의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.01.26.	접수번호	20210019185
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국오노약품공업주식회사		
제 품 명		옵디보주100mg(니볼루맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		니볼루맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(10 밀리리터) 중 니볼루맙 100 밀리그램		
신청 사항	효능효과	악성 흉막 중피종 수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료		
	용법용량	악성 흉막 중피종 다음을 병용 투여 · 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 · 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 · 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 · 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 다음을 병용 투여 · 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 · 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 · 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 · 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격		
최종 허가 사항	허가일자	최초허가 2015.03.20. 변경허가 2021.06.10.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		

	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2014.12.22. 최초허가 (2020.10.02. 악성흉막중피종 1차 요법/ 2021.04.16. 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1차 요법) 유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가 일본(PMDA) : 2014.07.04. 최초허가		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 백대현 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

흑색종
1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포폐암
1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
2. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
3. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법

악성 흉막 중피종
수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법

신세포암
1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법
2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법

전형적 호지킨 림프종
자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에

브렌툭시맙 베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료

두경부 편평세포암
이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료

요로상피세포암
국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
1. 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행
2. 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암
1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

식도 편평세포암
이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료

○ 용법·용량

환자 선별
전이성 비소세포폐암의 치료로서 이 약과 이필리무맙의 병용투여 시, 종양세포의 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다. PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단 의료기기를 사용하여 평가한다.

권장용량
단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 진행성 신세포암 전형적 호지킨 림프종 두경부 편평세포암 요로상피세포암 위선암 또는 위식도 접합부 선암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
흑색종의 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.
식도 편평세포암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 처방정보를 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와의 병용요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 90분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 • 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 • 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
악성 흉막 중피종	다음을 병용 투여 • 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 • 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	다음을 병용 투여 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 • 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

	• 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	

이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암화학요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

용량조절

이 약의 용량조절에 대한 권장지침을 표 3에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다. 용량조절에 대한 권장지침을 확인하기 위해 이필리무맙의 처방정보를 숙지한다.

갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 발생하더라도 용량조절이 권장되지는 않는다.

경증 또는 중등도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 주입반응이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

표 3. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

이상사례	중증도	용량조절
대장염	2등급 설사 또는 대장염	투여 보류[a]
	3등급 설사 또는 대장염	단독요법시 투여 보류[a]
		이필리무맙과 병용요법시 영구 중단
	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
폐렴	2등급의 폐렴	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐렴	영구 중단
간염	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구 중단

제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5～6배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개성 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구 중단
	2,3,4등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
	2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a]이상사례가 0～1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 단독요법 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-017,

CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 및 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 및 무작위 배정 2상 임상시험(94명), 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-214(547명), 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-227(576명), 이 약 3mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법인 CHECKMATE-743(300명), 이 약 360mg과 이필리무맙 1mg/kg과 2주기의 백금 기반 화학요법의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9LA(361명), 이 약 240mg 2주 간격 또는 360mg 3주 간격으로 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-649(782명) 등에서 조사된 안전성 결과가 아래에 반영되었다.

① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

임상시험 CHECKMATE-037은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3mg/kg을 투여(268명)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000mg/㎡ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175mg/㎡의 병용요법을 투여(102명)한, 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중간값은 이 약 투여 환자에서는 5.3개월(범위: 1일 ~ 13.8개월 이상)이었고, 화학요법 투여 환자에서는 2개월(범위: 1일 ~ 9.6개월 이상)이었다. 진행 중인 이 임상시험에서 24%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 환자들은 이필리무맙 치료 후, BRAF V600E 변이 양성인 경우는 BRAF 억제제와 이필리무맙 치료 후 질병 진행의 기록이 있었다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 9%의 환자가 이상사례로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 26%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 41%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상사례가 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상사례는 복통, 저나트륨혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

표 1에 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(최소 20% 이상의 환자에서 보고)는 발진이었다.

표 1. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 화학요법 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-037)

이상사례	이 약(268명)		화학요법(102명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
피부 및 피하조직 이상				
발진[a]	21	0.4	7	0
가려움	19	0	3.9	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상				
기침	17	0	6	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[b]	11	0	2.0	0
전신 이상 및 투여부위 상태				
말초 부종	10	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 발진은 반구진 발진, 홍반성 발진, 가려운 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진 및 여드름 모양 발진을 포함하는 복합 용어이다.

[b] 상부 호흡기 감염은 비염, 인후염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 이 약을 투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

심장 장애 : 심실 부정맥
눈의 이상 : 홍채 섬모체염
전신 이상 및 투여부위 상태 : 주입 관련 반응
임상검사 : 아밀라아제 증가, 리파아제 증가
신경계 이상 : 현기증, 말초 및 감각 신경병증
피부 및 피하조직 이상 : 탈락성 피부염, 다형 홍반, 백반, 건선

표 2. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 화학요법 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-037)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		화학요법	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
AST 증가	28	2.4	12	1.0
알칼리성 포스파타아제 증가	22	2.4	13	1.1
저나트륨혈증	25	5	18	1.1
ALT 증가	16	1.6	5	0
고칼륨혈증	15	2.0	6	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 252-256명의 환자) 및 화학요법 투여군(범위: 94-96명의 환자)

이전 치료경험이 없는 흑색종

<u>임상시험 CHECKMATE-066</u>

임상시험 CHECKMATE-066은 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 야생형의 수술불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3mg/kg(206명)을 투여하거나 다카르바진 1000mg/m^2을 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중눈가림, 활성대조약 시험이다. 이 약 투여군의 노출 기간의 중간값은 6.5개월(범위: 1일-16.6개월)이었다. 이 시험에서 47%의 환자가 6개월 이상, 12%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약의 영구 중단으로 이어진 이상사례는 7%였고, 일시적 투여중단은 26%였다. 한 종류의 이상사례 만으로 투여를 중단한 경우는 없었다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상사례는 이 약을 투여 받은 환자의 41%에서 발생하였다. 가장 흔한 3등급과 4등급의 이상사례는 감마-글루타밀트랜스퍼라제(γ-GT) 증가(3.9%)와 설사(3.4%)로 이 약을 투여 받은 환자군의 최소 2%에서 보고되었다.

표 3에 이 약을 투여받고 적어도 10% 이상 발생한 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(다카르바진군보다 발생률이 높고 적어도 20%이상 보고된)는 피로, 근골격계 통증, 발진 및 가려움증이었다.

표 3. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 다카르바진 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-066)

이상사례	이 약(206명)		다카르바진(205명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급

	환자(%)			
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로	49	1.9	39	3.4
부종[a]	12	1.5	4.9	0
근육 및 결합조직 이상				
근육통[b]	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	28	1.5	12	0
가려움	23	0.5	12	0
홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[d]	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 눈 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 중력 부종, 국소 부종, 말초 부종, 폐 부종과 림프 부종을 포함한다.

[b] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지 통증, 턱의 통증, 척추 통증을 포함한다.

[c] 반구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락성 피부염, 여드름성 발진, 약물 발진, 피부 반응을 포함한다.

[d] 비염, 바이러스성 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-066에서 이 약을 투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

표 4. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 다카르바진 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-066)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		다카르바진	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
ALT 증가	25	3.0	19	0.5
AST 증가	24	3.6	19	0.5

알칼리성 포스파타아제 증가	21	2.6	14	1.6
빌리루빈 증가	13	3.1	6	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 194-197명의 환자) 및 다카르바진 투여군(범위: 186-193명의 환자)

<u>임상시험 CHECKMATE-067</u>

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에서는 자가면역질환이 있거나 시험약 투여일 14일 이내에 코르티코스테로이드(10mg/일 프레드니손 등가량 초과) 또는 다른 면역억제제로 전신 치료가 필요한 상태의 환자, B형 간염/C형 간염 양성이거나 HIV 이력이 있는 환자들은 제외되었다.

무작위 배정된 환자들은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1mg/kg을 60분간 투여한 후 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥투여한 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 60분간 2주 간격으로 정맥투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 313명), 또는
- 이 약 3mg/kg을 60분 간 2주 간격으로 정맥투여(이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 정맥투여(이필리무맙 투여군, 311명)

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 노출 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일-36.4개월), 이 약 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일-36.0개월)이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 30% 였다. 이 약 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 40%는 1년 초과로 노출되었다.

중대한 이상사례(74% 및 44%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(47% 및 18%), 또는 투여 지연(58% 및 36%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 51%)는 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약 단독투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 가장 흔한(≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.2%), 대장염(10% 및 1.9%) 및 발열(10% 및 1.0%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단

으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 대장염(10% 및 0.6%), 설사(8% 및 2.2%), ALT 증가(4.8% 및 1.0%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다.
이 약과 이필리무맙 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 설사, 발진, 구역, 발열, 가려움, 근골격계 통증, 구토, 식욕 감소, 기침, 두통, 호흡곤란, 상부 호흡기 감염, 관절통, 트랜스아미나제 증가였다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 근골격계 통증, 설사, 구역, 기침, 가려움, 상부 호흡기계 감염, 식욕 감소, 두통, 변비, 관절통, 구토였다.
표 5과 표 6에 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표 5. 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약 단독투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 및 이필리무맙 단독투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례 [군간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-067)

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (313명)		이 약(313명)		이필리무맙 (311명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					
전신 이상 및 투여부위 상태						
피로[a]	62	7	59	1.6	51	4.2
발열	40	1.6	16	0	18	0.6
위장관계 이상						
설사	54	11	36	5	47	7
구역	44	3.8	30	0.6	31	1.9
구토	31	3.8	20	1.0	17	1.6
피부 및 피하조직 이상						
발진[b]	53	6	40	1.9	42	3.5
백반증	9	0	10	0.3	5	0
근육 및 결합조직 이상						
근골격계 통증[c]	32	2.6	42	3.8	36	1.9
관절통	21	0.3	21	1.0	16	0.3
대사 및 영양장애						
식욕 감소	29	1.9	22	0	24	1.3
호흡, 흉부 및 종격동 이상						
기침/젖은 기침	27	0.3	28	0.6	22	0
호흡 곤란/운동성 호흡곤란	24	2.9	18	1.3	17	0.6
감염 및 체내 침습						
상부 호흡기 감염[d]	23	0	22	0.3	17	0
내분비 이상						
갑상선 기능 저하증	19	0.6	11	0	5	0

갑상선 기능 항진증	11	1.3	6	0	1	0
검사 이상						
체중 감소	12	0	7	0	7	0.3
혈관 이상						
고혈압[e]	7	2.2	11	5	9	2.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증 및 피로를 포함한다.

[b] 발진농포, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선형, 약물 발진, 홍반, 탈락 발진, 발진 발적, 발진 일반, 발진 황반, 반점구진성 발진, 홍역상 발진, 발진 구진, 구진비늘성 발진, 발진 소양증, 지루성 피부염을 포함한다.

[c] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지통증, 척추 통증을 포함한다.

[d] 상부 호흡기 감염, 비인두염, 인후염과 비염을 포함한다.

[e] 고혈압과 혈압 상승을 포함한다.

이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 중요한 이상 반응은 아래와 같았다.

위장관계 장애 : 위염, 장천공
피부 및 피하조직 장애 : 백반증
근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증, 근육염(다발성 근육염을 포함한다)
신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

표 6. 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약 단독투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 이필리무맙 단독투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-067)

임상검사치 이상	환자의 백분율(%)[a]					
	이 약과 이필리무맙 병용		이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
혈액화학검사						
ALT 증가	55	16	25	3.0	29	2.7
고혈당증	53	5.3	46	7	26	0
AST 증가	52	13	29	3.7	29	1.7

저나트륨혈증	45	10	22	3.3	26	7
리파아제 증가	43	22	32	12	24	7
알칼리성 포스파타아제 증가	41	6	27	2.0	23	2.0
저칼슘혈증	31	1.1	15	0.7	20	0.7
아밀라아제 증가	27	10	19	2.7	15	1.6
크레아티닌 증가	26	2.7	19	0.7	17	1.3
혈액학검사						
빈혈	52	2.7	41	2.6	41	6
림프구감소증	39	5	41	4.9	29	4.0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군(범위: 75-297명의 환자); 이 약의 투여군(범위: 81-306명의 환자); 이필리무맙 투여군(범위: 61-301명의 환자).

② 흑색종의 수술 후 보조요법

흑색종의 수술 후 보조요법으로서 이 약의 안전성은 완전 절제술을 받은 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 905명을 대상으로 한 1:1 무작위배정, 이중눈가림 임상시험 CHECKMATE-238에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 정맥 투여 받거나(452명), 이필리무맙 10mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여 받은 후 24주차를 시작으로 12주 간격으로(453명) 최대 1년까지 투여받았다.

노출 기간의 중간값은 이 약 투여군에서 11.5개월이었고, 이필리무맙 투여군에서 2.7개월이었다. 아직 진행 중인 이 임상시험에서, 74%의 환자가 이 약을 6개월 초과로 투여받았다.

이 약 투여 환자의 9% 및 이필리무맙 투여 환자의 42%가 이상사례로 인해 약의 투여를 중단하였다. 이 약 투여 환자 중 28%가 이상사례로 1회 이상 투여를 생략하였다. 3-4등급의 이상사례는 이 약을 투여 받은 환자 중 25%에서 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 2% 이상에서 가장 빈번하게 발생한 3-4등급의 이상사례는 설사와 리파아제 및 아밀라아제 증가였다. 이 약 투여 환자의 18%에서 중대한 이상사례가 발생하였다.

이 약 투여군의 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 피로, 설사, 발진, 근골격계 통증, 가려움, 두통, 구역, 상부 호흡기 감염과 복통이었다. 가장 흔한 면역 매개성 이상사례는 발진(16%), 설사/대장염(6%), 그리고 간염(3%)이었다.

표 7에 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 7. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-238)

이상사례	이 약(452명)		이필리무맙(453명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	57	0.9	55	2.4
위장관계 이상				
설사	37	2.4	55	11
구역	23	0.2	28	0
복통[b]	21	0.2	23	0.9
변비	10	0	9	0
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	35	1.1	47	5.3
가려움	28	0	37	1.1
근육 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[d]	32	0.4	27	0.4
관절통	19	0.4	13	0.4
신경계 이상				
두통	23	0.4	31	2.0
어지럼증[e]	11	0	8	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[f]	22	0	15	0.2
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침/젖은 기침	19	0	19	0
호흡곤란/운동성 호흡곤란	10	0.4	10	0.2
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[g]	12	0.2	7.5	0.4

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부통증, 상복부통증 그리고 복부 압통을 포함한다.

[c] 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 발진, 홍반 발진, 반점성 발진, 구진성 발진, 반점구진성 발진, 가려운 발진, 소포성 발진, 접형성 발진 그리고 약물 발진을 포함한다.

[d] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 척추 통증, 사지통증을 포함한다.

[e] 체위성어지럼증, 현기증을 포함한다.

[f] 바이러스성 호흡기 감염을 포함한 상부호흡기 감염, 하부 호흡기 감염, 비염,

인후염과 비인두염을 포함한다.

[g] 이차성 갑상선기능저하증과 자가면역성 갑상선기능저하증을 포함한다.

표 8. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-238)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액학적검사				
림프구감소증	27	0.4	12	0.9
빈혈	26	0	34	0.5
백혈구감소증	14	0	2.7	0.2
호중구감소증	13	0	6	0.5
혈액화학검사				
리파아제 증가	25	7	23	9
ALT 증가	25	1.8	40	12
AST 증가	24	1.3	33	9
아밀라아제 증가	17	3.3	13	3.1
저나트륨혈증	16	1.1	22	3.2
고칼륨혈증	12	0.2	9	0.5
크레아티닌 증가	12	0	13	0
저칼슘혈증	10	0.7	16	0.5

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 400-447명의 환자) 및 이필리무맙 투여군(범위: 392-443명의 환자)

③ 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙과의 병용요법

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 대해 이전에 전신치료경험이 없고 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 근치적 치료가 불가능한 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 다중코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-227 에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여하거나, 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 4주기 투여하였다. 치료 기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 투여군이 4.2개월(범위: 1일-25.5개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 39%, 1년 초과로 투여

한 환자는 23%였다.

중대한 이상사례는 환자군의 58%에서 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 투여군의 24%에서 이상사례로 약물투여를 중단하였고, 53%에서 이상사례로 1회 이상 약물 투여 지연이 발생하였다.

2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 설사/대장염, 간질성 폐렴, 간염, 폐부종, 부신기능부전, 뇌하수체염이였다. 치명적인 이상사례는 1.7%의 환자에서 발생하였으며, 간질성 폐렴(4명), 심근염, 급성 신부전, 쇼크, 고혈당증, 다발성 장기 부전, 신부전 등의 이상사례를 포함한다. 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 발진, 식욕감소, 근골격계 통증, 설사/대장염, 호흡곤란, 기침, 간염, 구역, 가려움증이었다.

표 9과 10에서 각각 CHECKMATE-227에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 9. 이 약과 이필리무맙을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-227)

이상사례	이 약과 이필리무맙 (576명)		백금 기반 화학요법 (570명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	44	6	42	4.4
발열	18	0.5	11	0.4
부종[b]	14	0.2	12	0.5
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	34	4.7	10	0.4
가려움[d]	21	0.5	3.3	0
대사 및 영양 이상				
식욕감소	31	2.3	26	1.4
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[e]	27	1.9	16	0.7
관절통	13	0.9	2.5	0.2
위장관계 이상				
설사/대장염[f]	26	3.6	16	0.9
구역	21	1.0	42	2.5
변비	18	0.3	27	0.5
구토	13	1.0	18	2.3
복통[g]	10	0.2	9	0.7
호흡, 흉부 및 종격 이상				

호흡곤란[h]	26	4.3	16	2.1
기침[i]	23	0.2	13	0
간담도계 이상				
간염[j]	21	9	10	1.2
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[k]	16	0.5	1.2	0
갑상선 기능 항진증[l]	10	0	0.5	0
감염 및 체내 침습				
폐렴[m]	13	7	8	4.0
신경계 이상				
두통	11	0.5	6	0

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종을 포함한다.

[c] 자가면역성 피부염, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 탈락피부염, 건선형 피부염, 육아종성 피부염, 전신 발진, 약물 발진, 한포진, 습진, 박리성 발진, 결절성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반점성 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 또는 농포성 발진, 약물 독성 발진을 포함한다.

[d] 가려움증과 전신 가려움증을 포함한다.

[e] 요통, 뼈 통증, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 불편감, 근골격계 통증, 근육통, 사지통증을 포함한다.

[f] 대장염, 미세 대장염, 궤양성 대장염, 설사, 감염성 장염, 전장염, 감염성 전장염, 바이러스성 전장염을 포함한다.

[g] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.

[h] 호흡곤란, 운동 시 호흡 곤란을 포함한다.

[i] 기침, 젖은 기침을 포함한다.

[j] ALT 증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 간효소 증가, 간 부전, 비정상 간기능, 간염, E형 간염, 간세포 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역매개성 간염, 간기능검사 비정상, 간기능검사 수치증가, 트랜스아미나제 증가를 포함한다.

[k] 자가면역성 갑상선염, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선기능저하증, 원발성 갑상선저하증, 갑상선염, T3-갑상선호르몬 감소를 포함한다.

[l] 혈중 갑상선 자극 호르몬 감소, 갑상선기능항진증, T3-갑상선호르몬 증가를 포함한다.

[m] 하부 호흡기 감염, 하부 호흡기 세균성 감염, 폐 감염, 폐렴, 아데노바이러스성 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 폐렴간균성 폐렴, 인플루엔자성 폐렴, 바이러

스성 폐렴, 비정형 폐렴, 기질화 폐렴을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-227에서 보고된 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같다.

피부 및 피하조직 이상: 두드러기, 탈모, 다형 홍반, 백반
위장관계 이상: 구내염, 췌장염, 위염
근골격계 및 결합조직 이상: 관절염, 류마티스성 다발근통, 횡문근융해증
신경계 이상: 말초신경병증, 자가면역성 뇌염
혈액 및 림프계 이상: 호산구증가증
눈 이상: 흐린 시력, 포도막염
심장 이상: 심방 세동, 심근염

표 10. 이 약과 이필리무맙을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-227)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학검사				
빈혈	46	3.6	78	14
림프구감소증	46	5	60	15
혈액화학검사				
저나트륨혈증	41	12	26	4.9
AST 증가	39	5	26	0.4
ALT 증가	36	7	27	0.7
리파아제 증가	35	14	14	3.4
알칼리성 포스파타아제 증가	34	3.8	20	0.2
아밀라아제 증가	28	9	18	1.9
저칼슘혈증	28	1.7	17	1.3
고칼륨혈증	27	3.4	22	0.4
크레아티닌 증가	22	0.9	17	0.2

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 투여군 (범위: 494-556명), 화학요법 투여군 (범위: 469-542명).

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질

병에 대해 이전에 전신 치료경험이 없고 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 근치적 치료가 불가능한 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개 임상시험 CHECKMATE-9LA에서 평가되었다. 환자는 이 약 360mg를 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격, 백금 기반 화학요법을 3주 간격(2회 투여)으로 병용 투여하거나, 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 4주기 투여하였다. 치료 기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군이 6.1개월(범위: 1일-19개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 50%, 1년 초과로 투여한 환자는 13%였다.

중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용투여군의 57%에서 발생하였다. 2% 초과에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 설사, 열성 호중구 감소증, 빈혈, 급성 신부전, 근골격계 통증, 호흡곤란, 간질성 폐렴, 호흡부전이었다. 치명적인 이상사례는 2%(7명)의 환자에서 발생하였으며, 간 독성, 급성 신부전, 패혈증, 간질성 폐렴, 저칼륨혈증을 동반한 설사, 혈소판감소증에 따른 심각한 객혈을 포함한다.

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용투여군의 24%에서 이상사례로 약물투여를 중단하였고, 56%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다. 20% 초과의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격계 통증, 구역, 설사, 발진, 식욕감소, 변비, 가려움증이었다.

표 11과 12에서 각각 CHECKMATE-9LA에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 11. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여 받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

이상사례	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 (358명)		백금 기반 화학요법 (349명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	49	5	40	4.9
발열	14	0.6	10	0.6
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[b]	39	4.5	27	2.0
위장관계 이상				
구역	32	1.7	41	0.9
설사[c]	31	6	18	1.7

변비	21	0.6	23	0.6
구토	18	2.0	17	1.4
복통[d]	12	0.6	11	0.9
피부 및 피하조직 이상				
발진[e]	30	4.7	10	0.3
가려움[f]	21	0.8	2.9	0
탈모	11	0.8	10	0.6
대사 및 영양이상				
식욕감소	28	2.0	22	1.7
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침[g]	19	0.6	15	0.9
호흡곤란[h]	18	4.7	14	3.2
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[i]	19	0.3	3.4	0
신경계 이상				
두통	11	0.6	7	0
현기증[j]	11	0.6	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 근육통, 요통, 사지통증, 근골격계 통증, 뼈 통증, 몸통 통증, 근육 경련, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 장애, 골염, 근골격계 강직, 비심인성 가슴통증, 관절통, 관절염, 관절증, 관절 삼출, 건선 관절증, 활막염을 포함한다.

[c] 대장염, 궤양성 대장염, 설사, 전장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 위장관계 통증을 포함한다.

[e] 여드름, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락피부염, 습진, 농루각피증, 손발바닥 홍반성 감각이상증후군, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점성 발진, 반점구진성 발진, 홍역상 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 피부 박리, 피부 반응, 피부 독성, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기를 포함한다.

[f] 가려움증과 전신 가려움증을 포함한다.

[g] 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군을 포함한다.

[h] 호흡곤란, 휴식 시 호흡곤란, 운동 시 호흡곤란을 포함한다.

[i] 자가면역성 갑상선염, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선기능저하증, 갑상선염, T3-갑상선호르몬 감소를 포함한다.

[j] 현기증, 어지럼증, 체위성 어지럼증을 포함한다.

표 12. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여 받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험

CHECKMATE-9LA)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학검사				
빈혈	70	9	74	16
림프구감소증	41	6	40	11
호중구감소증	40	15	42	15
백혈구감소증	36	10	40	9
혈소판감소증	23	4.3	24	5
혈액화학검사				
고혈당증	45	7	42	2.6
저나트륨혈증	37	10	27	7
ALT 증가	34	4.3	24	1.2
리파아제 증가	31	12	10	2.2
알칼리성 포스파타아제 증가	31	1.2	26	0.3
아밀라아제 증가	30	7	19	1.3
AST 증가	30	3.5	22	0.3
저마그네슘혈증	29	1.2	33	0.6
저칼슘혈증	26	1.4	22	1.8
크레아티닌 증가	26	1.2	23	0.6
고칼륨혈증	22	1.7	21	2.1

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 197-347명), 백금 기반 화학요법 투여군(범위: 191-335명).

비소세포폐암의 이차 치료

전이성 비소세포폐암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-017과 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-057에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75mg/m^2을 투여받았다. 이 약을 투여 받은 환자에서 투여 기간의 중간값은 임상시험 CHECKMATE-017에서 3.3개월(범위: 1일 ~ 21.7+개월), 임상시험 CHECKMATE-057에서 2.6개월(범위: 0~24.0+개월)이었다.

임상시험 CHECKMATE-017에서 36%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 18%는 1년 이상 투여받았다. 임상시험 CHECKMATE-057에서, 30%의 환자가 이

약을 6개월 이상 투여받았고 20%는 1년 이상 투여받았다.

11%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 28%의 환자가 이상사례로 약물투여가 지연되었다. 이 약 투여환자의 46%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 2% 이상에서 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 폐색전증, 호흡 곤란, 발열, 흉막삼출, 간질성 폐렴, 호흡 부전이었다. 임상시험 CHECKMATE-057의 이 약 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명은 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), 4명은 폐색전증, 1명은 변연계 뇌염으로 사망하였다. 두 임상시험에서 가장 흔한 이상사례(20% 이상)는 피로, 근골격계 통증, 기침, 호흡곤란 및 식욕 감소였다.

표 13에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 13. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

이상사례	이 약(418명)		도세탁셀(397명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침	31	0.7	24	0
대사 및 영양장애				
식욕 감소	28	1.4	23	1.5
피부 및 피하조직 이상				
가려움	10	0.2	2.0	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

기타 임상적으로 중요한 이상사례는 이 약 투여군과 도세탁셀 투여군에서 유사한 빈도로 발생하는 것이 관찰되었고 별도로 제시하지 않았다: 피로/무력증(1-4등급 48%, 3-4등급 5%), 근골격계 통증(33%), 흉막삼출(4.5%), 폐색전증(3.3%).

표 14. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		도세탁셀	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액화학검사				
저나트륨혈증	35	7	34	4.9
AST 증가	27	1.9	13	0.8
알칼리성 포스파타아제 증가	26	0.7	18	0.8
ALT 증가	22	1.7	17	0.5
크레아티닌 증가	18	0	12	0.5
TSH 증가[b]	14	N/A	6	N/A

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 405-417명의 환자) 및 도세탁셀 투여군(범위: 372-390명의 환자); TSH: 이 약 투여군 314명, 도세탁셀 투여군 297명

[b] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

④ 악성 흉막 중피종

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-743에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 주입으로 병용투여하거나 백금 이중 화학요법을 최대 6주기 투여하였다.

치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 병용투여군이 5.6개월(범위:0-26.2개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 48%, 1년 초과로 투여한 환자는 24%였다. 중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙 병용투여군의 54%에서 발생하였다. 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 발열, 설사, 간질성폐렴, 흉막삼출, 호흡곤란, 급성 신부전, 주입관련 반응, 근골격계 통증 및 폐색전증이었다. 치명적인 이상사례는 1.3%(4명)의 환자에서 발생하였으며, 간질성 폐렴, 급성 신부전, 패혈증 및 뇌염을 포함하였다.

환자의 23%가 이상반응으로 인해 이 약과 이필리무맙 모두 영구 중단하였고 52%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 피로, 근골격계 통증, 발진, 설사, 호흡곤란, 구역, 식욕부진, 기침 및 가려움증이었다.

표 15과 16에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 15. 이 약과 이필리무맙을 투여 받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상사례

(임상시험 CHECKMATE-743)

이상사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	43	4.3	45	6
발열[b]	18	1.3	4.6	0.7
부종[c]	17	0	8	0
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[d]	38	3.3	17	1.1
관절통	13	1.0	1.1	0
피부 및 피하조직 이상				
발진[e]	34	2.7	11	0.4
가려움[f]	21	1.0	1.4	0
위장관계 이상				
설사[g]	32	6	12	1.1
구역	24	0.7	43	2.5
변비	19	0.3	30	0.7
복통[h]	15	1	10	0.7
구토	14	0	18	2.1
호흡, 흉부 및 종격 이상				
호흡곤란[i]	27	2.3	16	3.2
기침[j]	23	0.7	9	0
대사 및 영양 이상				
식욕감소	24	1.0	25	1.4
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[k]	15	0	1.4	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[l]	12	0.3	7	0
폐렴[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발열과 종양관련열을 포함한다.

[c] 부종, 전신부종, 말초부종 및 말초종창을 포함한다.

[d] 근골격계 통증, 등통증, 뼈통증, 몸통 통증, 불수의근수축, 근육경련, 근육연축, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 강직, 근육통, 목 통증, 비심인성 가슴통증, 사지 통증, 류마티스성 다발 근통및 척추 통증을 포함한다.

[e] 발진, 여드름, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 자가면역성 피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 피부염, 약물 발진, 한포진, 습진, 홍

반, 탈락발진, 전신 탈락피부염, 전신 발진, 육아종성 피부염, 농루각피증, 황반발진, 반점구진성 발진, 홍역상 발진, 결절성 발진, 구진성 발진, 건선형 발진, 발진소양증, 발진농포, 피부 박리, 피부 반응, 피부 독성, 스티븐스-존슨 증후군, 약물독성발진및 두드러기를 포함한다.

[f] 가려움증, 알레르기성 가려움증 및 전신 가려움증을 포함한다.

[g] 설사, 대장염, 장염, 감염성 장염, 전장염, 감염성전장염, 미세 대장염, 궤양성 대장염 및 바이러스성 전장염을 포함한다.

[h] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 위장관 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.

[i] 호흡곤란, 휴식 시 호흡곤란 및 노작성 호흡곤란을 포함한다.

[j] 기침, 젖은 기침 및 상기도 기침 증후군을 포함한다.

[k] 갑상선기능저하증, 자가면역성 갑상선염, T3-갑상선호르몬감소, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 원발성 갑상선기능저하증, 갑상선염 및 자가면역성 갑상선기능저하증을 포함한다.

[l] 상부 호흡기 감염, 비염, 인후염 및 비인두염을 포함한다.

[m] 폐렴, 하부 호흡기 감염, 폐 감염, 흡인성 폐렴및 폐포자충 폐렴을 포함한다.

표 16. 이 약과 이필리무맙을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다[a] 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-743)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		화학요법	
	1~4등급 (%)	3~4등급 (%)	1~4 등급 (%)	3~4등급 (%)
혈액화학검사				
고혈당증	53	3.7	34	1.1
AST증가	38	7	17	0
ALT증가	37	7	15	0.4
리파아제 증가	34	13	9	0.8
저나트륨혈증	32	8	21	2.9
알칼리성 포스파타아제증가	31	3.1	12	0
고칼륨혈증	30	4.1	16	0.7
저칼슘혈증	28	0	16	0
아밀라아제 증가	26	5	13	0.9
크레아티닌 증가	20	0.3	20	0.4
혈액학검사				
림프구감소증	43	8	57	14
빈혈	43	2.4	75	15

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군(범위: 109-297명의 환자) 및 화학요법 투여군 (범위: 90-276명)

⑤ 신세포암

이전에 치료경험이 있는 신세포암

이 약의 안전성은 최소 하나 이상의 항혈관신생요법에 실패한 진행성 신세포암 환자 803명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상시험 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 치료 기간의 중간값은 이 약 투여군이 5.5개월(범위: 1일-29.6+개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위: 6일-25.7+개월)이었다.

이상사례로 이 약 투여군 16%, 에베로리무스 투여군 19% 환자가 투여를 중단하였다. 이 약 투여군의 44% 환자가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 47%에서 일어났다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 급성 신손상, 흉막삼출, 폐렴, 설사 및 고칼슘혈증이었다.

이 약 치료 동안 또는 마지막 투여로부터 30일 이내의 사망률은 에베로리무스 투여군에서 8.6%인 반면, 이 약 투여군에서 4.7%이었다.

가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고)는 무력 증상, 기침, 구역, 발진, 호흡곤란, 설사, 변비, 식욕감소, 요통과 관절통이었다.

표 17에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 17. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 1-4등급
이상사례(임상시험 CHECKMATE-025)

이상사례	이 약 (406명)		에베로리무스 (397명)	
	환자 %			
	1-4등급	3-4등급	1-4등급	3-4등급
이상사례	98	56	96	62
전신이상 및 투여부위 상태				
무력 증상[a]	56	6	57	7
발열	17	0.7	20	0.8
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침/젖은 기침	34	0	38	0.5

호흡곤란/운동성 호흡곤란	27	3.0	31	2.0
상부 호흡기 감염[b]	18	0	11	0
위장관계 이상				
구역	28	0.5	29	1
설사[c]	25	2.2	32	1.8
변비	23	0.5	18	0.5
구토	16	0.5	16	0.5
피부 및 피하조직 이상				
발진[d]	28	1.5	36	1.0
가려움/일반 가려움	19	0	14	0
대사와 영양 이상				
식욕감소	23	1.2	30	1.5
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	20	1.0	14	0.5
요통	21	3.4	16	2.8

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력 증상은 무력증, 활동 감소, 피로와 권태를 포함하는 복합 용어이다.
[b] 비인두염, 인후염, 비염과 바이러스성 상부 호흡기 감염을 포함한다.
[c] 대장염, 전장염과 장염을 포함한다.
[d] 피부염, 여드름성 피부염, 홍반성 발적, 발적, 반점성 발적, 반점구진발적, 구진성 발적, 소양성 발적, 다형 홍반과 홍반을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-025에서 보고된 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같다.

전신이상 및 투여부위 이상: 말초부종/부종
위장관계 이상: 복통/불편감
근골격계 및 결합조직 이상: 사지통증, 근골격계 통증
신경계 이상: 두통/편두통, 말초신경병증
검사이상: 체중 감소
피부이상: 손발의 홍반성 감각이상

환자의 30% 이상에서 확인된 기저치 대비 임상검사치 이상은 크레아티닌 증가, 림프구감소증, 빈혈, AST 증가, 알칼리성인산가수분해효소 증가, 저나트륨혈증, TG 증가와 고칼륨혈증이었다.

표 18에 이 약을 투여 받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 18. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-025)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		에베로리무스	
	1-4 등급	3-4 등급	1-4 등급	3-4 등급
혈액학검사				
림프구감소증	42	6	53	11
빈혈	39	8	69	16
혈액화학검사				
크레아티닌 증가	42	2.0	45	1.6
AST 증가	33	2.8	39	1.6
알칼리성 포스파타아제 증가	32	2.3	32	0.8
저나트륨혈증	32	7	26	6
고칼륨혈증	30	4.0	20	2.1
저칼슘혈증	23	0.9	26	1.3
ALT 증가	22	3.2	31	0.8
고칼슘혈증	19	3.2	6	0.3
지질				
트리글리세라이드 증가	32	1.5	67	11
콜레스테롤 증가	21	0.3	55	1.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 259-401명의 환자) 및 에베로리무스 투여군(범위: 257-376명의 환자) 또한 기저치에서 정상상한치보다 낮은 TSH(갑상선 자극 호르몬) 환자들의 경우, 약물 치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

이전에 치료경험이 없는 신세포암

이 약 3mg/kg의 안전성은 이필리무맙 1mg/kg과의 병용요법으로서 무작위배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-214에서 평가되었다. 이 시험은 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자 1,082명을 대상으로 이 약 및 이필리무맙을 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 547명), 또는
- 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 535명)

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 치료 기간의 중간값은 7.9개월(범위: 1일

-21.4+개월), 수니티닙 투여군에서 7.8개월(범위: 1일-20.2+개월)이었다. 이 시험에서, 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38%이었다.
이 약과 이필리무맙을 병용투여한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙 투여군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 59%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군에 포함된 환자의 최소 2%에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 설사, 발열, 폐렴, 간질성 폐렴, 뇌하수체염, 급성 신손상, 호흡곤란, 부신기능부전, 그리고 대장염이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 폐렴, 흉막삼출, 호흡곤란이었다. 7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 이필리무맙의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%), 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).
이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 발생한 가장 흔한 이상사례(이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자 중 20% 이상 보고됨)는 피로, 발진, 설사, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 기침, 발열, 관절통과 식욕감소였다.

표 19은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 19. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-214)

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (547명)		수니티닙 (535명)	
	환자 %			
	1-4등급	3-4등급	1-4등급	3-4등급
이상사례	99	65	99	76
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	58	8	69	13
발열	25	0.7	17	0.6
부종[b]	16	0.5	17	0.6
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침/젖은 기침	28	0.2	25	0.4
호흡곤란/운동성 호흡곤란	20	2.4	21	2.1
위장관계 이상				

설사	38	4.6	58	6
구역	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	39	3.7	25	1.1
가려움/일반 가려움	33	0.5	11	0
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 이상				
두통	19	0.9	23	0.9
대사와 영양 이상				
식욕감소	21	1.8	29	0.9
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[d]	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 말초 부종, 말초 부기를 포함한다.

[c] 여드름성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물발진, 탈락 발진, 홍반 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 황반 발진, 황반구진 발진, 구진 발진, 가려운 발진, 농포성 발진, 고정약물 발진을 포함한다.

[d] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지 통증과 척추 통증을 포함한다.

이 약과 이필리무맙 병용투여 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨혈증, 아밀라아제 증가와 림프구 감소였다.
표 20에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 20. 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-214)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약과 이필리무맙 병용		수니티닙	
	1-4 등급	3-4 등급	1-4 등급	3-4 등급

혈액학검사				
빈혈	43	3.0	64	9
림프구감소증	36	5	63	14
혈액화학검사				
리파아제 증가	48	20	51	20
크레아티닌 증가	42	2.1	46	1.7
ALT 증가	41	7	44	2.7
AST 증가	40	4.8	60	2.1
아밀라아제 증가	39	12	33	7
저나트륨혈증	39	10	36	7
알칼리성 포스파타아제 증가	29	2.0	32	1.0
고칼륨혈증	29	2.4	28	2.9
저칼슘혈증	21	0.4	35	0.6
저마그네슘혈증	16	0.4	26	1.6

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군(범위: 490-538명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 485-523명의 환자)

또한 기저치에서 정상상한치 이하의 갑상선 자극호르몬(TSH) 수치를 나타낸 환자들의 경우, 이 약과 이필리무맙을 병용투여한 환자에서 수니티닙을 투여 받은 환자보다 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자의 비율이 더 낮게 보고되었다(각각 31%, 61%).

⑥ 전형적 호지킨 림프종

이 약의 안전성은 전형적 호지킨 림프종 환자 266명에서 2주 마다 이 약 3mg/kg을 투여하여 평가하였다(임상시험 CHECKMATE-205, 243명; 임상시험 CHECKMATE-039, 23명). 질병의 진행, 최대 임상적 이익 또는 허용 불가능한 독성이 발생 전까지 투여하였다.

이상사례로 7%의 환자가 이 약 투여를 중단하였다. 34%가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 26%에서 발생하였다. 1% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 주입관련 반응, 발열, 대장염 또는 설사, 흉막삼출, 간질성 폐렴, 그리고 발진이었다. 질병 진행 외의 다른 원인으로 11명이 사망하였다.: 3명은 이 약 마지막 투여 후 30일 이내에 이상사례로, 2명은 이 약 투여 완료 8~9개월 후 감염으로, 6명은 동종 조혈모세포이식에 의한 합병증으로 사망하였다.

전체 환자군에서 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 상기도 감염, 피로,

기침, 설사, 발열, 근골격계 통증, 발진, 구역 그리고 가려움증이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상사례는 또한 발진, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 관절통 및 말초신경병증 이었다. 27%에서 중대한 이상 반응이 발생하였다.

표 21에 안전성 분석군에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 21. 전형적 호지킨 림프종 환자에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

이상사례[a]	안전성 분석 군 (266명)	
	모든 등급	3-4 등급
	환자 %	
전신이상 및 투여부위 상태		
피로[b]	39	1.9
발열	29	<1
위장관계 이상		
설사[c]	33	1.5
구역	20	0
구토	19	<1
복통[d]	16	<1
변비	14	0.4
감염		
상기도 감염[e]	44	0.8
폐렴/기관지 폐렴[f]	13	3.8
비충혈	11	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상		
기침/가래를 동반한 기침	36	0
호흡곤란/운동성 호흡곤란	15	1.5
피부 및 피하조직 이상		
발진[g]	24	1.5
가려움증	20	0
근골격계 및 결합조직 이상		
근골격계 통증[h]	26	1.1
관절통	16	<1
내분비 이상		
갑상선 기능 저하증/갑상선염	12	0
신경계 이상		
두통	17	<1
말초신경병증[i]	12	<1
상해, 중독 및 절차상 합병증		

주입관련 반응	14	<1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

[a] 인과관계에 상관없이 마지막 이 약 복용 후 최대 30일까지 발생하는 이상사례가 포함된다. 면역매개성 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함한다.

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 대장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.

[e] 비인두염, 인후염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

[f] 세균성 폐렴, 마이코플라스마성 폐렴, 폐모자충 폐렴을 포함한다.

[g] 피부염, 여드름성 피부염, 박락성 피부염과 반점성, 구진성, 반점형 구진, 소양성, 박리성 또는 여드름성 발진을 포함한다.

[h] 요통, 뼈 통증, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지통증을 포함한다.

[i] 감각 과민, 감각 저하, 무감각증, 감각 이상, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경병증 및 다발성 신경병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

면역 매개성 폐렴: 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서 이 약을 투여 받은 환자의 6.0%(16/266)에서 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 발생하였다. 면역 매개성 폐렴은 이 약을 투여 받은 환자 중 4.9%(13/266)에서 발생하였다(1명은 3등급이었고, 나머지 12명은 2등급이었음). 발병까지의 시간은 중간값 4.5개월(범위: 5일-12개월)이었다. 발병한 13명의 환자는 전신성 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 이 중 12명은 회복되었다. 폐렴으로 4명의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 8명의 환자는 이 약의 투여를 재개하였으며, 이 중 3명에서 투여 지연이 있었고, 2명은 폐렴이 재발하였다.

말초신경병증: 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서, 이 약을 투여 받은 환자의 14%(31/266)에서 말초신경병증이 발생하였다. 28명(11%)의 환자는 말초신경병증이 신규로 발병하였고, 40명 중 3명의 환자는 기저치보다 악화되었다. 모든 이상사례는 1-2등급이었고, 1명(<1%)의 환자에서만 3등급으로 확인되었다. 발병까지의 시간의 중간값은 50일(범위: 1-309일)이었다.

이 약 투여후 동종 조혈모세포이식으로 인한 합병증: 임상시험 CHECKMATE-205와 임상시험 CHECKMATE-039에서 이 약 투여 후 동종 조혈모세포이식을 받은 전형적 호지킨 림프종 환자 17명 중 6명(35%)이 이식 관련 합병증으로 사망하였

다. 이 중 5명의 환자는 중증(3-4등급) 또는 불응성 이식편대숙주반응(GVHD)으로 사망하였다. 초급성 이식편대숙주반응은 2명(12%)에서 발생하였고, 3등급 이상의 이식편대숙주반응은 5명(29%)에서 발생하였다. 1명의 환자에서 간정맥 폐색성질환이 발생하였고, 이 환자는 저강도 전처치 동종조혈모세포이식을 받았으며, 이식편대숙주반응과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

표 22에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상검사치 이상은 혈구감소증, 간기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 아밀라아제 증가였다.

표 22. 이 약을 투여 받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

	안전성 분석군[a] (266명)	
임상검사치 이상	환자 %[b]	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11
빈혈	26	2.6
혈액화학검사[c]		
AST 증가	33	2.6
ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리성 포스파타아제 증가	20	1.5
저나트륨혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	<1
저칼슘혈증	15	<1
저마그네슘혈증	14	<1
고칼륨혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

[a] 안전성 분석군은 203-266명임.

[b] 마지막으로 이 약 투여 후 30일까지 발생하는 이상사례를 포함하였다. 면역매개성 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함한다.

[c] 추가로, 안전성 분석군에서 금식상태에서의 고혈당증(모두 1-2등급)이 평가 가능한 환자 69명 중 27명(39%)으로 보고되었고, 금식상태에서의 저혈당증이 11명(16%)에서 보고되었다.

⑦ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

이 약의 안전성은 이전 백금 기반 화학요법을 받는 중 또는 후 6개월 내에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자를 대상으로 무작위배정, 활성약대조, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-141에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 3mg/kg을 정맥으로 60분 동안 2주 간격으로 투여받거나(236명), 대조군은 연구자가 아래 치료중 하나를 선택하였다.

- 세툭시맙으로 초기부하용량 400mg/㎡을 정맥으로 투여하고 이후 매주 250mg/㎡ 투여(13명)
- 또는 메토트렉세이트 40-60mg/㎡을 정맥으로 매주 투여(46명)
- 또는 도세탁셀 30-40mg/㎡을 정맥으로 매주 투여(52명)

이 약을 투여 받은 환자에서 이 약의 투여 기간의 중간값은 1.9개월(범위: 1일-16.1개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약을 6개월 이상 투여 받은 환자는 18%이었으며, 1년 이상 투여 받은 환자는 2.5%이었다.

14%의 환자가 이상사례로 이 약 투여를 중단하였고, 24%의 환자에서 이상사례로 약물투약지연이 있었다. 중대한 이상사례는 49%에서 발생하였다. 2% 이상 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 호흡곤란, 호흡부전, 호흡기 감염 및 패혈증이었다. 편평세포성 두경부암 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치의 이상 발생 정도는 흑색종과 비소세포폐암과 일반적으로 유사하였다. 가장 흔한(10% 이상) 이상사례로 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 이상사례는 기침과 호흡곤란이었다.

이 약 투여환자에서 10% 이상 발생하였고, 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리성 포스파타아제의 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증 및 TSH의 증가이었다.

⑧ 요로상피세포암

이 약의 안전성은 백금화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자와 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로 백금 기반 화학요법으로 치료를 받은 후 12개월 내에 진행된 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자 270명을 대상으로 단일군 임상시험 CHECKMATE-275로 평가되었다. 환자는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질병이 진행될 때까지 매 2주 동안 이 약 3mg/kg을 투여받았다. 환자의 46%가 이상사례로 약물투여 지연이 있었다.

임상시험에서 14명(5.2%)의 환자가 질병의 진행으로 사망하였다. 이 약 투여군에서 폐렴 또는 심혈관계 질환으로 4명(1.5%)이 사망하였다. 17%의 환자가 이상사례로 투여를 중단하였다. 중대한 이상사례는 환자의 54%에서 발생했다. 2% 이상의 가장 흔한 중대한 이상사례는 요로감염, 패혈증, 설사, 소장 폐쇄 및 전신 신체건강 악화였다.

25명(9%)의 환자는 면역 매개성 이상사례로 매일 40mg 이상 등가량의 프레드니손을 경구투여받았다.

환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격계 통증, 구역 및 식욕감소였다.

표 23에 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 23. 환자 10% 이상에서 발생된 이상사례(임상시험 CHECKMATE-275)

이상사례	이 약	
	환자(%)	
	모든 등급	3-4 등급
이상사례	99	51
전신 이상 및 투여부위 상태		
무력증/피로/권태	46	7
발열/종양관련 열	17	0.4
부종/말초부종/말초종창	13	0.4
감염 및 체내 침습		
요로감염/척추염/대장균/진균요로감염	17	7
호흡기, 흉부 및 종격 이상		
기침/가래를 동반한 기침	18	0
호흡곤란/운동성 호흡곤란	14	3.3
위장관계 이상		
구역	22	0.7
설사	17	2.6
변비	16	0.4

복통[a]	13	1.5
구토	12	1.9
피부 및 피하조직 이상		
발진[b]	16	1.5
가려움	12	0
근골격계 및 결합조직 이상		
근골격계 통증[c]	30	2.6
관절통	10	0.7
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	22	2.2
내분비 이상		
갑상선 이상[d]	15	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부불편감, 하복부 통증을 포함한다.

[b] 피부염, 여드름성 피부염, 수포성 피부염 및 발진이 일반화 된 것, 반점, 반점형 구진, 소양증을 포함한다.

[c] 요통, 뼈 통증, 근골격계 통증, 근골격계 불쾌감, 근육통, 목 통증, 말단 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[d] 자가면역 갑상선염, 혈중 TSH 감소, 혈중 TSH 증가, 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 저하증, 갑상선염, 티록신 감소, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, 유리 3-요오드티록신 증가, 3-요오드티록신 증가를 포함한다.

표 24. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치
(임상시험 CHECKMATE-275)

임상 검사	이 약[a]	
	환자(%)	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
림프구감소증	42	9
빈혈	40	7
혈소판감소증	15	2.4
백혈구감소증	11	0
혈액화학검사		
고혈당	42	2.4
저나트륨혈증	41	11
크레아티닌 증가	39	2.0
알칼리성 포스파타아제 증가	33	5.5

저칼슘혈증	26	0.8
AST 증가	24	3.5
고칼륨혈증	19	1.2
ALT 증가	18	1.2
저마그네슘혈증	16	0
리파아제 증가	20	7
아밀라아제 증가	18	4.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. (범위: 84-256명의 환자)

⑨ 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료: 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법

이 약과 화학요법과의 병용요법은 이전에 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도접합부선암 또는 식도선암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개 임상시험 CHECKMATE-649에서 평가되었다. 이 시험은 HER2 양성으로 알려진 환자 또는 중추신경계 전이가 치료되지 않은 환자를 제외하였다. 환자들을 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법을 투여 받도록 무작위 배정하였다. 환자들은 다음의 중 하나의 치료법을 투여 받았다.

- 이 약 240mg을 mFOLFOX6 (플루로우라실, 류코보린 및 옥살리플라틴) 과 2주 간격으로 병용투여 또는 2주 간격으로 mFOLFOX6 투여
- 이 약 360mg을 CapeOX(카페시타빈 및 옥살리플라틴)과 3주 간격으로 병용투여 또는 CapeOX 투여

환자들은 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전 최대 2년까지 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법으로 치료받았다. 노출기간의 중간값은 이 약과 화학요법과의 병용투여군이 6.8개월(범위: 0-33.5개월)이었고, 이 약과 화학요법에 6개월 초과로 노출된 환자는 54%, 1년 초과로 노출된 환자는 28%였다.

치명적인 이상사례는 이 약과 화학요법 병용투여군의 2%(16명)에서 발생하였고, 폐장염(4명), 발열성호중구감소증(2명), 뇌졸중(2명), 위장관독성, 장점막염, 패혈성 쇼크, 폐렴, 감염, 위장관 출혈, 장간막혈관혈전증 및 파종성혈관내응고를 포함하였다. 중대한 이상사례는 이 약과 화학요법 병용투여군의 52%의 환자에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 및/또는 화학요법이44%의 환자에서 중단되었고 76%의 환자에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

이 약과 화학요법 병용투여군의 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한

이상사례는 구토(3.7%), 폐렴(3.6%), 빈혈(3.6%), 발열(2.8%), 설사(2.7%), 열성호중구감소증(2.6%) 및 간질성 폐렴(2.4%)이었다. 이 약과 화학요법 병용투여군의 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 말초신경병증, 구역, 호중구감소증, 피로, 빈혈, 설사, 혈소판감소증, 구토, 식욕 감소, 복통, 변비, 아미노전달효소증가 및 근골격계 통증이었다.

표 25과 26에 CHECKMATE-649에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 25. 이 약과 화학요법 병용투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상사례

(임상시험 CHECKMATE-649)

이상사례	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
이상사례	99	69	98	59
신경계 이상				
말초신경병증[a]	53	7	46	4.8
두통	11	0.8	6	0.3
위장관계 이상				
구역	48	3.2	44	3.7
설사	39	5	34	3.7
구토	31	4.2	29	4.2
복통[b]	27	2.8	24	2.6
변비	25	0.6	21	0.4
구내염[c]	17	1.8	13	0.8
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로[d]	44	7	40	5
발열[e]	19	1.0	11	0.4
부종[f]	12	0.5	8	0.1
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	29	3.6	26	2.5
저알부민혈증[g]	14	0.3	9	0.3
검사 이상				
체중 감소	17	1.3	15	0.7
리파아제 증가	14	7	8	3.7
아밀라아제 증가	12	3.1	5	0.4
근골격 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[h]	20	1.3	14	2.0
피부 및 피하조직 이상				
발진[I]	18	1.7	4.4	0.1
손발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	13	1.5	12	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 이상				
기침[j]	13	0.1	9	0

이상사례	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
감염 및 체내 침습				
상기 호흡기 감염[k]	10	0.1	7	0.1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 감각이상, 감각저하, 말초운동신경병증, 말초감각운동신경병증 및 말초감각신경병증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.

[c] 아프타궤양,구강 궤양 및 점막 염증을 포함한다.

[d] 무력증을 포함한다.

[e] 종양 관련 발열을 포함한다.

[f] 종창, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.

[g] 혈중 알부민 감소를 포함한다.

[h] 등 통증, 뼈 통증, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[i] 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 탈락 발진, 결절성 발진, 홍반성 발진, 반점성 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 및 수포성 발진을 포함한다.

[j] 젖은 기침을 포함한다.

[k] 비인두염, 인두염 및 비염을 포함한다.

표 26. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치
(임상시험 CHECKMATE-649)

임상 검사	이 약과FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
혈액학검사				
호중구감소증	73	29	62	23
백혈구감소증	69	12	59	9
혈소판감소증	68	7	63	4.4
빈혈	59	14	60	10
림프구감소증	59	12	49	9
혈액화학검사				
AST증가	52	4.6	47	1.9
저칼슘혈증	42	1.6	37	1.0
고혈당증	41	3.9	38	2.7
ALT증가	37	3.4	30	1.9
저나트륨혈증	34	6	24	5

임상 검사	이 약과FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
저칼륨혈증	27	7	24	4.8
고빌리루빈혈증	24	2.8	21	2.0
크레아티닌 증가	15	1.0	9	0.5
고칼륨혈증	14	1.4	11	0.7
저혈당증	12	0.7	9	0.2
고나트륨혈증	11	0.5	7.1	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용투여군(범위:407-767명의 환자)과 FOLFOX 또는 CapeOX 투여군(범위:405-735명의 환자)

이전 치료경험이 있는 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

이 약의 안전성은 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암 환자 491명을 대상으로 이 약 또는 위약을 매 2주 동안 3mg/kg으로 투여한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-12에서 평가되었다. 투여 기간의 중간값은 1.92 개월(범위: 0-19.5개월)이었으며 이 임상시험에서 19%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여받았고 3.6%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약을 투여받은 환자의 7.0%, 위약을 투여받은 환자의 7.5%가 이상사례로 투여를 중단하였고 이 약을 투여받은 환자의 19%, 위약을 투여받은 환자의 17%에서 이상사례로 약물투여 지연이 있었다. 이 약을 투여 받은 환자의 40%와 위약을 투여받은 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다.

표 27에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 27. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 위약군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-12)

이상사례	이 약(330명)		위약(161명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
위장관계 이상				
구역	20	0.3	14	1.2
설사	18	1.2	9	0.6
변비	14	0.3	6	0
피부 및 피하조직 이상				
가려움	16	0	9	0

⑩ 식도 편평세포암

이 약의 안전성은 플루오로피리미딘과 백금제제를 기반으로 한 병용요법을 투여한 후, 이 치료에 불응성 또는 불내성을 보인 식도 편평세포암 환자 386명을 대상으로 한 무작위배정, 공개, 활성약 대조 임상시험 ONO-4538-24에서 평가되었으며, 환자는 이 약 240mg을 2주 간격으로 투여하거나 탁산 제제 (도세탁셀 또는 파클리탁셀)를 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하였다. 이 약 투여군의 노출 기간의 중간값은 2.69개월(범위: 0.0개월-29.2개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약 투여군의 26%는 6개월 이상, 9.4%는 1년 이상 이 약을 투여하였다.

영구 투여 중단으로 이어진 이상사례는 이 약 투여군의 13%, 대조군의 17%에서 발생하였다. 투여 지연으로 이어진 이상사례는 이 약 투여군의 26%, 대조군의 60%에서 발생하였다. 이상사례로 인한 용량 조절은 이 약 투여군에서는 보고되지 않았으며, 대조약을 투여한 환자군의 37%에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 30%, 대조군의 36%에서 발생하였다.

표 28에 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 28. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 대조군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

이상사례	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자의 백분율(%)			
피부 및 피하조직 이상				
가려움	12	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

표 29. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 대조군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율			
	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액화학검사				
크레아티닌 증가	80	0.5	68	0.5
AST 증가	40	6.8	31	1.0
알칼리성 포스파타아제 증가	33	5.2	22	1.0

ALT 증가	32	5.7	21	2.1
고칼슘혈증	21	6.8	14	3.1
TSH 증가[a]	20	N/A	14	N/A
TSH 감소[a]	13	N/A	3.6	N/A

[a]NCI CTCAE v4에 따라 등급을 나누지 않았다.

식도 편평세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서 이 약을 투여한 192명의 환자 중 3명(1.6%)의 환자에서 종양출혈이 발생하였다.

2) 시판 후 조사

이 약의 허가 후 사용 중, 다음과 같은 이상사례들이 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되고 있기때문에, 항상 이러한 이상반응들의 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

눈: 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome)

동종 조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) 이후 이 약 치료의 합병증: 치료 불응성, 중증 급성 및 만성 이식편대숙주질환(GVHD, graft versus host disease)

혈액 및 림프계 장애: (치명적 증례를 포함한) 혈구포식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), (치명적 증례를 포함한) 자가면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia)

3) 면역 매개성 이상사례

① 면역 매개성 폐렴

이 약은 코르티코스테로이드의 사용이 요구되며 다른 병인이 명확하지 않은 면역 매개성 폐렴을 야기할 수 있다. 치명적인 사례들이 보고되었다.

단독요법

단독요법으로 이 약을 투여 받은 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 3.1%(61명/1,994명)이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.5개월(범위: 1일-22.3개월)이었다. 면역 매개성 폐렴으로 인해 1.1%의 환자는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1.3%의 환자는 이 약 투여를 보류하였다. 폐렴을 나타낸 약 89%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 26일(범위: 1일-6개월)이었다. 67%의 환자가 완전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 8% 환자에서 폐렴이 재발하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 폐렴의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 6%(25명/407명)이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 24일-10.1개월)이었다. 면역 매개성 폐렴으로 2.2%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐렴을 나타낸 환자의 84%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 30일(범위: 5일-11.8개월)이었다. 68%의 환자가 완전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 13% 환자에서 폐렴이 재발하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 4.4%(24명/547명)이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.6개월(범위: 8일-9.2개월)이었다. 면역 매개성 폐렴으로 2.0%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 1.6%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐렴을 나타낸 환자의 약 92%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 4일-3.2개월)이었다. 약 8%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야했다. 79%의 환자가 완전히 회복되었다.

임상시험 CHECKMATE-227에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 병용투여한 환자의 9%(50명/576명)에서 면역매개성 폐렴이 발생하였으며, 4등급(0.5%), 3등급(3.5%), 2등급(4.0%) 면역매개성 폐렴을 포함한다. 4명(0.7%)의 환자가 간질성 폐렴으로 사망하였다. 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 5일-25+개월)이었다. 면역 매개성 폐렴으로 5%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.6%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐렴을 나타낸 환자의 100%가 전신 코르티코스테로이드를 투여 및 이후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 필요로 하였다. 72%의 환자가 폐렴이 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 13%(2명/16명)의 환자에서 폐렴이 재발하였다.

임상시험 CHECKMATE-9LA에서, 이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격, 2주기의 백금 기반 화학요법을 병용투여한 비소세포폐암 환자에서의 면역매개성 폐렴의 발생률과 심각성은 이 약과 이필리무맙을 병용투여한 환자에서 확인된 것과 유사하였다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 병용투여한 악성 흉막 중피종 환자에서의 면역매개성 폐렴의 발생률과 심각성은 비소세포폐암 환자에서 확인된 것 유사하였다.

② 면역 매개성 대장염

면역 매개성 대장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여한 환자에서, 면역 매개성 대장염의 발생률은 2.9%(58명/1,994명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 5.3개월(범위: 2일-20.9개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약 투여를 보류하였다. 약 91%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23일(범위: 1일-9.3개월)이었다. 4명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여 받아야했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 환자 중 대장염이 재발한 환자는 16%이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 대장염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생률은 26%(107명/407명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 3일-15.2개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 16%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 약 96%의 환자가 고용량

의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-12개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생률은 10%(52명/547명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.7개월(범위: 2일-19.2개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 3.5%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 4.2%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 약 83%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 21일(범위: 1일-27개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 88%의 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 환자는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 후에 대장염이 재발하였다.

③ 면역 매개성 간염

면역 매개성 간염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약을 단독으로 투여 받은 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 1.8%(35명/1,994명)이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.3개월(범위: 6일-9개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약의 투여를 보류하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23일(범위: 1일-2개월)이었다. 두 환자가 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 미코페놀레이트를 투여받아야 했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약의 투여를 재개한 환자 중 면역 매개성 간염이 재발한 환자는 29%이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 간염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된

것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 13%(51명/407명)이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.1개월(범위: 15일-11개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 92%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 간염이 재발한 환자는 약 11% 였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 7%(38명/547명)이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2개월(범위: 14일-26.8개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 3.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 3.1%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 92%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1.0개월(범위: 1일-4.0개월)이었다. 87%의 환자가 완전히 회복되었다.

④ 면역 매개성 내분비 이상

뇌하수체염

단독요법

이 약의 단독요법 환자 중 뇌하수체염의 발생률은 0.6%(12명/1,994명)이었다. 뇌하수체염이 발병하기까지 기간의 중간값은 4.9개월(범위: 1.4-11개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.2%는 투여를 보류하였다. 약 67%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 14일(범위: 5-26일)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 뇌하수체염의 안전성 프로파일은 다

른 암종에서 확인된 것과 유사하였다. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 뇌하수체염은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법으로 투여 받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 9%(36명/407명)이었다. 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 27일-5.5개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 3.9%가 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 1.0%가 투여 보류되었다. 약 75%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 56%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 1일-2.0개월)이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여 받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 4.6%(25명/547명)이었다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1.3-7.3개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 1.3%가 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%가 투여 보류되었다. 약 72%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 60%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 10일(범위: 1일-1.6개월)이었다.

부신기능부전

단독요법

단독요법 환자 중 부신기능부전의 발생률은 1%(20명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.3개월(범위: 15일 ~ 21개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.5%는 투여를 보류하였다. 약 85%의 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 25%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일-1개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 부신 기능 부전의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 부신기능부전은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법으로 투여 받은 환자 중 부신기능부전 발병률은 5%(21명/407명)이었으며, 기간의 중간값은 3.0개월(범위: 21일-9.4개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 0.5%는 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 1.7%는 투여를 보류하였다. 약 57%의 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 9일(범위: 1일-2.7개월)이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여 받은 환자 중 부신기능부전 발병률은 7%(41명/547명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 3.4개월(범위: 2.0-22.3개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 1.3%는 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.0%는 투여를 보류하였다. 약 93%의 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 22%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 12일(범위: 1일-5.6개월)이었다.

갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증

단독요법

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 9%(171명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.9개월(범위: 1일-16.6개월)이었다. 약 79%의 갑상선 기능 저하증 환자가 레보티록신을 투여받았고, 4%는 코르티코스테로이드를 투여받았다. 35%의 환자가 회복되었다.

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 기능 항진증의 발생률은 2.7%(54명/1,994명)였고, 발병하기까지 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 1일-14.2개월)이었다. 약 26%의 갑상선 기능 항진증 환자가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(9%), 프로필티오우라실(4%), 코르티코스테로이드(9%)가 사용되었다. 76%의 환자가 회복되었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 22%(89명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.1개월(범위: 1일-10.1개월)이었다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염 환자의 73%가 레보티록신을 투여받았으며 45%가 회복되었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 기능 항진증 발생률은 8%(34명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 23일(범위: 3일-3.7개월)이었다. 갑상선 기능 항진증 환자의 29%가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(24%)이 사용되었다. 94%의 환자가 회복되었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 22%(119명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.2개월(범위: 1일-21.4개월)이었다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염 환자의 76%가 레보티록신을 투여받았으며 31%가 회복되었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 기능 항진증 발생률은 12%(66명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 1.4개월(범위: 6일-14.2개월)이었다. 갑상선 기능 항진증 환자의 14%가 메티마졸을 투여받았고, 3% 환자에서 카르비마졸이 사용되었다. 85%의 환자가 회복되었다.

제1형 당뇨병

단독요법

단독요법 환자 중 당뇨병성 케토산증을 포함한 당뇨병의 발생률은 0.9%(17명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.4개월(범위: 15일-22개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 제1형 당뇨병의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은 1.5%(6명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.5개월(범위: 1.3-4.4개월)이었다. 병용요법은 1명의 환자에게 투여 보류하였고, 당뇨병이 발생한 1명의 환자에게는 투여를 영구적으로 중단하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은 2.7%(15명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 3.2개월(범위: 19일-16.8개월)이었다. 병용요법은 당뇨병이 발생한 환자의 33%에서 투여 보류하였고, 20%에서 투여를 영구적으로 중단하였다.

⑤ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

면역 매개성 신장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약의 단독요법에서 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 1.2%(23명/1,994명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.6개월(범위: 23일-12.3개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 0.8%는 이 약의 투여를 보류하였으며, 0.3%는 영구 중단하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 21일(범위: 1일-15.4개월)이었다. 48%의 환자가 완전히 회복되었다. 모든 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발 없이 이 약의 투여를 재개하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 2.2%(9명/407명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 9일-7.9개월)이었다. 면역 매개성 신

장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 0.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 0.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 67%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13.5일(범위: 1일-1.1개월)이었다. 모든 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발 없이 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 4.6%(25명/547명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.5개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 1.1%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 2.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 76%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 15일(범위: 1일-5.9개월)이었다. 64%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 1명의 환자가 신장염 및 신기능장애가 재발되었다.

⑥ 면역 매개성 피부 이상사례

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여 받은 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 9%(171명/1,994명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: <1일-25.8개월) 이었다. 면역 매개성 발진으로 환자 중 0.3%에서 이 약의 투여를 영구 중단하였고 0.8%에서 이 약의 투여를 보류하였다. 발진이 나타난 환자의 약 16%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 12일(범위: 1일-8.9개월)동안 투여받고 85%가 코르티코스테로이드 외용제를 투여받았다. 48%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진의 회복 후 이 약을 재투여 받은 환자 중 1.4%에서 발진이 재발했다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 피부 이상사례의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 22.6%(92명/407명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 18일(범위: 1일-9.7개월)이었다. 면역 매개성 발진은 이 약과 이필리무맙을 병용하는 환자 중 각각 0.5%와 3.9%에서 영구 중단 또는 보류를 야기했다. 발진이 나타난 환자의 약 17%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 14일(범위: 2일-4.7개월) 동안 투여 받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서,이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 16.6%(91명/547명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 1.9개월(범위: 1일-20.9개월)이었다. 면역 매개성 발진은 이 약과 이필리무맙을 병용하는 환자 중 각각 0.5%와 2.9%에서 영구 중단 또는 보류를 야기했다. 발진이 나타난 환자의 약 19%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 25일(범위: 1일-23.1개월) 동안 투여 받았다. 64%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 3.6%의 환자에서 발진이 재발했다.

⑦ 면역 매개성 뇌염

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여 받은 환자 중, 0.2%(3명/1,994명)에서 뇌염이 발생했다. 한 환자는 이 약에 노출된 지 7.2개월 후 이 약을 중단하고 코르티코스테로이드를 복용하였음에도 불구하고 치명적인 변연계 뇌염이 나타났다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 면역 매개성 뇌염은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 한 환자(0.2%)가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 후 뇌염

이 발생하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 1명의 환자(0.2%)가 약 4개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 후 뇌염이 발생하였다.

⑧ 기타 면역 매개성 이상사례

이 약으로 인해 다른 임상적으로 유의하고 잠재적으로 치명적인 면역매개 이상사례가 발생할 수 있다. 면역매개 이상사례는 이 약의 치료 중단 후에도 나타날 수 있다. 의심되는 모든 면역 매개 이상사례에서 다른 원인인 것은 제외한다. 이상사례의 중증도에 근거하여, 이 약을 영구중단하거나 투여보류하고, 고용량 코르티코스테로이드를 투여하며, 적절한 경우에 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링(서서히 감량)을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 사례의 중증도에 근거하여 코르티코스테로이드 테이퍼링이 완료된 후 이 약의 재개를 고려한다.
이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용요법을 투여 받은 다양한 임상시험의 환자 중 1.0% 미만에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상사례가 일부 치명적인 결과를 포함하여 발생하였다: 심근염, 횡문근융해, 근육염, 포도막염, 홍채염, 췌장염, 안면 및 외전신경 마비, 수초탈락, 류마티스성 다발성근육통, 자가면역 신경병증, 길랑-바레증후군, 뇌하수체기능저하증, 전신성 염증반응증후군, 위염, 십이지장염, 유육종증, 조직구 괴사성 임파선염(키쿠치 임파선염), 운동이상, 혈관염, 재생불량성 빈혈, 심막염, 근무력증후군, 혈구탐식성림프조직구증식증, 자가면역성용혈성빈혈

다른 면역매개성 이상사례와 함께 포도막염이 발생한 경우, 보그트 고야나기 하라다병일 수 있다. 이 약 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법을 투여 받은 환자에서 보그트 고야나기 하라다병이 보고되었으며, 이는 영구적인 시력 손상의 위험을 줄이기 위해 전신 스테로이드의 투여가 필요할 수 있다.

⑨ 주입관련반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

단독요법

이 약을 60분간 정맥 투여를 통해 단독요법으로 투여를 받은 환자 중 6.4%(127명/1,994명)에서 주입반응이 나타났다.

주입 속도에 대한 약동학 및 안전성 시험에서 확인된 주입반응은 이 약을 60분간 정맥으로 투여 받은 환자의 2.2%(8명/368명)에서 발생하였고 이 약을 30분간 정맥으로 투여 받은 환자의 2.7%(10명/369명)에서 발생하였다.

이 약을 60분간 정맥으로 투여 받은 환자에서 0.5%(2명/368명)와 이 약을 30분간 정맥으로 투여 받은 환자에서 1.4%(5명/369명)는 투여 시작 후 48시간 이내에 주입반응이 발생하였고 이것은 이 약의 투여 지연, 영구 중단 혹은 투여 보류를 야기하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 주입반응의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg을 정맥으로 60분간 투여받고 이필리무맙 3mg/kg을 병용요법으로 투여 받은 환자 중 2.5%(10명/407명)에서 주입반응이 나타났다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 5.1%(28명/547명)에서 주입반응이 나타났다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격 병용요법으로 투여 받은 악성 흉막 중피종 환자 중 12%(37명/300명)에서 주입관련반응이 나타났다.

⑩ 이 약 투여후 동종조혈모세포이식 합병증

PD-1 수용체를 차단하는 항체를 투여 받은 전후로 동종조혈모세포이식(HSCT)를 받은 환자에서 사망 및 다른 중대한 합병증이 발생할 수 있다. 이식과 관련된 합병증으로는 초급성 이식편대숙주반응(GVHD), 급성 이식편대숙주반응, 만성 이식편대숙주반응, 저강도 전처치 후 간정맥 폐색성 질환(VOD), 스테로이드-요구성 열성증후군 (감염원인 불명확)을 포함한다. 이런 합병증은 PD-1 차단과 동종조혈모

세포이식의 중재치료에 불구하고 발생할 수 있다.

4) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다.

단독요법 시 2주마다 이 약을 3mg/kg씩 투여 받고 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 2,085명 중 233명(11.2%)의 환자가 항니볼루맙항체 양성반응을 보였고, 15명(0.7%)의 환자에서 중화항체가 검출되었다. 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하거나 약동학 양상이 변경되는 증거는 없었다.

흑색종, 진행성 신세포암, 전이성 또는 재발성 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종 환자 중 이 약과 이필리무맙 병용요법 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자 중 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여 받은 환자의 26%(107명/411명), 이 약 3 mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자의 각각 36.7%(180명/491명) 및 25.7%(69명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여 받은 환자의 38%(149명/394명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 시, 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여 받은 환자의 0.5%(2명/411명), 이 약 3mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자 각각 1.4%(7명/491명) 및 0.7%(2명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여 받은 환자의 4.6%(18명/394명)에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다.

비소세포폐암 환자 중 이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격, 백금 기반 화학요법을 병용투여 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자의 34%(104명/308명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였으며, 2.6%(8명/308명)에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다.

전반적으로 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하는 증거는 없었다.

항체형성의 검출은 정량시험의 특이성과 민감성에 크게 좌우된다. 또한, 정량시험에서 중화항체를 포함한 양성 항체의 발생빈도는 분석방법, 시료처리, 시료수집 시점, 병용약물, 기저질환 등 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 다른 품목과 이 약의 항체 발생빈도의 비교는 잘못 판단될 소지가 있다.

4. 일반적 주의

1) 면역 매개성 폐렴

이 약의 투여로 면역 매개성 폐렴이 발생할 수 있다. 폐렴의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 폐렴이 의심되면 방사선 영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 또는 중증 이상(3-4등급)의 폐렴에 대해서는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 폐렴에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단하고 중등증(2등급) 폐렴으로 회복될 때까지 이 약으로 치료하는 것을 보류한다.

2) 면역 매개성 대장염

이 약의 투여로 면역 매개성 대장염이 발생할 수 있다. 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 대장염에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 대장염에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 5일 이상의 기간에 걸쳐 감량한다. 코르티코스테로이드 처치에도 불구하고 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

거대세포바이러스(CMV) 감염/재활성화가 코르티코스테로이드-불응성 면역 매개성 대장염 환자에서 보고되었다. 코르티코스테로이드-불응성 대장염의 경우, 다른 원인을 배제하기 위해 감염에 대한 정밀검사를 반복하는 것을 고려한다. 다른 원인들이 배제된 코르티코스테로이드-불응성 면역 매개성 대장염에는, 코르티코스테로이드 치료에 다른 면역억제제를 추가하거나, 코르티코스테로이드 치료를 다른 면역억제제로 대체하는 것을 고려해야 한다.

단독요법 시 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 대장염이 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협(4등급)하거나 이 약 투여 재개 시 대장염이 재발할 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

이 약과 이필리무맙의 병용요법 시 중등도(2등급)의 대장염 발생 시 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 대장염이나 또는 이 약 투여 재개 시 대장염이 재발한 경우에는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단한다.

3) 면역 매개성 간염

이 약의 투여로 면역 매개성 간염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 정기적으로 간기능 검사 이상에 대해 환자를 모니터링한다. 총 빌리루빈의 동반 상승과 관계없이 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 트랜스아미나제 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)의 트랜스아미나아제 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다.

중등증(2등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 보류하고, 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

4) 면역 매개성 내분비이상

뇌하수체염

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌하수체염이 발생할 수 있다. 뇌하수체염의 징후와 증상을 모니터링 한다. 중등증(2등급) 또는 그 이상의 뇌하수체염 발생 시 임상지침에 따른 호르몬 대체요법을 시행하고, 프레드니손 등가량으로 1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 정도의 뇌하수체염이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

부신기능부전

이 약의 투여로 면역 매개성 부신기능부전이 발생할 수 있다. 부신기능부전의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 정도의 부신기능부전에는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day의 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)에는 이 약의 투여를 보류하고 3등급 또는 4등급에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증

이 약의 투여로 자가면역 갑상선 기능이상이 발생할 수 있다. 갑상선 기능을 치료 전과 치료 중 주기적으로 모니터링한다. 갑상선 기능 저하증에 대해 호르몬 대체요법을 시행한다. 갑상선 기능 항진증의 경우, 관리를 위해 치료를 시작한다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증에 대해 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

제1형 당뇨병

이 약의 투여로 제1형 당뇨병이 발생할 수 있다. 고혈당을 모니터링한다. 중증(3등급) 고혈당인 경우 대사조절이 가능할 때 까지 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는(4등급) 고혈당인 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

5) 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

이 약의 투여로 면역 매개성 신장염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 정기적으로 혈청 크레아티닌 증가에 대해 환자를 모니터링한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고, 만일 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

6) 면역 매개성 피부 이상사례

이 약의 투여로 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사(TEN)를 포함한 면역 매개성 발진이 발생할 수 있다. 몇몇 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피괴사는 치명적이었다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사의 증상 또는 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고, 평가 및 치료를 위한 전문적 치료를 환자가 받을 수 있게 한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군이나 독성표피괴사가 확진되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.

면역 매개성 발진에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급)의 발진에는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급)에는 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 발진에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

7) 면역 매개성 뇌염

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌염이 발생할 수 있다. 신경학적 증상에 대한 환자

의 평가는 신경학 전문의와의 상담, 뇌 MRI, 요추천자를 포함하나 이에만 국한되는 것이 아니다.

중등증에서 중증의 신경학적 징후나 증상이 새롭게 발생한 환자는 이 약의 투여를 보류하고, 감염 또는 다른 원인에 의한 중등증 또는 중증의 신경학적 악화 여부를 배제할 수 있는지 평가한다. 만약 다른 병인이 배제되었다면, 면역 매개성 뇌염에는 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드 투여를 감량한다. 면역 매개성 뇌염 발생 시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

8) 기타 면역 매개성 이상사례

기타 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상사례가 발생할 수 있다. 면역 매개성 이상사례는 이 약의 투약 중단 후 발생할 수도 있다. 면역 매개성 이상사례가 의심되면 원인에 상관없이 이상사례의 중증도에 따라 이 약을 영구적으로 중단하거나 투여를 보류하고 고용량 코르티코스테로이드를 투여한다. 필요한 경우 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드 감량을 시작하고 적어도 1개월 이상에 걸쳐 감량을 계속한다. 이상사례의 중증도에 따라 코르티코스테로이드 감량 종료 후 이 약의 투약 재개를 고려한다.

9) 주입반응

중증의 주입반응은 1.0% 미만의 환자에서 보고되고 있다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입반응의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 경증 또는 중등증의 주입반응의 경우 투여를 보류하거나 주입속도를 늦춘다.

10) 이 약 투여후 동종조혈모세포이식 합병증

이식 관련 합병증이 있는 지 환자들을 면밀히 관찰하고 즉시 중재해야 한다. 동종조혈모세포이식(HSCT) 전후에 PD-1 수용체 차단 항체를 투여하는 것의 유익성 대비 위험성을 고려해야한다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

이 약 3mg/kg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 병용투여 시, 이 약

또는 이필리무맙 각각 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙 및 이필리무맙의 CL은 변화가 없었다.

이 약 1mg/kg을 3주 간격, 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 병용 투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 29% 증가하였으며, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 변하지 않았다.

이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 병용 투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 변화가 없었고, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 30% 증가하였다.

이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격, 화학요법을 병용투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 변화가 없었고, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 22% 증가하였다.

병용요법으로 투여 시, 니볼루맙의 CL은 항니볼루맙항체가 검출되는 경우 20% 증가하였다.

2) 아래의 경우는 병용에 주의한다.

약물	임상증상 처치방법	기전·위험인자
생백신 또는 약독화 생백신 또는 불활화 백신	접종한 백신에 대한 과도한 면역반응에 기인한 증상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 시행할 것	이 약의 T세포 활성화 작용에 따른 과도한 면역반응이 일어날 우려가 있음

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

작용기전과 동물시험결과에 근거하여 이 약을 임부에 투여할 경우 태아 손상을 일으킬 수 있다. 생식독성시험에서 이 약은 원숭이의 기관형성기부터 출산을 통하여 유산과 조기 사망이 증가하였다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 이 약은 면역글로블린 G4(IgG4)이므로 이 약은 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 이 약은 임신 중기 및 후기에 영향을 줄 가능성이 높다. 사람에 대한 약물관련 위험에 대한 자료는 없다. 임부에게는 태아에 미칠 잠재적 영향을 알려주어야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유에 존재하는지 여부는 알 수 없다. 항체를 포함하여 많은 약물이 모유로 이행하기 때문에, 중대한 이상사례의 가능성이 있으므로 이 약의 치료기간 동안 모유수유를 중단하는 것이 좋다.

3) 가임여성(피임)

이 약의 작용기전에 따라 임신한 여성이 투여 받은 경우 치명적인 위험이 발생할 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용 경험이 없음).

8. 고령자에 대한 투여

단독요법 임상시험 CHECKMATE-017, 057, 066, 025, 067에서 무작위 배정된 1,359명의 환자 중 39%가 65세 이상이었고 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-238(흑색종에서의 수술 후 보조요법)에서 26%의 환자가 65세 이상이었고 3%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.
임상시험 CHECKMATE-037, 205, 039 및 141에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067에서 무작위 배정된 314명의 환자 중 41%가 65세 이상, 11%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-214에서 무작위 배정된 550명의 환자 중 38%가 65세 이상, 8%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-227 (비소세포폐암)에서 무작위 배정된 576명의 환자 중 48%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약 360mg 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격, 백금 기반 화학요법 3주 간격(2회 투여)의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9LA (비소세포폐암)에서 무작위 배정된 361명의 환자 중 51%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1m/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-743(악성 흉막 중피종)에서 무작위 배정된 303명의 환자 중 77%가 65세 이상, 26%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약 240mg 2주간격 또는 360mg 3주간격으로 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-649(위 선암, 위식도접합부 선암, 식도선암)에서 무작위 배정된 1,581명의 환자 중 39%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10mg/mL가 되도록 한다. 총 주입량은 160mL를 넘지 않도록 한다.
- 체중이 40 kg 미만인 환자는 총 주입량이 체중의 4mg/kg를 넘지 않도록 한

다.

- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 8시간 내에 사용한다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 얼리지 않는다.

2) 투여 경로

- 반드시 정맥 내 투여로 하고 피하, 근육 내에는 투여하지 않는다.

3) 투여 시

- 이 약은 점적 정맥주사용으로만 투여하고 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 이 약의 투여 시 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2-1.2㎛)를 사용하여 30분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 주입 종료후 점적주입 라인을 세척한다.
- 이필리무맙과의 병용요법 시, 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입해야한다. 이필리무맙과 화학요법 병용요법 시, 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 화학요법을 주입해야한다. 화학요법과의 병용요법시, 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 화학요법을 주입해야한다. 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

임상시험 CHECKMATE-238은 무작위배정, 이중눈가림 임상시험으로 완전 절제술을 받은 AJCC 7판을 기준으로 진단된 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 906명을 대상으로 진행되었다. 환자들은 무작위배정 이전 12주 이내에 질병의 음성 경계가 확인된 흑색종의 완전 절제술을 받아야 했다. 환자 중 안구/포도막 흑색종, 자가 면역 질환 이력이 있거나, 전신 코르티코스테로이드(하루 10mg 이상의 프레드니손 또는 등가량 이상) 또는 다른 면역억제제 투여를 필요로 하는 상태, 수술을 제외한 이전 흑색종 치료를 받은 환자, 중추신경계 병변의 신경외과적 절제 후 방사선 요법을 받은 환자, 무작위배정 6개월 이상 이전에 수술 후 보조요법으로서 인터페론의 투여를 완료한 환자는 모집 대상에서 제외되었다. 환자들은 PD-L1 상태(양성[5% 수준을 기준으로] 대 음성/불명확)와 AJCC 병기 (ⅢB/C기 대 Ⅳ

M1a-M1b기 대 IV M1c기)를 기준으로 층화되었다.

환자들은 1:1 무작위배정되어 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 정맥 투여 받거나, 이필리무맙 10mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여 받은 후 24주차를 시작으로 12주 간격으로 최대 1년까지 투여받았다.

주요 유효성 지표는 무재발 생존으로, 무작위배정일과 최초 재발(국소, 영역 재발 또는 원격 전이), 새로운 원발성 흑색종 또는 사망(원인에 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다. 환자들은 첫 2년간은 12주마다 종양 평가를 위해 영상 검사를 시행하였고, 그 이후에는 6개월마다 시행하였다.

환자 연령의 중간값은 55세(범위: 18-86세), 남성이 58%, 백인이 95%, 90%의 환자들이 ECOG 수행 상태가 0이었다. 질병 특성은 AJCC IIIB기(34%), IIIC기(47%). IV기(19%), M1a-b기(14%), BRAF V600 변이 양성(42%), BRAF 야생형(45%), LDH 상승(8%), 종양세포 세포막의 PD-L1 발현율이 5% 이상으로 진단된 환자(34%), 육안으로 보이는 림프절(48%), 궤양성 종양(32%)이었다. 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약 투여군은 이필리무맙 10mg/kg 투여군과 비교하여 무재발생존에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

유효성 결과는 아래 표 30과 그림 1에 나타냈다.

표 30. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

	이 약 (452명)	이필리무맙 10mg/kg (453명)
무재발 생존		
질병 재발 혹은 사망	154 (34.0%)	206 (45.5%)
무재발 생존 중간값(개월)	NR[a]	NR[a]
위험비(97.6% CI)[b] p-value[c,d]	0.65 (0.51, 0.83) p<0.0001	

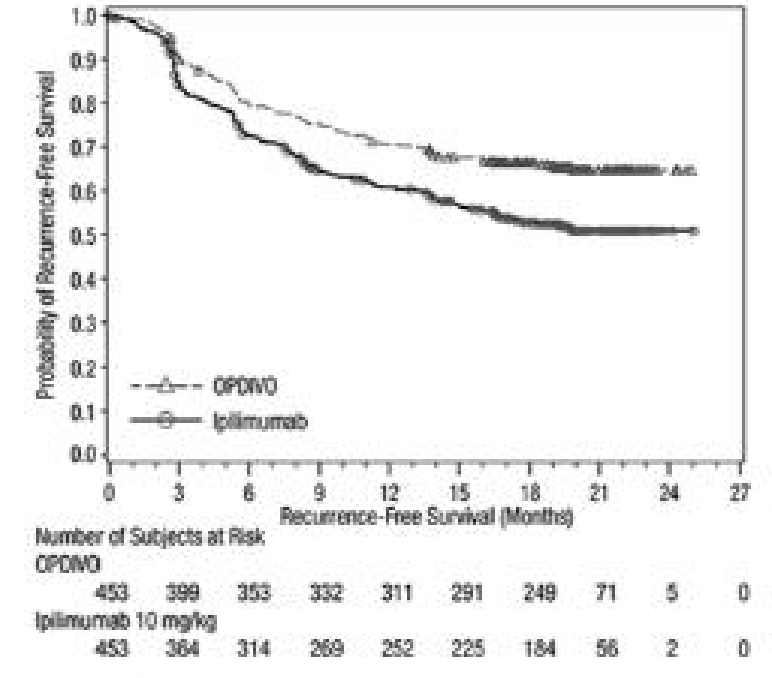
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

[b] 층화 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.

[c] 층화된 로그 랭크 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

[d] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.0244와 비교하였다.

그림 1. 무재발 생존 (임상시험 CHECKMATE-238)



② 이전에 치료경험이 없는 신세포암

임상시험 CHECKMATE-214는 1:1 무작위배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 진행되었다. 환자들은 PD-L1 수치와 관계없이 모집되었다. 임상시험 CHECKMATE-214에서는 과거 혹은 현재 뇌 전이가 있거나, 활동성 자가면역질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들이 제외되었다. 환자들은 IMDC 예후 점수(International Metastatic RCC Database Consortium prognostic score) 및 지역을 기준으로 층화되었다.

유효성은 IMDC 기준에 따른 6가지 예후 위험인자 중 최소 1가지 이상을 가지고 있는 중간위험(intermediate risk) 혹은 고위험(poor risk) 환자군에서 평가되었다(최초 신세포암 진단을 받은 시기로부터 무작위배정까지 1년 미만의 기간, Karnofsky 수행도 80% 미만, 정상 하한치보다 낮은 헤모글로빈 수치, 10mg/dL 초과의 칼슘 보정수치, 정상 상한치보다 높은 혈소판 수치, 정상 상한치보다 높은 절대 호중구 수).

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었으며, 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 약을 투여하였다.

- 이 약 3mg/kg와 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 425명), 또는
- 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주

기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 422명)

환자 연령의 중간값은 61세(범위: 21-85세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 8%이었다. 다수의 환자는 남성(73%), 백인(87%)이었으며, Karnofsky 수행도가 70-80%인 환자가 26%, 90-100%인 환자가 74%이었다.

주요 유효성 결과는 중간 혹은 고위험군 환자군에서의 전체생존, 무진행생존(IRRC 평가), 객관적반응률(IRRC 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용투여군의 전체생존 및 객관적 반응률은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 21 및 그림 2). 전체 생존의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 31에 나타내었다.

표 31. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

	중간/고위험 환자군	
	이 약과 이필리무맙 병용 (425명)	수니티닙 (422명)
전체 생존		
사망	140 (32.9%)	188 (44.5%)
생존 중간값(개월)	NE	25.9
위험비(99.8% CI)[a]	0.63 (0.44, 0.89)	
p-value[b,c]	<0.0001	
객관적 반응률(95% CI)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
p-value[d,e]	<0.0001	
완전 관해	40 (9.4%)	5 (1.2%)
부분 관해	137 (32.2%)	107 (25.4%)
치료반응기간 중간값(개월)(95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
무진행 생존		
질병진행 혹은 사망	228 (53.6%)	228 (54.0%)
무진행 생존 중간값(개월)	11.6	8.4
위험비(99.1% CI)[a]	0.82 (0.64, 1.05)	
p-value[b]	NS[f]	

[a] 층화 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.

[b] 층화된 로그 랭크 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

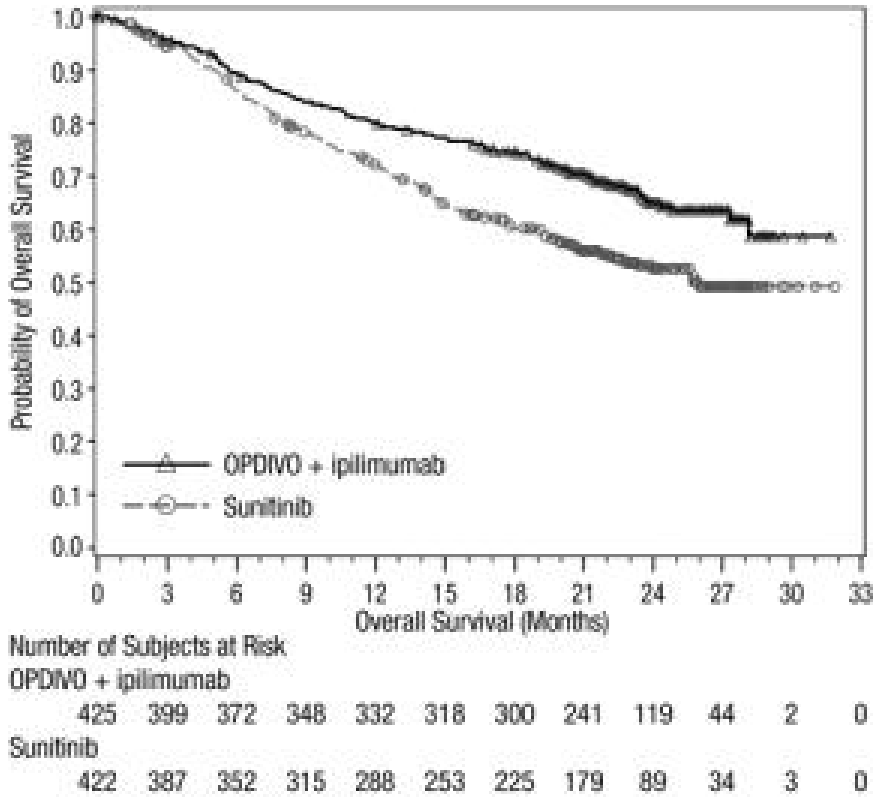
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

[e] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.001와 비교하였다.

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 2. 전체 생존 (중간 혹은 고위험 환자군) (임상시험 CHECKMATE-214)



임상시험 CHECKMATE-214에서는 IMDC 기준에 따른 예후가 양호한 저위험 (favorable risk) 환자들 (249명) 역시 이 약과 이필리무맙 병용투여군 (125명) 또는 수니티닙 투여군 (124명)으로 무작위배정하여 평가하였다. 이 환자들은 유효성 분석군에 포함되지 않았다. 저위험 환자군에서 수니티닙 투여군 대비 이 약과 이필리무맙 병용투여군의 전체생존 위험비는 1.45(95% CI: 0.75, 2.81)였다. 이전 치료 경험이 없는 저위험 신세포암 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용요법의 유효성은 확립되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2 ~ 8℃) 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	2021.01.26.	2021.01.26.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.03.04.	2021.03.02.	-	-	-	-
보완접수 일자	2021.04.23.	2021.04.26.	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.06.10.	2021.05.12.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 옵디보주의 백금기반 화학요법과의 병용요법으로서 비소세포폐암 1차 요법, 이필리무맙과의 병용요법으로서 악성흉막중피종 1차 요법 및 백금기반 화학요법과의 병용요법으로서 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1차 요법에 대한 효능효과 추가를 신청하였음.
- 악성흉막중피종 1차 요법에 대한 치료적 확증시험에서 니볼루맙과 이필리무맙과의 병용요법은 백금기반 화학요법 대비 OS의 통계적 유의성을 입증하였음.
- 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1차 요법에 대한 치료적 확증시험에서 니볼루맙과 백금기반 화학요법의 병용요법은 백금기반 화학요법 대비 OS의 통계적 유의성을 입증하였음.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 1) 악성흉막중피종 1차 요법으로서 이필리무맙과의 병용요법, 2) 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1차 요법으로서 백금기반 화학요법과의 병용요법의 타당성(적합성)이 인정됨.

[약어 및 정의]

- GC : Gastric cancer(위선암)
- GEJC : Gasrtoesophageal cancer(위식도접합부 선암)
- EAC : Esophageal adenocarcinoma(식도선암)
- OS : Overall survival(전체 생존)
- DOR : Duration of respon(반응 기간)
- PFS : Progression-free survival(무진행 생존)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : (421) 항악성종양제
- 작용기전 : PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 옵디보주의 이미 허가받은 사항에 비소세포폐암 1차 치료 (백금 기반 화학요법과의 병용요법), 악성흉막 중피종 1차 치료 (이필리무맙과의 병용요법), 위암 1차 치료 (플로오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법)에 대한 적응증을 추가하기 위하여 ‘효능·효과’, ‘용법·용량’, ‘사용상의 주의사항’에 대한 허가변경을 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 악성 흉막 중피종
  - 악성 흉막 중피종(Malignant pleural mesothelioma, MPM)은 희귀하고 국소 침습적이며 매우 공격적인 흉막 암이다. MPM 환자들은 보통 예후가 매우 불량하며 5년 초과 생존율이 10%미만이다. 중피종은 전 세계적으로 약 31,000명에게 이환되며 매년 약 30,000 건의 신규 증례가 진단된다. 총 발생률은 미국과 영국에서 가장 높지만, 1 인당 발생률은 호주와 이탈리에서도 높은 순위를 차지하고 있다. MPM 의 전 세계 발생률은 과거 십년 동안 지속적으로 상승했으며 2020년에 최고치로 추

정되었다. 석면에 대한 직업적 노출이 MPM 과 관련된 가장 중요한 위험인자이다. 석면 작업자 중 MPM이 발생할 평생 위험도는 10%에 달할 것으로 생각된다. 인도, 브라질, 중국, 러시아 등의 산업 국가에서 석면의 비규제적 사용이 지속되고 있다는 것은 최고 발생률이 지난 후에도 MPM이 지속적으로 전 세계적으로 유의한 건강 문제가 될 것이라는 것을 의미한다. 석면에 대한 비직업적 노출(예: 석면이 풍부한 토양 또는 기타 섬유상 규산염의 흡입) 역시 MPM의 위험도 증가에 기여할 수 있다.

- MPM은 증상이 비특이적으로 지연 발생하므로 일반적으로 진행된 병기에 진단된다. 흉강경검사 또는 경피생검(흉강경검사가 금기인 경우)이 MPM 의 진단을 위한 최선의 방법이다. 이러한 절차는 면역조직화학 검사를 통한 MPM의 신뢰성 있는 진단에 필요한 크기가 큰 병리학적 검체를 제공한다. MPM의 조기 감지 또는 진단을 위해 여러 종양 표지자를 시험해왔지만, 어느 것도 신뢰성이 없는 것으로 보인다. MPM의 세 가지 주요 조직학적 아형, 즉 상피형(가장 흔함), 육종형 및 혼합형(biphasic)이 잘 규명되어 있으며, 비 상피형 아형이 예후가 가장 불량하다. 성별 역시 MPM 의 알려진 예후 인자로, 일반적으로 여성이 남성보다 생존 기간이 더 길다. MPM 측정을 위한 최적의 접근법에는 수정된 고형암 반응평가 기준(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, m-RECIST)에 따라 컴퓨터 단층촬영(computerized tomography, CT) 스캔에서 측정 부위를 확인하기 위한 영상의학전문의의 전문지식이 필요하다. 이러한 기준에도 불구하고, 그 경계가 분명한 병변이 적다는 점을 고려할 때 영상 자료에 기초한 MPM 의 평가는 어려우며 무진행 생존(progression-free survival, PFS) 및 객관적 반응률(objective response rate, ORR)이 신뢰할 수 있는 평가변수가 아니다. MPM 은 증상이 비특이적으로 지연 발생하므로 일반적으로 진행된 병기에 진단된다. 신규 진단 환자 대부분은 절제불가능한 MPM 이 있거나 수술 후보(즉, 연령 또는 의학적 동반질환)로 적합하지 않다. 따라서 전신 요법이 질병 조절 및 생존기간 연장을 목적으로 하는 일차 치료 선택안이다.
- MPM 의 표준 치료

  지난 15 년 동안 MPM 에 대한 표준치료(standard of care, SOC)의 1 차 화학요법은 페메트렉시드와 시스플라틴의 병용요법이었으며, 이는 시스플라틴 단독요법보다 더 유익한 것으로 나타났다. MPM 환자들은 이 SOC 이용 시 전체 생존(overall survival, OS) 중위 기간이 12 개월이고 5 년 생존율은 10% 미만이다. 페메트렉시드-시스플라틴 화학요법은 또한 삶의 질을 향상시키고 호흡곤란과 같은 일부 증상을 완화시킨다. 페메트렉시드 + 시스플라틴이 1 차 절제불가능한 MPM 의 SOC 이기는 하지만, 카르보플라틴 역시 특히 시스플라틴에 내약성이 없는 대상자에게 페메트렉시드와 함께 권장된다.

  화학요법을 받은 적이 없는 MPM 시험대상자에 대해 출판된 자료에 근거할 때, 임상적 유효성은 카르보플라틴 및 시스플라틴 기반 요법 간 유사하다. 선별된 환자를 대상으로 베바시주맙을 이용한 제 2 상 Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)-Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study(MAPS)에서 제시된 바와 같이, 백금/페메트렉시드 화학요법에 항 혈관형성제를 첨가하여 1 차 치료의 개선이 관찰되었다. 그러나 이러한 베바시주맙 병용요법은 보건당국의 승인을 받지 못했다. 이 시험에서 베바시주맙 병용 군의 중위 OS 는 페메트렉시드와 시스플라틴 대조군의 16.1 개월 대비 18.8 개월로 개선되었으며, 중위 PFS 는 대조군의 7.3 개월 대비 베바시주맙 병용 군에서 9.2 개월이었다. 예상했던 바와 같이, 베바시주맙의 추가로 3 등급 이상 고혈압(23% vs 0)과 혈전 사례(6% vs 1%)가 대조군 대비 높아져 3/4 등급 독성 비율을 증가시켰다. 베바시주맙 병용군의 경우 대조군에서보다 더 많은 환자가 독성 효과로 인해 요법을 중단했다(24.3% vs. 6.0%). 이와 같이 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)와 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO) 진료지침에서 베바시주맙, 시스플라틴, 페메트렉시드의 3 제 요법을 베바시주맙에 금기가 아닌 환자들에게 제공할 수 있다고 권고하고 있

다.

- 충족되지 못한 의학적 필요

MPM은 예후가 불량한 공격적인 악성 종양이다. 시스플라틴 또는 카르보플라틴 및 페메트렉시드 병용요법에 기초한 의학적 치료는 MPM 환자들에 대한 표준 1 차 접근법이었다. 그러나 이러한 치료법은 장기간 유익성을 갖지 않는다. 최근에는 화학요법과 베바시주맙을 투여한 새로 진단된 MPM 환자에서 중위 OS가 2개월을 초과하여 개선되었다는 보고가 있었다. 그러나 3제 요법에 대한 내약성은 특정 환자군으로 한정될 수 있다. MPM을 위한 이상적인 2 차 약제는 여전히 불확실한 상태이다. 최근 메타분석에 근거할 때, 질병이 진행된 후, 1차 요법 중 또는 1차 요법 이후 추가 치료를 바라는 MPM 환자의 경우 고식적 화학요법 또는 기타 실험적 약제를 고려할 수 있다. 따라서 새로운 치료 접근법이 필요한 상태이다.

- 위선암, 위식도접합부 선암, 식도선암

- GC는 전 세계에서 5번째로 많은 암이자 3번째로 많은 암 관련 사망 원인이다. 식도암은 전 세계에서 7번째로 많은 암이자 6번째로 많은 암 관련 사망 원인이다. GC/GEJC/EAC는 전 세계의 주요 암 관련 사망 원인으로, 2018년 전 세계 100만 건의 사망이 추정된다. 선암은 전 세계에서 가장 흔한 (> 90%) GC의 조직학적 하위유형이며 EAC가 북미 및 유럽(EU)에서 증가하였다. GEJC는 해부학적으로 원위부 식도와 근위부 위 전반에 위치하며, 그 위치와 동일한 선암 조직학으로 인해 GEJ 종양은 자주 GC와 함께 분류된다. 진행성 또는 전이성 EAC, GEJC, GC는 비슷한 질병이라고 여겨지며 동일한 치료 방법이 권장된다.
- 진행성 또는 전이성 GC/GEJC/EAC의 표준치료

백금 성분(옥살리플라틴 및 시스플라틴) 및 플루오로피리미딘(5-플루오로우라실[5-FU], 카페시타빈 및 테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨[S1])이 지리적 지역 전반에서 전이성 GC/GEJC/EAC의 일차 표준치료라고 여겨진다. 전 세계 보건당국은 이런 화학요법을 제2/3상 무작위배정 시험에서 활성 대조약으로 인정한다. GC/GEJC/EAC에서 서로 다른 생존 결과가 지역 전반에서 보고되었다. OS 중앙값은 아시아 국가에서 12~14개월, 미국(US) 및 유럽에서 8~11개월이다.

지난 십 년간 주료 분자 표적제인 여러 새로운 임상시험용 약물이 백본 백금 및 플루오로피리미딘 요법에 추가한 일차치료 상황에서 조사되었다. 인간 상피성장인자 수용체 2(HER2) -양성 집단(약 20%의 시험대상자가 일차치료 GC/GEJC에서 HER2 양성)을 표적하고 이 집단에서만 유익성을 보이는 트라스투주맙을 제외한 이런 약물은 무작위배정 시험에서 생존 유익성을 보이지 않았다. 트라스투주맙 + 화학요법은 HER2 양성 시험대상자에서 화학요법 대비 생존 개선을 제공하여, 추적관찰 중앙값 17.1개월에서 OS 중앙값이 13.5 vs 11.0개월이었다(HR = 0.74).

- 충족되지 못한 의학적 필요

세포독성 화학요법은 예후가 불량한(OS 중앙값 <1년) HER2 음성 GC/GEJ/EAC의 표준치료로 여전히 남아 있다. 트라스투주맙(표적 요법) + 화학요법은 HER2 양성 전이성 위 또는 GEJ 선암 요법에만 승인되어 있다. 하지만, 단지 약 20%의 시험대상자가 일차치료 GC/GEJ에서 HER2 양성이다. 일차치료 GC/GEJC/EAC에 생존 유익성을 개선하는 새로운 치료법이 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음(기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국(FDA) 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 악성중피종 1차 요법
  - 2상 1건, 3상 1건
- 위선암, 위식도접합부 선암, 식도선암
  - 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- **임상시험 개요**

<악성흉막중피종>

시험번호	목표	시험설계/방법	시험대상자	결과요약

CA209743 (3상)	절제불가능한 악성흉막중피종 시험대상자의 1차 치료제로 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴 요법에 대한 니볼루맙+이필리무맙의 OS를 비교	무작위 배정(1:1), 공개 시험군 : 니볼루맙 3mg/kg Q2W + 이필리무맙 1mg Q6W (최대 24개월, 독성 또는 질병 진행까지) 대조군 : 시스플라틴 75mg/m^2 또는 카보플라틴 AUC 5 + 페메트렉시드 500mg/m^2, 21일 주기, 6주기	전체: 605명 니볼루맙+이필리무맙 : 303명 화학요법 : 302명	· 니볼루맙+이필리무맙은 화학요법에 비해 OS 개선 - 니볼루맙+이필리무맙 : 18.07개월(95% CI: 16.82, 21.45), 화학요법 : 14.09개월(95% CI: 12.45, 16.23), HR = 0.74(96.6% CI: 0.60, 0.91) - 안전성 프로파일은 병용요법에 대해 알려진 프로파일과 유사
IFCT-1501 MAPS2 (2상)	절제불가능한 악성흉막중피종 시험대상자에서 12주 시점에 질병 조절률(DCR)로 측정한 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 유효성을 평가	제2상, 무작위 배정, 비대조, 공개 시험 **니볼루맙**: 니볼루맙 3 mg/kg Q2W **니볼루맙+이필리무맙**: 니볼루맙 3mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W	pemetrexed-platinum 요법을 포함하여 최소 1차 이상의 전신요법을 받은 환자 **니볼루맙** : 63명 **니볼루맙+이필리무맙** : 62명	· 12주 DCR : 니볼루맙+이필리무맙 50.0%(95% CI: 31.2, 57.7), 니볼루맙 단독요법 44.4%(95% CI: 31.2, 52.7)

<위선암, 위식도 접합부 선암, 식도선암>

시험번호	목표	시험설계/방법	시험대상자	결과요약
CA209649	진행성 또는 전이성 위암 또는 위식도접합부 암 환자에 대한 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법의 OS 및 PFS 비교	니볼루맙 + 화학요법 니볼루맙 360mg + XELOX Q3W 또는 니볼루맙 240mg + FOLFOX Q2W 화학요법 XELOX Q3W 또는 FOLFOX Q2W	전체 1581명 니볼루맙 + 화학요법 : 789명 화학요법 792명	· PD-L1 CPS ≥ 5, 1 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 니볼루맙 + 화학요법의 화학요법 대비 OS 개선 - PD-L1 CPS ≥5 : HR = 0.71(98.4% CI: 0.59, 0.86) - PD-L1 CPS ≥1 : HR = 0.77(99.3% CI: 0.64, 0.92) - 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.80(99.3% CI: 0.68, 0.94)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **CA209743 (악성흉막중피종)**

시 험 명	절제불가능한 흉막 중피종에서 1차 요법으로 페메트렉시드와 시스플라틴 또는 카르보플라틴

	대비 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 제3상, 무작위 배정, 공개 임상시험		
임상단계	3상		
시험기관 기관명	21개 국의 103개 시험기관	연구책임자	
		시험기간	2016년 - 2020년
시험목적	1차 목적: 절제불가능한 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma, MPM) 시험대상자에서 1차 치료로 이필리무맙과 병용한 니볼루맙 대 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴 요법의 전체 생존(overall survival, OS)을 비교한다. 2차 목적: · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 1차 치료로 이필리무맙과 병용한 니볼루맙 및 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴의 눈가림된 독립적 중앙검토(blinded independent central review, BICR)로 확인한 객관적 반응률(objective response rate, ORR)을 평가한다. · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 1차 치료로 이필리무맙과 병용한 니볼루맙 및 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴의 BICR로 확인한 질병 조절률(Disease Control Rate, DCR)을 평가한다. · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 1차 치료로 이필리무맙과 병용한 니볼루맙 및 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴의 BICR로 확인한 무진행 생존(progression-free survival, PFS)을 평가한다. · 예정세포사 리간드 1(programmed death ligand 1, PD-L1) 발현이 ORR, PFS 및 OS에 대한 예측적 생체표지자인지 여부를 평가한다. 주요 탐색적 목적은 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(니볼루맙+이필리무맙) 병용 및 백금 기반 2제 화학요법의 안전성 및 내약성을 평가하고, 니볼루맙+이필리무맙의 면역원성의 특성을 규명하며, EuroQol Group의 자가 보고 건강 상태 3단계 버전(EQ-5D-3L) 시각상사척도 및 효용성 지수를 사용하여 전반적 건강 상태 및 건강 효용을 평가하고, 폐암 증상(Lung Cancer Symptom, LCSS)-Meso 척도를 사용하여 암 관련 증상 및 삶의 질을 평가하는 것이었다.		
대상질환 및 피험자수	등록 703명, 무작위 배정 605명, 투여 584명		
시험내용 투여군 투여방법(투여경로) 투여기간 기타	CA209743은 치료를 받은 적이 없는 절제불가능한 MPM 성인 환자(18세 이상)의 1차 치료제로 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴 6주기 대비 이필리무맙 1mg/kg 6주마다(Q6W)와 병용한 니볼루맙 3mg/kg 2주마다(Q2W)를 평가한 무작위 배정(1:1), 공개, 제3상 임상시험이었다. 무작위 배정은 종양 조직 상피형 vs 비상피형(육종형 또는 혼합 조직 아형) 및 성별(남성 vs 여성)에 따라 층화되었다. 시험대상자들은 A군 또는 B군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다. · A군: 시험대상자들은 최대 24개월 동안 또는 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 니볼루맙 3mg/kg IV Q2W + 이필리무맙 1mg/kg을 정맥 내(IV) Q6W로 투여받았다. 흉막 중피종에 대한 수정된 고형암 반응평가기준(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, m-RECIST)과 RECIST 1.1을 적용하여 정의된 것으로, 시험자가		

	평가하고 BICR에서 확인한 최초 진행 이후의 투여는 시험대상자에게 시험자가 평가한 임상적 유익성이 있고 요법에 대한 내약성이 있는 경우 허용되었다. · B군: 시험대상자들은 6주기 동안 21일 주기의 제1일에, 또는 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 페메트렉시드 500mg/m2 + 시스플라틴 75mg/m2 또는 카르보플라틴 곡선하 면적(area under the curve, AUC) 분당 밀리리터당 5mg을 투여받았다. 요법 후 추적관찰 기간은 시험대상자가 A군의 모든 요법을 중단하기로 결정되었을 때 또는 B군에서 최대 6주기의 화학요법이 완료되었을 때 시작되었다. 질병 진행 이외의 사유로 요법을 중단한 시험대상자는 BICR로 진행이 확인될 때까지 종양 평가(임상적으로 가능한 경우)를 지속했다. MPM 및/또는 반응 평가를 위한 RECIST 1.1 기준에 따라 시험자가 평가한 방사선학적 진행 시점에, 시험기관은 BICR에 컴퓨터 단층 촬영(computerized tomography, CT) 스캔을 제출해야 했다. 질병 진행은 요법을 중단하기 전 BICR에 의해 확인되어야 했다. 시험대상자는 이러한 독성이 해소되거나, 베이스라인으로 복귀되거나, 비가역적인 것으로 간주될 때까지, 약물 관련 독성에 대해 추적관찰되었다. 모든 이상반응은 시험약의 마지막 투여 후 최소 100일 동안 문서화되었다. 처음 2회의 추적관찰 방문을 완료한 후, 시험대상자는 3개월마다 생존에 대해 추적관찰되었다. 생존 추적관찰 방문은 전화 통화 또는 진료실 방문으로 실시할 수 있었다. Bristol-Myers Squibb (BMS)은 임상시험 계획서에서 정한 허용 기간 범위 외에 모든 투여 시험대상자에 대해 생존 자료를 수집하도록 요청할 수 있었다. 이 요청 시점에, 해당 시험대상자가 모든 연락에 대한 동의를 철회하지 않는 한, 각 시험대상자에게 연락하여 생존 상태를 확인하였다.
선정제외기준	시험 모집단에는 절제불가능하고 근치 목적의 요법(화학요법과 함께 또는 단독 수술)으로 치료할 수 없는 진행성 MPM 진단이 조직학적으로 입증된 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0~1의 성인(≥ 18세) 남성 및 여성 시험대상자가 포함되었다. 상피형 vs 비상피형 조직 확인이 필요했다. MPM에 대한 이전 요법은 허용되지 않았으며, 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-CTLA-4 항체, 또는 특히 T 세포 공동자극 또는 관문 경로를 표적으로 하는 다른 항체나 약물을 사용한 이전 치료도 허용되지 않았다.
평가변수 유효성 안전성	유효성: OS는 1차 평가변수였다. 2차 평가변수는 BICR-평가 PFS(1차 정의, 후속 요법 고려)와 BICR 평가 ORR이었으며, 여기에는 반응 기간(duration of response, DoR), 반응까지의 시간(time to response, TTR), 질병 조절률(disease control rate, DCR) 평가가 포함되었다. PD-L1과 임상 유효성 척도(OS, PFS, ORR) 간의 관련성 역시 2차 평가변수였다. 안전성: 안전성 및 면역원성은 탐색적 평가변수였다. 안전성 평가는 사망 빈도, 중대한 이상반응(serious adverse event, SAE), 중단을 초래한 이상반응(AE), 특정 AE, 면역 매개 AE(immune-mediated AE, IMAE), 기타 특별 관심 대상 사례(other events of special interest, OESI), 임상 실험실 평가(혈액검사, 혈청 화학, 간 및 갑상선 기능 검사) 및 활력징후 측정에 기초했다. 면역원성은 니볼루맙과 이필리무맙에 대한 혈청 항-약물 항체(serum anti-drug antibody, ADA) 및 중화 ADA 반응으로 평가했다. 기타: 환자 보고 결과(patient reported outcome, PRO)를 EQ-5D-3L 효용성 지수(utility index, UI) 점수 및 시각상사척도(visual analogue scale, VAS), LCSS-Meso 척도를 사용하여 측정했다.
통계 분석	1차 목적: 1차 목적은 절제불가능한 악성 흉막 중피종 시험대상자에서 1차 치료로 이필리무맙과 병용한 니볼루맙 대 페메트렉시드+시스플라틴 또는 카르보플라틴 요법의 OS를 비교하는 것이었

	다. OS 평가를 위한 전체 양측 알파(제1종 오류율)를 0.05로 설정하였다. 약 600명의 시험대상자를 2개 요법군에 1:1의 비로 무작위 배정하였으며, 실제 무작위 배정된 시험대상자 수는 605명이었다. 최종 분석을 위해서는 473건의 OS 사례가 필요했다. 화학요법 대조군의 OS 기간의 경우 중위 OS 기간 16개월, 위험률 0.043으로 지수 분포를 가정했다. 면역요법 생존 곡선에서 일부 관찰된 특성을 파악하기 위해, 니볼루맙+이필리무맙 군에서 생존 기간에 대한 구간 지수 모델을 가정했다. 전체 사례의 약 85%(즉 403건)에서 OS의 우월성에 대해 1회의 중간 분석이 계획되었다. 중간 및 최종 분석 시점의 중단 경계는 Lan-DeMets 알파 보존 함수와 O'Brien-Fleming 경계를 이용한 분석 시점에 OS 사례의 실제 수에 기초하였다. 2020년 4월 3일 데이터베이스 잠금(database lock, DBL) 시점에, 실제 사례 수는 419건이었다. OS에 대한 중간 분석이 실시되었으며 OS에 대한 통계적 유의성 경계를 통과했다(p 값 = 0.0020). 각 무작위 배정 군에 대한 OS 곡선은 카플란-마이어(Kaplan-Meier, KM) 생산 제한 방법을 사용하여 추정되었다. 중위 OS에 대한 양측 95% CI를 Brookmeyer와 Crowley법(로그-로그 변환 사용)으로 산출하였다. 2차 목적: 이차 목적은 mRECIST 기준에 따라, BICR로 확인된 ORR, DCR 및 PFS를 평가하고, PD-L1 발현이 유효성에 대한 예측적 생체표지자인지 여부를 평가하는 것이었다. 2차 목적에 대한 공식적 검정은 실시되지 않았다. 결과는 기술적(descriptive)이었다. ORR과 DCR 및 해당 95% 정확 CI는 각 요법군에 대해 Clopper-Pearson 법을 사용하여 산출하였다. 각 무작위 배정 군에 대한 PFS 곡선은 K-M 생산 제한 방법을 사용하여 추정되었다. 중위 PFS에 대한 양측 95% 신뢰구간을 Brookmeyer와 Crowley법(로그-로그 변환 사용)으로 산출하였다. 6, 12, 18, 24, 36, 48개월 및 5년 시점의 PFS율은 최소 추적관찰 기간이 비율 생성 시점보다 길었던 경우, 각 무작위 배정 군에 대한 PFS 곡선에 대해 K-M 추정치를 사용하여 추정하였다. 관련 양측 95% CI를 Greenwood 공식(로그-로그 변환 사용)을 사용하여 산출하였다. 탐색적 목적: 안전성: 안전성의 기술통계량을 요법군 별로 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0을 이용하여 제시하였다. 모든 시험 중 AE, 약물 관련 AE, SAE, 약물 관련 SAE, IMAE, 특정 AE, OESI를 신체기관계 분류(system organ class, SOC) 및 우선 용어(preferred term, PT) 별로 NCI CTCAE v 4.0에 따른 최악 등급을 사용하여 도표화하였다. 혈액, 화학, 간 기능 및 신장 기능을 포함한 시험 중 실험실 검사 매개변수는 NCI CTCAE v 4.0 기준에 따른 최악 등급을 이용하여 요약하였다. IMAE 및 특정 AE의 빈도, 관리 및 해소를 분석하였다. 면역원성: 분석에는 베이스라인 및 베이스라인 후 1회 이상 ADA에 대한 평가를 받은 모든 니볼루맙+이필리무맙 투여 시험대상자가 포함되었다. PRO: 분석은 베이스라인 및 베이스라인 후 1회 이상 평가를 받았던 무작위 배정 시험대상자로 제한되었다.
결과 (도표화	모든 무작위 배정된 시험대상자에서 베이스라인 인구 통계 및 베이스라인 특성은 니볼루맙+

자료 등)
인구학적 특성
약동력학
유효성
안전성

이필리무맙 및 화학요법 군 사이에서 대체로 균형을 이루었으며, 1차 MPM 집단을 대표했다

	Nivo+Ipi N = 303	Chemo N = 302	Total N = 605
AGE (YEARS)			
N	303	302	605
MEAN	68.7	67.8	68.2
MEDIAN	69.0	69.0	69.0
MIN , MAX	32 , 85	25 , 89	25 , 89
Q1 , Q3	65.0 , 75.0	62.0 , 75.0	64.0 , 75.0
SD	8.5	9.7	9.1
AGE (%)			
< 65	71 (23.4)	96 (31.8)	167 (27.6)
>= 65	232 (76.6)	206 (68.2)	438 (72.4)
>= 65 AND < 75	154 (50.8)	127 (42.1)	281 (46.4)
>= 75 AND < 85	75 (24.8)	76 (25.2)	151 (25.0)
>= 85	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
SEX (%)			
MALE	234 (77.2)	233 (77.2)	467 (77.2)
FEMALE	69 (22.8)	69 (22.8)	138 (22.8)
RACE (%)			
WHITE	266 (87.8)	250 (82.8)	516 (85.3)
ASIAN	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
OTHER	9 (3.0)	9 (3.0)	18 (3.0)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	19 (6.3)	19 (6.3)	38 (6.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	122 (40.3)	136 (45.0)	258 (42.6)
NOT REPORTED	162 (53.5)	147 (48.7)	309 (51.1)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
NORTH AMERICA	32 (10.6)	27 (8.9)	59 (9.8)
EUROPE	177 (58.4)	175 (57.9)	352 (58.2)
ASIA	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
ROW	68 (22.4)	61 (20.2)	129 (21.3)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE I	12 (4.0)	20 (6.6)	32 (5.3)
STAGE II	23 (7.6)	22 (7.3)	45 (7.4)
STAGE III	103 (34.0)	106 (35.1)	209 (34.5)
STAGE IV	160 (52.8)	149 (49.3)	309 (51.1)
NOT REPORTED	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	114 (37.6)	128 (42.4)	242 (40.0)
1	189 (62.4)	173 (57.3)	362 (59.8)
2	0	1 (0.3)	1 (0.2)
TUMOR HISTOLOGY			
EPITHELIOID	229 (75.6)	227 (75.2)	456 (75.4)
NON-EPITHELIOID	74 (24.4)	75 (24.8)	149 (24.6)
SMOKING STATUS			
NEVER	127 (41.9)	122 (40.4)	249 (41.2)
FORMER	155 (51.2)	163 (54.0)	318 (52.6)
CURRENT	18 (5.9)	8 (2.6)	26 (4.3)
UNKNOWN	3 (1.0)	9 (3.0)	12 (2.0)

	Nivo+Ipi N = 303	Chemo N = 302	Total N = 605
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (YEARS)			
N	303	302	605
MEDIAN	0.15	0.15	0.15
MIN - MAX	0.0 - 4.8	0.0 - 7.5	0.0 - 7.5
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (%)			
< 1 YEAR	296 (97.7)	291 (96.4)	587 (97.0)
>= 1 YEAR	7 (2.3)	11 (3.6)	18 (3.0)
SUBJECTS WITH PD-L1 QUANTIFIABLE AT BASELINE (N(%))	289 (95.4)	297 (98.3)	586 (96.9)
WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION ≥1%	232/289 (80.3)	219/297 (73.7)	451/586 (77.0)
WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION < 1%	57/289 (19.7)	78/297 (26.3)	135/586 (23.0)

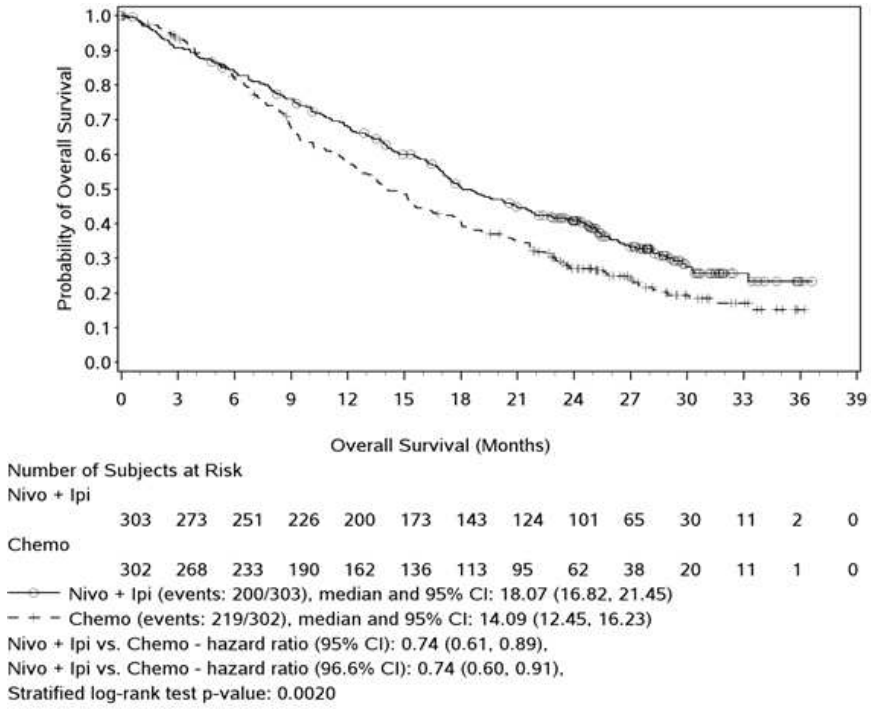
유효성

시험 CA209743은 OS의 1차 평가변수를 충족했다. OS에 대한 최소 추적관찰 기간은 22.1개월이었다. 중위 추적관찰(무작위 배정일부터 마지막으로 알려진 생존일까지의 기간)은 니볼루맙+이필리무맙 군의 경우 17.35개월이었고, 화학요법군의 경우 13.27개월이었다. 니볼루맙+이필리무맙 vs 화학요법에서 PFS 및 ORR의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 니볼루맙+이필리무맙 병용요법은 또한 MPM 시험대상자에서 더 많은 완전 반응과 더 많은 지속적 반응을 유도했다.

1차 평가변수:

· 니볼루맙+이필리무맙은 화학요법에 비해 OS를 통계적으로, 그리고 임상적으로 유의하게 개선시키는 것으로 입증되었다: HR = 0.74(96.6% CI: 0.60, 0.91); 층화 로그 순위 검정 p 값 = 0.0020. 중위 OS는 니볼루맙+이필리무맙과 화학요법에 대해 각각 18.07(95% CI: 16.82, 21.45)개월과 14.09(95% CI: 12.45, 16.23)개월이었다.

· 24개월 OS 비율은 니볼루맙+이필리무맙 vs 화학요법에 대해 40.8% vs 27.0%였다.



2차 평가변수:

· BICR에 따른 중위 PFS는 니볼루맙+이필리무맙 군에서 6.77(95% CI: 5.59, 7.36)개월이었고 화학요법 군에서 7.20(95% CI: 6.93, 8.05)개월이었다(HR = 1.00 [95% CI: 0.82, 1.21]).

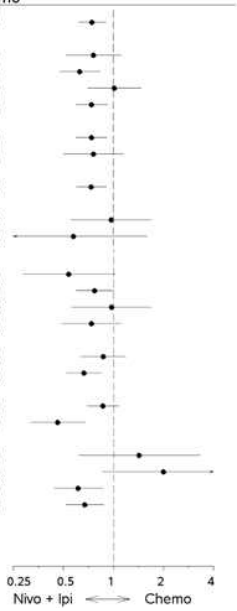
· 무작위 배정된 모든 시험대상자에서, BICR 평가 ORR은 니볼루맙+이필리무맙 군에서 39.6%(95% CI: 34.1, 45.4)였고 화학요법군에서 42.7%(95% CI: 37.1, 48.5)였다.

- 니볼루맙+이필리무맙 군 시험대상자 5명(1.7%)에서 CR의 BOR이 있었던 것과 비교하여 화학요법 군에서는 없었다.
- BICR 평가 DCR은 니볼루맙+이필리무맙 군에서 76.6%(95% CI: 71.4, 81.2)였고 화학요법군에서 85.1%(95% CI: 80.6, 88.9)였다.

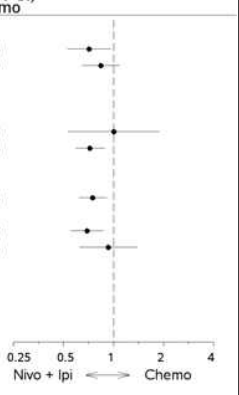
· 중위 DoR은 니볼루맙+이필리무맙 군에서 확인된 반응자의 경우가 화학요법군에서 확인된 반응자 대비 더 길었다(각각 11.01 [95% CI: 8.11, 16.49] vs 6.67 [95% CI: 5.32, 7.10]개월).

모든 무작위배정 환자에 대한 사전에 정해진 하위군의 치료효과(Forest Plot)

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of Events (N of Subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Chemotherapy N of Events (N of Subjects)	Chemotherapy mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Chemo
Overall	605	200 (303)	18.07 (16.82, 21.45)	219 (302)	14.09 (12.45, 16.23)	0.75 (0.62, 0.91)
Age Categorization						
< 65	167	45 (71)	17.18 (13.11, 29.24)	66 (96)	13.27 (10.61, 18.30)	0.76 (0.52, 1.11)
>= 65 and < 75	281	99 (154)	20.27 (17.28, 24.64)	98 (127)	14.88 (11.63, 17.91)	0.63 (0.48, 0.83)
>= 75	157	56 (78)	16.92 (11.04, 20.83)	55 (79)	15.38 (11.73, 18.43)	1.02 (0.70, 1.48)
>= 65	438	155 (232)	18.56 (16.92, 21.78)	153 (206)	14.98 (12.32, 16.69)	0.74 (0.59, 0.93)
Sex						
Male	467	157 (234)	17.51 (16.23, 20.67)	173 (233)	13.73 (11.73, 15.54)	0.74 (0.60, 0.92)
Female	138	43 (69)	21.45 (15.70, 25.92)	46 (69)	18.04 (12.65, 23.79)	0.76 (0.50, 1.16)
Race						
White	516	173 (266)	18.83 (17.08, 21.91)	178 (250)	14.98 (12.45, 16.69)	0.74 (0.60, 0.91)
Black	0	0 (0)		0 (0)		N.A.
Asian	65	21 (26)	12.19 (9.79, 17.94)	31 (39)	12.67 (8.87, 17.18)	0.97 (0.56, 1.69)
Other	24	6 (11)	20.83 (3.65, N.A.)	10 (13)	13.04 (7.26, 21.72)	0.58 (0.21, 1.60)
Region						
North America	59	18 (32)	20.96 (16.16, 28.19)	21 (27)	12.65 (7.13, 17.58)	0.54 (0.28, 1.03)
Europe	352	116 (177)	19.12 (17.05, 24.34)	120 (175)	15.15 (12.45, 19.09)	0.77 (0.60, 0.99)
Asia	65	21 (26)	12.19 (9.79, 17.94)	31 (39)	12.67 (8.87, 17.18)	0.97 (0.56, 1.69)
ROW	129	45 (68)	17.51 (11.79, 25.43)	47 (61)	13.57 (9.30, 18.07)	0.74 (0.49, 1.11)
ECOG Performance Status						
0	242	76 (114)	20.67 (17.48, 24.90)	81 (128)	19.52 (15.21, 22.77)	0.87 (0.64, 1.19)
>= 1	363	124 (189)	17.05 (14.09, 20.83)	138 (174)	11.63 (8.97, 13.90)	0.66 (0.52, 0.85)
Baseline Histology						
Epithelioid	456	150 (229)	18.73 (16.92, 21.98)	156 (227)	16.49 (14.88, 20.47)	0.86 (0.69, 1.08)
Non-Epithelioid	149	50 (74)	18.07 (12.16, 22.77)	63 (75)	8.80 (7.43, 10.15)	0.46 (0.31, 0.68)
Disease Stage at Study Entry						
Stage I	32	10 (12)	16.77 (2.46, 24.34)	12 (20)	20.53 (9.30, 31.41)	1.43 (0.62, 3.32)
Stage II	45	16 (23)	24.77 (15.70, 28.55)	8 (22)	N.A. (16.46, N.A.)	2.00 (0.86, 4.69)
Stage III	209	60 (103)	23.92 (18.04, 27.30)	81 (106)	16.33 (12.68, 20.30)	0.61 (0.44, 0.86)
Stage IV	309	110 (160)	16.69 (13.34, 18.56)	115 (149)	10.81 (9.13, 13.67)	0.67 (0.52, 0.87)
Not Reported	10	4 (5)	16.30 (6.21, N.A.)	3 (5)	16.03 (9.03, N.A.)	N.A.



	N	Nivolumab + Ipilimumab N of Events (N of Subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Chemotherapy N of Events (N of Subjects)	Chemotherapy mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Chemo
Tobacco Use						
Never	249	80 (127)	17.91 (14.06, 25.20)	91 (122)	14.13 (11.76, 17.58)	0.71 (0.53, 0.96)
Former	318	111 (155)	17.51 (15.47, 20.34)	119 (163)	13.67 (10.81, 17.91)	0.84 (0.65, 1.09)
Current	26	8 (18)	N.A. (18.07, N.A.)	5 (8)	21.29 (8.84, N.A.)	N.A.
Unknown	12	1 (3)	N.A. (16.16, N.A.)	4 (9)	12.83 (3.71, N.A.)	N.A.
Prior Radiotherapy						
Yes	57	20 (29)	17.05 (7.95, 24.90)	18 (28)	19.55 (8.80, 27.43)	1.00 (0.53, 1.90)
No	548	180 (274)	18.73 (16.89, 21.55)	201 (274)	14.09 (12.45, 15.57)	0.72 (0.59, 0.88)
Prior Systemic Cancer Therapy						
Yes	1	0 (1)	N.A.	0 (0)		N.A.
No	604	200 (302)	18.07 (16.82, 20.99)	219 (302)	14.09 (12.45, 16.23)	0.75 (0.62, 0.91)
PD-L1						
Positive	451	150 (232)	18.04 (16.76, 21.45)	157 (219)	13.27 (11.56, 15.38)	0.69 (0.55, 0.87)
Negative	135	40 (57)	17.28 (10.09, 24.34)	58 (78)	16.49 (13.37, 20.53)	0.94 (0.62, 1.40)
Not Reported	19	10 (14)	24.05 (5.32, 27.30)	4 (5)	17.91 (3.32, N.A.)	N.A.



안전성 결과:

CA209743의 일차 MPM에서 니볼루맙+이필리무맙의 안전성 프로파일은 병용요법에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사했다.

- 단독요법 또는 병용요법으로 각 약제 대비 니볼루맙+이필리무맙에 대한 새로운 안전성 실마리 정보나 독성은 확인되지 않았다.
- 시험약 독성에 기인한 사망 빈도는 낮았으며 니볼루맙+이필리무맙 및 화학요법 군간 유사했다.
- 모든 인과관계 및 약물 관련 AE의 전체적인 빈도는 니볼루맙+이필리무맙 및 화학요법군간 유사했다. 비록 AE의 유형에는 차이가 있었으나, 각 요법의 작용 기전과 일치했다.
- 3~4등급 AE(모든 원인)의 빈도는 화학요법과 비교하여 니볼루맙+이필리무맙의 경우가 더 높았으나, 약물과 관련한 3~4 등급 AE의 빈도는 두 군간 유사했다.
- 모든 원인 및 약물 관련 SAE와 중단을 초래한 AE의 빈도는 화학요법 대비 니볼루맙+이필리무맙의 경우가 더 높았다.

· 예상했던 바와 같이, 특정 AE, IMAE 및 OESI는 화학요법 대비 니볼루맙+이필리무맙에서 더 빈번하게 발생했다. 3~4등급이 더 많이 발생한 IMAE 범주 2개(간염 및 신장염/신장기능 장애)를 제외하고, 대부분의 특정 AE 및 IMAE는 1~2등급이었다.

· 중증(3~4등급)이었던 경우를 포함한 특정 AE 및 IMAE는 확립된 알고리즘을 이용하여 관리가 가능했다. 내분비 사례를 제외하고, 니볼루맙+이필리무맙 투여로 대부분의 약물 관련 특정 AE와 대부분의 IMAE는 DBL 시점에 해소되었다. 해소까지의 중위 기간은 특정 AE의 경우 0.14~12.14주였으며 IMAE의 경우 0.14~17.14주 범위였다. 일부 내분비 특정 AE와 내분비 IMAE는 호르몬 대체요법의 지속적인 필요로 인해, 해소된 것으로 간주되지 않았다.

· 대부분의 실험실 검사치 이상(혈액검사, 간검사, 신장기능검사, 전해질)은 두 군 모두에서 1등급과 2등급이었다. 니볼루맙+이필리무맙 투여의 경우 AST/ALT 상승 및 TSH의 비정상적 증가 또는 감소 빈도가 더 높았으며, 혈액검사치 이상은 화학요법의 경우 빈도가 더 높았다.

Table 8.1-1: Summary of Safety - All Treated Subjects

	No. of Subjects (%)	
Safety Parameters	**Nivo + Ipi (N = 300)**	**Chemotherapy (N = 284)**
Number of Subjects Who Died	198 (66.0)	212 (74.6)
Within 30 days of last dose	28 (9.3)	14 (4.9)
Within 100 days of last dose	55 (18.3)	50 (17.6)
Primary Reason for Death		
Disease	183 (61.0)	199 (70.1)
Study Drug Toxicity	3 (1.0)	1 (0.4)
Unknown	3 (1.0)	2 (0.7)
Other	9 (3.0)	10 (3.5)

	Adverse Event Grades			
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs	164 (54.7)	103 (34.3)	72 (25.4)	54 (19.0)
Drug-related SAEs	64 (21.3)	46 (15.3)	22 (7.7)	17 (6.0)
All-causality AEs leading to DC	88 (29.3)	59 (19.7)	58 (20.4)	28 (9.9)
Drug-Related AEs leading to DC	69 (23.0)	45 (15.0)	45 (15.8)	21 (7.4)
All-causality AEs	299 (99.7)	159 (53.0)	277 (97.5)	121 (42.6)
Drug-related AEs	240 (80.0)	91 (30.3)	233 (82.0)	91 (32.0)
≥ 15% of Subjects in Any Treatment Group				
Diarrhoea	62 (20.7)	10 (3.3)	21 (7.4)	2 (0.7)
Pruritus	49 (16.3)	3 (1.0)	1 (0.4)	0
Fatigue	41 (13.7)	3 (1.0)	55 (19.4)	5 (1.8)
Nausea	30 (10.0)	1 (0.3)	104 (36.6)	7 (2.5)
Decreased appetite	29 (9.7)	2 (0.7)	50 (17.6)	2 (0.7)
Asthenia	25 (8.3)	0	44 (15.5)	12 (4.2)
Anaemia	6 (2.0)	1 (0.3)	102 (35.9)	32 (11.3)
Neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	71 (25.0)	43 (15.1)

All-causality Select AEs				
Endocrine	62 (20.7)	6 (2.0)	7 (2.5)	1 (0.4)
Gastrointestinal	97 (32.3)	18 (6.0)	34 (12.0)	3 (1.1)
Hepatic	54 (18.0)	19 (6.3)	9 (3.2)	0
Pulmonary	26 (8.7)	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
Renal	33 (11.0)	6 (2.0)	25 (8.8)	3 (1.1)
Skin	136 (45.3)	11 (3.7)	42 (14.8)	1 (0.4)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	37 (12.3)	4 (1.3)	7 (2.5)	0
Drug-Related Select AEs				
Endocrine	52 (17.3)	4 (1.3)	0	0
Gastrointestinal	66 (22.0)	16 (5.3)	23 (8.1)	3 (1.1)
Hepatic	36 (12.0)	16 (5.3)	6 (2.1)	0
Pulmonary	20 (6.7)	2 (0.7)	0	0
Renal	15 (5.0)	4 (1.3)	19 (6.7)	1 (0.4)
Skin	108 (36.0)	9 (3.0)	28 (9.9)	1 (0.4)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	36 (12.0)	4 (1.3)	7 (2.5)	0

All-causality IMAEs within 100 days of last dose Treated with Immune Modulating Medication				
Diarrhea/Colitis	26 (8.7)	12 (4.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatitis	18 (6.0)	14 (4.7)	0	0
Pneumonitis	20 (6.7)	6 (2.0)	0	0
Nephritis/Renal Dysfunction	8 (2.7)	5 (1.7)	0	0
Rash	39 (13.0)	8 (2.7)	3 (1.1)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Adrenal Insufficiency	7 (2.3)	2 (0.7)	0	0
Hypophysitis	12 (4.0)	3 (1.0)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	35 (11.7)	0	1 (0.4)	0
Hyperthyroidism	11 (3.7)	0	1 (0.4)	0
Diabetes Mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
All-causality OESIs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Pancreatitis	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0
Encephalitis	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Myositis	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Myasthenic Syndrome	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Demyelination	0	0	0	0
Guillain-Barré Syndrome	0	0	0	0
Uveitis	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Rhabdomyolysis	0	0	0	0
Graft Versus Host Disease	0	0	0	0

면역원성:

· ADA 양성 : 69/269명(25.7%) 이필리무맙 ADA 양성 : 37/271명(13.7%) 이었다.

· 해당 니볼루맙 및 이필리무맙 ADA 양성 시험대상자 중 <2%가 지속적 양성이었고 <1%는 중화항체 양성이었다. 전체적으로, 니볼루맙과 이필리무맙을 병용 투여했을 때 니볼루맙+이필리무맙의 면역원성 발생률은 이전에 보고된 것과 일치했다.

· 니볼루맙+이필리무맙 투여 후 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자 69명 중, 1명(1.4%)은 CR, 24명(34.8%)은 PR, 그리고 24명(34.8%)은 SD를 보였다. 따라서 ADA 양성 시험대상자(36.2%) 중 ORR은 전체 ORR(39.6%)과 유사했다. 니볼루맙(각각 10.1% 및 12.0%) 또는 이

	필리무맙(각각 10.8% 및 12.0%)에 대한 ADA 양성 및 ADA 음성 시험대상자에서 과민증/주입반응의 빈도는 유사했다. 이는 ADA 발생이 시험대상자의 안전성에 영향을 미치지 않았음을 시사한다. · 전체적으로, 니볼루맙 또는 이필리무맙 면역원성은 제안된 요법으로 MPM 시험대상자에서 유효성 또는 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. **환자 보고 결과:** 1차 니볼루맙+이필리무맙은 EQ-5D-3L UI, EQ-5D-3L VAS 및 LCSS-Meso 척도로 측정했을 때, MPM 시험대상자에서 화학요법 대비 건강 관련 삶의 질의 개선을 야기했다.
결론	CA209743의 미리 명시된 중간 분석(OS에 대한 최소 추적관찰 기간 22.1개월)에서, 절제불가능한 MPM 시험대상자의 1차 치료를 위한 니볼루맙(3mg/kg Q2W) + 이필리무맙(1mg/kg Q6W)은 6주기의 화학요법과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있게 OS를 개선시키는 것으로 입증되었다(중앙값: 18.07 vs 14.09개월, HR = 0.74, p = 0.0020). 니볼루맙+이필리무맙은 지속적 반응을 유도했으며(중앙값: 11.01 vs 6.67개월) 화학요법 대비 더 많은 완전 반응을 유도했다(5 CR vs 0). 1차 MPM에서 니볼루맙과 이필리무맙의 병용은 이 요법으로 승인된 적응증과 유사한, 관리 가능한 안전성 프로파일을 보였다.
검토의견	화학요법 대비 니볼루맙+이필리무맙의 OS 개선을 통해 신청 적응증에 대한 치료적 유익성을 입증하였음

- **CA209649 (위선암, 위식도접합부 선암 또는 식도선암)**

시 험 명	이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 위암(GC) 또는 위식도접합부암(GEJC) 시험대상자에서 옥살리플라틴 + 플루오로피리미딘 대비 니볼루맙 + 이필루맙 또는 니볼루맙 + 옥살리플라틴 + 플루오로피리미딘을 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개라벨, 제3상 시험		
임상단계	3상		
시험기관 기관명	2687명의 시험대상자가 29개 국 175개 시험기관	연구책임자	
		시험기간	2016 - 2020년
시험목적	**Objectives***		
	Primary To compare overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) per blinded independent central review (BICR) in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC with programmed death ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) ≥ 5		
	Secondary To compare the OS in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC with PD-L1 CPS ≥ 1 and all randomized subjects.		
	To evaluate the OS in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC with PD-L1 CPS ≥ 10.		

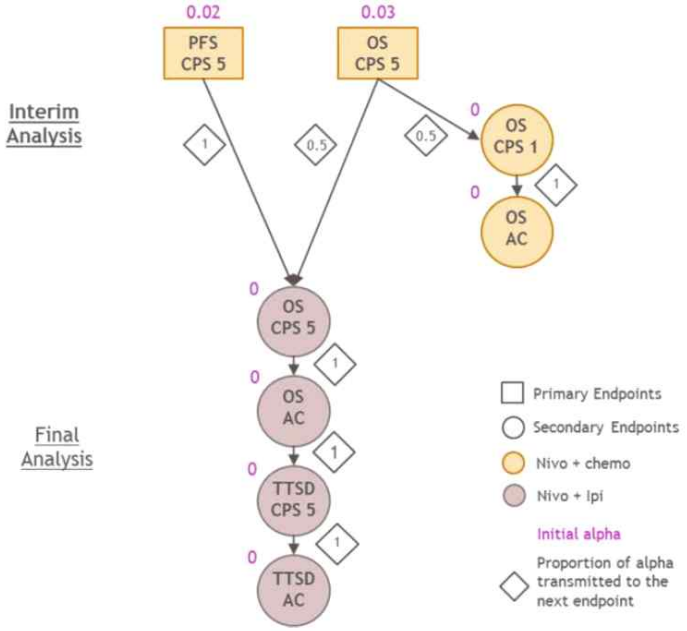
	Objectives*
	To evaluate PFS, as assessed by BICR in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC with PD-L1 CPS ≥ 1, 10 and all randomized subjects.
	To evaluate objective response rate (ORR), as assessed by BICR in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC with PD-L1 CPS ≥ 10, 5, 1 and all randomized subjects.
	Key Exploratory
	To assess duration of response (DOR) and durable response rate (DRR), as assessed by BICR and investigator in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC
	To assess PFS, ORR as assessed by BICR or investigator, OS in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC across tumor cell PD-L1 cut-offs
	To explore potential biomarkers predictive of or associated with clinical efficacy (OS, PFS and ORR) in subjects with advanced or metastatic GC or GEJC
	To evaluate the safety and tolerability of nivo+chemo
	To characterize the immunogenic potential of nivo
대상질환 및 피험자 수	1581명이 동시에 니볼루맙+화학요법이군 및 화학요법군에 무작위배정되었으며 1549명이 투여받았다(니볼루맙+화학요법이군 및 화학요법군). PD-L1 CPS ≥ 5인 무작위배정 시험대상자의 주요 집단에 대해 554명이 계획되었고, 955명이 분석되었다.
시험내용	CA209649는 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 GC/GEJC/EAC 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙 + 이필리무맙 또는 니볼루맙 + 화학요법의 공개 라벨, 무작위배정, 제3상 시험이다. 이 시험의 이중 일차 목적은 복합양성점수(CPS) ≥5인 프로그램화 사멸 리간드 1(PD-L1) 발현을 보이는 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법의 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 따른 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)이었다. 니볼루맙+화학요법군 시험대상자는 니볼루맙 360 mg 매3주(Q3W) + XELOX 또는 니볼루맙 240 mg 매2주(Q2W) + FOLFOX를 투여받았다. 화학요법인 XELOX(카페시타빈 + 옥살리플라틴) 또는 FOLFOX(플루오로우라실[5-FU] + 류코보린 + 옥살리플라틴)는 지역 전반에서 진행성 또는 전이성 GC/GEJC/EAC 일차 치료에 대한 표준요법이기 때문에 이 시험에서 대조약으로 선택되었다. 니볼루맙+화학요법(XELOX 또는 FOLFOX) 군: · 니볼루맙 + XELOX: - 각 투여 주기 제1일에 니볼루맙 360mg을 30분에 걸쳐 정맥(IV) 투여, Q3W - 각 투여 주기의 제1일에 옥살리플라틴 130 mg/m2 IV + 각 투여 주기의 제1일~14일에 카페시타빈 1000 mg/m2 경구 1일 2회(BID), Q3W · 니볼루맙 + FOLFOX: - 각 투여 주기 제1일에 니볼루맙 240mg을 30분에 걸쳐 IV 투여, Q2W - 각 투여 주기의 제1일에 옥살리플라틴 85 mg/m2 + 류코보린 400 mg/m2 + 플루오로우라실 400 mg/m2 IV, 그리고 플루오로우라실 1200 mg/m2 IV 매일(QD) 24시간 동안 연속 주입 또는 각 투여 주기의 제1일 및 2일에 현지 표준에 따라, Q2W 화학요법(XELOX 또는 FOLFOX) 군: · XELOX: 각 투여 주기의 제1일에 옥살리플라틴 130 mg/m2 IV + 각 투여 주기의 제1일~14일에 카페시타빈 1000 mg/m2 경구(PO) BID, Q3W

	· FOLFOX: 각 투여 주기의 제1일에 옥살리플라틴 85 mg/m2 + 류코보린 400 mg/m2 + 플루오로우라실 400 mg/m2 IV, 그리고 플루오로우라실 1200 mg/m2 IV QD 24시간 동안 연속 주입 또는 각 투여 주기의 제1일 및 2일에 현지 표준에 따라, Q2W 요법은 질병 진행(PD)(진행 이후 요법이 허용되는 경우 제외), 허용할 수 없는 독성, 최대 24개월 투여(니볼루맙의 경우) 또는 시험대상자의 동의 철회 중 먼저 발생하는 시점까지 투여되었다. 니볼루맙+화학요법군에서, 병용요법의 한 성분이 독성이나 현지 표준치료로 인해 중단되는 경우, 니볼루맙 또는 화학요법 요법을 단독으로 투여할 수 있었다. 고형종양 반응평가기준(RECIST) 1.1에 따른 최초의 시험자가 평가한 진행 이후 니볼루맙 투여는 해당 시험대상자가 시험자가 평가한 임상 유익성을 보이고 요법에 내약성이 있는 경우 허용되었으나, 화학요법 단독은 진행 이후 지속이 허용되지 않았다. 이 시험은 CA209649 시험 외부에서 발생한 데이터에 따라 여러 번의 임상시험 계획서 개정이 이루어졌다. 이 시험에서 시험대상자는 PD-L1 발현과 무관하게 등록되었다. 하지만, 시험대상자는 무작위배정 전에 PD-L1 상태 검사를 받아야 했다. PD-L1 CPS는 이 시험 등록 전에 PD-L1 염색 슬라이드를 재평가하여 결정하였다. 무작위배정은 종양 세포 PD-L1 상태(≥ 1% vs < 1%, 미정 포함), 지역(아시아 vs 북미[미국 및 캐나다로 정의] vs 세계 나머지 지역[ROW, EU 및 남미 포함]), 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태(PS)(0 vs 1), 선택한 화학요법(XELOX vs FOLFOX)에 따라 층화되었다.
선정제외기준	시험 집단은 조직학적으로 우세한 선암 조직학이 확인되고 이전에 진행성 또는 전이성 질병에 대한 일차 요법으로 전신 요법(인간 상피성장인자 수용체 2[HER2] 억제제 포함)을 받은 적이 없는 수술 불가, 진행성 또는 전이성 GC/GEJC 또는 원위 식도선암(EAC) 성인(≥ 18세) 남성 및 여성 시험대상자를 포함하였다. 시험대상자는 RECIST 1.1 기준에 따라 하나 이상의 측정가능 또는 평가가능 질병이 있고, ECOG PS가 0 또는 1이며, 종양 조직 검체가 무작위배정 전 6개월에 수집되고, 스크리닝 기간 중 중앙 실험실에서 평가한 평가 가능한 PD-L1 결과가 있어야 했다. HER2 양성 상태가 알려져 있는 시험대상자 및 치료되지 않은 중추신경계(CNS) 전이가 있는 시험대상자는 제외되었다.
평가변수 유효성 안전성	유효성: 이 CSR은 PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙 + 화학요법 비교에 대한 사전에 계획된 BICR에 따른 PFS의 최종 분석과 OS 중간 분석에 대한 결과(이중 일차 평가변수) 및 PD-L1 CPS ≥1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자의 OS 계층 분석 결과를 포함한다. 기타 이차 유효성 평가변수는 PD-L1 CPS ≥ 10인 시험대상자에서 OS; PD-L1 CPS ≥ 10, 1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 BICR에 따른 PFS; PD-L1 CPS ≥ 10, 5, 1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 ORR 등이다. · OS는 무작위배정 시점부터 모든 원인에 의한 사망일까지로 정의되었다. 생존 시험대상자에 대해 생존 시간은 마지막으로 생존이 알려져 있는 날짜로 중도절단되었다. 무작위배정되었지만 추적관찰되지 않은 시험대상자에 대해 OS는 무작위배정일자로 중도절단되었다. 생존 추적관찰은 생존 추적관찰 기간 동안 3개월마다 수행되었다. · RECIST 1.1에 따른 PFS(일차 정의)는 무작위배정 시점부터 첫 진행 질병(PD)일 또는 모든 원인에 의한 사망일까지로 정의되었다. 보고된 이전 PD 없이 사망한 시험대상자(및 이후 요법 시작 없이 사망한 시험대상자)는 사망일에 진행한 것으로 여겨졌다. · ORR은 BICR 평가(RECIST v1.1 기준 사용)에 기초하여 최선의 전체 반응(BOR)이 확인된

	완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)인 무작위배정 시험대상자 수를 무작위배정 시험대상자 수로 나누어 정의되었다. BOR은 무작위배정일부터 RECIST 1.1에 따라 객관적으로 진행이 문서화된 날 또는 이후 항암 요법일 중 먼저 발생하는 시점까지로 기록되었다. 문서화된 진행 또는 이후 항암 요법이 없는 시험대상자에 대해, 이용할 수 있는 모든 반응 지정이 BOR 결정에 기여하였다. · ORR은 또한 측정 가능한 질병(즉, RECIST v1.1에 따라 베이스라인에서 표적 병변이 있음)이 있는 모든 시험대상자에 대해 BICR 평가(RECIST v1.1 기준 사용)에 기초하여 최선의 전체 반응(BOR)이 확인된 CR 또는 PR인 시험대상자 수를 측정가능 질병이 있는 시험대상자 수로 나누어 정의되었다. 안전성: 안전성 평가는 사망, 이상사례(AE), 중대한 이상사례(SAE), 시험약 중단을 야기한 AE, 선정된 AE, 면역 매개 AE(IMAE), 기타 특별 관심대상 사례(OESI)의 빈도에 기초하였다. 또한, 면역조절 병용약물의 사용과 특정 임상 실험실 평가 비정상도 포함되었다. 분석은 마지막 투여일부터 30일 및/또는 100일 안전성 기간을 사용해 수행되었다. AE는 규제활동용 의학사전(MedDRA) 버전 23.0을 사용해 코드화되었다. AE 및 실험실 값은 국립암연구소(NCI) 이상사례 공통용어기준(CTCAE) 버전 4.0에 따라 중증도가 분류되었다.
통계 분석	표본 크기 및 일차 평가변수에 대한 검정력 이 항은 데이터베이스 잠금(DBL) 전 마지막으로 개정된 임상시험계획서(임상시험계획서 개정 09[변경계획서 29])에 따라 일차 평가변수인 PFS 및 OS의 검정력 계산을 요약한다. 이 시험 등록은 원래 설계 가정에 따라 결정된 표본 크기에 기초하여 임상시험계획서 개정 09 전에 완료되었다. 개정에 따라, 이 시험은 최소 추적관찰 기간(마지막 시험대상자 무작위배정일부터 LPLV[2020년 5월 27일]까지) 12개월로 최종 PFS 및 중간 OS 분석을 실시하고 최소 추적관찰 기간 24개월로 최종 OS 분석을 실시해야 했다. PD-L1 CPS ≥5 유병률이 35%라는 가정하에, 일차 집단은 니볼루맙+화학요법군 및 화학요법군에 동시에 무작위배정되는 554명으로 이루어진다고 추정되었다. PFS에 대한 위험비(HR)는 처음 3개월 또는 6개월의 지연 영향(HR=1) 및 그 후 일정한 HR = 0.56인 2-piece 위험비로 모델화되었다. 12개월 최소 추적관찰 시 제1형 오류율 2%로, 예상되는 PFS 사례 수는 3개월 지연 및 약 99% 검정력에 대해 497건 또는 6개월 지연 및 약 60% 검정력에 대해 506건으로 추정되었다. OS에 대해 HR은 처음 6개월에 대해 화학요법 대비 지연 영향 HR=1과 그 후 일정한 HR = 0.65인 2-piece 위험비로 모델화되었다. 최종 분석의 24개월 최소 추적관찰 시, 466건이 관찰되어 제1형 오류율 3%(양측)로 적절한 검정력 약 85%를 제공할 것으로 예상되었다. PD-L1 CPS ≥ 5에 대해 실제로 관찰된 유병률은 3개 투여군에 무작위배정된 시험대상자를 통합하여 2020년 7월 10일 데이터베이스 잠금 시 60%였다. 그러므로, DMC 유효성 검토 회의 및 BMS 시험팀의 눈가림 해제 전에 PFS 및 OS에 대한 검정력은 PD-L1 CPS ≥ 5의 이 실제 유병률을 사용해 업데이트되었다(통계분석계획[SAP] V4.0 부록 5에 반영됨). 무작위배정 계획에 기초하여 일차 집단은 니볼루맙+화학요법 및 화학요법에 동시에 무작위배정된 949명으로 이루어진다. 설계와 동일한 PFS 모델을 사용해 3개월 또는 6개월 지연 요법 영향으로 예상되는 PFS 사례 수는 각각 841건 및 857건으로, 해당되는 검정력은 99.9% 및 84%였다. OS에 대해 예상되는 사례 수는 설계와 동일한 모델을 사용해 800건으로 97.9%의 검정력을 제공하였다.

전체 제1형 오류 통제를 위한 조치

PD-L1 CPS ≥5인 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법 비교에서 PFS 및 OS의 이중 일차 평가변수에 대해 양측 유의수준 2%가 PFS에 배정되고, 3%가 OS에 배정되었다. PD-L1 CPS ≥5 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법 vs 화학요법 간 OS 비교가 유의하다면 PD-L1 CPS ≥1인 시험대상자에서 OS 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 OS가 양측 1.5% 유의성 수준에서 순차적으로 검정될 계획이었다.



PD-L1 CPS ≥ 5, 1인 무작위배정 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 OS에 대해, 중간 및 최종 분석 시 유의 수준은 O'Brien-Fleming 유형 경계와 Lan-DeMets 알파 소비 함수를 사용해 얻어졌다. 중간 분석 시, 유의 수준은 관찰된 실제 OS 사례와 추정되는 최종 사례 수에 기초하였다. 최종 분석 시, 유의 수준은 중간 분석에서 이미 소비된 알파를 고려해 DBL 시점에서 데이터베이스 내 사례 수를 사용해 계산될 것이다. PD-L1 CPS ≥1인 무작위배정 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 OS 중간 분석 시, 유의 수준은 PD-L1 CPS ≥ 5인 무작위배정 시험대상자와 동일한 정보 분율을 사용해 확보되었다.

주요 통계 분석 방법

PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자에서 이중 일차 평가변수인 BICR에 따른 PFS 및 OS를 양측 층화 로그순위 검정을 사용해 니볼루맙+화학요법군과 화학요법군 간 비교하였다. 요법군 간 위험비 추정은 층화된 Cox 비례위험 모델을 사용해 요법을 단독 공변량으로 하여 계산하였다. Tie는 정확 방법을 사용해 처리하였다. 위험비에 대한 해당 유의수준에 대해 조정된 신뢰구간(CI)을 제공하였다.

각 요법군에 대해 PFS 및 OS 함수는 KM 누적한계추정법을 사용해 추정하였고 그래프로 제시하였다. 각 요법군에서 중앙값에 대한 양측 95% CI는 로그-로그 변환 방법을 통해 얻어졌다. 고정된 시점(최소 추적관찰에 따름)에서 PFS 및 OS 비율은 관련 95% CI와 함께 제시되었다. 이런 추정치는 Kaplan Meier 추정으로 도출되었으며 해당 CI는 분산 유도에 대한 Greenwood 공식과 생존 함수에 적용된 로그-로그 변환에 기초하여 도출되었다. 층화된 분석에 대한 층화 인자는 상호 응답 기술(IRT)에 기록된 지역(아시아 vs 북미[미국 및

	캐나다] vs ROW), ECOG PS 상태(0 vs 1), 화학요법(XELOX vs FOLFOX) 및 종양세포 PD-L1(≥1% vs < 1% 또는 미정) 등이었다. 생체표지자 분석 기술 분석은 종양 세포 PD-L1, CPS를 사용한 PD-L1 및 현미부수체 불안정성(MSI)에 대한 생체표지자 점수 또는 범주의 분포를 기록하기 위해 수행되었다. 유효성 평가변수(PFS, OS, DOR 및 ORR)와 관심 생체표지자의 관련성을 생체표지자의 각 범주에 대해 별도의 분석을 수행하여 탐색하였다. OS 및 PFS(일차 정의, BICR 및 시험자에 따름) 모두에 대해 Cox 비례 위험 회귀 모델을 요법, 생체표지자 범주 및 요법-생체표지자 범주 상호작용에 맞추어 HR 생체표지자 범주 내 니볼루맙+화학요법 vs 화학요법의 HR과 각 요법군 내 생체표지자 범주 간 HR을 생성하였다. 상호작용에 대한 p값은 PD-L1 CPS에 대해 제시되었다. 안전성 안전성 분석은 투여받은 모든 시험대상자에서 수행되었다. 안전성의 기술 통계는 요법군별로 NCI CTCAE 버전 4를 사용해 제시되었다. 모든 시험 중 AE, 요법 관련 AE, SAE 및 요법 관련 SAE를 신체계통 및 PT에 따라 NCI CTCAE 버전 4 기준에 따른 최악의 등급을 사용해 표로 제시할 것이다. 혈액학, 화학, 간기능 및 신장 기능 등의 시험 중 실험실 파라미터는 NCI CTCAE 버전 4 기준의 최악의 등급을 사용해 요약하였다.
결과 (도표 화자료 등)	시험대상자 분포 전체적으로 1581명이 2017년 4월 17일(첫 시험대상자 무작위배정)부터 2019년 5월 27일(마지막 시험대상자 무작위배정)까지 니볼루맙+화학요법군(n = 789) 또는 화학요법군(n = 792)에 동시에 무작위배정되었다. 1549명이 투여받았다(782명이 니볼루맙+화학요법, 767명이 화학요법). 무작위배정된 시험대상자 1581명 중, 955명(60.4%)이 PD-L1 CPS ≥ 5였다: 니볼루맙+화학요법(n=473) 및 화학요법(n=482). PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자 933명(59.0%)이 투여받았다(468명이 니볼루맙+화학요법, 465명이 화학요법). 투여 기간 중 PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자에서 전체 중단율은 니볼루맙+화학요법군과 화학요법군에서 각각 86.8% 및 94.6%였다. 투여 기간을 완료하지 못한 주요 원인은 질병 진행(609명, 65.3%)이었다: 291명(62.2%)이 니볼루맙+화학요법 투여 시험대상자, 318명(68.4%)이 화학요법 투여 시험대상자였다. 투여받은 모든 시험대상자(n=1549)에서 중단율은 니볼루맙+화학요법군과 화학요법군에서 각각 89.3% 및 94.9%였으며, 투여를 완료하지 못한 주요 원인도 질병 진행이었다(각각 65.9% 및 68.8%). 베이스라인 인구통계 및 질병 특징 모든 무작위배정 시험대상자에서 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 진행성 또는 전이성 GC/GEJC//EAC 집단을 대표하였고 니볼루맙+화학요법군과 화학요법군 간에 비슷하였다. 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자와 모든 무작위배정 시험대상자 간 일치하였고 PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법군과 화학요법군 간 비슷하였다.

	Subjects with CPS ≥ 5		All Randomized Subjects	
	Nivo+chemo (n = 473)	Chemo (n = 482)	Nivo+chemo (n = 789)	Chemo (n = 792)
Median age (range)	63.0 (18, 88)	62.0 (23, 90)	62.0 (18, 88)	61.0 (21, 90)
Male, n (%)	331 (70.0)	349 (72.4)	540 (68.4)	560 (70.7)
Region, n (%)				
Asian	117 (24.7)	111 (23.0)	178 (22.6)	178 (22.5)
Asia excluding China	42(8.9)	30 (6.2)	79 (10.0)	69 (8.7)
North America (defined as US and Canada)	67 (14.2)	70 (14.5)	131 (16.6)	132 (16.7)
ROW	289 (61.1)	301 (62.4)	480 (60.8)	482 (60.9)
Primary tumor location at initial diagnosis, n (%)				
GC	333 (70.4)	334 (69.3)	554 (70.2)	556 (70.2)
GEJC	84 (17.8)	86 (17.8)	132 (16.7)	128 (16.2)
EAC	56 (11.8)	62 (12.9)	103 (13.1)	108 (13.6)
Disease status, n (%)				
Locally recurrent	3 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.6)	2 (0.3)
Metastatic	454 (96.0)	461 (95.6)	757 (95.9)	756 (95.5)
Locally advanced	16 (3.4)	20 (4.1)	27 (3.4)	34 (4.3)
Lauren classification, n (%)				
Intestinal type	171 (36.2)	176 (36.5)	272 (34.5)	267 (33.7)
Diffuse type	137 (29.0)	141 (29.3)	254 (32.2)	273 (34.5)
Mixed	37 (7.8)	30 (6.2)	58 (7.4)	48 (6.1)
Unknown	128 (27.1)	135 (28.0)	205 (26.0)	204 (25.8)
WHO Histological Classification (Cell Type)				
Adenosquamous carcinoma	58 (12.3)	64 (13.3)	107 (13.6)	113 (14.3)
Mucinous adenocarcinoma	26 (5.5)	27 (5.6)	50 (6.3)	49 (6.2)
Papillary serous adenocarcinoma	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.9)	5 (0.6)
Signet ring Cell	72 (15.2)	69 (14.3)	145 (18.4)	136 (17.2)
Tubular adenocarcinoma	84 (17.8)	88 (18.3)	128 (16.2)	130 (16.4)
Other	229 (48.4)	230 (47.7)	352 (44.6)	357 (45.1)
Not Reported	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)
Liver metastastases, n(%)				
Yes	191 (40.4)	217 (45.0)	301 (38.1)	314 (39.6)

	Subjects with CPS ≥ 5		All Randomized Subjects	
	Nivo+chemo (n = 473)	Chemo (n = 482)	Nivo+chemo (n = 789)	Chemo (n = 792)
Peritoneal metastases, n(%)				
Yes	101 (21.4)	96 (19.9)	188 (23.8)	188 (23.7)
HER2 status, n (%)				
Positive	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.5)
Negative	272 (57.5)	271 (56.2)	459 (58.2)	472 (59.6)
Unknown	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.5)
Not reported	196 (41.4)	204 (42.3)	322 (40.8)	312 (39.4)
MSI, n (%)				
MSI-H	18 (3.8)	16 (3.3)	23 (2.9)	21 (2.7)
MSS	423 (89.4)	423 (87.8)	695 (88.1)	682 (86.1)
Invalid/not reported	32 (6.8)	43 (8.9)	71 (9.0)	89 (11.2)
ECOG PS (based on IRT), n (%)				
0	202 (42.7)	207 (42.9)	349 (44.2)	349 (44.1)
1	271 (57.3)	275 (57.1)	440 (55.8)	443 (55.9)

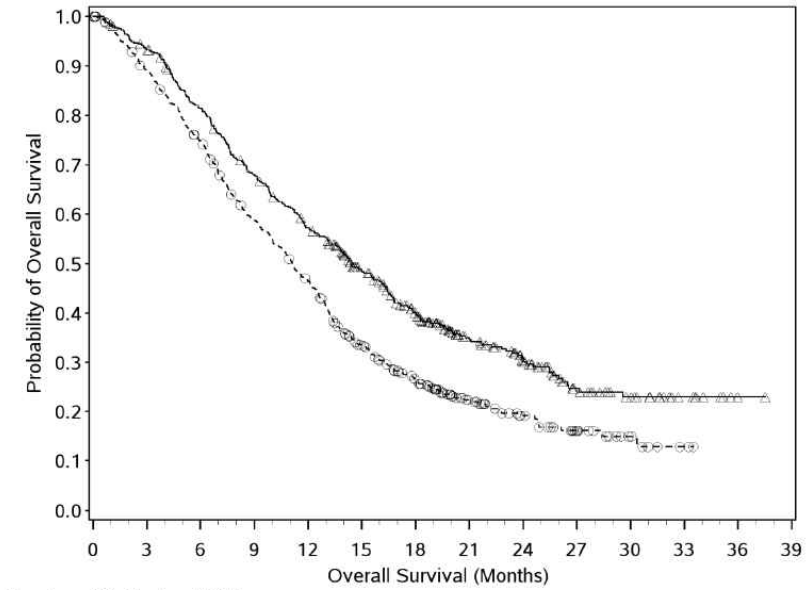
유효성 결과

일차 평가변수 OS:

니볼루맙+화학요법은 PD-L1 CPS ≥ 5인 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 OS 개선을 입증하였다: HR = 0.71(98.4% CI: 0.59, 0.86); 층화된 로그순위 검정 p값 < 0.0001.

- OS 중앙값(95% CI): 14.39(13.11, 16.23) vs 11.10(10.02, 12.09) 개월.
- 12개월 OS 비율(95% CI): 57.3%(52.6, 61.6) vs 46.4%(41.8, 50.8).
- 지역, 종양 위치, 조직학, 반지세포(signet ring cell)의 존재, Lauren 분류, 전이(간, 복막), MSI 상태, 종양 세포 PD-L1 발현 및 HER2 상태 등의 하위군을 포함해 대부분의 하위군에 대해 OS HR은 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에 바람직하였다.

Figure 4.1.1-1: Kaplan Meier Plot of Overall Survival - All Randomized Subjects with PD-L1 ≥ 5



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo	473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
Chemo	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0

Nivo + Chemo (events : 309/473), median and 95% CI : 14.39 (13.11, 16.23)
Chemo (events : 362/482), median and 95% CI : 11.10 (10.02, 12.09)
Nivo + Chemo vs Chemo - hazard ratio (98.4% CI): 0.71 (0.59, 0.86), p-value: <0.0001

일차 평가변수 PFS:

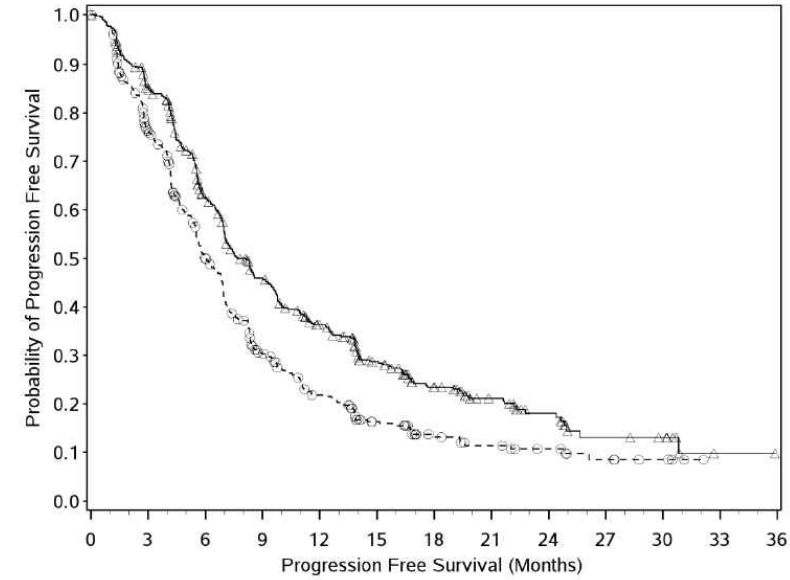
니볼루맙+화학요법은 PD-L1 CPS ≥ 5인 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 BICR에 따른 PFS 개선을 입증하였다: HR = 0.68(98% CI: 0.56, 0.81); 층화된 로그순위 검정 p값 < 0.0001.

· PFS 중앙값(95% CI): 7.69(7.03, 9.17) vs 6.05(5.55, 6.90) 개월.

· 12개월 PFS 비율(95% CI): 36.3%(31.7, 41.0) vs 21.9%(17.8, 26.1).

· OS에 대해 위에 언급된 하위군을 포함해 대부분의 하위군에 대한 PFS HR은 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에 바람직하였다.

Figure 4.1.1-2: Figure Kaplan Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR, Primary Definition - All Randomized Subjects with PD-L1 CPS ≥ 5



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo	473	384	258	181	132	89	60	39	23	10	8	1	0
Chemo	482	325	200	109	72	41	25	18	12	7	4	0	0

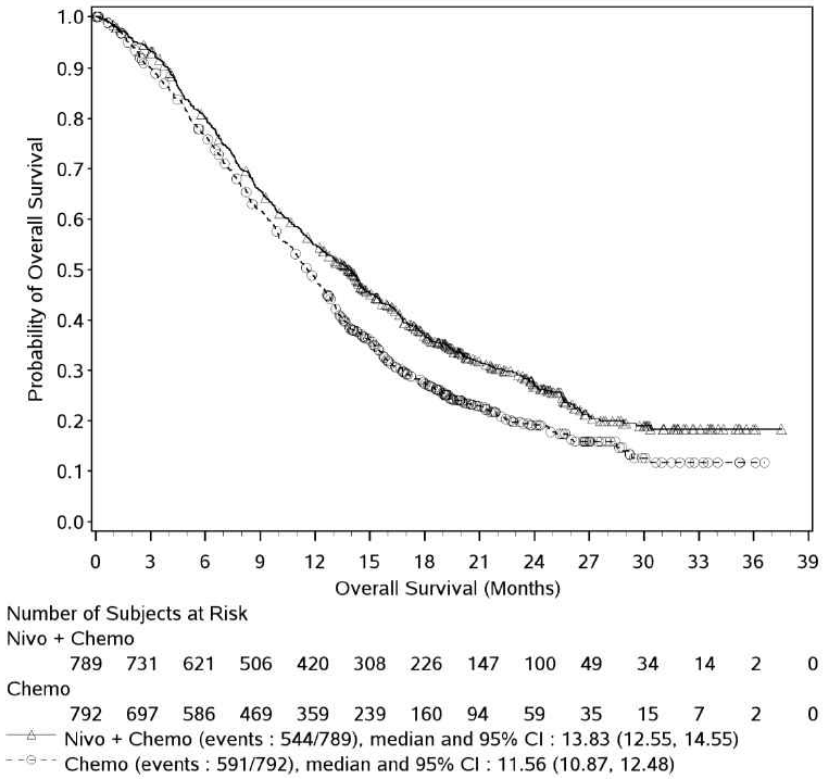
Nivo + Chemo (events : 328/473), median and 95% CI : 7.69 (7.03, 9.17)
Chemo (events : 350/482), median and 95% CI : 6.05 (5.55, 6.90)

계층적으로 검정되는 이차 평가변수:

· 니볼루맙+화학요법는 다음에서 화학요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 OS 개선을 입증하였다.

- PD-L1 CPS ≥ 1인 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.77(99.3% CI: 0.64, 0.92); 층화된 로그순위 검정 p값 < 0.0001.
- 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.80(99.3% CI: 0.68, 0.94); 층화된 로그순위 검정 p값 = 0.0002.

Figure 4.1.4.1-1: Kaplan Meier Plot of Overall Survival - All Randomized Subjects (CA209649)



기타 이차 평가변수

· OS 개선이 CPS ≥ 10인 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에서 관찰되었다: HR = 0.66(95% CI: 0.55, 0.78).

· BICR에 따른 PFS 개선(일차 정의)이 PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 1인 시험대상자, 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에서 관찰되었다:

  - PD-L1 CPS ≥ 10인 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.63(95% CI: 0.53, 0.75).
  - PD-L1 CPS ≥ 1인 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.74(95% CI: 0.65, 0.85).
  - 모든 무작위배정 시험대상자: HR = 0.77(95% CI: 0.68, 0.87).

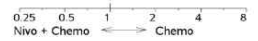
· BICR에 따른 ORR의 개선이 PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 5, ≥ 1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자 그리고 모든 PD-L1 CPS 기준 전반에서 BICR에 따른 베이스라인 시 측정 가능한 질병이 있는 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에서 관찰되었다.

Efficacy Parameter	All Randomized Subjects with PD-L1 CPS ≥ 5		All Randomized Subjects with PD-L1 CPS ≥ 1		All Randomized Subjects	
	Nivo+Chemo (N = 473)	Chemo (N = 482)	Nivo+Chemo (N = 641)	Chemo (n = 655)	Nivo+Chemo (N = 789)	Chemo (N = 792)
OS						
Events, n (%)	309 (65.3)	362 (75.1)	434 (67.7)	492 (75.1)	544 (68.9)	591 (74.6)
Median OS (95% CI)[a], months	14.39 (13.11, 16.23)	11.10 (10.02, 12.09)	13.96 (12.55, 14.98)	11.33 (10.64, 12.25)	13.83 (12.55, 14.55)	11.56 (10.87, 12.48)
HR (CI) [b]	0.71 (98.4% CI: 0.59, 0.86)		0.77 (99.3% CI: 0.64, 0.92)		0.80 (99.3% CI: 0.68, 0.94)	
p-value[c]	< 0.0001		< 0.0001		0.0002	
12 month OS Rates (95% CI)[a], %	57.3 (52.6, 61.6)	46.4 (41.8, 50.8)	55.5 (51.5, 59.3)	47.0 (43.1, 50.9)	55.0 (51.4, 58.4)	47.9 (44.4, 51.4)
PFS per BICR (1° Definition)						
Events, n (%)	328 (69.3)	350 (72.6)	454 (70.8)	472 (72.1)	559 (70.8)	557 (70.3)
Median PFS (95% CI)[a], months	7.69 (7.03, 9.17)	6.05 (5.55, 6.90)	7.49 (7.03, 8.41)	6.90 (6.08, 7.03)	7.66 (7.10, 8.54)	6.93 (6.60, 7.13)
HR (CI) [b]	0.68 (98% CI: 0.56, 0.81)		0.74 (95% CI: 0.65, 0.85)		0.77 (95% CI: 0.68, 0.87)	
p-value[c]	< 0.0001		Not tested		Not tested	
12 month OS Rates (95% CI)[a], %	36.3 (31.7, 41.0)	21.9 (17.8, 26.1)	34.2 (30.3, 38.2)	22.4 (18.8, 26.1)	33.4 (29.9, 37.0)	23.2 (19.9, 26.7)
ORR per BICR (CR + PR) in All Randomized Subjects						
N responders/N (%)	237/473 (50.1)	184/482 (38.2)	314/641 (49.0)	249/655 (38.0)	370/789 (46.9)	293/792 (37.0)
95% CI[d]	(45.5, 54.7)	(33.8, 42.7)	(45.1, 52.9)	(34.3, 41.9)	(43.4, 50.4)	(33.6, 40.5)
Difference of ORR (95% CI)[e]	12.7 (6.7, 18.8)		12.4 (7.3, 17.6)		12.2 (7.5, 16.8)	
ORR per BICR (CR + PR) in Subjects with Measurable Disease						
N responders/N (%)	226/378 (59.8)	177/391 (45.3)	300/504 (59.5)	239/515 (46.4)	350/603 (58.0)	280/608 (46.1)
95% CI[d]	(54.7, 64.8)	(40.3, 50.4)	(55.1, 63.8)	(42.0, 50.8)	(54.0, 62.0)	(42.0, 50.1)
Difference of ORR (95% CI)[e]	16.1 (9.4, 22.8)		14.2 (8.3, 20.1)		12.8 (7.3, 18.2)	

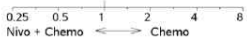
Efficacy Parameter	All Randomized Subjects with PD-L1 CPS ≥ 5		All Randomized Subjects with PD-L1 CPS ≥ 1		All Randomized Subjects	
	Nivo+Chemo (N = 473)	Chemo (N = 482)	Nivo+Chemo (N = 641)	Chemo (n = 655)	Nivo+Chemo (N = 789)	Chemo (N = 792)
DOR per BICR in Subjects with Measurable Disease						
N events/N responders (%)	143/226 (63.3)	125/177 (70.6)	194/300 (64.7)	177/239 (74.1)	231/350 (66.0)	206/280 (73.6)
Median (95% CI)[a], months	9.49 (7.98, 11.37)	6.97 (5.65, 7.85)	8.54 (7.69, 10.22)	6.93 (5.78, 7.56)	8.51 (7.23, 9.92)	6.93 (5.82, 7.16)
Min, Max, months	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.0+, 29.6+	1.2+, 30.8+
% with DOR (95% CI)[a] ≥ 12 months	42.5 (35.6, 49.2)	29.9 (22.8, 37.3)	41.2 (35.3, 47.0)	28.2 (22.2, 34.5)	40.4 (34.9, 45.8)	27.9 (22.3, 33.7)

Figure 4.1.4.1-2: Forest Plot of Treatment Effect on Overall Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects

	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Overall	1581	544 (789)	13.83 (12.55, 14.55)	591 (792)	11.56 (10.87, 12.48)	0.79 (0.70, 0.89)
Region 1						
Asia	356	116 (178)	16.30 (14.26, 20.21)	129 (178)	12.78 (11.33, 14.62)	0.76 (0.59, 0.97)
US	263	86 (131)	15.11 (11.79, 17.71)	99 (132)	12.09 (10.74, 12.91)	0.67 (0.50, 0.90)
Rest of World	962	342 (480)	12.29 (10.71, 13.83)	363 (482)	10.87 (9.92, 11.76)	0.84 (0.72, 0.97)
Region 2						
Asia [without China]	148	51 (79)	17.97 (16.10, 23.95)	39 (69)	17.05 (13.93, 25.82)	1.19 (0.79, 1.81)
US	263	86 (131)	15.11 (11.79, 17.71)	99 (132)	12.09 (10.74, 12.91)	0.67 (0.50, 0.90)
RoW [including China]	1170	407 (579)	12.62 (11.30, 14.00)	453 (591)	10.84 (9.89, 11.63)	0.79 (0.69, 0.90)
ECOG Performance Status						
0	662	202 (326)	16.69 (14.82, 18.30)	216 (336)	14.09 (12.75, 15.84)	0.86 (0.71, 1.04)
1	914	341 (462)	11.53 (10.22, 13.08)	371 (452)	9.82 (8.41, 10.78)	0.73 (0.63, 0.85)
Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	7.00 (N.A., N.A.)	
Chemotherapy Regimen						
XELOX	721	255 (360)	14.00 (12.09, 15.57)	272 (361)	11.66 (9.92, 12.78)	0.81 (0.68, 0.96)
FOLFOX	828	283 (422)	13.96 (12.06, 14.82)	300 (406)	11.79 (10.78, 12.62)	0.78 (0.66, 0.91)
Age Categorization						
< 65	961	325 (473)	13.14 (11.66, 14.42)	363 (488)	11.76 (10.87, 12.78)	0.82 (0.71, 0.95)
>= 65 and < 75	466	164 (237)	14.32 (12.19, 16.79)	169 (229)	11.89 (9.99, 13.17)	0.76 (0.61, 0.94)
>= 75	154	55 (79)	14.39 (10.71, 17.18)	59 (75)	9.61 (7.75, 12.71)	0.73 (0.51, 1.06)
>= 65	620	219 (316)	14.39 (12.62, 16.59)	228 (304)	11.27 (9.82, 12.52)	0.75 (0.62, 0.90)
Sex						
Male	1100	367 (540)	14.00 (12.62, 15.28)	414 (560)	11.33 (10.55, 12.48)	0.77 (0.67, 0.88)
Female	481	177 (249)	12.78 (10.84, 14.82)	177 (232)	12.09 (10.48, 12.75)	0.84 (0.69, 1.04)
Race						
Asian	375	121 (186)	16.39 (14.26, 20.21)	138 (189)	12.52 (11.10, 13.96)	0.73 (0.57, 0.93)
White	1097	388 (556)	13.14 (11.63, 14.26)	408 (541)	11.24 (10.15, 12.09)	0.79 (0.69, 0.91)
Other	108	35 (47)	9.69 (6.08, 14.39)	44 (61)	10.87 (8.77, 15.15)	1.05 (0.67, 1.64)
Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	9.89 (N.A., N.A.)	N.A.
Primary Tumor Location at Initial Diagnosis						
GEJ Cancer (A)	260	92 (132)	13.11 (11.27, 16.23)	89 (128)	12.55 (10.94, 14.09)	0.90 (0.67, 1.21)
Gastric Cancer	1110	379 (554)	14.16 (12.78, 15.28)	424 (556)	11.33 (10.35, 12.52)	0.76 (0.66, 0.87)
Esophageal Adenocarcinoma (B)	211	73 (103)	12.29 (9.89, 15.28)	78 (108)	11.27 (8.48, 12.91)	0.82 (0.60, 1.13)
Disease Stage at Initial Diagnosis						
Stage I-II	76	23 (32)	14.42 (10.55, 24.90)	34 (44)	11.43 (7.00, 14.62)	0.71 (0.42, 1.21)
Stage III	226	74 (108)	14.55 (10.71, 17.51)	88 (118)	11.83 (8.84, 13.54)	0.76 (0.56, 1.04)
Stage IV	1274	446 (646)	13.70 (12.29, 14.49)	468 (628)	11.56 (10.74, 12.52)	0.80 (0.70, 0.91)
Not Reported	5	1 (3)	N.A. (10.84, N.A.)	1 (2)	N.A. (4.01, N.A.)	
Disease Status						
Locally Recurrent/Advanced	68	19 (32)	23.29 (11.76, 27.56)	26 (36)	12.52 (9.56, 18.96)	0.59 (0.33, 1.08)
Metastatic	1513	525 (757)	13.73 (12.32, 14.42)	565 (756)	11.56 (10.81, 12.39)	0.80 (0.71, 0.90)
Prior Surgery Related to Current Cancer						
Yes	336	106 (160)	15.41 (12.06, 16.66)	128 (176)	12.25 (10.84, 13.47)	0.76 (0.59, 0.99)
No	1245	438 (629)	13.57 (11.86, 14.42)	463 (616)	11.33 (10.48, 12.25)	0.79 (0.70, 0.91)
Prior Radiotherapy						
Yes	152	55 (75)	11.79 (7.23, 14.46)	60 (77)	12.09 (8.48, 13.24)	0.92 (0.64, 1.33)
No	1429	489 (714)	14.16 (12.62, 15.01)	531 (715)	11.56 (10.78, 12.52)	0.78 (0.69, 0.88)



	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Lauren Classification						
Intestinal Type	539	173 (272)	15.11 (13.73, 17.97)	197 (267)	12.09 (10.97, 13.27)	0.73 (0.60, 0.90)
Diffuse Type	527	193 (254)	11.63 (9.63, 13.93)	209 (273)	11.20 (9.82, 12.48)	0.91 (0.74, 1.10)
Mixed	106	40 (58)	14.00 (9.89, 17.15)	36 (48)	12.52 (10.02, 13.54)	0.78 (0.50, 1.23)
Unknown	409	138 (205)	13.60 (11.14, 15.28)	149 (204)	10.68 (9.13, 12.94)	0.75 (0.60, 0.95)
WHO Histologic Classification Presence of Signet Ring Cell						
Yes	281	113 (145)	11.04 (8.67, 13.44)	107 (136)	11.24 (9.26, 12.58)	0.96 (0.73, 1.25)
No	1300	431 (644)	14.26 (13.08, 15.57)	484 (656)	11.76 (10.94, 12.62)	0.76 (0.66, 0.86)
TNM Classification Metastasis						
M0	61	17 (30)	16.85 (10.25, 24.90)	22 (31)	13.54 (10.78, 18.96)	0.66 (0.35, 1.25)
M1	1428	499 (715)	13.54 (12.06, 14.39)	530 (713)	11.66 (10.84, 12.52)	0.82 (0.73, 0.93)
Unknown/Mx	22	8 (12)	21.19 (8.05, N.A.)	8 (10)	8.56 (2.17, 15.70)	0.49 (0.18, 1.34)
Not Reported	70	20 (32)	16.23 (10.84, 28.88)	31 (38)	11.01 (7.20, 13.14)	0.47 (0.26, 0.84)
At Least One Target Lesion per BICR						
Yes	1213	416 (605)	13.40 (11.79, 14.49)	466 (608)	10.94 (9.99, 11.66)	0.75 (0.66, 0.86)
No	319	115 (161)	14.00 (11.83, 16.23)	108 (158)	13.54 (12.12, 15.74)	0.99 (0.76, 1.29)
Not Reported	49	13 (23)	24.90 (13.44, 26.55)	17 (26)	17.31 (7.00, 23.26)	0.57 (0.27, 1.20)
Number of Organs with Baseline Lesion Outside Primary Location (Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophagus) per BICR						
<= 1	345	105 (166)	16.43 (13.44, 18.40)	124 (179)	15.15 (12.52, 16.79)	0.80 (0.62, 1.04)
>= 2	1236	439 (623)	13.14 (11.66, 14.32)	467 (613)	10.94 (9.95, 11.63)	0.78 (0.69, 0.89)
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization						
< 6 Months	1320	457 (666)	13.80 (12.42, 14.65)	486 (654)	11.47 (10.78, 12.48)	0.78 (0.69, 0.89)
6 Months -< 1 Year	46	11 (15)	10.41 (5.91, 23.39)	24 (31)	15.15 (11.24, 17.74)	1.23 (0.59, 2.55)
>= 1 Year	215	76 (108)	14.29 (9.86, 16.46)	81 (107)	11.37 (8.34, 13.17)	0.77 (0.56, 1.05)
Peritoneal Metastases						
Yes	376	155 (188)	9.49 (8.41, 11.73)	149 (188)	9.95 (8.44, 12.25)	1.03 (0.82, 1.29)
No	1156	376 (578)	14.62 (13.77, 16.46)	425 (578)	11.76 (11.04, 12.62)	0.73 (0.63, 0.84)
Not Reported	49	13 (23)	24.90 (13.44, 26.55)	17 (26)	17.31 (7.00, 23.26)	0.57 (0.27, 1.20)
Liver Metastases						
Yes	615	211 (301)	12.55 (11.24, 14.26)	253 (314)	10.58 (9.17, 11.63)	0.72 (0.60, 0.86)
No	917	320 (465)	14.23 (12.55, 15.51)	321 (452)	12.25 (11.24, 13.11)	0.86 (0.74, 1.00)
Not Reported	49	13 (23)	24.90 (13.44, 26.55)	17 (26)	17.31 (7.00, 23.26)	0.57 (0.27, 1.20)



	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
HER-2 Status at Study Entry						
Positive	7	0 (3)	N.A.	3 (4)	13.34 (7.00, 18.10)	
Negative	931	318 (459)	14.42 (13.57, 16.23)	336 (472)	12.65 (11.89, 13.54)	0.85 (0.73, 0.99)
Unknown	9	4 (5)	10.28 (2.04, 24.15)	3 (4)	6.74 (3.19, N.A.)	
Not Reported	634	222 (322)	11.33 (9.79, 14.00)	249 (312)	9.76 (8.38, 11.04)	0.71 (0.59, 0.85)
Baseline Albumin						
< LLN	357	140 (179)	9.33 (7.66, 11.56)	131 (178)	8.77 (7.20, 9.99)	0.95 (0.75, 1.20)
>= LLN	1159	380 (578)	14.65 (13.96, 16.23)	438 (581)	12.52 (11.63, 13.08)	0.74 (0.64, 0.84)
Not Reported	65	24 (32)	12.12 (7.39, 16.23)	22 (33)	9.13 (6.31, 15.64)	0.86 (0.48, 1.54)
Microsatellite Instability						
MSI-H	44	9 (23)	N.A. (8.38, N.A.)	15 (21)	12.25 (4.11, 21.55)	0.37 (0.16, 0.87)
MSS	1377	483 (695)	13.83 (12.42, 14.62)	507 (682)	11.37 (10.74, 12.48)	0.80 (0.71, 0.91)
Invalid	28	9 (11)	9.26 (4.44, 26.97)	12 (17)	13.70 (7.75, 19.32)	1.08 (0.44, 2.68)
Not Reported	132	43 (60)	11.79 (8.87, 16.66)	57 (72)	11.56 (9.95, 13.54)	0.79 (0.53, 1.18)
H.Pylori						
Yes	210	65 (103)	16.79 (13.60, 20.21)	81 (107)	12.48 (10.78, 14.32)	0.67 (0.48, 0.93)
No	1018	354 (499)	13.08 (11.63, 14.16)	381 (519)	11.37 (10.55, 12.55)	0.86 (0.75, 1.00)
Unknown	352	125 (186)	14.39 (11.73, 16.39)	129 (166)	11.33 (9.30, 12.75)	0.68 (0.53, 0.88)
Not Reported	1	0 (1)	N.A.	0 (0)	N.A.	
Tumor Cell PD-L1 Status						
< 1%	1323	469 (663)	13.60 (12.09, 14.39)	489 (660)	11.99 (11.14, 12.78)	0.85 (0.75, 0.96)
>= 1%	253	75 (126)	15.64 (11.76, 23.06)	97 (127)	9.66 (7.20, 11.24)	0.57 (0.42, 0.77)
Indeterminate/Unevaluable/Not Reported	5	0 (0)	N.A.	5 (5)	9.56 (3.68, 12.52)	



	안전성 결과: CA209649에서 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 GC, GEJC 또는 EAC 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법(니볼루맙 360 mg + XELOX Q3W 또는 니볼루맙 240 mg + FOLFOX Q2W)의 안전성 프로필은 관리 가능하였고 면역요법 및 화학요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로필을 반영하였다. · 각 제제에 대해 단독요법으로 또는 병용요법으로 니볼루맙+화학요법에서 확인된 새로운 안전성 실마리 정보나 독성이 없었다. · 시험약 독성에 기인한 사망이 니볼루맙+화학요법군 12명과 화학요법이군 4명에서 보고되었다. 니볼루맙+화학요법군에서 시험자 평가에 따라 사망 3건은 니볼루맙 때문이었고, 사망 2건은 니볼루맙 및 화학요법 때문이었으며 대부분의 사망(7건)은 화학요법 때문이었다. 또한, 니볼루맙+화학요법군에서 사망 원인이 “기타”인 사망 4건은 시험자에 따라 니볼루맙과 관련된다고 평가되었다. · 모든 원인에 의한 AE 및 약물 관련 AE의 전체 빈도는 두 군 간에 비슷하였지만 3~4등급 AE(모든 원인 및 약물 관련)의 빈도는 니볼루맙+화학요법이 화학요법 보다 수치적으로 높았다. · 모든 원인 및 약물 관련 SAE 및 중단을 야기한 AE의 빈도는 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에서 수치적으로 높았다. · 선택된 AE, IMAE 및 OESI는 니볼루맙+화학요법군에서 더 흔하게 발생했으며, 빈도는 니볼루맙 단독요법과 일치하였다. 대부분의 선정된 AE 및 IMAE는 일부 IMAE가 3~4등급이었던 IMAE 범주(간염, 신장염 및 신장 기능장애 및 설사/대장염)를 제외하고 1~2등급이었다. OESI는 니볼루맙+화학요법군과 화학요법이군 모두에서 낮은 비율로 발생하였다. · 나이, 성별, 인종 및 지리적 지역 전반에서 니볼루맙+화학요법의 안전성 프로필은 일반적으로 비슷했다. · PD-L1 CPS ≥ 5인 투여받은 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법의 안전성 프로필은, 투여받은 모든 시험대상자에서의 안전성 프로필과 일치하였으며, 니볼루맙과 화학요법 성분에서 알려져 있는 안전성 프로필을 반영하였다. · 실험실 비정상(혈액학, 간 검사, 신장 기능 검사 및 전해질)은 두 요법군에서 비슷하였고 주로 1~2등급이었다. 면역원성: 니볼루맙+화학요법군에서 니볼루맙 ADA 평가가능 시험대상자 681명 중, 33명(4.8%)이 베이스라인 시 니볼루맙 ADA 양성이었고 60명(8.8%)이 요법 시작 후 니볼루맙 ADA 양성이었다. 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자 수는 니볼루맙+XELOX vs 니볼루맙+FOLFOX 투여 시험대상자에서 비슷하였다(33 [10.3%] vs 27 [7.5%]). · 시험대상자 1명(0.1%)은 지속적으로 양성이라고 여겨졌으며, 2명(0.3%)은 중화 ADA 양성이었다. · 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 관찰된 최고 역가는 256이었다. 모든 다른 역가는 낮아서, 0 ~ 32 범위였다.

Table 5.1-1: Summary of Safety for Nivolumab + Chemotherapy and Chemotherapy Treated Subjects in CA209649

	Number (%) of Subjects			
Safety Parameters	**Nivo + Chemo (N = 782)**		**Chemo (N = 767)**	
Deaths	538 (68.8)		572 (74.6)	
Primary Reason for Death				
Disease	465 (59.5)		506 (66.0)	
Study Drug Toxicity[a]	12 (1.5)		4 (0.5)	
Unknown	12 (1.5)		18 (2.3)	
Other[b]	49 (6.3)		44 (5.7)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All Causality SAEs	423 (54.1)	281 (35.9)	335 (43.7)	229 (29.9)
Drug-related SAEs	172 (22.0)	131 (16.8)	93 (12.1)	77 (10.0)
All Causality AEs leading to DC	371 (47.4)	194 (24.8)	251 (32.7)	113 (14.7)
Drug-Related AEs leading to DC	284 (36.3)	132 (16.9)	181 (23.6)	67 (8.7)
All Causality AEs	776 (99.2)	540 (69.1)	752 (98.0)	456 (59.5)
Drug-related AEs	738 (94.4)	462 (59.1)	679 (88.5)	341 (44.5)
≥ 15% Drug-related AEs in Any Treatment Arm				
Nausea	323 (41.3)	20 (2.6)	292 (38.1)	19 (2.5)
Diarrhea	253 (32.4)	35 (4.5)	206 (26.9)	24 (3.1)
Neuropathy Peripheral	221 (28.3)	31 (4.0)	190 (24.8)	22 (2.9)
Anemia	203 (26.0)	47 (6.0)	171 (22.3)	21 (2.7)
Fatigue	202 (25.8)	30 (3.8)	173 (22.6)	17 (2.2)
Vomiting	195 (24.9)	17 (2.2)	166 (21.6)	24 (3.1)
Neutropenia	191 (24.4)	118 (15.1)	181 (23.6)	93 (12.1)
Neutrophil Count Decreased	158 (20.2)	83 (10.6)	118 (15.4)	67 (8.7)
Thrombocytopenia	157 (20.1)	19 (2.4)	145 (18.9)	13 (1.7)
Decreased Appetite	157 (20.1)	14 (1.8)	139 (18.1)	13 (1.7)
Platelet Count Decreased	156 (19.9)	20 (2.6)	115 (15.0)	19 (2.5)
Peripheral Sensory Neuropathy	137 (17.5)	16 (2.0)	119 (15.5)	14 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Increased	122 (15.6)	12 (1.5)	69 (9.0)	5 (0.7)

Table 5.1-1: Summary of Safety for Nivolumab + Chemotherapy and Chemotherapy Treated Subjects in CA209649

Safety Parameters	Number (%) of Subjects			
	Nivo + Chemo (N = 782)		Chemo (N = 767)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All Causality Select AEs				
Endocrine	117 (15.0)	7 (0.9)	14 (1.8)	1 (0.1)
Gastrointestinal	315 (40.3)	48 (6.1)	260 (33.9)	29 (3.8)
Hepatic	267 (34.1)	45 (5.8)	186 (24.3)	29 (3.8)
Pulmonary	41 (5.2)	14 (1.8)	6 (0.8)	1 (0.1)
Renal	58 (7.4)	11 (1.4)	24 (3.1)	7 (0.9)
Skin	262 (33.5)	27 (3.5)	137 (17.9)	7 (0.9)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	118 (15.1)	19 (2.4)	45 (5.9)	11 (1.4)
Drug-Related Select AEs				
Endocrine	107 (13.7)	5 (0.6)	3 (0.4)	0
Gastrointestinal	262 (33.5)	43 (5.5)	207 (27.0)	25 (3.3)
Hepatic	203 (26.0)	29 (3.7)	134 (17.5)	16 (2.1)
Pulmonary	40 (5.1)	14 (1.8)	4 (0.5)	1 (0.1)
Renal	26 (3.3)	6 (0.8)	8 (1.0)	1 (0.1)
Skin	214 (27.4)	26 (3.3)	105 (13.7)	6 (0.8)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	111 (14.2)	17 (2.2)	42 (5.5)	11 (1.4)
All Causality IMAEs within 100 days of last dose Treated with Immune Modulating Medication				
Diarrhea/Colitis	26 (3.3)	17 (2.2)	0	0
Hepatitis	19 (2.4)	13 (1.7)	0	0
Pneumonitis	33 (4.2)	15 (1.9)	0	0
Nephritis/Renal Dysfunction	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
Rash	51 (6.5)	11 (1.4)	4 (0.5)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	6 (0.8)	1 (0.1)	0	0
All Causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Adrenal Insufficiency	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypophysitis	6 (0.8)	3 (0.4)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	74 (9.5)	0	6 (0.8)	0
Diabetes Mellitus	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Hyperthyroidism	23 (2.9)	0	2 (0.3)	0

	Table 5.1-1: Summary of Safety for Nivolumab + Chemotherapy and Chemotherapy Treated Subjects in CA209649

Safety Parameters	Number (%) of Subjects			
	Nivo + Chemo (N = 782)		Chemo (N = 767)	
All-causality OESIs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Pancreatitis	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
Encephalitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Myositis/Rhabdomyolysis	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
Guillain-Barre Syndrome	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Uveitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Myocarditis	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0

결론	시험 CA209649는 PD-L1 CPS ≥ 5인 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에 대해 일차 평가변수인 BICR에 따른 PFS 및 OS 모두에 부합하였다. PD-L1 CPS ≥ 1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙+화학요법에 대한 이차 평가변수 OS도 사전에 규정된 계층적 검정 절차 하에 사전에 규정된 통계 유의성 수준에 부합하였다. 니볼루맙+화학요법의 임상 유익성은 ORR 및 DOR과 사전에 규정된 하위군 분석의 OS 및 PFS로도 뒷받침되었다. 니볼루맙+화학요법의 안전성 프로필은 관리 가능하였고 진행성 또는 전이성 GC/GEJC/EAC에 대한 일차 치료로서 면역요법 및 화학요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로필을 반영하였다. 니볼루맙+화학요법에서 확인된 새로운 안전성 우려는 없었다.
검토의견	화학요법 대비 니볼루맙+화학요법의 OS 개선을 통해 위선암, 위식도 접합부 선암 및 식도선암 1차 치료로서 치료적 유익성을 입증하였음

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

- IFCT-1501 MAPS2(악성흉막중피종 2상)

시 험 명	절제불가능한 악성 흉막 중피종(MPM) 환자를 위한 2차 또는 3차 니볼루맙 단독요법 또는 니볼루맙+이필리무맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위 배정 제2상 시험. MAPS2: Mesothelioma anti-PD-1/ anti-CTLA-4 Study 2		
임상단계	2상		
시험기관	프랑스 21개 기관	연구책임자	
		시험기간	2016-2018
시험목적	1차 목적: · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 12주 시점에 질병 조절률(disease control rate, DCR)로 측정한 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 유효성을 평가한다. 2차 목적: · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 독성을 평가한다. · 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 무진행 생존(Progression-Free Survival, PFS) 및 전체 생존(Overall Survival, OS)을 평가한다.		

	· 절제불가능한 MPM 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 삶의 질(Quality of Life, QOL)을 평가한다. · 예정세포사 리간드-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1) 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC) 점수의 예측적 가치와 다른 생체표지자의 예후 영향을 평가한다(탐색적 시험).
대상질환 및 피험자 수	계획: 시험대상자 114명(니볼루맙에 57명 배정, 니볼루맙+이필리무맙에 57명 배정) 등록: 시험대상자 125명(니볼루맙에 63명 배정, 니볼루맙+이필리무맙에 62명 배정)
시험내용	· 단독요법군: 니볼루맙 3mg/kg로 60분에 걸쳐 정맥 내로(intravenously, IV) 투여 · 병용요법군: 니볼루맙 3mg/kg로 2주마다 60분에 걸쳐 IV 투여 + 이필리무맙 1mg/kg로 6주마다 90분에 걸쳐 IV로 투여
선정제외 기준	· 절제불가능한 MPM에 대한 조직학적으로 입증된 진단 · IHC에 의한 중앙 PD-L1 발현 평가를 위해 이용할 수 있는 (보관 및/또는 신선) 병리학적 검체 · 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 스캔으로 평가한 MPM의 확인된 진행 · CT 스캔으로 베이스라인 시점에 정확히 평가할 수 있고 흉막 중피종에 대해 수정된 고형암 반응평가 기준(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)을 이용한 반복 평가에 적합한 1개 이상의 (측정 가능한) 병변으로 정의된 측정 가능한 질병 · 1차 이상의 페메트렉시드와 백금 제제의 병용요법(즉, MPM의 “표준” 화학요법, 베바시주맙을 포함한 3제 요법도 허용됨)을 포함한 이전의 1차 또는 2차 전신 화학요법(시험대상자가 이 화학요법의 ≥2주기를 투여받았다면 1차 화학요법으로 간주)
평가변수	· 일차 유효성 평가변수: - 이전에 1차 이상의 페메트렉시드 기반 화학요법을 투여받았던 절제불가능한 MPM으로 진단된 모든 시험대상자에 대해 mRECIST 1.1로 평가한 DCR · 이차 유효성 평가변수: - 이전에 1차 이상의 페메트렉시드 기반 화학요법을 투여받았던 절제불가능한 MPM으로 진단된 모든 시험대상자에 대해, PFS, OS, QOL, PDL-1의 예측적 가치 및 다른 생체표지자의 예후 영향 · 안전성 및 내약성 평가
통계 분석	· DCR은 중피종에 대한 mRECIST 기준에 따라 각 군에서 무작위 배정 후 12주 시점에 질병 조절에 도달한 시험대상자의 비율로 평가 · PFS Kaplan-Meier 추정, 로그 순위 검정 및 요법군별로 분리한 위험 대상 시험대상자 수를 이용하여 중위 PFS(mPFS)로 평가[95% 신뢰구간(CI)]. · OS는 Kaplan-Meier 추정 및 요법군 별로 분리한 위험 대상 시험대상자 수를 이용하여 중위 OS(mOS)로 평가 · QOL은 폐암 증상 척도-중피종(LCSS-Meso) 설문지를 사용하여 평가하였다. 베이스라인과 각 측정 사이에서 QOL이 개선, 악화 또는 안정된(즉, 전반적 항목) 시험대상자의 백분율을 평가 · PD-L1 IHC 점수의 예측적 가치를 DCR, OS 및 PFS를 이용하여 평가
결과 (도표화 자료 등)	일차평가변수 · 시험자가 평가한 12주 시점 DCR의 일차 평가변수가 니볼루맙군 시험대상자 27명(50.0% [95% CI: 36.7~63.3])과 니볼루맙+이필리무맙군 시험대상자 31명(57.4% [95% CI: 44.2~70.6])

	· 12주 시점 종양반응을 눈가림된 독립중앙검토(blinded independent central review, BICR)로 mRECIST 1.1 기준에 따라 독립적으로 재평가하였다. 재평가 분석에서 니볼루맙군 시험대상자 24명(44.4% [95% CI: 31.2~57.7])과 니볼루맙+이필리무맙군 27명(50.0% [95% CI: 36.7~63.3]) · ITT 모집단에서, 니볼루맙군 시험대상자 25명(39.7% [95% CI: 27.6~ 51.8])과 니볼루맙+이필리무맙군 32명(51.6% [95% CI: 39.2~64.1])이 BICR에 의한 재평가 후 DCR에 도달 이차 평가변수: · mPFS는 니볼루맙군에서 3.97개월[95% CI: 2.79~5.68]이었고 니볼루맙+이필리무맙군에서 5.44개월[95% CI: 3.0 6~8.21]이었다. · mOS는 니볼루맙군에서 11.86개월[95% CI: 6.73~17.44]이었고 니볼루맙+이필리무맙군에서 15.93개월[95% CI: 10.68~22.21]이었다 · QOL 평가에서 42.0%가 넘는 시험대상자에서 12주 시점에 니볼루맙군의 경우는 전반적으로 그리고 증상 고통에 대해, 니볼루맙+이필리무맙군의 경우는 일상생활 간섭, 피로 및 식욕부진에 대해 저하되었다. · DCR은 PD-L1 음성 시험대상자(즉, IHC 점수 <1%) 24명(41.4% [95% CI: 28.7~54.1]) vs PD-L1 양성 시험대상자(즉, IHC 점수 ≥1%) 22명(53.7% [95% CI: 38.4~68.9])에서 도달 · PD-L1 25% 기준을 사용했을 때, DCR은 고-PD-L1 시험대상자 6명(85.7% [95% CI: 59.8~100.0])과 저-PD-L1 시험대상자 40명(43.5% [95% CI: 33.3~53.6])에서 도달 안전성 결과: · 요법 기간 중, 모든 시험대상자(니볼루맙군 63명과 니볼루맙+이필리무맙군 61명)가 1건 이상의 AE(모든 인과관계)를 경험 · 니볼루맙군 시험대상자 25명(39.7%)과 니볼루맙+이필리무맙군 36명(59%)에서 1건 이상의 중대한 이상반응(SAE)(모든 인과관계)이 발생 · 니볼루맙군 시험대상자 총 57명(90.5%)과 니볼루맙+이필리무맙군 57명(93.4%)이 1건 이상의 요법 관련 AE(모든 등급)를 경험 · 3~4등급 AE는 니볼루맙군[3등급: 8명(12.7%); 4등급: 1명(1.6%)]의 경우가 니볼루맙+이필리무맙군[3등급: 15명(24.6%); 4등급: 2명(3.3%)]에서보다 흔하지 않은 것으로 보였다. · 5등급 AE는 니볼루맙+이필리무맙군 시험대상자 3명(4.9%)에서만 보고되었다. 여기에는 간염 1명, 뇌염 1명과 급성 신부전 1명이 포함되었다. · 가장 빈번한 요법 관련 AE(모든 등급)는 니볼루맙 및 니볼루맙+이필리무맙군에서 각각 무력증/피로[27명(42.9%) 및 34명(55.7%)], 혈액학적 사례[13명(20.6%) 및 19명(31.1%)], 오심/구토[12명(19.0%) 및 12명(19.7%)]이었다.
결론	단독으로 또는 이필리무맙과 병용한 니볼루맙이 1차 화학요법에서 진행 후 MPM 시험대상자에서 임상적으로 의미있는 종양반응을 제공할 수 있다는 것을 시사

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 절제 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에 1차 요법으로 니볼루맙 및 이필리무맙 병용투여 시 집단

약동학(930155532)

- 니볼루맙 360mg Q3W 투여 후 Cmaxss는 3mg/kr Q2W 보다 높았음(~33%). 예측된 Cminss는 3mg/kg Q2W 투여시와 유사하였음.

- 절제 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에 1차 요법으로 니볼루맙 및 이필리무맙 병용투여 시 안전성 및 유효성에 대한 노출-반응 분석(930157469)

- 유효성 : OS

· 니볼루맙 3mg/kg + ipilimumab 1mg/kg Q6W 용법에서 높은 니볼루맙 또는 높은 이필리무맙 노출에 따른 유효성 향상 증거 없음.

- 안전성 : Gr2+IMAEs

· 위해도는 3mg/kg Q2W, 240mg Q2W 및 360mg Q3W 투여시 Cavg 범위에서 유사

- 중피종 환자에서 니볼루맙 고정용량을 뒷받침하는 유효성 및 안전성 데이터(930156964)

- CA209743 시험에서 체중 증가에 따라 OS 감소하지 않음
- CA209743 시험에서 2등급 이상 IMAE, 3-4등급 이상반응 또는 중대한 이상반응 발생비율은 체중 분류별로 유사
- 악성 중피종 및 비소세포폐암 환자에서 노출에 따른 안전성 분석 결과 노출도 증가가 선택된 이상반응의 증가를 유발하지 않음.

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

- 자가면역성 용혈성 빈혈

- 2019년 11월 14일 까지 BMS 안전성 데이터베이스 분석 결과, 151건의 자가면역성 용혈성 빈혈 중 149건의 중증사례 확인(3건 중복)

· 이 중 67건은 관련 정보 부족, 14건은 중증 빈혈, 나머지 65건은 감염, 만성 림프구성 백혈병, 약물 과민반응, radiation pneumonitis, 화학요법 및 간염에 의한 용형성 빈혈 또는 자가면역 용형성 빈혈이었음

- 혈구포식성 림프조직구증(Haemophagocytic lymphohistiocytosis)

- 2019년 10월 10일까지 BMS 안전성 데이터베이스 분석 결과, 70건의 중증 HLH사례 확인

· 이 중 39건은 니볼루맙 단독요법을 투여받은 환자에서, 31건은 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법을 투여받은 환자에서 발생

· 면역관문언제제의 작용기전을 고려하면 HLH 발생에 영향을 줄 수 있을 것임

· Eudravigilance Data Analysis System에 대한 MGPS(Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) 분석결과, 아테졸리주맙, 이필리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙은 면역관문억제제 class effect를 나타낼 가능성을 나타냄

- 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) 증후군

- 2014년 7월 4일(국제판매 허가일)부터 2017년 5월 10일까지 VKH 증례 총 8건 접수

· 모든 8건의 증례는 심각한 사례에 대한 분류기준을 충족하며 니볼루맙과 관련된 것으로 평가

- 동종조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation)이후 옵디보 치료의 합병증

- 11건의 BMS 또는 연구자주도 시험에서 동종 HSCT 후 니볼루맙의 잠재적인 사용 가능성이 확인
- AWARE 데이터베이스에서 자발적 안전성 보고를 분석하여 니볼루맙 사용 및 GVHD와 관련된 PT를

포함하는 48건의 증례를 식별
- 동종 HSCT 후 니볼루맙 사용이 명확히 문서화된 30건의 증례 중 7건은 GVHD의 재발을 기술했으며 이 중 3건은 치명적인 결과를 기록
- Herbaux 및 Haverkos 에 의한 2건의 다기관 후향적 환자군 증례 보고서는 항 PD-1과 급격한 중증의 GVHD 발생 간의 연관성을 시사

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 악성흉막중피종과 위암, 위식도암 및 식도선암 1차요법 신청에 대한 임상적 유효성이 확인됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 프로필은 관리 가능하였고 면역요법 및 화학요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로필을 반영하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 악성흉막중피종과 위암, 위식도암 및 식도선암 1차요법 신청에 대한 임상적 근거 타당함. 다만, 비소세포폐암 1차 요법으로서 백금기반 치료제와의 병용요법에 대하여 제출한 임상적 근거는 치료적 유의성을 입증하기에 타당하지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2014.12.22. 최초허가
(2020.10.02. 악성흉막중피종 1차 요법/ 2021.04.16. 위선암, 위식도접합부 선암 또는 식도선암 1차 요법)
- 유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가
- 일본(PMDA) : 2014.07.04. 최초허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교