# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2021.06.30. | 접수번호 | 20210180116 |
| 신청구분 | | 신약(□ 최초, ■ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 한국오노약품공업주식회사 | | |
| 제 품 명 | | 옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | 니볼루맙 | | |
| 제조/수입 품목 | | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 1 바이알(2 밀리리터) 중 니볼루맙 20밀리그램 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 적응증 추가(비소세포폐암, 신세포암, 방광암, 식도암, 직결장암) | | |
| | 용법용량 | 해당 적응증의 용법·용량 추가 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2015.03.20.(최초허가)/2022.02.14.(변경허가) | | |
| | 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/ 2021.01.22. 신세포암 변경허가/ 2021.08.19. 요로상피암 변경허가/ 2021.05.20. 식도암 변경허가/ 2018.07.10. MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암 변경허가<br>유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가<br>일본(PMDA) : 2014.07.04. 최초허가/ 2021.06.21. 비소세포폐암 변경허가 | | |
| 허가부서 | | 첨단제품허가담당관 | 허가담당자 | 박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장 |
| 심사부서 | | 유전자재조합의약품과 | 심사담당자 | (안유) 최경민 주무관, 김은경 (백대현) 연구관, 정지원 과장 |
| GMP*<br>평가부서 | | - | GMP<br>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<br>1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법<br>2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법<br><br>비소세포폐암<br>1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법<br>2. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법<br>3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법<br>4. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법<br><br>악성 흉막 중피종<br>수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법<br><br>신세포암<br>1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법<br>2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법<br>3. 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 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
1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
・백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행
・백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
2. 근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)

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

식도암
1. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료
2. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암의 수술 후 보조요법(adjuvant)

| |
|---|
| 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법 |

○ 용법·용량

**환자 선별**

전이성 비소세포폐암의 치료로서 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 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<br>국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암<br>진행성 신세포암<br>전형적 호지킨 림프종<br>두경부 편평세포암<br>국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암<br>위선암 또는 위식도 접합부 선암 | 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입<br>• 3mg/kg을 2주 간격 또는<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. |
| 흑색종의 수술 후 보조요법 | 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입<br>• 3mg/kg을 2주 간격 또는<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다. |
| 근육 침습성 방광암(MIBC) 수술 후 보조요법 | 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | |
| 식도암 또는 위식도접합부 | 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 | 질환이 진행되거나 허용 |

| | | |
|---|---|---|
| 암 수술 후 보조요법 | • 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다. |
| 식도 편평세포암 | 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 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 처방정보 및 허가사항을 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.<br>이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입<br>• 3mg/kg을 2주 간격 또는<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | 이필리무맙은 4회 투여한다.<br>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<br>• 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 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<br>• 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격 | 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다.<br>이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. |
| 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암 | 다음을 병용 투여<br>• 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 3주 간격 | 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다.<br>이 후 이 약과 베바시주맙의 병용요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다. |
| 악성 흉막 중피종 | 다음을 병용 투여<br>• 이 약 3mg/kg을 2주 간격 | 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거 |

| | | |
|---|---|---|
| | (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는<br><br>• 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) | 나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. |
| 진행성 신세포암 | 다음을 병용 투여<br>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<br><br>• 3mg/kg을 2주 간격 또는<br>• 240mg을 2주 간격 또는<br>• 480mg을 4주 간격 | 이필리무맙은 4회 투여한다.<br>4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.<br>병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다. |
| | 다음을 병용 투여<br>• 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용) | 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.<br><br>카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다. |
| 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 | 다음을 병용 투여<br>• 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는<br><br>• 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격 | 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. |
| MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암 | 다음을 병용 투여<br>• 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및<br>• 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 | 이필리무맙과 4회의 병용요법 |

| | | |
|---|---|---|
| | 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입<br><br>4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법<br>• 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는<br>• 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는<br>• 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) | 4회의 병용요법 이후 이 약의 단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다. |

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.

카보잔티닙의 권장 용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.

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 (이 약과 | 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까 | 투여 보류[a] |

| | | |
|---|---|---|
| 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간 효소 상승은, 표 3 아래의 권장지침을 참조) | 지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우 | |
| | 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.

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자의 간 효소가 상승한 경우 중,

・ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3배 초과하나 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈

이 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 이상사례 등급이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 회복 후에는 이 약 또는 이 약과 카보잔티닙 병용 투여를 재개한다. 이 약과 관계없이 카보잔티닙만 투여 시, 카보잔티닙 허가사항을 참조한다.
· ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 10배 초과하거나 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 영구히 중단한다.
· 카보잔티닙과 병용요법에서 이 약을 보류하거나 영구 중단하는 경우 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

○ 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 또는 CHECKMATE-142(666명), 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 360mg과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙 병용요법 임상시험 ONO-4538-52(273명), 이 약 240mg과 카보잔티닙 40mg 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9ER(320명), 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*

<u>임상시험 CHECKMATE-037</u>

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 투여받은 환자의 26%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상사례가 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상사례는 복통, 저나트륨혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

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

표 1. 이 약을 투여받은 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 투여받은 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 투여받은 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/$m^2$을 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 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상사례는 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 발생하였다. 가장 흔한 3등급과 4등급의 이상사례는 감마-글루타밀트랜스퍼라제(γ-GT) 증가(3.9%)와 설사(3.4%)로 이 약을 투여받은 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 투여받은 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 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

표 4. 이 약을 투여받은 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 병용 투여군, 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 병용 투여군에서 이 약에 노출 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일-36.4개월), 이 약 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일-36.0개월)이었다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 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 병용 투여군에서 이 약 단독투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여군과 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 병용 투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 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 병용 투여군의 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 병용 투여군 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 병용 투여군 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 병용 투여군 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 병용 투여군(범위: 75-297명의 환자); 이

약의 투여군(범위: 81-306명의 환자); 이필리무맙 투여군(범위: 61-301명의 환자).

**② 흑색종의 수술 후 보조요법**

**임상시험 CHECKMATE-238**

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 투여받은 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 투여받은 환자 중 25%에서 발생하였다. 이 약을 투여받은 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***

<u>임상시험 CHECKMATE-227</u>

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 대해 이전에 전신 치료경험이 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 투여한 환자는 23%였다.

중대한 이상사례는 환자군의 58%에서 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 투여군의 24%에서 이상사례로 약물투여를 중단하였고, 53%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 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 투여받은 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, 바이러스성 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 투여받은 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***

**임상시험 CHECKMAFTE-9LA**

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 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 간

격(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 병용 투여군의 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 병용 투여군의 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 투여받은 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 투여받은 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).

### *전이성 또는 재발성 비편평세포성 비소세포폐암(NSCLC)의 일차 요법: 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법*

#### 임상시험 ONO-4538-52

이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법은 화학요법 경험이 없고, EGFR 변이나 ALK 또는 ROS1 전좌가 없는 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-52에서 평가되었다. 환자는 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 이 약 360mg 또는 위약을 투여받고, 3주마다 최대 6주기까지 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200mg/$m^2$), 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 이후 3주마다 이 약 360mg 또는 위약과 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 병용요법 중에는 이 약이 먼저 투여되었고, 화학요법은 이 약의 투여를 완료한 이후 최소 30분의 간격을 두고 시작되었다. 이 약과 화학요법의 병용 치료기간의 중간값은 8.25개월(범위:0일-29개월)이었고, 63%의 환자가 이 약을 6개월을 초과해서 투여받았고, 29%의 환자가 이 약을 1년을 초과해서 투여 받았다.

중대한 이상사례는 이 약과 화학요법 병용투여 환자의 56.4%에서 발생하였다. 이

약과 화학요법 병용투여 환자 중 20.9%에서 이상사례로 투여를 중단하였고, 57.5%에서 이상사례로 약물투여 지연이 있었다. 3% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증, 폐렴, 발열, 폐염증이었다. 치명적인 이상사례는 5.5%(15명)의 환자에게서 발생했으며, 발열성 중성구 감소증, 담관염, 패혈증, 객혈, 폐염증을 포함한다,

이 약과 화학요법을 병용한 환자 중 가장 흔한 이상사례 (20% 이상)는 빈혈, 변비, 설사, 오심, 구내염, 권태, 발열, 호중구수 감소, 혈소판수 감소, 백혈구수 감소, 식욕 감소, 관절통, 근육통, 말초 신경병증, 말초 및 감각 신경병증, 단백뇨, 탈모, 소양증, 발진, 고혈압이었다.

표 13 및 표 14에 ONO-4538-52의 선택적 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 13. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 10% 이상의 이상사례 (임상시험 ONO-4538-52)

| 이상사례 | 이 약 및 화학요법 (273명) | | 화학요법 (275명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) |
| **혈액 및 림프계 이상** | | | | |
| 빈혈 | 33 | 7.7 | 37 | 7.6 |
| 발열성 중성구 감소증 | 16 | 16 | 9.1 | 8.7 |
| 중성구 감소증 | 19 | 16 | 14 | 12 |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 변비 | 55 | 1.8 | 49 | 0.7 |
| 설사 | 30 | 3.3 | 24 | 1.8 |
| 오심 | 32 | 1.1 | 36 | 2.2 |
| 구내염 | 22 | 1.1 | 21 | 0.4 |
| 구토 | 12 | 0 | 10 | 0.4 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | | |
| 권태 | 26 | 0.4 | 28 | 0 |
| 발열 | 27 | 0.7 | 16 | 0.4 |
| **감염 및 체내 침습** | | | | |
| 폐렴 | 12 | 5.5 | 9.1 | 5.5 |
| **검사 이상** | | | | |
| ALT 증가 | 12 | 1.5 | 13 | 1.1 |
| AST 증가 | 14 | 1.5 | 10 | 0.7 |
| 호중구 수치 감소 | 44 | 32 | 51 | 36 |
| 혈소판 수치 감소 | 23 | 5.9 | 24 | 3.3 |
| 백혈구 수치 감소 | 35 | 15. | 36 | 15 |
| **대사 및 영양 이상** | | | | |
| 식욕 감소 | 36 | 3.7 | 41 | 4.7 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | | | |
| 관절통 | 27 | 0 | 31 | 0.7 |
| 근육통 | 28 | 0 | 33 | 0 |

| 이상사례 | 이 약 및 화학요법 (273명) | | 화학요법 (275명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) |
| **신경계 이상** | | | | |
| 미각이상 | 12 | 0 | 7.3 | 0 |
| 두통 | 13 | 0 | 10 | 0 |
| 말초 신경병증 | 22 | 0.4 | 23 | 0.7 |
| 말초 감각 신경병증 | 44 | 1.1 | 43 | 2.5 |
| **정신 이상** | | | | |
| 불면증 | 16 | 0 | 18 | 0 |
| **신장 및 비뇨기 이상** | | | | |
| 단백뇨 | 25 | 4.8 | 27 | 3.6 |
| **호흡, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 비출혈 | 19 | 0 | 17 | 0.4 |
| 딸꾹질 | 16 | 0 | 13 | 0 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 탈모 | 52 | 0 | 54 | 0 |
| 피부건조 | 12 | 0 | 8.7 | 0 |
| 소양증 | 22 | 0 | 17 | 0 |
| 발진 | 36 | 4.8 | 17 | 0.4 |
| 반상-구진 발진 | 12 | 4.4 | 5.1 | 1.1 |
| **혈관 이상** | | | | |
| 고혈압 | 27 | 15 | 32 | 17 |

표 14: 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 ONO-4538-52)

| 임상검사치 이상 | 이 약 및 화학요법 (273명) | | 화학요법 (275명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-4 등급 (%) | 3-4 등급 (%) | 1-4 등급 (%) | 3-4 등급 (%) |
| **혈액학검사** | | | | |
| 백혈구감소증 | 76 | 27 | 74 | 25 |
| 빈혈 | 75 | 4.4 | 76 | 2.5 |
| 중성구감소증 | 57 | 0.4 | 60 | 0 |
| 혈소판감소증 | 56 | 7.7 | 59 | 4.0 |
| 림프구감소증 | 55 | 10.3 | 40 | 4.7 |
| **혈액화학검사** | | | | |
| AST 증가 | 51 | 3.3 | 35 | 1.1 |
| ALT 증가 | 44 | 4.0 | 37 | 0.7 |
| ALP 증가 | 27 | 1.5 | 25 | 0 |
| 크레아티닌 증가 | 26 | 1.1 | 18 | 0 |

*비소세포폐암의 이차 치료*

임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057

전이성 비소세포폐암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금 화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-017과 이전에 백금 화학요법에 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/$m^2$을 투여받았다. 이 약을 투여받은 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 투여받은 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 15에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 15. 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 16. 이 약을 투여받은 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**

<u>임상시험 CHECKMATE-743</u>

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흑막 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 병용 투여하거나 백금 이중 화학요법을 최대 6주기 투여하였다.

치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 병용 투여군이 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 병용 투여군의 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 이상사례로 인해 이 약과 이필리무맙 모두 영구 중단하였고 52%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

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

표 17과 18에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 17. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 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 |

| 이상사례 | 이 약과 이필리무맙 (300명) | | 화학요법 (284명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 (%) | 3~4등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3~4등급 (%) |
| 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, 홍반, 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 18. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 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 병용 투여군(범위: 109-297명의 환자) 및 화학요법 투여군 (범위: 90-276명)

### ⑤ 신세포암

*이전에 치료경험이 있는 신세포암*

<u>임상시험 CHECKMATE-025</u>

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 19에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 19. 이 약을 투여받은 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 20에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 20. 이 약을 투여받은 환자의 15% 초과에서 기저치[a]보다 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*

<u>임상시험 CHECKMATE-214</u>

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

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 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 병용 투여군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38%이었다.
이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙 투여군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고,

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 59%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에 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 병용 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상사례(이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자 중 20% 이상 보고됨)는 피로, 발진, 설사, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 기침, 발열, 관절통과 식욕감소였다.

표 21은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 21. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 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 병용 투여 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨혈증, 아밀라아제 증가와 림프구 감소였다.
표 22에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 22. 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 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 병용 투여군(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 병용 투여한 환자에서 수니티닙을 투여받은 환자보다 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자의 비율이 더 낮게 보고되었다(각각 31%, 61%).

<u>임상시험 CHECKMATE-9ER</u>

이 약과 카보잔티닙 병용의 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험인 CHECKMATE-9ER에서 평가되었다. 환자는 카보잔티닙 40mg을 1일 1회 경구로 투여하면서 이 약 240mg을 매 2주마다 30분 동안 투여하거나(320명) 또는 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 이후 2주간 휴약하였다(320명). 카보잔티닙은 중단되거나 매일 20mg으로 또는 격일 20mg으로 감량할 수 있었다. 이 약과 카보잔티닙 병용투여 환자의 치료 기간의 중간값은 14개월(범위: 0.2-27개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약과 카보잔티닙 병용투여 환자 중 82%는 6개월을 초과해서 치료에 노출되었고 환자의 60%는 1년을 초과해서 치료에 노출되었다.

이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자 중 48%에서 중대한 이상사례가 발생했다. 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상사례는 설사, 폐염증, 간질성 폐렴, 폐색전증, 요로감염, 저나트륨혈증이었다. 치명적인 장천공이 3명(0.9%)의 환자에서 발생했다.

20%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 중단으로 이어진 이상사례가 발생했으며, 7%가 이 약 단독, 8%가 카보잔티닙 단독, 6%가 동시에 동일한 이상사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 모두 중단하였다. 83%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 용량 중단 또는 감량으로 이어진 이상사례가 발생했으며, 3%가 이 약 단독, 46%가 카보잔티닙 단독, 21%가 동시에 동일한 이상사례로 인해 이 약과 카보잔

티닙 모두 중단 또는 감량하였고, 6%가 두 약물을 순차적으로 중단 또는 감량하였다.

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 설사, 피로, 간독성, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 발진, 고혈압, 갑상선 저하증, 근골격계 통증, 식욕 감소, 오심, 미각이상, 복통, 기침 및 상부 호흡기 감염이었다.

표 23 및 표 24는 CHECKMATE-9ER의 각각 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 23. 이 약 및 카보잔티닙을 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

| 이상사례 | 이 약 및 카보잔티닙 (320명) | | 수니티닙 (320명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-4 등급(%) | 3-4 등급(%) | 1-4 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 설사 | 64 | 7 | 47 | 4.4 |
| 오심 | 27 | 0.6 | 31 | 0.3 |
| 복통[a] | 22 | 1.9 | 15 | 0.3 |
| 구토 | 17 | 1.9 | 21 | 0.3 |
| 소화불량[b] | 15 | 0 | 22 | 0.3 |
| 전신 이상 | | | | |
| 피로[c] | 51 | 8 | 50 | 8 |
| 간담도 이상 | | | | |
| 간독성[d] | 44 | 11 | 26 | 5 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 | 40 | 8 | 41 | 8 |
| 구내염[e] | 37 | 3.4 | 46 | 4.4 |
| 발진[f] | 36 | 3.1 | 14 | 0 |
| 소양증 | 19 | 0.3 | 4.4 | 0 |
| **혈관 이상** | | | | |
| 고혈압[g] | 36 | 13 | 39 | 14 |
| **내분비 이상** | | | | |
| 갑상선 저하증[h] | 34 | 0.3 | 30 | 0.3 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | | | |
| 근골격계 통증[i] | 33 | 3.8 | 29 | 3.1 |
| 관절통 | 18 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| **대사 및 영양 이상** | | | | |
| 식욕 감소 | 28 | 1.9 | 20 | 1.3 |
| **신경계 이상** | | | | |
| 미각이상 | 24 | 0 | 22 | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 두통 | 16 | 0 | 12 | 0.6 |
| **호흡기, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침[j] | 20 | 0.3 | 17 | 0 |
| 발성장애 | **17** | **0.3** | **3.4** | **0** |
| **감염 및 체내 침습** | | | | |
| 상부 호흡기 감염[k] | 20 | 0.3 | 8 | 0.3 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증을 포함한다.

[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 간독성, ALT 증가, AST 증가, 혈중 알칼리 인산 분해 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 자가 면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간염, 고빌리루빈 혈증, 간기능검사 수치 증가, 간기능검사 비정상, 아미노 전이 효소 증가, 간부전을 포함한다.

[e] 점막 염증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성을 포함한다

[f] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[g] 혈압 상승, 수축기 혈압 상승을 포함한다.

[h] 원발성 갑상선 저하증을 포함한다.

[i] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 흉통, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지통증, 척추 통증을 포함한다.

[j] 습성 기침을 포함한다.

[k] 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

표 24 이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

| 임상검사치 이상 | 이 약 및 카보잔티닙 | | 수니티닙 | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-4 등급(%) | 3-4 등급(%) | 1-4 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **혈액화학검사** | | | | |
| ALT 증가 | 79 | 9.8 | 39 | 3.5 |
| AST 증가 | 77 | 7.9 | 57 | 2.6 |
| 저인산혈증 | 69 | 28 | 48 | 10 |
| 저칼슘혈증 | 54 | 1.9 | 24 | 0.6 |
| 저마그네슘혈증 | 47 | 1.3 | 25 | 0.3 |
| 고혈당증 | 44 | 3.5 | 44 | 1.7 |
| 저나트륨혈증 | 43 | 11 | 36 | 12 |
| 리파아제 증가 | 41 | 14 | 38 | 13 |
| 아밀라아제 증가 | 41 | 10 | 28 | 6 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 41 | 2.8 | 37 | 1.6 |
| 크레아티닌 증가 | 39 | 1.3 | 42 | 0.6 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 고칼륨혈증 | 35 | 4.7 | 27 | 1 |
| 저혈당증 | 26 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| **혈액학검사** | | | | |
| 림프구감소증 | 42 | 6.6 | 45 | 10 |
| 혈소판감소증 | 41 | 0.3 | 70 | 9.7 |
| 빈혈 | 37 | 2.5 | 61 | 4.8 |
| 백혈구감소증 | 37 | 0.3 | 66 | 5.1 |
| 중성구감소증 | 35 | 3.2 | 67 | 12 |

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 카보잔티닙 병용 투여군(범위: 170 - 317명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 173 - 311명의 환자).

**⑥전형적 호지킨 림프종**

<u>임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039</u>

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 25에 안전성 분석군에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 25. 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 투여받은 환자의 6.0%(16/266)에서 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 발생하였다. 면역 매개성 폐렴은 이 약을 투여받은 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 투여받은 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 사망하였다. 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 26에 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 26. 이 약을 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

| 임상검사치 이상 | 안전성 분석군[a] (266명) | |
|---|---|---|
| | 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**

<u>임상시험 CHECKMATE-141</u>

이 약의 안전성은 이전 백금 기반 화학요법을 받는 중 또는 후 6개월 내에 질병

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

**국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암**

**임상시험 CHECKMATE-275**

이 약의 안전성은 백금 화학요법에 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 투여군에

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

표 27. 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 28. 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)

**근육 침습성 방광암의 보조요법**

**<u>임상시험 CHECKMATE-274</u>**

이 약의 안전성은 방광이나 상부 요로(신우 또는 요관)에서 기인한 근육 침습성 요로상피세포암의 근치 절제술을 받았고 재발의 위험이 높은 성인 환자에서 보조요법으로 이 약과 위약을 대조한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험인 CHECKMATE-274에서 평가되었다. 환자는 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생 될 때까지 또는 최대 1년 동안 독성에 도달할 때까지 2주 간격으로 이 약 240mg(351명) 또는 위약(348명)을 30분간 정맥 투여받았다. 이 약의 치료 기간의 중간값은 8.8개월(범위: 0-12.5개월)이었다.

이 약 투여 환자군의 30%에서 중대한 이상사례가 발생했다. 치명적인 이상사례는 이 약 투여군 환자의 1%에서 발생하였으며, 폐염증(0.6%)을 포함했다. 이 약을 투여받은 환자의 18%가 이상사례로 투여를 중단하였고, 33% 환자에서 이상사례로

약물 투여 지연이 발생하였다.

20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 발진, 피로, 설사, 소양증, 근골격계 통증, 요로감염이었다.

표 29와 표 30에서 CHECKMATE-274에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 29. 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-274)

| 이상사례 | 이 약 (351명) | | 위약 (348명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급 (%) | 3-4 등급(%) |
| **전신 이상** | | | | |
| 피로/무력증 | 36 | 1.1 | 32 | 0.3 |
| 발열 | 10 | 0.3 | 10 | 0.3 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 소양증 | 30 | 0 | 16 | 0 |
| 발진[a] | 36 | 1.74 | 19 | 0.3 |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 설사[b] | 30 | 2.8 | 27 | 1.7 |
| 오심 | 16 | 0.6 | 13 | 0 |
| 복통[c] | 15 | 0.9 | 15 | 0.6 |
| 변비 | 13 | 0.3 | 15 | 0.3 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | | | |
| 근골격계 통증[d] | 28 | 0.6 | 24 | 0.9 |
| 관절통 | 11 | 0.3 | 13 | 0 |
| **감염** | | | | |
| 요로 감염[e] | 22 | 6 | 23 | 9 |
| 상부 호흡기 감염[f] | 16 | 0.3 | 16 | 0.6 |
| **신장 및 비뇨기 이상** | | | | |
| 신장애[g] | 17 | 1.7 | 16 | 0.9 |
| **호흡, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침[h] | 14 | 0 | 11 | 0 |
| 호흡곤란[i] | 11 | 0.3 | 6 | 0.3 |
| **대사 및 영양 이상** | | | | |
| 식욕감소 | 13 | 0.9 | 7 | 0.3 |
| **신경계 이상** | | | | |
| 어지러움[j] | 11 | 0.3 | 9 | 0 |
| **내분비 이상** | | | | |
| 갑상선 항진증 | 11 | 0 | 1.1 | 0 |
| 갑상선 저하증 | 11 | 0 | 2.3 | 0 |
| **간담즙성** | | | | |
| 간염[k] | 11 | 4 | 8 | 0.6 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 여드름, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원형 습진, 홍반, 다형성 홍반, 경화성 태선, 태선형 각화증, 유사 천포창, 광민감성 반응, 색소 침착 장애, 건선, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 장미증, 피부 탈락, 피부 병변, 피부 반응, 독성 피부 발진 및 두드러기를 포함한다.

[b] 결장염, 현미경적 결장염, 설사, 십이지장염, 장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함한다.

[c] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 하복부 및 상복부 통증을 포함한다.

[d] 근골격계 통증, 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 흉통, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지통증, 척추 통증을 포함한다.

[e] 방광염, 대장균 요로 감염, 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신우신염, 요도염, 요로 감염, 세균성 요로 감염, 포도상 구균 요로 감염, 요로성 패혈증을 포함한다.

[f] 상기도감염, 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

[g] 급성 신 손상, 자가 면역 신장염, 혈액 크레아틴 증가, 사구체 여과율 감소, 면역-매개성 신장염, 신장염, 신부전 및 신 기능 장애를 포함한다.

[h] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[i] 호흡곤란, 노작성 호흡곤란을 포함한다.

[j] 어지러움, 체위성 어지러움, 현훈을 포함한다.

[k] AST 증가, ALT 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 담관염, 약물-유발 간 손상, 간부전, 간기능이상, 간염, 간세포 손상, 고빌리루빈혈증, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간손상 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

표 30. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-274)

| 임상검사치 이상 | 이 약 (351명) | | 위약 (348명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3-4 등급 (%) |
| **혈액화학검사** | | | | |
| 크레아티닌 증가 | 36 | 1.7 | 36 | 2.6 |
| 아밀라아제 증가 | 34 | 8 | 23 | 3.2 |
| 리파아제 증가 | 33 | 12 | 31 | 10 |
| 고칼륨혈증 | 32 | 5 | 30 | 6 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 24 | 2.3 | 15 | 0.6 |
| AST 증가 | 24 | 3.5 | 16 | 0.9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ALT 증가 | 23 | 2.9 | 15 | 0.6 |
| 저나트륨혈증 | 22 | 4.1 | 17 | 1.8 |
| 저칼슘혈증 | 17 | 1.2 | 11 | 0.9 |
| 저마그네슘혈증 | 16 | 0 | 9 | 0 |
| 고칼슘혈증 | 12 | 0.3 | 8 | 0.3 |
| **혈액학검사** | | | | |
| 림프구감소증 | 33 | 2.9 | 27 | 1.5 |
| 빈혈 | 30 | 1.4 | 28 | 0.9 |
| 중성구감소증 | 11 | 0.6 | 10 | 0.3 |

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상 검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 322 - 348명의 환자); 위약 투여군(범위: 312 - 341명의 환자).

**⑨ 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암**

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

<u>임상시험 CHECKMATE-649</u>

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 병용 투여 또는 2주 간격으로 mFOLFOX6 투여
- 이 약 360mg을 CapeOX(카페시타빈 및 옥살리플라틴)과 3주 간격으로 병용 투여 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 병용 투여군이 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 병용 투여군의 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 병용 투여군의 52%의 환자에서 발생

하였다. 이 약과 화학요법 및/또는 화학요법이44%의 환자에서 중단되었고 76%의 환자에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

이 약과 화학요법 병용 투여군의 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 병용 투여군의 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 말초신경병증, 구역, 호중구감소증, 피로, 빈혈, 설사, 혈소판감소증, 구토, 식욕 감소, 복통, 변비, 아미노전달효소증가 및 근골격계 통증이었다.

표 31과 32에 CHECKMATE-649에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 31. 이 약과 화학요법 병용 투여군에서 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 | 13 | 1.5 | 12 | 0.8 |

| 이상사례 | 이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명) | | FOLFOX 또는 CapeOX (767명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 (%) | 3~4등급 (%) | 모든 등급 (%) | 3~4등급 (%) |
| 증후군 | | | | |
| **호흡기, 흉곽 및 종격 이상** | | | | |
| 기침[j] | 13 | 0.1 | 9 | 0 |
| **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 32. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 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** | | | | |

| 임상 검사 | 이 약과FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명) | | FOLFOX 또는 CapeOX (767명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1~4등급(%) | 3~4등급(%) | 1~4 등급(%) | 3~4등급(%) |
| 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 |
| 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 병용 투여군(범위:407-767명의 환자)과 FOLFOX 또는 CapeOX 투여군(범위:405-735명의 환자)

*이전 치료경험이 있는 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료*

<u>임상시험 ONO-4538-12</u>

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 투여받은 환자의 40%와 위약을 투여받은 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다.

표 33에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 33. 이 약을 투여받은 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 식도암

**식도편평세포암**

**임상시험 ONO-4538-24**

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 34에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 34. 이 약을 투여받은 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 35. 이 약을 투여받은 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.

**식도 또는 위식도접합부암의 보조요법**

**임상시험 CHECKMATE-577**

이 약의 안전성은 항암방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 792명을 대상으로 한 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험 CHECKMATE-577에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 수술 전 동시 항암방사선요법을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가면역질환을 가졌거나, 코르티코스테로이드(>10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 요하는 상태였던 환자는 제외되었다. 환자는 16주 동안 이 약 240mg 또는 위약을 2주 간격으로 30분간 정맥으로 투여 받고 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분간 정맥

으로 투여 받았다. 환자는 질환이 재발하거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 총 기간이 1년이 될 때까지 약을 투여하였다.

이 약을 투여받은 환자의 노출 기간의 중간값은 10.1개월(범위: <0.1 – 14개월)이었고 위약 투여 환자는 9개월(범위: <0.1 – 15개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서는 61%가 6개월을 초과하여 이 약에 노출되었고, 54%가 9개월을 초과하여 이 약에 노출되었다.

이 약을 투여받은 33%의 환자에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상사례는 폐염증이었다. 이 약을 투여받은 환자 1명에서 치명적인 중대한 이상사례인 심근 경색이 발생하였다.

이 약의 이상사례로 인해 환자의 12%에서 투여를 중단하였고 환자의 28%에서 투여가 지연되었다.

표 36과 표 37에서 임상시험 CHECKMATE-577에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 36. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-577)

| 이상사례 | 이 약 (532명) | | 위약 (260명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **이상사례** | 96 | 34 | 93 | 32 |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 설사 | 29 | 0.9 | 29 | 0.8 |
| 오심 | 23 | 0.8 | 21 | 0 |
| 복통[a] | 17 | 0.8 | 20 | 1.5 |
| 구토 | 15 | 0.6 | 16 | 1.2 |
| 연하곤란 | 13 | 0.8 | 17 | 3.5 |
| 소화불량[b] | 12 | 0.2 | 16 | 0.4 |
| 변비 | 11 | 0 | 12 | 0 |
| **전신 이상** | | | | |
| 피로[c] | 34 | 1.3 | 29 | 1.5 |
| **호흡 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침[d] | 20 | 0.2 | 21 | 0.4 |
| 호흡곤란[e] | 12 | 0.8 | 12 | 0.4 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 발진[f] | 21 | 0.9 | 10 | 0.4 |
| 소양증 | 13 | 0.4 | 6 | 0 |
| **검사 이상** | | | | |
| 체중 감소 | 13 | 0.4 | 9 | 0 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | | | |
| 근골격계 통증[g] | 21 | 0.6 | 20 | 0.8 |

| 이상사례 | 이 약 (532명) | | 위약 (260명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **이상사례** | 96 | 34 | 93 | 32 |
| 관절통 | 10 | 0.2 | 8 | 0 |
| 대사 및 영양 이상 | | | | |
| 식욕감소 | 15 | 0.9 | 10 | 0.8 |
| **내분비 이상** | | | | |
| 갑상선 저하증 | 11 | 0 | 1.5 | 0 |

[a] 복통, 하복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.

[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 습성 기침을 포함한다.

[e] 노작성 호흡곤란을 포함한다.

[f] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[g] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 흉통, 근골격계 불편감, 근육통, 늑간 근육통, 목통증, 사지통증, 척추통증을 포함한다

표 37. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-577)

| 임상검사치 이상 | 이 약 (532명) | | 위약 (260명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **혈액화학검사** | | | | |
| AST 증가 | 27 | 2.1 | 22 | 0.8 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 25 | 0.8 | 18 | 0.8 |
| 알부민 증가 | 21 | 0.2 | 18 | 0 |
| ALT 증가 | 20 | 1.9 | 16 | 1.2 |
| 아밀라아제 증가 | 20 | 3.9 | 13 | 1.3 |
| 저나트륨혈증 | 19 | 1.7 | 12 | 1.2 |
| 고칼륨혈증 | 17 | 0.8 | 15 | 1.6 |
| 저칼륨혈증 | 12 | 1 | 11 | 1.2 |
| 아미노 전이 효소 증가 [b] | 11 | 1.5 | 6 | 1.2 |
| **혈액학검사** | | | | |

| 임상검사치 이상 | 이 약 (532명) | | 위약 (260명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| 림프구감소증 | 44 | 17 | 35 | 12 |
| 빈혈 | 27 | 0.8 | 21 | 0.4 |
| 중성구감소증 | 24 | 1.5 | 23 | 0.4 |

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 163 - 526 명의 환자); 위약 투여군(범위: 86 - 256명의 환자).

[b] ALT 증가, AST 증가를 포함한다.

**⑪ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 결직장암**

<u>임상시험 CHECKMATE-142</u>

이 약과 이필리무맙 병용 투여의 안전성은 119명의 전이성 결직장암 환자를 대상으로 한 다기관, 비-무작위, 다중 평행-코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-142에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 용량 투여 받았고, 이후 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 2주 간격으로 이 약 3mg/kg을 투여 받았다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여한 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약의 이상사례로 인해 13%의 환자에서 치료가 중단되었고 45%의 환자에서 지연되었다. 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 결장염/설사, 간기능  이상, 복통, 급성 신 손상, 발열, 탈수였다. 20% 이상 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 피로, 설사, 발열, 근골격계 통증, 복통, 소양증, 오심, 발진, 식욕감소, 구토였다.

표 38과 표 39에 임상시험 CHECKMATE-142에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 38. 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-142)

| 이상사례 | 이 약 및 이필리무맙 (119명) | |
|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **전신 이상** | | |
| 피로[a] | 49 | 6 |
| 발열 | 36 | 0 |

| 이상사례 | 이 약 및 이필리무맙 (119명) | |
|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| 위장관계 이상 | | |
| 설사 | 45 | 3.4 |
| 복통[b] | 30 | 5 |
| 오심 | 26 | 0.8 |
| 구토 | 20 | 1.7 |
| 변비 | 15 | 0 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | |
| 근골격계 통증[c] | 36 | 3.4 |
| 관절통 | 14 | 0.8 |
| **호흡기 흉부 및 종격 이상** | | |
| 기침 | 19 | 0.8 |
| 호흡곤란 | 13 | 1.7 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | |
| 발진[d] | 25 | 4.2 |
| 소양증 | 28 | 1.7 |
| 피부건조 | 11 | 0 |
| **내분비 이상** | | |
| 갑상선 저하증 | 14 | 0.8 |
| 갑상선 항진증 | 12 | 0 |
| **신경계 이상** | | |
| 두통 | 17 | 1.7 |
| 어지럼증 | 11 | 0 |
| **대사 및 영양 이상** | | |
| 식욕감소 | 20 | 1.7 |
| **정신 이상** | | |
| 불면증 | 13 | 0.8 |
| **검사 이상** | | |
| 체중 감소 | 10 | 0 |

NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 상복부 통증, 하복부 통증 복부 불편감을 포함한다.

[c] 허리 통증, 사지통증, 근육통, 목 통증, 뼈 통증을 포함한다.

[d] 피부염, 여드름양 피부염, 반상-구진 발진, 홍반성 발진 및 전신 발진을 포함한다. 이 약과와 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 10% 미만으로 보고된 임상적으로 중요한 이상사례는 뇌염(0.8%), 괴사성 근염(0.8%), 포도막염(0.8%)이 있었다.

표 39. 10% 이상의 환자에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-142)

| 임상검사치 이상 | 이 약 및 이필리무맙 (119명) | |
|---|---|---|
| | 모든 등급(%) | 3-4 등급(%) |
| **혈액학검사** | | |
| 빈혈 | 42 | 9 |
| 림프구감소증 | 25 | 6 |
| 중성구감소증 | 18 | 0 |
| 혈소판감소증 | 26 | 0.9 |
| **혈액화학검사** | | |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 28 | 5 |
| 리파아제 증가 | 39 | 12 |
| ALT 증가 | 33 | 12 |
| AST 증가 | 40 | 12 |
| 저나트륨혈증 | 26 | 5 |
| 저칼슘혈증 | 16 | 0 |
| 저마그네슘혈증 | 18 | 0 |
| 아밀라아제 증가 | 36 | 3.4 |
| 빌리루빈 증가 | 21 | 5 |
| 저칼륨혈증 | 15 | 1.8 |
| 크레아티닌 증가 | 25 | 3.6 |
| 고칼륨혈증 | 23 | 0.9 |

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 평가 가능한 환자 수의 범위는 이 약 투여군은 62 - 71명이고, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군은 87 - 114명이다.

**2) 시판 후 조사**

이 약의 허가 후 사용 중, 다음과 같은 이상사례들이 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되고 있기때문에, 항상 이러한 이상사례들의 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 투여받은 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-214 와 CEHCKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 신장암 환자에서 4.4%(24명/547명) 이고 직결장암 환자에서 1.7% (2명/119명)이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 2.6개월(범위: 8일-9.2개월) 이고 직결장암 환자에서 1.9개월(범위: 27일-3개월) 이었다. 면역 매개성 폐렴으로 신장암 및  직결장암(666명) 중 1.8%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 1.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐렴 증상을 보인 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 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. 81%의 환자가 완전히 회복되었다. 직결장암이 있는 1명의 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 재개한 후 폐염증이 재발하였다.

임상시험 CHECKMATE-227에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 병용 투여한 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 병용 투여한 비소세포폐암 환자에서의 면역매개성 폐렴의 발생률과 심각성은 이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 확인된 것과 유사하였다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 병용 투여한 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 고용량의 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-214 와 CHECKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생률은 신장암 환자에서 10%(52명/547명)이었고 직결장암 환자에서 7%(8명/119명) 이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 1.7개월(범위: 2일-19.2개월)이었고 전이성 직결장암 환자에서 2.4개월(범위:22일-5.2개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6% 이 약과 이필리무

맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.9%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 대장염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 80%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 신장암 환자는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 후에 대장염이 재발하였다.

**③ 면역 매개성 간염 및 간독성**

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

***단독요법***

이 약을 단독으로 투여받은 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 코

르티코스테로이드(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-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 신장암 환자 7%(38명/547명)와 직결장암 환자 8%(10명/119명) 이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2개월(범위: 14일-26.8개월)과 직결장암 환자 2.2개월(범위:22일-10.5개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 3.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 간염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 94%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1개월(범위: 1일-7개월)이었다. 83%의 환자가 완전히 회복되었다.

면역 매개 간염이 있는 환자의 약 19%는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 마이코페놀릭 산을 투여받아야 했다.

*이 약과 카보잔티닙 병용요법*

이 약과 카보잔티닙 병용요법으로, 3등급 및 4등급 ALT 또는 AST 증가가 11%의 환자에서 관찰되었다. 83명의 환자에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 초과(2등급 이상)가 보고되었고, 그 중 23명(28%)의 환자가 코르티코스테로이드 전신 투여를 받았으며, 74명(89%)의 환자가 0-1 등급의 ALT 또는 AST로 회복되었다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST가 관찰되었던 환자 중 44명이 이 약 (11명) 또는 카보잔티닙(9명)을 단독 투여 또는 이 약과 카보잔티닙을 병용요법(24명)으로 재투여 받았다. 그 중 이 약을 받을 환자 2명, 카보잔티닙을 받은 환자 2명, 이 약과 카보잔티닙을 병용으로 투여받은 환자 7명에서 2등급 이상의 ATL 또는 AST 증가가 재발하였다.

**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 다른 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 투여받은 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-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)와 직결장암 환자 3.4%(4명/119명)이었고 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2.8개월 (범위: 1.3-7.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월 (범위:2.8-5.5개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 신장암 또는 직결장암 환자(666명) 중 1.2%가 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 72%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 55%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13일(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 투여받은 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-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 부신기능부전 발병률은 신장암 환자 7%(41명/547명)와 직결장암 환자 5.9%(7명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 3.4개월(범위: 2.0-22.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월(범위: 2.5-13.4개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명)은 중 1.2%은 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 94%의 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 27%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 12일(범위: 2일-5.6개월)이었다.

*이 약과 카보잔티닙 병용요법*

부신기능부전은 이 약과 카보잔티닙을 병용 투여받은 4.7%(15/320)의 신세포암 환

자에서 발생하였으며, 3등급(2.2%) 및 2등급(1.9%)의 이상사례를 포함한다. 부신기능부전은 0.9% 신세포암 환자에서 이 약 및 카보잔티닙 영구 중단으로 이어졌으며, 2.8%의 환자에서 이 약과 카보잔티닙의 투여보류로 이어졌다. 부신기능부전 환자의 약 80%(12/15)가 코르티코스테로이드 전신 투여를 포함하는 호르몬 대체요법을 받았다. 부신기능부전은 15명의 환자 중 27%(4명)에서 회복되었다. 부신기능부전으로 인해 이 약 및 카보잔티닙을 병용 투여를 보류한 9명의 환자 중 6명이 증상 호전 이후 치료를 재개했고, 6명 모두가 호르몬 대체요법을 받았고 2명은 부신기능부전이 재발하였다.

**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-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 신장암 환자 22%(119명/547명)과 직결장암 환자 15%(18명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 2.2개월(범위: 1일-21.4개월)과 직결장암 환자 2.3개월(범위:22일-9.8개월)이었다. 갑상선 기능 저하증이 발생한 137명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 신장암  환자의 81%와 직결장암 환자의 78%가 레보티록신을 투여받았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 기능 항진증 발생률은 신장암 환자 12%(66명/547명)와 직결장암 환자 12%(14명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 1.4개월(범위: 6일-14.2개월)과 직결장암 환자 1.1개월(범위:21일-5.4개월)이었다. 갑상선 기능 항진증이 발생한 80명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 환자의 15%가 메티마졸을 투여받았고, 2% 환자에서 카르비마졸이 사용되었다.

**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 발생률은2.7%(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 신장염 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-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)과 직결장암 환자 1.7%(2명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 3개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 1.2%에서 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 2.3%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 78%의 면역매개성 신장염 및 신기능 장애 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 17일(범위: 1일-6개월)이었다. 63%의 환자가 완전히 회복되었다.

**⑥ 면역 매개성 피부 이상사례**

***단독요법***

이 약을 단독요법으로 투여받은 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 재투여받은 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 받았

다. 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-214와 CHECKMATE-142에서,이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개성 발진은 신장암 환자 16%(90명/547명)와 직결장암 환자 14%(17명/119명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 1.5개월(범위: 1일-20.9개월)과 직결장암 환자 26일(범위:5일-9.8개월)이었다. 면역 매개성 발진으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 0.5%는 이 약과 이필리무맙을 영구 중단하였고 2.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 면역매개성 발진이 나타난 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드 필요로 하였고, 약 19%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 22일(범위: 1일-23개월) 동안 투여 받았다. 66%의 환자에서 완전 회복되었다. 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 3%(3명/98명)의 환자에서 면역매개성 발진이 재발했다.

**⑦ 면역 매개성 뇌염**

***단독요법***

이 약을 단독요법으로 투여받은 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 뇌염이 발생하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 및 CHECKMATE-142에서 약 4개월의 노출 이후 1명(0.2%)의 신세포암 환자 및 15일의 노출 이후 1명(0.8%)의 직결장암 환자에서 뇌

염이 발생하였다. 직결장암 환자는 인플릭시맙과 고용량 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았다.

**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 투여받은 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 투여받은 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 투여받은 환자의 2.2%(8명/368명)에서 발생하였고 이 약을 30분간 정맥으로 투여받은 환자의 2.7%(10명/369명)에서 발생하였다.

이 약을 60분간 정맥으로 투여받은 환자에서 0.5%(2명/368명)와 이 약을 30분간 정맥으로 투여받은 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 투여받은 환자 중 2.5%(10명/407명)에서 주입반응이 나타났다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 신장암 환자 5.1%(28명/547명)와 직결장암 환자 4.2%(5명/119명)에서 주입반응이 나타났다.

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

**⑩ 이 약 투여 후 동종조혈모세포이식 합병증**

PD-1 수용체를 차단하는 항체를 투여받은 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 동종조혈모세포이식의 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 투여받은 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 투여받은 환자의 38%(149명/394명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 시, 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 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 투여받은 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 병용 투여 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 간염과 간독성**

이 약의 투여로 면역 매개성 간염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 정기적

으로 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.

*이 약과 카보잔티닙 병용요법*

이 약과 카보잔티닙의 병용 투여는 이 약의 단독 투여에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 증가의 빈도가 더 높았다. 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 간효소를 모니터링한다. 약물이 단독요법으로 투여되었을 때와 비교하여 간효소를 빈번하게 모니터링한다. 간효소 상승의 경우 이 약과 카보잔티닙을 중단하고 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다.

**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 영구적

으로 중단한다.

**7) 면역 매개성 뇌염**

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌염이 발생할 수 있다. 신경학적 증상에 대한 환자의 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 병용 투여 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 병용 투여 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 투여받은 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-274 (근육 침습성 방광암의 보조요법)에서 환자 중 56%가 65세 이상이었으며 19%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-577(식도 또는 위식도 접합부 선암의 보조요법)에서 환자 중 36%가 65세 이상이었으며 5%가 75세 이상이었다. 노인 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-037, 205, 039, 141 및 142 에서는 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.

임상시험 CHECKMATE-9ER(신세포암)에서 이 약과 카보잔티닙 병용요법을 받은 320명의 환자 중 41%가 65세 이상이었으며 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성에서 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. 보관 및 적용상의 주의

육안으로 미립자나 변색을 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백광의 무색에서 연한 노랑색의 용액이다. 흐리거나, 변색되었거나, 또는 소수의 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 제외한 외부 미립자를 포함하는 경우 폐기한다. 흔들지 않는다.

### 1) 조제 시

- 이 약을 필요한 용량만 빼내어 정맥주사용 용기로 옮긴다.
- 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 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 이 약은 보존제를 포함하지 않는다.
- 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

<u>임상시험 CHECKMATE-238</u>

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 투여받은 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%), 육안

으로 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 40과 그림 1에 나타냈다.

표 40. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

| | 이 약<br>(452명) | 이필리무맙 10mg/kg<br>(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] | 0.65 (0.51, 0.83) | |
| p-value[c,d] | p<0.0001 | |

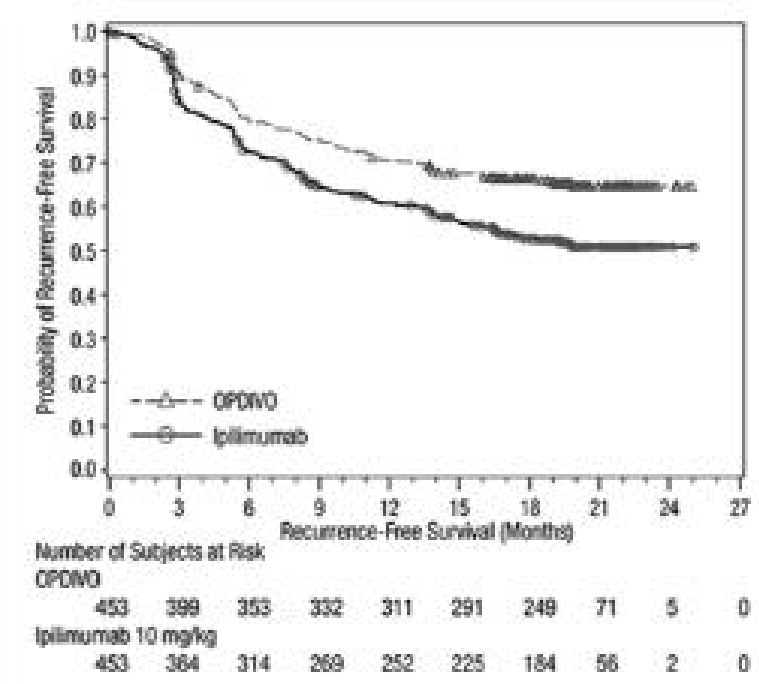
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

[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 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

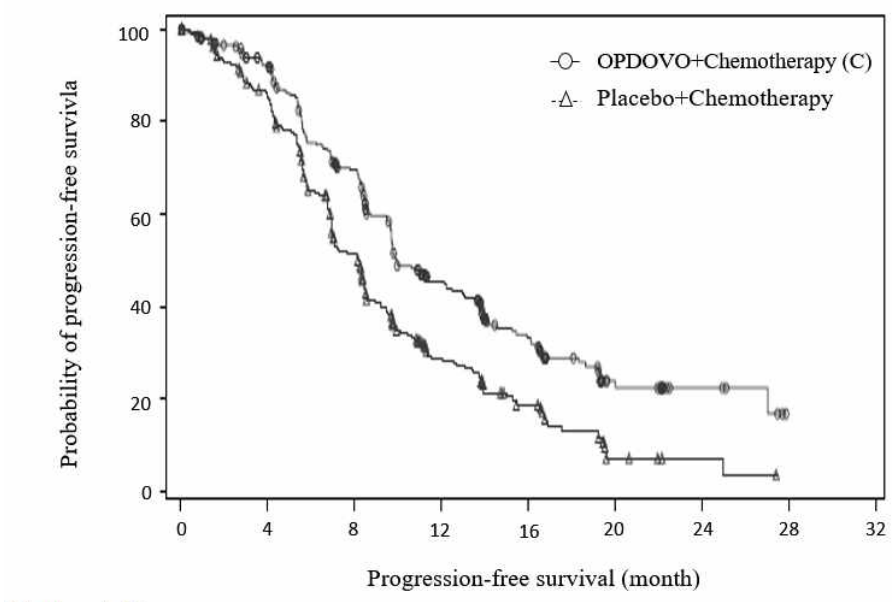
**임상시험 ONO-4538-52**

임상시험 ONO-4538-52는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험으로 화학요법 경험이 없고 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포폐암이 있는 환자를 대상으로 진행되었다. EGFR 변이 또는 ALK 또는 ROS1 전좌가 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 360mg 또는 위약을 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200 mg/$m^2$), 베바시주맙(15 mg/kg)으로 구성된 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 최대 6주기까지 투여받았다. 이 후 이 약 360mg 또는 위약을 베바시주맙(15 mg/kg)과 병용하여 3주 간격으로 투여하였다. 병용요법동안 이 약을 먼저 투여하고, 이 후 화학요법을 최소 30분 간격으로 투여하였다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 계속되었다. 종양평가는 첫 48주 동안 6주 간격으로 시행되었고, 그 이후에는 질환이 진행될 때까지 12주 간격으로 시행되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 66세(범위: 27-85세)로, 65세 이상의 환자는 56%, 75세 이상의 환자는 11%이었고, 남성(75%), 아시아인(100%)이었다.

주요 유효성 지표인 무진행 생존(중앙값 [95%,CI])은 니볼루맙군에서 12.12개월 [9.76-14.00], 위약군에서 8.11개월[6.97-8.54]이었고, 이 약 투여군은 위약군과 비교했을시 통계적으로 유의한 연장을 나타냈다.(hazard ratio: 0.56 [96.37% CI: 0.43-0.71], $p < 0.0001$ [stratified log-rank test], data cutoff on February 10, 2020) (Figure 2)

그림 2. 무진행 생존 (임상시험 ONO-4538-52)




Number at risk

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OPDIVO+C | 275 | 231 | 163 | 88 | 48 | 16 | 6 | 0 | 0 |
| Placebo+C | 275 | 225 | 127 | 53 | 27 | 5 | 2 | 0 | 0 |

③ 이전에 치료경험이 없는 신세포암

임상시험 CHECKMATE-214

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 호중구수).

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 투여받은 후, 이

약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용 투여군, 425명), 또는

- 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 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, 무진행 생존(IRRC 평가), 객관적반응률(IRRC 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체생존 및 객관적 반응률은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 41 및 그림 3). 전체 생존의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 41에 나타내었다.

표 41. 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.

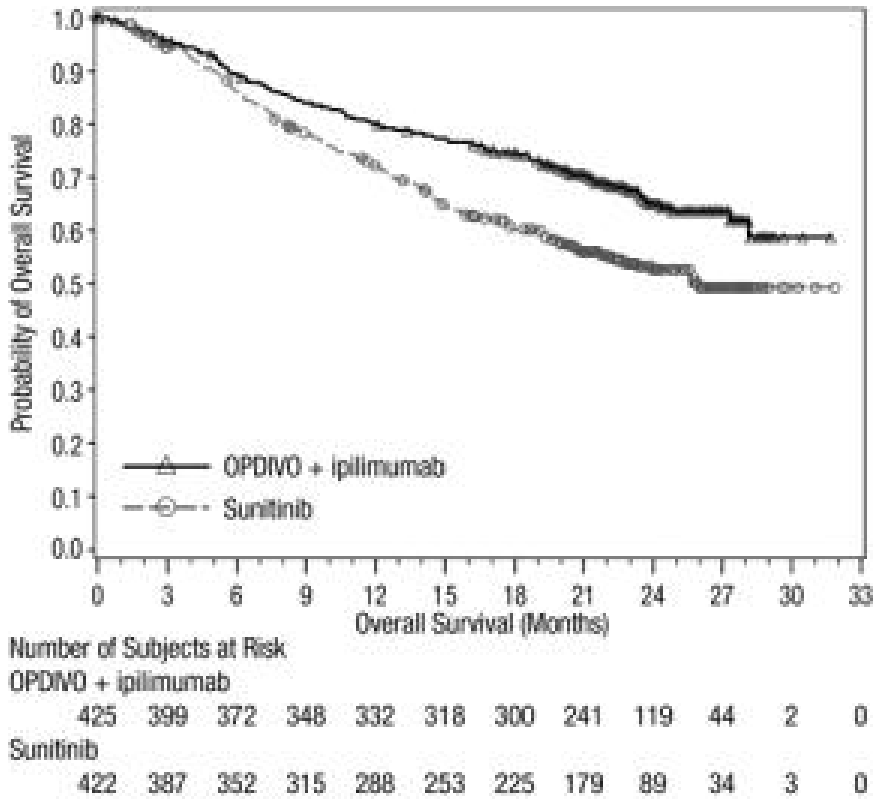
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

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

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 3. 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 병용 투여군 (125명) 또는 수니티닙 투여군 (124명)으로 무작위배정하여 평가하였다. 이 환자들은 유효성 분석군에 포함되지 않았다. 저위험 환자군에서 수니티닙 투여군 대비 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 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.

<u>임상시험 CHECKMATE-9ER</u>

임상시험 CHECKMATE-9ER은 무작위배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 이 약과 카보잔티닙의 병용투여 대 수니

티닙 단일투여를 평가하였다. 임상시험 CHECKMATE-9ER에서 자가면역질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들은 제외되었다. 환자들은 국제 전이성 신세포암 데이터베이스 컨소시움(IMDC) 예후 점수(양호 vs 중간 vs 나쁨)와 PD-L1 종양 발현 (≥1% vs. <1% 또는 미결정) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽 vs 나머지 국가)을 기준으로 층화되었다. 환자들은 이 약 240mg (매 2주마다 정맥투여)과 카보잔티닙 40mg(1일 1회 경구투여))을 병용투여(323명)하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(328명)하였다. RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료는 계속되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 61세(범위: 28-90세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 10%이었다. 다수의 환자는 남성(74%), 백인(82%)이었으며, Karnofsky 수행 상태(KPS) 70-80%인 환자가 23%, 90-100%인 환자가 77%이었다.

환자들은 IMDC 예후 점수에 따라 22% 양호, 58% 중간, 20% 나쁨으로 분포되었다.

주요 유효성 결과는 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)과 BICR평가에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 수니티닙 투여와 비교하여 이 약과 카보잔티닙을 병용하였을 때 무작위 배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 임상시험 CHECKMATE-9ER의 유효성 결과를 표 42 및 그림 4와 그림5에 나타내었다.

표 42. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

| | 이 약과 카보잔티닙 병용 (323명) | 수니티닙 (328명) |
|---|---|---|
| **무진행 생존** | | |
| 질병진행 혹은 사망(%) | 144 (45) | 191 (58) |
| 무진행 생존 중간값(개월)[a](95% CI) | 16.6(12.5,24.9) | 8.3(7.0,9.7) |
| 위험비(95% CI)[b] | 0.51 (0.41, 0.64) | |
| p-value[c,d] | <0.0001 | |
| **전체 생존** | | |
| 사망(%) | 67 (21) | 99 (30) |
| 전체 생존<br>중간값(개월)[a](95% CI) | NR[e] | NR(22.6, NR[e]) |
| 위험비(98.89% CI)[b] | 0.60(0.40,0.89) | |

| | | |
|---|---|---|
| p-value[c,d,f] | 0.0010 | |
| **객관적 반응률(95% CI)[g]** | 55.7%(50.1,61.2) | 27.1%(22.4,32.3) |
| p-value[g] | <0.0001 | |
| 완전 반응 | 26(8%) | 15(4.6%) |
| 부분 반응 | 154(48%) | 74(23%) |
| 반응기간 중간값(개월)(95% CI)[a] | 20.2(17.3,NR[e]) | 11.5(8.3,18.4) |

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[b] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

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

[d] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한 양측 p-value

[e] 도달하지 않았다.(Not reached)

[f] p-value는 중간 분석을 위해 알파 0.001와 비교하였다.

[g] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한 CI

[h] 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한 양측 p-value

그림 4. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

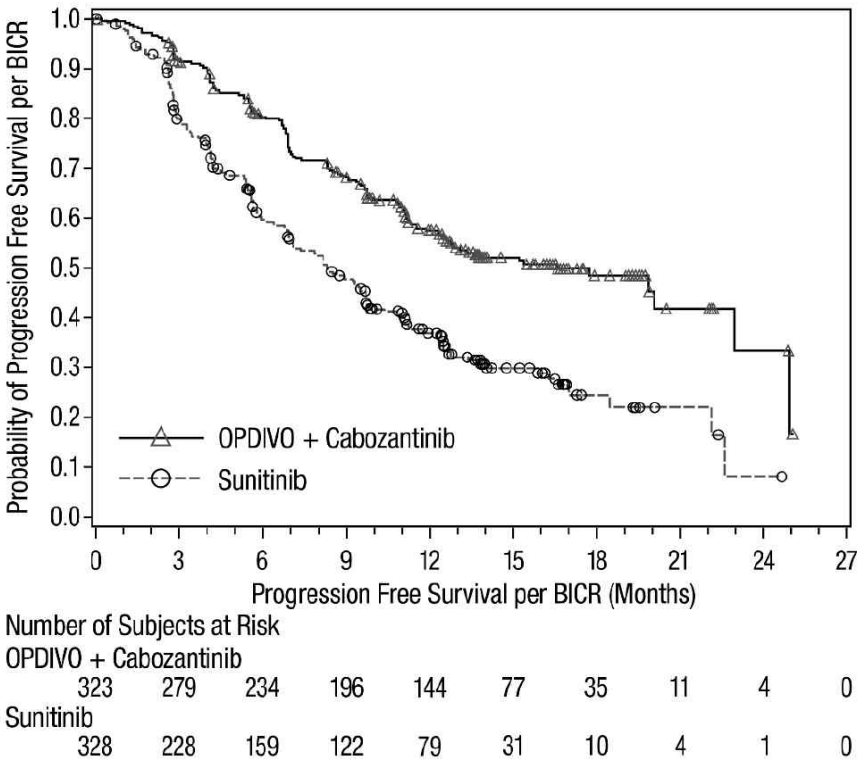
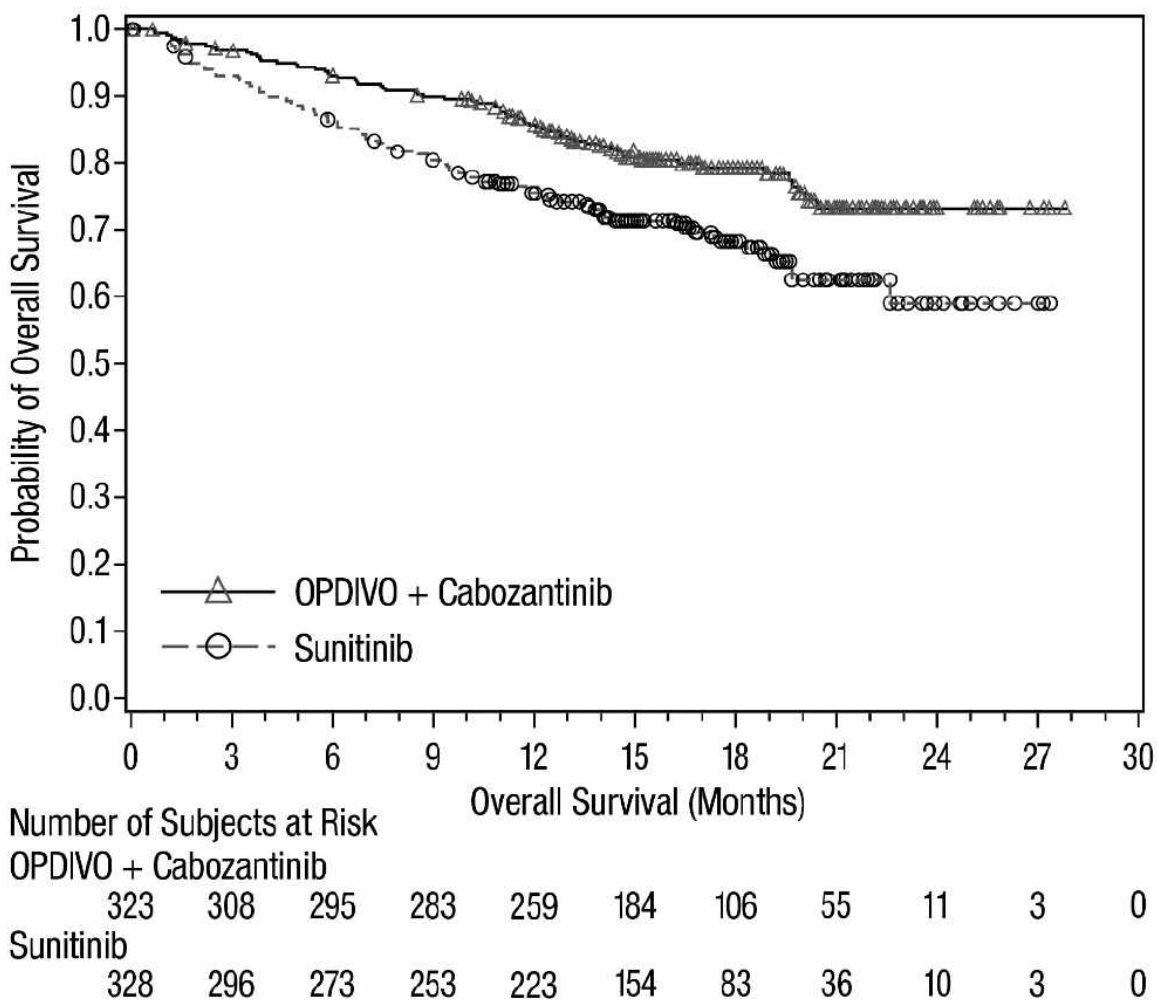


그림 5. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)




④ 재발의 위험이 높은 근육 침습성 방광암의 보조요법

<u>임상시험 CHECKMATE-274</u>

임상시험 CHECKMATE-274은 이 약을 보조요법으로 위약과 대조한 무작위배정, 이중눈가림 시험으로, 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에 기원한 요로상피세포암의 근치 절제술(R0) 후 120일 이내 재발의 위험이 높은 성인 환자를 대상으로 진행되었다.

재발 위험이 높은 기준은 1) 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 시스플라틴 화학요법을 받은 시험대상자는 ypT2-pT4a 또는 ypN+ 병기이고, 2) 수술 전 보조요법으로 시스플라틴 화학요법에 부적합하거나 이를 거부하여 시스플라틴 화학요법을

받지 않은 시험대상자는 pT3-pT4a 또는 pN+ 병기여야 했다. 환자들은 이 약 240 mg 또는 위약을 2주 간격으로 재발 또는 허용할 수 없는 독성이 발생 될 때까지 최대 1년 동안 투여받았다. 환자들은 병리학적 림프절 상태(N+ vs. 10개 미만 림프절을 제거한 N0/x vs. 10개 이상 림프절을 제거한 N0), PD-L1 발현 종양세포 (≥1% vs. <1%) 및 시스플라틴 선행 화학요법의 사용 여부(예 vs. 아니오) 따라 층화되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 67세(범위: 30-92세)로, 남성이 76%이고 백인(76%), 아시아인(22%), 흑인 (0.7%), 아메리칸 원주민 또는 알래스카 원주민(0.1%) 으로 구성되었다. 환자의 43%는 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받았으며, 나머지 57% 환자는 부적격(22%), 환자 선호도(33%) 및 기타/보고되지 않음(2%)의 사유로 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받지 않았다. 환자의 40%는 PD-L1 발현이 1% 이상이었으며, 환자의 21%는 상부요로상피암(UTUC)이었다. 주요 유효성 결과는 무질병 생존(DFS)으로 모든 무작위 배정된 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자군을 대상으로 평가되었다. 무질병 생존은 최초 재발 (국소 요로상피관, 국소 비-요로상피관 또는 원격전이), 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)을 포함하였다. 사전에 지정된 중간분석에서, 위약군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 모든 무작위배정 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자 하위군에서 통계적으로 유의한 DFS의 개선이 입증되었다. 특히 상부요로상피암(UTUC) 환자(149명)의 탐색적 하위군 분석에서, 이 약은 위약군과 비교하여 무질병 생존에서 개선이 관찰되지 않았다. 계층화되지 않은 무질병 생존의 위험 비율 추정치는 1.15 (95% CI: 0.74, 1.80)이었다.

표 43. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-274)

| | 전체 무작위 배정 | | PD-L1 ≥1% | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 (353명) | 위약 (356명) | 이 약 (140명) | 위약 (142명) |
| **무질병 생존, n(%)** | | | | |
| 사건[a], n(%) | 170(48) | 204(57) | 55(39) | 81(57) |
| 국소 재발 | 47(13) | 64(18) | 10(7) | 24(17) |
| 원격 재발 | 108(31) | 127(36) | 40(29) | 52(37) |
| 사망 | 14(4) | 10(3) | 5(4) | 5(4) |
| 무질병 생존 중간값(개월)[b] (95% CI) | 20.8 (16.5, 27.6) | 10.8 (8.3, 13.9) | N.R. (21.2, N.E.) | 8.4 (5.6, 0.77) |
| 위험비[c] | 0.70 | | 0.55 | |

| | | |
|---|---|---|
| (95% CI) | (0.57, 0.86) | (0.39, 0.77) |
| p-value | 0.0008[d] | 0.0005[e] |

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.

[a] 기저치 사건에서 질병을 포함한다. (프로토콜 편차); 이 약 투여군 1건 및 위약 투여군 3건

[b] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

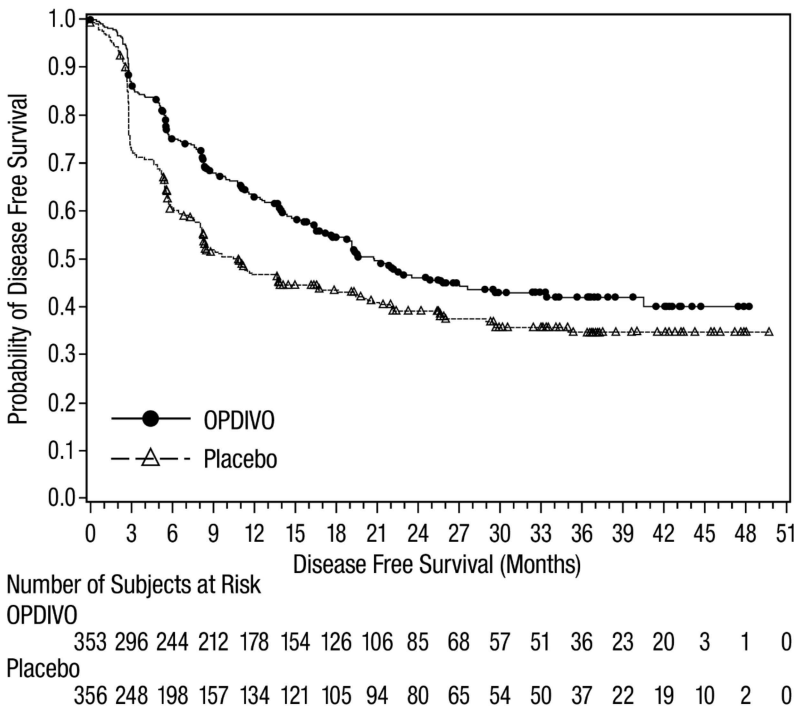
[c] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

위험비는 이 약 vs 위약이다.

[d] 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태 및 PD-L1 발현 상태(≥1% vs ≤1%/미결정)에 따라 층화된 로그 순위 검정, 전체 무작위배정 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01784

[e] 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태에 따라 층화된 로그 순위 검정, PD-L1≥1% 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01282

그림 6. 모든 무작위 배정된 환자에서 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-274)




⑤ 식도암 또는 위식도접합부암 수술 후 보조요법

<u>임상시험 CHECKMATE-577</u>

임상시험 CHECKMATE-577은 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림 시험으로 항암방

사선 동시요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류병리학적질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 794명 대상으로 진행하였다. 환자들은 무작위 배정(2:1)으로 이 약 240mg 또는 위약을 16주 동안 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥투여 후 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥투여받았다. 질병이 재발하거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 최대 1년 동안 치료가 지속되었다. 무작위 배정 전 4~16주 이내에 완전 절제술을 받은 환자가 등록되었다.

임상시험에서 수술 전 항암방사선 동시요법(CRT)을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가면역질환, 코르티코스테로이드(최소 >10mg/일의 프레드니손 등 가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 필요로하는 상태였던 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 PD-L1 종양 발현 상태 (≥1% vs <1%), 병리학적 림프절 상태(양성 ≥ypN1 vs. 음성 ypN0), 조직학(편평 vs. 선암)으로 층화되었다. 주요 유효성 지표는 무질병 생존(DFS)으로, 무작위배정일과 최초 재발 (국소, 지역 또는 1차 절제 부위로부터 원격), 또는 사망(원인 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 62세(범위: 26-86세)로, 65세 이상의 환자는 36%이었다. 환자는 85%가 남성이었고, 아시아인(15%), 백인(82%), 흑인(1.1%)으로 구성되었다. 질병 특성은 초기 암진단 단계에서 AJCC Ⅱ기(35%) 또는 Ⅲ기(65%), 식도암(60%), 위식도접합부암(40%)이었고, 임상시험 시작 시 병리학적 양성 림프절 상태(58%), 선암종(71%) 또는 편평세포암(29%)이 조직학적으로 확인되었다.

기저치 PD-L1 종양 발현 상태 ≥1%의 환자는 16%이었고, 72%는 1% 미만이었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(58%) 또는 1(42%)이었다.

위약 투여군과 비교하여 이 약을 투여하였을 EO 통계적으로 유의한 무질병 생존의 개선이 입증되었다. 무질병 생존의 이익은 PD-L1 종양 발현 및 조직학과 관계없이 관찰되었다.

임상시험 CHECKMATE-577의 유효성 결과를 표 44와 그림7에 나타내었다.

표 44. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

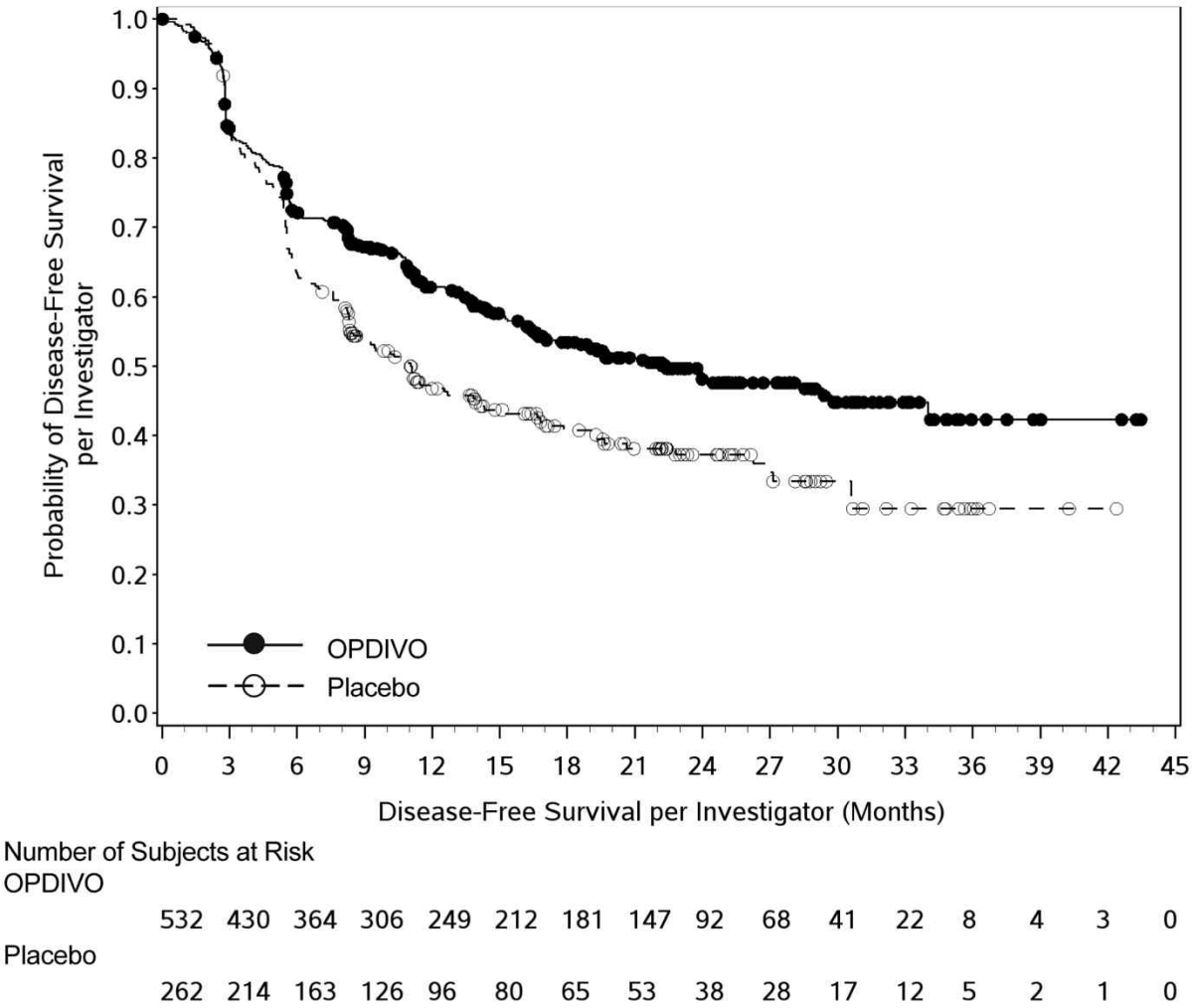
| | 이 약<br>(532명) | 위약<br>(262명) |
|---|---|---|
| **무질병 생존** | | |
| 사건, n(%) | 241(45%) | 155(59%) |

| | | |
|---|---|---|
| 중간값(개월) (95% CI) | 22.4<br>(16.6, 34.0) | 11.0<br>(8.3, 14.3) |
| 위험비[a](95% CI) | 0.69(0.56,0.86) | |
| p-value[b] | 0.0003 | |

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

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

그림 7. 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-577)




⑥ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 직결장암

<u>임상시험 CHECKMATE-142</u>

임상시험 CHECKMATE-142는 다기관, 비-무작위, 다중-평행 코호트, 공개 임상시험으로 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법

으로 치료하는 동안 또는 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 국소 진행성 또는 전이성 직결장암 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 전이성 질환에 대해 최소 한 차례 치료를 받은, 기저치 ECOG 수행 상태가 0 또는 1 그리고 활동성 뇌전이, 활동성 자가면역질환 또는 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태가 아닌 환자들이 시험에 등록되었다. 이 약과 이필리무맙 병용 코호트에 등록된 MSI-H 전이성 직결장암 환자들은 이 약 3mg/kg 및 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여한 후 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 2주간격으로 정맥 투여받았다. 두 코호트 임상시험에서 치료는 허용 불가능한 독성 및 방사선학적 질병 진행이 발생하기 전까지 계속되었다.

이 약 및 이필리무맙 병용 투여 MSI-H 전이성 직결장암 코호트에 총 119명 환자가 등록되었다. 환자 연령의 중간값은 58세(범위: 21-88세)로, 65세 이상의 환자는 32%, 75세 이상의 환자는 9%이었고, 남성이 59%이고, 백인이 92%이었다. 기저치 ECOG 수행 상태가 0(45%) 또는 1(55%)이었고, 29%가 린치 증후군으로 보고되었다. 전체 환자 119명 중 69%가 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 이전에 치료받았다. 10%, 40%, 24% 그리고 15% 환자는 전이성 질환에 대해 각각 1,2,3 또는 4차 이상의 이전 차수 요법을 받았고, 29%의 환자는 anit-EGFR 항체 치료를 받았다.

주요 유효성 지표는 RECIST v1.1을 사용하여 BICR 평가에 근거한 객관적반응률(ORR)과 반응지속시간(DOR)이었다.

임상시험 CHECKMATE-142의 유효성 결과를 표 45에 나타내었다.

표 45. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-142)

| | 이 약과 이필리무맙 병용요법[a]에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 코호트 임상시험 | |
|---|---|---|
| | 전제 환자 (119명) | 이전 치료 (플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 화학요법) (82명) |
| **BICR 객관적반응률 (%)** | 71(60%) | 46(56%) |
| (95% CI)[b] | (50,69) | (45, 67) |
| 완전 반응 | 17(14%) | 11(13%) |
| 부분 반응 | 54(45%) | 35(43%) |

| 반응지속기간 | | |
|---|---|---|
| 6개월 이상 반응기간 비율 | 89% | 87% |
| 12개월 이상 반응기간 비율 | 77% | 74% |

[a] 이 약과 이필리무맙으로 치료받은 전체 환자(119명)의 최소 추적 기간은 27.5개월이다.

[b] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 추정하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월<br>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 | 2021.06.30. | 2021.06.30. | - | - | - | - |
| 보완요청 일자 | 2021.08.27.<br>2022.01.10. | 2021.08.26.<br>2022.01.07. | - | - | - | - |
| 보완접수 일자 | 보완연장승인-1<br>('21.10.25.→'21.11.29.)<br>보완연장승인-2<br>('21.11.29.→'21.12.27.)<br>2021.12.27.<br>2022.01.19. | 2021.12.27.<br>2022.01.20. | - | - | - | - |
| 최종처리 일자 | 2022.02.14. | 2022.02.10. | - | - | - | - |

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

## [심사자 종합의견]

- 기 허가된 옵디보주에 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법으로서 비편평 비소세포폐암 1차 요법, 카보잔티닙과의 병용요법으로서 신세포암 1차 요법, 근육침습성 방광암에서의 수술 후 보조요법, 식도암의 수술 후 보조요법, 이필리무맙과의 병용요법으로서 직결장암의 2차 요법에 대한 효능효과 추가를 신청하였음.
- 비편평 비소세포폐암 1차 요법에 대한 치료적 확증시험에서 니볼루맙과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법은 위약군 대비 통계적으로 유의한 PFS의 개선을 입증하였음. 또한 OS에서도 위약군 대비 치료적 유익성을 나타냈음.
- 신세포암 1차 요법에 대한 치료적 확증시험에서 니볼루맙과 카보플라틴과의 병용요법은 수니티닙 대비 통계적으로 유의한 PFS, OS의 개선을 입증하였음.
- 요로상피세포암의 수술 후 보조요법에 대한 치료적 확증시험에서 전체 시험대상자 및 PD-L1≥1% 대상자 모두에서 니볼루맙은 위약 대비 통계적으로 유의한 DFS의 개선을 입증하였음. 그러나 하위군 분석 결과 신우, 요관에서 기원한 상부요로상피암 시험대상자에서 위약군과 니볼루맙군은 DFS의 차이를 나타내지 못하였음. 위약군에 비해 치료적 유익성이 입증된 방광암의 수술 후 보조요법으로 니볼루맙을 사용하는 것은 타당하다고 판단됨.
- 식도암의 수술 후 보조요법에 대한 치료적 확증시험에서 니볼루맙군은 위약군 대비 통계적으로 우의한 DFS의 개선을 입증하였음.
- 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)이 있는 전이성 직결장암의 2차 요법에 대한 치료적 탐색시험에서 이필리무맙과 병용요법에서 일차 평가변수인 시험자가 평가한 ORR은 모든 시험대상자에서 54.6% (65명/119명), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 52.4% (43명/82명)였음. 이차 평가변수인 BICR 평가 ORR은 모든 시험대상자에서 59.7% (71/119), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 56.1% (46/82)였으며, 탐색적 평가변수인 mPFS는 모든 시험대상자에서 36.0 개월(95% CI: 27.9, NA), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 36.0 개월(95% CI: 27.4, NA)이었음. OS에 대한 중앙값은 미도달하였음. 대조군은 없으나, 니볼루맙+이필리무맙 병용요법은 알려진 대체치료제인 레고라페닙 및 TAS-102의 결과에 비해 높은 유효성을 보여, 임상적으로 의미가 있다고 판단됨.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 1) 비편평 비소세포폐암 1차 요법으로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법, 2) 신세포암의 1차 요법으로 카보잔티닙과의 병용요법, 3) 근육침습성 방광암의 수술 후 보조요법, 4) 식도암의 수술 후 보조요법, 5) MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용요법에 대한 타당성이 인정됨.

## [약어 및 정의]

- PFS : Progression-free survival(무진행 생존)
- OS : Overall survival(전체 생존)
- DFS : Disease-free survival(무질병 생존)
- ORR : Overall response rate(객관적 반응률)

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 옵디보주20mg(니볼루맙, 유전자재조합)

• 작용기전 : PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

## 1.2. 기원 및 개발경위

• 적응증 추가

- EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용 요법
- 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용 요법
- 근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 요로상피세포암(MIUC) 환자에서 수술 후 보조요법
- 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT) 및 절제술 시행 후 완전절제가 되었으나 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암의 수술 후 보조요법(adjuvant),
- 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용 요법

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 비소세포폐암

- **질환 개요**

폐암은 기관, 기관지, 폐포 내 세포의 악성 변환으로 야기되는 종양이라고 여겨진다. 조직병리학적 유형에 따른 폐암 분포는 선암이 약 53%, 편평세포암이 약 20%, 소세포암이 10% 미만이다.
비소세포폐암(NSCLC) 최초 진단 시 TNM 분류(제7판)에 따른 각 병기의 유병률은 1기에서 44.2%, 2기에서 7.3%, 3a기에서 8.5%, 3b기에서 5.2%, 4기에서 30.2%라고 보고되어 있다. 3b기 및 4기 질병은 수술적으로 절제 불가능하다고 판단될 가능성이 높다. 3b기 및 4기의 5년 생존율은 각각 19%[전체 생존(OS) 중앙값: 14.1개월] 및 6%(OS 중앙값: 8.8개월)로 이는 초기 단계인 1a기에서 관찰된 82%(OS 중앙값: 도달되지 않음)과 비교해 예후가 상당히 좋지 않다. 그러므로, 이런 병기는 NSCLC 병기 중 부합되지 않는 의학적 필요가 가장 높다.

- **동인 유전자 변이/전좌가 없는 NSCLC의 일차 요법**

동인 유전자 변이/전좌가 없는 NSCLC의 일차 요법에서 백금 이중 화학요법은 임상 유익성을 제공하지만 그 효과가 제한적이다[OS 중앙값: 9.4 ~ 13.8개월]. 최근, PD-1 또는 PD-L1 억제제를 사용한 요법이 동인 유전자 변이/전좌가 없는 NSCLC에 대한 일차 요법으로서 표준 요법으로 사용된 화학요법에 비해 생존을 개선하였다. 항-PD-L1 항체인 아테졸리주맙과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙의 병용요법이 비편평(NSQ)-NSCLC에 대해 이미 PFS 및 OS를 연장한다고 보고되었다. 그럼에도 불구하고 작용 지점이 항-PD-1 항체와 항-PD-L1 항체 간 엄격하게 동일하지 않고, 병용 화학요법이 암 미세환경에 미치는 영향이 다르기 때문에 항종양 효과가 항체마다 다를 수 있다. 이에 기반하여 항-PD-1 항체인 니볼루맙과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙의 병용요법은 동인 유전자 돌연변이/전좌가 없는 NSQ-NSCLC 일차 요법에서 장기간 생존을 보이는 새로운 치료법이 될 수 있다.

- **NSCLC에 대한 니볼루맙, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙 병용요법 시험의 과학적 배경**

화학요법은 암세포종양 증식을 직접적으로 억제할 뿐만 아니라 암세포의 면역감시도 복구한다고 보고되었다. 화학요법은 암세포 사멸을 유도하여 항원제시 세포에 대한 종양 항원 노출을 높이고 암 제거 기전을 강화한다. 동시에 조절 T세포가 감소하여 면역조절 기전 기능이 약해지고 암의 면역감시가 복구된다. 또한, 신생혈관형성 억제제가 신생혈관형성을 억제할 뿐만 아니라 VEGF 신호전달로 야기되는 면역 회피 기전을 억제하여 항종양 효과를 유도한다고 보고되었다.
그러므로, 화학요법의 세포사멸 항종양 영향에 추가하여, 암의 면역 회피 기전이 항종양 시너지

효과를 나타내는 면역관문 억제제와 신생혈관형성 억제제를 포함한 화학요법제제의 병용으로 인한 여러 기전을 통해 비활성화된다고 예상된다.

• 신세포암

- **질환 개요**

신장세포암종(RCC)은 남성과 여성에서 각각 9번째 및 14번째로 흔한 암으로 발생률이 증가하고 있다. 전세계적으로 RCC는 매년 400,000명 이상에서 발생하며 환자의 약 3분의 1이 해당 질병으로 사망한다. 전이성 질병의 진행으로 인해 매년 140,000건 이상의 사망이 발생한다. 투명 세포 신장세포암종(ccRCC)이 가장 흔한 유형의 신장암으로 전체 신장 종양의 약 75%를 차지한다.

RCC 치료에서 최우선순위는 지속적으로 PFS 및 OS를 개선하고, 독성을 관리하며 예측 및 약력학 생체표지자의 이해를 높여 요법 선정을 돕는 것이다. 라파마이신의 포유류 표적(mTOR)을 차단하는 혈관내피성장인자(VEGF) 경로 및 표적 세린/트레오닌 단백질 키나아제 요법이 RCC 질병에 중요한 표적이라고 확인되었다. 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 카보잔티닙 및 베바시주맙 같은 제제를 포함해 VEGF 경로를 표적하는 여러 약물과 템시롤리무스 및 에베롤리무스 등의 mTOR 경로 억제제가 승인되어있다. 다중 표적 티로신 키나아제 억제제(TKI) 및 면역 관문 억제제(ICI)는 지난 몇 년 동안 항암 요법의 최근 진보에 중요한 두 전신 기법이다.

- **일차 치료 RCC에 승인된 치료법**

현재 진행성 RCC의 일차치료 표준 전신요법은 ICI(니볼루맙+이필리무맙[중간 및 불량 위험 시험대상자] 및 펨브롤리주맙+엑시티닙[모든 위험군]) 및 다중 표적 수용체 TKI(카보잔티닙[중간 및 불량 위험 시험대상자], 수니티닙 및 파조파닙[양호 위험 시험대상자]) 등이다.

- **RCC에서 부합되지 않는 의학적 필요**

작은 신장 종양을 일찍 발견하여도 RCC 관련 사망률이 증가하여 재발성 및 진행성 질병이 사망에 기여한다. 치료 설비의 지속적인 발전과 추가에도 불구하고 RCC 발생률과 진행성 RCC 관련 사망률 및 이환율이 증가하여 이 집단에서 부합되지 않는 의학적 필요가 여전히 최우선 과제로 남는다. 단일 제제 요법이 결과를 개선하지만, 약물 내성 발생과 질병 진행은 반응률을 높이고 반응 기간을 늘리는 보다 효과적인 요법을 찾아야 하는 필요성이 있다.

- **니볼루맙+카보잔티닙 작용기전**

니볼루맙은 PD-1 수용체를 표적하고 그 리간드인 PD-L1 및 PD-L2와의 상호작용을 차단하는 인간 단일클론 항체이다. 종양은 PD-L1 발현을 숙주의 항종양 T세포 반응에 대한 방어 또는 회피 기전으로 사용하며, PD-L1을 차단하면 비효과적이 되거나 억제된 항종양 T세포의 기능이 복원된다. 그러므로, PD-L1 억제의 유효성은 기존 면역 반응에 의존한다.

카보잔티닙(XL184)은 VEGF 수용체(VEGFR), MET, AXL 및 RET 등 종양 세포 증식 및/또는 종양 신생혈관형성에 중요한 역할을 한다고 알려져 있는 여러 RTK(Receptor Tyrosine Kinase)의 강력한 억제제이다. 투명 세포 RCC(ccRCC)에서 von Hippel-Lindau(VHL) 종양 억제제 단백질의 불활성화가 VEGF, MET, AXL의 상향 조절을 야기한다. MET 및 AXL 발현 증가가 RCC에서 좋지 않은 예후와 관련되었다. 또한, TYRO3, MER, AXL(TAM 계열 키나아제) 등의 카보잔티닙 표적이 항종양 면역 반응의 억제를 촉진하는데 관여한다. 비임상시험 및 암 환자에서 순환 면역 억제 세포 및 면역 효과기 세포에 대한 임상 관찰은 카보잔티닙이 면역 허용 환경을 촉진한다고 제시하며, 이는 종양 PD-L1 발현과 무관하게 ICI를 이용한 병용 요법으로 상승 효과를 보일 기회를 제공할 수 있다.

• 요로상피세포암

- **질환 개요**

요로상피세포암(UC)은 방광, 요관 및 신우에 존재하는 요로상피세포(이행세포라고도 함)에 발생한다.

대부분(90%)의 UC는 방광에서 발생하며 최대 10%가 상부 요로(요관 및/또는 신우)에서 발생한다.
방광의 UC는 전 세계적으로 흔한 10대암 중 하나이다. 환자 대부분 비침습적 질병을 보이지만, UC의 15% ~ 25%는 근육침습적 또는 전이성 질병을 보이거나 결국 이로 진행한다. 고유근층(muscularis propria)으로 침습이 된 근육침습적 방광암(MIBC)은 근치적 수술이나 화학요법을 병용하거나 병용하지 않은 방사선 치료 등을 포함해 여러 기법의 치료를 요하는 공격적 질병이다. 하지만, 여러 기법의 치료에도 불구하고 MIBC 환자 50% 이상이 전이성이 되며 전이 재발 시, 예후가 좋지 않아 전체 생존(OS) 중앙값이 화학요법 단독 사용 시 최대 15개월이고 일차 치료 완료 후 질병 진행을 보이지 않은 환자에게 유지관문억제제를 추가하였을 때 최대 21개월이다.
근육침습적 상부요로상피세포암(UTUC)은 덜 흔하게 발생한다. MIBC와 비슷하게 근육침습적 UTUC는 근치적 수술을 요하는 공격적 질병으로 무질병 생존(DFS) 중앙값이 30개월이다.
MIBC와 UTUC를 포함하는 근육침습적 요로상피세포암 환자는 신보조 또는 보조 화학요법 후에도 근치적 수술 후 원격 재발 및 질병 관련 사망 위험이 높다. 그러므로, 이런 환자 집단의 필요에 부합되지 않는 결과를 개선하기 위해 보다 효과적이면서 내약성이 우수한 요법이 매우 필요하다.

**- MIBC에 대한 신보조 및 보조 화학요법**

병기 T2-T4a, N0, M0로 정의되는 MIBC 환자는 대표적 표준치료인 근치적 방광절제술(RC) 후에도 전이성 질병이 발생할 위험이 높다. 대부분의 환자에서, 방광, 주변 조직 및 국부 림프절의 완전 절제를 포함하는 RC는 MIBC에 대해 근치적 치료법일 수 있지만 RC를 실시한 환자의 절반 이상에서 결국 재발이 발생한다. 화학요법은 주로 확정적 RC 실시 전 신보조 시스플라틴 기반 화학요법으로서 MIBC 환자의 치료에 역할이 수립되어 있다. 하지만, 많은 환자들은 수술에 맞지 않거나 수술을 거부하거나 시스플라틴에 적합하지 않기 때문에 이 표준치료를 받을 수 없다. 신보조 요법이 이루어지지 않은 RC는 좋지 않은 신장 기능(대개 크레아티닌 청소율 < 60 mL/minute로 정의), 고령의 나이, 청력 소실, 말초 신경병증 또는 좋지 않은 수행 상태 및/또는 뉴욕심장학회 class III 심부전 등으로 인해 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자의 일차 치료이다.
신보조 시스플라틴 기반 화학요법 후 RC를 실시한 환자에서 5년 OS는 약 50%이다. 이 결과는 신보조 요법에 대한 병리적 반응으로 영향을 받는다. 잔류 질병이 < ypT2N0인 환자에서 5년 OS 비율은 75%~80%이다. RC 이후 병기가 ≥ ypT2N0인 환자의 경우, 5년 OS 비율이 20%~45%이다. 신보조 시스플라틴을 받지 않고 RC 시 pT3- pT4 pN0 또는 모든 pT pN+의 잔류 질병 위험이 높은 환자에서 5년 OS 비율은 37%~50%로 보고된다. RC 이후 잔류 질병 위험이 높은 환자에서 신보조 화학요법 실시 여부와 무관하게, 특히 시스플라틴 기반 보조 화학요법에 적합하지 않은 경우에 부합되지 않는 필요가 존재한다.

**- 상부요로상피세포암에 대한 신보조 및 보조 요법**

근육침습적 UTUC 및 MIBC는 조직학적으로 비슷하지만, 이런 질병의 임상 발현과 관리는 다르다. UTUC 대부분(~55%)은 진단 시점에서 침습적으로 병기 T2~T4로 정의된다. 증례의 17%에서 동반 방광 UC가 진단 시 존재한다. 근치적 신요관절제술(RNU)이 근육침습적 UTUC의 표준치료 수술 방법이라고 여겨지지만, 저위험 종양이거나 신장 기능이 저하된 환자에서 신장을 보존하는 치료 방법을 고려할 수 있다. 수술 후 잠재적 신장 기능 감소가 이 집단에서 시스플라틴 기반 신보조 또는 보조 화학요법의 사용에 영향을 미친다.
근육침습적 UTUC가 비교적 드물고 수술과 시스플라틴 기반 요법에 잠재적으로 부정적인 상호작용이 있기 때문에 근육침습적 UTUC에서 신보조 및 보조 요법의 사용에 대한 데이터가 부족하다. 시스플라틴 기반 신보조 요법은 RNU 실시 전에 근육침습적 UTUC를 병리적으로 줄이는 것으로 나타났다. 후향적 시험은 RNU 단독 대비 시스플라틴 기반 신보조 요법 후 RNU에 대한 DFS 및 OS 유익성을 제시한다.

**- 부합하지 않는 의학적 필요**

시스플라틴 기반 신보조 요법은 MIBC에서 명백한 유익성과 근육침습적 UTUC에서 잠재적 유익성을 제공한다. 보조 시스플라틴 기반 화학요법은 신보조 화학요법을 받지 않았고 시스플라틴에 적합한 환자에게 권고된다. 그러나 신보조 화학요법을 받은 환자에서는 현재 보조 시스플라틴 기반 화학요법이 권고되지 않는다. 하지만, 복합요법으로도 MIBC 환자의 50% 이상에서 전이가 발생하여 OS 중앙값이 화학요법 단독 사용 시 최대 15개월이고 일차 치료 완료 후 질병 진행이 없는 환자에게 유지관문억제제를 추가하였을 때 최대 21개월이다. 또한, 임상 진료에서 MIBC 전체 집단의 40% ~ 50%가 시스플라틴에 적합하지 않다. 근육침습적 UTUC의 예후는 좋지 않아 5년 DSS가 pT2/pT3 병기에서 < 50%이고 pT4 병기에서 < 10%이다. MIUC(MIBC 및 근육침습적 UTUC) 환자에게 결과를 개선하는 새로운 보조 요법이 필요하다.

**- MIUC에서 PD-1/PD-L1 차단**

요로상피암은 조직학적으로 면역원성 종양 유형으로 인지되었다. PD-L1은 방광 종양 및 종양 침윤 림프구에서 70%까지 발현된다. PD-L1 발현 수치가 더 높은 방광에 국한된 종양을 가진 환자는 수술 후 재발 위험이 더 높고 생존이 더 좋지 않다. 그러므로, PD-1/PD-L1 차단이 MIUC 환자의 생존을 개선할 수 있다.

전이성 UC 치료에서 PD-1/PD-L1 경로 차단의 유익성이 입증되었다. 니볼루맙(PD-1 억제제), 펨브롤리주맙(PD-1 억제제), 아테졸리주맙(PD-L1 억제제) 및 아벨루맙(PD-L1 억제제)이 백금 포함 화학요법 중 또는 그 후 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자에게 승인되었다.

현재, MIUC의 보조 요법에 승인된 면역요법제제가 없다. 진행성 또는 전이성 질병에서 관찰된 생존 개선이 이 집단에서 부합되지 않은 높은 필요를 해결하지만 여전히 초기 질병에서 영향력있는 장기간 유익성에 대해 부합되지 않는 필요가 존재한다.

• 식도암

**- 질환 개요**

식도암(EC)은 2018년 전세계에서 7번째로 흔한 암이고 6번째로 흔한 암 사망 원인이다.

EC의 2가지 조직학 유형은 식도 편평세포암(ESCC; 주로 상부 내지 중간 식도에 위치) 및 식도 선암(EAC; 주로 원위부 식도에 위치)이다. 선암은 식도 및 위식도접합부(GEJ)의 원위부 삼분의 일 부분에서 주로 발생한다.

**- EC 또는 GEJC에 대한 표준 치료 및 부합되지 않는 의학적 필요**

신보조(neoajuvant) 화학방사선요법(CRT) 후 수술(삼중 복합 요법)이 절제가능한 국소 진행성 EC 또는 GEJC의 근치적 치료의 중심이며 이런 환자에서 널리 허용되는 표준치료이다. 그러나 삼중 복합요법 후 질병 재발 위험은 여전히 높아 환자의 70~75%가 삼중 복합 요법 후 병리적 완전 반응(pCR)을 보이지 못하며 예후도 pCR을 보인 환자보다 나쁘다. pCR 환자의 5년 OS 비율은 52%(95% CI: 44, 62)이고 비 pCR 환자는 단 41%(95% CI: 37, 45)였다. 또한, 신보조 CRT와 수술을 받은 환자의 보조요법에 수립된 표준 치료가 없으며, 2012년 EC 또는 GEJC 환자에서 신보조 CRT + 수술과 수술 단독을 비교한 Dutch CROSS 임상시험 결과가 공개된 이후, 이 환자 집단에서 과학의 진보를 위해 수행된 전세계 무작위배정 대조 임상시험이 없었다. 또한, 신보조 CRT 후 수술을 받은 환자의 보조요법 상황에서 수립되어 있는 표준치료가 없다. 그렇기 때문에 EC와 GEJC 모두에 대한 새로운 치료 전략이 의학적으로 유의하게 필요하다.

**- 위 및 식도암에서 PD-1/PD-L1 차단에 대한 근거**

PD-L1 또는 PD-L2 발현 종양이 각각 GC 및 EC 환자의 약 40%에 보고되었다.

항-PD-L1 면역요법인 니볼루맙은 EAC 및 GEJC 등의 진행성 GC 환자의 치료에 대해 조사되고 있다. ONO-4538-24(CA209473)는 이전에 플루오로피리미딘 및 백금 기반 화학요법으로 치료받은 진행성 ESCC 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS

유익성을 입증하였다. ONO-4538-12는 2가지 이상의 이전 화학요법에 불응성이거나 불내성인 진행성 GC/GEJC 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS 유익성을 입증하였다. 또한, CheckMate 649 시험은 최근 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 GC/GEJC/EAC 시험대상자에서 니볼루맙과 화학요법의 병용이 화학요법 단독 대비 PD-L1 복합양성 점수(CPS) ≥ 5인 모든 무작위배정 시험대상자에서 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 따른 무진행 생존(PFS) 및 OS, PD-L1 CPS ≥ 1인 시험대상자 및 모든 무작위배정 시험대상자에서 OS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

또 다른 PD-1 억제제인 펨브롤리주맙은 PD-L1 발현 종양이 있는 시험대상자의 진행성 GC 및 EC 종양 유형 모두에서 항종양 활성을 보고하였다. 최근 발표된 두 KEYNOTE 시험(KEYNOTE-180[2차 이상의 치료 후 진행을 보인 진행성, 전이성 EC에서 수행된 제2상, 공개 라벨, 단일군 시험] 및 KEYNOTE-181[2차(2L) 상황에서 제3상, 공개 라벨, 무작위배정, 제3상 시험)은 CPS ≥ 10으로 정의되는 PD-L1 양성 EC 또는 GEJC 종양을 치료하는 펨브롤리주맙의 유효성을 평가하였다. 최근 KEYNOTE-590은 펨브롤리주맙 + 화학요법이 PD-L1 CPS ≥ 10 종양이 있는 ESCC 환자, 모든 SCC, CPS ≥ 10인 모든 환자, 무작위배정 집단(ESCC, EAC 또는 Siewert 1형 GEJC 환자 포함)에서 OS를 개선을 입증하였다. 환자 대부분 ESCC(73%)였으나, 작은 AC 하위군에서 관찰된 OS 및 PFS는 전체 환자군에서 관찰된 유익성과 일관적이라고 나타났다.

진행성 또는 전이성 질병에서 관찰된 생존 개선이 이런 집단에서 부합되지 않는 높은 필요성을 처리하긴 하지만, 이런 치료법은 속성상 여전히 고식적이므로, 영향력 있는 장기간 유익성을 위해 초기 질병 상태에서 PD-1/PD-L1/PD-L2 차단의 역할을 확장한다. 초기 병기에서 니볼루맙은 흑색종, EC/GEJC 및 최근 방광암을 포함해 세 가지 종양 유형의 보조 요법에서 임상적으로 유의미한 유효성을 입증하였으며 다른 종양에 대한 추가 보조요법을 잠재적으로 제공하기 위해 연구 노력이 진행중이다.

- MSI-H/dMMR 전이성 직결장암(CRC)

**- 질환 개요**

CRC는 남성에 있어 세 번째로 흔한 암의 형태이며 여성에 있어 두 번째로 흔하다. CRC를 비롯한 종양의 적은 비율만이 dMMR이 있으며 그 결과 MSI-H가 된다. 초기 CRC에서 MSI-H/dMMR의 유병률은 15%이지만, mCRC 증례 중 5%가 MSI-H/dMMR인 것으로 추정된다.

mCRC의 1L 치료를 대상으로 한 제3상 시험 4건(CAIRO, CAIRO2, COIN 및 FOCUS)의 통합 분석에 따르면 MSI-H/dMMR인 환자의 경우에서 현미부수체 불안정성이 없는(MSS) 환자에 비해 PFS 및 전체 생존(OS)이 유의하게 더 좋지 않으며(저마다 PFS: 각각 6.2개월 대 7.6개월, 위험비[HR]는 1.33, 95% 신뢰 구간[CI]: 1.12, 1.57 및 OS: 각각 13.6개월 대 16.8개월, HR은 1.35, 95% CI: 1.13, 1.61, 두 가지 모두에 대해 P=0.001) CAIRO 시험에서 ORR이 더 낮은 것(25% 대 31%)으로 나타난 바 있다. 즉 MSI-H/dMMR인 mCRC는 MMR이 충분한 종양과 비교하여 ORR, PFS 및 OS가 더 낮다.

**- mCRC 치료**

이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 적이 있는 mCRC 시험대상자에 대한 치료 선택지에는 최적 지지요법(BSC)과 비교했을 때 mOS에 있어 6.4개월 대 5.0개월로 2개월 미만의 호전을 입증했던 레고라페닙이 포함되어 있다. mPFS는 레고라페닙군에서 1.9개월이었고 BSC군에서 1.7개월이었다. 이러한 제3상 시험에서 레고라페닙에 대해 오직 1%의 ORR이 보고되었다. 시험대상자 중 67%는 독성으로 인해 용량 변경을 필요로 했고, 시험대상자 중 54%에서 손발 피부 반응, 피로, 설사, 고혈압, 그리고 발진 또는 표피탈락을 비롯한 3등급 또는 4등급의 치료 관련 이상사례(AE)가 발생했다.

또 다른 치료 선택지는 1.6%의 ORR과 더불어 mOS에 있어 위약에 따른 5.3개월에서 7.1개월로의 호전을 입증했던 티피라실/트리플루오리딘(tipiracil/trifluoridine, TAS-102)이다. mPFS는 티피라실/트리플

루오리딘군에서 2.0개월이었고 위약군에서 1.7개월이었다. 호중구감소증은 가장 흔히 관찰된 임상적으로 의미 있는 AE(3등급 또는 4등급)였으며 티피라실/트리플루오리딘으로 치료받은 시험대상자 중 38%에서 발생했다. 53%는 독성으로 인해 다음 주기를 시작하는 데 있어 4일 이상을 연기했다. EGFR 약제가 앞선 차수의 요법에서 화학요법과 병용하여 대체로 권고되고 있지만, EGFR을 표적으로 하는 약제로 아직 치료받지 않은 시험대상자에 대한 3L 환경에서 더 이전의 자료가 존재한다. 이러한 3L 환경에서 이전에 화학요법을 받은 적이 있는 환자에 있어 세툭시맙(cetuximab)으로 mOS에 있어 2개월 미만의 호전, 19.8%의 ORR, 그리고 5.4개월(95% CI: 3.8, 5.5)의 중앙값 DOR(mDOR)이 입증되었고 그 mOS는 BSC와 비교했을 때 6.1개월 대 4.6개월이었다. 3등급 이상의 발진이 시험대상자 중 11.8%에서 보고되었다. BSC와 비교하여 파니투무맙(panitumumab)으로 PFS가 8주(95% CI: 7.9, 8.4)만큼 유의하게 연장되었고, WT RAS 환자에서 ORR은 17%이다. 하지만 이러한 약제의 독성 특징에는 7%의 3등급을 비롯하여 시험대상자의 62%에서 보고된 여드름모양 피부염이 포함되어 있다. 공개 제3상 시험 한 건에서 mDOR은 파니투무맙군에 있어 3.8개월(95% CI: 3.7, 4.8)이었고 세툭시맙군에 있어 5.4개월(95% CI: 3.8, 5.5)이었다. 최근에는 EGFR을 표적으로 하는 약제를 5FU 기반 화학요법과 병용하여 치료 과정의 초기(2L 또는 1L)에 도입하는 데 초점을 맞추고 있다.

**- 항-PD1 면역요법:**

2017년 7월 31일에 US FDA는 5FU, Oxa, 및 Iri 기반 치료 이후 진행되었던 12세 이상의 MSI-H/dMMR인 mCRC 환자를 치료하기 위한 니볼루맙 단독요법에 신속허가를 부여했다. 니볼루맙 단독요법은 이전에 치료받은 dMMR/MSI-H인 mCRC 환자에게 오래가는 반응 및 질환 조절을 제공한다. BICR에서 평가한 ORR은 28.3%였고 BICR에서 평가한 mPFS는 4.9개월이었다.

FDA는 이전 치료 이후 진행되었고 충분한 대체 치료 선택지가 없으며 절제 불가능하거나 전이성 MSI-H 또는 dMMR인 고형 종양이 있는 성인 및 소아 환자 또는 5FU, Oxa, 및 Iri 기반 치료 이후 진행되었던 MSI-H 또는 dMMR인 mCRC 환자와 관련하여 펨브롤리주맙에 신속허가를 부여하기도 했다. dMMR/MSI-H인 mCRC의 경우에서 펨브롤리주맙에 대해 보고된 ORR은 36%였다(치료받은 모든 시험대상자).

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 5개의 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

| 신청 적응증 | 임상시험 번호 | 단계 | 국내 승인 여부 |
|---|---|---|---|
| 비소세포폐암 | ONO-4538-52 | 3상 | 국내승인 (2017.06.27.) |
| 신세포암 | CA2009ER | 3상 | - |
| 요로상피세포암 | ONO-4538-33/CA209274 | 3상 | 국내승인 (2016.02.04.) |
| 식도암 | ONO-4538-43/CA209577 | 3상 | 국내승인 (2016.12.05.) |
| MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암 | CHECKMATE-142 | 2상 | - |

## 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)

- 자료제출증명서 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 비소세포폐암
  - 3상 1건, 1상 1건
- 신세포암
  - 3상 1건
- 요로상피세포암
  - 3상 1건
- 식도암
  - 3상 1건
- 전이성직결장암
  - 2상 1건

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 비소세포폐암

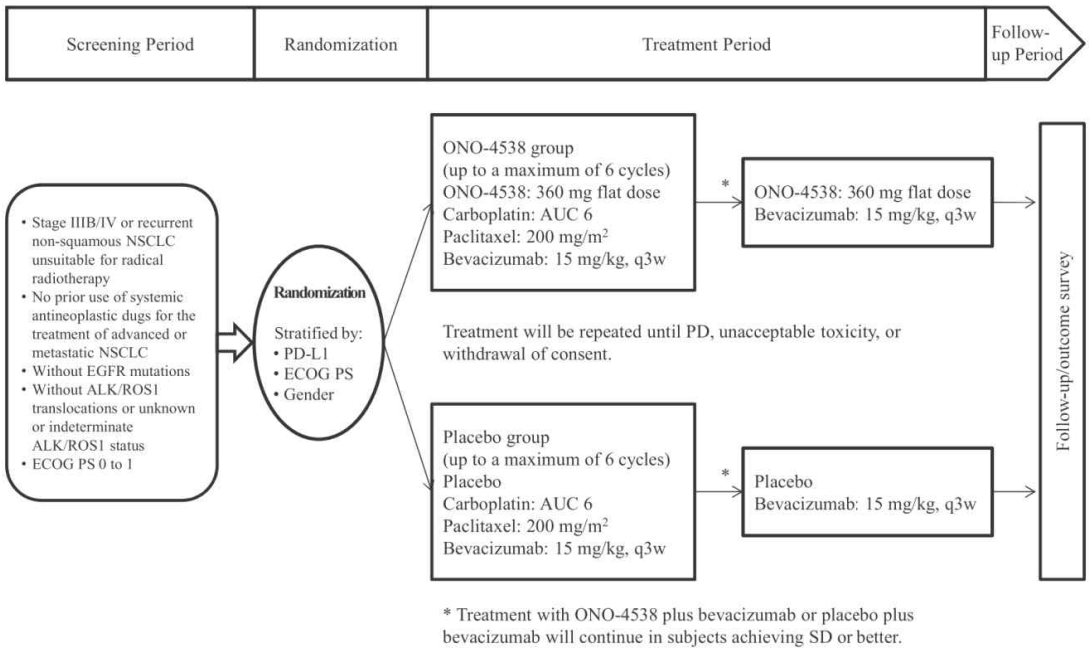
| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 근치적 방사선에 적합하지 않은 화학요법 무경험 3B/4기 또는 재발성 NSQ-NSCLC 환자에서 니볼루맙, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙 병용요법(니볼루맙군)과 위약, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙 병용요법(위약군)을 비교하는 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 제3상 시험 | | | | | | |
| 3상 | ONO-4538-52 (일본, 한국, 대만) | 이중맹검 무작위, 위약대조 | 화학요법 naive, ⅢB/Ⅳ 또는 재발성 NSQ-NSCLC, 방사선 요법에 적합하지 않음<br><br>ITT 550<br>니볼루맙군 275<br>위약군 275 | 니볼루맙 군:<br>니볼루맙 360mg + Chemo* 4-6 cycles, Q3W, IV<br><br>위약 군:<br>위약 + Chemo* 4-6 cycles, Q3W, IV<br><br>* Chemo:<br>카보플라틴(AUC6) + 파클리탁셀(200mg/m$^2$) + 베바시주맙(15mg/kg), optional 베바시주맙(15mg/kg) | 일차:<br>PFS(IRRC)<br><br>이차:<br>OS<br>PFS(시험책임자)<br>ORR<br>DCR<br>DOR 등 | 위약군 대비 니볼루맙군의 PFS HR 0.56 [96.37% CI, 0.43, 0.71] (층화된 log-rank 검정, p<0.0001(양측 유의 수준:0.0363)<br>PFS 중앙값 니볼루맙군 12.12개월[96.37% CI: 9.76, 14.00], 위약군 8.11개월[96.37% CI: 6.97, 8.54] |
| 근치적 방사선요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 NSCLC 환자에서 니볼루맙(10 mg/kg 매3주) 및 화학요법(네 가지 요법; A, B, C, D)의 병용 안전성 및 내약성을 조사하는 제1상 시험 | | | | | | |
| 1상 | ONO-4538-04 (일본 1상) | 공개라벨 | ⅢB/Ⅳ 또는 재발성 NSCLC, 방사선 요법에 적합하지 않음 | Arm C:<br>니볼루맙 10mg/kg + 카보플라틴 AUC6/파클리탁셀 200mg/m$^2$/베바시주맙 15mg/kg,* Q3W, IV | BOR<br>ORR<br>OS<br>PFS | C군<br>BOR : CR 1명(16.7%), PR 5명(83.3%)<br>ORR : 100% [95% CI 54.1, 100.0]<br>반응기간(DOR)의 중간값(최소값~최대값) : 1153.0일[140~2021(중도절단)]<br>OS 중앙값 : 미달 [95%C CI 737.0, N.A.]<br>PFS 중앙값 : 1239.0일 [95% CI 160.0, N.A.] |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험요약서(ONO-4538-52)

| 시 험 명 | **[ONO-4538-52] 비편평 비소세포폐암 시험대상자에서 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험** | | | |
|---|---|---|---|---|
| 임상단계 | 제 3상 | | | |
| 자료의 적합성 | ☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 | | | |
| | 학회지명 | | | |
| 시험기관 | 기관명 | 3개국(일본, 한국, 타이완) 135개 시험기관. | 연구책임자 | - |
| | | | 시험기간 | 2017.06.13.~<br>Cut-off date: 2020.02.10.<br>database lock: 2020.07.13. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 부록(Cut-off date): 2021.02.10 |
| 시험목적 | 일차 목적<br>- PD-L1 상태와 무관하게 근치적 방사선에 적합하지 않은 화학요법 경험이 없는 제3B/4기 또는 재발성 비편평 NSCLC 시험대상자에서 독립 방사선학 검토 위원회(IRRC) 평가에 기초한 PFS를 ONO-4538군과 위약군 간에 비교한다.<br>- 종양 PD-L1+ 발현(≥ 1%)이 있는 근치적 방사선에 적합하지 않은 화학요법 경험이 없는 제3B/4기 또는 재발성 비편평 NSCLC 시험대상자에서 IRRC 평가에 기초한 PFS를 비교한다. | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | **<주요 선정기준>**<br>근치적 방사선에 적합하지 않은 화학요법 경험이 없는 제3B/4기 또는 재발성 비편평 NSCLC 시험대상자가 이 시험에 등록되었다.<br>제3B/4기 또는 재발성 비편평 NSCLC가 조직학적으로 진단되고 국제암연맹(UICC) -TNM 분류(제7판)에 따라 근치적 방사선에 적합하지 않으며 이전 전신 항암요법(상피성장인자 수용체[EGFR], 역형성 림프종 키나아제[ALK] 및 ROS1 억제제)을 받은 적이 없고, 고형종양 반응 평가기준(RECIST) 1.1에 따라 방사선학적 종양 평가로 측정가능한 병변이 하나 이상이고, 종양 조직 검체를 제공할 수 있으며, ECOG 수행상태가 0 또는 1이며 기대여명이 ≥ 90일인 ≥ 20세 남성 또는 여성인 시험대상자가 적합하였다.<br>무작위 배정 인자로서 PD-L1 발현 수준(≥ 50% vs 1% ~ 49% vs < 1% 또는 미정), Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG, 동부 협력 종양학 그룹) Performance Status(0 vs 1) 및 성별(남성 vs 여성)에 따라 층화하였다.<br>**<주요 제외기준>**<br>알려진 EGFR 돌연변이 또는 알려진 ALK 또는 ROS1 전좌가 있는 시험대상자는 제외되었다.<br><br>**시험 대상자 수**: 계획 530명(군당 265명), 무작위배정 550명(군당 275명) | | | |
| 시험약물 | 대상약물 | ONO-4538 360 mg은 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 투여하였다. | | |
| | 병용약물 | 카보플라틴 AUC6, 파클리탁셀 200mg/$m^2$, 베바시주맙 15 mg/kg | | |
| | 위약 | 위약은 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 투여하였다. | | |
| 시험내용 | 투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타 | 임상시험용 의약품(ONO-4538 360mg 또는 위약)과 함께 투여된 병용요법은 카보플라틴 혈장 농도-시간 곡선하면적(AUC) 6, 파클리탁셀 200 mg/$m^2$, 베바시주맙 15 mg/kg으로 3주마다 정맥 투여하였다. 각 군에서 카보플라틴과 파클리탁셀은 제4주기까지 투여되었으며 지속 투여가 안전하다고 판단되는 경우 최대 6주기 동안 지속할 수 있었다. 카보플라틴 및 파클리탁셀 투여 완료 후, 360 mg 니볼루맙 또는 위약 + 15 mg/kg 베바시주맙 투여는 고형종양 반응 평가기준(RECIST) 가이드라인 버전 1.1에 정의된 진행 질병(PD), 허용 불가능한 독성 또는 임상시험계획서에 명시된 기타 사유가 발생할 때까지 3주마다 지속되었다.<br>시험대상자는 각 주기의 제1일(매3주)에 180분 정맥 주입으로 파클리탁셀을 투여하였다. 각 주기의 제1일, 시험대상자는 파클리탁셀 투여 완료 후 30분 이상이 지나 30분 정맥 주입으로 카보플라틴을 투여하였다. 각 주기의 제1일, 시험대상자는 카보플라틴 투여 완료 후 30분 이상이 지나 정맥 주입으로 베바시주맙을 투여하였다. 베바시주맙 최초 투여는 90분에 걸쳐 정맥으로 투여하였고, 내약성이 양호하다면 두 번째 투여 기간을 60분으로 단축하였고 이후 주기에서 30분으로 단축하였다. | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | **Figure 2.7.3.1-1 Overview of the Study Design (Study 52)**<br><br><br>ONO-4538: Nivolumab<br>Source: Clinical Study Report (Study 52) Appendix 16.1.1, Figure 2-1<br>종양은 투여 기간 중 첫 투여일 후 6주(+7일)부터 48주까지 6주(±7일)마다, 그리고 그 후에는 PD가 관찰될 때까지 12주(±7일)마다 고형종양 반응평가기준(RECIST) 가이드라인 버전 1.1에 따라 IRRC 및 시험책임자(분담)가 평가하였다. PD로 평가된 후에도 임상시험용 의약품의 투여를 지속한 시험대상자의 경우, 임상시험용 의약품의 투여 중단 시점까지 방사선학적 종양 평가가 진행되었다. 방사선학적 종양 평가가 투여 기간 종료 시(중단 시) (±3일) 및 투여 기간 종료 후 28일(±7일)에도 진행되었다(두 시점 모두 방사선학적 종양 평가가 이전 검사 이후 15일 이상 지난 후 또는 의학적으로 필요하다고 여겨졌을 때 진행되었다). 전체 반응이 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 안정 질병(SD)으로 평가되었더라도 안전성 또는 질병 진행 등의 사유로 투여 기간이 중단된 시험대상자의 경우, NSQ-NSCLC에 대한 이후 요법 시작 시점까지나 PD 또는 재발 평가 시점까지 방사선학적 종양 평가를 진행하였다. IRRC에서 PD로 평가되지 않은 시험대상자의 경우, 임상시험계획서에 명시된 일정에 따라 방사선학적 종양 평가가 진행되었다. 결과 조사를 위해(사망한 경우, 사망일 및 사망 원인을 확인) 시험대상자는 대략 3개월마다 사례 발생에 따라 필요 시 전화, 서신 또는 기타 방법을 사용해 추적관찰되었다. 사전에 정의된 기준에 따라 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 독립 데이터 모니터링 위원회(IDMC)가 설치되었다. |
| 평가 변수 | 유효성 | **<u>일차 평가변수:</u>**<br>• PFS(IRRC에서 평가)<br><br>**<u>2차 평가변수:</u>**<br>• OS<br>• PFS(시험기관 시험자가 평가)<br>• 객관적 반응률(ORR)(IRRC 및 시험기관 시험자가 평가)<br>• 질병조절율(DCR)(IRRC 및 시험기관 시험자가 평가) |

| | | |
|---|---|---|
| | | • 반응기간(DOR)(IRRC에서 평가)<br>• 반응까지 시간(TTR)(IRRC에서 평가)<br>• 최선의 전체 반응(BOR)(IRRC 및 시험기관 시험자가 평가)<br>• 표적 병변 직경 총합의 변화 최대 백분율(IRRC에서 평가) |
| | 안전성 | 이상사례(AE), 실험실 검사, 활력징후, 흉부 X-레이, 12극 심전도(ECG), ECOG 수행상태 |
| | 기타 | 기타 평가변수는 삶의 질(QoL: EuroQol 5 Dimension [EQ-5D]) 및 질병 관련 증상을 평가하는 환자 보고 결과(폐암 증상 척도[LCSS]), 의료자원활용, 생체표지자(인간 백혈구 항원[HLA] 검사, 혈청 가용성 인자, 종양 표지자, 유전자 검사, 종양 조직), 혈청 ONO-4538 농도를 평가하는 약동학, 항-ONO-4538 항체를 평가하는 면역원성 등이었다. |
| 통계분석 | | <Sample size 결정><br>위약군에 대한 ONO-4538군의 HR은 처음 2개월 동안은 1.0, 이후에는 0.60으로 가정하였다(PFS 중앙값은 위약 그룹에서 7.0개월, ONO-4538 그룹에서 10.3개월).<br>무작위 시험대상자 또는 PD-L1+≥ 1% 시험대상자에서 양측 유의 수준이 5%이고 통계적 검정력이 약 90%인 로그 순위 검정을 통해 통계적으로 유의한 차이를 탐지하려면 340건의 이벤트가 필요하였다.<br>24개월의 발생 기간과 16개월의 최소 추적 관찰을 가정하면, 중도절단된 대상의 수를 고려하여 필요한 수의 사건을 관찰하려면 530명의 시험대상자가 필요하였다.<br><br><통계분석><br>통계 분석 계획(변경 버전 2.0)에 기반하여 PFS(IRRC에서 평가) 중간 분석은 306례가 관찰되었을 때 진행되었다. Lan-DeMets $\alpha$ 소비함수(O' Brien-Fleming 유형)를 사용하여 계산한 양측의 유의성 수준은 0.0363이었다. 이 분석의 결과, 위약군에 대한 니볼루맙군의 우월성이 일차 평가 변수인 PFS(IRRC에서 평가)에 대해 확인되어, IDMC는 유효성에 따라 시험을 조기 중단하도록 권고하였다. 그러므로, 중간 분석이 이 시험의 최종 분석이 되었다.<br><br><u>1차 평가변수</u><br>PFS(IRRC에서 평가)는 아래의 식으로 계산했다.<br>PFS(일)= '전체 반응(RECIST 가이드라인 버전 1.1에 따라, 이하 동일)이 PD로 평가된 날 또는 다양한 원인으로 사망한 날 중 이른 날' - '무작위 배정일' +1<br>일차 분석으로서, Lan-DeMets $\alpha$ 소비함수(O' Brien-Fleming 유형)를 사용해 양측 유의성 수준을 0.0363으로 하고 무작위 배정인자(PD-L1 발현 수준, ECOG Performance Status 및 성별)에 따라 층화된 log-rank 검정을 통해 니볼루맙군과 위약군 간 PFS(IRRC에서 평가)의 비교가 ITT에서 진행되었다.<br><br><u>2차 평가변수</u><br>전체 생존 기간(OS)<br>위약군에 대한 니볼루맙군의 우월성이 일차 평가 변수인 PFS(IRRC에서 평가)의 중간 분석 또는 최종 분석에서 검증된 경우, 전체 생존 기간(OS)을 분석(1번째)했다. 중간 분석 또는 최종 분석 자료 마감일의 1년 후를 자료 마감일로 하여 OS(2번째)를 분석했다.<br>OS는 아래의 식으로 계산했다.<br>OS(일)= '다양한 원인으로 사망한 날' - '무작위 배정일' +1<br>자료 마감일까지 사망하지 않거나 추적할 수 없게 된 시험대상자는 최종 생존 확인일을 중 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 도 절단일로 했다. |
| 결과 (도표화 자료 등) | 인 구 학 적 정보 | **<u>시험 대상자 수</u>**: 계획 530명, 무작위배정 550명 (군당 275명)<br>투약완료 548명(니볼루맙군 273명, 위약군 275명)<br><br>**<u>인구통계학 및 질병 특성</u>**<br>나이 중앙값은 두 군 모두에서 66.0세였으며 대부분이 남성이었다. 니볼루맙군 및 위약군에서 선암인 시험대상자는 각각 92.7%(255/275명) 및 92.4%(254/275명)였고, 이전 또는 현재 흡연자가 각각 77.8%(214/275명) 및 80.4%(221/275명)였다. ECOG Performance Status는 모든 시험대상자에서 0 또는 1이었다. PD-L1 < 1%인 시험대상자는 두 군에서 43.6%(120/275명)였다. 첫 진단부터 무작위 배정까지의 기간 중앙값(최소값~최대값)은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 1.15개월(0.0~190.7) 및 1.15개월(0.0~118.6)이었다.<br>니볼루맙군과 위약군 간 인구통계 변수 및 기타 베이스라인 특징에서 큰 차이는 없었다. |

**Table 2.7.3.3-5 Major Demographic Variables and Other Baseline Characteristics (Study 52)**
Analysis set: ITT

| Analysis item (unit) | ONO-4538 group n (%) | Placebo group n (%) |
|---|---|---|
| N | 275 | 275 |
| Location | | |
| Japan | 188 (68.4) | 183 (66.5) |
| Taiwan | 25 (9.1) | 29 (10.5) |
| South Korea | 62 (22.5) | 63 (22.9) |
| Age (years) | | |
| Category 1 < 65 | 131 (47.6) | 111 (40.4) |
| ≥ 65 | 144 (52.4) | 164 (59.6) |
| Median | 66.0 | 66.0 |
| Gender (IWRS source) | | |
| Male | 205 (74.5) | 206 (74.9) |
| Female | 70 (25.5) | 69 (25.1) |
| Race | | |
| Asian | 275 (100.0) | 275 (100.0) |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| African American | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| White | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Histology of non-squamous non-small cell lung cancer | | |
| Adenocarcinoma | 255 (92.7) | 254 (92.4) |
| Large cell carcinoma | 2 (0.7) | 4 (1.5) |
| Other | 18 (6.5) | 17 (6.2) |
| ECOG Performance Status (IWRS source) | | |
| 0 | 129 (46.9) | 128 (46.5) |
| 1 | 146 (53.1) | 147 (53.5) |
| ≥ 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Smoking history (smoking status) | | |
| Never | 61 (22.2) | 54 (19.6) |
| Current | 18 (6.5) | 21 (7.6) |
| Former | 196 (71.3) | 200 (72.7) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PD-L1 (IWRS source) | | |
| < 1% or indeterminate | 120 (43.6) | 120 (43.6) |
| 1% - 49% | 82 (29.8) | 81 (29.5) |
| ≥ 50% | 73 (26.5) | 74 (26.9) |
| Period from the date of diagnosis of primary disease through randomization (months) | | |
| Median | 1.15 | 1.15 |
| Min - Max | 0.0 - 190.7 | 0.0 - 118.6 |

ITT: Intention-to-Treat, IWRS: Interactive Web Response System, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PD-L1: programmed cell death-ligand 1, Min: minimum, Max: maximum
Source: Clinical Study Report (Study 52) Table 14.1.3-1

**Table 10.4-1: Demographic and Baseline Disease Characteristics (ITT)(Continued)**

| Analysis item (unit) | ONO-4538 group n (%) | Placebo group n (%) |
|---|---|---|
| N | 275 | 275 |
| Staging (Stage) | | |
| IIIB | 15( 5.5) | 14( 5.1) |
| IV | 239( 86.9) | 238( 86.5) |
| Recurrent | 21( 7.6) | 23( 8.4) |
| Previous treatment for cancers (history of surgery) | | |
| No | 232( 84.4) | 225( 81.8) |
| Yes | 43( 15.6) | 50( 18.2) |
| Previous treatment for cancers (history of radiotherapy) | | |
| No | 229( 83.3) | 223( 81.1) |
| Yes | 46( 16.7) | 52( 18.9) |
| Previous treatment for cancers (history of medical treatment) | | |
| No | 264( 96.0) | 264( 96.0) |
| Yes | 11( 4.0) | 11( 4.0) |

유효성

일차 평가 변수인 PFS(IRRC에서 평가)의 중간 분석 결과에 기반하여 이 시험이 조기 중단되었으므로 중간 분석이 이 시험의 최종 분석이 되었다.

**Table 2.7.3.3-7 Summary of the Efficacy Results (Study 52)**
Analysis set: ITT

| Efficacy Endpoints | ONO-4538 group (N = 275) | Placebo group (N = 275) |
|---|---|---|
| **PRIMARY ENDPOINT** | | |
| **PFS (as assessed by IRRC)** | | |
| Events, n (%) | 133 (48.4) | 173 (62.9) |
| Stratified log-rank test p-value [a), b)] | p<0.0001* | |
| HR [96.37% CI] [c)] | 0.56 [0.43, 0.71] | |
| Median [96.37% CI] (months) [d)] | 12.12 [9.76, 14.00] | 8.11 [6.97, 8.54] |
| PFS Rates [95% CI] [e)] | | |
| Month 6 | 76.6 [70.6, 81.6] | 64.6 [58.2, 70.3] |
| Month 12 | 50.1 [43.0, 56.7] | 30.2 [23.8, 36.9] |
| Month 18 | 35.5 [28.0, 43.1] | 13.6 [8.1, 20.5] |
| Month 24 | 20.8 [11.7, 31.7] | 11.6 [6.2, 18.9] |
| **SECONDARY ENDPOINTS** | | |
| **OS** | | |
| Events, n (%) | 82 (29.8) | 93 (33.8) |
| Stratified log-rank test descriptive p-value [a), f)] | p = 0.2754 N.S. | |
| HR [95% CI] [g)] | 0.85 [0.63, 1.14] | |
| Median [95% CI] (months) [e)] | 25.43 [21.82, N.A.] | 24.67 [20.17, N.A.] |
| OS Rates [95% CI] [e)] | | |
| Month 6 | 93.6 [89.9, 96.0] | 92.9 [89.2, 95.4] |
| Month 12 | 80.9 [75.3, 85.4] | 75.9 [70.1, 80.8] |
| Month 18 | 67.8 [60.6, 74.0] | 62.7 [55.4, 69.1] |
| Month 24 | 55.3 [46.0, 63.7] | 50.7 [40.9, 59.7] |
| **ORR (as assessed by IRRC) (CR+PR)** | | |
| n (%) | 169 (61.5) | 139 (50.5) |
| [95% CI] [h)] | [55.4, 67.2] | [44.5, 56.6] |
| Odds ratio [95% CI] [i)] | 1.55 [1.11, 2.17] | |
| Cochran-Mantel-Haenszel test descriptive p-value [f), j)] | p = 0.0101* | |
| **DCR (as assessed by IRRC) (CR+PR+SD)** | | |
| n (%) | 240 (87.3) | 247 (89.8) |
| [95% CI] [h)] | [82.7, 91.0] | [85.6, 93.1] |
| Odds ratio [95% CI] [i)] | 0.77 [0.46, 1.31] | |
| Cochran-Mantel-Haenszel test descriptive p-value [f), j)] | p = 0.3348 N.S. | |

**Table 2.7.3.3-7 Summary of the Efficacy Results (Study 52) (continued)**
Analysis set: ITT

| Efficacy Endpoints | ONO-4538 group (N = 275) | Placebo group (N = 275) |
|---|---|---|
| **BOR (as assessed by IRRC)** | | |
| CR, n (%) [95% CI] [h)] | 14 (5.1) [2.8, 8.4] | 8 (2.9) [1.3, 5.7] |
| PR, n (%) [95% CI] [h)] | 155 (56.4) [50.3, 62.3] | 131 (47.6) [41.6, 53.7] |
| SD, n (%) [95% CI] [h)] | 71 (25.8) [20.7, 31.4] | 108 (39.3) [33.5, 45.3] |
| PD, n (%) | 5 (1.8) | 11 (4.0) |
| NE, n (%) | 30 (10.9) | 17 (6.2) |
| **DOR (as assessed by IRRC) (CR+PR)** | | |
| Responders, n (%) | 169 (61.5) | 139 (50.5) |
| Median [95% CI] (months) [e)] | 11.04 [8.34, 13.96] | 7.03 [5.52, 8.25] |
| Min - Max (months) [k)] | $1.1^{+}$ - $25.8^{+}$ | $1.2^{+}$ - $26.0^{+}$ |

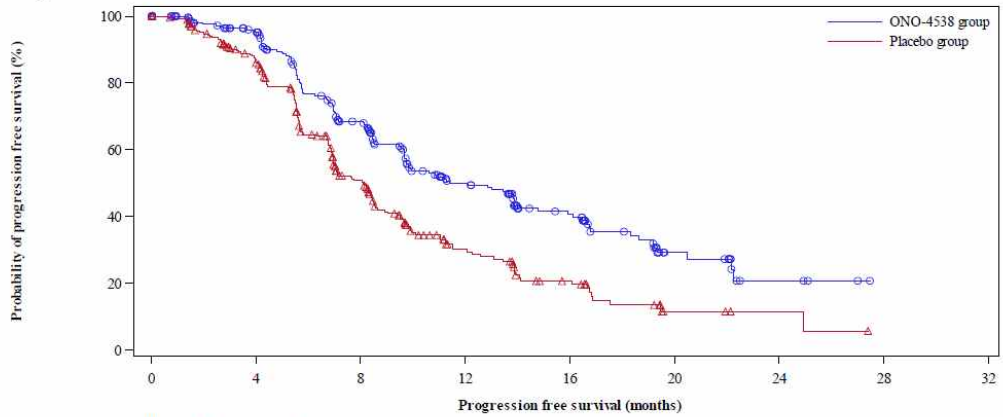
1 month = 30.4375 days
ITT: Intention-to-Treat, PFS: progression-free survival, IRRC: Independent Radiology Review Committee, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, OS: overall survival, N.S.: not significant, N.A.: not available, ORR: objective response rate, CR: complete response, PR: partial response, DCR: disease control rate, SD: stable disease, BOR: best overall response, PD: progressive disease, NE: not evaluable, DOR: duration of response, Min: minimum, Max: maximum
a) The calculation of p-value was conducted by using the two-sided stratified log-rank test adjusted by the following 3 stratification/randomization factors (Interactive Web Response System [IWRS] source):
1) Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression level (≥ 50% vs 1% to 49% vs < 1% or indeterminate)
2) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0 vs 1)
3) Gender (male vs female)
b) *: $p<0.0363$, N.S.: $p\geq0.0363$
c) HR and the corresponding two-sided 100(1-α) % CI for the ONO-4538 group relative to the control group was calculated by using the stratified Cox proportional hazard model adjusted by the 3 randomization factors as stratification factors (IWRS source) presented in 1) to 3) of the Footnote a) and with treatment group as a covariate (α: adjusted by alpha consumption function).
d) The estimation was conducted by the Kaplan-Meier method adjusted using Lan-DeMets alpha consumption function (O'Brien-Fleming type).
e) The estimation was conducted by the Kaplan-Meier method.
f) *: $p<0.05$, N.S.: $p\geq0.05$
g) HR and the corresponding two-sided 95% CI for the ONO-4538 group relative to the Placebo group was calculated by using the stratified Cox proportional hazard model adjusted by the 3 randomization factors as stratification factors (IWRS source) presented in 1) to 3) of the Footnote a) and with treatment group as a covariate.
h) Calculated by using Clopper-Pearson method.
i) Odds ratio and the corresponding 95% CI was calculated by using Cochran-Mantel-Haenszel method with the 3 randomization factors presented in 1) to 3) of the Footnote a) (IWRS source).
j) The 3 randomization factors (IWRS source) are the stratification factors presented in 1) to 3) of the Footnote a) used in statistical methods.
k) "+" indicates that the value was censored.
Source: Clinical Study Report (Study 52) Table 14.2.1-1-1, Table 14.2.1-2-1, Table 14.2.2-1-1, Table 14.2.2-1-2, Table 14.2.4-1, and Table 14.2.5-1

<u>1) PFS(IRRC에서 평가)</u>

일차 평가 변수인 위약군 대비 니볼루맙군의 **PFS**(IRRC에서 평가)에 대한 HR은 0.56[96.37%CI: 0.43, 0.71]으로, 위약군보다 니볼루맙군에서 통계적으로 유의한 PFS 연장을 입증하였다[층화된 log-rank 검정, p<0.0001(양측 유의 수준: 0.0363)]. PFS(IRRC에서 평가)의 중앙값은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 12.12개월[96.37%CI: 9.76, 14.00] 및 8.11개월[96.37%CI: 6.97, 8.54]이었다.

2020년 2월 10일 자료 마감일 시점에 PFS(IRRC에서 평가)의 사례 수는 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 133/275명(48.4%) 및 173/275명(62.9%)이었다. 중도 절단된 시험대상자 비율은 니볼루맙군 및 위약군에서 51.6%(142/275명) 및 37.1%(102/275명)였다. 가장 많았던 중도 절단 이유는 니볼루맙군에서 '임상시험이 진행 중(투여 기간 또는 추적 관찰 기간)'이었으며, 위약군에서 'NSQ-NSCLC에 대한 이후 요법을 시작함'이었다.

**Figure 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier Curve for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52)**
Analysis set: ITT




Number of subjects at risk

| PFS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 275 | 226 | 145 | 79 | 45 | 15 | 4 | 0 | 0 |
| Placebo group | 275 | 215 | 104 | 41 | 21 | 4 | 2 | 0 | 0 |

1 month = 30.4375 days
PFS: progression-free survival
Source: Clinical Study Report (Study 52) Figure 11.1-1

니볼루맙군 및 위약군에서 두 군의 층화되지 않은 log-rank 검정으로 감도 분석을 한 결과, PFS 중앙값은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 12.12개월[96.37%CI: 9.76, 14.00] 및 8.11개월 [96.37%CI: 6.97, 8.54]이었고(p<0.0001), PFS의 일차 분석과 동일한 결과였다.

**Table 14.2.1-3-1 Unstratified Log-Rank Test for Progression Free Survival (IRRC, Primary Definition)**

**Analysis set: ITT**

| | ONO-4538 group N=275 n(%) | Placebo group N=275 n(%) |
|---|---|---|
| Number of events | 133 (48.4) | 173 (62.9) |
| Progression (PD) | 120 (43.6) | 166 (60.4) |
| Death | 13 ( 4.7) | 7 ( 2.5) |
| Number of subjects censored | 142 (51.6) | 102 (37.1) |
| Median [96.37% CI] (months) [a)] | 12.12 [9.76, 14.00] | 8.11 [6.97, 8.54] |
| Min - Max (months) [b)] | $0.0^{+}$ - $27.5^{+}$ | $0.0^{+}$ - $27.4^{+}$ |
| p-value [c)] | p<0.0001* | |

1 month = 30.4375 days
a) The estimation was conducted by the Kaplan-Meier method adjusted using Lan-DeMets alpha consumption function (O'Brien-Fleming type).
b) A censored value is indicated with "+".
c) The calculation of p-value was conducted by using the two-sided unstratified log-rank test.
*: p<0.0363, N.S.: p>=0.0363

**• 하위군 분석**

PFS(IRRC에서 평가)에 대한 HR은 암에 대한 약물요법 이력이 있는 환자 하위군을 제외하고 사전에 정의된 모든 하위군에서 1미만이었으며 위약군보다 니볼루맙군에서 더 나은 결과를 얻었다.

**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group | | Placebo group | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
| All | 550 | 133(275) | 12.12[9.76,14.00] | 173(275) | 8.11[6.97,8.54] | 0.57[0.46,0.72] |
| Location | | | | | | |
| JPN | 371 | 91(188) | 13.44[9.82,15.93] | 118(183) | 8.21[6.97,9.53] | 0.57[0.43,0.75] |
| KOR | 125 | 28(62) | 10.61[7.13,22.24] | 38(63) | 7.10[6.74,8.67] | 0.56[0.34,0.93] |
| TWN | 54 | 14(25) | 9.69[8.11,-] | 17(29) | 8.51[5.55,11.07] | 0.64[0.31,1.32] |
| Gender (IWRS source) | | | | | | |
| Male | 411 | 101(205) | 12.88[9.76,16.49] | 133(206) | 7.66[6.93,8.51] | 0.53[0.41,0.69] |
| Female | 139 | 32(70) | 9.95[7.13,16.13] | 40(69) | 8.67[6.90,12.29] | 0.72[0.45,1.15] |
| Gender (eCRF source) | | | | | | |
| Male | 412 | 102(206) | 12.12[9.76,14.78] | 133(206) | 7.66[6.93,8.51] | 0.54[0.41,0.70] |
| Female | 138 | 31(69) | 9.95[7.13,16.13] | 40(69) | 8.67[6.90,12.29] | 0.70[0.43,1.12] |

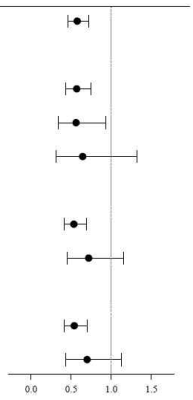



**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52) (continued 1)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group | | Placebo group | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
| Age: <65, >=65 | | | | | | |
| <65 years | 242 | 68(131) | 11.40[9.63,18.33] | 75(111) | 7.00[5.68,8.54] | 0.50[0.35,0.69] |
| >=65 years | 308 | 65(144) | 12.88[9.66,15.93] | 98(164) | 8.31[7.06,9.95] | 0.65[0.47,0.88] |
| Age: <65, 65 - <75, >=75 | | | | | | |
| <65 years | 242 | 68(131) | 11.40[9.63,18.33] | 75(111) | 7.00[5.68,8.54] | 0.50[0.35,0.69] |
| 65 -< 75 years | 248 | 54(117) | 13.63[8.54,16.49] | 81(131) | 8.44[6.97,10.12] | 0.65[0.46,0.92] |
| >=75 years | 60 | 11(27) | 10.61[6.70,22.18] | 17(33) | 8.08[5.59,13.47] | 0.63[0.28,1.38] |
| Body weight (kg) | | | | | | |
| <50 | 83 | 18(40) | 13.83[5.72,19.22] | 25(43) | 8.34[5.65,13.83] | 0.68[0.36,1.25] |
| 50 - <60 | 181 | 47(93) | 13.83[8.38,16.79] | 55(88) | 7.13[6.74,9.53] | 0.58[0.39,0.86] |
| 60 - <70 | 166 | 45(77) | 9.69[8.44,11.40] | 60(89) | 7.06[6.74,8.54] | 0.61[0.41,0.91] |
| >=70 | 118 | 23(63) | 14.78[11.14,-] | 33(55) | 8.54[6.97,11.24] | 0.48[0.28,0.83] |
| BMI (kg/m^2) | | | | | | |
| <18.5 | 59 | 12(30) | 18.33[8.34,-] | 19(29) | 7.13[5.49,13.47] | 0.48[0.23,1.00] |
| 18.5 - <25.0 | 368 | 98(183) | 10.84[9.56,13.86] | 118(185) | 7.13[6.90,8.44] | 0.61[0.46,0.80] |
| >=25.0 | 121 | 23(60) | 16.49[8.54,-] | 36(61) | 8.94[6.97,11.53] | 0.53[0.31,0.90] |

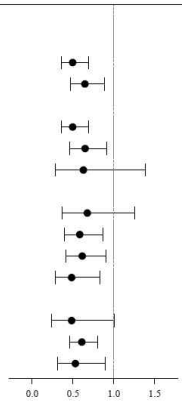



**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52) (continued 2)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group | | Placebo group | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | N of events (N of subjects) | Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
| History of smoking (smoking status) | | | | | | |
| Current | 39 | 12(18) | 8.15[5.55,12.88] | 16(21) | 5.78[4.27,9.92] | 0.74[0.35,1.56] |
| Former | 396 | 96(196) | 13.83[9.92,16.13] | 127(200) | 8.11[6.97,8.54] | 0.54[0.41,0.71] |
| Never | 115 | 25(61) | 9.69[7.06,-] | 30(54) | 8.67[6.90,13.47] | 0.69[0.40,1.18] |
| History of smoking (years) | | | | | | |
| <15 | 27 | 5(14) | 13.83[5.75,-] | 9(13) | 6.77[5.45,8.54] | 0.19[0.05,0.74] |
| 15 - <30 | 91 | 26(49) | 9.82[5.78,18.63] | 26(42) | 6.90[5.59,8.54] | 0.62[0.36,1.08] |
| 30 - <45 | 194 | 47(94) | 14.78[9.76,18.33] | 69(100) | 7.13[6.74,9.53] | 0.41[0.28,0.60] |
| >=45 | 123 | 30(57) | 10.61[7.00,13.86] | 39(66) | 9.03[6.97,12.58] | 0.93[0.58,1.50] |
| ECOG Performance Status (IWRS source) | | | | | | |
| 0 | 257 | 58(129) | 13.83[9.82,19.22] | 79(128) | 8.41[6.97,9.92] | 0.56[0.39,0.78] |
| 1 | 293 | 75(146) | 9.92[8.48,13.86] | 94(147) | 7.62[6.34,8.44] | 0.58[0.43,0.79] |
| ECOG Performance Status (eCRF source) | | | | | | |
| 0 | 257 | 58(129) | 13.83[9.82,19.22] | 79(128) | 8.44[6.97,9.92] | 0.56[0.40,0.79] |
| 1 | 293 | 75(146) | 9.92[8.48,13.86] | 94(147) | 7.13[5.78,8.38] | 0.58[0.43,0.79] |

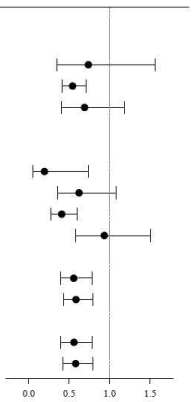


**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52) (continued 3)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group N of events (N of subjects) | ONO-4538 group Median [95% CI] (months) | Placebo group N of events (N of subjects) | Placebo group Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Period from the date of diagnosis of primary disease through randomization (months) | | | | | | |
| <1 | 208 | 51(99) | 9.92[8.48,15.93] | 74(109) | 7.00[5.72,8.94] | 0.57[0.40,0.81] |
| 1 - <2 | 248 | 60(125) | 12.88[9.66,16.13] | 76(123) | 8.11[6.97,8.67] | 0.58[0.41,0.82] |
| >=2 | 94 | 22(51) | 16.62[8.54,-] | 23(43) | 9.66[5.65,16.85] | 0.61[0.34,1.10] |
| Histology of non-squamous non-small cell lung cancer | | | | | | |
| ADENOCARCINOMA | 509 | 122(255) | 11.40[9.76,14.78] | 157(254) | 8.25[6.97,8.67] | 0.59[0.46,0.74] |
| LARGE CELL CARCINOMA | 6 | 2(2) | 9.18[8.54,9.82] | 4(4) | 5.47[5.22,7.75] | 0.00[0.00,-] |
| OTHER | 35 | 9(18) | 12.12[4.80,16.62] | 12(17) | 6.97[2.27,13.11] | 0.52[0.22,1.25] |
| Brain metastases | | | | | | |
| Yes | 77 | 20(36) | 10.55[6.87,19.19] | 25(41) | 7.06[6.34,9.92] | 0.65[0.36,1.18] |
| No | 473 | 113(239) | 12.88[9.76,14.78] | 148(234) | 8.21[6.97,8.57] | 0.57[0.44,0.73] |
| Liver metastases | | | | | | |
| Yes | 39 | 13(19) | 5.75[4.17,9.95] | 16(20) | 5.52[2.73,6.90] | 0.55[0.25,1.23] |
| No | 511 | 120(256) | 13.44[9.82,15.93] | 157(255) | 8.31[7.06,8.94] | 0.57[0.45,0.72] |

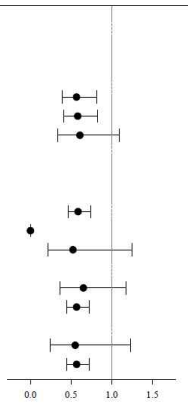



**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52) (continued 4)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group N of events (N of subjects) | ONO-4538 group Median [95% CI] (months) | Placebo group N of events (N of subjects) | Placebo group Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bone metastases | | | | | | |
| Yes | 139 | 32(56) | 8.34[5.75,9.76] | 49(83) | 7.06[5.65,8.44] | 0.87[0.56,1.37] |
| No | 411 | 101(219) | 13.86[10.84,16.62] | 124(192) | 8.15[6.97,9.66] | 0.53[0.40,0.69] |
| Staging (Stage) | | | | | | |
| IIIB | 29 | 7(15) | 16.62[8.15,20.50] | 10(14) | 7.66[6.74,9.95] | 0.26[0.09,0.74] |
| IV | 477 | 121(239) | 9.95[9.56,13.83] | 153(238) | 7.62[6.90,8.51] | 0.60[0.48,0.77] |
| Recurrent | 44 | 5(21) | -[9.76,-] | 10(23) | 13.83[5.65,16.85] | 0.44[0.15,1.33] |
| Previous treatment for cancers (history of surgery) | | | | | | |
| Yes | 93 | 16(43) | 16.79[10.97,-] | 27(50) | 11.24[8.15,16.66] | 0.57[0.30,1.07] |
| No | 457 | 117(232) | 10.84[9.66,13.86] | 146(225) | 7.10[6.90,8.34] | 0.56[0.44,0.72] |
| Previous treatment for cancers (history of radiotherapy) | | | | | | |
| Yes | 98 | 24(46) | 11.40[8.34,19.35] | 35(52) | 6.97[5.68,8.15] | 0.42[0.24,0.72] |
| No | 452 | 109(229) | 13.01[9.69,14.78] | 138(223) | 8.34[7.00,9.40] | 0.61[0.47,0.78] |

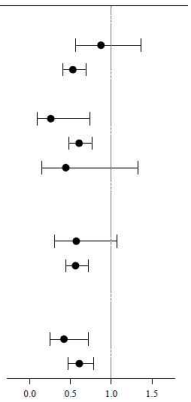
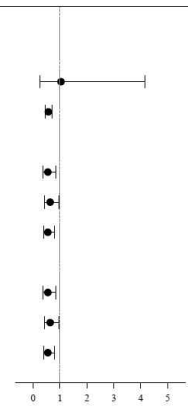



**Figure 2.7.3.3-6 Forest Plot of the Subgroup Analysis for PFS (as Assessed by IRRC, Study 52) (continued 5)**
Analysis set: ITT

| | N | ONO-4538 group N of events (N of subjects) | ONO-4538 group Median [95% CI] (months) | Placebo group N of events (N of subjects) | Placebo group Median [95% CI] (months) | Hazard ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Previous treatment for cancers (history of medical treatment) | | | | | | |
| Yes | 22 | 4(11) | -[4.21,-] | 4(11) | -[4.40,-] | 1.03[0.26,4.14] |
| No | 528 | 129(264) | 11.40[9.69,13.86] | 169(264) | 7.66[6.97,8.44] | 0.56[0.45,0.71] |
| PD-L1 (IWRS source) | | | | | | |
| >= 50 | 147 | 40(73) | 9.92[8.28,18.33] | 49(74) | 6.87[5.55,8.34] | 0.55[0.36,0.83] |
| 1% - 49% | 163 | 40(82) | 10.97[7.16,18.63] | 52(81) | 8.38[6.97,11.07] | 0.63[0.42,0.96] |
| < 1% or indeterminate | 240 | 53(120) | 13.63[9.76,16.62] | 72(120) | 8.41[6.97,9.82] | 0.55[0.38,0.78] |
| PD-L1 (test result source) | | | | | | |
| >= 50% | 147 | 40(73) | 9.92[8.28,18.33] | 49(74) | 6.87[5.55,8.34] | 0.55[0.36,0.83] |
| 1% - 49% | 163 | 40(82) | 10.97[7.16,18.63] | 52(81) | 8.38[6.97,11.07] | 0.63[0.42,0.96] |
| < 1% or indeterminate | 240 | 53(120) | 13.63[9.76,16.62] | 72(120) | 8.41[6.97,9.82] | 0.55[0.38,0.78] |



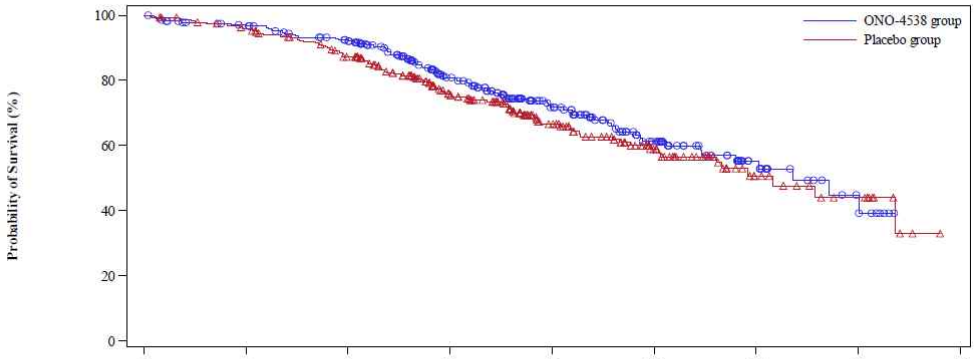

## 2) OS

2020년 2월 10일 자료 마감일 시점에 OS의 사례 수는 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 82/275명(29.8%) 및 93/275명(33.8%)이었다.

이차 평가 변수인 OS는 시험이 진행 중이었기 때문에(투여 기간 또는 추적 관찰 기간) 두

군에서 시험대상자의 절반 이상[니볼루맙군 60.0%(165/275명), 위약군 57.5%(158/275명)]이 중도 절단되었고 중간 분석 시 OS 데이터 항목에서 사례 수가 제한되었다. 위약군 대비 니볼루맙군의 OS에 대한 HR은 0.85[95%CI: 0.63, 1.14]였다[층화된 log-rank 검정(기술 분석), p = 0.2754]. OS 중앙값은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 25.43개월[95%CI: 21.82, N.A.] 및 24.67개월[95%CI: 20.17, N.A.]이었다.

**Figure 2.7.3.3-2 Kaplan-Meier Curve for OS (Study 52)**
Analysis set: ITT



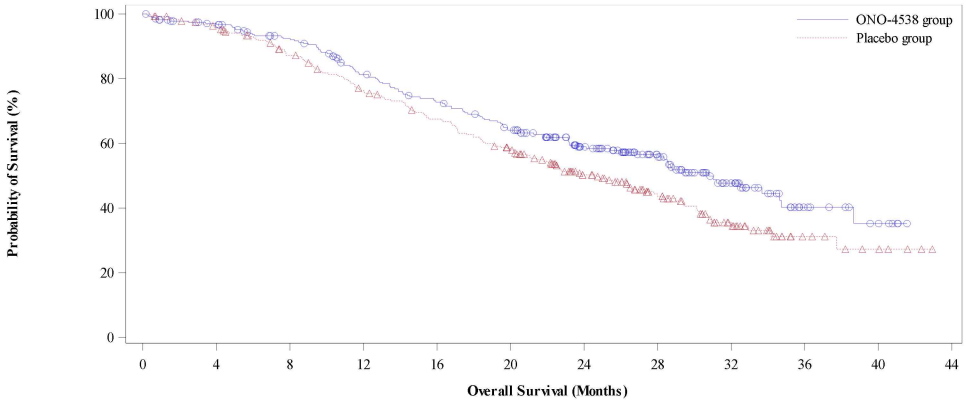

Number of subjects at risk

| OS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 275 | 257 | 234 | 161 | 102 | 57 | 23 | 8 | 0 |
| Placebo group | 275 | 258 | 224 | 156 | 93 | 52 | 19 | 10 | 0 |

1 month = 30.4375 days
OS: overall survival
Source: Clinical Study Report (Study 52) Figure 11.1 -2

보다 연장된 추적관찰 기간 동안 OS 결과를 얻기 위해, 중간 분석의 자료마감일로부터 1년 후를 자료마감일로 하는 OS (이차)가 통계분석계획서에 사전에 지정되었다
자료마감일 2021년 2월 10일을 기준으로 최소 추적관찰 기간 19.4개월 동안, OS 사건 발생률은 니볼루맙 치료군과 위약 치료군에서 각각 43.6% 및 54.5%였다. 니볼루맙 치료군과 위약 치료군에서 중앙값 OS는 각각 30.78개월 [95%CI: 26.84, 34.73] 및 24.67개월 [95%CI: 20.90, 28.32]이었고, 위약 치료군 대비 니볼루맙 치료군의 OS에 대한 HR은 0.74 [95% CI: 0.58, 0.94]였다.
두 치료군에서 이차 평가변수인 OS의 카플란-마이어 생존곡선은 모두 무작위배정 후 6-7개월 시점에 분리되었고, 이는 니볼루맙 치료군에서 OS 개선이 있었음을 입증한다.

Kaplan-Meier curves of OS (data cut-off on February 10, 2021)




Number of subjects at risk

| OS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 275 | 257 | 236 | 201 | 178 | 154 | 112 | 75 | 38 | 13 | 6 | 0 |
| Placebo group | 275 | 258 | 226 | 194 | 169 | 142 | 97 | 63 | 33 | 10 | 5 | 0 |

3) ORR, DCR, BOR(IRRC에서 평가)

**ORR**(IRRC에서 평가)은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 61.5%(169/275명)[95%CI: 55.4, 67.2] 및 50.5%(139/275명)[95%CI: 44.5, 56.6]였다[오즈비: 1.55[95%CI: 1.11, 2.17]; 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정(기술 분석), p = 0.0101].

**DCR**(IRRC에서 평가)은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 87.3%(240/275명)[95%CI: 82.7, 91.0] 및 89.8%(247/275명)[95%CI: 85.6, 93.1]였다[오즈비: 0.77[95%CI: 0.46, 1.31]; 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정(기술 분석), p = 0.3348].

**BOR**(IRRC에서 평가)의 경우, CR이 입증된 시험대상자의 비율은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 5.1%(14/275명) 및 2.9%(8/275명)였고, PR이 입증된 시험대상자의 비율은 각각 56.4%(155/275명) 및 47.6%(131/275명)였다.

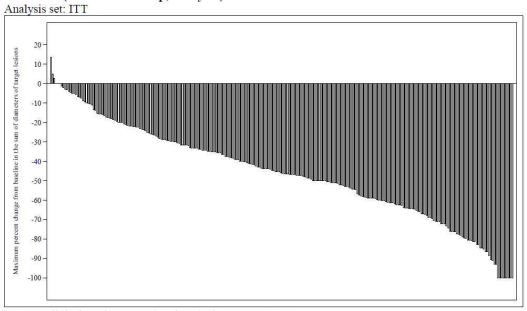
4) 반응기간

반응(IRRC에서 평가)이 입증된 시험대상자의 반응 기간 중앙값은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 11.04개월[95%CI: 8.34, 13.96] 및 7.03개월[95%CI: 5.52, 8.25]이었다.

5) 종양 직경 총합의 최대 백분율 변화

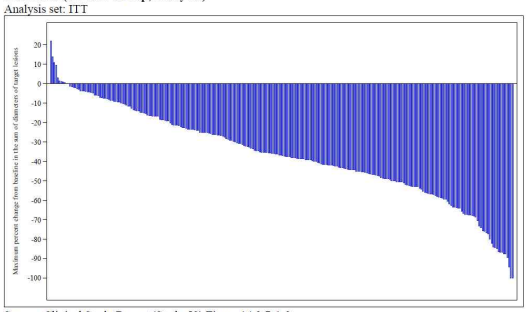
표적 병변에서 종양 직경 총합의 최대 백분율 변화는 위약군보다 니볼루맙군에서 더 컸다.

**Figure 2.7.3.3-4 Waterfall Plot for the Maximum Percent Change in the Sum of the Tumor Diameters (Nivolumab Group, Study 52)**
Analysis set: ITT



Source: Clinical Study Report (Study 52) Figure 14.2.7-1-1

**Figure 2.7.3.3-5 Waterfall Plot for the Maximum Percent Change in the Sum of the Tumor Diameters (Placebo Group, Study 52)**
Analysis set: ITT



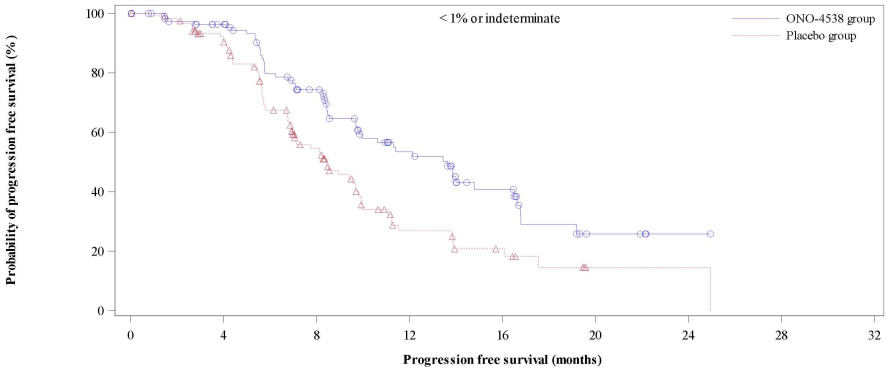
Source: Clinical Study Report (Study 52) Figure 14.2.7-1-2

<u>PD-L1 발현 수준에 따른 유효성 결과</u>

위약군 대비 니볼루맙군에서 OS에 대한 위험비가 PD-L1 발현 수준 <1% 또는 미정인 시험대상자에서 1을 초과하였지만, 다른 하위군에서 PFS(IRRC에서 평가), ORR(IRRC에서 평가), OS 결과는 위약군 보다 니볼루맙군에서 우수했다. 위약군에서 이후 면역요법의 영향을 2단계 가속 실패 시간 모델을 사용해 조사하였을 때, 위약군 대비 니볼루맙군에서 OS에 대한 위험비는 모든 PD-L1 발현 수준에서 1 미만으로 니볼루맙군에서 유효성과 PD-L1 발현 수준 간 관련성이 없다고 제시하였다

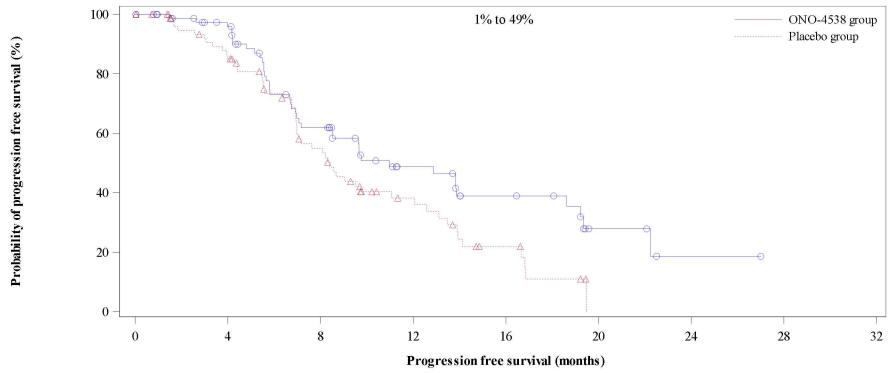
**Kaplan-Meier curves for PFS (as assessed by the IRRC) by PD-L1 expression level (<1% or indeterminate, 1%-49%, and ≥50%) (Study 52, overall population)**

Analysis set: ITT



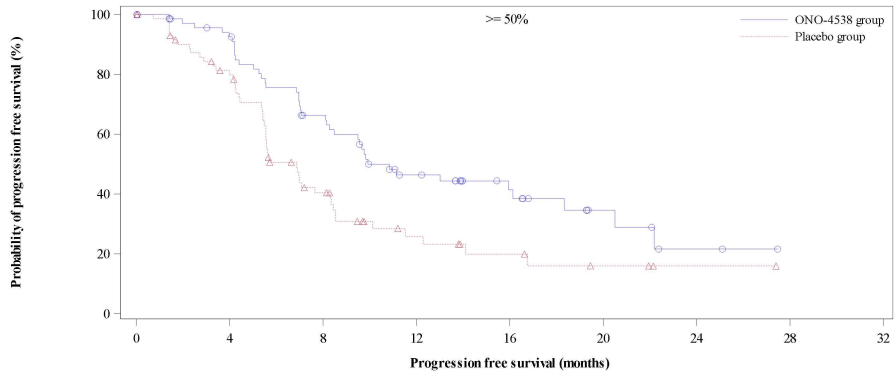

Number of subjects at risk

| PFS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 120 | 98 | 65 | 34 | 18 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo group | 120 | 100 | 46 | 14 | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 |




Number of subjects at risk

| PFS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 82 | 67 | 39 | 21 | 13 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo group | 81 | 62 | 35 | 17 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |




Number of subjects at risk

| PFS (months) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-4538 group | 73 | 61 | 41 | 24 | 14 | 6 | 2 | 0 | 0 |
| Placebo group | 74 | 53 | 23 | 10 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 |

1 month = 30.4375 days
PFS: progression-free survival
Source [the clinical study report (Study 52) Figure 14.2.1-2]

안전성

**<노출>**

니볼루맙군

임상시험용 의약품 또는 화학요법을 한 번 이상 투여한 시험대상자는 273명이었다. 니볼루맙군의 투여 기간 중앙값(최소값~최대값)은 8.25개월(0.0~29.0)[니볼루맙: 8.05개월(0.0~29.0), 카보플라틴: 2.27개월(0.0~6.7), 파클리탁셀: 2.27개월(0.0~6.7) 및 베바시주맙: 7.66개월(0.0~28.5)]이었다.

위약군

임상시험용 의약품 또는 화학요법을 한 번 이상 투여한 시험대상자는 275명이었다. 위약군의 투여 기간 중앙값(최소값~최대값)은 6.90개월(0.0~29.6)[위약: 6.70개월(0.0~29.6), 카보플라틴: 2.23개월(0.0~5.5), 파클리탁셀: 2.23개월(0.0~5.5) 및 베바시주맙: 6.44개월(0.0~29.6)]이었다.

**Table 2.7.4.1-2 Extent of Exposure and Administration of the Investigational Product and Chemotherapy (Study 52, Overall Subjects)**
Analysis set: SAF

| Analysis item (unit) | | ONO-4538 group n (%) | Placebo group n (%) |
|---|---|---|---|
| | N | 273 | 275 |
| Duration of treatment period (months)[a)] | | | |
| >6 | | 172 ( 63.0) | 164 ( 59.6) |
| >12 | | 80 ( 29.3) | 57 ( 20.7) |
| n | | 273 (100.0) | 275 (100.0) |
| Mean (SD) | | 8.97 (6.49) | 7.87 (5.45) |
| Median | | 8.25 | 6.90 |
| Min - Max | | 0.0 - 29.0 | 0.0 - 29.6 |

a) Duration of Treatment period (months) = ("Last dose date of investigational product or each chemotherapy" - "First dose date of investigational product" +1) / 30.4375

Source: Clinical Study Report (Study 52) Table 14.1.2-1-1, Table 14.1.2-1-2, Table 14.1.2-1-3, Table 14.1.2-1-4, and Table 14.1.2-1-5

**<안전성 프로파일>**

임상시험용 의약품 또는 화학요법 마지막 투여 후 30일까지 발생한 중대한 이상사례 및 약물 관련 이상사례 발생률, 투여군 중단을 야기한 이상사례 및 약물 관련 이상사례 발생률, 임상시험용 의약품 중단을 야기한 이상사례 및 약물 관련 이상사례 발생률은 위약군보다 니볼루맙군에서 10% 이상 수치적으로 높았다. 3~4등급 이상사례 및 약물 관련 이상사례 발생률과 투여군의 투여 연기를 야기한 이상사례 및 약물 관련 이상사례 발생률은 비슷하였다. 니볼루맙, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙의 병용요법의 안전성 프로필은 지금까지 보고된 각 약물 또는 병용요법의 안전성 프로필과 일관적이었으며 이상사례는 임상시험에 사용된 기존 이상사례 처리 알고리즘에 따라 조기 진단 및 적절한 치료로 관리 가능하였다. 그러므로 안전성이 허용 가능하다고 여겨졌다.

**Table 2.7.4.2-1 Summary of Adverse Events and Drug-related Adverse Events (Study 52, Overall Subjects)**

Analysis set: SAF

| Item | ONO-4538 group n (%) | Placebo group n (%) |
|---|---|---|
| N | 273 | 275 |
| AEs | 271 (99.3) | 275 (100.0) |
| Grade 3-4 AEs | 211 (77.3) | 207 (75.3) |
| Grade 5 AEs | 10 (3.7) | 6 (2.2) |
| SAEs | 154 (56.4) | 118 (42.9) |
| AEs leading to discontinuation of treatment group[a)] | 57 (20.9) | 18 (6.5) |
| AEs leading to discontinuation of investigational product[b)] | 62 (22.7) | 21 (7.6) |
| AEs leading to discontinuation of all drugs[c)] | 22 (8.1) | 7 (2.5) |
| AEs leading to dose delay | 157 (57.5) | 148 (53.8) |
| Drug-related AEs | 269 (98.5) | 274 (99.6) |
| Grade 3-4 drug-related AEs | 201 (73.6) | 198 (72.0) |
| Grade 5 drug-related AEs | 3 (1.1) | 3 (1.1) |
| Serious drug-related AEs | 114 (41.8) | 74 (26.9) |
| Drug-related AEs leading to discontinuation of treatment group[a)] | 45 (16.5) | 12 (4.4) |
| Drug-related AEs leading to discontinuation of investigational product[b)] | 40 (14.7) | 10 (3.6) |
| Drug-related AEs leading to discontinuation of all drugs[c)] | 18 (6.6) | 4 (1.5) |
| Drug-related AEs leading to dose delay | 132 (48.4) | 123 (44.7) |
| Deaths | 82 (30.0) | 93 (33.8) |
| Deaths within 30 days after the last dose | 12 (4.4) | 8 (2.9) |
| Deaths related to toxicity of investigational product or chemotherapy | 3 (1.1) | 3 (1.1) |

SAF: Safety Set/Safety Analysis Set
Adverse events were graded using NCI-CTCAE version 4.0.
A causal relationship was assessed at a 2-scale, "Related" or "Not related," and any AEs assessed as "Related" were tabulated as drug-related AEs. Any AEs assessed as "Unknown" were tabulated as drug-related AEs.
AEs and drug-related AEs occurring or worsening between the start date of the first administration of the investigational product or chemotherapy and 30 days after the last dose of the investigational product or chemotherapy were tabulated.
a) AEs and drug-related AEs leading to discontinuation of treatment group were defined as any AEs and drug-related AEs leading to discontinuation of the last study treatment in the treatment group.
b) AEs and drug-related AEs leading to discontinuation of investigational product (nivolumab or placebo) were defined as any AEs and drug-related AEs with action taken with investigational product = "Drug Withdrawn."
c) AEs and drug-related AEs leading to discontinuation of all drugs were defined as any AEs and drug-related AEs with action taken with investigational product and all chemotherapies = "Drug Withdrawn."
Source: Clinical Study Report (Study 52) Table 12.1-1, Table 14.3.1.1-2, Table 14.3.1.1-14-1, and Table 14.3.1.1-15-1

1. 이상사례

1) 모든 등급의 이상사례

니볼루맙군 및 위약군 간 발생률 차이가 10% 이상이었던 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 다음과 같았다(발생률은 니볼루맙군, 위약군 순으로 기재).

• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 이상 사례: 발진(36.3%, 17.5%), 발열(27.1%,

| | | |
|---|---|---|
| | | 16.4%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 약물 관련 이상 사례: 발진(29.7%, 14.5%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 낮은 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 관찰되지 않았다.<br><br>2) 3등급 이상 이상사례<br>• 니볼루맙군과 위약군 간 발생률 차이가 ≥3%인 5등급 이상사례는 없었다<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 3-4등급 이상 사례: 발열성 호중구 감소증(15.8%, 8.7%), 발진(4.8%, 0.4%), 호중구 감소증(15.8%, 11.6%), 반점구진성 발진(4.4%, 1.1%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 3-4등급 약물 관련 이상 사례: 발열성 호중구 감소증(15.0%, 8.7%), 호중구 감소증(15.8%, 11.3%), 발진(4.8%, 0.4%), 혈소판 수 감소(5.9%, 2.2%), 반점구진성 발진(4.4%, 1.1%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 낮았던 3-4등급 이상 사례: 호중구 수 감소(31.9%, 36.4%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 낮았던 3-4등급 약물 관련 이상 사례: 호중구 수 감소(31.9%, 35.6%)<br><br>2. 사망<br>• 니볼루맙군에서 마지막 투여 후 30일 이내에 사망한 시험대상자 비율은 4.4%(12명)였고, 사망 원인은 기타가 2.9%(8명), 임상시험용 의약품 또는 화학요법의 독성이 1.1%(3명) 및 질병 진행이 0.4%(1명)였다.<br>• 위약군에서 마지막 투여 후 30일 이내에 사망한 시험대상자 비율은 2.9%(8명)였고, 사망 원인은 임상시험용 의약품 또는 화학요법의 독성이 1.1%(3명), 기타가 1.1%(3명) 및 질병 진행이 0.7%(2명)였다.<br><br>3. 기타 중대한 이상사례<br>니볼루맙군 및 위약군 간 발생률 차이가 3% 이상이었던 중대한 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 다음과 같았다(발생률은 니볼루맙군, 위약군 순으로 기재).<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 중대한 이상 사례: 발열성 호중구 감소증(9.9%, 4.4%), 발열(5.9%, 1.5%), 폐렴(pneumonitis)(3.3%, 0%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 높은 중대한 약물 관련 이상 사례: 발열성 호중구 감소증(9.5%, 4.4%), 발열(4.0%, 0.4%), 폐렴(pneumonitis)(3.3%, 0%)<br>• 니볼루맙군에서 위약군보다 발생률이 낮은 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 관찰되지 않았다<br><br>4. 기타 유의한 이상사례<br>1) 투여군 중단을 야기한 이상 사례<br>니볼루맙군 및 위약군 간 발생률 차이가 3% 이상이었던 투여군 중단을 야기한 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 관찰되지 않았다.<br><br>2） 임상시험용 의약품의 투여 중단을 야기한 이상 사례<br>니볼루맙군 및 위약군 간 발생률 차이가 3% 이상이었던 임상시험용 의약품의 투여 중단을 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 야기한 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 관찰되지 않았다.<br><br>3) 모든 약물의 투여 중단을 야기한 이상 사례<br>니볼루맙군 및 위약군 간 발생률 차이가 3% 이상이었던 모든 약물의 투여 중단을 야기한 이상 사례 및 약물 관련 이상 사례는 관찰되지 않았다.<br><br><면역원성><br>**Analysis set: ADA**<br>ONO-4538<br>n / N (%)<br>Baseline-positive subject [a] 8 / 262 ( 3.1)<br>Anti-ONO-4538 antibody-positive subject [b] 16 / 262 ( 6.1)<br>Persistent Positive (PP) [c] 0 / 262 ( 0.0)<br>Not PP - Last sample positive [d] 2 / 262 ( 0.8)<br>Other positive [e] 14 / 262 ( 5.3)<br>Anti-ONO-4538 antibody-negative subject [f] 246 / 262 (93.9)<br>a) Baseline-positive subject was defined as the subject who has baseline-positive sample.<br>b) Anti-ONO-4538 antibody-positive subject was defined as the subject who has at least one anti-ONO-4538 antibody-positive sample after the first administration of the investigational product.<br>c) Persistent positive was defined as the subject who has the anti-ONO-4538 antibody-positive samples on greater than or equal to two consecutive sampling time points after the first administration of the investigational product, provided that the time interval should leave at least 16 weeks (including 1 week as the defined allowable window)<br>d) Not PP - Last sample positive was defined as the subject who is not PP with the anti-ONO-4538 antibody-positive sample at the last sampling time point.<br>e) Other positive was defined as the subject who is not PP but some anti-ONO-4538 antibody-positive samples after the first administration of the investigational product with last sample being negative.<br>f) Anti-ONO-4538 antibody-negative subject was defined as the subject who has no anti-ONO-4538 antibody-positive sample despite the administrations of the investigational product. |

- 신세포암

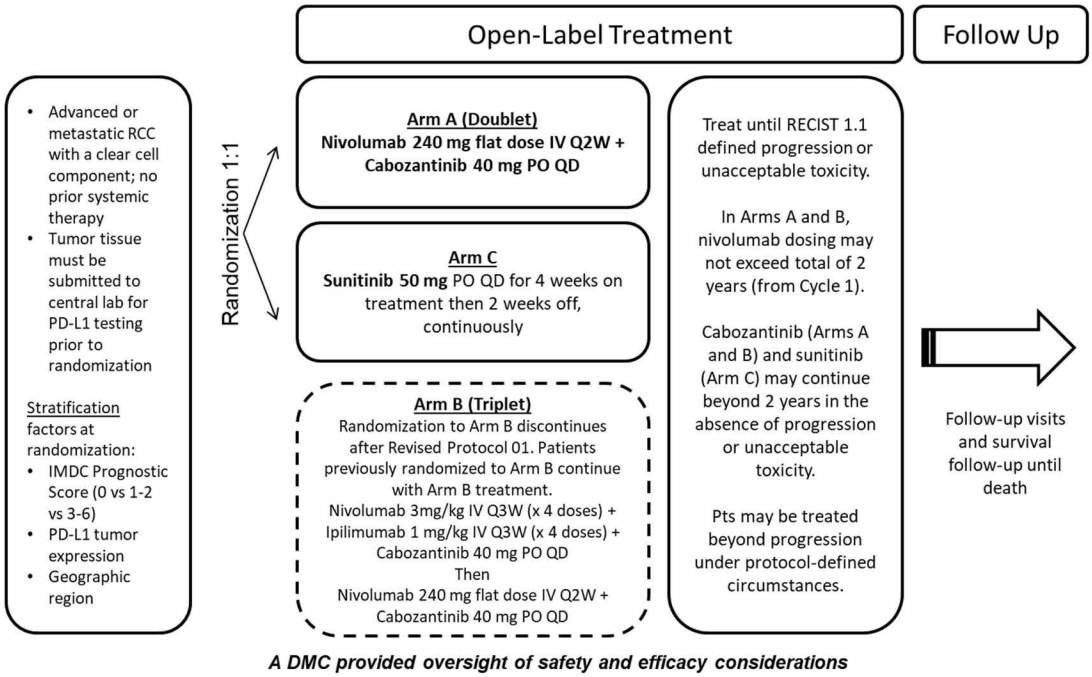
| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 신장세포암종 시험대상자에서 수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙 병용의 제3상, 무작위배정, 공개 라벨 시험 | | | | | | |
| 3상 | CA2099ER | 공개라벨, 무작위 배정 | 진행성, 전이성 RCC 1차 치료<br><br>651명<br>A군 323명<br>C군 328명 | A군:<br>니볼루맙 240mg IV Q2W + 카보잔티닙 40mg PO 1일1회[QD]<br><br>C군:<br>수니티닙 50mg PO QD 4주 투여 후 2주 휴약 | 1차:<br>PFS(BICR)<br><br>2차:<br>OS<br>ORR(BICR)<br>안전성<br>내약성 | 수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙군의 PFS<br>HR 0.51 [95% CI, 0.41, 0.64]<br>층화 로그 순위 검정 p값 <0.0001.<br>mPFS nivo+cabo 16.59(95% CI: 12.45, 24.94) vs 수니티닙 8.31(95% CI: 6.97, 9.69)개월<br><br>수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙군의 OS<br>HR 0.60 [95% CI, 0.40, 0.89]<br>층화 로그 순위 검정 p값 <0.0010.<br>mOS nivo+cabo 미도달 vs 수니티닙 미도달(95% CI: 22.60, N.A.) |

- 임상시험요약서(CA2099ER)

| | |
|---|---|
| 시 험 명 | **[CA2099ER] 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 신장세포암종 시험대상자에서 수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙 병용의 제3상, 무작위배정, 공개 라벨 시험** |
| 임상단계 | 제 3상 |

<table>
<tr><td rowspan="2">자료의<br>적합성</td><td colspan="4">☑ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관</td></tr>
<tr><td>학회지명</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td rowspan="2">기관명</td><td rowspan="2">18개국(아르헨티나, 호주, 브라질, 칠레, 체코, 독일, 그리스, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 멕시코, 폴란드, 루마니아, 러시아, 스페인, 터키, 영국 및 미국)의 125개 시험기관</td><td>연구책임자</td><td>-</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td>2017.08.22.~2020.02.12.<br>database lock: 2020.03.30</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">일차<br>- 모든 무작위배정 시험대상자에서 니볼루맙과 카보잔티닙 병용(A군: 이중)과 수니티닙(C군)의 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 따른 무진행 생존(PFS)을 비교한다.<br><br>이차<br>- 모든 무작위배정 시험대상자에서 A군과 C군의 전체 생존(OS)을 비교한다.<br>- 모든 무작위배정 시험대상자에서 A군과 C군의 BICR에 따른 객관적 반응률(ORR)을 비교한다.<br>- 모든 투여 시험대상자에서 전체 안전성 및 내약성을 평가한다.<br><br>탐색적<br>- 니볼루맙과 카보잔티닙 병용에 대한 임상 반응의 잠재적 예측 생체표지자를 탐색한다.<br>- 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 평가한다.<br>- 니볼루맙과 카보잔티닙의 PK를 분석하고 해당하는 경우 노출 반응 관련성을 탐색한다.<br>- 니볼루맙의 면역원성을 분석한다.<br>- 각 군에서 다음 차수 요법 후 PFS(PFS-2)를 평가한다.</td></tr>
<tr><td>대상질환 및<br>피험자수</td><td colspan="4"><주요 선정기준><br>이 시험 집단은 이전 치료 경험이 없는 진행성(근치적 수술 또는 방사선요법으로 교정 불가) 또는 전이성(미국 암연합위원회[AJCC] 병기 4기) 투명 세포 성분이 있는 RCC가 조직학적으로 확인된 남성 및 여성 시험대상자(≥ 18세)를 포함했다. 이전 보조 또는 신보조 요법은 혈관내피성장인자(VEGF) 또는 VEGF 수용체를 표적하는 제제를 포함하지 않고 무작위배정 전 6개월 이상 전에 완료되었다면 허용되었다. 시험대상자는 Karnofsky 수행 상태(KPS)가 > 70%이고 RECIST v1.1에 따른 측정 가능 질병이 있어야 했다. 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 보관 및 신규 확보물(블록 또는 미염색 슬라이드)의 PD-L1 종양 발현 수준이 중앙 벤더에서 결정되어야 무작위배정할 수 있었다. IMDC 양호, 중간 및 불량 위험 범주 내에 있는 시험대상자가 적합하였다.<br><br><주요 제외기준><br>활성 중추신경계(CNS) 전이가 있고 상대정맥(SVC), 기타 주요 혈관 또는 GI관을 침범하는 종양, 기관내 또는 기관지내 종양의 증거, VEGF, MET, AXL, KIT 또는 RET 표적 요법을 이용한 이전 전신 요법(수니티닙, 파조파닙, 악시티닙, 티보자닙, 소라페닙, 렌바티닙, 베바시주맙 및 카보잔티닙 등을 포함하며 이에 국한되지 않음), 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-CD137 또는 항-CTLA-4 항체나 기타 항체 또는 T세포 동시 자극 또는 관문경로를 특정적</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | | 으로 표적하는 약물을 이용한 이전 요법, 활성이거나 알려져 있거나 의심되는 자가면역 질환 또는 무작위배정 14일 이내 코르티코스테로이드(> 10 mg 일일 프레드니손 당량) 또는 기타 면역억제제의 전신 요법을 요하는 상태가 있는 시험대상자가 제외되었다.<br><br>**시험 대상자 수**:<br>638명(군당 319명)의 무작위배정이 계획되었다. 323명이 nivo+cabo군에 무작위배정되었고, 328명이 수니티닙군에 무작위배정되었다. 640명이 A군 및 C군에서 투여를 받았다(nivo+cabo 320명, 수니티닙 320명). |
| 시험 약물 | 대상약물 | 니볼루맙은 10 mL 바이알에 IV 주사용액으로 공급되었다. 각 바이알에는 100 mg 니볼루맙에 상응하는 농축액(10 mg/mL)이 들어있었다.<br><br>카보잔티닙이 경구 정제로 공급되었다. 각 정제에는 20 mg 카보잔티닙이 들어있었다. |
| | 참조약물 | 수니티닙은 경구 캡슐로 공급되었다. 각 캡슐에는 12.5 mg 수니티닙에 상응하는 수니티닙 말레이트가 들어있었다. |
| 시험 내용 | 투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타 | 이전 치료 경험이 없는(일차 치료) 진행성 또는 전이성 신장세포암종(RCC) 시험대상자에서 니볼루맙과 카보잔티닙 병용(nivo+cabo, 이중요법, A군)을 수니티닙(C군)과 비교하는 제3상, 공개 라벨, 무작위배정 임상시험이다.<br><br>시험대상자는 A군 및 C군에 1:1 비율로 무작위배정되었으며 국제 전이 신장세포암종 데이터베이스 컨소시엄(IMDC) 예후 점수(0[양호 위험] vs 1~2[중간 위험] vs 3~6[불량 위험]), 프로그램화 사멸-리간드 1(PD-L1) 종양 발현(≥ 1% vs < 1% 또는 불확정) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽 vs 전세계 나머지 지역[ROW])에 따라 무작위배정 시점에 층화되었다.<br><br>mRCC에서 양호 위험군의 전형적 빈도를 대변하기 위해 IMDC 양호 위험 시험대상자의 무작위배정을 약 25%로 제한하였다.<br><br>원래 임상시험계획서에 따른 B군(니볼루맙+카보잔티닙+이필리무맙) 등록이 임상시험계획서 개정으로 중단되었다. 시험 CA209214(nivo+ipi vs 수니티닙)는 이전 치료 경험이 없는 IMDC 중간 및 불량 위험 mRCC 환자에서 수니티닙 대비 니볼루맙+이필리무맙의 우월한 OS를 입증하였다. 이를 통해 볼 때, CA2099ER 임상시험 설계는 B군 삼중요법이 수니티닙 대비 우월성을 입증하기에 더이상 충분하지 않았다. CA209214에서 삼중요법 내에서 니볼루맙과 이필리무맙 병용이 이미 수니티닙에 대한 우월성을 보였기 때문이다. B군에 이전에 무작위배정된 시험대상자는 B군 요법과 계획된 임상 평가를 임상시험계획서에 따라 지속하였다. 분석군은 A군 및 C군 시험대상자를 말한다. B군 시험대상자에서 수집한 데이터가 보충 결과에 포함된다.<br><br>시험 요법은 무작위배정 후 3일(72시간) 이내에 시작되었다. 시험대상자는 두 요법군 중 하나에 무작위배정되었다.<br>- A군(nivo+cabo 이중요법): 니볼루맙 240 mg 고정 용량 IV Q2W+카보잔티닙 40 mg PO QD<br>· 니볼루맙을 제1주기 첫 투여부터 2년의 최대 투여 기간 동안 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생 시점까지 지속 |

| | | |
|---|---|---|
| | | · 카보잔티닙을 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시점까지 지속<br>- C군: 수니티닙 주기당 50 mg PO QD 4주 투여, 그 후 2주 휴약. 주기는 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시점까지 지속.<br><br>시험대상자는 시험 요법 마지막 투여 후 100일 이상 추적관찰되었다. 이상사례(AE)는 독성이 해소되거나, 베이스라인으로 회복되거나 불가역적이라고 여겨질 때까지 추적관찰되었다.<br><br><br><br><용량 선정 근거><br><u>1) A군에서 니볼루맙 용량에 대한 근거</u><br>니볼루맙 240 mg Q2W 고정 용량이 A군에서 투여되었다. 니볼루맙은 원래 CA209025의 임상 데이터에 기초하여 이전 항혈관신생요법을 받은 진행성 신장세포암종 환자에서 체중 기반 용량(3 mg/kg Q2W)으로 승인되었다. 니볼루맙 240 mg 고정 용량 Q2W는 3mg/kg Q2W와 비슷하다고 나타났으며, 임상 데이터 및 체중에 대해 정규화된 용량(mg/kg)을 사용한 여러 종양 유형(흑색종, 비소세포폐암[NSCLC], RCC) 및 요로상피암종 시험에서 얻어진 데이터의 집단 PK(PPK) 및 노출-반응(ER) 분석을 사용한 모델링과 시뮬레이션 방법에 기초하여 고정 용량 240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W로 업데이트되었다. 하지만 CA2099ER 임상시험계획서 개시 시점에 니볼루맙 240 mg Q2W 고정 용량만 승인되어 CA2099ER에서 카보잔티닙과 병용하여 평가하도록 선택되었다.<br><br><u>2) A군에서 카보잔티닙 용량에 대한 근거</u><br>카보잔티닙과 니볼루맙 병용(이중요법)의 용량은 nivo+cabo 이중요법 및 nivo+ipi+cabo 삼중요법으로 수행된 제1b/2상 용량 탐색 시험(CTEP-9681)에 기초하여 결정되었다. 이 시험에서 이중요법의 카보잔티닙 부분에 대한 권장 용량은 카보잔티닙 40 mg/day PO QD였다. |
| 평가변수 | 유효성 | **<u>일차 평가변수:</u>**<br>• RECIST v1.1을 사용한 BICR에 따른 PFS가 일차 유효성 평가변수였다. |

| | | |
|---|---|---|
| | | **2차 평가변수:**<br>OS, 최선의 전체 반응(BOR)을 포함한 ORR, 반응 기간(DOR), RECIST v1.1 기준을 이용한 BICR에 따른 반응까지 시간(TTR)이 이차 유효성 평가변수였다. |
| | 안전성 | 안전성 평가는 AE, 중대한 이상사례(SAE), 중단을 야기한 AE, 용량 조정을 야기한 AE, 선정된 AE, 면역 매개 이상사례(IMAE), 기타 특별관심 대상 사례(OESI), 카보잔티닙에 대한 모니터링 대상 사례(ETM) 및 사망의 발생률에 기초하였다. 면역 조절 병용 약물의 사용도 요약되었다. 추가적으로 임상 실험실 검사가 분석되었다. |
| | 기타 | 니볼루맙 투여 시험대상자의 인간 혈청 검체는 검증된 면역분석을 사용해 니볼루맙 항약물 항체(ADA)의 존재 및 검증된 기능 세포 기반 분석을 사용해 중화 활성에 대해 평가되었다. HRQoL 평가는 국립 종합암네트워크(NCCN) FKSI-19 및 EuroQoL 그룹의 EQ-5D-3L을 포함한다 |
| 통계분석 | | 분석군은 A군 및 C군 시험대상자를 말한다. B군에 대한 유효성 및 안전성 결과가 보충 결과에 포함된다.<br><br>이 시험의 표본 크기는 일차 평가변수인 모든 무작위배정 시험대상자에서의 BICR에 따른 PFS에 기초하였다. 스크리닝 탈락률 25%를 가정하여 638명(군당 319명)을 1:1 비율로 무작위배정하기 위해 약 850명이 필요할 것으로 예상되었다. mRCC에서 양호 위험의 정상 빈도를 대변하기 위해 양호 위험 시험대상자군을 약 25%로 제한하였다.<br><br>이 시험에 대한 전체 알파는 0.05(양측)였다. PFS는 알파 = 0.05(양측)에서 95% 이상 검정력으로 요법 영향에 대해 평가되었다. PFS 중간 분석은 계획되지 않았다. OS는 알파 수준 0.05(양측)에서 80% 검정력으로 요법 영향에 대해 평가되었다. 모든 무작위배정 시험대상자 중 PFS의 공식 분석이 통계적으로 유의한 경우, 계층적 검정 절차에 따라 모든 무작위배정 시험대상자를 대상으로 OS의 공식 중간 분석이 검정되게 했다. 모든 무작위배정 시험대상자 중 OS의 공식 분석(중간 또는 최종, 둘 중 먼저 발생하는 시점)이 통계적으로 유의한 경우, 계층적 검정 절차에 따라 모든 무작위배정 시험대상자를 대상으로 ORR 공식 분석이 검정되게 했다.<br><br>1) PFS<br>PFS 분석은 무작위배정된 모든 시험대상자에 대한 최소 추적관찰 기간인 약 9~10개월 후 이루어지도록 했으며, 그 때까지 A군 및 C군에서 약 350건의 사례가 관찰될 것으로 추정되었다. PFS 사례 350건은 제1종 오류율 0.05(양측)에서 PFS에 대한 C군 대비 A군의 위험비(HR) 0.68을 검출하는 검정력 95% 이상을 제공하기 위한 것이었다. 위험비 0.68은 mPFS에 대하여 A군 18.2개월, C군 12.4개월을 가정할 때 mPFS 47%의 증가에 해당한다. 관찰된 HR은 0.811 이하로 예상되었으며, 이는 mPFS가 2.89개월 이상 개선(12.4 vs 15.3개월)되면 A군과 C군의 비교에서 PFS가 통계적으로 유의하게 개선됨을 나타낸다.<br><br>2) OS<br>모든 무작위배정 시험대상자 중 PFS의 공식 분석(최종 분석)이 통계적으로 유의한 경우, 계층적 검정 절차에 따라 모든 무작위배정 시험대상자를 대상으로 OS 중간 분석 시 OS 공식 검정이 수행되게 했다. 공식 중간 분석에서 OS가 사전에 규정된 유의성 경계(명목 유의 수준 $p < 0.0111$)를 달성하였다는 데이터 모니터링 위원회(DMC) 권고에 기초하여 이 시험은 눈가 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 림 해제하도록 권고되었다. 추가적인 공식 중간 분석은 수행되지 않을 것이다.<br><br>3) 객관적 반응률(ORR)<br>모든 무작위배정 시험대상자 중 OS의 공식 분석이 통계적으로 유의한 경우, 계층적 검정 절차에 따라 모든 무작위배정 시험대상자를 대상으로 ORR 공식 분석이 검정되었다. |
| 결과(도표화 자료 등) | 인구학적 정보 | **시험 대상자 수**: 계획 638명, 무작위배정 701명 (nivo-carbo군 323명, 수니티닙군 328명, B군 50명)<br>- 투약완료 640명(nivo-carbo군 320명, 수니티닙군 320명)<br><br>**인구통계학 및 질병 특성**<br>무작위배정된 모든 시험대상자에서 베이스라인 특징은 nivo+cabo군과 수니티닙군 간 균형이 맞았다.<br>무작위배정된 모든 시험대상자에서 베이스라인 특징은 nivo+cabo군과 수니티닙군 간 균형이 맞았다. 이 시험에서 모든 무작위배정 시험대상자의 72.5%가 PD-L1 종양 발현 < 1%, 24.9%가 PD-L1 발현 ≥ 1%, 2.6%는 PD-L1 발현 '미보고'였다. 베이스라인 IMDC(CRF에 따름) 예후 점수는 시험대상자 22.6%에서 "0"(양호 위험), 57.6%에서 "1~2"(중간 위험), 19.7%에서 "3~6"(불량 위험)이었다. |

**Table 2.1.2-1: Key Demographic and Baseline Characteristics in CA2099ER**

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sunitinib N = 328 | Total N = 651 |
|---|---|---|---|
| **Age (years)** | | | |
| Median (range) | 62.0 (29-90) | 61.0 (28-86) | 61.0 (28-90) |
| < 65, n (%) | 191 (59.1) | 210 (64.0) | 401 (61.6) |
| ≥ 65 and < 75, n, (%) | 103 (31.9) | 85 (25.9) | 188 (28.9) |
| ≥ 75, n (%) | 29 (9.0) | 33 (10.1) | 62 (9.5) |
| ≥ 65, n (%) | 132 (40.9) | 118 (36.0) | 250 (38.4) |
| **Male, n, (%)** | 249 (77.1) | 232 (70.7) | 481 (73.9) |
| **Race, n (%)** | | | |
| White | 267 (82.7) | 266 (81.1) | 533 (81.9) |
| Black or African American | 1 (0.3) | 4 (1.2) | 5 (0.8) |
| Asian | 26 (8.0) | 25 (7.6) | 51 (7.8) |
| American Indian or Alaska Native | 3 (0.9) | 2 (0.6) | 5 (0.8) |
| Other | 26 (8.0) | 30 (9.1) | 56 (8.6) |
| Not reported | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

**Table 2.1.2-1: Key Demographic and Baseline Characteristics in CA2099ER**

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sunitinib N = 328 | Total N = 651 |
|---|---|---|---|
| **Region (IRT), n (%)** | | | |
| US/Canada/W.Europe/N.Europe | 158 (48.9) | 161 (49.1) | 319 (49.0) |
| ROW | 165 (51.1) | 167 (50.9) | 332 (51.0) |
| **Karnofsky Performance Status, n (%)** | | | |
| 70 | 14 (4.3) | 18 (5.5) | 32 (4.9) |
| 80 | 52 (16.1) | 67 (20.4) | 119 (18.3) |
| 90 | 110 (34.1) | 112 (34.1) | 222 (34.1) |
| 100 | 147 (45.5) | 129 (39.3) | 276 (42.4) |
| Not reported | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.3) |
| **Baseline IMDC Prognostic Score (CRF), n (%)** | | | |
| Favorable risk (0) | 74 (22.9) | 73 (22.3) | 147 (22.6) |
| Intermediate risk (1-2) | 189 (58.5) | 186 (56.7) | 375 (57.6) |
| Poor risk (3-6) | 60 (18.6) | 68 (20.7) | 128 (19.7) |
| **Most Common Sites of Metastasis, n (%)** | | | |
| Lung | 238 (73.7) | 249 (75.9) | 487 (74.8) |
| Lymph node | 130 (40.2) | 131 (39.9) | 261 (40.1) |
| Bone | 78 (24.1) | 72 (22.0) | 150 (23.0) |
| Liver | 73 (22.6) | 53 (16.2) | 126 (19.4) |
| Adrenal gland | 36 (11.1) | 36 (11.0) | 72 (11.1) |
| **PD-L1+ Status Based On A 1% Cut Off, n (%)** | | | |
| ≥ 1% | 81 (25.1) | 81 (24.7) | 162 (24.9) |
| < 1% or indeterminate | 232 (71.8) | 240 (73.2) | 472 (72.5) |
| **Prior Nephrectomy, n (%)** | | | |
| Yes | 222 (68.7) | 233 (71.0) | 455 (69.9) |
| No | 101 (31.3) | 95 (29.0) | 196 (30.1) |
| **Number Of Sites With At Least One Lesion [a,b] (%)** | | | |
| 1 | 63 (19.5) | 69 (21.0) | 132 (20.3) |
| 2 | 94 (29.1) | 93 (28.4) | 187 (28.7) |
| 3 | 84 (26.0) | 87 (26.5) | 171 (26.3) |
| 4 | 47 (14.6) | 51 (15.5) | 98 (15.1) |
| ≥ 5 | 34 (10.5) | 25 (7.6) | 59 (9.1) |

**Table 2.1.2-1: Key Demographic and Baseline Characteristics in CA2099ER**

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sunitinib N = 328 | Total N = 651 |
|---|---|---|---|
| **Sarcomatoid Features, n (%)** | | | |
| Yes | 34 (10.5) | 41 (12.5) | 75 (11.5) |
| No | 279 (86.4) | 278 (84.8) | 557 (85.6) |
| Not reported | 10 (3.1) | 9 (2.7) | 19 (2.9) |

Baseline disease characteristics are based on the tumor measurements as entered in the CRF by sites.

[a] 17 subjects (8 in Nivo+Cabo arm and 9 in Sunitinib arm) had 2 different types of bone sites counted but all 17 subjects had at least 3 total sites of disease counted.

[b] Includes both target and non-target lesions

Abbreviations: cabo = cabozantinib; CRF = case report form; IMDC = International Metastatic Database Consortium; nivo = nivolumab; PD-L1 = programmed death–ligands 1; RCC = Renal Cell Carcinoma.

Source: Refer to Table 5.3.1-1 and Table 5.3.1-2 of the CA2099ER Final CSR[10]

| | |
|---|---|
| 유효성 | 2020년 3월 30일 임상 데이터베이스 잠금에 기초하여 일차 평가변수인 BICR에 따른 PFS(일차 정의) 및 두 이차 평가변수(OS 및 BICR에 따른 ORR)가 수니티닙 대비 nivo+cabo에 대해 통계적으로 유의하였다. |

**Table 2.3-1: Results of the Statistical Testing Hierarchy**

| | p-Value Threshold | Actual p-Value | Met the Threshold |
|---|---|---|---|
| **Primary Objective:** Compare PFS per BICR of nivo+cabo to sunitinib | 0.05 | < 0.0001 | Yes |
| **Secondary Objectives:** | | | |
| 1. Compare OS of nivo+cabo to sunitinib | 0.0111 | 0.0010 | Yes |
| 2. Compare ORR per BICR of nivo+cabo to sunitinib | 0.05 | < 0.0001 | Yes |

Abbreviations: BICR - blinded independent central review, HR - hazard ratio, ORR - objective response rate, OS - overall survival, PFS - progression-free survival.
Source: Refer to Table 5.22.4 (PFS per BICR), Table 5.22.1 (OS), Table 5.5.2 (ORR per BICR) of the CA2099ER Final CSR[10]

**Table 2.3-2: Summary of Efficacy - All Randomized Subjects**

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sunitinib N = 328 |
|---|---|---|
| **PFS per BICR (1° Definition)** | | |
| Events, n (%) | 144 (44.6) | 191 (58.2) |
| Median PFS (95% CI), mo.[a] | 16.59 (12.45, 24.94) | 8.31 (6.97, 9.69) |
| HR (95% CI)[b] | 0.51 (0.41, 0.64); p < 0.0001[c,d] | |
| 6-month PFS Rates (95% CI), %[a] | 80.3 (75.4, 84.3) | 60.1 (54.1, 65.5) |
| 9-month PFS Rates (95% CI), %[a] | 68.3 (62.6, 73.2) | 47.8 (41.7, 53.6) |
| **OS** | | |
| Events, n (%) | 67 (20.7) | 99 (30.2) |
| Median OS (95% CI), mo.[a] | N.A. | N.A. (22.60, N.A) |
| HR (98.89% CI)[b] | 0.60 (0.40, 0.89); p = 0.0010[c,d,e] | |
| 6-month OS Rates (95% CI), %[a] | 93.1 (89.7, 95.4) | 86.2 (81.9, 89.5) |
| 9-month OS Rates (95% CI), %[a] | 89.9 (86.0, 92.8) | 80.5 (75.7, 84.4) |

**Table 2.3-2: Summary of Efficacy - All Randomized Subjects**

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sunitinib N = 328 |
|---|---|---|
| **ORR per BICR (CR + PR)** | | |
| N responders (%) | 180 (55.7) | 89 (27.1) |
| 95% CI[f] | (50.1, 61.2) | (22.4, 32.3) |
| Difference of ORR (95% CI), %[g] | 28.6 (21.7, 35.6); p < 0.0001[h] | |
| Estimate of Odds Ratio[i] | 3.52 (2.51, 4.95) | |
| **Confirmed BOR per BICR, n (%)** | | |
| CR | 26 (8.0) | 15 (4.6) |
| PR | 154 (47.7) | 74 (22.6) |
| SD | 104 (32.2) | 138 (42.1) |
| PD | 18 (5.6) | 45 (13.7) |
| UTD | 21 (6.5) | 55 (16.8) |
| NR | 0 | 1 (0.3) |
| **TTR per BICR** | | |
| Median (min, max), mo. | 2.83 (1.0, 19.4) | 4.17 (1.7, 12.3) |
| **DoR per BICR** | | |
| N events/N responders (%) | 50/180 (27.8) | 34/89 (38.2) |
| Median (95% CI), mo.[a] | 20.17 (17.31, N.A) | 11.47 (8.31, 18.43) |
| Min, Max, mo. | 1.4+, 22.2+ | 1.3+, 18.4 |
| Proportion of subjects with DoR (95% CI) of at least 6 months[a] | 0.84 (0.78, 0.89) | 0.73 (0.62, 0.82) |

Symbol + indicates a censored value.

The median follow-up (date of randomization to the last known date alive or death date) was 15.70 months for the nivo+cabo arm and 14.59 months for the sunitinib arm. As of the 30-Mar-2020 DBL, the minimum and median follow-up was approximately 10.6 and 18.1 months, respectively.

Abbreviations: BICR - blinded independent central review; BOR - best overall response, cabo - cabozantinib; CI - confidence interval; CR - complete response; DoR - duration of response; HR - hazard ratio; nivo - nivolumab; NR - not reported, ORR - objective response rate; OS - overall survival; PFS - progression-free survival; PR - partial response; SD - stable disease, TTR - time to objective response, UTD - unable to determine.

[a] Based on Kaplan-Meier estimates.

[b] Stratified Cox proportional hazards model. Hazard Ratio is Nivo+Cabo over Sunitinib.

[c] Log-rank test stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumor expression (>= 1% versus < 1% or indeterminate) and region (US/Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered in the IRT.

[d] 2-sided p values from stratified regular log-rank test

[e] Boundary for statistical significance p-value < 0.0111

[f] CI based on the Clopper and Pearson method.

[g] Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab+Cabozantinib - Sunitinib) based on DerSimonian and Laird.

[h] 2-sided p value from stratified CMH test.

[i] Strata adjusted odds ratio (Nivolumab+Cabozantinib over Sunitinib) using Mantel-Haenszel method.

Source: Refer to Table 7.1-2 of the CA2099ER Final CSR[10]

**일차 목적**: PFS

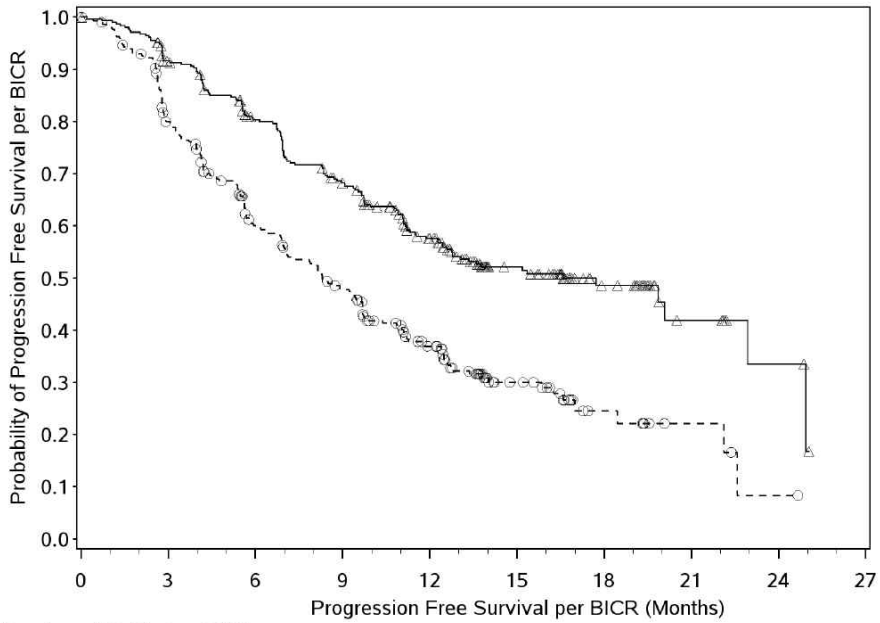
무작위배정된 모든 시험대상자에서 nivo+cabo는 수니티닙 대비 BICR에 따른 PFS의 통계적으로 유의한 개선을 입증하였고 이후 요법에 대해 중도절단되었다(일차 정의):

· HR = 0.51(95% CI: 0.41, 0.64); 층화 로그 순위 검정 p값 <0.0001.

· mPFS nivo+cabo 16.59(95% CI: 12.45, 24.94) vs 수니티닙 8.31(95% CI: 6.97, 9.69)개월

· Nivo+cabo에 양호한 카플란-마이어 (K-M) 곡선의 분리가 초기에 발생하였고 곡선 교차가 없었다.

**Figure 2.3.1-1: Kaplan Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR, Primary Definition - All Randomized Subjects**




Number of Subjects at Risk

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nivolumab + Cabozantinib | 323 | 279 | 234 | 196 | 144 | 77 | 35 | 11 | 4 | 0 |
| Sunitinib | 328 | 228 | 159 | 122 | 79 | 31 | 10 | 4 | 1 | 0 |

Nivolumab + Cabozantinib (events : 144/323), median and 95% CI : 16.59 (12.45, 24.94)
Sunitinib (events : 191/328), median and 95% CI : 8.31 (6.97, 9.69)
Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib - HR and 95% CI: 0.51 (0.41, 0.64), P-value: <0.0001

· 이후 요법 후 종양 스캔을 설명하는 이차 PFS 정의를 사용한 BICR에 따른 PFS 분석은(nivo+cabo vs 수니티닙: HR = 0.54; 95% CI: 0.44, 0.67) 일차 PFS 정의에 대한 분석과 일치하였다

Protocol: CA2099ER

Progression Free Survival per BICR, Secondary Definition
All Randomized Subjects

| | Nivo+Cabo N = 323 | Sun N = 328 |
|---|---|---|
| # EVENTS / # SUBJECTS (%) | 159/323 (49.2) | 211/328 (64.3) |
| MEDIAN PFS (MONTHS) (1) (95% CI) | 14.29 (12.29, 19.84) | 8.31 (7.00, 9.69) |
| HR (95% CI) | 0.54 (A) (0.44, 0.67) | |
| P-Value (2) | <0.0001 (C) / <0.0001 (D) | |

<u>하위군 분석</u>

무작위배정된 모든 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 대부분의 하위군에 대한 PFS(일차 정의) HR은 85세 이상 시험대상자와 아시아인 시험대상자(각각 시험대상자 수가 상대적으로 적고 사례 수가 적음)를 제외하고 수니티닙 대비 nivo+cabo에 바람직하였다(HR < 1)

**Figure 2.5-1: Forest Plot of Treatment Effect on PFS per BICR, Primary Definition in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**

| | N | Nivolumab + Cabozantinib N of Events (N of Subjects) | Nivolumab + Cabozantinib mPFS (95% CI) | Sunitinib N of Events (N of Subjects) | Sunitinib mPFS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 651 | 144 (323) | 16.59 (12.45, 24.94) | 191 (328) | 8.31 (6.97, 9.69) | 0.51 (0.41, 0.64) |
| Age categorization | | | | | | |
| < 65 | 401 | 84 (191) | 16.59 (12.58, 24.94) | 131 (210) | 7.85 (5.62, 9.26) | 0.44 (0.33, 0.58) |
| >= 65 and < 75 | 188 | 46 (103) | 19.84 (11.17, N.A.) | 49 ( 85) | 9.69 (6.90, 15.84) | 0.64 (0.43, 0.96) |
| >= 75 and < 85 | 56 | 13 ( 27) | 13.08 (6.14, 22.93) | 10 ( 29) | 11.20 (5.82, N.A.) | 0.84 (0.35, 1.98) |
| >= 85 | 6 | 1 ( 2) | N.A. (2.04, N.A.) | 1 ( 4) | 9.69 (N.A., N.A.) | 1.22 (0.08, 19.86) |
| >= 75 | 62 | 14 ( 29) | 13.08 (6.14, 22.93) | 11 ( 33) | 9.69 (5.95, N.A.) | 0.88 (0.39, 2.00) |
| >= 65 | 250 | 60 (132) | 19.84 (11.17, 22.93) | 60 (118) | 9.69 (7.10, 13.37) | 0.68 (0.48, 0.98) |
| Region (IRT) | | | | | | |
| US/Canada/W.Europe/N.Europe | 319 | 61 (158) | 20.07 (13.60, N.A.) | 85 (161) | 9.56 (7.89, 11.76) | 0.46 (0.33, 0.64) |
| ROW | 332 | 83 (165) | 12.29 (9.07, 24.94) | 106 (167) | 7.03 (5.65, 9.46) | 0.57 (0.42, 0.76) |
| Race | | | | | | |
| White | 533 | 119 (267) | 17.71 (12.75, 22.93) | 160 (266) | 8.15 (6.80, 9.46) | 0.48 (0.38, 0.61) |
| Black or African American | 5 | 0 ( 1) | N.A. | 3 ( 4) | 12.45 (5.78, 16.26) | <0.01 (<0.01, N.A.) |
| Asian | 51 | 11 ( 26) | 12.45 (6.97, N.A.) | 6 ( 25) | N.A. (6.93, N.A.) | 1.29 (0.47, 3.54) |
| Other | 61 | 14 ( 29) | 10.41 (6.90, N.A.) | 21 ( 32) | 8.31 (4.21, 12.62) | 0.65 (0.33, 1.30) |
| Not Reported | 1 | 0 ( 0) | N.A. | 1 ( 1) | 11.04 (N.A., N.A.) | N.A. |
| Ethnicity | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 77 | 19 ( 38) | 11.53 (8.31, N.A.) | 34 ( 39) | 5.62 (4.14, 8.15) | 0.38 (0.21, 0.67) |
| Not Hispanic or Latino | 300 | 62 (149) | 22.93 (13.34, N.A.) | 83 (151) | 8.18 (6.87, 9.76) | 0.43 (0.31, 0.61) |
| Not Reported | 274 | 63 (136) | 19.84 (9.72, N.A.) | 74 (138) | 9.76 (7.03, 12.71) | 0.68 (0.49, 0.95) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 481 | 108 (249) | 17.71 (12.75, N.A.) | 136 (232) | 8.38 (6.97, 9.72) | 0.48 (0.37, 0.62) |
| Female | 170 | 36 ( 74) | 12.45 (8.97, 24.94) | 55 ( 96) | 7.13 (5.88, 11.17) | 0.61 (0.40, 0.94) |
| Karnofsky performance status | | | | | | |
| 100-90 | 498 | 109 (257) | 17.71 (12.78, N.A.) | 129 (241) | 9.69 (8.15, 11.20) | 0.55 (0.43, 0.71) |
| < 90 | 151 | 35 ( 66) | 11.07 (6.93, 20.07) | 62 ( 85) | 5.62 (4.11, 7.89) | 0.44 (0.29, 0.68) |
| Not Reported | 2 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 2) | N.A. | |
| Baseline IMDC prognostic score (IRT) | | | | | | |
| 0 | 146 | 30 ( 74) | N.A. (12.75, N.A.) | 35 ( 72) | 12.81 (9.56, 16.99) | 0.62 (0.38, 1.01) |
| 1-2 | 376 | 82 (188) | 17.71 (11.20, 24.94) | 108 (188) | 8.51 (7.00, 10.38) | 0.54 (0.40, 0.72) |
| 3-6 | 129 | 32 ( 61) | 12.29 (6.87, 20.07) | 48 ( 68) | 4.21 (2.92, 5.62) | 0.37 (0.23, 0.58) |
| Baseline IMDC prognostic score (CRF) | | | | | | |
| 0 | 147 | 30 ( 74) | N.A. (12.75, N.A.) | 35 ( 73) | 12.81 (9.56, 16.99) | 0.60 (0.37, 0.98) |
| 1-2 | 375 | 83 (189) | 17.71 (11.20, 24.94) | 108 (186) | 8.38 (6.93, 10.38) | 0.54 (0.41, 0.73) |
| 3-6 | 128 | 31 ( 60) | 12.29 (6.87, 20.07) | 48 ( 68) | 4.21 (2.92, 5.62) | 0.36 (0.23, 0.58) |
| Not Reported | 1 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 1) | N.A. | |
| Time from initial disease diagnosis to randomization | | | | | | |
| < 1 Year | 424 | 102 (210) | 12.58 (10.91, 24.94) | 137 (214) | 6.90 (5.59, 8.18) | 0.48 (0.37, 0.62) |
| >= 1 Year | 223 | 42 (112) | 20.07 (13.60, N.A.) | 53 (111) | 12.48 (9.43, 18.46) | 0.60 (0.40, 0.89) |
| Not Reported | 4 | 0 ( 1) | N.A. | 1 ( 3) | 6.08 (N.A., N.A.) | |
| Baseline LDH level | | | | | | |
| <= 1.5*ULN | 596 | 134 (301) | 17.71 (12.58, 24.94) | 169 (295) | 9.40 (7.85, 11.04) | 0.53 (0.43, 0.67) |
| > 1.5*ULN | 38 | 8 ( 15) | 6.14 (2.56, N.A.) | 21 ( 23) | 2.45 (1.18, 3.71) | 0.34 (0.15, 0.78) |
| Not Reported | 17 | 2 ( 7) | 9.36 (0.20, N.A.) | 1 ( 10) | N.A. (8.15, N.A.) | |
| Hemoglobin | | | | | | |
| < LLN | 290 | 74 (150) | 13.08 (9.76, 20.07) | 94 (140) | 5.68 (4.21, 8.31) | 0.49 (0.36, 0.67) |
| >= LLN | 348 | 67 (168) | N.A. (12.75, N.A.) | 97 (180) | 9.76 (8.28, 12.39) | 0.51 (0.37, 0.69) |
| Not Reported | 13 | 3 ( 5) | 2.23 (0.20, 9.36) | 0 ( 8) | N.A. | |

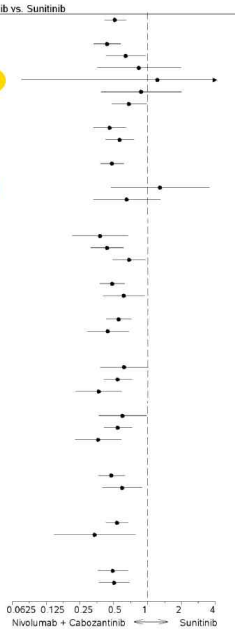
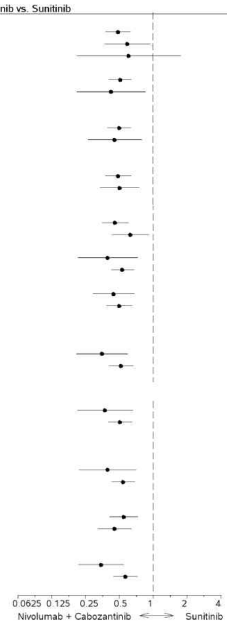



**Figure 2.5-1: Forest Plot of Treatment Effect on PFS per BICR, Primary Definition in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**

| | N | Nivolumab + Cabozantinib N of Events (N of Subjects) | Nivolumab + Cabozantinib mPFS (95% CI) | Sunitinib N of Events (N of Subjects) | Sunitinib mPFS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Corrected Calcium | | | | | | |
| <= 10 mg/dl | 488 | 103 (247) | 19.84 (13.34, N.A.) | 143 (241) | 9.43 (7.39, 11.04) | 0.49 (0.38, 0.63) |
| > 10 mg/dl | 126 | 33 ( 58) | 9.76 (5.55, 20.07) | 42 ( 68) | 5.62 (4.21, 8.15) | 0.59 (0.37, 0.95) |
| Not Reported | 37 | 8 ( 18) | 12.78 (6.74, N.A.) | 6 ( 19) | 8.38 (2.10, N.A.) | 0.61 (0.21, 1.77) |
| Absolute Neutrophil Count | | | | | | |
| <= ULN | 593 | 128 (298) | 19.84 (13.08, 24.94) | 170 (295) | 9.23 (7.85, 10.38) | 0.51 (0.41, 0.64) |
| > ULN | 45 | 13 ( 20) | 5.52 (2.79, N.A.) | 21 ( 25) | 2.53 (1.31, 3.25) | 0.42 (0.21, 0.86) |
| Not Reported | 13 | 3 ( 5) | 2.23 (0.20, 9.36) | 0 ( 8) | N.A. | |
| Platelet Count | | | | | | |
| <= ULN | 555 | 117 (275) | 19.84 (12.78, 24.94) | 162 (280) | 9.26 (7.89, 10.38) | 0.50 (0.39, 0.64) |
| > ULN | 82 | 24 ( 43) | 10.91 (6.87, 20.07) | 29 ( 39) | 3.15 (2.60, 5.62) | 0.46 (0.26, 0.79) |
| Not Reported | 14 | 3 ( 5) | 2.23 (0.20, 9.36) | 0 ( 9) | N.A. | |
| Baseline Alkaline phosphatase | | | | | | |
| < ULN | 479 | 94 (233) | 19.84 (13.08, 24.94) | 140 (246) | 9.26 (7.89, 10.38) | 0.49 (0.38, 0.64) |
| >= ULN | 159 | 48 ( 86) | 11.07 (8.80, 16.59) | 50 ( 73) | 5.62 (3.45, 9.69) | 0.51 (0.34, 0.75) |
| Not Reported | 13 | 2 ( 4) | 4.78 (0.20, 9.36) | 1 ( 9) | 2.76 (N.A., N.A.) | |
| Prior nephrectomy | | | | | | |
| Yes | 455 | 90 (222) | 20.07 (15.18, N.A.) | 136 (233) | 9.23 (7.00, 10.38) | 0.46 (0.35, 0.60) |
| No | 196 | 54 (101) | 11.20 (8.80, 15.34) | 55 ( 95) | 7.06 (5.32, 9.40) | 0.63 (0.43, 0.92) |
| Prior radiotherapy | | | | | | |
| Yes | 91 | 19 ( 46) | 16.59 (9.95, N.A.) | 26 ( 45) | 7.89 (3.98, 9.76) | 0.39 (0.21, 0.73) |
| No | 560 | 125 (277) | 17.71 (11.86, 22.93) | 165 (283) | 8.51 (6.97, 9.69) | 0.53 (0.42, 0.67) |
| Baseline PD-L1+ status based on a 1% cut off | | | | | | |
| >= 1% | 162 | 39 ( 81) | 13.08 (8.97, N.A.) | 53 ( 81) | 4.67 (3.15, 9.69) | 0.45 (0.29, 0.68) |
| < 1% | 472 | 96 (232) | 19.84 (13.34, N.A.) | 135 (240) | 9.26 (7.85, 10.87) | 0.50 (0.38, 0.65) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 9 ( 10) | 7.10 (1.64, 9.53) | 3 ( 7) | N.A. (2.56, N.A.) | |
| Baseline PD-L1+ status based on a 5% cut off | | | | | | |
| >= 5% | 109 | 23 ( 53) | 22.93 (6.97, 22.93) | 39 ( 56) | 3.98 (2.83, 5.95) | 0.35 (0.21, 0.59) |
| < 5% | 525 | 112 (260) | 17.71 (12.78, N.A.) | 149 (265) | 9.40 (8.11, 10.38) | 0.52 (0.40, 0.66) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 9 ( 10) | 7.10 (1.64, 9.53) | 3 ( 7) | N.A. (2.56, N.A.) | |
| Baseline PD-L1+ status based on a 10% cut off | | | | | | |
| >= 10% | 88 | 20 ( 42) | 9.95 (6.93, 22.93) | 34 ( 46) | 3.98 (2.83, 5.95) | 0.37 (0.21, 0.66) |
| < 10% | 546 | 115 (271) | 19.84 (13.08, N.A.) | 154 (275) | 9.26 (7.85, 9.76) | 0.51 (0.40, 0.65) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 9 ( 10) | 7.10 (1.64, 9.53) | 3 ( 7) | N.A. (2.56, N.A.) | |
| Sarcomatoid features | | | | | | |
| Yes | 75 | 20 ( 34) | 10.91 (5.62, 24.94) | 30 ( 41) | 4.21 (2.63, 8.31) | 0.39 (0.22, 0.70) |
| No | 557 | 121 (279) | 17.71 (12.78, N.A.) | 157 (278) | 9.40 (7.39, 10.87) | 0.54 (0.43, 0.69) |
| Not Reported | 19 | 3 ( 10) | N.A. (2.69, N.A.) | 4 ( 9) | 5.42 (2.86, 15.84) | |
| Stage at the initial diagnosis | | | | | | |
| Stage IV | 340 | 85 (167) | 11.30 (9.07, 22.93) | 108 (173) | 5.82 (4.67, 8.15) | 0.55 (0.41, 0.73) |
| Non-Stage IV | 298 | 56 (150) | 20.07 (16.59, N.A.) | 80 (148) | 9.76 (8.51, 12.48) | 0.46 (0.32, 0.64) |
| Not Reported | 13 | 3 ( 6) | 10.53 (5.55, N.A.) | 3 ( 7) | 4.21 (1.77, N.A.) | |
| Bone metastasis | | | | | | |
| Yes | 150 | 33 ( 78) | 20.07 (8.71, 24.94) | 45 ( 72) | 4.44 (3.71, 7.00) | 0.34 (0.22, 0.55) |
| No | 501 | 111 (245) | 16.59 (12.29, N.A.) | 146 (256) | 9.56 (8.11, 11.10) | 0.57 (0.44, 0.73) |




HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 10 subjects per treatment group.

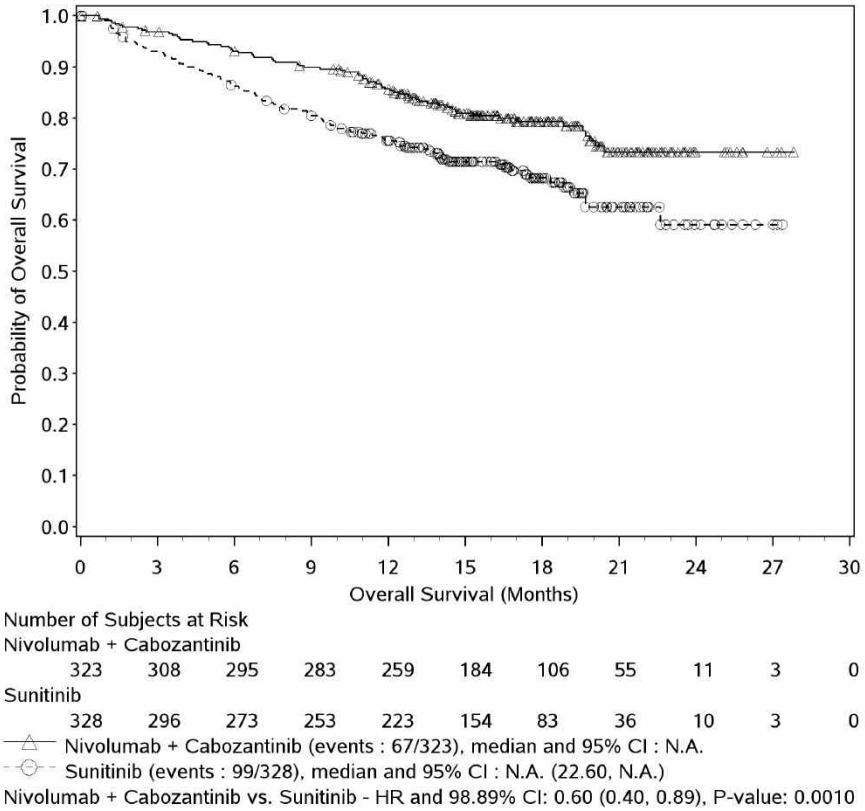
<u>이차 목적:</u>

1) OS

무작위배정된 모든 시험대상자에서 nivo+cabo는 수니티닙 대비 OS의 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다:

- HR = 0.60(98.89% CI: 0.40, 0.89); 층화 로그 순위 검정 p값 = 0.0010.
- OS 중앙값은 어느 요법군에서도 도달되지 않았다.

**Figure 2.3.2-1: Kaplan Meier Plot of Overall Survival - All Randomized Subject**




Number of Subjects at Risk

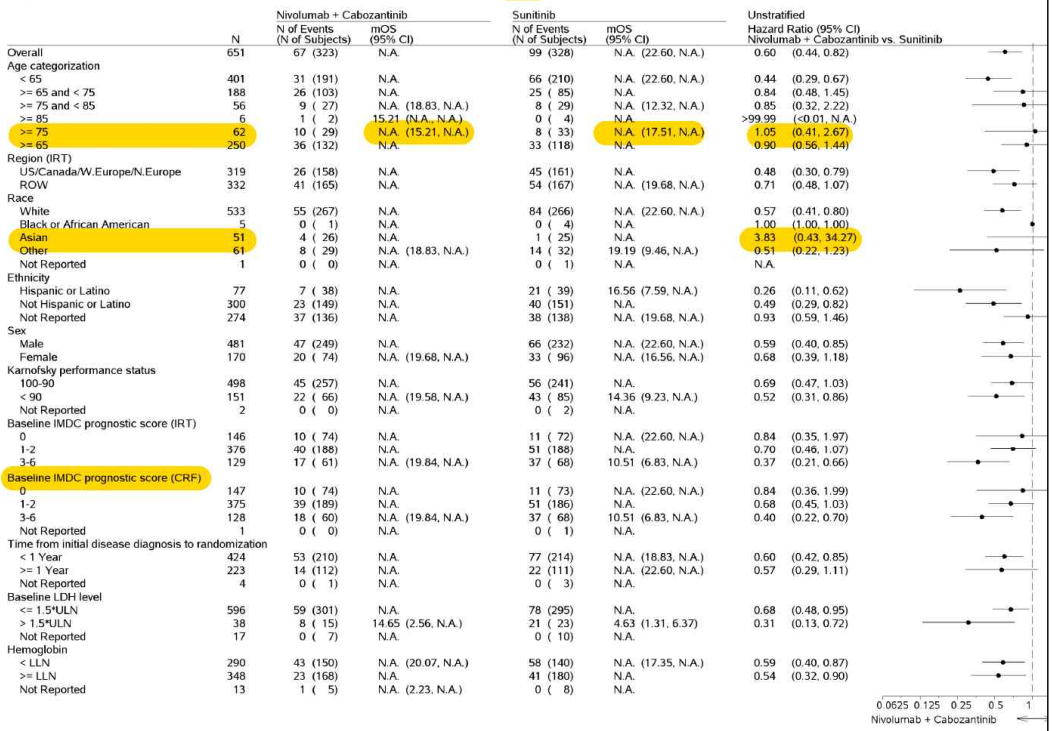
| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nivolumab + Cabozantinib | 323 | 308 | 295 | 283 | 259 | 184 | 106 | 55 | 11 | 3 | 0 |
| Sunitinib | 328 | 296 | 273 | 253 | 223 | 154 | 83 | 36 | 10 | 3 | 0 |

Nivolumab + Cabozantinib (events : 67/323), median and 95% CI : N.A.
Sunitinib (events : 99/328), median and 95% CI : N.A. (22.60, N.A.)
Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib - HR and 98.89% CI: 0.60 (0.40, 0.89), P-value: 0.0010

<u>하위군 분석</u>

무작위배정된 모든 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 대부분의 하위군에 대한 OS HR은 75세 이상 시험대상자와 아시아인 시험대상자(각각 시험대상자 수가 상대적으로 적고 사례 수가 적음)를 제외하고 수니티닙 대비 nivo+cabo에 바람직하였다(HR < 1)

**Figure 2.5-2: Forest Plot of Treatment Effect on OS in Predefined Subsets - All Randomized Subjects-**



| | N | Nivolumab + Cabozantinib N of Events (N of Subjects) | Nivolumab + Cabozantinib mOS (95% CI) | Sunitinib N of Events (N of Subjects) | Sunitinib mOS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 651 | 67 (323) | N.A. | 99 (328) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.60 (0.44, 0.82) |
| Age categorization | | | | | | |
| < 65 | 401 | 31 (191) | N.A. | 66 (210) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.44 (0.29, 0.67) |
| >= 65 and < 75 | 188 | 26 (103) | N.A. | 25 ( 85) | N.A. | 0.84 (0.48, 1.45) |
| >= 75 and < 85 | 56 | 9 ( 27) | N.A. (18.83, N.A.) | 8 ( 29) | N.A. (12.32, N.A.) | 0.85 (0.32, 2.22) |
| >= 85 | 6 | 1 ( 2) | 15.21 (N.A., N.A.) | 0 ( 4) | N.A. | >99.99 (<0.01, N.A.) |
| >= 75 | 62 | 10 ( 29) | N.A. (15.21, N.A.) | 8 ( 33) | N.A. (17.51, N.A.) | 1.05 (0.41, 2.67) |
| >= 65 | 250 | 36 (132) | N.A. | 33 (118) | N.A. | 0.90 (0.56, 1.44) |
| Region (IRT) | | | | | | |
| US/Canada/W.Europe/N.Europe | 319 | 26 (158) | N.A. | 45 (161) | N.A. | 0.48 (0.30, 0.79) |
| ROW | 332 | 41 (165) | N.A. | 54 (167) | N.A. (19.68, N.A.) | 0.71 (0.48, 1.07) |
| Race | | | | | | |
| White | 533 | 55 (267) | N.A. | 84 (266) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.57 (0.41, 0.80) |
| Black or African American | 5 | 0 ( 1) | N.A. | 0 ( 4) | N.A. | 1.00 (1.00, 1.00) |
| Asian | 51 | 4 ( 26) | N.A. | 1 ( 25) | N.A. | 3.83 (0.43, 34.27) |
| Other | 61 | 8 ( 29) | N.A. (18.83, N.A.) | 14 ( 32) | 19.19 (9.46, N.A.) | 0.51 (0.22, 1.23) |
| Not Reported | 1 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 1) | N.A. | N.A. |
| Ethnicity | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 77 | 7 ( 38) | N.A. | 21 ( 39) | 16.56 (7.59, N.A.) | 0.26 (0.11, 0.62) |
| Not Hispanic or Latino | 300 | 23 (149) | N.A. | 40 (151) | N.A. | 0.49 (0.29, 0.82) |
| Not Reported | 274 | 37 (136) | N.A. | 38 (138) | N.A. (19.68, N.A.) | 0.93 (0.59, 1.46) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 481 | 47 (249) | N.A. | 66 (232) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.59 (0.40, 0.85) |
| Female | 170 | 20 ( 74) | N.A. (19.68, N.A.) | 33 ( 96) | N.A. (16.56, N.A.) | 0.68 (0.39, 1.18) |
| Karnofsky performance status | | | | | | |
| 100-90 | 498 | 45 (257) | N.A. | 56 (241) | N.A. | 0.69 (0.47, 1.03) |
| < 90 | 151 | 22 ( 66) | N.A. (19.58, N.A.) | 43 ( 85) | 14.36 (9.23, N.A.) | 0.52 (0.31, 0.86) |
| Not Reported | 2 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 2) | N.A. | |
| Baseline IMDC prognostic score (IRT) | | | | | | |
| 0 | 146 | 10 ( 74) | N.A. | 11 ( 72) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.84 (0.35, 1.97) |
| 1-2 | 376 | 40 (188) | N.A. | 51 (188) | N.A. | 0.70 (0.46, 1.07) |
| 3-6 | 129 | 17 ( 61) | N.A. (19.84, N.A.) | 37 ( 68) | 10.51 (6.83, N.A.) | 0.37 (0.21, 0.66) |
| Baseline IMDC prognostic score (CRF) | | | | | | |
| 0 | 147 | 10 ( 74) | N.A. | 11 ( 73) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.84 (0.36, 1.99) |
| 1-2 | 375 | 39 (189) | N.A. | 51 (186) | N.A. | 0.68 (0.45, 1.03) |
| 3-6 | 128 | 18 ( 60) | N.A. (19.84, N.A.) | 37 ( 68) | 10.51 (6.83, N.A.) | 0.40 (0.22, 0.70) |
| Not Reported | 1 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 1) | N.A. | |
| Time from initial disease diagnosis to randomization | | | | | | |
| < 1 Year | 424 | 53 (210) | N.A. | 77 (214) | N.A. (18.83, N.A.) | 0.60 (0.42, 0.85) |
| >= 1 Year | 223 | 14 (112) | N.A. | 22 (111) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.57 (0.29, 1.11) |
| Not Reported | 4 | 0 ( 1) | N.A. | 0 ( 3) | N.A. | |
| Baseline LDH level | | | | | | |
| <= 1.5*ULN | 596 | 59 (301) | N.A. | 78 (295) | N.A. | 0.68 (0.48, 0.95) |
| > 1.5*ULN | 38 | 8 ( 15) | 14.65 (2.56, N.A.) | 21 ( 23) | 4.63 (1.31, 6.37) | 0.31 (0.13, 0.72) |
| Not Reported | 17 | 0 ( 7) | N.A. | 0 ( 10) | N.A. | |
| Hemoglobin | | | | | | |
| < LLN | 290 | 43 (150) | N.A. (20.07, N.A.) | 58 (140) | N.A. (17.35, N.A.) | 0.59 (0.40, 0.87) |
| >= LLN | 348 | 23 (168) | N.A. | 41 (180) | N.A. | 0.54 (0.32, 0.90) |
| Not Reported | 13 | 1 ( 5) | N.A. (2.23, N.A.) | 0 ( 8) | N.A. | |



**Figure 2.5-2: Forest Plot of Treatment Effect on OS in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**

| | N | Nivolumab + Cabozantinib N of Events (N of Subjects) | Nivolumab + Cabozantinib mOS (95% CI) | Sunitinib N of Events (N of Subjects) | Sunitinib mOS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Corrected Calcium | | | | | | |
| <= 10 mg/dl | 488 | 46 (247) | N.A. | 66 (241) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.62 (0.42, 0.90) |
| > 10 mg/dl | 126 | 19 ( 58) | N.A. (20.07, N.A.) | 29 ( 68) | N.A. (9.89, N.A.) | 0.65 (0.37, 1.16) |
| Not Reported | 37 | 2 ( 18) | N.A. | 4 ( 19) | N.A. (3.71, N.A.) | 0.29 (0.05, 1.59) |
| Absolute Neutrophil Count | | | | | | |
| <= ULN | 593 | 56 (298) | N.A. | 81 (295) | N.A. | 0.61 (0.44, 0.86) |
| > ULN | 45 | 10 ( 20) | N.A. (3.45, N.A.) | 18 ( 25) | 3.55 (1.35, 12.48) | 0.50 (0.23, 1.10) |
| Not Reported | 13 | 1 ( 5) | N.A. (2.23, N.A.) | 0 ( 8) | N.A. | |
| Platelet Count | | | | | | |
| <= ULN | 555 | 56 (275) | N.A. | 75 (280) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.69 (0.49, 0.98) |
| > ULN | 82 | 10 ( 43) | N.A. (20.07, N.A.) | 24 ( 39) | 8.94 (5.45, N.A.) | 0.28 (0.13, 0.58) |
| Not Reported | 14 | 1 ( 5) | N.A. (2.23, N.A.) | 0 ( 9) | N.A. | |
| Baseline Alkaline phosphatase | | | | | | |
| < ULN | 479 | 39 (233) | N.A. | 68 (246) | N.A. | 0.55 (0.37, 0.81) |
| >= ULN | 159 | 28 ( 86) | N.A. (20.07, N.A.) | 31 ( 73) | 22.60 (12.48, N.A.) | 0.65 (0.39, 1.08) |
| Not Reported | 13 | 0 ( 4) | N.A. | 0 ( 9) | N.A. | |
| Prior nephrectomy | | | | | | |
| Yes | 455 | 36 (222) | N.A. | 66 (233) | N.A. | 0.49 (0.33, 0.74) |
| No | 196 | 31 (101) | N.A. (19.84, N.A.) | 33 ( 95) | 22.60 (16.82, N.A.) | 0.79 (0.48, 1.29) |
| Prior radiotherapy | | | | | | |
| Yes | 91 | 10 ( 46) | N.A. | 17 ( 45) | 18.83 (14.09, N.A.) | 0.51 (0.24, 1.12) |
| No | 560 | 57 (277) | N.A. | 82 (283) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.62 (0.44, 0.87) |
| Baseline PD-L1+ status based on a 1% cut off | | | | | | |
| >= 1% | 162 | 25 ( 81) | N.A. (20.07, N.A.) | 29 ( 81) | N.A. (18.33, N.A.) | 0.72 (0.42, 1.23) |
| < 1% | 472 | 38 (232) | N.A. | 68 (240) | N.A. (22.60, N.A.) | 0.51 (0.34, 0.76) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 4 ( 10) | N.A. (1.64, N.A.) | 2 ( 7) | N.A. (5.72, N.A.) | |
| Baseline PD-L1+ status based on a 5% cut off | | | | | | |
| >= 5% | 109 | 14 ( 53) | N.A. (19.68, N.A.) | 23 ( 56) | 19.68 (9.92, N.A.) | 0.48 (0.24, 0.93) |
| < 5% | 525 | 49 (260) | N.A. | 74 (265) | N.A. | 0.60 (0.42, 0.87) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 4 ( 10) | N.A. (1.64, N.A.) | 2 ( 7) | N.A. (5.72, N.A.) | |
| Baseline PD-L1+ status based on a 10% cut off | | | | | | |
| >= 10% | 88 | 12 ( 42) | N.A. (14.65, N.A.) | 20 ( 46) | 19.68 (6.60, N.A.) | 0.50 (0.24, 1.02) |
| < 10% | 546 | 51 (271) | N.A. | 77 (275) | N.A. | 0.59 (0.42, 0.85) |
| Indeterminate/NE | 0 | 0 ( 0) | N.A. | 0 ( 0) | N.A. | |
| Not Reported | 17 | 4 ( 10) | N.A. (1.64, N.A.) | 2 ( 7) | N.A. (5.72, N.A.) | |
| Sarcomatoid features | | | | | | |
| Yes | 75 | 8 ( 34) | N.A. (19.68, N.A.) | 20 ( 41) | 19.68 (8.94, N.A.) | 0.36 (0.16, 0.82) |
| No | 557 | 57 (279) | N.A. | 76 (278) | N.A. | 0.68 (0.48, 0.95) |
| Not Reported | 19 | 2 ( 10) | N.A. (10.81, N.A.) | 3 ( 9) | 11.60 (3.15, N.A.) | |
| Stage at the initial diagnosis | | | | | | |
| Stage IV | 340 | 45 (167) | N.A. | 65 (173) | 19.68 (17.51, N.A.) | 0.61 (0.42, 0.89) |
| Non-Stage IV | 298 | 22 (150) | N.A. | 31 (148) | N.A. | 0.64 (0.37, 1.10) |
| Not Reported | 13 | 0 ( 6) | N.A. | 3 ( 7) | N.A. (1.77, N.A.) | |
| Bone metastasis | | | | | | |
| Yes | 150 | 24 ( 78) | N.A. (20.07, N.A.) | 33 ( 72) | 18.33 (12.32, N.A.) | 0.54 (0.32, 0.92) |
| No | 501 | 43 (245) | N.A. | 66 (256) | N.A. | 0.61 (0.41, 0.89) |



HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 10 subjects per treatment group.
Source: Refer to Figure 7.3.1-1 of the CA2099ER Final CSR[10]

2) ORR

모든 무작위배정 시험대상자에서 BICR에서 평가한 ORR은 nivo+cabo에서 수니티닙보다 유의하게 높았다:

| | | |
|---|---|---|
| | | 55.7%(95% CI: 50.1, 61.2) vs 27.1%(95% CI: 22.4, 32.3); 층화된 CMH 검정 p값 < 0.0001; ORR 차이는 28.6%(95% CI: 21.7, 35.6)였다.<br><br>3) DoR 중앙값은 nivo+cabo에서 수니티닙보다 길었다<br>20.17(95% CI: 17.31, N.A.) vs 11.47(95% CI: 8.31, 18.43)개월.<br><br>4) BICR에 따른 TTR 중앙값은 nivo+cabo를 투여한 모든 확인된 반응자에서 2.83개월이고 수니티닙을 투여 받은 모든 확인된 반응자에서 4.17개월이었다. |
| | 안전성 | **<노출>**<br>DBL 시점에 nivo+cabo군 시험대상자 55.6% 및 수니티닙군 시험대상자 28.8%가 시험 요법을 진행 중이었다. 투여 기간 중앙값(마지막 투여일-투여 시작일+1일로 정의)은 nivo+cabo 요법에서 14.26개월(니볼루맙 13.31개월 및 카보잔티닙 13.78개월), 수니티닙에서 9.23개월이었다.<br>투여 기간 중 투여 횟수 중앙값은 다음과 같았다.<br>· Nivo+cabo군: 니볼루맙 27.5회, 카보잔티닙 352.5회. 투여 연기와 무관하게 약 12개월 투여에 해당.<br>· 수니티닙군: 수니티닙 173.0회. 투여 연기와 무관하게 약 9개월 동안 4주 투여 및 2주 휴약에 해당.<br><br>투여 기간 중 투여된 평균 1일 용량 중앙값(실제 투여된 모든 용량의 총합[mg]/투여 기간[일], 투여일은 개별 약물 기준)은 다음과 같았다.<br>· Nivo+cabo군: 카보잔티닙 29.37 mg/day(계획된 카보잔티닙 용량 40 mg/day)<br>· 수니티닙군: 수니티닙 28.42 mg/day(계획된 수니티닙 용량 33.33 mg/day, 50 mg QD 4주 투여 후 2주 휴약)<br><br>임상시험계획서에 따라 카보잔티닙 및 수니티닙 관련 AE로 인해 용량 감량 및 투여 보류/연기가 허용되었기 때문에(니볼루맙의 용량 감량은 허용되지 않음) 카보잔티닙과 수니티닙 모두에 대한 용량 중앙값은 계획된 용량인 카보잔티닙 40 mg/day 및 수니티닙 33.33 mg/day보다 낮았다.<br><br>**<안전성 프로파일>**<br>단독요법으로서 각 제제에서 전형적으로 관찰된 AE 유형과 비교하여 nivo+cabo에서 새로운 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았다. |

**Table 2-1: Summary of Safety - All Treated Subjects - CA2099ER**

| Safety Parameters | No. of Subjects (%) Nivo+Cabo (N =320) | Sunitinib (N =320) |
|---|---|---|
| **Deaths at any time during the study** | 67 (20.9) | 99 (30.9) |
| Primary Reason for Death | | |
| Disease | 51 (15.9) | 74 (23.1) |
| Study Drug Toxicity[a] | 1 (0.3) | 2 (0.6) |
| Unknown | 3 (0.9) | 6 (1.9) |
| Other[b] | 12 (3.8) | 17 (5.3) |

| | Adverse Event Grades | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Any Grade** | **Grade 3-4** | **Any Grade** | **Grade 3-4** |
| **All-causality SAEs** | 148 (46.3) | 109 (34.1) | 127 (39.7) | 94 (29.4) |
| **Drug-related SAEs** | 78 (24.4) | 66 (20.6) | 41 (12.8) | 31 (9.7) |
| **All-causality AEs leading to DC (of any study drugs)** | 63 (19.7) | 34 (10.6) | 54 (16.9) | 32 (10.0) |
| **Drug-related AEs leading to DC (of any study drugs)** | 49 (15.3) | 28 (8.8) | 28 (8.8) | 21 (6.6) |

1. 이상사례

1) 모든 원인에 의한 이상사례

모든 등급의 모든 원인에 의한 AE는 nivo+cabo군 319명(99.7%), 수니티닙군 317명(99.1%)에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 모든 등급의 모든 원인에 의한 AE는 다음과 같다.

- Nivo+cabo: 설사(63.8%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(40.0%), 고혈압(34.7%), 갑상선기능저하증(34.1%) 및 피로(32.2%)
- 수니티닙: 설사(47.2%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(40.6%), 고혈압(37.2%), 피로(34.7%) 및 메스꺼움(30.6%)

3~4등급의 모든 원인에 의한 AE는 nivo+cabo군 225명(70.3%), 수니티닙군 209명(65.3%)에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 3~4등급의 모든 원인에 의한 AE는 다음과 같았다.

- Nivo+cabo: 고혈압(12.5%), 저나트륨혈증(9.4%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7.5%), 설사(6.9%), 리파아제 감소(6.3%), 저인산혈증(5.9%), ALT 증가(5.3%)
- 수니티닙: 고혈압(13.1%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7.5%), 저나트륨혈증(5.9%), 호중구수 감소(5.0%)

2) 약물 관련 이상사례

모든 등급의 약물 관련 AE는 nivo+cabo군 309명(96.6%), 수니티닙군 298명(93.1%)에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 약물 관련 AE는 다음과 같았다.

- Nivo+cabo: 설사(56.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(38.1%), 갑상선기능저하증(33.4%), 고혈압(30.3%), 피로(26.9%), ALT 증가(25.0%)
- 수니티닙: 설사(42.5%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(40.3%), 고혈압(33.4%), 피로(30.3%), 갑상선기능저하증(28.1%), 메스꺼움(25.3%)

3~4등급의 약물 관련 AE는 nivo+cabo군 194명(60.6%), 수니티닙군 162명(50.6%)에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 3~4등급 약물 관련 AE는 다음과 같았다.

- Nivo+cabo: 고혈압(10.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7.5%), 저나트륨혈증

(6.9%), 설사(5.6%), 리파아제 증가(5.3%), 저인산혈증(5.3%)

· 수니티닙: 고혈압(12.2%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7.5%), 호중구수 감소(5.0%)

<노출 조정 이상사례 발생률>

발생률을 노출에 대해 조정하였을 때, 30일 추적관찰 기간 내 모든 원인에 의한 AE 발생률(100명-년[P-Y]당 사례)은 nivo+cabo 요법에서 1705.2, 수니티닙 요법에서 1852.6이었다. 30일 추적관찰 기간 내 약물 관련 AE 발생률(100 P-Y당 사례)은 nivo+cabo 요법에서 1061.2, 수니티닙 요법에서 1306.2였다.

2. 사망

nivo+cabo군에서 총 67명(20.9%), 수니티닙군에서 99명(30.9%)이 이 시험 중 사망하였다. 주요 사망 원인은 질병진행이었다(nivo+cabo군에서 51명[15.9%], 수니티닙군에서 74명[23.1%]). 시험약 독성(시험자에 따름)에 기인한 사망 빈도는 nivo+cabo군(소장천공으로 인한 사망 1건) 및 수니티닙군(호흡곤란 및 폐렴[pneumonia][각 1명]으로 인한 사망 2건) 모두에서 낮았다.

3. 기타 중대한 이상사례

모든 등급의 모든 원인에 의한 SAE(마지막 투여 후 30일 이내)는 nivo+cabo군 148명(46.3%), 수니티닙군 127명(39.7%)에서 보고되었다. 3~4등급 SAE는 nivo+cabo군 109명(34.1%), 수니티닙군 94명(29.4%)에서 보고되었다.

가장 자주 보고된 모든 원인에 의한 SAE는 다음과 같았다.

· Nivo+cabo: 설사(4.7%), 악성 신생물 진행(4.1%), 폐렴[pneumonitis](2.8%), 폐색전(2.8%), 폐렴[pneumonia](2.2%), 저나트륨혈증(2.2%), 요로감염(1.9%), 부신기능부전(1.9%), 발열(1.3%)

· 수니티닙: 악성 신생물 진행(4.1%), 폐렴[pneumonia](2.5%), 흉막 삼출(2.5%), 빈혈(2.5%), 급성 신부전(1.9%), 요로 감염(1.6%), 호흡부전(1.3%), 발열(1.3%), 요통(1.3%), 저나트륨혈증(1.3%)

모든 등급의 약물 관련 SAE(마지막 투여 후 30일 이내)는 nivo+cabo군 78명(24.4%), 수니티닙군 41명(12.8%)에서 보고되었다. 3~4등급의 약물 관련 SAE는 nivo+cabo군 66명(20.6%), 수니티닙군 31명(9.7%)에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 약물 관련 SAE(≥ 1% 시험대상자)는 다음과 같았다.

· Nivo+cabo: 설사(3.4%), 폐염증[pneumonitis](2.8%), 폐색전(1.9%), 부신기능부전(1.9%), 저나트륨혈증(1.3%)

· 수니티닙: 빈혈(1.6%)

4. 중단을 야기한 이상사례

각 투여군에서 보고된 중단을 야기한 모든 등급의 **모든 원인에 의한 AE**는 다음과 같았다

- Nivo+cabo군: 63명(19.7%)이 어느 시험약이든 중단을 야기한 AE 경험

· 니볼루맙만: 21명(6.6%)

· 카보잔티닙만: 24명(7.5%)

| | | |
|---|---|---|
| | | · 니볼루맙 및 카보잔티닙 모두(동시에 동일한 AE로 인함): 18명(5.6%)<br>- 수니티닙군: 54명(16.9%)<br><br>가장 빈번하게 보고된 어느 시험약이든 중단을 야기한 모든 원인에 의한 AE는 다음과 같았다.<br>· Nivo+cabo: ALT 증가(1.9%), AST 증가(1.6%), 단백뇨(1.6%), 부신기능부전(0.9%), 악성 신생물 진행(0.9%), 폐염증[pneumonitis](0.9%)<br>· 수니티닙: 악성 신생물 진행(2.2%), 단백뇨(1.9%), ALT 증가(0.9%), AST 증가(0.9%), 혈중 빌리루빈 증가(0.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(0.9%)<br><br>각 투여군에서 보고된 중단을 야기한 모든 등급의 **약물 관련 AE**는 다음과 같았다.<br>- Nivo+cabo군: 49명(15.3%)이 어느 시험약이든 중단을 야기한 AE 경험<br>· 니볼루맙만: 18명(5.6%)<br>· 카보잔티닙만: 21명(6.6%)<br>· 니볼루맙 및 카보잔티닙 모두(동시에 동일한 AE로 인함): 10명(3.1%)<br>- 수니티닙군: 28명(8.8%)<br><br>가장 빈번하게 보고된 어느 시험약이든 중단을 야기한 약물 관련 AE는 다음과 같았다.<br>- Nivo+cabo: ALT 증가(1.9%), AST 증가(1.6%), 단백뇨(1.6%), 부신기능부전(0.9%), 폐염증[pneumonitis](0.9%)<br>- 수니티닙: 단백뇨(1.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(0.9%)<br><br>5. 선정된 이상사례<br>선정된 AE(내분비, GI, 간, 폐, 신장, 피부, 과민반응/주입 반응) 중 가장 자주 보고된 약물 관련 선정된 AE(모든 등급)는 각 투여군에서 다음과 같았다.<br>- Nivo+cabo: 설사(56.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(38.1%), 갑상선기능저하증(33.4%)<br>- 수니티닙: 설사(42.5%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(40.3%), 갑상선기능저하증(28.1%)<br><br>가장 자주 보고된 약물 관련 중대한 선정된 AE(모든 등급)는 각 투여군에서 다음과 같았다.<br>- Nivo+cabo: 설사(3.4%), 폐렴[pneumonitis](2.8%), 부신기능부전(1.9%)<br>- 수니티닙: 급성 신부전(0.6%)<br>선정된 AE 범주 전반에서 nivo+cabo군 사례의 대부분은 수립된 면역 관련 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였으며 면역 조절 약물(주로 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해소되었다.<br><br>6. 면역매개 이상사례(IMAE)<br>IMAE(설사/대장염, 간염, 폐염증[pneumonitis], 신장염 및 신장기능장애, 발진, 과민반응/주입 반응 및 내분비[부신기능부전, 뇌하수체염, 갑상선기능저하증/갑상선염, 갑상선기능항진증, 당뇨병])에 대한 분석 결과 대부분이 1~2 등급이었다. 각 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 |

| | | |
|---|---|---|
| | | IMAE(모든 등급)는 다음과 같았다.<br>- Nivo+cabo: 갑상선기능저하증/갑상선염(25.3%), 간염(10.0%), 발진(10.0%)<br>- 수니티닙: 갑상선기능저하증/갑상선염(9.7%), 간염(2.2%)<br>IMAE 범주 전반에서 사례 대부분은 수립된 면역 관련 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였으며, 면역 조절 약물(대부분 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해소되었다. 일부 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법을 지속해야 하는 필요성으로 인해 해소되었다고 여겨지지 않았다.<br><br>7. 기타 특별관심 대상 사례(OESI)<br>OESI(원인 또는 IMM 투여와 무관, 연장된 추적관찰)는 두 요법군 모두에서 빈번하지 않았다. nivo+cabo군에서 보고된 OESI는 근무력 증후군(1명[2건]), 길랑바레 증후군(1명[1건]), 췌장염(2명[각 1건]), 포도막염(1명[3건]), 뇌염(2명[각 1건]), 심근염(1명[4건])이었다. 근염, 탈수초화, 횡문근융해증 및 이식편대숙주질환 범주에는 사례가 없었다. nivo+cabo군의 OESI 14건 중 11건이 DBL 당시 해소된 상태였고 3건은 해소되지 않았다(급성 췌장염, 췌장염 및 심근염). 해소된 11건 중 8건은 IMM 투여로 해소되었다. 수니티닙군에서 1명이 포도막염을 보고하였다.<br><br>8. 카보잔티닙에 대한 모니터링 대상 사례(ETM)<br>일반적으로 nivo+cabo 투여군에서 모든 원인에 의한 ETM 범주의 빈도는 정맥 및 혼합 혈전 사례(7.2% nivo+cabo vs 2.5% 수니티닙) 및 간독성(4.4% nivo+cabo vs 1.3% 수니티닙) 범주를 제외하고 수니티닙군보다 낮거나 비슷하였다. 3등급 이상 출혈 발생률은 수니티닙 투여군에서 nivo+cabo군보다 높았다(4.1% 수니티닙 vs 1.6% nivo+cabo).<br>정맥 및 혼합 혈전 ETM의 중대한 사례는 사례 발생 범위가 29~430일로 광범위하였고(시험 제100일 이후 발생하는 사례의 약 40%) 최고 중증도는 4등급이었다. 이러한 사례의 약 3분의 2가 폐색전이었고, 저분자량 헤파린으로 짧은 기간에(10일 이내) 사례가 해소되며 대체로 성공적으로 치료되었다. 정맥 및 혼합 혈전색전 사례는 카보잔티닙에 대해 잘 분석되어 있는 위험이지만 관찰된 사례 중 일부는 대체 병인을 포함하였다.<br>간독성 ETM의 중대한 사례는 사례 발생 범위가 44~70일로 광범위하였고 최고 중증도는 4등급이었다. 이는 단기간 지속하였고 대체로 이런 사례를 위한 스테로이드 사용으로 해소되었다.<br>5등급 ETM은 투여군 전반에서 발생률이 낮고 비슷했으며 각 투여군 내에 서로 다른 독립(isolated) 사례로 이루어졌다. nivo+cabo 투여군에서 보고된 사례 5건 모두 시험약과 관련 없다고 평가되었다.<br><br>9. 임상 실험실 평가<br>투여 받은 모든 시험대상자의 >20%에서 발생한 베이스라인 대비 악화된 실험실 비정상이 아래 표에 제시된다. |

**Table 3.4-1: Selected Laboratory Abnormalities (US Units) Worsening from Baseline (> 20% of Treated Subjects) - CA2099ER**

| Laboratory Abnormality | Percentage (%) of Subjects with Worsening Laboratory Test from Baseline[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivo+Cabo | | Sunitinib | |
| | All Grades | Grades 3-4 | All Grades | Grades 3-4 |
| **Chemistry** | | | | |
| Increased ALT | 78.8 | 9.8 | 39.0 | 3.5 |
| Increased AST | 77.3 | 7.9 | 57.1 | 2.6 |
| Hypocalcemia | 54.1 | 1.9 | 23.6 | 0.6 |
| Hypomagnesemia | 47.4 | 1.3 | 25.3 | 0.3 |
| Hyperglycemia | 43.5 | 3.5 | 43.9 | 1.7 |
| Hyponatremia | 42.9 | 10.7 | 35.8 | 11.9 |
| Increased alkaline phosphatase | 41.3 | 2.8 | 37.1 | 1.6 |
| Hyperkalemia | 35.0 | 4.7 | 26.5 | 1 |
| Increased creatinine | 38.8 | 1.3 | 42.4 | 0.6 |
| Hypoglycemia | 25.6 | 0.8 | 13.7 | 0.4 |
| Increased bilirubin | 17.4 | 0.9 | 22 | 1 |
| **Hematology** | | | | |
| Lymphopenia | 41.7 | 6.6 | 45.3 | 10.2 |
| Thrombocytopenia | 40.8 | 0.3 | 69.7 | 9.7 |
| Anemia | 37 | 2.5 | 61.1 | 4.8 |
| Leukopenia | 36.7 | 0.3 | 66.2 | 5.1 |
| Neutropenia | 35.4 | 3.2 | 67.2 | 11.6 |

[a] Each test incidence is based on the number of subjects who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: Nivo+ cabo (range: 170 to 317 subjects); Sunitinib (range: 173 to 311 subjects).
Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Source: Appendix L.7b.USPI.1 (US)

10. 단독요법 성분의 프로파일 대비 Nivo+Cabo 안전성 평가

CA2099ER에서 니볼루맙과 카보잔티닙 병용의 전체 안전성 프로파일은 관리 가능하였으며, 이 적응증(진행성 RCC)에서 단독요법으로서 각 약물의 수립된 안전성 프로파일과 일관적이었다.

CA2099ER에서 nivo+cabo의 가장 흔한(≥ 20%) 모든 원인에 의한 모든 등급의 AE는 설사, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 고혈압, 갑상선기능저하증, 피로, ALT 증가, 식욕 감소, 메스꺼움, AST 증가, 미각이상, 무력증, 발진 및 점막 염증 등이었다.

CA2099ER에서 nivo+cabo의 이런 흔한 AE는 일반적으로 예상대로 이들 약물의 이전 RCC 시험에서 각 개별 제제에 대해 흔하게 보고된 모든 원인에 의한 모든 등급 AE에 반영된다.

**Table 7.3-1: Assessment of Most Common All Causality AEs (> 20%) in CA2099ER and Occurrence with Monotherapies**

| Adverse Event (PT) | CA2099ER[a] Nivo+Cabo N = 320 | | CA209025[a] Nivolumab N = 406 | | CA209669[b] Nivolumab N = 123 | | METEOR[a] Cabozantinib N = 331 | | CABOSUN Cabozantinib N = 78 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade 3-4 n (%) | Any Grade n (%) | Grade 3-4 n (%) | Any Grade n (%) | Grade 3-4 n (%) | Any Grade n (%) | Grade 3-4 n (%) | Any Grade n (%) | Grade 3-4 n (%) |
| Diarrhea | 204 (63.8) | 22 (6.9) | 96 ( 23.6) | 5 ( 1.2) | 38 (30.9) | 4 (3.3) | 245 (74) | 38 (11) | 57 (73)[f] | 8 (10)[f] |
| Palmar-plantar erythrodys-aesthesia syndrome | 128 (40.0) | 24 (7.5) | 10 ( 2.5) | 0 | 1 (<0.1)[c] | 0[c] | 139 (42) | 27 (8.2) | 33 (42)[f] | 6 (7.7)[f] |
| Hypertension | 111 (34.7) | 40 (12.5) | 35 ( 8.6) | 9 ( 2.2) | 35 (28.4) | 21 (17.1) | 122 (37) | 49 (15) | 52 (67)[f] | 22 (28)[f] |
| Hypothyroidism | 109 (34.1) | 1 (0.3) | 28 ( 6.9) | 1 ( 0.2) | 21 (17.1) | 0 | 68 (21) | 0 | 18 (23) | 0 |
| Fatigue | 103 (32.2) | 11 (3.4) | 195 ( 48.0) | 18 ( 4.4) | 52 (42.3) | 4 (3.3) | 186 (56) | 30 (9.1) | 50 (64)[f] | 5 (6)[f] |
| ALT increased | 90 (28.1) | 17 (5.3) | 26 ( 6.4) | 12 ( 3.0) | 21 (17.1) | 3 (2.4) | 53 (16) | 8 (2.4) | 43 (55)[f] | 4 (5.1)[f] |
| Decreased appetite | 90 (28.1) | 6 (1.9) | 93 ( 22.9) | 5 ( 1.2) | NR[c] | NR[c] | 152 (46) | 9 (2.7) | 37 (47) | 4 (5.1) |
| Nausea | 85 (26.6) | 2 (0.6) | 115 ( 28.3) | 2 ( 0.5) | 28 (22.8) | 0 | 166 (50) | 13 (3.9) | 25 (32) | 2 (2.6) |
| AST increased | 81 (25.3) | 11 (3.4) | 31 ( 7.6) | 11 ( 2.7) | 19 (15.4) | 3 (2.4) | 58 (18) | 6 (1.8) | 47 (60)[f] | 2 (2.6)[f] |
| Dysgeusia | 76 (23.8) | 0 | 14 ( 3.4) | 0 | 3 (<0.1)[c] | 0[c] | 78 (24) | 0 | 32 (41) | 0 |
| Asthenia | 71 (22.2) | 14 (4.4) | 36 ( 8.9) | 6 ( 1.5) | NR[c] | NR[c] | 62 (19) | 14 (4.2) | NR | NR |
| Rash | 69 (21.6) | 6 (1.9) | 64 ( 15.8) | 3 ( 0.7) | 40 (32.5)[d] | 4 (3.3)[d] | 50 (15) | 2 (0.6) | 12 (15)[d,g] | 0[d,g] |
| Mucosal inflammation | 66 (20.6) | 3 (0.9) | 15 ( 3.7) | 0 | 6 (<0.1)[c,e] | 0[c,e] | 64 (19) | 3 (0.9) | NR | NR |

NR = not reported in available sources. All listings in this table are AEs as reported by the Investigator.

[a] all events presented are within 30 days of last dose

[b] In CA209669, all events presented are within 100 days of last dose

[c] Source: Table 4d in CA209669 Report[14]

니볼루맙 또는 카보잔티닙 단독요법에서 이전에 관찰되지 않은 새로운 용어가 nivo+cabo에서 관찰된 경우는 없었다.

CA2099ER에서 더 흔하게 발생한 AE(≥ 20%) 중, 피로, 메스꺼움 및 식욕 감소(모든 임상시험 상황에서 흔한 AE)는 nivo+cabo에서 각 단독요법과 비교하여 빈도가 비슷하거나 낮았다. 고혈압(특히 신장 질환 상황에서 흔한 AE)이 nivo+cabo에서 단독요법에서 관찰된 대략적 폭넓은 빈도 범위 내 빈도로 발생한다. 손발바닥 홍반성 감각이상, 미각이상, 무력증 및 점막염증이 nivo+cabo에서 카보잔티닙 단독과 비슷한 빈도로 발생하고, 니볼루맙 단독요법에서 덜 관찰되었다. 이런 AE 중 nivo+cabo에서 단독요법보다 높은 등급으로 발생하는 사례는 없는 것으로 보인다. 그러므로 이런 AE는 nivo+cabo 병용에서 추가 독성 잠재성이 미미하거나 없다고 간주된다.

ALT 및 AST 증가가 예상되는 AE였던 CABOSUN에서를 제외하고 nivo+cabo에서 단독요법보다 자주 발생하는 것으로 보인다. METEOR 및 CABOSUN에서 높은 용량(60 mg)의 카보잔티닙이 사용되었고 설사가 CABOSUN에서 예상되는 AE 용어였다는 것을 감안해야 하지만, 설사(nivo+cabo에서 가장 흔한 AE)는 nivo+cabo에서 니볼루맙 단독에서보다 자주 발생하며, 카보잔티닙 단독보다는 다소 덜 빈번하게 발생한다. 갑상선기능저하증은 nivo+cabo에서 단독요법보다 자주 발생하는 것으로 나타난다. CA209669에서를 제외하고 발진은 nivo+cabo에서 단독요법보다 다소 높은 빈도로 발생한다. 이런 4가지 사례 유형(AST 및 ALT 증가, 설사, 갑상선기능저하증 및 발진)의 발생 대부분이 CA2099ER에서 시험자 평가에 따라 약물 관련이라고 여겨졌다.

RCC에서 이용할 수 있는 단독요법 데이터와 비교하여 평가 시, 설사 및 갑상선기능저하증이 nivo+cabo에서 잠재적으로 작은 추가 독성을 제시한다. Nivo+cabo에서 발진 빈도가 단독요법 데이터에 기초하여 예상될 수 있는 수준보다 낮기 때문에 발진은 추가 독성을 보인다고 여겨지지 않는다. CA2099ER에서 이런 사례는 대부분 낮은 등급(1~2등급)이었으며 표준 AE 관

리 기준을 사용해 관리가능하였다.
단독요법 대비 nivo+cabo에서 제안되는 ALT 및 AST 상승의 부가 독성(간독성)에도 불구하고 이런 사례는 수립된 AE 치료 알고리즘과 용량 조정 가이드라인을 사용해 관리가능하였다. 요법 개시 전 및 요법 중 정기적으로 이루어지는 간 효소 모니터링이 이런 사례의 적절한 관리를 보장한다.

<면역원성>
Nivo+cabo군에서 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 263명 중 12명(4.6%)이 베이스라인 시 니볼루맙 ADA 양성으로 이런 유형의 분석에서 전형적으로 얻어지는 5% 위양성률과 일치하였으며, 13명(4.9%)은 요법 시작 후 니볼루맙 투여 후 발생 ADA 양성이었다. 베이스라인 양성 시험대상자가 투여 후 발생 ADA 양성으로 분류되려면 요법 후 역가가 요법 시작 후 4배 증가했어야 했다.

- 1명(0.4%)이 지속적 양성으로 여겨졌고, 1명(0.4%)이 중화 ADA 양성이었다.
- 투여 후 발생 ADA 역가는 2~16 범위였다.

**Table 4.2-1: ADA Assessments Summary - All Nivolumab Treated Subjects with Baseline and at Least One Post-Baseline Assessment**

| | Nivolumab + Cabozantinib |
|---|---|
| Subject ADA Status (%) | Nivolumab ADA N = 263 |
| BASELINE ADA POSITIVE | 12 ( 4.6) |
| ADA POSITIVE | 13 ( 4.9) |
| PERSISTENT POSITIVE (PP) | 1 ( 0.4) |
| NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE | 4 ( 1.5) |
| OTHER POSITIVE | 8 ( 3.0) |
| NEUTRALIZING POSITIVE | 1 ( 0.4) |
| ADA NEGATIVE | 250 ( 95.1) |

Source: Refer to Table 7.10 of the CA2099ER CSR.[13]
Note: Post-baseline assessments are assessments reported after initiation of treatment.

투여 후 발생 양성 니볼루맙 ADA 발생률은 4.9%로 니볼루맙 단독요법의 과거 ADA 발생률인 11% 보다 낮았다. ADA가 있는 시험대상자는 임상 유익성을 가지고 요법을 지속하였으며 시험 CA2099ER에서 시험된 요법의 유효성에 ADA가 미치는 영향을 제시하는 명백한 추세가 없었다.

ADA에 대해 평가 가능한 모든 nivo+cabo 투여 시험대상자 중, 과민반응/주입 반응의 선정된 AE가 니볼루맙 ADA 음성 시험대상자의 4%(10/250)에서 발생하였고, 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서는 없었다. 그러므로, 니볼루맙 ADA의 존재는 이런 사례의 발생과 관련된다고 나타나지 않았다.

<u>니볼루맙 단독요법 vs. 카보잔티닙과 병용 면역원성 비교</u>
투여 후 발생 니볼루맙 ADA 평가의 통합 분석이 중추 RCC 단독요법 시험 CA209025에서 니볼루맙 3mg/kg Q2W 단독요법을 받고 시험 CA2099ER에서 카보잔티닙과 병용한 이전 치료 경험이 있는 RCC 시험대상자에서 이용할 수 있는 데이터를 이용해 수행되었다.

| | | |
|---|---|---|
| | | 니볼루맙 3 mg/kg을 투여 받았고 ADA 존재에 대해 평가 가능한 RCC 시험대상자 371명 중, 27명(7.3%)이 투여 후 발생 ADA 검사에서 양성이었다. ADA가 양성인 시험대상자 중 1명(0.3%)이 지속적 양성을 보였고 중화 ADA 양성인 시험대상자는 없었다. 그러므로 시험 CA2099ER의 ADA 발생률은 CA209025에서 얻어진 RCC의 니볼루맙 단독요법과 일관적이었다. |
| | 임상약리 | 시험 CA2099ER에서 니볼루맙 약동학 분석<br>시험 CA2099ER의 제13주에서의 용량 정규화 저점 농도를 이전 치료 경험이 있는 RCC에서 니볼루맙 단독요법 승인을 위한 제3상 시험인 시험 CA209025의 제13주에서의 용량 정규화 저점 농도와 비교하였다. 시험 CA209025는 체중 기반 용량 3 mg/kg Q2W를 사용하고 시험 CA2099ER은 고정 용량 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙을 사용했기 때문에 용량 정규화 니볼루맙 농도를 비교하였다. 제13주는 항정 상태 노출을 나타내며 시험 CA2099ER 및 CA209025에서 유일하게 공통된 수집 시점이었기 때문에 선택되었다. 제13주에서의 비슷한 용량 정규화 관찰 니볼루맙 저점 농도는 카보잔티닙 추가가 니볼루맙 항정 상태 노출에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냈다.<br><br>시험 CA2099ER에서 카보잔티닙 약동학 분석<br>단일 제제로서 카보잔티닙은 선형 PK를 보이며, RCC에서 단일 제제 카보잔티닙 60 mg QD의 PK를 평가한 이전 METEOR 임상시험과 비교하였다. 시험 CA2099ER에서 카보잔티닙 40 mg+니볼루맙에 대한 항정 상태 집단에서의 제5, 7, 13주 용량 정규화 카보잔티닙 농도는 METEOR 임상시험의 카보잔티닙 60 mg 단일 제제에 대한 제5주 용량 정규화 농도와 비슷하였다. 즉 카보잔티닙 PK는 니볼루맙과 병용 투여 시 유의하게 영향을 받지 않는다.<br><br>니볼루맙 집단 약동학 분석<br>니볼루맙 PPK 분석은 RCC 또는 NSCLC 시험대상자에서 수행된 임상시험 7건의 데이터를 사용해 수행되었다. NSCLC 종양 유형은 이전 니볼루맙 PPK 분석에 사용된 참조로, PPK 분석 전반에서 비교를 가능하게 하기 때문에 포함되었다. 이전에 니볼루맙은 NSCLC 및 RCC에서 CL이 비슷하다고 제시되었다.<br><br>1) 신장세포암종 카보잔티닙 병용 요법, 신장세포암종 단독요법 및 비소세포폐암 단독요법에 대한 240 mg 매2주 투여 시 니볼루맙 노출의 비교<br>240 mg Q2W에서 니볼루맙 노출이 PPK 분석군에서 니볼루맙과 카보잔티닙 병용으로 RCC(N = 315), 니볼루맙 단독요법으로 RCC(N = 694), 니볼루맙 단독요법으로 NSCLC(N = 533)에 대해 예측되었다. 예측되는 농도-시간 프로파일을 사용해 첫 투여 후(Cmin1, Cmax1, Cavg1) 및 항정 상태(Cminss, Cmaxss, Cavgss)에서 노출의 주요 요약 척도를 계산하였다.<br>첫 투여 노출의 기하 평균(Cmin1, Cmax1, Cavg1)은 카보잔티닙 병용요법을 받는 RCC 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법을 받는 RCC 시험대상자 보다 < 20% 높고, 항정 상태 노출(Cminss, Cmaxss, Cavgss)은 < 10% 높았지만, 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않았다. |

2) 카보잔티닙 병용 요법을 받는 신장세포암종 시험대상자에서 240 mg 매2주 투여 및 480 mg 매4주 투여 간 니볼루맙 노출 비교

240 mg Q2W 및 480 mg Q4W에서 니볼루맙 노출은 니볼루맙과 카보잔티닙 병용요법을 받는 RCC 시험대상자(N = 315)에 대해 예측되었다.

니볼루맙 노출의 기하 평균은 8가지 노출 요약 척도 중 5개(Cmin1, Cmax1, Cavg1, Cavgd28, Cmaxss)에서 480 mg Q4W 투여 시 240 mg Q2W 투여보다 높았으며, Cmax1에서 가장 큰 차이가 관찰되었다(480 mg Q4W에서 100% 높음). 노출은 Cmind28 및 Cminss에 대해 니볼루맙 480 mg Q4W에서 240 mg Q2W에 비해 미미하게 약 20% 낮았다. 예상대로 Cavgss에는 노출 차이가 없었다.

처음 투여 28일 간 및 항정 상태에서의 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W 투여 요법에서 니볼루맙 농도-시간 프로파일의 기하 평균(90% PI) 비교 결과 니볼루맙 Cmax는 480 mg Q4W 투여 후 240 mg Q2W 보다 높다고 예상되었지만, 480 mg Q4W의 예측 Cmax는 종양 유형 전반에서 안전하고 내약성이 양호하다고 여겨진 10 mg/kg Q2W로 달성된 Cmaxss 중앙값(387 μg/mL)에 훨씬 미치지 않았다.

<u>니볼루맙 노출-반응 분석</u>

<u>1) 니볼루맙 노출-반응 유효성 분석 - 무진행생존</u>

PFS의 E-R 분석은 시험 CA2099ER에서 nivo+cabo를 투여받고 니볼루맙(nivo) 노출 추정치(Cavg1)를 이용할 수 있는 mRCC 시험대상자 315명을 포함해 시험 CA209003, CA209009, CA209010, CA209025, CA2099ER의 RCC 시험대상자 1009명을 포함하였다. 시험 CA2099ER에서 수니티닙을 투여받은 시험대상자 320명은 이 분석에서 제외되었다. 또한, 니볼루맙 노출 누락으로 9명이 분석에서 제외되었다. PFS는 CA2099ER 시험에서 BICR에서 평가하며 다른 모든 시험에서 시험자가 평가한다.

니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 외삽된 니볼루맙 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD에 대한 Cavg1에 기초한 시험 CA2099ER 시험대상자의 모델로 예측된 평균 PFS 값을 수니티닙 투여군에서 시간 경과에 따라 관찰된 PFS와 비교하였다. 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 니볼루맙 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD에 대한 PFS의 모델로 예측된 누적 확률은 수니티닙 대조군에서 관찰된 PFS보다 우수하였다. 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD 요법에 대한 PFS의 예측된 6개월, 9개월, 1년 및 2년 확률은 비슷하였고(즉, 요법 간 차이 ≤ 1%) 모두 시험 CA2099ER의 수니티닙 대조군의 PFS 확률보다 컸다.

또한, 시험 CA2099ER에서 수니티닙 대조군 대비 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD의 HR은 비슷하다고 예측되었으며, 1 미만으로(95% CI가 1을 포함하지 않음) 대조군 수니티닙 대비 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD의 PFS 유익성을 제시하였다.

| | | |
|---|---|---|
| | | 2) 니볼루맙 노출-반응 안전성 분석 - 2 등급 이상 IMAE<br>2등급 이상 IMAE에 대한 E-R 관계는 표에 설명된 분석 데이터를 사용해 개발되었다. 안전성 E-R 분석은 시험 CA2099ER에서 nivo+cabo를 투여받고 PPK 분석에서 니볼루맙 노출 추정치(시간 가변적 1일 Cavg)를 이용할 수 있는 mRCC 시험대상자 315명을 포함해 RCC 시험대상자 919명을 포함하였다. 시험 CA2099ER에서 수니티닙을 투여받은 320명은 이 분석에서 제외되었다. 또한, 니볼루맙 노출 누락으로 8명이 분석에서 제외되었다.<br>니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 외삽된 니볼루맙 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD에 대한 1일 Cavg에 기초한 시험 CA2099ER 시험대상자의 2등급 이상 IMAE의 모델로 예측된 평균 확률은 요법 간 시간 경과에 따라 비슷하였다. 니볼루맙 240 mg Q2W+카보잔티닙 40 mg QD 및 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD 요법에 대한 2등급 이상 IMAE의 예측된 6개월, 9개월, 1년 및 2년 확률은 요법 간 비슷하였다(즉, 군간 차이 ≤ 2.5%)<br><br>니볼루맙 노출은 PFS 또는 2등급 이상 IMAE의 유의한 예측인자가 아니었다. Nivo+cabo는 이전 니볼루맙 단독요법 시험에 비해 PFS 및 2등급 이상 IMAE의 증가를 보였지만, 니볼루맙 노출과 카보잔티닙 동시 투여 간 유의한 상호작용이 없어 부가적인 카보잔티닙 영향이 니볼루맙 노출과 무관하다고 제시하였다. 모델로 예측된 PFS 및 2등급 이상 IMAE는 니볼루맙 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD에서 비슷하였고 이는 니볼루맙 노출 의존성이 없다는 것에서 예상되는 점이었다.<br>니볼루맙 240mg Q2W 또는 480 mg Q4W이 이전 치료 경험이 있는 RCC 시험대상자에 대해 현재 승인되어 있다. 니볼루맙 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD에는 임상 데이터가 없지만, 안전성 또는 유효성에 대한 니볼루맙 노출 의존성이 없고 니볼루맙 노출과 카보잔티닙 동시 투여 간의 상호작용이 없다는 것은 480 mg Q4W+카보잔티닙(vs 240 mg Q2W+카보잔티닙)에 대해 예상되는 비슷한 안전성 및 유효성 프로파일을 뒷받침한다.<br>종합하여 시험 CA2099ER의 임상 유효성 및 안전성, 니볼루맙과 카보잔티닙 간 임상적으로 관련된 PK 상호작용의 부재, PFS 및 2등급 이상 IMAE에 대한 니볼루맙 노출 의존성의 부재는 진행성 RCC의 일차 치료에 대한 권장 용량인 니볼루맙 240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W+카보잔티닙 40 mg QD을 뒷받침한다. |

- 방광암

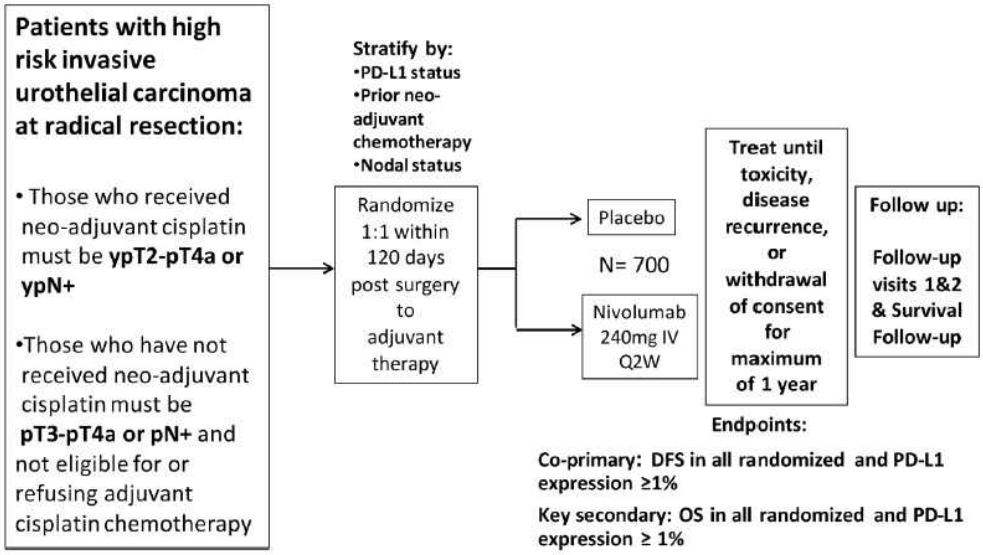
| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 고위험 침습적 요로상피세포암 시험대상자에서 보조 니볼루맙과 위약을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 시험 | | | | | | |
| 3상 | CA209274 | 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 | 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에서 기원하는 근육침습적 요로상피세포암의 근치적 절제술을 받고 재발 위험이 높은 시험대상자<br><br>709명 무작위배정 | 니볼루맙 240mg IV Q2W<br>질병재발 또는 동의 철회가 없으면 최대 1년간<br>위약은 동일한 투여 스케줄 및 기간 | 1차:<br>DFS (모든 무작위배정 및 PD-L1 발현 ≥ 1%)<br><br>2차:<br>OS<br>NUTRFS<br>DSS | 모든 무작위배정 시험대상자<br>위약 대비 니볼루맙군의 DFS HR 0.70 [98.22% CI, 0.55, 0.90]<br>층화 로그 순위 검정 p값 = 0.0008 (통계적 유의성 p값 경계< 0.01784)<br>mDFS 니볼루맙 20.76개월(95% CI: 16.49, 27.63) vs 위약 10.84개월(95% CI: 8.25, 13.86)<br>DFS 하위군 분석<br>방광 mDFS 니볼루맙군 21.88개월(95% CI: 17.35, 40.54) vs 위약 8.41개월(95% CI: 7.26, 13.57) HR 0.62 [95% CI 0.49, |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 니볼루맙군 353<br>위약군 356 | | | 0.78]<br>신우 mDFS 니볼루맙군 19.45개월(95% CI: 6.41, N.A.) vs 위약 25.95개월(95% CI: 8.25, N.A.) HR 1.23 [95% CI 0.67, 2.23]<br>요관 mDFS 니볼루맙군 14.75개월(95% CI: N.A., N.A.) vs 위약 8.44개월(95% CI: 5.42, N.A.) HR 1.56 [95% CI 0.70, 3.48]<br><br>PD-L1 발현 ≥1% 무작위배적 시험대상자<br>위약 대비 니볼루맙군의 DFS<br>HR 0.55 [98.87% CI, 0.35, 0.85]<br>층화 로그 순위 검정 p값 = 0.0005 (통계적 유의성 p값 경계<0.01284)<br>DFS 중앙값 니볼루맙군에 미도달 (95% CI: 22.01, N.A.) vs 위약 8.41개월(95% CI: 5.59, 21.19) |

- 임상시험요약서(CA209274)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | **[CA209274] 고위험 침습적 요로상피세포암 시험대상자에서 보조 니볼루맙과 위약을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 시험** | | | |
| 임상단계 | 제 3상 | | | |
| 자료의 적합성 | ☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 | | | |
| | 학회지명 | | | |
| 시험기관 | 기관명 | 30개국(아르헨티나, 호주, 오스트리아, 벨기에, 브라질, 캐나다, 칠레, 중국, 콜롬비아, 덴마크, 프랑스, 독일, 그리스, 아일랜드, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 한국, 멕시코, 네덜란드, 페루, 폴란드, 루마니아, 러시아, 스페인, 스웨덴, 스위스, 타이완, 영국, 미국 )의 170개 시험기관 | 연구책임자 | - |
| | | | 시험기간 | 2016.03.23.~<br>data cut-off dates : 2020.07.17<br>database lock: 2020.08.27.<br>제한된 데이터베이스 재잠금 및 재분석: 2021.4.13. |
| 시험목적 | 일차<br>- 모든 무작위배정 시험대상자 및 PD-L1 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 DFS이다<br><br>이차<br>- 모든 무작위배정 시험대상자 및 PD-L1 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 OS, 비요로상피 무재발 생존(NUTRFS) 및 DSS이다. | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | 이 시험 모집단은 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에 기원한 MIUC의 근치적 절제술을 받았고 재발 위험이 높은 성인 남성 또는 여성 시험대상자였다. 무작위배정을 받기 위해 시험대상자의 종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%, < 1%, 또는 불확정이어야 했다. 시험대상자는 | | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | 동부협력 종양학그룹(ECOG) 수행상태(PS) 점수가 0 또는 1이어야 했다. 시스플라틴 기반 신보조 화학요법을 받지 않았고 시스플라틴 보조 화학요법에 부적합하다고 여겨지는 시험대상자는 ECOG PS 점수 2로 이 시험에 등록하기 적합하였다.<br><br>**<주요 선정기준>**<br>a) 모든 시험대상자는 무작위 배정 전 120일 이내에 IUC에 대한 근치적 외과 절제술(R0)을 받은 상태이어야 한다.<br>b) 모든 시험대상자는 아래 두 시나리오(i 또는 ii) 중 하나에 명시된 대로 재발 위험이 높은 요로상피암종의(방광, 요관 또는 신우에서 기원) 병리학적 증거가 있어야 한다.<br>i) 신보조 시스플라틴 화학요법을 받지 않은 시험대상자: pT3-pT4a 또는 pTN+ 및 시스플라틴 보조 화학요법을 받을 자격이 되지 않거나 거부<br>(1) 다음 중 어떠한 기준에 의해서나 시스플라틴 보조제를 투여 받을 자격이 되지 않는 시험대상자:<br>a. 크레아티닌 청소율(Cockcroft-Gault 공식 사용): < 60 mL/분<br>b. 이상사례 표준용어기준(CTCAE) 버전 4, 2등급 이상 청력 소실<br>c. CTCAE 버전 4, 2등급 말초 신경병증<br>d. 동부종양학협력그룹 전신 수행 척도(ECOG PS) 2<br>e. 뉴욕심장학회 (NYHA) Class III 또는 IV 심부전<br>(2) 시스플라틴을 받을 자격이 있는 시험대상자는 치료 옵션에 대해 시험자로부터 설명을 들었지만 시스플라틴 보조 화학요법을 거부할 경우 후보자가 될 수 있다. 시험대상자의 거부는 완전히 문서화해야 한다.<br>ii) 신보조 시스플라틴 화학요법을 받은 시험대상자: pT2-pT4a 또는 ypN+<br>c) 조직학적 주요 구성 요소는 요로상피암종 또는 이행세포암종이어야 한다. 변이 조직학적 병소(예: 주요하지 않은 변이)는 허용된다.<br><br>**<주요 제외기준>**<br>a) 방광암 원발성 종양 시 부분 방광절제술 또는 신우 원발성 종양 시 부분 신장절제술.<br>b) 요로상피암종의 근치적 외과 절제술 후 요로상피암종이나 전립선암종에 대한 보조 전신요법 또는 방사선 치료<br><br>**<u>시험 대상자 수</u>:**<br>시험대상자 700명의 무작위배정이 계획되었다. 709명이 무작위배정되었다(니볼루맙군 353명 및 위약군 356명). 699명이 투여 받았다(니볼루맙군 351명 및 위약군 348명). |
| 시험약물 | 대상약물 | 니볼루맙 |
| | 위약 | 생리식염수 또는 포도당 용액 |
| 시험내용 | 투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타 | 적합한 시험대상자가 눈가림된 방식으로 니볼루맙 단독요법 또는 위약에 1:1 비율로 무작위배정되었다.<br>무작위배정(다음으로 층화):<br>• 병리적 결절 상태(N+ vs N0/x이고 < 10개 결절 제거 vs N0이고 ≥ 10개 결절 제거)<br>• 종양 세포 PD-L1 발현(≥ 1% vs < 1% 또는 불확정)<br>• 시스플라틴 신보조 화학요법의 사용(유 vs 무) |

| | | |
|---|---|---|
| | | 무작위배정을 받기 위해 시험대상자는 종양 세포 PD-L1 발현 수준 분류(≥ 1%, < 1%, 불확정)가 중앙 실험실에서 결정되었어야 했다.<br><br>모든 시험대상자는 최대 1년 투여 기간 동안 질병 재발, 허용할 수 없는 독성, 동의 철회 시점까지 투여 받았다. 종양 영상 평가는 첫 투여일부터 제96주까지 12주 ± 1주마다, 제96주부터 제160주까지 16주 ± 2주마다, 그 후에는 비-요로상피 재발까지 또는 최대 5년 기간 동안 투여가 중단될 때까지(먼저 발생하는 시점 기준) 24주마다 수행되었다.<br>데이터 모니터링 위원회(DMC)가 수립되었으며 시험 중 정기적으로 모임을 가져 시험대상자 안전성을 모니터링하고 임상시험계획서의 안전성 및 유효성 고려사항에 대해 감독하였다.<br>**Figure 1.3.1.1-1: Study Design Schematic - CA209274**<br><br><br>Abbreviations: DFS = disease-free survival, IV = intravenous, OS = overall survival, PD-L1 = programmed death ligand-1, Q2W = every 2 weeks<br>시험대상자는 니볼루맙 단독요법 또는 위약을 투여 받았다. 니볼루맙 투여군에 무작위배정된 시험대상자는 니볼루맙 240 mg 정맥내(IV) 주입을 30분에 걸쳐 최대 1년 동안 2주마다(Q2W) 투여하였다. 위약군에 무작위배정된 시험대상자는 위약 IV 주입을 30분에 걸쳐 니볼루맙과 동일한 투여 일정으로 투여하였다.<br>개별 시험대상자의 독성 관리를 위한 용량 감량 또는 니볼루맙이나 상응 위약의 용량 증량은 허용되지 않았다.<br>니볼루맙 용량은 CA209274 임상시험계획서에 명시된 대로 특정 기준에 따라 투여 일시 중단, 연기 또는 중단될 수 있었다. |
| 평가변수 | 유효성 | **<u>일차 평가변수</u>**<br>**<u>무질병생존(DFS)</u>**<br>DFS는 시험자가 제공한 질병 재발일에 기초하여 프로그램에서 결정되었으며 무작위배정일부터 처음 문서화된 재발(국소 요로상피관, 국소 비-요로상피관 또는 원격) 또는 사망(모든 원인) 중 먼저 발생하는 시점까지의 기간으로 정의되었다. 국소 요로상피관의 질병 재발은 이차 원발성 UC라고 여겨지는 병변을 포함해 고위험 내지 중간 위험 비근육침습적 방광암(NMIBC) 및 하부 또는 상부 요로상피관의 새로운 침습적 UC(T2 이상으로 정의)로 정의되었다.<br>DFS의 일차 정의는 이후 요법/새로운 비-UC 원발성 암의 일자 또는 그 전에 마지막으로 평 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 가가능한 질병 평가 시 중도절단하여 이후 항암 요법과 새로운 비-UC 원발성 암을 감안하였다.<br>DFS의 이차 정의는 이후 항암 요법 시작 시 또는 그 후 발생한 질병 평가를 고려하였다. 중도절단 계획은 이 민감성 분석에서 새로운 항암 요법 중도절단이 무시되었다는 점을 제외하고 일차 DFS 정의와 동일하였다. DFS의 이차 정의는 새로운 비-UC 원발성 암의 일자 또는 그 전에 마지막으로 평가가능한 질병 평가 시 중도절단하여 새로운 비-UC 원발성 암을 설명하였다.<br>**2차 평가변수**<br>**비-요로상피 무재발생존(NUTRFS)**<br>NUTRFS는 시험자가 제공한 질병 재발일에 기초하여 프로그램에서 결정되었으며 무작위배정일부터 처음 문서화된 재발(국소 비-요로상피관 또는 원격) 또는 사망(모든 원인) 중 먼저 발생하는 시점까지의 기간으로 정의되었다.<br>NUTRFS의 정의는 이후 요법/새로운 비-UC 원발성 암의 일자 또는 그 전에 마지막으로 평가가능한 질병 평가 시 중도절단하여 이후 항암 요법과 새로운 비-UC 원발성 암을 감안하였다.<br><br>**탐색적 평가변수:**<br>**1) 무원격전이 생존(DMFS),**<br>무원격전이 생존(DMFS)은 무작위배정일부터 첫 원격 재발일(비국소) 또는 사망일(모든 원인) 중 먼저 발생하는 시점까지의 기간으로 정의되었다. 생존해 있고 원격 재발이 없는 시험대상자의 경우, DMFS는 마지막 질병 평가일자로 중도절단되었다.<br><br>**2) 다음 차수 전신 요법에서 무진행 생존(PFS2)**<br>다음 차수 전신 요법에서 무진행 생존(PFS2)은 무작위배정 시점부터 차후 다음 차수의 전신 항암 요법 후 시험자가 정의한 질병 진행 또는 차후 두 번째 다음 차수의 전신 항암 요법의 시작 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간으로 정의되었다. 생존해 있고 다음 차수의 전신 항암 요법 시작 후 진행이 없는 시험대상자는 마지막으로 알려져 있는 생존 일자로 중도절단되었다.<br><br>**3) PD-L1 종양 세포 발현 상태 및 PD-L1 복합 양성 점수에 따른 무질병 생존**<br>PD-L1 발현은 검증된 PD-L1 면역조직화학(IHC) 분석에 따라 평가가능한 종양 세포 최소 100개에서 종양 세포막 염색 백분율로 정의되었다. 이는 정량가능한 PD-L1 발현이라고 한다. PD-L1 염색을 정량할 수 없는 경우, 이는 다음과 같이 추가적으로 분류되었다.<br>• 불확정: 부적절한 검체 준비 및 처리 때문이 아닌 종양 검체의 생물학으로 인한 사유로 종양 세포막 염색이 지장을 받음.<br>• 평가 불가: 종양 조직 검체가 최적으로 수집되거나 준비되지 않고 PD-L1 발현을 정량할 수 없거나 정확히 규정할 수 없음.<br>종양 세포 PD-L1 발현이 누락된 시험대상자는 평가에 이용할 수 있는 종양 조직 검체가 없는 시험대상자였다. 종양 세포 PD-L1 발현은 IRT 및 임상 데이터베이스에서 수집되었다.<br>PD-L1 복합 양성 점수(CPS)는 단일 판독을 사용해 조직 검체에서 살아 있는 종양 세포의 비율로 PD-L1 양성 종양 및 면역 세포 수를 제공한다.<br>PD-L1 CPS = (PD-L1 양성 종양 및 면역 세포[림프구 + 대식세포] 수 / 평가 가능한 종양 영 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 역에서 살아 있는 종양 세포 총 수) x 100<br>계산된 최대 CPS가 클 수 있지만 실제 최대 CPS는 100으로 정의되었다. CPS 값은 0 ~ 100 범위일 수 있다. |
| | 안전성 | 안전성 평가는 사망, 중대한 이상사례(SAE), 중단을 야기한 이상사례(AE), 전체 AE, 선정된 AE, 면역 매개 AE(IMAE), 기타 특별 관심 대상 이상사례(OESIs)의 빈도, 특별 임상 실험실 평가 및 활력징후 측정에 기초하였다. |
| | 기타 | 면역원성은 탐색적 목적이며 니볼루맙에 대한 혈청 항약물 항체(ADA) 및 중화 ADA 반응으로 평가하였다. 환자 보고 결과(PRO)[건강 관련 삶의 질(HRQoL)]가 또 다른 탐색적 목적이었다. HRQoL 척도는 EQ-5D 유용성 지수 EuroQol 3수준 버전과 EQ-5D 시각상사척도(VAS), 유럽 암연구 및 치료 기관(EORTC) QLQ-C30 설문지 등을 포함했다. |
| 통계분석 | | **<표본 크기 및 검정력>**<br>이 시험의 표본 크기는 니볼루맙 투여에 무작위배정된 시험대상자와 위약 투여에 무작위배정된 시험대상자 간 DFS 분포 비교에 기초하였다. 두 가지 일차 비교가 있었다: 모든 무작위배정 시험대상자와 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자 대상, 각각 배정된 전체 1형 오류 2.5%(양측).<br>과거 데이터에 기초하여 대조군에서 DFS 분포 중앙값은 치유율에 사용된 5년 DFS 비율 32%로 12개월이라고 추정되었다 또한, 대조군 DFS 분포는 종양 세포 PD-L1 발현 수준에 따라 달라지지 않는다고 가정되었다. 실험군에서 종양 세포 PD-L1 발현 수치가 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자와 모든 무작위배정 집단에서 치유율은 각각 54% 및 47%로 목표되었으며, 비치유 집단은 대조군과 동일한 분포를 따른다고 가정되었다. 위약 대비 니볼루맙의 영향이 지연된다고 가정되었다. 전이성 흑색종에서 니볼루맙과 이필리무맙을 비교한 시험(CheckMate 23860)은 니볼루맙에 대한 3개월 지연된 영향을 제시하였으므로 실험군에 대해 사용된 모델도 실험군에 대한 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자 및 모든 무작위배정 집단에서 3개월 지연 영향을 가정하였다.<br><br>DFS에 대한 가정에 따라 약 700명이 니볼루맙군과 대조군에 각각 1:1 비율로 무작위배정되었다.<br>• 모든 무작위배정 시험대상자에서 약 410건의 DFS 사례는 전체 1형 오류 2.5%(양측)로 평균 HR 0.72를 검출하는 약 87%의 검정력을 제공한다고 여겨졌다.<br>• 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자(약 294명)에서 약 162건의 DFS 사례는 전체 1형 오류 2.5%(양측)로 평균 HR 0.61을 검출하는 약 80%의 검정력을 제공한다고 여겨졌다.<br>중간 DFS 분석은 각 집단에서 85% DFS 사례가 관찰되었을 때 실시하도록 하였다(즉, 모든 무작위배정 시험대상자 및 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 각각 DFS 사례 348건 및 137건). 각 DFS 비교에 대한 알파 수준은 East v6에서 O'Brien-Fleming 경계 유형과 Lan-DeMets 알파 소비 함수를 사용해 계획된 중간분석에 대해 보정하게 하였다.<br>DFS가 유의하다면, 전체 알파 2.5%(양측)에서 계층 절차를 사용해 각 군에서 이차 평가변수 OS를 공식적으로 비교할 계획이었다. 두 번의 중간 OS 분석이 수행되도록 계획되었다. 각 OS 비교에 대한 알파 수준은 East v6에서 O'Brien-Fleming 경계 유형과 Lan-DeMets 알파 소비 함수를 사용해 계획된 중간분석에 대해 보정하게 하였다.<br>중간 DFS 분석이 두 집단 모두에서 사전에 규정된 통계적 유의성 경계에 도달하면 모든 무 |

작위배정 시험대상자 및 종양 세포 PD-L1 발현 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 각각 OS 사례의 약 57% 및 55%에서 첫 중간 OS 분석이 계획되었다. 이차 중간 OS 분석은 각 집단에서 OS 사례의 약 75%가 관찰되었을 때 실시하도록 하였다.

**Figure 8.5-1: Hierarchical procedure with group sequential testing in the all randomized population**

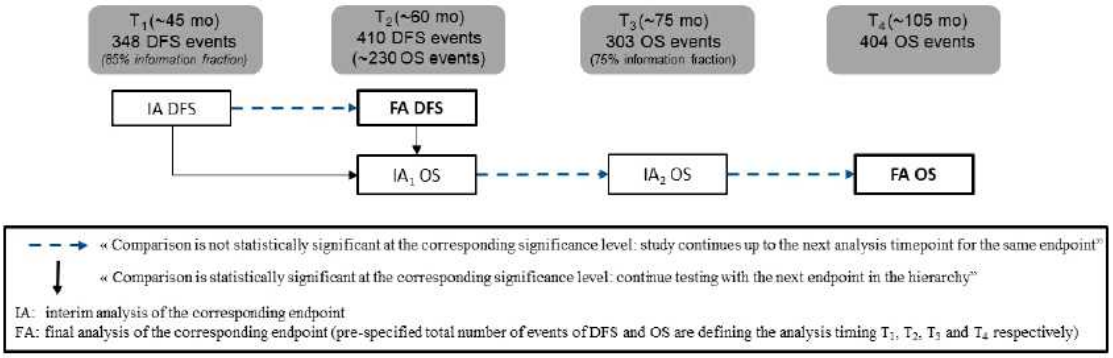
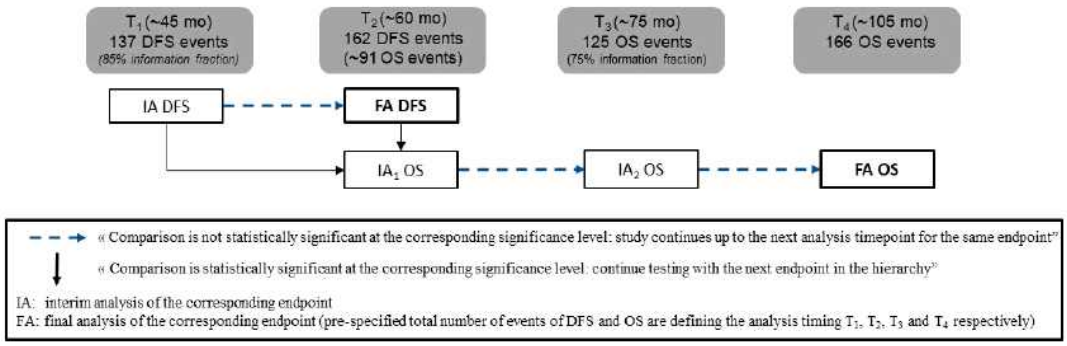



**Figure 8.5-2: Hierarchical procedure with group sequential testing in the subjects with PD-L1 >=1%**




**DFS 중간 분석:**

2020년 8월 27일 자료마감의 2021년 4월 13일 DBL 시점에 모든 무작위배정된 모든 시험대상자 중 실제 DFS 사례 수는 374례(전체 DFS 사례의 91.2%)였다. DFS에 대한 IA가 수행되었으며 DFS에 대한 통계적 유의성 경계(관찰된 p값 = 0.0008)를 넘어갔다(조정된 알파 = 0.01784).

2020년 8월 27일 DBL 시점에서 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자 중 실제 DFS 사례 수는 136례(전체 DFS 사례의 84.0%)였다. DFS에 대한 중간분석이 수행되었으며 DFS에 대한 통계적 유의성 경계(관찰된 p값 = 0.0005)를 넘어갔다(조정된 알파 = 0.01282).

전체 무작위배정 집단과 PD-L1 ≥ 1% 집단에서 DFS는 IA 시 위약 대비 니볼루맙의 우월성을 입증하였으며, 중간 층화 로그순위검정의 p값이 최종 일차 분석 결과라고 여겨졌다.

* 기존 CA209274 일차 CSR1의 무질병 생존(DFS) 데이터에서 증례기록지(CRF)에 데이터가 수집된 시험대상자 24명에 대해 DFS 상태(중도절단 vs. 사례: 재발 또는 사망) 및/또는 시간(재발일)에 영향을 미치는 오류가 있는 것이 확인된 후 CSR 수정하였다. 제한된 데이터베이스 재잠금 및 재분석이 2021년 4월 13일에 수행되었으며 이런 시험대상자 24명에 대해 수정된 데이터와 2020년 8월 27일 데이터 마감일 안에 새로 추가된 데이터가 포함되었다. 전반적

| | | |
|---|---|---|
| | | 으로, 이러한 데이터베이스 수정 및 업데이트 결과 34명에서 DFS 사례 유형 및/또는 일자에 영향을 미치는 날짜 변경이 이루어졌으며(오류가 있는 시험대상자 24명+정보가 새로 입력되거나 업데이트된 10명), 67명에서 DFS 중도절단 일자가 업데이트되었다.<br>2021년 4월 13일 DBL부터 생성된 DFS, NUTRFS, DMFS에 대한 신규 데이터세트 및 결과는 유효성 결과의 전반적 해석에 어떠한 영향도 미치지 않는다.<br><br>**OS에 대한 중간 분석:**<br>첫 OS IA는 전체 무작위배정 시험대상자 및 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 시험대상자에서 각각 계획된 총 사망 404례 중 약 230례 사망(56.9%)과 계획된 총 사망 162례 중 약 91례 사망(56.2%)이 관찰되었을 때 실시하도록 계획되었다. 이 사망 수는 DFS IA가 이루어졌을 때 도달되지 않았기 때문에 OS IA가 수행되지 않았다. |
| 결과 (도표화 자료 등) | 인구학적 정보 | **시험 대상자 수**: 계획 700명, 무작위배정 709명 (니볼루맙군 353명, 위약군 356명)<br>- 투여받은 시험자 699명(98.6%)(니볼루맙군 351명(99.4%), 위약군 348명(97.8%))<br><br>**PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자**<br>PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 시험대상자 분포는 모든 무작위배정 시험대상자와 일관적이었다.<br>종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자 282명(니볼루맙군 140명 및 위약군 142명) 중 278명(98.6%)이 투여 받았다(니볼루맙 139명[99.3%] 및 위약 139명[97.9%]).<br><br>**인구통계 및 베이스라인 특징**<br>모든 무작위배정 시험대상자에 대한 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 일반적으로 니볼루맙군과 위약군간 균형이 맞았으며 방광 또는 상부 요로에 기원한 MIUC의 근치적 절제술을 받았고 재발 위험이 높은 집단을 나타냈다.<br>전체적으로 모든 무작위배정 시험대상자의 나이 중앙값이 67.0세였다. 대부분의 시험대상자가 백인(75.6%), 남성(76.2%)이고 ECOG PS(증례기록지[CRF]에 기초)가 0 (62.8%)이었다. 주요 종양 유형은 방광암(시험대상자 79.0%)이었다. CRF에 따르면 모든 무작위배정 시험대상자의 0.7%, 1.7%, 1.0%, 3.8%, 17.9%, 57.8%, 16.8%가 각각 절제술 당시 병기 pTX, pT0, pTIS, pT1, pT2, pT3, pT4A 질병(종양 병기)이었다.<br>종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 모든 무작위배정 시험대상자와 일관적이었다. 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 시험대상자에서 인구통계 및 질병 특징은 두 투여군 간 균형이 맞았다. |

**Table 3.1.2-1: Key Baseline Demographic and Disease Characteristics in All Randomized Subjects and Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 Expression ≥ 1%**

| | All Randomized | | | All Randomized PD-L1 ≥ 1% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 356) | Nivolumab (N = 353) | Total (N = 709) | Placebo (N = 142) | Nivolumab (N = 140) | Total (N = 282) |
| Median age (range) | 67.0 (42, 88) | 66.0 (30, 92) | 67.0 (30, 92) | 66.0 (45, 84) | 66.0 (34, 92) | 66.0 (34, 92) |
| Male [Sex], n (%) | 275 (77.2) | 265 (75.1) | 540 (76.2) | 112 (78.9) | 101 (72.1) | 213 (75.5) |
| White [Race], n (%) | 272 (76.4) | 264 (74.8) | 536 (75.6) | 109 (76.8) | 104 (74.3) | 213 (75.5) |
| Country by Geographic Region, n (%) | | | | | | |
| United States | 53 (14.9) | 49 (13.9) | 102 (14.4) | 24 (16.9) | 17 (12.1) | 41 (14.5) |
| Europe | 171 (48.0) | 170 (48.2) | 341 (48.1) | 70 (49.3) | 73 (52.1) | 143 (50.7) |
| Asia | 74 (20.8) | 80 (22.7) | 154 (21.7) | 28 (19.7) | 33 (23.6) | 61 (21.6) |
| ROW | 58 (16.3) | 54 (15.3) | 112 (15.8) | 20 (14.1) | 17 (12.1) | 37 (13.1) |
| Baseline ECOG PS | | | | | | |
| 0 | 221 (62.1) | 224 (63.5) | 445 (62.8) | 85 (59.9) | 86 (61.4) | 171 (60.6) |
| 1 | 125 (35.1) | 122 (34.6) | 247 (34.8) | 53 (37.3) | 51 (36.4) | 104 (36.9) |
| 2 | 9 (2.5) | 7 (2.0) | 16 (2.3) | 4 (2.8) | 3 (2.1) | 7 (2.5) |
| Tumor type | | | | | | |
| Urinary bladder | 281 (78.9) | 279 (79.0) | 560 (79.0) | 117 (82.4) | 113 (80.7) | 230 (81.6) |
| Renal Pelvis | 52 (14.6) | 44 (12.5) | 96 (13.5) | 14 (9.9) | 19 (13.6) | 33 (11.7) |
| Ureter | 23 (6.5) | 30 (8.5) | 53 (7.5) | 11 (7.7) | 8 (5.7) | 19 (6.7) |
| Receipt of neo-adjuvant cisplatin based chemotherapy (based on clinical database) | | | | | | |
| Yes | 155 (43.5) | 153 (43.3) | 308 (43.4) | 61 (43.0) | 57 (40.7) | 118 (41.8) |
| No | 201 (56.5) | 200 (56.7) | 401 (56.6) | 81 (57.0) | 83 (59.3) | 164 (58.2) |

| | All Randomized | | | All Randomized PD-L1 ≥ 1% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 356) | Nivolumab (N = 353) | Total (N = 709) | Placebo (N = 142) | Nivolumab (N = 140) | Total (N = 282) |
| Pathologic stage at resection in patients with neo-adjuvant cisplatin-based chemotherapy (based on clinical database) | | | | | | |
| Tumor Stage | | | | | | |
| PTX | 0 | 3 (0.8) | 3 (0.4) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.7) |
| PT0 | 5 (1.4) | 5 (1.4) | 10 (1.4) | 2 (1.4) | 3 (2.1) | 5 (1.8) |
| PTIS | 3 (0.8) | 4 (1.1) | 7 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| PT1 | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 6 (0.8) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.7) |
| PT2 | 52 (14.6) | 46 (13.0) | 98 (13.8) | 20 (14.1) | 16 (11.4) | 36 (12.8) |
| PT3 | 68 (19.1) | 68 (19.3) | 136 (19.2) | 29 (20.4) | 26 (18.6) | 55 (19.5) |
| PT4A | 23 (6.5) | 24 (6.8) | 47 (6.6) | 9 (6.3) | 8 (5.7) | 17 (6.0) |
| Nodes stage with node density | | | | | | |
| N0/x with < 10 nodes removed | 26 (7.3) | 27 (7.6) | 53 (7.5) | 11 (7.7) | 10 (7.1) | 21 (7.4) |
| N0 with ≥ 10 nodes removed | 42 (11.8) | 41 (11.6) | 83 (11.7) | 19 (13.4) | 20 (14.3) | 39 (13.8) |
| N1 | 34 (9.6) | 34 (9.6) | 68 (9.6) | 14 (9.9) | 13 (9.3) | 27 (9.6) |
| N2 | 39 (11.0) | 43 (12.2) | 82 (11.6) | 14 (9.9) | 13 (9.3) | 27 (9.6) |
| N3 | 13 (3.7) | 8 (2.3) | 21 (3.0) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 4 (1.4) |

| | All Randomized | | | All Randomized PD-L1 ≥ 1% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 356) | Nivolumab (N = 353) | Total (N = 709) | Placebo (N = 142) | Nivolumab (N = 140) | Total (N = 282) |
| Pathologic stage at resection in patients without neo-adjuvant cisplatin-based chemotherapy (based on clinical database) | | | | | | |
| Tumor Stage | | | | | | |
| PTX | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.3) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.7) |
| PT0 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) |
| PTIS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PT1 | 11 (3.1) | 10 (2.8) | 21 (3.0) | 2 (1.4) | 2 (1.4) | 4 (1.4) |
| PT2 | 13 (3.7) | 16 (4.5) | 29 (4.1) | 6 (4.2) | 3 (2.1) | 9 (3.2) |
| PT3 | 136 (38.2) | 138 (39.1) | 274 (38.6) | 54 (38.0) | 61 (43.6) | 115 (40.8) |
| PT4A | 39 (11.0) | 33 (9.3) | 72 (10.2) | 18 (12.7) | 15 (10.7) | 33 (11.7) |
| Nodes stage with node density | | | | | | |
| N0/x with < 10 nodes removed | 73 (20.5) | 67 (19.0) | 140 (19.7) | 27 (19.0) | 28 (20.0) | 55 (19.5) |
| N0 with ≥ 10 nodes removed | 46 (12.9) | 50 (14.2) | 96 (13.5) | 19 (13.4) | 22 (15.7) | 41 (14.5) |
| N1 | 38 (10.7) | 37 (10.5) | 75 (10.6) | 19 (13.4) | 16 (11.4) | 35 (12.4) |
| N2 | 37 (10.4) | 41 (11.6) | 78 (11.0) | 12 (8.5) | 15 (10.7) | 27 (9.6) |
| N3 | 7 (2.0) | 4 (1.1) | 11 (1.6) | 4 (2.8) | 2 (1.4) | 6 (2.1) |

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PS = performance status; ROW = rest of world.
Source: Table 5.1.2-1 (baseline demographics - all randomized subjects), Table 5.1.2-2 (baseline disease - all randomized subjects), Table 5.1.3.2-1 (prior cancer therapy - all randomized subjects), Table 5.2.2-1 (baseline demographics - all randomized subjects with tumor PD-L1 ≥ 1%), Table 5.2.2-2 (baseline disease - all randomized subjects with tumor PD-L1 ≥ 1%), and Table 5.2.3.2-1 (prior cancer therapy - all randomized subjects with tumor PD-L1 ≥ 1%) of the CA209274 Primary CSR[12]

유효성

DBL 시점에서 모든 무작위배정 시험대상자와 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 첫 OS IA를 수행하기 위한 사망 수(통계 설계에 따라)가 도달되지 않았기 때문에 BMS는 OS 및 DSS 결과(이차 평가변수)에 대한 눈가림을 유지하였다(모든 무작위배정 시험대상자 및 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 첫 OS IA에 대해 필요한 OS 사례가 각각 202/230건 및 77/91건 발생하였다).

DBL 시점에서 추적관찰 기간 중앙값은 니볼루맙군 및 위약군의 모든 무작위배정 시험대상자에서 각각 20.90개월 및 19.48개월이었다. 종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 추적관찰 중앙값은 니볼루맙군에서 22.11개월이었고 위약군에서 18.69개월이었다. 최소 추적관찰 기간은 모든 무작위배정 시험대상자에서 5.9개월이었고 종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 6.3개월이었다.

**Table 3.3-1: Summary of Key Efficacy Results**

| Efficacy Parameter | All Randomized | | All Randomized PD-L1 ≥ 1% | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 356) | Nivolumab (N = 353) | Placebo (N = 142) | Nivolumab (N = 140) |
| **PRIMARY ENDPOINTS** | | | | |
| **DFS Primary Definition** | | | | |
| Events, n (%) | 204 (57.3) | 170 (48.2) | 81 (57.0) | 55 (39.3) |
| Median DFS (95% CI), mo.[a] | 10.84 (8.25, 13.86) | 20.76 (16.49, 27.63) | 8.41 (5.59, 21.19) | N.A. (21.19, N.A.) |
| HR[b] (% CI) | 0.70 (98.22% CI: 0.55, 0.90) | | 0.55 (98.72% CI: 0.35, 0.85) | |
| Stratified log-rank p-value[c] | 0.0008[d] | | 0.0005[e] | |
| Rate at 6 months (95% CI), %[a] | 60.3 (54.9, 65.3) | 74.9 (69.9, 79.2) | 55.7 (46.8, 63.6) | 74.5 (66.2, 81.1) |

| SECONDARY ENDPOINTS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **NUTRFS** | | | | |
| Events, n (%) | 190 (53.4) | 162 (45.9) | 78 (54.9) | 54 (38.6) |
| Median NUTRFS (95% CI), mo.[a] | 13.70 (8.41, 20.34) | 22.93 (19.15, 33.41) | 10.84 (5.65, 22.14) | N.A. (24.57, N.A.) |
| HR (95% CI)[b] | 0.72 (0.59, 0.89) | | 0.55 (0.39, 0.79) | |
| Rate at 6 months (95% CI), %[a] | 62.7 (57.3, 67.6) | 77.0 (72.1, 81.1) | 56.7 (47.8, 64.6) | 75.3 (67.0, 81.7) |

| EXPLORATORY ENDPOINTS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **DMFS** | | | | |
| Events, n (%) | 152 (42.7) | 132 (37.4) | 61 (43.0) | 47 (33.6) |
| Median DMFS (95% CI), mo.[a] | 29.54 (16.69, N.A.) | 40.54 (22.37, N.A.) | 21.19 (10.55, N.A.) | N.A. (25.79, N.A.) |
| HR (95% CI)[b] | 0.75 (0.59,0.94) | | 0.61 (0.42, 0.90) | |
| Rate at 6 months (95% CI), %[a] | 69.8 (64.5, 74.4) | 82.5 (78.0, 86.2) | 65.7 (56.8, 73.3) | 78.7 (70.7, 84.8) |
| **PFS2** | | | | |
| Events, n (%) | 125 (35.1) | 108 (30.6) | 54 (38.0) | 36 (25.7) |
| Median PFS2 (95% CI), mo.[a] | 40.67 (29.57, N.A.) | 44.02 (37.98, N.A.) | 39.43 (25.20, N.A.) | N.A. (37.13, N.A.) |
| HR (95% CI)[b] | 0.79 (0.61, 1.02) | | 0.60 (0.39, 0.91) | |
| Rate at 6 months (95% CI), %[a] | 88.7 (84.8, 91.6) | 95.1 (92.2, 96.9) | 86.5 (79.4, 91.3) | 94.1 (88.5, 97.0) |

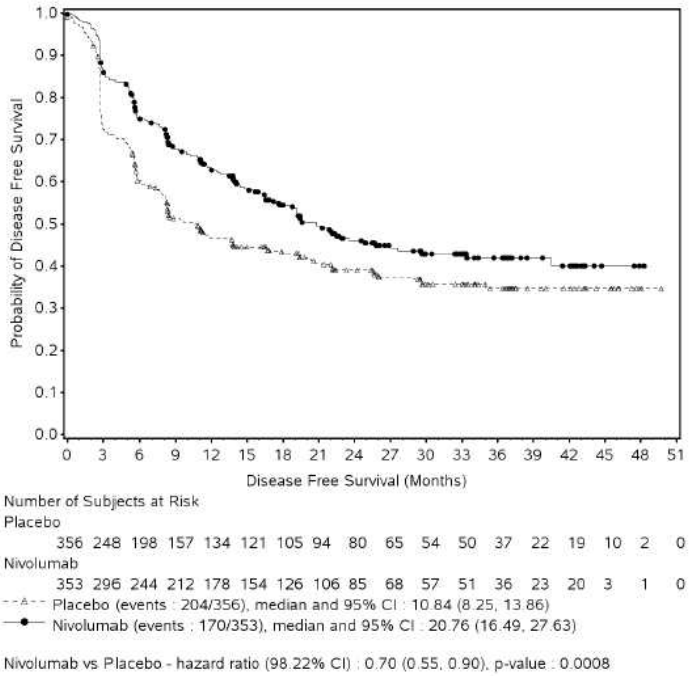
**모든 무작위배정 시험대상자에서 유효성**

**모든 무작위배정 시험대상자에서 무질병 생존(일차 평가변수)**

보조 요법으로서 니볼루맙은 모든 무작위배정 시험대상자 집단에서 위약 대비 일차 평가변수인 DFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 개선을 입증하였다: HR = 0.70 (98.22% CI: 0.55, 0.90); 층화된 로그순위검정 p값 = 0.0008(통계적 유의성 p값 경계 < 0.01784); DFS 중앙값: 니볼루맙 vs. 위약에서 각각 20.76개월(95% CI: 16.49, 27.63) vs. 10.84개월(95% CI: 8.25, 13.86)

- DFS에 대한 K-M 곡선은 3개월 후 니볼루맙에 바람직하게 분리되었다.

**Figure 3.4-1: Kaplan-Meier Plot of Disease-free Survival (Primary Definition) – All Randomized Subjects (Updated with Reanalysis)**




- DFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(74.9% [95% CI: 69.9, 79.2] vs 60.3% [95% CI: 54.9, 65.3])
- 가장 흔한 DFS 재발 유형은 원격 재발이었다(니볼루맙군 108명[30.6%] 104명 [29.5%], 위약군 127명[35.7%]). 두 번째로 흔한 DFS 재발 유형은 국소 비-요로상피 재발이었다(니볼루맙군 34명[9.6%] 33명[9.3%], 위약군 44명[12.4%]).
- DBL까지 니볼루맙군 183명(51.8%) 및 위약군 152명(42.7%)이 중도절단되었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군 131명[37.1%], 위약군 109명 [30.6%]).
- 이후 항암 요법 시작 시 또는 그 후 발생한 질병 평가를 고려한 이차 정의를 사용한 DFS 분석(니볼루맙 vs 위약: (HR = 0.70 [98.22% CI: 0.55, 0.90]; p = 0.0006)은 일차 DFS 정의에 대한 분석과 일관적이었다.
- 마지막 질병 평가일부터 임상 자료마감일까지의 시간(즉, 추적관찰의 현행성)은 대부분의 시험대상자에서 0개월(현재)이었으며(니볼루맙군 243명[68.8%] 및 위약군 242명[68.0%]), 니볼루맙군에서 73명(20.7%) 및 위약군에서 83명(23.3%)이 >0 및 <3개월 이내였다.
- 민감성 분석 결과는 일차 DFS 분석과 일관적이었고 일차 분석 결과의 강건성을 확인한다.
- DFS의 다변량 분석에서 나이(< 65세 vs ≥ 65세), 성별(남성 vs 여성), 베이스라인 ECOG 상태(0 vs 1 vs 2), 병리적 상태(pT0-2 vs. pT3 vs. pT4)에 대해 조정했을 때 투여 영향은 일차 DFS 분석과 일치하였다. 병리적 상태 pT0-2 vs pT4는 DFS에 대한 유의한 예후 인자였다(CSR Table S.5.32.1).

<u>하위군별 무질병 생존</u>

모든 무작위배정 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 이전 신보조 시스플라틴 요법, 종양 세포 PD-L1 상태 및 결절 상태 등의 층화인자(임상 데이터베이스에 기초)를 포함해 대부분 하위군의 DFS HR은 위약보다 니볼루맙에 바람직하였다(HR < 1). 위약 대비 니볼루맙의 점 추

정치가 1을 초과하는 유일한 하위군은 상부 요로상피관(신우 및 요관)에 질병이 있는 시험대상자 및 신보조 시스플라틴 요법에 부적합하거나 이를 받고자 하지 않은 환자였지만 최초 종양 기원 및 이전 시스플라틴 상태의 모든 하위군의 95% CI 경계가 중복되었다. 또한, 일부 하위군에서 표본 크기가 작고 사례 수가 적기 때문에 이런 하위군 분석 결과는 주의 깊게 해석해야 한다.

**Figure 3.5-1:** **Forest Plot of Treatment Effect on Disease-free Survival (Primary Definition) in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects (Updated with Reanalysis)**

| | Placebo N | Placebo N of Events (N of subjects) | Placebo mDFS (1) (95% CI) | Nivolumab N | Nivolumab N of Events (N of subjects) | Nivolumab mDFS (1) (95% CI) | Hazard Ratio (2) (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 709 | 204 (356) | 10.84 (8.25, 13.86) | 170 (353) | 20.76 (16.49, 27.63) | 0.70 (0.57, 0.86) | |
| Age Categorization I | | | | | | | |
| < 65 | 291 | 70 (136) | 13.57 (8.25, N.A.) | 74 (155) | 23.56 (15.64, N.A.) | 0.77 (0.55, 1.07) | |
| >= 65 and < 75 | 295 | 100 (164) | 8.44 (7.66, 16.89) | 64 (131) | 19.29 (14.16, N.A.) | 0.68 (0.49, 0.94) | |
| >= 75 | 123 | 34 (56) | 8.31 (5.45, 22.14) | 32 (67) | 22.11 (11.10, N.A.) | 0.63 (0.38, 1.06) | |
| Sex | | | | | | | |
| Male | 540 | 156 (275) | 11.10 (8.28, 19.35) | 125 (265) | 21.19 (17.35, 33.41) | 0.68 (0.54, 0.87) | |
| Female | 169 | 48 (81) | 8.21 (5.49, 20.34) | 45 (88) | 18.89 (8.74, N.A.) | 0.76 (0.50, 1.16) | |
| Race | | | | | | | |
| White | 536 | 162 (272) | 9.63 (8.21, 13.70) | 126 (264) | 21.88 (17.68, 33.41) | 0.65 (0.52, 0.83) | |
| Black or African American | 5 | 3 (3) | 5.82 (2.14, 20.04) | 1 (2) | N.A. (2.92, N.A.) | N.A. | |
| Asian | 155 | 35 (75) | 25.95 (5.78, N.A.) | 37 (80) | 19.45 (8.74, N.A.) | 0.83 (0.51, 1.35) | |
| American Indian or Alaska Native | 1 | 0 (0) | N.A. | 1 (1) | 2.79 (N.A., N.A.) | N.A. | |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 (0) | N.A. | 0 (0) | N.A. | N.A. | |
| Other | 11 | 3 (5) | 4.96 (2.73, N.A.) | 5 (6) | 4.01 (1.68, N.A.) | N.A. | |
| Not Reported | 1 | 1 (1) | 1.54 (N.A., N.A.) | 0 (0) | N.A. | N.A. | |
| Region | | | | | | | |
| US | 102 | 36 (53) | 5.62 (2.83, 11.66) | 24 (49) | 18.89 (9.30, N.A.) | 0.45 (0.26, 0.80) | |
| Europe | 341 | 96 (171) | 13.70 (8.54, 22.11) | 87 (170) | 20.80 (15.64, 33.41) | 0.84 (0.63, 1.13) | |
| Asia | 154 | 34 (74) | 25.95 (5.78, N.A.) | 37 (80) | 19.45 (8.74, N.A.) | 0.85 (0.52, 1.39) | |
| Rest of World | 112 | 38 (58) | 5.65 (2.89, 8.21) | 22 (54) | 25.79 (13.80, N.A.) | 0.39 (0.21, 0.72) | |
| Baseline ECOG Status | | | | | | | |
| 0 | 445 | 126 (221) | 10.87 (8.21, 16.89) | 105 (224) | 22.37 (16.46, N.A.) | 0.69 (0.53, 0.90) | |
| 1 | 247 | 71 (125) | 11.07 (5.78, 20.04) | 64 (122) | 19.15 (11.86, 29.67) | 0.77 (0.54, 1.09) | |
| 2 | 16 | 7 (9) | 7.85 (1.54, N.A.) | 1 (7) | N.A. (11.01, N.A.) | N.A. | |
| Not Reported | 1 | 0 (1) | N.A. | 0 (0) | N.A. | N.A. | |
| Baseline Hemoglobin | | | | | | | |
| <10 g/dL | 46 | 17 (27) | 5.62 (2.79, N.A.) | 8 (19) | 16.26 (3.19, N.A.) | 0.30 (0.08, 1.06) | |
| >=10 g/dL | 653 | 185 (321) | 11.07 (8.31, 17.94) | 162 (332) | 20.80 (17.05, 27.63) | 0.72 (0.58, 0.88) | |
| Not Reported | 10 | 2 (8) | N.A. (0.03, N.A.) | 0 (2) | N.A. | N.A. | |
| Baseline Creatinine Clearance | | | | | | | |
| <60 ml/min | 309 | 91 (158) | 8.41 (6.05, 20.34) | 83 (151) | 16.46 (10.78, 20.80) | 0.87 (0.64, 1.18) | |
| >=60 ml/min | 388 | 111 (189) | 11.10 (8.28, 19.35) | 86 (199) | 29.67 (19.42, N.A.) | 0.58 (0.44, 0.78) | |
| Not Reported | 12 | 2 (9) | N.A. (0.03, N.A.) | 1 (3) | 14.75 (N.A., N.A.) | N.A. | |
| Initial Tumor Origin | | | | | | | |
| Urinary Bladder | 560 | 166 (281) | 8.41 (7.26, 13.57) | 129 (279) | 21.88 (17.35, 40.54) | 0.62 (0.49, 0.78) | |
| Renal Pelvis | 96 | 25 (52) | 25.95 (8.25, N.A.) | 24 (44) | 19.45 (6.41, N.A.) | 1.23 (0.67, 2.23) | |
| Ureter | 53 | 13 (23) | 8.44 (5.42, N.A.) | 17 (30) | 11.10 (5.59, 27.04) | 1.56 (0.70, 3.48) | |
| Minor Histological Variants | | | | | | | |
| Presence | 286 | 76 (141) | 11.37 (8.25, 21.19) | 70 (145) | 21.19 (15.64, 40.54) | 0.73 (0.53, 1.02) | |
| Absence | 423 | 128 (215) | 8.41 (6.14, 16.89) | 100 (208) | 19.29 (15.05, 33.41) | 0.69 (0.53, 0.90) | |

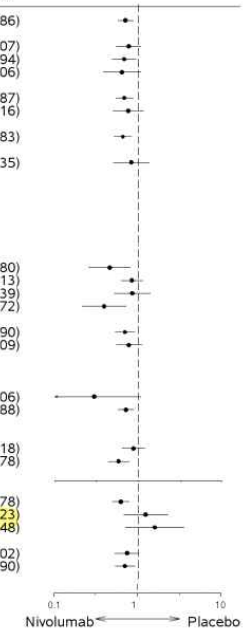
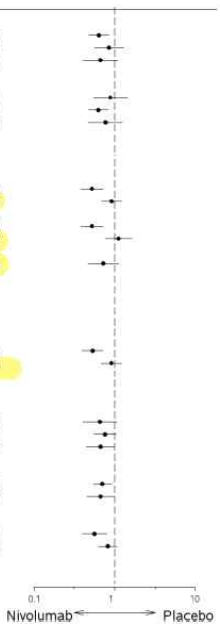



**Figure 3.5-1:** **Forest Plot of Treatment Effect on Disease-free Survival (Primary Definition) in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects (Updated with Reanalysis)**

| | Placebo N | Placebo N of Events (N of subjects) | Placebo mDFS (1) (95% CI) | Nivolumab N | Nivolumab N of Events (N of subjects) | Nivolumab mDFS (1) (95% CI) | Hazard Ratio (2) (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pathological Lymph Node Status | | | | | | | |
| N+ | 335 | 116 (168) | 6.47 (5.45, 8.34) | 95 (167) | 16.07 (11.10, 19.42) | 0.64 (0.48, 0.85) | |
| N0/x With <10 Nodes Removed | 193 | 50 (99) | 20.34 (8.44, N.A.) | 46 (94) | 20.76 (10.22, N.A.) | 0.85 (0.57, 1.28) | |
| N0 With >= 10 Nodes Removed | 179 | 37 (88) | N.A. (10.87, N.A.) | 29 (91) | N.A. (27.63, N.A.) | 0.67 (0.41, 1.10) | |
| Not Reported | 2 | 1 (1) | 9.63 (N.A., N.A.) | 0 (1) | N.A. | N.A. | |
| Pathological Status | | | | | | | |
| pT0-2 | 166 | 40 (86) | 20.04 (11.37, N.A.) | 35 (80) | 27.63 (15.05, N.A.) | 0.88 (0.54, 1.43) | |
| pT3 | 410 | 120 (204) | 8.41 (7.62, 13.70) | 97 (206) | 20.76 (16.26, N.A.) | 0.63 (0.48, 0.82) | |
| pT4a | 119 | 40 (62) | 6.08 (4.70, 25.66) | 36 (57) | 15.64 (7.62, 19.55) | 0.77 (0.47, 1.25) | |
| Other | 12 | 3 (3) | 5.09 (1.41, 7.26) | 1 (9) | N.A. (13.96, N.A.) | N.A. | |
| Not Reported | 2 | 1 (1) | 2.83 (N.A., N.A.) | 1 (1) | 11.43 (N.A., N.A.) | N.A. | |
| Use of Prior Neo-adjuvant Cisplatin Therapy | | | | | | | |
| Yes | 308 | 100 (155) | 8.21 (5.62, 10.84) | 70 (153) | 19.29 (15.64, N.A.) | 0.52 (0.38, 0.71) | |
| No | 401 | 104 (201) | 16.69 (8.44, 29.54) | 100 (200) | 21.19 (15.05, 27.63) | 0.92 (0.69, 1.21) | |
| Prior Cisplatin Status | | | | | | | |
| Received Neo-adjuvant | 308 | 100 (155) | 8.21 (5.62, 10.84) | 70 (153) | 19.29 (15.64, N.A.) | 0.52 (0.38, 0.71) | |
| Unwilling to Receive Neo-adjuvant | 231 | 47 (108) | 29.54 (13.70, N.A.) | 62 (123) | 22.11 (14.16, 29.67) | 1.12 (0.76, 1.64) | |
| Not Eligible to Receive Neo-adjuvant | 155 | 53 (85) | 8.25 (5.65, 16.69) | 34 (70) | 20.80 (8.41, N.A.) | 0.72 (0.46, 1.12) | |
| No Neo-adjuvant for Other Reason | 12 | 3 (6) | 6.08 (0.03, N.A.) | 4 (6) | 5.65 (2.56, N.A.) | N.A. | |
| Not Reported | 3 | 1 (2) | N.A. (2.89, N.A.) | 0 (1) | N.A. | N.A. | |
| Use of Any Prior Neo-adjuvant Systemic Therapy | | | | | | | |
| Yes | 319 | 104 (159) | 7.62 (5.62, 9.66) | 75 (160) | 19.15 (14.75, N.A.) | 0.53 (0.39, 0.72) | |
| No | 390 | 100 (197) | 19.35 (9.36, 34.99) | 95 (193) | 22.01 (16.46, 27.63) | 0.91 (0.69, 1.21) | |
| Time from IUC Surgery to Randomization (Days) | | | | | | | |
| 0-30 | 5 | 2 (3) | 11.20 (4.99, 11.20) | 0 (2) | N.A. | N.A. | |
| >30-60 | 149 | 40 (70) | 8.34 (5.62, 25.66) | 43 (79) | 14.42 (9.23, 22.01) | 0.66 (0.40, 1.06) | |
| >60-90 | 342 | 93 (177) | 16.69 (8.41, 25.95) | 78 (165) | 21.19 (15.64, N.A.) | 0.76 (0.55, 1.03) | |
| >90-120 | 198 | 62 (95) | 8.34 (5.68, 11.50) | 47 (103) | 27.04 (16.07, N.A.) | 0.67 (0.44, 1.00) | |
| >120 | 15 | 7 (11) | 5.62 (2.04, N.A.) | 2 (4) | N.A. (2.40, N.A.) | N.A. | |
| Smoking Status | | | | | | | |
| Current/Former | 484 | 141 (247) | 11.04 (8.28, 16.89) | 116 (237) | 21.19 (16.46, 33.41) | 0.70 (0.55, 0.90) | |
| Never Smoked | 215 | 61 (104) | 8.21 (4.86, 20.34) | 53 (111) | 19.45 (11.01, N.A.) | 0.67 (0.45, 0.98) | |
| Unknown | 10 | 2 (5) | N.A. (11.50, N.A.) | 1 (5) | N.A. (0.03, N.A.) | N.A. | |
| PD-L1 Status | | | | | | | |
| >=1% | 280 | 79 (141) | 10.84 (5.65, 22.14) | 55 (139) | N.A. (21.19, N.A.) | 0.56 (0.40, 0.80) | |
| <1% | 419 | 120 (209) | 11.07 (8.28, 16.69) | 114 (210) | 16.49 (13.80, 20.76) | 0.82 (0.63, 1.06) | |
| Indeterminate/Not Evaluable | 8 | 4 (5) | 2.86 (2.83, N.A.) | 1 (3) | N.A. (10.22, N.A.) | N.A. | |
| Not Reported | 2 | 1 (1) | 3.25 (N.A., N.A.) | 0 (1) | N.A. | N.A. | |

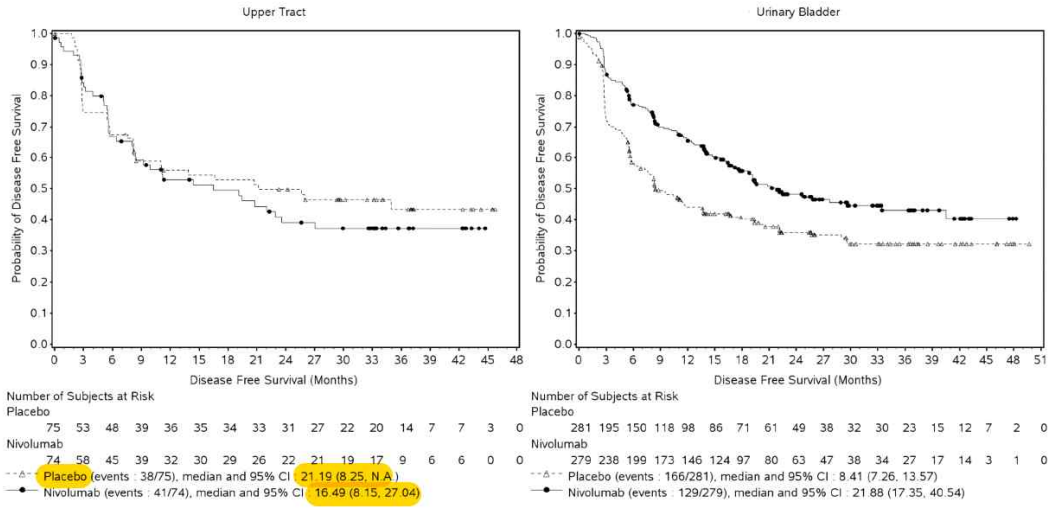



<초기 종양 기원에 대한 하위군 분석>

| | | 모든 무작위 배정 | |
|---|---|---|---|
| DFS | | 위약군 (356명) | 니볼루맙군 (353명) |
| 방광 | Events n(%) | 166/281명(78.9%) | 129/279명(79.0%) |
| | mDFS(95% CI), mo | 8.41(7.26, 13.57) | 21.88(17.35, 40.54) |
| | HR(95% CI) | 0.62(0.49, 0.78) | |
| 신우 | Events n(%) | 25/52명(14.6%) | 24/44명(12.5%) |
| | mDFS(95% CI), mo | 25.95(8.25, N.A.) | 19.45(6.41, N.A.) |
| | HR(95% CI) | HR 1.23(0.67, 2.23) | |
| 요관 | Events n(%) | 13/23명(6.5%) | 17/30명(8.5%) |
| | mDFS(95% CI), mo | 8.44(5.42, N.A.) | 14.75(N.A., N.A.) |
| | HR(95% CI) | HR 1.56(95% CI: 0.70, 3.48) | |

위약 치료군의 UTUC 시험대상자는 위약 치료군의 방광암(urinary bladder) 시험대상자보다 현저하게 우수한 결과를 나타냈고, 중앙값 DFS는 2배 이상이었다 (UTUC 위약 시험대상자에 대해 21.19개월 [95% CI: 8.25, N.A.]) vs 방광암 위약 시험대상자에 대해 8.41개월 [95% CI: 7.26, 13.57]).

**Figure 1:** **Kaplan-Meier Plot of Disease Free Survival (Primary Definition) - by Treatment Arm by Tumor Type - All Randomized Subjects**




UTUC 위약 치료군의 유효성 결과가 보다 우수한 것은 예상하지 못한 것이다. 이는 베이스라인 요인에서의 불균형성이 결과에 영향을 미쳤을 수 있다.

HR에서 관찰된 차이는 실제 림프절 상태(nodal status)를 과소추정한 것일 수 있다.

림프절 상태는 결과에 대한 주요 견인요인이며 UC에서 림프절 상태를 확실하게 판단하려면 절제한 림프절 수가 10개 이상이어야 한다. 절제한 림프절이 10개 미만인 시험대상자도 시험에 참여하기에 적합하며 그에 따라 층화되었으나, 이러한 시험대상자는 절제하지 않은 양성 림프절이 숨어 있을 수 있으며 그에 따라 림프절 상태가 과소 추정되었을 수 있다.

N0/x <10개인 UTUC 시험대상자가 더 많았다: UTUC의 경우 67.1% vs 방광암의 경우 16.6%. 이 시험에서 이 변수에서의 차이가 50% 차이로 확인됨에 따라 (67.1 vs 16.6%), UTUC 시험대상자에서 실제 림프절 상태는 과소추정 되었을 수 있고 방광암 시험대상자에 비해 숨겨진 림프절 전이 양성 UTUC 시험대상자가 잠재적으로 더 많을 수 있고, 이는 UTUC 환자의 결과에 영향을 미쳤을 수 있다. UTUC 환자에서 절제한 림프절 수가 치료군 간에 균형을 이루었으나 [UTUC: N0/x <10개인 시험대상자는 니볼루맙 치료군에서 63.5% (N = 47) vs 위약 치료군에서 70.7% (N = 53)], 숨겨진 림프절 전이 양성이 있는 실제 시험대상자 수가 불균형적

일 수 있고, 니볼루맙 치료군에 비해 위약 치료군에서 실제 N0 시험대상자 비율이 더 높을 수 있는 가능성이 있으며, 그에 따라 위약 UTUC 하위군 시험대상자의 유효성이 더 우수하였을 수 있다.
임상시험209274는 원발성 종양 위치에 따라 치료 효과에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 있도록 설계되지 않았고, 추가적으로 상부요로상피암(UTUC) 환자에게 위약군이 과잉성능(overperformance)가 있었으나, 예상치 못한 결과이고 문헌과 일치하지 않았다.
→ 방광암 환자군에 있어 강력한 효능 데이터를 기반으로 효능효과는 **근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)**으로 제안한다.

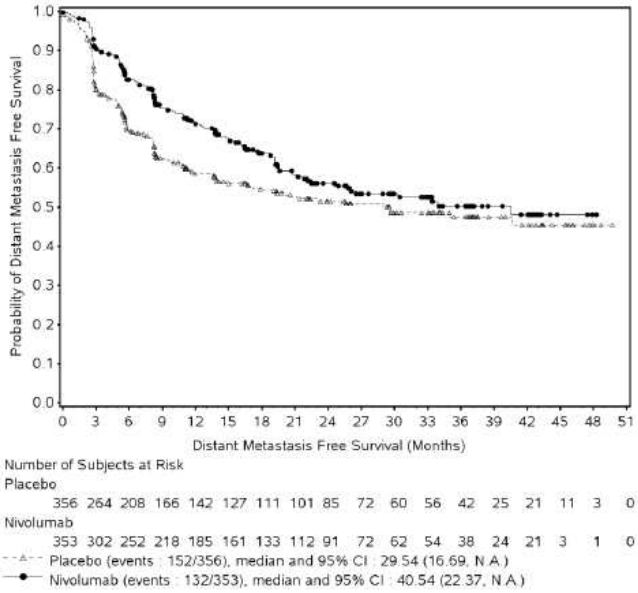
<시스플라틴 선행 항암화학요법을 받지 않은 환자에 대해 사용된 니볼루맙의 유익성>
이전에 시스플라틴 기반 선행 항암화학요법을 받은 시험대상자와 받지 않은 시험대상자 간에 치료 효과를 비교하였을 때, 원발성 종양의 근치적 절제술 전에 항암화학요법을 받은 시험대상자는 수술 전에 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자보다 유익성이 수치상 더 높은 수준이었다.
이는 HRs 차이 (이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받은 시험대상자 0.52 [95% CI: 0.38-0.71] vs 이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자 0.92 [95% CI: 0.69, 1.21]) 및 중앙값 DFS 차이 (중앙값 DFS: 이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받은 시험대상자에서 니볼루맙과 위약에 대해 각각 19.29개월 [95% CI: 15.64, N.A.] vs 8.21개월 [95% CI: 5.62, 10.84], 이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받지 않은 시험대상제서 니볼루맙과 위약에 대해 각각 21.19개월 [95% CI: 15.05, 27.63] vs 16.69개월 [95% CI: 8.44, 29.54])로 설명될 수 있다. 니볼루맙 보조 항암화학요법에 대한 중앙값은 두 하위군 간에 비슷하지만 (이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받은 시험대상자와 받지 않은 시험대상자에 대해 각각 19.29개월 [95% CI: 15.64, N.A.] 및 21.19개월 [95% CI: 15.05, 27.63]), 위약에 대한 중앙값은 차이가 있다 (각각 8.21개월 [95% CI: 5.62, 10.84] 및 16.69개월 [95% CI: 8.44, 29.54]). 선행 항암화학요법을 받은 위약 치료군 시험대상자와 비교하여 선행 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자에 대해 위약 치료군의 중앙값 DFS가 보다 긴 것은 임상적 관점에서 예상하지 못한 결과가 아니다.

| median DFS | 위약 (95% CI) | 니볼루맙군 (95% CI) | HR (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Cisplatin (Yes) (n=300) | 8.21 (5.62, 10.84) | 19.29 (15.64, N.A) | 0.52 (0.38, 0.71) |
| Cisplatin (No) (n=401) | 16.69 (8.44, 29.54) | 21.19 (15.05, 27.63) | 0.92 (0.69, 1.21) |

선행 항암화학요법에 대한 반응이 좋지 못한 것은 MIUC에서 예후가 더 나쁜 것과 관련이 있다. 이 시험에서, 선행 항암화학요법을 받았고 종양 병기가 ypT2-T4 또는 N+인 시험대상자는 시험 참여에 적합하였다. 이는 선행 항암화학요법에 대해 우수한 반응을 보인 시험대상자 (즉, ypT0/Ta/Tcis/T1 및 N0)가 시험에서 제외되었고 그에 따라, 예후가 보다 나쁜 환자가 선정되었음을 의미한다.
선행 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자는 종양 병기가 pT3-T4 또는 N+인 경우 시험 참여에 적합하였다. 그러한 환자 중 근치적 수술 전에 전신 치료를 받은 환자가 없었으므로, 선행 항암화학요법에 대한 반응에 따른 환자 선정은 없었고 그 결과, 잠재적으로 예후가 보다 좋은 시험대상자와 보다 나쁜 시험대상자가 함께 포함되었고, 선행 항암화학요법을 받지

| | | |
|---|---|---|
| | | 않은 시험대상자에 대해 위약 치료군에서 이후 보다 우수한 결과가 나타난 것으로 예상된다. 또한, 이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법 미실시군 (35%)에 비해 이전에 시스플라틴 선행 항암화학요법 실시군 (52%)에서 N+ 림프절 상태인 환자는 위약 치료군에서 더 많았고, 이는 선행 항암화학요법을 받은 위약 시험대상자에서 예후가 더 나쁜 것과 관련이 있다.<br>즉, 환자들은 이전에 시스플라틴 기반 선행 항암화학요법 여부에 관계없이, 니볼루맙 치료로부터 이득을 얻으며, 근치적 수술 전에 시스플라틴을 투여받은 환자에 대한 이득의 크기가 수치상 더 높았다. 이러한 차이는 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받은 하위군에서 예후가 더 나쁜 환자가 선정되었고, 선행 항암화학요법을 받지 않은 위약 환자와 비교하여 선행 항암화학요법을 받은 위약 환자의 중앙값 DFS가 더 짧은 것과 관련이 있을 수 있으나, 시스플라틴 선행 항암화학요법을 받거나 받지 않은 니볼루맙 치료군 환자들의 중앙값 DFS는 비슷하며 이는 시스플라틴 선행 항암화학요법의 실시 여부에 관계없이 일관된 치료가 있음을 제시한다. 이러한 결과는 이전에 선행 항암화학요법 실시 여부에 관계없이, 근육 침윤성 요로상피세포암이 있는 모든 시험대상자에서 니볼루맙의 긍정적인 유익성-위해성을 계속해서 뒷받침한다.<br><br>**<u>모든 무작위배정 시험대상자에서 비-요로상피 무재발 생존(이차 평가변수)</u>**<br>모든 무작위배정 시험대상자 집단에서 위약군 대비 니볼루맙군에서 임상적으로 관련된 NUTRFS 개선도 관찰되었다(HR = 0.72 [95% CI: 0.58, 0.89]; NUTRFS 중앙값: 니볼루맙 vs. 위약에서 각각 22.93 (95% CI: 19.15, 33.41) vs 13.70 (95% CI: 8.41, 20.34)<br>• NUTRFS에 대한 K-M 곡선은 3개월 후 니볼루맙에 바람직하게 분리되었다.<br>• NUTRFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(77.0% [95% CI: 72.1, 81.1] vs 62.7% [95% CI: 57.3, 67.6])<br>DBL에서 중도절단된 시험대상자 수는 니볼루맙군과 위약군에서 각각 191명(54.1%) 및 166명(46.6%)이었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군 134명[38.0%], 위약군 113명[31.7%])<br><br>하위군별 비-요로상피 무재발 생존<br>모든 무작위배정 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 이전 신보조 시스플라틴 요법, 종양 세포 PD-L1 상태 및 결절 상태 등의 층화인자(임상 데이터베이스에 기초)를 포함해 대부분 하위군의 NUTRFS는 위약보다 니볼루맙에 바람직하였다(HR < 1).<br><br>**모든 무작위배정 시험대상자에서 무원격전이 생존(탐색적 평가변수)**<br>니볼루맙 투여는 모든 무작위배정 시험대상자에서 임상적으로 유의한 DMFS 개선을 보였다: 중앙값 - 니볼루맙 vs. 위약 40.54 (95% CI: 22.37, N.A.) vs 29.54 (95% CI: 16.69, N.A.)개월이었다(HR = 0.75 [95% CI: 0.59, 0.94])<br>DMFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(82.5% [95% CI: 78.0, 86.2] vs 69.8% [95% CI: 64.5, 74.4]).<br>DBL까지 니볼루맙군 221명(62.6%) 및 위약군 204명(57.3%)이 DMFS에 대해 중도절단되었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군 139명[39.4%], 위약군 119명[33.4%]). |

**Figure 3.8-1: Kaplan-Meier Plot of Distant Metastasis-Free Survival - All Randomized Subjects (Updated with Reanalysis)**



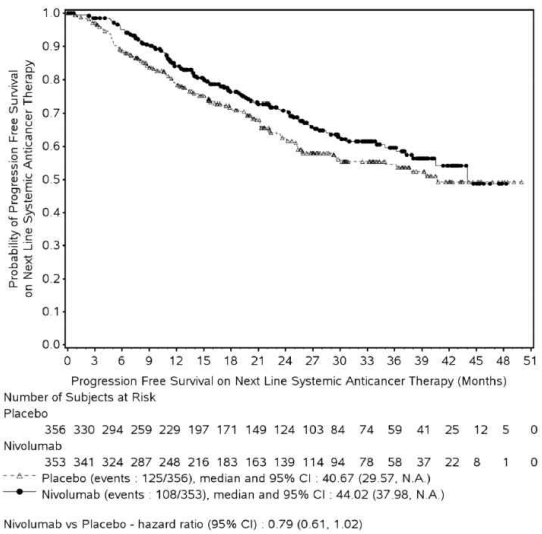

**모든 무작위배정 시험대상자에서 다음 차수 전신 요법에서 무진행 생존(탐색적 평가변수)**

니볼루맙 투여는 모든 무작위배정 시험대상자에서 다음 차수의 전신 요법에서 무진행 생존(PFS2)에 임상적으로 유의한 개선을 보였다: 중앙값 - 니볼루맙 vs. 위약 44.02 (95% CI: 37.98, N.A.) vs 40.67 (95% CI: 29.57, N.A.)개월(HR = 0.79 [95% CI: 0.61, 1.02])

PFS2 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(각각 95.1% [95% CI: 92.2, 96.9] vs 88.7% [95% CI: 84.8, 91.6]).

DBL까지 니볼루맙군 245명(69.4%) 및 위약군 231명(64.9%)이 PFS2에 대해 중도절단되었다.

**Figure 3.4.4-1: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival on Next Line Therapy (PFS2) - All Randomized Subjects**




**종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 유효성(IRT에 기초)**

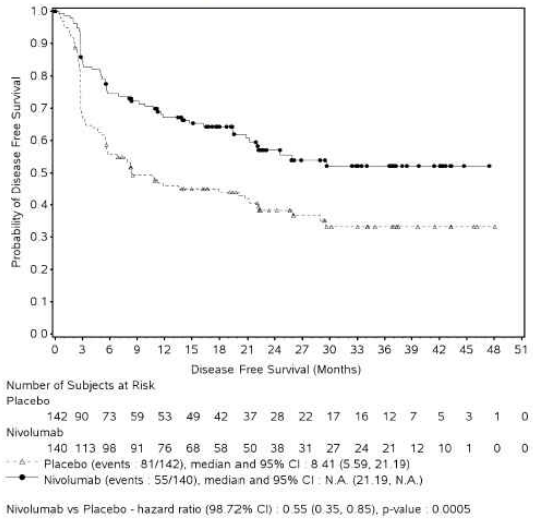
**종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 무질병 생존(일차**

**평가변수)**

보조 요법으로서 니볼루맙은 종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험 대상자 집단에서 위약 대비 일차 평가변수인 DFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 개선을 입증하였다: HR = 0.55 (98.72% CI: 0.35, 0.85); 층화된 로그순위검정 p값 = 0.0005((통계적 유의성 p값 경계 < 0.01282). DFS 중앙값은 니볼루맙군에서 도달되지 않았으며 위약군에서는 8.41 (95% CI: 5.59, 21.19)개월이었다.

- DFS에 대한 K-M 곡선은 3개월 후 니볼루맙에 바람직하게 분리되었다.

**Figure 3.9-1: Kaplan-Meier Plot of Disease-free Survival (Primary Definition) - All Randomized Subjects with Tumor PD-L1 expression ≥ 1% (Updated with Reanalysis)**




- DFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(74.5% [95% CI: 66.2, 81.1] vs 55.7% [95%CI: 46.8, 63.6])
- 가장 흔한 DFS 재발 유형은 원격 재발이었다(니볼루맙군에서 40명[28.6%], 위약군에서 52명[36.6%]). 두 번째로 흔한 DFS 재발 유형은 국소 비-요로상피 재발이었다(니볼루맙군에서 7명[5.0%], 위약군에서 19명[13.4%]).
- DBL까지 니볼루맙군85명(60.7%) 및 위약군 61명(43.0%)이 중도절단되었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군65명[46.4%], 위약군 43명[30.3%]).
- 이후 항암 요법 시작 시 또는 그 후 발생한 질병 평가를 고려한 이차 정의를 사용한 DFS 분석(HR = 0.54 [98.72% CI: 0.35, 0.84]; p = 0.0005)은 일차 DFS 정의에 대한 분석과 일관적이었다.
- 마지막 질병 평가일부터 임상 자료마감일까지의 시간(즉, 추적관찰의 현행성)은 니볼루맙군 36명(25.7%), 위약군 329명(20.4%)에서 >0 및 <3개월 이내였다.
- 민감성 분석 결과는 일차 DFS 분석과 일관적이었고 일차 분석 결과의 강건성을 확인한다.

**Table 4.13-1: Disease-Free Survival (Primary Definition) Sensitivity Analyses - All Randomized Subjects with PD-L1 Expression ≥ 1% (Updated with Reanalysis)**

| SENSITIVITY ANALYSIS | Placebo EVENTS/SUBJECTS | Nivolumab EVENTS/SUBJECTS | HR (1) 95% CI | p-value (2) |
|---|---|---|---|---|
| UNSTRATIFIED ANALYSIS | 81 / 142 | 55 / 140 | 0.55 (0.39, 0.77) | 0.0004 |
| STRATIFIED WEIGHTED ANALYSIS (A) | | | | 0.0460 |
| < 6 MONTHS | 59 / 69 | 34 / 42 | 0.49 (0.32, 0.74) | |
| >= 6 MONTHS | 22 / 73 | 21 / 98 | 0.70 (0.38, 1.29) | |
| ANALYSIS USING STRATIFICATION FACTORS AS DETERMINED AT BASELINE (CRF SOURCE) (B) | 81 / 142 | 55 / 140 | 0.58 (0.41, 0.82) | 0.0019 |

(1) Stratified/unstratified Cox proportional hazards model.
(2) P-value from stratified Log-rank test. For sensitivity analyses, p-values are for descriptive purpose only
(A) Weighted log-rank test is using G (rho = 0, gamma = 1) weights, in the terminology of Fleming and Harrington. DFS hazard ratios from the periods before and following 6 months were derived using a stratified time-dependent Cox model.
(B) Stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as determined at baseline (CRF / clinical database source).

- DFS의 다변량 분석에서 나이(< 65세 vs ≥ 65세), 성별(남성 vs 여성), 베이스라인 ECOG 상태(0 vs 1 vs 2), 병리적 상태(pT0-2 vs. pT3 vs. pT4)에 대해 조정했을 때 투여 영향은 일차 DFS 분석과 일치하였다. 병리적 상태 pT0-2 vs pT4는 DFS에 대한 유의한 예후 인자였다.

하위군별 무질병 생존

종양 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 한 하위군(최초 종양 발생 부위가 신우인 시험대상자)을 제외하고 모든 하위군에서 DFS HR이 위약보다 니볼루맙에 바람직하였다(HR < 1).

**Figure 3.10-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects with Tumor PD-L1 expression ≥ 1% (Updated with Reanalysis)**

| | N | Placebo N of Events (N of subjects) | mDFS (1) (95% CI) | Nivolumab N of Events (N of subjects) | mDFS (1) (95% CI) | Hazard Ratio (2) (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 282 | 81 (142) | 8.41 (5.59, 21.19) | 55 (140) | N.A. (21.19, N.A.) | 0.55 (0.39, 0.77) |
| Age Categorization I | | | | | | |
| < 65 | 128 | 31 (61) | 10.84 (3.38, N.A.) | 23 (67) | N.A. (21.19, N.A.) | 0.49 (0.29, 0.85) |
| >= 65 and < 75 | 108 | 35 (59) | 8.41 (5.55, 28.98) | 20 (49) | N.A. (11.86, N.A.) | 0.55 (0.31, 0.98) |
| >= 75 | 46 | 15 (22) | 5.59 (2.76, 22.14) | 12 (24) | 22.01 (2.86, N.A.) | 0.59 (0.26, 1.36) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 213 | 67 (112) | 8.25 (5.45, 20.70) | 38 (101) | N.A. (22.01, N.A.) | 0.49 (0.33, 0.74) |
| Female | 69 | 14 (30) | 28.98 (2.79, N.A.) | 17 (39) | 22.11 (6.93, N.A.) | 0.92 (0.44, 1.93) |
| Race | | | | | | |
| White | 213 | 64 (109) | 8.41 (5.19, 21.19) | 38 (104) | N.A. (22.11, N.A.) | 0.46 (0.31, 0.69) |
| Black or African American | 2 | 2 (2) | 11.09 (2.14, 20.04) | 0 (0) | N.A. | N.A. |
| Asian | 61 | 13 (28) | 25.95 (5.45, N.A.) | 15 (33) | 19.45 (5.06, N.A.) | 0.83 (0.37, 1.82) |
| American Indian or Alaska Native | 1 | 0 (0) | N.A. | 1 (1) | 2.79 (N.A., N.A.) | N.A. |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 (0) | N.A. | 0 (0) | N.A. | N.A. |
| Other | 4 | 1 (2) | N.A. (2.83, N.A.) | 1 (2) | N.A. (1.68, N.A.) | N.A. |
| Not Reported | 1 | 1 (1) | 1.54 (N.A., N.A.) | 0 (0) | N.A. | N.A. |
| Region | | | | | | |
| US | 41 | 15 (24) | 10.84 (2.37, N.A.) | 5 (17) | N.A. (8.31, N.A.) | 0.32 (0.11, 0.95) |
| Europe | 143 | 38 (70) | 13.57 (5.19, 29.57) | 29 (73) | N.A. (20.80, N.A.) | 0.60 (0.37, 0.98) |
| Asia | 61 | 13 (28) | 25.95 (5.45, N.A.) | 15 (33) | 19.45 (5.06, N.A.) | 0.83 (0.37, 1.82) |
| Rest of World | 37 | 15 (20) | 5.55 (2.63, 8.21) | 6 (17) | N.A. (5.16, N.A.) | 0.22 (0.07, 0.70) |
| Baseline ECOG Status | | | | | | |
| 0 | 171 | 48 (85) | 10.84 (5.55, 25.95) | 30 (86) | N.A. (22.11, N.A.) | 0.53 (0.34, 0.85) |
| 1 | 104 | 29 (53) | 11.37 (2.92, N.A.) | 25 (51) | 22.01 (11.86, N.A.) | 0.68 (0.39, 1.19) |
| 2 | 7 | 4 (4) | 5.13 (1.54, 8.25) | 0 (3) | N.A. | N.A. |
| Baseline Hemoglobin | | | | | | |
| <10 g/dL | 21 | 6 (14) | N.A. (2.04, N.A.) | 3 (7) | 16.26 (1.97, N.A.) | N.A. |
| >=10 g/dL | 257 | 75 (125) | 8.41 (5.59, 20.70) | 52 (132) | N.A. (22.01, N.A.) | 0.52 (0.36, 0.74) |
| Not Reported | 4 | 0 (3) | N.A. | 0 (1) | N.A. | N.A. |
| Baseline Creatinine Clearance | | | | | | |
| <60 ml/min | 114 | 33 (60) | 8.21 (4.63, N.A.) | 29 (54) | 19.45 (5.72, N.A.) | 0.89 (0.53, 1.51) |
| >=60 ml/min | 163 | 48 (79) | 10.84 (5.19, 20.70) | 25 (84) | N.A. (29.67, N.A.) | 0.39 (0.24, 0.64) |
| Not Reported | 5 | 0 (3) | N.A. | 1 (2) | 14.75 (N.A., N.A.) | N.A. |
| Initial Tumor Origin | | | | | | |
| Urinary Bladder | 230 | 69 (117) | 8.25 (5.19, 17.94) | 41 (113) | N.A. (24.57, N.A.) | 0.46 (0.31, 0.68) |
| Renal Pelvis | 33 | 4 (14) | N.A. (2.76, N.A.) | 11 (19) | 11.24 (5.06, N.A.) | 3.52 (0.92, 13.49) |
| Ureter | 19 | 8 (11) | 5.75 (2.37, N.A.) | 3 (8) | N.A. (2.79, N.A.) | N.A. |
| Minor Histological Variants | | | | | | |
| Presence | 124 | 32 (62) | 11.37 (6.77, N.A.) | 25 (62) | N.A. (19.45, N.A.) | 0.65 (0.38, 1.11) |
| Absence | 158 | 49 (80) | 5.75 (3.38, 22.14) | 30 (78) | N.A. (16.26, N.A.) | 0.47 (0.29, 0.75) |

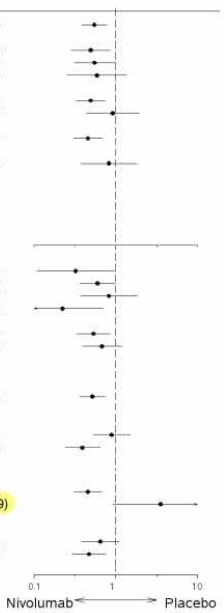
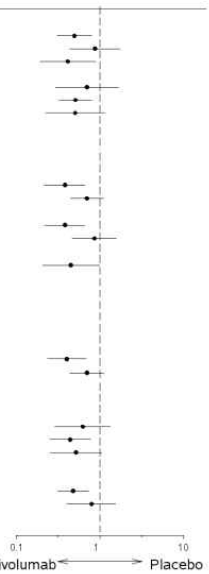


**Figure 3.10-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects with Tumor PD-L1 expression ≥ 1% (Updated with Reanalysis)**

| | | Placebo | | | Nivolumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | N of Events (N of subjects) | mDFS (1) (95% CI) | | N of Events (N of subjects) | mDFS (1) (95% CI) | | Hazard Ratio (2) (95% CI) |
| Pathological Lymph Node Status | | | | | | | | |
| N+ | 126 | 45 (66) | 5.49 | (2.79, 8.41) | 28 (60) | 22.11 | (8.31, N.A.) | 0.50 (0.31, 0.80) |
| N0/x With <10 Nodes Removed | 76 | 17 (38) | 25.95 | (5.62, N.A.) | 16 (38) | 25.79 | (10.78, N.A.) | 0.87 (0.44, 1.73) |
| N0 With >= 10 Nodes Removed | 80 | 19 (38) | 28.98 | (5.59, N.A.) | 11 (42) | N.A. | (24.57, N.A.) | 0.42 (0.19, 0.90) |
| Pathological Status | | | | | | | | |
| pT0-2 | 57 | 15 (31) | 20.04 | (6.77, N.A.) | 9 (26) | N.A. | (14.75, N.A.) | 0.70 (0.30, 1.65) |
| pT3 | 170 | 46 (83) | 6.70 | (3.25, 20.70) | 34 (87) | N.A. | (16.26, N.A.) | 0.51 (0.33, 0.80) |
| pT4a | 50 | 19 (27) | 8.25 | (3.38, 28.98) | 12 (23) | 24.57 | (4.99, N.A.) | 0.51 (0.23, 1.14) |
| Other | 4 | 0 (0) | N.A. | | 0 (4) | N.A. | | N.A. |
| Not Reported | 1 | 1 (1) | 2.83 | (N.A., N.A.) | 0 (0) | N.A. | | N.A. |
| Use of Prior Neo-adjuvant Cisplatin Therapy | | | | | | | | |
| Yes | 118 | 39 (61) | 8.41 | (3.25, 17.94) | 19 (57) | N.A. | (16.26, N.A.) | 0.38 (0.22, 0.67) |
| No | 164 | 42 (81) | 11.37 | (5.59, N.A.) | 36 (83) | 25.79 | (19.45, N.A.) | 0.70 (0.45, 1.10) |
| Prior Cisplatin Status | | | | | | | | |
| Received Neo-adjuvant | 118 | 39 (61) | 8.41 | (3.25, 17.94) | 19 (57) | N.A. | (16.26, N.A.) | 0.38 (0.22, 0.67) |
| Unwilling to Receive Neo-adjuvant | 97 | 22 (46) | 22.14 | (5.55, N.A.) | 23 (51) | 24.57 | (19.42, N.A.) | 0.86 (0.47, 1.57) |
| Not Eligible to Receive Neo-adjuvant | 61 | 20 (34) | 7.66 | (2.83, 21.19) | 10 (27) | N.A. | (9.23, N.A.) | 0.45 (0.21, 0.98) |
| No Neo-adjuvant for Other Reason | 4 | 0 (0) | N.A. | | 3 (4) | 8.62 | (5.52, N.A.) | N.A. |
| Not Reported | 2 | 0 (1) | N.A. | | 0 (1) | N.A. | | N.A. |
| Use of Any Prior Neo-adjuvant Systemic Therapy | | | | | | | | |
| Yes | 123 | 40 (62) | 6.77 | (3.02, 17.94) | 21 (61) | N.A. | (16.26, N.A.) | 0.40 (0.24, 0.69) |
| No | 159 | 41 (80) | 20.04 | (5.59, N.A.) | 34 (79) | 25.79 | (19.45, N.A.) | 0.70 (0.44, 1.11) |
| Time from IUC Surgery to Randomization (Days) | | | | | | | | |
| 0-30 | 1 | 0 (0) | N.A. | | 0 (1) | N.A. | | N.A. |
| >30-60 | 63 | 16 (28) | 5.75 | (2.73, N.A.) | 20 (35) | 12.32 | (5.06, N.A.) | 0.62 (0.29, 1.33) |
| >60-90 | 123 | 36 (66) | 13.57 | (5.49, 25.95) | 21 (57) | N.A. | (21.19, N.A.) | 0.44 (0.25, 0.78) |
| >90-120 | 87 | 25 (41) | 8.41 | (4.63, 29.57) | 14 (46) | N.A. | (22.11, N.A.) | 0.52 (0.25, 1.05) |
| >120 | 8 | 4 (7) | 3.25 | (2.04, N.A.) | 0 (1) | N.A. | | N.A. |
| Smoking Status | | | | | | | | |
| Current/Former | 197 | 59 (101) | 8.41 | (5.59, 22.18) | 36 (96) | N.A. | (22.11, N.A.) | 0.48 (0.31, 0.73) |
| Never Smoked | 82 | 22 (40) | 10.84 | (2.79, N.A.) | 19 (42) | 19.42 | (5.72, N.A.) | 0.79 (0.41, 1.53) |
| Unknown | 3 | 0 (1) | N.A. | | 0 (2) | N.A. | | N.A. |




Note: HR is not computed for subset (except age, region, and sex) category with less than 10 subjects per treatment arm.
(1) Based on Kaplan Meier estimates. (2) Stratified Cox proportional hazards model
Abbreviations: CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IUC = invasive urothelial carcinoma, mDFS = median disease-free survival, PD-L1 = programmed death-ligand 1, US = United States
Source: Figure 4.15-1 in the CA209274 Primary CSR Erratum[2]

**종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 비-요로상피 무재발 생존(이차 평가변수)**

종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙 투여는 임상적으로 유의미한 NUTRFS 개선을 보였다:(HR = 0.55 [95% CI: 0.39, 0.79]

- NUTRFS에 대한 K-M 곡선은 3개월 후 니볼루맙에 바람직하게 분리되었다.
- NUTRFS 중앙값은 니볼루맙군에서 도달되지 않았으며 위약군에서는 10.84 (95% CI: 5.65, 22.14)개월이었다.
- NUTRFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(75.3% [95% CI: 67.0, 81.7] vs 56.7% [95% CI: 47.8, 64.6])

DBL까지 니볼루맙군 86명(61.4%) 및 위약군 64명(45.1%)이 NUTRFS에 대해 중도절단되었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군 65명[46.4%], 위약군 44명[31.0%]).

하위군별 비-요로상피 무재발 생존

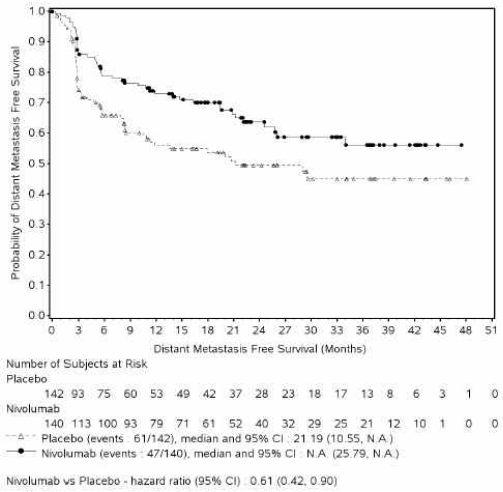
종양 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에 대한 하위군 분석에서 대부분의 하위군에 대한 NUTRFS HR이 위약보다 니볼루맙에 바람직하였다(HR < 1).

**종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 무원격전이 생존(탐색적 평가변수)**

종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙 투여는 임상적으로 유의미한 DMFS 개선을 보였다:(HR = 0.61 [95% CI: 0.42, 0.90])

DMFS 중앙값은 니볼루맙군에서 도달되지 않았으며 위약군에서는 21.19(95% CI: 10.55, N.A.) 개월이었다.

**Figure 3.13-1: Kaplan-Meier Plot of Distant Metastasis-Free Survival - All Randomized Subjects Tumor PD-L1 Expression ≥ 1% (Updated with Reanalysis)**




DMFS 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(78.7% [95% CI: 70.7, 84.8] vs 65.7% [95% CI: 56.8, 73.3])

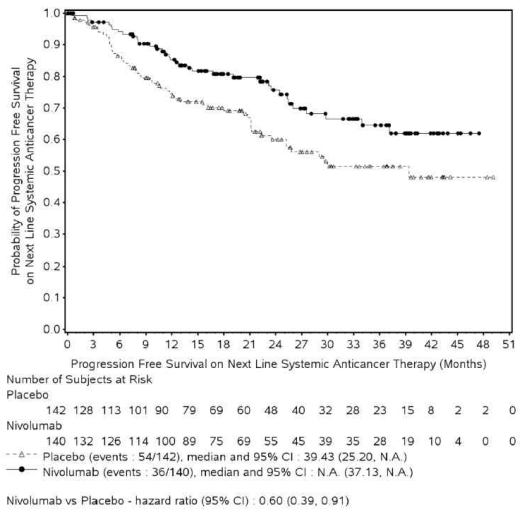
DBL까지 니볼루맙군93명(66.4%) 및 위약군 81명(57.0%)이 DMFS에 대해 중도절단되었다. 중도절단된 시험대상자 중, 대부분이 추적관찰 중이었다(니볼루맙군 67명[47.9%], 위약군 44명[31.0%]).

**종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 모든 무작위배정 시험대상자에서 다음 차수의 전신 요법에서 무진행 생존(탐색적 평가변수)**

종양 세포 PD-L1 발현이 ≥ 1%인 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙 투여는 임상적으로 유의미한 PFS2 개선을 보였다(HR = 0.60 [95% CI: 0.39, 0.91]).

PFS2 중앙값은 니볼루맙 투여군에서 도달되지 않았으며 위약군에서는 39.43(95% CI: 25.20, N.A.)개월이었다.

**Figure 3.5.4-1: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival on Next Line Systemic Anticancer Therapy (PFS2) - All Randomized Subjects with PD-L1 Expression ≥ 1%**




PFS2 비율은 6개월째 위약군보다 니볼루맙군에서 더 높았다(각각 94.1% [95% CI: 88.5, 97.0] vs 86.5% [95% CI: 79.4, 91.3]).

니볼루맙군 104명(74.3%) 및 위약군 88명(62.0%)이 중도절단되었다.

**생체표지자 분석(탐색적 평가변수)**

**베이스라인 PD-L1에 따른 유효성**

DFS 유효성 평가변수에서 PD-L1 종양 세포 발현 상태(< 1%, ≥ 1%, < 5%, ≥ 5%, < 10%, ≥ 10%)와 무관하게 위약 대비 니볼루맙의 DFS 유효성 유익성이 관찰되었다.

**Table 3.6.1-1: Efficacy of Nivolumab by Baseline PD-L1 Tumor Cell Expression Levels - All Randomized Subjects**

| | PD-L1 < 1% | | PD-L1 ≥ 1% | | PD-L1 < 5% | | PD-L1 ≥ 5% | | PD-L1 < 10% | | PD-L1 ≥ 10% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO N = 209 | Nivo N = 210 | PBO N = 141 | Nivo N = 139 | PBO N = 244 | Nivo N = 239 | PBO N = 106 | Nivo N = 110 | PBO N = 255 | Nivo N = 252 | PBO N = 95 | Nivo N = 97 |
| **DFS** | | | | | | | | | | | | |
| Events, n | 120 | 113 | 78 | 52 | 141 | 126 | 57 | 39 | 148 | 131 | 50 | 34 |
| Median DFS, mo.[a] (95% CI) | 11.07 (8.31, 16.69) | 16.49 (13.67, 20.76) | 10.87 (5.75, 22.14) | N.A. (22.01, N.A.) | 9.66 (8.25, 13.83) | 18.79 (13.96, 22.01) | 13.57 (5.82, 29.57) | N.A. (24.57, N.A.) | 9.66 (8.25, 13.86) | 18.89 (14.06, 22.01) | 13.57 (5.75, N.A.) | N.A. (20.80, N.A.) |

[a] Based on Kaplan-Meier estimates

Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease-free survival, mo = months, N.A. = not available, Nivo = nivolumab, PBO = placebo, PD-L1 = programmed death-ligand 1

**베이스라인 PD-L1 복합 양성 점수에 따른 유효성**

위약 대비 니볼루맙의 DFS 유효성 유익성이 PD-L1 복합 양성 점수(CPS) 집단(≥ 1, < 10, ≥ 10) 대부분에서 관찰되었다. PD-L1 CPS < 1인 시험대상자에서 위약군 대비 니볼루맙군의 DFS 유효성 유익성은 관찰되지 않았지만 이 집단의 시험대상자수가 너무 적어(니볼루맙: 34명, 위약: 38명) 강건한 분석을 제공하지 않았다.

**Table 3.6.2-1: Efficacy of Nivolumab by Baseline PD-L1 CPS - All Randomized Subjects**

| | PD-L1 CPS < 1 | | PD-L1 CPS ≥ 1 | | PD-L1 CPS < 10 | | PD-L1 CPS ≥ 10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO N = 38 | Nivo N = 34 | PBO N = 280 | Nivo N = 283 | PBO N = 156 | Nivo N = 152 | PBO N = 162 | Nivo N = 165 |
| **DFS** | | | | | | | | |
| Events, n | 26 | 25 | 166 | 129 | 101 | 86 | 91 | 68 |
| Median DFS, mo.[a] (95% CI) | 9.63 (5.42, 13.83) | 6.41 (5.13, 13.67) | 8.41 (7.66, 13.70) | 22.01 (18.89, 40.54) | 8.31 (6.51, 11.10) | 15.05 (11.01, 21.88) | 11.37 (7.66, 22.18) | 34.96 (19.29, N.A.) |

[a] Based on Kaplan-Meier estimates

Abbreviations: CI = confidence interval, CPS = combined positive score, DFS = disease free survival, mo = months, N.A. = not available, Nivo = nivolumab, PBO = placebo, PD-L1 = programmed death-ligand 1

안전성

**<노출>**

투여 받은 모든 시험대상자에서 시험약 노출 정도는 위약군과 비교하였을 때 니볼루맙군에서 거의 동일하였다. 니볼루맙을 투여 받은 모든 시험대상자 중 대부분(297명[84.6%])이 계획된 용량 강도의 90% ~ < 110%를 투여 받았다. 투여 받은 모든 시험대상자에게 투여된 시험약 총 투여회분 중앙값은 니볼루맙군에서 19, 위약군에서 18이었다(범위: 각 군에서 1~27).

투여 받은 모든 시험대상자에서 요법 기간 중앙값은 니볼루맙군에서 8.77개월, 위약군에서 8.21개월이었다.

투여 받은 모든 시험대상자 중, 대부분이 투여 연기, 주입 일시중단, 주입 속도 감소 없이 시험약 전체 용량을 투여 받았다.

- 투여연기: 투여 받은 모든 시험대상자 중, 니볼루맙군 162명(46.2%)과 위약군 146명(42.0%)이 한 번 이상 투여 연기를 실시하였다. 투여 연기를 요한 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 대부분은 단 한 번만 투여를 연기하였다(니볼루맙군 91명[25.9%], 위약군 84명[24.1%]). 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 총 투여 연기 사례 중 가장 흔한 사유는 이상사례(니볼루맙군 139명[47.4%], 위약군 102명[41.0%]) 및 기타(니볼루맙군 117명[39.9%], 위

| | | |
|---|---|---|
| | | 약군 123명[49.4%])였다.<br>- 주입 일시중단: 투여 받은 모든 시험대상자 중, 니볼루맙군 12명(3.4%)과 위약군 6명(1.7%)이 한 번 이상 주입 일시중단을 실시하였다. 주입 일시중단을 요한 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 대부분은 단 한 번만 주입을 일시중단하였다(니볼루맙군 8명[2.3%], 위약군 5명[1.4%]). 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 일시 중단된 총 주입 사례 중 두 군에서 가장 흔한 사유는 과민반응(니볼루맙군 16명[59.3%], 위약군 3명[42.9%])이었다.<br>- 주입 속도 감소: 투여 받은 모든 시험대상자 중, 니볼루맙군 6명(1.7%)과 위약군 2명(0.6%)이 주입 속도 감소를 경험하였다. 주입 속도 감소를 요한 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 대부분은 단 한 번만 주입 속도를 감소하였다(니볼루맙군 4명[1.1%], 위약군 2명[0.6%]). 투여 받은 모든 시험대상자에 대해 주입 속도 감소 총 사례 중 두 군에서 가장 흔한 사유는 기타(니볼루맙군 12명[60.0%], 위약군 2명[100.0%])이었다<br><br>종양 세포 PD-L1 발현 수준이 ≥ 1%인 무작위배정 시험대상자에서 전체 노출은 투여 받은 모든 시험대상자와 일관적이었다.<br>**<안전성 프로파일>**<br>MIUC의 근치적 절제술을 받았고 재발 위험이 높은 투여 받은 모든 시험대상자에서 보조 니볼루맙 단독요법(240 mg Q2W, 전체 기간 1년)의 전체 안전성 프로파일은 허용 가능하였고 니볼루맙 단독요법의 알려져 있는 안전성 프로파일과 일치하였다. 보조 니볼루맙 단독요법에서 새로운 안전성 실마리 정보나 독성은 확인되지 않았다.<br>• 니볼루맙의 안전성 프로파일은 전형적으로 관찰되는 AE 유형과 일치하였다.<br>• 중단을 야기한 모든 인과관계 AE, 약물 관련 AE, SAE 및 중단을 야기한 AE의 전체 빈도는 위약군 대비 니볼루맙군에서 높았다. |

**Table 2-1: Summary of Safety - All Treated Subjects**

| Safety Parameters | No. of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 348) | | Nivolumab (N = 351) | |
| **Deaths** | 107 (30.7) | | 95 (27.1) | |
| Primary Reason for Death | | | | |
| Disease | 90 (25.9) | | 73 (20.8) | |
| Study Drug Toxicity | 0 | | 2 (0.6) | |
| Unknown | 3 (0.9) | | 3 (0.9) | |
| Other | 14 (4.0) | | 17 (4.8) | |
| | Adverse Event Grades | | | |
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **All-causality SAEs** | 105 (30.2) | 73 (21.0) | 104 (29.6) | 81 (23.1) |
| **Drug-related SAEs** | 7 (2.0) | 6 (1.7) | 32 (9.1) | 26 (7.4) |
| **All-causality AEs leading to DC** | 32 (9.2) | 21 (6.0) | 64 (18.2) | 39 (11.1) |
| **Drug-Related AEs leading to DC** | 7 (2.0) | 5 (1.4) | 45 (12.8) | 25 (7.1) |
| **All-causality AEs** | 332 (95.4) | 122 (35.1) | 347 (98.9) | 148 (42.2) |
| ≥ 15% of Subjects in Any Treatment Arm | | | | |
| Pruritus | 56 (16.1) | 0 | 106 (30.2) | 0 |
| Diarrhoea | 91 (26.1) | 4 (1.1) | 102 (29.1) | 6 (1.7) |
| Fatigue | 85 (24.4) | 1 (0.3) | 96 (27.4) | 2 (0.6) |
| Urinary tract infection | 66 (19.0) | 22 (6.3) | 70 (19.9) | 19 (5.4) |
| Rash | 34 (9.8) | 0 | 66 (18.8) | 2 (0.6) |
| Nausea | 44 (12.6) | 0 | 57 (16.2) | 2 (0.6) |
| Constipation | 53 (15.2) | 1 (0.3) | 47 (13.4) | 1 (0.3) |
| **Drug-related AEs** | 193 (55.5) | 25 (7.2) | 272 (77.5) | 63 (17.9) |
| ≥ 15% of Subjects in Any Treatment Arm Events | | | | |
| Pruritus | 40 (11.5) | 0 | 81 (23.1) | 0 |
| Fatigue | 42 (12.1) | 0 | 61 (17.4) | 1 (0.3) |
| Diarrhoea | 38 (10.9) | 1 (0.3) | 59 (16.8) | 3 (0.9) |
| Rash | 19 (5.5) | 0 | 53 (15.1) | 2 (0.6) |
| **All-Causality Select AEs** | | | | |
| Endocrine | 19 (5.5) | 0 | 77 (21.9) | 1 (0.3) |
| Gastrointestinal | 93 (26.7) | 6 (1.7) | 106 (30.2) | 9 (2.6) |
| Hepatic | 31 (8.9) | 2 (0.6) | 47 (13.4) | 14 (4.0) |
| Pulmonary | 9 (2.6) | 0 | 19 (5.4) | 5 (1.4) |
| Renal | 55 (15.8) | 3 (0.9) | 58 (16.5) | 6 (1.7) |
| Skin | 102 (29.3) | 1 (0.3) | 179 (51.0) | 6 (1.7) |
| Hypersensitivity/Infusion Reactions | 4 (1.1) | 0 | 17 (4.8) | 2 (0.6) |
| **Drug-Related Select AEs** | | | | |
| Endocrine | 13 (3.7) | 0 | 67 (19.1) | 1 (0.3) |
| Gastrointestinal | 39 (11.2) | 3 (0.9) | 65 (18.5) | 6 (1.7) |
| Hepatic | 17 (4.9) | 1 (0.3) | 29 (8.3) | 6 (1.7) |
| Pulmonary | 5 (1.4) | 0 | 19 (5.4) | 5 (1.4) |

**Table 2-1: Summary of Safety - All Treated Subjects**

| Safety Parameters | No. of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 348) | | Nivolumab (N = 351) | |
| Renal | 12 (3.4) | 0 | 25 (7.1) | 4 (1.1) |
| Skin | 62 (17.8) | 0 | 143 (40.7) | 6 (1.7) |
| Hypersensitivity/Infusion Reactions | 3 (0.9) | 0 | 16 (4.6) | 2 (0.6) |
| **All-causality IMAEs within 100 days of last dose** | | | | |
| **Treated with Immune Modulating Medication** | | | | |
| Rash | 8 (2.3) | 0 | 40 (11.4) | 9 (2.6) |
| Pneumonitis | 2 (0.6) | 0 | 17 (4.8) | 8 (2.3) |
| Diarrhoea/Colitis | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 14 (4.0) | 8 (2.3) |
| Hepatitis | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 10 (2.8) | 7 (2.0) |
| Nephritis/Renal Dysfunction | 3 (0.9) | 0 | 7 (2.0) | 4 (1.1) |
| Hypersensitivity/Infusion Reactions | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 |
| **All-causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose** | | | | |
| **With or Without Immune Modulating Medication** | | | | |
| Hypothyroidism | 5 (1.4) | 0 | 37 (10.5) | 0 |
| Hyperthyroidism | 3 (0.9) | 0 | 32 (9.1) | 0 |
| Adrenal Insufficiency | 0 | 0 | 3 (0.9) | 1 (0.3) |
| Thyroiditis | 0 | 0 | 3 (0.9) | 0 |
| Diabetes Mellitus | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| Hypophysitis | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **All-causality OESIs within 100 days of last dose** | | | | |
| **With or Without Immune Modulating Medication** | | | | |
| Myocarditis | 0 | 0 | 3 (0.9) | 2 (0.6) |
| Myositis/Rhabdomyolysis | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 0 |
| Myasthenic Syndrome | 0 | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| Pancreatitis | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| Demyelination | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| Uveitis | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| Encephalitis | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Guillain-Barre Syndrome | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Graft Versus Host Disease | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA version 23.0; CTC version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, IMAE = immune-mediated adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, CTC = Common Terminology Criteria, OESI = other event of special interest, SAE = serious adverse event

모든 인과관계 AE(98.9% 및 95.4%) 및 3~4등급 AE(42.2% 및 35.1%)가 각각 니볼루맙군 및 위약군에서 비슷한 빈도로 발생하였다. 약물 관련 AE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 77.5% 및 55.5%에서 보고되었으며, 각각 17.9% 및 7.2% 시험대상자가 3~4등급 약물 관련 AE를 보였다.

- 가장 흔하게 보고된 AE는 다음과 같았다.
  - 니볼루맙: 가려움증(30.2%), 설사(29.1%), 피로(27.4%), 요로 감염(19.9%), 발진(18.8%).
  - 위약: 설사(26.1%), 피로(24.4%), 요로 감염(19.0%), 가려움증(16.1%), 변비(15.2%), 혈중 크레아티닌 증가(13.8%).
- 가장 흔하게 보고된 3~4등급 AE는 다음과 같았다.
  - 니볼루맙: 리파아제 증가(6.3%), 요로 감염(5.4%), 아밀라아제 증가(4.6%), 악성 신생물 진행(1.7%), 설사(1.7%).
  - 위약: 요로 감염(6.3%), 악성 신생물 진행(3.7%), 리파아제 증가(3.7%), 고혈압(2.0%), 아밀라아제 증가(1.7%).
- 가장 흔하게 보고된 약물 관련 AE는 다음과 같았다.

| | | |
|---|---|---|
| | | - 니볼루맙: 가려움증(23.1%), 피로(17.4%), 설사(16.8%).<br>- 위약: 피로(12.1%), 가려움증(11.5%), 설사(10.9%).<br>• 시험대상자 1% 이상에서 보고된 3~4등급 약물 관련 AE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 리파아제 증가(5.1%), 아밀라아제 증가(3.7%).<br>- 위약: 리파아제 증가(2.6%), 아밀라아제 증가(1.4%).<br><br>니볼루맙군에서 총 95명(27.1%)과 위약군에서 총 107명(30.7%)이 시험 중 사망하였다. 두 투여군 모두에서 주요 사망 원인은 질병 진행이었다(니볼루맙군에서 73명[20.8%], 위약군에서 90명[25.9%]). 니볼루맙군에서 사망 2건(0.6%)(면역 매개 폐염증 1건 및 폐염증 1건)과 위약군에서 사망 0건이 시험약 독성에 기인하였다.<br><br>모든 인과관계 SAE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 29.6% 및 30.2%에서 보고되었다. 약물 관련 SAE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 9.1% 및 2.0%에서 보고되었다.<br>• 가장 흔하게 보고된 모든 인과관계 SAE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 요로 감염(2.6%), 악성 신생물 진행(2.3%), 장폐색(1.4%), 급성 신장 손상(1.4%), 패혈증(1.1%).<br>- 위약: 요로 감염(6.0%), 악성 신생물 진행(5.5%), 요로 패혈증(1.7%), 장폐색(1.4%), 수신증(1.1%), 요로폐색(1.1%).<br>• 가장 흔하게 보고된 약물 관련 SAE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 폐렴, 대장염, 급성 신장 손상(각각 0.9%).<br>- 위약: 대장염(0.6%).<br><br>중단을 야기한 모든 인과관계 AE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 18.2% 및 9.2%에서 보고되었다. 중단을 야기한 약물 관련 AE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 12.8% 및 2.0%에서 보고되었다.<br>• 가장 흔하게 보고된 중단을 야기한 AE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 폐렴(1.7%), 악성 신생물 진행(1.4%), 발진(1.1%).<br>- 위약: 악성 신생물 진행(2.6%)<br>• 가장 흔하게 보고된 중단을 야기한 약물 관련 AE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 폐렴(1.7%) 및 발진(1.1%).<br>- 위약: 대장염(0.6%)<br>• 가장 흔하게 보고된 투여 연기를 야기한 모든 인과관계 AE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 요로 감염(4.0%), 설사(3.4%), 혈중 크레아티닌 증가(2.6%), 리파아제 증가(2.0%), 알라닌 아미노전이효소 증가(1.7%), 폐렴(1.7%).<br>- 위약: 설사(4.3%), 요로 감염(3.4%), 혈중 크레아티닌 증가(2.6%), 수신증(1.4%).<br>• 가장 흔하게 보고된 투여 연기를 야기한 약물 관련 AE는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 설사(3.1%), 알라닌 아미노전이효소 증가 및 리파아제 증가(각각 1.4%).<br>- 위약: 설사(3.2%), 리파아제 증가(1.1%).<br><br>IMAE 추가 분석이 특별 임상 관심 대상 AE를 추가적으로 분석하기 위해 수행되었다. IMAE는 설사/대장염, 간염, 폐렴, 신염 및 신장기능이상, 발진, 과민반응/주입 반응, 내분비 이상 |

| | | |
|---|---|---|
| | | (부신기능이상, 뇌하수체염, 갑상선기능저하증, 갑상선염, 갑상선기능항진증, 당뇨병)을 포함하는 특정 사례(또는 특정 사례를 설명하는 PT 집단)이다.<br>• IMAE 대부분은 1~2등급이었다. 가장 흔하게 보고된 IMAE(모든 등급)는 각 투여군에서 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 발진(11.4%), 갑상선기능저하증(10.5%), 갑상선기능항진증(9.1%).<br>- 위약: 발진(2.3%).<br>IMAE 범주 전반에서 사례 대부분 수립된 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였고, IMM(대부분 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해결되었다. 몇몇 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법이 지속적으로 필요했기 때문에 해결되었다고 여겨지지 않았다.<br><br>니볼루맙 단독요법 시험 전반에서 관찰된 AE 유형을 고려하여 내분비병증, 설사/대장염, 간염, 폐렴, 간질성 신염, 발진이 현재 선정된 AE이다. 선정된 AE 대부분 1~2등급이었다<br>• 투여군에 따라 PT별로 가장 자주 보고된 약물 관련으로 선정된 AE(모든 등급)는 다음과 같았다.<br>- 니볼루맙: 가려움증(23.1%), 설사(16.8%), 발진(15.1%).<br>- 위약: 가려움증(11.5%), 설사(10.9%), 발진(5.5%).<br>• 투여군에 따라 PT별로 가장 자주 보고된 약물 관련으로 중대한 선정된 AE(모든 등급)는 다음과 같았다<br>- 니볼루맙: 폐렴, 대장염, 급성 신장 손상(각각 0.9%).<br>- 위약: 대장염(0.6%).<br>선정된 AE 범주 전반에서 니볼루맙군 사례 대부분 수립된 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였고, IMM(주로 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해결되었다. 니볼루맙 투여에서 대부분의 약물 관련으로 선정된 AE(범주 전반에서 58.2% ~ 100.0%)는 DBL 시점에서 해결되었다. 몇몇 선정된 내분비 AE는 호르몬 대체 요법이 지속적으로 필요했기 때문에 해결되었다고 여겨지지 않았다.<br><br>기타 특별 관심 대상 사례(OESI)는 탈수초화, 뇌염, 길랑바레 증후군, 근무력증후군, 심근염, 근염, 췌장염, 횡문근융해증, 이식편대숙주병, 포도막염 등의 범주를 포함하였다<br>• 전반적으로 OESI가 니볼루맙군 8/351명(2.3%)(OESI 10건), 위약군 4/348명(1.1%)에서 보고되었다. 니볼루맙군에서 9/10건(90.0%)의 OESI와 위약군에서 3/4건(75.0%)의 OESI는 DBL 시점에서 해결되었다.<br>• 두 투여군에서 다음 OESI 범주는 보고된 사례가 없었다: 뇌염, 길랑바레 증후군, 이식편대숙주병<br><br>임상 실험실 평가<br>1. 혈액학 - 투여 받은 모든 시험대상자<br>두 투여군 모두에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 3~4등급 혈액학 비정상은 없었다.<br>2. 혈청 화학 - 투여 받은 모든 시험대상자<br>2-1. 간 검사 - 두 투여군 모두에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 3~4등급 간 비정상은 없었다.<br>2-2. 신장 기능 검사<br>투여 중 측정값이 하나 이상 있는 대부분의 시험대상자가 투여 보고 기간 중 정상 크레아티 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 닌 값을 보였다.<br>크레아티닌 비정상(증가)은 주로 중증도가 1~2등급으로 보고되었다. 니볼루맙군 6명(1.7%)과 위약군 8명(2.4%)이 3등급 크레아티닌 수치 증가를 보였으며 위약군 1명이 4등급 크레아티닌 수치 증가를 보였다.<br>2-3. 갑상선 기능 검사<br>베이스라인(≤ULN) 대비 갑상선 자극 호르몬(TSH) 증가(> ULN)가 니볼루맙군 73/339명(21.5%) 및 위약군 37/335명(11.0%)에서 보고되었다. TSH 증가(> ULN)를 보인 시험대상자 비율은 위약군보다 니볼루맙군에서 높았다. 베이스라인(≥LLN) 대비 감소(<정상하한[LLN])가 니볼루맙군 85/339명(25.1%) 및 위약군 32/335명(9.6%)에서 보고되었다.<br>2-4. 췌장 기능 검사<br>대부분의 시험대상자에서 투여 보고 기간 동안 아밀라아제 및 리파아제 수치가 정상이었다. 투여 중, 아밀라아제 및 리파아제 비정상은 주로 중증도가 1등급이었다. 다음 3등급 아밀라아제 및 리파아제 비정상은 투여 중 실험실 결과가 있는 투여 받은 시험대상자의 5% 이상에서 관찰되었다.<br>- 니볼루맙: 리파아제(10.2% 3등급) 및 아밀라아제(8.3% 3등급)<br>- 위약: 리파아제(9.3% 3등급)<br>2-5. 전해질 - 두 투여군에서 투여 받은 시험대상자의 5% 이상에서 관찰된 3~4등급 전해질 비정상은 없었다.<br><br>내인성 및 외인성 인자<br>나이, 성별, 인종 및 지리적 지역 하위군 중 니볼루맙의 안전성 프로파일은 전체 시험 집단과 일치하였다.<br><br>면역원성<br>니볼루맙군에서 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 305명 중, 13명(4.3%)이 베이스라인 시 니볼루맙 ADA 양성이었으며 42명(13.8%)이 투여 시작 후 투여로 유도된 니볼루맙 ADA 양성이었다.<br>• 지속적 양성으로 여겨진 시험대상자는 없었으며 5명(1.6%)은 중화 ADA 양성이었다.<br>• 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 관찰된 최고 역가값은 128로 1명에서 발생하였다. 다른 모든 역가는 범위가 0~32로 낮았다. |

| | Nivolumab |
|---|---|
| Subject ADA Status (%) | Nivolumab ADA<br>N = 305 |
| BASELINE ADA POSITIVE | 13 ( 4.3) |
| ADA POSITIVE | 42 ( 13.8) |
| PERSISTENT POSITIVE (PP) | 0 |
| NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE | 8 ( 2.6) |
| OTHER POSITIVE | 34 ( 11.1) |
| NEUTRALIZING POSITIVE | 5 ( 1.6) |
| ADA NEGATIVE | 263 ( 86.2) |

면역원성이 안전성에 미치는 영향이 니볼루맙군에서 평가되었다. 전체적으로 니볼루맙 ADA 발생률은 13.8%였으며, 시험한 요법의 안전성에 영향을 미친다고 나타나지 않았다.

| | | |
|---|---|---|
| | | ADA에 대해 평가 가능한 모든 니볼루맙 투여 시험대상자에서 과민반응/주입 반응의 선정된 AE가 니볼루맙 ADA 음성 시험대상자 12명(4.6%)과 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자 1명(2.4%)에서 발생하였다<br>**Table 6.1-1: Select Adverse Events of Hypersensitivity/Infusion Reaction by ADA Status (Positive, Negative) - All Treated Subjects with ADA Positive or ADA Negative**<br>Nivolumab<br>Preferred Term (%) / Nivolumab ADA Positive N = 42 / Nivolumab ADA Negative N = 263<br>TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT: 1 ( 2.4) / 12 ( 4.6)<br>Hypersensitivity: 1 ( 2.4) / 3 ( 1.1)<br>Infusion related reaction: 0 / 9 ( 3.4)<br>MedDRA Version: 23.0<br>CTC Version: 4.0<br>Includes events between first dose and within the last dose of therapy + 100 days.<br>Abbreviation: ADA = anti-drug antibody |
| | 임상약리 | **< 니볼루맙 집단 약동학 분석 >**<br><u>보조 MIUC와 진행성 UC에 대해 240 mg Q2W에서 추정된 니볼루맙 노출</u><br>니볼루맙 베이스라인 및 항정상태 CL(< 20%) 또는 추정된 노출 척도(첫 투여 후와 항정상태에서 진행성 UC에 비해 보조 MIUC에서 각각 최대 약 16% 및 35% 높음)는 240 mg Q2W 투여 요법에서 보조 MIUC 치료와 진행성 UC 치료 간 비슷하였다.<br><br><u>**보조 MIUC에서 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W의 니볼루맙 노출**</u><br>240 mg Q2W vs 480 mg Q4W에 대한 니볼루맙 노출 비교 결과 니볼루맙 노출의 기하 평균은 8개 노출 요약 척도 중 5개(즉, Cavg1, Cavgd28, Cmax1, Cmaxss, Cmin1)에서 480 mg Q4W 투여가 240 mg Q2W 투여보다 높았으며, Cavgss에 대해 투여 요법 간 비슷하였고(차이 0.885%), Cmind28(23.3%) 및 Cminss(17.5%)에 대해 다소 낮았다. Cmax1 농도는 480 mg Q4W 투여 요법에서 240 mg Q2W 보다 2배 높았지만, 최대 니볼루맙 농도 차이는 항정상태에서 약 31%였고, 니볼루맙 10 mg/kg Q2W에 대한 Cmaxss 중앙값 미만이었다.<br><br><u>이전에 보고된 진행성 UC에서 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W의 니볼루맙 노출</u><br>추정된 니볼루맙 노출은 진행성 UC 대상 니볼루맙 단독요법 임상시험(CA209032 및 CA209275)에서 시험대상자 308명에서 얻은 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W 투여에 대해 개별 PK 파라미터의 확정적 시뮬레이션 및 경험적 베이즈 추정값(EBE)을 사용해 제공된다. 보조 MIUC에서 관찰된 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W간 노출 차이는 이전에 진행성 UC에 대해 보고된 차이와 비슷하다.<br><br>**<니볼루맙 노출-반응 분석>**<br>**1. 노출-반응 무질병 생존**<br>이전 신보조 시스플라틴 요법을 받은 시험대상자의 경우, 니볼루맙 240 mg Q2W 및 니볼루맙 480 mg Q4W에 대해 예측된 HR 중앙값 및 관련 90% PI는 모두 1 미만이었으며 이전 신보조 시스플라틴을 받은 참조 위약군에 비해 이런 군에서 DFS 유익성을 제시하였다. 480 mg Q4W에 대한 HR 점추정치는 240 mg Q2W 점추정치보다 다소 높았지만, 240 mg Q2W에 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 대한 HR의 90% PI와 중복되었다.<br>이전 신보조 시스플라틴 요법을 받지 않은 시험대상자의 경우, 니볼루맙 240 mg Q2W 및 니볼루맙 480 mg Q4W에 대한 예측 HR 중앙값은 거의 동일하였고 이 집단에서 DFS에 대한 노출 의존성이 없는 것과 일치하였다. HR은 모두 1 미만으로 위약 대비 DFS 유익성을 제시하였지만, 두 투여군 모두의 5백분위수와 95백분위수의 90% PI는 1을 포함하였다.<br><br>이전 신보조 시스플라틴 요법을 받은 시험대상자에 대한 DFS의 예측된 1년 확률 중앙값(90% PI)은 240 mg Q2W에 비해 480 mg Q4W에서 약 5.0% 낮았고 480 mg Q4W에 대한 점추정치는 240 mg Q2W 예측의 90% PI 이내였다. 2년째 DFS 확률은 480 mg Q4W에서 240 mg Q2W 보다 5.0% 낮았으며 480 mg Q4W에 대한 점추정치는 240 mg Q2W 예측의 90% PI 이내였다. 이전 신보조 시스플라틴이 있는 경우 DFS 확률은 1년과 2년째 모두에서 두 니볼루맙 투여 요법 시 시험 CA209274의 위약 대조군에 비해 컸다. 이전 신보조 시스플라틴 요법이 없는 경우 예측된 DFS 확률 중앙값은 1년 및 2년째 240 mg Q2W와 480 mg Q4W 간 비슷하였다(즉, 요법 간 1% 차이)<br><br>**2. 노출-반응 Gr2+ IMAE**<br>보조 MIUC 시험대상자에서 Gr2+ IMAE의 예측 확률은 니볼루맙 480 mg Q4W에서 240 mg Q2W 투여 요법보다 다소 높았다. 이는 니볼루맙 Cmax1이 240 mg Q2W보다 480 mg Q4W에서 높기 때문에(100%) 예상되었다.<br>Cmax1에 기초하여 진행성 UC 시험대상자에서 Gr2+ IMAE의 모델로 예측된 확률 중앙값도 니볼루맙 480 mg Q4W에서 니볼루맙 240 mg Q2W 보다 높았고, 보조 MIUC 집단에서 예측된 바와 비슷하였다.<br><br>니볼루맙 480 mg Q4W에 대한 Gr2+ IMAE의 예측된 6개월 및 1년 확률은 보조 MIUC(6개월 및 1년째 약 6% 및 8%) 및 진행성 UC(6개월 및 1년째 약 6% 및 8%) 집단 모두에서 니볼루맙 240 mg Q2W보다 다소 높았다.<br><br>**<용량 타당성>**<br>240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W의 권장 니볼루맙 투여 요법은 시험 CA209274의 임상 데이터 및 약물계량학 분석(PPK 및 E-R 분석)과 다른 종양 유형에서 수집된 니볼루맙 단독요법의 임상 경험으로 뒷받침된다.<br>제3상 시험 CA209274에서 최대 1년까지 니볼루맙 240 mg Q2W의 시험 용량은 보조 MIUC 시험대상자에서 DFS에 대해 바람직한 유효성 프로파일과 허용 가능한 안전성을 입증하였다. 니볼루맙 240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W는 일부 시장에서 진행성 또는 전이성 UC에 대해 현재 승인되어 있다. 보조 MIUC 및 진행성 UC 시험대상자에서 니볼루맙 PK는 니볼루맙 CL과 비슷하여 첫 투여 후와 항정 상태에서 진행성 UC에 비해 보조 MIUC에 대해 각각 약 16% 및 35% 높아 약 20% 차이가 있었다. 이는 잠재적으로 이런 투여 상황 간 건강 상태의 차이 때문일 수 있다. 보조 MIUC에 대한 니볼루맙 480 mg Q4W와 240 mg Q2W 간 노출 차이는 진행성 UC 및 기타 종양 유형에서 관찰된 바와 비슷하다고 예측되었으며, 이전에 진행성 UC를 포함해 여러 종양 유형에서 입증된 대로 유효성 또는 안전성을 저해할 가능성이 낮았다.<br>이전에 신보조 시스플라틴을 투여 받지 않은 니볼루맙 투여 시험대상자에서 대체 투여 요법 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 인 480 mg Q4W 이후 Cmind28을 사용해 보조 MIUC에서 모델로 예측된 E-R 유효성(DFS)은 시험 CA209274에서 시험된 요법인 240 mg Q2W와 비슷하였다(시험대상자의 58.6%가 E-R 데이터세트에 포함됨). 위약 대비 질병 재발 또는 사망의 예측된 HR(90% 예측 간격[PI])은 240 mg Q2W에 대해 HR = 0.92 (90% PI: 0.80, 1.07), 480 mg Q4W에 대해 HR = 0.95 (90% PI: 0.82, 1.09)로 이전 신보조 시스플라틴을 투여 받지 않은 시험대상자에서 DFS에 대한 니볼루맙 노출 의존성 부족을 감안하여 비슷하였다. 이전 신보조 시스플라틴을 투여 받은 시험대상자(E-R 데이터세트에서 41.4% 시험대상자)에서, 이 하위군에서 DFS의 니볼루맙 노출 의존성을 감안하여 480 mg Q4W에서(낮은 Cmind28) HR = 0.59 (90% PI: 0.50, 0.70)로 240 mg Q2W 요법 HR = 0.50 (90% PI: 0.42, 0.60)에 비해 높았으며 각각 유의점 추정치가 1 미만이었고 90% PI가 중복되었다. 성별, 나이 및 ECOG 상태 등 DFS 하위군 전반에서 관찰된 HR 차이가 비슷한 수준이라는 것을 감안하면 위약 대비 480 mg Q4W 및 위약 대비 240 mg Q2W 간 HR 점추정치의 예측 차이는 임상적으로 유의미할 가능성이 낮다. 이는 480 mg Q4W를 투여 받은 시험대상자가 240 mg Q2W와 비슷한 임상적으로 유의미한 유익성을 보일 것임을 제시한다.<br>대체 투여 요법인 480 mg Q4W에서 Cmax1을 사용한 보조 MIUC에서 모델로 예측된 Gr2+ IMAE 발생률은 시험 CA209274에서 평가된 240 mg Q2W 투여 요법보다 다소 높았지만 90% PI가 중복되었다. 예측된 확률 중앙값은 480 mg Q4W 및 240 mg Q2W에서 1년째 각각 0.49(90% PI: 0.44, 0.53) 및 0.41(90% PI: 0.37, 0.45)이었다. 예측된 Gr2+ IMAE 위험은 보조 MIUC 시험대상자에서 6개월 및 1년째 니볼루맙 480 mg Q4W에서 240 mg Q2W 투여 요법에 비해 높았다(~10%). 240 mg Q2W에 비해 480 mg Q4W에서 예측된 Gr2+ IMAE 증가는 진행성 UC에서 480 mg Q4W로 예측된 증가와 비슷하였다.<br>전체적으로 여러 니볼루맙 투여 요법이 Gr2+ IMAE 위험에 미치는 영향은 크지 않다고 나타났으며 중요한 점은 보조 MIUC에서 480 mg Q4W 요법의 니볼루맙 노출(기하 평균[GM]: Cmax1 = 127 μg/mL 및 Cmaxss = 206 μg/mL)이 종양 유형 전반에서 안전하고 내약성이 양호한 투여 요법인 니볼루맙 10 mg/kg Q2W에서 관찰된 노출(GM: Cmax1 = 186 μg/mL 및 Cmaxss = 402 μg/mL)보다 낮았다. 위험 완화책으로서 니볼루맙으로 매개되는 IMAE에 대해 잘 수립된 용량 조정 권고가 처방 정보와 임상 진료 가이드라인에 있다.<br>최대 니볼루맙 10 mg/kg Q2W 용량 수준까지 니볼루맙의 PK, E-R 유효성 및 잘 수립된 안전성에 대해 누적된 이해에 기초하여 니볼루맙 480 mg Q4W의 유익성-위험 프로파일은 보조 MIUC 시험대상자에서 니볼루맙 240 mg Q2W의 투여 후와 비슷하다고 예상된다. |

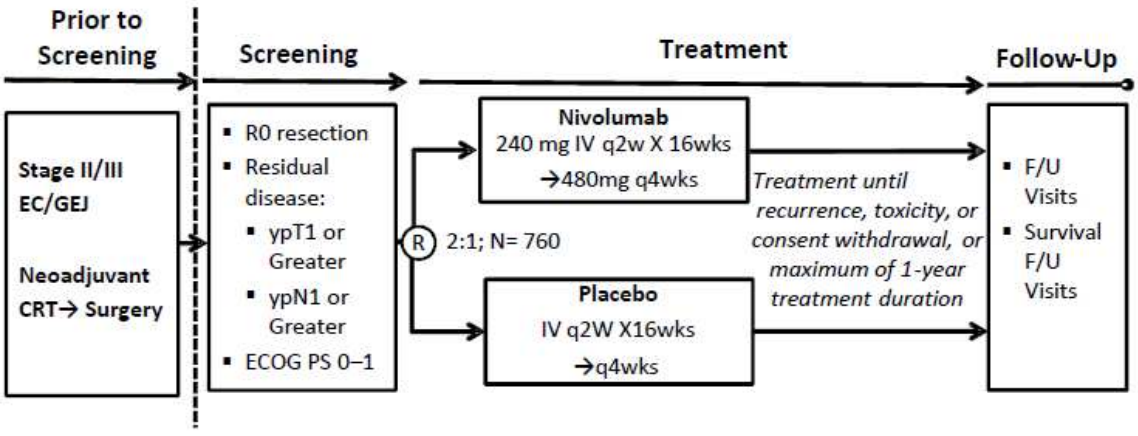
- 식도암

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 식도 또는 위식도 접합부암 절제 시험대상자에서 보조요법 니볼루맙 또는 위약의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 제3상 시험 | | | | | | |
| 3상 | CA209577 | 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 | 식도 또는 GEJ 암(선암 또는 편평세포암)환자 수술 전 (신보조) CRT (백금 기반 화학요법으로 이루어짐) , 완전 절제술, 수술 후 잔류 병리적 질 | 니볼루맙 군:<br>니볼루맙 240mg IV Q2W 16주 (cycles 1~8) 이 후 니볼루맙 480mg IV Q4W (cycles 9-17), 질병 재발, 투약 중지까지 또는 최대 1년까지 투여 | 일차: DFS<br><br>이차<br>OS,<br>OS rates<br><br>탐색<br>DMFS<br>PFS2 | 위약군 대비 니볼루맙군의 DFS HR 0.69 [96.4% CI, 0.56, 0.89]<br>(층화된 로그 순위 p 값 0.0003 (유의 수준:0.036)<br>DFS 중앙값 니볼루맙군 22.41개월[95% CI: 16.62, 34.00], 위약군 11.04개월[95% CI: 8.34, 14.32] |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 병 있어야 함 | 위약 군:<br>니볼루맙군과 동일하게 투여 | | |

- 임상시험요약서(ONO-4538-43/CA209577)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | **[ONO-4538-43/CA209577] 식도 또는 위식도 접합부암 절제 시험대상자에서 보조요법 니볼루맙 또는 위약의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 제3상 시험** | | | |
| 임상단계 | 제 3상 | | | |
| 자료의 적합성 | ☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 | | | |
| | 학 회 지 명 | | | |
| 시험기관 | 기관명 | 29개국(아르헨티나, 호주, 벨기에, 브라질, 캐나다, 중국, 체코공화국, 덴마크, 프랑스, 독일, 홍콩, 헝가리, 아일랜드, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 멕시코, 네덜란드, 폴란드, 한국, 루마니아, 러시아 연방, 싱가포르, 스페인, 스위스, 타이완, 터키, 영국 및 미국) 170개 시험기관. | 연구책임자 | - |
| | | | 시험기간 | 2016.07.14.~<br>data cut-off date: 2020.05.12.<br>database lock: 2020.07.03. |
| 시험목적 | **<u>일차 목적</u>**<br>일차 목적은 EC 또는 GEJC 절제 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙의 무질병생존(DFS)을 비교하는 것이었다.<br><br>**<u>이차 목적</u>**<br>이차 목적은 EC 또는 GEJC 절제 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙의 OS를 비교하고 무작위배정된 모든 시험대상자를 대상으로 중간 또는 최종 분석에서 DFS의 우월성 입증 시 계층적으로 검정하는 것이었다.<br>또 다른 이차 목적은 EC 또는 GEJC 절제 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙의 1, 2, 3년 생존율을 평가하는 것이었다(계층의 일부가 아님). | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | **<주요 선정기준>**<br>시험 집단은 2기 또는 3기(미국 암 연합위원회[AJCC] 7판에 따름) 식도 또는 GEJ 암종이 있으며 최초 진단 시 주로 선암 또는 편평세포암이 조직학적으로 확인된 18세 이상 시험대상자였다. 시험대상자는 무작위배정 전에 수술 전(신보조) CRT(백금 기반 화학요법으로 이루어짐) 후 수술을 완료했어야 했다. 시험대상자는 무작위배정 전 4~14주 기간에 완전 절제술(R0)을 받았으며 병리학 보고에 제시된 최소한 ypN1 또는 ypT1인 EC 또는 GEJC의 잔류 병리적 질병(비-pCR)이 있어야 했다.<br>시험대상자는 스크리닝 기간 중 종양 세포 PD-L1 면역조직화학(IHC) 검사를 받았고 중앙 실험실에서 수행한 결과가 있어야 했다. 절제된 종양 조직 검체는 CRT 요법 완료 후 확보해야 했다. 신보조 CRT 전 보관 종양 조직(즉, 최초 진단 생검)의 수집은 선택적이었다. 무작위배정을 위해 시험대상자는 종양 세포 PD-L1 상태가 ≥ 1%, < 1% 또는 미정/평가불가로 분류되었어야 했다. | | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | 시험대상자는 동부협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 점수(PS)가 0 또는 1이어야 했다. 모든 시험대상자는 무작위배정 4주 이내에 전체 신체검사 및 영상검사로 무질병 상태가 문서화되었어야 했다.<br><br>**<주요 제외기준>**<br>경부 식도암종이 있는 시험대상자.<br>수술 전에 동시 CRT를 받지 않는 시험대상자. 수술 전에 항암화학요법만 받거나 방사선요법만 받는 시험대상자는 적합하지 않다.<br>4기 절제 가능한 질병이 있는 시험대상자<br><br>**시험 대상자 수**: 계획 760명, 무작위배정 794명(니볼루맙군 532명, 위약군 262명) |
| 시험약물 | 대상약물 | 니볼루맙 |
| | 위약 | 위약 |
| 시험내용 | 투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타 | CA209577은 CRT 후 수술을 받은 식도암(EC) 또는 위식도암(GEJC) 절제 시험대상자에서 니볼루맙 보조요법의 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험이다.<br><br>신보조 화학방사선요법(CRT)을 완료하고 완전 절제(R0)를 받았으며 시험자의 확인에 따라 병리적 완전 반응을 보이지 못한(비-pCR) 시험대상자가 눈가림된 방식으로 니볼루맙 또는 위약 투여에 2:1 비율로 무작위배정되었다.<br><br>무작위배정 층화 인자는 다음과 같았다.<br>1) 종양 세포 프로그램화 사멸 리간드 1(PD-L1) 상태(≥ 1% vs. < 1% 또는 미정/평가불가).<br>2) 병리적 림프절 상태(양성[≥ ypN1] vs. 음성[ypN0]).<br>3) 조직학(편평 vs 선암)<br>시험대상자는 질병 재발, 허용 불가능한 독성 또는 시험대상자의 동의 철회 시점까지 또는 최대 1년의 총 시험 요법 기간 동안 투여 받았다.<br><br><br><br>시험대상자는 니볼루맙 단독요법 또는 위약을 투여 받았다. 니볼루맙 투여군에 무작위배정된 시험대상자는 16주(제1~8주기)간 니볼루맙 240 mg 정맥(IV) 30분 주입 매2주 투여(Q2W) 후 제17주부터(8번째 투여 후 2주)[제9~17주기] 니볼루맙 480 mg IV 30분 주입 매4주 투여(Q4W)를 실시하였다(총 1년). 위약군에 무작위배정된 시험대상자는 니볼루맙과 동일한 투여 일정 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 으로 30분에 걸쳐 위약 IV 주입을 받았다.<br>개별 시험대상자의 독성 관리를 위한 용량 감소는 허용되지 않았다.<br>니볼루맙 투여는 시험대상자가 얼마나 해당 요법을 견디는지에 따라 일시중단, 연기 또는 중단될 수 있었다. 투여 방문은 건너뛰지 않고 연기만 되었다. |
| 평가변수 | 유효성 | **일차 평가변수:**<br>• 무질병 생존(DFS)<br><br>**2차 평가변수:**<br>• OS<br>• 1, 2, 3년 OS rate<br><br>**탐색적 평가변수:**<br>• 무원격전이 생존(DMFS) 평가<br>• DFS의 예측 생체표지자로서 종양 세포 PD-L1 상태 평가<br>• 시험대상자에서 CRT 전 및 수술 시 종양 세포 PD-L1 상태 평가<br>• 시험자가 평가하는 이후 전신 요법 후 무질병 생존(PFS2) 평가 |
| | 안전성 | 전체 안전성 및 내약성과 면역원성이 탐색적 평가변수였다. 안전성 평가는 사망, 중대한 이상사례(SAE), 중단을 야기한 이상사례(AE), 전체 AE, 선정 AE, 면역 매개 AE(IMAE), 기타 특별 관심대상 사례(OESI), 특별 임상실험실 평가 및 활력징후 측정의 빈도에 기초하였다. 면역원성은 니볼루맙에 대한 혈청 항약물항체(ADA) 및 중화 ADA 반응으로 평가되었다 |
| | 기타 | 환자 보고 결과(PRO):<br>PRO 평가변수는 탐색적이었고 EuroQol 5영역 3수준(EQ-5D-3L) 지수, 기술 시스템 및 시각 사상척도, 암요법 기능 평가-식도(FACT-E) 설문지 및 식도암 하위척도(ECS), FACT-일반(FACT-G), FACT-일반의 7항목 버전(FACT-G7) 등 선정된 구성요소 등이었다. |
| 통계분석 | | **표본 크기**<br>표본 크기 결정은 두 투여군 간 일차 평가변수 DFS의 비교를 고려하였다. DFS는 구간적(piecewise) 지수 분포를 따른다고 가정되었으며, 위험비(HR)는 구간적 HR로 모델화되어 처음 3개월 동안 HR이 1, 3개월 후 HR이 0.667, 5년 후 0.8이고, 전체 HR 평균이 0.72였다. DFS 가정에 따라 이 시험에서는 약 760명이 니볼루맙 또는 위약 투여에 2:1 비율로 무작위 배정되어야 했다. 관찰은 양측 알파 0.05로 평균 위험비(HR) = 0.72를 검출할 수 있는 약 91%의 검정력을 달성하기 위해 약 440건의 DFS 사례가 필요하다는 것이었다. 이 표본 크기 결정은 사례의 85% 이상이 관찰된 시점에 계획된 한 번의 DFS 중간 분석(IA)을 설명하였다.<br><br>OS는 구간적 지수 분포를 따른다고 가정되었으며, HR은 구간적 HR로 모델화되어 위약 대비 HR이 처음 4개월 동안 1, 4개월 후 HR이 0.685, 6년 후 0.8이고, 전체 HR 평균이 0.73이었다. 표본 크기 760명으로는 최종 OS 분석 시 460건 이상의 OS 사례는 양측 알파 0.05에서 평균 HR = 0.73을 검출할 수 있는 약 90% 검정력을 제공한다. OS 최종 분석의 검정력은 각각 DFS 중간 및 DFS 최종 분석과 동일한 시점에 이루어지는 2번의 OS IA를 설명하였다.<br><br>**통계 분석 시기**<br>시험 CA209577에 DFS(일차 평가변수)에 대한 1번의 중간 분석과 1번의 최종 분석, OS(이차 평가변수)에 대한 2번의 중간 분석 및 1번의 최종 분석이 계획되었다. 무작위배정된 모든 시 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 험대상자에서 DFS의 중간 또는 최종 분석 시 DFS의 우월성이 입증되면 OS가 전체 계층 검정 절차에 따라 검정되었다.<br><br>• DFS IA는 전체 440건의 DFS 사례의 85%(374건의 DFS 사례) 이상이 관찰되었을 때로 계획되었다. OS IA 1이 동일한 시점에 이루어지도록 계획되었고 임상시험계획서의 가정에 따라 OS 사례의 약 65%(299건의 OS 사례)가 관찰되었을 때로 예상되었다.<br>• DFS 최종 분석(DFS FA)은 440건 이상의 DFS 사례가 관찰된 시점에 이루어지도록 계획되었다. OS IA 2가 동일한 시점에 이루어지도록 계획되었고 임상시험계획서의 가정에 따라 OS 사례의 약 80%가 관찰되었을 때로 예상되었다.<br>• OS 최종 분석(OS FA)은 460건의 OS 사례가 관찰된 시점에 이루어지도록 계획되었다. |
| 결과(도표화 자료 등) | 인구학적 정보 | **시험 대상자 수**: 계획 760명, 무작위배정 794명 (니볼루맙군 532명, 위약군 262명)<br>1회 이상 투약 792명(니볼루맙군 532명(100%), 위약군 260명(99.2%))<br>DBL 시점에서 50명(6.3%)이 투여 기간을 지속하고 있었다(니볼루맙군에서 31명(5.8%), 위약군에서 19명(7.3%)). 투여 기간 중 전체 중단 비율은 니볼루맙군 및 위약군에서 각각 94.2% 및 92.7%였다. 투여 기간을 지속하지 않은 가장 흔한 사유는 시험 요법 완료(전체 41.4%; 니볼루맙 43.0%; 위약 38.1%), 질병 재발(전체 33.1%; 니볼루맙 28.0%; 위약 43.5%), 시험약 독성(전체 8.2%; 니볼루맙 10.7%; 위약 3.1%)이었다.<br><br>**인구통계학 및 질병 특성**<br>• 나이 중앙값은 62.0세였다(범위: 26 ~ 86세).<br>• 시험대상자는 베이스라인 ECOG PS가 0(58.4%) 또는 1(41.6%)이었다.<br>• 시험대상자 대부분은 백인(81.6%)이고 남성(84.5%)이었다.<br>• 시험대상자의 38.2%가 유럽, 32.1%가 미국/캐나다, 13.4%가 아시아, 16.4%가 전세계 나머지 지역(RoW)에 소재하였다.<br>• 시험대상자의 59.8%가 진단 시 EC, 40.2%가 GEJC였다. 시험대상자의 64.7%가 최초 진단 시 3기 질병이고, 35.0%가 2기 질병이었다.<br>• 시험대상자의 70.9%에서 선암이 조직학적으로 확인되었고, 29.0%는 편평세포암이었다.<br>• 시험대상자의 57.6%가 병리적 림프절 상태 양성(≥ ypN1)이었다. 시험대상자의 42.3%가 병리적 림프절 상태 음성(ypN0)이었다.<br>• 베이스라인 종양 세포 PD-L1 발현은 다음과 같았다: 71.8% < 1%, 16.2% ≥ 1%, 12.0% ‘미정/평가불가’ (‘미정/평가불가’ 시험대상자의 11.7%가 ‘평가불가’ PD-L1). |

**Table 3.1.2-1: Key Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects**

| Parameter | Nivolumab (N = 532) | Placebo (N = 262) | Total (N = 794) |
|---|---|---|---|
| **Age (years)** | | | |
| Median (range) | 62.0 (26 - 82) | 61.0 (26 - 86) | 62.0 (26 - 86) |
| <65 | 333 ( 62.6) | 174 ( 66.4) | 507 ( 63.9) |
| ≥65 | 199 ( 37.4) | 88 ( 33.6) | 287 ( 36.1) |
| ≥65 - < 75 | 175 ( 32.9) | 70 ( 26.7) | 245 ( 30.9) |
| ≥75 | 24 ( 4.5) | 18 ( 6.9) | 42 ( 5.3) |
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 449 ( 84.4) | 222 ( 84.7) | 671 ( 84.5) |
| Female | 83 ( 15.6) | 40 ( 15.3) | 123 ( 15.5) |
| **Race, n (%)** | | | |
| White | 432 ( 81.2) | 216 ( 82.4) | 648 ( 81.6) |
| Asian | 83 ( 15.6) | 34 ( 13.0) | 117 ( 14.7) |
| **Country by geographic location, n (%)** | | | |
| US/Canada | 167 ( 31.4) | 88 ( 33.6) | 255 ( 32.1) |
| Europe | 202 ( 38.0) | 101 ( 38.5) | 303 ( 38.2) |
| Asia | 77 ( 14.5) | 29 ( 11.1) | 106 ( 13.4) |
| Rest of the World (RoW) | 86 ( 16.2) | 44 ( 16.8) | 130 ( 16.4) |
| **ECOG Performance Status, n (%)** | | | |
| 0 | 308 ( 57.9) | 156 ( 59.5) | 464 ( 58.4) |
| 1 | 224 ( 42.1) | 106 ( 40.5) | 330 ( 41.6) |
| **Disease at initial diagnosis, n (%)** | | | |
| EC | 320 ( 60.2) | 155 ( 59.2) | 475 ( 59.8) |
| GEJC | 212 ( 39.8) | 107 ( 40.8) | 319 ( 40.2) |
| **Disease stage at initial diagnosis, n (%)** | | | |
| Stage II | 179 ( 33.6) | 99 ( 37.8) | 278 ( 35.0) |
| Stage III | 351 ( 66.0) | 163 ( 62.2) | 514 ( 64.7) |
| **Histology (CRF), n (%)** | | | |
| Adenocarcinoma | 376 ( 70.7) | 187 ( 71.4) | 563 ( 70.9) |
| Squamous cell carcinoma | 155 ( 29.1) | 75 ( 28.6) | 230 ( 29.0) |
| **Pathologic TN classification at study entry (CRF): tumor, n (%)** | | | |
| YPT0 | 31 ( 5.8) | 16 ( 6.1) | 47 ( 5.9) |
| YPT1 | 83 ( 15.6) | 33 ( 12.6) | 116 ( 14.6) |
| YPT2 | 119 ( 22.4) | 73 ( 27.9) | 192 ( 24.2) |
| YPT3 | 286 ( 53.8) | 138 ( 52.7) | 424 ( 53.4) |
| YPT4 | 10 ( 1.9) | 2 ( 0.8) | 12 ( 1.5) |
| Unknown | 3 ( 0.6) | 0 | 3 ( 0.4) |
| **Pathologic TN classification at study entry (CRF): nodes, n (%)** | | | |
| YPN0 | 227 ( 42.7) | 109 ( 41.6) | 336 ( 42.3) |
| YPN1 | 186 ( 35.0) | 87 ( 33.2) | 273 ( 34.4) |
| YPN2 | 94 ( 17.7) | 49 ( 18.7) | 143 ( 18.0) |
| YPN3 | 25 ( 4.7) | 16 ( 6.1) | 41 ( 5.2) |

| Parameter | Nivolumab (N = 532) | Placebo (N = 262) | Total (N = 794) |
|---|---|---|---|
| Unknown | 0 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.1) |
| **Baseline tumor cell PD-L1 expression, n (%)** | | | |
| < 1% | 374 ( 70.3) | 196 ( 74.8) | 570 ( 71.8) |
| ≥ 1% | 89 ( 16.7) | 40 ( 15.3) | 129 ( 16.2) |
| < 5% | 403 ( 75.8) | 208 ( 79.4) | 611 ( 77.0) |
| ≥ 5% | 60 ( 11.3) | 28 ( 10.7) | 88 ( 11.1) |
| < 10% | 416 ( 78.2) | 212 ( 80.9) | 628 ( 79.1) |
| ≥ 10% | 47 ( 8.8) | 24 ( 9.2) | 71 ( 8.9) |
| Indeterminate / non-evaluable | 69 ( 13.0) | 26 ( 9.9) | 95 ( 12.0) |
| Indeterminate | 2 ( 0.4) | 0 | 2 ( 0.3) |
| Non-evaluable | 67 ( 12.6) | 26 ( 9.9) | 93 ( 11.7) |

Abbreviations: CRF = case report form, EC = esophageal cancer, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ = gastroesophageal junction, PD-L1 = programmed death-ligand 1

| | | |
|---|---|---|
| | 유효성 | 임상 DBL인 2020년 7월 03일에 기초하여 일차 평가변수인 DFS는 통계적으로 유의하였으며 |

수술 전 CRT를 받은 EC 또는 GEJC 시험대상자에서 위약 대비 니볼루맙의 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. 모든 무작위배정 시험대상자에서 DFS로 입증된 위약 대비 니볼루맙 단독요법의 유익성은 사전 규정된 DMFS 및 PFS2 분석 결과로 더욱 뒷받침되었다.

| | Nivolumab N = 532 | | Placebo N = 262 |
|---|---|---|---|
| **DFS (per Investigator)** | | | |
| Events, n (%) | 241 (45.3) | | 155 (59.2) |
| Median DFS (95% CI), mo.[a] | 22.41 (16.62, 34.00) | | 11.04 (8.34, 14.32) |
| HR[b] | | 0.69 | |
| (96.4% CI) | | (0.56, 0.86) | |
| (95% CI) | | (0.56, 0.85) | |
| p-value[c] | | 0.0003 | |
| 6-month DFS Rates (95% CI), %[a] | 72.3 (68.2, 76.0) | | 63.4 (57.2, 69.0) |
| **DMFS** | | | |
| Events, n (%) | 218 (41.0) | | 134 (51.1) |
| Median DMFS (95% CI), mo.[a] | 28.32 (21.26, N.A.) | | 17.61 (12.45, 25.40) |
| HR[b] | | 0.74 | |
| (95% CI) | | (0.60, 0.92) | |
| 6-month DMFS Rates (95% CI), %[a] | 78.1 (74.3, 81.5) | | 71.1 (65.1, 76.2) |
| **PFS2** | | | |
| Events, n (%) | 163 (30.6) | | 100 (38.2) |
| Median PFS (95% CI), mo.[a] | N.A. (34.00, N.A.) | | 32.07 (24.15, N.A.) |
| HR[b] | | 0.77 | |
| (95% CI) | | (0.60, 0.99) | |

Database lock: 03-Jul-2020

Minimum follow-up was 6.2 months. Median follow-up was 24.4 months (range: 6.2 to 44.9 months)

[a] Based on Kaplan-Meier estimates.

[b] Stratified Cox proportional hazards model. Hazard Ratio is Nivolumab over Placebo. This model was stratified by tumor cell PD-L1 status (≥1% vs <1% or indeterminate/non-evaluable), pathologic lymph node status (positive [≥ypN1] vs negative [ypN0]) and histology (squamous vs adenocarcinoma) as entered into the IRT.

[c] Log-rank test stratified by tumor cell PD-L1 status (≥1% vs <1% or indeterminate/non-evaluable), pathologic lymph node status (positive [≥ypN1] vs negative [ypN0]) and histology (squamous vs adenocarcinoma) as entered into the IRT. 2-sided p-values from stratified log-rank test. Boundary for statistical significance p-value <0.036. Additional accuracy for p-value: 0.000339.

Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease-free survival, n = number, DMFS = distant metastasis-free survival, mo = months, HR = hazard ratio; N.A. = not available, PFS2 = progression-free survival on subsequent systemic therapy

**일차평가변수**

**무질병생존(DFS)** : 니볼루맙 단독요법은 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 DFS 개선을 입증하였다: HR = 0.69, (96.4% CI: 0.56, 0.86), 층화된 로그 순위 p-값 = 0.0003; 유의 수준 = 0.036

- DFS 중앙값(95% CI)은 니볼루맙(22.41 [16.62, 34.00]개월)에서 위약(11.04 [8.34, 14.32]개월) 대비 대략 두 배였다.
- 총 396건의 DFS 사례가 니볼루맙군 241명(45.3%)과 위약군 155명(59.2%)에서 보고되었다. DFS 사례 대부분은 질병 재발이며, 이는 니볼루맙군 219명(41.2%)과 위약군 147명(56.1%)에서 보고되었다. 가장 흔한 유형의 질병 재발은 니볼루맙군 154명(28.9%)과 위약군 103명(39.3%)에서 원격 재발이었다.
- 사전 규정된 민감성 분석은 DFS 일차 분석의 강건성을 뒷받침했다.

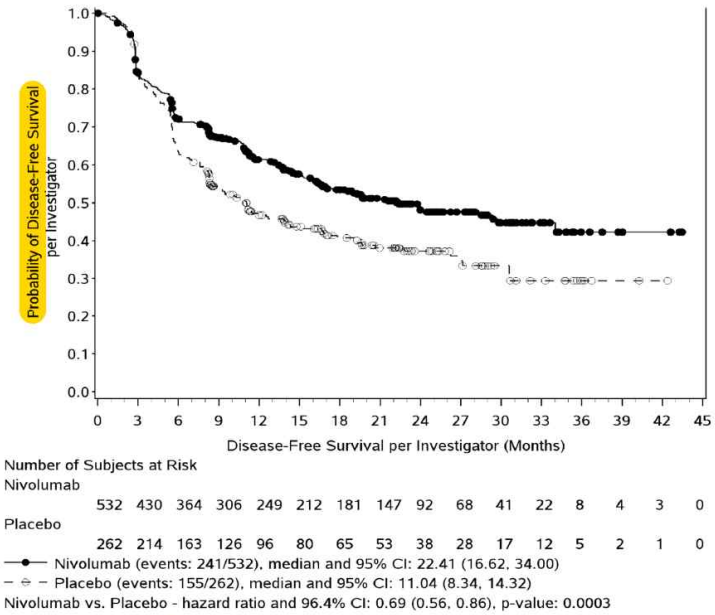
· 이후 요법 및 이차 원발성 암의 발생 후 평가를 감안한 DFS 민감성 분석 결과(니볼루맙군 244례[45.9%], 위약군 157례[59.9%])에서 HR는 0.69(96.4% CI: 0.56, 0.86)였으며, 이는 일차

DFS 분석과 일치하였다.

· DFS에 대한 비례 위험 가정을 시험하는 검정은 유의하지 않아(p값 = 0.4552), 일차 분석 방법인 층화된 Cox 모델 및 로그순위 검정의 적절성을 뒷받침하였다.

· 미층화 Cox 모델 및 미층화 로그 순위 검정에 따른 DFS 민감성 분석은 일관적인 HR = 0.70(96.4% CI: 0.57, 0.87)과 기술적 p값 0.0007을 보였다.

· 유의한 베이스라인 위험 인자에 대해 조정한 다변량 분석은 일관적인 HR = 0.68을 입증하였다(95% CI: 0.56, 0.84)




Note: Statistical model for hazard ratio and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test. Symbols represent censored observations.

**Table 3.3.1-1: Reasoning for Censoring, Disease Free Survival - All Randomized Subjects**

| | Nivolumab N = 532 | Placebo N = 262 | Total N = 794 |
|---|---|---|---|
| NUMBER OF EVENTS (%) | 241 ( 45.3) | 155 ( 59.2) | 396 ( 49.9) |
| TYPE OF EVENTS (%) | | | |
| RECURRENCE (1) | 219 ( 41.2) | 147 ( 56.1) | 366 ( 46.1) |
| LOCAL RECURRENCE | 33 ( 6.2) | 20 ( 7.6) | 53 ( 6.7) |
| REGIONAL RECURRENCE | 32 ( 6.0) | 24 ( 9.2) | 56 ( 7.1) |
| DISTANT RECURRENCE | 154 ( 28.9) | 103 ( 39.3) | 257 ( 32.4) |
| DEATH WITHOUT RECURRENCE | 22 ( 4.1) | 8 ( 3.1) | 30 ( 3.8) |
| NUMBER OF SUBJECTS CENSORED (%) | 291 ( 54.7) | 107 ( 40.8) | 398 ( 50.1) |
| CENSORED ON DATE OF RANDOMIZATION | 15 ( 2.8) | 4 ( 1.5) | 19 ( 2.4) |
| NO BASELINE DISEASE ASSESSMENT | 0 | 0 | 0 |
| NEVER TREATED | 0 | 0 | 0 |
| OTHER | 0 | 0 | 0 |
| NO ON-STUDY DISEASE ASSESSMENT AND NO DEATH (2) | 14 ( 2.6) | 3 ( 1.1) | 17 ( 2.1) |
| NEVER TREATED | 0 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.1) |
| OTHER | 14 ( 2.6) | 2 ( 0.8) | 16 ( 2.0) |
| NO ON-STUDY DISEASE ASSESSMENT BUT DEATH WITH PRIOR SUBSEQUENT THERAPY OR SECOND PRIMARY CANCER (2) | 1 ( 0.2) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.3) |
| NEVER TREATED | 0 | 0 | 0 |
| OTHER | 1 ( 0.2) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.3) |
| CENSORED ON DATE OF LAST EVALUABLE DISEASE ASSESSMENT ON-STUDY | 276 ( 51.9) | 103 ( 39.3) | 379 ( 47.7) |
| RECEIVED SUBSEQUENT ANTI-CANCER THERAPY (3) | 0 | 0 | 0 |
| SECOND NON-ESOPHAGEAL AND NON-GEJ PRIMARY CANCER (3) | 8 ( 1.5) | 2 ( 0.8) | 10 ( 1.3) |
| STILL ON TREATMENT | 31 ( 5.8) | 19 ( 7.3) | 50 ( 6.3) |
| IN FOLLOW-UP | 229 ( 43.0) | 81 ( 30.9) | 310 ( 39.0) |
| OFF STUDY | 8 ( 1.5) | 1 ( 0.4) | 9 ( 1.1) |
| LOST TO FOLLOW-UP | 1 ( 0.2) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.3) |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT | 6 ( 1.1) | 0 | 6 ( 0.8) |
| OTHER | 1 ( 0.2) | 0 | 1 ( 0.1) |

(1) Investigator Determined
(2) Disease assessments after the start of subsequent therapy or second primary cancer diagnosis were not considered.
(3) Includes subjects, regardless of treatment status, who received subsequent anti-cancer therapy or were diagnosed with second primary cancer without a prior reported DFS event. Those subjects were censored at the last evaluable tumor assessment prior to/on start date of subsequent anti-cancer therapy or second primary cancer diagnosis.

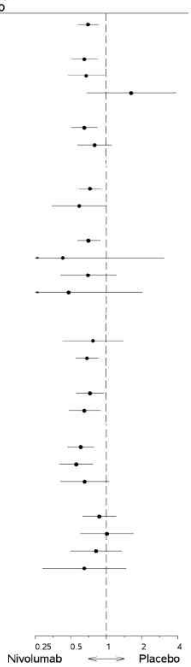
하위군별 무질병 생존

- DFS 하위군 분석은 사전 규정된 거의 모든 군에서 HR이 <1로 입증되듯이 위약 대비 니볼루맙에 바람직하였다.
- 조직학, 병리적 림프절 상태, 종양 세포 PD-L1 상태와 무관하게 위약 대비 니볼루맙의 DFS 유익성이 관찰되었다.
  - 조직학:
    - 편평세포암 (n=230) HR = 0.61, (95% CI: 0.42, 0.88)
    - 선암 (n=563) HR = 0.75 (95% CI: 0.59, 0.96)
  - 병리적 림프절 상태
    - 양성(≥ ypN1) (n=457) HR = 0.67, (95% CI: 0.53, 0.86)
    - 음성(ypN0) (n=336) HR = 0.74, (95% CI: 0.51, 1.06]
  - 종양 세포 PD-L1 상태:
    - PD-L1 ≥ 1% (n=129) HR = 0.75, (95% CI: 0.45, 1.24)
    - PD-L1 < 1% (n=570) HR = 0.73, (95% CI: 0.57, 0.92)
    - 미정/평가불가 PD-L1 HR = 0.54, (95% CI: 0.27, 1.05)

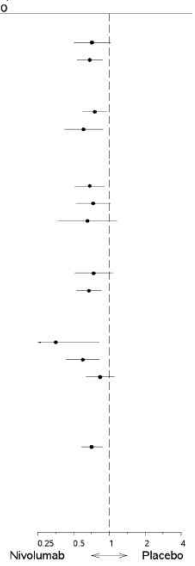
DFS HR에 대한 95% CI 상한은 일부 하위군에서 1을 초과하였지만 이런 하위군은 통계적 검정력이 없었으며, 하위군 표본 크기가 작아 해석이 제한된다.

**Figure 3.3.1.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**

| | | Nivolumab | | Placebo | | Unstratified |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | N of Events (N of Subjects) | mDFS (95% CI) | N of Events (N of Subjects) | mDFS (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab vs Placebo |
| Overall | 794 | 241 (532) | 22.41 (16.62, 34.00) | 155 (262) | 11.04 (8.34, 14.32) | 0.70 (0.58, 0.86) |
| Age Categorization 1 | | | | | | |
| < 65 | 507 | 145 (333) | 24.41 (17.48, N.A.) | 101 (174) | 10.81 (7.59, 13.83) | 0.65 (0.51, 0.84) |
| >= 65 and < 75 | 245 | 81 (175) | 19.65 (11.70, N.A.) | 46 (70) | 11.14 (5.55, 17.84) | 0.68 (0.47, 0.98) |
| >= 75 | 42 | 15 (24) | 11.33 (3.45, 29.73) | 8 (18) | 22.80 (9.23, 27.04) | 1.64 (0.68, 3.91) |
| Age Categorization 2 | | | | | | |
| < 65 | 507 | 145 (333) | 24.41 (17.48, N.A.) | 101 (174) | 10.81 (7.59, 13.83) | 0.65 (0.51, 0.84) |
| >= 65 | 287 | 96 (199) | 16.95 (11.56, N.A.) | 54 (88) | 13.93 (8.15, 19.65) | 0.80 (0.57, 1.12) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 671 | 207 (449) | 21.42 (16.30, 29.37) | 132 (222) | 11.10 (8.31, 15.21) | 0.73 (0.59, 0.91) |
| Female | 123 | 34 (83) | N.A. (13.31, N.A.) | 23 (40) | 11.04 (5.49, 30.59) | 0.59 (0.35, 1.00) |
| Race | | | | | | |
| White | 648 | 198 (432) | 21.26 (16.30, 34.00) | 128 (216) | 10.91 (8.15, 16.66) | 0.71 (0.57, 0.88) |
| Black or African American | 9 | 3 (7) | 14.39 (3.81, N.A.) | 2 (2) | 8.26 (5.49, 11.04) | 0.43 (0.06, 3.06) |
| Asian | 117 | 37 (83) | 23.98 (11.14, N.A.) | 20 (34) | 10.15 (5.55, N.A.) | 0.70 (0.41, 1.22) |
| Other | 20 | 3 (10) | N.A. (4.50, N.A.) | 5 (10) | 14.13 (1.74, N.A.) | 0.48 (0.11, 2.02) |
| Region | | | | | | |
| Asia | 106 | 35 (77) | 23.98 (11.14, N.A.) | 16 (29) | 14.32 (5.45, N.A.) | 0.78 (0.43, 1.41) |
| ROW [Including US/Canada, Europe] | 688 | 206 (455) | 21.42 (16.49, N.A.) | 139 (233) | 11.04 (8.31, 14.13) | 0.69 (0.56, 0.86) |
| Baseline ECOG Performance Status | | | | | | |
| 0 | 464 | 134 (308) | 29.37 (18.89, N.A.) | 88 (156) | 11.14 (8.21, 19.65) | 0.73 (0.56, 0.96) |
| 1 | 330 | 107 (224) | 16.95 (14.13, 28.32) | 67 (106) | 10.91 (7.59, 13.93) | 0.66 (0.48, 0.89) |
| Disease At Study Entry | | | | | | |
| Esophageal Cancer | 462 | 141 (311) | 23.98 (16.49, N.A.) | 98 (151) | 8.34 (6.01, 11.47) | 0.61 (0.47, 0.78) |
| Lower Third | 298 | 86 (202) | 34.00 (16.49, N.A.) | 62 (96) | 8.34 (5.78, 13.83) | 0.55 (0.40, 0.77) |
| Middle Third | 128 | 40 (82) | 23.98 (10.84, N.A.) | 30 (46) | 9.23 (5.78, 17.84) | 0.65 (0.41, 1.05) |
| Upper Third | 36 | 15 (27) | 8.74 (4.63, N.A.) | 6 (9) | 5.39 (2.79, N.A.) | N.A. |
| Gastroesophageal Junction Cancer | 332 | 100 (221) | 22.41 (15.15, N.A.) | 57 (111) | 20.63 (9.49, 30.59) | 0.87 (0.63, 1.21) |
| Siewert-Stein Type I | 140 | 40 (91) | 21.42 (13.83, N.A.) | 22 (49) | 30.59 (9.26, N.A.) | 1.01 (0.60, 1.70) |
| Siewert-Stein Type II | 145 | 45 (99) | 23.95 (12.62, N.A.) | 24 (46) | 16.66 (8.21, N.A.) | 0.82 (0.50, 1.34) |
| Siewert-Stein Type III | 40 | 14 (26) | 16.30 (6.14, N.A.) | 10 (14) | 9.17 (2.83, 27.14) | 0.65 (0.29, 1.47) |
| Not Reported | 7 | 1 (5) | N.A. (4.60, N.A.) | 1 (2) | N.A. (10.81, N.A.) | N.A. |



| | N | Nivolumab N of Events (N of Subjects) | Nivolumab mDFS (95% CI) | Placebo N of Events (N of Subjects) | Placebo mDFS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Disease Stage at Initial Diagnosis | | | | | | |
| Stage II | 278 | 72 (179) | 34.00 (16.95, N.A.) | 55 (99) | 13.93 (9.26, 30.59) | 0.72 (0.51, 1.02) |
| Stage III | 514 | 169 (351) | 19.35 (14.13, 28.32) | 100 (163) | 8.51 (6.57, 12.55) | 0.68 (0.53, 0.88) |
| Not Reported | 2 | 0 (2) | N.A. | 0 (0) | | N.A. |
| Histology (CRF) | | | | | | |
| Adenocarcinoma | 563 | 176 (376) | 19.35 (15.93, 29.37) | 107 (187) | 11.10 (8.25, 16.79) | 0.75 (0.59, 0.96) |
| Squamous Cell Carcinoma | 230 | 65 (155) | 29.73 (14.39, N.A.) | 48 (75) | 11.04 (7.59, 17.84) | 0.61 (0.42, 0.88) |
| Other | 1 | 0 (1) | N.A. | 0 (0) | | N.A. |
| Histological Grade (CRF) | | | | | | |
| G1/G2 | 438 | 125 (302) | 29.37 (21.42, N.A.) | 77 (136) | 13.93 (8.31, 26.25) | 0.68 (0.51, 0.91) |
| G3/G4 | 253 | 89 (165) | 14.13 (9.76, 19.61) | 57 (88) | 9.17 (5.55, 12.55) | 0.73 (0.52, 1.02) |
| GX | 101 | 27 (65) | N.A. (13.40, N.A.) | 21 (36) | 11.10 (6.80, N.A.) | 0.65 (0.37, 1.16) |
| Not Reported | 2 | 0 (0) | | 0 (2) | N.A. | N.A. |
| Pathologic Lymph Node Status (CRF) | | | | | | |
| ypN0 | 336 | 75 (227) | N.A. (29.37, N.A.) | 48 (109) | 27.04 (15.21, N.A.) | 0.74 (0.51, 1.06) |
| >= ypN1 | 457 | 166 (305) | 14.75 (10.94, 19.35) | 106 (152) | 7.59 (5.55, 9.26) | 0.67 (0.53, 0.86) |
| Unknown | 1 | 0 (0) | | 1 (1) | 11.47 (N.A., N.A.) | N.A. |
| Pathologic Tumor Status (CRF) | | | | | | |
| ypT0 | 47 | 11 (31) | 34.00 (10.68, N.A.) | 11 (16) | 5.19 (2.76, N.A.) | 0.35 (0.15, 0.82) |
| ypT1/ypT2 | 308 | 85 (202) | 28.32 (16.66, N.A.) | 68 (106) | 9.26 (8.15, 13.83) | 0.60 (0.44, 0.83) |
| ypT3/ypT4 | 436 | 142 (296) | 18.89 (14.13, 29.37) | 76 (140) | 14.13 (8.38, 27.04) | 0.84 (0.64, 1.11) |
| Unknown | 3 | 3 (3) | 5.36 (0.95, 16.49) | 0 (0) | | N.A. |
| Time From Beginning of Neoadjuvant CRT to Complete Resection | | | | | | |
| < 6 Weeks | 1 | 1 (1) | 10.68 (N.A., N.A.) | 0 (0) | | N.A. |
| >= 6 Weeks | 786 | 240 (526) | 22.21 (16.49, 34.00) | 154 (260) | 11.04 (8.34, 14.32) | 0.71 (0.58, 0.87) |
| Not Reported | 7 | 0 (5) | N.A. | 1 (2) | N.A. (5.55, N.A.) | N.A. |




| | N | Nivolumab N of Events (N of Subjects) | Nivolumab mDFS (95% CI) | Placebo N of Events (N of Subjects) | Placebo mDFS (95% CI) | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Time From Complete Resection to Randomization (Weeks) | | | | | | |
| < 10 Weeks | 256 | 81 (182) | 23.98 (13.73, N.A.) | 41 (74) | 14.13 (8.31, 26.25) | 0.84 (0.57, 1.22) |
| >= 10 Weeks | 538 | 160 (350) | 21.42 (16.62, N.A.) | 114 (188) | 10.81 (7.59, 13.93) | 0.66 (0.52, 0.84) |
| HER-2 Status (CRF) | | | | | | |
| Positive | 63 | 20 (41) | 19.61 (5.52, N.A.) | 14 (22) | 7.56 (2.99, N.A.) | 0.78 (0.40, 1.55) |
| Negative | 207 | 58 (131) | 21.42 (15.93, N.A.) | 41 (76) | 9.43 (5.88, N.A.) | 0.69 (0.46, 1.03) |
| Unknown | 2 | 1 (2) | 18.99 (N.A., N.A.) | 0 (0) | | N.A. |
| Not Reported | 522 | 162 (358) | 23.98 (16.20, 34.00) | 100 (164) | 11.14 (8.31, 17.02) | 0.70 (0.55, 0.90) |
| PD-L1 Status at Baseline (LAB) (1% Cut-Off) | | | | | | |
| >= 1% | 129 | 40 (89) | 19.65 (11.33, N.A.) | 24 (40) | 14.13 (5.49, 22.80) | 0.75 (0.45, 1.24) |
| < 1% | 570 | 175 (374) | 21.26 (16.30, 34.00) | 118 (196) | 11.10 (8.25, 15.21) | 0.73 (0.57, 0.92) |
| Indeterminate / Non-evaluable | 95 | 26 (69) | N.A. (13.31, N.A.) | 13 (26) | 9.49 (3.38, N.A.) | 0.54 (0.27, 1.05) |
| PD-L1 Status at Baseline (LAB) (5% Cut-Off) | | | | | | |
| >= 5% | 88 | 26 (60) | 28.32 (13.27, N.A.) | 18 (28) | 9.23 (3.25, 27.04) | 0.60 (0.33, 1.10) |
| < 5% | 611 | 189 (403) | 19.65 (15.93, 34.00) | 124 (208) | 11.14 (8.34, 16.66) | 0.75 (0.60, 0.94) |
| Indeterminate / Non-evaluable | 95 | 26 (69) | N.A. (13.31, N.A.) | 13 (26) | 9.49 (3.38, N.A.) | 0.54 (0.27, 1.05) |
| PD-L1 Status at Baseline (LAB) (10% Cut-Off) | | | | | | |
| >= 10% | 71 | 21 (47) | 28.32 (13.27, N.A.) | 16 (24) | 8.31 (2.99, 22.80) | 0.51 (0.27, 0.99) |
| < 10% | 628 | 194 (416) | 19.65 (15.93, 34.00) | 126 (212) | 11.14 (8.34, 16.66) | 0.76 (0.61, 0.95) |
| Indeterminate / Non-evaluable | 95 | 26 (69) | N.A. (13.31, N.A.) | 13 (26) | 9.49 (3.38, N.A.) | 0.54 (0.27, 1.05) |

**DMFS(무원격전이 생존)(탐색적 유효성 평가변수)**:

DMFS는 무작위배정일부터 첫 원격 재발일 또는 모든 원인에 의한 사망일 중 먼저 발생하는 시점까지 시간으로 정의되었다. 국소 또는 국부 재발은 DMFS 사례라고 고려되지 않았다. 원격 재발 없이 생존해 있는 시험대상자에 대해 DMFS는 이후 방사선요법, 수술 또는 전신 요법과 무관하게 마지막 질병 평가일로 중도절단되었다.

총 352건의 DMFS 사례가 니볼루맙군 218명(41.0%)과 위약군 134명(51.1%)에서 보고되었다. DMFS 중앙값(95% CI)은 니볼루맙군에서 위약군보다 수치적으로 길었다: 28.32(21.26, N.A.) vs 17.61(12.45, 25.40)개월, HR = 0.74 (95% CI: 0.60, 0.92).

**베이스라인 종양 세포 PD-L1 발현에 따른 유효성(탐색적 유효성 평가변수)**

종양 세포 PD-L1 상태 (< 1%, ≥ 1%, < 5%, ≥ 5%, < 10%, ≥ 10%, 미정/평가불가)와 무관하게 위약 대비 니볼루맙의 DFS 유익성이 관찰되었다.

베이스라인 종양 세포 PD-L1 상태가 있는 시험대상자 비율은 다음과 같았다.

- PD-L1 1% 기준: < 1%인 시험대상자 n = 570(71.8%), ≥ 1%인 시험대상자 n = 129(16.2%)
- PD-L1 5% 기준: < 5% 시험대상자 n = 611(77.0%), ≥ 5%인 시험대상자 n = 88(11.1%).

| | | |
|---|---|---|
| | | • PD-L1 10% 기준: < 10%인 시험대상자 n = 628(79.1%), ≥ 10%인 시험대상자 n = 71(8.9%)<br>• PD-L1 미정/평가불가: n = 95 (12.0%)<br><br>1% 기준에서 HR는 종양 세포 PD-L1 < 1%군(n = 570; 0.75 [95% CI: 0.45, 1.24])과 ≥ 1%군(n = 129; 0.73 [95% CI: 0.57, 0.92]) 간에 비슷하였다. 요법군 및 베이스라인 종양 세포 PD-L1 상태(< 1%, ≥ 1%) 간 상호작용 검정은 유의하지 않아(p = 0.9306), 니볼루맙 투여 영향이 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%군 및 < 1%군 간 일관적이라고 제시하였다. 이보다 높은 종양 세포 PD-L1 기준(≥ 5% 및 ≥ 10%) 및 종양 세포 PD-L1 미정/평가불가에서 수치적으로 낮은 DFS HR이 관찰되었다(PD-L1 ≥ 5%에서 HR = 0.60[95% CI: 0.33, 1.10], PD-L1 ≥ 10%에서 HR = 0.51[95% CI: 0.27, 0.99], PD-L1 미정/평가불가에서 0.54(95% CI: 0.27, 1.05). 하지만 이는 이 시험의 낮은 시험대상자 비율을 나타내므로 이런 결과는 주의하여 해석해야 한다.<br><br>**PFS2(이후 전신요법 시 무진행생존)(탐색적 유효성 평가변수)**:<br>이후 전신 요법을 받은 시험대상자(n = 214)에 대해 PFS2는 무작위배정일부터 이후 전신 요법 시 시험자 평가에 따라 객관적으로 기록된 진행, 두 번째 이후 전신 요법 또는 모든 원인에 대한 사망 중 먼저 발생하는 시점까지 시간이었다. 이후 전신 요법을 받지 않은 시험대상자(n = 580)에 대해 PFS2는 무작위배정일부터 사망일 또는 시험대상자가 생존해 있는 경우 마지막으로 알려져 있는 생존일까지 시간이었다. PFS2 사례가 없는 시험대상자는 마지막으로 알려져 있는 생존일로 중도절단되었다.<br>총 263건의 PFS2 사례가 니볼루맙군 163명(30.6%)과 위약군 100명(38.2%)에서 보고되었다. PFS2 HR(0.77 [95% CI: 0.60, 0.99)]은 위약보다 니볼루맙에 바람직하였다. PFS2 중앙값은 니볼루맙군에서 도달되지 않았고, 위약군에서 32.07개월(95% CI: 24.15, N.A.)이었다.<br><br><u><DFS 의 사후 탐색적 분석></u><br><br><u>DFS의 성숙도</u><br>추적관찰의 정도와 관련하여 DFS의 성숙도를 평가하기 위해 최소 추적관찰 기간이 1년 및 2년인 무작위배정 시험대상자 하위군에서 사후 분석이 수행되었다.<br><br>1) 추적관찰 정도에 따른 DFS:<br>최소 추적관찰 기간이 1년 및 2년인 무작위배정 시험대상자 하위군에서 DFS 사후 분석은 모든 무작위배정 시험대상자에서 관찰된 DFS 곡선의 안정성과 요법 영향의 강건성을 뒷받침한다.<br>• DFS IA(396건의 DFS[90% 실제] 사례가 관찰됨) 시, 무작위배정된 시험대상자 683/794명(86.0%)이 1년 이상 추적관찰을 받았고, 406/794명(51.1%)이 2년 이상 추적관찰을 받았다. 인구통계 및 베이스라인 특징은 이런 무작위배정 시험대상자 하위군에서 대체로 비슷하였다. 최소 추적관찰 기간이 1년 및 2년인 무작위배정 시험대상자의 인구통계 및 베이스라인 특징도 모든 무작위배정 시험대상자의 인구통계 및 베이스라인 특징과 일치하였다.<br>• 중첩된 KM 곡선은 무작위배정된 모든 시험대상자 및 최소 추적관찰 기간이 1년(86.0%) 및 2년(51.1%)인 시험대상자 하위군에서 비슷한 KM DFS 곡선을 보인다. 또한, 니볼루맙군 및 위약군에 대한 DFS 곡선 분리는 36개월 이후에도 계속되어 무작위배정된 모든 시험대상자에서와 일관적으로 최소 추적관찰 기간이 1년 및 2년인 시험대상자에서 니볼루 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 맙에 바람직하였다.<br>• 미층화 Cox 모델을 사용한 DFS HR 측면의 요법 영향은 최소 추적관찰 기간이 1년 및 2년인 시험대상자 하위군과 모든 무작위배정 시험대상자 간 일치하였다.<br>· 최소 추적관찰 기간이 1년인 시험대상자: HR = 0.71 (95% CI: 0.57, 0.87).<br>· 최소 추적관찰 기간이 2년인 시험대상자: HR = 0.70 (95% CI: 0.53, 0.92)<br>· 모든 무작위배정 시험대상자(N = 794): HR = 0.70 (95% CI: 0.58, 0.86) |
| | 안전성 | **<노출>**<br>니볼루맙 단독요법(N = 532) 및 위약(N = 260)을 투여 받은 시험대상자에서 안전성 데이터는 임상 자료마감일 2020년 5월 12일과 데이터베이스 잠금(DBL)일 2020년 7월 03일에 기초하며, 추적관찰 기간 최솟값과 중앙값은 각각 6.2개월 및 24.4개월(범위: 6.2 ~ 44.9개월)이었다.<br>니볼루맙을 투여받은 시험대상자 대부분(458명[86.1%])이 계획된 용량 강도의 90% ~ <110%를 투여 받았다. 이 시험 중 용량 감소 또는 증가는 허용되지 않았다. 니볼루맙 투여 횟수 중앙값은 15회였고, 위약 투여 횟수 중앙값은 14회였다.<br>시험 요법 기간의 중앙값은 니볼루맙군과 위약군에서 각각 10.14개월 및 8.99개월이었다.<br><br><u>투여 연기:</u><br>니볼루맙군 226명(42.5%)과 위약군 113명(43.5%)이 투여 연기를 경험하였다. 투여 연기를 필요로 한 시험대상자 중 대부분(216명[27.3%])이 한 번만 용량 연기를 실시했다. 요법군별로 투여 연기를 요하는 시험대상자 중, 두 군 모두에서 가장 흔한 사유는 AE(니볼루맙군에서 149회[43.2%], 위약군에서 72회[39.3%]) 및 기타(니볼루맙군에서 113회[32.8%], 위약군에서 71회[38.8%])였다.<br><br><u>주입 일시 중단:</u><br>니볼루맙군 10명(1.9%)과 위약군 3명(1.2%)이 주입 일시 중단을 경험하였다. 주입 일시 중단을 필요로 한 모든 시험대상자는 1번의 주입 일시 중단만 실시했다. 요법군별로 주입 일시 중단을 요한 시험대상자에서 가장 흔한 사유는 니볼루맙군에서 기타(5회[50.0%] 주입 일시 중단) 및 과민반응(3회[30.0%] 주입 일시 중단), 위약군에서 주입 투여 문제(2회[66.7%] 주입 일시 중단) 및 기타(1회[33.3%] 주입 일시 중단)였다.<br><br><u>주입 속도 감소:</u><br>니볼루맙군 7명(1.3%)과 위약군 8명(3.1%)이 주입 속도 감소를 경험하였다. 주입 속도 감소를 필요로 한 시험대상자에서 대부분(14명[1.8%])이 1번의 주입 속도 감소를 실시했다. 요법군별로 주입 속도 감소를 요한 시험대상자에서 가장 흔한 사유는 주입 투여 문제(니볼루맙군 및 위약군에서 각각 5회[71.4%] 및 4회[40.0%] 주입 속도 감소) 및 기타(니볼루맙군 및 위약군에서 2회[28.6%] 및 6회[60.0%] 주입 속도 감소)였다.<br><br>**<안전성 프로파일>**<br>CRT 후 수술을 받은 EC 또는 GEJC 절제 시험대상자에서 보조 니볼루맙 단독요법(16주간 240 mg 매2주[Q2W] IV 투여 후 480 mg IV 매4주 투여[Q4W], 총 투여 기간 1년)의 전체 안전성 프로필은 허용 가능하며 니볼루맙 단독요법의 알려져 있는 안전성 프로필과 일치한다. 보조 니볼루맙 단독요법에서 확인된 새로운 안전성 문제는 없었다. |

**Table 2-1: Summary of Safety - All Treated subjects**

| Safety Parameters | No. of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab (N = 532) | | Placebo (N = 260) | |
| | Adverse Event Grades | | | |
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **All-causality SAEs** | 158 (29.7) | 107 (20.1) | 78 (30.0) | 53 (20.4) |
| **Drug-related SAEs** | 40 (7.5) | 29 (5.5) | 7 (2.7) | 3 (1.2) |
| **All-causality AEs leading to DC** | 68 (12.8) | 38 (7.1) | 20 (7.7) | 16 (6.2) |
| **Drug-related AEs leading to DC** | 48 (9.0) | 26 (4.9) | 8 (3.1) | 7 (2.7) |
| **All-causality AEs** | 510 (95.9) | 183 (34.4) | 243 (93.5) | 84 (32.3) |
| Most Frequent AEs (≥ 10% of Any Grade in any Treatment Arm) | | | | |
| Diarrhoea | 155 (29.1) | 5 (0.9) | 76 (29.2) | 2 (0.8) |
| Fatigue | 144 (27.1) | 7 (1.3) | 63 (24.2) | 3 (1.2) |
| Nausea | 121 (22.7) | 4 (0.8) | 55 (21.2) | 0 |
| Cough | 98 (18.4) | 1 (0.2) | 48 (18.5) | 1 (0.4) |
| Vomiting | 80 (15.0) | 3 (0.6) | 42 (16.2) | 3 (1.2) |
| Decreased appetite | 79 (14.8) | 5 (0.9) | 26 (10.0) | 2 (0.8) |
| Dysphagia | 69 (13.0) | 4 (0.8) | 43 (16.5) | 9 (3.5) |
| Weight decreased | 69 (13.0) | 2 (0.4) | 23 (8.8) | 0 |
| Pruritus | 68 (12.8) | 2 (0.4) | 16 (6.2) | 0 |
| Rash | 63 (11.8) | 4 (0.8) | 17 (6.5) | 1 (0.4) |
| Abdominal pain | 62 (11.7) | 3 (0.6) | 37 (14.2) | 3 (1.2) |
| Constipation | 61 (11.5) | 0 | 32 (12.3) | 0 |
| Hypothyroidism | 56 (10.5) | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| Dyspnoea | 54 (10.2) | 3 (0.6) | 27 (10.4) | 1 (0.4) |
| Arthralgia | 53 (10.0) | 1 (0.2) | 21 (8.1) | 0 |
| Gastroesophageal reflux disease | 41 (7.7) | 1 (0.2) | 34 (13.1) | 0 |
| Headache | 41 (7.7) | 1 (0.2) | 29 (11.2) | 0 |
| **Drug-related AEs** | 376 (70.7) | 71 (13.3) | 119 (45.8) | 15 (5.8) |
| ≥ 5% of Subjects in any Treatment Arm | | | | |
| Fatigue | 90 (16.9) | 6 (1.1) | 29 (11.2) | 1 (0.4) |
| Diarrhoea | 88 (16.5) | 2 (0.4) | 39 (15.0) | 2 (0.8) |
| Pruritus | 53 (10.0) | 2 (0.4) | 9 (3.5) | 0 |
| Rash | 52 (9.8) | 4 (0.8) | 10 (3.8) | 1 (0.4) |
| Hypothyroidism | 50 (9.4) | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| Nausea | 47 (8.8) | 0 | 13 (5.0) | 0 |
| Hyperthyroidism | 35 (6.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| Arthralgia | 30 (5.6) | 1 (0.2) | 4 (1.5) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 29 (5.5) | 2 (0.4) | 10 (3.8) | 0 |
| Asthenia | 28 (5.3) | 0 | 4 (1.5) | 0 |

| Safety Parameters | No. of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab (N = 532) | | Placebo (N = 260) | |
| | Adverse Event Grades | | | |
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **All-causality non-endocrine IMAEs within 100 days of last dose Treated with immune modulating medication** | | | | |
| Rash | 42 (7.9) | 5 (0.9) | 4 (1.5) | 1 (0.4) |
| Pneumonitis | 24 (4.5) | 9 (1.7) | 4 (1.5) | 1 (0.4) |
| Diarrhea/Colitis | 10 (1.9) | 4 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| Hepatitis | 6 (1.1) | 4 (0.8) | 3 (1.2) | 3 (1.2) |
| Nephritis and Renal Dysfunction | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.4) | 0 |
| Hypersensitivity | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| **All-causality endocrine IMAEs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication** | | | | |
| Hypothyroidism/ Thyroiditis | 59 (11.1) | 2 (0.4) | 3 (1.2) | 0 |
| Hyperthyroidism | 35 (6.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| Adrenal Insufficiency | 5 (0.9) | 2 (0.4) | 1 (0.4) | 0 |
| Diabetes Mellitus | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 0 | 0 |
| Hypophysitis | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| **All-causality OESIs within 100 days of last dose With or without immune modulating medication** | | | | |
| Myocarditis | 3 (0.6) | 3 (0.6) | 0 | 0 |
| Pancreatitis | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Guillain-Barré Syndrome | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |

MedDRA version 23.0 CTCAE version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

- 전체적으로 약물 관련 AE, SAE, 중단을 야기한 AE의 빈도는 니볼루맙군과 위약군 모두에서 낮았다. AE 대부분 1~2등급이었다.
- 약물 관련 SAE의 검토와 설명은 니볼루맙군 시험대상자 1명에서 5등급 약물 관련 SAE(심정지) 1건만 보였다. 임상 DBL 이후, 시험자는 치명적 사례의 추가 평가에 기초하여 심정지의 인과관계를 시험약과 관련 없음으로 수정하였다.
- 모든 인과관계의 AE(95.9% 및 93.5%) 및 3~4등급 AE(34.4% 및 32.3%) 빈도는 니볼루맙군과 위약군에서 비슷했다. 약물 관련 AE는 각각 니볼루맙군과 위약군 시험대상자의 70.7% 및 45.8%에서 발생했으며, 시험대상자의 13.3% 및 5.8%가 3~4등급 약물 관련 AE를 보였다.

  - 가장 흔하게 보고된 모든 인과관계 AE
  · 니볼루맙: 설사(29.1%), 피로(27.1%), 메스꺼움(22.7%), 기침(18.4%), 구토(15.0%).
  · 위약: 설사(29.2%), 피로(24.2%), 메스꺼움(21.2%), 기침(18.5%), 연하곤란(16.5%), 구토(16.2%)
  - 가장 자주 보고된 3~4등급 AE
  · 니볼루맙: 폐렴(2.6%), 아밀라아제 증가(2.3%), 피로(1.3%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가 및 고혈압(각 1.1%)
  · 위약: 연하곤란(3.5%), 폐렴(1.5%), 구토, 복통, 피로 및 고혈압(각 1.2%)
  - 가장 자주 보고된 약물 관련 AE
  · 니볼루맙: 피로(16.9%), 설사(16.5%), 가려움증(10.0%).
  · 위약: 설사(15.0%) 및 피로(11.2%)
  - 3~4등급의 약물 관련 AE
  · 니볼루맙: 아밀라아제 증가(1.7%), 리파아제 증가(1.3%), 피로(1.1%).
  · 위약: 설사, 알라닌 아미노전이효소 증가, 리파아제 증가(각 0.8%)
- 모든 인과관계의 SAE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 29.7% 및 30.0%에서 보고되었다. 약물 관련 SAE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 7.5% 및 2.7%에서 보고되었다.

| | | |
|---|---|---|
| | | • 중단을 야기한 모든 인과관계의 AE가 각각 니볼루맙군 및 위약군 시험대상자의 12.8% 및 7.7%에서 보고되었고, 중단을 야기한 약물 관련 AE가 9.0% 및 3.1%에서 보고되었다.<br>- 가장 흔한 중단을 야기한 약물 관련 AE<br>· 니볼루맙: 폐염증(1.9%), 발진(0.6%), 심근염(0.6%).<br>· 위약: 폐염증(0.8%)<br>• 나이, 성별, 인종 및 지리적 지역 하위군에서 니볼루맙의 안전성 프로필은 전체 시험 집단과 일관적이었다.<br>• IMAE 및 OESI는 위약보다 니볼루맙에서 더 자주 발생하였지만, 대부분의 IMAE가 1~2등급이었다.<br>- 가장 자주 보고된 IMAE 범주(모든 등급)<br>· 니볼루맙: 갑상선기능저하증/갑상선염(11.1%), 발진(7.9%), 갑상선기능항진증(6.6%), 폐염증(4.5%).<br>· 위약: 폐염증(1.5%), 발진(1.5%), 간염(1.2%), 갑상선기능저하증/갑상선염(1.2%)<br>- 니볼루맙군에서 보고된 OESI는 심근염(3명[각 4등급 사례 1건]), 췌장염(1명[3등급 사례 1건]), 길랑 바레 증후군(1명[4등급 사례 1건])이었다. 5건의 OESI 모두 약물 관련 SAE로 보고되었다. 등록 전, 4등급 심근염을 보인 3명이 카보플라틴/파클리탁셀과 흉부 방사선 요법으로 신보조 CRT를 받은 후 식도절제술을 실시하였고 병력에 심혈관 위험 인자가 있었다. 3명 모두에서 심근염으로 인해 니볼루맙 투여가 중단되었다. DBL 시점에서 2례(길랑바레 증후군 및 심근염)가 해결되지 않았으며 다른 사례는 면역조절제제 치료로 해결되었다.<br>• 중증(3~4등급)을 포함해 IMAE는 수립된 알고리즘으로 관리 가능하였다. 내분비 사례를 제외하고 니볼루맙 투여에서 약물 관련 IMAE 대부분이 DBL 시점에서 해결되었다. IMAE에서 해결까지 시간 중앙값은 0.14 ~ 73.14주였다. 일부 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법이 계속 필요했기 때문에 해결되었다고 여겨지지 않았다.<br>• 실험실 비정상(혈액학, 간 검사, 신장 기능 검사, 전해질)은 주로 1~2등급이었다.<br><br><면역원성><br>니볼루맙군에서 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 464명 중, 20명(4.3%)이 베이스라인 시 니볼루맙 ADA 양성이었으며, 21명(4.5%)이 요법 시작 시 니볼루맙 ADA 양성이었다. 이는 과거 니볼루맙 단독요법의 ADA 발생률 11%(니볼루맙 처방 정보)보다 낮았다.<br>- 지속적 양성이라고 여겨진 시험대상자는 없었으며, 1명(0.2%)은 중화 ADA 양성이었다.<br>- 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 관찰된 최고 역가값은 32였으며 이는 2명에서 발생했다. 모든 다른 역가는 낮아 1~16이었다.<br>- 평가 가능 시험대상자 1명에서 얻은 NAb 결과는 DBL 시점에 이용할 수 없었다. 하지만, DBL 이후 이 결과는 중화 ADA 음성이라고 보고되었다. 그러므로, 이는 면역원성 데이터 해석에 영향을 미치지 않았다. |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

| Subject ADA Status (%) | Nivolumab<br>Nivolumab ADA<br>N = 464 |
|---|---|
| BASELINE ADA POSITIVE | 20 ( 4.3) |
| ADA POSITIVE | 21 ( 4.5) |
| PERSISTENT POSITIVE (PP) | 0 |
| NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE | 3 ( 0.6) |
| OTHER POSITIVE | 18 ( 3.9) |
| NEUTRALIZING POSITIVE | 1 ( 0.2) |
| ADA NEGATIVE | 442 ( 95.3) |

ADA에 대해 평가 가능한 모든 니볼루맙 투여 시험대상자에서 과민반응/주입 반응 AE는 니볼루맙 ADA 음성 시험대상자 14명(3.2%)이 경험하였고 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서는 없었다.

| Preferred Term (%) | Nivolumab<br>Nivolumab ADA Positive<br>N = 21 | Nivolumab<br>Nivolumab ADA Negative<br>N = 442 |
|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 0 | 14 ( 3.2) |
| Bronchospasm | 0 | 2 ( 0.5) |
| Hypersensitivity | 0 | 4 ( 0.9) |
| Infusion related reaction | 0 | 8 ( 1.8) |

ADA가 유효성에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해 ADA 양성 시험대상자에서 시험자에 따른 DFS 중앙값이 계산되었다. ADA 양성 시험대상자에서 DFS 중앙값(95% CI)은 23.98개월(10.94, N.A.)로 ITT(intention-to-treat) 분석군과 비슷하였다. 또한, 첫 검사 시점에서 ADA 양성 결과는 초기 DFS 사례와 관련된다고 나타나지 않았다(ADA 양성 시험대상자 21명 중 3명이 200일 이내에 DFS 사례를 보임). 이런 결과는 시험 CA209577에서 ADA 또는 중화 항체가 니볼루맙의 유효성(DFS)에 미치는 영향을 제시하는 명백한 추세가 없다고 제시하였다.

| | |
|---|---|
| 임상약리 | 니볼루맙 집단 약동학의 개요<br>1-1)보조 EC/GEJC에서 니볼루맙 PK 특징<br>EC/GEJC 보조요법 시험대상자에서 니볼루맙 PK 파라미터에 대해 결정된 값은 2L+ EC 및 PPK 데이터베이스의 전체 집단 유형(EC/GEJC 보조요법, 2L+EC, 2L NSCLC 및 기타 포함)에 대해 결정된 값과 비슷하였다.<br><br>시험 CA209577에서 240 mg Q2W 16주 투여 후 최대 1년까지 480 mg Q4W를 투여 받은 EC/GEJC 보조요법 시험대상자와 시험 ONO-4538-07 및 CA209473에서 니볼루맙 3 mg/kg 또는 240 mg Q2W를 투여 받은 2L+ EC 시험대상자에서 니볼루맙 노출은 아래와 같다. 노출은 EC/GEJC 보조요법 및 2L+ EC 집단에서 비슷하여 기하 평균 차이가 약 10% 이하였다.<br><br>1-2) EC/GEJC 보조요법 환자에서 제안되는 투여 요법을 이용한 니볼루맙 PK<br>두 투여 요법(니볼루맙 480 mg Q4W 16주 투여 후 480 mg IV Q4W vs. 240 mg/kg Q2W 16주 투여 후 480 mg Q4W 최대 1년) 모두에서 16주 후 480 mg Q4W를 투여하기 때문에 두 가지 투여 요법 간 항정상태 노출은 비슷하였다. 240 mg Q2W 및 480 mg Q4W 간 가장 큰 노출 차이는 Cmax1(99.7% 높음)으로 이는 첫 투여 시 용량 수준(480 mg)을 두 배로 하여 |

| | |
|---|---|
| | (240 mg 대비) 야기되었다. 480 mg Q4W와 240 mg Q2W 모두 10 mg/kg Q2W에서의 노출을 초과하는 노출을 제공하지 않아, 이런 요법의 노출이 모두 이전에 암 환자에서 확인된 내약성이 양호한 범위 내에 있을 것으로 예상된다.<br><br>2) EC/GEJC 보조요법에서 환자 인구통계 및 질병 특징이 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>2-1) 조직학이 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 SCC 및 AC 시험대상자 간 일반적으로 비슷하였다. SCC 시험대상자에서 Cavg1 및 Cavgss의 기하 평균값이 시험 CA209577의 AC 시험대상자에서 수치적으로 높았지만(각각 약 22% 및 21%), 시험 CA209577의 EC 또는 GEJC 보조요법에서 확인된 일정한 E-R 관련성을 감안하면 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br>2-2) 최초 진단 시 질병이 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 시험 CA209577에서 EC 및 GEJC 간 비슷하였다(차이가 11% 이하). 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br>2-3) 림프절 병리 상태가 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 시험 CA209577에서 (양성[≥ ypN1] 및 음성[ypN0]) 간 비슷하였다(차이가 10% 이하). 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br>2-4) 잔류 병리적 종양 상태가 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 시험 CA209577에서 양성[≥ ypT1] 및 음성[ypT0] 간 비슷하였다(차이가 10% 이하). 그 관찰된 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br>2-5) 종양 세포 PD-L1 상태가 니볼루맙 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 시험 CA209577에서 베이스라인 PD-L1 양성(≥ 1%) 및 PD-L1 음성 간 비슷하였다(차이가 10% 이하). 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br>2-6) 인종군(아시아인 vs. 비아시아인 인종)이 니볼루맙 CL 및 노출에 미치는 영향<br>Cavg1 및 Cavgss는 아시아인에서 비아시아인보다 높았다(각각 26% 및 25%). 시험 CA209577의 EC 또는 GEJC 보조요법에서 확인된 일정한 E-R 관련성을 감안하면 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다.<br><br><u>니볼루맙 노출-반응 분석</u><br>니볼루맙 노출과 DFS/Gr2+ IMAE 간 관련성은 시험 CA209577의 EC 또는 GEJC 시험대상자에서 분석되었다.<br><br>1) 니볼루맙 노출-반응 유효성 분석 - 무질병 생존<br>전체 E-R DFS 모델을 사용해 EC/GEJC 보조요법에 제안되는 투여 요법(니볼루맙 240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W 16주 투여 후 480 mg Q4W)에 대한 DFS HR을 추정하였다. 이 모델은 480 mg Q4W에서 DFS가 시험한 요법(240 mg Q2W 16주 투여 후 최대 1년까지 480 mg Q4W 투여)에서 모델로 예측된 DFS의 발생 확률과 비슷하다고 추정하였다. 권장되는 두 니볼루맙 투여 요법 모두 위약군 대비 개선된 DFS를 보였다. |

| | |
|---|---|
| | 2) 니볼루맙 노출-반응 안전성 분석 - Gr2+ IMAE<br>전체 E-R 안전성 모델을 사용해 EC/GEJC 보조요법에 제안되는 투여 요법(니볼루맙 240 mg Q2W 또는 480 mg Q4W 16주 투여 후 480 mg Q4W)에 대한 2등급 이상 IMAE의 HR을 추정하였다. 모델로 예측된 480 mg Q4W에서 2등급 이상 IMAE의 발생 확률은 시험한 요법(240 mg Q2W 16주 투여 후 최대 1년까지 480 mg Q4W 투여)에서 모델로 예측된 2등급 이상 IMAE의 발생 확률과 비슷하여, 제안된 2가지 투여 요법 간 비슷한 안전성 프로필을 제시하였다. |

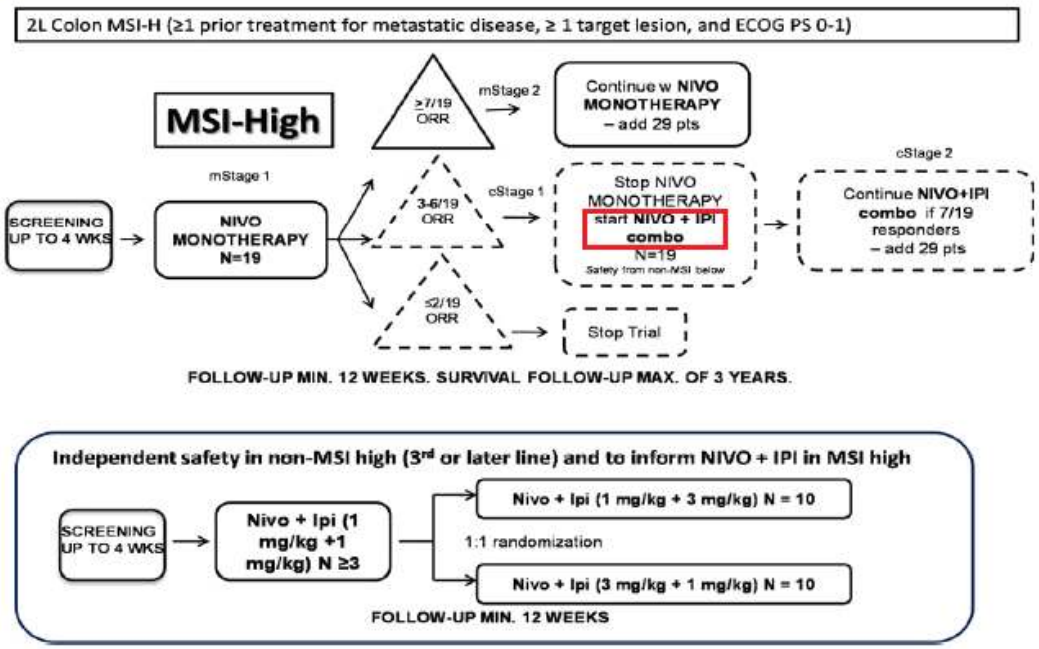
- 전이성직결장암

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 재발성 또는 전이성 MSI-H 직장암에서 니볼루맙 및 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법의 제2상 임상시험(Checkmate 142) | | | | | | |
| 2상 | CA209142 | 공개, 다기관 | 이전 1차 요법에 실패한 MSI-H mCRC 환자 119명 | [니볼루맙 3mg/kg Q3W, IV(60분) + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W, IV(90분)] ×4주기 → 니볼루맙 3 mg/kg Q2W, IV(60분)<br><br>투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생까지 | 일차 평가변수 : ORR(by investigator)<br>이차/탐색적 평가변수 : ORR(by BICR), DOR, PFS, OS | -ORR(by investigator): 모든 시험대상자에서 54.6%, 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 52.4%<br>-ORR(by BICR): 59.7%, 56.1%<br>-mDOR: 미도달, 33.38개월<br>-mPFS: 36.0 개월(95% CI: 27.9, NA), 36.0 개월(95% CI: 27.4, NA)<br>-mOS: OS에 대한 F/U 중앙값은 30.65개월 및 30.98개월. 중앙값 미도달. |

- 임상시험요약서(CA209142)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | **[CA209142] 재발성 또는 전이성 MSI-H 직장암에서 니볼루맙 및 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법의 제2상 임상시험(Checkmate 142)** | | | |
| 임상단계 | 2상 | | | |
| 자료의 적합성 | ☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 | | | |
| | 학회지명 | | | |
| 시험기관 | 기관명 | 호주, 벨기에, 캐나다, 프랑스, 아일랜드, 이탈리아, 스페인, 미국 8개 국가의 31개 시험기관 | 연구책임자 | Rebecca Moss, MD |
| | | | 시험기간 | 2014.03.12.~ongoing<br>database lock: 2017.08.18.<br>Report date: 2017.10.23.<br>ad hoc 유효성 보고서, 안전성 보고서 추가(responder에 대해 12개월 F/U)<br>database lock: 2019.02.19.<br>Report date: 2019.06.04./2020.03.12. |
| 시험목적 | 이 시험은 재발성 또는 전이성 CRC 성인(≥18세)에서 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법 또는 다른 요법의 멀티 코호트, 공개, 다기관, 제2상 임상시험이다. | | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | <u>1차 목적</u><br>• 전이성 MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 시험자가 평가한 ORR 평가<br><br><u>2차 목적</u><br>• 전이성 MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙과 병용한 니볼루맙의 BICR에서 평가한 ORR 평가 |
| 대상질환 및 피험자수 | | MSI-H/dMMR인 mCRC로 인한 5FU 기반 화학요법에 따른 요법 중에 또는 후에 질환이 진행되었거나 해당 요법에 불내성이었던 MSI-H/dMMR인 mCRC가 있는 성인<br><br>**<주요 선정기준>**<br>1. ECOG 수행능력 상태 0-1인 18세 이상 남녀<br>2. 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 직결장암<br>3. local regulations에 따른 공인된 실험실에서 측정한 현미부수체 불안정성(microsatellite instability) 발현<br>- MSI-H 종양 환자는 MSI-H 코호트(Cohort N and Cohort N+I)(mStage, cStage groups), C3 코호트, C5 코호트에 등록된다.<br>- non-MSI-H 표현형의 환자는 non-MSI-H 안전성 코호트, C6 코호트에 등록된다.<br>4. MSI-H 코호트(mStage, cStage groups)의 재발성 또는 전이성 MSI-H CRC 환자에 대해<br>- 최소한 다음을 포함하여, 전이성 질병에 대해 1가지 이상의 치료 중 또는 후에 재발했거나, 불내성이어야 한다.<br>i) 플루오로피리미딘 및<br>ii) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸<br>• adjuvant setting에서 옥살리플라틴을 받았던 환자는 이전 요법으로서 옥살리플라틴을 포함하기 위해, 보조요법 치료 중 또는 종료 6개월 이내에 재발했어야 한다.<br>또는<br>• 환자가 치료 옵션에 대해 연구자에게 들었음에도 불구하고, 이 질병 단계에 대해 표준 치료로 간주되는 전이성 또는 국소 진행성 질병의 치료를 위한 화학요법을 적극적으로 거부하는 경우, 철저히 문서화되어야 한다. 연구자는 화학요법을 거부한 개별 환자에 대해 스폰서의 의학 모니터와 적합성을 확인하기 위해 논의할 것이다.<br>5. non-MSI-H Safety 코호트의 non-MSI-H 직장암 환자에 대해<br>- 허가된 표준요법(최소 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 이리노테칸과, 허가되었거나 표준 국가 가이드라인에 따른 베바시주맙, 세툭시맙 또는 파니투무맙(KRAS w/t), 레고라페닙 중 하나 이상을 포함해야 함)의 마지막 투여 중 또는 후에 재발했거나, 불내성이어야 한다.<br><br><u>**시험 대상자 수**</u>: 계획 48명, 무작위배정 119명 |
| 시험 약물 | 대상약물 | 니볼루맙 100mg (10 mg/mL)<br>이필리무맙 200mg (5 mg/mL) |
| | 대조약물 | |
| | 위약 | - |
| 시험 내용 | 투여군 투여방법 | 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용요법의 초기 코호트는 2-stage Simon design(mStage; monotherapy stage 및 cStage; combination stage)을 이용해 설계되었다. |

| | | |
|---|---|---|
| | (투여경로)<br>투여기간<br>기타 | 종양반응은 첫 투여 후 24주 동안 매 6주(±1주) 간격으로 RECIST v1.1기준을 사용하여 평가하였다. 이 후 질병이 진행하거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 매12주 간격으로 투여받았다.<br><br>**Figure 3.1-1: Study Design Schematic**<br><br><br><br>니볼루맙과 이필리무맙의 병용 코호트는 2단계 디자인을 따랐다.<br>· 중앙에서 확인된 MSI-H mCRC가 있는 cStage 1의 7명 이상의 시험대상자가 확인된 PR 또는 CR이 있는 경우 cStage 2는 추가 29명의 시험대상자를 등록하기 위해 열린다.<br>· 중앙에서 확인된 MSI-H mCRC가 있는 처음 19명의 피험자 중 6명 이하가 확인된 PR 또는 CR이 있는 경우 cStage 1이 종료되고 시험이 종료된다.<br><br>안전성 코호트는 non-MSI-H mCRC가 있는 시험대상자로 구성되어 있으며, 니볼루맙과 이필리무맙 병용의 안전성과 내약성이 평가되었다.<br><br>**<투여방법>**<br><u>MSI-H 니볼루맙+이필리무맙 병용요법군(cStage 및 cStage2):</u><br>니볼루맙 3mg/kg Q3W, IV(60분) + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W, IV(90분)] ×4주기 → 니볼루맙 3 mg/kg Q2W, IV(60분)<br><br><u>non-MSI-H 안전성코호트</u> |

| | | |
|---|---|---|
| | | **Table 3.1.2.1-1: Dose Cohort for Safety non-MSI-H N+I**<br><br>\| Dose Cohort Level \| Nivolumab (mg/kg) \| Ipilimumab (mg/kg) \|<br>\|---\|---\|---\|<br>\| -1 \| 0.3 \| 1 \|<br>\| 1 \| 1 \| 1 \|<br>\| 2a \| 1 \| 3 \|<br>\| 2b \| 3 \| 1 \|<br><br>**<용량 조절>**<br>용량 조절 미허용<br><br>**<투여기간>**<br>질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생시까지 |
| 평가변수 | | **일차 평가변수**<br>• MSI-H CRC 환자에서 investigator-assessed ORR<br><br>**2차 평가변수:**<br>• MSI-H CRC 환자에서 BICR-assessed ORR<br><br>**탐색적 평가변수**<br>• MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙+니볼루맙의 안전성 및 내약성<br>• MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙+니볼루맙의 PFS 및 OS<br>• non-MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙+니볼루맙의 안전성 및 내약성<br>• non-MSI-H CRC 환자에서 이필리무맙+니볼루맙의 investigator-assessed ORR<br>• 이필리무맙+니볼루맙의 pk profile<br>• 이필리무맙+니볼루맙의 면역원성<br>• 말초 혈액 및 종양 조직에서 이필리무맙+니볼루맙의 약력학적 활성<br>• 안전성 및 유효성, 말초 혈액의 바이오마커와 종양 조직 간의 관계<br>• 반복한 MSI 검사와 이전 MSI 검사의 불일치률 평가<br>• 건강 관련 삶의 질(QLQ-C30)<br>• 일반건강상태(EQ-5D) |
| 통계분석 | | **<가설>**<br>• H0: 니볼루맙 단독요법 또는 니볼루맙+이필리무맙의 병용요법에 대해 true ORR is ≤ 30% (임상적으로 의미 없음으로 간주됨)<br><br>**<샘플 사이즈 결정>**<br>MSI-H 코호트의 경우, 니볼루맙 단독요법 또는 니볼루맙/이필리무맙의 병용에서 실제 ORR이 ≤ 30%(임상적으로 설득력 있는 것으로 간주되지 않음)라는 귀무가설을 검정하기 위해 Simon 최적 2단계 설계가 사용되었다.<br>첫 번째 단계(mStage 1)에서 19명의 시험대상자가 니볼루맙 단일 요법으로 치료될 것이다. 이러한 처음 19명의 치료된 시험대상자에서 2개 이하의 반응이 있는 경우, 추가 등록은 되지 않는다. 처음 19명의 치료된 시험대상자에서 2개 이상 7개 미만의 반응이 있는 경우 단일 요법에 대한 등록이 중지되고 병용요법에 등록이 열린다. 처음 19명의 치료된 시험대상자에서 7개 이상의 반응이 있는 경우, 총 48명의 치료된 시험대상자를 표적으로 하기 위해 약 29명 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 의 추가 대상체가 단독요법(mStage 2)에 누적된다.<br><br>만약, 병용요법 군이 MSI-H 코호트에 개방되는 경우, 19명의 치료받은 환자로 병용요법군에서 Simon two-stage design의 stage I 이 시작될 것이다(cStage 1). 만약 첫 19명의 환자에서 6명 이하가 반응한다면, 병용요법군은 종료될 것이다. 그렇지 않으면 총 48명의 환자를 목표로 약 29명의 환자가 병용요법 군에 추가될 것이다(cStage 2).<br>임상시험 동안 MSI-H 상태는 중앙 시험실에서의 검사가 필요하였다. 병용요법 코호트의 첫 번째 단계에서 MSI 평가를 위한 적절한 조직을 얻는 것과 관련하여 물류의 어려움이 확인되었고, MIS 결과를 얻는데 지연이 발생하였다. 이에 안전성에 대한 더나은 평가 및 중앙에서 충분히 확인된 시험대상자를 보장하기 위해 병용요법 코호트(초기에 48명 이상으로 계획)에 과잉 등록이 결정되었다. 이에 따라 지역 시험실에서 확인된 총 119명의 MSI-H 시험대상자가 등록되어 치료받았다.<br><br>귀무가설은 남아있는 개방군(니볼루맙 단독요법 또는 니볼루맙+이필리무맙 병용요법)에서 48명의 치료받은 환자에서 20명 이상의 반응이 관찰될 때, 기각될 것이다.<br>주어진 치료군 내에서 이 디자인은 실제 반응률이 52%일 때, 단측 1종 오류율 5%, 검정력 90%를 나타낸다. |
| 결과(도표화 자료 등) | 인구학적 정보 | **<u>시험 대상자 수</u>**: 계획 48명, 무작위배정 119명<br>**Table 5.1-1: Subject Status Summary- All Enrolled and Treated Subjects**<br>Total<br>SUBJECTS ENROLLED 167<br>SUBJECTS ENTERING NON-MSI-H COHORT TREATMENT PERIOD (%) 23 ( 13.8)<br>SUBJECTS ENTERING MSI-H COHORT TREATMENT PERIOD (%) 119 ( 71.3)<br>MSI-H SUBJECTS NOT ENTERING THE TREATMENT PERIOD (%) 25 ( 15.0)<br>REASON FOR NOT ENTERING TREATMENT PERIOD (%)<br>ADVERSE EVENT 1 ( 0.6)<br>SUBJECT WITHDREW CONSENT 1 ( 0.6)<br>SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA 21 ( 12.6)<br>OTHER 2 ( 1.2)<br>All MSI-H Subjects / MSI-H Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri<br>SUBJECTS 119 82<br>SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) 75 ( 63.0) 53 ( 64.6)<br>SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) 44 ( 37.0) 29 ( 35.4)<br>REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)<br>DISEASE PROGRESSION 23 ( 19.3) 16 ( 19.5)<br>STUDY DRUG TOXICITY 16 ( 13.4) 10 ( 12.2)<br>DEATH 1 ( 0.8) 1 ( 1.2)<br>ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG 2 ( 1.7) 2 ( 2.4)<br>LOST TO FOLLOW-UP 1 ( 0.8) 0<br>OTHER (A) 1 ( 0.8) 0<br>SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%) (B) 114 ( 95.8) 78 ( 95.1)<br>SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%) 5 ( 4.2) 4 ( 4.9)<br><br>**<u>인구통계학 및 질병 특성</u>**<br>인구통계, 질환 특성 및 이전 요법은 병용으로 치료받은 모든 시험대상자와 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자 가운데 대체로 유사했다.(DBL: 2019.02.19.) |

**Table 3.2-1: Baseline Disease Characteristics - All dMMR/MSI-H Combination Therapy Treated Subjects (Nivolumab 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg) (2 of 2)**

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| LYNCH SYNDROME | | |
| YES | 35 ( 29.4) | 26 ( 31.7) |
| NO | 35 ( 29.4) | 25 ( 30.5) |
| UNKNOWN | 49 ( 41.2) | 31 ( 37.8) |
| LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY METHOD | | |
| PCR | 43 ( 36.1) | 30 ( 36.6) |
| IHC | 53 ( 44.5) | 34 ( 41.5) |
| PCR/IHC | 23 ( 19.3) | 18 ( 22.0) |
| UNKNOWN | 0 | 0 |
| LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT | | |
| MSI-H | 118 ( 99.2) | 81 ( 98.8) |
| MSI-H/MSI-S (1) | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| MSI-L | 0 | 0 |
| MSI-S | 0 | 0 |
| CENTRAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT | | |
| MSI-H | 69 ( 58.0) | 45 ( 54.9) |
| MSI-H/MSI-S | 1 ( 0.8) | 0 |
| MSI-L | 4 ( 3.4) | 3 ( 3.7) |
| MSI-S | 23 ( 19.3) | 18 ( 22.0) |
| MSI-L/MSI-S | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| NOT REPORTED | 21 ( 17.6) | 15 ( 18.3) |

니볼루맙 + 이필리무맙 병용 요법에서, 투여를 받은 시험대상자의 47.9% (57/119)가 중앙 검사에 의해 MSI-H/dMMR 로 확인되지 않았다. 이러한 57 명 중:

- 27명은 중앙 검사에 따라 non-MSI-H로 검사되었으나, 현지 검사에서 MSI-H/dMMR로 확인되었다. 이렇게 불일치가 관찰된 잠재적인 이유는 검체의 품질, 현지 검사와 중앙 검사 간에 일치하지 않는 조직 검체 또는 기타 알려지지지 않은 기술적 요인과 관련될 수 있다.
- 기타 30명에서, MSI-H/dMMR에 대한 검사 결과는 중앙 실험실에 의해 보고되지 않았다. 시험 수행 중, 적절한 조직 및 적절한 검체 품질의 확보와 관련하여 물류상의 문제가 발생하였다. 이는 종양 조직의 부적합 또는 부족, H&E 처리(21명), PCR 처리(4명), 사유가 제시되지 않음(5명)으로 인해 이들 30/119명에서 중앙 검사를 실시할 수 없었다는 사실에 의해 입증되었다.

**Table 5.3.2.2-1: Prior Cancer Therapy Summary - All Combination Treated Subjects**

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| REGIMEN SETTING (A) | | |
| ADJUVANT THERAPY | 61 ( 51.3) | 47 ( 57.3) |
| METASTATIC DISEASE | 107 ( 89.9) | 82 (100.0) |
| NEO-ADJUVANT THERAPY | 8 ( 6.7) | 6 ( 7.3) |
| NUMBER OF PRIOR REGIMEN RECEIVED | | |
| 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 1 | 27 ( 22.7) | 1 ( 1.2) |
| 2 | 43 ( 36.1) | 35 ( 42.7) |
| 3 | 29 ( 24.4) | 27 ( 32.9) |
| >=4 | 19 ( 16.0) | 19 ( 23.2) |
| TYPE OF PRIOR THERAPY RECEIVED (A) | | |
| OXALIPLATIN | 111 ( 93.3) | 82 (100.0) |
| IRINOTECAN | 87 ( 73.1) | 82 (100.0) |
| 5FU (FLUOROURACIL, CAPECITABINE) | 118 ( 99.2) | 82 (100.0) |
| VEGF-INHIBITORS (BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, RAMUCIRUMAB) | 68 ( 57.1) | 58 ( 70.7) |
| EGFR INHIBITORS (CETUXIMAB, PANITUMIMAB) | 35 ( 29.4) | 29 ( 35.4) |
| REGORAFENIB | 11 ( 9.2) | 11 ( 13.4) |
| TAS-102 | 2 ( 1.7) | 2 ( 2.4) |
| IMMUNOTHERAPY | 0 | 0 |
| OTHER -EXPERIMENTAL DRUGS | 3 ( 2.5) | 2 ( 2.4) |
| OTHER -CHEMOTHERAPY | 8 ( 6.7) | 6 ( 7.3) |
| SUBJECT WITH PRIOR 5FU + OXALIPLATIN + IRINOTECAN | 82 ( 68.9) | 82 (100.0) |

| | |
|---|---|
| 유효성 | **(1) 1차 유효성 평가변수** (DBL: 2017.08.18.) |

- **시험자가 평가한 ORR**: 모든 시험대상자에서 54.6%(65명/119명), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 52.4%(43명/82명)였다.

**Table 7.2.1-1: Best Overall Response per Investigator Assessment - All Combination Treated Subjects**

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| BEST OVERALL RESPONSE (A): | | |
| COMPLETE RESPONSE (CR) | 4 ( 3.4) | 2 ( 2.4) |
| (95% CI) | (0.9, 8.4) | (0.3, 8.5) |
| PARTIAL RESPONSE (PR) | 61 ( 51.3) | 41 ( 50.0) |
| (95% CI) | (41.9, 60.5) | (38.7, 61.3) |
| STABLE DISEASE (SD) | 37 ( 31.1) | 28 ( 34.1) |
| PROGRESSIVE DISEASE (PD) | 14 ( 11.8) | 8 ( 9.8) |
| UNABLE TO DETERMINE (UTD) | 3 ( 2.5) | 3 ( 3.7) |
| OBJECTIVE RESPONSE RATE (B) | 65/119 ( 54.6%) | 43/82 ( 52.4%) |
| (95% CI) | (45.2, 63.8) | (41.1, 63.6) |
| DISEASE CONTROL RATE (C) | 95/119 ( 79.8%) | 67/82 ( 81.7%) |
| (95% CI) | (71.5, 86.6) | (71.6, 89.4) |

**(2) 2차 유효성 평가변수** (DBL: 2019.02.19.)

- **BICR에서 평가한 ORR**: 모든 시험대상자에서 59.7% (71/119), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 56.1% (46/82)였다.

**Table 4.1.1.1-1: Best Overall Response Per BICR Assessment - All dMMR/MSI-H Therapy Treated Subjects (Nivolumab 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg)**

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| BEST OVERALL RESPONSE (A): | | |
| COMPLETE RESPONSE (CR) | 17 ( 14.3) | 11 ( 13.4) |
| (95% CI) | (8.5, 21.9) | (6.9, 22.7) |
| PARTIAL RESPONSE (PR) | 54 ( 45.4) | 35 ( 42.7) |
| (95% CI) | (36.2, 54.8) | (31.8, 54.1) |
| STABLE DISEASE (SD) | 29 ( 24.4) | 24 ( 29.3) |
| PROGRESSIVE DISEASE (PD) | 14 ( 11.8) | 7 ( 8.5) |
| UNABLE TO DETERMINE (UID) | 5 ( 4.2) | 5 ( 6.1) |
| OBJECTIVE RESPONSE RATE (B) | 71/119 ( 59.7%) | 46/82 ( 56.1%) |
| (95% CI) | (50.3, 68.6) | (44.7, 67.0) |
| DISEASE CONTROL RATE (C) | 98/119 ( 82.4%) | 68/82 ( 82.9%) |
| (95% CI) | (74.3, 88.7) | (73.0, 90.3) |

**[중앙실험실 검사]**

- **BICR에서 평가한 ORR**: 모든 시험대상자에서 64.3% (45/70), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 64.4% (29/45)였다.

**Table 4.1.2.1-1: Best Overall Response per BICR Assessment - All Central Lab Confirmed dMMR/MSI-H Therapy Treated Subjects (Nivolumab 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg)**

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 70 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 45 |
| BEST OVERALL RESPONSE (A): | | |
| COMPLETE RESPONSE (CR) | 11 ( 15.7) | 9 ( 20.0) |
| (95% CI) | (8.1, 26.4) | (9.6, 34.6) |
| PARTIAL RESPONSE (PR) | 34 ( 48.6) | 20 ( 44.4) |
| (95% CI) | (36.4, 60.8) | (29.6, 60.0) |
| STABLE DISEASE (SD) | 16 ( 22.9) | 12 ( 26.7) |
| PROGRESSIVE DISEASE (PD) | 6 ( 8.6) | 1 ( 2.2) |
| UNABLE TO DETERMINE (UTD) | 3 ( 4.3) | 3 ( 6.7) |
| OBJECTIVE RESPONSE RATE (B) | 45/70 ( 64.3%) | 29/45 ( 64.4%) |
| (95% CI) | (51.9, 75.4) | (48.8, 78.1) |
| DISEASE CONTROL RATE (C) | 59/70 ( 84.3%) | 39/45 ( 86.7%) |
| (95% CI) | (73.6, 91.9) | (73.2, 94.9) |

**[하위군 분석]**

- KRAS/BRAF WT 시험대상자에 대해, ORR(BICR 평가)은 모든 시험대상자에서 58.1% (18/31), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 47.6% (10/21)였다. ORR은 BRAF 돌연변이 상태인 시험대상자(각각 66.7% 대 68.8%) 및 KRAS 돌연변이 상태인 시험대상자(각각 56.8%, 55.3%)에서 유사했다.

Protocol: CA209142 Page 3 of 6

Objective Response Rate (per BICR) by Subsets
All dMMR/MSI-H Combination Therapy Treated Subjects (Nivolumab 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg)

| | | OBJECTIVE RESPONSE RATE (%) (A) 95% CI | |
|---|---|---|---|
| | | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| LYNCH SYNDROME | | | |
| | YES | 22/35 (62.9%) (44.9, 78.5) | 16/26 (61.5%) (40.6, 79.8) |
| | NO | 21/35 (60.0%) (42.1, 76.1) | 13/25 (52.0%) (31.3, 72.2) |
| | UNKNOWN | 28/49 (57.1%) (42.2, 71.2) | 17/31 (54.8%) (36.0, 72.7) |
| KRAS/BRAF MUTATION STATUS | | | |
| | KRAS/BRAF WILD-TYPE | 18/31 (58.1%) (39.1, 75.5) | 10/21 (47.6%) (25.7, 70.2) |
| | BRAF MUTATION | 20/30 (66.7%) (47.2, 82.7) | 11/16 (68.8%) (41.3, 89.0) |
| | KRAS MUTATION | 25/44 (56.8%) (41.0, 71.7) | 21/38 (55.3%) (38.3, 71.4) |
| | UNKNOWN | 8/14 (57.1%) (28.9, 82.3) | 4/7 (57.1%) (18.4, 90.1) |

- **DCR(최소 12주 동안의 CR+PR+SD, BICR 평가):**

- DCR은 모든 시험대상자에서 82.4%(98/119명), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 82.9%(68/82명)였다.

- **TTR 및 DOR(BICR 평가):** TTR 중앙값은 모든 시험대상자에서 3.22개월, 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 3.86개월이었다. DOR 중앙값은 모든 시험대상자

에서는 도달하지 않았고, 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 33.38개월이었다. 반응자 중 대부분(69.0%)은 계속 진행 중인 반응을 나타냈다.

**Table 4.1.1.2-1: Time to Response and Duration of Response per BICR Assessment - All dMMR/MSI-H Therapy Treated Subjects (Nivolumab 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg)**

| | All Subjects N = 71 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 46 |
|---|---|---|
| TIME TO RESPONSE (MONTHS) | | |
| NUMBER OF RESPONDERS | 71 | 46 |
| MEAN | 7.05 | 7.71 |
| MEDIAN | 3.22 | 3.86 |
| MIN, MAX | 1.1, 34.3 | 1.3, 34.3 |
| Q1, Q3 | 2.50, 7.98 | 2.63, 8.31 |
| STANDARD DEVIATION | 8.200 | 8.847 |
| DURATION OF RESPONSE (MONTHS) | | |
| MIN, MAX (A) | 1.9, 36.9+ | 1.9, 36.9+ |
| MEDIAN (95% CI) (B) | N.A. (30.03, N.A.) | 33.38 (30.03, N.A.) |
| N EVENT/N RESP (%) | 11/71 (15.5) | 8/46 (17.4) |
| SUBJECTS WITH ONGOING RESPONSE (C) | 49 ( 69.0) | 30 ( 65.2) |
| NUMBER OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (%) | | |
| 3 MONTHS | 67 ( 94.4) | 42 ( 91.3) |
| 6 MONTHS | 63 ( 88.7) | 40 ( 87.0) |
| 12 MONTHS | 55 ( 77.5) | 34 ( 73.9) |

**(3) 탐색적 유효성 평가변수** (DBL: 2019.02.19.)

- **PFS(BICR 평가)**: mPFS는 모든 시험대상자에서 36.0 개월(95% CI: 27.9, NA), 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자에서 36.0 개월(95% CI: 27.4, NA)이었다.
- **OS**: OS에 대한 중앙값은 모든 시험대상자 및 이전에 5FU-Oxa-Iri를 시험대상자 모두에서 도달하지 않았다.
- **PD-L1 발현에 따른 유효성(ORR per BICR)** (DBL: 2017.08.18.)

- PD-L1≥1%(n=26): 모든 시험대상자에서 46.2% (95% CI: 26.6, 66.6)
  PD-L1< 1%(n=65): 모든 시험대상자에서 50.8% (95% CI: 38.1, 63.4)

**※ pMMR/Non-MSI-H 환자군에서의 유효성** (DBL: 2017.08.18.)

- 지역 실험실 검사 non-MSI-H 환자에서 BICR에서 평가한 ORR은 8.7%(2명/23명)였다. (두 명 모두 PR. 니볼루맙 1mg/kg+이필리무맙 3mg/kg 투여)

안전성

**<노출>**

병용요법을 투여 받은 MSI-H 시험대상자의 75.6% 및 84.9%가 각각 니볼루맙 및 이필리무맙의 계획된 용량강도의 90% ~ <110%를 투여받았다.

**<안전성 프로파일>**

**(1) 이상사례**

- 전이성 질환에 대한 1차 이상의 치료 후에 진행되었던 MSI-H/dMMR인 mCRC 시험대상자에서 전반적인 안전성 프로파일은 수용 가능했다. 니볼루맙 단독요법의 안전성 결과 또는 흑색종에 대해 허가된 니볼루맙+이필리무맙 병용요법과 비교했을 때 병용 치료에 따른 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.
- 병용으로 치료받은 모든 시험대상자와 이전에 5FU-Oxa-Iri를 투여받은 시험대상자의 하위집합 가운데 유사한 안전성 프로파일이 관찰되었다.
- AE: 99.2%. 가장 흔한 AE는 설사(44.5%), 발열(35.3%), 피로(32.8%), 소양증(27.7%). 3-4등급 AE는 54.6%. 주로 AST 상승(10.1%), ALT 상승(7.6%), 빈혈(7.6%), 리파제 상승(6.7%)

**Table 8.1-1: Summary of Safety Results - All Combination Treated Subjects**

| | All Subjects N = 119 | | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | |
|---|---|---|---|---|
| **DEATHS** | | | | |
| WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE | 2 ( 1.7) | | 2 ( 2.4) | |
| WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE | 11 ( 9.2) | | 8 ( 9.8) | |
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **ALL CAUSALITY SAEs** | 57 ( 47.9) | 45 ( 37.8) | 39 ( 47.6) | 29 ( 35.4) |
| **DRUG-RELATED SAEs** | 27 ( 22.7) | 24 ( 20.2) | 15 ( 18.3) | 13 ( 15.9) |
| **ALL CAUSALITY AEs LEADING TO DC** | 17 ( 14.3) | 12 ( 10.1) | 12 ( 14.6) | 8 ( 9.8) |
| **DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC** | 15 ( 12.6) | 12 ( 10.1) | 10 ( 12.2) | 8 ( 9.8) |
| **ALL-CAUSALITY AEs** | 118 ( 99.2) | 65 ( 54.6) | 81 ( 98.8) | 41 ( 50.0) |
| *Most Frequent AEs (≥ 20% of Any Grade)* | | | | |
| DIARRHOEA | 53 ( 44.5) | 4 ( 3.4) | 34 ( 41.5) | 3 ( 3.7) |
| PYREXIA | 42 ( 35.3) | 0 | 25 ( 30.5) | 0 |
| FATIGUE | 39 ( 32.8) | 4 ( 3.4) | 24 ( 29.3) | 3 ( 3.7) |
| PRURITUS | 33 ( 27.7) | 2 ( 1.7) | 22 ( 26.8) | 1 ( 1.2) |
| NAUSEA | 31 ( 26.1) | 1 ( 0.8) | 21 ( 25.6) | 0 |
| ANAEMIA | 28 ( 23.5) | 9 ( 7.6) | 18 ( 22.0) | 7 ( 8.5) |
| ABDOMINAL PAIN | 26 ( 21.8) | 4 ( 3.4) | 15 ( 18.3) | 2 ( 2.4) |
| VOMITING | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 0 |
| INCREASED AST | 24 ( 20.2) | 12 ( 10.1) | 18 ( 22.0) | 8 ( 9.8) |
| BACK PAIN | 24 ( 20.2) | 3 ( 2.5) | 13 ( 15.9) | 1 ( 1.2) |
| DECREASED APPETITE | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) |
| **DRUG-RELATED AEs** | 87 ( 73.1) | 38 ( 31.9) | 57 ( 69.5) | 20 ( 24.4) |
| *Most Frequent Drug-related AEs (≥15% of Any Grade)* | | | | |
| DIARRHOEA | 26 ( 21.8) | 2 ( 1.7) | 16 ( 19.5) | 1 ( 1.2) |
| FATIGUE | 21 ( 17.6) | 2 ( 1.7) | 13 ( 15.9) | 2 ( 2.4) |
| PRURITUS | 20 ( 16.8) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) |
| PYREXIA | 18 ( 15.1) | 0 | 11 ( 13.4) | 0 |
| **ALL CAUSALITY SELECT AES, BY CATEGORY** | | | | |
| ENDOCRINE | 33 ( 27.7) | 6 ( 5.0) | 18 ( 22.0) | 5 ( 6.1) |
| GASTROINTESTINAL | 53 ( 44.5) | 6 ( 5.0) | 34 ( 41.5) | 4 ( 4.9) |
| HEPATIC | 33 ( 27.7) | 15 ( 12.6) | 25 ( 30.5) | 10 ( 12.2) |
| PULMONARY | 6 ( 5.0) | 1 ( 0.8) | 4 ( 4.9) | 0 |
| RENAL | 20 ( 16.8) | 4 ( 3.4) | 13 ( 15.9) | 3 ( 3.7) |
| SKIN | 54 ( 45.4) | 7 ( 5.9) | 36 ( 43.9) | 3 ( 3.7) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 5 ( 4.2) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |
| **DRUG-RELATED SELECT AES, BY CATEGORY** | | | | |
| ENDOCRINE | 30 ( 25.2) | 6 ( 5.0) | 17 ( 20.7) | 5 ( 6.1) |
| GASTROINTESTINAL | 27 ( 22.7) | 4 ( 3.4) | 17 ( 20.7) | 2 ( 2.4) |
| HEPATIC | 23 ( 19.3) | 13 ( 10.9) | 15 ( 18.3) | 9 ( 11.0) |
| PULMONARY | 6 ( 5.0) | 1 ( 0.8) | 4 ( 4.9) | 0 |
| RENAL | 6 ( 5.0) | 2 ( 1.7) | 4 ( 4.9) | 1 ( 1.2) |
| SKIN | 34 ( 28.6) | 5 ( 4.2) | 21 ( 25.6) | 2 ( 2.4) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 4 ( 3.4) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |
| **ALL CAUSALITY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE** | | | | |
| *Immune-Mediated AEs Treated with or without Immune-Modulating Medications* | | | | |
| ADRENAL INSUFFICIENCY | 7 ( 5.9) | 2 ( 1.7) | 2 ( 2.4) | 0 |
| HYPOPHYSITIS | 4 ( 3.4) | 3 ( 2.5) | 3 ( 3.7) | 2 ( 2.4) |
| HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS | 18 ( 15.1) | 3 ( 2.5) | 12 ( 14.6) | 3 ( 3.7) |
| HYPERTHYROIDISM | 14 ( 11.8) | 0 | 7 ( 8.5) | 0 |
| DIABETES MELLITUS | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DIARRHEA/COLITIS | 8 ( 6.7) | 4 ( 3.4) | 5 ( 6.1) | 2 ( 2.4) |
| HEPATITIS | 10 ( 8.4) | 9 ( 7.6) | 6 ( 7.3) | 6 ( 7.3) |
| PNEUMONITIS | 2 ( 1.7) | 0 | 1 ( 1.2) | 0 |
| NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION | 2 ( 1.7) | 2 ( 1.7) | 1 ( 1.2) | 1 ( 1.2) |
| RASH | 17 ( 14.3) | 5 ( 4.2) | 9 ( 11.0) | 2 ( 2.4) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 3 ( 2.5) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |

**Table 8.5-1: Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in ≥ 10% of Subjects - All Combination Treated Subjects**

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | All Subjects N = 119 | | | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | Any Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 118 ( 99.2) | 65 ( 54.6) | 2 ( 1.7) | 81 ( 98.8) | 41 ( 50.0) | 2 ( 2.4) |
| GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | 89 ( 74.8) | 7 ( 5.9) | 1 ( 0.8) | 59 ( 72.0) | 6 ( 7.3) | 1 ( 1.2) |
| PYREXIA | 42 ( 35.3) | 0 | 0 | 25 ( 30.5) | 0 | 0 |
| FATIGUE | 39 ( 32.8) | 4 ( 3.4) | 0 | 24 ( 29.3) | 3 ( 3.7) | 0 |
| ASTHENIA | 22 ( 18.5) | 3 ( 2.5) | 0 | 17 ( 20.7) | 3 ( 3.7) | 0 |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 81 ( 68.1) | 20 ( 16.8) | 0 | 53 ( 64.6) | 12 ( 14.6) | 0 |
| DIARRHOEA | 53 ( 44.5) | 4 ( 3.4) | 0 | 34 ( 41.5) | 3 ( 3.7) | 0 |
| NAUSEA | 31 ( 26.1) | 1 ( 0.8) | 0 | 21 ( 25.6) | 0 | 0 |
| ABDOMINAL PAIN | 26 ( 21.8) | 4 ( 3.4) | 0 | 15 ( 18.3) | 2 ( 2.4) | 0 |
| VOMITING | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 0 | 14 ( 17.1) | 0 | 0 |
| CONSTIPATION | 18 ( 15.1) | 0 | 0 | 8 ( 9.8) | 0 | 0 |
| INVESTIGATIONS | 63 ( 52.9) | 28 ( 23.5) | 0 | 42 ( 51.2) | 20 ( 24.4) | 0 |
| ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED | 24 ( 20.2) | 12 ( 10.1) | 0 | 18 ( 22.0) | 8 ( 9.8) | 0 |
| ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED | 21 ( 17.6) | 9 ( 7.6) | 0 | 15 ( 18.3) | 6 ( 7.3) | 0 |
| BLOOD CREATININE INCREASED | 15 ( 12.6) | 1 ( 0.8) | 0 | 10 ( 12.2) | 1 ( 1.2) | 0 |
| LIPASE INCREASED | 13 ( 10.9) | 8 ( 6.7) | 0 | 9 ( 11.0) | 5 ( 6.1) | 0 |
| WEIGHT DECREASED | 12 ( 10.1) | 0 | 0 | 7 ( 8.5) | 0 | 0 |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 63 ( 52.9) | 7 ( 5.9) | 0 | 42 ( 51.2) | 3 ( 3.7) | 0 |
| PRURITUS | 33 ( 27.7) | 2 ( 1.7) | 0 | 22 ( 26.8) | 1 ( 1.2) | 0 |
| RASH | 16 ( 13.4) | 3 ( 2.5) | 0 | 10 ( 12.2) | 2 ( 2.4) | 0 |
| DRY SKIN | 13 ( 10.9) | 0 | 0 | 9 ( 11.0) | 0 | 0 |
| MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | 54 ( 45.4) | 6 ( 5.0) | 0 | 34 ( 41.5) | 2 ( 2.4) | 0 |
| BACK PAIN | 24 ( 20.2) | 3 ( 2.5) | 0 | 13 ( 15.9) | 1 ( 1.2) | 0 |
| ARTHRALGIA | 17 ( 14.3) | 1 ( 0.8) | 0 | 10 ( 12.2) | 0 | 0 |
| METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS | 51 ( 42.9) | 10 ( 8.4) | 0 | 34 ( 41.5) | 6 ( 7.3) | 0 |
| DECREASED APPETITE | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 0 | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) | 0 |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 41 ( 34.5) | 3 ( 2.5) | 0 | 28 ( 34.1) | 2 ( 2.4) | 0 |
| HEADACHE | 20 ( 16.8) | 2 ( 1.7) | 0 | 15 ( 18.3) | 2 ( 2.4) | 0 |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 39 ( 32.8) | 4 ( 3.4) | 0 | 23 ( 28.0) | 2 ( 2.4) | 0 |
| COUGH | 22 ( 18.5) | 1 ( 0.8) | 0 | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) | 0 |
| DYSPNOEA | 14 ( 11.8) | 2 ( 1.7) | 0 | 7 ( 8.5) | 0 | 0 |
| BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS | 36 ( 30.3) | 9 ( 7.6) | 0 | 25 ( 30.5) | 7 ( 8.5) | 0 |
| ANAEMIA | 28 ( 23.5) | 9 ( 7.6) | 0 | 18 ( 22.0) | 7 ( 8.5) | 0 |
| ENDOCRINE DISORDERS | 32 ( 26.9) | 7 ( 5.9) | 0 | 18 ( 22.0) | 6 ( 7.3) | 0 |
| HYPOTHYROIDISM | 17 ( 14.3) | 1 ( 0.8) | 0 | 12 ( 14.6) | 1 ( 1.2) | 0 |
| HYPERTHYROIDISM | 14 ( 11.8) | 0 | 0 | 7 ( 8.5) | 0 | 0 |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 25 ( 21.0) | 2 ( 1.7) | 0 | 17 ( 20.7) | 1 ( 1.2) | 0 |
| INSOMNIA | 15 ( 12.6) | 1 ( 0.8) | 0 | 9 ( 11.0) | 1 ( 1.2) | 0 |

- ADR: 73.1%. 가장 흔한 ADR은 설사(21.8%), 피로(17.6%), 소양증(16.8%), 발열(15.1%), AST 상승(14.3%)
- 사망(사망 초래 AE): 임상시험용 의약품의 독성에 기인한 사망은 없었다.
- SAE: (모든 환자) 47.9%, 3-4등급 SAE는 37.8%, 5등급 SAE는 2명(1.7%)에서 보고되었다. 주로 보고된 SAE는 대장염, 소장폐색, 질병 진행, 급성 신손상(각 2.5%)였다.
  약물 관련 SAE는 22.7%. 3-4등급 약물 관련 SAE는 20.2%에서 보고되었다. 주로 내분비계, 위장관 장애가 보고되었다(2명 이상에서 보고된 약물관련 SAE: 대장염, 복통, 발열, 트랜스아미나제 상승, 빈혈, 급성 신손상)
- 투여 중단으로 이어지는 AE: 14.3%

(2) 선택 이상반응

- 병용으로 치료받은 모든 시험대상자 가운데 가장 흔히 보고된 모든 등급의 IMAE 범주는 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염(15.1%), 발진(14.3%), 그리고 갑상선 기능 항진증(11.8%)이었다. 치료 중단으로 이어졌던 (모든 범주에 걸친) IMAE의 빈도는 낮았다. IMAE 범주 전체에 걸쳐 사건 중 대부분은 관리할 수 있었고 면역조절 약물(대개 전신 코르티코스테로이드)를 투여했던 경우 해소되었다. 호르몬 대체 요법으로 잘 조절되었지만 일부 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법이 계속 필요하기 때문에 해소되지 않은 것으로 여겨졌다. 당뇨병의 IMAE는 보고되지 않았다.

※ DBL 2019.02.19.에 업데이트된 안전성 결과에서 AE 발생률이 약간 증가했으나, 전반적인

| | | |
|---|---|---|
| | | 안전성 프로파일은 이전 DBL과 유사하였고, 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.<br><br>**<면역원성>**<br>- 니볼루맙: ADA 양성 23.8%, 니볼루맙 지속 양성(0%) 및 중화-양성 ADA(1.9%, 2명). ADA 양성 1명과 ADA 음성 3명에서 과민반응/주입반응이 있었다.<br>- 이필리무맙: ADA 양성 4.1%, 이필리루맙 지속 양성(0%) 및 중화-양성 ADA(0%). ADA 양성 1명과 ADA 음성 4명에서 과민반응/주입반응이 있었다. |
| | 임상약리 | **<니볼루맙과 이필리무맙의 병용에 대한 집단약동학 분석>**<br>이필리무맙 1mg/kg Q3W, Q6W 또는 Q12W와 함께 투여한 니볼루맙의 CL은 니볼루맙 단독요법의 것과 유사했다(20% 미만의 차이). 이 밖에도 이필리무맙 3mg/kg Q3W와 함께 투여한 니볼루맙의 CL은 니볼루맙 단독요법의 것보다 더 컸다(~29%). mCRC가 있는 시험대상자에서 니볼루맙의 CL은 대조인 NSCLC 시험대상자에서의 것과 유사했다(20% 미만의 차이).<br>니볼루맙 3mg/kg Q3W와 함께 투여했을 때 이필리무맙의 CL은 이필리무맙 단독요법의 것과 유사했다. mCRC 및 NSCLC가 있는 시험대상자에서 이필리무맙의 CL은 흑색종에서의 것과 유사했다(20% 미만의 차이).<br>이전에 PPK 모델링 및 시뮬레이션에서 니볼루맙 3mg/kg Q2W 또는 240mg Q2W에 기인하는 니볼루맙에 대한 전신 노출의 범위가 MSI-H인 mCRC 시험대상자에 있어 니볼루맙 단독요법와 관련하여 광범위한 체중 전체에 걸쳐 유사했던 것으로 입증되었다. 이번 병용 PPK 모델에서는 병용 니볼루맙 및 이필리무맙 요법 이후의 유지 단계 동안 이전에 예측된 니볼루맙에 대한 노출과 유사한 노출을 예측했다. 이를 통해 니볼루맙 240mg Q2W의 균일 용량 유지 요법을 사용하는 것이 뒷받침되었다.<br><br>**<주입시간>**<br>시험 CA209142에서, 니볼루맙 및 이필리무맙 병용 요법은 니볼루맙에 대하여 60분의 주입 시간, 이필리무맙에 대하여 90분의 주입 시간을 사용하였다. 니볼루맙 주입 시간을 60분에서 30분으로, 이필리무맙 주입 시간을 90분에서 30분으로 줄이는 것은 니볼루맙 및/또는 이필리무맙을 30분 주입 기간 동안 투여한 다른 임상 시험들로부터의 임상 경험 및 PK 시뮬레이션에 의해 뒷받침된다.<br>***니볼루맙***<br>30분 주입(n=369) 또는 60분 주입(n=368)으로 투여되는 니볼루맙 3 mg/kg의 안전성은 이전에 치료 경험이 있는 진행성 NSCLC 환자들에 대한 시험 CA209153에서 평가되었다. 과민반응/주입 관련 반응(전체 원인 또는 투여와 관련된 반응)의 빈도(두 군 모두 2%)를 포함하여 30분 및 60분 주입 군 간에 전반적인 안전성 프로파일에서 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. 따라서, 이러한 임상 자료들은 니볼루맙 3 mg/kg 또는 240 mg에 대한 30분의 주입 시간이 60분 주입 시간과 유사한 안전성 프로파일을 나타낼 것으로 예상됨을 보여준다. 또한, 30분 또는 60분 니볼루맙 주입 시간을 통해 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W (4회) 투여 후 dMMR 또는 MSI-H CRC 환자들에서 니몰루맙 PK 프로파일을 시뮬레이션하기 위해 니볼루맙 최종 PK 모델이 사용되었다. 30분과 60분 주입 시간 간에 동등한 니볼루맙 PK 프로파일이 관찰되었다.<br><br>***이필리무맙***<br>이필리무맙 10 mg/kg은 90분간 안전하게 투여되었다. 이필리무맙을 최대 10mg/kg 용량으로 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 투여한 시험 CA184022에서, 13 시험 중 약물과 관련된 과민 반응(Grade 1-2)이 0.3mg/kg 군 1명 (1.4%) 및 10mg/kg 군 2명(2.8%)에서 보고되었다. 3 mg/kg 군에서는 약물과 관련된 과민 반응이 보고되지 않았다. 3개의 투여군 간에, Grade 3 – 4의 약물 관련 과민 반응은 보고되지 않았으며, 주입 반응도 보고되지 않았다. 이필리무맙 10 mg/kg 단독 요법은 전립선 암에 대한 대규모 제 3상 시험들에서 90분 주입으로 (Study CA184043) 그리고 병기 3의 흑색종에 대한 보조 요법으로(Study CA184029),1 4F15 안전하게 투여되었으며, 시험대상자들에서 주입 반응은 관찰되지 않았다. 1 mg/kg의 이필리무맙은 10 mg/kg 용량의 10분의 1에 해당한다.<br>또한, 흑색종 환자에 대하여(n=180) 동일한 병용 요법(3 mg/kg 니볼루맙 30분 주입 + 1 mg/kg 이필리무맙 30분 주입, 3주마다(Q3W), 4 주기 투여)이 시험되었다. 보고된 과민반응/주입 반응(전체 원인, 전체 등급)은 5.0%였다(n=9). Grade 3 약물과 관련된 과민 반응/주입 반응은 1명에서 보고되었으며(0.6%; 주입 관련 반응), 이는 시험약의 영구 중단으로 이어졌다.<br>또한, 이필리무맙 최종 PK 모델을 사용하여 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W(4회 투여)를 30분 또는 90분 이필리무맙 주입 시간으로 투여한 후 dMMR 또는 MSI-H CRC 환자들에서 이필리무맙 PK 프로파일을 시뮬레이션하였다. 30분과 90분 주입 시간 간에 동등한 이필리무맙 PK 프로파일이 관찰되었다.<br><br>요약하면, mCRC 환자의 제안된 병용 요법에서 니볼루맙 및 이필리무맙의 30분 주입시 안전성 또는 유효성 프로파일의 변경이 예상되지 않는다.<br><br><ADA><br>니볼루맙에 대한 ADA를 평가할 수 있었던 시험대상자는 105명이었고 이필리무맙에 대한 ADA를 평가할 수 있었던 시험대상자는 98명이었다. 니볼루맙에 대한 ADA의 발생률은 23.8%였으며 지속적으로 양성인 시험대상자는 0명이었고, 중화 항체가 양성인 시험대상자는 2명이었으며 이들 시험대상자의 중화 ADA는 각각 검체 1개에서 검출되었다. 이필리무맙에 대한 ADA의 발생률은 4.1%였고 지속적으로 양성인 시험대상자 및 중화 항체가 양성인 시험대상자는 0명이었다.<br>(유효성) 여러 시험대상자에게 첫 번째 시점의 단일 양성 ADA 검체가 있었지만 이들의 PFS 수치 범위는 100일 미만에서 600일 초과에 이르렀고 이를 통해 인과 관계가 없는 것으로 나타난다. ADA가 양성이었던 시험대상자 25명 중 BICR에 따라 16명의 BOR은 PR, 그리고 5명의 BOR은 SD였다. 따라서 ADA가 양성인 시험대상자 중 84%가 PR 또는 SD의 반응을 나타냈다. ADA의 존재가 병용 요법에 대한 반응에 부정적 영향을 미치지 않았다.<br>(안전성) ADA를 평가할 수 있었던 병용으로 치료받은 모든 시험대상자 중 과민증 또는 주입 반응 범주의 사건을 나타낸 ADA가 양성인 니볼루맙 시험대상자는 1명, ADA가 음성인 니볼루맙 시험대상자는 3명, ADA가 양성인 이필리무맙 시험대상자는 1명, 그리고 ADA가 음성인 이필리무맙 시험대상자는 4명이었다. 따라서 니볼루맙 또는 이필리무맙에 대한 ADA의 존재는 과민증과 주입 관련 반응 또는 그 중 어느 한쪽이 발생하는 것과 관련되지 않았다. |

결론

**Table 1.2.2-1: Available Agents in US and EU for the Treatment of Unresectable/Metastatic CRC**

| Setting | Population | Standard of Care | Response Rate (%) | DOR | PFS (months) | OS (months) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3L | KRAS and BRAF WT, no prior EGFR inhibitor | single-agent panitumumab or cetuximab[20] | 22 | median: 17 weeks; 3.8-5.4 months | 8.4 | 10 |
| 3L | advanced (MSI-H) | pembrolizumab[30] | 36[a] | NA | NA | NA |
| 3L | MSI-H/dMMR mCRC[b] | nivolumab monotherapy[6,b] | 28.3[6] | NA (2.8+, 22.1+ months)[6] | 4.9[28,b] | NA[28] |
| 3L/4L | KRAS/BRAF mut/WT | regorafenib[18] | 1 | NA | 1.9 | 6.4 |
| | | LONSURF (trifluoridine/tipiracil HCl [TAS-102])[19] | 1.6 | >200 days (1 responder) | 2.0 | 7.1 |

[a] All-treated subjects

[b] Subjects with prior 5FU-Oxa-Iri; results per BICR-assessment

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

- 요약표 참조

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 요약표 참조

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

- 요약표 참조

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

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 비소세포폐암, 신세포암, 방광암, 식도암, MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암에 대하여 신청한 용법 용량의 임상적 유효성 확인됨.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 프로필은 지금까지 보고된 각 약물 또는 병용요법의 안전성 프로필과 일관적이었으며 이상사례는 임상시험에 사용된 기존 이상사례 처리 알고리즘에 따라 조기진단 및 적절한 치료로 관리 가능하였음.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당) 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당사항 없음

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 비소세포폐암, 신세포암, 방광암, 식도암, MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암에 대하여 신청한 효능효과 및 용법용량의 임상적 근거 타당함.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 외국 허가현황

- 미국 허가일: 2014.12.22.
- 유럽 허가일: 2015.06.19.
- 일본 허가일: 2014.07.04.

2) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

- 비소세포폐암 : 일본(2021.06.21.)
- 신세포암 : 미국(2021.01.22.)
- 요로상피세포암 : 미국(2021.08.19),
- 식도암 : 미국(2021.05.20.)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기제출자료로 갈음