의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.03.14.	접수번호	20220044315
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국오노약품공업주식회사		
제 품 명		옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		니볼루맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(24 mL) 중 니볼루맙 240 밀리그램		
신청 사항	효능효과	절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)		
	용법용량	다음을 병용 투여 이 약 360mg을 3주 간격(30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격		
최종 허가 사항	허가일자	2019.04.11.(최초허가)/ 2022.10.26.(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		유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가 미국(FDA) : 2014.12.22. 최초허가(비소세포폐암 추가 2022.03.04. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 최경민 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

흑색종

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법

2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포폐암

1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)

2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법

3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법

4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

5. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법

악성 흉막 중피종

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

신세포암

1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법

2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의

병용요법
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 보조

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

	- 480mg을 4주 간격	
식도암 또는 위식도접합부 암 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다.
식도 편평세포암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 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 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여한다.
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생

	- 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격	전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 3주 간격	카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다. 이 후 이 약과 베바시주맙의 병용요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
악성 흉막 중피종	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	다음을 병용 투여 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
	다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

	화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	
MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과 4회의 병용요법 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 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간 효소 상승은, 표 3 아래의 권장지침을 참조)	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개성 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구 중단
	2,3,4등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단

	2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자의 간 효소가 상승한 경우 중,
· ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3배 초과하나 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 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

임상시험 CHECKMATE-037

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

임상시험 CHECKMATE-066

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

이 약의 영구 중단으로 이어진 이상사례는 7%였고, 일시적 투여중단은 26%였다. 한 종류의 이상사례 만으로 투여를 중단한 경우는 없었다. 중대한 이상사례는 이 약을 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 신경 병증병증

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 투여

군(범위: 186-193명의 환자)

임상시험 CHECKMATE-067

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, 발

진, 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 5와 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

절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)

임상시험 CHECKMATE-816

절제 가능한 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 공개 임상시험인 CHECKMATE-816에서 평가되었다. 환자는 3주마다 이 약 360mg과 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3 주기 투여 또는 백금 기반 화학요법으로 3주마다 3주기 투여 받았다.

중대한 이상사례는 이 약과 백금 기반 화학요법 병용투여 환자의 30%에서 발생하였다. 2% 이상 보고된 중대한 이상사례는 폐렴과 구토였다. 이 약과 백금 기반 화학요법 병용투여의 치명적인 이상사례는 발생하지 않았다. 환자의 10%에서 이상사례로 인해 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법의 임상시험은 영구히 중단되었고, 환자의 30%는 이상사례로 인해 적어도 한 번 치료가 지연되었다.

이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법의 영구 중단을 초래한 1% 이상 보고된 가장 흔한 이상사례는 아나필락시스 반응(1.7%), 급성 신 손상(1.1%), 발진(1.1%), 피로(1.1%)였다. 20% 이상 보고된 가장 흔한 이상사례는 오심, 변비, 피로, 식욕 감소, 발진이었다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 3등급 또는 4등급 임상검사치 이상은 중성구 감소증, 고혈당증, 백혈구 감소증, 림프구 감소증, 아밀라아제 증가, 빈혈, 혈소판 감소증, 저나트륨 혈증이었다.

표 9와 10에서 각각 CHECKMATE-816에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 9. 이 약과 백금 기반 화학요법인 수술 전 보조요법을 받은 초기 단계 비소세포폐암 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-816)

이상사례	이 약과 백금 기반 화학요법 (176명)		백금 기반 화학요법 (176명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
위장관계 이상				
오심	38	0.6	45	1.1
변비	34	0	32	1.1
구토	11	1.1	13	0.6
전신이상				
피로[a]	26	2.3	23	1.1
권태	15	0.6	14	0.6
대사 및 영양이상				
식욕 감소	20	1.1	23	2.3
피부 및 피하조직 이상				
발진[b]	20	2.3	7	0
탈모	11	0	15	0
신경계 이상				
말초 신경 병증[c]	13	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[c] 말초 신경 병증, 이상 감각, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

표 10. 이 약과 백금 기반 화학요법인 수술 전 보조요법을 받은 초기 단계 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-816)

임상검사치 이상	이 약과 백금 기반 화학요법[a]		백금 기반 화학요법[a]	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
혈액학검사				
빈혈	63	3.5	70	6
중성구 감소증	58	22	58	27
백혈구 감소증	53	5	51	11
림프구 감소증	38	4.7	31	1.8
혈소판 감소증	24	2.9	22	3.0
혈액화학검사				
고혈당증	37	6	35	2.9
저마그네슘 혈증	25	1.2	29	1.2
저나트륨 혈증	25	2.4	28	1.8
아밀라아제 증가	23	3.6	13	1.8
ALT 증가	23	0	20	1.2

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 73-171명)과 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 68-171명).

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙과의 병용요법

임상시험 CHECKMATE-227

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 약물 투여 지연이 발생하였다.

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

표 11과 12에서 각각 CHECKMATE-227에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 11. 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 12. 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 질

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

중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 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 13과 14에서 각각 CHECKMATE-9LA에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 13. 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 14. 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 신경 병증, 말초 및 감각 신경병증, 단백뇨, 탈모, 소양증, 발진, 고혈압이었다.

표 15 및 표 16에 ONO-4538-52의 선택적 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 15. 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

이상사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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
신경계 이상				
미각이상	12	0	7.3	0
두통	13	0	10	0
말초 신경 병증	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 16. 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				

임상검사치 이상	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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^2을 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 17에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 17. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또

는 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 18. 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

임상시험 CHECKMATE-743

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-743에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 주입으로 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 19와 20에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 19. 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

이상사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
가려움[f]	21	1.0	1.4	0
위장관계 이상				
설사[g]	32	6	12	1.1
구역	24	0.7	43	2.5
변비	19	0.3	30	0.7
복통[h]	15	1	10	0.7
구토	14	0	18	2.1
호흡, 흉부 및 종격 이상				
호흡곤란[i]	27	2.3	16	3.2
기침[j]	23	0.7	9	0
대사 및 영양 이상				
식욕감소	24	1.0	25	1.4
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[k]	15	0	1.4	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[l]	12	0.3	7	0
폐렴[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발열과 종양관련열을 포함한다.

[c] 부종, 전신부종, 말초부종 및 말초종창을 포함한다.

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

[e] 발진, 여드름, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 자가면역성 피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 피부염, 약물 발진, 한포진, 습진, 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 20. 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

임상시험 CHECKMATE-025

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 21에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 21. 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 22에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 22. 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

임상시험 CHECKMATE-214

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 환자

에서 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 23은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 23. 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 24에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 24. 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%).

임상시험 CHECKMATE-9ER

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 카보잔티닙

의 용량 중단 또는 감량으로 이어진 이상사례가 발생했으며, 3%가 이 약 단독, 46%가 카보잔티닙 단독, 21%가 동시에 동일한 이상사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 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 25 및 표 26은 CHECKMATE-9ER의 각각 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 25. 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 26. 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 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약과 카보잔티닙 병용 투여군(범위: 170 - 317명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 173 - 311명의 환자).

⑥ 전형적 호지킨 림프종

임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039

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 27에 안전성 분석군에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 27. 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. 면역 매개성 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 28에 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 28. 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. 면역 매개성 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

임상시험 CHECKMATE-141

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 29에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 29. 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 30. 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

임상시험 CHECKMATE-274

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 31과 표 32에서 CHECKMATE-274에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 31. 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				

이상사례	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 (%)	3-4 등급(%)
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, 면

역-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 32. 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 임상검사치가 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

임상시험 CHECKMATE-649

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 발생하였다. 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, 아미노전달효소 증가 및 근골격계 통증이었다.

표 33과 34에 CHECKMATE-649에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 33. 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 증후군	13	1.5	12	0.8
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 34. 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				
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

임상시험 ONO-4538-12

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 35에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 35. 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

이전 치료 후 수술이 불가능한 진행성, 재발성 및 전이성 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 36에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 36. 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 37. 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 무작위 배정, 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 정맥으로 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 38과 표 39에서 임상시험 CHECKMATE-577에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 38. 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

이상사례	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
이상사례	96	34	93	32
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
관절통	10	0.2	8	0
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	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 39. 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				
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 임상검사치가 있는 환자수를 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

임상시험 CHECKMATE-142

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 40과 표 41에 임상시험 CHECKMATE-142에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 40. 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
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 포함한

다. 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 41. 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 임상검사치가 있는 환자 수를 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 고용

량의 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 면역 매개성 폐렴이 발생하였으며, 4등급(0.5%), 3등급(3.5%), 2등급(4.0%) 면역 매개성 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 면역 매개성 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 면역 매개성 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 이필리무

맙 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 이필리무맙의 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 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 간염이 재발한 환자는 약 11% 였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-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 중

간값은 12일(범위: 2일-5.6개월)이었다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

부신기능부전은 이 약과 카보잔티닙을 병용 투여받은 4.7%(15/320)의 신세포암 환자에서 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 면역 매개성 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 받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-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. 면역 매개성 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 면역 매개성 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 뇌염이 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 면역 매개성 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 이식

편대숙주반응, 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 투여

를 영구 중단한다.

3) 면역 매개성 간염과 간독성

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

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

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 코르티

코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)에는 이 약의 투여를 보류하고 3등급 또는 4등급에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증

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

제1형 당뇨병

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

5) 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

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

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

6) 면역 매개성 피부 이상사례

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

투여를 영구 중단한다.

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

7) 면역 매개성 뇌염

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

하여 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 환

자 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.

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

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

임상시험 CHECKMATE-816에서 이 약 360mg과 백금 기반 화학요법을 3주 간격 3주기 동안 병용요법으로 무작위 배정된 179명의 환자 중 48%가 65세 이상, 6%가 75세 이상이었다. 65세 이상인 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

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

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

임상시험 CHECKMATE-743(악성 흉막 중피종)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1m/kg 6주 간격의 병용요법으로 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.

임상시험 CHECKMATE-649(위 선암, 위식도접합부 선암, 식도선암)에서 이 약 240mg 2주간격 또는 360mg 3주간격으로 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 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.
- 이 약을 다음에 따라 다른 치료적 약물과 병용요법으로 투여한다.

  · 이필리무맙과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입한다.

  · 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 백금 기반 화학요법을 주입한다.

  · 이필리무맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 백금 기반 화학요법을 주입한다.

  · 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 주입한다.
- 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

임상시험 CHECKMATE-238

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%), 육안으로 보이는 림프절(48%), 궤양성 종양(32%)이었다. 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약 투여군은 이필리무맙 10mg/kg 투여군과 비교하여 무재발생존에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

유효성 결과는 아래 표 42와 그림 1에 나타냈다.

표 42. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

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

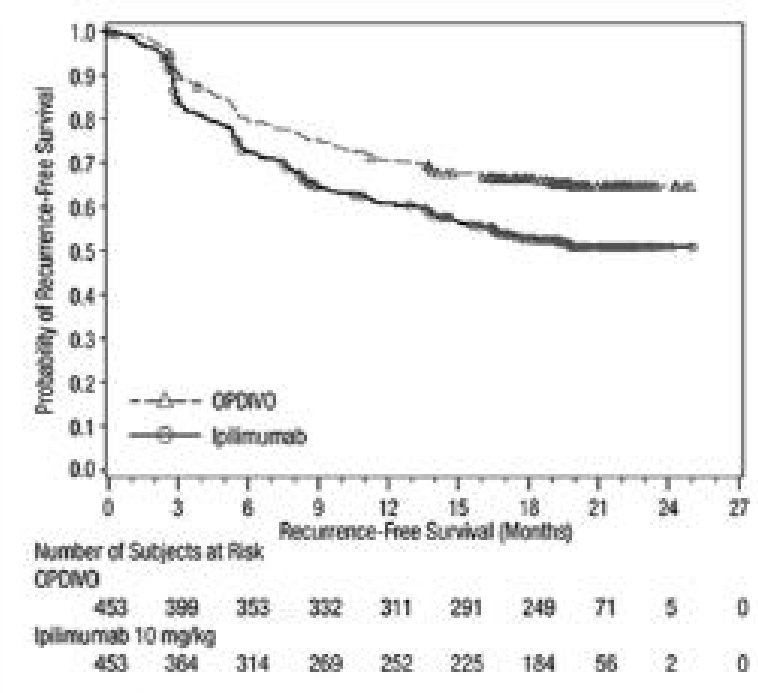
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

[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 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)

임상시험 CHECKMATE-816

임상시험 CHECMKATE-816은 무작위 배정, 공개 임상시험으로 절제 가능한 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행되었다. AJCC/UICC 7판을 기준으로 조직학적으로 진단된 IB (4cm 이상), II기 또는 IIIA기 절제 가능한 비소세포폐암 환자, ECOG 수행 상태는 0 또는 1, RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병을 갖는 환자를 포함하였다.

EGFR 변이나 ALK 전좌가 있거나, 2등급 이상의 말초 신경 병증, 활동성 자가면역질환 또는 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태의 환자들은 제외되었다.

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었다.

- 이 약 360mg을 30분간 정맥 점적 주입 및 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 최대 3주기 동안 투여 또는
- 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 최대 3주기 까지 투여

백금 기반 화학요법은 파클리탁셀 175 mg/m^2 또는 200 mg/m^2 과 카보플라틴 AUC 5 또는 AUC6 (모든 조직학), 페메트렉시드 500 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (비편평 조직학); 또는 젬시타빈 1000 mg/m^2 또는 1250 mg/m^2 과 시스플라

틴 75 mg/m^2 (편평 조직학)으로 구성되었다. 백금 기반 화학요법에서는 비노렐빈 25 mg/m^2 또는 30 mg/m^{2}과 시스플라틴 75mg/m^2, 또는 도세탁셀 60 mg/m^2 또는 75 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (모든 조직학)의 두 개의 추가 치료 요법이 포함되었다.

무작위화에 대한 계층화 요소들은 PD-L1 종양 발현 수준 (≥1% vs. <1% 또는 비정량화), 질병 단계 (IB/II vs. IIIA), 및 성별 (남성 vs. 여성)이었다.

종양 평가는 기저치, 수술 14일 이내, 수술 후 2년간 12주 간격, 이 후 3년간 6개월 간격, 5년간 매년 간격으로 질병이 재발하거나 진행될 때까지 기저치에서 수행되었다.

주요 유효성 결과는 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR) 평가에 근거한 무사건 생존(EFS) 및 눈가림된 독립 병리 검토 (BIPR)에 의해 평가된 병리학적 완전 반응(pCR)이었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)을 포함하였다.

전체 환자 358명은 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법(179명) 또는 백금 기반 화학요법(179명)으로 무작위 배정되었다.

환자 연령의 중간값은 65세(범위: 34-84세)이며, 65세 이상 환자는 51%, 75세 이상 환자는 7% 였고, 아시아인 50%, 백인 47%, 흑인 2%, 남성 71% 이었다.

기저치 ECOG 수행 상태는 0(67%) 또는 1(33%)이었다. 기저치 PD-L1 종양 발현 상태 ≥1%의 환자는 50%이었고, 35%는 IB/II기, 64%는 IIIA기 이었다. 51%는 편평 조직학적 종양, 49%는 비편평 조직학적 종양을 갖고 있었다. 89%는 과거/현재 흡연자였다.

완결 수술(definitive surgery)은 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법군 환자의 83%, 화학요법군 환자의 75%에서 받았다

CHECKMATE-816에서 EFS와 pCR에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 유효성 결과는 표 43과 그림 2에 제시되어 있다.

표 43. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-816)

	이 약과 백금 기반 화학요법 (179명)	**백금 기반 화학요법 (179명)**
BICR 무사건 생존 (EFS)		
사건 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
중간값 (개월)[a]	31.6	20.8

(95% CI)	(30.2, NR)	(14.0, 26.7)
위험비[b] (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
층화된 로그 순위 검정 p-value[c]	0.0052	
BIPR 병리학적 완전 반응(pCR)		
pCR 환자수	43	4
pCR 비율 (%), (95% CI)[d]	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
추정된 치료 차이 (95% CI)[e]	21.6 (15.1, 28.2)	
p-value[f]	<0.0001	

무사건 생존에 대한 최소 추적 기간은 21개월이었다.

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

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

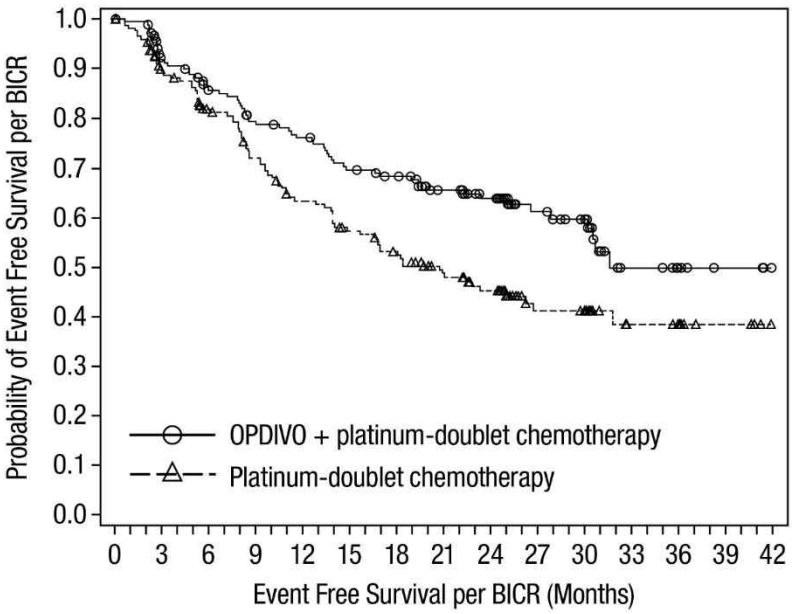
[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다. 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.0262

[d] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한다.

[e] 층화 보정 차이는 가중치를 둔 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다.

[f] 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다.

그림 2. 무사건 생존률 (임상시험 CHECKMATE-816)



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + platinum-doublet chemotherapy

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Platinum-doublet chemotherapy

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

무사건 생존 분석 당시, 환자의 26%가 사망했다. 전체 생존(OS)에 대한 사전에 지정된 중간분석에서 위험 비율은 0.57 (95% CI: 0.38, 0.87)이었고, 통계적 유의성 경계를 넘지 않았다.

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

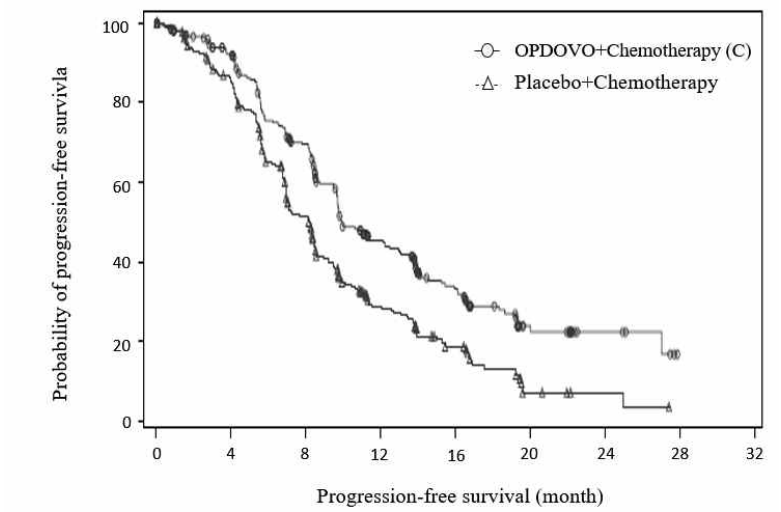
임상시험 ONO-4538-52

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) (그림 3)

그림 3. 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 호중구 수).

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

- 이 약 3mg/kg와 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 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 44 및 그림 4). 전체 생존의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

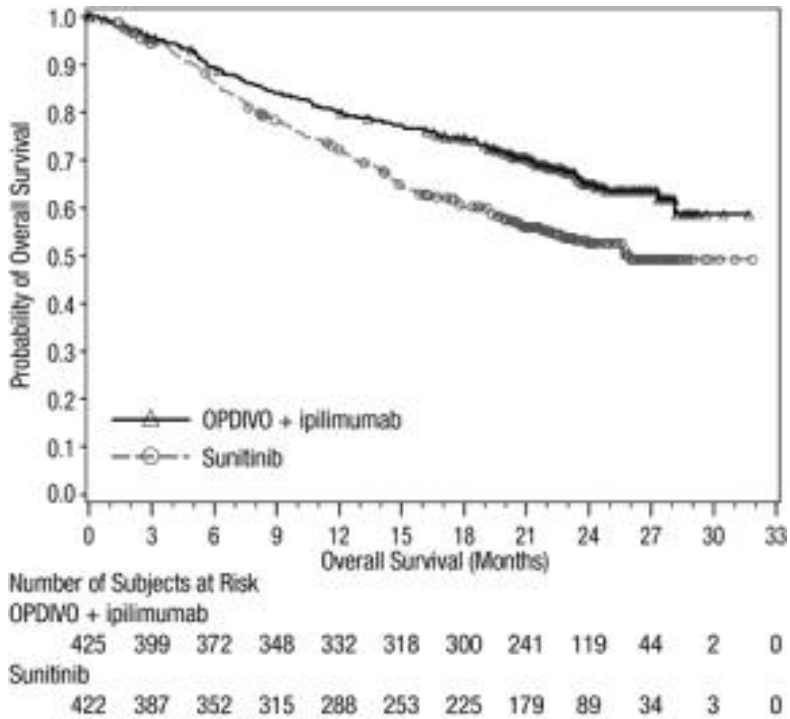
임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 44에 나타내었다.

표 44. 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 4. 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.

임상시험 CHECKMATE-9ER

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 45 및 그림 5와 그림 6에 나타내었다.

표 45. 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 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 5. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

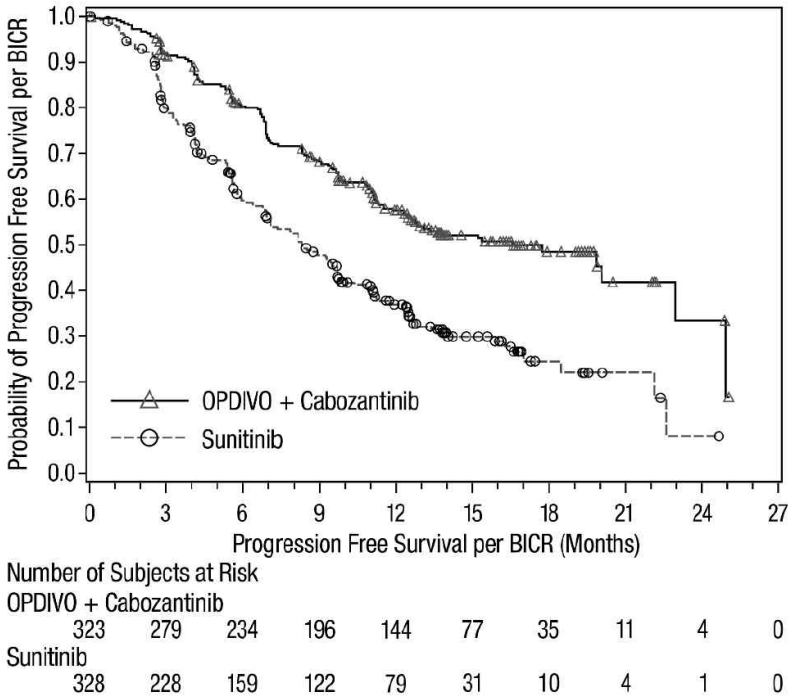
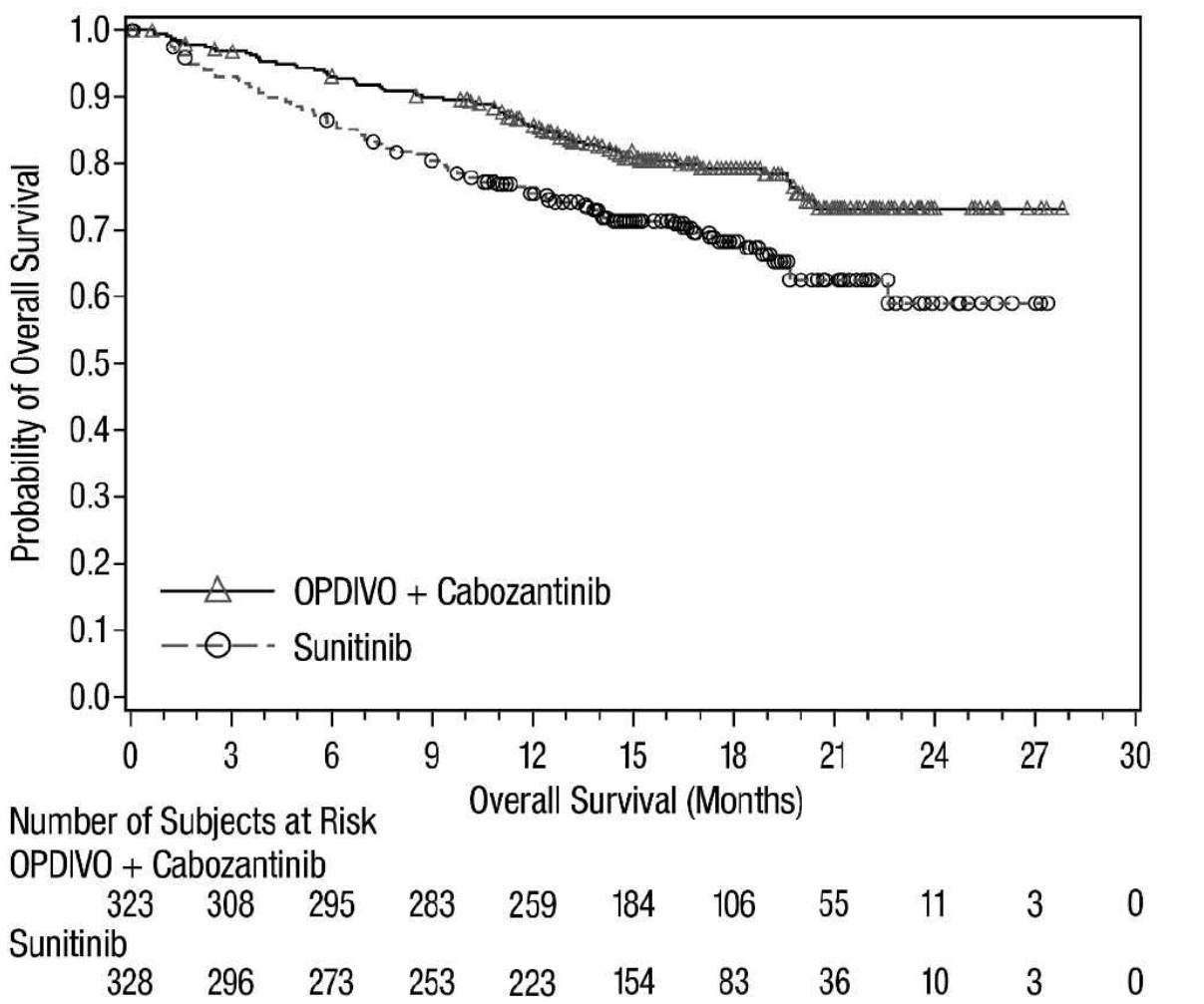


그림 6. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)



④ 재발의 위험이 높은 근육 침습성 방광암의 보조요법

임상시험 CHECKMATE-274

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 46. 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.

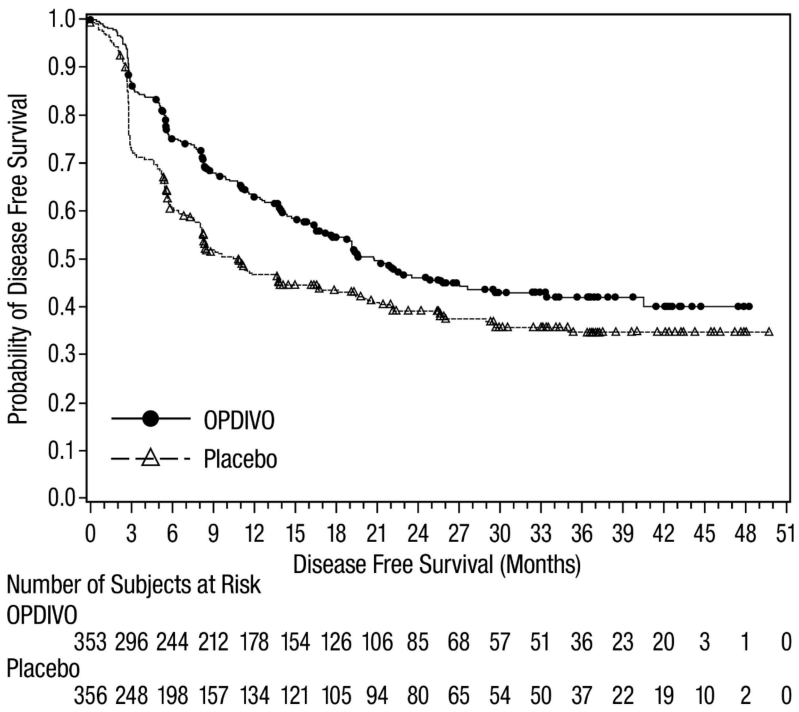
[c] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

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



⑤ 식도암 또는 위식도접합부암 수술 후 보조요법

임상시험 CHECKMATE-577

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 등가량) 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 47과 그림8에 나타내었다.

표 47. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

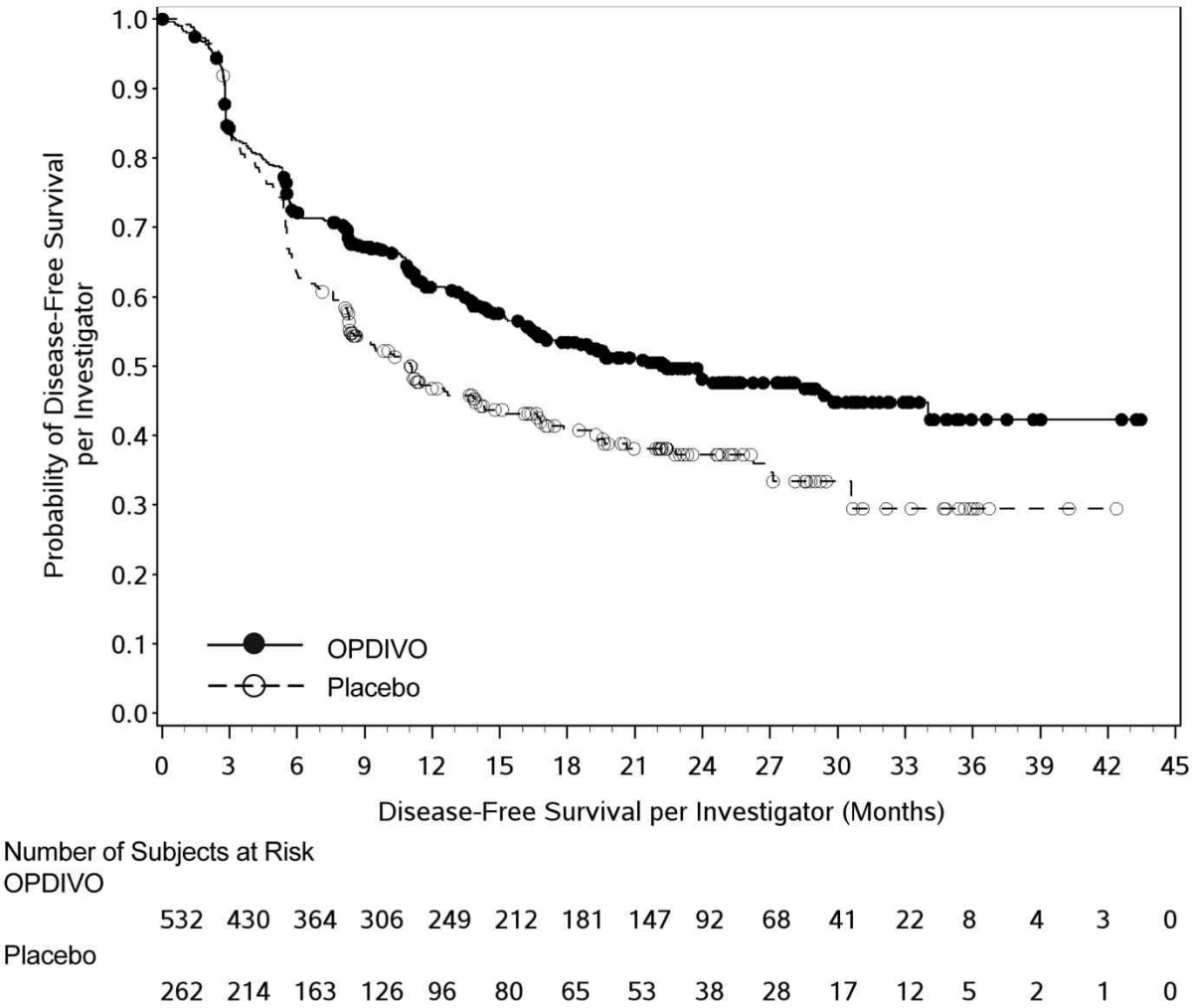
	이 약 (532명)	위약 (262명)
무질병 생존		
사건, n(%)	241(45%)	155(59%)

중간값(개월) (95% CI)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (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 8. 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-577)



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

임상시험 CHECKMATE-142

임상시험 CHECKMATE-142는 다기관, 비-무작위, 다중-평행 코호트, 공개 임상시

험으로 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법으로 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 48에 나타내었다.

표 48. 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
저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2 ~ 8℃) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성관리계획) 6년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「생물학적제제 등의 품목 허가 심사 규정」제7조의2(위해성관리계획의 작성)제1항

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.03.14.	2022.03.14.	-	-	2022.03.14.	-
보완요청 일자	2022.05.12.	2022.05.04.	-	-	2022.05.11.	-
보완접수 일자	2022.09.22.	2022.09.22.	-	-	2022.09.22.	-
최종처리 일자	2022.10.26.	2022.10.20.	-	-	2022.10.20.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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

○ 제출자료 목록

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

[심사자 종합의견]

- 이 약의 절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대한 효능・효과를 추가로 신청하였음.
- 절제 가능한 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 백금 기반 화학요법과 이 이 약의 병용요법은 백금 기반 이중 화학요법과 비교하여 병리학적 완전 반응(pCR) 비율에서 오즈비 13.94 (p<0.0001), 무사례생존(EFS)에서 위험비 0.63(97.83% CI: 0.43, 0.91)로 대조약에 대한 우월성을 입증하였으며, 임상적 유익성을 입증하였음.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대한 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

- AE : 이상사례
- AJCC/UICC : American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (미국암연합위원회/국제암연맹)
- BICR : Blinded Independent Central Review (눈가림된 독립중앙검토위원회)
- BIPR : Blinded Independent Pathlogical Review(눈가림된 독립 병리 검토)
- cRR : clinical response rate(임상 반응률)
- CI : confidence interval(신뢰구간)
- CL : clearance(청소율)
- CMH : Cochran-Mantel-Haenszel (코크란 멘텔 헨젤)
- DBL: database lock(데이터베이스 잠금)
- ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status(동부협력종양학 수행상태)
- EFS : event-free survival(무사례 생존)
- HR : hazard ratio(위험비)
- IMAE : immune-mediated adverse event(면역 매개 이상사례)
- IRT : interactive response technology(상호응답기술)
- KM : Kaplan-Meier(카플란-마이어)
- MPR : major pathologic response(주요병리반응)
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network(국립종합암네트워크)
- NSCLC : non-small cell lung cancer(비소세포폐암)
- OESI : other events of special interest(기타 특별 관심대상 이상반응)
- ORR : (객관적 반응률)
- OS : Overall survival(전체 생존)
- pCR : pathologic complete response (병리적 완전 반응)
- PD : (질병 진행)
- PD-1: programmed cell death protein 1(프로그램화 사멸 수용체 1)
- PD-L1: programmed death-ligand 1(프로그램화 사멸 리간드-1)
- PFS : Progression-free survival(무진행 생존)
- RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(고형 종양 반응평가기준)
- TTDM : time to death or distance metastases(사망 또는 원격전이까지의 시간)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 옵디보주 240mg(니볼루맙, 유전자재조합)
- 작용기전 : PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 옵디보주 20mg 및 100mg은 한국에서 희귀의약품, 전문의약품으로 2015.3.20.에 흑색종의 치료로 최초 품목허가를 받았다. 이후 흑색종을 비롯하여 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암, 위암, 식도암, 직결장암 적응증에 허가되어 사용되고 있다. 옵디보주240mg의 품목을 2019.4.11.에 추가 승인받은 바 있다.
- 옵디보주의 이미 허가받은 사항에 절제 가능한(종양크기4cm이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대한 적응증을 추가하고자 한다.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비소세포폐암

- 질환 개요

NSCLC 환자의 약 20~25%가 잠재적으로 근치적 수술적 절제의 후보자이다. 근치적 수술적 절제는 여전히 많은 비전이성 NSCLC 환자, 특히 1, 2, 3A기와 일부 3B질환(즉, N2) 환자 치료의 표준이다. 하지만, 근치적 수술에도 불구하고 NSCLC 환자의 30% ~ 55%에서 재발 및 사망이 발생한다.

- 절제가능 NSCLC의 표준치료

새로 진단된 비전이성 NSCLC 환자의 치료 방법은 종양 절제가능성과 환자의 수술가능성에 따른다. 주요 고려사항은 종양 특징과 위치, 결절 관여 정도, 폐기능, 환자 나이 및 동반질환 등이다.

근치적 절제술은 새로 진단된 NSCLC 환자, 특히 비전이성 질환 환자의 20% ~ 25%에서 이루어진다. 재발 위험이 높은 환자에서 신보조 또는 보조 화학요법이 수술 전/후에 권고되며 두 전략 모두 전신 요법이 없는 경우와 비교하여 비슷한 양호한 결과를 보였다(5년째 수술 단독 대비 ~5% 전체 생존[OS] 절대 위험 절감).

과거에 국립종합암네트워크(NCCN) 가이드라인은 완전 절제술을 실시한 1B기(T2a, N0) ~ 3A기(T1-2, N2; T3, N1) 질병 환자(8차 미국암연합위원회/국제암연맹[AJCC/UICC] 병기 평가기준에 따름)는 보조 화학요법을 받아야 한다고 권고하였다. 하지만, 수술 평가 후, 이 가이드라인은 이런 환자가 대안으로 유도(즉, 신보조) 화학요법을 받을 수 있다고 명시하였다. 종격 생검으로 확인된 N2 질병의 경우, 선호되는 치료법은 확정적 동시 화학방사선 후 강화(consolidation) 더발루맙(durva)이었지만, 환자는 수술 전에 방사선을 포함하거나 포함하지 않는 신보조 화학요법도 받을 수 있다. 또한, 과거에 재발 위험 및 절제 완전성에 따라 일부 환자에서 유익성/위험이 불명확하지만 수술 후 방사선요법이 사용되었다.

신보조 화학요법은 종양 조직학과 환자의 동반질환에 따라 백금 기반 이중 병용요법의 2~4주기로 이루어져야 하며, 보조 요법은 비슷한 약물의 최대 4주기 투여로 이루어질 수 있다. 메타 분석에 따르면 신보조 화학요법과 보조 화학요법에서 비슷한 성과가 나타난다. 32개 무작위배정 임상시험의 간접 비교 메타 분석에서 신보조 화학요법과 비교한 보조 화학요법의 OS 및 무질병 생존(DFS)에 대

한 상대 위험비(HR)는 각각 0.99(95% 신뢰구간[CI]: 0.81, 1.21; p = 0.91) 및 0.96(95% CI: 0.77, 1.20; p = 0.70)이었다. 보다 구체적으로 신보조 화학요법에 대해 무작위배정 대조 임상시험 15개의 분석은 생존에 대한 신보조 화학요법의 유의한 유익성을 보였으며(HR = 0.87, 95% CI: 0.78, 0.96, p = 0.007), 수술 단독 대비 5년째 절대 생존 개선 5%를 보였다(40% 대비 45%). 화학요법 투여 또는 일정, 약물 수 또는 사용된 백금 제제에 따른 OS 영향의 차이에 명백한 증거가 없었다. 무재발 생존 결과도 신보조 화학요법이 유의하게 바람직하였다(HR = 0.85, 95% CI: 0.76, 0.94, p = 0.002).

Table 1.2.1-1: Neoadjuvant Treatments for Resectable NSCLC Recommended per NCCN Guidelines

Product (s) Name	Year of Approval Type of Approval	Dosing/Administration	Important Safety and Tolerability Issues
Preferred per NCCN guidelines (non-squamous)[42]			
Cisplatin + pemetrexed	Not approved, but is recommended in the NCCN guidelines	Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles	Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (9%), nausea/vomiting (7.5%), fatigue (6.0%), and renal impairment (3%).[35,36]
Preferred per NCCN guidelines (squamous)[42]			
Cisplatin + gemcitabine	Not approved, but is recommended in the NCCN guidelines	Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, gemcitabine 1250 mg/m^2 days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles	Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (20.8%), thrombocytopenia (6.5%), deterioration of general condition (3.2%), and pneumonia (3.2%).[37]
Cisplatin + docetaxel	Not approved, but is recommended in the NCCN guidelines	Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, docetaxel 75 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles	Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (74.8%), leukopenia (42.8%), asthenia (12.3%), and nausea (9.9%).[38]
Others Recommended per NCCN guidelines[42]			
Cisplatin + vinorelbine	Not approved, but is recommended in the NCCN guidelines	Cisplatin 50 mg/m^2 days 1 and 8, vinorelbine 25 mg/m^2 days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles or Cisplatin 100 mg/m^2 day 1, vinorelbine 30 mg/m^2 days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles or Cisplatin 75-80 mg/m^2 day 1, vinorelbine 25-30 mg/m^2 days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles	Winton et al (Stage IB or II NSCLC) [39] Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (73%), fatigue (15%), anorexia (10%), and nausea (10%). Arriagada et al (Stage I-III NSCLC) [40] Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (17.5%), thrombocytopenia (2.6%), and vomiting (3.3%) Douillard et al (Stage IB-IIIA NSCLC) [41] Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (92%) and febrile neutropenia (9%).
Cisplatin + etoposide	Not approved, but is recommended in the NCCN guidelines	Cisplatin 100 mg/m^2 day 1, etoposide 100 mg/m^2 days 1-3 every 28 days for 4 cycles	Most common Grade 3/4 AEs: neutropenia (17.5%), thrombocytopenia (2.6%), and vomiting (3.3%)[40]

Abbreviations: AEs - adverse events, NCCN - National Comprehensive Cancer Network; NSCLC - non-small cell lung cancer.

- **절제가능 NSCLC에 대해 승인된 신보조요법**

현재까지 절제가능 NSCLC 치료에 승인된 신보조 요법이 없다. NCCN 가이드라인에 따라 권고되는 신보조 요법이 표 1.2.1-1에 제시된다.

- **절제가능 NSCLC에 대해 승인된 보조요법**

보조 상황에서 2가지 요법이 미국에서 승인되었다.

· 위약 대비 유의한 DFS 개선에 기초한 상피성장인자수용체(EGFR) 민감 돌연변이가 있는 절제된 NSCLC 치료를 위한 오시머티닙(2020).

· 이전 보조 화학요법 후 완전 절제가 이루어진 2~3A기 NSCLC에서 최적의 지지 요법 대비 보조 아테졸리주맙의 DFS 유익성에 기초하여 프로그램화 사멸 리간드 1(PD-L1) ≥ 1%를 발현하는 절제 NSCLC 치료를 위한 아테졸리주맙(2021).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

신청 적응증	임상시험 번호	단계	국내 승인 일자	비고
비소세포폐암	CA209816	3상	2017.03.16	초기 병기의 비소세포암(NSCLC)에서 니볼루맙과 이필리무맙을 백금- 2 제 항암화학요법과 비교하는 무작위 배정, 공개, 제 3 상 시험

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

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 3상 1건, 메타 분석 2건, 실사용 연구 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

<집단약동학>

시험 CA209816에서 얻은 니볼루맙 PK 데이터(니보+화학군 Q3W 최대 3주기로 투여받은 신보조 NSCLC 시험대상자)를 니볼루맙 단독요법 또는 니보+화학군을 투여받은 1L 및 2L+ NSCLC, 흑색종, 기타 종양 유형 시험대상자의 데이터와 통합하였다. 이 데이터세트는 강건하였고 니볼루맙 PK 데이터가 2057명에

서 얻어졌다(니보+화학군을 투여한 신보조 NSCLC 시험대상자 174명 포함).

· 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 화학요법 3주기와 병용한 신보조 니볼루맙 360 mg의 PK가 시간 가변적 CL의 선형 2구획 모델로 잘 설명되었다.
· 기타 종양 유형(흑색종, 대장직장암[CRC], 간세포암종[HCC], 비인두 세포암종, 전립선암, 신세포암종[RCC]), 아시아 인종, 수행 상태(PS), 성별, 추정된 사구체여과율(eGFR), 화학요법 동시투여, 베이스라인 체중, 베이스라인 알부민이 니볼루맙 CL에 미치는 영향은 통계적으로 유의한 공변량이었지만, 이런 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않는다(< 20%).
· 니볼루맙 CL은 진행된 병기(4기)의 NSCLC 시험대상자에 비해 초기 병기(1B~3a기)에서 다소 낮았다(~21%).
· 니볼루맙 CL은 베이스라인 PD-L1 양성(≥ 1%) vs PD-L1 음성(< 1%) 시험대상자 및 초기 병기 1B-2기와 초기 병기 3a기 신보조 NSCLC 시험대상자 간에 비슷하였다.

<노출-반응 분석>

유효성에 대한 노출-반응

<u>EFS의 E-R 분석</u>

· 니보+화학군 병용에서 니볼루맙의 존재는 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 유의하게 긴 EFS와 관련되어, 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 니보+화학군 투여 요법을 뒷받침하였다.
· EFS는 베이스라인 알부민이 높은 시험대상자, 질병 병기 3A 대비 1B 및 2기 시험대상자, 비흡연자 대비 흡연자, 프로그램화 사멸 리간드-1(PD-L1) 음성(<1%) 대비 PD-L1 양성(≥ 1%), 남성 시험대상자 대비 여성 시험대상자에서 연장되었다.
· 다음과 같은 공변량은 EFS와 유의한 영향을 갖지 않았다: 나이, 체중, 베이스라인 젖산 탈수소효소(LDH), 베이스라인 종양 크기, PS 및 조직학.

<u>pCR의 E-R 분석:</u>

· 니보+화학군 병용에서 니볼루맙의 존재는 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 유의하게 높은 pCR의 오즈비(OR)와 관련되어(95% CI가 0값 제외), 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 니보+화학군 투여 요법을 뒷받침하였다.
· 높은 베이스라인 LDH는 니보+화학군 또는 화학군을 단독으로 투여 받은 초기 병기 NSCLC 시험대상자에서 높은 pCR의 OR과 관련되었다.
· 다음과 같은 공변량은 pCR과 유의한 영향을 갖지 않았다: 나이, 체중, 베이스라인 알부민, 베이스라인 종양 크기, PD-L1 상태, 성별, PS, 질병 병기, 흡연 상태 및 조직학.

안전성에 대한 노출-반응

· 니보+화학군의 Gr2+ IMAE 절대 비율은 낮았지만(10.3%), 니보+화학군 병용에서 니볼루맙의 존재는 유의하게 높은 Gr2+ IMAE 위험과 관련되었다.
· Gr2+ IMAE 위험은 니볼루맙 240 mg 2주 간격(Q2W) 단독요법 및 화학요법과 병용한 니볼루맙 360 mg Q3W에서 비슷하였다.
· 다음과 같은 공변량은 Gr2+ IMAE 위험과 유의한 영향을 갖지 않았다. PD-L1 상태(≥ 1% vs < 1%), 흡연 상태, 조직학(편평세포[SQ] vs 비편평세포[NSQ]), 질병 상태(재발/4기 vs 1B/2기 vs 3A기), 동부협력종양학 그룹(ECOG), 성별, 종양 크기, LDH, 알부민, 체중, 나이.

<면역원성>

1L NSCLC에서 니보+화학군 시 니볼루맙 항약물 항체(ADA) 발생률이 낮고 최대 2년의 니볼루맙 단독요법과 비슷하다고 예상되기 때문에(즉, 전체 ADA-양성 시험대상자 < 20% 및 중화 항체 시험대상자 <

5%) 중추 시험 CA209816에서 면역원성이 평가되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
[CA209816] 초기 병기 NSCLC에서 백금 이중 화학요법 대비 니볼루맙 + 이필리무맙 또는 니볼루맙 + 백금 이중 화학요법의 무작위배정, 공개 라벨, 제3상 임상시험						
3상	CA209816	무작위, 공개라벨,	절제가능이라고 여겨지고 조직학적으로 확인된 1B기(≥ 4 cm), 2기 또는 3A기 NSCLC(악성 종양 분류 [TNM] 제7판에 따름)가 있는 남성 및 여성 (≥ 18 세) 무작위배정 nivo+chemo (C군) 179 chemo (B군) 179	니볼루맙 + 화학요법(C군) 니볼루맙 360mg IV Q3W + 백금기반 이중 화학요법 최대 3 cycles 화학요법(B군) 백금기반 이중 화학요법 최대 3 cycles <백금기반 이중 화학요법> 편평 : 시스플라틴(75mg/m^2) + 젬시타빈(1000mg/m^2) 비편평 : 시스플라틴(75mg/m^2) + 페메트렉시드(500mg/m^2) 모든 조직 : 카보플라틴(AUC 5 또는 6) + 파클리탁셀(175 또는 200mg/m^2) +B군에 한함 시스플라틴(75mg/m^2) + 비노렐빈(25 또는 30 mg/m^2) 또는 도세탁셀(60 또는 75 mg/m^2)	<유효성> 일차: pCR (BIPR) EFS (BIPR) 이차: MPR (BIPR) OS TTDM (BIPR) <안전성>	병리적 완전 반응(pCR) 니보+화학군은 화학군 대비 통계적으로 유의한 pCR 개선 입증 24.0% (43/179; 95% CI: 18.0, 31.0) vs 2.2% (4/179; 95% CI: 0.6, 5.6); 오즈비: 13.94 (99% CI: 3.49, 55.75; p < 0.0001), 보정된 차이: 21.6%(99% CI: 13.0, 30.3) 무사례 생존(EFS) 니보+화학군 화학군 대비 통계적으로 유의한 EFS 개선 입증 EFS 중앙값 31.57(95% CI: 30.16, NA) vs 20.80(95% CI: 14.03, 26.71)개월; HR = 0.63(97.38% CI: 0.43, 0.91), 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0052 (통계적 유의성 기준 P 값 = 0.0262)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CA209816] 초기 병기 NSCLC에서 백금 이중 화학요법 대비 니볼루맙 + 이필리무맙 또는 니볼루맙 + 백금 이중 화학요법의 무작위배정, 공개 라벨, 제3상 임상시험

- 시험기간 : 2017.3.9~
  DBL : (interim CSR : pCR 일차분석) 2020.9.16, (Primary CSR : EFS 일차 분석) 2021.10.20
- **시험목적**

- 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR)를 통해 수술가능 병기 1B(≥ 4 cm), 2, 또는 절제가능 3A(N2) 비소세포폐암에 대해 니볼루맙 + 백금 이중 화학요법을 투여한 시험대상자의 무사건생존(EFS)을 백금 이중 화학요법을 투여한 시험대상자와 비교한다.
- 수술가능 병기 1B(≥ 4 cm), 2, 또는 절제가능 3A(N2) 비소세포폐암에 대히 니볼루맙 + 백금 이중 화학요법을 투여한 시험대상자의 병리학적 완전 반응률(pCR)을 백금 이중 화학요법을 투여한 시험대상자와 비교한다.

- **대상질환 및 피험자 수**

- 773명 등록
- 505명 무작위배정 (니보+화학군(C군) 179명, 화학군(B군) 179명, 니보+이피군(A군) 113명)
- 495명 투여 (니보+화학군(C군) 176명(98.3%), 화학군(B군) 176명(98.3%), 니보+이피군(A군) 111명(99.1%))

주요 선정기준

시험 집단은 질병이 절제가능하다고 여겨지며 조직학적으로 확인된 1B기(≥ 4 cm), 2기 또는 3A기 NSCLC(TNM 제7판에 따름)가 있는 남성 및 여성(≥ 18세)을 포함하였다. 병리적으로 비대하거나 PET/CT에서 fluorodeoxyglucose(FDG)가 집중된 것을 포함해 모든 의심되는 종격 림프절은 무작위배정 전에 추가 병리적 검체 채취가 요구되었다. 시험대상자는 동부협력종양학(ECOG) 수행 상태(PS)가 0 ~ 1 이고 고형 종양 반응평가기준(RECIST) 1.1에 따라 측정가능한 질병이 있어야 했다. 초기 병기 NSCLC에 대한 이전 화학요법이나 기타 암 요법을 받은 시험대상자, 활동성 뇌 전이 시험대상자, 활성의 또는 알려져 있거나 의심되는 자가면역 질병 시험대상자는 제외되었다.

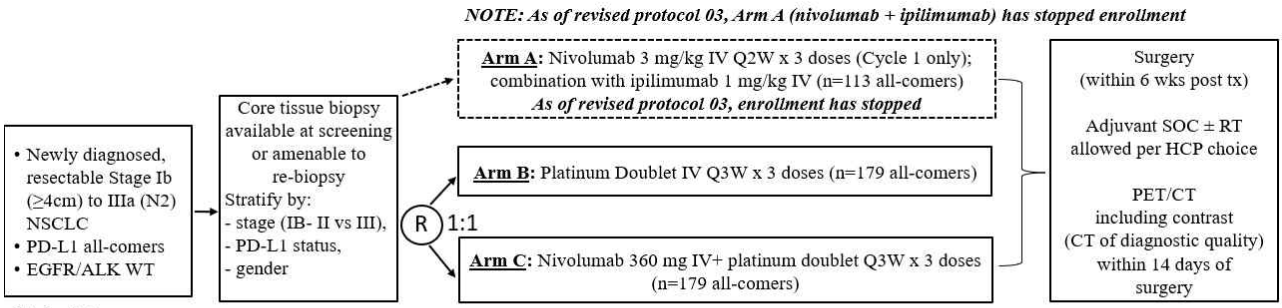
과거/병용 요법

초기 단계 NSCLC 에 대한 화학 요법 또는 기타 암 요법의 이전 투여 또는 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PDL-2, 또는 항-CTLA-4 항체 또는 T 세포 공동 조절 경로를 표적으로 하는 모든 항체를 이용한 과거 요법이 있는 시험대상자는 제외되었다.

- **시험약물**

- 대상약물 : 니볼루맙 100mg
- 병용약물 ; 이필리무맙 100mg 및 200mg, 비노렐빈 50mg, 젬시타빈 1gm, 도세탁셀 20mg 및 80mg, 페메트렉시드 500mg, 시스팔라틴 100mg, 카보플라틴 10mg, 150mg, 450mg, 파클리탁셀(탁솔) 100mg, 30mg

- **시험내용(투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)**



Endpoints
Primary: EFS and pCR rate in PD-L1 all-comers
Secondary: MPR, OS, and TTDM in PD-L1 all-comers
Exploratory: cRR in PD-L1 all-comers; pCR rate, EFS, MPR rate, OS, TTDM, and cRR by PD-L1 status. Safety, surgical feasibility, and rate of peri- and post-operative complications; PK, biomarkers, PROs
Post Surgical Assessments: CT /MRI Q12W for 2 yrs; then Q6 mos for 3 years, and every 52 weeks for 5 years thereafter until disease recurrence or PD. Independent review for pathological and radiologic response

CA209816은 절제가능(1B기[≥ 4 cm], 2기, 절제가능 3A기) NSCLC 시험대상자에서 신보조 요법으로서 니볼루맙(3 mg/kg Q2W 최대 3주기) 및 단회 1 mg/kg 이필리무맙 투여(A군; 니보+이피), 니볼루맙 360 mg 고정 용량 + 화학요법(Q3W 최대 3주기)(C군; 니보+화학), 또는 화학요법(Q3W 최대 3주기)(B군; 화학)의 공개 라벨, 무작위배정 임상시험이다. 확정적 수술 후, 시험대상자는 시험자의 재량에 따라 보조 화학요법 및/또는 방사선요법을 최대 4주기 받을 수 있었다.

원래 시험 설계(임상시험계획서 개정 02 이전)에는 2개군이 있었다. 시험대상자 동의서 서명 후, 시험대상자의 적합성이 확인되면 시험대상자는 신보조 니보+이피군(A군) 또는 신보조 화학군(B군)에 공개 방식으로(1:1 비율) 무작위배정되었다.

임상시험계획서 개정 02는 새로운 신보조 니보+화학군(C군)을 추가하였다. 이 세 번째 군이 개시되었고 각 시험기관에서 임상시험계획서 개정 02에 대한 임상시험심사위원회/독립윤리위원회(IRB/IEC)의 승인을 받으면 상호응답기술(IRT)로 해당 시험기관에서 1:1:1 무작위배정으로 변경하였다.
임상시험계획서 개정 03은 니보+이피군(A군) 무작위배정을 중단하였고 이미 니보+이피군(A군)에 무작위배정되어 있는 시험대상자는 이 시험에 남아 예정된 시험 절차를 지속하였다. 시험 목적이 무작위배정된 시험대상자에서 니보+화학과 화학을 비교하는 데 중점을 두도록 업데이트되었다.
임상시험계획서 개정 03에 따라 시험대상자는 나머지 2개군(신보조 니보+화학 또는 신보조 화학)에 1:1 비율로 무작위배정되었다.
시험 전반에서 무작위배정은 다음으로 층화되었다.
· 프로그램화 사멸 리간드 1(PD-L1) 발현(≥1% 또는 <1%/평가불가/미정)
· 질병 병기(1B/2기 vs 3A기)
· 성별

투여방법

니보+화학군(C군)

· 니볼루맙: 니볼루맙 360 mg IV 3주 간격 최대 3주기
· 화학요법: 시험자가 선택한 백금 기반 이중 화학요법(IV):
  ◦ 시스플라틴(75 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기) 및 다음 중 하나 :
    ■ 젬시타빈(1000 mg/m^2 또는 1250 mg/m^2[현지 처방 정보에 따름] 3주 주기의 제1일 및 8일, 최대 3주기)(편평 조직학)
    ■ 페메트렉시드(500 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기)(비편평 조직학)
  ◦ 카보플라틴(혈장 약물 농도-시간 곡선하면적[AUC] 5 또는 6, 3주 주기의 제1일, 최대 3주기) 및 다음:
    ■ 파클리탁셀(175 또는 200 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기)(모든 조직학)

시스플라틴에 대한 내약성이 없는 시험대상자의 경우, 사유를 문서화하였다. 시험자가 카보플라틴 함유 요법을 사용하고자 한다면, 시험자는 카보플라틴 + 파클리탁셀을 제외하고 실행하기 전에 의학 모니터의 승인을 받아야 했다.

화학군(B군)

· 시험자가 선택한 백금 기반 이중 화학요법(IV):
  ◦ 시스플라틴(75 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기) 및 다음 중 하나:
    ■ 젬시타빈(1000 mg/m2 또는 1250 mg/m2[현지 처방 정보에 따름] 3주 주기의 제1일 및 8일, 최대 3주기)(편평 조직학)
    ■ 페메트렉시드(500 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기)(비편평 조직학)
    ■ 비노렐빈(25 mg/m^2 또는 30 mg/m2[현지 처방 정보에 따름] 3주 주기의 제1일 및 8일, 최대 3주기)
    ■ 도세탁셀(60 mg/m^2 또는 75 mg/m2[현지 처방 정보에 따름] 3주 주기의 제1일, 최대 3주기)
  ◦ 카보플라틴(AUC 5 또는 6, 3주 주기의 제1일, 최대 3주기) 및 다음:
    ■ 파클리탁셀(175 또는 200 mg/m^2 3주 주기의 제1일, 최대 3주기)

시스플라틴에 대한 내약성이 없는 시험대상자의 경우, 사유를 문서화하였다. 시험자가 카보플라틴 함유 요법을 사용하고자 한다면, 시험자는 카보플라틴 + 파클리탁셀을 제외하고 실행하기 전에 의학 모니터의 승인을 받아야 했다.

B군에 허용되는 두 가지 화학요법 옵션(시스플라틴+도세탁셀 및 시스플라틴+비노렐빈)은 C군에 허용되지 않았다. 이는 C군이 임상시험계획서에 추가되었을 때 니볼루맙과 이런 화학요법을 병용하는 것에 대

해 이용할 수 있는 안전성 데이터가 없었기 때문이다. 나머지 화학요법 옵션은 B군과 C군이 동일하였다.
용량 감소는 니볼루맙 또는 이필리무맙에 허용되지 않았지만, 백금 이중 화학요법에는 허용되었다.
투여 연기는 모든 요법에 허용되었다.

• **평가변수**
- 유효성
일차 평가변수
pCR(병리적 완전 반응)(BIPR에 따름)
· pCR 비율은 BIPR에서 평가한 폐절제 조직 및 림프절에서 잔여 종양이 없는 무작위배정 시험대상자 수를 각 투여군에 무작위배정된 시험대상자 수로 나눈 값으로 정의되었다.
· 더 이상 수술에 적합하지 않은 시험대상자 또는 수술 전에 다른 항암 요법을 받았거나 수술 전에 시험을 중단하였거나(동의 철회) pCR 결과를 이용할 수 없는 시험대상자는 모두 비반응자로 계수되었다.
· pCR은 양측 1% 알파 수준으로 층화된 Cochran Mantel-Haenszel(CMH) 검정을 사용해 니보+화학군군과 화학군에 동시에 무작위배정된 시험대상자에 대해 비교하였다. 차이 및 오즈비 추정과 상응 99% CI가 CMH 방법으로 계산되고 층화 인자에 따라 보정되었다.

EFS(무사례 생존)(BIPR에 따름)
· 무작위배정 시점부터 수술이 불가능한 질병 진행, 수술 후 질병 진행 또는 재발(RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 기초) 또는 모든 원인으로 인한 사망까지의 기간으로 정의되었다.
· 진행 외 다른 사유로 수술을 받지 않은 시험대상자는 RECIST 1.1 진행 또는 사망 시점에서 사례를 보인 것으로 간주되었다.
· 일차 정의: 이후 요법을 감안해 이후 요법(임상시험계획서에서 명시한 보조요법 외) 시작일 또는 그 전 마지막 평가가능 종양 평가 시점으로 중도절단하였다.
· 이차 정의: 이후 요법으로 인한 중도절단을 포함하지 않는다.

이차 평가변수
MPR(주요병리적반응)(BIPR에 따름)
· MRP 비율은 폐 및 림프절에서 잔여 종양이 ≤ 10%인(BIPR에 따라) 무작위배정 시험대상자 수를 각 투여군에 무작위배정된 시험대상자 수로 나눈 값으로 정의되었다.

TDDM(사망 또는 원격전이까지의 시간)
· 무작위배정일부터 첫 원격 전이일 또는 원격 전이가 없는 상태에서 사망일까지의 시간으로 정의되었다.
· 원격 전이는 BICR 및 RECIST 1.1 기준을 사용해 흉부 외 새로운 병변으로 정의되었다.
· 분석 시점에 원격 전이가 없거나 사망하지 않은 시험대상자는 마지막 평가 가능 종양 평가일로 중도절단되었다.

OS
· 무작위배정일부터 모든 사유로 인한 사망일까지의 기간으로 정의되었다.
· OS는 시험대상자의 생존이 알려져 있는 마지막 날로 중도절단되었다.

탐색적 평가변수

다음 요법 차수에서 EFS(EFS2)

· 무작위배정 시점부터 다음 요법 차수 후 시험자 평가에 따라 객관적으로 문서화된 진행 시점 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간으로 정의되었다. 이차의 이후 요법의 다음 차수를 시작하였고 다음 차수에서 문서화된 진행이 없는 시험대상자는 이차의 다음 차수 요법 시작 시 사례가 있는 것으로 간주되었다. 다음 요법 차수 후 생존해 있고 진행이 없는 시험대상자는 마지막으로 알려져 있는 생존일로 중도절단되었다.

임상반응률(cRR)(BICR에 따름)

cRR은 무작위배정 시험대상자 중 확정적 수술 전 마지막 스캔에서 방사선 반응이 BICR 평가에서 RECIST 1.1 기준에 따라 완전 반응 또는 부분 반응인 시험대상자 비율로 정의되었다.

- 안전성

안전성은 탐색적 평가변수였다. 안전성 평가는 사망, 중대한 이상사례(SAE), 중단 또는 용량 조정을 야기하는 이상사례(AE), 전체 AE, 니볼루맙 및 이필리무맙 사용과 잠재적으로 관련될 수 있는 특별 임상 관심 대상 AE(즉, 선정된 AE, 면역 매개 AE[IMAE]), 임상 실험실 평가(혈액학, 혈청 화학, 간 및 갑상선 기능 검사) 및 활력징후 측정의 빈도에 기초하였다.

• 통계분석

표본 크기 및 검정력

약 350명이 2개 군(니보+화학군 및 화학)에 동시에 무작위배정되었다.

이 시험의 표본 크기는 일차 평가변수 EFS에 기초하여 계산되었으며 각각 최초 알파 배정 0.01 및 0.04로 2개의 일차 평가변수(pCR 비율[BIPR에 따름] 및 EFS[BICR에 따름])를 비교하여 설명하였다.

전체 제1형 오류(알파)는 다음과 같은 절차를 사용해 조절된다(알파 및 p값은 양측).

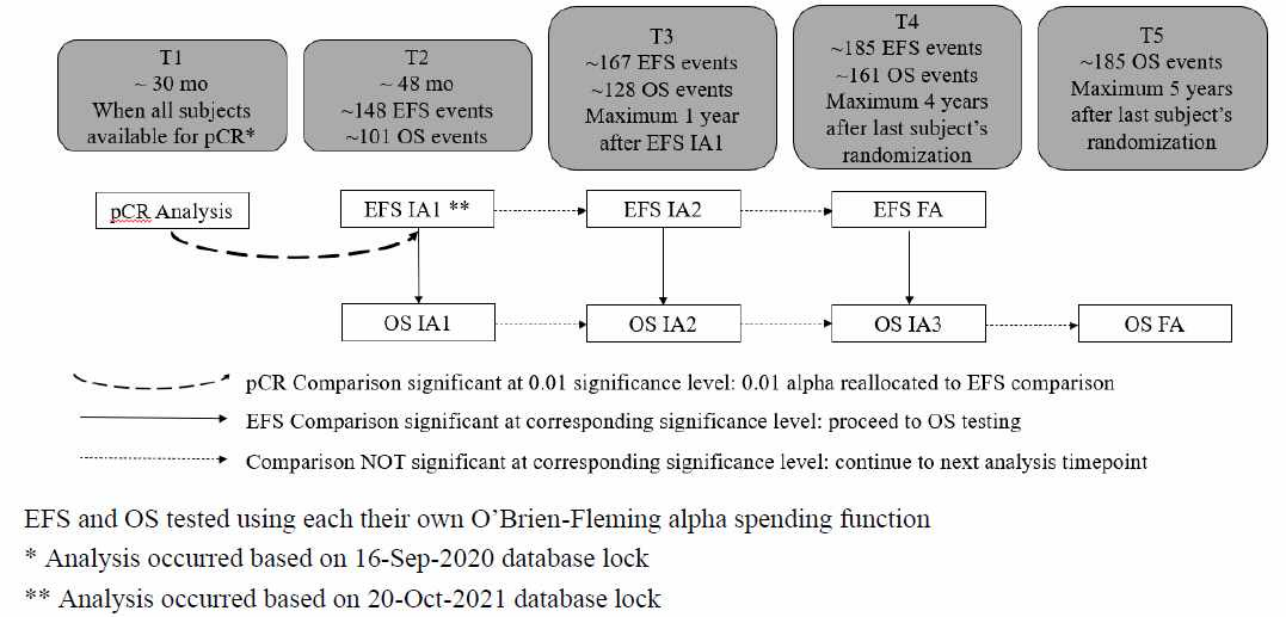
1) 일차 평가변수 pCR 비율은 1% 알파에서 검정하였다.
   a) pCR 비율이 유의하지 않다면 일차 평가변수 EFS를 4%에서 검정하였다.
   b) pCR 비율이 유의하다면 1% 알파를 EFS 일차 평가변수에 재배정하여 이를 5% 알파 수준에서 검정하였다.
2) EFS가 유의하다면 OS를 EFS와 동일한 전체 수준에서 계층적으로 검정하였다.

pCR: 화학군에서 pCR 비율 10%, 니보+화학군군에서 pCR 비율 30%를 가정하여 시험대상자 350명이 양측 제1형 오류 1%로 오즈비 3.857을 검출하는 90% 이상의 검정력을 제공할 것이다.

EFS: 총 185례의 EFS 사례는 148례(최종 분석에 요구되는 사례의 80%) 및 167례(최종 분석에 요구되는 사례의 90%) 발생 후 2번의 중간 분석이 있는 전체 양측 5% 유의 수준의 순차 검정 절차가 82% 검정력을 갖도록 하며 두 군 간 위험비(HR) = 0.65를 가정한다. EFS의 IA1은 사례에 기반하여 유발되었다(148례 이상; 2021년 10월 20일 DBL). 중간 및 최종 EFS 분석에서 중단 경계는 Lan-DeMets 알파 소비 함수와 O'Brien-Fleming 경계를 사용해 정확한 사례 수에 기초하여 도출되었다.

OS: 총 185례의 OS 사례는 무작위배정된 358명에서 약 101, 128, 161례(최종 분석에 요구되는 사례의 55%, 69%, 87%) 후 3번의 중간 분석을 실시한 전체 양측 5% 유의 수준의 순차적 검정 절차가 82% 검정력을 갖게 하며 OS 시간 중앙값이 화학군에서 54개월, 니보+화학군에서 83개월이라는 지수 분포를 가정하였다(목표 HR = 0.65에 해당). 분석이 1:1:1 무작위배정 시작 후 약 48개월(EFS IA1), 58개월(EFS IA2), 73개월(EFS 최종 분석[FA]), 86개월(OS FA)에 이루어질 것으로 예상되었다. 이런 중간 분석 시점은 EFS

사례 수에 기초해 유발된다. 하지만, EFS가 OS 보다 먼저 유의성을 보이는 경우(해당됨), 공식적인 나머지 OS 분석은 OS 사례 수에 따라 유발된다(IA2는 약 128례 OS 사례[69% 정보 분율] 또는 EFS IA1 후 1년 중 먼저 발생하는 시점, OS 중간 분석 3[IA3]의 경우, 161례 OS 사례 또는 마지막 시험대상자의 무작위배정 후 4년). 이 상황에서 장기간 관찰 시 관찰될 수 있는 잠재적인 사례 발생 속도 감소와 이로 인해 합당한 기간 내에 분석이 이루어지지 못할 수 있다는 점을 감안하여 185번째 사례가 마지막 시험대상자의 무작위배정 후 5년 내에 발생하지 않는다면 마지막 OS 분석을 이 때 실시한다. 이런 경우 FA 경계를 실제로 업데이트된 최종 사례 수에 기초하여 재계산한다.
EFS의 첫 중간 분석(IA1)에서 EFS 분석이 사전에 규정된 유의성 경계를 지났기 때문에 DMC에서 OS 공식 검정을 실시하였다. 하지만, p-값이 유의성 경계를 지나지 않았고 IA2에서(OS 128례 발생 시 또는 IA1 이후 1년째) DMC가 OS를 다시 검정할 것이다.



EFS and OS tested using each their own O'Brien-Fleming alpha spending function
* Analysis occurred based on 16-Sep-2020 database lock
** Analysis occurred based on 20-Oct-2021 database lock

• 결과(도표화 자료 등)
동시에 무작위배정된 니보+화학군 및 화학군에서 최소 추적관찰 기간은 21.0개월이었고 추적관찰 기간 중앙값은 29.5개월이었다. 니보+이피군에서 최소 추적관찰 기간은 25.2개월이었고 추적관찰 기간 중앙값은 37.7개월이었다.
DBL(2021년 10월 20일) 당시 투여받은 모든 시험대상자가 신보조 시험 요법을 받은 지 18개월이 넘었다. 대부분의 시험대상자가 신보조 요법 과정을 완료하였다(니보+화학군 및 화학군에서 각각 투여받은 시험대상자의 93.8% 및 84.7%). 시험약 독성으로 인해 신보조 요법 기간을 완료하지 않은 시험대상자 비율은 두 군 간에 비슷하였다: 니보+화학군(5.7%) 및 화학군(6.8%). 질병 진행으로 인해 신보조 요법 기간을 완료하지 않은 시험대상자 비율은 낮았다: 니보+화학군(0.6%) 및 화학군(1.1%).

<u>신보조 요법 후 확정적 수술</u>
신보조 요법 후, 니보+화학 군에 동시에 무작위배정된 149명(83.2%)과 화학군에 동시에 무작위배정된 135명(75.4%)은 확정적 수술을 받을 수 있었다. 확정적 수술은 니보+화학군 28명(15.6%)과 화학군 37명(20.7%)에서 취소되었다.
동시에 무작위배정되었고 확정적 수술이 취소된 시험대상자(니보+화학군 n = 28 및 화학군 n = 37) 중, 니보+화학군과 화학군의 수술 취소 사유는 각각 AE(2명[7.1%] 및 1명[2.7%]), 질병 진행(12명[42.9%] 및 17명[45.9%]), 및 "기타" 사유(14명[50.0%] 및 19명[51.4%])였다(표 1.2.3-1). "기타" 사유로 취소된 수

술은 AE 및 임상적 또는 방사선학적 질병 진행 외 모든 사유를 포함한다. 시험자가 제공한 자유 서술 사유는 시험대상자의 수술 거부, 좋지 않은 폐기능, 의학팀이 판단하기에 절제 불가인 종양(질병 진행 증거 없이) 등이었다.

선택적 보조 화학 또는 방사선요법

임상시험계획서에 따라(시험자의 판단에 따라) 수술 후 선택적 보조 화학 또는 방사선요법이 허용되었다.

- 보조 전신 화학요법(1~4주기)은 니보+화학군 26명(14.8%)과 화학군 44명(25.0%)이 투여 받았다.
- 보조 방사선요법은 니보+화학군 14명(8.0%)과 화학군 17명(9.7%)이 투여 받았다.
- 보조 요법(전신 화학 및/또는 방사선요법)은 니보+화학군 35명(19.9%)과 화학군 56명(31.8%)이 투여 받았다.

<인구학적 정보>

인구통계 및 베이스라인 특징은 요법군간 비슷하였고 대체로 절제가능 NSCLC 집단을 대표한다.

Table 5.3.1-1: Demographic Characteristics - All Randomized Subjects

	Arm A: Nivo + Ipi N = 113	Arm C: Nivo + Chemo N = 179	Arm B: Chemo (Concurrent) N = 179	Total N = 505
AGE (YEARS)				
N	113	179	179	505
MEAN	63.1	64.1	63.6	63.7
MEDIAN	64.0	64.0	65.0	64.0
MIN , MAX	34 , 83	41 , 82	34 , 84	34 , 86
Q1 , Q3	58.0 , 70.0	58.0 , 70.0	59.0 , 70.0	59.0 , 70.0
SD	9.4	7.8	8.9	8.6
AGE CATEGORIZATION 1 (%)				
< 65	62 (54.9)	93 (52.0)	83 (46.4)	254 (50.3)
>= 65	51 (45.1)	86 (48.0)	96 (53.6)	251 (49.7)
>= 65 AND < 75	40 (35.4)	75 (41.9)	83 (46.4)	211 (41.8)
>= 75 AND < 85	11 (9.7)	11 (6.1)	13 (7.3)	39 (7.7)
>= 85	0	0	0	1 (0.2)
SEX (%)				
MALE	73 (64.6)	128 (71.5)	127 (70.9)	349 (69.1)
FEMALE	40 (35.4)	51 (28.5)	52 (29.1)	156 (30.9)
RACE (%)				
WHITE	64 (56.6)	89 (49.7)	80 (44.7)	261 (51.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (3.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	13 (2.6)
ASIAN	41 (36.3)	86 (48.0)	93 (52.0)	223 (44.2)
ASIAN INDIAN	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
CHINESE	20 (17.7)	44 (24.6)	53 (29.6)	118 (23.4)
JAPANESE	16 (14.2)	33 (18.4)	35 (19.6)	86 (17.0)
ASIAN OTHER	5 (4.4)	8 (4.5)	5 (2.8)	18 (3.6)
OTHER	4 (3.5)	0	3 (1.7)	8 (1.6)
GEOGRAPHIC REGION (%)				
NORTH AMERICA	46 (40.7)	41 (22.9)	50 (27.9)	157 (31.1)
EUROPE	15 (13.3)	41 (22.9)	25 (14.0)	90 (17.8)
ASIA	41 (36.3)	85 (47.5)	92 (51.4)	220 (43.6)
REST OF THE WORLD	11 (9.7)	12 (6.7)	12 (6.7)	38 (7.5)

Subjects in Arm B randomized in the initial protocol (and not included in the concurrently randomized Arm B; N = 34) are included in Total.

	Number of Subjects (%)			
	Arm A: Nivo + Ipi N = 113	Arm C: Nivo + Chemo N = 179	Arm B: Chemo (Concurrent) N = 179	Total N = 505
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY (CRF) (A)				
STAGE IA	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
STAGE IB	6 (5.3)	10 (5.6)	8 (4.5)	27 (5.3)
STAGE IIA	18 (15.9)	30 (16.8)	32 (17.9)	89 (17.6)
STAGE IIB	18 (15.9)	25 (14.0)	22 (12.3)	69 (13.7)
STAGE IIIA	71 (62.8)	113 (63.1)	115 (64.2)	316 (62.6)
STAGE IIIB	0	0	0	1 (0.2)
STAGE IV	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
CELL TYPE AT STUDY ENTRY				
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	55 (48.7)	87 (48.6)	95 (53.1)	253 (50.1)
NON-SQUAMOUS CELL CARCINOMA	58 (51.3)	92 (51.4)	84 (46.9)	252 (49.9)
ADENOCARCINOMA	58 (51.3)	86 (48.0)	84 (46.9)	245 (48.5)
LARGE CELL CARCINOMA	0	2 (1.1)	0	3 (0.6)
OTHER	0	4 (2.2)	0	4 (0.8)
TOBACCO USE				
NEVER SMOKER	14 (12.4)	19 (10.6)	20 (11.2)	56 (11.1)
CURRENT/FORMER	99 (87.6)	160 (89.4)	158 (88.3)	448 (88.7)
UNKNOWN	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
BASELINE ECOG PS				
0	73 (64.6)	124 (69.3)	117 (65.4)	332 (65.7)
1	39 (34.5)	55 (30.7)	62 (34.6)	172 (34.1)
> 1	1 (0.9)	0	0	1 (0.2)
BASELINE WEIGHT (KG)				
N	113	179	179	505
MEAN	72.83	71.21	68.55	71.03
MEDIAN	69.00	68.10	67.20	68.50
MIN, MAX	45.0 , 168.5	40.4 , 147.9	35.7 , 114.6	35.7 , 168.5
SD	17.42	15.80	13.94	15.80
TIME FROM CURRENT DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (MONTHS)				
N	113	179	179	505
MEAN	1.41	1.27	1.24	1.32
MEDIAN	1.25	1.05	1.08	1.12
MIN, MAX	0.0 , 4.9	0.0 , 9.1	0.0 , 3.7	0.0 , 9.1
SD	0.81	0.89	0.72	0.84
TIME FROM CURRENT DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (%)				
< 1 MONTHS	40 (35.4)	85 (47.5)	82 (45.8)	217 (43.0)
1 - < 2 MONTHS	49 (43.4)	68 (38.0)	72 (40.2)	202 (40.0)
2 - < 3 MONTHS	19 (16.8)	23 (12.8)	18 (10.1)	69 (13.7)
3 - < 4 MONTHS	4 (3.5)	2 (1.1)	7 (3.9)	14 (2.8)
4 - < 5 MONTHS	1 (0.9)	0	0	1 (0.2)
>= 5 MONTHS	0	1 (0.6)	0	2 (0.4)
PD-L1 (CLINICAL DATABASE)				
< 1%	49 (43.4)	78 (43.6)	77 (43.0)	215 (42.6)
>= 1%	60 (53.1)	89 (49.7)	89 (49.7)	259 (51.3)
1-49%	37 (32.7)	51 (28.5)	47 (26.3)	153 (30.3)
>= 50%	23 (20.4)	38 (21.2)	42 (23.5)	106 (21.0)
NOT EVALUABLE	4 (3.5)	12 (6.7)	13 (7.3)	31 (6.1)
TUMOR TISSUE TMB				
>=12.3 MUT/MB	25 (22.1)	39 (21.8)	37 (20.7)	105 (20.8)
< 12.3 MUT/MB	35 (31.0)	49 (27.4)	53 (29.6)	145 (28.7)
NOT EVALUABLE	7 (6.2)	13 (7.3)	8 (4.5)	33 (6.5)
NOT REPORTED (B)	46 (40.7)	78 (43.6)	81 (45.3)	222 (44.0)

(A) TNM 7th edition used for classification.

<유효성>

Table 7.1-1: Summary of Efficacy - All Concurrently Randomized Subjects in the Nivo + Chemo (Arm C) and Chemo (Arm B) Arms (20-Oct-2021 Database Lock)

	Nivo + Chemo (Arm C) N = 179	Chemo (Arm B) N = 179
EFS per BICR (1° Definition; Primary Endpoint)		
Events, n (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
Median EFS (95% CI), mo.[a]	31.57 (30.16, N.A.)	20.80 (14.03, 26.71)
HR (97.38% CI)[b]	0.63 (0.43, 0.91); p = 0.0052[c]	
(95% CI)	(0.45, 0.87)	
EFS Rates (95% CI), %[a]		
At 12 months	76.1 (68.8, 81.9)	63.4 (55.3, 70.4)
At 24 months	63.8 (55.7, 70.9)	45.3 (37.0, 53.2)
pCR[d] per BIPR (Primary Endpoint; *unchanged from the 08-Sep-2020 database lock*)		
N responders (%)	43 (24.0)	4 (2.2)
95% CI[f]	(18.0, 31.0)	(0.6, 5.6)
Difference, %[f,g]	21.6	
99% CI	(13.0, 30.3)	
95% CI	(15.1, 28.2)	
Estimate of odds ratio[g,h]	13.94[i]	
99% CI	(3.49, 55.75)	
95% CI	(4.86, 40.02)	
MPR[d] per BIPR (Secondary Endpoint; *unchanged from the 08-Sep-2020 database lock*)		
N responders (%)	66 (36.9)	16 (8.9)
95% CI[e]	(29.8, 44.4)	(5.2, 14.1)
Difference (95% CI) %[f,g]	27.9 (19.6, 36.1)	
Estimate of odds ratio (95% CI)[g,h]	5.70 (3.16, 10.26)	
TTDM per BICR (Secondary Endpoint)		
Events, n (%)	45 (25.1)	75 (41.9)
Median TTDM (95% CI), mo.[a]	Not reached (36.60, NA)	26.71 (22.41, NA)
HR (95% CI)[b]	0.53 (0.36, 0.77)	
TTDM Rates (95% CI)		
At 12 months	85.7 (79.4, 90.2)	76.0 (68.8, 81.8)
At 24 months	75.8 (68.3, 81.7)	57.1 (48.8, 64.6)

	Nivo + Chemo (Arm C) N = 179	Chemo (Arm B) N = 179
EFS2 per Investigator (Exploratory Endpoint)		
Events, n (%)	42 (23.5)	70 (39.1)
Median EFS2 (95% CI), mo.[a]	Not reached (NA, NA)	Not reached (27.40, NA)
HR (95% CI)[b]	0.54 (0.37, 0.80)	

[a] Based on Kaplan-Meier Estimates

[b] HR of Arm C to concurrent Arm B from a Cox Model stratified by: PD-L1 status (≥ 1% vs < 1%/not evaluable/indeterminate), disease stage (IB/II vs IIIA), and sex (male vs female) as entered into the IRT.

[c] Log-rank test stratified by the same factors as used in the Cox proportional hazard model. The p-value threshold for statistical significance was 0.0262.

[d] Subjects without samples for evaluation were counted as non-responders.

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

[f] Strata adjusted difference (Arm C - Concurrent Arm B) based on the CMH method of weighting.

[g] Stratified by PD-L1 (≥ 1% vs < 1%/unevaluable/indeterminate), disease stage (IB/II vs IIIA), and sex (male vs female) as entered into the IRT.

[h] Strata adjusted odds ratio (Arm C over Concurrent Arm B) the Mantel-Haenszel method.

[i] p < 0.0001 (2-sided p-value for pCR from stratified CMH test) reported in the CA209816 Interim CSR.[1]

Database lock: 20-Oct-2021. Minimum follow-up was 21.0 months.

일차 목적:

무사례 생존(EFS)

사전에 규정된 EFS의 첫 중간 분석 결과(데이터베이스 잠금: 2021년 10월 20일)에 기초하여 동시에 무작위배정된 시험대상자에서 화학군에 비해 니보+화학군은 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 BICR에 따른 EFS(일차 정의) 개선을 입증하였다: EFS 중앙값 31.57(95% CI: 30.16, NA) vs 20.80(95% CI: 14.03, 26.71)개월; HR = 0.63(97.38% CI: 0.43, 0.91), 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0052였다. 이 중간 분석 시 통계적 유의성에 대한 p값 기준은 0.0262였다.

pCR

BIPR에 따른 pCR의 최종 분석(DBL: 2020년 9월 16일)을 통해 동시에 무작위배정된 시험대상자에서 니보+화학군은 화학군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 BIPR에 따른 병리적 완전 반응(pCR)의 개선을 입증하였다: 24.0% (43/179; 95% CI: 18.0, 31.0) vs 2.2% (4/179; 95% CI: 0.6, 5.6); 오즈비: 13.94 (99% CI: 3.49, 55.75), p < 0.0001; CMH 방법에 기초한 계층 조정 차이: 21.6%(99% CI: 13.0, 30.3).

이차 목적:

MPR

2020년 9월 16일 DBL에 기초하여 BIPR에 따른 주요 MPR 비율은 니보+화학군에서 화학군보다 높았으며 중복 CI가 없었다: 36.9% (95% CI: 29.8, 44.4) vs 8.9% (95% CI: 5.2, 14.1); 층화 오즈비 5.70(95% CI: 3.16, 10.26).

사망 또는 원격 전이까지의 시간(TTDM)

BICR에 따른 TTDM은 니보+화학군에서 화학군 대비 길었다(중앙값 미도달 vs 26.71개월; HR = 0.53;

95% CI: 0.36, 0.77).

탐색적 목적

다음 요법 차수에서 무사례 생존(EFS2)

동시에 무작위배정된 시험대상자에서 시험자에 따른 EFS2는 니보+화학군이 화학군보다 길었다: HR = 0.54(95% CI: 0.37, 0.80).

동시에 무작위배정된 시험대상자에서 시험자에 따른 EFS2 중앙값은 니보+화학군과 화학군 모두에서 도달되지 않았다.

이후 요법을 받은 시험대상자 비율은 니보+화학군에서 화학군 단독보다 낮았다(각각 21.2% vs 43.6%). 이후 전신 요법을 받은 시험대상자 비율(각각 17.3% vs 36.3%)과 이후 면역요법을 받은 시험대상자 비율(각각 5.6% vs 23.5%)도 니보+화학군에서 화학군 단독보다 낮았다). 화학군에서 더 많은 시험대상자가 이후 요법을 받았지만 EFS2는 니보+화학군에서 화학군보다 바람직했다.

임상반응률(cRR)

수술 전 cRR은 니보+화학군에서 화학군보다 높았다: 53.6% (N = 96/179; 95% CI: 46.0, 61.1) vs 37.4% (N = 67/179; 95% CI: 30.3, 45.0).

수술 전 임상 병기 감소

수술 전 임상 병기 감소 비율은 니보+화학군 시험대상자에서 화학군 시험대상자에 비해 수치적으로 높았다(각각 30.7% vs 23.5%).

확정적 수술 결과

신보조 요법 후, 니보+화학군에 동시에 무작위배정된 149명(83.2%)과 화학군에 동시에 무작위배정된 135명(75.4%)은 확정적 수술을 받을 수 있었다.

수술을 받은 시험대상자 중 R0 절제(현미경적 질병 없음) 비율은 니보+화학군에서 83.2%, 화학군에서 77.8%였다.

<EFS 상세>

동시에 무작위배정된 시험대상자에서 니보+화학군은 화학군 대비 통계적으로 유의한 BICR에 따른 EFS(일차 정의) 개선을 입증하였다: HR = 0.63(97.38% CI: 0.43, 0.91); 층화된 로그 순위 검정 p값 = 0.0052.

EFS 중앙값은 니보+화학군에서 화학군보다 길었다: 각각 31.57(95% CI: 30.16, NA) vs 20.80(95% CI: 14.03, 26.71)개월.

EFS 비율은 니보+화학군에서 화학군보다 높았다:

· 12개월: 각각 76.1%(95% CI: 68.8, 81.9) vs 63.4%(95% CI: 55.3, 70.4)

· 24개월: 각각 63.8%(95% CI: 55.7, 70.9) vs 45.3%(95% CI: 37.0, 53.2)

EFS 사례는 니보+화학군에서 64/179례(35.8%), 화학군에서 87/179례(48.6%)였다.

· 니보+화학군과 화학군에서 가장 흔한 사례 유형은 수술 후 진행/재발(국소 재발 각각 13.4% 및 15.6%, 원격 재발 각각 7.8% 및 14.0%)이었다. 국소 및 원격 재발은 니보+화학군의 1명(0.6%)과 화학군의 3명(1.7%)에서 보고되었다.

· 니보+화학군의 115/179명(64.2%)과 화학군의 92/179명(51.4%)이 DBL에서 BICR에 따른 EFS에 대해 중도절단되었다.

· 중도절단의 가장 흔한 사유는 시험대상자가 시험을 지속하고 있는 것이었다: 니보+화학군에서 97명(54.2%) 및 화학군에서 66명(36.9%).

C군(니보+화학군) 및 B군(화학군)에 동시에 무작위배정된 시험대상자에 대한 EFS 민감도 분석

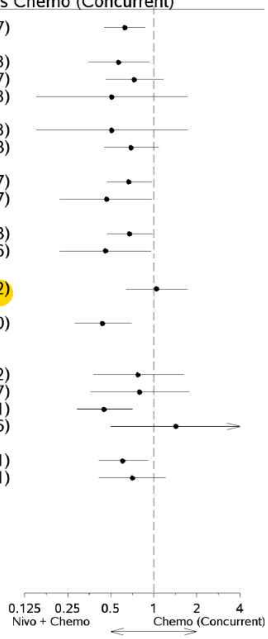
· EFS의 민감도 분석 결과는 일차 분석과 일치하였다.
  - CRF(IRT가 아님)에 따른 베이스라인 층화 인자를 사용한 분석: HR = 0.64(95% CI: 0.46, 0.89)
  - EFS 사례 발생 전 종양 평가 누락을 감안한 분석; EFS 사례 발생 전 2번 이상 방문이 누락된 시험대상자의 경우, EFS가 EFS 사례 전 마지막 종양 평가 시 중도절단되었다. HR = 0.66(95% CI: 0.47, 0.92).
  - 비층화 Cox 모델을 사용한 분석: HR = 0.63(95% CI: 0.45, 0.87)
· max-combo 검정을 사용한 BICR에 따른 EFS의 민감도 분석은 로그 순위 검정을 사용한 일차 분석과 일치하였다: 니보+화학군 vs 화학군에 대한 p값 = 0.0038).
· 이후 항암요법 사용 시 중도절단을 적용하지 않은 이차 EFS 정의를 사용한 BICR에 따른 EFS의 분석: HR = 0.63; 97.38% CI: 0.44, 0.89; 이 분석은 일차 EFS 정의를 사용한 분석과 일치하였다.
· 시험자 평가에 따른 EFS(일차 정의)는 BICR 일차 분석과 일치하는 결과를 보였다(EFS 중앙값 41.56 vs 20.67개월; HR= 0.53[95% CI: 0.38, 0.74]).
  - 동시에 무작위배정된 시험대상자에서 BICR 및 시험자 EFS 평가(일차 정의)의 일치도가 높았다(95.7%).
· 수술 전 BICR 진행을 고려한 EFS 분석은 일차 분석과 일치하였다(HR = 0.62[95% CI: 0.45, 0.86]).
· 화학군에는 2가지 화학 요법이 허용되었지만 니보+화학군에서는 허용되지 않았다. 동시에 무작위배정된 화학군에서 28명(15.9%)이 시스플라틴 + 도세탁셀을 투여 받았고, 12명(6.8%)이 시스플라틴 + 비노렐빈을 투여받았다. 또한, 1명이 비노렐빈 + 카보플라틴을 투여 받았고, 1명이 도세탁셀 + 카보플라틴을 투여 받았다.
  - 민감도 분석으로서 EFS가 두 군에서 이용할 수 있는 화학요법을 받은 니보+화학군(n = 179)과 화학군 시험대상자(n = 134)를 비교하여 평가되었다. 그 결과는 일차 분석과 일치하였다(보정된 HR = 0.57; 95% CI: 0.41, 0.81).
· 임상시험계획서에 따른 보조 전신 화학요법은 선택적이며 니보+화학군 26명(14.8%)과 화학군 44명(25.0%)이 투여 받았다. 전신 보조 화학요법 투여(시간 의존적 공변량으로서)에 대해 보정된 BICR에 따른 EFS(일차 정의) 분석 결과는 니보+화학군이 화학군보다 바람직했다(보정된 HR = 0.65; 95% CI: 0.47, 0.90).
· 화학군 대비 니보+화학군의 EFS 결과는 임상시험계획서 개정 02에 따른 결과(HR = 0.67; 95% CI: 0.40, 1.10) 및 A군이 종결된 임상시험계획서 개정 02(HR = 0.61; 95% CI: 0.39, 0.94) 이후를 포함해 무작위배정 기간에 따라 일관되었다.

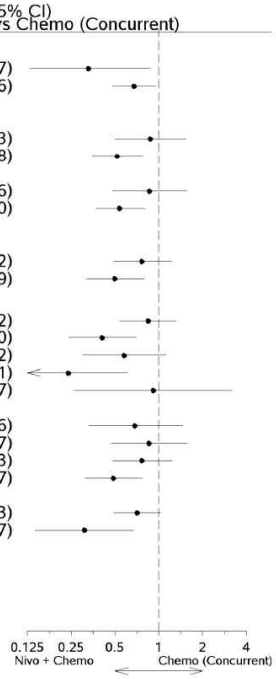
하위군 분석

질병 병기, 조직학, 성별 및 PD-L1 발현 등 사전에 정의된 하위군 대부분에서 EFS HR은 화학군 대비 니보+화학군에서 바람직했다(HR 점추정치 < 1).

Figure 7.2.1-1: Treatment Effect on Event Free Survival per BICR, Primary Definition in Pre-Defined Subsets - All Concurrently Randomized Subjects in Arm C (Nivo+Chemo) and Arm B (Chemo)

	N	Arm C: Nivo + Chemo N of events (N of subjects)	Arm C: Nivo + Chemo mEFS (95% CI)	Arm B: Chemo (Concurrent) N of events (N of subjects)	Arm B: Chemo (Concurrent) mEFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs Chemo (Concurrent)
Overall	358	64(179)	31.57 (30.16, N.A.)	87(179)	20.80 (14.03, 26.71)	0.63 (0.45, 0.87)
Age Categorization						
< 65	176	28(93)	N.A. (31.57, N.A.)	40(83)	20.80 (14.03, N.A.)	0.57 (0.35, 0.93)
>= 65 and < 75	158	32(75)	30.16 (22.21, N.A.)	39(83)	22.70 (11.27, N.A.)	0.73 (0.46, 1.17)
>= 75 and < 85	24	4(11)	30.49 (5.13, 30.49)	8(13)	10.25 (5.32, N.A.)	0.51 (0.15, 1.73)
>= 85	0	0(0)		0(0)		
>= 75	24	4(11)	30.49 (5.13, 30.49)	8(13)	10.25 (5.32, N.A.)	0.51 (0.15, 1.73)
>= 65	182	36(86)	30.16 (23.36, N.A.)	47(96)	18.40 (10.64, 31.80)	0.70 (0.45, 1.08)
Sex (IRT)						
Male	255	53(128)	30.65 (22.21, N.A.)	66(127)	16.92 (13.80, 24.94)	0.67 (0.47, 0.97)
Female	103	11(51)	N.A. (30.49, N.A.)	21(52)	31.80 (13.86, N.A.)	0.47 (0.22, 0.97)
Sex (CRF)						
Male	255	53(128)	30.65 (20.01, N.A.)	66(127)	16.92 (13.80, 24.94)	0.68 (0.47, 0.98)
Female	103	11(51)	N.A. (30.49, N.A.)	21(52)	31.80 (13.86, N.A.)	0.46 (0.22, 0.96)
Race						
White	169	34(89)	31.57 (20.01, N.A.)	29(80)	31.80 (20.90, N.A.)	1.05 (0.64, 1.72)
Black or African American	7	1(4)	N.A. (3.35, N.A.)	3(3)	9.26 (2.56, 12.85)	
Asian	179	29(86)	N.A. (30.16, N.A.)	53(93)	16.53 (10.84, 22.41)	0.44 (0.28, 0.70)
Other	3	0(0)		2(3)	10.84 (0.66, N.A.)	
Region						
North America	91	12(41)	N.A. (25.10, N.A.)	19(50)	N.A. (12.85, N.A.)	0.78 (0.38, 1.62)
Europe	66	15(41)	31.57 (13.44, N.A.)	10(25)	21.06 (10.25, N.A.)	0.80 (0.36, 1.77)
Asia	177	29(85)	N.A. (30.16, N.A.)	52(92)	16.53 (10.84, 22.70)	0.45 (0.29, 0.71)
Rest of the World	24	8(12)	19.47 (2.40, N.A.)	6(12)	26.22 (9.63, N.A.)	1.44 (0.50, 4.16)
Baseline ECOG Performance Status						
0	241	42(124)	N.A. (30.16, N.A.)	53(117)	22.70 (16.62, N.A.)	0.61 (0.41, 0.91)
1	117	22(55)	30.49 (14.62, N.A.)	34(62)	14.00 (9.76, 26.22)	0.71 (0.41, 1.21)
>1	0	0(0)		0(0)		
Tobacco Use						
Never Smoked	39	6(19)	N.A. (5.65, N.A.)	15(20)	10.41 (7.66, 20.80)	0.33 (0.13, 0.87)
Current/Former	318	58(160)	31.57 (30.16, N.A.)	72(158)	22.41 (15.67, N.A.)	0.68 (0.48, 0.96)
Unknown	1	0(0)		0(1)	N.A.	
Disease Stage at Study Entry (IRT)						
Stage IB/II	135	24(69)	N.A. (27.79, N.A.)	26(66)	N.A. (16.79, N.A.)	0.88 (0.50, 1.53)
Stage IIIA	223	40(110)	31.57 (26.55, N.A.)	61(113)	15.67 (10.84, 22.70)	0.52 (0.35, 0.78)
Disease Stage at Study Entry (CRF)						
Stage IB/II	127	21(65)	N.A. (27.79, N.A.)	24(62)	N.A. (16.79, N.A.)	0.87 (0.48, 1.56)
Stage IIIA	228	43(113)	31.57 (26.55, N.A.)	62(115)	15.67 (10.84, 22.70)	0.54 (0.37, 0.80)
Other	3	0(1)	N.A.	1(2)	1.64 (N.A., N.A.)	
Cell Type at Study Entry						
Squamous Cell Carcinoma	182	33(87)	30.65 (20.01, N.A.)	43(95)	22.70 (11.47, N.A.)	0.77 (0.49, 1.22)
Non-Squamous	176	31(92)	N.A. (27.79, N.A.)	44(84)	19.65 (13.80, 26.22)	0.50 (0.32, 0.79)
PD-L1 Status (Clinical Database)						
< 1%	155	37(78)	25.10 (14.62, N.A.)	41(77)	18.40 (13.86, 26.22)	0.85 (0.54, 1.32)
>= 1%	178	21(89)	N.A.	41(89)	21.06 (11.47, N.A.)	0.41 (0.24, 0.70)
1-49%	98	15(51)	N.A. (27.79, N.A.)	21(47)	26.71 (11.47, N.A.)	0.58 (0.30, 1.12)
>= 50%	80	6(38)	N.A.	20(42)	19.65 (8.18, N.A.)	0.24 (0.10, 0.61)
Indeterminate/Not Evaluable	25	6(12)	22.21 (7.20, 31.57)	5(13)	13.93 (5.32, N.A.)	0.92 (0.26, 3.17)
Tumor Tissue TMB						
>= 12.3 Mut/Mb	76	12(39)	N.A. (14.75, N.A.)	16(37)	22.41 (13.40, N.A.)	0.69 (0.33, 1.46)
< 12.3 Mut/Mb	102	19(49)	30.49 (19.38, N.A.)	24(53)	26.71 (16.62, N.A.)	0.86 (0.47, 1.57)
Overall Evaluable	178	31(88)	N.A. (26.55, N.A.)	40(90)	26.71 (16.92, N.A.)	0.77 (0.48, 1.23)
Not Evaluable/Not Reported	180	33(91)	31.57 (25.10, N.A.)	47(89)	14.03 (10.05, 22.70)	0.49 (0.31, 0.77)
Type of Platinum Therapy						
Cisplatin	258	49(124)	N.A. (25.10, N.A.)	65(134)	20.90 (15.67, N.A.)	0.71 (0.49, 1.03)
Carboplatin	72	11(39)	N.A. (30.49, N.A.)	19(33)	10.64 (7.56, 26.71)	0.31 (0.14, 0.67)
Switching from Cis. to Carbo.	21	4(12)	30.65 (5.13, 30.65)	3(9)	N.A. (5.29, N.A.)	
Not Reported	7	0(4)	N.A.	0(3)	N.A.	





HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.

층화 인자 하위군에 따른 EFS:

PD-L1 상태 (< 1%, ≥ 1%, 1-49%, ≥ 50%): PD-L1 발현에 따른 하위군에서 화학군 대비 니보+화학군의 유익성이 관찰되었다. 하지만, 화학군 대비 니보+화학군의 유익성 정도가 다음과 같이 PD-L1 발현 수준 증가에 따라 증가했다.

· PD-L1 < 1%: HR = 0.85(95% CI: 0.54, 1.32)

· PD-L1 ≥ 1%: HR = 0.41(95% CI: 0.24, 0.70)

· PD-L1 1~49%: HR = 0.58(95% CI: 0.30, 1.12)
· PD-L1 ≥ 50%: HR = 0.24(95% CI: 0.10, 0.61)

시험 등록 시 질병 병기: 질병 병기(3A vs. 1B/2기)에 따른 하위군에서 화학군 대비 니보+화학군의 유익성이 관찰되었다. 하지만, 3A기 질병 시험대상자에서 1B/2기 질병 시험대상자에 비해 화학군 대비 니보+화학군의 유익성 정도가 높았다. 시험대상자당 EFS 사례 수는 1B/2기 질병 시험대상자(니보+화학군에서 21/65; 화학군에서 24/62)에서 3A기 질병 시험대상자(니보+화학군에서 43/113; 화학군에서 62/115)에 비해 적었다.
· CRF에 따른 1B/2기: HR = 0.87(95% CI: 0.48, 1.56)
· CRF에 따른 3A기: HR = 0.54(95% CI: 0.37, 0.80)

성별: 남성 및 여성 시험대상자 모두에서 화학군 대비 니보+화학군의 유익성이 관찰되었다.
· IRT에 따른 남성: HR = 0.67(95% CI: 0.47, 0.97)
· IRT에 따른 여성: HR = 0.47(95% CI: 0.22, 0.97)

병기 및 PD-L1 모두에 따른 EFS의 탐색적 사후 분석
화학군 대비 니보+화학군의 유익성이 PD-L1 ≥ 1%인 초기 병기 시험대상자(1B/2A기)에서 PD-L1 ≥ 1% 및 PD-L1 < 1%인 후기 병기 시험대상자(3A기)에서 관찰되었다. 일부 하위군은 작아 사례 수가 적어 CI가 넓었다.

Table 7.2.1-1: EFS by Stage (IB/II and IIIA) and PD-L1 (< 1% and ≥ 1%) - All Concurrently Randomized subjects in Arms C (Nivo+Chemo) and B (Chemo)

	PD-L1 < 1%		PD-L1 ≥ 1%	
	Nivo+Chemo	Chemo	Nivo+Chemo	Chemo
Stage IB/II	N = 28	N = 28	N = 32	N = 33
Events, n (%)	12 (42.9)	12 (42.9)	7 (21.9)	11 (33)
Median (95% CI), mo.	30.65 (11.56, NA)	NA (16.53, NA)	NA (27.79, NA)	NA (11.27, NA)
HR (95% CI)	1.15 (0.52, 2.57)		0.63 (0.24, 1.62)	
Stage IIIA	N = 50	N = 49	N = 56	N = 55
Events, n (%)	25 (50.0)	29 (59.2)	14 (25.0)	29 (52.7)
Median (95% CI), mo.	25.10 (13.37, NA)	14.00 (10.41, 22.70)	NA	16.92 (10.05, NA)
HR (95% CI)	0.69 (0.40, 1.19)		0.34 (0.18, 0.65)	

추가 하위군에 따른 EFS

조직학
조직학(편평[SQ], 비편평[NSQ])에 따른 하위군에서 화학군 대비 니보+화학군의 EFS 유익성이 관찰되었다.
· SQ: HR = 0.77(95% CI: 0.49, 1.22)
· NSQ: HR = 0.50(95% CI: 0.32, 0.79)

인종(아시아인 vs 백인)
인종별, 특히 아시아인(EFS HR = 0.44[95% CI: 0.28; 0.70])과 백인(EFS HR = 1.05[95% CI: 0.64; 1.72]) 하위군 간 EFS HR에서 수치적 차이가 관찰되었다.

지역: 지역별 하위군 분석은 대부분의 지역에서 화학군 대비 니보+화학군에 EFS 유익성을 보였다(북미 HR = 0.78[95% CI: 0.38, 1.62]); 유럽 HR = 0.80[95% CI: 0.36, 1.77]; 아시아 HR = 0.45[95% CI: 0.29, 0.71]). 전세계 나머지 지역(아르헨티나 및 터키)에서 EFS HR은 1.44(95% CI: 0.50, 4.16)였지만 이는 작은 하위군(군당 12명)으로 CI가 매우 넓었다.

다변량 분석

인종/지역 및 PD-L1과 요법 관련성을 더욱 분석하기 위해 다변량 모델이 적용되었다. 이런 다변량 모델은 다음과 같은 베이스라인 특징을 포함하였다: 인종, 지역, PD-L1(< 1% vs ≥ 1%), 조직학(SQ vs NSQ), 질병 병기(1B/2기 vs 3A기), 성별, ECOG 수행 상태(0 vs 1), 나이(< 65 vs ≥ 65세).

- 처음에 요법 및 단일 베이스라인 공변량이 있는 EFS Cox 모델이 적용되었으며, p-값< 0.05인 공변량만 유지되었다(즉, PD-L1, 질병 병기, 성별 및 ECOG). 또한, 요법, 단일 공변량, 공변량별 요법 상호작용이 있는 다변량 모델이 적용되었으며, 가장 큰 요법 상호작용을 보이는 2가지가 유지되었다(즉, PD-L1과 요법 상호작용 및 인종).
- 마지막으로 다변량 Cox 모델이 요법, PD-L1(< 1% vs ≥ 1%), 인종(아시아인, 백인), 질병 병기(< 3A 및 ≥3A), 성별, ECOG 수행 상태(0 vs 1)를 주 영향으로 하고 PD-L1별 요법 및 인종별 요법 상호작용으로 적용되었다. 이 모델은 B군과 C군에 동시에 무작위배정되고 백인이거나 아시아인이며 정량가능한 PD-L1이 있는 모든 시험대상자에 기초하였다.
  - 이 결과는 PD-L1과 인종 모두 요법과 상호작용을 하며(두 경우 모두 p = 0.039), PD-L1 ≥ 1%인 아시아인 시험대상자에서 HR이 가장 낮았고(니보+화학군 vs 화학군)(HR = 0.30; 95% CI: 0.16, 0.54) PD-L1 < 1%인 백인 시험대상자에서 HR이 가장 높았다(HR = 1.31; 95% CI: 0.73, 2.35). HR(니보+화학군 vs 화학군)은 PD-L1 ≥ 1% 백인 하위군과 PD-L1 < 1% 아시아인 하위군 모두에서 0.62였다. ECOG 수행 상태, 성별 및 질병 병기는 EFS에 대한 일반적인 예후 영향을 보였다.
  - 인종을 지역으로 바꾸어 동일한 모델이 이루어졌고 이는 PD-L1(< 1% vs ≥ 1%), 지역, 베이스라인 ECOG 수행 상태(0 vs 1), 성별, 질병 병기(< 3A 및 ≥3A)를 주 영향으로 하고 PD-L1별(< 1% vs ≥ 1%) 요법 및 지역별 요법 상호작용을 포함하였다. 이 모델은 니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정되고 정량가능한 PD-L1이 있는 모든 시험대상자에 기초하였다. 마찬가지로 이 결과는 PD-L1별 요법 상호작용(p = 0.032)을 보였지만 지역별 요법 상호작용은 덜 두드러졌다(p = 0.199).

<pCR 상세>

동시에 무작위배정된 시험대상자에서 니보+화학군은 화학군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 BIPR에 따른 병리적 완전 반응(pCR)의 개선을 입증하였다: 24.0% (43/179; 95% CI: 18.0, 31.0) vs 2.2% (4/179; 95% CI: 0.6, 5.6); 오즈비: 13.94 (99% CI: 3.49, 55.75), p < 0.0001; CMH 방법에 기초한 계층 조정 차이: 21.6%(99% CI: 13.0, 30.3). pCR 결과는 2021년 10월 20일 데이터베이스 잠금에서 변하지 않았다.

- 모든 반응 평가가능 시험대상자에서 BIPR에 따른 pCR의 민감도 분석은 일차 분석과 일치하였고 니보+화학군에 바람직했다: 니보+화학군에서 30.5%(43/141; 95% CI: 23.0, 38.8) vs 화학군에서 3.2%(4/126, 95% CI: 0.9, 7.9); 오즈비: 13.81(99% CI: 3.34, 57.04); CMH 방법에 기초한 계층 조정 차이: 27.1%(99% CI: 16.5, 37.7). 반응 평가가능 시험대상자는 확정적 수술을 받았으며, 수술 전에 다른 항암 요법을 시작하지 않았고, 수술에서 확보한 병리적 검체 결과가 있었다.
- 시험 등록 시 질병 병기, 조직학, 성별, PD-L1 발현 하위군 등 모든 하위군에 대한 pCR 비율은 화학군에 비해 니보+화학군에서 바람직하였다.

층화 인자 하위군에 따른 BIPR에 따른 pCR:
PD-L1 상태 (< 1%, ≥ 1%):
· PD-L1 < 1%: 차이 = 14.1%(95% CI: 4.8, 24.0)
· PD-L1 ≥ 1%: 차이 = 30.3%(95% CI: 19.9, 40.7)
· PD-L1 1~49%: 차이 = 23.5%(95% CI: 11.4, 36.8)
· PD-L1 ≥ 50%: 차이 = 40.0%(95% CI: 21.7, 55.9)
시험 등록 시 질병 병기(CRF에 따름):
· 1B/2기: 차이 = 24.4%(95% CI: 11.6, 36.6)
· 3A기: 차이 = 20.0%(95% CI: 12.8, 28.4)
성별(IRT에 따름):
· 남성: 차이 = 20.3%(95% CI: 12.6, 28.4)
· 여성: 차이 = 25.5%(95% CI: 12.3, 39.1)
조직학(SQ, NSQ):
· SQ: 차이 = 21.1%(95% CI: 11.0, 31.4)
· NSQ: 차이 = 22.8%(95% CI: 14.2, 32.4)
인종:
· 백인: 차이 = 19.0%(95% CI: 10.1, 28.5)
· 아시아인: 차이 = 24.7%(95% CI: 14.5, 35.2)
지역:
· 북미: 차이 = 20.0%(95% CI: 6.9, 34.8)
· 유럽: 차이 = 24.4%(95% CI: 7.4, 39.3)
· 아시아: 차이 = 25.0%(95% CI: 14.7, 35.5)

<OS first interim 분석 결과>
EFS 분석이 미리 지정된 유의성 경계를 교차하였기 때문에 OS에 대한 공식 검정이 수행되었다. IA1 OS 분석은 아직 성숙하지 않았으나(최종 OS 분석 185 사례 중 94 사례(50.8%)만 발생), 니보+화학군 vs 화학군 OS에서 고무적인 경향을 입증하였다: HR=0.57(99.67% CI: 0.30, 1.07) 층화된 로그 순위 검정 p value=0.0079 (통계적 유의성을 위한 p value <0.0033 필요)
· OS 중간값은 어느 군에서도 도달하지 않았다.
· OS Kaplan-Medier 곡선은 최소 추적기간인 22.3개월보다 훨씬 이전인 15개월 시점에 화학군보다 니보 화학군에 우호적으로 분리되었다.
· 데이터베이스 잠금 시점에 니보+화학군에서 80.4%, 화학군에서 67.0%가 중도절단되었다.
OS 분석의 p value가 IA1에서 유의성 경계를 교차하지 않았기 때문에, OS는 IA2에서(128 OS 사례(69%) 발생 또는 IA1 후 1년 중 먼저 발생하는 시점) DMC가 OS를 다시 검정할 것이다.

OS 하위군 분석
OS 첫 번째 중간분석은 상대적으로 적은 수의 사망 례수에서 수행되었다(94/185, 50.8%). 따라서 하위군 분석은 더 적은 수로 인해 제한되었다. OS 결과는 대체로 EFS와 pCR 결과를 따랐고, 니보+화학군에 우호적이었다.

<후속항암요법>

후속항암요법을 받은 시험대상자는 니보+화학군에서 21.2%, 화학군에서 43.6%였다.

· 후속전신항암요법은 화학군과 비교하였을 때 니보+화학군에서 더 낮은 비율이 받았다(17.3% vs 36.3%)

· 후속면역요법은 화학군과 비교하였을 때 니보+화학군에서 더 낮은 비율이 받았다(5.6% vs 23.5%)

· 후속 화학요법은 화학군과 비교하였을 때 니보+화학군에서 더 낮은 비율이 받았다(15.1% vs 22.3%)

Table 3.2-1: Subsequent Cancer Therapy - All Randomized Subjects in Arm A (Nivo+Ipi) and Concurrent Arms C (Nivo+Chemo) and B (Chemo)

	Number of Subjects (%)		
	Arm A: Nivo + Ipi N = 113	Arm C: Nivo + Chemo N = 179	Arm B: Chemo (Concurrent) N = 179
SUBJECTS WITH ANY SUBSEQUENT THERAPY (%)	35 (31.0)	38 (21.2)	78 (43.6)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT RADIOTHERAPY (%)	13 (11.5)	20 (11.2)	38 (21.2)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT SURGERY (%)	7 (6.2)	3 (1.7)	6 (3.4)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY (%)	32 (28.3)	31 (17.3)	65 (36.3)
IMMUNOTHERAPY	11 (9.7)	10 (5.6)	42 (23.5)
ANTI-PD1	6 (5.3)	6 (3.4)	32 (17.9)
ANTI PD 1	0	0	1 (0.6)
NIVOLUMAB	2 (1.8)	2 (1.1)	8 (4.5)
PEMBROLIZUMAB	4 (3.5)	4 (2.2)	22 (12.3)
SINTILIMAB	0	0	1 (0.6)
TORIPALIMAB	0	0	1 (0.6)
ANTI-PDL1	6 (5.3)	4 (2.2)	14 (7.8)
ATEZOLIZUMAB	3 (2.7)	2 (1.1)	8 (4.5)
DURVALUMAB	3 (2.7)	2 (1.1)	6 (3.4)
ANTI-CTLA4	1 (0.9)	0	0
IPILIMUMAB	1 (0.9)	0	0
TARGETED THERAPY	7 (6.2)	13 (7.3)	21 (11.7)
ALK/EGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS	4 (3.5)	4 (2.2)	9 (5.0)
AFATINIB	0	0	1 (0.6)
ALECTINIB	0	0	2 (1.1)
BRIGATINIB	0	1 (0.6)	0
CRIZOTINIB	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
ERLOTINIB	0	1 (0.6)	0
GEFITINIB	1 (0.9)	0	3 (1.7)
ICOTINIB	1 (0.9)	1 (0.6)	0
OSIMERTINIB	1 (0.9)	1 (0.6)	4 (2.2)

Table 3.2-1: Subsequent Cancer Therapy - All Randomized Subjects in Arm A (Nivo+Ipi) and Concurrent Arms C (Nivo+Chemo) and B (Chemo)

	Number of Subjects (%)		
	Arm A: Nivo + Ipi N = 113	Arm C: Nivo + Chemo N = 179	Arm B: Chemo (Concurrent) N = 179
VEGFR INHIBITORS (1)	3 (2.7)	10 (5.6)	12 (6.7)
ANLOTINIB	0	3 (1.7)	4 (2.2)
BEVACIZUMAB	1 (0.9)	2 (1.1)	4 (2.2)
ENDOSTAR	0	1 (0.6)	0
ENDOSTATIN	0	1 (0.6)	2 (1.1)
RAMUCIRUMAB	2 (1.8)	3 (1.7)	2 (1.1)
SIMVASTATIN	1 (0.9)	0	1 (0.6)
OTHER TARGETED THERAPY	1 (0.9)	0	3 (1.7)
CAPMATINIB	0	0	1 (0.6)
ENTRECTINIB	0	0	1 (0.6)
REGORAFENIB	0	0	1 (0.6)
TEMSIROLIMUS	1 (0.9)	0	0
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	27 (23.9)	27 (15.1)	40 (22.3)
CARBOPLATIN	20 (17.7)	12 (6.7)	20 (11.2)
CISPLATIN	9 (8.0)	6 (3.4)	10 (5.6)
DOCETAXEL	7 (6.2)	8 (4.5)	9 (5.0)
ETOPOSIDE	1 (0.9)	3 (1.7)	1 (0.6)
GEMCITABINE	3 (2.7)	6 (3.4)	4 (2.2)
GIMER/OTERA/TEGFUR	0	1 (0.6)	0
LOBAPLATIN	0	1 (0.6)	0
NEDAPLATIN	1 (0.9)	1 (0.6)	3 (1.7)
PACLITAXEL	11 (9.7)	14 (7.8)	18 (10.1)
PEMETREXED	12 (10.6)	1 (0.6)	7 (3.9)
TAXANE	1 (0.9)	0	0
TEGAFUR	1 (0.9)	0	3 (1.7)
VINORELBINE	4 (3.5)	6 (3.4)	5 (2.8)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY	2 (1.8)	0	6 (3.4)
HERBS	1 (0.9)	0	5 (2.8)
MLN0128	1 (0.9)	0	0
PAMIDRONATE	0	0	1 (0.6)
SPLEEN EXTRACT	0	0	1 (0.6)

Subject may have received more than one type of subsequent therapy. Subsequent therapy was defined as therapy started on or after first dosing date (randomization date if subject never treated), outside of the protocol-specified adjuvant therapy.
The reported medication AVASTIN was coded as SIMVASTATIN by error in the locked database. It should have been BEVACIZUMAB.
(1) Also includes VEGF inhibitors
Source: Table S.6.23

<PD-L1<1% 하위군 고찰>

PD-L1 < 1% 종양이 있는 시험군에서, EFS 카플란 마이어 생존곡선은 대략 8개월에 분리되기 시작하며 이후에는 화학군보다 니보+화학군에 유리하였다. PD-L1 < 1% 종양이 있는 시험대상자에서 EFS 비율은 6개월에 니보+화학군과 화학군 간에 비슷하였고(82.3% vs 82.1%), 12개월 (69.1% vs 65.9%), 18개월 (56.8% 및 52.4%), 24개월 (51.5% 및 39.9%)에는 수치상 더 높았다.

전체 모집단과 비슷하게, PD-L1 < 1% 종양이 있는 시험대상자는 화학군과 비교하여 니보+화학군에서 pCR을 달성할 가능성이 더 높았다(16.7% vs 2.6%). 니보+화학으로 치료받은 PD-L1 < 1% 종양이 있는 시험대상자 중에서, EFS는 pCR을 달성하지 못한 시험대상자(mEFS 23.36개월(95% CI: 13.83. N.A.)에 비해 pCR을 달성한 시험대상자(mEFS 30.65개월(95% CI: 30.49. N.A.)에 대해 유리하였다.

PD-L1 < 1% 하위군에서, 중간 OS HR은 화학군과 비교하여 니보+화학군에 유리하였다.

예후가 더 좋지 않은 것으로 알려진 중요한 전이성 재발 발생 시간을 측정하는 TTDM은 수치상으로 개선되었고(HR = 0.75; 95% CI: 0.46, 1.25), EFS2 (다음 치료 차수에서 무사례생존)도 PD-L1 < 1% 하위군에서 화학에 비해 니보+화학 치료 시 개선되었다 (HR = 0.72; 95% CI: 0.42, 1.23).

수술 전 보조요법 니보+화학으로 3주기 치료 시 안전성은 PD-L1 < 1% 종양 환자에 대해 내약성 있었고, AE 발생률은 노출기간이 짧았음을 고려할 때 대조군에서의 발생률 및 약물 관련 특정 AEs(피부를 제외한 모든 범주 < 10%)의 전반적인 낮은 발생률과 비슷하였다.

<질병병기에 따른 유효성 고찰>

병기 IB/II 질병과 비교하여 병기 IIIA 질병이 있는 시험대상자에서 화학 대비 니보+화학에 따른 EFS 이득의 정도가 더 높았다. EFS 사례 수/시험대상자 수는 병기 IIIA 질병 하위그룹 (니보+화학에 대해

43/113 및 화학에 대해 62/115)에 비해 병기 IB/II 질병 하위그룹 (니보+화학에 대해 21/65 및 화학에 대해 24/62)에서 더 적었다. 다른 유효성 평가변수에 대해, pCR, MPR, OS는 이득 크기는 비슷하였고 병기에서 (IB/II 및 IIIA) 니보+화학에 유리하였다.
병기 IB/II 하위그룹에서, 중간 OS HR은 nivo+chemo에 유리하였다. TTDM 및 EFS2도 병기 IB/II 하위그룹에서 chemo에 비해 nivo+chemo에서 개선되었으며, 이는 중간 OS에서의 경향과 함께 nivo+chemo로 3주기 치료받은 이러한 병기 IB/II 환자들에 대해 장기적인 이득이 있을 수 있음을 제시한다. 신뢰구간은 병기 IB/II 하위그룹의 표본 크기(환자 수)로 인해 폭이 넓을 가능성이 높았으며, 그에 따라 최종적인 평가는 불가능하였다.
수술 타당성도 병기 IB/II 질병을 가진 시험대상자에서 유지되었으며 (84.6% vs 83.9%), R0 절제술을 받은 시험대상자 비율은 nivo+chemo군에서 83.6%였고 chemo군에서 76.9%였다.
수술 전 보조요법 니보+화학 치료 3주기에 따른 안전성은 병기 IB/II 질병이 있는 시험대상자에 대해 내약성 있었고, AE 빈도는 노출기간이 짧았음을 고려할 때 대조 화학군에서의 빈도 및 약물 관련 특정 AEs의 전반적인 낮은 발생률과 비슷하였다 (피부 및 신장을 제외한 모든 범주 < 10%).

<PD-L1 및 질병 병기에 따른 유효성 고찰>
PD-L1 (< 1%, ≥ 1%) 및 질병 병기 (IB/II, IIIA)를 이용한 탐색적 사후 분석에서, 결과는 대체로 화학에 비해 니보+화학에 유리하였다. EFS는 병기 IB/II PD-L1 < 1% 질병이 있는 시험대상자를 제외하고 모든 하위그룹에 걸쳐 nivo+chemo에 유리하였으나 (HR = 1.15; 95% CI: 0.52, 2.57), 이 하위군은 다른 하위군 3개에 비해 크기가 가장 작고 95% 신뢰구간이 매우 넓으므로 최종적인 평가를 내릴 수 없었다. 다른 하위군 3개는 매우 강건한 EFS 결과를 보였다(HRs 0.34 ~ 0.69).
다른 1차 및 2차 평가변수에서, PD-L1/병기 하위군 4개는 모두 니보+화학으로부터 이득을 얻었으며, 대조군에 비해 pCR 및 MPR 발생률이 더 높았으며 초기 OS HRs는 긍정적인 경향을 보였다. 여기에는 pCR 발생률은 니보+화학에서 25.0%였고 화학에서 3.6%이었다 따라서, 전체 유효성 데이터(EFS, pCR, MPR, 및 OS)로 판단하였을 때 PD-L1 < 1% 종양을 가진 시험대상자 대부분이 화학 단독요법에 비해 니보+화학으로부터 이득을 얻었다.

<노출>
신보조 니볼루맙 또는 화학요법 제제를 3번 투여받은 시험대상자 비율은 다음과 같았다.
· 니보+화학: 니볼루맙 93.2%, 카보플라틴 70.6%, 시스플라틴 84.6%, 파클리탁셀 85.7%, 페메트렉시드 92.8%
· 화학: 카보플라틴 66.7%, 시스플라틴 79.7%, 도세탁셀 89.7%, 파클리탁셀 81.8%, 페메트렉시드 84.1%
젬시타빈 및 비노렐빈을 6번 투여 받은 시험대상자 비율은 다음과 같았다.
· 니보+화학: 젬시타빈 72.3%
· 화학: 젬시타빈 75.5%, 비노렐빈 38.5%

시험약 투여 연기(한 번 이상 투여 연기를 실시한 시험대상자 비율).
· 니보+화학: 니볼루맙 25.0%, 카보플라틴 13.7%, 시스플라틴 22.8%, 젬시타빈 42.4%, 파클리탁셀 17.9%, 페메트렉시드 18.1%
· 화학: 카보플라틴 16.7%, 시스플라틴 30.8%, 도세탁셀 20.7%, 젬시타빈 44.9%, 파클리탁셀 9.1%, 페메트렉시드 30.2%, 비노렐빈 71.4%
동시에 무작위배정된 니보+화학군과 화학군 모두에서 니볼루맙 및 화학요법의 가장 흔한 투여 연기 사유는 AE였으며, 투여 연기를 야기한 가장 흔한 AE는 알려져 있는 화학요법의 독성인 경향이 있었다.

용량감소 (한 번 이상 용량 감소를 실시한 시험대상자 비율)

용량 감소는 니볼루맙에 허용되지 않았지만, 화학요법에는 허용되었다.
· 니보+화학: 카보플라틴 21.6%, 시스플라틴 10.3%, 젬시타빈 18.2%, 파클리탁셀 14.3%, 페메트렉시드 1.2%
· 화학: 카보플라틴 31.0%, 시스플라틴 11.9%, 도세탁셀 17.2%, 젬시타빈 16.3%, 파클리탁셀 31.8%, 페메트렉시드 4.8%, 비노렐빈 7.1%

투여 연기 또는 용량 감소를 야기한 약물 관련 AE는 니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 시험대상자 중 각각 49명(27.8%) 및 60명(34.1%)에서 보고되었다. 니보+화학군 및 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 모든 시험대상자에서 가장 흔하게 보고된 투여 연기 또는 용량 감소를 야기한 모든 등급의 약물 관련 AE는 다음과 같았다.
· 니보+화학: 호중구수 감소(9.1%), 호중구감소증(6.8%), 빈혈(4.5%)
· 화학: 호중구수 감소(12.5%), 호중구감소증(8.5%), 빈혈(4.5%)

주입 중단
· 니보+화학: 니볼루맙 2.8%, 카보플라틴 0%, 시스플라틴 0.7%, 젬시타빈 1.5%, 파클리탁셀 14.3%, 페메트렉시드 0%
· 화학: 카보플라틴 2.4%, 시스플라틴 0.7%, 도세탁셀 3.4%, 젬시타빈 2.0%, 파클리탁셀 18.2%, 페메트렉시드 0%, 비노렐빈 0%

주입 속도 감소
· 니보+화학: 니볼루맙 1.7%, 젬시타빈 3.0%, 시스플라틴 1.5%, 카보플라틴, 파클리탁셀 및 페메트렉시드 0%
· 화학: 시스플라틴 1.4%, 젬시타빈 4.1%, 비노렐빈 7.1%, 카보플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀, 페메트렉시드 0%

시험약 투여 누락(한 번 이상 투여 누락이 이루어진 시험대상자 비율)
· 니보+화학: 니볼루맙 2.8%, 카보플라틴 2.0%, 시스플라틴 3.7%, 젬시타빈 27.3%, 파클리탁셀 3.6%, 페메트렉시드 2.4%
· 화학: 카보플라틴 2.4%, 시스플라틴 4.2%, 도세탁셀 0%, 젬시타빈 16.3%, 파클리탁셀 0%, 페메트렉시드 4.8%, 비노렐빈 50.0%

<안전성>

CA209816에서 니보+화학 및 니보+이피의 안전성 프로파일은 NSCLC에서 면역요법 및 화학요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로파일을 반영하였다. 단독요법 혹은 병용요법으로서 각 제제와 비교하여 니보+화학 또는 니보+이피 3주기에서 확인된 새로운 안전성 실마리 정보나 독성이 없었다. 니보+화학군은 화학군과 비교하여 수술 합병증 손상을 야기하거나 수술을 받을 수 있는 능력을 저해하지 않았다.

동시에 무작위배정된 C군(니보+화학) 및 B군(화학)의 안전성
· 모든 인과관계 AE(92.6% vs 97.2%)및 약물 관련 AE(82.4% vs 88.6%)의 전체 빈도가 니보+화학군 및 화학군에서 비슷하였다.
· 모든 인과관계(10.2% vs 11.4%) 및 중단을 야기한 약물 관련(10.2% vs 9.7%) AE의 전체 빈도는 니보+화학군 및 화학군에서 비슷하였다.
· 모든 등급의 모든 인과관계(17.0% vs 13.6%) 및 약물 관련(11.9% vs 10.2%) SAE의 전체 빈도는 니보+화학군 및 화학군에서 비슷하였다.

· 2021년 10월 20일 데이터베이스 잠금까지 니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정된 35명(19.9%) 및 59명(33.5%)이 사망하였다.

- 니보+화학군에서 시험약 독성으로 인한 사망(시험자에 따름)이 없었다. 화학군에서 시험약 독성으로 인한 사망(시험자에 따름)이 3건 있었다(범혈구감소증, 설사, 급성 신손상[3건이 1명에서 보고됨], 전장염 감염, 폐감염/폐렴).

· 선정된 AE 및 IMAE가 니보+화학군에서 화학군보다 흔했으나 빈번하지 않고 대부분 1~2등급이었다.

· 중증(3~4등급)을 포함해 선정된 AE 및 IMAE는 수립된 알고리즘을 사용해 관리 가능하였다. 니보+화학군에서 대부분의 약물 관련 선정 AE 및 대부분의 IMAE는 데이터베이스 잠금 시점에서 해결되었다. 해결까지의 시간 중앙값은 선정된 AE에서 0.14 ~ 16.14주였고, IMAE에서 1.64 ~ 16.14주였다.

· 니보+화학군 또는 화학군에서 보고된 OESI가 없었다.

· 실험실 비정상(혈액학, 간 검사, 신기능 검사, 전해질)의 등급 및 빈도는 니보+화학군과 화학군 간에 비슷하였다.

Table 8.1-1: Summary of Safety - All Treated Subjects in Arm A (Nivo+Ipi) and Concurrently Randomized Arms C (Nivo+Chemo) and B (Chemo)

	No. of Subjects (%)					
	Nivo+Ipi (Arm A) N = 111		Nivo+Chemo (Arm C) N = 176		Chemo (Arm B) N = 176	
Deaths	28 (25.2)		35 (19.9)		59 (33.5)	
Primary Reason for Death						
Disease	18 (16.2)		24 (13.6)		45 (25.6)	
Study Drug Toxicity[a]	0		0		3 (1.7)	
Unknown	4 (3.6)		2 (1.1)		5 (2.8)	
Other[b]	6 (5.4)		9 (5.1)		6 (3.4)	
	Adverse Event Grades					
Safety Parameters	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs	15 (13.5)	11 (9.9)	30 (17.0)	19 (10.8)	24 (13.6)	17 (9.7)
Drug-related SAEs	10 (9.0)	6 (5.4)	21 (11.9)	15 (8.5)	18 (10.2)	14 (8.0)
All-causality AEs leading to DC	6 (5.4)	5 (4.5)	18 (10.2)	10 (5.7)	20 (11.4)	7 (4.0)
Drug-Related AEs leading to DC	6 (5.4)	5 (4.5)	18 (10.2)	10 (5.7)	17 (9.7)	6 (3.4)
All-causality AEs	97 (87.4)	22 (19.8)	163 (92.6)	72 (40.9)	171 (97.2)	77 (43.8)
Drug-related AEs	72 (64.9)	15 (13.5)	145 (82.4)	59 (33.5)	156 (88.6)	65 (36.9)
≥ 15% of Subjects in Any Treatment Arm, by PT						
Nausea	7 (6.3)	0	58 (33.0)	1 (0.6)	73 (41.5)	1 (0.6)
Anemia	2 (1.8)	0	42 (23.9)	5 (2.8)	40 (22.7)	6 (3.4)
Constipation	0	0	37 (21.0)	0	36 (20.5)	2 (1.1)
Decreased appetite	4 (3.6)	0	29 (16.5)	2 (1.1)	38 (21.6)	4 (2.3)
Neutropenia	0	0	28 (15.9)	15 (8.5)	29 (16.5)	21 (11.9)
Neutrophil count decreased	0	0	26 (14.8)	13 (7.4)	37 (21.0)	19 (10.8)
All-causality Select AEs, by Category						
Endocrine	12 (10.8)	0	11 (6.3)	0	0	0
Gastrointestinal	16 (14.4)	3 (2.7)	16 (9.1)	1 (0.6)	25 (14.2)	4 (2.3)
Hepatic	9 (8.1)	4 (3.6)	15 (8.5)	1 (0.6)	22 (12.5)	4 (2.3)
Pulmonary	5 (4.5)	2 (1.8)	2 (1.1)	0	0	0
Renal	0	0	16 (9.1)	1 (0.6)	21 (11.9)	0
Skin	42 (37.8)	1 (0.9)	43 (24.4)	4 (2.3)	20 (11.4)	1 (0.6)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	6 (5.4)	0	12 (6.8)	4 (2.3)	6 (3.4)	2 (1.1)

Table 8.1-1: Summary of Safety - All Treated Subjects in Arm A (Nivo+Ipi) and Concurrently Randomized Arms C (Nivo+Chemo) and B (Chemo)

	No. of Subjects (%)					
	Nivo+Ipi (Arm A) N = 111		Nivo+Chemo (Arm C) N = 176		Chemo (Arm B) N = 176	
	Adverse Event Grades					
Safety Parameters	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Drug-Related Select AEs, by Category						
Endocrine	12 (10.8)	0	10 (5.7)	0	0	0
Gastrointestinal	9 (8.1)	3 (2.7)	10 (5.7)	1 (0.6)	21 (11.9)	4 (2.3)
Hepatic	8 (7.2)	3 (2.7)	13 (7.4)	0	19 (10.8)	4 (2.3)
Pulmonary	4 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.1)	0	0	0
Renal	0	0	13 (7.4)	1 (0.6)	18 (10.2)	0
Skin	34 (30.6)	1 (0.9)	39 (22.2)	4 (2.3)	15 (8.5)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	6 (5.4)	0	11 (6.3)	4 (2.3)	5 (2.8)	2 (1.1)
All-causality IMAEs within 100 Days of Last Dose Treated with Immune Modulating Medication, by Category						
Diarrhea/Colitis	4 (3.6)	3 (2.7)	0	0	0	0
Hepatitis	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0	0	0
Pneumonitis	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Nephritis/Renal Dysfunction	0	0	0	0	0	0
Rash	15 (13.5)	1 (0.9)	15 (8.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	2 (1.8)	0	2 (1.1)	0	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 Days of Last Dose With or Without Immune Modulating Medication, by Category						
Adrenal Insufficiency	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Hypophysitis	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	10 (9.0)	0	4 (2.3)	0	0	0
Hyperthyroidism	7 (6.3)	0	7 (4.0)	0	0	0
Diabetes Mellitus	0	0	2 (1.1)	0	0	0

확정적 수술/수술 연기 또는 취소를 야기한 AE

동시에 무작위배정되어 투여 받은 모든 시험대상자에서

· 니볼루맙을 화학요법에 추가하여 수술 취소나 수술 연기가 더 많이 발생하지 않았으며(니보+화학 vs 화학에서 15.6% vs 20.7%) 수술 시간과 병원 재원 기간에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

· 수술 연기 또는 취소를 야기한 AE 빈도는 낮았으며 니보+화학군에서 화학군 대비 높지 않았다.

수술 합병증으로 확인된 AE/SAE

동시에 무작위배정되어 투여 받고 확정적 수술을 받은 모든 시험대상자에서

· 시험자에 의해 수술 합병증으로 확인된 AE 빈도는 니보+화학군과 화학군간 비슷하였다(41.6% vs 46.7%). 단, 통증은 니보+화학군에서 화학군보다 낮았다(7.4% vs 15.6%).

· 시험자에 의해 수술 합병증으로 확인된 SAE 빈도는 니보+화학군과 화학군간 비슷하였다(11.4% vs 10.4%).

· 니보+화학군에서 5등급 사례 2례(폐색전증 및 대동맥 파열), 화학군에서 5등급 사례 0례, 니보+이피군에서 5등급 사례 1례(패혈성 쇼크)가 시험자에 따라 수술 합병증로 간주되었고 모두 시험 요법과 관련 없었다.

이상사례 분석

모든 등급의 AE(모든 원인) : 니보+화학 vs 화학 (92.6% vs 97.2%)

가장 흔하게 보고된 AE

· 니보+화학: 메스꺼움(38.1%), 변비(33.5%), 빈혈(29.0%), 식욕저하(20.5%), 피로 및 호중구감소증(각 16.5%)

· 화학: 메스꺼움(44.9%), 변비(32.4%), 빈혈(26.7%), 식욕저하(23.3%), 호중구수 감소(21.0%)

3~4등급 AE(모든 인과관계) : 니보+화학 vs 화학 (40.9% vs 43.8%)

가장 자주 보고된 3~4등급 AE

· 니보+화학: 호중구감소증(9.1%), 호중구수 감소(7.4%), 빈혈(4.0%), 혈소판수 감소(2.3%), 백혈구수 감소(1.7%)

· 화학: 호중구감소증(11.9%), 호중구수 감소(10.8%), 빈혈(5.1%), 백혈구수 감소(3.4%), 식욕저하 및 설사(각 2.3%)

모든 등급의 약물 관련 AE : 니보+화학 vs 화학 (84.2% vs 88.6%)

가장 자주 보고된 약물 관련 AE

· 니보+화학: 메스꺼움(33.0%), 빈혈(23.9%), 변비(21.0%), 식욕저하(16.5%), 호중구감소증(15.9%)

· 화학: 메스꺼움(41.5%), 빈혈(22.7%), 식욕저하(21.6%), 호중구수 감소(21.0%), 변비(20.5%), 호중구감소증(16.5%)

3~4등급 약물 관련 AE : 니보+화학 vs 화학 (33.5% vs 36.9%)

가장 흔하게 보고된 약물 관련 3~4등급 AE

· 니보+화학: 호중구감소증(8.5%), 호중구수 감소(7.4%), 빈혈(2.8%)

· 화학: 호중구감소증(11.9%), 호중구수 감소(10.8%), 빈혈, 발열성 호중구감소증(각 3.4%), 백혈구수 감소(2.8%)

사망

2021년 10월 20일 데이터베이스 잠금까지 니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 시험대상자 중 5명(19.9%) 및 59명(33.5%)이 사망하였다. 질병 진행이 두 군 모두에서 가장 흔한 사망 원인이었다.

시험약 독성에 기인한 사망

니보+화학군에서 시험약 독성으로 인한 사망(시험자에 따름)이 없었다. 화학군에서 시험약 독성으로 인한 사망(시험자에 따름) 3건이 보고되었다. 화학군에서 사망의 원인은 급성 신손상, 설사, 범혈구감소증[3건 모두 1명에서 보고됨], 전장염 감염, 폐감염/폐렴이었다. 화학군에서 사망 2건은 신보조 기간 중 발생하여 시험대상자가 계획된 수술을 받지 못했다.

수술 후 사망

· 니보+화학: 투여를 받고 수술을 받은 149명 중, 5명(3.4%)이 수술 후 90일 이내에 사망하였고(수술 중 출혈, 식도 천공, 폐렴, 폐색전증으로 인한 심폐정지, 대동맥 파열) 시험자 평가에서 시험 요법과 관련된 사망/AE/SAE 사례는 없었다.

· 화학: 투여를 받고 수술을 받은 135명의 시험대상자 중 2명(1.5%)이 수술 후 90일 이내에 폐렴 AE/SAE로 사망하였다. 이 두 사례 중 폐렴 1례는 시험자 평가에서 시험 요법과 관련되었다

니보+화학군에서 수술 후 90일 이내에 사망한 5명의 경우, 각 사망 원인은 흉부 수술과 관련된 알려져 있는 합병증과 관련되었으며 각각 시험자 평가에서 시험 요법과 관련이 없다고 여겨졌다.

· 이런 사례 중, 1례는 혈전색전증 사례였고, 1례는 감염 때문이었다. 치명적인 수술 후 폐 혈전색전증 사례 또는 폐렴으로 인한 호흡부전은 주요 흉부 수술 절차 후, 기저 동반질환이 있는 폐암 상황에서 드물지 않다.
· 나머지 3례(수술 중 출혈, 식도 천공, 대동맥 파열)은 수술 절차와 관련된다고 여겨졌다. 수술 중 심한 출혈 증례는 폐엽 절제 전 수술 중 폐 동맥의 준최적 폐쇄 때문일 수 있다고 제시되었다. 이 시험대상자는 종교적 이유로 수혈을 거부하였으며 3일 후에 충분한 혈중 헤모글로빈을 유지하지 못해 급속한 임상 악화로 사망하였다. 대동맥 파열 증례의 경우, 종양과 림프절을 절제하기 위해 대동맥 바깥층(대동맥 외막)을 제거하였는데 이후 폐절제술 중 폐 제거 시 이 대동맥이 파열되었고 같은 날 시험대상자가 사망하였다. 식도 천공 증례의 경우, 이 시험대상자는 확정적 수술 완료 10일 후에 병원에 입원하여 스텐트를 삽입하였다. 이 시험대상자는 수술 후 56일에 사망하였다.

화학군에서 2명이 감염 원인으로 수술 후 90일 이내에 사망하였다(폐렴으로 인해). 사망 1건은 시험약 독성 때문이었다. 앞에 설명된 대로 화학군에서 추가 시험대상자 2명이 신보조 기간 중 시험약 독성으로 인해 사망하여 계획된 수술을 받지 못했다(급성 신손상, 설사, 범혈구감소증[3건 모두 1명에서 보고됨] 및 전장염 감염).

전체적으로 니보+화학군에서 수술 후 90일 사망률(3.4%)은 확정적 폐 수술에서 예상되는 범위(3~6%) 내에 있다. 2003~2014년 미국 국립 암 데이터베이스의 대규모 보고에 따르면 1~4기 NSCLC 환자(N = 303,579)의 30일 및 90일 사망률은 각각 3.0% 및 5.9%였고, 3기 환자의 30일 및 90일 사망률은 4.2% 및 8.6%였다.

<u>모든 등급의 SAE(모든 인과관계)</u>: 니보+화학 vs 화학 (17.0% vs 13.6%)
3~4등급 SAE 니보+화학 vs 화학 (10.8% vs 9.7%)
가장 흔하게 보고된 모든 등급의 SAE(모든 인과관계)
· 니보+화학: 구토 및 폐렴(각 2.3%), 색전증 및 발열성 호중구감소증(각 1.1%)
· 화학: 발열성 호중구감소증(2.8%), 폐렴(1.7%), 호중구감소증 및 설사(각 1.1%)

<u>모든 등급의 약물 관련 SAE</u>: 니보+화학 vs 화학 (11.9% vs 10.2%)
3~4등급 약물 관련 SAE : 니보+화학 vs 화학 (8.5% vs 8.0%)
가장 흔하게 보고된 모든 등급의 약물 관련 SAE
· 니보+화학: 구토(2.3%) 및 발열성 호중구감소증(1.1%)
· 화학: 발열성 호중구감소증(2.8%), 폐렴, 호중구감소증 및 설사(각 1.1%)

<u>모든 등급의 중단을 야기한 AE(모든 인과관계)</u>: 니보+화학 vs 화학 (10.2% vs 11.4%)
3~4등급의 시험약 하나 이상의 중단을 야기한 AE : 니보+화학 vs 화학 (5.7% vs 4.0%)
가장 자주 보고된 모든 등급의 중단을 야기한 AE(모든 인과관계)
· 니보+화학: 아나필락시스 반응(1.7%), 호중구수 감소 및 피로(각 1.1%)
· 화학: 호중구감소증(2.3%), 호중구수 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 폐렴(각 1.1%)

<u>약물 관련 중단을 야기한 AE</u>: 니보+화학 vs 화학 (10.2% vs 9.7%)
3~4등급의 중단을 야기한 AE: 니보+화학 vs 화학 (5.7% vs 3.4%)

가장 자주 보고된 모든 등급의 약물과 관련된 중단을 야기한 AE
· 니보+화학: 아나필락시스 반응(1.7%), 피로 및 호중구수 감소(각 1.1%)
· 화학: 호중구감소증(2.3%), 호중구수 감소, 혈중 크레아티닌 증가(각 1.1%)

선정된 이상사례
선정된 이상사례 : 내분비병증, 설사/대장염, 간염, 폐렴(pneumonitis), 간질성 신염 및 발진
선정된 이상사례 범주 : 내분비, 위장관(GI), 간, 폐, 신장, 피부

가장 자주 보고된 약물 관련 선정 AE 범주(모든 등급)
· 니보+화학: 피부(22.2%), 간 및 신장(각각 7.4%)
· 화학: 위장관(11.9%), 간(10.8%), 신장(10.2%)
니보+화학에서 2명(1.1%)만 선정된 폐 사례를 경험하였고, 이들 AE는 1~2등급이었고 해결되었다.

가장 자주 보고된 PT 별 약물 관련 선정 AE(모든 등급)
· 니보+화학: 발진(13.1%), 혈중 크레아티닌 증가(6.8%), 설사(5.7%)
· 화학: 설사(11.4%), 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가(8.0%), 혈중 크레아티닌 증가(6.3%)
니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정된 시험대상자에서 약물 관련 중대한 선정 AE는 빈번하지 않았으며, 화학군에서 설사(2명, 1.1%)를 제외하고 모든 PT는 1명에서 보고되었다.
선정된 AE 범주 전반에서 니보+화학군에서 약물 관련 선정 AE의 대부분은 수립된 알고리즘을 사용해 관리 가능하였으며, 면역조절제(전신 또는 국소 코르티코스테로이드) 투여 시 해결되었다.
선정된 AE 범주 전반에서 약물 관련 선정 AE 대부분 DBL 시점에서 해결되었다(범주 전반에서 70% ~ 100%). 니보+화학군에서 내분비, 신장 및 피부 범주의 약물 관련 선정 AE를 경험한 9명만(각 3명) DBL 시점에서 해결되었다고 여겨지지 않았다.

면역매개 이상사례(IMAE)
IMAE : 설사/대장염, 간염, 폐렴(pneumonitis), 신염 및 신장기능저하, 발진, 과민반응, 내분비[부신기능저하, 뇌하수체염, 갑상선기능저하/갑상선염, 갑상선기능항진, 당뇨병]
가장 자주 보고된 IMAE(모든 등급, 범주별)
· 니보+화학: 발진(8.5%), 갑상선기능항진증(4.0%), 갑상선기능저하/갑상선염(2.3%)
· 화학: 폐렴 및 발진(각 0.6%)
IMAE 범주 전반에서 대부분의 사례가 수립된 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였으며, IMM(대부분 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해결되었다. 일부 내분비의 IMAE는 호르몬 대체 요법이 지속적으로 필요했기 때문에 해결되었다고 여겨지지 않았다. 모든 IMAE 범주 전반에서 4명에서만 IMAE가 DBL 시점에 해결되었다고 알려지지 않았다.

기타 특별 관심 대상 사례(OESI)
OESI: 근염/횡문근융해증, 심근염, 탈수초, 길랑-바레증후군, 췌장염, 포도막염, 뇌염, 중증 근무력증, 이식편대숙주질병
니보+화학군 및 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 모든 시험대상자에서 연장 추적관찰 시 OESI(모든 인과관계 또는 IMM 치료)가 보고되지 않았다.

수술 합병증으로 확인된 모든 등급 AE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (41.6% vs 46.7%)
수술 합병증으로 확인된 가장 자주 보고된 AE(모든 등급, 모든 인과관계)

· 니보+화학: 빈혈(12.1%), 상처 합병증 및 통증(각각 7.4%), 폐렴(5.4%)
· 화학: 통증(15.6%), 빈혈(12.6%), 상처 합병증 및 폐렴(각각 5.9%)
수술 합병증으로 확인된 3~4등급 AE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (11.4% vs 14.8%)

수술 합병증으로 확인된 모든 등급 SAE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (11.4% vs 10.4%)
PT별로 1% 이상의 시험대상자에서 수술 합병증으로 확인된 SAE(모든 등급, 모든 인과관계)
· 니보+화학: 폐색전증, 폐렴, 절차 후 합병증(각각 1.3%)
· 화학: 폐렴(3.0%), 폐 누공 및 상처 감염(각각 1.5%)
수술 합병증으로 확인된 3~4등급 SAE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (7.4% vs 8.1%)

수술 연기를 야기한 모든 등급 AE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (3.4% vs 5.1%)
수술 연기를 야기한 3~4등급 AE(모든 인과관계): 니보+화학 vs 화학 (1.1% vs 2.3%)

수술 취소를 야기한 모든 등급 AE(모든 인과관계)는 니보+화학군과 화학군에 동시에 무작위배정된 시험대상자 중 각각 2명(1.1%; PTs: 결핵 및 허혈성 뇌졸중) 및 1명(0.6%; PT: 혈중 크레아티닌 상승)에서 보고되었다.

임상 실험실 평가
실험실 비정상(혈액학, 간검사, 신기능 검사, 전해질)은 중증도가 주로 1~2등급이었고 여러 치료 요법과 관련된 알려져 있는 실험실 비정상을 반영하였다.

혈액학
요법 중 또는 시험약 마지막 투여 후 30일 이내에 수행된 혈액학 검사의 비정상은 주로 1~2등급이었다.
베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 혈액학 파라미터(≥ 5% 시험대상자)
· 니보+화학: 절대 호중구수 감소(21.8%) 및 백혈구 감소(5.3%)
· 화학: 절대 호중구수 감소(26.6%), 백혈구 감소(10.7%), 헤모글로빈 감소(5.9%)

간기능 검사
니보+화학군 및 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 모든 시험대상자에서 간 파라미터 비정상(모두 상승)은 주로 1~2등급이었다.
베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 간 비정상
· 니보+화학: 없음
· 화학: ALT 상승 및 빌리루빈 상승(각각 1.2%), AST 상승(0.6%)
화학군에서 한 시험대상자만 시험 요법 마지막 투여 후 30일 이내에 ALT 또는 AST > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN을 1일 내로 동시에 경험하였다

신기능 검사
시험대상자 대부분 요법 보고 기간 중 정상 크레아티닌 값을 보였다.
모든 크레아티닌 비정상(상승)은 1~2등급이었다

갑상선 기능 검사
베이스라인(≤ ULN) 대비 갑상선 자극 호르몬(TSH) 증가(> ULN)가 각각 5/166명(3.0%) 및 0/35명(0%)에서 보고되었다.

베이스라인(≥ 정상하한[LLN]) 대비 감소(<LLN)가 각각 19명(11.4%) 및 1명(2.9%)에서 보고되었다.

췌장 기능 검사

니보+화학군 및 화학군에 동시에 무작위배정되어 투여 받은 모든 시험대상자에서 대부분의 시험대상자가 요법 기간 중 정상 아밀라아제 및 리파아제 수치를 보였고 요법 중 아밀라아제 및 리파아제 비정상은 주로 1~2등급이었다.

베이스라인 대비 악화된 3~4등급 아밀라아제 및 리파아제 비정상(증가)

· 니보+화학: 리파아제 증가(6.5%) 및 아밀라아제 증가(3.6%)

· 화학: 리파아제 증가(3.6%) 및 아밀라아제 증가(1.8%)

전해질

대부분의 시험대상자가 요법 기간 중 정상 전해질 수치를 보였고 요법 중 전해질 비정상은 주로 1~2등급이었다.

1% 이상 시험대상자에서 발생한 베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 전해질 비정상

· 니보+화학: 저나트륨혈증(2.4%), 저마그네슘혈증(1.8%), 고칼륨혈증(1.2%)

· 화학: 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증(각각 1.8%), 저마그네슘혈증 및 고마그네슘혈증(각각 1.2%)

글루코오스

대부분의 시험대상자가 요법 기간 중 정상 글루코오스 수치를 보였고 요법 중 글루코오스 비정상은 주로 1~2등급이었다.

니보+화학 시험대상자의 5.5% 및 화학 시험대상자의 2.9%가 베이스라인 대비 악화된 3~4등급 글루코오스 증가(즉, 고혈당증)를 보였다.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[2098Y9] 비-전이성 절제가능한 비소세포폐암에서 임상 증거의 체계적 문헌 고찰에 기반한 메타분석

빈도론적 및 베이지안 수준의 분석은 신보조요법의 절제가능한 비소세포폐암 환경에서 병리학적 반응과 생존 간의 강력하고 일관된 연관성을 보여주었다. pCR의 달성은 더 긴 생존과 관련이 있었다: OS에 대한 HR 0.49(95% CI: 0.42, 0.57), EFS에 대한 HR 0.49(95% CI: 0.41, 0.60).

[CA2097C4] 실사용환경에서 절제가능한 비소세포폐암 환자에서의 초기 평가변수

신보조화학요법 또는 화학방사선요법으로 치료받은 절제가능한 비소세포폐암 환자 425명을 대상으로 한 실사용 연구에서 pCR 달성은 더 긴 생존과 관련이 있었다. pCR을 달성한 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 사망 위험이 약 절반이었다(조정되지 않은 HR: 0.49(95% CI: 0.29, 0.81), 조정된 HR: 0.50(95% CI: 0.29, 0.85). pCR과 EFS의 연관성의 크기는 유사하였다(조정되지 않은 HR: 0.43(95% CI: 0.27, 0.66), 조정된 HR: 0.44(95% CI: 0.28, 0.68)).

[CA2097L8] 무작위 임상시험의 환자 수준 데이터를 사용하여 1기에서 3기 비소세포폐암 환자의 신보조요법에 대한 반응과 생존 평가변수 간의 연관성을 특성화하기 위한 메타분석

분석 데이터 세트에서 신보조화학요법에 무작위 배정된 모든 1498명의 대상자에서 무사건생존(EFS) 중

앙값은 27.6개월이었고, 전체 생존(OS) 중앙값은 55.7개월이었다. 대상자 중 총 127명(8.5%)이 병리학적 완전 반응(pCR)을 달성하였다. 비-pCR 대 pCR에 대한 EFS 중앙값은 각각 21.4개월, 117.8개월이었고, OS 중앙값은 각각 47.6개월, 124.5개월이었다. 빈도론적 분석은 pCR을 달성하지 못한 대상자에 비해 pCR을 달성한 환자에서 유의하게 더 나은 OS(HR 0.43, 95% CI: 0.32, 0.58) 및 EFS(HR 0.42, 95% CI: 0.32, 0.56)를 나타내었다. 베이지안 분석의 결과는 빈도론적 분석의 결과와 일치하여 pCR은 더 긴 EFS와 OS와 연관성을 보여주었다.

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 절제가능 NSCLC 시험대상자에서 화학군 대비 니보+화학군의 신보조 요법은 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 EFS 및 pCR 개선을 입증하였다. 이런 개선은 추가 이차 및 탐색적 평가변수로 뒷받침되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신보조 니보+화학 3주기는 화학군과 비슷한 AE, SAE, 중단을 야기한 AE 발생률을 보이며 내약성이 양호하였다. 수술 연기 또는 취소 또는 수술 합병증을 보인 시험대상자 비율은 니보+화학에서 화학 대비 높지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대한 타당성이 인정된다. (심사자 종합의견 참조)

[비소세포폐암 이필리무맙 병용에서 용법용량 추가]

- PD-L1 발현 양성(≥1%) 전이성 재발성 비소세포폐암 1차 치료에서 360mg 3주 간격 용법용량을 추가로 신청하였다. 집단약동학 모델을 통해 분석한 360mg 3주 간격에서의 노출은 기허가된 3mg/kg 2주 간격 노출보다 높다고 예상되나, 기허가된 전이성 재발성 비소세포폐암에서 이 약 360mg 3주 간격과 이필리무맙 및 백금기반 화학요법과의 병용요법에서의 이 약 노출과 유사하였고, 안전하고 내약성이 있는 것으로 확인된 이 약 10mg/kg 2주 간격 노출보다는 훨씬 낮았다. 노출-반응 유효성 및 안전성 분석결과 전체생존(OS)과 2등급 이상 면역 매개 이상사례(IMAE)의 확률은 360mg 3주 간

격 용법과 기허가된 3mg/kg 2주 간격 용법에서 유사하였다. 따라서 안전성이 확립된 노출 수준 및 기허가된 용법과 유사한 안전성 및 유효성 예측에 따라 360mg 3주간격 용법용량에 대한 타당성이 인정된다.

[흑색종 이필리무맙 병용에서 이필리무맙 주입시간 변경]

- 여보이주에서 흑색종의 단독 및 옵디보주와의 병용요법에 대하여 동일한 변경허가 신청되어 승인된 이력이 있다(접수번호 20220128232, 20220128250).

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가
- 미국(FDA) : 2014.12.22. 최초허가(비소세포폐암 추가 2022.03.04. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아테졸리주맙 등과의 변경대비표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	허가일	2022.10.26.
제품명	옵디보주20mg(니볼루맙, 유전자재조합) 옵디보주100mg(니볼루맙, 유전자재조합) 옵디보주240mg(니볼루맙, 유전자재조합)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3
주성분 및 함량	1 바이알(2 mL) 중 니볼루맙 20 밀리그램 1 바이알(10 mL) 중 니볼루맙 100 밀리그램 1 바이알(24 mL) 중 니볼루맙 240 밀리그램		
효능·효과	**흑색종** 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법 2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법 **비소세포폐암** 1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법 4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법 5. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법 **악성 흉막 중피종** 수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필		

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

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역 매개성 폐렴 면역 매개성 대장염 면역 매개성 간염 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애 면역 매개성 내분비병증 면역 매개성 피부반응 기타 면역 매개성 이상반응 중증 주입 반응	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
배태아 독성	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
면역원성	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안)
cHL에서 니볼루맙 요법 후 동종 조혈모세포 이식(HSCT)의 합병증	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
중증 신장애 및/또는 간장애 환자	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안)
자가면역질환자	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안)

니볼루맙 시작 전에 이미 전신 면역억제제를 투여받은 환자		· 환자용 사용설명서
· 위해성 완화 조치 방법 - 첨부문서(안), 환자용 사용설명서		