

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2026.01.07.	접수번호	20250231175
변경신청사항	적응증 추가(이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법) 등		
신청인 (회사명)	한국다케다제약(주)		
제품명	애드세트리스주(브렌투시맙베도틴)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	브렌투시맙베도틴		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	용액용동결건조분말주사제 이 약 1바이알 중 브렌투시맙베도틴 50 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2013.05.16.	
	효능·효과	호지킨 림프종, CD30 양성 말초T세포림프종, 전신억형성대세포림프종 등	
	용법·용량	(중략) <단일요법> 3) ASCT 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은 호지킨 림프종 환자의 치료 - 이 약 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. (이하생략)	
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.02.02.	
	효능·효과	불입 참조	
	용법·용량	불입 참조	
	사용상의 주의사항	불입 참조	
	허가조건	불입 참조	
국외 허가현황	미국 : 2011.08.19. 최초허가 유럽 : 2012.10.25. 최초허가 / 2025.06.02. 적응증 추가		
허가부서	바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서	유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김선연 심사원, 권오석 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. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)와 병용요법
2. 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손)와 병용요법
3. 이전에 치료받은 적이 없는 CD30 양성 말초T세포림프종 (peripheral T-cell lymphomas, PTCL) 환자에서 화학요법제(시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손)와 병용요법
4. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은(1차 치료에 불응성이거나 1차 치료 후 1년 이내에 재발한 경우 혹은 자가조혈모세포 이식 전 림프절 이외의 부분에 종양 발생) 호지킨 림프종 환자의 치료
5. 자가조혈모세포이식을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨 림프종 환자의 치료
6. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료
7. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부T세포림프종 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 일반사항

- 이 약은 항암제 사용에 숙련된 의사의 감독 하에 투여해야 한다.
- 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 체중 100kg에 해당하는 용량을 사용해야 한다.
- 이 약을 투여하기 전 매번 전체 혈구 수를 모니터링 해야 한다.
- 주입 도중 및 이후에 환자를 모니터링 해야 한다.
- 치료는 질병의 진행 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해야 한다.
- 이 약은 정맥 내 급속 또는 일시로 투여해서는 안 된다. 이 약은 전용 정맥 내

라인을 통해 투여해야 하며 다른 의약품과 섞으면 안 된다.

2. 용량

<병용요법>

1) 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법

- 이 약 1.2 mg/kg을 화학요법제(독소루비신[A], 빈블라스틴[V], 다카르바진[D], [AVD])와 함께 28일 주기 중 1일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 이 약은 화학요법제 투여 완료 후 약 1시간째에 투여한다.
- 이 환자들은 최대 6주기까지의 치료를 받아야 한다.
- 모든 환자에게 첫 투여 시 예방적 G-CSF의 투여가 권장된다.
- 중증 신장장애가 있는 환자는 이 약의 사용을 피한다. 신장장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 경증 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 0.9 mg/kg로 2주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 중등증 또는 중증 간장애 환자는 이 약의 사용을 피한다. 간장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 호지킨 림프종 환자의 1차 치료에서 애드세트리스와 병용하는 화학요법제에 대한 정보는 해당 제품의 제품 정보를 참고한다.

2) 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법

- 이 약 1.8 mg/kg을 화학요법제(에토포시드[E], 시클로포스파미드[C], 독소루비신[A], 다카르바진[D], 텍사메타손[D], [BrECADD])와 함께 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입한다.
- 최대 6주기까지 치료를 받아야 한다.
- 모든 환자에게 각 주기의 5일부터 1차 예방적 G-CSF의 투여를 시작해야 한다.
- 40세 초과환자나 의사의 판단에 따라 화학요법의 첫 주기 4일전부터 텍사메타손으로 전처치가 권장된다.
- 화학요법 기간동안 주 3회 항생제 예방치료를 시행한다.
- 이 약과 병용하는 화학요법제의 권장 용량은 3.용량조절 항을 참고한다.

3) 이전에 치료받은 적이 없는 CD30 양성 PTCL 환자에서 화학요법제와 병용요법

- 이 약 1.8 mg/kg을 화학요법제(시클로포스파미드[C], 독소루비신[H], 프레드니손[P], [CHP])와 함께 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
- 이 환자들은 6에서 8주기까지의 치료를 받아야 한다.
- 모든 환자에게 첫 투여 시 예방적 G-CSF의 투여가 권장된다.
- 중증 신장장애가 있는 환자는 이 약의 사용을 피한다. 신장장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 경증 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 중등증 또는 중증 간장애 환자는 이 약의 사용을 피한다. 간장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- PTCL 환자의 1차 치료에서 애드세트리스와 병용하는 화학요법제에 대한 정보는 해당 제품의 제품 정보를 참고한다.

<단일요법>

4) ASCT 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은 호지킨 림프종 환자의 치료

- 이 약 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
- 의학적 진단에 근거하여 ASCT 후 회복 후에 치료를 시작해야 한다.
- 이 환자들은 최대 16주기까지의 치료를 받아야 한다.
- 중증 신장장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 신장장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 간장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

5) ASCT를 실패하거나 ASCT 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨 림프종 및 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한sALCL 환자의 치료

- 이 약 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
- 안정적인 질병 또는 그보다 양호한 상태에 도달한 환자는 최소 8주기 그리고 최대 16주기(약 1년)를 받아야 한다.
- 이전에 이 약의 투여 시 효과가 있었던 재발 및 불응성 호지킨 림프종 혹은 전신 역형성대세포림프종 환자에게 재투여시(retreatment)에는 이 약 1.8mg/kg을 3주마다30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 대신에 최종내약용량으로

투여를 시작해도 좋다.

- 중증 신장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 신장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 간장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

6) 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30 양성 피부T세포림프종 환자의 치료

- 이 약 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
- 16주기까지의 치료를 받아야 한다.
- 중증 신장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 신장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 간장애가 있는 환자는 이상사례에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

3. 용량 조절

1) 호중구 감소증

치료 도중 호중구 감소증이 발생한다면 투여를 연기하거나 용량을 조절하여 호중구 감소증을 관리해야 한다. 병용요법과 단독요법 각각에 대한 적절한 투여 권고사항은 아래의 표를 참조한다.

<호중구 감소증에 대한 투여 권고사항>

호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여일정의 변경
병용요법(A+AVD/A+CHP)	
1 등급 (1500/mm ³ ~ < LLN 1.5 x 10 ⁹ /L ~ < LLN) 또는 2등급 (1000 ~ <1500/mm ³ 1.0 ~<1.5 x 10 ⁹ /L) 또는 3등급 (500 ~ <1000/mm ³ 0.5 ~ <1.0 x 10 ⁹ /L) 또는 4등급 (<500/mm ³)	병용요법을 받는 모든 환자에서 초회용량으로 시작하는 G-CSF의 일차 예방요법을 권장 동일한 용량 및 일정으로 계속 투여

<0.5 x 10 ⁹ /L)	
단독요법	
1 등급 (1500/mm ³ ~ < LLN 1.5 x 10 ⁹ /L ~ < LLN) 또는 2등급 (1000 ~ <1500/mm ³ 1.0 ~<1.5 x 10 ⁹ /L)	동일한 용량 및 일정으로 계속 투여
3등급 (500 ~ <1000/mm ³ 0.5 ~ <1.0 x 10 ⁹ /L) 또는 4등급 (<500/mm ³ <0.5 x 10 ⁹ /L)	독성이 ≤2등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 다음에 동일한 용량 및 일정으로 치료를 재개 ^b . 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생한 환자의 경우 다음 주기에서 성장인자(G-CSF 또는 GM-CSF) 보충을 고려

a. NCI CTCAE v4.03을 기준으로 등급을 지정함, LLN : 정상 하한치

b. 3등급 또는 4등급 림프구 감소증이 발생하는 환자는 일시 중지 없이 치료를 계속할 수 있다.

<BrECADD 병용요법의 혈액학적 독성에 대한 투여 권고사항>

중증도 (징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명 ^a])	용량 또는 투여 일정의 변경
백혈구 ≥ 2500/mm ³ ≥ 2.5 x 10 ⁹ /L 또는 호중구 ≥ 1500/mm ³ ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L 그리고 혈소판 ≥ 80000/mm ³ ≥ 80x10 ⁹ /L	동일한 용량 및 일정으로 계속
백혈구 < 2000-1000/mm ³ < 2.0-1.0 x 10 ⁹ /L 또는 호중구 < 1000-500/mm ³ < 1.0-0.5 x 10 ⁹ /L 그리고 혈소판 < 50000-25000/mm ³ < 50.0-25.0 x 10 ⁹ /L	독성이 베이스라인까지 회복될 때까지 투여를 보류하고; 그 주기의 28일차까지 회복되지 않으면, 1.2mg/kg(최대120mg까지)로 감량하여 3주마다 치료하는 것을 고려.
백혈구 < 1000/mm ³ < 1.0 x 10 ⁹ /L 또는 호중구 < 500/mm ³ < 0.5 x 10 ⁹ /L 그리고 혈소판 < 25000/mm ³ < 25.0 x 10 ⁹ /L)	독성이 베이스라인까지 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 이후에 1.2mg/kg(최대120mg까지)로 감량하여 3주마다 치료.

^a. NCI CTCAE v5.0 을 기준으로 등급을 지정함; 호중구/과립구 참조; LLN =정상하한치

- BrECADD 요법 중 용량 조절:

- 해당 주기 동안 하나 이상의 이벤트가 발생한 경우, 용량을 한 수준 줄여 다음 주기 동안 투여를 지속한다.
- 만약 연속 2주기 동안 동일한 이벤트가 발생하면, 용량을 베이스라인 수준으로 줄인다(<BrECADD 치료의 시작 용량 및 용량 수준> 참조).
 - 용량 조절이 필요한 이벤트:
 - 4일 이상 지속되는 백혈구 감소증
 - 하루 이상 지속되는 혈소판 감소증
 - CTCAE 4등급 감염
 - 기타 CTCAE 4등급 독성
 - 혈액 수치 회복 지연으로 인한 2주 이상 치료 지연

<BrECADD 치료의 시작 용량 및 용량 수준>

용량수준	시클로포스파미드(C)	독소루비신(A)	에토포시드(E)	다카르바진(D)	덱사메타손(D)
4 (시작 용량)	1250 mg/m ²	40 mg/m ²	150 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
3	1100 mg/m ²	40 mg/m ²	125 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
2	950 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
1	800 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
베이스라인 (최저 용량)	650 mg/m ²	35 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg

2) 말초 신경병증

치료 도중 말초 감각 또는 운동 신경병증이 나타나거나 악화되는 경우 병용요법과 단독요법 각각에 대한 적절한 투여 권고사항은 아래의 표를 참조한다.

<새로운 또는 악화되는 말초 감각 또는 운동 신경병증에 대한 투여 권고사항>

말초 감각 또는 운동 신경병증의 중증도 (징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여 일정의 변경			
	병용요법			
	AVD와 병용요법	CHP와 병용요법	ECADD와 병용요법	
1등급(기능의 상실을 동반하지 않는 감각 이상 및/또는 반사 상실)	동일한 용량 및 일정으로 계속	동일한 용량 및 일정으로 계속	동일한 용량 및 일정으로 계속	

2 등 급 (기 능 을 저해하지만 일상생활의 활동을 저해하지는 않음)	0.9 mg/kg로 감 량 하 여 2주마다 투여	감각 신경 병증: 동일한 복용량 수준에서 계속 치료 운동 신경 병증: 1.2 mg/kg로 감 량 하 여 3주마다 투여	증상이 1등급 이하 또는 초 기 상 태 가 될때까지 이 약 투여 중단 후, 1.2mg/kg(최대 120mg) 용량으로 3주마다 투여
3 등 급 (일 상 생 활 의 활동을 저해함)	2등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 중단 후, 0.9 mg/kg로 감 량 하 여 2주마다 투여 다른 신경독성 화 학 요 법 약물들의 용량 조절 고려	감각 신경 병증: 1.2 mg/kg로 감 량 하 여 3주마다 투여 운동 신경 병증: 치료를 중단	
4 등 급 (무 능 력 을 유발하는 감각 신경병증 또는 생명을 위협하거나 마비를 유도하는 운동 신경병증)	치료를 중단	치료를 중단	치료를 중단
단독요법			
1등급(기능의 상실을 동반하지 않는 감각 이상 및/또는 반사 상실)	동일한 용량 및 일정으로 계속		
2 등 급 (기 능 을 저해하지만 일상생활의 활동을 저해하지는 않음) 또는 3 등 급 (일 상 생 활 의 활동을 저해함)	독성이 ≤ 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 이후에 1.2mg/kg의 감량된 용량으로 3주마다 치료를 재개		
4등급(장애를 유발하는 감각 신경병증 또는 생명을 위협하거나 마비를 유도하는 운동 신경병증)	치료를 중단		
a. NCI CTCAE v4.03을 기준으로 등급을 지정함			

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

이 약으로 치료받은 환자에서 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 및 사망을
초래하는 John Cunningham virus(JCV) 재활성화가 발생할 수 있다. PML은
여러 이전 화학 요법을 받은 후 이 치료를 받은 환자에서 보고되었다. PML은
잠복 JCV의 재활성화로부터 초래되는 중추신경계의 드문 탈수초 질환이며

종종 치명적이다. PML을 시사하는 것일 수 있는 새로운 또는 악화되는 신경학적, 인지적, 또는 행동적 징후 또는 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. PML이 의심되는 경우 이 약 투여를 보류해야 한다. 제안된 PML의 평가에는 신경학 자문, 뇌의 가돌리늄-증강 자기공명영상, 중합효소 연쇄반응에 의한 JCV DNA 검출을 위한 뇌척수액 분석 또는 JCV의 증거가 있는 뇌 생검이 포함된다. 음성 JCV PCR은 PML을 배제하지 않는다. 대안적인 진단이 확립될 수 없다면, 추가 추적조사 및 평가가 필요할 수 있다. PML의 진단이 확인된다면 이 약 투여를 영구히 중단해야 한다. 의사는 환자가 인식하지 못했을 수 있는 PML을 시사하는 증상(예. 인지적, 신경학적, 또는 정신적 증상)을 특히 경계해야 한다.

2) 췌장염

이 약으로 치료받은 환자에서 급성 췌장염이 관찰되었다. 치명적 결과가 보고되었다. 급성 췌장염을 시사하는 것일 수 있는 새로운 또는 악화되는 복부 통증에 대해 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다. 환자 평가는 신체검사, 혈청 아밀라아제 및 혈청 리파아제에 대한 실험실적 평가, 초음파 및 다른 적절한 진단법과 같은 복부 영상을 포함할 수 있다. 급성 췌장염이 의심되는 경우 이 약 투여를 보류해야 한다. 급성 췌장염으로 확진될 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

3) 폐독성

이 약을 투여 받은 환자에서 폐렴, 간질성폐질환, 급성호흡곤란증후군 (ARDS), 치명적 결과 등을 포함한 폐독성 사례가 보고되었다. 이 약과의 상관관계는 확립되지 않았으나 폐독성의 위험은 배제될 수 없다. 새로운 또는 악화되는 폐증상(예. 기침, 호흡곤란)이 나타날 경우에는 즉각적인 진단평가가 행해져야 하며 환자는 적절하게 치료되어야만 한다. 진단평가기간 동안 및 증상의 개선이 있을 때까지 이 약의 투여 중단을 고려한다.

4) 중대한 감염 및 기회감염

이 약으로 치료받은 환자에서 폐렴, 포도알균혈증, 패혈증/패혈성 쇼크(치명적 결과 포함) 및 대상포진과 같은 중대한 감염, 그리고 사람 폐포자충 폐렴 및 구강 칸디다증과 같은 기회감염이 보고되었다. 중대한 감염 및 기회감염의 출현 가능성에 대해 환자들을 치료 도중 신중하게 모니터링 해야 한다.

5) 주입 관련 반응

즉각적 및 지연된 주입 관련 반응 그리고 아나필락시스 반응이 보고되었다. 주입 도중 및 이후에 환자를 신중하게 모니터링 해야 한다. 아나필락시스 반응이 발생한다면, 이 약 투여를 즉시 영구적으로 중단해야 하며 적절한 의학적 요법을 실시해야 한다. 주입 관련 반응이 발생한다면, 주입을 일시 중지하고 적절한 의학적 관리를 시행해야 한다. 증상 소실 후 더 느린 속도로 주입을 재개할 수 있다. 이전에 주입 관련 반응을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 사전 투약을 해야 한다. 사전 투약은 파라세타몰, 항히스타민제 및 코르티코스테로이드를 포함할 수 있다. 주입 관련 반응은 브렌톡시맙베도틴에 대한 항체가 있는 환자에서 더 빈번하고 더 중증이다.

6) 종양 용해 증후군

이 약 사용 시 종양 용해 증후군(Tumour lysis syndrome)이 보고되었다. 급속하게 증식하는 종양 및 높은 종양 부담이 있는 환자는 종양 용해 증후군의 위험이 있다. 이러한 환자는 면밀히 모니터링 해야 하며 최적의 의료 관행에 따라 관리해야 한다. 종양 용해 증후군의 관리에는 집중적인 수분 공급, 신기능의 모니터링, 전해질 비정상의 수정, 항 고요산혈증 요법 등이 포함될 수 있다.

7) 말초 신경병증

이 약 치료는 감각 및 운동 말초 신경병증을 유발할 수 있다. 이 약으로 유발된 말초 신경병증은 이 약에 대한 누적 노출의 영향인 것이 일반적이며 대부분의 경우 가역적이다. 임상시험에서 환자의 대다수가 말초 신경병증 증상이 해소 또는 개선되었다. 감각저하, 감각과민, 감각이상, 불편, 작열감, 신경병성 통증 또는 쇄약과 같은 신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 새로운 또는 악화되는 말초 신경병증을 경험하는 환자는 이 약의 투약 지연 및 용량 감량 혹은 치료의 중단을 필요로 할 수 있다.

8) 혈액학적 독성

이 약 사용 시 3등급 또는 4등급 빈혈, 혈소판 감소증 및 1주 이상 장기간 지속되는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생할 수 있다. 각 용량을 투여하기에 앞서 전체 혈구수를 모니터링 해야 한다. 만약 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생하는 경우, 필요에 따라 용법·용량 항의 ‘3. 용량조절’에 따라 조절한다. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 또는 이전에 치료받은 적이 없는 PTCL 환자의 치료에서는, 모든 환자에게 첫 투여 시 예방적 G-CSF의 투여가 권장된다. 이 약을 BrECADD 병용요법으로 투여할 때, 모든 환자에게 연령에 관계없이 각 주기의 5일째부터

G-CSF를 이용한 일차적 예방요법을 시작해야 한다.

9) 발열성 호중구 감소증

이 약 치료 시 발열성 호중구 감소증(절대 호중구 수 $<1.0 \times 10^9/L$, 열 $\geq 38.5^\circ C$ 을 동반하면서 임상적으로 또는 미생물학적으로 기록된 감염이 없는 기원 불명의 열)이 보고되었다. 이 치료의 각 용량을 투여하기에 앞서 전체 혈구수를 모니터링 해야 한다. 환자를 열에 대해 면밀히 모니터링 해야 하며 발열성 호중구 감소증이 발생한다면 최적의 의료 관행에 따라 관리해야 한다.

AVD병용 요법에서, 고령은 발열성 호중구 감소증의 위험 요인으로 나타났다.

이 약을 AVD또는 CHP와 병용 투여할 경우, 환자의 연령에 관계없이 모든 성인 환자에서 초회 투여부터 G-CSF의 일차 예방 요법을 권장한다.

이 약을 BrECADD 요법의 일환으로 병용 투여할 경우, 환자의 연령에 관계없이 모든 성인 환자에게 각 주기의 5일차부터 G-CSF의 일차 예방 요법이 반드시 시행되어야 한다.

10) 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해

이 약 사용 시 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)가 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피괴사용해에 대해 치명적 결과가 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사용해가 발생하면 이 약 치료를 중단해야 하며 적절한 의학적 요법을 실시해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민반응이 있는 환자
- 2) 블레오마이신(Bleomycin)과 이 약의 병용은 폐독성을 유발한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간기능

ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase)의 상승으로 발현된 간독성이 보고되었다. 치명적인 결과를 포함하여 간독성의 심각한 사례도 발생하였다. 기존 간 질환자이거나, 동반질환, 병용약물이 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자에서 정기적으로 간기능을

모니터링 해야 한다. 간독성이 발생한 환자들은 이 약 투여의 지연, 용량조절, 투약중지를 요청할 수 있다.

2) 고혈당증 환자

당뇨병의 병력이 있거나 체질량지수(BMI)가 상승한 환자의 임상시험 도중 고혈당증이 보고되었다. 모든 고혈당증 경험 환자에게 대해 혈당을 면밀히 모니터링 해야 한다. 항당뇨 치료를 적절하게 실시해야 한다.

3) 신장애 및 간장애 환자

신장애 및 간장애가 있는 환자들의 사용 경험은 제한적이다. 이용 가능한 자료에 의하면 MMAE(monomethyl auristatin E) 청소율은 중증 신장애와 간장애에 의해, 그리고 낮은 혈청 알부민 농도에 의해 영향을 받을 수 있는 것으로 나타났다.

4) 위장관합병증

이 약을 투여받은 환자에서 장폐쇄, 장폐색, 장염, 호중구감소성 장염, 미란, 궤양, 천공, 출혈, 치명적 결과를 일으키는 것들을 포함하는 위장관 합병증이 보고되었다. 장 천공 중 일부 사례는 기저질환인 림프종과 관련된 것으로 보고되었다. 새로운 소화기 증상이 있거나 기존 증상이 악화될 경우 즉각적인 진단평가와 처치를 적절히 수행한다.

4. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성 프로파일은 이용 가능한 임상시험 자료, Named Patient Program(NPP)* 및 지금까지의 시판 후 사용경험을 기반으로 하고 있다. 아래의 내용 및 표에 기재된 이상사례의 빈도는 임상시험으로부터 생성된 자료를 기반으로 결정되었다.

* Named Patient Program : 시판 전 환자 지원 프로그램에 의한 사용

단독요법

이 약은 허가용 2상 임상시험(SG035-0003 and SG035-0004)에서 재발 또는 불응성의 호지킨 림프종 혹은 전신역형성대세포림프종 환자 160명에게 단독요법으로 투여되었다. 투여횟수의 중간값은 재발 또는 불응성의 호지킨

림프종 환자에서는 9번, 재발 또는 불응성의 전신역형성대세포림프종 환자에서는 7번이었다. (투여횟수의 범위 1~16)

이 약은 재발 또는 불응성의 호지킨 림프종 환자 21명과 재발한 전신역형성대세포림프종 환자 8 명에게 재투여(retreatment)되었다. (SGN35-006) 투여횟수의 중간 값은 7이었다. (투여 횟수의 범위 2~37)

이 약은 무작위, 위약대조 3상 임상시험(SGN35-005)에서 자가조혈모세포 이식 후 재발 또는 진행의 위험이 있는 환자 329명 중 167명에게 단독요법으로 투여되었다. 대조군 및 시험군에서 투여횟수의 중간값은 15였다.

이 약은 무작위, 공개, 3상 대조 임상시험(C25001)에서 피부T세포림프종 환자 128명 중 66명에게 단독요법으로 투여되었다. 투여횟수의 중간값은 12였다. (투여횟수의 범위 1-16)

호지킨 림프종, 역형성대세포림프종, 피부T세포림프종 임상시험(SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 및 C25007)에서 이 약을 단독요법으로 투여시 발생한 가장 흔한 이상사례($\geq 10\%$)는 감염, 말초 감각 신경병증, 오심, 피로, 설사, 열, 상기도감염, 호중구 감소증, 발진, 기침. 구토, 관절통, 말초 운동 신경병증, 주입관련 반응, 소양증, 변비, 호흡곤란, 체중감소, 근육통, 복통이었다.

이 약을 재투여한(retreatment) 환자들에서 보고된 이상사례의 종류나 빈도는 기존 2상의 9%에 비해 28%로 더 높게 나타난 말초 운동 신경병증을 제외하고는 기존의2상 임상시험과 동일한 안전성 프로파일을 나타냈고, 대부분 grade 2였다. 환자들에서 관절통과 grade 3의 빈혈, 요통이 기존 2상 임상시험에 비해 높은 발생율을 나타냈다.

2상과 3상 임상시험에서 보고된 이상사례는 다음과 같았다.

이 약물로 치료받은 환자의 10%에서 중대한 감염 및 기회감염이 보고되었다.

중대한 약물이상반응은 다음과 같았다 : 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 두통, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 변비, 설사, 구토, 오심, 열, 말초 운동 신경병증 및 말초 감각 신경병증, 고혈당증, 탈수초 다발성 신경병증, 종양 용해 증후군 및 스티븐스-존슨 증후군.

24%의 환자가 이상사례로 인해 치료를 중단하였다. 2% 이상 환자들에서 치료 중단을 초래한 이상사례는 말초 감각 신경병증 및 말초 운동 신경병증이었다.

환자의 15%가 말초 신경병증으로 인 해 치료를 중단하였다. 호중구 감소증으로 인 해 치료를 중단한 환자는 없었다.

5%가 넘는 환자에서 최대 3주의 투약 지연을 초래한 이상사례는 호중구 감소증(14%) 및 말초 신경병증(16%)이었고, 호중구 감소증으로 인한 용량 감량은 없었다. 5%가 넘는 환자에서 최대 3주의 용량 감소를 초래한 이상사례는 말초 신경병증(15%)이었다. 이 치료 시 중증의 장기(≥ 1 주) 호중구 감소증이 발생할 수 있으며 이는 환자에게 중대한 감염발생 위험을 증가시킬 수 있다. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증의 지속기간 중간 값은 길지 않았다(1주). 환자의 2%가 7일 이상 지속되는 4등급 호중구 감소증이 있었다. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 있는 2상 임상시험 환자의 절반 미만에서 일시적인 감염이 있었고, 일시적인 감염의 대다수가 1등급 또는 2등급이었다. 말초 신경병증을 경험한 환자에서, 치료 종료부터 최종 평가까지의 추적조사기간 중간값은 약 10주였다. 최종 평가 시점에, 말초 신경병증을 경험한 환자 84명 중 62%가 말초 신경병증 증상이 소실 또는 개선되었다. 모든 건에 대하여 발생부터 소실 또는 개선까지의 시간 중간값은 6.6주였다(범위는 0.3주부터 54.4주까지).

임상시험에서 치료 후 발생한 신경병증은 환자군의 57%에서 발생했고, 말초 운동 신경병증은 환자의 13%에서 발생했다.

이 약을 재투여한 재발 또는 불응성의 호지킨 림프종 혹은 전신억형성대세포림프종환자의 경우, 최종 평가 시점에 환자의 대다수가(80%) 말초 신경병증 증상이 개선 또는 해소되었다.

임상 1상 용량증가시험 및 임상 약리시험(15명)과 Named Patient Program(26명)에서 자가 줄기세포 이식을 받지 않았고 3주마다 권장 용량 1.8mg/kg으로 치료받은 재발 또는 불응성 호지킨 림프종 환자에서의 안전성 자료는 2상 임상시험의 안전성 프로파일과 일치했다.

병용요법(AVD/CHP)

이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 또는 PTCL 환자에서 이 약과 병용하는 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진 [AVD] 또는 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손 [CHP])에 대한 안전성 정보는 제품 정보를 참고한다.

이전에 치료받은 적이 없는 호지킨 림프종 환자662명을 대상으로 한 3상

임상시험(C25003) 과 PTCL 환자 223명을 대상으로 한 3상 임상시험(SGN35014)에서 가장 흔하게 발생한 이상사례($\geq 20\%$)는 호중구 감소증, 말초 감각 신경병증, 오심, 변비, 구토, 설사, 피로감, 발열, 탈모, 빈혈, 체중감소였다.

병용요법을 받은 환자 중 34%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였다. $\geq 2\%$ 환자에서 발생한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구 감소증(15%), 발열(5%), 호중구 감소증(3%), 폐렴(2%), 패혈증(2%)이었다.

병용요법을 받은 환자 중 10%의 환자가 이상사례로 인해 한 가지 이상 약물의 치료를 중단하였다. 환자의 2% 이상에서 치료 중단을 초래한 이상사례는 말초 신경병증(5%)이었다.

호중구 감소증과 열성 호중구 감소증은 각각 19%, 7%의 환자에서 한 가지 이상 약물의 투여 지연을, 각각 2%의 환자에서 한 가지 이상의 약물 용량 감소를 초래했다. 말초 신경병증은 <1%의 환자에서 투여 지연을, 17%의 환자에서 한 가지 이상 약물의 용량 감소를 초래했다.

65세 이상의 고령 환자에서는 두 군 모두에서 중대한 이상사례가 더 많이 보고되었다.

이 약과 화학요법제의 병용 치료를 받은 환자 중, 9명이 치료 중 사망하였다. 7명은 호중구 감소증 및 그 합병증과 관련되어 있었으며, 이들 중 호중구 감소증 발생 이전에 G-CSF 예방요법을 받은 환자는 없었다.

다음 표는 호지킨 림프종, 역형성대세포림프종, 피부T세포림프종 임상시험(SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 및 C25007)에서의 단독요법 투여 환자 482명 및 호지킨 림프종 임상시험(C25003)에서의 병용요법 투여 환자 662명에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다.

이들 이상사례를 MedDRA 신체기관분류에 따라 나열하였다. 각 신체기관분류 내에서, 이상사례는 다음과 같은 빈도 범주 하에 나열하였다

: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100$ 부터 <1/10); 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 부터 <1/100); 드물게($\geq 1/10,000$ 부터 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 알려지지 않은 (이용 가능한 자료로부터 빈도를 추정할 수 없음).

<이 약 투여 시 보고된 이상사례>

신체기관분류	이상사례(단독요법)	이상사례(병용요법)
감염 및 기생충 감염		
매우 흔하게	감염 ^a , 상기도 감염	감염 ^a , 상기도 감염
흔하게	대상포진, 폐렴, 단순포진, 구강 칸디다증	폐렴, 구강 칸디다증, 패혈증/패혈성 쇼크, 단순포진
흔하지 않게	사람 폐포자충 폐렴, 포도알균 세균혈증, 거대세포 바이러스 감염 또는 재활성화, 패혈증/패혈성 쇼크	대상포진, 사람 폐포자충 폐렴
빈도 가 알려지지 않은	진행성 다초점 백질뇌병증	
혈액 및 림프계 장애		
매우 흔하게	호중구 감소증	호중구 감소증 ^a , 빈혈, 발열성 호중구 감소증
흔하게	빈혈, 혈소판 감소증	혈소판 감소증
흔하지 않게	발열성 호중구 감소증	
면역계 장애		
흔하지 않게	아나필락시스 반응	아나필락시스 반응
대사 및 영양 장애		
매우 흔하게		식욕 감퇴
흔하게	고혈당증	고혈당증
흔하지 않게	종양 용해 증후군	종양 용해 증후군
신경계 장애		
매우 흔하게	말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증	말초 감각 신경병증 ^a , 말초 운동 신경병증 ^a , 어지러움
흔하게	어지러움	
흔하지 않게	탈수초 다발성 신경병증	
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
매우 흔하게	기침, 호흡곤란	기침, 호흡곤란
위장관 장애		
매우 흔하게	오심, 설사, 구토, 변비, 복통	오심, 변비, 구토, 설사, 위염, 복통

흔 하 지 않게	급성 췌장염	급성 췌장염
간담도 장애		
흔하게	ALT/AST 상승	ALT 상승, AST 상승
피부 및 피하 조직 장애		
매 우 흔하게	발진 ^a , 가려움증	탈모, 발진 ^a
흔하게	탈모	가려움증
흔 하 지 않게	스티븐스-존슨 독성표피괴사용해 증후군/	스티븐스-존슨 증후군 ^b
근골격 및 결합조직 장애		
매 우 흔하게	관절통, 근육통	뼈 통증, 관절통, 근육통, 요통
흔하게	요통	
전신 장애 및 투여 부위 상태		
매 우 흔하게	피로, 열, 주입-관련 반응 ^a	피로, 열
흔하게	오한	주입-관련 반응 ^a , 오한
드물게	주입부위 혈관 외 유출 ^c	
임상		
매 우 흔하게	체중감소	체중 감소
정신 장애		
매 우 흔하게		불면

a. MedDRA 선호 용어를 폴링한 것.

b. 독성표피괴사용해는 병용요법에서는 보고되지 않았다.

c. 혈관 외 유출은 주입 부위 또는 그 주변에 나타나는 피부발적, 통증, 부기, 수포, 박리 또는 연조직염을 포함하는 반응을 초래한다.

병용요법(BrECADD)

이 약과 병용하는 화학요법제(에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손)에 대한 안전성 정보는 제품 정보를 참고한다.

HD21 임상시험에서 747명의 환자가 BrECADD를 투여받았고, 741명의 환자가 eBEACOPP (증량된 블레오마이신 [B], 에토포시드 [E], 독소루비신 [A], 시클로포스파미드 [C], 빈크리스틴 [O], 프로카바진 [P], 프레드니손 [P])를 투여받았다. BrECADD를 투여받은 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 다른 병용 요법(AVD/CHP)과 일관성을 유지했다.

BrECADD 치료를 받은 환자의 39.4 %와 eBEACOPP를 받은 환자의 36.4 %에서 중대한 이상반응이 발생했다. BrECADD를 투여받은 환자에서 가장 흔한 중대한 이상 반응(>3%)은 발열성 호중구 감소증(19.3 %), 발열(3.9%), 호중구 감소증(3.2 %)이었다.

BrECADD 요법을 받은 환자의 3.3%, eBEACOPP 요법을 받은 환자의 1.2%에서

중대한 심장 이상 사례가 발생했다. BrECADD 요법을 받은 환자에서 가장 흔한 중대한 심장 이상 반응(> 0.5%)은 빈맥 (0.9%)이었다.

중대한 이상사례로 인해 치료를 중단한 경우는 BrECADD 및 eBEACOPP 군에서 2%였다. BrECADD군에서 치료 중단을 초래한 가장 흔한 중대한 이상반응은 발열성 호중구 감소증(0.3 %)과 심부전(0.3%) 이었다.

2) 선정된 이상사례의 설명

이 약을 투여받은 환자에서 다음의 이상사례가 보고되었고, 사용상의 주의사항에서 자세히 기술되었다.

- * 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
- * 폐독성 (치명적 결과를 포함)
- * 중대한 감염 및 기회감염 (치명적 결과를 포함)
- * 아나필락시스를 포함하는 주입 관련 반응
- * 말초신경병증
- * 발열성 호중구 감소증을 포함한 혈액 독성
- * 고혈당
- * 종양 용해 증후군
- * 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 (치명적 결과를 포함)
- * 위장관 합병증 (치명적 결과를 포함)
- * 간독성 (치명적 결과를 포함)

임상시험과 시판 후에 이 약 사용 시 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)가 보고되었다. 치명적 결과가 보고되었다.

2상 임상시험 외에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

PML이 보고되었다.

급성 췌장염(치명적 결과 포함)이 보고되었다. 새로운 또는 악화되는 복부 통증을 나타내는 환자에 대해 급성 췌장염 진단을 고려해야 한다.

아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응의 증상은 두드러기, 혈관 부종, 저혈압 및 기관지 연축을 포함할 수 있지만 이에 국한되지 않는다.

발열성 호중구 감소증이 보고되었다. 1상 용량 증량 임상시험에 등록된 환자

1명이 브렌톡시맙베도틴 3.6mg/kg의 단위 용량을 투여 받은 후 5등급 발열성 호중구 감소증을 경험했다.

HD21 임상시험에서 보고된 이상사례

호중구 감소증 및 발열성 호중구 감소증

HD21 임상시험에서 0.5 %의 환자에서 호중구 감소증이 치료 지연을 초래했다. 3등급 호중구 감소증은 0.5 %, 4등급 호중구 감소증은 9%의 환자에서 보고되었다. 1.1 %의 환자에서 용량 감소가 필요했고, 심각한 호중구 감소증으로 인한 치료 중단은 없었다. 모든 환자는 G-CSF 로 1차 예방치료를 받았다. BrECADD 치료를 받은 환자에서 발열성 호중구 감소증의 발생 빈도는 26.5 %였다.

심각한 감염 및 기회 감염

HD21 임상시험에서 심각한 감염 및 기생충 감염은 환자의 14.3 %에서 발생했다. 가장 흔하게 보고된 사건은 감염(2%), 폐렴(1.7 %), 호중구 감소성 감염(1.2 %)이었다.

말초 신경병증

HD21 임상시험에서 치료로 인한 말초 감각 신경병증은 전체 환자 중 38.8 %에서 발생했고, 말초 운동 신경병증은 3.6 %의 환자에서 발생했다. 중대한 이상 반응으로서의 말초 감각 신경병증은 치료 중단을 초래하지 않았으며, 4.7 %에서는 용량 감소를, 1.5 %에서는 치료 지연을 초래했다. 중대한 이상 반응으로서의 말초 운동 신경병증은 치료 중단을 초래하지 않았으며, 0.7 %에서는 용량 감소를, 0.1 %에서는 치료 지연을 초래했다.

3) 면역원성

임상시험에서 환자들이 민감한 전기화학발광 면역분석법(Electrochemiluminescent) 항약물항체(anti-therapeutic antibodies, ATA)에 대해 검사한 환자들 중 35~47%에서 항체가 발생했다. 중화항체가 보고된 임상시험에서 ATA양성 환자의 30%~83%에 중화항체가 있었다. 지속적으로 항약물 항체가 양성인 경우, 일시적으로 양성이거나 음성인 환자들에 비해 주입관련반응이 더 높게 나타났다. 이 약에 대한 항체의 존재는 혈청 브렌톡시맙베도틴 수치의 임상적으로 유의한 감소와 상관관계가 없었으며 이 약의 유효성 감소를 야기하지 않았다.

5. 일반적 주의

- 1) 균상식육종(MF)와 피부원발성 역형성대세포림프종(pcALCL) 이외의 CD30양성 피부T세포림프종 아형에서의 치료효과의 정도는 높은 수준의 근거자료 부족으로 명확하지 않다.

이 약에 대한 두 가지 단독군 2상 임상시험에서 세자리증후군(SS), 림프종모양구진증(LyP), 혼합형 피부T세포림프종에 대해 유효성이 나타났다. 이 자료를 통해 다른 아형의 CD30양성 피부T세포림프종에 대한 유효성과 안전성을 추론할 수 있다. 다른 CD30양성 피부T세포림프종의 경우 환자 별로 잠재적인 유익성-위해성을 고려하여 주의해서 투여해야 한다.

- 2) 부형제의 나트륨 함유

이 약은 투여량 당 나트륨을 최대 2.1mmol(또는 47mg)을 함유한다. 나트륨 식이 통제 중인 환자의 경우 고려해야 한다.

- 3) 부형제의 폴리소르베이트80 함유

이 약은 바이알당 폴리소르베이트 80이 2mg 함유되어 있으며, 이는 0.2 mg/ml에 해당한다. 폴리소르베이트는 알레르기 반응을 유발할 수 있다.

- 4) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 가벼운 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

- 1) CYP3A4 경로를 통해 대사되는 의약품과의 상호작용(CYP3A4 억제제/유도제)

강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제인 케토코나졸과 이 약의 병용은 항-미세소관제인 MMAE에 대한 노출을 약 73% 증가시켰으며, 이 약에 대한 혈장 노출을 변화시키지 않았다. 따라서 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제와 이 약의 병용은 호중구 감소증의 발생을 증가시킬 수 있다.

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 이 약의 병용은 이 약에 대한 혈장 노출을 변화시키지 않았다. 그러나 MMAE의 노출은 약 31% 감소시켰다. CYP3A4 기질인 미다졸람과 이 약의 병용은 미다졸람의 대사를 변화시키지 않았다. 따라서 이 약은 CYP3A4 효소에 의해 대사되는 약물에 대한 노출을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

2) 독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진 (AVD)

독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진과 이 약의 병용투여 후 ADC(antibody drug conjugate; 항체-약물 접합체) 및 MMAE(monomethyl auristatin E)의 혈장 내 약동학적 특성은 단독요법 시의 특성과 유사했다.

이 약의 병용투여는 독소루비신, 빈블라스틴 또는 다카르바진의 혈장 노출에 영향을 미치지 않았다.

3) 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손 (CHP)

시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손과 이 약의 병용투여 후 ADC(antibody drug conjugate; 항체-약물 접합체) 및 MMAE(monomethyl auristatin E)의 혈장 내 약동학적 특성은 단독요법 시의 특성과 유사했다.

4) 에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손 (BrECADD)
BrECADD 요법 환경에서 ADC와 MMAE의 약동학은 특성화되지 않았다. 이 약과 병용투여되는 화학요법의 노출은 BrECADD 요법에서 영향받지 않을 것으로 예상된다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 가임기 여성 : 가임기 여성은 이 약 치료 도중 그리고 치료 후 6개월까지 두 가지 의 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부 : 임신한 여성에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 연구에서는 생식 독성을 나타냈다. 이 약은 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회 하는 경우가 아니라면 임신 중에 사용해서는 안 된다. 임신 여성이 치료를 받아야 할 필요가 있는 경우 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 알려야 한다.

3) 수유부 : 이 약 또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부에 대한 자료는 없다. 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 영유아에 대한 수유의 잠재적인 위험 및 수유부에 대한 유익성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 이 요법을 중단/금지할 것인지 여부를 결정해야 한다.

4) 생식능력 : 비임상 연구에서, 이 약의 투여는 고환 독성을 보였으며, 남성 생식능력을 변화시킬 수 있다. MMAE는 수적 이상(aneugenic)을 갖게 하는

성질이 있는 것으로 나타났다. 따라서 이 약으로 치료 받고 있는 남성에게 치료 전에 정액 검체를 냉동 보관하도록 조언한다. 이 약으로 치료 받고 있는 남성은 치료 중 및 최종 투약 후 최대 6개월 동안 임신의 가능성에 주의하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으나, 비임상 연구에서 흥선

고갈이 관찰되었다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에서 권장 용량은 성인과 같다.

단독요법

단독요법 임상시험들에서 무작위 배정된 482명의 환자 중 약 11%가 65세 이상이었다. 고령 환자에서의 안전성 프로파일은 젊은 환자와 유사하였다.

병용요법

이 약과 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)의 병용요법 임상시험 C25003에서 무작위 배정된 664명 중 9%가 65세 이상이었다. 고령 환자에서 전반적인 이상사례 발생률은 젊은 환자와 유사하였으나, 중대한 이상사례 및 용량조절(투여 지연, 감량, 투여 중단 포함)은 전체 환자군 대비 고령 환자에서 더 많이 보고되었다. 고령의 나이는 두 군 모두에서 열성 호중구 감소증의 위험 요인이었다. G-CSF 예방요법을 투여 받은 고령 환자는 투여 받지 않은 고령 환자에 비해 호중구 감소증 및 열성 호중구 감소증의 발생률이 낮았다.

60세 이상의 환자에서, BrECADD 요법의 일환으로 사용된 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 알려진 해독제는 없다. 과량투여의 경우, 환자를 이상사례에 대하여,

특히 호중구 감소증에 대하여 면밀히 모니터링 해야 하며 적절한 치료를 실시 해야 한다.

11. 적응상의 주의

1) 주사제 조제에 대한 지시사항

반드시 각 바이알을 주사용수 10.5ml를 사용하여 용해해야 하며, 이 때 최종 농도는 5mg/ml가 된다. 각 바이알에는 이 약 55mg을 제공하는 10%의 과량이 들어있으며, 용해된 용액의 총 부피는 11ml가 된다.

- ① 주사용수 주입방향을 바이알의 벽을 향하도록 하고 덩어리나 분말을 직접 향하지 않도록 한다.
- ② 용해를 돕도록 바이알을 부드럽게 빙빙 돌린다. 흔들어서는 안 된다.
- ③ 바이알 안의 용해된 용액은 맑거나 약간 유백광을 내는 무색의 용액으로 최종 pH는 6.6이다.
- ④ 용해된 용액을 외래성 이물질 또는 변색에 대하여 시각적으로 검사해야 한다. 둘 중 하나라도 이상이 관찰되는 경우, 의약품 폐기한다.

2) 주입 용액의 조제

이 약을 최종 농도 0.4-1.2mg/ml에 도달하도록 적절한 양의 용해한 약을 바이알로부터 뽑아내어 0.9% 생리식염주사액을 포함하는 주입 백에 첨가한다. 권장 희석액 부피는 150ml이다. 또한 용해한 이 약은 주사용 5% 포도당 용액 또는 유산화 링거 주사액(Lactated Ringer's)으로 희석할 수 있다.

이 약을 첨가한 용액을 혼합하기 위해서 백을 부드럽게 뒤집는다. 흔들어서는 안 된다.

희석 조제할 양을 뽑아낸 후 바이알에 남은 부분은 반드시 내부 규칙에 따라 폐기 해야 한다.

조제된 이 약 주입 용액 또는 정맥 내 주입 세트에 다른 의약품을 섞어서는 안 된다. 주입 라인은 0.9% 생리식염주사액, 주사용 5% 포도당 용액, 또는 유산화 링거 주사액으로 씻어내야 한다. 희석 후, 이 약 용액을 권장 주입 속도로 즉시 주입한다. 조제부터 주입까지 용액의 총 보관 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다.

3) 투여량 결정

- 희석할 이 약의 총 용량(ml)을 결정하기 위한 계산

브렌톡시맙베도틴 용량(mg/kg) x 환자의 체중 (kg)	=추가 희석할 이 약의 총 용량(ml)
용해된 바이알 농도(5mg/ml)	

참고 : 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 용량 계산은 100kg을 사용해야 한다. 최대 권장 용량은 180mg이다.

- 필요한 이 약 바이알의 총 수를 결정하기 위한 계산

투여할 이 약의 총 용량(ml)	=필요한 이 약 바이알 수
바이알 당 총 부피(10ml/바이알)	

<체중이 60kg부터 120kg까지의 범위인 경우 이 약 권장용량(브렌톡시맙베도틴 1.8mg/kg)을 투여 받는 환자에 대한 계산의 예>

환자 체중 (kg)	총 용량 = 환자 체중 x 권장 용량 (1.8mg/kg ^a)	희석할 총 부피 ^b = 총 용량 ÷ 용해된 바이알 농도(5mg/ml)	필요한 바이알의 수 = 희석할 총 부피 ÷ 바이알 당 총 부피(10ml/바이알)
60kg	108mg	21.6ml	바이알 2.16개
80kg	144mg	28.8ml	바이알 2.88개
100kg	180mg	36ml	바이알 3.6개
120kg ^c	180mg ^d	36ml	바이알 3.6개

- 용량 감량의 경우, 계산을 위해 1.2mg/kg을 사용한다.
- 희석액 150ml에 희석하여 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
- 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 용량 계산은 체중 100kg 시 투여용량을 사용해야 한다.
- 최대 권장 용량은 180mg이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 빛으로부터 보호하기 위해 외부 상자에 바이알을 보관한다.
- 항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 한다.
- 이 약을 취급하는 내내 적절한 무균 기법을 따라야 한다.
- 이 약은 1회용이다. 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 현지 요건을 준수하여 폐기해야 한다.
- 미생물학적 관점에서 이 약은 조제/희석 후 즉시 사용해야 한다. 그러나 2~8℃에서 24시간 동안 물리 화학적으로 안정하다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

1-1) 이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종(ECHELON-1, AVD)

이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 이 약과 화학요법제 병용요법에 대한 유효성이 무작위 배정, 공개, 2군, 다기관 시험(ECHELON-1)을 통해 평가되었다. 총 1,334명의 환자 중, 664명이 이 약과 독소루비신[A], 빈블라스틴[V], 다카르바진[D] (이 약 + AVD)군에, 670명이 독소루비신[A], 블레오마이신[B], 빈블라스틴[V], 다카르바진[D] (ABVD)군에 무작위 배정되었다. 두 치료군의 환자들은 매 28일 주기 중 1일, 15일째에 정맥으로 투여 받았으며, 최대 6주기까지 투여하였다. 각 치료군에서 투약은 다음에 따라 시행되었다:

- 이 약 + AVD 군: 이 약 1.2 mg/kg 30분 이상 투여, 독소루비신 25 mg/m², 빈블라스틴 6 mg/m², 다카르바진 375 mg/m²
- ABVD 군: 독소루비신 25 mg/m², 블레오마이신 10 units/m², 빈블라스틴 6 mg/m², 다카르바진 375 mg/m²

유효성은 독립검토기관(Independent review facility; IRF)에 따른 수정된 무진행 생존(modified PFS)을 기반으로 확립되었다. 수정된 무진행 생존 사건은 질병의 진행, 사망 또는 1차 치료 완료 후 완전 반응 (CR)이 아닌 환자에서 추가적인 항암 치료로 정의되었다.

환자들은 진단 시 3기(36%) 또는 4기(64%)였고, 62%에서 결절 외 침범이 있었다. 대부분의 환자들이 남성이었고(58%), 백인(84%)이었다. 연령 중앙값은 36세(범위: 18 ~ 83세)였으며, 186명(14%)의 환자들이 60세 이상이었다.

유효성 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

<이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 IRF에 따른 유효성 결과 (임상시험 ECHELON-1)>

IRF에 수정된 무진행 생존+	이 약 + AVD N=664	ABVD N=670
사건 수 (%)	117 (18%)	146 (22%)
mPFS 중앙값, 개월 (95% CI)	NE*	NE*
위험비 (95% CI) ^a	0.77 (0.60, 0.98)	
P-값 ^b	0.035	
수정된 무진행 생존 사건을 초래한 사건		

질병의 진행	90 (14)	102 (15)
어떤 이유에 의한 사망	18 (3)	22 (3)
1차 치료 후 CR이 아닌 환자들에서 추가 항암치료	9 (1)	22 (3)

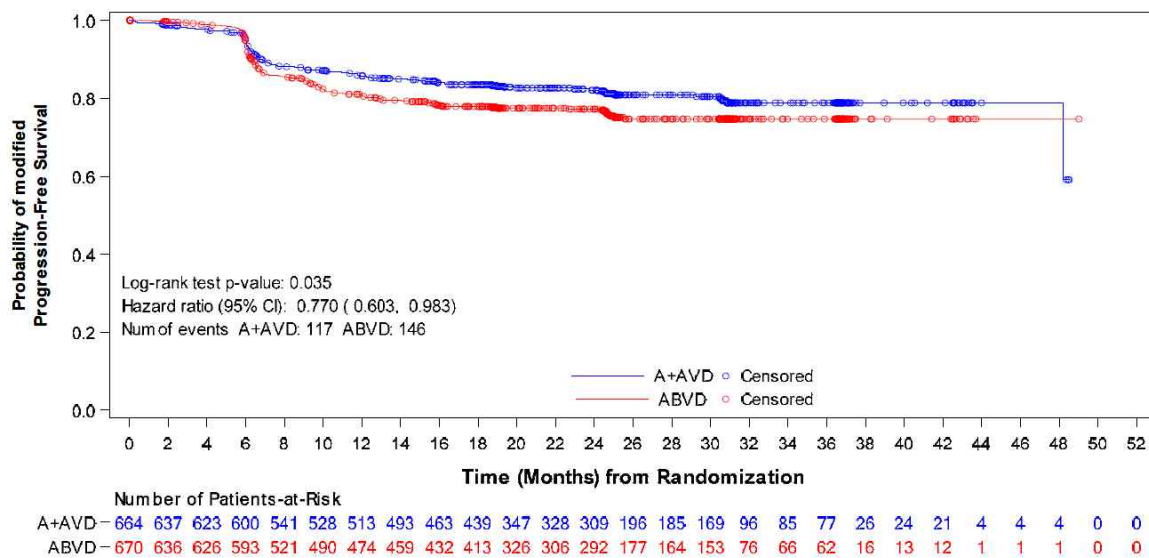
* 측정되지 않음

+ 분석 시점에, 두 군의 추적 기간 중간값은 24.6개월

^a 위험비(이 약 + AVD/ABVD)와 95% 신뢰구간은 모델의 설명변수로서 지역 및 국제 예후 인자 프로젝트(IPFP) 위험 인자의 수를 층화요인으로 사용한 층화 콕스 비례 위험 회귀 모델(stratified Cox's proportional hazard regression model)을 기반으로 함.

^b P-값은 층화 요인으로 베이스라인 IPFP 그룹 및 지역을 사용한 층화 로그 순위 검정(stratified log-rank test)으로부터 얻음. 알파 = 0.05.

<IRF가 평가한 수정된 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 곡선 (임상시험 ECHELON-1)>



A+AVD = 이 약 + AVD(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)

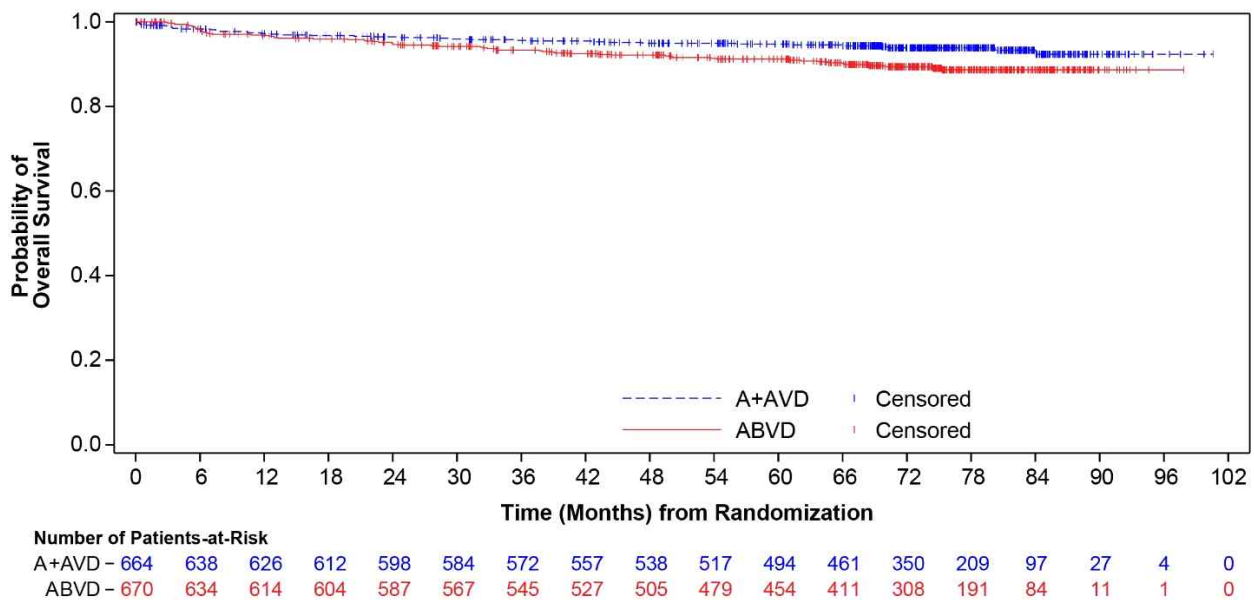
ABVD = 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카르바진.

첫 번째 치료 후 반응 평가 (CT 및 PET 스캔)는 1차 치료의 마지막 투여 후 3-7주에 수행되었다. 이는 시험약 첫 투여 후 약 6-7개월에 해당한다.

수정된 무진행 생존 분석 시점에 이루어진 사전에 명시된 전체 생존률 중간 분석 결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 종료 시점에 IRF가 평가한 CR 비율은 A+AVD군에서 73%, ABVD군에서 70%이었다.

사전에 명시된 2차 중간 분석에서는 ABVD군(사망 64명)에 비해 A+AVD군(사망 39명)에서 전체 생존률이 통계적으로 유의미하게 개선된 것으로 나타났다. 추산 중앙값 6.1년의 추적 조사에서 계층화된 위험비는 0.59(95% CI, 0.396; 0.879), 양측 p-값은 0.009(유의 수준, 0.0365)였다. 전체 생존률 중앙값은 어느 치료군에서도 도달하지 못했다.

<전체 생존률에 대한 카플란-마이어 곡선 (임상시험 ECHELON-1)>



1-2) 이전에 치료 받은 적이 없는 2b기, 3기 또는 4기 호지킨 림프종(HD-21, BrECADD)

이 약의 안전성과 유효성은 이전에 치료받지 않은 2b기 종격동 및/또는 림프절외 병변을 가진 환자와 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자 1500명을 대상으로 한 공개, 전향적, 다기관 3상 임상시험에서 이 약과 화학요법(에토포시드 [E], 시클로포스파미드 [C], 독소루비신 [A], 다카르바진 [D], 텍사메타손 [D] [BrECADD])과의 병용요법이 평가되었다. 1500명의 환자 중 751명이 BrECADD 군으로, 749명이 eBEACOPP(escalated 블레오마이신 [B], 에토포시드 [E], 독소루비신 [A], 시클로포스파미드 [C], 빈크리스틴 [O], 프로카바진 [P], 프레드니손 [P]) 군으로 무작위 배정되었으며, 등록 지역, 나이, 성별, 국제 예후 점수(IPS)로 계층화되었다. BrECADD 군의 환자는 각 21일 주기의 1일에 이 약 1.8 mg/kg을 30분간 정맥 주입으로 투여받았다. 환자들은 또한 화학요법인 시클로포스파미드 1250 mg/m², 독소루비신 40 mg/m²,

에토포시드 또는 에토포시드 인산염 150 mg/m², 다카르바진 250 mg/m², 그리고 텍사메타손 40 mg을 투여받았다.

치료받은 모든 환자는 G-CSF로 일차 예방요법을 받았다. 2번째 치료 주기 후, PET에 의한 재병기(restage)가 수행되었다. PET 음성 환자는 총 4주기의 치료를 받고 PET 양성 환자는 총 6주기의 치료를 받았다. 두 군에서 치료받은 주기의 중앙값은 4주기(범위, 1~6 주기)였다.

기본 인구통계학적 및 질환 특성에는 연령, 성별, ECOG 상태, HL 진단부터 무작위 배정까지의 경과 시간의 중앙값, 초기 진단 시 질환 단계, IPS 그룹 및 B 증상이 포함되었다. 두 군 사이의 환자 및 질환 특성에는 유의미한 차이는 없었다. 두 그룹의 연령의 중앙값은 31세(범위, 18-60세)였다.

HD21 임상시험은 두 개의 공동 일차 평가변수(치료 관련 이환율 [TRMB] 및 무진행 생존기간 [PFS, 중앙 확인을 동반한 연구자 평가])을 가지고 설계되었다. 임상시험의 첫 번째 공동 일차 목표는 TRMB로 측정된 BrECADD 치료군의 독성이 eBEACOPP 치료군보다 낮음을 입증하는 것이었다. TRMB에서 BrECADD 치료군의 우월성이 입증된 경우, 두 번째 공동 일차 목표로 BrECADD 치료군이 PFS 측면에서 eBEACOPP 군과 비열등성을 충족하는지를 평가했다.

TRMB는 마지막 화학요법 투여 후 최대 30일 동안 발생한 모든 3등급 또는 4등급의CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 장기 독성 또는 4등급의 혈액학적 독성으로 정의되었다.

초기 분석 시점에서 BrECADD 요법은 TRMB에서 -16.7 %의 절대 위험 감소와 통계적으로 유의한 상대 위험 감소를 보여 우월성을 충족했다. 공동 일차 평가변수인 PFS(방문 누락 및 새로운 항암 치료 시작에 관계없이)는 BrECADD 치료 그룹이 eBEACOPP와 비교하여 통계적으로 유의한 위험 감소를 보이며 이는 다중성 조정 95% 신뢰구간 상한이 사전에 정의된 비열등성 기준인 1.69보다 낮아 비열등성을 충족했다. (비충화 HR = 0.62 [다중성 조정 95% CI, 0.369-1.040]) (데이터 마감 - 2022년 12월 31일).

BrECADD 군에서 TRMB 발생률은 42%로 eBEACOPP의 58.7%에 비해 감소한 것으로 나타났다. 이는 주로 Grade 4 혈액 독성의 감소에 기인한 것으로 보인다. (BrECADD에서 31.2%, eBEACOPP에서 52.1%)

치료군 별 TRMB는 아래 표와 같다.

<치료군 별 치료 관련 이환율(TRMB) (안전성 모집단)>

	BrECADD N = 747	eBEACOPP N = 741
TRMB 환자 수	314 (42)	435 (59)
급성 혈액학적 독성(4등급)	233 (31)	386 (52)
빈혈	3 (< 1)	3 (< 1)
혈소판감소증	227 (30)	383 (52)
감염	13 (2)	10 (1)
급성 장기 독성; 3등급 또는 4등급	139 (19)	129 (17)
심장 질환	18 (2)	10 (1)
소화기계통 질환(구토, 메스꺼움, 점막염 제외)	58 (8)	32 (4)
간담도 질환	37 (5)	22 (3)
신경계 질환	20 (3)	40 (5)
말초 감각 신경병증	9 (1)	17 (2)
말초 운동 신경병증	2 (< 1)	1 (< 1)
신경병증을 제외한 신경계 질환	11 (2)	24 (3)
신장 또는 비뇨기 질환	7 (< 1)	10 (1)
호흡기, 흉부 또는 종격동 질환	25 (3)	35 (5)
% 차이 (BrECADD-eBEACOPP)	-16.7	
정확한 95% 신뢰구간	-21.7, -11.5	

PFS의 유효성 결과는 아래 표와 같다. (데이터 마감 - 2023년 10월 31일)

<이전에 치료받은 적이 없는 호지킨림프종 환자의 21일 주기로 BrECADD 1.8mg/kg 을 투여한 유효성 결과(PFS^a 중간분석)> (데이터 마감 - 2023년 10월 31일)

	(ITT) 모집단	
	BrECADD n = 751	eBEACOPP n = 749
무진행 생존 사 건 수(%)	44 (5.9)	65 (8.7)
비계층적 위험비 (95% CI)	0.664 (0.453, 0.973)	

추정 무진행 생존 ^{b,c} (95% CI)		
3년	95.2 (93.4, 96.6)	92.4 (90.2, 94.1)
5년	92.8 (90.0, 94.9)	90.2 (87.5, 92.3)

^a PFS 분석은 중간 사건(예: 방문 누락 및 새로운 항암 치료 시작)을 고려하지 않았다.

^b Kaplan-Meier 방법을 사용해 연구자 평가에 따른 무진행 생존기간을 추정하였다.

^c 분석 시점에서 ITT 의 PFS 추적 관찰 기간 중앙값은 50.8개월이었다.

1-3) 이전에 치료받은 적이 없는 CD30 발현 말초T세포림프종 (peripheral T-cell lymphomas, PTCL)

이전에 치료받은 적이 없는 CD30 발현 말초T세포림프종 환자에서 이 약과 화학요법제 병용요법에 대한 유효성이 다기관시험, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 시험(ECHELON-2)을 통해 평가되었다.

이 시험에는 참여하기 위해서는 , $CD30 \geq 10\%$ 이어야 하며, 일차 CD30-양성 피부T세포 림프증식성 장애 및 림프종 환자는 시험에서 제외되었다. 또한, 간 트랜스아미나제는 정상상한치의 3배 이하, 총 빌리루빈 정상상한치의 1.5배 이하, 혈청 크레아티닌 정상상한치의 2배 이하이어야 했다.

총 452명의 환자 중, 226명이 이 약과 시클로포스파미드[C], 독소루비신[H], 프레드니손[P] (이 약 + CHP)군에, 226명이 시클로포스파미드[C], 독소루비신[H], 빈크리스틴[O], 프레드니손[P] (CHOP)군에 무작위 배정되었다. 두 치료군의 환자들은 매 21일 주기 중 1일째에 정맥으로 투여 받았으며, 최대 6~8주기까지 투여하였고, 프레드니손은 주기 중 1~5일째에 경구 투여되었다. 각 치료군에서 투약은 다음에 따라 시행되었다:

- 이 약 + CHP 군: 이 약 1.8 mg/kg 30분 이상 투여, 시클로포스파미드 750 mg/m², 독소루비신 50 mg/m², 프레드니손 100mg 경구투여
- CHOP 군: 시클로포스파미드 750 mg/m², 독소루비신 50 mg/m², 빈크리스틴 1.4 mg/m², 프레드니손 100mg 경구투여

연령 중앙값은 58세(범위: 18 ~ 85세)였으며, 남성(63%), 백인(62%), 아시안(22%)이었고, 78%의 환자들이 ECOG performance status가 0-1이었다.

등록된 452 명의 환자 중 질병 하위 유형에는 전신역형성대세포림프종(sALCL) 환자가 70% 였고(ALK 음성 48%, ALK 양성 22%), 기타 명시되지 않은 말초T세포림프종 (PTCL-NOS)(16%), 혈관면역모세포T세포 림프종 (AITCL)(12%), 성인 T세포 백혈병/림프종(2%) 및 장병증형T세포림프종 (<1 %) 이었다. 대부분의 환자는 3기 또는 4기 질환 (81 %)이었고, 기준 국제 예후 지수가 2 또는 3 (63 %)이었다.

무작위 치료 동안, 이 약 + CHP군에서, 환자의 70%는 6주기를, 환자의 18%는 8주기를 받았다. CHOP 군에서는 환자의 62 %는 6주기를, 19 %는 8주기를 받았다.

유효성 평가변수는 IRF에 의해 평가된 무진행생존(PFS)이었으며, 이는 무작위 배정부터 질병의 진행, 모든 원인에 의한 사망, 또는 잔류 또는 진행성 질환을 치료하기 위한 후속 항암 화학 요법을 받게 될 때까지의 시간으로 정의되었다. 다른 유효성 평가변수는 전신역형성대세포림프종 환자의 PFS, 전체 생존률, 완전 반응률, 및 전체 반응률이었다.

유효성 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

<이전에 치료받은 적이 없는 CD30 발현 말초T세포림프종 환자에서 IRF에 따른 유효성 결과 (임상시험 ECHELON-2)>

IRF에 따른 결과 ^a	이 약 + CHP N=226	CHOP N=226
무진행생존		
사건 수 (%)	95(42)	124(55)
mPFS 중앙값, 개월 (95% CI)	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 42.6)
위험비 (95% CI) ^b	0.71 (0.54, 0.93)	
P-값 ^c	0.011	
PFS 사건을 초래한 사유		
질병 진행	71 (31)	86 (38)
사망	13 (6)	17 (8)
잔류 또는 진행성 질환을 치료하기 위한 후속 항암 화학 요법	11 (5)	21 (9)
전신역형성대세포림프종 환자의 PFS		
N	163	151
사건의 환자 수, n(%)	56 (34)	73 (48)
mPFS 중앙값, 개월 (95% CI)	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
위험비 (95% CI) ^b	0.59 (0.42, 0.84)	
P-값 ^c	0.003	

전체 생존률 ^d		
사망 수	51 (23)	73 (32)
mOS 중앙값, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
위험비 (95% CI) ^b	0.66 (0.46, 0.95)	
P-값 ^c	0.024	
완전 반응률 ^e		
% (95% CI)	68 (61, 74)	56 (49, 62)
P-값 ^f	0.007	
전체		
% (95% CI) 반응률 ^e	83 (78, 88)	72 (66, 78)
P-값 ^f	0.003	

NE : 측정되지 않음

^a 유효성 평가변수는 다음의 순서로 양면의 알파 수준 0.05에서 시험되었음: ITT에서의 PFS, 전신역형성대세포림프종 하위 그룹의 PFS, 완전관해율, 전체생존률, 및 ITT에서의 객관적 반응률

^b 위험비 (이 약 + CHP / CHOP) 및 95 % 신뢰 구간은 ALK 양성 sALCL 및 IPI(International Prognostic Index) 점수 기준을 층화 요인으로 사용한 층화 콕스 비례 위험 회귀 모델(stratified Cox's proportional hazard regression model)을 기반으로 함.

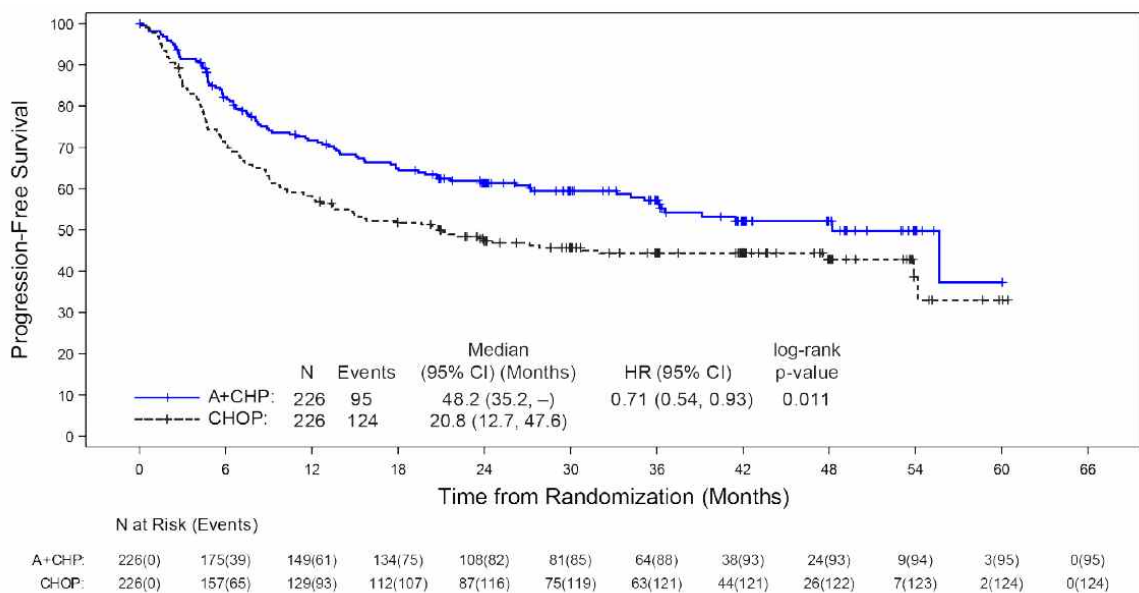
^c P-값은 층화 로그 순위 검정(stratified log-rank test)을 사용하여 계산되었음.

^d 이 약 + CHP 군의 전체생존률 중앙값은 41.9 개월, CHOP 군은 42.2개월.

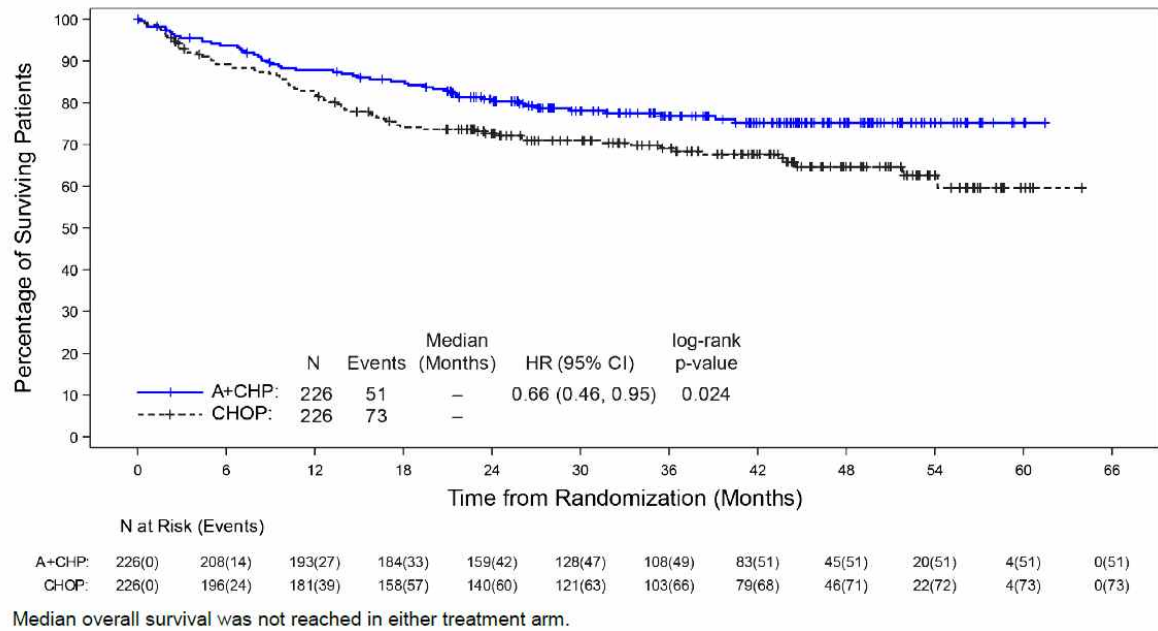
^e 치료 종료 시 2007년 International Working Group Criteria에 따른 최상의 반응.

^f P-값은 층화 코크란-멘텔-헨젤 검정(stratified Cochran-Mantel-Haenszel test)을 사용하여 계산되었음.

<IRF가 평가한 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 곡선 (임상시험 ECHELON-2)>



<전체 생존률 (임상시험 ECHELON-2)>



1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

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
신청일자	2026.01.07.	-
보완요청일자	-	-
보완접수일자	-	-
최종처리일자	2026.02.02.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		1	2														3						4					5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			가							나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)																3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 효능·효과 확대(호지킨 림프종에 화학요법제와의 병용- BrECADD) 신청 건임. 기타 독성시험 자료, 효력시험 자료, 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험 자료를 미제출하였으나, 동일 암종에서 동일 용법으로 허가되었으므로 허가자료 제출된 자료로 갈음 가능함.
- 본 용법은 독일에서 호지킨 림프종의 일선 치료인 eBEACOPP의 유효성을 희생시키지 않으면서 급만성 독성을 최소화하는 것을 목표로 개발되었음.
- BrECADD 요법은 NCCN 가이드라인 (V2. 2025)에서 IIB기의 일차 치료 요법 및 III/IV기 선호 요법으로 권고되고 있음 (IIB기 일차요법: ABVD, 니볼루맵-AVD, A-AVD, BrECADD+G-CSF. III/IV기 선호요법: 니볼루맵-AVD와 BrECADD+G-CSF)
- 임상시험 대조군으로 eBEACOPP 군을 설정하였음. 국내에서 일차 치료로 사용되는 용법은 아니나, 재발 위험이 높은 진행성 HL 환자의 치료에 사용되고 있음. BrECADD는 eBEACOPP에 비해 열등하지 않은 유효성과 개선된 안전성을 보였음. BrECADD는 강화된 항암요법이 필요한 재발 위험이 높은 진행성 HL 환자에게 치료 선택권을 넓혀줄 수 있을 것으로 사료됨.
또한, 국내에서 일차 치료로 사용되는 ABVD, A+AVD요법과 간접 비교한 결과, BrECADD의 반응률 및 PFS가 수치상 더 높았음. BrECADD는 일부 이상사례 발생률이 높았지만 생존(OS) 측면에 부정적인 영향을 주지 않은 것으로 보임.
- 임상시험에 대한 종합 의견 참조

<임상시험에 대한 종합 의견>

- **디자인:** HD21의 브렌톡시맵 베도틴 용법 용량은 앞서 시행된 임상 시험 결과를 기반으로 설정되었음. 본 임상시험의 용법은 (1.8mg/kg를 3주마다 6-8주기) 기 허가받은 다른 적응증에서의 용법과 동일함. HD21의 브렌톡시맵 베도틴의 용량/용법은 적절하다고 사료됨.
TRMB (treatment related morbidity, 치료 관련 이환)를 새로운 평가변수로 설정하였음. TRMB에 포함된 이상반응들은 치료 순응도에 영향을 줄 것으로 예상되는 것들이었음. 시험 결과 BrECADD 군이 더 낮은 TRMB 발생률과 더 높은 치료 순응도를 보이며 일차 평가변수의 타당성을 뒷받침함.
- **안전성:** 첫 번째 공동일차 평가변수 TRMB 결과는 계층화된 CMH 카이제곱 p값 <0.0001 및 상대위험은 0.715 (95% CI, 0.645-0.792)로 통계적으로 유의한 우월성을 나타냈으며, 이는 eBEACOPP 환자에 비해 BrECADD 환자에서 TRMB 사례 발생 위험이 28.5% 감소한 것에 해당함. 4등급 이상의 혈액학적 독성 측면에서 eBEACOPP 군 대비 두드러진 이점이 관찰됨. (31.2% vs. 52.1%).
일부 이상반응은 BrECADD군에서 더 높은 비율로 발생하였으나 (발열성 호중구 감소증, 감염, GI 장애, 심장 장애, 간담도 장애 등), eBEACOPP군 대비 TRMB 발생률이 더 낮고 순응도가 높았음. 이러한 이상사례는 이 약 또는 병요약물의 알려진 이상반응이었으며, 용법·용량, 사용상의 주의사항 항에 관련 내용을 기재함. 양 군간에 사망 건수는 유사하였으며, 그 외 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.
- **유효성:** TRMB가 통계적 유의성을 보여 PFS에 대한 계층적 검정을 수행하였으며, eBEACOPP 군 대비 통계적 비열등성을 보였음. 98.87% 신뢰구간에서 신뢰 상한 1.04로, 비열등성 한계 1.69보다 낮았음. 위험비는 0.62 (95% CI, 0.415, 0.925)로, eBEACOPP 환자에 비해 BrECADD 환자에서 PFS 사례 위험이 38% 감소했음. 이차 유효성 평가지표에서 통계적 검정은 시행되지 않았으나, 기술적 분석 결과 대조군에 비해 열등하지 않은 것을 보임.

[약어 및 정의]

- A+AVD : brentuximab vedotin (ADCETRIS[®]), doxorubicin (Adriamycin[®]), vinblastine, and dacarbazine, 브렌투시맙베도틴(에드세트리스[®]), 독소루비신(아드리아마이신[®]), 빈블라스틴 및 다카르바진
- A+CHP : brentuximab vedotin (ADCETRIS) + cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone, 브렌투시맙베도틴(에드세트리스) + 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손
- ABVD : doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine, and dacarbazine, 독소루비신(아드리아마이신), 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진
- ADC : antibody-drug conjugate, 항체-약물 접합체
- ADR : adverse drug reaction, 약물 이상반응
- AE : adverse event, 이상사례
- alloSCT : allogeneic stem cell transplant(ation), 동종 줄기세포 이식
- AML : acute myelogenous leukemia, 급성 골수성 백혈병
- ASCT : autologous stem cell transplant(ation), 자가 줄기세포 이식
- BrECADD : brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone, 브렌투시맙베도틴, 에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 덱사메타손
- cHL : classical Hodgkin lymphoma, 고전적 호지킨 림프종
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상사례에 대한 표준 용어기준
- DOCR : duration of complete response, 완전 반응 지속기간
- DOR : duration of response, 반응 지속기간
- eBEACOPP : escalated doses of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, 블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손 용량 증량
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, 미동부 종양학 협력 그룹
- ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status, 미동부 종양학 협력그룹 수행 능력 상태
- GHSG : German Hodgkin Study Group, 독일 호지킨 연구 그룹
- GI : gastrointestinal, 위장관
- HL : Hodgkin lymphoma, 호지킨 림프종
- HR : hazard ratio, 위험비
- INV : investigator, 시험자
- IPS : International Prognostic Score, 국제 예후 점수
- ITT : intent-to-treat, 치료의향
- MDS : myelodysplastic syndrome, 골수 형성 이상 증후군
- MMAE : monomethyl auristatin E, 모노메틸아우리스타틴 E
- mPFS : modified progression-free survival, 수정된 무진행 생존기간
- ORR : overall response rate, 전반적 반응률
- OS : overall survival, 전체 생존기간
- PD : pharmacodynamic, 약력학

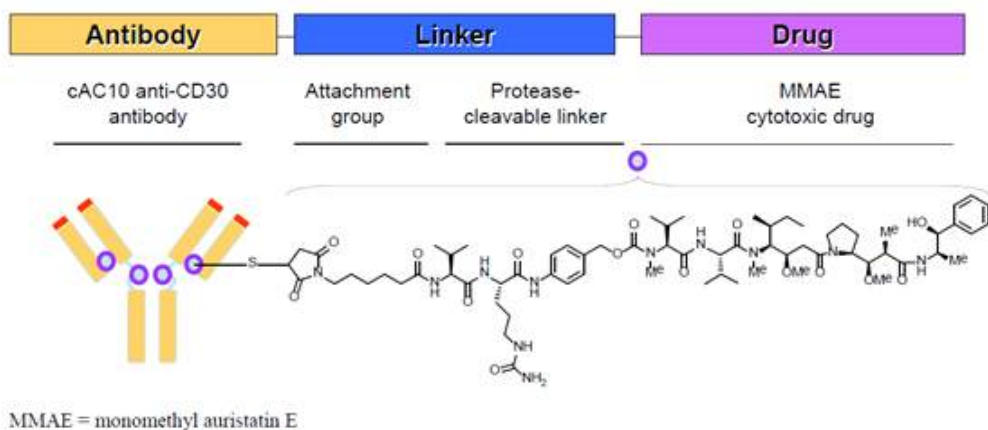
- PET : positron emission tomography, 양전자방출 단층촬영
- PET2 : positron emission tomography at Cycle 2, 제2주기 양전자방출 단층촬영
- PFS : progression-free survival, 무진행 생존기간
- PN : peripheral neuropathy, 말초 신경 병증
- PR : partial remission, 부분 관해
- PT : preferred term, 대표용어
- PTFU : post-treatment follow-up, 치료 후 추적관찰
- RR : relative risk, 상대적 위험
- sALCL : systemic anaplastic large-cell lymphoma, 전신 역형성 대-세포 림프종
- SAE : serious adverse event, 중대한 이상사례
- SOC : System Organ Class, 기관계 대분류
- TEAE : treatment-emergent adverse event, 치료 후 발생한 이상사례
- TRMB : treatment-related morbidity, 치료 관련 이환

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명:** 애드세트리스주(브렌투시맙베도틴)
- **구조적 특징 :**
 - CD30 표적 항체 antibody-drug conjugate, ADC)
 - 1) 항체: Brentuximab: CD30에 대한 특이적인 항체로, CHO 세포 생산 키메라 IgG1임.
 - 2) 약물: MMAE (monomethyl auristatin E): 항미세소관 약제.
 - 3) 링커: 단백질 효소에 의해 분해되는 링커로, 브렌투시맙과 MMAE를 공유결합으로 연결함.

cAC10-vcMMAE (4)



- **작용기전 :**
 - 세포 표면의 CD 30에 브렌투시맙베도틴이 결합하면, ADC-CD30 복합체가 내재화되어 리소솜으로 이동한다. 리소솜 단백질 분해 효소 중 하나인 카텝신(cathepsin)에 의해 링커가 분해되고, MMAE가

방출된다. 유리된 MMAE는 튜블린에 결합하여 세포 내의 미세소관 네트워크를 파괴하고, 세포 주기를 정지시키며 CD30 발현 중양 세포의 세포 자멸(apoptosis)을 초래한다.

1.2. 기원 및 개발경위

• 개발경위:

- BrECADD 는 매우 효과적인 1차 다중화학요법인 eBEACOPP에 의존해 온 cHL 치료를 최적화하기 위해 개발되었다. 애드세트리스가 개발된 국가인 독일에서의 진행성 림프종에 진단된 환자의 표준 치료요법은 eBEACOPP이다. 이 치료는 유효성이 뛰어나지만, 환자가 급/만성 독성에 노출되는 것으로 여겨졌다. 따라서, eBEACOPP의 유효성을 희생시키지 않으면서 급만성 독성을 최소화하는 치료요법을 개발하는 것을 목표로 개발되었다.
- 애드세트리스는 재발성 또는 불응성 cHL에 단일 치료제로 높은 반응성을 보였으며, 기존 화학항암요법보다 독성이 덜하여 선택되었다. 애드세트리스를 항암요법에 추가하고 특이성이 낮은 화학 항암제를 감량하거나 제외하고자 하였다. (빈크리스틴을 제거, 에토포시드의 감량, 프레드니손을 덱사메타손 4일 투여로 대체, 생식독성을 줄이기 위해 프로카바진을 다카바진으로 대체)

Table 9.a Study HD21: Modification of the eBEACOPP Regimen With Brentuximab Vedotin

Study Drug	eBEACOPP Dose	BrECADD dose	Toxicity
Bleomycin	10 mg/m ²	NA	Pulmonary toxicity; coadministration with brentuximab vedotin contraindicated
Etoposide	200 mg/m ²	150 mg/m ²	Hematologic toxicity; second AML/MDS
Cyclophosphamide	1250 mg/m ²	1250 mg/m ²	--
Doxorubicin	35 mg/m ²	40 mg/m ²	--
Vincristine	1.4 mg/m ²	NA	Neuropathy; also associated with brentuximab vedotin
Procarbazine	100 mg/m ²	NA	Gonadal toxicity; AML, MDS (second malignancies)
Prednisone		NA	Avascular necrosis of the femoral head
Dacarbazine	NA	250 mg/m ²	Replaced procarbazine
Dexamethasone	NA	40 mg	Replaced prednisone
Brentuximab vedotin	NA	1.8 mg/kg	--

HD21 protocol Version 9.0 Section 1.2.2.

AML: acute myeloid leukemia; BrECADD: brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone; eBEACOPP: escalated doses of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; MDS: myelodysplastic syndrome; NA: not applicable.

- 애드세트리스는 2019년에 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자의 화학요법제 (AVD) 와의 병용요법에 허가되었다. 이 때 근거가 된 임상시험은 C25003으로, 브렌투시맙 베도틴-AVD 요법을 주로 사용하는 1차 항암요법인 ABVD와 비교하였으며, 일차 평가변수인 mPFS가 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다. (HR 0.770, 95% CI, [0.603; 0.982])

• 변경신청 사항

	기허가사항(2018.05.18.)	변경신청사항
효능 효과	1. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)와 병용요법 (신설)	1. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)와 병용요법 2. 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환

		자에서 화학요법제(에토포시드, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손)와 병용요법(BrECADD)
2. 이전에 치료받은 적이 없는 CD30 양성 말초T세포림프종 (peripheral T-cell lymphomas, PTCL) 환자에서 화학요법제(사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니손)와 병용요법	3. 이전에 치료받은 적이 없는 CD30 양성 말초T세포림프종 (peripheral T-cell lymphomas, PTCL) 환자에서 화학요법제(사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니손)와 병용요법	
3. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은(1차 치료에 불응성이거나 1차 치료 후 1년 이내에 재발한 경우 혹은 자가조혈모세포 이식 전 림프절 이외의 부분에 종양 발생) 호지킨 림프종 환자의 치료	4. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은(1차 치료에 불응성이거나 1차 치료 후 1년 이내에 재발한 경우 혹은 자가조혈모세포 이식 전 림프절 이외의 부분에 종양 발생) 호지킨 림프종 환자의 치료	
4. 자가조혈모세포이식을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료	5. 자가조혈모세포이식을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료	
5. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신억형성대세포림프종 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료	6. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신억형성대세포림프종 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료	
6. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30 양성 피부T세포림프종 환자의 치료	7. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30 양성 피부T세포림프종 환자의 치료	

(용법용량, 사용상의 주의사항 신청사항 생략)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 호지킨 림프종

• 질환 개요:

- 림프구계에 속하는 종양에는 악성림프종, 림프구백혈병, 형질세포종양이 있다. 이 중 악성림프종은 호지킨림프종(Hodgkin's lymphoma)과 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 구분된다. 두 종양군 간에는 병리학적, 임상적 양상 및 치료가 서로 다르다. 비호지킨림프종과 호지킨림프종의 발생 비율은 지역적으로 차이를 나타내며, 서양에 비하여 아시아에서 호지킨림프종의 비율이 상대적으로 낮은 편이다. 국내의 경우 비호지킨림프종이 절대 다수를 차지하며, 호지킨림프종은 악성림프종의 5% 정도를 차지한다.
- cHL은 CD30을 발현하며, 전체 HL의 95%를 차지하는 배중심 유래 림프종이다 (germinal center derived lymphoid neoplasm). cHL의 고유한 조직병리학적 특성은 염증세포에 분산된 악성 리드 스텐베르그 세포 (RSCs)이다. 이 세포는 CD30을 발현한다. 세계 보건기구에서 cHL의 조직병리학적 아형을 4가지로 구분한다: 결절성 경화증(nodular sclerosis), 혼합 세포성(mixed cellularity), 림프구 풍부형(lymphocyte rich) 및 림프구 고갈형(lymphocyte depleted). 결절성 림프구 우세 호지킨 림프종 (NLPHL)은 면역아형 (CD30-)이 다르고 질병 관리에서 cHL과 고유한 차이가 있는 자연사를 갖

는 별도의 질병이다.

- HL에 대한 Ann Arbor 질병 병기분류는 1기 질병을 단일 부위에 침범으로, 2기 질병은 횡격막의 동측에 있는 2개 이상의 림프절 부위 침범으로 정의한다. 3기 질병은 횡격막의 양쪽에 림프조직 침범이 있으며, 4기 질병은 비인접 림프절외 조직에 HL가 존재하는 경우로 정의된다. HL은 발열, 야간 발한 및 환자의 베이스라인 체중의 10%를 초과하는 체중감소와 같은 전신 증상의 부재 (A) 또는 1개 이상의 존재(B) 여부에 따라 추가적으로 분류된다. 이들은 집합적으로 “B 증상”이라 한다.
- cHL은 초기단계(I/II기) 및 진행단계(III/IV)로 구분되는 경우가 많으나, 위험인자 (B 증상 및/또는 거대 종양 등)가 있는 II기 환자는 III/IV기 질환에 사용된 것과 동일한 치료접근법에 잘 반응하기 때문에 진행성 cHL 연구에 포함되는 경우가 많다(Gordon et al. 2013) (Johnson et al. 2016). 불리한 특징이 없는 경우 초기 단계 질환의 예후는 매우 양호하다. 따라서 이러한 환자들을 위한 치료는 높은 완치율을 유지하면서 치료의 독성을 최소화하는데 초점을 맞추고 있다(Radford et al.2015).
- 진단시 병기는 장기적인 예후와 관련이 있으며, 5년 OS는 초기 환자의 경우 92-93%, 진행성 환자에서는 78%였다. IPS(국제 예후 점수)는 HL에 대해 잠재적으로 불리한 7가지 임상적 특징을 평가하는 도구이다. 현재의 표준 치료 병용 화학요법으로 치료받은 환자에게 후향적으로 적용했을 때, 점수가 낮은 환자 (0-3)의 5년 OS는 5년 OS는 93%±1% 였으며 점수가 높은 환자(≥4)는 78%±4%였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- PML, 췌장염, 폐독성, 중대한 감염 및 기회감염, 주입 관련 반응, 종양 용해 증후군, 말초 신경병증, 혈액학적 독성, 발열성 호중구 감소증, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 기허가시 제출된 자료로 같음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가시 제출된 자료로 같음.

항체-약물 접합체(ADC)인 브렌투시맙베도틴(brentuximab vedotin)의 이화작용은 2010년 이후 잘 알려져 있으며(이전에 제출한 CSR SGN35-008 Part A 및 기존 m2.7.2 참조) 세포독성 페이로드 모노메틸아우리스타틴 E(MMAE)의 대사 경로도 마찬가지로(2015 CSR C25005 참조). ADC의 이화작용, 페이로드의

대사 경로 및 브렌투시맙베도틴, 에토포시드(etoposide), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 독소루비신(doxorubicin, 아드리아마이신[Adriamycin]) 및 텍사메타손(dexamethasone) (BrECADD) 병용 요법의 동시 제제에 근거할 때, 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

독일 호지킨 연구 그룹의 2상 전구 시험(NCT01569204)에서 평가된 바에 따라, BrECADD 요법의 항종양 활성은 약물 상호작용에 대한 우려가 없음을 시사했다. 이 시험에서는 BrECAPP(브렌투시맙베도틴, 에토포시드, 사이클로포스파미드, 프로카바진[procarbazine] 및 프레드니손[prednisone])도 평가했다. 각 요법은 높은 활성을 보였다.

또한, BrECADD 요법의 개별 성분은 Table 1.a에 나타난 바와 같이 브렌투시맙베도틴과의 병용 화학요법의 일환으로 이전에 테스트되었다. 각 사례에서 병용 요법의 높은 활성이 관찰되었다.

Table 1.a 다중화학요법의 일환으로 브렌투시맙베도틴을 병용 사용한 일부 사례

Chemotherapy	Study/Regimen
etoposide	Herrera et al. 2021 (Herrera et al. 2021) brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone (CHEP-BV)
cyclophosphamide	ECHELON-2/ (CSR ECHELON-2) A+CHP brentuximab vedotin (ADCETRIS) + cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone
doxorubicin	ECHELON-1/ (CSR ECHELON-1) brentuximab vedotin (ADCETRIS), doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (A+AVD) ECHELON-2/ A+CHP brentuximab vedotin (ADCETRIS) + cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone
dacarbazine	ECHELON-1/ (CSR ECHELON-1) brentuximab vedotin (ADCETRIS), doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (A+AVD)
dexamethasone	HOVON/BRAVE; Kersten et al 2021 (Kersten et al. 2021).
	brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin (BV-DHAP)

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

5.2. 효력시험

- 기허가시 제출된 자료로 같음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 기허가시 제출된 자료로 같음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료 제출 증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음.

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
HD21) 진행성 호지킨 림프종의 1차 치료에서의 치료 최적화 시험; 4~6주기의 증량된 BEACOPP와 4~6주기의 BrECADD 비교				
3상	이전 치료 경험이 없으며 조직학적으로 확인된 진행 단계 cHL이 있는 18세에서 60세 사이의 환자 (n=1500)	• BrECADD 4-6주기 (n=751) 브렌독시맙 베도틴, 에토포시드, 시클로포스파미드, 아드리아마이신, 다카르바진, 텍사메타손) • eBEACOPP 4-6주기 (n=749) (블레오마이신, 에토포시드, 아드리아마이신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 브로카바진, 프레드니손) 각 주기는 21일마다 반복함. 2주기 완료 후 중간 PET검사 결과 양성인 경우 총 6주기, 음성인 경우 총 4주기를 진행함.	일차 평가변수: TRMB, PFS 이차 평가변수: CR 및 ORR, OS 등	<일차 평가변수> -TRMB: 상대위험도 0.72 (95% CI, 0.65-0.79), p<0.0001 -PFS*: 위험비 0.62 (95% CI, 0.42, 0.93) (98.87% CI, 0.37, <u>1.04</u>) *비열등성 검정으로, 98.87% CI의 상한값과 사전 정의된 1.69를 비교하여 비열등성을 만족함.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

진행성 호지킨 림프종의 1차 치료에서의 치료 최적화 시험; 4~6주기의 증량된 BEACOPP와 4~6주기의 BrECADD 비교

(2) 시험 개요

Study HD21(NCT02661503)은 2개의 평행군 (최소화 방법) 간 중심 계층화 무작위 배정을 포함한 공개, 전향적, 3상, 무작위배정 주요 시험이며, 무작위배정 주요 시험을 시작하고 7년 이상 경과 후 임상시험계획서 개정안에 따라 61~75세 환자에 대한 독립적인 비무작위배정 추가 코호트가 본 시험에 도입되었다.

무작위배정 주요 시험은 다중성을 고려하여 계층적으로 검정되는 2개의 공동 일차 평가변수에 따라 설계되었다.

본 무작위배정 주요 시험은 치료 경험이 없으며 조직학적으로 확인된 진행 단계 cHL이 있는 18세에서 60세 사이의 환자가 등록할 수 있었다. 총 1,500명의 환자가 등록 지역(유럽 vs 비유럽), 연령(<45세 vs ≥45-60세), 성별(남성 vs 여성) 및 국제 예후 점수(IPS)(0-2 vs 3-7)에 따라 계층화되어 BrECADD, eBEACOPP군 중 하나에 1:1로 무작위배정되었다.

시험 등록 환자들은 투여 2주기를 마친 후 진행한 중간 PET 검사 결과에 따라 총 약물 투여 주기가 결정되었다 (4주기 또는 6주기). PET검사에서 양성이 나온 환자들은 4주기 추가 투여를 받고 총 6주기 치료를, 음성이 나온 환자들은 2주기 추가 투여를 받고 총 4주기의 치료를 받았다.

<투여 약물>

환자들은 21일 투여 주기의 제 1일에 배정된 군에 해당하는 치료를 받았다.

1. BrECADD군: 브렌투시맙 베도틴(Br), 에토포시드 (E), 시클로포스파미드(C), 독소루비신(A), 다카바진(D), 텍사메타손(D)을 항암요법으로 투여받았으며, G-CSF를 병용하였다.

Study Drugs, Dose and Mode of Administration; BrECADD Treatment Group:

Study Drugs	Product Dose Strength and Form	Study Dose	Mode of Administration
Brentuximab vedotin	50 mg powder for concentrate for solution for infusion	1.8 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes on Day 1
Cyclophosphamide	1 gram IV powder for solution	1250 mg/m ²	IV infusion over 60 minutes on Day 2
Doxorubicin	10 mg or 50 mg powder for injection	40 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes on Day 2
Etoposide or etoposide phosphate	20 mg/mL injectable solution	150 mg/m ²	IV infusion over 60 minutes on Days 2-4
Dacarbazine	200 mg powder vial, 10ct pack	250 mg/m ²	IV over 120 minutes on Days 3-4
Dexamethasone	10 mg/mL solution	40 mg	Oral on Days 2-5
G-CSF	6 mg fixed dose	6 mg	SC on Day 5

BrECADD: brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; IV: intravenous; SC: subcutaneous.

2. eBEACOPP군: 블레오마이신(B), 에토포시드 (E), 독소루비신(A), 시클로포스파미드(C), 빈크리스틴(O), 프로카바진(P), 프레드니손(P)을 항암요법으로 투여받았으며, G-CSF를 병용하였다.

Reference Therapy, Dose and Mode of Administration; eBEACOPP Treatment Group:

Study Drugs	Product Dose Strength and Form	Study Dose	Mode of Administration
Cyclophosphamide	1 gram IV powder for solution	1250 mg/m ²	IV infusion over 60 minutes on Day 1
Doxorubicin	10 or 50 mg powder for injection	35 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes on Day 1
Etoposide or etoposide phosphate	20mg/mL injectable solution	200 mg/m ²	IV infusion over 60 minutes on Days 1-3
Procarbazine	50 mg capsule	100 mg/m ²	Oral on Days 1-7
Prednisone	Oral solution	40 mg/m ²	Oral on Days 1-14
Vincristine	1 mg/mL solution for injection	1.4 mg/m ² (max. 2 mg)	IV bolus on Day 8
Bleomycin	15 units per vial	10 mg/m ²	IV bolus on Day 8
G-CSF	6 mg fixed dose	6 mg	SC on Day 4

eBEACOPP: escalated doses of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor; IV: intravenous; SC: subcutaneous.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

- 1,500 명의 환자를 계획하였으며, 총 1,543 명의 환자가 스크리닝되어 1,500명의 환자가 무작위 배정되었다. BrECADD 군에 751명, eBEACOPP군에 749명의 환자가 배정되었다.
- 본 시험 통계 분석시에는 ITT 집단과 안전성 집단을 활용하였다. ITT 집단은 무작위 배정된 모든 환자로 정의되었으며, 총 1,500명의 환자가 포함되었다. ITT 집단은 인구학적 특성, 베이스라인 질환 특성, PFS, 2차 평가변수, PRO 분석에 활용하였다. 안전성 집단은 어떤 시험약물이든 최소 1 용량 이상 투여받은 환자들로 정의되었으며, BrECADD 군에서는 4명이 제외된 747명, eBEACOPP 군에서는 8명이 제외된 741명이 포함되었다. 안전성 집단은 TRMB, 약물 노출, 안전성 분석에 사용되었다.

(2) 시험 대상군 - 주요 선정기준/ 주요 제외기준

• 주요 선정 기준

조직학적으로 cHL이 확진된 18세-60세 사이의 환자이면서, GHSG기준 Ann Arbor Stage에 따라 진행된 질환에 해당해야 한다. 진행된 질환에는 큰 종격동 종괴 및/또는 림프절외 병변이 있는 Stage IIB, Stage III 또는 Stage IV가 해당된다. 환자는 최초 진단을 받은 환자여야 하며, 이전에 cHL 치료를 받은 적이 없어야 한다. cHL과 관련된 기능 장애를 제외한 정상적인 장기 기능을 가지면서, 최소 3개월 이상의 기대 여명을 가진 환자여야 한다.

• 주요 제외 기준

병기 진단이 불완전한 경우, 결절성 림프구 우위 HL 또는 복합 림프종을 진단받은 경우, 화학요법 또는 방사선요법의 치료력이 있는 경우, 최근 5년 이내에 다른 악성 종양을 경험한 환자 (일부 환자 제외), 아래 질환을 앓은 적이 있거나 또는 동반 질환으로 가지는 경우는 시험에서 제외되었다.

- 전반적인 호흡 부전을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환
- 심근경색 후 상태, 증상이 있는 관상동맥 심장질환, 2등급 이상의 영구 부정맥, 혈전색전증 후 상태 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 증상이 있는 뇌혈관 질환), 연구 치료 시작 전 6개월 이내 좌심실 박출률이 50% 미만인 경우. 항응고제 치료 중 만성 안정형 심방세동은 제외 기준이 아니었다.
- 심장 기능 부전 뉴욕 심장 협회 III 또는 IV
- 교정된 QT 간격(QTc) 간격 >480msec
- 전신 항생제를 필요로 하는 활성 전신 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염, HIV 감염
- B형 간염 및/또는 C형 간염.

- 말초 신경 병증
- 다른 주목할 만한 동반 이환이 있는 경우(HD21 CSR Section 9.3.2 제외 기준 2 참조)

3) 시험 목적

본 시험의 첫 번째 일차 목적은 BrECADD 치료가 eBEACOPP치료 대비 독성 감소를 보이는 것이었다. 만약 독성 감소가 입증될 경우, 공동 일차 목적으로서 BrECADD 6주기 치료가 eBEACOPP 6주기 치료에 비해 PFS측면에서 비열등함을 보이고자 하였다.

4) 평가변수

(1) 공동 일차 평가변수

주요 시험에서는 TRMB와 PFS를 공동 일차 평가변수로 설계하였다.

TRMB 발생율) TRMB는 1차 치료 기간 중 및 마지막 투여 후 30일까지 발생한 CTCAE 3등급 또는 4등급의 비혈액학적 장기 독성 또는 급성 중증 4등급 혈액학적 독성으로 정의되었다. 위와 같은 범주와 등급을 정한 이유는 위 항목들이 용량 감량이나 치료 지연을 유발하여 유효성에 영향을 초래할 가능성이 있기 때문이다. 이전 시험의 경험을 토대로 다음과 같은 독성이 관련성이 있는 것으로 분류되었다.

- 기관계 대분류(SOC) 급성 비혈액학적 CTCAE 3등급 또는 4등급 기관 독성:
 - ◆ 각종 심장 장애
 - ◆ 각종 위장관 장애(구토, 오심 및 점막염 제외)
 - ◆ 간담도 장애
 - ◆ 각종 신경계 장애
 - ◆ 신장 및 요로 장애
 - ◆ 호흡기, 흉곽 및 종격 장애
 - ◆ 급성 혈액학적 CTCAE 4등급 빈혈, 혈소판 감소증 및 감염
- 급성 혈액학적 독성: 4등급 빈혈, 4등급 혈소판감소증, 4등급 감염 (발열성 호중구 감소증이 감염으로 기록되었음)

PFS) 무작위 배정일로부터 질병 진행, 재발, 또는 사망이 발생하기까지의 시점으로 정의되었다. 두 평가변수 TRMB, PFS는 다중성 보정을 위해 계층적 검정으로 진행되었으며, TRMB 1차 평가변수에서 우월성이 입증된 경우에만 PFS검정을 진행하였다.

(2) 이차 평가변수

이차 평가변수로는 치료 완료 후의 CR 비율, OS, 1년 시점의 불임률, 이차 종양, AE 발생률, 시험 종료 후 30일까지의 SAE 수, 치료 순응도, 삶의 질 등이 평가되었다.

OS는 KM 방법으로 추정되었으며, PFS와 동일한 시점에 95% CI와 함께 제시되었다. CR은 치료 종료 시점에 완전 관해를 보인 환자의 비율로, ORR은 CR 또는 PR을 보인 환자의 백분율로 정의되었다.

안전성 분석은 모든 등급의 TEAE, 3등급 이상의 TEAE, SAE, 치료중단으로 이어진 SAE, 용량 감소 및 치료 지연으로 이어진 TEAE, AECl, 5등급 TEAE, 연구 중 사망이 포함되었다.

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

본 시험에서는 총 4년간 1,500명의 환자를 등록하기로 계획하였다. 표본 크기는 층화 요인이 없는 지수 모형을 가정하고, 정규 근사를 사용하여 계산된 신뢰 구간을 기반으로 계산되었다.

TRMB 감소율을 8.4%로 가정하였을 때 (비층화 카이제곱 검정) 1차 우월성 검정은 90%의 검정력을 갖

게 된다. 그러나 본 시험에서는 TRMB 차이가 10% 이상이기 기대하므로, PFS 평가변수만을 고려하여 시험 대상자 수를 선정하였다.

Schoenfeld 방법에 따라 PFS에 대한 비열등성 검정을 위해 필요한 PFS 사건 수는 154건으로 계산되었다. 이 때 양 군간의 5년 PFS 비율이 동일하다고 가정하였으며 ($HR_{BrECADD/BEACOPP}=1$), 비열등성 검정에 단측 신뢰구간 $\alpha=0.025$ 와 90%의 검정력을 갖게 된다. 148건의 PFS 사건을 관찰하기 위해, 48개월의 등록 기간 내에 1,481명의 환자가 시험에 등록해야하고, 42개월의 추적 관찰이 필요하다. 따라서, 모집 기간과 추적 조사 기간을 합쳐 총 7.5년 동안 1,500명의 환자가 모집되면 시험 목표를 달성할 수 있게 된다.

(2) 통계적 방법

본 시험은 두 가지 공동 1차 평가변수를 사용하여 설계되었으며, 다중성을 고려하기 위해 계층적으로 검정되었다. 층화 요인으로는 등록 지역(유럽 vs 비유럽), 연령(<45세 vs $\geq 45-60$ 세), 성별(남성 vs 여성) 및 국제 예후 점수(IPS)(0-2 vs 3-7)가 있었다. 1차 치료 중 TRMB 감소 측면에서의 우월성은 Cochran Mantel-Haenszel(CMH)을 통해 검정하였다. 이 검정에서 우월성을 보인 경우, Cox 회귀 모델을 사용하여 PFS의 HR에 대한 비열등성을 검정하였다.

① TRMB

TRMB 독성 자료는 마지막 환자가 무작위 배정되고 얼마 되지 않아 이용 가능해질 것이므로, TRMB에 대한 데이터 마감 시점은 마지막 환자의 무작위배정 시점(LPI) 16개월 후가 되는 시점으로 계획되었다. Safety set에서 두 군 각각에 대해 TRMB와 양측 CI를 계산하고, 층화 요인을 보정한 CMH으로 양 군을 비교하였다. 귀무가설은 ‘두 군의 TRMB가 동일하다’였으며, 검정 결과가 양측 유의수준 0.05에서 유의하고, eBEACOPP 대비 BrECADD의 RR이 1 미만인 경우, BrECADD가 더 우월한 것으로 간주하였다. 이 검정에서 우월성을 보인 경우에만 PFS 비열등성 검정을 실시하였다.

② PFS

PFS는 추적 관찰 기간 중앙값 약 36개월에 중간분석을 계획하였다. 제 1형 오류를 유지하기 위해, Lan-DeMets 알파-소비 함수를 적용한 O'Brien-Fleming 방법과 실제 정보 분율을 사용하여 적절한 임계값을 계산하였다. 중간분석의 비열등성 검정에는 HR에 대한 양측 95% CI를 사용하였고, CI의 상한값이 비열등성 마진인 1.69보다 작은 경우, 비열등성을 입증하게 된다. (귀무가설: $HR_{BrECADD/BEACOPP} \geq 1.69$) PFS는 KM 방식으로 추정하였다. PFS에 대한 HR은 비층화 COX 회귀모델을 사용하여 도출되었으며, 95% CI, p-value도 함께 제시되었다. 최종 PFS는 154건의 PFS 사건이 발생한 후에 기술적 분석으로 진행될 예정이다.

6) 일차 평가변수 결과

(1) 인구학적 특성/ 기저질환 특성

1,543명의 환자가 등록을 위해 적합성 평가를 받았고, 그 중 1,500명의 환자가 시험에 무작위 배정되었다. 751명의 환자가 BrECADD 치료군에, 749명의 환자가 eBEACOPP 치료군에 배정되었다. ITT 모집단 내에서 4명의 BrECADD 환자와 8명의 eBEACOPP 환자가 시험 치료를 받지 않았다.

데이터 마감일인 2022년 12월 31일 시점에 치료 기간이 종료되었으며, 안전성 집단에 포함된 모든 환자들이 치료를 완료하였다. 각 치료군의 환자 649명이 치료 후 추적 관찰(PTFU)에 참여하는 것으로 보고되었다. 추적관찰 상실은 시험 중단 원인으로 가장 흔히 보고되었으며, BrECADD 환자 58명(7.7%) 및 eBEACOPP 환자 45명(6.0%)에서 보고되었다. 사망은 BrECADD 환자 11명 (1.5%), eBEACOPP 환자 12명 (1.6%)에서 보고되었으며, 시험 중 사망은 각각 4명(0.5%), 2명(0.3%)의 환자에서 발생하였다. cHL 진단 불확인은 BrECADD 환자의 10명 (1.3%), eBEACOPP 환자의 11명 (1.5%)에서, 환자 동의서 철회는 BrECADD 환자 8명(1.1%)과 eBEACOPP 환자 20명(2.7%)에서 보고되었다. 기타 시험 종료 사유는 치료 군 전체 환자 중 각각 <1%에서 보고되었다.

Table 10.a Study HD21: Overall Disposition (ITT Population)

No of patients (%)	BrECADD n=751	eBEACOPP n=749	Total N=1500
ITT population ^a	751 (100)	749 (100)	1500 (100)
Safety population ^b	747 (99.5)	741 (98.9)	1488 (99.2)
Patients who completed study treatment	747 (99.5)	741 (98.9)	1488 (99.2)
Patients currently in follow-up	649 (86.4)	649 (86.6)	1298 (86.5)
Reason for End of Study	102 (13.6)	100 (13.4)	202 (13.5)
Lost to follow-up	58 (7.7)	45 (6.0)	103 (6.9)
Patient's withdrawal of informed consent	8 (1.1)	20 (2.7)	28 (1.9)
Diagnosis of cHL disconfirmed	10 (1.3)	11 (1.5)	21 (1.4)
Death	11 (1.5)	12 (1.6)	23 (1.5)
Site closed by sponsor	6 (0.8)	5 (0.7)	11 (0.7)
Individual study period ended (no consent to extension)	4 (0.7)	4 (0.4)	8 (0.5)
Other	4 (0.5)	4 (0.5)	8 (0.6)
Death	11 (1.5)	12 (1.6)	23 (1.5)
On-study death ^c	4 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.4)
Follow-up death ^d	7 (0.9)	10 (1.3)	17 (1.1)

인구학적 특성과 베이스라인 특성은 두 군 간에 유사하였다. 성별은 치료군 사이에서 균형을 이루었으며, 각 군에서 남성이 약 56%를 차지하여 약간 우세하였다. 무작위배정 시점의 연령 중앙값이 31세(범위: 18~60세)이며 환자의 약 78%가 18세에서 44세로, 저연령이었다. 대부분의 시험 참가자(>90%)는 백인이었다. 대부분의 환자(약 92%)가 유럽의 시험기관에 등록되었으며, 이 중 독일에 소재한 유럽 기관의 비율이 가장 높았다. (Table 5.b)

Table 5.b Study HD21: Baseline Demographics (ITT Population)

No. of patients (%)	BrECADD N=751	eBEACOPP N=749
Sex n (%)		
Male	419 (55.8)	419 (55.9)
Female	332 (44.2)	330 (44.1)
Age at randomization (years)		
Mean (SD)	33.4 (11.77)	33.6 (11.77)
Median	31.0	31.0
Min, max	18, 60	18, 60
Age at randomization categories (years) n (%)		
18-44	590 (78.6)	584 (78.0)
45-60	161 (21.4)	165 (22.0)
Race n (%)		
White	687 (91.5)	678 (90.5)
Other	31 (4.1)	35 (4.7)
Unknown	22 (2.9)	21 (2.8)
Asian	11 (1.5)	13 (1.7)
Black	0	2 (0.3)
Weight (kg)		
Mean (SD)	76.7 (18.34)	75.7 (17.54)
Median	75.0	72.0
Min, max	43, 150	41, 178
BSA ^a (m²)		
n	748	744
Mean (SD)	1.91 (0.235)	1.90 (0.224)
Median	1.90	1.89
Min, max	1.4, 2.7	1.4, 2.8
Country of Enrollment n (%)		
Europe	692 (92.1)	691 (92.3)
Germany	538 (71.6)	534 (71.3)
Switzerland	67 (8.9)	65 (8.7)
Austria	41 (5.5)	44 (5.9)
Netherlands	17 (2.3)	18 (2.4)
Denmark	11 (1.5)	11 (1.5)
Norway	10 (1.3)	11 (1.5)
Sweden	8 (1.1)	8 (1.1)
Non-Europe	59 (7.9)	58 (7.7)
Australia	54 (7.2)	52 (6.9)
New Zealand	5 (0.7)	6 (0.8)

결절 경화증 cHL은 ITT 모집단에서 가장 빈번하게 보고된 조직학적 진단으로, BrECADD 환자 473명(63%)과 eBEACOPP 환자 479명(64%)에서 보고되었다. Ann Arbor IV기 질환은 BrECADD 환자의 44.2%, eBEACOPP 환자의 44.6%에서 보고되었다.

B 증상(6개월 동안 >10% 체중 감소, 원인 불명의 >38° C 발열, 야간 발한)은 BrECADD 환자 517명(68.8%) 및 eBEACOPP 환자 501명(66.9%)에서 보고되었다. B 증상 중 가장 일반적으로 보고된 증상은 BrECADD 환자 436명(58.1%) 및 eBEACOPP 환자 416명(55.5 %)에서 보고된 야간 발한이었다.

무작위배정 시점에 BrECADD 환자 394명(52.5%) 및 eBEACOPP 환자 403명(53.8%)이 IPS 위험 0~2군으로 분류되었고, BrECADD 환자 357명(47.5%) 및 eBEACOPP 환자 346명(46.2%)이 IPS 위험 3~7군으로 분류되었다 (치료 실패 위험이 보통에서 높음에 해당함).

ECOG 수행 점수는 무작위배정 시점에 BrECADD 환자 514명(68.4%) 및 eBEACOPP 환자 521명(69.6%)에서 0으로 보고되었으며, BrECADD 환자 223명(29.7%) 및 eBEACOPP 환자 205명(27.4%)에서 1로 보고되었다.

두 치료군의 환자 모두 초기 진단 후 중앙값으로 0.6개월(범위: BrECADD 환자 0~12개월, eBEACOPP 환자 0~10개월)이 지난 시점에 치료에 무작위배정되었다.

Table 11.b Study HD21: Baseline Disease Characteristics (ITT Population)

Number of patients (%)	BrECADD (N=751)	eBEACOPP (N=749)
Primary histology		
Nodular sclerosis (classical) Hodgkin lymphoma	473 (63.0)	479 (64.0)
Mixed cellularity (classical) Hodgkin lymphoma	129 (17.2)	126 (16.8)
Lymphocyte depleted (classical) Hodgkin lymphoma	5 (0.7)	9 (1.2)
Lymphocyte-rich (classical) Hodgkin lymphoma	22 (2.9)	23 (3.1)
Other (classical) Hodgkin lymphoma	94 (12.5)	80 (10.7)
Hodgkin lymphoma, unspecified	28 (3.7)	32 (4.3)
Ann Arbor stage at initial diagnosis		
Stage II	118 (15.7)	117 (15.6)
Stage III	298 (39.7)	293 (39.1)
Stage IV	332 (44.2)	334 (44.6)
Unknown	3 (0.4)	5 (0.7)
Time from primary histology result to randomization, months		
Mean	0.7 (0.74)	0.7 (0.55)
Median	0.6	0.6
Min, max	0, 12	0, 10
B symptoms		
Yes	517 (68.8)	501 (66.9)
No	231 (30.8)	243 (32.4)
Missing	3 (0.4)	5 (0.7)
Weight loss >10% in 6 months		
Yes	203 (27.0)	224 (29.9)
No	545 (72.6)	520 (69.4)
Missing	3 (0.4)	5 (0.7)
Fever (>38°C)		
Yes	156 (20.8)	165 (22.0)
No	592 (78.8)	579 (77.3)
Missing	3 (0.4)	5 (0.7)
Night sweats		
Yes	436 (58.1)	416 (55.5)
No	312 (41.5)	328 (43.8)
Missing	3 (0.4)	5 (0.7)
Ann Arbor Stage A/B		
A	232 (30.9)	244 (32.6)
B	516 (68.7)	500 (66.8)
Unknown	3 (0.4)	5 (0.7)
ECOG Performance Status		
0	514 (68.4)	521 (69.6)
1	223 (29.7)	205 (27.4)
2	11 (1.5)	18 (2.4)
Unknown	3 (0.4)	5 (0.7)
IPS		
0	48 (6.4)	37 (4.9)
1	148 (19.7)	140 (18.7)
2	198 (26.4)	226 (30.2)
3	198 (26.4)	174 (23.2)
4	99 (13.2)	121 (16.2)
5	42 (5.6)	37 (4.9)
6	16 (2.1)	14 (1.9)
7	2 (0.3)	0
IPS Categories		
0-2	394 (52.5)	403 (53.8)
3-7	357 (47.5)	346 (46.2)

(2) 공동일차 평가변수 (안전성-TRMB 우월성, 유효성-PFS 비열등성)

① TRMB

TRMB 결과는 계층화된 CMH 카이제곱 p값이 <0.0001 및 상대위험은 0.715 (95% CI, 0.645-0.792)로 통계적으로 유의한 우월성을 나타냈으며, 이는 eBEACOPP 환자에 비해 BrECADD 환자에서 TRMB 사례 발생 위험이 28.5% 감소한 것에 해당한다.

TRMB 독성은 BrECADD 환자(42.2%)에 비해 eBEACOPP 안전성 모집단 환자(58.7%)에서 현저히 높은 비율로 보고되었다. 양 군 모두에서 가장 흔한 TRMB는 4등급의 혈액학적 독성이었으며, 그 중에서도 혈소판 감소증이 가장 높은 비율을 차지했다. 3등급, 4등급의 급성 장기 독성에서는 BrECADD 군에서는 GI 장애(구토, 오심 및 점막염 제외)가 가장 흔했고 (7.8%), eBEACOPP 군에서는 신경계 장애가 가장 흔했다 (5.4%).

TRMB 장기 독성 범주 3등급 또는 4등급 GI 장애(구토, 오심 및 점막염 제외) 및 TRMB 혈액학적 독성 범주 4등급 혈소판 감소증에서 주목할 만한 차이($\geq 3\%$ 차이)가 관찰되었다. GI 장애에서의 차이는 더 완만했지만 (BrECADD 환자 58명, 7.8%; eBEACOPP 환자 32명, 4.3%) 혈소판 감소증에서는 차이가 뚜렷했다 (BrECADD 환자 227명, 30.4%; eBEACOPP 환자 383명, 51.7%).

Table 4.a Study HD21: TRMB (안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Number of patients with TRMB	315 (42.2)	435 (58.7)
Acute Hematologic Toxicity Grade 4	233 (31.2)	386 (52.1)
Anaemia	3 (0.4)	3 (0.4)
Thrombocytopenia	227 (30.4)	383 (51.7)
Infection	13 (1.7)	10 (1.3)
Acute Organ Toxicity; Grade 3 or Grade 4	140 (18.7)	129 (17.4)
Cardiac disorders	18 (2.4)	10 (1.3)
GI disorders (excluding vomiting, nausea, mucositis)	58 (7.8)	32 (4.3)
Hepatobiliary disorders	37 (5.0)	22 (3.0)
Nervous system disorders	21 (2.8)	40 (5.4)
Sensory	10 (1.3)	17 (2.3)
Motor	3 (0.4)	1 (0.1)
Other	12 (1.6)	24 (3.2)
Renal or urinary disorders	7 (0.9)	10 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (3.3)	35 (4.7)
CMH p-value ^a	<0.0001	
RR (Unstratified BrECADD/eBEACOPP) ^b	0.715	
95% CI	(0.648, 0.797)	
RR (Stratified BrECADD/eBEACOPP) ^c	0.715	
95% CI	(0.645, 0.792)	
% Difference (BrECADD-eBEACOPP)	-16.5	
Exact 95% CI	(-21.6, -11.4)	

Source: HD21 Table 15.2.1.1.

BrECADD: brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone; CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; eBEACOPP: escalated doses of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; GI: gastrointestinal; IPS: International Prognostic Score; RR: relative risk; TRMB: treatment-related morbidity.

Percentages are calculated using the safety population as denominator.

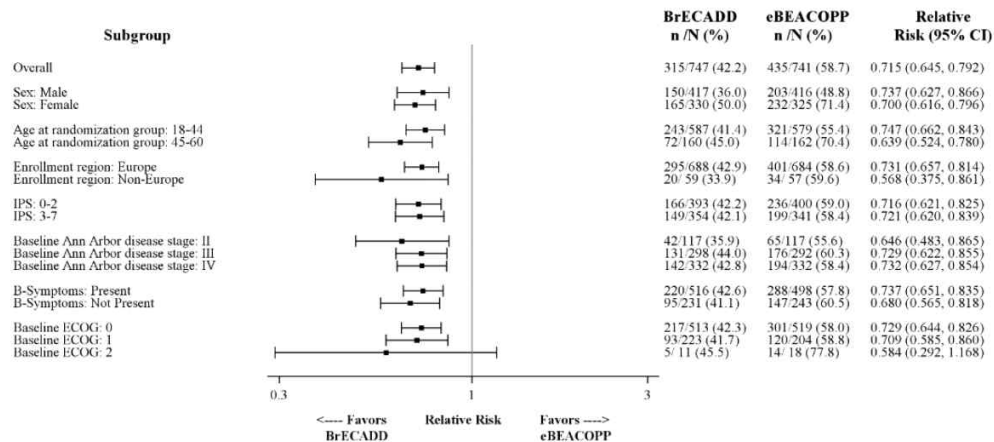
a: p-value is based on CMH test comparing BrECADD with eBEACOPP stratified by enrollment region (Europe vs non-Europe), age at randomization (18-44 years vs 45-60 years), biologic sex (female vs male), and IPS risk group (0-2 vs 3-7).

b: RR calculated by using unstratified CMH test.

c: RR calculated by using stratified CMH test.

하위군 분석을 진행한 결과도 안전성 세트 전체를 분석했을 때와 유사한 결과를 보였다.

Figure 5.a Study HD21: Forest Plot of TRMB (Safety Population)



또한, 사후 분석에서 TRMB 혈액학적 독성 발생 여부에 따른 치료 약물 용량 조절을 비교하였는데, 이 결과는 중요한 시점에 치료 강도를 약화할 가능성이 있는 4등급 혈액 독성에 대한 GHSG의 선택을 뒷받침한다. Table 4.b에 나타난 바와 같이, 용량 조정 발생률은 TRMB 혈액 독성을 경험한 환자에서 두 배 이상 증가했으며(78% vs. 35%), 혈액학적 TRMB 독성을 경험한 환자는 용량 감량 발생률이 거의 3배였다(75% vs. 27%). 이러한 차이에 대한 기술적 카이제곱 p-값은 각각 <0.0001이었다.

Table 4.b Study HD21: Hematologic TRMB Toxicity versus Dose Modifications (Safety Population)

	Patients with Heme TRMB N=619 n (%)	Patients without Heme TRMB N=869 n (%)	Total N=1488 n (%)
Number of patients with Dose modification	481 (77.7)	305 (35.1)	786 (52.8)
Chi-square p-value	<0.0001		
Relative Risk (95% CI)	2.214 (2.004, 2.446)		
Risk Difference (95% CI)	42.608 (38.045, 47.171)		
Number of patients with Dose reduction	464 (75.0)	231 (26.6)	695 (46.7)
Chi-square p-value	<0.0001		
Relative Risk (95% CI)	2.820 (2.502, 3.178)		
Risk Difference (95% CI)	48.377 (43.874, 52.880)		
Number of patients with Dose delay	126 (20.4)	148 (17.0)	274 (18.4)
Chi-square p-value	0.1030		
Relative Risk, 95% CI	1.195 (0.965, 1.480)		
Risk Difference, 95% CI	3.324 (-0.714, 7.363)		

Source: HD21 m2.7.3 Table 3.e.

Patients with Heme TRMB experienced at least 1 Grade 4 event of anaemia, thrombocytopenia, or infection. Patients without Heme TRMB did not experience a TRMB event or experienced a TRMB organ toxicity without acute hematologic toxicity.

② PFS (Centrally confirmed + Per investigator)

첫 일차 평가변수인 TRBM에서 eBEACOPP대비 우위성을 보였기 때문에, PFS 비열등성 검정을 실시하였다.

PFS 중간 분석 결과는 98.87% 신뢰구간에서 신뢰 상한 1.04로 비열등성 한계 1.69보다 낮아 비열등성에 대한 통계적 유의성을 충족했다. 이 98.87%의 신뢰 수준은 1형 오류를 통제하기 위해 중간분석에서 65.6% 정보 비율 (PFS 실제 사건 발생 수 101건/ 예상 발생 수 154건) 과 Lan-DeMets 알파 분배 함수를 사용한 O'Brien-Fleming 기법을 통해 보정되었다. 비계층화 Cox 비례 위험

모델링에 따른 HR은 0.62(95% CI, 0.415, 0.925)로, 이는 eBEACOPP 환자에 비해 BrECADD 환자에서 PFS 사례 위험이 38% 감소했음을 나타낸다.

추적 관찰 기간의 중앙값은 BrECADD 환자의 경우 40.6개월 [95% CI, 39.82-42.22개월], eBEACOPP 환자의 경우 40.4개월 [95% CI, 39.85-41.36개월]이었으며, ITT 환자 중 BrECADD 군에서 발생한 PFS 사례는 39건 (5%), eBEACOPP 군에서 발생한 사례는 62건(8%)으로 확인되었다.

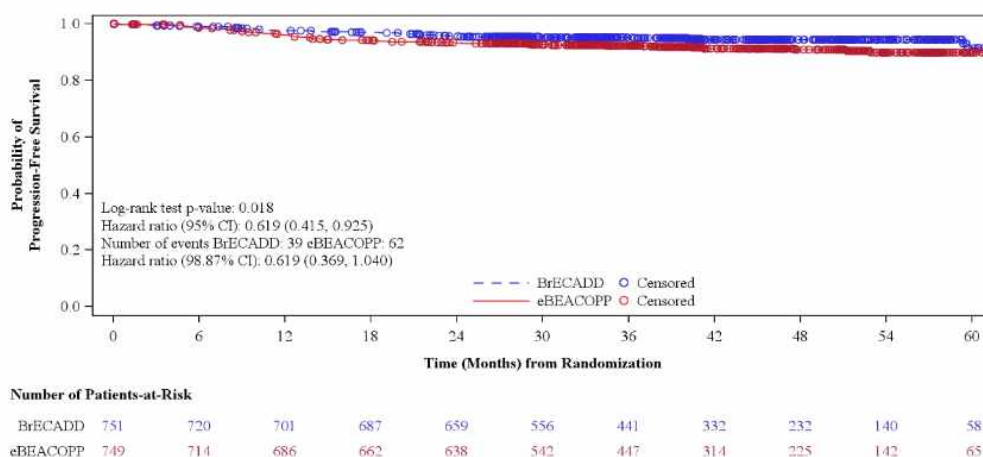
시간 경과에 따른 PFS 추정치는 BrECADD 군이 eBEACOPP 군보다 일관되게 높았다. 12개월 차에 무진행-비율 추정치 BrECADD 환자의 경우 97.5%(95% CI, 96.1%-98.4%), eBEACOPP 환자의 경우 96.0%(95% CI, 94.3%-97.2%)였으며, 24개월 시점에는 BrECADD 환자의 경우 95.7%(95% CI, 93.9%-96.9%), eBEACOPP 환자의 경우 93.3%(91.2%-94.9%)가 PFS 사례가 없는 것으로 추정되었다.

이 분석에서 PFS 중앙값은 추정할 수 없었다.

Table 4.c Study HD21: CC +INV 에 따른 PFS(ITT 모집단)

	BrECADD N=751	eBEACOPP N=749
PFS, months		
Number with events (%)	39 (5)	62 (8)
Number censored (%)	712 (95)	687 (92)
25th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Minimum, maximum	0.0*, 70.3*	0.0*, 70.3*
Hazard ratio (98.87% CI) ^a	0.619 (0.369, 1.040)	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.619 (0.415, 0.925)	
Log rank p-value ^c	0.018	
Kaplan-Meier estimates, % (95% CI) ^d		
12 months	97.5 (96.1, 98.4) [n=701]	96.0 (94.3, 97.2) [n=686]
18 months	97.1 (95.6, 98.1) [n=687]	94.2 (92.2, 95.6) [n=662]
24 months	95.7 (93.9, 96.9) [n=659]	93.3 (91.2, 94.9) [n=638]
30 months	95.4 (93.5, 96.7) [n=556]	92.6 (90.5, 94.3) [n=542]
36 months	95.2 (93.3, 96.5) [n=441]	92.3 (90.0, 94.0) [n=447]
48 months	94.4 (92.4, 96.0)	90.9 (88.3, 93.0)

Figure 4.a Study HD21: PFS by INV Assessment With CC (ITT Population)

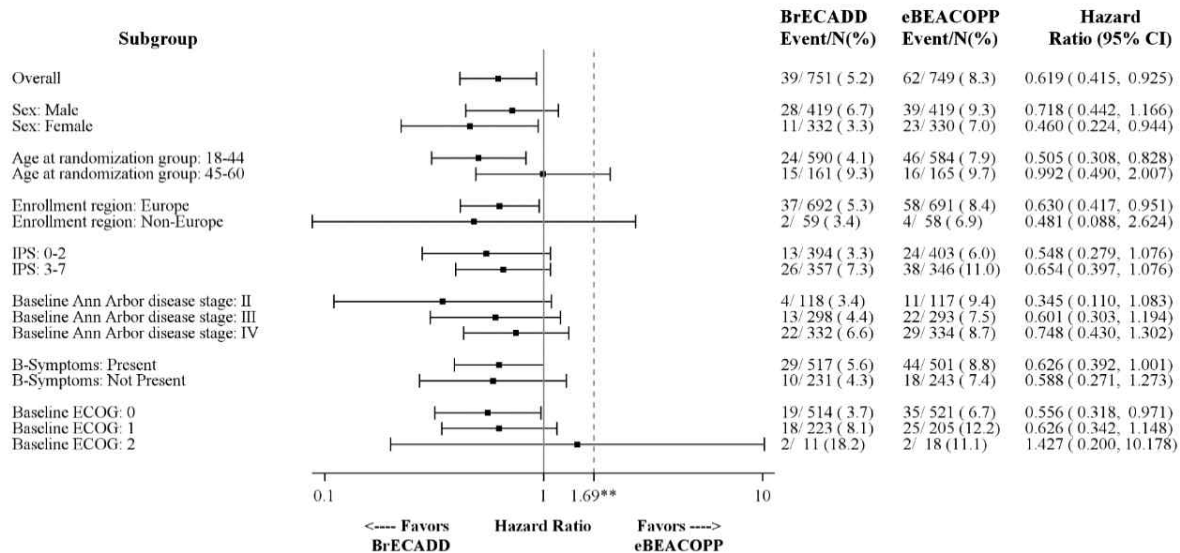


PFS의 모든 민감도 분석 결과는 일차 분석 결과를 뒷받침하는 것으로 나타났다.

하위군 분석은 충분한 크기의 각 하위군에서 ITT결과를 뒷받침하였다. BrECADD는 각 하위군에서 eBEACOPP에 비해 유리한 것으로 나타났다. 단, 매우 작은 하위군인 ECOG가 2인 환자는 예외로, 총 4

건의 PFS 사례만 발생했다. 45~60세 환자가 얻은 유익성은 18~44세 환자보다 적었지만 Figure 4.c에 나타난 바와 같이 대부분의 환자 하위군에서 강력한 유익성이 관찰되었다.

Figure 4.c Study HD21: Forest Plot of PFS by INV Assessment With CC (ITT Population)



(3) 이차 유효성 평가변수

① 중앙 검토에 따른 화학요법 종료 시점의 CR 비율 및 ORR

일선 치료의 목적은 PET 유도 cHL 요법 종료 시점에서의 완전관해이다. Table 4.e에 나타난 바와 같이, 중앙 검토 결과 치료 종료 시점의 CR 비율과 ORR은 치료군 간에 유사했으며, BrECADD는 약간 개선된 CR을 보였다.

Table 4.e Study HD21: Response per Central Review (ITT Population)

	BrECADD N=751	eBEACOPP N=749
Response rate at the end of chemotherapy (n [%])		
Complete remission	585 (77.9)	570 (76.1)
Partial remission	131 (17.4)	140 (18.7)
No change ^a	0	0
Progressive disease (PD)	1 (0.1)	5 (0.7)
ORR at the end of chemotherapy (CR+PR)	716 (95.3)	710 (94.8)
95% CI	(93.8, 96.8)	(93.2, 96.4)
Response rate difference (95% CI)	0.5 (-1.6, 2.7)	
Stratified CMH p-value ^b for ORR	0.650	
CR rate at the end of chemotherapy	585 (77.9)	570 (76.1)
95% CI for CR rate	(74.9, 80.9)	(73.0, 79.2)
Response rate difference (95% CI)	1.8 (-2.5, 6.1)	
Stratified CMH p-value ^b for CR	0.391	

Source: HD21m2.7.3 Table 3.h; Data cutoff date 31 December 2022.

민감도 분석으로 INV에 의한 CR 및 ORR을 분석하였다. INV에 의한 평가는 중앙 검토에 비해 다소 이원화된 경향이 있었다 - 중앙 검토에 비해 전반적으로 CR과 PD 비중이 더 높았다. ORR 비율은 두 군 모두에서 중앙검토에 비해 INV 평가에서 약간 낮았으며, INV 평가의 경우 eBEACOPP 군의 ORR이 BrECADD 보다 약간 더 높았다. (중앙검토 95.3%, 94.8% vs. INV 평가 92.9% vs. 93.6%)

② 중앙검토에 따른 DOR (관해 지속기간)

두 치료군 모두 DOR 중앙값에 도달하지 못했으며, BrECADD에 배정된 환자에서 후속 재발이 더 적게 기록되었다 (BrECADD 재발 30명, 4% vs eBEACOPP 재발 54명, 7%; HR=0.55 [95% CI 0.350-0.855], 기

술적 비계층화 p-값 0.007).

Table 4.f Study HD21: 중앙 검토포에 따른 DOR(ITT 모집단, CR 또는 PR 을 달성한 환자의 하위군)

	BrECADD N=729	eBEACOPP N=725
DOR (months)		
Number with events n (%)	30 (4.1)	54 (7.4)
Number censored n (%)	699 (95.9)	671 (92.6)
25 th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75 th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, max	0.0*, 65.3*	0.0*, 63.7*
Median DOR follow-up time ^a (95% CI)	38.6 (37.59, 40.44)	38.6 (37.91, 40.05)
Reasons for event, n (%)		
PD relapse	30 (4.1)	54 (7.4)
Reasons for censoring n (%)		
No documented PD/relapse	699 (95.9)	671 (92.6)
Kaplan-Meier estimates ^b % (95% CI) [n=1245]		
6 months	99.6 (98.7, 99.9) [n=708]	98.3 (97.1, 99.0) [n=700]
12 months	98.2 (96.9, 98.9) [n=690]	95.2 (93.4, 96.6) [n=670]
24 months	96.6 (94.9, 97.7) [n=634]	93.8 (91.7, 95.3) [n=630]
36 months	96.2 (94.5, 97.4) [n=422]	92.7 (90.4, 94.4) [n=413]
48 months	95.7 (93.8, 97.0) [n=215]	92.0 (89.5, 93.9) [n=212]
54 months	94.9 (92.2, 96.7) [n=115]	91.5 (88.8, 93.6) [n=127]
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.547 (0.350, 0.855)	
Log-rank p-value ^d	0.007	

민감도 분석으로 INV에 의한 DOR을 분석하였다. 결과는 중앙 검토포에서 도출된 결과와 유사하였고, 이를 뒷받침하였다. DOR에 대한 HR이 중앙검토포에서 도출된 값과 유사하였다. (HR=0.587, 95% CI 0.376~0.915, 기술적 p-값 0.017)

③ 중앙 검토포에 따른 DOCR (완전 관해 지속 기간)

Table 4.g에는 CR에 도달한 ITT 모집단의 하위군에 대한 중앙검토포에 따른 완전 완화 지속 기간(DOCR)을 요약하고있다. 어느 치료군도 DOCR 중앙값에 도달하지 못했으나, BrECADD에 무작위 배정된 환자에서 더 적은 후속 재발이 기록되었다 (BrECADD 재발 21명, 3% vs eBEACOPP 재발 40명, 7%; HR=0.49 [95% CI 0.294-0.845], 기술적 비계층화 p-값0.008)

Table 4.g Study HD21: 중앙 검토에 따른 DOCR(PR 을 달성한 환자의 ITT 모집단 하위군)

	BrECADD N=638	eBEACOPP N=607
DOCR (months)		
Number with events n (%)	21 (3.3)	40 (6.6)
Number censored n (%)	617 (96.7)	567 (93.4)
25 th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75 th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, max	0.0*, 65.3*	0.0*, 63.7*
Median DOCR follow-up time ^a (95% CI)	38.0 (36.86, 39.72)	37.6 (36.80, 38.83)
Reasons for event, n (%)		
PD/relapse	21 (3.3)	40 (6.6)
Reasons for censoring n (%)		
No documented PD/relapse	617 (96.7)	567 (93.4)
Kaplan-Meier estimates ^b % (95% CI) [n=1245]		
6 months	99.5 (98.5, 99.8) [n=619]	99.0 (97.8, 99.6) [n=592]
12 months	98.4 (97.0, 99.1) [n=604]	96.3 (94.5, 97.6) [n=568]
24 months	97.2 (95.6, 98.3) [n=544]	94.6 (92.4, 96.1) [n=513]
36 months	96.5 (94.6, 97.8) [n=357]	93.7 (91.3, 95.4) [n=325]
48 months	96.5 (94.6, 97.8) [n=171]	92.8 (90.1, 94.8) [n=175]
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.498 (0.294, 0.845)	
Log-rank p-value ^d	0.008	

INV에 따른 DOCR 결과는 중앙검토에서 결정된 결과와 유사했으며 이를 뒷받침하는 것으로 나타났다. 시험자는 두 치료군 모두에서 재발이 약간 더 많이 보고되었지만 BrECADD에 유리한 경향이 유지되었으며, CR에 도달한 환자에서 후속 진행 사례 위험의 감소에 대한 HR은 유사한 것으로 나타났다 (HR=0.513, 95% CI 0.312~0.842, 기술적 p-값0.007).

④ OS

HD21의 무작위 배정 코호트는 60세 이하의 환자로 구성된다. 이러한 환자 집단의 생존 기간은 수십 년이 될 것으로 예상된다. 따라서 OS 분석 결과는 HD21 시험에서 계획된 모든 분석에서 미성숙할 것으로 예상된다. OS는 유해효과가 없는지 확인하기 위해 평가되는 평가변수이며, OS 분석 결과는 기술적이며 공식적인 통계 검정은 적용되지 않는다.

OS 추적 관찰 기간 중앙값인 44.3개월 시점에 환자 모집단의 2% 미만이 사망했다. ITT 모집단에서 BrECADD 환자 중 총 11건(1.5%)의 사망이 보고되었고, eBEACOPP 환자 중에서는 12건(1.6%)의 사망이 보고되었다. OS 중앙값은 도달되지 않았다 (95% CI의 종말점을 추정할 수 없음). 비례축화 Cox 비례 위험 모델에서 도출된 HR은 0.914 (0.403-2.072)였으며, 기술적 로그-순위 p-값은 0.83이었다. 예상대로, 중간 분석 시점에 두 치료군 환자들의 OS 비율은 높았다. 24개월 시점에 전체 치료군에서 OS 추정 비율은 99.3%(95%CI, 98.4-99.7)였으며, 36개월 시점에는 BrECADD 환자의 경우 98.9%(95%CI, 97.8-99.4), eBEACOPP 환자의 경우 98.8%(95%CI, 97.6-99.4)였다 (Table 4.h).

Table 4.h Study HD21: OS (ITT 모집단)

	BrECADD (N=751)	eBEACOPP (N=749)
OS, months		
Number of OS events, n (%)	11 (1.5)	12 (1.6)
Number censored, n (%)	740 (98.5)	737 (98.4)
25th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, max	0.0*, 76.7*	0.0*, 76.0*
Median OS follow-up, months ^a (95% CI)	44.3 (42.84, 45.24)	44.3 (42.91, 45.21)
Kaplan-Meier estimates ^b , % (95% CI)		
6 months	99.5 (98.6, 99.8) [n=731]	99.6 (98.7, 99.9) [n=723]
12 months	99.5 (98.6, 99.8) [n=721]	99.5 (98.5, 99.8) [n=714]
18 months	99.5 (98.6, 99.8) [n=712]	99.3 (98.4, 99.7) [n=703]
24 months	99.3 (98.4, 99.7) [n=701]	99.3 (98.4, 99.7) [n=691]
30 months	98.9 (97.8, 99.4) [n=637]	99.2 (98.2, 99.6) [n=651]
36 months	98.9 (97.8, 99.4) [n=523]	98.8 (97.6, 99.4) [n=526]
42 months	98.7 (97.5, 99.3) [n=409]	98.4 (97.0, 99.1) [n=412]
48 months	98.7 (97.5, 99.3) [n=286]	98.1 (96.6, 99.0) [n=285]
Reason for censoring, n (%)		
End of study	91 (12.1)	88 (11.7)
Individual trial period ended (no consent to extension)	5 (0.7)	3 (0.4)
Lost to follow-up	58 (7.7)	45 (6.0)
Withdrawal by patient	8 (1.1)	20 (2.7)
Other	20 (2.7)	20 (2.7)
Still alive at time of last contact	649 (86.4)	649 (86.6)
Hazard ratio ^c	0.914 (0.403, 2.072)	
Log-rank p-value ^d	0.830	

⑤ 제 2주기의 PET 음성률

2주기 시점에 PET 음성 cHL의 비율은 각 치료군에서 유사했다. PET2-음성은 Deauville 점수 ≤3점으로 정의되었다. PET2-음성률은 BrECADD 환자에서 58.1%, eBEACOPP 환자에서 57.7%로 보고되었다. 계층화된 CMH p-값은 0.799로, 이는 제2주기에 두 치료군 간에 PET2 음성률에 차이가 없음을 나타낸다 (Table 4.i).

Table 4.i Study HD21: 요법 2 주기 후 PET 상태(ITT 모집단)

Number of patients (%)	BrECADD (N=751)	eBEACOPP (N=749)
PET-negative findings at Cycle 2	436 (58.1)	432 (57.7)
Deauville score		
1	25 (3.3)	30 (4.0)
2	119 (15.8)	150 (20.0)
3	292 (38.9)	252 (33.6)
4	235 (31.3)	234 (31.2)
5	1 (0.1)	0
% Difference BrECADD/eBEACOPP (95% CI)	0.4 (-4.6, 5.4)	
Stratified CMH p-value ^a	0.799	

⑥ 방사선요법 비율

본 시험에서는 치료에 대한 불완전 반응 (제4주기 또는 제6주기 PET 양성) 환경에서 독립적 패널에 의

해 방사선요법이 권고되었으나, 이러한 요법의 투여는 의사의 재량에 맡겨졌다.

시험요법 완료 후 BrECADD 환자 127명(16.9%) 및 eBEACOPP 환자 137명(18.3%)에서 PET-양성 잔존병변이 보고되었다. 90명의 BrECADD 환자(12.0%)와 103명의 eBEACOPP 환자(13.8%)에서 일차 방사선요법이 보고되었다. 계층화된 로그순위 CMH 검정을 기준으로 한 p-값은 0.282로, 두 치료군 간에 방사선요법 비율에 차이가 없음을 나타낸다(Table 4.j).

Table 4.j Study HD21: 요법 완료 후 일차 방사선요법(ITT 모집단)

Number of patients (%)	BrECADD (N=751)	eBEACOPP (N=749)
PET-positive findings after completion of therapy	127 (16.9)	137 (18.3)
Radiotherapy after completion of therapy	90 (12.0)	103 (13.8)
Rate Difference (95% CI)	-1.77 (-5.16, 1.62)	
Stratified CMH p-value ^a	0.282	

⑦ 후속 항암 요법

재발성 또는 지속성 cHL에 대한 구제요법은 일반적으로 환자의 골수를 제거하기 위한 다중화학요법이며, 다음으로 자가 또는 동종 줄기세포 이식 (ASCT 또는 alloSCT)을 수행한다. 구제요법은 후기 독성과 관련이 있으며, 이러한 공격적인 치료에도 불구하고 환자는 감염이나 재발성 질병을 겪을 수 있다.

분석 당시 구제요법이나 cHL 추가 치료를 받은 환자의 수는 BrECADD가 더 적었다. 46명의 BrECADD 환자(6.2%)와 63명의 eBEACOPP 환자(8.5%)에서 최소 1회의 후속 항암 요법이 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 후속 요법은 ASCT로, BrECADD 환자 26명(3.5%)과 eBEACOPP 환자 46명(6.2%)에서 보고되었으며, 다음으로는 고용량 화학요법이 BrECADD 환자 24명(3.2%)과 eBEACOPP 환자 45명(6.1%)에서 보고되었다 (Table 4.k).

Table 4.k Study HD21: 후속 항암 요법(안전성 모집단)

Number of patients (%)	BrECADD (N=747)	eBEACOPP (N=741)
At least 1 subsequent anticancer therapy	46 (6.2)	63 (8.5)
At least 1 salvage therapy	31 (4.1)	52 (7.0)
Type of therapy		
Reintroduction	8 (1.1)	11 (1.5)
Conventional polychemotherapy or monotherapy	20 (2.7)	41 (5.5)
Other conventional chemotherapy	17 (2.3)	8 (1.1)
High-dose chemotherapy	24 (3.2)	45 (6.1)

7) 안전성 결과

(1) 노출

총 747명의 BrECADD 환자와 741명의 eBEACOPP 환자가 임상시험계획서에 정의된 치료 요법에 따라 최소 1회 이상 시험약을 투여받았다. 치료 주기는 21일이었다.

PET2 결과에 따라 약물 투여 주기가 다르게 적용되었으므로 노출량을 변화시킬 수 있었다. 제2주기 시점에 안전성 모집단 중 비슷한 비율의 환자에서 PET 음성 소견이 보고되었다. BrECADD 환자 436명(58.4%)과 eBEACOPP 환자 432명(58.3%)에서 PET2-음성 상태가 보고되었으며, PET2-음성 BrECADD 환자의 98.2% 및 PET2-음성 eBEACOPP 환자의 99.5%가 해당 요법을 4주기 받았다.

제 2주기 시점에 BrECADD 환자 236명과 eBEACOPP 환자 234명 (각각 31.6%)에서 PET2- 양성 상태가 보고되었으며, 2개 치료군 중 이들 환자의 96.6%가 6주기의 요법을 받았다.

PET2-음성 환자가 치료를 받은 기간은 중앙값이 4주기였다(범위: BrECADD 2~6주기, eBEACOPP 3~6주기). 치료군 전반에서 PET2-양성 환자가 치료를 받은 기간의 중앙값은 6주기였다 (범위: 3~6주기). 치료 기간 중앙값은 BrECADD 환자의 경우 72일(범위: 5~166일), eBEACOPP 환자의 경우 82일 (범위: 1~172일)이었다.

Table 3.b Study HD21: 노출 수준(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Duration of treatment, days ^a		
n	747	741
Mean (SD)	85.5 (24.94)	95.6 (25.19)
Median	72.0	82.0
Min, max	5, 166	1, 172
Number of treated cycles ^b		
n	747	741
Mean (SD)	4.7 (1.12)	4.7 (1.09)
Median	4.0	4.0
Min, max	1, 6	1, 6
PET2-negative ^c	436 (58.4)	432 (58.3)
Patients who received 4 cycles of treatment ^d		
n	436	432
Mean (SD)	4.0 (0.21)	4.0 (0.11)
Median	4.0	4.0
Min, max	2, 6	3, 6
PET2-positive ^c	236 (31.6)	234 (31.6)
Patients who received 6 cycles of treatment ^e		
n	236	234
Mean (SD)	5.9 (0.34)	5.9 (0.36)
Median	6.0	6.0
Min, max	3, 6	3, 6

BrECADD를 투여받은 환자는 eBEACOPP를 투여받은 환자에 비해 용량 감량 및 치료 지연이 더 적었다. 안전성 모집단 중 BrECADD 환자의 59%에 대해서는 시험약에 대해 아무런 조치도 보고되지 않았으며, eBEACOPP 환자에서는 이 비율이 34%였다.

용량 조정은 시험 중 용량 감량 및 치료 지연으로 정의되었다. 전체 치료 기간 동안 BrECADD 환자 243명(32.5%)과 eBEACOPP 환자 452명(61%)에서 최소 1회의 용량 감량이 보고되었다. 치료 지연은 BrECADD 환자 114명(15.3%)과 eBEACOPP 환자 160명(21.6%)에서 보고되었다. 치료 지연 중 가장 높은 비율은 BrECADD는 제2주기와 제3주기, eBEACOPP 환자의 경우 제 3주기에 보고되었다 (Table 3.c).

Table 3.c Study HD21: 주기별 시험약에 대한 조치(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
All Cycles		
No action taken ^a	441 (59.0)	252 (34.0)
Action on study drug		
Dose reduced	243 (32.5)	452 (61.0)
Treatment delayed	114 (15.3)	160 (21.6)
Discontinuation of treatment	16 (2.1)	15 (2.0)
First dose reduction		
Cycle 1	81 (10.8)	163 (22.0)
Cycle 2	39 (5.2)	91 (12.3)
Cycle 3	69 (9.2)	111 (15.0)
Cycle 4	34 (4.6)	59 (8.0)
Cycle 5	15 (2.0)	25 (3.4)
Cycle 6	5 (0.7)	3 (0.4)
Treatment delayed		
Cycle 1	34 (4.6)	32 (4.3)
Cycle 2	37 (5.0)	37 (5.0)
Cycle 3	37 (5.0)	60 (8.1)
Cycle 4	18 (2.4)	30 (4.0)
Cycle 5	15 (2.0)	38 (5.1)
Cycle 6	3 (0.4)	3 (0.4)

Source: HD21 Table 15.3.7.2.

BrECADD: brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone;
eBEACOPP: escalated doses of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone.

Percentages were calculated using the safety population as denominator.

a: Patient recorded same action on study drug multiple times in all cycles and each cycle was counted only once respectively. Patient recorded more than 1 action in all cycles and each cycle was counted once in each category.

(2) 이상사례

① TRMB 공동일차 평가변수 결과

무작위배정 시 사용된 층화 인자에 대해 보정된 CMH 검정을 사용하여 BrECADD와 eBEACOPP 환자 간에 TRMB 비율을 비교했다. 양측 p-값이 $\alpha=0.05$ 의 양측 수준에서 유의하고 eBEACOPP와 비교한 BrECADD에 대한 RR 추정치가 1 미만인 경우 BrECADD가 우월한 것으로 간주되었다.

TRMB는 주로 급성 혈액학적 독성이 특징이며, 치료군 전체에서 가장 흔하게 보고된 혈액학적 독성은 4등급 혈소판 감소증이었다. 그러나 4등급 혈소판 감소증의 빈도는 eBEACOPP 환자보다 BrECADD 환자에서 21.3% 낮았다. 대부분의 급성 비혈액학적 독성은 치료군 전체에서 비슷한 비율로 보고되었다. 그러나 GI 장애의 빈도는 eBEACOPP 환자보다 BrECADD 환자에서 3.5% 높았다.

안전성 모집단에서 BrECADD 환자 315명(42.2%)과 eBEACOPP 환자 435명(58.7%)에서 최소 1건의 TRMB 사례가 보고되었다. TRMB 사례에는 BrECADD 환자 233명(31.2%) 및 eBEACOPP 환자 386명(52.1%)에서 발생한 최소 1건의 4등급 혈액학적 독성이 포함되었다. BrECADD 환자 227명(30.4%)과 eBEACOPP 환자 383명(51.7%)에서 4등급 혈소판 감소증이 보고되었다.

BrECADD 환자 140명(18.7%) 및 eBEACOPP 환자 129명(17.4%)에서 최소 1건의 급성 3등급 또는 4등급 비혈액학적 장기 독성이 보고되었다. 두 치료군 중 하나에서 최소 5%의 환자에서 보고된 3등급 또는 4등급 급성 장기 독성은 GI 장애(구토, 오심, 점막염 제외) (BrECADD 환자의 7.8% 및 eBEACOPP 환자의 4.3%), 간담도 장애(BrECADD 환자의 5% 및 eBEACOPP 환자의 3%) 및 각종 신경계 장애(BrECADD 환자의 2.8% 및 eBEACOPP 환자의 5.4%)였다.

Table 5.d Study HD21: TRMB (안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Number of patients with TRMB	315 (42.2)	435 (58.7)
Acute Hematologic Toxicity Grade 4	233 (31.2)	386 (52.1)
Anaemia	3 (0.4)	3 (0.4)
Thrombocytopenia	227 (30.4)	383 (51.7)
Infection	13 (1.7)	10 (1.3)
Acute Organ Toxicity; Grade 3 or Grade 4	140 (18.7)	129 (17.4)
Cardiac disorders	18 (2.4)	10 (1.3)
GI disorders (excluding vomiting, nausea, mucositis)	58 (7.8)	32 (4.3)
Hepatobiliary disorders	37 (5.0)	22 (3.0)
Nervous system disorders	21 (2.8)	40 (5.4)
Sensory	10 (1.3)	17 (2.3)
Motor	3 (0.4)	1 (0.1)
Other	12 (1.6)	24 (3.2)
Renal or urinary disorders	7 (0.9)	10 (1.3)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorders	25 (3.3)	35 (4.7)
CMH p-value ^a	<0.0001	
RR (Unstratified BrECADD/eBEACOPP) ^b	0.718	
95% CI	(0.648, 0.797)	
RR (Stratified BrECADD/eBEACOPP) ^c	0.715	
95% CI	(0.645, 0.792)	
% Difference (BrECADD-eBEACOPP)	-16.5	
Exact 95% CI	(-21.6, -11.4)	

② 조기 치료 중단 포함 TRMB

임상시험계획서에 정의된 TRMB 사례 이외에 조기 치료 중단을 TRMB 사례에 포함하기 위해 TRMB에 대한 민감도 분석을 수행했다. 본 민감도 분석의 목적상, 조기 치료 중단은 치료를 PET2-음성 환자의 경우 4주기 미만으로 받거나, PET2-양성 환자의 경우 6주기 미만으로 받은 경우로 정의되었다. 민감도 분석 결과는 일차 분석 결과와 일치하는 것으로 나타났다.

BrECADD 환자 336명(45%)과 eBEACOPP 환자 447명(60.3%)에서 조기 치료 중단을 야기한 TRMB 사례 및/또는 TEAE가 최소 1건 보고되었다. TRMB 중 가장 흔하게 보고된 사례는 4등급 급성 혈액학적 독성으로, 주로 4등급 혈소판 감소증이 특징이었다. BrECADD 환자 227명(30.4%)과 eBEACOPP 환자

383명(51.7%)에서 4등급 혈소판 감소증이 보고되었다(Table 5.e).

BrECADD 환자 140명(18.7%) 및 eBEACOPP 환자 129명(17.4%)에서 최소 1회의 3등급 또는 4등급 급성 비혈액학적 장기 독성이 보고되었다. BrECADD 환자에서 가장 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 급성 장기 독성(환자의 7.8%)은 GI 장애였으며 eBEACOPP 환자에서는 각종 신경계 장애가 가장 흔하게 보고되었다(환자의 5.4%).

계층화된 CMH 분석에서 p-값은 <0.0001, RR은 0.744(95% CI, 0.675-0.82)였으며, 이는 eBEACOPP 환자에 비해 BrECADD 환자에서 TRMB 사례 위험이 25.6% 감소한 것에 해당된다.

Table 5.e Study HD21: 조기 치료 중단 포함 TRMB(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
No. of patients with TRMB	336 (45.0)	447 (60.3)
Acute Hematologic Toxicity Grade 4	233 (31.2)	386 (52.1)
Anaemia	3 (0.4)	3 (0.4)
Thrombocytopenia	227 (30.4)	383 (51.7)
Infection	13 (1.7)	10 (1.3)
Acute Organ Toxicity; Grade 3 or Grade 4	140 (18.7)	129 (17.4)
Cardiac disorders	18 (2.4)	10 (1.3)
GI disorders (excluding vomiting, nausea, mucositis)	58 (7.8)	32 (4.3)
Hepatobiliary disorders	37 (5.0)	22 (3.0)
Nervous system disorders (sensory, motor, and other)	21 (2.8)	40 (5.4)
Sensory	10 (1.3)	17 (2.3)
Motor	3 (0.4)	1 (0.1)
Other	12 (1.6)	24 (3.2)
Renal or urinary disorders	7 (0.9)	10 (1.3)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorders	25 (3.3)	35 (4.7)
CMH p-value ^a	<0.0001	
Relative risk (unstratified BrECADD/eBEACOPP) ^b	0.746	
95% CI	(0.676, 0.823)	
Relative risk (stratified BrECADD/eBEACOPP) ^c	0.744	
95% CI	(0.675, 0.820)	
% Difference (BrECADD-eBEACOPP)	-15.3	
Exact 95% CI	(-20.4, -10.1)	

③ 안전성 개요

BrECADD 환자 745명(99.7%) 및 eBEACOPP 환자 741명(100%)에서 등급에 관계없이 최소 1건의 TEAE가 보고되었다. eBEACOPP 환자는 BrECADD 환자에 비해 3등급 이상의 TEAE 보고 빈도가 5.5% 높고 용량 조정을 초래한 AE 보고 빈도는 25.4% 높았다.

BrECADD 환자 682명(91.3%)과 eBEACOPP 환자 717명(96.8%)이 3등급 이상의 TEAE를 최소 1건 보고했으며, BrECADD 환자 328명(43.9%)과 eBEACOPP 환자 310명(41.8%)이 SAE를 최소 1건 보고했다. 2개 치료군에서 SAE로 인해 시험 치료를 중단한 환자의 비율은 서로 유사했다(각각 2%) (Table 4.c).

BrECADD 환자 4명(0.5%)과 eBEACOPP 환자 3명(0.4%)이 5등급 TEAE를 보고했으며 BrECADD 환자 3명(0.4%)과 eBEACOPP 환자 2명(0.3%)이 치료 후 발생한 AE의 결과로 시험 중 사망을 보고했다.

Table 5.f Study HD21: 안전성 프로파일 개요(안전성 모집단)

No. of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Any TEAE	745 (99.7)	741 (100)
Treatment-related TEAE	743 (99.5)	738 (99.6)
Grade 3 or higher TEAE	682 (91.3)	717 (96.8)
Treatment-related Grade 3 or higher TEAE	679 (90.9)	706 (95.3)
SAE	328 (43.9)	310 (41.8)
Treatment-related SAE	294 (39.4)	270 (36.4)
SAEs leading to treatment discontinuation	15 (2.0)	15 (2.0)
AE resulting in dose modification	300 (40.2)	486 (65.6)
Dose reduction	243 (32.5)	452 (61.0)
Treatment delay	114 (15.3)	160 (21.6)
Grade 5 TEAE	4 (0.5)	3 (0.4)
Death due to treatment-related AE	3 (0.4)	3 (0.4)
On-study death	3 (0.4)	2 (0.3)
Follow-up deaths	0	1 (0.1)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

모든 등급의 TEAE

2개 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 CTCAE 독성 용어는 빈혈이었으며, 모든 등급에서 가장 빈번하게 보고된 “기타” 독성은 피로였다.

각 치료군에서 최소 25%의 환자에서 보고된 CTCAE 독성(모든 등급)은 빈혈(BrECADD 환자의 95.3%, eBEACOPP 환자의 97.8%), 백혈구 감소증(BrECADD 환자의 93.3%, eBEACOPP 환자의 97.7%), 혈소판 감소증(BrECADD 환자의 86.3%, eBEACOPP 환자의 93%), 오심/구토(BrECADD 환자의 55% 및 eBEACOPP 환자의 62.6%), 감염(BrECADD 환자의 53.5%, eBEACOPP 환자의 50.2%), GI 장애(오심, 구토, 점막염 제외) (BrECADD 환자의 53.3%, eBEACOPP 환자의 45.1%), 말초 감각 신경 병증(BrECADD 환자의 39%, eBEACOPP 환자의 48.9%), 피부 및 피하 조직 장애(BrECADD 환자의 38.3%, eBEACOPP 환자의 42.8%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(BrECADD 환자의 37.9%, eBEACOPP 환자의 48%), 점막염 (BrECADD 환자의 29%, eBEACOPP 환자의 32.9%), 발열성 중성구 감소증 (BrECADD 환자의 26.5%, eBEACOPP 환자의 19.6%) 및 각종 신경계 장애(신경 병증 제외) (BrECADD 환자의 25.8%, eBEACOPP 환자의 28.1%)였다 (Table 5.g).

PT별로 보고된 ‘기타’ 독성 중, BrECADD 환자 468명(62.7%) 및 eBEACOPP 환자 513명(69.2%)이 등급에 관계없이 최소 1건의 PT를 보고했다. BrECADD 환자 223명(29.9%)과 eBEACOPP 환자 207명(27.9%)에서 모든 등급의 피로가 보고되었다.

모든 등급의 CTCAE 독성 중, BrECADD에 비해 eBEACOPP 군에서 더 빈번히 발생한 독성 (5% 이상 차이)는 혈소판 감소증(6.7%), 오심/구토(7.6%), 말초 감각 신경 병증(9.9%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (10.1%)였다. 반대로, GI 장애(8.2%) 및 발열성 중성구 감소증(6.9%)은 eBEACOPP 환자보다 BrECADD 환자에서 5% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

발열성 중성구 감소증 및 감염은 브렌투시맙베도틴 병용 요법에서 매우 흔한 약물 이상반응(ADR)으로 등록되었다. GI 장애(오심 및 구토 제외) 데이터는 SOC별로 수집되었으며, 설사, 변비, 복통 및 구내염 PT는 브렌투시맙베도틴의 매우 흔한 ADR로 등록되었다.

Table 5.g Study HD21: CTCAE 독성 또는 PT 별 최소 10%의 환자에서 보고된 모든 등급의 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
At least 1 TEAE	745 (99.7)	741 (100)
CTCAE Toxicity	744 (99.6)	741 (100)
Anaemia	712 (95.3)	725 (97.8)
Leukopenia	697 (93.3)	724 (97.7)
Thrombocytopenia	645 (86.3)	689 (93.0)
Nausea/vomiting	411 (55.0)	464 (62.6)
Infection	400 (53.5)	372 (50.2)
GI disorders (except nausea, vomiting, mucositis)	398 (53.3)	334 (45.1)
Peripheral sensory neuropathy	291 (39.0)	362 (48.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	286 (38.3)	317 (42.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	283 (37.9)	356 (48.0)
Mucositis	217 (29.0)	244 (32.9)
Febrile neutropenia	198 (26.5)	145 (19.6)
Nervous system disorders (except neuropathy)	193 (25.8)	208 (28.1)
Hepatobiliary disorders	172 (23.0)	152 (20.5)
Cardiac disorders	155 (20.7)	139 (18.8)
Renal and urinary disorders	71 (9.5)	95 (12.8)
Other Toxicities (PT)	468 (62.7)	513 (69.2)
Fatigue	223 (29.9)	207 (27.9)
Neutropenia	75 (10.0)	85 (11.5)

(4) 이상사례의 중증도

① 3등급 이상 TEAE

3등급 이상 TEAE는 안전성 모집단에서 BrECADD 환자 682명(91.3%)과 eBEACOPP 환자 717명(96.8%)에서 최소 1건 이상 보고되었다(Table 4.e).

어느 한 치료군 중 최소 5%의 환자에서 보고된 3등급 이상 CTCAE 독성은 백혈구 감소증(BrECADD 환자의 86.5%, eBEACOPP 환자의 94.2%), 혈소판 감소증(BrECADD 환자의 55%, eBEACOPP 환자의 71.9%), 빈혈(BrECADD 환자의 29.5%, eBEACOPP 환자의 58.7%), 감염(BrECADD 환자의 28.1%, eBEACOPP 환자의 24.7%), 발열성 중성구 감소증(BrECADD 환자의 26.5%, eBEACOPP 환자의 19.6%), GI 장애(오심, 구토, 점막염 제외) (BrECADD 환자의 7.8%, eBEACOPP 환자의 4.5%), 간담도 장애(BrECADD 환자의 5%, eBEACOPP 환자의 3%) 및 점막염(BrECADD 환자의 4.4%, eBEACOPP 환자의 5.8%)이었다.

3등급 이상 백혈구 감소증(7.7%), 혈소판 감소증(16.9%) 및 빈혈(29.2%)의 빈도는 BrECADD 환자보다 eBEACOPP 환자에서 $\geq 5\%$ 더 높은 것으로 보고된 반면, 3등급 이상 발열성 중성구 감소증(6.9%)의 빈도는 eBEACOPP 환자보다 BrECADD 환자에서 $\geq 5\%$ 더 높은 것으로 보고되었다.

Table 5.h Study HD21: CTCAE 독성 용어별 또는 PT 별 최소 1%의 환자에서 보고된 3 등급 이상의 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
At least 1 Grade 3 or higher TEAE	682 (91.3)	717 (96.8)
CTCAE Toxicity Grade 3 or higher	679 (90.9)	716 (96.6)
Leukopenia	646 (86.5)	698 (94.2)
Thrombocytopenia	411 (55.0)	533 (71.9)
Anaemia	220 (29.5)	435 (58.7)
Infection	210 (28.1)	183 (24.7)
Febrile neutropenia	198 (26.5)	145 (19.6)
GI disorders (except nausea, vomiting, mucositis)	58 (7.8)	33 (4.5)
Hepatobiliary disorders	37 (5.0)	22 (3.0)
Mucositis	33 (4.4)	43 (5.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (3.3)	35 (4.7)
Nausea/vomiting	24 (3.2)	26 (3.5)
Cardiac disorders	21 (2.8)	10 (1.3)
Nervous system disorders (except neuropathy)	12 (1.6)	24 (3.2)
Peripheral sensory neuropathy	10 (1.3)	17 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (1.3)	14 (1.9)
Drug fever	7 (0.9)	10 (1.3)
Renal and urinary disorders	7 (0.9)	10 (1.3)
Other Toxicities (PT)	160 (21.4)	188 (25.4)
Neutropenia	71 (9.5)	82 (11.1)
Neutrophil count decreased	20 (2.7)	21 (2.8)
Fatigue	11 (1.5)	9 (1.2)

② 3등급 이상 치료 관련 TEAE

대부분의 3등급 이상 TEAE 및 CTCAE 독성은 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

두 치료군 중 최소 5%에서 보고된 치료 관련 3등급 이상의 TEAE는 백혈구감소증 (BrECADD 85.9%, eBEACOPP 93.3%), 혈소판감소증 (BrECADD 54.4%, eBEACOPP 71.1%), 빈혈 (BrECADD 29.2%, eBEACOPP 57.5%), 발열성중성구감소증 (BrECADD 26.4%, eBEACOPP 19.3%), 감염 (BrECADD 25.6%, eBEACOPP 21.5%), GI 장애 (오심, 구토, 점막염제외) (BrECADD 6.8%, eBEACOPP 3.1%) 및 점막염 (BrECADD 4%, eBEACOPP 5.8%) 이었다 (Table 5.i). 치료군 간 발생 빈도 차이가 $\geq 5\%$ 로 관찰된 치료 관련 3등급 이상 사례는 백혈구감소증(+7.4% eBEACOPP), 혈소판감소증(+16.7% eBEACOPP), 빈혈 (+28.3% eBEACOPP) 및 발열성 중성구 감소증 (+7.1% BrECADD)이었다. 중성구 감소증은 PT별로 보고된 가장 빈번한 “기타” 독성이었다(BrECADD 환자의 9.5%, eBEACOPP 환자의 10.8%).

Table 5.i Study HD21: CTCAE 독성 용어별 또는 PT 별 최소 1%의 환자에서 보고된 치료 관련 3 등급 이상 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
At least 1 treatment-related Grade 3 or higher TEAE	679 (90.9)	706 (95.3)
CTCAE Toxicity Grade 3 or higher	676 (90.5)	706 (95.3)
Leukopenia	642 (85.9)	691 (93.3)
Thrombocytopenia	406 (54.4)	527 (71.1)

Table 5.i Study HD21: CTCAE 독성 용어별 또는 PT 별 최소 1%의 환자에서 보고된 치료 관련 3 등급 이상 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Anaemia	218 (29.2)	426 (57.5)
Febrile neutropenia	197 (26.4)	143 (19.3)
Infection	191 (25.6)	159 (21.5)
GI disorders (except nausea, vomiting, mucositis)	51 (6.8)	23 (3.1)
Hepatobiliary disorders	36 (4.8)	18 (2.4)
Mucositis	30 (4.0)	43 (5.8)
Nausea/vomiting	24 (3.2)	25 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (2.4)	25 (3.4)
Cardiac disorders	13 (1.7)	9 (1.2)
Nervous system disorders (except neuropathy)	9 (1.2)	19 (2.6)
Peripheral sensory neuropathy	9 (1.2)	16 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (0.9)	8 (1.1)
Drug fever	6 (0.8)	9 (1.2)
Other Toxicities (PT) Grade 3 or higher	144 (19.3)	158 (21.3)
Neutropenia	71 (9.5)	80 (10.8)
Neutrophil count decreased	20 (2.7)	21 (2.8)
Fatigue	11 (1.5)	8 (1.1)
Lymphocyte count decreased	5 (0.7)	11 (1.5)

(5) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

2022년 12월 31일 데이터 분석 마감일을 기준으로, ITT 모집단에서 BrECADD 환자 11명(1.5%) 및 eBEACOPP 환자 12명(1.6%)에서 사망이 보고되었다(Table 5.j).

Table 5.j Study HD21: 사망(ITT 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=751	eBEACOPP N=749
All deaths	11 (1.5)	12 (1.6)
Primary cause of death		
Death within 30 days of last dose of study therapy	4 (0.5)	2 (0.3)
Other disease	2 (0.3)	0
Tox. primary chemotherapy, NOS	0	1 (0.1)
Tox. primary chemotherapy, infection	0	1 (0.1)
Unclear	2 (0.3)	0
Death after 30 days of last dose of study therapy	7 (0.9)	10 (1.3)
Hodgkin lymphoma	2 (0.3)	1 (0.1)
Infection/sepsis, not related to treatment	2 (0.3)	1 (0.1)
Other disease	1 (0.1)	2 (0.3)
Respiratory system, not related to treatment	1 (0.1)	0
Second neoplasia	0	2 (0.3)
Suicide	1 (0.1)	0
Tox. allogenic SCT, infection	0	1 (0.1)
Tox. primary chemotherapy, infection	0	1 (0.1)
Unclear	0	2 (0.3)

시험 중 사망은 시험약 최초투여부터 시험약 마지막 투여 후 30일 이내 사이에 발생한 사망으로 정의되었으며, 4명의 BrECADD 환자 (0.5%)와 2명의 eBEACOPP 환자(0.3%)에서 보고되었다. 3명의 BrECADD 환자(0.4%)와 2명의 eBEACOPP 환자(0.3%)에서 치료 관련 AE의 결과로 시험 중 사망이 보고되었다.

시험 중 사망 원인은 BrECADD 환자 3명에서 각종 심장 장애 및 BrECADD 환자 1명에서 발열성중성구감소증 및 감염으로 보고되었다. eBEACOPP 환자의 사망 원인은 1명의 환자에서 GI 장애(오심, 구토, 점막염 제외)로 보고되었으며 1명의 환자에서 발열성중성구감소증 및 감염으로 보고되었다.

BrECADD 환자의 시험 중 사망 원인으로 보고된 PT는 심부전(2명), 부정맥 및 발열성중성구감소증(각각 1명)이었다. 1명의 환자에서 보고된 심부전을 제외한 사망 건은 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 심부전 환자 1명에 대해서는 사망과 치료의 관계에 대한 시험자평가가 제공되지 않았다.

PTFU 중 사망은 마지막 요법 투여 30일 후에 발생한 사망으로 정의된다. PTFU 중 사망은 BrECADD 환자 7명(0.9%)과 eBEACOPP 환자 10명(1.3%)에서 보고되었다. PTFU 중 사망이 보고된 BrECADD 환자 중 각각 2명의 환자에 대한 사망 원인으로 각각 HL 및 감염/패혈증이 보고되었다. BrECADD 환자 2명의 사망 원인으로 질병 진행이 보고되었다. PTFU 중 사망이 보고된 eBEACOPP 환자 중 사망 원인은 일차 요법의 독성 효과와 관련된 합병증으로 보고되었다 (4명의 환자에서 보고된 감염 포함). 다른 모든 사망 원인은 2개의 치료군에서 각각 1명의 환자에서 보고되었다.

② 중대한 이상사례

BrECADD 환자 328명(43.9%) 및 eBEACOPP 환자 310명(41.8%)에서 등급에 관계없이 최소 1건의 치료 유발 SAE (treatment emergent SAE)가 보고되었다. BrECADD 환자에서 가장 흔하게 보고된 SAE는 발열성중성구감소증(20.1%), 발열(5.2%), 중성구감소증(3.1%), 설사(2.8%) 및 감염(2%)이었으며, eBEACOPP 환자의 경우 발열성중성구감소증(15.9%), 발열(6.2%), 빈혈(3%), 중성구감소증(2.8%), 혈소판감소증(2.6%), 백혈구감소증(2.3%) 및 감염(2%)이었다.

Table 5.1 Study HD21: PT 별 최소 5 명의 환자에서 보고된 치료 후 발생한 SAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
At least 1 treatment-emergent SAE	328 (43.9)	310 (41.8)
Febrile neutropenia	150 (20.1)	118 (15.9)
Pyrexia	39 (5.2)	46 (6.2)
Neutropenia	23 (3.1)	21 (2.8)
Diarrhoea	21 (2.8)	10 (1.3)

(후략)

BrECADD 환자 294명(39.4%)과 eBEACOPP 환자 270명(36.4%)에서 최소 1회의 치료-관련 SAE (treatment related SAE)가 보고되었다. BrECADD 환자에서 가장 빈번하게 보고된 치료-관련 SAE는 발열성 중성구 감소증 (19.8%), 발열(4%), 중성구감소증(3.1%) 및 설사(2.5%)였다. eBEACOPP 환자에서 가장 흔하게 보고된 치료-관련 SAE는 발열성 중성구 감소증(15.9%), 발열(5.3%), 중성구감소증 및 빈혈(각각 2.8%), 혈소판감소증(2.6%), 백혈구감소증(2.3%)이었다.

Table 5.m Study HD21: 치료 후 발생한 SAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Any treatment-emergent SAE	328 (43.9)	310 (41.8)
Grade 1	17 (2.3)	17 (2.3)
Grade 2	46 (6.2)	58 (7.8)
Grade 3 or higher	298 (39.9)	281 (37.9)
Grade 3	256 (34.3)	229 (30.9)
Grade 4	60 (8.0)	74 (10.0)
Grade 5	4 (0.5)	3 (0.4)
Any treatment-related SAE	294 (39.4)	270 (36.4)
Grade 1	11 (1.5)	15 (2.0)
Grade 2	29 (3.9)	39 (5.3)
Grade 3 or higher	271 (36.3)	250 (33.7)
Grade 3	231 (30.9)	198 (26.7)
Grade 4	54 (7.2)	70 (9.4)
Grade 5	3 (0.4)	3 (0.4)
Any treatment-emergent SAE that resulted in treatment discontinuation	15 (2.0)	15 (2.0)
Grade 1	1 (0.1)	1 (0.1)
Grade 2	2 (0.3)	2 (0.3)
Grade 3 or higher	12 (1.6)	13 (1.8)
Grade 3	6 (0.8)	7 (0.9)
Grade 4	4 (0.5)	5 (0.7)
Grade 5	2 (0.3)	1 (0.1)

3등급 이상의 SAE는 BrECADD 환자 298명(39.9%)과 eBEACOPP 환자 281명(37.9%)에서 보고되었다. BrECADD 환자 4명(0.5%) 및 eBEACOPP 환자 3명(0.4%)에서 5등급 SAE가 보고되었으며, 2개의 치료군에서 각각 3명의 환자(0.4%)의 경우 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 2개 치료군 중 각각 환자 15명(2%)이 SAE로 인해 치료를 중단한 것으로 보고되었다.

Table 5.n Study HD21: 5 등급 SAE(안전성 모집단)

Cycle	Days from first dose	Days from last dose	MedDRA PT	Treatment related
BrECADD				
4	91	9	Cardiac failure	Not assessed
1	11	7	Cardiac failure	Probable
1	7	3	Arrhythmia	Possible
4	75	5	Febrile neutropenia	Possible
eBEACOPP				
6	145	12	Atypical pneumonia Multiorgan dysfunction syndrome	Probable
1	12	-1	Anal haemorrhage Circulatory collapse Diarrhoea Pancytopenia Respiratory arrest	Probable
1	8	-6	Neutropenic sepsis	Certain

(6) 시험요법 중단, 용량 감량, 치료 지연으로 이어진 이상사례

① 조기 치료 중단으로 이어진 TEAE

2개 치료군에서 각각 15명의 환자(2%)가 SAE로 인해 시험 치료를 중단했다. 발열성 호중구감소증은 가장 흔하게 보고된 SAE로, 치료군 전반에 걸쳐 조기 치료를 중단했다. 발열성 호중구감소증으로 인해 각 4명(0.5%)명의 환자가 조기 치료를 중단했으며, 심부전은 BrECADD 환자 2명(0.3%)에서 조기 치료 중단을 초래한 것으로 보고되었다. 조기 치료 중단을 초래한 기타 PT는 2개 치료군에서 각각 1명의 환자에 대해 보고되었다.

② 용량 감량으로 이어진 TEAE

용량 감소를 초래한 TEAE는 243명의 BrECADD (32.5%)와 452명의 eBEACOPP (61%)로 보고되었다. 용량 감소로 이어진 CTCAE 독성 용어는 BrECADD 환자보다 eBEACOPP 환자의 비율이 더 높게 일관되

게 보고되었다. 혈소판감소증(14.9%), 백혈구감소증(18.6%), 말초감각신경병증(12.7%), 호흡기, 흉부 및 중격동 질환(8.5%)에서 eBEACOPP 환자에서 5% 이상 더 높은 빈도의 차이가 보고되었다.

PT별로 보고된 ‘기타’ 독성 중, BrECADD 환자 19명(2.5%) 및 eBEACOPP 환자 44명(5.9%)이 최소 1건의 PT를 보고했다. 중성구감소증은 치료군 전체에 걸쳐 용량 감량으로 이어진 가장 흔히 보고된 PT였다 (BrECADD 환자의 1.1%, eBEACOPP 환자의 2.4%).

Table 5.p Study HD21: CTCAE 독성별 또는 PT 별 용량 감량으로 이어진 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
TEAEs resulting in dose reduction	243 (32.5)	452 (61.0)
CTCAE Toxicity	238 (31.9)	445 (60.1)
Thrombocytopenia	148 (19.8)	257 (34.7)
Leukopenia	106 (14.2)	243 (32.8)
Peripheral sensory neuropathy	35 (4.7)	129 (17.4)
Febrile neutropenia	34 (4.6)	46 (6.2)
Anaemia	25 (3.3)	51 (6.9)
Infection	20 (2.7)	43 (5.8)
Cardiac disorders	7 (0.9)	5 (0.7)
GI disorders (except nausea, vomiting, mucositis)	6 (0.8)	5 (0.7)
Hepatobiliary disorders	6 (0.8)	5 (0.7)
Peripheral motor neuropathy	5 (0.7)	5 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (0.7)	68 (9.2)
Mucositis	4 (0.5)	10 (1.3)
Nausea/vomiting	4 (0.5)	3 (0.4)
Nervous system disorders (other than neuropathy)	3 (0.4)	5 (0.7)
Allergy	1 (0.1)	3 (0.4)
Drug fever	1 (0.1)	3 (0.4)
Renal and urinary disorders	1 (0.1)	5 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.1)	7 (0.9)
Avascular necrosis	0	2 (0.3)
Other Toxicities (PT)	19 (2.5)	44 (5.9)
Neutropenia	8 (1.1)	18 (2.4)
Neutrophil count decreased	2 (0.3)	7 (0.9)

③ 치료 지연을 야기한 TEAE

TEAE로 인해 BrECADD 환자 114명(15.3%)과 eBEACOPP 환자 160명(21.6%)의 치료가 지연된 것으로 보고되었다. 두 치료군에서 최소 2%의 환자에서 치료 지연을 초래한 CTCAE 독성은 감염(BrECADD 5.5%, eBEACOPP 7.3%), 백혈구 감소증(BrECADD 5%, eBEACOPP 7.6%), 혈소판 감소증(BrECADD 1.9%, eBEACOPP 4.5%), 빈혈(BrECADD 1.2%, eBEACOPP 2.6%)이었다.

Table 5.q Study HD21: CTCAE 독성 용어별 또는 PT 별 최소 2 명의 환자에서 치료 지연으로 이어진 TEAE(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
TEAEs resulting in treatment delay	114 (15.3)	160 (21.6)
CTCAE Toxicity	103 (13.8)	140 (18.9)
Infection	41 (5.5)	54 (7.3)
Leukopenia	37 (5.0)	56 (7.6)
Thrombocytopenia	14 (1.9)	33 (4.5)
Peripheral sensory neuropathy	11 (1.5)	3 (0.4)
Febrile neutropenia	10 (1.3)	11 (1.5)
Anaemia	9 (1.2)	19 (2.6)
Hepatobiliary disorders	9 (1.2)	5 (0.7)
GI disorders (except nausea, vomiting, mucositis)	8 (1.1)	10 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (0.9)	8 (1.1)
Mucositis	5 (0.7)	2 (0.3)
Nausea/vomiting	2 (0.3)	4 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.3)	5 (0.7)
Cardiac disorders	1 (0.1)	2 (0.3)
Nervous system disorders (other than neuropathy)	1 (0.1)	2 (0.3)
Drug fever	0	3 (0.4)
Renal and urinary disorders	0	5 (0.7)
Other Toxicities (PT)	21 (2.8)	34 (4.6)
Neutropenia	4 (0.5)	7 (0.9)
Hyponatremia	2 (0.3)	0
Device-related thrombosis	1 (0.1)	2 (0.3)
Thrombosis	1 (0.1)	2 (0.3)
Fatigue	0	2 (0.3)
Neutrophil count decreased	0	3 (0.4)
Pyrexia	0	6 (0.8)

(7) 특별 관심대상 이상사례 (임상적 관심 대상 TEAE)

임상적 관심 대상 TEAE에는 말초신경병증(PN) 사례, 혈액학적 독성, 빈혈, 혈소판감소증, 발열성중성구 감소증 및 감염이 포함되었다.

① 말초신경병증

말초 신경 병증(PN)은 브렌톡시맙베도틴 치료에서 특성이 잘 규명된 ADR이며, 브렌톡시맙베도틴을 단일 제제로 사용하거나 화학요법과 병용하여 치료한 환자에서 임상적 관심 대상 AE로 간주된다.

본 시험에서 PN 사례는 시험자의 어려운 보고 용어 (원기재 용어, verbatim term)가 아닌 PT별로 문서화되었다. 사전 지정된 19개의 CTCAE 독성 용어에는 말초 감각 신경 병증 및 말초 운동 신경 병증 PT가 포함되었다.

안전성 모집단에서 BrECADD 환자 296명(39.6%)과 eBEACOPP 환자 372명(50.2%)에서 등급에 관계없이 PN 사례(감각 또는 운동)가 최소 1건 이상 보고되었다(Table 5.r).

모든 등급의 말초 감각 신경 병증은 BrECADD 환자 291명(39%)과 eBEACOPP 환자 362명(48.9%)에서 보고되었으며, 3등급 말초 감각 신경 병증은 BrECADD 환자 10명(1.3%)과 eBEACOPP 환자 17명(2.3%)에서 보고되었다.

모든 등급의 말초 운동 신경 병증은 BrECADD 환자 28명(3.7%)과 eBEACOPP 환자 35명(4.7%)에서 보고되었으며, 3등급 말초 운동 신경 병증은 BrECADD 환자 3명(0.4%)과 eBEACOPP 환자 1명(0.1%)에서 보고되었다. 3등급 PN은 전체 치료군에서 보고된 가장 높은 중증도였다.

Table 5.r Study HD21: CTCAE 독성별 또는 PT 별 임상적 관심 대상 TEAE: 말초 신경 병증(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
CTCAE Toxicities	734 (98.3)	735 (99.2)
Peripheral neuropathy (sensory or motor); any grade	296 (39.6)	372 (50.2)
Grade 1	238 (31.9)	249 (33.6)
Grade 2	48 (6.4)	104 (14.0)
Grade 3	10 (1.3)	18 (2.4)
Peripheral sensory neuropathy; any grade	291 (39.0)	362 (48.9)
Grade 1	235 (31.5)	243 (32.8)
Grade 2	46 (6.2)	101 (13.6)
Grade 3	10 (1.3)	17 (2.3)
Peripheral motor neuropathy; any grade	28 (3.7)	35 (4.7)
Grade 1	21 (2.8)	21 (2.8)
Grade 2	4 (0.5)	10 (1.3)
Grade 3	3 (0.4)	1 (0.1)

② 혈액학적 독성

eCRF의 CTCAE 독성 페이지에서 사전 지정된 19개의 CTCAE 독성 용어에는 빈혈, 혈소판 감소증, 발열성 중성구 감소증 및 감염이 포함되었으며, 4등급 빈혈, 혈소판 감소증 및/또는 감염은 TRMB 사례로 정의되었다.

4등급 혈소판 감소증은 치료군 전체에서 가장 빈번하게 보고된 TRMB 사례였으며, 환자 14명(1.9%)에서 보고된 4등급 감염과 치료군 전체에서 각각 3명의 환자(0.4%)에서 보고된 4등급 빈혈은 TRMB에 미미하게 기여했다.

혈액학적 독성 중 4등급 혈소판 감소증의 빈도는 BrECADD 환자보다 eBEACOPP 환자에서 21.3% 더 높은 것으로 보고된 반면, 3등급 이상 발열성 중성구 감소증의 빈도는 eBEACOPP 환자보다 BrECADD 환자에서 6.9% 더 높은 것으로 보고되었다.

모든 등급의 혈소판 감소증은 BrECADD 환자 645명(86.3%) 및 eBEACOPP 환자 689명(93%)에서 보고되었으며, BrECADD 환자 184명(24.6%) 및 eBEACOPP 환자 150명(20.2%)에서 3등급 혈소판 감소증, BrECADD 환자 227명(30.4%) 및 eBEACOPP 환자 383명(51.7%)에서 4등급 혈소판 감소증이 보고되었다(Table 5.s).

모든 등급의 감염은 BrECADD 환자 400명(53.5%)과 eBEACOPP 환자 372명(50.2%)에서 보고되었으며, 3등급 감염은 BrECADD 환자 195명(26.1%)과 eBEACOPP 환자 168명(22.7%)에서 보고되었다. 4등급 감염은 각 14명의 환자(1.9%)에서 보고되었으며, 5등급 감염은 각 치료군에 걸쳐 1명의 환자에서 보고되었다.

모든 등급의 빈혈은 BrECADD 환자 712명(95.3%) 및 eBEACOPP 환자 725명(97.8%)에서 보고되었으며, 3등급 빈혈은 BrECADD 환자 217명(29%) 및 eBEACOPP 환자 432명(58.3%), 4등급 빈혈은 치료군 전체 중 각각 3명의 환자(0.4%)에서 보고되었다.

3등급 이상 발열성 중성구 감소증은 BrECADD 환자 198명(26.5%) 및 eBEACOPP 환자 145명(19.6%)에서 보고되었다. 3등급 발열성 중성구 감소증은 BrECADD 환자 182명(24.4%)과 eBEACOPP 환자 127명(17.1%)에서 보고되었으며, 4등급 발열성 중성구 감소증은 BrECADD 환자 15명(2%)과 eBEACOPP 환자 17명(2.3%), 5등급 발열성 중성구 감소증은 치료군 전체에 걸쳐 각각 환자 1명(0.1%)에서 보고되었다.

Table 5.s Study HD21: CTCAE 독성별 또는 PT 별 임상적 관심 대상 TEAE:
혈액학적 독성(안전성 모집단)

No of patients (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
At least 1 TEAE of clinical interest	734 (98.3)	735 (99.2)
Grade 1	72 (9.6)	23 (3.1)
Grade 2	154 (20.6)	108 (14.6)
Grade 3	270 (36.1)	215 (29.0)
Grade 4	237 (31.7)	388 (52.4)
Grade 5	1 (0.1)	1 (0.1)
CTCAE Toxicities	734 (98.3)	735 (99.2)
Anaemia; any grade	712 (95.3)	725 (97.8)
Grade 1	156 (20.9)	50 (6.7)
Grade 2	336 (45.0)	240 (32.4)
Grade 3	217 (29.0)	432 (58.3)
Grade 4	3 (0.4)	3 (0.4)
Thrombocytopenia; any grade	645 (86.3)	689 (93.0)
Grade 1	115 (15.4)	74 (10.0)
Grade 2	118 (15.8)	82 (11.1)
Grade 3	184 (24.6)	150 (20.2)
Grade 4	227 (30.4)	383 (51.7)
Infection; any grade	400 (53.5)	372 (50.2)
Grade 1	100 (13.4)	83 (11.2)
Grade 2	88 (11.8)	102 (13.8)
Grade 3	195 (26.1)	168 (22.7)
Grade 4	14 (1.9)	14 (1.9)
Grade 5	1 (0.1)	1 (0.1)
Febrile neutropenia Grade 3 or higher	198 (26.5)	145 (19.6)
Grade 3	182 (24.4)	127 (17.1)
Grade 4	15 (2.0)	17 (2.3)
Grade 5	1 (0.1)	1 (0.1)
Other Toxicities (PT)	2 (0.3)	0
Febrile neutropenia	1 (0.1)	0
Grade 3	1 (0.1)	0
Infection	1 (0.1)	0
Grade 3	1 (0.1)	0

③ 각종 심장 장애

심근 병증, 심근 경색, 관상 동맥 심장 질환, 판막 기능 장애를 포함한 심독성은 이 시험에서 투여된 여러 화학요법제와 관련이 있다. 에토포시드, 사이클로포스파미드, 독소루비신은 부정맥, 심근경색, 심부전, 빈맥, 방실 차단, 부정 빈맥 및 각차단을 포함한 심독성을 유발하는 것으로 알려져 있다. 심독성은 안트라사이클린 (anthracycline) 치료에 따르는 위험으로서 급성 또는 후기 독성으로 나타날 수 있다.

심장 장애는 CTCAE 독성 용어로 보고되었으며 SOC 또는 PT별로 문서화되었다. 심장 장애는 BrECADD 환자 18명(2.4%) 및 eBEACOPP 환자 10명(1.3%)에서 TRMB 사례로 보고되었으며, BrECADD 환자 11명(1.5%) 및 eBEACOPP 환자 9명(1.2%)에서 치료와 관련된 것으로 간주되었다 (Table 4.a).

모든 등급의 심장 장애는 BrECADD 환자 155명(20.7%)과 eBEACOPP 환자 139명(18.8%)에서 보고되었으며, BrECADD 환자 97명(13%)과 eBEACOPP 환자 92명(12.4%)에서 치료와 관련된 것으로 간주되었다 (Table 5.g).

3등급 이상의 심장 장애는 BrECADD 환자 21명(2.8%)과 eBEACOPP 환자 10명(1.3%)에서 보고되었으며, BrECADD 환자 13명(1.7%)과 eBEACOPP 환자 9명(1.2%)에서 치료와 관련된 것으로 간주되었다(Table 5.h; Table 5.i).

심장 장애는 3명의 BrECADD 환자에 대해 시험 중 사망 원인으로 보고되었으며 2명의 BrECADD

환자에서 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 시험 중 사망 원인이 심부전으로 보고된 BrECADD 환자 1명에 대해서는 시험 치료와의 관계에 대해 시험자 평가가 제공되지 않았다. BrECADD 환자 23명(3.1%)과 eBEACOPP 환자 9명(1.2%)에서 각종심장장애 SOC 중 치료 후 발생한 SAE가 최소 1회 보고되었다. BrECADD 환자에 대해 가장 빈번히 보고된 SAE의 PT는 빈맥(0.9%)과 서맥(0.4%)이었으며, eBEACOPP 환자에서 가장 빈번히 보고된 사례는 심방세동(0.3%)과 심장막삼출(0.1%)이었다.

종합적인 검토를 토대로, 보고된 심장 관련 사례는 기저 의학적 상태, 기존 동반이환 및 병용 심독성제제의 사용과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주되었다.

④ 기타 관찰 사항 -후기 독성평가 속발성 암, 불임

속발성 암 데이터 분석 마감일인 2022년 12월 31일 기준, 안전성 모집단에서 BrECADD 환자 17명(2.3%)과 eBEACOPP 환자 12명(1.6%)에 대해 속발성 암이 보고되었다. 2개 치료군에서 각각 1명의 환자에 대해 악성 종양이 보고되었다. 2개 치료군 환자에서 보고된 속발성 암 중에서는 다양한 혈액암이 우세한 것으로 나타났다. PTFU 기간 중 BrECADD 환자 1명과 eBEACOPP 환자 4명의 사망은 속발성 암으로 인한 것이었다.

불임 불임률은 1년 추적 관찰 시점에 난포자극호르몬(FSH) 수치를 이용할 수 있는 환자 중 FSH 수치가 정상 상한치를 초과하는 환자의 비율로 정의되었다. 정상 FSH 범위는 여성의 경우 3.5~21.5 IU/L, 남성의 경우 1.5~12.4 IU/L로 간주되었다. 불임은 같은 성별 범주에서 eBEACOPP 환자가 BrECADD 환자보다, 여성 환자보다 남성 환자에서 더 높은 비율로 보고되었다. 1년 PTFU 방문 시점에 FSH 수치가 있는 시험 참가자 중 불임률은 여성 BrECADD 환자의 경우 26.5%(162명 중 43명), 여성 eBEACOPP 환자의 경우 46.1%(167명 중 77명), 남성 BrECADD 환자의 경우 53.7%(175명 중 94명), 남성 eBEACOPP 환자의 경우 80.5%(174명 중 140명)였다.

Table 6.b Study HD21: 1년 추적관찰 시점의 FSH(안전성 모집단)

No. of patients, n (%)	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Patients with FSH values (IU/L) at 1 year follow-up ^a	337 (45.1)	341 (46.0)
Mean (SD)	19.43 (26.377)	28.94 (30.164)
Median	10.70	19.00
Min, max	0.1, 179.0	0.1, 178.0
Patients within normal range ^b	173 (51.3)	108 (31.7)
Infertility at 1-year follow-up ^c	137 (40.7)	217 (63.6)
Female patients with FSH values (IU/L) at 1-year follow-up ^a	162 (21.7)	167 (22.5)
Mean (SD)	23.40 (36.095)	38.05 (40.230)
Median	6.70	17.20
Min, max	0.1, 179.0	0.1, 178.0
Patients within normal range ^b	93 (57.4)	75 (44.9)
Infertility at 1-year follow-up ^c	43 (26.5)	77 (46.1)
Male patients with FSH values (IU/L) at 1-year follow-up ^a	175 (23.4)	174 (23.5)
Mean (SD)	15.76 (10.478)	20.19 (8.833)
Median	13.00	19.15
Min, max	1.4, 56.6	0.2, 52.1
Patients within normal range ^b	80 (45.7)	33 (19.0)
Infertility at 1-year follow-up ^c	94 (53.7)	140 (80.5)
Patients without FSH values at 1-year follow-up ^a	410 (54.9)	400 (54.0)

무작위배정 시점의 FSH 수치를 기준으로 2개 치료군에서 대략 동일한 비율의 환자가 가임으로 분류되었다 (BrECADD군 34.3%, eBEACOPP 군 34.5%). 무작위배정 시점의 FSH 수치를 기준으로 가임으로 분류된 BrECADD 환자의 56.6%와 eBEACOPP 환자의 54.7%가 1년 PTFU 시점에 계속해서 가임으로 분류된 것으로 나타났다. 1년 PTFU 시점에 불임률은 여성 BrECADD 환자의 경우 11.8%, 여성 eBEACOPP 환자의 경우 35.4%, 남성 BrECADD 환자의 경우 50%, 남성 eBEACOPP 환자의 경우 78.3%였다.

여성 시험 참가자 중 BrECADD 환자 39명(11.8%) 및 eBEACOPP 환자 36명(11.1%)에서 임신이 보고되었

으며, 안전성 모집단에서 여성 BrECADD 환자 30명(9.1%)과 여성 eBEACOPP 환자 24명(7.4%)이 최소 1명을 출산한 것으로 보고되었다.

남성 시험 참가자 중 BrECADD 환자의 파트너 25명(6%)에서 임신이 보고되고 20명의 파트너 중 최소 1명의 출산이 보고되었으며, eBEACOPP 환자의 파트너 10명(2.4%)에서 임신이 보고되고 모든 파트너 10명에서 최소 1명의 출산이 보고되었다.

시험결과에 따르면 약 3년의 PTFU 후 여성 환자 또는 남성 환자의 파트너에서 BrECADD는 eBEACOPP에 비해 불임의 추가위험을 초래하지 않는 것으로 나타났다.

8) 번역원성 결과

본 시험에서 번역원성 평가는 진행되지 않았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 진행성 일선 cHL 성인 환자에서 BrECADD 요법은 통계적으로 유의한 우월성을 충족하여 eBEACOPP 표준 치료와 비교했을 때 TRMB 발생률이 임상적으로 유의미하게 28.5% 감소했다. TRMB는 모든 환자가 치료를 완료할 수 있는 기회를 얻은 후 분석되었으므로, 안전성 관찰기간은 분석시점에 성숙한 상태였다. 이러한 TRMB 개선은 주로 혈액학적 TRMB의 감소로 인한 것이며, 따라서 더 높은 강도의 치료에 내약성이 있음을 나타낸다. PFS 비열등성의 공동 일차 평가변수가 충족되었으며 훨씬 초과했다. BrECADD에 무작위 배정된 환자는 PFS 사례 위험이 38% 감소했다(HR=0.62). 대부분의 PFS 사례는 진단 후 처음 3년 내에 발생할 것으로 예상할 수 있으며 3년 이상(40.6개월)의 추적 관찰 기간 중앙값 이후에 PFS를 분석했으므로 이러한 개선은 완치율의 개선을 의미할 가능성이 높다. ORR, DOR, CR 비율, DOCR 및 OS와 같은 연관된 이차유효성평가변수는 경과 개선에 대한 경향성과 함께 이를 뒷받침하는 결과를 나타냈다. 또한 일선 치료 종료 시점에 방사선 요법의 비율이 감소했으며 후속 항암요법을 받는 환자의 비율도 감소했다. 이러한 결과는 BrECADD의 내약성이 더 우수하므로 일선요법이 완치율 증가로 이어짐을 시사한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study HD21은 첫 번째 동반 일차 평가변수인 TRMB를 충족했다. 시험 결과, 일선 환경에서 진행단계cHL 치료를 받은 BrECADD 환자는 eBEACOPP 환자에 비해 TRMB 사례 위험이 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 28.5% 감소하는 것으로 나타났다.
- 치료 순응도는 BrECADD 환자가 eBEACOPP 환자보다 상당히 높은 것으로 보고되었다(59% vs 34%).
- BrECADD 환자가 eBEACOPP 환자에 비해 용량 감량 및 치료 지연이 더 낮은 빈도로 보고함에 따라 BrECADD의 안전성 프로파일은 내약성이 보다 높은 것으로 안전성 프로파일이 나타났다.
- BrECADD 환자에서의 혈액학적 독성 감소는 BrECADD 환자가 eBEACOPP 환자에 비해 더 낮은 혈소판 수혈률(16.7% vs 33.6%) 및 RBC 수혈률(24% vs 52.2%)을 보고했다는 사실에 반영되었다.
- 속발성 암의 발생률은 치료군 간에 유사했다(BrECADD 환자의 2.3%, eBEACOPP 환자의 1.6%).
- 이러한 후기 독성이 명백해질수 있는 시점인 약 3년의 PTFU 후, 여성 환자 또는 남성 환자의 파트너에서 BrECADD는 eBEACOPP 대비 추가적인 불임 위험이 없었다.
- 전체적으로, BrECADD 요법은 내약성이 우수했으며, 이용 가능한 시험 결과에 따르면 브렌투시맙 베도틴을 화학 요법과 병용 투여시 확립된 안전성 프로파일과 일치하는 양호한 안전성 프로파일을 보였다. 현재 사용 가능한 안전성 데이터의 분석 결과, 새로운 위험 또는 안전성 신호는 확인되지 않았다. 브렌투시맙 베도틴을 BrECADD 요법의 일부로 투여했을 때 HD21 시험에서 eBEACOPP와 비교해 긍정적인 유익성-위해성 프로파일이 나타났다.

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **디자인:** HD21의 브렌톡시맙 베도틴 용법·용량은 앞서 시행된 임상 시험 결과를 기반으로 설정되었음. 본 임상시험의 용법은 (1.8mg/kg를 3주마다 6-8주기) 기 허가받은 다른 적응증에서의 용법과 동일함. HD21의 브렌톡시맙 베도틴의 용량·용법은 적절하다고 사료됨.

TRMB (treatment related morbidity, 치료 관련 이환)를 새로운 평가변수로 설정하였음. TRMB에 포함된 이상반응들은 치료 순응도에 영향을 줄 것으로 예상되는 것들이었음. 시험 결과 BrECADD 군이 더 낮은 TRMB 발생률과 더 높은 치료 순응도를 보이며 일차 평가변수의 타당성을 뒷받침함.

- **안전성:** 첫 번째 공동일차 평가변수 TRMB 결과는 계층화된 CMH 카이제곱 p값 <0.0001 및 상대위험은 0.715 (95% CI, 0.645-0.792)로 통계적으로 유의한 우월성을 나타냈으며, 이는 eBEACOPP 환자군에 비해 BrECADD 환자에서 TRMB 사례 발생 위험이 28.5% 감소한 것에 해당함. 4등급 이상의 혈액학적 독성 측면에서 eBEACOPP 군 대비 두드러진 이점이 관찰됨. (31.2% vs. 52.1%).

일부 이상반응은 BrECADD군에서 더 높은 비율로 발생하였으나 (발열성 호중구 감소증, 감염, GI 장애, 심장 장애, 간담도 장애 등), eBEACOPP군 대비 TRMB 발생률이 더 낮고 순응도가 높았음. 이러한 이상사례는 이 약 또는 병용요법의 알려진 이상반응이었으며, 용법·용량, 사용상의 주의사항 항에 관련 내용을 기재함. 양 군간에 사망 건수는 유사하였으며, 그 외 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.

- **유효성:** TRMB가 통계적 유의성을 보여 PFS에 대한 계층적 검정을 수행하였으며, eBEACOPP 군 대비 통계적 비열등성을 보였음. 98.87% 신뢰구간에서 신뢰 상한 1.04로, 비열등성 한계 1.69보다 낮았음. 위험비는 0.62 (95% CI, 0.415, 0.925)로, eBEACOPP 환자군에 비해 BrECADD 환자에서 PFS 사례 위험이 38% 감소했음. 이차 유효성 평가지표에서 통계적 검정은 시행되지 않았으나, 기술적 분석 결과 대조군에 비해 열등하지 않은 것을 보임.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능·효과	(생략) 2. 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손)와 병용요법(BrECADD) (중략)	(좌동) 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(에토포시드, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다카르바진, 텍사메타손)와 병용요법<삭제> (좌동)	기허가사항과 양식 동일
용법·용량	2. 용량 <병용요법> (중략) 2) 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법(BrECADD) (생략)	2. 용량 <병용요법> (중략) 2) 이전에 치료받은 적이 없는 위험인자를 가진 2b기, 3기 또는 4기 CD30 양성 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법<삭제> (좌동)	기허가사항과 양식 동일

3. 용량 조절 1) 호중구 감소증 치료 도중 호중구 감소증이 발생한다면 <u>투여를 연기하여</u> 호중구 감소증을 관리해야 한다. (중략) <호중구 감소증에 대한 투여 권고사항> <table border="1"><tr><td>호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명^{a)}])</td><td>용량 또는 투여일정의 변경</td></tr><tr><td colspan="2">병용요법(A+AVD/A+CHP)^{b)}</td></tr></table> (이하 표 생략) (생략) <혈액독성(BrECADD) 병용요법> (표 생략) ● BrECADD 요법 중 용량 조절: (생략) - 만약 연속 2주기 동안 동일한 이벤트가 발생하면, 용량을 베이스라인 수준으로 줄인다(<BrECADD 치료에서 용량 수준> 참고). (생략) <BrECADD 치료에서 용량 수준> (표 생략)	호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여일정의 변경	병용요법(A+AVD/A+CHP) ^{b)}		3. 용량 조절 1) 호중구 감소증 치료 도중 호중구 감소증이 발생한다면 <u>투여를 연기하거나 용량을 조절하여</u> 호중구 감소증을 관리해야 한다. (중략) <호중구 감소증에 대한 투여 권고사항> <table border="1"><tr><td>호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명^{a)}])</td><td>용량 또는 투여일정의 변경</td></tr><tr><td colspan="2">병용요법(A+AVD/A+CHP)^{b)}^{<삭제>}</td></tr></table> (좌동) (좌동) <BrECADD 병용요법의 혈액학적 독성에 대한 투여 권고사항> (좌동) (좌동) - 만약 연속 2주기 동안 동일한 이벤트가 발생하면, 용량을 베이스라인 수준으로 줄인다(<BrECADD 치료의 시작 용량 및 용량 수준> 참고). (좌동) <BrECADD 치료의 시작 용량 및 용량 수준> (좌동)	호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여일정의 변경	병용요법(A+AVD/A+CHP) ^{b)} ^{<삭제>}		혈액 독성 항목을 호중구 감소증 항목 안으로 편입함에 따른 문구 수정 각주 변경 신청에 따른 수정 기허가사항과 양식 통일 상세 기재 필요
호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여일정의 변경									
병용요법(A+AVD/A+CHP) ^{b)}										
호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCA E의 간략한 설명 ^{a)}])	용량 또는 투여일정의 변경									
병용요법(A+AVD/A+CHP) ^{b)} ^{<삭제>}										

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가일: 2011.08.19
- 유럽 허가일: 2012.10.25. (신청 적응증 25.06.02. 허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음