첨단바이오의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2025.04.28.	접수번호	20250077480
변경신청사항		효능·효과 확대(다발골수종)		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		카빅티주(실타캅타젠오토류셀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		실타캅타젠오토류셀		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 팩(30 밀리리터) 중 실타캅타젠오토류셀 2.1-39 × 10^6 cells/mL		
기 허가 사항	허가일자	2023.03.15.		
	효능·효과	이전에 프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 항체를 포함하여 적어도 4가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료		
	용법·용량	체중 1 kg 당 0.5-1.0×10^6 CAR-양성 생존 T 세포 용량으로 투여 (상세내용 생략)		
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.11.28.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국: rrMM with 3 prior LOTs (2022.02.28.), rrMM with 1 prior LOT (2024.04.05.) - 유럽: rrMM with 4 prior LOTs (2022.05.25.), rrMM with 1 prior LOT (2024.04.19.)		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		세포유전자치료제과 바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)	심사담당자	(안유) 홍영기 심사전문관, 강진욱(백대현) 연구관, 완소영 과장(RMP) 차우경 심사원, 남주선 연구관, 임상우 팀장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

○ 용법·용량

이 약은 자가세포를 제공한 환자 본인에게만 사용한다. 정맥으로만 투여한다. 1. 용량 체중 1 kg 당 0.5-1.0×106 CAR-양성 생존 T 세포 용량으로 투여하며, 최대 용량은 1회 투여 당 1×108 CAR-양성 생존 T 세포이다. 2. 치료 전 사전 준비 림프구 제거 화학요법을 시작하기 전 이 약을 투여하는 것이 가능한지 반드시 확인하여야 한다. 림프구 제거 화학요법 3일 동안 매일 시클로포스파미드 300mg/m2와 플루다라빈 30mg/m2를 정맥 내 투여한다. 림프구 제거 화학요법을 시작한 후 5일에서 7일 이내에 이 약을 투여한다. 림프구 제거 화학요법으로 인한 독성이 1등급 이하로 완화되는데 14일 이상 소요되어 이 약의 투여가 지연 되는 경우, 첫 림프구 제거 화학요법 시작 이후 최소 21일 이후에 림프구 제거 화학요법을 다시 실시해야 한다. 용량 조정에 대해서는 해당 약제의 허가사항을 참고한다. 림프구 제거 화학요법은 선행 가교 치료(bridging therapy)에서 중대한 약물이상반응(임상적으로 유의한 활동성 감염, 심장 독성, 호흡기 독성 포함)을 보였을 경우 반드시 연기해야 한다. 이 약 투여 전 임상 평가 이 약은 환자가 아래 증상을 보이고 있을 경우 투여를 보류해야 한다. - 임상적으로 유의한 활동성 감염 또는 염증성 장애 - 시클로포스파미드와 플루다라빈 화학요법에 따른 3등급의 오심, 구토, 설사 또는

변비를 제외한 3등급 이상의 비혈액학적 독성. 이러한 증상이 1등급 이하로 완화될 때까지 이 약의 투여를 보류하여야 한다.

- 활성 이식편대숙주질환

전처치

이 약을 주입하기 30 - 60분 전, 모든 환자에게 다음의 주입-전 약물을 투여한다.

해열제(경구 혹은 정맥주사 파라세타몰/아세트아미노펜 650-1000mg)

항히스타민제(경구 혹은 정맥주사 디펜히드라민 25-50mg 또는 이와 동등한 약물)

예방적 전신 코르티코스테로이드의 사용은 이 약의 활성을 간섭할 수 있으므로 피한다.

3. 투여 준비

투여 준비가 될 때까지 이 약을 해동하지 않는다. 이 약 해동과 주입 시점을 조율한다. 사전에 주입 시간을 확정하고 해동 시작 시간을 조정하여 환자가 준비되었을 때 주입 할 수 있도록 한다.

- 환자 신원을 확인한다. 이 약 준비 전, 이 약 카세트 상의 환자 식별 정보가 환자 신원과 일치하는지 확인한다. 환자 특이적 라벨 상의 정보가 대상 환자와 일치하지 않을 경우, 이 약이 든 백을 카세트에서 꺼내지 않는다.
- 환자 신원이 확인되면, 이 약이 든 주입백을 카세트에서 꺼낸다.
- 해동 전과 후, 주입백에 깨짐이나 균열 등의 용기 손상이 있는지 조사한다. 만약 백이 손상되어 있는 경우 이를 투여해서는 안 되며, 관련 절차에 따르거나 회사에 연락한다.
- 해동 전, 주입백을 밀봉 가능한 플라스틱 백(가능한 무균 상태)에 둔다.
- 이 약은 수조를 이용하거나 또는 건식 해동 방법을 이용하여 주입백 안에 얼음이 보이지 않을 때까지 37° C±2° C에서 해동한다. 해동 시작에서 완료까지의 시간은 15분을 초과해서는 안 된다.
- 주입백을 밀봉 가능한 플라스틱 백에서 꺼내어 물기를 닦는다. 백 내용물을 부드럽게 흔들어 세포 물질 덩어리를 분산시킨다. 눈에 보이는 세포 덩어리가 남아 있는 경우, 지속적으로 백 내용물을 부드럽게 혼합한다. 작은 세포 물질 덩어리는 부드러운 수동 혼합으로 분산되어야 한다. 주입 전 다른 용기로 전-여과하거나, 세척하거나, 원심분리 하거나, 새로운 용액에 다시 현탁해서는 안된다.
- 해동 후, 이 약은 상온(20° C - 25° C) 및 일반적인 실내 빛 하에서 2.5 시간 내에 주입 완료하여야 한다.
- 해동한 약을 다시 얼리거나 냉장 보관하지 않는다.

4. 투여

· 이 약은 이 약 투여를 위해 인증 받은 의료 전문기관에서 투여되어야 한다.
· 주입 전 및 회복기 동안, 토실리주맙 및 응급 장비가 사용 가능하도록 하여야 한다.
· 주입백의 환자 식별 정보가 환자 신원과 일치하는지 확인한다. 환자 특이적 라벨상의 정보가 대상 환자와 일치하지 않을 경우, 이 약을 주입하지 않는다.
· 해동 후, 주입백 내 이 약 전량을 주입관 내 필터를 포함하는 주입 세트를 사용하여 정맥주사로 2.5 시간 내 투여한다.
· 백혈구 제거 필터를 사용하지 않는다.
· 이 약을 주입하는 동안 주입백 내용물을 부드럽게 혼합하여, 세포 덩어리를 분산시킨다.
· 주입백 내 이 약 전량을 주입한 뒤, 인라인(in-line) 필터를 포함한 투여 라인을 염화나트륨 9mg/mL (0.9%) 용액(식염수)으로 관류시켜 모든 약액이 투여될 수 있게 한다.

폐기에 대한 주의 사항은 '사용상의 주의사항 10. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참조한다.

5. 주입 후 모니터링

이 약 주입 후 인증 받은 의료 전문기관에서 초기 14일 간 매일, 그 후 2주 간 정기적으로 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS), 신경학적 증상 및 그 외 독성 발생 징후와 증상을 모니터링 한다.

환자에게 주입 후 최소 4주간 인증 받은 의료 전문기관 근거리에 머무르도록 교육하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 경우를 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생하였다. 활동성 감염 또는 면역 질환을 보이는 환자에 이 약을 투여하지 않는다. 중증 혹은 생명을 위협하는 수준의 CRS를 토실리주맙 또는 토실리주맙과 코르티코스테로이드로 치료한다.

모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 5. 일반적 주의 항을 참조한다.

2) 신경독성

이 약 주입 후 CRS 발생 이전, CRS와 동반되는, CRS 완화 이후 혹은 CRS를 동반하지 않는 경우를 포함하는 치명적인 혹은 생명을 위협하는 면역 효과 세포-관련 신

경 독성 증후군(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)이 발생하였다. 이 약 주입 후 신경학적 증상을 모니터링한다. 필요 시, 지지 요법 및/또는 코르티코스테로이드를 사용한다.
치명적인 혹은 생명을 위협하는 반응을 야기한 파킨슨증과 길랭-바레 증후군 및 관련 합병증이 이 약 주입 후 발생하였다.
모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 5. 일반적 주의 항을 참조한다.
3) 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)
이 약 주입 후 치명적이고 생명을 위협하는 반응을 포함하는 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS)이 발생하였다. HLH/MAS는 CRS 또는 신경독성과 함께 발생할 수 있다.
4) 지속성 및 재발성 혈구감소증
이 약 주입 후 출혈과 감염을 동반하고 조혈기능 회복을 위해 조혈모세포 이식을 요하는 지속성 및/또는 재발성 혈구감소증이 발생하였다.
5) 이차 악성 종양
이 약 주입 후 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병을 포함한 이차 혈액암이 발생하였다. 이 약을 포함한 BCMA 및 CD-19를 표적하는 유전자 변형 자가 T 세포 면역치료제로 혈액암 치료 후 T 세포 악성 종양이 발생하였다.
6) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염
이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 포함하는 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC)이 발생하였다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 유의미한 중추신경계 장애를 보이거나 보였던 이력이 있는 환자
2) 불충분한 신장, 간, 폐, 또는 심장 기능을 보이거나 보였던 이력이 있는 환자

4. 약물이상반응
임상시험 경험
1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
이 약의 안전성 정보는 이 약을 주입 받은 396명의 다발골수종 환자 자료로 평가하였으며, 여기에는 핵심 임상 1b/2상 코호트(미국; n=97, 추적기간 중앙값 27.7개월)와 추가 코호트(일본; n=9) 환자를 포함하는 임상시험 MMY2001(N=106), 2상 임상시험 MMY2003(N=94) 및 3상 임상시험 MMY3002(N=196), 이 세 건의 공개-라벨 임상시험

이 포함되었다. 임상시험 MMY2001, MMY2003 또는 MMY3002를 완료한 환자는 별도의 장기 추적관찰 시험(MMY4002)에 등록할 수 있다.

이 약에서 가장 흔한 약물이상반응(20% 이상)은 중성구 감소증, 발열, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 혈소판 감소증, 빈혈, 근골격 통증, 림프구 감소증, 피로, 백혈구 감소증, 저혈압, 저감마 글로불린 혈증, 설사, 상기도 감염, 아미노 전이 효소 상승, 두통, 오심, 기침이었다.

중대한 약물이상반응은 45%의 환자에서 발생하였다. 5% 이상의 환자에서 보고된 중대한 약물이상반응은 CRS(11%), 폐렴(9%), 패혈증(5%), 바이러스 감염(5%)이었다.

가장 흔한 3등급 이상의 비-혈액학적 약물이상반응(10% 이상)은 폐렴(11%) 및 아미노 전이 효소 상승(11%)이었다.

가장 흔하게 발생한 3등급 이상의 혈액학적 약물이상반응(25% 이상)은 중성구 감소증(89%), 혈소판 감소증(45%), 빈혈(44%), 림프구 감소증(36%) 및 백혈구 감소증(33%)이었다.

아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물이상반응이다. 각 기관계 분류 하에서 약물이상반응은 다음의 기준에 따라 빈도가 높은 순으로 기술 되었다. 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 이고 <1/100), 드물게 (≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명 (이용 가능한 자료로부터 평가할 수 없음).

표 1. 이 약을 투여 받은 다발골수종 환자에서 발생한 약물이상반응(N=396)

기관계분류	빈도	약물이상반응	발생률(%)	
			모든 등급	3등급 이상
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도감염[1]	32	2
		바이러스 감염[2]	19	4
		세균 감염[3#]	14	5
		폐렴[4#]	14	11
	흔하게	패혈증[5#]	9	7
		위장염[6]	6	1
		요로 감염[7]	5	2
		진균 감염[8]	3	<1
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	흔하게	혈액암[9#]	5	4
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	중성구 감소증	90	89
		혈소판 감소증	60	45
		빈혈[10]	60	44
		림프구 감소증	38	36
		백혈구 감소증	34	33
		응고 병증[11]	12	3
	흔하게	발열성 중성구 감소증	8	8
		림프구증	3	1

각종 면역계 장애	매우 흔하게	사이토카인방출증후군#	83	4
		저감마 글로불린 혈증[12]	33	5
	흔하게	혈구 탐식성 림프 조직구증#	3	2
	알려지지 않음	주입 관련 반응*	-	-
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	저인산 혈증	17	4
		저칼륨 혈증	17	2
		저칼슘 혈증	16	3
		식욕 감소	16	1
		저마그네슘 혈증	12	<1
		저알부민 혈증	11	<1
		저나트륨 혈증	10	2
		고페리틴 혈증[13]	10	2
각종 정신계 장애	흔하게	섬망[14]	3	<1
		인격변화[15]	3	1
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통	25	0
		운동 기능 이상[16]	13	2
		어지러움[17]	13	1
		면역효과세포-관련 신경독성증후군#	11	2
		뇌 병증[18#]	14	3
		수면 장애[19]	10	1
	흔하게	뇌신경 마비[20]	7	1
		말초 신경 병증[21]	7	1
		언어 상실증[22]	5	<1
		진전[23]	5	<1
		운동 실조[24]	4	<1
		신경 독성#	1	1
		불완전마비[25]	1	<1
	흔하지 않게	길랭-바레 증후군	<1	<1
각종 심장 장애	매우 흔하게	빈맥[26]	14	1
	흔하게	심부정맥[27]	4	2
각종 혈관 장애	매우 흔하게	저혈압[28]	34	6
		고혈압	11	4
		출혈[29#]	11	2
	흔하게	혈전증[30]	4	1
		모세 혈관 누출 증후군	1	0
호흡계, 흉부 및 종격 장애	매우 흔하게	기침[31]	22	0
		호흡 곤란[32#]	14	3
		저산소증[33]	13	4
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사[34]	32	3
		구역	23	<1
		변비	15	0
		구토	12	0
	흔하게	복통[35]	9	0
	알려지지 않음	위장관 천공*#	-	-
간담도 장애	흔하게	고빌리루빈 혈증	3	1
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진[36]	9	0
근 골격 및 결합조직 장애	매우 흔하게	근골격통증[37]	40	3
신장 및 요로 장애	흔하게	신부전[38]	7	4
전신 장애 및 투여부	매우 흔하게	발열	85	7

위 상태		피로[39]	35	4
		부종[40]	16	1
		오한	15	0
		통증[41]	11	1
임상 검사	매우 흔하게	아미노 전이 효소 상승[42]	26	11
		감마-글루타밀 전이 효소 증가	10	6
	흔하게	혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	8	3
		C-반응 단백질 증가	7	1

이상반응은 MedDRA 버전 26.1을 사용하여 보고되었다.

치명적인 사례를 포함한다.

* 임상시험에서 보고되지 않았으며, 이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없는 사례. 이상반응은 이 약의 사용에 대한 시판 후 결과로 표에 포함되었다.

[1] 상기도 감염은 급성 부비동염, 기관지염, 코 막힘, 비인두염, 부비동 불편감, 인두 염증, 인두염, 기도 울혈, 기도 감염, 비염, 콧물, 리노바이러스 감염, 부비동 울혈, 부비동염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염을 포함한다.

[2] 바이러스 감염은 아데노바이러스 감염, 아데노바이러스 시험 양성, COVID-19, 코로나바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 감염 재활성화, 거대 세포 바이러스 증후군, 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증, B형 간염 재활성화, 단순 포진 재활성화, 헤르페스 바이러스 감염, 대상 포진, 파종 대상 포진, 사람 리노바이러스 시험 양성, 인플루엔자, 바이러스 림프절염, 메타뉴모바이러스 감염, 구강 헤르페스, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 파르보바이러스 B19 감염, 파르보바이러스 감염, 폴리오마바이러스 혈증, 헤르페스 후 신경통, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 바이러스 기도 감염, 로타바이러스 감염, SARS-CoV-2 시험 양성을 포함한다.

[3] 세균 감염은 사지 농양, 보르데텔라 감염, 유방 연조직염, 세균성 기관지염, 캄필로박터 감염, 카테터 부위 감염, 연조직염, 산립종, 시트로박터 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 기기 관련 감염, 농창, 장구균성 감염, 에스케리키아 감염, 모낭염, 치은염, 맥립종, 클레브시엘라 감염, 폐 농양, 골수염, 연골막염, 직장 주위 농양, 시술 후 감염, 급성 신우신염, 세균성 기도 감염, 살모넬라증, 세균성 축농증, 피부 감염, 연조직 감염, 포도상 구균 감염, 세균 균교대증, 치아 감염, 혈관 통로 부위 감염, 혈관 기기 감염을 포함한다.

[4] 폐렴은 비정형 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, COVID-19 폐렴, 하기도 감염, 폐 침윤, 메타뉴모바이러스 폐렴, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 흡인성 폐렴, 진균성 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 모락셀라 폐렴, 슈도모나스 폐렴, 연쇄상 구균 폐렴, 바이러스 폐렴을 포함한다.

[5] 패혈증은 균혈증, 세균성 패혈증, 칸디다 패혈증, 기기 관련 균혈증, 장구균성 균혈증, 장구균성 패혈증, 헤모필루스 패혈증, 호중구 감소성 패혈증, 슈도모나스 균혈증, 슈도모나스 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 연쇄상 구균 패혈증, 전신 칸디다, 요로성 패혈증을 포함한다.

[6] 위장염은 세균성 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 바이러스 소장 결장염, 엔테로바이러스 감염, 위장염, 대장균 위장염, 와포자충 위장염, 로타바이러스 위장염, 살모넬라 위장염, 바이러스 위장염, 위장 감염, 대장 감염을 포함한다.

[7] 요로 감염은 방광염, 대장균 요로 감염, 요로 감염, 세균성 요로 감염, 바이러스 요로 감염을 포함한다.

[8] 진균 감염은 아스페르길루스 감염, 칸디다 감염, 뇌 아스페르길루스증, 진균 시험 양성, 구강 칸디다증, 아스페르길루스 부비동염, 설 진균성 감염, 외음질 칸디다증을 포함한다.

[9] 혈액암은 급성 골수성 백혈병, 골수 형성 이상 증후군, 다계열 이형성 동반 골수 형성 이상 증후군, 급성 골수 백혈병, 상세 불명의 말초 T-세포 림프종, 위장관의 T-세포 림프종을 포함한다.
[10] 빈혈은 빈혈, 저색소성 빈혈, 철 결핍성 빈혈, 창백을 포함한다.
[11] 응고 병증은 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 혈액 섬유소원 감소, 응고 시험 이상, 응고 시간 연장, 응고 병증, 파종 혈관 내 응고, 저섬유소원 혈증, 국제 표준화 비율 증가, 프로트롬빈 수치 증가, 프로트롬빈 시간 연장을 포함한다.
[12] 저감마 글로불린 혈증은 혈액 면역 글로불린 G 감소, 저감마 글로불린 혈증을 포함한다.
[13] 고페리틴 혈증은 고페리틴 혈증, 혈청 페리틴 증가를 포함한다.
[14] 섬망은 초조, 섬망, 지남력 장애, 다행감, 환각, 자극 과민성, 안절부절을 포함한다.
[15] 인격 변화는 정동 불안정성, 무감동, 정동 둔마, 무관심, 인격 변화, 얼굴 표정 감소를 포함한다.
[16] 운동 기능 이상은 실서증, 운동 완만, 톱니바퀴 경축, 협응 이상, 쓰기 장애, 추체외로 장애, 눈꺼풀 처짐, 소서증, 운동 기능 이상, 근육 경직, 근육 연축, 근육 긴장, 근육 쇠약, 간대성 근경련, 파킨슨증, 자세 이상, 상동증을 포함한다.
[17] 어지러움은 어지러움, 운동성 어지러움, 체위성 어지러움, 전실신, 실신, 현훈을 포함한다.
[18] 뇌 병증은 기억 상실증, 정신 활동 둔화, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 뇌병증, 기면, 기억 이상, 정신 이상, 정신 상태 변화, 정신 운동성 지연, 자극 반응 느림을 포함한다.
[19] 수면 장애는 과다 수면, 불면, 수면 장애, 졸림을 포함한다.
[20] 뇌신경 마비는 벨 마비, 뇌신경 마비, 안면 신경 장애, 얼굴 마비, 안면 불완전 마비, 제Ⅲ뇌신경 마비, 삼차 신경 마비, 제Ⅵ뇌신경 마비를 포함한다.
[21] 말초 신경 병증은 말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증을 포함한다.
[22] 언어 상실증은 언어 상실증, 조음 장애, 언어 느림, 언어 능력 장애를 포함한다.
[23] 진전은 안정 시 떨림, 진전을 포함한다.
[24] 운동 실조는 운동 실조, 평형 장애, 겨냥 이상, 보행 장애를 포함한다.
[25] 불완전 마비는 불완전 마비, 반신 불완전 마비, 종아리 신경 마비를 포함한다.
[26] 빈맥은 동성빈맥, 빈맥을 포함한다.
[27] 심부정맥은 심방세동, 심방조동, 완전 방실 차단, 2도 방실 차단, 무맥박 전기 활성도, 심실 위 빈맥, 심실 기외수축, 심실 빈맥을 포함한다.
[28] 저혈압은 저혈압, 기립성 저혈압을 포함한다.
[29] 출혈은 카테터 부위 출혈, 뇌출혈, 결막 출혈, 타박상, 비출혈, 눈 타박상, 위장관 출혈, 토혈, 혈변 배설, 혈종, 혈뇨, 객혈, 주입 부위 혈종, 하부 위장관 출혈, 구강 타박상, 시술 후 출혈, 폐출혈, 망막 출혈, 후복막 출혈, 거미막하 출혈, 경막하 혈종을 포함한다.
[30] 혈전증은 뇌혈관 사고, 심부 정맥 혈전증, 기기 관련 혈전증, 색전증, 경정맥 혈전증, 폐 색전증, 사지 정맥 혈전증을 포함한다.
[31] 기침은 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.
[32] 호흡 곤란은 급성 호흡 부전, 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 호흡 부전, 빈호흡, 천명을 포함한다.
[33] 저산소증은 저산소증, 산소 소비 감소, 산소 포화도 감소를 포함한다.
[34] 설사는 결장염과 설사를 포함한다. 이들 가운데 5명의 환자가 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(예. 면역-매개 소장 결장염)과 일치하는 이상사례를 나타냈다 (‘5. 일반적 주의’ 참조).
[35] 복통은 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 소화 불량을 포함한다.
[36] 발진은 수포성 출혈성 피부병, 전신 탈락 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 홍반, 눈꺼풀 홍반, 태선형 각화증, 태선 및 천연두양 잔비늘증, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 농포성

발진, 소수포성 발진, 두드러기를 포함한다.
[37] 근골격 통증은 관절통, 등허리 통증, 골 통증, 윤활낭염, 관절 경직, 근육 염좌, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근골격 경직, 근육통, 근육염, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 골관절염, 사지 통증, 발바닥 근막염, 회전 근개 증후군, 척추 통증, 건염을 포함한다.
[38] 신부전은 급성 신 손상, 혈액 크레아티닌 증가, 만성 신장병, 신부전, 신 기능 장애를 포함한다.
[39] 피로는 무력증, 운동 내성 감소, 피로, 병감(권태)을 포함한다.
[40] 부종은 안면 부종, 체액 저류, 전신 부종, 혈량 과다증, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 구개 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창, 폐울혈, 폐부종, 음낭 부종, 혀 종창을 포함한다.
[41] 통증은 항문 직장 불편감, 카테터 부위 통증, 귀 통증, 눈 통증, 옆구리 통증, 골절 통증, 염증성 통증, 연하통, 통증, 턱 통증, 피부 통증, 골반 통증, 직장 통증, 코 통증, 천골 통증, 부비동 통증, 고환 통증, 치통을 포함한다.
[42] 아미노 전이 효소 상승은 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

MMY3002 시험의 196명의 환자 중, 질병의 위험이 더 높은 20명의 환자는 이 약의 주입 전 가교 치료에서 조기 및 급속으로 진행되었으며, 후속 치료로서 이 약을 투여 받았다 (11. 전문가를 위한 정보 중 3) 임상시험 정보 참조). 이들 환자에서 MNT는 1명(5%)의 환자에서 보고되었으며 중증도는 경증이었다 (1등급 또는 2등급). CRS는 3등급 및 4등급에서 더 높은 비율(25%)로 보고되었으며, HLH(10%) 또는 DIC(10%)를 동반하는 CRS 사례도 포함되었다. ICANS는 더 높은 비율(35%)로 보고되었으며, 10%가 중증도가 3등급이었다. 5명의 환자가 이 약과 관련된 치명적인 사례로 사망하였다(HLH 또는 DIC와 관련한 출혈로 인한 2명 및 치명적인 감염으로 인한 3명).

2) 특정 약물이상반응

(1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

통합된 임상시험(N=396)에서, 83%의 환자(n=330)에서 CRS가 보고되었다. 79%의 CRS 사례(n=314)는 1등급 또는 2등급이었고, 4%(n=15)는 3등급 또는 4등급이었으며 1% 미만(n=1)은 5등급이었다. 98%의 환자(n=324)가 CRS에서 회복되었다.

CRS 지속 기간은 한 명을 제외한 모든 환자에서 18일 이하였고, 그 한 환자는 CRS가 97일 간 지속되었고 이차성 HLH를 동반하였으며 치명적인 결과를 나타내었다.

CRS와 관련된 가장 빈번한(10% 이상) 징후 또는 증상은 발열(82%), 저혈압(28%), 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가(12%) 및 저산소증(10%)이었다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.

(2) 신경 독성

통합된 임상시험(N=396)에서, 23%의 환자(n=90)에서 신경 독성이 발생하였고, 6%(n=22)는 3등급 또는 4등급, 1%(n=3, ICANS로 인한 경우 1명, 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성으로 인한 경우 1명, 그리고 뇌 병증으로 인한

경우 1명)는 5등급이었다.
또한, 11명의 환자가 치명적인 결과를 나타냈는데 사망 시점에 진행 중인 신경학적 독성이 있었다. 사망 10건은 아래에 기술된 바와 같이 진행 중인 파킨슨증의 징후 및 증상이 있는 환자에서의 사망 2건을 포함한 감염으로 인한 것이었고, 1건은 호흡 부전으로 인한 것이었다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)
통합된 임상시험 (N=396)에서, ICANS는 11%의 환자(n=45)에서 발생하였고, 2%(n=8)는 3등급 또는 4등급의 ICANS를 경험하였고, 1% 미만(n=1)은 5등급의 ICANS를 경험하였다. 증상은 언어 상실증, 언어 느림, 쓰기 장애, 뇌 병증, 의식 수준 저하 그리고 혼돈 상태를 포함하였다.
이 약 주입 후 ICANS 첫 발생까지의 시간 중앙값은 8.0일(범위: 2-15일, 26일째에 발생한 1명의 환자 제외)이었고, 지속 기간 중앙값은 3일(범위: 1-29일, 40일째에 치명적인 결과가 발생한 1명의 환자 제외)이었다.
파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성
통합된 임상시험(N=396)에서 신경독성을 경험한 89명의 환자 중, 9명의 남성 환자가 ICANS와 구별되는 파킨슨증의 여러 징후와 증상을 동반한 신경학적 독성을 나타내었다. 파킨슨증의 최대 독성 등급은 1등급(n=1), 2등급(n=2), 3등급(n=6)이었다.
파킨슨증 발생까지의 시간 중앙값은 이 약 주입으로부터 38일(범위: 14-914일)이었다. 1명의 환자(3등급)가 이 약 주입 이후 247일째에 진행 중인 파킨슨증을 동반한 신경학적 독성으로 사망했고, 진행 중인 파킨슨증이 있던 2명의 환자(2등급과 3등급)가 이 약 주입 이후 각각 162일, 119일째에 감염성 원인으로 사망하였다. 1명의 환자는 회복하였다 (3등급). 나머지 5명의 환자에서는 이 약 주입 이후 996일까지 파킨슨증 증상이 지속되었다.
모든 9명의 환자가 이전에 CRS 병력(1등급 n=1, 2등급 n=6, 3등급 n=1, 4등급 n=1)이 있었고, 9명 중 6명이 이전에 ICANS(1등급 n=5, 3등급 n=1) 병력이 있었다.
길랭-바레 증후군
통합된 임상시험(N=396)에서, 한 환자가 이 약 치료 이후 길랭-바레 증후군(GBS) 사례를 보고하였다. GBS 증상은 스테로이드와 IVIG 치료 이후 개선되었으나, 해당 환자는 진행 중인 GBS 증상과 위장염 이후 뇌 병증으로 인하여 이 약 주입 후 139일째에 사망하였다.
말초신경병증
통합된 임상시험(N=396)에서, 28명의 환자가 말초신경병증을 나타내었는데, 감각, 운동 또는 감각운동 신경병증으로 나타났다.

증상 발생까지의 시간 중앙값은 58일(범위: 1-914일), 말초신경병증의 지속기간 중앙값은 진행 중인 신경병증을 포함하여 142일(범위: 1-1062일)이었다.
28명의 환자 중, 5명은 3등급 또는 4등급의 말초신경병증(1명은 보고된 치료 없이 완화, 다른 4명의 환자에서는 진행 중이며 이 중 1명은 덱사메타손 치료 이후 개선됨)을 경험하였고, 2등급 이하의 말초신경병증을 보인 나머지 23명의 환자 중 7명은 보고된 치료 없이 완화되었고, 3명은 둘록세틴 치료 후 완화되었고, 다른 9명에서는 말초신경병증이 진행중이었다.
뇌신경 마비
통합된 임상시험(N=396)에서, 27명의 환자가 뇌신경 마비를 경험하였다. 이 약 투여 후 발생까지의 시간 중앙값은 22일(범위: 17-101일)이었고, 회복까지의 시간 중앙값은 증상 발생으로부터 61일(범위: 1-443일)이었다.
(3) 지속성 및 재발성 혈구감소증
통합된 임상시험(N=396)에서, 투여 당일 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 있었고 투여 후 30일째까지 2등급 이하로 완화되지 않은 혈구감소증에는 혈소판감소증(33%), 중성구감소증(28%), 림프구감소증(25%) 및 빈혈(3%)이 포함되었다.
이 약 투여 60일 이후, 본인의 3등급 또는 4등급 혈구감소증에서 최초 회복한 후 3등급 또는 4등급의 림프구감소증, 중성구감소증, 빈혈, 혈소판감소증을 나타낸 경우가 각각 23%, 21%, 7%, 4%의 환자에서 발생하였다.
표 2는 투여 후 발생한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증으로 각 30일째, 60일째까지 2등급 이하로 완화되지 않은 혈구감소증의 발생 빈도를 나타낸다.

표 2. 이 약 투여 후 지속성 및 재발성 혈구감소증의 발생 빈도 (n=396)

	투여 당일 3/4 등급 (%)	30일째까지 2등급 이하로 회복되지 않은[a] 최초 3/4등급 (%)	60일째까지 2등급 이하로 회복되지 않은 최초 3/4등급 (%)	60일 초과 이후 3/4등급 사례 발생 (%) (3/4등급에서 최초 회복[a]한 이후)
혈소판 감소증	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
중성구 감소증	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
림프구 감소증	394 (99.5%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
빈혈	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

[a] 해당 일 중 가장 최악의 독성 등급을 보인 실험실 결과가 사용 될 것이다. 회복 정의: 회복 기간이 10일 이하일 경우 2회 연속 2등급 이하의 결과가 다른 날짜에 보고 되어야 한다.
참고: MMY2001 및 MMY2003 시험에 대하여 1일차 이후로부터 100일차까지, 또는 MMY3002의 경우 1일차 이후로부터 112일차까지, 또는 후속 치료의 시작 중 먼저 발생하는 날짜까지 평가된 실험실 결과가 분석에 사용되었다.
혈소판감소증: 3/4 등급 - - 혈소판 수 <50000 cells/μL.
중성구감소증: 3/4 등급 - 중성구 수 <1000 cells/μL.
림프구감소증: 3/4 등급 - 림프구 수 <0.5 x 10^9 cells/L.
빈혈: 3등급 - 헤모글로빈 <8g/dL. 4등급은 NCI-CTCAE v5에 따라 실험실 결과 수치로써 정의되지 않음.

백분율은 치료 받은 환자 수에 기반하여 산출되었다.

(4) 중대한 감염

통합된 임상시험(N=396)에서, 213명의 환자(54%)에서 감염이 발생하였다. 73명(18%)가 3등급 또는 4등급 감염을 경험하였고, 치명적인 감염(COVID-19 폐렴, 폐렴, 패혈증, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 패혈성 쇼크, 기관지 폐 아스페르길루스증, 슈도모나스 패혈증, 호중구 감소성 패혈증 및 폐 농양)도 17명(4%)의 환자에서 발생하였다. 가장 흔하게 보고된(2% 이상) 3등급 이상의 감염은 폐렴, COVID-19 폐렴 및 패혈증이었다. 발열성 중성구감소증은 6%의 환자에서 보고되었고 그 중 2%는 중대한 발열성 중성구감소증을 경험하였다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.

(5) 저감마글로불린혈증

통합된 임상시험(N=396)에서, 34%의 환자에서 저감마글로불린혈증이 보고되었고, 3등급의 저감마글로불린혈증을 경험한 환자는 5%였으며, 이 약으로 치료 받은 환자의 91%(360/396)에서 주입 후에 실험실 IgG 수치가 500 mg/dL 미만으로 떨어졌다.

58%의 환자가 약물이상반응 혹은 예방 목적으로 이 약 투여 후에 IVIG를 받았다. 모니터링 및 조치에 대한 가이드는 일반적 주의 항을 참조한다.

(6) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염

이 약으로 치료받은 환자에서 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC) (예. 면역-매개 소장 결장염)이 발생할 수 있으며, 이는 일반적으로 이 약 주입 후 1개월에서 3개월 사이에 발생하는 중증 또는 지속성 설사로 나타난다. 통합된 임상시험(N=396)에서, IEC-EC는 환자의 1% (5/396)에서 발생하였고(모두 3등급), 이들 중 일부에서 임상적으로 유의한 체중 감소가 나타났다. ‘4. 약물이상반응’ 및 ‘5. 일반적 주의’을 참조한다.

(7) 혈액암

골수구계 종양

MMY2001 시험(N=106)에서, 골수구계 종양은 시험이 종료될 때까지 (추적기간 중앙값 33.0개월) 8% (n=9)의 환자에서 발생하였다. 6건의 골수 형성 이상 증후군, 2건의 급성 골수 백혈병 및 1건의 급성 골수 백혈병으로 이어진 골수 형성 이상 증후군이 있었다. 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 478일 (범위: 162 - 870일)이었다. 이들 9명의 환자 중 7명은 골수구계 종양 발생 후 사망했다; 4건의 사망은 골수구계 종양과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 9건의 골수구계 종양 중 2건은 후속 항골수종치료를 시작한 이후에 발생하였다.

이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 적어도 1가지 치료를 받은 재발 및 레날리도마이드 불응성의 환자에서 이 약의 유효성을 평가한 무작위배정,

공개-라벨, 다기관의 3상 임상시험인 MMY3002 시험(N=196)에서, 골수구계 종양은 자료 cutoff 기준인 2024년 5월 1일 시점에서 (추적기간 중앙값 33.6개월), 3% (n=5)의 환자에서 발생하였다. 2건의 골수 형성 이상 증후군, 1건의 급성 골수 백혈병 및 2건의 급성 골수 백혈병으로 이어진 골수 형성 이상 증후군이 있었다. 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 385일 (범위: 56 – 758일)이었다. 5명의 환자 모두 골수구계 종양 발생 후 사망했다; 5건의 사망은 골수구계 종양과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 후속 항골수종치료를 시작한 이후에는 골수구계 종양이 발생하지 않았다.
자료 cutoff 기준인 2024년 2월 27일 시점에서, 3건의 추가적인 골수구계 종양 사례가 장기 추적관찰 시험 (추적기간 중앙값 31.8개월)에서 발생하였으며, 장기 추적관찰 시험에서 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 954일이었다. 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병이 시판 후 환경에서 보고되었다.
T-세포 림프종
MMY3002 시험(N=196)에서, T-세포 림프종이 2명의 환자 (1%)에서 발생하였다. 이들 환자는 이 약 주입 후 159일 및 688일에 상세 불명의 말초 T-세포 림프종 진단을 받았다. 종양에서 CAR 이식유전자의 존재가 검출되었다.
자료 cutoff 기준인 2024년 2월 27일 시점에서, 장기 추적관찰 시험 (추적기간 중앙값 31.8개월)에서 추가적인 T-세포 림프종 사례는 발생하지 않았으며, CAR-양성 T-세포 림프종을 포함한 T-세포 림프종이 시판 후 환경에서 보고되었다.
시판 후 자료
다음과 같은 이상반응이 이 약의 허가 후 사용 중에 확인되었다. 이 사례들은 중대성, 보고 빈도, 명확한 대체 인과관계의 부재 또는 이러한 요인들의 조합으로 인해 포함되도록 선택되었다. 이 반응들은 불확실한 크기의 인구 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰할 만하게 추정하거나 제품 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
신생물: 위장관의 T-세포 림프종을 포함한 T 세포 악성 종양.
위장관 장애: 면역 효과 세포-관련 소장 결장염 (결장염, 설사, 소장 결장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함하는 사례 용어) 및 위장관 천공 (대장 천공, 게실 천공, 위장관 천공, 장 천공을 포함하는 사례 용어). 일부 위장관 천공은 치명적인 결과를 나타냈다 (‘5. 일반적 주의’ 참조)
면역계 장애: 주입 관련 반응을 포함하는 과민성.

5. 일반적 주의
유의미한 중추신경계 장애 또는 불충분한 신장, 간, 폐, 또는 심장 기능을 보이거나

보였던 이력이 있는 환자는 아래 기술된 약물이상반응 결과에 더 취약할 가능성이 높고 특별한 주의를 요한다.

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 경우를 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생할 수 있다.

MMY2001 시험에서, 거의 모든 환자가 이 약 주입 후 CRS를 경험하였고, 대부분 1등급 또는 2등급이었다(약물이상반응 참조). 이 약 주입(1일차)으로부터 CRS 발생까지의 시간 중앙값은 7일(범위: 1일-12일)이었다. 약 90%의 환자가 이 약 주입 후 3일차 이후에 CRS 발생을 경험하였다.

거의 대부분의 사례에서, CRS 지속 기간은 1일에서 14일 범위 내였고(기간 중앙값 4일), 88%의 환자에서 CRS 지속기간은 7일 이내였다.

MMY3002 시험에서, 196명 중 151명(77%)이 이 약 주입 후 CRS를 경험하였고, 대부분 1등급 또는 2등급이었다(약물이상반응 참조). 이 약 주입(1일차)으로부터 CRS 발생까지의 시간 중앙값은 8일(범위: 1일-23일)이었다. 모든 사례에서, CRS 지속 기간은 1일에서 17일 범위 내였고(기간 중앙값 3일), 89%의 환자에서 CRS 지속기간은 7일 이내였다.

CRS의 임상적 징후와 증상은 발열(경직 동반 또는 미동반), 오한, 저혈압, 저산소증, 간효소 수치 상승 등을 포함할 수 있다. 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 CRS의 동반질환으로는 심장기능부전, 신경 독성, HLH를 포함할 수 있다. HLH가 발생하는 환자는 심각한 출혈의 위험이 증가할 수 있다. 발열을 포함하여 이러한 사례의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 CRS 위험인자로는 주입-전 높은 종양 부담, 활동성 감염, 조기 발생한 발열 또는 대증 치료 24시간 후에도 지속되는 발열 등이 포함된다.

선행 림프구 제거 또는 가교 치료(bridging therapy)에서 나타난 중대한 약물이상반응(심장 독성, 호흡기 독성 포함)에서 회복되지 않았거나, 빠른 질병 진행을 보이고 있는 경우, 임상적으로 유의한 활동성 감염을 나타내고 있을 경우 이 약의 투여를 연기한다(용법용량 참조). 감염에 대해 적절한 예방적 및 치료적 처치가 제공되어야 하고, 이 약 투여 전 모든 활동성 감염이 완전한 해소된 것을 확인하여야 한다. 감염은 CRS와 동시에 발생할 수도 있고 치명적 사례의 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약 주입 전 최소 2회 투여 분량의 토실리주맙이 사용 가능한 지 확인하여야 한다. 이 약 주입후 인증된 전문 의료기관에서 초기 14일간 매일, 그 후 2주 간 주기적으로 CRS 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

환자에게 언제라도 CRS의 징후나 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 안내하여야 한다. CRS의 첫 징후 발생 시, 즉시 환자의 입원 필요를 평가하고, 지지 요법, 토실리주맙 또는 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 표 3에 제시된 바와 같이 세팅한

다(아래 표 3 참조).

HLH에 대한 평가가 중증 또는 반응이 없는 CRS를 보이는 환자에서 고려되어야 한다. 높은 주입-전 종양 부담, 조기 발생한 발열 또는 24시간 이후에도 지속되는 발열을 보이는 환자에서 토실리주맙의 조기 사용이 고려되어야 한다. 골수 성장 인자, 특히 과립구 대식세포 집락자극인자(GM-CSF)는 CRS를 보이는 동안에는 피해야 한다. 높은 종양 부담을 보이는 환자에서 이 약 투여 전 선행 화학요법으로 기저 질환 부담을 낮추는 것을 고려한다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 조치

임상 증상에 기반하여 CRS를 확인한다(사용상 주의사항 참조).

CRS가 의심될 경우, 표 3에 제시된 권고 사항에 따라 조치한다. CRS에 대한 적절한 지지 치료를 한다(해열제, 정맥내 수액, 혈압상승제, 보조 산소 등을 포함하나 이에 국한되지 않음).

파종성 혈관 내 응고, 혈액학적 지표를 비롯, 폐, 심장, 신장, 간 기능을 모니터링하기 위해 실험실적 검사를 고려한다.

높은 등급의 CRS 및 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)을 나타낸 환자에서 직전 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 투여 이후에도 중증 혹은 생명을 위협하는 수준을 나타내는 경우, 다른 사이토카인에 작용하는 단클론 항체(항-IL1 및/또는 항-TNF α 등) 또는 CAR-T 세포 감소 혹은 제거를 타겟으로 하는 요법을 고려할 수 있다.

CRS 발현 중에 신경 독성이 의심되는 경우, 다음을 투여한다.

- 표 3 및 4에 기재된 CRS 및 신경 독성 등급에 기반해 더 적극적인 조치에 따른 코르티코스테로이드
- 표 3의 CRS 등급에 따른 토실리주맙
- 표 4의 신경 독성에 따른 항-발작 약제

표 3: 사이토카인방출증후군(CRS) 등급 평가 및 조치 가이드라인

CRS 등급[a]	토실리주맙[b]	코르티코스테로이드[f]
1등급 체온≥38℃[c]	토실리주맙을 1시간에 걸쳐 정맥으로 8mg/kg 투여를(최대 용량 800mg) 고려할 수 있음	해당없음
2등급 증상이 중등도의 의학적 중재를 요하고 이에 반응한다.	토실리주맙을 1시간에 걸쳐 정맥으로 8mg/kg 투여(최대용량 800mg)	메틸프레드니솔론 1mg/kg를 1일2회 정맥주사 하거나 덱사메타손 (매 6시간 마다 10mg 정맥주사) 투여를 고려한다

체온≥38℃[c]이면서, 다음을 동반: 혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압, 및/또는 캐뉼라[e] 또는 blow-by로 산소 공급을 요하는 저산소증 또는 2등급 장기 독성	최대 1리터의 정맥내 수액 혹은 보조 산소 증가에 반응이 없을 경우, 필요에 따라 매 8시간 마다 토실리주맙을 반복.	
	24시간 내에 개선이 없거나 빠르게 진행할 경우, 토실리주맙을 반복 투여하고 덱사메타손 용량을 올린다(매 6-12시간 마다 20mg IV). 토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다.	
3등급 증상이 적극적인 의학적 중재를 요하고, 이에 반응한다. 체온≥38℃[c]이면서 다음을 동반: 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압. 및/또는 고유량 비강 캐뉼라[e], 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 통한 산소 공급을 요하는 저산소증 또는 3등급 장기 독성 또는 4등급 고아미노전이효소혈증 (transaminitis)	2등급 지시사항에따름.	메틸프레드니솔론 1mg/kg를 1일2회 정맥주사 하거나 덱사메타손 (매 6시간 마다 10mg 정맥주사)을 투여한다.
	24시간 내에 개선이 없거나 빠르게 진행할 경우, 토실리주맙을 반복 투여하고 덱사메타손 용량을 올린다(매 6-12시간 마다 20mg IV). 24시간 내에 개선이 없거나 지속적으로 빠르게 진행할 경우, 매 12시간 마다 메틸프레드니솔론 2mg/kg IV로 전환한다. 토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다.	
4등급 생명을 위협하는 증상. 인공호흡기 지원, 지속적 정-정맥 혈액투석(CVVHD) 필요. 체온≥38℃[c] 이면서 다음을 동반: 복수의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외). 및/또는 양압(예, CPAP, BiPAP, 인공삽관, 기계 인공호흡)을 요하는 저	2등급 지시사항에따름.	덱사메타손 20mg를 매 6시간 마다 정맥 주사한다.
	토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다. 24시간 내에 개선이 없을 경우, 메틸프레드니솔론(1-2g 정맥주	

산소증 또는 4등급 장기 독성 (고아미노전이효소혈증 (transaminitis)은 제외)	사, 필요시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차감량) 또는 다른 면역억제제(다른 항T-cell 치료제)를 고려한다.

[a] ASTCT 2019 등급평가시스템(Lee et al, 2019)을 기반으로, 장기 독성을 포함하도록 수정함.
[b] 자세한 사항은 토실리주맙의 허가사항을 참조한다.
[c] CRS로인한경우. 열은 해열제나 항-사이토카인요법(예, 토실리주맙 또는 스테로이드) 등의 조치로 은폐될 수 있어 저혈압 혹은 저산소증과 항상 동시에 나타나지 않을 수 있다. 열이 없다는 것은 CRS 조치 결정에 영향을 주지 않는다. 이 경우, CRS 조치는 저혈압 및/또는 저산소증 그리고 다른 어떠한 요인에도 기인하지 않는 더 중증의 증상에 의해 결정된다.
[d] 반응이 없는 CRS의 경우 기관별 프로토콜에 따라 사이토카인에 작용하는 단클론항체가 사용될 수 있다.
[e] 저유량 비강 캐뉼라는 ≤6 L/분, 고유량 비강 캐뉼라는 >6 L/분을 의미한다.
[f] 코르티코스테로이드는 해당 사례가 1등급 또는 그 이하로 개선될 때까지 지속한다; 총 코르티코스테로이드 노출이 3일을 넘어가는 경우 스테로이드를 점차 감량한다.

2) 신경 독성

신경 독성은 이 약 투여 후 빈번하게 발생하고, 치명적이거나 생명을 위협할 수 있다(약물이상반응 참조). 신경 독성은 ICANS, 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성, 길랭-바레 증후군, 말초신경병증, 뇌신경 마비를 포함한다.

환자에게 이러한 신경학적 독성의 징후 및 증상, 그리고 이러한 독성 일부의 지연성 발생 특성에 대해 조언한다. 언제라도 이러한 신경학적 독성의 징후나 증상이 발생할 경우 추가적인 평가와 조치를 위하여 즉시 진료를 받도록 환자에게 안내하여야 한다.

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

이 약을 투여 받은 환자는 이 약 투여 이후 CRS 발생 이전, CRS와 동반되는, CRS 완화 이후, 혹은CRS 를 동반하지 않는 경우를 포함하는 치명적인 혹은 생명을 위협하는 ICANS를 경험할 수 있다. 증상으로는 언어상실증, 언어 느림, 쓰기 장애, 뇌병증, 의식 수준 저하, 혼돈 상태를 포함하였다.

높은 종양 부담을 보이는 환자에서 이 약 투여 전 신경 독성 발생 위험을 낮출 수 있으므로 선행 화학요법으로 기저 질환 부담을 낮추는 것을 고려한다.

주입 후 4주 간 ICANS의 징후와 증상에 대해 모니터링 한다. ICANS의 첫 징후 발생 시, 즉시 환자의 입원 필요를 평가하고 지지요법을 표 4에 제시된 바와 같이 세팅한다(아래 표 4 참조). CRS 또는 ICANS의 빠른 확인과 공격적 치료가 신경독성 발생 혹은 악화를 막는데 중요하다.

파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성

이 약의 임상시험에서 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성의

신경학적 독성이 보고되었다. 하나 이상의 증상 영역에 걸쳐 다양한 발생 시점을 보이는 증상 군집이 관찰되었고, 여기에는 움직임(예: 소서증, 진전, 운동완만, 경직, 구부정한 자세, 발끌림 보행), 인지(예: 기억 상실, 주의력 장애, 혼돈) 및 인격 변화(예: 얼굴 표정 감소, 정동 둔마, 안색 가림, 무감동)가 포함되며, 종종 파악하기 어렵게 발생(예: 소서증, 정동 둔마)하고, 일부 환자에서는 일을 할 수 없거나 자신을 돌볼 수 없는 상태로 진행하였다. 대부분의 환자들은 높은 종양 부담(골수 플라즈마 세포 80% 이상 또는 혈청 M-spike 5g/dL 이상 또는 혈청 자유 경쇄 5000mg/L 이상), 이전에 2등급 이상의 CRS 발생, 이전에 ICANS 발생, 그리고 높은 CAR-T 세포 증식과 유지와 같은 요인 중 둘 이상을 복합적으로 가지고 있었다.
레보도파/카르비도파로 치료하는 것(n=4)은 이러한 환자에서 증상을 완화하는데 효과적이지 않았다.
발생이 지연될 수 있고 지지요법으로 관리 할 수 있는 파킨슨증의 징후와 증상을 모니터링 한다.
길랭-바레 증후군
이 약을 투여한 환자에서 길랭-바레 증후군(GBS)이 보고되었다. 보고된 증상에는 GBS의 Miller-Fisher 변형, 운동 약화, 말하기 장애 및 다발신경근신경염과 일치하는 증상이 포함된다. (약물이상반응 항 참조)
GBS를 모니터링 한다. 말초신경병증을 보이는 환자에서 GBS를 평가한다. IVIG 치료를 고려하고 독성 중증도에 따라 혈장분리교환술을 진행한다.
말초신경병증
감각, 운동, 감각운동을 포함하는 말초신경병증의 발생이 이 약의 임상시험에서 보고되었다.
말초신경병증의 징후와 증상에 대해 모니터링한다. 단기 전신성 코르티코스테로이드의 사용을 징후와 증상의 중증도 및 진행에 따라 고려한다.
뇌신경 마비
일부는 양쪽인 7번, 3번, 5번, 그리고 6번 뇌신경 마비의 발생, 뇌신경 마비가 개선된 이후 악화, 뇌신경 마비가 있는 환자에서 말초신경병증의 발생이 이 약의 임상시험에서 보고되었다.
뇌신경 마비의 징후와 증상에 대해 모니터링한다. 단기 전신성 코르티코스테로이드의 사용을 징후와 증상의 중증도 및 진행에 따라 고려한다.
신경 독성에 대한 조치
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell -associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)과 같은 신경학적 독성에 대한 일반적인 조치에 대해 표 4에 요약하고 있다.
ICANS를 포함한 신경 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 신경학적 평가를 고려한다.

신경학적 증상의 다른 원인을 배제해 나간다.
중증의 혹은 생명을 위협하는 신경학적 독성에 대해 집중 치료와 지지 요법을 수행한다(사용상 주의사항 참고).
신경 독성 사례 발현 중에 CRS 동시 발현이 의심되는 경우, 다음을 투여한다.

- 표 3 및 4에 기재된 CRS 및 신경 독성 등급에 기반해 더 적극적인 조치에 따른 코르티코스테로이드
- 표 3의 CRS 등급에 따른 토실리주맙
- 표 4의 신경 독성에 따른 항-발작 약제

표 4: ICANS 조치 가이드라인

ICANS 등급[a]	코르티코스테로이드
1등급 ICE 점수: 7-9[b] 또는 의식수준저하: 자발적으로 깨어남	2-3일 간 매 6-12시간마다 덱사메타손[c] 10mg 정맥주사를 고려한다. 비-진정, 항-발작약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
2등급 ICE 점수: 3-6[b] 또는, 의식수준저하: 목소리에 깨어남	2-3일, 혹은 증상이 지속되는 경우 더 긴 기간 동안 매 6시간마다 덱사메타손[c] 10mg 정맥주사를 투여한다. 총 코르티코스테로이드 노출이 3일을 넘어가는 경우 스테로이드를 점차 감량한다. 비-진정, 항-발작약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
3등급 ICE 점수: 0-2[b] (ICE 점수가 0 이지만, 환자가 깨어날 수 있고 (예, 완전 언어 상실증을 보이면서 깸) 평가를 수행할 수 있는 경우) 또는, 의식수준저하: 촉각 자극에만 깨어남 또는, 아래 중 하나에 해당하는 발작: • 빠르게 해소되는 국소 혹은 전신성 임상적 발작 또는 • 처치 시 해소되는 EEG 상의 비-경련성 발작 또는, 증가된 뇌 내 압력: 신경 이미지상 국소적/국지적 부종[d]	매 6시간 마다 덱사메타손[c] 10 - 20mg 정맥주사를 투여한다. 48시간 내에 개선이 없거나 신경독성이 악화할 경우, 덱사메타손[c] 용량을 적어도 매 6시간 마다 20mg 정맥주사 수준으로 올린다. 7일에 걸쳐 점차 감량한다. 또는 고용량 메틸프레드니솔론 (1g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)으로 올린다. 비-진정, 항-발작 약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
4등급	매 6시간 마다 덱사메타손[c] 10 - 20mg 정맥주사를 투여한다.

ICE 점수: 0[b] (환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 상태) 또는, 의식수준저하: • 환자가 깨어나지 못하거나 강하고 반복적인 촉각 자극에 깨어남, 또는 • 감각이 없거나 혼수상태 또는, 아래 중 하나에 해당하는 발작: • 생명을 위협하는 지속 발작(>5분), 또는 • 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저상태로 회복 없음 또는, 운동 증상[e]: • 반신 불완전 마비(hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비(paraparesis)와 같은 깊은 국소 운동능 약화(deep focal motor weakness) 또는, 증가된 뇌 내 압력/뇌부종으로 다음과 같은 징후/증상 동반: • 신경 이미지상 미만성 뇌부종 • 제뇌자세 (decerebrate posturing) 또는 피질박리자세 (decorticate posturing) • 6번 뇌신경 마비 • 시신경 유두 부종(papilledema) • 쿠싱 3가지 증상(Cushing’s triad)	24시간 내에 개선이 없거나 신경독성이 악화할 경우, 고용량 메틸프레드니솔론 (1-2g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)으로 올린다. 비-진정, 항-발작 약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다. 뇌 내 압력증가/뇌부종이 의심될 경우, 과호흡 및 고삼투압 요법을 고려한다. 고용량 메틸프레드니솔론 (1-2g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)을 투여하고, 신경과 및/또는 신경외과 의뢰를 고려한다.
[주] ICANS 등급평가 및 조치는 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동증상, 증가된 뇌 내 압력/뇌부종)을 기준으로 조치 수준을 결정한다. [a] 신경독성 등급평가에 대한 ASTCT 2019 기준(Lee et al, 2019) [b] 환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다.: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원= 4 점); 명칭(Naming)(세 물체 명칭, 예, 시간, 펜, 버튼= 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, ‘2개의 손가락을 보여달라’, 또는 ‘눈을 감고 혀를 내밀라’ = 1 점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력= 1 점); 및 주의(Attention)(100부터 10까지 거꾸로 세기= 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점. [c] 덱사메타손 투여에 관한 내용은 모두 덱사메타손 또는 이와 동등한 약물을 의미함. [d] 부종을 동반하거나 동반하지 않는 두 개 내 출혈은 신경독성 특성으로 간주되지 않고, ICANS 등급평가에서 제외된다. 이는 CTCAE v5.0에 따라 평가될 수 있다. [e] 면역효과세포 치료와 연관된 진전과 간대성 근경련은 CTCAE v5.0에 따라 평가될 수 있으나 ICANS 등급평가에는 영향을 주지 않는다.	

3) 지속성 및 재발성 혈구감소증

림프구 제거 화학요법 및 이 약 주입 이후 환자가 몇 주간 혈구감소증을 나타낼 수

있고, 표준 진료지침에 따라 관리되어야 한다. 이 약의 임상시험에서, 거의 모든 환자가 하나 이상의 3등급 또는 4등급 혈구감소증 약물이상반응을 보였다. 대부분의 환자는 이 약 주입으로부터 3등급 또는 4등급 혈구감소증 첫 발생까지 2주 이하 소요되었으며, 대부분 30일째까지 2등급 이하로 회복하였다(약물이상반응 참조).
이 약 주입 이후 혈구 수를 모니터링한다. 혈소판감소증에 대해, 수혈을 지지요법으로 고려한다. 지속성 혈구감소증은 감염 위험 증가와 연관되어 있다. 골수 성장 인자, 특히 GM-CSF는 CRS 증상을 악화시킬 가능성이 있으므로 이 약 투여 후 첫 3주간 또는 CRS가 완화될 때까지 권장되지 않는다.
4) 중대한 감염 및 발열성 중성구감소증
이 약 주입 이후 생명을 위협하거나 치명적인 중대한 감염이 발생하였다(약물이상반응 참조).
감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 이 약 투여 전 또는 후 감염 검사(surveillance testing)를 수행하고 적절하게 환자를 치료한다.
표준 진료지침에 따라 예방적 항생제 투여를 실시한다.
감염은 동시에 발생한 CRS의 경과 및 관리를 복잡하게 하는 것으로 알려져 있다. 임상적으로 유의한 활동성 감염을 보이는 환자에서 감염이 해소될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다.
발열성 중성구감소증의 경우, 감염을 평가하고 광범위 항생제, 수액 및 기타 보조치료로 적절히 관리해야 한다.
이 약으로 치료받은 환자는 중증/치명적인 COVID-19 감염 위험이 증가할 수 있다. 예방 조치의 중요성에 대해 환자에게 상담해 주어야 한다.
5) 바이러스 재활성화
저감마글로불린혈증이 있는 환자에서 몇몇 사례에서 전격성 간염, 간부전, 사망을 초래할 수 있는 HBV 재활성화가 발생할 수 있다.
현재까지 HIV 검사 양성, 활동성 HBV 또는 활동성 HCV 환자에 대해 이 약을 제조한 경험은 없다.
제조를 위한 세포 채취 전, 지역 임상 가이드라인에 따라 HBV, HCV, HIV 및 기타 감염성 물질에 대한 스크리닝을 수행하여야 한다.
6) 저감마글로불린혈증
이 약 투여 후 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있다.
이 약으로 치료 후 면역글로불린 수준을 모니터링하고, IgG 수치가 < 400mg/dL인 경우 IVIG를 투여한다. 항생제 또는 항바이러스제 예방 치료 및 감염 모니터링을 포함, 지역 표준 가이드라인에 따라 조치한다.
7) 생백신
이 약 치료 도중 또는 이후 생 바이러스백신 접종의 안전성은 연구되지 않았다. 생

바이러스백신 접종은 림프구 제거 화학요법 시작 6주 전, 이 약 치료 중, 이 약 치료 후 면역 회복 시까지 권장되지 않는다.

8) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염

이 약으로 치료받은 환자에서 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC) (예. 면역-매개 소장 결장염)이 발생할 수 있으며, 이는 일반적으로 이 약 주입 후 1개월에서 3개월 사이에 발생하는 중증 또는 지속성 설사로 나타난다. 대부분의 환자의 감염 검사 결과는 음성으로 나타났다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 후 일부 환자에서 IEC-EC에 따른 임상적으로 유의한 체중 감소가 보고되었다. IEC-EC는 시판 후 환경에서 보고되었다 ('4. 약물이상반응' 참조). 완전비경구영양법(TPN)을 포함하는 보조적 치료가 필요할 수 있다. 이 약의 치료 의사와 함께 소화기내과 및 감염질환 전문의에게 신속하게 상담하는 것을 고려한다. 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제로 치료한 경우 다양한 반응이 보고되었다. 이 약의 투여 후, 특히 장기간 또는 고용량의 코르티코스테로이드를 투여받은 환자에서 치명적인 결과를 포함한 위장관 천공 사례가 보고되었다.

불응성 IEC-EC의 경우, 시판 후 환경에서 보고된 위장관의 T-세포 림프종을 포함하여 대체 병인을 배제하기 위하여 추가적인 검사를 고려한다 ('4. 약물이상반응' 및 '5. 일반적 주의' 참조).

9) 이차 악성 종양

이 약으로 치료받은 환자에서 이차 악성 종양이 발생할 수 있다.

BCMA 및 CD-19를 표적하는 유전자 변형 자가 T 세포 면역치료제로 치료한 후 T 세포 악성종양이 발생하였으며, 주입 후 몇 주 만에 발생할 수도 있다. CAR-양성 종양을 포함한 T 세포 림프종이 이 약 주입 후 환자에서 발생하였다 ('4. 약물이상반응' 및 '5. 일반적 주의' 항 참조).

치명적인 결과를 초래한 사례를 포함하여 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병이 이 약 주입 후 환자에서 발생하였다 ('4. 약물이상반응' 항 참조).

생애 주기 동안 이차 악성 종양을 모니터링한다. 이차 악성 종양이 발생하면, 회사에 연락하여 보고하고, T 세포 유래 이차 악성 종양 검사를 위한 샘플 수집 안내를 받아야 한다. HIV 감염 환자에서는 비-T 세포 유래 악성종양을 포함한 모든 종류의 이차 악성 종양의 검사를 위하여 회사에 연락한다.

9) 과민반응

이 약 주입 후 알레르기 반응이 발생할 수 있다. 아나필락시스를 포함한 중대한 과민반응은 디메틸설폭시드(DMSO) 또는 이 약의 잔여 카나마이신으로 인한 것일 수 있다.

주입 후 2시간 동안 중증반응의 징후 및 증상에 대하여 주의 깊게 환자를 모니터링해야 한다. 과민반응의 중증도에 따라 환자를 신속하게 치료하고 적절하게 관리한

다.
10) 혈액, 장기, 조직 및 세포 기증
이 약으로 치료받은 환자는 이식을 위해 혈액, 장기, 조직 및 세포를 기증하여서는 안 된다.
11) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
신경독성 발생 가능성으로 인해, 이 약을 투여 받은 환자는 이 약 주입 후 8주 간 변경된 또는 저하된 의식 또는 협동 수준을 보일 위험이 있다. 이러한 초기 기간 및 새로운 신경학적 증상이 발생한 동안, 운전을 하거나, 중장비 혹은 잠재적으로 위험한 기계 조작과 같은 위험한 직업 혹은 활동을 하는 것을 피하는 것을 환자에게 권장한다.

6. 상호작용
이 약의 상호작용 시험은 수행되지 않았다.
HIV와 이 약 제조를 위해 사용된 렌티바이러스는 제한적인, 짧은 길이의 동일한 유전물질(RNA)을 가진다. 따라서, 이 약을 투여 받은 환자에서 시중의 몇몇 HIV 핵산검사(NAT)에서 위-양성 결과가 나타날 수 있다.

7. 임부, 수유부 및 수태능에 대한 투여
1) 임부
임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 생식발생독성 동물 시험은 수행되지 않았다. 이 약이 태아에게 전달되고 태아 독성을 야기할 수 있는 가능성이 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 따라서, 이 약은 임신 중이거나 피임약을 사용하지 않고 임신 가능성이 있는 여성에는 권장되지 않는다. 임부는 태아에 대한 위험에 대해 안내 받아야 한다. 이 약으로 치료 후의 임신은 담당 의사와 상의하도록 한다.
이 약을 투여 받은 임부는 저감마글로불린혈증을 보일 수 있다. 이 약으로 치료받은 산모의 신생아에 대해 면역글로불린 수치 평가를 고려하여야 한다.
2) 가임 여성 및 남성
임신 검사
가임 연령 여성에서 임신 여부는 이 약 치료 시작 전 확인되어야 한다.
피임
이 약 치료 후 피임 기간에 대한 권고를 설정하기 위한 노출 자료가 충분하지 않다. 임상시험에서, 임신할 가능성이 있는 여성 환자는 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 권장되었고, 가임 여성 또는 임부와 성생활을 하는 남성은 이 약 주입 이후 1년까지 차단 피임법을 사용하도록 교육받았다.
림프구 제거 화학요법을 받는 환자에서 피임 필요성에 대한 정보는 림프구 제거 화

학요법의 허가사항을 참조한다.
3) 수유부
이 약이 사람 모유 중에서 확인되는지, 모유 수유를 한 영아에 대한 영향, 모유 생산에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 엄마의 이 약에 대한 임상적 필요성, 이 약 또는 잠재적 모체 상태에 기인한 수유 받은 유아에 대한 잠재적 역효과를 유아 발달 및 건강에 대한 수유의 유익성과 함께 고려하여야 한다.
4) 수태능
이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약의 남성 및 여성 수태능에 대한 영향은 동물 시험에서 평가되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
이 약의 18세 미만 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 적용상의 주의
적용상의 주의에 관한 사항은 용법용량 항을 참조한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약을 불활성화 시킬 수 있으므로 방사선 조사하지 않는다.
이 약은 밀폐되고, 부서지지 않고, 새지 않는 용기에 담은 채 기관 내 이송하여야 한다.
이 약은 복제 불능 렌티바이러스 벡터로 유전적으로 조작된 사람 혈액 세포를 포함한다. 감염성질환 전염 가능성을 피하기 위해 사용하지 않은 의약품이나 이 약과 접촉한 모든 물질(고체 및 액체 폐기물)은 국내 규정에 따라 조작 및 폐기되어야 한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 BCMA를 타겟하는, 유전적으로 조작된 자가 유래 T 세포 면역항암제로, BCMA를 발현하는 세포를 찾고 제거하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 코딩하는 이식 유전자를 이용하여 환자 본인의 T 세포를 재프로그래밍한다.
BCMA는 주로 악성 다발골수종 B-계통 세포의 표면, 후기 B 세포 및 형질세포에 발현한다.
이 약의 CAR 단백은 인간 BCMA에 높은 친화도를 보이도록 설계된 2개의 BCMA 타겟 단일 도메인 항체, 4-1BB 동시자극 도메인 및 CD3-zeta 신호전달 세포질 도메인으로 구성되어 있다.

BCMA 발현 세포에 결합하면, CAR는 T-cell 활성화, 확장, 표적 세포 제거를 촉진한다.
In vitro 공-배양 실험에서 이 약 유도 세포독성 및 사이토카인 방출(인터페론-감마[IFN-γ], 종양괴사인자 알파[TNF-α], 인터류킨-2[IL-2])은 BCMA-의존적임을 입증하였다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학은 MMY2001 시험에서 이 약 용량 중앙값 0.71×10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg (범위: 0.51×10^6 - 0.95×10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg)를 정맥 단회 투여 받은 97명의 재발 또는 불응성의 성인 다발골수종 환자에서 평가되었다.
단회 주입 후, 이 약은 초기에 확장기를 나타내고, 급속한 감소를 보인 뒤 이어 느리게 감소하는 양상을 보였다. 그러나 높은 개인 간 변동성이 관찰되었다.

표 5. 다발골수종 환자에서 이 약의 약동학 파라미터

파라미터	통계 정보	N=97
C_{max} (copies/μg genomic DNA)	Mean (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (일)	Median (range), n	12.71 (8.73 - 329.77), 97
AUC_{0-28d} (copies*일/μg genomic DNA)	Mean (SD), n	504496 (385380), 97
$t_{1/2}$ (일)	Mean (SD), n	23.5 (24.2), 42
t_{last} (일)	Median (range), n	125.90 (20.04 - 702.12), 97

세포 확장 이후, 이 약 혈중농도 수준이 유지되는 시기가 모든 환자에서 관찰되었다. 분석 시점에(n=65), 말초혈액의 CAR 이식유전자 수준이 투여 전 기저 수준으로 회복하는데 걸린 시간 중앙값은 주입 후 100일(범위: 28-365일)이었다. 이 약의 약동학은 MMY3002 시험에서 176명의 레날리도마이드 불응성의 성인 다발골수종 환자에서도 평가되었으며, MMY2001 시험에서의 PK와 전반적으로 일치하였다.
골수에서 나타난 검출 가능한 수준의 이 약 노출은 이 약이 전신 순환에서 골수까지 분포한다는 것을 나타낸다. 혈중 이식유전자 수준과 유사하게, 골수 이식유전자 수준도 시간이 흐를수록 감소하였고 높은 개인 간 변이를 나타내었다.
몇몇 환자는 CRS에 대한 조치로 토실리주맙, 코르티코스테로이드, 아나킨라를 필요로 했다. 이 약은 토실리주맙 투여 후에도 계속하여 팽창하고 지속된다.
MMY2001 시험에서, 토실리주맙으로 치료받은 환자(n=68)는 토실리주맙을 투여 받지 않은 환자(n=29)와 비교하였을 때, 각각 81%, 72% 더 높은 C_{max}와 AUC_{0-28d}를 나타내었다.
코르티코스테로이드로 치료받은 환자(n=28)는 코르티코스테로이드를 투여 받지 않은 환자(n=69)와 비교하였을 때, 각각 75%, 112% 더 높은 C_{max}와 AUC_{0-28d}를 나타내었

다.
또한, 아나킨라로 치료받은 환자(n=20)는 아나킨라를 투여 받지 않은 환자(n=77)와 비교하였을 때, 각각 41%, 72% 더 높은 C_{max}와 AUC_{0-28d}를 나타내었다. MMY3002 시험에서, 토실리주맙 및 코르티코스테로이드와 관련한 결과는 MMY2001 시험과 일치하였다.
특정 집단
이 약의 약동학(C_{max}와 AUC_{0-28d})은 연령(범위: 27-78세)에 영향을 받지 않았고, 유사하게 성별, 체중, 인종에 따른 영향을 받지 않았다.

- 신장애: 이 약의 신장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 경증 신장애 환자 (60 mL/min ≤ 크레아티닌 청소율(CLcr) < 90 mL/min) 또는 중등증 신장애 환자 (30 mL/min ≤ 크레아티닌 청소율(CLcr) < 60 mL/min)에서의 이 약의 약동학(C_{max}와 AUC_{0-28d})은 정상 신기능 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) ≥ 90 mL/min)와 유사하였다.
- 간장애: 이 약의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 약동학 (C_{max}와 AUC_{0-28d})은 정상 간기능 환자와 경증 간장애 환자[(총 빌리루빈 ≤ 정상 상한치(ULN) 및 아스파르트산 아미노전이효소 > ULN) 또는 (ULN < 총 빌리루빈 ≤ ULN의 1.5배)] 간 유사하였다.

3) 임상시험 정보
MMY2001 시험
MMY2001은 공개-라벨, 단일군 연구로 이전에 프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 항체를 받고 마지막 요법 투여 중 혹은 투여 후 질병이 진행한 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 이 약을 평가하였다.
총 113명의 환자에서 백혈구성분채집술을 시행하였고, 모든 환자에서 이 약이 제조되었다. 16명의 환자가 이 약 투여를 받지 않았는데(백혈구성분채집술 후 12명, 림프구 제거 화학요법 후 4명), 시험대상자의 동의 철회(n=5), 질병 진행(n=2) 또는 사망(n=9) 때문이었다.
97명의 치료 받은 환자에서 백혈구성분채집 물질을 제조시설에서 수령한 날짜로부터 제품 출하까지 기간 중앙값은 29일(범위: 23일-64일)이었고 최초 백혈구성분채집일로부터 이 약 주입일까지 기간 중앙값은 47일(범위: 41일-167일)이었다.
백혈구성분채집술 이후 이 약 투여 전 기간 동안, 97명 중 73명(75%)의 환자가 가교치료(bridging therapy)를 받았다.
가장 흔히 사용된 가교 치료(20% 이상의 환자)는 덱사메타손 62명(64%), 보르테조밉 26명(27%), 시클로포스파미드 22명(23%), 포말리도마이드 21명(22%)였다.
이 약은 단회 정맥 주사로 림프구 제거 화학요법(시클로포스파미드 300mg/m^2와 플루다라빈 30mg/m^2를 3일 간 매일 정맥 내 투여) 시작 후 5일에서 7일 이내에 투여

되었다. 97명의 환자가 이 약을 용량 중앙값 0.71×10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg (범위: 0.51×10^6 - 0.95×10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg)으로 투여받았다. 모든 환자는 이 약 주입을 위하여 입원하였고 그 후 최소 10일 간 입원하였다.

치료받은 97명의 환자 중, 59%는 남성이었고, 71%는 백인이었으며 18%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 환자 연령 중앙값은 61세(범위: 43-78세)였다. 환자의 이전 치료 차수 중앙값은 6회(범위: 3-18)였고, 90%의 환자는 이전에 자가 조혈모세포 이식(ASCT)를 받았다. 99%의 환자들은 이전 마지막 치료에 불응하였고 88%는 프로테아좀억제제(PI), 면역조절제제, 항-CD38 항체에 불응하였다.

표 6 유효성 결과는 IMWG 기준을 사용하여 독립검토기관에서 결정한 전체 반응율에 기반한다.

표 6. MMY2001 시험의 유효성 결과

	치료받은 환자 수 (n=97)
전체 반응율 (sCR[a]+ VGPR + PR) n (%)	95 (97.9)
95% CI (%)	(92.7, 99.7)
엄격한 완전 관해 (sCR[a]) n (%)	80 (82.5)
매우 좋은 부분 관해 (VGPR) n (%)	12 (12.4)
부분 관해 (PR) n (%)	3 (3.1)
반응 지속시간 (DOR)[b]	
반응 환자 수	95
DOR 중앙값(개월) (95% CI)	추정 불가 (23.3, 추정 불가)
sCR[a]을 나타낸 반응 환자 수	80
최고 반응이 sCR[a]인 경우 DOR 중앙값(개월) (95% CI)	추정 불가 (28.3, 추정 불가)
VGPR 또는 그 이상을 나타낸 반응 환자 수	92
최고 반응이 VGPR 이상인 경우 DOR 중앙값(개월) (95% CI)	추정불가 (24.4, 추정 불가)
반응까지의 시간(개월)	
반응 환자 수	95
중앙값(범위)	0.95 (0.9; 10.7)
sCR[a]까지의 시간(개월)	
sCR[a]을 나타낸 반응 환자 수	80
중앙값(범위)	2.89 (0.9; 17.8)

참고: 추적기간 중앙값 27.7개월 자료 기반

[a] 모든 완전 관해 반응은 엄격한 완전 관해였다.

[b] 예측한 반응 지속 시간 비율은 24개월에서 60.3% (95% CI: 49.6%, 69.5%)이고, 30개월에서 51.2% (95% CI: 39.0%, 62.1%)였다.

표 7. MRD negativity 비율 요약

	치료받은 환자 수 (n=97)
MRD negativity 비율 n (%)	56 (57.7)
95% CI (%)	(47.3, 67.7)
sCR을 나타낸 환자 중 MRD negative n(%)[a]	42 (43.3)
95% CI (%)	(33.3. 53.7)
	평가 가능한 환자 수 (N=61)
MRD negativity 비율 n (%)	56 (91.8)

95% CI (%)	(81.9, 97.3)

MRD= 미세잔존질환
참고: 추적 기간 중앙값 27.7개월 자료 기반
[a] CR/sCR 달성 이후 3개월 내 수행된 MRD 평가만 고려되었다. 모든 완전 관해 반응은 엄격한 완전 관해였다.

추적기간 중앙값 27.7개월에서, 무진행 생존기간(PFS) 중앙값에 이르지 않았고(95% CI: 24.5, 추정 불가), 12개월 PFS 비율(95% CI)는 76.3%(66.5%, 83.6%)였다. 24개월 PFS 비율(95%CI)는 62.7%(52.2%, 71.5%)였다.
sCR(모든 완전관해 반응은 엄격한 완전관해였음)를 달성한 환자에서, PFS 중앙값에 이르지 않았고(95% CI: 30.1, 추정 불가), 추정 12개월 PFS는 88.8% (95% CI: 79.5%, 94.0%)였다. 24개월 PFS 비율(95% CI)는 73.5%(62.3%, 81.9%)였다.
전체 생존(OS)은 중앙값에 이르지 않았고(95% CI: 추정 불가, 추정 불가), 12개월 시점 OS 비율은 87.6% (95% CI: 79.2%, 92.8%)이었다. 24개월 시점 OS 비율은 76.2% (95% CI: 66.5%, 83.5%)였다.
MMY3002 시험
MMY3002은 3상의 무작위배정, 공개-라벨, 다기관 연구로 이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함한 적어도 1차 치료를 받은 재발성 및 레날리도마이드-불응성의 다발골수종 환자에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 총 419명의 환자가 무작위배정되어 성분채집술, 가교 치료, 림프구 제거 화학요법 및 이 약을 투여 받거나(n=208), 또는 다라투무맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손의 병용요법 또는 보르테조밉, 포말리도마이드 및 덱사메타손의 병용요법 중 의료진이 선택하는 표준 치료를 받았다(n=211). 중추신경계 침범의 활성 또는 과거 병력이 있는 환자, 다발골수종의 뇌막 침범의 임상적 증후를 나타내는 환자 및 파킨슨병 또는 다른 신경퇴행성 질환의 병력을 가진 환자는 시험에서 제외되었다.
무작위배정된 419명의 환자(이 약 208명 및 표준 치료 211명) 중, 57%는 남성이었고, 75%는 백인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 7%는 히스패닉 또는 라틴계였다. 환자 연령 중앙값은 61세(범위: 27-80세)였다. 환자의 이전 치료 차수 중앙값은 2차(범위: 1-3)였고, 85%의 환자는 이전에 자가 조혈모세포이식(ASCT)을 받았다. 99%의 환자들은 이전 마지막 치료에 불응하였다. 48%는 프로테아좀억제제(PI)에 불응성이었으며, 100%는 면역조절제제에 불응성이었다.
이 약 투여군에 무작위배정된 208명의 환자에서 모두 성분채집술을 시행하였다. 성분채집술 이후 이 약의 투여 전에 총 208명의 무작위배정된 환자 모두 프로토콜에 명시된 가교 치료(표준 치료)를 받았다. 208명 환자 중 12명은 질병 진행(n=10), 사망(n=2)으로 인하여 이 약으로 치료받지 않았고, 20명은 이 약 주입 전에 질병이 진행되었으나 후속 치료로서 이 약을 투여받을 수 있었다.

시험약으로서 이 약을 투여받은 176명의 환자에서, 성분채집 물질을 제조 시설에서 수령한 날짜로부터 주입을 위한 제품 출하까지의 기간 중앙값은 44일(범위: 25-127일)이었으며, 최초 성분채집일로부터 이 약 주입일까지의 기간 중앙값은 79일(범위: 45-246일)이었다.

이 약은 림프구 제거 화학요법(시클로포스파미드 300mg/m^2 플루다라빈 30mg/m^2을 3일 간 매일 정맥 내 투여) 시작 후 5일에서 7일 시점에 중앙값 0.71×10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg (범위: 0.39×10^6 - 1.07×10^6 CAR-양성 생존 T세포/kg) 용량으로 단회 정맥 주입으로 투여되었다.

일차 유효성 측정은 ITT(Intent-To-Treat) 분석군을 기반으로 분석된 무진행 생존(PFS)이었다(표 8 및 그림 1). 추적기간 중앙값 15.9개월 후, PFS 중앙값은 표준 치료군에서 11.8개월(95% CI: 9.7, 13.8)이었고, 이 약 투여군에서 추정 불가(95% CI: 22.8, 추정 불가)였다(위험비: 0.26 [95% CI: 0.18, 0.38])). 12개월 시점에서의 추정 PFS 비율은 이 약 투여군에서 75.9% (95% CI: 69.4%, 81.1%), 표준 치료군에서 48.6% (95% CI: 41.5%, 55.3%)이었다. 이 약 투여군에서 추정 반응 지속시간(DOR) 중앙값은 도달하지 않았다. 표준 치료군에서는 추정 DOR 중앙값은 16.6개월 (95% CI: 12.9, 추정 불가)이었다.

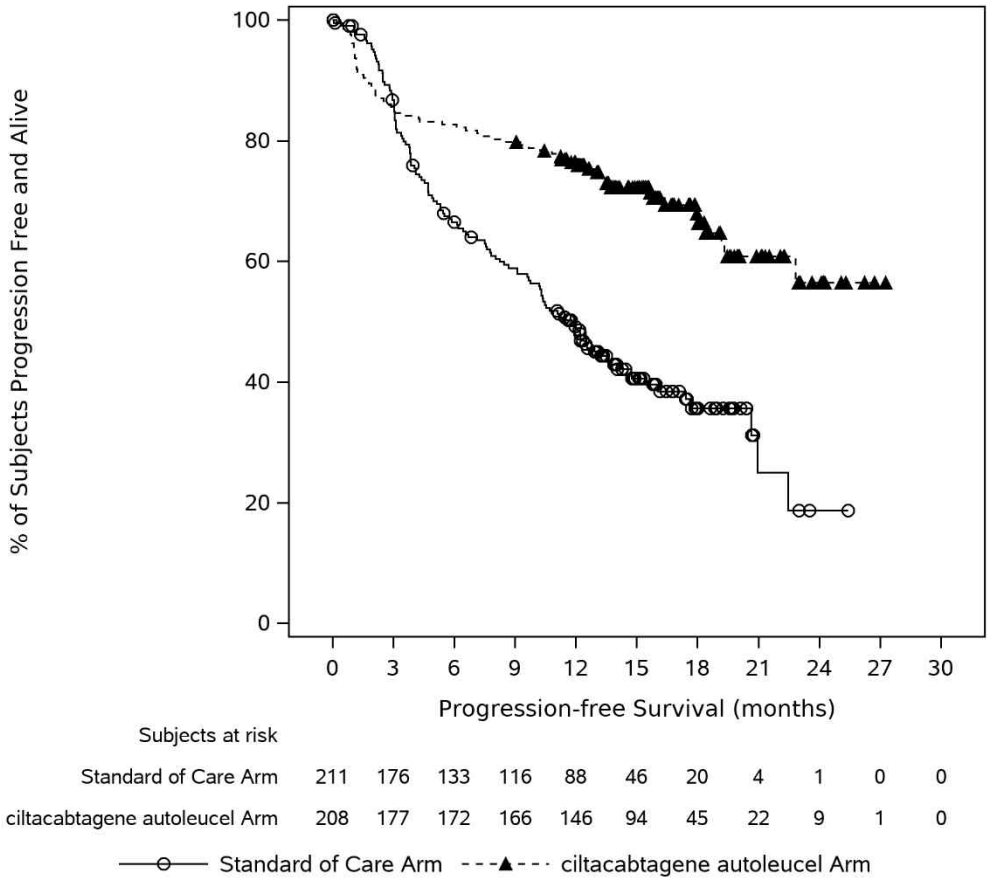
표 8. MMY3002 시험의 유효성 결과 (ITT 분석군)

	이 약 투여군 (N=208)	표준 치료 투여군 (N=211)
무진행 생존(Progression-Free Survival)[a]		
증례 수, n (%)	65 (31.3)	122 (57.8)
중앙값, 개월 [95% CI][b]	추정 불가 [22.8, 추정 불가]	11.8 [9.7, 13.8]
위험비(Hazard ratio) [95% CI][c]	0.26 [0.18, 0.38]	
p-value[d]	<0.0001	
완전 관해 또는 이상(Complete Response or Better Rate)[a], % [95% CI]	73.1 [66.5, 79.0]	21.8 [16.4, 28.0]
p-value[e]	<0.0001	
전체 반응률(Overall Response Rate, ORR)[a], % [95% CI]	84.6 [79.0, 89.2]	67.3 [60.5, 73.6]
p-value[e]	<0.0001	
전체 MRD negativity 비율, % [95% CI]	60.6 [53.6, 67.3]	15.6 [11.0, 21.3]
p-value[f]	<0.0001	

CI=신뢰구간; MRD=미세잔존질환
참고: 추적기간 중앙값 15.9개월 자료 기반

[a] 컴퓨터화된 알고리즘으로 평가한, International Myeloma Working Group(IMWG) 합의에 따름
[b] Kaplan-Meier 추정
[c] 무작위 배정 후 8주 이상에서 발생한 PFS 증례만을 포함하는 stratified Cox proportional hazards model을 기반으로 함. 위험비<1은 이 약 투여군이 유리함을 나타냄. 모든 층화 분석에서, 연구자의 선택(PVd or DPd), ISS staging (I, II, III) 및 이전 치료 차수(1차 대 2차 또는 3차)를 기준으로 무작위 배정된 대로 층화됨
[d] Stratified weighted log-rank test (무작위 배정 후 첫 8주 동안은 log-rank statistic의 가중치를 0, 이후에는 1)
[e] Stratified Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test
[f] Fisher's exact test

그림 1. MMY3002 시험에서 PFS의 Kaplan-Meier Curve (ITT 분석군)



주: ITT 분석군은 시험에 무작위 배정된 환자로 구성됨

시험약으로서 이 약을 투여 받은 176명의 환자 중, 무진행 생존(PFS) 중앙값은 추정할 수 없었으며(95% CI: 추정 불가, 추정 불가), 12개월 PFS 비율은 89.7%이었다. 이들 환자에서 전체 반응률(ORR)은 99.4%(95% CI: 96.9%, 100.0%)이었다. CR/sCR의 비율은 86.4%(95% CI: 80.4%, 91.1%)이었다.

조기 및 급속한 질병 진행을 경험하고 후속 치료로서 이 약을 투여 받은 20명의 환자 중, 이약 주입 후 PFS 중앙값은 7.39개월(95% CI: 1.61, 추정 불가)이었으며, 12개

월 PFS 비율은 39.4%(95% CI: 18.6, 59.7), ORR은 65%(95% CI: 40.8%, 84.6%), CR/sCR은 40%(95% CI: 19.1%, 63.9%)이었다.

무작위배정 임상시험 MMY3002의 두번째 중간 분석(IA2) (2024년 5월 1일의 cutoff 기준)에서, 추적기간 중앙값 33.6개월에서 OS 중앙값은 어느 투여군에서도 도달하지 못했다. 위험비(이 약 vs. 표준 치료)는 0.55 (95% CI: 0.39, 0.79)이었고, 0.0009의 p-value는 사전에 정해진 중단 경계인 0.0108을 넘었다. 이 약의 1회 주입은 표준 치료를 받은 환자와 비교하여 이 약으로 치료받은 환자에서 사망 위험이 45% 감소하며, OS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 중요한 개선을 보였다. 이 약과 표준 치료에서의 30개월 OS 비율은 각각 76.4% (95% CI: 70.0, 81.6) 및 63.8% (95% CI: 56.9, 69.9)이었다. 업데이트된 OS 결과는 표 9 및 그림 2와 같다.

표 9. MMY3002 시험에서 업데이트된 전체 생존 결과 (2024년 5월 1일 cutoff 기준) (IA2) (ITT 분석군)

	이 약 투여군 (N=208)	표준 치료 투여군 (N=211)
전체 생존 (OS)		
증례수 (%)	50 (24.0%)	83 (39.3%)
중도절단된 수 (%)	158 (76.0%)	128 (60.7%)
Kaplan-Meier 추정 (개월)		
중앙값 (95% CI)	추정 불가 (추정 불가, 추정 불가)	추정 불가 (37.75, 추정 불가)
P-value[a]	0.0009	
위험비 (95% CI)[b]	0.55 (0.39, 0.79)	
12-개월 생존율 % (95% CI)	84.1 (78.4, 88.4)	83.6 (77.9, 88.0)
24-개월 생존율 % (95% CI)	78.8 (72.6, 83.8)	66.2 (59.3, 72.2)
30-개월 생존율 % (95% CI)	76.4 (70.0, 81.6)	63.8 (56.9, 69.9)

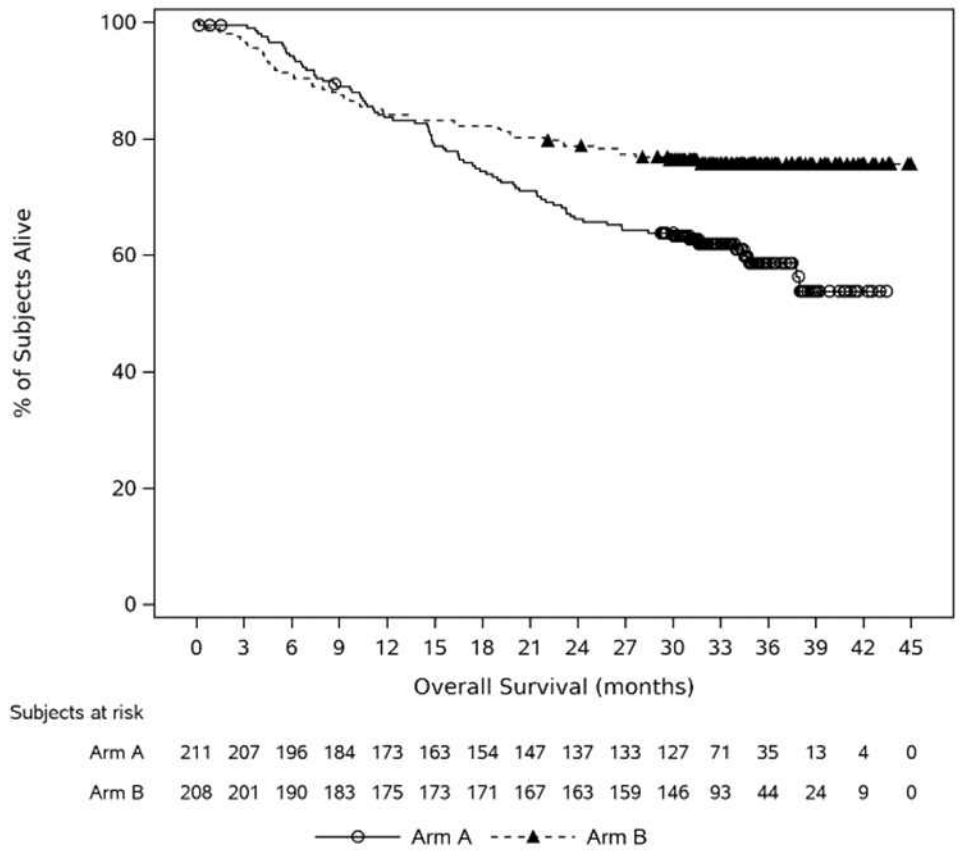
CI = 신뢰구간

[a] p-value는 무작위 배정 시 연구자의 선택(PVd or DPd), ISS staging (I, II, III) 및 이전 치료 차수(1차 대 2차 또는 3차)에 따라 층화된 log-rank test를 기반으로 함

[b] 치료를 유일한 설명 변수로 하고, 무작위 배정 시 연구자의 선택(PVd or DPd), ISS staging (I, II, III) 및 이전 치료 차수(1차 대 2차 또는 3차)에 따라 층화된 Cox proportional hazards model에서의 위험비와 95% 신뢰구간. 위험비<1은 Arm B이 유리함을 나타냄

주: ITT 분석군은 시험에 무작위 배정된 환자로 구성됨

그림 2. 업데이트된 전체 생존 결과의 Kaplan-Meier Curve (2024년 5월 1일 cutoff 기준): ITT 분석군 (MMY3002 시험 (IA2))



Arm A = PVd 또는 DPd; Arm B = 성분채집술, 가교 치료(PVd 또는 DPd), 처치 요법(시클로포스파미드 및 플루다라빈), 그리고 cilta-cel 주입의 과정

PVd=포말리도마이드-보르테조밉-덱사메타손; DPd=다라투무맙-포말리도마이드-덱사메타손.

주: ITT 분석군은 시험에 무작위 배정된 환자로 구성됨

통증, 신경 병증, 피로, 소화기 및 인지 증상의 중증도를 평가하는 환자 보고 결과 설문지인 다발골수종 증상 및 영향 설문지(Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire, MySIm-Q)의 총 증상 척도 결과는 이 약 투여 시 증상 악화가 지연되는 것을 입증하였다. 다발골수종 증상의 지속 악화 시간의 중앙값은 표준 치료 요법에서 34.3개월 (95% CI: 32.2, 추정 불가), 이 약에서는 추정 불가였다 (95% CI: 추정 불가, 추정 불가) (위험비=0.38 [95% CI: 0.24, 0.61]; p<0.0001).

면역원성

이 약에 대한 면역원성을 이 약에 대해 결합하는 항체를 검출하기 위해 밸리데이션된 시험을 사용하여 이 약 투약 전 및 투약 후 여러 시점에 걸쳐 평가하였다. MMY2001 시험에서 97명 중 19명(19.6%)이 항-CAR 항체 양성을 보였다. MMY3002 시험에서는 176명 환자 중 37명(21%)이 항-CAR 항체 양성을 보였다.

관찰된 항-CAR 항체가 이 약의 초기 확장 및 지속성에 대한 약동학, 안전성 및 유

효성에 영향을 미친다는 명확한 근거는 없다.
4) 비임상 정보
이 약으로 안전성 약리 시험은 수행되지 않았다.
유전독성 및 종양원성
삽입 렌티바이러스 벡터(LV)로 자가유래 인체 T세포에 형질도입하는 실타캅타젠 오토류셀 제조과정에 따른 삽입돌연변이 위험은 주입-전 이 약의 벡터 삽입 패턴을 분석하여 평가하였다.
이러한 유전체 삽입위치분석은 7명의 환자와 3명의 건강한 지원자로부터 제조된 이 약에서 수행되었다.
관심 유전자(타겟종양관련유전자)에 근접한 선택적 통합은 확인되지 않았다.
이 약의 증식 증강 가능성은 in vitro 사이토카인-비의존적 성장 분석에서 평가되었다. 형질도입 중 LV를 일차 T 세포 유전자에 삽입하는 것은 IL-2(T 세포 성장을 조절하고 T 세포 생존을 촉진하는 사이토카인)가 없는 상황에서 사이토카인-비의존적인 조절되지 않는 성장을 야기하지 않았다.
발생 독성
이 약으로 생식발생독성 동물 시험은 수행되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제23조제2항 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.04.28.	2025.04.28. 2025.11.14.	2025.04.28. 2025.11.14.
보완요청일자	2025.06.30.	-	2025.06.26.
보완접수일자	2025.09.10.	-	2025.09.11.
최종처리일자	2025.10.21. 2025.11.28.	2025.06.26. 2025.11.20.	2025.09.24. 2025.11.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시)

○ 제출자료 목록

제1부 신청내용 및 행정정보
제2부 국제공통기술문서의 자료개요 및 요약
2.2 서론
2.5 임상시험자료 개요
2.7 임상시험자료 요약
제5부 임상시험자료
5.1 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학 시험 보고서
5.3.1.4 임상시험의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서
5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서
5.3.3.5 집단 약동학 시험 보고서
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험의 보고서
5.3.5.2 비대조 임상시험의 보고서
5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서
5.3.5.4 기타의 다른 임상시험 보고서
5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견]

- 본 변경허가 신청의 주요 목적은 적응증 확대(이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료)임.
- 이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상 3차 이하의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에 대한 기존 요법(PVd 또는 DPd) 대비 이 약의 유효성 개선을 3상 임상시험(MMY3002)을 통해 입증하였음.
  - 이 약은 대조군 대비 일차평가변수인 PFS의 개선(HR 0.26)을 나타냈으며 ORR, MRD 음성비율 등 이차평가변수에서도 일관된 우월성을 보였음.
  - 이러한 치료 효과는 이전 치료 횟수, 고위험 세포유전학적 특성 보유 여부 등 사전에 정의된 모든 하위군에 대해 일관되게 나타났음.
- 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일은 실타셀의 이전 임상 경험과 일치했고, 새롭게 발견된 중대한 안전성 정보는 없었음.
  - 안전성 측면에서 셀타셀의 특별관심 이상사례(CRS, 신경독성)으로 인해 대조요법과 직접 비교는 의미가 있다고 보기 어려움. 다만 호중구감소증 등 혈액학적 이상사례의 발생빈도가 더 높고 MMY3002에서는 사망이 더 많이 발생하였으나 대상자의 특성을 고려했을 때, 임상적으로 의미있는 증가는 아닌 것으로 판단됨.
- 약동학 결과에서 이 약 투여 후 초기 증식 단계를 지나 빠르게 감소하는 양상을 보였고, 그 다음 수 개월 동안 보다 느린 감소 양상을 보였음. 말초혈액 내 전이유전자와 세포 수준을 모두 이용한 약동학적 측정값은 일치했고 유사한 증식 및 지속 프로파일을 보였음. 이는 현재까지 알려진 CAR-T 세포의 약동학적 특성과 부합함.

[약어 및 정의]

약어/용어		정의
α	apparent rapid decline rate	초기에 나타난 CAR-T 세포 그룹이 빠르게 사라지는 속도
ADA	anti-drug antibody	항-약물 항체
ADR	adverse drug reaction	약물이상반응
AE	adverse event	이상사례
AML	acute myeloid leukemia	급성 골수성 백혈병
ASCT	autologous stem cell transplantation	자가 조혈모세포 이식
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	미국 이식 및 세포 치료 학회
$AUC_{0\text{-}28d}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days	0일부터 28일까지의 농도-시간 곡선하 면적
$AUC_{0\text{-}56d}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 56 days	0일부터 56일까지의 농도-시간 곡선하 면적
$AUC_{0\text{-}6m}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 6 months	0일부터 6개월까지의 농도-시간 곡선하 면적

약어/용어		정의
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable(non-BQL) concentrations	0일부터 마지막 농도 측정가능 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적
BCMA	B-cell maturation antigen	B세포 성숙 항원
BQL	below quantification limit	정량한계 미만
CAR	chimeric antigen receptor	키메라 항원 수용체
CAR-T	chimeric antigen receptor T (cells)	키메라 항원 수용체 T세포
CBR	clinical benefit rate	임상적 이득률
CCDS	Company Core Data Sheet	회사 핵심 데이터 시트
CCHMC	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	신시내티 아동병원 의료센터
CCO	clinical cutoff	임상시험 자료 절단일
CEAE	cilta-cel-emergent adverse event	실타셀 투여 후 발생한 이상사례
CI	confidence interval	신뢰구간
C_{last}	last measurable(non-BQL) concentration	마지막 측정 가능 농도
C_{max}	maximum observed concentration	최고 관찰 농도
CMH	Cochran Mantel Haenszel	코크란-맨텔-헨젤
CN	cranial nerve	뇌신경
CPW	constant piecewise weighted (log-rank test)	구간별 항중 로그 순위 검정
CR	complete response	완전 관해
CSR	clinical study report	임상시험 결과보고서
δ_m	apparent gradual decline rate	장기 지속 세포들이 감소하는 속도
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	파종성 혈관 내 응고
DOR	duration of response	반응 지속 기간
DP	drug product	완제의약품
DPd	daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone	다라투무맙, 포말리도마이드, 덱사메타손 병용요법
DVRd	daratumumab, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone	다라투무맙, 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손 병용요법
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	전기화학발광 면역분석법
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	전신수행능력 점수
FISH	fluorescence in situ hybridization	형광 동소 보합법
GCP	Good Clinical Practice	임상시험 관리기준

약어/용어		정의
GHS	global health status	전반적인 건강 상태
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	혈구탐식성 림프조직구증
HR	hazard ratio	위험비
HRQol	health-related quality of life	건강 관련 삶의 질
ICANS	Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome	면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	독립적 데이터 모니터링 위원회
IgG	immunoglobulin G	면역글로불린 G
IHC	immunohistochemistry	면역조직화학
IL	interleukin	인터루킨
IMiD	immunomodulatory agent	면역조절제
IMWG	International Myeloma Working Group	국제 골수종 연구 그룹
IRC	Independent Review Committee	독립적 검토 위원회
ISS	International Staging System	국제 병기 시스템
ITT	intent-to-treat	치료의향분석
IV	intravenous(ly)	정맥 내
JNJ-68284528	JNJ-68284528	실타셀의 코드명
Kd	carfilzomib and dexamethasone	카르필조밉, 덱사메타손 병용요법
LLOQ	lower quantifiable concentration	정량 하한 농도
LOT	line of therapy	치료 차수
LS	least square	최소제곱
LV	lentivirus	렌티바이러스
MDS	myelodysplastic syndrome	골수이형성증후군
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	국제의약용어
mITT	modified intent-to-treat	변형된 치료의향분석
MNT	movement and neurocognitive treatment-emergent adverse events	치료 후 발생하는 운동 및 신경인지 관련 이상사례
mPFS	median PFS	무진행 생존기간 중앙값
MRD	minimal residual disease	미세잔존질환
MTT	Mean transit time	체내 평균 체류 시간
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	미국 종합 암 네트워크

약어/용어		정의
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준
NE	not estimable	추정 불가
NGF	next generation flow cytometry	차세대 유세포 분석
NGS	next generation sequencing	차세대 염기서열 분석
NK	natural killer	자연살해세포
OR	odds ratio	오즈비
ORR	overall response rate	전체 반응률
OS	overall survival	전체 생존기간
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	말초혈액 단핵구
PD	progressive disease	질병 진행
PFS	progression-free survival	무진행 생존
PI	proteasome inhibitor	프로테아좀 억제제
PK	pharmacokinetics	약동학
PN	peripheral neuropathy	말초신경병증
PR	partial response	부분 관해
PRO	patient reported outcome	환자 보고 결과
PVd	pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	포말리도마이드, 보르테조밉, 덱사메타손 병용요법
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	정량적 중합효소 연쇄반응
ra	Rate constant for apparent transition	초기의 단기 지속 세포가 장기 지속 세포로 바뀌는 속도
RCL	replication-competent lentivirus	복제 가능 렌티바이러스
RMP	Risk Management Plan	위해성 관리 계획
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma	재발성 또는 불응성 다발골수종
SC	subcutaneous(ly)	피하
sCR	stringent complete response	엄격한 완전 관해
SD	stable disease	안정 병변
SOC	system organ class	기관계 분류
STORM	Selinexor Treatment of Refractory Myeloma	불응성 다발골수종 환자를 대상으로 한 셀리넥서 관련 임상시험
t_{bql}	time of first BQL concentration after reaching C_{max}	C_{max} 도달 이후에 처음으로 정량한계 미만으로 측정된 시간

약어/용어		정의
TEAE	treatment-emergent adverse event	치료 후 발생한 이상사례
T_{lag}	Lag time for margination and appearance	실타셀 투여 후 혈액에서 측정 가능한 상태로 나타나기까지 걸리는 지연 시간
t_{last}	time to last measurable(non-BQL) concentration	마지막 농도 측정 가능 시간
t_{max}	time to reach maximum observed concentration	최대 관찰 농도 도달 시간
TTR	time to response	반응까지의 시간
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half-life	약물의 혈중 농도가 최고점에서 절반으로 감소하는 데 걸리는 시간
ULN	upper limit of normal	정상 상한치
VGPR	very good partial response	매우 좋은 부분 관해

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 항악성종양제
- 약리작용 기전: 자가 혈액유래 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 치료제로 다발골수종 세포에서 높은 수준으로 발현하는 B세포 성숙화 항원(BCMA)을 표적하여 암세포를 특이적으로 사멸시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 CAR 기술을 사용하여 자가 말초 혈액 T 세포를 유전 공학적으로 조작하여 주로 후기 단계 B 세포, 형질세포 및 악성 B 계통 세포에 발현되는 BCMA를 발현하는 세포를 식별하고 사멸시킴.
- 면역조절제 및 프로테아좀 억제제를 포함하여 이전에 최소 한 가지의 치료를 받았고 마지막 치료 시 또는 이후에 질병 진행이 입증되었으며 레날리도마이드에 불응한 재발성 및 불응성 다발성 골수종 성인 환자의 치료로 CARVYKTI의 치료 적응증을 확대하고자 중추적 제3상 시험 68284528MMY3002 (CARTITUDE-4), 제2상 시험 68284528MMY2003 (CARTITUDE-2) 자료를 제출함.
- 신청 품목의 해당 적응증은 미국(허가일: 2024.04.05.), 유럽연합(허가일: 2024.04.19.) 등 지역에서 허가되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대상 적응증에 대한 일반적인 특성
  - 다발골수종은 백혈병, 림프종과 함께 3대 혈액암 중 하나로, 우리 몸의 항체를 만드는 형질세포가 비정상적으로 증식하여 발생하는 질병임. 주로 골수에서 발생하며 뼈를 파괴하고, 비정상 단백질(M단백)을 분비하여 다양한 장기 손상을 유발하며 골수 내에서 단클론성(monoclonal) 형질세포가 과도하게 늘어나면서 정상적인 혈액세포(적혈구, 백혈구, 혈소판)의 생성을 억제함. 이로 인해 빈혈, 감염 취약성, 출혈 경향 등이 나타날 수 있음.
  - 다발골수종은 주로 고령층에서 발생하는 질환임. 진단 시 평균 연령은 약 65~70세이며 40세 미만에서는 드물게 발생

하고 남성이 여성보다 약간 더 높은 발병률을 보임.

- 전 세계적으로 다발골수종의 발병률은 증가하는 추세이며 국내에서도 중앙암등록본부 자료에 따르면 2022년 기준 1,961명의 신규 환자가 발생했고, 인구 10만 명당 조발생률은 3.8명으로 꾸준히 증가하고 있음.

- 대상 적응증의 원인, 진단기준
  - 다발골수종의 정확한 원인은 밝혀지지 않았으나, 여러 연구를 통해 유전적 요인, 환경적 요인 그리고 특정 바이러스 등이 복합적으로 작용하여 발병에 영향을 미치는 것으로 추정됨.
  - 다발골수종의 진단은 국제 골수종 연구 그룹(International Myeloma Working Group, IMWG)의 진단 기준을 따름.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법
  - 항암화학요법, 표적치료제(프로테아좀 억제제, 면역조절제 등), 스테로이드, 자가조혈모세포이식 등이 주요 치료 방법이며, 최근에는 CAR-T 치료제, 이중특이항체 등 혁신적인 면역항암제가 도입되어 치료 성적을 더욱 높이고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사이토카인 방출 증후군 (Cytokine Release Syndrome, CRS)
  - 가장 흔하게 보고되는 이상사례로, CAR-T 세포가 활성화되면서 체내에서 다량의 사이토카인(Cytokines)을 방출하여 전신적인 염증 반응을 일으키는 현상임.
- 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)
  - 중추신경계에 염증 반응이 발생하여 신경학적 증상을 유발함.
- 지연성 신경독성 및 파킨슨병 유사 증상
  - 일부 anti-BCMA CAR-T 치료제(특히 실타셀)에서 일반적인 ICANS 발생 시기 이후(수 주에서 수개월 후)에 나타나는 지연성 신경독성 및 파킨슨병 유사 증상이 보고되었음.
- 기타 중요한 안전성 문제
  - 혈구감소증 (Cytopenias): 치료 후 상당 기간 동안 호중구, 혈소판, 적혈구 수치가 감소한 상태가 지속될 수 있으며, 이로 인해 감염 및 출혈의 위험이 높아지므로, 예방적 항생제 투여나 수혈 등의 지지 요법이 필요함.
  - 감염: 치료 후 수개월간 바이러스 및 세균 감염의 위험이 높아 정기적인 면역글로불린(IVIG) 보충 요법이 필요할 수 있음.
  - 이차성 악성종양 (Secondary Malignancies): CAR-T 치료 후 수년 뒤에 새로운 혈액암이 발생할 수 있는 드물지만 심각한 장기 부작용으로, 환자에 대한 장기 추적 관찰이 요구됨.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 현황

업체명	임상시험 일련번호 (승인일자)	제목
(주)한국얀센	202000698 (2020.08.21.)	재발성 및 레날리도마이드-불응성 다발성 골수종이 있는 시험대상자에서 B세포 성숙화 항원 (BCMA)에 대한 키메릭 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법인 JNJ-68284528 대 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손 (PVd) 또는 다라투무맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손 (DPd)을 비교하는 제3상 무작위 배정 임상시험 (MMY3002; CARTITUDE-4)
(주)한국얀센	202100938	다발골수종이 새롭게 진단되고 초기 요법으로서 조혈모세포 이식이 예정되지 않은

	(2021.09.24.)	임상시험대상자에서 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손 (VRd) 이후 BCMA를 표적으로 하는 키메릭 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법인 실타캅타젠 오토류셀 [실타-셀] (Ciltacabtagene Autoleucel [cilta-cel]) 대 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손 (VRd) 이후 레날리도마이드 및 덱사메타손 (Rd) 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정 임상시험 (MMY3004; CARTITUDE-5)
한국파렉셀 주식회사	202200937 (2022.12.06.)	새로 진단된 다발성 골수종이 있는 이식에 적합한 시험대상자에서 다라투무맙, 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손(DVRd) 투여 후 실타캅타젠 오토류셀 대 다라투무맙, 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손(DVRd) 투여 후 자가 조혈모세포 이식(ASCT)을 비교하는 제3상 무작위 배정 임상시험 (MMY3005; CARTITUDE-6)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽의약품청(EMA)에 허가 신청 시 제출했던 임상시험 자료(68284528MMY3002)를 제출하였음을 공증한 문서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 2건(2상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MMY3002(CARTITUDE-4) 시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
[MMY3002] 재발성 및 레날리도마이드 불응성 다발성 골수종 시험대상자를 대상으로 BCMA 지향 키메릭 항원 수용체 T세포(CAR-T) 요법 JNJ-68284528 대 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손(PVd) 또는 다라투무맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손(DPd)을 비교하는 3상 무작위배정 시험								
3상	MMY 3002	실타셀의 PK, 약력학적 특성 및 면역원성 평가	공개, 활성 대조, 무작위 배정	재발성 및 레날리도마이드 불응성 다발골수종 환자 176명	0.75×10^6 CAR-양성 생존 T cells/kg, IV	단회	**<약동학>** - 혈액 내 CAR 전이유전자 수준(qPCR) - 혈액 및 골수 내 CD3+ CAR+ 세포수 (유세포분석) **<면역원성>** - ADA **<약력학>** - sBCMA - Cytokine profiling - MRD - RCL	**<약동학>** - 혈액 내 CAR 전이유전자 수준(n=175): C_{max} 38258 copies/μg, t_{max} 12.75일, t_{last} 83.01일, t_{bql} 100.48일 - 혈액 내 CD3+CAR+ 세포수(n=170): C_{max} 1451 cell/μL, t_{max} 12.91일, t_{last} 56.87일, t_{bql} 83.85일 - 골수 내 CD3+ CAR+ 세포수: D28(n=13) 421 cells/μL **<면역원성>** - ADA 발생률: 21.0%(37/176명) - PK, 유효성 및 안전성에 대한 면역원성의 영향 없음 **<약력학>** - sBCMA: 실타셀 투여 후 감소하다가 D56 정량한계 하한 도달 - Cytokine profiling: D7~14 시점에 IL-6, IL-10, IFN-ɣ, IL-2Ra 최고점, 주입 후 2~3개월 이내 기저수준으로 감소. CRS 최고 등급 간에 연관성 관찰됨. - MRD음성률: 시험군 87.5%(126/144명) vs. 활성대조군(PVd/DPd) 32.7%(33/101명) - RCL: 모든 검체 불검출
[MMY2003] 다발성 골수종 시험대상자를 대상으로 한 BCMA 지향 키메릭 항원 수용체 T세포(CAR-T) 요법 JNJ-68284528에 대한 2상, 다중 코호트 공개 시험								
2상	MMY 2003	실타셀의 PK, 약력학적 특성 및 면역원성 평가	공개, 다중 코호트	Cohort A: 20명 1~3차 선행요법(PI 및 IMiD 포함) 후 질병진행을 경험했고 레날리도마이드 불응성인 환자 Cohort B: 19명 PI 및 IMiD를 포함하여 1차 선행요법을 받았고 ASCT ≤12개월 후 질병진행을 경험한 환자	0.75×10^6 CAR-양성 생존 T cells/kg, IV	단회	**<약동학>** - 혈액 및 골수 내 CAR 전이유전자 수준(qPCR) - 혈액 및 골수 내 CD3+ CAR+ 세포수 (유세포분석) **<면역원성>** - ADA	**<약동학>** - 혈액 검체에서 10.5일(Cohort A), 13.1일(Cohort B)에 최대 검출된 후 빠르게 감소하다가 수 개월 동안 보다 느리게 감소함 - 골수 검체에서 전이유전자의 최대 검출은 28일째 관찰되었고 이후 184일까지 감소함 **<면역원성>** **Cohort A** - ADA 발생률: 42.1%(8/19명) - PK에 대한 면역원성의 영향 없음 **Cohort B** - ADA 발생률: 25.0%(5/20명) - PK에 대한 면역원성의 영향 없음

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

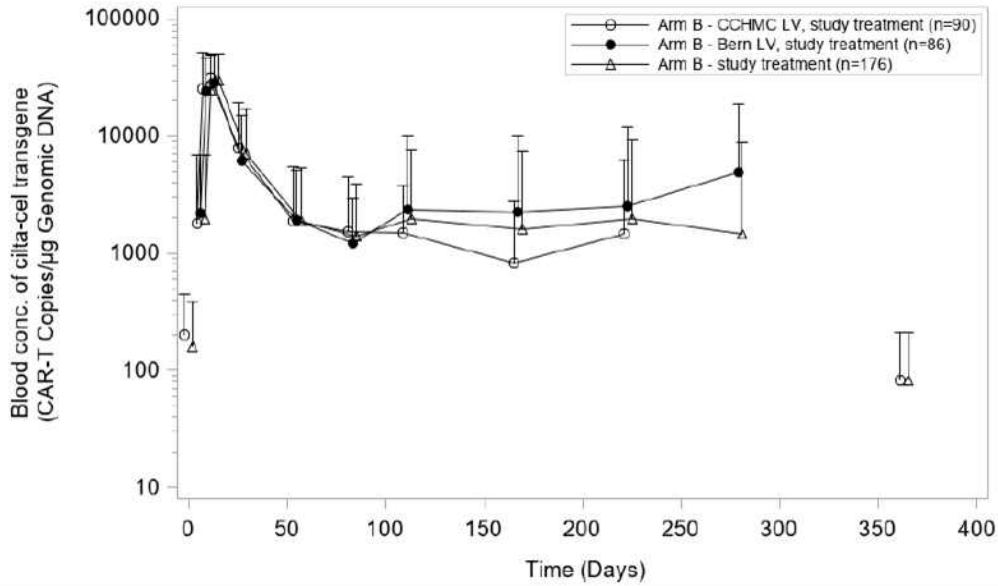
6.4.1.1. MMY3002에서의 약동학

- 개요
  - 총 419명(대조군 211명, 시험군 208명)의 대상자가 등록, 무작위 배정되었으며, 성분채집술을 받았고 가교요법을 받은 Arm B에 속한 208명의 대상자 중에 176명은 시험 치료로서 실타셀을 투여받았음.
  - 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 대상자 가운데, 90명은 CCHMC LV로 제조된 실타셀을 투여받았고 86명은 Bern LV로 제조된 실타셀을 투여받았음. 사용된 2가지 LV 제조공정으로 층화된 PK 평가가 실시되었음.
  - 실타셀의 투여용량 중앙값은 0.706 × 10^6 CAR-양성 생존 T cells/kg(범위: 0.39 × 10^6 ~ 1.07 × 10^6 cells/kg)이었음.
  - MMY3002에서 실타셀 투여 후 초기 증식 단계를 거쳐 빠르게 감소하였고, 그 다음에 수 개월 동안 보다 느리게 감소하였음.
  - 일반적으로, 전이유전자와 세포 증식 및 지속은 모두 높은 개인 간 변동성을 보였으나 전이유전자와 세포 수준을 사용한 PK 결과는 일치했음. CCHMC LV 및 Bern LV를 이용해 제조된 실타셀 제제는 유사한 PK 특성을 나타냄.

- 약동학적 특성

<u>혈액 내 CAR 전이유전자 수준의 PK</u>

  - 실타셀을 투여받은 176명의 대상자 중 175명이 PK 분석에 적절한 검체를 가지고 있었으며, 투여용량 중앙값은 0.71 × 10^6 CAR-양성 생존 T cells/kg(범위: 0.39 × 10^6 to 1.07 × 10^6 cells/kg)이었음.
  - 혈액 내 실타셀 전이유전자 수준은 보통 7일째 또는 10일째에 검출 가능했으며, 혈액 내 CAR 전이유전자 수준의 t_{max} 중앙값은 12.8일(범위: 7.8 ~ 222.8일)이었음.
  - 세포 증식 후, 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자의 대다수에서 전이유전자 수준의 지속 단계가 관찰되었으며, 전체 평균(SD) $t_{1/2}$은 21.8일(30.4일)이었음. t_{last} 및 t_{bql} 전체 중앙값은 각각 83.0일 (범위: 12.9 ~ 630.9일) 및 100.5일 (범위: 29.0 ~ 365.9일)이었음.
  - C_{max} 및 AUC를 포함하여 실타셀 전이유전자 노출에 대해 높은 개인 간 변동성이 관찰되었으며, CCHMC LV로 제조된 실타셀과 Bern LV로 제조된 실타셀 간에 PK 특성의 차이는 관찰되지 않았음(C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2}$, t_{last}, t_{bql}).



<실타셀의 혈장농도(전이유전자)-시간 프로파일>

Pharmacokinetics of cilta-cel transgene (mean [SD], t_{max}, t_{last}, and t_{bql}: median [range])	**Arm B CCHMC LV**	**Arm B Bern LV**	**Arm B**
N	89 [a]	86 [b]	175 [c]
C_{max}, copies/µg genomic DNA	40219 (24399)	36228 (23825)	38258 (24133)
t_{max}, day	11.94 (7.92 – 222.83)	12.89 (7.80 – 162.00)	12.75 (7.80 – 222.83)
C_{last}, copies/µg genomic DNA	2140 (5960)	1352 (4770)	1752 (5407)
t_{last}, day	83.01 (12.86 – 630.89)	82.98 (13.83 – 334.97)	83.01 (12.86 – 630.89)
t_{bql}, day	92.06 (54.00 – 365.89)	110.93 (28.95 – 336.80)	100.48 (28.95 – 365.89)
$AUC_{0\text{-}28d}$, day × copies/µg genomic DNA	387902 (289905)	333548 (248695)	361038 (270918)
$AUC_{0\text{-}6m}$, day × copies/µg genomic DNA	783113 (677076)	667341 (789891)	723717 (736198)
$AUC_{0\text{-}last}$, day × copies/µg genomic DNA	601965 (597904)	603407 (1073821)	602674 (862607)
$t_{1/2}$, day	22.3 (35.2)	21.3 (25.7)	21.8 (30.4)

<실타셀의 약동학(전이유전자) 결과>

혈액 내 CD3+CAR+ 세포 수의 PK

- 일반적으로, 혈액 검체에서 평균 CD3+CAR+ 세포는 실타셀 투여 후 7일째 또는 10일째부터 관찰되었으며, CD3+CAR+ 세포의 t_{max} 중앙값은 12.9일(범위: 7.8 ~ 222.8일)이었음.
- 세포 증식 단계 후, 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자의 대다수에서 전이유전자 수준의 지속 단계가 관찰되었으며, 전체 평균(SD) $t_{1/2}$은 18.9일(21.6일)이었음. t_{last} 및 t_{bql} 중앙값은 각각 56.9일(범위: 12.9 ~ 630.9일) 및 83.9일(범위: 27.8 ~ 342.8일)이었음.
- C_{max} 및 AUC 값을 포함하여 CD3+CAR+ 세포 노출에 대해 높은 개인 간 변동성이 관찰되었음.
- Bern LV로 제조된 실타셀과 CCHMC LV로 제조된 실타셀의 PK 특성은 CD3+CAR+ 세포 PK 자료에 근거하여 유사하였음. Bern LV를 투여받은 대상자가 CCHMC LV를 투여받은 대상자에 비해 약간 더 높은 평균 노출(C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$, $AUC_{0\text{-}6m}$, 및 $AUC_{0\text{-}last}$)을 보이긴 했지만, 각각의 C_{max} 및 AUC 값이 중첩되었음.
- 높은 개인 간 변동성이 관찰되었지만, 혈액 내 CD3+CAR+ 세포의 프로파일은 혈액 내 CAR 전이유전자 수준과 일치했음.

골수 내 CD3+CAR+ 세포 수의 PK

- 골수 검체는 실타셀 주입 후 28일째에 채취하였음. CD3+CAR+ 세포는 CCHMC LV 또는 Bern LV으로 제조된 실타셀을 투여받은 대상자의 골수에서 검출 가능했는데, 이는 전신 순환에서 골수로의 실타셀 분포를 나타냄. 개인 간 변동성은 높았고 두 LV에 대한 검출값의 범위는 중첩되었음.

6.4.1.2. MMY2003에서의 약동학

- 개요

- Cohort A(MMY3002 와 동일한 대상자 집단): 1 ~ 3차 선행요법(PI 및 IMiD 포함) 후 질병진행을 경험했고 레날리도마이드에 불응성인 대상자. Study MMY2003의 Cohort A에 등록된 처음 20명의 대상자에 대한 임상시험계획서에 명시된 일차 분석에서 얻은 자료가 제시되어 있고, 집단 PK 분석에 포함되었음.
- Cohort B: PI 및 IMiD를 포함하여 1차 선행요법을 받았고 ASCT ≤12개월 후 또는 ASCT를 받지 않은 대상자의 경우 1차 요법 ≤12개월 후 질병진행으로 정의되는 조기 재발을 경험한 대상자. Study MMY2003의 Cohort B에서 실타셀 주입을 투여받은 19명의 대상자에 대한 임상시험계획서에 명시된 일차 분석에서 얻은 자료가 제시되어 있고, 집단 PK 분석에 포함되었음.
- Cohort A의 실타셀 투여용량 중앙값은 0.656 × 10^6 cells/kg(범위: 0.58 × 10^6 ~ 0.84 × 10^6 cells/kg) 이었음. Cohort B의 실타셀 투여용량 중앙값은 0.696 × 10^6 cells/kg(범위: 0.497 × 10^6 ~ 0.815 × 10^6 cells/kg) 이었음.
- MMY2003 시험에서도 마찬가지로 실타셀 단회투여 후, 혈액 검체에서 10.5일(Cohort A), 13.1일(Cohort B)에 최대 검출된 후 빠르게 감소하다가 수 개월 동안 보다 느린 감소 경향을 보였음.
- 골수 검체에서 실타셀 전이유전자의 최대 검출은 28일째 관찰되었고 이후 184일까지 감소 경향을 나타냈음.

6.4.1.3. 면역원성

- MMY3002 시험에서의 면역원성 평가

- 전체 ADA 발생률은 21.0%(시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 대상자 중 37명)였음. 현재 자료에 근거하여 ADA 상태와 실타셀 노출 및 지속 간에 명확한 연관성은 없었음.
- 현재 자료에 근거하여, ADA와 유효성(PFS, OS, DOR, ORR, CR 또는 그 이상, VGPR 또는 그 이상 및 MRD 음성) 또는 안전성(CRS, ICANS, 기타 신경독성 및 SPM) 간에 연관성을 시사하는 증거는 없었음.
- CCHMC LV와 Bern LV 간에 실타셀에 대한 항체 발생률의 차이는 관찰되지 않았음.

- MMY2003 시험에서의 면역원성 평가

- Cohort A에서, 실타셀에 대한 항체의 발생률은 25.0% (20명 중 5명)였으며, Cohort B에서, 실타셀에 대한 항체의 발생률은 42.1% (19명 중 8명)였음. ADA와 실타셀 지속 간의 연관성에 대한 결론을 도출하기 위한 명확한 증거는 없었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

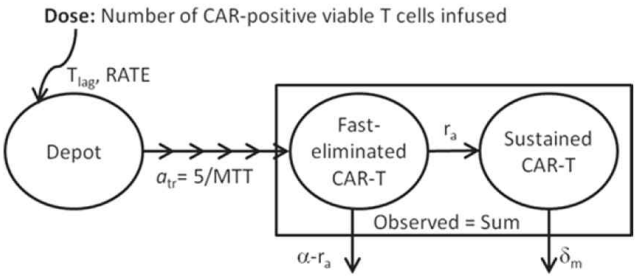
- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

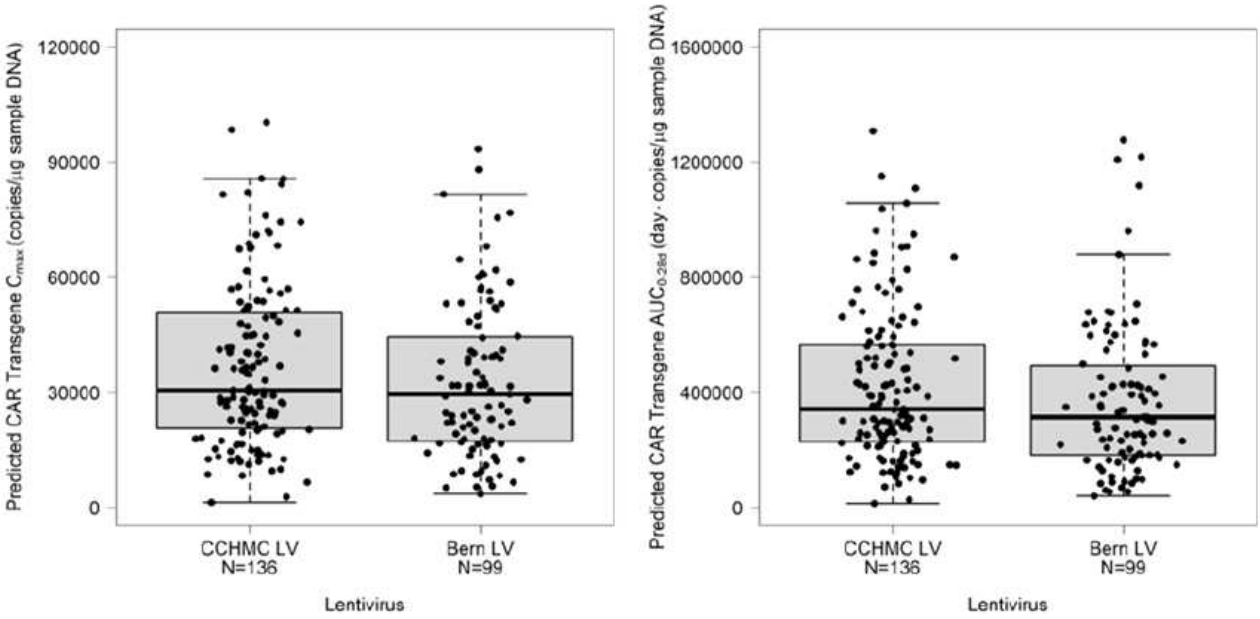
6.4.4. 집단 약동학시험

- 개요
  - 기본 집단 PK 모델 개발은 Study MMY2001의 자료를 이용하여 IV 투여 후 실타셀의 PK 특성을 기술하기 위해 이전에 개발된 모델을 바탕으로 하였음.
  - 모델은 실타셀 투여 후 혈액에서 측정 가능한 상태로 나타나기까지 걸리는 지연 시간(T_{lag}), 체내 평균 체류 시간(MTT), 초기에 나타난 CAR-T 세포 그룹이 빠르게 사라지는 속도(α), 초기의 단기 지속 세포가 장기 지속 세포로 바뀌는 속도(r_a) 및 장기 지속 세포들이 감소하는 속도(δ_m) 면에서 파라미터로 표시되었음.
  - 비선형 혼합효과 모델링 소프트웨어(NONMEM®, 버전 7.4.0; ICON plc, 하노버, 메릴랜드, 미국) 그리고 확률적 근사값, 기대값, 최대값 및 중요도 샘플링 알고리즘을 사용하였음.
  - 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자 235명(MMY3002 196명 및 MMY2003(cohort A, B) 39명)에 대한 CAR 전이유전자 농도가 집단 PK 분석에 포함되었음.



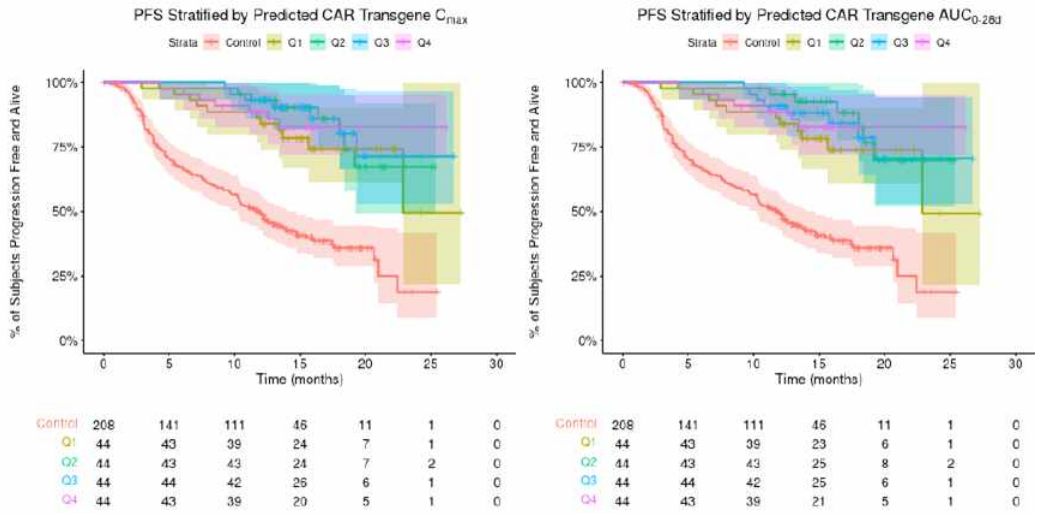
<집단 약동학 모델 모식도>

- 집단 약동학 시험 결과
  - 비-백인 vs 백인 하위집단에 대한 C_{max}, 비-백인 vs 백인 하위집단 및 아시아인 vs 비-아시아인 하위집단에 대한 $AUC_{0\text{-}28d}$를 제외하고, 모든 추정된 기하평균비의 신뢰구간은 귀무가설 기준값(Null value; 기하평균비 = 1)을 포함하였음. 이들 하위집단 간에 기하평균비 95% 신뢰구간의 상한이 1 (0.986 ~ 0.998)에 가깝기 때문에, 하위집단 간의 C_{max} 또는 $AUC_{0\text{-}28d}$ 차이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었음.
  - 인구통계학적 특성, 베이스라인 특성, 제조된 제품 특성, 렌티바이러스 제조공정 또는 시험 치료로서 또는 후속 요법으로서 실타셀 투여를 포함하여 조사된 공변량 중에 어떤 것도 공변량 분석에서 집단 PK 모델 파라미터에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았음.



<LV 제조소별 CAR 전이유전자 C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$>

- 노출-유효성 분석
  - 일차 평가변수(PFS) 및 기타 사건 발생까지의 시간 평가변수(OS 및 DOR)에 대한 노출-반응 관계는 2가지 노출 지표(CAR 전이유전자 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}28d}$)에 따라 평가하였음.
  - 추적관찰기간 내에서 PFS, OS 및 DOR 중앙값은 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 Arm B에 속한 대상자(n=176)에 대해 도달되지 않았고, 반면에 표준요법을 받은 Arm A에 속한 대상자(n=208)에 대해 PFS 중앙값은 11.8개월이었고, OS 중앙값은 26.7개월이었으며, DOR 중앙값은 16.6개월이었음.
  - 치료군과 CAR 전이유전자 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}28d}$에 따라 층화된 PFS에 대한 카플란-마이어 곡선에 근거하여, 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 Arm B에 속한 대상자(n=176)는 표준요법을 받은 Arm A에 속한 대상자(n=208)보다 PFS가 유의하게 더 길었음.
  - 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 Arm B에 속한 대상자 내에서, PFS에 대한 명확한 노출-반응 관계는 관찰되지 않았음. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}28d}$에 근거하여 OS 및 DOR에 대해서도 유사한 결과가 관찰되었음.

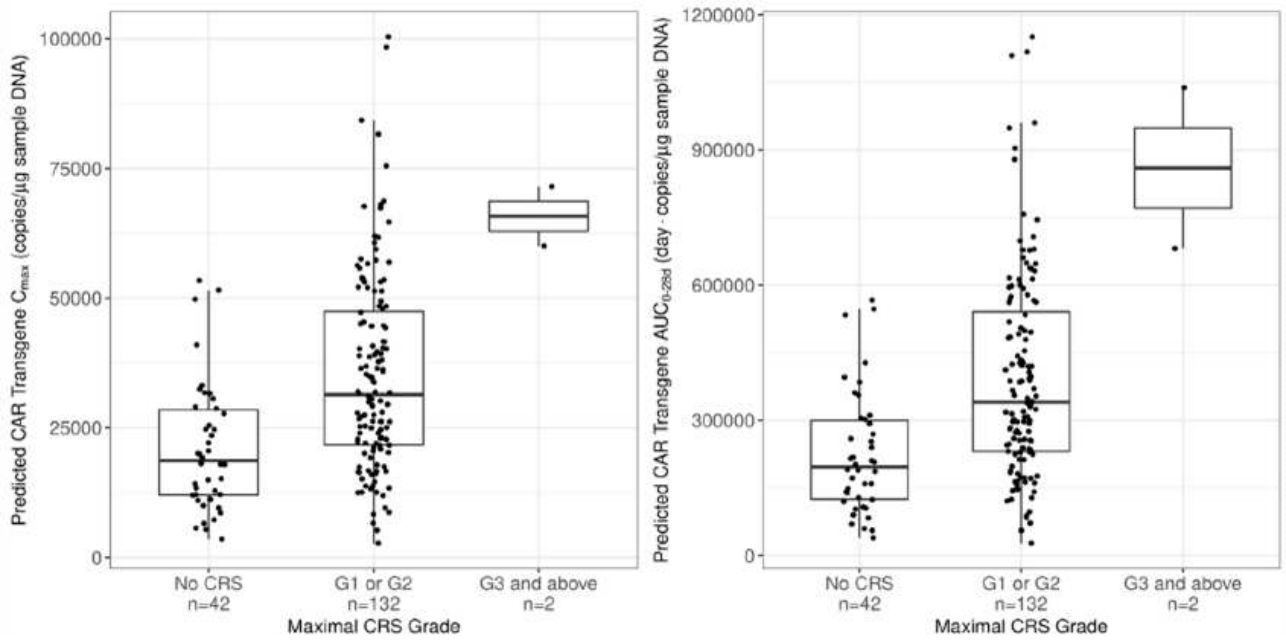


<CAR 전이유전자 C_{max}, AUC_{0-28d} 분위에 따라 층화된 무진행생존의 카플란-마이어 곡선>

- Arm B에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자에서 ORR은 99.4% (175/176명)였고, 반면에 Arm A에서 ORR은 68.3% (142/208명)였음. Arm B에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자 내에서, ORR에 대한 노출-반응 관계의 경향은 관찰되지 않았음.
- Arm B에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자에서 CR 또는 그 이상, VGPR 또는 그 이상 및 MRD 음성 비율도 Arm A에 속한 대상자보다 상당히 더 높았음(CR 또는 그 이상: 86.4% vs 22.1%; VGPR 또는 그 이상: 96.0% vs 46.2%; MRD 음성 비율: 71.6% vs 15.9%).
- Arm B에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자 내에서, 노출-반응 관계(C_{max}와 AUC_{0-28d} 모두)는 노출이 증가함에 따라 VGPR 또는 그 이상에 대한 반응 및 MRD 음성 비율이 약간 증가하는 경향을 보였음. 두 증가 모두 2 사분위수 이상에서 안정 상태를 유지한 반면, 모든 분위수의 CI는 중첩되었음. CR 또는 그 이상에 대하여, C_{max} 또는 AUC_{0-28d}의 분위수 사이에서 노출-반응 관계의 경향은 관찰되지 않았음.
- 관찰된 CD3+CAR+ 세포 노출 지표($C_{max,flow}$ 및 $AUC_{0-28d,flow}$)의 유효성에 대한 노출-반응 관계는 CAR 전이유전자 노출 지표를 이용한 결과와 일치했음.

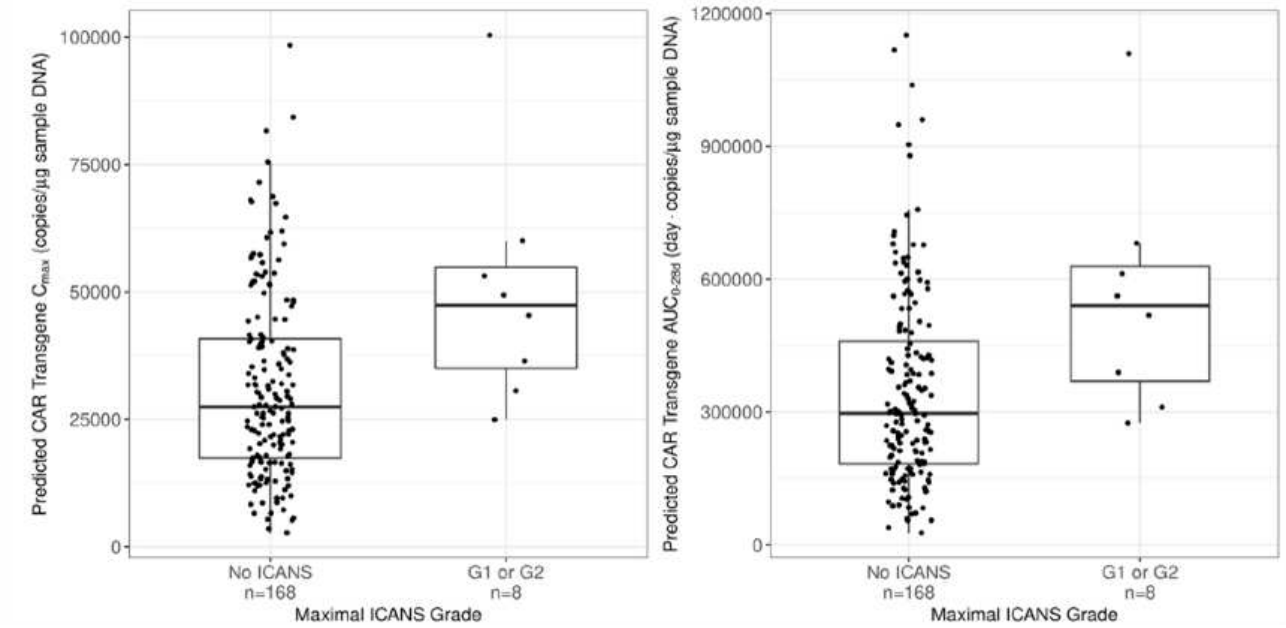
• 노출-안전성 분석

- Arm B에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 대상자에서 안전성 평가변수(예, CRS, ICANS, 기타 신경독성 및 SPM)에 대한 노출-반응 관계를 평가하였음.
- CRS가 있는 대상자는 그렇지 않은 대상자보다 CAR 전이유전자 전신 수준(C_{max} 및 AUC_{0-28d})의 중앙값이 더 높았음. 그러나 ≥ 3등급 CRS가 있는 대상자 수(n=2)가 제한적이기 때문에, CAR 전이유전자 노출과 여러 다른 등급의 CRS 간의 관계에 대해 결론을 내릴 수 없었음.

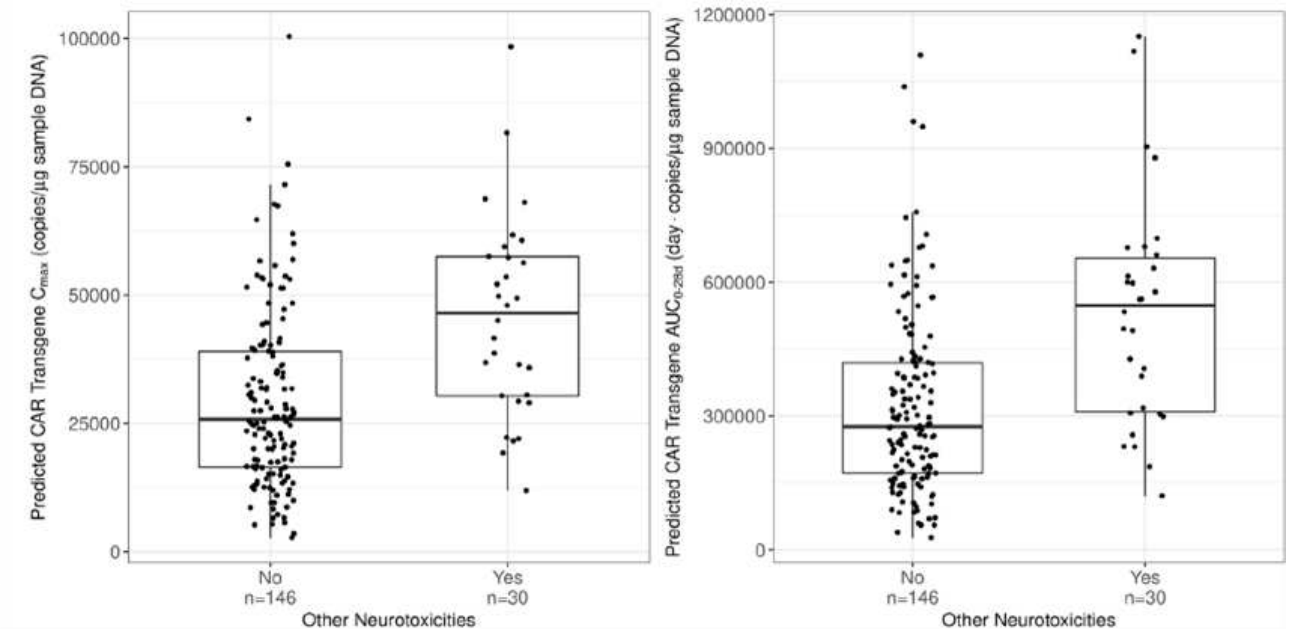


<환자별로 보고된 CRS 최고 등급에 따른 CAR 전이유전자 C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$>

- ICANS 및 기타 신경독성이 있는 대상자가 그렇지 않은 대상자보다 CAR 전이유전자 전신 수준 (C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}28d}$) 중앙값이 더 높았지만, CAR 전이유전자 전신 노출의 범위가 두 그룹 간에 중첩되었음. 작은 표본크기 (≥3등급 ICANS 대상자 없음) 및 범위의 중첩 때문에, CAR 전이유전자 노출과 ICANS 및 기타 신경독성 간의 관계에 대해 결론을 내릴 수 없었음.

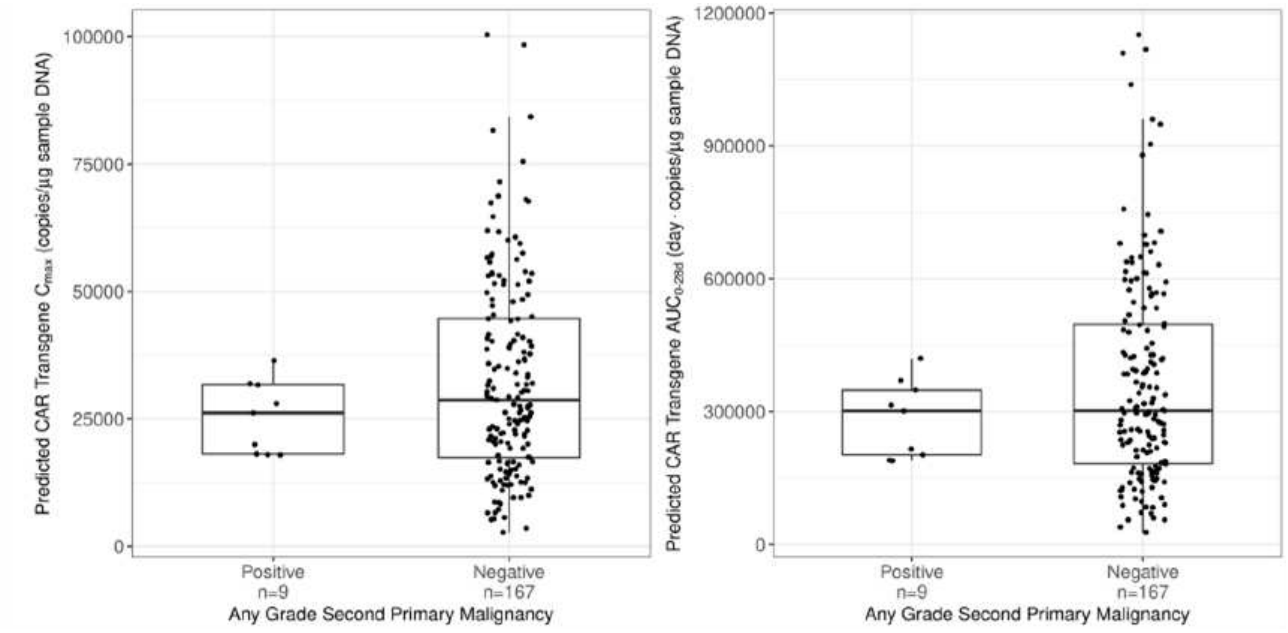


<환자별로 보고된 ICANS 최고 등급에 따른 CAR 전이유전자 C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$>



<환자별로 보고된 기타 신경독성 최고 등급에 따른 CAR 전이유전자 C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$>

- 또한, 이차성 원발암(SPM)이 있는 대상자와 없는 대상자 간에 CAR 전이유전자 전신 노출 차이의 경향이 관찰되지 않았음.



<환자별로 보고된 SPM 최고 등급에 따른 CAR 전이유전자 C_{max}, $AUC_{0\text{-}28d}$>

- 관찰된 CD3+CAR+ 세포 노출 지표($C_{max,flow}$ 및 $AUC_{0\text{-}28d,flow}$)의 안전성에 대한 노출-반응 관계는 CAR 전이유전자 노출 지표를 이용한 결과와 일치했음.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 개요

- MMY3002 시험에서 실타셀을 투여받은 환자의 혈액 또는 골수를 채취하여 약력학적 평가를 수행하였으며 평가 항목은 다음과 같음: soluble BCMA, cytokine profiling, 미세잔존질환(MRD, minimal residual disease), 복제가능 렌티바이러스(RCL, replication competent lentivirus)

• 약력학 시험 결과

혈청 내 soluble BCMA의 약력학

- 실타셀 단회 주입 후 CAR-양성 T 세포의 증식과 혈청 sBCMA의 감소는 동시에 나타났으며, 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 모든 대상자는 유사한 sBCMA 수준 감소의 동역학을 보였음.
- 혈청 내 sBCMA 농도는 시간의 함수로 느리게 감소하였고, 평균 혈청 BCMA 농도는 56일째에 LLOQ 값 (즉, <0.25000 µg/L) 주변의 천저 수준에 도달했음. 개인 간 변동성은 베이스라인에서 sBCMA의 혈청 농도에 대해서도 높았음. 감소된 sBCMA 농도-시간 프로파일은 CCHMC LV로 제조된 실타셀을 투여받은 대상자와 Bern LV로 제조된 실타셀을 투여받은 대상자 간에 유사했음.

생체지표 – cytokine profiling

- 모든 대상자에서 IL-6, IL-10, IFN-ɣ 및 IL-2Ra 수준은 주입 후 증가하였고 7 ~ 14일째에 최고점에 도달했으며, 모든 사이토카인의 혈청 수준은 보통은 주입 후 2 ~ 3개월 이내에 베이스라인 수준으로 감소하였음. IL-6, IL-10, IFN-ɣ 및 IL-2Ra의 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}56d}$ 중앙값과 대상자가 경험한 CRS 최악 등급 간에 양의 연관성이 관찰되었음.

MRD 음성

- NGS로 측정한 MRD 음성 비율(10^{-5})은 ITT 분석군에서 대조군 대상자(15.6% [211명 중 33명])와 비교해 시험군 대상자(60.6% [208명 중 126명])에 대해 약 4배 더 높았음(오즈비 = 8.7; 95% CI: 5.42, 13.90; p<0.0001). 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 대상자 중 전체 MRD 음성 비율(10^{-5} 한계에서)은 71.6%였음. 평가 가능한 검체가 있는 대상자만 고려하면(실타셀, n=144; PVd/DPd, n=101), 각각 126명(87.5%) 및 33명(32.7%)의 대상자가 MRD 음성을 달성하였음.
  * 평가 가능한 검체는 보정 또는 품질관리를 통과하였고 각 검정 한계에서 평가에 충분한 세포가 포함되어 있는 검체로 정의.

복제 가능 렌티바이러스(RCL)

- 투여 전(58명), 실타셀 주입 후 3개월(80명), 6개월(134명) 및 12개월(72명) 시점에 RCL 분석을 수행하였으며, 모든 채취 시점에서 어떤 대상자에서도 RCL은 검출되지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

• 안전성유효성 임상시험 일람표

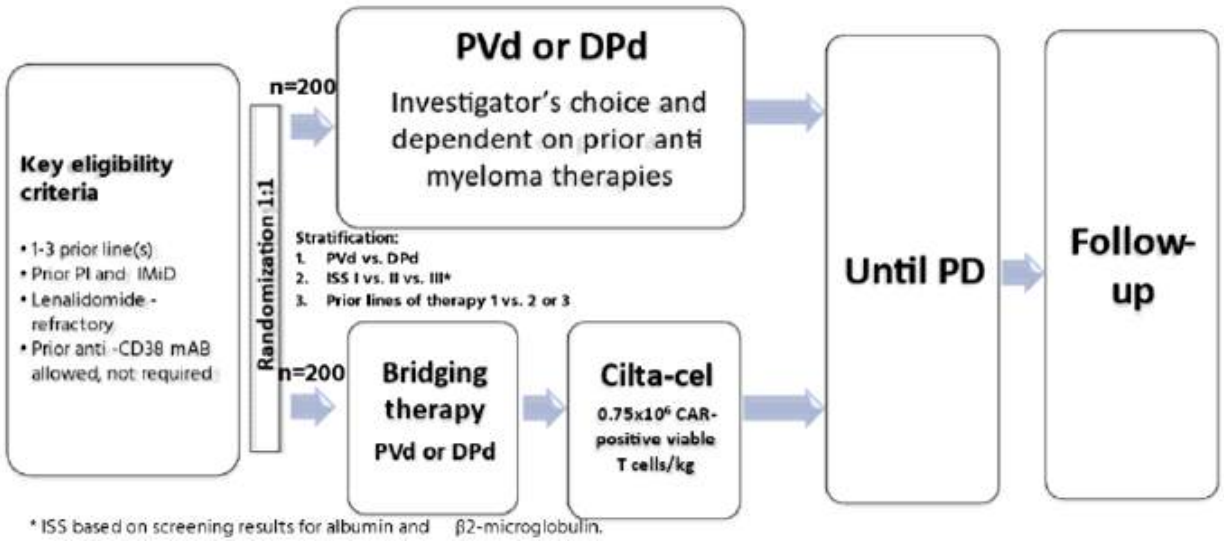
단계	임상시험 (번호/	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과

	저널명)						
3상 (pivotal)	MMY 3002	무작위 배정, 공개, 다기관	재발성 및 레날리도마이드-불응성 다발성 골수종	체중 1 kg 당 0.5-1.0×10^6 CAR-양성 생존 T 세포	단회	**<유효성>** (1차) PFS (2차) CRR, ORR, MRD 음성률, OS, MySim-Q 총 증상 점수 악화 **<안전성>** 이상사례	**<유효성>** (1차) PFS: 시험군 NE, 대조군 11.8개월(위험비 0.26) (2차) - CRR: 시험군 73.1%, 대조군 21.8% - ORR: 시험군 84.6%, 대조군 67.3% - MRD 음성률: 시험군 60.6%, 대조군 15.6% - OS: 자료불충분(시험군 사망 18.8%, 대조군 사망 22.3%, 위험비 0.78) - MySim-Q 총 증상 점수 악화까지 걸린 시간: 시험군 23.7개월, 대조군 18.9개월(위험비 0.42) **<안전성>** - TEAE Gr3-4: 시험군 90.4%, 대조군 91.3% - CRS: 시험군 76.1% (134/176명) - CRS ≥Gr3: 시험군 1.1% (2/176명) - ICANS: 시험군 4.5% (8/176명) - ICANS ≥Gr3: 시험군 0% - 기타 신경독성: 시험군 17.0% (30/176명) - 이차성 원발성 악성종양: 시험군 4.3%(9/208명), 대조군 6.7%(14/208명)
2상	MMY 2003	다중 코호트, 공개, 다기관	재발성 및 레날리도마이드-불응성 다발성 골수종	체중 1 kg 당 0.5-1.0×10^6 CAR-양성 생존 T 세포	단회	**<유효성>** (1차) MRD 음성률 (2차) ORR, DOR, TTR (탐색) PFS, OS, MySIm-Q **<안전성>** 이상사례	**<유효성>** (Cohort A) - PFS 음성률(n=20): 80.0% - ORR: 95.0%, CRR: 85.0% - 12개월 PFS: 75.0% (Cohort B) - PFS 음성률(n=19): 73.7% - ORR: 100.0%, CRR: 89.5% - 12개월 PFS: 89.5% **<안전성>** - 핵심 임상 MMY3002와 안전성 프로파일 일치함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - MMY3002(CARTITUDE-4)

- 시험 제목: 재발성 및 레날리도마이드-불응성 다발성 골수종이 있는 시험대상자에서 B세포 성숙화 항원 (BCMA)에 대한 키메릭 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법인 JNJ-68284528 대 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손 (PVd) 또는 다라투무맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손 (DPd)을 비교하는 제3상 무작위 배정 임상시험

- 시험 설계



Drug Dose	Drug Schedule[a]
Either PVd OR DPd as bridging therapy:	
PVd	
Pomalidomide PO 4 mg/day	On Bridging Days 1-14
Bortezomib SC 1.3 mg/m^2	On Bridging Days 1, 4, 8, and 11
Dexamethasone PO 20 mg/day[b]	On Bridging Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12
DPd	
Daratumumab SC 1800 mg (co-formulated with rHuPH20) weekly	On Bridging Days 1, 8, 15, and 22
Pomalidomide PO 4 mg/day	On Bridging Days 1 to 21
Dexamethasone PO or IV 40 mg weekly[c]	On Bridging Days 1, 8, 15 and 22 or may be split with 20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23
Followed by:	
Cyclophosphamide IV 300mg/m^2	Daily for 3 days on CAR-T Day -5, -4, -3 prior to cilta-cel infusion
Fludarabine[d] IV 30mg/m^2	Daily for 3 days on CAR-T Day -5, -4, -3 prior to cilta-cel infusion
Cilta-cel infusion 0.75 x 10^6 CAR-positive viable T cells/kg	Administered 5 to 7 days after the start of conditioning regimen

- 인구통계학적 특성, 기타 베이스라인 특성 및 선행요법
  - 인구통계학적 특성 및 다른 베이스라인 특성은 두 군에서 균형을 잘 이루었음.
  - 시험 대상자의 나이 중앙값은 Arm A에 대해 61.0세였고, Arm B에 대해 61.5세였음. 두 군 모두에서, 남성 대상자의 비율이 더 높았음(Arm A: 58.8%; Arm B: 55.8%). 두 군에서 백인(Arm A: 74.4%; Arm B: 75.5%), 아시아인(Arm A: 9.5%; Arm B: 7.7%) 또는 흑인이나 아프리카계 미국인(Arm A: 3.3%; Arm B: 2.9%)의 비율이 유사했음. 두 군 모두에서 대상자의 대다수는 베이스라인 ECOG 점수가 0이었음(Arm A: 57.3%; Arm B: 54.8%).

	Arm A	Arm B	Total
Analysis set: intent-to-treat	211	208	419
Age, years			
N	211	208	419
Category, n (%)			
< 65	131 (62.1%)	126 (60.6%)	257 (61.3%)
65 - 75	76 (36.0%)	78 (37.5%)	154 (36.8%)
> 75	4 (1.9%)	4 (1.9%)	8 (1.9%)
Mean (SD)	60.4 (9.09)	59.7 (10.09)	60.1 (9.60)
Median	61.0	61.5	61.0
Range	(35; 80)	(27; 78)	(27; 80)
Interquartile range	(53.0; 68.0)	(52.0; 68.0)	(53.0; 68.0)
Sex			
N	211	208	419
Female	87 (41.2%)	92 (44.2%)	179 (42.7%)
Male	124 (58.8%)	116 (55.8%)	240 (57.3%)
Race			
N	211	208	419
American Indian or Alaska Native	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Asian	20 (9.5%)	16 (7.7%)	36 (8.6%)
Black or African American	7 (3.3%)	6 (2.9%)	13 (3.1%)
White	157 (74.4%)	157 (75.5%)	314 (74.9%)
Not reported	26 (12.3%)	28 (13.5%)	54 (12.9%)
Ethnicity			
N	211	208	419
Hispanic or Latino	10 (4.7%)	18 (8.7%)	28 (6.7%)
Not Hispanic or Latino	165 (78.2%)	152 (73.1%)	317 (75.7%)
Not reported	36 (17.1%)	38 (18.3%)	74 (17.7%)
Baseline ECOG score[a]			
N	211	208	419
0	121 (57.3%)	114 (54.8%)	235 (56.1%)
1	89 (42.2%)	93 (44.7%)	182 (43.4%)
2	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)

- ITT 분석군에서 417명(99.5%)의 대상자는 베이스라인에서 측정 가능한 질병을 가지고 있었음.
- 다발성 골수종 진단부터 무작위 배정까지의 시간 중앙값은 Arm A에 대해 3.4년이었고, Arm B에 대해 3.0년이었음.
- 보고된 베이스라인 세포유전학 자료가 있는 대상자 중 Arm A에서 대상자의 62.9% 및 Arm B에서 대상자의 59.4%는 적어도 하나의 고위험 이상을 가지고 있었으며, 가장 흔하게 보고된 것은 gain/amp(1q) (각각 51.0% 및 43.0%)였음. Arm A에서 대상자의 23.3% 및 Arm B에서 대상자의 20.8%는 2개 이상의 고위험 이상을 가지고 있었으며, 연조직 형질세포종은 Arm A에서 대상자의 16.6% 및 Arm B에서 대상자의 21.2%에 대해 관찰되었음.

	Arm A	Arm B	Total
Analysis set: intent-to-treat	211	208	419
Type of myeloma by immunofixation, n (%)			
N	211	208	419
IgG	108 (51.2%)	113 (54.3%)	221 (52.7%)
IgA	37 (17.5%)	37 (17.8%)	74 (17.7%)
IgM	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
IgD	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
IgE	0	0	0
Light chain	56 (26.5%)	47 (22.6%)	103 (24.6%)
Kappa	27 (12.8%)	25 (12.0%)	52 (12.4%)
Lambda	29 (13.7%)	22 (10.6%)	51 (12.2%)
Biclonal	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Negative immunofixation	5 (2.4%)	8 (3.8%)	13 (3.1%)

	Arm A	Arm B	Total
Analysis set: intent-to-treat	211	208	419
Type of measurable disease, n (%)			
N	211	208	419
Serum only	111 (52.6%)	107 (51.4%)	218 (52.0%)
Serum and urine	23 (10.9%)	24 (11.5%)	47 (11.2%)
Urine only	28 (13.3%)	23 (11.1%)	51 (12.2%)
Serum FLC only	49 (23.2%)	52 (25.0%)	101 (24.1%)
Not evaluable	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
ISS staging at study baseline [a], n (%)			
N	211	208	419
I	132 (62.6%)	136 (65.4%)	268 (64.0%)
II	65 (30.8%)	60 (28.8%)	125 (29.8%)
III	14 (6.6%)	12 (5.8%)	26 (6.2%)
Time from initial MM diagnosis to randomization, years			
N	211	208	419
Mean (SD)	4.27 (3.195)	3.94 (2.862)	4.11 (3.035)
Median	3.44	3.02	3.22
Range	(0.4; 22.1)	(0.3; 18.1)	(0.3; 22.1)
Interquartile range	(2.10; 5.69)	(1.98; 4.99)	(2.04; 5.38)
Cytogenetic risk [c]			
N	210	207	417
Standard risk	70 (33.3%)	69 (33.3%)	139 (33.3%)
High risk (any of the 4 markers abnormal)	132 (62.9%)	123 (59.4%)	255 (61.2%)
del17p	43 (20.5%)	49 (23.7%)	92 (22.1%)
t(4;14)	30 (14.3%)	30 (14.5%)	60 (14.4%)
t(14;16)	7 (3.3%)	3 (1.4%)	10 (2.4%)
gain/amp(1q)	107 (51.0%)	89 (43.0%)	196 (47.0%)
At least 2 of the 4 markers abnormal	49 (23.3%)	43 (20.8%)	92 (22.1%)
Excluding gain/amp(1q)	69 (32.9%)	73 (35.3%)	142 (34.1%)
Unknown	8 (3.8%)	15 (7.2%)	23 (5.5%)

- 두 군 모두에서 대상자는 중앙값 2차(범위: 1 ~ 3차)의 선행요법을 받았음. 두 군 모두에서, 대상자의 약 1/3은 1차 선행요법을 받았고 2/3는 2 또는 3차 선행요법을 받았음.
- Arm A에서 33명(15.6%)의 대상자는 삼중 계열 불응성이었고, 45명(21.3%)은 다라투무맙에 불응성이었으며, Arm B에서 30명(14.4%)의 대상자는 삼중 계열 불응성이었고, 48명(23.1%)은 다라투무맙에 불응성이었음. 대부분의 대상자(두 군 모두에서 98.6%)는 마지막 차수의 선행요법에 불응성이었고, 모든 대상자(100%)는 레날리도마이드에 불응성이었음.

	Arm A	Arm B	Total
Analysis set: intent-to-treat	211	208	419
Number of lines of prior therapies for multiple myeloma			
N	211	208	419
Category, n (%)			
1	68 (32.2%)	68 (32.7%)	136 (32.5%)
2	87 (41.2%)	83 (39.9%)	170 (40.6%)
3	56 (26.5%)	57 (27.4%)	113 (27.0%)
2-3	143 (67.8%)	140 (67.3%)	283 (67.5%)
Mean (SD)	1.9 (0.77)	1.9 (0.78)	1.9 (0.77)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 3)	(1; 3)	(1; 3)
Prior transplantation	185 (87.7%)	171 (82.2%)	356 (85.0%)
Autologous	185 (87.7%)	171 (82.2%)	356 (85.0%)
1 time	173 (82.0%)	157 (75.5%)	330 (78.8%)
2 times	12 (5.7%)	14 (6.7%)	26 (6.2%)
Allogeneic	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
Prior radiotherapy	54 (25.6%)	59 (28.4%)	113 (27.0%)

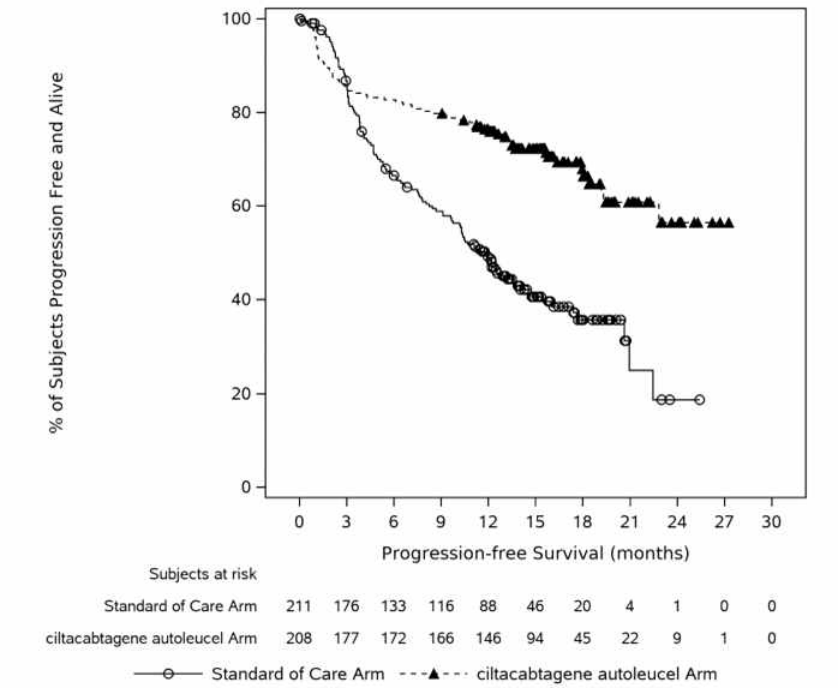
	Arm A	Arm B	Total
Analysis set: intent-to-treat	211	208	419
Prior PI	211 (100.0%)	208 (100.0%)	419 (100.0%)
Bortezomib	205 (97.2%)	203 (97.6%)	408 (97.4%)
Carfilzomib	66 (31.3%)	77 (37.0%)	143 (34.1%)
Ixazomib	21 (10.0%)	21 (10.1%)	42 (10.0%)
Prior IMiD	211 (100.0%)	208 (100.0%)	419 (100.0%)
Lenalidomide	211 (100.0%)	208 (100.0%)	419 (100.0%)
Pomalidomide	10 (4.7%)	8 (3.8%)	18 (4.3%)
Thalidomide	82 (38.9%)	100 (48.1%)	182 (43.4%)
Prior PI and Prior IMiD	211 (100.0%)	208 (100.0%)	419 (100.0%)
Prior corticosteroids	211 (100.0%)	206 (99.0%)	417 (99.5%)
Dexamethasone	211 (100.0%)	205 (98.6%)	416 (99.3%)
Prednisone	9 (4.3%)	12 (5.8%)	21 (5.0%)
Prior alkylating agents	194 (91.9%)	185 (88.9%)	379 (90.5%)
Prior anthracyclines	13 (6.2%)	22 (10.6%)	35 (8.4%)
Prior anti-CD38 antibodies	55 (26.1%)	53 (25.5%)	108 (25.8%)
Daratumumab	54 (25.6%)	51 (24.5%)	105 (25.1%)
Isatuximab	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
Prior elotuzumab	6 (2.8%)	1 (0.5%)	7 (1.7%)
Prior PI+IMiD+ALKY	194 (91.9%)	185 (88.9%)	379 (90.5%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38 antibodies	55 (26.1%)	53 (25.5%)	108 (25.8%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38 antibodies+ALKY	50 (23.7%)	46 (22.1%)	96 (22.9%)
Prior penta-exposed (at least 2 PIs + at least 2 IMiDs + 1 anti-CD38 antibodies)	10 (4.7%)	14 (6.7%)	24 (5.7%)

- 1차 유효성 평가변수에 대한 중간 분석
  - 임상시험계획서에 명시된 PFS 중간 분석은 약 188건(계획된 총 PFS 사건의 75%)의 PFS 사건이 관찰되었을 때 수행했고, PFS 최종 분석은 약 250건의 PFS 사건이 관찰된 후에 수행하도록 계획하였음. 중간 분석에서 PFS에 대해 유효성 평가 중지 기준을 충족하였고(p값 <0.0191 [오브라이언-플레밍(O'Brien-Fleming) 중지 경계에 기반한 유의 수준]), 실타셀 군에 유리하므로 중간 분석이 PFS의 공식적인 최종 분석이 되었다는 결론을 내렸음.

- 유효성 결과
  - ITT 분석군(Arm A: n=211; Arm B: n=208)은 유효성 평가변수의 평가에 사용된 일차 분석 집단임. 추적관찰 기간의 중앙값은 15.9개월이었음.

일차 평가변수 - 무진행생존(PFS)

- PFS 중앙값은 Arm A에 대해 11.8개월(95% CI: 9.7, 13.8)이었고, Arm B에 대해 NE (95% CI: 22.8, NE)였음. HR은 0.26 (95% CI: 0.18, 0.38; p<0.0001, CPW)였음. 12개월 PFS 비율은 Arm A에 대해 48.6%였고 Arm B에 대해 75.9%였음.



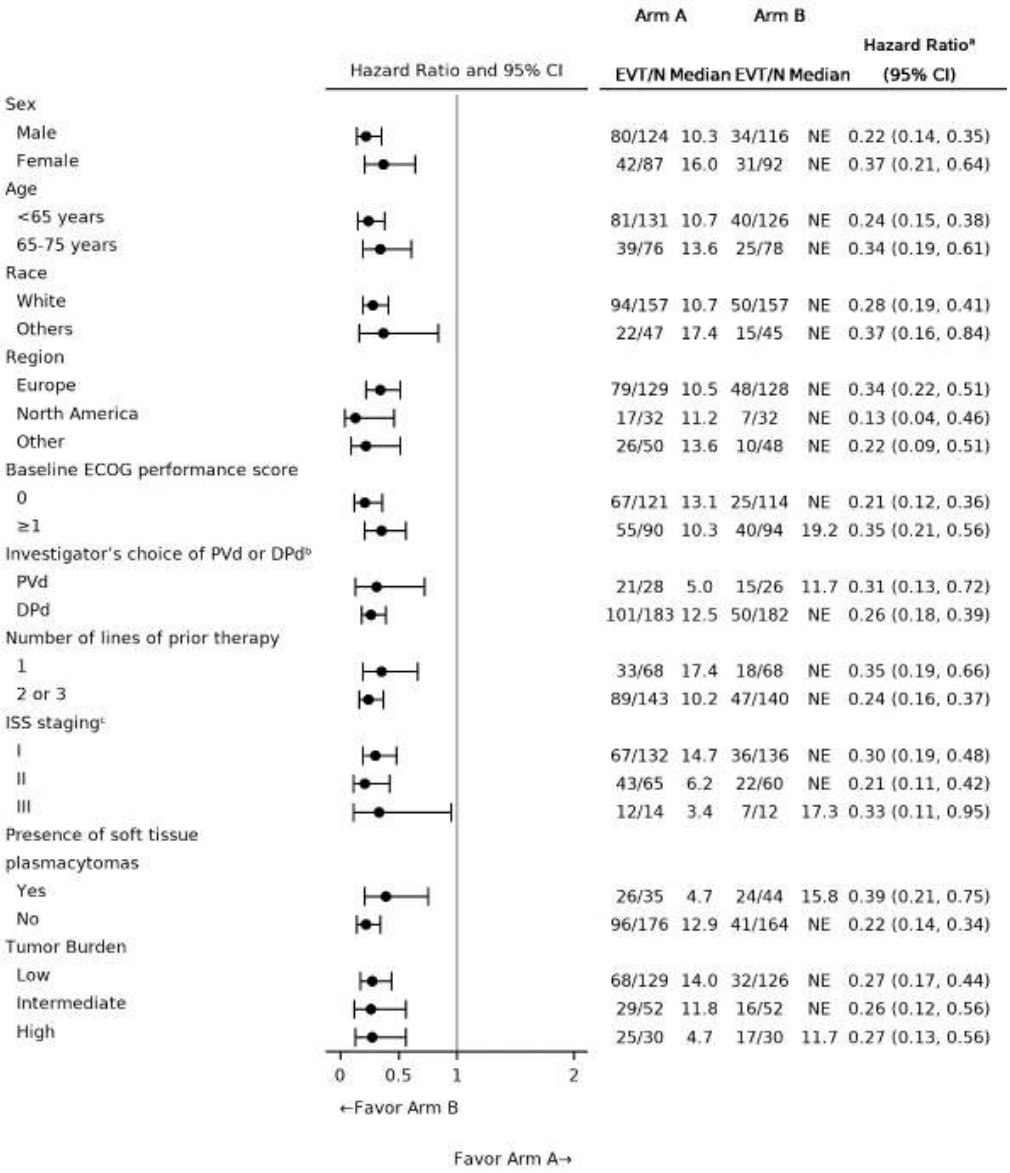
<무진행생존의 카플란-마이어 곡선(ITT set)>

Analysis set: intent-to-treat	Arm A 211	Arm B 208
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	122 (57.8%)	65 (31.3%)
Number of censored (%)	89 (42.2%)	143 (68.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	4.11 (3.38, 5.32)	12.91 (7.29, 17.97)
Median (95% CI)	11.79 (9.66, 13.77)	NE (22.83, NE)
75% quantile (95% CI)	20.96 (20.63, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.26 (0.18, 0.38)
6-month PFS rate % (95% CI)	66.5 (59.5, 72.5)	82.7 (76.8, 87.2)
12-month PFS rate % (95% CI)	48.6 (41.5, 55.3)	75.9 (69.4, 81.1)
18-month PFS rate % (95% CI)	35.7 (28.0, 43.4)	67.8 (60.0, 74.5)
24-month PFS rate % (95% CI)	18.7 (6.8, 35.2)	56.4 (43.7, 67.3)

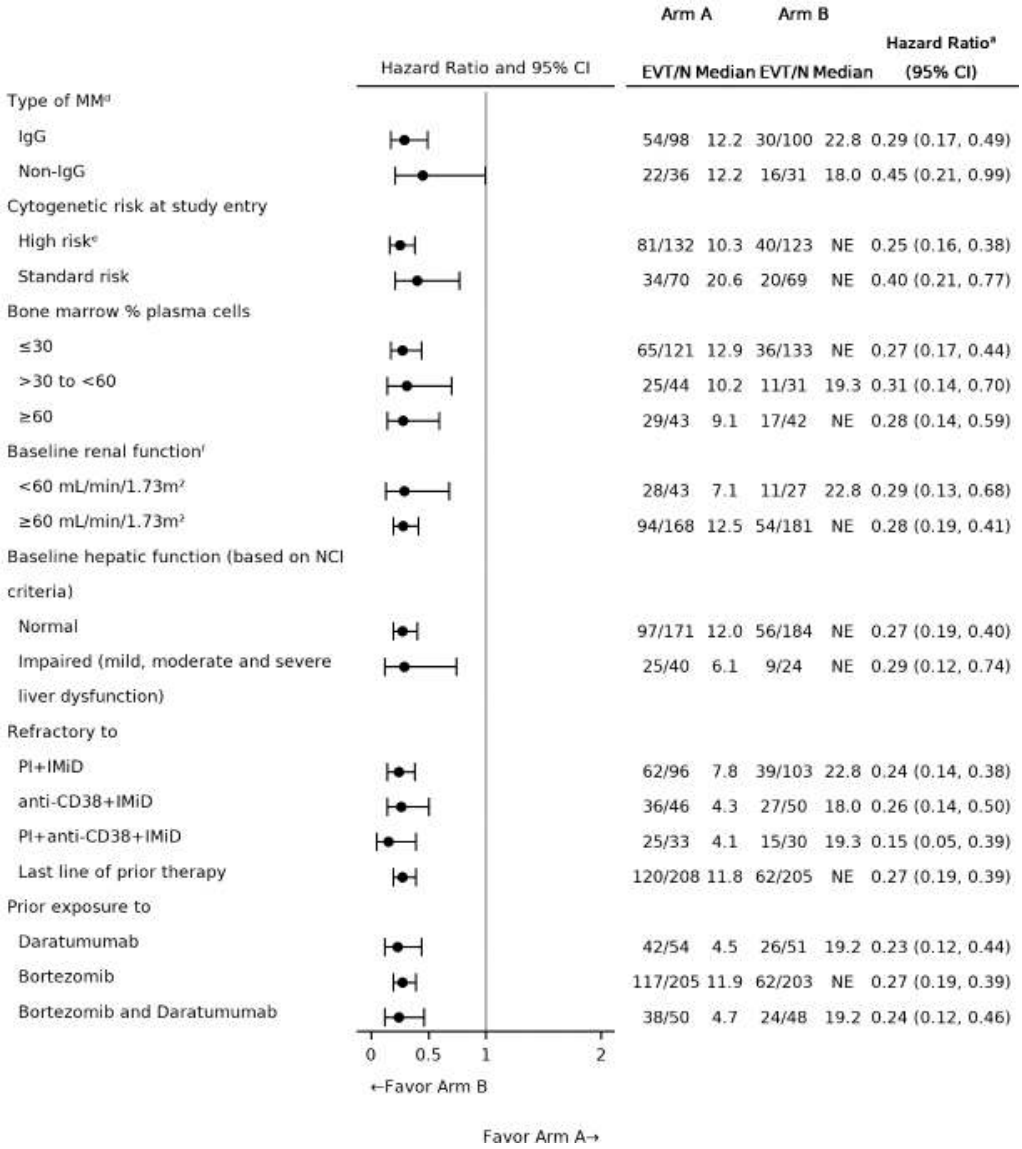
<무진행생존 평가 요약(CPW 로그-랭크 시험, ITT set)>

무진행생존에 대한 하위군 분석

- Arm A 대비 Arm B의 치료 효과는 다음의 주요 하위군을 포함하여 모든 사전 명시된 하위군에 걸쳐 일치했음: 1차 선행요법 (HR=0.35 [95% CI: 0.19, 0.66]), ISS 병기 III (HR=0.33 [95% CI: 0.11, 0.95]), 높은 종양 부담 (HR=0.27 [95% CI: 0.13, 0.56]) 및 고위험 세포유전학 (HR=0.25 [95% CI: 0.16, 0.38])을 지닌 대상자.



<무진행생존에 대한 하위군 분석>



<무진행생존에 대한 하위군 분석>

주요 이차 평가변수 - 완전반응/엄격한 완전반응(CR/sCR) 비율(CRR)

- CR 또는 그 이상(sCR + CR)의 비율은 Arm A에 대해 21.8% (95% CI: 16.4%, 28.0%)였고 Arm B에 대해 73.1% (95% CI: 66.5%, 79.0%)였다. 오즈비(층화 CMH 추정치)는 10.3 (95% CI: 6.5, 16.4; p<0.0001)였음.
- 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, CR/sCR 비율은 86.4% (95% CI: 80.4%, 91.1%)였음.

	Arm A		Arm B			
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
Analysis set: intent-to-treat	211		208			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	32 (15.2%)	(10.6%, 20.7%)	121 (58.2%)	(51.2%, 65.0%)		
Complete response (CR)	14 (6.6%)	(3.7%, 10.9%)	31 (14.9%)	(10.4%, 20.5%)		
Very good partial response (VGPR)	50 (23.7%)	(18.1%, 30.0%)	17 (8.2%)	(4.8%, 12.8%)		
Partial response (PR)	46 (21.8%)	(16.4%, 28.0%)	7 (3.4%)	(1.4%, 6.8%)		
Minimal response (MR)	11 (5.2%)	(2.6%, 9.1%)	1 (0.5%)	(0.0%, 2.6%)		
Stable disease (SD)	47 (22.3%)	(16.8%, 28.5%)	13 (6.3%)	(3.4%, 10.5%)		
Progressive disease (PD)	6 (2.8%)	(1.1%, 6.1%)	17 (8.2%)	(4.8%, 12.8%)		
Not evaluable (NE)	5 (2.4%)	(0.8%, 5.4%)	1 (0.5%)	(0.0%, 2.6%)		
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	142 (67.3%)	(60.5%, 73.6%)	176 (84.6%)	(79.0%, 89.2%)	3.00 (1.81, 4.97)	<0.0001
Clinical benefit (Overall response + MR)	153 (72.5%)	(66.0%, 78.4%)	177 (85.1%)	(79.5%, 89.6%)	2.39 (1.42, 4.01)	0.0010
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	96 (45.5%)	(38.6%, 52.5%)	169 (81.3%)	(75.3%, 86.3%)	5.89 (3.70, 9.40)	<0.0001
CR or better (sCR + CR)	46 (21.8%)	(16.4%, 28.0%)	152 (73.1%)	(66.5%, 79.0%)	10.30 (6.48, 16.35)	<0.0001

<종양 반응 평가 요약(ITT set)>

주요 이차 평가변수 - 전체 반응률(ORR)

- ORR (sCR + CR + VGPR + PR)은 Arm A에 대해 67.3% (95% CI: 60.5%, 73.6%)였고, Arm B에 대해 84.6% (95% CI: 79.0%, 89.2%)였으며, 오즈비(층화 CMH 추정치)는 3.0 (95% CI: 1.8, 5.0; p<0.0001)이었음.
- 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, ORR은 99.4% (95% CI: 96.9%, 100.0%)였음.

주요 이차 평가변수 - 전체 미세잔존질환(MRD) 음성 비율

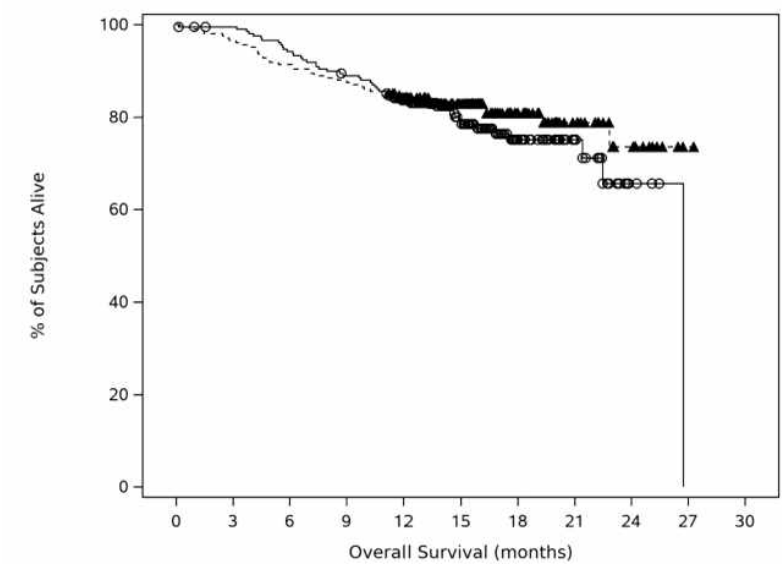
- 10^{-5} 민감도 한계에서 NGS에 의한 골수에서의 MRD 음성 비율은 Arm A에서 15.6% (95% CI: 11.0%, 21.3%)였고 Arm B에서 60.6% (95% CI: 53.6%, 67.3%)였으며, 오즈비(층화 CMH 추정치)는 8.7 (95% CI: 5.4, 13.9; p<0.0001)이었음.
- 베이스라인에서 확인된 클론이 있고 적어도 1개의 베이스라인 후 골수 검체가 있는 대상자 사이에서, 10^{-5} 민감도 한계에서 MRD 음성 비율은 Arm A에서 32.7%였고 Arm B에서 87.5%였으며, 오즈비는 14.1 (95% CI: 7.3, 27.2; p<0.0001)이었음.
- 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, 10^{-5} 민감도 한계에서 MRD 음성 비율은 71.6%였음.

	Arm A	Arm B
Analysis set: intent-to-treat	211	208
MRD negativity rate (10^{-5})	33 (15.6%)	126 (60.6%)
95% CI[a]	(11.0%, 21.3%)	(53.6%, 67.3%)
Odds ratio with 95% CI[b]		8.68 (5.42, 13.90)
P-value[c]		<0.0001

<골수 미세잔존질환 음성률 요약(ITT set)>

주요 이차 평가변수 - 전체 생존(OS)(1차 중간분석)

- Arm A에서 47명(22.3%)의 대상자와 Arm B에서 39명(18.8%)의 대상자가 사망하였음. 비가중 방법을 이용해 분석된 OS는 Arm A 대비 Arm B에 대한 생존 개선 경향을 시사하였음(HR=0.78; 95% CI: 0.50, 1.20; p=0.2551). 그러나 OS 자료는 신뢰할 만한 OS 중앙값 추정치를 제공하기에는 아직 충분히 축적되지 않았음.
- 12개월 OS 비율은 Arm A에 대해 83.6% (95% CI: 77.8%, 88.0%)였고, Arm B에 대해 84.1% (95% CI: 78.4%, 88.4%)였음.



<전체 생존의 카플란-마이어 곡선(1차 중간분석, ITT set)>

	Arm A	Arm B
Analysis set: intent-to-treat	211	208
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	47 (22.3%)	39 (18.8%)
Number of censored (%)	164 (77.7%)	169 (81.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	21.42 (14.62, NE)	22.83 (16.36, NE)
Median (95% CI)	26.74 (22.47, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	26.74 (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.2551
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.78 (0.50, 1.20)
6-month survival rate % (95% CI)	94.2 (90.1, 96.7)	91.3 (86.6, 94.5)
12-month survival rate % (95% CI)	83.6 (77.8, 88.0)	84.1 (78.4, 88.4)
18-month survival rate % (95% CI)	75.1 (67.4, 81.2)	80.8 (74.2, 85.9)
24-month survival rate % (95% CI)	65.7 (50.0, 77.5)	73.6 (59.6, 83.4)

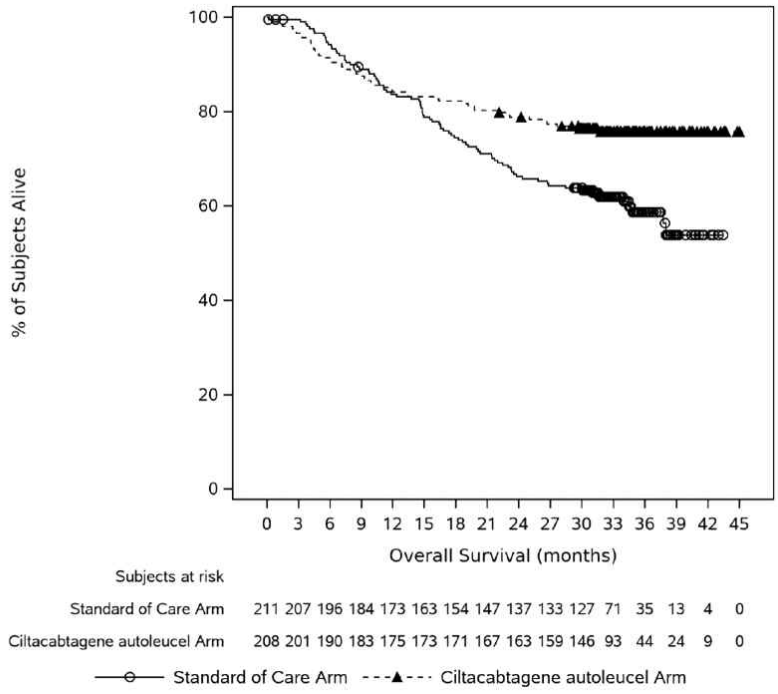
<전체 생존 평가 요약(1차 중간분석, ITT set)>

주요 이차 평가변수 - 전체 생존(OS)(2차 중간분석)

- 1차 중간분석(IA1) 당시(추적관찰 기간 중앙값 15.9개월), Arm A에서 47명(22.3%), Arm B에서 39명(18.8%)의 대상자가 사망했음. OS 자료는 미완성 상태였으며 통계적 유의성을 보여주지는 못했지만 Arm A 보다 Arm B에서 생존이 개선되는 경향이 관찰되었음(HR=0.78; 95% CI: 0.50, 1.20).
- 2차 중간분석(IA2)에서는 임상시험 자료 절단일(CCO) 날짜를 기준으로(시험 추적관찰 기간 중앙값 33.6개월) Arm A에서 83명(39.3%), Arm B에서 50명(24.0%)의 대상자가 사망했으며, IA1의 CCO 이후 사망한 대상자가

Arm A에서 36명, Arm B에서 11명 증가했음.

- IA2에서 두 군 모두 OS 중앙값에 도달하지 못했음. HR (Arm B vs. Arm A)은 0.55 (95% CI: 0.39, 0.79)였고 p값은 0.0009였음. 30개월 OS 비율은 Arm A와 Arm B에서 각각 63.8% (95% CI: 56.9, 69.9)와 76.4% (95% CI: 70.0, 81.6)였음.



<전체 생존의 카플란-마이어 곡선(2차 중간분석, ITT set)>

주요 이차 평가변수 - MySIm-Q 총 증상 점수의 증상 악화까지의 시간(1차 중간분석)

- MySIm-Q 총 증상 점수는 통증, 신경병증, 피로, 소화, 인지 증상의 중증도를 측정하였음. 대부분의 대상자 (Arm A: 78.2%; Arm B: 85.6%)가 평가에 포함되었으며, 다발골수종 증상의 지속적 악화까지의 시간 중앙값은 Arm B이 Arm A 보다 길었음: Arm A에 대해 18.9개월(95% CI: 16.8, NE) 및 Arm B에 대해 23.7개월(95% CI: 22.1, NE) (HR=0.42 [95% CI: 0.26, 0.68]).

	Arm A	Arm B
Analysis set: intent-to-treat	211	208
Time to worsening in MySIm-Q total symptom score		
Number of events (%)	46 (21.8%)	30 (14.4%)
Number of censored (%)	165 (78.2%)	178 (85.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	9.20 (6.14, 11.79)	20.90 (16.69, NE)
Median (95% CI)	18.86 (16.76, NE)	23.66 (22.11, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (18.86, NE)	23.66 (22.57, NE)
P-value[a]		0.0003
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.42 (0.26, 0.68)
6-month event-free rate % (95% CI)	84.5 (77.7, 89.3)	91.5 (86.2, 94.8)
12-month event-free rate % (95% CI)	65.6 (55.2, 74.2)	84.6 (77.7, 89.6)
18-month event-free rate % (95% CI)	51.9 (34.5, 66.8)	79.8 (69.6, 86.9)

<MySIm-Q 총 증상 점수의 증상 악화까지의 시간 평가 요약(ITT set)>

주요 이차 평가변수 - MySIm-Q 총 증상 점수의 증상 악화까지의 시간(2차 중간분석)

- 다발성 골수종 증상이 지속적으로 악화되기까지 걸린 시간의 중앙값은 Arm A에서 34.3개월(95% CI: 32.2, NE), Arm B에서 NE(95% CI: NE, NE)였으며, HR은 0.38 (95% CI: 0.24, 0.61; p<0.0001)이었음.

- 안전성 결과

치료 후 발생한 이상사례

- 안전성 분석군의 모든 대상자에서 등급을 막론하고 적어도 1건의 TEAE가 보고되었음.
- 중대한 TEAE는 Arm A 대상자의 38.9% 및 Arm B 대상자의 44.2%에서 보고되었음. Arm B에서 대상자의 21.2%는 실타셀과 관련이 있다고 간주되는 중대한 TEAE를 경험하였음.
- 3등급 또는 4등급 TEAE는 Arm A 및 Arm B 대상자의 각각 91.3% 및 90.4%에서 보고되었음.
- Arm A에서 6명(2.9%) 및 Arm B에서 13명(6.3%)은 사망 사건과 동반된 TEAE를 경험하였음. Arm A에서 1명 및 Arm B에서 3명은 시험자에 의해 1차 사망 원인으로 보고된 진행성 질환이 있었음. 그러므로 이 4명의 1차 사망 원인은 TEAE에 기인한 사망이라기보다 진행성 질환으로 보고되었음.

	Arm A	Arm B
Analysis set: safety	208	208
Any TEAE	208 (100.0%)	208 (100.0%)
At least one related[a]	204 (98.1%)	204 (98.1%)
At least one related to cilta-cel	0	171 (82.2%)
Any serious TEAE	81 (38.9%)	92 (44.2%)
At least one related[a]	46 (22.1%)	61 (29.3%)
At least one related to cilta-cel	0	44 (21.2%)
Maximum severity of any TEAE		
Grade 1	0	1 (0.5%)
Grade 2	12 (5.8%)	6 (2.9%)
Grade 3	73 (35.1%)	31 (14.9%)
Grade 4	117 (56.3%)	157 (75.5%)
Grade 5	6 (2.9%)	13 (6.3%)

<치료 후 발생한 이상사례 요약(Safety set)>

사망

- Arm A 5명(2.4%) 및 Arm B 10명(4.8%)에서 1차 사망 원인으로 TEAE가 보고되었음.
- Arm A 사망자 5명의 사망 원인은 COVID-19 폐렴, 진행성 다발성 백질뇌증, 호흡기 감염, 패혈성 쇼크 및 폐색전증이었음. Arm B 사망자 10명 중 1명은 실타셀 주입 전에 호흡 부전, 7명(3.4%)은 COVID-19 폐렴, 1명은 폐렴, 그리고 나머지 1명은 중성구 감소성 패혈증으로 인해 사망하였음.
- Arm B 사망자 4명의 1차 사망 원인으로 보고된 TEAE는 실타셀과 관련이 있다고 판단하였음(COVID-19 폐렴 3명, 호중구 감소성 패혈증 1명).

치료 후 발생한 중대한 이상사례

- 중대한 TEAE는 Arm A 대상자 81명(38.9%) 및 Arm B 대상자 92명(44.2%)에서 보고되었음.
- 중대한 TEAE의 전체 발생률은 다음과 같음: 혈액 및 림프계 장애(Arm A: 9명[4.3%], Arm B: 15명[7.2%, 주로 혈구 감소증]), 신경계 장애(Arm A: 3명[1.4%], Arm B: 14명[6.7%, 주로 뇌신경 마비]) 및 각종 면역계 장애(Arm A: 1명[0.5%], Arm B: 7명[3.4%, 모두 CRS]).

	Arm A		Arm B	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	208		208	
Total number of subjects with serious TEAE	81 (38.9%)	70 (33.7%)	92 (44.2%)	67 (32.2%)
MedDRA system organ class/preferred term				
Infections and infestations	51 (24.5%)	47 (22.6%)	50 (24.0%)	40 (19.2%)
COVID-19 pneumonia	9 (4.3%)	9 (4.3%)	12 (5.8%)	10 (4.8%)
Pneumonia	9 (4.3%)	7 (3.4%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)
Blood and lymphatic system disorders	9 (4.3%)	9 (4.3%)	15 (7.2%)	14 (6.7%)
Febrile neutropenia	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
Anaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
Neutropenia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
Cytopenia	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Immune thrombocytopenia	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Lymphocytosis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Thrombocytopenia	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	Arm A		Arm B	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	208		208	
Nervous system disorders	3 (1.4%)	2 (1.0%)	14 (6.7%)	5 (2.4%)
Facial paralysis	1 (0.5%)	0	9 (4.3%)	1 (0.5%)
Facial paresis	0	0	1 (0.5%)	0
IIIrd nerve paralysis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	0	1 (0.5%)	0
Parkinsonism	0	0	1 (0.5%)	0
Polyneuropathy	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Spinal cord compression	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Subdural hygroma	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Trigeminal palsy	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	7 (3.4%)	2 (1.0%)	8 (3.8%)	1 (0.5%)
Pyrexia	5 (2.4%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	0
Immune system disorders	1 (0.5%)	0	7 (3.4%)	1 (0.5%)
Cytokine release syndrome	1 (0.5%)	0	7 (3.4%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (1.4%)	1 (0.5%)	7 (3.4%)	4 (1.9%)
Hypercalcaemia	2 (1.0%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	3 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	3 (1.4%)	2 (1.0%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)
Diarrhoea	0	0	5 (2.4%)	4 (1.9%)

<치료 후 발생한 중대한 이상사례 요약(Safety set)>

특별관심 이상사례 - 사이토카인 방출 증후군(CRS)

- 시험 치료로 실타셀을 투여받은 Arm B 대상자 176명 중 134명(76.1%)이 CRS를 경험하였음. 대부분의 대상자는 ASTCT에서 합의된 등급 분류체계에 따라 1등급(93명[52.8%]) 또는 2등급 CRS(39명[22.2%])를 경험하였으며, 2명의 대상자(1.1%)는 3등급 CRS를 경험하였음. 4등급 또는 5등급 CRS 사건을 경험한 대상자는 없었음.
- 실타셀 주입부터 CRS 최초 발현까지 시간 중앙값은 8.0일(범위: 1 ~ 23일)이었으며 CRS 지속시간 중앙값은 3.0일(범위: 1 ~ 17일)이었음. CRS는 모든 134명에 대하여 회복되거나 소실되었음.
- 1등급 HLH 1명(0.6%) 및 2등급 DIC 2명(1.1%)은 CRS에 포함되어 보고되었음.
- CRS 또는 CRS의 증상에 대한 보조 치료는 131명(74.4%)에게 투여되었으며 치료 내역은 다음과 같음: 진통제/

항염증제(95명[54.0%], 항감염제(91명[51.7%]), IL-6 수용체 길항제인 토실리주맙(71명[40.3%]), 승압제(2명[1.1%]), 산소 요법(17명[9.7%]).

특별관심 이상사례 – 신경독성

- 신경독성 사건은 3등급 또는 4등급 사건을 보고한 5명(2.8%)을 포함하여 36명(20.5%)에서 보고되었으며, 5등급 사건을 경험한 대상자는 없었음.

특별관심 이상사례 – 면역 효과 세포 관련 신경독성(ICANS)

- ICANS는 1등급 ICANS를 경험한 6명(3.4%)과 2등급 ICANS를 경험한 2명(1.1%)의 대상자를 포함하여, 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 대상자 중 8명(4.5%)에 대해 보고되었음.
- 실타셀 주입부터 ICANS 첫 발생까지의 시간 중앙값은 9.5일(범위: 6 ~ 15일)이었고, ICANS 지속기간 중앙값은 2.0일(범위: 1 ~ 6일)이었음.
- 4명(2.3%)의 대상자는 ICANS를 치료하기 위해 보조 조치를 받았고, 모든 ICANS 사건은 회복 또는 해소되었음.
- 6명(3.4%)의 대상자는 CRS를 동반한 ICANS를 경험하였음.

특별관심 이상사례 – 기타 신경독성

치료 후 발생한 운동 및 신경인지 이상사례(파킨슨증):

- 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 Arm B 대상자 가운데, 1명의 남성 대상자는 균형장애, 운동완만, 추체외로 장애, 보행 장애, 소서증, 파킨슨증, 정신운동성 지연 및 얼굴표정 감소를 포함하는 치료 후 발생한 운동 및 신경인지 이상사례(MNT)를 경험하였음.
- 모든 사건은 실타셀 주입 후 85일째에 발생하였고, 1등급 독성이었으며, 임상시험 자료 절단일 기준으로 해소되지 않았음. 해당 대상자는 이전 2등급 CRS를 경험하였고 높은 CAR-T 증식 및 지속(이전에 MNT와 잠재적으로 연관 있는 것으로 관찰된 요인들과 결합)을 보였음.

뇌신경마비:

- 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 Arm B 대상자 가운데, 2등급 사건을 경험한 14명(8.0%)과 3등급 사건을 경험한 2명(1.1%)을 포함하여 16명(9.1%)은 뇌신경 마비 사건을 경험하였음. 16명의 모든 대상자는 안면마비를 경험하였음. 이들 중에, 2명은 이차성 뇌신경 마비를 경험하였음(안운동 신경마비, 삼차 신경마비 각각 1명).

말초신경병증:

- 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 Arm B 대상자 가운데, 1등급 사건을 경험한 6명(3.4%), 2등급 사건을 경험한 6명(3.4%) 및 3등급 사건을 경험한 1명(0.6%)을 포함하여 13명(7.4%)은 말초신경병증 사건을 경험하였음.

특별관심 이상사례 – 이차성 원발성 악성종양

- 이차성 원발성 악성종양은 Arm A 14명(6.7%) 및 Arm B 9명(4.3%)의 대상자로부터 보고되었음. 피하/비침습성 악성종양으로 구분되는 3건의 이차성 원발성 악성종양이 1명 이상의 대상자로부터 보고되었음: 기지세포암종(Arm A: 7명[3.4%]; Arm B: 2명[1.0%]), 피부 편평세포암종(Arm A: 4명[1.9%]; Arm B: 2명[1.0%]) 및 보웬병(Bowen's disease)(Arm A: 2명[1.0%]; Arm B: 0명).
- Arm B에서 3명(1.4%)의 대상자는 AML, MDS 및 상세 불명의 말초 T-세포 림프종(각각 1명[0.5%])을 포함한 혈액암을 경험하였음. 상세 불명의 말초 T-세포 림프종 단일 사례만 시험자에 의해 실타셀과 관련 있는 것으로

간주되었음.

2차 중간분석에서의 안전성 개요

- IA1에서 보고된 내용과 비교하여 IA2의 안전성 정보는 임상적으로 의미있는 차이가 없었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) - MMY2003(CARTITUDE-2)

- 시험제목: 다발성 골수종 시험대상자에서 BCMA에 대응하는 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법인 JNJ-68284528에 대한 제 2 상, 다중 코호트 공개 시험
- 시험 집단
  - (Cohort A) 과거 1~3가지 요법(PI 및 IMiD 포함) 후 PD를 나타냈고 레날리도마이드에 불응성인 대상자
  - (Cohort B) 과거 PI 및 IMiD를 포함하는 요법 1가지를 받은 대상자 및 ASCT 후 12개월 이내에 또는 ASCT를 받지 않은 대상자에 대한 1차 요법 시작 후 12개월 이내에 질병진행으로 정의된 조기 재발을 나타낸 대상자
- 유효성 결과
  - (Cohort A) 실타셀 주입을 투여받은 대상자(n=20)에서 ORR은 CR 또는 그 이상을 달성한 85.0% (95% CI: 62.1%, 96.8%)를 포함하여 95.0% (95% CI: 75.1%, 99.9%)였음. 12개월 PFS 비율은 75.0%였음.
  - (Cohort B) 실타셀 주입을 투여받은 대상자(n=19)에서 ORR은 CR 또는 그 이상을 달성한 대상자의 89.5% (95% CI: 66.9%, 98.7%)를 포함하여 100% (95% CI: 82.4% ~ 100%)였음. 12개월 PFS 비율은 89.5%였음.
- 안전성 결과
  - MMY2003 (Cohort A 및 Cohort B)에서 얻은 실타셀 안전성 프로파일은 Pivotal Study MMY3002에서 시험 치료로서 실타셀을 투여받은 176명의 대상자에 대한 안전성 프로파일과 일치했음.

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

- 실타셀의 안전성은 3건의 공개 임상시험에서 실타셀 주입 후 다발성 골수종이 있는 396명의 성인 대상자를 대상으로 평가되었음: 주요 1b/2상 코호트(미국; n=97) 및 추가 코호트(일본; n=9)에 속한 대상자가 포함된 Study MMY2001 (N=106), 2상 Study MMY2003 (N=94) 및 3상 Study MMY3002 (N=196).
  - 새롭게 확인된 ADR: 수면장애(10.1%), 위장염(5.6%), 요로감염(5.1%), 진균감염(3%), 림프구증가증(2.8%) 및 모세혈관 누출 증후군(0.5%). 추가적으로 뇌신경마비(6.8%)는 이전 그룹용어 부전마비(0.8%)로부터 분리되었음.

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	Incidence n(%) All Grades	Grade 3-4	Grade 5
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infection[1]	117 (29.5%)	8 (2.0%)	0
		Viral infection[2]	67 (16.9%)	14 (3.5%)	0
		Bacterial infection[3]	53 (13.4%)	19 (4.8%)	2 (0.5%)
		Pneumonia[4]	47 (11.9%)	25 (6.3%)	10 (2.5%)
	Common	Sepsis[5]	35 (8.8%)	23 (5.8%)	5 (1.3%)
		Gastroenteritis[6]	22 (5.6%)	4 (1.0%)	0
		Urinary tract infection[7]	20 (5.1%)	5 (1.3%)	0
		Fungal infection[8]	12 (3.0%)	1 (0.3%)	0
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia	352 (88.9%)	349 (88.1%)	0
		Thrombocytopenia	239 (60.4%)	175 (44.2%)	0
		Anemia[9]	237 (59.8%)	173 (43.7%)	0
		Lymphopenia	135 (34.1%)	129 (32.6%)	0
		Leukopenia	130 (32.8%)	127 (32.1%)	0
		Coagulopathy[10]	48 (12.1%)	11 (2.8%)	0
	Common	Febrile neutropenia	31 (7.8%)	30 (7.6%)	0
		Lymphocytosis[11]	11 (2.8%)	4 (1.0%)	0
Immune system disorders	Very common	Cytokine release syndrome	330 (83.3%)	14 (3.5%)	1 (0.3%)
		Hypogammaglobulinaemia[12]	116 (29.3%)	18 (4.5%)	0
	Common	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	10 (2.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hypophosphataemia	67 (16.9%)	17 (4.3%)	0
		Hypokalaemia	66 (16.7%)	9 (2.3%)	0
		Hypocalcaemia	62 (15.7%)	10 (2.5%)	0
		Decreased appetite	61 (15.4%)	5 (1.3%)	0
		Hypomagnesaemia	46 (11.6%)	1 (0.3%)	0
		Hypoalbuminaemia	44 (11.1%)	1 (0.3%)	0
	Common	Hyperferritinemia[13]	39 (9.8%)	7 (1.8%)	0
		Hyponatraemia	39 (9.8%)	7 (1.8%)	0
Psychiatric disorders	Common	Delirium[14]	13 (3.3%)	1 (0.3%)	0
		Personality changes[15]	10 (2.5%)	2 (0.5%)	0
Nervous system disorders	Very common	Headache	97 (24.5%)	0	0
		Dizziness[16]	51 (12.9%)	3 (0.8%)	0
		Motor dysfunction[17]	50 (12.6%)	9 (2.3%)	0
		Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	45 (11.4%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)
		Sleep disorder[18]	40 (10.1%)	4 (1.0%)	0
	Common	Encephalopathy[19]	39 (9.8%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)
		Cranial nerve palsies[20]	27 (6.8%)	4 (1.0%)	0
		Neuropathy peripheral[21]	27 (6.8%)	5 (1.3%)	0
		Tremor[22]	20 (5.1%)	1 (0.3%)	0
		Aphasia[23]	18 (4.5%)	1 (0.3%)	0
		Ataxia[24]	16 (4.0%)	1 (0.3%)	0
	Uncommon	Neurotoxicity	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
		Paresis[25]	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
		Guillain-Barre syndrome	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiac disorders	Very common	Tachycardia[26]	52 (13.1%)	3 (0.8%)	0
	Common	Cardiac arrhythmias[27]	16 (4.0%)	6 (1.5%)	0
Vascular disorders	Very common	Hypotension[28]	132 (33.3%)	22 (5.6%)	0
		Hypertension	44 (11.1%)	16 (4.0%)	0
	Common	Hemorrhage[29]	39 (9.8%)	6 (1.5%)	3 (0.8%)
		Thrombosis[30]	16 (4.0%)	2 (0.5%)	0
	Uncommon	Capillary leak syndrome	2 (0.5%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough[31]	81 (20.5%)	0	0
		Dyspnea[32]	57 (14.4%)	10 (2.5%)	1 (0.3%)
		Hypoxia[33]	51 (12.9%)	15 (3.8%)	0

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	Incidence n(%) All Grades	Grade 3-4	Grade 5
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhea[34]	121 (30.6%)	10 (2.5%)	0
		Nausea	92 (23.2%)	1 (0.3%)	0
		Constipation	58 (14.6%)	0	0
		Vomiting	46 (11.6%)	0	0
	Common	Abdominal pain[35]	33 (8.3%)	0	0
Hepatobiliary disorders	Common	Hyperbilirubinemia	13 (3.3%)	5 (1.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash[36]	34 (8.6%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Musculoskeletal pain[37]	152 (38.4%)	11 (2.8%)	0
Renal and urinary disorders	Common	Renal failure[38]	25 (6.3%)	14 (3.5%)	0
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia	331 (83.6%)	25 (6.3%)	0
		Fatigue[39]	138 (34.8%)	16 (4.0%)	0
		Edema[40]	63 (15.9%)	5 (1.3%)	0
		Chills	56 (14.1%)	0	0
		Pain[41]	43 (10.9%)	5 (1.3%)	0
Investigations	Very common	Transaminase elevation[42]	100 (25.3%)	43 (10.9%)	0
	Common	Gamma-glutamyltransferase increased	39 (9.8%)	22 (5.6%)	0
		Blood alkaline phosphatase increased	33 (8.3%)	11 (2.8%)	0
		C-reactive protein increased	28 (7.1%)	5 (1.3%)	0

<실타셀을 투여받은 다발골수종 환자에서 보고된 약물이상반응(n=396, MMY2001, MMY2003, MMY3002 포함)>

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 실타셀을 투여받은 475명에서의 안전성 프로파일은 알려진 것과 일치하였으며, 특별관심 이상사례인 HLH를 포함하는 CRS, ICANS와 기타 신경독성을 포함하는 신경독성 등 시판 후 보고된 이상사례는 아래 표와 같음.

Adverse Event of Interest	Total Number of Cases & Estimated Patient Exposure (475 Patients) n (RR%)[a]
CRS (Including HLH)[b]	38 (8.0)
CRS	37 (7.8)
HLH	6 (1.3)
Neurologic Toxicities (Including ICANS and Other Neurotoxicities)	27 (5.7)
ICANS[c]	12 (2.5)
Prolonged or Recurrent Cytopenia (Excluding Anemia)[d]	1 (0.2)
Serious Infections	15 (3.2)
Hypogammaglobulinemia	0
Second Primary Malignancy	1 (0.2)
Fatal Cases[e]	14 (3.0)

<시판 후 실타셀을 투여받은 환자에서 보고된 특별관심 이상사례>

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(MMY3002) 자료에서 중앙값 15.9개월의 추적관찰한 결과, 실타셀은 표준요법인 대조군 대비 일차 유효성 평가변수인 PFS 및 주요 이차 유효성 평가변수의 임상적, 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음.
  - PFS 중앙값은 Arm A에 대해 11.8개월 (95% CI: 9.7, 13.8)이었고, Arm B에 대해 NE (95% CI: 22.8, NE)였으며, 12개월 PFS 비율은 Arm A에 대해 48.6%였고 Arm B에 대해 75.9%였음.
  - CR/sCR 비율은 Arm A에 대해 21.8% (95% CI: 16.4%, 28.0%), Arm B에 대해 73.1% (95% CI: 66.5%, 79.0%)였으며,

오즈비는 10.3 (95% CI: 6.5, 16.4; p<0.0001)(층화 CMH 추정치)이었음. 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, CR/sCR 비율은 86.4% (95% CI: 80.4%, 91.1%)였음.

- ORR(sCR + CR + VGPR + PR)은 Arm A에 대해 67.3% (95% CI: 60.5%, 73.6%), Arm B에 대해 84.6% (95% CI: 79.0%, 89.2%)였으며, 오즈비는 3.0 (95% CI: 1.8, 5.0; p<0.0001)(층화 CMH 추정치)였음. 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, ORR은 99.4% (95% CI: 96.9%, 100.0%)였음.
- 전체 MRD 음성 비율(10^{-5} 민감도)은 Arm A에 대해 15.6% (95% CI: 11.0%, 21.3%), Arm B에 대해 60.6% (95% CI: 53.6%, 67.3%)였으며, 오즈비는 8.7 (95% CI: 5.4, 13.9; p<0.0001)(층화 CMH 추정치)였음. 시험 치료로서 실타셀 주입을 투여받은 Arm B에 속한 176명의 대상자에 대하여, 전체 MRD 음성 비율은 71.6%였음.
- OS 1차 중간분석 자료에서 사망은 Arm A에서 47명(22.3%)의 참여자와 Arm B에서 39명(18.8%)의 대상자에서 발생하였고, Arm A 대비 Arm B의 생존율 개선 경향(HR=0.78; 95% CI: 0.50, 1.20; p=0.2551)을 보임. 12개월 OS 비율은 Arm A에 대해 83.6% (95% CI: 77.8%, 88.0%)였고, Arm B에 대해 84.1% (95% CI: 78.4%, 88.4%)였음.
  OS 2차 중간분석(추적관찰 기간 중앙값 33.6개월)에서 Arm A(PVd/DPd, n=211)와 Arm B(실타셀, n=208) 모두 OS 중앙값에 도달하지 못했음. HR(Arm B vs. Arm A)은 0.55 (95% CI: 0.39, 0.79; p=0.0009)로, 유의한 OS 개선이 입증되었음. 30개월 OS 비율은 A군과 B군에서 각각 63.8% (95% CI: 56.9, 69.9)와 76.4% (95% CI: 70.0, 81.6)였음.
- MySIm-Q 1차 중간분석 자료에서 총 증상 점수를 이용한 다발성 골수종 증상의 지속적 악화까지의 시간 중앙값은 Arm A에서 18.9개월(95% CI: 16.8, NE)이었고 Arm B에서 23.7개월(95% CI: 22.1, NE)이었으며, HR은 0.42 (95% CI: 0.26, 0.68)였음. MySIm-Q 2차 중간분석 자료에서 다발성 골수종 증상이 지속적으로 악화되기까지 걸린 시간의 중앙값은 Arm A에서 34.3개월(95% CI: 32.2, NE), Arm B에서 NE(95% CI: NE, NE)였으며, HR은 0.38 (95% CI: 0.24, 0.61; p<0.0001)이었음.
- 하위군 분석은 제조에 사용된 LV에 상관없이 그리고 1차 선행요법, ISS 병기 III, 높은 종양 부담 및 고위험 세포유전학을 포함하여 평가된 임상적으로 중요한 모든 하위군에 대하여 실타셀에 유리한 일관된 치료 효과를 보였음.

• 기타 임상시험(MMY2003)의 Cohort A 및 Cohort B에서 실타셀로 치료받은 참여자에 대한 유효성 소견은 핵심 임상시험(MMY3002)에서의 소견과 일치했음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 안전성 분석군에 속한 모든 대상자(Arm A=208; Arm B=208)는 1건 이상의 TEAE를 경험하였고, Arm A 및 Arm B에서 대부분의 대상자는 1건 이상의 3 또는 4등급 TEAE (각각 91.3% vs 90.4%)를 경험하였음. Arm A에 속한 대상자는 중대한 TEAE의 비율이 더 낮았음(38.9% vs 44.2%).

• TEAE는 Arm A에서 5명(2.4%), Arm B에서 10명(4.8%)의 대상자에 대해 주요 사망 원인으로 보고되었음. Arm B에서 TEAE에 기인한 10건의 사망 중에, 9건은 실타셀 주입 후 보고되었고, 이들 모두 감염 및 기생충 감염 SOC 하의 TEAE에 기인하였음.

• Arm B에 대해서만 특별 관심 대상의 TEAE에 CRS 및 신경독성(ICANS 및 기타 신경독성)이 포함되었음.

- 모든 등급의 CRS가 134명(76.1%)의 대상자에 대해 보고되었음. 대부분의 CRS 사건은 경증이었고, 134명의 대상자 중 2명(1.1%)은 3등급 CRS를 경험하였음. CRS는 134명의 대상자 모두에 대해 회복 또는 해소되었음.
- ICANS는 8명(4.5%)의 대상자에 대해 보고되었으며, 모든 사건은 중증도 1등급 (6명[3.4%]) 또는 2등급 (2명[1.1%]) 이었음.
- 기타 신경독성은 30명(17.0%)의 대상자에 대해 보고되었으며, 3등급 이상은 4명(2.3%)이었음. 이 중 24명(13.6%)의 대상자에 대해 회복/해소되었음.

- 이차성 원발성 악성종양은 Arm A와 Arm B 모두에 대해 특별 관심 대상의 TEAE였으며, Arm A에서 14명(6.7%), Arm B에서 9명(4.3%)의 대상자가 이차성 원발성 악성종양을 경험하였음.
- Arm A 및 Arm B에 대해 기타 중요한 TEAE로 혈구감소증, 저감마글로불린혈증, 감염 및 TLS가 포함되었음.
  - 두 치료군 모두에서 대부분의 대상자는 혈구감소증 TEAE (Arm A: 88.9% [3 또는 4등급: 86.1%]; Arm B: 93.8% [3 또는 4등급: 93.8%])를 경험하였음.
  - 저감마글로불린혈증은 Arm A에서 149명(71.6%), Arm B에서 189명(90.9%)의 대상자에 대해 TEAE 또는 베이스라인 후 IgG 수준 <500 mg/dL로 보고되었음.
  - 치료 후 발생한 감염은 Arm A에서 148명(71.2%)(3 또는 4등급: 47명[22.6%]), Arm B에서 127명(61.1%)(3 또는 4등급: 47명[22.6%])의 대상자에 대해 보고되었음.
- 기타 임상시험(MMY2003)의 Cohort A 및 Cohort B에서 실타셀로 치료받은 참여자에 대한 안전성 소견은 핵심 임상시험(MMY3002)에서의 소견과 일치했음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 개요
  - 자료 전체는 다발성 골수종에 대한 1 ~ 3차 선행요법 후 레날리도마이드 불응성 대상자에서 실타셀 치료가 표준치료와 비교해 통계적으로 유의하고 임상적으로도 유의미한 완건한 임상적 유익성을 보임. 1차 유효성 평가변수 PFS에 대한 결과는 완건했고, CR/sCR 비율, ORR 및 전체 MRD 음성 비율과 같은 다른 임상적으로 유의미한 평가변수에 의해 뒷받침되었음. 실타셀은 타 CAR-T 치료제와 일치하는 안전성 프로파일을 나타냈으며, 임상적으로 관리 가능한 이상사례는 이전 치료를 많이 받았던 다발성 골수종 환자에서 실타셀의 안전성 프로파일과 일치했으며, CRS, ICANS 및 MNT의 비율 및 중증도를 감소시켰음.
  - 프로테아좀억제제 및 면역조절제를 포함하여 적어도 1차 선행요법을 받았고 레날리도마이드에 불응성인 재발성/불응성 다발성 골수종 환자의 치료를 위해 표준요법과 비교해 실타셀 사용에 대한 유리한 유익성-위해성 균형을 입증하였음.
  - 레날리도마이드 불응성 환자는 레날리도마이드에 민감한 또는 노출되지 않은 대조 환자보다 치료 옵션이 더 적고 결과가 더 나쁘기 때문에, 지속적인 유지요법 없는 실타셀 단회 주입은 미충족 의학적 요구가 높은 이러한 환자에게 더 이른 차수에 효과적이고 편리한 치료 옵션을 제공함.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상 3차 이하의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에 대한 기존 요법(PVd 또는 DPd) 대비 유효성의 개선을 3상 임상시험(MMY3002)을 통해 입증하였음.
  - 핵심 임상시험 자료에서 실타캅타젠오토류셀은 대조군 대비 일차 유효성 평가변수인 PFS의 개선(HR 0.26)을 나타냈으며 ORR, MRD 음성비율 등 이차 유효성 평가변수에 대해서도 대조군 대비 우월성을 보였음.
  - 이러한 치료 효과는 이전 치료 횟수, 고위험 세포유전학적 특성 보유 여부 등 사전에 정의된 모든 하위군에 대해 일관되게 나타났음.

- 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일은 실타셀의 이전 임상 경험과 일치했고, 새롭게 발견된 중대한 안전성 정보는 없었음.
  - 안전성 측면에서 셀타셀의 특별관심 이상사례(CRS, 신경독성)로 인해 대조요법과 직접 비교는 의미가 있다고 보기 어려움. 다만 호중구감소증 등 혈액학적 이상사례의 발생빈도가 더 높고 MMY3002에서는 사망이 더 많이 발생하였으나 대상자의 특성을 고려했을 때, 임상적으로 의미있는 증가는 아닌 것으로 판단됨.
- 약동학 결과에서 이 약 투여 후 초기 증식 단계를 지나 빠르게 감소하는 양상을 보였고, 그 다음 수 개월 동안 보다 느린 감소 양상을 보였음. 말초혈액 내 전이유전자와 세포 수준을 모두 이용한 약동학적 측정값은 일치했고 유사한 증식 및 지속 프로파일을 보였음. 이는 현재까지 알려진 CAR-T 세포의 약동학적 특성과 부합함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 주요국 허가 현황
  - 미국: rrMM with 3 prior LOTs (2022.02.28.), rrMM with 1 prior LOT (2024.04.05.)
  - 유럽연합: rrMM with 4 prior LOTs (2022.05.25.), rrMM with 1 prior LOT (2024.04.19.)

구분	변경허가 신청사항	FDA 허가사항	EMA 허가사항
효능효과	이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료	Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 1 prior line of therapy, including a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent, and are refractory to lenalidomide.	Treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least one prior therapy, including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor, have demonstrated disease progression on the last therapy, and are refractory to lenalidomide.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	허가일	2025.11.28.
제품명	카빅티주(실타캅타젠오토류셀)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v6.1
주성분 및 함량	1 팩(30 밀리리터) 중 실타캅타젠오토류셀 2.1-39 × 10^6 cells/mL		
효능·효과	이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 1차 이상의 치료를 받은 경우로서 레날리도마이드에 불응한 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 유통관리프로그램 및 토실리주맙 가용성 · 의료전문가(HCP) 교육 프로그램 · 환자 교육 프로그램
신경독성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 유통관리프로그램 및 토실리주맙 가용성 · 의료전문가(HCP) 교육 프로그램 · 환자 교육 프로그램
지속적인 또는 재발성 혈구감소증 (빈혈 제외)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 환자 교육 프로그램 · 의료전문가(HCP) 교육 프로그램
중대한 감염	• 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서

	• 추가적인 의약품 감시활동	· 의료전문가(HCP) 교육 프로그램 · 환자 교육 프로그램
저감마글로불린혈증	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
T-세포 및 골수 유래 혈액 악성 종양	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC)(e.g., 면역-매개 소장 결장염) (GI 천공 포함)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
이차 악성 종양(T-세포 및 골수 유래 혈액 악성 종양 외)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
제품의 부적절한 취급 또는 준비로 인한 세포 생존도 감소	• 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 제품 취급 교육
종양용해증후군(TLS)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
이식편대숙주질환(GvHD) 악화	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
복제가능렌티바이러스(RCL) 발생	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
장기적인 안전성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
임신 및 수유에 대한 영향	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
기존에 자가면역질환이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
기존에	• 일반적인 의약품 감시활동	-

신경퇴행성질환이 있는 환자에 대한 투여	• 추가적인 의약품 감시활동	
악성종양에 의한 활동성 중추신경계 침범이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
만성적인 조절되는 HIV 및 HBV/HCV 감염이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**