

처방 정보의 주요 내용
이러한 주요 내용에는 BLENREP을 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필요한 모든 정보가 포함되어 있는 것은 아닙니다. BLENREP의 전체 처방 정보를 참조하십시오.

BLENREP (벨란타파 마포도틴-b1mf), 주사용, 정맥내 사용
최초 미국 승인: 2020

경고: 안구 독성

전체 박스형 경고는 전체 처방 정보를 참조하십시오.

- BLENREP은 각막 상피의 변화를 유발하여 종종 시력 장애를 포함한 시력 변화와 시야 흐림 및 안구 건조와 같은 증상을 초래한다. 임상시험에서, 감염 증례를 포함한 각막 궤양 또한 발생했다. (5.1)
- 베이스라인 시, 각 용량 투여 전에, 새로운 또는 악화된 증상에 대해 즉시, 그리고 임상적 필요에 따라 안과 검사를 실시한다. 임상시험에서, 환자의 83%가 안구 독성으로 인해 용량 조절이 필요했다. 호전될 때까지 BLENREP을 보류하고 증증도에 따라 재개하거나 영구 중단한다. (2.3, 5.1)
- BLENREP은 BLENREP 위험 평가 및 완화 전략(REMS)이라는 제한된 프로그램을 통해서만 이용할 수 있다. (5.2)

적응증 및 용도
B세포 성숙 항원 (BCMA) 표적 항체 및 미세소관 억제제 접합체인 BLENREP은 프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함하여 이전에 최소 두 가지 치료를 받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자의 치료를 위해 보르테조미드 및 텍사메타손과 병용하여 사용된다. (1)

용량 및 투여

- 보르테조미드 및 텍사메타손과 병용하는 BLENREP의 권장 용량은 8주기 동안 3주마다 1회 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 2.5mg/kg이며, 이후 단일 제제로 3주마다 BLENREP 2.5mg/kg이다. (2.2)

전체 처방 정보: 목차*

경고: 안구 독성

1 적응증 및 용도

2 용량 및 투여

2.1 중요한 안전성 정보

2.2 권장 용량

2.3 이상반응에 대한 용량 조절

2.4 조제 및 투여

3 제형 및 함량

4 금기

5 경고 및 주의사항

5.1 안구 독성

5.2 BLENREP 위험 평가 및 완화 전략(REMS)

5.3 혈소판감소증

5.4 배태자 독성

6 이상반응

6.1 임상시험 경험

8 특정 모집단에서의 사용

8.1 임신

조제 및 투여에 대한 지침은 전체 처방 정보를 참조한다. (2.4)

제형 및 함량
주사용: 제구성 및 추가 희석을 위해 단회 투여 바이알에 담긴 동결건조 분말로 70mg. (3)

금기
없음. (4)

경고 및 주의사항

- 혈소판감소증: 베이스라인 시 및 투여 기간 동안 주기적으로 전혈구 수를 모니터링한다. 증증도에 따라 투여를 보류하거나 감량한다. (2.3, 5.3)
- 배태자 독성: 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알리고 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. (5.4, 8.1, 8.3)

이상반응
보르테조미드 및 텍사메타손과 병용한 BLENREP의 가장 흔한 이상반응(≥20%)은 최대 교정 시력(BCVA) 감소, 각막 검사 소견, 시야 흐림, 안구 건조, 광선 공포증, 눈의 이물감, 눈 자극, 상기도 감염, 간독성, 눈 통증, 설사, 피로, 폐렴, 백내장, COVID-19이다. 가장 흔한 3등급 또는 4등급(≥10%) 실험실 검사수치 이상은 혈소판 감소, 림프구 감소, 호중구 감소, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 백혈구 감소, 헤모글로빈 감소이다. (6.1)

의심되는 이상반응을 보고하려면, GlaxoSmithKline에 1-888-825-5249로, 또는 FDA에 1-800-FDA-1088 또는 www.fda.gov/medwatch로 문의한다.

특정 모집단에서의 사용
수유: 모유 수유를 하지 말 것을 권고한다. (8.2)

환자 상담 정보 및 투약 가이드는 17을 참조한다.

개정: 2025년 10월

8.2 수유

8.3 가임 여성 및 남성

8.4 소아 사용

8.5 노인 사용

8.6 간 장애

11 설명

12 임상 약리학

12.1 작용 기전

12.2 약력학

12.3 약동학

12.6 면역원성

13 비임상 독성학

13.1 발암성, 돌연변이 유발, 생식력 장애

14 임상 시험

15 참고문헌

16 공급/보관 및 취급 방법

17 환자 상담 정보

*전체 처방 정보에서 누락된 항 또는 하위항은 열거되어 있지 않다.

전체 처방 정보

경고: 안구 독성

- BLENREP은 각막 상피의 변화를 유발하여 중증 시력 장애를 포함한 시력 변화와 시야 흐림 및 안구 건조와 같은 증상을 초래한다. 임상시험에서, 감염 증례를 포함한 각막 궤양 또한 발생했다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- 베이스라인 시, 각 용량 투여 전에, 새로운 또는 악화된 증상에 대해 즉시, 그리고 임상적 필요에 따라 안과 검사를 실시한다. 임상시험에서, 환자의 83%가 안구 독성으로 인해 용량 조절이 필요했다. 호전될 때까지 BLENREP을 보류하고 중증도에 따라 재개하거나 영구 중단한다[용량 및 투여(2.3), 경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- 안구 독성의 위험으로 인해, BLENREP은 BLENREP 위험 평가 및 완화 전략(REMS)이라는 제한된 프로그램을 통해서만 이용 가능하다[경고 및 주의사항(5.2) 참조].

1 적응증 및 용도

BLENREP은 프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함하여 이전에 최소 두 가지 치료를 받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자의 치료를 위해 보르테오미드 및 텍사메타손과 병용하여 사용된다.

2 용량 및 투여

2.1 중요한 안전성 정보

세극등 검사와 최대 교정 시력(BCVA) 평가를 포함한 안과 검사는 안과전문의 또는 검안사와 같은 안과 전문가 실시해야 한다. 베이스라인 시, 각 BLENREP 투여 전에, 새로운 또는 악화된 증상에 대해 즉시, 그리고 임상적 필요에 따라 안과 검사를 실시한다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].

환자에게 일체의 안구 증상을 즉시 담당 의료진에게 알리도록 조언한다. 환자에게 최초 주입부터 투여 종료 시까지 계속해서 최소 1일 4회 무방부제 인공눈물을 사용하고, 치료 기간 동안 콘택트 렌즈 착용을 피하도록 권고한다. 밴드형 콘택트 렌즈는 안과 전문가의 지시에 따라 사용할 수 있다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].

2.2 권장 용량

BLENREP의 권장 용량은 첫 8주기 동안 보르테오미드 및 텍사메타손(BVd)과 병용하여 3주마다 1회 실제 체중당 2.5mg/kg, 그 이후 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 시까지 단일 제제로 3주마다 1회 실제 체중당 BLENREP 2.5mg/kg이다.

BLENREP과 병용 투여되는 제제의 투여 지침은 임상시험(14) 및 적절한 경우 해당 처방 정보를 참조한다.

BLENREP은 약 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다.

2.3 이상반응에 대한 용량 조절

임상시험의 BVd군에서, BLENREP 용량 조절이 필요한 87%를 포함하여 환자의 98%가 이상반응에 대해 치료제 성분의 용량 조절이 필요했다[임상시험(14) 참조]. 환자의 83%는 안과 검사 소견

또는 이상반응 공통용어기준(CTCAE)에 정의된 기타 안구 이상반응에 기반한 안구 독성으로 인해 BLENREP 용량 조절이 필요했다[이상반응(6.1) 참조]. 초기 투여 주기에서 용량 조절의 비율이 높았다. 제3주기까지, 환자의 53%가 투여 일시중지 또는 용량 감량을 경험했고, 7%가 투여를 중단했으며, 40%만 계획된 BLENREP 용량을 투여받았다.

안과 검사 소견에 기반한 안구 독성에 권장되는 용량 조절은 표 1과 2에 나와 있다. 안과 검사 소견에는 각막 검사 소견과 안과 전문가가 평가한 BCVA 변화가 모두 포함된다. 안과 검사 소견의 전반적인 등급은 각막 검사 소견 또는 BCVA 변화에 기반하여 가장 심하게 영향을 받은 눈의 최악의 소견에 기반한다. 각막 검사 소견은 BCVA 변화 또는 안구 증상을 동반할 수도, 동반하지 않을 수도 있다.

- 안과 검사 소견에 기반하여 안구 독성에 대한 용량 감량을 실시한 후 BLENREP 용량을 재증량하지 않는다.
- 임상시험에서, 환자의 67%가 3주 넘게 지속된 안구 독성으로 인해 BLENREP 투여 일시중지가 필요했다(투여 간 시간, 중앙값: 5.7주[범위: 3~31주]).

CTCAE에 기반한 안구 이상반응에 대한 용량 조절을 포함하여 기타 이상반응에 대해 권장되는 용량 조절은 표 3에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 대해 권장되는 BLENREP 용량 감량

	BLENREP
감량된 용량 수준 1	3주마다 1.9mg/kg
감량된 용량 수준 2 ^a	8주마다 1.9mg/kg

^a 감량된 용량 수준 2는 안과 검사 소견에 기반한 안구 독성으로 인한 용량 감량에 특이적이다.

표 2. 안과 검사 소견에 기반한 안구 독성에 대해 권장되는 용량 조절^a

중증도	안과 검사 소견 [경고 및 주의사항(5.1) 참조]	권장 용량 조절
1등급	각막 검사 소견: 경증 표재성 점상 각막병증 ^a 및/또는 BCVA의 변화: 스넬렌 등가 BCVA에서 베이스라인 대비 1줄 감소	현재 용량으로 투여를 지속한다.

2등급	각막 검사 소견: 중등도 표재성 점상 각막병증, 반점형 미세낭종 유사 침착물^b, 주변부 상피하 혼탁 또는 새로운 주변부 기질 혼탁 및/또는 BCVA의 변화: 스넬렌 등가 BCVA에서 베이스라인 대비 2줄 감소, 20/200보다 나쁘지는 않은 상태	
3등급	각막 검사 소견: 중증 표재성 점상 각막병증, 중심 각막을 침범하는 미만성 미세낭종 유사 침착물^b, 중심부 상피하 혼탁, 또는 새로운 중심부 기질 혼탁 및/또는 BCVA의 변화: 스넬렌 등가 BCVA에서 베이스라인 대비 3줄 이상 감소, 20/200보다 나쁘지는 않은 상태	각막 검사 소견과 BCVA의 변화가 모두 1등급 이하로 호전될 때까지 BLENREP을 보류한다. 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 투여를 재개한다. 재발성 2등급 또는 3등급 안구 독성이 발생하는 경우, 감량된 용량 수준 2로 투여를 재개한다.
4등급	각막 검사 소견: 감염을 동반하거나 동반하지 않은 각막 상피 결손 또는 각막 괴양 및/또는 BCVA의 변화: 스넬렌 등가 BCVA가 20/200보다 더 나쁘게 감소	BLENREP의 영구 중단을 고려한다. 투여를 지속하는 경우, 각막 검사 소견 및 BCVA의 변화가 모두 1등급 이하로 호전될 때까지 BLENREP을 보류한다. 이전에 3주마다 2.5mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 투여를 재개한다. 이전에 3주마다 1.9mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 감량된 용량 수준 2로 투여를 재개한다. 재발성 4등급 안구 독성이 발생하는 경우, BLENREP을 영구 중단한다.

BCVA = 최대 교정 시력.

^a 경증 표재성 각막병증(베이스라인 대비 문서화된 악화). 기타 안구 이상반응에 대해 권장되는 용량 조절은 표 3을 참조한다.

^b 미세낭종 유사 침착물은 최소 2등급 소견으로 간주된다. 미세낭종 유사 침착물이 관찰되는 경우 BLENREP을 보류한다.

표 3. 기타 이상반응에 대해 권장되는 용량 조절^a

이상반응	중증도	권장 용량 조절
혈소판감소증 [경고 및 주의사항(5.3) 참조]	출혈 없이 혈소판 수 25,000/mcL~50,000/mcL	2.5mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 감량한다. ^b 1.9mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 동일한 용량으로 지속한다.
	출혈을 동반한 혈소판 수 25,000/mcL~50,000/mcL	출혈이 해소될 때까지 BLENREP을 보류한다. 이전에 2.5mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 재개한다. 1.9mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 동일한 용량으로 재개한다.
	혈소판 수 25,000/mcL 미만	혈소판 수가 25,000/mcL 이상으로 회복될 때까지 BLENREP을 보류한다. 이전에 2.5mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 재개한다. 1.9mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 동일한 용량으로 재개한다.
주사 관련 반응	2등급	주입을 일시중지하고 보조적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 해소되면, 사례 전 초기 속도의 50%로 주입을 재개한다. 후속 주입을 위한 사전 투약을 고려한다.
	3등급	주입을 일시중지하고 보조적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 해소되면, 사례 전 초기 속도의 50%로 재개한다. 후속 주입을 위한 사전 투약을 실시한다.
	4등급	BLENREP을 영구 중단한다. 아나필락시스 또는 생명을 위협하는 주입 반응의 경우, 주입을 영구 중단하고 적절한 응급 치료를 실시한다.
기타 이상반응 [이상반응(6.1) 참조]	3등급	이상반응이 1등급 이하로 호전될 때까지 BLENREP을 보류한다. 이전에 2.5mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 재개한다. 1.9mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 동일한 용량으로 재개한다.

	4등급	BLNREP의 영구 중단을 고려한다. 투여를 지속하는 경우, 이상반응이 1등급 이하로 호전될 때까지 BLNREP을 보류한다. 이전에 2.5mg/kg을 투여받은 환자의 경우, 표 1에 따라 감량된 용량 수준 1로 재개한다. 1.9mg/kg을 투여받는 환자의 경우, 동일한 용량으로 재개한다.
--	-----	---

^a 이상반응은 이상반응 공통용어기준 v5.0에 따라 등급을 분류했다.

^b 혈소판 수가 50,000/mcL 이상으로 회복되면 적절한 경우 이전 용량으로 복귀하는 것을 고려한다.

2.4 조제 및 투여

BLNREP은 위해 의약품이다. 해당 특별 취급 및 폐기 절차를 따른다.¹

환자의 실제 체중에 기반하여 필요한 BLNREP 용량(mg), 필요한 용액의 총 용량(mL), 필요한 BLNREP 바이알 수를 계산한다. 전체 용량을 위해 1개를 초과하는 바이알이 필요할 수 있다.

재구성

- 냉장고에서 BLNREP 바이알(들)을 꺼내어 실온(68° F~77° F[20° C~25° C])에 도달하도록 약 10분 동안 세워 둔다.
- BLNREP의 각 70mg 바이알을 1.4mL 멸균 주사용수, USP로 재구성하여 50mg/mL의 최종 농도를 얻는다. 잘 용해되도록 바이알을 부드럽게 돌린다. **흔들지 마십시오.**
- 재구성한 용액을 즉시 사용하지 않는 경우, 원래 용기에 넣어 36° F~46° F(2° C~8° C)에서 냉장 보관하거나 실온(68° F~77° F[20° C~25° C])에서 최대 4시간 동안 보관한다. 4시간 이내에 희석하지 않은 경우 폐기한다. **냉동하지 마십시오.**
- 비경구 완제의약품은 용액 및 용기가 허용될 때마다 투여 전에 미립자 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 재구성된 용액은 투명 내지 유백색, 무색 내지 황색 내지 갈색 액체여야 한다. 외인성 미립자 물질이 관찰되는 경우 폐기한다.

희석

- 계산된 BLNREP 용량을 적절한 수의 바이알에서 꺼내어 0.9% 염화나트륨 주사액, USP의 250mL 주입 백에서 0.2mg/mL~2mg/mL의 최종 농도로 희석한다. 주입 백은 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리올레핀(PO)으로 만들어져야 한다.
- 희석한 용액을 부드럽게 뒤집어 혼합한다. **흔들지 마십시오.**
- 바이알(들)에 남아 있는 모든 미사용 재구성 BLNREP 용액을 폐기한다.
- 희석된 주입 용액을 즉시 사용하지 않는 경우, 36° F~46° F(2° C~8° C)에서 최대 24시간 동안 냉장 보관한다. **냉동하지 마십시오.** 냉장에서 꺼낸 후, 6시간 내에(주입 시간 포함) BLNREP 희석 주입 용액을 투여한다.

- 비경구 완제의약품은 용액 및 용기가 허용될 때마다 투여 전에 미립자 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 희석된 주입 용액은 투명하고 무색이어야 한다. 미립자 물질이 관찰되는 경우 폐기한다.

관리

- 냉장 보관 중인 경우, 투여 전에 희석된 주입 용액이 실온(68°F~77°F[20°C~25°C])으로 평형화되도록 한다. 희석된 주입 용액은 6시간(주입 시간 포함) 이하의 시간 동안 실온에 보관할 수 있다.
- PVC 또는 PO로 만들어진 주입 세트를 사용하여 약 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다.
- 희석된 용액의 여과는 필요하지 않지만, 희석된 용액을 여과하는 경우 폴리에테르설폰(PES) 기반 필터(0.2미크론)를 사용한다.

BLNREP을 다른 제품과 혼합하거나 함께 투여하지 마십시오. 제품에는 방부제가 들어 있지 않다.

3 제형 및 함량

주사용: 재구성 및 추가 희석을 위해 단회 투여 바이알에 담긴 백색 내지 황색 동결건조 분말로 벨란타말 마포도틴-blmf 70mg.

4 금기

없음.

5 경고 및 주의사항

5.1 안구 독성

BLNREP은 각막 상피의 변화 및 안과 검사(세극등 검사 포함)에 기반한 BCVA의 변화로 정의되는 안구 독성 또는 CTCAE에 정의된 기타 안구 이상반응을 유발한다[*이상반응(6.1) 참조*].

DREAMM-7에서, 환자의 77%에서 발생한 3등급 또는 4등급을 포함하여 환자의 92%에서 안구 독성이 발생했다. 가장 흔한 안구 독성(>25%)은 안과 검사 소견에 기반한 BCVA 감소(89%)와 각막 검사 소견(86%), 시야 흐림(66%), 안구 건조(51%), 광선 공포증(47%), 눈의 이물감(44%), 눈 자극(43%), 눈 통증(33%)이었다[*이상반응(6.1) 참조*].

안과 검사 소견에 기반한 안구 독성은 환자의 9%에서 2등급, 환자의 56%에서 3등급, 환자의 21%에서 4등급으로 보고되었다. 첫 번째 2~4등급 안과 검사 소견 발생까지의 시간 중앙값은 43일(범위: 15~611일)이었다. 모든 2~4등급 안과 검사 소견의 지속기간 중앙값은 85일(범위: 5~813일)이었다. 환자들은 안과 검사 소견에 기반하여 중앙값 3건의 안구 독성(범위: 1~11건)을 경험했다. 2~4등급 안과 검사 소견이 있는 환자 중 42%는 마지막 사례가 1등급 이하로 호전되었고, 22%는 베이스라인으로의 회복 또는 정상 안과 검사 소견에 기반하여 마지막 사례가 해소되었다.

가장 흔히 보고된 각막 검사 소견에는 표재성 점상 각막병증, 미세낭종 유사 침착물, 상피 변화, 혼탁이 포함되었다. 감염 증례를 포함한 각막 궤양 증례가 보고되었으며, 안과 전문가가 즉시 관리해야 한다[*이상반응(6.1) 참조*].

환자의 69%에서 적어도 한쪽 눈의 BCVA가 20/50보다 나쁘게 감소했으며, 이 중 29%는 BCVA가 20/100보다 나쁘게, 12%는 BCVA가 20/200보다 나쁘게 변했다. 최소 한 쪽 눈에서 BCVA가 20/50보다 나쁘게 감소한 환자 중 61%에서 마지막 사례가 베이스라인보다 좋은 상태로 해소되었다. BCVA가 20/100보다 나쁘게 감소한 환자 중 57%에서 마지막 사례가 해소되었다. BCVA가 20/200보다 나쁘게 감소한 환자 중 48%에서 마지막 사례가 해소되었다.

안과 검사(세극등 검사 및 BCVA 평가 포함)는 베이스라인 시, 각 BLENREP 투여 전, 새로운 또는 악화된 증상에 대해 즉시, 그리고 임상적 필요에 따라 안과 전문의 또는 검안사와 같은 안과 전문가가 실시해야 한다. 첫 투여 전 4주 이내에 베이스라인 검사를 실시한다. 다음 계획된 투여 전 10일 이내에 각 추적관찰 검사를 실시한다. 가능한 한 BLENREP 투여에 근접하게 검사 일정을 잡기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 각막 검사 소견과 BCVA의 변화가 모두 1등급 이하로 호전될 때까지 BLENREP을 보류하고, 중증도에 기반하여 동일하거나 감량된 용량으로 재개하거나 영구 중단한다[용량 및 투여(2.1, 2.3) 참조].

환자에게 일체의 안구 증상을 즉시 담당 의료진에게 알리도록 조언한다. 환자에게 최초 주입부터 투여 종료 시까지 계속해서 최소 1일 4회 무방부제 인공눈물을 사용하고, 치료 기간 동안 콘택트 렌즈 착용을 피하도록 권고한다. 밴드형 콘택트 렌즈는 안과 전문가의 지시에 따라 사용할 수 있다[용량 및 투여(2.1) 참조].

시력의 변화는 운전 및 독서의 어려움과 관련이 있을 수 있다. 환자에게 운전 또는 기계 조작 시 주의를 기울이도록 조언한다.

BLENREP은 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 따라 제한된 프로그램을 통해서만 이용할 수 있다[경고 및 주의사항(5.2) 참조].

5.2 BLENREP 위험 평가 및 완화 전략(REMS)

BLENREP은 안구 독성의 위험으로 인해 BLENREP REMS라는 제한된 프로그램을 통해서만 이용할 수 있다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].

BLENREP REMS의 주목할 만한 요건은 다음과 같다.

- 처방의는 등록하고 교육을 완료하여 BLENREP REMS에서 인증을 받아야 한다.
- 처방의는 BLENREP을 투여받는 환자에게 안구 독성의 위험, 각 투여 전 안과 검사를 통한 모니터링의 필요성에 대해 조언하고 환자에게 BLENREP REMS 환자 안내서를 제공해야 한다.
- 환자는 BLENREP REMS에 등록되어 모니터링을 준수해야 한다.
- BLENREP을 조제하는 의료 환경은 등록을 통해 BLENREP REMS에서 인증을 받아야 하며 조제 전에 승인을 받아야 한다.
- 도매업체와 유통업체는 인증된 의료 환경에만 BLENREP을 배포해야 한다.

추가 정보는 www.BLENREPREMS.com 및 1 - 855 - 690-9572에서 확인할 수 있다.

5.3 혈소판감소증

모든 등급의 혈소판감소증이 DREAMM - 7의 환자 100%에서 발생했다[이상반응(6.1) 참조].

2등급 혈소판감소증은 환자의 10%, 3등급은 환자의 29%, 4등급은 환자의 45%에서 발생했다. 임상적으로 유의한 출혈(≥ 2 등급)은 낮은 혈소판 수치(3등급 또는 4등급)를 동반한 환자의 7%에서 발생했다.

베이스라인 시 및 임상적 필요에 따라 투여 기간 동안 주기적으로 전혈구 수를 모니터링한다. 중증도에 기반하여 BLENREP 투여를 보류하거나 용량을 감량한다[용량 및 투여(2.3) 참조].

5.4 배태자 독성

BLENREP은 유전독성 화합물(미세소관 억제제, 모노메틸 오리스타틴 F[MMAF])을 함유하고 있으며 활성 분열 세포를 표적으로 하므로, 그 작용 기전에 근거하여 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

임산부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 가임 여성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다[특정 모집단에서의 사용(8.1, 8.3) 참조].

6 이상반응

다음의 임상적으로 유의한 이상반응이 라벨의 다른 곳에 기술되어 있다.

- 안구 독성[경고 및 주의사항(5.1) 참조]
- 혈소판감소증[경고 및 주의사항(5.3) 참조]

6.1 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 비율과 직접 비교할 수 없으며 실제 환경에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

보르테조밍 및 텍사메타손과 병용 시 재발성 또는 불응성 다발성 골수종

보르테조밍 및 텍사메타손과 병용한 다라투무맙($n = 246$)과 비교하여 보르테조밍 및 텍사메타손과 병용한 BLENREP($n = 242$)의 안전성을 이전에 최소 한 가지 치료를 받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 대상으로 DREAMM-7에서 평가했다[임상시험(14) 참조]. 환자들은 첫 8주기 동안 보르테조밍 및 텍사메타손(BVd)과 병용하여 3주마다 1회 실체 체중에 대해 BLENREP 2.5mg/kg을 투여받은 후, 첫 8주기 동안 단일 제제로 BLENREP 또는 보르테조밍 및 텍사메타손(DVd)과 병용하여 다라투무맙을 투여받은 후, 단일 제제로 다라투무맙을 투여받았다. BLENREP을 투여받은 환자 중 69%가 6개월 이상 동안 노출되었고 55%가 1년 넘게 노출되었다. 이전에 한 가지 치료만 받은 환자($n = 125$)에서 보르테조밍 및 텍사메타손과 병용한 BLENREP의 안전성은 확립되지 않았다.

BVd를 투여받은 환자의 50%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 $\geq 2\%$ 에서 발생한 중대한 이상반응에는 폐렴(18%), 발열(5%), 혈소판감소증(5%), COVID-19(5%), 상기도 감염(4%), 패혈증(4%), 이차 원발성 악성종양(3%), 빈혈(2%)이 포함되었다. 치명적 이상반응은 BVd를 투여받은 환자의 10%에서 발생했다. >1 명의 환자에서 발생한 치명적 이상반응에는 폐렴(4%), 패혈증(2%), COVID-19(1%), 호흡부전($<1\%$), 두개내 출혈($<1\%$)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 BLENREP의 영구 중단은 환자의 17%에서 발생했다. 환자의 $\geq 3\%$ 에서 발생한 BLENREP의 영구 중단을 초래한 이상반응에는 안구 독성(9%) 및 폐렴(4%)이 포함되었다.

환자의 78%에서 이상반응으로 인한 BLENREP 투여 일시중지가 발생했다. 환자의 $\geq 3\%$ 에서 발생한 BLENREP의 투여 일시중지가 필요한 이상반응에는 안과 검사 소견(74%), 시야 흐림(32%), 상기도 감염(20%), 안구 건조(14%), 광선 공포증(14%), 폐렴(14%), 눈 자극(13%), COVID-19(12%), 눈의 이물감(12%), 눈 통증(10%), 혈소판감소증(9%), 시각 장애(7%), 백내장(5%), 설사(4%), 호중구감소증(4%)에 기반한 안구 독성이 포함되었다.

이상반응으로 인한 BLENREP의 용량 감량은 환자의 36%에서 발생했다. 환자의 $\geq 3\%$ 에서 발생한 BLENREP에 대한 용량 감량이 필요한 이상반응에는 안과 검사 소견(30%), 혈소판감소증(14%), 시야 흐림(10%)에 기반한 안구 독성이 포함되었다.

가장 흔한 이상반응($\geq 20\%$)은 BCVA 감소, 각막 검사 소견, 시야 흐림, 안구 건조, 광선 공포증, 눈의 이물감, 눈 자극, 상기도 감염, 간독성, 눈 통증, 설사, 피로, 폐렴, 백내장, COVID-19였다. 가장 흔한 3등급 또는 4등급 실험실 검사수치 이상($\geq 10\%$)은 혈소판 감소, 림프구 감소, 호중구 감소, 감마 글루타밀전이효소 증가, 백혈구 감소, 헤모글로빈 감소였다.

표 4는 DREAMM-7의 이상반응을 요약한다.

표 4. DREAMM-7에서 BLENREP을 투여받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에서의 이상반응($\geq 10\%$)

이상반응 ^a	BLENREP + 보르테조밍 및 텍사메타손 N = 242		다라투무맙 + 보르테조밍 및 텍사메타손 N = 246	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
눈 장애				
BCVA 감소 ^b	89	57	44	9
각막 검사 소견 ^b	86	72	19	3
흐릿한 시야	66	22	11	0.8
안구 건조 ^c	51	7	7	0
광선 공포증	47	2	2	0
눈의 이물감 ^c	44	3	4	0

눈 자극	43	5	5	0
눈 통증 ^c	33	0.8	4	0.4
백내장 ^c	24	8	14	3
시력 손상	11	5	2	0.4
위장관 장애				
설사	32	4	31	4
메스꺼움	16	0.8	12	0
감염				
상기도 감염 ^{c, d}	38	2	36	2
폐렴 ^{c, d}	26	16	17	5
COVID-19 ^d	24	5	20	2
간담도 장애				
간독성 ^c	33	14	16	2
일반 장애 및 투여 부위 상태				
피로 ^c	26	6	27	4
발열 ^{c, d}	19	0.4	11	2

BCVA = best - corrected visual acuity, 최대 교정 시력; BVd = BLENREP + bortezomib and dexamethasone, BLENREP + 보르테조미프 및 덱사메타손; DVd = daratumumab + bortezomib and dexamethasone, 다라투무맙 + 보르테조미프 및 덱사메타손.

^a 안과 검사 소견을 제외한 이상반응은 이상반응 공통용어기준 v5.0에 따라 등급을 분류했다.

^b 안과 검사 소견에 기반함.

^c 그룹 용어는 기타 관련 용어를 포함한다.

^d 다음과 같은 치명적 이상반응을 포함한다. BVd: 폐렴 (n = 10), COVID-19 (n = 3), 상기도 감염 (n = 1); DVd: 폐렴 (n = 7), COVID-19 (n = 5), 발열 (n = 1).

BVd를 투여받은 환자의 <10%에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응에는 눈물 분비 증가, 구토, 복시, 알부민뇨, 패혈증, 눈 소양증, 주입 관련 반응, 각막 궤양(감염 증례 포함), 간질폐렴이 포함되었다.

표 5는 DREAMM-7의 실험실 검사수치 이상을 요약한다.

표 5. DREAMM-7에서 BLENREP을 투여받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에서 베이스라인 대비 악화된 선별 실험실 검사수치 이상(>10%)

실험실 검사수치 이상	BLENREP + 보르테조밍 및 덱사메타손 ^a		다라투무맙 + 보르테조밍 및 덱사메타손 ^a	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
혈액학 검사				
혈소판 감소	100	74	88	48
림프구 감소	90	53	92	56
백혈구 감소	59	11	67	17
호중구 감소	52	17	53	13
헤모글로빈 감소	51	10	60	12
화학검사				
아스파테이트 아미노전이효소 증가	88	5	40	0
감마 글루타밀전이효소 증가	73	15	44	3
알라닌 아미노전이효소 증가	71	5	54	1
크레아티닌 증가	51	2	53	<1
크레아틴 인산키나아제 증가	48	3	31	3

BVd = BLENREP + bortezomib and dexamethasone, BLENREP + 보르테조밍 및 덱사메타손; DVd = daratumumab + bortezomib and dexamethasone, 다라투무맙 + 보르테조밍 및 덱사메타손.

^a 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 수치 및 최소 1개의 투여 후 수치가 있는 환자 수에 기반하여 238~241(BVd) 및 243~246(DVd)으로 다양했다.

환자 보고 안구 증상은 환자보고 결과 이상반응 공통용어기준(PRO-CTCAE) 및 안구 표면 질환 지수(OSDI)를 이용하여 평가했다.

PRO-CTCAE 평가는 베이스라인 시 및 이후 투여 중단 시까지 3주마다 수집했다. 두 군 모두에서 완료율은 베이스라인 시 ≥90%, 이후 >50%의 환자가 치료를 지속한 시점에서 ≥81%였다. OSDI 평가는 6차 투여까지 3주마다, BVd의 경우 그 후 투여 중단까지 6주마다, DVd의 경우 제6주기까지 3주마다, 그 후 투여 중단까지 12주마다 수집했다. 두 군 모두에서 완료율은 베이스라인 시 ≥90%, 이후 >50%의 환자가 치료를 지속한 시점에서 ≥52%였다.

표 6은 PRO-CTCAE로 평가한 환자 보고 시야 흐림 증상을 요약한다.

표 6. DREAMM-7의 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에서 PRO-CTCAE로 평가한 환자 보고
시야 흐림 증상

증상(속성) ^a	투여 전 모든 증상 ^b		투여 전 3점 또는 4점 ^c		투여 중 모든 증상 ^{d,e}		투여 중 3점 또는 4점 ^{d,f}	
	BVd (%) n = 232	DVd (%) n = 227	BVd (%) n = 232	DVd (%) n = 227	BVd (%) n = 238	DVd (%) n = 239	BVd (%) n = 238	DVd (%) n = 239
시야 흐림 (중증도)	28	24	<1	2	93	74	55	15

BVd = BLNREP + bortezomib and dexamethasone, BLNREP + 보르테조미 및 덱사메타손; DVd = daratumumab + bortezomib and dexamethasone, 다라투무맙 + 보르테조미 및 덱사메타손; PRO-CTCAE = patient-reported outcomes common terminology criteria for adverse events, 환자보고 결과 이상반응 공통용어기준.

^a 0 = ‘없음’ ; 1 = ‘경증’ ; 2 = ‘중등도’ ; 3 = ‘중증’ ; 4 = ‘매우 중증’ 점수의 중증도로 정의되는 증상 특성 점수.

^b 투여 전 증상 점수가 1~4점인 환자의 백분율.

^c 투여 전 증상 점수가 3 또는 4인 환자의 백분율.

^d 최소 1개의 투여 중 점수를 제공한 환자 수.

^e 투여 중 최대 베이스라인 후 점수가 1~4점인 환자의 백분율.

^f 투여 중 최대 베이스라인 후 점수가 3 또는 4인 환자의 백분율.

야간 운전은 OSDI를 사용하여 평가했다. 베이스라인 시, 지난 한 주 동안 야간 운전 시 제한을 “항상” 또는 “대부분”으로 보고한 환자의 비율은 BVd군에서 9%, DVd군에서 4%였다. 지난 한 주 동안 야간 운전 시 제한을 “항상” 또는 “대부분”으로 보고한 환자의 비율은 BVd군에서 제13주에 47%로, DVd군에서 제76주에 12%로 가장 높았다.

8 특정 모집단에서의 사용

8.1 임신

위험 요약

BLNREP은 유전독성 화합물(미세소관 억제제, MMAF)을 함유하고 있으며 활성 분열 세포를 표적으로 하기 때문에, 그 작용 이전에 근거하여 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다[임상 약리학(12.1), 비임상 독성학(13.1) 참조]. 인간 면역글로불린 G(IgG)는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있으므로, 벨란타맙 마포도틴-b1mf는 모체에서 발달 중인 태아로 전달될 가능성이 있다. 임신한 여성에서 약물 관련 위험을 평가하기 위해 BLNREP을 사용한 것에 대한 이용 가능한 자료는 없다. BLNREP에 대한 동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 임신부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다.

미국 일반 모집단에서, 임상적으로 인지된 임신에서 주요 선천적 결손 및 유산의 추정 배경 위험은 각각 2%~4% 및 15%~20%이다.

데이터

동물 자료: 동물 생식 또는 발생 독성 시험은 벨란타맙 마포도틴-b1mf로 수행되지 않았다. BLNREP의 세포독성 성분인 mcMMAF는 미세소관 기능을 방해하고 유전독성이 있으며, 급속히 분열하는 세포에 독성이 있을 수 있으며, 이는 배태자 독성을 유발할 가능성이 있음을 시사한다.

8.2 수유

위험 요약

인간 모유 내 벨란타맙 마포도틴 - blmf의 존재 또는 모유 수유 중인 소아 또는 모유 생산에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유 중인 소아에서 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 여성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유를 하지 않도록 권고한다.

8.3 가임 여성 및 남성

BLENREP은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다[특정 모집단에서의 사용(8.1) 참조].

임신검사

BLENREP을 개시하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

여성: 가임 여성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

남성: 유전독성 가능성으로 인해, 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다[비임상 독성학(13.1) 참조].

불임

동물 시험의 소견에 기반하여, BLENREP은 여성과 남성의 생식력을 손상시킬 수 있다. 영향은 수컷 랫트에서 가역적이지 않았으나 암컷 랫트에서 가역적이었다[비임상 독성학(13.1) 참조].

8.4 소아 사용

소아 환자에서 BLENREP의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8.5 노인 사용

DREMM-7에서 BLENREP을 투여받은 242명의 환자 중 121명(50%)은 65세 이상이었고 37명(15%)은 75세 이상이었다. 65세 이상의 환자와 젊은 성인 환자 간에 BLENREP의 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

DREMM-7 시험에서 BLENREP을 투여받았고 유효성에 대해 평가된 108명의 환자 중, 65세 이상의 환자에서의 유효성이 젊은 성인 환자와 다른지 여부를 결정하기에는 고령 성인의 수가 불충분했다.

8.6 간 장애

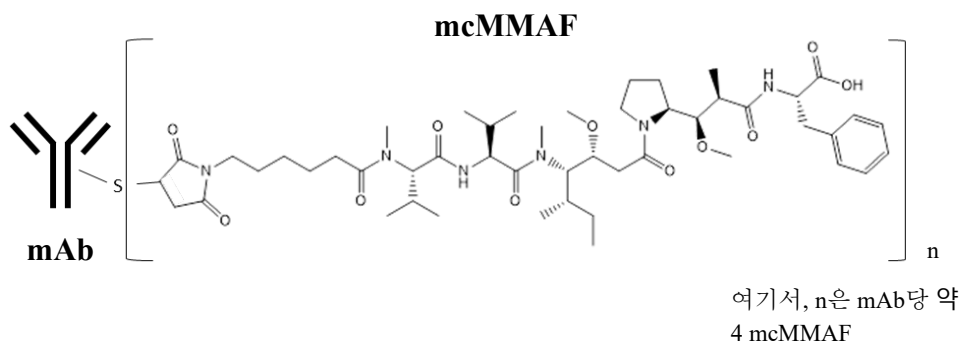
경증 간장애(총 빌리루빈 > 정상 상한치[ULN] ~ $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 및 아스파테이트 아미노전이효소[AST] 또는 총 빌리루빈 $\leq \text{ULN}$ 과 AST >ULN)가 있는 환자에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

중등도 또는 중증 간장애 환자에서 BLENREP의 권장 용량은 확립되지 않았다[임상 약리학(12.3) 참조].

11 설명

벨란타맙 마포도틴-blmf는 B세포 성숙 항원(BCMA) 표적 항체 및 미세소관 억제제 접합체이다. 벨란타맙 마포도틴-blmf는 3가지 성분으로 구성된 항체 접합체로, 1) 탈푸코실화 인간화 면역글로불린 G1 단클론항체가 3) 프로테아제 내성 말레이미도카프로일 링커를 통해 2) 미세소관 억제제 mcMMAF에 공유 결합되어 있다.

항체는 재조합 DNA 기술을 사용하여 포유류 세포주(중국 햄스터 난소)에서 생산되며, 미세소관 억제제와 링커는 화학적 합성에 의해 생산된다. 약 4개의 마포도틴 분자가 각 항체 분자에 부착되어 있다. 벨란타맙 마포도틴-blmf의 분자량은 약 152 kDa이다. 벨란타맙 마포도틴-blmf의 구조는 다음과 같다.



주사용 BLENREP(벨란타맙 마포도틴-blmf)은 정맥 내 사용 전 재구성 및 추가 희석을 위한 단회 투여 바이알에 담긴 멸균 상태의 방부제가 첨가되지 않은 백색 내지 황색 동결건조 분말이다. BLENREP은 바이알당 70mg으로 공급되며, 50mg/mL 농도를 얻기 위해 1.4mL의 멸균 주사용수, USP로 재구성해야 한다. 재구성된 용액의 각 mL에는 벨란타맙 마포도틴-blmf(50mg)와 비활성 성분인 구연산 일수화물(0.46mg), 에데트산 이나트륨(0.017mg), 폴리소르베이트 80(0.2mg), 구연산나트륨(5.88mg), 트레할로스(68.4mg)가 함유되어 있다. 재구성된 용액의 pH는 6.2이다.

12 임상 약리학

12.1 작용 기전

벨란타맙 마포도틴-blmf는 항체-약물 접합체(ADC)이다. 항체 성분은 정상 B 림프구 및 다발성 골수종 세포에서 발현되는 단백질인 BCMA를 표적으로 하는 탈푸코실화 IgG1이다. 소분자 성분은 미세소관 억제제인 mcMMAF이다. BCMA에 결합하면 벨란타맙 마포도틴-blmf가 내재화되고, 그 후 단백질분해 절단을 통해 세포독성 제제(cys-mcMMAF)가 방출된다. 방출된 cys - mcMMAF는 세포 내에서 미세소관 네트워크를 파괴하여 세포 주기 정지 및 세포 사멸을 초래한다.

벨란타맙 마포도틴-blmf는 다발성 골수종 세포에서 항종양 활성을 보였으며, cys - mcMMAF 유도 세포 사멸을 통한 종양 세포 사멸 및 항체 의존적 세포독성과 항체 의존적 세포 포식작용을 통한 종양 세포 용해를 매개했다.

12.2 약력학

노출-반응 관계

BLENREP을 Vd와 병용했을 때, 벨란타맙 마포도틴-blmf 제1주기 노출이 높을수록 일부 안전성 이상반응(예: ≥ 2 등급 각막 검사 소견)의 발생률이 더 높았다.

심장 전기생리학

벨란타맙 마포도틴-blmf는 권장 용량에서 의미 있는 QTc 연장(>10ms)을 보이지 않았다.

12.3 약동학

벨란타맙 마포도틴-blmf는 용량 비례적 약동학을 보였으며, 시간 경과에 따라 청소율이 점진적으로 감소했다. 30분의 계획된 주입 기간 후, 최대 벨란타맙 마포도틴-blmf 혈장 농도는 주입 종료 시 또는 직후에 발생했다. 3주마다 1회 투여 용법으로 관찰된 바와 같이 벨란타맙 마포도틴-blmf의 축적은 ADC에 대해 미미하거나 중등도였다(제1주기 대 제3주기 비율은 C_{max} 는 1.13, AUC는 1.58이었다).

표 7은 첫 3주 간격 종료 시 제1주기에 2.5mg/kg 용량에 대한 벨란타맙 마포도틴-blmf의 약동학을 기술한다.

표 7. 약동학 매개변수 요약^a

	AUC ^b	C_{max}	C_{tau}
ADC (%)	3,950mcg•h/mL (30.6)	43.7mcg/mL (22.1)	2.03mcg/mL (62.5)
cys-mcMMAF (%)	94.2ng•h/mL (42.3)	0.976ng/mL (45.3)	-

ADC = antibody drug conjugate, 항체 약물 접합체; AUC = area under the curve, 곡선하면적; C_{max} = maximum plasma concentration, 최대 혈장 농도; C_{tau} = concentration at the end of a dosing interval, 투여 간격 종료 시 농도.

^a 데이터는 기하평균(CV%)으로 제시.

^b ADC의 AUC는 AUC_(0-21일)이고 cys-mcMMAF는 AUC_(0-7일)이다.

분포

생체 외에서, cys - mcMMAF는 인간 혈장에서 낮은 단백질 결합(5ng/mL 농도에서 70% 비결합)을 보였다.

벨란타맙 마포도틴-blmf의 기하 평균(CV%) 항정상태 분포 용적은 10.8L(22.2%)였다.

제거

기하 평균(CV%) 벨란타맙 마포도틴-blmf(ADC) 초기 전신 청소율(CL)은 0.901L/day(40%)였고 제거 반감기는 13일(26%)이었다. 투여 후, 항정상태 CL은 0.605L/day(43%) 또는 초기 전신 CL보다 약 33% 더 낮았으며 제거 반감기는 17일(31%)이었다.

소변으로 배설된 무손상 cys - mcMMAF 분획은 제1주기 용량의 약 18%였으며, 다른 mcMMAF 관련 대사물의 증거는 없었다.

대사: 벨란타맙 마포도틴-blmf의 단클론항체 부분은 전신에 존재하는 단백질분해 효소에 의해 작은 펩티드 및 개별 아미노산으로 단백질분해를 거칠 것으로 예상된다. Cys - mcMMAF는 인간 간 S9 분획 배양 시험에서 대사 청소율이 제한적이었다.

특정 모집단

연령(32~89세), 성별, 인종(백인 대 흑인 대 아시아인), 체중(37~170 kg), 경증 내지 중증 신장장애 및 신부전($eGFR < 30 \text{ mL/min}$), 또는 경증 간장애(총 빌리루빈 $>ULN \sim \leq 1.5 \times ULN$ 이고 일체의 AST 또는 총 빌리루빈 $\leq ULN$ 이고 AST $>ULN$)에 기반하여 벨란타맵 마포도틴-b1mf의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

중등증(총 빌리루빈 $>1.5 \times ULN \sim \leq 3 \times ULN$ 이고 일체의 AST) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈 $>3 \times ULN$ 이고 일체의 AST)가 벨란타맵 마포도틴-b1mf의 약동학에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

생체 외 시험:

시토크롬 P450(CYP) 효소: Cys-mcMMAF는 시토크롬 P450 효소의 억제제, 유도제 또는 민감한 기질이 아니다.

수송체 시스템: Cys - mcMMAF는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3, 다약제 내성 관련 단백질(MRP)1, MRP2, MRP3, 담즙산염 배출 펌프(BSEP)의 기질이며, P-당단백질(P-gp)의 가능한 기질이다.

12.6 면역원성

관찰된 항약물 항체 발생률은 분석의 민감도 및 특이성에 크게 의존한다. 분석 방법의 차이로 인해 아래 기술된 시험의 항약물 항체 발생률과 BLENREP 또는 다른 벨란타맵 마포도틴-b1mf 제품의 발생률을 포함해 다른 시험의 항약물 항체(ADA) 발생률의 의미 있는 비교는 가능하지 않다.

병용 요법 시험에서, 환자의 3%(15/515)가 투여로 인해 발생한 벨란타맵 마포도틴-b1mf ADA에 대한 검사에서 양성으로 나타났다. ADA 검사 결과가 양성인 15명의 환자 중 2명이 중화 항-벨란타맵 마포도틴-b1mf 항체 검사 결과가 양성이었다.

13 비임상 독성학

13.1 발암성, 돌연변이 유발, 생식력 장애

벨란타맵 마포도틴-b1mf에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

벨란타맵 마포도틴-b1mf는 수적이상 기전을 통해 인간 림프구의 생체 외 소핵 시험에서 유전독성을 보였다. 이러한 결과는 튜불린에 결합하여 미세소관 해중합을 유발해 세포 분열 중 방추체 해체를 초래하는 MMAF의 약리학적 효과와 일치한다. Cys - mcMMAF는 세균 역돌연변이 분석(Ames 시험), L5178Y 마우스 림프종 전진 돌연변이 시험 또는 생체 내 랫트 골수 소핵 시험에서 돌연변이 유발성이 없었다.

벨란타맵 마포도틴-b1mf에 대한 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫트에서 벨란타맵 마포도틴-b1mf의 정맥내 투여를 이용한 반복 투여 독성 시험의 결과는 수컷 및 암컷 생식 기능 및 수태능 손상 가능성을 시사한다. 랫트에서, $\geq 10 \text{ mg/kg}$ 용량으로 3주 동안 주 1회 투여(AUC를 근거로 2.5 mg/kg 의 최대 권장 인간 용량[MRHD]에서의 노출의 약 5배)는 고환의 정세관 변성 및 위축과 난소의 황체화된 비배란성 난포를 초래했다. 암컷에서의 소견은 가역적이었으며, 고환의 소견은 주 1회 투여를 동반한 12주 회복 기간 종료 시 또는 $\geq 10 \text{ mg/kg}$ 용량으로 13주 동안 3주마다 투여 시 가역적이지 않았다. 수컷 원숭이에서, 13주 동안 주 1회 투여한 10 mg/kg (AUC에 기반한

MRHD에서의 노출의 약 5배)의 시험된 최고 용량은 고환의 정세관 변성을 초래했으며, 이는 12주 회복 기간 후 완전히 가역적이었다.

14 임상 시험

보르테조미드 및 텍사메타손과 병용 시 재발성 또는 불응성 다발성 골수종

다라투무맙, 보르테조미드, 텍사메타손(DVd)과 비교하여 보르테조미드 및 텍사메타손(BVd)과 병용한 BLENREP의 유효성을 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 대상으로 한 공개, 무작위 배정, 다기관 시험인 DREAMM - 7(NCT04246047)에서 평가했다. 환자들은 최소 한 가지의 이전 치료를 받았고 가장 최근의 치료 라인 중 또는 치료 후 문서화된 질병 진행을 보였다.

다라투무맙 또는 보르테조미드에 불응성 또는 불내성이었거나 이전에 항-BCMA 치료에 노출된 환자는 제외되었다. 경증 점상 각막병증을 제외하고, 기존 각막 질환이 있는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음 투여군에 1:1로 무작위 배정되었다:

- 각 21일 주기의 제1일에 3주마다 BLENREP 2.5mg/kg(IV). 제1~8주기(21일 주기) 제1, 4, 8, 11일에 보르테조미드 1.3mg/m²(이하) 및 보르테조미드 투여 당일 및 그 다음날 텍사메타손 20mg(IV 또는 경구). 제9주기부터 BLENREP 투여는 단일 제제로 지속되었다.
- 제1~3주기 동안 매주, 제4~8주기 동안 3주마다 다라투무맙 16mg/kg(IV). 제1~8주기(21일 주기) 제1, 4, 8, 11일에 보르테조미드 1.3mg/m²(이하) 및 보르테조미드 투여 당일 및 그 다음날 텍사메타손 20mg(IV 또는 경구). 제9주기부터 다라투무맙 투여는 단일 제제로 지속되었다.

각 군에서 텍사메타손 용량 수준은 75세 이상의 환자들에서 절반으로 감량했다. BLENREP 또는 다라투무맙 투여는 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 시까지 지속되었다.

유효성은 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)에 기반하여 확립되었다.

프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함하여 이전에 최소 두 가지의 치료를 받은 총 217명의 환자가 유효성에 대해 평가되었다(BVd군에서 108명, DVd군에서 109명). 베이스라인 인구통계 및 특성은 투여군 전반에서 유사했다. 연령 중앙값은 65세(범위: 39~86세)였고, 43%는 65~74세, 11%는 75세 이상이었으며, 53%는 남성이었고, 86%는 백인, 11% 아시아인, 2%는 흑인이었으며, 스크리닝 시 R-ISS 병기는 37%에서 1기, 56%에서 2기, 6%에서 3기였으며, 고위험 세포유전학(t(11;14), t(14;16) 또는 17p13del 존재)은 29%에서, 골수외 질환은 11%에서 존재했다. 이전 치료 라인 수 중앙값은 3(범위: 2~7)이었으며, 2%는 이전에 항-CD38 단클론항체를 투여받았고, 71%는 이전에 자가 줄기 세포 이식을 받았다. 전체적으로, 환자의 19%는 프로테아좀 억제제에 불응성이었고 59%는 면역조절제에 불응성이었다.

유효성 결과는 표 8과 그림 1 및 2에 요약되어 있다.

표 8. DREAMM-7의 유효성 결과

	BLNREP + 보르테조밍 및 텍사메타손 N = 108	다라투무맙 + 보르테조밍 및 텍사메타손 N = 109
무진행 생존 (PFS)^{a,b,c}		
사례를 경험한 환자 수 (%)	42 (39)	73 (67)
개월 단위 중앙값 (95% CI) ^d	31.3 (23.5, NR)	10.4 (7, 13.4)
위험비 (95% CI) ^e	0.31 (0.21, 0.47)	
전체 생존 (OS)^{a,f}		
사례를 경험한 환자 수 (%)	33 (31)	57 (52)
개월 단위 중앙값 (95% CI) ^d	NR (NR, NR)	35.7 (21.1, NR)
위험비 (95% CI) ^e	0.49 (0.32, 0.76)	
전체 반응률 (ORR)^{a,b,c,g}, % (95% CI)	81.5 (72.9, 88.3)	56.9 (47, 66.3)
엄격한 완전반응 (sCR), n (%)	15 (13.9)	4 (3.7)
완전반응 (CR), n (%)	19 (17.6)	5 (4.6)
매우 양호한 부분반응 (VGPR), n (%)	34 (31.5)	23 (21.1)
부분 반응 (PR), n (%)	20 (18.5)	30 (27.5)
미세 잔존 질환 (MRD) 음성률^{a,b,h}, n (%)	25 (23.1)	3 (2.8)
95% CI	(15.6, 32.2)	(0.6, 7.8)
CR 이상 환자에서 MRD 음성률^{b,h}		
CR 이상을 보인 환자 수	34	9
MRD 음성률, n (%)	25 (73.5)	3 (33.3)
(95% CI)	(55.6, 87.1)	(7.5, 70.1)

NR = 도달하지 않음.

^a 프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함하여 이전에 최소 두 가지의 치료를 받은 모든 무작위배정 환자를 기준으로 했다.

^b 추적관찰 중앙값 27.9개월.

^c 반응은 국제다발골수종연구회 기준에 따른 독립검토위원회에 기반했다.

^d Brookmeyer 및 Crowley 방법을 따름.

^e 층화 콕스 회귀 모델에 기반함.

^f 추적관찰 중앙값 38.7개월.

^g ORR: sCR+CR+VGPR+PR.

^h 10⁻⁵ 임계값에서 차세대 염기서열분석 (clonoSEQ) 으로 평가한다.

그림 1. DREAMM - 7에서 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 곡선

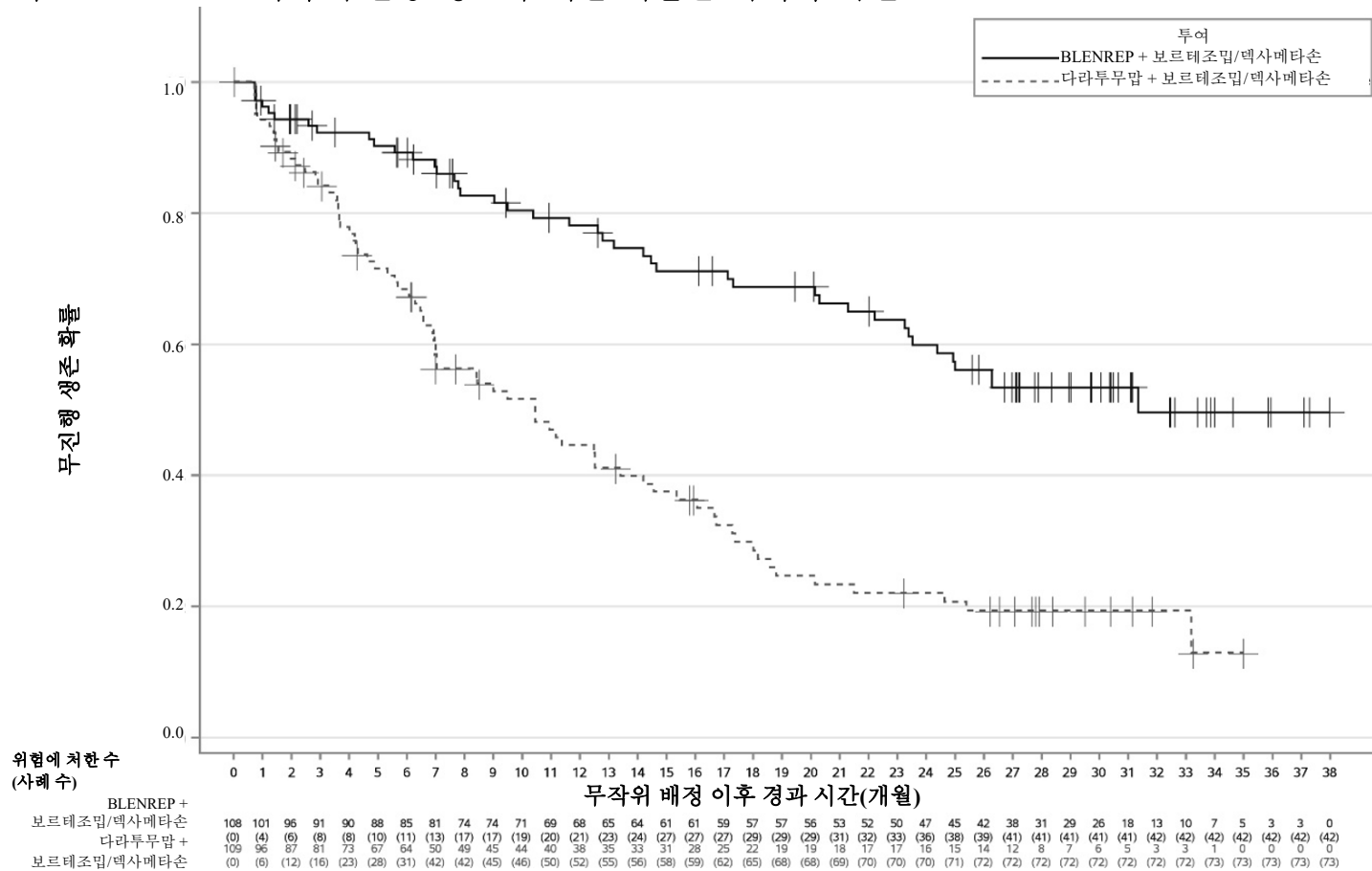
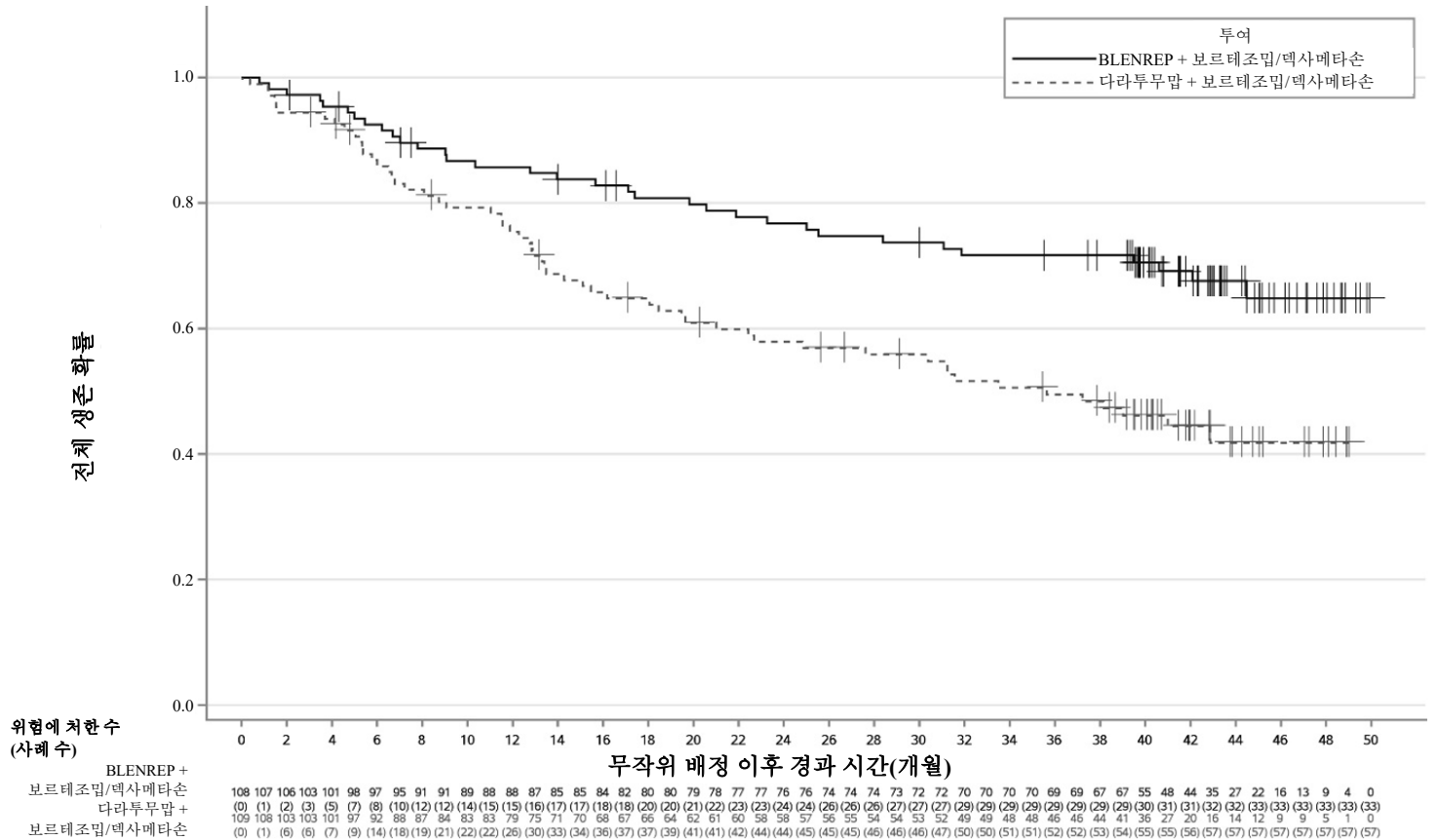


그림 2. DREAMM - 7에서 전체 생존에 대한 카플란-마이어 곡선



반응을 달성한 환자에서 반응까지의 시간 중앙값은 BVd군에서 1.43개월(범위: 0.7~8.4개월), DVd군에서 1.03개월(범위: 0.7~11.1개월)이었다.

15 참고문헌

1. “OSHA Hazardous Drugs.” *OSHA*. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>.

16 공급/보관 및 취급 방법

주사용 BLNREP(벨란타맙 마포도틴-blmf)은 정맥 내 사용 전 재구성 및 추가 희석을 위한 멸균 상태의 방부제가 첨가되지 않은 백색 내지 황색 동결건조 분말이다.

BLNREP은 고무 마개(천연 고무 라텍스로 제조되지 않음)와 제거 가능한 캡이 있는 알루미늄 오버실이 있는 70mg 단회 투여 바이알 1개가 들어 있는 상자에 공급된다(NDC 0173 - 0913 - 01).

바이알은 36°F~46°F(2°C~8°C)에서 냉장 보관한다.

BLNREP은 위해 의약품이다. 해당 특별 취급 및 폐기 절차를 따른다.¹

17 환자 상담 정보

환자에게 FDA 승인 환자 라벨링(투약 가이드)을 읽도록 권고한다.

안구 독성

- BLENREP 투여 기간 동안 안구 독성이 발생할 수 있음을 환자에게 알린다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- 환자에게 새로운 또는 악화된 눈 증상을 인지하는 경우 즉시 담당 의료진에게 알리도록 조언한다[용량 및 투여(2.1), 경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- 환자에게 BLENREP 시작 전, 각 투여 전, 새로운 또는 악화된 눈 증상에 대해 즉시, 그리고 임상적 필요에 따라 안과 전문가에게 보내져 안과 검사를 받을 것이라고 알린다[용량 및 투여(2.1), 경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- 환자에게 최초 주입부터 투여 종료 시까지 계속해서 최소 1일 4회 무방부제 인공눈물을 투여하고, 치료 기간 동안 콘택트 렌즈 착용을 피하도록 권고한다. 밴드형 콘택트 렌즈는 안과 전문가의 지시에 따라 사용할 수 있다[용량 및 투여(2.1, 2.3), 경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- BLENREP이 시력에 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로 운전 또는 기계 조작 시 주의를 기울이도록 환자에게 조언한다[경고 및 주의사항(5.1) 참조].

BLENREP REMS

- BLENREP은 안구 독성의 위험으로 인해 BLENREP REMS라는 제한된 프로그램을 통해서만 이용할 수 있음을 환자에게 알린다[경고 및 주의사항(5.2) 참조].
- 환자는 안구 독성 위험에 대한 상담을 받고, REMS에 등록하며, 안과 검사를 통한 지속적인 모니터링을 준수해야 한다. 환자에게 BLENREP REMS 환자 안내서가 제공된다. 이 가이드는 BLENREP의 안구 독성 위험을 기술한다[경고 및 주의사항(5.2) 참조].

혈소판감소증

- 환자에게 출혈의 징후 또는 증상이 발생하는 경우 담당 의료진에게 알리도록 조언한다[경고 및 주의사항(5.3) 참조].

배태자 독성

- 임신부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 가임 여성에게 알려지거나 의심되는 임신에 대해 담당 의료진에게 알리도록 조언한다[경고 및 주의사항(5.4), 특정 모집단에서의 사용(8.1, 8.3) 참조].
- 가임 여성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다[경고 및 주의사항(5.4), 특정 모집단에서의 사용(8.3) 참조].
- 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다[특정 모집단에서의 사용(8.3), 비임상 독성(13.1) 참조].

수유

- 여성에게 BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유를 하지 않도록 권고한다[특정 모집단에서의 사용(8.2) 참조].

붙임

- 가임 남성 및 여성에게 BLENREP이 생식력을 손상시킬 수 있음을 알린다[특정 모집단에서의 사용 (8.3) 참조].

간질폐렴

- 환자에게 새로운 또는 악화된 호흡기 증상을 즉시 담당 의료진에게 보고하도록 권고한다[이상반응 (6.1) 참조].

상표는 GSK 그룹사가 소유하거나 라이선스를 취득한 것이다.



제조사:

GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia PA, 19104
미국 라이선스 번호 1727

제조의뢰자:

GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701
©2025 GSK 그룹사 또는 그 라이선서.
BLP:1PI

투약 가이드

BLENREP (BLEN - REP)

(벨란타말 마포도틴-blmf)

주사용, 정맥 내 사용용

BLENREP에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까?

BLENREP은 다음을 포함한 중대한 부작용을 유발할 수 있습니다.

- **눈 문제.** 눈 문제는 BLENREP에서 흔하며 또한 중증일 수 있습니다. BLENREP은 눈 표면의 변화를 유발할 수 있으며, 이는 다음을 포함한 눈 문제의 증상으로 이어질 수 있습니다.
 - 시력 감소
 - 눈에 무언가가 있는 것 같은 느낌
 - 흐린 시야
 - 눈 자극
 - 안구 건조
 - 눈 통증
 - 빛에 대한 민감성

BLENREP 투여 기간 동안 감염을 포함한 눈 표면의 궤양(각막 궤양)이 발생할 수도 있습니다.

BLENREP 투여 기간 동안 새로운 또는 악화된 눈 증상 또는 시력 변화를 발견하는 경우, 즉시 담당 의료진에게 알려십시오.

담당 의료진이 투여를 시작하기 전, 각 BLENREP 용량을 투여받기 전, 그리고 일체의 새로운 또는 악화된 눈 문제에 대해 필요에 따라 눈을 검사하기 위해 귀하를 안과 전문가(예: 안과전문의 또는 검안사)에게 의뢰할 것입니다. 다음을 수행하는 것이 중요합니다.

- 일부 변화는 증상 없이 발생할 수 있고 눈 검사에서만 관찰될 수 있으므로 모든 눈관리 예약을 지킵니다.
- 첫 주입부터 시작하여 BLENREP 투여 종료 시까지 하루에 최소 4회 무방부제 인공눈물을 사용합니다.
- 안과 전문의의 지시가 없는 한, BLENREP 치료 기간 동안 콘택트 렌즈 착용을 피합니다.
- BLENREP은 시력을 변화시킬 수 있으므로 운전 또는 기계 조작 시 주의합니다.

눈 문제의 위험으로 인해, BLENREP은 BLENREP 위험 평가 및 완화 전략(REMS)이라는 제한된 프로그램을 통해서만 이용할 수 있습니다. 담당 의료진이 눈 문제의 위험을 설명하는 BLENREP REMS 환자 안내서를 제공하고 REMS 프로그램에 대해 설명해 드릴 것입니다. BLENREP을 투여받기 위해서는 REMS 프로그램에 등록하고 투여 기간 동안 눈 검사를 받아야 합니다. 부작용에 대한 자세한 정보는 “BLENREP의 가능한 부작용은 무엇입니까?”를 참조하십시오.

BLENREP이란 무엇입니까?

BLENREP은 다음과 같은 다발성 골수종이 있는 성인을 치료하기 위해 보르테오미드 및 텍사메타손 약물과 병용하여 사용되는 처방약입니다.

- 프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함하여 이전에 최소 2회의 치료를 받은 경우, 그리고
- 암이 재발했거나 이전 치료에 반응하지 않은 경우.

BLENREP이 소아에서 안전하고 효과적인지 여부는 알려져 있지 않습니다.

BLENREP을 투여받기 전, 다음과 같은 경우를 포함한 모든 의학적 상태에 관해 담당 의료진에게 알려십시오.

- 시력 또는 눈 문제가 있거나 있었던 경우.
- 출혈 문제가 있거나 있었던 경우.
- 임신 중이거나 임신을 계획하고 있는 경우. BLENREP은 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다.

가임 여성:

- 귀하가 BLENREP 투여를 시작하기 전에 담당 의료진이 임신 검사를 실시할 것입니다.
- BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하십시오. 이 기간 동안 사용할 수 있는 피임법에 대해 담당 의료진과 상의하십시오.
- BLENREP 투여 기간 동안 임신하게 되거나 임신했을 수 있다고 생각하는 경우, 담당 의료진에게 알려십시오.

가임 여성 파트너가 있는 남성:

- BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하십시오.
- 모유 수유 중이거나 모유 수유를 계획하고 있는 경우, BLENREP이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. BLENREP 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유를 하지 마십시오.

처방약 및 일반의약품, 비타민, 생약 보충제를 포함하여 귀하가 복용하는 모든 약물에 대해 담당 의료진에게 알려십시오.

BLENREP은 어떻게 투여받습니까?

- 담당 의료진이 약 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 BLENREP을 투여할 것입니다.
- BLENREP은 보통 3주마다 투여합니다.
- 귀하의 담당 의료진이 귀하가 필요한 치료 횟수를 결정할 것입니다.
- 예약을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 담당 의료진에게 전화하여 예약 일정을 다시 잡으십시오.

BLENREP의 가능한 부작용은 무엇입니까?

BLENREP은 다음을 포함한 중대한 부작용을 유발할 수 있습니다.

- “BLENREP에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까?”의 “눈 문제”를 참조하십시오.
- **혈소판 감소(혈소판감소증)**는 BLENREP에서 흔하며 중증일 수도 있습니다. 혈소판은 혈액 응고를 돕는 혈액 세포의 한 종류입니다. 담당 의료진이 귀하가 BLENREP 투여를 시작하기 전과 필요에 따라 투여 기간 동안 혈액 세포 수를 확인할 것입니다. BLENREP 투여 기간 동안 출혈 또는 멍이 발생하는 경우 담당 의료진에게 알려십시오.

보르테조미드 및 텍사메타손과 병용 투여 시 BLENREP의 가장 흔한 부작용은 다음과 같습니다.

- | | |
|--|------------|
| ● “BLENREP에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까?”의 “눈 문제”를 참조하십시오. | ● 피로감 |
| ● 상기도 감염 | ● 폐렴 |
| ● 간 문제 | ● 백내장 |
| ● 설사 | ● COVID-19 |

BLENREP 투여 기간 동안 가장 흔한 중증 혈액 검사 이상 결과에는 혈소판, 백혈구, 헤모글로빈 감소, 특정 간 효소 증가가 포함됩니다.

숨가쁨, 흉통 또는 기침을 포함해 폐 문제의 새로운 또는 악화된 설명되지 않는 징후 또는 증상이 발생하는 경우, 즉시 담당 의료진에게 알려십시오.

귀하가 중대한 부작용을 경험하는 경우, 담당 의료진이 BLENREP 용량을 감량하거나, BLENREP 투여를 일시적으로 중단하거나, 완전히 중단할 수 있습니다.

BLENREP은 남성과 여성의 생식력에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 귀하의 가임 능력에 영향을 미칠 수 있습니다. 이것이 우려되는 경우 담당 의료진과 상의하십시오.

이는 BLENREP의 가능한 모든 부작용이 아닙니다.

부작용에 대한 의학적 조언을 구하려면 담당 의사에게 전화하십시오. 1 - 800 - FDA - 1088로 FDA에 부작용을 보고할 수 있습니다.

BLENREP의 안전하고 효과적인 사용에 대한 일반 정보.

의약품은 때때로 투약 안내서에 나열된 것 이외의 목적으로 처방됩니다. 의료 전문가용으로 작성된 BLENREP에 대한 정보는 약사 또는 의료 서비스 제공자에게 문의할 수 있습니다.

BLENREP의 성분은 무엇입니까?

활성 성분: 벨란타말 마포도틴-blmf

비활성 성분: 구연산 일수화물, 에데트산 이나트륨, 폴리소르베이트 80, 구연산나트륨, 트레할로스.



제조사:
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia PA, 19104
미국 라이선스 번호 1727

제조의뢰자:
GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701
©2025 GSK 그룹사 또는 그 라이선서.
BLP: 1MG

자세한 내용은 GlaxoSmithKline(GSK)에 1 - 888 - 825 - 5249번으로 전화하십시오.

상표는 GSK 그룹사가 소유하거나 라이선스를 취득한 것이다.

이 투약 안내서는 미국 식품의약청의 승인을 받았습니다.

개정: 2025년 10월