의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.05.18.	접수번호	20220081497
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카㈜		
제 품 명		이뮤도주(트레멜리무맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트레멜리무맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알(1.25밀리리터) 중 트레멜리무맙 25밀리그램 1바이알(15밀리리터) 중 트레멜리무맙 300밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.06.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('22.10.21.), 유럽('23.2.20.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		(안유, 기시) 혁신제품심사팀 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유, 기시) 엄소영 주무관, 박혜원 주무관, 김지현 연구관, 박재현 팀장 (위해성관리계획) 서지숙 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	최규석 주무관, 이경욱 사무관, 김은주 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 1시간에 걸쳐 정맥 점적 주입한다.

[이 약의 권장 용량]

효능·효과	이 약의 권장 용량	투여 기간
진행성 또는 절제 불가능한 간세포암	제1주기/제1일에 이 약과 더발루맙을 병용(이 약 300mg 단회투여와 더발루맙 1500mg)[a,b]하여 투여하고, 이후 더발루맙 단독요법을 4주 간격으로 투여	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지

[a] 체중 30kg 이하의 환자는 반드시 체중에 기반한 용량을 투여받아야 하며, 체중이 30kg을 초과할 때까지는 이 약 4 mg/kg 및 더발루맙 20mg/kg으로 투여용량을 설정한다.

[b] 이 약을 투여한 후 더발루맙을 투여한다. 더발루맙의 용량은 더발루맙의 허가된 용법・용량 정보를 참조한다.

용법 조절

이 약과 더발루맙을 병용투여하는 경우 이 약의 용량 증가나 감소는 권장되지 않는다. 환자 개인의 안전성 및 내약성에 따라 이 약의 투여를 중단 또는 보류하는 것이 필요할 수 있다.

용법 조절이 필요한 면역 매개 이상사례 및 관리 방법이 다음 표에 요약되어 있다.

[이 약과 더발루맙의 병용투여 시 용법 조절 및 관리 권장사항]

이상사례	중증도[a]	용법 조절	코르티코스테로이드 요법 및 그 외[b]
면역 매개 폐염증/간질성 폐질환	2등급	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투

	3 또는 4등급	영구 중단	여를 시작한 후 용량 감량
면역 매개 간염	알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는 아스파르트산 아미노전이효소 (AST)가 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하이거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 3배 이하	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배 초과, 10배 이하	투여 보류[c]	
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배를 초과하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 2배를 초과[d]	영구 중단	
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배를 초과하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우		
간세포암(또는 비정상적인 기저치를 가진 간의 이차 종양 침범)을 동반한 면역 매개 간염[e]	ALT 또는 AST가 기저치의 2.5배 초과, 5배 이하면서 정상상한치의 20배 이하	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	ALT 또는 AST가 기저치의 5~7배 초과, 정상상한치의 20배 이하 또는 동시에 ALT 또는 AST가 기저치의 2.5~5배면서 정상상한치의 20배 이하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 2배 미만인 경우[d]	투여 보류[c]	
	AST 또는 ALT가 기저치의 7배 초과 또는 정상상한치의 20배 초과 중 하나에 해당하거나 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우	영구 중단	
면역 매개 결장염 또는 설사	2등급	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3 또는 4등급	영구 중단	
	장천공이 있는 모든 등급	영구 중단	장천공이 의심되는 경

			우 즉시 외과 의뢰할 것
면역 매개 갑상선 기능 항진증, 갑상선염	2~4등급	임상적으로 안정할 때 까지 투여 보류	대증적 관리
면역 매개 갑상선 기능 저하증	2~4등급	변경하지 않음	임상 지시대로 갑상선 호르몬 대체 개시
면역 매개 부신 기능 부전, 뇌하수체염/뇌하수체 저하증	2~4등급	임상적으로 안정할 때 까지 투여 보류	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량 및 임상 지시대로 호르몬 대체 개시
면역 매개 제1형 당뇨병	2~4등급	변경하지 않음	임상 지시대로 인슐린 치료 개시
면역 매개 신장염	2등급이고, 혈청 크레아티닌이 정상상한치 또는 기저치의 1.5~3배를 초과	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3등급이고 혈청 크레아티닌이 기저치의 3배를 초과 또는 정상상한치의 3~6배를 초과하거나, 4등급이고 혈청 크레아티닌이 정상상한치의 6배를 초과	영구 중단	
면역 매개 발진 또는 피부염 (유사 천포창 포함)	2등급으로 1주일 초과 또는 3등급	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	4등급	영구 중단	
면역 매개 심근염	2~4등급	영구 중단	2~4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량[f]
면역 매개 근육염/다발근육염	2 또는 3등급	투여 보류 [c,g]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	4등급	영구 중단	
주입 관련 반응	1 또는 2등급	주입을 중단하거나 느리게 주입	후속 주입 반응의 예방을 위해 사전 약물 치료를 고려할 수 있음
	3 또는 4등급	영구 중단	중증의 주입 관련 반응은 의료기관의 지침 및 적절한 임상 가이드라인 및/또는 협회 가이드라인을 따를 것
면역 매개 중증 근	2~4등급	영구 중단	1~2 mg/kg/일의 프레드

육 무력증			니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
면역 매개 뇌염	2~4등급	영구 중단	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
기타 면역 매개 이상사례[h]	2 또는 3등급	투여 보류[c]	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	4등급	영구 중단	

[a] 이상사례 표준 용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), 버전 4.03

[b] 1등급 이하로 개선되면, 코르티코스테로이드의 감량을 시작하여 최소 1개월 간 지속하여야 한다. 악화되거나 개선이 없다면, 코르티코스테로이드의 용량 증가 및/또는 다른 전신 면역 억제제 사용을 고려한다.

[c] 더발루맙 투여 보류 후, 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드 용량이 일일 10mg 프레드니손 또는 등가량 이하로 감소되었을 경우, 12주 이내에서 더발루맙의 투여를 다시 시작할 수 있다. 3등급 이상사례 재발의 경우 더발루맙을 중단한다.

[d] 대체 원인이 있는 환자의 경우 동시 빌리루빈 상승이 없는 AST 또는 ALT 상승에 대한 권장 사항을 따른다.

[e] 간 침범 환자에서 기저치에서 AST 및 ALT가 정상상한치 이하인 경우, 간 침범이 없는 간염에 대한 권장 사항에 따라 더발루맙을 보류하거나 영구적으로 중단한다.

[f] 코르티코스테로이드 투여에도 불구하고 2~3일 이내에 개선이 없다면, 신속히 추가적인 면역억제 치료를 시작한다. 회복(0등급)되면, 코르티코스테로이드의 감량을 시작하고 최소 1개월 간 지속한다.

[g] 이상사례가 30일 이내에 1등급 이하로 회복되지 않거나 호흡기 기능부전의 징후가 있는 경우에는 더발루맙 투여를 중단한다.

[h] 면역 혈소판 감소증, 췌장염 포함

의심되는 면역 매개 이상사례에 대해, 병인 확인 또는 대체 병인을 배제하기 위한 적절한 평가가 수행되어야 한다.

비-면역 매개 이상사례에 대해, 2등급과 3등급 이상사례의 경우 1등급 이하가 될 때까지 또는 기저 상태로 돌아갈 때까지 더발루맙의 투여를 보류한다. 4등급 이상사례의 경우 더발루맙의 투여를 중단한다(예외적으로 4등급 실험실 검사수치 이상의 경우, 수반된 임상 징후 및 임상적 판단에 근거하여 투여 중단을 결정한다).

투여방법

투여 전 이 의약품의 희석에 대한 지시 사항은 사용상의 주의사항, '13. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참고한다.

멸균된 저 단백질 결합 0.2 또는 0.22 마이크로미터 필터를 포함하는 정맥 주사 라인을 통해 1시간에 걸쳐 주사액을 정맥 내 투여한다. 같은 주입 라인으로 다른 약물을 동시 투여하지 않는다.
사용하고 남은 약물이나 물품은 관련 규정에 따라 폐기되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
자가면역질환 또는 자가면역질환 병력이 있는 환자

3. 이상사례
1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
약물이상반응은 MedDRA의 기관계 분류에 따라 기재되었다. 각 기관계 분류에서, 약물이상반응은 빈도가 높은 순으로 표기되었다. 각 빈도 군에서, 약물이상반응은 중증도가 높은 순으로 표기되었다. 또한, 각 약물이상반응의 해당 빈도 분류는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정될 수 없음).

간세포암(Hepatocellular carcinoma, HCC) – HIMALAYA 연구 및 Study 22 연구
이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법의 안전성은 HIMALAYA 연구와 HCC 환자를 대상으로 한 또 다른 연구인 Study 22 연구의 간세포암 환자 462명을 대상으로 한 통합 안전성 분석군(HCC 통합군)을 기반으로 한다. 가장 흔한 이상반응(10% 이상)은 발진 150명(32.5%), 가려움증 118명(25.5%), 설사 117명(25.3%), 복통 91명(19.7%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가/알라닌 아미노 전이 효소 증가 83명(18.0%), 발열 64명(13.9%), 갑상선 기능저하증 60명(13.0%), 기침/습성 기침 50명(10.8%), 말초 부종 48명(10.4%) 및 리파아제 증가 46명(10.0%)였다.
가장 흔한 중증 이상반응(NCI CTCAE 3등급 이상)은 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가/알라닌 아미노 전이 효소 증가 41명(8.9%), 리파아제 증가 33명(7.1%), 아밀라아제 증가 20명(4.3%) 및 설사 18명(3.9%)이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 결장염 12명(2.6%), 설사 11명(2.4%), 폐렴 10명(2.2%), 간염 8명(1.7%)이었다.
약물이상반응으로 인한 치료 중단 빈도는 30명(6.5%)이었다. 이 약의 치료 중지로 이어지는 가장 흔한 약물이상반응은 간염 7명(1.5%)과 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가/알라닌 아미노 전이 효소 증가 6명(1.3%)이었다.

이상반응의 중증도는 CTCAE를 기준으로 평가되었으며, 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명 위협, 5등급은 사망으로 정의된다.

표 1은 HCC군에서 이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법으로 치료 받은 환자에서 보고된 약물이상반응의 발생률을 나타낸다.

표 1. 이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법으로 치료 받은 HCC 통합군 환자군에서 약물이상반응

	이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법 (n=462)			
이상사례	모든 등급		3-4등급	
혈액 및 림프계 장애				
면역 혈소판 감소증 [r]	빈도 불명			
심장 장애				
심근염	흔하지 않게	2 (0.4%)		0
내분비 장애				
부신 기능 부전	흔하게	6 (1.3%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
요붕증 [r]	빈도 불명			
갑상선 기능 항진증[a]	흔하게	44 (9.5%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
뇌하수체 저하증/뇌하수체염	흔하지 않게	4 (0.9%)		0
갑상선 기능 저하증[b]	매우 흔하게	60 (13.0%)		0
갑상선염 [c]	흔하게	8 (1.7%)		0
제1형 당뇨병[r]	빈도 불명			
위장관 장애				
복통[d]	매우 흔하게	91 (19.7%)	흔하게	10 (2.2%)
아밀라아제 증가	흔하게	41 (8.9%)	흔하게	20 (4.3%)
결장염[e]	흔하게	16 (3.5%)	흔하게	12 (2.6%)
설사	매우 흔하게	117 (25.3%)	흔하게	18 (3.9%)
장 천공[r]	빈도 불명			
대장 천공[r]	빈도 불명			
리파아제 증가	흔하게	46 (10.0%)	흔하게	33 (7.1%)
췌장염[f]	흔하게	6 (1.3%)	흔하지 않게	3 (0.6%)
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
말초 부종[g]	매우 흔하게	48 (10.4%)	흔하지 않게	2 (0.4%)
발열	매우 흔하게	64 (13.9%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
간담도 장애				
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가/알라닌 아미노 전이 효소 증가[h]	매우 흔하게	83 (18.0%)	흔하게	41 (8.9%)
간염[i]	흔하게	23 (5.0%)	흔하게	8 (1.7%)
감염 및 기생충 감염				
치아 및 구강 연조직 감염[j]	흔하게	6 (1.3%)		0
인플루엔자	흔하게	10 (2.2%)		0
구강 칸디다증	흔하지 않게	3 (0.6%)		0
폐렴[k]	흔하게	20 (4.3%)	흔하게	6 (1.3%)
각종 상기도 감염[l]	흔하게	39 (8.4%)		0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증				
주입 관련 반응[m]	흔하게	6 (1.3%)		0
근골격계 및 결합 조직 장애				
근육통	흔하게	16 (3.5%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
근육염	흔하지 않게	3 (0.6%)	흔하지 않게	1 (0.2%)

다발 근육염	흔하지 않게	1 (0.2%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
각종 신경계 장애				
중증 근육 무력증	흔하지 않게	2 (0.4%)		0
뇌염[r]	빈도 불명			
신장 및 비뇨기 장애				
혈중 크레아티닌 증가	흔하게	21 (4.5%)	흔하지 않게	2 (0.4%)
배뇨 곤란	흔하게	7 (1.5%)		0
신장염[n]	흔하지 않게	3 (0.6%)	흔하지 않게	2 (0.4%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침/습성 기침	매우 흔하게	50 (10.8%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
발성 장애	흔하지 않게	4 (0.9%)		0
간질성 폐 질환	흔하지 않게	1 (0.2%)		0
폐염증[o]	흔하게	11 (2.4%)	흔하지 않게	1 (0.2%)
피부 및 피하 조직 장애				
피부염[p]	흔하게	6 (1.3%)		0
야간 발한	흔하게	6 (1.3%)		0
유사 천포창	흔하지 않게	1 (0.2%)		0
소양증	매우 흔하게	118 (25.5%)		0
발진[q]	매우 흔하게	150 (32.5%)	흔하게	14 (3.0%)

[a] 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

[b] 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증 및 면역-매개 갑상선 저하증 포함.

[c] 자가 면역 갑상선염, 면역-매개 갑상선염, 갑상선염 및 아급성 갑상선염 포함.

[d] 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

[e] 결장염, 장염 및 소장 결장염 포함.

[f] 췌장염 및 급성 췌장염 포함.

[g] 말초 부종 및 말초 종창 포함.

[h] 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가 포함.

[i] 자가 면역성 간염, 간염, 간세포 손상, 간 독성 및 면역-매개 간염 포함.

[j] 치주염, 치아 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

[k] 사람 폐포자충 폐렴 및 폐렴 포함.

[l] 비인두염, 인두염, 비염, 기관 기관지염 및 상기도 감염 포함.

[m] 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

[n] 자가 면역성 신장염 및 면역-매개 신장염 포함.

[o] 면역 매개 폐염증 및 폐염증 포함.

[p] 피부염 및 면역-매개 피부염 포함.

[q] 습진, 홍반, 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

[r] HCC 통합군에서 관찰되지 않았으나, AstraZeneca 주도 임상시험에 참여하여 더발루맙 또는 이 약+더발루맙 병용투여를 받은 환자에서 보고됨.

2) 면역-매개 이상사례

① 면역 매개 폐염증

HCC 통합군에서 면역 매개 폐염증은 6명(1.3%)에서 발생하였으며, 이 중 3등급 환자 1명(0.2%), 5등급(치명적) 환자 1명(0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 29일(범위: 5~774일)이었다.

6명의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 6명의 환자 중 5명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 한 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 2명이 치료를 중단하였다. 3명은 회복되었다.

② 면역 매개 간염
HCC 통합군에서 면역 매개 감염이 34명(7.4%)의 환자에서 발생하였으며, 이 중 3등급 환자 20명(4.3%)과 4등급 환자 1명(0.2%), 5등급(치명적) 환자가 3명(0.6%)이었다. 발생시간 중앙값은 29일(범위: 13~313일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 34명의 환자 중 32명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 9명의 환자는 다른 면역억제제를 투여받았다. 10명이 치료를 중단하였다. 13명은 회복되었다.

③ 면역 매개 결장염
HCC 통합군에서 면역 매개 결장염 또는 설사가 31명(6.7%)의 환자에서 발생하였으며, 그 중 3등급 환자 17명(3.7%)이었다. 발생시간 중앙값은 23일(범위: 2~479일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 31명의 환자 중 28명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 4명의 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 5명이 치료를 중단하였다. 29명은 회복되었다.
HCC 통합군에서 장천공이 관찰되지 않았다.

④ 면역 매개 내분비병
면역 매개 갑상선 기능 저하증
HCC 통합군에서 면역 매개 갑상선 기능 저하증이 46명(10.0%)의 환자에서 발생하였다. 발생시간 중앙값은 85일(범위: 26~763일)이었다. 1명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 모든 환자가 다른 치료(티아마졸, 카비마졸, 프로필티오우라실, 퍼클로레이트, 칼슘 채널 차단제, 또는 베타 차단제)를 필요로 하였다. 6명은 회복되었다. 면역 매개 갑상선 기능 저하증의 4명은 면역 매개 갑상선 기능 항진증으로부터 진행된 것이었다.

면역 매개 갑상선 기능 항진증
HCC 통합군에서 면역 매개 갑상선 기능 항진증이 21명(4.5%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 1명(0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 30일(범위: 13-60일)이었다. 4명의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 4명 모두 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 20명의 환자가 다른 치료(티아마졸, 카비마졸, 프로필티오우라실, 퍼클로레이트, 칼슘 채널 차단제, 또는 베타 차단제)를 필요로 하였다. 갑상선 기능 항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명이었다. 17명은 회복되었다.

면역 매개 갑상선염
HCC 통합군에서 면역 매개 갑상선염이 6명(1.3%)의 환자에서 발생했다. 발생시간 중앙값은

56일(범위: 7~84일)이었다. 2명의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 2명 중 1명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 모든 환자가 다른치료(호르몬 대체 요법, 티아마졸, 카비마졸, 프로필티오우라실, 퍼클로레이트, 칼슘 채널 차단제, 또는 베타 차단제) 를 필요로 하였다. 2명은 회복되었다.

면역 매개 부신 기능 부전
HCC 통합군에서 면역 매개 부신 기능 부전이 6명(1.3%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 1명(0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 64일(범위: 43~504일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 6명 중 1명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 2명은 회복되었다.

면역 매개 제1형 당뇨병
HCC 통합군에서 면역 매개 제 1형 당뇨병은 나타나지 않았다.

면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증
HCC 통합군에서 면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증이 5명(1.1%)의 환자에서 발생하였다. 발생시간 중앙값은 149일(범위: 27~242 일)이었다. 4명은 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 4명 중 1명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 3명의 환자는 내분비 치료를 필요로 하였다. 2명은 회복되었다.

⑤ 면역 매개 신장염
HCC 통합군에서 면역 매개 신장염이 4명(0.9%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 2명(0.4%)이었다. 발생시간 중앙값은 53일(범위: 26~242 일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 4명 중 3명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 2명의 환자는 이 약을 중단하였다. 3명은 회복되었다.

⑥ 면역 매개 심근염
HCC 통합군에서 면역 매개 심근염이 2명(0.4%)에서 발생했으며, 그 중 1-2등급 사건은 1건, 치명적인 사건은 1건이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드와 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 1명의 환자는 이 약을 중단하였다.

⑦ 면역 매개 중증 근육 무력증
HCC 통합군에서 면역 매개 중증 근육 무력증 이 2명(0.4%)에서 발생했으며, 그 중 1-2등급 사건은 1건, 치명적인 사건은 1건이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 한 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다.

⑧ 면역 매개 근육염

HCC 통합군에서 면역 매개 근육염이 3명(0.6%)에서 발생했으며, 그 중 3-4등급 사건은 2건, 1-2등급 사건은 1건이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드 및 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 1명의 환자는 회복되었다. 2명의 환자는 이 약을 중단하였다.

⑨ 면역 매개 발진
HCC 통합군에서 면역 매개 발진 또는 피부염(유사 천포창 포함)이 26명(5.6%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 9명(1.9%)이었고, 4등급 환자는 1명(0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 25일 (범위: 2~933일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 26명 중 14명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)을 투여받았다. 1명이 다른 면역억제제를 투여받았다. 이 약을 중단한 환자는 3명이었다. 19명은 회복되었다.

⑩ 주입 관련 반응
HCC 통합군에서 주입 관련 반응이 7명(1.5%)의 환자에서 발생했다.

3) 면역원성
HCC 통합군에서 이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법을 투여받고 항-약물 항체(ADA)의 존재가 평가 가능했던 237명의 환자 중 24명(10.1%)의 환자가 투여 후 ADA 양성으로 나타났고, 8명(3.4%)의 환자에서 이 약에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 이 약의 약동학 또는 안전성에 명백한 영향을 나타내지 않았다.

4. 일반적 주의
용법 조절 및 면역 매개 이상사례의 관리에 대한 권장 사항은 용법・용량에 기재되어 있다.
1) 면역 매개 폐염증
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 폐염증 또는 간질성 폐 질환이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ①면역 매개 폐염증 참조). 환자의 폐염증 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선 촬영을 하고 감염요인 및 기타 질환 관련 병인을 제외하여 확진하여야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

2) 면역 매개 간염
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 간염이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ②면역 매개 간염 참조). 환자는 이 약 및 더발루맙을 병용 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 간 검사 이상을 모니터링 해야 한다. 면역 매개 간염은 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

3) 면역 매개 결장염

이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 결장염 또는 설사가 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ③면역 매개 결장염 참조). 이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 장천공 및 대장천공이 보고되었다. 환자의 결장염/설사 및 장천공의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

4) 면역 매개 내분비병
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 면역 매개 내분비병이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ④면역 매개 내분비병 참조).
면역 매개 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선염
환자는 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 갑상선 기능 검사 이상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

면역 매개 부신 기능 부전
환자의 부신 기능 부전의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

면역 매개 제1형 당뇨병
환자의 제 1형 당뇨병의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증
환자의 면역 매개 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

5) 면역 매개 신장염
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 신장염이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ⑤면역 매개 신장염 참조). 환자는 이 약 및 더발루맙을 병용 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 비정상 신장 기능 검사를 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

6) 면역 매개 발진
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 발진 또는 피부염 (유사천포창 포함)이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ⑨면역 매개 발진 참조). 환자의 발진 또는 피부염의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

7) 면역 매개 심근염
이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 면역 매개 심근염이 발생하였으며, 이는 치명적일 수 있다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ⑥면역 매개 심근염 참조). 면역 매개 심근염의 징후와 증상을 모니터링 해야하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

8) 기타 면역 매개 약물이상반응
이 약 및 더발루맙의 작용 기전을 감안할 때, 이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 다른 잠재적인 면역 매개 약물이상반응이 발생할 수 있다. 다음의 면역 매개 이상반응이 나타났다: 중증 근육 무력증, 근육염, 다발근육염, 면역 혈소판 감소증, 췌장염, 뇌염 (3. 약물이상반응, 1)임상시험에서 보고된 약물이상반응 및 2)면역-매개 이상사례 참조). 환자의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

9) 주입 관련 반응
환자의 주입 관련 반응 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법・용량에 권고된 대로 관리해야 한다.이 약 및 더발루맙을 병용 투여한 환자에서 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다 (3. 약물이상반응, 2)면역-매개 이상사례 ⑩주입 관련 반응 참조).

5. 상호작용
이 약은 면역글로불린으로 주 소실 경로가 망상 내피계 또는 표적 매개 배치를 통한 단백질 이화작용이기 때문에 대사적 약물-약물 상호작용이 예상되지 않으며, 따라서 이 약에 대한 공식적인 약동학적 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. HIMALAYA 연구에서 평가한 결과 이 약과 더발루맙의 병용 시, 두 약 사이의 임상적으로 의미있는 약동학적 약물-약물 상호작용은 확인되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용
임부
이 약의 임부 사용에 대한 자료는 없다. 이 약의 작용 기전에 따라 임신 유지에 영향을 미칠 가능성이 있으며 임부에게 투여 시 태아에 악영향을 줄 수 있다.
가임여성은 이 약 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

수유부
이 약의 모유에의 존재, 모유 수유 영아에 대한 흡수 및 영향, 또는 모유 생성에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 이 약이 모유 수유 영아에서 약물이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에, 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

생식 능력
이 약의 생식능력에 대한 잠재적 효과를 평가한 자료는 없다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자(65세 이상)에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
집단 약동학 분석에 근거하여, 경증 및 중등증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중증의 신장애 환자에서 시험되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
집단 약동학 분석에 근거하여, 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중증의 간장애 환자에서는 시험되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여시 확립된 치료법이 없으며, 과량투여시의 증상은 확인되지 않았다. 과량투여 사건의 경우, 의사는 일반적인 보조 조치를 따라야 하며 대증 치료를 실시해야 한다.

12. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향
이 약은 약력학적 특성에 근거하여 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나, 환자가 집중력과 반응 능력에 영향을 미치는 약물이상반응을 경험하였을 경우, 운전 및 기계 조작 시 주의를 기울이도록 해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 단회투여용 바이알로 제공되며 보존제를 포함하지 않으므로, 무균 조작을 따라야 한다.
2) 이물질 및 변색을 확인하기 위해 완제 의약품을 육안으로 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백색을 내는, 무색~미황색의 용액이다. 용액이 뿌옇거나, 변색 또는 육안으로 확인되는 이물이 관찰되는 경우 바이알을 폐기한다. 바이알을 흔들지 않는다.
3) 이 약의 바이알에서 필요량을 빼내어 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액이 들어있는 정맥 주사(intravenous, IV) 백에 옮긴다. 염화폴리비닐 또는 폴리올레핀 재질의 IV 백. 염화폴리비닐 수액세트 및 0.2 마이크론 폴리에테르설폰 인라인 필터를 사용하였을 때 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액과 이 약은 부적합성을 보이지 않았다. 희석된 용액을 가볍게 반전하여 섞는다. 희석액의 최종 농도는 0.1~10 mg/mL 이다. 희석된 용액을 동결하거나 흔들지 않는다.
4) 조제된 용액은 무균성을 유지하기 위해 주의를 기울여야 한다.
5) 이 약을 바이알에서 취한 후에는 다시 넣지 않는다.
6) 바이알에 남은 미사용 부분은 폐기한다.

7) 주사액은 준비되는 즉시 투여한다. 만약 주사액을 즉시 투여하지 못하고 보관하는 경우, 바이알 개봉 후 투여 시간을 포함하여 2 ~ 8℃ 냉장고에서 24시간 또는 30℃까지의 실온에서 24시간을 초과할 수 없다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

CTLA-4는 주로 T-림프구의 표면에 발현되어 있다. CTLA-4와 이것의 리간드인 CD80 및 CD86과의 상호작용은 다양한 잠재적인 작용기전을 통해 효과 T-세포의 활성화를 제한하나, 주로 CD28을 통해 공동 자극 신호전달을 통해 제한한다.

이 약은 CTLA-4와 CD80 및 CD86의 상호작용을 선택적으로 차단시키는, 완전한 인간 IgG2 항체로, T-세포 활성화 및 증식을 향상시켜 T-세포의 다양성 증가 및 항종양 면역 반응을 향상시킨다.

PD-L1 저해제인 더발루맙과 이 약의 병용투여는 면역 반응의 여러 단계에서 항종양 T세포 활성화 및 기능을 향상시키는 기능을 하여 항종양 면역력을 극대화한다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 더발루맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용에 대해 평가되었다.

이 약의 약동학은 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg 용량(권장 투여량의 1~10배)을 4주에 한 번씩 4번 투여한 다른 고형 종양 환자를 대상으로 연구되었다. 이 약 300mg 단회투여 시 약동학은 간세포암 환자에서 평가되었다. 이 약 1mg/kg부터 10mg/kg까지(권장 투여량의 1~10배) 4주에 한번씩 투여하였을 때 이 약의 AUC는 비례적으로 증가했으며, 약 12주에 정상상태에 도달하였다.

특정 집단

신장애

신장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 및 중등증 신장애에서 이 약의 약동학과 관련하여 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중증 신장애 및 말기 신장 질환에 대한 영향은 알려지지 않았다.

간장애

간장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 및 중등증 간장애에서 이 약의 약동학과 관련된 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중증 간장애에 대한 영향은 알려지지 않았다.

고령자

이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법을 투여 받은 절제 불가능한 간세포암(uHCC) 환자 462명 중, 173명이 65세 이상이었다. 65세 이상의 환자와 젊은 환자 간 안전성 또는 유효성의 임상적으로 유의한 차이는 전반적으로 보고되지 않았다.

3) 임상시험 요약

간세포암 - HIMALAYA 연구

이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법의 유효성은 HCC 전신 치료를 투여 받지 않은 확인된 uHCC 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 다기관 시험인 HIMALAYA 연구에서 평가되었다.

HIMALAYA연구는 1,171명의 환자를 1:1:1로 무작위 배정하여 다음과 같이 투여하였다:

- 더발루맙군: 더발루맙 1500 mg 4주 간격으로 투여
- 이 약 300 mg 단회투여 + 더발루맙 1500mg 투여; 이어서 더발루맙 1500mg을 4주 간격으로 투여
- 소라페닙군: 소라페닙 400 mg 1일 2회 투여

전체 시험 집단은 남성 (83.7%), 만 65세 미만 (50.4%), 백인 (44.6%), 아시아인 (50.7%)이 포함되었다.

일차 유효성 평가변수는 전체 생존(OS)이다. 이차 평가변수는 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이다. 유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다.

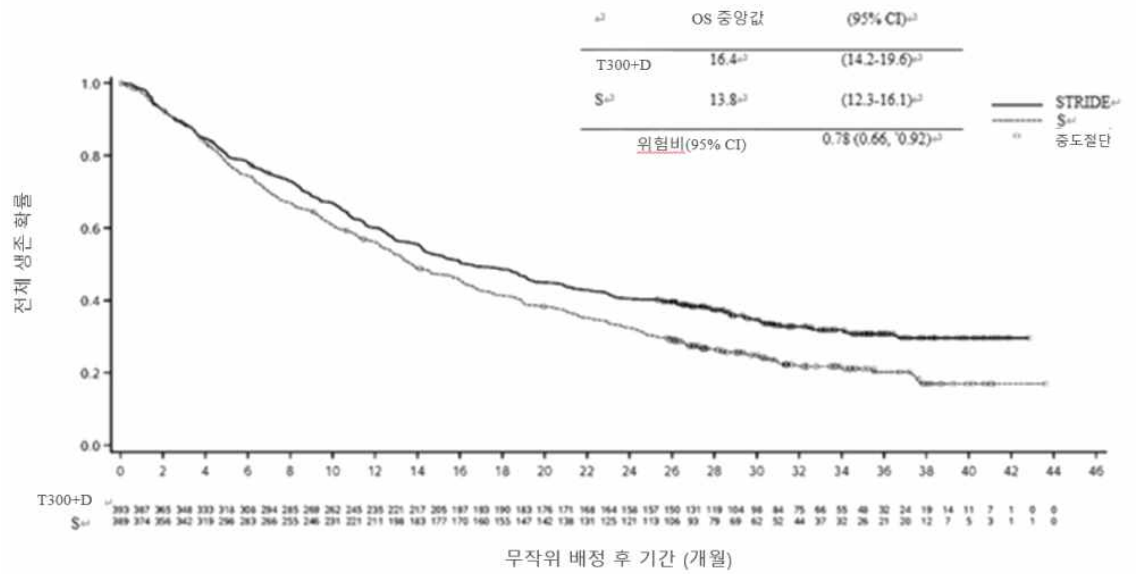
표 2. HIMALAYA 연구의 유효성 결과 비교: 이 약 300mg 단회투여 및 더발루맙 병용요법 vs 소라페닙

	이 약 300mg + 더발루맙 (n=393)	소라페닙 (n=389)
추적 기간		
추적 기간 중앙값 (개월)	33.2	32.2
범위	(31.7-34.5)	(30.4-33.7)
전체 생존(OS)		
사망 사례 수 (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	16.4 (14.2-19.6)	13.8 (12.3-16.1)
HR (95% CI)	0.78 (0.66, 0.92)	
p-값[a]	0.0035	
무진행 생존(PFS)		
발생 사례 수 (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	3.78 (3.68-5.32)	4.07 (3.75-5.49)
HR (95% CI)	0.90 (0.77 - 1.05)	

a 미리 관측된 실측 사례수 및 O'Brien-Fleming 법을 적용한 Lan-DeMets 제1종 오류 분배율 함수에 근거하여, 이 약 300mg + 더발루맙 vs 소라페닙에서 통계적으로 유의성을 갖는 기준은 0.0398이다(Lan ○ and ○ DeMets 1983).

CI=신뢰 구간

그림 1. 전체 생존(OS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선



4) 비임상시험 요약

발암성 및 변이원성

이 약의 발암성 및 변이원성 가능성은 평가되지 않았다.

생식 독성

이 약으로 동물 수태능 연구는 수행되지 않았다. 반복 투여 독성 연구에서, 전립선 및 자궁에서 단핵 세포 침윤이 관찰되었다. 이 약에 대한 동물 수태능 연구는 수행되지 않았기 때문에 이러한 결과의 수태능에 대한 임상적 관련성은 알려져 있지 않다. 생식 연구에서, 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 기관 형성 기간에 이 약을 투여하는 것은 모계 독성 또는 영향이나 임신 손실, 태자 체중, 또는 외부, 내장, 골격 이상 또는 선택된 태자 기관의 무게와 관련이 없었다. 하지만 임신 설치류 모델에서 CTLA-4 차단은 재흡수 증가 및 태자수를 감소시켰다.

동물 독성 및/또는 약리학

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 만성 6개월 독성 시험에서, 이 약을 매주 정맥투여 시 지속적인 설사 및 피부 발진, 딱지 및 열린 상처의 용량 관련 발생률과 연관이 있었고, 이는 용량 제한적이었다. 이러한 임상적 증상은 또한 식욕 감소 및 체중 감소와 말초림프절병대와 연관이 있다. 관찰된 임상적 증상과 연관지을 수 있는 조직병리학적 소견은 맹장과 결장의 가역적인 만성 염증과 피부와 림프 조직을 포함한 다양한 조직에서의 단핵세포 침투를 포함한다.

침샘, 췌장(선방), 갑상선, 부갑상선, 부신, 심장, 식도, 혀, 간문주위 부위, 골격근, 전립선, 자궁, 뇌하수체, 눈(결막, 외안근), 뇌의 맥락총에서 단핵 세포 염증을 동반하거나 동반하지 않는 단핵 세포 침윤의 발생률 및 중증도의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 가장 낮은 용량(5 mg/kg/주)으로 치료된 동물을 대상으로 한 이 연구에서 무독성량(NOAEL)은 발견되지 않았지만 중간 용량(15mg/kg/주)이 심각하고 비가역적인 독성이 발생하지 않는 최대 용량

(HNSTD)으로 간주되었다. 이 용량은 임상 관련 노출의 1.77배의 안전역에 해당한다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간: 제조일로부터 48개월까지
저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 차광하여 보관

○ 제조원

수입(수입자) : 한국아스트라제네카(주)
일부공정위탁제조(제조의뢰자) : AstraZeneca AB, Forskargatan 18, Sodertalje, 151 36, Sweden

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
 - 재심사기간 : 2023.06.23. ~ 2029.06.22. (6년)
 - 재심사신청기간 : 2029.06.23. ~ 2029.09.22.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2022.5.18.				
보완요청 일자	(1차)2022.9.2. (2차)2023.4.13.	(1차)2022.8.30. (2차)2023.4.7.	(1차)2022.8.30. (2차)2023.4.7.	(1차)2022.8.31. (2차)2023.4.12.	(1차)2022.8.9. (2차)2023.01.16.
보완접수 일자	(1차)2023.3.20. (2차)2023.4.24.	(1차)2023.3.21. (2차)2023.4.25.	(1차)2023.3.21. (2차)2023.4.25.	(1차)2023.3.21. (2차)2023.4.25.	(1차)2023.1.13. (2차)2023.1.26.
최종처리 일자	2023.6.23.	2023.5.18.	2023.5.18.	2023.5.3.	2023.1.30.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="27">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="5">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="3">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="27">▪ 제4조 다목, 라목은 ICH S6(R1)에 따라 면제
▪ 가교자료는 핵심임상시험인 HIMALAYA 내 한국인 및 아시아인 가교분석보고서로 제출함.</td></tr>
</table>

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법'임
- 현재 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 치료는 절제 가능하다면 절제하는 것이 일차치료이나, 절제가 불가능한 경우에는 간세포암의 상태에 따라 간이식 또는 국소치료를 시행할 수도 있으나, 간 외 전이가 있는 경우에는 전신치료를 받게 됨. 전신치료의 1차요법으로는 Child-Pugh 등급, ECOG score와 간세포암종의 위치, 크기, 전이의 정도에 따라 소라페닙 혹은 렌바티닙 치료를 시행하였으나, 현재 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법이 기존 표준치료였던 소라페닙 대비 우월한 생존 결과를 보고하여 절제 불가능한 간세포암 환자에 대한 1차 치료로 사용되고 있음
- 신청하고자 하는 트레멜리무맙은 더발루맙과 병용함으로써 더발루맙의 단독요법 대비 트레멜리무맙의 Priming 투여를 통해 임상적 유익성을 개선시키고자 함. 트레멜리무맙은 CTLA-4에 결합하여 CTLA-4의 저해 신호를 차단하는 T 세포 강화제로서 T 세포를 활성 및 분화시켜 T-세포 중개적 면역반응(T-cell-mediated immune response)을 촉진하는 간접적인 역할을 하여 항종양 효과를 나타냄. 트레멜리무맙과 더발루맙의 병용요법은 기존 치료제에서 출혈 등 이상반응이 나타날 수 있으므로 내약성이 있고, 생존 결과를 개선시킬 수 있는 치료 전략에 대해 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 존재하므로, 더발루맙의 단독요법 대비 트레멜리무맙의 Priming 투여를 통해 임상적 유익성을 개선시키고자 한다고 함. 이에 더발루맙의 단독요법 대비 안전성 유효성이 개선되고 작용기전이 다른 트레멜리무맙을 투여함으로서 두 약물은 상호 보완적인 작용 기전을 가지게 됨.

- 비임상시험은 본 품목허가를 위하여 적합함. 독성 및 약력학적 효과는 트레멜리무맙의 약리학적 작용기전에 따른 것이었으며 가역적이었으며 내약성이 우수하였음
- 유전독성, 발암성, 생식독성시험은 수행되지 않았음.
- 트레멜리무맙의 약동학적 정보는 집단약동학 분석을 통해 확인함.
- 집단약동학 분석을 통해 트레멜리무맙의 노출-반응 분석을 실시하였음. HIMALAYA 시험에서 T300+D군에서 트레멜리무맙의 노출이 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위해 OS 및 PFS을, 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위해 3등급 이상의 AE, AESI를 로지스틱 회귀분석을 수행하여 비교분석함. 유효성(OS 및 PFS)에 대한 E-R 분석과 관련하여 KM 도표를 통해 AUCinf로 층화된 모든 사분위수가 서로 중첩되면서 유효성과 트레멜리무맙에 대한 노출 간의 명확한 관계가 없음이 확인됨. 안전성의 경우 약물 노출간의 명확한 관계는 없는 것으로 나타났음.
- 집단약동학 분석을 통해 고령자, 경증 및 중등증 간장애, 경증 및 중등증 신장애 환자의 용량조절이 필요하지 않음을 입증함.
- 핵심 임상시험 D419CC00002 (HIMALAYA)은 진행성 간세포암 환자 치료의 일차치료로서, 더발루맙 단일요법과 비교뿐만 아니라 소라페닙과 비교 평가한 임상 3상으로 설계함으로써 기존 1차 치료제인 소라페닙과의 직접적인 비교와 더발루맙과의 병용투여에 대한 타당성을 입증하고자 함. 현재 임상에서 1차 치료로 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법을 사용하고 있으나 임상 당시 소라페닙이 사용되고 있었으므로 대조약 설정은 타당하다고 사료됨
- 신청품목의 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험은 3상 임상시험으로 주요 가설은 기존 치료제인 소라페닙 대비 T300+D 병용요법에 대한 우월성을 입증하는 것임. 추가적으로 더발루맙과 소라페닙의 비열등성 및 우월성을 확인하고자 하였으며, 비열등성은 입증하였으나 우월성은 미입증함.
- 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험결과 1차 유효성 평가변수는 OS로 S 대비 T300+D의 HR은 0.78(96.02% CI: 0.65, 0.92)이었으며, 통계적으로 유의하였음. KM추정값은 T300+D군에서 16.43개월, S군에서 13.77개월로 T300+D군에서 약 2.7개월 더 길었음.
- 2차 유효성 평가변수 중 ORR은 T300+D 20.1%, S 5.1%로, T300+D는 S와 비교했을 때 오즈비는 4.69로(95% CI: 2.85, 8.04; $p < 0.0001$) T300+D군에 대해 높았음. DoR의 경우 T300+D군(22.34개월) 환자에서 S군(18.43개월)에 비해 더 컸음. 하지만 PFS의 경우 T300+D군에서 3.78개월, S군에서 4.07개월(HR 0.90(95% CI: 0.77, 1.05; $p = 0.1625$)로, T300+D군의 PFS 기간이 S군에 비해 짧았으나 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 하위군 분석에서 1차 평가변수인 OS 결과는 S 대비 T300+D에 대해 전체 OS 분석과 전반적으로 유사하게 나타남
- 안전성 평가 관련하여 20개의 임상시험으로 통합 안전성 분석을 실시함. 이상반응은 사망 결과를 비롯해 AE에 대해 HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군 간에 유사하였음. HCC T300+D 통합군에서는 HCC D 통합군에 비해 전반적으로 AE가 더 높게 발생하였음. HIMALAYA에서 전체적으로 더발루맙과 병용한 트레멜리무맙의 안전성 및 내약성은 각 약물에 대하여 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일관되었음. T300+D 및 S 치료에서 AE의 전체 발생률은 유사하였고, T300+D에 대한 안전성 프로파일은 S군과 차이가 있었음. 전반적으로 HCC 통합군에서 AE 발생률이 D 단일요법보다 T300+D 병용요법에서 더 낮게 나타나지 않았음. 참고로 보조 분석인 Pan 종양 통합군과의 비교에서는 T 포함군과 유사하였음.
- 가교자료는 핵심임상시험인 HIMALAYA 내 한국인 및 아시아인 가교분석보고서로 제출함. 인종의 경우 집단약동학 분석에서 인종에 따른 트레멜리무맙의 노출의 차이의 영향이 없음을 확인함. 한국인에서의 OS 중앙값은 아시아인 OS 중앙값과 유사함. 한국인에서 3등급 이상 AE도 전체 및 아시아인 군에 비해 높게 나타남. 사망도 발생하였으나 사망 원인은 전체 및 아시아인에서 나온 원인과 일치하였음
- 위해성관리계획은 '면역-매개 이상반응', '주입 관련 반응'을 규명된 위해성으로 설정하였으며, 간 장애 환자, 신장애 환자, 장기 투여 안전성, 기존에 자가면역질환을 가진 환자에 대해 부족정보로 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 전문가용 교육자료, 환자용 안내서를 제출함
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 주로 T 림프구 표면에 발현되어 있는 CTLA-4 와 이것의 리간드인 CD80 및 CD86 과의 상호작용은 다수의 잠재적인 작용기전을 통해 T 세포 활성화를 제한하나, 주로 CD28 을 통해 공동 자극 신호전달을 통해 제한함. 트레멜리무맙은 CTLA-4 와 CD80 및 CD86 의 상호작용을 차단하여 T 세포의 활성화와 증식을 강화시킴으로써 T 세포의 다양성을 증가시키고 항종양 면역반응을 향상시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 트레멜리무맙(Tremelimumab)은 주로 T 림프구 표면에 발현되어 있는 CTLA-4에 결합하여 CTLA-4이 표적 리간드(CD80 및 CD86)에 결합하는 것을 차단하여 T세포 활성화 및 항종양 효과를 높임. 트레멜리무맙은 in vtrio 시험에서 IL-2, IFN-ɣ 증가를 통해 T세포 활성을 나타냄.
- 병용하는 더발루맙(Durvalumab)은 PD-L1에 결합하여 PD-L1/PD-1과 PD-L1/CD80 상호작용을 차단하여 면역반응 억제를 막아 종양세포 감소시킴. 더발루맙은 국소 진행성 또는 전이성 UC 및 3기, 국소 진행성의 절제 불가능한 NSCLC에 대한 단독요법 사용으로 글로벌 시판 허가를 받았으며, 최근에는 ES-SCLC 환자의 1차 치료로 카보플라틴나 시스플라틴 중 하나와 에토포시드를 병용한 더발루맙에 대해 글로벌 시판 허가를 받았음
- 절제 불가능한 HCC에 대해 더 긴 치료 기간의 더발루맙과 병용할 때 트레멜리무맙의 단회 priming 용량을 추가하면(T300+D) 항-CTLA-4의 반복 투여 시 일반적으로 관찰되는 독성을 제한하면서 더발루맙 단독요법의 임상적 유익성을 개선함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 원발성 간암은 전 세계적으로 연간 약 906,000건의 신규 증례와 830,000건의 사망을 차지함. 미국에서 연간 약 42,000건의 신규 증례와 약 30,000건의 사망이 발생하고, 유럽에서는 연간 약 87,000건의 신규 증례와 약 78,000건의 사망이 발생함. 2020년 기준으로 간암은 전 세계 7번째로 가장 많은 암이며 3번째로 높은 암 관련 사망 원인임. 간세포암종은 원발성 간암의 약 90%에서 나타남. HCC(hepatocellular carcinoma)의 발생률은 전체 집단에서 고령으로 갈수록 점진적으로 증가하며 70세에 최고점에 도달함. 발생률과 사망률은 모두 대부분의 지역에서 여성보다 남성에서 2~3배 더 높음. HCC에 대한 주 위험 인자는 HBV 또는 HCV의 만성 감염, 아플라톡신 오염 음식, 과도한 알코올 섭취, 과다 체중, 제2형 당뇨병, 흡연임. 주요 위험 인자는 지역 간에 다양한데, 이는 지리학적 지역에 따른 HCC 발생률을 반영함. 동아시아 및 사하라 사막 이남 아프리카에서 최고 발생률이 관찰된 반면, 유럽과 북아메리카에서는 낮은 발생률이 관찰됨. 간세포암종은 대체로 징조 없이 발생하고 성장하므로 말기 질환이 발생하기 전까지 발견하기가 어려움. 환자는 보통 질환 경과 중 후기에 진단을 받게 되며 진단 후 생존 중앙값은 약 6~20개월임. 간세포암종은 대다수의 환자가 악성종양과 기저 간질환을 모두 관리해야 하는 기저 간경변이 있으므로 의학적으로 복잡하고 질환 치료가 어려움. HCC에 대한 5년 생존율은 20% 미만임. 절제 불가능한 HCC는 여전히 치료하기 어려운 질환이며, 대다수의 환자는 종국에 HCC 또는 간질환 합병증으로 인해 사망함
- 국내에서 간암은 2019년 15,605명에게 발생하였으며 국내에서 6번째로 많이 발생하는 암종임. 간암의 연령표준화발생률(ASR)은 인구 10만명당 16.1명으로 보고되었음. 남성에서는 2018년에 11,541명에서 발생하였으며 ASR

은 10만명당 25.7명이었고, 여성에서는 4,064명에서 발생하였으며 ASR은 10만명당 7.3명이었음. 전세계적으로도 국내의 간암 발생은 굉장히 높아, GLOBOCAN의 2018년 자료에 따르면 발생률이 185개국 중 3위로 높았으며 ASR 역시 10위를 차지하였음. 원발성간암은 간세포암(Hepatocellular carcinoma)와 담관암(Cholangiocarcioma)가 대표적이며 간세포암이 원발성 간암의 대부분을 차지함. 간암의 약 80%가 간세포암으로 알려져 있음. 대한간학회에서 발간한 HCC factsheet에 따르면 2018년 진단된 간세포암 환자수는 11,234명이었으며 ASR은 인구 10만명당 13.9명이었음. 간암의 예후는 불량한 편으로, 2015-2019년 동안 5년 생존률은 37.7%로 보고됨. 병기별로 5년 상대생존률은 국한병기에서는 56.3%, 국소병기에서는 20.8%, 원격병기에서는 2.6%로 진행된 병기에서 특히 더 불량한 예후를 보임. 전신치료의 1차요법으로는 Child-Pugh 등급, ECOG score와 간세포암종의 위치, 크기, 전이의 정도에 따라 소라페닙 혹은 렌바티닙 치료를 시행함. 최근에는 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법이 기존 표준치료였던 소라페닙 대비 우월한 생존 결과를 보고하여 절제불가능한 간세포암 환자에서 1차 치료로 사용되고 있음. 2019년 중앙 암등록통계를 기준으로 한 전체 간암 환자수 추정치는 15,605명이며, 진행성 간세포암과 재발성 진행성 간세포암 환자수는 4,839명으로 추정됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 유사계열 약물과 유사한 이상반응이 확인됨. 면역 매개 반응에 따른 용법 조절 등을 설정함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정(22.6.28) ; 혁신형 제약기업이 개발한 신약

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트레멜리무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 트레할로스이수화물, 에데트산나트륨이수화물, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(함량)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-50~-30℃	탱크/Stainless steel, 백/EVA	적합
	2-8℃		
가속시험	23-27℃/55-65% RH		
가혹시험	Forced degradation (Heat 등)		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	바이알/유리	적합
가속시험	25-27℃/55-65% RH		
가혹시험	38-42℃/70-80% RH		
	광안정성(ICH Q1B)		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4.1. 독성시험자료 개요

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여 독성 시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥 (I.V)	단회	10(n=1) • 결과 : IL-2 증가(미생물 감염에 의한 것임)	×
	원숭이	정맥	단회	0, 10, 30, 100(n=3)	○

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
	(Cynomolgus)	(I.V)		• 결과 : 용량 증가에 따른 설사, 림프구 및 호산구수 증가	
반복 투여 독성 시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥 (I.V)	4주 (주1회)	0, 5[1], 15, 50[2](n=5) • 결과 : 설사, 순환 T 세포 및 B 세포의 증가, 간 문맥 주위 단핵구 침윤, 비장 및 장간막 림프절의 림프구 증식	○
	원숭이 (Cynomolgus)	정맥 (I.V)	6개월 반복 (주1회)	0, 5, 15[2], 50[3](n=4~6) • 결과 : 맹장과 결장의 염증, 피부 단핵구 염증 및 말초 림프절의 림프구 증식 • 표적장기 : 위장관, 림프계, 혈액계, 간, 갑상선, 피부	○
유전독성시험	미수행			• ICH S6(R1)에 따라 바이오 기술 유래의 의약품 적용되지 않음	
생식발생독성시험 (배·태자)	원숭이 (Cynomolgus)	정맥 (I.V)	GD20~50 (주1회)	0, 5, 15, 30(암컷 n=16) • 결과 : 최기형성을 유발하지 않음	○
발암성 시험	미수행			• ICH S9에 따라 진행성 암환자를 치료하기 위한 치료제의 시판 허가 신청을 뒷받침하는데 필요하지 않음	
국소 내약성	미수행			• 단회 및 반복투여 독성시험의 일환으로 정맥 투여 후 평가되었으며 주사 부위에서의 이상 반응이 없음	
기타 독성시험 • 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서 관찰된 조직 교차 반응성은 매우 유사하며, 인간 조직에서 CTLA-4의 분포와 일치함(편도, 림프절, 비장, 가슴샘, 위장관(결장, 소장 위), 갑상샘 등의 림프구에서 발현)					
조직 교차 반응성	인간 조직	Ex-vivo		• 트레멜리무맙-FITC 및 HulgG2-FITC 12 및 4㎍/mL	○
	원숭이 (Cynomolgus)			• 트레멜리무맙-FITC 및 HulgG2-FITC 12 및 4㎍/mL	○

[1] NOAEL / [2] HNSTD / [3] 50mg/kg은 6 및 7주의 부정적인 임상 징후로 인해 투약 중단함

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 원숭이에서 대상 트레멜리무맙의 단회 정맥 투여 후 독성시험

- 암수컷 원숭이에 트레멜리무맙을 10mg/kg의 용량을 단회 정맥 투여한 결과, 트레멜리무맙의 일차 약력학에 부합되게, 증가된 IL-2 생산이 SEA 분석에서 투여 후 0.5시간부터 2마리 모두에서 검출되었고, 시험 전 수치와 비교하여 시험이 진행됨에 따라 상승된채로 유지됨. 암컷에서 림프구 수치의 ~1.5배 증가가 제13일에 관찰되었음. 암수컷의 전신 노출은 유사했으며, C_{max}는 242-295㎍/mL, AUC_{tlast}는 30,876-40,237㎍·hr/mL임.

4.2.1.2. 원숭이에서 트레멜리무맙의 급성 정맥 투여 독성시험

- 암수컷 원숭이에 트레멜리무맙을 0, 10, 30, 100mg/kg의 용량을 단회 정맥 투여 후 106일 동안 관찰한 결과, 설사 또는 묽은 변의 발생률과 빈도에서 용량-관련 증가와 관련됨. 이러한 변화는 체중 또는 사료섭취량에 대한 어떠한 영향과도 관련되어 있지 않았고 부정적인 것으로 간주되지 않음. 심전도, 혈압 측정, 호흡수, 체온 및 혈청 화학 파라미터는 변화 없음. 제8일부터 30 및 100mg/kg의 암수컷에서 림프구 수치 증가, 제15일부터 전 용량 그룹의 암컷 및 100mg/kg의 수컷에서 호산구 수치의 증가됨. 모든 혈액학 파라미터는 30 및 100mg/kg의 암컷에서 관찰된 증가된 호산구 수치를 제외하고, 시험 종료 시점까지 (제106일) 그룹 평균 시험 전 수치와 유사함. 제106일에 부검된 100mg/kg군의 육안 또는 현미경 관찰에서 관찰되지 않음. 총 및 중화 항-트레멜리무맙 항체는 1마리의 100mg/kg 암컷을 제외하고 모든 트레멜리무맙 치료 동물에서 검출됨. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}tlast}$로 평가되는 바에 따른 트레멜리무맙에 대한 전신 노출은 노출에서 명백한 암수컷 차이를 보이지 않고 거의 용량-관련 방식으로 증가함. 평균 C_{max} 수치는 10, 30, 100mg/kg에서 각각 251.16, 688.37, 2,967.30㎍/ml이었고, 평균 $AUC_{0\text{-}tlast}$ 수치는 각각 29,000, 66,900, 209,000㎍·hr/ml임. 100mg/kg의 용량 수준에서 트레멜리무맙의 단회 정맥

투여는 설사 또는 묽은 변에 있어 용량 관련 증가와 관련되어 있었고, 혈액학 파라미터에서 약리학 매개 가역적인 변화와 관련됨.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 원숭이에서 트레멜리무맙을 1개월 정맥 투여 후 2개월의 회복기 시험

- 암수컷 원숭이에 트레멜리무맙을 0, 5, 15, 50mg/kg의 용량으로 1개월 동안 주 1회 정맥 투여 후 2개월 동안 관찰한 결과, 50mg/kg군의 몇몇 동물에서 간헐적 설사 또는 묽은 변은 약물과 관련 있음. 그 일차 약력학에 부합되게, 15 및 50mg/kg/week에서 순환 T 세포 및 B 세포의 증가와 연관된 말초 혈액 림프구의 절대 수 및 백분율의 가역적인 증가와도 관련됨. 조직병리학에서, 15 및 50mg/kg군에서 간의 문맥 주위 단핵구 침윤과 관련되어 있었는데, 이는 암컷에서 2개월 회복기이후 역전되었으나 수컷에서는 그렇지 않음. 추가적인 조직병리학 발견사항은 비장과 장간막 림프절의 림프구 증식을 포함했는데, 이는 전 용량 수준에서 관찰됨; 이러한 변화는 트레멜리무맙의 일차 약력학에 부합하는 것으로 간주되었고, 2개월의 회복기 이후 가역적이거나 가역성 지향 경향을 나타냄. 상기 발견사항에 근거하여, 트레멜리무맙의 NOAEL은 5mg/kg/week으로 간주되었고, HNSTD는 50mg/kg/week으로 간주됨.

4.2.2.2. 원숭이에서 트레멜리무맙을 6개월 정맥 투여 독성 시험

- 암수컷 원숭이에 트레멜리무맙을 0, 5, 15, 50mg/kg의 용량으로 6개월 동안 주 1회 정맥 투여(총 26회) 후 2개월 동안 관찰한 결과, 50mg/kg군에서 지속적인 설사, 피부 병변이 관찰되었는데, 이는 지지 요법을 했고, 6 또는 7회의 매주 투여 이후 투여 유예로 이어졌으며, 제49~77일에 이 용량 수준에서 모든 주요 시험 동물의 종료로 이어짐. 5 및 15mg/kg군의 임상 징후는 대체로 낮은 발생률과 감소된 중증도로 발생했으며, 5mg/kg군에서 1마리만이 지속적인 설사로 인해, 지지 요법을 함. 조직병리학은 대체로 면역 활성화와 관련되어 있었는데, 이는 가역적이고 트레멜리무맙의 일차 작용 기전과 일치했음. 관찰된 임상 징후와 연관된 조직병리학 관찰 사항은 맹장과 결장의 염증, 피부 단핵구 염증, 및 말초 림프절의 림프구 증식을 포함함. 이러한 발견사항 외에, 다수의 림프 및 비-림프 조직에서 단핵구 침윤 및 염증 발생률의 용량-관련 증가가 관찰됨. 이러한 발견사항은 트레멜리무맙의 일차 약력학적 활성에 부합하는 것으로 간주되었고, 대개 가역적이거나 가역성 지향 경향을 나타냄. 50mg/kg군의 동물에서 지지 요법을 하는 부정적인 임상 징후(지속적인 설사, 피부 병변), 그리고 전 치료 그룹에서 단핵구 염증의 존재와 관련되어 있음을 감안하여, 이 시험에서 트레멜리무맙에 대한 NOAEL은 확인되지 않았으며, HNSTD는 15mg/kg으로 간주됨. 잠재적 표적 장기로는 위장관, 유림프계, 혈액계, 간, 갑상선 및 피부임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 미수행(ICH S6(R1)에 따라 바이오 기술 유래의 의약품은 적용되지 않음)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 원숭이 대상 트레멜리무맙의 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 암컷 원숭이에 트레멜리무맙을 0, 5, 15, 30mg/kg의 용량으로 임신(GD) 제 20일의 임신 확인부터 기관형성 기간까지(GD20~50)까지 매주 정맥 투여 후 관찰한 결과, 사망례는 없고, 낙태는 임신 31일과 36일에 대조군에서 2마리, 임신 33일~40일에 5mg/kg군에서 4마리, 15mg/kg군에서 2마리, 임신 32일과 55일에 15mg/kg군에서 2마리, 임신 43일과 29일에 30mg/kg군에서 2마리가 관찰되었음. 초음파 검사 중 배·태자 사망은 임신 55일째에 대

조군에서 1마리(임신 56일째에 조기 제왕절개로 죽은 태자를 제거), 임신 63일째에 30mg/kg군에서 1마리(임신 63일째에 조기 제왕절개로 죽은 태자를 제거). 임신 44일째에 30mg/kg군에서 1마리(사망한 태자는 임신 45일째에 조기 제왕절개로 제거)가 관찰되었음. 임상 증상은 대조군과 비교하였을 때 치료군에서 설사 발생률의 경미한 증가에 국한됨. 모체 변화는 체중, 질 도말, 태반 중량 및 외형, 유산율/출생 전 손실에 대한 변화 없음. 태자 변화는 제왕절개 후 태자 평가에서, 태자 중량, 외부/내장 및 골격 이상, 선택적 기관 중량에 미치는 영향 없음. 모체에 대한 평균 C_{max} 및 AUC_{0-24}의 전신 노출은 GD 20 및 GD 48에 5~30mg/kg/week까지 용량이 증가함에 따라 거의 용량 비례적으로 증가함. GD 20에 첫 투여 이후, 용량의 6배 증가(5~30mg/kg까지)가 C_{max} 및 AUC_{0-24}에서 각각 6.2 및 6.6배 증가와 관련되어 있었던 한편, GD 48에 최종 투여 이후 동일한 파라미터에서 6.6 및 6.5배 증가가 관찰됨. 기관형성 기간 동안(GD 20~50) 5, 15, 30mg/kg/week의 용량 수준에서 임신한 암컷 원숭이에 대한 트레멜리무맙의 정맥 투여는 모체 독성, 발달 독성 또는 최기형성을 유도하지 않음. 따라서, 이 시험에서 트레멜리무맙의 NOAEL은 시험된 최고 용량인 30mg/kg/week인 것으로 간주됨.

4.2.5. 발암성 시험 (CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미수행. ICH S6(R1) 및 S9 지침에 따라, 이 제품의 특성 및 계획된 임상 용도를 감안하여 트레멜리무맙의 발암성을 평가하는 시험은 수행되지 않았고 예정되어 있지 않음.

4.2.6. 국소내성

- 미수행. 정맥 투여된 트레멜리무맙의 국소 내성이 단회 및 반복 투여 독성 시험의 일부로 평가됨. 이들 시험에서 주사 부위는 점검되고 조직학적으로 평가한 결과, 주사 부위에서 부정적인 트레멜리무맙-관련 변화는 관찰되지 않음. 트레멜리무맙 또는 대조약을 투여한 동물의 주사 부위에서 관찰된 국소화된 변화는 대체로 절차적인 것이고 트레멜리무맙 또는 부형제와 관련이 없는 것으로 간주됨.

4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.7.1. 조직 교차 반응 시험

4.2.7.1.1. 정상 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서 트레멜리무맙의 조직 교차 반응성

- 정상 원숭이 조직과 사이노몰거스 원숭이 조직의 동결절편과 함께 FITC 표지된 트레멜리무맙 및 HulgG2-FITC의 잠재적 교차반응을 평가한 결과, 트레멜리무맙-FITC 및 HulgG2-FITC는 음성 대조군인 인간의 뇌 (소뇌)와는 반응하지 않았으며, 인간의 편도에서 양성 대조군 림프구에 특이적으로 결합하지 않음. 또한, 트레멜리무맙-FITC 또는 HulgG2-FITC가 염색 반응에서 누락되었을 때 (분석 대조군) 특이적 반응성은 존재하지 않음. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서, 편도, 림프절, 비장, 및 (비-퇴화) 가슴샘을 포함하는 다양한 조직에서 트레멜리무맙-특이적 염색이 관찰됨. 특이적 반응성도 두 종 모두에서 위장관 (결장, 소장, 위)의 점막 하 림프 소절을 포함하는 점막-관련 림프 조직에서 드물거나 간헐적인 림프구를 통해 관찰됨. 비-림프 조직 (갑상샘) 내 작은 간질 림프 소절의 드문 림프구 염색도 단일 공여자의 인간 조직에서 관찰됨. 트레멜리무맙을 통한 세포 염색은 이들의 전형적 형태와 각 조직 내 위치에 근거하여 림프구인 것으로 판정되었는데, 이는 T:B 림프구 상호작용과 관련된 부위, 특히 림프 소포의 밝은 부위 (light zone)에 있음. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서 관찰된 조직 교차 반응성은 매우 유사하고 문헌에서 보고된 바와 같이 인간 조직에서 CTLA-4의 면역조직화학적 분포와 일치하는 것으로 간주됨(Xerri et al 1997); (Alegre et al 1998); (Vanderborre et al 1998).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 원숭이에 트레멜리무맙을 최고 100mg/kg까지 정맥 투여하였으며, 약물 관련 변화로는 설사(사료 섭취량 및 체중에 영향을 미치지 않아 부정적으로 간주하지 않음) 및 혈액학적 변화가 관찰됨. 또한, 의약품 등의 독성시험 기준의 단회 투여 독성 시험 시 투여 경로는 적어도 2개의 투여 경로로 시험해야 하지만 임상 적용경로가 정맥인 경우에는 정맥 투여로만 시험해도 무방하기 때문에 본 시험은 정맥으로만 투여한 것이 인정 가능함.
- 6개월 반복투여에서 50mg/kg군은 잦은 설사 및 피부병변으로 제 49일 이후에 조기 종료되었으며, 면역활성화와 관련된 트레멜리무맙의 일차 작용기전이 관찰되었으며, 맹장과 결장의 염증, 피부 단핵구 염증 및 말초 림프절의 림프구 증식이 관찰됨. 또한, NOAEL을 결정하는 독성시험은 항암제의 임상사용을 뒷받침하는데 필수적이지 않기에 인정 가능함.
- ECG 파라미터, 혈압, 호흡수, 소변 검사, 국소 내성이나 검안경 검사에 대한 트레멜리무맙의 역효과는 관찰되지 않았음. 대개 임상적 징후 및 조직병리학 소견의 발생률, 중증도 및 유해성은 용량 및 투여 기간에 따라 증가함.
- 트레멜리무맙이 매개하는 위장관 영향과 관련된 임상적 징후는 설사나 묽은 변의 발생률 및 빈도에 있어서 용량과 관련된 증가가 관찰됨. 이는 제 106일의 부검 후 체중, 사료 섭취량, 조직병리학 소견이 미치는 어떤 영향과도 연관되지 않았으므로 유해하다고 여겨지진 않음.
- 6개월 독성시험에서 50mg/kg의 군에서 식욕감소 및 체중 손실과 연관되었으며 유해하다고 여겨졌던 지속성 설사로 귀결됨. 이러한 설사 및 묽은 변과 상관관계가 있는 조직병리학 변화에는 맹장 및 결장에서의 염증이 포함되었으며, 이 변화는 면역 활성화와 일관되기 때문에 트레멜리무맙의 작용 기전과 일관된다고 보여짐.
- 피부병변은 50mg/kg/week에서 유해하다고 여겨졌으며, 이 용량수준으로부터 부어 오른 눈꺼플, 아물지 않은 상처, 건조하거나 갈라지거나 비늘로 뒤덮이거나 딱딱한 껍질이 있는 피부, 발진이나 붉어진 피부, 딱지가 있는 부위 및 노르스름한 피부가 관찰됨.
- 5 및 15mg/kg/week 용량으로 피부 병변은 전신 혹 및 딱지에 국한되었으며, 이는 해당 시험의 후반부 중에 발생했으며, 계속되는 투여에도 해소됨. 이러한 피부 병변과 상관관계가 있었던 조직병리학 소견에는 피부에서의 단핵세포 침윤이 포함됨. 이러한 영향은 트레멜리무맙 매개 면역 활성화와 일관된다고 여겨졌으며, 50mg/kg/week으로 6~7회 투여후 가역적임.
- 5 및 15mg/kg/week군의 2마리(암수컷 각 1마리)에서 중등증 내지 현저한 갑상선 위축이 확인되었는데, 이는 TSH의 농도 증가를 포함한 삼요오드티로닌 및 티록신의 농도 감소와 상관관계가 있음. 갑상선 호르몬과 갑상선의 조직병리학적 변화는 수컷 50mg(피부 소견 악화로 조기 안락사) 및 암컷 15mg군(회복군 없음)에서 각각 1마리에서 변화가 관찰되었으며, 이는 안락사 및 회복군이 없어 평가가 불가함. 사용상의 주의사항에 따르면, 임상의 이상사례는 갑상선 기능 항진증(흔하게, 44건, 9.5%), 갑상선 기능 저하증(매우 흔하게, 60건, 13%) 및 갑상선염(흔하게, 8건, 1.7%)가 있음. 따라서 원숭이에서 관찰된 갑상선 호르몬 변화는 임상에서의 변화가 관찰됨에 따라 독성학적으로 배제할 수 없다고 사료됨.
- 단회 및 반복투여 시 C_{max} 및 AUC로 평가된 트레멜리무맙에 대한 전신노출은 조사한 용량 범위 이내에서 용량비례적으로 증가하였으며, 해당 시험 중 어떤 것에서도 비선형성 및 노출의 암수컷 차이와 관련된 증거는 관찰되지 않음. 트레멜리무맙의 평균 축적은 예상된 것보다 덜함. 이는 아마 일부 동물에서 ADA가 발생한 결과 CL이 가속화되고 전신 노출이 감소하게 된 것으로 보임.
- 독성시험에서 위장관, 피부, 갑상선, 간, 림프계, 혈액계가 잠재적인 표적 장기로 규명됨.
- 4주 반복 시험에서는 ALT 및 AST가 15mg/kg군에서 증가하여 6개월 반복 시험 보고서에서 간수치를 확인한 결과, 50mg/kg군에서 ALT는 1.8~3.7배, AST는 2~6배 증가함. 간효소 변화가 나타는 1/3마리는 회복되었으나, 2마리는 안락사로 평가가 불가능 했기에 회복여부는 알 수 없음. 간효소에 의해 간세포의 변화는 관찰되지 않았

지만, 사용상의 주의사항에 따르면, 임상의 이상사례에서 AST/ALT 증가(매우 흔하게, 83건, 18%)가 있음. 따라서 원숭이에서 관찰된 간효소(AST 및 ALT)의 변화는 임상에서의 변화가 관찰됨에 따라 독성학적으로 배제할 수 없다고 사료됨.

- NOAEL은 4주 반복 시험에서 5mg/kg으로 관찰되었으며, 원숭이에 대한 임상용량 대비 안전역은 2배 이상임. 또한, HED(Human equivalent dose)로 환산한 값은 원숭이에서 임상 용량에 노출했을 때 보다 약간 높은값으로 환산됨.
- 유전독성은 바이오 기술 유래의 의약품에는 적용되지 않으므로 면제 가능함.
- 생식발생 독성시험의 배·태자독성시험에서 트레멜리무맙이 매개하는 영향과 관련된 증거가 관찰되지 않았으나. '사용상의 주의사항'에 의하면, "이 약의 작용 기전에 근거하여 트레멜리무맙은 임신 유지에 영향을 미칠 가능성이 있으며, 임부에게 투여시 태아에 악영향을 줄수 있다"고 명시되었음.
- 반복독성시험 결과 전립선 및 자궁에서의 단핵 세포 침윤이 관찰됨에 따라 사용상의 주의사항(전문가용)의 4)비임상시험 요약의 생식독성에 반복투여 독성연구의 결과를 일부 추가함. 또한, EMA 라벨을 바탕으로 동물 독성 및/약리학에서 용량 관련 발생률 및 중증도 관련 상세내용으로 노출 기반 안전 마진값 1.77에 관한 내용을 추가하였음.
- 인간 및 원숭이 조직에서 조직 교차 반응성 시험에서 트레멜리무맙은 CTLA-4가 발현된 세포를 포함하리라 예상된 조직의 세포에만 결합했으며 표적 외 결합의 증거는 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
트레멜리무맙의 선택성	hCTLA-4-Ig	in vitro	- 트레멜리무맙은 다른 관련 단백질(CD28, B7.2, IgG1)보다 재조합(r)hCTLA-4-Ig에 대해 강력한 결합을 보임	×
활성화 T 세포에 결합력 평가	인간, 원숭이, 마우스, 랫드, 토끼, 햄스터의 PBMC	in vitro	- 마우스, 랫드, 토끼, 햄스터 T 세포에는 결합하지 않음	×
인간 및 사이노원숭이 CTLA-4-Ig 에 대한 결합 친화력 비교	rhCTLA-4 및 rcynoCTLA-4	in vitro	- rhCTLA-4 및 rcynoCTLA-4에 대한 트레멜리무맙의 결합 KD(평형해리상수) 수치는 각각 0.28 nM 및 0.98 nM	×
CTLA-4와 CD80 및 CD86 결합에 대한 트레멜리무맙-매개 억제 평가	rhCD80 및 rhCD86	in vitro	- rhCD80 및 rhCD86에 대한 IC50값은 0.78 ± 0.05 및 0.46 ± 0.04 nM	×
자극된 인간 T 세포 블라스트에서 트레멜리무맙에 한 IL-2 및 IFN-γ 생산 증강	Raji 세포로 자극된 인간 T 세포	in vitro	- 트레멜리무맙(30 μg/mL) 추가를 통해 IL-2와 IFN-γ 모두 유의하게 증가($p<0.001$)	×
SEA로 자극된 인간 PBMC 또는 혈액 배양에서 트레멜리무맙의 IL-2 생산 증강 효능 평가	SEA로 자극된 인간 PBMC 또는 전혈	in vitro	- 트레멜리무맙(30μg/mL) 추가는 15명의 건강한 인간 공여자 PBMC 배양에서 400% 그리고 15명의 건강한 인간 공여자 전혈 배양에서 120%의 평균 IL-2 분비 증가시킴	×
SEA로 자극된 암 환자의 PBMC 또는 혈액배양에서 트레멜리무맙의	다양한 유형 및 질병 단계를 가진 암 환자의 PBMC	in vitro	- 트레멜리무맙 치료는 건강한 공여자의 PBMC 및 전혈에서 IL-2 분비의 농도의존적 증가를 야기함 - IL-2 분비의 트레멜리무맙 매개 향상 정도는 건강한 공여자와 암 환자	×

IL-2 생산 증강 효능 평가	또는 전혈		전혈 및 PBMC 사이에 유사했고, 암의 단계나 유형에 따른 영향을 받지 않았음	
SEA로 자극된 사이노몰거스 원숭이 혈액에서 트레멜리무맙의 IL-2 생산 증강 효능 평가	사이노몰거스 원숭이 전혈	in vitro	- SEA로 자극된 원숭이 혈액에서 트레멜리무맙은 IL-2 생성을 91%까지 향상시킴	×
인간 조절 T 세포에 의한 CD4+ CD25- T 세포 억제에 대한 CP-675,206의 영향	hPBMC에 CD4+CD25+ T-reg 세포 추가	in vitro	- T-regs와 T responder 세포의 공동배양(2:1)은 T responder 세포 단독(0:1)에 비해 평균 97% ± 2 % IFN-γ 생산을 감소시킴 - 30 또는 100 μg/mL의 트레멜리무맙은 인간 말초 T-regs가 자극된 IFN-γ 생산 감소 능력을 역전시키지 않음	×
평판-결합 트레멜리무맙의 활성도 평가	SEA로 자극된 인간 PBMC 또는 전혈	in vitro	- 응집 또는 표면-결합 트레멜리무맙이 T 세포를 억제하지 않음	×
트레멜리무맙이 자연-유도 사이토카인 분비를 유도할 가능성 평가	인간 전혈	in vitro	- 트레멜리무맙 100 μg/mL과의 배양은 검출 수준 미만의 TNF-α 및 IL-1β 수준 (각각 < 30 및 < 8 pg/mL)을 야기했고, 검출 수준 미만의 IL-6 수준 (< 6 pg/mL), 나머지 3 명의 공여자에서 평균 22 pg/mL을 야기함 - 트레멜리무맙은 사이토카인 분비를 유도하지 않음	×
트레멜리무맙이 혈소판 수치에 미치는 영향	인간 전혈	in vitro	- 트레멜리무맙과의 배양은 항-KLH Ab와 함께 배양된 샘플 대비 혈소판 수치의 어떠한 추가적인 변화도 야기하지 않음 - 반면, 항-CTLA-4 mAb CP-642,570 과의 배양은 항-KLH Ab 와 함께 배양된 샘플 대비 72 %의 빠른 혈소판 수치 감소를 야기함	×
인간 또는 사이노몰거스 원숭이 Fc 수용체에 트레멜리무맙의 결합	인간 또는 사이노몰구스 원숭이 말초 혈액 백혈구	in vitro	- Fc 수용체에 대한 [^{125}I]-IgG1 대조군 Ab의 결합은 500-배 미표지 IgG1 추가를 통해 일관되게 감소됨(총 결합의 평균 53 % 감소) - 반면, Fc 수용체에 대한 [^{125}I]-트레멜리무맙의 결합은 500-배 미표지 트레멜리무맙의 추가를 통해 감소되지 않음 - 전립샘 암 환자 혈액 및 사이노몰거스 원숭이에서 얻어진 백혈구에 대한 결합이 관찰됨. 이러한 결과는 트레멜리무맙이 Fc 수용체-함유 인간 백혈구에 대한 최소한의 특이적 결합을 보임을 입증함	×
트레멜리무맙의 ADCC 매개 능력 분석	미접촉 (naïve) 또는 항-CD3/CD28-활성화 인간 T 세포	in vitro	- 25:1의 최대 효과기-대-표적 비율에서 트레멜리무맙(18.2%) 또는 항-에리트로포이에틴 Ab의 추가(15.0%)는 어느 비율에서도 ADCC의 유의할 만한 증가를 야기하지 않음 - 이는 트레멜리무맙이 CTLA-4를 발현하는 T 세포에 대해 ADCC를 매개하지 않음	×
In vivo				
섬유육종의 마우스 모델에서 햄스터 항-마우스 CTLA-4 단일클론 항체 유효성 평가	섬유육종의 마우스 모델	(I.P) 햄스터 항-마우스 CTLA4 mAb(9H10)	- 9H10 (200 μg/mL)는 제 28 일에 평균 종양 크기의 90% 감소를 보임. 게다가, 4/5 마리가 60일 동안 추적되었을 때 검출 가능한 종양을 보이지 않았고, 종양 재투여(rechallenge)에 저항성을 보임. 투여 후 24 시간에 혈장 9H10 농도는 102 μg/mL이었고 3일 이후 34 μg/mL까지 감소되어, 제 3 일에 9H10의 2 번째 투여가 필요했음	×
종양 이식된 마우스에서 항-마우스 CTLA-4, 항-마우스 PD-L1의 단회 투여 또는 병용 투여의 유효성 및 약력학적 활성 평가	암종이 이식된 마우스 모델(유방암, 결장암, 섬유육종)	(I.P) 마우스 항-마우스 CTLA-4 mAb, 마우스화 항-마우스 PD-L1 mAb	- 각 암종(유방암종, 결장암종, 섬유육종)이 이식된 마우스 모델에서 단일요법 또는 항-PD-L1과 병용된 항-CTLA-4 mAb의 유의할 만한 항종양 효과를 보여줌	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
심혈관계	사이노몰거스 원숭이	단회 IV	- 체중, 음식섭취, 호흡, 체온, 심박수, 심전도, 수축기 혈압 에서 약물관련	○

			변화 없음 - 다만, 30 mg/kg 이상의 암컷과 100 mg/kg의 남성에서 묽은 변 발생률과 빈도가 증가	
중추신경계	사이노몰거스 원숭이	반복 IV (주 1회 -1개월)	- 사망사례 없으며, 약물 투여로 인한 심전도 및 혈압에 대한 변화 없음 - 치료 관련 임상 징후는 투여 단계 동안 모든 트레멜리무맙 치료 그룹 전반에 걸쳐 개별 동물에서 간헐적 설사 또는 묽은 변을 포함했고, 용량 의존성에 대한 경향을 보임 - 체중, 음식물 소비, 검안경 및 신체검사, 심전도, 혈압 측정, 소변검사, 국소 내성, 기관 중량 또는 육안 병리학에 대한 영향과 관련 없음	○
호흡기계	사이노몰거스 원숭이	반복 IV (주1회 -6개월)	- 정맥 내 투여 이후 신경계(임상 관찰결과로 평가), 심혈관(심전도(ECG; PR, QRS, QT, QTc) 및 혈압), 호흡수 평가 결과, 어느 용량 수준에서도 약물 관련 영향은 관찰되지 않음	○
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험 항목	시험계	투여경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학 (CTD 2.6.2)

5.2.1.1. 시험관 내 시험(CTD 2.6.2)

- 인간 CTLA4-Ig(γ1) 융합 단백질에 대한 CP-675,206(트레멜리무맙)의 결합은 다른 관련 단백질에 대한 그 결합보다 >500배 더 높았음
- 인간, 사이노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이, 마우스, 랫드, 토끼, 햄스터의 PBMC에 대한 CP-675,206의 결합력 평가한 결과, 마우스, 랫드, 토끼, 또는 햄스터 T 세포에는 결합하지 않음
- 재조합 인간 및 재조합 사이노몰구스 원숭이 CTLA4-Ig에 대한 CP-675,206의 결합 친화도 비교한 결과 KD 수치는 각각 0.28 및 0.98nM임
- rhCTLA-4와 rhCD80 및 rhCD86 결합에 대한 트레멜리무맙-매개 억제 평가한 결과, 트레멜리무맙은 rhCD80 및 rhCD86 양자에 대한 IC50 값이 각각 0.78±0.05 및 0.46±0.04nM로 리간드 모두에 결합을 강력하게 억제함
- Raji 인간 B 림프종 세포주로 자극된 인간 T 세포에서 IL-2 및 IFN-γ 수준은 30μg/mL의 트레멜리무맙 추가를 통해 유의하게 증가되었음
- 초항원(SEA) 및 항-CD3 존재하에 인간 PBMC 또는 전혈에서 트레멜리무맙(CP-275,206) 30μg/mL 추가는 15명의 건강한 인간 공여자 PBMC 배양에서 400% 그리고 15명의 건강한 인간 공여자 전혈 배양에서 120%의 평균 IL-2 분비 증가를 야기함
- 인간 PBMC 또는 다양한 유형 및 질병 단계를 가진 암 환자의 혈액 배양에서 트레멜리무맙 처리는 건강한 공여자의 PBMC 및 전혈에서 IL-2 분비의 농도-의존적 증가를 야기함. 트레멜리무맙 매개 향상 정도는 각기 다른 공여자 간에 상이했으나, 반응의 정도와 반응의 변동성은 건강한 공여자와 암 환자 전혈 및 PBMC 사이에 유사했고, 암의 단계나 유형에 따른 영향을 받지 않았음
- 초항원(SEA)으로 자극된 사이노몰구스 원숭이 혈액에서 트레멜리무맙은 IL-2 생성을 91%까지 향상시킴
- T-regs와 T responder 세포의 공동배양(2:1)은 T responder 세포 단독(0:1)에 비해 평균 97%±2% (1,752±467 vs 59±32pg/mL)까지 감소된 IFN-γ 생산 수준 그리고 평균 92%±4% (3,959±1,119 vs 260±28분당 카운트)까지 감소된 [3H]-티미딘의 혼입을 보임. 30 또는 100μg/mL 의 트레멜리무맙 또는 항-KLH 추가는 유의할 만한 영향을 보이지 않았음. 따라서, 트레멜리무맙은 T-regs가 자극된 T-responder 세포의 활성과 증식을 억제하는 능력을 역전시키지 않음
- 평판-결합 트레멜리무맙이 높은 수준의 CTLA-4 응집을 통해 T-세포 활성화를 억제할 가능성을 조사한 결과, 트

레멜리무맙 또는 항-KLH는 IL-2에 유의할 만한 영향을 미치지 않음. 이러한 결과는 응집 또는 표면-결합 트레멜리무맙이 T 세포를 억제하지 않을 것임을 시사함

- 인간 전혈에서 트레멜리무맙 100μg/mL 과의 배양은 사이토카인 분비(TNF-α < 30 pg/mL, IL-1β < 8 pg/mL, IL-6 < 6 pg/mL)를 유도하지 않으며, 혈소판 수치의 어떠한 추가적인 변화도 야기하지 않음
- 미접촉(naïve) 인간 T 세포에 트레멜리무맙 또는 항-에리트로포이에틴 Ab의 추가는 어느 효과기-대-표적 비율에서도 ADCC의 유의할 만한 증가를 야기하지 않음

5.2.1.1. 생체 내 시험(CTD 2.6.2)

- 섬유육종 마우스 모델에서 항-CTLA-4 mAb의 항종양 활성을 평가한 결과, 9H10(햄스터 항-마우스 CTLA-4 mAb) 치료는 제 28일에 평균 종양 크기의 90% 감소를 보임. 게다가, 치료받은 4/5마리가 60일 동안 추적되었을 때 검출가능한 종양(CR)을 보이지 않았음. 투여 후 24시간에 혈장 9H10 농도는 102μg/mL이었고 3일 이후 34μg/mL까지 감소되어, 제 3일에 9H10의 2번째 투여가 필요했음. 동일한 모델을 대상으로 하는 추가 시험에서 50 또는 100μg의 용량 수준에서, 동물의 20~50%가 검출 가능한 종양을 보이지 않거나 유의할 만하게 감소된 종양 크기를 보임
- 종양 이식된 마우스에서 마우스 항-마우스 CTLA-4 mAb(9D9 mIgG1) 및 마우스화 항-마우스 PD-L1 mAb는 유방암, 결장암 이식된 마우스 모델에서 단일 요법 및 항-PD-L1과 조합으로 항종양 활성을 입증함

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 단독 시험은 미수행하였음. 사이노몰거스 원숭이로 단회투여, 1개월 및 6개월 반복투여 독성시험에서 트레멜리무맙의 정맥 내 투여 이후 신경계 (임상 관찰결과로 평가됨), 심혈관 (심전도 [ECG; PR, QRS, QT, 및 QT(c) 간격] 및 혈압), 및 호흡수를 포함하는 안전성 약리학 파라미터가 평가된 결과, 모든 파라미터에 대해 어느 용량 수준에서도 트레멜리무맙 관련 효과는 관찰되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미수행(트레멜리무맙은 정맥에 투여되는 단백질로서 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상되며, 혈장공간에 국한됨. 큰 분자 크기로 인해 신장 여과를 받을 것으로 기대되지 않음)

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 사이노몰거스 원숭이에 트레멜리무맙을 5mg/kg으로 단회 피하 투여한 결과, 트레멜리무맙의 평균 피크 혈장 농도는 3.5일에 얻어졌으며, 트레멜리무맙의 평균 생체이용률 54.2%임

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 사이노몰거스 원숭이에서 비클론 기원 트레멜리무맙의 평균 Vss는 54 mL/kg으로 트레멜리무맙은 주로 혈관 공간에 국한되어 있음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 단회투여 PK 및 독성 시험의 AUC 자료에 근거하여, 0.75에서 100mg/kg(≥133배) 용량 범위에 걸쳐 트레멜리무맙의 PK에서 비선형성의 증거는 관찰되지 않음. 항원-항체 상호작용을 통한 표적-매개 청소율(CL)은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 시험된 용량 범위 내에서 트레멜리무맙에 대해 명백하지 않음. 트레멜리무맙의 우세한 대

사 경로는 주로 단백질 분해를 통해 이루어지는 것으로 예측됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 트레멜리무맙의 최종 분해대사 산물이 내인적 아미노산 풀 (pool)에 포함될 것이고, 그 일부가 소변으로 배설될 것이기 때문에 질량 균형 또는 체내 분포 시험은 수행되지 않음. 미변화 트레멜리무맙은 분자 크기가 크기 때문에 신장으로 제거되지 않을 것임

5.5. 약동학적 약물상호작용(CTD 2.6.4)

- 미수행. 해당 분자가 면역글로불린이기 때문에, 약물의 표적은 활성화 T 세포에서 발현되고, 트레멜리무맙과 다른 치료제와의 PK 약물 상호작용은 예상되지 않음

5.6. 기타 약동학시험

- 사이노몰거스 원숭이에서 0.75mg/kg 단회 정맥 내 투여 후 클론 기원 트레멜리무맙의 혈장 농도 대 시간 프로파일은 일반적으로 초기 분포 단계(<3일)에 이어 더 긴 제거 단계가 있는 이상 곡선(biphasic curve)이 특징임. 4.9mL/day/kg CL, 71mL/kg Vss, 11일의 반감기(t1/2)를 보였으며, 암수컷 차이 없음
- 사이노몰거스 원숭이에서 0.75mg/kg 단회 정맥 내 투여 후 비클론-기원(non-clonal) 트레멜리무맙은 4.4mL/day/kg CL과 54mL/kg Vss, 9.1일의 반감기(t1/2)를 보였으며, 3마리의 동물 중 2마리에서 항-약물 항체가 검출되었고 이는 가속 제거 단계 및 낮은 노출을 야기함
- 사이노몰거스 원숭이에서 5mg/kg 단회 피하 투여 후 평균 CL은 0.00548ml/min/kg이며, 평균 생체이용률(F)은 54.2%임. 항-약물 항체 및 중화 Ab(nAb)은 2/4마리에서 검출
- 사이노몰거스 원숭이에서 단회 정맥 투여 후 트레멜리무맙의 평균 Cmax 및 AUC0-tlast는 용량이 증가함에 따라 증가하며, 암수컷 차이 없음. 항-약물 항체 및 nAb는 모든 동물의 모든 용량 수준에서 검출됨
- 2개월의 관찰 기간을 동반한 1개월 독성 시험에서 사이노몰거스 원숭이에 정맥 내 투여 후 트레멜리무맙의 평균 Cmax 및 AUC0-24h는 용량에 따라 증가하였으며, 제 1일과 비교하여 제 29일에 더 높은 평균 Cmax 및 AUC에 대한 경향을 보임. 제 1일 및 29일에 Cmax 및 AUC0-24h로 측정되는 노출에서 암수컷 차이 없음. 6/8 마리의 동물 에서 항-약물 항체가 검출된 반면 nAb는 모든 동물에서 검출되었음
- 6개월 독성 시험에서 사이노몰거스 원숭이에 정맥 투여 후 전신 노출은 제 1, 29, 176일에 용량이 증가됨에 따라 증가함. 제 1일에 트레멜리무맙 용량의 3배(5~15 mg/kg/week) 및 10배(5~50mg/kg/week) 증가는 각각 Cmax에서 2.9배 및 9.7배 증가, AUC0-24h에서 2.8배 및 9.6배 증가함. 제 29일에, 트레멜리무맙 용량의 3배 및 10배 증가는 각각 Cmax에서 2.2배 및 8.7배 증가, AUC0-24h에서 1.8배 및 8.5배 증가함. 제 176일에, 트레멜리무맙 용량의 3배 증가는 Cmax에서 2.3배의 증가, AUC0-24h에서 2.0배 증가함. 마찬가지로, 트레멜리무맙에 대한 매주 (AUC0-168h로 평가되는 바에 따라) 및 매월 (AUCDays 1-30로 평가되는 바에 따라)의 노출도 용량에 따라 증가함. 6개월 동안 5 및 15mg/kg/week의 용량 수준에서 매주의 트레멜리무맙 투여 이후, 제 29 일 및 176 일에 트레멜리무맙에 대한 평균 노출 (Cmax 및 AUC0-24h)은 대체로 제 1일에 관찰된 경우와 유사함. 유일한 예외는 5mg/kg/week 용량 수준의 트레멜리무맙에서 제 1일 대비 제 29일에 Cmax 및 AUC0-24h 양자의 경미한 증가였음(1.6~1.7배). 50mg/kg/week 용량 그룹에서, Cmax 및 AUC0-24h 모두 매주 5회의 트레멜리무맙 투여 이후 제 1일 대비 제 29일에 약 1.5배 증가함
- 배·태자 발달 시험에서 사이노몰거스 원숭이에 정맥 투여 후 평균 Cmax 및 AUC0-24로 평가되는 트레멜리무맙에 대한 전신 노출은 GD 제 20 및 48일에 5~30mg/kg/week까지 용량이 증가됨에 따라 증가함. GD 제 20일에

트레멜리무맙 용량의 6배 (5~30mg/kg/week까지) 증가는 Cmax 및 AUC0-24h에서 각각 6.2배 및 6.6배 증가를 야기함. GD 제 48일에, 트레멜리무맙 용량의 6배 증가는 Cmax 및 AUC0-24h에서 각각 6.6배 및 6.5배의 증가를 야기함. 트레멜리무맙 용량의 6배 증가는 AUCDay 20-49일에서 5.9배의 증가를 야기함. 연속 5주 동안 5, 15 및 30mg/kg/week의 용량 수준에서 매주의 트레멜리무맙 투여 이후, GD 제 20일의 경우와 비교하여 GD 제 48일에 더 높은 평균 Cmax 및 AUC0-24h에 대한 경향이 존재함. GD 제 48일에, 5 및 30mg/kg/week 용량 그룹의 트레멜리무맙에 대한 Cmax는 GD 제 20일의 경우보다 각각 1.2배 및 1.3배 더 높았음. GD 제 48일에, 5 및 30mg/kg/week의 AUC0-24h는 GD 제 20일의 경우보다 1.3배 더 높았음

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

<효력시험에 관한 시험>

- 트레멜리무맙 1~300μg/mL에서 인간 CTLA-4-Ig(γ1)에 대해 500배 높은 선택성을 보이며, 사이노몰구스 원숭이보다 인간에서 약 3.5배 더 높은 친화도로 재조합 인간 CTLA4-Ig에 결합되었음을 확인
- 트레멜리무맙은 rhCD80 및 rhCD86에 대해 IC50 0.78 ± 0.05 nM 및 0.46 ± 0.04 nM로 효과적으로 차단하며 농도 의존적 형태로 억제함
- 자극된 T 세포 블라스트에서 CD80/CD86이 발현하는 Raji 세포와 배양 후 트레멜리무맙(30μg/mL)처리는 IL-2(anti-KLH 대비 510%)와 IFN-γ(anti-KLH 대비 54%)를 증가시킴
- SEA로 자극된 인간 PBMC에 CP-675,206(30μg/mL) 처리는 IL-2 사이토카인 생산을 항-KLH 동형보다 400% 더 크게 향상시켰음. SEA로 자극된 인간 혈액에서 CP-675,206(30μg/mL)은 IL-2 생산을 항-KLH 동형보다 120% 더 크게 향상시켰음
- 건강한 공여자 및 암 환자의 SEA로 자극된 PBMC에서 IL-2 양성 반응 결과, 진행성 전립선 1명, 결장암 1명, 호지킨 1명을 제외하고 모두 양성 반응을 보임. 트레멜리무맙 처리는 대조군 대비 약 3.8배 IL-2 향상을 생성하고 암 환자 샘플에 대해 약 3.4~9.9배의 향상을 보임. 진행성 전립선 및 신장 그룹을 제외한 모든 그룹에서 유의한 향상을 보임
- 건강한 공여자 및 암환자의 SEA로 자극된 혈액에서 IL-2 양성 반응 결과, 전립선 mrd(82%), 신장(91%), 결장(80%), 흑색종(80%) 및 NHL(91%)을 제외한 나머지 암 그룹에서 100% 양성을 보임. 트레멜리무맙 투여는 건강한 공여자의 혈액에 대해 약 2.8배의 IL-2 향상, 암 환자 샘플의 경우 약 1.8~4.6배 향상을 보임
- 트레멜리무맙은 모든 암 그룹 샘플에 대해 농도 의존적 IL-2 향상을 보이며, 암의 단계나 유형(전립선, 신장, 직장, 결장, 난소, 흑색종)에 따라 차이가 없음을 확인함
- SEA로 자극된 사이노몰구스 원숭이 혈액에서 트레멜리무맙(30μg/mL)은 항-KLH 동형에 비해 IL-2 생산을 91% 증가시킴
- 트레멜리무맙이 T-regs 세포의 능력을 역전시키는지 평가한 결과, 트레멜리무맙은 IFN-γ의 증가를 보이지 않았음. 이는 트레멜리무맙이 인간 T-regs 세포 기능에 관여하지 않음을 보여줌
- 응집되거나 비특이적으로 결합된 항체를 모방하기 위해 평편 플레이트를 사용하였으며, 0.01~100μg/mL 범위의 트레멜리무맙은 SEA로 자극된 인간 PBMC 또는 혈액에서 T 세포를 억제하지 않음.
- 자극되지 않은 인간 전혈에서 트레멜리무맙 10 또는 100μg/mL 투여시 사이토카인(TNF-α, IL-6, IL-1β) 방출을 유도하지 않음
- 건강한 공여자로부터 얻은 전혈에서 트레멜리무맙(30μg/mL)이 혈소판 수를 감소시키지 않음. 반면, 양성 대조군 CP-642,570(30μg/mL)은 -40 ~ -72%로 혈소판 수를 유의하게 감소하였음
- 트레멜리무맙은 전립선암 환자 백혈구에 발현되는 Fc 수용체에 14.9% 결합하지만 hIgG1대비(43.1% 결합) 현저

히 떨어지는 결합력을 보여주며, 인간 백혈구에는 0%의 결합력을 확인

- 트레멜리무맙은 효과기세포:표적세포 비율 최대 25:1까지 세포독성이 증가하지 않음. 이는 트레멜리무맙이 CTLA-4를 발현하는 T 세포에 대해 ADCC를 매개하지 않음을 보여줌
- 섬유육종 동물 모델에 항-마우스 CTLA4 mAb(클론 9H10)를 복강주사하여 항종양 효능을 평가하였으며, 90% 종양 감소를 보였음. 추가 시험을 통해 25 μg 용량 제외한 200, 100, 50 μg 용량에서 종양 억제를 보임
- 동물 모델(유방암종, 결장암종, 섬유육종)에서 anti-PD-1 및 anti-CTLA-4 mIgG1의 병용요법 그룹은 모두 70% 이상의 CR을 보이며, 섬유육종 모델에서는 17% CR을 보였음. 생존율은 모든 암모델에서 병용요법 그룹에서 유의하게 높았음
- 트레멜리무맙 대리 항-마우스 CTLA-4 mIgG1이 Treg 고갈을 일으키지 않았음
- 종양 마우스 모델에서 Ki67 수준을 측정함으로써 T 세포의 증식(종양내 CD4+ 및 CD8+)을 결정하였으며, 그 결과 anti-PD-L1은 T 세포 증식을 유도하지 않음. anti-CTLA4 mIgG1, anti-CTLA4 IgG2a/2b 단일 투여는 untreated 그룹 대비 유의하게 T 세포 증식을 유도하였음. anti-PD-L1와 조합 그룹인 anti-PD-L1 + CTLA4 mIgG1 또는 CTLA4 mIgG2b와 조합 투여시 untreated 그룹 대비 T 세포 증식을 유도하였으나, anti-CTLA4 mIgG2b 단일 투여와 비교시 유의하거나 상대적으로 증가하지 않음
- 사이노몰구스 원숭이에서 안전성 평가 결과, 신경계, 심혈관 및 호흡기계에서 비이상적 징후는 나타나지 않았으며, 사망사례도 없었음. 다만, 단회(100mg/kg) 및 반복 투여(50mg/kg)시 설사 또는 묽은변 징후가 보였으며, 이러한 증상은 지지 요법으로 회복이 되었음. 또한, 6개월 반복시험에서 피부병변 소견이 나타났음. 이러한 임상적 징후는 사용상주의사항(전문가)의 4) 비임상시험 요약의 동물 독성 및/또는 약리학항에 반영되어 있음을 확인

<흡수・분포・대사・배설에 관한 시험>

- 별도의 시험은 미수행. 트레멜리무맙은 정맥에 투여되는 단백질로서 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상되며, 혈장공간에 국한됨. 큰 분자 크기로 인해 신장 여과를 받을 것으로 기대되지 않음

<기타 약동학시험>

- 사이노몰거스 원숭이에서 단회 정맥 내 투여 후 클론/비클론 기원 약동학시험 결과, 성별에 따른 유의한 차이는 없음. ≥60% ADA 검출되며, 낮은 혈장 CL 및 작은 Vss 결과로 9~11일의 긴 반감기가 특징임. 클론/비클론 기원 트레멜리무맙의 유의한 약동학 차이는 없음
- 사이노몰거스 원숭이에 단회 피하주사 투여 후, 암수컷의 유사한 Cmax, AUC 값을 확인하였으나, 암컷 1마리에서 유독 높은 Tmax, Cmax, AUC를 보였음
- 단회 투여 후 Cmax, AUC 값은 용량 의존적으로 증가했으며, Tmax의 경우 100mg/kg에서 0.08h 다소 짧은 시간의 결과를 보임
- 사이노몰거스 원숭이에 5주 반복투여 및 6개월 반복 투여 후 독성동태 결과, Cmax, AUC는 용량의존적으로 증가 및 반복투여시 증가하며(176일은 29일 대비 약간 감소), 전반적으로 암수컷 차이가 없음(5주 반복 투여시 15mg/kg Tmax 예외). 다만, Tmax는 용량 또는 성별 관련 특별한 경향이 관찰되지 않음
- 사이노몰구스 임신 GD 20일 그룹과 GD 48일에 정맥 투여 후, 용량 의존적 및 임신기간 증가에 따라 Cmax 및 AUC 값이 증가하나, Tmax는 용량의존적 또는 임신 일수와 관련된 특별한 경향이 관찰되지 않음
- PK 파라미터 및 독성동태 결과 전반적으로 용량 의존적으로 Cmax, AUC가 증가하며 암수컷 차이 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 1건, 1/2상 1건

- (3상) 더발루맙 단일요법 및 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법의 유효성 및 안전성을 소라페닙과 비교 평가한 임상 3상, 무작위배정, 공개라벨, 의뢰자 눈가림, 다기관, 글로벌 연구 (D419CC00002 (HIMALAYA)
- (1/2상) 진행성 uHCC 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙의 단독요법 또는 더발루맙 및 트레멜리무맙의 병용요법의 안전성, 내약성, 임상 활성 시험 제1/2상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관, 국제적 시험 (D4190C00022 (Study 22)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 D419CC00002 (HIMALAYA)임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.
- 더발루맙과 트레멜리무맙 치료는 IV 투여 전용이므로 생물약제학 시험을 수행하지 않았음
- 신청품목의 제형은 트레멜리무맙 20mg/mL를 함유한 바이알 제제로 본 신청 내 모든 시험(즉, HIMALAYA 및 모든 보조 시험)에서 희석 후 주입용 용액으로써 투여됨.

6.4. 임상약리시험

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
1. [HIMALAYA (D419CC00002)] 진행성 간세포암 환자 치료의 일차 치료로써 더발루맙 및 트레멜리무맙의 무작위배정, 공개-라벨, 다중-기관 임상 3상 시험 (데이터 컷오프 2021.8.27.)						
3상	국소치료가 불가능하고 이전 전신치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 성인 환자 (Total) 1324/1302 (D) 389/386 (T300+D) 393/389 (T75+D) 153/153 (S) 389/374	(D) 더발루맙 1,500mg 4주마다(Q4W) (T300+D) 트레멜리무맙 300mg×1회 투여+더발루맙 1,500mg Q4W (T75+D) 트레멜리무맙 75mg Q4W×4회 투여+더발루맙 1,500mg Q4W (S) 소라페닙 400mg 1일 2회(BID)	PD 까지	유효성 안전성 내약성 면역원성 PK 질환 관련 증상 HRQoL	[1차] OS [2차] OS18, OS24, OS36, PFS, ORR, BOR, DoR [탐색] OS12, PROs : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18	[PK] - 더발루맙 및 트레멜리무맙 PK 농도는 각각의 용법·용량으로 예상된 노출 이내에 있었음. - 전반적으로 더발루맙의 PK 프로파일은 T300+D군, T75+D군, 그리고 D군 사이에 유사했음 - 이를 통해 병용요법으로 투여할 때 트레멜리무맙은 더발루맙의 PK에 영향을 미치지 않음을 시사함. [ADA] - 더발루맙에 대한 ADA 발생률 및 유병률 모두 치료군 전반에서 낮았고 수적으로 유사했음 - 이를 통해 트레멜리무맙의 존재는 더발루맙의 면역원성에 명백한 영향을 미치지 않았음을 시사함 - 더발루맙의 전반적인 면역원성 결과(즉, 치료 후 발생한 ADA가 양성인 환자의 낮은 백분율, ADA 역가가 낮은 단일 시점에서의 ADA 양성 및 nAb가 양성인 소수의 환자)는 이전의 결과와 일관됨 - 트레멜리무맙에 대한 ADA 유병률, nAb 유병률, 그리고 ADA 발생률은 T300+D군보다 T75+D군에서 더 높았는데, 치료군 2개에서의 트레멜리무맙 투여 횟수 차이와 관련될 수 있음 - 트레멜리무맙의 전반적인 면역원성 프로파일(즉, ADA가 양성인 환자 중 대부분이 치료 후 발생한 ADA가 양성이며 ADA 역가가 낮다고 분류되었음)은

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>트레멜리무맙에 대해 알려진 면역원성 프로파일과 일관됨
- 더발루맙이나 트레멜리무맙에 대해 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 것은 두 품목의 혈청 농도에 명백한 영향을 미치지 않았음</td></tr>
<tr><td colspan="7">2. [Study 22 (D4190C00022)] 진행성 uHCC 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙의 단독요법 또는 더발루맙 및 트레멜리무맙의 병용요법의 안전성, 내약성, 임상 활성 시험 제1/2상, 무작위배정, 공개, 다기관, 국제적 시험.
(테이터 컷오프 2020.11.6.)</td></tr>
<tr><td>1/2상</td><td>진행성 uHCC를 가진 성인 환자</td><td>(Part 1)
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4 회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 2A & China Cohort)
(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7회 투여 이후 Q12W
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 2B)
(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 3)
(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 회 투여 이후 Q12W
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

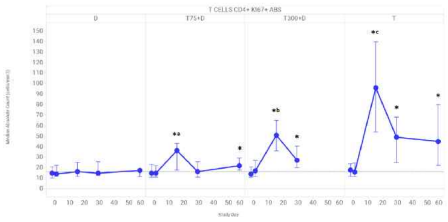
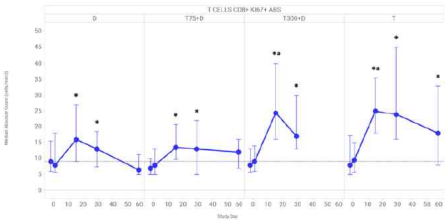
(Part 4)
(D1120+B) D 1120 mg (15 mg/kg) + Bevacizumab 15</td><td>치료중단 까지</td><td>안전성, 내약성, 유효성, PK 및 면역원성</td><td>[1차]
안전성과 내약성 평가
(AE. SAEs, 독성에 따른 투약 중단, 실험실 파라미터, ECG, 활력징후 변화)

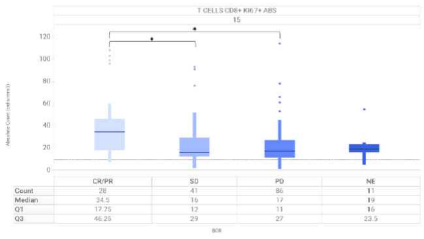
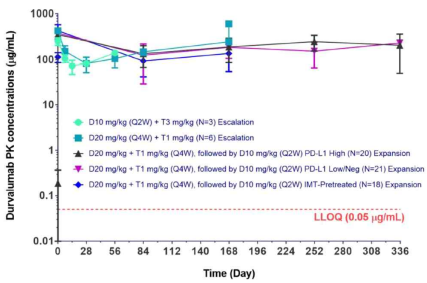
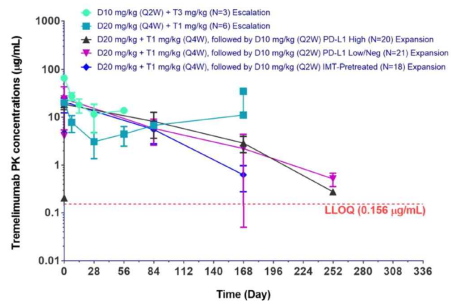
[2차]
OS, ORR, DCR, TTR, DoR, TTP, PFS,</td><td>[트레멜리무맙 PK 결과]
- 해당 시험의 파트 2 및 3에서 PK 분석대상군은 환자 319명(D군의 99명, T300+D군의 74명, T군의 66명, 그리고 T75+D군의 80명)으로 이루어졌음
-
Table 7 진행성 간세포암 환자에서 트레멜리무맙 정맥 투여 후 트레멜리무맙 PK 파라미터 요약 (Parts 2 and 3) (PK 분석군) (Study 22)
<table><tr><th>Dose</th><th>Summary</th><th>C_{max} (g/mL) Week 1</th><th>C_{max} (g/mL) Week 13</th><th>C_{max} (g/mL) Week 25</th><th>C_{trough} (g/mL) Week 5</th><th>C_{trough} (g/mL) Week 13</th><th>C_{trough} (g/mL) Week 25</th></tr><tr><td rowspan="12">1 mg/kg Q4W</td><td>N</td><td>34</td><td>12</td><td>—</td><td>—</td><td>14</td><td>—</td></tr><tr><td>AM</td><td>23.06</td><td>23.87</td><td>—</td><td>—</td><td>5.478</td><td>—</td></tr><tr><td>SD</td><td>6.175</td><td>4.964</td><td>—</td><td>—</td><td>2.964</td><td>—</td></tr><tr><td>ACV (%)</td><td>26.8</td><td>20.8</td><td>—</td><td>—</td><td>54.1</td><td>—</td></tr><tr><td>Median</td><td>22.95</td><td>21.95</td><td>—</td><td>—</td><td>5.720</td><td>—</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>10.30</td><td>17.40</td><td>—</td><td>—</td><td>0.7780</td><td>—</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>36.80</td><td>35.40</td><td>—</td><td>—</td><td>12.16</td><td>—</td></tr><tr><td>GM</td><td>22.22</td><td>23.43</td><td>—</td><td>—</td><td>4.545</td><td>—</td></tr><tr><td>GCV (%)</td><td>29.1</td><td>19.8</td><td>—</td><td>—</td><td>82.1</td><td>—</td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(20.12, 24.54)</td><td>(20.69, 26.54)</td><td>—</td><td>—</td><td>(3.003, 6.879)</td><td>—</td></tr><tr><td rowspan="12">10 mg/kg Q4W</td><td>N</td><td>31</td><td>6</td><td>5</td><td>—</td><td>14</td><td>7</td></tr><tr><td>AM</td><td>221.0</td><td>255.2</td><td>203.2</td><td>—</td><td>48.61</td><td>39.56</td></tr><tr><td>SD</td><td>62.82</td><td>121.6</td><td>20.24</td><td>—</td><td>22.68</td><td>7.832</td></tr><tr><td>ACV (%)</td><td>28.4</td><td>47.6</td><td>10.0</td><td>—</td><td>46.7</td><td>19.8</td></tr><tr><td>Median</td><td>209.1</td><td>275.0</td><td>211.7</td><td>—</td><td>41.85</td><td>42.82</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>150.2</td><td>31.80</td><td>173.3</td><td>—</td><td>15.80</td><td>24.64</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>502.0</td><td>388.0</td><td>225.2</td><td>—</td><td>93.00</td><td>47.22</td></tr><tr><td>GM</td><td>214.7</td><td>203.7</td><td>202.4</td><td>—</td><td>43.90</td><td>38.78</td></tr><tr><td>GCV (%)</td><td>23.3</td><td>116.5</td><td>10.3</td><td>—</td><td>50.5</td><td>22.9</td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(197.3, 233.6)</td><td>(77.08, 538.3)</td><td>(178.2, 229.9)</td><td>—</td><td>(33.34, 57.82)</td><td>(31.47, 47.78)</td></tr><tr><td rowspan="12">75 mg Q4W</td><td>N</td><td>40</td><td>11</td><td>—</td><td>32</td><td>11</td><td>—</td></tr><tr><td>AM</td><td>30.91</td><td>29.54</td><td>—</td><td>4.862</td><td>5.867</td><td>—</td></tr><tr><td>SD</td><td>21.96</td><td>9.870</td><td>—</td><td>2.402</td><td>3.606</td><td>—</td></tr><tr><td>ACV (%)</td><td>71.0</td><td>33.4</td><td>—</td><td>49.4</td><td>61.5</td><td>—</td></tr><tr><td>Med</td><td>25.65</td><td>30.00</td><td>—</td><td>4.260</td><td>7.100</td><td>—</td></tr><tr><td>Min</td><td>14.10</td><td>14.10</td><td>—</td><td>0.3820</td><td>0.5740</td><td>—</td></tr><tr><td>Max</td><td>129.5</td><td>42.70</td><td>—</td><td>10.52</td><td>10.42</td><td>—</td></tr><tr><td>GM</td><td>26.99</td><td>27.80</td><td>—</td><td>4.178</td><td>4.113</td><td>—</td></tr><tr><td>GCV (%)</td><td>49.6</td><td>39.9</td><td>—</td><td>71.1</td><td>146.0</td><td>—</td></tr><tr><td rowspan="12">300 mg</td><td>N</td><td>68</td><td>—</td><td>—</td><td>48</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>AM</td><td>103.4</td><td>—</td><td>—</td><td>13.08</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>SD</td><td>34.31</td><td>—</td><td>—</td><td>5.437</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>ACV (%)</td><td>33.2</td><td>—</td><td>—</td><td>41.6</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Median</td><td>95.75</td><td>—</td><td>—</td><td>13.23</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>57.70</td><td>—</td><td>—</td><td>2.740</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>239.0</td><td>—</td><td>—</td><td>26.32</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>GM</td><td>99.06</td><td>—</td><td>—</td><td>11.67</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>GCV (%)</td><td>28.6</td><td>—</td><td>—</td><td>57.3</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(92.55, 106.0)</td><td>—</td><td>—</td><td>(9.997, 13.62)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td rowspan="12">750 mg Q4W</td><td>N</td><td>29</td><td>11</td><td>—</td><td>23</td><td>16</td><td>5</td></tr><tr><td>AM</td><td>241.8</td><td>260.0</td><td>—</td><td>32.43</td><td>37.79</td><td>35.96</td></tr><tr><td>SD</td><td>101.9</td><td>130.1</td><td>—</td><td>18.81</td><td>23.84</td><td>5.806</td></tr><tr><td>ACV (%)</td><td>42.1</td><td>50.0</td><td>—</td><td>58.0</td><td>63.1</td><td>16.1</td></tr><tr><td>Median</td><td>219.7</td><td>232.0</td><td>—</td><td>26.12</td><td>34.52</td><td>33.14</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>130.3</td><td>52.00</td><td>—</td><td>4.092</td><td>4.718</td><td>30.73</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>471.0</td><td>487.5</td><td>—</td><td>83.20</td><td>98.90</td><td>44.90</td></tr><tr><td>GM</td><td>224.8</td><td>225.2</td><td>—</td><td>26.69</td><td>31.25</td><td>35.61</td></tr><tr><td>GCV (%)</td><td>39.0</td><td>68.2</td><td>—</td><td>81.6</td><td>78.1</td><td>15.6</td></tr><tr><td>95% CI</td><td>(194.8, 259.4)</td><td>(148.7, 341.2)</td><td>—</td><td>(19.59, 36.35)</td><td>(21.63, 45.13)</td><td>(29.38, 43.16)</td></tr></table>ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmetic mean; CI, confidence interval of the geometric mean; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, predose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; GCV, geometric coefficient of variation is calculated in the natural log scale; with the equation: $100 \times \text{sqrt}(\exp(\sigma^2) - 1)$, where σ^2 is the observed variance on the natural log scale; GM, geometric mean; IV, intravenous; N, number of patients; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
Source: See Table 46, Study 22 CSR, Module 5.3.5.2.

- 체중에 기반한 1mg/kg 및 동등한 고정 75mg 용량에 따라 유사한 노출이 관찰되었고, 체중에 기반한 10mg/kg 및 동등한 고정 750mg 용량에 따라 유사한 노출이 관찰되었음
- 최고 혈청 농도(Cmax) 수치는 75mg 용량과 비교하여 300mg 용량에 따라 3.3배(산술 평균) 아니면 3.7배(기하 평균) 더 높았음
- 노출은 각각 1mg/kg부터 10mg/kg까지 체중에 기반한 용량이 증가함에 따라, 그리고 75mg부터 750mg까지 고정 용량이 증가함에 따라 대개 용량 비례적으로 증가하였음
- 코호트 중 어떤 것에서도 반복 투여한 이후 트레멜리무맙(Cmax 또는 최저 혈청 농도[Ctrough])에 대해 관찰된 축적이 없었음
- 해당 축적 지수의 범위의 기하 평균은 0.949부터</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		mg/kg Q3				1.17까지 이르렀음 - T300+D군에서 트레멜리무맙에 대한 Cmax(기하 평균)는 T75+D군보다 3.7배가량이었음 [더발루맙 PK 결과] - 해당 시험의 파트 2 및 3에서 PK 분석대상군은 환자 319명(D군의 99명, T300+D군의 74명, T군의 66명, 그리고 T75+D군의 80명)으로 이루어졌음 - Cmax와 Ctrough는 20mg/kg으로 반복 투여한 이후 증가하지 않았으나, 1,500mg으로 반복 투여한 이후 더발루맙의 축적이 관찰되었음(Table 5) **Table 8 진행성 간세포암 환자에서 더발루맙 정맥 투여 후 더발루맙 PK 파라미터 요약 (Parts 2 and 3) (PK 분석군) (Study 22)** Dose / Summary / C_{max} (μg/mL) Week 1 / Week 13 / Week 25 / C_{trough} (μg/mL) Week 5 / Week 13 / Week 25 20 mg/kg: N 64 - 8 - 31 19; AM 386.6 - 373.9 - 99.38 109.1; SD 188.1 - 108.9 - 45.93 85.88; ACV (%) 48.6 - 29.1 - 46.2 78.7; Median 341.3 - 396.3 - 90.95 93.39; Minimum 170.8 - 214.7 - 14.73 39.93; Maximum 1280 - 505.0 - 223.8 402.2; GM 357.2 - 358.5 - 87.26 90.69; GCV (%) 38.6 - 32.8 - 62.2 62.1; 95% CI (325.5, 392.0) - (274.4, 468.3) - (70.8, 107.6) (68.9, 119.4) 1500 mg: N 165 62 - 128 65 50; AM 421.3 587.7 - 68.02 109.9 144.6; SD 176.1 193.5 - 27.66 53.81 95.32; ACV (%) 41.8 32.9 - 40.7 49.0 65.9; Median 388.1 536.1 - 64.79 106.2 139.6; Minimum 84.99 259.1 - 8.022 16.57 29.06; Maximum 1570 1309 - 180.7 278.2 697.6; GM 393.8 560.2 - 62.37 96.03 125.0; GCV (%) 37.5 31.6 - 46.6 60.4 58.9; 95% CI (372.4, 416.4) (517.9, 605.8) - (57.71, 67.40) (83.64, 110.3) (107.1, 146.0) ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmatic mean; CI, confidence interval of the geometric mean; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, predose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; GM, geometric mean; IV, intravenous; N, number of patients; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation. Source: See Table 44, Study 22 CSR, Module 5.3.5.2. - 더발루맙의 축적은 항정상태 Cmax 및 Ctrough(제13주) 대 첫 번째 투여 시의 Cmax 및 Ctrough의 비로 평가하였고, 더발루맙 1,500mg Q4W에 따른 평균 축적비는 각각 1.42 및 1.54였음 - 전반적으로 더발루맙 PK 파라미터는 더발루맙 단일요법으로 치료를 받은 환자와 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법으로 치료를 받은 환자 사이에 유사하였음 [트레멜리무맙 면역원성 결과] - 해당 시험 중 파트 1에서 어떤 환자도 트레멜리무맙에 대한 ADA와 관련하여 양성 반응을 보이지 않았고 ADA 발생률 및 유병률 모두 0%였음 - 해당 시험 중 파트 2와 파트 3 가운데 최종 DCO 시에 트레멜리무맙과 관련한 면역원성 자료는 ADA 평가 가능한 환자 중 56.9%의 경우에서 이용 가능하였음 - ADA가 양성인 환자 중 대부분은 치료 후 발생한 ADA가 양성으로 분류됨 - 트레멜리무맙에 대한 ADA 유병률은 T300+D군에서 12.7%, T군에서 15.6%, T75+D군에서 7.3%였음 - 트레멜리무맙에 대한 ADA 발생률은 T300+D군 7.3%, T75+D군 7.3% 대비 T 군 15.6%에서 수적으로 더 높으나 (T단독에서 ADA 유병율 높음) 모든 치료군에서 ADA가 양성인 환자 수가 적기 때문에(모든 군에서 5명 이하) 최종 결론을 내릴 수 없음 - 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자에서 관찰된 최고 ADA 역가는 T300+D군에서 16, T군에서 512,

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						그리고 T75+D 군에서 512였음 - 파트 1과 파트 3의 모든 치료 요법 전반에서 ADA 평가 가능한 환자 136명 중 8.8%는 트레멜리무맙에 대해 치료 후 발생한 ADA가 양성으로 분류되었음 - 트레멜리무맙에 대한 ADA 유병률 및 ADA 발생률 모두 단일요법(각각 15.6% 및 15.6%)에서 병용요법(각각 9.6% 및 6.7%)보다 수적으로 더 높으나, (T단독에서 ADA 유병율 높음) 두 가지 요법 모두에서 ADA가 양성인 환자 수가 적기 때문에(7명 이하) 최종 결론을 내릴 수 없음 [더발루맙 면역원성 결과] 파트 1: - 더발루맙에 대한 면역원성 자료는 ADA 평가 가능한 환자 중 22.5%에 대해 이용 가능하였음. - 더발루맙에 대한 ADA 유병률은 11.1% - ADA가 양성인 환자는 베이스라인 시에 한해 양성 반응을 보였으며, 치료 후 발생한 ADA는 양성으로 분류되지 않았음 - 더발루맙에 대한 ADA 발생률은 0%였음 파트2/파트3 - 최종 DCO 시에 더발루맙에 대한 면역원성 자료는 ADA 평가 가능한 환자 중 61.9%에 대해 이용 가능하였음 - 더발루맙에 대한 ADA 유병률은 D군에서 0%, T300+D군에서 3.3%, 그리고 T75+D군에서 2.3%였음 - ADA 발생률은 D군에서 0%, T300+D군에서 1.7%, 그리고 T75+D군에서 2.3%였음. (병용요법에서만 ADA 양성반응) 파트 4 - 더발루맙과 관련한 면역원성 자료는 ADA 평가 가능한 환자 중 95.7%의 경우에서 이용 가능하였음 - 더발루맙에 대한 ADA 유병률은 6.7%였음. - ADA 발생률은 0%였음(ADA가 양성인 환자 중 아무도 치료 후 발생한 ADA가 양성이라고 분류되지 않았음) [PK 전체 결론] - 더발루맙에 대한 ADA 유병률 및 ADA 발생률 모두 단일요법 및 트레멜리무맙이나 베바시주맙과의 병용요법 모두와 관련하여 0이었거나 매우 낮았음 (T단독에서 ADA 유병율 높음) [약력학적 결과] - 생체시료 분석과 관련하여 밸리데이션된 유세포 분석 기반 측정법으로 시험 22에서 T세포, B세포, NK세포, Ki67+ T세포 아집단을 비롯하여 림프구 집단의 혈중 분량을 모니터링한 결과, 베이스라인 시에 순환 내의 중앙값 증식 CD4+Ki67+ 및 CD8+ Ki67+T세포 수는 치료군 4개의 경우에서 유사하였음

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						Figure 1 시간에 따른 치료군 간 CD4 + Ki67 + T 세포 절대 세포수 (cells/mm³) (Study 22, Parts 2 and 3)  **Figure 2** 시간에 따른 치료군 간 CD8 + Ki67 + T 세포 절대 세포수 (cells/mm³) (Study 22, Parts 2 and 3)  [a] Values statistically elevated ($p < 0.01$, by Wilcoxon Pairwise comparison) above that of patients receiving D or T75+D. Note: Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes statistically significant elevations above median baseline value ($p < 0.01$ by Wilcoxon Signed-Rank test). CSR, clinical study report; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W durvalumab; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Source: See Figure 30, Study 22 CSR, Module 5.3.5.2. - 중앙값 CD4+Ki67+T세포 수를 분석한 결과 T300+D, T, T75+ D 치료군의 환자와 관련하여 베이스라인 시 중앙값 수치보다 통계적으로 더 컸던(Wilcoxon 부호순위 검정으로 p<0.01) 15일에 최고 상승이 나타남 - 각 치료군에서 나온 최고 중앙값 CD4+Ki67+T세포 수의 쌍별 비교를 통해 T 단일요법을 받은 환자가 가장 높은 중앙값 절대 수(세포 96개/mm3)를 보였고, T300+D를 투여받은 환자(세포 51개/mm3), T75+D를 투여받은 환자(세포 36개/mm3)가 뒤따름. 이는 트레멜리무맙 용량과 상관관계가 있으며, 통계적으로 유의한 증가가 입증됨(Wilcoxon 방법으로 모든 쌍의 경우에서 p<0.01) - CD4+ Ki67+ T세포와 유사하게 중앙값 CD8+ Ki67+ T세포는 제15일에 최고 증가를 나타내며 중앙값 베이스라인 시 수치를 넘어 통계적으로 상승한다고 관찰되었음(Wilcoxon 부호순위 검정으로 p<0.01) - 최고 중앙값 CD8+Ki67+T세포 수는 T300+D를 투여받은 환자나 T를 투여받은 환자에서 동등했으며 D를 투여받은 환자나 T75+D를 투여받은 환자에서 관찰된 것보다 통계적으로 더 컸음(Wilcoxon 방법을 사용하는 쌍별 비교로 p<0.01) - 이러한 결과를 통해 CD8+ Ki67+ T세포에 대한 약력학적 효과는 T300+D를 투여받은 환자에서 최대이며 트레멜리무맙의 상승한 용량을 투여받은 환자에서 증가하지 않음 - 단일요법 또는 병용으로 D 또는 T에 대해 관찰된 약력학적 효과는 최고 증식 T세포 수와 임상적 활성 간의 연관성 분석을 하여, 15일의 증식 T세포 분량을 도표로 그린 결과, 완전 반응이나 부분 반응을 나타낸 환자는 안정성 질환 환자 및 질환 진행 환자와 비교하여 통계적으로 더 높은 중앙값 CD8+Ki67+T세포 수를 보였음(CD4+Ki67+는 아님)

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						Figure 3 최적의 객관적 반응 범주를 근거로 층화된 환자에서 제 15 일의 CD8 + Ki67 + T 세포 절대 세포 수(cells/mm³) (Study 22, Parts 2 and 3)  ABS: absolute counts; CR/PR: complete/partial responder; SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: non-evaluable; Q1: first quartile; Q3: third quartile; Black dashed lines denote median baseline value on day 1 from all enrolled patients; *median of CR/PR group statistically elevated compared to SD and PD groups ($p<0.01$ by pairwise comparison using Wilcoxon method) 이러한 자료를 통해 T300+D 또는 T 로 치료를 받은 환자가 가장 높은 최고 CD8+ Ki67+ T 세포 수를 보이며 대개 치료 요법과 무관하게 이러한 상승을 임상적 반응과 연관짓는다고 입증된다. - 이러한 자료를 통해 T300+D 또는 T로 치료를 받은 환자가 가장 높은 최고 CD8+Ki67+T세포 수를 보이며, 이러한 상승이 임상적 반응과 연관됨을 입증함
3. [Study 11 (D4190C00011)] 재발성 또는 전이성 SCCHN 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법의 임상 1상 다기관, 공개, 용량 탐색, 및 용량 확장 시험 (테이터 컷오프 2017.11.8.)						
1상	재발성 또는 전이성 SCCHN 환자 (Total: NA/71 Q2W Exploration Cohort: NA/3 Q4W Exploration Cohort: NA/6 Dose Expansion Cohort: NA/62)	(용량탐색) (Cohort 1) D 15 mg/kg Q4W + T 3 mg/kg Q4W (Cohort 2) D 10 mg/kg Q2W + T 1 mg/kg Q4W (Cohort 3) D 20 mg/kg Q4W + T 1 mg/kg Q4W (Cohort 4) D 20 mg/kg Q2W + T 3 mg/kg Q4W (용량확장) (Cohort A: PD-L1 High) D 20 mg/kg Q4W + T 1 mg/kg Q4W 이후 D 10 mg/kg Q2W (Cohort B: PD-L1 Low or Negative) D 20 mg/kg Q4W + T 1 mg/kg Q4W 이후 D 10 mg/kg Q2W (Cohort C: 이전 IMT-치료) D 20 mg/kg Q4W + T 1 mg/kg Q4W 이후 D 10 mg/kg Q2W	최대 12 개월	안선성, 유효성, 내약성, 면역원성, PK, PD	1차 : 안전성, 내약성, MTD 2차 : 항암활성, PD, PK, 면역원성 등	[PK] - 용량 탐색기(9명) 및 용량 확장기(62명)의 시험대상자 총 71명의 자료 이용가능 - 용량확장 코호트에서 Cmax는 1-3 mg/kg에서 비례적 증가 **Figure 8** 평균(± SD) 더발루맙 PK 프로파일 (용량 상승 및 확장기) (Study 11)  D, durvalumab; IMT, immunotherapy; LLOQ, lower limit of quantitation; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T, tremelimumab. Source: See Figure 14.4.4.1-1, Study 11 CSR, Module 5.3.5.2 **Figure 9** 평균 (± SD) 트레멜리무맙 PK 프로파일 (용량 상승 및 확장기)  D, durvalumab; IMT, immunotherapy; LLOQ, lower limit of quantitation; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T, tremelimumab. Source: Figure 14.4.4.1-2, Study 11 CSR, Module 5.3.5.2 [면역원성 - 더발루맙] - 용량 증량 코호트에서 ADA가 양성인 시험대상자가 없어 ADA 반응과 용법·용량 간의 상관 관계 파악 - 확장 치료군*의 면역원성 결과 * 더발루맙 20 mg Q4W + 트레멜리무맙 1 mg Q4W에 뒤따른 더발루맙 10 mg Q2W • ADA 유병률 : 9.8%(5명*/51명)

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						* ADA 양성 5명(PD-L1이 높은 군 4명, IMT로 전처치 1명) → 베이스라인 수 시점에 한해 ADA가 양성이지 않았거나 약물 투여 이후 4배 이상의 수준까지 증폭된 베이스라인 시 ADA 역가 나타내지 않음 • ADA 발생률 : 0.0%(0명/51명) • 중화항체 양성 반응 없음 [면역원성 - 트레멜리무맙] - 용량 증량 코호트에서 ADA가 양성인 시험대상자가 없어 ADA 반응과 용법·용량 간의 관계에 대한 결론 내릴 수 없음 • ADA 유병률 : 10.0%(5명/50명) • ADA 양성인 시험대상자 : PD-L1 높은 군 1명 : PD-L1 낮거나 음성인 군 2명 : IMT로 전처지 받은 군 2명 → 5명 중 2명은 베이스라인 후 시점에 양성 반응, 증폭된 ADA 역가 나타내지 않음 • ADA 발생률 : 4.0%(2명/51명) • 중화항체 양성 반응 10%(5명/50명)
4. [Study 21 (D4190C00021)] 전이성 또는 재발성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서 트레멜리무맙 및 더발루맙 병용요법, 더발루맙 단독요법, 및 트레멜리무맙 단독요법의 안전성, 내약성 및 임상 활성을 평가하기 위한 임상 1b/2상 시험						
1b/2상	전이성 또는 재발성 위 또는 위식도접합부 선암 환자 (Total: NA/113 D20+ T1: NA/77 D10: NA/24 T10: NA/12)	(Phase 1b) D 20 mg/kg + T 1 mg/kg (Phase 2) (Arm A) D 20 mg/kg + T 1 mg/kg (Arm B) D 10 mg/kg (Arm C) T 10 mg/kg (Arm D) D 20 mg/kg +T 1 mg/kg (Arm E) D 20 mg/kg +T 1 mg/kg	최대 12개월	안선성, 유효성, 내약성, 면역원성, PK, PD	(1차) -1b상 : 안전성, 내약성, MTD -2상: ORR, PFS(6개월) (2차) -1b상 : DCR, ORR, PFD(6개월) -2상: 안전성, 내약성, DCR, DoR, OS 등	※ Data-cutoff: 2020. 3. 26. [PK - 더발루맙] - 더발루맙 10 mg/kg 코호트(제2상 제B군)에서 첫 번째 용량 주입 종료 시 평균 최고 혈청 더발루맙 농도는 186.3 μg/mL - 첫 번째 투여 후 주입 종료 시의 D 20 mg/kg+T 병용 코호트(제 Ib 상 및 제 II상 제 A군, 제 D군, 제E군)의 더발루맙 혈청 농도 • 제 Ib 상: 376.1 μg/mL • 제 II상 A 군: 331.0 μg/mL • 제 II상 D 군: 317.4 μg/mL • 제 II상 E 군: 414.5 μg/mL → 10 mg/kg ~ 20 mg/kg까지 용량 비례적인 노출 증가 경향 - D 10 mg/kg Q2W 단일요법(제B군) 후, 제9주 제1일 투여 전의 평균 최저 혈청 더발루맙 농도는 114.7 μg/mL - 20 mg/kg Q4W 투여 후 병용 코호트에서의 평균 최저 혈청 더발루맙 농도 • 제 Ib 상: 182.3 μg/mL • 제 II상 A 군: 61.70 μg/mL • 제 II상 D 군: 84.36 μg/mL • 제 II상 E 군: 75.84 μg/mL - 제2상 A군, D군, E군에서의 최저 노출은 20 mg/kg Q4W 요법에 따라 유사했으며 10 mg/kg Q2W 요법에 따라 약간 더 낮았음. - 트레멜리무맙과의 더발루맙 병용 코호트에서 네 번째 투여한 후 10 mg/kg Q2W의 투여로 전환한 결과 최저치는 대개 더 높았으나 최고 농도는 유사하게 됨. - 치료 종료 시의 더발루맙 노출과 90일 간 추적관찰에서의 더발루맙 노출은 예상대로 감소하고 있었음.

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						[PK - 트레멜리무맙] - 10 mg/kg 첫 번째 투여 후 주입 종료 시 단일요법 코호트에서의 평균 최고 혈청 트레멜리무맙 농도는 159.8 µg/mL(제2상 C군) - 1 mg/kg 첫 번째 투여 후 주입 종료 시 병용 코호트에서의 평균 최고 혈청 트레멜리무맙 농도 • 제 Ib 상: 17.97 µg/mL • 제 II상 A 군: 20.87 µg/mL • 제 II상 D 군: 32.27 µg/mL • 제 II상 E 군: 20.77 µg/mL → 제 II상 A군, D군, E군 전반에서의 트레멜리무맙 노출은 일관성 있음. 1 mg/kg부터 10 mg/kg까지 증가하는 용량에 따라 용량 비례적인 것보다 약간 더한 노출 증가 있었음. - 제9주 제1일 투여 전, 10 mg/kg Q4W 투여 후 단일요법 코호트에서의 트레멜리무맙 평균 최저 혈청 농도는 22.83 µg/mL(제 II상 C군) - 제9주 제1일 투여 전이나 제13주 제1일 투여 전 1 mg/kg Q4W를 투여 후 병용 코호트에서의 트레멜리무맙 평균 최저 혈청 농도 • 제 Ib 상: 14.24 µg/mL • 제 II상 A 군: 3.180 µg/mL • 제 II상 D 군: 4.655 µg/mL • 제 II상 E 군: 2.557 µg/mL → A군, D군, E군에서의 최저 노출은 1 mg/kg Q4W 요법에 따라 유사했으며 10 mg/kg Q4W 요법에 따른 것보다 대개 비례적으로 더 낮았음. 치료 종료 시 트레멜리무맙 노출은 예상대로 감소하고 있었음. [면역원성 - 더발루맙] - 더발루맙 ADA 평가 가능한 시험대상자 총 70명* * 더발루맙+트레멜리무맙 병용요법 대상 시험대상자 59명, 더발루맙 단일요법 시험대상자 11명 • 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자에서 관찰된 최고 ADA 역가는 낮았음 • 더발루맙 및 트레멜리무맙 모두 ADA 관련 양성 반응 보이지 않았음 • 중화항체 반응 미측정 - 더발루맙+트레멜리무맙군 면역원성 결과 • ADA 유병률 : 6.8%(4명*/59명) * 4명 중 1명은 기존에 ADA 나타냈음, 3명은 치료 후 ADA 발생 • ADA 발생률 : 5.1%(3명/59명) - 더발루맙 단일요법군 면역원성 결과 • ADA 유병률: 0%(0명/11명) • ADA 발생률 : 0%(0명/11명) [면역원성 - 트레멜리무맙] - 트레멜리무맙 ADA 평가 가능한 시험대상자 총 64명* * 더발루맙+트레멜리무맙 병용요법 대상 시험대상자 58명, 더발루맙 단일요법 시험대상자 6명 • 더발루맙 및 트레멜리무맙 모두 ADA 관련 양성 반응 보이지 않았음 • 중화항체 반응 미측정 - 더발루맙+트레멜리무맙군 면역원성 결과 • ADA 유병률 : 10.3%(6명*/58명) * 6명 중 1명은 기존에 ADA 나타냈음, 5명은 치

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						료 후 ADA 발생 • ADA 발생률 : 8.6%(5명/58명) - 더발루맙 단일요법군 면역원성 결과 • ADA 유병률: 16.7%(1명/6명) • ADA 발생률 : 16.7%(1명/6명)
5. [Study 06 (D4190C00006)] 진행성 NSCLC 환자에서 더발루맙 (MEDI4736) 및 트레멜리무맙 병용요법의 안전성 및 내약성을 평가하는 임상 Ib상 공개 시험						
1b상	진행성 NSCLC 환자	(용량 상승기 - 병용요법) D 3-20 mg/kg Q4W 또는 10 mg/kg Q2W + T 1-10 mg/kg Q4W 6회 투여, 이후 Q12W 3회 투여 (용량 확장기 - 병용요법) D 20 mg/kg Q4W ×4회 투여 이후 20 mg/kg Q4W ×9 회 투여 + T 1 mg/kg Q4W 4회 투여	최대 12개월, PD까지	안선성, 유효성, 내약성, 면역원성, PK, PD	(용량증량) [1차] MTD, 안전성 [2차] 항암활성 (용량확장) [1차] 코호트 A - 안전성, 코호트 B(순차 투여) - 항암활성, 코호트B(병용투여) - 안전성, 코호트 C - 안전성, 항암활성 [2차] 코호트 A - 항암활성, 코호트 B(병용투여) - 항암활성, 코호트 B(단계투여) - 항암활성, 안전성, 진단마커 평가, PK, 면역원성	[PK] - 비구획 분석(NCA)은 중간 데이터세트(Data-cutoff: 2017.2.28.)에 행함 • 최종 데이터 세트(Data-cutoff: 2019.11.19.)와 비교 시, 부가적인 시료 343개(모두 용량 확장기) 밖에 없었으므로 최종 데이터세트에 대한 부가적인 NCA는 필요하지 않았다고 판단 [PK - 트레멜리무맙] - 용량 증량기 및 용량 확장기 환자 353명 환자 데이터(Data-cutoff: 2017.2.28.) • 더발루맙과 병용 투여 시, 트레멜리무맙 1 mg/kg ~ 10 mg/kg Q4W의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 트레멜리무맙 PK 노출(Cmax 및 AUC0-28) 증가 관찰 [PK - 더발루맙] - 용량 증량기 및 용량 확장기 환자 347명 환자 데이터(Data-cutoff: 2017.2.28.) • 트레멜리무맙 Q4W 병용 투여 시, 더발루맙 3 mg/kg ~ 20 mg/kg Q4W 또는 Q2W의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 더발루맙 PK 노출(Cmax 및 AUC0-28) 증가 관찰 [면역원성 - 트레멜리무맙] - 베이스라인 시 ADA 결과가 있었고 유효한 베이스라인 후 ADA 결과가 적어도 한 가지 있었던 환자 총 295명(ADA 평가 가능한 집단)에 이용 가능(Data-cutoff: 2019.11.19.) • 트레멜리무맙 ADA 유병률이나 ADA 발생률과 트레멜리무맙 용량 간의 분명한 관계는 없었음. (1 mg/kg Q4W 이외의 용량군에서 ADA가 양성인 환자 수는 적어서 최종 결론 내릴 수 없음) • 1 mg/kg Q4W 트레멜리무맙 투여 환자에 대한 면역원성 결과 : ADA 유병률* - 8.1%(17명/211명) * 어느 시점에서나 트레멜리무맙에 대한 ADA가 양성이었던 ADA를 평가 가능한 환자의 비율 : ADA 발생률* - 6.6%(14명/211명) * 치료 후 발생한 ADA가 양성이었던 ADA를 평가 가능한 환자의 비율 : 중화항체 양성 반응률 - 4.7%(10명/211명) [면역원성 - 더발루맙] - 베이스라인 시 ADA 결과가 있었고 유효한 베이스라인 후 ADA 결과가 적어도 한 가지

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>있었던 환자 총 312명(ADA 평가 가능한 집단)에 이용 가능(Data-cutoff: 2019.11.19.)
• 더발루맙 ADA 유병률이나 ADA 발생률과 트레멜리무맙 용량 간의 분명한 관계는 없었음. (20 mg/kg Q4W 이외의 용량군에서 ADA가 양성인 환자 수는 적어서 최종 결론 내릴 수 없음)
• 20 mg/kg Q4W 더발루맙 투여 환자에 대한 면역원성 결과
: ADA 유병률 – 7.3%(18명*/247명)
* 18명 중 13명은 기존 ADA, 5명은 치료 후 ADA 발생
: ADA 발생률 – 2.0%(5명/247명)
: 중화항체 양성 반응률 – 0.4%(1명/247명)

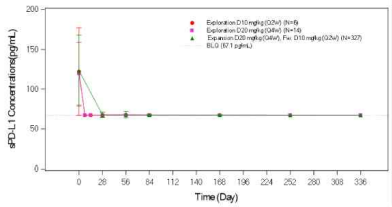
[PD]
- 모든 코호트에서 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용 투여 후, 완전한 sPD-L1 억제 관찰
* 10 mg/kg 또는 15 mg/kg 더발루맙 용량 투여 받은 환자 3명 제외
- 더발루맙 20 mg/kg Q4W 투여받은 환자에서 완전한 sPD-L1 억제 유지
- CD4+Ki67+T세포: 모든 림프구 집단 중 최대 수준으로 상승하였으며 트레멜리무맙 용량과 상관관계를 보임</td></tr>
<tr><td colspan="7">6. [Japan Study 02 (D4190C00002)] 진행성 고형암 환자에서 더발루맙(MEDI4736)의 안전성, 내약성 및 PK를 평가하는 임상 I상, 공개 라벨, 다기관 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>진행성 고형암 환자</td><td>(더발루맙 단독요법)
(용량 상승기) D 1, 3, 10 mg/kg Q2W; 15 mg/kg Q3W; 20 mg/kg Q4W
(용량 확장기) D 10 mg/kg Q2W

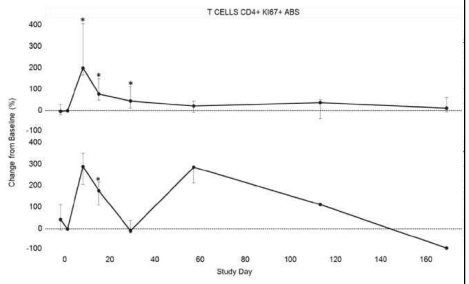
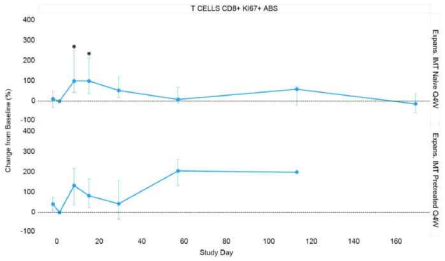
(병용요법)
(용량 확장기) D 20 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 20 mg/kg Q4W +T 1 mg/kg Q4W ×4 회 투여</td><td></td><td></td><td></td><td>(PK) (테이터 컷오프 2018.3.31.)
-용량 증량기 환자 22명과 용량 확장기 더발루맙 단일요법군의 환자 116명 포함
-첫 번째 투여 후 추정 평균 PK
Table 12 첫 투여 후 평균 더발루맙 PK 파라미터 (Japan Study 02)
<table><tr><th rowspan="3">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="3">Schedule</th><th colspan="7">Geometric mean (n, geometric %CV)</th></tr><tr><th>T_{max1} (day)</th><th>C_{max1} (μg/mL)</th><th>C_{max1}_D (μg/mL/mg)</th><th>$C_{trough1}$ (μg/mL)</th><th>$C_{trough1}$_D (μg/mL/mg)</th><th>AUC_{0-t}* (μg·day/mL)</th><th>AUC_{0-t}_D (μg·day/mL/mg)</th></tr><tr><td>1</td><td>Q2W</td><td>0.046
(4, 3.2)</td><td>20.8
(4, 24.1)</td><td>0.370
(4, 19.4)</td><td>7.23
(3, 52.6)</td><td>0.126
(3, 57.6)</td><td>150
(4, 30.4)</td><td>2.67
(4, 32.8)</td></tr><tr><td>3</td><td>Q2W</td><td>0.044
(4, 1.9)</td><td>54.9
(4, 27.9)</td><td>0.356
(4, 15.5)</td><td>16.6
(3, 23.9)</td><td>0.111
(3, 11.8)</td><td>405
(4, 21.8)</td><td>2.63
(4, 8.18)</td></tr><tr><td>10</td><td>Q2W</td><td>0.053
(3, 28)</td><td>145
(3, 51.2)</td><td>0.268
(3, 32.3)</td><td>33.3
(3, 41.5)</td><td>0.0615
(3, 43.8)</td><td>826
(3, 51.4)</td><td>1.52
(3, 30.3)</td></tr><tr><td>15</td><td>Q3W</td><td>0.044
(3, 1.3)</td><td>254
(3, 20.8)</td><td>0.375
(3, 7.38)</td><td>62.4
(4, 31.9)</td><td>0.0886
(4, 42.0)</td><td>2380
(3, 16.9)</td><td>3.51
(3, 11.6)</td></tr><tr><td>20</td><td>Q4W</td><td>0.057
(4, 53)</td><td>311
(4, 26.6)</td><td>0.254
(4, 23.2)</td><td>47.5
(4, 84.8)</td><td>0.0388
(4, 91.6)</td><td>2440
(4, 31.8)</td><td>1.99
(4, 35.7)</td></tr></table>
-더발루맙은 1mg/kg 내지 20mg/kg 용량에서 Cmax에 대한 용량 비례적인 관계
-1mg/kg 내지 10mg/kg Q2W 용량에서 AUC0-t의 용량 비례적인 증가

-용량 확장기 병용요법군 환자 122명 포함
Table 13 용량 확장기에서 더발루맙 10 mg/kg Q2W 단독요법 이후 더발루맙 혈중 농도 요약 (PK 분석군) (Japan Study 02)
<table><tr><th rowspan="3">Tumor type</th><th colspan="10">Geometric mean (n, geometric %CV)</th></tr><tr><th colspan="2">Dose 1</th><th colspan="2">Dose 2</th><th colspan="2">Dose 3</th><th colspan="2">Dose 9</th><th colspan="2">Dose 18</th><th rowspan="2">EOT</th></tr><tr><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>C_{trough} (ng/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>C_{trough} (ng/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>C_{trough} (ng/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>C_{trough} (ng/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th></tr><tr><td>BTC</td><td>142
(41, 31.1)</td><td>40.6
(40, 38.7)</td><td>157
(36, 41.9)</td><td>57.9
(40, 58.0)</td><td>190
(35, 44.3)</td><td>117
(10, 43.8)</td><td>261
(5, 27.1)</td><td>122
(3, 71.3)</td><td>398
(3, 109)</td><td>62.1
(34, 105)</td></tr><tr><td>EC</td><td>118
(42, 200)</td><td>42.9
(37, 46.6)</td><td>199
(32, 29.5)</td><td>61.5
(34, 75.6)</td><td>206
(30, 30.3)</td><td>127
(8, 75.5)</td><td>304
(8, 34.7)</td><td>189
(4, 17.1)</td><td>368
(4, 26.1)</td><td>77.7
(33, 105)</td></tr><tr><td>SCCHN</td><td>135
(32, 30.1)</td><td>40.4
(31, 43.6)</td><td>182
(29, 38.4)</td><td>59.6
(23, 69.7)</td><td>211
(21, 38.2)</td><td>136
(12, 61.7)</td><td>284
(11, 41.0)</td><td>125
(5, 148)</td><td>335
(4, 52.3)</td><td>77.0
(20, 92.1)</td></tr></table></td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						Table 14 용량 확장기에서 더발루맙 20 mg/kg Q4W 및 트레멜리무맙 1 mg/kg Q4W 병용요법 이후 더발루맙 혈중 농도 요약 (PK 분석군) (Japan Study 02) Geometric mean (n, geometric %CV) Tumor type: BTC: Dose 1 C_{max} (μg/mL) 561 (60, 25.8); Dose 2 C_{trough} (μg/mL) 60.1 (53, 47.8), C_{max} (μg/mL) 396 (52, 31.7); Dose 3 C_{trough} (μg/mL) 82.9 (42, 59.7), C_{max} (μg/mL) 444 (38, 22.5); Dose 6 C_{trough} (μg/mL) 113 (19, 49.6), C_{max} (μg/mL) 512 (17, 32.0); Dose 9 C_{trough} (μg/mL) 132 (6, 57.2), C_{max} (μg/mL) 515 (6, 34.3); Dose 12 C_{trough} (μg/mL) 154 (7, 28.1), C_{max} (μg/mL) 491 (7, 45.5); EOT 56.8 (43, 226) EC: 307 (55, 22.7); 51.3 (46, 61.0); 247 (44, 33.3); 66.4 (42, 202); 358 (39, 38.4); 133 (18, 52.5); 530 (16, 24.8); 198 (13, 34.0); 624 (13, 15.0); 191 (10, 43.9); 534 (9, 34.3); 99.6 (33, 133) (면역원성) -트레멜리무맙: 용량 확장기에서 T 1mg/kg Q4W + D 20mg/kg Q4W 병용요법 환자 총 102명. -전반적인 ADA 유병률은 17.6%(환자 102명 중 18명)였던 반면 트레멜리무맙 ADA 발생률은 14.7%(환자 102명 중 15명). 4배 이상 증가된 ADA 환자 없었음. 13명(13.8%)은 트레멜리무맙 ADA의 존재와 관련하여 지속적으로 양성. 15명(16.0%)은 베이스라인 후 트레멜리무맙 nAb 양성 -더발루맙: 용량 증량기의 환자 총 22명. -전반적으로 더발루맙 ADA 유병률은 18.2%(환자 22명 중 4명)였던 반면 더발루맙 ADA 발생률은 9.1%(환자 22명 중 2명). 4배 이상 증가된 ADA 환자 없었음. 환자 22명 중 2명(9.1%)만이 ADA 지속 양성. 환자 22명 중 1명(4.5%)만이 베이스라인 후 더발루맙에 대한 nAb 양성. -용량 확장기에서 D 10mg/kg Q2W 단일요법을 받은 환자 총 112명. 전반적으로 더발루맙 ADA 유병률은 9.8%(환자 112명 중 11명)였던 반면 더발루맙 ADA 발생률은 8.0%(환자 112명 중 9명). 4배 이상 증가된 ADA 환자 없었음. 112명 중 7명(6.3%)만이 더발루맙 ADA 지속 양성. 베이스라인 후 더발루맙 nAb 음성 -더발루맙 면역원성 자료는 용량 확장기에서 T 1mg/kg Q4W + D 20mg/kg Q4W를 투여받은 환자 총 102명. 전반적으로 더발루맙 ADA 유병률은 5.9%(환자 102명 중 6명)였던 반면 더발루맙 ADA 발생률은 2.9%(환자 102명 중 3명). 4배 이상 증가된 ADA 환자 없었음. 환자 102명 중 3명(2.9%)만이 더발루맙 ADA 지속 양성. 1/102명(1.0%)은 베이스라인 후 더발루맙 nAb 양성. (PD) sPD-L1 자료는 환자 총 22명. sPD-L1은 더발루맙 1mg/kg, 3mg/kg, 10mg/kg Q2W, 15mg/kg Q3W, 그리고 20mg/kg Q4W를 투여한 이후 모든 환자에서 완전히 억제
7. [Study 10 (D4190C00010)] 진행성 고형암 환자에서 MEDI4736(항 PD-L1 항체) 및 트레멜리무맙(항 CTLA-4 항체) 병용요법의 임상 1상 시험 (테이터 컷오프 2018.4.11.)						
1상	진행성 고형암 환자 (UBC, SCLC, STS, TNBC, HPV-양성 항문생식기	(용량 탐색기-병용요법) D 20 mg/kg Q4W 12개월+T 1 mg/kg Q4W (7 회 투여) 이후 Q12W (2 회 투여) 또는 D 10 mg/kg Q2W 12개월+T 3 mg/kg	PD 까지	안전성, 내약성, 항종양 활성, PK, 면역원성		[PK 결과] - 평가 가능한 집단에서 나온 더발루맙 PK 및 트레멜리무맙 PK 자료는 트레멜리무맙 1mg/kg이나 3mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W나 10mg/kg Q2W에 따라 용량 탐색기 및 용량 확장기로부터 결과임 1. 트레멜리무맙 PK 결과

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
	암, MSI-H-CRC, 난소암)	Q4W (7 회 투여) 이후 Q12W (2 doses) (용량 확장기 - 병용 요법) D 20 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 IV 10 mg/kg Q2W + T 1 mg/kg Q4W ×4 회 투여				- 면역요법을 받지 않은 용량 탐색 환자에서 트레멜리무맙 3mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 10mg/kg Q2W에 따른 기하 평균(n, % CV) 트레멜리무맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 57.1μg/mL(n=6, 39.9%) 및 해당사항 없음(NA) (n=0, NA)이었음 - 면역요법을 받지 않은 용량 탐색 환자에서 트레멜리무맙 1mg/kg Q2W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W에 따른 기하 평균(n, % CV) 트레멜리무맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 22.7μg/mL(n=14, 22.0%) 및 6.47μg/mL(n=5, 43.6%)였음 - 면역요법으로 전처치를 받은 용량 탐색 및 용량 확장 환자에서 4개월 동안 트레멜리무맙 1mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W에 뒤따른 10mg/kg Q2W의 더발루맙 단일요법 이후 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 22.0μg/mL(n=309, 29.7%)및 4.89μg/mL(n=139, 70.7%)였음 2. 더발루맙 PK 결과 - 면역요법을 받지 않은 용량 탐색 환자에서 트레멜리무맙 3mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 10mg/kg Q2W에 따른 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 161μg/mL(n=4, 38.8%) 및 62.9μg/mL(n=1, NA)였음 - 면역요법을 받지 않은 용량 탐색 환자에서 트레멜리무맙 1mg/kg Q2W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W에 따른 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 408μg/mL(n=13, 32.4%) 및 122μg/mL(n=5, 31.2%)였음 - 면역요법으로 전처치를 받은 용량 탐색 및 용량 확장 환자에서 4개월 동안 트레멜리무맙 1mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W에 뒤따른 10mg/kg Q2W의 더발루맙 단일요법 이후 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w1(주입 종료) 및 Ctrough,w13은 각각 362μg/mL (n=289, 87.3%) 및 98.8μg/mL(n=140, 61.9%)였음 [트레멜리무맙 면역원성 결과] - 용량 탐색 코호트에서 ADA를 평가 가능한 환자 수는 적었고, 트레멜리무맙 3mg/kg 코호트에서 트레멜리무맙 ADA 유병률 및 발생률은 환자 3명 중 2명에 대해 관찰되었음 - 1mg/kg의 트레멜리무맙 용량 탐색 코호트에서 트레멜리무맙 ADA가 양성인 환자는 없었음(환자 11명 중 0명). - 면역요법을 받지 않은 환자의 용량 확장기에서 트레멜리무맙 ADA의 전반적인 유병률은 6.2%(환자 209명 중 13명)였음 - 트레멜리무맙 ADA 발생률은 5.7%(환자 209명 중 12명, 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 12명 및

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명)였음 - 총 4.3%(환자 209명 중 9명)는 지속적인 ADA 반응이었으며, 1.4%(환자 209명 중 3명)는 일시적인 ADA 반응이었음 - 면역요법을 받지 않은 환자의 용량 확장기에서 4.3%(환자 209명 중 9명)는 트레멜리무맙 nAb와 관련하여 양성 반응을 보였음 [더발루맙 면역원성 결과] - 용량 탐색 코호트에서 더발루맙 ADA가 양성인 환자는 없었음 - 면역요법을 받지 않은 환자의 용량 확장기에서 더발루맙 ADA의 전반적인 유병률은 4.8%(환자 207명 중 10명)였음 - 더발루맙 ADA 발생률은 1.0%(환자 207명 중 2명, 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 2명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명)였음 - 총 1.0%(환자 207명 중 2명)는 지속적인 ADA 반응이었으며, 일시적인 ADA 반응이 아니었음 - 모든 환자 가운데 아무도 더발루맙 nAb와 관련하여 양성 반응을 보이지 않았음 [약력학적 결과] - 표적 결합은 혈청 내의 sPD-L1을 측정함으로써 평가하였음 - 모든 시험군에서 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용으로 치료한 이후 유리형 sPD-L1의 억제가 관찰되었음 - 평균 유리형 혈청 sPD-L1 농도는 제4주 이후의 모든 시점에서 해당 시험의 환자 기반 검출한계 미만(67.1pg/mL 미만)이었음(Fig.11) **Figure 11 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용투여 후 C_{trough}에서 더발루맙 용량 레벨에 따라 측정된 평균 (SD) sPD-L1 혈중 농도 프로파일 (Study 10)**  BLQ, below the limit of quantitation; C_{trough}, trough serum concentration; D, durvalumab; Fw, followed by; IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; sPD-L1, soluble programmed cell death ligand-1. Source: See Figure 24, Appendix 1.1.13 in Study 10 CSR, Module 5.3.5.2. - 요로상피 방광암 환자에서 첫 169일 동안 T세포, B세포, 그리고 NK 세포 및 증식(Ki67+) T세포 분량을 모니터링한 결과, 면역요법을 받지 않은 확장 코호트나 면역요법으로 전처치를 받은 확장 코호트에 등록된 환자의 경우, 통계적으로 제15일에 베이스라인인 수준보다 CD4+Ki67+T세포 더 높은 상승을 보였음(Wilcoxon 부호순위 검정으로 $p<0.01$. Fig.12) - 제8일 및 제29일의 중앙값 CD4+Ki67+T세포 수치는 면역요법을 받지 않은 확장 코호트에서 통계적으로 상승했지만, 면역요법으로 전처치를 받은 코호트에서는 상승하지 않음 - 어떤 림프구 집단도 베이스라인을 초과하여 통계적으로 상승하지 않았음

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						Figure 12 용량 확장 코호트에 등록된 환자의 베이스라인 보정된 CD4 + Ki67 + 세포 절대 세포수 (cells/mm³) (중앙값 ± 25 분위수, 75 분위수) (Study 10)  Note: Black dotted line denotes baseline value; * = value significantly elevated (p < 0.01 by Wilcoxon Signed-Rank test) above the median range of variability. ABS, absolute count; Expans., Expansion cohort; IMT, immunotherapy; Q4W, once every 4 weeks. Source: Figure 25 in Study 10 CSR. Module 5.3.5.2. - 중앙값 베이스라인 시로 정규화된 CD8+Ki67+T세포도 용량확장 코호트에서 제8일 및 제15일에 상승했지만, 상승 정도는 제8일 및 제15일에 IMT를 받지 않은 코호트에서 변동성의 중앙값 범위를 겨우 넘어 유의하게 증가하였음(Wilcoxon 부호순위 검정으로 p<0.01. Fig.13). - CD4+Ki67+T세포로 관찰되었던 것과 유사하게 CD8+Ki67+T세포 상승 규모는 제8일 및 제57일에 IMT로 전처치를 받은 코호트에서 수적으로 더 높았지만, 이 수치는 변동성의 중앙값 범위보다 유의하게 더 높지 않았음 **Figure 13** 용량 확장 코호트에 등록된 환자의 베이스라인 보정된 CD8 + Ki67 + T 세포 절대 세포수 (cells/mm³) (중앙값 ± 25 분위수, 75 분위수) (Study 10)  Note: Black dotted line denotes baseline value; * = value significantly elevated (p < 0.01by Wilcoxon Signed-Rank test) above the median range of variability. ABS, absolute count; Expans., Expansion cohort; IMT, immunotherapy; Q4W, once every 4 weeks. Source: See Figure 6.2-3 in Study 10 CSR, Appendix 16.1.13, G-BI-0156 Bioanalytical Report (Lymphocytes). Module 5.3.5.2. - 이러한 자료를 통해 더발루맙 및 트레멜리무맙은 약력학적 활성의 표지자인 증식 CD4+ 및 CD8+ T세포의 상승을 유발함이 시사됨
8. [DANUBE (D419BC00001)] 절제 불가능한 4단계 요로상피암 환자의 일차 요법으로서 MEDI4736(더발루맙) 단독요법, MEDI4736(더발루맙) 및 트레멜리무맙 병용요법과 SoC를 비교하는 임상 3상, 무작위 배정, 공개 라벨, 대조군, 다기관, 글로벌 시험 (데이터 컷오프 2020.1.27.)						
3상	절제 불가능한 4단계 요로상피암 환자	-D 1500 mg Q4W 단독 투여 -D 1500 mg Q4W +T 75 mg Q4W ×4 회 투여 -SoC		안전성, 내약성, 유효성, PK, 면역원성	(공동 1차) OS 1) D+T vs SoC 2) D vs SoC in the PD-L1 High Analysis Set (2차 OS 분석) 1) D+T vs SoC 2) D vs SoC 3) D+T vs D (2차)	(PK) -더발루맙 1,500mg Q4W(이전 시험에 사용한 20mg/kg Q4W와 동등함) 및 트레멜리무맙 75mg Q4W(이전 시험에 사용한 1mg/kg Q4W와 동등함)의 균일 용량이 포함 -이 시험에서 균일 투여에 따른 더발루맙 PK 농도는 D+T군과 D 단일요법이군 간에 유사했으며 이전의 자료를 근거로 20mg/kg Q4W 투여와 일관되었음. -트레멜리무맙 균일 투여 PK 농도도 이전의 자료를 근거로 1mg/kg Q4W 투여와 일관되었음. -더발루맙 및 트레멜리무맙 PK는 PD-L1 분석대상군

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
					PFS, ORR, BOR, TTR, DCR, HRQoL 1) D+T vs SoC 2) D vs SoC 3) D+T vs D	전반에서 동등하였음 -더발루맙 PK 결과: 병용요법 339명 및 D 단독요법 343명에서 분석. D 1,500mg Q4W(단일요법 또는 T 75mg Q4W와 병용함)에 따른 제0주, 제12주, 그리고 제24주의 더발루맙과 관련된 기하 평균 투여 후(최고) 농도와 제4주, 제12주, 그리고 제24주의 더발루맙과 관련된 기하 평균 투여 전(최저) 농도는 Table 19에 제시되어 있다. -전반적으로 병용요법에 따른 혈청 더발루맙 농도는 단일요법(균일 투여)에 따른 것과 유사했으며 이전 시험을 근거로 20mg/kg Q4W IV 투여에 따라 예상된 최고 및 최저 농도와 일관되었음 -트레멜리무맙 PK 결과 : T 75mg Q4W와 병용하는 더발루맙 1,500mg Q4W를 IV 투여한 이후 제0주 및 제12주의 트레멜리무맙과 관련된 기하 평균 투여 후(최고) 농도와 제4주 및 제12주의 트레멜리무맙과 관련된 투여 전(최저) 농도는 ㅍ에 제시되어 있다. 전반적으로 병용요법(균일 투여) 이후의 혈청 트레멜리무맙 농도는 이전 시험을 근거로 1mg/kg Q4W IV 투여에 따라 예상된 최고 및 최저 농도와 일관되었다. (더발루맙에 대한 ADA 반응) D+T군 및 D 단일요법군에서 더발루맙에 대한 항약물 항체 유병률(즉, ADA에 대해 평가 가능했고 어느 시점에서나 더발루맙 ADA와 관련하여 양성이었던 환자의 비율)은 각각 12.6%(환자 293명 중 37명) 및 10.3%(환자 302명 중 31명)였다. D+T군 및 D 단일요법군에서의 항약물 항체 발생률(즉, ADA에 대해 평가 가능했고 치료 후 발생한 ADA가 양성이었던 환자의 비율)은 각각 9.6%(환자 293명 중 28명) 및 3.6%(환자 302명 중 11명)였다. -%가 더발루맙에 대한 nAb 양성. ADA 유병률은 D+T군과 D 단일요법이군 간에 유사 -치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자 23/39명 지속적으로 ADA 양성. 19/39명은 일시적으로 ADA 양성. -환자 8명은 더발루맙 및 트레멜리무맙 모두에 대해 치료 후 발생한 ADA를 나타났으며, D에 대한 ADA 역가는 모두 낮았고(16 이하), T에 대한 ADA 역가도 비교적 낮았음. ADA 유병률 및 ADA 발생률은 유사했으며 PD-L1 상태와 무관하였음. 주입 반응 AE 없었음. (트레멜리무맙에 대한 ADA 반응) -D+T군에서의 트레멜리무맙 ADA 유병률 및 발생률(각각 21.9%[292명 중 64명]의 환자 및 18.5%[환자 292명 중 54명])은 더발루맙의 것보다 더 높았음. ADA에 대해 평가 가능한 환자 중 17.1%(환자 292명 중 50명)는 트레멜리무맙에 대한

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						nAb 양성.. 병용 치료군에서 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자 54명 중 31명은 지속적으로 ADA가 양성. 25명은 일시적으로 양성. 하지만 ADA에 대해 지속적으로 양성인 환자 26명은 16주 이상인 ADA 반응의 지속기간에 근거한 것보다는 양성인 마지막 ADA 평가 때문에 그렇다고 분류. 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자 54명 중 50명은 nAb 양성. ADA 유병률 및 ADA 발생률은 유사했으며 PD-L1 상태와 무관하였음. 주입 반응 AE 없었음. -PK에 미치는 ADA 영향은 없었음. -더발루맙이나 트레멜리무맙의 임상적 유효성에 미치는 치료 후 발생한 ADA의 영향은 미수행. (일차 유효성 평가변수 미충족) (유효성) (공동 1차) OS 1) D+T vs SoC : HR: 0.85; 98.66% CI: 0.688, 1.063; 95% CI: 0.720, 1.016; 2-sided p-value of 0.0751). 미입증 2) D vs SoC in the PD-L1 High Analysis Set : HR: 0.89; 96.99% CI: 0.695, 1.139; 95% CI: 0.711, 1.112; 2-sided p-value of 0.3039). 미입증 (2차 OS 분석) 1) D+T vs SoC : -PD-L1 Low/음성: (HR: 1.04; 95% CI: 0.799, 1.359; 2-sided p-value of 0.7599) 미입증 -PD-L1 High: (HR: 0.74; 95% CI: 0.589, 0.928; 2-sided p-value of 0.0091) 2) D vs SoC : (HR: 0.99; 95% CI: 0.830, 1.169; 2-sided p-value of 0.8637). 3) D+T vs D : (HR: 0.87; 95% CI: 0.735, 1.040). (2차) PFS 1) D+T vs SoC (HR: 1.10; 95% CI: 0.931, 1.304). 2) D vs SoC (HR: 1.33; 95% CI: 1.124, 1.567). 3) D+T vs D (HR: 0.86; 95% CI: 0.729, 1.009). ORR 1) D+T vs SoC : D + T (36.3%), SoC (49.1%) (odds ratio of 0.58 [95% CI: 0.422, 0.788]). 2) D vs SoC: D (25.7%), SoC (49.1%) (odds ratio of 0.35 [95% CI: 0.253, 0.485]) 3) D+T vs D: D+T (36.3%), D (25.7%) (odds ratio of 1.71 [95% CI: 1.219, 2.399]) BOR 1) D+T vs SoC : D+T 27 (7.9%) CR, 97 (28.4%) PR ; SoC 22 (6.4%) CR, 147 (42.7%) PR 2) D vs SoC: D 27 (7.8%) CR, 62 (17.9%) PR; SoC

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						22 (6.4%) CR, 147 (42.7%) PR
9. [KESTREL (D419LC00001)] 재발성 또는 전이성 HNSCC 환자에서 더발루맙 단독요법 또는 트레멜리무맙과의 병용요법의 임상 3상 시험 (테이터 컷오프 2020.7.6.)						
3상	재발성 또는 전이성 HNSCC 환자	-D 1500 mg Q4W 단독 투여 -D 1500 mg Q4W +T 75 mg Q4W ×4 회 투여 -SoC		더발루맙 단독요법 및 트레멜리무맙과의 병용요법과 SoC의 유효성 및 안전성 비교	(1차) OS (D vs SoC) (2차) 1) OS, PFS, ORR, DoR, BOR, TTR, TFST, TSST, APF6, APF12, PFS2, OS12, OS18, OS24 (D vs SoC) 2) OS, PFS, ORR, DoR, BOR, TTR, TFST, TSST, APF6, APF12, PFS2, OS12, OS18, OS24 (D+T vs SoC) 3) PFS, ORR, OS (D+T vs D)	(PK) -병용군의 환자 402명 및 더발루맙 단일요법군의 환자 198명 -더발루맙 약동학 : D 1,500mg Q4W(단일요법)에 따른 더발루맙 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, %CV)은 각각 343(n=188, 31.5%)μg/mL, 479(n=65, 28.5%)μg/mL, 463(n=110, 48.3%)μg/mL, 473(n=7, 39.8%)μg/mL. - T 75mg IV Q4W 4회 투여 + D 1,500mg IV Q4W(병용)에 따른 제0주, 제4주, 제12주, 제24주의 더발루맙 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, %CV)은 각각 270(n=389, 38.4%)μg/mL, 452(n=124, 44.2%)μg/mL, 471(n=212, 40.1%)μg/mL, 370(n=7, 47.2%)μg/mL -트레멜리무맙 PK: T 75mg IV Q4W 4회 투여 + D 1,500mg IV Q4W(병용)에 따른 제0주, 제4주, 제12주의 트레멜리무맙 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, %CV)은 각각 22.4(n=390, 66.8%)μg/mL, 28.0(n=96, 61.7%)μg/mL, 23.9(n=213, 45.3%)μg/mL (면역원성) - 총 409명 분석. D 135명 및 D+T 274명. -더발루맙 ADA: 단일요법(D 1,500mg Q4W)을 투여받았던 환자의 ADA 유병률은 1/135명(0.7%). 이는 베이스라인 시에 한해 ADA 양성이었음. ADA 발생률은 0%. nAb 음성이었음. 병용(T 75mg IV Q4W 4회 투여 + D 1,500mg IV Q4W)에서 ADA 유병률은 7/274명(2.6%). 4/7명은 베이스라인 후 시점에 양성이었으나 시험기간 중 4배 이상 증폭된 ADA 역가는 없었음. ADA 발생률은 4/275명(1.5%). nAb 음성. 환자 1명은 D 및 T 모두에 대해 치료 후 발생한 ADA를 나타냈으며, 단일 시점(3개월째의 추적관찰)에 더발루맙 ADA와 관련하여 양성이었고 그 역가는 2로 낮았으며 nAb 음성이었음. 이 환자는 제85일에 트레멜리무맙 ADA와 관련하여 일시적으로 양성이었고 그 역가는 8로 낮았으며 nAb 양성이었음 -트레멜리무맙 ADA: D+T에 대한 ADA 유병률은 33/245명(13.5%). 24/33명은 베이스라인 후 시점에 한해 양성이었으며 1명은 해당 시험 기간 중에 4배 이상 역가였음. ADA 발생률은 25/245명(10.2%). 18/245명(7.3%)은 nAb 양성. 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 23/25명은 지속적으로 ADA가 양성이라고 분류되었으며 4명은 일시적으로 ADA가 양성. ADA와 관련하여 지속적으로 양성이었던 19/23명은 16주 이상인 ADA 반응의 지속기간에 근거한 것보다는 마지막 ADA 평가가 양성이었기 때문이었음. 치료 후 발생한 ADA를 나타낸

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>환자에서 관찰된 최고 ADA 역가는 128. 각 ADA 범주에서 ADA가 양성인 환자의 백분율은 안전성 분석대상군과 PD-L1 TC/IC가 높은 하위군 간에 수적으로 유사하였음
-PK에 미치는 ADA 영향
치료 후 발생한 ADA와 관련하여 확인되었던 환자 수가 적어서 더발루맙의 PK에 미치는 치료 후 발생한 ADA의 영향은 평가하지 않았음. 치료 후 발생한 트레멜리무맙 ADA를 나타낸 환자의 평균 혈청 트레멜리무맙 농도는 ADA가 음성인 환자와 수적으로 유사하였음. 치료 후 발생한 ADA를 나타낸 환자에서 트레멜리무맙의 개개 PK 프로파일은 ADA와 관련하여 음성인 환자의 범위 이내에 있었음

(유효성)
(1차) OS (D vs SoC)
PD-L1 TC/IC high subgroup (HR: 0.96; 95% CI: 0.69, 1.32; p = 0.787).
Table 27 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (PD-L1 TC/IC High Subgroup)
<table>
<tr><th></th><th>Durvalumab + tremelimumab N = 190</th><th>Durvalumab N = 99</th><th>SoC N = 94</th></tr>
<tr><td>Total number of deaths</td><td>162</td><td>84</td><td>77</td></tr>
<tr><td>25th percentile overall survival (months)[a]</td><td>4.5</td><td>4.6</td><td>5.2</td></tr>
<tr><td>Median overall survival (months)[a]</td><td>11.2</td><td>10.9</td><td>10.9</td></tr>
<tr><td>95% CI for median overall survival</td><td>9.5, 13.9</td><td>9.0, 14.3</td><td>8.3, 13.4</td></tr>
<tr><td>75th percentile overall survival (months)[a]</td><td>22.7</td><td>24.7</td><td>24.8</td></tr>
<tr><td>Survival at 12 months (%)[a]</td><td>49.3</td><td>48.0</td><td>44.0</td></tr>
<tr><td>95% CI for survival at 12 months (%)</td><td>42.0, 56.2</td><td>37.8, 57.4</td><td>33.6, 53.8</td></tr>
<tr><td>Survival at 18 months (%)[a]</td><td>31.8</td><td>34.7</td><td>30.8</td></tr>
<tr><td>95% CI for survival at 18 months (%)</td><td>25.3, 38.5</td><td>25.5, 44.1</td><td>21.6, 40.4</td></tr>
<tr><td>Survival at 24 months (%)[a]</td><td>23.9</td><td>27.6</td><td>26.4</td></tr>
<tr><td>95% CI for survival at 24 months (%)</td><td>18.0, 30.1</td><td>19.2, 36.6</td><td>17.8, 35.7</td></tr>
</table>

(2차)
-OS (D vs SoC): (HR: 1.03; 95% CI: 0.83, 1.27; p = 0.811)

-PFS PD-L1 TC/IC high subgroup
:(D vs SoC) PD-L1 TC/IC high subgroup: (HR: 1.30; 95% CI: 0.94, 1.80; p = 0.287).
-PFS Low Risk of EM subgroup
:(D vs SoC) (HR: 1.30; 95% CI: 1.02, 1.65; p = 0.043)
:(D+T vs SoC) (HR: 1.12; 95% CI: 0.91, 1.38; p = 0.253)
-PFS ctDNA TMB High Subgroup
:(D vs SoC) (HR: 1.94; 95% CI: 1.03, 3.78; p = 0.159)
:(D+T vs SoC) (HR: 1.32; 95% CI: 0.74, 2.43; p = 0.159)
-PFS (D vs SoC) : (HR: 1.36; 95% CI: 1.10, 1.68; p = 0.006).
-PFS (D+T vs SoC) : (HR: 1.27; 95% CI: 1.06, 1.53; p = 0.008)

-ORR PD-L1 TC/IC High Subgroup</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						:(D vs SoC) : (odds ratio: 0.19; 95% CI: 0.10, 0.37; p = < 0.001) :(D+T vs SoC) (odds ratio: 0.34; 95% CI: 0.20, 0.57; p = < 0.001) -ORR Low Risk of EM subgroup :(D vs SoC) : (odds ratio: 0.26; 95% CI: 0.16, 0.43; p = < 0.001) :(D+T vs SoC) (odds ratio: 0.34; 95% CI: 0.23, 0.51; p = < 0.001) -ORR ctDNA TMB High Subgroup :(D vs SoC) : (odds ratio: 0.15; 95% CI: 0.03, 0.58; p = 0.005) :(D+T vs SoC) (odds ratio: 0.62; 95% CI: 0.22, 1.78; p = 0.368) -ORR (Overall) :(D vs SoC) : (odds ratio: 0.21; 95% CI: 0.13, 0.33; p = < 0.001) :(D+T vs SoC) (odds ratio: 0.29; 95% CI: 0.20, 0.41; p = < 0.001) (안전성) Table 59 Adverse Events in any Category (Safety Analysis Set and PD-L1 TC/IC High Subgroup) Safety analysis set: Number (%) of patients[a]: Durvalumab + tremelimumab (N = 408) n (%) m; Durvalumab (N = 202) n (%) m; SoC (N = 196) n (%) m PD-L1 TC/IC high subgroup (TC ≥ 50 or IC ≥ 25): Number (%) of patients[a]: Durvalumab + tremelimumab (N = 187) n (%) m; Durvalumab (N = 97) n (%) m; SoC (N = 86) n (%) m AE category Any AE: 381 (93.4) 3204; 185 (91.6) 1093; 185 (99.5) 2851; 173 (92.5) 1589; 91 (93.8) 562; 86 (100.0) 1255 Any AE causally related to treatment[a]: 246 (60.3) 858; 92 (45.5) 223; 184 (93.9) 1724; 112 (59.9) 389; 50 (51.5) 101; 83 (96.5) 807 Any AE of CTCAE Grade 3 or 4: 190 (46.6) 417; 80 (39.6) 130; 135 (68.9) 390; 83 (44.4) 195; 39 (40.2) 67; 60 (69.8) 149 Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment[a]: 78 (19.1) 111; 18 (8.9) 25; 104 (53.1) 243; 38 (20.3) 56; 7 (7.2) 11; 45 (52.3) 64 Any AE with outcome of death: 38 (9.3) 38; 21 (10.4) 21; 21 (10.7) 23; 20 (10.7) 20; 11 (11.3) 11; 9 (10.5) 10 Any AE with outcome of death, causally related to treatment[a]: 8 (2.0) 8; 1 (0.5) 1; 2 (1.0) 2; 3 (1.6) 3; 1 (1.0) 1; 2 (2.3) 2 Any SAE (including events with outcome of death): 168 (41.2) 294; 78 (38.6) 126; 94 (48.0) 183; 80 (42.8) 153; 37 (38.1) 63; 42 (48.8) 69 Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment[a]: 59 (14.5) 80; 15 (7.4) 20; 46 (23.5) 75; 33 (17.6) 46; 7 (7.2) 11; 17 (19.8) 26 Any AE leading to dose interruption: 101 (24.8) 205; 30 (14.9) 47; 107 (54.6) 326; 49 (26.2) 97; 14 (14.4) 28; 50 (58.1) 137 Any AE leading to dose interruption, causally related to treatment[a]: 67 (16.4) 89; 15 (7.4) 18; 90 (45.9) 234; 34 (18.2) 46; 7 (7.2) 10; 43 (50.0) 113 Any AE leading to discontinuation of study treatment: 61 (15.0) 70; 27 (13.4) 30; 65 (33.2) 102; 31 (16.6) 35; 14 (14.4) 16; 27 (31.4) 36 Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment[a]: 28 (6.9) 30; 5 (2.5) 6; 46 (23.5) 62; 17 (9.1) 18; 2 (2.1) 3; 19 (22.1) 24 Any AESI[b]: 193 (47.3) 408; 71 (35.1) 99; 135 (68.9) 266; 96 (51.3) 210; 39 (40.2) 58; 59 (68.6) 111 Any AESI causally related to treatment[a]: 144 (35.3) 267; 45 (22.3) 59; 118 (60.2) 202; 73 (39.0) 145; 26 (26.8) 34; 53 (61.6) 85 All AEPIs: 142 (34.8) 324; 51 (25.2) 89; 83 (42.3) 174; 68 (36.4) 143; 26 (26.8) 50; 34 (39.5) 74 All AEPIs, causally related to treatment[a]: 88 (21.6) 178; 18 (8.9) 33; 57 (29.1) 116; 37 (19.8) 70; 9 (9.3) 21; 26 (30.2) 54 Infusion reaction AEs as determined by the Investigator: 27 (6.6) 40; 13 (6.4) 14; 47 (24.0) 138; 12 (6.4) 19; 7 (7.2) 8; 18 (20.9) 71
10. [POSEIDON (D419MC00004)] 전이성 NSCLC 환자의 일차 치료제로써 백금 기반 화학요법과 더발루맙 또는 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법의 유효성을 확인하는 임상 3상, 무작위 배정, 글로벌 시험 (테이터 컷오프 2021.3.12.)						
3상	EGFR 돌연변이 및 ALK 융합이 없는 종양을 나타낸 전이성 NSCLC 환자	-(D+SoC) D 1500 mg Q3W ×4 회 투여 + SoC, 이후 D 1500 mg Q4W -(T+D+SoC) D 1500 mg Q3W ×4 회 투여 + T 75 mg Q3W ×4 회 투여 + SoC 이후 Week 16에 T 75 mg 1 회 투여 후 D	PD까지	SoC와 유효성, PK, 면역원성, 안전성 및 내약성 비교	(1차) PFS, OS (2차) T+D+SoC 아니면 D+SoC 대 SoC 화학요법 단독 비교 평가	PD L1 종양 발현 상태에 따라 층화. 환자 무작위 배정 : 2017.6.26. - 2018.9.19. Cut-off date : 2019.7.24., 2021.3.12. (대상 환자수) 1,013명 - 배정: T+D+SoC : D+SoC : SoC 단독 = 338 : 338 : 337 - 투약: 331 : 335 : 331 - TC의 50% 미만으로 PD-L1이 발현된(PD-L1 TC < 50%) 최소 250명이 각 군 포함 - 연령 중앙값: 64세(27 – 87세, 65세 이상 약 47%),

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		1500 mg Q4W 지속 투여 * SoC (abraxane + carboplatin, pemetrexed + cisplatin 또는 carboplatin, or gemcitabine + cisplatin 또는 carboplatin)				여성(76.0 %), 백인(55.9 %), 흡연자(경험자)(78%) (PK) -트레멜리무맙: T+D+SoC군 총 327명. 더발루맙 및 SoC 화학요법과 병용하는 트레멜리무맙 75mg Q3W에 따른 제0주의 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 23.17μg/mL(n=294, 65.62%). PK 농도는 75mg Q3W에 따라 예상된 노출 범위 이내. -더발루맙: T+D+SoC군 327명 및 D+SoC군 330명. 더발루맙 1,500mg Q3W PK 농도는 예상된 노출 범위 이내에 있었음. 전반적으로 더발루맙의 PK 프로파일은 T+D+SoC군과 D+SoC군 간에 유사했음. (면역원성) -트레멜리무맙: T+D+SoC군에서 트레멜리무맙 ADA를 평가 가능한 환자 총 278명(84.2%)에서 평가. T+D+SoC군의 ADA 유병률 및 ADA 발생률은 각각 15.8%(환자 278명 중 44명) 및 13.7%(환자 278명 중 38명). ADA 양성 대부분은 치료 후 발생한 ADA 양성으로 분류됨. ADA 양성 44명 중 22명은 지속 양성. 18명은 일시적 양성. 나머지 4명은 베이스라인 시에 한해 ADA 양성. 환자 278명 중 31명(11.2%)은 트레멜리무맙에 대한 nAb 양성. 3명은 더발루맙 및 트레멜리무맙 모두에 대한 ADA 양성. -더발루맙: 각각 T+D+SoC군 및 D+SoC군에서 더발루맙 ADA를 평가 가능한 환자 총 286명(86.7%) 및 285명(85.3%)에서 평가. T+D+SoC군의 ADA 유병률은 14.7%(환자 286명 중 42명). D+SoC군의 ADA 유병률 11.6%(환자 285명 중 33명). T+D+SoC군의 ADA 발생률은 10.1%(환자 286명 중 29명). D+SoC군의 ADA 발생률은 6.7%(환자 285명 중 19명). ADA 발생률 및 유병률 모두 T+D+SoC군과 D+SoC군 간에 수적으로 유사. T+D+SoC군 및 D+SoC군 모두에서 ADA가 양성인 환자 소수는 지속적 ADA 양성(각각 42명 중 8명 및 33명 중 7명). 이들 중 대부분은 일시적으로 ADA 양성 또는 베이스라인 시에 한해 ADA가 양성. 각 치료군의 환자 중 1%가량은 더발루맙에 대한 nAb 양성. (유효성) T+D+SoC vs SoC : (OS) T+D+SoC가 사망 위험율 23% 감소 (OS HR 0.77 (95% CI: 0.750, 0.916)) - mOS : 2.3개월 증가 T+D+SoC 14.0 m(95% CI: 11.7, 16.1), SoC 11.7 m(95% CI: 10.5, 13.1) (PFS) T+D+SoC가 병 진행 또는 사망 위험률 28% 감소 (PFS HR 0.72 (95% CI: 0.600, 0.860; p=0.00031) -mPFS:

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						T+D+SoC 6.2 m(95% CI: 5.0, 6.5), SoC 4.8 m(95% CI: 4.6, 5.8) (안전성) - 보고된 AEs (T+D+SoC군) • 매우 흔하게 보고된 causally-related AEs (≥ 10%) : 빈혈, 오심, 호중구 감소증, 식욕감소, 피로, 혈소판감소증, 발진, 구토, 설사, 백혈구 감소증, 무력증, 갑상선 기능 저하증, 호중구수 감소, ALT/AST 증가 • 가장 흔한 CTCAE Grade 3 또는 4 AEs (≥ 2%) : 빈혈, 호중구 감소증, 호중구 수 감소, 폐렴, 혈소판감소증, 리파아제 증가, 아밀라아제 증가, 무력증, 혈소판 수 감소, 백혈구 감소증, 백혈구 수 감소, 피로, 고혈압, 저칼륨혈증, 열성 호중구 감소증, 저나트륨혈증, 오심, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 고혈당증 - 약물 관련 Grade 3 또는 4 AEs는 3군 간에 유사, 3% 이상 차이가 나는 AE는 호중구 감소증임. (약물 관련 Grade 3 또는 4 AEs를 확인할 수 있는 표는 미제출) - T+D+SoC 16.1 %, D+SoC 12.0 %, SoC 12.0% • 면역매개 AEs (imAEs) ① 폐염증 : T+D+SoC 치료 환자에서 12명 (3.6 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 3명(0.9 %)이며 모두 약물 관련 imAEs. Serious imAEs는 5명(1.5%), 치명적 imAE는 1명, imAEs로 치료를 중단한 환자는 3명(0.9 %). 발생시간 중앙값은 191.5 일(43-665일). ② 간염 : T+D+SoC 치료 환자에서 12명 (3.6 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 7명(2.1 %)이며 모두 약물 관련 imAEs.. Serious imAEs는 6명(1.8%), 치명적 imAE는 1명, imAEs로 치료를 중단한 환자는 3명(0.9 %). 발생시간 중앙값은 102.5 일(6-970일). ③ 설사/대장염 : T+D+SoC 치료 환자에서 17명 (5.2 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 7명(1.8 %)이며 모두 약물 관련 imAEs. Serious imAEs는 6명(1.8%), 치명적 imAE는 1명, imAEs로 치료를 중단한 환자는 4명(1.2 %). 발생시간 중앙값은 62.0 일(13-476일). ④ 장천공 : 나타나지 않음 ⑤ 내분비병 - 갑상선 기능 저하증 : T+D+SoC 치료 환자에서 27명 (8.2 %) 발생. 3등급 또는 4등급은 나타나지 않음, Serious imAEs도 나타나지 않음. 26명이 약물 관련 imAEs임. 발생시간 중앙값은 105.0일(8-596일) - 갑상선 기능 항진증 : T+D+SoC 치료 환자에서 9명 (2.7 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 1명(0.3 %)나타나지 않음, Serious imAEs도 나타나지 않음. 8명(2.4 %)이 약물 관련 imAEs임. 치료를 중단한 환자 없음, 발생시간 중앙값은 47.0일(22-147일)

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						- 갑상선염 : T+D+SoC 치료 환자에서 4명 (1.2 %)이며 모두 CTCAE Grade 1 또는 2에 해당하는 심각하지 않은 imAES였으며, 모두 약물 관련임. 1명(0.3 %)가 치료를 중단, 발생시간 중앙값은 92.0일(42-127일) ⑥ 부신 기능 부진 : T+D+SoC 치료 환자에서 8명 (2.4 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 2명(0.6 %)이며 모두 약물 관련 imAEs. Serious imAEs는 3명(0.9%), 치료 중단 환자 없음, 발생시간 중앙값은 118.0 일(42-189일). ⑦ 뇌하수체염 : T+D+SoC 치료 환자에서 5명 (1.5 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 2명(0.6 %)이며 1명을 제외하고 모두 약물 관련 imAEs. Serious imAEs는 3명(0.9%), 발생시간 중앙값은 104.0 일(84-189일). ⑧ 제1당뇨병 : T+D+SoC 치료 환자에서 1명 (0.3 %) 발생하였으며, 3등급 또는 4등급의 심각한 imAE이며 약물 관련임. 발생시간은 69.0 일. ⑨ 신장염 : T+D+SoC 치료 환자에서 4명 (1.2 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 1명(0.3 %). Serious imAEs는 2명(0.6%), 치명적 imAE는 1명, imAEs로 치료를 중단한 환자는 3명(0.9 %). 발생시간 중앙값은 260.0 일(23-1072일). ⑩ 피부염/발진 : T+D+SoC 치료 환자에서 24명 (7.3 %) 발생하였으며 대부분 CTCAE Grade 1 또는 2임. Serious imAEs는 3명(0.9%), imAEs로 치료를 중단한 환자는 1명(0.3 %). 21명(6.4%)가 약물 관련 imAEs이며 Grade 3 또는 4의 약물 관련 imAEssms 4aud(1.2%)임. 발생시간 중앙값은 64.5 일(1-913일). ⑪ Pancreatic events : T+D+SoC 치료 환자에서 6명 (1.8 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 4명(1.2 %). Serious imAEs는 4명(1.2%), 모든 imAEs는 약물관련임. 치명적 imAE는 1명, imAEs로 치료를 중단한 환자는 1명(0.3 %). 발생시간 중앙값은 40.5 일(7-224일). ⑫ 심근염 : T+D+SoC 치료 환자에서 1명 (0.3 %) 발생하였으며, CTCAE Grade 5에 해당하는 중대한 inAEs로 약물관련임. 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 고용량 스테로이드를 투여받음. 사망 (간염, 신장염, 췌장염, 심근염). ⑬ 근염 : T+D+SoC 치료 환자에서 2명 (0.6 %) 발생하였으며 모두 CTCAE Grade 3등급 또는 4등급의 심각한 imAEs로 모두 약물 관련임. 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, DCO 시점에 1명이 회복함. 발생시간 중앙값은 34.5 일(26-43일). ⑭ 중증근무력증 및 길랑-바레 증후군 : 나타나지 않음 ⑮ 기타 : 관절통, 관절염, 뇌염, 면역혈소판감소증, 전신성홍반루프스, 혈관염이 나타남. • 주입관련 반응: 13명에서 발생(3.9%) • 과민/아나필락시스 반응: 3명에서 발생 • 사망: DCO 시점에서 251명(74.3%) 사망,

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						202명(59.8%)는 질환 관련이였으며, 17명(5.0%)만이 질환과 AEs에 의함. AEs에 의한 사망은 28명(8.3 %) 보고(SoC 대비 3.3% 차이). 2명(0.6%)은 원인 불명. - 안전성분석군 330명 중, 사망을 동반한 AE를 경험한 환자는 41명(12.4%)임. - 사망을 동반한 AEs : 감염 및 기생충 감염 15명(4.5%, 폐렴, 폐혈증, COVID-19 폐렴, COVID-19, 연조직염, 원내감염, 상기도감염), 심장장애 8명(2.4 %, 심부전, 심폐기능부전, 급성관동맥 증후군, 급성 심근 경색증, 심근염(autoimmune), 관상동맥질환), 일반적 장애 및 투여 부위 상태 4명(1.2%, 사망, 급사), 호흡기, 흉부 및 종격장애 4명(1.2%, 폐혈전색전증, 만성 폐쇄성 폐질환, 호흡곤란, 폐염증), 신경계 장애 4명(1.2%, 뇌혈관사고, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중), 신장 및 비뇨기 장애 4명(1.2 %, 급성 신 손상, 신장염(autoimmune), 신부전), 위장관 장애(췌장염(autoimmune), 소화성 궤양 천공), 말초동맥질환 1명(0.3%, 쇼크), 혈액 및 림프계 장애 1명(0.3%, 열성 호중구 감소증), 정신질환 1명(0.3 %, 자살시도), 대사 및 영양장애 1명(0.3 %, 탈수), 손상, 중독 및 수술에 의한 합병증 1명(0.3 %, 경막하 출혈), 간담도 장애 1명(0.3 %, 간염(autoimmune)) - 약물 관련 AEs : 11명(3.3 %, 간염, 심근염, 신장염, 췌장염, 소화성 궤양 천공, COVID-19, 급성 신 손상, 폐혈증, 열성 호중구 감소증, 허혈성 뇌졸중, 사망, 신부전, 탈수, 폐염증) • 기타 약물관련 심각한 AEs : 빈혈, 폐렴, 혈소판 감소증, 열성 호중구 감소증, 설사, 폐염증, 대장염, 호중구 감소증, 발열, 폐혈증, 범혈구 감소증
11. [MYSTIC (D419AC00001)] 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법 또는 더발루맙 단독요법과 백금 기반 화학요법의 표준 치료를 비교한 임상 3상, 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관, 글로벌 시험 (테이터 컷오프 2018.10.4.)						
3상	진행성 또는 전이성 NSCLC 환자	(단독 요법) D 20 mg/kg Q4W (병용 요법) D 20 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 PD까지 20 mg/kg Q4W 및 T 1 mg/kg Q4W ×4 회 투여		PD-L1 (TC ≥ 25%) NSCLC와 SoC와 유효성 비교	(1차) PD-L1 (TC ≥25%) NSCLC 환자와 SoC 비교 1) PFS (D+T vs SoC) 2) OS (D+T vs SoC) 3) OS (D vs SoC) (2차) OS (PD-L1 (TC ≥1%) PFS (PD-L1 (TC ≥1%) ORR, DoR, APF12, PFS2 (PD-L1 (TC	(PK) -트레멜리무맙: D+T 환자 총 366명 분석. T 1mg/kg Q4W + D 20mg/kg Q4W를 투여한 후의 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Cmax,w0 및 Cmax,w12는 각각 20.8(n=359, 39.1%)μg/mL 및 21.7(n=180, 71.7%)μg/mL..트레멜리무맙 Ctrough,w12는 3.8(n=187, 93.3%)μg/mL. -더발루맙: 더발루맙 단일요법군 환자 총 361명 분석. 더발루맙 20mg/kg Q4W 단일요법을 실시한 후의 기하 평균(n, %CV) Cmax,w0, Cmax,w12, Cmax,w24는 각각 453(n=353, 37.1%)μg/mL, 538(n=177, 58.9%)μg/mL, 539(n=135, 47.3%)μg/mL. Ctrough,w12 및 Ctrough,w24는 각각 114(n=185, 66.7%)μg/mL 및 135(n=136, 58.2%)μg/mL. 더발루맙+트레멜리무맙군의 환자 총 366명 분석. 트레멜리무맙 1mg/kg Q4W와 병용하는 더발루맙 20mg/kg Q4W를 투여한 후의 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w0, Cmax,w12, 그리고 Cmax,w24는

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
					≥25% 및 ≥1%)	각각 415(n=349, 44.1%)μg/mL, 437(n=179, 72.1%)μg/mL, 그리고 503(n=123, 54.3%)μg/mL. 더발루맙 Ctrough,w12 및 Ctrough,w24는 각각 96.6(n=187, 116%)μg/mL 및 142(n=123, 88.4%)μg/mL. (면역원성) -트레멜리무맙: 더발루맙+트레멜리무맙군의 환자 총 219명 분석. 트레멜리무맙 ADA의 전반적인 유병률은 33/219명(15.1%). ADA 발생률은 28/219명(12.8%). 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 28명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 25/219명(11.4%)은 지속적인 ADA 반응, 4/219명(1.8%)는 일시적인 ADA 반응. 25/219명(11.4%)는 nAb 양성. -더발루맙: 더발루맙 단일요법군의 환자 총 212명 분석. 더발루맙 ADA의 전반적인 유병률은 17/212명(8.0%). ADA 발생률은 8/212명(3.8%). 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 8명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 8/212명(3.8%)는 일시적인 ADA 반응, 3/212명(1.4%)는 일시적인 ADA 반응. 2/212명(0.9%)는 nAb 양성. -더발루맙 면역원성 자료는 더발루맙+트레멜리무맙군의 환자 총 223명 분석. 더발루맙 ADA의 전반적인 유병률은 14/223명(6.3%). ADA 발생률은 8/223명(3.6%). 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 8명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 9/223명(4.0%)는 지속적인 ADA 반응, 일시적인 ADA 반응 없음. 1/223명(0.4%)는 더발루맙 nAb 양성. (유효성) (1차) PD-L1 (TC ≥25%) (OS) * OS (D+T vs SoC) : (HR: 0.85; 98.77% CI: 0.611, 1.173; 2-sided p-value of 0.202) 1차 미입증 * OS (D vs SoC) : (HR: 0.76; 97.54% CI: 0.564, 1.019; 2-sided p-value of 0.036) 1차 미입증 * OS (D+T vs D) : (HR: 1.09; 95% CI: 0.836, 1.421; 2-sided p-value of 0.523) 탐색 미입증 (PFS) PD-L1 (TC ≥25%) * PFS (D+T vs SoC) : (HR: 1.05; 99.5% CI: 0.722, 1.534; 2-sided p-value of 0.705) 1차 미입증 * PFS (D vs SoC) : (HR: 0.87; 99.5% CI: 0.593, 1.285; 2-sided p-value of 0.324) 탐색 미입증 * PFS (D+T vs D) : (HR: 1.18; 95% CI: 0.911, 1.541; 2-sided p-value of 0.207) 탐색 미입증 (2차) -ORR (PD-L1 (TC ≥25%) * ORR (D+T vs SoC) : (Odds ratio: 0.87; 95% CI: 0.549, 1.363; 2-sided p-value of 0.534) * ORR (D vs SoC) : (Odds ratio: 0.91; 95% CI:

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						0.582, 1.437; 2-sided p-value of 0.698) * ORR (D+T vs D) : (Odds ratio: 0.95; 95% CI: 0.601, 1.496; 2-sided p-value of 0.820) -OS (PD-L1 (TC ≥1%) * OS (D+T vs SoC) : (HR: 1.01; 95% CI: 0.834, 1.213; 2-sided p-value of 0.952) * OS (D vs SoC) : (HR: 0.88; 95% CI: 0.725, 1.067; 2-sided p-value of 0.194) * OS (D+T vs D) : (HR: 1.13; 95% CI: 0.931, 1.371; 2-sided p-value of 0.218) -OS (Overall) * OS (D+T vs SoC) : (HR: 0.94; 95% CI: 0.794, 1.103; 2-sided p-value of 0.430) * OS (D vs SoC) : (HR: 0.96; 95% CI: 0.812, 1.128; 2-sided p-value of 0.602) * OS (D+T vs D) : (HR: 0.98; 95% CI: 0.828, 1.157; 2-sided p-value of 0.802) -PFS (PD-L1 (TC ≥1%) *(D+T vs SoC): (HR: 1.38; 99.5% CI: 1.045, 1.826; 2-sided p-value of 0.001) 미입증 *(D vs SoC): (HR: 1.09; 95% CI: 0.894, 1.339; 2-sided p-value of 0.383) 미입증 *(D+T vs D): (HR: 1.16; 95% CI: 0.954, 1.403; 2-sided p-value of 0.138) 미입증
12. [NEPTUNE (D419AC00003)] 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 일차치료제로써 MEDI4736 및 트레멜리무맙 병용요법과 백금 기반 화학요법의 표준 치료를 비교하는 임상 3상, 무작위 배정, 다기관, 글로벌 시험 (데이터 컷오프 2019.6.24.)						
3상	진행성 또는 전이성 NSCLC 환자	(병용 요법) D 20 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 20 mg/kg Q4W + T 1 mg/kg Q4W ×4 회 투여		SoC와 유효성, PK, 면역원성, 안전성, 내약성 비교	(1차) bTMB ≥20 mut/Mb 환자에서 OS (D+T vs SoC) (2차) 1) OS • bTMB ≥16 mut/Mb NSCLC • bTMB ≥12 mut/Mb NSCLC • PD-L1 negative NSCLC • All patients with NSCLC • bTMB <20 mut/Mb NSCLC • bTMB non-evaluable population (D+T vs SoC)	(PK) 더발루맙+트레멜리무맙 병용 총 405명에tj 분석. -트레멜리무맙 : D 20mg/kg Q4W 및 T 1mg/kg Q4W를 투여한 후의 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Cmax,w0 및 Cmax,w12는 각각 20.3(n=398, 38.7%)μg/mL 및 20.8(n=236, 67.4%)μg/mL. 최저 트레멜리무맙 혈청 농도인 Ctrough,w12는 3.4(n=241, 99.6%)μg/mL. -더발루맙 : D 20mg/kg Q4W 및 T 1mg/kg Q4W를 투여한 후의 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w0 및 Cmax,w12는 각각 419(n=399, 74.8%)μg/mL 및 434(n=236, 106%)μg/mL. 최저 더발루맙 혈청 농도인 Ctrough,w12 및 Ctrough,w24는 각각 77.5(n=239, 138%)μg/mL 및 109(n=129, 95.7%)μg/mL. 기하 평균 추적관찰 더발루맙 농도는 8.8(n=48, 254%)μg/mL. (면역원성) - 265명 분석. -트레멜리무맙: 전반적인 유병률은 49/265명(18.5%). ADA 발생률은 37/265명(14.0%). 29/37명은 지속적인 ADA 반응, 11명은 일시적인 ADA 반응. 33/265명(12.5%)은 트레멜리무맙 nAb 양성.

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2) PFS, ORR, DoR, OS12, OS18, OS24, APF12, PFS2 (D+T vs SoC)
• bTMB ≥20 mut/Mb NSCLC
• bTMB ≥16 mut/Mb NSCLC
• bTMB ≥12 mut/Mb NSCLC
• PD-L1 negative NSCLC
• All patients with NSCLC</td><td>-더발루맙: 전반적인 유병률은 26/266명(9.8%). ADA 발생률은 12/266명(4.5%). 10/12명은 지속적인 ADA 반응, 2명은 일시적인 ADA 반응. 3/266명(1.1%)은 더발루맙 nAb 양성.

(유효성)
(1차) bTMB ≥20 mut/Mb 환자
* OS (D+T vs SoC): (HR: 0.71; 95% CI: 0.485, 1.045; p=0.0808).
OS 중앙값 D+T 11.7 months (95% CI: 8.6, 15.2), SoC 9.1 months (95% CI: 7.8, 12.6)

(2차)
① bTMB ≥12 mut/Mb analysis set (n=281) (OS HR: 0.94; 95% CI: 0.726, 1.213; p=0.6261) (PFS HR: 0.92; 95% CI: 0.714, 1.193; p=0.5406).
① bTMB ≥16 mut/Mb analysis set (n=182) (OS HR: 0.87; 95% CI: 0.629, 1.201; p=0.3977) (PFS HR: 0.86; 95% CI: 0.623, 1.189; p=0.3689).
① bTMB ≥20 mut/Mb analysis set (n=129) (OS HR: 0.71; 95% CI: 0.485, 1.045; p=0.0808) (PFS HR: 0.77; 95% CI: 0.514, 1.146; p=0.1975).
① PD-L1 TC ≥25% analysis set (n=369) (OS HR: 0.84; 95% CI: 0.654, 1.078; p=0.1692) (PFS HR: 0.80; 95% CI: 0.621, 1.024; p=0.0776)
① PD-L1 TC ≥50% analysis set [n=231] (OS HR: 0.80; 95% CI: 0.587, 1.081; p=0.1455) (PFS HR: 0.74; 95% CI: 0.542, 1.010; p=0.0580).

(안전성)
Table S2 Adverse events in any category (safety analysis set and bTMB ≥20 mut/Mb analysis set)
<table>
<tr><th rowspan="2">AE category</th><th colspan="4">Number (%) of patients[a]</th></tr>
<tr><th colspan="2">Safety analysis set</th><th colspan="2">bTMB ≥20 analysis set</th></tr>
<tr><th></th><th>D + T (N=410)</th><th>SoC (N=399)</th><th>D + T (N=69)</th><th>SoC (N=59)</th></tr>
<tr><td>Any AE</td><td>376 (91.7)</td><td>375 (94.0)</td><td>68 (98.6)</td><td>55 (93.2)</td></tr>
<tr><td>Any AE possibly related to treatment[b]</td><td>280 (68.3)</td><td>325 (81.5)</td><td>52 (75.4)</td><td>50 (84.7)</td></tr>
<tr><td>Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4[c]</td><td>178 (43.4)</td><td>163 (40.9)</td><td>29 (42.0)</td><td>29 (49.2)</td></tr>
<tr><td>Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment[b,c]</td><td>85 (20.7)</td><td>134 (33.6)</td><td>13 (18.8)</td><td>24 (40.7)</td></tr>
<tr><td>Any AE with outcome of death</td><td>41 (10.0)</td><td>21 (5.3)</td><td>5 (7.2)</td><td>4 (6.8)</td></tr>
<tr><td>Any AE with outcome of death, possibly related to treatment[b]</td><td>10 (2.4)</td><td>6 (1.5)</td><td>1 (1.4)</td><td>1 (1.7)</td></tr>
<tr><td>Any SAE (including events with outcome of death)</td><td>193 (47.1)</td><td>112 (28.1)</td><td>26 (37.7)</td><td>16 (27.1)</td></tr>
<tr><td>Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment[b]</td><td>81 (19.8)</td><td>62 (15.5)</td><td>12 (17.4)</td><td>9 (15.3)</td></tr>
<tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment</td><td>99 (24.1)</td><td>73 (18.3)</td><td>16 (23.2)</td><td>11 (18.6)</td></tr>
<tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment[b]</td><td>60 (14.6)</td><td>45 (11.3)</td><td>10 (14.5)</td><td>6 (10.2)</td></tr>
<tr><td>Any AE leading to drug interruption[d]</td><td>157 (38.3)</td><td>169 (42.4)</td><td>33 (47.8)</td><td>25 (42.4)</td></tr>
<tr><td>Immune-mediated AEs[e]</td><td>198 (48.3)</td><td>0</td><td>36 (52.2)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction AE[e]</td><td>22 (5.4)</td><td>12 (3.0)</td><td>2 (2.9)</td><td>2 (3.4)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="7">13. [ARCTIC (D4191C00004)] 1번의 백금 기반 화학 요법을 포함한 최소 2번의 전신 요법을 받았고 알려진 EGFR TK 활성 변이 또는 ALK 재배열이 없는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (3B-4단계) 환자에서 더발루맙 단독요법 또는 트레멜리무맙과의 병용요법(PD-L1 발현 유무로 결정)과 표준 요법을 비교하는 임상 3상, 공개 라벨, 무작위 배정, 다기관, 국제 시험
(데이터 컷오프 2018.2.9.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>이전에 2개 전신치료를 받 았 던 NSCLC 환자</td><td>(D 단독요법)
D 10 mg/kg Q2W 12 개월 까지
(T 단독요법)
T 10 mg/kg Q4W 24 주 투여에 이어 10</td><td></td><td>SoC 와 유효성, 안전성, 내약성, PK, 면역원성 비교</td><td>(1차)
Sub-study A (PD-L1 high population) : (D vs SoC) OS, PFS
Sub-study B</td><td>(PK)
-트레멜리무맙:
-하위 시험 B
T 10mg/kg Q4W 단일요법 59명에서 분석. T 10mg/kg IV Q4W 단일요법에 따른 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Cmax,w0 및 Cmax,w24는 각각</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		mg/kg Q12W 24주 (병용 요법) D 20 mg/kg Q4W 12주 투여 후 10 mg/kg Q2W 34주 + T 1 mg/kg Q4W 12주 투여 (최대 더발루맙 22회+트레멜리무맙 4회)			(PD-L1 low/neg population): (D+T vs SoC) OS, PFS (2차) OS12, ORR, DoR, APF6, APF12, PFS2 Sub-study B (PD-L1 low/neg population) PFS, ORR, DoR, OS	170(n=46, 43.0%)μg/mL 및 133(n=6, 88.9%)μg/mL. 항정상태(제24주)에서의 최고 농도 대 제0주의 첫 번째 투여와 관련된 비로 계산하여 평가한 기하 평균(%CV) 트레멜리무맙 Cmax의 축적비(ARCmax)는 1.09(285%). 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Ctrough,w8, Ctrough,w24, Ctrough,w48은 각각 24.9(n=27, 84.8%)μg/mL, 28.8(n=8, 58.4%)μg/mL, 6.22(n=4, 42.9%)μg/mL. -더발루맙+트레멜리무맙군 총 164명에서 분석. T 1mg/kg Q4W와 D 20mg/kg IV Q4W 병용에 따른 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Cmax,w0는 22.4(n=150, 57.7%)μg/mL. 기하 평균(n, %CV) 트레멜리무맙 Ctrough,w8은 4.10(n=116, 101%)μg/mL. -더발루맙: -하위 시험 A 더발루맙 단일요법 총 61명에서 분석. D 10mg/kg IV Q2W에 따른 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w0 및 Cmax,w24는 각각 195(n=58, 42.8%)μg/mL 및 377(n=16, 45.6%)μg/mL. 항정상태(제24주)에서의 최고 농도 대 제0주의 첫 번째 투여와 관련된 비로 계산하여 평가한 ARCmax의 기하 평균(%CV)은 1.62(54.3%). 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Ctrough,w8, Ctrough,w24, Ctrough,w48은 각각 112(n=46, 56.0%)μg/mL, 173(n=26, 47.0%)μg/mL, 231(n=15, 44.1%)μg/mL. -하위 시험 B 더발루맙 단일요법 109명에서 분석. D 10mg/kg IV Q2W 단일요법에 따른 기하 평균(n, %CV) 최고 더발루맙 Cmax,w0 및 Cmax,w24는 각각 205(n=104, 36.2%)μg/mL 및 350(n=20, 19.3%)μg/mL. 항정상태(제24주)에서의 최고 농도 대 제0주의 첫 번째 투여와 관련된 비로 계산하여 평가한 ARCmax의 기하 평균(%CV)은 1.76(30.4%). 더발루맙 Ctrough,w8, Ctrough,w24, Ctrough,w48의 기하 평균(n, %CV)은 각각 120(n=72, 69.1%)μg/mL, 153(n=36, 52.6%)μg/mL, 174(n=21, 109%)μg/mL. 더발루맙+트레멜리무맙군 164명에서 분석. T 1mg/kg Q4W와 D 20mg/kg IV Q4W 병용에 따른 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Cmax,w0 및 Cmax,w24는 각각 334(n=152, 130%)μg/mL 및 324(n=36, 65.5%)μg/mL. 기하 평균(n, %CV) 더발루맙 Ctrough,w8, Ctrough,w24, Ctrough,w48은 각각 67.0(n=118, 205%)μg/mL, 132(n=61, 57.5%)μg/mL, 180(n=38, 55.3%)μg/mL. (트레멜리무맙 면역원성) 하위 시험 B T 10mg/kg Q4W 단일요법 35명에서 분석. ADA 유병률은 5/35명(14.3%), ADA 발생률은 3/35명(8.6%), 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 3명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 3/35명(8.6%)은 지속적인 ADA 반응, 일시적 ADA 반응 없

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						음. 4/35명(11.4%)은 트레멜리무맙 nAb 양성. 더발루맙+트레멜리무맙군 119명에서 분석. 트레멜리무맙 ADA의 유병률은 20/119명(16.8%), ADA 발생률은 19/119명(16.0%), 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 19명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 15/119명(12.6%)은 지속적인 ADA 반응, 5/119명(4.2%)은 일시적인 ADA 반응. 더발루맙+트레멜리무맙군의 10/119명(8.4%)은 트레멜리무맙 nAb 양성. (더발루맙 면역원성) 하위 시험 A D 10mg/kg IV Q2W 단일요법 50명에서 분석. D 단일요법군에서의 ADA 유병률은 2/50명(4.0%), ADA 발생률은 1/50명(2.0%). 1/50명(2.0%)만이 지속적으로 ADA 양성. 더발루맙 단일요법군의 어떤 환자도 4배 이상만큼 증폭되었던 기존 ADA 역가를 나타냈거나 nAb와 관련하여 양성 반응을 보이지 않았음. 하위 시험 B D 10mg/kg IV Q2W 단일요법 76명에서 분석. 더발루맙 단일요법군에서의 ADA 유병률은 7/76명(9.2%), ADA 발생률은 4/76명(5.3%). 어떤 환자도 4배 이상만큼 증폭되었던 기존 ADA 역가를 나타내지 않았음. 2/76명(2.6%)은 nAb 양성, 1명은 베이스라인 시에 한해 양성 1명은 단일 베이스라인 후 시점(제3개월 추적관찰)에 양성. 더발루맙 면역원성 자료는 더발루맙+트레멜리무맙 병용군 120명에서 분석. 더발루맙 ADA의 유병률은 5/120명(4.2%), ADA 발생률은 3/120명(2.5%), 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 3명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 2/120명(1.7%)은 지속적인 ADA 반응, 1/120명(0.8%)은 일시적인 ADA 반응. 더발루맙+트레멜리무맙 병용군 2/120명(1.7%)은 더발루맙 nAb 양성. (유효성) (1차) Sub-study A (PD-L1 high population) : (D vs SoC) -OS (HR: 0.63; 95% CI: 0.42, 0.93) -PFS (HR: 0.71; 95% CI: 0.49, 1.04) Sub-study B (PD-L1 low/neg population): (D+T vs SoC) -OS (HR: 0.80; 95% CI: 0.61, 1.05; 2-sided p-value of 0.109) -PFS (HR: 0.77; 95% CI: 0.59, 1.01; 2-sided p-value of 0.056) (2차) Sub-study A -ORR (D vs SoC) ; (Odds ratio: 3.87 (95% CI: 1.61, 10.10) Sub-study B

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>-ORR (D vs SoC) ; (Odds ratio: 2.43 (95% CI: 1.10, 5.94) p-value of 0.037

(안전성)
Table 55 Adverse events in any category (safety analysis set; Sub-study A)
<table><tr><th rowspan="2">AE category</th><th colspan="2">Number (%) of patients[a]</th></tr><tr><th>Durvalumab (N=62)</th><th>SoC (N=63)</th></tr><tr><td>Any AE</td><td>60 (96.8)</td><td>63 (100.0)</td></tr><tr><td>Any AE causally related to treatment[b]</td><td>35 (56.5)</td><td>55 (87.3)</td></tr><tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4</td><td>25 (40.3)</td><td>41 (65.1)</td></tr><tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment[b]</td><td>6 (9.7)</td><td>28 (44.4)</td></tr><tr><td>Any AE with an outcome of death</td><td>6 (9.7)</td><td>2 (3.2)</td></tr><tr><td>Any AE with an outcome of death, causally related to treatment[b]</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Any SAE (including events with outcome of death)</td><td>23 (37.1)</td><td>16 (25.4)</td></tr><tr><td>Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment[b]</td><td>7 (11.3)</td><td>7 (11.1)</td></tr><tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment</td><td>8 (12.9)</td><td>12 (19.0)</td></tr><tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment[b]</td><td>4 (6.5)</td><td>4 (6.3)</td></tr><tr><td>Any AE leading to dose delay[c]</td><td>15 (24.2)</td><td>26 (41.3)</td></tr><tr><td>Any other significant AE[d]</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Any other significant AE, causally related to treatment[b]</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Patients with any AESI</td><td>29 (46.8)</td><td>31 (49.2)</td></tr><tr><td>Patients with any AESI, causally related to treatment[b]</td><td>24 (38.7)</td><td>24 (38.1)</td></tr></table>
Table 74 Adverse events in any category (safety analysis set; Sub-study B)
<table><tr><th rowspan="2">AE category</th><th colspan="4">Number (%) of patients[a]</th></tr><tr><th>Durvalumab+ tremelimumab (N=173)</th><th>SoC (N=110)</th><th>Durvalumab (N=117)</th><th>Tremelimumab (N=60)</th></tr><tr><td>Any AE</td><td>160 (92.5)</td><td>105 (95.5)</td><td>109 (93.2)</td><td>51 (85.0)</td></tr><tr><td>Any AE causally related to treatment[b]</td><td>108 (62.4)</td><td>89 (80.9)</td><td>73 (62.4)</td><td>38 (63.3)</td></tr><tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4</td><td>74 (42.8)</td><td>57 (51.8)</td><td>43 (36.8)</td><td>25 (41.7)</td></tr><tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment[b]</td><td>38 (22.0)</td><td>40 (36.4)</td><td>14 (12.0)</td><td>14 (23.3)</td></tr><tr><td>Any AE with an outcome of death</td><td>13 (7.5)</td><td>6 (5.5)</td><td>7 (6.0)</td><td>3 (5.0)</td></tr><tr><td>Any AE with an outcome of death, causally related to treatment[b]</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.9)</td><td>1 (1.7)</td></tr><tr><td>Any SAE (including events with outcome of death)</td><td>65 (37.6)</td><td>28 (25.5)</td><td>36 (30.8)</td><td>23 (38.3)</td></tr><tr><td>Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment[b]</td><td>28 (16.2)</td><td>8 (7.3)</td><td>8 (6.8)</td><td>12 (20.0)</td></tr><tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment</td><td>32 (18.5)</td><td>19 (17.3)</td><td>7 (6.0)</td><td>17 (28.3)</td></tr><tr><td>Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment[b]</td><td>24 (13.9)</td><td>9 (8.2)</td><td>2 (1.7)</td><td>12 (20.0)</td></tr><tr><td>Any AE leading to dose delay[c]</td><td>41 (23.7)</td><td>51 (46.4)</td><td>31 (26.5)</td><td>12 (20.0)</td></tr><tr><td>Any other significant AE[d]</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Any other significant AE, causally related to treatment[b]</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Patients with any AESI</td><td>101 (58.4)</td><td>47 (42.7)</td><td>58 (49.6)</td><td>38 (63.3)</td></tr><tr><td>Patients with any AESI, causally related to treatment[b]</td><td>79 (45.7)</td><td>39 (35.5)</td><td>41 (35.0)</td><td>35 (58.3)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7">14. [CASPIAN (D419QC00001)] 확장 병기 SCLC 환자의 일차 요법으로써 더발루맙 또는 더발루맙 및 트레멜리무맙과 백금 기반 화학요법 병용 요법의 유효성을 평가하는 임상 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개 라벨, 비교 시험
(테이터 컷오프 2020.1.27.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td></td><td>D 1500 mg Q3W ×4회 투여 후 D 1500 mg Q4W until PD + EP 4주기
(병용 D + T+ EP)
D 1500 mg Q3W ×4회 투여 후 PD까지 D 1500 mg Q4W + T 75 mg Q3W 4회 투여 + EP 4주기
(SoC)
EP 6주기</td><td></td><td>SoC와 유효성, PK, 면역원성, 안전성 및 내약성 비교</td><td>(1차) OS</td><td>환자 무작위 배정 : 2017.4.7. - 2018.5.29.
Data cut-off date : 2020.1.27.
(대상환자수) 805명 + 182명(중국과 대만)
- 배정: T+D+EP : D+EP : EP 단독 = 268 : 268 : 269
- 투약: 266 : 265 : 266
(인구학적 특성) 연령 중앙값: 63.0세(28 – 88세, 65세 이상 약 41%), 남성(71.6 %), 백인(82.6 %), 흡연자(경험자)(93.6%)

(PK)
-트레멜리무맙: D+T+EP군의 환자 총 257명에서 분석. D 및 EP와 병용하는 트레멜리무맙 75mg Q3W에 따른 제0주의 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 22.7㎍/mL(n=236, 52.15%).. 제3주 및 제12주의 최저 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 각각 4.245(n=227, 81.68%)㎍/mL 및 7.576(n=148, 59.25%)㎍/mL.. 트레멜리무맙 PK 농도는 75mg Q3W에 따라 예상된 노출 범위 이내에 있었음
-더발루맙: 전부 D+T+EP군의 환자 257명 및 D+EP군의 환자 261명에서 분석. T 및 EP와 병용하는 더발루맙 1,500mg Q3W에 따른 제0주의 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						447.3μg/mL(n=239, 78.21%). 제3주 및 제12주의 최저 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 각각 91.86(n=232, 74.36%)μg/mL 및 199.2(n=173, 49.58%)μg/mL. 더발루맙 PK 농도는 1,500mg Q3W에 따라 예상된 노출 범위 이내에 있었음. -EP와 병용하는 더발루맙 1,500mg Q3W에 따른 제0주의 최고 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 502.6μg/mL(n=226, 30.52%). 제3주 및 제12주의 최저 농도와 관련된 기하 평균(n, 기하 %CV)은 각각 109.5(n=237, 64.55%)μg/mL 및 239.3(n=200, 50.68%)μg/mL. 더발루맙 PK 농도는 1,500mg Q3W에 따라 예상된 노출 범위 이내에 있었음. (면역원성) -트레멜리무맙: D+T+EP군에서 총 178명(66.9%)에서 분석. D+T+EP군의 ADA 유병률은 6.2%(환자 178명 중 11명)였음. 트레멜리무맙 ADA 양성인 D+T+EP군의 환자 11명 중 6명(3.4%)은 베이스라인 시에 한해 양성이었고, 5명(2.8%)은 치료 후 발생한 트레멜리무맙 ADA양성이었음. 환자 2명(1.1%)은 nAb와 관련하여 양성이었음. -더발루맙: 각각 D+T+EP군 및 D+EP군에서 총 191명(71.8%) 및 205명(77.4%)에서 분석. D+T+EP군의 ADA 유병률은 3.1%(환자 191명 중 6명)였으며 D+EP군의 ADA 유병률은 5.4%(환자 205명 중 11명)였음. 더발루맙 ADA와 관련하여 양성 환자 17명 모두 베이스라인 시에 한해 양성이었음. 치료 후 발생한 더발루맙 ADA 음성. D+T+EP군의 환자 1명은 nAb 양성이었음 (유효성) · T+D+EP vs EP : (OS) OS HR 0.82 (95.82% CI: 0.677, 1.002; p=0.0451) (유의성 없음) -mOS: T+D+EP 10.4 m((95% CI: 9.6, 12.0), EP 10.5 m(95% CI 9.3, 11.2) · T+D+EP vs D+EP : (OS): OS HR 1.03 (95% CI: 0.857, 1.235) (유의성 없음) (안전성) - 안전성 분석군 (N=805) - 노출기간 : 트레멜리무맙 20주, 60.5%의 환자가 5번 치료 / 더발루맙 23.07주(D+T+EP), 28.00주(D+EP), 6 cycle(D+T+EP), 7cycle(D+EP)/ EP 56.8%의 환자가 6 cycle 완료 - 1개 이상의 AE 경험빈도 : T+D+EP (99.2%) > D+EP(98.1%) > EP(97.0%) - 보고된 AEs (T+D+EP군) • 매우 흔하게 보고된 causally-related AEs (≥ 10%) : 호중구 감소증(41.4%), 빈혈(31.6%), 탈모

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						(27.1%), 오심(24.8%), 혈소판 감소증(18.4%), 피로(15.4%), 식욕감소(12.4%), 설사(12.4%), 백혈구 감소증(11.7%), 발진(11.3%), 소양증(9.8%), → T+D+EP vs EP (≥ 5% 차이) : 내분비장애(17.7% vs 0%), 위장관 장애(43.6% vs 38.0%), 피부 및 피하 조직 장애(45.1% vs 35.0%) → T+D+EP vs D+EP (≥ 5% 차이) : 피부 및 피하 조직 장애(45.1% vs 38.1%) • 가장 흔한 CTCAE Grade 3 또는 4 AEs (≥ 2%) : 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구 감소증, 열성 호중구 감소증, 호중구 수 감소, 저나트륨혈증, 폐렴, 리파아제 증가, 백혈구 수 감소, 고혈압, 호흡곤란, 설사 - PT에 의한 비교 (3% 이상 차이) : · T+D+EP vs EP : 기관계 분류에서는 감염 및 기생충 감염(9.4% vs 5.6%), 내분비 장애(4.5% vs 0.8%), 대사 및 영양장애(13.2% vs 8.3%), 심장 장애(4.5% vs 1.1%), 위장관 장애(9.4% vs 4.1%)에서 차이가 있으며, 이상 사례 별로는 두 군에서 대부분 유사하게 발생하나, T+D+EP 군에서 빈혈 빈도가 낮게 나타남(12.8% vs 18.0%) · T+D+EP vs D+EP : 기관계 분류에서는 혈액 및 림프계 장애(44.7% vs 35.%), 내분비 장애(4.5% vs 0%), 위장관 장애(9.4% vs 3.4%)에서 차이가 있으며, 이상 사례 별로는 두 군에서 대부분 유사하게 발생하나, T+D+EP군에서 호중구 감소증(32.0% vs 24.2%), 빈혈(12.8% vs 9.1%), 혈소판감소증(9.0% vs 5.7%)가 높게 나타남 - 약물 관련 Grade 3 또는 4 AE (≥ 2% 이상) : 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 호중구 수 감소, 열성 호중구, 백혈구 수 감소, 리파아제 증가, 설사 · T+D+EP vs EP : 두 군간 유사. T+D+EP 군에서 빈혈 빈도가 낮게 나타남(10.2% vs 14.3%) · T+D+EP vs D+EP : T+D+EP군에서 호중구 감소증(30.5% vs 23.0%), 혈소판감소증(8.3% vs 5.3%)가 높게 나타남 • 면역매개 AEs (imAEs) ① 폐염증 : T+D+SoC 치료 환자에서 8명 (3.0 %) 발생. Serious imAEs는 6명(2.3%). 3등급 또는 4등급은 3명(1.1 %)이며 모두 약물 관련 imAEs. 발생시간 중앙값은 82.5 일(6-301일). 치명적 imAE는 2명이였으며, 1명이 약물관련임, ② 간염 : T+D+SoC 치료 환자에서 11명 (4.1 %) 발생. Serious imAEs는 7명(2.6%). 3등급 또는 4등급은 8명(3.0 %)이며 모두 약물 관련 imAEs.. 발생시간 중앙값은 22 일(7-543일). 치명적 imAE는 1명. ③ 설사/대장염 : T+D+SoC 치료 환자에서 22명 (8.3 %) 발생. Serious imAEs는 11명(4.1%). 3등급 또는 4등급은 9명(3.4 %)이며 모두 약물 관련 imAEs. 발생시간 중앙값은 62.5 일(5-570일). 치명적 imAE는 1명이며, 약물관련임.

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						④ 장천공 : 나타나지 않음 (AEPI 1명(0.4%)) ⑤ 내분비병 - 갑상선 기능 저하증 : T+D+SoC 치료 환자에서 24명 (9.0 %) 발생. Serious imAEs는 1명(0.4%), 약물 관련 3등급 또는 4등급은 3명(1.1%). 1등급 또는 2등급은 21명(7.9%). 발생시간 중앙값은 103.5일 (19-305일) - 갑상선 기능 항진증 : T+D+SoC 치료 환자에서 21명 (7.9 %) 발생. Serious imAEs는 2명(0.9%). imAEs 심각도는 대부분 1 또는 2등급, 18명(6.8%)가 약물 관련 imAEs임. 약물 관련 3 또는 4등급은 1명 (0.4%). 발생시간 중앙값은 51.0일(22-283일). - 갑상선염 : T+D+SoC 치료 환자에서 3명 (1.1 %)이며 모두 CTCAE Grade 1 또는 2에 해당. 1명 (0.4%)가 약물 관련임. 발생시간 중앙값은 114.0일 (35-305일). ⑥ 부신 기능 부진 : T+D+SoC 치료 환자에서 5명 (1.9%) 발생. 3등급 또는 4등급이면서 약물 관련인 심각한 imAEs는 3명(1.1 %). 발생시간 중앙값은 184.0 일(119-333일). ⑦ 뇌하수체염 : T+D+SoC 치료 환자에서 3명 (1.1%) 발생. 3등급 또는 4등급이면서 약물 관련인 심각한 imAEs는 1명(0.4 %). 발생시간 중앙값은 46.0 일(12-197일). ⑧ 제1당뇨병 : T+D+SoC 치료 환자에서 2명 (0.8 %) 발생하였으며, 3등급 또는 4등급의 imAE이며 약물 관련임. 발생시간은 129.5 일(29-230일). ⑨ 신장염 : 나타나지 않음. ⑩ 피부염/발진 : T+D+SoC 치료 환자에서 19명 (7.1 %) 발생. Serious imAEs는 2명(0.8%). 대부분이 CTCAE Grade 1 또는 2임. 18명(6.8%)가 약물 관련 imAEs이며 Grade 3 또는 4의 약물 관련 imAEssms 6명(2.3%)임. 발생시간 중앙값은 48.0일(6-122일). ⑪ Pancreatic events : T+D+SoC 치료 환자에서 2명 (0.8 %) 발생. 이 중 3등급 또는 4등급은 1명이며, serious imAEs로 약물 관련임. 발생시간 중앙값은 116.0 일(92-140일). ⑫ 심근염 : T+D+SoC 치료 환자에서 1명 (0.4 %) 발생하였으며, 심각하며, CTCAE Grade 3 또는 4이며, 약물 관련임. 발생시간은 25.0일. ⑬ 근염 : 나타나지 않음. ⑭ 기타 : 중증근무력증은 AESI 1명(0.4%) 발생하였으며, serious, CTCAE Grade 3 또는 4이며 약물 관련임. DCO 시점에 해결됨. 관절통 및 관절염은 각각 imAEs 1명(0.4%) 발생. 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 고용량 스테로이드를 투여받았고, DCO 시점에 1명이 회복함. • 주입관련 반응: 4명에서 발생(1.5%) • 과민/아나필락시스 반응: 2명에서 발생 • 그 외 중요 AE : 감염 - 감염 및 기생충 감염 : 다른 군에 비해 T+D+EP군에서 높게 발생 (102명[38.3%]). CTCAE

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						Grade 3 또는 4의 AE가 9.4%. SAEs 12.4%, 사망의 초래한 AEs가 2.3%. 치료 중단 AE가 1.5%, 투여 연장/중단을 야기한 AEs가 8.6%. 폐렴 – 11.7%. - 폐렴 : 11.7% 발생. CTCAE Grade 3 또는 4의 AE가 4.9%. Grade 5는 1.9%. - 패혈증 : 1.5% 발생. CTCAE Grade 3 또는 4의 AE가 0.8%. Grade 5는 0%. - 요로 감염 : 4.5% 발생. CTCAE Grade 3 또는 4의 AE가 1.1%. Grade 5는 나타나지 않음. • 사망: DCO 시점에서 207명(77.2%) 사망, 166명은 질환 관련이였으며, 5.2%가 질환과 AEs에 의함(다른 군에 비해 최소 3% 이상 높음). AEs에 의한 사망은 4.1 % 보고(D+EP 대비 1.9% 높음). 12명은 원인 불명(4명은 연속적인 치료 후 사망, 5명은 SAEs, 3명은 SAE 나자나지 않음). - 안전성분석군 266명 중, 사망을 동반한 AE를 경험한 환자는 27명(10.2%)임. - 사망을 동반한 AEs : 감염 및 기생충 감염 6명(2.3%, 클로스트리듐 디피실 감염증, 폐렴), 혈액 및 림프계 장애 2명(0.8%, 열성 호중구 감소증), 내분비 장애 1명(0.4%, 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군), 신경계 장애 2명(0.8%, 뇌부종, 의식소실), 심장장애 1명(0.4 %, 심장마비), 호흡기, 흉부 및 종격장애 8명(3.0%, 급성 호흡 부전, 질식, 폐염증, 폐 색전증, 폐출혈, 호흡부전), 위장관 장애 1명(0.4%, 장염), 간담도 장애 1명(0.4 %, 간염), 일반적 장애 및 투여 부위 상태 7명(2.6%, 사망, 전반적인 신체적 건강 악화, 다발성 장기 부전, 급사) - 약물 관련 AEs : 4.5 %(다른 2군에 비해 높음), 급사, 사망, 전반적인 신체적 건강 악화, 다발성 장기 부전, 폐렴, 열성 호중구 감소증, 폐 색전증, 호흡 부전 • 기타 약물관련 심각한 AEs : 다른 두 군에 비해 높게 나타남. EP 투여군 대비 내분비 장애(2.6%), 호흡기, 흉부 및 종격 장애(5.6%)가 2% 이상 높음. D+EP 투여군 대비 혈액 및 림프계 장애(10.9%), 내분비 장애(2.6%), 호흡기, 흉부 및 종격 장애(3.8%)가 2% 이상 높음. • 치료 중단 심각한 AEs : 다른 두 군에 비해 높게 나타남. 다른 두 군 대비 위장관 장애(2.3%), 호흡기, 흉부 및 종격 장애(3.0%)가 2% 이상 높음. - 약물 관련 SAEs : EP 투여군 대비 호흡기, 흉부 및 종격 장애(2.6%), 위장관 장애(3.8%), 간담도 장애(2.3%)가 2% 이상 높음. D+EP 투여군 대비 위장관 장애(3.8%)가 2% 이상 높음.
15. [CONDOR (D4193C00003)] 재발성 또는 전이성 SCCHN 환자에서 더발루맙 단독 요법, 트레멜리무맙 단독요법, 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법의 임상 2상, 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관, 글로벌 시험 (데이터 컷오프 2017.3.31.)						
2상	재발성 또는 전이성 SCCHN 환자	(D 단독요법) D 10 mg/kg Q2W 12개월 까지 (T 단독요법)	최대12개월, PD까지	유효성, HRQoL	1차: ORR 2차: TTR, DoR, DCR, BoR, PFS, OS 등	[PK - 트레멜리무맙] - 트레멜리무맙 단일요법군 64명 환자 데이터 (Data-cutoff: 2017.3.31.) • 7회 투여 동안의 트레멜리무맙 10 mg/kg Q4W

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		T 10 mg/kg Q4W ×7회 투여 후 12개월까지 Q12W 2회 투여 (병용 요법) D 20 mg/kg Q4W ×4회 투여 후 12 개월 치료 완료를 위해 10 mg/kg Q2W + T 1 mg/kg Q4W 4회 투여				IV 후, 2회 투여 동안의 Q12W 따른 트레멜리무맙 PK 결과값(기하 평균 (n, 기하 %CV)) : Cmax(w0) - 158.2(n=62, 24.48%) μg/mL : Cmax(w12) - 190.2(n=17, 56.45%) μg/mL : Cmax(w24) - 252.8(n=5, 56.12%) μg/mL : Ctrough(w12) - 33.5(n=18, 42.01%) μg/mL : Ctrough(w24) - 35.1(n=5, 64.13%) μg/mL : Ctrough(w36) - 7.2(n=1, NA) μg/mL : Ctrough(w48) - NA(n=0, NA) μg/mL • 추적관찰 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한지 3개월 후에 채취)의 기하 평균(n, %CV)은 5.9(n=6, 85.56%) μg/mL - 트레멜리무맙+더발루맙 병용군 126명 환자 데이터 (Data-cutoff: 2017.3.31.) • 4개월 동안의 더발루맙(20 mg/kg Q4W) + 트레멜리무맙(1mg/kg Q4W) 병용요법에 따른 트레멜리무맙 PK 결과(기하 평균 (n, 기하 %CV)) : Cmax(w0) - 20.5(n=105, 37.24%) μg/mL : Cmax(w12) - 29.2(n=40, 38.64%) μg/mL : Ctrough(w12) - 33.5(n=18, 42.01%) μg/mL • 추적관찰 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한지 3개월 후에 채취)의 기하 평균(n, %CV)은 1.0(n=11, 98.66%) μg/mL [PK – 더발루맙] - 더발루맙 단일요법군 60명 환자 데이터 (Data-cutoff: 2017.3.31.) • 더발루맙 10 mg/kg Q2W IV 투여에 따른 PK 결과값(기하 평균 (n, 기하 %CV)) : Cmax(w0) - 194.0(n=56, 31.18%) μg/mL : Cmax(w12) - 320.0(n=21, 38.26%) μg/mL : Cmax(w24) - 399.4(n=10, 24.18%) μg/mL : Ctrough(w12) - 155.7(n=23, 82.25%) μg/mL : Ctrough(w24) - 203.6(n=11, 46.46%) μg/mL : Ctrough(w36) - 272.6(n=6, 25.18%) μg/mL : Ctrough(w48) - 274.3(n=4, 13.60%) μg/mL • 추적관찰 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한지 3개월 후에 채취)의 기하 평균(n, %CV)은 28.3(n=15, 112.54%) μg/mL - 트레멜리무맙+더발루맙 병용군 126명 환자 데이터 (Data-cutoff: 2017.3.31.) • 4개월 동안의 더발루맙(20 mg/kg Q4W) + 트레멜리무맙(1mg/kg Q4W) 병용요법에 따른 더발루맙 PK 결과(기하 평균 (n, 기하 %CV)) : Cmax(w0) - 405.0(n=106, 39.41%) μg/mL : Cmax(w12) - 459.2(n=47, 48.31%) μg/mL : Cmax(w24) - 418.5(n=25, 25.76%) μg/mL : Ctrough(w12) - 111.5(n=43, 68.47%) μg/mL : Ctrough(w24) - 199.4(n=26, 45.01%) μg/mL : Ctrough(w36) - 197.0(n=15, 41.72%) μg/mL : Ctrough(w48) - 217.5(n=10, 35.04%) μg/mL • 추적관찰 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한지 3개월 후에 채취)의 기하 평균(n, %CV)은 22.1(n=21, 324.12%) μg/mL [면역원성 – 트레멜리무맙] - 7회 투여 동안의 트레멜리무맙 10 mg/kg Q4W IV 후 2회 투여 동안의 Q12W 단일요법군 21명 환자 데이터(Data-cutoff: 2017.3.31.) 이용 가능

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						• ADA 유병률: 23.8% (5명/21명) • ADA 발생률: 14.3% (3명/21명, 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 3명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명) • 총 14.3%(3명/21명) → 지속적인 ADA 반응 • 트레멜리무맙 중화항체 양성 14.3%(3명/21명) - 트레멜리무맙+더발루맙 병용군 52명(Data-cutoff: 2017.3.31.) 이용 가능 • ADA 유병률: 19.2% (10명/52명) • ADA 발생률: 13.5% (7명/52명, 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 7명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명) • 총 11.5%(6명/52명) → 지속적인 ADA 반응 • 일시적인 ADA 반응 1.9%(1명/52명) • 트레멜리무맙 중화항체 양성 11.5%(6명/52명) [면역원성 - 더발루맙] - 더발루맙 10 mg/kg IV Q2W 단일요법군 27명 환자 데이터(Data-cutoff: 2017.3.31.) 이용 가능 • ADA 유병률: 14.8% (4명/27명) • ADA 발생률: 0% (0명/27명) • ADA 증폭, 지속적인 ADA 양성, 중화항체 양성 반응 환자 없음 - 트레멜리무맙+더발루맙 병용군 57명(Data-cutoff: 2017.3.31.) 이용 가능 • ADA 유병률: 7.0% (4명/57명) • ADA 발생률: 0% (0명/57명) • ADA 증폭, 지속적인 ADA 양성, 중화항체 양성 반응 환자 없음
16. [EAGLE (D4193C00002)] 재발성 또는 전이성 SCCHN 환자에서 더발루맙 단독요법, 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법과 표준 치료를 비교하는 임상 3상, 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관, 글로벌 시험 (테이터 컷오프 2018.9.10.)						
3상		(D 단독 요법) D 10 mg/kg Q2W (병용 요법) D 20 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 12개월 또는 PD까지 10 mg/kg Q2W + T 1 mg/kg Q4W ×4 회 투여		SoC와 더발루맙 단독요법과 더발루맙 및 트레멜리무맙 병용요법의 유효성 비교		(PK) -트레멜리무맙: 더발루맙+트레멜리무맙군의 환자 194명에서 분석. (제12주까지) 4회 투여 동안의 T 1mg/kg Q4W IV 투여와 함께 실시한 D 20mg/kg Q4W에 따른 기하 평균 트레멜리무맙(n, %CV) Cmax,w0 및 Cmax,w12는 각각 15.2(n=118, 198%)μg/mL 및 19.3(n=78, 101%)μg/mL. 기하 평균 트레멜리무맙(n, %CV) Ctrough,w0 및 Ctrough,w12는 각각 계산되지 않음(n=2, 수치가 BLQ인 환자 수=38) 및 4.4(n=87, 106%)μg/mL. 추적관찰 트레멜리무맙 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한 지 3개월 후에 채취함)의 기하 평균(n, %CV)은 0.6(n=14, 95.3%) μg/mL. -더발루맙: 더발루맙 단일요법 183명에서 분석. 더발루맙 10mg/kg Q2W에 따른 기하 평균 더발루맙(n, %CV) Cmax,w0 및 Cmax,w12는 각각 87.9(n=114, 1,305%)μg/mL 및 264(n=107, 47.1%)μg/mL. 더발루맙 Ctrough,w0, Ctrough,w12, Ctrough,w24의 기하 평균(n, %CV)은 각각 계산되지 않음(n=11, BLQ=32), 101(n=108, 190%)μg/mL, 120(n=33, 156%)μg/mL였다. 추적관찰 더발루맙 농도의 기하 평균(n, %CV)은 8.1μg/mL(n=32, 332%). -더발루맙+트레멜리무맙군 194명에서 분석. . (제12주

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						까지) 4회 투여 동안의 T 1mg/kg Q4W IV 투여와 함께 실시한 D 20mg/kg Q4W에 뒤따른 D 10mg/kg Q2W의 IV 투여(더발루맙 단일요법) 이후 기하 평균 더발루맙(n, %CV) Cmax,w0, Cmax,w12, Cmax,w24는 각각201.1(n=129, 876%)μg/mL, 347(n=90, 73.5%)μg/mL, 548(n=2, 13.5%)μg/mL. 기하 평균 더발루맙(n, %CV) Ctrough,w0, Ctrough,w12, Ctrough,w24는 각각 계산되지 않음(n=12, BLQ=33), 74.4(n=86, 145%)μg/mL, 117.7(n=42, 45.6%)μg/mL. 추적관찰 더발루맙 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한 지 3개월 후에 채취함)의 기하 평균(n, %CV)은 5.3(n=23, 327%)μg/mL. (트레멜리무맙 면역원성) -병용 용법·용량(D 20mg/kg Q4W+T 1mg/kg Q4W에 뒤따른 D 10mg/kg Q2W)을 투여받았던 환자의 트레멜리무맙 ADA 유병률은 11/107명(10.3%). ADA 발생률은 8/107명(7.5%), 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 8명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 9/107명(8.4%)은 지속적인 ADA 반응, 1명은 일시적인 ADA 반응. 10/107명(9.3%)은 트레멜리무맙 nAb 양성. (더발루맙 면역원성) D 10mg/kg Q2W를 투여받았던 환자의 더발루맙 ADA 유병률은 5/127명(3.9%). ADA가 양성인 환자 5명 모두 베이스라인 시에 한해 양성 반응. 더발루맙 ADA 발생률은 0%. 병용 용법·용량(D 20mg/kg Q4W+T 1mg/kg Q4W에 뒤따른 D 10mg/kg Q2W)을 투여받았던 환자의 더발루맙 ADA 유병률은 4/113명(3.5%). ADA 발생률은 1/113명(0.9%), 치료로 유발된 ADA를 나타낸 환자 1명 및 치료로 증폭된 ADA를 나타낸 환자 0명). 1/113명(0.9%)은 지속적인 ADA 반응, 아무도 일시적인 ADA 반응이 아니었음. 이러한 병용군에서 더발루맙 ADA가 양성인 환자 중 더발루맙에 대한 nAb 양성은 없었음.
17. [Study D4884C00001] 진행성 고형암 환자에서 트레멜리무맙 단독요법의 임상 2상, 다기관, 공개 라벨 시험 (데이터 컷오프 2018.2.17.),						
2상	진행성 고형암 (UC, TNBC, 췌관선암종)	(D 단독요법) D 1500 mg Q4W 12개월까지 (T 단독요법) T 750 mg Q4W ×7 회 투여 이후 Q12W 2회 투여 (병용요법) D 1500 mg Q4W ×4	최대12개월, PD까지	유효성 및 안전성		[트레멜리무맙 PK 결과] 1. 트레멜리무맙 단일요법 - PK 자료는 환자 총 60명에 대해 이용 가능하였음 - 트레멜리무맙 단일요법(7회 투여 동안의 750mg Q4W IV에 뒤따른 2회 투여 동안의 Q12W) 후의 트레멜리무맙과 관련된 혈청 농도는 Table 21에 제시 - 트레멜리무맙 단일요법의 동등한 체중 기반 용법·용량(10mg/kg Q4W IV에 뒤따른 Q12W)을 사용한 트레멜리무맙의 시험에서 이전에 보고된 PK 자료와 대략 유사하였음

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		회 투여+ T 75 mg/kg Q4W ×4 회 투여 이후 D 1500 mg Q4W 8개월까지				**Table 21** 단독요법에서 트레멜리무맙 혈중 농도 요약 (D4884C00001) Sample / N / Tremelimumab serum concentration, µg/mL: n, Geometric mean, Geometric CV, % Week 0 predose 64 62 NC NC Week 0 postdose 64 46 157 65.7 Week 4 predose 64 49 28.5 30.1 Week 12 predose 64 13 32.3 73.7 Week 12 postdose 64 11 209 39.5 Week 24 postdose 64 3 290 47.6 3-month follow-up 64 6 1.11 294 CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of subjects with available data; NC, not calculable. Source: See Table 18, D4884C00001 CSR, Module 5.3.5.2. 2. 트레멜리무맙 병용요법 - PK 자료는 총 4명의 환자에 대해 이용가능하였음 - 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법(최대 4회 투여 동안 1,500mg의 더발루맙 Q4W IV 및 75mg의 트레멜리무맙 Q4W IV에 뒤따른 최장 총 8개월 동안의 더발루맙 1,500mg Q4W) 후의 트레멜리무맙과 관련된 혈청 농도로 Table 22에 제시 - 병용요법 후의 트레멜리무맙 PK 자료는 더발루맙과의 병용요법에 사용했을 때 트레멜리무맙의 동등한 체중 기반 용법·용량(최대 4회 투여 동안의 1mg/kg Q4W IV)을 사용한 트레멜리무맙의 시험에서 이전에 보고된 PK 자료와 대략 유사하였음. **Table 22** 병용요법에서 트레멜리무맙 혈중 농도 요약 (D4884C00001) Sample / N / Tremelimumab serum concentration, µg/mL: n, Geometric mean, Geometric CV, Week 0 predose 64 15 7.32 151 Week 0 postdose 64 14 50.9 56.6 Week 4 predose 64 11 12.9 66.6 Week 12 predose 64 6 3.59 318 Week 12 postdose 64 4 34.1 59.2 Week 24 postdose 64 0 NA NA Follow-up Month 3 64 3 0.308 358 CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of patients with available data; NA, not applicable. Source: See Table 18, D4884C00001 CSR, Module 5.3.5.2. - 충분한 환자 수가 이용 가능했던 방문 및 치료와 관련하여 TNBC, UC, 그리고 췌관선암종에서 트레멜리무맙의 혈청 농도는 유사하였음 [더발루맙 PK 결과] 1. 더발루맙 단일요법 - PK 자료는 더발루맙 단일요법군의 환자 총 5명에 대해 이용 가능하였음 - 더발루맙 단일요법(1,500mg Q4W IV) 후의 더발루맙과 관련된 혈청 농도는 Table 23에 제시 **Table 23** 단독요법에서 더발루맙 혈중 농도 요약 (D4884C00001) Sample / N / Durvalumab serum concentration, µg/mL: n, Geometric mean, Geometric CV, % Week 0 predose 64 5 NC NC Week 0 postdose 64 4 35.2 12000000 Week 4 predose 64 3 29.5 53.7 Week 12 predose 64 2 76.4 2710 Week 12 postdose 64 2 137 295 Week 24 postdose 64 1 464 NA Follow-up Month 3 64 0 NA NA CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of patients with available data; NA, not applicable; NC, not calculable. Source: See Table 18, D4884C00001 CSR, Module 5.3.5.2. - 더발루맙 결과는 이 시험에서 나온 PK 자료를 추가로 해석하기에 매우 제한적임 2. 더발루맙 병용요법 - PK 자료는 트레멜리무맙과 병용하는 더발루맙군의 환자 총 4명에 대해 이용 가능하였음 - 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법(최대 4회 투여 동안 1,500mg의 더발루맙 Q4W IV 및 75mg의 트레멜리무맙 Q4W IV에 뒤따른 최장 총 8개월 동안의 더발루맙 1,500mg Q4W) 후의 더발루맙과 관련된 혈청 농도는 Table 24에 제시 **Table 24** 병용요법에서 더발루맙 혈중 농도 요약 (D4884C00001) Sample / N / Durvalumab serum concentration, µg/mL: n, Geometric mean, Geometric CV, % Week 0 predose 64 6 24.5 56200 Week 0 postdose 64 5 24.0 250000 Week 4 predose 64 5 9.52 25800 Week 12 predose 64 1 NQ NC Week 12 postdose 64 2 NQ NC Week 24 postdose 64 0 NA NA Follow-up Month 3 64 0 NA NA CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of patients with available data; NA, not applicable; NC, not calculable; NQ, non-quantifiable. Source: See Table 18, D4884C00001 CSR, Module 5.3.5.2.

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						- 더발루맙 결과는 이 시험에서 나온 PK 자료를 추가로 해석하기에 매우 제한적임 [트레멜리무맙 면역원성 결과] 1. 트레멜리무맙 단일요법군 - 트레멜리무맙 면역원성 자료는 유효한 베이스라인 시 ADA 결과가 있었고, 유효한 베이스라인 후 ADA 결과가 적어도 한 가지 있었던 트레멜리무맙 단일요법군의 환자 52명(ADA를 평가 가능한 환자)에 대해 이용 가능하였음 - 트레멜리무맙 단일요법군에서의 트레멜리무맙 ADA 유병률은 9.6%(환자 52명 중 5명)였으며 트레멜리무맙 ADA 발생률은 1.9%(환자 52명 중 1명)였음 2. 병용요법군 - 트레멜리무맙 면역원성 자료는 유효한 베이스라인 시 ADA 결과가 있었고 유효한 베이스라인 후 ADA 결과가 적어도 한 가지 있었던 병용군의 환자 15명(ADA를 평가 가능한 환자)에 대해 이용 가능하였음 - 병용군에서의 트레멜리무맙 ADA 유병률은 6.7%(환자 15명 중 1명)였으며 트레멜리무맙 ADA 발생률은 6.7%(환자 15명 중 1명)였음 - 환자 1명은 단일요법 및 병용 치료군 모두에서 트레멜리무맙 ADA가 양성이라고 확인되었음 [더발루맙 면역원성 결과] - 더발루맙 단일요법군 : 더발루맙 면역원성 자료는 ADA를 평가 가능한 환자 4명에 대해 이용 가능하였음 - 어떤 환자도 임의의 시점에 양성인 더발루맙 ADA 결과를 나타내지 않았으므로, 더발루맙 ADA 유병률 및 더발루맙 ADA 발생률 모두 0%였음 - 병용군 : 더발루맙 면역원성 자료는 ADA를 평가 가능한 환자 10명에 대해 이용 가능하였음 - 어떤 환자도 임의의 시점에 양성인 더발루맙 ADA 결과를 나타내지 않았으므로, 더발루맙 ADA 유병률 및 더발루맙 ADA 발생률 모두 0%였음
18. [DETERMINE (D4880C00003)] 절제 불가능한 흉막 또는 복막 악성 중피종 환자의 2차 또는 3차 치료로써 트레멜리무맙과 위약을 비교하는 임상 2b, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험 (테이터 컷오프 2016.1.24.),						
2b상	절제 불가능한 흉막 또는 복막 악성 중피종 환자 (Total: 571/569 T 382/380 Placebo 189/189)	(T 단독요법) T 10 mg/kg Q4W ×7회 (6 개월) 이후 Q12W	PD까지	유효성, 안전성, 내약성, 면역원성, PK	1차: OS 2차: OS rate(18개월), DCR, PFS, 환자가 보고한 증상 등, ORR, DoR, 안전성, 내약성, 면역원성, PK	[PK] - 트레멜리무맙군 환자 372명이 PK 집단에 포함(Data-cutoff: 2016.1.24.) - (10 mg/kg Q4W) 트레멜리무맙 첫 투약 후 • Tmax : 0.0830±0.464일 • Cmax : 207±75.7 µg/mL • Cmin : 29.6±15.9 µg/mL - (10 mg/kg Q4W) Mean±SD 용량-평준화 후 • Cmax : 0.285±0.121 µg/mL/mg 용량 • Cmin : 0.0401±0.0230 µg/mL/mg 용량 - 반복 투여 후, 트레멜리무맙 PK 노출 축적 관찰 • 평균±SD 축적 지수 – Cmax(제84일): 1.58±4.74 • 평균±SD 축적 지수 – Cmin(제84일): 1.27±0.915 • 평균±SD 축적 지수 – Cmax(제168일): 2.21±6.86 • 평균±SD 축적 지수 – Cmax(제168일):

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						1.14±0.511 [면역원성] - Data-cutoff 기준 환자 377명 포함되었으며 이 중, 18명(4.8%)에 ADA 양성 반응 • ADA의 역가 낮았고 시간 경과에 따른 증가 경향으로 판단되지 않았음 • 트레멜리무맙군에서 ADA 양성 15명(15/18)과 위약군에서 ADA 양성 6명(6/7명)은 베이스라인 후 ADA 양성 → 일시적 반응 - 전반적으로 트레멜리무맙에 대해 낮은 발생률의 ADA 보임. - 트레멜리무맙군에서 베이스라인 후, ADA가 양성인 환자 15명 전부 본질상 중화(발생률 4.0%, 15/377명). 위약군은 중화 항체 미확인

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 트레멜리무맙 단일요법 및 더발루맙과 병용하는 트레멜리무맙과 관련된 PK는 HIMALAYA와 상이한 유형의 고형 종양을 나타낸 환자와 관련된 보조적인 시험 16건(시험 22, MYSTIC, ARCTIC, CONDOR, EAGLE, NEPTUNE, 시험 11, 시험 21, DANUBE, KESTREL, 일본 시험 02, D4884C00001, 시험 06, 시험 10, DETERMINE, 시험 00001)에서 확인함
- 트레멜리무맙의 PopPK는 HIMALAYA, 시험 22(시험 2건 모두 uHCC를 대상), D4884C00001, 시험 10, 일본인 시험 02 (시험 3건 모두 다양한 진행성 고형암 대상), POSEIDON, 시험 06(시험 2건 모두 NSCLC를 대상), 그리고 DETERMINE(절제 불가능한 흉막이나 복막 악성중피종을 대상)에서 나온 자료를 근거로 규명됨.
- 전반적으로 트레멜리무맙의 최고 및 최저 농도는 용법·용량이 동일하거나 동등한 시험 전반에서 유사한 범위에 있었음
- 신청사는 uHCC 통합뿐만 아니라 범종양 통합 환자 코호트에서 트레멜리무맙 단독 및 더발루맙과 병용하는 트레멜리무맙에 따른 주입 전후 평균 혈청 트레멜리무맙 농도를 비교하였으며, 용량 의존적인 트레멜리무맙에 대한 노출과 반복투여 일정으로 인한 트레멜리무맙의 축적은 없음을 확인함

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 성별, 인종, 연령, 신기능 및 간기능에 따른 트레멜리무맙 PK 영향은 집단약동학 모델링과 시뮬레이션을 통해 평가됨
- 집단약동학 모형은 트레멜리무맙의 약물동태에 영향을 미치는 다양한 공변량을 포함하였으며, 이러한 공변량에 따른 트레멜리무맙 노출량에 유의한 영향을 미치는 것으로 간주되지 않기 때문에, 해당 요인들을 이유로 용량 조절을 할 필요는 없음
- (체중) 체중은 Q1 ~ Q4로 사분위로 나누어 노출도를 분석하였음. 체중에 따른 노출도의 차이는 없으며, 30kg 이하인 환자의 체중기반 용량 투여를 설정함
- (신장애) 신장애가 트레멜리무맙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함. 집단약동학 분석을 통한 경증 내지 중등증의 신장애는 트레멜리무맙 PK에 영향을 미치지 않았음.
- (간장애) 간장애가 트레멜리무맙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함. 집단약동학 분석을 통한 경증 내지 중등증의 간장애는 트레멜리무맙 PK에 영향을 미치지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 실시되지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 트레멜리무맙의 PopPK는 8건의 임상시험(HIMALAYA, 시험 22, D4884C00001, 시험 10, 일본인 시험 02, POSEIDON, 시험 06, DETERMINE)에서 통합하여 분석함. 2,406명의 전체 데이터세트 중 1,605명은 이전의 데이터세트에 801명(시험 22(262명), HIMALAYA(539명))이 추가되었으며 총 7,039개 시료로 분석함.
- 트레멜리무맙의 공변량 모델은 이전 모델에 HCC 데이터를 추가하여 재평가함. 트레멜리무맙 PK에 유의한 영향을 주는 공변량은 없었음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 더발루맙 및 트레멜리무맙에 대한 약력학 분석을 실시함. PD-L1 및 증식 T세포 반응을 확인함
- 핵심임상시험인 HIMALAYA에서는 sPD-L1을 측정하지 않았음. 또한 T세포, B세포, NK세포, 증식(Ki67+) T세포 측정은 Study 22 등 여러 시험에서는 평가했지만 HIMALAYA에서는 평가하지 않았음.
- 더발루맙과 트레멜리무맙 모두 작용 기전과 일관된 약력학적 효과가 입증됨. T세포 증식은 트레멜리무맙 투여 후 치료 전 수준을 넘어 상승하였음. T300+D군과 T군에서 동등하게 상승하였으며 신청 용법용량에서 약력학적 효과를 확인함. 참고로 더발루맙의 경우 투여 전후의 혈청 내 유리형 sPD-L1의 감소를 측정하였으며 sPD-L1은 신청 용법용량인 더발루맙 20mg/kg Q4W을 포함한 모든 투여용량에서 완전히 억제되었으며, D+T 병용투여한 경우에도 유리형 sPD-L1의 억제가 관찰되었으므로 약력학적 효과를 확인함
- 노출-반응

- PK-PD를 위한 직접적인 임상시험은 미실시함. HIMALAYA 시험에서 T300+D를 투여받은 환자에 대한 트레멜리무맙의 노출 자료(Cmax, Cmin, 제1주기의 AUC 및 AUC0-inf)와 OS 및 PFS 자료를 이용하여 노출-반응 유효성 분석을 수행함
- T300+D군에서 트레멜리무맙의 노출이 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위해 OS 및 PFS을, 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위해 3등급 이상의 AE, AESI를 로지스틱 회귀분석을 수행하여 비교분석함
- (유효성) 유효성(OS 및 PFS)에 대한 E-R 분석과 관련하여 KM 도표를 통해 AUCinf로 층화된 모든 사분위수가 서로 중첩되면서 유효성과 트레멜리무맙에 대한 노출 간의 명확한 관계가 없음이 확인됨.
- (안전성) T300+D 노출과 안전성 평가변수인 3등급 이상의 AE 및 AESI를 평가함. 트레멜리무맙에 대한 노출의 사분위수 대비 도표로 확인됨. 노출 4분위에서 AE 및 AESI와 약물 노출간의 명확한 관계는 없는 것으로 나타났음

- 면역원성

- 트레멜리무맙 ADA의 존재는 트레멜리무맙 PK에 영향을 미치지 않았음. 트레멜리무맙의 유효성이나 안전성에 미치는 트레멜리무맙 ADA의 명백한 영향은 없었음.
- 트레멜리무맙의 면역원성 프로파일은 HIMALAYA 및 보조적인 시험에서의 치료 요법 전반에서 일관되었음.
- TE ADA가 양성인 환자에서 트레멜리무맙 ADA 반응의 규모는 낮았음. 트레멜리무맙 ADA의 존재는 트레멜리무맙 PK에 영향을 미치지 않았고 트레멜리무맙 PopPK 분석에서 유의한 공변량으로 규명되지 않았음. 트레멜리무맙 ADA의 존재가 HIMALAYA 시험의 유효성이나 안전성에 임의의 잠재적인 영향을 미쳤다는 명확한 증거가 없었으므로 면역원성 위험은 낮음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. 핵심임상시험 [HIMALAYA (D419CC00002)] 진행성 간세포암 환자 치료의 일차 치료로써 더발루맙 및 트레멜리무맙의 무작위배정, 공개-라벨, 다중-기관 임상 3상 시험 (데이터 컷오프 2021.8.27.)				
3상	국소치료가 불가능하고 이전 전신치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 성인 환자 (Total) 1324/1302 (D) 389/386 (T300+D) 393/389 (T75+D) 153/153 (S) 389/374	(D arm) D 1500 mg Q4W (T300+D arm) D 1500 mg Q4W + T 300 mg for 1 dose (T75+D Arm) D 1500 mg Q4W + T 75 mg for 4 doses (S arm)(SoC) Sorafenib 400 mg BID	(1차) OS (T300+D vs S) (2차) OS (D vs S) (기타 2차) PFS, ORR, BOR, DoR, PRO	1.가설: ・ H1(기본): OS에 대한 T300+D vs S(우월성). ・ H2(주요 보조): OS에 대한 D vs S (비열등성 마진 1.08) ・ H3(주요 보조): OS에 대한 D vs S(우월성) 2.시험설계 ・ 공개, 단일군, 다기관, 3상 * 최초 시험대상자 등록일 2017.10.11. ・ 총 1,171명 환자를 1:1:1로 무작위배정함(D(389명), T300+D(393명), T75+D, S(389명)) ・ T75+D군(153명)은 중단되었음 ・ 대조약: 소라페닙 3.대상자 : 18세 이상, 체중 >30kg, 이전에 HCC 관련 전신 치료를 받지 않은 자, 절제 불가능한 HCC에 대한 국소치료에 적절하지 않은 자, BCLC stage B 또는 C, Child-Pugh Score class A, ECOG PS 0 또는 1 4.투여방법 ・ STRIDE 용법(Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab,단일 트레멜리무맙 및 주기적 더발루맙 투여) -D 1500mg과 함께 T 300 mg을 단일 프라이밍 용량으로써 투여 -D 단독요법을 4주 간격으로 투여(질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여) 5.유효성 -(1차) OS S vs T300+D의 HR은 0.78(96.02% CI: 0.65, 0.92) T300+D군 16.43개월, S군 13.77개월 -(2차) ORR T300+D군 20.1%, S군 5.1%였음. T300+D는 S와 비교했을 때 오즈비는 4.69(95% CI: 2.85, 8.04; p < 0.0001) -(2차) DoR T300+D군 22.34개월, S군 18.43개월 -(2차) PFS T300+D군 3.78개월, S군 4.07개월(HR 0.90(95% CI: 0.77, 1.05; p = 0.1625) -(2차) 환자보고평가 관련하여 T300+D 요법은 베이스라인 대비 기능을 개선시키거나 증상 부담을 감소시켰으나 통계적으로 유의한 증가를 보인 항목은 일부였음. 6.안전성 -HCC 통합 안전성 분석군과 Pan-종양 통합군으로 안전성 분석함 -통합 안전성 분석(n=462): HIMALAYA (n = 388), Study 22 (n = 74) [HCC T300+D 통합군] -HIMALAYA에서 전체적으로 더발루맙과 병용한 트레멜리무맙의 안전성 및 내약성은 각 약물에 대하여 알려진 안전성 프로

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>파일과 대체로 일관되었음. T300+D 및 S 치료에서 AE의 전체 발생률은 유사하였고(97.4% vs 95.5%), T300+D에 대한 안전성 프로파일은 소라페닙과 차이가 있었음.
7.면역원성
-치료 후 발생한 ADA 양성 발생률은 HCC T300+D 통합군(24명, 10.1%)이었음. 베이스라인에서만 ADA 양성인 시험대상자 수는 8명(3.4%)이었으며, 치료 시작 후에도 양성이 유지된 환자는 28명(11.8%)이었으나 치료에 의해 boosting 된 ADA 환자는 없었음. 중화항체 양성인 환자는 8명(3.4%)이었음. 전반적으로 치료 후 발생한 ADA 양성 환자에서 보고된 AE의 유형 및 빈도는 ADA 음성인 환자에서 보고된 것과 유사함.
-HIMALAYA에서 치료 후 발생한 ADA 양성 발생률(Treatment-emergent ADA positive)은 T300+D군(20명, 11.0%)이었음. 베이스라인에서만 ADA 양성인 시험대상자 수는 6명(3.3%)이었으며, 치료 시작 후에도 양성이 유지된 환자는 23명(12.6%)이었으나 치료에 의해 boosting 된 ADA 환자는 없었음. 중화항체 양성인 환자는 8명(4.4%)이었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [Study 22 (D4190C00022)] 진행성 uHCC 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙의 단독 요법, 또는 트레멜리무맙 또는 베바시주맙 및 더발루맙의 병용요법에 대한 안전성, 내약성, 및 임상 활성 시험
(데이터 컷오프 2020.11.6.)</td></tr>
<tr><td>2a상</td><td>진행성 uHCC를 가진 성인 환자</td><td>(Part 1)
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4 회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 2A & China Cohort)
(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7회 투여 이후 Q12W
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 2B)
(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 3)
(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 회 투여 이후 Q12W
(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(Part 4)
(D1120+B) D 1120 mg (15 mg/kg) + Bevacizumab 15 mg/kg Q3</td><td>(1차) 안전성 및 내약성 확인
(2차) OS, ORR, DCR, TTR, TTP, DoR, PFS PD-L1 발현</td><td>1.시험설계
-시험은 총 4 파트로 나눠서 다양한 투여용량으로 분석함. 이 중 Part 2와 3이 신청 용법용량이 포함되어 있어 해당 코호트만 검토함
2.대상자
-18세 이상(일본인 환자의 경우 ≥ 20세), 병리학적 진단 또는 비침습적 방법으로 확인된 진행성 HCC가 있는 환자, 면역요법의 치료 경험이 없고 소라페닙 또는 다른 승인된 VEGFR TKI의 치료 중 진행되거나, 이 치료에 대해 불내성이 있거나, 이 치료를 거부한 환자, Child-Pugh Score class A, ECOG PS 0 또는 1, 체중 >30kg
3.유효성 (T300+D)
-(1차) OS
T300+D군 17.05개월, D군 12.91개월
-(2차) PFS
T300+D군 2.17개월, D군 2.07개월
-(2차) ORR
T300+D군 24.0%, D군 11.5%
-(2차) DoR
T300+D군 18.43개월, D군 14.95개월
-(2차) TTP
T300+D군 3.71개월, D군 2.10개월
4.안전성
Table 60 Adverse Events in Any Category in Parts 2 and 3 (Safety Analysis Set)
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">Number (%) of patients a</th></tr>
<tr><th></th><th>D
(N = 101)</th><th>T300+D
(N = 74)</th><th>T
(N = 69)</th><th>T75+D
(N = 82)</th></tr>
<tr><td>Any AE</td><td>95 (94.1)</td><td>73 (98.6)</td><td>67 (97.1)</td><td>80 (97.6)</td></tr>
<tr><td>Any AE causally-related to treatment b</td><td>62 (61.4)</td><td>61 (82.4)</td><td>58 (84.1)</td><td>58 (70.7)</td></tr>
<tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4</td><td>58 (57.4)</td><td>44 (59.5)</td><td>46 (66.7)</td><td>50 (61.0)</td></tr>
<tr><td>Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment b</td><td>21 (20.8)</td><td>27 (36.5)</td><td>30 (43.5)</td><td>21 (25.6)</td></tr>
<tr><td>Any AE with outcome of death</td><td>4 (4.0)</td><td>4 (5.4)</td><td>2 (2.9)</td><td>2 (2.4)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Any AE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	3 (3.0)	2 (2.7)	0	1 (1.2)
Any SAE (including events with outcome of death)	45 (44.6)	32 (43.2)	36 (52.2)	37 (45.1)
Any SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	11 (10.9)	14 (18.9)	17 (24.6)	13 (15.9)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	14 (13.9)	10 (13.5)	14 (20.3)	12 (14.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally-related to treatment [b]	9 (8.9)	9 (12.2)	10 (14.5)	5 (6.1)
Any AE requiring treatment with systemic steroids, causally-related to treatment [b]	10 (9.9)	20 (27.0)	18 (26.1)	20 (24.4)
Any AE leading to dose delay [c]	19 (18.8)	21 (28.4)	30 (43.5)	28 (34.1)
Any infusion reaction AE [b]	1 (1.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.2)
Immune-mediated AEs				
Any imAE	17 (16.8)	25 (35.8)	17 (24.6)	23 (28.0)
Any imAE causally-related to treatment [b]	16 (15.8)	22 (29.7)	16 (23.2)	23 (28.0)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4	6 (5.9)	10 (13.5)	11 (15.9)	10 (12.2)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	6 (5.9)	9 (12.2)	11 (15.9)	10 (12.2)
Any imAE with outcome of death	2 (2.0)	0	0	0
Any imAE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	2 (2.0)	0	0	0
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death)	7 (6.9)	7 (9.5)	10 (14.5)	9 (11.0)
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	7 (6.9)	6 (8.1)	10 (14.5)	9 (11.0)
Any imAE leading to discontinuation of study treatment	6 (5.9)	4 (5.4)	3 (4.3)	5 (6.1)
Any imAE requiring treatment with systemic corticosteroids	8 (7.9)	22 (29.7)	16 (23.2)	16 (19.5)
Standardized MedDRA Queries of Hepatic Disorders				
Any SMQ of Hepatic Disorder	56 (55.4)	37 (50.0)	38 (55.1)	39 (47.6)
Any SMQ of Hepatic Disorder causally-related to treatment [b]	20 (19.8)	23 (31.1)	13 (18.8)	18 (22.0)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4	29 (28.7)	24 (32.4)	17 (24.6)	25 (30.5)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	7 (6.9)	12 (16.2)	7 (10.1)	10 (12.2)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험: 3상 1건[HIMALAYA (D419CC00002)]

- 진행성 간세포암 환자 치료의 일차 치료로써 더발루맙 및 트레멜리무맙의 무작위배정, 공개-라벨, 다중-기관 임상 3상 시험 (자료마감일 2021.8.27.)

- 시험설계

- 공개, 단일군, 다기관, 3상
- 스크리닝, 치료 기간(T300+D에 대해 초기 5주기 완료 후 D 단독요법 중에 PD를 보인 경우 T 재투여) 후 생존 추적관찰
- 총 1,171명 환자를 1:1:1로 무작위배정함(D(389명), T300+D(393명), T75+D, S(389명))

: 참고로 T75+D군(153명)은 Study 22의 중간분석에서 유익성-위해성 결정에 따라 종료되어 중단되었음

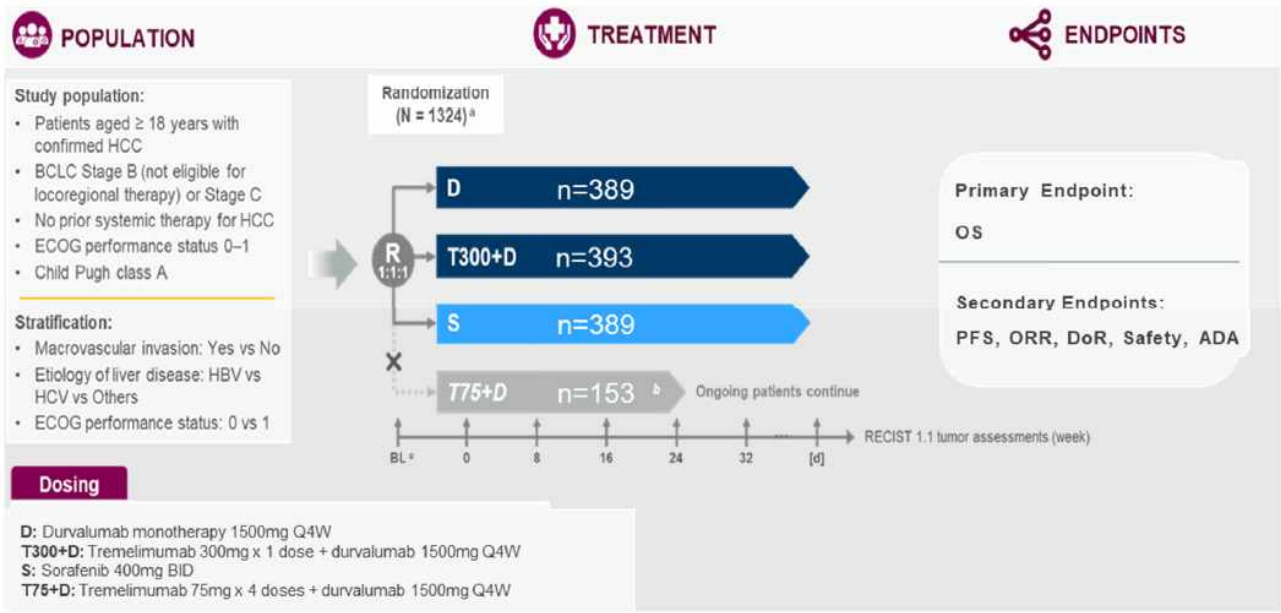
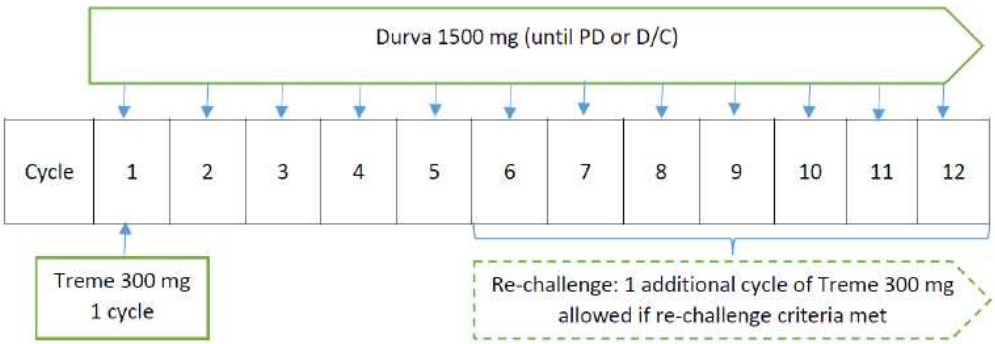


Figure 4 **Durvalumab 1500 mg plus tremelimumab 300 mg×1 dose combination therapy dosing schedule**



Durva Durvalumab; D/C Discontinuation; PD Progressive disease; Treme Tremelimumab.

- 목적

- (1차) OS 측면의 우월성에 대해 S 대비 T300+D 유효성을 평가
- (2차) OS 측면에서 S 대비 D의 유효성 비열등성 평가 후 우월성 평가(다중 검정 전략)

- 평가변수

- 1차 유효성 평가변수 : T300+D 및 S군을 비교한 OS(FAS, ITT 집단)
- 주요 2차 유효성 평가변수
: 비열등성에 대해 D 및 S군을 비교한 OS
: 우월성에 대해 D 및 S군을 비교한 OS
: T300+D 및 S군을 비교한 36개월 시점의 OS 비율
- 기타 2차 유효성 평가변수
: D vs S 및 T300+D vs S를 비교한 18개월 및 24개월 시점의 OS 비율, 36개월 시점의 OS 비율과 더불어 RECIST 1.1에 따른 시험자 평가에 근거한 PFS, ORR, BOR, DoR.
: 32주의 추적관찰 기회가 제공된 환자에서 D vs S군 및 T300+D vs S군을 비교한 ORR, BOR, DoR(RECIST 1.1에 따른 BICR 평가).
: D vs S 및 T300+D vs S를 비교한 PD-L1 발현 상태별 OS, PFS, ORR, BOR, DoR(RECIST 1.1에 따른 시험자 평가 사용).

: D vs S 및 T300+D vs S를 비교한 환자보고결과(PRO)

- 시험대상자

- 주요선정기준

: 18세 이상

: 체중 >30kg

: 이전에 HCC 관련 전신 치료를 받지 않은 자

: 절제 불가능한 HCC에 대한 국소치료에 적절하지 않은 자

: BCLC stage B 또는 C

: Child-Pugh Score class A

: ECOG PS 0 또는 1

- 주요 제외기준

: 바이러스성 B형 간염 및 C형 간염의 동시 감염이 있는 환자

: 12개월 내 활성 또는 이전의 문서화된 위장관 출혈이 있는 환자

: 6개월 이내 비약물 중재를 필요로 한 복수가 있는 환자

: 치료 시작 전 12개월 내 간성 뇌병증이 있는 환자

: 활성 또는 이전의 자가면역 또는 염증 장애가 있는 환자

- 시험용량, 투여방법

- STRIDE 용법(Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab, 단일 트레멜리무맙 및 주기적 더발루맙 투여)

· 더발루맙 1500mg과 함께 트레멜리무맙 300 mg을 단일 프라이밍 용량으로써 투여

· 더발루맙 단독요법을 4주 간격으로 투여(질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여)

· 체중 30kg 이하: 반드시 체중에 기반한 용량을 투여

· 체중 30kg 초과할 때까지는 트레멜리무맙 4 mg/kg 및 더발루맙 20mg/kg으로 투여

시험결과

- 인구학적 및 베이스라인 특성

- (대상자) 총 D군(389명), T300+D군(393명), S군(389명) 등록 / D군 386명(99.2%), T300+D군 389명(99.0%), S군 374명(96.1%) 병용투여 완료
- (연령 중앙값) 64.0세(18-88세 범위), [65세 이상(50.4%)]
- (성별) 남성(83.7%)
- (인종) 아시아인(40.7%, 일본 제외)
- (체중, 중앙값) 68.9kg(37-140kg 범위) [70kg 미만(52.3%)]
- (PD-L1 발현(TIP ≥ 1%) 38.9% 양성
- (바이러스) HBV 30.6%, HCV 27.2%
- (ECOG) 0 61.9%, 1 37.8%, 2 0.3%
- (Child-Pugh) A/5 72.7%, A/6 25.2%, B/7 2.0%, 기타 0.2%

- 유효성

- 분석 대상자군 FAS D(N=389), T300+D(N=393), S(N=389)

- 1차 유효성 평가변수

· FAS군 대상 OS (DCO: 2021.8.27.)

시험분석세트(DCO)	HIMALAYA FAS (최종분석)		
	D	T300+D	S
	(N = 389)	(N = 393)	(N = 389)

HR (소라페닙과 비교)	0.86	0.78	-
95% CI	0.73 ~ 1.02	0.66 ~ 0.92	-
HR의 96.02% CI (T300+D vs S)	-	0.65 ~ 0.93	-
양측 p-값(T300+D vs S)	-	0.0035	-
HR의 95.67% CI (D vs S)	0.73 ~ 1.03	-	-
양측 p-값(D vs S)	0.0674	-	-
OS 중앙값(개월)	16.56	16.43	13.77
OS 중앙값의 95% CI	14.06 ~ 19.12	14.16 ~ 19.58	12.25 ~ 16.13
12개월후 OS, %	59.3	60.2	56.2
18개월후 OS, %	47.4	48.7	41.5
24개월후 OS, %	39.6	40.5	32.6
36개월후 OS, %	24.7	30.7	20.2
사망, n (%)	280 (72.0)	262 (66.7)	293 (75.3)
중도절단된 환자수, n (%)	109 (28.0)	131 (33.3)	96 (24.7)
DCO에서 여전히 살아있는 것으로 추적되는 환자	104 (26.7)	125 (31.8)	79 (20.3)
사망전 종결됨	109 (28.0)	131 (33.3)	96 (24.7)
추적 누락됨	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.8)
취하 동의	4 (1.0)	5 (1.3)	10 (2.6)
중도절단된 환자에서 추적기간의 중앙값(범위) (개월)	31.61 (1.91 - 45.70)	32.36 (6.18 - 42.84)	30.36 (0.03 - 43.60)
모든 환자에서 추적기간의 중앙값(95% CI) (개월)	32.56 (31.57 - 33.71)	33.18 (31.74 - 34.53)	32.23 (30.42 - 33.71)

- 2차 유효성 평가변수

① 무진행 생존(PFS)

	환자수(%)		
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)
위험비(D vs S 및 T300+D vs S)	1.02	0.9	-
위험비 95%	0.88 - 1.19	0.77 - 1.05	-
양측p-값	0.7736	0.1625	-
PFS 중앙값(개월)	3.65	3.78	4.07
PFS 중앙값의 95% CI	3.19 - 3.75	3.68 - 5.32	3.75 - 5.49
총 PFS 사건, n (%)	345 (88.7)	335 (85.2)	327 (84.1)
모든환자의 추적기간 중앙값(범위) (개월)	3.61 (0.03 - 44.02)	3.75 (0.03 - 41.46)	3.75 (0.03 - 33.41)
중도절단된 환자의 추적기간 중앙값(범위) (개월)	27.63 (0.03 - 44.02)	27.55 (0.03 - 41.46)	1.95 (0.03 - 33.18)

② ORR 및 BOR

반응상태	BOR	환자수(%)		
		D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)
반응	전체(ORR)	66 (17.0)	79 (20.1)	20 (5.1)
	완전반응(CR)	6 (1.5)	12 (3.1)	0
	부분반응(PR)	60 (15.4)	67 (17.0)	20 (5.1)
무반응	전체	323 (83.0)	314 (79.9)	369 (94.9)
	안정질병(SD)	147 (37.8)	157 (39.9)	216 (55.5)
	진행(PD)	160 (41.1)	141 (35.9)	118 (30.3)
	RECIST 진행	143 (36.8)	117 (29.8)	91 (23.4)
	사망	17 (4.4)	24 (6.1)	27 (6.9)
	평가 불가능	16 (4.1)	16 (4.1)	35 (9.0)

치료군	N	반응을 보인 환자수	반응률(%)	군간비교		
				오즈비	95% CI	양측p-값
D	389	66	17	3.8	2.29, 6.57	<0.0001
T300+D	393	79	20.1	4.69	2.85, 8.04	<0.0001
S	389	20	5.1	-	-	-

③ 반응지속기간(DoR) / 진행까지 걸린 시간(TTP)

시험분석군(DCO)	HIMALAYA FAS (최종분석)		
반응평가	RECIST 1.1에 따른 시험자		
	D (N = 66)	T300+D (N = 79)	S (N = 20)
객관적 반응이 있는 환자, n (%)	38	44	13
반응시작으로부터 DoR (개월)			
25번째 백분위수	7.43	8.54	6.51
중앙값	16.82	22.34	18.43
75번째 백분위수	NR	NR	25.99
반응이 남아있는 비율			
6개월 시점	81.8	82.3	78.9
12개월 시점	57.8	65.8	63.2
무작위배정부터 TTR (개월)			
25번째 백분위수	1.87	1.84	1.89
중앙값	2.09	2.17	3.78
75번째 백분위수	3.98	3.98	8.44

④ 환자보고 결과

· (환자보고 결과 순응도 비율 및 베이스라인 점수 EORTC QLQ-HCC18) 베이스라인 전체 순응도 비율은 T300+D, D, S군에서 각각 72.7%, 82.8%, 80.8%였음.

· (환자보고 결과 순응도 비율 및 베이스라인 점수 EORTC QLQ-C30) 베이스라인 전체 순응도 비율은 T300+D, D, S군에서 각각 76.1%, 83.4%, 80.9%였음

· (전반적 건강 상태/HRQoL, 기능, 증상에 대한 악화까지 걸린 시간) T300+D 치료 결과 S 대비 모든 점수에서 악화까지 걸린 시간 중앙값이 더 길어졌으며, EORTC QLQ-C30의 GHS/QoL(7.5 vs 5.7개월, HR 0.76; p = 0.0306), 신체 기능(12.9 vs 7.4개월, HR 0.68; p = 0.0020), 역할 기능(9.3 vs. 7.1개월, HR = 0.70; p = 0.0308), 피로(7.4 vs 5.4개월, HR 0.71; p = 0.0026), 오심(25.0 vs 11.0개월, HR 0.65; p = 0.0033), 식욕 상실(12.6 vs 6.9 개월, HR 0.59; p < 0.0001), 설사(19.6 vs. 5.6개월, HR = 0.40; p < 0.0001); EORTC QLQ-HCC18의 복통(16.8 vs 8.9개월, HR 0.61; p = 0.0008) 및 복부 종창(20.9 vs 11.1개월, HR 0.74; p = 0.0431)에 대해 명목상 유의한 차이가 있었음

· (전반적 건강 상태/HRQoL, 기능, 증상의 베이스라인 대비 변화) 베이스라인 시, 평균 GHS 점수는 치료군 간 균형적이었음. 치료 후 T300+D 요법은 S와 비교하여 EORTC QLQ-C30의 GHS/QoL, 신체 기능, 피로, 식욕 상실, 오심뿐 아니라 EORTC QLQ-HCC18의 어깨 통증, 복통 및 종창에서 베이스라인 대비 더 낮은 변화를 보였음.

· (전반적 건강 상태/HRQoL, 기능, 증상의 개선율) T300+D 치료 결과 S 대비 질병 관련 증상, 신체 기능, GHS/QoL에서 임상적으로 의미 있는 개선인 오즈비 증가(오즈비 > 1)를 보였는데, EORTC QLQ-C30의 인지/사회적 지능, 불면증, 피로, 설사, 및 EORTC QLQ-HCC18의 피로, 통증, 복부 종창, 영양, 체중 감소, 근육 감소에 대해 명목상 유의한 차이(95% CI 간격 하한 > 1)가 관찰됨

- 하위군 분석 (IRC 평가)

· 하위군(성별, 연령, PD-L1 발현, 바이러스, ECOG, 지역, BCLC 등)에서 1차 평가변수인 OS 결과는 전체 OS 분석과 일관되게 S 대비 T300+D에 대해 유리했음(HR < 1).

- 안전성

- 안전성 분석군(Safety Analysis Set, SAS): 시험약을 1회 이상 투여받은 모든 시험대상자
- 안전성 결과는 HIMALAYA, Study 22의 통합 안전성 분석을 실시함
  · 통합 안전성 분석(n=462): HIMALAYA (n = 388), Study 22 (n = 74) [HCC T300+D 통합군]
- 추가로 다른 종양에서 투여된 트레멜리무맙의 대한 안전성 분석을 실시함
  · Pan 종양 통합군(N = 4045: HIMALAYA, Study 22, MYSTIC, ATLANTIC, Study 1108, ARCTIC, PACIFIC, HAWK, CONDOR, EAGLE, Japan Study 2, DANUBE, KESTREL)
  · Pan 종양 T75+ D 통합군(N = 3319: HIMALAYA, Study 22, MYSTIC, ARCTIC, CONDOR, EAGLE, Japan Study 2, NEPTUNE, Study 6, Study 10, Study 11, Study 21, DANUBE, KESTREL)
  · Pan 종양 T750 통합군(N = 643: Study 22, ARCTIC, CONDOR, D4884C00001, DETERMINE)

<이상반응 개요>

AE 분류	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
모든 AE	451 (97.6)	443 (90.0)	3825 (94.6)	3151 (94.9)	609 (94.7)
임의의 치료와 관련 가능성이 있는 모든 AE	355 (76.8)	267 (54.3)	2339 (57.8)	2253 (67.9)	460 (71.5)
더발루맙과 관련 가능성이 있는 모든 AE	349 (75.5)	267 (54.3)	2332 (57.7)	2215 (66.7)	1 (0.2) b
트레멜리무맙과 관련 가능성이 있는 모든 AE	224 (48.5)	0	0	2088 (62.9)	452 (70.3)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	240 (51.9)	204 (41.5)	1754 (43.4)	1773 (53.4)	383 (59.6)
사망의 결과로 나타난 모든 AE	34 (7.4)	30 (6.1)	231 (5.7)	229 (6.9)	44 (6.8)
모든 SAE (사망의 결과로 나타난 사건포함)	189 (40.9)	161 (32.7)	1446 (35.7)	1493 (45.0)	338 (52.6)
임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	63 (13.6)	47 (9.6)	397 (9.8)	550 (16.6)	155 (24.1)
더발루맙 치료의 중단으로 이어진 모든AE	63 (13.6)	47 (9.6)	387 (9.6)	501 (15.1)	0
임의의 치료와 관련이 있고 임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	41 (8.9)	26 (5.3)	183 (4.5)	332 (10.0)	125 (19.4)
더발루맙 치료와 관련이 있고 더발루맙치료중단으로 이어진 모든 AE	41 (8.9)	26 (5.3)	179 (4.4)	292 (8.8)	0
트레멜리무맙 치료와 관련이 있고 트레멜리무맙 치료중단으로 이어진 모든 AE	3 (0.6)	0	0	232 (7.0)	125 (19.4)
치료 용량조절로 이어진 모든 AE	149 (32.3)	112 (22.8)	1129 (27.9)	953 (28.7)	146 (22.7)
임의의 치료투여 지연 또는 일시중지로 이어진 모든 AE	149 (32.3)	112 (22.8)	1120 (27.7)	945 (28.5)	144 (22.4)
더발루맙 투여 지연 또는 일시중지로 이어진 모든 AE	148 (32.0)	112 (22.8)	1103 (27.3)	915 (27.6)	1 (0.2)

(HIMALAYA)

환자:	환자수(%)		
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	S (N = 374)
모든 AE	345 (88.9)	378 (97.4)	357 (95.5)
치료와 관련된 모든 AE	202 (52.1)	294 (75.8)	317 (84.8)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	144 (37.1)	196 (50.5)	196 (52.4)
치료와 관련 가능성이 있는 CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	50 (12.9)	100 (25.8)	138 (36.9)
사망의 결과로 나타난 모든 AE	26 (6.7)	30 (7.7)	27 (7.2)
치료와 관련 가능성이 있는 사망의 결과로 나타난 모든 AE	0	9 (2.3)	3 (0.8)
모든 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	115 (29.6)	157 (40.5)	111 (29.7)
치료와 관련 가능성이 있는 모든 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	32 (8.2)	68 (17.5)	35 (9.4)

임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	32 (8.2)	53 (13.7)	63 (16.8)
치료와 관련가능성이 있는 임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	16 (4.1)	32 (8.2)	41 (11.0)
투여지연으로 이어진 모든 AE	95 (24.5)	134 (34.5)	178 (47.6)
치료와 관련 가능성이 있는 투여지연으로 이어진 모든 AE	54 (13.9)	83 (21.4)	144 (38.5)
모든 주입반응관련 AE	11 (2.8)	20 (5.2)	2 (0.5)
면역매개 AE			
모든 imAE	64 (16.5)	139 (35.8)	30 (8.0)
치료와 관련 가능성이 있는 모든 imAE	58 (14.9)	134 (34.5)	21 (5.6)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 imAE	25 (6.4)	49 (12.6)	9 (2.4)
치료와 관련가능성이 있는 CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 imAE	24 (6.2)	49 (12.6)	9 (2.4)
사망의 결과로 나타난 모든 imAE	0	6 (1.5)	0
치료와 관련 가능성이 있는 사망의 결과로 나타난 모든 imAE	0	6 (1.5)	0
모든 면역매개 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	20 (5.2)	41 (10.6)	4 (1.1)
치료와 관련 가능성이 있는 모든 면역매개 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	19 (4.9)	41 (10.6)	4 (1.1)
치료중단으로 이어진 모든 imAE	10 (2.6)	22 (5.7)	6 (1.6)
간질환에 대한 MedDRA 표준검색어목록			
간질환에 대한 모든 SMQ	129 (33.2)	144 (37.1)	121 (32.4)
치료와 관련 가능성이 있는 간질환에 대한 모든 SMQ	55 (14.2)	66 (17.0)	46 (12.3)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 간질환에 대한 모든 SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)
치료와 관련가능성이 있는 CTCAE 3등급 또는 4등급의 간질환에 대한 모든 SMQ	20 (5.2)	23 (5.9)	17 (4.5)
CTCAE 5등급의 간질환에 대한 모든 SMQ	4 (1.0)	6 (1.5)	8 (2.1)
치료와 관련 가능성이 있는 CTCAE 5등급의 간질환에 대한 모든SMQ	0	4 (1.0)	1 (0.3)
출혈에 대한 MedDRA 표준검색어목록			
출혈에 대한 모든 SMQ	42 (10.8)	44 (11.3)	56 (15.0)
치료와 관련 가능성이 있는 출혈에 대한 모든 SMQ	3 (0.8)	7 (1.8)	18 (4.8)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 출혈에 대한 모든 SMQ	13 (3.4)	15 (3.9)	16 (4.3)
치료와 관련 가능성이 있는 CTCAE 3등급 또는 4등급의 출혈에 대한 모든 SMQ	0	2 (0.5)	4 (1.1)
CTCAE 5등급의 출혈에 대한 모든 SMQ	6 (1.5)	8 (2.1)	5 (1.3)
치료와 관련 가능성이 있는 CTCAE 5등급의 출혈에 대한 모든 SMQ	0	0	2 (0.5)

· 가장 흔한 AE(≥10%)

MedDRA 대표용어	HCC 종양통합군				Pan 종양통합군					
	T300+D (N = 462)		D (N = 492)		D (N = 4045)		T75+D (N = 3319)		T750 (N = 643)	
	환자수 (%)	발생률 (100환자년당)	환자수 (%)	발생률 (100환자년당)	환자수 (%)	발생률 (100환자년당)	환자수 (%)	발생률 (100환자년당)	환자수 (%)	발생률 (100환자년당)
모든AE 환자수	451 (97.6)	121.7	443 (90.0)	123.5	3825 (94.6)	170.7	3151 (94.9)	164.8	609 (94.7)	289.3
소양증	118 (25.5)	31.8	76 (15.4)	21.2	463 (11.4)	20.7	623 (18.8)	32.6	173 (26.9)	82.2
설사	117 (25.3)	31.6	78 (15.9)	21.7	650 (16.1)	29	780 (23.5)	40.8	257 (40.0)	122.1
발진	115 (24.9)	31	53 (10.8)	14.8	395 (9.8)	17.6	442 (13.3)	23.1	128 (19.9)	60.8
피로	83 (18.0)	22.4	62 (12.6)	17.3	997 (24.6)	44.5	775 (23.4)	40.5	150 (23.3)	71.3
식욕감소	76 (16.5)	20.5	68 (13.8)	19	769 (19.0)	34.3	687 (20.7)	35.9	166 (25.8)	78.9
아스파테이트 아미노전이효소증가	71 (15.4)	19.2	85 (17.3)	23.7	277 (6.8)	12.4	268 (8.1)	14	35 (5.4)	16.6
발열	64 (13.9)	17.3	44 (8.9)	12.3	525 (13.0)	23.4	494 (14.9)	25.8	100 (15.6)	47.5

복통	58 (12.6)	15.7	54 (11.0)	15.1	318 (7.9)	14.2	307 (9.2)	16.1	84 (13.1)	39.9
오심	57 (12.3)	15.4	49 (10.0)	13.7	678 (16.8)	30.3	625 (18.8)	32.7	166 (25.8)	78.9
갑상선기능저하증	55 (11.9)	14.8	33 (6.7)	9.2	380 (9.4)	17	378 (11.4)	19.8	29 (4.5)	13.8
알라닌아미노전이효소증가	53 (11.5)	14.3	70 (14.2)	19.5	256 (6.3)	11.4	242 (7.3)	12.7	31 (4.8)	14.7
리파아제증가	46 (10.0)	12.4	28 (5.7)	7.8	87 (2.2)	3.9	212 (6.4)	11.1	37 (5.8)	17.6
변비	45 (9.7)	12.1	54 (11.0)	15.1	652 (16.1)	29.1	571 (17.2)	29.9	103 (16.0)	48.9
기침	45 (9.7)	12.1	43 (8.7)	12	643 (15.9)	28.7	435 (13.1)	22.7	102 (15.9)	48.5
빈혈	43 (9.3)	11.6	36 (7.3)	10	509 (12.6)	22.7	532 (16.0)	27.8	96 (14.9)	45.6
관절통	43 (9.3)	11.6	45 (9.1)	12.5	559 (13.8)	25	376 (11.3)	19.7	54 (8.4)	25.7
무력증	42 (9.1)	11.3	52 (10.6)	14.5	463 (11.4)	20.7	437 (13.2)	22.9	77 (12.0)	36.6
구토	34 (7.4)	9.2	23 (4.7)	6.4	423 (10.5)	18.9	405 (12.2)	21.2	107 (16.6)	50.8
체중감소	32 (6.9)	8.6	15 (3.0)	4.2	285 (7.0)	12.7	349 (10.5)	18.3	71 (11.0)	33.7
요통	30 (6.5)	8.1	50 (10.2)	13.9	448 (11.1)	20	329 (9.9)	17.2	41 (6.4)	19.5
호흡곤란	28 (6.1)	7.6	26 (5.3)	7.2	598 (14.8)	26.7	456 (13.7)	23.8	151 (23.5)	71.7

치료 관련 AE	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Subjects with any possibly related AE	355 (76.8)	267 (54.3)	2339 (57.8)	2253 (67.9)	460 (71.5)
Infections and infestations	20 (4.3)	9 (1.8)	141 (3.5)	163 (4.9)	37 (5.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.2)	1 (0.2)	23 (0.6)	21 (0.6)	2 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	18 (3.9)	15 (3.0)	148 (3.7)	205 (6.2)	36 (5.6)
Immune system disorders	2 (0.4)	1 (0.2)	14 (0.3)	9 (0.3)	6 (0.9)
Endocrine disorders	96 (20.8)	44 (8.9)	437 (10.8)	488 (14.7)	39 (6.1)
Metabolism and nutrition disorders	48 (10.4)	27 (5.5)	393 (9.7)	446 (13.4)	97 (15.1)
Psychiatric disorders	1 (0.2)	4 (0.8)	49 (1.2)	31 (0.9)	6 (0.9)
Nervous system disorders	18 (3.9)	12 (2.4)	249 (6.2)	208 (6.3)	50 (7.8)
Eye disorders	5 (1.1)	5 (1.0)	47 (1.2)	48 (1.4)	3 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	0	0	11 (0.3)	13 (0.4)	5 (0.8)
Cardiac disorders	5 (1.1)	3 (0.6)	37 (0.9)	48 (1.4)	8 (1.2)
Vascular disorders	10 (2.2)	3 (0.6)	79 (2.0)	94 (2.8)	19 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (4.1)	16 (3.3)	308 (7.6)	321 (9.7)	43 (6.7)
Gastrointestinal disorders	114 (24.7)	73 (14.8)	724 (17.9)	875 (26.4)	280 (43.5)
Hepatobiliary disorders	33 (7.1)	24 (4.9)	78 (1.9)	105 (3.2)	6 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	191 (41.3)	107 (21.7)	770 (19.0)	975 (29.4)	235 (36.5)
Musculoskeletal and connective tissue	39 (8.4)	21 (4.3)	315 (7.8)	289 (8.7)	41 (6.4)

disorders					
Renal and urinary disorders	11 (2.4)	2 (0.4)	65 (1.6)	73 (2.2)	18 (2.8)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	4 (0.8)	22 (0.5)	14 (0.4)	1 (0.2)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (<0.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	87 (18.8)	69 (14.0)	876 (21.7)	818 (24.6)	134 (20.8)
Investigations	113 (24.5)	79 (16.1)	471 (11.6)	596 (18.0)	77 (12.0)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (1.3)	3 (0.6)	72 (1.8)	63 (1.9)	9 (1.4)

· 3-4등급 AE(≥5%)

AE 분류	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
모든AE	451 (97.6)	443 (90.0)	3825 (94.6)	3151 (94.9)	609 (94.7)
1등급	58 (12.6)	91 (18.5)	564 (13.9)	352 (10.6)	53 (8.2)
2등급	137 (29.7)	134 (27.2)	1432 (35.4)	927 (27.9)	169 (26.3)
3등급	188 (40.7)	168 (34.1)	1412 (34.9)	1364 (41.1)	291 (45.3)
4등급	34 (7.4)	20 (4.1)	188 (4.6)	278 (8.4)	53 (8.2)
5등급	34 (7.4)	30 (6.1)	229 (5.7)	229 (6.9)	43 (6.7)
알려지지 않음	0	0	0	1 (< 0.1)	0
3등급 이상	256 (55.4)	218 (44.3)	1829 (45.2)	1871 (56.4)	387 (60.2)
3등급 또는 4등급	222 (48.1)	188 (38.2)	1600 (39.6)	1642 (49.5)	344 (53.5)

MedDRA 대표용어	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
최대 CTCAE 3등급 또는 4등급 AE가 있는 환자	222 (48.1)	188 (38.2)	1600 (39.6)	1642 (49.5)	344 (53.5)
AST 증가	34 (7.4)	36 (7.3)	83 (2.1)	73 (2.2)	15 (2.3)
리파아제 증가	33 (7.1)	17 (3.5)	51 (1.3)	143 (4.3)	20 (3.1)
설사	18 (3.9)	8 (1.6)	34 (0.8)	92 (2.8)	81 (12.6)
빈혈	13 (2.8)	11 (2.2)	177 (4.4)	169 (5.1)	20 (3.1)
대장염	10 (2.2)	0	10 (0.2)	44 (1.3)	32 (5.0)
호흡곤란	3 (0.6)	4 (0.8)	126 (3.1)	93 (2.8)	40 (6.2)

치료 관련 3-4등급 AE	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Subjects with any possibly related AE	122 (26.4)	71 (14.4)	464 (11.5)	734 (22.1)	183 (28.5)
Infections and infestations	4 (0.9)	2 (0.4)	25 (0.6)	39 (1.2)	15 (2.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.2)	0	9 (0.2)	2 (<0.1)	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.4)	3 (0.6)	34 (0.8)	44 (1.3)	15 (2.3)
Immune system disorders	0	1 (0.2)	4 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
Endocrine disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	18 (0.4)	48 (1.4)	12 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	14 (3.0)	12 (2.4)	57 (1.4)	104 (3.1)	29 (4.5)
Psychiatric disorders	0	1 (0.2)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	0

Nervous system disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	18 (0.4)	23 (0.7)	5 (0.8)
Eye disorders	0	1 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)	0
Ear and labyrinth disorders	-	-	-	-	-
Cardiac disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	11 (0.3)	16 (0.5)	4 (0.6)
Vascular disorders	4 (0.9)	1 (0.2)	11 (0.3)	18 (0.5)	4 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.4)	3 (0.6)	48 (1.2)	72 (2.2)	7 (1.1)
Gastrointestinal disorders	31 (6.7)	10 (2.0)	54 (1.3)	179 (5.4)	95 (14.8)
Hepatobiliary disorders	12 (2.6)	11 (2.2)	33 (0.8)	59 (1.8)	5 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (3.7)	2 (0.4)	31 (0.8)	49 (1.5)	15 (2.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (1.3)	3 (0.6)	20 (0.5)	24 (0.7)	3 (0.5)
Renal and urinary disorders	4 (0.9)	1 (0.2)	10 (0.2)	15 (0.5)	5 (0.8)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (<0.1)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	-	-	-	-	-
General disorders and administration site conditions	9 (1.9)	4 (0.8)	54 (1.3)	83 (2.5)	10 (1.6)
Investigations	55 (11.9)	28 (5.7)	128 (3.2)	228 (6.9)	32 (5.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	9 (0.2)	5 (0.2)	0

· 약물이상반응(ADR)

MedDRA 기관계분류 대표용어	환자수(%)								
	HCC 종양통합군						Pan 종양 T75+D 통합군 (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III 모든CTCAE 등급		최고 CTCAE 3-4등급	CIOMS III 모든CTCAE 등급		최고 CTCAE 3-4등급	CIOMS III 모든CTCAE 등급		최고 CTCAE 3-4등급
혈액 및 림프계 장애									
면역 혈소판 감소증	알려지지 않음	0	0	알려지지 않음	0	0	알려지지 않음	0	0
각종 심장장애									
심근염	흔하지않게	2 (0.4)	0	흔하지않게	2 (0.4)	2 (0.4)	드물게	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
각종 내분비장애									
갑상선 저하증	매우흔하게	60 (13.0)	0	흔하게	41 (8.3)	0	매우흔하게	418 (12.6)	9 (0.3)
갑상선 항진증	흔하게	44 (9.5)	1 (0.2)	흔하게	14 (2.8)	0	흔하게	243 (7.3)	9 (0.3)
갑상선염	흔하게	8 (1.7)	0	흔하지않게	4 (0.8)	0	흔하지않게	33 (1.0)	2 (< 0.1)
부신부전	흔하게	6 (1.3)	1 (0.2)	흔하게	6 (1.2)	3 (0.6)	흔하게	52 (1.6)	21 (0.6)
뇌하수체염 / 뇌하수체저하증	흔하지않게	4 (0.9)	0	알려지지 않음	0	0	흔하지않게	30 (0.9)	14 (0.4)
1형당뇨병	알려지지 않음	0	0	흔하지않게	1 (0.2)	1 (0.2)	흔하지않게	9 (0.3)	2 (< 0.1)
요붕증	알려지지 않음	0	0	알려지지 않음	0	0	Rare	1 (< 0.1)	0

각종 위장관 장애									
설사	매우흔하게	117 (25.3)	18 (3.9)	매우흔하게	78 (15.9)	8 (1.6)	매우흔하게	780 (23.5)	92 (2.8)
복통	매우흔하게	91 (19.7)	10 (2.2)	매우흔하게	88 (17.9)	11 (2.2)	매우흔하게	443 (13.3)	54 (1.6)
리파아제증가	흔하게	46 (10.0)	33 (7.1)	흔하게	28 (5.7)	17 (3.5)	흔하게	212 (6.4)	143 (4.3)
아밀라아제증가	흔하게	41 (8.9)	20 (4.3)	흔하게	17 (3.5)	7 (1.4)	흔하게	180 (5.4)	79 (2.4)
결장염	흔하게	16 (3.5)	12 (2.6)	흔하지않게	4 (0.8)	1 (0.2)	흔하게	125 (3.8)	61 (1.8)
췌장염	흔하게	6 (1.3)	3 (0.6)	흔하지않게	1 (0.2)	0	흔하지않게	29 (0.9)	14 (0.4)
장천공	알려지지않음	0	0	알려지지않음	0	0	드물게	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
대장천공	알려지지않음	0	0	알려지지않음	0	0	흔하지않게	4 (0.1)	3 (< 0.1)
전신장애 및 투여부위병태									
발열	매우흔하게	64 (13.9)	1 (0.2)	흔하게	44 (8.9)	8 (1.6)	매우흔하게	494 (14.9)	19 (0.6)
말초부종	매우흔하게	48 (10.4)	2 (0.4)	흔하게	40 (8.1)	1 (0.2)	흔하게	309 (9.3)	8 (0.2)
간담도 장애									
AST 또는 ALT 증가	매우흔하게	83 (18.0)	41 (8.9)	매우흔하게	100 (20.3)	40 (8.1)	매우흔하게	344 (10.4)	101 (3.0)
간염	흔하게	23 (5.0)	8 (1.7)	흔하게	10 (2.0)	3 (0.6)	흔하게	67 (2.0)	45 (1.4)
감염 및 기생충감염									
상기도감염	흔하게	39 (8.4)	0	흔하게	28 (5.7)	0	흔하게	314 (9.5)	8 (0.2)
폐렴	흔하게	20 (4.3)	6 (1.3)	흔하게	19 (3.9)	6 (1.2)	흔하게	306 (9.2)	151 (4.5)
구강칸디다증	흔하지않게	3 (0.6)	0	흔하지않게	1 (0.2)	0	흔하게	69 (2.1)	1 (< 0.1)
치아 및 구강 연조직 감염	흔하게	6 (1.3)	0	흔하지않게	4 (0.8)	0	흔하지않게	29 (0.9)	2 (< 0.1)
인플루엔자	흔하게	10 (2.2)	0	흔하게	7 (1.4)	1 (0.2)	흔하게	41 (1.2)	7 (0.2)
손상, 중독 및 시술합병증									
주입 관련 반응	흔하게	6 (1.3)	0	흔하지않게	4 (0.8)	0	흔하게	58 (1.7)	3 (< 0.1)
근골격 및 결합조직장애									
근육통	흔하게	16 (3.5)	1 (0.2)	흔하게	10 (2.0)	0	흔하게	126 (3.8)	4 (0.1)
근육염	흔하지않게	3 (0.6)	1 (0.2)	흔하지않게	1 (0.2)	1 (0.2)	흔하지않게	5 (0.2)	4 (0.1)
다발근육염	흔하지않게	1 (0.2)	1 (0.2)	알려지지않음	0	0	드물게	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
각종 신경계 장애									
중증 근육무력증	흔하지않게	2 (0.4)	0	흔하지않게	2 (0.4)	1 (0.2)	드물게	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
뇌염	알려지지않음	0	0	알려지지않음	0	0	드물게	2 (< 0.1)	0
신장 및 요로장애									
혈액크레아티닌증가	흔하게	21 (4.5)	2 (0.4)	흔하게	10 (2.0)	0	흔하게	119 (3.6)	5 (0.2)
배뇨곤란	흔하게	7 (1.5)	0	흔하지않	4 (0.8)	0	흔하게	45 (1.4)	0

				게					
신장염	흔하지않게	3 (0.6)	2 (0.4)	알려지지 않음	0	0	흔하지않게	14 (0.4)	2 (< 0.1)
호흡기, 흉곽 및 종격장애									
기침 또는 습성기침	매우흔하게	50 (10.8)	1 (0.2)	흔하게	48 (9.8)	0	매우흔하게	536 (16.1)	5 (0.2)
폐염증	흔하게	11 (2.4)	1 (0.2)	흔하게	6 (1.2)	0	흔하게	135 (4.1)	37 (1.1)
발성장애	흔하지않게	4 (0.9)	0	흔하게	5 (1.0)	0	흔하게	64 (1.9)	1 (< 0.1)
간질성 폐질환	흔하지않게	1 (0.2)	0	흔하지않게	1 (0.2)	1 (0.2)	흔하지않게	30 (0.9)	9 (0.3)
피부 및 피하조직 장애									
발진	매우흔하게	150 (32.5)	14 (3.0)	매우흔하게	75 (15.2)	1 (0.2)	매우흔하게	705 (21.1)	30 (0.9)
소양증	매우흔하게	118 (25.5)	0	매우흔하게	76 (15.4)	0	매우흔하게	623 (18.8)	11 (0.3)
야간 발한	흔하게	6 (1.3)	0	흔하지않게	3 (0.6)	0	흔하게	42 (1.3)	0
피부염	흔하게	6 (1.3)	0	흔하지않게	4 (0.8)	0	흔하지않게	26 (0.8)	1 (< 0.1)
유사천포창	흔하지않게	1 (0.2)	0	흔하지않게	1 (0.2)	0	흔하지않게	10 (0.3)	2 (< 0.1)

· 사망

MedDRA 대표용어 (Table 2.7.4.3.1)	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
사망 결과가 있었던 AE 환자수	34 (7.4)	30 (6.1)	231 (5.7)	229 (6.9)	44 (6.8)
사망	5 (1.1)	8 (1.6)	21 (0.5)	17 (0.5)	0
심정지	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.2)
두개내 출혈	2 (0.4)	0	0	0	0
간부전	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.1)	2 (< 0.1)	0
면역-매개 간염	2 (0.4)	0	0	0	0
폐렴	2 (0.4)	0	15 (0.4)	22 (0.7)	3 (0.5)
폐염증	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)	0
신부전	1 (0.2)	0	3 (<0.1)	4 (0.1)	0
급성 호흡곤란 증후군	1 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)	0
뇌출혈	1 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)	0
위궤양 출혈	1 (0.2)	0	0	0	0
위장관 출혈	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.1)	1 (< 0.1)	0
간염	1 (0.2)	0	0	2 (< 0.1)	0
내출혈	1 (0.2)	0	0	0	0
중증 근육 무력증	1 (0.2)	0	0	0	0
심근경색	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.2)	1 (< 0.1)	3 (0.5)
심근염	1 (0.2)	0	0	0	0
신경계 장애	1 (0.2)	0	0	0	0
식도정맥류 출혈	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.2)
폐색전증	1 (0.2)	0	6 (0.1)	13 (0.4)	1 (0.2)
패혈증	1 (0.2)	0	13 (0.3)	14 (0.4)	1 (0.2)
패혈성 쇼크	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.1)	9 (0.3)	0
혈소판 감소증	1 (0.2)	0	0	0	0
상부 위장관 출혈	1 (0.2)	0	0	0	0
무력증	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	1 (0.2)
출혈성 정맥류	0	2 (0.4)	2 (< 0.1)	0	0
심폐-정지	0	1 (0.2)	6 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.2)
뇌혈관 사고	0	1 (0.2)	4 (< 0.1)	5 (0.2)	0

자살 완료	0	1 (0.2)	3 (< 0.1)	0	0
간경화	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
간기능 이상	0	1 (0.2)	2 (< 0.1)	0	0
간신 증후군	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
말초 허혈	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
안절부절	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0

· SAE(≥2%)

MedDRA 대표용어 (Table 2.7.4.4.1)	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
SAE가 있는 환자	189 (40.9)	161 (32.7)	1446 (35.7)	1493 (45.0)	338 (52.6)
감염 및 기생충 감염	51 (11.0)	28 (5.7)	387 (9.6)	410 (12.4)	61 (9.5)
폐렴	10 (2.2)	4 (0.8)	152 (3.8)	186 (5.6)	24 (3.7)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	15 (3.2)	16 (3.3)	330 (8.2)	324 (9.8)	69 (10.7)
호흡곤란	1 (0.2)	3 (0.6)	82 (2.0)	60 (1.8)	34 (5.3)
각종 위장관 장애	64 (13.9)	39 (7.9)	244 (6.0)	374 (11.3)	163 (25.3)
결장염	10 (2.2)	1 (0.2)	11 (0.3)	55 (1.7)	36 (5.6)
설사	11 (2.4)	5 (1.0)	22 (0.5)	91 (2.7)	94 (14.6)
간담도 장애	16 (3.5)	31 (6.3)	80 (2.0)	79 (2.4)	10 (1.6)
간기능 이상	1 (0.2)	14 (2.8)	21 (0.5)	8 (0.2)	3 (0.5)
전신장애 및 투여부위 병태	16 (3.5)	22 (4.5)	183 (4.5)	188 (5.7)	37 (5.8)
발열	7 (1.5)	8 (1.6)	52 (1.3)	67 (2.0)	13 (2.0)

· 투여 중단 유도 AE(≥1%)

MedDRA 대표용어 (Table 2.7.4.5.1.1)	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	63 (13.6)	47 (9.6)	397 (9.8)	550 (16.6)	155 (24.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	4 (0.9)	2 (0.4)	84 (2.1)	113 (3.4)	9 (1.4)
폐염증	2 (0.4)	1 (0.2)	36 (0.9)	49 (1.5)	2 (0.3)
각종 위장관 장애	14 (3.0)	9 (1.8)	41 (1.0)	125 (3.8)	98 (15.2)
결장염	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.1)	32 (1.0)	26 (4.0)
설사	3 (0.6)	2 (0.4)	8 (0.2)	37 (1.1)	63 (9.8)
임상 검사	8 (1.7)	6 (1.2)	25 (0.6)	42 (1.3)	11 (1.7)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	5 (1.1)	3 (0.6)	6 (0.1)	8 (0.2)	1 (0.2)

· 투여 지연/중지 유도 AE(≥1%)

MedDRA 대표용어 (Table 2.7.4.5.4)	환자수(%)				
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
임의의 치료투여 지연 또는 일시중지로 이어진 모든 AE	149 (32.3)	112 (22.8)	1120 (27.7)	945 (28.5)	144 (22.4)
감염 및 기생충 감염	22 (4.8)	12 (2.4)	255 (6.3)	183 (5.5)	18 (2.8)
폐렴	6 (1.3)	1 (0.2)	88 (2.2)	63 (1.9)	7 (1.1)
혈액 및 림프계 장애	12 (2.6)	11 (2.2)	64 (1.6)	53 (1.6)	9 (1.4)
빈혈	6 (1.3)	4 (0.8)	39 (1.0)	28 (0.8)	7 (1.1)
각종 내분비 장애	9 (1.9)	6 (1.2)	75 (1.9)	88 (2.7)	7 (1.1)
갑상선 항진증	5 (1.1)	0	28 (0.7)	34 (1.0)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	7 (1.5)	5 (1.0)	171 (4.2)	116 (3.5)	12 (1.9)
폐염증	3 (0.6)	1 (0.2)	48 (1.2)	39 (1.2)	3 (0.5)
각종 위장관 장애	23 (5.0)	12 (2.4)	140 (3.5)	186 (5.6)	54 (8.4)
결장염	5 (1.1)	0	4 (< 0.1)	25 (0.8)	1 (0.2)

설사	16 (3.5)	4 (0.8)	48 (1.2)	82 (2.5)	43 (6.7)
간담도 장애	18 (3.9)	15 (3.0)	44 (1.1)	38 (1.1)	1 (0.2)
간기능 이상	3 (0.6)	5 (1.0)	8 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.2)
간염	6 (1.3)	1 (0.2)	6 (0.1)	9 (0.3)	0
피부 및 피하조직 장애	21 (4.5)	12 (2.4)	64 (1.6)	91 (2.7)	19 (3.0)
발진	10 (2.2)	3 (0.6)	14 (0.3)	34 (1.0)	7 (1.1)
전신장애 및 투여부위 병태	13 (2.8)	3 (0.6)	147 (3.6)	112 (3.4)	19 (3.0)
발열	9 (1.9)	1 (0.2)	43 (1.1)	25 (0.8)	5 (0.8)
임상 검사	47 (10.2)	45 (9.1)	214 (5.3)	203 (6.1)	19 (3.0)
알라닌 아미노전이효소 증가	13 (2.8)	15 (3.0)	47 (1.2)	52 (1.6)	2 (0.3)
아밀라아제 증가	14 (3.0)	1 (0.2)	22 (0.5)	34 (1.0)	2 (0.3)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	12 (2.6)	23 (4.7)	64 (1.6)	53 (1.6)	4 (0.6)
리파아제 증가	11 (2.4)	7 (1.4)	27 (0.7)	58 (1.7)	6 (0.9)
손상, 중독 및 시술 합병증	5 (1.1)	0	73 (1.8)	40 (1.2)	4 (0.6)
방사선 폐염증	0	0	41 (1.0)	1 (< 0.1)	0

· 관심대상 이상사례(AESI)

: 설사/대장염, 폐렴/ILD, ALT/AST 증가/간염/간독성, 신경병증/신경근 독성(예: 길랭-바레 및 중증 근육 무력증), 내분비병증(즉, 뇌하수체염, 뇌하수체 저하증, 당뇨병, 갑상선 항진증, 갑상선 저하증, 제1형 당뇨병), 발진/피부염, 신장염/혈액 크레아티닌 증가, 췌장염(또는 췌장염을 나타내는 실험식적 검사 결과 - 혈청 리파아제 증가, 혈청 아밀라아제 증가), 다른 잠재적인 면역 매개 반응(심근염, 심장막염, 포도막염 포함 눈 관련, 피부, 혈액, 류마티즘), 주입 관련 반응, 과민성/아나필락시스 반응

AE 카테고리	환자수(%)			
	HCC 종양통합군		Pan 종양통합군	
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)
모든 AE	165 (35.7)	84 (17.1)	703 (17.4)	1002 (30.2)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	61 (13.2)	31 (6.3)	177 (4.4)	368 (11.1)
모든 SAE (사망의 결과로 나타난 AE 포함)	49 (10.6)	27 (5.5)	155 (3.8)	356 (10.7)
사망의 결과로 나타난 모든 AE	6 (1.3)	2 (0.4)	14 (0.3)	12 (0.4)
전신 코르티코스테로이드 투여 받음	119 (25.8)	52 (10.6)	417 (10.3)	735 (22.1)
고용량 코르티코스테로이드 투여 받음	93 (20.1)	45 (9.1)	274 (6.8)	569 (17.1)
내분비 요법 받음	70 (15.2)	38 (7.7)	358 (8.9)	398 (12.0)
다른 면역억제제 받음	16 (3.5)	4 (0.8)	15 (0.4)	56 (1.7)
임의의 치료 중단으로 이어진 모든 AE	26 (5.6)	16 (3.3)	111 (2.7)	232 (7.0)

· SMQ 분석(통합군)

: (간 SMQ) HCC T300+D 통합군은 D 단독에 비해 간 독성을 증가시키지 않았음. 전반적으로 HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군에서 간 SMQ AE/SAE(사망 포함)에 대하여 중단의 빈도, 중증도, 관련성 및 발생률은 유사하였음.

: (출혈 SMQ) HCC T300+D 통합군은 D 단독에 비해 출혈 사건을 증가시키지 않았음. 전반적으로 HCC T300+D 통합군 및 HCC D통합군에서 출혈 SMQ AE/SAE(사망 포함)에 대하여 중단의 빈도, 중증도, 관련성 및 발생률은 유사하였음.

· 실험실수치 이상

: (혈액학적 수치 이상) HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군에서, 베이스라인으로부터의 변화는 대체로 작았고 임상적으로 의미있지 않았고, 명확한 경향은 관찰되지 않았음

: (임상화학적 변수의 변화) HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군에서, 베이스라인으로부터의 변화는 대체로 작았고 임상화학 매개변수 중 어느 것에 대하여 임상적으로 의미있다고 여겨지지 않았으며, 베이스라인부터의 변화에 있어 명확한 경향은 관찰되지 않았음

· 면역원성

: HCC T300+D 통합군 237명에서 확인함. 치료 후 발생한 ADA 양성 발생률은 HCC T300+D 통합군(24명, 10.1%)이었음. 베이스라인에서만 ADA 양성인 시험대상자 수는 8명(3.4%)이었으며, 치료 시작 후에도 양성이 유지된 환자는 28명(11.8%)이었으나 치료에 의해 boosting 된 ADA 환자는 없었음. 중화항체 양성인 환자는 8명(3.4%)이었음. 전반적으로 치료 후 발생한 ADA 양성 환자에서 보고된 AE의 유형 및 빈도는 ADA 음성인 환자에서 보고된 것과 유사함. 주입 반응 또는 면역 매개 반응을 분명히 시사하거나 나타내는 사건 또는 새로운 유형의 사건은 없었음. ADA-양성 환자의 경우, 3등급 이상의 AE는 치료받은 환자에서 관찰된 것과 일관되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- [Study 22 (D4190C00022)] 진행성 uHCC 환자에서 더발루맙 및 트레멜리무맙의 단독요법, 또는 트레멜리무맙 또는 베바시주맙과 더발루맙의 병용요법에 대한 안전성, 내약성, 및 임상 활성 시험 (데이터 컷오프 2020.11.6.)

- 시험설계

·시험은 총 4 파트로 나눠서 다양한 투여용량으로 분석함. 이 중 Part 2와 3이 신청 용법용량이 포함되어 있어 해당 코호트만 검토함

: (Part 1)(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4 회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

: (Part 2A & China Cohort)

(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7회 투여 이후 Q12W

(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

: (Part 2B)(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

: (Part 3)

(D) D 단독요법 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

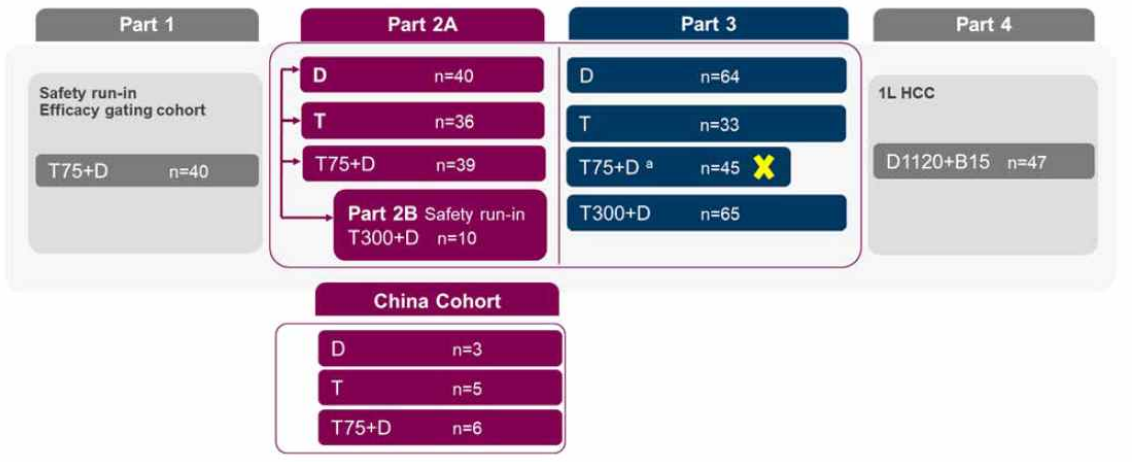
(T) T 단독요법 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 회 투여 이후 Q12W

(T75+D) T 75 mg (1 mg/kg) × 4회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

(T300+D) T 300 mg (4 mg/kg) × 1회 투여 + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

: (Part 4) (D1120+B) D 1120 mg (15 mg/kg) + Bevacizumab 15 mg/kg Q3

Figure S1 Study Design and Flow Diagram



D: durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
T300+D: tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
T: tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W
T75+D: tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
D1120+B15: durvalumab 1120 mg (15 mg/kg) + bevacizumab 15 mg/kg Q3W

·시험목적

(1차) 안전성 및 내약성 확인

(2차)

: (유효성) OS, ORR, DCR, TTR, TTP, DoR, PFS (INV 평가, BICR에 근거)

: (바이오마커) PD-L1 발현

(탐색적)

: 면역 관련 유전자, 단백질 등 추가 후보 바이오마커 확인

: ORR, DCR, DoR, TTP, PFS for HCC (mRECIST by BICR)

: PK, 면역원성(ADA), HBsAg 수준 변화 및 HCV viral load 등 유효성 평가

- 시험 결과

(유효성)

· OS

Table 29 Overall Survival in Parts 2 and 3 (FAS)

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Median OS (months) [a]	12.91	17.05	17.05	11.30
95% CI for median OS [a]	8.74-16.79	10.55-22.83	11.33-20.24	8.38-14.95
Deaths, n (%)	78 (75.0)	49 (65.3)	55 (79.7)	64 (76.2)
Censored patients, n (%)	26 (25.0)	26 (34.7)	14 (20.3)	20 (23.8)
Still in survival follow-up [b]	20 (19.2)	23 (30.7)	12 (17.4)	15 (17.9)
Terminated prior to death [c]	6 (5.8)	3 (4.0)	2 (2.9)	5 (6.0)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)	0	2 (2.4)
Withdrawn consent	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.9)	2 (2.4)
Other	3 (2.9) [d]	0	0	1 (1.2) [e]
OS rate at 12 months, % [a]	50.4	57.6	59.8	49.4
95% CI for OS rate at 12 months [a]	40.3-59.7	45.5-68.0	47.1-70.4	38.1-59.7
OS rate at 18 months, % [a]	34.0	47.8	43.3	35.5
95% CI for OS rate at 18 months [a]	24.9-43.3	35.9-58.7	31.3-54.7	25.2-45.9
OS rate at 24 months, % [a]	26.2	38.3	30.9	30.3
95% CI for OS rate at 24 months [a]	17.9-35.3	26.9-49.6	20.3-42.2	20.7-40.6
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [f]	23.18 (1.84-44.29)	24.61 (0.95-35.58)	31.03 (1.81-44.02)	29.82 (0.03-43.14)

(안전성) 핵심임상시험과 통합 안전성 분석함(HCC 종양통합군)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
1. [Study 1108 (CD-ON-MEDI4736-1108)] 백금-기반 cCRT (동시 화학방사선 요법) 이후 진행하지 않은 국소 진행성, 절제 불가능 III 기 비소세포폐암 (NSCLC)이 있는 남성 및 여성 환자에서 순차적 치료로 위약 대비 더발루맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 진행 중인 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관, 제3상 시험						
1/2상	표준치료에 불응하거나 표준 치료가 존재하지 않은 진행성 흑색종, RCC, NSCLC, CRC가 있는 환자	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10mg/kg Q2W IV 또는 15mg/kg Q3W IV 용량확대코호트 10mg/kg Q2W	12개월	안선성, 유효성, 내약성, 면역원성, PK	일차: MTD 이차: PK, 약동학, 면역원성 안전성: AE, 실험실 평가, 신체검사, 활력 징후, ECG	[PK] - 1,009명 환자 데이터 중(Data-cutoff: 2017.10.16.), 용량 확장군(10 mg/kg Q2W) 시험대상자에서 PK 자료 확보 • Cmax(주입종료): 226 µg/mL(n=882, CV=37.0%) • Ctrough(2번째 투여의 주입 전): 57.6 µg/mL(n=745, CV=48.3%) [PD] - sPD-L1 및 혈중 T 세포, B 세포, NK 세포 또는 증식 T세포 아집단에 대한 자료는 약력학 평가를 위해 시험 1108에서 수집되었음.

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
	(Total: NA/1022 시험군 304)					- Data-cutoff 기준, 현재 보고할 더발루맙 등록 관련 이전 제출에 대한 업데이트는 없음. [면역원성] - Data-cutoff 기준, 849명에서 면역원성 자료 이용 가능 • 더발루맙 10 mg/kg Q2W 810명, 39명은 다른 용량으로 더발루맙 투여 • ADA 유병률 5.3%(45명), ADA 발생률 3.1%(26명) - (10 mg/kg Q2W 용량군 - 810명) • ADA 유병률: 4.9%(40명) • ADA 발생률(치료후 발생함): 2.7%(22명) • 1명(0.1%)만 시험기간 중, ADA 역가 4배 이상 증폭 • 16명(2.0%) ADA 양성 • 1명(0.1%)이 베이스라인 후 더발루맙에 대한 nAb와 관련하여 양성 반응 보임 • 1명(0.1%)은 항-삼중 돌연변이(항-TM) 항체와 관련하여 양성 -임핀지주 허가 검토서 참고 (유효성) 시험 1108 의 NSCLC 코호트에서, PD-L1 TC ≥25%인 환자의 ORR (BICR,RECIST 1.1)은 1 차(1L) 환자에서는 26.8% (DoR 중간값: 19.35 개월), 2 차(2L) 환자에서는 23.1% (DoR 중간값은 도달하지 않음), 3 차 이상(3L+) 환자에서는 18.9%(DoR 중간값은 도달하지 않음)였다.
2. [ATLANTIC (D4191C00003)] 백금 기반 화학요법을 포함한 최소 2번의 전신요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC(3B-4단계) 환자에서 더발루맙의 임상 2상, 비-비교, 공개, 다기관, 국제 시험						
2상	국소 진행성 또는 전이성(병기 3 B ~ 4) NSCLC 가 있으며 2 가지 이상 이전 전신 치료 요법을 받은 환자 (Total: NA/444 Cohort 1 NA/111 Cohort 2 NA/265 Cohort 3 NA/68)	Dose escalation: Durvalumab IV 0.1 mg/kg Q2W IV 0.3 mg/kg Q2W IV 1 mg/kg Q2W IV 3 mg/kg Q2W IV 10 mg/kg Q2W IV 15 mg/kg Q3W Dose exploration: Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W Dose expansion: Durvalumab IV 10 mg/kg Q2W	최대 12개월, PD까지	안선성, 유효성, 내약성, 면역원성, PK	(1차) -(코호트1,2,3) ORR (2차) -(코호트1,3) ICR 평가(DoR, DCR, TTR, PFS, OS) -(코호트2) ICR 평가(ORR, DoR, DCR, TTR, PFS, OS) -(코호트2,3) ICR 평가(ORR, DoR, DCR, TTR, PFS, OS) -(코호트 전체) 안전성, 내약성, PK, 면역원성	- 현행 Data-cutoff와 관련하여 보고할 더발루맙 등록 관련 이전 제출으로부터 업데이트는 없음 -임핀지주 허가 검토서 참고 (유효성) ATLANTIC 시험에서, 모든 환자는 1 가지 백금-기반 화학요법을 포함하여 이전에 2 가지 이상 전신 치료를 받았다. PD-L1 TC ≥25%이며 EGFR/ALK 야생형/미상 코호트 2 에서의 ORR 은 16.4%였다 (DoR 중간값: 12.3 개월). ORR 은 PD-L1 발현이 더 강화된 (즉, ≥90%) 환자에서 수치상 더 높았다: 코호트 3 에서 30.9% (DoR 중간값은 도달하지 않음). 반응은 EGFR/ALK+ 코호트 1 에서 관찰되었지만, ORR 은 다른 코호트보다 대체로 더 낮았다 (PD-L1 TC ≥ 25%이 환자에서 12.2%). (안전성) 중대한 이상반응 (SAE)은 환자의 26.1 %에서 보고되었다; 치료-관련 SAE는 환자의 6.1 %에서 보고되었다. 1 %를 초과하는 환자가 경험한 SAE 가운데, 폐장염 및 빈혈만이 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 평가되었다 (각각 5명의 환자 및 1 명의 환자). 1 건의 폐장염 사건을 제외하고, 폐장염 및 빈혈의 모든 치료-관련 SAE는 해소되었다. 1 명의 환자가 더발루맙 중단 및 후속 항암 치료를 시작한 이후 치료-관련 치명적 TEAE인 폐장염

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						[pneumonitis]을 경험
3. [HAWK (D4193C00001)] 재발성 또는 전이성 SCCHN 환자에서 MEDI4736 단독요법의 임상 2상, 다기관, 단일군, 글로벌 시험						
2상	R/M SCCHN 성인 환자	Durvalumab IV 10mg/kg Q2W (26 doses 까지)	최대 12개월, PD까지	안선성, 유효성, 내약성, HRQoL	1차 : ORR 2차 : ORR, BoR, DoR, TTR, DCR, PFS, OS, 안전성, 내약성, PK, 면역원성 등	[PK] - 더발루맙 10 mg/kg IV Q2W 투여받은 환자 111명 이용가능(Data-cutoff: 2017.3.31.) • 더발루맙 10 mg/kg Q2W PK 결과 자료 : Cmax(w0) - 198(n=106, 28.3%) µg/mL : Cmax(w24) - 329(n=34, 46.9%) µg/mL : Ctrough(w12) - 143.2(n=51, 40.70%) µg/mL : Ctrough(w24) - 152.0(n=33, 52.54%) µg/mL : Ctrough(w36) - 175.1(n=25, 46.95%) µg/mL : Ctrough(w48) - 162.5(n=22, 69.29%) µg/mL • 추적관찰 농도(임상시험용 치료를 마지막으로 투여한지 3개월 후에 채취)의 기하 평균(n, %CV)은 11.2 µg/mL(n=22, 230.45%) [면역원성] - 더발루맙 10 mg/kg IV Q2W 투여받은 환자 59명 이용가능(Data-cutoff: 2017.3.31.) • ADA 유병률 : 8.5%(5명/59명) • ADA 발생률 : 0%(0명/59명) • 더발루맙 중화항체 양성 반응 없음
3. [PACIFIC (D4191C00001)] 확정된, 백금 기반, 화학 방사선 치료 후 진행하지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 NSCLC (3단계) 환자에서 순차적 치료로 투여받은 더발루맙(MEDI4736)의 임상 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다중 기관, 국제 시험						
3상						- 현행 Data-cutoff와 관련하여 보고할 더발루맙 등록 관련 이전 제출으로부터 업데이트는 없음 -임핀지주 허가 검토서 참고 (유효성) -공동 일차평가변수였던 PFS 결과, 더발루맙군은 13.6개월[95%CI 11.0-14.0개월] 위약군은 7.4개월 [95%CI 5.6-9.0개월]이었으며, HR=0.61 [95%CI 0.50, 0.76], p=0.001로 우월함을 입증하였음 -2차 중간분설 결과 전체생존률(OS) 평가결과, 더발루맙군은 중앙값에 도달하지 못하였고 [95%CI 34.7, NR] 위약군은 28.7개월 [95%CI 22.9, NR]이었으며, HR=0.68 [95%CI 0.53, 0.87] p=0.00251로 우월함을 입증하였음 (안전성) • 대조약이 위약임을 고려하였을 때 시험약에서의 이상반응 발생비율이 많이 높지 않았음. 대조군에 비해 높은 비율로 발생하였던 이상반응 중 기침, 발열, 폐렴, 소양증, 갑상선 기능저하증, 갑상선 기증 항진증의 발생 비율을 유사제제(PD-L1억제제, 키트루다, 비소세포폐암, 적응증은 다름)과 비교하였을 때, 발생비율이 유사하였으며, PD-L1억제제에서 보이는 이상반응 프로파일과 거의 유사함 • 인과관계가 있는 중대한 이상반응이 대조군 위약에 비해 두배 이상 높았으나, 대조군은 위약임을 감안하여야하며, 보였던 폐렴, 심근염, 신장염 등 발현비율과 중대한 이상반응 프로파일이 유사제제과 유사하였음

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

• HIMALAYA 및 Study 22 (파트2 및3)의 유효성 비교

<인구학적 정보 비교>

시험분석세트(DCO)	HIMALAYA			시험22 (파트2 및3)	
	FAS (최종분석)			FAS (최종분석)	
	D	T300+D	S	D	T300+D
	(N = 389)	(N = 393)	(N = 389)	(N = 104)	(N = 75)
나이(년)					
평균	62.6	63	63.5	64	64.4
SD	11.47	11.65	11.12	10.81	11.24
중앙값	64	65	64	64.5	66
최소	20	22	18	32	26
최대	86	86	88	89	86
나이그룹(년), n (%)					
<65	203(52.2)	195(49.6)	195 (50.1)	52 (50.0)	34 (45.3)
≥ 65 - < 75	130 (33.4)	145 (36.9)	137 (35.2)	33 (31.7)	31 (41.3)
≥ 75	56 (14.4)	53 (13.5)	57 (14.7)	19 (18.3)	10 (13.3)
성별, n (%)					
남성	323 (83.0)	327 (83.2)	337 (86.6)	92 (88.5)	65 (86.7)
여성	66 (17.0)	66 (16.8)	52 (13.4)	12 (11.5)	10 (13.3)
지역그룹, n (%)					
아시아(일본제외)	167 (42.9)	156 (39.7)	156 (40.1)	47 (45.2)	31 (41.3)
나머지(일본포함)	222 (57.1)	237 (60.3)	233 (59.9)	57 (54.8)	44 (58.7)
인종, n (%)					
백인	160 (41.1)	182 (46.3)	179 (46.0)	35 (33.7)	27 (36.0)
흑인	2 (0.5)	7 (1.8)	10 (2.6)	10 (9.6)	4 (5.3)
아시아인	212 (54.5)	195 (49.6)	189 (48.6)	55 (52.9)	44 (58.7)
하와이원주민 또는 기타 태평양섬주민	0	1 (0.3)	0	2 (1.9)	0
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	0	1 (1.0)	0
기타	15 (3.9)	7 (1.8)	5 (1.3)	1 (1.0)	0
인종그룹, n (%)					
히스파닉 또는 라틴	13 (3.3)	21 (5.3)	21 (5.4)	5 (4.8)	4 (5.3)
그외	376 (96.7)	372 (94.7)	362 (93.1)	99 (95.2)	71 (94.7)
체중그룹(kg), n (%)					
< 70	218 (56.0)	190 (48.3)	202 (51.9)	47 (45.2)	49 (65.3)
≥ 70 - < 90	130 (33.4)	158 (40.2)	137 (35.2)	41 (39.4)	20 (26.7)
≥ 90	41 (10.5)	45 (11.5)	50 (12.9)	15 (14.4)	5 (6.7)
BMI 그룹(kg/m2), n (%)					
저체중(< 18.5)	15 (3.9)	19 (4.8)	17 (4.4)	7 (6.7)	4 (5.3)
정상(≥ 18.5 - < 25.0)	210 (54.0)	188 (47.8)	195 (50.1)	47 (45.2)	47 (62.7)
과체중(≥ 25.0 - < 30.0)	114 (29.3)	128 (32.6)	125 (32.1)	32 (30.8)	17 (22.7)
비만(≥ 30.0)	47 (12.1)	56 (14.2)	48 (12.3)	17 (16.3)	6 (8.0)
음주, n (%)					
경험없음	150 (38.6)	162 (41.2)	147 (37.8)	NA	NA
현재	62 (15.9)	54 (13.7)	60 (15.4)	NA	NA
이전	176 (45.2)	176 (44.8)	182 (46.8)	NA	NA
누락	1 (0.3)	1 (0.3)	0	NA	NA

시험분석세트(DCO)	HIMALAYA			시험22 (파트2 및3)	
	FAS (최종분석)			FAS (최종분석)	
	D	T300+D	S	D	T300+D
	(N = 389)	(N = 393)	(N = 389)	(N = 104)	(N = 75)
ECOG 수행상태, n (%)					
0	244 (62.7)	246 (62.6)	239 (61.4)	52 (50.0)	46 (61.3)
1	145 (37.3)	147 (37.4)	148 (38.0)	52 (50.0)	29 (38.7)
BCLC 단계, n (%) a					

초기(A)	NA	NA	NA	1 (1.0)	1 (1.3)
중기(B)	80 (20.6)	77 (19.6)	66 (17.0)	9 (8.7)	13 (17.3)
진행(C)	309 (79.4)	316 (80.4)	323 (83.0)	80 (76.9)	58 (77.3)
간질환의 병인, n (%)					
HBV-양성	119 (30.6)	122 (31.0)	119 (30.6)	40 (38.5)	27 (36.0)
HCV-양성	107 (27.5)	110 (28.0)	104 (26.7)	29 (27.9)	21 (28.0)
기타	163 (41.9)	161 (41.0)	166 (42.7)	35 (33.7)	27 (36.0)
MVI 및/또는 EHS, n (%)					
MVI = 예 및/또는 EHS = 예b	255 (65.6)	263 (66.9)	251 (64.5)	72 (69.2)	58 (77.3)
MVI = 아니오 및 EHS=아니오	133 (34.2)	128 (32.6)	137 (35.2)	12 (11.5)	13 (17.3)
Child-Pugh 점수, n (%)					
A/5	284 (73.0)	295 (75.1)	277 (71.2)	79 (76.0)	51 (68.0)
A/6	96 (24.7)	92 (23.4)	102 (26.2)	23 (22.1)	23 (30.7)
B/7	1 (0.3)	2 (0.5)	10 (2.6)	2 (1.9)	1 (1.3)
Alpha-fetoprotein, n (%)					
< 400 ng/ml	247 (63.5)	243 (61.8)	256 (65.8)	62 (59.6)	39 (52.0)
≥ 400 ng/ml	137 (35.2)	145 (36.9)	124 (31.9)	39 (37.5)	35 (46.7)
Missing	5 (1.3)	5 (1.3)	9 (2.3)	3 (2.9)	1 (1.3)
ALBI 점수					
1	198 (50.9)	217 (55.2)	203 (52.2)	NA	NA
2	189 (48.6)	174 (44.3)	185 (47.6)	NA	NA
3	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	NA
Missing	0	1 (0.3)	0	NA	NA
PD-L1 발현 레벨, n (%)					
양성(TIP ≥ 1%)	154 (39.6)	148 (37.7)	148 (38.0)	55 (52.9)	27 (36.0)
음성(TIP < 1%)	190 (48.8)	189 (48.1)	181 (46.5)	35 (33.7)	38 (50.7)
누락	42 (10.8)	52 (13.2)	45 (11.6)	14 (13.5)	10 (13.3)
이전에 소라페닙/VEGFR TKI 치료유무, n (%)					
예	NA	NA	NA	66 (63.5)	55 (73.3)
아니오	NA	NA	NA	38 (36.5)	20 (26.7)

<유효성 결과 비교>

시험분석군	HIMALAYA FAS (최종분석)			시험22 (파트2 및3) FAS (최종분석)		
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)
OS 중앙값(개월)	16.56	16.43	13.77	12.91	17.05	17.05
OS 중앙값의 95% CI	14.06, 19.12	14.16, 19.58	12.25, 16.13	8.74, 16.79	10.55, 22.83	11.33, 20.24
12개월후 OS 비율, %	59.3	60.2	56.2	50.4	57.6	59.8
18개월후 OS 비율, %	47.4	48.7	41.5	34	47.8	43.3
24개월후 OS 비율, %	39.6	40.5	32.6	26.2	38.3	30.9
36개월후 OS 비율, %	24.7	30.7	20.2	-	-	-
종양반응평가	RECIST 1.1에 따른 시험자 평가			RECIST 1.1에 따른 BICR		
PFS 중앙값	3.65	3.78	4.07	2.07	2.17	2.69
PFS 중앙값의 95% CI	3.19, 3.75	3.68, 5.32	3.75, 5.49	1.84, 2.86	1.91, 5.42	1.87, 5.29
DCO에서 무진행생존 n (%)	32 (8.2)	49 (12.5)	19 (4.9)	8 (7.7)	11 (14.7)	4 (5.8)
ORR (%)	17	20.1	20 (5.1)	11.5	24	7.2
완전반응	6 (1.5)	12 (3.1)	0	0	1 (1.3)	0
부분반응	60 (15.4)	67 (17.0)	20 (5.1)	12 (11.5)	17 (22.7)	5 (7.2)
DCR (%)	54.8	60.1	60.7	37.5	45.3	49.3
DoR 중앙값(개월)	16.82	22.34	18.43	14.95	18.43	23.95
TTR 중앙값(개월)	2.09	2.17	3.78	3.65	2.28	1.81

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

- 해외 동시 허가 신청 중이었으나 심사 중 미국, 유럽 허가 완료 (미국 2022.10.21. 허가, 유럽 2023.2.20. 허가)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법'임
- 간세포암은 원발성 간암의 대부분을 차지하며, HCC의 발생률은 고령으로 갈수록 증가하며 여성보다 남성에서 2~3배 더 높음. HCC에 대한 주요 위험 인자는 지역 간에 다양하며 발생률도 지역마다 다름. 미국와 유럽의 경우 희귀의약품으로 지정받았으나, 국내의 경우 희귀 지정을 하지 않았음. 국내 간암 발생률은 전 암종에서 7위(2019년 기준)로 발생률이 높은 암임.
- 현재 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 전신치료의 1차요법으로는 Child-Pugh 등급, ECOG score와 간세포암종의 위치, 크기, 전이의 정도에 따라 소라페닙 혹은 렌바티닙 치료를 시행하였으나, 현재 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법이 기존 표준치료였던 소라페닙 대비 우월한 생존 결과를 보고하여 절제 불가능한 간세포암 환자에 대한 1차 치료로 사용되고 있음. 트레멜리무맙과 더발루맙의 병용요법은 기존 치료제에서 출혈 등 이상반응이 나타날 수 있으므로 내약성이 있고, 생존 결과를 개선시킬 수 있는 치료 전략에 대해 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 존재하므로, 더발루맙의 단독요법 대비 트레멜리무맙의 Priming 투여를 통해 임상적 유익성을 개선하고자 함. 이에 더발루맙의 단독요법 대비 안전성 유효성이 개선되고 작용기전이 다른 트레멜리무맙을 투여함으로서 두 약물은 상호 보완적인 작용 기전을 가지게 됨.
- 핵심 임상시험 D419CC00002 (HIMALAYA)은 진행성 간세포암 환자 치료의 일차치료로서, 더발루맙 단일요법과 비교뿐만 아니라 소라페닙과 비교 평가한 임상 3상으로 설계함으로써 기존 1차 치료제인 소라페닙과의 직접적인 비교와 더발루맙과의 병용투여에 대한 타당성을 입증하고자 함. 현재 임상에서 1차 치료로 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법을 사용하고 있으나 임상 당시 소라페닙이 사용되고 있었음
- 신청품목의 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험은 3상 임상시험으로 주요 가설은 기존 치료제인 소라페닙 대비 T300+D 병용요법에 대한 우월성을 입증하는 것임. 추가적으로 더발루맙과 소라페닙의 비열등성 및 우월성을 확인하고자 하였으며, 비열등성은 입증하였으나 우월성은 미입증함.
- 핵심임상시험 결과 신청 적응증인 T300+D가 1차 치료제인 소라페닙 대비 유효성을 OS로 입증하였음
- 트레멜리무맙의 약동학적 정보는 집단약동학 분석을 통해 확인함.
- 집단약동학 분석을 통해 트레멜리무맙의 노출-반응 분석을 실시하였음. HIMALAYA 시험에서 T300+D군에서 트레멜리무맙의 노출이 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위해 OS 및 PFS을, 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위해 3등급 이상의 AE, AESI를 로지스틱 회귀분석을 수행하여 비교분석함. 유효성(OS 및 PFS)에 대한 E-R 분석과 관련하여 KM 도표를 통해 AUCinf로 층화된 모든 사분위수가 서로 중첩되면서 유효성과 트레멜리무맙에 대한 노출 간의 명확한 관계가 없음이 확인됨. 안전성의 경우 약물 노출간의 명확한 관계는 없는 것으로 나타났음.
- 집단약동학 분석을 통해 고령자, 경증 및 중등증 간장애, 경증 및 중등증 신장애 환자의 용량조절이 필요하지 않음을 입증함.
- 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험결과 1차 유효성 평가변수는 OS로 S 대비 T300+D의 HR은 0.78(96.02% CI: 0.65, 0.92)이었으며, 통계적으로 유의하였음. KM추정값은 T300+D군에서 16.43개월, S군에서 13.77개월로 T300+D군에서 약 2.7개월 더 길었음. 참고로 2차 가설의 경우 D의 OS 중앙값은 16.56개월로 2차 유효성 평가인 D 및 S군을 비교한 OS와 관련하여 S 대비 D의 HR은 0.86(95.67% CI: 0.73, 1.03)이었으며, 사전 지정된 임상 비열등성 마진 1.08 미만에 속해 S 대비 D에 대한 비열등성은 입증되었지만, S 대비 D의 우월성이 입증되지 못했음.

- 2차 유효성 평가변수 중 ORR은 T300+D 20.1%, S 5.1%로, T300+D는 S와 비교했을 때 오즈비는 4.69로(95% CI: 2.85, 8.04; p < 0.0001) T300+D군에 대해 높았음. DoR의 경우 T300+D군(22.34개월) 환자에서 S군(18.43개월)에 비해 더 컸음. 하지만 PFS의 경우 T300+D군에서 3.78개월, S군에서 4.07개월(HR 0.90(95% CI: 0.77, 1.05; p = 0.1625)로, T300+D군의 PFS 기간이 S군에 비해 짧았으나 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 하위군 분석에서 1차 평가변수인 OS 결과는 S 대비 T300+D에 대해 전체 OS 분석과 전반적으로 유사하게 나타남

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 20개의 임상시험으로 통합 안전성 분석을 실시함. HCC 종양 통합 안전성 분석의 경우 T300+D군과 D군을 구분하여 확인하였으며, 보조 자료로서 다양한 암유형을 가진 환자들을 포함하는 Pan 종양통합군(D, T75+D, T750)과 분석하였음.
- 이상반응은 사망 결과를 비롯해 AE에 대해 HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군 간에 유사하였음. HCC T300+D 통합군에서는 HCC D 통합군에 비해 전반적으로 AE가 더 높게 발생하였음. HIMALAYA에서 전체적으로 더발루맙과 병용한 트레멜리무맙의 안전성 및 내약성은 각 약물에 대하여 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일관되었음. T300+D 및 S 치료에서 AE의 전체 발생률은 유사하였고, T300+D에 대한 안전성 프로파일은 S군과 차이가 있었음. 전반적으로 HCC 통합군에서 AE 발생률이 D 단일요법보다 T300+D 병용요법에서 더 낮게 나타나지 않았음. 참고로 보조 분석인 Pan 종양 통합군과의 비교에서는 T 포함군과 유사하였음.
- HCC 통합 안전성 분석에서 전체적으로 더발루맙과 병용 투여한 트레멜리무맙의 안전성 및 내약성은 대체로 각 제제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. D에 비해 T300+D에서 더 많은 독성이 관찰되었으나, T300+D은 간 장애 SMQ 3~4등급 AE의 발생률이 낮았으며, 이는 치료 관련 간독성을 유의하게 증가시키지 않았음. HCC T300+D 통합(7.6%) 및 HIMALAYA S군(4.8%). HCC T300+D 통합에서 모든 CTCAE 등급의 치료 관련 AE, CTCAE 3 또는 4등급의 AE, 치료 중단 또는 일시 중지를 초래한 AE의 발생률은 대체로 낮았음.
- HCC 통합군에서 단일요법 및 트레멜리무맙 300mg과 병용하여 투여한 더발루맙의 안전성 및 내약성의 전체 평가는 Pan 종양 통합군 자료를 바탕으로 확증된 안전성 프로파일과 대체로 일관되었음
- HIMALAYA 임상시험에서 T300+D의 안전성 프로파일은 S와 구별되었음. 소라페닙 환자에서 가장 빈번하기 보고된 AE는 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(46.5%), 설사(44.7%), 피로(19.0%), 고혈압(18.2%), 식욕 감소(17.9%), 복통(16.8%)이었음. 소라페닙 치료 결과 치료 관련 AE 및 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 치료 관련 AE의 수가 가장 많았고, 이들 AE는 주로 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 설사, 고혈압 때문이었음.
- AE에 의한 사망수는 모든 군에서 유사했으며 T300+D에서 사망의 대부분은 imAE에 기인하였음.
- 유사계열 약물과 유사한 이상반응이 확인되었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 최근 치료의 발전에도 불구하고 절제 불가능한 HCC 환자의 예후는 불량함. 이 자료집에는 1차 및 2차 치료 HCC에서 2건의 독립적이고 적절히 수행된 임상시험에서 취합된 자료(HIMALAYA 및 시험 22)가 포함되었으며 이러한 자료는 절제 불가능한 HCC 환자에서 더발루맙과 병용한 트레멜리무맙 단회 시동 용량의 긍정적인 유익성-위해성 균형에 대해 일관된 증거를 보여줌
- 통합된 유익성-위해성 평가에 근거해 T300+D는 S 대비 우월한 유효성(OS 기반)을 나타내며, 환자 대다수가 트레멜리무맙의 단회 부하 용량 투여 후 더발루맙의 치료를 계속하여 받을 수 있었던 점으로 신청 요법의 내약성을 뒷받침하므로, T300+D는 절제 불가능한 HCC 집단에서 관리 가능한 안전성 프로파일을 가지며 독성

관리 시 내약성이 양호하며, T300+D 치료는 출혈 위험과 관련이 없고 중단율이 낮았으므로 S 대비 개선된 안전성 프로파일을 보여주었으므로 트레멜리무맙과 병용한 더발루맙은 제안된 적응증에서 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 보임

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험

- 핵심임상시험인 HIMALAYA 내 한국인 및 아시아인 가교분석보고서로 제출함.

6.6.2. 가교자료평가

- ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

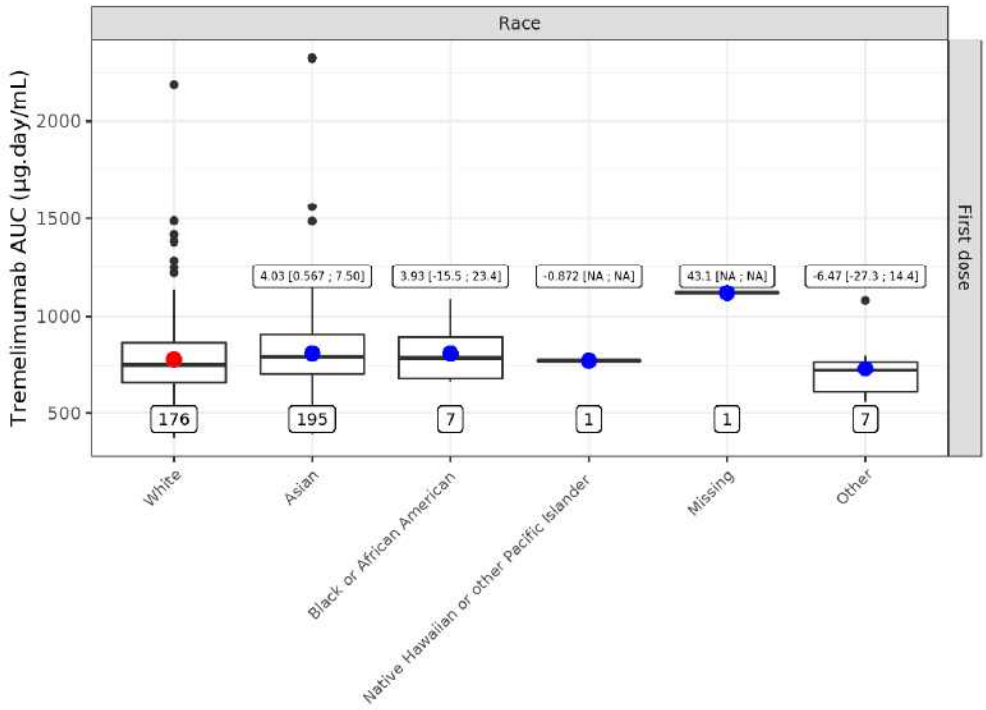
	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	더말루맙은 3 mg/kg 이상 용량에서 선형PK (용량 비례)를 나타냈다. 트렘레리무맙은 1~10mg/kg에서 용량 비례 PK를 나타냈다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	더발루맙 및 트레멜리무맙 모두 안전성 및 유효성에 대해 HIMALAYA에서 시험된 용법 (T300+D) 안에서 ER 관계는 없었다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	Study 1108에서 더발루맙 용량 10mg/kg Q2W까지 또는 20mg/kg Q4W까지 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 3 또는 4등급 AE, 치료-관련 AE, SAE, 또는 치료 중단으로 이어진 AE를 포함하여 용량 간 임상적으로 의미 있는 AE 프로파일 차이는 관찰되지 않았다. 트레멜리무맙 농도 300 µg/mL는 HCC 환자군에서 선호되는 유익성/위해성 프로파일을 제공할 수 있는 적절한 용량으로 규명되었다. AUC 증가시 Grade 3등급 이상 치료-관련 AE 빈도가 약간 증가한 것으로 나타났으나, 약 50000 µg·hour/mL 에서 곡선은 상대적으로 plateau에 도달하였고, 이는 가장 높게 관찰된 AUC의 약 1/6에 해당된다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	더발루맙 및 트레멜리무맙은 일차 제거 경로가 간 또는 신장이 아니고, 일차 제거 경로는 RES 또는 표적-매개적 특징을 통한 단백질 이화작용이다.
Bioavailability	high	Low	더발루맙 및 트레멜리무맙의 유일한 투여 경로는 IV 이므로 해당되지 않는다.
Protein binding	Low	High	단클론항체에 대해서는 적용되지 않는다.
Drug interaction	Little	High	트레멜리무맙 및 더발루맙은 다른 제거 경로를 가지고 있고 주로 약물 대사하는 사이토크롬 P450 경로를 유도 또는 억제하지 않기 때문에 더발루맙 및 트레멜리무맙에 대해서는 약물 상호작용이 예상되지 않는다. 더발루맙 및 트레멜리무맙의 투여 경로는 IV이기 때문에 두 약물에 대한 식이 영향은 예상되지 않는다. 신부전 또는 간부전 환자에서 약물-질병 상호작용은 관찰되지 않았다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	해당되지 않음; 더발루맙 및 트레멜리무맙은 전신적 작용 기전을 가지고 있다.
Inappropriate use	Little potential	High	투여 시 임상 세팅, 작용 기전, 생리학적 및 약리학적 활성, 및 자극적 특성이 없다는 것에 기반했을 때, 더발루맙 및 트레멜리무맙 요법은 오용 가능성이 낮다.

- 분석 집단의 환자 배치 및 분석 세트

  : 통합 T300+D 투여군(SAS)은 총 471명이 등록되었고 Study 22(74명)이 포함됨. 아시아인 하위군은 T300+D 투여군(190명)과 소라페닙 투여군(185명)으로 구성되었으며, 한국, 태국, 일본, 홍콩, 대만, 베트남 및 인도에 등록된 환자를 포함됨. 한국인 T300+D 하위군은 31명으로 구성됨.

- 집단 약동학 분석을 통해 인종간 차이를 비교함

Figure 2 **Tremelimumab Exposure (AUC0-28 day) by Race Category**



• 면역원성 결과

	아시아인 (N=190)	비아시아인 (N=198)	전체 (N=388)
평가가능한 트레멜리무맙 ADA, n (%)	100 (52.6)	82 (41.4)	182 (46.9)
ADA 유병률, n (%)	17 (17.0)	12 (14.6)	29 (15.9)
ADA 발생률, n (%)	11 (11.0)	9 (11.0)	20 (11.0)
베이스라인 이후에만 ADA 양성, n (%)	11 (11.0)	9 (11.0)	20 (11.0)
베이스라인 및 베이스라인이후 ADA 양성, n (%)	3 (3.0)	0	3 (1.6)
베이스라인에서만 ADA 양성, n (%)	3 (3.0)	3 (3.7)	6 (3.3)
치료증가 ADA, n (%)	0	0	0
ADA 영구적 양성, n (%)	14 (14.0)	9 (11.0)	23 (12.6)
ADA 일시적 양성, n (%)	0	0	0
방문한 모든 시점에 nAb 양성, n (%)	6 (6.0)	2 (2.4)	8 (4.4)

• 유효성 결과

- 1차 유효성 평가변수 비교 : 한국인 vs 아시아인 vs 전체의 OS 비교

	대만(FAS)		한국(FAS)		아시아(FAS)		전세계(FAS)	
	T300+D N = 25	Sorafenib N = 16	T300+D N = 31	Sorafenib N = 39	T300+D N = 190	Sorafenib N = 185	T300+D N = 393	Sorafenib N = 389
위험비	1		0.87		0.68		0.78	
위험비 95% CI	0.40 - 2.62		0.46 - 1.64		0.53 - 0.87		0.66 - 0.92	
양측검정 p-값	0.7632		0.3855		0.004		0.0035	
사망, n (%)	13 (52.0)	9 (56.3)	22 (71.0)	29 (74.4)	123 (64.7)	142 (76.8)	262 (66.7)	293 (75.3)
중도절단 환자수, n (%)	12 (48.0)	7 (43.8)	9 (29.0)	10 (25.6)	67 (35.3)	43 (23.2)	131 (33.3)	96 (24.7)
OS 중앙값(months)	27.83	28.42	18.46	14.55	18.78	13.37	16.43	13.77
OS 중앙값의 95% CI	8.87, NR	3.32, NR	7.10, 28.75	10.35, 25.89	13.50, 25.59	10.68, 16.72	14.16, 19.58	12.25, 16.13
12개월후 OS (%)	68	60	58.1	56.8	60.5	54.2	60.2	56.2
18개월후 OS (%)	52	60	51.6	45.9	51.6	41.5	48.7	41.5
24개월후 OS (%)	52	53.3	38.7	37.8	44.2	34.3	40.5	32.6
36개월후 OS (%)	48	NR	27.6	21.5	34.1	20.1	30.7	20.2

- 2차 유효성 평가변수 비교 : 한국인 vs 아시아인 vs 전체의 PFS 비교

	환자수(%)							
	대만(FAS)		한국(FAS)		아시아(FAS)		전세계(FAS)	
	T300+D N = 25	Sorafenib N = 16	T300+D N = 31	Sorafenib N = 39	T300+D N = 190	Sorafenib N = 185	T300+D N = 393	Sorafenib N = 389
전체, n (%)	22 (88.0)	12 (75.0)	29 (93.5)	31 (79.5)	163 (85.8)	160 (86.5)	335 (85.2)	327 (84.1)
RECIST 진행	20 (80.0)	9 (56.3)	25 (80.6)	29 (74.4)	145 (76.3)	139 (75.1)	289 (73.5)	270 (69.4)
표적병변	10 (40.0)	6 (37.5)	13 (41.9)	17 (43.6)	86 (45.3)	78 (42.2)	174 (44.3)	145 (37.3)
비표적병변	5 (20.0)	0	15 (48.4)	20 (51.3)	51 (26.8)	51 (27.6)	99 (25.2)	103 (26.5)
새병변	14 (56.0)	4 (25.0)	16 (51.6)	14 (35.9)	86 (45.3)	68 (36.8)	158 (40.2)	129 (33.2)
질병진행없이사망	2 (8.0)	3 (18.8)	4 (12.9)	2 (5.1)	18 (9.5)	21 (11.4)	46 (11.7)	57 (14.7)
중도절단된환자, n (%)	3 (12.0)	4 (25.0)	2 (6.5)	8 (20.5)	27 (14.2)	25 (13.5)	58 (14.8)	62 (15.9)
중도절단된RECIST 진행	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
중도절단사망	0	1 (6.3)	0	3 (7.7)	3 (1.6)	11 (5.9)	8 (2.0)	30 (7.7)
분석시점에서무진행질병생존	0	0	0	0	0	0	0	0
추적누락	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	4 (1.0)
동의철회	0	2 (12.5)	0	2 (5.1)	1 (0.5)	4 (2.2)	1 (0.3)	8 (2.1)
시험완료	3 (12.0)	1 (6.3)	2 (6.5)	3 (7.7)	23 (12.1)	8 (4.3)	49 (12.5)	19 (4.9)
무진행질병생존중앙값(개월)	3.55	5.75	2.07	3.75	3.71	3.75	3.78	4.07
무진행질병생존의95% CI	1.84, 9.03	1.77, 9.17	1.84, 5.49	1.91, 6.57	3.52, 4.50	3.52, 5.52	3.68, 5.32	3.75, 5.49
위험비	1.26		1.07		0.88		0.9	
위험비의95% CI	0.59-2.77		0.59-1.92		0.70-1.10		0.77-1.05	
양측검정p-값	0.509		0.967		0.2466		0.1625	
모든환자의추적기간중앙값(범위) (개월)	3.55 (1.54-35.94)	5.63 (0.03-33.18)	2.07 (0.85-33.15)	3.65 (0.03-33.41)	3.68 (0.03-39.43)	3.65 (0.03-33.41)	3.75 (0.03-41.46)	3.75 (0.03-33.41)
중도절단환자에서추적기간중앙값(범위) (개월)	33.25 (7.62-35.94)	12.93 (0.03-33.18)	28.98 (24.80-33.15)	2.68 (0.03-33.15)	27.83 (0.03-39.43)	1.58 (0.03-33.18)	27.55 (0.03-41.46)	1.95 (0.03-33.18)

- 2차 유효성 평가변수 비교 : 한국인 vs 아시아인 vs 전체의 ORR 비교

	환자수(%)							
	대만(FAS)		한국(FAS)		아시아(FAS)		전세계(FAS)	
	T300+D N = 25	Sorafenib N = 16	T300+D N = 31	Sorafenib N = 39	T300+D N = 190	Sorafenib N = 185	T300+D N = 393	Sorafenib N = 389
반응이 나타난 환자수	9	2	6	4	53	15	79	20
반응률(%)	36	12.5	19.4	10.3	27.9	8.1	20.1	5.1
오즈비	4.06		2.02		4.41		4.69	
95% CI	0.83, 30.32		0.48, 9.25		2.42, 8.45		2.85, 8.04	
양측검정p-값	0.0848		0.3378		<0.0001		<0.0001	

- 2차 유효성 평가변수 비교 : 한국인 vs 아시아인 vs 전체의 BOR 비교

		환자수(%)							
		대만(FAS)		한국(FAS)		아시아(FAS)		전세계(FAS)	
		T300+D N = 25	Sorafenib N = 16	T300+D N = 31	Sorafenib N = 39	T300+D N = 190	Sorafenib N = 185	T300+D N = 393	Sorafenib N = 389
반응	전체	9 (36.0)	2 (12.5)	6 (19.4)	4 (10.3)	53 (27.9)	15 (8.1)	79 (20.1)	20 (5.1)
	완전관해	3 (12.0)	0	1 (3.2)	0	8 (4.2)	0	12 (3.1)	0
	부분관해	6 (24.0)	2 (12.5)	5 (16.1)	4 (10.3)	45 (23.7)	15 (8.1)	67 (17.0)	20 (5.1)
비-반응	전체	16 (64.0)	14 (87.5)	25 (80.6)	35 (89.7)	137 (72.1)	170 (91.9)	314 (79.9)	369 (94.9)
	질병안정	4 (16.0)	8 (50.0)	9 (29.0)	19 (48.7)	62 (32.6)	91 (49.2)	157 (39.9)	216 (55.5)
	진행	11 (44.0)	5 (31.3)	16 (51.6)	12 (30.8)	70 (36.8)	62 (33.5)	141 (35.9)	118 (30.3)
	RECIST 진행	10 (40.0)	3 (18.8)	13 (41.9)	11 (28.2)	62 (32.6)	52 (28.1)	117 (29.8)	91 (23.4)
	사망	1 (4.0)	2 (12.5)	3 (9.7)	1 (2.6)	8 (4.2)	10 (5.4)	24 (6.1)	27 (6.9)
	평가되지않음	1 (4.0)	1 (6.3)	0	4 (10.3)	5 (2.6)	17 (9.2)	16 (4.1)	35 (9.0)

- 2차 유효성 평가변수 비교 : 한국인 vs 아시아인 vs 전체의 DoR 비교

	시험자에의한반응평가(RECIST 1.1)

	대만(FAS)		한국(FAS)		아시아(FAS)		전세계(FAS)	
	T300 + D N = 9	Sorafenib N = 2	T300 + D N = 6	Sorafenib N = 4	T300 + D N = 53	Sorafenib N = 15	T300 + D N = 94	Sorafenib N = 26
이후에 질병이 진행했거나 사망한 반응자 수	6	1	4	3	34	11	55	19
반응시점으로부터 DoR (개월)								
25th 분위수	4.68	4.01	5.55	18.84	4.44	4.01	5.55	4.01
중앙값	15.67	NR	19.27	25.69	12.86	11.99	14.98	11.99
75th 분위수	NR	NR	NR	25.99	NR	25.99	NR	25.99
반응이 유지된 비율								
6개월 후	75	50	66.7	100	66	60	72.2	60.4
12개월 후	62.5	50	50	75	50	46.7	57.7	48.4
무작위배정후 반응이 발생한 시점(개월)								
25th 분위수	1.87	1.77	1.81	2.73	1.84	1.91	1.84	1.87
중앙값	1.94	1.82	2.81	5.36	1.94	3.71	2.07	3.71
75th 분위수	3.94	1.87	5.65	7.33	3.78	5.49	3.94	7.46

• 안전성 결과

- 이상반응 개요

	환자수			
	대만(SAS)	한국(SAS)	아시아(SAS)	통합군(SAS)
	T300 + D N = 25	T300 + D N = 31	T300 + D N = 190	T300 + D N = 462
모든 AE	24 (96.0)	31 (100)	181 (95.3)	451 (97.6)
임의의 치료와 관련 가능성이 있는 모든 AE	17 (68.0)	27 (87.1)	143 (75.3)	355 (76.8)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	10 (40.0)	18 (58.1)	87 (45.8)	240 (51.9)c
임의의 치료와 관련 가능성이 있는 CTCAE 3등급 또는 4등급의 모든 AE	3 (12.0)	7 (22.6)	40 (21.1)	127 (27.5)
사망의 결과로 나타난 모든 AE	1 (4.0)	3 (9.7)	11 (5.8)	34 (7.4)
임의의 치료와 관련 가능성이 있는 사망의 결과로 나타난 모든 AE	0	1 (3.2)	2 (1.1)	11 (2.4)
모든 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	7 (28.0)	14 (45.2)	75 (39.5)	189 (40.9)
임의의 치료와 관련 가능성이 있는 모든 SAE (사망의 결과로 나타난 사건 포함)	3 (12.0)	6 (19.4)	31 (16.3)	82 (17.7)
임의의 치료 중단으로 이어진 모든 AE	1 (4.0)	3 (9.7)	17 (8.9)	63 (13.6)
임의의 치료와 관련이 있고 임의의 치료중단으로 이어진 모든 AE	1 (4.0)	1 (3.2)	10 (5.3)	41 (8.9)
임의의 치료 투여지연으로 이어진 모든 AE	5 (20.0)	17 (54.8)	69 (36.3)	149 (32.3)
임의의 치료와 관련이 있고 임의의 치료 투여지연으로 이어진 모든 AE	3 (12.0)	10 (32.3)	43 (22.6)	149 (32.3)

- 가장 흔한 AE(≥10%)

	대만(SAS)		한국(SAS)		아시아(SAS)		통합군(SAS)	
	T300 + D N = 25		T300 + D N = 31		T300 + D N = 190		T300 + D N = 462	
MedDRA 대표용어	환자수(%)	발생률 (100 환자년당)	환자수(%)	발생률 (100 환자년당)	환자수(%)	발생률 (100 환자년당)	환자수(%)	발생률 (100 환자년당)
임의의 AE가있는 환자	24 (96.0)	95.64	31 (100)	117.34	181 (95.3)	113.58	451 (97.6)	121.7
소양증	4 (16.0)	16.09	11 (35.5)	41.64	39 (20.5)	24.47	118 (25.5)	31.8
설사	3 (12.0)	12.07	9 (29.0)	34.07	39 (20.5)	24.47	117 (25.3)	31.6
발진	9 (36.0)	36.2	9 (29.0)	34.07	61 (32.1)	38.28	115 (24.9)	31
피로	1 (4.0)	4.02	2 (6.5)	7.57	18 (9.5)	11.3	83 (18.0)	22.4
식욕감소	6 (24.0)	24.14	12 (38.7)	45.42	32 (16.8)	20.08	76 (16.5)	20.5
아스파테이트아미노전이효소증가	3 (12.0)	12.07	5 (16.1)	18.93	16 (8.4)	10.04	71 (15.4)	19.2
발열	1 (4.0)	4.02	4 (12.9)	15.14	24 (12.6)	15.06	64 (13.9)	17.3
복통	5 (20.0)	20.11	10 (32.3)	37.85	23 (12.1)	14.43	58 (12.6)	15.7
오심	1 (4.0)	4.02	7 (22.6)	26.5	16 (8.4)	10.04	57 (12.3)	15.4
갑상선저하증	3 (12.0)	12.07	4 (12.9)	15.14	24 (12.6)	15.06	55 (11.9)	14.8
알라닌아미노전이	2 (8.0)	8.5	2 (6.5)	7.57	11 (5.8)	6.9	53 (11.5)	14.3

효소증가								
리파아제증가	4 (16.0)	16.09	4 (12.9)	15.14	17 (8.9)	10.67	46 (10.0)	12.4
변비	4 (16.0)	16.09	5 (16.1)	18.93	20 (10.5)	12.55	45 (9.7)	12.1
기침	0	0	6 (19.4)	22.71	17 (8.9)	10.67	45 (9.7)	12.1
말초부종	2 (8.0)	8.05	5 (16.1)	18.93	12 (6.3)	7.53	45 (9.7)	12.1
빈혈	1 (4.0)	4.02	5 (16.1)	18.93	14 (7.4)	8.79	43 (9.3)	11.6
관절통	1 (4.0)	4.02	5 (16.1)	18.93	15 (7.9)	9.41	43 (9.3)	11.6
불면증	1 (4.0)	4.02	4 (12.9)	15.14	22 (11.6)	13.81	42 (9.1)	11.3
아밀라아제증가	5 (20.0)	20.11	3 (9.7)	11.36	18 (9.5)	11.3	41 (8.9)	11.1
갑상선기능항진증	3 (12.0)	12.07	1 (3.2)	3.79	16 (8.4)	10.04	38 (8.2)	10.3
복수	0	0	5 (16.1)	18.93	10 (5.3)	6.28	35 (7.6)	9.4
혈액빌리루빈증가	2 (8.0)	8.05	4 (12.9)	15.14	8 (4.2)	5.02	28 (6.1)	7.6
복부팽창	1 (4.0)	4.02	4 (12.9)	15.14	9 (4.7)	5.65	22 (4.8)	5.9
고칼륨혈증	0	0	4 (12.9)	15.14	11 (5.8)	6.9	22 (4.8)	5.9

- 3등급 이상 AE(≥5%)

	환자수(%)			
	대만(SAS)	한국(SAS)	아시아(SAS)	통합군(SAS)
MedDRA 대표용어	T300 + D N = 25	T300 + D N =31	T300 + D N = 190	T300 + D N = 462
최대 CTCAE 3등급 4등급 이상사례가 있는 환자	10 (40.0)	18 (58.1)	87 (45.8)	222 (48.1)
리파아제 증가	3 (12.0)	3 (9.7)	13 (6.8)	33 (7.1)
아밀라아제 증가	0	2 (6.5)	7 (3.7)	20 (4.3)
저나트륨혈증	0	3 (9.7)	12 (6.3)	17 (3.7)
빈혈	0	4 (12.9)	5 (2.6)	13 (2.8)
고칼륨혈증	0	2 (6.5)	3 (1.6)	7 (1.5)
식욕감소	2 (8.0)	1 (3.2)	3 (1.6)	5 (1.1)
위장관출혈	0	2 (6.5)	2 (1.1)	3 (0.6)
척수압박	0	2 (6.5)	2 (1.1)	3 (0.6)
혈소판수 감소	0	2 (6.5)	2 (1.1)	2 (0.4)

- 사망(치료 중 또는 마지막 투여 후 90일 이내)

	환자수(%)			
	대만(SAS)	한국(SAS)	아시아(SAS)	통합군(SAS)
MedDRA 대표용어	T300 + D N = 25	T300 + D N =31	T300 + D N = 190	T300 + D N = 462
사망을야기한임의의AE가있는환자	1 (0.4)	3 (9.7)	11 (5.8)	34 (7.4)
사망	0	0	3 (1.6)	5 (1.1)
심정지	0	0	0	2 (0.4)
두개내출혈	1 (4.0)	0	1 (0.5)	2 (0.4)
간부전	0	0	0	2 (0.4)
면역-매개간염	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
폐렴	0	0	0	2 (0.4)
폐염증	0	1 (3.2)	1 (0.5)	2 (0.4)
급성신손상	0	0	0	1 (0.2)
급성호흡곤란증후군	0	0	0	1 (0.2)
뇌출혈	0	0	0	1 (0.2)
위궤양출혈	0	1 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.2)
위장관출혈	0	0	0	1 (0.2)
간염	0	0	0	1 (0.2)
내출혈	0	0	0	1 (0.2)
중증근육무력증	0	0	0	1 (0.2)
심근경색	0	1 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.2)
심근염	0	0	0	1 (0.2)
신경계장애	0	0	0	1 (0.2)
식도정맥류출혈	0	0	0	1 (0.2)
폐색전증	0	0	0	1 (0.2)
패혈증	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)
패혈성쇼크	0	0	0	1 (0.2)
혈소판감소증	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)
상부위장관출혈	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)

- SAE

MedDRA SOC 및PT	환자수(%)			
	대만(SAS)	한국(SAS)	아시아(SAS)	통합군(SAS)
	T300 + D N = 25	T300 + D N =31	T300 + D N = 190	T300 + D N = 462
임의의 SAE가 있는 환자	7 (28.0)	14 (45.2)	75 (39.5)	189 (40.9)
감염 및 기생충감염	2 (8.0)	4 (12.9)	25 (13.2)	51 (11.0)
대사 및 영양장애	2 (8.0)	3 (9.7)	10 (5.3)	24 (5.2)
각종 위장관장애	3 (12.0)	4 (12.9)	24 (12.6)	64 (13.9)
위장관 출혈	0	2 (6.5)	3 (1.6)	7 (1.5)
호흡기, 흉곽 및 종격장애	0	3 (9.7)	1 (0.5)	15 (3.2)
전신장애 및 투여부위 병태	0	3 (9.7)	8 (4.2)	16 (3.5)
발열	0	2 (6.5)	4 (2.1)	7 (1.5)
임상검사	0	2 (6.5)	6 (3.2)	11 (2.4)

- AE로 치료중단

MedDRA SOC 및PT	환자수(%)			
	대만(SAS)	한국(SAS)	아시아 (SAS)	통합군 (SAS)
	T300 + D N = 25	T300 + D N =31	T300 + D N = 190	T300 + D N = 462
치료중단을 야기하는 임의의 AE가 있는 환자	1 (4.0)	3 (9.7)	17 (8.9)	63 (13.6)
각종 심장장애	0	1 (3.2)	1 (0.5)	5 (1.1)
심근경색	0	1 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.2)
각종 위장관장애	0	1 (3.2)	4 (2.1)	14 (3.0)
위궤양출혈	0	1 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.2)
감염 및 기생충감염	0	0	1 (0.5)	5 (1.1)
대사 및 영양장애	0	0	2 (1.1)	4 (0.9)
호흡기, 흉곽 및 종격장애	0	1 (3.2)	2 (1.1)	4 (0.9)
폐염증	0	1 (3.2)	2 (1.1)	2 (0.4)
피부 및 피하조직장애	1 (4.0)	0	2 (1.1)	4 (0.9)
스티븐스-존슨증후군	1 (4.0)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
임상검사	0	0	1 (0.5)	8 (1.7)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	0	0	1 (0.5)	5 (1.1)

• 면역원성

	아시아인 (N=190)	비아시아인 (N=198)	전체 (N=388)
평가 가능한 트레멜리무맙 ADA, n (%)	100 (52.6)	82 (41.4)	182 (46.9)
ADA 유병률, n (%)	17 (17.0)	12 (14.6)	29 (15.9)
ADA 발생률, n (%)	11 (11.0)	9 (11.0)	20 (11.0)
베이스라인 이후에만 ADA 양성, n (%)	11 (11.0)	9 (11.0)	20 (11.0)
베이스라인 및 베이스라인 이후 ADA 양성, n (%)	3 (3.0)	0	3 (1.6)
베이스라인에서만 ADA 양성, n (%)	3 (3.0)	3 (3.7)	6 (3.3)
치료증가 ADA, n (%)	0	0	0
ADA 지속적 양성, n (%)	14 (14.0)	9 (11.0)	23 (12.6)
ADA 일시적 양성, n (%)	0	0	0
방문한 모든 시점에 nAb 양성, n (%)	6 (6.0)	2 (2.4)	8 (4.4)

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자 의견

- ICH E5 부록에 따라 민족적 감수성은 선형의 약동학 파라미터, 완만한 약력학적 변수, 넓은 치료영역, 높은 생체이용률 등을 종합적으로 평가하였을 때 민족적 감수성이 높지는 않을 것으로는 예상됨
- 가교자료는 핵심임상시험인 HIMALAYA 내 한국인 및 아시아인 가교분석보고서로 제출함. 인종의 경우 집단 약동학 분석에서 인종에 따른 트레멜리무맙의 노출의 차이의 영향이 없음을 확인함. 한국인에서의 OS 중앙값

은 아시아인 OS 중앙값과 유사함. 한국인에서 3등급 이상 AE도 전체 및 아시아인 군에 비해 높게 나타남. 사망도 발생하였으나 사망 원인은 전체 및 아시아인에서 나온 원인과 일치하였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법'임
- 현재 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 치료는 절제 가능하다면 절제하는 것이 일차치료이나, 절제가 불가능한 경우에는 간세포암의 상태에 따라 간이식 또는 국소치료를 시행할 수도 있으나, 간 외 전이가 있는 경우에는 전신치료를 받게 됨. 전신치료의 1차요법으로는 Child-Pugh 등급, ECOG score와 간세포암종의 위치, 크기, 전이의 정도에 따라 소라페닙 혹은 렌바티닙 치료를 시행하였으나, 현재 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법이 기존 표준치료였던 소라페닙 대비 우월한 생존 결과를 보고하여 절제 불가능한 간세포암 환자에 대한 1차 치료로 사용되고 있음
- 신청하고자 하는 트레멜리무맙은 더발루맙과 병용함으로써 더발루맙의 단독요법 대비 트레멜리무맙의 Priming 투여를 통해 임상적 유익성을 개선시키고자 함. 트레멜리무맙은 CTLA-4에 결합하여 CTLA-4의 저해 신호를 차단하는 T 세포 강화제로서 T 세포를 활성 및 분화시켜 T-세포 중개적 면역반응(T-cell-mediated immune response)을 촉진하는 간접적인 역할을 하여 항종양 효과를 나타냄. 트레멜리무맙과 더발루맙의 병용요법은 기존 치료제에서 출혈 등 이상반응이 나타날 수 있으므로 내약성이 있고, 생존 결과를 개선시킬 수 있는 치료 전략에 대해 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 존재하므로, 더발루맙의 단독요법 대비 트레멜리무맙의 Priming 투여를 통해 임상적 유익성을 개선시키고자 한다고 함. 이에 더발루맙의 단독요법 대비 안전성 유효성이 개선되고 작용기전이 다른 트레멜리무맙을 투여함으로서 두 약물은 상호 보완적인 작용 기전을 가지게 됨.
- 핵심 임상시험 D419CC00002 (HIMALAYA)은 진행성 간세포암 환자 치료의 일차치료로서, 더발루맙 단일요법과 비교뿐만 아니라 소라페닙과 비교 평가한 임상 3상으로 설계함으로써 기존 1차 치료제인 소라페닙과의 직접적인 비교와 더발루맙과의 병용투여에 대한 타당성을 입증하고자 함. 현재 임상에서 1차 치료로 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용요법을 사용하고 있으나 임상 당시 소라페닙이 사용되고 있었으므로 대조약 설정은 타당하다고 사료됨
- 신청품목의 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험은 3상 임상시험으로 주요 가설은 기존 치료제인 소라페닙 대비 T300+D 병용요법에 대한 우월성을 입증하는 것임. 추가적으로 더발루맙과 소라페닙의 비열등성 및 우월성을 확인하고자 하였으며, 비열등성은 입증하였으나 우월성은 미입증함.
- 핵심임상시험인 HIMALAYA 시험결과 1차 유효성 평가변수는 OS로 S 대비 T300+D의 HR은 0.78(96.02% CI: 0.65, 0.92)이었으며, 통계적으로 유의하였음. KM추정값은 T300+D군에서 16.43개월, S군에서 13.77개월로 T300+D군에서 약 2.7개월 더 길었음.
- 2차 유효성 평가변수 중 ORR은 T300+D 20.1%, S 5.1%로, T300+D는 S와 비교했을 때 오즈비는 4.69로(95% CI: 2.85, 8.04; $p < 0.0001$) T300+D군에 대해 높았음. DoR의 경우 T300+D군(22.34개월) 환자에서 S군(18.43개월)에 비해 더 컸음. 하지만 PFS의 경우 T300+D군에서 3.78개월, S군에서 4.07개월(HR 0.90(95% CI: 0.77, 1.05; $p = 0.1625$)로, T300+D군의 PFS 기간이 S군에 비해 짧았으나 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 하위군 분석에서 1차 평가변수인 OS 결과는 S 대비 T300+D에 대해 전체 OS 분석과 전반적으로 유사하게 나타남
- 안전성 평가 관련하여 20개의 임상시험으로 통합 안전성 분석을 실시함. 이상반응은 사망 결과를 비롯해 AE에 대해 HCC T300+D 통합군 및 HCC D 통합군 간에 유사하였음. HCC T300+D 통합군에서는 HCC D 통합

군에 비해 전반적으로 AE가 더 높게 발생하였음. HIMALAYA에서 전체적으로 더발루맙과 병용한 트레멜리무맙의 안전성 및 내약성은 각 약물에 대하여 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일관되었음. T300+D 및 S 치료에서 AE의 전체 발생률은 유사하였고, T300+D에 대한 안전성 프로파일은 S군과 차이가 있었음. 전반적으로 HCC 통합군에서 AE 발생률이 D 단일요법보다 T300+D 병용요법에서 더 낮게 나타나지 않았음. 참고로 보조분석인 Pan 종양 통합군과의 비교에서는 T 포함군과 유사하였음.

- 가교자료는 핵심임상시험인 HIMALAYA 내 한국인 및 아시아인 가교분석보고서로 제출함. 인종의 경우 집단약동학 분석에서 인종에 따른 트레멜리무맙의 노출의 차이의 영향이 없음을 확인함. 한국인에서의 OS 중앙값은 아시아인 OS 중앙값과 유사함. 한국인에서 3등급 이상 AE도 전체 및 아시아인 군에 비해 높게 나타남. 사망도 발생하였으나 사망 원인은 전체 및 아시아인에서 나온 원인과 일치하였음
- 위해성관리계획은 '면역-매개 이상반응', '주입 관련 반응'을 규명된 위해성으로 설정하였으며, 간 장애 환자, 신 장애 환자, 장기 투여 안전성, 기존에 자가면역질환을 가진 환자에 대해 부족정보로 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 전문가용 교육자료, 환자용 안내서를 제출함
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초 신청 시 해외 동시 허가신청 중이었으나 심사 중 미국, 유럽 허가 완료됨 (미국 2022.10.21., 유럽 2023.2.20. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2023.6.23.
제품명	이뮤도주(트레멜리무맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.0 (2023.4.21.)
주성분 및 함량	1 바이알(1.25 mL) 중, 트레멜리무맙(별규) 25 mg 1 바이알(15 mL) 중, 트레멜리무맙(별규) 300 mg		
효능·효과	진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 면역-매개 이상반응	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 안내서 ·전문가용 교육자료
· 주입 관련 반응	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 안내서 ·전문가용 교육자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 간 장애 환자	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 신 장애 환자	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 장기 투여 안전성	·일반적인 의약품 감시활동	-
· 기존에 자가면역질환을 가진 환자	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서