의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.6.1.</td><td>접수번호</td><td>1) 20200112116 (20mg)
2) 20200112106 (100mg)
3) 20200112128 (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>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영, 백대현, 정지원</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

흑색종
1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법으로서 단독 요법

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

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

전형적 호지킨 림프종
자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료

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

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

위 선암 또는 위식도 접합부 선암
이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

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

○ 용법・용량

환자 선별

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

권장용량

단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독요법 투여 시 권장 용량

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

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용 요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용 요법으로 투여되는 약제 각각의 처방정보를 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와의 병용요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 90분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

	• 480mg을 4주 간격	
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 • 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 • 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 • 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격	조직학적 기반의 백금 기반 화학 요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.

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

용량조절

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

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 3. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

이상사례	**중증도**	**용량조절**
장염	2등급 설사 또는 대장염	투여 보류[a]
	3등급 설사 또는 대장염	단독요법시 투여 보류[a]
		이필리무맙과 병용요법시 영구 중단

	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
폐렴	2등급의 폐렴	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐렴	영구 중단
간염	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피괴사	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개성 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구 중단
	3등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10 mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
	2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 단독요법 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 및 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 및 무작위 배정 2상 임상시험(94명), 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-214(547명), 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-227(576명), 이 약 360mg과 이필리무맙 1mg/kg과 2주기의 백금기반 화학요법의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9LA(361명) 등에서 조사된 안전성 결과가 아래에 반영되었다.

① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

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

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

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

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

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

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

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

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

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

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

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

이전 치료경험이 없는 흑색종

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 임

상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

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

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

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

<u>임상시험 CHECKMATE-067</u>

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

무작위 배정된 환자들은 다음과 같이 투여받았다.

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

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

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

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

이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 대장염(10% 및 0.6%), 설사(8% 및 2.2%), ALT 증가(4.8% 및 1.0%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다.

이 약과 이필리무맙 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 설사, 발진, 구역, 발열, 가려움, 근골격계 통증, 구토, 식욕 감소, 기침, 두통, 호흡곤란, 상부 호흡기 감염, 관절통, 트랜스아미나제 증가였다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 근골격계 통증, 설사, 구역, 기침, 가려움, 상부 호흡기계 감염, 식욕 감소, 두통, 변비, 관절통, 구토였다.

표 5과 표 6에 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

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

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (313명)		이 약(313명)		이필리무맙 (311명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					
전신 이상 및 투여부위 상태						
피로[a]	62	7	59	1.6	51	4.2
발열	40	1.6	16	0	18	0.6
위장관계 이상						
설사	54	11	36	5	47	7
구역	44	3.8	30	0.6	31	1.9
구토	31	3.8	20	1.0	17	1.6
피부 및 피하조직 이상						
발진[b]	53	6	40	1.9	42	3.5
백반증	9	0	10	0.3	5	0
근육 및 결합조직 이상						
근골격계 통증[c]	32	2.6	42	3.8	36	1.9
관절통	21	0.3	21	1.0	16	0.3
대사 및 영양장애						
식욕 감소	29	1.9	22	0	24	1.3
호흡, 흉부 및 종격동 이상						
기침/젖은 기침	27	0.3	28	0.6	22	0
호흡 곤란/운동성 호흡곤란	24	2.9	18	1.3	17	0.6
감염 및 체내 침습						
상부 호흡기 감염[d]	23	0	22	0.3	17	0
내분비 이상						
갑상선 기능 저하증	19	0.6	11	0	5	0
갑상선 기능 항진증	11	1.3	6	0	1	0
검사 이상						
체중 감소	12	0	7	0	7	0.3
혈관 이상						
고혈압[e]	7	2.2	11	5	9	2.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증 및 피로를 포함한다.

[b] 발진농포, 피부염, 여드름성 피부염, 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.

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

[d] 상부 호흡기 감염, 비인두염, 인후염과 비염을 포함한다.

[e] 고혈압과 혈압 상승을 포함한다.

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

위장관계 장애 : 위염, 장천공

피부 및 피하조직 장애 : 백반증

근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증, 근육염(다발성 근육염을 포함한다)

신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

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

임상검사치 이상	환자의 백분율(%)[a]					
	이 약과 이필리무맙 병용		이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
혈액화학검사						
ALT 증가	55	16	25	3.0	29	2.7
고혈당증	53	5.3	46	7	26	0
AST 증가	52	13	29	3.7	29	1.7
저나트륨혈증	45	10	22	3.3	26	7
리파아제 증가	43	22	32	12	24	7
알칼리성 포스파타아제 증가	41	6	27	2.0	23	2.0
저칼슘혈증	31	1.1	15	0.7	20	0.7
아밀라아제 증가	27	10	19	2.7	15	1.6
크레아티닌 증가	26	2.7	19	0.7	17	1.3
혈액학검사						
빈혈	52	2.7	41	2.6	41	6
림프구감소증	39	5	41	4.9	29	4.0

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

② 흑색종의 수술 후 보조요법

흑색종의 수술 후 보조요법으로서 이 약의 안전성은 완전 절제술을 받은 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 905명을 대상으로 한 1:1 무작위배정, 이중눈가림 임상시험 CHECKMATE-238에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 정맥 투여 받거나

(452명), 이필리무맙 10mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여 받은 후 24주차를 시작으로 12주 간격으로(453명) 최대 1년까지 투여받았다.

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

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙과의 병용요법

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 대해 이전에 전신 치료경험이 없고 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 근치적 치료가 불가능한 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 다중코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-227에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여하거나, 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 4주기 투여하였다. 치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 투여군이 4.2개월(범위: 1일-25.5개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 39%, 1년 초과로 투여한 환자는 23%였다.

중대한 이상사례는 환자군의 58%에서 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 투여군의 24%에서

이상사례로 약물투여를 중단하였고, 53%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

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

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

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

이상사례	이 약과 이필리무맙 (576명)		백금기반 화학요법 (570명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	44	6	42	4.4
발열	18	0.5	11	0.4
부종[b]	14	0.2	12	0.5
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	34	4.7	10	0.4
가려움[d]	21	0.5	3.3	0
대사 및 영양 이상				
식욕감소	31	2.3	26	1.4
근골격계 및 결합조직 이상				
근골격계 통증[e]	27	1.9	16	0.7
관절통	13	0.9	2.5	0.2
위장관계 이상				
설사/대장염[f]	26	3.6	16	0.9
구역	21	1.0	42	2.5
변비	18	0.3	27	0.5
구토	13	1.0	18	2.3
복통[g]	10	0.2	9	0.7
호흡, 흉부 및 종격 이상				
호흡곤란[h]	26	4.3	16	2.1
기침[i]	23	0.2	13	0
간담도계 이상				
간염[j]	21	9	10	1.2
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[k]	16	0.5	1.2	0
갑상선 기능 항진증[l]	10	0	0.5	0
감염 및 체내 침습				
폐렴[m]	13	7	8	4.0
신경계 이상				
두통	11	0.5	6	0

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종을 포함한다.
[c] 자가면역성 피부염, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 탈락피부염, 건선형 피부염, 육아종성 피부염, 전신 발진, 약물 발진, 한포진, 습진, 박리성 발진, 결절성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반점성 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 또는 농포성 발진, 약물 독성 발진을 포함한다.
[d] 가려움증과 전신 가려움증을 포함한다.
[e] 요통, 뼈 통증, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 불편감, 근골격계 통증, 근육통, 사지통증을 포함한다.
[f] 대장염, 미세 대장염, 궤양성 대장염, 설사, 감염성 장염, 전장염, 감염성 전장염, 바이러스성 전장염을 포함한다.
[g] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.
[h] 호흡곤란, 운동 시 호흡 곤란을 포함한다.
[i] 기침, 젖은 기침을 포함한다.
[j] ALT 증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 간효소 증가, 간 부전, 비정상 간기능, 간염, E형 간염, 간세포 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역 매개성 간염, 간기능검사 비정상, 간기능검사 수치증가, 트랜스아미나제 증가를 포함한다.
[k] 자가면역성 갑상선염, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선기능저하증, 원발성 갑상선 저하증, 갑상선염, T3-갑상선호르몬 감소를 포함한다.
[l] 혈중 갑상선 자극 호르몬 감소, 갑상선기능항진증, T3-갑상선호르몬 증가를 포함한다.
[m] 하부 호흡기 감염, 하부 호흡기 세균성 감염, 폐 감염, 폐렴, 아데노바이러스성 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 폐렴간균성 폐렴, 인플루엔자성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 비정형 폐렴, 기질화 폐렴을 포함한다.

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

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

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

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		백금기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학검사				
빈혈	46	3.6	78	14
림프구감소증	46	5	60	15
혈액화학검사				
저나트륨혈증	41	12	26	4.9
AST 증가	39	5	26	0.4
ALT 증가	36	7	27	0.7

리파아제 증가	35	14	14	3.4
알칼리성 포스파타아제 증가	34	3.8	20	0.2
아밀라아제 증가	28	9	18	1.9
저칼슘혈증	28	1.7	17	1.3
고칼륨혈증	27	3.4	22	0.4
크레아티닌 증가	22	0.9	17	0.2

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

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법

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

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

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

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

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

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

구역	32	1.7	41	0.9
설사[c]	31	6	18	1.7
변비	21	0.6	23	0.6
구토	18	2.0	17	1.4
복통[d]	12	0.6	11	0.9
피부 및 피하조직 이상				
발진[e]	30	4.7	10	0.3
가려움[f]	21	0.8	2.9	0
탈모	11	0.8	10	0.6
대사 및 영양이상				
식욕감소	28	2.0	22	1.7
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침[g]	19	0.6	15	0.9
호흡곤란[h]	18	4.7	14	3.2
내분비 이상				
갑상선 기능 저하증[i]	19	0.3	3.4	0
신경계 이상				
두통	11	0.6	7	0
현기증[j]	11	0.6	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

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

[c] 대장염, 궤양성 대장염, 설사, 전장염을 포함한다.

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

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

[f] 가려움증과 전신 가려움증을 포함한다.

[g] 기침, 젖은 기침, 상기도 기침 증후군을 포함한다.

[h] 호흡곤란, 휴식 시 호흡곤란, 운동 시 호흡곤란을 포함한다.

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

[j] 현기증, 어지럼증, 체위성 어지럼증을 포함한다.

표 12. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여 받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학검사				
빈혈	70	9	74	16
림프구감소증	41	6	40	11
호중구감소증	40	15	42	15

백혈구감소증	36	10	40	9
혈소판감소증	23	4.3	24	5
혈액화학검사				
고혈당증	45	7	42	2.6
저나트륨혈증	37	10	27	7
ALT 증가	34	4.3	24	1.2
리파아제 증가	31	12	10	2.2
알칼리성 포스파타아제 증가	31	1.2	26	0.3
아밀라아제 증가	30	7	19	1.3
AST 증가	30	3.5	22	0.3
저마그네슘혈증	29	1.2	33	0.6
저칼슘혈증	26	1.4	22	1.8
크레아티닌 증가	26	1.2	23	0.6
고칼륨혈증	22	1.7	21	2.1

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

비소세포폐암의 이차 치료

전이성 비소세포폐암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-017과 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-057에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75mg/m^{2}을 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 13에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

표 14. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 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 803명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상시험 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 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 투

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

표 15. 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 16에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 16. 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 치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

이전에 치료경험이 없는 신세포암

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

- 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약

3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용투여군, 547명), 또는

- 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 535명)

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 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 17은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 17. 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 18에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 18. 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 19에 안전성 분석군에서 임상 검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 19. 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 신규

로 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 전저치 동종조혈모세포이식을 받았으며, 이식편대숙주반응과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

표 20에 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 20. 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 이

상사례를 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 약물투약 지연이 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 중대한 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 21에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 21. 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 22. 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 근거로 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 23에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 23. 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

⑨ 식도 편평세포암

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

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

표 24에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

표 25. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 대조군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

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

알칼리성 포스파타아제 증가	33	5.2	22	1.0
ALT 증가	32	5.7	21	2.1
고칼슘혈증	21	6.8	14	3.1
TSH 증가[a]	20	N/A	14	N/A
TSH 감소[a]	13	N/A	3.6	N/A

[a]NCI CTCAE v4에 따라 등급을 나누지 않았다.

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

2) 면역 매개성 이상사례

① 면역 매개성 폐렴

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

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

8%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야했다. 79%의 환자가 완전히 회복되었다.

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

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

② 면역 매개성 대장염

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

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생률은 26%(107명/407명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 3일-15.2개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 16%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 약 96%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-12개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

자가 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. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 뇌하수체염은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-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. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 부신기능부전은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중

갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 22%(119명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.2개월(범위: 1일-21.4개월)이었다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염 환자의 76%가 레보티록신을 투여받았으며 31%가 회복되었다.

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

제1형 당뇨병

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑤ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

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

단독요법

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

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서,

면역 매개성 신장염 및 신기능 장애의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 2.2%(9명/407명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 9일-7.9개월)이었다. 면역 매개성 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-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개성 피부 이상사례의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

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

⑦ 면역 매개성 뇌염

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 한 환자(0.2%)가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 후 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 괴사성 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-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 주입반응의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-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 있다.

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

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

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

전반적으로 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하는 증거는 없었다.

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

4. 일반적 주의

1) 면역 매개성 폐렴

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

2) 면역 매개성 대장염

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

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

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

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

3) 면역 매개성 간염

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

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

4) 면역 매개성 내분비이상

뇌하수체염

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌하수체염이 발생할 수 있다. 뇌하수체염의 징후와 증상을 모니터링 한다. 중등증(2등급) 또는 그 이상의 뇌하수체염 발생 시 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

1) 약동학적 상호작용

이 약 3mg/kg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 병용투여 시, 이 약 또는 이필리무맙 각각 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙 및 이필리무맙의 CL은 변화가 없었다.

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

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

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

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

2) 아래의 경우는 병용에 주의한다.

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

3) 가임여성(피임)

이 약의 작용기전에 따라 임신한 여성이 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.

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

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

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10mg/mL가 되도록 한다. 총 주입량은 160mL를 넘지 않도록 한다.
- 체중이 40 kg 미만인 환자는 총 주입량이 체중의 4mg/kg를 넘지 않도록 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. 이필리무맙과 화학요법 병용요법 시, 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 화학요법을 주입해야한다. 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

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

PD-L1 상태(양성[5% 수준을 기준으로] 대 음성/불명확)와 AJCC 병기 (IIIB/C기 대 IV M1a-M1b기 대 IV M1c기)를 기준으로 층화되었다.

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

주요 유효성 지표는 무재발 생존으로, 무작위배정일과 최초 재발(국소, 영역 재발 또는 원격 전이), 새로운 원발성 흑색종 또는 사망(원인에 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다. 환자들은 첫 2년간은 12주마다 종양 평가를 위해 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 26과 그림 1에 나타냈다.

표 26. 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	

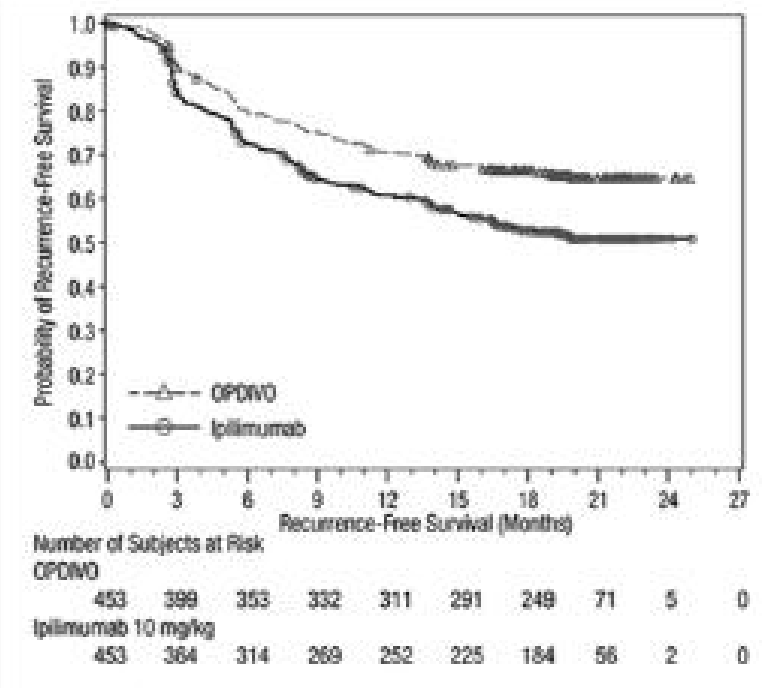
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

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

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

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 27에 나타내었다.

표 27. 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.

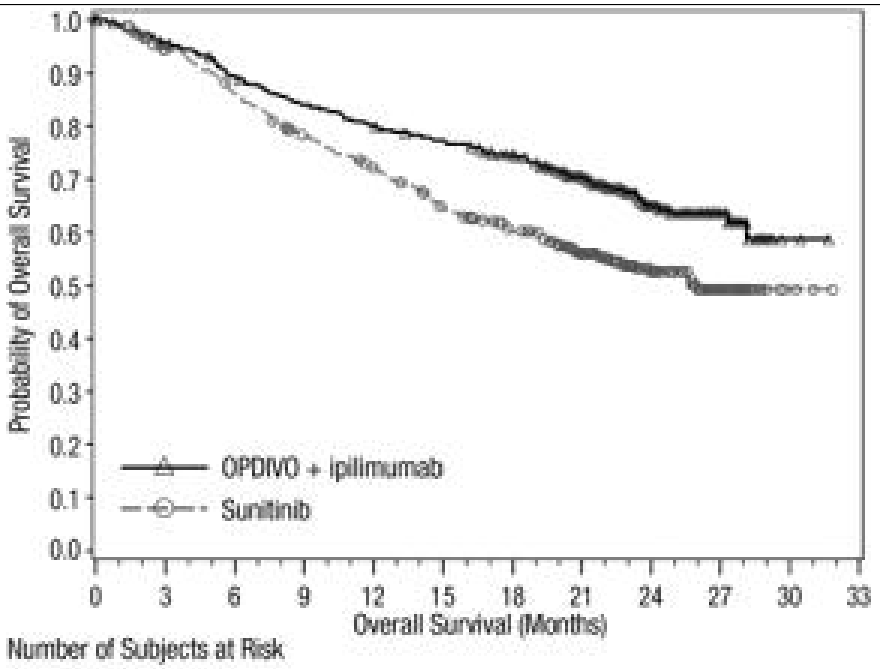
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[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)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.6.1.	2020.6.1.	-	-	-	-
보완요청 일자		2020.8.4.	-	-	-	-
보완접수 일자		2020.11.20	-	-	-	-
최종처리 일자	2020.12.16	2020.12.14	-	-	-	-

<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]

- 기 허가된 효능효과 확대(비소세포폐암 1차 요법 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(CA209227, CA2099LA, 3상)가 제출되었음

[니볼루맙+이필리무맙 병용요법: CA209227]

- (유효성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 17.08개월 vs. 14.88개월: HR = 0.79 (97.72% CI: 0.65, 0.96); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0066로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0228 만족
  - PD-L1≥1% 에서 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법에 비해 mPFS, ORR이 유사하고, DOR은 수치상 더 길게 나타났음
- (안전성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙에서 확인된 새로운 안전성 우려가 없었으며 보고된 사례는 관리 가능하였고 관찰된 임상 유익성 맥락에서 허용 가능하다고 판단됨

[니볼루맙+이필리무맙+화학요법 병용요법: CA2099LA]

- (유효성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 14.13개월 vs. 10.74개월: HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0006로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0329 만족
  - 계층 검정 절차를 사용해 2차 평가변수를 평가 시, 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요

법 단독에 비해 통계적으로 유의한 mPFS, ORR 개선을 나타냈음. DOR이 수치상 더 길게 나타났음.

- (안전성)

- 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법에서 확인된 새로운 안전성 우려는 없었으나, 약물 관련 AE로 인해 투여를 중단한 비율은 화학요법 단독보다 더 높았음

[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(비소세포폐암 1차 치료)

적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

신청 적응증	임상시험 번호 (clinical study report)	단계	국내 승인 여부	비고
비소세포폐암(1차)	CA209227	3상	국내승인 (2015.09.02.)	미국 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**

- 폐암은 가장 흔한 암으로 전 세계적으로 매년 180례가 새로 진단되고 160명이 사망하는 것으로 추정된다. NSCLC는 모든 폐암의 약 85%를 나타내며 편평(SQ) 세포암종 및 비편평(NSQ) 세포암종(선암종, 거대세포암종 및 덜 흔한 하위유형을 포함해 다양한 조직학적 하위유형 등)을 포함한다.

- **NSCLC 일차 치료**

- **백금 이중 화학요법 ± 표적 요법** : 최근까지 백금 이중 화학요법 단독은 알려져 있는 동인 돌연변이(예: EGFR 및 ALK)가 있는 NSCLC 종양 환자의 소규모 하위집단을 제외하고 전이성 NSCLC의 일차치료에 권장되는 표준치료였다(미국 국립 종합 암 네트워크 가이드라인 및 ESMO 가이드라인). 이러한 권고는 최선의 지지적 요법 또는 단일 제제 화학요법 대비 OS 연장에 기초하였다. 하지만, 일차치료 백금 기반 화학요법은 미미한 임상 유익성(OS 중앙값: 10~14개월, PFS 중앙값: 5~6개월, ORR 30~35%, 반응 기간 중앙값 단 6개월)만 제공하며 대부분의 시험대상자가 투여 첫 해 중에 질병 진행을 경험하여 환자의 10~20%만 18개월째 무진행을 보이고 2년째에는 4분의 1내지 5분의 1 미만의 환자가 생존한다. 화학요법 단독은 환자가 면역요법을 받을 수 없다고 여겨지는 특정 증례의 진행성 NSCLC에서 여전히 이용되는 치료법이다. 백금 이중제제는 각각 NSQ 및 SQ 조직학에 사용되는 페메트릭시드 및 젬시타빈 기반 이중제제를 제외하고 상호교환적으로 사용되며 의사와 환자의 선호와 동반질환에 기초하여 선택된다. 진행성 및 전이성 NSCLC에 대한 백금

기반 이중 제제 요법의 유효성을 개선하기 위한 노력은 표적 제제(예: NSQ에서 베바시주맙, SQ에서 네시투무맙 또는 항-PD-(L)1 면역요법을 추가하고, 백금 기반 일차치료 요법에서 진행을 보이지 않은 시험대상자에서 유지요법(예: NSQ에서 얼로티닙 또는 페메트렉시드)을 사용하는 데 중점을 두었다.

- **항-PD(L)1 면역요법(단독요법 및 화학요법 또는 항-CTLA4 면역요법과 병용)** *:* 일차치료 항-PD-1 면역요법은 단독요법으로서 종양이 PD-L1을 발현하는 재발성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 화학요법보다 나은 생존 유익성을 제공하였다. PD-1(L1) 단독요법의 유익성은 종양 PD-L1 발현이 높은(예: ≥ 50%) 환자에서 나타난다고 제시되었다. 또한, 항-PD-(L)1 면역요법 및 화학요법의 일차치료 병용요법은 생체표지자 미선정 NSCLC에서 화학요법 단독보다 OS를 개선한다고 나타났다. 항-PD-(L)1 면역요법 및 화학요법 시험의 추적관찰 기간 중앙값 또는 최소값은 8 ~19개월이었고 이러한 요법의 장기간 생존 유익성은 잘 분석되지 않았다. 항-PD-1 단독요법에 비해 항-PD-(L)1 및 화학요법의 병용은 반응률이 높았지만 반응 지속성이 낮았다(DoR 중앙값 7.2 ~ 11.2개월).

- **일차치료 NSCLC에서 니볼루맙 임상 개발 프로그램**

- 일차치료 NSCLC에서 완료된 BMS 후원 시험: Figure 1.3.1-1에 제시된 Bristol-Myers Squibb BMS에서 의뢰한 일차치료 NSCLC 시험 중, 다음과 같은 시험이 완료되었다(일차 목적의 최종 분석 결과가 제시됨): CA209227 파트 1 및 파트 2; CA209568 파트 1 및 파트 2; CA209012 니볼루맙 및 이필리무맙 코호트, 니볼루맙 및 화학요법 코호트, 니볼루맙 단독요법 및 기타 코호트; CA209026, 및 CA2099LA.

- **니볼루맙+이필리무맙에 대한 현재 제출:** 이 신청을 뒷받침하는 일차치료 니볼루맙 및 이필리무맙 데이터는 주로 중추 제3상 시험 CA209227의 파트 1에서 도출될 것이다. 이러한 결과는 제2상 시험 CA209568의 파트 1과 제3b/4상 시험 CA209817의 코호트 A에서 얻은 니볼루맙과 이필리무맙 병용 데이터로 뒷받침된다. 제1상 시험 CA209012의 니볼루맙 및 이필리무맙 병용 코호트 데이터는 제안된 니볼루맙(3 mg/kg 매 2주[Q2W]) 및 이필리무맙(1 mg/kg Q6W; 코호트 Q) 병용 용량 및 요법을 뒷받침한다. CA209026 및 CA209012 코호트 F 데이터는 참조로 니볼루맙 단독요법(3 mg/kg Q2W) 데이터를 제공한다.
- **니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법 2주기에 대한 현재 제출**: 이 신청을 뒷받침하는 일차 치료 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 2주기 조직학 기반 백금 이중 화학요법 데이터는 주로 CA2099LA에서 도출된다. CA2099LA에서 nivo+ipi+chemo 병용요법에 대한 백금 이중 화학요법 2주기의 기여는 제3상 시험 CA209227의 파트 1에서 얻은 nivo+ipi 데이터로 뒷받침된다. CA2099LA에서 nivo+ipi+chemo 병용요법에 대한 이필리무맙의 기여는 제3상 시험 CA209227의 파트 2에서 얻은 nivo+chemo 데이터로 뒷받침된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항과 동일

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 1건, 2상 1건, 3상 3건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
<니볼루맙 + 이필리무맙>				
1. [CA209012] 3B/4기 비소세포폐암 환자에서 니볼루맙 단독요법 또는 니볼루맙과 젬시타빈/시스플라틴, 페메트렉시드/시스플라틴, 카보플라틴/파클리탁셀, 베바시주맙 유지요법, 엘로티닙, 이필리무맙 병용요법의 다중코호트, 1상 안전성 시험 - *nivolumab + ipilimumab only*				
1상 캐나다, 미국	화확요법 naive 3B/4기 NSCLC 성인 환자(SQ 또는 NSQ) 197명 DB Lock: 2016.09.19.	다양한 요법의 니볼루맙+이필리무맙 코호트 G,H,I,J: 고용량 이필리무맙이 독성 유발→ (안전성 개선 위해 두 약물 모두 저용량 선정) 코호트 N: 내약성 개선→ (이필리무맙 용량↓, 투여간격↑) 코호트 O,P,Q	일차 평가변수: 안전성 이차 평가변수: ORR, PFS	**<안전성>** -독성으로 투여 중단: GH(37.5%), IJ(40.0%), N(12.9%), O(7.5%), P(18.4%), Q(17.9%) -독성으로 인한 사망: GH(4.2%), IJ(8.0%), N(0%), O(0%), P(0%), Q(0%) -코호트 P,Q의 안전성 프로파일은 유사함 **<유효성>** -ORR: O(32.5%), P(47.4%), Q(38.5%) *pooled PQ* [PD-L1<1%] 21.1% [PD-L1≥1%] 56.5% [PD-L1≥50%] 92.3% -mPFS: O(5.09), P(8.11), Q(3.94) -mOS: O(17.68), P(NR), Q(18.46)

Table 3.1-1: Study Design

Cohort[a]	Subjects	Treatment
A	Chemotherapy-naive SQ subjects; dose de-escalation design	GEM 1250 mg/m^2 Days 1 and 8 with CIS 75 mg/m^2 on Day 1 of a Q3W cycle for up to 4 cycles + Nivo 10 mg/kg Q3W until progression after cycle 4
B	Chemotherapy-naive NSQ subjects; dose de-escalation design	PEM 500 mg/m^2 with CIS 75 mg/m^2, both on Day 1 of a Q3W cycle for up to 4 cycles + Nivo 10 mg/kg Q3W until progression after cycle 4
C	Chemotherapy-naive subjects with any histology; dose de-escalation design	PAC 200 mg/m^2 with CAR AUC 6, both on Day 1 of a Q3W cycle for up to 4 cycles + Nivo 10 mg/kg Q3W until progression after cycle 4[b]
D	NSQ subjects who completed ≥ 4 cycles of chemotherapy and are non-progressors	BEV 15 mg/kg + Nivo 5 mg/kg Q3W until progression
E	Chemotherapy-naive, subjects with EGFR mutations	ERL 150 mg PO, daily + Nivo 3 mg/kg Q2W until progression
F	Chemotherapy-naive subjects with any histology	Nivo 3 mg/kg Q2W until progression
G	**Chemotherapy-naive SQ subjects**	**Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W for 4 cycles followed by Nivo 3 mg/kg Q2W until progression**
H	**Chemotherapy-naive NSQ subjects**	**Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W for 4 cycles followed by Nivo 3 mg/kg Q2W until progression**
I	**Chemotherapy-naive SQ subjects**	**Nivo 3 mg/kg + Ipi 1 mg/kg Q3W for 4 cycles followed by Nivo 3 mg/kg Q2W until progression**
J	**Chemotherapy-naive NSQ subjects**	**Nivo 3 mg/kg + Ipi 1 mg/kg Q3W for 4 cycles followed by Nivo 3 mg/kg Q2W until progression**
K	SQ subjects who completed ≥ 4 cycles of chemotherapy and are non-progressors	Nivo 3 mg/kg Q2W as switch maintenance therapy until progression
L	NSQ subjects who completed ≥ 4 cycles of chemotherapy and are non-progressors	Nivo 3 mg/kg Q2W as switch maintenance therapy until progression
M	Subjects with any histology and untreated, asymptomatic brain metastases	Nivo 3 mg/kg Q2W until progression
N	**Chemotherapy-naive subjects with any histology**	**Nivo 1 mg/kg + Ipi 1 mg/kg Q3W for 4 cycles followed by Nivo 3 mg/kg Q2W until progression**
O	**Chemotherapy-naive subjects with any histology**	**Nivo 1 mg/kg Q2W + Ipi 1 mg/kg Q6W until progression or unacceptable toxicity**
P	**Chemotherapy-naive subjects with any histology**	**Nivo 3 mg/kg Q2W + Ipi 1 mg/kg Q12W until progression or unacceptable toxicity**
Q	**Chemotherapy-naive subjects with any histology**	**Nivo 3 mg/kg Q2W + Ipi 1 mg/kg Q6W until progression or unacceptable toxicity**

[시험결과]

- 전체적으로 코호트 G, H, I, J는 내약성이 양호하지 않아 중단을 야기한 AE 발생률이 높았다. 이런 코호트에서 낮은 ORR이 관찰되었으며, 잠재적으로 조기 중단의 결과일 수 있다.
- 니볼루맙과 이필리무맙 모두 낮은 용량(1 mg/kg)을 사용한 코호트 N 및 O는 내약성이 양호하였으나, 관찰된 반응률은 니볼루맙 단독요법(3 mg/kg)과 비슷하였다.
- 코호트 P 및 Q는 내약성이 양호하였으며 우수한 유효성을 보였다. 비슷한 안전성과 유효성을 보이는 이 시험의 증거에 기초하고, 보다 빈번한 이필리무맙 투여가 보다 나은 장기간 결과와 관련될 수 있다는 가정에 기반하여, 추가 개발을 위해 **Q가 선정**되었다.

Table 3: Summary of Key Results - All Treated Subjects in Cohorts GH, IJ, N, O, P, and Q

	Pooled Cohorts GH[a] N = 24	Pooled Cohorts IJ[b] N = 25	Cohort N[c] N = 31	Cohort O[d] N = 40	Cohort P[e] N = 38	Cohort Q[f] N = 39	IRRC-Assessed Efficacy Cohort P[e] N = 38	IRRC-Assessed Efficacy Cohort Q[f] N = 39
EFFICACY[g]								
Best Overall Response, n (%)								
CR	2 (8.3)[h]	1 (4.0)	0	0	4 (10.5)[i]	2 (5.1)[i]	2 (5.3)	1 (2.6)
PR	3 (12.5)	5 (20.0)	7 (22.6)	13 (32.5)	14 (36.8)	13 (33.3)	17 (44.7)	13 (33.3)
SD	8 (33.3)	11 (44.0)	12 (38.7)	13 (32.5)	12 (31.6)	7 (17.9)	9 (23.7)	8 (20.5)
PD	8 (33.3)	7 (28.0)	12 (38.7)	12 (30.0)	7 (18.4)	11 (28.2)	9 (23.7)	11 (28.2)
Not evaluable	3 (12.5)	1 (4.0)	0	2 (5.0)	1 (2.6)	6 (15.4)	1 (2.6)	6 (15.4)
Objective Response Rate								
% (95% CI)	20.8 (7.1, 42.2)	24.0 (9.4, 45.1)	22.6 (9.6, 41.1)	32.5 (18.6, 49.1)	47.4 (31.0, 64.2)	38.5 (23.4, 55.4)	50.0 (33.4, 66.6)	35.9 (21.2, 52.8)
Duration of Response								
Median (95% CI), months	NR (6.9, N.A.)	NR (4.83, N.A.)	NR (27.53, N.A.)	NR (2.79, N.A.)	NR (11.33, N.A.)	NR (11.17, N.A.)	NR (8.34, N.A.)	19.55 (7.75, N.A.)
Min, Max, months	6.9, 38.0+	4.8, 39.0+	7.8+, 29.8+	1.1+, 20.6+	4.2, 19.4+	1.4+, 20.0+	2.8, 19.4+	3.2, 20.7+
Progression-free Survival								
Median (95% CI), months	3.78 (1.97, 7.98)	3.55 (2.17, 6.80)	5.16 (2.07, 12.09)	5.09 (2.73, 9.69)	8.11 (5.55, 16.69)	3.94 (2.56, 13.37)	12.78 (6.44, N.A.)	3.68 (2.60, 9.00)
Estimated rate at 24 weeks (95% CI), %	42.8 (22.4, 61.8)	37.3 (18.1, 56.7)	49.1 (30.3, 65.5)	48.0 (31.6, 62.7)	67.6 (50.0, 80.1)	47.1 (30.7, 61.9)	72.4 (54.7, 84.1)	39.5 (24.2, 54.4)
Overall Survival								
Median (95% CI), months	19.78 (10.94, N.A.)	11.01 (3.98, 37.75)	NR (11.50, N.A.)	17.68 (11.04, N.A.)	NR (14.42, N.A.)	18.46 (13.31, N.A.)	-	-
Rate at 12 months (95% CI)	66.7 (44.3, 81.7)	44.0 (24.5, 61.9)	64.2 (44.7, 78.4)	66.1 (47.9, 79.2)	83.3 (66.4, 92.1)	69.0 (51.8, 81.0)	-	-
Minimum follow-up, months	34.5	34.8	29.7	16.4	15.7	16.0	-	-
SAFETY[j], n (%)								
Deaths	15 (62.5)	17 (68.0)	14 (45.2)	17 (42.5)	15 (39.5)	20 (51.3)	-	-
Within 30 days of last dose	2 (8.3)	3 (12.0)	1 (3.2)	1 (2.5)	4 (10.5)	2 (5.1)	-	-
Within 100 days of last dose	3 (12.5)	10 (40.0)	3 (9.7)	6 (15.0)	8 (21.1)	7 (17.9)	-	-
Due to study drug toxicity	1 (4.2)	2 (8.0)	0	0	0	0	-	-
Drug-related SAEs, Grade 3-4	10 (41.7)	7 (28.0)	5 (16.1)	9 (22.5)	10 (26.3)	9 (23.1)	-	-
Drug-related AEs leading to DC, Grade 3-4	8 (33.3)	6 (24.0)	2 (6.5)	3 (7.5)	3 (7.9)	3 (7.7)	-	-
Drug-related AEs, Grade 3-4	14 (58.3)	12 (48.0)	9 (29.0)	13 (32.5)	15 (39.5)	11 (28.2)	-	-

이필리무맙과 병용한 니볼루맙은 투여 일정과 무관하게 활성을 보였다. 임상적으로 유의미한 반응률이, 승인된 니볼루맙 용량(3 mg/kg) 과 낮고 덜 빈번한 이필리무맙 투여(1 mg/kg Q6W 또는 Q12W)를 사용한 일정에서 관찰되었다. 코호트 P와 Q 간 ORR의 수치적 차이는 유효성 차이 때문이 아닐 수 있다. 코호트 P에서 남성 수가 적고 비흡연자가 적다는 점을 제외하고 이들 코호트 간 인구통계 또는 베이스라인 특징에 명백한 불균형이 없었지만, 표본 크기가 작고 코호트 Q에서 P에 비해 빠르게 질병 진행을 보인 시험대상자 비율이 높았으며, 이런 과도한 신속 진행은 두 투여 일정 간 차이에 기인한다고 하기에는 너무 빨리 발생하였다.

니볼루맙과 이필리무맙 병용의 유익성 정도는 모든 유효성 평가변수에 대해 PD-L1 발현이 높을 때 높았다.

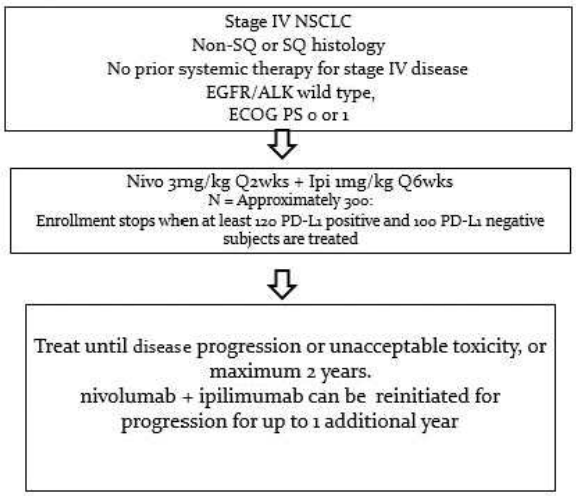
Table 5: Summary of Efficacy by Baseline PD-L1 Expression - All Treated Subjects in Cohorts P and Q

	Cohort P	Cohort Q	Pooled Cohorts PQ		
	≥ 1% PD-L1[a] N = 23	≥ 1% PD-L1[a] N = 23	< 1% PD-L1 N = 19	≥ 1% PD-L1 N = 46	≥ 50% PD-L1 N = 13
Objective Response Rate per Investigator					
% (95% CI)[b]	56.5 (34.5, 76.8)	56.5 (34.5, 76.8)	21.1 (6.1, 45.6)	56.5 (41.1, 71.1)	92.3 (64.0, 99.8)
Duration of Response per Investigator					
Median (95% CI), months[c,d]	NR (4.60, NA)	NR (10.71, NA)	NR	NR (11.17, NA)	NR (4.21, NA)
Min, Max[c]	4.2, 19.4+	1.4+, 20.0+	10.2+, 19.4+	1.4+, 20.0+	1.4+, 20.0+
Objective Response Rate per IRRC					
% (95% CI)[b]	60.9 (38.5, 80.3)	47.8 (26.8, 69.4)	26.3 (9.1, 51.2)	54.3 (39.0, 69.1)	69.2 (38.6, 90.9)
Duration of Response per IRRC					
No. at risk (% responding ≥ 6 mos)	10 (71.4)	11 (100)	ND	21 (84.0)	7 (77.8)
No. at risk (% responding ≥ 9 mos)	9 (64.3)	8 (72.7)	ND	17 (68.0)	6 (66.7)
No. at risk (% responding ≥12 mos)	7 (57.1)	7 (63.6)	ND	14 (60.0)	5 (66.7)
Median (95% CI), months[c,d]	NR (4.60, N.A.)	19.55 (7.75, N.A.)	NR (3.22, N.A.)	19.55 (8.41, N.A.)	NR (4.21, N.A.)
Min, Max[c]	2.8, 19.0+	6.5, 20.7+	3.2, 19.4+	2.8, 20.7+	4.2, 19.5+
Progression-free Survival per Investigator					
Median (95% CI), months[c]	10.4 (6.44, NA)	13.2 (3.55, 23.00)	3.3 (2.30, 5.32)	12.7 (7.79, 23.00)	NR (7.79, NA)
Estimated rate at 24 weeks (95% CI), %[f]	81.8 (58.5, 92.8)	64.9 (41.9, 80.7)	27.8 (10.1, 48.9)	73.3 (57.7, 83.8)	100 (100, 100)
Progression-free Survival per IRRC					
Median (95% CI), months[c]	12.75 (6.44, N.A.)	9.00 (3.38, 22.14)	3.30 (2.33, N.A.)	10.28 (6.44, 22.14)	NR (6.44, N.A.)
Estimated rate at 24 weeks (95% CI), %[f]	81.3 (57.6, 92.6)	56.5 (34.3, 73.8)	37.5 (16.1, 59.1)	68.4 (52.6, 79.9)	84.6 (51.2, 95.9)
Overall Survival					
Median (95% CI), months	NR (14.42, N.A.)	NR (18.10, N.A.)	13.3 (4.44, 21.13)	NR (18.46, N.A.)	NR (18.10, N.A.)
Rate at 12 months (95% CI), %[f]	91.1 (68.8, 97.7)	82.6 (60.1, 93.1)	53.0 (27.4, 73.3)	86.9 (73.0, 93.9)	100 (100, 100)

2. [CA209568] 4기 비소세포폐암의 1차 치료로서 니볼루맙과 이필리무맙의 병용(파트 1) 및 니볼루맙과 이필리무맙, 화학요법의 병용(파트 2) - *Part 1 CSR addendum 1(final)*

2상 미국, 캐나다	치료받지 않은 4기 또는 화학방사선요법 후 재발한 국소진행성 NSCLC 성인 환자 (SQ 또는 NSQ) 288명 clinical cutoff: 2018.04.13. DB Lock: 2018.05.30.	니볼루맙 3mg/kg, Q2W +이필리무맙 1mg/kg, Q6W 투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생 또는 최대 24개월	일차 평가변수: PD-L1 ≥1% 및 PD-L1<1%에서 BICR 평가 ORR (공동) 이차 평가변수: 모든 환자에서 BICR 평가 ORR, BICR 평가 PFS, OS, PD-L1 수준에 따른 ORR, PFS, OS, 유효성 잠재적 예측 생체표지자로 TMB	**<유효성>** -ORR(공동 1차 평가변수) [PD-L1≥1%] 42.8% (59/138) [PD-L1<1%] 15.7% (18/115) *<u>2차 평가변수</u>* -ORR [모든 환자] ORR: 30.9% (89/288) [PD-L1≥50%] ORR: 52.9% (36/68) -DOR: 미도달(최소 F/U: 15.5개월) -mPFS: [PD-L1≥1%] 6.74개월 (4.04, 10.41) [PD-L1<1%] 2.79개월 (2.10, 3.94) [모든 환자] 4.21개월 (3.02, 5.65) [PD-L1≥50%] 6.80개월 (3.61, 19.65) -mOS: [PD-L1≥1%] 25.66개월 (17.12, 25.66) [PD-L1<1%] 13.7개월 (10.48, NA) **<안전성>** -PD-L1≥1% 및 PD-L1<1% 군에서 니볼루맙+이필리무맙의 안전성 프로파일은 모든 환자군에서의 프로파일과 일치

Figure 3.1-1: Part 1 Study Design Schematic



The sample size of at least 120 PD-L1 ≥ 1% treated subjects was based on the ability to produce a 95% confidence interval (CI) in the PD-L1 ≥ 1% population that would exclude an ORR of 30%.
Median duration of treatment: 3.96 개월

Table 3: Overall Efficacy Summary

	PD-L1 < 1% (N = 115)	PD-L1 ≥ 1% (N = 138)	PD-L1 1-49% (N = 70)	PD-L1 ≥ 50% (N = 68)	Total (N = 288)
ORR (per BICR)					
Responders/Total, n/N	18/115	59/138	23/70	36/68	89/288
Objective Response Rate	15.7%	42.8%	32.9%	52.9%	30.9%
(95% CI)	(9.5, 23.6)	(34.4, 51.5)	(22.1, 45.1)	(40.4, 65.2)	(25.6 , 36.6)
Complete Response, n (%)	3 (2.6)	5 (3.6)	2 (2.9)	3 (4.4)	8 (2.8)
Partial Response, n (%)	15 (13.0)	54 (39.1)	21 (30.0)	33 (48.5)	81 (28.1)
Time to Response[a]					
Median, mos	2.68	1.45	2.30	1.40	2.30
Min, Max	1.3, 5.6	1.2, 12.7	1.2, 8.3	1.2, 12.7	1.2, 12.7
Duration of Response					
≥ 12 mos, % (95% CI)	77 (50, 91)	64 (50, 75)	52 (29, 71)	71 (53, 83)	68 (57, 77)
Median, months (95% CI)	NA (NA, NA)	NA (12.55, NA)	NA (4.86, NA)	NA (12.55, NA)	NA (16.89, NA)
Min, Max	2.8, 16.8+	1.5, 21.8+	2.7, 18.2+	1.5, 21.8+	1.5, 22.1+
PFS (per BICR)					
Events, n/N (%)	82/115 (71.3)	86/138 (62.3)	47/70 (67.1)	39/68 (57.4)	191/288 (66.3)
Median PFS (months)	2.79	6.74	6.28	6.8	4.21
(95% CI)	(2.10, 3.94)	(4.04, 10.41)	(2.63, 9.92)	(3.61, 19.65)	(3.02, 5.65)
6-month PFS Rate	32.22%	51.39%	50.20%	52.74%	42.84%
(95% CI)	(23.31, 41.44)	(42.41, 59.66)	(37.54, 61.59)	(39.75, 64.17)	(36.80, 48.74)
12-month PFS Rate	21.14 %	35.28%	27.32%	42.85%	29.81%
(95% CI)	(13.60, 29.81)	(26.93, 43.71)	(16.71, 39.02)	(30.44, 54.68)	(24.26, 35.54)
Overall Survival					
Events n/N	61/115	60/138	36/70	24/68	139/288
Median OS (months)	13.7	25.66	17.12	NA	19.88
(95% CI)	(10.48, NA)	(17.12, 25.66)	(10.45, 25.66)	(20.83, NA)	(14.46, 25.66)
6-month OS Rate	70.3	80.1	75.2	85.1	74.8
(95% CI)	(61.0, 77.8)	(72.4, 85.9)	(63.2, 83.8)	(74.1, 91.7)	(69.3, 79.4)
12-month OS Rate	54.9 %	66.8 %	57.5 %	76.2 %	60.8 %
(95% CI)	(45.3, 63.6)	(58.2, 74.0)	(45.0, 68.2)	(64.1, 84.7)	(54.8, 66.2)

4. [CA209227] 화학요법을 받은 적이 없는 4기 또는 재발성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 니볼루맙 또는 니볼루맙 및 이필리무맙 또는 니볼루맙 및 백금 이중 화학요법과 백금 이중 화학요법을 비교하는 공개 라벨, 무작위 배정, 제3상 임상시험 - *final CSR for Part 1 (pivotal)*

3상	치료받지 않은 4기 NSCLC 성인 환자(SQ 또는 NSQ)	니볼루맙 3mg/kg, Q2W +이필리무맙 1mg/kg, Q6W 백금기반 화학요법	일차 평가변수: OS 탐색적 평가 변수 :	**<유효성>** -OS: 시험군에서 대조군에 비해 유의한 OS 개선을 입증함. mOS 17.08개월 vs. 14.88개월 HR = 0.79 (97.72% CI: 0.65, 0.96); p 값 =

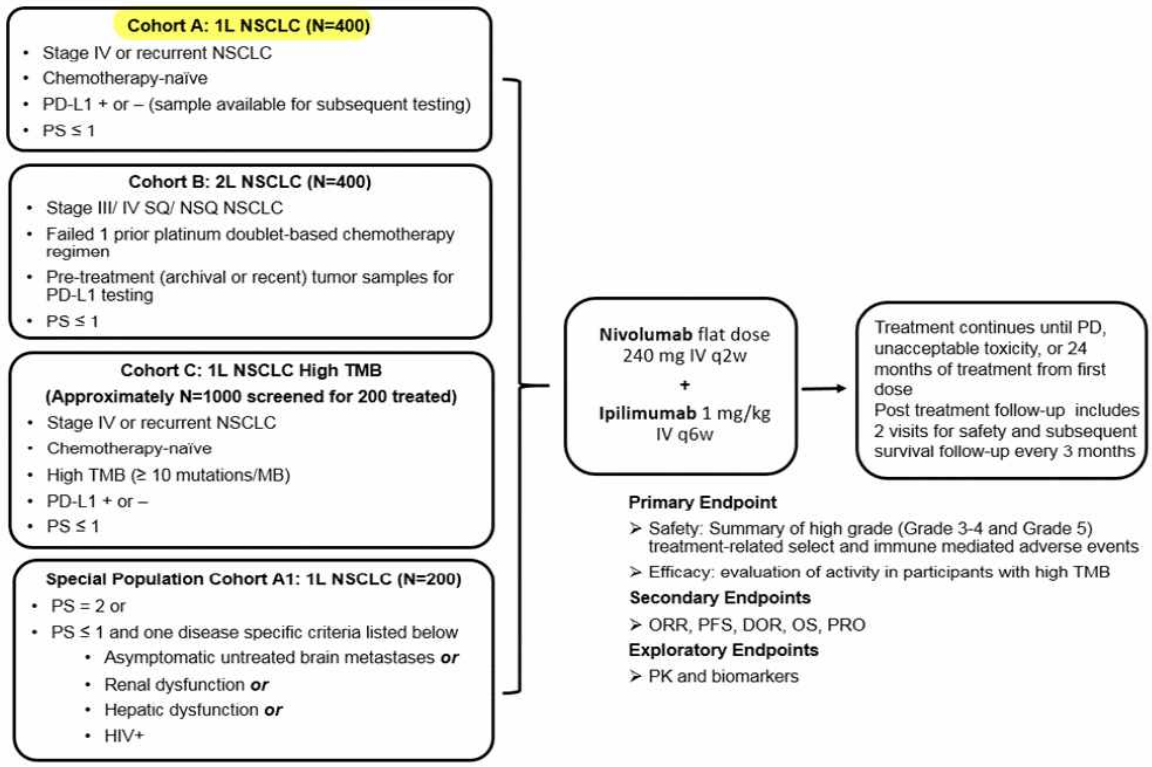
	1739명	투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생 또는 최대 24개월(시험군)	PFS, ORR, DOR	0.0066 로 미리 정의된 유의수준 < 0.0228 만족 -mPFS: 5.06개월(4.07, 6.31) vs 5.55개월(4.63, 5.82) -ORR: 35.9%(95% CI: 31.1, 40.8) vs 30.0%(25.5, 34.7) -DOR: 23.16개월(15.21, 32.16) vs 6.24개월(5.59, 7.39) **<안전성>** -관찰된 AE는 두 약물의 알려져 있는 독성 프로필과 일반적으로 일치. 새롭게 확인된 안전성 우려는 없음

5. [CA209817] 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 이필리무맙과 병용한 고정 용량 니볼루맙의 제3b/4상 안전성 및 유효성 임상시험 - *코호트 A CSR addendum 2(interim)*

3b/4상 유럽, 캐나다, 미국	치료받지 않은 4기 NSCLC 성인 환자(SQ 또는 NSQ) 391명 clinical cutoff: 2019.05.09. DB Lock: 2019.06.28.	니볼루맙 240mg, Q2W +이필리무맙 1mg/kg, Q6W 투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생 또는 최대 24개월	일차 평가변수: 안전성 이차 평가변수: PFS, OS, DOR, ORR	**<유효성>** -ORR: 35.8% [95% CI: 31.0, 40.8] -mTTR: 2.53개월 (range: 1.1, 27.6) -mDOR: NR (95% CI: 17.97, N.A.) -mPFS: 5.75개월 (95% CI: 4.50, 7.62) -mOS: 16.99개월 (95% CI: 14.72, 22.41) **<안전성>** -관찰된 AE는 두 약물의 알려져 있는 독성 프로필과 일반적으로 일치. 새롭게 확인된 안전성 우려는 없음

Median duration of treatment: 4.01 개월
Median F/U: 23.29 개월

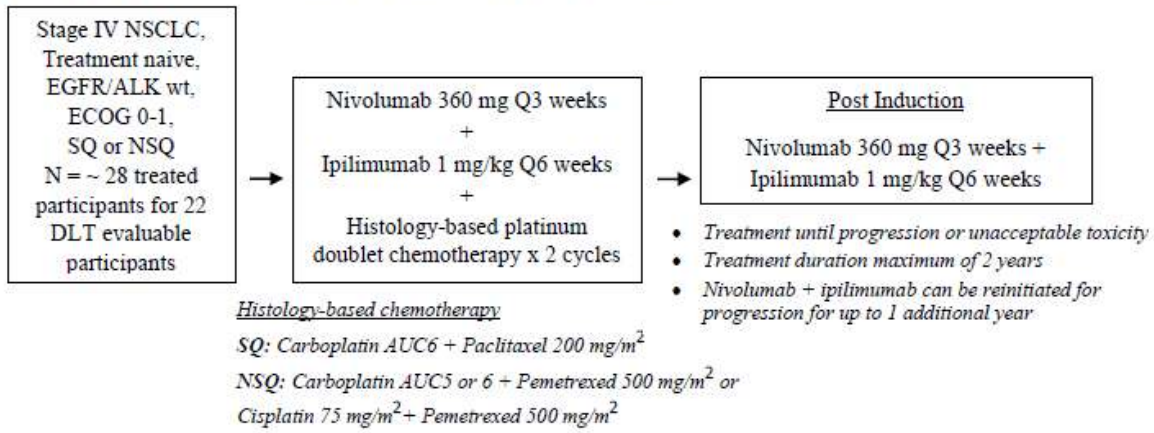
Figure 3-1: CA209817 Study Design Schematic



<니볼루맙 + 이필리무맙 + 백금기반 화학요법>

1. [CA209568] 4기 비소세포폐암의 1차 치료로서 니볼루맙과 이필리무맙의 병용(파트 1) 및 니볼루맙과 이필리무맙, 화학요법의 병용(파트 2) - *Part 2 CSR*

2상	치료받지 않은 4	니볼루맙 360mg, Q3W	일차 평가	**<유효성>**

	기 또는 화학방사선요법 후 재발한 국소 진행성 NSCLC 성인 환자(SQ 또는 NSQ) 36명 clinical cutoff: 2019.01.22. database lock: 2019.3.22.	+이필리무맙 1mg/kg, Q6W +백금기반 화학요법, Q32×2주기 투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생 또는 최대 24개월	변수: DLT 이차 평가변수: ORR(Investigator assessments), OS, PFS(Investigator assessments)	(최소 F/U: 14.9개월) -ORR: 44.4%(16/36) -mDOR: 10.71개월 (95% CI: 5.55, N.A.) -mPFS: 8.74개월 (95% CI: 5.26, 13.83) -mOS: 21.09개월 (95% CI: 6.54, N.A.) **<안전성>** -DLT: 1명(3등급 AST/ALT 증가, 약물 관련) -사망 16명(약물 독성 관련 없음) -약물관련 SAE: 36.1% -투여 중단 유도 약물관련 AE: 22.2%
ongoing	**Figure 3.1-2: Part 2 Study Design Schematic**  Median duration of treatment: 6.36 개월			
2. [CA2099LA] 4기 비소세포폐암(NSCLC)의 일차치료로서 니볼루맙 + 이필리무맙과 화학요법의 병용을 화학요법 단독과 비교하는 제3상 무작위배정 시험 (CHECKMATE 9LA, 관문 경로 및 니볼루맙 임상시험 평가) - *final CSR (pivotal)*				
3상	치료받지 않은 4기 NSCLC 성인 환자(SQ 또는 NSQ) 719명	니볼루맙 3mg/kg, Q2W +이필리무맙 1mg/kg, Q6W +백금기반 화학요법(2주기) 백금기반 화학요법 투여기간: 질병 재발, 용인되지 않는 독성 발생 또는 최대 24개월(시험군)	일차 평가변수: OS 이차 평가변수: PFS, ORR, DOR	**<유효성>** -OS: 시험군에서 대조군에 비해 유의한 OS 개선을 입증함. mOS 14.13개월 vs. 10.74개월 HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); p 값 = 0.0006 로 미리 정의된 유의수준 < 0.0329 만족 -PFS: 시험군에서 대조군에 비해 유의한 PFS 개선을 입증함. 6.83 개월 vs. 4.96 개월: HR = 0.70 (97.48% CI: 0.57, 0.86); p 값 = 0.0001 로 미리 정의된 유의수준 < 0.0252 만족 -ORR: 시험군에서 대조군에 비해 유의한 ORR 개선을 입증함. 37.7% vs 25.1%; p 값 = 0.0003 로 미리 정의된 유의수준 < 0.025 만족 -DOR: 10.02개월 (95% CI: 8.21, 13.01) vs 5.09 개월 (95% CI: 4.34, 7.00) **<안전성>** -관찰된 AE는 알려져 있는 독성 프로필과 일반적으로 일치. 새롭게 확인된 안전성 우려는 없음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 임상시험요약서(CA209227)

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="4">[CA209227] 화학요법을 받은 적이 없는 4기 또는 재발성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 니볼루맙 또는 니볼루맙 및 이필리무맙 또는 니볼루맙 및 백금 이중 화학요법과 백금 이중 화학요법을 비교하는 공개 라벨, 무작위배정, 제3상 임상시험 - final CSR for Part 1</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="4">제 3상</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의 적합성</td><td colspan="4">☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 (미국 TOC 제출)</td></tr>
<tr><td>학 회 지명</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td>기 관 명</td><td>아르헨티나, 호주, 오스트리아, 벨기에, 브라질, 캐나다, 칠레, 콜롬비아, 체코공화국, 핀란드, 프랑스, 독일, 그리스, 헝가리, 아일랜드, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 한국, 레바논, 멕시코, 네덜란드, 페루, 폴란드, 루마니아, 러시아 연방, 남아프리카, 스페인, 스위스, 타이완, 영국 및 미국 32개 국가의 239개 시험기관</td><td>연구책임자</td><td>Ricardo Zwirtes, MD
Report date: 2019.09.03.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>시험기간</td><td>2015.08.05.~2019.05.15.
Cut-off date: 2019.06.18.
database lock: 2019.07.02.</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">- 본 시험은 4기 또는 재발성 비소세포폐암이 있고, PD-L1 발현 또는 비발현이며, 진행성 질병에 대해 이전에 치료받지 않은 성인(≥ 18세) 남녀 시험대상자에서 공개, 무작위배정, 제3상 시험이다. 시험은 두 Part로 구성된다: Part 1(PD-L1 종양이 있는 시험대상자에 대해 Part 1A 및 PD-L1을 발현하지 않는 종양이 있는 시험대상자에 대해 Part 1B) 및 종양 PD-L1 발현 수준에 관계 없는 시험대상자에 대해 Part 2.

- 시험대상자는 우선 ≥1% 발현 수준을 이용해 PD-L1 발현에 대해 평가를 받고, PD-L1발현 및 PD-L1비발현의 2가지 별도의 군에 분류될 것이다. PD-L1 상태는 무작위배정 전에 제출된 종양 샘플 내 PD-L1 단백질의 면역조직화학(IHC) 염색을 통해 결정될 것이다.
• PD-L1 발현 (최소 100개의 평가 가능한 종양 세포에서 ≥ 1% 종양 세포막 염색) vs
• PD-L1 비발현 (최소 100개의 평가 가능한 종양 세포에서 < 1% 종양 세포막 염색)

각 군 내에서 시험대상자는 조직학에 의해 층화될 것이다:
• 편평세포 vs
• 비-편평세포

<u>(Part 1A) PD-L1 발현으로 분류된 시험대상자는 무작위 배정되어 다음의 공개 치료 중 하나로 치료를 받을 것이다:</u>
• A군: 2주마다 30분 동안 니볼루맙 240 mg IV 투여
• B군: 6주마다 1 mg/kg으로 30분 동안 이필리무맙 IV 투여를 병용하여 2주마다 3 mg/kg으로 30분 동안 니볼루맙 IV 투여.
• C군: 3주 주기로 백금 2중 복합 화학요법을 IV로 최대 4주기 투여.
<u>(Part 1B) PD-L1 비발현으로 분류된 시험대상자는 무작위 배정되어 다음의 공개 치료 중 하나로 치료를 받을 것이다:</u></td></tr>
</table>

- D군: 6주마다 1 mg/kg으로 30분 동안 이필리무맙 IV 투여를 병용하여 2주마다 3 mg/kg으로 30분 동안 니볼루맙 IV 투여.
- F군: 3주 주기로 백금 이중 복합 화학요법을 IV로 최대 4주기 투여
- G군: 니볼루맙 병용 백금 이중 복합 화학요법을 3주마다 투여

(Part 1)

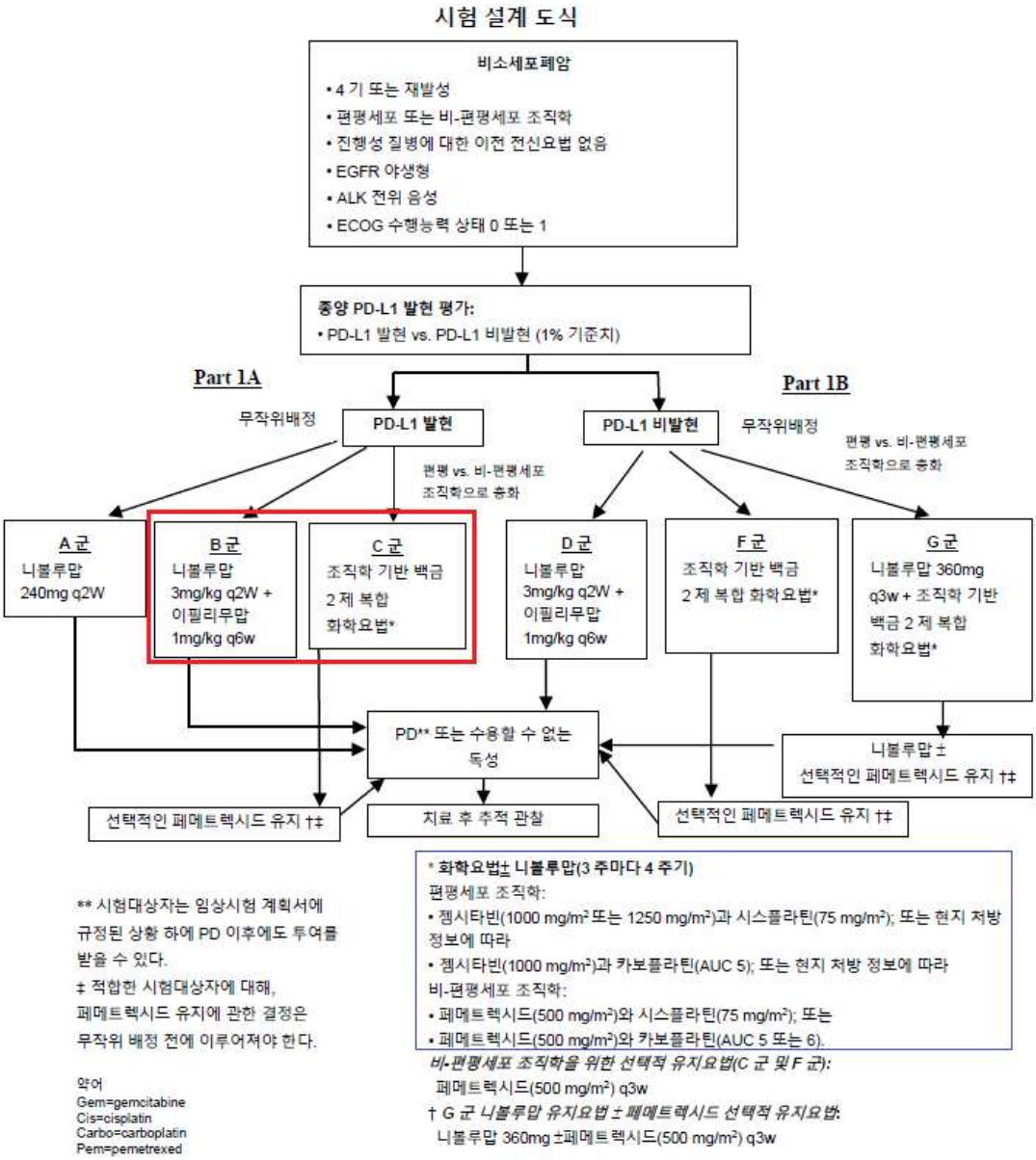
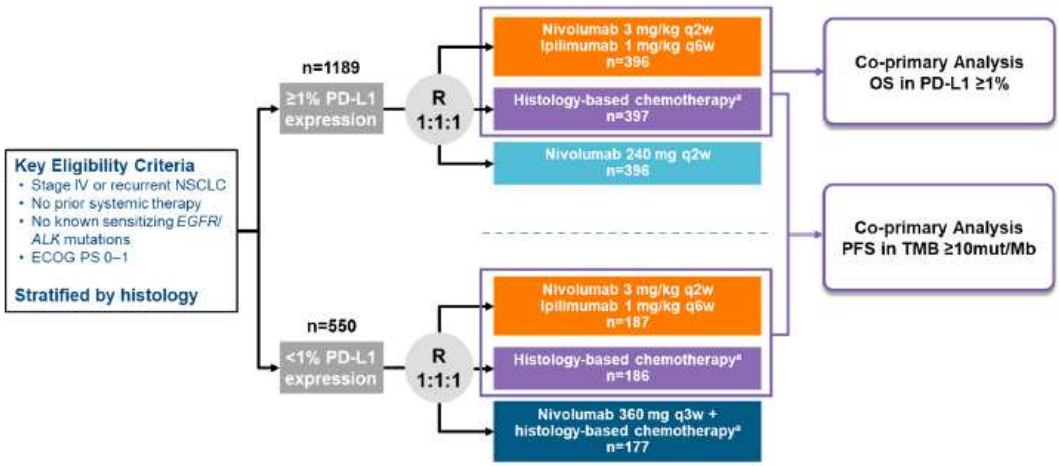


Figure 3.1-1: Study Design Schematic (Part 1a and Part 1b)



<u>1차 목적*(공동 1차 평가변수)*</u>

- 종양이 PD-L1 을 발현한 시험대상자: 종양이 ≥ 1%의 PD-L1 을 발현한 시험대상자에서 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법(B 군)의 OS를 백금 2 제 복합 화학요법(C 군)과 비교한다.
- 베이스라인 종양 변이 부담이 높은 시험대상자: PD-L1 발현 수준에 관계 없이, 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 이필리무맙과 병용한 니볼루맙(B+D 군)의 PFS(BICR 평가) 를 백금 2 제 복합 화학요법(C+F 군)과 비교한다.

<u>2차 목적</u>

- 시험대상자의 종양 PD-L1 발현에 따라(이들 목적은 PD-L1 발현 종양이 있는 시험대상자에서 공동 일차 OS 목적이 양성인 경우 계층적으로 검정될 것이다):
  - 종양이 PD-L1 을 발현하지 않는(<1%) 시험대상자에서 백금 2 제 복합 화학요법과 병용한 니볼루맙(G 군)의 PFS(BICR 평가) 를 백금 2 제 복합 화학요법(F 군)과 비교한다.
  - 종양이 PD-L1 을 발현하지 않는(<1%) 시험대상자에서 백금 2 제 복합 화학요법과 병용한 니볼루맙(G 군)의 OS 를 백금 2 제 복합 화학요법(F 군)과 비교한다.
  - 종양이 ≥ 50%의 PD-L1 을 발현한 시험대상자에서 니볼루맙 단일요법(A 군)의 OS 를 백금 2 제 복합 화학요법(C 군)과 비교한다.

- 베이스라인 종양 변이 부담이 높은 시험대상자(이들 목적은 높은 TMB 가 있는 시험대상자에서 공동 일차 PFS 목적이 양성인 경우 계층적으로 검정될 것이다):
  - 종양이 ≥ 1% 의 PD-L1 을 발현하고 베이스라인 종양 변이 부담이 높은 시험대상자에서 니볼루맙 단일요법(A 군)의 무진행 생존(BICR 평가에 근거)을 백금 2 제 복합 화학요법(C 군)과 비교한다.
  - PD-L1 발현 수준에 관계 없이, 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 이필리무맙과 병용한 니볼루맙(B 군 및 D 군)의 OS 를 백금 2 제 복합 화학요법(C 군 및 F 군)과 비교한다.
  - 종양이 ≥ 1% 의 PD-L1 을 발현하고 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 니볼루맙(A 군)의 OS 를 백금 2 제 복합 화학요법(C 군)과 비교한다.

대상질환 및 피험자수	**<주요 선정기준>** 1. ECOG 수행능력 상태 ≤ 1. 2. 조직학적으로, 4기 또는 재발성 NSCLC로(7차 국제폐암연구협회 (IASLC)에 따라) 편평

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>세포 또는 비-편평세포조직으로 확진되고, 진행성 또는 전이성 질병에 대해 일차 요법으로 이전에 전신 항암요법(EGFR 및 ALK 억제제 포함)을 투여받지 않은 시험대상자.
· 이전의 보조(adjuvant) 또는 선행(neoadjuvant) 화학요법은 이전 요법의 마지막 투여가 등록 시점의 최소 6개월 이전에 실시되는 한 허용된다.
· 국소 진행성 질병에 대한 이전의 근치적 화학방사선조사도 마지막 화학요법 또는 방사선요법 투여(항상 마지막에 투여된 것 기준)가 등록 시점의 최소 6개월 이전에 실시되는 한 허용된다.
3. RECIST 1.1 기준에 따라 CT 또는 MRI에 의해 측정 가능한 질병
4. 시험대상자는 스크리닝 기간 동안 중앙 실험실(LabCorp Clinical Trials, Los Angeles, CA) 에서 시행된 PD-L1 IHC 검사를 받고 결과를 보유해야 한다. (주: Part 2가 샘플을 평가할 수 없는 시험대상자를 무작위 배정하도록 허용하긴 하지만, 무작위배정 전에 반드시 PD-L1 검사를 시행했어야 하며, 결과를 평가 불가능으로 기록해야 한다). 포르말린 고정된 파라핀 포매(FFPE) 조직 블록이나 염색되지 않은 종양 조직 절편 중 하나가, 해당하는 병리 보고서와 함께 무작위배정 전 생체표지자 평가를 위해 제출되어야 한다. 종양 조직 샘플은 신선 샘플이거나 등록 전 6개월 이내에 확보된 경우 보관 샘플일 수 있으며, 샘플이 확보된 이후에는 어떠한 전신 요법(예, 보조 또는 선행 화학요법)도 행해지면 안된다.

<주요 제외기준>
1. 이용 가능한 표적 억제제 요법에 민감한 EGFR 돌연변이(exon 19 결손 및 exon 21 [L858R] 치환 돌연변이를 포함하나 이에 국한되지 않음)가 알려진 시험대상자는 제외된다.
2. 이용 가능한 표적 억제제 요법에 민감한 ALK 전위가 알려진 시험대상자는 제외된다.

<u>시험 대상자 수</u>: 계획 1740명, 무작위배정 1739명</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험약물</td><td>대상약물</td><td>니볼루맙 10 mg/mL
이필리무맙 5 mg/mL</td></tr>
<tr><td>대조약물</td><td>카보플라틴 10 mg/mL, 시스플라틴 1 mg/mL, 젬시타빈 1000 mg/vial, 페메트렉시드 500 mg/vial, 파클리탁셀 100 mg/vial(6 mg/mL)</td></tr>
<tr><td>위약</td><td>-</td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>투여군
투여방법
(투여경로)
투여기간
기타</td><td>• A군(니볼루맙 단일요법): 니볼루맙 240 mg Q2W, IV(30분)
• B군(니볼루맙+이필리무맙): 이필리무맙 1 mg/kg Q6W, IV(30분) + 니볼루맙 3 mg/kg Q2W, IV(30분)

니볼루맙과 이필리무맙 (B군 및 D군)
• 니볼루맙 3 mg/kg IV는 2주마다 투여된다.
• 이필리무맙1 mg/kg IV는 6주마다 니볼루맙 투여 후 투여된다.
• 주입 당일 니볼루맙을 먼저 투여해야 한다. 두 번째 주입은 항상 이필리무맙이며, 니볼루맙 주입 완료 후 최소30분 이후에 시작한다.
• 니볼루맙 3 mg/kg로 매 2주마다 그리고 이필리무맙 1 mg/kg로 매 6주마다 질병 진행, 독성으로 인한 중단, 동의 철회 또는 시험 종료 시점까지, 최대 2년 동안 지속된다.
• 최초 시험자-평가 RECIST 1.1에 규정된 질병 진행 이후의 치료는 4.5.7항에 명시된 대로 시험대상자에게 임상적 이익이 있다고 시험자가 평가하고 투여에 내약성을 보이는 경우 허용된다.

• C군(백금이중 화학요법): 백금 이중 복합 화학요법 Q3W×4주기, IV. 화학요법에 대한</td></tr>
</table>

		선택은 NSCLC 조직학에 따라 달라진다. - 편평세포: ✓ 젬시타빈(1000 혹은 1250 mg/m2)과 시스플라틴(75 mg/m2). 각 주기의 제1일과 제8일에 젬시타빈 투여; 또는 ✓ 젬시타빈(1000 mg/m2)과 카보플라틴(AUC 5). 각 주기의 제1일과 제8일에 젬시타빈 투여 - 비-편평세포 ✓ 페메트렉시드(500 mg/m2)와 시스플라틴(75 mg/m2). 각 주기의 제1일 투여, 또는 ✓ 페메트렉시드 (500 mg/m2)와 카보플라틴(AUC 5 또는 6). 각 주기의 제1일에 투여. 백금 이중 복합 화학요법은 질병 진행, 수용할 수 없는 독성(4.5.6.3항) 또는 4주기 완료 중 먼저 발생하는 시점까지 지속된다. **선택사항인 지속 유지요법**: 비-편평세포 조직학 시험대상자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생까지 유지요법으로 페메트렉시드 단일요법을 지속하도록 허용된다. 시험자는 시험대상자가 적합한 경우, 페메트렉시드 유지 요법을 받을 지 여부에 대해 시험대상자의 무작위 배정 전에 반드시 결정해야 한다. **<용량 조절>** 용량 조절 미허용 **<투여기간>** 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생시까지, 최대 2년
평가변수	유효성	**일차 평가변수(공동):** • **PD-L1≥ 1%**: 니볼루맙/이필리무맙(B 군) vs. 백금 이중 화학요법(C 군)의 OS • **TMB≥ 10mut/Mb**: 니볼루맙/이필리무맙(B 군+D 군) vs. 백금 이중 화학요법(C 군+F 군)의 PFS(BICR 평가) **2차 평가변수:** - PD-L1≥ 1%에서 공동 일차 OS 목적을 만족한 경우 계층적으로 검정 • PD-L1<1%에서 니볼루맙/백금 2 제 화학요법(G 군) vs. 백금 이중 화학요법(F 군)의 PFS(BICR 평가) • PD-L1<1%에서 니볼루맙/백금 2 제 화학요법(G 군) vs. 백금 이중 화학요법(F 군)의 OS • PD-L1≥ 50%에서 니볼루맙(A 군) vs. 백금 2 제 화학요법(C 군)의 OS - TMB≥ 10mut/Mb에서 공동 일차 PFS 목적을 만족한 경우 계층적으로 검정 • PD-L1≥ 1%, TMB≥ 13mut/Mb에서 니볼루맙(A 군) vs. 백금 2 제 화학요법(C 군)의 PFS(BICR 평가) • TMB≥ 10mut/Mb에서 니볼루맙/이필리무맙(B 군+D 군) vs. 백금 이중 화학요법(C 군+F 군)의 OS • PD-L1≥ 1%, TMB≥ 13mut/Mb에서 니볼루맙(A 군) vs. 백금 2 제 화학요법(C 군)의 OS
	안전성	
	약동학	
통계분석		**<가설>** Part 1

- 4기 또는 재발성 PD-L1발현 NSCLC이며 화학요법 투여 경험이 없는 시험대상자에서, 니볼루맙 및 이필리무맙 병용 투여는 백금 이중 복합 화학요법과 비교하여 전체 생존(OS)을 개선할 것이다.
- 베이스라인에서 종양 변이 부담이 높았고, 4기 또는 재발성 NSCLC이며 화학요법 투여 경험이 없는 시험대상자에서, PD-L1 상태와 관계 없이 니볼루맙과 이필리무맙 병용 투여는 백금 이중 복합 화학요법과 비교하여 PFS를 개선할 것이다.

<sample size 결정(protocol ver 06 참조)>

시험의 Part 1에서, 선정/제외 기준을 만족하는 등록된 전체 집단이 PD-L1 발현 수준에 따라 규정된 Part로 분류된다: PD-L1발현은 Part 1A로 및 PD-L1비발현(<1%)은 Part 1B로. Part 1 내에서 공동 일차 및 가장 핵심적인 이차 목적을 평가하기 위한 알파(제1종 오류)는 양측 0.05 수준에서 설정된다. 총 1,740명의 시험대상자가 본 시험의 Part 1A 및 Part 1B에 무작위 배정될 것으로 계획되어 있으며, PD-L1발현 시험대상자 약 1200명이 1:1:1 비율로 각 치료군(A군, B군 및 C군)에 무작위 배정되고 PD-L1비발현 시험대상자 약 540명이 각 치료군(D군, F군 및 G군)에 무작위 배정된다. 스크리닝 탈락률을 35%라고 가정할 때, 1,740명의 시험대상자를 무작위 배정하기 위해서는 대략 2,677명이 등록될 것으로 예상된다.

<통계분석>

***1차 평가변수 분석**

Part 1에서 고 TMB 시험대상자의 무진행 생존

PD-L1 발현 수준에 관계 없이 베이스라인에서 TMB가 높았던 시험대상자에서, 이필리무맙과 병용한 니볼루맙(B군 및 D군 통합) 대 백금 이중 복합 화학요법(C군 및 F군 통합)에 대한 BICR 평가에 의한 PFS 공동 일차 가설 검정은 양측 알파 0.025를 사용하는 비층화 로그 순위 검정을 바탕으로 한다. 이 분석 집단에 대한 PFS 중간 분석은 계획되어 있지 않다.

PFS의 위험비(HR) (이필리무맙과 병용한 니볼루맙 vs. 백금 이중 복합 화학요법)와 해당하는 양측 97.5% CI는 치료군을 단일 공변량으로 하는 비층화 Cox 비례 위험 모형을 이용해 추정될 것이다. Kaplan Meier 방법론을 이용해 PFS 곡선, PFS 중간값과 95% CI, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월째 PFS 비율과 95% CI를 추정할 것이다.

Part 1A에서의 전체 생존

Part 1A에 대해 예정된 OS 분석은 각각 2건이다: OS 중간 분석(IA) 1건 및 OS 최종 분석(FA) 1건.

1) 베이스라인 PD-L1 발현이 ≥1%인 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법(B군) 및 백금 이중 복합 화학요법(C군)에 대한 OS 공동 일차 가설 검정은 조직학에 의해 층화된 양측 층화 로그 순위 검정을 바탕으로 한다.

검정에 할당된 오류 분배율은 Lan-DeMets 오류 분배율 함수를 기반으로 중간 분석 시점의 사건 수에 바탕을 둔다.

OS의 위험비(HR) (B군 vs. C군, A군 vs. C군 또는 B군 vs. A군)와 해당하는 양측 신뢰구간(CI)은 치료군을 단일 공변량으로 하는 층화 Cox 비례 위험 모형을 이용해 추정될 것이다.

추적관찰 요건을 충족하는 경우 Kaplan-Meier 방법론을 이용해 OS 곡선, OS 중간값과 95% CI, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 36개월 및 48개월째 OS 비율과 95% CI를 추정할 것이다.

	***2차 평가변수 분석** **계층적 검정 절차(Part 1 TMB 공동 일차 목적 패러다임):** 베이스라인 TMB가 높았던 시험대상자 사이에 양측 제1종 오류율 0.025에서 니볼루맙과 이필리무맙 병용(B군 및 D군 통합)의 백금 이중 복합 화학요법(C군 및 F군 통합) 대비 BICR 평가에 따른 PFS 우월성이 입증되면, 이차 평가변수에 대한 계층적 가설 검정 접근법을 다음 순서로 이용 1. 종양의 PD-L1 발현이 ≥ 1%였으며 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 니볼루맙(A군)의 백금 이중 복합 화학요법(C군) 대비 BICR 평가에 의한 PFS. 이 비교는 양측 비층화 로그 순위 검정에 바탕을 둔다. 2. PD-L1 발현 수준에 관계 없이 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 이필리무맙과 병용한 니볼루맙(B군 및 D군)의 백금 이중 복합 화학요법(C군 및 F군) 대비 OS. 이 비교는 양측 비층화 로그 순위 검정에 바탕을 둔다. 이 검정은 OS 자료가 충분하고 Part 1A OS 자료가 눈가림 해제되는 경우 수행될 것이다. 3. 종양의 PD-L1 발현이 ≥ 1%였으며 베이스라인 종양 변이 부담이 높았던 시험대상자에서 니볼루맙(A군)의 백금 이중 복합 화학요법(C군) 대비 OS. 이 비교는 양측 비층화 로그 순위 검정에 바탕을 둔다. 이 검정은 OS 자료가 충분하고 Part 1A OS 자료가 눈가림 해제되는 경우 수행될 것이다. **계층적 검정 절차(Part 1A OS 공동 일차 목적 패러다임)** 베이스라인 PD-L1 발현 ≥ 1%에서 중간 분석 또는 최종 분석시 이필리무맙과 병용한 니볼루맙(B군)의 백금 이중 복합 화학요법(C군) 대비 OS 우월성이 입증되는 경우, Part 1A에서 제1종 오류율을 0.025로 유지하기 위해 이차 평가변수에 대한 계층적 가설 검정 접근법을 다음 순서로 이용할 것이다. 모든 비교는 일차 OS 비교에 사용된 것과 동일한 알파 수준 하에 시행될 것이다. 1. 종양이 PD-L1을 발현하지 않는(<1%) 시험대상자에서 백금 이중 복합 화학요법과 병용한 니볼루맙(G군)의 백금 이중 복합 화학요법(F군) 대비 BICR 평가에 근거한 PFS. 2. 종양이 PD-L1을 발현하지 않는(<1%) 시험대상자에서 백금 이중 복합 화학요법과 병용한 니볼루맙(G군)의 백금 이중 복합 화학요법(F군) 대비 OS. 3. 종양의 PD-L1 발현이 ≥ 50%인 시험대상자에서 니볼루맙 단일요법(A군)의 백금 이중 복합 화학요법(C군) 대비 OS ***중간분석** **Part 1A에서 OS의 중간 분석** - OS 중간 분석: 총 사건의 70%(즉, 387건) 발생시 수행. 우월성으로 인한 조기 중단 가능. 분석이 총 사건의 70% 시점에 정확하게 시행되었다면 OS 우월성에 대한 명목 유의 수준은 0.006 ⇨ 2018.1.24. database lock 시점에 OS 402건 발생. boundary for statistical significance (p ≤ 0.007)를 만족하지 못하여, 최종 분석 수행함 - OS 최종 분석: 목표 사건(553건) 발생시 수행. 명목상의 유의 수준 **0.023** (CSR) **Part 1A에서 ORR의 중간 분석** 파트 1a에 대한 처음 484명의 ORR, PFS 및 DoR 중간 분석이 2017년 1월에 수행되었다. 핵심 보고서가 BMS 및 FDA의 선정된 대표들과 공유되었다. BMS 시험 담당자는 CA209227 중간 파트 1 CSR에 대한 데이터베이스 잠금일인 2018년 1월 24일까지 파트 1a의 중간 ORR 분석 결과에 대해 눈가림되었다. 첫 번째 공동 일차 평가변수의 분석 후, 결과가 CA209227 파트 1 중간 CSR에 부록으로 포함되었다. 알파 0.0001이 이 분석

		에서 소비되었다.
결과(도표화자료등)	인구학적 정보	**<u>시험 대상자 수</u>**: 계획 1740명, 무작위배정 1739명 **<u>인구통계학 및 질병 특성</u>** 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 일차치료 재발성 또는 전이성 NSCLC 집단과 일치하였으며, 요법군간 균형이 맞았다.

Table 3: Key Baseline Characteristics in Subjects with PD-L1 ≥ 1% (Part 1a)

	Nivolumab + Ipilimumab Arm B (N = 396)	Nivolumab Arm A (N = 396)	Chemotherapy Arm C (N = 397)
Age (years)			
Median	64.0	64.0	64.0
< 65 (n, %)	199 (50.3)	210 (53.0)	207 (52.1)
≥ 65 and < 75 (n, %)	157 (39.6)	129 (32.6)	149 (37.5)
≥ 65 (n, %)	197 (49.7)	186 (47.0)	190 (47.9)
≥ 75 (n, %)	40 (10.1)	57 (14.4)	41 (10.3)
Male (n, %)	255 (64.4)	272 (68.7)	260 (65.5)
Race (n, %)			
White	299 (75.5)	317 (80.1)	305 (76.8)
Black	4 (1.0)	6 (1.5)	5 (1.3)
Asian	84 (21.2)	67 (16.9)	82 (20.7)
Other	5 (1.3)	6 (1.5)	3 (0.8)
Cell Type (n, %)			
SQ Carcinoma	117 (29.5)	117 (29.5)	116 (29.2)
NSQ Carcinoma			
Adenocarcinoma	267 (67.4)	267 (67.4)	269 (67.8)
Large Cell Carcinoma	6 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.0)
Other	6 (1.5)	7 (1.8)	8 (2.0)

Table 3: Key Baseline Characteristics in Subjects with PD-L1 ≥ 1% (Part 1a)

	Nivolumab + Ipilimumab Arm B (N = 396)	Nivolumab Arm A (N = 396)	Chemotherapy Arm C (N = 397)
PD-L1 Level (n, %)			
≥ 50%	205 (51.8)	214 (54.0)	192 (48.4)
1% – 49%	191 (48.2)	182 (46.0)	205 (51.6)
≥ 1%	396 (100.0)	396 (100.0)	397 (100.0)

In all randomized subjects in Part 1, no subjects received prior systemic anticancer therapy in the setting of metastatic disease; this is consistent with the inclusion criteria.

Protocol: CA209227 Page 1 of 1

Prior Cancer Therapy Summary: Nivolumab + Ipilimumab and Chemotherapy
All Randomized Subjects in Part 1

	Number of Subjects (%)		
	Nivo + Ipi (Arm B + D) N = 583	Chemotherapy (Arm C + F) N = 583	Total N = 1166
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	41 (7.0)	33 (5.7)	74 (6.3)
NEO-ADJUVANT	13 (2.2)	12 (2.1)	25 (2.1)
METASTATIC	0	0	0

Table 1: Summary of Disease Stage at Study Entry - All Randomized Subjects in CA209227 Part 1a

	Arm A: Nivolumab 240 mg N = 396	Arm B: Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 396	Arm C: Chemotherapy N = 397	Total N = 1189
Disease Stage at Study Entry				
RECURRENT	40 (10.1)	62 (15.7)	62 (15.6)	164 (13.8)
STAGE IV	356 (89.9)	334 (84.3)	335 (84.4)	1025 (86.2)

Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/209/bla-227part1/fda-raq/rpt/rt-dm-dsentst-v01.sas 09-APR-2020 13:35
Source: Table 1-USA in M5.3.5.1 CA209227 Part 1 Appendix 1

유효성

(1) 공동 1차 유효성 평가변수

※ OS 최소 F/U 기간 29.3개월

니볼루맙+이필리무맙 vs. 화학요법

- **PD-L1≥1%**에서 니볼루맙 + 이필리무맙(B 군)은 화학요법 단독(C 군)에 비해 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였다(mOS: 17.08개월 vs. 14.88개월): HR = 0.79 (97.72% CI: 0.65, 0.96); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0066.
  - 2년 OS 비율 (95% CI) 은 니볼루맙 + 이필리무맙에서 40.0% (35.1,44.9) 이고 화학요법에서 32.8% (28.2, 37.5) 였다.

Table 7: Efficacy in Randomized Subjects with PD-L1-Expressing (≥ 1%) Tumors - Part 1a

	Nivolumab + Ipilimumab Arm B (N = 396)	Nivolumab Arm A (N = 396)	Chemotherapy Arm C (N = 397)
Overall Survival (OS)			
Events, n (%)	258 (65.2)	274 (69.2)	298 (75.1)
Nivo + Ipi vs Chemo			
HR (97.72% CI)[a]		0.79 (0.65, 0.96)	
Stratified log-rank p-value		0.0066	
HR (97.5% CI)[a]		0.79 (0.66, 0.96)	
HR (95% CI)[a]		0.79 (0.67, 0.94)	
Nivo vs Chemo			
HR (97.5% CI)[a]		0.88 (0.73, 1.06)	
HR (95% CI)[a]		0.88 (0.75, 1.04)	
Nivo + Ipi vs Nivo			
HR (97.5% CI)[a]		0.90 (0.74, 1.10)	
HR (95% CI)[a]		0.90 (0.76, 1.07)	
Median OS (95% CI), mo.[c]	17.08 (14.95, 20.07)	15.70 (13.27, 18.14)	14.88 (12.71, 16.72)
OS Rates (95% CI), %[c]			
12 months	62.6 (57.7, 67.2)	57.0 (51.9, 61.7)	56.2 (51.1, 61.0)
18 months	49.4 (44.4, 54.3)	45.6 (40.6, 50.4)	43.0 (38.0, 47.9)
24 months	40.0 (35.1, 44.9)	36.2 (31.5, 41.0)	32.8 (28.2, 37.5)

[a] Hazard ratios are based on a stratified Cox proportional hazard model.

• 하위군 분석

나이, 성별, 지리적 지역, 조직학, ECOG 수행 상태, 전이 부위 및 TMB 기준 (10 및 13 mut/Mb) 의 하위군 전반에서 일관적인 OS 결과가 관찰되었다.

Figure 7.2.1.2-1: Forest Plot of Treatment Effect on OS in Pre-Defined Subsets - Nivolumab + Ipilimumab (Arm B) and Chemotherapy (Arm C) in PD-L1 ≥ 1% Subjects in Part 1a

	N	Nivo + Ipi (Arm B) N of Events (N of subjects)	mOS (95% CI)	Chemotherapy (Arm C) N of Events (N of subjects)	mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (97.5% CI) Nivo + Ipi vs. Chemo
Overall	793	258(396)	17.08 (14.95, 20.07)	298(397)	14.88 (12.71, 16.72)	0.80 (0.66, 0.97)
Age Categorization						
< 65	406	116(199)	19.68 (15.34, 28.09)	152(207)	16.03 (13.17, 18.23)	0.70 (0.53, 0.93)
>= 65 and < 75	306	109(157)	16.62 (13.57, 19.94)	111(149)	14.49 (10.84, 18.86)	0.91 (0.67, 1.24)
>= 75 and < 85	79	33(40)	13.50 (6.60, 20.07)	33(39)	11.43 (8.61, 15.21)	0.91 (0.52, 1.59)
>= 85	2	0(0)	N.A.	2(2)	18.50 (6.67, 30.32)	N.A.
>= 75	81	33(40)	13.50 (6.60, 20.07)	35(41)	11.43 (8.61, 15.21)	0.92 (0.53, 1.59)
>= 65	387	142(197)	15.51 (13.37, 18.76)	146(190)	13.47 (10.74, 17.54)	0.91 (0.70, 1.19)
Gender						
Male	515	164(255)	18.66 (14.95, 21.72)	201(260)	13.96 (10.84, 16.72)	0.75 (0.59, 0.95)
Female	278	94(141)	16.59 (12.81, 20.24)	97(137)	16.20 (12.42, 18.79)	0.91 (0.66, 1.26)
Race						
White	604	210(299)	15.51 (12.81, 18.69)	242(305)	12.81 (10.51, 14.92)	0.81 (0.65, 1.00)
Black	9	1(4)	N.A. (8.15, N.A.)	4(5)	10.05 (1.97, N.A.)	0.28 (0.02, 3.46)
Asian	166	39(84)	N.A. (16.62, N.A.)	48(82)	24.84 (18.86, 32.53)	0.76 (0.47, 1.24)
Other	14	8(9)	20.24 (0.53, 28.19)	4(5)	17.15 (0.33, N.A.)	1.28 (0.32, 5.21)
Region						
North America	95	26(40)	18.23 (8.57, 38.18)	40(55)	15.70 (7.66, 25.72)	0.85 (0.48, 1.49)
Europe	400	138(199)	16.20 (12.81, 19.09)	159(201)	11.93 (9.72, 14.49)	0.78 (0.60, 1.02)
Asia	162	37(81)	N.A. (16.62, N.A.)	47(81)	24.84 (19.48, 32.53)	0.76 (0.46, 1.24)
Rest of World	136	57(76)	15.01 (9.30, 20.57)	52(60)	13.90 (8.44, 17.18)	0.76 (0.49, 1.16)
Baseline ECOG Performance Status						
0	269	74(135)	24.44 (19.15, N.A.)	96(134)	17.51 (14.92, 22.87)	0.66 (0.46, 0.93)
1	519	183(260)	14.62 (11.30, 16.69)	199(259)	12.71 (10.51, 15.67)	0.89 (0.71, 1.12)
> 1	4	1(1)	4.30 (N.A., N.A.)	2(3)	7.00 (1.12, N.A.)	
Not Reported	1	0(0)	N.A.	1(1)	6.08 (N.A., N.A.)	
Tobacco Use						
Never Smoker	107	38(56)	15.21 (9.46, 29.57)	31(51)	19.65 (12.71, 31.90)	1.23 (0.71, 2.11)
Smoker	674	217(334)	18.14 (14.95, 20.24)	262(340)	14.06 (11.66, 16.43)	0.77 (0.63, 0.94)
Unknown	12	3(6)	N.A. (11.53, N.A.)	5(6)	6.95 (1.81, N.A.)	
IVRS Histology						
Squamous	236	85(118)	14.78 (12.09, 18.66)	103(118)	9.23 (7.59, 13.86)	0.69 (0.50, 0.96)
Non-Squamous	557	173(278)	19.45 (15.64, 24.34)	195(279)	17.18 (14.29, 19.65)	0.85 (0.67, 1.08)
Intended Investigator's Choice Therapy Prior to Randomized from IVRS						
Gemcitabine/Cisplatin	80	30(43)	16.69 (12.94, 23.03)	30(37)	14.52 (7.20, 19.42)	0.75 (0.42, 1.35)
Gemcitabine/Carboplatin	156	55(75)	12.81 (7.39, 16.62)	73(81)	8.53 (6.37, 11.10)	0.68 (0.45, 1.02)
Pemetrexed/Cisplatin	214	63(104)	19.94 (14.13, 30.65)	80(110)	18.86 (15.80, 21.72)	0.80 (0.55, 1.16)
Pemetrexed/Carboplatin	343	110(174)	19.15 (14.95, 25.95)	115(169)	15.67 (12.42, 22.34)	0.89 (0.66, 1.20)
TMB Cutoff						
>= 10 Mutations/MB	213	54(101)	24.44 (15.61, N.A.)	75(112)	18.14 (12.71, 24.61)	0.77 (0.52, 1.15)
< 10 Mutations/MB	269	100(139)	16.20 (13.50, 19.48)	105(130)	12.14 (8.08, 15.08)	0.78 (0.57, 1.06)
>= 13 Mutations/MB	155	37(76)	30.85 (17.08, N.A.)	51(79)	19.91 (14.92, 29.14)	0.72 (0.44, 1.17)
< 13 Mutations/MB	327	117(164)	16.20 (12.62, 19.09)	129(163)	11.66 (8.90, 15.08)	0.81 (0.61, 1.08)
TMB Evaluable	482	154(240)	18.00 (15.11, 21.82)	180(242)	14.49 (11.37, 16.72)	0.80 (0.62, 1.02)
TMB Not Evaluable	311	104(156)	16.62 (13.21, 20.24)	118(155)	14.95 (11.93, 18.79)	0.81 (0.60, 1.10)
PD-L1 Subgroups						
1 - 19%	259	91(123)	14.95 (11.30, 19.09)	106(136)	16.16 (13.34, 18.63)	0.97 (0.71, 1.34)
1 - 49%	396	142(191)	15.08 (12.16, 18.66)	161(205)	15.08 (13.34, 17.54)	0.94 (0.73, 1.22)
20 - 49%	137	51(68)	16.59 (10.58, 19.45)	55(69)	13.47 (9.23, 16.30)	0.88 (0.57, 1.36)
>= 50%	397	116(205)	21.19 (15.51, 38.18)	137(192)	13.96 (10.05, 18.60)	0.70 (0.53, 0.93)
Liver Metastasis						
Yes	156	58(71)	9.46 (5.55, 15.08)	67(85)	11.86 (8.08, 14.49)	1.05 (0.70, 1.57)
No	637	200(325)	19.94 (16.59, 22.21)	231(312)	16.30 (13.37, 18.60)	0.76 (0.61, 0.94)
Bone Metastasis						
Yes	208	77(108)	13.36 (9.72, 18.17)	81(100)	10.05 (7.69, 13.01)	0.75 (0.52, 1.07)
No	585	181(288)	18.76 (15.64, 21.19)	217(297)	16.72 (14.88, 18.83)	0.81 (0.65, 1.02)
CNS Metastasis						
Yes	81	29(41)	16.85 (8.57, 21.72)	36(40)	13.42 (8.71, 18.56)	0.68 (0.39, 1.19)
No	712	229(355)	17.12 (14.95, 20.17)	262(357)	14.92 (12.42, 17.18)	0.82 (0.67, 1.00)

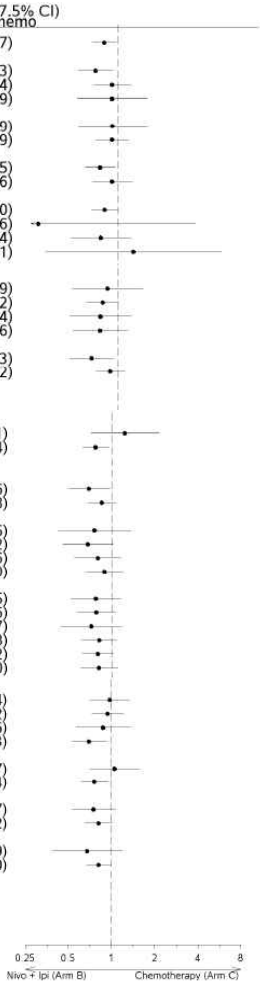
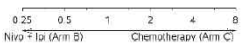


Figure 1: Forest Plot of Treatment Effect on OS in Subsets of Disease Stage at Study Entry (Recurrent, Stage IV) - Nivolumab + Ipilimumab (Arm B) and Chemotherapy (Arm C) in PD L1 ≥1% Subjects in Part 1a

	N	Nivo + Ipi (Arm B) N of Events (N of subjects)	mOS (95% CI)	Chemotherapy (Arm C) N of Events (N of subjects)	mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (97.5% CI) Nivo + Ipi vs. Chemo
Overall	793	258(396)	17.08(14.95, 20.07)	298(397)	14.88(12.71, 16.72)	0.80 (0.66, 0.97)
Disease Stage at Study Entry						
Stage IV	669	219(334)	16.62(14.13, 20.01)	255(335)	14.52(12.65, 17.15)	0.81 (0.66, 0.99)
Recurrent	124	39(62)	19.68(15.51, 28.12)	43(62)	16.03(8.97, 26.51)	0.79 (0.48, 1.30)



Source: Figure 11-CA-1 in M5.3.5.1 CA209227 Part 1 Appendix 1

- TMB≥ 10mut/Mb에서 니볼루맙 + 이필리무맙은(B 군+D 군) 화학요법단독(C 군+F 군)에 비해 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 PFS(BICR에 따름, 일차 정의) 개선을 입증하였다: HR = 0.54 (97.5% CI: 0.39, 0.76); 비층화 로그 순위 검정 p값 < 0.0001.

- 파트 1에서 무작위배정된 모든 시험대상자에서 PD-L1 발현 수준에 따른 TMB (기준: 10 mut/Mb) 에 대한 OS 결과는 생체표지자 (TMB 또는 PD-L1) 와 TMB 및 PD-L1 조합 모두 니볼루맙 + 이필리무맙의 유효성에 대한 예측인자가 아니라고 제시됨 : TMB ≥ 10 mut/Mb이고 PD-L1 ≥ 50%인 시험대상자의 하위군에 대한 OS 결과(HR = 0.63; 97.5% CI: 0.34, 1.15) 는 TMB < 10 mut/Mb이고 PD-L1 < 1%인 시험대상자의 결과(HR = 0.69; 97.5% CI: 0.46, 1.05)와 유사함

Table 7.1.3-2: Progression-free Survival (per BICR) and Overall Survival Hazard Ratios (97.5% CI) for Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy by TMB and PD-L1

		PD-L1 All Comers	PD-L1 < 1%	PD-L1 ≥ 1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥ 50%
TMB ≥ 10 mut/Mb	PFS:	0.54 (0.39, 0.76)	0.48 (0.26, 0.89)	0.57 (0.38, 0.85)	0.78 (0.45, 1.36)	0.44 (0.25, 0.77)
	OS:	0.68 (0.49, 0.95)	0.51 (0.27, 0.94)	0.77 (0.52, 1.15)	0.96 (0.56, 1.64)	0.63 (0.34, 1.15)
TMB < 10 mut/Mb	PFS:	1.01 (0.77, 1.33)	1.05 (0.68, 1.63)	1.03 (0.78, 1.37)	1.67 (1.15, 2.41)	0.64 (0.41, 1.00)
	OS:	0.75 (0.57, 0.97)	0.69 (0.46, 1.05)	0.78 (0.59, 1.02)	0.90 (0.63, 1.29)	0.67 (0.44, 1.03)
All Randomized	PFS:	0.79 (0.68, 0.93)	0.75 (0.57, 0.99)	0.83 (0.69, 1.01)	1.15 (0.89, 1.50)	0.62 (0.47, 0.82)
	OS:	0.74 (0.63, 0.86)	0.62 (0.47, 0.81)	0.80 (0.66, 0.97)	0.94 (0.73, 1.22)	0.70 (0.53, 0.93)

(2) 2차 유효성 평가변수

Table 6: Results of the Statistical Testing Hierarchy for Part 1

	p-Value Threshold	Actual p-Value	Met the Threshold
PD-L1 Hierarchy (2-sided type I error rate = 0.0228 for the final analysis)			
Co-primary objective: In subjects with PD-L1 ≥ 1% tumors, compare OS of nivo + ipi (Arm B) to chemo (Arm C)	< 0.0228	0.0066	Yes
Secondary Objectives (2-sided type I error rate = 0.0228)			
1. Compare PFS of nivo + chemo (Arm G) to chemo (Arm F) in subjects with PD-L1 < 1%	< 0.0228	0.0070	Yes
2. Compare OS of nivo + chemo (Arm G) to chemo (Arm F) in subjects with PD L1 < 1%	< 0.0228	0.0352	No (Statistical testing was stopped)
3. Compare OS of nivo (Arm A) to chemo (Arm C) in subjects with PD L1 ≥ 50%	< 0.0228	NA	NA
TMB Hierarchy (2-sided type I error rate = 0.025 for the interim analysis)			
Co-primary objective: In subjects with TMB ≥ 10 mut/Mb, compare PFS (per BICR) of nivo + ipi (Arms B + D) to chemo (Arms C + F) regardless of PD-L1 expression	< 0.025	0.0002[a]	Yes
Secondary Objectives (2-sided type I error rate = 0.025)			
1. Compare PFS between nivo (Arm A) and chemo (Arm C) among subjects with TMB ≥ 13 mut/Mb	< 0.025	0.7776[a]	No (statistical testing was stopped)
2. Compare OS of nivo + ipi (Arms B and D) and chemo (Arms C and F) in subjects with TMB ≥ 10 mut/Mb regardless of PD L1 expression	< 0.025	NA	NA
3. Compare OS of nivo (Arm A) and chemo (Arm C) in subjects with TMB ≥ 13 mut/Mb	< 0.025	NA	NA

[a] Data from the 24-Jan-2018 database lock, reported in the CA209227 Interim Part 1 CSR.

(3) 탐색적 유효성 평가변수

Part 1A

[PD-L1≥1%] 니볼루맙+이필리무맙 vs. 화학요법

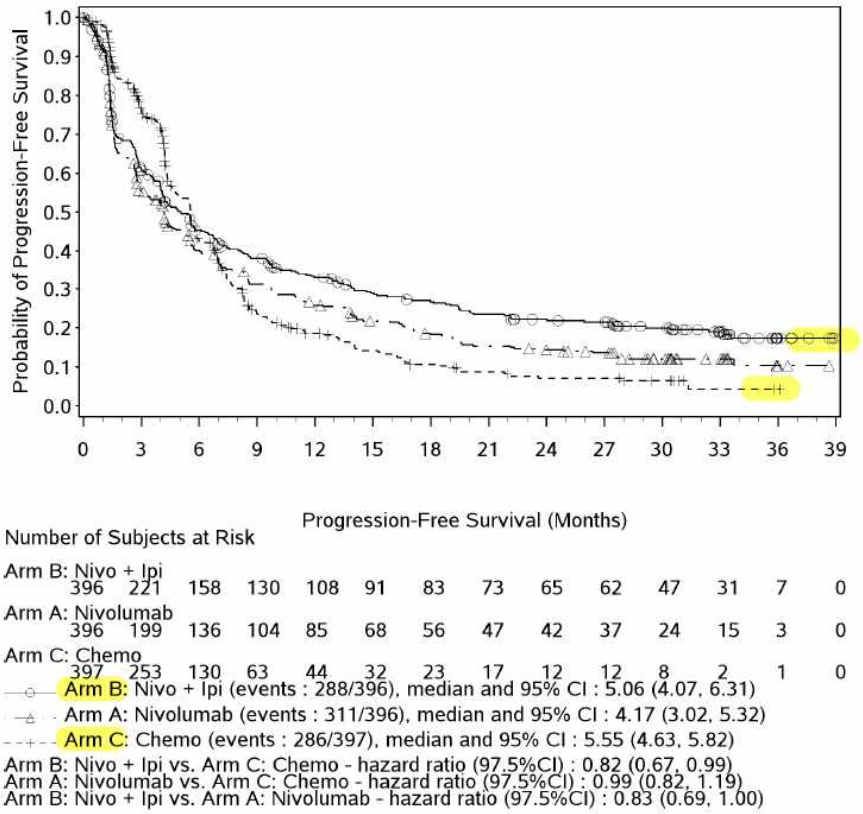
- **PFS**: 니볼루맙 + 이필리무맙 vs 화학요법 (C군) 에 대한 BICR에 따른 PFS (일차 PFS 정의)는 각각 5.06개월 vs. 5.55개월이었다. HR은 0.82 (97.5% CI: 0.67, 0.99)

- 2년 PFS 비율은 니볼루맙 + 이필리무맙 및 화학요법에서 각각 22.2% 및 7.0%였다.

Table 7: Efficacy in Randomized Subjects with PD-L1-Expressing (≥ 1%) Tumors - Part 1a

	Nivolumab + Ipilimumab Arm B (N = 396)	Nivolumab Arm A (N = 396)	Chemotherapy Arm C (N = 397)
PFS per BICR (1° Definition)			
Events, n (%)	288 (72.7)	311 (78.5)	286 (72.0)
Nivo + Ipi vs Chemo			
HR (97.5% CI)[a]		0.82 (0.67, 0.99)	
HR (95% CI)[a]		0.82 (0.69, 0.97)	
Nivo vs Chemo			
HR (97.5% CI)[a]		0.99 (0.82, 1.19)	
HR (95% CI)[a]		0.99 (0.84, 1.17)	
Nivo + Ipi vs Nivo			
PFS HR (97.5% CI)[a]		0.83 (0.69, 1.00)	
PFS HR (95% CI)[a]		0.83 (0.71, 0.97)	
Median PFS (95% CI), mo.[c]	5.06 (4.07, 6.31)	4.17 (3.02, 5.32)	5.55 (4.63, 5.82)
PFS Rates (95% CI), %[c]			
12 months	33.0 (28.1, 37.9)	25.8 (21.3, 30.5)	18.6 (14.3, 23.3)
18 months	26.7 (22.1, 31.4)	18.2 (14.3, 22.5)	10.6 (7.2, 14.8)
24 months	22.2 (17.9, 26.7)	14.3 (10.8, 18.3)	7.0 (4.2, 10.8)

Figure 7.2.2-1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Primary Definition) per BICR in PD-L1 ≥ 1% Subjects in Part 1a



- **ORR**: ORR (95% CI) 은 니볼루맙 + 이필리무맙군에서 35.9% (31.1, 40.8) 였고, 화학요법군에서 30.0% (25.5, 34.7) 였다. CR은 니볼루맙 + 이필리무맙을 투여 받은 시험대상자 23명 (5.8%) 과 화학요법을 투여 받은 시험대상자 7명 (1.8%) 에서 관찰되었다.

Table 7.2.3-1: Best Overall Response per BICR - PD-L1 ≥ 1% Subjects in Part 1a

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 396	Arm A: Nivolumab N = 396	Arm C: Chemotherapy N = 397
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1, CONFIRMATION OF RESPONSE REQUIRED):			
COMPLETE RESPONSE (CR)	23 (5.8)	12 (3.0)	7 (1.8)
PARTIAL RESPONSE (PR)	119 (30.1)	97 (24.5)	112 (28.2)
STABLE DISEASE (SD)	116 (29.3)	130 (32.8)	190 (47.9)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	90 (22.7)	106 (26.8)	50 (12.6)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	48 (12.1)	51 (12.9)	38 (9.6)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	142/396 (35.9%)	109/396 (27.5%)	119/397 (30.0%)
(95% CI)	(31.1, 40.8)	(23.2, 32.2)	(25.5, 34.7)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES COMPARED TO CHEMOTHERAPY (2)	5.9%	-2.4%	
(97.5% CI)	(-1.6, 13.3)	(-9.6, 4.7)	
(95% CI)	(-0.7, 12.4)	(-8.7, 3.8)	

- **DOR(반응기간)**: DoR 중앙값 (95% CI) 은 니볼루맙 + 이필리무맙에서 23.16개월 (15.21, 32.16), 화학요법에서 6.24개월 (5.59, 7.39) 이었다.

- 니볼루맙 + 이필리무맙군 및 화학요법군에서 DoR이 12개월 이상인 반응자 비율은 64% vs 28%였으며, DoR이 24개월 이상인 반응자 비율은 49% vs 11%였다.

	Nivolumab + Ipilimumab Arm B (N = 396)	Nivolumab Arm A (N = 396)	Chemotherapy Arm C (N = 397)
ORR per BICR (CR + PR)[d]			
N responders (%)	142 (35.9%)	109 (27.5%)	119 (30.0%)
95% CI	(31.1, 40.8)	(23.2, 32.2)	(25.5, 34.7)
Complete Response, n (%)	23 (5.8)	12 (3.0)	7 (1.8)
TTR per BICR			
Median (min, max), mo.	1.95 (1.0, 16.6)	2.69 (1.2, 16.4)	1.61 (1.1, 21.8)
DoR per BICR			
N events/N responders (%)	74/142 (52.1)	65/109 (59.6)	82/119 (68.9)
Median (95% CI), mo.[c]	23.16 (15.21, 32.16)	15.54 (12.71, 23.52)	6.24 (5.59, 7.39)
Min, Max, mo.	1.4+, 37.6+	1.5+, 35.9+	1.2+, 34.5+
% subjects with DoR (95% CI)[e]			
≥ 6 months	79 (71, 85)	81 (72, 87)	53 (43, 62)
≥ 9 months	70 (62, 77)	70 (61, 78)	35 (26, 45)
≥ 12 months	64 (55, 72)	63 (53, 72)	28 (19, 38)
≥ 18 months	54 (45, 62)	43 (33, 52)	16 (09, 25)
≥ 24 months	49 (41, 58)	40 (30, 49)	11 (5, 20)

Part 1B

[PD-L1<1%] 니볼루맙+이필리무맙 vs. 화학요법

- 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법 단독보다 임상적으로 유의미한 OS 개선을 입증하였다(mOS: 17.15개월 vs. 12.19개월): HR = 0.62 (97.5% CI: 0.47, 0.81).
- 화학요법 대비 니볼루맙 및 이필리무맙의 PFS HR은 0.75 (97.5% CI: 0.57, 0.99) 였다 (mPFS: 5.06개월 vs. 4.70개월).
- 니볼루맙 + 이필리무맙 ORR (27.3%; 95% CI: 21.0, 34.3) 은 화학요법 (23.1%; 95% CI: 17.3, 29.8) 과 비슷하였다. 하지만, 니볼루맙 + 이필리무맙의 DoR 중앙값은 17.97개월 (95% CI: 12.42, 28.65) 로 화학요법 (4.83개월; 95% CI: 3.71, 5.78) 보다 길었다.

안전성

<노출>

the proportion of subjects who received ≥ 90% of the planned dose intensity

- Nivolumab + ipilimumab (Arms B + D)-treated subjects: 73.6% for the nivolumab

dose and
87.2% for the ipilimumab dose
- PD-L1 ≥ 1% (Arm B): 72.7% for the nivolumab dose and 86.7% for the ipilimumab dose
- PD-L1 < 1% (Arm D): 75.7% for the nivolumab dose and 88.1% for the ipilimumab dose

<안전성 프로파일>

파트 1에서 화학요법을 받은 적이 없는 4기 또는 재발성 NSCLC 시험대상자에서 니볼루맙 및 이필리무맙 (B군 + D군), 니볼루맙 단독요법 (A군), 니볼루맙 및 화학요법 (G군) 그리고 화학요법 (C군 + F군) 의 전체 안전성 프로필은 해당 요법의 각 약물에서 수립된 안전성 프로필과 일치하였다 (표 11). 이 시험에서 이필리무맙 1 mg/kg이 Q6W로 투여되었다. 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

(1) 일반 이상반응

Table 11: Safety Results - All Treated Subjects in Part 1

Safety Parameters	Nivolumab + Ipilimumab (Arms B + D) (N = 576)		Nivolumab (Arm A) (N = 391)		Nivolumab+Chemotherapy (Arm G) (N = 172)		Chemotherapy (Arms C + F) (N = 570)	
Deaths	372 (64.6)		270 (69.1)		134 (77.9)		445 (78.1)	
Disease	304 (52.8)		219 (56.0)		115 (66.9)		364 (63.9)	
Due to Study Drug Toxicity[a]	8 (1.4)		2 (0.5)		4 (2.3)		6 (1.1)	
Unknown	14 (2.4)		12 (3.1)		4 (2.3)		27 (4.7)	
Other	46 (8.0)		37 (9.5)		11 (6.4)		48 (8.4)	
	Adverse Event Grades							
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All Causality SAEs	355 (61.6)	259 (45.0)	207 (52.9)	142 (36.3)	91 (52.9)	71 (41.3)	228 (40.0)	164 (28.8)
Drug-related SAEs	141 (24.5)	106 (18.4)	44 (11.3)	32 (8.2)	36 (20.9)	33 (19.2)	79 (13.9)	61 (10.7)
All Causality AEs leading to DC	190 (33.0)	141 (24.5)	94 (24.0)	68 (17.4)	42 (24.4)	27 (15.7)	122 (21.4)	72 (12.6)
Drug-Related AEs leading to DC	104 (18.1)	71 (12.3)	48 (12.3)	28 (7.2)	22 (12.8)	13 (7.6)	52 (9.1)	28 (4.9)
All Causality AEs	568 (98.6)	360 (62.5)	385 (98.5)	208 (53.2)	172 (100.0)	121 (70.3)	554 (97.2)	311 (54.6)
Drug-related AEs	442 (76.7)	189 (32.8)	256 (65.5)	76 (19.4)	159 (92.4)	96 (55.8)	467 (81.9)	205 (36.0)
≥ 15% Drug-related AEs in Any Treatment arm								
Rash	98 (17.0)	9 (1.6)	43 (11.0)	3 (0.8)	26 (15.1)	1 (0.6)	30 (5.3)	0
Diarrhea	98 (17.0)	10 (1.7)	49 (12.5)	2 (0.5)	17 (9.9)	2 (1.2)	55 (9.6)	4 (0.7)
Fatigue	83 (14.4)	10 (1.7)	44 (11.3)	2 (0.5)	43 (25.0)	8 (4.7)	108 (18.9)	8 (1.4)
Decreased Appetite	76 (13.2)	4 (0.7)	26 (6.6)	0	39 (22.7)	4 (2.3)	112 (19.6)	7 (1.2)
Nausea	57 (9.9)	3 (0.5)	24 (6.1)	1 (0.3)	67 (39.0)	4 (2.3)	206 (36.1)	12 (2.1)
Vomiting	28 (4.9)	2 (0.3)	11 (2.8)	1 (0.3)	26 (15.1)	4 (2.3)	77 (13.5)	13 (2.3)
Constipation	26 (4.5)	0	6 (1.5)	0	38 (22.1)	0	85 (14.9)	2 (0.4)
Anemia	22 (3.8)	8 (1.4)	11 (2.8)	2 (0.5)	70 (40.7)	30 (17.4)	188 (33.0)	66 (11.6)
Neutrophil count decreased	4 (0.7)	0	0	0	27 (15.7)	17 (9.9)	64 (11.2)	36 (6.3)
Neutropenia	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	41 (23.8)	23 (13.4)	98 (17.2)	54 (9.5)

<u>니볼루맙 + 이필리무맙</u>

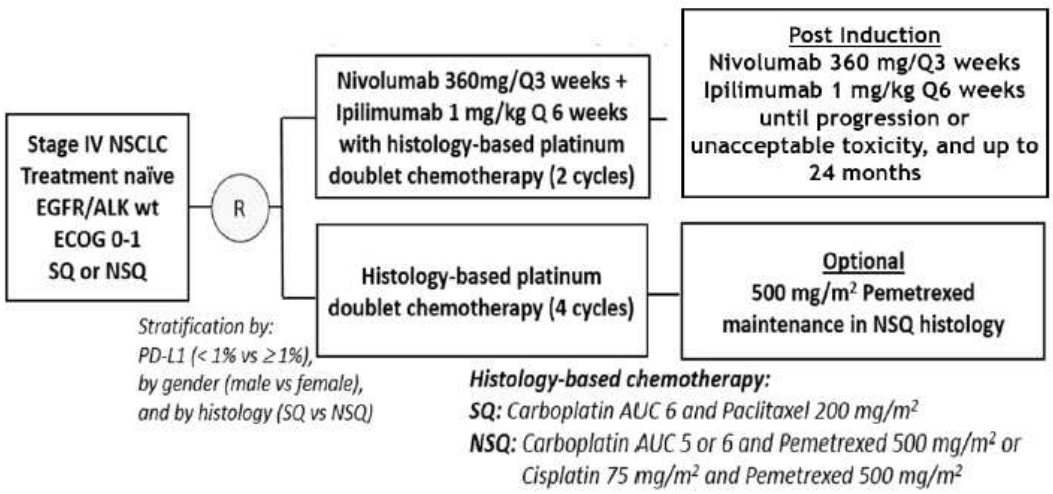
- 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W의 안전성 프로필은 허용 가능하고 이전에 니볼루맙, 이필리무맙 및 그 병용에 대해 수립된 AE 관리 알고리즘으로 관리 가능하였다.
- 단독요법으로서 각 제제의 이전 경험과 비교하여 새로운 안전성 실마리정보나 독성이 확인되지 않았다.
- 시험약 독성에 기인한 사망은 니볼루맙 및 이필리무맙군 (8[1.4%]) 과 화학요법군 (6[1.1%]) 에서 비슷하였다.
- 모든 인과관계 AE의 빈도는 니볼루맙 및 이필리무맙, 니볼루맙 및 화학요법 그리고 화학요법군에서 비슷하였다. 단, 각 요법의 작용 기전에 따라 AE 유형이 달랐다. 3~4 등급의 모든 인과관계 및 약물 관련 AE 빈도는 니볼루맙 및 이필리무맙군과 화학요법군에서 비슷하였으며 이러한 빈도는 니볼루맙 및 화학요법군보다 낮았다. 발생률을 노출에 대해 보정하였을 때 AE 발생률 (10명-년당) 은 니볼루맙 및 이필리무맙 투여에서 1680.9이고, 니볼루맙 및 화학요법 투여에서 1845.3, 화학요법 투여에서 1985.2였다.

		• 3~4등급 SAE를 포함해 모든 인과관계의 SAE 및 약물 관련 SAE는 화학요법 투여와 비교하여 니볼루맙 및 이필리무맙 투여에서 더 빈번하였다. - 모든 인과관계의 SAE 차이는 주로 양성, 악성 및 불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함), 감염 및 감염증, 호흡기, 흉부 및 종격동 장애의 신체계통 (SOC) 에서 3~4등급 SAE에 기인하였다. - 약물 관련 SAE 차이는 주로 위장 장애, 호흡기, 흉부 및 종격동 장애, 내분비 장애 SOC에서 3~4등급 SAE에 기인하였다. • 중단을 야기한 모든 인과관계 및 약물 관련 AE도 니볼루맙 및 이필리무맙 요법에서 니볼루맙 및 화학요법 및 화학요법보다 더 빈번했지만, 약물 관련 AE로 인한 중단율은 이러한 군에서 낮았다 (니볼루맙 + 이필리무맙, 니볼루맙 + 화학요법 그리고 화학요법군에서 각각 18.1%, 12.8% 및 9.1%). 유념할 점은 임상시험계획서에 따라 니볼루맙 및 이필리무맙 그리고 니볼루맙 및 화학요법은 질병 진행이나 독성이 없는 상태에서 최대 24개월 동안 투여되었으나, 화학요법은 4주기로 제한되었다는 것이다 (NSQ NSCLC에서 유지요법 페메트렉시드 선택 가능). **(2) 선택 이상반응** • 예상대로, 선정된 AE 및 IMAE가 주로 면역요법이 포함된 군에서 발생하였다. 니볼루맙 단독요법 및 니볼루맙과 화학요법 병용보다 니볼루맙과 이필리무맙 병용에서 선정된 AE 및 IMAE 빈도의 작은 증가가 보고되었으나, 선정된 AE 및 IMAE 대부분은 니볼루맙 및 이필리무맙, 니볼루맙 단독요법, 니볼루맙 및 화학요법에서 1~2등급이었다. • 중요한 점은 중증 (3~4등급) 사례를 포함해 선정된 AE 및 IMAE를 수립된 알고리즘을 사용해 관리할 수 있었다는 것이다. 내분비 사례를 제외하고 니볼루맙 및 이필리무맙 투여에서 대부분의 (범주 전반에서 75.5%~95.7%) 약물과 관련된 선정된 AE 및 대부분의 (범주 전반에서 72.0%~100%) IMAE는 데이터베이스 잠금 시점에 해소되었다. 해소까지의 시간의 중앙값은 선정된 AE에서 0.14 ~9.86주이고 IMAE에서 0.14~7.57주였다. 몇몇의 선정된 내분비 AE 및 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법이 지속적으로 필요했기 때문에 해소되었다고 간주되지 않았다. 중요한 점은 해소된 사례의 비율과 해소까지의 시간이 니볼루맙 + 이필리무맙군과 니볼루맙 + 화학요법군에서 대체로 비슷했다는 것이다. • 다른 특별 관심대상 사례 (OESI) 는 니볼루맙 + 이필리무맙군 (2.6%) 과 니볼루맙군 (0.5%) 모두에서 빈번하지 않았고, 니볼루맙 + 이필리무맙군에서 16건의 OESI 중 12건, 니볼루맙군에서 2건의 OESI 중 1건이 해소되었다. 니볼루맙 + 이필리무맙군에서 16건의 OESI 중 14건, 니볼루맙군에서 2건의 OESI 중 2건이 면역 조절 약물 (IMM) 을 요하였고 이 중, 각각 OESI 10건 및 1건이 해소되었다. • 일반적으로 나이, 성별 및 인종에 따라 정의된 하위군에서 니볼루맙 + 이필리무맙의 안전성 프로필은 모든 니볼루맙 + 이필리무맙 투여 집단과 비슷하였다. 하지만, 중단을 야기한 약물 관련 AE는 ≥ 75세 시험대상자에서 모든 니볼루맙 + 이필리무맙 투여 집단에 비해 흔했다 (29.3% vs 18.1%). • 니볼루맙 + 이필리무맙군에서 실험실 비정상 (혈액학, 간 검사, 신장 기능 검사 및 전해질) 은 주로 1~2등급이었다. 이에 반해 화학요법군에서는 3~4등급 혈액학 파라미터 비정상이 흔하게 보고되었다. **<면역원성>** - 니볼루맙 단독: 23.9% (77/322), 니볼루맙 지속 양성(0.6%) 및 중화-양성 ADA 발생률 (1.6%)이 낮았다.

		- 니볼루맙+이필리무맙: 36.7% (180/491). 지속적인 니볼루맙 양성 및 중화 양성 ADA 는 낮았다(각각 1.4%). - 니볼루맙+화학요법: 8.1% (12/148) 전체적으로 니볼루맙 또는 이필리무맙 면역원성 (니볼루맙 단독요법, 니볼루맙 + 이필리무맙 또는 니볼루맙 + 화학요법) 은 이러한 요법의 안전성이나 유효성에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다.
결론		CA209227 파트 1은 진행성 NSCLC의 일차 치료 요법으로서 항-PD-1 및 CTLA-4 억제를 결합하여 OS 유익성을 입증하기 위한 첫 번째 제3상 임상시험이다. PD-L1 발현 종양 (PD-L1 ≥ 1%, 파트 1a) 및 PD-L1 비발현 종양 (PD-L1 < 1%, 파트 1b) 시험대상자 모두에서 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법 대비 장기간 생존 유익성으로 나타나는 심도 깊고 지속적인 반응을 제공하였다. 니볼루맙 + 이필리무맙 병용에서 반응 및 장기간 생존의 심도와 지속성은 니볼루맙 단독 (파트 1a) 또는 화학요법과의 병용 (파트 1b) 보다 컸다. 또한, 니볼루맙 + 이필리무맙은 새로운 안전성 우려 없이 허용 가능하고 관리 가능한 안전성 프로필을 보였다. 니볼루맙 + 이필리무맙은 진행성 NSCLC 환자에 대한 일차 치료 방법이다.
검토의견		1. 최종 보고서가 제출되었음 2. 미국 TOC 제출 3. EGFR 돌연변이 또는 ALK 전위가 있는 시험대상자 제외: 해당 환자는 표적요법이 1차 표준요법이므로 제외 타당함 4. PD-L1 진단을 위한 동반진단 의료기기 정보 제출 5. 진행성 NSCLC 1차 치료는 조직학적 특이성을 보이며 백금 기반 이중 화학요법이 사용됨 페메트렉시드는 4주기의 1차 화학요법 이후에 질병이 진행하지 않은 NSQ에서 유지요법으로도 허가됨. 따라서 대조약으로 NSQ에서 페메트렉시드+백금(±페메트렉시드 유지요법), SQ에서 젬시타빈+백금의 선정은 타당함 6. PD-L1≥1% 에서 일차 평가변수: 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 17.08개월 vs. 14.88개월: HR = 0.79 (97.72% CI: 0.65, 0.96); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0066로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0228 만족 7. 대부분의 하위군 전반에서 일관적인 OS 결과가 관찰되었음. 단, never smoker는 OS, PFS 에서 화학요법이 더 유리하게 나타났음. PD-L1 발현 정도(1-19%, 1-49%, 20-49%)에 따른 의미있는 차이는 없어 보임 8. 탐색적 평가변수 : PD-L1≥1% 에서 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법에 비해 mPFS, ORR이 유사하고, DOR은 수치상 더 길게 나타났음 - PFS: 5.06개월(4.07, 6.31) vs 5.55개월(4.63, 5.82) 24개월 PFS 비율 22.2% vs 7.0% - ORR: 35.9%(95% CI: 31.1, 40.8) vs 30.0%(25.5, 34.7) CR 비율 (5.8% vs 1.8%) - DOR: 23.16개월(15.21, 32.16) vs 6.24개월(5.59, 7.39) 9. 니볼루맙 + 이필리무맙에서 확인된 새로운 안전성 우려가 없었으며 보고된 사례는 관리 가능하였고 관찰된 임상 유익성 맥락에서 허용 가능하다고 판단됨

	10. 전이성 또는 재발성: 약 16%의 재발성 환자가 포함되었으며, 하위군 분석에서 OS 결과는 의미있는 차이 없었음. “재발성”은 stage와 관계가 없고, 기본적으로 systemic therapy를 하는 것이 원칙임(최인근 임상심사위원) 11. 동반진단 관련 내용 허가사항에 반영

• 임상시험요약서(CA2099LA)

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="5">[CA2099LA] 4기 비소세포폐암(NSCLC)의 일차치료로서 니볼루맙 + 이필리무맙과 화학요법의 병용을 화학요법 단독과 비교하는 제3상 무작위배정 시험 (CHECKMATE 9LA, 관문경로 및 니볼루맙 임상시험 평가) - final CSR</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="5">제 3상</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의
적합성</td><td colspan="5">☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 (미국 TOC 제출)</td></tr>
<tr><td>학 회 지
명</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td>기관명</td><td>아르헨티나, 호주, 벨기에, 브라질, 캐나다, 칠레, 중국, 프랑스, 독일, 아일랜드, 이탈리아, 일본, 멕시코, 폴란드, 루마니아, 러시아 연방, 스페인, 영국 및 미국 19개 국가의 103개 시험기관</td><td>연구책임자</td><td colspan="2">Joy Yan, MD, PhD
Report date: 2020.01.21.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>시험기간</td><td colspan="2">2017.08.24.~2019.8.16.
Cut-off date: 2019.8.16.
database lock: 2019.10.03.</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="5">- CA2099LA는 4기 또는 재발성 NSCLC 성인(≥ 18세) 남성 및 여성 시험대상자에서 백금 이중 화학요법 4주기 + 선택적 페메트렉시드 유지 요법 대비 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 백금 이중 화학요법 2주기의 무작위배정, 공개 라벨, 제3상 시험이다.
Figure 3.1-1: Study Design Schematic


- 등록된 시험대상자는 PD-L1 발현에 따라 다음과 같이 세 군으로 분류되었다.
• PD-L1 ≥ 1% (최소 100개의 평가가능 종양 세포에서 종양 세포 막 염색 ≥ 1%)
• PD-L1 < 1% (최소 100개의 평가가능 종양 세포에서 종양 세포 막 염색 < 1%)
• PD-L1 정량 불가(정량가능한 PD-L1 발현이 없는 종양 생검 검체를 보인 시험대상자)</td></tr>
</table>

	- 시험대상자는 nivo+ipi+chemo 또는 화학요법에 1:1로 무작위배정되었다. 무작위배정 층화 인자는 PD-L1 수준(≥ 1% vs < 1%), 조직학(SQ vs NSQ) 및 성별(남성 vs 여성)이었다. PD-L1 상태가 "정량 불가"인 시험대상자는 "PD-L1 < 1%"로 층화되었다. PD-L1 "정량 불가" 시험대상자 총 수는 총 무작위배정 집단의 10%를 초과하지 않도록 제한하였다. **니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법군**: 니볼루맙(360 mg Q3W) + 이필리무맙(1 mg/kg Q6W) + 조직학에 따른 백금 기반 이중 화학요법 2주기 **화학요법군**: 조직학에 따른 백금 기반 이중 화학요법 4주기 및 이후 NSQ의 경우 선택적 페메트렉시드 유지요법 **1차 목적** • 4기 비소세포폐암 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 OS를 화학요법과 비교 **2차 목적** • 4기 비소세포폐암 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 PFS, ORR(by BICR)을 화학요법과 비교 • 다른 PD-L1 발현 수준을 보이는 4기 비소세포폐암 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 유효성(ORR, PFS(by BICR), OS)을 화학요법과 비교 • 종양 및 혈액 검체에서 채취한 DNA를 이용하여 니볼루맙+이필리무맙+화학요법 유효성의 잠재적인 예측 바이오마커로서 TMB 평가
대상질환 및 피험자수	**<주요 선정기준>** 1. ECOG 수행능력 상태 ≤ 1. 2. 기대 여명 3개월 이상 3. 조직학적으로, 4기 NSCLC 편평세포 또는 비-편평세포 조직으로 확진되고(7차 국제폐암연구협회 분류에 따라), 진행성 또는 전이성 질병에 대해 일차 요법으로 이전에 전신 항암요법(EGFR 및 ALK 억제제 포함)을 투여받지 않은 시험대상자. · early stage lung cancer에 대한 이전의 보조(adjuvant) 또는 선행(neoadjuvant) 화학요법은 시험 치료 시작 시점의 최소 6개월 이전에 실시되는 한 허용된다. · 국소 진행성 질병에 대한 이전의 근치적 화학방사선조사도 마지막 화학요법 또는 방사선요법 투여(항상 마지막에 투여된 것 기준)가 등록 시점의 최소 6개월 이전에 실시되는 한 허용된다. 화학방사선요법 후 재발한 국소 진행성 질병(stage IIIB disease, specifically refers to patients with no curative options)은 등록 가능하다. 4. RECIST 1.1 기준에 따라 CT 또는 MRI에 의해 측정 가능한 질병 5. 시험대상자는 PD L1 면역조직화학(IHC) 검사를 위해 중앙 실험실에 종양 조직 검체를 제공해야 했고 무작위배정 전에 중앙 실험실 검사 결과가 나와야 했다. 6. 성인(≥ 18세) 남성 및 여성 시험대상자 **<주요 제외기준>** 1. 이용 가능한 표적 억제제 요법에 민감한 EGFR 돌연변이(exon 19 결손 및 exon 21 [L858R] 치환 돌연변이를 포함하나 이에 국한되지 않음)가 알려진 시험대상자 2. 이용 가능한 표적 억제제 요법에 민감한 ALK 전위가 알려진 시험대상자 **시험 대상자 수**: 계획 700명, 무작위배정 719명

시험약물	대 상 약 물	니볼루맙 100 mg 이필리무맙 200 mg 카보플라틴 150, 450 mg, 파클리탁셀 100 mg, 시스플라틴 100 mg, 페메트렉시드 500 mg
	대 조 약 물	카보플라틴 150, 450 mg, 파클리탁셀 100 mg, 시스플라틴 100 mg, 페메트렉시드 500 mg
	위약	-
시험내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	• 시험군**(니볼루맙+이필리무맙+화학요법)**: 니볼루맙 360mg Q3W, IV(30분) + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W, IV(30분) + 백금이중 화학요법(2주기. 니볼루맙 및 이필리무맙 투여 30분 이후) • 대조군**(백금이중 화학요법)**: 백금 이중 복합 화학요법 Q3W×4주기, IV. 화학요법에 대한 선택은 NSCLC 조직학에 따라 달라진다. • SQ 조직학: 카보플라틴 AUC 6 + 파클리탁셀 200 mg/m2(또는 현지 임상시험실시기관 지침에 따라 175 mg/m2) • NSQ 조직학: 카보플라틴 AUC 5 또는 6 + 페메트렉시드 500 mg/m2 또는 시스플라틴 75 mg/m2 + 페메트렉시드 500 mg/m2 백금 이중 복합 화학요법은 질병 진행, 수용할 수 없는 독성 또는 4주기 완료 중 먼저 발생하는 시점까지 지속된다. 4주기 후, NSQ 조직학 시험대상자는 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매3주의 제1일에 500 mg/m2 페메트렉시드만 투여하는 선택적 유지 요법을 지속할 수 있었다. **<용량 조절>** 용량 조절 미허용 **<투여기간>** 2주기 후, 니볼루맙 및 이필리무맙 투여는 최대 24개월 동안, 질병 진행, 허용할 수 없는 독성 발생시까지
평가변수	유효성	**일차 평가변수:** • 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 OS **2차 평가변수:** - 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 PFS, ORR(by BICR) • 다른 PD-L1 발현 수준에서 니볼루맙+이필리무맙+화학요법의 ORR, PFS(by BICR), OS • 니볼루맙+이필리무맙+화학요법 유효성의 잠재적인 예측 바이오마커로서 TMB
	안전성	
	약동학	
통계분석		**<sample size 결정>** 표본 크기는 양측 전체 알파 0.05에서 nivo+ipi+chemo와 화학요법 단독 간 일차 평가변수 OS의 비교에 기초하였다. 사례 수는 화학요법군에 대한 OS의 지수 분포, nivo+ipi+chemo군에 대해 3개월 지연 요법 효과가 있는 구분된 지수 분포를 가정하여 추정되었다. 약 700명의 시험대상자가 nivo+ipi+chemo군 및 화학요법군에 1:1 비율로 무작위배정되었다. 무작위배정된 시험대상자 700명에서 관찰되는 약 402건의 사건(즉, 사망)은 제1종 오류율 0.05(양측)로 위험비(HR) 0.75를 검출할 수 있는 81% 검정력을 제공할 것이다. 평균 HR 0.75는 처음 3개월 동안 가정된 목표 HR 1과 3개월 이후 기간 동안 목표 HR 0.68에

		서 도출되었고, OS 중앙값 33% 증가에 해당하였다(각각, 화학요법 단독에 대해 OS 중앙값 13.93개월, nivo+ipi+chemo에 대해 18.57개월을 가정). **<통계분석>** ***1차 평가변수 분석** nivo+ipi+chemo와 화학요법을 비교하기 위한 OS 분석은 조직학(SQ vs NSQ), 성별(남성 vs 여성) 및 PD-L1 수준(≥ 1% vs < 1% 또는 정량 불가)에 따라 층화된 양측 층화 로그 순위 검정에 기초하였다. 요법군 간(nivo+ipi+chemo vs 화학요법) OS의 층화된 HR 및 해당 양측 96.71% 신뢰구간(CI)은 층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용해 요법군을 단일 공변량으로 하여 추정되었다. 또한, 양측 p값이 OS 분석을 위해 보고되었다. 기술적 목적으로 HR에 대한 양측 95% CI도 제시되었다. ***중간분석** 총 사건의 약 80%(즉, 322건)에서 우월성에 대해 계획된 OS 중간 분석이 한 번 있었다. 중간 및 최종 분석에서 중단 기준은 Lan-DeMets 알파 소비 함수와 O'Brien-Fleming 경계를 사용해 분석 시점에서 실제 OS 사례 수에 기초하였다. 중간 분석이 정확히 322건에서 수행된 경우, OS 우월성을 선언하기 위한 통계적 유의성 측면에서 경계는 **0.024**이다(HR 경계 0.78). 402건 이후 최종 분석에 대한 통계적 유의성 측면에서 우월성을 입증할 경계는 0.042이다(HR 경계 0.82). 2019년 10월 3일 DBL 시점에서 실제 OS 사례 수는 351건이었다(명목 유의 수준 **0.033**). 계획된 중간 분석이 수행되었으며 화학요법 대비 nivo+ipi+chemo에 대한 OS 일차 분석은 사전에 규정된 통계 유의성 경계를 만족하여, 최종 CSR이 2019년 10월 3일 DBL을 기준으로 작성되었다. ***2차 평가변수의 계층 검정 절차** 이 시험의 이차 평가변수(BICR 평가에 따른 PFS 및 ORR)는 전체 실험별 양측 1종 오류율 0.05로 계층 검정 절차를 사용해 평가하였다. BICR에 따른 PFS가 검정되는 첫 번째 이차 목적이었다. BICR에 따른 PFS의 p값이 통계적으로 유의하다면, BICR에 따른 ORR을 검정하고 p값을 제공할 것이었다. PFS의 p값이 통계적으로 유의하지 않다면, BICR에 따른 ORR의 통계적 검정은 이루어지지 않는다. **PFS**: 596건의 사건은 HR 0.75를 1종 오류율 0.05(양측)로 검정하는데 94%의 검정력을 제공한다. HR 0.75는 mPFS를 화학요법군에서 6개월, 시험군에서 8개월로 가정했을 때, mPFS의 33% 증가에 해당한다. OS 중간분석 시점에 PFS 중간분석이 계획되어 있다. 이 PFS에 대한 중간분석은 계층적 방식으로 수행된다. 즉, OS에 대한 비교가 통계적으로 유의하면 PFS 비교가 수행된다. OS 최종 분석시에 596건의 PFS 사건이 예상된다. 중간분석 시점에 596건 중 524건(88%)의 PFS 사건이 예상된다. 만약 중간분석이 정확히 524건 발생 후 수행되면 PFS는 p≤0.034일 때, 88%의 검정력으로 통계적으로 유의하다고 간주된다. 그 경우 PFS의 최종 분석에 대한 1종 오류는 0.041이 될 것이다. ⇨ 데이터베이스 잠금 시점에서 BICR에 따른 PFS의 실제 사례 수는 481례였으므로, O'Brien 및 Fleming 조정 alpha = **0.0252**가 적용되었다. **ORR**: BICR에 따른 ORR의 유의 수준은 양측 알파=0.05 의 균등한 Bonferroni 분할로서 α=0.025로 사전에 규정되었다.
결과(도표화	인구학적정보	**시험 대상자 수**: 계획 700명, 무작위배정 719명 **인구통계학 및 질병 특성**

자료 등)		모든 무작위배정 시험대상자에서 베이스라인 인구통계 및 질병 특징은 nivo+ipi+chemo군 및 화학요법 군 간에 균형이 맞았으며, 일차치료 재발성 또는 전이성 NSCLC 집단을 대표하였다. **Table 5.1-1: Subject Disposition - All Enrolled, Randomized, and Treated Subjects** SUBJECTS ENROLLED: 1150 SUBJECTS RANDOMIZED: 361 / 358 / 719 SUBJECTS TREATED[a]: 358 (99.2) / 349 (97.5) / 707 (98.3) SUBJECTS NOT TREATED[a]: 3 (0.8) / 9 (2.5) / 12 (1.7) REASON FOR NOT TREATED[a] ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG: 1 (0.3) / 0 / 1 (0.1) SUBJECT WITHDREW CONSENT: 1 (0.3) / 3 (0.8) / 4 (0.6) SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA: 1 (0.3) / 4 (1.1) / 5 (0.7) OTHER: 0 / 2 (0.6) / 2 (0.3) ONGOING IN THE TREATMENT PERIOD[b]: 105 (29.3) / 43 (12.3) / 148 (20.9) COMPLETING THE TREATMENT PERIOD[b,c]: 16 (4.5) / 103 (29.5) / 119 (16.8) NOT COMPLETING THE TREATMENT PERIOD[b]: 237 (66.2) / 203 (58.2) / 440 (62.2) REASON FOR NOT COMPLETING THE TREATMENT PERIOD[b] DISEASE PROGRESSION: 150 (41.9) / 142 (40.7) / 292 (41.3) STUDY DRUG TOXICITY: 53 (14.8) / 21 (6.0) / 74 (10.5) DEATH: 2 (0.6) / 1 (0.3) / 3 (0.4) ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG: 24 (6.7) / 23 (6.6) / 47 (6.6) SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT: 1 (0.3) / 6 (1.7) / 7 (1.0) SUBJECT WITHDREW CONSENT: 3 (0.8) / 4 (1.1) / 7 (1.0) LOST TO FOLLOW-UP: 0 / 1 (0.3) / 1 (0.1) OTHER: 4 (1.1) / 5 (1.4) / 9 (1.3) **Table 5.3.1-1: Key Baseline Characteristics in All Randomized Subjects** |	Nivo+Ipi+Chemo (N = 361)	Chemo (N = 358)	Total (N = 719)
---	---	---	---
Tumor Histology (n, %)			
SQ Carcinoma	113 (31.3)	111 (31.0)	224 (31.2)
NSQ Carcinoma	248 (68.7)	247 (69.0)	495 (68.8)
Smoking Status (n, %)			
Current/Former	315 (87.3)	305 (85.2)	620 (86.2)
Never smoker	46 (12.7)	53 (14.8)	99 (13.8)
PD-L1 Level (n, %)			
Quantifiable			
< 1%	135 (37.4)	129 (36.0)	264 (36.7)
≥ 1%	203 (56.2)	203 (56.7)	406 (56.5)
1 - 49%	127 (35.2)	106 (29.6)	233 (32.4)
≥ 50%	76 (21.1)	97 (27.1)	173 (24.1)
Not Quantifiable	21 (5.8)	25 (7.0)	46 (6.4)
Not Reported	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	 -719명 중, 668명 stage IV, 51명은 recurrent to metastatic disease • 36 subjects had distant metastases to extra thoracic organs, contralateral lung, or pleural nodule reported by the investigator; • 15 subjects did not have distant metastases reported by the investigator and therefore, may have had locally advanced disease with recurrence.
	유효성	*※ OS 최소 F/U 기간 8.1개월, Median F/U 10.35개월(시험군)*

Table 7.1-1: Results of the Statistical Testing Hierarchy

	p-Value Threshold	Actual p-Value	Met the Threshold
Primary Objective:			
Compare OS of nivo+ipi+chemo to chemotherapy (2-sided type I error rate = 0.0329 for the interim analysis)	< 0.0329	0.0006	Yes
Secondary Objectives:			
1. Compare PFS per BICR of nivo+ipi+chemo to chemotherapy (2-sided type I error rate = 0.0252 for the interim analysis)	< 0.0252	0.0001	Yes
2. Compare ORR per BICR of nivo+ipi+chemo to chemotherapy (2-sided type I error rate = 0.025 for the interim analysis)	< 0.025	0.0003	Yes

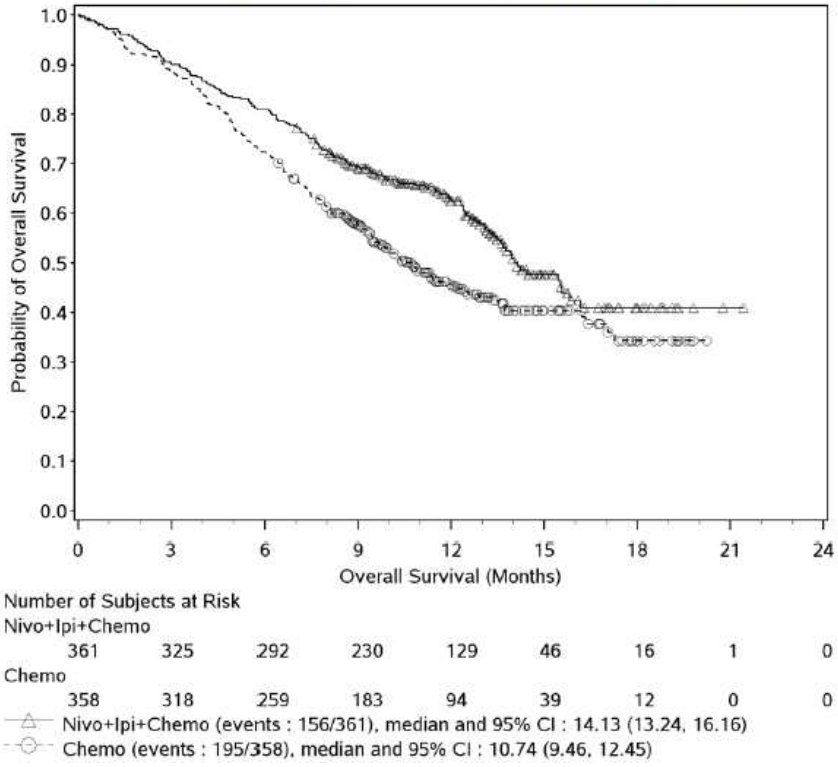
(1) 1차 유효성 평가변수

- Nivo+ipi+chemo는 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였다: HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0006.
  - OS 중앙값(95% CI)은 nivo+ipi+chemo vs 화학요법에서 각각 14.13 (13.24, 16.16) vs 10.74 (9.46, 12.45)개월이었다.
  - 6개월 OS 비율은 nivo+ipi+chemo 및 화학요법에서 각각 80.9% 및 72.3%였다.

Table 7.1-2: Summary of Efficacy - All Randomized Subjects

	Nivo + Ipi + Chemo N = 361	Chemotherapy N = 358
OS		
Events, n (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
Median OS (95% CI), mo.[a]	14.13 (13.24, 16.16)	10.74 (9.46, 12.45)
HR (96.71% CI)[b]	0.69 (0.55, 0.87); p = 0.0006[c]	
HR (95% CI)[b]	0.69 (0.56, 0.86)	
6-month OS Rates (95% CI), %[a]	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)

Figure 7.2-1: Kaplan Meier Plot of Overall Survival - All Randomized Subjects



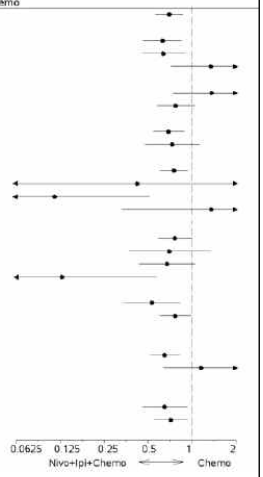
● 하위군 분석

대부분의 하위군에서 OS HR은 화학요법보다 nivo+ipi+chemo에 유리하였다.

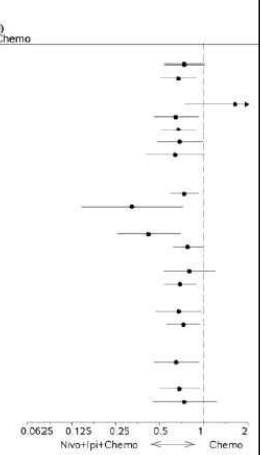
- 조직학(SQ HR = 0.65 [95% CI: 0.46, 0.93] 및 NSQ HR = 0.72 [95% CI: 0.55, 0.93]).
- PD-L1 상태(PD-L1 ≥ 1% HR = 0.67 [95% CI: 0.51, 0.89] 및 PD-L1 < 1% HR = 0.65 [95% CI: 0.46, 0.92]).

Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Overall Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects

	N	Nivo+Ipi+Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo+Ipi+Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo
Overall	719	156 (361)	14.13 (13.24, 16.16)	195 (358)	10.74 (9.46, 12.45)	0.70 (0.57, 0.86)
Age Categorization						
<65	354	74 (176)	13.96 (12.62, N.A.)	100 (178)	10.25 (8.80, 13.73)	0.63 (0.46, 0.85)
>=65 and <75	295	56 (148)	15.80 (14.23, N.A.)	78 (147)	11.86 (9.03, 16.23)	0.64 (0.45, 0.90)
>=75 and <85	68	26 (37)	8.51 (5.59, 13.34)	16 (31)	10.91 (4.96, N.A.)	1.35 (0.72, 2.51)
>=85	2	0 (0)	N.A.	1 (2)	N.A. (5.75, N.A.)	N.A.
>=75	70	26 (37)	8.51 (5.59, 13.34)	17 (33)	10.91 (5.75, N.A.)	1.36 (0.74, 2.52)
>=65	365	82 (185)	14.46 (13.11, N.A.)	95 (180)	11.50 (9.49, 13.54)	0.77 (0.58, 1.04)
Sex						
Male	504	119 (252)	13.77 (12.45, 15.44)	150 (252)	9.69 (8.15, 11.37)	0.69 (0.54, 0.88)
Female	215	37 (109)	15.80 (13.11, N.A.)	45 (106)	N.A. (10.87, N.A.)	0.73 (0.47, 1.13)
Race						
White	638	149 (322)	13.93 (12.91, 15.57)	174 (316)	10.58 (9.43, 12.55)	0.75 (0.61, 0.94)
Black or African American	9	1 (5)	N.A. (2.96, N.A.)	2 (4)	N.A. (6.21, N.A.)	0.42 (0.04, 4.66)
Asian	60	3 (30)	15.44 (11.93, N.A.)	13 (30)	12.22 (7.33, N.A.)	0.11 (0.03, 0.51)
Other	12	3 (4)	3.79 (3.58, N.A.)	6 (8)	4.96 (1.48, N.A.)	1.36 (0.33, 5.61)
Region						
Europe	425	101 (212)	13.93 (12.75, 16.16)	116 (213)	10.58 (9.26, 13.73)	0.76 (0.58, 1.00)
North America	64	19 (36)	13.24 (7.43, N.A.)	18 (28)	8.90 (4.96, N.A.)	0.70 (0.37, 1.34)
Rest of The World	172	33 (85)	N.A. (10.25, N.A.)	48 (87)	10.78 (8.77, 12.45)	0.68 (0.43, 1.05)
Asia	58	3 (28)	15.44 (11.93, 15.44)	13 (30)	12.22 (7.33, N.A.)	0.13 (0.03, 0.57)
Baseline ECOG PS						
0	225	32 (113)	N.A. (15.44, N.A.)	50 (112)	13.31 (10.78, N.A.)	0.53 (0.34, 0.83)
>=1	492	123 (247)	13.11 (11.93, 14.03)	144 (245)	9.46 (7.98, 11.01)	0.77 (0.60, 0.98)
Not Reported	2	1 (1)	9.03 (N.A., N.A.)	1 (1)	4.01 (N.A., N.A.)	
Smoking Status						
Current/Former	620	134 (315)	14.13 (13.34, 16.16)	173 (305)	10.02 (8.97, 12.06)	0.65 (0.52, 0.82)
Never Smoked	99	22 (46)	11.99 (8.02, N.A.)	22 (53)	12.55 (9.46, N.A.)	1.15 (0.64, 2.08)
Unknown	0	0 (0)	N.A.	0 (0)	N.A.	
Histology - per IRT						
Squamous	227	56 (115)	13.67 (12.39, 15.57)	69 (112)	8.97 (7.16, 12.22)	0.65 (0.46, 0.93)
Non-Squamous	492	100 (246)	15.80 (13.08, N.A.)	126 (246)	11.40 (9.69, 16.33)	0.72 (0.55, 0.93)



	N	Nivo+Ipi+Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo+Ipi+Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo
PD-L1 Status - per IRT						
<1%/Not Quantifiable	311	69 (157)	13.77 (12.32, 16.16)	84 (154)	11.01 (8.57, 16.23)	0.74 (0.54, 1.02)
>=1%	408	87 (204)	14.23 (13.08, N.A.)	111 (204)	10.58 (9.43, 12.91)	0.67 (0.51, 0.89)
PD-L1 Subgroups						
Not Quantifiable	46	14 (21)	10.84 (7.16, 15.57)	12 (25)	17.05 (8.64, N.A.)	1.64 (0.74, 3.63)
<1%	264	55 (135)	14.03 (13.24, N.A.)	72 (129)	9.95 (7.69, 13.73)	0.65 (0.46, 0.92)
>=1%	406	87 (203)	14.23 (13.08, N.A.)	111 (203)	10.58 (9.36, 12.55)	0.67 (0.51, 0.89)
1-49%	233	58 (127)	14.46 (12.45, N.A.)	61 (106)	10.25 (8.57, 12.22)	0.69 (0.48, 0.98)
>=50%	173	29 (76)	14.13 (12.39, N.A.)	50 (97)	11.86 (9.26, N.A.)	0.64 (0.41, 1.02)
Not Reported	3	0 (2)	N.A.	0 (1)	N.A.	
Disease Stage						
Stage IV	668	145 (330)	14.03 (13.11, 16.16)	181 (338)	10.87 (9.46, 13.31)	0.74 (0.59, 0.92)
Recurrent to Metastatic Disease	51	11 (31)	15.57 (12.45, N.A.)	14 (20)	9.05 (6.60, 12.91)	0.32 (0.15, 0.72)
CNS Metastasis						
Yes	121	25 (63)	13.63 (12.32, N.A.)	41 (58)	7.36 (4.99, 10.02)	0.42 (0.26, 0.69)
No	598	131 (298)	14.03 (13.24, 16.16)	154 (300)	11.37 (9.79, 13.73)	0.78 (0.62, 0.98)
Liver Metastasis						
Yes	155	40 (68)	9.89 (7.43, 13.77)	57 (87)	8.02 (6.60, 10.02)	0.80 (0.53, 1.20)
No	564	116 (293)	15.54 (13.67, N.A.)	138 (271)	11.86 (10.25, 16.23)	0.69 (0.54, 0.88)
Bone Metastasis						
Yes	206	51 (96)	11.93 (8.61, 15.80)	72 (110)	8.02 (6.60, 9.46)	0.67 (0.47, 0.97)
No	513	105 (265)	15.44 (13.34, N.A.)	123 (248)	12.06 (10.35, 17.05)	0.73 (0.56, 0.95)
Actual Investigator's Choice Therapy						
Carboplatin/Cisplatin/Pemetrexed	7	1 (1)	4.34 (N.A., N.A.)	4 (6)	10.02 (1.48, N.A.)	
Carboplatin/Paclitaxel	224	55 (114)	13.67 (12.39, 15.57)	67 (110)	8.97 (7.16, 12.22)	0.65 (0.45, 0.93)
Carboplatin/Paclitaxel/Pemetrexed	2	0 (1)	N.A.	1 (1)	10.25 (N.A., N.A.)	
Carboplatin/Pemetrexed	331	68 (168)	15.80 (13.24, N.A.)	86 (163)	10.74 (9.13, 16.33)	0.68 (0.50, 0.94)
Cisplatin/Pemetrexed	142	28 (73)	N.A. (12.32, N.A.)	33 (69)	12.55 (9.46, N.A.)	0.74 (0.45, 1.22)
Paclitaxel/Pemetrexed	1	1 (1)	6.24 (N.A., N.A.)	0 (0)	N.A.	
Not Reported	12	3 (3)	1.74 (0.03, 9.03)	4 (9)	N.A. (1.58, N.A.)	



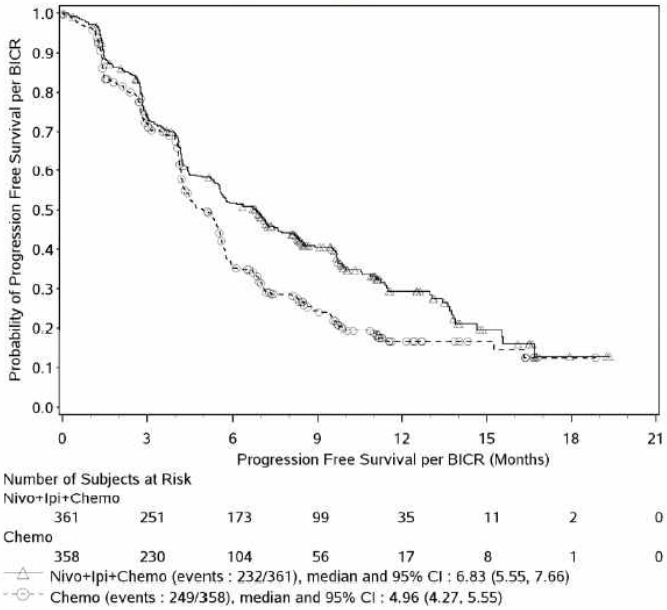
HR is not computed for subsets (except age, race, region, and sex) category with less than 10 subjects per treatment group.

(2) 2차 유효성 평가변수

- **PFS**: Nivo+ipi+chemo는 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 BICR에 따른 PFS(일차 정의) 개선을 입증하였다. mPFS 6.83 개월 vs. 4.96 개월: HR = 0.70 (97.48% CI: 0.57, 0.86); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0001.
  - 6개월 PFS 비율은 nivo+ipi+chemo 및 화학요법에서 각각 51.7% 및 35.9%였다.
  - PFS K-M 곡선은 4개월에 분리되기 시작
  - 대부분의 하위군에서 PFS HR은 화학요법보다 nivo+ipi+chemo에 유리하였다.
    - SQ HR = 0.57 [95% CI: 0.42, 0.79] 및 NSQ HR = 0.78 [95% CI: 0.63, 0.97]).
    - PD-L1 ≥ 1% HR = 0.67 [95% CI: 0.53, 0.85] 및 PD-L1 < 1% HR = 0.77 [95% CI: 0.57, 1.03]).

	Nivo + Ipi + Chemo N = 361	Chemotherapy N = 358
PFS per BICR (1° Definition)		
Events, n (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
Median PFS (95% CI), mo. [a]	6.83 (5.55, 7.66)	4.96 (4.27, 5.55)
HR (97.48% CI)[b]	0.70 (0.57, 0.86); p = 0.0001[c]	
HR (95% CI)[b]	0.70 (0.58, 0.84)	
6-month PFS Rates (95% CI), % [a]	51.7 (46.2, 56.8)	35.9 (30.5, 41.3)

Figure 7.3-1: **Kaplan Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR, Primary Definition - All Randomized Subjects**



- **ORR**: Nivo+ipi+chemo는 화학요법에 비해 통계적으로 유의한 BICR에 따른 ORR 개선을 입증하였다: 37.7% (95% CI: 32.7, 42.9) vs 25.1% (95% CI: 20.7, 30.0) 층화된 CMH 검정 p 값 = 0.0003.

	Nivo + Ipi + Chemo N = 361	Chemotherapy N = 358
ORR per BICR (CR + PR)		
N responders (%)	136 (37.7)	90 (25.1)
95% CI[d]	32.7, 42.9	20.7, 30.0
Difference of ORR (97.5% CI), %	12.4 (4.8, 20.0); p = 0.0003[e]	
Confirmed BOR per BICR, n (%)		
CR	7 (1.9)	3 (0.8)
PR	129 (35.7)	87 (24.3)
SD	166 (46.0)	184 (51.4)
PD	32 (8.9)	45 (12.6)
UTD	24 (6.6)	30 (8.4)
NR	3 (0.8)	9 (2.5)

- **DOR**: DoR 중앙값은 nivo+ipi+chemo에서 화학요법보다 길었으며 CI 중복이 없었다: 각각 10.02 (95% CI: 8.21, 13.01) vs 5.09 (95% CI: 4.34, 7.00)개월

	Nivo + Ipi + Chemo N = 361	Chemotherapy N = 358
DoR per BICR		
N events/N responders (%)	57/136 (41.9)	54/90 (60.0)
Median (95% CI), mo.[a]	10.02 (8.21, 13.01)	5.09 (4.34, 7.00)
Min, Max, mo.	1.0+, 16.5+	1.4+, 15.2+
% of subjects with DoR (95% CI) ≥ 6 months [f]	74 (66, 81)	41 (30, 52)

※ PD-L1 발현에 따른 유효성

Table 7.6-1: Efficacy of Nivolumab + Ipilimumab + Chemotherapy vs Chemotherapy by Baseline PD-L1 Levels - All Randomized Subjects

	PD-L1 < 1%		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 1-49%		PD-L1 ≥ 50%	
	Nivo+Ipi+ Chemo N = 135	Chemo N = 129	Nivo+Ipi+ Chemo N = 203	Chemo N = 203	Nivo+Ipi+ Chemo N = 127	Chemo N = 106	Nivo+Ipi+ Chemo N = 76	Chemo N = 97
OS								
HR (95% CI)[b]	0.65 (0.46, 0.92)		0.67 (0.51, 0.89)		0.69 (0.48, 0.98)		0.64 (0.41, 1.02)	
Events, n (%)	55 (40.7)	72 (55.8)	87 (42.9)	111 (54.7)	58 (45.7)	61 (57.5)	29 (38.2)	50 (51.5)
Median OS, mo.[a] (95% CI)	14.03 (13.24, NA)	9.95 (7.69, 13.73)	14.23 (13.08, NA)	10.58 (9.36, 12.55)	14.46 (12.45, NA)	10.25 (8.67, 12.22)	14.13 (12.39, NA)	11.86 (9.26, NA)
PFS per BICR (1° Definition)								
HR (95% CI)[b]	0.77 (0.57, 1.03)		0.67 (0.53, 0.85)		0.71 (0.52, 0.97)		0.59 (0.40, 0.86)	
Events, n (%)	85 (63.0)	92 (71.3)	130 (64.0)	140 (69.0)	87 (68.5)	72 (67.9)	43 (56.6)	68 (70.1)
Median PFS, mo.[a] (95% CI)	5.82 (4.40, 7.26)	4.86 (4.17, 5.65)	7.03 (5.55, 8.51)	4.70 (4.24, 5.55)	6.74 (5.39, 8.51)	5.29 (4.24, 5.68)	8.28 (4.47, 11.50)	4.27 (4.14, 5.45)
ORR per BICR (CR + PR)								
ORR (95% CI), %[c]	31.1 (23.4, 39.6)	20.9 (14.3, 29.0)	41.9 (35.0, 49.0)	27.6 (21.6, 34.3)	37.8 (29.3, 46.8)	24.5 (16.7, 33.8)	48.7 (37.0, 60.4)	30.9 (21.9, 41.1)
Unweighted ORR difference (95% CI), %	10.2 (-0.4, 20.5)		14.3 (5.0, 23.2)		13.3 (1.3, 24.5)		17.8 (3.1, 31.6)	

안전성

<노출>

In this study, the proportion of subjects who received ¤ 90% of the planned dose intensity was as follows:

- Nivo+ipi+chemo arm: 79.1% for nivolumab, 85.2% for ipilimumab, 78.4% for cisplatin, 72.2% for carboplatin, 70.7% for paclitaxel, and 78.7% for pemetrexed
- Chemotherapy arm: 81.3% for cisplatin, 75.7% for carboplatin, 70.3% for paclitaxel, and 73.2% for pemetrexed

<안전성 프로파일>

단독요법 또는 병용요법으로 각 제제와 비교해 nivo+ipi+chemo에서 새로운 안전성 실마리 정보 또는 독성이 파악되지 않았다. 제한된 화학요법 주기와 일치하게 전형적으로 화학요법과 관련된 몇몇 독성(빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, 말초 신경병증, 범혈구감소증)은 nivo+ipi+chemo군에서 chemo군보다 덜 빈번하게 보고되었다.

Table 6: Summary of Safety - All Treated Subjects

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivo + Ipi + Chemo (N = 358)		Chemotherapy (N = 349)	
Deaths	153 (42.7)		191 (54.7)	
Primary Reason for Death				
Disease	124 (34.6)		163 (46.7)	
Study Drug Toxicity [a]	7 (2.0)		6 (1.7)	
Unknown	5 (1.4)		4 (1.1)	
Other [b]	17 (4.7)		17 (4.9)	
Not Reported	0		1 (0.3)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	203 (56.7)	157 (43.9)	144 (41.3)	111 (31.8)
Drug-related SAEs	104 (29.1)	90 (25.1)	61 (17.5)	51 (14.6)
All-causality AEs leading to DC	100 (27.9)	77 (21.5)	59 (16.9)	38 (10.9)
Drug-Related AEs leading to DC	68 (19.0)	54 (15.1)	26 (7.4)	14 (4.0)
All-causality AEs	355 (99.2)	228 (63.7)	341 (97.7)	184 (52.7)
Drug-related AEs	322 (89.9)	159 (44.4)	304 (87.1)	129 (37.0)
≥ 15% of Subjects in Any Treatment Group				
Nausea	94 (26.3)	5 (1.4)	126 (36.1)	3 (0.9)
Anemia	80 (22.3)	20 (5.6)	130 (37.2)	48 (13.8)
Asthenia	73 (20.4)	3 (0.8)	61 (17.5)	8 (2.3)
Diarrhea	73 (20.4)	14 (3.9)	42 (12.0)	4 (1.1)
Pruritus	66 (18.4)	3 (0.8)	4 (1.1)	0
Rash	64 (17.9)	5 (1.4)	10 (2.9)	0
Fatigue	59 (16.5)	8 (2.2)	37 (10.6)	2 (0.6)
Decreased Appetite	56 (15.6)	4 (1.1)	53 (15.2)	4 (1.1)
Neutropenia	35 (9.8)	22 (6.1)	58 (16.6)	31 (8.9)

(1) 일반 이상반응

- 시험약 독성에 기인한 사망 빈도는 nivo+ipi+chemo군과 화학요법군 간에 비슷하였다.
- 모든 인과관계 및 약물 관련 AE의 전체 빈도는 두 군 간 비슷하였지만, 3~4등급 AE (모든 인과관계 및 약물 관련)의 빈도는 nivo+ipi+chemo군에서 화학요법군에 비해 높았다.
- 모든 인과관계 및 약물 관련 SAE 및 중단을 야기한 AE의 빈도는 nivo+ipi+chemo군에서 화학요법군보다 높았다.
  - 임상시험계획서에 따라 니볼루맙+이필리무맙은 질병 진행이나 독성이 없는 상태에서 최대 24개월 동안 투여되었으나, 화학요법은 nivo+ipi+chemo군에서 2주기 또는 화학요법군에서 4주기로 제한되었다(NSQ NSCLC에서 유지요법 페메트렉시드 선택 가능).
- 나이, 성별, 인종 및 지리적 지역의 하위군 중 nivo+ipi+chemo의 안전성 프로필은 일반적으로 전체 nivo+ipi+chemo 투여 집단과 비슷하였다.
- 실험실 비정상(혈액학, 간 검사, 신장 기능 검사 및 전해질)의 등급 및 빈도는 일반적으로 nivo+ipi+chemo군 및 화학요법군에서 일치하였다. 하지만, 3등급 헤모글로빈 수치 감소는 화학요법군에서 더 흔했고(16.4% vs 9.2%) 3등급 아밀라아제 수치 상승(7.2% vs 0.6%) 및 리파아제 수치 상승(10.0% vs 2.2%)은 nivo+ipi+chemo군에서 더 흔했다.

(2) 선택 이상반응

- 예상대로, 선정된 AE, IMAE 및 OESI는 nivo+ipi+chemo에서 화학요법보다 자주 발생하였다. 대부분의 선정된 AE 및 IMAE는 1~2등급이었다. 단, 몇몇 IMAE 범주(간염, 뇌하수체염, 설사/대장염 및 간질성 폐렴)에서는 더 많은 IMAE가 3~4등급이었다.
- 중증(3~4등급) 사례를 포함해 선정된 AE 및 IMAE는 수립된 알고리즘을 사용해 관리할 수 있었다. 내분비 사례를 제외하고 nivo+ipi+chemo 투여에서 대부분의 약물 관련 선정

		된 AE 및 대부분의 IMAE는 DBL 시점에 해결되었다. 해결까지 시간의 중앙값은 선정된 AE에서 0.14 ~9.43주이고 IMAE에서 0.14~9.14주였다. 몇몇의 선정된 내분비 AE 및 내분비 IMAE는 호르몬 대체 요법이 지속적으로 필요했기 때문에 해소되었다고 간주되지 않았다. **<면역원성>** • nivo+ipi+chemo군에서 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 308명 중, 19명(6.2%)이 베이스라인 시 니볼루맙 ADA 양성이었으며, 104명(33.8%)이 요법 시작 후 니볼루맙 ADA 양성이었다. - 1명(0.3%)이 일관적으로 양성으로 간주되었고, 8명(2.6%)이 중화 ADA 양성이었다. • Nivo+ipi+chemo군에서 이필리무맙 ADA 평가 가능 시험대상자 305명 중, 9명(3.0%)이 베이스라인 시 이필리무맙 ADA 양성이었으며, 23명(7.5%)이 요법 시작 후 이필리무맙 ADA 양성이었다. - 지속적 양성으로 간주된 시험대상자는 없었으며 5명(1.6%)이 중화 ADA 양성이었다. • 전체적으로 니볼루맙 또는 이필리무맙 면역원성(nivo+ipi+chemo에서)은 이러한 요법의 안전성이나 유효성에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다.
결론		CA2099LA의 사전에 규정된 중간 분석에서(최소 추적관찰 기간이 OS에 대해 8.1개월, 다른 모든 데이터에 대해 6.5개월) 전이성 또는 재발성 NSCLC 시험대상자(감작 EGFR 돌연변이나 알려져 있는 ALK 게놈 종양 변이 없음)의 일차 치료로 니볼루맙(360 mg Q3W) + 이필리무맙(1 mg/kg Q6W) + 화학요법 2주기는 PD-L1 상태나 조직학과 무관하게 화학요법 4주기와 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS, PFS 및 ORR 개선을 입증하였다. Nivo+ipi+chemo는 화학요법 단독보다 지속적인 반응을 보였다. Nivo+ipi+chemo 병용 요법의 안전성 프로필은 관리 가능하였다.
검토의견		1. 최종 보고서가 제출되었음 2. 미국 TOC 제출 3. EGFR 돌연변이 또는 ALK 전위가 있는 시험대상자 제외: 해당 환자는 표적요법이 1차 표준요법이므로 제외 타당함 4. 진행성 NSCLC 1차 치료는 조직학적 특이성을 보이며 백금 기반 이중 화학요법이 사용됨 페메트렉시드는 4주기의 1차 화학요법 이후에 질병이 진행하지 않은 NSQ에서 유지요법으로도 허가됨. 따라서 대조약으로 NSQ에서 페메트렉시드+백금(±페메트렉시드 유지요법), SQ에서 파클리탁셀+백금의 선정은 타당함 5. 일차 평가변수: 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 14.13개월 vs. 10.74개월: HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0006로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0329 만족 6. 대부분의 하위군 전반에서 일관적인 OS 결과가 관찰되었음. 단, never smoker는 OS, PFS 에서 화학요법이 더 유리하게 나타났음. PD-L1 발현 정도(1-19%, 1-49%, 20-49%)에 따른 의미있는 차이는 없어 보임 7. 2차 평가변수: 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 mPFS, ORR 개선을 나타냈고, DOR이 수치상 더 길게 나타났음. - mPFS: 6.83 개월(5.55, 7.66) vs 4.96 개월(4.27, 5.55)

	6개월 PFS 비율 51.7% vs 35.9% - ORR: 37.7% (95% CI: 32.7, 42.9) vs 25.1% (95% CI: 20.7, 30.0) - DOR: 10.02 (95% CI: 8.21, 13.01) vs 5.09 (95% CI: 4.34, 7.00)개월 8. 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법에서 확인된 새로운 안전성 우려는 없었으나, 약물 관련 AE로 인해 투여를 중단한 비율은 화학요법 단독보다 더 높았음(19.0% vs. 7.4%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 요약표 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 요약표 참조

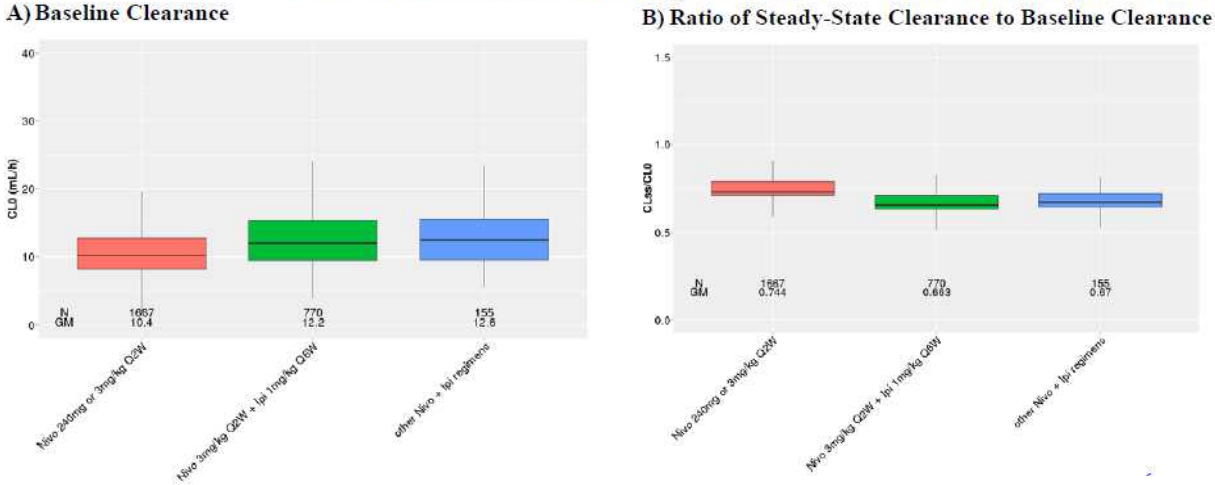
6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

[CA209227]

- PPK 보고서

- **니볼루맙 PPK** 분석 데이터세트는 니볼루맙 단독요법이나 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법을 받은 NSCLC, 흑색종 및 기타 종양 유형(RCC, CRC, 전립선암, HCC 및 비인두암) 시험대상자 2,899명에서 얻은 니볼루맙 농도 값 12,457개를 포함하였다.
  니볼루맙 CL은 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W 투여 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법을 투여 받은 시험대상자보다 높았다. 하지만, 그 차이 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않았다(< 20%). 니볼루맙 단독요법 투여 중 CL 감소가 적었다.
  니볼루맙 CL은 일차치료 NSCLC 시험 CA209227 파트 1에서 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자와 < 1% 시험대상자 간에 비슷하였다.
  또한, 니볼루맙 CL은 시험 CA209227 파트 1에서 ADA 음성 시험대상자에 비해 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 높았다(기하 평균 ~17%). 이 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않았다(< 20%). 또한, 니볼루맙 CL은 아시아 및 비아시아 집단 간에 비슷하다.

Figure 3.1.2.3-1: Distribution of Nivolumab Baseline Clearance and Ratio of Steady-State Clearance to Baseline Clearance by Select Dosing Regimens of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab



- **ADA**

- CA209227 파트 1에서 니볼루맙 3 mg/kg Q2W와 이필리무맙 1 mg/kg Q6W 투여 후 니볼루맙 ADA 발생률은 36.7%였다(PD-L1 ≥1% 시험대상자에서 38.0%이고 PD-L1 < 1% 시험대상자에서 33.8%).

니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W 투여 후 이필리무맙 ADA 발생률은 8.5%였다(PD-L1 ≥ 1% 및 PD-L1 < 1% 시험대상자에서 각각 9.1% 및 7.1%)(CA209227 파트 1 최종 CSR의 Table S.7.10.1 참조). SCP, 모듈 2.7,2의 4항을 참조한다. 시험 CA209227 파트 1에서 니볼루맙 및 이필리무맙 ADA 발생률은 일차치료 NSCLC에서 니볼루맙 3 mg/kg(또는 240 mg) Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W의 다른 시험(CA209012 코호트 Q, CA209568 파트 1, CA209817 코호트 A)과 비슷하였다. CA209227 파트 1에서 니볼루맙 또는 이필리무맙 ADA가 시험한 요법의 유효성에 미치는 명백한 영향이 없었으며, 니볼루맙 또는 이필리무맙 ADA의 존재는 과민반응 및/또는 주입 관련 반응의 선정된 AE 발생과 관련된다고 나타나지 않았다.

- ✓ 중화 ADA 양성 시험대상자의 ORR은 니볼루맙 및 이필리무맙(B + D군)에서 57.0%(4/7). 니볼루맙 및 이필리무맙에서 관찰된 전체 ORR(33.1%[193/583])
- ✓ 이필리무맙 ADA 음성 시험대상자의 10/299명(3.3%)과 이필리무맙 ADA 양성 시험대상자의 4/30명(13.3%)이 과민반응/주입 반응의 선정된 AE를 경험. 과민반응/주입 반응을 보인 시험대상자 비율은 이필리무맙 ADA 양성 시험대상자에서 더 높았으나, 이러한 과민반응/주입 반응 대부분은 1~2등급이었으며 모든 사례가 해소됨

[CA2099LA]

- PPK 보고서

- **니볼루맙 PPK** 분석 데이터세트는 시험 CA209568 파트 2 및 CA2099LA에서 nivo+ipi+chemo를 투여받은 시험대상자와 니볼루맙 단독요법, nivo+ipi 또는 nivo+chemo를 받은 NSCLC 및 기타 종양 유형(흑색종, RCC, CRC, 전립선암, HCC, 비인두암종) 시험대상자 4,280명에서 얻은 니볼루맙 농도값 16,348개를 포함하였다. 이전에 치료되지 않은 NSCLC 시험대상자에서 니볼루맙 PK는 시간 가변적인 CL을 보이는 선형 2구획 모델로 잘 설명되었다. 니볼루맙 CL은 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 화학요법 2주기 투여 시험대상자에서 니볼루맙 단독요법 투여 시험대상자에 비해 9.6% 낮았지만, 그 차이의 정도는 임상적으로 관련된다고 여겨지지 않았다. 니볼루맙 CL은 시험 CA2099LA에서 ADA 음성 시험대상자보다 ADA-양성 시험대상자에서 ~29% 높았다. 하지만, ADA-양성 시험대상자에서 니볼루맙 제거율 증가가 유효성 또는 안전성에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났다.

- ADA

- CA2099LA에서 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 백금 이중 화학요법 2주기 투여 후 니볼루맙 ADA 발생률은 33.8%였으며, 이필리무맙 ADA 발생률은 7.5%였다. 총 8명(2.6%)이 니볼루맙 중화 양성이었으며, 5명(1.6%)이 이필리무맙 중화 양성이었다.
- CA2099LA에서, 니볼루맙 및 이필리무맙 면역원성의 발생은 nivo+ipi+chemo 요법의 유효성 또는 안전성에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다. 니볼루맙 ADA 또는 중화 항체가 nivo+ipi+chemo 유효성(PFS, 시험자에 따른 BOR, OS)에 미치는 영향을 제시하는 명백한 추세가 없었다. ADA에 대해 평가 가능한 nivo+ipi+chemo 투여 시험대상자 중, 니볼루맙 ADA 음성 시험대상자16명(7.8%), 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자 5명(4.8%), 이필리무맙 ADA 음성 시험대상자 20명(7.1%), 이필리무맙 ADA 양성 시험대상자 2명(8.7%)이 과민반응/주입 반응의 AE를 경험하였다. 니볼루맙 또는 이필리무맙 ADA의 존재는 과민반응/주입 반응의 AE 발생과 관련된다고 나타나지 않았다.
- Nivo+ipi+chemo 요법에서 니볼루맙 및 이필리무맙 면역원성 발생률은 일차 치료 NSCLC에서 니볼루맙과 이필리무맙을 병용한 이전 보고와 일치하였다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[1] CA209227에서 니볼루맙 + 이필리무맙의 유효성

- 파트 1a의 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자에서 화학요법 대비 니볼루맙 및 이필리무맙의 OS 비교가 공동 일차 목적이었다. CA209227 파트 1a에서 무작위배정된 모든 PD-L1 발현(≥ 1%) 종양 시험대상자에서: 니볼루맙 및 이필리무맙은 화학요법에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였다: HR = 0.79(97.72% CI: 0.65, 0.96); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0066. OS 유익성은 지속적이어서 니볼루맙 및 이필리무맙 그리고 화학요법의 2년 OS 비율이 40.0% vs 32.8%이고 30개월 OS 비율이 35.5% vs 26.5%였다. 화학요법 대비 니볼루맙 및 이필리무맙의 유효성 결과는 조직학을 포함해 대부분의 하위군에서 일관적이었다: SQ(HR = 0.69; 97.5% CI: 0.50, 0.96) 및 NSQ(HR = 0.85; 97.5% CI: 0.67, 1.08).
  - OS의 결과는 PFS, ORR, DoR 등의 다른 유효성 척도로 뒷받침되었다(Table 4.1-1, Figure 4.1-2 및 Figure 4.1-3). 니볼루맙 및 이필리무맙에 대한 반응은 화학요법보다 심도있고 상당히 지속적이었으며 완전반응(CR) 비율은 니볼루맙 및 이필리무맙군 그리고 화학요법군에서 각각 5.8% vs 1.8%였다. 무작위배정된 시험대상자 중 종양 부담 절감이 ≥50%인 모든 시험대상자 비율은 27.5% vs 15.4%이고 종양 부담 절감이 ≥80%인 시험대상자 비율은 12.1% vs 3.0%이며, DoR 중앙값은 각각 23.16 vs 6.24개월이었다.
- CA209227 파트 1a, CA209568 파트 1 및 CA209817 코호트 A 전반에서 종양 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자에서 니볼루맙 + 이필리무맙 유효성 비교
  - 2개의 대규모 보조 단일군 시험(CA209568 파트 1 및 CA209817 코호트 A)에서 니볼루맙 및 이필리무맙 투여는 CA209227 파트 1a에서 관찰된 유효성 결과와 일치하며 PD-L1 ≥1%의 NSCLC 시험대상자에서 일차치료 니볼루맙 및 이필리무맙 요법의 유익성을 뒷받침하는 유효성 결과를 보였다.

[2] CA2099LA에서 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법의 유효성

- 모든 무작위배정 시험대상자 중, 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS(일차 평가변수) 개선이 nivo+ipi+chemo에서 화학요법에 비해 관찰되었다
  : HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); 층화 로그 순위 검정 p값 = 0.0006
  - 화학요법 대비 nivo+ipi+chemo의 OS 결과는 조직학 및 PD-L1 하위군을 포함해 대부분의 하위군 전반에서 일관적이었다.

  <u>조직학:</u>
  ✓ SQ: HR = 0.65 (95% CI: 0.46, 0.93)
  ✓ NSQ: HR = 0.72 (95% CI: 0.55, 0.93)

  <u>PD-L1 하위군:</u>
  ✓ PD-L1 < 1%: HR = 0.65 (95% CI: 0.46, 0.92)
  ✓ PD-L1 ≥ 1%: HR = 0.67 (95% CI: 0.51, 0.89)
  ✓ PD-L1 1-49%: HR = 0.69 (95% CI: 0.48, 0.98)
  ✓ PD-L1 ≥ 50%: HR = 0.64 (95% CI: 0.41, 1.02)

- 일차 평가변수 OS에 대한 결과는 다음과 같은 이차 평가변수(BICR에 따름)의 통계적으로 유의한 개선으로 뒷받침되었다:
  - PFS (HR = 0.70; 97.48% CI: 0.57, 0.86); 층화 로그-순위 검정 p값 = 0.0001
  - ORR (37.7%; 95% CI: 32.7, 42.9 vs 25.1%; 95% CI: 20.7, 30.0); 층화 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정 p값 = 0.0003.

  PFS 및 ORR에 대한 유효성 결과는 조직학 및 PD-L1 하위군을 포함해 대부분의 하위군에 대해 화학요법 대비 nivo+ipi+chemo에 바람직하였다.
  - 질병 조절률(DCR)은 83.7%(nivo+ipi+chemo) vs 76.5%(화학요법) 였으며, 진행 질병률(PD)은 8.9%(nivo+ipi+chemo) vs 12.6%(화학요법)였다. DoR 중앙값은 nivo+ipi+chemo에서 화학요법보다 길었으며 CI 중복이 없었다: 각각 10.02 (95% CI: 8.21, 13.01) vs 5.09 (95% CI: 4.34, 7.00)개월.
- 모든 일차 및 이차 유효성 평가변수 전반에서 강력하고 통계적으로 유의하며 임상적으로 유의미한

개선이 관찰되었으나, 최소 추적관찰 기간(OS에 대해 8.1개월 및 기타 모든 데이터에 대해 6.5개월)에 기초하여 중도절단된 시험대상자의 높은 비율을 감안해 OS 및 DoR 중앙값에 대한 점 추정치는 주의하여 해석해야 한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[CA209227]

- CA209227 파트 1에서 일차치료로 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W를 투여 받은 시험대상자 576명에서 얻은 안전성 데이터는 진행성 NSCLC에서 용량이 적고(1 mg/kg) 빈도가 덜한(Q6W) 이필리무맙 투여가 이루어지는 이 병용 요법의 안전성 프로필에 대한 확장된 특징 분석을 제공하였다. 이러한 데이터는 CA209568 파트 1 시험대상자 288명, CA209817 코호트 A 시험대상자 391명, CA209012 코호트 Q 시험대상자 39명에서 얻은 안전성 데이터로 뒷받침된다.

- 일차치료 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W의 전체 안전성 프로필은 이 요법의 각 약물에 대해 수립된 안전성 프로필과 일치하였으며 니볼루맙, 이필리무맙 및 그 병용에 대해 이전에 수립된 이상반응(AE) 관리 알고리즘을 사용해 관리가능하였다. 다른 종양 유형에서 각 단독요법 및 니볼루맙 및 이필리무맙 요법의 이전 경험과 비교하여 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W에서 확인된 새로운 안전성 실마리정보나 독성이 없었다.

- NSCLC에서 니볼루맙 3 mg/kg Q2W 및 이필리무맙 1 mg/kg Q6W의 안전성 프로필은 흑색종에 수립된 투여 요법(니볼루맙 1 mg/kg + 이필리무맙 3 mg/kg 4회 투여 후 니볼루맙 3 mg/kg Q2W)보다 바람직하며 RCC에서 평가된 요법(니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W 4회 투여 후 니볼루맙 3 mg/kg Q2W)과 비슷하거나 바람직한 관찰결과를 보인다.

- 제3상 시험 CA209227 파트 1에서:

- 니볼루맙 전체 노출은 니볼루맙 및 이필리무맙, 니볼루맙, 니볼루맙 및 화학요법군 시험대상자에서 비슷하였다(니볼루맙 투여 횟수 중앙값이 각각 9.0, 9.0 및 8.5). 그러므로 이필리무맙 또는 화학요법의 추가가 니볼루맙 노출에 영향을 미치지 않았다.

- 시험약 독성에 기인한 사망이 모든 군에서 적은 비율의 시험대상자에서 보고되었다: 니볼루맙 및 이필리무맙군(1.4%), 니볼루맙군(0.5%), 니볼루맙 및 화학요법군(2.3%; 사망 4건 중 3건은 화학요법에만 관련됨), 화학요법군(1.1%).

- 3~4등급 SAE를 포함해 모든 인과관계의 SAE 및 약물 관련 SAE는 화학요법 투여와 비교하여 니볼루맙 및 이필리무맙 투여에서 더 빈번하였다.

- 중단을 야기한 모든 인과관계 및 약물 관련 AE도 니볼루맙 + 이필리무맙 요법에서 니볼루맙 + 화학요법 및 화학요법보다 더 빈번했지만, 약물 관련 AE로 인한 중단율은 모든 군에서 낮았다(니볼루맙 + 이필리무맙, 니볼루맙 + 화학요법 및 화학요법군에서 각각 18.1%, 12.8% 및 9.1%).

- 약물 관련 AE의 유형이 달라 요법 내 각 약물의 작용기전과 일치하였다.
  - ✓ 발진, 설사, 가려움증 및 갑상선기능저하증이 니볼루맙 + 이필리무맙에서 화학요법, 니볼루맙 + 화학요법 및 니볼루맙보다 흔했다.
  - ✓ 피로, 무력증, 식욕감퇴도 니볼루맙 + 이필리무맙에서 니볼루맙보다 흔했다.
  - ✓ 메스꺼움, 빈혈, 피로, 식욕감퇴, 무력증, 변비, 구토, 호중구감소증 및 호중구수 감소가 화학요법 및 니볼루맙 + 화학요법에서 니볼루맙 + 이필리무맙보다 흔했다.

- 예상대로, IMAE가 주로 면역요법이 포함된 군에서 발생하였다. 니볼루맙 또는 니볼루맙 + 화학요법과 비교해 이필리무맙은 알려져 있는 IMAE 빈도를 다소 높였지만 대부분의 IMAE가 1/2등급이었다.

[CA2099LA]

- CA2099LA에서 일차치료 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 백금 이중 화학요법 2주기를 투여 받은 시험대상자 358명에서 얻은 안전성 데이터를 사용하여, 진행성 NSCLC에서 이 병용 요법의 안전성 프로필을 분석하였다.

- Nivo+ipi+chemo의 안전성 프로필은 일차치료 NSCLC에서 면역요법 및 화학요법의 알려진 안전성

프로필을 반영하였다. 단독요법 또는 병용요법으로 각 제제와 비교해 nivo+ipi+chemo에서 새로운 안전성 실마리 정보 또는 독성이 파악되지 않았다.

- CA2099LA에서, 시험약 독성에 기인한 사망 빈도는 nivo+ipi+chemo군과 화학요법군에서 비슷하였다(2.0% vs 1.7%). 시험자는 nivo+ipi+chemo 군에서 시험약 독성으로 인한 사망 7건(2.0%)의 인과관계를 다음과 같이 평가하였다: 2건은 니볼루맙 + 이필리무맙(간질성 폐렴, 간염), 1건은 이필리무맙(설사), 1건은 이필리무맙 + 화학요법(패혈증), 1건은 nivo+ipi+chemo(간독성), 2건은 화학요법(급성 신부전, 혈소판감소증) 때문
- 모든 인과관계 및 약물 관련 중대한 이상사례(SAE) 및 중단을 야기한 AE의 전체 빈도는 nivo+ipi+chemo군에서 화학요법군보다 높았다. 하지만, 발생률을 노출에 대해 보정하면 nivo+ipi+chemo 군에서 모든 인과관계 및 약물 관련 SAE의 전체 비율과 중단을 야기한 모든 인과관계 AE 비율이 화학요법군의 발생률과 비슷하였다. 반면, 중단을 야기한 약물 관련 AE의 노출 보정 발생률은 nivo+ipi+chemo 군에서 화학요법군보다 높았다.
- 중증(3~4등급) 사례를 포함해 선정된 AE 및 IMAE는, 니볼루맙 또는 nivo+ipi에 대해 수립된 치료 알고리즘을 사용해 관리할 수 있었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

[CA209227]

- 추적관찰 기간이 긴(29.3개월) 대규모의 잘 수행된 무작위배정 제3상 일차치료 NSCLC 시험인 CA209227 파트 1에서 니볼루맙 및 이필리무맙은 공동 일차 평가변수에 부합하여 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자에서 화학요법 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 보였다. 니볼루맙 및 이필리무맙의 상당한 OS 유익성이 PD-L1 < 1% 시험대상자에서도 관찰되어 일관된 효과를 입증하였다. PD-L1 ≥ 1% 및 PD-L1 < 1% 시험대상자 모두에서 화학요법 대비 니볼루맙 및 이필리무맙의 OS 유익성은 하위군 전반에서 일관적이었으며, 임상적으로 유의미한 PFS, ORR, DoR 개선으로 뒷받침되고 두 개의 추가 대규모 일차치료 NSCLC 시험에서 일관적인 관찰결과로서 지지되었다.

  일차치료 NSCLC에서 니볼루맙 + 이필리무맙의 안전성 프로필이 광범위하게 분석되었다(CA209227 파트 1, CA209568 파트 1, CA209817 코호트 A 및 CA209012에서 시험대상자 N = 1,294). 이 병용의 안전성 프로필은 이 요법의 각 약물에 대해 수립된 안전성 프로필과 일치하였으며 니볼루맙, 이필리무맙 및 그 병용에 대해 이전에 수립된 AE 관리 알고리즘을 사용해 관리 가능하였다.

  그러므로 CA209227 파트 1에서 전이성 또는 재발성 NSCLC 환자(종양 PD-L1 ≥ 1% 및 PD-L1 < 1%)의 일차치료로서 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법보다 바람직한 유익성/위험 프로필을 제시한다.

[CA2099LA]

- 이 제출에서 전체 유효성 및 안전성 데이터는 nivo+ipi+chemo에 대해 긍정적인 유익성/위험을 뒷받침한다. 대규모 무작위배정 제3상 시험인 CA2099LA는 사전에 계획된 중간 분석에서 일차 평가변수에 부합하여, NSCLC 일차치료로서 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W + 백금 이중 화학요법 2주기에서 백금 기반 요법 단독에 비해 OS(일차 평가변수), PFS(BICR에 따름) 및 ORR(BICR에 따름)에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. 화학요법 대비 nivo+ipi+chemo의 유효성 유익성(OS, PFS, ORR)이 SQ 및 NSQ 조직학 시험대상자 모두에서 PD-L1 상태(< 1%, ≥ 1%, 1~49%, ≥ 50%)와 무관하게 대부분의 기타 하위군 전반에서 관찰되었다. 개별 성분의 기여는 CA209227 파트 1(nivo+ipi) 및 CA209227 파트 2(nivo+chemo)와 비교해 CA2099LA에서 얻은 OS 결과에 기초하여 명백하게 수립되었다.

  CA2099LA 시험대상자 358명과 CA209568 파트 2 시험대상자 36명에서 얻은 안전성 데이터는 nivo+ipi+chemo의 안전성 프로필이 관리 가능하며 NSCLC 일차치료로서 면역요법 및 화학요법 성분의 알려져 있는 안전성 프로필을 반영한다고 입증한다. 화학요법 2주기를 nivo+ipi에 추가했을 때 1,200명 이상의 시험대상자(CA209227 파트 1 시험대상자 576명[최소 추적관찰 기간 29.3개월], CA209568 파트 1 시험대상자 288명, CA209012 코호트 Q 시험대상자 39명, CA209817 코호트 A 시험대상자 391명)에 기초한 일차치료 NSCLC에서 nivo+ipi에 수립된 안전성 프로필에 비해 새로운

안전성 실마리 정보가 나타나지 않았다. 또한, 일차 치료 NSCLC(CA2099LA)에서 nivo+ipi+chemo의 안전성 프로필은 다음과 같은 다른 적응증에서 nivo+ipi의 안전성 프로필과 일치하였다: RCC(CA209214) 및 CRC(CA209142)에서 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg Q3W 4회 투여 후 니볼루맙 3 mg/kg Q2W.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

[니볼루맙+이필리무맙 병용요법: CA209227]

- (유효성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 17.08개월 vs. 14.88개월: HR = 0.79 (97.72% CI: 0.65, 0.96); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0066로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0228 만족
  - PD-L1≥1% 에서 니볼루맙 + 이필리무맙은 화학요법에 비해 mPFS, ORR이 유사하고, DOR은 수치상 더 길게 나타났음
- (안전성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙에서 확인된 새로운 안전성 우려가 없었으며 보고된 사례는 관리 가능하였고 관찰된 임상 유익성 맥락에서 허용 가능하다고 판단됨

[니볼루맙+이필리무맙+화학요법 병용요법: CA2099LA]

- (유효성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음. mOS: 14.13개월 vs. 10.74개월: HR = 0.69 (96.71% CI: 0.55, 0.87); 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0006로, 미리 정의된 유의수준 < 0.0329 만족
  - 계층 검정 절차를 사용해 2차 평가변수를 평가 시, 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법은 화학요법 단독에 비해 통계적으로 유의한 mPFS, ORR 개선을 나타냈음. DOR이 수치상 더 길게 나타났음.
- (안전성)
  - 니볼루맙 + 이필리무맙 + 화학요법에서 확인된 새로운 안전성 우려는 없었으나, 약물 관련 AE로 인해 투여를 중단한 비율은 화학요법 단독보다 더 높았음

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: 2020.05.
- 유럽: 2020.11.05.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기제출 자료로 갈음