의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.09.21.</td><td>접수번호</td><td>20180231452</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다케다제약㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">애드세트리스주(브렌툭시맙베도틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">브렌툭시맙베도틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">분류번호</td><td colspan="3">421(항악성종양제)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">- 제형 : 용액용 동결건조 분말주사
- 함량 : 1 바이알 중, 브렌툭시맙베도틴 50밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2013.05.16.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일
밀봉용기, 2~8℃에서 보관, 제조일로부터 48개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 유럽(EMA) : 2012.11.22. 최초 허가
- 미국(FDA) : 2011.08.19. 최초 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>박지혜, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영(강수현), 김지현,
오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)와 병용요법
2. 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
3. 자가조혈모세포이식을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료
4. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료
5. 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

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.
- 중등증 또는 중증 신장애가 있는 환자는 이 약의 사용을 피한다. 신장애가 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) 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 신장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2 mg/kg로 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) ASCT를 실패하거나 ASCT 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨 림프종 및 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 sALCL 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 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 대신에 최종 내약용량으로 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.

4) **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 연기하여 호중구 감소증을 관리해야 한다.

적절한 투여 권고사항은 아래의 표를 참조한다.

<호중구 감소증에 대한 투여 권고사항>

적응증	호중구 감소증의 중증도 등급(징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명[a]])	용량 또는 투여일정의 변경
병용요법[b]		
1) 이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법	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)	3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생한 환자는 다음 주기에서 G-CSF 또는 GM-CSF 투여를 고려
단독요법		
2) ASCT 이후 재발 또는 진행	1 등급 (1500/mm^3 ~ <	동일한 용량 및 일정으로 계

의 위험이 높은 호지킨림프종 환자의 치료 3) ASCT를 실패하거나 ASCT 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료 및 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 sALCL 환자의 치료 4) 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30 양성 피부T세포림프종 환자의 치료	LLN 1.5 x 10^9/L ~ < LLN) 또는 2등급 (1000 ~ <1500/mm^3 1.0 ~<1.5 x 10^9/L)	속 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[c]. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생한 환자의 경우 다음 주기에서 성장인자(G-CSF 또는 GM-CSF) 보충을 고려

a. NCI CTCAE v3.0을 기준으로 등급을 지정함, LLN : 정상 하한치

b. 병용요법으로 치료받는 모든 환자에게 첫 투여 시 예방적 G-CSF의 투여가 권장된다.

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

2) 말초 신경병증

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

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

적응증	**말초 감각 또는 운동 신경병증의 중증도 (징후 및 증상 [CTCAE의 간략한 설명[a]])**	**용량 또는 투여 일정의 변경**
병용요법		
1) 이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자에서 화학요법제와 병용요법	1등급(기능의 상실을 동반하지 않는 감각 이상 및/또는 반사 상실)	동일한 용량 및 일정으로 계속
	2등급(기능을 저해하지만 일상생활의 활동을 저해하지는 않음)	0.9 mg/kg로 감량하여 2주마다 투여
	3등급(일상생활의 활동을 저해함)	2등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 중단 후, 0.9 mg/kg로 감량하여 2주마다 투여 다른 신경독성 화학요법 약물들의 용량 조절 고려
	4등급(무능력을 유발하는	치료를 중단

	감각 신경병증 또는 생명을 위협하거나 마비를 유도하는 운동 신경병증)	
단독요법		
2) ASCT 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은 호지킨 림프종 환자의 치료 3) ASCT를 실패하거나 ASCT 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨 림프종 환자의 치료 및 최소 한 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한sALCL 환자의 치료 4) 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부T세포림프종 환자의 치료	1등급(기능의 상실을 동반하지 않는 감각 이상 및/또는 반사 상실)	동일한 용량 및 일정으로 계속
	2등급(기능을 저해하지만 일상생활의 활동을 저해하지는 않음) 또는 3등급(일상생활의 활동을 저해함)	독성이 ≤ 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 이후에 1.2mg/kg의 감량된 용량으로 3주마다 치료를 재개
	4등급(무능력을 유발하는 감각 신경병증 또는 생명을 위협하거나 마비를 유도하는 운동 신경병증)	치료를 중단

a. NCI CTCAE v3.0을 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 적당한 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 브렌툭시맙베도틴에 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 고뇨산혈증 요법 등이 포함될 수 있다.

7) 말초 신경병증

이 약 치료는 감각 및 운동 말초 신경병증을 유발할 수 있다.

2상 임상시험에서 투여 전 말초 신경병증 발생률은 24%였으며, 투여 후 이 약으로 유발된 신경병증은 56%였다. 이 약으로 유발된 말초 신경병증은 이 약에 대한 누적 노출의 영향인 것이 일반적이며 대부분의 경우 가역적이다. 2상 임상시험에서, 최종 평가 시점에 환자의 대다수가(62%) 말초 신경병증 증상이 개선 또는 해소되었다. 말초 신경병증을 보고한 환자들의 경우, 환자의 9%에서 이 약 치료 중단이 발생했고, 8%에서 용량 감량이 보고되었으며, 13%에서 투약 지연이 발생했다.

이 약을 재투여한 재발 또는 불응성의 호지킨림프종 혹은 전신역형성대세림프종환자에서 투여 전 말초 신경병증 발생률은 48%였고, 투여 후 이 약으로 유발된 신경병증은 69%였다. 최종 평가 시점에 환자의 대다수가(80%) 말초 신경병증 증상이 개선 또는 해소되었다. 말초 신경병증을 보고한 환자들의 경우, 환자의 21%에서 이 약 치료 중단이 발생했고, 34%에서 용량 감량이 보고되었다.

감각저하, 감각과민, 감각이상, 불편, 작열감, 신경병성 통증 또는 쇠약과 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 장기(≥1주) 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, 용법용량 항에 따라 조절한다. 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자의 1차 치료에서는, 모든 환자에게 첫 투여 시 예방적 G-CSF 의 투여가 권장된다.

9) 발열성 호중구 감소증

이 약 치료 시 발열성 호중구 감소증(절대 호중구 수 $<1.0 \times 10^9/L$, 열 ≥ 38.5° C을 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 한

다.

10) 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해

이 약 사용 시 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사 용해(toxic epidermal necrolysis)가 보고되었다. 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 상승 시 간독성이 보고되었다. 치명적인 결과를 포함하여 간독성의 심각한 사례도 발생하였다. 기존 간 질환자이거나, 다른 영향을 줄 수 있는 질환(comorbidities), 약 물(concomitant medication)이 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 또는 없으며 체질량지수(BMI)가 상승한 환자의 임상시험 도중 고혈당증이 보고되었다. 모든 고혈당증 경험 환자들에 대해 혈청 포도당을 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 보

고되었다. 새로운 소화기 증상이 있거나 기존 증상이 악화될 경우 즉각적인 진단평가와 처치를 적절히 수행한다.

4. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

단독요법

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 : 품목허가 전 환자의 요청에 의한 사용

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 중간값은 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(≥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 빈도

는 기존 2상의 9%에 비해 28%로 더 높게 나타난 말초 운동 신경병증을 제외하고는 기존의 2상 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 호지킨림프종(HL) 또는 전신역형성대세포림프종(sALCL) 환자들에서 치료 중단을 초래한 중대한 이상사례는 말초 감각 신경병증 및 말초 운동 신경병증이었다. 환자의 15%가 말초 신경병증으로 인해 치료를 중단하였다. 호중구 감소증으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.
호중구 감소증은 14%의 환자에서 투여 지연을 초래했다. 호중구 감소증으로 인해 용량 감소를 필요로 하는 환자는 없었다. 말초 신경병증은 17%의 환자에서 투여 지연을, 15%의 환자에서 용량 감소를 초래했다.

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 호지킨림프종 환자에서의 안전성 자료는 2상 임상시험의 안전성 프로파일과 일치했다.

병용요법

이전에 치료받은 적이 없는 **3기 또는 4기** 호지킨 림프종 환자에서 이 약과 병용하는 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)에 대한 안전성 정보는 제품 정보를 참고한다.
이전에 치료받은 적이 없는 호지킨 림프종 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(C25003)에서 이 약과 화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 다카르바진)를 병용투여한 662명 중, 가장 흔하게 발생한 이상사례(≥20%)는 호중구 감소증, 오심, 변비, 구토, 피로, 말초 감각 신경병증, 설사, 발열, 탈모, 말초 신경병증, 체중 감소, 복통, 빈혈, 위염 이었다.
병용요법을 받은 환자 중 36%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였다. ≥3% 환자에서 발생한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구 감소증(17%), 발열

(6%), 호중구 감소증(3%)이었다.

13%의 환자가 이상사례로 인해 치료를 중단하였다. 환자의 2% 이상에서 치료 중단을 초래한 이상사례는 말초 감각 신경병증, 말초 신경병증, 말초 운동 신경병증이었다. 환자의 7%가 말초 신경병증으로 인해 치료를 중단하였고, 호중구 감소증으로 인해 치료를 중단한 환자는 3명(<1%)이었다.
호중구 감소증과 열성 호중구 감소증은 각각 24%, 8%의 환자에서 투여 지연을, 각각 2%, 1%의 환자에서 용량 감소를 초래했다. 말초 신경병증은 2%의 환자에서 투여 지연을, 31%의 환자에서 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(≥1/10); 흔하게(≥1/100부터 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000부터 <1/100); 드물게(≥1/10,000부터 <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*, 상기도 감염	감염*, 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
빈도가 알려지지 않은	진행성 다초점 백질뇌병증	
혈액 및 림프계 장애		

신체기관분류	이상사례(단독요법)	이상사례(병용요법)
매우 흔하게	호중구 감소증	호중구 감소증*, 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, 말초 운동 신경병증, 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, 복통, 위염
흔하지 않게	급성 췌장염	급성 췌장염
간담도 장애		
매우 흔하게		ALT 상승
흔하게	ALT/AST 상승	ALT/AST 상승
피부 및 피하 조직 장애		
매우 흔하게	발진*, 가려움증	탈모, 발진*
흔하게	탈모	가려움증
흔하지 않게	스티븐스-존슨 증후군/ 독성표피괴사용해	스티븐스-존슨 증후군
근골격 및 결합조직 장애		
매우 흔하게	관절통, 근육통	뼈 통증, 관절통, 요통, 근육통
흔하게	요통	
전신 장애 및 투여 부위 상태		
매우 흔하게	피로, 열, 주입-관련 반응*	피로, 열
흔하게	오한	주입-관련 반응*, 오한
임상		
매우 흔하게	체중감소	체중 감소
정신 장애		
매우 흔하게		불면

신체기관분류	이상사례(단독요법)	이상사례(병용요법)

* MedDRA 선호 용어 이용
a. 주입 관련 반응은 전체 환자의 13%에서 발생하였다.

2) 선정된 이상사례의 설명

이 약을 투여 받은 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
* 종양 용해 증후군
* 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 (치명적 결과를 포함)
* 위장관 합병증 (치명적 결과를 포함)
* 간독성 (치명적 결과를 포함)

5%가 넘는 환자에서 최대 3주의 투약 지연을 초래한 이상사례는 호중구 감소증(14%) 및 말초 신경병증(17%)이었고, 호중구 감소증으로 인한 용량 감량은 없었다. 그리고 5% 가 넘는 환자에서 용량 감소를 초래한 이상사례는 말초 신경병증(15%)이었다. 이 치료 시 중증의 장기(≥1주) 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).

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 브렌툭시맙베도틴 3.6mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 후 5등급 발열성 호중구 감소증을 경험했다.

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 브렌툭시맙베도틴 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) 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 노출

을 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
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.

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 아직 확립되지 않았으나, 비임상 연구에서 흉선 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.

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 실시해야 한다.

11. 적용상의 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, 의약품을 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 폐기해야 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

브렌툭시맙베도틴 용량(mg/kg) x 환자의 체중 (kg) 용해된 바이알 농도(5mg/ml)	= 추가 희석할 이 약의 총 용량(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) 바이알 당 총 부피(10ml/바이알)	= 필요한 이 약 바이알 수

<체중이 60kg부터 12kg까지의 범위인 경우 이 약 권장용량(브렌툭시맙베도틴 1.8mg/kg)을 투여 받는 환자에 대한 계산의 예>

환자 체중 (kg)	총 용량 = 환자 체중 x 권장용량 (1.8mg/kg[a])	희석할 총 부피[b] = 총 용량÷ 용해된 바이알 농도(5mg/ml)	필요한 바이알의 수 = 희석할 총 부피÷ 바이알 부피 (10ml/바이알)
60kg	108mg	21.6ml	바이알 2.16개
80kg	144mg	28.8ml	바이알 2.88개
100kg	180mg	36ml	바이알3.6개
120kg[c]	180mg[d]	36ml	바이알3.6개

a. 용량 감량의 경우, 계산을 위해 1.2mg/kg을 사용한다.

b. 희석액 150ml에 희석하여 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.

c. 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 용량 계산은 체중 100kg 시 투여용량을 사용해야 한다.

d. 최대 권장 용량은 180mg이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 빛으로부터 보호하기 위해 외부 상자에 바이알을 보관한다.

2) 항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 한다.

3) 이 약을 취급하는 내내 적절한 무균 기법을 따라야 한다.

4) 이 약은 1회용이다. 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 현지 요건을 준수하여 폐기해야 한다.

5) 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

이전에 치료 받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종

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/m^2, 빈블라스틴 6 mg/m^2, 다카르바진 375 mg/m^2
- ABVD 군: 독소루비신 25 mg/m^2, 블레오마이신 10 units/m^2, 빈블라스틴 6 mg/m^2, 다카르바진 375 mg/m^2

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 따른 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 항암 치료	9 (1)	22 (3)

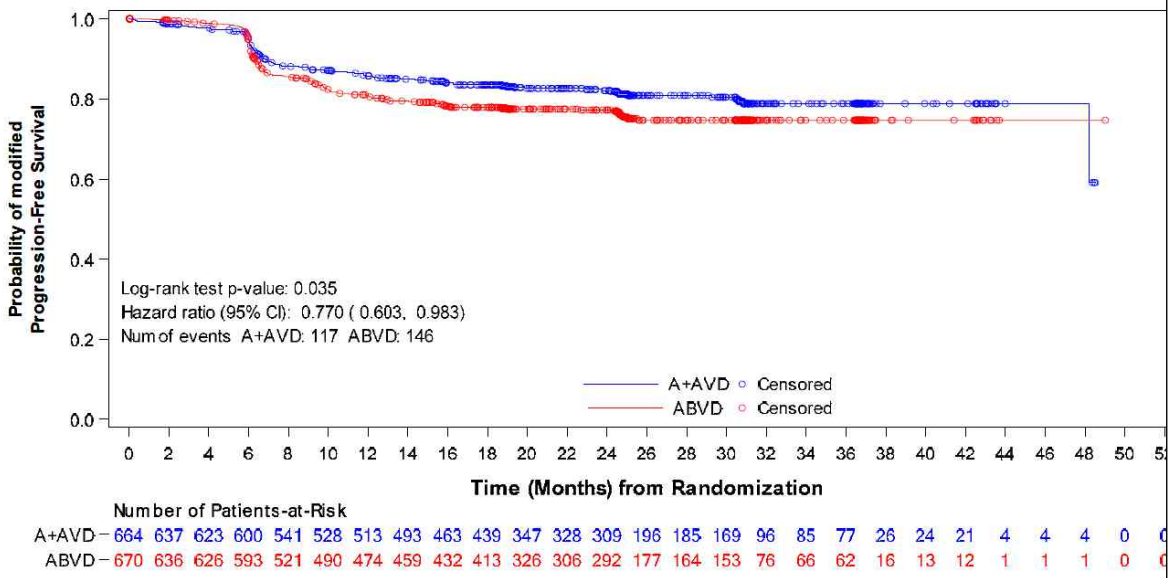
* 측정되지 않음

\+ 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 전체 생존률 중간 분석 결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 종료 시점에 IRF가 평가한 CR 비율은 A+AVD군에서 73%, ABVD군에서 70%이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 48개월

저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 보관,

1.3 허가조건

○ (임상시험) 임상시험계획서 SGN35-014

*「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제3항

○ (임상시험) 임상시험계획서 C25003

*「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제3항

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2018.09.21.	2018.09.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	2018.12.19. (보완연장-1: 2019.02.18.) (보완연장-2: 2019.03.19.) 2019.04.24.	2018.12.12. 2019.04.23.	-	-	-	-
보완접수 일자	2019.04.18. 2019.05.07.	2019.04.18. 2019.05.08.	-	-	-	-
최종처리 일자	2019.05.08.	2019.05.08.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능・효과

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		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)														
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 중 가. 효력시험 자료는 자료제출증명서로 갈음함.																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가된 효능효과 확대(호지킨림프종 1차 요법 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(C25003, 3상)가 제출되었음
- 유효성
  - 1차 평가변수인 mPFS의 타당성이 인정되며, mPFS는 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(HR 0.770, 95% CI, [0.603; 0.982])
- 안전성
  - 제출한 임상시험에서 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음
  - 시험군에서 호중구감소증 관련 독성, 대조군에서 폐독성(2% vs. 7%) 비율이 더 높았으나, G-CSF 예방요법시 호중구감소증 관련 AE, SAE는 감소하였음. 또한 G-CSF 예방요법을 받은 환자 중, 사망한 환자는 없었음
  - 블레오마이신의 폐독성으로 인해 블레오마이신을 투여하기 어려운 환자(고령자, 기저 폐질환, 블레오마이신 투여 금기 환자)에게 이 약은 투여가 가능함
- 허가조건
  - 치료적 확증 임상시험을 제출하였으나, 1차 평가변수인 mPFS 및 주요 평가변수인 OS 의 중앙값 결과가 확인되지 않아, 최종 결과보고서 제출을 허가조건으로 부여하고자 함.
  - 호지킨림프종 3차 요법의 3상 허가조건으로 부여된 임상시험 C25003에서 1차 평가변수의 유익성을 확인하였으나, 충분히 F/U되지 않은 결과이므로 최종 결과보고서의 제출을 조건으로 하여 유효성의 유지 여부, 안전성 F/U 결과를 확인하고자 함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 애드세트리스주(브렌툭시맙베도틴)
- **구조적 특징** :
  - CD30 표적 항체결합의약품(antibody-drug conjugate, ADC)
  - 브렌툭시맙 베도틴 (Brentuximab vedotin, SGN-35)은 CD30 표적 항체결합의약품(antibody-drug conjugate, ADC)로서 다음의 3가지 구성 요소를 갖습니다.

① 인간 CD30에 특이적인 항체(cAC10) : 인간 IgG1 하위 계열의 전형적인 구조형태
② 매우 강력한 항-미세소관(antimicrotubule agent)제제인 MMAE(monomethyl auristatin E): 약물당 항체의 몰 비율은 약 4개로 결합
③ MMAE를 항체부분(cAC10)에 공유결합 시키는 protease-절단 가능한 linker: Valine-Citrulline 의 안정적인 결합 구조

- **작용기전** :
  - 이 약은 특이적으로 CD30-표현 종양세포의 세포자살을 일으킵니다. 비임상 시험결과 이 약의 생물학적인 활성은 다단계과정을 통해 나타나는데, 먼저 세포표면 CD30에 애드세트리스가 결합합니다. 종양 세포 표면의 CD 30과 결합된 애드세트리스는 세포표면 수용체와 결합된 리간드(ligand) 또는 항체와 마찬가지로 내포작용 (endocytosis)에 의해 세포 내로 들어오게 됩니다. 세포 외액인 혈장내에서는 안정화 된 상태로 유지되고 있던 애드세트리스는 세포 내로 들어 온 이후 라이소좀 단백분해 효소 중 하나인 카텝신 (Cathepsin)에 의해 linker 부위가 절단됩니다. 항체 부위는 이후 생체 분해되며 세포내로 방출된 MMAE가 항암 작용을 수행하게 됩니다.

- 애드세트리스는 튜불린(tubulin)을 표적으로 합니다. 튜불린(tubulin)은 세포골격을 구성하는 미세관(microtubule)의 핵심 단백질로서, 튜불린에 대한 MMAE의 결합은 세포내의 미세관 그물을 붕괴시키고, 핵분열기에 세포 주기 정지를 유도하며, CD-발현 종양 세포의 세포사멸을(apoptosis) 유발합니다.
- 종양세포 괴사 인자 수용체 중 하나인 CD30은 sALCL 세포와 전형적 호지킨 림프종의 Hodgkin Reed-Sternberg 세포 표면에 발현됩니다. 이 질환들은 애드세트리스에서 활성이 증명되었으며, 최근 사용할 수 있도록 허가되었습니다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 브렌툭시맙 베도틴은 선택된 CD30 발현 혈액암에서 긍정적인 위해성/유익성 프로파일을 나타내는 것으로 입증되었다. 브렌툭시맙 베도틴은 자가조혈모세포이식 (ASCT)에 실패하거나 ASCT 후보가 아닌 환자에서 이전에 2개 이상의 다제 항암화학요법에 실패한 cHL 환자의 치료, ASCT 후 공고요법으로 재발 또는 진행 위험이 높은 환자의 치료를 위해 사용하도록 일반 허가(regular approval)를 받았다. 브렌툭시맙 베도틴은 이전에 최소 1개의 다제 항암화학요법에 실패한 후 전신성 역형성 대세포 림프종 (sALCL) 환자의 치료에 대해 신속허가를 받았다.
- Seattle Genetics는 다음 적응증으로 허가를 받고자 한다.
  진행된 전형적 호지킨 림프종 환자의 1차 치료를 위한 항암화학요법과 병용

  BLA 는 “진행된 전형적 호지킨 림프종 환자의 1차 치료로서 A+AVD 대비 ABVD 무작위, 공개, 3상시험”을 제목으로 하는 3상, 무작위, 공개, 다기관 임상시험 (ECEHLON-1; C25003)의 결과를 기반으로 하며, 특별한 프로토콜 평가 아래 수행되었다. 이 시험 자료는 긍정적인 이익/위험 비를 보였으며, 제안 드리는 적응증의 승인을 뒷받침한다.

- **변경신청 사항**

	기허가사항	변경신청사항
효능 효과	1. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료 2. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료 3. 자가조혈모세포이식 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. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부T세포림프종 환자의 치료	1. 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 4기 호지킨 림프종 환자의 화학요법제와 병용요법 2. 자가조혈모세포이식 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 3. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두 가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨 림프종 환자의 치료 4. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료 5. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부T세포림프종 환자의 치료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 호지킨림프종 1차 요법

- **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. 발병기전은 현재 규명되어 있지 않다.*(희귀지정 자료)*

	호지킨림프종	비호지킨림프종
발생비율	약 5%～10%	약 90～95%
연령분포	15～30세, 55세 이상	60세 이상
발생부위	인접하여 발생	불규칙 발생
형태	덩어리 형성	확산 / 침습형태
치료예후	예후가 좋음(favorable)	다양함(variable)

- 전형적 HL은 전체 호지킨 림프종 (HL)의 95%를 차지하는 배중심 유래 림프구 신생물이다. cHL의 고유한 조직병리학적 특성은 염증세포에 분산된 악성 리드 스텐베르그 세포 (RSCs)이다. RSCs는 CD30 발현을 포함하여 특징적인 형태 및 면역표현형을 가지고 있다. cHL의 조직병리학적 아형 4개가 세계보건기구에 의해 인정되고 있다: 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 갖는 별도의 질병이다. NLPHL 환자는 ECHELON-1에 포함되지 않았다.
- HL에 대한 Ann Arbor 질병 병기분류는 1기 질병을 단일 부위에 침범으로, 2기 질병은 횡경막의 동측에 있는 2개 이상의 림프절 부위 침범으로 정의한다. 3기 질병은 횡격막의 양쪽에 림프조직 침범이 있으며, 4기 질병은 비인접 림프절외 조직에 HL의 존재로 정의된다. HL은 발열, 야간 발한 및 환자의 베이스라인 체중의 10%를 초과하는 체중감소와 같은 전신 증상의 부재 또는 1개 이상의 존재여부에 따라 추가적으로 분류된다. 이들은 집합적으로 “B 증상”이라 한다.

- **표준 치료법:**

- 치료 계획을 수립하기 위해, cHL은 초기 (1/2기) 및 진행성 (3/4기) 질병으로 구분된다. 그러나, 종양부담 증가로 인해, 2b기와 2기 + 크기가 큰 질병은 빈번하게 3/4기 질병과 비슷하게 치료되고 있다. 미국 및 대부분의 기타 지역에서, 진행성 cHL 환자에 대한 표준 일차치료 요법은 28일 주기의 ABVD 치료 6주기이다. ABVD는 독소루비신 25 mg/m^2, 블레오마이신 10 units/m^2, 빈블라스틴 6 mg/m^2 및 다카르바진 375 mg/m^{2}이 포함된 항암화학요법이다. 이러한 용량에서, ABVD는 일반적으로 총 12회 항암화학요법 투여를 위해 각각의 주기의 Day 1과 15에 투여된다. 이러한 ABVD 치료법은 ECHELON-1의 대조군에서 사용되었다.
- (참고) 현재 표준 1차 치료제의 결과에 따르면, 3기 또는 4기 호지킨림프종 환자의 33% ~ 39%가 진단 5년 이내에 사망하거나 질환 진행을 나타냅니다. 현재 가이드라인에 따르면 1차 표준항암화학요법 후 재발하거나 불응할 경우, 구제적 항암화학요법(salvage therapy)에 이은 고용량 항암화학요법과 자가조혈모세포이식(ASCT, autologous stem cell transplant)이 불응성 질환 환자를 위한 표준치료입니다. 현재 여러 대규모 임상시험결과에 따르면 ASCT를 실시한 환자의 절반이 치유될 수 있다고 합니다. 하지만, 상당한 비율의 불응성 및 재발한 호지킨림프종 환자들은 구제적 항암화학요법에 반응이 없거나 시술 불가능한 환자의 임상상태(연령 등)로 인해 ASCT를 진행할 수 없습니다. 또한 ASCT를 통해 지속 가능한 관해를 달성한 환자들도 2차 악성종양, 백내장, 심장기능

장애, 골다공증/무혈성괴사, 갑상선기능저하증 및 불임을 포함하는 후기 ASCT-관련 합병증으로 고통을 겪고 있습니다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 시 기검토 되어 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [C25003(ECHELON-1)] 진행성 전형적 호지킨 림프종(Advanced Classical Hodgkin Lymphoma) 환자에서 1 차 요법으로서 A+AVD vs ABVD를 비교하는 무작위배정, 공개, 제 3 상 시험 (interim)				
3상	치료를 받은 적이 없는, Ann Arbor 병기 III 또는 IV 질환의 HL 환자 (n=1334)	[A+AVD] 애드세트리스 1.2 mg/kg + 독소루비신(Adriamycin) 25 mg/m^2, 빈블라스틴 6 mg/m^2, 다카르바진 375 mg/m^2 [ABVD] 독소루비신 25 mg/m^2, 블레오마이신 10 units/m^2, 빈블라스틴 6 mg/m^2, 다카르바진 375 mg/m^2 투여기간: 최대 6주기	일차 평가변수: mPFS 주요 이차 평가변수: OS	<유효성> -mPFS: 중앙값 미도달. 23.0%의 위험 감소 (HR=0.770, p-value=0.035) -OS: 중앙값 미도달. HR=0.721 [95% CI: 0.443, 1.173], p=0.186 <안전성> -호중구감소증, 열성 호중구감소증, 감염을 포함한 관련 합병증 및 말초신경병증이 A+AVD 치료군에서 임상적으로 가장 중요한 독성이며, G-CSF 1 차 예방 요법으로 호중구감소증 관련 AE 발생률 감소

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험요약서(C25003) 참조

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) mPFS

- IRF에 따라 평가한 결과, mPFS 사건은 A+AVD투여군에서 117건(18%), ABVD 투여군에서 146건(22%)이 관찰되었으며, A+AVD투여군의 mPFS사건 발생 위험이 ABVD에 비해 23.0% 감소된 것으로 통계적으로 유의하게 나타났다. (HR=0.770; 95% CI, 0.603-0.983, P=0.035).

* mPFS 기준 사건은 1) 질환의 진행 또는 2) 사망, 그리고 3) 1차 치료 후 완전 관해(CR)가 아닌 환자들에서 다음

차수 항암제 투여이며, 1차 치료 실패 시 다음 차수의 집중적인(intensive) 구제요법으로 인한 급성 및 말기(late) 독성으로부터 환자를 보호하기 위해 3)을 추가, 치료군 간에 후속 치료 (ASCT 포함)에서의 불균형이 표준 무진행 생존기간 (PFS)에 대한 해석에 혼동을 줄 수 있다는 보건당국의 의견이 반영

[하위군 분석]

- 사전에 지정된 하위그룹에 대한 mPFS 분석에서, 대부분의 하위그룹에서 A+AVD 치료의 치료 이익이 입증되었다
- A+AVD에 대해 치료 이익을 나타내지 않은 하위그룹은 ≥65세 환자 (N=122; HR=1.012; 95% CI [0.526, 1.947])와 베이스라인에서 결절외 질병이 없는 환자였다 (N=445; HR=1.043; 95% CI [0.671, 1.621]) (m5.3.5.1, CSR C25003, Table 11.m).

2) OS

- OS는 ECHELON-1 시험의 주요 2차 평가변수였고 mPFS 1차 평가변수 분석 결과가 통계적으로 유의한 경우 순차적으로 분석해야 했다. 통계적으로 유의한 mPFS 결과에 근거하여, OS에 대한 중간 분석을 최종 mPFS 분석과 동시에 실시하였다. 2017년 4월 20일 데이터 컷오프 날짜에 그리고 중앙값 추적조사 28개월 이후, 사망 67건이 ITT 분석대상군에서 발생되었다 (ITT 분석대상군의 5%): A+AVD 치료군에서 사망 28건 및 ABVD 치료군에서 사망 39건. OS에사 긍정적인 경향이 A+AVD에 유리하게 관찰되었으나 (HR=0.72; 95% CI [0.44, 1.17]), 통계적으로 유의하지 않았다 (p=0.186).

3) 기타 유효성 평가변수

- A+AVD에 유리한 경향이 있는 기타 2차 평가변수는 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수의 하위그룹 및 민감도 분석 결과 이외에 1차 평가변수의 긍정적인 결과를 뒷받침해준다.

- 무작위 배정 항암 요법의 종료 시점에서 평가한 완전 반응률과 객관적 반응률
  : 무작위 배정된 항암 요법의 종료 시점에 독립 검토 기관에 의해 평가된 완전 반응률은 수치상으로 ABVD 치료군보다 A+AVD 치료군에서 높았다(A+AVD 치료군: 73% (488/664), AVD 치료군: 70% (472/670), p=0.224, 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) 카이 제곱 검정). 완전 반응의 상대 위험도(A+AVD/ABVD)는 1.042(95% 신뢰구간: 0.97, 1.11)였으며, 이는 A+AVD 치료군에 속한 환자들이 완전 반응을 경험할 가능성이 ABVD 치료군에 속한 환자들에 비해 4.2% 높았음을 나타낸다. 완전 반응의 코크란-멘텔-헨젤 층화 교차비는 1.161(95% 신뢰구간: 0.91, 1.48)로, 이는 완전 반응의 교차비에 대한 추정치가 증가하였고, 상대 위험도의 추정치와 일치하였음을 나타낸다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체적으로, RDI, 치료기간 및 최대 완료된 치료주기 수는 치료군 간에 비슷하였다
- 전체적으로, A+AVD 병용요법은 관찰된 AEs 및 SAEs의 특성 측면에서 각각의 개별 약물의 알려진 안전성 프로파일과 일치되는 안전성 프로파일을 나타냈다. 새로운 중요한 위해성은 확인되지 않았다.
- ABVD에 비해, A+AVD 치료군에서 말초 신경병증, 호중구감소증, 열성 호중구감소증 및 3등급 이상의 감염 발생율이 보다 높은 것으로 관찰되었다. A+AVD 치료군에서 AEs로 인한 폐독성 발생율이 보다 낮고 AEs로 인한 투여중단이 보다 적게 발생된 것으로 관찰되었다.
- **G-CSF 일차적 예방치료** 시, 호중구감소증, 열성 호중구감소증 및 3등급 이상 감염 및 침습 (SOC) 이외에 전반적인 3등급 이상 TEAEs 및 SAEs 발생율과 중증도는 A+AVD 치료군에서 상당 수준 더 낮았다. 이러한 발생율은 ABVD 치료군에서 관찰된 것과 비슷하거나 더 낮았다. G-CSF 일차적 예방치료를 받은 환자 그룹에서 임상적으로 유의한 독성의 전반적인 발생율이 더 낮은 것으로 관찰됨에 따라 A+AVD와의 병용요법제로서의 사용이 뒷받침된다.

A+AVD 치료군에서 호중구감소증 및 열성 호중구감소증의 발생률 증가를 평가하기 위한 사후 IDMC 회의 후, 연구자 안정성 서한 (DIL; Dear Investigator Letter) (2015년 4월 10일)을 통해 Cycle 1로 시작하여 A+AVD 치료군에 무작위배정된 모든 새로운 환자에게 G-CSF 예방치료를 제공하도록 하는 권고사항을 전달하였다. 이 서한은 A+AVD 치료군에서 환자 등록의 약 70%가 발생된 후 발행되었다 (m2.7.4-C25003, Section 2.3).
안전성 결과에 대한 일차적 예방치료의 영향을 분석하기 위해, 의뢰자는 일차적 예방치료를 치료 5일째에 G-CSF 투여로 정의하였다. 여기서 1일째는 치료 시작일이다. 이 정의에 따르면, A+AVD 치료군의 환자 83명과 ABVD 치료군 환자 43명이 G-CSF 일차적 예방치료를 받았다 (m2.7.4-C25003, Section 4.1.3).

- A+AVD 치료군에서, 대부분의 말초 신경병증은 중증도가 1등급 또는 2등급이었고 주로 브렌툭시맙 베도틴 용량감소를 통해 관리되었다. 말초 신경병증은 시간 경과에 따라 향상되고 소실된다. 말초 신경병증을 경험한 A+AVD 치료군 환자들의 최종 추적조사에서,
  - 43%는 모든 말초 신경병증 사례의 완전한 소실을 경험하였고,
  - 67%는 모든 말초 신경병증 사례의 완전한 소실 또는 1개 이상의 말초 신경병증 사례의 최소 1등급 향상을 경험하였다.
  - 79%가 1등급 말초 신경병증을 경험하거나 경험하지 않았다.
  - 96%가 2등급, 1등급 말초 신경병증을 경험하거나 경험하지 않았다. 환자들은 계속해서 추적조사를 실시하였고 추가적인 향상 및 소실이 발생될 수 있다. 2등급 이상의 말초 신경병증 발생율이 A+AVD 치료군에서 더 높기는 하였으나, 소실 또는 1등급으로의 향상 발생율은 12개월 이후 두 치료군에서 비슷하였다.
- 폐 관련 독성 및 기타 비감염성 폐 AEs 발생율은 ABVD를 투여받은 환자에서 더 높았다. ABVD 치료군에서 치료와 관련된 사망 11/13건이 폐 사례와 관계가 있었으나, A+AVD 치료군에서 유의한 호흡 독성사례는 관찰되지 않았다.
- 시험중 (A+AVD 치료군 9명 vs ABVD 치료군 13명) 및 추적조사 사망(A+AVD 치료군 19명 vs ABVD 치료군 26명) 수로 평가한 전체 사망률은 ABVD 치료군에 비해 A+AVD 치료군의 환자들에서 더 낮았다. 대부분의 환자들이 치유를 받은 환자군에서, 사망에서 1% 차이가 임상적으로 유의미하다.

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 3기 또는 4기 cHL 환자에서 현재의 표준요법은 진단 후 5년 이내에 33% - 39%가 사망하거나 질병의 진행을 나타내고, 이후 상당한 비율의 환자가 ASCT를 받지 못한다. 따라서, 보다 효과적인 1차 요법의 개발이 필요하다.
- 제출한 C25003 임상시험 결과에서, A+AVD 요법은 ABVD에 비해 1차 평가변수인 mPFS(by IRF)에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(HR=0.770, p-value=0.035).
- 1차 평가변수의 하위군 분석에서 60세/65세 이상 환자군, 3기 환자군, 결절외 질병이 없는 환자(extra nodal sites:0)에서의 유효성이 충분히 확인되지 않았으며, PFS per IRF 결과는 두 군에 통계적으로 유의한 차이가 없다. 이에 대한 추가 고찰 요청
- 2차 평가변수는 두 군에서 유사하였다.
- A+AVD의 안전성 프로파일은 ABVD에 비해 폐독성, IRR, 사망률, 투여 중단으로 이어지는 AE 등이 개선되었으나, 3등급 이상의 AE, SAE, 말초 신경병증, 감염은 증가하였다. 가장 많은 SAE인 호중구감소증 관련은 G-CSF의 예방적 치료로 어느 정도 개선되며, 관리 가능할 것으로 판단된다. 새로

운 중요한 위해성은 확인되지 않았다.

- 애드세트리스주 최초 허가시 cHL 3차 요법에 대해 부여된 허가조건은 cHL 1차 요법에 대한 확증 시험(C25003) 결과 제출이었다. 동 적응증 인정 여부와 cHL 3차 요법의 허가 유지가 연관되어 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 외국 허가현황

- 미국 허가일: 2011.08.19.
- 유럽 허가일: 2012.10.25.

2) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

- 신청 적응증 미국에서 2018.03.20. 허가
- 신청 적응증 유럽에서 2019.02.06. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음(최초 허가 시 확인)