의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-12-17</td><td>접수번호</td><td>20250223101</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(소포성 림프종) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한독</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">민쥬비주(타파시타맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">타파시타맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 동결건조주사제
함량 : 1 바이알(5 밀리리터) 중 타파시타맙 200 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.06.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">자가 조혈모세포이식(ASCT)이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 레날리도마이드와 병용요법, 이후 이 약의 단독요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
이 약의 권장 용량은 체중에 따라 12 mg/kg을 다음의 투여 일정에 따라 정맥 내 잠적 투여한다.
• 1주기 : 해당 주기의 1, 4, 8, 15, 22일차 투여.
• 2주기 및 3주기 : 각 주기의 1, 8, 15, 22일차 투여.
• 4주기부터 질병 진행시까지 : 각 주기의 1, 15일차 투여
각 주기는 28일로 한다.

(이하 상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.03.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조(변경된 경우)</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조(변경된 경우)</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조(변경된 경우)</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조(변경된 경우)</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA): 2020.07.31. / 유럽(EMA) : 2021.08.26.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
</table>

심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

○ 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma DLBCL) 자가 조혈모세포이식(ASCT)이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 레날리도마이드와 병용요법, 이후 이 약의 단독요법 ○ 소포성 림프종(Follicular lymphoma FL) 한 가지 이상의 전신요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(Grade 1-3a) 성인 환자에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 반드시 항암제 사용 경험이 있는 의료인이 투여해야 한다. 주입 전 처치약물 주입 관련 반응의 위험을 줄이기 위하여, 이 약 주입 전 30분에서2시간 사이에 전처치 약물을 투여한다. 처음 3회 주입 동안 주입 관련 반응을 경험하지 않은 환자의 경우, 후속 주입 시 전처치 약물 투약은 선택사항이다. 전처치 약물에는 해열제(예: 파라세타몰), 히스타민H1 수용체 차단제(예: 디펜히드라민), 히스타민H2 수용체 차단제(예: 시메티딘), 그리고/또는 글루코코르티코스테로이드(예: 메틸프레드니솔론)가 포함될 수 있다. 주입 관련 반응의 치료 주입 관련 반응이 발생할 경우(2등급 및 그 이상), 주입은 중단해야 한다. 또한, 증상의 적절한 의학적 치료를 개시해야 한다. 징후 및 증상이 해소되거나 1등급으로 감소한 이후, 이 약 주입은 감속된 주입 속도로 재개할 수 있다(표1 참조). 환자가 1~3등급 주입 관련 반응을 경험한 경우, 후속 이 약 주입 전에 전처치 약물을 투여한다 권장용량 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 성인환자에서의 권장용량 이 약의 권장 용량은 체중에 따라 12 mg/kg을 다음의 투여 일정에 따라 정맥 내 점적 투여한다. • 1주기: 해당 주기의 1, 4, 8, 15, 22일차 투여.

• 2주기 및 3주기: 각 주기의 1, 8, 15, 22일차 투여.
• 4주기부터 질병 진행시까지: 각 주기의 1, 15일차 투여.
각 주기는 28일로 한다.

또한, 환자는 레날리도마이드 캡슐을 권장 시작 용량 25 mg/일로 각 주기의 1일~21일차까지 자가 투여하여야 한다. 시작 용량과 후속 용량은 레날리도마이드 허가사항에 따라 조절할 수 있다.
이 약과 레날리도마이드의 병용투여는 최대 12회 주기까지 투여한다.

레날리도마이드 치료는 병용요법의 최대 12회 주기 이후 중단해야 한다. 환자는 질병 진행시 또는 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 28일로 된 각 주기의 1일 및 15일차에 단일제제로서 이 약 주입을 계속 투여받아야 한다.

한 가지 이상의 전신요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자에서의 권장용량
이 약의 권장 용량은 체중에 따라 12 mg/kg을 다음의 투여 일정에 따라 정맥 내 점적 투여한다.
• 1주기~3주기: 각 주기의 1, 8, 15, 22일차 투여.
• 4주기~12주기: 각 주기의 1일차 및 15일차 투여.
각 주기는 28일로 한다.

리툭시맙의 권장 시작 용량은 375 mg/m^2이며, 다음 일정에 따라 정맥 내 점적 투여한다.
• 1주기: 1, 8, 15, 22일차.
• 2주기~5주기: 각 주기의 1일차.
각 주기는 28일로 한다. 투여 방법, 전처치 및 예방요법에 대한 정보는 리툭시맙 허가사항을 참조한다.

또한, 레날리도마이드 캡슐을 권장 시작 용량 20 mg/일로 각 28일 주기의 1일~21일차까지 자가 투여하여야 한다. 시작 용량 및 후속 용량은 레날리도마이드 허가사항에 따라 조절할 수 있다.

이 약은 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용하여 투여되며, 이 약과 레날리도마이드는 최대 12주기까지, 리툭시맙은 5주기까지 투여된다. 리툭시맙 치료는 병용요법 5주기 이후 중단해야 한다. 환자는 12주기까지 경구 레날리도마이드와 병용하여 이 약 투여를 계속해야 한다. 이 약과 레날리도마이드의 병용 치료는 최대 12주기 이후 중단해야 한다.

용량 조절
표 1은 약물이상반응이 나타난 경우에서의 용량 변경 정보를 제시한다. 레날리도마이드의 용량 조정은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

표 1: 약물이상반응 시 용량 조정

약물이상반응	중증도	용량 조정
주입 관련 반응	2등급(중등증)	• 이 약 주입을 즉시 중지하고 징후와 증상을 관리한다. • 징후 및 증상이 해소되거나 1등급으로 감소하면, 해당 반응이 발생한 속도의 50% 이하로 이 약

		주입을 재개한다. 환자가 1시간 이내에 추가 반응을 경험하지 않고 활력 징후가 안정적인 경우, 주입 속도는 해당 반응이 발생한 속도까지 환자의 내약성에 따라 30분마다 증가시킬 수 있다.
	3등급(중증)	• 이 약 주입을 즉시 중지하고 징후와 증상을 관리한다. • 징후 및 증상이 해소되거나 1등급으로 감소하면, 해당 반응이 발생한 속도의 25% 이하로 이 약 주입을 재개한다. 환자가 1시간 이내에 추가 반응을 경험하지 않고 활력 징후가 안정적인 경우, 주입 속도는 해당 반응이 발생한 속도의 50%까지 환자의 내약성에 따라 30분마다 증가시킬 수 있다. • 재개 이후 해당 반응이 다시 나타나는 경우 주입을 즉시 중단한다.
	4등급(생명에 위협)	• 주입을 즉시 중단하고 이 약을 영구적으로 중단한다.
골수 억제	혈소판 수 50,000/μL 미만	• 이 약 및 레날리도마이드 투여를 보류하고 혈소판 수가 50,000/μL 이상이 될 때까지 전체 혈구 수를 매주 모니터링한다. • 혈소판 수가 ≥ 50,000/μL로 돌아오면 이 약은 같은 용량에서, 레날리도마이드는 감량된 용량에서 재개한다. 레날리도마이드 용량 조정은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.
	최소 7일 동안 중성구 수 1,000/μL 미만이거나, 38℃ 이상 체온 상승과 함께 중성구 수 1,000/μL 미만이거나, 중성구 수 500/μL 미만	• 이 약 및 레날리도마이드 투여를 보류하고 중성구 수가 1,000/μL 이상이 될 때까지 전체 혈구 수를 매주 모니터링한다. • 중성구 수가 ≥ 1,000/μL로 돌아오면 이 약은 같은 용량에서, 레날리도마이드는 감량된 용량에서 재개한다. 레날리도마이드 용량 조정은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입 관련 반응

주입 관련 반응이 발생할 수 있으며 첫 주입 동안에 더 빈번한 것으로 보고되었다. 환자는 주입 동안 면밀히 모니터링되어야 한다. 발열, 오한, 발진 또는 호흡 문제 등 주입 24시간 내에 주입 관련 반응의

징후 및 증상을 경험하는 경우 의료진에게 연락하도록 환자에게 권고하여야 한다. 주입 관련 반응의 위험을 줄이기 위하여, 이 약 주입 시작 전 환자에게 전처치 약물을 투여하도록 한다. 주입 관련 반응의 중증도에 따라 이 약 주입은 중지 또는 중단하고 적절한 의학적 관리를 시작해야 한다('용법·용량' 항 참조).

2) 골수 억제

이 약 치료는 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등 중대한 및/또는 중증의 골수 억제를 일으킬 수 있다. 전체 혈구 수는 치료 전체 기간 동안 그리고 각 투여 주기에서 투여 전에 모니터링해야 한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약 주입을 중단해야 한다('용법·용량' 항 참조). 레날리도마이드 용량 조정은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

중성구 감소증

이 약으로 치료받은 환자에서 발열성 중성구 감소증 등 중성구 감소증이 보고되었다. 특히 3등급 또는 4등급 중성구 감소증 환자의 경우 과립구 집락자극인자(G-CSF)의 투여를 고려해야 한다. 발생하는 감염의 증상 또는 징후를 예측, 평가, 치료해야 한다.

혈소판 감소증

이 약으로 치료받은 환자에서 혈소판 감소증이 보고되었다. 출혈 위험을 높일 수 있는 의약품(예: 혈소판 억제제, 항응고제)의 병용투여를 중단하는 것을 고려한다. 멍 또는 출혈의 징후 또는 증상이 나타나는 경우 즉시 보고하도록 환자에게 권고하여야 한다.

3) 감염

이 약으로 치료받은 환자에서 기회 감염 등 치명적이고 중대한 감염이 발생하였다. 이 약은 활성 감염이 있는 환자의 경우 감염이 적절히 치료되고 잘 조절된 경우에만 투여해야 한다. 재발성 또는 만성 감염의 병력이 있는 환자는 감염 위험이 증가되어 있을 수 있으며 적절한 모니터링이 필요하다.

발열 또는 오한, 기침, 소변 시 통증 등 잠재적 감염의 기타 증거가 발생할 경우 의료진에게 연락하도록 환자에게 조언해야 한다.

4) 진행 다초점 백색질 뇌증

이 약의 병용요법 동안 진행 다초점 백색질 뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 보고되었다. 환자는 PML을 암시할 수 있는 신경학적 증상이나 징후가 새로 나타나거나 악화되는지 모니터링되어야 한다. PML이 의심되는 경우 이 약의 추가 투여를 즉시 중단해야 하며 신경과 전문의에게 의뢰하는 것을 고려해야 한다. 적절한 진단 조치에는 MRI 스캔, JC 바이러스 DNA에 대한 뇌척수액 검사 및 반복적인 신경학적 평가가 포함될 수 있다. PML이 확인되면 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

5) 종양 용해 증후군

종양 부담이 높고 종양이 빠르게 증식하는 환자는 종양 용해성 증후군의 위험이 증가되어 있을 수 있다. 이 약의 치료 동안 종양 용해성 증후군이 관찰되었다. 이 약의 치료 전 적절한 조치/예방법을 취해야 한다. 환자는 이 약의 치료 동안 종양 용해성 증후군에 대해 면밀히 모니터링되어야 한다.

6) 예방접종

이 약 요법 이후 생백신 예방접종의 안전성은 조사되지 않았으며, 생백신 예방접종을 이 약 요법과 동시 시행하는 것은 권장하지 않는다.

7) 배태자 독성

작용 기전으로 인하여 이 약은 임부에게 투여 시 태아 B 세포 고갈을 유발할 수 있다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 조언해야 한다. 가임 여성에게 이 약 투여 기간 중과 마지막 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

이 약은 처음에 레날리도마이드와 병용 투여된다. 레날리도마이드는 선천적 기형 및 태아 사망을 유발

할 수 있기 때문에 이 약과 레날리도마이드의 병용요법은 임부에게 금기이다. 임신 중 사용에 대하여 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3. 약물이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자
DLBCL 환자에서 이 약의 안전성은 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자 81명을 대상으로 한 공개, 다기관, 단일군, 2상, L-MIND 시험에서 평가되었다. 환자는 최대 12주기 동안 레날리도마이드와 병용하여 타파시타맙 12 mg/kg을 정맥 투여받았고, 이후 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 이 약의 단독요법을 지속했다. 타파시타맙 노출 기간의 중앙값은 7.7개월이었다. 가장 흔한 약물이상반응에는 감염 59명(73%), 중성구 감소증 41명(51%), 무력증 32명(40%), 빈혈 29명(36%), 설사 29명(36%), 혈소판 감소증 25명(31%), 기침 21명(26%), 말초 부종 19명(24%), 발열 19명(24%), 식욕 감소 18명(22%)이었다.
가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴 6명(7%)을 포함한 감염 21명(26%), 발열성 중성구 감소증 5명(6%)이었다.
약물이상반응으로 인해 환자의 12명(15%)에서 이 약을 영구 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 흔한 약물이상반응은 감염 및 기생충 감염 4명(5%), 각종 신경계 장애 2명(2.5%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 2명(2.5%)였다.
약물이상반응으로 인한 용량 조정 또는 중지의 빈도는 53명(65%)였다. 이 약의 치료 중지로 이어지는 가장 흔한 약물이상반응은 혈액 및 림프계 장애(33명, 41%)이었다.
이 약을 투여한 환자의 4명(5%)에서 뇌혈관 사고 1명(1.2%), 호흡 부전 1명(1.2%), 진행 다초점 백색질 뇌증 1명(1.2%), 급사 1명(1.2%) 등의 치명적 이상사례가 발생하였다.
한 가지 이상의 전신요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자
소포성 림프종 환자에서 이 약의 안전성은 652명의 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 3상 inMIND 시험에서 평가되었으며, 여기에는 재발성 또는 불응성(R/R) 소포 림프종 환자 546명과 R/R 변연부 림프종 환자 106명이 포함되었다. 환자는 이 약 12 mg/kg(n = 327) 또는 위약(n = 325)을 정맥 투여받았고, 리툭시맙 375 mg/m2 정맥 투여(최대 5주기)와 레날리도마이드 20 mg 경구 투여(최대 12주기)를 병용투여 하였다. 이 약 치료는 12주기 후에 중단되었다. 이 약을 투여받은 환자 중 83%가 6개월 이상 노출되었다. 이 약 노출 기간의 중앙값은 322일이었다.
inMIND 시험에서 가장 흔한 약물이상반응은 감염(68%)(바이러스 감염(41%) 및 세균 감염(27%) 포함), 중성구 감소증(57%), 발진(36.4%), 무력증(34.9%), 발열(19%), 혈소판 감소증(17%), 빈혈(17%), 주입 관련 반응(15.9%), 소양증(15.6%) 및 두통(10.4%)이었다.
가장 흔한 중대한 약물이상반응은 감염(26%)으로 바이러스 감염(13%) 및 세균 감염(6%) 포함), 발열성 중성구 감소증(2.8%), 급성 신 손상(2.8%) 및 발열(1.8%)이 포함되었다.
약물이상반응으로 인해 환자 11.6%에서 이 약을 영구 중단하였다. 이 약의 영구 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 COVID-19(1.5%)와 COVID-19 폐렴(1.2%)을 포함한 바이러스 감염(2.4%), 주입 관련 반응(0.9%) 및 발열(0.9%)이었다.
약물이상반응으로 인한 이 약 용량 변경 또는 일시 중단의 빈도는 74.9%였다. 이 약의 용량 변경 및 일시 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 중성구 감소증(38.8%)과 COVID-19(21.1%)와

COVID-19 폐렴(3.7%)을 포함한 바이러스 감염(23.9%)이었다.

2) 약물이상반응 표 목록

임상시험에서 보고된 이 약의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류 및 빈도에 따라 정리하였다. 임상시험에서 약물이상반응 빈도는 모든 원인에 의한 약물이상반응의 빈도를 토대로 하였다. 즉 질병, 다른 의약품 또는 관련이 없는 원인 등 본 의약품이 아닌 다른 원인이 있을 수 있는 약물이상반응의 비율을 모두 계산하였다.

임상시험에서 관찰된 약물이상반응은 빈도에 따라 나열되었으며 각 빈도 분류에서 약물이상반응은 중대성이 높은 것에서 낮은 순으로 제시하였다. 빈도는 다음 기준에 따라 정의하였다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000)

표 1 : MOR208C203 (L-MIND) 임상시험에서 이 약을 투여받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서의 약물이상반응

기관계 대분류	빈도	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	치명적 결과가 있는 기회 감염(예: 기관지 폐아스페르길루스증, 기관지염, 폐렴, 요로 감염)을 포함하는, 세균, 바이러스, 진균 감염+
	흔하게	패혈증(중성구 감소성 패혈증 등)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	흔하게	기저세포 암종
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	발열성 중성구 감소증+, 중성구 감소증+, 혈소판 감소증+, 빈혈, 백혈구 감소증+
	흔하게	림프구 감소증
각종 면역계장애	흔하게	저감마 글로불린 혈증
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	저칼륨 혈증, 식욕 감소
	흔하게	저칼슘 혈증, 저마그네슘 혈증
각종 신경계 장애	흔하게	두통, 지각 이상, 미각 이상
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	매우 흔하게	호흡 곤란, 기침
	흔하게	만성 폐쇄성 폐 질환의 악화, 코 막힘
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사, 변비, 구토, 오심, 복통
간담도 장애	흔하게	고빌리루빈 혈증, 아미노기 전이 효소 증가(ALT 및/또는 AST 증가 포함), 감마-글루타밀 전이 효소 증가
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	발진(각 유형의 발진 포함, 예: 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진)
	흔하게	소양증, 탈모, 홍반, 다한증
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	등허리 통증, 근육 연축
	흔하게	관절통, 사지 통증, 근골격 통증
신장 및 요로 장애	흔하게	혈액 크레아티닌 증가
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	무력증(피로, 병감(권태) 포함), 말초 부종, 발열

	흔하게	점막 염증
임상 검사	흔하게	체중 감소, C-반응 단백질 증가
손상, 중독 및 시술 합병증	흔하게	주입 관련 반응

+비혈액학적 약물이상반응의 발생률은 이 약과 레날리도마이드의 병용요법에 비해 이 약의 단일요법에서 식욕 감소, 무력증, 저칼륨 혈증, 변비, 오심, 근육 연축, 호흡 곤란, C-반응 단백질 증가에서 최소 10% 감소를 보였다.

표 2 : INCMOR 0208-301 (inMIND)임상시험에서 이 약과 리툭시맙 및 레날리도마이드를 병용투여 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자에서의 약물이상반응

기관계대분류(SOC) / 약물이상반응	모든 등급 빈도	3~4등급[a] 빈도
감염 및 기생충 감염		
바이러스 감염[b]	매우 흔하게	매우 흔하게
세균 감염[c]	매우 흔하게	흔하게
폐렴	매우 흔하게	흔하게
기관지염	흔하게	-
패혈증	흔하게	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애		
중성구 감소증[d]	매우 흔하게	매우 흔하게
혈소판 감소증[e]	매우 흔하게	흔하게
빈혈[f]	매우 흔하게	흔하게
발열성 중성구 감소증	흔하게	흔하게
백혈구 감소증	흔하게	흔하지 않게
대사 및 영양 장애		
종양용해증후군	흔하지 않게	흔하지 않게
각종 신경계 장애		
두통	매우 흔하게	흔하지 않게
각종 위장관 장애		
설사	매우 흔하게	흔하지 않게
변비	매우 흔하게	흔하지 않게
복통[g]	매우 흔하게	-
피부 및 피하 조직 장애		
발진[h]	매우 흔하게	흔하게
소양증	매우 흔하게	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증[i]	매우 흔하게	흔하게
발열	매우 흔하게	흔하게
오한	흔하게	-
임상 검사		
ALT 증가	흔하게	흔하지 않게
AST 증가	흔하게	흔하지 않게
손상, 중독 및 시술 합병증		
주입 관련 반응	매우 흔하게	흔하지 않게

[a] 이상반응의 중증도는 CTCAE를 기반으로 평가되었으며, 1등급 = 경증, 2등급 = 중등증, 3등급 =

중증, 4등급 = 생명 위협, 5등급 = 사망으로 정의되었다.

[b] 바이러스 감염, COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 감염, 코로나바이러스 시험 양성, 거대세포바이러스 맥락망막염, 거대세포바이러스 감염 재활성화, 로타바이러스 위장염, 생식기 헤르페스, B형 간염, 안구 헤르페스, 단순 포진, 단순 포진 재활성화, 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진, 대상포진 재활성화, 인플루엔자, 바이러스 후두염, 비포진, 노로바이러스 감염, 구강 헤르페스, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 바이러스 폐렴, 진행 다초점 백색질 뇌증, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 레스피로바이러스 시험 양성, 라이노바이러스 감염, 피부 유두종, 수두 대상포진 폐렴, 수두 대상포진 바이러스 감염, 바이러스성 상기도 감염이 포함된다.

[c] 세균 감염, 복부 감염, 농양, 충수염, 무증상 세균뇨, 비정형 폐렴, 균혈증, 세균성 패혈증, 유방 농양, 기관지 폐 아스페르길루스증, 캠필로박터 위장염, 캄필로박터 감염, 큰 종기, 카테터 부위 감염, 연조직염, 담낭염, 만성 부비동염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 코리네박테륨 감염, 기기 관련 감염, 게실염, 귀 감염, 귓볼 감염, 농흉, 엔테로박터 균혈증, 얕은 연조직염, 홍색음선, 에스케리키아 감염, 대장균 패혈증, 눈 감염, 모낭염, 종기, 헤모필루스 균혈증, 헤모필루스 감염, 헬리코박터 위염, 헬리코박터 감염, 감염된 낭종, 피부 낭종 감염, 하기도 감염, 모락셀라 감염, 마이코박테륨 켈로네 감염, 심근 심장막염, 고막염, 외이도염, 중이염, 회음 감염 회음 감염, 치주염, 세균성 복막염, 사람 폐포자충 폐렴, 모락셀라 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 연쇄상 구균 폐렴, 수술 후 상처 감염, 직장염, 전립선염, 슈도모나스 패혈증, 슈도모나스 피부 감염, 슈도모나스 감염, 폐 패혈증, 치아 치수염, 신우신염, 살모넬라증, 패혈성 쇼크, 부비동염, 피부 감염, 연조직 감염, 포도상구균 균혈증, 포도상구균 감염, 치아농양, 치아 감염, 요로 감염, 요로성 패혈증, 질 감염 및 상처 감염이 포함된다.

[d] 중성구 감소증 및 중성구 수 감소가 포함된다.

[e] 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소가 포함된다.

[f] 빈혈 및 적혈구용적률 감소가 포함된다.

[g] 복통, 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증, 위장관 통증이 포함된다.

[h] 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 두드러기가 포함된다.

[i] 무력증, 병감(권태), 피로가 포함된다.

3) 특정 약물이상반응 설명

(1) 주입 관련 반응

L-MIND 시험에서 주입 관련 반응은 환자 5명(6%)에서 발생했다. 모든 주입 관련 반응은 1등급이었고 발생 당일에 해소되었다.

in-MIND 시험에서 주입 관련 반응은 이 약 투여군(타파시타맙, 레날리도마이드, 리툭시맙 병용요법)에서 15.9%, 위약군(레날리도마이드 및 리툭시맙 병용요법)에서 15.1%의 환자에게서 발생하였다. 3등급 주입 관련 반응은 이 약 투여군의 6.1% 환자에서 발생하였다. 이 약 투여군에서는 주입 관련 반응이 1주기 동안 15.3%, 2주기 동안 1.3%, 3주기 동안 0.3%의 환자에게서 발생하였다. 이러한 반응의 80%가 1주기 또는 2주기 동안 발생했다. 증상에는 오한, 홍조, 호흡 곤란, 고혈압과 발진이 포함되었다(경고항 참조).

(2) 골수 억제

이 약은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등 중대한 또는 중증의 골수 억제를 일으킬 수 있다.

L-MIND 시험에서 골수 억제(즉, 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 림프구 감소증 또는 빈혈)는 이 약을 투여받은 환자의 53명(65.4%)에서 발생했다.

골수 억제는 41%에서 이 약의 일시 중단으로 이어졌으며 1.2%에서 이 약 영구 중단으로 이어졌다.
inMIND 시험에서 이 약, 레날리도마이드, 리툭시맙으로 치료받은 환자(이 약 투여군)의 63.3%와 레날리도마이드와 리툭시맙으로 치료받은 환자(위약군)의 63.1%에서 골수 억제(즉, 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 림프구 감소증 또는 빈혈)가 발생했다. 4등급 혈액학적 약물이상반응에는 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 발열성 중성구 감소증이 포함되었다. 골수 억제로 인해 타파시타맙 투여가 일시 중단된 환자는 42.8%, 타파시타맙 투여가 영구 중단된 환자는 1.5%였다.
골수 억제는 레날리도마이드의 감량 또는 중지, 이 약 및/또는 리툭시맙의 중지로 관리되었다. 또한, 중증 중성구 감소증은 G-CSF의 투여를 통해 관리되었다. (경고항 참조).
중성구 감소증/발열성 중성구 감소증
L-MIND 시험에서 중성구 감소증의 발생률은 41명(51%)였다. 3등급 또는 4등급 중성구 감소증의 발생률은 40명(49%)였으며, 3등급 또는 4등급 발열성 중성구 감소증은 10명(12%)였다. 중성구 감소증 약물이상반응의 지속기간 중앙값은 8일(범위 1일 ~ 222일)이었으며, 중성구 감소증의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 49일(범위 1일 ~ 994일)이었다.
inMIND 시험에서 중성구 감소증의 발생률은 이 약 투여군(타파시타맙, 레날리도마이드, 리툭시맙)에서 56.9%, 위약군(레날리도마이드 및 리툭시맙)에서 54.2%였다. 3등급 또는 4등급 중성구 감소증의 발생률은 이 약 투여군에서 46.8%, 위약군에서 45.5%였다. 3등급 또는 4등급 발열성 중성구 감소증의 발생률은 이 약 투여군에서 4.3%, 위약군에서 3.4%였다. 중성구 감소증 관련 약물이상반응의 지속 기간 중앙값은 11일(1~433일 범위)이었다. 발열성 중성구 감소증의 지속 기간 중앙값은 5일(1~57일 범위)이었고, 중성구 감소증의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 57일(1~338일 범위), 발열성 중성구 감소증의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 77일(3~304일 범위)이었다.
혈소판 감소증
L-MIND 시험에서 혈소판 감소증의 발생률은 25명(31%)였다. 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증의 발생률은 14명(17%)였다. 혈소판 감소증 약물이상반응의 지속기간 중앙값은 11일(범위 1일 ~ 470일)이었으며, 혈소판 감소증의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 71일(범위 1일 ~ 358일)이었다.
inMIND 시험에서 혈소판 감소증의 발생률은 이 약 투여군(타파시타맙, 레날리도마이드, 리툭시맙)에서 17.1%, 위약군(레날리도마이드 및 리툭시맙)에서 20.6%였다. 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 발생률은 이 약 투여군에서 6.4%, 위약군에서 9.8%였다. 혈소판 감소증 지속 기간의 중앙값은 16일(2~434일 범위)이었고, 혈소판 감소증의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 33일(1~324일 범위)이었다.
빈혈
L-MIND 시험에서 빈혈의 발생률은 29명(36%)였다. 3등급 또는 4등급 빈혈의 발생률은 6명(7%)였다. 빈혈 약물이상반응의 지속기간 중앙값은 15일(범위 1일 ~ 535일)이었으며, 빈혈의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 49일(범위 1일 ~ 1129일)이었다.
L-MIND 시험에서 환자가 이 약과 레날리도마이드의 병용요법 단계에서 연장 단일요법 단계로 전환하여 이 약 단독투여로 전환하였을 때, 혈액학적 사례의 발생률은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈에서 최소 20%의 감소를 보였다. 발열성 중성구 감소증의 발생률은 이 약 단일요법에서는 보고되지 않았다.
inMIND 시험에서 빈혈 발생률은 이 약 투여군(타파시타맙, 레날리도마이드, 리툭시맙)에서 17.1%, 위약군(레날리도마이드와 리툭시맙)에서 14.5%였다. 3등급 또는 4등급의 빈혈 발생률은 이 약 투여군에서 6.4%, 위약군에서 6.5%였다. 빈혈 약물이상반응의 지속기간 중앙값은 23일(1일~432일 범위)이었으며, 빈혈의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 49일(1일~274일 범위)이었다.
(3) 감염
L-MIND 시험에서 감염은 환자의 59명(73%)에서 발생했다. 3등급 또는 4등급 감염의 발생률은 23명

(28%)였다. 가장 흔히 보고된 3등급 이상 감염은 폐렴 6명(7%), 기도 감염 4명(4.9%), 요로 감염 4명(4.9%), 패혈증 4명(4.9%)이었다. 감염은 1% 미만의 환자(폐렴)에서 마지막 치료 30일 이내에 치명적 결과를 초래했다.
3등급 또는 4등급 감염의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 62.5일(4일 ~ 1014일)이었다. 감염의 지속기간 중앙값은 11일(1일 ~ 392일)이었다.
감염은 22명(27%)에서 이 약의 투여 중지로 이어졌으며 4명(4.9%)에서 투여 중단으로 이어졌다.
inMIND 시험에서 이 약 투여군(타파시타맙, 레날리도마이드, 리툭시맙) 환자의 52.3%, 위약군(레날리도마이드와 리툭시맙) 환자의 45.2%에서 감염이 발생했다. 이 약 투여군 환자의 41.3%, 위약군 환자의 32%에서 바이러스 감염이 발생했다. 이 약 투여군 환자의 27.2%, 위약군 환자의 25.2%에서 세균 감염이 발생했다. 3등급 또는 4등급 바이러스 감염의 발생률은 이 약 투여군에서 11.6%, 위약군에서 4.6%였다. 3등급 또는 4등급 세균 감염의 발생률은 이 약 투여군에서 7.6%, 위약군에서 7.7%였다. 이 약 투여군 환자 3명(COVID-19 2건, 패혈증 1건)에서 나타난 감염은 치명적이었다.
3등급 이상 감염의 첫 발생까지의 시간의 중앙값은 10일(2~311일)이었다.(경고항 참조).
4) 면역원성
초기 임상시험에서 이 약을 투여받은 245명의 환자에서 치료 후 나타나거나 치료 후 증강된 항타파시타맙 항체는 관찰되지 않았다. 환자 17명(6.9%)이 베이스라인에서 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA)에 대해 양성으로 확인되었으며, 이 약의 약동학, 유효성 또는 안전성에 대한 관찰 가능한 영향은 없었다.
inMIND 시험에서 이 약을 투여받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 또는 재발성 또는 불응성 변연부 림프종 환자 327명을 대상으로 항약물 항체(ADA)를 검사했다. 브리징 효소면역측정법(ELISA)을 사용하여 측정된 이 약 치료 후 발생한 ADA 발생률은 0.9%(3/327)였다. 중화 항체는 검출되지 않았다. 치료 기간 중앙값인 322.5일 동안 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 대해 임상적으로 유의한 ADA의 영향은 확인되지 않았다.

4. 약물상호작용
이 약과의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약과 레날리도마이드의 병용요법은 여성 환자에서 임신이 배제될 경우에만 시작해야 한다. 또한 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.
1) 임신 가능성이 있는 여성
임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 치료받는 동안 그리고 치료 종료 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.
2) 임부
이 약에 대한 생식발생독성 시험은 수행되지 않았다.
임신 중인 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터는 없다. 하지만 IgG는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있고 이 약은 그 약리학적 특성에 따라 태아 B세포 고갈을 유발할 수 있다. 임신 중 이 약에 노출되는 경우, 신생아에서 B세포 고갈을 모니터링해야 하고 유아의 B세포 수가 회복할 때까지 생백신 예방접종을 연기해야 한다.
이 약은 임신 중 권장되지 않으며 피임법을 사용하지 않는 가임여성에서는 권장되지 않는다.
레날리도마이드는 배아/태아에게 해를 유발할 수 있으며, 레날리도마이드 임신 예방 프로그램의 모든 조건이 충족되지 않는 이상 임신 및 가임여성에서의 사용은 금지된다.

3) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유수유 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터가 없으며, 모유수유를 받는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 수유를 하지 않는 것이 권장된다.
4) 생식능력
이 약의 생식능력에 대한 잠재적 효과를 평가하는 특정 시험은 수행되지 않았다. 동물 대상 반복투여 독성 시험에서 수컷 및 암컷 생식 기관에 대한 유해 효과는 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
만 18세 미만 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
L-MIND 시험에서 투여받은 환자 81명 중 56명(69%)이 만 65세 초과 환자였다. 만 65세 이하 환자(44%)보다 만 65세 초과 환자(55%)는 중대한 치료 후 이상반응(TEAE)의 발생률이 수치적으로 높았다. inMIND 시험에서 이 약으로 치료받은 FL 환자 274명 중 50%는 65세 이상이었고 20%는 75세 이상이었다. 이 환자들과 젊은 환자들 간에 안전성이나 유효성 측면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았지만, 일부 고령 환자에서 민감도가 더 높을 가능성을 배제할 수 없다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

10. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 하지만 이 약을 투여하는 환자에서 피로가 보고되었으며, 이는 운전 또는 기계 사용 시 고려해야 한다.

11. 과량투여
과량투여의 경우 환자의 약물이상반응의 징후 또는 증상을 면밀히 관찰해야 하며 적절한 경우 지지요법을 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의
1) 투여 방법
이 약은 재구성 및 희석 이후 정맥 내 주입한다.
- 1주기의 첫 주입의 경우, 정맥 내 주입 속도는 첫 30분 동안 70 mL/시간이다. 이후 속도를 증가하여 첫 주입을 2.5시간 이내에 완료한다.
- 후속 주입은 모두 1.5 ~ 2시간 내에 투여되어야 한다.
- 약물이상반응의 경우, '용법·용량' 항에 제시된 권장 용량 조정을 고려한다.

- 이 약은 같은 주입 라인을 통해 다른 의약품과 동시 투여해서는 안 된다.
- 이 약은 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥주사(IV bolus)로 투여해서는 안 된다.

2) 투여 전 의약품의 재구성 및 희석에 대한 지침

이 약은 멸균 무방부제 일회용 바이알에 제공된다.

이 약은 정맥 주입 전에 재구성하고 희석해야 한다.

재구성 및 희석 시 적절한 무균 기법을 사용한다.

재구성 지침

- 환자 체중(kg)에 12 mg을 곱하여 환자 체중에 따라 이 약의 용량을 결정한다. 필요한 이 약 바이알의 수를 계산한다(각 바이알에는 200 mg 타파시타맙이 포함됨).
- 멸균 주사기를 사용하여, 5.0 mL 멸균 주사용수를 이 약 각 바이알에 천천히 넣는다. 동결건조 분말에 직접 쏘지 않고 각 바이알의 벽에 흘려 보낸다.
- 동결건조 분말이 용해되도록 재구성된 바이알을 천천히 돌린다. 흔들거나 심하게 돌리지 않는다. 고체가 완전히 용해될 때까지 내용물을 꺼내지 않는다. 동결건조 분말은 5분 내에 용해되어야 한다.
- 재구성된 용액은 무색 내지 연한 황색을 나타내야 한다. 용액 안에 미립자 또는 변색이 없는지 육안으로 확인한다. 용액이 혼탁하거나 변색이 있거나 육안에 보이는 입자가 있을 경우 바이알을 폐기한다.

희석 지침

- 250 mL 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이 포함된 주입 백을 사용해야 한다.
- 재구성된 40 mg/mL 이 약 용액의 총 필요량을 계산한다. 주입 백에서 이에 해당하는 만큼의 양을 빼서 폐기한다.
- 재구성된 이 약 용액을 계산된 총량(mL)만큼 바이알에서 빼서 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주입 백에 천천히 넣는다. 바이알에 남아 있는 사용하지 않은 이 약은 폐기한다.
- 희석액의 최종 농도는 타파시타맙 2 mg/mL ~ 8 mg/mL가 되어야 한다.
- 천천히 백을 뒤집어 부드럽게 혼합한다. 흔들지 않는다.

사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기한다.

3) 이 약은 2)에 언급된 것 이외의 의약품과 혼합해서는 안 된다. 표준 주입 물질에 대해 부적합성은 관찰된 바가 없다. 폴리프로필렌(PP), 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 또는 유리로 만든 주입 용기, 폴리우레탄(PUR) 또는 PVC로 만든 주입 세트, 폴리에테르설폰(PES), 양전하 PES으로 만든 무균 필터와 이 약 사이에 부적합성은 관찰된 바가 없다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 바이알은 차광하여 2-8℃의 냉장 상태로 보관한다. 사용 시점까지 원래의 포장에 그대로 보관한다. 포장에 기재된 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지 않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

4) 재구성된 용액(희석 전)

물리화학적 차원에서의 사용 중 안정성은 2~8°C에서 최대 30일까지 또는 25°C에서 최대 24시간까지 입증되었다.

미생물학적인 관점에서 재구성된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용 중 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이며, 통제되고 밸리데이션된 무균 조건에서 재구성이 이루어지지 않는 이상 유효기간은 2~8°C에서 보통 24시간을 넘지 않는다. 얼리거나 흔들지 않는다. 차광하여 보관한다.

5) 희석액(주입용)

물리화학적 차원에서의 사용 중 안정성은 2~8℃에서 최대 14일까지 그 이후 최대 25℃에서 최대 24시간까지 입증되었다.
미생물학적인 관점에서 희석액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 중 보관 시간 및 사용 전 조건은 사용자의 책임이며, 통제되고 밸리데이션된 무균 조건에서 희석이 이루어지지 않는 이상 유효기간은 2~8℃에서 보통 24시간을 넘지 않는다. 얼리거나 흔들지 않는다. 실온에서 보관 시간은 주입 시간까지 포함이다. 차광하여 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 Pre-B 및 성숙 B 림프구의 표면에 발현되는 CD19 항원을 표적으로 하는 Fc 개선 단클론항체이다. CD19와 결합한 후 이 약은 자연 살해 세포, γδ T 세포, 식세포 등 면역 효과기 세포의 관여와 세포사의 직접 유도를 통해 B세포 용해를 매개한다. Fc 변형은 항체 의존적 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 및 항체 의존적 세포 식세포작용(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)의 개선으로 이어진다.
2) 약력학적 정보
이 약은 말초 혈액 B세포수를 빠르게 감소시켰다. 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자를 대상으로 한 L-MIND 시험에서 베이스라인 B세포 수 대비 감소 수치는 치료 8일 후 97%에 도달했다. 약 100%(중앙값)의 최대 B세포 감소는 치료 16주 이내에 도달하였다.
재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자에서, 치료 시작 시 B 세포가 검출 가능한 환자에게 권장 용량의 이 약을 투여한 결과, 8일차에 순환 B세포가 검출 불가능한 수준으로 감소했다. 환자가 치료를 받는 동안 이러한 고갈이 지속되었다.
3) 약동학적 정보
흡수, 분포, 생체내변환, 배설을 집단 약동학 분석에 기반하여 문서화하였다.
(1) 흡수
이 약의 평균 최저농도(± 표준편차)는 12 mg/kg을 1~3주기(1주기 제4일차 추가 투여) 정맥 투여 기간 동안 178.4(± 66) μg/mL이었다. 4주기부터 6주기까지 매 14일마다 투여 시 평균 최저농도는 163.2(± 74.3) μg/mL이었다. L-MIND 시험의 이 약의 평균 최고농도는 488.44(± 126.6) μg/mL이었다.
(2) 분포
이 약의 항정상태에서의 총 분포용적은 7.11 L였다.
(3) 생체내변환
이 약이 대사되는 정확한 경로는 규명되지 않았다.
(4) 배설
이 약의 청소율은 0.44 L/일이며 최종 소실 반감기는 13.4일이었다. 장기 관찰 이후, 이 약의 청소율은 시간 경과에 따라 감소하여 2년 후 0.29 L/일까지 감소하는 것으로 나타났다.
(5) 특수 집단
신장애
신장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 및 중등증 신장애에서 이 약의 약동학과 관련하여 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중증 신장애 및 말기 신장 질환에 대한 영향은 알려지지 않았다.
간장애
간장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 간장애에서 이 약의 약동학

과 관련된 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중등증 및 중증 간장애에 대한 영향은 알려지지 않았다.

4) 임상시험 정보

재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종

이 약과 레날리도마이드 병용요법 이후 이 약의 단일요법은 공개 다기관 단일군 시험인 MOR208C203(L-MIND) 시험에서 연구되었다. 본 시험은 시험 당시 고용량 화학요법 이후 ASCT에 적합하지 않았거나 또는 ASCT를 거부하였으며, 1~3차의 이전 전신 DLBCL 요법을 받은 재발성 또는 불응성 DLBCL 성인 환자에 대해 수행되었다. 이전 전신요법 중 하나는 CD20 표적 요법을 포함해야 했다.

처음 세 번의 주기 동안, 환자들은 28일로 된 각 주기의 1, 8, 15, 22일에 주입을 통해 이 약 12 mg/kg을 투여받고 1주기 제4일에 부하 용량을 투여받았다. 그 이후에는 질병 진행 시까지 각 주기에서 1일과 15일에 투여되었다. 이 약의 첫 3회 주입 전 30~120분 사이에 해열제, 히스타민 H1 및 H2 수용체 차단제, 글루코코르티코스테로이드 등의 전처치 약물이 투여되었다. 환자는 최대 12회 주기까지 28일로 된 각 주기에서 1~21일까지 매일 25 mg의 레날리도마이드를 자가 투여하였다.

총 81명의 환자가 L-MIND 시험에 등록되었다. 연령 중앙값은 72세(범위 41~86세)였으며, 백인이 89%였고 남성이 54%였다.

일차 유효성 평가변수는 최고 객관적 반응률(best overall response rate)로, 독립심사위원회(IRC)가 평가한 완전관해(CR) 및 부분관해(PR) 환자의 비율로 정의하였다. 유효성 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3: L-MIND 임상시험에서 확인된 유효성 결과

유효성 매개변수	이 약 + 레날리도마이드 (N = 81 [ITT]*)
	2020년 10월 30일 cut-off (35개월 분석)
1차 평가변수	
최고 객관적 반응률(IRC에 따름)	
전체 반응률, n(%) (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]
완전관해율, n(%) (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]
부분관해율, n(%) (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]
2차 평가변수	
전체 반응 지속기간(완전관해 + 부분관해)[a]	
중앙값, 개월 (95% CI)	43.9 [26.1, NR]

ITT = intention to treat 치료 의향; NR = not reached 도달하지 않음

* 환자 1명은 이 약만 투여받았다.

CI: Clopper Pearson 방법을 사용한 이항 정확 신뢰구간

[a]Kaplan Meier 추정값

전체 생존기간(OS)은 본 시험에서 이차 평가변수였다. 중앙값 42.7개월(95% CI: 38.0; 47.2)의 추적관찰 이후, OS 중앙값은 31.6개월(95% CI: 18.3; 도달하지 않음)이었다.

이전 지연성 림프종에서 변형된 DLBCL가 있는 환자 8명 중 7명은 객관적 반응(3명은 CR, 4명은 PR)을 보였고, 1명은 이 약과 레날리도마이드 병용요법에 대한 최고 반응으로서 안정병변(SD)을 보였다.

※ 해당 적응증은 최고 객관적 반응률에 근거하여 신속심사하였음

한 가지 이상의 전신 요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종

재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용한 이 약의 유효성은 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 시험(inMIND; INCMOR 0028-301)에서 평가되었다.

본 연구에는 항-CD20 항체를 포함한 최소 1차 이상의 전신 치료를 받은 Grade 1, 2 또는 3a 재발성 또는 불응성 FL 환자 총 548명이 등록되었다.

대상자는 1:1 비율로 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용하여 이 약 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 최초 진단 후 24개월 이내 질환 진행 여부(POD24)(예 vs 아니오), 이전 CD20 표적 항체 치료에 대한 불응성 여부(예 vs 아니오), 이전 전신 치료 차수(<2 vs ≥2)에 따라 층화되었다.

치료는 다음과 같이 28일 주기로 투여되었다.

• 이 약 12 mg/kg을 정맥으로 투여하였다(제1~3주기의 1, 8, 15, 22일 및 제4~12주기의 1, 15일).

• 레날리도마이드 20 mg을 제1~12주기의 1~21일에 1일 1회 경구 투여하였다.

• 리툭시맙 375 mg/m²를 제1주기의 1, 8, 15, 22일 및 제2~5주기의 1일에 정맥 투여하였다.

대조군 대상자는 이 약 대신 위약을 제외하고 동일한 병용요법을 투여받았다.

무작위 배정된 FL 환자 전체에서 중앙 연령은 64세(범위: 31~88)였으며, 이 중 75세 이상은 20%였다. 남성은 55%였고, 인종 분포는 백인 80%, 아시아인 15%, 흑인 0.2%였다. 이전 전신 치료의 중앙값은 1차(범위: 1~10)였으며, 55%는 1차, 25%는 2차, 20%는 3차 이상 치료를 받은 이력이 있었다. 전체 대상자의 32%는 POD24에 해당하였으며, 43%는 이전 CD20 표적 치료에 대해 불응성이었다.

주요 유효성 평가 변수는 Lugano 기준을 이용하여 평가한 연구자 평가 무진행생존기간(PFS)이었다. 유효성 결과는 표 4 및 그림 1에 요약되어 있다. PFS 추적 관찰 기간의 중앙값은 14.1개월이었다.

표 4: INCMOR 0208-301 시험(inMIND)의 유효성 결과

평가변수	이 약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용 (N = 273)	위약과 레날리도마이드 및 리툭시맙 병용 (N = 275)
무진행 생존기간[a, b]		
이상반응이 있는 환자, n(%)	75 (27.5)	131 (47.6)
질병 진행	67 (24.5)	124 (45.1)
사망	8 (2.9)	7 (2.5)
PFS 중앙값 (95% CI), 개월[a]	22.4 (19.2, NE)	13.9 (11.5, 16.4)
위험비[b] (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	-
p-value	< 0.0001	-
전체 반응률[c], n (%) (95% CI)	228 (84) (79, 88)	199 (72) (67, 78)

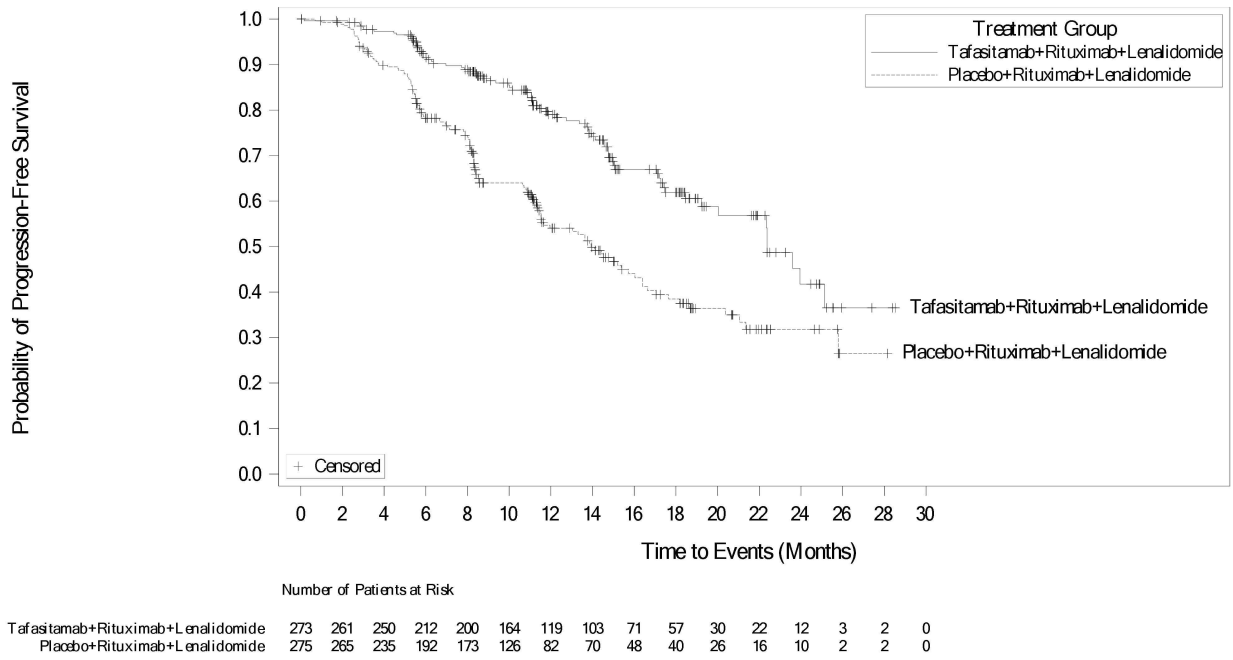
CI = 신뢰 구간(confidence interval); NE = 평가 되지 않음 (not evaluable).

[a] Kaplan-Meier 추정

[b] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기반한 위험비

[c] 완전 관해와 부분 반응의 합

그림 1: inMIND에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존기간(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선



Number of Patients at Risk

Tafasitamab+Rituximab+Lenalidomide	273	261	250	212	200	164	119	103	71	57	30	22	12	3	2	0
Placebo+Rituximab+Lenalidomide	275	265	235	192	173	126	82	70	48	40	26	16	10	2	2	0

PFS 분석 시점에서 전체 생존기간(OS)의 중앙값은 양 군 모두에서 도달하지 않았다. 총 사망자는 38명이었으며, 이 중 이 약 투여군에서는 15명(5.5%), 위약군에서는 23명(8.4%)의 사망이 보고되었다.

5) 비임상 정보

반복투여독성

이 약은 B 세포의 CD19 항원에 특이성이 높은 것으로 나타났다. 시노몰구스 원숭이에게 13주간 정맥 투여한 반복투여독성시험 결과, 말초 혈액 및 림프 조직에서 B 세포의 예상된 약리학적 고갈 외에 다른 효과는 나타나지 않았다. 투여 중단 후 이러한 변화는 회복되었다.

변이원성/발암성

이 약은 단클론항체이므로 유전독성 및 발암성 시험은 수행되지 않았다.

생식독성

이 약에 대한 생식발생독성시험 및 생식능력에 대한 영향을 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 수컷 및 암컷에서 생식 기관에 대한 유해 효과 및 암컷에서 생리 주기 길이에 대한 영향은 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 13주 반복투여 독성 시험에서 최고용량인 100mg/kg/주까지 관찰되지 않았다(인체 노출도 대비 약 9배 이상의 전신 노출(AUC)에 해당함).

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「약사법」 제32조의2, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2025.12.15.	2025.12.18.	2025.12.18.
보완요청일자	-	-	-
보완접수일자	-	-	-
최종처리일자	2026.03.24.	2026.01.22.	2026.02.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경

Ⅲ. 당해품목 허가변경

구분 \ 제출자료	1	4						5				6		7	RMP
		가	나	다	라	마	바	가*	나	다*	라	마	바		
1. 새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 면제사유 : 기허가된 적응증과 유사한 효능효과 및 동일한 용법·용량으로 기허가 시 제출 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 임상 3상 임상시험에서 사용한 용량이며 기허가 적응증에서 사용한 용법용량과 동일함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - FL 시험대상자에서 리툭시맙에 추가한 위약-레날리도마이드 대비 리툭시맙에 추가한 타파시타맙-레날리도마이드 병용요법의 PFS 측면에서 우월성을 검증하기 위한 3상 임상시험이 제출되었으며 표준요법 병용설계로 설정한 대조군은 타당함, 임상시험에 MZL 환자가 포함되었으나 1차 평가변수가 FL 시험대상자에 한정되어 있고 신청사항에 따라 FL 환자의 자료에 한하여 검토하였음
  - PFS의 HR은 0.434(0.324, 0.580)으로 시험약은 무진행생존기간을 약 8개월 연장시켰음(중앙값 22.37개월), 사전에 지정한 층화분석에 따른 하위군(POD24, 항 CD20 요법, 이전 차수)에서도 시험군에 유리한 결과가 도출됨
  - 주요 이차평가변수인 PET-CR률은 유의한 개선을 보였으며 추적관찰기간이 짧아 OS의 유의적 개선이 확인되지 않았으나 긍정적 경향을 보였음
- 안전성의 타당성
  - 투여기간은 시험군에서 약간 더 길었고 용량강도는 93%로 순응도가 높았음
  - 레날리도마이드를 병용하는 기존적응증과 비교했을 때, 안전성 프로파일이 일치하는 것으로 나타났음
  - 3등급 이상 주입관련 반응이 시험군에서 더 많이 발생하였으나 보조약물 치료로 관리가능하였으며 이차 원발성 악성종양 발생율이 시험군에서 더 높았으나 FL의 질환특성 범위 내에 있었으며 추적기간이 짧아 명확하게 약물 관련성을 결론내기 어려움

[약어 및 정의]

약어	정의
1L	first-line, 1차
2L	second-line, 2차
3L	third-line, 3차
ADA	antidrug antibody, 항-약물 항체
ADR	adverse drug reaction, 약물이상반응
AESI	adverse event of special interest, 특별관심 이상사례
ALP	alkaline phosphatase, 알칼리성 인산분해효소
ALT	alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
ASCT	autologous stem cell transplantation, 자가조혈모세포 이식
AST	aspartate aminotransferase, 아스파테이트 아미노전이효소
BTK	Bruton tyrosine kinase, 브루톤 티로신 인산화효소
CAR	chimeric antigen receptor, 키메라 항원 수용체
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손/프레드니솔론
CI	confidence interval, 신뢰구간
COVID-19	coronavirus disease 2019, 코로나19
CR	complete response, 완전관해
CrCl	creatinine clearance, 크레아티닌 청소율
CRS	cytokine release syndrome, 사이토카인방출증후군
CT	computed tomography, 컴퓨터 단층촬영
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상사례에 관한 공통용어기준
CVP	cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손/프레드니솔론
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, 미만성 거대 B세포 림프종
DoR	duration of response, 반응 지속기간
ECG	electrocardiogram, 심전도
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG 활동도
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, 유럽 암 연구 치료 기구 삶의 질 설문지
E-R	exposure-response, 노출-반응
ESMO	European Society for Medical Oncology, 유럽종양학회
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Treatment - Lymphoma, 만성질환치료 기능평가- 림프종
FAS	full analysis set, 전체분석대상자군
Fc	fragment crystallizable, 결정화 단편
FDG	fluorodeoxyglucose, 플루오로디옥시글루코스
FL	follicular lymphoma, 소포성 림프종
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index, 소포성 림프종 국제예후지수
HR	hazard ratio, 위험비
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity, 면역 효과기 세포 관련 신경독성

약어	정의
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 국제의약품규제조화위원회
IKNL/NCR	Netherlands Comprehensive Cancer Organization/Netherlands Cancer Registry, 네덜란드 통합 암 기구/네덜란드 암 등록기관
IRC	independent review committee, 독립적 검토 위원회
IRR	infusion-related reaction, 주입 관련 반응
MDS	myelodysplastic syndrome, 골수이형성 증후군
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
MRD	minimal residual disease, 미세잔존질환
MZL	marginal zone lymphoma, 변연부 림프종
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, 미국 국립 종합 암 네트워크
NE	not evaluable, 평가 불가
NHL	non-Hodgkin lymphoma, 비호지킨 림프종
NKCC	natural killer cell count, 자연살해 세포 수
NOS	not otherwise specified, 달리 명시되지 않음
NR	not reached, 도달하지 않음
OR	odds ratio, 교차비
ORR	overall response rate, 전체 반응률
OS	overall survival, 전체 생존기간
PET	positron emission tomography, 양전자 방출 단층촬영
PFS	progression-free survival, 무진행 생존기간
PI3K	phosphoinositide 3-kinase, 인산이노시티드-3 인산화효소
PK	pharmacokinetic(s), 약동학
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy, 진행성 다초점 백질뇌병증
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis, 최초 진단 후 24개월 이내의 질병 진행
PopPK	population pharmacokinetic(s), 집단 약동학
PR	partial response, 부분관해
QD	once daily, 1일 1회
QoL	quality of life, 삶의 질
QW	once weekly, 주 1회
Q2W	every 2 weeks, 2주 마다
Q4W	every 4 weeks, 4주 마다
R^2	lenalidomide (Revlimid®) + rituximab, 레날리도마이드(레블리미드®) + 리툭시맙
O/R-CHOP	obinutuzumab/rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone, 오비누투주맙/리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손/프레드니솔론
R/R	relapsed/refractory, 재발성/불응성
SOC	system organ class, 기관계대분류
SPM	second primary malignancy, 이차 원발성 악성종양
TEAE	treatment-emergent adverse event, 치료 후 발생한 이상사례
TLS	tumor lysis syndrome, 종양용해증후군
TTNT	time to next treatment, 다음 치료까지 걸린 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 타파시타맙(Tafacitamab, 권장 INN; 회사 코드: INCMOR00208)
- 제안 적응증 : 소포성 림프종(Follicular lymphoma FL)
  - 한 가지 이상의 전신요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용요법
- 작용기전 : 타파시타맙(Tafacitamab, 권장 INN; 회사 코드: INCMOR00208)은 범 B세포 항원인 CD19를 표적으로 하는 Fc 강화 인간화 단클론항체(mAb)이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 타파시타맙(Tafacitamab, 권장 INN; 회사 코드: INCMOR00208)
  - CD19는 B세포 수용체의 보조수용체로, B세포의 발달과 증식에 중요한 역할을 하며, 프로-B세포를 포함한 B세포 성숙 경로에 있는 대부분의 B세포에서 널리 발현된다. CD20과 비교했을 때, CD19는 B세포 발달 과정에서 더 광범위하게 발현되는데, 이는 발현이 더 일찍 나타나고 말기 형질 세포 분화까지의 분화 단계에서 더 오랫동안 유지되기 때문이다.
  - 타파시타맙의 Fc 조작은 효과기 세포, 특히 NK 세포의 Fc 수용체에 대한 결합 친화도를 증가시켜, in vitro에서 종양 세포주에 대한 NK 세포 매개 효과기 기능을 증가시키고, ADCC, ADCP 및 직접적인 세포 독성 효과(세포자멸사)를 향상시켰다(Horton et al. 2008).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 정의 및 분류
  - 소포성 림프종(Follicular lymphoma, FL)은 배중심(germinal center, GC) B세포에서 유래한 신생물로, 중심세포(centrocyte)와 중심모세포(centroblast) 또는 거대 형질전환세포가 다양한 비율로 존재하며, 적어도 부분적으로는 소포성 증식 양상을 보인다. 드물게 전체적으로 미만성 증식 양상을 보이는 경우에도, 신생물 세포는 여전히 GC B 세포의 형태학적 특징과 면역표현형을 나타내야 한다.
  - 소포성 림프종은 지연성 임상 경과, 전형적인 세포 형태, 그리고 환자의 85%에서 관찰되는 염색체 전좌 t(14;18)(q32;q21) 또는 변이의 존재가 나타나는 것이 특징이다(Relander et al. 2010). 이 염색체 이상은 세포자멸사를 차단하는 단백질 계열에 속하는 BCL-2 단백질의 과발현을 유발할 수 있다. FL의 신생물성 림프구는 범 B세포 항원인 CD19, CD20, CD22, CD79a와 배중심 표지자(CD10, BCL-6 등)를 발현한다.
  - 조직학적으로, NHL의 소포 형태는 주로 중심세포로 구성되며, 중심모세포가 혼합되어 있다. WHO는 1~3 등급 분류 체계를 채택하고 있는데, 3등급은 중심세포가 존재하는 3a 등급과 판상의 중심모세포가 존재하는 3b 등급으로 세분화되어 있다(Ott et al. 2002). FL의 임상적 공격성은 중심모세포의 수가 증가할수록 증가하며, 이에 따라 등급도 높아진다. FL 1~3a 등급은 NHL에서 가장 흔한 지연성(저등급) 림프종 아형에 해당한다. FL 3b 등급은 다른 FL들과 함께 분류되지만, 거대세포 형질전환의 중간 단계에 해당하며, 일반적으로 공격형(고등급) 림프종에 준하여 치료한다(Dreyling et al. 2021, Swerdlow et al. 2016).
- 진단 및 증상
  - FL 환자는 보통 무증상의 림프절병증을 보이며, 이는 수년간 호전과 악화를 반복할 수 있다. 이때 흔히 골수 침범을 동반하지만, 그 외 림프절외 침범은 덜 흔하게 발생한다. 환자의 20% 미만이 B

증상(발열, 옷이 흠뻑 젖을 정도의 야간 발한, 의도치 않은 체중 감소)을 보인다. FL 과 특이적으로 연관된 특징적인 실험실 이상 결과는 없으며, 종양 부담이 큰 데도 불구하고 불구하고 25% 미만의 환자에서만 혈청 젖산탈수소효소(LDH) 증가나 말초혈액내 혈구 감소증이 나타난다(Martin et al. 1995). 진행된 단계의 FL 환자는 B 증상을 경험할 수 있으며, 원인 불명의 피로/무력증, 복통, 흉통, 기침 또는 호흡곤란과 같은 림프절병증의 국소적인 영향, 또는 혈구 감소증을 야기하는 골수 부전 증상을 겪을 수 있다. 기타 증상은 림프종의 위치에 따라 다르다. (예: 림프종 침범으로 인한 위장관 출혈, 상대정맥 압박으로 인한 상대정맥 증후군, 요관 압박으로 인한 신부전, 척수 압박).

- 현행 치료법

  - ESMO 가이드라인에 따르면, 치료가 필요한 새롭게 진단된 진행성 FL 환자에게는 항-CD20 항체인 리툭시맙 또는 오비누투주맙과 화학요법(예: 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손(CHOP), 벤다무스틴, 또는 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴 및 프레드니손(CVP))의 병용 요법이 권장되며, 이후 선택적인 항-CD20 유지요법을 진행한다. FL에 대해 전신요법 치료를 받은 대부분의 환자는 치료 후 초기 반응을 보이며, 사용된 초기 요법에 따라 최대 80%가 완전관해를 보인다. 그러나 진행성 FL에 대한 기존 치료법은 근치적인 치료가 아니며, 이러한 환자의 대부분은 결국 질병이 진행되거나 재발하게 된다. 이 중 약 20%는 초기 치료 후 24개월 이내에 진행된다(POD24; Casulo et al 2015, Rodgers et al 2021).
  - 재발성 FL 환자를 위한 표준 치료법은 없으나(Dreyling et al 2021, NCCN 2024, Zucca et al 2020), 1차 요법과 유사한 접근법이 권장된다(즉, 질병 단계와 종양 부담에 따른 결정). 재발 시 제한된 병기의 환자에게는 방사선요법이 유효한 옵션이지만, 종양 부담이 낮은 진행된 병기의 경우 ESMO 가이드라인은 경과 관찰 또는 리툭시맙 단독요법을 권장한다(Dreyling et al 2021).
  - 6개월 이내에 재발/진행이 발생한 경우, 오비누투주맙-벤다무스틴과 같이 오비누투주맙이 포함된 요법 후 오비누투주맙 유지 요법을 고려할 수 있다. 리툭시맙이 포함된 1차 치료 후 6~12개월 내에 재발/진행한 경우, 항-CD20 요법을 재사용할 수 있다. 리툭시맙이 포함된 요법 후 단기간의 관해를 보인 건강한 환자들은 고용량 화학요법 후 ASCT를 받을 수 있다. ESMO는 첫 번째 재발 환자 중 선택적인 경우에 비화학요법도 권장하고 있다. R2는 화학요법 후 단기간의 관해를 보인 환자에게 고려될 수 있으며, 리툭시맙 단독요법은 전신 상태가 허약한 환자에게 완화 옵션으로 고려될 수 있다(Dreyling et al 2021).
  - 3차 이상의 재발의 경우, 이전 관해 기간이 길었던 환자에게 면역화학요법의 접근이 권장되며, 그렇지 않은 경우에는 주로 리툭시맙 단독요법 또는 R2와 같은 비화학요법 요법이 고려될 수 있다. 일부 경우에, 적격성 여부에 따라 ASCT, 방사면역요법, 이델라리십 또는 동종-ASCT도 사용할 수 있다(Dreyling et al 2021). 아직 최신 ESMO 가이드라인에 반영되지 않은 최근 허가된 새로운 치료 옵션에는 다음이 포함된다: CD20xCD3 이중특이성 항체 단독요법(모수네투주맙, 에코리타맙 또는 오드로넥스타맙; Bartlett et al 2022, Buddle et al 2022, Linton et al 2023, Ayyappan et al 2023), CAR T 세포 치료(액시캅타진 실로류셀 또는 티사겐레클루셀; Fowler et al 2022, Jacobson et al 2022), 및 BTK 억제제 자누브루티닙과 오비누투주맙 병용요법(NCCN 2024, Zinzani et al 2023).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사이토카인방출증후군, 주입 관련 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

일련번호	승인일자	임상시험제목
202100268	2021.03.25.	재발성/불응성(R/R) 소포 림프종 1~3a등급 또는 R/R 변연부 림프종 환자들에서 리툭시맙에 추가한 타파시타맙+레날리도마이드 대 리툭시맙에 추가한 레날리도마이드의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험(INCMOR0208-301)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 INCMOR0208- 301임

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량	평가항목
3상 INCMOR0208-301	재발성/불응성(R/R) 소포 림프종 1~3a등급 또는 R/R 변연부 림프종 환자들에서 리툭시맙에 추가한 타파시타맙+레날리도마이드 대 리툭시맙에 추가한 레날리도마이드의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험	투여군 A: 타파시타맙 12 mg/kg을 1~3주기 1, 8, 15, 22일차 및 4~12주기 1, 15일차에 IV 투여 리툭시맙 375 mg/m2을 1주기 1, 8, 15, 22일차 및 2~5주기 1일차에 IV 투여 레날리도마이드 20mg을 1~12주기 1~21일차에 1일 1회 경구투여 투여군 B: 타파시타맙 위약(0.9% 생리식염수) 12 mg/kg을 1~3주기 1, 8, 15, 22일차 및 4~12주기 1, 15일차에 IV 투여 리툭시맙 375 mg/m2을 1주기 1, 8, 15, 22일차 및 2~5주기 1일차에 IV 투여 레날리도마이드 20 mg을 1~12주기 1~21일차에 1일 1회 경구투여 주기 길이: 28일	1차 : FL 모집단에서 PFS 주요 2차 : 전체 모집단에서 PFS FL 모집단의 PET-CR 비율, OS

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

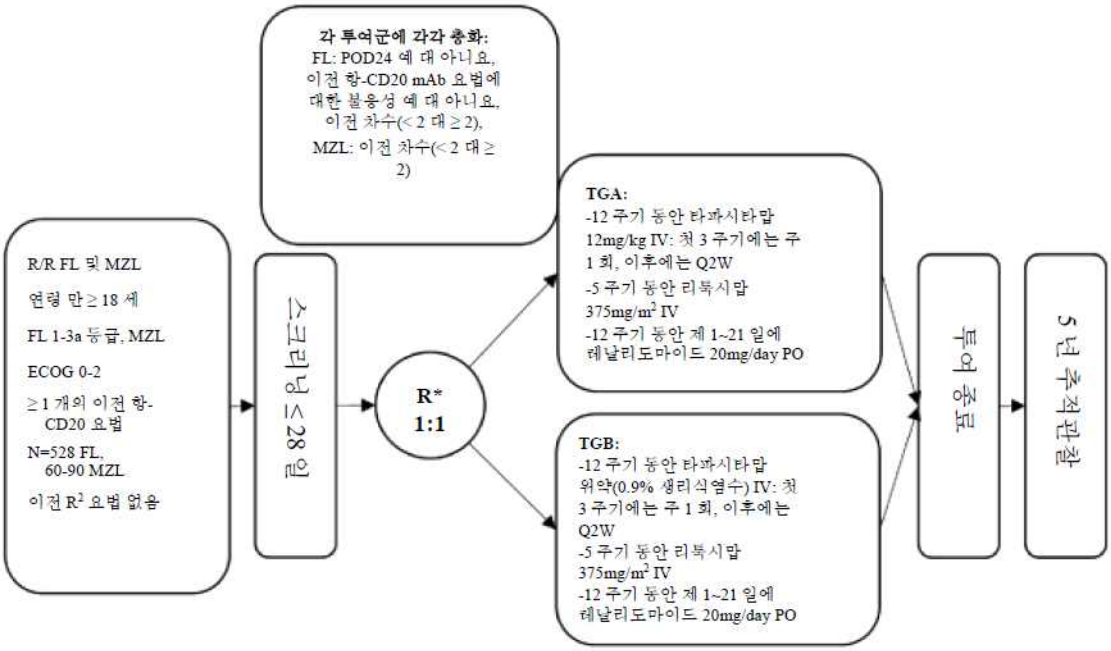
INCMOR 0208-301 시험은 조직학적으로 확인된 R/R FL 또는 R/R MZL이 있는 18세 이상의 참여자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 시험이다. 참여자들은 1:1로 무작위배정되어 타파

시타맙+R2 또는 위약+R2를 투여받았다. 무작위배정은 FL 및 MZL 대상군에 대해 별도로 이루어졌다. R/R FL을 가진 참여자 약 528명을 2개의 투여군 중 하나에 무작위배정하고, POD24(최초 진단 후 24개월 이내의 질병 진행 여부; 예 대 아니오), 이전 항-CD20 mAb 요법에 대한 불응성(예 대 아니오), 이전 요법 차수(2차 미만 대 2차 이상)에 대해 층화하고자 계획하였다. R/R MZL이 있는 참여자 최소 60명, 최대 90명을 2개의 투여군 중 하나에 무작위배정하고, 이전 요법 차수(2차 미만 대 2차 이상)로 층화하고자 하였다.

안전성 데이터는 독립적 데이터 모니터링 위원회에 의해 주기적으로 검토하였다. FL 대상군에서 약 20% 정보율(즉, 약 35건의 PFS 사건) 시점에 무용성 중간 분석을 수행하였다. IRC는 FL 및 전체 대상군에서 루가노 반응 기준(Cheson et al 2014)에 따라 PFS, ORR, DoR을 평가하기 위해 PET 및 CT/MRI 영상을 검토하였다.

개별 참여자의 시험 기간에는 스크리닝(최대 28일), 투여(최대 12개월), 추적관찰(마지막 투여 주기의 완료 또는 투여 중단 시점인 EOT 이후 최대 60개월)이 포함되었다. 참여자당 총 시험 기간은 약 6년으로 추정되었다.

그림 1: INCMOR 0208-301 시험 설계 도식



(2) 통계적 방법

본 시험의 일차 목적은 FL 시험대상자에서 리툭시맙에 추가한 위약-레날리도마이드 대비 리툭시맙에 추가한 타파시타맙-레날리도마이드 병용요법의 PFS(INV)의 통계적으로 유의한 차이를 검출하는 것이다.
아래 표 12의 가정에 근거하여, 5% 알파 수준의 양측 로그 순위 검정과 두 투여군 간 1:1 무작위 배정 비율을 사용하면 일차 분석에 80% 검정력으로 0.65의 HR을 검출하기 위해 FL 모집단에서 총 174건의 PFS 사건이 필요하다. 리툭시맙에 추가한 레날리도마이드(TGB)의 PFS 중앙값 27.8개월, 등록 21개월, PFS 추적관찰 12개월, 15% 중도탈락을 가정하면, 평가 가능 FL 시험대상자 528명이 무작위 배정되어야 한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준(임상시험계획서 중 발췌)

3. 현지에서 평가하여 조직학적으로 확인된 1, 2 또는 3a등급 FL이나 조직학적으로 확인된 림프절 MZL, 비장 MZL 또는 림프절외 MZL(Swerdlow et al 2016); 림프종 세포상 CD19+ 및 CD20+발현은 무작위 배정 전에 FL 시험대상자와 MZL 시험대상자 모두에 대해 문서화해야 한다.
7. 최소 1회의 이전 전신 항-CD20 면역요법이나 화학면역요법으로 이전에 치료받았어야 한다. 여기에는 리툭시맙 단독 요법 또는 리툭시맙이나 오비누투주맙을 사용하는 항암화학요법 +면역요법과 같은 치료가 포함된다(유지요법과 함께 또는 유지요법 없이). 참고: 이전 요법에서 최소 4회 용량의 항-CD20 면역요법이 투여되었어야 한다. 참고: 전신 요법에는 예를 들어, 제한기 질병에 대한 국소 침범 영역 방사선 요법, HBV/HCV 요법 또는 H pylori 박멸은 포함되지 않는다.
8. 전신 요법 치료 후 재발성, 불응성 또는 PD로 문서화되었어야 한다(마지막 이전 치료차수 이후 관해[CR 또는 PR] 상태인 시험대상자는 적합하지 않다.).
a. 재발성 림프종: 이전 요법 후 ≥ 6 개월에 CR 또는 PR의 최초 반응 후 재발.
b. 불응성 림프종: 마지막 투여에 대해 PR 미만을 달성했거나 달성한 CR 또는 PR 지속 기간이 6개월 미만임.
c. 진행성 림프종: 이전 요법에 대한 SD의 최초 반응 후 PD.
9. 시험자가 평가하여 재발성, 불응성 또는 PD에 대한 치료를 필요로 해야 한다. 참고: FL의 경우에만, GELF 기준(부록 G)을 참조한다.
10. 시험대상자에게 측정 가능한 질병 부위가 최소 1개 있어야 한다. 방사선학적으로 측정 가능한 림프절병증은 최장 직경이 > 1.5cm인 림프절 병변 최소 1개 또는 최장 직경 > 1.0cm의 림프절 외 병변 최소 1개로 정의된다(Cheson et al 2014). 해당 병변은 늦어도 무작위 배정 시점에 CT, MRI 또는 PET-CT를 통해 측정 가능한 것으로 확인되어야 한다.

(2) 인구통계

FL 대상군에서는 각 투여군에서 273명의 참여자가 투여를 받았다. 타파시타맙+R2 투여군에서는 53.5%의 참여자가 12주기 투여를 완료한 반면, 위약+R2 투여군에서는 42.9%의 참여자가 12주기 투여를 완료하였다(표 2 참조). 타파시타맙+R2 투여군에서 진행병변으로 인한 투여 중단 비율이 더 낮았다(11.0% 대 30.5%). 사망은 두 투여군 모두에서 시험 중도탈락의 가장 흔한 원인이었다(각각 5.5% 및 8.0%).

표 2: 소포성 림프종 대상군에서 참여자 배정 상태(전체분석대상군)

변수, n(%)	**타파시타맙+R[2] (N = 273)**	**위약+R[2] (N = 275)**	**총계 (N = 548)**
무작위배정된 참여자	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
투여받은 참여자	273 (100.0)	273 (99.3)[a]	546 (99.6)
투여 중인 참여자	51 (18.7)	42 (15.3)	93 (17.0)
투여가 중단된 참여자	222 (81.3)	231 (84.0)	453 (82.7)
투여 중단의 주요 원인			
투여 완료	146 (53.5)	118 (42.9)	264 (48.2)
AE	24 (8.8)	15 (5.5)	39 (7.1)
사망	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
추적관찰 실패	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
효능 부족	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
담당의 결정	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
진행병변	30 (11.0)	84 (30.5)	114 (20.8)

참여자의 철회	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
기타	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
시험에 참여 중인 참여자	244 (89.4)	229 (83.3)	473 (86.3)
시험에서 중도탈락한 참여자	29 (10.6)	46 (16.7)	75 (13.7)
시험 중도탈락의 주요 원인			
사망	15 (5.5)	22 (8.0)	37 (6.8)
추적관찰 실패	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
참여자의 철회	11 (4.0)	19 (6.9)	30 (5.5)
기타	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
누락	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

FL 대상군에서 인구통계학적 특성이 전반적으로 두 투여군 간에 균형을 이루었다(표 3 참조). 두 투여군 모두에서 연령 중앙값은 64.0세(범위: 31-88세)였으며, 272명의 참여자(49.6%)는 65세 이상이었고, 108명의 참여자(19.7%)는 75세 이상이었다. 남성 참여자(54.6%)가 여성 참여자(45.4%)보다 약간 더 많았다. 대부분의 참여자는 백인(79.9%)이었으며, 베이스라인에서 ECOG 활동도가 0인 참여자가 68.1%였다. 주로 유럽(67.3%) 참여자들이었으며, 북아메리카 참여자는 62명(11.3%)으로, 그 중 38명이 미국 참여자였다.

표 3: 소포성 림프종 대상군의 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성(전체분석대상군)

변수	**타파시타맙+R^2 (N = 273)**	**위약+R^2 (N = 275)**	**총계 (N = 548)**
지역, n(%)			
북아메리카	38 (13.9)	24 (8.7)	62 (11.3)
유럽	176 (64.5)	193 (70.2)	369 (67.3)
기타 지역	59 (21.6)	58 (21.1)	117 (21.4)
연령(세)			
평균(표준편차)	64.6 (10.89)	63.7 (11.69)	64.2 (11.29)
중앙값(최소, 최대)	64.0 (36, 88)	64.0 (31, 85)	64.0 (31, 88)
연령군, n(%)			
65세 미만	137 (50.2)	139 (50.5)	276 (50.4)
65세 이상	136 (49.8)	136 (49.5)	272 (49.6)
75세 미만	219 (80.2)	221 (80.4)	440 (80.3)
75세 이상	54 (19.8)	54 (19.6)	108 (19.7)
성별, n(%)			
남성	150 (54.9)	149 (54.2)	299 (54.6)
여성	123 (45.1)	126 (45.8)	249 (45.4)
민족, n(%)			
히스패닉계 또는 라틴계	31 (11.4)	24 (8.7)	55 (10.0)
비히스패닉계 또는 비라틴계	228 (83.5)	226 (82.2)	454 (82.8)
보고되지 않음	11 (4.0)	23 (8.4)	34 (6.2)
알 수 없음	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
인종, n(%)			

백인	219 (80.2)	219 (79.6)	438 (79.9)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
아시아인	40 (14.7)	42 (15.3)	82 (15.0)
보고되지 않음	11 (4.0)	10 (3.6)	21 (3.8)
기타	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
스크리닝 방문 시 ECOG 점수, n(%)			
0	181 (66.3)	192 (69.8)	373 (68.1)
1	85 (31.1)	75 (27.3)	160 (29.2)
2	7 (2.6)	8 (2.9)	15 (2.7)

FL 대상군에서 베이스라인 질병 특성이 전반적으로 두 투여군 간에 균형을 이루었다. 대부분의 참여자(53.6%)는 2등급 FL을 가지고 있었고, FLIPI 점수에 따른 고위험 질환(52.4%)이었으며, 베이스라인에서 앤 아버 병기 IV기(56.8%)였다(표 4 참조). 대부분의 참여자(82.8%)는 최소 1개 이상의 GELF 기준을 충족하였다. 모든 참여자는 베이스라인에서 CD19+ 및 CD20+ 발현을 보였다. 대부분의 참여자는 재발(56.9%)했거나 가장 최근의 이전 요법에 대해 불응성(38.1%)이었다. 현지 병리학적 검사와 중앙 병리학적 검사 간 높은 일치도를 보였으며, FL 진단의 92.2%가 중앙 병리학적 검사로 확인되었다.

표 4: 소포성 림프종 대상군의 베이스라인 질병 특성 및 병력(전체분석대상군)

변수	**타파시타맙+R^2 (N = 273)**	**위약+R^2 (N = 275)**	**총계 (N = 548)**
FL의 최초 진단 이후 경과 시간(년)			
평균(표준편차)	6.7 (5.29)	7.3 (5.96)	7.0 (5.64)
중앙값(최소, 최대)	5.2 (0, 34)	5.5 (1, 33)	5.3 (0, 34)
FL 등급, n(%)			
1등급	61 (22.3)	51 (18.5)	112 (20.4)
2등급	142 (52.0)	152 (55.3)	294 (53.6)
3a등급	67 (24.5)	71 (25.8)	138 (25.2)
누락	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
CD19+ 발현, n(%)			
있음	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
없음	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CD20+ 발현, n(%)			
있음	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
없음	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
앤 아버 병기, n(%)			
1기	10 (3.7)	13 (4.7)	23 (4.2)
2기	42 (15.4)	37 (13.5)	79 (14.4)
3기	72 (26.4)	63 (22.9)	135 (24.6)
4기	149 (54.6)	162 (58.9)	311 (56.8)
골수 침범, n(%)			
있음	66 (24.2)	65 (23.6)	131 (23.9)

없음	126 (46.2)	122 (44.4)	248 (45.3)
알 수 없음	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.6)
누락	78 (28.6)	82 (29.8)	160 (29.2)
가장 최근의 이전 요법에 대한 R/R 상태[a], n(%)			
재발성	148 (54.2)	164 (59.6)	312 (56.9)
불응성	112 (41.0)	97 (35.3)	209 (38.1)
평가불가[b]	13 (4.8)	14 (5.1)	27 (4.9)
FLIPI 점수, n(%)			
낮음(0-1)	57 (20.9)	57 (20.7)	114 (20.8)
중간(2)	79 (28.9)	67 (24.4)	146 (26.6)
높음(3점 이상)	137 (50.2)	150 (54.5)	287 (52.4)
누락	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
GELF 기준 평가, n(%)			
최소 1개 이상의 GELF 기준 충족	222 (81.3)	232 (84.4)	454 (82.8)
충족된 GELF 기준 없음	51 (18.7)	41 (14.9)	92 (16.8)
누락	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)

이전 전신 항암요법은 전반적으로 모든 대상군에서 투여군 간에 일관성이 있었다. FL 대상군의 모든 참여자는 시험 참여 이전에 항-CD20 요법을 받은 이력이 있었으며,

대부분은 1차(61.3%) 또는 2차(24.8%) 항-CD20 포함 요법을 받았다. 가장 흔한 이전 치료 요법은 R-CHOP+R-유지요법(27.9%)과 R-CHOP(23.9%)이었다. WHO 의약품 용어에 따른 가장 흔하게 보고된 이전 항암요법은 리툭시맙(95.4%)이었다. 베이스라인 시점에, 39.2%의 참여자는 리툭시맙에 불응성이었고, 54.4%는 리툭시맙 요법 후 재발하였다. 기타 빈번하게 보고된 이전 요법으로는 사이클로포스파마이드(71.5%)와 빈크리스틴(52.7%) 등이 있었다.

3) 유효성 결과

(1) 소포성 림프종 대상군에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 시험자 평가

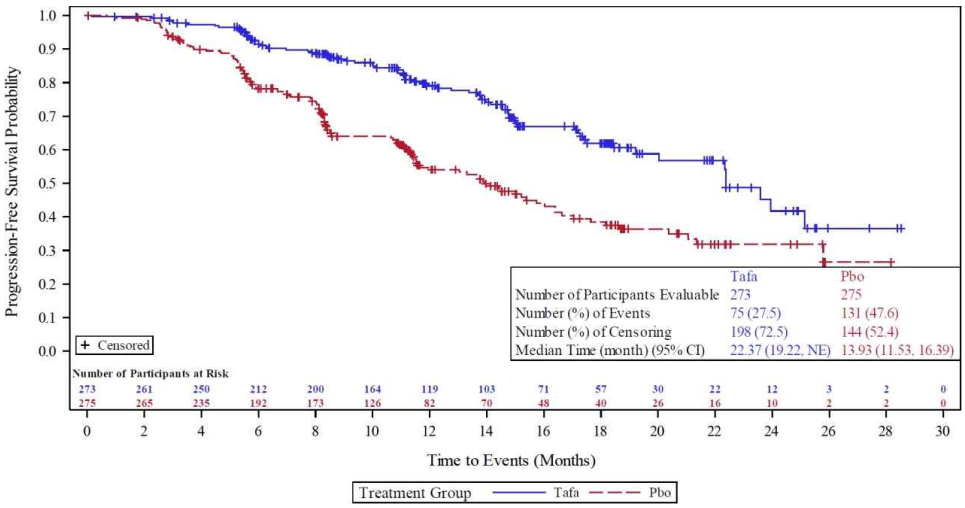
R/R FL 참여자에서 타파시타맙+R2는 R2에 비해 우수한 PFS를 보였으며, HR는 0.434(95% CI: 0.324, 0.580), p값은 ≤ 0.0001이었다(표 5 참조). 치료 효과는 투여한지 4개월 시점에 나타났으며, 최소 2년 동안 유지되었다(그림 2 참조). PFS 중앙값의 K-M 추정값은 타파시타맙+R2 투여군에서 위약+R2 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 더 길었다(22.37개월 [95% CI: 19.22, NE] 대 13.93개월 [95% CI: 11.53, 16.39]).

데이터 마감 시점에 타파시타맙+R2군과 위약+R2군의 추적관찰기간 중앙값은 각각 14.32개월(95% CI: 11.83, 14.95) 및 14.13개월(95% CI: 11.53, 15.01)이었다.

표 5: 소포성 림프종 대상군에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존기간(전체분석대상자군)

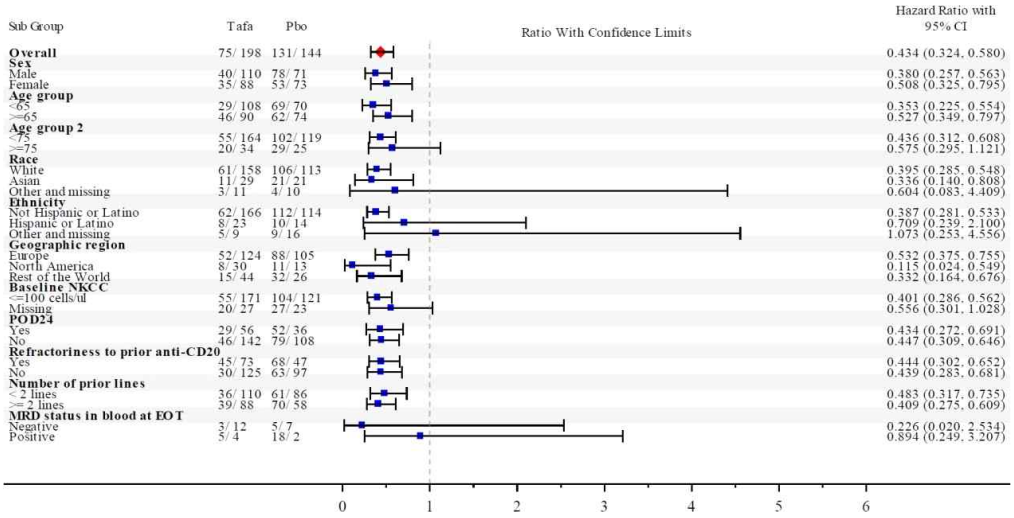
변수	**타파시타맙+R^2 (N = 273)**	**위약+R^2 (N = 275)**
질병 진행 또는 사망이 발생한 참여자 수(%)		
관찰됨	75 (27.5)	131 (47.6)
질병 진행	67 (24.5)	124 (45.1)
사망	8 (2.9)	7 (2.5)
중도절단됨	198 (72.5)	144 (52.4)
베이스라인 이후 평가 없음	6 (2.2)	6 (2.2)
진행중	174 (63.7)	121 (44.0)
시험 중단	5 (1.8)	3 (1.1)
새로운 항림프종 치료 시작	13 (4.8)	13 (4.7)
2회 이상의 평가 누락 후 사망 또는 질병 진행	0 (0.0)	1 (0.4)
PFS 중앙값, 개월(95%CI)[a]	22.37 (19.22, NE)	13.93 (11.53, 16.39)
PFS의 K-M 추정값(95% CI)		
6개월	92.4 (88.3, 95.1)	78.2 (72.7, 82.7)
12개월	79.0 (72.8, 84.0)	54.0 (47.1, 60.5)
18개월	61.9 (53.4, 69.3)	38.5 (30.8, 46.1)
2년	41.7 (28.4, 54.6)	31.8 (23.6, 40.2)
층화된 로그 순위 검정 p값[b]	< 0.0001	
HR[c](95% CI)	0.434 (0.324, 0.580)	

그림 2: 소포성 림프종 대상군에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존기간의 Kaplan- Meier 추정값(전체분석대상자군)



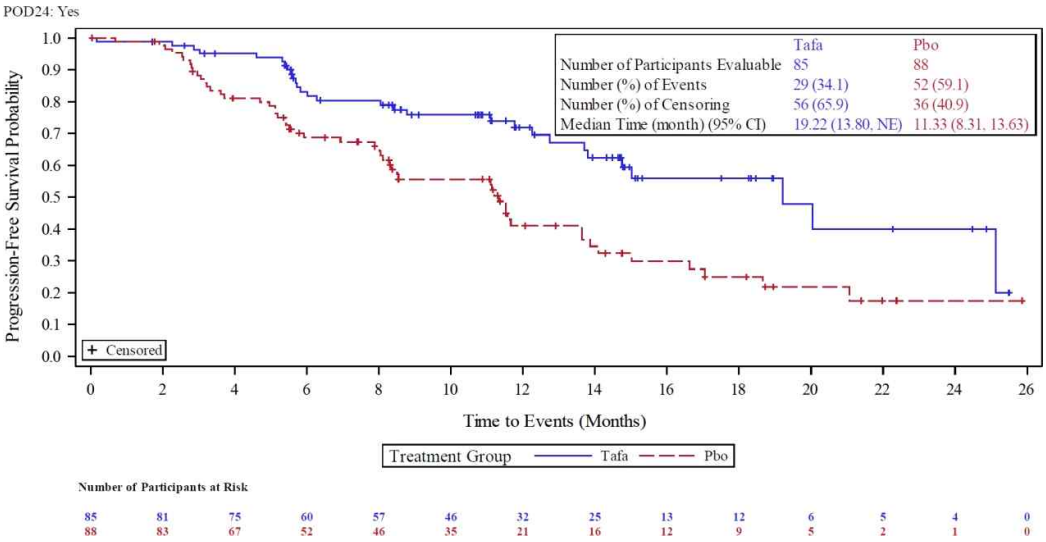
소포성 림프종 대상군 내 하위군 전반에서 타파시타맙+R2의 일관된 치료 효과가 관찰되었다(그림 3 참조). R2와 대비 R2에 타파시타맙을 추가했을 때의 유익성이 하위군에 관계없이 명확하게 나타났으나, 참여자 수가 적은 하위군의 결과는 신중하게 해석해야 한다.

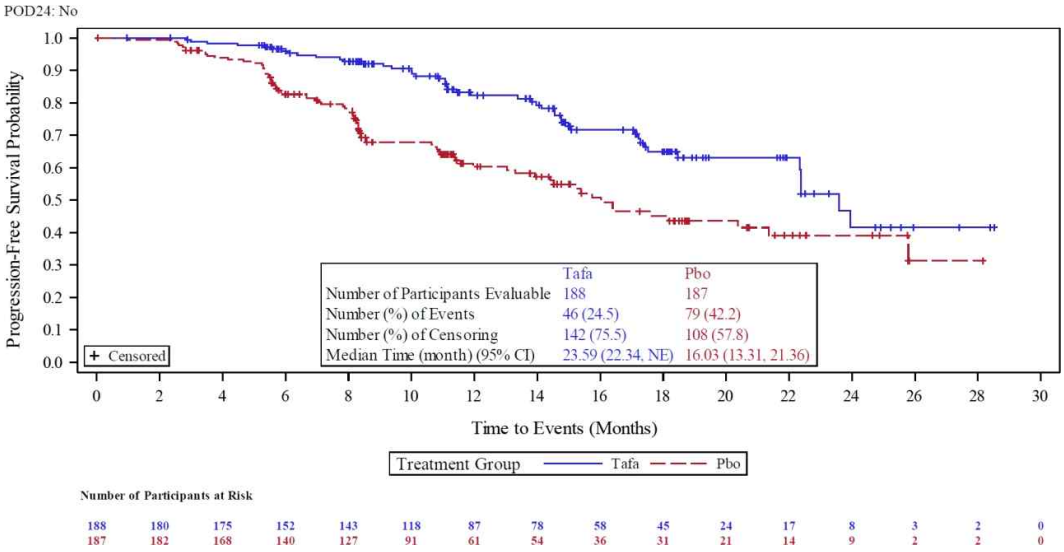
그림 3: 소포성 림프종 대상군에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존기간에 대한 위험비의 숲 그림 (Forest Plot)(전체분석대상자군)



타파시타맙을 R2에 추가했을 때의 유익성은 POD24 상태에 관계없이 유사하였다(그림 4 참조). PFS 중앙값의 K-M 추정값은 조기 진행이 있었던 참여자(POD24 = 있음; HR 0.434 [95% CI: 0.272, 0.691])와 질병 진행이 느린 참여자(POD24 = no; HR 0.447 [95% CI: 0.309, 0.646])에서 R2 대비 타파시타맙+ R2군의 임상적 유익성을 보여주었다.

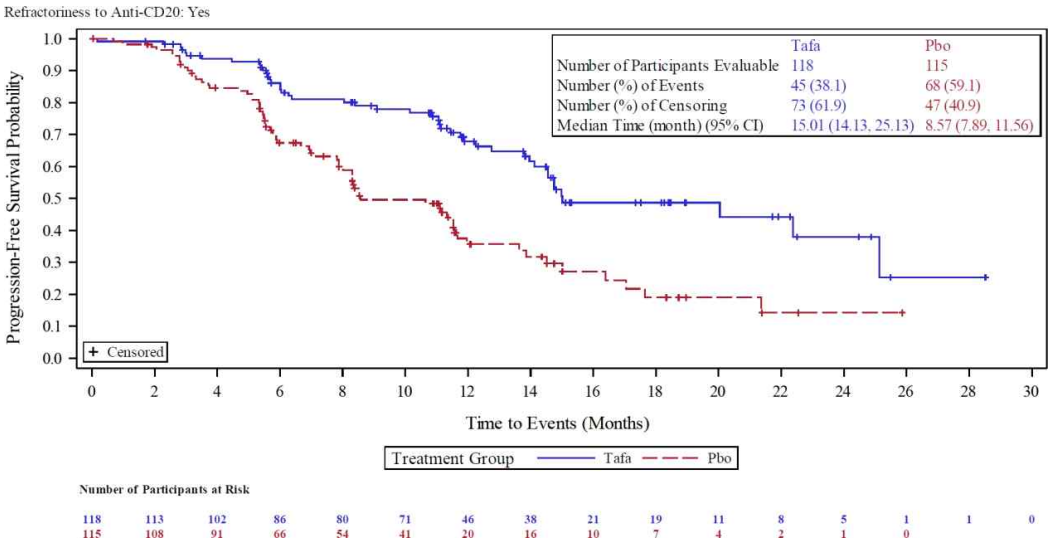
그림 4: 소포성 림프종 대상군에서 POD24에 따른 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 추정값(전체분석대상자군)

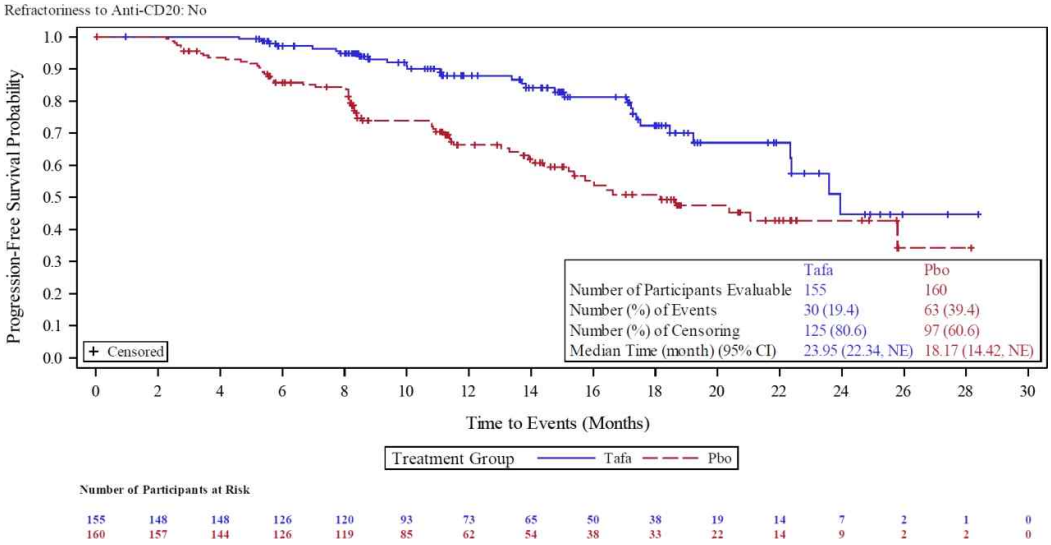




타파시타맙을 R2에 추가했을 때의 유익성은 참여자가 이전 항-CD20 요법에 불응성을 보였는지 여부와 관계없이 유사하였다(그림 5 참조). PFS 중앙값의 K-M 추정값은 두 하위군 모두에서 R2군 대비 타파시타맙+R2군의 임상적 유익성을 보여주었다(각각 HR 0.444 [95% CI: 0.302, 0.652] 및 0.439 [95% CI: 0.283, 0.681]

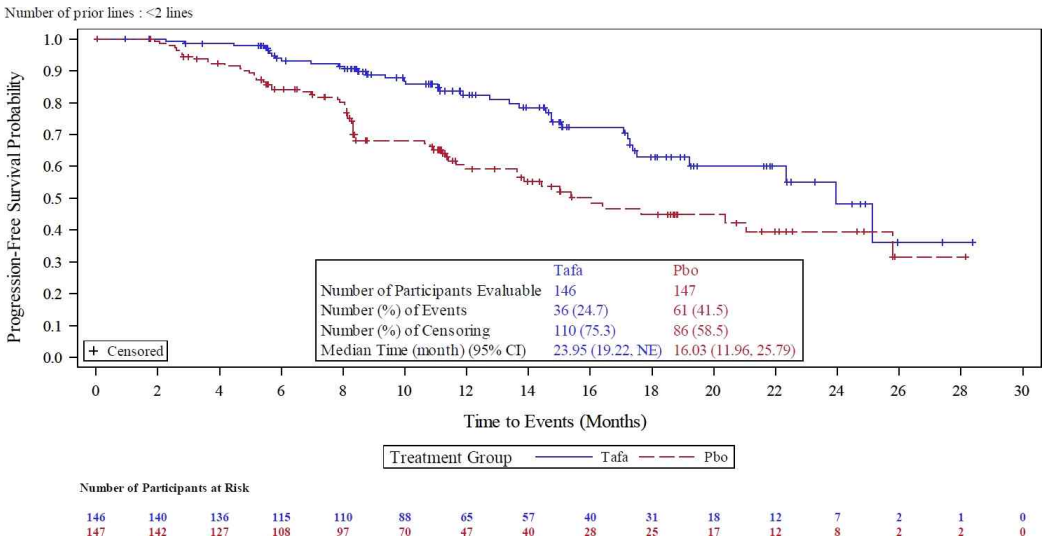
그림 5: 소포성 림프종 대상군에서 이전 항-CD20 요법에 대한 불응성에 따른 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 추정값(전체분석대상자군)

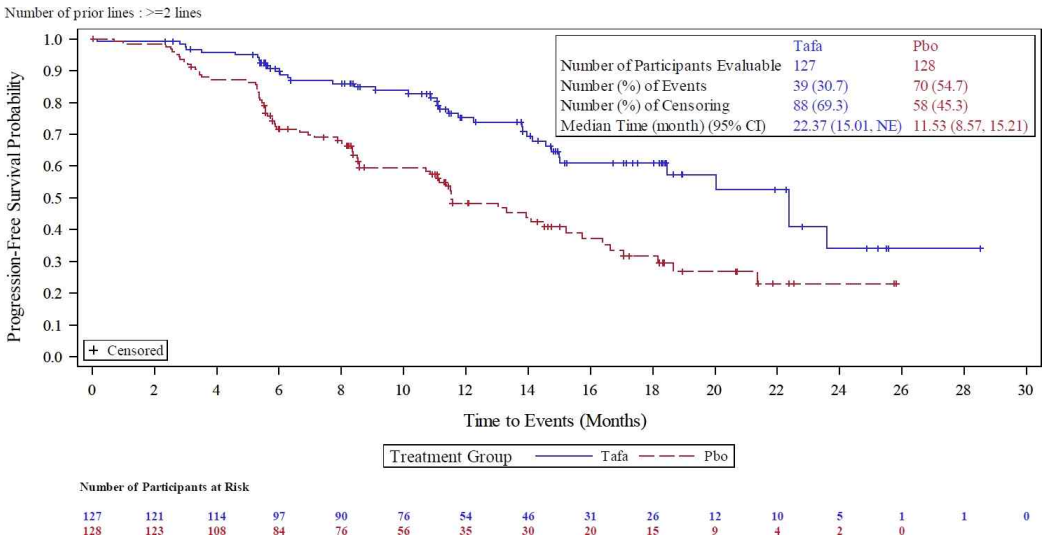




타파시타맙을 R2에 추가했을 때의 유익성은 이전 요법의 차수에 관계없이 유사하였다(그림 6 참조). PFS 중앙값의 K-M 추정값은 이전 요법 차수가 2차 미만인 참여자(HR 0.483 [95% CI: 0.317, 0.735])와 2차 이상인 참여자(HR 0.409 [95% CI: 0.275, 0.609])에서 R2 대비 타파시타맙+R2 투여의 임상적 유익성을 보여주었다.

그림 6: 소포성 림프종 대상군에서 이전 요법 차수에 따른 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 추정값 (전체분석대상자군)





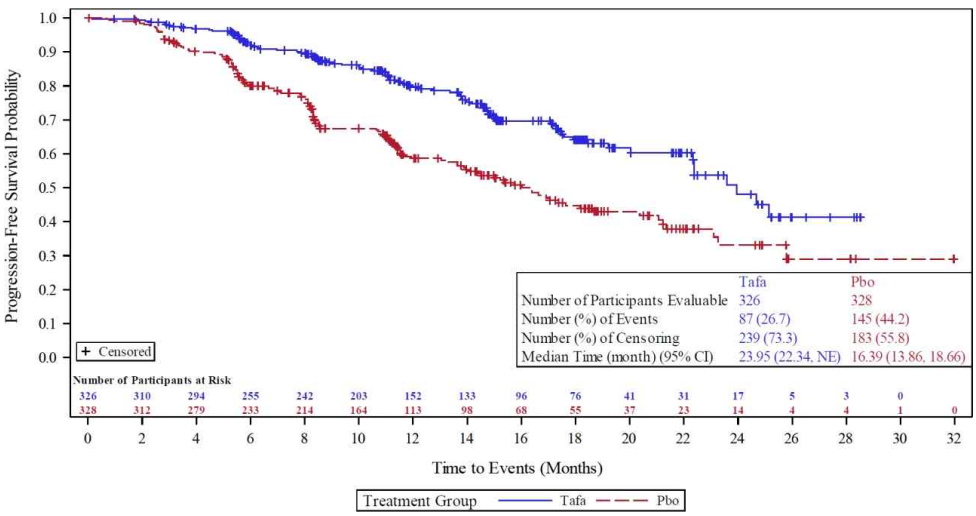
(2) 주요 이차 평가변수

① 전체 대상군의 PFS

전체 대상군의 시험자 평가 무진행 생존기간 결과는 소포성 림프종 대상군의 결과와 일치하였으며, 타파시타맙+R2 투여군에서 R2 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 더 긴 PFS 중앙값을 보였다(23.95개월 [95% CI: 22.34, NE] 대 16.39개월 [95% CI: 13.86, 18.66];HR 0.500 [95% CI: 0.383, 0.653], p값 < 0.0001

결과는 IRC에 의한 평가와 일관성이 있었다. 타파시타맙+R2 투여군과 위약+R2 투여군에서 PFS 중앙값의 K-M 추정값은 각각 NE(95% CI: 22.08, NE) 및 20.73개월(95% CI: 15.38, 23.10)이었다(HR 0.481 [95% CI: 0.357, 0.647])

그림 7: 전체 대상군에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 추정값(전체분석대상자군)



② FDG 친화성 참여자에서 PET-CR률에 대한 시험자 평가

FL 대상군의 FDG 친화성 참여자에서 타파시타맙+R2 투여군은 R2 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 향상된 PET-CR 반응률을 보였다(49.4% [95% CI: 43.06, 55.76] 대 39.8% [95% CI: 33.70, 46.07]; 표 6 참조). 교차비는 1.5(95% CI: 1.04, 2.13), p값은 0.0286이었다.

전체 대상군의 FDG 친화성 참여자에서 시험자가 평가한 결과도 유사하였으며, 타파시타맙+R2 투여군과 위약+R2 투여군의 PET-CR률은 각각 50.7%(95% CI: 44.78, 56.58) 및 41.3%(95% CI: 35.60, 47.17)였다.

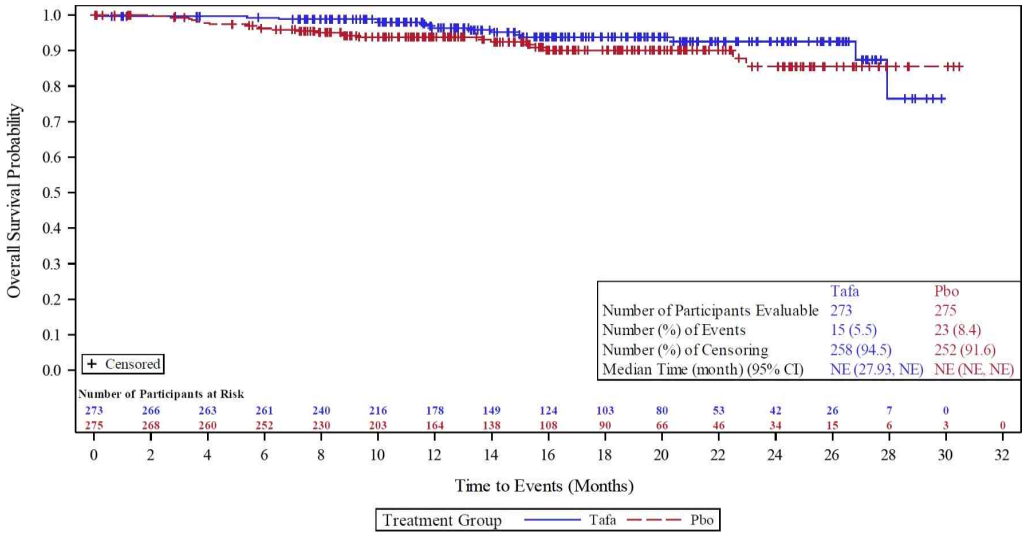
표 6: 소포성 림프종 FDG-친화성 대상군에서 시험자 평가에 따른 양전자 방출 단층촬영-완전관해율(전체분석대상자군)

변수	**타파시타맙+R[2] (N = 251)**	**위약+R[2] (N = 254)**
베이스라인 이후 PET 평가를 받은 참여자[a], n (%)	201 (80.1)	205 (80.7)
PET 기반 대사적 최고 반응		
대사적 완전관해	124 (49.4)	101 (39.8)
대사적 부분관해	37 (14.7)	39 (15.4)
대사적 반응 없음/안정병변	19 (7.6)	12 (4.7)
대사적 진행병변	19 (7.6)	51 (20.1)
확인된 진행병변 또는 새로운 항림프종 치료 시작 후 수행된 PET 스캔	2 (0.8)	2 (0.8)
미시행	50 (19.9)	49 (19.3)
PET-CR률[b](95% CI)[c]	49.4 (43.06, 55.76)	39.8 (33.70, 46.07)
층화된 CMH 검정에 따른 교차비[d](95% CI)	1.5 (1.04, 2.13)	
층화된 CMH 검정 p값	0.0286	

③ OS

FL 대상군의 전체 생존기간 결과는 성숙 중이다. 중간 무용성 OS 결과에 따르면, 사전 정의된 비구속 경계값(HR > 1.24)에 도달하지 않아 타파시타맙+R2 병용요법이 R2에 비해 OS에 부정적인 영향을 미치지 않음을 시사한다. 데이터 마감일 기준으로, 두 투여군 모두 OS 중앙값의 K-M 추정값에 도달하지 않았다(그림 8 참조). 추적관찰기간 중앙값은 각각 15.80개월(95% CI: 14.55, 16.92) 및 14.62개월(95% CI: 13.04, 15.93)이었다. 예비 OS 데이터는 타파시타맙+R2군이 위약+R2군에 비해 생존 개선에 대해 긍정적인 경향이 있음을 시사한다(HR 0.587 [95% CI: 0.306, 1.128]).

그림 8: 소포성 림프종 대상군에서 전체 생존기간의 Kaplan-Meier 추정값(전체분석대상자군)



(3) 추가적인 평가변수

① 미세잔존질환(Minimal Residual Disease, MRD)-음성률

FL 대상군에서 EOT 방문 시 말초혈액에서 MRD 음성률은 타파시타맙+R2 투여군에서 26.3%(95% CI: 15.54, 39.66), 위약+R2 투여군에서 18.2%(95% CI: 9.76, 29.61)였다(교차비 1.4 [95% CI: 0.61, 3.33]; 표 7 참조). 민감도 분석은 골수에서의 MRD 여부와 말초혈액에서의 MRD 여부를 비교하였으나, 검체 수집의 제한으로 인해 결론을 도출할 수 없었다.

표 7: 소포성 림프종 대상군에서 투여 종료 시 말초혈액의 MRD 음성률(MRD 혈액 평가 가능 대상군)

변수	**타파시타맙+R² (N = 57)**	**위약+R² (N = 66)**
EOT에서 말초혈액 MRD가 있는 참여자, n(%)[a]	29 (50.9)	33 (50.0)
음성[b]	15 (26.3)	12 (18.2)
양성	9 (15.8)	20 (30.3)
NE	5 (8.8)	1 (1.5)
미시행	28 (49.1)	33 (50.0)
EOT 시점의 MRD 음성률[b](95% CI)[c]	26.3 (15.54, 39.66)	18.2 (9.76, 29.61)
층화된 CMH 검정에 따른 교차비[d](95% CI)	1.4 (0.61, 3.33)	
층화된 CMH 검정 p값	0.409	

② 전체 반응률

FL 대상군에서, 시험자 평가 기준으로 타파시타맙+R2는 R2에 비해 향상된 반응률을 보였다. ORR은 각각 83.5%(95% CI: 78.57, 87.72) 및 72.4%(95% CI: 66.67, 77.56)였으며, 교차비는 2.0(95% CI: 1.30, 3.02이었다(표 8 참조).

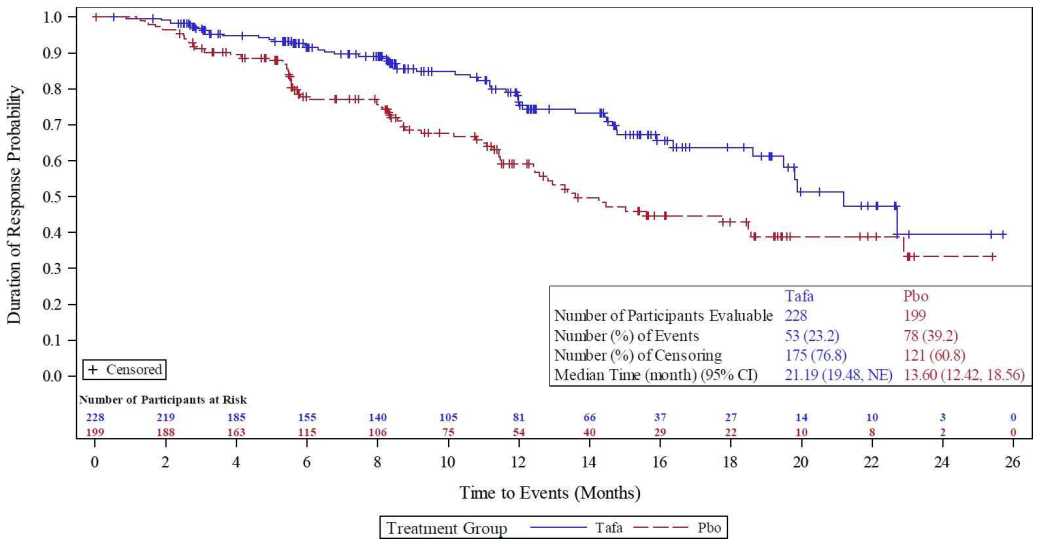
표 8: FL 대상군(전체분석대상군)에서 시험자 평가 및 독립적 검토 위원회(IRC) 평가에 따른 최고 전체 반응 및 전체 반응률

변수	타파시타맙+R2 (N = 273)		위약+R2 (N = 275)	
	시험자 평가	IRC 평가	시험자 평가	IRC 평가
루가노 분류에 따른 최고 전체 반응, n(%)				
CR	142 (52.0)	143 (52.4)	112 (40.7)	120 (43.6)
PR	86 (31.5)	91 (33.3)	87 (31.6)	82 (29.8)
안정병변	28 (10.3)	24 (8.8)	46 (16.7)	41 (14.9)
진행병변	7 (2.6)	5 (1.8)	20 (7.3)	18 (6.5)
NE	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
미시행	8 (2.9)	8 (2.9)	10 (3.6)	14 (5.1)
ORR[a](95% CI)[b]	83.5 (78.57, 87.72)	85.7 (80.99, 89.64)	72.4 (66.67, 77.56)	73.5 67.82, 78.58)
층화된 CMH 검정에 따른 교차비[c](95% CI)				
시험자 평가	2.0 (1.30, 3.02)			
IRC 평가	2.2 (1.43, 3.43)			
층화된 CMH 검정 p값				
시험자 평가	0.0014			
IRC 평가	0.0003			

③ 반응 지속기간

FL 대상군에서 타파시타맙+R2는 R2에 비해 더 지속적인 반응을 보였다. CR 또는 PR을 달성한 참여자에서 DoR 중앙값의 K-M 추정값은 타파시타맙+R2 및 위약+R2 투여군에서 각각 21.19개월(95% CI: 19.48, NE) 및 13.60개월(95% CI: 12.42, 18.56)이었다(HR 0.473 [95% CI: 0.330, 0.678].

그림 9: 소포성 림프종 대상군에서 시험자 평가에 따른 반응지속기간의 Kaplan- Meier 추정값(전체분석대상자군)



4) 안전성 결과

(1) 노출

FL 안전성 대상군에서 타파시타맙/위약 투여 기간의 중앙값은 타파시타맙+R2군에서 322.5일(범위: 1-359일), 위약+R2군에서 302.0일(범위: 1-353일)이었다(표2 참조). 타파시타맙/위약 투여 주기 수의 중앙값은 타파시타맙+R2군에서 12.0주기(범위: 1- 12주기), 위약+R2군에서 11.0주기(범위: 1-12주기)였다. 타파시타맙/위약 주입 횟수의 중앙값은 타파시타맙+R2군에서 25.5회(범위: 1-30회), 위약+R2군에서 25.0회(범위: 1- 30회)였다. 타파시타맙+R2군의 투여 기간이 위약+R2군에 비해 약간 더 길었다.

타파시타맙+R2군에서 타파시타맙의 실제 용량 강도와 상대 용량 강도 중앙값은 각각 312.0 mg/kg(범위: 3-360 mg/kg) 및 93.33%(범위: 2.2%-100.0%)였다.

표2: 타파시타맙/위약에 대한 노출 요약 (FL 안전성 대상군)

변수	타파시타맙+R[2] (N = 274)	위약+R[2] (N = 272)	전체 (N = 546)
총 주기 수[a]			
평균(표준편차)	9.9 (3.15)	9.4 (3.33)	9.6 (3.25)
중앙값(최소, 최대)	12.0 (1, 12)	11.0 (1, 12)	12.0 (1, 12)
투여 기간(일)[b]			
평균(표준편차)	263.5 (90.75)	247.6 (95.13)	255.6 (93.21)
중앙값(최소, 최대)	322.5 (1, 359)	302.0 (1, 353)	314.5 (1, 359)
기간 범주별 참여자, n(%)			
< 1개월	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
1개월 이상 ~ 3개월 미만	14 (5.1)	22 (8.1)	36 (6.6)
3개월 이상 ~ 6개월 미만	20 (7.3)	40 (14.7)	60 (11.0)
6개월 이상 ~ 9개월 미만	54 (19.7)	59 (21.7)	113 (20.7)
9개월 이상 ~ 12개월 이하	174 (63.5)	144 (52.9)	318 (58.2)
타파시타맙 실제 용량 강도(mg/kg)[c]			
n	273	NA	NA
평균(표준편차)	277.8 (85.26)	NA	NA
중앙값(최소, 최대)	312.0 (3, 360)	NA	NA
타파시타맙 상대 용량 강도(%)[d]			
n	273	NA	NA
평균(표준편차)	87.92 (13.657)	NA	NA
중앙값(최소, 최대)	93.33 (2.2, 100.0)	NA	NA

(2) 이상사례

FL 안전성 대상군에서 타파시타맙+R2군과 위약+R2군 모두 99.3%로, 거의 모든 참여자가 최소 1건의 TEAE를 경험했다(표 3 참고). TEAE의 전체 발생률은 투여군 간에 대체로 유사했으며, 타파시타맙+R2군에서 중대한 TEAE의 발생률이 36.1%로 위약+R2군(31.6%) 대비 더 높았다.

표 3: 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)의 전체 요약(FL 안전성 대상군)

1건 이상 발생한 참여자(n[%])	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**	**위약+R^2 (N = 272)**	**총계 (N = 546)**
TEAE	272 (99.3)	270 (99.3)	542 (99.3)
중대한 TEAE	99 (36.1)	86 (31.6)	185 (33.9)
3등급 또는 4등급 TEAE	195 (71.2)	189 (69.5)	384 (70.3)
치명적인 TEAE	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
타파시타맙/위약 관련 TEAE	202 (73.7)	179 (65.8)	381 (69.8)
중대한 타파시타맙/위약 관련 TEAE	29 (10.6)	32 (11.8)	61 (11.2)
3등급 또는 4등급 타파시타맙/위약 관련 TEAE	112 (40.9)	100 (36.8)	212 (38.8)
치명적인 타파시타맙/위약 관련 TEAE	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
레날리도마이드 관련 TEAE	245 (89.4)	237 (87.1)	482 (88.3)
중대한 레날리도마이드 관련 TEAE	35 (12.8)	38 (14.0)	73 (13.4)
3등급 또는 4등급 레날리도마이드 관련 TEAE	154 (56.2)	136 (50.0)	290 (53.1)
치명적인 레날리도마이드 관련 TEAE	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
리툭시맙 관련 TEAE	173 (63.1)	162 (59.6)	335 (61.4)
중대한 리툭시맙 관련 TEAE	17 (6.2)	24 (8.8)	41 (7.5)
3등급 또는 4등급 리툭시맙 관련 TEAE	72 (26.3)	69 (25.4)	141 (25.8)
치명적인 리툭시맙 관련 TEAE	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
타파시타맙/위약 영구 중단을 초래한 TEAE	30 (10.9)	18 (6.6)	48 (8.8)
레달리도마이드 영구 중단을 초래한 TEAE	39 (14.2)	31 (11.4)	70 (12.8)
리툭시맙 영구 중단을 초래한 TEAE	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (2.9)
타파시타맙/위약의 투여 지연 또는 투여 보류를 초래한 TEAE	203 (74.1)	190 (69.9)	393 (72.0)
레달리도마이드의 용량 감량, 투여 누락 또는 투여 보류를 초래한 TEAE	210 (76.6)	197 (72.4)	407 (74.5)
리툭시맙의 용량 감량 또는 투여 보류를 초래한 TEAE	124 (45.3)	125 (46.0)	249 (45.6)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

FL 안전성 대상군의 각 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 TEAE(발생률 ≥ 10%)는 표 5에 요약되어 있다.

표 5: MedDRA 대표용어(PT)별 각 군 참여자의 10% 이상에서 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)의 요약(FL 안전성 대상군)

MedDRA PT, n(%)	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**	**위약+R^2 (N = 272)**	**전체 (N = 546)**
TEAE가 발생한 참여자	272 (99.3)	270 (99.3)	542 (99.3)
호중구 감소증	133 (48.5)	123 (45.2)	256 (46.9)
설사	103 (37.6)	77 (28.3)	180 (33.0)
코로나19	86 (31.4)	64 (23.5)	150 (27.5)

변비	80 (29.2)	67 (24.6)	147 (26.9)
발진	60 (21.9)	58 (21.3)	118 (21.6)
피로	58 (21.2)	43 (15.8)	101 (18.5)
기침	52 (19.0)	47 (17.3)	99 (18.1)
발열	52 (19.0)	44 (16.2)	96 (17.6)
근육 연축	49 (17.9)	49 (18.0)	98 (17.9)
구역	49 (17.9)	38 (14.0)	87 (15.9)
소양증	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
주입 관련 반응	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
빈혈	39 (14.2)	36 (13.2)	75 (13.7)
혈소판 감소증	37 (13.5)	42 (15.4)	79 (14.5)
무력증	36 (13.1)	28 (10.3)	64 (11.7)
폐렴	32 (11.7)	24 (8.8)	56 (10.3)
등허리 통증	31 (11.3)	15 (5.5)	46 (8.4)
상기도 감염	25 (9.1)	29 (10.7)	54 (9.9)
저칼륨 혈증	22 (8.0)	32 (11.8)	54 (9.9)
복통	20 (7.3)	29 (10.7)	49 (9.0)
말초 부종	20 (7.3)	35 (12.9)	55 (10.1)

타파시타맙+R2군에서 위약+R2군보다 더 빈번하게(차이 ≥ 5%) 발생한 치료 후 발생 AE는 설사(37.6% 대 28.3%), 코로나19(31.4% 대 23.5%), 피로(21.2% 대 15.8%), 소양증(16.1% 대 10.3%), 등허리 통증(11.3% 대 5.5%), 입인두 통증(9.1% 대 3.7%), 사지 통증(7.7% 대 2.6%) 등이었다(INCMOR 0208-301 CSR 표 3.2.3.1 참조). 위약+R2군에서 타파시타맙+R2군 대비 더 빈번하게(차이 ≥ 5%) 발생한 유일한 TEAE는 말초 부종이었다(12.9% 대 7.3%).

참여자의 5% 이상에서 보고된 TEAE 중, 타파시타맙+R2군에서 위약+R2군 대비 두 배를 초과하는 빈도로 발생한 TEAE는 등허리 통증(11.3% 대 5.5%), 입인두 통증(9.1% 대 3.7%), 사지 통증(7.7% 대 2.6%), 코로나19 폐렴(5.5% 대 1.8%) 등이었다. 또한, 참여자의 5% 이상에서 보고된 TEAE 중, 위약+R2군에서 타파시타맙+R2군 대비 두 배를 초과하는 빈도로 발생한 사례는 없었다.

위의 역치에는 미치지 않으나 위약+R2군 대비 타파시타맙+R2군에서 더 많은 참여자에게 발생한 기타 임상적으로 주목할 만한 TEAE는 폐렴(11.7% 대 8.8%), 말초 신경병증(4.7% 대 2.2%), 저감마글로불린 혈증(4.7% 대 2.6%), 발열성 호중구 감소증(4.4% 대 2.6%), 혈중 ALP 증가(4.0% 대 0.7%), 림프구 수 감소(2.6% 대 0.7%), 치아 감염(2.2% 대 0.4%) 등이었다.

(4) 3등급 이상 치료 후 발생한 이상사례

FL 안전성 대상군에서, 타파시타맙+R2군 195명(71.2%)과 위약+R2군 189명(69.5%)이 최소 1건 이상의 3 또는 4등급 TEAE를 경험하였다(표 7 참조).

표 7: MedDRA 대표용어별 각 군 참여자의 2% 이상에게 발생한 3등급 또는 4등급 치료 후 발생 이상사례(TEAE)의 요약(FL 안전성 대상군)

MedDRA PT, n(%)	**타파시타맙+R² (N = 274)**	**위약+R² (N = 272)**	**전체 (N = 546)**
3등급 또는 4등급 TEAE가 발생한 참여자	195 (71.2)	189 (69.5)	384 (70.3)
호중구 감소증	109 (39.8)	102 (37.5)	211 (38.6)
폐렴	23 (8.4)	14 (5.1)	37 (6.8)
혈소판 감소증	17 (6.2)	20 (7.4)	37 (6.8)
코로나19	16 (5.8)	6 (2.2)	22 (4.0)
호중구 수 감소	16 (5.8)	18 (6.6)	34 (6.2)
코로나19 폐렴	13 (4.7)	3 (1.1)	16 (2.9)
빈혈	12 (4.4)	16 (5.9)	28 (5.1)
발열성 호중구 감소증	12 (4.4)	6 (2.2)	18 (3.3)
급성 신장 손상	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
발열	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)

3등급 또는 4등급 TEAE의 발생률에서 투여군 간 5% 이상의 차이는 없었다. 참여자의 2% 이상에서 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE 중, 타파시타맙+R2군에서 위약+R2군 대비 두 배를 초과하는 빈도로 발생한 3등급 또는 4등급 TEAE는 코로나19(5.8% 대 2.2%) 및 코로나19 폐렴(4.7% 대 1.1%)이였다. 참여자의 2% 이상에서 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE 중, 위약+R2군에서 타파시타맙+R2군 대비 두 배를 초과하는 빈도로 발생한 사례는 없었다.

(5) 사망

FL 안전성 대상군에서 타파시타맙+R2군 6명(2.2%), 위약+R2군 6명(2.2%)을 포함한 12명(2.2%)의 참여자가 치명적인 결과를 초래한 TEAE를 경험하였다(표 12 참조).

표 12: MedDRA 기관계대분류(System Organ Class, SOC) 및 대표용어(Preferred Term, PT)별 치명적인 결과를 초래한 치료 후 발생 이상사례(TEAE)의 요약(FL 안전성 대상군)

MedDRA SOC, n(%) PT, n (%)	**타파시타맙+R² (N = 274)**	**위약+R² (N = 272)**	**전체 (N = 546)**
치명적인 TEAE가 발생한 참여자	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
각종 심장 장애	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
심부전	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
전신 장애 및 투여 부위 병태	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
사망	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
감염 및 기생충 감염	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
기관폐포 아스페르길루스증	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
코로나19	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
코로나19 폐렴	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
폐렴	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
패혈증	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
위선암종	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
대장 유암종	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

위약+R2군에서 치명적인 TEAE가 발생한 MedDRA SOC는 감염 및 기생충 감염(5명 [1.8%])과 각종 심장 장애(1명 [0.4%])였다. 2명(0.7%)에게 발생한 코로나19을 제외한 모든 치명적인 TEAE는 위약+R2군에서 각각 1명에게 발생하였다. 위약+R2군에서 2건의 치명적인 TEAE는 시험자가 타파시타맙/위약과 관련이 있다고 판단했으며(심부전 및 패혈증), 2건은 레날리도마이드와 관련이 있다고 판단하였고(심부전 및 패혈증), 1건은 리툭시맙과 관련이 있다고 판단하였다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

FL 안전성 대상군에서, 타파시타맙+R2군 21명(7.7%)과 위약+R2군 12명(4.4%)이 AESI(모든 등급)를 경험하였다(표 20참조). 가장 높은 빈도를 보인 AESI 카테고리는 IRR(각각 5.8% 및 2.6%)이었으며, 모두 3등급이었다.

표 20: MedDRA 대표용어(PT)별 치료 후 발생한 특별관심 이상사례(TEAE)의 요약(FL 안전성 대상군)

AESI, n (%)	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**	**위약+R^2 (N = 272)**	**전체 (N = 546)**
AESI가 발생한 참여자	21 (7.7)	12 (4.4)	33 (6.0)
CRS	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
B형 간염 재활성화	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3등급 이상의 IRR	16 (5.8)	7 (2.6)	23 (4.2)
PML	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
SPM[a]	8 (2.9)	3 (1.1)	11 (2.0)
TLS	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

① 사이토카인방출증후군(CRS)

타파시타맙+R2군에서 CRS AESI는 1등급(1명) 또는 2등급(2명)이었다. CRS AESI 발생까지의 시간 중앙값은 1.0일(범위: 1-13일)이었다. 해당 사례들의 최장 지속기간 중앙값은 1.0일(범위: 1- 2일)이었다.

위약+R2군에서 CRS AESI는 1등급(2명) 또는 2등급(1명)이었다. CRS AESI 발생까지의 시간 중앙값은 4.0일(범위: 1-6 days)이었다. 해당 사례들의 최장 지속기간 중앙값은 3.0일(범위: 2-7일)이었다.

기록된 소수의 CRS 사례는 모두 등급이 낮았으며, 약물 투여 보류 및 임상적으로 필요 시 항히스타민제 및/또는 아세트아미노펜, 메틸프레드니솔론 등의 보조약물 치료를 시작함으로써 관리가 가능하였다. 기관 가이드라인에 따라 수액, 승압제, 산소 공급 등이 사용되었다. 이후 주입에 대해서는 전처리 약물이 필수적으로 투여되었다.

② 주입 관련 반응(IRR) 3등급 이상

타파시타맙+R2군에서 IRR AESI는 모두 3등급이었다. 2명 이상의 참여자에서 확인된 PT는 발진과 반구진 발진(각각 3명) 및 IRR(2명) 등이었다. IRR AESI 발생까지의 시간 중앙값은 11.0일(범위: 1-302일)이었다. 해당 사례들의 최장 지속기간 중앙값은 8.0일(범위: 1- 22일)이었다.

위약+R2군에서 IRR AESI는 모두 3등급이었다. 2명 이상의 참여자에서 확인된 PT는 없었다. IRR AESI 발생까지의 시간 중앙값은 14.0일(범위: 1-43일)이었다. 해당 사례들의 최장 지속기간 중앙값은 7.0일(범위: 1-8일)이었다.

전반적으로 IRR 사례는 약물 투여 보류 및 아세트아미노펜, 메틸프레드니솔론 등의 보조약물 치료를 시작함으로써 관리가 가능하였다. 소수의 중증 사례에서는 기관 가이드라인에 따라 수액, 승압제, 산소 공급이 사용되었다.

③ 이차 원발성 악성종양(SPM)

FL 안전성 대상군에서 여러 건의 SPM이 확인되었으며(표 22 참조), 타파시타맙+R2군(2.9%)에서 위약+R2(1.1%)군에 비해 더 빈번하게 발생하였다.

표 22: MedDRA 대표용어(PT)별 맞춤형 MedDRA 쿼리에 따라 정의된 이차 원발성 악성종양 치료 후 발생 이상사례의 요약(FL 안전성 대상군)

변수, n(%)	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**	**위약+R^2 (N = 272)**	**전체 (N = 546)**
모든 SPM TEAE	8 (2.9)	3 (1.1)	11 (2.0)
위선암종	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
기저 세포 암종	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
대장 유암종	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
결장암	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
악성 폐 신생물	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
골수 형성 이상 증후군	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
편평세포암	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
피부의 편평세포 암종	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
이행세포암종	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

전반적으로, 투여군 간 SPM 발생률은 타파시타맙+R2군에서 3.4%, 위약+R2군에서 1.8%였으며, 이는 R2 요법에 대한 AUGMENT 시험의 일차 분석에서 보고된 내용과 유사하다(Leonard et al 2019). 다만, 해당 시험에서는 R^2 군 대비 대조군에서 더 많은 사례가 관찰되었다(즉, R2군 3% 대 위약+R2군 6%, 추적관찰 기간 중앙값 28.3개월). 최종 분석 결과, 추적관찰 기간 중앙값인 65.9개월 후, SPM 발생률은 각각 7%와 12%로 증가하였다(Leonard et al 2022). MOR208C203(L-MIND) 시험에서, 타파시타맙 및/또는 레날리도마이드에 대한 노출 기간 중앙값 9.2개월, 타파시타맙 단독요법에 대한 노출 기간 중앙값 13.9개월, 추적관찰 기간 중앙값 44.0개월 후, SPM은 11.1%의 참여자에게 발생하였다(Duell et al 2024).

추적관찰, 투여 요법, 적응증의 차이로 인해 시험 간 결과를 비교하기는 어렵지만, 전반적으로 SPM 발생률은 FL 대상군에서 예상되는 범위 내에 있는 것으로 보인다(11.06%의 누적 발생률 보고됨; Giri et al 2017). 다변량 회귀분석 결과, 65세 초과 연령, 남성, 이전 방사선 치료 이력이 SPM의 예측 위험인자로 보고되었다(Giri et al 2017).

현재 SPM과 관련한 추적관찰 기간이 짧아, 현재로서는 전체적인 평가가 불가능하다.

(7) 특수환자군

① 연령

FL 안전성 대상군에서, 참여자의 50.4%는 65세 미만이었으며(타파시타맙+R2군 50.2% 대 위약+R2군 50.5%), 49.6%는 65세 이상이었다. TEAE 유형은 일반적으로 65세 미만과 65세 이상 참가자 간, 그리고 75세 미만과 75세 이상 참가자 간에 비슷하였다.

FL 안전성 대상군에서 65세 미만 및 65세 이상 연령군의 TEAE, 중대한 TEAE, 3등급 또는 4등급 TEAE, 치명적인 TEAE에 대한 전체 요약은 표 27에 제시되어 있다.

표 27: 연령군별 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)의 전체 요약: 65세 미만 및 65세 이상(FL 안전성 대상군)

1건 이상 발생한 참여자(n[%])	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**		**위약+R^2 (N = 272)**		**전체 (N = 546)**	
	65세 미만 (N = 137)	**65세 이상 (N = 137)**	**65세 미만 (N = 138)**	**65세 이상 (N = 134)**	**65세 미만 (N = 275)**	**65세 이상 (N = 271)**
TEAE	136 (99.3)	136 (99.3)	137 (99.3)	133 (99.3)	273 (99.3)	269 (99.3)
중대한 TEAE	46 (33.6)	53 (38.7)	41 (29.7)	45 (33.6)	87 (31.6)	98 (36.2)
3등급 또는 4등급 TEAE	91 (66.4)	104 (75.9)	89 (64.5)	100 (74.6)	180 (65.5)	204 (75.3)
치명적인 TEAE	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)	5 (3.7)	2 (0.7)	10 (3.7)

65세 미만 및 65세 이상 참여자들에 대한 두 투여군 간 중대한 TEAE, 3등급 또는 4등급 TEAE, 치명적인 결과를 초래한 TEAE의 전체 발생률을 비교한 결과, 연령이 높은 참여자들이 각 카테고리에서 최소 1건 이상의 사례를 경험한 비율이 더 높았다. 그러나 이러한 차이를 임상적으로 유의한 것으로 판단하지 않았다.

FL 안전성 대상군에서 75세 미만 및 75세 이상 연령군의 TEAE, 중대한 TEAE, 3등급 또는 4등급 TEAE, 치명적인 TEAE에 대한 전체 요약은 표 28에 제시되어 있다.

표 28: 연령군별 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)의 전체 요약: 75세 미만 및 75세 이상(FL 안전성 대상군)

1건 이상 발생한 참여자(n[%])	**타파시타맙+R^2 (N = 274)**		**위약+R^2 (N = 272)**		**전체 (N = 546)**	
	75세 미만 (N = 220)	**75세 이상 (N = 54)**	**75세 미만 (N = 218)**	**75세 이상 (N = 54)**	**75세 미만 (N = 438)**	**75세 이상 (N = 108)**
TEAE	218 (99.1)	54 (100.0)	217 (99.5)	53 (98.1)	435 (99.3)	107 (99.1)
중대한 TEAE	77 (35.0)	22 (40.7)	62 (28.4)	24 (44.4)	139 (31.7)	46 (42.6)
3등급 또는 4등급 TEAE	152 (69.1)	43 (79.6)	149 (68.3)	40 (74.1)	301 (68.7)	83 (76.9)
치명적인 TEAE	4 (1.8)	2 (3.7)	3 (1.4)	3 (5.6)	7 (1.6)	5 (4.6)

② 인종

FL 안전성 대상군에서 대부분의 참여자는 백인(79.9%)이었으며, 일부는 아시아인(15.0%)이었고, 소수는 흑인 또는 아프리카계 미국인(0.2%) 또는 “기타”(1.1%)였다.

표 33: 인종별 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)의 전체 요약(FL 안전성 대상군)

1건 이상 발생한 참여자(n[%])	타파시타맙+R^2 (N = 274)			위약+R^2 (N = 272)			전체 (N = 546)		
	백인 (N = 220)	아시아인 (N = 40)	기타[a] (N = 14)	백인 (N = 217)	아시아인 (N = 42)	기타[a] (N = 13)	백인 (N = 437)	아시아인 (N = 82)	기타[a] (N = 27)
TEAE	218 (99.1)	40 (100.0)	14 (100.0)	215 (99.1)	42 (100.0)	13 (100.0)	433 (99.1)	82 (100.0)	27 (100.0)
중대한 TEAE	86 (39.1)	9 (22.5)	4 (28.6)	73 (33.6)	11 (26.2)	2 (15.4)	159 (36.4)	20 (24.4)	6 (22.2)
3등급 또는 4등급 TEAE	154 (70.0)	32 (80.0)	9 (64.3)	149 (68.7)	32 (76.2)	8 (61.5)	303 (69.3)	64 (78.0)	17 (63.0)
치명적인 TEAE	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.7)

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

허가국	변경허가일	승인라벨
미국	2025.06.18	1.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate [see Clinical Studies (14.1)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). 1.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). Limitations of Use: MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials [see Clinical Studies (14.3)].
유럽	2025.12.15.	MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) (Grade 1-3a) after at least one line of systemic therapy.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가시 제출자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독	**허가일**	2023-06-09
제품명	민쥬비주(타파시타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v4.1
주성분 및 함량	1 바이알(5 밀리리터) 중 타파시타맙 200 밀리그램		
효능·효과	○ 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma DLBCL) 자가 조혈모세포이식(ASCT)이 적합하지 않고 한 가지 이상의 이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자에서 레날리도마이드와 병용요법, 이후 이 약의 단독요법 ○ 소포성 림프종(Follicular lymphoma FL) 한 가지 이상의 전신요법을 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자에서 레날리도마이드 및 리툭시맙과 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주입 관련 반응	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
골수 억제		
중대한 감염		
종양 용해 증후군		
2. 중요한 잠재적 위해성		
진행 다초점 백색질 뇌증	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료

최근 B-세포 고갈 약물 또는 항암화학요법을 받은 환자에서 사용	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서
장기적인 안전성	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시계획	-
중등증 또는 중증 간장애 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
중증 신장애 환자에서의 사용		

*** 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)**