

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024.09.02.	접수번호	20240164354								
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등										
신청인 (회사명)	암젠코리아유한회사										
제 품 명	블린사이토주 35마이크로그램(블리나투모맵, 유전자재조합)										
주성분명 (원료의약품등록 번호)	블리나투모맵										
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반								
제 형/함량	용액용 동결건조 분말 주사제 분말주사제 1바이알(134.9685mg) 중 블리나투모맵 38.5 밀리그램										
기 허 가 사 항	허가일자	2015.11.03.									
	효능·효과	1. 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 성인 및 소아에서 미세잔존질환(minimal residual disease, MRD)이 0.1% 이상인 첫번째 또는 두번째 관해상태의 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료. 2. 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 성인 및 소아에서 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.									
	용법·용량	<p>1. 용량</p> <p>1.1 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료</p> <p>가. 치료 과정은 이 약을 유도 요법으로 1회 주기를 투여한 후 공고 요법으로 최대 추가적인 3회 주기를 투여하는 것으로 이루어져 있다.</p> <p>나. 유도 또는 공고 요법에서 이 약의 단위 주기는 28일간의 연속적인 정맥투여와 이후의 14일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 42일).</p> <p>다. 표 1은 환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장 용량이다. 체중 45kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 45kg 미만의 환자는 환자의 체표면적(BSA)을 고려하여 용량을 설정한다.</p> <p>표 1. MRD 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄</p> <table> <tr> <td></td><td>환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)</td><td>환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)</td></tr> <tr> <td>유도 요법 1 주기</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>1-28일</td><td>28µg/일</td><td>15µg/m²/day (28µg/일 용량을 초과하지 않는다)</td></tr> </table>			환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)	유도 요법 1 주기			1-28일	28µg/일
	환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)									
유도 요법 1 주기											
1-28일	28µg/일	15µg/m ² /day (28µg/일 용량을 초과하지 않는다)									

29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
공고 요법 2-4 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기

라. 첫 치료주기의 첫 3일과 두 번째 치료주기의 첫 2일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4시간 이상 중단한 경우) 보건의료 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

1.2 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료

가. 치료과정은 이 약을 유도요법으로 최대 2회 주기를 투여한 후 공고요법으로 추가적인 3회 주기를 투여하고, 이후 지속요법으로 최대 4주기를 추가로 투여하는 것으로 이루어져있다.

나. 표 2는환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장용량이다. 체중 45kg이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 45kg 미만의 환자는 환자의 체표면적(BSA)을 고려하여 용량을 설정한다.

다. 유도 또는 공고요법에서 이 약 투여의 단회주기는 28일간의 연속적인 정맥투여와 이후의 14일간의 휴약 기간으로 이루어져있다(총 42일).

라. 지속요법에서 이 약 투여의 단회주기는 28일간의 연속적인 정맥투여와 이후의 56일간의 휴약기간으로 이루어져있다(총 84일).

표 2. 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄

주기	환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
유도 요법 1 주기		
1-7일	9 μ g/일	5 μ g/m ² /day (9 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
8-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
유도 요법 2 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
공고 요법 3-5 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)

		않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
지속 요법 6-9 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-84일	56일 휴약기	56일 휴약기

마. 첫 치료주기의 첫 9일과 두 번째 치료주기의 첫 2일간 입원치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4시간 이상 중단한 경우) 보건의료전문가의 감독하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

2. 용법

가. 프레드니손 또는 이와 동등한 약 전처치 - MRD 양성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL).

- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1시간 전에 프레드니손 100mg 또는 이와 동등한 약(예. 텍사메타손 16mg)을 정맥투여 전처치한다.
- 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 4 시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 텍사메타손 5mg/m²(최대 20mg)을 전처치한다.

나. 텍사메타손 전처치 - 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL).

- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1시간 전, 증량투여 이전(예. 주기 1의 8일차) 또는 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 텍사메타손 20 mg을 전처치 한다.
- 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 증량투여 이전(예. 주기 1의 8일차) 또는 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시 할 때 텍사메타손 5 mg/m²(최대 20 mg)을 전처치 한다.

다. 주입 펌프를 이용하여 일정한 속도로 지속적으로 이 약을 정맥 주입 투여한다.

라. 이 약의 주입백은 24시간 또는 48시간 동안 주입될 수 있어야 한다. 주입백의 교환빈도를 고려하여 24시간 또는 48시간의 주입시간을 선택한다.

마. IV 튜브의 충전(priming)을 고려하고 환자가 이 약의 권장용량을 모두 투여받기 위해서는, 시작용량(270 mL)은 환자에게 투여할 용량(240 mL)보다 많아지게 된다.

바. 주입백에 표시된 용법에 따라 이 약액을 아래와 같이 주입한다:

- 24시간 동안 10 mL/시간의 속도로 주입, 또는
- 48시간 동안 5 mL/시간의 속도로 주입

3. 이상반응 시 용량조정

이상반응 발생 이후로 중단한 기간이 7일보다 길지 않다면 해당 주기에서 중단 이전과 이후의 기간을 포함하여 총 28일이 되도록 동일 주기를 지속한다. 이상반응으로 인해 중단한 기간이 7일 이상이라면 새로운 주기를 시작한다.

표 3. 이상반응 발생 시 용량 조정

독성	등급	체중 45kg 이상 환자	체중 45kg 미만 환자
사이토카인 방출 증후군 (CRS)	3등급	<ul style="list-style-type: none"> ● 이 약 투여를 중단한다. ● 텍사메타손 8 mg을 8시간마다 최대 3일까지 정맥 또는 경구투여하고 4일 이후부터 감량하여 중단한다. ● 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 9μg/일 용량으로 재개하고, 이 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28μg/일 용량까지 증량한다. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 이 약 투여를 중단한다. ● 텍사메타손 5mg/m²(최대 8 mg)을 8시간마다 최대 3일까지 정맥 또는 경구투여하고 4일 이후부터 감량하여 중단한다. ● 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 5μg/m²/일 용량으로 재개하고, 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15μg/m²/일 용량까지 증량한다.
	4등급	이 약 투여를 영구적으로 중단한다. 3등급 사이토카인방출 증후군에 제시된 것과 같이 텍사메타손을 투여한다.	
신경학적 독성	발작	발작이 1회를 초과하여 발생한다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	
	3등급	1 등급(경증) 이하로 최소 3일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9μg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28 μg/일 용량까지 증량한다. 9 μg/일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	1 등급(경증) 이하로 최소 3일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5 μg/m ² /일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15 μg/m ² /일 용량까지 증량한다. 5 μg/m ² /일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4등급	이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	
기타 임상적으로 유의한 이상사례	3등급	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9 μg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28 μg/일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14일 이후에도	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5 μg/m ² /일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15 μg/m ² /일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14일 이후

		<table><tr><td></td><td>해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.</td><td>에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.</td></tr><tr><td>4 등 급</td><td colspan="2">이 약 투여를 영구적으로 중단할 것을 고려한다.</td></tr></table>		해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	4 등 급	이 약 투여를 영구적으로 중단할 것을 고려한다.	
	해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.						
4 등 급	이 약 투여를 영구적으로 중단할 것을 고려한다.							
		* CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event)를 기반으로 함. 3 등급은 중증이며, 4 등급은 생명을 위협하는 수준이다.						
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.2.14.						
	효능·효과	불임 참조						
	용법·용량	불임 참조						
	사용상의 주의사항	불임 참조						
	허가조건	불임 참조						
국외 허가현황		<ul style="list-style-type: none">• 미국(FDA) : 2014.12.03. 최초 허가, 효능효과 추가 : 2024.06.14.• 유럽(EMA) : 2015.11.23. 최초 허가, 효능효과 추가 : 2021.05.20.(소아만 추가)						
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	홍영기 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장					
심사부서	유전자재조합의약품과	심사담당자	전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장					
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

1. 미세잔존질환 (MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)
성인 및 소아에서 미세잔존질환(minimal residual disease, MRD)이 0.1% 이상인 첫번째 또는 두번째 관해상태의 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.
2. 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)
성인 및 소아에서 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.
3. 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 공고 요법
성인 및 소아에서 필라델피아 염색체 음성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 공고 요법 치료.

○ 용법·용량

1. 용량
 - 1.1 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료
가. 치료 과정은 이 약을 유도 요법으로 1회 주기를 투여한 후 공고 요법으로 최대 추가적인 3회 주기를 투여하는 것으로 이루어져 있다.
나. 유도 또는 공고 요법에서 이 약의 단회 주기는 28일간의 연속적인 정맥투여와 이후의 14일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 42일).
다. 표 1은 환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장 용량이다. 체중 45kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 체중 45kg 미만의 환자는 환자의 체표면적 (BSA)을 고려하여 용량을 설정한다.
표 1. MRD 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄

주기	환자 체중	환자 체중
	45kg 이상 (고정 용량)	45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)

유도 요법 1 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
공고 요법 2-4 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기

라. 첫 치료주기의 첫 3일과 두 번째 치료주기의 첫 2일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4시간 이상 중단한 경우) 보건의료 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

마. 중추신경계 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 재발을 예방하기 위해 이 약 투여 전 및 투여 중 경막 내 화학요법 예방이 권장된다.

바. 프레드니손 또는 이와 동등한 약 전처치 - MRD 양성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL):

- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1시간 전에 프레드니손 100mg 또는 이와 동등한 약(예. 덱사메타손 16mg)을 정맥투여 전처치한다.
- 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 첫 주기에서 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 덱사메타손 5mg/m²(최대 20mg)을 정맥투여 또는 경구로 전처치한다.

1.2 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료

가. 치료 과정은 이 약을 유도 요법으로 최대 2회 주기를 투여한 후 공고 요법으로 추가적인 3회 주기를 투여하고, 이후 지속 요법으로 최대 4주기를 추가로 투여하는 것으로 이루어져있다.

나. 유도 또는 공고 요법에서 이 약 투여의 단회 주기는 28일간의 연속적인 정맥 투여와 이후의 14일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 42일).

다. 지속 요법에서 이 약 투여의 단회 주기는 28일간의 연속적인 정맥 투여와 이후의 56일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 84일).

라. 표 2는 환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장 용량이다. 체중 45kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 체중 45kg 미만의 환자는 환자의 체표면적 (BSA) 을 고려하여 용량을 설정한다.

표 2. 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄

주기	환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
유도 요법 1 주기		
1-7일	9 μ g/일	5 μ g/m ² /day

		(9 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
8-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
유도 요법 2 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
공고 요법 3-5 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기
지속 요법 6-9 주기		
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-84일	56일 휴약기	56일 휴약기

마. 첫 치료주기의 첫 9일과 두 번째 치료주기의 첫 2일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4시간 이상 중단한 경우) 보건의료전문가의 감독하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

바. 중추신경계 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 재발을 예방하기 위해 이 약 투여 전 및 투여 중 경막 내 화학요법 예방이 권장된다.

사. 텍사메타손 전처치:

- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1시간 전, 증량 투여 이전 (예. 주기1의 8일차), 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 텍사메타손 20mg을 정맥투여 또는 경구로 전처치한다.
- 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 증량 투여 이전 (예. 주기1의 8일차), 첫 주기에서 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 텍사메타손 5mg/m²(최대 20mg)을 정맥투여 또는 경구로 전처치한다.

1.3 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 공고 요법 치료

가. 공고 요법에서 이 약의 단회 주기는 28일간의 연속 투여와 이후의 14일간의 휴약 기간으로 이루어져 있다 (총 42일). 환자는 이 약을 공고 요법으로 최대 4주기까지 투여 받을 수 있다.

나. 체중 45kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 체중 45kg 미만의 환자는 환자의 체표면적 (BSA)을 고려하여 용량을 설정한다 (표3 참조).

표 3. 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 공고 요법 치료를 위한 이 약의

권장용량 및 투여스케줄

이 약 공고 요법 주기	환자 체중 45kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
1-28일	28 μ g/일	15 μ g/m ² /day (28 μ g/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42일	14일 휴약기	14일 휴약기

다. 첫 치료주기의 첫 3일과 두 번째 치료주기의 첫 2일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4시간 이상 중단한 경우) 보건의료 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

라. 중추신경계 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 재발을 예방하기 위해 이 약 투여 전 및 투여 중 경막 내 화학요법 예방이 권장된다.

마. 텍사메타손 전처치:

- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 전 1시간 이내에 텍사메타손 20mg을 정맥투여 전처치한다.
- 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전 및 첫 주기에서 4시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 텍사메타손 5mg/m² (최대 20mg)을 정맥투여 또는 경구로 전처치한다.

2. 이상반응 시 용량 조정

이상반응 발생 이후로 중단한 기간이 7일보다 길지 않다면 해당 주기에서 중단 이전과 이후의 기간을 포함하여 총 28일이 되도록 동일 주기를 지속한다. 이상반응으로 인해 중단한 기간이 7일 이상이라면 새로운 주기를 시작한다.

표 4. 이상반응 발생 시 용량 조정

이상 반응	등급*	환자 체중 45kg 이상	환자 체중 45kg 미만
사이 토카 인 방출 증후 군 (CRS)	3 등급	<ul style="list-style-type: none"> ● 이 약 투여를 중단한다. ● 텍사메타손 8mg을 8시간마다 최대 3일까지 정맥 또는 경구 투여하고 4일 이후부터 감량하여 중단한다. ● 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 9μg/일 용량으로 재개하고, 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28μg/일 용량까지 증량한다. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 이 약 투여를 중단한다. ● 텍사메타손 5mg/m²(최대 8mg)을 8시간마다 최대 3일까지 정맥 또는 경구 투여하고 4일 이후부터 감량하여 중단한다. ● 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 5μg/m²/일 용량으로 재개하고, 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15μg/m²/일 용량까지 증량한다.

	4 등급	이 약 투여를 영구적으로 중단한다. 3등급 사이토카인 방출 증후군에 제시된 것과 같이 텍사메타손을 투여한다.	
신경학적 독성	발작	발작이 1회를 초과하여 발생한다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	
	2 등급 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)	면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)이 소실될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 현행 진료 지침에 따라 관리한다. 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)이 소실되면 이 약을 9μg/일 용량으로 재개한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28μg/일 용량까지 증량한다.	면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)이 소실될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 현행 진료 지침에 따라 관리한다. 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)이 소실되면 이 약을 5μg/m ² /일 용량으로 재개한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15μg /m ² /일 용량까지 증량한다.
	3 등급 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경학적 사례	1 등급(경증) 이하로 최소 3일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9μg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28μg/일 용량까지 증량한다. 9μg/일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	1 등급(경증) 이하로 최소 3일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5μg/m ² /일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15μg/m ² /일 용량까지 증량한다. 5μg/m ² /일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
		면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)의 경우, 코르티코스테로이드를 투여하고 현행 진료 지침에 따라 관리한다.	
	4 등급 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경학적 사례	이 약 투여를 영구적으로 중단한다. 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)의 경우, 코르티코스테로이드를 투여하고 현행 진료 지침에 따라 관리한다.	
기타 임상적으로 유의한 이상 사례	3 등급	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9μg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 28μg/일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5μg/m ² /일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7일 후에 15μg/m ² /일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4 등급	이 약 투여를 영구적으로 중단할 것을 고려한다.	

*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) 를 기반으로 함. 3 등급은 중증이며, 4 등급은 생명을 위협하는 수준이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

가. 사이토카인 방출 증후군

이 약을 투여 받는 환자에게서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)이 발생하였다. 사이토카인 방출 증후군이 발생한 시간의 중앙값은 점적주입 시작 후 2일이었고 이들 사례에서 사이토카인 방출 증후군이 소실된 시간의 중앙값은 5일이었다. 사이토카인 방출 증후군의 징후에는 발열, 두통, 구역, 무력증, 저혈압, ALT 증가, AST 증가, 총 빌리루빈 증가 및 파종성 혈관내 응고 등이 포함된다. 이 약 투여 후 발생한 사이토카인 방출 증후군의 징후는 주입 관련 반응, 모세혈관 누출 증후군 및 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화증후군과 겹칠 수 있다. 이 약의 임상시험에서 이 용어들이 모두 사이토카인 방출 증후군을 정의하기 위해 사용되었고 사이토카인 방출 증후군은 재발 또는 불응성 ALL 환자의 15%, MRD 양성 ALL 환자의 7%, 공고 요법으로 이 약 주기를 투여받은 환자의 16%에서 보고되었다.

이러한 사건의 증상 및 증후와 관련하여 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약을 투여 받는 환자에게 사이토카인 방출증후군과 연관된 증상 및 증후가 발생하면 보건의료전문가에게 알릴 수 있도록 조언하여야 한다. 중증의 사이토카인 방출 증후군 발생 시, 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군이 발생하면 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 또는 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군에 코르티코스테로이드를 투여한다.

나. 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군을 포함한 신경학적 독성

이 약은 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS) 을 포함한 중대한 또는 생명을 위협하는 신경학적 독성을 유발할 수 있다.

임상시험에서 신경학적 독성의 발생률은 약 65%였다. 신경학적 독성을 경험한 환자에서 첫 사건 발생까지의 시간 중앙값은 이 약 투여를 시작한 지 2주 이내였다. 신경학적 독성의 가장 흔한 징후($\geq 10\%$)는 두통 및 떨림이었고, 신경 독성 양상은 환자의 연령군에 따라 달랐다. 이 약 투여 시작 후 3 등급 또는 그 이상의 신경학적 독성은 환자의 약 13%에서 발생했으며 뇌병증, 경련, 언어장애, 의식장애, 혼동 및 방향감 장애, 협동 및 평형 장애 등이 포함되었다. 신경학적 독성의 징후는 뇌신경 장애를 포함하였다. 신경학적 독성의 대부분은 이 약 중단 이후에 해결되었으나, 일

부는 치료 중단을 초래하였다.

임상시험에서 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS) 과 일치하는 증상 및 증후의 발생률은 7.5%였다. 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)의 발생은 사이토카인 방출 증후군 (CRS)과 동시에, 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 해소 후, 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 없는 경우에도 일어날 수 있다.

중추신경계에 활동성 급성 림프모구성 백혈병이 있거나, 신경계 증상의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 이 약의 사용경험은 제한적이다. 임상적으로 관련된 중추신경계의 병력이 있거나 현존하는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 다운증후군 환자는 이 약 투여로 인한 발작 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 예방조치를 고려한다.

이 약을 투여 받는 환자를 면밀히 관찰하여 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS) 을 포함한 신경학적 독성 증상과 증후에 대해 모니터한다.

이 약을 투여 받는 환자에게 신경학적 독성의 증상 또는 증후가 발생할 경우 보건 의료전문가에게 알릴 수 있도록 조언하여야 한다. 신경학적 독성의 관리를 위해 권고대로 이 약 투여의 일시 중단 또는 중단 및/또는 코르티코스테로이드 투여가 필요할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 블리나투모맵이나 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자에게는 투여하지 않는다.

3. 약물이상반응

가. 임상시험 경험

MRD 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병

MRD 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에서 이 약의 안전성은 137명의 성인 환자에게 이 약을 투여한 2개의 단일군 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자 연령의 중앙값은 45세 (범위: 18 - 77세)였다.

가장 흔하게 발생한 약물이상반응 ($\geq 20\%$)은 발열, 주입 관련 반응, 두통, 감염 (감염원 미확인), 떨림, 오한이었다. 중대한 약물이상반응은 시험대상자의 61%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응 ($\geq 2\%$)은 발열, 떨림, 뇌병증, 실어증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 과량투여, 기기 관련 감염, 발작, 포도구균 감염이었다. 3등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 시험 대상자의 64%에서 보고되

었다. 이 약을 투여 받은 시험 대상자의 17%가 약물이상반응 때문에 투여를 중단하였는데, 신경학적 사건이 가장 빈번하게 보고된 투여 중단의 이유였다. 치명적인 약물이상반응 2건은 이 약 치료 중단 후 30일 이내에 발생하였다(비정형폐렴 및 막하출혈).

표 5는 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응을 요약하였다.

표 5. 이 약으로 치료 받은 MRD 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에서의 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응

약물이상반응	이 약 (N = 137)	
	모든 등급*	등급 ≥ 3*
	n (%)	n (%)
혈액 및 림프계 장애		
호중구 감소증 ¹	21 (15)	21 (15)
백혈구 감소증 ²	19 (14)	13 (9)
혈소판 감소증 ³	14 (10)	8 (6)
심장 장애		
부정맥 ⁴	17 (12)	3 (2)
일반적 장애 및 투여 부위 상태		
발열 ⁵	125 (91)	9 (7)
오한	39 (28)	0 (0)
감염 및 감염증		
감염 - 감염원 미확인	53 (39)	11 (8)
외상, 중독 및 시술 후 합병증		
주입 관련 반응 ⁶	105 (77)	7 (5)
검사		
면역글로블린 감소 ⁷	25 (18)	7 (5)
체중 증가	14 (10)	1 (< 1)
고아미노전이효소혈증 ⁸	13 (9)	9 (7)
근골격계 및 결합 조직 장애		
요통	16 (12)	1 (< 1)
신경계 장애		
두통 ⁹	54 (39)	5 (4)
떨림 ^{9, 10}	43 (31)	6 (4)
실어증 ⁹	16 (12)	1 (< 1)
어지러움 ⁹	14 (10)	1 (< 1)
뇌병증 ^{9, 11}	14 (10)	6 (4)
정신 장애		
불면증 ^{9, 12}	24 (18)	1 (< 1)
호흡기, 흉부, 종격 장애		
기침	18 (13)	0 (0)
피부 및 표피 조직 장애		
발진 ¹³	22 (16)	1 (< 1)

혈관계 장애

고혈압

19 (14)

1 (< 1)

* NCI의 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 에 근거한 등급

¹ 호중구 감소증은 발열성 호중구감소증, 호중구감소증 및 호중구 수 감소를 포함한다.

² 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수치 감소를 포함한다.

³ 혈소판 감소증은 혈소판 수치 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.

⁴ 부정맥은 서맥, 동성부정맥, 동성서맥, 동성빈맥, 빈맥, 및 심실주기외수축을 포함한다.

⁵ 발열은 체온 상승 및 발열을 포함한다.

⁶ 주입 관련 반응은 주입 관련 반응의 용어와 첫 주입 후 48시간 이내에 발생하여 ≤ 2일간 유지되는 다음의 사건: 사이토카인 방출 증후군, 눈 부어오름, 고혈압, 저혈압, 근육통, 안와주위 부종, 전신 가려움증, 발열 및 발진에 대한 통합 용어이다.

⁷ 면역글로블린 감소는 혈액 면역글로블린 A 감소, 혈액 면역글로블린 G 감소, 혈액 면역글로블린 M 감소, 저감마글로블린혈증, 저글로블린혈증, 및 면역글로블린 감소를 포함한다.

⁸ 고아미노전이효소혈증은 ALT 증가, AST 증가 및 간 효소 증가를 포함한다.

⁹ 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 나타낼 수 있다.

¹⁰ 떨림은 본태 떨림, 활동 떨림 및 떨림을 포함한다.

¹¹ 뇌병증은 인지장애, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 뇌병증, 무력증, 백질뇌병증, 기억 장애, 졸음 및 독성뇌병증을 포함한다.

¹² 불면은 입면시 불면, 불면 및 조기 기상을 포함한다.

¹³ 발진은 점촉성 피부염, 습진, 홍반, 발진 및 반점구진발진을 포함한다.

표 5에 포함되지 않은 MRD 양성인 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자에서의 약물 이상반응은 다음과 같다:

혈액 및 림프계 장애: 빈혈

일반적 장애 및 투여 부위 상태: 말초부종, 통증 및 흉통 (흉통 및 근골격성 흉통 포함)

간담도계 장애: 혈중 빌리루빈 증가

면역계 장애: 과민반응 및 사이토카인 방출 증후군

감염 및 감염증: 바이러스 감염, 박테리아 감염 및 진균 감염

외상, 중독 및 시술 후 합병증: 투약 오류 및 과량투여 (과량투여 및 우발적 과량투여 포함)

검사치: 혈중 알칼리 인산분해효소 증가

근골격계 및 결합 조직 장애: 사지 통증 및 골통

신경계 장애: 경련 (경련 및 전신성 긴장성 간대성 발작 포함), 발화 장애 및 감각저하

정신 장애: 혼동 상태, 방향감각상실 및 우울

호흡기, 흉부, 종격 장애: 호흡곤란 및 젖은 기침

혈관계 장애: 고혈압 (혈압 상승 및 고혈압 포함), 홍조 (홍조 및 안면 홍조 포함), 및 모세혈관 누출 증후군

재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병

이 약의 안전성은 무작위배정, 공개-라벨, 활성 대조군 임상 시험(TOWER 연구)에 참여하여 이 약을 투여받은 필라델피아 염색체 음성 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자 376명 (이 약 267명 또는 표준치료(SOC) 화학요법 109명)에 대한 임상시험으로 평가되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자 연령의 중앙값은 만 37세(범위: 18 - 80세)였고, 60%가 남성이었으며, 84%가 백인, 7%가 아시아인, 2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 2%가 미국계 인디언 또는 알래스카 원주민, 그리고 5%가 기타 인종이었다.

이 약 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응($\geq 20\%$)은 감염(박테리아성 및 감염원 미확인), 발열, 두통, 주입 관련 반응, 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 호중구 감소증이었다. 중대한 약물이상반응은 시험대상자의 62%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응($\geq 2\%$)은 발열성 호중구감소증, 발열, 패혈증, 폐렴, 과량투여, 패혈성 쇼크, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 박테리아성 패혈증, 기기 관련 감염 및 세균혈증을 포함하였다. 3등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 시험대상자의 87%에서 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 12%가 약물이상반응 때문에 투여를 중단하였는데, 신경학적 사건 및 감염이 약물이상반응으로 인한 투여 중단을 야기한 가장 빈번하게 보고된 원인이었다. 치명적인 이상사례는 시험대상자의 16%에서 보고되었다. 치명적인 사건의 대부분은 감염이었다.

투여 첫 주기에 이 약을 투여받은 시험대상자에서 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 다음 표 6에 요약되었다.

표 6. 투여 첫 주기에 이 약을 투여받은 시험대상자에서 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이

상의 약물이상반응 (재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자의 경우 (TOWER 연구))

약물이상반응	이 약 (N = 267)		표준 치료 (SOC) 화학요법 (N = 109)	
	모든 등급*	등급 ≥ 3*	모든 등급*	등급 ≥ 3*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
혈액 및 림프계 장애				
호중구 감소증 ¹	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
빈혈 ²	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
혈소판 감소증 ³	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
백혈구 감소증 ⁴	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
심장 장애				
부정맥 ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
발열	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
부종 ⁶	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
면역계 장애				
사이토카인 방출 증후군 ⁷	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
감염 및 감염증				
감염 - 감염원 미확인	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
박테리아 감염	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
바이러스 감염	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
진균 감염	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
외상, 중독 및 시술 후 합병증				
주입 관련 반응 ⁸	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
검사				
고아미노전이효소혈증 ⁹	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
신경계 장애				
두통 ¹⁰	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
피부 및 표피 조직 장애				
발진 ¹¹	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* NCI의 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 에 근거한 등급

¹ 호중구 감소증은 무과립구증, 발열성 호중구감소증, 호중구감소증 및 호중구 수 감소를 포함한다.

² 빈혈은 빈혈 및 헤모글로빈 감소를 포함한다.

³ 혈소판 감소증은 혈소판 수치 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.

⁴ 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수치 감소를 포함한다.

⁵ 부정맥은 부정맥, 심방세동, 심방조동, 서맥, 동성서맥, 동성빈맥, 심실상빈맥, 및 빈맥을 포함한다.

⁶ 부종은 안면부종, 체액저류, 부종, 말초부종, 말초팽윤 및 안면팽윤을 포함한다.

⁷ 사이토카인 방출 증후군은 사이토카인 방출 증후군 및 사이토카인 폭풍을 포함한다.

⁸ 주입 관련 반응은 주입 관련 반응의 용어와 첫 주입 후 48시간 이내에 발생하여 ≤ 2일간 유지되는 다음의 사건, 발열, 사이토카인 방출 증후군, 저혈압, 근육통, 급

성 신장 손상, 고혈압 및 홍반성 발진에 대한 통합 용어이다.

⁹ 고아미노전이효소혈증은 ALT 증가, AST 증가, 간효소증가, 및 아미노전이효소 증가를 포함한다.

¹⁰ 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 나타낼 수 있다.

¹¹ 발진은 홍반, 발진, 홍반성발진, 전신발진, 황반성발진, 반점구진발진, 소양성발진, 피부박리 및 독성피부발진을 포함한다.

투여 첫 주기에 베이스라인 0~2 등급에서 치료와 관련하여 최대 3~4 등급으로 악화된 실험실적 비정상치는 표 7과 같다.

표 7. 투여 첫 주기에 베이스라인 0~2 등급에서 치료와 관련하여 최대 3~4 등급*으로 악화된 실험실적 비정상치 (재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자의 경우 (TOWER 연구))

	이 약 등급 3 또는 4 (%)	표준치료 화학요법 등급 3 또는 4 (%)
혈액학적 지표		
림프구 수치의 감소	80	83
백혈구 수치의 감소	53	97
헤모글로빈 감소	29	43
중성구 수치의 감소	57	68
혈소판 수치의 감소	47	85
화학적 지표		
ALT 증가	11	11
빌리루빈 증가	5	4
AST 증가	8	4

* 투여 첫 주기 동안 베이스라인과 최소 한 번 이상의 실험실 수치가 모두 측정된 환자만 포함한다.

통합된 재발 또는 불응성 전구B세포 급성 림프모구성 백혈병 시험으로부터 얻어진 다른 중요한 약물 이상반응은 다음과 같다:

혈액 및 림프계 장애: 림프절 비대, 혈구탐식성 조직구증 및 백혈구증가증 (백혈구 증가증 및 백혈구 수치 증가를 포함)

일반적 장애 및 투여 부위 상태: 오한, 홍통 (홍부 불편감, 홍통, 근골격성 홍통, 및 비-심장성 홍통을 포함), 통증, 체온 증가, 이상고열 및 전신 염증 반응 증후군

간담도계 장애: 고빌리루빈혈증 (혈중 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증 포함)

면역계 장애: 과민반응 (과민반응, 아나필락시스성 반응, 혈관부종, 알레르기성 피부염, 약물 분출, 약물 과민반응, 다형성 홍반 및 두드러기 포함)

외상, 중독 및 시술 후 합병증: 투약 오류 및 과량투여 (과량투여, 투약 오류 및 우발적 과량투여 포함)

검사치: 체중 증가, 면역글로불린 감소 (면역글로불린 감소, 혈중 면역글로불린 A 감

소, 혈중 면역글로불린 G 감소, 혈중 면역글로불린 M 감소, 및 저감마글로불린혈증 포함), 알칼리 인산분해효소 증가 및 고아미노전이효소혈증

대사 및 영양 장애: 종양 용해 증후군

근골격계 및 결합 조직 장애: 요통, 골통, 및 사지 통증

신경계 장애: 떨림 (안정시 떨림, 활동 떨림, 본태 떨림 및 떨림), 의식 상태 변화 (의식 상태 변화, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 무력증, 정신 상태 변화, 혼미, 졸림), 어지러움, 기억 장애, 경련 (경련 및 무긴장 발작 포함), 실어증, 인지기능 장애, 발화 장애, 감각저하, 뇌병증, 지각이상, 뇌신경 장애 (삼차신경통, 삼차신경 장애, 제 6 뇌신경 마비, 뇌신경 장애, 얼굴 신경 장애, 및 얼굴 마비)

정신 장애: 불면, 방향 감각 상실, 혼동 상태 및 우울 (우울한 기분, 우울, 자살 충동 및 자살을 포함)

호흡기, 흉부, 종격 장애: 호흡곤란 (급성호흡부전, 호흡곤란(dyspnea), 운동성호흡곤란, 호흡부전, 호흡곤란(respiratory distress), 기관지 경련, 기관지 과민반응, 빠른 호흡 및 천명 포함), 기침, 및 젖은 기침

혈관계 장애: 저혈압 (혈압 저하, 저혈압, 저혈량 쇼크 및 순환 허탈을 포함), 고혈압 (혈압 상승, 고혈압 및 고혈압성 위기 포함), 홍조 (홍조 및 안면 홍조 포함), 및 모세혈관 누출 증후군

전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고 요법

연구 E1910

여러 주기의 화학요법에 더하여 이 약 단독 요법의 여러 주기로 이루어진 공고 요법 (이 약 투여군)의 안전성은 이 약 투여군에서 투여된 111명의 환자와 화학요법 단독 투여군에서 투여된 112명의 환자를 포함한 새로 진단된 필라델피아 염색체 음성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상 시험 (연구 E1910) [NCT02003222]에서 평가되었다. 이 약 투여군에서 주기 중앙값 (범위)은 8 (1~8) (이 약 4주기 및 화학요법 4주기)이었다. 화학요법 단독 투여군에서 주기 중앙값 (범위)은 4 (1~4)였다.

치명적인 약물이상반응이 이 약의 주기 중 2명의 환자 (2%)에서 발생했으며, 이는 감염 (N = 1)과 응고병증 (N = 1)으로 인한 것이었다. 약물이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단이 환자의 2%에서 발생했다. 약물이상반응으로 인한 이 약의 투여 일시 중단이 환자의 5%에서 발생했다. 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 환자의 28%에서 발생했다.

이 약 투여군의 공고 요법 주기 중 가장 흔하게 발생한 ($\geq 20\%$) 약물이상반응은 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 백혈구 감소증, 두통, 감염, 구역, 림프구 감소

증, 설사, 근골격 통증 및 떨림이었다. 투여군 간 차이를 보이며 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 표 8에 요약되어 있다.

표 8. 공고 요법 중 투여군 간 차이를 보이며 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 4 등급 약물이상반응 (연구 E1910)

약물이상반응	공고 요법 구성			
	이 약 주기 + 화학요법 주기		화학요법 주기 단독	
	(N = 111)		(N = 112)	
	모든 등급 (%) ⁷	3 등급 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 등급 또는 4 등급 (%)
혈액 및 림프계 장애				
호중구 감소증 ¹	82	77	89	89
혈소판 감소증 ¹	75	57	75	71
빈혈	59	29	50	38
백혈구 감소증 ¹	43	41	57	56
림프구 감소증 ¹	32	30	25	23
발열성 호중구 감소증	19	19	25	25
위장관 장애				
구역 ²	32	5	22	4
설사 ¹	29	3	15	3
면역계 장애				
사이토카인 방출 증후군 ³	16	4	0	0
감염 및 감염증				
감염 - 감염원 미확인	35	31	22	21
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ⁴	23	5	5	4
신경계 장애				
두통 ⁶	41	5	30	5
떨림 ⁶	23	3	3	0
실어증 ^{5,6}	10	8	0	0
혈관계 장애				
고혈압	12	10	5	3

¹기타 관련 약물이상반응은 다음을 포함한다: ²구역: 구토; ³사이토카인 방출 증후군: 모세혈관 누출 증후군; ⁴근골격 통증, 사지 통증, 요통, 관절통, 근육통, 경부 통증, 옆구리 통증, 골통, 비심장성 흉통; ⁵실어증: 조음장애.

⁶면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 나타낼 수 있다.

⁷다음과 같은 치명적인 약물이상반응을 포함한다: 감염 (N = 1).

연구 20120215

공고 요법의 3번째 주기로 이 약의 안전성은 고위험 1차 재발 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 및 젊은 성인 환자를 대상으로 유도 요법 및 2주기의 공고 화학요법 이후 무작위배정, 공개 라벨 임상시험 (연구 20120215)에서 평가되었다. 이들 임상시험에는 이 약 1주기를 투여받은 54명의 환자와 화학요법 1주기를 투여받

은 52명의 환자가 포함되었다.

이 약을 투여받은 환자의 28%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 약물이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 4%에서 발생했다. 중단을 초래한 약물이상반응에는 신경계 장애 및 발작이 포함되었다. 약물이상반응으로 인한 이 약의 투여 일시 중단이 환자의 11%에서 발생했다. 환자의 > 2%에서 투여 일시 중단을 필요로 한 약물이상반응에는 신경계 장애가 포함되었다.

이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 ($\geq 20\%$) 약물이상반응은 발열, 구역, 두통, 발진, 저감마글로불린혈증 및 빈혈이었다. 이 약 투여군과 화학요법 투여군 간 차이를 보이며 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 표 9에 요약되어 있다.

표 9. 공고 요법의 3번째 주기 중 투여군 간 차이를 보이며 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 4 등급 약물이상반응 (연구 20120215)

약물이상반응	이 약 (N = 54)		화학요법 (N = 52)	
	모든 등급	3 등급 또는 4 등급	모든 등급	3 등급 또는 4 등급
	(%)	(%)	(%)	(%)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈 ¹	24	15	46	42
호중구 감소증 ¹	19	17	35	31
혈소판 감소증 ¹	15	15	39	35
발열성 호중구 감소증	2	2	25	25
위장관 장애				
구역 ²	43	2	31	2
복통 ¹	13	0	23	2
구내염 ³	11	4	60	29
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
발열	76	6	19	0
간담도계 장애				
간 기능 시험 이상 ⁴	9	6	27	17
면역계 장애				
저감마글로불린혈증 ¹	24	2	12	2
감염 및 감염증				
감염 - 감염원 미확인	13	6	29	10
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ⁵	9	0	29	2
신경계 장애				
두통 ⁷	37	0	15	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진 ¹	22	2	12	0
혈관계 장애				
출혈 ⁶	11	2	23	6

¹기타 관련 약물이상반응은 다음을 포함한다: ²구역: 구토; ³구내염: 구강 궤양, 점막 염증; ⁴간 기능 시험 이상: ALT 증가, AST 증가, 감마-글루타밀전이효소 증가, 고아

미노전이효소혈증; ⁵근골격 통증: 요통, 사지통증, 골통; ⁶출혈: 비출혈, 점상출혈, 혈관절증, 혈종, 혈뇨.

⁷면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군 (ICANS)을 나타낼 수 있다.

나. 면역원성

임상시험에서는 이 약을 투여한 환자 2% 미만에서 항-블리나투모맙 항체 결합 양성을 보였다. 항-블리나투모맙 항체가 생성된 환자 9명 중 7명(78%)에서 in vitro 중화 활성을 보였다. 항-블리나투모맙 항체 형성은 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다. 전반적으로, 임상 증거 전체는 항-블리나투모맙 항체가 이 약의 안전성 또는 효과에 임상적 영향을 미치지 않음을 시사하는 결과를 뒷받침한다.

다. 시판 후 경험

이 약의 시판 승인 후 사용 중에 다음의 약물이상반응이 확인되었다. 본 약물이상반응은 불특정한 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 확실하게 발생 빈도를 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 어렵다.

● 이 약과 텍사메타손을 병용 투여한 환자에서 발생한 치명적인 췌장염.

4. 일반적주의

가. 감염증

임상시험에서 이 약을 투여 받은 급성 림프모구성 백혈병 환자의 약 25%에서 패혈증, 폐렴, 세균혈증, 기회감염 및 카테터 부위 감염과 같은 중대한 감염증이 관찰되었고 이들 중 일부는 생명을 위협하거나 치명적이었다. 이 약 치료 중에는 적절하게 예방적 항생제를 투여하고 감시시험(surveillance testing)을 해야 한다. 감염 증상과 증후에 대해 환자를 관찰하고 적절하게 치료한다.

나. 종양용해증후군

이 약을 투여 받은 환자 중에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 종양용해증후군(TLS)이 관찰되었다. 이 약 치료를 하는 동안 종양용해증후군을 예방하기 위해 무독성의 세포수감소치료(cytoreduction) 전처치와 치료 중 수분공급(hydration)을 포함하여 적절한 예방법을 사용해야 한다. 종양용해증후군 증상과 증후를 관찰하고, 이러한 증상을 관리하기 위해 이 약의 일시적 중단이나 완전한 중단이 필요할 수 있다.

다. 호중구감소증과 발열성 호중구감소증

이 약을 투여 받은 환자 중에서 생명을 위협하는 예를 포함하여 호중구감소증과 발열성 호중구감소증이 관찰되었다. 이 약을 주입하는 동안 실험실적 검사치(백혈구와 절대 호중구 수를 포함하되 이에 제한적이지 않은)를 관찰한다. 호중구감소증이 장기화되면 이 약 투여를 중단한다.

라. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

발작 및 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 증상의 발생 위험 때문에, 이 약을 투여 받는 환자는 의식을 잃을 위험이 있다. 이 약을 투여하는 동안 운전, 위험한 업무 수행 및 중장비 사용이나 위험한 기계 조작을 하지 않도록 환자에게 알려준다.

마. 간 효소 증가

이 약 치료는 간 효소의 일시적인 증가와 관련이 있었다. 임상시험 중 이 약을 투여 받은 급성 림프모구성 백혈병 환자에서, 간 효소의 증가가 시작된 시간 중앙값은 3 일이었다.

이러한 일시적인 간 효소 증가의 대부분은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 상태에서 관찰되었다. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 외의 상황에서 관찰된 사건의 발생까지의 시간 중앙값은 19일이었다. 약 7%의 환자에서 3 등급 또는 그 이상의 간 효소 증가가 사이토카인 방출 증후군 상황 이외에서 발생하였고 이로 인해 환자 1% 미만이 치료를 중단하였다.

이 약 투여를 시작하기 전과 이 약 치료 중에 ALT, AST, GGT(감마-글루타밀전이효소)와 총 빌리루빈 수치를 관찰한다. 아미노전이효소 수치가 정상상한선의 5배 이상 증가하거나 총 빌리루빈 수치가 정상상한선의 3배 이상 증가하면 이 약 투여를 중단한다.

바. 췌장염

임상시험 및 시판 후 조사에서 이 약과 덱사메타손을 병용 투여한 환자에서 치명적인 췌장염이 보고되었다.

췌장염의 징후 및 증상을 보인 환자를 평가하여, 이 약 및 덱사메타손의 일시적인 중단 혹은 완전한 중단이 필요하다.

사. 백질 뇌병증

이 약을 투여 받은 환자 중에서 백질 뇌병증을 나타내는 두개 MRI 변화가 관찰되었는데, 이는 특히 이전에 두개 방사선치료와 항 백혈병 화학요법(전신 고용량 메토트렉세이트 투여 또는 척수강 내 시타라빈 투여 포함)을 받은 환자에게서 관찰되었다. 이러한 영상 변화의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다.

아. 조제 및 투여 실수

이 약 치료 중 조제 및 투여 실수가 발생하였다. (소량투여와 과량투여를 포함한) 투약 오류를 최소화하기 위해, (혼합을 포함한) 조제 및 투여에 관한 설명서를 엄격하게 따른다.

자. 예방접종

이 약 투여기간 중 혹은 투여 후 생백신을 이용한 예방접종의 안전성은 연구되지 않았다. 생백신을 이용한 예방접종은 이 약 치료 최소 2주 전, 치료 기간 중, 마지막 치료주기 후 면역력이 회복되기까지는 권장되지 않는다.

차. CD19-음성 재발

임상시험과 시판 후 환경에서 이 약을 투여받은 환자 중 CD19-음성인 전구 B 세포 ALL의 재발이 보고되었다. 사전 항-CD19 요법 후 CD19-음성 질환으로 재발한 환자를 포함하여 CD19-음성 질환을 가진 환자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 골수검사 시 CD19 발현의 평가에 특별한 주의가 요구된다.

카. 급성 림프모구성 백혈병(ALL)에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 계열 변화

최초 진단 시 면역표현형 및/또는 세포유전학적 이상이 없었던 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 환자 중 ALL에서 AML로의 계열 변화가 보고되었다. 모든 재발 환자에서 AML의 발생 여부를 모니터링해야 한다.

5. 상호작용

이 약에 대하여 정식 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약 투여 개시로 인해 CYP450 효소를 억제할 수도 있는 사이토카인의 일시적인 방출이 초래된다. 특히 치료역이 좁은 CYP450 기질을 병용 투여하는 환자 가운데 약물-약물 상호작용 위험이 가장 큰 시기는 첫 주기의 첫 9일과 두 번째 주기의 첫 2일이다. 이러한 환자에 있어서 독성(예. 와파린) 또는 약물 농도(예. 사이클로스포린)를 주의한다. 필요한 경우 병용 약물의 용량을 조정한다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성, 소아, 고령자, 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

가. 임부

작용기전을 토대로 볼 때 이 약은 임신부에 투여하였을 때 치명적인 피해를 유발할 수 있다. 약물과 관련된 위험을 평가하기 위해 이 약을 임신부에게 사용한 것에 관한 이용 가능한 데이터는 없다. 비임상 생식 발생 연구에서 임신한 생쥐에게 투여된 설치류 대리 분자(murine surrogate molecule)는 태반 장벽을 통과하였다.

블리나투모맵은 T세포 활성화 및 사이토카인 방출을 유발한다. 면역 활성화는 임신의 유지를 저하시킬 수 있다. 또한 B세포에서 CD19의 발현 및 비임신 동물에서의 B세포 고갈 소견에 근거할 때, 블리나투모맵은 자궁 내에서 블리나투모맵에 노출된 영아에서 B 세포 림프구 감소증을 유발할 수 있다. 임신부에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

미국의 일반적인 인구 집단에서의 임상적으로 확인된 임신의 주요 출생결함 및 유산의 위험도는 각 2~4%, 15~20% 이다.

임상적 고려사항

태아/신생아의 약물이상반응

이 약의 자궁 내 노출 후 영아에서 B 세포 림프구감소증 발생 위험성이 내재되어있기 때문에, 생백신 접종 전에 영아의 B 림프구를 모니터링 해야 한다.

비임상시험 결과

이 약에 대하여 동물 생식 독성 시험이 수행된 적은 없다. 배태자 발생 독성 연구에서 기관형성기 동안 임신 쥐에게 설치류 대리 분자(murine surrogate molecule)를 정맥 투여하였다. 대리 분자는 태반 장벽을 통과하였고, 배태자 독성이나 최기형성을 야기하지 않았다. 예측된 B세포와 T세포 감소가 임신 쥐에서 관찰되었지만, 태자에 서의 혈액학적인 영향은 평가되지 않았다.

나. 수유부

유즙 중 이 약의 존재 여부, 영아에게 수유 시 미치는 영향, 유즙 생성에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 많은 약물들이 모유 중으로 분비되고, 이 약으로 인해 수유 중인 영아에서 B 세포 림프구감소증과 같은 중증 약물이상반응 발생 가능성이 있으므로, 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 최소 48시간까지는 수유하지 않도록 권고해야 한다.

다. 가임 여성 및 남성

이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 위해가 있을 수 있다.

임신 여부 확인

가임기 여성의 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신여부를 확인한다.

피임

여성

가임기 여성의 경우 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 최소 48시간까지는 효과적인 방법으로 피임을 하도록 권고한다.

라. 소아

미세잔존질환 (MRD) 양성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병

소아 환자에서 미세잔존질환 (MRD)이 0.1% 이상인 첫 번째 또는 두 번째 완전 관해 상태의 CD19 양성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되었다. 이 약의 사용은 첫 번째 재발 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 대조군 임상시험 (연구 AALL1331, NCT02101853 및 연구 20120215, NCT02393859)의 증거로 뒷받침된다. 두 임상시험 모두 MRD 양성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자가

포함되었다. 이들 임상시험에는 이 약을 투여받은 다음 연령군의 소아 환자가 포함되었다: 영아 6명(생후 1개월 ~ 만 2세 미만), 유아/어린이 165명(만 2세 ~ 만 12세 미만), 청소년 70명(만 12세 ~ 만 17세 미만). 일반적으로 이 약을 투여받은 소아 환자에서의 약물이상반응은 MRD 양성 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자에서 관찰된 유형과 유사했으며, 다양한 소아 연령 하위군 간 안전성 차이는 관찰되지 않았다.

재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병

이 약은 소아 환자에서의 사용에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 왔다. 이 약의 사용은 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험 1건에 근거한다. 이 시험은 각 연령대별로 다음의 소아환자군을 포함한다: 영아 10명(생후 1개월 ~ 만 2세 미만), 유아/어린이 40명(만 2세 ~ 만 12세 미만), 청소년 20명(만 12세 ~ 만 18세 미만). 각 연령대 별로 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

일반적으로 재발 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자에서 이 약 투여로 인한 약물이상반응은 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인에서 관찰되는 것과 유사하였다. 성인 환자 대비 소아 환자에서 더욱 빈번하게 관찰되는(10% 이상) 약물이상반응은 발열(80% vs. 61%), 고혈압(26% vs. 8%), 빈혈(41% vs. 24%), 주입 관련 반응(49% vs. 34%), 혈소판감소증(34% vs. 21%), 백혈구감소증(24% vs. 11%), 및 체중 증가(17% vs. 6%) 이었다.

만 2세 미만의 재발 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자(영아)에서 신경학적 독성의 발생률은 타 연령군과 큰 차이를 보이지 않았으나, 그 징후는 다른 양상을 보였다. 영아에서만 초조, 두통, 불면, 졸림, 자극과민성이 관찰되었다. 또한 영아에서 다른 소아 연령군 및 성인 대비 저칼륨혈증이 더욱 빈번하게 발생하였다 (영아 50%, 타 소아 연령군 15~20%, 성인 17%).

전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고 요법

필라텔피아 염색체 음성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고 요법 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 생후 1개월 이상의 소아 환자에서 확립되었다. 이 적응증에 대한 이 약의 사용은 성인을 대상으로 한 무작위배정 대조군 임상시험 (연구 E1910, NCT02003222)으로부터의 외삽 및 소아 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 대조군 임상시험 (연구 20120215 및 연구 AALL1331)의 증거로 뒷받침된다.

체표면적 기반 요법으로 이 약 동등 용량 수준을 투여 했을 때 성인과 소아 환자에서 이약의 항정 상태 농도는 비슷하였다.

마. 고령자

MRD 양성인 첫 번째 또는 두 번째 완전 관해상태의 CD19 양성 전구 B세포 급성

림프모구성 백혈병, 재발 또는 불응성 CD19 양성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병, CD19 양성 공고 요법 단계의 필라텔피아 염색체 음성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에 대한 이 약의 임상시험에서 만 65세 이상 환자는 158명 (7%)이었다. 이들 임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 환자 중 123명 (8%)이 만 65세 이상이었고 21명 (1%)은 만 75세 이상이었다. 일반적으로 고령 환자(만 65세 이상)와 만 65세 미만의 환자 사이에 이 약에 대한 안전성과 유효성에 전반적인 차이는 없었으며, 이 외에 보고된 임상시험에서 또한 고령 환자와 만 65세 미만의 환자 사이에서 반응의 차이는 확인되지 않았다. 그러나 고령 환자는 인지 장애, 뇌병증, 혼동을 포함한 신경학적 독성 및 중증 감염의 빈도가 높았다.

바. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에 대한 이 약의 정식 약동학 시험은 수행된 적이 없다.

사. 신장애 환자에서의 투여

약동학 분석 결과 정상 신기능을 가진 환자(크레아티닌 청소율(CrCL) 90 mL/분 이상, N = 674)와 중등 신기능장애를 가진 환자(크레아티닌 청소율(CrCL) 30~59 mL/분, N = 49) 간에 이 약의 평균 청소율은 약 2배의 차이를 보였다. 그러나 환자 간 높은 변동성이 관찰되었으며(변이 계수(CV%) 최대 98.4%), 신기능 장애 환자에서 청소율은 실제로 정상 신기능을 가진 환자에서 관찰된 범위 내였다. 중등 신기능 장애를 가진 환자(크레아티닌 청소율(CrCL)이 15~29 mL/분)나 투석 중인 환자에 대해서는 활용 가능한 정보가 없다.

7. 과량투여시의 처치

짧은 기간 동안 이 약 권장 용량의 133배를 투여 받은 한 명의 성인 환자의 경우를 포함한 과량투여가 관찰되었다.

재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 및 청소년 환자를 대상으로 한 임상시험 용량 평가 단계에서, 30 µg/m²/일의 용량(최대 내약/권장 용량을 상회하는 용량)을 투여한 1명의 환자에서 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군 상황에서의 치명적인 심부전을 경험하였다.

과량투여의 결과로 권장 용량 투여 시에 관찰되는 발열, 진전과 두통을 포함한 약물 이상반응이 나타났다. 과량투여 시 주입을 중단하고 이상반응 증상에 대해 환자를 관찰하며 지지요법을 제공한다. 모든 이상반응이 해결될 때 이 약의 권장 용량으로 투여 재개를 고려하되 주입 중단 후 12시간 이내에는 투여하지 않는다.

8. 적용상의 주의

투약 오류(과량투여와 소량투여를 포함)를 최소화하기 위해서 다음의 조제(혼합 포함)와 투여에 대한 설명을 엄격하게 지키는 것이 중요하다.

이 약은 24시간 (무보존제) 또는 48시간 (무보존제) 동안 주입할 수 있다. 이러한 주입 기간 옵션 중 선택은 담당 보건의료 전문가가 주입 백의 변경 빈도 및 환자의 체중을 고려하여 이루어져야 한다.

가. 무균 조제

이 약물 바이알에는 항균 보존제를 포함하고 있지 않기 때문에 주입 용액을 조제할 때는 반드시 무균 조작법으로 해야 한다. 우발적인 오염을 방지하기 위하여, 다음을 포함한 무균 기준에 따라서 약물 조제를 한다:

- 무균조제에 적합한 시설 내에서 조제해야 한다.
- ISO Class 5 라미나 플로우 후드 또는 그 이상의 환경에서 조제해야 한다.
- 혼합 구역은 적절한 환경 기준을 갖추어야 하며 정기적인 모니터링으로 확인하여야 한다.
- 조제하는 사람은 무균 조작과 항암제 조제에 적절하게 훈련되어야 한다.
- 조제하는 사람은 적절한 보호 장갑과 보호 복장을 갖추어야 한다.
- 장갑과 표면은 소독이 되어 있어야 한다.

나. 24시간 또는 48시간 주입을 위한 장비 및 공급품 준비

- 무보존제 멸균 주사용수.
- 무보존제 0.9% 생리식염주사액.
- 무균, 비발열성, 저단백-결합, 0.2 마이크론 인라인 필터.
- 주입 백/펌프 카세트 및 주사 튜브 세트: 폴리올레핀, DEHP-free PVC 또는 EVA (ethyl vinyl acetate) 사용 가능.
 - 이 약 용액의 혼탁을 유발할 수 있는 입자 형성의 가능성 때문에 DEHP (diethylhexylphthalate)가 포함된 주입 백/펌프 카세트 또는 튜브 세트의 사용은 적합하지 않다.
- 이 약 패키지 각각은 다음을 포함한다.
 - 무균, 무보존제, 흰색 내지 회백색 동결건조 분말을 포함하는 주사용 이 약 35 µg 단회 투여용 바이알 1개.
 - 권장 용량의 조제를 위해 이 약 1개가 넘는 바이알이 필요할 수 있다.
 - 무균, 무보존제, 무색 내지 옅은 황색의 투명한 용액을 포함하는 IV 용액 안정제 10 mL 단회 투여 유리 바이알 1개.
 - IV 용액 안정제를 이 약의 재구성에 사용하지 않는다.
 - IV 용액 안정제는 재구성한 이 약을 첨가하기 전 이 약이 IV 백 및 IV 튜브에 유

착하는 것을 방지하기 위해 IV 백을 코팅하는 데 사용한다.

24시간 또는 48시간 주입

이 약의 조제: 재구성

1. 용량 및 주입 기간에 필요한 이 약의 바이알 수를 결정한다.

● 표 10 (체중 45 kg 이상인 환자) 또는 표 11 (체중 45 kg 미만인 환자)을 참고한다.

① 무보존제 멸균 주사용수 3 mL를 이 약 바이알 벽을 따라 흐르도록 하여 이 약 바이알을 재구성하며, 동결건조 분말에 직접 가지 않도록 한다. 이로 인한 이 약 바이알당 농도는 12.5 µg/mL이다.

● IV 용액 안정제(IVSS)로 이 약 바이알을 재구성하지 않는다.



무보존제
멸균 주사용수 3 mL

+



동결건조된
이 약

=



재구성된
이 약



중요: IV 용액 안정제 (IVSS)로 이 약 바이알을 재구성하지 않는다.

② 과도한 기포가 생기지 않도록 내용물을 부드럽게 돌려 혼합한다.

● 흔들지 않는다.

③ 재구성하는 동안, 그리고 IV 백 조제 전 재구성된 용액의 미립자 및 변색 여부를 육안으로 검사한다. 재구성이 완료된 용액은 투명하거나 약간 유백색이며, 무색에서 약간 노란색을 띄어야 한다.

● 뿌옇거나 침전이 있는 용액은 사용하지 않는다.

이 약의 조제: 24시간 또는 48시간 IV 백

2. 무균 조작 조건 하에 무보존제 0.9% 생리식염주사액 270 mL를 IV 백에 주입한다.



IV 백의 소재는 다음 중 하나를 사용한다:

- 무보존제 0.9% NaCl ● 폴리올레핀
주사액 270 mL ● DEHP-free PVC 또는
● EVA IV 백

3. 무균 조작 조건 하에 IV 용액 안정제(IVSS) 5.5 mL를 0.9% 생리식염주사액이 담긴 IV 백에 주입한다.

● 기포가 생기지 않도록 백의 내용물을 부드럽게 혼합한다.

+



IV 용액 안정제

● 24시간 주입의 경우, IV 용액 안정제 5.5 mL를 주입한다.

● 48시간 주입의 경우, IV 용액 안정제 5.5 mL를 주입한다.

● 사용하지 않은 IV 용액 안정제가 남아있는 바이알은 폐기한다.

4. 무균 조작 조건 하에 재구성한 이 약 용액을 필요한 부피만큼 무보존제 0.9% 생리식염주사액과 IV 용액 안정제가 담긴 IV 백에 주입한다.

● 기포가 생기지 않도록 백의 내용물을 부드럽게 혼합한다.

+



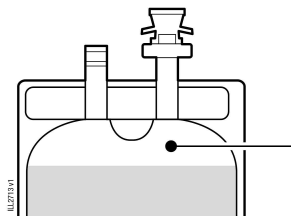
재구성된 이 약

● 체중 45 kg 이상인 환자는 표 10에서 재구성된 이 약의 주입 부피를 참고한다.

● 체중 45 kg 미만인 환자는 표 11 에서 재구성된 이 약의 주입 부피를 참고한다 (체표면적에 근거한 용량).

● 사용하지 않은 이 약이 담긴 바이알은 폐기한다.

5. IV 백에서 공기를 제거한다. 이는 이동식 주입펌프 사용을 위해 특히 중요하다.



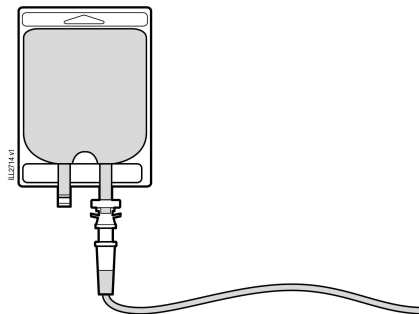
IV 백에서 공기 제거

6. 무균 조작 조건 하에서 0.2 마이크론 인라인 필터가 있는 IV 튜브를 IV 백에 장착시킨다.

● IV 튜브가 주입 펌프와 호환되는지 확인한다.

● 폴리올레핀, DEHP-free PVC 또는 EVA IV 튜브 세트를 사용한다.

7. 주입을 위해 최종 조제된 이 약 용액이 담긴 백의 용액만으로 IV 튜브를 채운다.



최종 조제된

이 약 용액으로 채움

8. 즉시 사용하지 않을 경우, 2°C~8°C (36°F~46°F)에서 냉장 보관한다.

표 10. 24시간 및 48시간 주입의 경우: 환자 체중 45 kg 이상

주입시간	용량	재구성된 이 약	
		부피	바이알
24시간	9 µg/일	0.83 mL	1
	28 µg/일	2.6 mL	1
48시간	9 µg/일	1.7 mL	1
	28 µg/일	5.2 mL	2

표 11. 24시간 및 48시간 주입의 경우: 환자 체중 45 kg 미만

주입시간	용량	체표면적 (m ²)	재구성된 이 약	
			부피	바이알
24시간	5 µg/m ² /일	1.5 - 1.59	0.7 mL	1
		1.4 - 1.49	0.66 mL	1
		1.3 - 1.39	0.61 mL	1
		1.2 - 1.29	0.56 mL	1
		1.1 - 1.19	0.52 mL	1
		1 - 1.09	0.47 mL	1
		0.9 - 0.99	0.43 mL	1
		0.8 - 0.89	0.38 mL	1
		0.7 - 0.79	0.33 mL	1
		0.6 - 0.69	0.29 mL	1
		0.5 - 0.59	0.24 mL	1
		0.4 - 0.49	0.2 mL	1
		0.35 - 0.39	0.17 mL	1
		0.3 - 0.34	0.15 mL	1
		0.25 - 0.29	0.12 mL	1
		0.2 - 0.24	0.1 mL	1
24시간	15 µg/m ² /일	1.5 - 1.59	2.1 mL	1
		1.4 - 1.49	2 mL	1
		1.3 - 1.39	1.8 mL	1
		1.2 - 1.29	1.7 mL	1
		1.1 - 1.19	1.6 mL	1
		1 - 1.09	1.4 mL	1
		0.9 - 0.99	1.3 mL	1
		0.8 - 0.89	1.1 mL	1
		0.7 - 0.79	1 mL	1
		0.6 - 0.69	0.86 mL	1
		0.5 - 0.59	0.72 mL	1
		0.4 - 0.49	0.59 mL	1
		0.35 - 0.39	0.51 mL	1
		0.3 - 0.34	0.44 mL	1
		0.25 - 0.29	0.37 mL	1
		0.2 - 0.24	0.3 mL	1
48시간	5 µg/m ² /일	1.5 - 1.59	1.4 mL	1
		1.4 - 1.49	1.3 mL	1
		1.3 - 1.39	1.2 mL	1
		1.2 - 1.29	1.1 mL	1
		1.1 - 1.19	1 mL	1
		1 - 1.09	0.94 mL	1
		0.9 - 0.99	0.85 mL	1
		0.8 - 0.89	0.76 mL	1
		0.7 - 0.79	0.67 mL	1
		0.6 - 0.69	0.57 mL	1
		0.5 - 0.59	0.48 mL	1
		0.4 - 0.49	0.39 mL	1
		0.35 - 0.39	0.34 mL	1
		0.3 - 0.34	0.29 mL	1
		0.25 - 0.29	0.25 mL	1
		0.2 - 0.24	0.2 mL	1
48시간	15 µg/m ² /일	1.5 - 1.59	4.2 mL	2
		1.4 - 1.49	3.9 mL	2
		1.3 - 1.39	3.7 mL	2
		1.2 - 1.29	3.4 mL	2
		1.1 - 1.19	3.1 mL	2
		1 - 1.09	2.8 mL	1
		0.9 - 0.99	2.6 mL	1

		0.8 - 0.89	2.3 mL	1
		0.7 - 0.79	2 mL	1
		0.6 - 0.69	1.7 mL	1
		0.5 - 0.59	1.4 mL	1
		0.4 - 0.49	1.2 mL	1
		0.35 - 0.39	1 mL	1
		0.3 - 0.34	0.88 mL	1
		0.25 - 0.29	0.75 mL	1
		0.2 - 0.24	0.61 mL	1

이 약의 투여: 24시간 또는 48시간 IV 백

● 이 약은 점적주입용 펌프를 사용하여 일정한 유속으로, 지속적인 정맥점적주사로 투여된다. 펌프는 프로그램 작동이 가능하고, 잠금 장치가 있으며, 비탄성중합체로 경보장치가 있어야 한다.

● IV 튜브에 프라임 되는 것을 고려하여, 환자가 이 약의 모든 용량을 주입 받을 수 있도록 하기 위해 시작 용량(270 mL)은 환자에게 투여되는 용량(240 mL)보다 많다.

● 주입을 위해 최종 조제된 이 약 용액을 담고 있는 백의 용액으로 IV 튜브가 채워졌는지 확인한다.

● 무균, 비발열성, 저단백-결합, 24시간 또는 48시간 백용 0.2 마이크론 인라인 필터가 포함된 IV 튜브를 사용하여 최종 조제된 이 약 주입액을 투여한다.

● 조제된 백에 부착된 라벨의 설명에 따라, 다음의 일정한 주입 속도로 최종 조제된 이 약 주입액을 투여한다:

- 24시간 동안 10 mL/시간의 속도로 투여 또는

- 48시간 동안 5 mL/시간의 속도로 투여.

● 중요: 특히 주입백을 바꿀 때 이 약 주입 라인을 씻어내지 않는다. 백을 교체하거나 주입 완료 시점에 씻어내면 과량의 주입을 초래하여 합병증이 야기될 수 있다. 다중관 정맥 카테터를 통해 투여 시, 이 약은 전용관으로 주입한다. 카테터 시스템을 씻어내기 전에 볼루스 투여를 피하기 위해 이 약의 남은 양을 반드시 카테터 시스템으로부터 흡인해야 한다.

● 주입이 끝난 후, IV 백 및 IV 튜브에 남아있는 용액은 국내 규정에 따라 폐기한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 재구성된 이 약 보관 조건

재구성된 이 약 바이알과 조제된 infusion 백에 대한 보관시간은 다음 표 12와 같다.

표 12. 재구성된 이 약 바이알 및 조제된 이 약 주입용(infusion) 백의 보관시간

최대 보관시간

	실온 23~27°C	냉장보관 2~8°C
재구성된 이 약 바이알	4시간	24시간
조제된 주입용(IV) 백 (무보존제)	48시간*	10일

* 주입시간을 포함한 보관시간. 조제된 이 약 점적주입용 백이 기재된 시간 및 온도에서 투여되지 않을 경우 폐기해야 한다. 이를 재냉장하지 않는다.

나. 보관 및 취급

- 이 약물과 IV 용액 안정제 바이알이 들어있는 본래의 패키지를 사용 전까지 2~8° C에서 차광보관 한다. 동결해서는 안 된다.
- 이 약과 IV 용액 안정제 바이알은 차광을 위해 본래의 외부 포장 상태대로 실온 (23~27° C)에서 최대 8시간까지 보관할 수 있다.
- 주입약물이 들어있는 조제된 IV 백을 2~8° C에서 보관 및 수송한다.
- 수송 시에는 내용물의 온도를 2~8° C에서 유지하도록 밸리데이션된 포장상태로 수송해야 한다. 동결해서는 안 된다.
- 주입 종료 후 IV 백과 IV 선 내에 있는 사용하지 않은 약은 기관별 표준절차에 따라 폐기해야 한다.

1.3 허가조건

- 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.5 사전검토

- 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	'24. 9. 2.	
최종처리일자	'25. 2. 14.	'25. 1. 7.

[붙임] 안전성·유효성 심사 결과. 끝.

[붙임] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

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

1. 새로운 효능·효과

구분	제출자료		자료번호																			
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 - 기 허가 시 제출된 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
 - 소아 대상 2건, 성인 대상 1건의 임상시험 자료에서 성인과 소아의 유사한 PK 양상이 확인되었으며 연령은 약물 제거율과 상관관계가 없으므로 3상 임상시험을 근거로 연령과 무관하게 설정된 용량은 타당함
 - 고정용량 투여와 BSA 기반 투여를 받은 45 kg 이상 환자의 경우, 용량 간 항정상태 혈중 약물 농도가 동등하였으며 이 환자군에서 고정용량 투여가 타당함이 입증되었음
- 성인 대상 임상시험(E1910)은 공고 항암화학요법 대비 블리나투무맙과 항암화학요법 교대투여의 생존기간 측면에서 우월성을 평가하는 3상 임상시험으로 1차 평가변수인 MRD 음성 시험대상자에서 위험비를 56% 감소시켰으며 이는 사전에 정의한 가설을 만족하는 수치임, MRD 양성 시험대상자에서는 60% 위험비 감소가 관찰되었으며 전체 집단에 대한 사후분석에서도 위험비 감소가 명확하게 관찰되었음
 - 하위군 분석에서 성별, 인종에 따른 차이가 없었으며 65세 이상 연령에서 대조군 대비 좋지 않은 결과가 나타났으며 해당 환자수가 매우 적어 연령과 유효성 간에 상관관계가 있다고 보기는 어려움
- 소아 대상 임상시험 1(20120215)은 재발성 HR ALL 소아 환자 대상 항암화학요법 대비 블리나투무맙 단독요법의 무사건 생존 측면에서 우월성을 평가하는 3상 임상시험으로 소아 대상 소규모 임상시험의 제한점이 있어 예상 유효성 목표치가 설정되지 않았으나 1차 평가변수인 무사건 생존의 65% 위험비 감소가 나타났으며 OS도 67% 위험비 감소가 나타나 해당 환자군에서 블리나투무맙 단독 공고요법이 유효함이 확인되었음
 - 세부 연령 구분에 따른 유효성 차이가 없었음

- 소아 대상 임상시험 2(AALL1331)은 재발성 HR, IR 및 LR ALL 소아 환자 대상 항암화학요법 대비 블리나투모맵 단독 및 항암화학요법과의 교대 투여 요법의 무질병 생존 측면에서 우월성을 평가하는 3상 임상시험으로 LR군(교대 투여)에서는 1차 평가변수인 DFS 위험비가 32% 감소하여 유효성이 확인되었음
 - 추가 참고자료로 새로 진단받은 소아 환자에 대한 블리나투모맵의 연구자 임상시험결과를 제출하였으며 3년 무질병생존(DFS) 결과, 블리나투모맵은 항암화학요법 단독투여군보다 DFS 측면에서 유의적인 차이를 보였음 (AALL1731; Gupta S et al. 2024)
- 유효성의 타당성
 - 전반적으로, 성인/소아 대상 임상시험에서 다양한 공고요법으로 투여 시 항암화학요법 대비 우월성을 입증하였음
- 안전성의 타당성
 - 화학요법과 교대 투여이므로 이상사례가 매우 빈발함은 예상가능하며 공고 단계 동안 혈액학적 독성이 빈발하게 보고되었음
 - 3등급 이상 이상사례의 경우, 소아 대상 임상보다 성인대상 임상시험에서 조금 더 발생하였고 전반적인 이상사례 발생은 연령과 무관하였음

[약어 및 정의]

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
ADR	adverse drug reaction(s)
ALL	acute lymphoblastic leukemia
AMQ	Amgen-defined Medical Dictionary for Regulatory Activities Query
BiTE®	bispecific T-cell engager
BSA	body surface area
CD	cluster of differentiation
cIV	continuous intravenous
CNS	central nervous system
COG	Children's Oncology Group
CR	complete remission (or complete response)
CR1	first complete hematologic remission
CRS	cytokine release syndrome
CSR	clinical study report
C _{ss}	steady-state concentration
CV%	coefficient of variation
DFS	disease-free survival
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Oncology Group
EFS	event-free survival
FDA	Food and Drug Administration
HC3	third block of high-risk consolidation chemotherapy
HR	high-risk
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
I-BFM SG	International Berlin-Frankfurt-Munster study group
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity
ICH	International Council for Harmonisation
IR	intermediate-risk
KM	Kaplan-Meier
LR	low-risk
MRD	minimal residual disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NHL	non-Hodgkin's lymphoma

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name:
- 제안 적응증 : 필라델피아 염색체 음성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고요법
 - 성인 및 소아에서 필라델피아 염색체 음성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 공고 요법 치료
- 작용기전 : 환자의 자체 T 세포를 이용하여 악성 B 세포를 비롯한 CD19 양성 B 세포를 표적으로 하여 죽이는 이중특이성 T 세포 연결체(BiTE[®]) 분자로 T세포 매개 세포독성을 유발함

1.2. 기원 및 개발경위

- 블리나투모맵
 - 블리나투모맵은 환자 자신의 T 세포를 활용하여 악성 B 세포를 포함한 분화표지분자군 (CD)19 양성 B 세포를 표적으로 삼아 사멸시키는 이중 특이성 T 세포 관여항체(BiTE[↓]) 분자이다. T 세포는 항-CD3 부분(moiety)에 의해 결합되는 반면, 악성 및 정상 B 세포는 항-CD19 부분(moiety)에 의해 결합된다. 블리나투모맵은 CD19 양성 세포와 T 세포를 일시적으로 연결하도록 설계되었으며, 이 작용의 일환으로 T 세포와 종양 세포 사이에 세포융해성 시냅스를 형성한다(Offner et al, 2006). 블리나투모맵 매개 T 세포 활성화는 염증성 사이토카인의 일시적 방출과 T 세포의 증식을 수반한다(Klinger et al, 2012). 단일 블리나투모맵 활성화 T 세포에 의해 여러 악성 세포가 이후에 연속적으로 용해되는 현상은 자연적인 세포독성 T 세포 반응과 매우 유사하다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 급성 림프모구성 백혈병(ALL)은 골수 및 말초혈액에서 미성숙하고 비정상적인 림프계 세포 증식이 특징인 희귀하며 공격적인 혈액암이다. 골수에서 이러한 미성숙한/비정상적인 림프계 세포의 증식은 그 후에 정상적인 골수 성분의 생성보다 우세하게 되어 결국 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수 감소로 귀결된다(NCI Clinical Practice Guidelines, 2023). 새로운 진단 중 40%가량은 성인에서 나타난다. 급성 림프모구성 백혈병은 소아에서 진단되는 가장 흔한 암이며 연간 발생률은 소아 100,000 명당 약 4 명이다(International-Berlin-Frankfurt-Muenster study group[I-BFM SG], 2010). B 세포 ALL 은 가장 흔한 ALL 의 아형이며 소아에서의 총 ALL 증례 중 약 85%를 차지하고 성인에서는 약 75%를 차지한다(Inaba and Pui, 2021 및 Terwilliger and Abdul-Hay, 2017). 최신 자료는 첫 번째 ALL 재발의 경우 약 50%의 5 년 전체 생존(OS)율을 보여준다(Hunger and Raetz, 2020). 또한 대부분의 약제는 상당한 독성과 연관되어 있다. 요약하자면 전구 B 세포 ALL 은 중대하고 생명을 위협하는 질환이다. ALL 을 대상으로 한 치료의 진전에도 불구하고 재발 이후의 장기 생존율은 여전히 낮다. 관련 독성을 최소화 하여 모든 ALL 환자를 완치한다는 목표를 달성하려면 SOC 항암화학요법과 다른 작용기전을 가진 새로운 표적 공고요법 치료제가 필요하다.
- ALL 의 치료에는 일반적으로 다음의 세 단계, 즉 유도요법, 공고요법 및 유지요법이 포함되어 있다. 중추신경계(CNS) 예방은 이들 세 단계 전반에 걸쳐 주어진다. 치료의 목표는 치료 과정의 초기에 MRD 가 음성인 CR 을 유도하고 공고 및 유지요법으로 재발을 예방하는 것이다. 치료는 일반적으로 위험 특성(즉 연령, 진단 시의 백혈구[WBC] 수, 유전적 이상, 유도요법 후의 MRD 상태)에 따라 층화되어, 위험이 낮은 환자에서 불필요한 독성을 방지함과 동시에 재발 위험이 높은 환자에게 적절한 강도의 치료가 실시되도록 한다(Mörcke,2008 및 Schrappe and Stanulla, 2003). 대체로

소아에서의 치료법은 성인을 대상으로 할 때보다 강도가 더 높다.

- 공고 항암화학요법에는 보통 유도요법에 사용되었던 것과 동일한 약물 중 다수, 즉 시타라빈, 메토트렉세이트, 빈크리스틴, 페그아스파르가제, 그리고 텍사메타손을 사용하는 집중 항암화학요법의 여러 주기가 포함되어 있다. 필라델피아 염색체 양성 ALL 에 대해서는 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 따른 표적요법이 포함될 수 있다. 과거에는 고위험(HR) 질환 특성을 나타낸 환자에게 동종 조혈모세포 이식(HSCT)에 따른 공고요법이 제공되었다. 하지만 동종 HSCT 의 유무에 따라 세포독성 항암화학요법을 포함하는 공고 치료용인 종래의 SOC 가 유의한 치료 관련 독성 및 질환 저항성의 위험과 연관되어 있다. 유도요법, 공고요법, 그리고 유지요법에 사용되는 여러 가지의 다제 항암화학요법 가운데 명확하게 우월한 요법은 없다. 필라델피아 염색체 음성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고요법에 특별히 승인 받은 표적요법은 없다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- ICANS 를 포함한 신경학적 사건, 사이토카인 방출 증후군

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 의약품정책과-328(2024.07.12.)호.

연번	성분명(제형)	대상질환	비고
192	블리나투모맵(주사제)	1.~2. (생략) 3. 필라델피아 염색체 음성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병의 공고요법	공고예정

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 2건, 3상 3건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 E1910, 20120215, AALL1331임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

- 1) 소아 - 성인 간 약동학적 유사성

약동학적 파라미터는 연구한 연령 범위의 전반에 걸쳐 성인 및 소아 시험대상자 가운데 동등하다. 또한 블리나투모맵 C_{ss} 값은 BSA 기반의 용법·용량을 근거로 동등한 용량 수준에서 성인 및 소아 시험대상자 가운데 유사하였다.

이번 항에는 성인 및 소아 대상 시험에서의 베이스라인 시 인구 통계적 인자가 3.1 항에 나열된 임상시험 14 건의 소아 및 성인 시험대상자와 관련된 비구획 분석에서 생성된 블리나투모맙의 개개 CL 값에 미치는 영향을 평가한 것이 포함되어 있다. 인구 통계적 인자가 블리나투모맙의 PK 에 미치는 영향을 정량화하기 위한 부가적인 평가의 경우 집단 PK 모델링 접근법으로 수행하였다.

성인 및 소아 시험대상자 1,092 명에 대해 통합된 자료 집합에서 체중의 범위는 7.50kg부터 163kg 까지 이르렀고 BSA 의 범위는 0.367m²부터 2.88m²까지 이르렀으며 연령의 범위는 0 세부터 85 세까지 이르렀고 남성은 618 명이었으며 여성은 474 명이였다. 이러한 자료 집합에서 백인 시험대상자는 788 명(72.2%)이었고 아시아인 시험대상자는 181 명(16.6%)이었으며 흑인 또는 아프리카계 미국인 시험대상자가 26 명(2.4%)이었고 기타 인종 범주의 시험대상자는 97 명(8.9%)이었다. 또한 히스패닉계 또는 라틴계 시험대상자의 경우 150 명(13.7%)이었고 히스패닉계 또는 라틴계가 아닌 시험대상자의 경우 762 명(69.8%)이었으며 민족이 불명인 시험대상자의 경우 180 명(16.5%)이었다.

결과를 통해 성인에서 조사한 인자 중 어느 것의 경우에도 블리나투모맙의 CL 에 미친 임상에서 유의미한 영향이 명백하지 않았다고 나타났다. 일단 소아 자료가 포함되면 약물의 CL 과 몸집(체중 및 BSA) 간에 약간 양의 상관관계가 있다고 여겨졌다. 하지만 소아 시험대상자에서의 약물 CL 범위는 대체로 성인의 범위 이내였다.

2) 질병 유형 및 병기

성인 ALL(즉 새로 진단된 ALL, 처음 재발된 ALL, 그리고 재발되거나 불응성인 ALL) 및 NHL 시험대상자에서 블리나투모맙의 CL 값을 비교하였다. 또한 성인 및 소아 ALL 이나 NHL 시험대상자에서 블리나투모맙의 CL 값을 비교하였다. 이러한 비교를 위해 시험 MT103-202 및 MT103-203 으로부터 첫 번째 및 두 번째 완전관해 상태였으며 새로 진단된 질환 및 처음 재발된 질환을 치료하기 위한 공고로 블리나투모맙 투여를 받았던 시험대상자가 각각 새로 진단된 ALL 군 및 처음 재발된 ALL 군에 배정되었다. 블리나투모맙의 CL 값은 성인, 그리고 통합된 성인 및 소아 시험대상자의 자료 집합에서 질환 유형(즉 NHL, ALL) 및 ALL 과 관련한 질환의 병기(즉 새로 진단된 ALL, 처음 재발된 ALL, 재발되거나 불응성인 ALL) 전반에 걸쳐 유사하였다. 이러한 결과와 일관되게 ALL 이 새로 진단된 성인 및 소아 시험대상자, ALL 이 처음 재발된 성인 및 소아 시험대상자, ALL 및 NHL 이 재발되거나 불응성인 성인과 소아 시험대상자에서 비구획 분석으로부터 나온 Vz 및 t_{1/2,z} 값을 비교한 결과 질환 유형 및 ALL 과 관련한 질환의 병기 전반에 걸쳐 어떠한 차이도 시사되지 않았다.

3) 신장에

CrCL 값은 Cockcroft-Gault 공식으로 계산하였다. 가용한 CL 자료로 시험대상자 674 명이 정상 신기능(90mL/min 이상의 CrCL)을 보였고 시험대상자 154 명이 경증 신기능 장애(60mL/min부터 89mL/min 까지의 범위에 이르는 CrCL)를 보였으며 시험대상자 49 명이 중등증 신기능 장애(30mL/min 부터 59mL/min 까지의 범위에 이르는 CrCL)를 보였다. 중증 신기능 장애(30mL/min 미만의 CrCL) 시험대상자는 해당 블리나투모맙 시험에 등록되지 않았다.

이러한 분석을 통해 정상 기능군과 중등증 신기능 장애군 간에 2 배가량인 평균 블리나투모맙 CL 값의 차이가 있었음이 시사되었다. 하지만 모든 군에서 높은 시험대상자 간 변동성이 파악되었으며(CV%의 범위가 65.5%부터 98.4%까지 이르렀음), 경증 및 중등증 신기능 장애 시험대상자에서 추정된 CL 의 범위는 신기능이 정상인 시험대상자에서 추정된 범위 이내였다. 신기능이 임상적 유효성 및 안전성과 연관되었다는 증거는 없었다. 따라서 경증 및 중등증 신기능 장애 환자에 대한 용량 조절을 권장하지 않는다.

4) 면역원성

생물의약품을 투여할 때의 한 가지 우려사항은 이러한 외래 항원에 대해 면역계가 반응을 시작하여 해당 생물의약품의 노출을 바꿀 가능성이 있는 항약물 항체(ADA)를 만들어 낼 수 있다는 것이다. 성인 및 소아 시험대상자(ALL, NHL 및 미만성 거대 B 세포 림프종[DLBCL])에서 통합된 블리나투모맙 시험의 전반에 걸쳐 1% 미만의 낮은 면역원성 발생률이 관찰되었다. 현재까지 완료된 임상시험 17 건의 전반에 걸쳐 블리나투모맙 cIV 투여를 받았고 투여 중의 시료를 채취했으며 검사했던 성인 시험대상자 961 명과 소아 시험대상자 310 명 중 9 명에서 항-블리나투모맙 항체의 발생이 검출되었고, 모두 성인이었다. 이러한 성인 시험대상자 9 명 중 7 명은 시험관 내에서 중화 활성을 나타냈던 항-블리나투모맙 항체로 밝혀졌다. 검사한 소아 시험대상자 310 명 중 어느 누구도 항-블리나투모맙 항체에 양성인 것이 아니었다.

5) 투여용량의 근거

공고 단계에서 성인 및 소아 전구 B 세포 ALL 시험대상자를 치료하기 위한 블리나투모맙의 권장 용법·용량은 cIV 주입으로 투여하고 체중이 45kg 미만인 시험대상자의 경우에서 BSA 기반의 용량인 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ($28 \mu\text{g}/\text{day}$ 를 넘지 않을 것)이며 체중이 45kg 이상인 시험대상자의 경우에서 고정용량인 $28 \mu\text{g}/\text{day}$ 다. 이러한 임상용량 선택의 이론적 근거는 시험 E1910, MT103-202, MT103-203, 20120215, 그리고 AALL1331 에서 나온 성인 및 소아 시험대상자에서의 블리나투모맙 PK 와 임상적 유효성 및 안전성 자료에 대한 전체 정보를 바탕으로 한다.

성인 시험대상자에서의 블리나투모맙 PK 는 다양한 병기의 ALL 및 NHL 를 비롯한 서로 다른 질환 유형의 전반에 걸쳐 일관되었다. 그 결과, 권장 용법·용량인 블리나투모맙의 평균 항정상태 농도는 이렇게 다양한 시험대상자군의 전반에 걸쳐 대개 일관되었다. 소아 시험대상자에서의 블리나투모맙 PK 역시 성인 시험대상자와 일관되었다. 소아 시험대상자에서 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 인 블리나투모맙의 평균(SD) 항정상태 농도는 높게 관찰된 시험대상자 간 변동성을 고려했을 때 (동등한 용량을 받은) 성인 시험대상자에서 보고된 범위 이내였으며, 이를 통해 소아와 성인 시험대상자 집단 간에 유사한 PK 가 뒷받침되었다.

45kg 이상인 시험대상자에서 고정투여를 사용하는 것과 45kg 미만인 ALL 시험대상자에서 BSA 기반의 투여를 사용하는 것($28 \mu\text{g}/\text{day}$ 를 넘지 않을 것)은 $28 \mu\text{g}/\text{day}$ 로 고정투여를 받은 시험대상자와 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ($28 \mu\text{g}/\text{day}$ 를 넘지 않을 것)로 BSA 기반의 투여를 받은 시험대상자에서 이뤄진 유사한 노출로 뒷받침된다.

$28 \mu\text{g}/\text{day}$ 또는 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 투여를 받은 45kg 이상인 시험대상자의 경우 항정상태 노출이 동등하였다. 더구나 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 투여를 받은 45kg 미만인 시험대상자와 비교했을 때 항정상태 농도에서의 차이는 관찰되지 않았다. 이 밖에도 45kg 이상인 시험대상자에서 블리나투모맙의 CL 와 체중 간의 관계가 없음이 관찰되었으며, 이를 통해 45kg 의 체중 구분점에 근거하는 이러한 용량의 동등성이 추가로 뒷받침되었다.

요컨대 제시된 분석은 공고 단계에서 성인 및 소아 전구 B 세포 ALL 시험대상자를 치료하기 위한 권장 용법·용량을 뒷받침하며, 이는 MRD 양성의 성인 및 소아 전구 B 세포 ALL 환자를 치료하기 위한 권장 용법·용량과 일관된다.

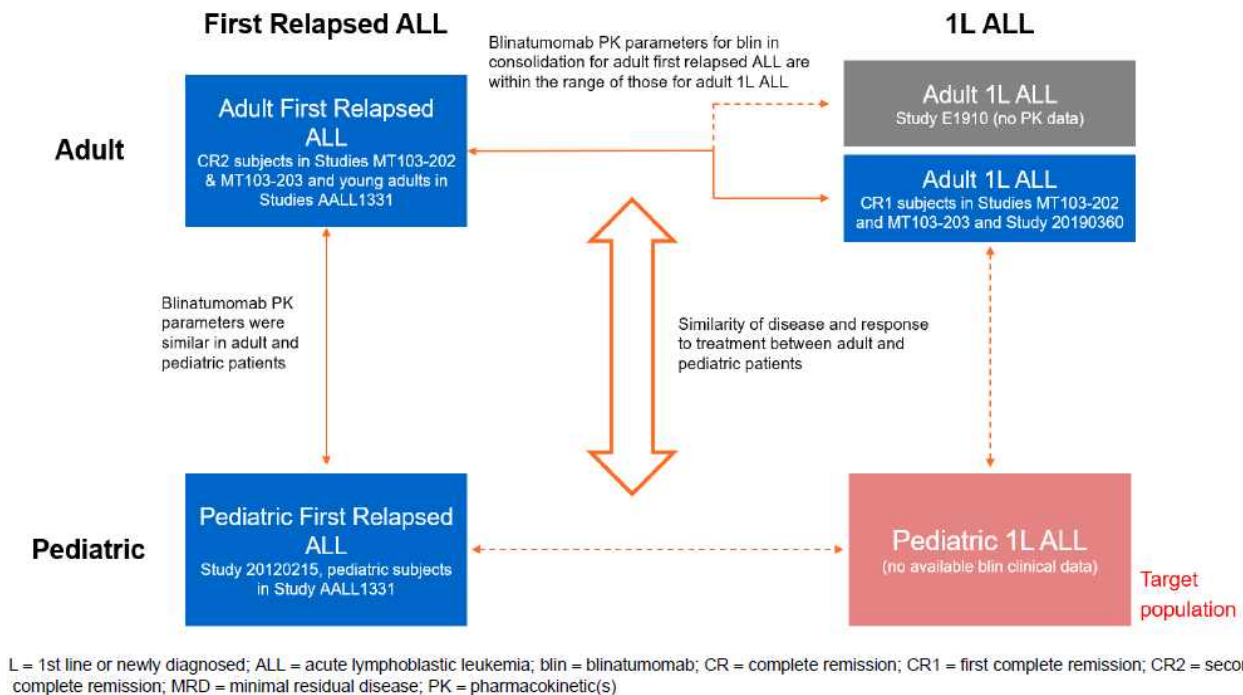
ALL 이 새로 진단된 소아 시험대상자에 대한 PK 의 외삽은 그림 1에 설명되어 있으며 다음의 원천 집단 간에 유사한 PK 로 뒷받침된다.

⊙ ALL 이 새로 진단된 성인 시험대상자(시험 20190360 의 시험대상자와 시험 MT103-202 및 MT103-203 에서 CR1 상태인 시험대상자)와 ALL 이 처음 재발된 성인 시험대상자(시험 MT103-202 및 MT103-203 에서 두 번째 완전관해[CR2] 상태인 시험대상자와 시험 AALL1331 에서의 청년)

⊙ ALL 이 처음 재발된 성인 시험대상자(시험 MT103-202 및 MT103-203 에서 CR2 상태인 시험대상자와

시험 AALL1331 에서의 청년)와 ALL 이 처음 재발된 소아 시험대상자(시험 20120215, 그리고 시험 AALL1331 의 소아 시험대상자)

그림 1. ALL이 1L인 성인 시험대상자 및 ALL이 처음 재발된 성인 시험대상자와 ALL이 처음 재발된 소아 시험대상자(원천 집단)의 PK가 유사함으로 뒷받침되는 ALL이 1L인 소아 시험대상자(목표 집단)에 대한 외삽



ALL 이 새로 진단된 소아 시험대상자에서의 블리나투모맷 PK 는 ALL 이 처음 재발된 소아 시험대상자와 유사하리라 예상된다. 성인 시험대상자에서의 블리나투모맷 CL 값은 ALL 의 모든 질환 병기에 걸쳐, 그리고 구체적으로 ALL 이 처음 재발된 성인 대 ALL 이 새로 진단된 성인을 비교했을 때 유사하였다. 시험 MT103-202 및 MT103-203 에서 ALL 이 처음 재발된 성인 시험대상자, 그리고 시험 AALL1331 에서 ALL 이 처음 재발된 청년 시험대상자(전체 N=39)와 관련한 중앙값(범위) 블리나투모맷 CL 은 1.83(0.481 내지 18.4)L/hr 였다. 예상대로 이는 중앙값(범위) CL 값이 1.46(0.730 내지 3.61)L/hr 였던 시험 MT103-202, MT103-203, 그리고 20190360 에 등록된 ALL 이 새로 진단된 성인 시험대상자(전체 N=49) 관련 블리나투모맷 CL 값의 범위 이내였다.

성인과 소아 시험대상자 간에 전반적인 블리나투모맷 PK 의 유사성이 확립되었다. 블리나투모맷의 CL 은 ALL 이 처음 재발된 성인과 소아 시험대상자 간에 유사하였다. 특히 ALL 이 처음 재발된 성인과 아울러 소아 시험대상자에 대해 관찰되는 CL 값의 범위가 ALL 이 새로 진단된 성인 시험대상자에서 가용한 자료와 중첩되며, 이를 통해 이렇게 상이한 시험대상자군의 전반에 걸쳐 일관된 블리나투모맷의 PK 가 추가로 강조된다. 이러한 결과와 일관되게 집단 PK 분석으로 0.62 세 내지 80 세의 범위에 걸친 연령은 블리나투모맷 CL 의 환자 간 변동성과 상관관계가 없었음이 입증되었으며, 이를 통해 연령은 PK 에 영향을 미치지 않음이 뒷받침되었다.

또한 BSA 기반의 투여를 사용하기 때문에 45kg 미만인 시험대상자에서 실제 블리나투모맷 용량이 달라질 수 있으나, 소아 및 성인 ALL 시험대상자에서 제안되는 용법·용량(45kg 미만인 시험대상자에 대해 15 μ g/m²/day 및 45kg 이상인 시험대상자에 대해 28 μ g/day)으로 동등한 항정상태 노출이

이루어졌다.

총괄하면 이러한 자료를 통해 ALL 이 새로 진단된 소아 시험대상자에서의 블리나투모맵 PK 는 ALL 이 처음 재발된 소아 시험대상자와 유사할 것임이 시사된다. 그래서 ALL 이 새로 진단된 소아 시험대상자에서 제안되는 용법·용량의 경우 ALL 이 처음 재발된 소아 시험대상자와 아울러 ALL 이 처음 재발된 성인 시험대상자 또는 ALL 이 새로 진단된 성인 시험대상자에 대해 관찰되는 것과 동등한 항정상태 농도로 귀결되리라 예상된다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

[표 1] 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
E1910 (20129152)	필라델피아 염색체 음성 전구 B 세포 ALL 을 처음으로 진단받은 성인 시험대상자에서 시행된 제 3 상, 무작위 배정, 대조 시험	유도요법 및 강화요법 후, 공고요법으로 화학요법과 블리나투모맵 cIV 교대 투여 또는 화학요법 단독 투여. 각 주기의 블리나투모맵 용량: 28 μ g/day 블리나투모맵 1 주기 = 4 주간 블리나투모맵 투여 후 2 주간 무투여(treatment free) 기간	1차: 전체생존(OS) 2차: 무재발생존(RFS)
20120215	공고요법의 일환으로 블리나투모맵을 투여 받은, 최초 재발을 경험한 고위험군 전구 B 세포 ALL 소아 시험대상자에서 시행된 무작위 배정, 공개, 대조, 제 3 상 시험	유도요법 후 1 주기 동안 블리나투모맵 cIV 15 μ g/m ² /day(28 μ g/day 를 초과하지 않음) 및 2 블록(block)의 공고 화학요법(HC1 및 HC2) 1 주기(4 주) 블리나투모맵 cIV	1차: 무사건생존(EFS) 2차: 전체생존(OS)
AALL1331 (20139021)	소아 B 세포 림프모구성 백혈병에서 공고요법의 일환으로서 블리나투모맵을 평가했던, 무작위 배정, 제 3 상 시험	HR/IR: 공고요법으로서 블리나투모맵 cIV LR: 공고요법으로 화학요법과 블리나투모맵 cIV 교대 투여. 각 주기의 블리나투모맵 용량: 15 μ g/m ² /day 블리나투모맵 1 주기 = 4 주간 블리나투모맵 투여 후 1 주간 무투여 기간	1차: 무질병생존(DFS) 2차: 전체생존(OS)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; blin = blinatumomab; cIV = continuous intravenous infusion; chemo = chemotherapy; HC1/2/3 = first/second/third block of high-risk consolidation chemotherapy; HR = high-risk; IR = intermediate-risk; LR = low-risk

[표 2] 평가변수 정의 - 무사건 생존, 무재발 생존, 무질병 생존

평가변수	시험	정의
EFS	20120215	EFS is calculated from the time of randomization until the date of relapse or M2 marrow (> 5% and < 25% blasts) after having achieved a CR, failure to achieve a CR at the end of treatment, second malignancy, or death due to any cause, whichever occurs first. Relapse definition: Isolated BM relapse: M3 marrow (\geq 25% blasts) Combined BM and extramedullary relapse: M2 or M3 marrow with at least 1 extramedullary manifestation of ALL; or isolated extramedullary relapse only
RFS (ad hoc)	20120215	RFS is calculated from the time of CR until the date of relapse (isolated BM relapse, combined BM relapse, CNS extramedullary relapse, testicular extramedullary relapse, extramedullary relapse at other sites) or M2 marrow after having achieved a CR or failure to achieve a CR following treatment with investigational product or death due to any cause, whichever occurs first.
DFS	AALL1331	DFS is defined as time from randomization to late treatment failure (disease status fails to meet pre-defined response criteria at end-Block 1 or end-Block 2), relapse, second malignancy, or death. Relapse definition: Isolated BM relapse: M3 marrow (\geq 25% blasts) Combined BM and extramedullary relapse: M2 (> 5% and < 25% blasts) or M3 marrow with concomitant CNS and/or testicular relapse; or isolated extramedullary relapse only
RFS (ad hoc)	AALL1331	RFS is defined as time from randomization to event (late treatment failure, relapse, or death).
RFS	E1910	RFS is defined as time from Step 3 randomization to relapse (defined as reappearance of peripheral blasts, BM blasts > 5% and/or extramedullary relapse) or to death without documentation of relapse.

BM = bone marrow; CNS = central nervous system; CR = complete remission; DFS = disease-free survival;
EFS = event-free survival; RFS = relapse-free survival

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<E1910>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 E1910 (20129152)은 필라델피아 염색체 음성 전구 B 세포 ALL 을 신규 진단받은 성인 시험대상자(연령 30세 이상 70세 이하)에서 공고 화학요법과 교대 투여하는 블리나투모맷의 유효성과 안전성을 공고 화학요법 단독과 비교 연구하는, 현재 진행 중인 제 3 상, 무작위 배정, 대조 시험이다.

시험 E1910 은 새로 진단된 성인(30 세 내지 70 세) 전구 B 세포 ALL 시험대상자에서 공고 항암화학요법 단독 대비 공고 항암화학요법과 교대 투여하는 blinatumomab 의 유효성 및 안전성을 연구하는 진행 중인 제 3 상, 무작위배정, 대조 시험이다.

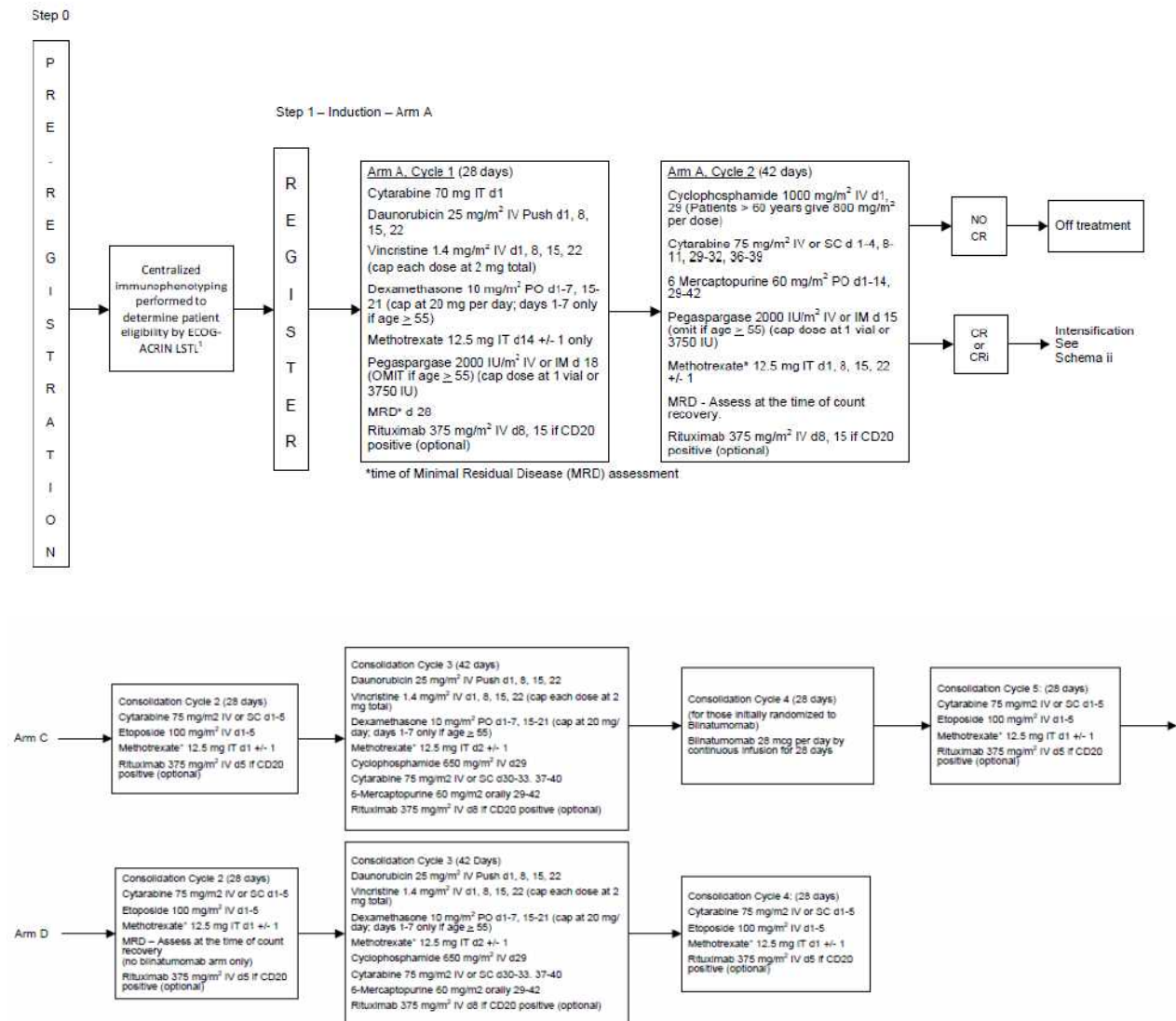
적격한 시험대상자는 초기에 2.5 개월간 병용 유도 항암화학요법을 받았다(단계 1, 제 A 군). 관해 유도 후, CR/CRi 상태인 시험대상자는 시험을 계속했으며 고용량의 항암화학요법인 일련의 강화 치료를 받았다(단계 2, 제 B 군). 그 후 관해 및 MRD 상태를 평가하였다. 그 다음에 모든 MRD(minimal residual disease) 음성 시험대상자가 blinatumomab 2 주기를 뒤따르는 공고 항암화학요법 3 주기, blinatumomab 의 또 다른 주기(blinatumomab 의 3 주기)를 뒤따르는 항암화학요법의 부가적인 주기, 그런 다음 blinatumomab 의 4 주기(제 C 군)나 공고 항암화학요법의 부가적인 4 주기(제 D 군)를 받기 위해

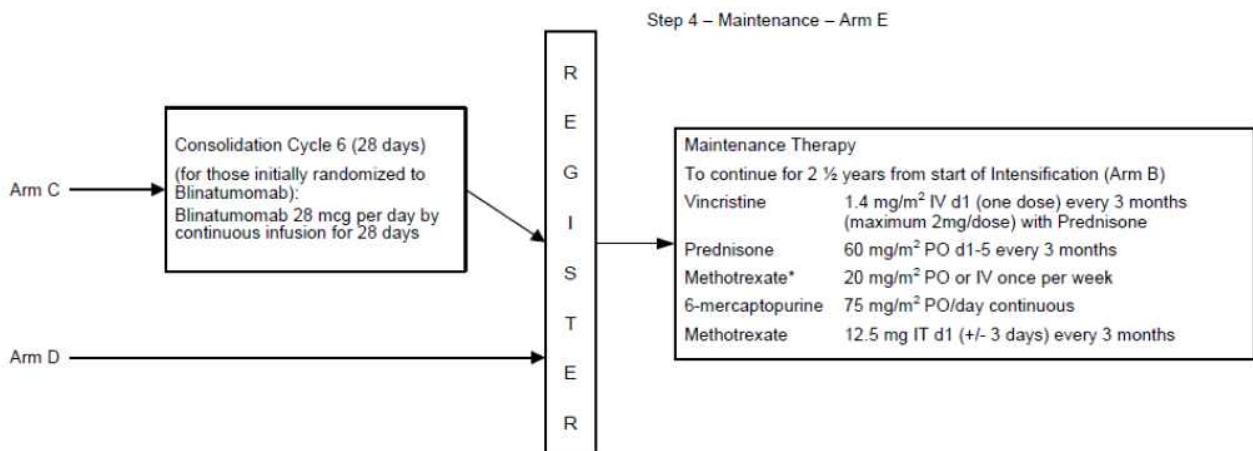
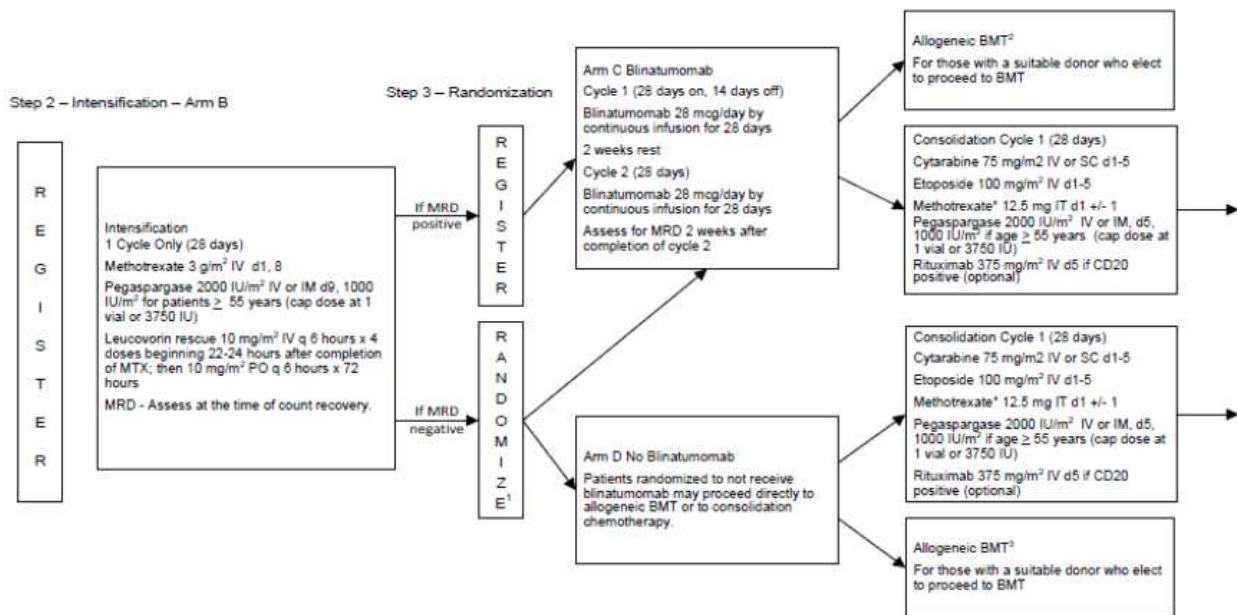
무작위 배정되었다(단계 3).

각 군의 시험대상자는 동일한 주기의 수 및 항암화학요법 투여를 받았다.

블리나투모맵을 사용하거나 사용하지 않고 공고 화학요법을 완료한 후, 시험대상자는 강화요법 주기가 시작된 시점부터 2.5 년 동안 POMP 유지요법(6-메르캅토프린, 빈크리스틴, 메토트렉세이트 및 프레드니손)을 투여받았다(단계 4, E 군). 공고 및 유지 화학요법 대신, 시험대상자는 치료 담당 의사의 재량에 따라 동종이형 HSCT 로 진행할 수 있었는데, 동종이형 HSCT 는 블리나투모맵 투여군에서는 첫 2 주기의 블리나투모맵 투여 후 또는 대조군에서는 강화 화학요법 후 언제든지 실시하도록 제안되었다.

그림 2. 시험 E1910 시험 도식





(2) 통계적 방법

OS 의 경우, 0.025 유의수준에서 단측 로그 순위 검정을 이용하고 2 년 추적관찰을 가정하여, 최소 190 명의 MRD 음성 시험대상자와 94 건의 사건 관찰은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 SOC 화학요법군과 비교해 위험비의 45% 감소를 감지하는 데 80%의 검정력을 제공할 것이다. 이는 3 년 OS 비율이 45%에서 64%로의 개선을 감지하는 것에 해당한다. 이런 산출값은 대조군에서 35% 장기 치유율과 치유되지 않은 시험대상자에 대한 OS 중앙값 13 개월에 근거하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계(자료 마감일 : 2023.06.23.)

총 488 명의 시험대상자가 단계 1 유도 요법에 등록되었다. 총 286 명의 적합한 시험대상자가 단계 3

에 무작위 배정되거나 등록되었고 유도 및 강화 요법 후 단계 3 분석군에 포함되었다(블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에 152 명, SOC 화학요법군에 134 명)

베이스라인 인구통계 및 특성은 두 투여군 간 대체로 균형을 잘 이루었다. 전체 시험대상자의 대략 절반 정도가 여성(51.4%)이었고, 대부분의 시험대상자가 백인(79.4%)이었으며 비히스패닉계 또는 비라틴계(82.5%)였다. 연령 중앙값(범위)은 51.0 (30 ~ 70)세였고, 58.7%의 시험대상자가 55 세미만, 41.3%의 시험대상자가 55세 이상이었다. 전체 골수 아세포 백분율의 중앙값은 1.0%이었다. 대부분의 시험대상자가 미국 동부 종양학 협력그룹(ECOG) 수행능력 상태 0(37.1%) 또는 1 (58.7%)에 해당하였다.

3) 유효성 결과

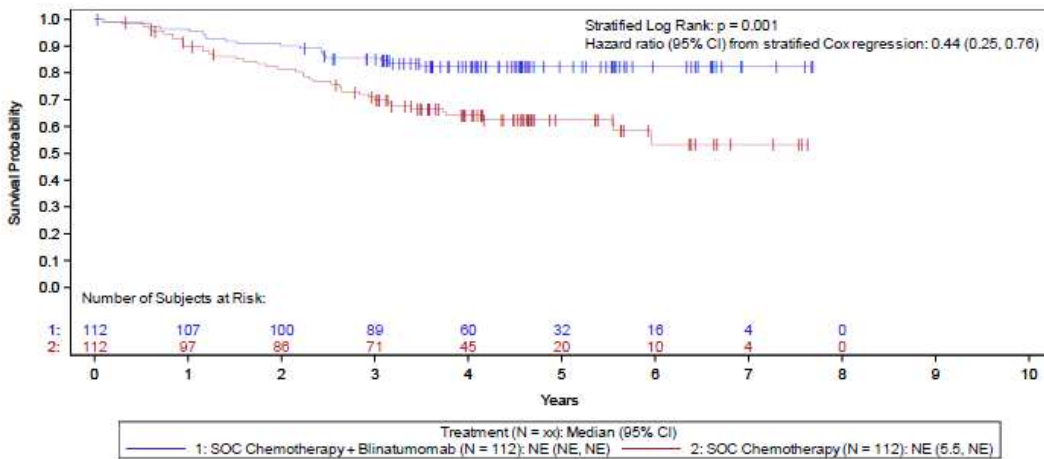
(1) 전체 생존

① MRD 음성 시험대상자

OS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군 및 SOC 화학요법 단독군 모두에서 4.5 년이었다.

블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 SOC 화학요법 단독군에 비해 OS 가 통계적으로 유의하게 개선되면서($p < 0.001$, 단측 층화 로그 순위 검정) 시험은 일차 평가변수를 달성하였다. Cox 회귀 모델의 OS 층화 위험비는 0.44 (95% CI: 0.25, 0.76)였고, 이는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 OS 에 대한 위험률이 56% 감소했음을 의미한다 (그림 3). 두 투여군에서 OS 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점에 OS 에 대한 KM 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 82.4% (95% CI: 73.7, 88.4)였고, SOC 화학요법군에서 62.5% (95% CI: 52.0, 71.3)였다.

그림 3. 무작위 배정 당시(단계 3) MRD 음성에 대한 Kplian-Meier 전체 생존 - 시험 E1910 일차 분석(전체 분석군)



MRD = minimal residual disease

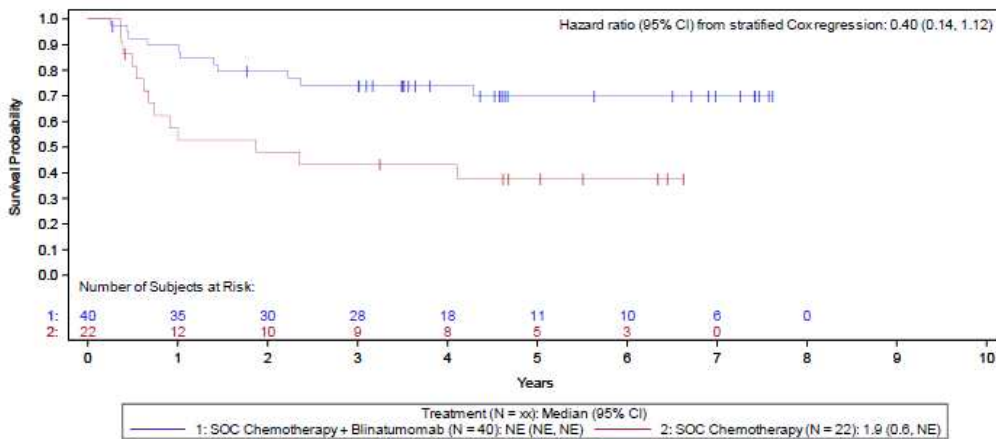
② MRD 양성 시험대상자

OS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 4.6 년이고 SOC 화학요법 단독군에서 5.0 년이었다.

MRD 음성 시험대상자를 대상으로 한 OS 분석 결과와 일치하게, Cox 비례 위험 모델의 OS 층화 위험비는 0.40 (95% CI: 0.14, 1.12)로, 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에 유리한

소견이었다 (그림 4). OS 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군의 경우 아직 도달하지 않았고 SOC 화학요법 단독군에서는 1.9 년이었다. 5 년 시점에 OS 에 대한 KM 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 70.1% (95% CI: 52.0, 82.5)였고, SOC 화학요법 단독군에서 37.8% (95% CI: 17.8, 57.7)였다.

그림 4. 무작위 배정 또는 등록 당시(단계 3) MRD 양성에 대한 Kplan-Meier 전체 생존 - 시험 E1910(단계 3 MRD 양성 분석군)

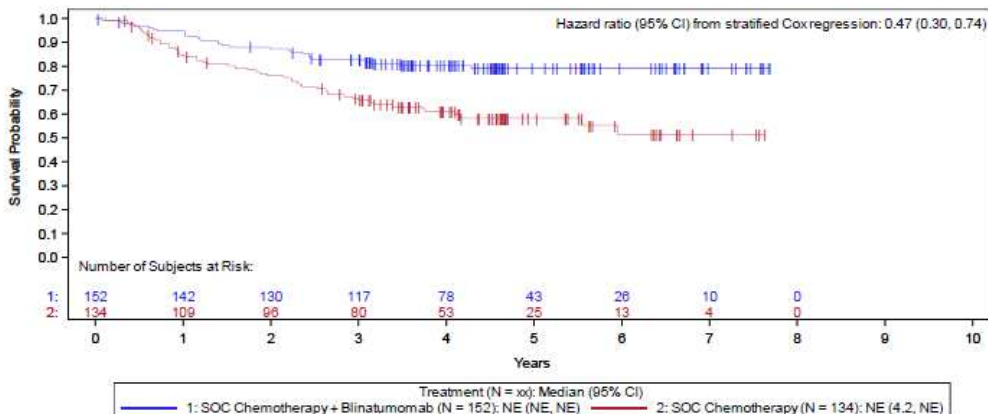


③ 전체 집단(사후분석)

OS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군 및 SOC 화학요법 단독군 모두에서 4.5 년이었다.

일차 평가변수와 일치하게, Cox 비례 위험 모델의 OS 총화 위험비는 0.47 (95% CI: 0.30, 0.74)로, 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에 유리한 소견이었다 (그림 5). 어느 군에서도 OS 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점의 OS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 79.1% (95% CI: 71.4%, 85.0%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 58.3% (95% CI: 48.8%, 66.7%)였다.

그림 5. 단계 3에서 MRD 양성 및 MRD 음성을 통합한 Kplan-Meier 전체 생존 시험 E1910 단계 3 분석군



(2) 무재발생존

① MRD 음성 시험대상자

RFS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군 및 SOC 화학요법 단독군 모두에서 4.5 년이었다.

무재발 생존은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 SOC 화학요법 단독군에 비해 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 밝혀졌다(단측 층화 로그 순위 검정에서 $p < 0.006$).

Cox 회귀 모델의 RFS 층화 위험비는 0.53 (95% CI: 0.32, 0.88)이었고, 이는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 RFS 에 대한 위험률이 47% 감소했음을 의미한다. 두 투여군에서 RFS 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점의 RFS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 77.0% (95% CI: 67.8%, 83.8%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 60.5% (95% CI: 50.1%, 69.4%)였다.

② MRD 양성 시험대상자

RFS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 4.6 년이고 SOC 화학요법 단독군에서 5.0 년이었다.

MRD 음성 시험대상자에서의 RFS 결과와 일치하게, Cox 비례 위험 모델의 RFS 층화 위험비는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에 유리하였다(위험비 0.37 [95% CI: 0.13, 1.03]).

RFS 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군의 경우 아직 도달하지 않았고 SOC 화학요법 단독군에서는 0.6 년이었다. 5 년 시점의 RFS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 71.8% (95% CI: 54.8%, 83.3%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 39.4% (95% CI: 19.3%, 59.0%)였다.

③ 전체 집단(사후분석)

RFS 추적관찰 기간의 중앙값은 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군 및 SOC 화학요법 단독군 모두에서 4.5 년이었다.

MRD 음성 시험대상자에서의 RFS 결과와 일치하게, Cox 비례 위험 모델의 RFS 층화 위험비는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에 유리하였다(위험비 0.53 [95% CI: 0.35, 0.81]).

어느 군에서도 RFS 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점의 RFS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 75.6% (95% CI: 67.8%, 81.8%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 57.2% (95% CI: 47.9%, 65.4%)였다. 공고 요법으로서 화학요법과 번갈아 투여한 블리나투모맵은 MRD 음성 및 MRD 양성 ALL 성인 환자에서 RFS 이익이 있는 것으로 확인되었다.

(3) 조혈모세포 이식 후 전체 생존 및 무재발 생존

공고요법 동안 임상시험 계획서상의 HSCT 를 받았던 단계 3 무작위 배정 또는 등록 시험대상자에서, Cox 회귀 모델의 OS 비층화 위험비는 0.55 (95% CI: 0.19, 1.64)로, SOC 화학요법 단독군 시험대상자에 비해 블리나투모맵과 번갈아 투여한 SOC 화학요법군 시험대상자에서 평균 사망률이 더 낮아지는 경향을 보이고(directionally) 생존이 더 길어졌음을 의미한다. 두 투여군에서 OS 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점의 OS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 83.8% (95% CI: 67.4%, 92.4%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 72.7% (95% CI: 51.1%, 86.0%)였다.

공고요법 동안 임상시험 계획서상의 HSCT 를 받았던 단계 3 무작위 배정 또는 등록 시험대상자에서,

Cox 회귀 모델의 RFS 비층화 위험비는 0.49 (95% CI: 0.17, 1.41)로, SOC 화학요법 단독군 시험대상자에 비해 블리나투모맵과 번갈아 투여한 SOC 화학요법군 시험대상자에서 평균 재발률과 사망률이 더 낮아지는 경향을 보이고 무재발 생존이 더 길어졌음을 의미한다. 중앙값에는 도달하지 않았다. 5 년 시점의 OS 에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 블리나투모맵과 번갈아 투여하는 SOC 화학요법군에서 83.8% (95% CI: 67.4%, 92.4%)였고, SOC 화학요법 단독군에서 69.8% (95% CI: 48.5%, 83.7%)였다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 E1910 에서, 공고 단계 동안 147 명(C 군)이 블리나투모맵 + 화학요법 교대요법을 투여받았고 128 명(D 군)이 화학요법 단독요법을 투여받았다. 블리나투모맵 + 화학요법 교대요법을 투여받은 시험대상자에서 평균(SD) 블리나투모맵 치료 노출은 80.38(36.89)일이었다. 블리나투모맵 + 화학요법 교대요법을 투여받은 시험대상자 12 명(8.2%)이 공고 단계 동안 치료 주기를 중단했다. 공고 단계 중에 블리나투모맵 + 화학요법 교대요법을 투여받은 시험대상자는 1~4 주기 블리나투모맵 치료를 받았으며, 135 명(91.8%)이 최소 1 주기 치료를 완료하여 평균(SD) 2.9(1.1) 주기를 완료했다.

(2) 이상사례

시험 E1910 에서, 이상사례가 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군(C 군)의 시험대상자 138 명(93.9%) 및 화학요법 단독요법 군(D 군)의 시험대상자 117 명(91.4%)에 대해 보고되었다. ≥ 3 등급 이상사례가 공고 단계 동안 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 129 명(87.8%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 117 명(91.4%)에 대해 보고되었다.

신속 보고가 요구되는 이상사례가 공고 단계 동안 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 77 명(52.4%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 35 명(27.3%)에서 보고되었다. 시험 E1910 에서는 약물 일시중지 또는 중단을 초래한 이상사례를 체계적으로 수집하지 않았다. 공고 단계 동안 치명적 이상사례가 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 3 명(2.0%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 2 명(1.6%)에서 발생했다.

공고 단계 동안 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 98 명(66.7%)에 대해 블리나투모맵 투여 관련 이상사례가 보고되었다.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

시험 E1910 에서, 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법(C 군) 또는 화학요법 단독요법(D 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 대표 용어 기준으로 가장 빈번히 보고된 이상사례(어느 군에서든 시험대상자의 $\geq 40\%$)는 호중구 수 감소(각각 77.6%, 88.3%), 혈소판 수 감소(68.7%, 75.8%), 빈혈(54.4%, 51.6%), 두통(40.8%, 30.5%), 백혈구 수 감소(36.7%, 53.9%)였다.

(4) 강도별 이상사례

시험 E1910 에서, 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법(C 군) 또는 화학요법 단독요법(D 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 PT 기준으로 어느 군에서든 가장 빈번히 보고된 ≥ 3 등급 이상사례(시험대상자의 $\geq 15\%$)는 호중구 수 감소(각각 71.4%, 88.3%), 혈소판 수 감소(51.0%, 70.3%), 백혈구 수 감소(34.0%, 53.1%), 림프구 수 감소(23.8%, 21.9%), 빈혈(23.1%, 37.5%), 열성 호중구 감소증(17.7%, 24.2%)이었다.

(5) 사망

시험 E1910 에서, 치명적 이상사례는 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군(C 군)에서 두개내

출혈(n = 1, 0.7%) 및 패혈증(n = 2, 1.4%)을 포함하여 시험대상자 3 명(2.0%)에서 발생했고, 화학요법 단독요법 군(D 군)에서 심장 마비(n = 1, 0.8%) 및 패혈증(n = 1, 0.8%)을 포함하여 시험대상자 2 명(1.6%)에서 발생했다.

(6) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 사이토카인 방출 증후군

시험 E1910 에서 공고 단계 동안, 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군(C 군)의 시험대상자 22 명(15.0%)이 CRS 사례를 경험했고 화학요법 단독요법 군(D 군)에서는 CRS 사례를 경험한 시험대상자가 없었다. ≥ 3 등급 CRS 사례가 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 6 명(4.1%)에서 발생했다. 중대한 CRS 사례가

블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 5 명(3.4%)에서 발생했다. CRS 사례 중 치명적이거나 약물 일시중지 또는 중단을 초래한 경우는 없었다.

② 신경학적 사례

시험 E1910 에서, 공고 단계 동안, 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군(C 군)의 시험대상자 88 명(59.9%)이 신경학적 사례를 경험했고 화학요법 단독요법 군(D 군)의 시험대상자 47 명(36.7%)이 신경학적 사례를 경험했다. 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 또는 화학요법 단독요법을 투여받은 시험대상자에 대해 대표 용어 기준으로 가장 빈번한 신경학적 사례(시험대상자의 $\geq 8\%$ 에서 발생)는 두통(각각 40.8%, 30.5%) 및 떨림(19.7%, 2.3%)이었다. ≥ 3 등급 신경학적 사례가 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 40 명(27.2%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 12 명(9.4%)에서 발생했다. 중대한 신경학적 사례가 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 26 명(17.7%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 2 명(1.6%)에서 발생했다. 어느 군에서도 약물 일시중지 또는 약물 중단을 초래한 신경학적 사례를 경험한 시험대상자는 없었다. 신경학적 사례 중 치명적인 경우는 없었다.

<20120215>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 20120215 는 고위험(HR)인 첫 번째 재발 전구 B 세포 ALL 을 나타낸 소아 시험대상자에서 종래의 공고 항암화학요법 대비 공고요법의 일환인 blinatumomab 의 유효성, 안전성 및 내약성을 연구하기 위한 무작위배정, 공개, 대조, 제 3 상 시험이었다.

유도 항암화학요법 및 두 단위의 고위험 공고 항암화학요법 이후에 M1(5% 미만의 모세포) 또는 M2($\geq 5\%$ 및 25% 미만의 모세포) 골수를 나타낸 시험대상자가 시험 20120215를 시작할 수 있었으며 1 회 blinatumomab 공고 주거나 공고 항암화학요법의 세 번째 단위(HC3)에 무작위 배정될 수 있었다. Blinatumomab 군에서 시험대상자는 28 일 동안 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ($28 \mu\text{g}/\text{day}$ 를 넘지 않는 최고용량)인 cIV 주입으로 blinatumomab 투여를 받았다.

(2) 통계적 방법

시험 20120215 의 일차 평가변수는 EFS 였다. 유효성에 대한 치료 의향(Intent-to-treat) 분석에는 무작위 배정된 모든 시험대상자가 포함되었다(전체 분석군). 안전성 분석에는 블리나투모맙 또는 HC3 를 투여 받은 모든 시험대상자가 포함되었다(안전성 분석군). 사건 발생까지의 시간 평가변수는 Kaplan-Meier 법을 이용하여 요약되었고, 투여군은 양측 층화 로그 순위 검정을 이용해 비교되었다. 치료 효과는 층화 Cox 회귀 모델을 이용해 추정된, 위험비와 95% CI 로 표현되었다. 백분율과 정확 95% CI 로 반응

평가변수를 요약하였다. 재발의 누적 발생률은 Cox 회귀 모델의 확장을 이용하여 분석되었고, 재발 이전에 발생하였고 달리 문서화되지 않은 재발과 관련이 없는 사망은 경쟁 위험으로 다루어졌다(Fine and Gray, 1999).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계(자료 마감일 : 2022.11.21.)

총 121 명의 시험대상자가 스크리닝되었고, 이중 111 명이 무작위 배정되어(HC3 군에 57 명 그리고 블리나투모맵군에 54 명) 전체 분석군에 포함되었다. 이중, 106 명(95.5%)이 임상시험용 의약품을 투여 받았다(HC3 군에서 52 명 그리고 블리나투모맵군에서 54 명).

HC3 및 블리나투모맵군에 포함된 시험대상자는 무작위 배정 층화 인자 측면에서 균형을 이루었다. 전체 분석군에서, 대부분의 시험대상자가 1~9 세(72.1%)였고, 무작위 배정 당시 대부분이 MRD 수준 < 10⁻³ 인 M1 형 골수(64.0%)였다.

세포유전학적 유불리, 진단부터 재발까지 경과한 시간, 주진단 및 재발 당시 골수 외 질병 상태, 골수 질병 부담, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및 유세포분석을 이용한 MRD 평가, 백혈구 수를 포함하는 베이스라인의 중요한 질병 특성은 전체 분석군과 안전성 분석군 간 유사하였고 투여군 간 균형을 잘 이루었다. 거의 모든 시험대상자(97.3%)가 베이스라인에 M1 형 골수 상태였다(< 5% 골수 아세포).

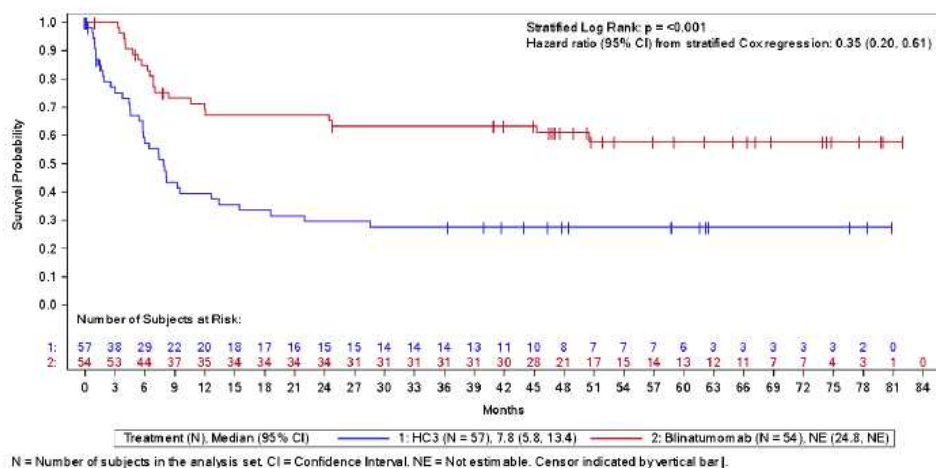
3) 유효성 결과

(1) 무사건생존

EFS 에 대한 추적관찰 기간의 중앙값은 51.9 개월(95% CI: 47.2, 62.1)이었다.

무사건 생존은 HC3 군 대비 blinatumomab 군에서 유의하게 개선되었다(층화 로그-순위 검정으로 $p < 0.001$). Cox 비례위험모델에서 나온 EFS 층화 위험비는 0.35(95% CI: 0.20, 0.61)였으며, 이를 통해 blinatumomab 군에서의 EFS 에 대해 65%인 위험비 감소를 나타내었다. 5 년째의 EFS 에 대한 KM 추정치는 blinatumomab 군에서 57.8%(95% CI: 42.5%, 70.4%)였고 HC3 군에서는 27.6%(95% CI: 16.2%, 40.3%)였다.

그림 6. 무사건 생존에 대한 Kaplan-Meier (전체 분석군) - 시험 20120215 최종분석



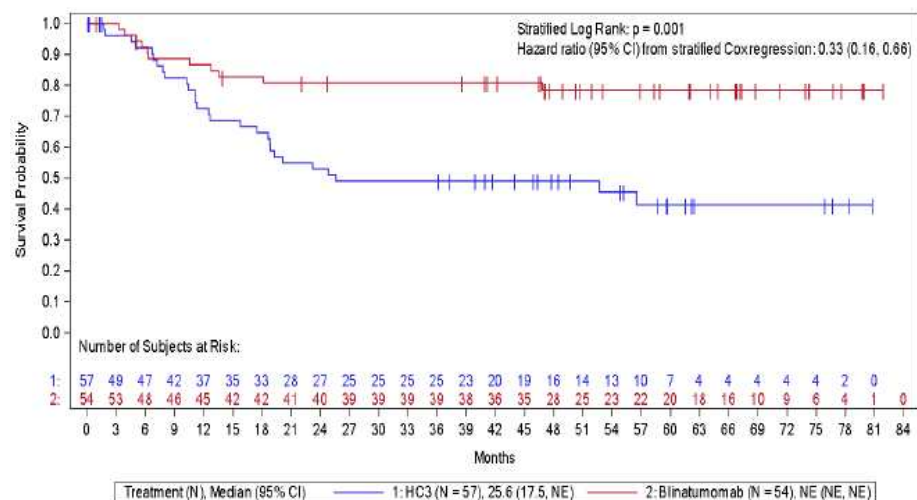
(2) 전체생존

OS 에 대한 추적관찰 기간의 중앙값은 55.2 개월(95% CI: 48.5, 62.0)이었다.

층화된 Cox 비례위험모델에서 나온 OS 위험비는 0.33(95% CI: 0.16 내지 0.66)이었으며, 이를 통해 67%인 blinatumomab 군에서의 위험 감소를 나타내었다. 5 년째의 OS 에 대한 KM 추정치는

blinatumomab 군에서 78.4%(95% CI: 64.2%, 87.4%)였고 HC3 군에서는 41.4%(95% CI: 26.3%, 55.9%)였다.

그림 7. 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier (전체 분석군) - 시험 20120215 최종분석



(3) MRD 반응

최종 분석의 자료 마감일을 기준으로, HC3 군 시험대상자 53.1%(26/49)와 블리나투모맵군 시험대상자 93.9%(46/49)가 PCR 로 측정했을 때 MRD 반응에 도달하였고, 치료 차이는 40.8% (95% CI: 25.3%, 56.3%; 층화 인자로 보정한 Cochran-Mantel-Haenszel 검정의 $p < 0.001$)이었다. 전체적으로, 유세포분석으로 측정한 MRD 반응 결과는 PCR 로 측정한 결과와 일치하였다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 20120215 에서, 공고 단계 동안 54 명(Blin 군)이 블리나투모맵 단독요법을 투여받았고 52 명(HC3 군)이 화학요법 단독요법을 투여받았다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자에서 평균(SD) 블리나투모맵 치료 노출은 26.97(5.21)일이었다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자 2 명(3.7%)이 공고 단계 동안 치료 주기를 중단했다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자는 1 주기 치료를 받았으며, 52 명(96.3%)이 1 주기 치료를 완료하여 평균(SD) 1.0(0.0) 주기를 완료했다.

(2) 이상사례

시험 20120215 에서, 이상사례가 블리나투모맵 단독요법 군(Blin 군)의 시험대상자 54 명(100%) 및 화학요법 단독요법 군(HC3 군)의 시험대상자 50 명(96.2%)에 대해 보고되었다. ≥ 3 등급 이상사례가 공고 단계 동안 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 33 명(61.1%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 43 명(82.7%)에 대해 보고되었다. 중대한 이상사례가 공고 단계 동안 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 15 명(27.8%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 24 명(46.2%)에 대해 보고되었다. 공고 단계 동안, 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 2 명(3.7%)이 약물 중단을 초래한 이상사례를 경험했고, 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 6 명(11.1%)이 약물 일시중지를 초래한 이상사례를 경험했다. 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 2 명(3.8%)이 약물 일시중지를 초래한 이상사례를 경험했다. 공고 단계 동안 블리나투모맵 단독요법 또는 화학요법 단독요법 군에서 치명적 이상사례는 발생하지 않았다. 공고 단계 동안 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 45 명(83.3%)에 대해 블리나투모맵 투여 관련 이상사례가 보고되었다.

[표 3] 미세 잔존 질환 반응(MRD 평가가능군) -시험 20120215 최종 분석

MRD 반응	HC3 (N = 56)	블리나투모맵 (N = 54)	치료 차이
Number of subjects assessed	49	49	
MRD response - n (%)	26 (53.1)	46 (93.9)	40.8
(95% CI)	(38.3, 67.5)	(83.1, 98.7)	(25.3, 56.3)
p-value ^a			< 0.001
MRD response by flow cytometry			
Subject status			
Number of subjects assessed	55	54	
MRD response - n (%)	33 (60.0)	50 (92.6)	32.6
(95% CI)	(45.9, 73.0)	(82.1, 97.9)	(17.9, 47.3)
p-value ^a			< 0.001

HC3 = high-risk consolidation 3 chemotherapy; N = number of subjects in MRD Evaluable Set;

MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction; CI = exact binomial confidence interval.

MRD Evaluable Set included subjects for which evaluable baseline MRD marker could be found with either of the MRD assessment methods of PCR or flow cytometry.

Number of subjects assessed included subjects in the MRD Evaluable Set who had a baseline MRD marker for the respective assessment methods.

MRD response was analyzed at end of treatment (cycle 1 day 29) of investigational product.

Subjects who were part of MRD Evaluable Set and were missing at the end of treatment (cycle 1 day 29) assessment for respective MRD assessment methods were considered not to have had achieved a response.

Polymerase chain reaction was used as the main method to determine MRD response, but the flow cytometry information was also analyzed.

Percentages were based on number of subjects assessed with respective methods PCR and flow cytometry.

^a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification factors: age (1 to 9 years vs other [<1 year and >9 years]), and marrow/MRD status (M1 with MRD level $<10^{-3}$ vs M1 with MRD level $\geq 10^{-3}$ vs M2).

(3) 흔하게 발생한 이상사례

시험 20120215 에서, 블리나투모맵 단독요법(Blin 군) 또는 화학요법 단독요법(HC3 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 대표 용어 기준으로 가장 빈번히 보고된 이상사례(어느 군에서든 시험대상자의 $\geq 40\%$)는 발열(각각 81.5%, 19.2%), 오심(42.6%, 17.3%), 빈혈(24.1%, 46.2%), 구내염(22.2%, 53.8%)이었다.

(4) 강도별 이상사례

시험 20120215 에서, 블리나투모맵 단독요법(Blin 군) 또는 화학요법 단독요법(HC3 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 PT 기준으로 어느 군에서든 가장 빈번히 보고된 ≥ 3 등급 이상사례(시험대상자의 $\geq 15\%$)는 빈혈(각각 14.8%, 42.3%), 혈소판 수 감소(11.1%, 15.4%), 호중구 감소증(9.3%, 26.9%), 혈소판 감소증(7.4%, 21.2%), 구내염(5.6%, 30.8%), 열성 호중구 감소증(3.7%, 25.0%)이었다.

(5) 사망

시험 20120215 에서, 블리나투모맵 단독요법 군 또는 화학요법 단독요법 군에서 치명적 이상사례는 발생하지 않았다.

(6) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 사이토카인 방출 증후군

시험 20120215 에서 공고 단계 동안, 블리나투모맵 단독요법 군(Blin 군)의 시험대상자 2 명(3.7%) 및 화학요법 단독요법 군(HC3 군)의 시험대상자 1 명(1.9%)이 CRS 사례를 경험했다. 블리나투모맵 단독요법 군 또는 화학요법 단독요법 군에서 ≥ 3 등급 CRS 사례를 보고한 시험대상자는 없었다. 두 군에서 중대한 CRS 사례를 보고한 시험대상자는 없었으며, 어떠한 CRS 사례도 치명적이거나 약물 일시중지 또는 중단을 초래하지 않았다.

② 신경학적 사례

시험 20120215 에서, 공고 단계 동안, 블리나투모맵 단독요법 군(Blin 군)의 시험대상자 26 명(48.1%)이 신경학적 사례를 경험했고, 화학요법 단독요법 군(HC3 군)의 시험대상자 15 명(28.8%)이 신경학적 사례를 경험했다.

블리나투모맵 단독요법 또는 화학요법 단독요법을 투여받은 시험대상자에 대해 대표 용어 기준으로 가장 빈번한 신경학적 사례(시험대상자의 $\geq 8\%$ 에서 발생)는 두통(각각 37.0%, 17.3%) 및 떨림(9.3%, 0.0%)이었다.

≥ 3 등급 신경학적 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 3 명(5.6%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 1 명(1.9%)에서 발생했다.

중대한 신경학적 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 5 명(9.3%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 1 명(1.9%)에서 발생했다. 약물 일시중지를 초래한 신경학적 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 3 명(5.6%) 및 화학요법 단독요법 군의 시험대상자 1 명(1.9%)에서 발생했다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자 2 명(3.7%)이 약물 중단을 초래한 신경학적 사례를 경험했다. 신경학적 사례 중 치명적인 경우는 없었다.

<AALL1331>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 AALL1331 은 미국 소아암그룹(COG)에서 실시하고 미국 국립 암 연구소(NCI)에서 후원하여 계속 진행 중인 위험으로 층화된 공개, 무작위배정, 제 3 상 시험이다. 해당 시험에서는 첫 번째 재발 상태인 소아 전구 B 세포 ALL 시험대상자의 치료를 위해 표준 병용 항암화학요법 단독 대비 표준 병용 항암화학요법에 blinatumomab 을 포함하는 것을 평가하고 있다. 재유도 항암화학요법 이후에 시험대상자는 재발 부위, 재발까지의 시간, 재유도 종료 시의 골수 형태학, 그리고 MRD 반응을 근거로 고위험(HR), 중간 위험(IR), 그리고 저위험(LR)인 재발군이나 치료 실패군으로 층화되었다. 일차 평가변수는 무질환 생존(DFS)이었으며, 이차 평가변수는 OS 였다.

2) 등록된 환자군 정보

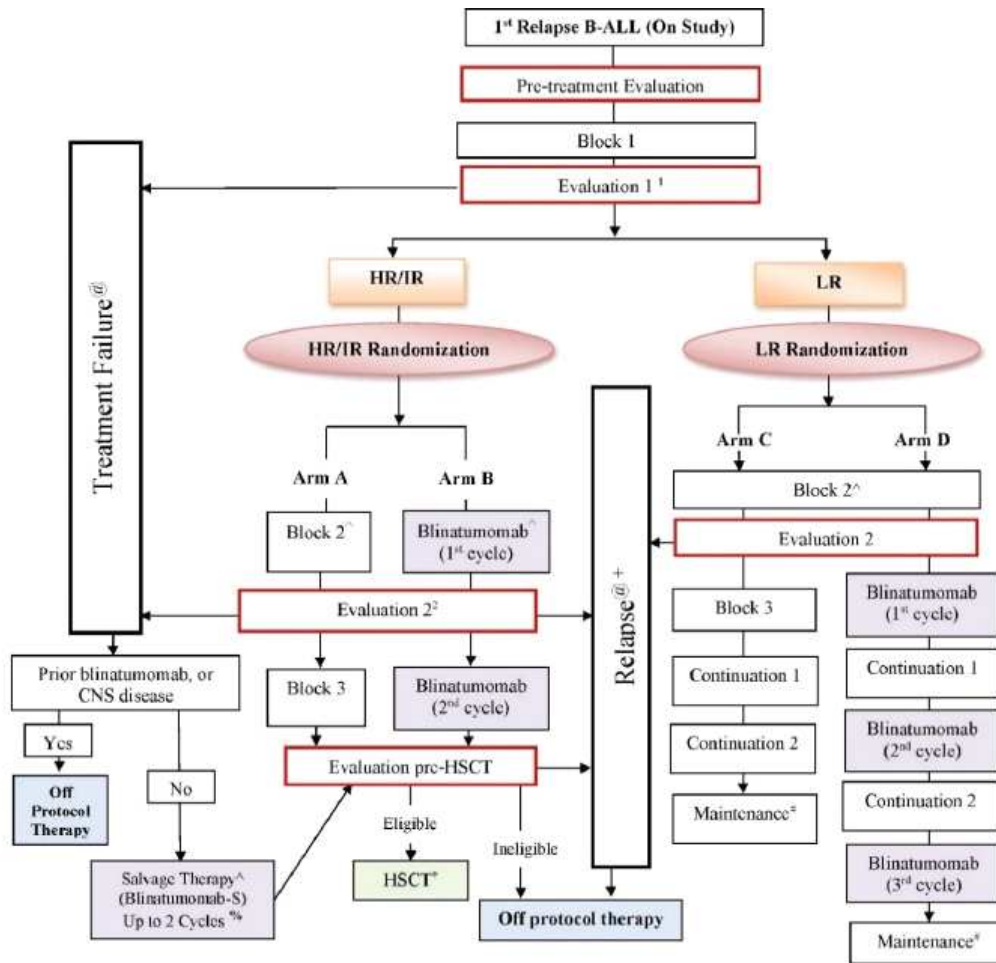
(1) 인구통계(자료 마감일 : 2022.12.31.)

총 669 명의 시험대상자가 이 시험에 등록되었다. 총 631 명의 시험대상자가 재유도 후 위험 평가를 완료하였고, 이중 472 명이 무작위 배정되었다(216 명은 HR/IR 군으로 256 명은 LR 군으로).

시험 AALL1331 의 HR/IR 군에서 블리나투모맵 및 화학요법 투여군 시험대상자의 45.7%와 47.6%가 여성이었다. 전체적으로 블리나투모맵과 화학요법 투여군 시험대상자 중 각각 65.7%와 64.1%가 백인이었고, 민족에 따르면 각각 58.1%와 62.1%가 히스패닉이나 라틴계가 아니었다. 연령 중앙값은 블리나투모맵 및 화학요법 투여군에서 각각 9.0 세(범위: 1~25 세)와 9.0 세(범위: 1~27 세)였다. 시험대상자의 약 절반이 1~9 세 연령군에 속했다(블리나투모맵 및 화학요법 투여군에서 각각 52.4% 및 53.4%).

시험 AALL1331 의 LR 군에서 블리나투모맵 및 화학요법 투여군 시험대상자의 40.2%와 40.6%가 여성이었다. 전체적으로 블리나투모맵과 화학요법 투여군 중 각각 71.7%와 73.4%가 백인이었고, 민족에 따르면 각각 67.7%와 68.0%가 히스패닉이나 라틴계가 아니었다. 연령 중앙값은 블리나투모맵 및 화학요법 투여군에서 각각 11.0 세(범위: 2~23 세)와 10.0 세(범위: 3~26 세)였다. 1~9 세 연령군에 속한 시험대상자 비율은 블리나투모맵 및 화학요법 투여군에서 각각 42.5% 및 42.2%였다.

그림 8. AALL1331 시험도식



B-ALL = B-cell acute lymphoblastic leukemia; CNS = central nervous system; HR = high risk; HSCT = hematopoietic stem cell transplant; IR = intermediate risk; LR = low risk; TF = treatment failure

3) 유효성 결과

(1) 무질병생존

① HR/IR 군

DFS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 5.2 년, 화학요법 투여군에서 5.0 년이었다.

5 년 시점에 DFS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 49.4% (95% CI: 39.5%, 58.5%), 화학요법 투여군의 경우 38.5% (95% CI: 29.0%, 48.0%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 DFS 위험비는 0.75(95% CI: 0.52, 1.09)였다.

② LR 군

DFS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 4.6 년, 화학요법 투여군에서 5.1 년이었다.

5 년 시점에 DFS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 59.7% (95% CI: 49.6%, 68.4%), 화학요법 투여군의 경우 43.2%(95% CI: 33.7%, 52.2%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 DFS 위험비는 0.68(95% CI: 0.47, 0.99)였다.

(2) 전체생존

① HR/IR 군

분석 자료 마감일(2022 년 12 월 31 일) 기준으로, OS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 4.9 년, 화학요법 투여군에서 5.0 년이었다.

5 년 시점에 OS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 60.6% (95% CI: 50.2%, 69.5%), 화학요법 투여군의 경우 49.0%(95% CI: 38.5%, 58.7%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 OS 위험비는 0.66(95% CI: 0.43, 1.00)였다.

② LR 군

자료 마감일(2022 년 12 월 31 일) 기준으로, OS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 4.7 년, 화학요법 투여군에서 5.0 년이었다.

5 년 시점에 OS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 90.6%(95% CI: 83.6%, 94.8%), 화학요법 투여군의 경우 77.9% (95% CI: 69.2%, 84.4%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 OS 위험비는 0.48(95% CI: 0.25, 0.94)였다.

(3) 무재발생존

① HR/IR 군

분석 자료 마감일(2022 년 12 월 31 일) 기준으로, RFS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 4.9 년, 화학요법 투여군에서 5.0 년이었다.

5 년 시점에 RFS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 50.4%(95% CI: 40.4%, 59.5%), 화학요법 투여군의 경우 38.5% (95% CI: 29.0%, 48.0%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 RFS 위험비는 0.73(95% CI: 0.51, 1.07)이었다.

② LR 군

분석 자료 마감일(2022 년 12 월 31 일) 기준으로, RFS 에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 블리나투모맵 투여군에서 4.6 년, 화학요법 투여군에서 5.1 년이었다.

5 년 시점에 RFS 의 KM 추정치는 블리나투모맵 투여군의 경우 59.7%(95% CI: 49.6%, 68.4%), 화학요법

투여군의 경우 43.2%(95% CI: 33.7%, 52.2%)였다. 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 RFS 위험비는 0.67(95% CI: 0.46, 0.97)였다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 AALL1331 에서, 공고 단계 동안 104 명(HR/IR B 군)이 블리나투모맵 단독요법을 투여받았고, 126 명(LR D 군)이 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법을 투여받았고, 228 명(HR/IR A 군 100 명 및 LR C 군 128 명)이 화학요법 단독요법을 투여받았다. 평균(SD) 블리나투모맵 치료 노출은 블리나투모맵 단독요법을 투여받는 시험대상자에서 53.45(12.89)일이었고 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법을 투여받는 시험대상자에서 79.98(17.67)일이었다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자 5 명(4.8%) 및 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법을 투여받은 시험대상자 3 명(2.4%)이 공고 단계 중에 치료 주기를 중단했다. 블리나투모맵 단독요법을 투여받은 시험대상자는 1 주기 또는 2 주기 치료를 받았으며, 99 명(95.2%)이 최소 1 주기 치료를 완료하여 평균(SD) 1.9(0.3) 주기를 완료했다. 공고 단계 중에 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법을 투여받은 시험대상자는 1~3 주기 블리나투모맵 치료를 받았으며, 118 명(93.7%)이 최소 1 주기 치료를 완료하여 평균(SD) 2.8(0.5) 주기를 완료했다.

(2) 이상사례

시험 AALL1331 에서, 이상사례가 블리나투모맵 단독요법 군(HR/IR B 군)의 시험대상자 103 명(99.0%), 블리나투모맵 + 화학요법 단독요법 군(LR D 군)의 시험대상자 121 명(96.0%), 화학요법 단독요법 군의 HR/IR(A 군) 시험대상자 94 명(94.0%) 및 LR(C 군) 시험대상자 117 명(91.4%)에 대해 보고되었다. ≥ 3 등급 이상사례가 공고 단계 동안 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 88 명(84.6%), 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 121 명(96.0%), 화학요법 단독요법 군의 HR/IR 시험대상자 93 명(93.0%) 및 LR 시험대상자 114 명(89.1%)에서 보고되었다.

시험 AALL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법(HR/IR B 군)을 투여받은 시험대상자 103 명(99.0%)에서 이상사례가 보고되었다. ≥ 3 등급 이상사례가 88 명(84.6%)에서 보고되었다. 신속 보고가 요구되는 이상사례가 40 명(38.5%)에서 발생했다. 약물 일시중지 또는 중단을 초래한 이상사례는 기록되지 않았다. 치명적 이상사례는 보고되지 않았다. 블리나투모맵 투여 관련 이상사례가 98 명(94.2%)에서 보고되었다.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

시험 AALL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법(HR/IR B 군), 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법(LR D 군), HR/IR 시험대상자의 화학요법 단독요법(A 군), 또는 LR 시험대상자의 화학요법 단독요법(C 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 대표 용어 기준으로 가장 빈번히 보고된 이상사례(어느 군에서든 시험대상자의 ≥ 40%)는 빈혈(각각 78.8%, 75.4%, 69.0%, 65.6%), 백혈구 수 감소(73.1%, 72.2%, 63.0%, 61.7%), 알라닌 아미노전이효소 증가(70.2%, 70.6%, 66.0%, 76.6%), 호중구 수 감소(61.5%, 70.6%, 62.0%, 63.3%), 발열(56.7%, 61.1%, 33.0%, 39.1%), 림프구 수 감소(53.8%, 56.3%, 36.0%, 46.1%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가(51.9%, 50.8%, 56.0%, 57.8%), 저알부민혈증(50.0%, 37.3%, 48.0%, 43.8%), 혈소판 수 감소(48.1%, 56.3%, 71.0%, 62.5%), 고혈당증(45.2%, 41.3%, 26.0%, 33.6%), 저칼륨혈증(37.5%, 40.5%, 47.0%, 43.8%), 두통(35.6%, 43.7%, 15.0%, 27.3%), 저칼슘혈증(32.7%, 33.3%, 42.0%, 35.2%), 혈중 빌리루빈 증가(16.3%, 15.1%, 35.0%, 41.4%), 구내염(5.8%, 33.3%, 52.0%, 44.5%), 열성 호중구 감소증(4.8%, 50.8%, 57.0%, 58.6%)이었다.

시험 AALL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법(HR/IR B 군)을 투여받은 시험대상자에서 대표 용어 기준으로 가장 빈번히 보고된 이상사례(시험대상자의 ≥ 30%)는 빈혈(78.8%), 백혈구 수 감소(73.1%),

알라닌 아미노전이효소 증가(70.2%), 호중구 수 감소(61.5%), 발열(56.7%), 림프구 수 감소(53.8%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가(51.9%), 저알부민혈증(50.0%), 혈소판 수 감소(48.1%), 고혈당증(45.2%), 저칼륨혈증(37.5%), 두통(35.6%), 오심(32.7%), 저칼슘혈증(32.7%)이었다.

(4) 강도별 이상사례

시험 AAL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법(HR/IR B 군), 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법(LR D 군), HR/IR 시험대상자의 화학요법 단독요법(A 군), 또는 LR 시험대상자의 화학요법 단독요법(C 군)을 투여받은 시험대상자에 대해 PT 기준으로 어느 군에서든 가장 빈번히 보고된 ≥ 3 등급 이상사례(시험대상자의 $\geq 15\%$)는 호중구 수 감소(각각 46.2%, 61.9%, 62.0%, 61.7%), 림프구 수 감소(44.2%, 42.9%, 33.0%, 46.1%), 백혈구 수 감소(37.5%, 47.6%, 61.0%, 60.2%), 빈혈(18.3%, 18.3%, 62.0%, 56.3%), 알라닌 아미노전이효소 증가(15.4%, 60.3%, 40.0%, 64.1%), 혈소판 수 감소(11.5%, 12.7%, 68.0%, 58.6%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가(7.7%, 18.3%, 16.0%, 27.3%), 저칼륨혈증(6.7%, 12.7%, 23.0%, 20.3%), 열성 호중구 감소증(4.8%, 50.8%, 57.0%, 58.6%), 구내염(1.9%, 28.6%, 27.0%, 30.5%), 패혈증(1.9%, 8.7%, 27.0%, 16.4%)이었다.

시험 AALL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법(HR/IR B 군)을 투여받은 시험대상자에서 대표 용어 기준으로 가장 빈번히 보고된 ≥ 3 등급 이상사례(시험대상자의 $\geq 10\%$)는 호중구 수 감소(46.2%), 림프구 수 감소(44.2%), 백혈구 수 감소(37.5%), 빈혈(18.3%), 알라닌 아미노전이효소 증가(15.4%), 혈소판 수 감소(11.5%)였다.

(5) 사망

시험 AALL1331 에서, 블리나투모맵 단독요법 군(HR/IR B 군) 또는 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군(LR D 군)에서 치명적 이상사례는 발생하지 않았다. 치명적 이상사례는 화학요법 군에서 칸디다 감염($n = 1$, 1.0%), 간부전($n = 1$, 1.0%), 패혈증($n = 4$, 4.0%)을 포함하여 HR/IR(A 군) 시험대상자 6 명(6.0%)에서 발생했고, 화학요법 단독요법 군에서 폐렴($n = 1$, 0.8%) 및 패혈증($n = 1$, 0.8%)을 포함하여 LR(C 군) 시험대상자 2 명(1.6%)에서 발생했다.

(6) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 사이토카인 방출 증후군

시험 AALL1331 에서 공고 단계 동안, 블리나투모맵 단독요법 군(HR/IR B 군)의 시험대상자 24 명(23.1%), 블리나투모맵 + 화학요법 단독요법 군(LR D 군)의 시험대상자 19 명(15.1%)이 CRS 사례를 경험했고, 화학요법 단독요법 군(HR/IR A 군 또는 LR C 군)에서는 CRS 사례를 경험한 시험대상자가 없었다. ≥ 3 등급 CRS 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 2 명(1.9%) 및 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 2 명(1.6%)에서 발생했다. 중대한 CRS 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 5 명(4.8%) 및 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 5 명(4.0%)에서 발생했다. CRS 사례 중 치명적이거나 약물 일시중지 또는 중단을 초래한 경우는 없었다.

② 신경학적 사례

시험 AALL1331 에서, 공고 단계 동안, 블리나투모맵 단독요법 군(HR/IR B 군)의 시험대상자 59 명(56.7%)이 신경학적 사례를 경험했고, 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군(LR D 군)의 시험대상자 85 명(67.5%)이 신경학적 사례를 경험했고, 화학요법 단독요법 군의 HR/IR(A 군) 시험대상자 32 명(32.0%)이 신경학적 사례를 경험했고, 화학요법 단독요법 군의 LR(C 군) 시험대상자 50 명(38.1%)이 신경학적 사례를 경험했다. ≥ 3 등급 신경학적 사례가 블리나투모맵 단독요법 군의 시험대상자 13 명(12.5%), 블리나투모맵 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 17 명(13.5%), 화학요법 단독요법

군의 HR/IR 시험대상자 9 명(9.0%), 화학요법 단독요법 군의 LR 시험대상자 11 명(8.6%)에서 발생했다. 중대한 신경학적 사례가 블리나투모맙 단독요법 군의 시험대상자 16 명(15.4%), 블리나투모맙 + 화학요법 교대 투여요법 군의 시험대상자 21 명(16.7%), 화학요법 단독요법 군의 HR/IR 시험대상자 2 명(2.0%)에서 발생했고, 화학요법 단독요법 군의 LR 시험대상자에서는 발생하지 않았다. 어느 군에서도 약물 일시중지 또는 약물 중단을 초래한 신경학적 사례를 경험한 시험대상자는 없었다. 신경학적 사례 중 치명적인 경우는 없었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

<유효성>

표 4는 시험 E1910, 20120215 및 AALL1331 의 주요 유효성 결과를 나타낸 것이다. 이들 자료는 다음과 같은 자료 마감일에 기반한다:

- ⌚ 시험 E1910 일차 분석 (2023 년 6 월 23 일)
- ⌚ 시험 20120215 최종 분석(2022 년 11 월 21 일)
- ⌚ 시험 AALL1331 중간 분석, 일차 분석 자료 포함(2022 년 12 월 31 일)

3 건의 시험 모두에서, 공고요법에 블리나투모맵을 포함시켰을 때 화학요법 단독에 비해 OS 및 RFS/EFS/DFS 이익이 일관적임에 따라, 블리나투모맵의 유효성이 연령, MRD 상태, 화학요법 기반 또는 치료 차수와 무관하다는 것이 확인되었다. 화학요법 단독에 비해 블리나투모맵 치료 후에 MRD 음성인 시험대상자 비율 또한 더 높았다.

[표 4] 전체 시험의 유효성 결과 - 전체 생존, 무재발 생존, 무사건 생존, 무질병 생존

	시험 E1910				시험 20120215		시험 AALL1331			
	MRD+		MRD-		전체 집단		HR/IR		LR	
	Blin + SOC N = 40	SOC N = 22	Blin + SOC N = 112	SOC N = 112	Blin N = 54	SOC N = 57	Blin N = 105	SOC N = 103	Blin + SOC N = 127	SOC N = 128
OS										
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	22.4 (7.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (66.4, NE)	NE (NE, NE)	25.6 (17.5, NE)	NE (64.8, NE)	55.2 (24.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM 5-year estimate % (95% CI)	70.1 (52.0, 82.5)	37.8 (17.8, 57.7)	82.4 (73.7, 88.4)	62.5 (52.0, 71.3)	78.4 (64.2, 87.4)	41.4 (26.3, 55.9)	60.6 (50.2, 69.5)	49.0 (38.5, 58.7)	90.6 (83.6, 94.8)	77.9 (69.2, 84.4)
RFS/EFS/DFS										
	RFS		EFS		DFS					
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	7.2 (2.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (61.5, NE)	NE (24.8, NE)	7.8 (5.8, 13.4)	40.8 (14.4, NE)	12.0 (9.6, 22.8)	NE (60.0, NE)	43.2 (36.0, NE)
KM 5-year estimate % (95% CI)	71.8 (54.8, 83.3)	39.4 (19.3, 59.0)	77.0 (67.8, 83.8)	60.5 (50.1, 69.4)	57.8 (42.5, 70.4)	27.6 (16.2, 40.3)	49.4 (39.5, 58.5)	38.5 (29.0, 48.0)	59.7 (49.6, 68.4)	43.2 (33.7, 52.2)

Blin = blinatumomab; EFS = event-free survival; DFS = disease-free survival; HR = high-risk; IR = intermediate-risk; KM = Kaplan-Meier; MRD = minimal residual disease; LR = low-risk; NE = not estimable; OS = overall survival; RFS = relapse-free survival; SOC = standard of care

[표 5] 시험 E1910, 20120215, AALL1331 및 EUDRACT 2016-004674-17에 대한 메타 분석 결과

시험	치료 상황	코호트	비교	전체 생존 위험비 (95% CI)	RFS/DFS 위험비 (95% CI)	자료 마감일
E1910	First line	MRD negative	Blin/chemo vs chemo	0.44 (0.25, 0.76)	0.53 (0.32, 0.88)	23 June 2023
E1910	First line	MRD positive	Blin/chemo vs chemo	0.40 (0.14, 1.12)	0.37 (0.13, 1.03)	23 June 2023
20120215	Relapse 1	N/A	Blin vs chemo	0.33 (0.16, 0.66)	0.37 (0.21, 0.63)	21 November 2022 (long-term follow-up completion date)
AALL1331	Relapse 1	LR	Blin/chemo vs chemo	0.48 (0.25, 0.94)	0.67 (0.46, 0.97)	31 December 2022
AALL1331	Relapse 1	HR/IR	Blin vs chemo	0.66 (0.43, 1.00)	0.73 (0.51, 1.07)	31 December 2022
EUDRACT 2016-004674-17 ^a	First line	N/A	Blin/chemo vs chemo	0.15 (0.04, 0.62)	0.22 (0.09, 0.34)	31 August 2022

Blin = blinatumomab; chemo = chemotherapy; DFS = disease-free survival; HR/IR = high-risk/intermediate risk; LR = low-risk; MRD = minimal residual disease;
N/A = not applicable; RFS = relapse-free survival

<안전성>

전체적으로, 화학요법 공고 치료 중에, 투여 후 발생 이상사례가 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자 171 명(81.0%) 및 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 시험대상자 206 명(89.2%)에서 발생했다. 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 군과 받지 않은 군 모두에서, 이상사례 발생률은 시험 AALL1331(D 군 / 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 경우 67.2%; C 군 / 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 경우 83.8%)에 비해 시험 E1910(C 군 / 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 경우 98.9%; D 군 / 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 경우 94.2%)에서 높았다. 이는 시험 AALL1331 에 비해 시험 E1910 에서 투여 기간이 더 길었고(특히 C 군에서 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 경우), 시험대상자의 연령이 더 높았기 때문일 수 있다.

시험 AALL1331 및 E1910 에서 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자 및 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 시험대상자에 대해 보고된 등급을 불문한 이상사례의 전체 발생률은 혈액 및 림프 장애(각각 43.1%, 58.9%), 임상검사 이상(63.5%, 83.5%), 대사 및 영양 장애(13.7%, 26.8%)에서 ≤ 10%였다. 두 시험 모두에서, 기관계 대분류 감염만이 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 경우에 대해 4.3% 높은 차이를 보고했다(25.1%, 20.8%).

공고 단계 동안, 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자 및 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 시험대상자에 대해 PT 기준으로 가장 빈번히 보고된 이상사례(어느 군에서든 시험대상자의 ≥ 50%)는 호중구 수 감소(각각 42.7%, 74.9%), 혈소판 수 감소(33.2%, 55.0%), 빈혈(20.9%, 52.4%), 백혈구 수 장애(18.5%, 50.2%)였다. 이전에 블리나투모맵을 사용한 시험대상자에서 PT 기준으로 ≥ 50% 발생률로 보고된 사례는 없었다.

≥ 3 등급 이상사례가 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자 166 명(78.7%) 및 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 시험대상자 201 명(87.0%)에서 발생했다. 전체적으로, ≥ 3 등급 이상사례 발생률은 시험 AALL1331 에 비해 시험 E1910에서 높았다. ≥ 3 등급 이상사례 발생률은 시험 E1910 에서 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자와 받지 않은 시험대상자 간에 유사했으나, 시험 AALL1331 에서는 ≥ 3 등급 이상사례가 이전에 블리나투모맵 치료를 받은 시험대상자(D 군)에 비해 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 시험대상자(C 군)에서 많았다. 가장 빈번한 ≥ 3 등급 이상사례는 호중구 수 감소(이전에 블리나투모맵 치료를 받은 경우 42.2%, 이전에 블리나투모맵 치료를 받지 않은 경우 71.9%)였다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견과 같음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 효능효과 추가(2024.06.14.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가시 제출자료로 같음)