투여군 11/88명(12.5%) (Table 20).

Glofit-GemOx 및 R-GemOx 투여군에서 보고된 신경학적 AE의 등급은 각각 다음과 같다(Table 20).

Glofit-GemOx 투여군의 경우, 7/172명(4.1%)이 투여를 조절하거나 일시중지했고, 35/172명(20.3%)이 치료

를 받았으며, 26/172명(15.1%)에서 AE가 해소되었고, 25/172명(14.5%)에서 해소되지 않았으며, 9/172명(5.2%)에서 신경학적 AE를 중대한 것으로 보고했으며, 32/172명(18.6%)에서 치료와 관련된 것으로 간주되었다(Table 20).

R-GemOx 투여군의 경우, 3/88명(3.4%)이 투여를 조절/일시중지했고, 2/88명(2.3%)이 치료를 받았으며, 3/88명(3.4%)은 AE가 해소되었고, 8/88명(9.1%)은 해소되지 않았으며, 0/88명(0.0%)에서는 신경학적 AE가 중대하게 보고되었으며, 7/88명(8.0%)에서는 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다(Table 20).

Table 20 글로피타맙에 대한 특별 관심대상 이상사례 요약: 신경학적 이상사례 (≥2등급) (R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Adverse Events of Special Interest, Modified Safety-Evaluable Patients Protocol: GO41944 & GO41943

Grade >= 2 Neurologic Adverse Events

	GemOx Exposed) (N=88)	R-GemOx (GO41943) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (GO41943 & GO41944) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=188)
Total number of pts with at least one AE	11 (12.5%)	52 (30.2%)	6 (37.5%)	58 (30.9%)
Total number of AEs	14	68	7	75
Total number of pts with at least one AE by worst grade				
Grade 2	11 (12.5%)	42 (24.4%)	5 (31.3%)	47 (25.0%)
Grade 3	0	9 (5.2%)	1 (6.3%)	10 (5.3%)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5 (fatal outcome)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Total number of pts with dose modified/interrupted due to AE	3 (3.4%)	7 (4.1%)	0	7 (3.7%)
Total number of pts with treatment received for AE	2 (2.3%)	35 (20.3%)	2 (12.5%)	37 (19.7%)
Total number of pts with all AEs resolved	3 (3.4%)	26 (15.1%)	3 (18.8%)	29 (15.4%)
Total number of pts with at least one unresolved or ongoing AE	8 (9.1%)	28 (14.9%)	25 (14.5%)	3 (18.8%)
Total number of pts with at least one serious AE	0	11 (5.9%)	9 (5.2%)	2 (12.5%)
Total number of pts with at least one related AE	7 (8.0%)	37 (19.7%)	32 (18.6%)	5 (31.3%)
Duration of AE (days)				
n	5	39	4	43
Mean (SD)	50.20 (61.13)	68.13 (106.84)	48.25 (68.52)	66.28 (103.42)
Median	40.00	14.00	15.00	14.00
Min - Max	1.0 - 151.0	1.0 - 384.0	12.0 - 151.0	1.0 - 384.0
Time to Onset (days)				
n	14	68	7	75
Mean (SD)	49.07 (54.85)	101.72 (94.38)	96.14 (95.57)	101.20 (93.85)
Median	27.50	77.50	46.00	76.00
Min - Max	1.0 - 155.0	-3.0 - 382.0	24.0 - 254.0	-3.0 - 382.0
Time to Onset from first Glofitamab/Rituximab dose (days)				
n	14	55	7	62
Mean (SD)	48.57 (54.87)	116.29 (89.45)	88.04 (94.79)	113.10 (89.71)
Median	26.99	105.62	37.57	99.52
Min - Max	0.5 - 154.5	1.5 - 374.4	16.5 - 244.7	1.5 - 374.4

ICANS 사례와 일치하는 신경학적 이상사례(모든 등급)

본 시험에서는 CARTOX-10 및 ASTCT 2019에 따른 ICE 점수 체계가 사용되지 않았으므로, "ICANS"가 언급되는 경우 이는 ICANS AEGT별로 식별된 ICANS와 일치하는 신경학적 사례를 의미한다.

Glofit-GemOx 투여군에서 ICANS AE의 대다수는 1~2등급(12명[7.0%])이었으며, 3명(1.7%)이 3등급 ICANS AE(PT: 실신[1명, 0.6%], 혼돈 상태[1명, 0.6%], 섬망[1명, 0.6%])를 보고했다. 4등급 또는 5등급 ICANS AE는 보고되지 않았다. 가장 빈번하게 보고된 ICANS AE(모든 등급)는 실신(4명[2.3%])과 혼돈 상태(4명[2.3%])였다.

③ 종양 용해 증후군

TLS AE(모든 등급)는 Glofit-GemOx 투여군의 환자 3/172명(1.7%), R-GemOx 투여군의 환자 3/88명(3.4%)에서 보고되었다. 모든 TLS AE는 3등급이었으며 모든 환자는 TLS AE에 대한 치료를 받았다. 모든 TLS AE는 CCOD 시점에 해소되었으며 모든 사례는 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다(Table 21).

Glofit-GemOx 투여군의 환자 172명 중 2명(1.2%)에서 TLS AE는 중대한 사례로 간주되었다. Glofit-GemOx 투여군에서 첫 번째 글로피타맙 투여로부터 TLS 발생까지 시간 중앙값은 8.5일(범위: 7.5~21.5)이며, 지속기간 중앙값은 7.0일(범위:3~10)이었다.

R-GemOx 투여군의 환자 1/88명(1.1 %)에서 TLS AE가 중대한 것으로 간주되었다 (Table 21). R-GemOx 투여군에서 첫 번째 리툭시맙 투여로부터 TLS 발생까지 시간 중앙값은 3.5일(범위: 2.6~7.5)이며, 지속기간은 8.0일(범위:6~15)이었다.

Table 21 글로피타맙에 대한 특별 관심대상 이상사례 요약: 종양 용해 증후군(R-GemOx 또는 Glofit-GemOx를 투여받은 안전성 평가 가능 환자)

Summary of Adverse Events of Special Interest, Modified Safety-Evaluable Patients Protocol: GO41944 & GO41943

TLS

	R-GemOx Exposed (GO41944 & GO41943) (N=16)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=88)	Glofit-GemOx (Glofit Exposed) (GO41944) (N=172)	Glofit-GemOx (Glofit (GO41943) (N=188)
Total number of pts with at least one AE	5 (2.7%)	3 (3.4%)	3 (1.7%)	2 (12.5%)
Total number of AEs	3	4	2	6
Total number of pts with at least one AE by worst grade				
Grade 3	3 (3.4%)	3 (1.7%)	2 (12.5%)	5 (2.7%)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5 (fatal outcome)	0	0	0	0
Total number of pts with dose modified/interrupted due to AE	0	2 (1.2%)	1 (6.3%)	3 (1.6%)
Total number of pts with treatment received for AE	3 (3.4%)	3 (1.7%)	2 (12.5%)	5 (2.7%)
Total number of pts with all AEs resolved	3 (3.4%)	3 (1.7%)	2 (12.5%)	5 (2.7%)
Total number of pts with at least one unresolved or ongoing AE	0	0	0	0
Total number of pts with at least one serious AE	1 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (6.3%)	3 (1.6%)
Total number of pts with at least one related AE	3 (1.7%)	3 (3.4%)	2 (12.5%)	5 (2.7%)
Duration of AE (days)				
n	3	4	2	6
Mean (SD)	9.67 (4.73)	6.75 (2.87)	21.00 (22.63)	11.50 (12.71)
Median	8.00	7.00	21.00	7.00
Min - Max	6.0 - 15.0	3.0 - 10.0	5.0 - 37.0	3.0 - 37.0
Time to Onset (days)				
n	3	4	2	6
Mean (SD)	5.00 (2.65)	17.00 (9.09)	5.00 (4.24)	13.00 (9.57)
Median	4.00	16.00	5.00	11.50
Min - Max	3.0 - 8.0	7.0 - 29.0	2.0 - 8.0	2.0 - 29.0
Time to Onset from first Glofitamab/Rituximab dose (days)				
n	3	3	1	4
Mean (SD)	4.52 (2.61)	12.50 (7.81)	0.59 (NE)	9.53 (8.73)
Median	3.50	8.51	0.59	8.01
Min - Max	2.6 - 7.5	7.5 - 21.5	0.6 - 0.6	0.6 - 21.5

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다지역 임상시험의 결과는 R-GemOx와 비교하여 Glofit-GemOx에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 입증했다. 민감도 분석은 결과의 완건성을 입증했다. 중요한 점으로, 이러한 생존 이익은 Study GO41944에서 자료가 성숙했을 때 일관되게 관찰되었으며 연장된 추적관찰 시 유지되었다. 또한, 공식적으로 검정한 이차 평가변수(IRC가 평가한 PFS 및 CR 비율)에서도 치료 이

익의 추가 확인이 관찰되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 프로파일에서는 누적 화학요법 노출의 영향 및 CRS 및 감염과 같이 글로피타맙의 작용 기전의 결과로 인정되는 AE가 주목할 만했다. 안전성 프로파일은 R/R DLBCL 집단에서 개별 시험약의 알려진 위험과 일치한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2023.07.18. 최초허가, 2025.04.11. 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가시 제출자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 감시계획 및 위해성 완화 조치 방법

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
사이토카인 방출 증후군	• 일반적 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
종양 발적		
중대한 감염		
면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성		
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
-	-	-
부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
장기 안전성	• 일반적 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	-
이전 CAR-T 요법을 받은 환자에서의 안전성		-

※ 경고 항 : 사이토카인 방출 증후군, 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성, 중대한 감염, 종양 발적, 종양 용해 증후군