의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.08.27.</td><td>접수번호</td><td>20210209348</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">㈜사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리브타요주(세미플리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세미플리맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(7.0 밀리리터) 중 세미플리맙 350 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약 350 mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.10.25.</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">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2018.09.28. 허가
유럽(EMA) : 201.06.28. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최경민 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)
(기시) 최예진 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)
(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조미나 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암

○ 용법·용량

권장 용량
이 약 350 mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한다.
이 약은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

용량 조절
이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 개인별 안전성 및 내약성에 기반하여 투여 보류 또는 중단이 필요할 수 있다.
약물이상반응을 관리하기 위한 용량조절 권장지침은 표 1을 참고한다. (사용상의 주의사항 2. 약물이상반응 2) 면역 관련 약물이상반응 및 3. 일반적 주의 1) 면역 관련 약물이상반응 항 참고)

표 1. 약물이상반응에 대한 용량 조절 권장지침

약물이상반응	중증도[a]	용량 조절	추가적 중재
면역 관련 약물이상반응			
폐염증	2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		폐염증이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.	
	3등급 또는 4등급 또는, 재발성 2등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 2~4mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
결장염	2등급 또는 3등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드

			를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		결장염 또는 설사가 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.	
	4등급 또는 재발성 3등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
간염	AST 또는 ALT가 ULN의 3배 초과 ~ 5배 이하 또는, 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과~3배 이하인 2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		간염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되거나 코르티코스테로이드 감량완료 후 기저치 AST 또는 ALT로 돌아오면 이 약의 투여를 재개한다.	
	AST 또는 ALT가 ULN의 5배 초과 또는, 총 빌리루빈이 ULN의 3배 초과한 3등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
갑상선저하증	3등급 또는 4등급	투여 보류	임상적 필요에 따라 갑상선 호르몬 보충 시작
		갑상선저하증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
갑상선항진증	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
		갑상선항진증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
갑상선염	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
		갑상선염이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
뇌하수체염	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충
		뇌하수체염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
부신 기능부전	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차

			감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충
		부신 기능부전이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
제1형 당뇨병	3등급 또는 4등급(고혈당증)	투여 보류	임상적 필요에 따라 항고혈당제 치료 시작
		당뇨병이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
피부 약물이상반응	1주 넘게 지속된 2등급, 3등급 또는, 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사용해(TEN)가 의심되는 경우	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		피부 반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
	4등급 또는, SJS 또는 TEN으로 확진된 경우	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
이전에 이델라리시브 치료를 받은 환자에서 면역 관련 피부 약물이상반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응	2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량
		피부 반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.	
	3등급 또는 4등급 (내분비병증 제외) 또는, 재발성 2등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량
신기능 장애를 동반한 신장염	2등급의 크레아티닌 수치 증가	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		신장염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.	
	3등급 또는 4등급의 크레아티닌 수치 증가	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.

<table>
<tr><td rowspan="8">기타 면역관련 약물이상반응</td><td>반응 유형에 따른 2등급 또는 3등급</td><td>투여 보류</td><td>임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 대증치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td colspan="2">기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>반응 유형에 따른 3등급 또는 4등급(내분비병증 제외)</td><td rowspan="6">영구 중단</td><td rowspan="6">임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급 신경독성</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급 심근염 또는 심장막염</td></tr>
<tr><td>재발성 3등급 면역관련 약물이상반응</td></tr>
<tr><td>12주 이상 지속되는 2등급 또는 3등급 면역 관련 약물이상반응(내분비병증 제외)</td></tr>
<tr><td>12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10mg 이하의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량으로 감량하지 못하는 경우</td></tr>
<tr><td colspan="4">주입 관련 반응</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주입 관련 반응</td><td>1등급 또는 2등급</td><td>투여 일시 중지 또는 주입 속도 감소</td><td rowspan="2">대증치료 시작</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급</td><td>영구 중단</td></tr>
</table>

ALT: 알라닌 아미노전이효소; AST: 아스파르트산 아미노전이효소; ULN: 정상 상한치

[a]독성 등급은 최신의 NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 안전성은 2건의 임상시험에서 이 약 단일요법을 투여 받은 진행성 피부 편평세포암 환자 219명을 포함하여 591명의 진행성 고형 악성종양 환자에서 평가되었다. 219명 중 131명이 전이성 피부 편평세포암(절 전이 또는 원격 전이)이었고 88명이 국소 진행성 피부 편평세포암이었다. 면역 관련 약물이상반응은 5등급(0.7%), 4등급(1.2%), 3등급(6.3%)을 포함하여 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 20.3%에서 발생했다. 면역 관련 약물이상반응은 4.4%의 환자에서 이 약의 영구 중단으로 이어졌다. 가장 흔한 면역 관련 약물이상반응은 갑상선저하증(7.1%), 폐염증(3.7%), 피부 약물이상반응(2.0%), 갑상선항진증(1.9%), 간염(1.9%) 이었다. 약물이상반응은 8.6% 환자에서 중증이었다. 약물이상반응으로 인해 환자의 5.8%에서 이 약의 영구 중단으로 이어졌다.

스티븐스-존슨 증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)를 포함한 중증 피부 이상반응(SCAR)이 이 약의 치료와 관련하여 보고되었다.

약물이상반응 일람표

표 2는 약물이상반응을 기관계 분류 및 빈도에 따라 기재되었다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도 범주에서, 약물이상반응은 중증도가 높은 순으로 표기되었다.

표 2. 이 약을 투여 받은 환자의 약물 이상반응

	1-5등급(빈도 범주)	1-5등급(%)	3-5등급(%)
면역계 장애			
주입 관련 반응	흔하게	4.1	0
쇼그렌 증후군	흔하지 않게	0.5	0
면역성 혈소판 감소성 자색반	흔하지 않게	0.2	0
혈관염	흔하지 않게	0.2	0
고형 장기 이식 거부[a]	빈도 불명	-	-
내분비 장애			
갑상선저하증	흔하게	9.6	0
갑상선항진증	흔하게	2.7	0
1형 당뇨병[b]	흔하지 않게	0.7	0.7
부신 부전	흔하지 않게	0.5	0.5
뇌하수체염	흔하지 않게	0.5	0.5
갑상선염	흔하지 않게	0.2	0
신경계 장애			
신생물 딸림 뇌척수염	흔하지 않게	0.2	0.2
만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증	흔하지 않게	0.5	0
뇌염	흔하지 않게	0.5	0.5
수막염[c]	흔하지 않게	0.5	0.5
갈랭-바레 증후군	흔하지 않게	0.2	0.2

중추 신경계 염증	흔하지 않게	0.2	0
말초 신경병증[d]	흔하지 않게	0.5	0
중증 근육 무력증	흔하지 않게	0.2	0
눈 장애			
각막염	흔하지 않게	0.5	0
심장 장애			
심근염[e]	흔하지 않게	0.5	0.5
심장막염[f]	흔하지 않게	0.5	0.5
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
폐염증	흔하게	5.9	2.3
호흡 곤란[g]	흔하게	2.6	0.3
위장관 장애			
설사[h]	매우 흔하게	13.2	0.5
구내염	흔하게	2.4	0
간담도 장애			
간염[i]	흔하게	1.4	1.4
피부 및 피하 조직 장애			
발진[j]	매우 흔하게	23.3	1.4
소양증[k]	매우 흔하게	12.3	0
근골격 및 결합 조직 장애			
관절통	흔하게	5.0	0
근골격 통증[l]	흔하게	4.1	0.5
관절염[m]	흔하게	1.4	0.5
근육 쇠약	흔하지 않게	0.9	0
류마티스성 다발 근육통	흔하지 않게	0.5	0
근육염[g]	드물게	<0.1	<0.1
신장 및 요로 장애			
신장염	흔하지 않게	0.5	0
전신 장애 및 투여 부위 상태			
피로[n]	매우 흔하게	21.5	0.9
임상 검사			
알라닌 아미노전이효소 증가	흔하게	5.5	0.5
아스파르트산 아미노전이효소 증가	흔하게	5.0	0.9
혈액 알칼리 인산분해효소 증가	흔하게	2.7	0
혈액 크레아티닌 증가	흔하게	1.8	0

독성 등급은 NCI CTCAE v4.03에 따른다.

[a.] 시판 후 사례

[b.] 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 1형 당뇨병 포함

[c.] 수막염, 무균 수막염 포함

[d.] 말초 신경병증, 신경염 포함

[e.] 자가면역 심근염, 심근염 포함

[f.] 자가면역 심장막염, 심장막염 포함

[g.] 빈도는 여러 암 유형에 걸쳐 진행중인 임상시험의 2184명 환자를 기반으로 함

[h.] 설사, 장염 포함

[I.] 간염, 자가면역 간염 포함

[j.] 반상-구진 발진, 발진, 피부염, 일반적 발진, 수포성 피부염, 약물 발진, 홍반, 유사천포창, 건선, 홍반성 발진, 황반 발진, 소양성 발진 및 피부 반응 포함

[k.] 소양증, 알레르기성 소양증 포함

[l] 등 통증, 근골격 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 포함
[m] 관절염 및 다발 관절염 포함
[n] 피로, 무력증 포함
2) 면역 관련 약물이상반응(용법용량 및 사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 1) 면역 관련 약물이상반응 항 참고)
면역 관련 폐염증(Pneumonitis)
면역 관련 폐염증이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 22명(3.7%)에서 발생하였고, 이 중 2명(0.3%)이 5등급, 2명(0.3%)이 4등급, 6명(1.0%)이 3등급의 폐염증이었다. 면역 관련 폐염증으로 인해 591명 중 11명(1.9%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역 관련 폐염증을 보인 22명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 3.8개월 (7일 – 18개월) 이었고 폐염증 지속시간의 중앙값은 21.5일 (5일 – 6.5개월)이었다. 18명(3.0%)의 환자가 중앙값 8.5일 (1일 – 5.9개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 폐염증은 22명 중 14명(63.6%)의 환자에서 해소되었다.
면역 관련 결장염
면역 관련 설사 또는 결장염이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 7명(1.2%)에서 발생하였고, 이 중 2명(0.3%)이 3등급의 면역 관련 설사 또는 결장염을 경험하였다. 면역 관련 설사 또는 결장염으로 인해 591명 중 1명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역 관련 설사 또는 결장염을 보인 7명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 3.8개월 (15일 – 6.0개월) 이었고 면역 관련 설사 또는 결장염 지속시간의 중앙값은 30일 (4일 – 8.6개월)이었다. 면역 관련 설사 또는 결장염을 보인 4명(0.7%)의 환자가 중앙값 29일 (19일 – 2.0개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 면역 관련 설사 또는 결장염은 7명 중 4명(57.1%)의 환자에서 해소되었다.
면역 관련 간염
면역 관련 간염이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 11명(1.9%)에서 발생하였고, 이 중 1명(0.2%)이 5등급, 1명(0.2%)이 4등급, 9명(1.5%)이 3등급의 면역 관련 간염을 경험하였다. 면역 관련 간염으로 인해 591명 중 5명(0.8%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역 관련 간염을 보인 11명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 1.0개월 (7일 – 4.2개월) 이었고 면역 관련 간염 지속시간의 중앙값은 15일 (8일 – 2.7개월)이었다. 면역 관련 간염을 보인 10명(1.7%)의 환자가 중앙값 10.5일 (2일 – 1.9개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 면역 관련 간염은 11명 중 8명(72.7%)의 환자에서 해소되었다.
면역 관련 내분비병증
갑상선저하증이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 42명(7.1%)에서 발생하였고, 이

중 1명(0.2%)이 3등급의 갑상선저하증을 경험하였다. 갑상선저하증으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 갑상선저하증을 보인 42명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 4.2개월(15일 – 18.9개월) 이었다.
갑상선항진증이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 11명(1.9%)에서 발생하였고, 이 중 1명(0.2%)이 3등급의 갑상선항진증을 경험하였다. 갑상선항진증으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 갑상선항진증을 보인 11명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 1.9개월(28일 – 14.8개월) 이었다.
부신 기능부전이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 3명(0.5%)에서 발생하였고, 이 중 1명(0.2%)이 3등급의 부신 기능부전을 경험하였다. 부신 기능부전으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 부신 기능부전을 보인 3명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 11.5개월(10.4개월 – 12.3개월) 이었다. 3명 중 1명이 전신 코르티코스테로이드로 치료받았다.
면역 관련 뇌하수체염이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 1명(0.2%)에서 발생하였고, 3등급의 뇌하수체염이었다.
다른 병인이 없는 1형 당뇨병이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 4명(0.7%)에서 발생하였고, 이 중 3명(0.5%)이 4등급, 1명(0.2%)이 3등급의 1형 당뇨병을 경험하였다. 1형 당뇨병으로 인해 591명 중 1명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 1형 당뇨병을 보인 4명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 2.3개월(28일 – 6.2개월) 이었다.
면역 관련 피부 약물이상반응
면역 관련 피부 약물이상반응이 이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 12명(2.0%)에서 발생하였고, 이 중 6명(1.0%)이 3등급의 면역 관련 피부 약물이상반응을 경험하였다. 면역 관련 피부 약물이상반응으로 인해 591명 중 2명(0.3%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역 관련 피부 약물이상반응을 보인 12명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 1.5개월 (2일 – 10.9개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 4.4 개월(14일 – 9.6개월)이었다. 면역 관련 피부 약물이상반응을 보인 9명(1.5%)의 환자가 중앙값 16일 (7일 – 2.6개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 12명 중 6명(50%)의 환자에서 해소되었다.
면역 관련 신장염
면역 관련 신장염이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 3명(0.5%)에서 발생하였고, 이 중 2명(0.3%)이 3등급의 면역 관련 신장염을 경험하였다. 면역 관련 신장염으로 인해 591명 중 1명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역 관련 신장염을 보인 3명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 1.8개월 (29일 – 4.1개월) 이었고 신장염 지속시간의 중앙값은 18일 (9일 – 29일)이었다. 면역 관련 신장염을 보인 2명(0.3%)의 환자가 중앙값 1.5개월 (16일 – 2.6개월) 동안 고용량의 코르티코스테

로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 신장염은 모든 환자에서 해소되었다.
기타 면역 관련 약물이상반응
아래의 임상적으로 유의한 면역 관련 약물이상반응이 이 약을 투여 받은 591명(달리 명시되지 않는 한)의 환자에서 1% 미만의 비율로 발생하였고, 달리 명시되지 않는 한 3등급 이하였다:
신경계 장애: 수막염[a](4등급), 방종양성 뇌척수염(paraneoplastic encephalomyelitis)(5등급), 길랭-바레 증후군, 중추 신경계 염증, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), 뇌염[b], 중증 근육 무력증, 말초 신경 병증[c]
심장 장애: 심근염[d], 심장막염[e]
면역계 장애: 면역성 혈소판감소성 자반증
혈관 장애: 혈관염
근골격 및 결합 조직 장애: 관절통(1.4%), 관절염[f], 근육 쇠약, 근육통, 류마티스성 다발근육통, 쇼그렌 증후군
눈 장애: 각막염
위장관 장애: 구내염
내분비 장애: 갑상선염
[a] 수막염 및 무균 수막염 포함
[b] 뇌염 및 비감염성 뇌염 포함
[c] 신경염 및 말초 신경병증 포함
[d] 자가면역 심근염 및 심근염 포함
[e] 자가면역 심장막염 및 심장막염 포함
[f] 관절염 및 다발관절염 포함
3) 주입 관련 반응
이 약을 투여 받은 591명의 환자 중 3등급의 주입 관련 반응을 보인 1명 (0.2%)을 포함하여 54명(9.1%)에서 주입 관련 반응이 발생하였다. 2명 (0.3%)의 환자가 주입 관련 반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 주입 관련 반응의 가장 흔한 증상은 오심, 발열, 구토, 복통, 오한, 홍조였다. 모든 환자가 주입 관련 반응에서 회복되었다.
4) 면역원성
다른 모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성이 있을 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 약 1.1%에서 치료로 인한 항체가 발생하였고 그 중 약 0.2%는 지속적인 항체 반응을 나타냈다. 중화 항체는 관찰되지 않았다. 항-약물 항체 발생으로 인하여 약동학 또는 안전성 프로파일이 변한다는 증거는 없었다.

3. 일반적 주의

1) 면역 관련 약물이상반응 (용법용량 및 사용상의주의사항 2. 약물이상반응 2) 면역 관련 약물이상반응 항 참고)

이 약 투여 시 중증 및 치명적인 면역 관련 약물이상반응이 관찰되었다. 이러한 면역 관련 반응은 어느 기관에도 수반될 수 있다. 대부분의 면역 관련 반응은 이 약의 치료 중에 처음 나타나지만, 면역 관련 약물이상반응은 이 약의 중단 이후에도 발생할 수 있다.

이 약 또는 다른 PD-1/PD-L1 저해제로 치료를 받은 환자에서 근육염 및 심근염 또는 중증 근무력증 같이 하나 이상의 신체 기관에 영향을 미치는 면역 관련 이상반응이 동시에 발생할 수 있다.

감염을 포함한 다른 원인을 배제하기 위해 의심되는 면역 관련 약물이상반응을 평가한다. 면역 관련 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 호르몬 보충 요법(임상적 필요에 따라) 그리고 코르티코스테로이드를 통해 면역 관련 약물이상반응을 관리한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중지하거나 영구 중단한다.

① 면역 관련 폐염증(Pneumonitis)

치명적인 증례를 포함하여, 뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드의 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역 관련 폐염증이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 폐염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 폐염증이 의심되는 환자는 방사선 영상검사로 평가하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.

② 면역 관련 결장염

뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역 관련 설사 또는 결장염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 설사 또는 결장염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 지사제 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.

③ 면역 관련 간염

치명적인 증례를 포함하여, 뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역 관련 간염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 치료 전 그리고 치료 중 정기적으로 임상평가에 기반하여 비정상적인 간 검사치에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.

④ 면역 관련 내분비병증

뚜렷한 다른 병인 없이 치료 후 발생한 내분비병증으로 정의되는 면역 관련 내분비병증이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다.

갑상선 장애(갑상선저하증/갑상선항진증/갑상선염)
갑상선 장애가 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 갑상선염은 갑상선 기능 검사의 변동과 관계없이 나타날 수 있다. 갑상선항진증에 이어서 갑상선저하증이 나타날 수 있다. 갑상선 장애는 치료 중 언제든 발생할 수 있다. 치료 시작 시, 치료 중 정기적으로 임상 평가에 기반하여 갑상선 기능 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 호르몬 보충 요법(필요 시) 및 이 약의 치료 조절을 통해 관리한다. 갑상선항진증은 표준 의료 지침에 따라서 관리한다.
뇌하수체염
면역 관련 뇌하수체염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 뇌하수체염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 코르티코스테로이드 및 임상적 필요에 따른 호르몬 보충을 통해 관리한다.
부신 기능부전
부신 기능부전이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 치료 중 및 치료 후 부신 기능부전의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 코르티코스테로이드 및 임상적 필요에 따른 호르몬 보충을 통해 관리한다.
1형 당뇨병
당뇨성 케톤산증을 포함하여 1형 당뇨병이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 고혈당증과 당뇨병의 징후 및 증상에 대해 임상평가에 기반하여 환자를 모니터링하고 경구 항고혈당제 또는 인슐린 및 이 약의 치료 조절을 통해 관리한다.
⑤ 면역 관련 피부 약물이상반응
스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 또는 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN) (일부 증례는 치명적인 결과 수반)와 같은 중증 피부 이상 반응(severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 및 발진, 다형 홍반, 유사 천포창과 같은 다른 피부 반응을 포함하여 뚜렷한 다른 병인 없이 전신 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역 관련 피부 약물이상반응이 이 약의 치료와 관련하여 보고되었다. 의심되는 중증의 피부 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 다른 원인을 배제한다. 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사용해의 증상 또는 징후에 대해서는 환자가 평가 및 치료를 위한 전문적인 치료를 받을 수 있게 하고 치료 조절을 통해 환자를 관리한다.
비호지킨 림프종(Non-Hodgkin Lymphoma, NHL)에서의 이 약을 평가하는 임상시험에 참여 중이었고, 최근에 설파 함유 항생제에 노출된 환자 중 이전에 이델라리시브에 노출된 환자에서 치명적인 독성표피괴사용해를 포함하여 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 구내염 증례가 발생하였다. 즉시 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다.

⑥ 면역 관련 신장염
뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역 관련 신장염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 신장 기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다.
⑦ 기타 면역 관련 약물이상반응
신생물 딸림 뇌척수염(paraneoplastic encephalomyelitis), 수막염 및 근육염을 포함한 기타 치명적이고 생명을 위협하는 면역 관련 약물이상반응이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 다른 원인을 배제하기 위해 의심되는 면역 관련 약물이상반응을 평가한다. 면역 관련 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하며 임상적 필요에 따라 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.
시판 후 고형 장기 이식 거부반응이 이 약 및 다른 PD-1 저해제로 치료받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 사용한 치료는 고형 장기 이식을 받은 환자에서 거부의 위험을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자들에서 잠재적인 장기 거부의 위험 대비 이 약을 사용한 치료의 이익이 고려되어야 한다. 다른 PD-1/PD-L1 저해제로 치료받은 환자에서 동종 조혈모세포 이식과 관련하여 시판 후 이식편-대-숙주 질환의 증례가 보고되었다.
2) 주입 관련 반응
이 약은 중증의 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응을 유발할 수 있다 (2. 약물이상반응 항 참고). 주입 관련 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다. 반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 중단하거나 주입 속도를 늦추거나 또는 영구 중단한다 (용법용량 항 참고).

4. 상호작용
이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다.
이 약의 약력학적 활성 및 유효성에 대한 잠재적 간섭 때문에, 이 약을 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 단, 생리학적 용량의 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량)는 제외한다. 그러나 면역 관련 약물이상반응을 치료하기 위해 이 약을 시작한 후에 전신 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제를 사용할 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성
임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물시험에서 PD-1/PD-L1 신호전달

경로 억제가 발생 중인 태아에 대한 면역-매개 거부 위험을 증가시켜 태아 사망을 초래할 수 있는 것으로 나타났다. 이 약에 대한 동물 생식독성시험은 수행되지 않았다.
인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4 이므로 산모로부터 발생 중인 태아에게 이행될 가능성이 있다. 이 약은 임상적 이익이 잠재적 위험을 상회하지 않는 한, 임부 또는 효과적인 피임법을 사용하고 있지 않은 가임여성에게 권장되지 않는다
임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.
2) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 항체(IgG4 포함)는 사람의 모유에 분비되는 것으로 알려져 있으므로 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

6. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약의 노출은 모든 연령군에 걸쳐 유사하다.

8. 신장애 환자
신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 15~29 mL/분) 환자에서 이 약의 자료는 충분하지 않다.

9. 간장애 환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 간장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 투여 전에 이물과 변색 여부에 대해 이 약을 육안으로 검사한다. 이 약은 투명 내지 약간 유백광의 무색 내지 연한 노란색의 용액으로, 미량의 반투명 내지 흰색 입자를 포함할 수 있다.
2) 용액이 혼탁하거나, 변색되었거나, 미량의 반투명 내지 흰색 입자 외에 외래성 이물을 포함하는 경우 바이알을 폐기한다.
3) 바이알을 흔들지 않는다.
4) 이 약 바이알에서 7 ml(350 mg)를 취하여 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 (dextrose) 주사액을 함유한 정맥주입백에 옮긴다. 희석한 용액을 부드럽게 뒤집어서 섞는다. 용액을 흔들지 않는다. 희석액의 최종 농도는 1 mg/ml - 20 mg/ml가 되어야 한다.
5) 이 약은 일회용으로 사용한다. 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.
6) 이 약은 30분에 걸쳐서 멸균의 내장 또는 외장 필터(0.2-5 μm 크기)를 사용하여 정맥으로 점적 투여한다.
7) 동일한 점적주입 라인으로 다른 의약품을 함께 투여하지 않는다.
8) 조제 후에는 희석액을 즉시 투여한다. 희석액을 즉시 투여하지 않는 경우, 12. 보관 및 취급상의 주의사항 항에 따른다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2～8 ℃에서 냉장보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다. 냉동하지 않는다. 흔들지 않는다.
2) 개봉 후 이 약은 즉시 희석 및 주입되어야 한다.
3) 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 조제된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 희석액이 즉시 투여되지 않는 경우 임시적으로 다음과 같이 보관할 수 있다.
- 주입액 조제 시점부터 점적주입 완료 시점까지 25° C 이하의 실온에서 8시간 이하

또는

- 주입액 조제 시점부터 점적주입 완료 시점까지 2-8° C 냉장 보관으로 24시간 이하. 투여 전에 희석액이 실온에 도달하도록 해야 한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

PD-L1 및 PD-L2 리간드가 T세포의 PD-1 수용체에 결합하면 T세포 증식 및 사이토카인 분비가 억제되며, 이는 종양의 활성 T세포 면역 감시 기능을 억제한다.

이 약은 재조합 인간 면역글로불린G4(immunoglobulinG4, IgG4) 단일클론 항체로, PD-1수용체에 결합하여 PD-L1 및 PD-L2와 상호작용하는 것을 차단하여 항-종양 면역반응을 포함한 PD-1 매개 면역반응 억제에 대응한다. 동종이식 마우스 종양 모델에서 PD-1 활성 억제는 종양의 성장을 억제하였다.

2) 약동학적 정보

농도 데이터는 178명의 피부 편평세포암 환자를 포함하여 이 약을 투여 받은 다양한 고형 종양 환자 548명으로부터 수집되었다. 1 mg/kg - 10 mg/kg 2주 간격 및 350 mg 3주 간격 투여 용법에서 이 약의 약동학은 선형이며 용량에 비례하는 것으로 관찰되었으며, 이는 투여간격 동안 전신 표적-매개 경로의 포화를 시사한다.

피부 편평세포암 환자에서 항정상태 노출은350 mg 3주 간격 투여 용법(n=53) 및 3 mg/kg 2주 간격(n=135)에서 유사하다. 350 mg 3주 간격 투여 용법에서 이 약의 항정상태 평균 농도는 Ctrough63 mg/L 와 주입 종료 시 농도(Cmax) 151 mg/L 사이에 있었다. 항정상태 노출은 약 4개월 치료 이후 도달한다.

흡수

이 약은 정맥내 경로로 투여되므로 완전하게 생체 이용 가능하다.

분포

이 약은 주로 혈관계에 분포하며, 항정상태 분포용적(Vss)은 5.2 L이다.

생체 내 변화

이 약은 단백질이기 때문에 특정 대사 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 작은 펩타이드 및 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

제거

이 약의 청소율은 매 2주 1 mg/kg - 10 mg/kg의 용량에서 선형적이고, 최초 투여 후 이 약의 청소율은 약 0.33 L/일이다. 시간이 지남에 따라 총 청소율이 약 35% 감소하는 것으로 나타나며, 결과적 항정상태 청소율(steady state clearance, CLss)은 0.21 L/일이다. 청소율의 감소는 임상적 연관성이 없는 것으로 간주된다. 항정상태에서 투여 간격 내 반감기는 19.4일이다.

특수 환자 집단

집단 약동학 분석에 의하면 다음의 요인은 이 약의 노출에 임상적으로 유의한 영향이 없다; 연령, 성별, 체중, 인종, 암종, 알부민 수치, 신장애, 경증 간장애 및 신장애

신장애

신장애가 이 약의 노출에 미치는 영향은 경증(CLcr 60 - 89 ml/분; n= 197), 중등도(CLcr 30 - 59 ml/분; n= 90), 또는 중증(CLcr 15 - 29 ml/분; n= 4)의 신장애 환자 대상으로 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 이 약의 노출에 있어서 신장애 환자와 신기능이 정상인 환자 간에 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 이 약은 CLcr<25 ml/분인 환자에서 연구되지 않았다.

간장애

간장애가 이 약의 노출에 미치는 영향이 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 경증 간장애 환자(n=5)(총 빌리루빈>1.0~1.5 x 정상상한치 및 AST 무관)의 이 약 노출에 있어서 간기능이 정상인 환자와 비교하여 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 이 약은 중증 간장애 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 중등도 또는 중증 간장애 환자의 권장용량을 위한 자료는 충분하지 않다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 전이성 피부 편평세포암(절 전이 또는 원격 전이) 또는 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 피부 편평세포암 환자 219명에 대해 2개의 공개, 다기관, 비-무작위배정, 다중코호트 연구(임상시험 1423 및 임상시험 1540)에서 평가되었다.

두 임상시험 모두 5년 이내에 면역억제제 전신 요법을 필요로 한 자가면역 질환 환자, 고형 장기 이식 병력, 이전에 항-PD-1/PD-L1 차단 항체 또는 다른 면역관문 저해제 치료를 받은 환자, HIV 감염, B형 또는 C형 간염 또는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) PS(performance score)가 2 이상인 환자는 제외하였다. 환자들은 임상시험 1423에서 최대 48주 동안 또는 임상시험 1540에서 최대 96주 동안 매 2주 이 약 3mg/kg을 정맥 투여 받았다. 임상시험 1540에서 환자의 추가 코호트는 최대 54주 동안 매 3주 350mg을 투여 받았다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성 또는 계획된 치료가 종료될 때까지 투여하였다. 종양반응평가는 매 8주 또는 9주마다 실시되었다. 주요 유효성평가 결과의 척도는 독립적 중앙 검토(Independent Central Review, ICR)에서 평가한 완전 관해(complete response, CR)과 부분 관해(partial response, PR)의 합으로 정의되는 객관적 반응률(objective response rate, ORR)과 ICR에서 평가한 반응 지속기간(duration of response, DOR)이었다. 외부에서 보이는 표적 병변이 없는 전이성 피부 편평세포암 환자의 경우, ORR은 고형종양 반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1)으로 판정되었다. 외부에서 보이는 표적 병변이 있는 국소 진행성 및 전이성 피부 편평세포암 환자의 경우, ORR는 방사선 자료(RECIST 1.1) 및 디지털 의료 사진(WHO 기준)에 대한 ICR 평가를 통합한 복합 평가변수로 판정되었다.

임상시험 1540

매 2주 마다 3mg/kg 또는 매 3주 마다 350mg의 이 약을 투여 받은 임상시험 1540에 등록된 진행성 피부 편평세포암 환자 193명 중 115명이 전이성 피부 편평세포암, 78명이 국소 진행성 피부 편평세포암이었다. 평균 연령은 72세(38~96세)이었고, 83%가 남성, 97%가 백인, 45%가 ECOG PS 0 및 55%가 ECOG PS 1, 34%가 이전에 적어도 한 가지 이상 전신 항암치료를 받았고, 90%는 이전에 암 관련 수술을 받았으며, 68%는 이전에 방사선 요법을 받았다. 전이성 피부 편평세포암 환자 중 77%가 원격

전이가 있었고, 23%는 절 전이만 있었다.
아래 표 3에 제시된 이 약에 반응한 환자의 반응까지의 시간 중앙값은 1.9개월(범위: 1.7~9.1 개월) 이었다. 매 2주 마다 3mg/kg을 투여 받은 환자의 유효성 평가 결과가 아래 표 3에 제시되었다.

표 3. 임상시험 1540에서의 유효성 평가 결과: 매 2주마다 3mg/kg

유효성 평가변수[a]	전이성 피부 편평세포암 매 2주 마다 이 약 3mg/kg	국소 진행성 피부 편평세포암 매 2주 마다 이 약 3mg/kg	통합 피부 편평세포암
	N = 59	N = 78	N = 137
확인된 객관적 반응률 (ORR)			
ORR (95% CI)	49% (36, 63)	44% (32, 55)	46% (37, 55)
완전 관해 (95% CI)[b]	17% (8, 29)	13% (6, 22)	15% (9, 22)
부분 관해 (95% CI)	32% (21, 46)	31% (21, 42)	31% (24, 40)
반응 지속기간 (DOR)			
중앙값, 개월 (범위)	NR (2.8 – 21.6+)	NR (1.9 – 24.2+)	NR (1.9 – 24.2+)
6개월 이상인 환자, n(%)[c]	27 (93%)	23 (68%)	50 (79%)
12개월 이상인 환자, n(%)[c]	22 (76%)	12 (35%)	34 (54%)

CI: 신뢰구간; NR: 도달하지 않음; +: 마지막 평가에서 진행 중을 의미

[a.] 추적관찰기간 중앙값: 전이성 피부 편평세포암: 16.5개월; 국소 진행성 피부 편평세포암: 9.3 개월; 통합 피부 편평세포암: 11.1 개월

[b.] 이전의 피부 침범이 완전히 치유된 환자만 포함; 임상시험 1540에서 국소 진행성 피부 편평세포암 환자의 경우 완전 관해 확인을 위해 생검이 요구됨

[c.] 분자에는 관찰된 DOR이 최소 6개월 또는 12개월의 지정된 시간에 도달한 환자 수가 포함됨. 지정된 시점에 도달하지 않은 환자는 분모에만 포함됨

임상시험 1540: 매 3주마다 350mg
임상시험 1540의 추가 코호트에서, 56명의 환자가 최대 54주 동안 매 3주 마다 350mg의 용량으로 이 약을 정맥 투여 받았다. 추적관찰기간의 중앙값은 8.0개월이었고 확인된 ORR은 41%(95% CI: 28, 55)이었으며, 반응자의 65%는 DOR이 6개월 이상이었다.

4) 비임상 정보
이 약의 안전성은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 1개월 및 6개월 반복투여 독성시험을 통해 평가되었다. 무독성량(NOAEL)은 이 연구에서 투여된 가장 높은 용량(50mg/kg/주) 이었다. 이 약에 대한 동물 생식독성시험은 수행되지 않았다.

이 약에 대한 발암성 또는 유전독성시험은 수행되지 않았다. 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 3개월 반복 투여 수태능 평가 시험에서 수태능 평가 매개변수(생리주기, 정액 분석 또는 고환 측정) 또는 수컷 및 암컷 생식기에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2° C ~ 8° C에서 냉장보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.08.27.	2021.08.30.	2021.08.30.	-	2021.08.31.	-
보완요청 일자	2022.02.17.	2022.02.15.	(1차)2022.03.25. (2차)2022.08.26.	-	2022.01.19.	-
보완접수 일자	2022.05.30.	2022.05.31.	(1차)2022.08.24. (2차)2022.09.02.	-	2022.05.31.	-
최종처리 일자	2020.10.25.	2022.09.26.	2022.09.07.	-	2022.07.08.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 세포 예정사 1(PD-1) 단백질에 특이적으로 결합하는 단클론항체로서 전이성 피부 편평세포암(mCSCC) 또는 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 피부 편평세포암(laCSCC) 환자의 치료에 대한 품목허가를 신청하였음.
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음.
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(R2810-ONC-1540, 2상)가 제출되었음.
  - 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 독립적 검토위원회(ICR)에 의한 ORR은 제1군(3mg/kg Q2W mCSCC) 49.2%(95% CI : 35.9, 62.5), 제2군(3mg/kg Q2W) 43.6% (95% CI : 32.4, 55.3), 제3군(350mg Q3W) 41.1% (95% CI 28.1, 55.0)이었음. DOR은 제1군 2.8~21.6+개월, 제2군 1.0~24.2+, 제3군 2.1+11.1+개월이었으며 6개월 이상 DOR이 있는 환자 비율은 제1군 93.1%, 제2군 67.6%, 제3군 65.2%였음. 대조군이 없으나 신청 질환에 대하여 허가된 의약품이 없고, 현재 사용되고 있는 요법(EGFR 표적치료제, 백금 기반 요법)의 ORR과 OS를 비교하였을 때 임상적으로 의미가 있다고 판단됨.
  - 신청 품목은 희귀의약품으로서 현재 허가된 표준치료방법이 없고 국내외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어려운 점(담도암보다 연평균 발생건수 적음)을 고려하였을 때, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제4항에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하는 타당성이 인정됨.
- 안전성 프로파일은 다른 PD-1/PD-L1 의약품과 유사하였으며, 면역관련 이상반응 및 주입관련반응에 대한 관리지침이 용법·용량 및 사용상의 주의사항에 잘 반영되어 있으며, 허용가능한 안전성 프로파일을 확인하였음.
- 희귀의약품으로 가교자료가 면제됨.

[약어 및 정의]

- ADA Anti-drug antibody(항약물 항체)
- AESI Adverse event of special interest(특별 관심 이상반응)
- BOR Best objective response(최상의 객관적 반응)
- CI Confidence interval(신뢰 구간)
- CLcr Creatinine clearance(크레아티닌 청소율)
- Cmax Peak concentration(최대 농도)
- CR Complete response(완전 반응)
- CSCC Cutaneous squamous cell carcinoma(피부 편평세포암)
- CTLA-4 Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4(세포독성 T림프구 항원-4)
- Ctrough Trough concentration at the end of the dosing interval(투여 간격 종료 시 최저 농도)
- CV Coefficient of variation(변동 계수)
- DCR Disease control rate(질병 조절률)
- DOR Duration of response(반응 지속시간)
- ECG Electrocardiogram(심전도)
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group(미동부 종양학협력그룹)
- EGFR Epidermal growth factor receptor(표피성장인자 수용체)
- FAS Full analysis set(전체 분석군)
- GM-CSF Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(과립구 대식세포 집락자극인자)
- HCC Hepatocellular carcinoma(간세포암)

- IDMC Independent Data Monitoring Committee(독립적 자료 모니터링 위원회)
- irAE Immune-related adverse event(면역 관련 이상반응)
- IRR Infusion-related reaction(주입 관련 반응)
- laCSCC Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma(국소 진행성 피부 편평세포암)
- mCSCC Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma(전이성 피부 편평세포암)
- NAb Neutralizing antibody(중화 항체)
- NE Not evaluable(평가 불가능)
- ORR Objective response rate(객관적 반응률)
- OS Overall survival(전체 생존)
- PD Progressive disease(질병 진행)
- PD-1 Programmed cell death 1(세포 예정사 1)
- PD-L1, PD-L2 Programmed death-ligand 1, programmed death-ligand 2(예정사 리간드 1, 예정사 리간드 2)
- PF Platinum + 5-fluorouracil(백금+ 5-플루오로우라실)
- PFS Progression-free survival(무진행 생존)
- PI3K Phosphatidylinositol 3-kinase(포스파티딜이노시톨 3-키나제)
- PK Pharmacokinetic(s)(약동학)
- PR Partial response(부분 반응)
- Q2W Every 2 weeks(매2주)
- Q3W Every 3 weeks(매3주)
- RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(고형 종양 반응평가기준)
- SAF Safety analysis set(안전성 분석군)
- SD Stable disease(안정 병변)
- SJS Stevens-Johnsons syndrome(스티븐스 존슨 증후군)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 리브타요주(세미플리맙); REGN2810
- 세미플리맙(Cemiplimab)은 면역조절 단클론항체 약효군에 속한다. 세미플리맙은 재조합 인간 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG) 4 단클론 항체로, 세포 예정사 1(programmed cell death 1, PD-1) 단백질에 결합하고 이것이 예정사 단백질 리간드 1(programmed death-ligand 1, PD-L1) 및 예정사 단백질 리간드 2(programmed death-ligand 2, PD-L2)와 상호작용하는 것을 차단함으로써 항종양 면역 반응을 포함한 면역 반응의 PD-1 매개성 저해를 상쇄한다.
- 신청 적응증은 전이성 피부 편평세포암(metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC) 환자 또는 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 피부 편평세포암(locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC) 환자의 치료이다.
- 신청 용량은 매3주(Q3W) 350 mg 30분간 정맥내(intravenous, IV) 주입으로, 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 세미플리맙(REGN2810)은 PD-1 신호전달 경로가 종양 매개 면역 억제에 관여하는 여러 유형의 종양

의 치료를 위한 완전 인간 항-PD-1 단클론 항체 (mAb)로서 리제네론(Regeneron)이 개발하였다.

- 미국 FDA에서 2018년 9월 28일, 유럽 EMA에서 2019년 6월 28일자로 각각 품목허가 승인되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질병 개요
  - 피부 편평세포암(cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC)은 진피 침범을 동반한 표피 각질세포의 악성 증식이며, 광선 각화증과 같은 비침습적 전구 병변과 구별된다(Fernandez Figueras, 2017). CSCC는 대부분의 암 레지스트리에 포함되어 있지 않기 때문에 정확한 발생률이 알려져 있지 않다. 그러나 CSCC는 두 번째로 가장 흔한 비-흑색종 피부암이며, 비침습적 전구 병변만 있는 환자를 포함하지 않은 추정치에 따르면 최근 몇십 년간 발생률이 증가하였다(Stratigos, 2015), (Rogers, 2010), (Que, 2018) (Lomas, 2012).

    CSCC의 임상적 관리는 수술이 중심을 이룬다. CSCC의 외과적 중재에 대한 최근 분석에서, 국소 재발률이 Mohs 수술 후 3.0%, 표준 외과적 절개 후 5.4%인 것으로 나타났다(Lansbury, 2013). 대부분의 국소 재발은 외과적으로 제거할 수 있으며, 외과적으로 치유할 수 없는 질병이 발생하는 CSCC 환자는 5% 미만이다(Rowe, 1992) (Kauvar, 2015).

    비록 대부분의 CSCC 환자에서 외과적 치유의 확률이 높지만, 진행성 CSCC라 총칭하는 mCSCC(전이성 피부 편평세포암) 또는 laCSCC(국소 진행성 피부 편평세포암)가 발생한 소수의 환자에서는 질병 경과가 파괴적이다. 충족되지 않은 수요가 명백함에도 불구하고, 진행성 CSCC 환자 관리에 있어 임상적 의사 결정을 가이드하는 자료가 부족한 실정이다(Kim, 2018). CSCC에 대하여 널리 수용되는 표준 치료는 없다.

- 진행성 CSCC에 대한 현재의 전신 치료 전략
  - 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 저해제 및 세포독성 화학요법이 진행성 CSCC의 치료에 사용되어 왔다. 진행성 CSCC 환자에 대하여 지난 15년간 최대 규모의 전향적 시험은 (EGFR) 표적 치료제를 평가하는 시험으로, 질병의 처참한 예후를 보여준다. 게피티닙(N = 40)은 반응률이 16%였고, 전체 생존(overall survival, OS) 중앙값이 12.9개월이었다(William, 2017). 세툭시맙(N = 36)은 반응률이 28%였고 OS 중앙값이 8.1개월이었다(Maubec, 2011). 파니투무맙(N = 16)은 반응률이 31%였고 OS 중앙값이 11개월이었다(Foote, 2014).

    세포독성 화학요법은 대부분 백금에 기반하였으며 종양 반응에 대한 독립적 중앙 검토를 이용하지 않은 예전의 시험에서 평가되었다. 백금 + 5-플루오로우라실(platinum + 5-fluorouracil, PF) 기반 화학요법에 대한 2건의 시험에 진행성 CSCC 환자 14명 및 7명이 등록되었으며, 치료 이익에 대한 확실한 증거를 제공하지 못했다(Sadek, 1990) (Khansur, 1991). 시스플라틴 + 인터페론 알파 + 13-cis-레티노산 삼중 요법(N = 39 등록, N = 35 반응 평가 가능)은 34%의 반응률 및 14.6개월의 OS 중앙값을 보였다(Shin, 2002). 이 요법은 치료 이익에 대한 분명한 증거를 제공하지 못했으며 더 이상 개발되지 않았다.

	반응률	mOS	Reference
게피티닙(N = 40)	16%	12.9개월	William, 2017
세툭시맙(N = 36)	28%	8.1개월	Maubec, 2011
파니투무맙(N = 16)	31%	11개월	Foote, 2014
시스플라틴 + 인터페론 알파 + 13-cis-레티노산 삼중 요법(N = 35)	34%	14.6개월	Shin, 2002

상용 치료는 독성으로 인해 진행성 CSCC에 대한 임상 개발이 제한되었다. 진행성 CSCC에 대한 백금 기반 치료의 시험에서 중증 독성이 보고되었다(Guthrie, 1990) (Sadek, 1990). CSCC 집단에서 연령 중앙값은 일반적으로 ≥70세이며(Karia, 2014), 백금 기반 화학요법의 안전성 프로파일은 많은

CSCC 환자에게 부적절하다. 표피성장인자 수용체 저해제는 피부 독성이 있으며 이는 중증일 수 있다; 다른 종양 유형에서 세툭시맙의 승인을 뒷받침하는 시험에서, 여드름양 발진이 76-88% 환자에서 발생하였고 중증 여드름양 발진이 1-17% 환자에서 발생하였다(ERBITUX ® [package insert], 2016).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련된 국내 임상시험 없음
  - 다만 다른 적응증(비소세포폐암 등 다수)에 대해서는 임상시험 진행 중(최초 승인일자 : 2017.1.16)
- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2021 - 235호, 2021.06.01.)

연번	성분(일반명)	대상질환
299	세미플리맙(주사제)	근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부편평세포암

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 세미플리맙
- 일반명 : 세미플리맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 전하변이체, 숙주유래단백질, 폴리소르베이트 80)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-프롤린, 백당, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 전하변이체) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-30±10℃	병/원료의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±3℃/75% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	바이알/완제의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	45±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : -30℃ ±10℃ 보관. 제조일로부터 36개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 2℃ ~ 8℃에서 냉장보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰구스 원숭이는 인간 및 사이노몰구스 원숭이 PD-1 단백질에 대한 REGN2810의 유사한 결합 친화도에 근거하여 독성시험에 가장 적합한 종인 것으로 간주되었다.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험		사이노몰구스 원숭이	IV infusion	4주 독성/TK + 8주(회복기)	0, 2, 10, 50 mg/kg/week	O	REGN2810-TX-14059
		사이노몰구스 원숭이	IV infusion	26주 독성/TK + 12주(회복기)	0, 2, 10, 50 mg/kg/week	O	REGN2810-TX-14153
생식・발생 독성시험	Seg I 수태능 및 초기배발생	사이노몰구스 원숭이	IV infusion	13주 + 12주(회복기)	0, 10, 50 mg/kg/week	O	REGN2810-TX-15151
생체외 조직 교차 반응성 시험		인간 및 원숭이 조직	-	-	2, 15 μg/mL	O	REGN2810-TX-14073

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 단클론 항체의 경우 급성 독성 소견은 드물기 때문에 첫 번째 독성시험은 반복투여 시험이었다. 급성 독성에 관한 모든 평가는 반복투여 시험에서 첫 번째 용량 투여 이후에 결정될 수 있다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

<사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 4주 독성시험(REGN2810-TX-14059)>

- 사이노몰구스 원숭이에게 REGN2810을 0, 2, 10 또는 50 mg/kg/week 용량으로 30분 IV 주입을 통해 4주 동안 주 1회(총 4회) 투여하였다. 군당 성별당 원숭이 5마리가 있었다. 군당 성별당 3마리는 투약기 종료 시점에 희생되었고 군당 성별당 2마리는 회복을 평가하기 위해 투여 종료 시점 후 8주 동안 유지되었다.
- 4주 동안 최대 50 mg/kg REGN2810의 주 1회 IV 투여는 사이노몰구스 원숭이에서 내약성이 우수했다. 시험기간 동안 예정되지 않은 사망은 없었고, 관찰된 REGN2810 관련 임상적 징후도 없었다.
- REGN2810의 의도된 작용기전(PD-1 관문 억제를 통한 T세포 활성화)과 일치하는 용량 비의존적 및 가역적 T세포 증식을 유도했다. REGN2810으로 치료받은 동물에서 투여 전 베이스라인 값 대비 T세포 증식의 증가는 대조 동물과 비교해 1.4 ~ 2.0배 더 높았다.
- T세포 증식을 제외하고 REGN2810 관련 영향은 없었고, 부검에서 REGN2810 관련 육안적 소견도 없었다.
- 현미경적 소견은 대부분 원숭이에 이종 인간 단백질 투여와 일치하는, ADA 생성 및 후속 ADA/약물 면역 복합체 형성에 기인한 것으로 간주되었다. 현미경적 소견에는 부신, 비장 및 겨드랑이 림프절의 혈관 변화, 비장과 간에서 혈철소 침착물, 비장과 턱밑 림프절에 림프여포 종자중심 증가 및 다발층 부신피질세포 공포화/비대가 포함되었다.
- NOAEL은 투여된 최고 용량인 50 mg/kg/week인 것으로 간주되었다.

<사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26주 독성시험(REGN2810-TX-14153)>

- 사이노몰구스 원숭이에게 REGN2810을 0, 2, 10 또는 50 mg/kg/week 용량으로 30분 IV 주입을 통해

26주 동안 주 1회(총 26회) 투여하였다. 군당 성별당 원숭이 6마리가 있었다. 군당 성별당 4마리는 투약기 종료 시점에 희생되었고 군당 성별당 2마리는 회복을 평가하기 위해 투여 종료 시점 후 12주 동안 유지되었다.

- ADA형성과 일치하는 임상적 징후를 제외하고, 최대 50 mg/kg까지 REGN2810의 주 1회 IV 투여는 사이노몰구스 원숭이에서 일반적으로 내약성이 우수했다. 먹이섭취량, 체중, 심혈관(ECG, 혈압, 심박수), 호흡기(호흡률 및 산소 포화도), 신경학적 검사 매개변수 및 체온을 포함한 안과적 또는 안전성 약리학 평가변수, 임상병리학 매개변수(혈액학, 응고 매개변수, 임상화학 및 소변분석), 면역표현형에 미치는 REGN2810 관련 영향은 없었다. 표적 장기는 확인되지 않았다.
- 면역원성 관련 반응은 6마리(2, 10 및 50 mg/kg/week 용량에서 12마리 중 각각 1, 2 및 3마리)에서 나타났고, 강한 면역원성(항-REGN2810 항체 반응이 투여 전 수준보다 ≥ 2500배 더 높음) 및 REGN2810의 농도 감소와 일치했다. 투여에 대한 반응에는 구역질(구토 포함) (2, 10 및 50 mg/kg/week), 동공 확장(10 mg/kg/week), 침분비(10 mg/kg/week), 일시적 안면 홍조 또는 부종(2, 10 및 50 mg/kg/week), 포피 부종(50 mg/kg/week) 및 투여에 대한 또는 투여하는 동안 급성 활동 감소(10 및 50 mg/kg/week)가 포함되었다.
- ADA 형성은 36일에 10 mg/kg/week를 투여받은 동물 1마리의 조기 안락사와 94일에 50 mg/kg/week를 투여받은 동물 1마리의 사망으로 이어졌으며, 두 사건 모두 궁극적으로는 폐출혈과 폐의 부종에 기인했다. 두 마리 모두에서, 폐출혈과 폐의 부종은 폐포의 다소성 적혈구, 피브린 및 체액 채움과 간질조직의 다소성 혈관주위 팽창을 특징으로 하였다. 또한, 50 mg/kg/week를 투여받은 동물은 신장에 뚜렷한 출혈과 뚜렷한 혈관/혈관주위 염증/괴사, 피부에 경증 출혈과 경증 혈관/혈관주위 염증/괴사 및 방광에 경증 출혈과 부종도 있었다. 두 마리 모두 REGN2810에 대한 높은 혈청 항체 수준(투여 전 수준보다 ≥ 2500배 더 높음)으로 입증된 바와 같이 강력한 항-REGN2810 항체 반응을 가지고 있었다. 면역원성은 이종 단백질(즉, 인간 IgG) 투여에 대한 원숭이의 흔한 반응이다. ADA의 발생은 원숭이에 대한 이종 인간 단백질의 투여를 반영하며 REGN2810에 대한 사람에서의 반응을 반드시 예측하는 것은 아니다.
- 무독성량(NOAEL)은 투여한 최고 용량인 50 mg/kg/week로 간주되었다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH 지침(S6[R1])에 따라, 저분자 약물에 대해 통상적으로 실시되는 표준 유전독성시험은 생명공학의약품에는 적용되지 않는다. 단클론 항체는 DNA 또는 다른 염색체 물질과 직접 상호작용하지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 유전독성시험은 수행되지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- PD-1/PD-L1 신호전달 경로는 면역학적 관용(immunological tolerance)을 유지하여 임신을 유지하는 역할을 하며, PD-1/PD-L1 경로에 관한 이전의 연구에서 PD-1 수용체 차단이 임신의 조기 종료를 초래함이 밝혀졌다. 또한 원숭이를 대상으로 한 항-CTLA4 mAb의 배태자 발생 생식 독성시험에서, 임신 제3분기(third trimester)부터 높은 유산율, 사산 및 조산뿐만 아니라 높은 영아 사망률을 초래하였으나 최기형성 영향은 관찰되지 않았다(Yervoy FDA label, 2014). 따라서, 진행성 암 환자 치료를 위해 만들어진 생물의약품의 잠재적 생식 위험을 확인하기 위해 과학 문헌의 생식 자료를 사용할 수 있다는 ICH S9 지침에 기반하여, REGN2810에 대한 공식적인 생식독성시험은 REGN2810의 인체 위해성 평가에 도움이 되는 추가적이고 유용한 정보를 제공할 가능성이 낮은 것으로 사료되어 수행되지 않았다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

<성적으로 성숙한 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 13주 정맥내 독성 수태능 평가 (REGN2810-TX-15151)>

- 성적으로 성숙한 사이노몰구스 원숭이에게 REGN2810을 0, 10, 또는 50 mg/kg/week 용량으로 30분 IV 주입을 통해 13주 동안(총 13회 투여) 주 1회 투여하였다. 군당 성별당 원숭이 6마리가 있었다. 군당 성별당 4마리는 투약기 종료 시점에 희생되었고 군당 성별당 2마리는 회복을 평가하기 위해 투여 종료 시점 후 12주 동안 유지되었다.
- 모든 동물은 예정된 부검 시점까지 생존하였고, 체중 또는 먹이섭취량에 대해 REGN2810 관련 임상적 영향은 없었다. 어떤 군에서도 투약기 또는 회복기 동안 평균 총 정자 수, 밀도, 운동성, 형태학 또는 고환 측정치에 미치는 REGN2810 관련 영향은 없었다. 투약기 또는 회복기 동안 월경주기의 수 또는 평균 기간의 REGN2810 관련 차이는 발견되지 않았다. 수컷 또는 암컷 생식 조직에서 REGN2810 관련 현미경적 소견은 관찰되지 않았다. 모든 수컷에 대한 검사는 정자형성 주기 단계의 정상적인 진행, 정세관에 정상적인 세포 결합 및 다양한 단계의 정상 정자생성의 예상(주관적으로) 비율로 평가하였다. 모든 암컷은 정상적인 난소의 형태학적 특성과 월경 주기성을 보였다. 이상반응 없이, 수태능에 대한 NOAEL은 수컷 및 암컷 모두에서 투여된 최고 용량인 50 mg/kg/week인 것으로 간주되었다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- REGN2810의 알려진 작용기전으로 인해 공식적인 출생전후 발생 및 배태자 독성시험은 유용하지 않은 것으로 사료되어 수행되지 않았다. REGN2810을 사용하여 성적으로 성숙한 원숭이에 대한 수태능 평가 시험을 수행했으며, 이는 진행성 악성 종양 환자에서 사용 전 권장되는 안전성 평가(ICH S9)와 일치한다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- REGN2810의 알려진 작용기전으로 인해 공식적인 출생전후 발생 및 배태자 독성시험은 유용하지 않은 것으로 사료되어 수행되지 않았다. REGN2810을 사용하여 성적으로 성숙한 원숭이에 대한 수태능 평가 시험을 수행했으며, 이는 진행성 악성 종양 환자에서 사용전 권장되는 안전성 평가(ICH S9)와 일치한다.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- REGN2810의 발암성 시험은 수행하지 않았으며, 이는 진행성 악성 종양 환자에서의 사용(ICH S9)과 일치한다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

[국소 내성]

- 전형적인 국소내성시험은 수행되지 않았다. 국소 내성은 원숭이를 대상으로 한 GLP 4주 및 26주 반복투여 독성시험의 일부로서 평가하였다. IV 주입 또는 SC 주사 부위에서 REGN2810 관련 이상 소견은 관찰되지 않았다.
  - 최고 REGN2810 용량인 50 mg/kg/week (4주 및 26주 시험에서 각각 12.5 및 25 mg/mL)까지 투여 부위에서 유해한 임상적, 거시적 및 현미경적 변화 증거는 없었다. 두 시험 모두에서, 말기 및 회복기에 주사부위에서 관찰된 현미경적 소견 (최소 내지 경증 피하 출혈과 섬유증식증, 최소 혈전증, 최소 내지 경증 단핵구, 호중구 및/또는 혼합세포 침윤)은 우연한 것 또는 처리와 관련된 것으

로 간주되었고, 따라서 REGN2810 투여와 무관한 것으로 간주되었다.

[조직 교차반응성]

- 인간 및 사이노몰구스 원숭이 조직 패널에서 관찰된 REGN2810-Bio(비오틴화 REGN2810) 염색 패턴은 유사했다. 모든 염색은 표적 항체와의 예상되는 반응성을 제시하였고, 시험물질의 예상치 못한 결합은 관찰되지 않았다.
  - 인간 조직에서, REGN2810-Bio 염색은 림프절, 비장, 흉선 및 편도선을 포함한 림프양 조직의 단핵 백혈구의 세포질과 신장의 간질성 응집에서 관찰되었다. 단핵 백혈구의 형질막 염색은 림프절, 비장 및 편도선에서 관찰되었다.
  - 사이노몰구스 원숭이 조직에서, REGN2810-Bio 염색은 림프절, 비장, 갑상선 및 편도선의 단핵 백혈구의 형질막에서 관찰되었다. 이 소견은 인간 조직에서 관찰된 염색과 일치한다.
- REGN2810-Bio은 또한 인간 및 원숭이 뇌(소뇌, 대뇌), 눈, 척수 및 뇌하수체에서 아교세포(glial cell)의 세포질/세포질 돌기도 염색시켰다. 그러나 생체 내에서 이 세포질은 단클론 항체가 접근할 수 없기 때문에, 조직 교차반응성 시험에서 이 세포질 염색은 독성학적으로 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았다.

[인간 노출 대비 원숭이에서 달성된 REGN2810 노출 배수]

- 제2상 연구에서 인간에서의 노출(3 mg/kg Q2W)과 비교할 때, 50 mg/kg/week의 NOAEL 용량에서 원숭이에서 달성된 노출은 26주 반복투여 독성시험 및 13주 반복투여 수태능 시험에서 각각 11.3배 및 19.7배 더 컸다.

독성 시험[a] (사이노몰구스 원숭이)	원숭이에서 REGN2810 AUC_{tau}[b] (day*㎍/mL)	시뮬레이션된 인간 노출 대비 원숭이에서 노출 배수[c]
26주 시험 (REGN2810-TX-14153)	12,800	11.3
13주 시험 (REGN2810-TX-15151)	22,300	19.7

[a] REGN2810은 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 매주 50 mg/kg의 NOAEL 용량으로 투여되었다.

[b] REGN2810의 마지막 투여 후 14일(336시간)의 기간에 걸쳐 측정된 AUC_{tau}.

[c] 노출 배수는 원숭이 독성시험에서 측정된 AUC_{tau} 값과, 매2주 3 mg/kg IV로 투여된 12회 용량의 마지막 투여 후 14일(336시간) 기간 동안 추정된 1130 day*㎍/mL의 인간 정상상태 REGN2810 AUC_{tau} 값의 비를 사용하여 산출하였다. 인체 내에서 PD-1 표적을 포화시키는 데 필요한 수치를 초과하는 이 용량에서의 인간 AUC_{tau} 값은 매2주 1~10 mg/kg 범위의 IV 용량으로 REGN2810을 투여한 성인 환자의 예비 노출 자료로부터 시뮬레이션하였다(R2810-ONC-1423-CP-MEMO-01V01).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종** : 약리시험에서 REGN2810은 사람, 사이노몰구스 원숭이의 PD-1 단백질에 유사하게 높은 친화도로 결합하고 마우스와 랫드에는 결합하지 않으므로, 독성시험의 동물 종으로 사이노몰구스 원숭이는 적절하다.
- **반복 독성시험** : ADA 소견을 제외하고 REGN2810 관련 영향은 확인되지 않았고, NOAEL은 4주, 26주 반복시험의 최고 용량인 50mg/kg/week으로 평가되었다. 독성시험 동안 ADA 발생률은 높았으나 10mg/kg/주 이상 용량에서 투여 기간 및 회복기간에 REGN2810의 노출이 확인되었으며 PD-1 표적의 포화를 암시하는 선형동태가 나타났으므로, ADA 존재에도 불구하고 약동학 및 안전성 평가는 인정가능하다.
- **생식발생 독성시험** : PD-1/PD-L1 신호전달 억제가 임신의 조기 종료를 유도한다는 문헌 근거와, 유

사한 작용기전의 CTLA-4 항체에 대한 배태자 발생 독성시험에서 유사산 등의 생식독성에 근거하여 배태자 발생 및 출생전후 발생시험은 실시하지 않았다. 13주 수태능 시험에서 생식장기 및 수태능 관련 매개변수에 REGN2810 관련 영향은 없었다.

- **조직교차반응성** : 인간 및 원숭이 조직 패널에서 유사한 염색 패턴이 나타났으며, PD-1의 알려진 발현에 예상되는 림프양 조직에서 단핵 백혈구의 세포질 및 형질막에서 염색이 확인되었다. 또한 뇌, 눈, 척수 및 뇌하수체에서의 염색은 단클론항체의 특성상 접근할 수 없는 부위이므로 독성학적으로 관련 있는 조직은 아닌 것으로 판단된다.
- 사용상의 주의사항 “임부 및 수유부에 대한 투여” 항에 생식발생독성에 관한 사항 기재 필요

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리시험의 일차 목적은 시험관내 PD-1 수용체 억제 신호에 대한 REGN2810의 길항제 활성 및 PD-1 인간화 마우스 종양 모형에서 생체내 관련 항종양 활성을 평가함에 있었다. 이러한 시험의 이차 목적으로는 REGN2810이 면역 억제(PD-1 작용제) 활성과 과작용제(superagonist) 활성(사이토카인 폭풍)을 유발할 수 있는 가능성을 평가하는 것이 포함되었다. 특정 안전성 약리시험은 수행되지 않았다. 대신, 안전성 약리 평가는 원숭이 독성시험에 통합되었다.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

시험항목	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
결합친화도 (REGN2810-MX-14078)					
REGN2810과 인간 및 비인간 종의 PD-1 간 상호작용에 대한 평형 결합 상수의 측정(SPR)					· REGN2810은 각각 5.61nM 및 7.61nM의 평형해리상수(K_D) 값으로 단량체 형태의 인간(hPD-1.mmH) 및 사이노몰구스 원숭이(MfPD-1.mmH) PD-1 단백질과 유사한 결합 친화도를 가지고 있다. · 대조적으로, REGN2810 또는 대조 항체는 동일한 분석 조건 하에서 단량체 형태의 랫드(rPD-1.mmH) 또는 마우스(mPD-1.mmH) PD-1에 결합되지 않았다.
REGN2810의 in vitro 특성분석 (REGN2810-MX-14079)					
ELISA에 의한 REGN2810이 인간 PD-L1 및 PD-L2에 대한 인간 및 원숭이 PD-1의 결합을 차단하는 능력의 측정					· REGN2810은 플레이트에 코팅된 인간 PD-L1(hPD-L1.hFc)에 대하여 고정 농도의 1.5nM 인간 PD-1(hPD-1.mFc) 및 2.0nM 원숭이 PD-1(mfPD-1.mFc)의 결합을 각각 0.60nM 및 0.97nM의 IC_{50} 값으로 차단하였다. REGN2810은 플레이트 코팅된 인간 PD-L2(hPD-L2.hFc)에 대하여 0.1nM hPD-1.mFc 및 0.25nM mfPD-1.mFc의 결합을 각각 0.13nM 및 0.22nM의 IC_{50} 값으로 차단하였다. $hIgG4^P$ 동종형 대조 항체(REGN1945)는 두 분석 모두에서 억제가 관찰되지 않았다.
T세포/PD-1/AP-1-Luc 및 Raji/PD-L1 세포 기반 생물학적 분석에서					· PD-1/PD-L1 매개 T세포 억제 신호전달을 차단함으로써 REGN2810 및 두 대조 PD-1 항체(REGN1672 및 REGN2626)의 T세포 활성화 증가 능력에 대해 평가하였다. REGN2810은 T세포 활성화를 최대값의 약 75%까지 복구하였다. $hIgG4^P$ 동종형 대조 항체는 이 분석에서 아무런 영향을 주지 않았다.

시험항목	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
REGN2810이 PD-1/PD-L1 신호전달을 길항하는 능력의 측정					
PD-L1을 발현하지 않는 T세포/PD-1/AP-1 Luc 및 native Raji 세포를 사용하여 세포 기반 생물학적 분석에서 REGN2810의 작용제 활성에 대한 평가	· REGN2810 및 대조 PD-1 항체의 잠재적 면역억제(PD-1 작용제) 활성에 대해 평가하였다. REGN2810 처치는 0.40nM의 IC_{50}으로 비결합 동종형 대조 항체에 비해 신호 강도(RLU)를 약 11% 감소시켰다. 이 작용제 활성은 항체에 의한 PD-1의 단순 이량체화(dimerization) 보다는 Raji 세포에서 항-PD-1 항체가 Fc 감마 수용체에 결합함으로써 매개된 Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 세포에서 PD-1 수용체의 클러스터링의 결과였을 수 있다. Fc 감마 수용체 또는 PD-L1을 발현하지 않는 APC 유사 세포의 존재 하에 실시된 2세대 분석에서는 작용 활성이 관찰되지 않았다				
2세대 PD-1 생물학적 분석에서 REGN2810의 작용제 및 길항제 활성 측정	· Jurkat/PD-1/AP-1-Luc 세포는 HEK293/mIgE/PD-L1 세포 추가에 의해 활성화되었다. REGN2810은 3.3nM의 EC_{50}으로 T세포 활성화를 증가시켰다. 비결합 동종형 대조 항체는 신호전달에 영향을 미치지 않았다. · REGN2810 및 대조 항체는 PD-L1을 발현하는 APC 세포의 부재 하에 PD-1 작용제 활성에 대해 추가로 평가되었다. PD-L1을 발현하지 않는 HEK293/mIgE 세포와 함께 Jurkat/PD-1/AP-1-Luc 세포를 배양하였다. 배양 후, REGN2810은 AP-1 Luc 활성을 감소시키지 않았다. 작용제 활성의 부재는 HEK293 세포에서 Fc 감마 수용체의 발현 부족에 기인했을 수 있다; 이는 PD-1의 항체 매개 이량체화가 억제 신호전달을 유도하기에 충분하지 않음을 암시한다.				
REGN2810의 Fc 이펙터 기능에 대한 평가 (REGN2810-MX-14080)					
REGN2810의 순환 면역 복합체(CIC) 형성에 대한 평가(ELISA)	· C1q 결합은 REGN2810과 PD-1.mmH 또는 $hIgG4^P$ 동종형 대조 항체 (REGN-1945)와 PD-1.mmH 용액 모두에서 관찰되지 않았고, 반면에 열 응집 인간 감마 글로불린(HAGG) 대조 항체는 예상되는 값의 범위 이내에 있었다.				
REGN2810의 Fc 이펙터 기능에 대한 평가 (ADCC, CDC)	<ADCC> · hPBMC를 effector 세포로 사용하여, REGN2810은 PD-1이 표면에 존재하는 wild-type Jurkat, CD3/CD28 자극 Jurkat, HEK293/PD-1 또는 HEK293 표적 세포에서 ADCC를 유도하지 않았다. <CDC> · REGN2810은 Jurkat, CD3/CD28 자극 Jurkat, HEK293/PD-1 또는 HEK293 세포에서 CDC를 매개하지 않았다.				
인간 일차 T세포 활성화 생물학적 분석에서 REGN2810에 대한 평가 (REGN2810-MX-14082)					

시험항목	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
T세포 증식에 대한 일차 인간 $CD4^+$ T세포/엔지니어링된 APC 생물학적 분석에서 REGN2810이 PD-1/PD-L1 억제 신호전달을 차단하는 능력 측정					· 인간 $CD4^+$ T세포는 HEK293/hCD20/hPD-L1 세포 및 항-PD-1 또는 동종형 대조 항체의 연속 희석(3.4pM ~ 200nM)으로 배양하였고 T세포는 T세포 활성화 CD3xCD20 이중 특이적 항체(REGN1979)로 배양하였다. REGN2810과 대조 항-PD-1 항체는 모두 동종형 대조 항체에 비해 T세포 증식의 용량 의존적인 증가를 보였고 평균 및 중앙값 EC_{50} 값은 유사했다.
건조 코팅 항체를 이용한 인간 PBMC 사이토카인 방출 분석에서 고정화된 REGN2810의 잠재적 작용제 활성에 대한 조사					· REGN2810 또는 동종형 대조 항체(REGN1945)는 사이토카인 방출 분석에서 건강한 인간 공여자 PBMC로부터 IL-2 또는 IFNγ 방출을 유발하지 않았다. 또한, 매우 높은(10 μg/mL) 농도의 REGN2810에서만 관찰된 TNFα 방출을 제외하고, 사이토카인 생성(즉, IL12p70, IL-4, IL-10 또는 IL-13) 증가가 관찰되지 않았다.
일차 인간 $CD4^+$ T세포/면역 기반 생물학적 분석에서 비드 코팅 REGN2810이 T세포 활성화에 미치는 영향 측정					· 용액상 항-CD28 항체는 용량 의존적으로, 항-CD3 코팅 비드에 의해 유도된 $CD4^+$ T세포 증식을 강화하였다. 항-CD3 코팅 비드에 REGN2810의 존재는 항-CD3 항체 + 동종형 대조 항체로 코팅된 비드와 비교해 T세포 활성화를 감소시켰다. 가용성 항-CD28 mAb이 부재 시 REGN2810은 T세포 증식을 유도하거나 강화하지 못했다. 이러한 결과는 비드 코팅 REGN2810에 의한 PD-1의 결합이 항-CD3 및 항-CD28 mAbs에 의해 매개된 T세포 활성화를 억제한다는 것을 시사한다.
인간 일차 $CD8^+$ T세포/엔지니어링된 APC 생물학적 분석에서 용액상 및 교차 결합 REGN2810이 T세포 활성화에 미치는 영향에 대한 평가					· 음성 대조로서 4명의 각기 다른 인간 공여자로부터 분리한 일차 인간 $CD8^+$ T세포는 2nM REGN2810, REGN2329 (과작용제 항-CD28 TGN1412와 동일한 일차 서열), 또는 REGN1945 (hIgG4P 동종형 대조항체) 존재 하에 wild type의 HEK 293 모세포와 함께 배양하였고, $CD8^+$ T 세포의 증식은 관찰되지 않았다. · 막 결합 항-CD3를 발현하는 HEK293/anti-CD3 세포는 REGN2329 (항-CD28 과작용제)에 의해 세포 증식이 크게 강화되었다. 대조적으로 REGN2810은 $CD8^+$ T세포 증식을 유도하거나 강화하지 않았다. · 유사하게 EK293/anti-CD3/FcγR1 세포는 REGN2329에 의해서는 $CD8^+$ T 세포 증식이 강화되었으나 REGN2810에서는 그러지 않았다. · 이러한 결과는 항-CD28 과작용제인 TGN1412와 달리 REGN2810은 항-CD3 mAb 매개 $CD8^+$ T 세포 활성화에 대한 공동 신호를 제공하지 않고, T 세포 작용제 항체가 아님을 나타낸다.
생체 내 약리시험 (REGN2810-MX-14081)					
PD-1 인간화 마우스에서 5 mg/kg 및 10 mg/kg REGN2810이 MC38.Ova 마우스 대장암 종양 성장에 미	PD-1 인간화 (*PD-1*$^{hum/hum}$) 마우스	IP	3, 7, 10, 13, 17일	REGN2810: 5mg/kg, 10mg/kg REGN1945:	REGN2810은 huPD-1 마우스에서 MC38.Ova 종양 성장의 강력한 억제를 입증하였다. REGN1945와 비교해, REGN2810 및 REGN1672 치료군에서 종양 용적의 통계적

시험항목	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
치는 영향	5mice/군			10mg/kg REGN1672: 5mg/kg, 10mg/kg	으로 유의한 차이가 관찰되었다;
PD-1 인간화 마우스에서 2.5 mg/kg 및 5 mg/kg REGN2810 항체 치료가 MC38.Ova 마우스 대장암 종양 성장에 미치는 영향	*PD-1*$^{hum/hum}$ 마우스 7mice/군	IP	3, 7, 10, 14, 17일	REGN2810: 2.5mg/kg, 5mg/kg REGN1945: 5mg/kg REGN1672: 2.5mg/kg, 5mg/kg REGN2626: 2.5mg/kg, 5mg/kg	REGN2810은 PD-1 인간화 마우스에서 MC38.Ova 종양 성장의 강력한 억제를 입증하였고 2.5 mg/kg 및 5 mg/kg 용량 모두에서 유사한 유효성이 관찰되었다. 동종형 대조군과 비교하여, REGN2810, REGN1672 및 REGN2626 치료군에서 종양 용적의 유의한 감소가 관찰되었다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.3 및 CTD 4.2.1.4)

- 안전성 약리시험 평가변수는 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험으로 통합되었으며, 여기서 REGN2810는 최대 26주 동안 2, 10, 50 mg/kg/week 범위의 용량으로 30분 IV 주입을 통해 투여한 후 최대 12주의 회복기를 가졌다. 심전도 또는 혈압, 호흡수 또는 CNS 기능에 대한 REGN2810 관련 효과는 없었다. 수행된 독성시험 동안 심혈관, 호흡기 또는 중추신경계 장애에 대한 기능적 또는 해부학적 근거는 없었다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 혈청 내 REGN2810의 PK 프로파일은 비-GLP 시험에서 원숭이의 단회 정맥내(IV) 주입 및 피하(SC) 투여 후에 평가된 반면, TK 프로파일은 원숭이에서 IV 반복 투여 GLP 독성시험의 일부로 평가되었다.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 원숭이 혈청에서 REGN2810의 농도는 원(neat) 원숭이 혈청에서 78 ng/mL의 정량 하한치(LLOQ)를 갖는 검증된 효소결합면역흡착검사(ELISA)를 사용하여 측정하였다.
- 원숭이 혈청에서 항-REGN2810 항체(항-약물 항체, ADA)는 약물이 없을 때 원(neat) 원숭이 혈청에서 약 1.3 ng/mL의 민감도를 갖는 검증된 비-정량 전자화학발광 기반 가교 면역분석법을 사용하여 검출되었다. 약물 내성 한계는 원(neat) 원숭이 혈청에서 약 1284 μg/mL REGN2810이다.

시험번호	종	제목
REGN2810-AV-14064-VA-01V2	원숭이	원숭이 혈청에서 REGN2810를 정량적으로 측정하기 위한 생체시료 분석법의 밸리데이션
REGN2810-AV-14103-VA-01V1	원숭이	원숭이 혈청에서 항-REGN2810 항체를 검출하기 위한 생체시료 분석법의 밸리데이션

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

(단회 IV 또는 SC)

- REGN2810의 PK는 암컷 사이노몰구스 원숭이에 1~15 mg/kg REGN2810의 단회 IV 또는 SC 투여 후 평가하였다. 혈청 농도-시간 프로파일은 짧은 분포(IV) 또는 흡수기(SC), 및 이후 선형 베타 제거기 및 말단 제거기를 특징으로 한다.

시험번호	경로	시험결과
REGN2810-PK-14065 (non-GLP)	IV infusion	15마리의 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 각 군당 1.0, 5.0, 15.0mg/kg REGN2810을 IV infusion으로 투여하였다. 1~15 mg/kg 용량 범위의 단회 IV 투여 후 노출(AUC_{last})은 용량 비례적 수준보다 더 크게 증가했고, 용량 보정 AUC_{last} 값의 1.6배 증가가 관찰되었다. 전신 청소율의 농도 의존적 감소가 용량 증가와 함께 관찰되었으며, 이러한 REGN2810의 관찰된 비선형성은 표적 매개 경로와 일치한다. 선형 베타 소실 반감기는 1~ 15 mg/kg 단회 IV 투여 후 약 10~12일이었다. REGN2810의 관찰된 비선형성과 일관되게, ≤5 mg/kg IV 용량에 대해 더 짧은 말단 반감기가 추정되었다
REGN2810-PK-14152	SC	원숭이에 1~15 mg/kg REGN2810 단회 SC 투여 후, C_{max}는 대략적으로 용량에 비례하게 증가했고, t_{max}는 약 4일이었다. 15 mg/kg 단회 투여 후, 생체이용률은 86.5%였다.

(반복 TK)

- 수컷과 암컷 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 실시한 반복투여 독성시험의 일환으로 혈청 내 REGN2810의 TK 프로파일을 4~26 주 범위의 기간 동안 2~50 mg/kg 범위로 매주 IV 투여 후 최대 12주의 회복기를 설정하고 평가하였다.
- 매주 IV 반복투여 후, 2 mg/kg/week을 투여한 REGN2810 투여 동물의 45%와 10 및 50 mg/kg/week을 투여한 동물의 65% 및 79%에서 투여 단계 동안 지속적인 노출이 유지되었다. 대부분의 불연속 노출 사례는 ADA가 매개하는 REGN2810 청소의 가속에 기인했다. REGN2810 혈청 농도는 8~12주의 회복기 동안 10 mg/kg/week 이상 투여한 REGN2810 투여 동물의 63% 이상에서 관찰되었다.
- 투여 단계 동안 혈청 내 REGN2810 농도는 용량 비례 방식으로 증가하였으며, 이는 표적 매개 경로의 포화를 시사한다. 최대 4~6개월 동안 매주 10 mg/kg 이상 투여 후, REGN2810 혈청 축적비는 2.3~3.9로 관찰되었다. steady state는 13 및 26주 독성시험에서 주간 투여 후 8번째 용량으로 달성되었다.
- REGN2810 노출의 성별 관련 차이는 반복 IV 투여 후 원숭이에 대한 REGN2810의 TK 또는 면역원성 프로파일에서 관찰되지 않았다.

시험번호	시험	투여경로	동물 수/TK용량군	용량수준/빈도 (총 투여 수)	축적비[a]	steady sate 도달까지 투여 수[c]	성별 관련 영향

REGN2810-TX-14059	8주 회복기 있는 4주 시험 (GLP)	IV infusion	5M/5F	2 mg/kg/week (4회 투여)	1.85	ND	없음
				10 mg/kg/week (4회 투여)	1.56	ND	
				50 mg/kg/week (4회 투여)	1.18	ND	
REGN2810-TX-15151	수태능 시험 (12주 회복기 있는 13주 시험) (GLP)	IV infusion	6M/6F	10 mg/kg/week (13회 투여)	2.98	8	없음
				50 mg/kg/week (13회 투여)	3.07	8	
REGN2810-TX-14153	12주 회복기 있는 26주 시험 (GLP)	IV infusion	6M/6F	2 mg/kg/week (26회 투여)	ND[b]	ND	없음
				10 mg/kg/week (26회 투여)	3.90	8	
				50 mg/kg/week (26회 투여)	2.26	8	

[a] 해당 시험의 첫 번째 투여간격 대비 마지막 투여간격에 대한 평균 AUC_{tau} (주간 투여간격의 농도-시간 곡선하면적)의 비교

[b] 항-약물항체의 발생이 노출 평가를 모호하게 했다; 따라서 축적비를 측정할 수 없었다.

[c] steady state 도달까지의 투여 수를 측정할 수 없었을 때(ND), 노출은 첫 번째 투여부터 마지막 투여까지 충분히 증가하지 않았다.

(면역원성)

- ADA 반응은 단회투여 PK 시험과 반복투여 독성시험에서 모든 용량군에 걸쳐 관찰되었다. 독성시험에서 반복투여 후, ADA의 발생률은 용량군 전체에 걸쳐 폭넓게 다양했고, ADA 반응은 반응의 발생 빈도 및 강도는 용량 수준과 역상관관계를 보였다. ADA의 발생 빈도의 성별 관련 차이가 관찰되지 않았다. ADA의 영향을 받은 농도는 TK 분석에서 제외되었다.
- 모든 평가된 용량 수준에서, 대부분의 REGN2810 농도는 이 분석의 약물내성한계인 약 1284 μg/mL 보다 낮았다. 그러므로 ADA 분석 결과의 해석에 미치는 REGN2810 농도의 예상되는 간섭은 없다.

시험번호	총 투여 수 (빈도)	동물 수/용량군 (M/F)	용량 (경로) (mg/kg)	ADA빈도 (ADA (+)/총)	ADA 성별 분포 (+) (M/F)	총 % ADA (+)	청소율에 미치는 영향
단회투여 PK							
REGN2810-PK-14065	1	5F	1 (IV)	5 / 5	NA	100%	↑
			5 (IV)	5 / 5	NA	100%	↑
			15 (IV)	5 / 5	NA	100%	↑
REGN2810-PK-14152	1	5F	1 (SC)	5 / 5	NA	100%	↑
			5 (SC)	5 / 5	NA	100%	↑
			15 (SC)	4 / 5	NA	100%	↑
반복투여 독성시험							
REGN2810-TX-14059	4 (매주)	5M/5F	2 (IV)	10 / 10	5M / 5F	100%	↑
			10 (IV)	7 / 10	4M / 3F	70%	↑
			50 (IV)	6 / 10	3M / 3F	60%	↑
REGN2810	13	6M/6F	10 (IV)	6 / 12	4M / 2F	50%	↑

- T X - 15151	(매주)		50 (IV)	2 / 12	2M / 0F	17%	↑
REGN2810 - T X - 14153	26 (매주)	6M/6F	2 (IV)	11 / 12	5M / 6F	92%	↑
			10 (IV)	4 / 12	2M / 2F	33%	↑
			50 (IV)	4 / 12	3M / 1F	33%	↑

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 단클론 항체를 사용한 이러한 연구의 수행에 관한 규제적 요구사항이 없기 때문에 REGN2810의 조직 분포 시험은 수행되지 않았다(ICH S6(R1)).

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 의약품 규제조화국제회의(ICH) 가이드라인 S6 (R1)에 따르면, 단클론 항체는 작은 펩타이드와 개별 아미노산으로의 분해로 인해 예상되는 결과와 대사 경로가 일반적으로 이해되었기 때문에, 전형적인 생체전환 연구가 요구되지 않는다.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 단클론 항체는 단백질이므로, 내인성 아미노산 풀로 들어가는 아미노산으로 대사되어 내인성 단백질에 통합될 것으로 예상되기 때문에 배설 시험은 실시되지 않았다(ICH S6(R1).

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - REGN2810은 높은 친화도로 인간 및 사이노몰구스 원숭이 PD-1 모두에 결합하고 랫드 또는 마우스 PD-1과 결합하지 않는다.
  - REGN2810은 PD-L1 유도 T세포 억제 신호전달을 차단하고 T세포 활성을 복구한다. 또한 면역억제(PD-1 작용제) 활성을 나타내지 않았다.
  - REGN2810은 Fc 이펙터 기능(ADCC 및 CDC) 활성을 보이지 않았다. REGN2810은 보체 C1q 단백질에 결합하지 못했다.
  - REGN2810은 비특이적 T세포 활성화를 유발하지 않고, hPBMC으로부터 사이토카인 방출에 거의 영향을 미치지 않았다.
  - PD-1 인간화 마우스의 동종이식 마우스 종양 모형에서 고형암의 일종인 대장암(MC38.Ova) 종양의 강력하고 용량 의존적인 억제를 나타냈다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 원숭이 반복투여 독성시험에서 심혈관, 호흡기 또는 CNS에서 REGN2810 관련 영향은 관찰되지 않았다.
- ADME
  - 원숭이에서 REGN2810의 농도-시간 프로파일은 초기 분포기(IV 투여 후) 또는 흡수기(SC 투여 후) 후 선형 베타 소실기 및 말단 소실기로 나타났다. 1~15 mg/kg의 단회 IV 투여 후, 노출은 용량 비례적 수준보다 더 크게 증가했고, 전신 청소율의 농도 의존적 감소가 용량 증가와 함께 관찰되었다. 선형 베타 소실 반감기는 모든 용량군에 대해 10~12일이었다.
  - 원숭이에서 반복 투여 시 REGN2810의 노출은 용량에 비례하여 증가하였고, ≥10 mg/kg 용량에서 2~4배 축적이 관찰되었다. steady state는 13및 26주 독성시험에서 매주 투여 후 8번째 용량에서

달성되었다.

- 면역원성
  - 면역원성은 모든 시험에 걸쳐 모든 용량군에 대해 중간 내지 높았고(33% ~ 100%), ADA의 발생률은 용량 수준과 역상관관계인 것으로 나타났다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 2상 1건
  - 1상 시험(R2810-ONC-1423)으로 다양한 진행성 고형암종에 REGN2810을 단일요법 또는 병용요법으로 반복투여한 최초 인체 대상 시험이다.
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 R2810-ONC-1540(시험 1540)으로 mCSCC 및 laCSCC에 대한 2상 시험이다.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 임상 제조공정과 상업용 제조공정 간 약동학적 비교동등성 시험은 수행되지 않았다.

<생체시료 분석법>

- 효소결합면역흡착검사(ELISA) 방법(REGN2810-AV-14109-VA-01V2)은 인간 혈청에서 세미플리맙의 농도를 측정하기 위해 개발 및 밸리데이션하였다. 2% 인간 혈청 기질에서 정량상한(ULOQ) 및 정량하한(LLOQ)이 각각 100 ng/mL 및 1.56 ng/mL이었다. 이는 비희석 인간 혈청에서 5 μg/mL의 ULOQ 및 0.078 μg/mL의 LLOQ를 나타낸다.
- 세미플리맙의 면역원성을 평가하기 위해 2가지 분석법(ADA, NAb)을 개발하였다.
  - ADA는 3단계 접근법(스크리닝, 확증 및 역가 결정)으로 밸리데이션된 전자화학발광 기반 가교 면역분석(REGN2810- AV-17008-VA-01V1)을 사용하여 평가하였다. 스크리닝 컷 포인트 값에 근거하여, 순수한 혈청에서 분석의 민감도는 단클론 항체(mAb) 양성 대조물질 및 항-세미플리맙 다클론 항체 혈청에 대해 각각 약 2.4 ng/mL 및 6.6 ng/mL였다. 약물내성한계는 500 ng/mL의 단클론항체 양성 대조물질과 세미플리맙 다클론 항체 대조물질에서 각각 734 μg/mL 및 626 μg/mL 세미플리맙이다.
  - ADA 양성 검체에서의 중화 항-세미플리맙 항체(NAb)의 검출은 밸리데이션된 경쟁적 리간드 결합(CLB)(R2810-AV-17131-VA-01V1)을 이용하여 평가하였다. mAb 양성 대조물질(마우스 항-세미플리맙 mAb)에 기반하여 분석의 민감도는 약 274 ng/mL였다. 헤모글로빈(최대 2 mg/mL까지), LDL(>130 mg/dL) 또는 트리글리세라이드(>260 mg/dL) 수준이 증가한 인간 혈청 기질에서의 항-약물 Nab 검출에서 간섭은 관찰되지 않았다.

시험방법 결과보고서	분석물	기질 (MRD)	calibration curve (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	정확성 (%AR)	분석 내 정밀성 (CV%)	분석 간 정밀성 (CV%)
AV-14109-VA -01V1	REGN2810	인간혈청 (1:50)	1.56-100	78	104-109%	<10%	<6%

AV-17008-VA-01V1	ADA	인간혈청 (1:30)	NA	2.4	NA	NA	NA
R2810-AV-17131-VA-01V1	Nab	인간혈청 (1:20)	NA	274	NA	NA	NA

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 약동학(PK)/약력학(PD)은 mCSCC 또는 laCSCC 환자 2개 코호트를 포함해 여러 종류의 진행성 고형 종양 성인 환자를 대상으로 실시된 제1상 FIH Study 1423과 mCSCC 또는 laCSCC로 분류된 CSCC 성인 환자를 대상으로 실시된 핵심시험 제2상 Study 1540에서 평가되었다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	R2810-ONC-1423	안전성, 내약성, DLT, 유효성	단일요법 및 다른 치료와의 다양한 병용요법으로 투여된 세미플리맙에 대한 1상(최초 인체 대상), 공개, 반복 투여, 다기관 시험 병용치료에는 방사선 요법, GM-CSF, 세포독성 화학요법 포함	진행성 고형 악성종양이 있는 성인 환자	세미플리맙 Q2W 30분간 IV 투여 3 mg/kg (n = 333) 1 mg/kg (n = 27) 10 mg/kg (n = 6) 200 mg (n = 20) 세미플리맙 3 mg/kg Q3W를 30분간 IV 투여(n = 12) <고형암환자> ESC cohorts (60명): 1 mg/kg Q2W (18명) 3 mg/kg Q2W (36명) 10 mg/kg Q2W (6명) EXP cohorts (397명): 1 mg/kg Q2W (9명) 3 mg/kg Q2W (296명) 3 mg/kg Q3W (12명) 200 mg Q2W (20명) <CSCC환자 26명> ESC cohort: 1 mg/kg Q2W	계획된 치료기간 최대 48주 치료 후 추적관찰 기간 24주(약 5.5개월)	· 유효성 변수 · 안전성 변수 · 세미플리맙의 혈청 농도 및 PK · ADA	1~10mg/kg 범위에서 혈청 농도는 투여용량에 비례하였고, PK parameter는 단일요법과 병용요법에서 유사하였음 3 mg/kg Q2W(n=332) 항정상태에서 $t_{1/2}$ 11.2(5.19)일 C_{trough} = 61.2(25.3) mg/L C_{eoi} = 131(38.1)mg/L

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					(1명 mCSCC) EXP cohorts: 3 mg/kg Q2W cohort 7 (15명 mCSCC) cohort 8 (10명 laCSCC)			
2상	R2810-ONC-1540	mCSCC 환자 또는 수술 대상이 아닌 laCSCC 환자에서 세미플리맙의 유효성, 안전성, PK를 평가	비무작위배정, 공개, 다기관	mCSCC(군 1 및 3) 또는 laCSCC(군 2)가 있는 성인 환자(N = 193) 군 1: 59명 mCSCC 군 2: 76명 laCSCC 군 3: 53명 mCSCC	3 mg/kg Q2W(군 1 및 2) 350 mg Q3W(군 3)	군 1 및 2 최대 96주 군 3 최대 54주 치료 후 추적관찰 약 6.4개월		[집단약동학 18022 v2] 3mg/kg Q2W 평균(SD) · $C_{max,ss}$ 137(44.6)mg/L · $C_{trough,SS}$ 67.5(36.0)mg/mL · $AUC_{6wk,ss}$ 3800mg·day/L 350mg Q3W · $C_{max,ss}$ 168(57.5)mg/L · $C_{trough,SS}$ 60.5(43.1)mg/mL · $AUC_{6wk,ss}$ 3890mg·day/L $t_{1/2,beta,ss}$ 19.4일 Cl 0.208L/일 V_{ss} 5.15L

6.4.1. 환자에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[R-2810-ONC-1423] A First-in-Human Study of Repeat Dosing with REGN2810, a Monoclonal, Fully Human Antibody to Programmed Death - 1 (PD-1), as Single Therapy and in Combination with Other Anti-Cancer Therapies, in Patients with Advanced Malignancies

(data cutoff : CSCC 2017.10.02 / non-CSCC 2017.09.01 / PK & ADA 2017.09.01)

- Study 1423은 단독요법 및 병용요법으로서 세미플리맙 IV 반복투여를 평가하기 위해 진행성 고형종양 환자를 대상으로 한 제1상, FIH, 공개 시험이다. 시험은 용량 증량 단계와 용량 확장 단계로 구성되었다. 환자는 48주까지 치료를 받을 자격이 있었고 그 후 24주 추적관찰기간이 있었다. 치료 48주는 8주 6주기로 구성되었다.
- 용량 증량 단계에서, 총 60명의 환자가 10개의 용량 증량 코호트 중 하나에 배정되었다. 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg Q2W가 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 투여되었다. 용량 증량 단계 동안, 안전성을 평가하였고 최대허용용량은 확인되지 않았다.
- 26개 코호트로 구성된 확장 단계는 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 세미플리맙 투여 후 선택된 종류의 종양에서 PK, 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 계획되었다. mCSCC 및 laCSCC

환자는 3 mg/kg Q2W 투여요법으로 확장 코호트 7 및 코호트 8에서 평가되었다.

- 약동학 결과:
  - 고형종양 환자에게 단독요법으로서 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg Q2W 세미플리맙 IV 투여 후, 첫 번째 투여 후의 세미플리맙 PK는 초기 분포 단계와 그 후의 단일 선형 배설 단계를 특징으로 한다. 농도-시간 프로파일은 3개의 용량에 걸쳐 평행한 것으로 관찰되었으며, 이는 시험된 농도/용량 범위에 걸쳐 선형 PK를 시사한다. 피크 농도는 일반적으로 주입 종료 시 발생하고 항정 상태에서 피크:저점 비율(Ceoi/Ctrough)은 모든 용량 그룹에 걸쳐 약 2-3배였다. Q2W 투여에 대한 노출의 항정 상태는 주기 2가 끝날 때까지 도달하는 것으로 나타났다(즉, 투여 16주 이내 또는 8회의 Q2W 투여 후). 따라서 주기 3의 1일째(C3D1) Ceoi 및 Ctrough 농도는 세미플리맙의 항정 상태 노출을 반영하는 것으로 간주된다.
  - 전반적으로, 고형 종양 환자에서 세미플리맙 PK 매개변수는 단독 요법과 병용요법에서 유사하였다. 약동학적 매개변수 값(평균[표준 편차])은 1 ~ 10 mg/kg 범위에서 Ctrough의 경우 5.1(2.29) mg/L ~ 86.6(14.87) mg/L, Ceoi의 경우 22.1(7.59) mg/L ~ 263.6(84.9) mg/L 범위였다. 세미플리맙 농도는 시험한 용량 범위에 걸쳐 거의 용량에 비례했고, 1 mg/kg ~ 10 mg/kg 용량 범위에 걸쳐 유사한 평균 Cmax/용량 및 AUC2w/용량을 보였다.
  - CSCC 환자에서 세미플리맙의 PK는 mCSCC 환자 또는 laCSCC 환자 간에 유사했고, 단일용법에서 고형종양이 있는 환자 및 동일한 용량을 투여 받은 전체 환자 집단과 유사하였다. 전체 CSCC 환자 모집단에 대한 약동학적 매개변수 값은 3 mg/kg Q2W에서 Ctrough의 경우 20.2(9.77) mg/L 및 Ceoi의 경우 66.6(19.58)이었다.
  - 모든 환자 코호트에서 세미플리맙 PK 매개변수는 용량비례에 가까웠고, 다양한 암 유형에 걸쳐 단일요법 및 병용요법에서 유사하였다. 시험한 전체 모집단에서 3 mg/kg Q2W(n=332)의 반복 투여 시 항정상태(주기 3, 1일차에서 관찰)에서의 Ctrough 및 Ceoi 농도는 각각 61.2(25.3) mg/L 및 131(38.1)mg/L 였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 집단 PK 분석에서 내적 PK 변동성의 출처로 확인된 주요 요인은 체중 또는 체질량 지수(BMI), 알부민, IgG 수준이었다. 그러나, 이러한 공변량이 노출에 미치는 영향은 작았고 임상적으로 중요하지 않았으며 체중, 알부민 또는 IgG에 따른 용량 조절은 권장되지 않는다.
- **체중**
  - PK 모델 분석은 체중을 세미플리맙의 관찰된 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 주요 공변량으로 확인하였다. 세미플리맙이 체중 기반 용량(예, 3 mg/kg Q2W)으로 투여될 때 체중이 더 높은 환자가 더 높은 노출 경향을 보이고 반면에 350 mg Q3W의 경우에는 그 반대의 경향이 나타난다. 그러나 이러한 경향은 임상적으로 중요한 것으로 간주되지 않고 체중에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.
- **베이스라인 알부민**
  - 모델 기반 공변량 분석에 기반하여, 베이스라인 알부민은 청소율에 통계적으로 유의한 영향을 미친다. 알부민의 이 공변량 영향은 알부민 농도 감소와 함께 CL 증가를 초래하였고 그래서 세미플리맙의 노출을 감소시킨다. 그러나 노출에 미치는 알부민 영향의 정도는 임상적으로 중요하지 않았고, 알부민에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.
- 베이스라인 면역글로불린 수준
  - 모델 기반 공변량 분석에 기반하여, 세미플리맙 CL은 IgG 수준이 더 높은 환자에서 더 컸고 따라서 베이스라인 IgG 수준이 더 높은 환자에서 세미플리맙 노출(AUC6wk,ss)은 3 mg/kg Q2W에서 노

출 중앙값과 비교해 약간 더 낮은 경향이 있다. 이 영향의 정도는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되고 않고 베이스라인 IgG 수준에 대해 용량 조절은 권장되지 않는다.

- 치료 후 발생한 항-약물 항체
  - 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 낮다(1.1%). 개별 환자 수준에서 평가했을 때, 치료 후 발생한 ADA의 존재는 세미플리맙 농도에 영향을 미치는 것 같지 않았다.
- 종양종류
  - 세미플리맙 노출에 미치는 여러 다른 고형종양의 잠재적 영향은 mCSCC, laCSCC, CSCC 및 다른 여러 고형종양 환자에서 3 mg/kg Q2W 투여 후 관찰된 C_{trough}(첫 번째 투여 후 및 항정상태에서)를 비교함으로써 평가하였다. 첫 번째 투여 후 및 항정상태(주기 3의 1일째)에서 관찰된 노출(C_{trough})은 종양 종류 전체에 걸쳐 유사했다; 이는 세미플리맙의 PK가 종양 종류와 무관하다는 것을 나타낸다. 여러 다른 종류의 종양 환자 간에 AUC 또는 C_{max} 비교에서 유사한 결과가 관찰되었다.
- ECOG 상태, 인구학적 특성(연령, 인종, 또는 성별) 중 어느 것도 세미플리맙의 항정상태 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 인구학적 차이 또는 기타 환자 특정 베이스라인 특성에 따른 세미플리맙 용량 조절은 권장되지 않는다.
- 신장애
  - 집단 PK 분석에 기반하여, 베이스라인 크레아티닌 청소율 또는 크레아티닌 농도는 세미플리맙의 PK에 영향을 미치지 않았고, 이는 신장애가 세미플리맙 노출에 영향을 미치지 않는다는 것을 암시한다. 그러나 4명의 중증 신장애 환자에서(CLcr <30 mL/min), 3 mg/kg Q2W에서 $AUC_{6wk,ss}$ 는 3590 day*mg/L의 AUC6wk,ss 중앙값보다 약 30% 더 낮았다. 이는 대부분 다른 알려진 통계 공변량의 불균형, 예를 들어 정상 또는 경증/중등증 신장애 환자와 비교해 낮은 체중, 높은 IgG 및 낮은 알부민 수준으로 설명된다. 그러므로, 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
- 간장애
  - 집단 PK 분석에 기반하여, 베이스라인 총 빌리루빈 및 AST가 세미플리맙의 노출에 영향을 미치지 않았다. 경증 간장애 환자 또는 1명의 중증등 간장애 환자와 정상 간기능 환자 간에 발견된 세미플리맙 노출의 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 그러므로 경증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 병용요법
  - Study 1423의 확장 코호트는 세미플리맙 단독요법 또는 다양한 항암 치료와 병용한 세미플리맙을 평가하였다. 첫 투여 후 및 항정상태(주기 3의 1일째로 확인됨; 16주째)에서 관찰된 노출(C_{trough})은 환자가 3 mg/kg 세미플리맙을 단독요법으로 투여받든 다른 항암 치료와 병용하여 투여받든 유사했다. 세미플리맙을 단독요법으로 투여받은 환자와 다른 항암 치료와 병용하여 투여받은 환자 간에 AUC 또는 C_{max}비교에서 유사한 결과가 관찰되었다.

6.4.4. 집단 약동학시험

[population PK Report 18022 SR-01V1, SR-01V2]

- 분석대상군 PK 모델은 처음에 505명 환자의 데이터 세트로 개발되었고(분석대상군 PK 보고서 18022 SR-01V1) 그 후 총 548명 환자의 데이터세트에 대해 추가로 업데이트되었다(분석대상군 PK 보고서 18022 SR-01V2). 초기 분석대상군 PK 모델에는 Study 1540의 350 mg Q3W(Group 3)에 속한 환자가 포함되지 않았으나, 업데이트된 분석대상군 PK 모델에는 Study 1540의 350 mg Q3W(Group 3)에 속한 43명의 환자가 포함되었다.

- 세미플리맙의 PK는 선형이고 용량에 비례한다. CSCC 환자를 포함한 전체 환자 분석대상군(Study 1423)에서 세미플리맙의 농도-시간 프로파일은 초기 분포 단계와 그 후 단일 배설 단계로 구성되었고, 이는 평가된 모든 투여요법에서 관찰된 농도 범위에 걸쳐 표적 매개 경로의 포화를 암시한다.
- **흡수 및 분포**
  - 최고 농도는 일반적으로 주입 종료 시, 즉, 0.5시간 시점에 도달되었다. 집단 PK 분석에 기반할 때, 첫 번째 투여 후 평균 최고 농도(C_{max})는 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W IV 용법에서 70.1 mg/L였고, 350 mg 세미플리맙 Q3W IV 용법에서 108 mg/L였다. 단클론 항체에 대해 전형적인 것처럼, 세미플리맙은 혈관계에 주로 분포하였으며 항정상태 분포용적이 5.15 L였다.
- **배설**
  - 단회 투여 후, 세미플리맙의 청소율은 시험한 용법(1-10 mg/kg Q2W IV)의 용량과 무관한 것으로 관찰되었다. 첫 번째 투여 후 세미플리맙의 청소율은 약 0.326 L/day였다. 전체 PK 모집단에서, 총 청소율은 시간에 따라 약 35% 감소하는 것으로 보였으며, 이로 인해 항정상태 청소율이 0.208 L/day였다. CSCC 환자에서 치료 과정 동안 개별 청소율 추정치는 분석대상군 PK 모델에서 시그모이드-E_{max}함수로 설명되는 청소율의 시간에 따라 변하는 변화를 설명한다. 청소율의 변화는 세미플리맙에 반응자로 간주되는 CSCC 환자에서 더 컸다; 3 mg/kg Q2W 용량에서 평균은 반응자로 간주되는 환자에서 39.5% vs. “다른 모든 환자”에서 33.5%. 그러나 청소율 감소는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.
  - 집단 PK 분석에 기반하여, 고형종양 환자에서 항정상태 세미플리맙의 평균 배설반감기는 19.4일이다. 반응자로 간주된 환자와 “다른 모든 환자” 간에 청소율의 현저하게 다른 차이의 결과로서, 세미플리맙 치료에 반응한 CSCC 환자가 항정상태에서 “다른 모든 환자”보다 더 긴 배설반감기를 보이는 것으로 관찰되었다(3 mg/kg Q2W 용량에서 평균 22.7일 vs. 평균 18.7일).
- **용량 비례성**
  - 세미플리맙 첫 번째 투여 후 평균 노출은 시험한 세미플리맙 용량 범위(1-10 mg/kg Q2W IV)에 걸쳐 대체로 용량 비례적 방식으로 증가하였다. 이는 평가된 용량 범위에 걸쳐 관찰된 선형 PK와 일치하며, 기저 표적 매개 경로의 포화 때문일 수 있다. 1 mg/kg 용량 수준(첫 번째 투여 후) 전체 환자 집단에 대하여 투여 간격 종료 시 최저 농도(C_{trough})를 더 면밀히 살펴본 결과, 투여 간격 종료 시 용량 비례성 이탈이 증가하는 미미한 신호가 있었다. 1 mg/kg Q2W 용법은 투여 간격 말에 포화를 유지하지 못하고 최적의 유효성에 못 미치는 노출을 초래할 수 있다. 따라서 이 용법은 추가 임상 평가에서 제외되었다.
- **항정상태 및 축적**
  - 집단 PK 분석 결과, 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W IV 용법 및 350 mg 세미플리맙 Q3W IV 용법에서 환자들은 16주 투여 후 항정상태의 >90%에 도달한다. 축적 비는 Q2W 투여 시 1.95이고 Q3W 투여 시 1.84이다. 전반적으로, 이러한 자료는 반복 투여 시 항정상태에서 축적이 두 용법 모두 약 2배임을 제시한다.
- **350 mg Q3W 투여 후 노출**
  - 95% CI의 중앙값과 평균(CV%)으로 표시한 항정상태에서 세미플리맙 노출 측정기준($C_{trough,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{6wk,ss}$)을 두 투여요법에 대해 비교하였다. 파라미터 $AUC_{6wk,ss}$는 동일한 관찰기간 동안의 노출을 설명하기 위해 선택되었다(예, 3 mg/kg Q2W 3회 투여 또는 350 mg Q3W 2회 투여). 노출의 전체 분포는 빈도 플롯으로 표시되어 있고 350 mg Q3W 투여요법에 대한 $AUC_{6wk,ss}$중앙값이 체중 기반 투여(3 mg/kg Q2W)에 대한 중앙값의 10% 이내이다.
  - 집단 PK 모델을 사용한 시뮬레이션 결과 1) 350 mg Q3W 투여요법은 3 mg/kg Q2W 투여요법과 비교했을 때 유사한 항정상태 노출을 유도했고 2) 체중에 대해 조절한 용량(3 mg/kg Q2W)의 세미플리맙 노출의 변동성(CV% 및 90% CI)은 350 mg Q3W 용량과 비교했을 때 유사했다.

- 350 mg Q3W을 투여받은 43명의 환자에서 관찰된 농도는 350 mg Q3W에서 시뮬레이션된 노출 그래프와 중첩시켰을 때 예측된 농도와 일치했다. 이는 세미플리맙에 대한 기존 집단 PK 모델이 350 mg Q3W에 대해 관찰된 농도 자료를 잘 기술하였음을 의미하며 3 mg/kg Q2W 및 350 mg Q3W 용법 간에 세미플리맙 농도의 유사성을 추가로 보여준다.
- Study 1540에서 350 mg Q3W를 투여받은 53명의 환자에서 수집된 관찰된 세미플리맙 농도는 3 mg/kg Q2W 용량과 비교해 유사한 노출을 보인다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 약력학 표지자로서 종양 크기의 변화를 비교하였다. 종양 반응 평가는 Study 1423 및 Study 1540에서 RECIST 버전 1.1에 따라 또는 Study 1540에서 외부적으로 가시적인 병변이 있는 laCSCC 환자의 경우 세계보건기구(WHO) 기준에 따라 각 8주 투여주기 종료 시점에 수행하였다.
  치료 중 적어도 하나의 종양 반응 측정치가 있는 환자 가운데, 이들 중 대다수는 세미플리맙 3 mg/kg Q2W(단독요법)를 투여받았으며, 대부분의 환자에서 시험 치료기간 동안 표적 병변 크기의 감소가 있었다. 세미플리맙 치료에 반응한 환자에서, 표적 병변 크기의 감소는 그 범위가 20% ~ 100%였다. 이들 환자에서, 표적 병변 크기의 최대 또는 거의 최대 감소는 보통 치료 약 2개월 후인 8주째에 첫 번째 반응 평가에서 뚜렷했다. 이 약력학적 효과는 항정상태 세미플리맙 농도가 달성되기 전에 관찰되었다. 표적 병변 크기의 최대 감소 또는 최대에 가까운 감소까지의 시간이 세미플리맙 청소율 최대 감소까지의 시간과 대체로 일치하는 것으로 보였다. 가끔 첫 번째 평가에서 표적 병변 크기가 증가하고 그 후에(8주/2개월마다 평가를 수행함) 표적 병변 크기가 감소한 환자가 있었다.
- 노출-반응 분석

[Exposure-Response Report 18032]

- 최대 전체 반응(BOR)

  “반응자(부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)을 달성한 환자)”와 “다른 모든 환자”로 간에 세미플리맙 Ctrough1 및 AUC1의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. “반응자”와 “다른 모든 환자”로 간주된 환자 간 모든 노출 차이의 절대값은 12% 미만이었다. 마찬가지로, 다른 세미플리맙 노출 측정기준 Cmax1의 차이는 “반응자”와 “다른 모든 환자”로 분류된 CSCC 환자 간에 관찰되지 않았다. 이러한 비교에 대한 모든 t-검정의 결과는 통계적으로 유의하지 않았고, 통계적 경향도 관찰되지 않았다. BOR에 대하여 “반응자”와 “다른 모든 환자”로 간주된 환자 간 세미플리맙 노출 측정기준의 유의미한 차이는 시험한 용량 범위에 걸쳐 관찰되지 않았다.

  · 전체 반응률 (ORR)

  CSCC 환자에서 ORR과 세미플리맙 노출 측정기준(Ctrough1, Cmax1 또는 AUC1)간의 통계적으로 유의한 연관성은 로그순위 검정에 기반한 로지스틱 회귀 분석에서 관찰되지 않았다; 모든 p-값은 0.1보다 높았다. 그림의 육안 검사에 근거하여, ORR은 모든 경우에 노출 증가와 함께 감소하였다. 관찰된 경향은 몇몇 매우 영향력 있는 데이터 포인트에 기인했을 가능성이 높다. 전체적으로, 노출 사분위 전체에 걸쳐 ORR에서 유의미한 노출-반응 관계는 관찰되지 않았다.

  · 반응기간

  CSCC 환자에서 DOR와 Cmax1 간에 통계적으로 유의한 관계가 관찰되었지만, Kaplan-Meier 플롯의 순서는 노출 사분위의 순위 순서와 일치하지 않았다; 증가 또는 감소 패턴도 관찰되지 않았는데 이는 주어진 노출 범위에서 노출-반응 관계가 없음을 제시한다.

- 안전성

  모든 고형종양 환자 및 CSCC 환자에 대한 노출 측정기준(Cmax1, AUC1 또는 Ctrough1)에 따른 모든 irAEs의 Kaplan-Meier 플롯은 통계적으로 유의한 노출-반응 관계를 보이지 않았다.

- CSCC 환자에서 탐색한 모든 유효성 변수(ORR/BOR, DOR)에 대하여 의미 있는 노출-반응 관계가 관찰되지 않았다. 탐색한 모든 안전성 변수(모든 등급의 irAE 또는 ≥3등급 irAE)에 대하여 의미 있는 노출-반응 관계가 관찰되지 않았다. 전반적으로, 유효성 또는 안전성에 대해 의미 있는 노출-반응 관계가 없었다는 점을 고려할 때, 시험한 노출 범위에서 용량 조절의 필요성을 뒷받침하는 증거가 없다.

[면역원성]

- 모든 고형종양 환자에서 면역원성
  - Study 1423에서, 22명의 CSCC 환자를 포함한(1명: 1 mg/kg Q2W, 21명: 3 mg/kg Q2W) 327명의 고형종양 환자의 면역원성을 평가하였다. 이 분석대상군에서, 세미플리맙은 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 투여되었다.
    모든 고형종양 환자에서 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 낮았다(1.1%). ADA 역가는 일반적으로 낮았고 1명의 환자만 중간 정도의 ADA 반응을 보였다. 병용요법으로 세미플리맙 3 mg/kg Q2W를 투여받은 이 1명의 환자만 지속적 ADA 반응을 경험했다. Nab에 양성인 환자는 없었다.
- CSCC 환자에서 면역원성
  - 162명의 CSCC 환자 중 아무도 ADA 검사에서 양성 반응을 보이지 않았다. 따라서 Nab는 평가하지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 1/2상 1건, 2상 1건

단계	임상시험번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2상	R2810-ONC-1540	공개, 비무작위배정, 3군, 다기관	mCSCC(군 1 및 3) 또는 laCSCC(군 2)가 있는 성인 환자(N = 193)	세미플리맙을 30분에 걸쳐 IV 3 mg/kg Q2W (군 1 및 2) 350 mg Q3W (군 3)	군 1 및 2 최대 96주 군 3 최대 54주	1차 유효성 평가변수: 독립적인 중앙검토에 따른 ORR 2차 유효성 평가변수 · 시험자 검토에 따른 ORR · DOR · PFS · OS · 독립적인 중앙검토에 따른 CR 비율	ORR 군 1 49.2% (95% CI 35.9, 62.5) 군 2 43.6% (95% CI 32.4, 55.3) 군 3 41.1% (95% CI 28.1, 55.0) DOR 중간값 미도달 군 1 범위 2.8~21.6+ 개월 군 2 범위 1.9~24.2+ 개월 군 3 범위 2.1~11.1+ 개월

단계	임상시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
						· EORTC QLQ-C30에 의해 측정된 환자가 보고한 삶의 질 · TTR · DCR · DDCR	PFS 12개월 군 1 52.9% (39.0, 65.0) 군 2 58.1% (43.7, 70.0) 군 3 47.4% (29.6, 63.3) OS 12개월 군 1 81.3% (68.7, 89.2) 군 2 93.2% (84.4, 97.1) 군 3 76.1% (56.9, 87.6)
1상	R2810-ONC-1423	단일요법 및 다른 치료와의 다양한 병용요법으로 투여된 세미플리맙에 대한 1상(최초 인체 대상), 공개, 반복 투여, 다기관 시험 병용치료에는 방사선 요법, GM-CSF, 세포독성 화학요법 포함 CSCC는 모두 단독요법	진행성 고형 악성종양이 있는 성인 환자(N = 397)	세미플리맙 Q2W 30분간 IV 투여 3 mg/kg (n = 333) 1 mg/kg (n = 27) 10 mg/kg (n = 6) 200 mg (n = 20) 세미플리맙 3 mg/kg Q3W를 30분간 IV 투여(n = 12) <CSCC환자 26명> ESC cohort: 1 mg/kg Q2W (1명 mCSCC) EXP cohorts: 3 mg/kg Q2W cohort 7 (15명 mCSCC) cohort 8 (10명 laCSCC) * study1540의 정의에 따른 재분류 기준 * cohort 7의 항문성기부 CSCC 환자 1명은 통합분석을 위해 FAS에서 제외	치료지속기간 최대 48주(56일[8주] 치료주기 6회); 매 8주마다 반응 평가 치료 후 추적관찰 기간 24주(약 5.5개월)	· RECIST 1.1에 따라 평가된 ORR · DCR · DDCR · 반응의 심도 · TTR · DOR · 질병조절의 지속기간 · PFS · OS	ORR mCSCC 43.8% (95% CI 19.8, 70.1) laCSCC 60.0% (95% CI 26.2, 87.8) 전체 50.0% (95% CI 29.9, 70.1)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="5">[R2810-ONC-1540] 진행성 피부 편평세포암 환자에서 예정사-1(PD-1) 단백질에 대한 완전 인간 단클론 항체 REGN2810의 제2상 시험
A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="2">Phase 2</td><td>Study code.</td><td colspan="2">REGN-ONC-1540</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의 적합성</td><td colspan="5">☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 (TOC 제출)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Publications : N Engl J Med 379:341-51, 2018년도 (ISSN :), SCI 등재여부</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td rowspan="2">기관명</td><td rowspan="2">호주, 독일, 미국 35개 기관</td><td>연구책임자</td><td colspan="2">Matthew Fury, MD, PhD</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td colspan="2">2016.08.07~
cut-off date:
군 1 및 군 3 : 2018.09.20
군 2 : 2018.10.10
(보완 자료 추가 CSR 제출)
군 1, 2 및 3 : 2020.10.11
군 6 : 2021.04.19</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="5">일차목적
• 매2주 간격(Q2W)으로 투여한 전이성 피부 편평세포암(mCSCC)(제1군), 국소 진행성 피부 편평세포암(laCSCC)(제2군) 또는 매3주 간격(Q3W)으로 투여한 mCSCC 환자에 대하여 독립적 중앙 검토에 따라 객관적반응률(ORR)에 의해 측정된 세미플리맙 단독요법의 임상적 이익을 평가하는 것이다.

이차목적
• 시험자가 검토에 의한 ORR을 평가하는 것이다.
• 독립적인 중앙검토 및 시험자 검토에 의한 DOR, PFS, OS를 평가하는 것이다.
• 독립적인 중앙검토에 의한 CR 비율을 평가하는 것이다.
• 세미플리맙의 안전성과 내약성을 평가하는 것이다.
• 세미플리맙의 약동학을 평가하는 것이다(선택한 기관만 해당)
• 세미플리맙의 면역원성을 평가하는 것이다.
• 암 연구와 치료를 위한 유럽기구 삶의 질 핵심 30개 항목(EORTC QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)을 사용하여 삶의 질에 미치는 영향을 평가하는 것이다.</td></tr>
<tr><td>대상질환 및 피험자수</td><td colspan="5"><주요 선정기준>
- 조직학적으로 침습적 CSCC의 확진
- 시험 기준에 의해 측정가능한 최소 1개의 병변
- ECOG 수행 상태 ≤1
- 18세 이상
- 간 기능
a. 총 빌리루빈 ≤ 1.5 ULN (만약 간 전이가 있을 경우 ≤3 ULN)
Gibert's 질환이 있고 총 빌리루빈이 최대 3 ULN인 환자의 경우 medical monitor와의 커뮤니케이션 및 승인 후 참여 가능</td></tr>
</table>

		b. Transaminase ≤ 3 ULN (간 전이 있을 경우 ≤ 5 ULN) c. ALP ≤ 2.5 ULN (간 전이 또는 뼈 전이 있을 경우 ≤ 5 ULN) 제1군 및 제3군에서 간전이가 있는 환자가 등록을 원하는 경우 : 만약 transminase levels (AST 및/또는 ALT) > 3 ULN 이라면 ≤ 5 ULN이어야 하고, 총 빌리루빈이 ≤ 1.5 ULN이어야 함. 만약 총 빌리루빈이 > 1.5 ULN이나 ≤ 3 ULN이라면 두 transaminase (AST 및 ALT)가 ≤ 3 ULN 이어야 함 - 신기능 : 혈청 크레아티닌 ≤ 1.5 ULN 또는 측정된 크레아티닌 청소율 > 30mL/min - 골수 기능 a. 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL b. 총 중성구 수치(ANC) ≥ 1.5 x 109/L c. 혈소판 수치 ≤ 75 x 109/L - 제2군에만 해당 : 수술, 방사선 요법이 적절하지 않은 환자 <주요 제외기준> - 진행 중인 또는 최근 5년 이내에 전신 면역억제 치료가 필요한 중대한 자가면역 질환의 증거 - 이전에 PD-1/PD-L1 경로 억제하는 제제의 치료 시험 대상자 수 계획 : 182명 (제1군 53명, 제2군 76명, 제3군 53명) 등록 : 자료 마감일까지 193명 분석 : 자료 마감일까지 193명
시 험 약물	대상약물	세미플리맙 10mL(25mg/mL) 또는 5mL(50mg/mL)
	대조약물	-
	위약	-
시 험 내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	진행성 CSCC 환자에 대하여 세미플리맙의 유효성과 안전성을 평가하는 진행 중인 임상 2상, 다기관, 핵심 임상시험이다. 투여군 - Group 1 : mCSCC, 3mg/kg, IV infusion 30분, Q2W, 96주 - Group 2 : laCSCC, 3mg/kg, IV infusion 30분, Q2W, 96주 - Group 3 : mCSCC, 350mg, IV infusion 30분, Q3W, 54주 - Group 6 : mCSCC + laCSCC, 350mg Q3W IV, 108주 (프로토콜 개정(2019.10.21)로 추가, 보완자료로 추가로 제출된 CSR) 시험기간 베이스라인 종양 평가는 28일 스크리닝 기간 동안 획득되었다. 제1군(mCSCC) 및 제2군(laCSCC)에 대한 투여 요법은 최대 96주(12주기) 동안 3 mg/kg 세미플리맙 IV Q2W(1일, 15±3, 29±3, 43±3)였다. 반응 평가는 8주 치료 주기 종료 시점마다 실시되었다. 제3군은 최대 54주(6주기) 동안 350mg 세미플리맙 IV Q3W로 투여받았다. 반응 평가는 9주 치료 주기 종료 시점마다 실시되었다. 시험자의 재량에 따라 추가로 54주 동안 세미플리맙을 계속할 수 있는 옵션이 있었다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>환자는 계획된 치료 기간이 완료(제1군 및 제2군에서 96주, 제3군에서 54주)될 때까지 또는 질병 진행, 허용 불가능한 독성, 동의 철회 때까지 세미플리맙을 계속 투여하였다. 제1군과 제2군에서 CR을 경험한 환자는 48주 이후에 치료를 종료하고 모든 관련된 시험 평가(유효성 평가)를 계속하는 옵션이 있었다. 계획된 치료기간 완료에서 PD를 겪지 않은 환자는 약 6개월의 추적관찰기간에 들어가서 매 8주 간격으로 평가를 하였다.
제2군의 환자의 경우 베이스라인과 29일(주기1)에 조직생검이 획득되었다. 질병 진행시점에 생검이 강력히 요구되었다.
질병 진행 및 전신 항암요법을 필요로 하는 후속의 질병 진행이 없이 12주기의 치료기간을 완료한 제1군 또는 제2군, 6주기의 치료기간을 완료한 제3군의 환자의 경우 시험동안 동일 치료 요법의 재개가 허용되었다.

투여방법
• 30분 동안 IV infusion으로 투여한다. 만약 중단이 필요하다면 더 긴 주입 기간도 허용될 수 있다.

일차 분석
일차 분석은 각 군별로 독립적으로 수행된다. 각 군의 자료마감 시점은 각 군에서 마지막 환자가 3번의 종양 평가를 받은 시점으로 사전에 지정되었다. 제1군과 제2군은 Q8W 이미징, 제3군은 Q9W 이미징을 가진다. 제1군과 제2군은 마지막 환자의 첫 번째 투여(LPFD)로부터 약 24주가 일차 분석시점이고, 제3군은 LPFD+약 27주가 일차 분석시점이다. 따라서 각 군에 대한 자료는 마짐가 환자의 첫 번째 투여 후 약 6개월에 발생한다.

용량조절
투여 중단 및 종료는 프로토콜에 있는 독성 관리 가이드라인에 따른다.
용량 감량은 흔하지 않은 상황에, 시험자와 스폰서간 의논 및 동의 후에 허용되었다.
<table>
<tr><td>군</td><td>용량 수준</td><td>감량 순서</td><td>용량</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1군 및 2군</td><td>용량수준-1</td><td>1차 용량 감소</td><td>1mg/kg Q2W</td></tr>
<tr><td>용량수준-2</td><td>2차 용량 감소</td><td>0.3mg/kg Q2W</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3군</td><td>용량수준-1</td><td>1차 용량 감소</td><td>120mg Q3W</td></tr>
<tr><td>용량수준-2</td><td>2차 용량 감소</td><td>60mg Q3W</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>평 가
변수</td><td>유효성</td><td>일차 평가변수는 12 치료 주기(제1군 및 제2군) 또는 6 치료 주기(제3군)동안 독립적 중앙 검토에 따른 ORR이었다.
• 제1군과 제3군에 대하여 RECIST version 1.1이 ORR을 결정하는데 사용되었다. 모든 반응 평가가 RECIST에 따라 방사선학적 스캔에 대하여 수행된 환자의 경우, 독립적 방사선학적 검토 위원회(IRRC)의 결정이 중앙 반응 평가가 되었다. 외부로 눈에 보이는 병변이 있는 환자의 경우 디지털 의학 사진 촬영이 수행되었고, 복합 반응 기준이 사용되었고, 독립적 복합 검토 위원회(ICRC)의 결정이 중앙 반응 평가가 되었다.
• 제2군(laCSCC)의 경우, 중앙 검토 평가된 ORR에 대하여 복합 반응 기준이 사용되었다. 복합 반응은 독립적 사진 검토 위원회(IPRC)에 의한 수정된 WHO 기준에 따른 외부로 눈에 보이는 병변의 사진 평가 및 IRRC에 의한 RECIST 1.1.에 따른 방사선학적 평가에 근거하였다.
• 객관적 반응률(Objective response rate)은 치료군별 FAS에서 CR 또는 PR의 BOR을 나타낸 환자의 비율로 결정되었다. NE(Not evaluable)인 BOR을 나타낸 환자들은 CR 또는</td></tr>
</table>

		PR인 객관적 반응에 도달하지 못한 것으로 간주되었다. 평가 불능 반응에는 누락 또는 알 수 없는 종양 반응이 포함되었다. 비-CR/비-PD는 측정 불능 질병을 나타낸 환자들에 대해서만 해당된다. 이차 평가변수 • 시험자가 평가한 평가를 근거로 한 ORR - RECIST 버전 1.1 또는 복합 반응 기준을 사용하여 응답 평가가 발생한 각 시점에 시험자 검토에 근거하여 ORR이 도출되었다. • 독립적인 중앙검토 및 시험자 검토에 의한 DOR - CR 또는 PR의 BOR을 나타낸 환자에 대하여 DOR이 결정되었다. DOR은 CR 또는 PR이 처음 충족한 시점부터 재발 또는 질병 진행(PD)(방사선학적) 또는 모든 원인에 의한 사망의 첫 번째 날짜까지로 측정되었다. 분석 자료마감일까지 진행하지 않거나 사망하지 않은 환자의 경우 마지막 종양 평가 시점에 중도절단되었다. • 독립적인 중앙검토 및 시험자 평가에 의한 반응까지 시간(TTR; Time to response) - CR 또는 PR의 BOR을 나타낸 환자에 대하여 TTR이 결정되었다. TTR은 치료 시작 시점부터 CR 또는 PR이 처음 충족된 시점까지로 측정되었다. • 중앙검토 및 시험자 검토에 의한 PFS - 치료 시작 시점부터 재발 또는 PD(방사선학적) 또는 모든 원인에 의한 사망의 시점까지로 측정되었다. • OS • 독립적인 중앙검토에 의한 CR 비율 • 암 연구와 치료를 위한 유럽기구 삶의 질 핵심 30개 항목(EORTC QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)에 의해 측정된 환자가 보고한 삶의 질
	안전성	이상사례(AE, SAE, AESI), 실험실 매개변수, 활력징후, 심전도(ECGs), 신체검사
	약동학	약동학적 매개변수 항-약물항체 매개변수
통계분석		<가설> 제1군 : H0: ORR = 15% vs. H1: ORR ≠15% 제2군 : H0: ORR = 25% vs. H1: ORR ≠25% 제3군 : H0: ORR = 15% vs. H1: ORR ≠15% 제6군 : H0: ORR = 28% vs. H1: ORR ≠28% 전신 치료에 대한 선행 시험에 등록된 환자의 종합적 경험에 기반하여 임상적으로 의미 있는 ORR을 mCSCC 환자의 경우 > 15%, laCSCC 환자의 경우 >25%로 정의하였다 <sample size 결정> 환자는 질병의 단계에 따라 3개의 개별 군으로 등록되었다. ORR의 일차 평가변수에 대해 각 군에 대한 단일 단계의 정확한 이항 설계를 채택하였다. 제1군의 등록이 완료된 후 최대 53명의 전이성 CSCC 환자가 제3군에 등록되었다. 제1군에서 제3군까지의 표본 크기는 추정된 ORR의 95% 신뢰 구간의 하한이 임상적으로 의미가 있도록 선택되어야 했다. 제1군 및 제3군에 대해 15%의 임상적으로 의미 가 없는 ORR은 관찰된 ORR이 28.0% 이상인 경우 95% CI의 하한을 사용하여 제외된다. 즉, 제1군

		및/또는 제3군에 대한 ORR은 15%로부터 유의하게 다르다. 제2군에서 25%의 임상적으로 의미가 없는 ORR은 ORR이 36.1% 이상인 경우 95% CI의 하한을 사용하여 제외된다. 즉, 제2군의 ORR은 25%와 유의하게 다르다. 제1군 및 제3군에서, 실제 ORR이 34%인 경우, 5% 이하의 양측 유의 수준에서 ORR 15%의 귀무가설을 기각하기 위해서는 최소 85% 검정력을 제공하기 위해 50명(각 군당)의 환자가 필요하였다. 제3군에서 실제 ORR이 44%인 경우 5% 이하의 양측 유의 수준에서 ORR 25%의 귀무가설을 기각하기 위해서는 최소 90% 검정력을 제공하기 위해 72명의 환자가 필요하였다. 탈락률을 고려하여 표본크기를 5% 더 늘렸다. 따라서 총 계획된 표본크기는 제1군의 경우 53명 환자, 제2군의 경우 76명의 환자, 제3군의 경우 53명의 환자였다. 제6군에서 28% ORR은 관찰된 ORR이 35.3% 이상일 경우 95% CI의 하한을 사용하여 제외된다. 5% 이하의 양측 유의수준에서 ORR 28%의 귀무가설을 기각하기 위해서는 최소 85% 검정력을 제공하기 위해 150명의 환자가 필요하다. 탈락률 10% 고려하여 총 계획된 표본크기는 167명의 환자가 필요하다. <분석군> • FAS : 치료군별 전체 분석대상군(FAS; full analysis set)은 유효성 평가변수에 대한 일차 분석대상군이다. • SAF : 안전성 분석군(SAF; safety analysis set)에는 세미플리맙을 적어도 1회 투여 받은 모든 환자가 포함되었다.
결과 (도표화 자료 등)	인구학적정보	시험 대상자 수: 스크리닝 : 270명 계획 : 182명 (제1군 53명, 제2군 76명, 제3군 53명) 등록 : 193명 (제1군 59명, 제2군 78명, 제3군 56명) 인구통계학 및 질병 특성 전반적으로 베이스라인 인구학적 특성은 모든 군에서 유사하였다. 환자의 대다수는 백인(96.9% [187/193])이었고 남성(83.4%[161/193])이었다. 환자의 대다수는 65세 이상(74.6%[144/193])이었고 연령 중간값(SD)은 71.1(11.35)세였다. 환자 인구 통계는 진행성 CSCC 환자의 예상 인구와 일치하였다. 제1군과 제3군에서 대부분의 환자는 스크리닝 시점에 림프절 전이(N1, N2a, N2b, N2c 또는 N3) 및/또는 원격전이(M1)가 있었다. 제2군의 모든 환자(7명 제외)는 스크리닝 시점에 N0M0이었다. 자료마감 시점에 67.9%(131/193)의 대대수의 환자가 두경부의 원발 암 부위를 가지고 있었다. 제1군(55.9% [33/59]) 및 제3군(35.7% [20/56])의 환자가 그룹 2(15.4% [12/78])보다 이전에 암 관련 전신 요법을 더 받았다. 각 군에서 보고된 가장 일반적인 이전 전신 요법은 백금 기반 항종양제였다(제1군에서 35.6% [21/59], 제2군에서 9.0% [7/78], 제3군에서 32.1% [18/56]). 환자의 9.3%(18/193)가 이전에 mAb 요법을 받았다. mAb는 세툭시맙이었다. 제1군, 제2군 및 제3군의 대부분의 환자는 이전에 적어도 1회의 암 관련 수술을 받았다(90.2% [174/193]). 대부분의 환자는 이전에 암 관련 방사선 요법을 받은 적이 있다(67.9% [131/193]).

		제2군에 비해 제1군과 제3군의 더 많은 환자가 이전에 암 관련 방사선 요법을 받았는데, 이는 이 군의 환자가 전이성 암을 가졌기 때문에 예상된 것이다.
	유효성	<cut-off date : 군 1 및 군 3 : 2018.09.20 / 군 2 : 2018.10.10 > 193명의 환자 모두에서 추적관찰 기간의 중간값은 약 9.4개월(범위: 0.6~27.9)이었다. 추적관찰 기간 최대 중간값은 제1군에서 16.5개월이었다(범위: 1.1-26.6개월). 제2군에서 추적관찰 기간 중간값은 9.3개월(범위: 0.8-27.9개월)이었다. 제3군에서 추적관찰 기간 중간값(8.1개월[범위: 0.6-14.1개월])은 3 mg/kg Q2W 용법 투여 환자에 비해 짧았다. • ORR - ORR은 제1군에서 49.2% (95% CI : 35.9, 62.5), 제2군에서 43.6% (95% CI : 32.4, 55.3), 제3군에서 41.1% (95% CI 28.1, 55.0)이었다. 임상적으로 의미 있는 ORR에 대해 미리 지정된 임계값은 각 군에 대해 별도로 분석된 95% CI의 하한값으로 지정되었다. 제1군과 제3군에서 95% CI의 하한값은 15%를 초과하였고, 제2군에서 95% CI의 하한값은 25%를 초과하여, 미리 지정된 유효성 임계값을 초과하였다. - 임상적으로 의미있는 치료효과는 내구성 DCR에 의해 설명된다. 제1군의 경우 61.0% (95% CI 47.4, 73.5), 제2군에서 62.8% (95% CI 51.1, 73.5), 제3군에서 57.1%(95% CI 43.2, 70.3)이었다. 전체 FAS군에서 내구성 DCR은 60.6% (95% CI 53.3, 67.6)이었다. • DOR - 반응 기간은 mCSCC 또는 laCSCC 환자에서 세미플리맙의 임상적 이점을 평가하는 주요 2차 평가변수이다. 관찰된 DOR의 범위는 제1군에서 2.8 ~ 21.6+ 개월, 제2군에서 1.0 ~ 24.2+ 개월, 제3군에서 2.1 - 11.1+ 개월이었다. (“+” 는 반응이 진행 중임을 나타낸다). - 관찰된 DOR은 가장 긴 추적 기간을 가진 제1군의 반응 환자의 93.1%에서 6개월 이상이다. 제2군 및 제3군에서 반응 환자의 각각 67.6% 및 65.2%가 6개월 이상의 DOR이 관찰되었다. - 추정 DOR 중앙값은 mCSCC 또는 laCSCC에 대해 도달되지 않았다. 객관적 반응(확인된 CR 또는 PR)을 보인 86명의 환자 중 9명만이 이후 질병 진행을 경험하였다. - 카플란-마이어(K-M) 추정 DOR은 mCSCC 및 laCSCC 환자 간에, 그리고 3 mg/kg IV Q2W 또는 350 mg IV Q3W로 치료된 환자에 대해 매우 일관성이 있음을 보여주었다. KM 방법에 의한 추정 6개월 DOR은 제1군에서 96.4%, 제2군에서 96.2%, 제3군에서 94.7%이다. 3개 군의 85명의 반응 환자 중 추정된 6개월 DOR은 95.8%, 추정 12개월 DOR은 89.3%이다. • 민감도 분석 모든 환자는 침습성 CSCC의 local 병리 진단을 받았다. 이 연구는 또한 독립적인 vendor에 의한 모든 환자에 대한 치료 전 병리학 샘플의 독립적인 병리학 검토를 요구하였다. 자료마감시점에, study 1540에 등록된 193명의 환자 중 4명(그룹 2의 환자 3명, 그룹 3의 환자 1명)에 대한 독립적 중앙 병리학 검토에 의해 침습성 CSCC의 진단이 확인되지 않았다. 이러한 환자에 대한 최상의 전체 반응(BOR) 결과는 SD, PD, PR, NE였다.

이 4명의 환자를 제외하고 유효성에 대한 민감도 분석을 수행하였다. 독립적인 중앙 병리학이 확인된 나머지 189명의 환자에서 ORR은 44.4%(95% CI: 37.2, 51.8)였다. DOR의 민감도 분석은 CSCC의 독립적인 중앙 병리학적 확인을 가진 84명의 응답자를 대상으로 수행되었다. K-M 추정치에 따르면, 6개월째 지속적인 반응의 확률은 95.8%(95% CI: 87.5, 98.6)이고 12개월째에는 89.3%(95% CI: 78.7, 94.8)이었다.

• 하위군 분석

탐색적 하위군 분석은 모든 하위군에서 세미플리맙의 유효성을 입증하였다.

그러나 이전의 전신 요법과 관련된 ORR에는 수치적 차이가 있었다. 이전에 전신 항암 요법을 받은 통합 FAS 내 환자의 ORR은 38.5%(25/65; 95% CI: 26.7%, 51.4%)였으며 이전에 전신 항암 요법을 받은 적이 없는 환자의 ORR은 46.9%. (60/128, 95% CI: 38.0%, 55.9%).

독립적 중앙 검토에 의한 BOR		mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W	Total
Gender	Male, n	59명	48명	48명	161명
	CR, n(%)	10 (18.5%)	8 (13.6%)	2 (4.2%)	20 (12.4%)
	ORR, n(%) (96% CI)	27 (50.0%) (36.1, 63.9)	18 (30.5%) (31.2, 57.6)	18 (37.5%) (27.6, 56.8)	53 (32.9%) (37.5, 53.4)
	Female, n	5명	19명	8명	32명
	CR, n(%)	0	2 (10.5%)	0	2 (6.3%)
	ORR, n(%) (96% CI)	2 (40.0%) (5.3, 85.3)	8 (42.1%) (20.3, 66.5)	2 (25.0%) (3.2, 65.1)	12 (37.5) (21.1, 56.3)
Age	<65, n	16명	19명	14명	49명
	CR, n(%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	0	5 (10.2%)
	ORR, n(%) (96% CI)	8 (50.0%) (24.7, 75.3)	6 (31.6%) (12.6, 56.6)	6 (42.9%) (17.7, 71.1)	20 (40.8%) (27.0, 55.8)
	≥65, n	43명	59명	42명	144명
	CR, n(%)	7 (16.3%)	8 (13.6%)	2 (4.8%)	17 (11.8%)
	ORR, n(%) (96% CI)	21 (48.8%)	28 (47.5%)	16 (38.1%)	65 (45.1%)
Race	White, n	58명	75명	54명	187명
	CR, n(%)	10 (17.2%)	10 (13.3%)	2 (3.7%)	22 (11.8%)
	ORR, n(%) (96% CI)	29 (50.0%) (36.6, 63.4)	33 (44.0%) (32.5, 55.9)	22 (40.7%) (27.6, 55.0)	84 (44.9%) (37.7, 52.3)
	Non-white, n	1명	2명	2명	5명
	CR, n(%)	0	0	0	0
	ORR, n(%)	0	1(50.0%)	0	1 (20.0%)
Geographical region	North America, n	29명	60명	22명	111명
	CR, n(%)	5(17.2%)	7 (11.7%)	1 (4.5%)	13 (11.7%)
	ORR, n(%) (96% CI)	10 (34.5%) (17.9, 54.3)	27 (45.0%) (32.1, 58.4)	10 (45.5%) (24.4, 67.8)	47 (42.3) (33.0, 52.1)
	Europe, n	6명	10명	12명	28명
	CR, n(%)	0	0	1(8.3%)	1 (3.6%)
	ORR, n(%)	4 (66.7%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	9 (32.1%)

독립적 중앙 검토에 의한 BOR		mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W	Total
	(96% CI)	(22.3, 95.7)	(2.5, 55.6)	(5.5, 57.2)	(15.9, 52.4)
	Others, n	24명	8명	22명	54명
	CR, n(%)	5 (20.8%)	3 (37.5%)	0	8 (14.8%)
	ORR, n(%) (96% CI)	15 (62.5%) (40.6, 81.2)	5 (62.5%) (24.5, 91.5)	9 (40.9%) (20.7, 63.6)	29 (53.7%) (39.6, 67.4)
ECOG	0, n	23명	38명	25명	86명
	CR, n(%)	5 (21.7%)	7 (18.4%)	1 (4.0%)	13 (15.1%)
	ORR, n(%) (96% CI)	13 (56.5%) (34.5, 76.8)	17 (44.7%) (28.6, 61.7)	10 (40.0%) (21.1, 61.3)	40 (46.5%) (35.7, 57.6)
	1, n	36명	40명	31명	107명
	CR, n(%)	5 (13.9%)	3 (7.5%)	1 (3.2%)	9 (8.4%)
	ORR, n(%) (96% CI)	16 (44.4%) (27.9, 61.9)	17 (42.5%) (27.0, 59.1)	12 (38.7%) (21.8, 57.8)	45 (42.1%) (32.6, 52.0)
이전 전신요법	받음, n	33명	12명	20명	65명
	CR, n(%)	5(15.2%)	0	0	5(7.7%)
	ORR, n(%) (96% CI)	14 (42.4%) (25.5, 60.8)	3 (25.0%) (5.5, 57.2)	8 (40.0%) (19.1, 63.9)	25 (38.5%) (26.7, 51.4)
	받은 적이 없음, n	26명	66명	36명	128명
	CR, n(%)	5 (1.2%)	10 (15.2%)	2 (5.6%)	17 (13.3%)
	ORR, n(%) (96% CI)	15 (57.7%)	31 (47.0%)	14 (38.9%)	60 (46.9%)
이전 항암요법	받음, n	14명	1명	7명	22명
	CR, n(%)	2 (14.3%)	0	0	2 (9.1%)
	ORR, n(%) (96% CI)	9 (64.3%) (35.1, 87.2)	0	3 (42.9%) (9.9, 81.6)	12 (54.5%) (32.5, 75.6)
	받은 적이 없음, n	45명	77명	49명	171명
	CR, n(%)	8 (17.8%)	10 (13.0%)	2 (4.1%)	20 (11.7%)
	ORR, n(%) (96% CI)	20 (44.4%) (29.6, 60.0)	34 (44.2%) (32.8, 55.9)	19 (38.8%) (25.2, 53.8)	73 (42.7%) (35.2, 50.5)
이전 방사선 요법	받음, n	50명	43명	38명	131명
	CR, n(%)	9 (18.0%)	6 (14.0%)	1 (2.6%)	16 (12.2%)
	ORR, n(%) (96% CI)	24 (48.0%) (33.7, 62.6)	17 (39.5%) (25.0, 55.6)	18 (47.4%) (31.0, 64.2)	59 (45.0%) (36.3, 54.0)
	받은 적이 없음, n	9명	35명	18명	62명
	CR, n(%)	1 (11.1%)	4 (11.4%)	1 (5.6%)	6 (9.7%)
	ORR, n(%) (96% CI)	5 (55.6%) (21.2, 86.3)	17 (48.6%) (31.4, 66.0)	4 (22.2%) (6.4, 47.6)	26 (41.9%) (29.5, 55.2)
전이상태	원격, n	45명	-	43명	88명
	CR, n(%)	8 (17.8%)	-	1 (2.3%)	9 (10.2%)
	ORR, n(%) (96% CI)	23 (51.1%) (35.8, 66.3)	-	16 (37.2%) (23.0, 53.3)	39 (44.3) (33.7, 55.3)

독립적 중앙 검토에 의한 BOR		mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W	Total
	림프절만, n	14명	-	12명	26명
	CR, n(%)	2 (14.3%)	-	1 (8.3%)	3 (11.5%)
	ORR, n(%) (96% CI)	6 (42.9%) (17.7, 71.1)	-	6 (50.0%) (21.1, 78.9)	12 (46.2%) (26.6, 66.6)
	missing, n	0	-	1명	1명
	CR, n(%)	0	-	0	0
	ORR, n(%) (96% CI)	0	-	0	0

• 시험자가 평가한 ORR

시험가 평가한 ORR은 전향적으로 2차 평가변수로 정의되었다. 이러한 데이터는 독립적인 중앙 검토에서 얻은 데이터를 뒷받침하는 것으로 간주되며 치료 결정이 중앙 검토가 아닌 의사 평가에 따라 결정되는 실제 임상과 관련이 있다. 제1군, 제2군, 제3군 및 전체에서 시험자 평가 당 ORR의 점 추정치는 49.2%(95% CI 35.9, 62.5), 52.6%(95% CI 40.9, 64.0), 51.8%(95% CI, 38.30, 65.5) 및 51.3%(95% CI 44.0, 58.5)이었다.

• PFS

독립적인 중앙 검토에 따라 PFS 중간값은 제1군의 경우 18.4개월(95% CI: 7.3, NE), 제3군의 경우 10.4개월(95% CI: 3.6, NE)이었으나 자료마감일 시점에 제2군에서는 아직 도달하지 못하였다. 베이스라인부터 12개월까지 추정된 무사건 확률은 제1군의 환자의 경우 53.1%(95% CI: 39.1%, 65.2%), 제2군 환자의 경우 58.1%(95% CI: 43.7%, 70.0%), 제2군 환자의 경우 44.6%(95% CI: 26.5%, 61.3%)이었다. 3개군을 모두 통합한 경우 베이스라인에서 12개월까지 추정된 무사건 확률은 53.4%(95% CI: 45.1%, 60.9%)이었다.

• OS

자료마감 시점에 각 군에서 OS 중앙값은 도달하지 않았다.

베이스라인에서 12개월까지 예상 생존 확률은 제1군 81.3%(95% CI: 68.7%, 89.2%), 제2군 93.2%(95% CI: 84.4%, 97.1%)였다. 제3군은 76.1%(95% CI: 56.9%~87.6%)였다. 모든 193명의 환자에 대해 베이스라인에서 12개월까지 생존할 것으로 추정되는 확률은 85.7%(95% CI : 79.6%, 90.1%)였다.

• 독립 중앙 검토에 의한 반응까지 시간(TTR)

CR 또는 PR이 확인된 제1군 환자에서 관찰된 TTR 중간값은 1.87개월(범위: 1.7~9.1개월)이었다. CR 또는 PR이 확인된 제2군의 환자에서 관찰된 TTR 중간값은 1.91개월(범위: 1.8~8.8개월)이었다. 제3군 환자의 TTR은 2.07개월(범위 2.0~8.3개월)이었다. CR 또는 PR이 확인된 모든 85명의 환자에서 관찰된 TTR 중간값은 2.00개월(범위: 1.7~9.1개월)이었다.

• 바이오마커 매개변수

치료 전 종양 샘플은 제2군의 환자 78명 중 48명에서 PD-L1 IHC 검사에 사용할 수 있었

		다. 나머지 30명의 환자 샘플은 슬라이드가 만료되었거나(슬라이드 절단 날짜 이후 > 6개월) 슬라이드에 세포 수가 불충분했기 때문에(<100 생존 세포) PD-L1 분석에서 제외되었다. PD-L1 음성 그룹(TPS <1%)의 17명의 환자에서 ORR은 35.3%(6/17명)였다. 모든 PD-L1 양성 환자(TPS ≥1%)에 대한 데이터를 결합하면 ORR은 54.8%(17/31명)였다. <cut-off date : 군 1, 2 및 3 : 2020.10.11 / 군 6 : 2021.04.19> - Group 1에서 3의 193명 환자에서 추적관찰기간 중앙값은 약 15.74개월(범위 0.6~43.2)이었다. Group 1은 약 18.5개월(범위 1.1~41.0), Group 2는 15.52개월(범위 0.8~43.2), Group 3은 17.30개월(범위0.6~38.5)이었다. - Group 6의 84명 환자에서 추적관찰기간 중앙값은 6.64개월(범위 0~13.1)이었다. • ORR - ORR은 Group 1에서 50.8%(95% CI: 37.5, 64.1), Group 2에서 44.9%(95% CI: 33.6, 56.6), Group 3에서 44.9%(95% CI: 33.6, 56.6)이었다. - Group 6에서 ORR은 39.3%(95% CI: 28.8, 50.5)이었다. 2명의 등록 환자는 빠른 질병 진행으로 치료를 받을 수 없었다. 1 용량 이상 세미플리맙을 투여받은 82명 환자에서 ORR은 40.2%(95% CI: 29.6, 51.7)이었다. 내구성있는 DCR은 54.8%(95% CI: 43.5, 65.7%)였다. · 관찰된 ORR 39.3%는 일차 분석시점의 Group 3(ORR 41.1%)과 유사하였다. Group 1에서 3의 추가 데이터에 근거하면 Group 6에서의 반응은 시간이 지남에 따라 심화될 수 있으며 결과적으로 ORR과 CR 비율이 이후 데이터 컷에서 증가할 것으로 예상된다. • DOR - DOR은 Group 1은 2.8~38.9개월, Group 2는 1.9~39.4개월, Group 3은 4.2~29.7개월이었다. KM 추정 DOR은 그룹 간, mCSCC와 laCSCC간 일관성이 있음을 보여주었다. Group 1, 2, 3에서 추정 DOR 중앙값은 도달하지 않았다. - Group 6에서 DOR은 1.7~10.4개월이었으며 추정 DOR 중앙값은 도달하지 않았다. • 시험자가 평가한 ORR - Group 1, Group 2, Group 3 및 전체에서 시험자가 평가한 ORR의 점 추정치는 50.8%(95% CI: 37.5, 64.1), 56.4%(95% CI: 44.7, 67.6), 55.4(95% CI: 41.5, 68.7) 및 54.4%(47.1, 61.6)이었다. - Group 6에서 시험자가 평가한 ORR의 점 추정치는 전체 84명 환자에서 51.2%(95% CI: 40.0, 62.3) 및 최소 1회 용량의 세미플리맙을 투여받은 82명 환자에서 52.4%(95% CI: 41.1, 63.6)이었다. • PFS - 독립적인 중앙 검토에 따른 PFS 중앙값은 Group 1에서 18.4개월(95% CI: 6.8, 32.8), Group 2에서 18.5개월(95% CI: 11.1, NE), Group 3에서 21.7개월(95% CI: 3.6, NE)이었다. - 독립적인 중앙검토에 따라 데이터 컷오프 시점에 PFS 중앙값은 세미플리맙을 최소 1회 용량 투여받은 Group 6에서 10.3개월(95% CI: 6.9, NE)이었다. 오직 40.2% 환자만이 PFS 사례가 있었고, 따라서 PFS의 KM 추정치는 중간분석 시점에 안정되지 않았다.

• OS

- 자료마감 시점에 각 군에서 OS 중앙값은 도달하지 않았다.

자료 마감 시점에 OS 사례 수는 1군 39.0%, 2군 19.2%, 3군 41.1%, 6군 24.4% 였다.

• 독립중앙검토에 따른 반응까지 걸린 시간(TTR)

- CR 또는 PR이 확인된 환자에서 관찰된 TTR 중앙값은 Group 1에서 1.87개월(범위 1.7~21.8개월), Group 2에서 2.10개월(범위 1.8~8.8개월), Group 3에서 2.10개월(범위 2.0~22.8개월)이었다. CR 또는 PR이 확인된 모든 91명의 환자에서 관찰된 TTR 중앙값은 2.07개월(범위 1.7~22.8개월)이었다.

- Group 6에서 관찰된 TTR 중앙값은 첫 번째 반응평가 시점에 해당하는 약 9주(2.1개월)이었다.

• 바이오마커 매개변수

- 치료 전 종양샘플은 Group 2의 78명 중 48명에서 PD-L1 IHC 검사에 사용할 수 있었다. 분석은 Dako 22C3 clone을 사용하여 third party vendor(Neogenomics)에 의해 수행되었다. PD-L1 음성 그룹(TPS<1%)의 17명의 환자에서 ORR은 35.3%(6/17명), PD-L1 양성 환자에서 ORR은 58.06%(18/31명)였다.

2군	PD-L1<1%	1%≤PD-L1<5%	5%≤PD-L1<50%	PD-L1≥50%
n(명)	17	3	21	7
ORR 명	6	2	12	4
ORR % (95%CI)	35.3% (14.2, 61.7)	66.7% (9.4, 99.2)	57.1% (34.0, 78.2)	57.1% (18.4, 90.1)

- Group 6에서 PD-L1 발현은 이차 평가변수였다. 분석은 PD-L1 (SP263) clone을 사용하여 third party vendor (Roche Tissue Diagnostics[Ventana])에 의해 수행되었다. Group 6에서 중간분석 범주에 있는 84명 중 PD-L1 분석을 위한 베이스라인 종양 샘플은 40명의 환자에서 이용가능하였다. PD-L1 음성 환자(TPS<1%)에서 ORR은 31.3%(5/16명)이고, PD-L1 양성 환자(TPS≥1%)에서 ORR은 37.5%(5/16)이었다. 그 중 1%≤TPS<5% 환자에서 ORR은 20.0%(1/5), 5%≤TPS<50% 환자에서 ORR은 14.3%(1/7), TPS≥50% 환자에서 ORR은 58.3%(7/12)였다. ORR 데이터는 PD-L1이 세미플리맙 치료를 위한 진행성 CSCC 환자의 선별에 유용한 마커가 아님을 입증한다.

베이스라인 샘플 부족의 가장 흔한 사유는 시험자가 생검이 허용할 수 없는 안전성 위험(31명)을 초래할 수 있다는 우려로 생검 면제를 요청한 것이다. 다른 사유는 슬라이드에서 평가할 수 없는 종양(또는 비침습적 종양 또는 불충분한 종양)(11명), 염색 품질 이슈로 인해 평가할 수 없음(1명), 환자가 등록되었으나 치료받지 않음. 샘플이 제공되지 않음(1명)이었다.

요약하자면 베이스라인 PD-L1 상태와 임상 반응 간의 일관된 관련성이 없으며, 이는 진행성 CSCC에서 PD-L1 검사가 임상적 유용성이 거의 없거나 없음을 제시한다. 독립적 중앙 검토에 따른 객관적 반응은 PD-L1 음성 환자, 전이성 및 국소 진행성 모두에서 관찰되었다.

6군	PD-L1<1%	1%≤PD-L1<5%	5%≤PD-L1<50%	PD-L1≥50%

		<table><tr><td>n(명)</td><td>16</td><td>5</td><td>7</td><td>12</td></tr><tr><td>ORR 명</td><td>5</td><td>11</td><td>1</td><td>7</td></tr><tr><td>ORR % (95%CI)</td><td>31.3% (11.0, 58.7)</td><td>20.0% (0.5, 71.6)</td><td>14.3% (0.4, 57.9)</td><td>58.3% (27.7, 84.8)</td></tr></table>
	안전성	<노출> • 데이터 마감일 시점에 3 mg/kg Q2W로 치료받은 환자 137명(제1군의 환자 59명, 제2군의 환자 78명)과 350 mg Q3W로 치료받은 mCSCC 환자 56명(제3군)을 포함하여 총 193명의 환자가 최소 1회 용량의 세미플리맙으로 치료를 받았다. • 전체 노출 기간 중앙값은 약 39.1주(범위: 2.0 ~ 96.1주)였고, 투여된 전체 용량 중간값 수는 15.0(범위: 1 ~ 48회 용량)이었다. 노출 기간 중간값은 제1군의 경우 65.0주(범위: 2.0 ~ 96.1주), 제2군의 경우 34.6주(범위: 2.0 ~ 96.1주), 제3군의 경우 34.3주(범위: 2.6 ~ 60.4주)였다. • 9명(4.7%)의 환자는 최소 1회의 주입 중단이 있었고 42명(19.7%)의 환자는 최소 1회의 투여 지연이 있었다. 치료군별로 각각 제1군 8.5%, 제2군 5.5% 및 제3군 1.89%의 환자에서 최소 1회의 주입 중단이 발생하였다. • 자료마감일 시점에 63명 (32.6%) 환자가 치료를 진행 중이었다. • 치료를 조기에 종료한 가장 흔한 이유는 질병 진행(26.4% [51/193])이었다. <안전성 프로파일> • 자료마감일 기준으로 환자의 99.0%(191/193)가 1개 이상의 TEAE를 경험하였다. 적어도 1개의 TEAE를 경험한 환자의 비율은 치료군간 유사하였다. 1) 이상사례 PT에 의해 모든 환자에서 가장 흔한 TEAE(모든 등급의 환자 중 ≥15%에서 발생)는 피로(33.2%[64/193]), 설사(24.9%[48/193]), 오심(21.2%[41/193]), 소양증(19.2% [37/193]) 및 발진(15% [29/193])이었다. 2) 치료 관련 TEAE 자료마감일 기준으로 환자의 74.6%(144/193)가 치료 관련 TEAE를 1회 이상 경험하였다. 치료 관련 TEAE를 1회 이상 경험한 환자의 비율은 치료군간 유사하였다. PT에 의한 가장 흔한 치료 관련 TEAE(전체 환자 중 ≥10%의 환자에서 발생)는 피로(19.2% [37/193]), 소양증(13.0% [25/193]), 설사(12.4% [24/193]), 발진(10.9% [21/193]) 및 발진 반구진(Rash Maculopapular)(10.9% [21/193])였다. 3) 이상사례 중증도 자료마감일 기준으로 환자의 44.6%(86/193)가 3등급 이상의 TEAE를 1회 이상 경험하였다. 3등급 TEAE를 1회 이상 경험한 환자 34.2%(66/193), 4등급 TEAE를 경험한 환자 7.8%(15/193), 5등급 TEAE를 경험한 환자의 2.6%(5/193)였다. 1회 이상 3등급 이상 TEAE를 경험한 환자의 비율은 치료군간 유사하였다. PT에 의한 가장 흔한 등급 3/4/5 TEAE(환자의 최소 2%가 경험)는 연조직염 및 빈혈(각각 4.1% [8/193]), 고혈압(3.6% [7/193]), 폐렴(3.1%[6/193]), 폐염증 및 피로(각각 2.6%[5/193]), 고혈당 및 패혈증(각각 2.1%[4/193])였다.

		자료마감일 기준으로 모든 환자의 13.5%(26/193)가 3등급 이상의 치료 관련 TEAE를 1회 이상 경험하였다. 폐염증, 빈혈 및 자가면역 간염은 1명 이상의 환자에서 보고된 3등급 이상의 유일한 치료 관련 TEAE였다. 4) 사망 자료마감일 기준으로 전체 환자의 10.4%(20/193)가 치료 기간 동안 사망하였다. 가장 빈번하게 보고된 주요 사망 원인은 질병의 진행이었다(6.7% [13/193]). 질병 진행으로 인한 모든 사망은 mCSCC 그룹에서 발생하였다(제1군에서 10.2% [6/59], 제3군에서 12.5% [7/56]). 5) 중대한 이상 사례 자료마감일 기준으로 환자의 35.8%(69/193)가 적어도 1회의 중대한 TEAE를 경험하였다. PT에 의한 가장 흔한 중대한 TEAE(모든 환자의 ≥2%에서 발생)는 폐염증(4.1%[8/193]), 연조직염(3.6%[7/193]), 폐렴(2.6%[5/193]) 및 패혈증(2.1%[4/193])이었다. 환자의 9.3%(18/193)가 치료와 관련된 중대한 TEAE를 1회 이상 경험하였다. 1명 초과 환자에서 발생한 유일한 3등급 이상 irAE는 2명의 환자에서 발생한 폐렴이었다. 6) 투여 중단으로 이어지는 이상사례 자료 마감일 기준으로 환자의 7.8%(15/193)가 치료 중단으로 이어지는 적어도 1회 이상의 TEAE를 경험하였다. (제1군 10.2% [6/59], 제2군 7.7% [6/78], 제3군 5.4%[3/56]) 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 폐염증(3.1%)으로 6명의 환자가 보고하였다(제1군 6.8% [4/59], 제2군 2.6% [2/78], 제3군 0% [0/56]) 투여 중단으로 이어지는 다른 모든 TEAE는 각각 1명의 환자가 보고하였다. 7) 용량 중단/지연으로 이어지는 TEAE 환자의 35.2%(68/193)가 투여 중단 또는 지연으로 이어지는 1회 이상의 TEAE를 경험하였다. (제1군 37.3% [22/59], 제2군 38.5% [30/78], 제3군 28.6% [16/56]) 투여 중단 또는 지연으로 이어지는 가장 빈번하게 보고된 TEAE(PT) 상위 3개는 설사(4.7%[9/193]), 폐염증(3.6%[7/193]) 및 주입 관련 반응(IRR) (3.6% [7/193])이었다. IRR 후, 6명의 환자 모두에서 주입이 재개되었고(4명의 환자는 절반 이하 속도로), 투여 당일 완료되었다. 8) 특별관심 이상사례(Adverse Events of special interest, AESI) • 면역관련 이상사례(Immune-RElated AEs) - 면역 관련 이상 사례는 조사자가 확인하였다. 환자의 67.4%(130/193)가 1개 이상의 irAE를 경험했으며 그 중 7.3%(14/193)가 irAE로 인해 치료를 중단하였다. 모든 환자에서 대부분의 irAE는 1등급 또는 2등급이었다. irAE와 IRR은 2개의 임상적으로 구별되는 개체로 처리되었기 때문에 중복되지 않았다. - 환자의 11.9%(23/193)에서 3등급 이상의 irAE가 있었다. 4등급 irAE가 있는 2명의 환자가 제2군에 있었고 5등급 irAE가 있는 환자는 없었다. - 모든 등급의 irAE가 있는 환자의 비율은 제3군(57.1% [32/78])보다 제1군(67.8% [40/59])과 제2군(74.4% [58/78])에서 더 높았다. 그러나 3등급 이상의 irAE를 가진 환자의 비율은 모든 코호트에서 유사하였다. 전체 환자의 5% 이상에서 보고된 모든 등급의 가장 흔한

		irAE는 피로, 소양증, 발진, 반점구진 발진, 설사, 갑상선 저하증, 폐염증, 오심, 관절통이었다. • 주입관련반응 - 자료마감일 기준으로 환자의 9.8%(19/193)가 최소 1개의 IRR을 경험하였다. - 3명의 환자가 3등급 IRR을 경험하였다. 4등급 또는 5등급 IRR을 경험한 환자는 없었다. - IRR로 인해 영구 중단이 필요한 환자는 없었다. 9) 혈액학 최소 1개의 베이스라인 이후 값이 있는 환자의 71.6%(136/193)가 혈액학 매개변수에서 최소 1개의 실험실 이상치를 경험하였다. 3등급 및 4등급 신규 또는 악화된 혈액학적 실험실 이상치의 발생률은 환자의 11.1%(21/193)였다. 3/4 등급 림프구 수 감소는 16/190명(8.4%)의 환자에서 보고되었으며 3/4 등급 빈혈은 10/190(5.3%) 환자에서 보고되었다. 보고된 혈액학 매개변수에서 다른 3/4 등급 실험실 이상차는 없었다. 혈액학적 이상치와 관련된 TEAE의 발생률은 거의 없었다. 빈혈은 22명의 환자에서 TEAE로 간주되었으며, 4명의 환자는 치료 관련 빈혈이 있는 것으로 보고되었다. 림프구감소증은 2명의 환자에서 치료 관련 TEAE로 보고되었다. 10) 혈액화학적 검사 환자의 71.6%(136/190)가 전해질에서 최소 1회의 실험실 이상치를 경험했으며 환자의 78.9%(150/090)가 다른 화학적 검사치(크레아티닌 또는 포도당)에서 최소 1회의 이상치를 경험하였다. 3/4 등급 전해질 실험실 이상치(신규 또는 악화)의 발생률은 제1군 환자의 13.6%(8/59), 제2군 환자의 7.8%(6/77), 제3군 환자의 11.1%(6/54)였다. 시험 기간 동안 2명 이상의 환자에 의해 보고된 3/4 등급 실험실 이상치는 칼슘(고칼슘혈증[보정되지 않은 칼슘]), 인산염(저인산혈증) 및 나트륨(저나트륨혈증)에 대한 것이었다. 전해질 및 기타 화학적 매개변수의 다른 모든 3/4 등급 실험실 이상치는 치료 군에서 1명 이하의 환자에 의해 보고되었다. 크레아티닌 또는 포도당에서 3/4 등급 이상치는 없었다. <Group 6의 안전성 결과 (cut-off date : 2021.04.19)> Group 6에서 안전성 프로파일은 Group 1에서 3에서 관찰된 것과 유사하였다. 세미플리맙은 다른 세미플리맙 연구 및 다른 항-PD-1/PD-L1 계열과 유사하게 허용가능한 안전성 프로파일을 가진다. • 노출 : Group 6에 대한 계획된 중간분석 시점에 총 82명의 환자가 최소 1회 용량 이상의 세미플리맙을 투여받았다. 중간분석을 위한 데이터베이스 락 시점에 전체 노출기간 중앙값은 약 29.5주(범위 12.10 ~ 39주)였고 전체 용량 중앙값은 10회(범위 4 ~ 13회)였다. • 안전성 프로파일 - Group 6에서 98.8%(81/82명) 환자가 1개 이상 TEAE를 경험하였다. PT별로 가장 흔한 TEAE(모든 등급의 환자 중 ≥15%에서 발생)는 소양증(28.0% [23/82]), 피로(26.8% [22/82]), 설사(22.0% [18/82]), 오심(18.3% [15/82])이었다. - Group 6에서 61.8%(50/82명) 환자가 1개 이상 치료관련 TEAE를 경험하였다. PT별로 가장 흔한 치료관련 TEAE(전체 환자 중 ≥10%에서 발생)는 소양증(23.2% [19/82]), 피로

		(20.7%[17/82]), 발진 반구진(12.2% [10/82], 설사(11.0%[9/82])였다. - Group 6에서 39%(32/82)의 환자가 3등급 이상의 TEAE를 1회 이상 경험하였다. 3등급 TEAE를 경험한 환자 25.6%(21/82), 4등급 TEAE를 경험한 환자 2.4%(2/82), 5등급 TEAE를 경험한 환자 11%(9/82)였다. PT별로 가장 흔한 3/4/5 TEAE(환자의 최소 2%가 경험)는 고혈압(4.9%[4/82]), 일반적인 신체 건강 악화, 심부전, 낙상(각 3.7%[3/82]), 연하곤란, 상처감염, 폐렴, Staphylococcal 감염, 빈혈(각 2.4%[2/82])이었다. - Group 6에서 모든 환자의 20.7%(17/82)가 치료기간동안 사망하였다. TEAE를 경험한 환자의 11.0%(9/82)가 사망에 이르렀다. 사망을 낳은 TEAE 중 어느 것도 세미플리맙 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았다. - Group 6에서 최소 1회의 중대한 TEAE를 환자의 40.2%(33/82)가 경험하였다. PT별로 가장 흔한 중대한 TEAE(전체 환자의 ≥2%에서 발생)는 낙상(4.9%[4/82]), 폐렴, 상처 감염, 발열, 심부전, 혼돈 상태(각 2.4%[2/82])였다. 최소 1회의 치료관련 중대한 TEAE는 환자의 4.9%(4/82)가 경험하였다. 각 사례는 단 1명의 환자에서 발생하였다. - Group 6에서 치료 중단으로 이어지는 최소 1회 이상의 TEAE를 환자의 14.6%(12/82)가 경험하였다. 치료중단으로 이어지는 대부분의 TEAEs는 연구자에 의해 치료와 관련된 것으로 간주되었다. - 용량 중단 또는 지연으로 이어지는 최소 1회 이상의 TEAE를 환자의 29.3%(24/82)가 경험하였다. 용량 중단 또는 지연으로 이어진 2개의 가장 흔히 보고된 TEAE는 설사 및 주입관련반응(각 2.4%[2/82])이었다. - 특별관심이상사례(AESI) · 환자의 57.3%(47/82)가 1개 이상의 면역관련시상사례(irAE)를 경험하였고, 그 중 8.5%(7/82)가 irAE로 인해 치료를 중단하였다. 면역관련이상사례는 4.9%(4/82)에서 중대하였으나 치명적인 사례는 없었다. 모든 환자에서 대부분의 irAE는 1 또는 2등급이었다. 전체 환자의 ≥5%에서 보고된 모든 등급에서 가장 흔한 irAEs는 소양증(23.2%[19/82]), 피로(15.9%[13/82]), 반상-구진 발진(12.2%[108/82]), 설사(11.0%[9/82]), Alanine aminotransferase 증가(6.1%[5/82])였다. · 환자의 8.5%(7/82)가 1개 이상의 주입관련반응(IRR)을 경험하였다. 1명의 환자가 프로토콜의 IRR 정의에 맞는 3등급 AE인 small insula cortex stroke(허혈 발작)를 경험하였다. 그러나 시험자의 임상적 판단은 허혈성 사례는 IRR이 아니었다. 이 환자는 데이터 컷오프 시점에 IRR없이 7회의 후속 세미플리맙 용량을 받았다. 4등급 또는 5등급의 IRR을 경험한 환자는 없었다. IRR로 인해 영구 중단이 필요한 환자는 없었다.
	약동학	• PK: 3 mg/kg Q2W의 첫 번째 투여 후 및 항정상태에서 세미플리맙 노출(Ceoi 및 Ctrough)은 mCSCC 환자와 laCSCC 환자에서 유사했다. 세미플리맙 350 mg Q3W를 투여받은 mCSCC 환자에서 관찰된 세미플리맙 농도는 세미플리맙 3 mg/kg Q2W를 투여받은 mCSCC 또는 laCSCC 환자에서 관찰된 것과 유사하다. 항정 상태(Cycle 3 1일)에서 세미플리맙 Ctrough 및 Ceoi 농도(평균 [SD])는 3 mg/kg Q2W(n=135, 제1군 및 제2군)에서 68.4(26.1) mg/L 및 150(79.0) mg/L이고 350mg Q3W(n=53)에서 62.7(28.3) mg/mL 및 151(46.2) mg/L였다. • 면역원성: 140명의 CSCC 환자 모두의 분석된 검체 및 일차 분석 CSR 1540의 ADA 데이터세트에서

		양성 ADA 반응은 관찰되지 않았고, 따라서 이들 검체는 NAb 검사에서 평가되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[Study R2810-ONC-1423](제1상, FIH, 공개, 48주 치료, 단독요법)

- Study 1423은 세미플리맙의 FIH 시험이다. Expansion Cohorts 7과 8은 전이성 및 절제불능인 국소 및/또는 부분 진행성 CSCC 각각을 나타낸 환자를 대상으로 설계되었다.
- CSCC 환자에 대한 투여 요법은 최대 48주 동안의 3 mg/kg 세미플리맙 IV Q2W(1 mg/kg 세미플리맙 Q2W를 투여 받은 용량 증량 부분의 mCSCC 환자 1명은 예외)였다. 반응 평가는 RECIST 1.1에 따라 8주 주기 종료 시점마다 실시되었다. 치료 후 활성 추적관찰기간을 유지한 환자에 대한 영상 평가는 약 5.5개월의 추적관찰기간 동안 두 번의 시점에 요구되었다(추적관찰 방문3[추적관찰 방문2 + 28 ± 7일] 및 추적관찰 방문6[추적관찰 방문5 + 28 ± 7일]).
- 인구학적 특성 및 베이스라인 특성
  - mCSCC 및 laCSCC 분석대상군은 대부분 고령의 백인 남성으로 구성되었다.
  - mCSCC 환자들(N=16)에 대한 시험 집단 특성은 다음과 같았다:
    연령 중앙값 74.0세(범위: 52 ~ 85세), 남성 75.0%, 백인 100%, ECOG 활동도 점수 0점(37.5%) 또는 1점(62.5%), 환자의 68.8%는 과거 최소 1가지 전신 항암요법을 받았고 68.8%가 과거 항암 방사선요법을 받았음.
  - laCSCC 환자들(N=10)에 대한 시험 집단 특성은 다음과 같았다:
    연령 중앙값 71.0세(범위: 55 ~ 88세), 남성 90.0%, 백인 80.0%, ECOG 활동도 점수 0점(40.0%) 또는 1점(60.0%), 환자의 40.0%는 과거 최소 1가지 전신 항암요법을 받았고 100.0%가 과거 항암 방사선요법을 받았음.
  - mCSCC 환자 16명 중 6명(37.5%) 및 laCSCC 환자 10명 중 5명(50.0%)이 분석 마감일까지 치료를 완료하였다.
- 유효성 결과(Data cutoff date 2017.10.02)
  - Study 1423에서 세미플리맙 치료를 받은 mCSCC 환자들은 독립적인 중앙검토에 따라 43.8%(95% CI: 19.8 ~ 70.1)의 반응률을 달성하였다. 3 mg/kg 세미플리맙 IV Q2W 치료를 받은 laCSCC 환자들은 독립적인 중앙검토에 따라 60.0%(95% CI: 26.2 ~ 87.8)의 반응률을 달성하였다.
  - 반응자 13명 중 9명(mCSCC 환자 5명 및 laCSCC 환자 4명)이 마지막 반응 평가에서 진행 중 반응을 나타냈고, 여기에는 치료 후 추적관찰기간을 완료한 환자 3명이 포함된다. 이 숫자는 3명의 중도절단 환자를 포함하지 않는다: 동의서 철회 환자 1명 및 마지막 반응에 평가 불능인 환자 2명이지만 마지막 평가 가능 반응 평가에서 반응이 있었다.
  - 추적관찰 지속기간 중앙값은 mCSCC 환자에 대해 10개월(범위: 1.6 ~ 17), laCSCC 환자에 대해 11.1개월(범위: 1.1 ~ 16.7) 및 전체 통합 CSCC 환자에 대해 11.1개월(범위: 1.1 ~ 17)이었다. 추정된 DOR 중앙값은 mCSCC 또는 laCSCC에 대해 도달되지 않았다. 객관적 반응을 나타낸 환자 13명 중 1명만이 후속 질병 진행을 나타냈다. 자료 마감일 시점에 관찰된 DOR이 6개월 이상인 mCSCC를 나타낸 반응자는 71.4%(7명 중 5명), laCSCC를 나타낸 반응자는 50%(6명 중 3명)였다.
- 안전성 결과(Data cutoff date 2018.06.30.)

[용량증량코호트(60명)]

- 12명의 환자(20%)가 48주의 치료 기간을 완료하였다. 치료를 중단한 가장 흔한 원인은 질병의 진행/재발로 전체 환자의 63.3%(38/60)에서 발생했다. 치료 중단의 다른 모든 이유는 전체 DE 환자의 10% 미만에서 발생하였다.
- 용량증량 코호트에서 모든 환자에서의 노출 중간값은 16주였다(범위 2.0~49.3주)

- 이상사례

· 전반적으로 환자의 96.7%(58/60)가 최소 1개의 TEAE를 경험했으며 모든 환자의 절반(50.0%[30/60])이 NCI-CTCAE ≥3등급인 최소 1개의 TEAE를 경험하였다. 용량 증량 단계에서 10mg/kg 세미플리맙 단독요법 Q2W로 치료받은 1명의 환자는 anti-Hu-Associated Paraneoplastic Encephalomyelitis의 TEAE가 있어 사망에 이르렀다.

· 전체 환자의 최소 20%가 보고한 가장 흔한 TEAE는 피로(45.0%[27/60]), 오심(36.7%[22/60]), 구토(25.0%[15/60]) 및 관절통, 변비 및 기침(각각 20.0%[12/60])이었다.

- 이상사례 중증도

· 50%(30/60)의 환자가 최소 1개의 3등급 이상 TEAE를 경험하였다. 3등급 이상 TEAE 중 2명 이상 환자에서 발생한 TEAE는 림프구감소증(6명), 빈혈(5명), AST 증가(4명), ALP 증가(3명), 저나트륨혈증(3명)이었다.

- 치료관련 TEAE

· 전반적으로, 환자의 75%(45/60)가 시험자가 세미플리맙과 관련된 것으로 간주하는 1개 이상의 TEAE를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 치료 관련 TEAE(전체 환자의 최소 10%가 보고)는 피로(25.0%[15/60]), 오심(11.7%[7/60]), 관절통(11.7%[7/60]) 및 구토(10.0% [6/60])이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 시험 1540 및 1423의 통합 유효성 분석(ISE) 결과 보고서 제출
- 시험 1540 및 1423의 통합 안전성 분석(ISS) 결과 보고서 제출 (사용상의 주의사항 참조)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 이식거부반응(Transplant rejection)
  - 고형 장기 이식거부반응은 의학 문헌에서 PD-1/PD-L1 억제제 요법의 잘 확립된 약리학적 계열 효과이다. 세미플리맙 글로벌 안전성 데이터베이스의 누적 검토에 따르면, 세미플리맙 지정환자 프로그램(named patient program)에서 진행성 편평세포암종(SCC)이 있는 4명의 남성 환자가 1~2회의 세미플리맙 투여 후 신장 이식 거부반응을 보였다.
- 이식편대숙주질환(GVHD; Graft Versus Host Disease)
  - GVHD도 의학 문헌에서 조혈모세포이식(HSCT) 환자에서 PD-1/PD-L1 억제제 치료의 잘 확립된 계열 효과이다. 세미플리맙 치료 후 환자에서 GVHD 사례가 보고되지는 않았으나, 의학 문헌 검토에 따르면, 동종 조혈모세포이식(HSCT) 환자에서 PD-1 억제제의 약리학적 계열과 GVHD 사이에 인과관계가 있다.
- 근염(Myositis)
  - 근염을 포함한 면역관련 이상반응은 면역관문억제제, anti-PD-1, anti-PD-L1 및 anti-CTLA-4 항체에 대해 잘 알려진 계열 효과이다. 세미플리맙 글로벌 안전성 데이터베이스의 누적 검토 결과, 최소 3명의 환자가 세미플리맙과 관련 가능성이 높은 면역 관련 근염을 경험한 것으로 나타났다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험 1540에서, FAS에 따른 ORR은 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W를 투여받은 mCSCC 환자에서

49.2%였고 350 mg 세미플리맙 Q3W를 투여받은 mCSCC 환자에서 41.1%였고, laCSCC 환자에서 43.6%였다. 95% CI 하한이 임상적으로 의미 있는 ORR에 대해 사전에 명시된 역치(mCSCC 15% 및 laCSCC 25%)를 초과하였다.

- 시험 1423 및 1540의 통합 유효성 분석 결과 219명의 진행성 CSCC 환자에서, 독립적 중앙 검토에 따른 ORR은 45.2%(95% CI: 38.5%-52.1%)였다.
  - 자료 마감 시점에, FAS(N =219)에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 9.7개월이었고 DOR 중앙값은 도달되지 않았다. 전체 진행성 CSCC 환자에서, 관찰된 DOR 범위는 1.0 내지 24.2+ 개월이었다. 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W 또는 350 mg 세미플리맙 Q3W를 투여받은 mCSCC 환자에서, DOR 범위는 각각 2.8 내지 21.6+ 개월 및 2.1 내지 11.1+ 개월이었다. laCSCC의 경우, DOR 범위가 1.0 내지 24.2+ 개월이었다. 반응을 보인 99명의 환자 중 43명이 ≥12 개월 동안 지속적 반응을 보였다.
  - 진행성 CSCC에서 세미플리맙의 유효성은 CSCC에서 세포독성 화학요법을 연구한 이전 시험에서 관찰된 것과 같은 질병 분류(전이성 vs. 국소 진행성) 관련성을 보이지 않았다. 시험 1423 및 1540의 진행성 CSCC 환자 219명에서 일차 분석 시점에 ORR 및 CR 비율이 모든 투여군에서 유사하였다.
  - 세미플리맙에 대한 종양 반응은 대게 신속히 발생하였다. 확인된 CR 또는 PR을 보인 99명의 진행성 CSCC 환자에서 전체 TTR 중앙값은 2.0개월이었다(범위: 1.7-9.1개월).
  - 세미플리맙 치료 시 높은 비율의 지속적 반응이 관찰되었으며, 진행성 CSCC FAS(219명)에서 12개월 PFS 추정치가 55.9%였고 12개월 OS 추정치가 85.4%였다.
  · 세미플리맙을 투여받은 mCSCC 환자 또는 laCSCC 환자에서 높은 비율의 지속적 반응으로 인해 추정된 PFS 지속시간이 상용 제제를 투여받은 진행성 CSCC 환자의 OS 지속시간에 상응하였다. 진행성 CSCC 전신 치료제에 대한 최대 규모의 이전의 전향적 시험에서, OS 중앙값이 12.9개월이었다(William, 2017). 상용 전신 치료제를 투여받은 환자에 대한 후향적 분석에서, OS 중앙값이 12개월이었다(Jarkowski, 2016). 진행성 CSCC에 대한 유효성 통합 분석은 세미플리맙 치료 시 PFS에 대하여 베이스라인부터 12개월까지 추정된 사건 부재 확률(Kaplan-Meier 방법에 기반함)이 전체 진행성 CSCC 환자에서 55.9%, 세미플리맙 3 mg/kg Q2W를 투여받은 mCSCC 환자에서 53.5%, 350 mg 세미플리맙 Q3W를 투여받은 mCSCC 환자에서 47.4%, 세미플리맙 3 mg/kg Q2W를 투여받은 laCSCC 환자에서 62.3%이었다.
  · 전체 생존 결과는 세미플리맙이 보고된 전신 치료제 대비 생존 이익을 제공하는 것을 입증한다. FAS에 포함된 전체 219명의 진행성 CSCC 환자에서 베이스라인부터 12개월까지 생존 확률이 85.4%였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체 환자 안전성 통합집단에서 등급을 불문하고 가장 빈번한 규명된 irAE는 갑상선 기능저하증(7.1%[42/591] 환자), 면역 관련 폐염증(3.7%[22/591] 환자), 면역 관련 피부 이상반응(2.0%[12/591] 환자), 갑상선 기능항진증 및 면역 관련 간염(각각 1.9%[11/591] 환자)이었다.
  - 전체 환자 안전성 통합집단에서 가장 빈번한 ≥3등급의 규명된 irAE는 면역 관련 간염(1.9%[11/591] 환자), 면역 관련 폐염증(1.7%[10/591] 환자), 면역 관련 피부 이상반응(1.0%[6/591] 환자), 제1형 당뇨병(0.7%[4/591] 환자)이었다.
  - 세미플리맙 치료를 받은 환자에서 irAE의 빈도 및 유형은 다른 승인된 항-PD-1/PD-L1 항체의 안전성 프로파일과 일관된다. 규명된 irAE는 코르티코스테로이드 및/또는 호르몬 보충 치료로 대개 관리 가능하였다.
- 주입 관련 반응은 전체 환자 안전성 통합집단에서 9.1%(54/591) 환자에서 발생하였으며 1건의 3등급

IRR을 제외하고 모두가 낮은 등급이었다. IRR을 경험한 모든 환자가 회복되었다. 주입 관련 반응은 주입 일시 중지, 주입 속도 감소, 항히스타민제 및 코르티코스테로이드와 같은 대증 치료 투여를 비롯한 통상적 관리로 관리 가능하였다.

- 사망을 초래한 TEAE 발생률은 CSCC 안전성 통합집단에서 환자의 2.7%(6/219)였고 전체 환자 안전성 통합집단에서 환자의 2.0%(12/591)였다. 대부분의 사망은 기저 질환과 관련이 있었다.
- 중대한 이상사례는 CSCC 안전성 통합집단에서 34.7% 환자에서 보고되었다. 가장 빈번한 SAE는 폐렴증, 연조직염, 패혈증, 폐렴이었다; 전반적으로, 보고된 SAE는 진행성 암이 있는 이 연령의 집단에 전형적이었다.
- 집단 PK 분석에 기반할 때, 환자에서 350 mg 세미플리맙 Q3W IV 용량은 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W IV 용량과 비교하여 유사한 항정상태 노출(Ctrough, 6주 기간 동안 곡선하면적, Cmax)을 나타내며, 세미플리맙 노출 변동성(CV%)이 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W IV와 유사할 것으로 예상된다.
  - 350 mg 세미플리맙 Q3W IV에 노출된 56명의 환자에서 AE 빈도, 유형, 중증도는 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W IV 투여 환자에서 관찰된 바와 유사하였다. 350 mg 세미플리맙 Q3W IV에 대하여 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다.
- 요약하면, 세미플리맙 안전성 데이터베이스는 세미플리맙의 안전성 프로파일이 다른 PD-1/PD-L1 차단 항체의 잘 규명된 안전성 프로파일과 유사함을 입증하였다. 주요 규명된 위해성인 irAE 및 IRR은 다른 PD-1/PD-L1 차단 항체 사용 시 관찰된 바와 유사하다. 세미플리맙 치료 후 irAE 및 IRR은 관리 가능하였다. 대부분의 SAE는 치료 일시 중지, 지지 치료 사용, 또는 시험약 중단을 통해 성공적으로 관리되었다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가 에 따라 면제 가능하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 독립적 검토위원회(ICR)에 의한 ORR은 제1군(3mg/kg Q2W mCSCC) 49.2%(95% CI : 35.9, 62.5), 제2군(3mg/kg Q2W) 43.6% (95% CI : 32.4, 55.3), 제3군(350mg Q3W) 41.1% (95% CI 28.1, 55.0)이었다. DOR은 제1군 2.8~21.6+개월, 제2군 1.0~24.2+, 제3군 2.1+11.1+개월이었으며 6개월 이상 DOR이 있는 환자 비율은 제1군 93.1%, 제2군 67.6%, 제3군 65.2%였다. 대조군이 없으나 신청 질환에 대하여 허가된 의약품이 없고, 현재 사용되고 있는 요법(EGFR 표적치료제, 백금 기반 요법)의 ORR과 OS를 비교하였을 때 임상적으로 의미가 있다고 판단된다.
  - 신청 품목은 희귀의약품으로서 현재 허가된 표준치료방법이 없고 국내외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어려운 점(담도암보다 연평균 발생건수 적음)을 고려하였을 때, 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정 제24조 제4항에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하는 타당성이 인정된다.
- 안전성 프로파일은 다른 PD-1/PD-L1 의약품과 유사하였으며, 면역관련 이상반응 및 주입관련반응에 대한 관리지침이 용법 용량 및 사용상의 주의사항에 잘 반영되어 있으며, 허용가능한 안전성 프로파일을 확인하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2018.09.28.), 유럽(2019.06.28.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 옵디보주(니볼루맙)과의 비교표 제출

9. 기타

- 위해성 관리계획 - 별도 검토서 참조

10. 부록

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	허가일	2022.10.25.
제품명	리브타요주(세미플리맙)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v1.1
주성분 및 함량	1 바이알(7.0 밀리리터) 중 세미플리맙 350 밀리그램		
효능·효과	근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역-관련 이상반응 (면역-관련 폐염증, 결장염, 간염, 내분비병증, 면역-관련 피부 이상반응, 신장염 및 기타 면역-관련 이상반응	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 설명서
주입-관련 반응	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
항-약물 항체로 인한 효과 부족	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
장기 사용 시 안전성 자료	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 없음
· 위해성 완화 조치 방법 - 첨부문서(안), 환자용 설명서(환자가이드 및 환자 알림카드)		