의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.03.25.(20mg, 100mg)
2019.05.14.(240mg)</td><td>접수번호</td><td>1) 20190057462 (20mg)
2) 20190057375 (100mg)
3) 20190085225 (240mg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)
※ 옵디보주240mg은 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합)
2) 옵디보주100mg(니볼루맙,유전자재조합)
3) 옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니볼루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">기허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">1) 옵디보주20mg : 2015.03.20
2) 옵디보주100mg : 2015.03.20
3) 옵디보주240mg : 2019.04.11</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">기허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 유럽(2015.6.19.) 미국(2014.12.22.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영, 김세은, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 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

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법
3. 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료
4. 다음의 신세포암의 치료
   가. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법
   나. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법
5. 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료
6. 이전 백금기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료
7. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
   가. 백금기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행
   나. 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
8. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부선암의 치료

○ 용법・용량

흑색종

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료는 단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

흑색종의 수술 후 보조요법은 단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.

병용요법으로서 이 약의 권장용량은 이 약 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 90분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입한다. 이 후 단독요법으로 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 투약을 시작하기 전에 이필리무맙의 처방정보를 숙지한다.

신세포암

단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
병용요법으로서 이 약의 권장용량은 이 약 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입한다. 이 후 단독요법으로 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 투약을 시작하기 전에 이필리무맙의 처방정보를 숙지한다.

비소세포폐암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암, 위선암

이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암화학요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

용량조절

이 약의 용량조절에 대한 권장지침을 표 1에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다.
갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 발생하더라도 용량 조절이 권장되지는 않는다.
경증 또는 중등도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 주입반응이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

표 1. 이 약의 용량조절에 대한 권장지침

이 상 사 례	중증도	용량조절
장염	2등급 설사 또는 대장염	투여보류[a]

	3등급 설사 또는 대장염	단독요법시 투여보류[a]
		이필리무맙과 병용요법시 영구중단
	4등급 설사 또는 대장염	영구중단
폐렴	2등급의 폐렴	투여보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐렴	영구중단
간염	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치 보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구중단
제 1 형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여보류[a]
	면역 매개성 뇌염	영구중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 처음 발생한 경우	투여보류[a]
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구중단
	3등급 심근염	영구중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10 mg 이상 투여가 필요한 경우	영구중단
	2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 단독요법 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 및 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 및 무작위 배정 2상 임상시험(94명), 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험인 CHECKMATE-214에 포함된 진행성 신세포암 환자 547명에서 임상적으로 유의한 이상사례가 조사되었다.

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자를 대상으로 이 약을 단독투여한 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-066, CHECKMATE-067과 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg을 병용투여한 CHECKMATE-067, 완전 절제술을 받은 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자를 대상으로 수술 후 보조요법으로서 투여한 무작위배정 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약에 노출된 후 수집된 자료를 아래에 요약하였다. 또한, 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 실시된 무작위배정 임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057, 진행성 신세포암 환자를 대상으로 진행된 무작위배정 임상시험 CHECKMATE-025, 이전에 치료받지 않은 진행성 신세포암 환자를 대상으로 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험인 CHECKMATE-214, 전형적 호지킨 림프종 환자를 대상으로 한 공개, 다중 코호트 임상시험 CHECKMATE-205 및 CHECKMATE-039, 재발성 또는 전이성 두경부편평세포암 환자를 대상으로 진행한 CHECKMATE-141, 요로상피세포암 환자에서 단일군으로 진행한 임상시험 CHECKMATE-275 및 진행성 또는 재발성 위 선암 또는 위식도 접합부 선암 환자를 대상으로 진행한 무작위배정 위약 대조 임상시험 ONO-4538-12에서 이 약을 단독요법으로 투여 후 수집된 자료를 아래에 요약하였다.

① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

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

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

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

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

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

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

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

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

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

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

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

이전 치료경험이 없는 흑색종

임상시험 CHECKMATE-066

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

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

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

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

이상사례	이 약(206명)		다카르바진(205명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로	49	1.9	39	3.4
부종[a]	12	1.5	4.9	0
근육 및 결합조직 이상				
근육통[b]	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	28	1.5	12	0
가려움	23	0.5	12	0

홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[d]	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

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

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

[d] 비염, 바이러스성 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

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

신경계 이상 : 말초 신경병증

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

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		다카르바진	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
ALT 증가	25	3.0	19	0.5
AST 증가	24	3.6	19	0.5
알칼리성 포스파타아제 증가	21	2.6	14	1.6
빌리루빈 증가	13	3.1	6	0

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

<u>임상시험 CHECKMATE-067</u>

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 평가되었다. 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1mg/kg와 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 313명), 또는
- 이 약 3mg/kg을 매 2주마다 투여(이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리무맙 3mg/kg을 매 3주마다 최대 4회까지 투여(이필리무맙 투여군, 311명)

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 노출된 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일-18.8개월), 이 약 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일-17.3개월)이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 24%였다. 이 약 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 32%는 1년 초과로 노출되었다.

임상시험 CHECKMATE-067에서 중대한 이상사례(73% 및 37%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(43% 및 14%), 또는 투여 지연(55% 및 28%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 44%)는 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약 단독투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 가장 흔한(≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.6%), 대장염(10% 및 1.6%) 및 발열(10% 및 0.6%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 설사(8% 및 1.9%), 대장염(8% 및 0.6%), ALT 증가(4.8% 및 1.3%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 구역, 발열, 구토, 호흡곤란이었다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 구역이었다.
표 5는 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

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

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (313명)		이 약(313명)		이필리무맙 (311명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					
전신 이상 및 투여부위 상태						
피로[a]	59	6	53	1.9	50	3.9
발열	37	1.6	14	0	17	0.6
피부 및 피하조직 이상						
발진[b]	53	5	40	1.6	42	3.9
위장관계 이상						
설사	52	11	31	3.8	46	8
구역	40	3.5	28	0.6	29	1.9
구토	28	3.5	17	1	16	1.6
호흡, 흉부 및 종격동 이상						
호흡 곤란	20	2.2	12	1.3	13	0.6

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로는 무력증 및 피로를 포함한다.

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

임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상 반응은 아래와 같았다.

위장관계 장애 : 위염, 장천공
피부 및 피하조직 장애 : 백반증
근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증
신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

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

임상검사	이 약과 이필리무맙 병용		이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					
혈액화학검사						
ALT 증가	53	15	23	3	28	2.7
AST 증가	47	13	27	3.7	27	1.7
저나트륨혈증	42	9	20	3.3	25	7
리파아제 증가	41	20	29	9	23	7
알칼리성 포스파타아제 증가	40	6	24	2	22	2
저칼슘혈증	29	1.1	13	0.7	21	0.7
아밀라아제 증가	25	9.1	15	1.9	14	1.6
크레아티닌 증가	23	2.7	16	0.3	16	1.3
혈액학검사						
빈혈	50	2.7	39	2.6	40	6
림프구감소증	35	4.8	39	4.3	27	3.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군(범위: 241-297명의 환자); 이 약의 투여군(범위: 260-306명의 환자); 이필리무맙 투여군(범위: 253-304명의 환자).

② 흑색종의 수술 후 보조요법

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

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

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

이 약 투여군의 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 피로, 설사, 발진, 근골격계

통증, 가려움, 두통, 구역, 상부 호흡기 감염과 복통이었다. 가장 흔한 면역 매개성 이상사례는 발진(16%), 설사/대장염(6%), 그리고 간염(3%)이었다.

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

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

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

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

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

[e] 체위성어지럼증, 현기증을 포함한다.

[f] 바이러스성 호흡기 감염을 포함한 상부호흡기 감염, 하부 호흡기 감염, 비염, 인후염과 비인두염을 포함한다.

[g] 이차성 갑상선기능저하증과 자가면역성 갑상선기능저하증을 포함한다.

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

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

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

③ 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암

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

임상시험 CHECKMATE-017에서 36%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 18%는 1년 이상 투여받았다. 임상시험 CHECKMATE-057에서, 30%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 20%는 1년 이상 투여받았다.

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

표 9에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 9. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

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

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

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

[b] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

④ 신세포암

이전에 치료경험이 있는 신세포암

이 약의 안전성은 최소 하나 이상의 항혈관신생요법에 실패한 진행성 신세포암 환자 803명

을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상시험 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 치료기간의 중간값은 이 약 투여군이 5.5개월(범위: 1일-29.6+개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위: 6일-25.7+개월)이었다.

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

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

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

표 11에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 11. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 1-4등급 이상사례(임상시험 CHECKMATE-025)

이상사례	이 약 (406명)		에베로리무스 (397명)	
	환자 %			
	1-4등급	3-4등급	1-4등급	3-4등급
이상사례	98	56	96	62
전신이상 및 투여부위 상태				
무력 증상[a]	56	6	57	7
발열	17	0.7	20	0.8
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침/젖은 기침	34	0	38	0.5
호흡곤란/운동성 호흡곤란	27	3.0	31	2.0
상부 호흡기 감염[b]	18	0	11	0
위장관계 이상				
구역	28	0.5	29	1
설사[c]	25	2.2	32	1.8
변비	23	0.5	18	0.5
구토	16	0.5	16	0.5
피부 및 피하조직 이상				
발진[d]	28	1.5	36	1.0
가려움/일반 가려움	19	0	14	0
대사와 영양 이상				
식욕감소	23	1.2	30	1.5
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	20	1.0	14	0.5
요통	21	3.4	16	2.8

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력 증상은 무력증, 활동 감소, 피로와 권태를 포함하는 복합 용어이다.

[b] 비인두염, 인후염, 비염과 바이러스성 상부 호흡기 감염을 포함한다.

[c] 대장염, 전장염과 장염을 포함한다.

[d] 피부염, 여드름성 피부염, 홍반성 발적, 발적, 반점성 발적, 반점구진발적, 구진성 발적, 소양성 발적, 다형 홍반과 홍반을 포함한다.

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

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

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

표 12에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 12. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-025)

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

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 259-401명의 환자) 및 에베로리무스 투여군(범위: 257-376명의 환자)

또한 기저치에서 정상상한치보다 낮은 TSH(갑상선 자극호르몬) 환자들의 경우, 약물 치료

로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

이전에 치료경험이 없는 신세포암

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

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

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 치료기간의 중간값은 7.9개월(범위: 1일-21.4+개월), 수니티닙 투여군에서 7.8개월(범위: 1일-20.2+개월)이었다. 이 시험에서, 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38%이었다.
이 약과 이필리무맙을 병용투여한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙 투여군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 59%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군에 포함된 환자의 최소 2%에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 설사, 발열, 폐렴, 간질성 폐렴, 뇌하수체염, 급성 신손상, 호흡곤란, 부신기능부전, 그리고 대장염이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 폐렴, 흉막삼출, 호흡곤란이었다. 7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 이필리무맙의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%), 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).
이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 발생한 가장 흔한 이상사례(이 약과 이필리무맙을 병용투여받은 환자 중 20% 이상 보고됨)는 피로, 발진, 설사, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 기침, 발열, 관절통과 식욕감소였다.
표 13은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 13. 이 약과 이필리무맙을 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-214)

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (547명)		수니티닙 (535명)	
	환자 %			
	1-4등급	3-4등급	1-4등급	3-4등급
이상사례	99	65	99	76
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	58	8	69	13

발열	25	0.7	17	0.6
부종[b]	16	0.5	17	0.6
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침/젖은 기침	28	0.2	25	0.4
호흡곤란/운동성 호흡곤란	20	2.4	21	2.1
위장관계 이상				
설사	38	4.6	58	6
구역	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	39	3.7	25	1.1
가려움/일반 가려움	33	0.5	11	0
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 이상				
두통	19	0.9	23	0.9
대사와 영양 이상				
식욕감소	21	1.8	29	0.9
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[d]	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 말초 부종, 말초 부기를 포함한다.

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

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

이 약과 이필리무맙 병용투여 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨혈증, 아밀라아제 증가와 림프구 감소였다.

표 14에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 14. 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-214)

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

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

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

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

⑤ 전형적 호지킨 림프종

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

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

전체 환자군에서 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 상기도 감염, 피로, 기침, 설사, 발열, 근골격계 통증, 발진, 구역 그리고 가려움증이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상사례는 또한 발진, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 관절통 및 말초신경병증 이었다. 27%에서 중대한 이상 반응이 발생하였다.

표 15에 안전성 분석군에서 임상 검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 15. 전형적 호지킨 림프종 환자에서 임상 검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

이상사례[a]	안전성 분석 군 (266명)

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

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

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 대장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.

[e] 비인두염, 인후염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

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

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

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

[i] 감각 과민, 감각 저하, 무감각증, 감각 이상, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경병증 및

다발성 신경병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

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

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

이 약 투여후 동종 조혈모세포이식으로 인한 합병증: 임상시험 CHECKMATE-205와 임상시험 CHECKMATE-039에서 이 약 투여 후 동종 조혈모세포이식을 받은 전형적 호지킨 림프종 환자 17명 중 6명(35%)이 이식 관련 합병증으로 사망하였다. 이 중 5명의 환자는 중증(3-4등급) 또는 불응성 이식편대숙주반응(GVHD)으로 사망하였다. 초급성 이식편대숙주반응은 2명(12%)에서 발생하였고, 3등급 이상의 이식편대숙주반응은 5명(29%)에서 발생하였다. 1명의 환자에서 간정맥 폐색성질환이 발생하였고, 이 환자는 저강도 전처치 동종조혈모세포이식을 받았으며, 이식편대숙주반응과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

표 16에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상 검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상 검사치 이상은 혈구감소증, 간기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 아밀라아제 증가였다.

표 16. 이 약을 투여 받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

	안전성 분석군[a] (266명)	
임상검사치 이상	환자 %[b]	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11
빈혈	26	2.6
혈액화학검사 [c]		
AST 증가	33	2.6

ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리성 포스파타아제 증가	20	1.5
저나트륨혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	<1
저칼슘혈증	15	<1
저마그네슘혈증	14	<1
고칼륨혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

[a] 안전성 분석군은 203-266명임.

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

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

⑥ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

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

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

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

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

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

⑦ 요로상피세포암

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

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

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

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

표 17에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 17. 환자 10% 이상에서 발생된 이상사례(임상시험 CHECKMATE-275)

이상사례	이 약	
	환자(%)	
	모든 등급	3-4 등급
이상사례	99	51
전신 이상 및 투여부위 상태		
무력증/피로/권태	46	7
발열/종양관련 열	17	0.4
부종/말초부종/말초종창	13	0.4
감염 및 체내 침습		
요로감염/척추염/대장균/진균요로감염	17	7
호흡기, 흉부 및 종격 이상		
기침/가래를 동반한 기침	18	0
호흡곤란/운동성 호흡곤란	14	3.3
위장관계 이상		
구역	22	0.7
설사	17	2.6
변비	16	0.4
복통[a]	13	1.5
구토	12	1.9
피부 및 피하조직 이상		
발진[b]	16	1.5

가려움	12	0
근골격계 및 결합조직 이상		
근골격계 통증[c]	30	2.6
관절통	10	0.7
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	22	2.2
내분비 이상		
갑상선 이상[d]	15	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부불편감, 하복부 통증을 포함한다.

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

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

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

표 18. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치(임상시험 CHECKMATE-275)

임상 검사	이 약[a]	
	환자(%)	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
림프구감소증	42	9
빈혈	40	7
혈소판감소증	15	2.4
백혈구감소증	11	0
혈액화학검사		
고혈당	42	2.4
저나트륨혈증	41	11
크레아티닌 증가	39	2.0
알칼리성 포스파타아제 증가	33	5.5
저칼슘혈증	26	0.8
AST 증가	24	3.5
고칼륨혈증	19	1.2
ALT 증가	18	1.2
저마그네슘혈증	16	0
리파아제 증가	20	7
아밀라아제 증가	18	4.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거

로 한다. (범위: 84-256명의 환자)

⑧ 위 선암 또는 위식도 접합부 선암

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

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

표 19에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 19. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 위약군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-12)

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

2) 면역 매개성 이상사례

① 면역 매개성 폐렴

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

단독요법

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

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 면역 매개성 폐렴의 안전성 프로파일은 다른 암종에서

확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

② 면역 매개성 대장염

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

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

투여를 보류하였다. 약 96%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-12개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

③ 면역 매개성 간염

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

단독요법

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

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 면역 매개성 간염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

④ 면역 매개성 내분비 이상

뇌하수체염

단독요법

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

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 뇌하수체염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

부신기능부전

단독요법

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

투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일-1개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 부신 기능 부전의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증

단독요법

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

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 기능 항진증 발생률은 8%(34명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 23일(범위: 3일-3.7개월)이었다. 갑상선 기능 항진증 환자의

29%가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(24%)이 사용되었다. 94%의 환자가 회복되었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

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

제1형 당뇨병

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑤ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

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

단독요법

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

투여를 재개하였다.

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 2.2%(9명/407명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 9일-7.9개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 0.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 0.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 67%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13.5일(범위: 1일-1.1개월)이었다. 모든 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발 없이 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑥ 면역 매개성 피부 이상사례

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 22.6%(92명/407명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 18일(범위: 1일-9.7개월)이었다. 면역 매개성 발진은 이 약과 이필리무맙을 병용하는 환

자 중 각각 0.5%와 3.9%에서 영구 중단 또는 보류를 야기했다. 발진이 나타난 환자의 약 17%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 14일(범위: 2일-4.7개월) 동안 투여 받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑦ 면역 매개성 뇌염

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑧ 기타 면역 매개성 이상사례

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

사성 임파선염(키쿠치 임파선염), 운동이상, 혈관염, 재생불량성 빈혈, 심막염, 근무력증후군.

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

⑨ 주입반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

단독요법

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

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

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑩ 이 약 투여후 동종조혈모세포이식 합병증

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

3) 면역원성

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

다.

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

이 약과 이필리무맙 병용요법 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자 중 이필리무맙 1mg/kg로 투여 받은 환자의 26%, 그리고 이필리무맙 3mg/kg로 투여받은 환자의 37.8%에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 시, 이필리무맙 1mg/kg로 투여받은 환자의 0.5%, 그리고 이필리무맙 3mg/kg로 투여받은 환자의 4.6%에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다. 항이필리무맙항체의 존재를 평가한 환자 중 항이필리무맙항체 발생률의 범위는 6.3-8.4%이었고, 이필리무맙에 대한 중화항체 발생률의 범위는 0-0.3%이었다.

전반적으로 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하는 증거는 없었다.

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

4. 일반적 주의

1) 면역 매개성 폐렴

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

2) 면역 매개성 대장염

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

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

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

3) 면역 매개성 간염

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

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

4) 면역 매개성 내분비이상

뇌하수체염

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

부신기능부전

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

갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증

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

제1형 당뇨병

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

5) 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

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

상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고, 만일 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

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

6) 면역 매개성 피부 이상사례

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

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

7) 면역 매개성 뇌염

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌염이 발생할 수 있다. 신경학적 증상에 대한 환자의 평가는 신경학 전문의와의 상담, 뇌 MRI, 요추천자를 포함하나 이에만 국한되는 것이 아니다.

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

8) 기타 면역 매개성 이상사례

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

9) 주입반응

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

10) 이 약 투여후 동종조혈모세포이식 합병증

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

5. 상호작용

약동학적 약물-약물 상호작용 연구는 공식적으로 실시되지 않았다. 아래의 경우는 병용에 주의한다.

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

3) 가임여성(피임)

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

7. 소아 등에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

임상시험 CHECKMATE-238(흑색종에서의 수술 후 보조요법)에서 26%의 환자가 65세 이상이었고 3%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-037, 205, 039 및 141에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.

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

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

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10mg/mL가 되도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 8시간 내에 사용한다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 얼리지 않는다.

2) 투여 경로

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

3) 투여 시

- 이 약은 점적 정맥주사용으로만 투여하고 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 이 약의 투여 시 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2-1.2㎛)를 사용하여 30분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 주입 종료후 점적주입 라인을 세척한다.

- 이필리무맙과의 병용요법 시, 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입해야한다. 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

임상시험 CHECKMATE-238은 무작위배정, 이중눈가림 임상시험으로 완전 절제술을 받은 AJCC 7판을 기준으로 진단된 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 906명을 대상으로 진행되었다. 환자들은 무작위배정 이전 12주 이내에 질병의 음성 경계가 확인된 흑색종의 완전 절제술을 받아야 했다. 환자 중 안구/포도막 흑색종, 자가 면역 질환 이력이 있거나, 전신 코르티코스테로이드(하루 10mg 이상의 프레드니손 또는 등가량 이상) 또는 다른 면역억제제 투여를 필요로 하는 상태, 수술을 제외한 이전 흑색종 치료를 받은 환자, 중추신경계 병변의 신경외과적 절제 후 방사선 요법을 받은 환자, 무작위배정 6개월 이상 이전에 수술 후 보조요법으로서 인터페론의 투여를 완료한 환자는 모집 대상에서 제외되었다. 환자들은 PD-L1 상태(양성[5% 수준을 기준으로] 대 음성/불명확)와 AJCC 병기 (ⅢB/C기 대 Ⅳ M1a-M1b기 대 Ⅳ M1c기)를 기준으로 층화되었다.

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

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

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

유효성 결과는 아래 표 20과 그림 1에 나타냈다.

표 20. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

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

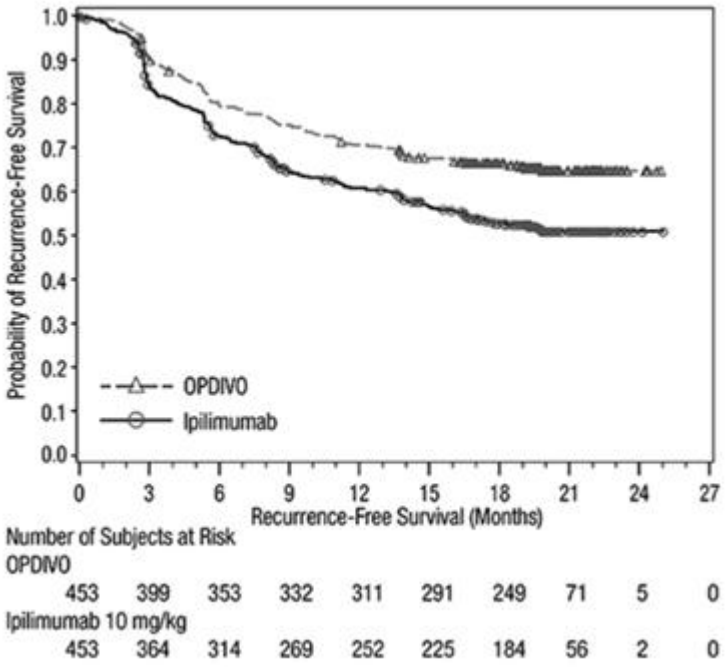
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

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

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

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

그림 1. 무재발 생존 (임상시험 CHECKMATE-238)



② 이전에 치료경험이 없는 신세포암

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

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

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

- 이 약 3mg/kg와 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 425명), 또는
- 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 422명)

환자 연령의 중간값은 61세(범위: 21-85세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자

는 8%이었다. 다수의 환자는 남성(73%), 백인(87%)이었으며, Karnofsky 수행도가 70-80%인 환자가 26%, 90-100%인 환자가 74%이었다.

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

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 21에 나타내었다.

표 21. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

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

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

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

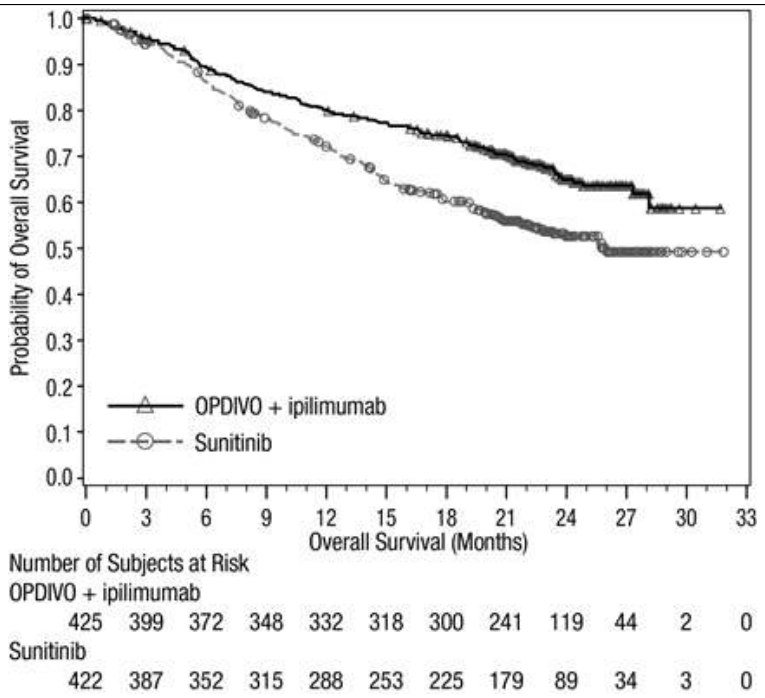
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

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

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

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



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

○ 저장방법 및 사용기간

기허가사항과 동일

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 옵디보주20mg, 100mg 사전검토(추가 자료 제출 필요 회신)

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.03.25. (20mg, 100mg) '19.05.14. (240mg)					
보완요청 일자						
보완접수 일자						
최종처리 일자	'19.06.10	'19.05.24				

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기허가된 효능효과 확대(흑색종 보조요법 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료의 제출은 불필요함
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(CA209238, 3상)가 제출되었음
- 유효성
  - 대조약인 이필리무맙이 국내 흑색종 보조요법으로 허가받지 않아, 대조약에 대한 타당성 검토가 필요하였음. 이필리무맙의 흑색종 보조요법과 관련한 CTD M2, M5를 제출하였으며, 위약 대비 유익성을 확인하였음
  - 1차 평가변수인 RFS의 타당성이 인정되며, RFS는 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(HR = 0.65 [97.56% CI: 0.51, 0.83]; stratified log-rank p < 0.0001)
- 안전성
  - 안전성 프로파일은 이필리무맙 단독요법보다 유리하며, 이전 니볼루맙 단독요법 결과와 유사함
  - 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음
- 허가조건
  - 제출한 치료적 확증 임상시험 결과, 1차 평가변수인 RFS 및 주요 2차 평가변수인 OS 의 중앙값 결과가 확인되지 않았음. 다만, 대조약 대비 RFS의 유익성이 명확하고, 보조요법 임상의 특성상 다른 평가변수보다 RFS의 결과로 치료적 확증 결과를 확인했다고 판단할 수 있음. 따라서 별도의 치료적 확증을 위한 허가조건의 부여는 필요하지 않다고 판단됨

[약어 및 정의]

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

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 분류 : (421) 항악성종양제
- 약리작용 기전

  PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 적응증 추가(흑색종의 수술 후 보조요법)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요: 절제 가능한 제3기 및 4기 흑색종**

- 흑색종은 가장 중대한 형태의 피부암이고 모든 연령대의 성인에게 발생합니다. 2012년 새로 발병한 흑색종 발생건수는 230,000건으로 추정됩니다. 흑색종 발병률은 다른 모집단에 비해 100~150배로 다양하며, 호주와 뉴질랜드에서 가장 높은 발병률을 보였습니다(연간100,000명당 30~40건 발생). 흑색종 치료방법에는 면역요법, 방사선요법, 수술, 완화수술 및/또는 화학요법이 있습니다. 하지만 수술 후에도 제 Ⅲ기 및 절제가능한 제 Ⅳ기 흑색종 환자들은 재발과 사망위험이 높습니다. 제 ⅢA, ⅢB, ⅢC기 환자의 경우 전체 5년 재발율이 각각 37%, 68%, 89%이고 처음 재발부위는 국소/피부 또는 피하전이(28%), 림프절(21%) 또는 전신(51%)로 나타납니다. 이러한 환자의 경우 재발위험을 줄이기 위해 모든 절제 가능한 부위를 완전 수술요법으로 제거한 후 보조요법을 사용해야 합니다. 보조요법은 제 Ⅲ 및 Ⅳ기 흑색종 치료요법으로 제공되는 중요한 방법입니다.

- 절제 가능한 제3기 및 4기 흑색종의 수술 후 보조요법

- 현재 병변의 완전 절제 후 및 재발 위험이 높은 제 Ⅲ 및 Ⅳ기 흑색종 환자에게 보조요법은 제한적입니다. NCCN과 ESMO 지침에 기술된 표준요법에는 인터페론-α, 페길화인터페론요법, 이필리무맙이 포함됩니다.

인터페론-α	페길화 인터페론	이필리무맙
미국과 유럽연합에서 완전 절제한 제 Ⅲ기 흑색종 환자의 치료에 고용량 인터페론-α(IFNα)가 승인됨		2015.10. 절제된 제 Ⅲ기 흑색종의 보조요법으로 미국에서 승인됨
고위험군 흑색종 환자에서 림프절전이 또는 비후성 일차 흑색종(> 4mm) 환자 287명	제 Ⅲ기 흑색종 환자 1,256명(피부 또는 피하전이가 없는 모든 TN1-2M0)에서 관찰군과 비교. 치료기간 5년	제ⅢA/ⅢB/ⅢC기(20%/44%/36%) 흑색종 환자에서 위약군과 비교
무질환생존기간(1~1.7년, P=0.0023, 단측) 및 전체생존기간(2.8~3.8년, P=0.00237, 단측)의 유의한 개선	RFS 중간값 PEG-IFN군 3.0년, 관찰군 2.2년(HR 0.87, 95% CI 0.76-1.00, p=0.055) OS 중간값 PEG-IFN군 6.2년, 관찰군 5.6년(HR 0.96, 95% CI 0.82-1.11, p=0.57) 시험군에서 독성으로 중단 비율 37%	RFS 중간값 이필리무맙군 27.6개월, 위약군 17.1개월 5년 후 OS: 이필리무맙군 65.4%, 위약군 54.4%(HR 0.72, 95% CI 0.58-0.88, p=0.001)

- 개선된 보조요법을 확인하는 것은 매우 중요합니다. 왜냐하면 (1) 절제 후 대부분의 제 Ⅲ기 및 Ⅳ기

환자들은 절제 불가능한 질환으로 재발되고, (2) 절제 불가능한 질환은 진행성 흑색종의 현재 이용가능한 치료방법으로도 높은 치사율을 보이는 경향이 있기 때문입니다. 또한 발병률의 급속한 증가와 젊은층에서 진단을 받는 경우가 많아지면서 한참 일할 나이 때에 생명을 잃는 주요 원인이 되어 흑색종의 향상된 보조요법을 찾는 것이 더욱 시급합니다. 세포 증식 억제제 및/또는 비특이적 면역요법, 생물학적 반응 조절 물질과 그 병용요법을 제 Ⅲ기 및 Ⅳ기 악성 흑색종의 보조요법으로 사용한 결과, 특히 생존 관점에서 명확한 임상적 유익성을 보여주지 못했으며 중대한 독성이 나타났습니다. 미국에서 보조요법으로 이필리무맙의 승인은 치료방법을 향상시켰으나 전반적으로 이러한 환자 모집단에 대한 유익성/위험성 비율을 향상시킬 필요가 있습니다. 이처럼 제 Ⅲ기 환자와 완전 절제된 제 Ⅳ기 환자들에 대한 결과를 향상시키는 것이 숙제로 남아있습니다.

<국내 허가 품목>

제품명	업소명	효능효과
인트론에이멀티도스펜1천8백만단위, 3천만단위(인터페론 알파-2b)	한국엠에스디(유)	3. 악성흑색종 : 수술후 질병은 없으나 재발의 위험이 높은 경우 ...
키트루다주(펨브롤리주맙)	한국엠에스디(유)	흑색종 .. 2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료

<미국 허가 품목>

<여보이주(이필리무맙)>

- 효능・효과:

- Treatment of unresectable or metastatic melanoma in adults and pediatric patients (12 years and older)
- Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma with pathologic involvement of regional lymph nodes of more than 1 mm who have undergone complete resection, including total lymphadenectomy.
- Treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma, in combination with nivolumab.

<키트루다주(펨브롤리주맙)>

- 효능・효과:

Melanoma

- for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma.
- for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph node(s) following complete resection.

<TAFINLAR® (dabrafenib)>

- 효능・효과:

the adjuvant treatment of patients with melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test, and involvement of lymph node(s), following complete resection.

- 흑색종 보조요법에서의 니볼루맙 임상 개발 프로그램

- 흑색종의 보조요법으로서 니볼루맙 임상 개발프로그램에 대한 기초시험은 제 3상 시험CA209238입니다. CA209238(CheckMate 238)은 완전 절제술을 받은 제 IIIb/c기 또는 제 IV기 흑색종 환자에서 니볼루맙 대비 이필리무맙의 제3상, 무작위배정, 이중눈가림 시험입니다. 위약에 비해 우수한 RFS에 기초한 활성 대조군이자(HR = 0.75 [95% CI 0.64, 0.90]; p = 0.0013) 무작위배정, 위약 대조 제3상 시험에서 절제를 받은 제 III기 흑색종의 보조요법으로서 선호되는 유익성-위험성 프로파일의 예로서 이필리무맙 10 mg/kg이 선택되었습니다(CA184029 /EORTC 18071). 니볼루맙 보조요법을 통한 RFS 향상은 5년 RFS 및 OS 비율의 개선이 CA184029에서 이필리무맙 대 위약 비교시 최대 10%로 높은 OS의 개선을 보였습니다(각각 40.8% 대 30.3% 및 65.4% 대 54.4%).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항과 동일

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

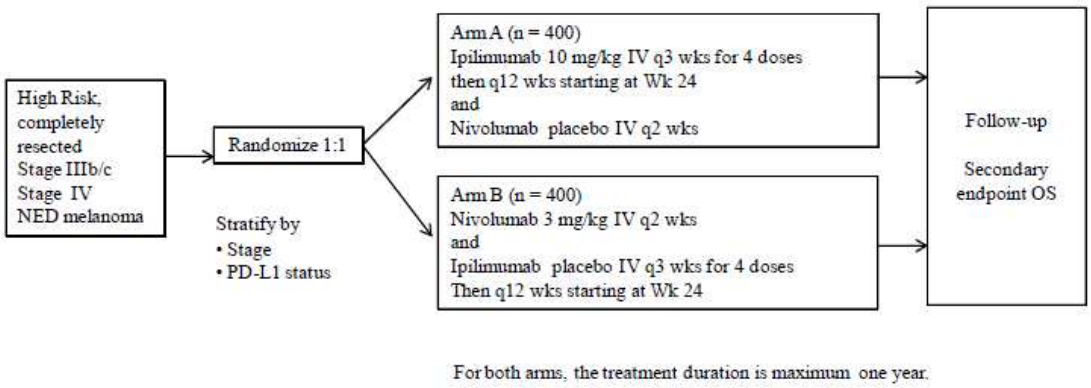
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [CA209238(CheckMate 238)] IIIb/c기 또는 IV기 흑색종의 완전 절제후 재발 위험이 높은 시험대상자에서 니볼루맙 대 이필리무맙 보조면역요법을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림시험(interim)				
3상	조직학적으로 확진된 완전 절제술을 받고 절제된 검체에 음성 변연부가 있는 무질병 IIIb/c기 또는 IV기 흑색종 환자 905명	① 이필리무맙 10 mg/kg IV(90분) Q3W×4회, 이후 제24주부터 Q12W 투여 (n=452) ② 니볼루맙 3mg/kg IV(60분) Q2W (n=453) 투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 또는 시험대상자의 동의 철회시까지 최대 1년간	일차 평가변수: RFS 주요 이차평가변수: OS	**<유효성>** -RFS: RFS 중앙값은 미도달. HR = 0.65 [97.56% CI: 0.51, 0.83]; stratified log-rank p < 0.0001 **<안전성>** -니볼루맙의 안전성 프로파일은 이필리무맙과 비교해 유리하였으며, 니볼루맙군과 이필리무맙군에서 보고된 AE의 유형과 빈도는 이전 보고데이터와 일치하였음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험요약서

시 험 명	1. [CA209238(CheckMate 238)] IIIb/c기 또는 IV기 흑색종의 완전 절제후 재발 위험이 높은 시험대상자에서 니볼루맙 대 이필리무맙 보조면역요법을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림시험 (interim CSR)			
임상단계	제 3상			
자료의 적합성	☑ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 **(미국 TOC 제출)**			
	학 회 지 명			
시험기관	기관명	25개국 130개 기관. 아르헨티나, 호주, 오스트리아, 벨기에, 캐나다, 체코, 핀란드, 프랑스, 그리스, 헝가리, 아일랜드, 이탈리아, 일본, 한국, 네덜란드, 노르웨이, 폴란드, 루마니아, 남아프리카공화국, 스페인, 스웨덴, 스위스, 대만, 영국, 미국	연구책임자	Michelle Rashford, MD Report No. 930117374(2017.08.14.)
			시험기간	2015.03.16.~ongoing Cut-off date: 2017.05.15. data lock: 2017.06.12.
시험목적	- 본 시험은 흑색종 IIIb/c기 또는 IV기의 완전 절제 후(NED) 재발 위험이 높은 시험대상자(≥ 15세)에서 니볼루맙 대 이필리무맙을 비교하는 제 3상, 무작위배정, 이중-눈가림 임상시험이다.			

임상시험 설계:



- 층화인자: ① 종양 PD-L1 상태(양성(5% 판정기준치) vs 음성/미결정) ② 미국 암연합회(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 병기(IIIb/c기 vs IV기 M1a-M1b vs IV기 M1c)
- 평가기간: 처음 1년 동안 베이스라인과 12주마다 질병 평가, 이후 2년차에는 12주마다 평가, 5년까지 또는 IV기 시험대상자에서 국소, 국부 또는 원격 재발(어느것이든먼저 발생하는 것)이 있을 때까지 III기 시험대상자에서 원격 재발이 있을 때까지 6개월마다 평가

1차 목적

- 흑색종 IIIb/c기 또는 IV기 완전절제 후 질병 징후가 없고(NED) 재발 위험이 높은 시험대상자에서 니볼루맙 대 이필리무맙의 치료에 의해 나타나는 무재발 생존(RFS)을 측정함으로써 유효성을 비교한다.

2차 목적

- 흑색종 IIIb/c기 또는 IV기 완전절제 후 질병 징후가 없고(NED) 재발 위험이 높은 시험대상자에서 니볼루맙 대 이필리무맙의 전체 생존을 비교한다;
- 흑색종 IIIb/c기 또는 IV기 완전절제 후 질병 징후가 없고(NED) 재발 위험이 높은 시험대상자에서 니볼루맙과 이필리무맙의 전반적인 안전성 및 내약성을 평가한다;
- PD-L1 발현이 RFS에 대한 예측적 생체표지자인 지 여부를 평가한다;
- 암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구(EORTC)의 QLQ-C30에 의해 평가되는 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 평가한다.

탐색적 목적

- 임상시험 등록 시점에 IIIb/c기인 시험대상자에서 원격 무-전이 생존(DMFS)을 평가한다.
- BRAF 돌연변이 상태와 임상 유효성(RFS, DMFS 및 OS) 간의 연관성을 평가한다.
- 임상 결과와 비교하여 종양 미세환경 및 말초(예, 혈액, 혈청, 혈장, 종양 조직 및 PBMCs) 내 생체표지자 측정치를 분석함으로써 니볼루맙의 임상 유효성(RFS, DMFS 및 OS) 및/또는 이상반응 발생률과 연관이 있는 잠재적 생체표지자를 탐색한다.
- 이에 국한되지는 않지만, PD-1, PD-L1, PD-L2 및 CTLA4를 포함하여, 선별된 유전자에서 자연적인 유전자 변이(단일 염기 다형성(SNPs))가 임상 평가변수 및/또는 이상반응 발생률에 미치는 영향을 평가한다.
- 약동학적 특성을 설명하고 안전성 및 유효성 측면에서 노출-반응 상관관계를 탐색한다.
- 니볼루맙 및 이필리무맙의 면역원성 특성을 설명한다.
- EuroQol EQ-5D와 업무 생산성 및 활동 장애 설문(WPAI:GH)을 각각 이용하여, 투여군에서 건강 상태와 업무 및 활동 장애의 변화를 평가한다.

대상질환 및 피험자수		**시험대상**: 조직학적으로 확진된 완전 절제술을 받고 절제된 검체에 음성 경계가 있는 무질병 IIIb/c기 또는 IV기(AJCC 7판) 흑색종 환자 **시험 대상자 수**: 계획 800명(군당 400명), 등록 1264명, 무작위배정 906명(군당 453명씩)
시험약물	대상약물	니볼루맙 100 mg/10mL
	대조약물	이필리무맙 200mg/40mL
	위약	니볼루맙 , 이필리무맙의 위약 : 0.9% 염화나트륨 주사 또는 5% 포도당 주사
시험내용	투여군 투여방법(투여경로) 투여기간 기타	A군: 이필리무맙 10 mg/kg IV(90분) Q3W×4회, 이후 제 24주부터 Q12W 투여 + 니볼루맙 위약 IV Q2W B군: 니볼루맙 3mg/kg IV(60분) Q2W + 이필리무맙 위약 IV Q3W×4회, 이후 제 24주부터 Q12W **<용량 조절>** 용량 감량 또는 용량 증량은 허용되지 않는다. 용량 계산을 위해 체중이 사용되어야 하며 체중이 베이스라인에서 ≥ 10%이상 달라진 경우, 용량을 재계산해야 한다. **<투여기간>** 질병 재발, 용인되지 않는 독성 또는 시험대상자의 동의 철회시까지 최대 1년간 시험약으로 치료
평가변수	유효성	• 일차 평가변수: 모든 무작위배정 시험대상자에서 무재발 생존(RFS; Recurrence-free Survival) ※ RFS: 무작위 배정일과 최초 재발일(국소, 국부 또는 원격전이), 새로운 원발성 흑색종 또는 사망(원인이 무엇이든) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로 정의 • 주요 이차 평가변수: 전체 생존(OS). RFS 우월성이 입증되는 경우, OS가 순차적으로 검정된다.
	안전성	신체검사, 활력징후, 산소포화도, ECOG, 이상반응, 실험실 검사
	약동학	
통계분석		**<가설>** 니볼루맙 치료는 흑색종 IIIb/c기 및 IV기의 완전 절제 후 질병 징후가 없고(NED) 재발 위험이 높은 시험대상자에서 이필리무맙에 비해 무재발 생존을 개선시킨다. **<sample size 결정>** 약 800명의 시험대상자가 1:1 비율로 2개 투여군에 무작위 배정될 예정이었으나, 총 906명의 시험대상자가 실제로 무작위 배정되었다. *실제 AJCC 질병 병기 분포, 더 느린 사건 발생율, 더 높은 치료율, 및 일부 조기 탈락을 고려하여, 원래 계획된 507건의 사건이 최종 RFS 분석까지 도달하지 않을 수 있다.* 약 450건의 RFS 사건이 최종 RFS 분석시에 예상되며 전체 I형 오류율 0.05 하에 (양측) HR 0.75(임계 위험비 0.83)를 탐지하는데 최소 85%의 검정력을 가질 수 있도록 한다.

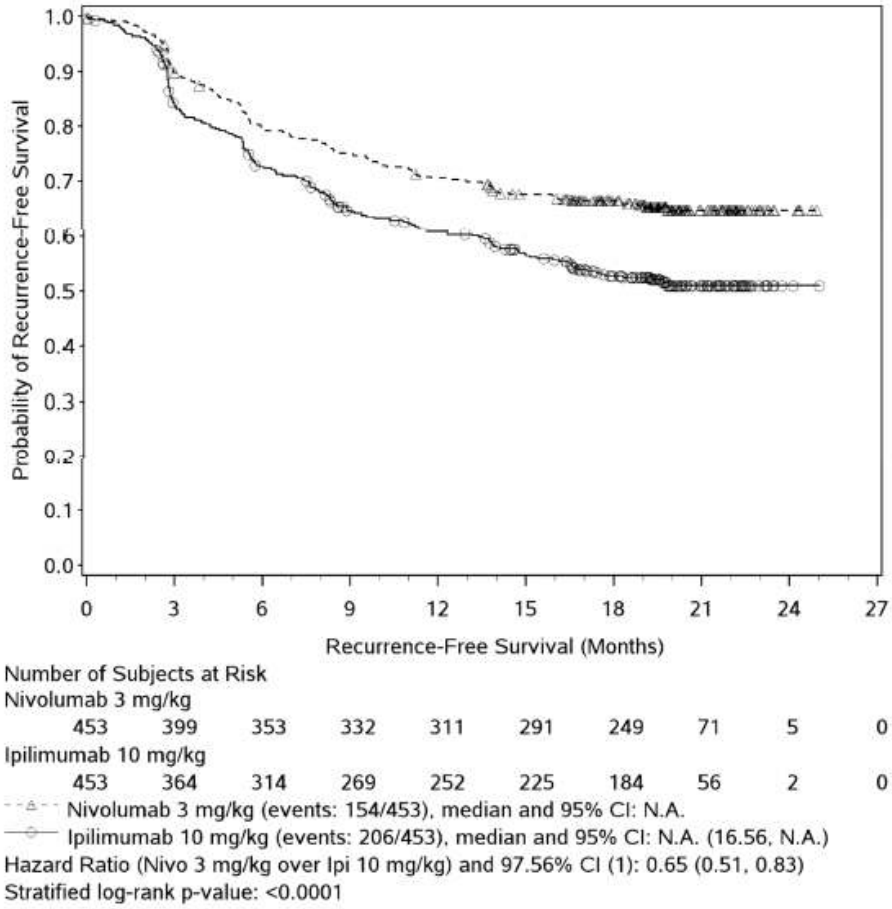
		RFS의 최종 분석: 모든 시험 대상자가 최소 36개월의 추적관찰을 받은 후 실시 RFS의 중간 분석: 모든 시험대상자가 최소 18개월의 추적관찰을 받은 후 실시 - (계획) 약 350건의 RFS 사건 발생 예상. 중간 분석의 중지 경계는 O'Brien-Fleming 경계 하에 Lan-DeMets alpha 분배 함수를 이용하여 도출. 350건의 RFS 사건(약 78% 정보 비율)의 중간 분석에서 임계 HR는 0.78, α=0.022(양측). 최종 RFS 분석에 이용되는 α=0.043(양측). - (실제) 360건의 RFS 사건 발생. critical HR 0.78, adjusted α=0.0244(양측), 최종 분석에 이용되는 α=0.043(양측) **<통계분석>** 일차 RFS 분석은 IVRS에 기록된 시험등록시 PD-L1 상태와 병기에 의해 층화된 양측 로그순위 검정을 사용하여 무작위 배정된 모든 시험자에서 수행되었다. 위험비와 해당 양측(조정 α) % CI는 위의 인자들로 계층화하여 단일 공변량으로서 투여군에 대해 콕스 비례위험모델을 사용하여 추정되었다. 95% CI에서 RFS 곡선, RFS 중간값, 그리고 95% CI에서 6, 12, 18개월후 RFS 비율은 카플란 마이어 방법을 사용하여 추정되었다.
결과(도표화 자료 등)	인구학적 정보	**인구통계학 및 질병 특성** 무작위 배정 환자의 중간연령은 55.0세였다. 15세 이상의 환자만 시험에 참여할 자격이 있지만 시험에 등록한 18세 미만 환자는 없었다. 환자의 대다수는 백인(94.8%)이고 남성(58.2%)이었습니다. 환자의 34.3%, 46.6%, 18.7%가 각각 제 IIIb기, IIIc기, IV기 흑색종을 나타내었다. 환자의 61.9%와 33.8%가 PD-L1 종양발현< 5%와 ≥5%을 나타냈고, 환자의 4.2%는 정확히 가늠할 수 없었다. 무작위 배정된 모든 환자중에 42.1%가 BRAF V600 변이양성, 45.4%가 BRAF 야생형을 나타냈으며, 12.6% BRAF 상태는 알 수 없었다. **항암요법** 선정기준에 따라 모든 무작위 배정 환자는 암과 관련하여 이전에 수술을 받았다. 이전 방사선 요법과 전신 항암요법을 받은 환자는 각각 2.4%, 3.3%에 불과하다. Baseline demographics, other baseline characteristics는 두 군간에 대체적으로 well balanced 되어 있다.
	유효성	유효성 데이터는 임상시험계획서상 RFS의 공식 중간 분석 일정에 따라 2017년6월12일 임상 데이터베이스 잠금을 기초로 하였다. 주요 이차 평가변수로서 OS의 데이터는 완성되지 않아 공개하지 않았고 추후에 이용 가능할 것이다. **(1) 1차 유효성 평가변수(무재발생존; RFS)** • 중간분석에서 계획된 450건의 RFS 사건 중, 360건(80%)이 발생하였다. critical HR은 0.78, adjusted α=0.0244(양측)이다. • 니볼루맙은 이필리무맙과 비교해 RFS의 일차 평가변수에서 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보였다(HR = 0.65 [97.56% CI: 0.51, 0.83]; stratified log-rank p < 0.0001).

Table 7.1-1: Summary of Efficacy Results- All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 453)	Ipilimumab 10 mg/kg (N = 453)
PRIMARY ENDPOINT		
Recurrence-free Survival (RFS)		
Events, n (%)	154 (34.0)	206 (45.5)
Median RFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A. (16.56, N.A.)
hazard ratio (HR) (97.56% CI)[b]	0.65 (0.51, 0.83)	
Stratified log rank p-value[c]	<0.0001	
Rate at 12 months, % (95% CI)[a]	70.5 (66.1, 74.5)	60.8 (56.0, 65.2)
Rate at 18 months, % (95% CI)[a]	66.4 (61.8, 70.6)	52.7 (47.9, 57.4)
SECONDARY ENDPOINTS		
RFS by Baseline PD-L1 Expression (5% tumor cell membrane expression)		
Subjects with ≥ 5% PD-L1 Expression, n (%)	152 (33.6)	154 (34.0)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.50 (0.32, 0.78)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
Subjects with < 5% PD-L1 Expression, n (%)	275 (60.7)	286 (63.1)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.71 (0.56, 0.91)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	15.90 (10.38, N.A.)
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n (%)	26 (5.7)	13 (2.9)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.78 (0.28, 2.19)	
Median (95% CI)[a], months	N.A. (6.70, N.A.)	N.A. (4.76, N.A.)
EXPLORATORY ENDPOINT		
Distant Metastasis-free Survival (DMFS) in subjects with Stage III disease at study entry		
Events/number of subjects, n/N (%)	93/369 (25.2%)	115/366 (31.4%)
Median DMFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
HR (95% CI)[b]	0.73 (0.55, 0.95)	
Stratified log rank p-value[e]	0.0204	
Rate at 12 months, % (95% CI)[a]	80.2 (75.6, 83.9)	73.4 (68.4, 77.7)
Rate at 18 months, % (95% CI)[a]	75.1 (70.3, 79.3)	66.6 (61.2, 71.3)

- RFS 중앙값은 미도달
- RFS에 대한 KM 곡선은 3개월 후 분리되어, 니볼루맙에 더 우호적이다.

Figure 7.2-1: Kaplan-Meier Recurrence-free Survival Plot - All Randomized Subjects



• **하위군 분석**

하위군에서 RFS 분석 결과는 일차 분석과 일치하였다. RFS에 대한 층화되지 않은 HR은 점막성 흑색종 환자(니볼루맙군 n=16, 이필리무맙군 n=13), IV M1c기(니볼루맙군 n=20, 이필리무맙군 n=21)의 small subgroup과 ulceration 존재+microscopic lymph node involvement(니볼루맙군 n=66, 이필리무맙군 n=69)군을 제외하고, 1.0을 포함한 넓은 CI를 가지며 사전 정의된 하위군에서 이필리무맙에 비해 니볼루맙이 우세하였다.

• **베이스라인 PD-L1 발현에 따른 유효성**(Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test를 이용하여 Central lab에서 분석)
- PD-L1 발현 수준 ≥1%, ≥5%, 및 ≥10% 모두에서 니볼루맙이 이필리무맙에 비해 재발 위험이 낮았다.

(2) 2차 유효성 평가변수

• OS: 결과 미제출
• HRQoL: 결과 미제출

(3) 탐색적 평가변수

• 무전이 생존(DMFS; **Distant Metastasis-free Survival**): 무작위배정된 모든 제 III기 흑색종 환자에서(니볼루맙군 n=369, 이필리무맙군 n=366) 니볼루맙은 이필리무맙에 비해 DMFS가 높게 나타났다(HR=0.73[95% CI: 0.55, 0.95]; 층화된 로그 순위검정 p=0.0204); 중앙값 미도달)

안전성

<노출>

- 니볼루맙군의 86.3%, 이필리무맙군의 80.1% 환자가 계획된 dose intensity의 90% 이상을 받았다.
- 투여횟수의 중앙값은 니볼루맙군에서 24.0(1-26), 이필리무맙군에서 4.0(1-7)
- 투여기간 중앙값은 니볼루맙군에서 11.50개월, 이필리무맙군에서 2.73개월. 약 3주 이후 치료중인 피험자의 비율은 모든 시점에서 니볼루맙군이 더 높았다.

Table 6.1-1: Cumulative Dose and Relative Dose Intensity Summary - All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452		Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	
	Nivolumab	Ipilimumab Placebo	Nivolumab Placebo	Ipilimumab
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	19.6 (7.94)	5.8 (1.50)	11.2 (9.05)	4.1 (1.84)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (1 - 26)	7.0 (1 - 7)	6.0 (1 - 26)	4.0 (1 - 7)
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
1	4 (0.9)	6 (1.3)	6 (1.3)	19 (4.2)
2	4 (0.9)	8 (1.8)	45 (9.9)	89 (19.6)
3	6 (1.3)	19 (4.2)	57 (12.6)	79 (17.4)
4	6 (1.3)	81 (17.9)	49 (10.8)	104 (23.0)
5	10 (2.2)	37 (8.2)	38 (8.4)	35 (7.7)
6	17 (3.8)	73 (16.2)	41 (9.1)	51 (11.3)
7	17 (3.8)	228 (50.4)	16 (3.5)	76 (16.8)
> 7	388 (85.8)	0	201 (44.4)	0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	58.90 (23.827)	N.A.	N.A.	41.07 (18.340)
MEDIAN (MIN - MAX)	72.00 (3.0 - 80.1)	N.A.	N.A.	40.00 (9.8 - 70.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	0	N.A.	N.A.	0
90% TO < 110%	390 (86.3)	N.A.	N.A.	363 (80.1)
70% TO < 90%	59 (13.1)	N.A.	N.A.	72 (15.9)
50% TO < 70%	3 (0.7)	N.A.	N.A.	17 (3.8)
< 50%	0	N.A.	N.A.	1 (0.2)

Table 8.4.3

Protocol: CA209238 Page 1 of 1

Duration of Study Therapy Summary
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453
DURATION OF THERAPY (MONTHS)		
MIN, MAX (A)	0.0, 14.5	0.0, 12.2
MEDIAN (95% CI) (B)	11.50 (11.47, 11.53)	2.73 (2.33, 3.25)
MEAN (SD)	8.96 (3.725)	5.17 (4.437)
N OFF TRT/N TREATED (%)	452/452 (100.0)	453/453 (100.0)
> 3 MONTHS (%)	391 (86.5)	209 (46.1)
> 6 MONTHS (%)	336 (74.3)	168 (37.1)
> 9 MONTHS (%)	298 (65.9)	136 (30.0)
> 12 MONTHS (%)	1 (0.2)	1 (0.2)

- 2017년 6월 12일 데이터베이스 잠금 현재, 두 투여군의 모든 환자는 시험요법을 중단하였다. 요법중단에 대한 주요 이유는 니볼루맙군에서 요법완료(최대투여기간 1년 완료)(니볼루맙군 60.8% vs 이필리무맙군 26.9%)와 이필리무맙군의 시험약 독성(니볼루맙군 9.1% vs 이필리무맙군 45.9%), 질병 재발로 인한 투여중단은 니볼루맙군에서 26.8%, 이필리무맙군에서 22.3%였다.

<안전성 프로파일>

(1) 일반 이상반응

- **모든 등급의 AE**: 니볼루맙군 96.9%, 이필리무맙군 98.5%
  - 니볼루맙군에서 흔히 보고되는 AE는 피로(42.7%), 설사(36.9%), 가려움증(28.1%), 발진(25.4%) 및 두통(23.5%)
  - 이필리무맙군에서 흔히 보고되는 AE는 설사(54.5%), 피로(40.8%), 가려움증(36.9%), 발진(33.1%) 및 두통(31.3%)
- **3-4 등급의 AE**: 니볼루맙군 25.4%, 이필리무맙군 55.2%
  - 니볼루맙군에서 가장 흔히 보고되는 3-4등급 AE는 리파제 증가(4.9%), 설사(2.4%) 및 아

		밀라제증가(2.4%)였습니다. - 이필리무맙군에서 가장 흔히 보고되는 3-4등급 AE는 설사(10.6%), 결장염(7.7%) 및 ALT 증가(6.2%) • <u>사망:</u> 니볼루맙군에서 44명, 이필리무맙군에서 45명 - 마지막 용량 투여 후 30일 이내 사망 발생 없음 - 질병 진행으로 사망은 각 군의 41명/41명, 시험약 독성으로 인한 사망은 0명/2명(결장염, 골수무형성), 기타 3명(뇌출혈, 패혈증, 패혈성 쇼크)/2명(일반적인 상태 악화, 패혈성 쇼크). 기타 원인은 시험약과 관련 없음 • <u>SAE</u>: 니볼루맙군에서 17.5%, 이필리무맙군에서 40.4% - 니볼루맙군에서 흔히 보고되는 SAE는 흑색종 재발(1.8%), 연조직염(1.5%) - 이필리무맙군에서 흔히 보고되는 SAE는 설사(7.7%), 결장염(7.1%) • <u>투여 중단으로 이어지는 AE</u>: 니볼루맙군에서 9.7%, 이필리무맙군에서 42.6% - 니볼루맙군에서 흔히 보고되는 투여 중단 AE는 설사(7명, 1.5%), 결장염(5명, 1.1%) - 이필리무맙군에서 흔히 보고되는 투여 중단 AE는 설사(46명, 10.2%), 결장염(37명, 8.2%) **(2) 선택 이상반응** • 대부분의 선택 AE는 1-2등급이고 대부분의 경우 ADR(Table-1). 위장관, 간 및 피부범주에서 이필리무맙군에 비해 니볼루맙군에서 보고된 모든 등급 및 3-4등급 약물관련 선택 AE의 빈도가 더 낮았다. 니볼루맙군에서 가장 흔히 보고되는 약물관련 선택 AE(모든 등급)는 피부(44.5%), 위장관(25.2%), 내분비(22.6%)이고, 이필리무맙군에서 가장 흔히 보고되는 약물 관련 선택 AE는 피부(59.8%), 위장관(48.3%), 내분비(21.2%), 간(21.2%)였다. **<면역원성>** - ADA 양성 환자는 니볼루맙 또는 이필리무맙군에서 각각 2.3%(426명 중 10명), 0.7%(405명 중 3명)로 낮았고, 지속적으로 양성을 나타낸 환자는 니볼루맙군에서 3명(0.7%)이다. - 중화 항체(NAb) 양성 환자는 없다. - ADA 역가는 니볼루맙 투여 후 1~8, 이필리무맙 투여 후 1~64로 낮았다. - 니볼루맙 또는 이필리무맙 항체의 존재와 과민증과 주입관련반응 발생간에 연관성은 관찰되지 않았다.

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

	Number (%) Subjects	
	Nivolumab 3 mg/kg (N=452)	Ipilimumab 10 mg/kg (N=453)
DEATHS	44 (9.7)	45 (9.9)
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	0	0
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	3 (0.7)	2 (0.4)
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.4)

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab 3 mg/kg (N=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (N=453)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL CAUSALITY SAEs	79 (17.5)	48 (10.6)	183 (40.4)	144 (31.8)
DRUG-RELATED SAEs	24 (5.3)	15 (3.3)	141 (31.1)	111 (24.5)
ALL CAUSALITY AEs LEADING TO DC	44 (9.7)	21 (4.6)	193 (42.6)	140 (30.9)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC	35 (7.7)	16 (3.5)	189 (41.7)	136 (30.0)
ALL-CAUSALITY AEs	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
Most Frequent AEs (≥ 20% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	193 (42.7)	3 (0.7)	185 (40.8)	4 (0.9)
DIARRHOEA	167 (36.9)	11 (2.4)	247 (54.5)	48 (10.6)
PRURITUS	127 (28.1)	0	167 (36.9)	5 (1.1)
RASH	115 (25.4)	5 (1.1)	150 (33.1)	16 (3.5)
HEADACHE	106 (23.5)	2 (0.4)	142 (31.3)	9 (2.0)
NAUSEA	104 (23.0)	1 (0.2)	127 (28.0)	0
PYREXIA	32 (7.1)	0	96 (21.2)	5 (1.1)
DRUG-RELATED AEs	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
Most Frequent Drug-related AEs (≥15% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
DIARRHOEA	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
PRURITUS	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
RASH	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
NAUSEA	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
HEADACHE	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
ALL CAUSALITY SELECT AEs, BY CATEGORY				
ENDOCRINE	106 (23.5)	7 (1.5)	106 (23.4)	21 (4.6)
GASTROINTESTINAL	172 (38.1)	13 (2.9)	256 (56.5)	83 (18.3)
HEPATIC	50 (11.1)	9 (2.0)	116 (25.6)	52 (11.5)
PULMONARY	6 (1.3)	0	12 (2.6)	5 (1.1)
RENAL	13 (2.9)	0	17 (3.8)	2 (0.4)
SKIN	243 (53.8)	5 (1.1)	294 (64.9)	29 (6.4)
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	14 (3.1)	1 (0.2)	10 (2.2)	0
DRUG-RELATED SELECT AEs, BY CATEGORY				
ENDOCRINE	102 (22.6)	7 (1.5)	96 (21.2)	19 (4.2)
GASTROINTESTINAL	114 (25.2)	9 (2.0)	219 (48.3)	76 (16.8)
HEPATIC	41 (9.1)	8 (1.8)	96 (21.2)	49 (10.8)
PULMONARY	6 (1.3)	0	11 (2.4)	4 (0.9)
RENAL	6 (1.3)	0	7 (1.5)	0
SKIN	201 (44.5)	5 (1.1)	271 (59.8)	27 (6.0)
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	11 (2.4)	1 (0.2)	9 (2.0)	0

PPK report (report No. 93011 8022)	• 흑색종 보조요법 환자의 니볼루맙 PK는 시간 시불변(고정) CL을 보이는 선형 2구획 모델에 의해 기술되었다. • 흑색종 보조요법 환자에서 니볼루맙 CL은 베이스라인 CL에 비해 40% 더 낮고 진행성 흑색종 환자에서 항정 상태 CL에 비해 20%까지 더 낮았다. 또한 흑색종 보조요법환자에서 3 mg/kg Q2W 투여시 항정 상태 노출은 진행성 흑색종 환자에 비해 최대 45% 더 높았다. 진행성 흑색종과 비교해 흑색종 보조요법 환자에서 CL의 이러한 변화와 노출 증가는 CA209238에서 관찰된 유효성과 수락가능한 안전성 데이터를 고려할 때 임상적으로 연관되지 않은 것으로 간주된다.
결론	• CA209238의 중간 결과를 근거로 완전절제 후 제IIIb/c 또는 제IV기 흑색종 시험 대상자에서 보조요법으로 니볼루맙 3 mg/kg은 이필리무맙 10 mg/kg과 비교해 RFS의 일차 평가변수에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여 주었다. 이필리무맙 10 mg/kg과 비교해 니볼루맙 3 mg/kg은 다음과 같다. - 유의하게 개선된 RFS(HR 0.65, 97.56% CI(0.51, 0.83, p<0.0001). - IIIb/c기 흑색종 시험 대상자에서 유의하게 개선된 DMFS - 베이스라인 PD-L1 발현은 종양 PDL1 발현 상태와 관계없이 이필리무맙에 비해 니볼루맙

	이 유익하게 작용하여 더 낮은 재발 위험률을 보여주었다. - 니볼루맙의 전체 안전성 프로파일은 완전 절제술을 받은 IIIb/c 또는 IV기 흑색종 시험대상자에서 보조요법으로서 이필리무맙과 비교해 유리하였다. 니볼루맙군과 이필리무맙군에서 보고된 AE의 유형과 빈도는 두 제제의 활성 기전을 근거로 예상했던대로 나타났고 이전 보고데이터와 일치하였다. 새로운 안전성 신호는 없었다. - 니볼루맙 또는 이필리무맙 ADA 발생이 안전성 또는 유효성에 미치는 명백한 영향은 없었다.
검토의견	- 국내 허가된 품목 중, 흑색종의 수술 후 보조요법으로 투여 가능한 품목은 IFN-α 뿐임. 미국에는 3기 흑색종 환자의 완전 절제 후 보조요법으로 이필리무맙, 다브라페닙 등이 허가되어 있음. 이필리무맙의 경우 국내에 흑색종 보조요법으로 허가되어 있지 않음. 이필리무맙이 대조약으로 가장 적절한지에 대한 추가적인 자료 및 설명 필요 →이필리무맙의 흑색종 보조요법과 관련한 CTD M2, M5를 제출하였으며, 위약 대비 유익성을 확인하였음 - RFS는 보조요법에 대한 유효성 척도로 흔히 사용되며, 제출 임상에서 RFS의 유효성을 확인하였음. Kaplan-Meier 평가에서, RFS 중앙값은 두 군에서 아직 도달하지 않았으나, 니볼루맙군에 유리하게 separate되기 시작함 - 중간분석에 따른 α를 보정하였음. 완전절제 후 제 IIIb기, IIIc기, IV기 흑색종 환자에서 중간분석시 RFS의 p-value는 pre-specified interim boundary significance level인 0.0244보다 작으므로, 1차 평가변수인 RFS가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음 - 독성으로 인한 시험약 중단 비율이 니볼루맙군 9.1% vs 이필리무맙군 45.9%로 현저한 차이를 보임. 초기 시점에 이필리무맙 투여 환자가 급감한 것이 시험 결과에 영향을 미치지 않았을지 고려 필요. →CA209238 시험에서 니볼루맙에 대한 노출이 이필리무맙보다 더 높게 나타났으나, 이필리무맙의 노출은 이전 pivotal 임상시험인 CA184029와 유사하였음. 따라서, CA209238 시험에서 대조약의 투여가 적게 된 것은 아님. - 신청 효능효과인 “림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종에서 완전히 절제 후 수술 후 보조요법으로서 단독 요법”는 선정기준을 고려하여 수정할 필요 없는지? →다른 병기로의 적응증 외삽은 불가능하나, 동 건의 경우, AJCC 7판에서 8판으로 개정되며, 7판에서 stage IIIB 환자 중 일부가 stage IIIA로, stage IIIA 환자 중 일부가 stage IIIB로 분류되었다. 즉, 새로운 기준에서 볼 때 stage IIIA 환자가 임상시험에 포함되었다. 또한, NCCN 가이드라인에 따르면 현재 stage III기는 A/B/C에 따라 치료방법이 다르지 않다. 다만, 정확한 정보를 주기 위해 사용상의주의사항 중 임상정보 항에 AJCC 7판에 따른 stage IIIB/C 였음을 명확히 기재하는 것이 타당하다고 판단된다. “흑색종 치료를 위해 항암 치료를 받은 적이 있어서는 안 된다.” 또한, 임상시험 정보 항에 반영

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 완전 절제 후 제 IIIb/c 또는 제 IV기 흑색종 환자에서 보조요법으로서 니볼루맙 3 mg/kg은 이필리무맙 10 mg/kg와 비교해 RFS의 일차 평가변수에서 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보여주었다. DMFS의 통계적으로 유의한 개선은 제 IIIb/c기 흑색종 환자에서 니볼루맙 대 이필리무맙을 대조하여 관찰되었다. 베이스라인 종양 PD-L1 발현은 종양 PD-L1 발현 상태와 관계없이 니볼루맙이 이

필리무맙에 비해 유익하게 작용하여 더 낮은 재발 위험률을 보여주었다.

- 이 중간 분석에 대한 데이터 확정 시험 현재, 계획된 450 RFS 사건 중 360건(80% 정보 척도)이 최소 약 18개월의 추적관찰 후에 발생되었습니다. 이 중간 분석에서 중단 경계는 오브라이언-플레밍(O'Brien-Fleming) 경계와 함께 란-드메츠 알파 스펜딩(Lan-DeMets alpha spending) 기능을 사용하여 RFS 360건을 근거로 얻었습니다. 조정된 알파수준 0.0244(양측)에서 critical HR은 0.78이었습니다.

무작위 배정된 모든 환자에서 일차 분석은 완전 절제후 IIIb/c기 또는 IV기 흑색종에서 이필리무맙 10 mg/kg와 대비한 보조요법으로 니볼루맙 3 mg/kg 투여시 RFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 연관된 개선을 보여주었습니다(HR=0.65 [97.56% CI: 0.51, 0.83]; 층화된 로그 순위검정 p < 0.0001)(Figure3.2.2-1). 어느 투여군에서도 RFS 중간값에 도달하지 못했습니다(Figure 3.2.2-1).

Table 3.2.1-1: Summary of Efficacy Results - All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 453)	Ipilimumab 10 mg/kg (N = 453)
PRIMARY ENDPOINT		
Recurrence-free Survival (RFS)		
Events, n (%)	154 (34.0)	206 (45.5)
Median RFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A. (16.56, N.A.)
HR (97.56% CI)[b]	0.65 (0.51, 0.83)	
Stratified log-rank p-value[c]	< 0.0001	
Rate at 12 months (95% CI)[a], %	70.5 (66.1, 74.5)	60.8 (56.0, 65.2)
Rate at 18 months (95% CI)[a], %	66.4 (61.8, 70.6)	52.7 (47.9, 57.4)
SECONDARY EFFICACY ENDPOINT		
RFS by Baseline Tumor PD-L1 Expression (5% tumor cell membrane expression)		
Subjects with ≥ 5% PD-L1 Expression, n (%)	152 (33.6)	154 (34.0)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.50 (0.32, 0.78)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
Subjects with < 5% PD-L1 Expression, n (%)	275 (60.7)	286 (63.1)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.71 (0.56, 0.91)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	15.90 (10.38, N.A.)
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n (%)	26 (5.7)	13 (2.9)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.78 (0.28, 2.19)	
Median (95% CI)[a], months	N.A. (6.70, N.A.)	N.A. (4.76, N.A.)
EXPLORATORY ENDPOINT		
Distant Metastasis-free Survival (DMFS) in subjects with Stage III disease at study entry		
Events/number of subjects	93/369 (25.2%)	115/366 (31.4%)
Median DMFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
HR (95% CI)[b]	0.73 (0.55, 0.95)	
Stratified Log-rank p-value[e]	0.0204	
Rate at 12 months % (95% CI)[a]	80.2 (75.6, 83.9)	73.4 (68.4, 77.7)
Rate at 18 months % (95% CI)[a]	75.1 (70.3, 79.3)	66.6 (61.2, 71.3)

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CA209238의 결과를 근거로 보조요법으로서 니볼루맙 3 mg/kg Q2W의 안전성 프로파일은 니볼루맙의 기타 종양 유형에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 니볼루맙의 전체 안전성 프로파

일은 완전 절제술을 받은 Ⅲ기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자에서 보조요법으로 이필리무맙과 비교해 유리하였다. 니볼루맙은 3-4등급 AE, SAE, 투여중단으로 이어지는 AE 등 약물관련 AE의 비율이 이필리무맙에 비해 더 낮았으며 내성이 더 좋았다. 니볼루맙군과 이필리무맙군에서 보고된 AE의 유형과 빈도는 두 제제의 활성기전을 근거로 예상했던 대로 나타났고 이전 보고데이터와 일치하였다. 확인된 새로운 안전성 신호는 없었다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 본 임상시험은 림프절 침범(ⅢIb/c기) 또는 전이성(Ⅳ기) 흑색종 환자를 대상으로 수술 후 보조요법으로 임상시험을 수행하였고 '림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종에서 완전히 절제 후 수술 후 보조요법' 으로 효능효과를 신청하였다.
- 1차 유효성 평가변수인 RFS 비교값에서 대조약인 이필리무맙 대비 HR 0.65 (97.56% CI 0.51, 0.83) p<0.0001 로 치료적 유익성을 확인하였다.
- 흑색종 보조요법 모집단에 대해 보고된 니볼루맙의 안전성 프로파일은 이필리무맙에 비해 다소 유리하였으며, 이전 니볼루맙 자료와 전반적으로 유사하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 외국 허가현황

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

2) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

- 미국: 2017.12.20.
- 유럽: 2018.06.28.
- 일본: 2018.08.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기제출 자료로 갈음