의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.01.26.</td><td>접수번호</td><td>20220004724</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">티쎈트릭주(아테졸리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아테졸리주맙</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">1 바이알(20 밀리리터) 중 아테졸리주맙 1200 밀리그램
1 바이알(14 밀리리터) 중 아테졸리주맙 840 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">초기 병기 비소세포폐암
PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant)</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">초기 병기 비소세포폐암:
이 약은 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생하지 않는 한 1년 동안 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.01.12. 최초허가/ 2022.11.11. 변경허가</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) : 2016.05.18. 최초허가(초기 병기 비소세포폐암 추가 2021.10.15. 변경허가)
유럽(EMA) : 2017.09.21 최초허가(초기 병기 비소세포폐암 추가 2022.06.07. 변경허가)</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) 권도연 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)
(RMP) 권도연(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

요로상피암 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않은 PD-L1 발현 비율(종양침윤면역세포[IC]에서 염색된 PD-L1 비율) 5% 이상의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 치료 초기 병기 비소세포폐암 PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant) 전이성 비소세포폐암 1. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다. 2. 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 환자는 이 약을 투여하기 전에 표적치료제로 치료를 해야 한다. 3. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법 4. PD-L1 발현 비율 ≥ 50% 종양세포(TC) 또는 ≥10% 종양침윤면역세포(IC)으로서, EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료 소세포폐암 확장병기의 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법 삼중음성유방암 전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 PD-L1 발현 비율(종양침윤면역세포[IC]에서 염색된 PD-L1 비율) 1% 이상의 절제 불가능한 국소

진행성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용요법

간세포암
이전에 전신 치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 환자의 치료로서 베바시주맙과의 병용요법

○ 용법·용량

권장용량
이 약의 초회 용량을 60분에 걸쳐 주입한다. 첫 주입에 내약성을 보일 경우, 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다. 이 약을 급속 정맥주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다. 이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암화학요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

단독요법
전이성 비소세포폐암의 2차 치료, 요로상피암의 1차 치료:
이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적주입한다.
초기 병기 비소세포폐암, 전이성 비소세포폐암의 1차 치료:
이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적주입한다.
식품의약품안전처에서 허가 받은 체외진단용 의료기기를 사용하여 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다.

병용요법
병용 요법 시 이 약의 투여를 위해 병용약제의 처방 정보를 확인한다. 같은 날에 병용 약제를 투여 시 이 약을 먼저 투여한다.
전이성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료:
이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법
유도기: 3주 간격으로 4주기 또는 6주기 동안 이 약 1200mg을 정맥 점적주입 후 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 투여한다.
유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙을 투여한다.
이 약과 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법
유도기: 3주 간격으로 4주기 또는 6주기 동안 이 약 1200mg을 정맥 점적주입 후 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴을 투여한다. 매 21일 간격의 주기 동안 이 약, 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴을 제 1일에 투여한다. 추가로 알부민 결합 파클

리탁셀은 제 8일, 15일에 투여한다.
유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입한다.
확장병기 소세포폐암의 1차 치료:
유도기: 제 1일에 이 약 1200mg을 정맥 점적주입 후 카보플라틴, 에토포시드를 투여한다. 제 2일, 3일에 에토포시드를 점적 주입한다. 매 3주마다 4주기 동안 치료한다.
유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입한다.
삼중음성유방암의 1차 치료:
이 약 840mg을 점적 주입 후 100mg/m^2 알부민 결합 파클리탁셀을 투여한다. 매 28일 간격의 주기 동안 이 약을 제 1일, 15일에 투여하고 알부민 결합 파클리탁셀은 제 1일, 8일, 15일에 투여한다.
식품의약품안전처에서 허가 받은 체외진단용 의료기기를 사용하여 종양침윤면역세포의 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다.
간세포암:
이 약과 베바시주맙 병용요법
3주 간격으로 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙 15mg/kg를 투여한다.
치료기간
이 약은 임상적 이점이 없거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
삼중음성유방암의 1차 치료:
이 약을 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
초기 병기 비소세포폐암:
이 약은 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생하지 않는 한 1년 동안 투여한다.

투여 지연 또는 누락
이 약의 계획된 투여를 놓친 경우에는 가능한 빨리 투여해야 한다. 투여 일정은 적절한 투여 간격을 유지하도록 조정해야 한다.

용량조절
이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다.
특정 약물이상반응에 대한 권고 사항은 표 1을 참고한다.
표 1. 약물이상반응에 대한 용량 조절 지침

약물이상반응	**중증도**	**용량 조절**
면역 매개 폐렴	2등급	투여 보류[1]
	3등급 또는 4등급	영구 중단
면역 매개 간염 (간세포암 환자가 아닌 경우)	2등급 (5-7일을 초과하여 ALT 또는	투여 보류[1]

	AST가 정상상한치의 3배를 초과하거나 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 경우)	
	3등급 또는 4등급 (ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배를 초과하거나 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우)	영구 중단
면역 매개 간염 (간세포암 환자인 경우)	AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상수치 이내이고 정상 상한치의 3배 초과, 10배 이하로 증가한 경우 AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상 상한치의 1배 초과, 3배 이하이고, 정상 상한치의 5배 초과, 10배 이하로 증가한 경우 AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상 상한치의 3배 초과, 5배 이하이고, 정상 상한치의 8배 초과, 10배 이하로 증가한 경우	투여 보류[1]
	AST/ALT가 정상 상한치의 10배를 초과하여 증가하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하여 증가하는 경우	영구 중단
면역 매개 대장염	2등급 설사 또는 대장염	투여 보류[1]
	3등급 설사 또는 대장염	투여 보류[1] 정맥주사용 코르티코스테로이드를 시작하고, 증상이 개선되면 경구용 코르티코스테로이드로 전환한다
	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
면역 매개 갑상선 기능 저하증	증상성	투여 보류[2] 갑상선 호르몬 대체 요법을 시작한다
면역 매개 갑상선 기능 항진증	증상성	투여 보류[2] 필요 시 항갑상선 요법을 시작한다
면역 매개 부신 기능 부전	증상성	투여 보류[1]
면역 매개 뇌하수체염	2등급 또는 3등급	투여 보류[1]
	4등급	영구중단
면역 매개 제 1형 당뇨병	3등급 이상의 고혈당증 (공복 혈당이 250mg/dL를 초과하는 경우)	투여 보류[2] 인슐린 치료를 시작한다
면역 매개 수막염, 뇌염, 근무력 증후군, 중증 근무력증, 길랑바레 증후군	모든 등급	영구 중단
면역 매개 췌장염	2등급 또는 3등급 3등급 이상의 혈청 아밀라아제 또는 리파제 증가(정상 상한치의 2배 초과)	투여 보류[1]
	4등급 또는 모든 등급의 재발성 췌장염	영구 중단
면역 매개 심근염	2등급 이상	영구 중단
면역 매개 근염	2등급 또는 3등급	투여 보류[1]
	4등급 또는 3등급의 재발성 근염	영구 중단
면역 매개 신장염	2등급 (크레아티닌 수치가 기저치 또는 정상상한치의 1.5~3배를 초과하는 경우)	투여 보류[1]

	3등급 (크레아티닌 수치가 기저치의 3배를 초과하거나 정상 상한치의 3~6배를 초과하는 경우) 또는 4등급 (크레아티닌 수치가 정상 상한치의 6배를 초과하는 경우)	영구 중단
주입 관련 반응	1등급 또는 2등급	주입 속도를 낮추거나 투여를 중단한다 후속 투여 시 해열제와 항히스타민제로 전처치를 고려할 수 있다.
	3등급 또는 4등급	영구 중단
발진/중증피부이상반응	3등급 발진/중증피부이상반응 또는 스티븐스-존슨증후군(SJS) 이나 독성표피괴사용해(TEN)[3] 이 의심되는 경우	투여 보류[1]
	4등급 발진/중증피부이상반응 또는 스티븐스-존슨증후군(SJS) 이나 독성표피괴사용해(TEN)[3] 이 확인된 경우	영구 중단

[1] 코르티코스테로이드 요법(1일 1～2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양) 치료를 시작해야 한다. 12주 이내에 약물이상반응이 부분 또는 완전 해소(0-1등급)되고, 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량된 환자는 이 약을 재개할 수 있다.

[2] 증상이 조절되고 환자가 임상적으로 안정되면 이 약을 재개할 수 있다.

[3] 중증도에 무관하다.

기타 면역 매개 반응은 반응의 유형과 중증도에 따라 2등급 또는 3등급의 면역 매개 약물이상반응의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 코르티코스테로이드 요법(1일 1～2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양)을 시작해야 한다.
증상이 1등급 이하로 개선되면, 임상적으로 필요 시 코르티코스테로이드를 서서히 감량한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
4등급의 면역 매개 약물이상반응의 경우 또는 반응 발생 시점부터 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

각 약물이상반응에 대한 빈도 분류는 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)와 같은 규칙에 근거하였다.

단독요법

이 약 단독요법의 안전성은 다양한 암종의 환자 3,178명의 통합된 자료 및 모든 임상시험에 걸쳐 누적 노출된 것으로 추정되는 약 13,000명 이상의 환자에 대한 추가 자료에 근거한다. 표 2는 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응(ADR)을 요약하였다.

표 2. 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응(MedDRA)	이 약 (3,178 명)				
신체기관계	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	5 등급 (%)	빈도(모든 등급)	
혈액 및 림프계 이상					
혈소판감소증[n]	116 (3.7%)	27 (0.8%)		0 (0%)	흔하게
심장 이상					
심근염[a]	-	-		-	드물게
내분비계 이상					
갑상선기능저하증[b]	164 (5.2%)	6 (0.2%)		0 (0%)	흔하게
갑상선기능항진증[c]	30 (0.9%)	1 (<0.1%)		0 (0%)	흔하지 않게
부신기능부전[d]	11 (0.3%)	2 (<0.1%)		0 (0%)	흔하지 않게
뇌하수체염[y]	2 (<0.1%)	0 (0%)		0 (0%)	드물게
당뇨병[e]	10 (0.3%)	6 (0.2%)		0 (0%)	흔하지 않게
위장관계 이상					
설사[o]	626 (19.7%)	36 (1.1%)		0 (0%)	매우 흔하게
연하장애	82 (2.6%)	16 (0.5%)		0 (0%)	흔하게
대장염[f]	34 (1.1%)	18 (0.6%)		0 (0%)	흔하게
오심	747 (23.5%)	35 (1.1%)		0 (0%)	매우 흔하게
구토	477 (15.0%)	26 (0.8%)		0 (0%)	매우 흔하게
복통	268 (8.4%)	34 (1.1%)		0 (0%)	흔하게
췌장염[g]	18 (0.6%)	13 (0.4%)		0 (0%)	흔하지 않게
구인두통[q]	131 (4.1%)	0 (0%)		0 (0%)	흔하게
전신 이상 및 투여부위 상태					
오한	207 (6.5%)	2 (<0.1%)		0 (0%)	흔하게
피로	1,142 (35.9%)	109 (3.4%)		0 (0%)	매우 흔하게
무력증	461 (14.5%)	63 (2.0%)		0 (0%)	매우 흔하게

인플루엔자 유사 질병	186 (5.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
발열	638 (20.1%)	17 (0.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
주입관련반응 [h]	34 (1.1%)	5 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
간담도계 이상				
ALT 증가	167 (5.3%)	46 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
AST 증가	180 (5.7%)	46 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
간염 [i]	62 (2.0%)	25 (0.8%)	2 (<0.1%)	흔하게
면역계 이상				
과민반응	36 (1.1%)	3 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
감염 및 감염증				
요로감염 [p]	368 (11.6%)	86 (2.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	810 (25.5%)	35 (1.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
저칼륨혈증 [v]	142 (4.5%)	33 (1.0%)	0 (0%)	흔하게
저나트륨혈증 [w]	171 (5.4%)	98 (3.1%)	0 (0%)	흔하게
고혈당증	103 (3.2%)	32 (1.0%)	0 (0%)	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	441 (13.9%)	23 (0.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
요통	487 (15.3%)	52 (1.6%)	0 (0%)	매우 흔하게
근골격통 [r]	489 (15.4%)	36 (1.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
근염 [t,u]	13 (0.4%)	5 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
신경계 이상				
두통	352 (11.1%)	10 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
길랑바레증후군 [j]	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
수막뇌염 [k]	14 (0.4%)	6 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
근무력증후군 [z]	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
신장 및 비뇨기계 이상				
혈중 크레아티닌 증가 [aa]	171 (5.4%)	14 (0.4%)	0 (0%)	흔하게
신장염 [s]	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
기침	660 (20.8%)	9 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
호흡곤란	651 (20.5%)	117 (3.7%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
저산소증 [x]	75 (2.4%)	36 (1.1%)	0 (0%)	흔하게
폐렴 [l]	87 (2.7%)	27 (0.8%)	1 (<0.1%)	흔하게
비인두염 [bb]	280 (8.8%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하게
피부 및 피하조직 이상				
발진 [m]	613 (19.3%)	33 (1.0%)	0 (0%)	매우 흔하게
가려움증	400 (12.6%)	7 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
건조한 피부	187 (5.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
건선 상태 [cc]	19 (0.6%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게

중증피부이상반응 [dd]	22 (0.7%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	흔하지 않게
혈관 이상				
저혈압	102 (3.2%)	20 (0.6%)	0 (0%)	흔하게

a 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다. 빈도는 프로그램 전반의 노출에 근거한다.
b 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 갑상선염, 혈중 갑상선 자극호르몬 감소, 점액부종, 갑상선 기능 검사 이상, 급성갑상선염, 티록신 감소, 자가면역 갑상선기능저하증, euthyroid sick syndrome를 포함한다.
c 갑상선기능항진증, 바세도우병, 내분비성 안구질환, 안구돌출증을 포함한다.
d 부신기능부전, 일차 부신기능부전을 포함한다.
e 당뇨병 및 제1형당뇨병, 당뇨병 케톤산증, 케톤산증을 포함한다.
f 대장염, 자가면역 대장염, 허혈성대장염, 미세대장염, 궤양성 대장염을 포함한다.
g 췌장염 및 자가면역 췌장염, 급성췌장염, 지질분해효소 증가, 아밀라아제 증가를 포함한다.
h 주입관련반응, 사이토카인 방출 증후군을 포함한다.
i 복수, 자가면역 간염, 간세포성 손상, 간염, 급성간염, 간독성, 간질환, 약물유도성 간손상, 간부전, 간지방증, 간병변, 식도정맥 출혈, 식도 정맥류를 포함한다.
j 길랑바레증후군, 탈수초성 다발성 신경병증을 포함한다.
k 뇌염, 수막염, 광선기피증을 포함한다.
l 폐렴, 폐침윤, 세기관지염, 간질성폐질환, 방사선 폐렴을 포함한다.
m 발진, 반점구진발진, 홍반, 가려운 발진, 여드름성피부염, 습진, 피부염, 홍반성 발진, 구진발진, 반점발진, 피부궤양, 모낭염, 피부탈락, 농포성발진, 여드름, 종기, 손발바닥홍반감각이상증후군, 지루성피부염, 알레르기피부염, 약물발진, 눈꺼풀홍반, 피부독성, 눈꺼풀발진, 고정발진, 구진비늘발진, 소포성발진, 수포, 입술 수포, 유사천포창, 구강 소혈종을 포함한다.
n 혈소판 감소증, 혈소판수 감소를 포함한다.
o 설사, 잦은 대장운동, 과운동성 위장관을 포함한다.
p 요로감염, 방광염, 신우신염, 대장균성 요로감염, 세균성 요로감염, 신장감염, 급성신우신염, 진균성 요로감염, 녹농균성 요로감염을 포함한다.
q 구인두통, 구인두불편감, 인후 자극을 포함한다.
r 근골격통 및 근육통, 뼈통증을 포함한다.
s 신장염 및 헤노흐-쇤라인자색반신장염을 포함한다.
t 근염, 횡문근융해, 류마티스성 다발근육통, 피부근염, 근육 농양, 미오글로빈 뇨 출현
u 생명을 위협하는 사례가 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다.

v 저칼륨혈증, 혈중칼륨 감소를 포함한다.
w 저나트륨혈증, 혈중 나트륨 감소를 포함한다.
x 저산소혈증, 포화산소 감소, PO2 감소를 포함한다.
y 뇌하수체염, 온도조절장애를 포함한다.
z 근무력증후군을 포함한다.
aa 혈중 크레아티닌 증가, 고크레아티닌혈증을 포함한다.
bb 비인두염, 비 충혈, 콧물을 포함한다.
cc 건선양 피부염, 건선을 포함한다.
dd 물집피부염, 박탈성 발진, 다형홍반, 전신성 탈락피부염, 독성피부발진, 독성표피괴사용해를 포함한다.

병용요법

다양한 적응증에 대한 병용요법에서 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 추가적으로 확인된, 단독요법 임상시험에서 보고되지 않은 약물이상반응을 표3에 요약하였다. 또한 단독요법과 비교하여 임상적으로 유의한 차이를 보이는 약물이상반응을 표시하였다.

표 3. 임상시험에서 이 약과 병용요법으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응 (MedDRA)	이 약과 병용요법 치료 (4,371 명)			
신체기관계	모든 등급(%)	3-4 등급 (%)	5 등급 (%)	빈도(모든 등급)
혈액 및 림프계 이상				
빈혈*	1,608 (36.8%)	631 (14.4%)	0 (0%)	매우 흔하게
림프구감소증*,k	145 (3.3%)	63 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
호중구감소증*,a	1,565(35.8%)	1,070 (24.5%)	6 (0.1%)	매우 흔하게
혈소판감소증*,ǂ, b	1,211 (27.7%)	479 (11.0%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
백혈구감소증*, i	571 (13.1%)	245 (5.6%)	0 (0%)	매우 흔하게
내분비계 이상				
갑상선기능저하증*,ǂ,c	586 (13.4)	9 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
갑상선기능항진증 ǂ	193 (4.4%)	7 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
부신기능부전ǂ,d	40 (0.9%)	8(0.2%)	1 (<0.1%)	흔하지 않게
뇌하수체염ǂ,e	13 (0.3%)	5 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
위장관계 이상				
변비*	1,123 (25.7%)	24 (0.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
구내염*	351 (8.0%)	23(0.5%)	0 (0%)	흔하게

전신 이상 및 투여 부위 상태				
말초부종*	451 (10.3%)	11 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
감염 및 감염증				
폐 감염*,h	564 (12.9%)	226 (5.2%)	26 (0.6%)	매우 흔하게
조사 (Investigations)				
혈중 알칼리성 포스파타아제 증가	200 (4.6%)	26 (0.6%)	0 (0%)	흔하게
대사 및 영양 이상				
저마그네슘혈증*, j	403 (9.2%)	22 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
신경계 이상				
어지럼증*	408 (9.3%)	9 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
미각장애*	269 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0%)	흔하게
말초신경병증*,f	1,007 (23.0%)	107 (2.4%)	0 (0%)	매우 흔하게
실신*	68 (1.6%)	36 (0.8%)	0 (0%)	흔하게
신장 및 비뇨기계 이상				
신장염∓,l	23 (0.5%)	15 (0.3%)	0 (0%)	흔하지 않게
단백뇨*,g	359 (8.2%)	61 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
발성장애*	236 (5.4%)	4 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
비인두염 o	442 (10.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
피부 및 피하 조직 이상				
탈모 n	1,152 (26.4%)	3 (< 0.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
중증피부이상반응 p	27 (0.6 %)	8 (0.2 %)	0 (0%)	흔하지 않게
혈관 질환				
고혈압*,m	611 (14.0%)	258 (5.9%)	0 (0%)	매우 흔하게

*해당 약물이상반응은 대조군과 비교했을 때 모든 등급에서 5% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상의 빈도 차이로 발생하였다.

∓병용요법에서 관찰된 약물이상반응의 발생률은 이 약의 단독요법과 비교했을 때 임상적으로 연관된 차이를 보였다.

a호중구 감소증, 호중구수 감소, 열성 호중구감소증, 호중구감소성 패혈증, 과립구감소증 보고를 포함한다.

b혈소판감소증, 혈소판수 감소 보고를 포함한다.

c갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 혈중 갑상선 자극 호르몬 감소, 자가면역 갑상선염, 갑상선종, 갑상선염, 유리 티록신 감소, 유리 T3 감소, 갑상선 질환, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, T3 감소, 유리 T3 증가, 혈중 갑상선 자극 호르몬 이상, euthyroid sick syndrome, 점액부종 혼수, 갑상선 기능 검사 이상, 티록신 감소, T3 이상, 무증상갑상선염, 만성갑상선염 보고를 포함한다.

d부신기능부전, 코티솔 감소, 급성부신피질부전, 이차부신피질부전, 부신피질자극호르몬 자극 검사 이상, 애디슨병, 부신염, 부신피질자극호르몬 결핍 보고를 포함한다.
e뇌하수체염, 온도조절장애 보고를 포함한다.
f말초 신경병증, 말초감각신경병증, 다발성신경병증, 대상포진, 말초운동신경병증, 자가면역신경병증, 신경통성근위축증, 말초감각운동신경병증, 축삭신경병증, 요천추 신경총병증, 신경병성 관절병, 독성신경병증, 말초신경감염 보고를 포함한다.
g단백뇨, 단백질 뇨출현, 헤모글로빈뇨, 신증후군, 뇨 이상 보고, 알부민 뇨를 포함한다.
h폐렴, 기관지염, 하기도 감염, 기관기관지염, 만성폐쇄성 기도질환의 감염성 악화, 감염성 흉막삼출, 암 주위 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 농양, 흉막감염, 농기흉 보고를 포함한다.
i백혈수구 감소, 백혈구감소증을 포함한다.
j저마그네슘혈증, 혈중 마그네슘 감소를 포함한다.
k림프구감소증, 림프구 수 감소를 포함한다.
l신장염, 세뇨관간질신염, 자가면역신염, 알레르기성신염, 사구체신염, 신염성증후군, 사구체간질 증식성 사구체신염을 포함한다.
m고혈압, 혈압 증가, 고혈압성 발작, 수축기 혈압 증가, 확장기 고혈압, 불충분한 혈압조절, 고혈압성 망막병증을 포함한다.
n탈모, 눈썹탈락증, 원형탈모, 전체탈모, 소모증을 포함한다.
o비인두염, 비 충혈, 콧물을 포함한다.
p물집피부염, 박탈성 발진, 다형홍반, 전신성 탈락피부염, 독성피부발진, 스티븐스-존슨증후군(SJS), 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS), 독성표피괴사용해(TEN), 피부혈관염을 포함한다(SJS 및 DRESS 사례가 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다).

2) 면역 매개 약물이상반응

이 약 단독요법의 유의한 약물이상반응에 대한 정보를 반영하였다. 이 약의 단독요법과 비교하여 병용 요법 시 임상적으로 연관된 차이를 보이는 경우 유의한 약물이상반응을 표시하였다.

① 면역 매개 폐렴

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 폐렴 또는 간질성폐질환이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 2.7% (87/3,178)에서 폐렴이 발생했다. 87명 환자 중 1건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 3.4개월(범위: 0.1 ~24.8개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위: 0~21.2+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 12명(0.4%)의 환자가 폐렴으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 1.6% (51/3,178)에서

코르티코스테로이드의 투여가 필요한 폐렴이 발생했다.

② 면역 매개 간염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 간염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 간기능 검사 이상이 이 약을 투여한 환자들에서 관찰되었다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 2.0% (62/3,178)에서 간염이 발생했다. 62명 환자 중 2 건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 1.5개월(범위: 0.2~18.8개월)이다. 지속기간 중앙값은 2.1개월(범위: 0~22.0+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 6명 (0.2%)의 환자가 간염으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.6% (18/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 간염이 발생했다.

③ 면역 매개 대장염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 1.1% (34/3,178)에서 대장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.7개월(범위: 0.5~17.2개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.2개월(범위: 0.1~17.8+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 8명(0.3%)의 환자가 대장염으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 0.6%(19/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 대장염이 발생했다.

④ 면역 매개 내분비병증

이 약을 투여한 환자들에게 면역 매개 갑상선질환, 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 발생하였다.

가. 뇌하수체염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1%(2/3,178) 미만에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.2개월(범위: 0.8~13.7개월)이었다. 1명의 환자가 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였고 이 약의 치료를 중단하였다.

이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 병용한 환자의 0.8%(3/393)에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.7개월(범위: 5.0~8.8개월)이었다. 2명의 환자가 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였다. 뇌하수체염은 한 환자에서 치료 중단으로 이어졌다.

나. 갑상선질환

이 약을 단독으로 투여한 환자의 5.2% (164/3,178)에서 갑상선기능저하증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.9개월(범위: 0~31.3개월)이다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.9% (30/3,178)에서 갑상선기능항진증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 2.1개월(범위: 0.7~15.7개월)이다. 지속시간 중앙값은 2.6개월(범위: 0+~17.1+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민

결합 파클리탁셀을 병용한 환자의 4.9%(23/473)에서 갑상선기능항진증이 발생하였다. 이 중 1명(0.2%)의 환자가 갑상선기능항진증으로 치료를 중단하였다.

다. 부신기능부전

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.3% (11/3,178) 에서 부신기능부전이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 0.1~19.0개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 16.8개월(범위: 0~16.8개월)이었다. 이 중 1명(<0.1%)의 환자가 부신기능부전으로 치료를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.3%(9/3,178) 에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민 결합 파클리탁셀을 병용한 환자의 1.5% (7/473)에서 부신기능부전이 발생하였다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민 결합 파클리탁셀을 병용한 환자 중 0.8%(4/473)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다.

라. 당뇨병

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.3%(10/3,178)에서 당뇨병이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.2개월(범위: 0.1~9.9개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 1.6개월(범위: 0.1~15.2+개월;+는 중도절단된 값을 나타낸다)이었다. 당뇨병으로 인해 3명(<0.1%)의 환자가 이 약을 중단했다.

⑤ 면역 매개 수막뇌염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.4% (14/3,178)에서 수막뇌염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 0.5개월(범위: 0~12.5개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 0.7개월(범위: 0.2~14.5+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 0.2% (6/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 수막뇌염이 발생했고 4명(0.1%)의 환자가 이 약을 중단하였다.

⑥ 면역 매개 신경병증

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.2% (5/3,178)에서 길랑바레증후군 및 탈수초성 다발성 신경병증을 포함하는 신경병증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.0개월(범위: 0.6~ 8.1개월)이고, 지속기간 중앙값은 8.0개월(0.6일~8.3개월+; +는 중도절단된 값을 나타낸다). 1명(<0.1%)의 환자가 길랑바레증후군으로 이 약 투여를 중단했고, 0.1% 미만(2/3178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.

⑦ 면역 매개 췌장염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.6%(18/3,178)에서 아밀라아제 증가 및 리파제 증가를 포함한 췌장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.0개월(범위: 0.3~16.9개월) 이다. 지속기간 중앙값은 0.8개월(범위: 0.1~12.0+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 3명(<0.1%)의 환자가 췌장염으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 0.1%(4/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 췌장염이 발생했다.

⑧ 면역 매개 근염
이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.4%(13/3,178)에서 근염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.1개월(범위: 0.7~11.0개월) 이다. 지속기간 중앙값은 5.0개월(범위: 0.7~22.6+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 1명(<0.1%)의 환자가 근염으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 0.2%(7/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 근염이 발생했다.
⑨ 면역 매개 신장염
이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1% 미만(3/3,178)에서 신장염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 13.1개월(범위: 9.0~17.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 2.8개월(범위: 0.5~9.5+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 2명(<0.1%)의 환자가 신장염으로 이 약의 투여를 중단했다. 1명의 환자가 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.
⑩ 면역 매개 중증피부이상반응
이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.7%(22/3,178)에서 중증피부이상반응(SCARs)이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.9개월(범위: 0.1~15.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.6개월(범위: 0~22.1+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 3명(<0.1%)의 환자가 중증피부이상반응으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 단독으로 투여한 0.2%(6/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 중증피부이상반응이 발생했다.
3) 감염
이 약을 투여한 환자들에게 패혈증, 헤르페스뇌염, 후복막 출혈을 초래하는 마이코박테리아 감염 등의 중증 감염이 발생하였다.
임상시험 환자의 38.4%(759/1,978)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여한 요로상피암 환자 523명중 197명(37.7%)의 환자에서 감염이 발생하였다. 60명(11.5%)의 환자에서 3등급 또는 4등급의 감염이 발생하였고, 3명의 환자가 감염으로 사망하였다. 가장 흔한 3등급 이상의 감염은 요로감염으로, 37명(7.1%)의 환자에서 발생하였다.
비소세포폐암환자의 무작위배정 임상시험에서 도세탁셀을 투여한 군(33%)에 비해 이 약을 투여한 환자군(42%)에서 감염이 더 흔하게 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 감염이 이 약을 투여한 환자군의 9.2%, 도세탁셀을 투여한 군의 2.2%에서 발생하였다. 이 약을 투여한 1명(0.7%)의 환자가 감염으로 사망하였고 도세탁셀을 투여한 2명(1.5%)의 환자가 사망하였다. 폐렴이 3등급 이상 감염의 가장 흔한 이유였고 이 약을 투여한 환자의 6.3%에서 발생하였다.
4) 주입관련반응
이 약의 임상시험에서 중증 주입반응이 발생하였다. 임상시험 환자의 1.3%(25/1978), 요로상피암 환자의 1.7%(9/523)에서 주입관련반응이 발생하였다.

5) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다. 여러 3상 임상시험에서 13.1~36.4%의 환자에서 치료 발현 항약물항체(ADA), 4.3~19.7%의 환자에서 중화 항체(NAb)가 나타났다. 항약물항체(ADA)와 중화 항체 상태는 아테졸리주맙의 약동학, 유효성 및 안전성에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는 것으로 보인다.

4. 일반적 주의

1) 면역 매개 이상사례

① 면역 매개 폐렴

폐렴의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

② 면역 매개 간염

간염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전 및 투여 기간 정기적으로 AST, ALT, 빌리루빈을 모니터링 한다. 베이스라인에서 간기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

③ 면역 매개 대장염

설사 또는 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

④ 면역 매개 내분비병증

내분비병증의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전, 투여 기간 동안 정기적으로 갑상선 기능을 모니터링 한다. 베이스라인에서 갑상선 기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 갑상선 기능 검사 이상을 보이나 증상이 없는 환자들은 이 약을 투여할 수 있다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑤ 면역 매개 수막뇌염

수막염 또는 뇌염의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑥ 면역 매개 신경병증

운동 및 감각신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑦ 면역 매개 췌장염

급성췌장염을 암시하는 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑧ 면역 매개 심근염

심근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 심근염은 또한 근염의 임상증상일 수 있으므로 그에 따라 관리해야 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.
⑨ 면역 매개 근염
근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 근염 가능성이 있는 환자는 심근염의 징후가 있는지 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.
⑩ 면역 매개 신장염
신기능 변화에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.
⑪ 면역 매개 중증피부이상반응
스티븐스-존슨증후군(SJS)과 독성표피괴사용해(TEN)의 사례를 포함하는 면역 매개 중증피부이상반응(SCARs)이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 의심되는 중증 피부 반응이 있는지 환자를 모니터링 해야하며 다른 원인은 배제해야한다. 이상반응의 중증도에 따라 3등급 피부 반응에 대해서는 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류 해야하며, 4등급 피부 반응에 대해서는 이 약을 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여 해야한다.
중증피부이상반응이 의심되는 경우, 환자를 전문의에게 의뢰하여 추가 진단 및 관리를 받아야 한다. 스티븐스-존슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN)이 의심되는 경우 이 약의 투여를 보류한다. 스티븐스-존슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN)이 확인된 경우 이 약을 영구 중단해야 한다.
이전에 다른 면역 자극성 항암제로 치료했을 때 중증 또는 생명을 위협하는 피부 이상반응을 경험한 환자에게 이 약 투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다.
2) 감염
감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 하고, 세균성 감염이 의심되거나 확인된 경우 항생제로 치료한다. 3등급 이상의 감염 시 이 약의 투여를 보류한다.
3) 주입관련반응
용량조절은 용법용량 항을 참고한다.
4) 특수 환자군
자가면역질환이 있는 환자는 이 약의 임상시험에서 배제되었다. 자료가 불충분하므로 자가면역질환이 있는 환자는 잠재적인 위해성-유익성을 평가하여 이 약을 주의하여 투여해야 한다.
5) PD-L1 발현 양성 검사
삼중음성유방암의 1차 치료를 위해서 PD-L1 발현 양성 검사가 필요하다. 임상시험 IMpassion 130에서 VENTANA사의 PD-L1(SP 142) 진단기기를 이용하여 종양침윤면역세포(IC)에서 PD-L1 발현 상태를 확인하였다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 약동학 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 이화작용을 통해 혈류에서 소실되므로 대사성 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성: 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물실험 결과, PD-L1/PD-1 경로 억제가 발생 중인 태아에 대한 면역 매개 거부 위험을 증가시켜 태아 사망을 초래할 수 있다. 만약 이 약이 임신기간 동안 사용되거나 이 약 투여 중 임신할 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다. 가임여성에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 알려야 한다.

2) 수유부: 이 약의 사람 모유 내 존재 여부, 수유 중인 유아에 대한 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 인간 IgG는 모유 중으로 분비되며, 유아에서의 흡수 및 유해 가능성에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약의 수유 중인 유아에 대한 중증 약물이상반응 가능성 때문에 수유부에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 수유를 중단할 것을 알려야 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

전반적으로 고령자(만65세 이상)와 만65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 집단 약동학 분석 결과 만65세 이상의 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 경증 또는 중등도 간장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

-투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 육안으로 용액의 혼탁, 변색, 또는 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.

-이 약 바이알을 흔들지 않는다.

-멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 조제한다.

-바이알에서 필요한 양을 취한 후, 이를 생리식염 주사액으로 필요한 투여용량까지 희석한다.

-생리식염 주사액으로만 희석한다.

-희석 후 희석된 용액의 최종 농도는 3.2~16.8mg/mL이어야 한다.

-희석된 용액을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞으며, 흔들지 않는다.

-부분적으로 사용되거나 빈 바이알은 폐기한다.

-이 약과 폴리염화비닐(PVC), 폴리올레핀(PO), 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리프로필렌(PP) 성분의 제품 접촉면을 가진 수액백 간에 부적합성은 관찰되지 않았다. 또한 폴리에테르설폰이나 폴리설폰 성분의 내재 멤브레인 필터(In-line Membrane filter), 그리고 PVC, PE, 폴리부타디엔 또는 폴리에테르우테탄 성분의 주입 세트 및 기타 주입 보조물과 부적합성이 관찰되지 않았다.

2) 점적주입액의 저장

-이 약에는 보존제가 함유되지 않아 모든 바이알은 단회 사용 목적이다.

-주입을 위해 희석된 용액은 2~8 ° C에서 최대 30일 및 실온에서 24시간 동안 물리화학적으로 안정하나, 미생물학적인 측면을 고려하여 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 2~8° C에서 최대 24시간 또는 실온(≤ 25° C)에서 최대 8시간을 초과하여 보관하지 않는다.

-점적주입액을 얼리지 않으며, 흔들지 않는다.

3) 투여 시

-이 약의 첫 용량을 60분 동안 점적 정맥주입한다.

-첫 주입에 내약성을 보일 경우 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다.

-이 약은 0.2-0.22 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터를 사용하거나 또는 사용하지 않고 점적주입 라인을 통해 투여한다.

-같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의

1) 바이알은 2~8 ° C 에서 보관한다. 빛으로부터 보호해야 한다. 얼리지 않고 흔들지 않는다.

2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

14. 임상시험 정보

비소세포폐암

초기 병기 비소세포폐암

IMpower010

제3상, 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험, GO29527(IMpower010)이 병기 IB(종양 ≥ 4cm) - IIIA (제7판 UICC/AJCC 기준) 비소세포폐암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant)에 대한 이 약의 효능과 안전성을 평가하기 위해 수행되었다. 총 1280명의 등록 환자가 완전한 종양 절제를 받았고 최대 4주기의 시스플라틴 기반 화학요법을 받을 수 있었다. 시스플라틴 기반 화학요법은 다음 표 4에 서술하였다.

표 4 IMpower010 연구에서 보조 화학요법

수술 후 보조요법으로 시스플라틴 기반 화학요법: 다음 치료 요법 중 하나와 함께 매 21일 주기의 제1일에 시스플라틴 75 mg/m^2 IV	비노렐빈 30 mg/m^2 IV, 제1일 및 8일
	도세탁셀 75 mg/m^2 IV, 제1일
	젬시타빈 1250 mg/m^2 IV, 제1일 및 8일
	페메트렉시드 500 mg/m^2 IV, 제1일(비편평 비소세포폐암)

시스플라틴 기반 화학요법(최대 4주기) 완료 후 총 1005명의 환자가 1:1 비율로 무작위 배정되어 이 약(A군) 또는 BSC(최적지지요법)(B군)를 받았다. 이 약은 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생하지 않는 한 16주기 동안 매 3주마다 IV 주입으로 1200mg의 고정 용량으로 투여했다. 무작위 배정은 성별, 병기, 조직학 및 PD-L1 발현에 따라 층화되었다.

자가면역 질환의 병력이 있는 환자, 무작위배정 전 28일 이내에 약독화 생백신 투여 환자, 무작위배정 전 4주 이내 전신 면역자극제 또는 2주 이내 전신 면역억제제 투여 환자는 제외되었다.

인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성은 치료 군 간에 균형이 잘 맞았다. 연령 중앙값은 62세(범위: 26~84세)였으며 환자의 67%가 남성이었다. 환자의 대다수는 백인(73%)이었고, 24%는 아시아인이었다. 대부분의 환자는 현재 또는 과거 흡연자(78%)였으며 환자의 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 0(55%) 또는 1(44%)이었다. 전반적으로 환자의 12%가 IB기, 47%가 II기, 41%가 IIIA기였다. VENTANA PD-L1(SP263) 분석으로 측정한 종양세포(TC)에서 PD-L1 발현이 1% 이상 및 50% 이상인 종양이 있는 환자의 비율은 각각 55% 및 26%였다.

PD-L1 발현 비율이 종양 세포의 50% 이상인 병기 II - IIIA 환자 집단(229명)에서 유효성 분석 결과, 이 약 투여군에서 DFS 중앙값은 도달하지 않았고(95% CI: 42.3개월,

NE), BSC군에서 DFS 중앙값은 35.7개월(95% CI: 29.7, NE)이었으며, 위험비는 0.43 (95% CI: 0.27, 0.68)이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년 잔여

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

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	2022.01.26.	2022.01.27.	-	-	2022.01.27.	-
보완요청 일자	(1차)2022.04.12. (2차)2022.10.20.	(1차)2022.04.04. (2차)2022.10.19.	-	-	2022.04.08.	-
보완접수 일자	(1차)2022.10.14. (2차)2022.10.28.	(1차)2022.10.14. (2차)2022.10.31.	-	-	(1차)2022.10.14.	-
최종처리 일자	2022.11.11.	2022.11.02.	-	-	2022.10.18.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 ‘PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA(제 7 판 UICC/AJCC 기준) 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant)’으로 효능·효과를 추가로 변경신청 하였다.
- 제출한 임상시험(IMpower010, GO29527) 무질병생존(DFS) 중간 분석 결과, PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 비소세포폐암 집단에서 통계적으로 유의한 결과를 제출하였다. 하위군 분석결과, PD-L1 SP263 1-49% TC II-IIIA 환자군에서 DFS 중앙값은 아테졸리주맙군 32.8개월, BSC군 31.4개월의 결과[HR 0.82 (95%CI 0.54, 1.25)]를 보였다. 안전성 분석결과, 모든 범주에 걸쳐(모든 등급의 이상반응, 3-4 등급 이상반응 및 중대한 이상반응 포함) 아테졸리주맙군의 발생비율이 높았다. 종합적으로 판단한 결과, PD-L1 발현 비율 1-49%의 환자군의 치료적 유익성이 낮다고 판단된다.
  따라서, ‘PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA’인 환자군에서의 유익성이 있다고 판단된다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 아테졸리주맙이 대조군(최적의 지지요법군)과 비교시 모든 항목에서 발생률이 높았으나, 기허가된 아테졸리주맙 단독요법군과 유사한 결과를 보였다. 따라서 대부분의 이상반응은 관리가 가능하다고 판단되며 아테졸리주맙 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

[약어 및 정의]

- BSC : 최적의 지지요법
- DFS : 무질병생존
- HR : 위험비
- ITT : 치료의향
- NSCLC : 비소세포폐암
- OS : 전체생존
- TC : 종양세포

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 티쎈트릭주(아테졸리주맙)
- 작용기전 : 항 PD-L1 단클론항체
  - PD-L1이 PD-1에 결합하면 T-cell 증식, 사이토카인 분비, 세포독성 활성을 억제하여 T cells의 기능적인 비활성화 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 티쎈트릭®(atezolizumab)은 Fc-조작 인간화 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론 항체(mAb)로 예정사-리간드 1(PD-L1)에 결합하여 예정사-1(PD-1) 및 B7.1 수용체와 상호작용하는 것을 차단하는데, 이러한 작용 둘 다 T 세포로 억제 신호를 제공할 수 있다.
- 본 변경허가 신청은 ≥1%의 종양세포에서 종양이 PD-L1을 발현하는 성인 비소세포폐암 환자에 대한 절제와 백금기반 항암화학요법 이후 보조치료로서 아테졸리주맙 단독요법의 승인된 적응증을 확

장하는 것이다.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

[절제 가능한 IB-IIIA기 비소세포폐암에 대한 미충족 수요]

초기 병기의 비소세포폐암의 경우 근치적 의도의 외과적 치료를 실시한다. I 기 질병이 있는 환자에서는 외과적 치료를 단독 실시하는 것이 표준치료이다. 재발의 위험이 더 높은 II ~ III 기 질병의 경우, NCCN 및 ESMO 가이드라인에 따라 수술과 함께 보조 또는 선행요법으로서 백금기반 항암화학요법이 수술 단독에 비해 생존 결과를 개선하기 위해 권고된다(NCCN 2021; ESMO 2017). 보조 및 선행 상황에 이용되는 항암화학요법 치료에는 백금기반 2제 병용이 포함되며 이는 전이성 상황에서 사용되는 것과 동일한 표준치료 약물이다. NCCN 및 ESMO 가이드라인에 따라 시스플라틴이 선호되는 백금 제제로 권고되며 시스플라틴에 내약성이 없거나 동반이환이 있을 때 카보플라틴이 이용된다. 시스플라틴이나 카보플라틴과 병용하여 사용되는 제제에는 탁산, 비노렐빈, 젬시타빈, 에토포시드와 페메트렉시드가 포함된다. 약 5년의 추적관찰에 걸쳐, 수술 후 질병이 재발하거나 사망하는 환자의 백분율은 높은 상태이며, 수술 전후 항암화학요법의 사용과 무관하게, 그 범위는 IB 기 질병 환자의 약 35%부터 III 기 질병 환자의 65%까지에 이른다(Goldstraw et al. 2016).

절제가능 비소세포폐암에 대한 보조 항암화학요법의 유익성에 대한 가장 큰 증거는 국제 보조 폐암 시험(IALT)에서 나온다. 전체적으로, 환자 1867 명이 수술 단독 또는 수술 후 보조 항암화학요법에 무작위 배정되었다. 보조 백금기반 항암화학요법은 5 년차 무진행 생존(PFS) (39.4% vs. 34.3%), 위험비(HR) 0.83 (95% CI, 0.74-0.94, P<0.003) 및 5 년차 전체생존(OS) (44.5% vs. 40.4%), HR 0.86 (95% CI, 0.76-0.98, P<0.03)이 유의하게 더 높았다(Arriagada et al. 2004).

IB 기 비소세포폐암에서의 보조 항암화학요법에 대한 제3상 암 및 백혈병 집단 B 9633 시험에서, 치료의향(ITT) IB 기 집단에서 파클리탁셀과 카보플라틴에 대한 생존 유익성은 관찰되지 않았다(Strauss et al. 2008). 그러나, 탐색적 분석 결과는 종양 직경≥4 cm인 환자에서 보조 항암화학요법을 선호하는 유의한 생존 차이를 증명하였다(HR =0.69; 95% CI: 0.48-0.99).

제3상 보조 E1505 시험과 JIPANG 시험 결과는 백금기반 항암화학요법이 병기에 따라서만 선정된 환자에서 절제가능 비소세포폐암에 대한 현재의 표준치료가 계속되고 있음을 의미한다(Wakelee et al. 2017; Kenmotsu et al. 2020). 이러한 더욱 최근의 시험 결과는 어떠한 백금기반 항암화학요법 2제 병용도 다른 것보다 우월하지 않고 보조 항암화학요법에 대한 뚜렷한 한계에 도달하였음을 계속하여 증명하고 있다. 제3상 보조 E1505 시험의 결과는 백금기반 항암화학요법에 베바시주맙 추가시 무질병생존(DFS)이나 전체생존(OS) 개선을 증명하지 않았다.

LACE 전략에서는 비소세포폐암을 완전절제한 환자 4584 명에서의 시스플라틴 기반 항암화학요법에 대한 시험 다섯 건의 데이터를 병합하였다. 항암화학요법을 항암화학요법 미실시군과 비교한 중위수 추적관찰 기간 5.2 년에 걸쳐, 전체생존(OS)의 위험비(HR)는 0.89 (95% CI: 0.82, 0.96; p=0.005)였으며, 항암화학요법의 5 년 생존 유익성 5.4%에 상응하였다. UICC/AJCC 병기결정 제 7 판에 따른 질병 병기 사이에 변이가 관찰되었고(p=0.04), II 및 III 기 비소세포폐암 환자의 유익성이 가장 컸으며(HR: 각각 0.83), IB 기의 경우 효과가 중간 정도였고(HR: 0.93), IA 기에서는 잠재적 유해 효과가 보였다(HR: 1.40; Pignon et al. 2008).

그러나 최근, 특이적 종양성 주동요인을 표적으로 하는 초기 병기 절제가능 비소세포폐암의 선택된 환자집단에 대해, 백금기반 항암화학요법의 약간의 유익성의 개선이 보조 상황에서 달성가능하다고 확인되었다. ADAURA 시험은 활성화 표피 성장인자 수용체(*EGFR)* 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자가 수술 후 백금기반 항암화학요법을 실시하거나 실시하지 않고 보조 오시머티닙 추가시 유의한 무질병생존(DFS) 개선을 달성하였음을 증명하였다(HR =0.20; p <0.001) (Wu et al. 2020). 결과적으로, 오시머티닙은

미국에서 2020 년 12월에, 그리고 유럽연합(EU)에서 2021년 5월에 승인되었으며, 초기 병기 EGFR 돌연변이 폐암에서의 최초의 표적 생체표지자 주동 치료 옵션이 되었다. 따라서, 미충족 의료수요가 높은 이러한 환자에 대한 표준치료에 대한 변화가 16 년 넘게 이루어지지 않고 있었으나, 면역관문 억제제와 같은 새로운 약물과 함께 종양성 주동요인이나 PD-L1 상태에 따른 환자의 선정을 통해 추가적인 개선을 실현할 수 있게 되었다.
진행성 비소세포폐암에서 암 면역요법의 성공적 개발과 함께, 아테졸리주맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙과 더발루맙과 같은 항-PD-L1/PD-1 억제제는 보조 상황에서 백금기반 항암화학요법과 병용 및/또는 순차적으로 사용시 백금기반 항암화학요법 단독시의 약간의 생존 유익성을 개선시킬 수 있을 것이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응(사용상의 주의사항 참고)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인(2015.08.18.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- IMpower010의 약동학 결과는 아테졸리주맙의 알려진 약동학과 일치한다.
- IMpower010 데이터의 공변량 효과(즉, 체중, 항약물항체 상태, 알부민 수준과 성별)는 제 1 상 집단 약동학 모형에서 확인된 것과 일반적으로 일치하였다. 보조치료 시작 전의 종양제거로 인해 수술 후 청소율(CL)의 10% 감소가 추정되었다. 제 1 주기 및 항정상태 노출(표 8) 모두 단독요법 아테졸리주맙에 대한 다른 비소세포폐암 시험에서 추정된 것보다 약간 더 높았으며, 수술 후 종양의 부재로 설명된다. AUC에 기반한 기하평균 축적비는 2.13 배였다. 기하평균 Cmin 및 Cmax는 각각 2.52 배 및 1.57 배 축적되었다.

표 8 **수정 집단약동학 모형을 이용한, IMpower010 의 제 1 주기와 항정상태에 예측 아테졸리주맙 노출 측정의 요약 통계량(기하평균[기하평균 CV%]) - 보조 기간**

IMpower010 (N=493)			
C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC (μg.day/mL)	$t_{1/2}$ beta (day)
408 [20.5]	89.7 [23.8]	3280 [18.5]	26.9 [22.0]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$AUC_{,ss}$ (μg.day/mL)	Accumulation ratio
640 [23.3]	226 [36.4]	6980 [28.6]	2.13 [14.5]

N=Number of patients; C_{max}= C_{max} at Cycle 1; C_{min}= C_{min} at Cycle 1; AUC= $AUC_{(0-21)}$ at Cycle 1 $C_{max,ss}$=C_{max} at steady-state; $C_{min,ss}$=C_{min} at steady-state; $AUC_{,ss}$=AUC at steady-state; Accumulation ratio is derived as the ratio between AUC at cycle 1 and $AUC_{,ss}$; CV%=coefficient of variation.

- 요로상피암이나 비소세포폐암 환자에 아테졸리주맙을 단독요법으로 투여하였을 때 이전의 분석에서 임상적으로 의미있는 노출-유효성 또는 노출-안전성 관련성은 확인되지 않았다. IMpower010에 대한 추가적 노출-반응(ER) 분석은 수행하지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 임상 3상 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
3상	GO29527	보조 시스플라틴기반 항암화학요법 이후 아테졸리주맙의 유효성과 안전성을 최적의 지지요법과 비교, 제3상, 공개군, 무작위 배정	완전 절제 된 IB-IIIA기 비소세포폐암 환자	아테졸리주맙 16주기 Q 3 W 1200mg, IV	1차 - II-IIIA기 PD-L1 1%이상인 군, ITT 군의 DFS	II-IIIA기의 PD-L1 ≥1%인 군의 DFS 결과, HR: 0.66; 95% CI: 0.50, 0.88; p-값=0.0039) 으로 통계적 유익성을 확인함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[IMpower010, GO29527] 완전 절제된 IB-IIIA기 비소세포폐암 환자에서 보조 시스플라틴기반 항암화학요법 이후 아테졸리주맙의 유효성과 안전성을 최적의 지지요법과 비교, 제3상, 공개군, 무작위 배정

임상시험 시작: 2016.2.26, date cut off: 2021.1.21.(1차 중간분석)

평가목적

■ 유효성

• 1 차 유효성 목적

- II-IIIA 기 집단 내의 PD-L1 하위집단(SP263 IHC 분석 결과 ≥1% 종양세포 발현으로 정의), II-IIIA기 비소세포폐암인 모든 무작위배정 환자와 치료의향(ITT) 집단에서 아테졸리주맙 단독요법 치료의 유효성을 최적의 지지요법(BSC)과 비교하여 시험자가 평가하는 무질병생존(DFS) 측정에 따라 평가

*DFS 정의 : 무작위 배정 시점부터 다음 중 어느 사건이든 먼저 발생하는 날까지 정의

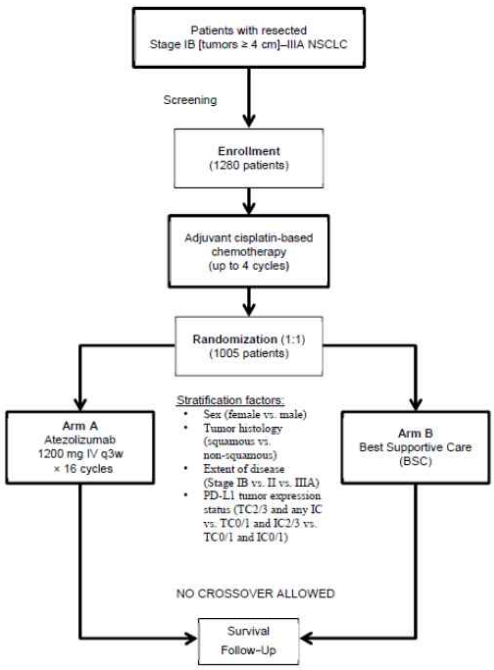
- NSCLC 최초 재발, 시험자가 평가하는 새로운 원발성 NSCLC, 원인을 불문한 사망

• 2 차 유효성 평가 항목(Secondary endpoints)

- 치료의향(ITT) 집단의 전체생존(OS), II-IIIA 기 집단 내의 PD-L1 하위집단(SP263 IHC 분석 결과 ≥ 1% 종양세포 발현으로 정의), II-IIIA 기 비소세포폐암인 모든 무작위배정 환자와 치료의향(ITT) 집단의 3 년 및 5 년 무질병생존(DFS)률 II-IIIA 기 비소세포폐암 환자에서 PD-L1 하위집단

■ 안전성, 약동학

임상시험 디자인



용법 용량

등록단계

최대 4 주기(21 일)의 시스플라틴 75 mg/m^2 IV, 제 1 일,

+ 시험자의 선택에 기반하여 다음 중 하나:

- 비노렐빈 30 mg/m^2 급속 정맥주입(IV push), 제 1 일과 8 일
- 도세탁셀 75 mg/m^2 IV, 제 1 일
- 젬시타빈 1250 mg/m^2 IV, 제 1 일과 8 일
- 페메트렉시드 500 mg/m^2 IV, 제 1 일(비편평 비소세포폐암만 해당))

무작위 배정 단계

- 최적의 지지요법: 관찰만 실시
- 아테졸리주맙 16주기 Q3W 1200mg, IV

층화인자

- 성별, 종양 조직학, 질병의 병기, PD-L1발현

• 통계 분석 방법

<u>피험자 산출근거</u>

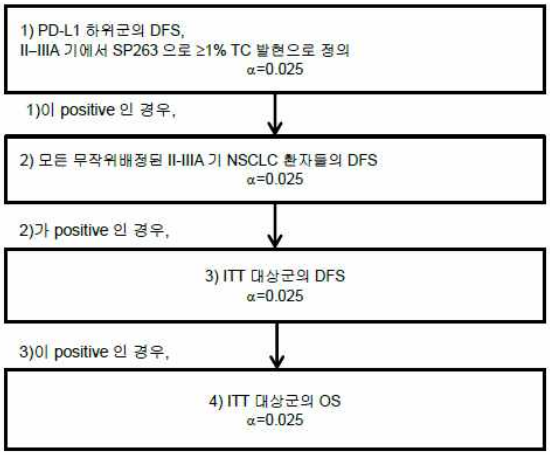
등록 단계 동안 약 1280명의 환자가 누적될 것으로 예상된다. 보조 시스플라틴 기반 화학요법 중 21%의 중도탈락률을 고려할 때, II-IIIA기 대상군의 약 882명의 환자들, II-IIIA기 NSCLC 환자들 내SP263 IHC 검사로 정의된 PD-L1 하위군(≥1% TC 발현) 내 약 474명의 환자들을 포함한 약 1005명의 환자들이 무작위배정 단계에 참여할 것이다.

Atezolizumab 1차 NSCLC 제III상 시험 GO29431(IMpower110; Herbst et al. 2019; Spigel et al. 2019)로부터 대두된 자료는 PD-L1 TC 정의 하위군에서 atezolizumab 단일요법의 관찰된 임상 이익을 보여준다.

TC 기반 검사 SP263은 SP142와 비교해 유사한 유효성으로 보다 광범위한 환자 대상군을 포착하는 것처럼 보였다. 이 소견은 다른 PD-L1/PD-1 시험들에서 관찰된 결과와 일치한다. 시험 GO29431 외부에서 대두된 이 자료와 진화하는 생체표지자 환경에 기반하여, SP142로 정의된 PD-L1 하위군(TC2/3 또는 IC2/3, TC1/2/3 또는 IC1/2/3)에서 DFS의 일차 분석은 SP263으로 정의된 PD-L1 하위군(≥ 1% TC 발현)에서의 DFS로 교체될 것이다.

통계분석 방법

전체 1형 오류율은 단측 검정 0.025에서 통제될 것이다.



DFS와 관련된 유효성 입증을 위해 요구되는 사건 수 추정치는 다음과 같은 가정을 기반으로 한다.

- 1:1 무작위배정 비율
- II-IIIA기 대상군 내 SP263 TC ≥1%로 정의된 PD-L1 하위군, 무작위배정된 모든 II－IIIA기 대상군, ITT 대상군에서 단측 유의수준 0.025.
- II－IIIA기의 경우:
  : II-IIIA기 대상군 내 SP263 TC ≥1%로 정의된 PD-L1 하위군에서 DFS 중앙값의 34개월에서 52개월로의 증가에 해당되는 HR 0.65검출을 위한 검정력 89.8%
  : 무작위배정된 모든 II－IIIA기 대상군에서 DFS 중앙값의 34개월에서 46.6개월로의 증가에 해당되는 HR 0.73 검출을 위한 검정력 90.7%
- IB－IIIA기의 경우:
  : ITT 대상군에서 DFS 중앙값의 38개월에서 48.7개월로의 증가에 해당하는 HR 0.78 검출을 위한 검정력 76.4%
- 한 번의 DFS 중간 분석은 일차 분석에 필요한 일차 유효성 분석군의 총 DFS 사건 중 약 80%가 발생한 시점에 실시한다. DFS 중간 및 최종 분석의 중단 한계는 감마 매개변수가 －0.9인 Hwang-Shih-DeCani 알파 분배 함수에 기초하여 결정한다.

중단 한계

Type of Analysis	Planned Information Fraction	No. of Events (SP263 TC≥1% in Stage II–IIIA/ Stage II–IIIA/ITT)	Stopping Boundary (one-sided p-value)		
			Stage II–IIIA NSCLC PD-L1 Subpopulation with SP263 TC ≥1%	Stage II–IIIA NSCLC	ITT NSCLC
DFS interim analysis	80%	190/367/394	HR ≤ 0.738 (p ≤ 0.0181)	HR ≤ 0.803 (p ≤ 0.0181)	HR ≤ 0.810 (p ≤ 0.0181)
DFS final analysis	100%	237/459/492	HR ≤ 0.758 (p ≤ 0.0167)	HR ≤ 0.820 (p ≤ 0.0167)	HR ≤ 0.825 (p ≤ 0.0167)

HR = hazard ratio; NSCLC = non–small cell lung cancer; DFS = disease-free survival.

- 24개월 당 중도탈락률 5%

OS와 관련된 유효성 입증을 위해 요구되는 사건 수 추정치는 다음과 같은 가정을 기반으로 한다.
- 1:1 무작위배정 비율
- ITT 대상군(즉, IB－IIIA기)에서 단측 유의수준 0.025
- ITT 대상군에서 OS 중앙값의 66개월에서 84.6개월로의 증가에 해당하는 HR 0.78 검출을 위한 검정력 77%
- 4회의 중간 OS 분석 실시, 첫 번째는 DFS 중간 분석 시점, 두 번째는 DFS 최종 분석 시점, 나머지 2회는 각각 최종 분석에 필요한 총 OS 사건의 약 73%와 88%가 발생했을 때 실시. OS 중간 및 최종 분석의 중단 한계는 분석 순으로 누적 단측 알파가 0.001, 0.012, 0.022, 0.024, 0.025인 알파 분배 함수에 기반하여 결정할 것이다(DeMets and Lan 1994).
- 36개월 당 중도탈락률 5%

• 선정 제외기준

≥18 세
UICC/AJCC 병기결정 시스템, 제 7 판에 따라 IB 기(종양 ≥4 cm) - IIIA 기 비소세포폐암
등록 전 4-12 주 이내의 R0 절제와 수술 후 적절한 회복
ECOG 수행능력 상태 0 또는 1
시스플라틴 기반 항암화학요법을 받기에 적합함

• 인구학적 특성 및 베이스라인 질병의 특성
- PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단에서, 집단은 인구학적 특성의 균형이 잘 맞았으며 대부분 백인(69%)이나 아시아인(28%)인 중위수 연령 62 세(범위 : 26-84 세)의 남성(67%)이 포함되었다. 임상시험계획서에 따라, 모든 환자는 베이스라인 기능적 상태(Eastern Cooperative Oncology Group 수행능력 상태[ECOG PS] 0: 56% vs. 1: 44%)가 높고 대부분(81%) 흡연력이 있었다.
- 시험군은 또한 PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 베이스라인 질병 특성의 균형도 잘 맞았다. 전자 증례기록서(eCRF)에 수집된 정보에 따르면, 대부분의 환자는 PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단에서 비편평 조직학(62%)이 있었다. 종양 유전체 검사는 적합성을 위해 요구되지 않았다.
- 치료의향(ITT) 집단에서, EGFR 상태가 알려지지 않은 환자 중 89%가 편평세포 암종이 있었으며, ALK가 알려지지 않은 환자 중 81%에 편평세포 암종이 있었다. KRAS 상태는 기관에서 시험하였으며 중앙검사를 수행하지 않은 경우 기관에서 입력하였다. 전체적으로, PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 39%에서 EGFR 상태가 알려지지 않았고 42%에서 ALK 상태가 알려지지 않았으며 89%에서 KRAS 돌연변이 상태가 알려지지 않았다. 활성화 EGFR 돌연변이가 PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 9%의 환자에서 검출되었고, KRAS 돌연변이가 4%의 환자에서 검출되었으며, ALK 돌연변이가 5%의 환자에서 검출되었다. PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단에서 최초 비소세포폐암 진단부터 최초 치료 또는 관찰까지의 중위수 시간은 5.3 개월(범위: 2.5 -13.2 개월)이었다.

	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)	All Patients (N=1005)
Age (yrs) at randomization*			
n	498	507	1005
Mean (SD)	61.1 (9.2)	61.2 (8.4)	61.2 (8.8)
Median	62.0	62.0	62.0
Min - Max	26 - 84	33 - 83	26 - 84
Age group 1 (yrs) at randomization*			
n	498	507	1005
< 65	300 (60.2%)	323 (63.7%)	623 (62.0%)
>= 65	198 (39.8%)	184 (36.3%)	382 (38.0%)
Age group 2 (yrs) at randomization*			
n	498	507	1005
< 65	300 (60.2%)	323 (63.7%)	623 (62.0%)
65 - 74	173 (34.7%)	164 (32.3%)	337 (33.5%)
75 - 84	25 (5.0%)	20 (3.9%)	45 (4.5%)
Sex per eCRF			
n	498	507	1005
Male	335 (67.3%)	337 (66.5%)	672 (66.9%)
Female	163 (32.7%)	170 (33.5%)	333 (33.1%)
Sex per IxRS			
n	498	507	1005
Male	334 (67.1%)	337 (66.5%)	671 (66.8%)
Female	164 (32.9%)	170 (33.5%)	334 (33.2%)
Race			
n	498	507	1005
Asian	112 (22.5%)	130 (25.6%)	242 (24.1%)
Black or African American	1 (0.2%)	5 (1.0%)	6 (0.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
White	376 (75.5%)	362 (71.4%)	738 (73.4%)
Multiple	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Unknown	7 (1.4%)	9 (1.8%)	16 (1.6%)
Ethnicity			
n	498	507	1005
Hispanic or Latino	9 (1.8%)	5 (1.0%)	14 (1.4%)
Not Hispanic or Latino	478 (96.0%)	484 (95.5%)	962 (95.7%)
Not Stated	7 (1.4%)	13 (2.6%)	20 (2.0%)
Unknown	4 (0.8%)	5 (1.0%)	9 (0.9%)

*At randomization is defined as the last assessment value before the start of treatment date in the randomization period.

	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)	All Patients (N=1005)
Weight (kg) at randomization*			
n	495	495	990
Mean (SD)	74.45 (15.80)	73.62 (16.53)	74.03 (16.17)
Median	73.00	71.50	72.35
Min - Max	43.1 - 140.0	39.6 - 132.5	39.6 - 140.0
ECOG performance status at randomization*			
n	498	507	1005
0	283 (56.8%)	273 (53.8%)	556 (55.3%)
1	214 (43.0%)	232 (45.8%)	446 (44.4%)
2	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Tobacco use history			
n	498	507	1005
Never	108 (21.7%)	114 (22.5%)	222 (22.1%)
Current	86 (17.3%)	76 (15.0%)	162 (16.1%)
Previous	304 (61.0%)	317 (62.5%)	621 (61.8%)

*At randomization is defined as the last assessment value before the start of treatment

	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)	All Patients (N=1005)
Stage per eCRF			
n	498	507	1005
STAGE IB	58 (11.6%)	65 (12.8%)	123 (12.2%)
STAGE IIA	148 (29.7%)	147 (29.0%)	295 (29.4%)
STAGE IIB	84 (16.9%)	90 (17.8%)	174 (17.3%)
STAGE IIIA	208 (41.8%)	205 (40.4%)	413 (41.1%)
Stage per IxRS			
n	498	507	1005
STAGE IB	47 (9.4%)	49 (9.7%)	96 (9.6%)
STAGE II	237 (47.6%)	244 (48.1%)	481 (47.9%)
STAGE IIIA	214 (43.0%)	214 (42.2%)	428 (42.6%)
Histology per eCRF			
n	498	507	1005
Squamous	167 (33.5%)	179 (35.3%)	346 (34.4%)
Non-squamous	331 (66.5%)	328 (64.7%)	659 (65.6%)
Histology per IxRS			
n	498	507	1005
Squamous	169 (33.9%)	179 (35.3%)	348 (34.6%)
Non-squamous	329 (66.1%)	328 (64.7%)	657 (65.4%)
Time since initial NSCLC diagnosis to first treatment in randomization (months)			
n	493	491	984
Mean (SD)	5.43 (1.27)	5.47 (1.13)	5.45 (1.20)
Median	5.19	5.29	5.22
Min - Max	2.3 - 13.2	2.4 - 10.0	2.3 - 13.2
EGFR mutation status			
n	498	507	1005
Detected	64 (12.9%)	53 (10.5%)	117 (11.6%)
Not Detected	266 (53.4%)	261 (51.5%)	527 (52.4%)
Unknown	168 (33.7%)	193 (38.1%)	361 (35.9%)
ALK mutation status			
n	498	507	1005
Yes	18 (3.6%)	15 (3.0%)	33 (3.3%)
No	294 (59.0%)	280 (55.2%)	574 (57.1%)
Unknown	186 (37.3%)	212 (41.8%)	398 (39.6%)
EGFR mutation or ALK mutation			
n	498	507	1005
Yes	82 (16.5%)	67 (13.2%)	149 (14.8%)
No	230 (46.2%)	221 (43.6%)	451 (44.9%)
Unknown	186 (37.3%)	219 (43.2%)	405 (40.3%)
KRAS mutation			
n	498	507	1005
Detected	17 (3.4%)	21 (4.1%)	38 (3.8%)
Not Detected	35 (7.0%)	45 (8.9%)	80 (8.0%)
Unknown	446 (89.6%)	441 (87.0%)	887 (88.3%)

Patients not tested for a specific mutation are listed with "unknown" status.

	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)	All Patient (N=1005
Largest Tumor Diameter (cm)			
n	498	507	1005
Mean (SD)	4.46 (2.25)	4.42 (2.14)	4.44 (2.20)
Median	4.20	4.00	4.10
Min - Max	0.6 - 16.0	0.6 - 14.2	0.6 - 16.0
Site of Primary Tumor			
n	498	507	1005
BILATERAL	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
LEFT	239 (48.0%)	227 (44.8%)	466 (46.4%)
RIGHT	258 (51.8%)	280 (55.2%)	538 (53.5%)
Subtype Histology in Non-Squamous			
n	331	328	659
ADENOCARCINOMA	308 (93.1%)	300 (91.5%)	608 (92.3%)
ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
ADENOSQUAMOUS	5 (1.5%)	7 (2.1%)	12 (1.8%)
BRONCHIOLOALVEOLAR CARCINOMA	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
LARGE CELL	11 (3.3%)	8 (2.4%)	19 (2.9%)
NOT APPLICABLE	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)
SARCOMATOID	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
UNDIFFERENTIATED	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
UNKNOWN	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Primary Tumor Stage			
n	498	507	1005
T1A	46 (9.2%)	36 (7.1%)	82 (8.2%)
T1B	37 (7.4%)	51 (10.1%)	88 (8.8%)
T2A	191 (38.4%)	206 (40.6%)	397 (39.5%)
T2B	81 (16.3%)	72 (14.2%)	153 (15.2%)
T3	116 (23.3%)	120 (23.7%)	236 (23.5%)
T4	26 (5.2%)	22 (4.3%)	48 (4.8%)
TX	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Regional Lymph Node Stage (pN)			
n	498	507	1005
N0	169 (33.9%)	183 (36.1%)	352 (35.0%)
N1	178 (35.7%)	170 (33.5%)	348 (34.6%)
N2	151 (30.3%)	154 (30.4%)	305 (30.3%)
Regional Lymph Node Positive			
n	498	507	1005
Yes	329 (66.1%)	324 (63.9%)	653 (65.0%)
No	169 (33.9%)	183 (36.1%)	352 (35.0%)
Distant Metastasis Stage (pM)			
n	498	507	1005
M0	498 (100%)	507 (100%)	1005 (100%)

바이오마커 상태(* 임상시험 도중 SP142 -> SP263으로 변경)

	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)	All Patients (N=1005)
PD-L1 Status by SP142			
n	498	507	1005
TC0/1 and IC0/1	231 (46.4%)	231 (45.6%)	462 (46.0%)
TC0/1 and IC2/3	145 (29.1%)	146 (28.8%)	291 (29.0%)
TC2/3 and any IC	122 (24.5%)	130 (25.6%)	252 (25.1%)
SP142 TC3/IC3			
n	498	507	1005
TC3 or IC3	153 (30.7%)	153 (30.2%)	306 (30.4%)
TC0/1/2 and IC0/1/2	345 (69.3%)	354 (69.8%)	699 (69.6%)
SP142 TC23/IC23			
n	498	507	1005
TC2/3 or IC2/3	267 (53.6%)	276 (54.4%)	543 (54.0%)
TC0/1 and IC0/1	231 (46.4%)	231 (45.6%)	462 (46.0%)
SP142 TC123/IC123			
n	498	507	1005
TC1/2/3 or IC1/2/3	461 (92.6%)	463 (91.3%)	924 (91.9%)
TC0 and IC0	37 (7.4%)	44 (8.7%)	81 (8.1%)
PD-L1 status by SP263 Cut-off 1			
n	486	493	979
>= 1%	252 (51.9%)	283 (57.4%)	535 (54.6%)
< 1%	234 (48.1%)	210 (42.6%)	444 (45.4%)
PD-L1 status by SP263 Cut-off 3			
n	486	493	979
>= 50%	127 (26.1%)	131 (26.6%)	258 (26.4%)
< 50%	359 (73.9%)	362 (73.4%)	721 (73.6%)

* 임상시험 중 임상시험계획에서 계획되지 않은 후속 항암요법(Subsequence Non-protocol anti-cancer therapy)

Other Treatment	Best Supportive Care(BSC) (N=498)	Atezolizumab (N=507)
Total number of patients with at least one treatment	2 (0.4%)	6 (1.2%)
Total number of treatments	3	9
CAPECITABINE	1 (0.2%)	1 (0.2%)
CARBOPLATIN	0	2 (0.4%)
ETOPOSIDE	0	2 (0.4%)
MITOMYCIN	1 (0.2%)	1 (0.2%)
AFATINIB DIMALEATE	0	1 (0.2%)
ASTRAGALUS MONGHOLICUS ROOT;LIGUSTRUM LUCIDUM FRUIT	0	1 (0.2%)
CISPLATIN	0	1 (0.2%)
FLUOROURACIL	1 (0.2%)	0

후속 방사선 요법

- BCS군 (17%), 아테졸리주맙군(11%)에서 방사선 지지요법을 사용하였으며, 주기관은 뇌, 폐, 뼈, 림프절이였다.

후속 수술 요법

- BCS군 (7%), 아테졸리주맙군(5%)에서 수술을 하였으며, 주기관은 뇌(2%), 폐(3%)였다.

- **임상시험결과**

유효성 결과 개요

- ITT군의 관찰기간 32.2개월(0-58개월)

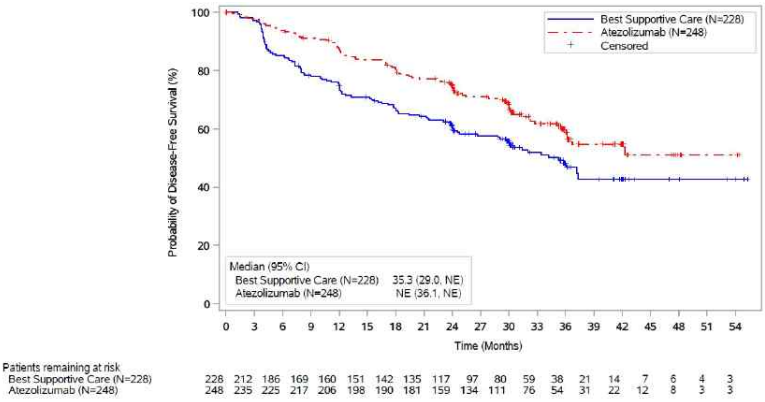
	BSC	Atezolizumab
Primary Endpoint		
DFS in PD-L1 SP263 ≥1% TC Stage II-IIIA	N=228	N=248
Patients with event (%)	105 (46.1%)	88 (35.5%)
Median DFS (95% CI), months	35.3 (29.0, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0039	
3 year DFS % (95% CI)	48.2 (40.7, 55.7)	60.0 (52.8, 67.1)
DFS in Stage II-IIIA	N=440	N=442
Patients with event (%)	198 (45.0%)	173 (39.1%)
Median DFS (95% CI), months	35.3 (30.4, 46.4)	42.3 (36.0, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.79 (0.64, 0.96)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0205	
DFS in ITT (Stage IB-IIIA)	N=498	N=507
Patients with event (%)	212 (42.6%)	187 (36.9%)
Median DFS (95% CI), months	37.2 (31.6, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.81 (0.67, 0.99)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0395	
Key Secondary Endpoints		
OS ITT (Stage IB-IIIA)	N=498	N=507
Patients with event (%)	90 (18.1%)	97 (19.1%)
Median OS (95% CI), months	NE (NE)	NE (NE)
Stratified HR (95% CI)	1.07 (0.80, 1.42)	
DFS in PD-L1 SP263 ≥50% TC Stage II-IIIA	N=114	N=115
Patients with event (%)	52 (45.6%)	28 (24.3%)
Median DFS (95% CI), months	35.7 (29.7, NE)	NE (42.3, NE)
Unstratified HR (95% CI)	0.43 (0.27, 0.68)	
Key Exploratory Endpoint		
OS in PD-L1 ≥1% TC SP263 Stage II-IIIA	N=228	N=248
Patients with event (%)	48 (21.1%)	42 (16.9%)
Median OS (95% CI), months	NE (NE)	NE (NE)
Stratified HR (95% CI)	0.77 (0.51, 1.17)	

BSC=best supportive care; DFS=disease-free survival; HR=hazard ration; INV=investigator; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; OS=overall survival; TC=tumor cell.

일차 유효성 평가결과

① II-IIIA기의 PD-L1 ≥1%인 군의 DFS 결과

- PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA기 환자집단의 아테졸리주맙군에서 최적의 지지요법(BSC) 군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 무질병생존(DFS) 개선으로 일차 시험 목적은 달성되었다.
- 아테졸리주맙 치료는 최적의 지지요법(BSC)과 비교하여 무질병생존(DFS) 사건의 34% 상대 위험 감소와 연관되어 있었다(HR: 0.66; 95% CI: 0.50, 0.88; p-값=0.0039).
  ☞ 사전에 지정된 알파값은 양측 0.0307



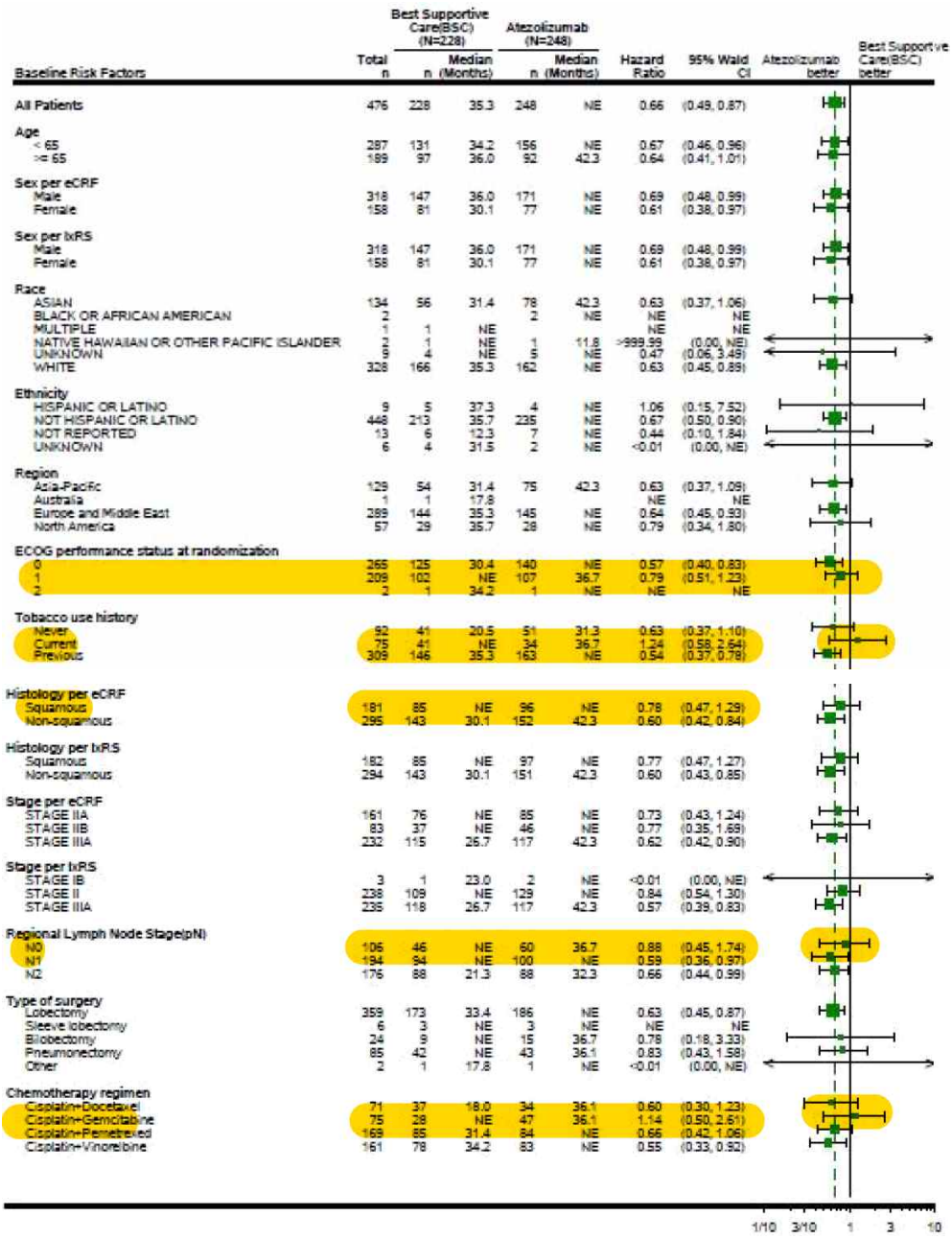
	Best Supportive Care (BSC) (N=228)		Atezolizumab (N=248)
Patients with event (%)	105 (46.1%)		88 (35.5%)
Earliest contributing event			
Death	3		15
Disease Recurrence	102		73
Patients without event (%)	123 (53.9%)		160 (64.5%)
Time to event (months)			
Median	35.3		NE
95% CI	(29.0, NE)		(36.1, NE)
25% and 75%-ile	12.0 - NE		24.0 - NE
Range	0.0* - 55.3*		0.0* - 54.3*
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.0039	
Hazard Ratio		0.659	
95% CI		(0.495, 0.877)	
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.0032	
Hazard Ratio		0.655	
95% CI		(0.493, 0.870)	
Time Point Analysis			
3 Years			
Patients remaining at risk	38		54
Event Free Rate (%)	48.22		59.96
95% CI	(40.73, 55.71)		(52.82, 67.10)
Difference in Event Free Rate		11.74	
95% CI		(1.39, 22.08)	
p-value (Z-test)		0.0262	
5 Years			
Patients remaining at risk	NE		NE
Event Free Rate (%)	NE		NE
95% CI	NE		NE
Difference in Event Free Rate		NE	
95% CI		NE	
p-value (Z-test)		NE	

* 민감도 분석 결과

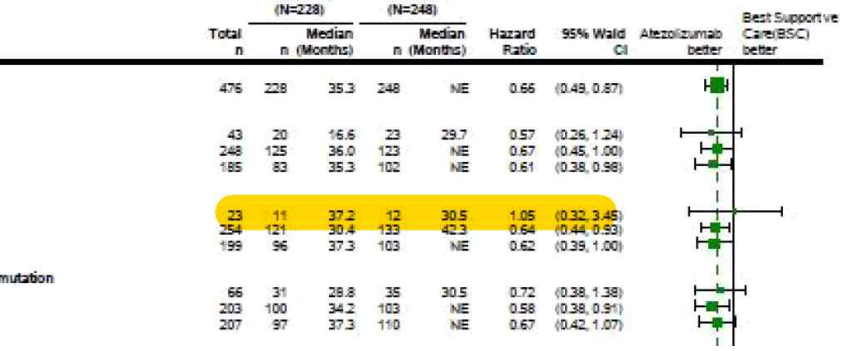
- 추적관찰 실패가 무질병생존(DFS)에 미치는 영향(HR 0.65; 95% CI: 0.49, 0.87)과 DFS 사건 전 두 번 이상의 연속 방문 누락이 미치는 영향(HR 0.66; 95% CI: 0.49, 0.88)에 대한 민감도 분석 결과는 PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 일차 분석에서 관찰(HR 0.66; 95% CI 0.50, 0.88)된 것과 일치하였으며, 최적의 지지요법(BSC)에 비해 아테졸리주맙에 대해 관찰된 DFS 이익을 지지한다.

	BSC n=228	Atezolizumab n=248
Primary analyses		
Median DFS (95% CI), months	35.3 (29.0, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
Loss to follow-up		
Median DFS (95% CI), months	34.2 (28.8, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.65 (0.49, 0.87)	
Missed 2 or more consecutive visits prior to the DFS events		
Median DFS (95% CI), months	35.3 (29.7, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	

* 하위군 분석 결과

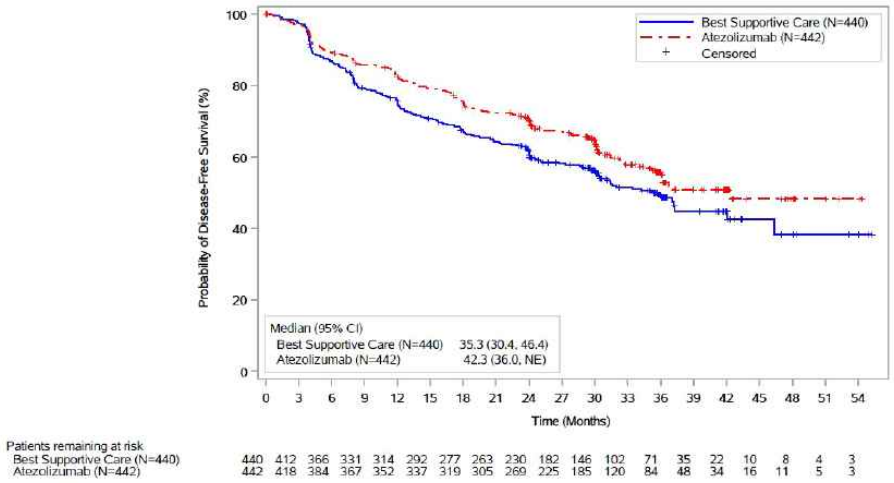


Baseline Risk Factors	Total n	Best Supportive Care(BSC) (N=228) n	Median (Months)	Atezolizumab (N=248) n	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	476	228	35.3	248	NE	0.66	(0.49, 0.87)
EGFR mutation status							
Detected	43	20	16.6	23	29.7	0.57	(0.26, 1.24)
Not Detected	248	125	36.0	123	NE	0.67	(0.45, 1.00)
Unknown	185	83	35.3	102	NE	0.61	(0.38, 0.98)
ALK mutation status							
Yes	23	11	37.2	12	30.5	1.05	(0.32, 3.45)
No	254	121	30.4	133	42.3	0.64	(0.44, 0.93)
Unknown	199	96	37.3	103	NE	0.62	(0.39, 1.00)
EGFR mutation or ALK mutation							
Yes	66	31	28.8	35	30.5	0.72	(0.38, 1.38)
No	203	100	34.2	103	NE	0.58	(0.38, 0.91)
Unknown	207	97	37.3	110	NE	0.67	(0.42, 1.07)



② II-IIIA기의 DFS 결과

- II-IIIA기의 DFS 결과는 아테졸리주맙을 BSC보다 선호하는 경향(HR 0.79; 95% CI: 0.64, 0.96, p=0.0205)을 보여 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 사전에 지정된 알파값 양측 0.0366

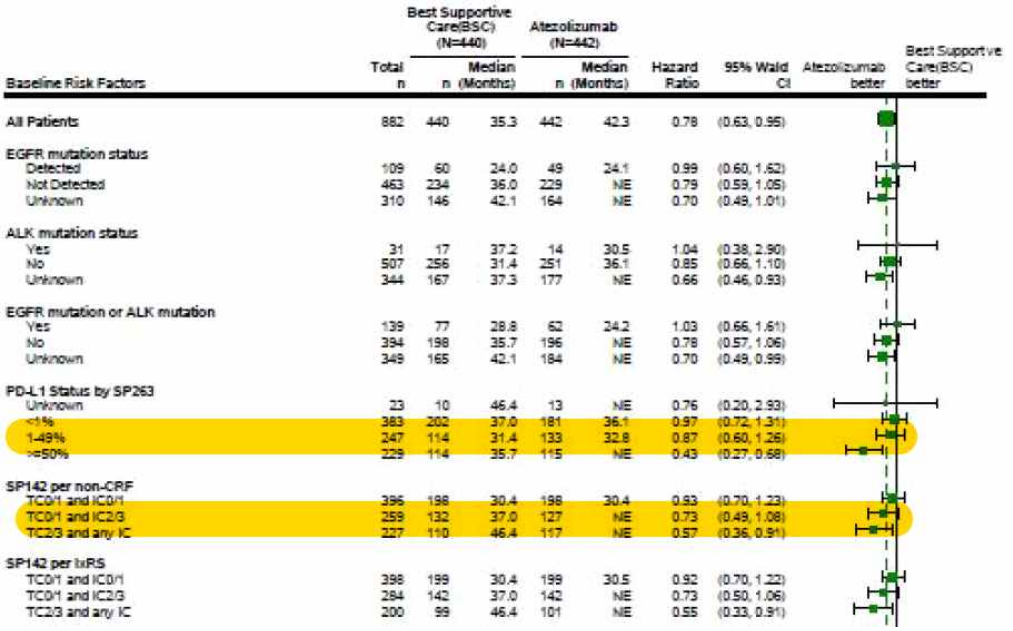


Patients remaining at risk

Best Supportive Care (N=440)	440	412	366	331	314	292	277	263	230	182	146	102	71	35	22	10	8	4	3
Atezolizumab (N=442)	442	418	384	367	352	337	319	305	269	225	185	120	84	48	34	16	11	5	3

Program: /roc/clinical_studies/RO5541267/CDT30001/GO29527/data_analysis/DFS_IA/prod/program/g_ef_km.sas
Output: /roc/clinical_studies/RO5541267/CDT30001/GO29527/data_analysis/DFS_IA/prod/output/g_ef_km_IT_ST23_dfs_21JAN2021_29527.pdf
29MAR2021 22:29

* 하위군 분석결과



③ ITT군의 DFS 결과

- 치료의향(ITT) 집단의 DFS 결과는 아테졸리주맙을 BSC보다 선호하는 경향(HR 0.81; 95% CI: 0.67, 0.99, p=0.0395)을 보였다. 사전에 지정된 알파값 양측 0.0368

이차 유효성 평가 결과

① PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 3 년 및 5 년 무질병생존(DFS) 률

- PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 집단에서, 3 년 무질병생존(DFS) 률은 아테졸리주맙군(60.0%)이 최적의 지지요법(BSC) 군(48.2%)보다 더 높았다(표 2). 상응하는 5 년 DFS 률은 추정할 수 없었으며 더 긴 추적관찰이 요구된다.

	PD-L1 SP263 ≥1% TC Stage II-IIIA		Stage II-IIIA		ITT	
	BSC N=228	Atezolizumab N=248	BSC N=440	Atezolizumab N=442	BSC N=498	Atezolizumab N=507
3-year DFS % (95% CI)	48.2 (40.7, 55.7)	60.0 (52.8, 67.1)	49.4 (44.0, 54.9)	55.7 (50.3, 61.2)	52.6 (47.5, 57.6)	57.9 (52.9, 63.0)
Difference (95% CI)	11.7 (1.4, 22.1)		6.3 (-1.4, 14.0)		5.4 (-1.8, 12.5)	

② PD-L1 SP263 ≥50% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 무질병생존(DFS)

- 무질병생존(DFS)은 PD-L1 SP263 ≥50% 종양세포 II-IIIA 기 집단의 아테졸리주맙군에서 최적의 지지요법(BSC) 군에 비해 임상적으로 의미있는 개선을 보였다.
  비층화 위험비(HR)는 0.43 (95% CI: 0.27, 0.68)이었으며, 이는 최적의 지지요법(BSC)에 비해 아테졸리주맙의 무질병생존(DFS) 사건의 57% 상대 위험 감소에 상응한다.

	Best Supportive Care (BSC) (N=114)		Atezolizumab (N=115)
Patients with event (%)	52 (45.6%)		28 (24.3%)
Earliest contributing event			
Death	2		3
Disease Recurrence	50		25
Patients without event (%)	62 (54.4%)		87 (75.7%)
Time to event (months)			
Median	35.7		NE
95% CI	(29.7, NE)		(42.3, NE)
25% and 75%-ile	12.0 - NE		35.3 - NE
Range	0.0+ - 54.9+		0.0+ - 54.2+
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.0012	
Hazard Ratio		0.467	
95% CI		(0.292, 0.748)	
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.0002	
Hazard Ratio		0.432	
95% CI		(0.272, 0.684)	
Time Point Analysis			
3 Years			
Patients remaining at risk	19		30
Event Free Rate (%)	48.61		73.79
95% CI	(38.03, 59.18)		(64.35, 83.23)
Difference in Event Free Rate		25.18	
95% CI		(11.01, 39.36)	
p-value (Z-test)		0.0005	

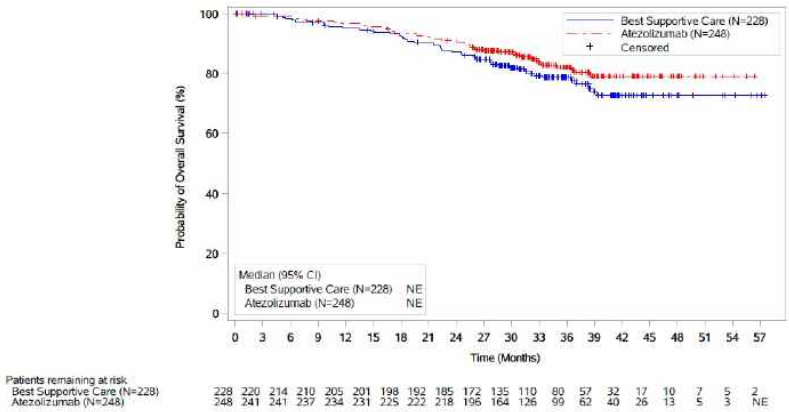
③ OS

- ITT군의 DFS 결과값이 통계적으로 유의한 결과를 보이지 못하여 OS 분석은 공식적 분석 결과가 아니다.

	Best Supportive Care (BSC) (N=498)		Atezolizumab (N=507)
Patients with event (%)	90 (18.1%)		97 (19.1%)
Earliest contributing event			
Death	90		97
Patients without event (%)	408 (81.9%)		410 (80.9%)
Time to event (months)			
Median	NE		NE
95% CI	NE		NE
25% and 75%-ile	46.4 - NE		NE
Range	0.2+ - 58.5+		0.0+ - 58.8+
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.6651	
Hazard Ratio		1.066	
95% CI		(0.799, 1.421)	
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.6983	
Hazard Ratio		1.058	
95% CI		(0.794, 1.410)	
Time Point Analysis			
3 Years			
Patients remaining at risk	169		170
Event Free Rate (%)	81.18		78.63
95% CI	(77.37, 84.99)		(74.61, 82.65)
Difference in Event Free Rate		-2.55	
95% CI		(-8.09, 2.99)	
p-value (Z-test)		0.3666	

***** II-IIIA기의 PD-L1 ≥1%인 군의 OS 결과

	Best Supportive Care (BSC) (N=228)		Atezolizumab (N=248)
Patients with event (%)	48 (21.1%)		42 (16.9%)
Earliest contributing event			
Death	48		42
Patients without event (%)	180 (78.9%)		206 (83.1%)
Time to event (months)			
Median	NE		NE
95% CI	NE		NE
25% and 75%-ile	38.5 - NE		NE
Range	0.2+ - 57.5+		0.1+ - 56.4+
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.2207	
Hazard Ratio		0.772	
95% CI		(0.509, 1.170)	
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.1905	
Hazard Ratio		0.759	
95% CI		(0.502, 1.148)	
Time Point Analysis			
3 Years			
Patients remaining at risk	80		99
Event Free Rate (%)	78.53		82.04
95% CI	(72.73, 84.33)		(76.78, 87.30)
Difference in Event Free Rate		3.50	
95% CI		(-4.32, 11.33)	
p-value (Z-test)		0.3802	



안전성 결과

약물의 노출

아테졸리주맙군(10.4 개월)이 질병이 있는 전이 환자가 질병진행이나 임상적 유익성을 상실할 때까지 치료를 받은 아테졸리주맙 단독 병합집단(각각 3.5 개월)보다 더 길었다. 아테졸리주맙 투여 횟수 중위수는 IMpower010에서 16 회이고(임상시험계획서에 따라 허용된 최대 수 아테졸리주맙 단독 병합집단에서 6회였다.

전체 안전성 평가 결과

- 아테졸리주맙은 내약성이 좋았으며 장기간의 노출에도 불구하고 안전성 데이터는 잘 확립된 안전성 프로필과 일치하였다. 이 시험에서 아테졸리주맙에 대해 새롭거나 예상하지 못한 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.
- 예상된 것처럼, 이상반응은 모든 범주에 걸쳐(모든 등급의 이상반응, 3-4 등급 이상반응 및 중대한 이상반응 포함) 아테졸리주맙군이 최적의 지지요법(BSC) 군보다 더 빈도가 높았다.
- 5 등급 이상반응의 발생률은 아테졸리주맙군에서 1.6% (8 명)이고 최적의 지지요법(BSC) 군에서 0.6% (3 명)였다. 이러한 사건은 여러 기관계분류(SOC)에 걸쳐 분포하였다. 아테졸리주맙군에서 발생한 사건 중 4 건은 시험자에 의해 치료와 관련되었다고 생각되었다.
- 특별 관심대상 이상반응(AESI)은 아테졸리주맙군이 최적의 지지요법(BSC) 군보다 더 빈도가 높았으며,

가장 흔한 것은 간 실험실 비정상, 발진과 갑상선 기능저하증이었다. 대부분의 AESI는 중증도가 1-2 등급이었고, 아테졸리주맙 일시중지 및/또는 적절한 치료로 일반적으로 관리가능하였다.

	Best Supportive Care (BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)
Total number of patients with at least one AE	350 (70.7%)	459 (92.7%)
Total number of events	1253	2742
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	3 (0.6%)	8 (1.6%)
Related AE with fatal outcome	0	4 (0.8%)
Serious AE	42 (8.5%)	87 (17.6%)
Related Serious AE	0	37 (7.5%)
Grade 3-4 AE	57 (11.5%)	108 (21.8%)
Related Grade 3-4 AE	0	53 (10.7%)
Related AE	0	335 (67.7%)
AE leading to dose interruption of Atezolizumab	0	142 (28.7%)
AE leading to Atezolizumab discontinuation	0	90 (18.2%)
Total number of patients with at least one AESI	47 (9.5%)	256 (51.7%)
Total number of AESIs	70	510
Total number of patients with at least one		
AESI with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Related AESI with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Serious AESI	2 (0.4%)	21 (4.2%)
Related Serious AESI	0	20 (4.0%)
Grade 3-4 AESI	3 (0.6%)	39 (7.9%)
Related Grade 3-4 AESI	0	31 (6.3%)
Related AESI	0	223 (45.1%)
AESI leading to dose interruption of Atezolizumab	0	58 (11.7%)
AESI leading to Atezolizumab discontinuation	0	52 (10.5%)

lapted from t_ae_summ_SE_21JAN2021_29527 and t_ae_si_summ_SE_21JAN2021_29527 by PDRD.

	IMPOWER010		Pooled Population	
	Best Supportive Care (BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)	Atezo Mono[1] (N=2616)	Atezo Mono[2] (N=3178)
Total number of patients with at least one AE	350 (70.7%)	459 (92.7%)	2510 (95.9%)	3051 (96.0%)
Total number of events	1253	2742	27658	33370
Total number of patients with at least one				
Atezo-related AE	0	335 (67.7%)	1760 (67.3%)	2167 (68.2%)
Grade 3-4 AE	57 (11.5%)	108 (21.8%)	1200 (45.9%)	1482 (46.6%)
Atezo-related Grade 3-4 AE	0	53 (10.7%)	382 (14.6%)	496 (15.6%)
Grade 5 AE	3 (0.6%)	8 (1.6%)	87 (3.3%)	119 (3.7%)
Atezo-related Grade 5 AE	0	4 (0.8%)	7 (0.3%)	11 (0.3%)
Serious AE	42 (8.5%)	87 (17.6%)	1065 (40.7%)	1309 (41.2%)
Atezo-related serious AE	0	37 (7.5%)	266 (10.2%)	353 (11.1%)
AE leading to Atezo discontinuation	0	90 (18.2%)	182 (7.0%)	226 (7.1%)
AE leading to Atezo interruption	0	142 (28.7%)	717 (27.4%)	881 (27.7%)
Total number of patients with at least one AE of Special Interest	47 (9.5%)	256 (51.7%)	899 (34.4%)	1101 (34.6%)
Total number of events	70	510	1792	2199
Total number of patients with at least one				
Atezo-related AE of Special Interest	0	223 (45.1%)	644 (24.6%)	796 (25.0%)
Grade 3-4 AE of Special Interest	3 (0.6%)	39 (7.9%)	197 (7.5%)	247 (7.8%)
Atezo-related Grade 3-4 AE of Special Interest	0	31 (6.3%)	136 (5.2%)	173 (5.4%)
Grade 5 AE of Special Interest	0	2 (0.4%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)
Atezo-related Grade 5 AE of Special Interest	0	2 (0.4%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Serious AE of Special Interest	2 (0.4%)	21 (4.2%)	116 (4.4%)	152 (4.8%)
Atezo-related Serious AE of Special Interest	0	20 (4.0%)	96 (3.7%)	128 (4.0%)
AE of Special Interest leading to Atezo discontinuation	0	52 (10.5%)	49 (1.9%)	60 (1.9%)
AE of Special Interest leading to Atezo interruption	0	58 (11.7%)	171 (6.5%)	213 (6.7%)
AE of Special Interest Requiring the Use of Systemic Corticosteroids	4 (0.8%)	60 (12.1%)	197 (7.5%)	247 (7.8%)

① 흔한 이상사례

- 이상반응이 최소한 한 건 발생한 환자의 비율은 아테졸리주맙군(92.7%)이 최적의 지지요법(BSC) 군(70.7%)보다 더 높았다.
- 이상반응이 보고된 가장 흔한(어느 군에서라도 ≥20%의 환자) 기관계분류(SOC)는 다음과 같았다(각각 최적의 지지요법(BSC) 군 및 아테졸리주맙군):
  : 감염 및 기생충감염(27.1% vs. 37.0%), 호흡기, 흉부 및 종격장애(20.8% vs. 29.5%), 전신장애 및 투여부위 상태(15.2% vs. 32.7%), 검사(12.1% vs. 34.3%), 위장관장애(16.4% vs. 28.1%), 근골격계 및 결합조직 장애(16.0% vs. 25.5%), 신경계장애(15.8% vs. 22.8%), 피부 및 피하조직 장애(6.1% vs. 29.9%)

② 약물이상반응

- 아테졸리주맙과 관련된 이상반응이 발생한 환자의 비율은 68%였다. 아테졸리주맙군에서 가장 흔한 아테졸리주맙과 관련된 이상반응은 갑상선 기능저하증(10.7%), 소양증(8.7%), 발진(8.1%), AST 증가(7.5%), ALT 증가(7.3%), 갑상선 기능항진증(5.9%), 발열(5.5%)과 관절통(5.3%)이었다.

③ 3-4등급 AE

- 아테졸리주맙군(21.8%)에서 3-4 등급 이상반응이 발생한 환자의 비율은 최적의 지지요법(BSC) 군보다 더 높았다(11.5%).
  : 폐렴(0.6% vs. 1.4%), ALT 증가(0.2% vs. 1.6%), AST 증가(0% vs. 1.4%), 발진(0% vs. 1%)과 고혈압(0.4% vs. 1%).

④ 사망

- 이상반응으로인한 사망건이 최적의 지지요법(BSC)군 0.6%, 아테졸리주맙군 1.6%였다.

	IMPOWER010	
	Best Supportive Care (BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)
All death		
n	90 (18.2%)	95 (19.2%)
Primary cause of death		
ADVERSE EVENT	3 (0.6%)	8 (1.6%)
PROGRESSIVE DISEASE	77 (15.6%)	63 (12.7%)
OTHER	10 (2.0%)	24 (4.8%)

치료 관련 사망건: 아테졸리주맙 4명 보고, 심근염, ILD, 다발성 장기부전 증후군, 급성 골수성백혈병)

- 진행성 질병(PD) 또는 이상반응 이외의 이유로 인한 사망이 안전성 평가가능 집단의 환자 총 34 명에서 보고되었다(최적의 지지요법(BSC)군 10명과 아테졸리주맙군 24명).

: 23 명이 의학적 원인으로 인해 사망하였으며(최적의 지지요법(BSC): 7명, 아테졸리주맙: 16명), 시험자에 의해 시험치료와 관련이 없고, 비소세포폐암과 관련이 없다고 평가되었고, 이상반응 보고기간(중대한 이상반응에 대해 90 일의 보고기간)을 벗어나 발생하였다. 이러한 사망 중 두 건은 COVID-19 감염으로 인해서였다(둘 다 아테졸리주맙군).

: 7 명의 사망 정보는 공공 기록으로부터 입수되었다(최적의 지지요법(BSC): 2 명, 아테졸리주맙: 5 명).

: 아테졸리주맙군 3 명의 사망원인이 미상이었다.

: 최적의 지지요법(BSC) 군 1 명이 질병재발로 인해 사망하였으나 사망원인은 “기타”로 잘못 입력되었다. 입력된 상세한 이유는 “질병진행”이었다.

⑤ 중대한 약물이상반응

- 중대한 이상반응이 최소한 한 건 발생한 환자의 비율은 아테졸리주맙군(17.6%)이 최적의 지지요법(BSC) 군(8.5%)보다 더 높았다. 가장 흔한 중대한 이상반응(BSC 군 또는 아테졸리주맙군에서 ≥1%의 환자)은 폐렴(1.0% 및 1.6%)과 발열(0.2% 및 1.2%)이었다. 다른 모든 중대한 이상반응은 각 치료군의 환자 <1%에서 발생하였다. 대부분의 중대한 이상반응은 중증도가 3 등급 이하였으며 임상적 중도절단일(CCOD)까지 해소되거나 해소중이었다.

⑥ 기타

- 시험치료 중단을 초래한 이상반응: 아테졸리주맙 중단을 초래한 이상반응의 가장 흔한(≥2%) 기관계분류(SOC)는 호흡기, 흉부 및 종격장애(3.0%), 내분비계 장애(2.8%), 그리고 검사(2.0%)였다.
- 아테졸리주맙 투여 일시중지를 초래한 이상반응이 발생한 환자의 비율은 28.7%였다. 아테졸리주맙 중단을 초래한 이상반응의 가장 흔한(≥2%) 기관계분류(SOC)는 호흡기, 흉부 및 종격장애(3.0%), 내분비계 장애(2.8%), 그리고 검사(2.0%)였다.

⑦ 특별관심이상반응

- 대부분의 AESI는 중증도가 1-2 등급이었다. 3-4 등급 AESI는 BSC군 0.6% (3명)와 아테졸리주맙군 7.9% (39 명)에서 보고되었다. 아테졸리주맙군의 2명에서 5 등급 AESI가 보고되었다(심근염 및 ILD). 중대하다고 보고된 AESI가 발생한 환자의 비율은 BSC 군이 0.4% (2명)이고 아테졸리주맙군이 4.2% (21명)였다. 아테졸리주맙군에서 치료중단과 투여 일시중지를 초래한 AESI가 발생한 환자의 비율은 각각 10.5% 및 11.7%였다. 전신용 코르티코스테로이드 치료가 요구되는 AESI가 발생한 환자의 비율은 BSC 군에서 0.8% (4 명)이고 아테졸리주맙군에서 12.1% (60명)였다.

	Best Supportive Care(BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)
Total number of patients with at least one AE	47 (9.5%)	256 (51.7%)
Total number of events	70	510
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Related AE with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Serious AE	2 (0.4%)	21 (4.2%)
Related Serious AE	0	20 (4.0%)
Grade 3-4 AE	3 (0.6%)	39 (7.9%)
Related Grade 3-4 AE	0	31 (6.3%)
Related AE	0	223 (45.1%)
AE leading to dose interruption of Atezolizumab	0	58 (11.7%)
AE leading to Atezolizumab discontinuation	0	52 (10.5%)
Medical concepts: patients with		
Identified risks for Atezolizumab		
Immune-Mediated Hepatitis (Diagnosis and Lab Abnormalities)	22 (4.4%)	86 (17.4%)
Immune-Mediated Hepatitis (Lab Abnormalities)	21 (4.2%)	81 (16.4%)
Immune-Mediated Rash	11 (2.2%)	91 (18.4%)
Immune-Mediated Hypothyroidism	3 (0.6%)	86 (17.4%)
Immune-Mediated Hyperthyroidism	4 (0.8%)	32 (6.5%)
Immune-Mediated Pneumonitis	3 (0.6%)	19 (3.8%)
Immune-Mediated Hepatitis (Diagnosis)	1 (0.2%)	7 (1.4%)
Infusion-Related Reactions	0	7 (1.4%)
Immune-Mediated Adrenal Insufficiency	0	6 (1.2%)
Immune-Mediated Colitis	1 (0.2%)	4 (0.8%)
Immune-Mediated Diabetes Mellitus	1 (0.2%)	4 (0.8%)
Immune-Mediated Myositis	1 (0.2%)	4 (0.8%)
Immune-Mediated Myositis (Myositis+Rhabdomyolysis)	1 (0.2%)	4 (0.8%)
Immune-Mediated Meningoencephalitis	0	4 (0.8%)
Immune-Mediated Pancreatitis	1 (0.2%)	2 (0.4%)
Immune-Mediated Encephalitis	0	2 (0.4%)
Immune-Mediated Meningitis	0	2 (0.4%)
Immune-Mediated Myocarditis	0	2 (0.4%)
Immune-Mediated Severe Cutaneous Reactions	0	2 (0.4%)
Immune-Mediated Guillain-Barre Syndrome	0	1 (0.2%)
Immune-Mediated Hypophysitis	0	1 (0.2%)
Immune-Mediated Nephritis	0	1 (0.2%)
Potential risks for Atezolizumab		
Autoimmune Hemolytic Anemia	0	2 (0.4%)
Immune-Mediated Ocular Inflammatory Toxicity	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Immune-Mediated Vasculitis	1 (0.2%)	0

내인성 인자에 따른 안전성 평가

- 아테졸리주맙의 전반적 안전성 프로필은 <65 세 하위군과 ≥65 세 하위군 사이에 일반적으로 비슷하였으나 예외적으로 중대한 이상반응은 고령자에서 발생률이 더 높았다(≥10%).

	Best Supportive Care (BSC) (N=496)		Atezolizumab (N=495)	
	<65 (N=299)	>=65 (N=196)	<65 (N=315)	>=65 (N=180)
Total number of patients with at least one AE	206 (68.9%)	144 (73.5%)	288 (91.4%)	171 (95.0%)
Total number of events	710	543	1759	983
Total number of patients with at least one				
Related AE	0	0	204 (64.8%)	131 (72.8%)
Grade 3-4 AE	37 (12.4%)	20 (10.2%)	62 (19.7%)	46 (25.6%)
Related Grade 3-4 AE	0	0	31 (9.8%)	22 (12.2%)
Grade 5 AE	2 (0.7%)	1 (0.5%)	4 (1.3%)	4 (2.2%)
Related Grade 5 AE	0	0	1 (0.3%)	3 (1.7%)
Serious AE	25 (8.4%)	17 (8.7%)	43 (13.7%)	44 (24.4%)
Related serious AE	0	0	17 (5.4%)	20 (11.1%)
AE leading to dose interruption of Atezolizumab	0	0	85 (27.0%)	57 (31.7%)
AE leading to Atezolizumab discontinuation	0	0	55 (17.5%)	35 (19.4%)

면역원성 결과

- 치료 후 발생 항약물항체 발생률은 아테졸리주맙 치료 항약물항체 평가가능 집단에서 31.2% (152/487 명)이고, PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 항약물항체 평가가능 집단에서 27.8% (67/241 명)였다.

	Atezolizumab (N=495)
Baseline Prevalence of ADAs	
Baseline evaluable patients	487
Patients with a positive sample at baseline	13 (2.7%)
Patients with no positive samples at baseline	474
Incidence of Treatment Emergent ADAs	
Post-baseline evaluable patients	487
Patients positive for Treatment Emergent ADA	152 (31.2%)
Treatment-induced ADA	148
Treatment-enhanced ADA	4
Patients negative for Treatment Emergent ADA	335
Treatment unaffected	9

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 면역관련 심근염 용량 조절 지침 변경과 관련된 안전성 보고서 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험(IMpower010, GO29527) 무질병생존(DFS) 중간 분석 결과, PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 비소세포폐암 집단에서 통계적으로 유의한 결과를 제출하였다.

- 하위군 분석결과, PD-L1 SP263 1-49% TC II-IIIA 환자군에서 DFS 중앙값은 아테졸리주맙군 32.8개월, BSC군 31.4개월의 결과[HR 0.82 (95%CI 0.54, 1.25)]를 보였다. 안전성 분석결과, 모든 범주에 걸쳐(모든 등급의 이상반응, 3-4 등급 이상반응 및 중대한 이상반응 포함) 아테졸리주맙군의 발생비율이 높았다. 종합적으로 판단한 결과, PD-L1 발현 비율 1-49%의 환자군의 치료적 유익성은 낮다고 판단된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최대 4 주기의 보조 항암화학요법을 받은 환자 1269 명으로 구성되었다. 등록 환자의 총 22%가 시험을 중단하였으며, 가장 흔한 이유는 시험대상자에 의한 탈락 (7%)이고 그 다음은 질병재발(4%)이었다.
- 치료중단의 범위는 항암화학요법 제제와 요법에 따라 13% ~ 36%였으며, 이상반응으로 인한 경우가 가장 흔하였다.
- 대부분의 이상반응은 허가시 제출된 자료와 안전성 프로파일이 유사하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 ‘PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA(제 7 판 UICC/AJCC 기준) 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant)’으로 효능·효과를 추가로 변경신청 하였다.
- 제출한 임상시험(IMpower010, GO29527) 무질병생존(DFS) 중간 분석 결과, PD-L1 SP263 ≥1% 종양세포 II-IIIA 기 비소세포폐암 집단에서 통계적으로 유의한 결과를 제출하였다. 하위군 분석결과, PD-L1 SP263 1-49% TC II-IIIA 환자군에서 DFS 중앙값은 아테졸리주맙군 32.8개월, BSC군 31.4개월의 결과[HR 0.82 (95%CI 0.54, 1.25)]를 보였다. 안전성 분석결과, 모든 범주에 걸쳐(모든 등급의 이상반응, 3-4 등급 이상반응 및 중대한 이상반응 포함) 아테졸리주맙군의 발생비율이 높았다. 종합적으로 판단한 결과, PD-L1 발현 비율 1-49%의 환자군의 치료적 유익성이 낮다고 판단된다.
  따라서, ‘PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-IIIA’인 환자군에서의 유익성이 있다고 판단된다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 아테졸리주맙이 대조군(최적의 지지요법군)과 비교시 모든 항목에서 발생률이 높았으나, 기허가된 아테졸리주맙 단독요법군과 유사한 결과를 보였다. 따라서 대부분의 이상반응은 관리가 가능하다고 판단되며 아테졸리주맙 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2016.05.18. 최초허가(초기 병기 비소세포폐암 추가 2021.10.15. 변경허가)
- 유럽(EMA) : 2017.09.21 최초허가(초기 병기 비소세포폐암 추가 2022.06.07. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국로슈	**허가일**	2022.11.11.
제품명	티쎈트릭주(아테졸리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 14.1
주성분 및 함량	60mg/mL 아테졸리주맙 1 바이알(20 mL) 중 1200 mg 1 바이알(14 mL) 중 840 mg		
효능·효과	요로상피암, 초기 병기 비소세포폐암, 전이성 비소세소폐암 소세포폐암, 삼중음성유방암, 간세포암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 면역 매개 간염 - 면역 매개 폐렴 - 면역 매개 대장염 - 면역 매개 췌장염 - 면역 매개 당뇨병 - 면역 매개 갑상선기능저하증 - 면역 매개 갑상선기능항진증 - 면역 매개 부신기능부전 - 면역 매개 뇌하수체염 - 면역 매개 길랑바레증후군 - 면역 매개 근무력증후군/중증 근무력증 - 면역 매개 수막염/뇌염 - 면역 매개 심근염 - 주입 관련 반응 - 면역 매개 신장염 - 면역 매개 근염 - 면역 매개 중증피부이상반응	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
태아독성	• 일반적인 약물감시 활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
항-약물 항체	• 일반적인 약물감시 활동 • 임상시험	• 첨부문서

3. 중요한 부족정보		
- 장기간 사용 - 요로상피암 치료 목적으로 방광 내 BCG 백신과 아테졸리주맙을 병용 투여하거나 순차적으로 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 임상시험	-
- 임신 및 수유 시 사용	-	• 첨부문서