의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.09.29	접수번호	20170215009
신청구분		희귀의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		머크(주)		
제 품 명		바벤시오주(아벨루맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아벨루맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알(10mL) 중 아벨루맙 200.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2019.03.22		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 2-8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2017.03.23 - EMA 허가 : 2017.09.18		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(유전자재조합의약품과) 김지영, 김진아, 김지현, 오호정 (RMP) 정수경, 김영림, 최승진
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법

○ 용법·용량

이 약은 항암치료요법에 대한 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

권장용량

이 약은 매 2주마다 60분 동안 10mg/kg으로 정맥점적 투여한다.

이 약은 질병이 진행되거나 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 권장 일정에 따라 투여를 지속해야 한다.

방사선학적 질병 진행이 있으나, 새로운 증상 또는 증상의 악화가 없고, 활동도 상태에 2주 넘게 변화가 없으며 구제 치료를 필요로 하지 않는 경우로 정의되는 임상적으로 유의한 악화를 동반하지 않은 환자는 투여를 지속할 수 있다.

투여 방법

이 약은 정맥 점적주입으로만 투여한다. 급속 정맥 주사로 투여해서는 안 된다.

이 약은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액 또는 주사용 염화나트륨 4.5 mg/mL(0.45%) 용액으로 희석해야 한다. 멸균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2 μm)를 이용하여 60분에 걸쳐 점적주입 한다.

전 처치

이 약의 첫 4회 점적주입을 시작하기 전에 항히스타민제와 아세트아미노펜으로 전처치를 해야 한다. 4회 점적주입시까지 주입 관련 반응 없이 완료하는 경우, 이후 투여 시의 약물 전처치는 담당 의사의 결정에 따라 실시한다.

용량조절

용량 증량이나 감량은 권장되지 않는다. 각 환자의 안전성과 내약성에 따라 투여를 미루거나 영구 중단해야 할 수 있다(표 1 참고).

면역 관련 약물이상반응의 관리는 사용상의 주의사항 중 3. 일반적 주의 항을 참고한다.

표 1. 약물이상반응 발생시 이 약의 용법·용량 조절에 대한 권장지침

약물이상반응	중증도*	용량조절
주입 관련 반응	1등급 주입관련반응	주입 속도를 50% 늦춘다.
	2등급 주입관련반응	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다. 속도를 50% 늦추어 주입을 재개한다.
	3등급 또는 4등급 주입관련반응	투여를 영구 중단한다.
폐렴	2등급 폐렴	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
	3등급 또는 4등급 폐렴이나 재발성 2등급 폐렴	투여를 영구 중단한다.
간염	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 수치가 정상상한치(ULN)의 3배 초과 ~ 5배 이하 또는 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배 초과 ~ 3배 이하	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
	AST 또는 ALT 수치가 ULN의 5배 초과 또는 총 빌리루빈 수치가 ULN의 3배 초과	투여를 영구 중단한다.
대장염	2등급 또는 3등급 대장염이나 설사	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
	4등급 대장염이나 설사 또는 재발성 3등급 대장염	투여를 영구 중단한다.
내분비병증(갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 부신기능부전, 고혈당)	3등급 또는 4등급 내분비병증	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
신장염 및 신기능장애	혈청 크레아티닌 수치가 ULN의 1.5배 초과 ~ 6배 이하	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
	혈청 크레아티닌 수치가 ULN의 6배 초과	투여를 영구 중단한다.
기타 면역 관련 약물이상반응 (심근염, 근염, 뇌하수체기능저하증,	다음 중 하나: - 상술되지 않은 면역 관련 약물이상반응의 2등급 또는 3등급 임상 징후나 증상	약물이상반응이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 보류한다.
포 도 막 염 ,	다음 중 하나:	투여를 영구 중단한다.

Guillain-Barré 증후군 포함)	- 생명을 위협하거나 4등급 약물이상반응(호르몬 대체요법으로 조절되는 내분비병증은 제외) - 재발성 3등급 면역 관련 약물이상반응 - 10 mg/day 이상 용량 프레드니손 또는 그와 동등한 제제의 투여가 12주 넘게 필요함 - 12주 넘게 지속되는 2등급 또는 3등급 면역 관련 약물이상반응	

* 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4.03)를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

전이성 메르켈세포암을 포함한 고형암 환자 1,738명을 대상으로 이 약 10 mg/kg을 2주마다 투여하여 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 환자 집단에서 이 약의 가장 흔한 이상사례는 피로(32.4%), 오심(25.1%), 설사(18.9%), 식욕 감퇴(18.4%), 변비(18.4%), 주입 관련 반응(17.1%), 체중 감소(16.6%), 구토(16.2%)였다.

가장 흔한 3등급 이상 이상사례는 빈혈(6.0%), 호흡곤란(3.9%), 복통(3.0%)이었다. 중대한 약물이상반응은 면역 관련 약물이상반응과 주입 관련 반응 이었다(3. 일반적 주의 참고).

다음 표 1은, 이 약 10 mg/kg을 투여 받은 전이성 MCC 환자 88명과 제1상 임상시험에서 다른 고형암 환자 1,650명으로부터 보고된 이상사례를 정리한 것이다.

이들 이상사례를 신체기관계(system organ class)와 빈도 별로 나열하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함(very common: ≥ 1/10); 흔함(common: ≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않음(uncommon: ≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드묾(rare: ≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드묾(very rare: < 1/10,000) 각 빈도 그룹 내에서는 이상사례를 중증도 내림차순으로 나열하였다.

표 1. 메르켈세포암에 대한 제 2상 임상시험 EMR100070-003 및 다른 고형암에 대한 제 I상 임상시험(EMR100070-001)에서 이 약을 투여 받은 환자들에게 관찰된 이상사례

혈액 및 림프계 장애	
매우 흔함	빈혈
흔함	림프구감소증
흔하지 않음	혈소판감소증
면역계 장애	
흔하지 않음	약물 과민성, 과민성 아나필락시스 반응, I형 과민성
내분비계 장애	
흔함	갑상선기능저하증*

흔하지 않음	부신 기능저하*, 갑상선기능항진증*, 갑상선염*, 자가면역성 갑상선염*, 급성 부신피질 기능저하*, 자가면역성 갑상선기능저하증*, 뇌하수체기능저하증*
대사 및 영양 장애	
매우 흔함	식욕 감퇴
흔하지 않음	당뇨병*, 제1형 당뇨병*
신경계 장애	
흔함	두통, 어지러움, 말초 신경병증
흔하지 않음	Guillain-Barré 증후군*
안구 장애	
흔하지 않음	포도막염*
심장 장애	
드묾	심근염*
혈관 장애	
흔함	고혈압, 저혈압
흔하지 않음	홍조
호흡기, 기도, 종격동 장애	
매우 흔함	기침, 호흡곤란
흔함	폐렴*
위장관계 장애	
매우 흔함	오심, 설사, 변비, 구토, 복통
흔함	구강건조
흔하지 않음	대장염*, 자가면역성 대장염*, 소장대장염*, 장폐색
간담도 장애	
흔하지 않음	자가면역성 간염*, 급성 간부전*, 간부전*, 간염*
피부 및 피하조직 장애	
흔함	발진*, 소양증*, 반구진성 발진*, 피부 건조
흔하지 않음	소양성 발진*, 홍반*, 전신발진*, 건선*, 홍반성 발진*, 반점 발진*, 구진 발진*, 박탈피부염*, 다형홍반*, 유사물집증*, 전신 소양증*, 습진, 피부염
근골격계 및 결합조직 장애	
매우 흔함	요통, 관절통
흔함	근육통
흔하지 않음	근염*
신장 및 비뇨기계 장애	
흔하지 않음	요세관간질 신장염*
전신장애와 투여부위 상태	
매우 흔함	피로, 발열, 말초부종
흔함	무력증, 오한, 독감 유사 질환
흔하지 않음	전신성 염증반응증후군*
검사수치 이상	
매우 흔함	체중 감소
흔함	감마-글루타밀전이효소 상승, 혈중 알칼리성 인산분해효소 상승, 아밀라아제 상승, 리파아제 상승, 혈중 크레아티닌 상승
흔하지 않음	알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승*, 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 상승*, 혈중 크레아틴 포스포키나제 상승*, 아미노전이효소 상승*
상해, 중독, 시술 합병증	

매우 흔함	주입 관련 반응

* 의학적 검토에 따른 면역 관련 이상사례

2) 면역-관련 이상사례

아래 면역 관련 이상사례의 데이터는 다른 고형암에 대한 제1상 임상시험 EMR100070-001의 환자 1,650명과 임상시험 EMR100070-003의 환자 88명으로부터 수집된 것이다.

면역 관련 폐렴

환자의 1.2% (21/1,738)에서 면역 관련 폐렴이 발생하였다. 이들 환자 중 면역 관련 폐렴이 치명적 결과로 이어진 증례는 1명(0.1%), 4등급은 1명(0.1%), 3등급은 5명(0.3%)이었다. 면역 관련 폐렴이 발병하는 시간의 중앙값은 2.5개월(범위: 3일-11개월)이었다. 유병 기간 중앙값은 7주(범위: 4일~4개월 이상)였다.

환자의 0.3% (6/1,738)가 면역 관련 폐렴으로 인하여 이 약의 투여를 영구중단했다. 면역 관련 폐렴이 발생한 환자 21명 모두 코르티코스테로이드로 치료를 받았고 21명 중 17 명(81%)은 고용량 코르티코스테로이드를 중앙값 8일(범위: 1일-2.3개월) 동안 투여 받았다. 환자 21명 중 12 명(57%)의 환자는 면역 관련 폐렴으로부터 회복하였다.

면역 관련 간염

환자의 0.9% (16/1,738)에서 면역 관련 간염이 발생하였다. 이들 환자 중 면역 관련 간염이 치명적 결과로 이어진 증례는 2명(0.1%), 3등급은 11명(0.6%)이었다. 면역 관련 간염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.2개월(범위: 1주-15개월)이었다. 유병 기간 중앙값은 2.5개월(범위: 1일~7.4개월 이상)이었다.

환자의 0.5% (9/1,738)가 면역 관련 간염으로 인하여 이 약의 투여를 영구중단했다. 면역 관련 간염이 발생한 환자 16명 모두 코르티코스테로이드로 치료를 받았고 16명 중 15명(94%)은 고용량 코르티코스테로이드를 중앙값 14일(범위: 1일-2.5개월) 동안 투여 받았다. 환자 16명 중 9명(56%)의 환자는 면역 관련 간염으로부터 회복하였다.

면역 관련 대장염

환자의 1.5% (26/1,738)에서 면역 관련 대장염이 발생하였다. 이들 환자 중 3등급 면역 관련 대장염은 7명(0.4%)이었다. 면역 관련 대장염이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 2일-11개월)이었다. 유병 기간 중앙값은 6주(범위: 1일~14개월 이상)였다.

환자의 0.5% (9/1,738)가 면역 관련 대장염으로 인하여 이 약의 투여를 영구중단하였다. 면역 관련 대장염이 발생한 환자 26명 모두 코르티코스테로이드로 치료를 받았고 26명 중 15명(58%)은 고용량 코르티코스테로이드를 중앙값 19일(범위: 1일-2.3개월) 동안 투여 받았다. 환자 26명 중 18명(70%)의 환자는 면역 관련 대장염으로부터 회복하였다.

면역 관련 내분비병증

- 갑상선 장애

환자의 5.6% (98/1,738)에서 면역 관련 갑상선 장애가 발생하였으며, 갑상선기능저하증이 90명(5%), 갑상선기능항진증이 7명(0.4%), 갑상선염이 4명(0.2%)이었다. 이들 환자 중 3등급 면역 관련 갑상선 장애는 3명(0.2%)이었다. 갑상선 장애가 발병하는 시간의 중앙값은 2.8개월(범위: 2주~13개월)이었다. 유병 기간 중앙값은 추정 불가능했다(범위: 1일~26개월 이상). 환자의 0.1%(2/1,738)가 면역 관련 갑상선 장애로 인하여 이 약의 투여를 영구중단하였다. 환자 98명 중 7명(7%)의 환자는 갑상선 장애로부터 회복하였다.

- 부신기능부전
환자의 0.5% (8/1,738)에서 면역 관련 부신기능부전이 발생하였다. 이들 환자 중 3등급은 1명(0.1%)이었다. 면역 관련 부신기능부전이 발병하는 시간의 중앙값은 2.5개월(범위: 1일~8개월)이었다. 유병 기간 중앙값은 추정 불가능하였다(범위: 2일~ 6개월 이상).
환자의 0.1% (2/1,738)가 면역 관련 부신기능부전과 관련하여 이 약의 투여를 영구중단하였다. 면역 관련 부신기능부전이 발생한 환자 8명 모두 코르티코스테로이드로 치료를 받았고 8명 중 4명(50%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 40 mg 이상 또는 그와 동등한 제제)를 중앙값 1일(범위: 1-24일) 동안 투여 후 점점 감량하였다. 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자 중 1명이 부신기능부전으로부터 회복하였다.

- 제1형 당뇨병
다른 병인이 없는 제1형 당뇨병은 환자의 0.1%(2/1,738)에서 발생하였고, 이 약의 영구중단을 초래한 3등급 증례가 2건이었다.

- 면역 관련 신장염 및 신기능 장애
환자의 0.1% (1/1,738)에서 면역 관련 신장염이 발생하였으며 이 약의 투여를 영구중단하였다.

3) 면역원성
이 약 10 mg/kg을 2주마다 정맥 점적주입으로 투여 받은 환자 1,738명 중 1,627명에서 투여 후(treatment-emergent) 항-약물 항체(ADA) 평가가 가능했고 96명(5.9%)이 양성으로 확인되었으며 그 중에서 41명(2.5%)은 중화항체(nAb)도 양성이었다. 항-약물 항체의 생성으로 인해 약동학 양상이나 주입 관련 반응의 빈도가 변경된다는 증거는 없었다.

3. 일반적 주의
1) 주입 관련 반응
심하면 중증일 수도 있는 주입 관련 반응이 이 약의 투여 환자로부터 보고되었다(2. 약물이상반응 참고). 발열, 오한, 홍조, 저혈압, 호흡곤란, 천명, 요통, 복통, 두드러기 등 주입 관련 반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링 해야 한다.
3등급 또는 4등급 주입 관련 반응의 경우, 주입을 중지하고 이 약의 투여를 영구중단해야 한다. 1등급 주입 관련 반응의 경우, 주입 속도를 현재의 50%로 늦춰야 한다. 2등급 주입 관련 반응의 경우, 주입을 일시 중단했다가 1등급으로 또는 완전히 해소되면 50% 늦춘 속도로 주입을 재개한다. 1등급 또는 2등급 주입 관련 반응의 경우, 환자는 주입 속도를 적절하게 조절하고 아세트아미노펜과 항히스타민제 전처치를 실시한 후 면밀한 모니터링 하에 이 약의 투여를 지속할 수 있다(용법・용량 참고).
임상시험에서는 주입 관련 반응을 경험한 환자의 98.6% (433/439)에서 첫 번째 주입 관련 반응이 첫 4회 이내에 발생했고 그 중에서 2.7%(12/439)는 3등급 이상이었다. 나머지 1.4% (6/439)의 환자는 주입 관련 반응이 첫 4회 점적주입 이후에 발생했고 모두 1등급 또는 2등급이었다.

2) 면역-관련 이상사례
이 약 투여 후 발생한 면역 관련 이상사례의 대부분은 가역적이고 이 약을 일시 또는 영구중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 보조치료로 관리 가능했다.
인과관계가 의심되는 면역 관련 이상사례의 경우, 병인을 확정하거나 다른 원인을 배제하기 위한 적절한 평가를 실시해야 한다. 이상사례의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 코르

티코스테로이드를 투여해야 한다. 이상사례를 치료하기 위해 코르티코스테로이드를 사용할 때는 상태가 개선되면 최소 1개월 이상에 걸친 점감을 시작해야 한다. 환자의 면역 관련 이상사례를 코르티코스테로이드로 조절할 수 없는 경우, 다른 전신 면역억제제 투여를 고려할 수 있다.

① 면역 관련 폐렴
면역 관련 폐렴이 치명적 증례 1건을 포함하여 이 약의 투여 환자들에서 발생하였다(2. 약물이상반응 참고). 면역 관련 폐렴의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 하며 면역 관련 폐렴 이외의 원인을 배제해야 한다. 인과관계가 의심되는 폐렴은 방사선영상검사를 통해 확진되어야 한다.
2등급 이상 폐렴의 경우 코르티코스테로이드를 투여해야 한다(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 그와 동등한 제제로 투여하고 이후 코르티코스테로이드를 점감). 2등급 면역 관련 폐렴은 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류하며, 3등급, 4등급, 재발성 2등급 면역 관련 폐렴은 이 약의 투여를 영구중단해야 한다(용법・용량 참고).

② 면역 관련 간염
면역 관련 간염이 치명적 증례 2건을 포함하여 이 약의 투여 환자들에서 발생하였다(2. 약물이상반응 참고). 간 기능 변화나 면역 관련 간염의 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 하며 면역 관련 간염 이외의 원인을 배제해야 한다.
2등급 이상 간염의 경우 코르티코스테로이드를 투여해야 한다(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 그와 동등한 제제로 투여하고 이후 코르티코스테로이드를 점감). 2등급 면역 관련 간염은 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 3등급이나 4등급 면역 관련 간염은 이 약의 투여를 영구중단해야 한다(용법・용량 참고).

③ 면역 관련 대장염
면역 관련 대장염이 이 약의 투여 환자들에서 발생하였다(2. 약물이상반응 참고). 면역 관련 대장염의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 하며 면역 관련 대장염 이외의 원인을 배제해야 한다.
2등급 이상 대장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여해야 한다(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 그와 동등한 제제로 투여하고 이후 코르티코스테로이드를 점감). 2등급 또는 3등급 면역 관련 대장염은 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 4등급 또는 재발한 3등급 면역 관련 대장염은 이 약의 투여를 영구중단해야 한다(용법・용량 참고).

④ 면역 관련 내분비병증
면역 관련 갑상선 장애, 면역 관련 부신기능부전, 제1형 당뇨병이 이 약의 투여 환자들에서 발생하였다(2. 약물이상반응 참고). 내분비병증의 임상 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 한다. 3등급 또는 4등급 내분비병증은 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류해야 한다(용법・용량 참고).

- 갑상선 장애(갑상선기능저하증/갑상선기능항진증)
투여 기간 중 언제라도 갑상선 장애가 발생할 수 있다(2. 약물이상반응 참고).
갑상선 기능 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에 정기적으로, 임상적 평가를 토대로 필요한 경우)나 갑상선 장애의 임상 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 한다. 필요한 경우, 갑상선기능저하증은 대체요법으로 관리해야 하며, 갑상선기능항진증은 항갑상선 의약품으로 관리해야 한다. 3등급 또는 4등급 갑상선 장애가 발생하면 이 약의 투여를 보류해야 한다.

- 부신 기능부전
투여 기간 동안 및 이후에 부신 기능부전의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 한다. 3등급 이상 부신 기능부전은 코르티코스테로이드(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 그와 동등한 제제)를 투여해야 하며 이후 용량이 10 mg/day 이하가 될 때까지 코르티코스테로이드를 점감한다. 3등급 또는 4등급 증상성 부신 기능부전이 발생하면 이 약의 투여를 보류해야 한다.

- 제1형 당뇨병
이 약은 당뇨병성 케톤산증을 포함해 제1형 당뇨병을 유발할 수 있다(2. 약물이상반응 참고). 고혈당이나 당뇨병의 기타 징후와 증상이 나타나는지 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병이 발생하면 인슐린 투여를 시작해야 한다. 3등급 이상 고혈당은 이 약의 투여를 보류하고 혈당강하제를 투여해야 한다. 인슐린 대체요법으로 대사 조절에 도달하고 나면 이 약의 투여를 재개해야 한다.

⑤ 면역 관련 신장염 및 신기능 장애
이 약은 면역 관련 신장염을 유발할 수 있다(2. 약물이상반응 참고).
투여 전과 투여 기간 중에 정기적으로 혈청 크레아티닌 상승이 나타나는지 환자를 모니터링해야 한다. 2등급 이상 신장염은 코르티코스테로이드를 투여해야 한다(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 그와 동등한 제제로 투여하고 이후 코르티코스테로이드를 점감). 2등급 또는 3등급 신장염은 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 4등급 신장염은 이 약의 투여를 영구중단해야 한다(용법・용량 참고).

⑥ 기타 면역 관련 이상사례
기타 임상적으로 중요한 면역 관련 이상사례들은 환자의 1% 미만에서 보고되었다: 치명적 증례를 포함한 심근염, 근염, 뇌하수체기능저하증, 포도막염, Guillain-Barré 증후군(2. 약물이상반응 참고).
인과관계가 의심되는 면역 관련 이상사례의 경우, 병인을 확정하거나 다른 원인을 배제하기 위한 적절한 평가를 실시해야 한다. 이상사례의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 코르티코스테로이드를 투여해야 한다. 면역 관련 이상사례가 1등급 이하로 회복되면 코르티코스테로이드 점감 후 이 약의 투여를 재개해야 한다. 재발한 3등급 면역 관련 이상사례 또는 4등급 면역 관련 이상사례는 이 약의 투여를 영구중단해야 한다(용법・용량 참고).

3) 임상시험에서 제외된 환자
다음과 같은 환자는 임상 시험에서 제외되었다: 중추신경계(CNS) 활성 전이, 활성 또는 자가면역질환 병력, 지난 5년간 다른 악성 종양 병력, 장기 이식, 치료적 면역 억제가 필요하거나 HIV 또는 B형 간염 또는 C형 간염에 활성 감염된 상태

4. 상호작용
이 약에 대해 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 이 약은 주로 이화적 대사 경로를 통해 소실되므로 다른 약물과의 약동학적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성: 임부에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대해 동물 생식독성 연구는 수행되지 않았으나, 설치류 임신 모델 연구에서 PD-L1 신호전달을 차단했을 때 태

자 내성이 감소하여 태자 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용 기전에 근거하여, 임신 중 이 약의 투여가 유산 또는 사산 발생률 증가를 포함하여 태아에 대한 잠재적 위험이 있음을 시사한다. 사람 IgG1 면역글로불린은 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약이 모체에서 발달 중인 태아에게 이행할 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 투여기간 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 항체는 모유 중으로 분비되는 것으로 알려져 있으므로 신생아, 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유 중인 영아에 대한 중대한 약물이상반응 가능성 때문에 수유부에게는 이 약의 투여기간 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안 모유수유를 중단하도록 해야 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

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

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약의 자료는 권장 용량을 결정하기에 충분하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약의 자료는 권장 용량을 결정하기에 충분하지 않다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약을 권장투여 용량보다 5-10% 높은 용량으로 투여한 환자 3명의 결과에서, 이들 환자는 증상이 없었으며 그에 따른 치료도 필요하지 않았다.

과량투여시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

- 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌비닐 아세테이트 재질의 점적주입백, 유리병, 염화폴리비닐 점적주입 세트, 막공 직경이 0.2 ㎛m인 폴리에테르술폰 막이 들어 있는 인라인 필터를 이 약의 투여에 사용할 수 있다.
- 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 조제된 용액은 즉시 사용해야 한다. 희석된 주사액을 24시간 넘게 냉장(2-8℃) 보관하거나 4시간 넘게 실온(20-25℃) 보관해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우, 투여 전에 바이알 및/또는 정맥주입백을 꺼내 실온에 도달하게 해야 한다.

[조제 및 투여방법]

- 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 무색 또는 옅은 노란색을 띄는 투명한 액체이다. 육안 확인 시 변색 또는 혼탁, 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 주사용 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 용액 또는 주사용 염화나트륨 4.5 mg/mL (0.45%) 용액이 들어 있는 적절한 크기(권장용량 250 mL)의 점적주입백을 사용해야 한다. 바이알에서

필요한 양의 약을 취해 점적주입백에 넣는다. 부분 사용되거나 완전히 빈 바이알은 폐기해야 한다. 용액에 거품이 생기거나 과도한 충격이 가해지지 않도록 천천히 위아래로 뒤집어서 섞는다.
- 용액을 육안으로 검사하여 무색투명하며 미립자가 없음을 확인해야 한다. 희석한 용액은 조제 후 바로 사용해야 한다.
- 다른 의약품을 같은 정맥주입 라인을 통해 함께 투여해서는 안 된다. 용법·용량에 기술된 바와 같이, 멸균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2 μm)를 사용하여 점적주입 용액을 투여한다.
- 이 약을 투여 후에는 정맥주입 라인을 주사용 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 용액 또는 주사용 염화나트륨 4.5 mg/mL (0.45%) 용액으로 세척해야 한다.
- 희석한 용액을 얼리거나 세게 흔들어서는 안 된다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

이 약은 프로그램된 세포사 리간드 1(programmed death ligand 1, PD-L1)에 직접적으로 작용하는 사람 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1, IgG1) 단일클론 항체이다. 이 약은 PD-L1에 결합해 PD-L1이 프로그램된 세포사 1(programmed death 1, PD-1) 수용체나 B7.1 수용체와 상호작용하는 것을 차단한다. 이는 세포독성 CD8+T 세포에 대한 PD-L1의 억제 효과를 제거하여 항암 T 세포 반응을 복구시킨다.

이 약은 또한 항체 의존적 세포매개 세포독성(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)을 통해 자연살해(natural killer, NK) 세포를 매개한 직접적 종양세포 용해를 유도하는 것으로 증명되었다.

2) 약동학적 정보

분포

이 약은 전신순환을 통해 분포하고 세포외 공간에도 일부 분포할 것으로 예상된다. 정상상태 분포용적은 4.72 L였다.

혈관외 분포가 제한적이라는 사실과 일치하게, 이 약의 정상상태 분포용적은 작다. 일반적으로 항체에서 예상되듯, 이 약은 혈장단백에 특별한 방식으로 결합하지 않는다.

소실

환자 1,629명의 데이터에 근거한 집단 약동학 분석에 의하면, 총 전신 청소율(CL)은 0.59 L/day이다. 추가 분석에서는 이 약의 청소율(CL)이 시간이 지남에 따라 느려지는 것으로 확인되었는데, 여러 종양 유형들을 통틀어 베이스라인과 비교해 평균 최대 감소(편차계수 백분율[% coefficient of variation, CV%])가 가장 클 때는 약 32.1% (CV 36.2%)였다.

2주마다 10 mg/kg을 반복투여했을 때 이 약의 정상상태 농도는 약 4-6주째(2-3차 주기)에 도달 하였고, 전신 축적은 약 1.25배였다.

집단 약동학 분석에 의하면 권장용량 투여 시 소실 반감기(t½)는 6.1일이다.

선형성/비선형성

이 약의 노출량은 매 2주마다 투여하는 10 mg/kg부터 20 mg/kg까지의 용량 범위에서 용량비례적으로 증가했다.

특수 환자 집단

집단 약동학 분석에 의하면 이 약의 총 전신 청소율은 연령, 성별, 인종, PD-L1 상태, 종양 부담, 신장애, 경증 내지 중등증 간장애에 따라 차이를 나타내지 않았다.

총 전신 청소율은 체중 의존적으로 빨라진다. 정상상태 노출량은 체중 정상화 용량을 기준으로 넓은 체중 범위(30-204 kg)에서 거의 일정했다.

신장애

경증 신장애 환자(Cockcroft-Gault 식에 따라 계산된 크레아티닌 청소율(CLCr) 60 ~ 89 mL/min; n=623), 중등증 신장애 환자(CLCr 30 ~ 59 mL/min; n=320), 신장 기능이 정상인 환자(CLCr ≥ 90 mL/min; n=671)에 대하여 이 약의 청소율은 임상적으로 중요한 차이가 발견되지 않았다.

이 약은 중증 신장애 환자(CLCr 15 - 29 mL/min)를 대상으로 평가되지 않았다.

간장애

집단 약동학 분석에서는 경증 간장애 환자(빌리루빈 ≤ ULN이면서 AST > ULN 또는 빌리루빈 수치가 ULN의 1-1.5배, n=217)와 간 기능이 정상인 환자(빌리루빈과 AST ≤ ULN, n=1,388)에 대하여 이 약의 청소율은 임상적으로 중요한 차이가 발견되지 않았다. 간장애의 정의는 간 기능이상에 대한 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute (NCI))에 의해 정의되었다.

이 약은 중등증(빌리루빈 수치가 ULN의 1.5-3배) 또는 중증(빌리루빈 수치 > ULN의 3배) 간장애 환자를 대상으로 평가되지 않았다.

3) 임상시험 정보

메르켈세포암종(임상시험 EMR100070-003)

임상시험 EMR100070-003에서 두 파트로 나누어 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 파트 A는 전이성 메르켈세포암이 조직학적으로 확진되었고 원위 전이 병변에 대한 화학요법 실시 중 또는 이후 질병이 진행했으며 예상 남은 수명이 3개월보다 긴 환자를 대상으로 한 단일군, 다기관 임상시험이었다. 파트 B는 전이성 메르켈세포암이 조직학적으로 확진되었고 전이암에 대한 전신요법 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 수행되었다.

현재 활동성인 또는 과거의 중추신경계(CNS) 전이; 현재 활동성인 또는 과거의 자가면역질환; 지난 5년 이내에 기타 악성종양의 병력; 장기 이식수술; 치료적 면역억제를 요하는 상태 또는 활동성 HIV 감염; B형 간염 또는 C형 간염이 있는 환자는 임상시험에서 배제되었다.

질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 2주마다 이 약 10 mg/kg 용량을 환자들에게 투여했다. 방사선학적 질병 진행이 발생했지만, 새로운 증상이 발생하거나 악화가 없고 활동도 상태에 2주 넘게 변화가 없으며, 구제치료를 필요로 하지 않는 경우로 정의되는 임상적으로 유의한 악화를 동반하지 않은 환자는 투여를 지속할 수 있었다.

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1에 따라 독립적 평가변수 검토 위원회(Independent Endpoint Review Committee, IERC)가 검토함으로써 종양반응 평가를 매 6주마다 실시했다.

파트 A에서 1차 유효성 평가변수는 확증된 최우수 전체 반응(best overall response, BOR)이었고 2차 유효성 평가변수는 반응 기간(duration of response, DOR)과 무진행 생존 기간

(progression free survival, PFS)이었다.

파트 A에서는 최소 36개월 이상의 추적조사 후 환자 88명 모두를 대상으로 갱신된 유효성 분석을 실시하였다. 이 약의 투여 횟수 중앙값은 7회였고(범위 1-95회), 투여 기간 중앙값은 17주(범위: 2-208주)였다.

88명 중 65명(74%)이 남성이고 연령 중앙값은 만 73세(범위: 만 33-88세)였으며 81명(92%)이 코카시안, 49명(56%)과 39명(44%)이 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활동도 상태 각각 0과 1이었다.

통틀어, 환자 52명(59%)이 메르켈세포암에 대해 이전에 1가지 항암 치료를 받은 것으로 보고되었고 26명(30%)은 2가지 이전 치료를, 10명(11%)은 3가지 이상 이전 치료를 받았다. 47명(53%)은 내장 전이가 있었다.

표 2는 임상시험 EMR100070-003 파트 A에서 권장 용량으로 이 약을 투여 받은 환자들이 최소 36개월 이상의 추적조사결과 최신의 유효성 평가변수 데이터를 요약한 것이다.

표 2: 임상시험 EMR100070-003(파트 A)에서 전이성 MCC 환자에게 이 약 10 mg/kg을 2주마다 투여했을 때의 반응

유효성 평가변수(파트 A) (RECIST v1.1에 따른 IERC에 의함)	결과 (N=88)
객관적 반응률(ORR)	
반응률, CR+PR** n (%)	29 (33.0%)
(95% CI)	(23.3, 43.8)
확증된 최우수 전체 반응(BOR)	
완전반응(CR)** n (%)	10 (11.4%)
부분반응(PR)** n (%)	19 (21.6%)
반응 기간(DOR) a	
중앙값, 개월	40.5
(95% CI)	(18, 추정 불가능)
최소값, 최대값	2.8, 41.5+
K-M에 따른 6개월 이상, (95% CI)	93% (75, 98)
K-M에 따른 12개월 이상 (95% CI)	71% (51, 85)
K-M에 따른 24개월 이상 (95% CI)	67% (47, 82)
K-M에 따른 36개월 이상 (95% CI)	52% (26, 73)
무진행 생존 기간(PFS)	
PFS 중앙값, 개월	2.7
(95% CI)	(1.4, 6.9)
K-M에 따른 6개월째 PFS 비율, (95% CI)	40% (29, 50)
K-M에 따른 12개월째 PFS 비율, (95% CI)	29% (19, 39)
K-M에 따른 24개월째 PFS 비율, (95% CI)	26% (17, 36)
K-M에 따른 36개월째 PFS 비율, (95% CI)	21% (12, 32)
전체 생존 기간(OS)	
OS 중앙값, 개월	12.6
(95% CI)	(7.5, 17.1)

K-M에 따른 6개월째 OS 비율, (95% CI)	70% (59, 78)
K-M에 따른 12개월째 OS 비율, (95% CI)	50% (39, 60)
K-M에 따른 24개월째 OS 비율, (95% CI)	36% (26, 46)
K-M에 따른 36개월째 OS 비율, (95% CI)	32% (23, 42)

CI: 신뢰구간(Confidence interval); RECIST: 고형암 반응평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: 독립적 평가변수 검토 위원회(Independent Endpoint Review Committee); K-M: 카플란 메이어(Kaplan-Meier); +는 값이 중도절단됨을 의미함

* 최소 36개월 이상 추적조사 결과로 업데이트된 유효성 데이터 (데이터마감일 2018년 9월 14일)

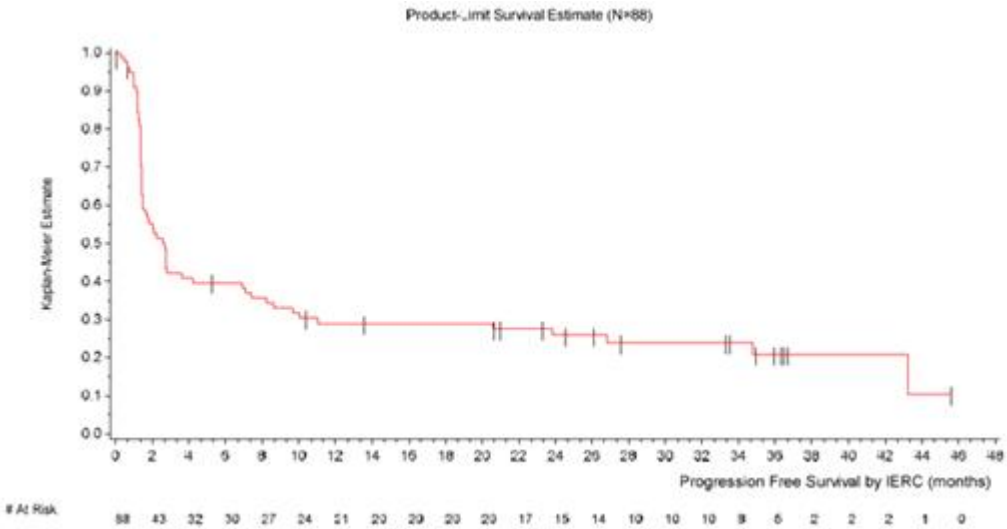
** 후속 종양 평가에서 CR 또는 PR이 확증됨

a 확증된 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 환자 수에 근거함

반응도달 시간 중간값은 이 약 최초투여 후 6주(범위: 6-36주)였다. 반응에 도달한 환자 29명 중 22명(76%)은 이 약 최초투여 후 7주 이내에 반응이 시작된 것으로 보고되었다.

그림 1은 전이성 MCC 환자 88명(파트 A)의 업데이트된 PFS를 카플란 메이어(Kaplan Meier) 그래프로 도식화한 것이다.

그림 1: RECIST v1.1에 따른 IERC에 의한 최신 무진행 생존 기간(PFS)의 카플란 메이어 추정 (파트 A, 최소 36개월 이상의 추적조사 실시)



종양 검체를 이용하여 종양세포의 PD-L1 발현 상태와 메르켈세포 폴리오마 바이러스(Merkel cell polyomavirus, MCV) 상태를 연구 단계의 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC) 분석으로 평가하였다. 표 3는 임상시험 EMR100070-003 파트 A에서 전이성 MCC 환자들의 PD-L1 발현 상태와 MCV 상태를 요약한 것이다.

표 3: 임상시험 EMR100070-003(파트 A)에서 전이성 MCC 환자에게 PD-L1 발현과 MCV 종양 상태 별 객관적 반응률(ORR)

	Avelumab ORR (95% CI)
기준치 1%에서 PD-L1 발현 상태	N=74a
양성 (n=58)	36.2% (24.0, 49.9)
음성 (n=16)	18.8% (4.0, 45.6)
기준치 5%에서 PD-L1 발현 상태	N=74a

양성 (n=19)	57.9% (33.5, 79.7)
음성 (n=55)	23.6% (13.2, 37.0)
IHC-MCV 종양 상태	N=77b
양성 (n=46)	28.3% (16.0, 43.5)
음성 (n=31)	35.5% (19.2, 54.6)

IHC: 면역조직화학(Immunohistochemistry);
MCV: 메르켈세포 폴리오마 바이러스(Merkel cell polyomavirus);
ORR: 객관적 반응률(objective response rate)
a PD-L1 상태 평가가 가능한 환자들의 데이터에 근거함
b 면역조직화학(IHC) 분석으로 MCV 상태 평가가 가능한 환자들의 데이터에 근거함

MCC의 예측 생체표지자로서 PD-L1의 임상적 효용성은 아직 확립되지 않았다.

파트 B에서 1차 유효성 평가변수는 최소 6개월 이상 지속된 객관적 반응(완전반응[complete response, CR] 또는 부분반응[partial response, PR])으로 정의되는 지속적 반응이었고 2차 유효성 평가변수는 BOR, DOR, PFS, OS였다.

파트 B에 대해 사전 계획된 중간분석에는 이 약을 1회 이상 투여 받은 환자 39명 및 데이터 마감일(2017년 3월 24일) 시점에 최소 13주 이상 추적조사된 환자 29명이 포함되었다.
39명 중 30명(77%)이 남성이고 연령 중앙값은 만 75세(범위: 만 47-88세)였으며 33명(85%)이 코카시안, 31명(79%)과 8명(21%)이 ECOG 활동도 상태 각각 0과 1이었다. 유효성 평가변수는 13주 동안 추적조사된 환자 29명을 토대로 분석하였다. 객관적 반응률(ORR)은 완전 반응을 달성한 것으로 보고된 환자 4명(14%)과 부분 반응을 달성한 것으로 보고된 환자 14명(48%)을 포함하여 62.1% (95% CI: 42.3, 79.3)였다. 반응 기간 중앙값은 추정할 수 없었고(95% CI: 4개월, 추정 불가능), 범위는 최소 1.2개월 및 최대 8.3개월이었다. 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 39명을 대상으로 무진행 생존기간(PFS)을 분석하였는데 PFS 중앙값은 9.1개월(95% CI: 1.9, 추정 불가능)이었고 Kaplan-Meier에 의해 추정된 3개월 PFS 비율은 67%였다 (95% CI: 48, 80).

파트 B에 모든 시험대상자 등록 이후, 후속 중간분석은 최소 1회 이상 이 약을 투여 받은 환자 116명 및 데이터마감일(2018년 9월 14일) 시점에 최소 7개월 이상 추적 조사된 환자를 대상으로 수행되었다. 116명 중 81명(70%)이 남성이고 연령 중간값은 만 74세(범위: 만 41-93세)였으며 75명(65%)이 코카시안, 72명(62%)과 44명(38%)이 ECOG 활동도 상태 각각 0과 1이었다.

표 4는 임상시험 EMR100070-003 파트 B에서 권장 용량으로 이 약을 투여 받은 환자들의 유효성 평가변수 데이터를 요약한 것이다

표 4: 임상시험 EMR100070-003(파트 B)에서 전이성 MCC 환자에게 avelumab 10 mg/kg을 2주마다 투여했을 때의 반응에 대한 후속 중간 분석

유효성 평가변수(파트 B) **(RECIST v1.1에 따른 IERC에 의함)**	**결과** **(N=116)**
객관적 반응률(ORR)	
반응률, CR+PR** n (%)	46 (39.7%)
(95% CI)	(30.7, 49.2)
확증된 최우수 전체 반응(BOR)	

완전반응(CR)** n (%)	16 (13.8%)
부분반응(PR)** n (%)	30 (25.9%)
반응 기간(DOR) a	
중앙값, 개월	15.2
(95% CI)	(10.2, 추정 불가능)
최소값, 최대값	1.2, 22.1+
K-M에 따른 3개월 이상, (95% CI)	89% (75, 95)
K-M에 따른 6개월 이상, (95% CI)	78% (62, 87)
K-M에 따른 12개월 이상, (95% CI)	60% (40, 75)
무진행 생존 기간(PFS)	
PFS 중앙값, 개월	4.1
(95% CI)	(1.4, 6.1)
K-M에 따른 3개월째 PFS 비율, (95% CI)	51% (42, 60)
K-M에 따른 6개월째 PFS 비율, (95% CI)	41% (32, 50)
K-M에 따른 12개월째 PFS 비율, (95% CI)	29% (21, 38)
전체 생존 기간(OS)	
OS 중앙값, 개월	추정 불가능
(95% CI)	(11.5, 추정 불가능)
K-M에 따른 3개월째 OS 비율, (95% CI)	87% (79, 92)
K-M에 따른 6개월째 OS 비율, (95% CI)	75% (66, 82)
K-M에 따른 12개월째 OS 비율, (95% CI)	59% (49, 68)

CI: 신뢰구간(Confidence interval); RECIST: 고형암 반응평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: 독립적 평가변수 검토 위원회(Independent Endpoint Review Committee); K-M: 카플란 메이어(Kaplan- Meier)

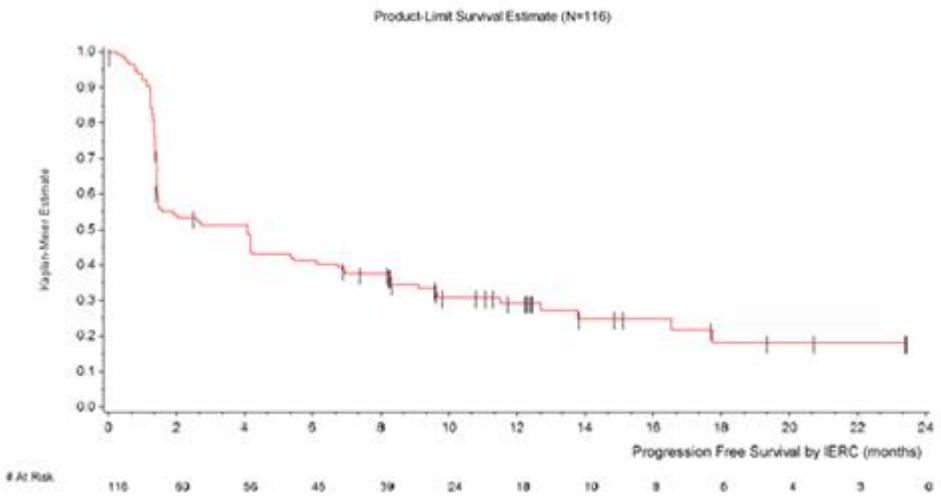
* 최소 7개월 이상 추적조사 유효성 데이터(데이터마감일 2018년 9월 14일)

** 후속 종양 평가에서 CR 또는 PR이 확증됨

a 확증된 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 환자 수에 근거함

그림 2는 최소 7개월간 추적조사를 실시한 파트 B에 등록된 116명의 환자를 대상으로 수행된 후속 중간분석에서 얻은 PFS 결과를 카플란 메이어 그래프로 도식화한 것이다.

그림 2: RECIST v1.1에 따른 IERC에 의한 업데이트된 무진행 생존 기간(PFS)의 카플란 메이어 추정(파트 B, N=116)



4) 독성시험 정보
Cynomolgus 원숭이에게 20, 60, 140 mg/kg 용량으로 1개월 동안 1주에 1회 정맥투여 또는 3개월 동안 1주에 1회 정맥투여 후 2개월 회복 기간을 둔 반복투여 독성 연구들에 근거할 때, 사람에게 특별한 위험요소는 없었다. 20 mg/kg 이상 용량으로 이 약을 3개월 동안 투여한 원숭이 개체들의 뇌와 척수에서 혈관주위 단핵구 침윤이 관찰되었다. 뚜렷한 용량-반응 상관관계는 없었지만, 이 결과가 이 약의 투여와 관련 있을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

이 약에 대해 동물 생식독성 연구는 수행되지 않았다. 임신 기간 내내 태아의 내성을 유지하는 데 PD-1/PD-L1 경로가 관여하는 것으로 여겨진다. 설치류 임신 모델에서 PD-L1 신호전달을 차단했을 때 태자 내성이 감소해 태자 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이 결과는 임신 중 이 약의 투여가 유산 또는 사산 발생률 증가를 포함하여 태아에게 해로울 수 있다는 잠재적 위해성을 시사한다.

이 약의 발암성이나 유전독성 가능성을 평가하기 위한 연구는 수행된 바 없다.

이 약이 수태능에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다. 하지만 원숭이를 이용한 1개월 및 3개월 반복투여 독성 연구에서는 암컷 생식기관에 뚜렷한 영향이 없었다. 이 연구에서 수컷 원숭이의 경우 개체 다수가 성적으로 미성숙했기 때문에 수컷 생식기관에 대한 영향을 명확하게 결론 내릴 수 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2～8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 진행 중인 임상시험(EMR100070-003) 완료 후 최종 결과보고서를 2027.06.30.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.6.3)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.9.29					
보완요청 일자	'18.07.30	'18.07.27	'18.05.08	'18.01.12	'18.01.05	
보완접수 일자	'19.02.26	'19.02.26	'18.07.06	'19.02.26	'19.02.26	
최종처리 일자	'19.03.22	'19.03.18	'18.07.27	'19.03.11	'19.03.14	

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약 (희귀의약품)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○
면제사유	· ICH S6 및 S9에 따라 유전독성시험 및 발암성 시험 제출 면제 · 제6호나목 가교자료는 희귀의약품이므로 면제 또한 표준요법이 없는 항암제에 해당하므로 가교자료 면제가능																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음
- 유럽 허가의 근거 임상시험자료가 제출되었음
- 유효성
  - 핵심 2상 임상시험에서, 2차 요법으로서의 안전성 유효성을 단일군 임상시험에서 평가하였으나, 후향적 관찰연구를 통해 baseline 환자 특성이 비슷한 그룹에서의 유효성 결과와 비교하였을 때, 임상적 유익성이 확

인되었음

- 핵심 2상 임상시험에서, 1차 요법으로서의 유효성은 반응지속성(DOR, DRR) 및 18개월 OS rate에서 확인되었으며, 추후 장기간 f/u을 통한 최종 결과의 제출이 필요함

• 안전성

-안전성 평가 집단 및 그 자료의 타당성 확인함

• 표준요법이 없는 적응증(항암제)을 대상으로 하므로 가교자료가 면제됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 약리작용에 따른 분류 : 421 항악성종양제

• 약리작용 기전 : PD-L1 억제 완전 인간 IgG1 항체

• 제품명 : 바벤시오주(아벨루맙)

1.2. 기원 및 개발경위

• 해당 품목은 FDA, EMA 등에서 허가를 득하였다(EMA CPP 제출).

• 아벨루맙은 예정사 리간드 1(programmed death ligand 1, PD-L1)에 대한 완전 인간 IgG1 항체이다. 아벨루맙은 PD-L1에 결합하고, PD-L1이 그 수용체인 PD-1 및 B7.1(CD80)과 상호작용하는 것을 차단한다. 이는 PD-L1이 항종양 CD8+ T-세포에 미치는 억제 효과를 제거하여, 세포독성 T-세포 반응을 회복시킨다. 추가로, 아벨루맙은 세포독성 자연 살해(natural killer, NK) 세포 및 대식세포에 있는 Fc 수용체(Fc receptor, FcR)의 활성화에 관여함으로써 특정 상황에서 항체 의존적 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)을 매개할 수 있다.

• 희귀의약품 지정 공고

- 아벨루맙(주사제) : 전이성 메르켈세포암의 치료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 질환 개요: 전이성 메르켈 세포 암종 (metastatic Merkel Cell Carcinoma, mMCC)

- MCC는 신경내분비 종양군에 속하는 매우 희귀한 피부종양이다. 미국에서 MCC의 발생률은 연간 100,000명당 0.6명으로 추정된다(Albores-Saavedra et al 2010). 유럽연합(EU)에서 보고된 발생률은 100,00명당 0.1명~0.4명의 범위이다. MCC는 빈번한 국소적 재발, 내장 전이성 전개 및 높은 사망률을 동반하는 공격적 질병이다(Becker 2010; Boccara et al 2012).

- 위해성 요인: 광범위한 태양 노출 이력은 MCC의 주요 위해성 요인이다. 고령의 백인(65세 이상)은 MCC의 위험이 높다. 대부분의 MCC 종양은 태양에 노출된 부위에 위치하는데 36%는 안면에서 진단된다. MCC의 발생률은 자외선(UV) B 지수가 높은 지역에서 높다(Agelli and Clegg 2003; Miller et al 1999). 비록 MCC 환자의 대부분은 면역능력이 있긴 하지만 면역억제도 MCC 진행의 위해성 요인이다(Asgari et al 2014). MCC 위해성은 고형 장기 이식 후에는 10배(Penn and First 1999), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 환자의 경우 13배(Engels et al 2002), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자의 경우 12배 증가한다(Kaae et al 2010). 문헌에서는 메켈세포 폴리오마바이러스(MCPyV 또는 MCV)와 MCC 사이의 인과적 관계에 대한 강력한 증거를 기술하고 있다(Spurgeon and Lambert 2013). DNA 바이러스인 MCPyV는 MCC 환자의 약 80%에서 발견된다(Feng et al 2008). MCC 종양 퇴화는 면역체계가 손상된 사람들의 면역체계가 개선된 이후 보고되었다(Burack and

Altschuler 2003; Muirhead et al 2007; Bhatia et al 2011). 그러나 바이러스 음성 아형은 UV 시그니처 반응을 특징으로 하는 높은 돌연변이 부담을 갖고 있는데 이는 태양 손상 병인학을 뒷받침한다(Harms et al 2015).

- 진단 및 병기: MCC의 진단이 임상적으로 의심되는 경우는 매우 드문데 1차 종양에서 눈에 띄는 특징이 부족하기 때문이다. 그러므로 MCC의 진단은 종양 자체의 조직학적 특성에 기초한다. 미국암합동위원회는 MCC에 대하여 다음과 같은 해부학적 병기 프레임워크를 제안하였다. 0기 – 원위치 종양, I기 및 II기 – 음성 림프절. IIIa기는 잠복형 결절성 질환 및 알려지지 않은 원발 질환을 포함, IIIB기는 알려진 원발 종양과 임상적으로 검출된 국소 전이성 질환을 포함하며 IV기는 국소 림프절을 초월하는 원격 전이. mMCC의 예후는 불량한데 생존율 중앙값이 원격 mMCC 진단으로부터 9.6개월이다(Iyer et al 2016).

<국내 대상 질환에 대한 통계자료(인구대비 발생비율 등) 및 근거> -희귀의약품 지정 신청 자료 중,
US와 유럽에 보고된 발생률은 각각 100,000명당 0.76, 1,000,000명당 1.3명이다. (Fitzgerald 2015; van der Zwan 2013). 아시아와 한국에서의 MCC 발병률은 구체적으로 밝혀지지 않았으며, 소수의 사례 및 일련의 보고들만 발표되었다. 따라서 MCC는 한국에서도 매우 희귀한 질환임을 가정할 수 있으나, 미 보고되었을 가능성도 있다.
우리나라에서의 발병률에 대한 통계는 없으므로, 외국의 발생률 보고를 기준으로 한국에서의 발생률을 예상해보고자 한다. Hattori 등에 의하면, 일본/미국/호주에서의 메르켈 세포암의 발병률은 각각 10만명당 0.15 /0.44/0.82명인 것으로 알려져 있다. 이들 통계 중 인종적으로 한국과 유사한 일본의 경우(0.15명/100,000명)를 고려하면, 한국에서는 연간 약 75명의 메르켈 세포암 환자가 있을 것으로 추정된다. 전체 메르켈 세포암 환자 중 약 5-12%의 환자가 전이성 질환을 나타낸다고 알려져 있으므로, 전이성 환자는 매년 10명 미만일 것으로 추정 가능하다.

• mMCC의 일반적인 치료법

- mCC 환자의 경우, 국립종합암네트워크(NCCN)의 가이드라인과 유럽의 가이드라인(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016; Lebbe et al 2015)은 이용가능할 경우 임상시험이 적절한 첫 번째 대안이라고 제안한다. 화학요법 대안도 mMCC 환자에게 이용 가능하지만 MCC에서 이를 뒷받침하는 문헌은 거의 없다. 현재, 무작위배정 시험도, 생존 유익성을 입증하는 치료도, MCC 환자에게 사용하도록 미국 외에서 승인된 요법도 없는 상태이다(Cassler et al 2016). 화학요법을 사용할 때 치료 가이드라인은 에토포시드와 관계없이 시스플라틴 또는 카보플라틴은 물론 소세포폐암의 치료에 이용되는 다른 화학요법을 권장하고 있다. 그러나 화학요법에서 반응이 관찰될 수 있다 할지라도 이러한 반응들은 “노령의 환자에게서 관찰된 9개월이라는 전체 생존율 중앙값과 짧은 지속시간 및 높은 독성”과 관련된다(Lebbe et al 2015). 마찬가지로, NCCN 가이드라인은 MCC에 대하여 화학요법을 이용할 때 “반응이 지속적이지 않다.”고 기술한다(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016).
- 화학요법 치료를 받은 IV기 MCC 환자의 결과에 초점을 맞춘 문헌을 검토한 결과, 5개 시험이 주로 1L 화학요법에서 객관적 반응률(ORR)은 52%부터 61%까지이지만 각각은 지속시간의 중앙값이 3개월부터 9개월까지로 제한되어 있다고 보고한 것으로 나타났다(Iyer et al 2016; Tai et al 2000; Voog et al 1999; Sharma et al 1991). EU 가이드라인(Lebbe et al 2015)은 화학요법에 대한 반응률은 mMCC 환자의 경우 71%나 될 수 있다고 보고한다. 그러나 이러한 결과는 혼합된 환자 모집단에서 관찰된 것이었다. 한편, Iyer가 수행한 최근의 시험은 IV기 MCC 환자의 결과에만 초점을 맞추었는데 1L 화학요법의 경우 ORR은 53%였고 2L 화학요법의 경우 ORR은 23%임을 발견하였다. 반응 지속시간의 중앙값은 각각 3개월과 4개월이었고 PFS의 중앙값은 각각 3개월과 2개월이었다(Iyer et al 2016).
- 중요한 점은, mMCC에 주로 사용되는 화학요법은 중대한 독성과 관련이 있다는 점이다. 고령이고 화학요법에 대한 내성이 부족한 MCC 환자를 위한 치료를 선택할 때에는 이 점을 반드시 고려해야 한다. 화학요법으로

인한 독성 관련 사망은 진행 MCC 환자에게서 3.4%부터 7.7%까지 관찰되었고 사망률은 65세 이상의 고령의 환자에게서 16%까지 높게 나타났다(Voog et al 1999; Tai et al 2000).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아벨루맙
- 일반명 : 아벨루맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 투명도 및 색도, 순도, 미생물한도)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- D-만니톨, 빙초산, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음>
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(투명도 및 색도, 순도, 삼투압, Polysorbate20 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 주성분 아벨루맙이 첨가제와 함께 혼합된 농축 주입액(액상 바이알) 주사제 제형의 의약품으로, 200 mg/vial (충전량 10 mL)의 용량으로 개발되었음
- 신약으로서 요구되는 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 제출하였으며, 주성분 및 완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월	시판용 제품과 동일 재질 (75 mL 백)	상업용 규모 안정성시험용 6배치 : 3배치 12개월, 3배치 24개월 상업용 규모 PV 7배치 : 6개월
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모 안정성시험용 6배치 : 완료 상업용 규모 PV 7배치 : 완료
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 6개월		상업용 규모 안정성시험용 6배치 : 3개월

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 60개월	시판용 제품과 동일	상업용 규모 안정성시험용 6배치 : 3배치 12개월, 3배치 24개월 상업용 규모 PV 3배치 : 9~18개월
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모 안정성시험용 6배치 : 완료 상업용 규모 PV 3배치 : 3개월
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 3개월		상업용 규모 안정성시험용 4배치 : 완료 상업용 규모 PV 1배치 : 완료
광안정성	Q1B 조건		상업용 규모 PV 1배치 : 완료
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (희석 이후 ≤ 25° C에서 24시간)		물리화학적 안정성 평가 수행 : 전항목 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 제출 자료를 통해 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 '2-8℃에서 제조일로부터 24개월' 인정 가능
- 완제의약품 : 제출 자료를 통해 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 '밀봉용기, 차광하여 2-8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월' 인정 가능
  - 신청된 '사용상의 주의사항' 중, IV 백에 제조된 주사액의 사용 중 보관기간으로서 사용 중 안정성시험 결과와 별도로 수행된 미생물 챌린지 시험 결과를 토대로 '이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 조제된 용액은 즉시 사용해야 한다. 희석된 주사액을 24시간 넘게 냉장(2-8℃) 보관하거나 4시간 넘게 실온(20-25℃) 보관해서는 안 된다.'로 수정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

* 요약표

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여경로	용량(mg/kg)	결과
단회투여 독성시험							미실시(아벨루맙의 급성 독성 가능성에 대한 평가는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 예비 4주 iv 반복 투여 독

							성 시험 및 핵심 13주 iv 반복 투여 독성 시험에서 첫 투여부터 추정)
반복투여 독성시험	RF2740	CD-1 마우스 (n=10/sex /group)	×	4주 (QW)	IV bolus	0, 20, 40, 140	-20, 40, 140mg/kg군: 46 %, 34 %, 14 % 에서 주사 후 30 분 이내에 사망 발생 (주로 3~4번째 투여 후). 뒷다리 마비, 흉골 횡와위, 진정, 호흡곤란이 주사 직후 관찰(아나필락시스 반응과 일치) -≥20mg/kg: 림프구 감소, 간수치 증가. 간 세포 괴사, 혈관염. 혈관면역복합체 침착 -≥40mg/kg: 심장염증 -TK: 반감기 60~80시간. linear pk -ADA: 14/36(38.9%)
	T16228	CD-1 마우스 (n=50/sex)	×	4주 (QW)	IV bolus	0, 20	목적: 아나필락시스반응 조사 RF2740과 유사한 임상 증상, 사망 발생. 제한적 혈액 부피로 혈액검사 미수행
	RF3310	Wistar Han 랫드 (n=6/sex/ group)	×	4주 (QW)	IV bolus	0, 20, 40, 140	-≥40mg/kg: PT 감소 -TK: 반감기 94~144시간. linear pk -ADA: 8/36(25%) -NOAEL: 140mg/kg
	RF2710	C. 원숭이 (n=2/sex/ group)	O	4주 (QW), 5회	IV infusion (90분)	0, 20, 60, 140	-140mg/kg: 림프구 경미한 감소, 주사 부위 반응 -TK: 반감기 58~70시간. linear pk -ADA: 3/12(25%) -NOAEL: 140mg/kg
	RF4990	C. 원숭이 (n=3 또는 5 /sex/grou p)	O	13주 (QW) + 회복기: 8주	IV infusion (90분)	0, 20, 60, 140	-≥20mg/kg: 주사부위 반응(회복됨) -140mg/kg: f에서 CRP 증가, 간수치 경미한 상승(모두 관련된 조직병리학적 변화 없음) -생체표지자 증가 없음 -TK: linear pk -ADA: 발생 없음 -NOAEL: 140mg/kg
유전독성시험	복귀 돌연변이						미실시
	염색체 이상						미실시
	소핵						미실시
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생						미실시
	배·태자 발생						미실시
	출생전후 발생 및 모체기능						미실시
발암성시험							미실시
면역독성시험							미실시
국소독성							미실시
기타독성시험	IONC-TI 12-003R VT	CD-1 마우스	×	QW	IV	5, 20	<Characterization of anaphylaxis-like reactions in mice> 아벨루맙에 대한 MAHA의 역가가 모든 동물에서 검출 아벨루맙으로 감작 후 아벨루맙을 투여한 마우스의 64%에서 급성 치사 관찰. 아벨루맙 부하 투여 전에 IgG 또는 IgE 과민반응 억제제를 전 처치시, 치사 건수 감소
	T17985	인간 및 C.원숭이 전혈	×		in vitro	0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100 nM	<Cytokine release> 개별 인간 공여자의 전혈에서 약하고 산발적인 반응 관찰 원숭이 전혈에서, 6 시간 이후 암컷의

							샘플에서 미미한 효과만이 관찰됨(IL-6, IL-8 및 TNFα 분비 약 2배 증가). 수컷의 전혈에서 한 농도(1nM)에서만 이와 동일한 사이토카인(IL-1β와 함께) 분비의 더 큰 증가가 관찰됨. 암컷 전혈에서 24 시간 이후, 6 시간과 비교하여 약간 증가되긴 했으나 작은 효과만이 관찰(IFNγ, IL-8 및 IL-6). 수컷 전혈에서 최고 농도의 아벨루맙이 TNFα 및 IL-1β의 증가를 유발. IL-6, IL-8 및 IFNγ에서 더 작은 증가 관찰.
	T17986	인간 및 C.원숭이 PBMC	×		in vitro	0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100 nM	<Cytokine release> 아벨루맙에 대한 6 시간 노출 이후 매우 작은 효과가 관찰되었으나(TNFα), 24 시간 이후 TNFα 분비의 더 큰 증가가 남성 및 여성 유래 PBMC에서 관찰됨(0.1nM 이상의 농도에서) 원숭이 수컷 PBMC에서 6 시간 이후 변화는 거의 없었으나, 24 시간 이후 IL-2, IL-6, IL-8에서 작은 증가 관찰. 암컷 PBMC에서의 효과가 수컷 PBMC보다 더 컸음
	14-DA471-N0	인간 PBMC	×		in vitro	13.9, 69.52, 131.04, 695.2, 1390.4, 6952, 13904 nM	<Cytokine release> PHA로 사전-자극된 인간 분리 PBMC를 사용 아벨루맙은 여러 사이토카인에 대해 주목할 만한 증가를 유발. 이러한 증가는 주로 IL-6, MCP-1(항-PD-L1 효과에 대한 약력학적 표지자), TNFα에서 관찰
	20015187/20015186	원숭이 조직/인간 조직	O		in vitro	1, 15 μg/mL	<Tissue Cross Reactivity> 지방세포, 거핵세포, 난소 과립층 세포, 고환 간질 세포, 혈청 등 일부를 제외하고 인간과 원숭이 조직의 아벨루맙 염색은 유사함 중피, 갑상선 소포곁 세포, 난소 과립층 세포, 고환 간질 세포, 거핵세포에 PD-L1 발현을 기술하는 문헌은 입수된 바 없음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물 종: 아벨루맙의 반복 투여 후 마우스에서의 치명적인 아나필락시스 반응과 랫드의 낮은 결합 친화도 때문에, 설치류는 아벨루맙의 독성시험에 적합하지 않다. 마우스와 랫드의 탐색적 비임상 독성 시험 이후에 단일 종(시노몰구스 원숭이)로 시험하였다. 인간과 PD-L1 결합 친화도가 유사한 원숭이 대상 시험은 적절하다.
- 반복 독성시험에서 주사부위반응 외의 아벨루맙의 유해한 영향이 확인되지 않았다. 4주 또는 13주의 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 NOAEL은 140 mg/kg(주 1회 투여)이었다.
  - ✓ 투여기간 및 시험 종: 원숭이 대상 13주 반복독성시험은 적절하다.
  - ✓ 투여용량: 투여 가능한 최대 용량으로 적절하다.
  - ✓ 주요 독성: 주사부위 반응
  - ✓ 생식발생독성 가능성에 대한 평가: 생식 기관에 유해한 영향이 확인되지 않았다.
- 생식발생 독성시험: PD-1/PD-L1 신호전달 경로가 배태아 생존에 필수적임이 알려져 있다. 별도 시험 미실시 인정

<항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침(2010.11.)>
이 지침에서 언급하고 있는 '진행성 암환자'란 중증 및 생명을 위협하는 악성종양이 있는 환자 집단을 의미한다. '진행성 암'의 경우 유효한 치료법에 반응하지 않거나 내성을 보이며, 혹은 현 치료법이 유익성을 주지 못한다.

Ⅳ. 비임상시험 심사 지침

4) 독성시험

나. 생식독성시험

항암제의 품목허가승인신청 시에는 배태자 독성시험이 있어야 하나, 이러한 시험은 진행성 암환자 치료 목적의 임상 시험을 뒷받침하기 위한 필수적 사항은 아니다. 약물이 발생독성을 유발하는 것으로 잘 알려진 군에 속하거나 일반 독성시험에서 급속분열세포(crypt cell, 골수세포 등)를 표적으로 하는 유전독성이대상 있는 경우의 품목허가승인신청 시 이 시험이 요구되지 않을 수 있다. (중략)

수태능(fertility) 및 초기 배 발생 시험 및 출생 전후 독성연구는 진행성 암환자 치료용 의약품의 임상시험이나 시판을 뒷받침하기 위해서는 필요하지 않다. 의약품이 생식 기관에 미치는 영향에 관한 일반적 독성 연구로부터 얻어진 정보는 수태능력 장애 평가의 근거로 사용되어야 한다.

라. 발암성시험

항암제에 대한 발암성 평가의 적절성은 ICH 가이드라인 S1에 기술되어 있는데, 진행성 암환자를 치료하기 위한 항암제를 시판하고자 할 경우에는 발암성 시험자료가 요구되지 않는다. (하략)

Ⅴ. 임상시험 및 시판을 위한 비임상시험 자료

4) 지속적 임상 개발 및 시판을 위한 독성시험 기간

1상 임상시험을 뒷받침하는 비임상 시험자료와 1상 임상시험자료는 보통 2상 임상시험, 그리고 진행성 암환자를 대상으로 1차 또는 2차 치료에 들어가기에 충분하다. 진행성 암환자를 위한 항암제의 지속적 개발을 위하여 3상 임상시험 시작 전에는 예정 임상 일정대로 3개월 반복투여독성시험 결과를 제공해야 한다. 진행성 암환자의 치료를 목적으로 한 대부분의 항암제의 경우, 3개월간의 비임상시험은 시판을 뒷받침하기에 충분한 것으로 간주된다.

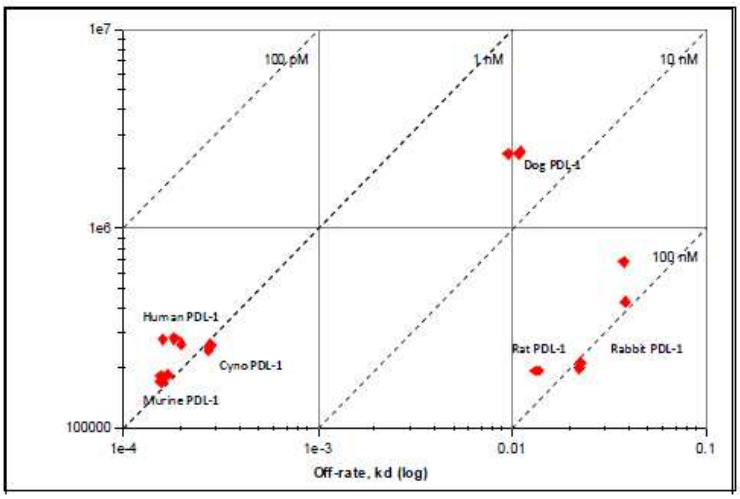
- 사이토카인 분비: 인간 및 원숭이 전혈 및 PBMC에서 미미한 사이토카인 반응이 유도되었다. PHA 자극된 PBMC를 이용하여 사이토카인 방출을 최대화할 수 있도록 설계된 시험에서 아벨루맙은 주로 IL-6, MCP-1, TNFα의 방출을 유도하였다. 다만, 임상시험에서 사이토카인 증가는 확인되지 않았다.
- 조직교차반응성: 정상 인간 및 사이노몰거스 조직의 아벨루맙 염색은 유사하였고, 대부분 알려진 조직에서 확인되었다. 중피, 갑상선, 부여포 세포, 난소 과립층 세포, 고환 간질 세포 및 거핵세포에 대한 추가적인 염색이 나타났다.
- 사용상의 주의사항에 다음 반영 필요
  - 아벨루맙 투여 및 투여 후 일정기간 피임 필요
  - IgG 계열 항체의 모유 이행 가능성 - 수유부 모유 수유 금지

5. 약리작용에 관한 자료

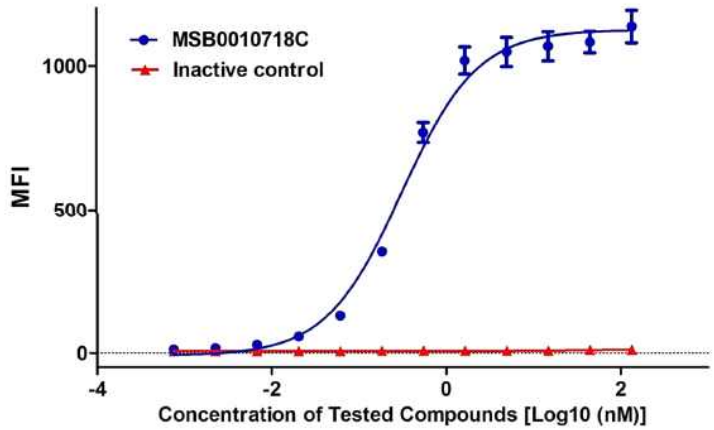
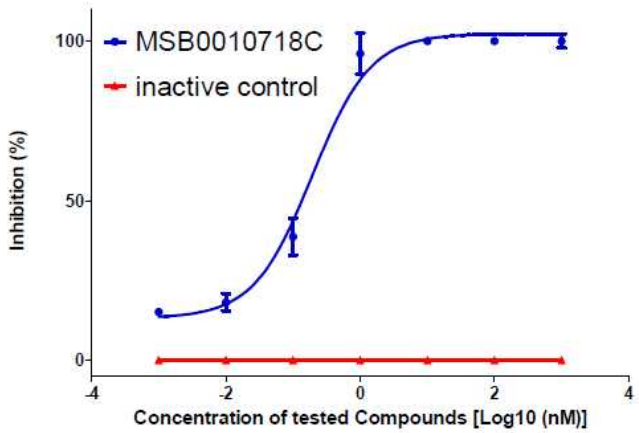
5.1. 약리작용시험 개요

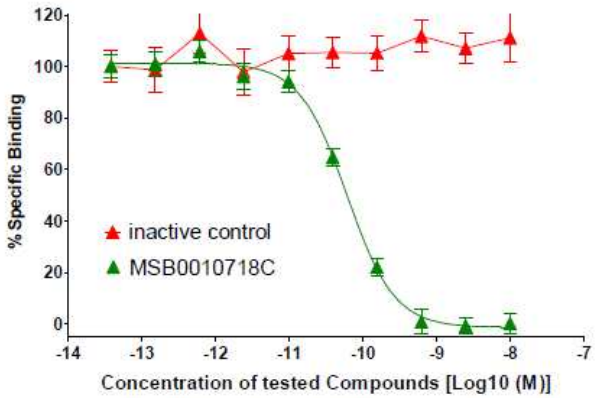
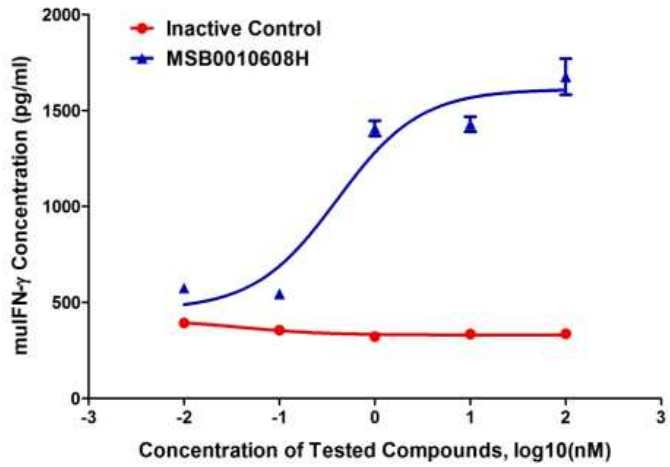
- 아벨루맙 (MSB0010718C 및 MSB0010718로도 알려짐)은 PD-L1 세포-표면 분자와 특이적으로 결합하여 PD-L1과 그 수용체인 PD-1 및 B7.1 간 상호작용을 차단하는 phage-display로 유도된, 완전 인간 IgG1 항체이다. 아벨루맙은 PD-L1/PD-1 상호작용을 차단하여, PD-L1 발현 종양에 대해 효과적인 면역을 촉진할 가능성이 있다. 시험관내 및 생체 내 약리학 시험 거의 대부분은 후보 분자인 아벨루맙을 이용했다. 일부의 경우 다른 2 가지의 밀접하게 관련된 항체가 사용되었다 (MSB0010608H 및 MSB0010294). MSB0010608H는 아벨루맙과 동일한 서열을 가지나 HEK293 세포의 일시적 형질주입(transfection)을 통해 생산되었다. MSB0010294는 아벨루맙의 부모 버전이었다. 음성 대조군으로, PD-L1과 전혀 결합하지 않는 MSB0010294의 돌연변이 버전이 사용되었고 '비활성 대조군' 항체로 지칭된다.

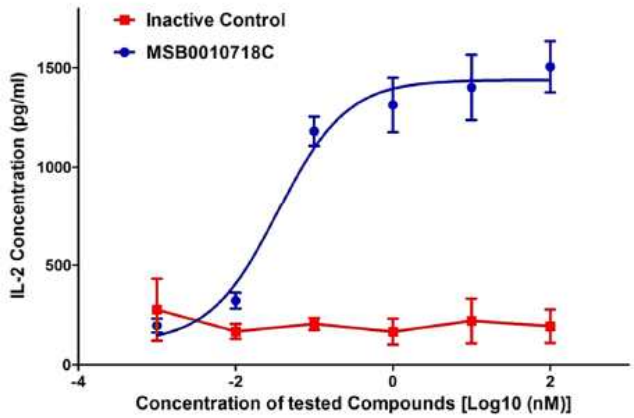
5.2. 효력시험

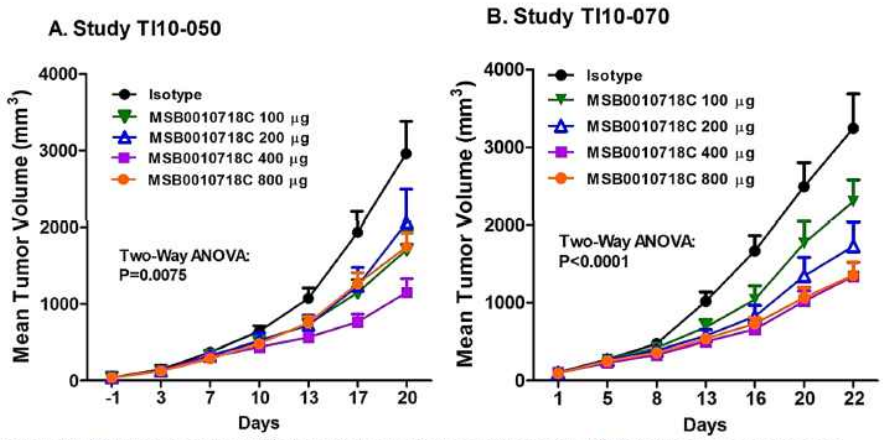
<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>동물종</th><th>투여 경로</th><th>투여 기간</th><th>투여 량, 농도</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">1차 약력학</td></tr>
<tr><td colspan="7">① In vitro study</td></tr>
<tr><td colspan="7"><결합력></td></tr>
<tr><td rowspan="2">인간, 마우스, 사이노몰거스 원숭이, 개, 랫드, 및 토끼 기원의 PD-L1에 대한 아벨루맙의 결합 친화력(using SPR)</td><td>PEAT18052012CJW</td><td>In vitro</td><td colspan="2">MSB0010718C</td><td colspan="2">인간의 PD-L1에 대한 아벨루맙의 친화 상수 (K_D)는 약 1 nM이었다. 마우스와 사이노몰거스 원숭이의 PD-L1에 대한 친화력은 인간과 유사하며, 개는 10배 이내, 랫드와 토끼는 100~150배 친화력이 낮다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Kinetics of Anti-PDL-1 (n=3)
MSB0010718C-5 (hu Anti-PD-L1 M0100-F02 (VL-A31G,VH-M31S,M33I,S63T,I93V) IgG1(EU))
<table><tr><th>Ligand</th><th>Analyte</th><th>ka</th><th>kd</th><th>KD(M)</th><th>KD(nM)</th></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>huPDL-1</td><td>2.72E+05</td><td>1.83E-04</td><td>6.73E-10</td><td>0.7</td></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>CynoPDL-1</td><td>2.49E+05</td><td>2.79E-04</td><td>1.12E-09</td><td>1.1</td></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>muPDL-1</td><td>1.77E+05</td><td>1.64E-04</td><td>9.26E-10</td><td>0.9</td></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>dogPDL-1</td><td>2.38E+06</td><td>1.07E-02</td><td>4.50E-09</td><td>4.5</td></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>ratPDL-1</td><td>3.54E+05</td><td>2.20E-02</td><td>6.68E-08</td><td>66.8</td></tr><tr><td>MSB0010718C-5</td><td>RbPDL-1</td><td>2.77E+05</td><td>2.82E-02</td><td>1.05E-07</td><td>105.4</td></tr></table>
Figure 3 On-Off Rate Map Indicating the Replicate Samples for each Species of PD-L1 Grouped Closely

</td></tr>
<tr><td>아벨루맙의 결합 친화력 및 특이성
(using SPR)</td><td>PEAT20131213VS</td><td>In vitro</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">아벨루맙은 원하는 표적인 PD-L1에 대해 매우 높은 친화력으로 결합하는 한편, 5 가지 다른 B7 family members (즉, PD-L2, B7.1, B7.2, B7-H2, B7-H3)에 대해 검출 가능한 결합을 보이지 않았다.</td></tr>
<tr><td>PD-L1 발현 세포에 대한 결합
(using FACS; 형광-활성화 세포 분류)</td><td>IONC201104051DZ</td><td>In vitro</td><td colspan="2">human tumor cell lines (A431, A549, BxPC3, HCT116, M24, PC3mm2, U-87 MG)
PHA-Stimulated 1차 PBMC

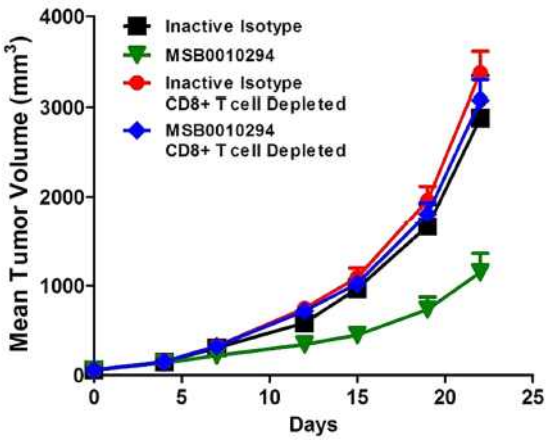
아벨루맙 5 μg/ml</td><td colspan="2">인간 종양 세포주 표면의 PD-L1 발현은 2 일 동안의 IFN γ (1000 U/ml) 치료로 유도
PBMC 표면의 PD-L1 발현은 48 시간 동안의 시험관 내 식물적혈구응집소(PHA) 처리를 통해 자극
인간 종양 세포주와 인간의 일차 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 표면에서 발현된 고유한 PD-L1에 대한 아벨루맙의 결합을 측정하였다.
아벨루맙은 7 가지 인간 종양 세포주와 PHA-자극 인간 PBMC 모두에서 인간 PD-L1에 대한 반응성을 입증하였다.</td></tr>
<tr><td>PD-L1 발현 HEK293 세포에 대한 용량 의존적 결합(using</td><td>IONC201104051DZ</td><td>In vitro</td><td colspan="2">인간, C. 원숭이, 또는 마우스의 PD-L1 발현 HEK293 세포 0.006 μg/mL~ 200</td><td colspan="2">다양한 종의 PD-L1에 대해 아벨루맙은 용량-의존적으로 결합하고, 결합 활성이 인간, 마우스, 및 사이노몰거스 원숭이 전반에 걸쳐 유사하였다.
아벨루맙은 인간의 PD-L1에 0.3 ± 0.02 nM (0.04 ±</td></tr>
</table>

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험결과
FACS)			μg/mL 아벨루맙 또는 MSB0010608H			0.003 mg/mL)의 EC_{50}으로, 마우스의 PD-L1에 0.34 ± 0.08 nM (0.05 ± 0.012 mg/ml)의 EC_{50}으로 결합. MSB0010608H는 사이노몰거스 원숭이의 PD-L1에 0.94 ± 0.015 nM (0.14 ± 0.002 mg/ml)의 EC_{50}으로 결합
	Figure 4 **Dose-Dependent Binding to HEK293 Cells Expressing Human PD-L1** 					
시험관 내 표적 점유 분석	IONC19092014SM	In vitro	인간 전혈(N=8) 아벨루맙			아벨루맙과 전혈을 공동 배양 후, 원심분리를 통해 PBMC을 분리하여, 비점유 항-PD-L1 결합 부위를 측정하였다. 아벨루맙의 평균 EC_{50}은 0.122 ± 0.042 μg/ml이었다. 림프구가 풍부한 세포 집단인 PBMC에 아벨루맙을 직접 첨가하였을 때 0.02 μg/ml의 EC_{50}이 얻어진 한편, 현 실험에서는 전혈에 아벨루맙이 첨가되었다. 그러므로 현 실험에서 얻어진 EC_{50}(0.122 μg/ml)은 이전에 보고된 자료를 대체한다.
<작용기전>						
PD-L1 발현 세포에 대한 B7.1-Fc 결합의 경쟁적 저해 (using FACS)	IONC201104051DZ	In vitro	아벨루맙			HEK293 세포의 표면에 발현된 PD-L1에 결합하는 soluble B7.1을 차단하는 아벨루맙의 능력을 측정하였다. soluble B7.1-Fc를 아벨루맙과 혼합하여 huPD-L1이 발현된 HEK293 세포에 첨가하였다. 아벨루맙은 0.2 ± 0.004 nM (0.03 ± 0.0006mg/ml)의 IC_{50}로 B7.1과 PD-L1의 상호작용을 효율적으로 차단했다.
	Figure 7 **MB0010718C competitively inhibits B7.1 binding to PD-L1 expressing HEK293 cells** 					
PD-L1/PD-1 상	IONC201104	In vitro	아 벨 루 맙			plate bound PD-1에 결합하는 radio-labeled ^{125}I-PD-L1

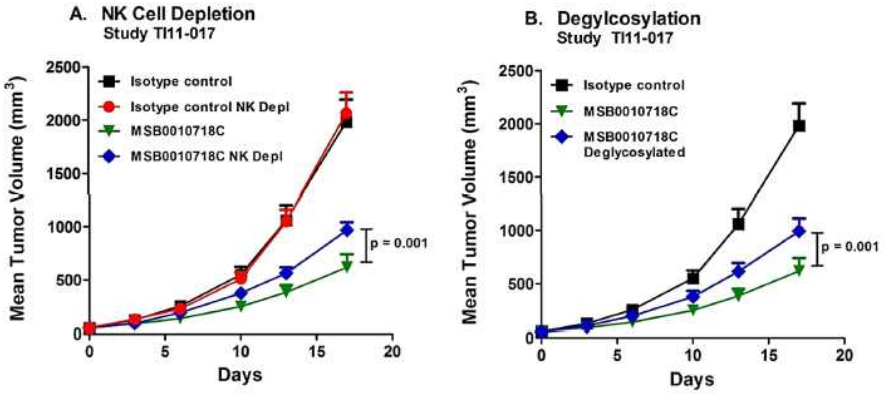
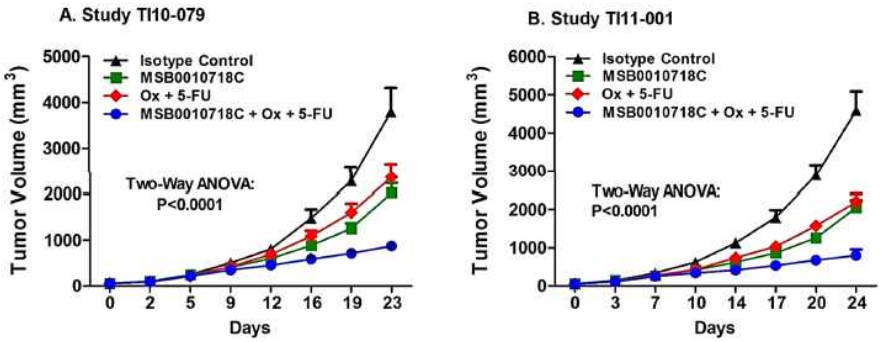
시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험결과
호작용 차단	51DZ		0.000006~1.496 μg/ml			을 차단하는 아벨루맙의 능력을 측정하기 위해 경쟁적 결합 분석이 수행되었다. 아벨루맙은 0.071 ± 0.011 nM (0.01 ± 0.002 mg/ml)의 IC_{50}로 PD-1 과 PD-L1의 상호작용을 효율적으로 차단했다.
	Figure 8 **MB0010718C competitively inhibits 125I-PD-L1 binding to PD-1**  					
항원-특이적 T 세포 활성화 분석	IONC2011040 51DZ	In vitro	OT-1 마우스 유래 CD8+ T 세포 SIINFEKL-간헐적(pulsed) mPD-L1-발현 EL4 흉선종 세포 MSB0010608H 0.000015~ 14.96 μg/ml			OT-1 마우스: OVA(ovalbumin)-유래 펩티드 SIINFEKL을 특이적으로 인식하는 TCR을 발현하는 유전자삽입 마우스 OT-1 T 세포, MSB0010608H, EL4 흉선종 세포를 공동 배양하여, 배양 상청액의 IFN γ(OT-1 세포 활성화의 표지자) 농도를 측정(using ELISA) MSB0010608H는 0.28 ± 0.1 nM (0.04 ± 0.015 mg/ml)의 EC_{50}에서 효율적으로 T 세포 활성을 향상시켰다.
	Figure 8 **Increased IFNγ Release from Antigen-Stimulated OT-1 T cells**  					
인간 PBMC 초-항원 자극 분석	IONC2011040 51DZ	In vitro	SEA 초항원 자극 1차 PBMC 아벨루맙 아벨루맙 0.000015~ 14.96			SEA(staphylococcal enterotoxin A): TCR과 주요 MHC class II 분자의 교차-결합을 통해 $CD4^+$ T세포의 비-특이적 다클론 활성화를 유발할 수 있는 초 항원(Super Antigen) 아벨루맙을 96 시간 동안 SEA 존재 하에 인간 PBMC

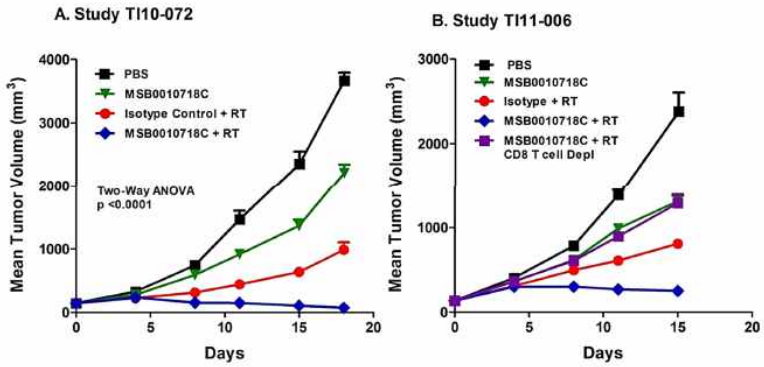
시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험결과
			μg/ml			와 함께 배양하여, 배양 상층액의 인간 IL-2(T 세포 활성화의 척도) 농도를 측정(using ELISA) 아벨루맙은 0.08 ± 0.03 nM (0.012 ± 0.005 mg/ml)의 EC_{50}으로 SEA-자극 PBMC에서 IL-2 생산을 효율적으로 증가시켰다
	Figure 9 **Increased IL-2 Production from SEA-Stimulated huPBMC**  					
인간 암세포에 대한 **ADCC 활성** 측정	PEAT18052012AJW	In vitro	human A549, A431 종양 세포주(IFNγ로 PD-L1 발현 유도) 아벨루맙 0.25~10,000 ng/mL			활성은 ^{51}Cr로 방사선 표지한 암세포의 용해 정도를 방사선 표지 크롬의 양으로 측정 ADCC를 통한 표적 세포 용해가 두 세포주에 대해 확인되었다.
인간 암세포에 대한 **CDC 활성** 측정	PEAT18052012BJW	In vitro	human A549, A431, M21 종양 세포주			아벨루맙은 시험된 3 가지 세포주 모두에 대해 CDC를 매개할 수 없는 것으로 확인되었다
② In vivo study						
MC38 **결장암 모델**에서 단일요법의 용량-의존적 항-종양 활성	IONC20042011AKH	C57BL/6 mice	아벨루맙 100, 200, 400, 800 μg, 제 0, 3, 6 일에 IV			모든 치료군은 대조군 대비 유의할 만한 유효성을 입증했다($p < 0.05$). 100, 200, 400 μg 군에서 용량-의존적 유효성에 대한 경향이 명백했다. 800 μg군은 400 μg군과 비교시 감소하거나 유사한 항종양 활성을 나타냈다. 이는 표적 포화의 결과인 유효성 정체기 또는 더 강한 면역원성 발생으로 인한 잠재적 약물 노출 감소를 시사한다. FACS-기반 면역표현형 분석에서 아벨루맙 치료는 CD8+PD-1+ T세포와 CD8+T 효과기 기억(T_{EM}) 세포의 증가된 백분율과 관련된 것으로 밝혀졌다.

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>동물종</th><th>투여 경로</th><th>투여 기간</th><th>투여 량, 농도</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">
Figure 14 Dose-Dependent Inhibition of MC38 Tumor Growth


Female C57BL/6 mice were inoculated subcutaneously in the right flank with 1x10⁶ MC38 colon carcinoma cells. When tumors reached a mean volume of ~50 mm³, mice were sorted into treatment groups (N=14). Groups were administered avelumab intravenously at dose levels of 100, 200, 400, or 800 µg/mouse on days 0, 3, and 6. A control group was treated with an inactive isotype antibody. Tumors were measured twice weekly for the study duration via calipers. Data are mean ± SEM.
아벨루맙은 마우스의 PD-L1과 교차-반응하기 때문에, 숙주 동물이 <u>완전히 온전한 면역 체계를 보이는 동계(syngeneic) 마우스 종양 모델</u>을 대상으로 항-종양 유효성 및 기전 연구를 수행하였다. C57BL/6 마우스 계통에서 유래한 흔히 사용되는 6 가지 마우스 종양을 대상으로 하는 PD-L1 발현의 IHC 분석을 수행했다. 분석된 6 가지 종양 가운데, MC38 마우스 결장 암종 종양이 월등하게 최고 수준의 PD-L1 발현을 나타냈다. 높은 PD-L1 발현으로 인해, MC38 종양 모델이 유효성 및 기전 연구의 주요 초점이었다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">생체 내 작용 기전 시험(CD8+ T 세포)</td><td rowspan="2">IONC11032011RT</td><td>C57BL/6 mice (n=8)</td><td>MSB0010294 400 µg. 제 0, 3, 6 일에 IP</td><td colspan="2">MC38 종양 마우스에 CD8+ T 세포를 고갈시켰다. 정상 $CD8^+$ T 세포 수준을 보이는 마우스에서, MSB0010294 치료는 종양 성장을 유의할 만하게 억제했으나(p = 0.007), $CD8^+$ T 세포가 고갈된 마우스에서는 MSB0010294의 항-종양 활성이 나타나지 않았다.
→ $CD8^+$ T 세포가 항-종양 활성의 중요한 매개체임</td></tr>
<tr><td colspan="4">
Figure 17 Depletion of CD8+ T cells Abrogates Anti-Tumor Activity In vivo


</td></tr>
<tr><td>생체 내 작용 기전 시험(ADCC)</td><td>IONC08062012RT</td><td>C57BL/6 mice (n=8)</td><td>당화 및 탈당화된 아벨루맙400 µg. 제 0, 3, 6 일에 IP</td><td colspan="2">탈당화된 형태의 아벨루맙은 정상적으로 당화된 항체와 비교하여 크지 않으나 유의할 만한 항-종양 활성의 감소를 나타냈다. NK 세포가 고갈되었을 때, 항-종양 활성의 거의 동일한 감소가 관찰되었다.
→ ADCC가 아벨루맙의 항-종양 활성에 대한 이차 기전으로 작용함</td></tr>
</table>

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험결과
		항체의 작용 기전에 대한 ADCC의 기여를 평가하기 위해 2 가지 방법 사용: 1) 항체가 면역 effector cell의 Fc 수용체에 결합하는 능력을 제거하기 위해 아벨루맙을 탈당화(deglycosylation)하여 ADCC 가능성 제거 2) ADCC 활성의 일차 매개체로 작용하는 NK 세포를 전신에서 고갈 **Figure 18 ADCC as a Secondary Mechanism of Anti-Tumor Activity**  				
PANC02 동소(orthotopic) 췌장암 모델에서 **젬시타빈 병용**	IONC20042011BKH	C57BL/6 mice	젬시타빈 150 mg/kg. 제 5, 19, 26 일(28일 주기) 또는 5, 12, 26, 33 일(21 일 주기)에 IV 아벨루맙 400 μg. 제 8, 11 , 14 일 또는 제 13, 16, 19 일에 IV			젬시타빈 또는 아벨루맙 단일요법 치료는 생존시간 중앙값을 연장하는데 실패했으나 젬시타빈과 아벨루맙의 병용은 유의할 만하게 생존 시간 중앙값을 증가시켰다.
MC38 종양 모델에서 **FOLFOX 치료의 핵심 요소와의 병용**	IONC20042011CKH	C57BL/6 mice	5-FU 60 mg/kg (IV) 및 옥살리플라틴 5 mg/kg(IP) 제 0 일 및 14 일에 투여 아벨루맙 400 μg. 제 3, 6, 9 일에 IV			두 시험에서, 병용 치료는 개별 치료군과 비교하였을 때 종양 성장 억제의 매우 유의할 만한 증가를 나타냈다. 병용 효과의 규모는 대략 부가적이었다. **Figure 22 Anti-Tumor Activity of Avelumab in Combination with 5-FU and Oxaliplatin** 
MC38 종양 모델에서 분할된 **국소 방사선 요법과의 병용**	IONC10032011RT	C57BL/6 mice	아벨루맙 제 3, 6, 9 일에 400 μg IV			tumor-localized 방사선 요법과 병용된 아벨루맙은 MC38 종양-함유 마우스에서 완전 관해를 유도할 수 있는 매우 synergistic anti-tumor activity를 입증했다.

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험결과
		Figure 28 Anti-Tumor Activity of Avelumab in Combination with Fractionated Localized Radiotherapy 				
비-종양-함유 C57BL/6 마우스에서 PD-L1 점유의 kinetics	IONC0308201 3RT	C57BL/6 mice	아벨루맙 25, 50, 100, 200 , 400 μg. 단회 IV			*PK 모델링 및 인간 용량 예측 위함 시험된 모든 용량의 아벨루맙은 제 2 일 및 5 일에 말초 혈액 및 비장세포에 대해 유사한 수준의 PD-L1 표적 점유를 나타냈다 (약 75-100 %). 표적 점유의 용량-의존적 감소가 제 8 일 및 12 일에 관찰되었다. 제 12 일까지, 400 μg만이 여전히 유의할 만한 점유를 나타냈다 (약 50 %).
2차 약력학						
인간 면역 세포에 대한 ADCC 활성	IONC0929201 5SM	In vitro	자가 인간 PBMC			면역 세포에 의해 PD-L1 발현이 상향조절된 상태에서, 아벨루맙은 어떠한 분석된 면역 세포 하위군(CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD56)에서도 검출가능한 사멸을 유도하지 않았다. 그러므로, 아벨루맙은 면역 세포 하위군에 대한 부차적 손상 없이 ADCC를 통해 종양 세포를 사멸할 가능성이 있다.

5.3. 안전성약리시험

- ICH 가이드라인S6(R1)에 따라, 심혈관(CV), 호흡기 및 중추 신경계 (CNS)의 평가와 관련된 안전성 약리학 변수의 조사가 시노몰구스 원숭이의 반복 투여 독성 시험에 포함되었다.
- 원숭이 4주, 13주 반복투여 시험에서, 체온 및 호흡률의 심혈관 지표(QT 간격, 심박수, 동맥 혈압을 포함한 심전도)가 마취하에 측정되었다. CNS 기능에 대한 아벨루맙의 영향을 확인하기 위해 의식이 있는 동물에서 기능 관찰 시험(Functional Observational Battery, FOB) 지표를 평가하였다. 두 시험에서 매주 140mg/kg의 고용량 수준의 아벨루맙 투여는 심박수, 심전도, 동맥 혈압, 호흡수, CNS 지표 및 체온에 영향을 주지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 완전한 약동학 (PK) 프로파일이 마우스와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 평가되었다. 추가적인 독성동태 (TK) 자료가 마우스, 랫드, 및 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 아벨루맙의 반복 투여 독성 시험이 진행되는 동안 수집되었다. 사이노몰거스 원숭이는 일차 PK 종이고, 마우스의 항-인간 항체 반응으로 인해 마우스에서 반복 투여를 평가할 수 없기 때문에 마우스는 이차이다.

<흡수>

[마우스]

- CD-1 마우스(0.4, 4, 20mg/kg) 및 C57BL/6 마우스(1.25, 2.5, 5, 10, 20mg/kg)를 대상으로 한 단회투여 시험에서 더

높은 용량에서 더 낮은 CL를 보이는 비-선형 PK가 관찰되었다.

- CD-1 마우스 대상 반복 투여 독성 시험(20, 40, 140mg/kg)에서 아벨루맙은 모든 용량 수준에서 60~80 시간(45~91 시간 범위)의 유사한 t1/2을 나타냈으며, 이는 단회 투여 PK 시험의 고용량-치료 동물에서 관찰된 경우와 유사했고, 혈장 프로파일의 성별-관련 차이는 존재하지 않았다. 노출은 20~140 mg/kg 범위 내에서 용량에 거의 비례하여 증가되었다. 축적은 관찰되지 않았다.

[원숭이]

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 단회투여 PK 시험(0.8, 4, 20mg/kg)에서 비-선형 PK가 관찰되었고, 20mg/kg 에서 더 낮은 CL(예상보다 높은 AUC)를 보였다. 이는 TMDD(target-mediated drug disposition; 표적-매개 약물 분포)를 시사한다. 2-컴파트먼트 모델이 약물의 소실을 더 정확하게 설명하며, 소실 반감기(α_t1/2)는 군 간에 유사했다. 최종 반감기(β_t1/2)는 최고 용량 그룹에서 명백하게 더 길었다.
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복독성 시험에서 20~140 mg/kg 투여시 거의 선형 TK가 관찰되었는데, 이는 TMDD 기전의 포화를 나타낸다. 이 범위에 걸쳐 유사한 최종 t1/2(범위: 58~70시간)가 관찰되었고 노출(AUC)은 거의 용량에 비례하여 증가했다. 수컷 및 암컷 사이에 유의한 성별 차이는 관찰되지 않았다. 반복된 iv 주입 이후, 제 1 일에 비해 제 29 일에 중등도의 축적만이 관찰되었고 제 85 일에 추가적인 축적은 동반되지 않았다(13 주 반복투여).

[ADA]

- 전체적으로, 아벨루맙으로 치료 받은 마우스 중 15/37 마리(40.5 %)가 ADA에 대해 양성으로 검사되었는데, 저중간 용량 그룹에서 가장 높은 발생률이 동반되었다. ADA 형성은 제 8 일에 처음 관찰되었다. 고용량 그룹에서 ADA의 더 낮은 발생은 SPR 면역원성 분석에서 유리 약물의 간섭에 기인한 것으로 생각된다.
- 단회 투여 사이노몰거스 원숭이 PK 시험에 대해 0.8 및 20 mg/kg 용량 수준에서 9/9 마리에서 면역원성이 관찰되었으나, 4- 및 13-주 반복 투여 사이노몰거스 원숭이 독성 시험에서 20~140 mg/kg 투여시 각 3/12 마리(25%) 및 0/22 마리(0%)만이 ADA 양성이었다. 높은 용량에서 매주 투여 시 순환하는 아벨루맙의 높은 농도가 순환하는 ADA의 검출을 방해할 수 있기 때문에, 양성 신호의 부재가 반드시 면역원성 반응의 부재를 의미하는 것은 아니다.
- 낮은 용량에서 동물의 ADA 존재는 아벨루맙 농도를 감소시키는 것으로 보인다. 이는 ADA로 인해 증가된 CL, 아벨루맙 검출에 있어 ADA의 방해, 또는 TMDD에 대해 포화 수준 미만으로 떨어진 농도가 겹쳤기 때문일 수 있다.

[표적점유]

- C57BL/6 마우스에서의 PK/PD 시험은 혈중 아벨루맙의 표적 점유(TO) 자료와 약물 농도의 상관관계를 확인하기 위해 사용되었다. 3.1μg/mL의 아벨루맙 농도에서 50%의 TO를 얻었다. 아벨루맙의 유효성을 위해 최소 95%의 수용체 점유율을 달성해야 한다고 가정하면, 이를 위한 해당 약물의 농도는 58.5μg/mL로 계산된다. 이는 MC38 마우스 피하 모델에서 종양 성장 억제를 나타내는 50 μg/mL의 최소 혈장 농도와 유사했다.

〈분포〉

- RF2710에서 iv 투여 이후, 40.8~67.2 mL/kg에 이르는 항정-상태 평균 분포 용적(Vss)은 (용량 수준 및 투여 횟수 전반에 걸쳐) 사이노몰거스 원숭이에서 혈장 부피와 유사하다. 아벨루맙은 예상치 못한 기관 독성의 부재와 함께, 세포막 수용체를 표적으로 IgG1 항체에 대해 예상되는 PK 양상을 보이며, 이 이유로 특이적 조직 분포 시험은 타당한 것으로 간주되지 않았다.
- 이 분자에 대해 생식 및 발달 독성 시험이 수행되지 않았기 때문에, 태반경유 및 유즙으로의 이행은 평가되지 않았다. 그러나, IgG 계열 항체는 모유로 이행될 수 있음이 알려져 있기 때문에(Hurley et al 2011 참조), 아벨루맙에서 이행이 발생할 수 있을 것으로 예상된다.

〈대사〉

• 생명공학-유래 의약품의 대사에 대해 예상되는 결과는 작은 펩티드와 개별 아미노산으로의 분해이다. 따라서 가이드라인 ICH S6에 따라 전형적 생체 내 변환 시험을 수행하지 않았다.

〈배설〉

• 아벨루맙은 작은 펩티드와 아미노산으로 분해될 것이기 때문에 특이적 시험을 수행하지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

• 효력시험

- 아벨루맙은 인간, 마우스, 원숭이의 PD-L1과 높은 친화도로 결합하여 PD-L1이 PD-1 및 B7.1과 결합하는 것을 차단한다. 그 결과 CD8+ T 세포를 활성화시키며, 2차 기전으로 ADCC를 통해 항 종양 활성을 나타낸다. 아벨루맙은 MC38 결장암 모델에서 용량-의존적으로 항-종양 활성을 나타냈으며, 항암화학요법, 국소 방사선 요법과의 병용에서 증가된 효력을 나타냈다.

• 일반약리시험 또는 안전성약리시험

- CNS 기능을 평가하기 위한 기능 관찰 시험(Functional Observational Battery, FOB)과 원숭이 대상 GLP 반복 투여 독성시험에서 최대 140mg/kg 아벨루맙 IV(매주) 투여 후 안전성 약리 지표에 대한 치료관련 유해영향이 확인되지 않았다.

• ADME

- 아벨루맙은 마우스와 원숭이에서 1차 catabolic clearance 와 포화 가능한 target-mediated clearance의 조합을 가진 항체에서 예상되는 PK profile을 나타냈다(저농도: non-linear pk, 고농도: linear pk). 최종 t1/2는 60~70시간이며, 성별 관련 차이는 없고, 축적도 크게 나타나지 않았다. 아벨루맙은 모유로 이행 가능성이 있다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 2상 1건, 기타 1건

- 1상 2건: EMR100070-001(고형암), EMR100070-002(고형암, 일본인)
- 2상 1건: : EMR100070-003 Part A(2차 요법, pivotal), Part B(1차 요법)
- 관찰기준 연구 1건: 100070-Obs001

• 제출된 임상시험에는 사전에 화학요법을 적어도 1번 받은 후 질환이 진행된 mMCC 환자를 대상으로 아벨루맙을 이용한 II상 유효성 및 안전성 핵심 연구(Study EMR100070003 Part A: 36개월간 최소 추적관찰 분석), 전이 상황에서 화학요법 치료 이력이 없는 mMCC 환자를 대상으로 한 1L 치료로서 아벨루맙을 평가하는 확증적 연구(Study EMR100070-003 Part B: 7개월간 최소 추적관찰 분석), mMCC에서 현재의 임상실행기준에 따라 결과를 평가하기 위한 후향 관측 시험(Study 100070-Obs001) 및 아벨루맙 투여 1700명 이상의 환자의 안전성 자료를 제공하며 진행성 고형암 환자를 대상으로 실시한 I상 시험 2건(Study EMR100070-001 및 Study EMR100070-002, 자료적용일 2016년 6월 9일)이 포함된다.

6.2. 임상약리시험

• 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- EMR100070-001(고형암) 시험: 1~20 mg/kg에서 겉보기 terminal t1/2는 증가하였으나, 10과 20 mg/kg 에서는 상대적으로 유사하였다. 첫 번째 용량 투여 후 AUC 및 Cmax는 3~20 mg/kg에서 용량에 따라 증가하였다. 1~3 mg/kg 에서 관찰된 nonlinearity는 TMDD에 의한 것으로 보인다.

• 내인성 인자에 대한 PK

- 별도시험 미수행
- Pop PK 분석과 시뮬레이션으로 내재적 요인이 아벨루맙 PK에 미치는 영향을 특성화하였다. 분석 결과는 연령, 인종, 베이스라인 종양 PD-L1 상태, 또는 간 기능장애가 아벨루맙 CL 또는 central/ peripheral Vd에 영향을 미

치지 않는다는 것을 나타냈다.

• 외인성 인자에 대한 PK

- 별도시험 미수행
- Pop PK 분석은 분석에 포함된 병용약물 중 아벨루맙 CL에 영향을 미치는 약물을 발견하지 못했다.

• 집단 약동학시험

- 아벨루맙의 약물동태는 비구획적 분석(NCA)과 Pop PK 분석을 둘 다 사용하여 결정되었다. 아벨루맙의 PK는 CL와 Vss가 낮은, 인간 항체에 전형적이다. 그러나 terminal 반감기(t1/2)는 mAb에 대한 일반적인 수치보다 짧다.
- Pop PK 분석에서, 전형적인 시험대상자의 전체 전신 CL은 0.0246 L/hr로 추정되었다[95% CI: 0.0239, 0.0252]. 보충 분석에서, 아벨루맙 CL은 시간의 경과에 따라 감소하는 것으로 나타났다. 최대 변화는 베이스라인 값으로부터 정상 상태의 평균 최대 감소 32.1%(36.2%)(%, CV%)를 보인 mMCC 시험대상자에서 나타났다.
- Pop PK 분석에서, 정상 상태에서의 기하 평균 분포 용적(Vss)은 4.72 L인 것으로 추정되었다(95% CI: 4.63, 4.82).
- Pop PK 분석에서, 기하 평균 t1/2은 6.1일(95% CI: 5.8, 6.3)로 추정되었다
- Cmax와 AUC에 대한 아벨루맙 누적은 2주 간격 투여 시 1.25배인 것으로 추정되었다.
- 첫 번째 투여 후 NCA에 근거하여 Cmax와 AUC는 3 mg/kg 이상에서 용량에 비례하여 증가한 반면, Ctrough는 10 mg/kg 이상에서 용량에 비례하여 증가하였다.

• 면역원성

- 발생률: 통합 안전성 세트의 투여 후 ADA 발생률은 낮게 유지되었다(5.9 %; 1627 명 중 96 명). 통합 안전성 세트의 투여 후 nAb의 발생률 또한 낮았다(2.5%; 시험대상자 1,636명 중 41명).
- 면역원성과 노출과의 관련성: 아벨루맙 10 mg/kg을 2주간격으로 투여 받은 모든 환자를 대상으로 면역원성과 약동학적 양상의 연관성을 분석하였다. 평균 혈청 Ctrough는 항약물항체와 중화항체에 양성이었던 적이 없는 환자와 각각 비교하여, 항시적 항약물항체 양성 환자 (89명)와 항시적 중화항체 양성 환자(34명)에서 수치적으로 더 낮았다 (Figure 4와 Figure 5 참조). 환자 간의 변동성을 고려할 때(예를 들자면, 4회차 주입 전 43일차의 Ctrough는 항시적 항약물항체 양성 환자에서 16.8 ± 15.5 μg/mL이었고, 항약물항체에 양성이었던 적이 없는 환자에서 27.7 ± 19.5 μg/mL이었다), 오차막대가 광범위하게 겹쳐지므로 수치적인 차이는 임상적으로 유의하지 않았다.
  평균 혈청 CEOI(주입종료시점의 농도)는 항약물항체와 중화항체에 양성이었던 적이 없는 환자와 각각 비교하여, 항시적 항약물항체 양성 환자(35명)와 항시적 중화항체 양성 환자(17명)에서 비슷하였다.
- ADA 양성 시험대상자에서 Ctrough의 감소 추세는 Pop PK 모델에 의해 예측되었지만 AUCss에는 변화가 없었다.
- 면역원성과 안전성의 연관성: 이용 가능한 데이터에 근거할 때, 항약물항체 또는 중화항체가 안전성 양상에 미치는 유의한 영향은 확인되지 않았다. 특히, 이들 데이터는 항약물항체/중화항체 양성반응과 주입관련반응 간의 인과적 연관성을 보여주지 않았다.
- 면역원성과 유효성의 연관성: 면역원성의 발생률이 낮기 때문에, 면역원성과 유효성의 연관성을 정량적으로 평가하는 것은 실현 불가능하였다. 5명의 항시적 항약물항체 양성 환자 중에서 4명은 최적의 전반적인 반응을 평가할 수 있었고, 그 중 2명은 부분반응을 보였다. 최적의 전반적인 반응을 평가할 수 있었던 3명의 항시적 중화항체 양성 환자 중에서, 1명은 부분반응을 보였다. 이러한 데이터는 항시적 항약물항체 또는 중화항체 양성 상태 때문에 2명의 전이성 메르켈세포암종(mMCC) 환자에서 항약물항체 혈청전환이 일어난 후에 반응이 계속되지 않은 것은 아니었음을 보여준다.

• 약력학시험(PD)

- 건강한 사람의 전혈 샘플에 아벨루맙을 첨가하여 측정한 in vitro TO(표적 점유)는 아벨루맙 1 μg/mL 이상을 첨가한 모든 샘플에서 95% TO를 초과하는 포화 상태에 도달하였다. 첫 번째 주입 후 Study EMR100070-001의 용량증가 코호트 시험대상자에서 관찰된 시험관 내 TO 데이터와 최저 혈청 수준에 근거한 TO는 Study EMR100070-001의 용량증가 코호트로부터 3 mg/kg 투여군에서는 시험대상자 13명 중 10명, 10 mg/kg 투여군에서는 12명 전원에 대하여 전체 투여 간격 동안 95%에 도달하거나 초과할 것으로 예측되었다.
- PBMC에서 ex vivo TO는 Study EMR100070-001의 용량증가 코호트 시험대상자에서 제한된 수의 샘플에 대한 유동 세포분석을 통해 측정했는데 2주마다 10 mg/kg 용량 투여시 93.2 ± 1.29% TO을 입증하였고, 따라서 in vitro 관찰 결과를 뒷받침한다. 종양의 TO는 이 시험에서 평가되지 않았지만 10 mg/kg 용량은 3 mg/kg 용량보다 종양 조직에서 더 높은 TO를 달성할 가능성이 더 높았다.

- IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFNγ 및 TNFα를 포함하여 6주 동안 Study EMR100070-001에서 여러 개의 주요 순환 사이토카인이 측정되었다. 아벨루맙 10 mg/kg을 투여한 후 IFNγ 및 TNFα 농도는 일시적인 변화를 나타내지만 전반적으로 낮았다(예를 들어 IFNγ의 경우 제15일에 1.9 ± 1.6 pg/ml). 1 ~ 20 mg/kg 코호트에서 수집된 데이터에 근거하여 사이토카인 프로필에서 명백한 용량 반응은 관찰되지 않았다.

6.3. 유효성 및 안전성

<유효성・안전성시험 개요>

- 1상 2건, 2상 1건, 기타 1건
- 임상시험 요약서

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [EMR 100070-001] A Phase I, open-label, multiple-ascending dose trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, biological and clinical activity of avelumab(MSB0010718C) in subjects with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications. (interim report)				
1상	증량기: 고형암 (n=53) 확장기: NSCLC, GC/GEJ, BC, CRC, CRPC, Melanoma, OC, HNSCC, Adrenocortical carcinoma(ACC) mesothelioma, RCC, UC (n=1437) *벨기에, 체코, 프랑스, 독일, 헝가리, 폴란드, 한국, 대만, 중국, 영국, 미국 *cut-off: 2015.11.20.	*아벨루맙 10 mg/mL (Process A), 20 mg/mL (Process B) **증량기** 아벨루맙 1, 3, 10, 20 mg/kg q2w **확장기** 아벨루맙 10 mg/kg q2w (iv infusion, 1hr) *투여기간: 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성의 발생 또는 탈락기준 발생하기 전까지	일차 평가변수: -전이성 고형암에서 MTD -확장코호트에서 BOR	**증량기** **<유효성>** -PR: 3.8%(2/53명), SD: 60.4%(32/53명), PD: 22.6%(12/53명) **<약동학>** -TMDD 예상됨 -10mg/kg에서 t1/2는 약 4일 -용량과 ADA 관련 없음 **<안전성>** -MTD 미도달. 20mg/kg의 1명에서 2 DLT 보고(3등급 CPK, autoimmune disorder). 10mg/kg까지 용량에서 DLT 미발생하여 확장기 용량으로 선택 **확장기** **<유효성>** -확장기 유효성 결과는 미제출 **<약동학>** -ADA: 3.6%. ADA 양성 샘플에서 아벨루맙 농도는 낮은 경향 있으며, ADA 양성 환자에서 IRR이 더 높은 경향 있음 **<안전성>** -주요 AE: 피로, 오심, 변비, IRR, 설사, 식욕감소, 체중감소
2. [EMR100070-002] A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab(MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With expansion part in Asian Subjects With Gastric Cancer (interim report)				
1상	증량기: 고형암 (n=17) 확장기: GC/GEJ(3차 요법) (n=34) *일본 *cut-off: 2015.11.20.	**증량기** 아벨루맙 3, 10, 20 mg/kg q2w **확장기** 아벨루맙 10 mg/kg q2w *투여기간: 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성의 발생 또는 탈락기준 발생하기 전까지	일차 평가변수: -위암 포함 전이성 고형암에서 MTD	**<유효성>** -확장기 유효성 결과는 미제출 **<약동학>** -3~20mg/kg에서에서 Cmax, AUC는 용량-비례적으로 증가함. 겉보기 t1/2는 3.9~5.1일. q2w마다 반복투여 후 mild한 축적 -ADA: 5.9% **<안전성>** -10mg/kg은 안전하고 내약성 있음

<table>
<tr><td colspan="5">3. [EMR100070-003] 메르켈세포암 환자를 대상으로 한 아벨루맙(MSB0010718C)의 임상적 활성 및 안전성을 조사하기 위한 제2상, 공개, 다기관 시험(Part A interim) (pivotal)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>1차 항암화학요법을 실패한 전이성 메르켈세포암 환자
(n=88)

cut-off: 2018.09.14.</td><td>*아벨루맙 10mg/kg, Q2W

*투여기간: 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성의 발생까지</td><td>일차 평가변수 : ORR(IERC 평가)

주요 이차 평가변수: DOR, PFS, OS</td><td><유효성>
-ORR: 33.0%(29/88명)
*≥26/88명 으로 귀무가설 기각
-DOR: 중앙값 40.5개월(18.0, NE)
-PFS: 중앙값 2.7개월(1.4, 6.9)
-OS: 중앙값 12.6개월(7.5, 17.1)

<안전성>
-AE: 97.7%
-ADR: 77.3%
-주요 ADR: 피로, IRR, 오심, 설사, 무력증, 발진, 식욕감퇴, 반구진발진</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [EMR100070-003] 메르켈세포암 환자를 대상으로 한 아벨루맙(MSB0010718C)의 임상적 활성 및 안전성을 조사하기 위한 제2상, 공개, 다기관 시험(Part B interim)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>이전에 치료받지 않은 전이성 메르켈세포암 환자
(n=116)

cut-off: 2018.09.14.</td><td>*아벨루맙 10mg/kg, Q2W

*투여기간: 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성의 발생까지</td><td>일차 평가변수 : DRR(지속가능 반응)

주요 이차 평가변수: ORR, DOR, PFS, OS</td><td><유효성>
-DRR: 30.8%(22.3, 39.2)
-ORR: 39.7%(30.7, 49.2)
-DOR: 중앙값 15.2개월(10.2, NE)
-PFS: 중앙값 4.1개월(1.4, 6.1)
-OS: 중앙값 미도달(11.5, NE)

<안전성>
-AE: 97.4%
-ADR: 71.8%</td></tr>
<tr><td colspan="5">5. [100070-Obs001] 항암화학요법 후 전이성 메르켈세포암 환자에서 치료 결과 평가를 위한 후향적 관찰 연구</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Part A(US):
-2L+ 항암화학요법을 받는 mMCC 환자 (n=20. 이 중, 면역 적격 14명),
-1L 항암화학요법을 받는 mMCC 환자 (n=67. 이 중, 면역 적격 51명)

Part B(EU):
-2L+ 항암화학요법을 받는 mMCC 환자 (n=34, 이 중 면역 적격 29명)</td><td>Part A: 면역적격 환자 및 qualified 환자에서 이전에 가장 흔히 사용된 약물은 토포테칸 (42.9% 및 35.0%) 및 빈크리스틴 + 사이클로포스파미드 + 독소루비신 (28.6% 및 25.0%)

Part B: 면역적격 환자 및 qualified 환자에서 이전에 가장 흔히 사용된 약물은 카보플라틴 + 에토포시드 (27.6% 및 26.5%) 및 리포좀 독소루비신 (24.1% 및 29.4%)</td><td>일차 평가변수: ORR

(1차분석: immunocompetent patients에서 평가)</td><td><유효성>
<table><tr><td>2L+</td><td>Part A(US)
N=14</td><td>Part B(EU)
N=29</td></tr><tr><td>ORR</td><td>28.6%</td><td>10.3%</td></tr><tr><td>DOR</td><td>1.7개월
(0.5, 3.0)</td><td>1.9개월
(1.3, 2.1)</td></tr><tr><td>median PFS</td><td>2.2개월
(1.2, 3.5)</td><td>3.0개월
(2.5, 3.2)</td></tr><tr><td>median OS</td><td>4.3개월
(2.1, 6.2)</td><td>5.3개월
(4.3, 6.0)</td></tr><tr><td>6개월 OS</td><td>26.8%
(7.3, 51.5)</td><td>27.5%
(13.0, 44.2)</td></tr></table>
1L: Part A(US) only(N=51)
-ORR: 29.4%(17.5, 43.8)
-DOR: 6.7개월(1.2, 10.5)
-mPFS: 4.6개월(2.8, 7.7)
-mOS: 10.5개월(7.2, 15.2)</td></tr>
</table>

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- EMR100070-003; (Part A)

시험명	메르켈세포암 환자를 대상으로 한 아벨루맙(MSB0010718C)의 임상적 활성 및 안전성을

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="4">조사하기 위한 제2상, 공개, 다기관 시험(Part A interim)</td></tr>
<tr><td colspan="2">임상단계</td><td colspan="2">Phase Ⅱ</td><td>Study code.</td><td>EMR100070-003</td></tr>
<tr><td colspan="2">자료의 적합성</td><td colspan="4">■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 (유럽 TOC 제출)</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="4">Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">시험기관</td><td rowspan="2">기관명</td><td rowspan="2">호주, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 스위스, 미국, 일본</td><td>연구책임자</td><td>Howard L. Kaufman</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td>2014.7.3.~2016.3.3.(cutoff: 2018.09.14.)
report date: 2019.1.24.
* 36개월 추적관찰 report</td></tr>
<tr><td colspan="2">시험목적</td><td colspan="4"><u>일차 목적:</u>
1차 항암화학요법 실패 후 전이성 메르켈세포암종(metastatic Merkel Cell Carcinoma) 환자에서 독립적 검토에 근거한 RECIST 1.1에 따른 객관적 반응률(ORR, Objective Response Rate)에 의해 결정된 아벨루맙의 임상적 활성 평가
<u>이차 목적:</u>
・RECIST 1.1.에 의한 DOR(Duration of Response, 반응 지속기간)을 평가
・RECIST 1.1.에 의한 PFS(Progression-Free Survival, 무진행 생존) 시간 평가
・MCC 환자에서 아벨루맙의 안전성 프로파일을 평가
・OS(Overall Survival, 전체 생존) 시간을 평가
・시험치료 시작 후 6개월과 12개월 시점에서 RECIST 1.1에 의한 반응상태를 평가
・적은 샘플 수집에 의해 MCC 환자를 대상으로 한 아벨루맙의 popPK를 특성화
・아벨루맙의 면역원성과 노출의 연관성을 평가</td></tr>
<tr><td colspan="2">대상질환 및 피험자수</td><td colspan="4">-1차 항암화학요법을 실패한 전이성 메르켈세포암 환자
-88명</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험약물</td><td rowspan="2">대상약물</td><td>제품명</td><td colspan="3">바벤시오(아벨루맙)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">아벨루맙 10mg/kg, 2주에 1회 한 시간 이상 정맥주사</td></tr>
<tr><td>대조약물</td><td>제품명</td><td colspan="3">없음</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험내용</td><td>시험방법</td><td colspan="4">-전이성 MCC 환자를 대상으로 아벨루맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 진행 중, 다기관, 다국적, 단일 투여군, 공개, 제2상 시험으로, 2 부분으로 설계되었다. [Part A] 시험대상자는 전이성 MCC 치료를 위해 최소 1차 항암화학요법을 받은 적이 있어야 하며, 가장 최근 항암화학요법 투여 후 질환의 진행이 있어야만 한다. [Part B] 시험대상자는 전이군에서 전신 치료 경험이 없어야만 했다.</td></tr>
<tr><td>투여방법
(투여경로)
투여기간</td><td colspan="4">아벨루맙 10mg/kg, 2주에 1회 한 시간(50~80분) 정맥주사
아벨루맙 투여 약 30-60분 전 항히스타민제과 파라세타몰(아세트아미노펜) 전처치
치료기간: 시험자 의견에서 방사선 질환 진행 이후 치료를 포함하여 중대한 임상적 악화가 나타날 때까지</td></tr>
<tr><td>주요
선정기준</td><td colspan="4">・조직학적으로 증명된 MCC
a. 종양세포에서 사이토케라틴 20(또는 판사이토케라틴[Pancytokeratin], AE1/AE3, Cam5.2 등의 다른 적절한 사이토케라틴 발현; 지역 실험실 검사)의 면역조직화학적 검출에 의한 진단의 확정은 의무적임
b. 전이성 질환을 가진 시험대상자; 재발 또는 절제 불가능한 비전이성 MCC 환자는 제외
c. 전이성 MCC 치료를 위해 최소 1차 항암화학요법을 받았었어야 했으며, 가장 최근에 투여 받은 항암화학요법 후 질병 진행이 있었어야만 함. 시험대상자는 전이성 MCC 치료를 위해 다음의 후속 항암화학요법을 최소 1회 받아야만 함: 사이클로포스파미드, 토포테칸, 독소루비신, 에피루비신, 빈크리스틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴 또는 시스플라틴과 병용한 에토포사이드.
・생검 재료 채취의 필요성 (신선생검 또는 최근생검[등록 이전 4주 이내], 시험대상자에서 신선생검 또는 최근생검 제공할 수 없는 경우 오래된 재료도 허용되었다).</td></tr>
</table>

		・시험 참여 시점에서 0 또는 1의 ECOG PS ・12주 이상의 추정 기대 수명 ・질환은 RECIST 1.1에 의해 적어도 1개의 일차원적으로 측정 가능한 병변이 측정되었어야만 한다(피부 병변 포함).
	주요 제외기준	・anti-PD-1, anti-PD-L1, or anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) antibody 같은 T-cell coregulatory proteins (immune checkpoints)를 targeting 하는 antibody/drug의 이전 치료
평가 변수	유효성 평가변수	일차 유효성 평가변수 : RECIST 1.1에 따른 확인된 BOR(독립평가변수심사위원회(IERC, Independent Endpoint Review Committee에 의해 결정). 1차 분석은 ORR이다. 확인된 ORR은 CR 또는 PR의 확인된 BOR을 가진 시험대상자의 비율 이차 평가변수: DOR, PFS, OS 및 반응 상태 등
	안전성 평가변수	이상반응, 활력징후, ECG, 체중, 실험실 검사 수치
	기타 평가변수	약동학: 집단 PK 모델 생체표지자: 종양 PD-L1 발현 수준, 메르켈 세포 폴리오마바이러스 상태 및 종양 생검 스크리닝에서 기존 CD8+ T세포의 밀도와 위치 등 삶의 질 (QoL): 건강관련 삶의 질은 일반적 도구(EuroQol EQ-5D[EQ-5D]), 흑생종-특이적 모듈(암치료의 기능적 평가 - 흑색종[FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma])을 포함하는 암-특이적 도구 및 시험대상자 면담(선택적)을 사용하여 평가
통계분석		**<가설>** **<피험자수 설정 근거>** 계획된 총 샘플 크기는 시험대상자 84명이었다. 샘플 크기 계산에 대한 다음의 가정들이 세워졌다: ・ORR 35% ・ORR≤ 20% 의 귀무가설을 검정하기 위한 전체 α = 0.025(단측) 2-단계 군 순차 검정 접근법이 유효성에 적용되었다. 중간 분석 시험대상자 56명 중 20명 또는 일차 분석 시험대상자 84명 중 25명이 RECIST 1.1에 의해 확인된 PR 또는 CR을 나타낸다면, 귀무가설은 기각될 것이다. exact binomial test 의 corresponding nominal p-values는 각각 0.0045, 0.0214이다. 주어진 가정 하에서, 중간 또는 일차 분석에서 귀무가설을 기각하기 위한 검정력은 약 87% 였다. 계획된 시험대상자 84명 대신 실제 등록한 88명에 대한 설명을 위해서, 계획된 군 순차 검정 접근법은 시험 통계학적 분석 계획에 따라 수정되었다. ORR ≤ 20%의 일차 분석에서 귀무가설은 26/88명이 RECIST 1.1에 따라 확인된 PR 또는 CR을 보인 경우 기각될 것이다. 정확이항검정의 해당되는 표준 p-값은 0.0211이다. 그에 따라, ORR ≤ 20%의 귀무가설 가정 하에 중간 또는 일차 분석에서 양성 결과를 얻을 수 있는 전체 확률은 ≤ 0.0223이다. 그에 따라, 전체 제1종 오류는 2.5% 레벨 (단측)에서 관리되었다.
결과 (도표 화자료 등)	인구학적 정보 약동학 약력학 유효성	**1. 인구학적 정보**

안전성
기타

Table 8 Subject Disposition and Primary Reason for Discontinuation From the Study (Screening Analysis Set)

Disposition	Avelumab N (%)
Number of screened subjects	125
Subjects discontinued prior to the first study treatment[a]	37
Subject did not meet all eligibility criteria	29
Withdrew informed consent	2
Adverse event	1
Death	1
Other	4
Number of subjects received at least 1 dose of study treatment	88 (100.0)
Treatment ongoing	26 (29.5)
Off treatment	62 (70.5)
Reason for discontinuation of treatment[a]	62 (70.5)
Adverse event	2 (2.3)
Lost to follow-up	1 (1.1)
Protocol non-compliance	1 (1.1)
Death	7 (8.0)
Disease progression	44 (50.0)
Withdrew consent	4 (4.5)
Other	3 (3.4)
Subjects discontinued treatment but are still in follow-up	15 (17.0)
Subjects discontinued the study after receiving at least 1 dose of study treatment[a]	47 (53.4)
Study reached predefined end	0
Lost to follow-up	1 (1.1)
Death	39 (44.3)
Withdrew consent	7 (8.0)
Other	0

Source: Table 15.1.1.1.

-ITT 분석군에서 시험대상자 88명 중 남성은 79.3%, 여성은 26.1%였다. 연령 중앙값은 72.5세였으며, 75.0%는 65세 이상이었다. 시험대상자의 대부분은 백인(92.0%)이었다.

-시험대상자 88명 모두(100%) 시험 참여 시점에 전이성 M1이 있었다. 첫 전이성 질환 진단 이후 중앙값 시간은 10.4개월 이었고 시험 참여 이전 마지막 질환 진행부터 중앙값 시간은 1.3개월이었다. 모든 시험대상자가 최소 1회 차의 전이성 질환에 대한 항암 약물 치료를 받았다; 64.8%는 1회 차 항암 치료로 보고되었고, 30.7%는 2회 차, 3.4%는 3회 차, 1.1%가 4회 차 이상으로 받았다고 보고되었다.

2. 유효성 결과

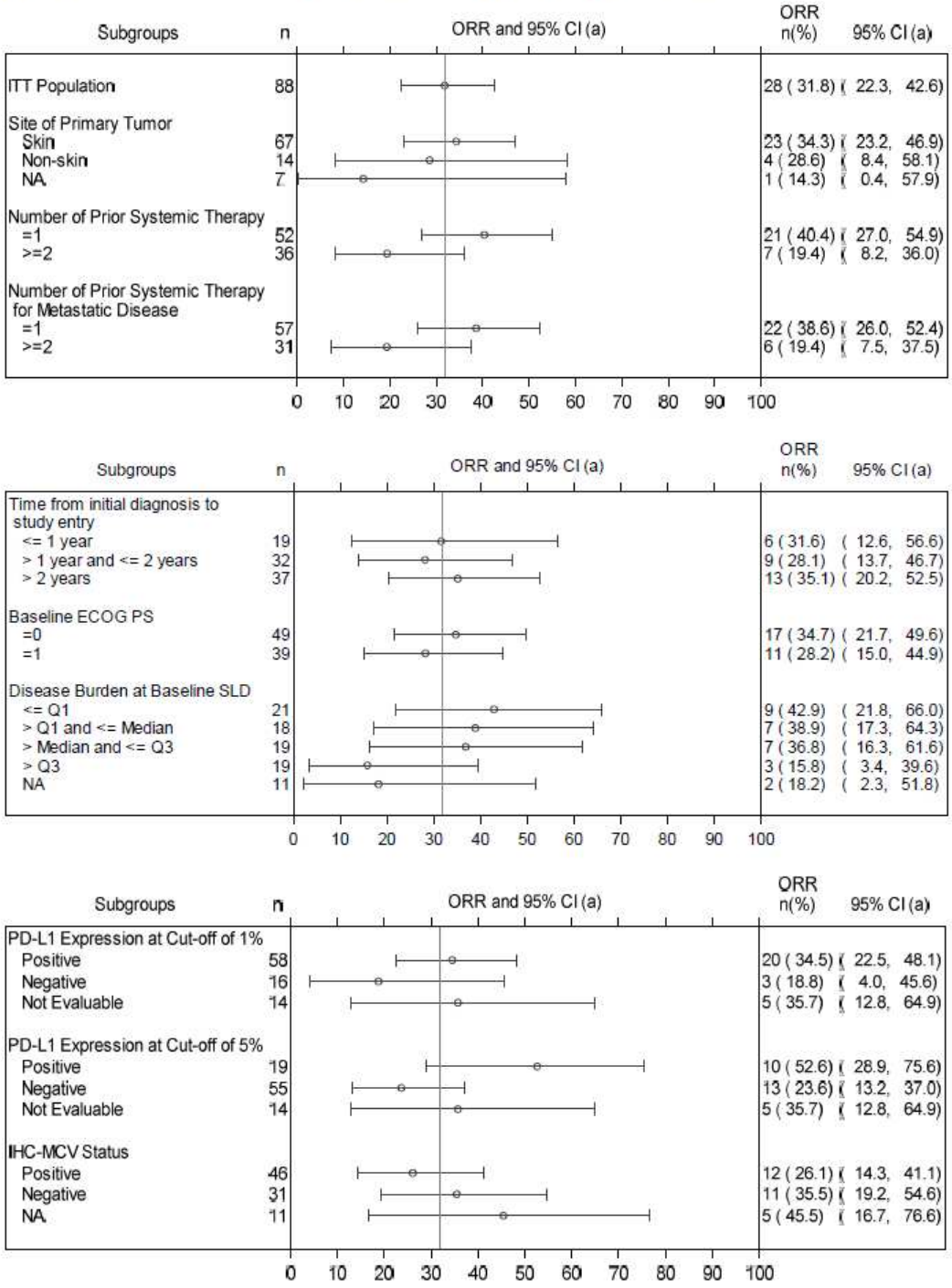
Efficacy Parameter (ITT analysis set)	Avelumab N=88 (100%)
Primary Endpoint	
Best Overall Response	
Complete response	8 (9.1)
Partial response	20 (22.7)
Stable disease	9 (10.2)
Non-complete response / non-progressive disease	1 (1.1)
Progressive disease	32 (36.4)
Not evaluable[a]	18 (20.5)
Objective response rate (CR + PR) %, (95.9% CI[b])	31.8% (21.9, 43.1)
Secondary Endpoints	
Duration of objective response (CR or PR)	
Median, months (range)	NR (2.8, 17.5)
Proportion of responses with duration of ≥ 6 months, % (95% CI)[c]	92 (70, 98)
Proportion of responses with duration of ≥12 months, % (95% CI)[c]	74 (47, 89)
6 month durable response rate, % (95% CI)[d]	29.1 (19.5, 38.8)
Response status (CR or PR)	
Proportion of subjects with objective response at 6 months, % (95% CI)[b]	30.7 (21.3, 41.4)
Proportion of subjects with objective response at 12 months, % (95% CI)[b]	20.7 (8.0, 39.7)
Progression-free survival	
Median, months (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)
6-month progression-free rate, % (95% CI)[c]	40 (29, 50)
12-month progression-free rate, % (95% CI)[c]	30 (19, 41)
Overall survival	
Median, months (95% CI)	11.3 (7.5, 14.0)
6-month survival rate, % (95% CI)[c]	69 (58, 78)
12-month survival rate, % (95% CI)[c]	48 (35, 60)

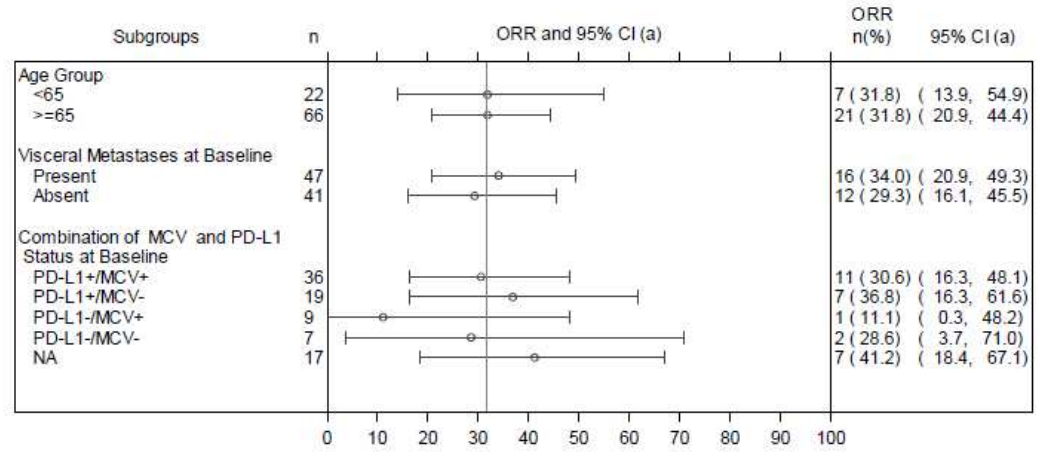
(1) 일차 유효성 평가변수

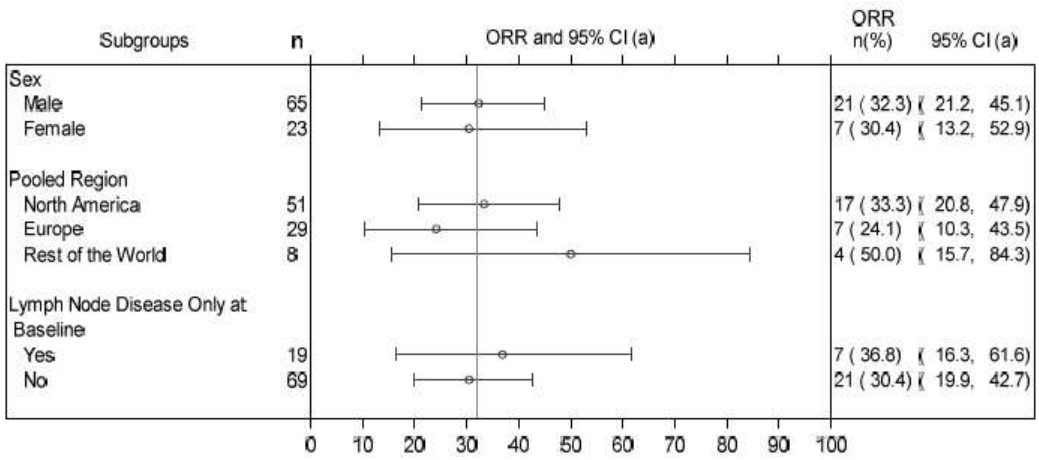
-일차 분석은 최소 1회의 시험치료 투여를 받고 마지막 시험대상자의 시험치료 개시 이후 최소 6개월의 추적조사를 받은 시험대상자 88명 모두를 포함하고 있다. 88명의 시험대상자 중 확인된 CR을 나타낸 8명(9.1%), 확인된 PR을 나타낸 20명(22.7%), 결과적으로 ORR은 31.8%(95.9% CI 다중성 보정: 21.9, 43.1%). 28명의 확인된 반응들은, 26명 이상의 반응이란 요구 한계치에 부합함으로써 귀무가설인 20% 이하의 ORR을 기각할 수 있었다.

● 하위군 분석

Figure 2 **Objective Response Rate by Subgroup – Intent-to-Treat Analysis Set**







(2) 이차 유효성 평가변수

-Duration of response(CR or PR)

아벨루맙에 대한 반응들은 지속적이었다. 반응의 82.1%(23/28)가 일차 평가 cut-off 시점에서 진행 중이었다(중앙값은 도달 못함, [95% CI: 8.3개월, 추정불가], 범위는 2.8+개월에서 17.5+개월). Kaplan-Meier 추정치에 의해 추정된 최소 6개월 지속된 반응의 비율은 92%(95% CI: 70, 98)를 나타냈다.

-6개월 durable response rate

Durable response란 6개월 이상 지속되는 objective response(CR 또는 PR)로 정의되며, 총 19명(21.6%; 95% CI: 13.5, 31.6)이 data cutoff 시점에 durable response를 보였다. 제한된 follow-up time에 의해 유발되는 censoring에 따른 bias를 조정하기 위해, DRR을 post-hoc 분석하였다. 분석 결과 추정 DRR은 ITT 군에서 29.1%(95% CI: 19.5, 38.8)였다.

-PFS

K/M 추정 PFS 중앙값은 2.7개월(95% CI: 1.4, 6.9)이었으나, 6개월 및 12개월 추정 PFS는 각각 40%(95% CI: 29, 50), 30%(95% CI: 19, 41)이었다.

(36개월 f/u)

Table 2 **Progression-free Survival According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Part A Intent-to-Treat Analysis Set, Minimum 36 Months Follow-up**

	Avelumab (N = 88)
Number of subjects without an event (censored), n (%)	28 (31.8)
Number of subjects with an event, n (%)	60 (68.2)
Progressive disease	52 (59.1)
Death	8 (9.1)
PFS time (months)[a]	
Median (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)
Minimum, maximum	0.03, 45.6 +
PFS rates, (%) (95% CI)[b]	
3 months	42 (31, 53)
6 months	40 (29, 50)
12 months	29 (19, 39)
18 months	29 (19, 39)
24 months	26 (17, 36)
36 months	21 (12, 32)

-OS

6개월 생존율은 69%(95% CI: 58, 78)이고, OS 중앙값은 11.3개월(95% CI: 7.5, 14.0)이었다. 그러나 data는 충분히 mature 되지 않았다.

(36개월 f/u)

Table 3 **Overall Survival, Part A Intent-to-Treat Analysis Set, Minimum 36 Months Follow-up**

	Avelumab (N = 88)
Number of subjects without an event (censored), n (%)	30 (34.1)
Number of subjects with an event (death), n (%)	58 (65.9)
Overall survival time (months)[a]	
Median (95% CI)	12.6 (7.5, 17.1)
Minimum, maximum	0.4, 47.8 +
Survival rates, % (95% CI)[b]	
3 months	87 (78, 93)
6 months	70 (59, 78)
12 months	50 (39, 60)
18 months	39 (29, 49)
24 months	36 (26, 46)
36 months	32 (23, 42)

3. 안전성 결과

<노출>

-치료기간 중앙값은 23.15주였고 주입 횟수 중앙값은 7.0회였다.

<안전성 프로파일>

(1) 일반 이상반응

-전이성 MCC가 있는 고령의 시험대상자에서 아벨루맙 치료는 대체로 안전하고 내약성이 우수하였다. 치료관련 사망을 보고한 시험대상자는 없었다. 치료 관련 SAEs는 5명 (5.7%)에 대해 보고되었고 3등급 이상의 TEAEs는 4명 (4.5%)에 대해 보고되었다. 치료관련 4등급 TEAE를 보고한 시험대상자는 없었다. 2명 (2.3%)만이 1개 이상의 TEAE로 인해 치료를 중단하였다 (아미노전이효소 증가, 심막삼출증).

Number of Subjects with any:	Avelumab N=88 n (%)
TEAE[a]	86 (97.7)
Related TEAE[b]	62 (70.5)
Serious TEAE	36 (40.9)
Related serious TEAE	5 (5.7)
TEAE, Grade ≥ 3	54 (61.4)
Related TEAE, Grade ≥ 3[c]	4 (4.5)
TEAE leading to death	8 (9.1)
Related TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (2.3)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	1 (1.1)
Treatment-emergent irAE[d]	14 (15.9)
Related treatment-emergent irAE[d]	11 (12.5)
Treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)
Related treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)

(36개월 f/u)

Table 5 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Part A Safety Analysis Set, Minimum 36 Months Follow-up

Number of Subjects with any:	Avelumab N = 88 n (%)
TEAE[a]	86 (97.7)
Related TEAE[b]	68 (77.3)
Serious TEAE	48 (54.5)
Related serious TEAE	9 (10.2)
TEAE, Grade ≥ 3	65 (73.9)
Related TEAE, Grade ≥ 3	10 (11.4)
TEAE leading to death	13 (14.8)
Related TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	10 (11.4)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (9.1)
Treatment-emergent irAE[c]	19 (21.6)
Related treatment-emergent irAE[c]	16 (18.2)
Treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)
Related treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)

-AE: 전체적으로, 시험대상자 15.0% 이상에서 보고된 TEAE는 피로(33명, 37.5%), 설사(20명, 22.78%), 오심(18명, 20.5%), 식욕감소(17명, 19.3%), 말초부종(16명, 18.2%), 변비와 기침(각 15명, 17.0%), 관절통(14명, 15.9%)이었다.

-ADR: 시험대상자 5.0% 이상에서 보고된 시험약물관련 TEAE는 피로(21명, 23.9%), 주입관련 반응(13명, 14.8%), 오심과 설사(각 8명, 9.1%), 무력증(7명, 8.0%), 발진(6명, 6.8%), 식욕감퇴 및 반구진발진(각 5명, 5.7%)이었다.

-SAE: 시험대상자의 ≥ 2.5%에 대해 보고된 유일한 SAEs는 신손상 및 질병진행 (각각 4.5%) 및 빈혈 (3.5%)이었다. 그러나, 질병진행 이외에, 악성 신생물 진행 및 신생물 진행이 각각 1명 (1.1%)에 대해 보고되었음에 유의해야 한다. 전체적으로, 5명 (5.7%)이 시험자에 의해 시험치료와 관련이 있는 것으로 평가된 SAE 6개를 경험한 것으로 보고되었다

		-<u>**사망**</u>: 총 43명(48.9%)가 사망하였으며, 12명(13.6%)는 마지막 투여 후 30일 이내에, 5명(5.7%)는 첫 번째 투여 후 60일 이내에 사망하였다. 40명은 질병 진행으로, 나머지 3명은 알수 없는 이유로 사망하였다. 치료관련으로 사망한 시험대상자는 보고되지 않았다. -대부분의 TEAEs는 시험약 투여 변경을 요하거나 시험약 투여 변경 (일시 중단, 주입 속도 감소)으로 관리가 가능하였다. 1명이 약물 관련 아미노전이효소 증가로 인해 시험치료를 중단하였다. 치료후 기간 동안, 추가 AE 1개가 치료중단을 발생시켰다 (발현은 최종 치료후 > 30일이었고 그에 따라 치료후 발생한 사례로 적격하지 않았다). 이 사례는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 평가된 2등급 세뇨관 간질성 신염의 TEAE의 후유증으로 판단되었고 아벨루맙 치료가 치료중단 사례 발생까지 지연된 1등급 크레아티닌 증가였다. **(2) 선택 이상반응** -**면역관련 AE**: 14명 (15.9%)이 1개 이상의 치료후 발생한 irAE를 경험한 것으로 확인되었다. 대부분의 시험대상자에 대해 확인된 irAEs에는 갑상선 기능저하증 (4명, 4.5%) 및 갑상선 기능항진증 (2명, 2.3%)으로 제시되는 면역 매개성 갑상선 이상 (5명, 5.7%)과 면역 매개성 발진 (5명, 5.7%)이 포함되었다. 또한, 면역매개성 대장염으로 범주가 구분된 irAEs는 2명 (2.3%)에서 확인되었고, 모든 증례는 설사 우선용어를 사용하여 보고되었다. 면역 매개성 간염 (우선용어 아미노전이효소 증가) 및 면역 매개성 신염 및 신기능부전 (우선용어 세뇨관 간질성 신염)은 각각 1명 (1.1%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 irAE 1개가 확인되었다 (아미노전이효소 증가). -**주입관련 반응**: 이 시험에서 주입관련반응은 중증도가 경증 또는 중등도였고 관리가 가능하였다. 이러한 사례 가운데 치료중단을 발생시킨 것은 없었고 대부분의 증례에서 사례는 발현 당일에 소실되었다. 모든 증례에서, IRR의 최초 발생은 1차 또는 2차 주입에서 나타났고 사례의 대부분은 최초 주입 시점에 관찰되었다. **<면역원성>** -ADA: 3/88명
결론		-아벨루맙은 1회차 또는 이후의 항암화학요법을 받고 질환 진행을 나타낸 전이성 메르켈세포암종 환자들을 대상으로 충분하면서 임상적으로 유의한 항종양 활성을 보였으며, BOR은 31.8%(95.9% CI 다중성 보정: 21.9, 43.1)였으며, 28건의 반응 중 8건(29%)이 CR이었다. -아벨루맙의 충분한 반응 지속력은 다음과 같이 나타났다. ・6개월 지속적 반응률은 29.1%였음(95% CI: 19.5, 38.8; BOR 31.8% 및 6개월 Kaplan-Meier 지속력 추정 92%에 근거함) ・DOR 데이터는 여전히 성숙 중; DOR 중앙값은 도달 못함(95% CI: 8.3개월, 도달 못함) ・추정된 6개월 무진행 비율은 40%(95% CI: 29, 50)였다. -아벨루맙 치료 조건 하에서 PFS 시간이 이전 차수에서의 TTP 보다 더 길어지는 경향을 나타낸 것은 무작위배정 시험군에서의 임상적 활성의 증거를 뒷받침하고 있다. -치료 중단 이후 9개월 이상 지속된 CR 1건, 8개월 이상 지속된 PR 1건, 치료 중단 이후로도 여전히 성숙 중인 기타 3건 등 아벨루맙 치료 중단 이후 종양 반응이 연장된 효과의 변조 증거가 있다(주: 반응을 나타낸 시험대상자들은 PD 이외의 이유로 보고된 어떤 추가적인 치료들을 받지 않았다). 또한, 아벨루맙 치료를 받은 시험대상자

	4명에서 초기에 PR로 평가되었던 반응이 후에 CR로 평가되었다. -임상 반응(종양 크기 감소 비율[%]) 및 시험대상자의 건강 상태/건강관련 삶의 질(베이스라인으로부터 변화)은 일반적으로 아벨루맙 치료 7주 차에 관찰되었으며, 일반적으로 본 시험의 대부분을 차지하는 고령 집단에서 우수한 내약성을 나타냈다: -대부분의 TEAE는 시험약물 투여에 대한 변경이 필요 없었거나 시험약물 투여 변경(일시적 중단 및 주입 속도 감소)으로 관리할 수 있었다. -irAE는 일반적으로 중증도 1 또는 2등급이었고 관리가 용이하였으며, 단 한 명의 시험대상자에서 irAE로 인해 시험치료를 중단하였다(3등급 아미노전이효소 증가). 또한, 시험대상자 1명에서 치료 중 기간 이후 잔류 크레아티닌 증가로 인한 중단이 있었는데, 이 시험대상자는 면역-매개로 평가되었던 요세관간질신장염이 진행되었었다. -주입관련 반응은 모두 1등급 또는 2등급이었으며 일반적으로 주입 속도를 줄여 관리가 가능하였다. 2명을 제외한 시험대상자 모두가 이상반응 발생 당일 회복되었다.
검토의견	[보완] EMR100070-003의 최신 업데이트된 임상시험 결과 보고서 [보완] EMR100070-003에서 하위군(PD-L1 발현율) 분석 결과에 대한 추가 고찰 [보완] 신청 효능효과에 타당한 치료적 확증 임상시험 실시에 관한 계획

• EMR100070-003; (Part B)

시험명	메르켈세포암 환자를 대상으로 한 아벨루맙(MSB0010718C)의 임상적 활성 및 안전성을 조사하기 위한 제2상, 공개, 다기관 시험**(Part B interim)**			
임상단계	Phase II		Study code.	EMR100070-003
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 (유럽 TOC 제출)			
	Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부			
시험기관	기관명	미국, 독일, 프랑스	연구책임자	
			시험기간	2016.3.31.~ (cutoff: 2017.03.24.→ 2018.09.14.) report date: 2017.06.15.→2019.1.24. *primary analysis 미도달* *29명의 13주 추적관찰 report* *→7개월 추적관찰 report*
시험목적	**일차 목적:** 1차 항암화학요법 실패 후 전이성 메르켈세포암종(metastatic Merkel Cell Carcinoma) 환자에서 독립적 검토에 근거한 RECIST 1.1에 따른 객관적 반응률(ORR, Objective Response Rate)에 의해 결정된 아벨루맙의 임상적 활성 평가 **이차 목적:** ・RECIST 1.1.에 의한 DOR(Duration of Response, 반응 지속기간)을 평가 ・RECIST 1.1.에 의한 PFS(Progression-Free Survival, 무진행 생존) 시간 평가 ・MCC 환자에서 아벨루맙의 안전성 프로파일을 평가 ・OS(Overall Survival, 전체 생존) 시간을 평가 ・시험치료 시작 후 6개월과 12개월 시점에서 RECIST 1.1에 의한 반응상태를 평가 ・적은 샘플 수집에 의해 MCC 환자를 대상으로 한 아벨루맙의 popPK를 특성화 ・아벨루맙의 면역원성과 노출의 연관성을 평가			
대상질환 및 피험자수	-이전에 치료받지 않은 전이성 메르켈세포암 환자 -112명(39명 치료) →116명			

시험 약물	대상약물	제품명	바벤시오(아벨루맙)
			아벨루맙 10mg/kg, 2주에 1회 한 시간 이상 정맥주사
	대조약물	제품명	없음
시험 내용	시험방법	-전이성 MCC 환자를 대상으로 아벨루맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 진행 중, 다기관, 다국적, 단일 투여군, 공개, 제2상 시험으로, 2 부분으로 설계되었다. [Part A] 시험대상자는 전이성 MCC 치료를 위해 최소 1차 항암화학요법을 받은 적이 있어야 하며, 가장 최근 항암화학요법 투여 후 질환의 진행이 있어야만 한다. [Part B] 시험대상자는 전이군에서 전신 치료 경험이 없어야만 했다.	
	투여방법 (투여경로) 투여기간	아벨루맙 10mg/kg, 2주에 1회 한 시간(50~80분) 정맥주사 아벨루맙 투여 약 30-60분 전 항히스타민제과 파라세타몰(아세트아미노펜) 전처치 치료기간: 시험자 의견에서 방사선 질환 진행 이후 치료를 포함하여 중대한 임상적 악화가 나타날 때까지	
	주요 선정기준	・조직학적으로 증명된 MCC a. 종양세포에서 사이토케라틴 20(또는 판사이토케라틴[Pancytokeratin], AE1/AE3, Cam5.2 등의 다른 적절한 사이토케라틴 발현; 지역 실험실 검사)의 면역조직화학적 검출에 의한 진단의 확정은 의무적임 b. 전이성 질환을 가진 시험대상자; 재발 또는 절제 불가능한 비전이성 MCC 환자는 제외. Part B에서는 등록시 M1 status가 확정되어야 함 c. 시험대상자는 전이성 MCC에 대해 이전 전신 요법을 받지 않았어야 함. 만약 치료의 종료가 시험 시작 전 최소 6개월 째 실시됐다면 보조요법(no clinically detectable disease; no metastatic disease)으로서의 이전 항암화학요법은 허용가능함 ・1) Priority: A recently obtained formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) block containing tumor tissue (preferably within 6 months) 2) Priority: If the tumor containing FFPE tissue block cannot be provided in total, sections from this block should be provided that are freshly cut (within 1 week). Preferably, 25 slides should be provided; if not possible, a minimum of 10 slides in consultation with the Medical Monitor is required ・시험 참여 시점에서 0 또는 1의 ECOG PS ・12주 이상의 추정 기대 수명 ・질환은 RECIST 1.1에 의해 적어도 1개의 일차원적으로 측정 가능한 병변이 측정되었어야만 한다(피부 병변 포함).	
	주요 제외기준	・anti-PD-1, anti-PD-L1, or anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) antibody 같은 T-cell coregulatory proteins (immune checkpoints)를 targeting 하는 antibody/drug의 이전 치료	
평가 변수	유효성 평가변수	일차 유효성 평가변수 : 6개월 이상 지속되는 객관적 반응(CR 또는 PR)으로 정의되는 durable response(RECIST 1.1에 의해 확인, 독립평가변수심사위원회(IERC, Independent Endpoint Review Committee에 의해 결정) 이차 평가변수: ORR, DOR, PFS, OS 및 반응 상태 등	
	안전성 평가변수	이상반응, 활력징후, ECG, 체중, 실험실 검사 수치	
	기타 평가변수	약동학: 집단 PK 모델 생체표지자:	

<table>
<tr><td></td><td></td><td>종양 PD-L1 발현 수준, 메르켈 세포 폴리오마바이러스 상태 및 종양 생검 스크리닝에서 기존 CD8+ T세포의 밀도와 위치 등
삶의 질 (QoL):
건강관련 삶의 질은 일반적 도구(EuroQol EQ-5D[EQ-5D]), 흑생종-특이적 모듈(암치료의 기능적 평가 - 흑색종[FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma])을 포함하는 암-특이적 도구 및 시험대상자 면담(선택적)을 사용하여 평가</td></tr>
<tr><td>통계분석</td><td></td><td><가설>
<피험자수 설정 근거> SAP p.13
The planned total sample size for Part B is 112 subjects for addressing the primary objective, relevant subgroup analyses, consistency, and further safety assessments.
Assuming a true DRR of 45%, the probability to observe lower bound of the exact 95% confidence interval (CI) above 20% would be > 99% and above 30% would be 90%.
A historical reference for the DRR under first-line chemotherapy is based on P. Nghiem (personal communication), and Iyer 2016, which showed 11 of 62 patients meeting the definition of 6 months durable response, i.e. a DRR of 17.7% (95% CI: 9.2, 29.5). Part B of the study aims to estimate the DRR with a sufficient level of precision. For example, with 112 subjects, an observed DRR of 28.6% would lead to an exact (Clopper-Pearson) 95% CI of (20.4%; 37.9%), which would exclude the observed DRR in Iyer et al, an observed DRR of 40.2% would lead to a 95% CI of (31.0%; 49.9%), which would exclude the upper bound of the 95% CI of Iyer et al, and an observed DRR of 44.6% would lead to an exact 95% CI of (35.2%; 54.3%).
The two-sided 95% Clopper-Pearson confidence intervals(CIs) for different observed values for the DRR are provided in Table 1.
Table 1 Confidence Intervals for Different Durable Response Rates
<table>
<tr><th>N</th><th>DRR (%)</th><th>n</th><th>LBCI (%)</th><th>UBCI (%)</th></tr>
<tr><td>112</td><td>28.6</td><td>32</td><td>20.4</td><td>37.9</td></tr>
<tr><td>112</td><td>40.2</td><td>45</td><td>31.0</td><td>49.9</td></tr>
<tr><td>112</td><td>44.6</td><td>50</td><td>35.2</td><td>54.3</td></tr>
</table>
N, n = number of subjects; DRR = durable response rate; LBCI = lower boundary of the confidence interval; UBCI = upper boundary of the confidence interval.
<통계분석>
The following analyses will be performed during Part B of this trial:
• Interim analysis: will be performed 3 months after start of study treatment of the 25th subject.
• Primary analysis: will be performed 15 months after the start of study treatment of the last subject. All subjects enrolled in the trial who received at least 1 dose of study treatment will be included in the primary analysis.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">결과
(도표
화자료
등)</td><td>인구학적
정보
약동학
약력학
유효성
안전성
기타</td><td>1. 인구학적 정보
-연령 중앙값 74.0세(≥65세 81.0%)
-현재 116명의 환자가 최소 1번 이상 아벨루맙을 투여받았다.</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 유효성 결과
(1) 일차 유효성 평가변수</td></tr>
</table>

-미제시

(2) 이차 유효성 평가변수

-BOR

Table 1 Best Overall Response According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Full Analysis Set

	Avelumab ≥6-month follow-up N=14 (100%)	Avelumab ≥13-week follow-up N=29 (100%)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	4 (28.6)	4 (13.8)
Partial response	6 (42.9)	14 (48.3)
Stable disease	1 (7.1)	3 (10.3)
Progressive disease	2 (14.3)	7 (24.1)
Not evaluable[a]	1 (7.1)	1 (3.4)
Objective Response Rate		
Response rate (CR + PR), n (%)	10 (71.4)	18 (62.1)
95% CI	41.9, 91.6	42.3, 79.3

Source: Table 15.2.1.1.1a, Table 15.2.1.1.1b.

-Duration of response(DOR)

Table 2 Duration of Response According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Full Analysis Set with Minimum 13-week Follow-up

	Avelumab N=18 (100%)
Number of subjects without an event, n (%)	15 (83.3)
Number of subjects with an event, n (%)	3 (16.7)
Progressive disease	2 (11.1)
Death	1 (5.6)
Duration of response (months)[a]	
Median (95% CI)	NE (4.0, NE)
Minimum, maximum	1.2, 8.3+
Proportion of duration of response, % (95% CI)[b]	
3 months	93 (61, 99)
6 months	83 (46, 96)

Source: Table 15.2.2.1b.

-대부분의 반응은 초기에 일어났으며, 16/18 responses가 첫 번째 tumor assessment에 보고되었고, 14명이 cut-off date에 지속되었다.

(7개월 f/u)

표 2 Summary of BOR, ORR, DRR and DOR According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Full Analysis Set, Part B, Minimum 7-month Follow-up

Data cut-off dates:	14 September 2018
	Avelumab (1L) N = 116
Best Overall Response, n (%)	
Complete response	16 (13.8)
Partial response	30 (25.9)
Stable disease	12 (10.3)
Non-complete response/non-progressive disease	1 (0.9)
Progressive disease	48 (41.4)
Non evaluable	9 (7.8)
Objective Response Rate	
Response rate (CR+PR) n, (%)	**46 (39.7)**
(95% Confidence Interval (CI))	(30.7, 49.2)
6-month DRR, % (95% CI)[b]	**30.8%** (22.3, 39.2)
Subjects with Response	N=46
Number of subjects without an event, n (%)	28 (60.9)
Number of subjects with an event, n (%)	18 (39.1)
Progressive disease	17 (37.0)
Death	1 (2.2)
Duration of Response (DOR) (months)[a]	
Median (95% CI)	15.2 (10.2, NE)
Minimum, maximum	1.2, 22.1
Proportion of DOR, % (95% CI)[b]	
3 months	89 (75, 95)
6 months	78 (62, 87)
9 months	70 (53, 81)
12 months	60 (40, 75)

-PFS: median PFS는 9.1개월이며, not mature

Table 3 **Progression-Free Survival According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Full Analysis Set**

	Avelumab N=39 (100%)
Number of subjects without event (censored), n (%)	24 (61.5)
Number of subjects with an event, n (%)	15 (38.5)
Progressive disease, n (%)	12 (30.8)
Death, n (%)	3 (7.7)
Progression-free survival time[a] (months)	
Median (95% CI)	9.1 (1.9, NE)
Minimum, maximum	0.03, 11.0
Progression-free survival rates, % (95% CI)[a]	
3 months	67 (48, 80)
6 months	52 (31, 69)

Source: Table 15.2.3.1.

(7개월 f/u)

Table 4 **Progression-Free Survival According to Independent Endpoint Review Committee Assessment, Part B Full Analysis Set, Minimum 7 Months Follow-up**

	Avelumab (N = 116)
Number of subjects without event (censored), n (%)	35 (30.2)
Number of subjects with an event, n (%)	81 (69.8)
Progressive disease, n (%)	73 (62.9)
Death, n (%)	8 (6.9)
PFS time[a] (months)	
Median (95% CI)	4.1 (1.4, 6.1)
Minimum, maximum	0.03, 23.5 +
PFS rates, (%) (95% CI)[b]	
3 months	51 (42, 60)
6 months	41 (32, 50)
12 months	29 (21, 38)

-OS: 결과 미제시

(7개월 f/u)

Table 5 **Overall Survival, Part B Full Analysis Set, Minimum 7 Months Follow-up**

	Avelumab (N =116)
Number of subjects without an event (censored), n (%)	68 (58.6)
Number of subjects with an event (death), n (%)	48 (41.4)
Overall survival time (months)[a]	
Median (95% CI)	not estimable (11.5, not estimable)
Minimum, maximum	0.5, 28.6
Survival rates, % (95% CI)[b]	
3 months	87 (79, 92)
6 months	75 (66, 82)
12 months	59 (49, 68)
18 months	54 (43, 64)
24 months	51 (39, 62)

3. 안전성 결과

Table 4 **Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Full Analysis Set**

Number of Subjects with any:	Avelumab N=39 (100%) n (%)
TEAE[a]	38 (97.4)
Related TEAE[b]	28 (71.8)
Serious TEAE	12 (30.8)
Related serious TEAE	4 (10.3)
TEAE, Grade ≥3	17 (43.6)
Related TEAE, Grade ≥3[c]	8 (20.5)
TEAE leading to death	2 (5.1)
Related TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (20.5)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	6 (15.4)
Treatment-emergent irAE[d]	6 (15.4)
Related treatment-emergent irAE[d]	3 (7.7)
Treatment-emergent IRR[e]	10 (25.6)
Related treatment-emergent IRR[e, f]	9 (23.1)

Source: Table 15.3.1.1.

		(7개월 f/u) **Table 7 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Part B Safety Analysis Set Minimum 7 Months Follow-up,** **Number of Subjects with:** / **Avelumab (N = 116) n (%)** Any TEAE: 115 (99.1) Any trial drug-related TEAE: 92 (79.3) Any serious TEAE: 55 (47.4) Any trial drug-related serious TEAE: 16 (13.8) Any Grade ≥ 3 TEAE: 64 (55.2) Any trial drug related Grade ≥ 3 TEAE: 20 (17.2) Any TEAE leading to death: 15 (12.9) Any trial drug-related TEAE leading to death: 0 Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation: 28 (24.1) Any trial drug-related TEAE leading to treatment discontinuation: 15 (12.9) Any treatment-emergent irAE: 33 (28.4) Any trial drug-related treatment-emergent irAE: 29 (25.0) Any treatment-emergent IRR: 33 (28.4) Any trial drug-related treatment-emergent IRR: 30 (25.9)
결론		Part B의 초기 증거는 1차 요법에서의 높은 반응성과 반응의 지속성에 대한 초기 증거를 제공한다(3개월 이상 지속 93%) 면역 관련 이상반응의 발생과 관찰된 이상반응은 아벨루맙의 전체 안전성 프로파일과 일치한다. 결과적으로, EMR100070-003 Part B의 이 중간 보고 결과는 아벨루맙 초기 치료의 반응 획득에 대한 임상적 이점 증가를 뒷받침한다.
검토의견		[보완] 이전에 치료받지 않은 전이성 메르켈세포암 환자의 안전성유효성을 확인할 수 있는 임상시험자료

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[Study EMR100070-003 Part A]

- 핵심 연구 EMR100070-003 Part A는 1차 분석(6개월 최소 추적관찰)에서 긍정적인 결과를 얻었다.
- 아벨루맙 요법은 ORR 근처의 CI로부터 20%의 사전 지정된 하한이 제외된 31.8% (95.9% CI adjusting for group sequential testing: 21.9, 43.1)의 ORR을 얻었다.
- 아벨루맙에 대한 반응은 최소 12개월의 추적관찰 분석에서 아직 도달하지 못한 반응 지속시간의 중앙값(95% CI: 18.0개월, 추정 불가)에 의해 입증된 바와 같이 지속성이 있었다. 중도절단에 대하여 이를 고려하기 위해 카플란-마이어 방법을 사용하여 반응 지속시간을 분석한 결과, 반응에서 6개월 지속성은 93%, 12개월 지속성은 74%로 추정되었다. 6개월 지속 반응률은 30.6% (95% CI: 20.9, 40.3)였다.

Table 4 **Efficacy Results (Study EMR100070-003 Part A)**

Efficacy Endpoints	Avelumab 6-month minimum follow-up analysis N=88 (100%)	Avelumab 12-month minimum follow-up analysis N=88 (100%)
Confirmed Best Overall Response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	8 (9.1)	10 (11.4)
Partial Response (PR)	20 (22.7)	19 (21.6)
Objective Response Rate (ORR)		
Response Rate, CR+PR, n (%) (95% CI)	28 (31.8) (21.9, 43.1) [a]	29 (33.0) (23.3, 43.8)
Durable Response Rate (DRR),[b] %		
6 months, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	30.6 (20.9, 40.3)
Duration of Response (DOR)[c]		
Median (months) (95% CI)	NE (8.3, -)	NE (18.0, -)
Min, max	2.8, 17.5+	2.8, 23.3+
6-month rate by KM, % (95% CI) [c, d]	92 (70, 98)	93 (74 , 98)
12-month rate by KM, % (95% CI) [c, d]	74 (47, 89)	74 (53 , 87)
Progression Free Survival (PFS)[c]		
Median (months) 95% CI	2.7 (1.4, 6.9)	2.7 (1.4, 6.9)
Min, max	0.03, 18.8	0.03, 24.5
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)	40 (29, 50)
12-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (19, 41)	30 (21, 41)
15-month PFS rate by KM, % (95% CI)	Not determined [f]	30 (21, 41)
Overall Survival (OS)[c]		
Median (months) 95% CI	11.3 (7.5, 14.0)	12.9 (7.5, NE)
Min, max	0.4, 18.8	0.4, 24.7
6-month OS rate by KM, % (95% CI)	69 (58, 78)	70 (59, 78)
12-month OS rate by KM, % (95% CI)	48 (35, 60)	52 (41, 62)
15-month OS rate by KM, % (95% CI)	Not determined	44 (32, 54)

Module 2.7.3 Table 12, Table 13, Table 15, and Table 17.

CI: confidence interval; CR: complete response; KM = Kaplan-Meier; NE: Not estimable; N/n: number of subjects; PR: partial response.

[a] For 6-months minimum follow-up analysis, this is the 95.9% CI accounting for group sequential testing at interim and primary analysis.

[b] Post-hoc analysis based on the ORR and the KM estimate for 6-month duration of response. The denominator is the number of subjects in the total population.

[c] Based on Kaplan-Meier estimates.

[d] The denominator is the number of subjects with a confirmed response of CR or PR according to IERC assessment.

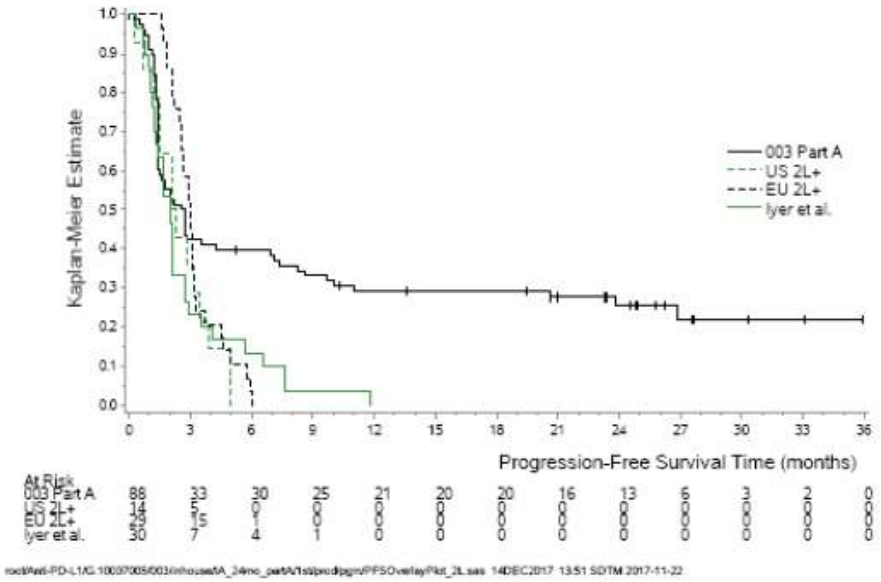
+ Denotes a censored value is provided (as response was ongoing).

- 업데이트된 결과에서, DOR, DRR, 각 시점별 PFS rate, median OS, 각 시점별 OS rate 모두 기존 화학요법 대비 개선됨을 확인하였다. median PFS는 기존 화학요법과 유사하나, 그래프를 보면 약 6개월 이후 K-M 곡선의 안정기가 나타남을 확인할 수 있다.

efficacy parameter	EMR100070-003 Part A(2L+) 36개월 f/u N=88	100070-Obs001 Part A(US) 2L+ Immunocompetent N=14	100070-Obs001 Part A(EU) 2L+ Immunocompetent N=29	Iyer 2016 2L+ Immunocompetent N=30
ORR, % (95% CI)	33.0 (23.3, 43.8)	28.6 (8.4, 58.1)	10.3 (2.2, 27.4)	23.3 (9.9, 42.3)
median DOR, month (95% CI)	40.5 (18.0, NE)	1.7 (0.5, 3.0)	1.9 (1.3, 2.1)	3.3
6-month DRR, % (95% CI)	**30.6** (21.0, 40.3)	**0** (0.0, 23.2)	**0** (0.0, 11.9)	**6.7** (0.8, 22.1)
median PFS, month (95% CI)		2.2 (1.2, 3.5)	3.0 (2.5, 3.2)	2.0 (1.3, 2.7)
3-month PFS rate, %	42	0	3.4	13

(95% CI)	(31, 53)		(0.3, 14.9)	(4, 28))
6-month PFS rate, % (95% CI)	40 (29, 50)	0	0	0
12-month PFS rate, % (95% CI)	29 (19, 39)	0	0	0
18-month PFS rate, % (95% CI)	29 (19, 39)	0	0	0
24-month PFS rate, % (95% CI)	26 (16, 36)	0	0	0
36-month PFS rate, % (95% CI)	21 (12 ,32)	0	0	0
median OS, month (95% CI)	**12.6** (7.5, 17.1)	4.3 (2.1, 6.2)	5.3 (4.3, 6.0)	5.7 (NA, NA)
6-month OS rate, % (95% CI)	70 (59, 78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)	NA
12-month OS rate, % (95% CI)	50 (39, 60)	0	0	NA
18-month OS rate, % (95% CI)	39 (29, 49)	0	0	NA
24-month OS rate, % (95% CI)	36 (26, 46)	0	0	NA
36-month OS rate, % (95% CI)	**32** (23, 42)	0	0	NA

Figure 1 **Kaplan-Meier Estimates for PFS in Pivotal Study EMR100070-003 Part A (24-month Minimum Follow-up Analysis), Study 100070-Obs001 (Immunocompetent Subjects) and Iyer 2016 – All Second-line or Later**



- 100070-Obs001 Part A (미국)에 비해 100070-Obs001 Part B (EU)에서 ORR이 낮은 것과 관련하여 이는 EU 시험 장소에서 종양 평가 일정이 일반적으로 빈번하지 않아서(일반적으로 3개월마다) 종양 평가가 더 빈번하게 이루어진 미국에서 확인된 3개월 미만의 지속시간(Part A 미국 시험 장소의 경우 평가 시간의 중앙값은 8주였음)이라는 초기 반응을 검출하는데 실패한 것에 일부 기인할 수 있다.

[Study EMR100070-003 Part B]

- 임상 시험 EMR100070-003 PART B의 1차 목적은 전이성 메르켈 세포암 또는 원격성 재발성 메르켈 세포암(metastatic or distally recurrent MCC)의 1차 항암 요법으로서, 지속 반응률(durable response rate, DRR)을 통해

측정된 아벨루맙(avelumab)의 임상적 유효성을 평가하는 것이다. 지속 반응률은 RECIST 1.1에 따른 독립 평가 변수 검토 위원회(independent endpoint review committee, IERC)에 의한 반응 기간이 최소 6개월인 시험 대상자의 비율로 정의된다.

PART B 코호트를 대상으로 한 ad hoc 중간 분석은, 보건 규제 당국의 요청에 따라 보고된-초기 중간 분석(data cut-off 2016 년 12 월 30 일), 시험 대상자 29 명이 최소 13 주 동안 추적 관찰을 완료하였을 경우에 실시하도록 시험 계획서에 규정된 중간 분석(data cut-off 2017 년 3 월 24 일), 연간 갱신을 목적으로 유럽의약품청 등 규제 당국에 갱신된 유효성, 안전성 데이터를 보고하기 위한 ad hoc 중간 분석(data cut-off 2017 년 9 월 26 일) 등 총 3 건이었으며, 최근 새로운 ad hoc 중간분석(data cut-off 2018 년 9 월 14 일)에 의한 결과가 추가되었다. PART B 의 아벨루맙 1 차 항암요법과 관련된 최신의 중간 분석 결과에 의하면, 객관적 반응률은 39.7% 로, 전이성 메르켈 세포암 환자들이 전이성 질환 환경 초기에 아벨루맙을 투여 받을 경우 임상적 결과가 개선될 것이라는 예상과 일치한다.

자료 마감 시점인 2018년 9월 14일에 유효성 데이터에 대한 ad hoc 중간 분석에는 해당 연구에 등록된 전체 피험자 116명이 포함되었으며, 마지막 환자 첫 투약 후 최소 7개월 동안의 추적 관찰 기간을 거쳤다. 객관적 반응률은 39.7%(95% 신뢰구간: 30.7,49.2)이었고, 완전한 반응을 나타낸 시험 대상자는 16명(13.8%), 부분 반응을 나타낸 시험 대상자는 30명(25.9%)이었다. 이러한 결과는 아벨루맙의 지속적 반응에 대한 증거를 제시한다. 현재도 반응 지속중인 22.1개월의 가장 긴 반응기간을 보인 환자를 포함하여, 32명의 환자에게서 반응 기간이 6개월 이상인 것으로 보고되었다. 카플란-마이어 분석으로 추정한, 최소 6개월간의 반응 비율은 78%(95% 신뢰구간: 62, 87)이다. 또한, 시간이 경과할수록 종양의 크기가 지속적으로 감소한다는 증거가 관찰되었으며, 부분 반응에서 완전 반응으로 전환한 시험 대상자는 9명이었다. 객관적 반응률과 카플란-마이어 분석으로 추정한 6개월 반응 기간 비율의 곱으로 계산한, 6개월 지속 반응률은 30.8% (95% 신뢰구간: 22.3, 39.2)였다. 이러한 중간분석 결과는 등록된 피험자 전체 116명을 포함하는 결과이며, 환자 46명 중 SD 상태인 단 3명의 피험자 및 아직 6개월 반응 기간에 도달하지 못한 3명의 환자에 대한 추가 추적조사가 최종 분석시점까지 진행중이라는 사실을 바탕으로 볼 때, 사실상 해당 연구의 최종적 결과에 매우 근접한 분석결과인 것으로 판단할 수 있다.

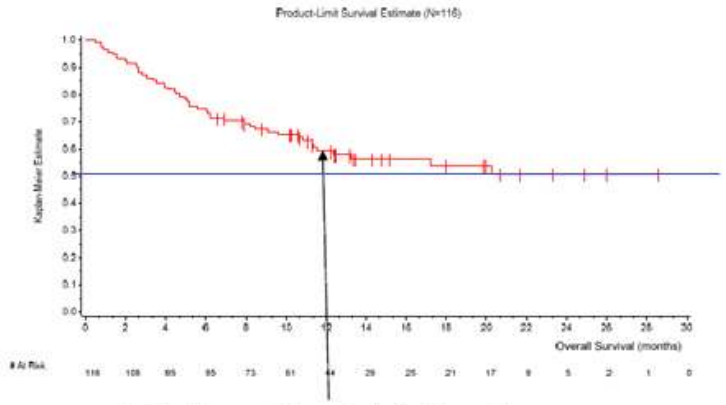
Table 1: Summary of Clinical Efficacy Analysis Reported at all Interim Analyses – Study EMR100070-003 Part B (avelumab first-line)

	First Interim Analysis - exploratory (cutoff date: 2016.12.30.)	**Second Interim Analysis – protocol specified** (cutoff date: 2017.03.24.	**Third Interim Analysis – exploratory** (cutoff date: 2017.09.26.)	**Fourth Interim Analysis – exploratory** (cutoff date: 2018.09.14.)
Total subjects enrolled and received at least 1 dose	29	39	74	116
Minimum 13 week follow-up: Total subjects	16	29	50	
Reported ORR by independent review committee	62.5% (95% CI: 35.4, 84.8)	62.1% (95% CI: 42.3, 79.3)	50.0% (95% CI: 35.5, 64.5)	
BOR by independent review committee	CR n = 3 PR n = 10	CR n = 4 PR n = 14	CR n = 8 PR n = 17	
Minimum 6-month follow-up: Total subjects	n/a	14	39	116
Reported ORR by independent review committee	n/a	71.4% (41.9, 91.6)	51.3% (95% CI: 34.8, 67.6)	39.7% (95% CI: 30.7, 49.2)
BOR by independent review committee	n/a	CR n = 4 PR n = 6	CR n = 7 PR n = 13	CR n = 16 PR n = 30
Durable Response Rate	n/a	n/a	37.4% (95% CI: 21.8, 53.0)	30.8% (95% CI: 22.3, 39.2)

- 1 차 치료요법에서의 기존의 과거 자료(Obs100070-Obs001 1L, Iyer et al 2016)와 비교했을 때, 아벨루맙의 객관적 반응률(7 개월 추적 환자 기준)은 39.7%(95% 신뢰구간 : 30.7,49.2)로 화학항암요법에 비해 우월 또는 양호하였으며, 6 개월 지속 반응률은 30.8% (95% 신뢰구간: 22.3, 39.2) 로, 기존 항암화학요법 대비(15.7%(95% CI 7.0-28.6, obs part A 1L), 17.7%(95% CI 9.2, 29.5)) 우월한 결과를 확인 할 수 있다. 메르켈세포암은 화학요법에 민감한 암종이지만, 그 반응지속기간이 짧은 점을 고려하면 지속반응률에 대한 유효성 평가가 임상적으로 더 의미 있는 결과를 제공해 줄 수 있다는 점에서 Part B 연구에서는 지속반응률이 1 차평가변수로 선정되었으며, 최소 6 개월 반응 기준은 전이성 메르켈세포암 환자의 반응 지속 기간을 고려할 때 임상적으로 매우 적절한 시점으로 간주된다. 이는 전이성 메르켈세포암 질환의 중간 생존이 9.5 개월이며, 4 기 환자에서 화학항암요법에 대한 반응이 지속 가능하지 않은 것으로 판단되는 시점인 중간 반응기간이 3-9 개월이라는 근거를 바탕으로 한다. 항암화학요법의 경우, 2 차 이상의 치료요법 보다 1 차 치료요법에서 양호한 반응률을 보인다 하더라도 여전히 지속가능한 반응률은 매우 낮으며, 증상을 보이는 환자에서 일시적인 효과는 얻을 수 있더라도 지속적인 임상적 유효성을 얻기에는 매우 제한적인 치료임을 알 수 있다. 아벨루맙의 지속가능한 반응률에 대한 결과는, 결론적으로 개선된 전체생존기간으로 이어진다.

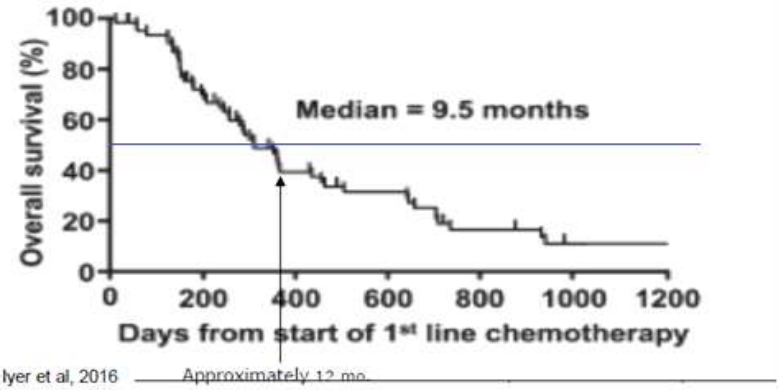
efficacy parameter	**EMR100070-003 Part B(1L) 7개월 f/u N=116**	**100070-Obs001 Part A(US) 1L Immunocompetent N=51**	**Iyer 2016 1L Immunocompetent N=48**
ORR, % (95% CI)	39.7 (30.7, 49.2)	29.4 (17.5, 43.8)	58.3 (43.2, 72.4)
median **DOR**, month (95% CI)	15.2 (10.2, NE)	6.7 (1.2, 10.5)	< 3
6-month DRR, % (95% CI)	30.8 (22.3, 39.2)	15.7 (7.0, 28.6)	17.7 (9.2, 29.5) (based on 62 subjects)
median PFS, month (95% CI)	4.1 (1.4, 6.1)	4.6 (2.8, 7.7)	3.0
3-month PFS rate, % (95% CI)	51 (42, 60)	64.7 (50.0,76.1)	52.1 (37.2, 65.0)
6-month PFS rate, % (95% CI)	41 (32, 50)	47.1 (33.0, 59.9)	27.1 (15.5, 40.0)
12-month PFS rate, % (95% CI)	29 (21, 38)	24.78 (13.8, 37.4)	8.33 (2.7, 18.2)
18-month PFS rate, % (95% CI)	18 (9, 30)	17.3 (8.1,29.5)	4.17 (0.77,12.57)
24-month PFS rate, % (95% CI)	ND	NA	NA
36-month PFS rate, % (95% CI)	ND	NA	NA
median OS, month (95% CI)	Not mature	10.5 (7.2, 15.2)	9.5
6-month OS rate, % (95% CI)	75 (66 ,82)	66.7 (52.0, 77.8)	NA
12-month OS rate, % (95% CI)	59 (49 ,68)	45.3 (31.0, 58.6)	NA
18-month OS rate, % (95% CI)	54 (43 ,64)	30.2 (17.5, 44.0)	NA
24-month OS rate, % (95% CI)	ND	24.4 (12.7, 38.3)	NA
36-month OS rate, % (95% CI)	ND	NA	NA

Figure 1: **Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival – Full Analysis Set, Part B, Minimum 7 Months Follow Up**



Considerable amount of censoring before 12 amonths

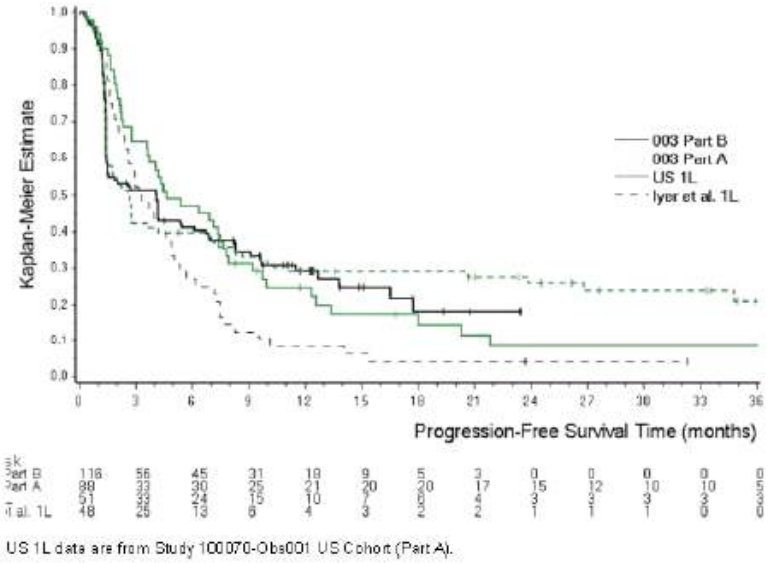
Figure 2: **Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival for 1L Chemotherapy**



Iyer et al, 2016 Approximately 12 mo.

또한, 아벨루맙 및 기존 과거자료에서의 무진행 생존기간 곡선을 종합적으로 나타냈을 때, 아벨루맙은 1 차 치료요법에 있어서 화학요법대비 안정된 PFS 결과를 제시하였다. Part A 의 최소 3 년 추적조사 결과를 참고하면, 카플란-마이어 곡선에서 12 개월 이후에 관찰된 안정기 상태와 3 년동안 지속된 연장된 곡선의 형태를 고려했을 때, 전이성 메르켈세포암 치료에 있어서 아벨루맙의 PFS 측면에서의 임상적인 유익성을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 Part B 연구의 1 차 치료요법에서도 유사한 반응패턴을 확인 할 수 있다. 여전히 추적조사 진행중인 현재 결과에서, 6, 9, 12 개월의 파트 A 및 파트 B 에 대한 PFS 곡선의 유사한 형태를 통해, 장기추적 조사 결과에서도 Part A 에서와 마찬가지로 장기적으로 안정기 상태에 도달하여 장기간 지속되는 동일한 결과를 확인할 수 있을 것으로 예상된다.

Fig. 4 Figure 7 Kaplan-Meier Estimates for PFS in Study EMR100070-003 (Part A minimum 36-months follow-up; Part B minimum 7-months follow-up) and 1L Chemotherapy in Study 100070-Obs001 (Immunocompetent Subjects) and Iyer 2016 (Immunocompetent Subjects)



US 1L data are from Study 100070-Obs001 US Cohort (Part A).

또한, 과거자료에서의 화학요법에 대한 유효성 결과는 자료의 특성을 고려할 때 결과가 과장 보고되는 경향이 있다는 한계를 배제할 수 없다. 화학요법의 널리 알려진 독성을 감안하여 일부 환자들은 화학요법에 대한 제안을 받지도 않으며, 최소 1 회의 방사선 종양 평가를 완료할 때까지 임상적으로 안정된 상태의 환자만이 항암요법 치료를 받을 수 있기 때문에, 화학요법으로 치료를 받을 수 있을 만큼 건강한 환자만이 평가에 포함되었다. 그 결과, 치료 반응률 및 PFS 와 관련된 임상적 결과는 최초 종양 평가시까지 생존한 환자에 기초한다. 반대로, 아벨루맙의 Part A 및 Part B 연구 모두, 첫번째 종양반응 평가 이전에 사망하거나 중단된 경우를 포함한 모든 등록된 피험자를 대상으로 한다. 이러한 비교 자료의 한계를 감안할 때, 아벨루맙은 화학요법에서 관찰되는 유효성 결과 대비 분명하게 개선된 임상적 유익성을 제시한 것으로 판단된다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 제출에 대한 안전성 분석은 mCC에 대한 핵심 연구에서 10 mg/kg의 아벨루맙을 Q2W로 받은 시험대상자(EMR100070-003, N=88)와 고형 종양이 진행된 시험대상자에 대한 I상 시험(EMR100070-001, N=1650)에 주로 초점을 맞추었다. 안전성 정보는 시험 별로 따로따로 그리고 두 Study EMR100070-003과 EMR100070-001에서 얻은 통합 자료를 포함하는 통합 안전성 집합으로 제시된다. 통합 안전성 집합이 서로 다른 여러 종양에 대하여 치료를 받는 시험대상자를 포함하긴 하지만, 이 집합의 크기가 크기 때문에 아벨루맙과 관련된 안전성 프로필을 보다 포괄적으로 평가할 수 있게 되고 안전성 관련 이상반응은 잠재적으로 드물게 나타난다고 고려한다.
- Study EMR100070-003에서 mMCC 시험대상자에 대한 아벨루맙의 전체적인 안전성 프로필은 Study EMR100070-001에서 다양한 고형 종양이 진행된 1650명의 시험대상자와 비슷했다. TEAE의 발생률을 직접 비교할 수 없긴 하지만(환자군, 시험 설계 및 면역 관련 반응의 정의의 차이로 인해), 아벨루맙을 투여했을 때 관찰된 면역 관련 이상반응의 패턴은 항 PD-1 단일클론 항체 및 기타 항 PDL-1 단일클론 항체에 대하여 보고된 패턴과 비슷하였다. IRR은 중증도 면에서 대개 경도에서 중등도였고, 아벨루맙의 1차 주입에 한정되었으며, 투여 일시 중지와 대증요법을 이용하여 의학적으로 관리가 가능하였다.
- TEAE는 Study EMR100070-003과 EMR100070-001의 시험대상자의 90% 이상에서 보고되었다. 시험 약물과 관련된 TEAE는 Study EMR10007-003 Part A와 Study EMR100070-001에서 각각 70.5%와 66.8%로 보고되었다.

- 시험대상자의 15% 이상에서 보고된 개별 TEAE는 피로, 설사, 오심, 식욕감소, 말초부종, 기침, 변비, 관절통 및 사지통증이었고(Study EMR100070003) 피로, 오심, 설사, 변비, 식욕감소, 주입 관련 반응, 체중감소 및 구토(Study

EMR100070 001)였다.

- 3등급 이상의 관련 TEAE는 각각 시험대상자의 8.0%와 10.3%에서 발생하였다. 영구적인 치료 중단을 초래한 관련 TEAE는 각각 시험대상자의 4.5%와 6.2%에서 발생하였다. 사망 초래 TEAE는 Study EMR100070-003의 시험대상자의 9.1%와 Study EMR100070-001에서 시험대상자의 13.3%에서 보고되었다. 중대한 TEAE와 사망 초래 TEAE의 대부분은 시험자에 의해 질환의 진행으로(또는 기저 암 질환과 관련된 것으로) 보고되었다.
  - 시험대상자의 3% 이상에서 보고된 3등급 이상의 TEAE는 Study EMR100070-003의 경우 빈혈증(10.2%), 림프구감소증(6.8%), 고혈압(5.7%), 질환의 진행(4.5%), 감마 글루타밀 전이효소 증가(4.5%), 리파아제 증가(3.4%), 및 알라닌 아미노기전달효소 증가(3.4%)였고 Study EMR100070-001의 경우에는 질환의 진행(10.2%), 빈혈증(5.8%), 고혈압(4.2%), 저나트륨혈증(4.1%), 복통(3.0%), 및 피로(3.0%)였다. 전체적으로, 관찰된 3등급 이상의 TEAE의 패턴은 시험 대상 환자군에서 일관성이 있었다.
  - Study EMR100070-003에서는 사망을 초래한 관련 TEAE가 보고되지 않았다. Study EMR100070-001에서 총 5명의 시험대상자로부터 아벨루맙 투여와 관련된 것으로 간주된 사망 초래 AE가 보고되었는데, 그 중 4명은 마지막 치료 투여 후 30일 이내에 TEAE가 발생하였다(사망의 주요 이유는 “시험 약물과 관련된 이상반응”). 이 5명 중 시험대상자 100070001-168-0004에서 보고된 사망 초래 TEAE는 마지막 치료 투여 후 30일에 아벨루맙 투여와 관련된 것으로 간주되었다(사망의 주요 이유는 시험자에 의해 처음에는 “질환의 진행”으로 간주됨). 초기 분석 후 사망을 초래한 치료 관련 TEAE를 보고한 신규 시험대상자는 없었다. 초기 분석에서, 2명의 추가 시험대상자에게서 사망을 초래한 치료 관련 TEAE가 보고되었다. 시험대상자 100070-001-403-0013(급성 호흡 장애 증후군)의 경우, 시험자는 치명적 사건이라고 재평가했는데 이는 시험 치료와 더 이상 무관한 것으로 평가되었고 시험대상자 100070-001-172-0004(방사선 폐렴)의 경우 시험자는 사망의 이유를 질환의 진행으로 변경하였다.
- SAE는 Study EMR100070-003의 시험대상자의 42.0%와 Study EMR100070-001의 시험대상자의 44.8%에서 보고되었다. 전체적으로, 중대한 관련 TEAE는 시험대상자의 6.2%에서 보고되었다.
  - Study EMR100070-003에서는 1명 이상의 시험대상자이 급성 신부전, 빈혈증, 복통, 무력증, 봉소염, 장폐색, 및 일반적인 신체 건강 저하의 SAE만 보고한 반면 Study EMR100070-001에서는 1650명의 시험대상자 중 2% 이상이 호흡 곤란, 폐렴, 복통 및 흉막삼출의 SAE만 보고하였다.
- 면역 관련 AE(irAE)는 Study EMR100070-003과 Study EMR100070-001의 시험대상자 17.0%와 14.1%에서 보고되었다. 시험대상자의 5% 이상에서 발생한 유일한 irAE는 갑상선 기능 저하증인 반면 3등급 이상의 irAE는 각각 시험대상자의 3.4%와 2.2%에서 보고되었다. 주입 관련 반응(IRR)은 Study EMR100070-003 시험대상자의 21.6%와 Study EMR100070-001 시험대상자의 25.5%에서 보고되었다. 이러한 IRR의 대부분은 grade가 낮았고 3등급 이상의 IRR은 Study EMR100070-001 시험대상자의 0.7%와 Study EMR100070-003 시험대상자에서는 보고되지 않았다. 4등급 IRR은 Study EMR100070-001에서 3명의 시험대상자로부터 보고되었는데 이 중 2명은 강제 예비투약을 수행하기 전에 IRR을 경험한 적이 있었다. 5등급 IRR은 보고되지 않았다.
  - 시험대상자의 1% 이상에서 보고된 추가 irAE에는 발진(2.3%), 소양증(1.5%), 발진 반점상구진(1.2%), 설사(1.2%) 및 간질성폐렴(1.2%)이 포함되었다.
- 아벨루맙에 대하여 중요한 확인 위해성으로 고려되는 면역 관련 이상반응은 간질성폐렴, 대장염, 간염, 내분비병(갑상선 질환, 부신기능부전증, 뇌하수체 질환, I형 당뇨병), 신염 및 신기능부전, 및 기타 면역 관련 AE(근염, 심근염, 길랭 바레 증후군, 포도막염)이다.
  - 아벨루맙에 대하여 중요한 잠재적 위해성으로 고려되는 면역 관련 이상반응은 기타 면역 관련 AE(뇌염, 근무력증 후군, 및 췌장염)로 분류되는데 이러한 AE가 아벨루맙에 대해서는 관찰되지 않았지만 기타 승인된 anti PD-1/PD-L1 항체에 대하여 기술되었기 때문이다. 혼란 변수 및/또는 의심스러운 진단을 포함한 개별 증례만 보고된 irAE은 백반, 유육종증, SIRS, 류마티스관절염, 및 건선이다.

6.4. 가교자료

- 다음의 사유로 가교자료 제출 면제 대상임

① 희귀의약품, ② 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우의 항암제에 해당

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 2L+요법: 2차요법으로서 안전성 유효성을 단일군 임상시험에서 평가하였으나, 후향적 관찰연구를 통해, baseline 환자 특성이 비슷한 그룹에서의 유효성 결과와 비교하였을 때, 약간 개선된 반응률(33.0% vs. 28.6%) 및 월등한 반응 지속력(DOR: 18개월 이상 vs. 1.7개월, DRR: 30.6% vs. 0%), 생존기간(6개월 OS rate: 70% vs, 26.8%)을 보여주었다. 또한, 다수를 차지하는 고령자에서 화학요법으로 인한 독성 발생을 고려할 때, 동 요법의 임상적 이점이 있다고 보여진다.
- 1L 요법: 4차 중간분석 결과, 아벨루맙은 ORR, DOR, DRR에서 기존 화학요법 대비 개선된 유효성을 보였다. ORR은 1~4차 분석에 따라 감소하긴 했으나, 4차 분석 결과(39.7%)는 mature한 결과로 보인다. median OS는 아직 immature하나 18-개월 OS rate가 54%로 화학요법(30%) 대비 개선되어, 기존요법 대비 생존기간을 연장시켰음을 확인하였다.
- 안전성은 기존의 ICI와 유사한 profile을 보여준다고 생각된다.
- 항암화학요법으로 사용되는 에토포시드, 시스플라틴, 독소루비신 등의 경우 고령자에서 신중투여로 허가되어 있어 사용이 제한되며, 투여가 되더라도 독성이 나타나는 경우가 많다*(전이성 MCC 환자에서 화학요법으로 인한 독성 관련 사망은 3.4%~7.7%, 65세 이상 환자에서는 16%로 보고).* 제출된 임상시험(Part B)에서 연령 중앙값이 73.5세, ≥65세 환자가 82.4%로 대다수를 차지하는 점 등을 고려할 때, 이 약은 고령자에게 투여가능한 치료 옵션이라는 유용성이 있다.
- 전이성 MCC가 환자수가 매우 적은 희귀암으로, 허가된 치료법이 없고, 치료 옵션으로서 이 약의 유용성 및 희귀의약품인 점을 고려하여, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제44조의2(준용규정)에 따라 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조제6호바목을 준용하여 치료적탐색 임상시험자료로 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하고자 한다.

☞ 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제44조의2(준용규정)
생물학적 제제 등의 허가·심사와 관련하여 이 규정으로 정하지 아니한 사항에 대하여는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」을 따른다.

☞「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제6호바목
대체의약품 또는 치료법이 없거나 국내·외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어렵다고 인정되는 적응증의 경우(예: 담도암 또는 보건복지부의 암발생 통계 중 담도암 수준보다 연평균 발생건수가 낮은 암) 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음할 수 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: Bavencio(avelumab) injection, for intravenous use(허가일: 2017.03.23., last update: 2017.10.12.)
  * 희귀지정: 2015.09.21., BTD 지정: 2015.11.17.(2차 요법)
- 유럽: Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion(허가일: 2017.09.18., last update: 2018.01.17.)
  * 희귀지정: 2015.12.14.
- 일본: Bavencio (허가일: 2017.09.27)
  * 희귀지정: 2016.12.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당제품과 유사 또는 동일 적응증을 가진 제품은 없음 그 작용기전을 고려할 때 다음과 같은 제품과 동일 계열의 면역항암제에 해당함

제품명	바벤시오주	티쎈트릭주	키트루다주	옵디보주
업소명	머크(주)	㈜한국로슈	한국엠에스디(유)	한국오노약품공업(주)
허가일		2017.01.12.	2015.03.20.	2015.03.20.
주성분	아벨루맙	아테졸리주맙	펨브롤리주맙	니볼루맙
작용기전	PD-L1 억제제	PD-L1 억제제	PD-1 억제제	PD-1 억제제
효능효과	메르켈세포암	요로상피암 비소세포폐암	흑색종 비소세포폐암 등	흑색종 비소세포폐암 등

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	머크(주)	**허가일**	2019.03.22.
제품명	바벤시오주(아벨루맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.6.3(2019.3.)
주성분 및 함량	아벨루맙 200.0밀리그램		
효능·효과	성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역 관련 폐렴	일반적인 의약품 감시 활동 및 추가적인 의약품 감시 활동(시판후 조사)	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 2. 약물이상반응, 3. 일반적 주의 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료
면역 관련 대장염		
면역 관련 간염		
면역 관련 내분비병증		
기타 면역 관련 사례(근염, 심근염, Guillain-Barre 증후군, 포도막염)		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 3. 일반적 주의 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료
면역 관련 신염 및 신기능 이상		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 2. 약물이상반응, 3. 일반적 주의 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료
중증의 주입관련반응(3등급 이상)		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 3. 일반적 주의 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료

<table>
<tr><td colspan="3">2. 중요한 잠재적 위해성</td></tr>
<tr><td>기타 면역 관련 사례(뇌염, 근무력증후군, 췌장염)</td><td rowspan="4">일반적인 의약품 감시 활동 및 추가적인 의약품 감시 활동(시판후 조사)</td><td>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
해당 없음
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
- 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료</td></tr>
<tr><td>중증의 피부반응</td></tr>
<tr><td>면역원성</td><td>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
- 첨부문서
‘사용상의 주의사항’ 중 2. 약물이상반응
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
해당 없음</td></tr>
<tr><td>태아 독성</td><td>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
- 첨부문서
‘사용상의 주의사항’ 중 5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
- 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료</td></tr>
<tr><td colspan="3">3. 중요한 부족정보</td></tr>
<tr><td>자가면역질환이 있는 환자</td><td rowspan="5">일반적인 의약품 감시 활동 및 추가적인 의약품 감시 활동(시판후 조사)</td><td rowspan="3">· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
- 첨부문서
‘사용상의 주의사항’ 중 3. 일반적 주의
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
- 환자용 사용설명서</td></tr>
<tr><td>HIV, B형 또는 C형 간염 감염이 있는 환자</td></tr>
<tr><td>장기이식을 받은 환자</td></tr>
<tr><td>모유를 수유중인 환자</td><td>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
- 첨부문서
‘사용상의 주의사항’ 중 5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
- 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료</td></tr>
<tr><td>면역기능이 저하된 환자에서 안전성과 유효성</td><td>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:
- 첨부문서
‘사용상의 주의사항’ 중 3. 일반적 주의
· 추가적인 위해성 완화 조치방법:
해당 없음</td></tr>
<tr><td>장기치료를 받고 있는 환자(시판 후 조사 제외)</td><td>일반적인 의약품 감시 활동</td><td>해당 없음</td></tr>
</table>