의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.11.30</td><td>접수번호</td><td>20220227089
20220227090
20220227091</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합)
옵디보주100mg(니볼루맙,유전자재조합)
옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니볼루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알(2 mL) 중 니볼루맙 20 밀리그램
1 바이알(10 mL) 중 니볼루맙 100 밀리그램
1 바이알(24 mL) 중 니볼루맙 240 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합) : 2015.3.20.
옵디보주100mg(니볼루맙,유전자재조합) : 2015.3.20.
옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합) : 2019.4.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">흑색종
1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포폐암
1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)
2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법
5. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법

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

신세포암</td></tr>
</table>

		1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법 2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법 3. 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법 전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙 베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료 두경부 편평세포암 이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료 요로상피세포암 1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우 ·백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행 ·백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행 2. 근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant) 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료 식도암 1. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료 2. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암의 수술 후 보조요법(adjuvant) 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법
	용법·용량	환자 선별

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

권장용량

단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독요법 투여 시 권장 용량

<table>
<tr><th>적응증</th><th>이 약의 권장 용량</th><th>투여 기간</th></tr>
<tr><td>수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종
국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
진행성 신세포암
전형적 호지킨 림프종
두경부 편평세포암
국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암
위선암 또는 위식도 접합부 선암</td><td>다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입
- 3mg/kg을 2주 간격 또는
- 240mg을 2주 간격 또는
- 480mg을 4주 간격</td><td>질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.</td></tr>
<tr><td>흑색종의 수술 후 보조요법</td><td>다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입
- 3mg/kg을 2주 간격 또는
- 240mg을 2주 간격 또는
- 480mg을 4주 간격</td><td rowspan="2">질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.</td></tr>
<tr><td>근육 침습성 방광암(MIBC) 수술 후 보조요법</td><td>다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입
- 240mg을 2주 간격 또는
- 480mg을 4주 간격</td></tr>
<tr><td>식도암 또는 위식도접합부암 수술 후 보조요법</td><td>다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입
- 240mg을 2주 간격 또는
- 480mg을 4주 간격</td><td>질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다.</td></tr>
<tr><td>식도 편평세포암</td><td>다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입
- 240mg을 2주 간격 또는
- 480mg을 4주 간격</td><td>질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.</td></tr>
</table>

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다.

이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 처방정보 및 허가사항을 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와의 병용요법 투여 시 권장 용량

<table>
<tr><th>적응증</th><th>이 약의 권장 용량</th><th>투여 기간</th></tr>
<tr><td>수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종</td><td>이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적주입.</td><td>이필리무맙은 4회 투여한다.
4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요</td></tr>
</table>

	이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여한다.
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 3주 간격	카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다. 이 후 이 약과 베바시주맙의 병용요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
악성 흉막 중피종	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	다음을 병용 투여 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분	이필리무맙은 4회 투여한다.

	에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
	다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 -이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과 4회의 병용요법 4회의 병용요법 이후 이 약의단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.

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

용량조절

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

다.
카보잔티닙의 권장 용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.
갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 발생하더라도 용량조절이 권장되지는 않는다.
경증 또는 중등도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 주입반응이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.
표 3. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

이상사례	중증도	용량조절
대장염	2등급 설사 또는 대장염	투여 보류[a]
	3등급 설사 또는 대장염	단독요법시 투여 보류[a]
		이필리무맙과 병용요법시 영구 중단
	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
폐렴	2등급의 폐렴	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐렴	영구 중단
간염 (이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간효소 상승은, 표 3 아래의 권장지침을 참조)	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>면역 매개성 뇌염</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td rowspan="7">기타</td><td>기타 3등급 이상사례</td><td></td></tr>
<tr><td>- 처음 발생한 경우</td><td>투여 보류[a]</td></tr>
<tr><td>- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td>생명을 위협하거나 4등급의 이상사례</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td>2,3,4등급 심근염</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td>12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td>2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우</td><td>영구 중단</td></tr>
</table>
독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.
[a]이상사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자의 간 효소가 상승한 경우 중,
• ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3배 초과하나 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 이상사례 등급이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 회복 후에는 이 약 또는 이 약과 카보잔티닙 병용 투여를 재개한다. 이 약과 관계없이 카보잔티닙만 투여 시, 카보잔티닙 허가사항을 참조한다.
•ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 10배 초과하거나 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 영구히 중단한다.
• 카보잔티닙과 병용요법에서 이 약을 보류하거나 영구 중단하는 경우 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.3.22.
(2023.4.4. 오기 정정 등 단순변경허가 처리사항 포함)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-미국: 2014.12.22.
-유럽: 2015.06.19.
-일본: 2014.07.04.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유)유전자재조합의약품과
(RMP) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)최경민 주무관, 오우용 연구관, 장정윤 과장
(RMP)권도연 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

흑색종
1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포폐암
1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)
2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법
5. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법

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

신세포암
1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법
2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법
3. 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법

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

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

요로상피세포암
1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
·백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행

·백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
2. 근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암
1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

식도암
1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
3. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료
4. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암의 수술 후 보조요법(adjuvant)

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암
플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법

○ 용법·용량

환자 선별
이 약을 다음 환자에 투여 시 PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단 의료기기를 사용하여 평가한다.
이 약과 이필리무맙과 병용요법으로 전이성 비소세포폐암
이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료
이 약과 이필리무맙과 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료

권장용량
단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.
표 1. 이 약의 단독요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까

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

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다.
이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 처방정보 및 허가사항을 잘 숙지한다.
표 2. 다른 약제와의 병용요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 (neoadjuvant)	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여한다.
PD-L1을 발현하는 전	다음을 병용 투여	이필리무맙과의 병용요법으로서

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

	이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
식도 편평세포암	플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	이 약을 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 화학요법은 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
	이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)과 다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 -이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과 4회의 병용요법 4회의 병용요법 이후 이 약의단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.

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

용량조절

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

필리무맙의 처방정보를 숙지한다.
카보잔티닙의 권장 용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.
갑상선저하증 또는 갑상선항진증이 발생하더라도 용량조절이 권장되지는 않는다.
경증 또는 중등도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 주입반응이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.
표 3. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

약물이상반응	**중증도**	**용량조절**
결장염	2등급 설사 또는 결장염	투여 보류[a]
	3등급 설사 또는 결장염	단독요법시 투여 보류[a]
		이필리무맙과 병용요법시 영구 중단
	4등급 설사 또는 결장염	영구 중단
폐염증	2등급의 폐염증	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐염증	영구 중단
간염 (이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간효소 상승은, 표 3 아래의 권장지침을 참조)	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신 부전	2등급 부신 부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신 부전	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류[a]
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	

	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구 중단
	3등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10 mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
	2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.
[a]이상사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자의 간 효소가 상승한 경우 중,
• ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3배 초과하나 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 이상사례 등급이 0-1 등급으로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 회복 후에는 이 약 또는 이 약과 카보잔티닙 병용 투여를 재개한다. 이 약과 관계없이 카보잔티닙만 투여 시, 카보잔티닙 허가사항을 참조한다.
•ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 10배 초과하거나 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상인 경우, 이 약과 카보잔티닙 모두 영구히 중단한다.
• 카보잔티닙과 병용요법에서 이 약을 보류하거나 영구 중단하는 경우 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

[임상시험 CHECKMATE-037]

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

고, 화학요법 투여 환자에서는 2개월(범위: 1일 ~ 9.6개월 이상)이었다. 진행 중인 이 임상시험에서 24%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

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

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

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

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

이상사례	이 약(268명)		화학요법(102명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
피부 및 피하 조직 장애				
발진[a]	21	0.4	7	0
소양증	19	0	3.9	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	6	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[b]	11	0	2.0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
말초 종창	10	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 발진은 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진 및 여드름양 피부염을 포함하는 복합 용어이다.

[b] 상기도 감염은 비염, 인두염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

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

심장 장애 : 심실성 부정맥
눈 장애 : 홍채 섬모체염
전신 장애 및 투여 부위 병태 : 주입 관련 반응
임상검사 : 아밀라아제 증가, 리파아제 증가
신경계 장애 : 어지러움, 말초 및 감각 신경병증
피부 및 피하 조직 장애 : 탈락 피부염, 다형성 홍반, 백반, 건선

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

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		화학요법	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
AST 증가	28	2.4	12	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	22	2.4	13	1.1
저나트륨 혈증	25	5	18	1.1
ALT 증가	16	1.6	5	0
고칼륨 혈증	15	2.0	6	0

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

이전 치료경험이 없는 흑색종

[임상시험 CHECKMATE-066]

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

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

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

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

이상사례	이 약(206명)		다카르바진(205명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	49	1.9	39	3.4

부종[a]	12	1.5	4.9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[b]	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	28	1.5	12	0
소양증	23	0.5	12	0
홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[d]	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 안와 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 중력성 부종, 국소 부종, 말초 부종, 폐의 부종과 림프 부종을 포함한다.

[b] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 턱 통증, 척추 통증을 포함한다.

[c] 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락 피부염, 여드름양 피부염, 약물 발진, 피부 반응을 포함한다.

[d] 비염, 바이러스 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

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

각종 신경계 장애 : 말초 신경 병증

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

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

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

[임상시험 CHECKMATE-067]

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑

색종 환자 937명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에서는 자가면역질환이 있거나 시험약 투여일 14일 이내에 코르티코스테로이드(10mg/일 프레드니손 등가량 초과) 또는 다른 면역억제제로 전신 치료가 필요한 상태의 환자, B형 간염/C형 간염 양성이거나 HIV 이력이 있는 환자들은 제외되었다.

무작위 배정된 환자들은 다음과 같이 투여받았다.

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

- 이 약 3mg/kg을 60분 간 2주 간격으로 정맥투여(이 약 투여군, 313명), 또는

- 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 정맥투여(이필리무맙 투여군, 311명)

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

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

이 약과 이필리무맙 병용 투여군과 이 약 단독투여군에서 가장 흔한(≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.2%), 결장염(10% 및 1.9%) 및 발열(10% 및 1.0%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 결장염(10% 및 0.6%), 설사(8% 및 2.2%), ALT 증가(4.8% 및 1.0%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다.
이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 설사, 발진, 오심, 발열, 소양증, 근골격 통증, 구토, 식욕 감소, 기침, 두통, 호흡 곤란, 상기도 감염, 관절통, 아미노 전이효소 증가였다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 근골격 통증, 설사, 오심, 기침, 소양증, 상기도 감염, 식욕 감소, 두통, 변비, 관절통, 구토였다.
표 5과 표 6에 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

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

이상사례	이 약과 이필리무맙 병용 (313명)		이 약(313명)		이필리무맙 (311명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[a]	62	7	59	1.6	51	4.2
발열	40	1.6	16	0	18	0.6

각종 위장관 장애						
설사	54	11	36	5	47	7
오심	44	3.8	30	0.6	31	1.9
구토	31	3.8	20	1.0	17	1.6
피부 및 피하 조직 장애						
발진[b]	53	6	40	1.9	42	3.5
백반증	9	0	10	0.3	5	0
근골격 및 결합 조직 장애						
근골격 통증[c]	32	2.6	42	3.8	36	1.9
관절통	21	0.3	21	1.0	16	0.3
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	29	1.9	22	0	24	1.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/습성 기침	27	0.3	28	0.6	22	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	24	2.9	18	1.3	17	0.6
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염[d]	23	0	22	0.3	17	0
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증	19	0.6	11	0	5	0
갑상선 항진증	11	1.3	6	0	1	0
검사 이상						
체중 감소	12	0	7	0	7	0.3
각종 혈관 장애						
고혈압[e]	7	2.2	11	5	9	2.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증 및 피로를 포함한다.

[b] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 구진 비늘 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[c] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

[d] 상기도 감염, 비인두염, 인두염과 비염을 포함한다.

[e] 고혈압과 혈압 증가을 포함한다.

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

각종 위장관 장애 : 구내염, 장 천공
피부 및 피하 조직 장애 : 백반증
근골격 및 결합 조직 장애 : 근병증, 쇼그렌 증후군, 척추 관절 병증, 근육염(다발 근육염을 포함한다)
신경계 장애 : 신경염, 종아리 신경 마비

표 6. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 또는 이 약 단독투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 이필리무맙 단독투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이

상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-067)

임상검사치 이상	환자의 백분율(%)[a]					
	이 약과 이필리무맙 병용		이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
혈액 화학 검사						
ALT 증가	55	16	25	3.0	29	2.7
고혈당증	53	5.3	46	7	26	0
AST 증가	52	13	29	3.7	29	1.7
저나트륨 혈증	45	10	22	3.3	26	7
리파아제 증가	43	22	32	12	24	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	6	27	2.0	23	2.0
저칼슘 혈증	31	1.1	15	0.7	20	0.7
아밀라아제 증가	27	10	19	2.7	15	1.6
크레아티닌 증가	26	2.7	19	0.7	17	1.3
혈액학 시험						
빈혈	52	2.7	41	2.6	41	6
림프구 감소증	39	5	41	4.9	29	4.0

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

② 흑색종의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-238]

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

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

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

이 약 투여군의 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 피로, 설사, 발진, 근골격 통증, 소양증, 두통, 오심, 상기도 감염과 복통이었다. 가장 흔한 면역 매개 이상사례는 발진(16%), 설사/결장염(6%), 그리고 간염(3%)이었다.

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

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

이상사례	이 약(452명)		이필리무맙(453명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	57	0.9	55	2.4
각종 위장관 장애				
설사	37	2.4	55	11
오심	23	0.2	28	0
복통[b]	21	0.2	23	0.9
변비	10	0	9	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	35	1.1	47	5.3
소양증	28	0	37	1.1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	32	0.4	27	0.4
관절통	19	0.4	13	0.4
각종 신경계 장애				
두통	23	0.4	31	2.0
어지러움[e]	11	0	8	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[f]	22	0	15	0.2
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	19	0	19	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	10	0.4	10	0.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[g]	12	0.2	7.5	0.4

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증 그리고 복부 압통을 포함한다.

[c] 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 또는 탈락 피부염, 전신 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 또는 나비모양 발진, 약물 발진을 포함한다.

[d] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 척추 통증, 사지 통증을 포함한다.

[e] 체위성 어지러움, 현훈을 포함한다.

[f] 바이러스 기도 감염을 포함한 상기도 감염, 하기도 감염, 비염, 인두염과 비인두염을 포함한다.

[g] 이차 갑상선 저하증과 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

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

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		이필리무맙	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액학 시험				
림프구 감소증	27	0.4	12	0.9
빈혈	26	0	34	0.5
백혈구 감소증	14	0	2.7	0.2
중성구 감소증	13	0	6	0.5
혈액 화학 검사				
리파아제 증가	25	7	23	9
ALT 증가	25	1.8	40	12
AST 증가	24	1.3	33	9
아밀라아제 증가	17	3.3	13	3.1
저나트륨 혈증	16	1.1	22	3.2
고칼륨 혈증	12	0.2	9	0.5
크레아티닌 증가	12	0	13	0
저칼슘 혈증	10	0.7	16	0.5

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

③ 비소세포폐암

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

[임상시험 CHECKMATE-816]

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

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

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

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

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

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

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

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

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

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

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

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

비소세포폐암의 일차 치료: 이필리무맙과의 병용요법

[임상시험 CHECKMATE-227]

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

중대한 이상사례는 환자군의 58%에서 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 투여군의 24%에서 이상사례로 약물투여를 중단하였고, 53%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 설사/결장염, 폐염증, 간염, 폐부종, 부신 부전, 뇌하수체염이였다. 치명적인 이상사례는 1.7%의 환자에서 발생하였으며, 폐염증(4명), 심근염, 급성 신 손상, 쇼크, 고혈당증, 다발성 장기 부전, 신부전 등의 이상사례를 포함한다. 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 발진, 식욕 감소, 근골격 통증, 설사/결장염, 호흡 곤란, 기침, 간염, 오심, 소양증이었다.

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

표 11. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-227)

이상사례	이 약과 이필리무맙 (576명)		백금 기반 화학요법 (570명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	44	6	42	4.4
발열	18	0.5	11	0.4
부종[b]	14	0.2	12	0.5
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	34	4.7	10	0.4
소양증[d]	21	0.5	3.3	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	31	2.3	26	1.4
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[e]	27	1.9	16	0.7
관절통	13	0.9	2.5	0.2
각종 위장관 장애				

설사/결장염[f]	26	3.6	16	0.9
오심	21	1.0	42	2.5
변비	18	0.3	27	0.5
구토	13	1.0	18	2.3
복통[g]	10	0.2	9	0.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란[h]	26	4.3	16	2.1
기침[i]	23	0.2	13	0
간담도계 이상				
간염[j]	21	9	10	1.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[k]	16	0.5	1.2	0
갑상선 항진증[l]	10	0	0.5	0
감염 및 기생충 감염				
폐렴[m]	13	7	8	4.0
각종 신경계 장애				
두통	11	0.5	6	0

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종을 포함한다.

[c] 자가 면역 피부염, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 건선양 피부염, 육아종성 피부염, 전신 발진, 약물 발진, 발한 이상 습진, 습진, 탈락성 발진, 결절성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 또는 농포성 발진, 독성 피부 발진을 포함한다.

[d] 소양증과 전신 소양증을 포함한다.

[e] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 사지 통증을 포함한다.

[f] 결장염, 현미경적 결장염, 궤양성 결장염, 설사, 감염성 장염, 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 바이러스 소장 결장염을 포함한다.

[g] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.

[h] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[i] 기침, 습성 기침을 포함한다.

[j] 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 자가 면역성 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 간 효소 증가, 간 부전, 간 기능 이상, 간염, E형 간염, 간세포 손상, 간 독성, 고빌리루빈 혈증, 면역 매개 간염, 간 기능 시험 이상, 간 기능 시험 증가, 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

[k] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증, 원발성 갑상선 저하증, 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.

[l] 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 갑상선 항진증, 유리 삼-요오드티로닌 증가를 포함한다.

[m] 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 폐 감염, 폐렴, 아데노바이러스 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 바이러스 폐렴, 비정형 폐렴, 기질성 폐렴을 포함한다.

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

피부 및 피하 조직 장애: 두드러기, 탈모, 다형성 홍반, 백반증
각종 위장관 장애: 구내염, 췌장염, 위염
근골격 및 결합 조직 장애 : 관절염, 류마티스성 다발 근육통, 횡문근 융해
각종 신경계 장애: 말초 신경 병증, 자가 면역 뇌염
혈액 및 림프계 장애: 호산구증
각종 눈 장애: 둔화된 시야, 포도막염
각종 심장 장애: 심방세동, 심근염

표 12. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-227)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	46	3.6	78	14
림프구 감소증	46	5	60	15
혈액 화학 검사				
저나트륨 혈증	41	12	26	4.9
AST 증가	39	5	26	0.4
ALT 증가	36	7	27	0.7
리파아제 증가	35	14	14	3.4
알칼리 인산 분해 효소 증가	34	3.8	20	0.2
아밀라아제 증가	28	9	18	1.9
저칼슘 혈증	28	1.7	17	1.3
고칼륨 혈증	27	3.4	22	0.4
크레아티닌 증가	22	0.9	17	0.2

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

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

중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군의 57%에서 발생하였다. 2% 초과에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 설사, 발열성 중성구 감소증, 빈혈, 급성

신 손상, 근골격 통증, 호흡 곤란, 폐염증, 호흡 부전이었다. 치명적인 이상사례는 2%(7명)의 환자에서 발생하였으며, 간 독성, 급성 신 손상, 패혈증, 폐염증, 저칼륨혈증을 동반한 설사, 혈소판 감소증에 따른 심각한 객혈을 포함한다.

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군의 24%에서 이상사례로 약물투여를 중단하였고, 56%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다. 20% 초과의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격 통증, 오심, 설사, 발진, 식욕 감소, 변비, 소양증이었다.

표 13과 14에서 각각 CHECKMATE-9LA에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 13. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

이상사례	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 (358명)		백금 기반 화학요법 (349명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	49	5	40	4.9
발열	14	0.6	10	0.6
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[b]	39	4.5	27	2.0
각종 위장관 장애				
오심	32	1.7	41	0.9
설사[c]	31	6	18	1.7
변비	21	0.6	23	0.6
구토	18	2.0	17	1.4
복통[d]	12	0.6	11	0.9
피부 및 피하 조직 장애				
발진[e]	30	4.7	10	0.3
소양증[f]	21	0.8	2.9	0
탈모	11	0.8	10	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	2.0	22	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[g]	19	0.6	15	0.9
호흡 곤란[h]	18	4.7	14	3.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[i]	19	0.3	3.4	0
각종 신경계 장애				
두통	11	0.6	7	0
어지러움[j]	11	0.6	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 근골격 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 근육 연축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 장애, 골염, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 관절통, 관절염, 관절 병증, 관절 삼출, 건선성 관절 병증, 활액막염을 포함한다.

[c] 결장염, 궤양성 결장염, 설사, 소장 결장염을 포함한다.

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

[e] 여드름, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 습진, 농루성 각질 피부증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 피부 탈락, 피부 반응, 피부 독성, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기를 포함한다.

[f] 소양증과 전신 소양증을 포함한다.

[g] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[h] 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[i] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 감상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증, 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.

[j] 어지러움, 현훈, 체위성 현훈을 포함한다.

표 14. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a] 보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	70	9	74	16
림프구 감소증	41	6	40	11
중성구 감소증	40	15	42	15
백혈구 감소증	36	10	40	9
혈소판 감소증	23	4.3	24	5
혈액 화학 검사				
고혈당증	45	7	42	2.6
저나트륨 혈증	37	10	27	7
ALT 증가	34	4.3	24	1.2
리파아제 증가	31	12	10	2.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	31	1.2	26	0.3
아밀라아제 증가	30	7	19	1.3
AST 증가	30	3.5	22	0.3
저마그네슘 혈증	29	1.2	33	0.6
저칼슘 혈증	26	1.4	22	1.8
크레아티닌 증가	26	1.2	23	0.6
고칼륨 혈증	22	1.7	21	2.1

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

전이성 또는 재발성 비편평세포성 비소세포폐암(NSCLC)의 일차 요법: 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

[임상시험 ONO-4538-52]

이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법은 화학요법 경험이 없고, EGFR 변이나 ALK 또는 ROS1 전좌가 없는 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-52에서 평가되었다. 환자는 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 이 약 360mg 또는 위약을 투여받고, 3주마다 최대 6주기까지 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200mg/m^2), 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 이후 3주마다 이 약 360mg 또는 위약과 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 병용요법 중에는 이 약이 먼저 투여되었고, 화학요법은 이 약의 투여를 완료한 이후 최소 30분의 간격을 두고 시작되었다. 이 약과 화학요법의 병용 치료기간의 중간값은 8.25개월(범위:0일-29개월)이었고, 63%의 환자가 이 약을 6개월을 초과해서 투여받았고, 29%의 환자가 이 약을 1년을 초과해서 투여 받았다.

중대한 이상사례는 이 약과 화학요법 병용투여 환자의 56.4%에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 병용투여 환자 중 20.9%에서 이상사례로 투여를 중단하였고, 57.5%에서 이상사례로 약물투여 지연이 있었다. 3% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증, 발열, 폐렴, 폐염증이었다. 치명적인 이상사례는 5.5%(15명)의 환자에게서 발생했으며, 발열성 중성구 감소증, 담관염, 패혈증, 객혈, 폐염증을 포함한다,

이 약과 화학요법을 병용한 환자 중 가장 흔한 이상사례 (20% 이상)는 빈혈, 변비, 설사, 오심, 구내염, 권태, 발열, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소, 식욕 감소, 관절통, 근육통, 말초 신경 병증, 말초 및 감각 신경병증, 단백뇨, 탈모, 소양증, 발진, 고혈압이었다.

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

표 15. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 10% 이상의 이상사례 (임상시험 ONO-4538-52)

이상사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	33	7.7	37	7.6
발열성 중성구 감소증	16	16	9.1	8.7
중성구 감소증	19	16	14	12
각종 위장관 장애				
변비	55	1.8	49	0.7
설사	30	3.3	24	1.8
오심	32	1.1	36	2.2
구내염	22	1.1	21	0.4
구토	12	0	10	0.4
전신 장애 및 투여 부위 병태				
권태	26	0.4	28	0
발열	27	0.7	16	0.4
감염 및 기생충 감염				
폐렴	12	5.5	9.1	5.5
임상 검사				

이상사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
ALT 증가	12	1.5	13	1.1
AST 증가	14	1.5	10	0.7
중성구 수 감소	44	32	51	36
혈소판 수 감소	23	5.9	24	3.3
백혈구 수 감소	35	15	36	15
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	36	3.7	41	4.7
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0	31	0.7
근육통	28	0	33	0
각종 신경계 장애				
미각 이상	12	0	7.3	0
두통	13	0	10	0
말초 신경 병증	22	0.4	23	0.7
말초 감각 신경병증	44	1.1	43	2.5
각종 정신 장애				
불면증	16	0	18	0
신장 및 요로 장애				
단백뇨	25	4.8	27	3.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
비출혈	19	0	17	0.4
딸꾹질	16	0	13	0
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	52	0	54	0
건성 피부	12	0	8.7	0
소양증	22	0	17	0
발진	36	4.8	17	0.4
반상 구진 발진	12	4.4	5.1	1.1
각종 혈관 장애				
고혈압	27	15	32	17

표 16. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 ONO-4538-52)

임상검사치 이상	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
혈액학 시험				
백혈구 감소증	76	27	74	25
빈혈	75	4.4	76	2.5
중성구 감소증	57	0.4	60	0
혈소판 감소증	56	7.7	59	4.0
림프구 감소증	55	10.3	40	4.7
혈액 화학 검사				

임상검사치 이상	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
AST 증가	51	3.3	35	1.1
ALT 증가	44	4.0	37	0.7
ALP 증가	27	1.5	25	0
크레아티닌 증가	26	1.1	18	0

비소세포폐암의 이차 치료

[임상시험 CHECKMATE-017 과 CHECKMATE-057]

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

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

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

표 17에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 17. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

이상사례	이 약(418명)		도세탁셀(397명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	31	0.7	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	1.4	23	1.5
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	10	0.2	2.0	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

표 18. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		도세탁셀	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 화학 검사				
저나트륨 혈증	35	7	34	4.9
AST 증가	27	1.9	13	0.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	26	0.7	18	0.8
ALT 증가	22	1.7	17	0.5
크레아티닌 증가	18	0	12	0.5
TSH 증가[b]	14	N/A	6	N/A

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

[b] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

④ 악성 흉막 중피종

[임상시험 CHECKMATE-743]

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-743에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 주입으로 병용 투여하거나 백금 이중 화학요법을 최대 6주기 투여하였다.

치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 병용 투여군이 5.6개월(범위:0-26.2개월) 이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 48%, 1년 초과로 투여한 환자는 24%였다. 중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 54%에서 발생하였다. 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 발열, 설사, 폐염증, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 신 손상, 주입 관련 반응, 근골격 통증 및 폐 색전증이었다. 치명적인 이상사례는 1.3%(4명)의 환자에서 발생하였으며, 폐염증, 급성 신 손상, 패혈증 및 뇌염을 포함하였다.

환자의 23%가 이상사례로 인해 이 약과 이필리무맙 모두 영구 중단하였고 52%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

가장 흔한(20% 이상) 이상사례는 피로, 근골격 통증, 발진, 설사, 호흡 곤란, 오심, 식욕 부진, 기침

및 소양증이었다.

표 19과 20에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 19. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-743)

이상사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	43	4.3	45	6
발열[b]	18	1.3	4.6	0.7
부종[c]	17	0	8	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	38	3.3	17	1.1
관절통	13	1.0	1.1	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[e]	34	2.7	11	0.4
소양증[f]	21	1.0	1.4	0
각종 위장관 장애				
설사[g]	32	6	12	1.1
오심	24	0.7	43	2.5
변비	19	0.3	30	0.7
복통[h]	15	1	10	0.7
구토	14	0	18	2.1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란[i]	27	2.3	16	3.2
기침[j]	23	0.7	9	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	24	1.0	25	1.4
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[k]	15	0	1.4	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[l]	12	0.3	7	0
폐렴[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발열과 종양 관련 열을 포함한다.

[c] 부종, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.

[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 불수의 근육 협착, 근육 연축, 근육 단일 수축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 근육통, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증, 류마티스성 다발 근육통 및 척추 통증을 포함한다.

[e] 발진, 여드름, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 자가 면역 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 피부염, 약물 발진, 발한 이상 습진, 습진, 홍반성 발진, 탈락성 발진, 전신 탈락 피부염, 전신 발진, 육아종성 피부염, 농루성 각질 피부증, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 결절성 발진, 구진 발진, 건선양 피부염, 소양성 발진, 농포성 발진, 피부 탈락, 피부 반응, 피부 독성, 스티븐스-존슨 증후군, 약물 독성 발진 및 두드러기를 포함한다.

[f] 소양증, 알레르기성 소양증 및 전신 소양증을 포함한다.

[g] 설사, 결장염, 장염, 감염성 장염, 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 현미경적 결장염, 궤양성 결장염 및 바이러스 소장 결장염을 포함한다.

[h] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 위장관 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다

[i] 호흡 곤란, 휴식 시 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[j] 기침, 습성 기침 및 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[k] 갑상선 저하증, 자가 면역성 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 원발성 갑상선 저하증, 갑상선염 및 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

[l] 상기도 감염, 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

[m] 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 흡인성 폐렴 및 사람 폐포자충 폐렴을 포함한다.

표 20. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-743)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		화학요법	
	1~4등급 (%)	3~4등급 (%)	1~4 등급 (%)	3~4등급 (%)
혈액 화학 검사				
고혈당증	53	3.7	34	1.1
AST증가	38	7	17	0
ALT증가	37	7	15	0.4
리파아제 증가	34	13	9	0.8
저나트륨 혈증	32	8	21	2.9
알칼리 인산 분해 효소 증가	31	3.1	12	0
고칼륨 혈증	30	4.1	16	0.7
저칼슘 혈증	28	0	16	0
아밀라아제 증가	26	5	13	0.9
크레아티닌 증가	20	0.3	20	0.4
혈액학 시험				
림프구 감소증	43	8	57	14
빈혈	43	2.4	75	15

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군(범위: 109-297명의 환자) 및 화학요법 투여군 (범위: 90-276명)

⑤ 신세포암

이전에 치료경험이 있는 신세포암

[임상시험 CHECKMATE-025]

이 약의 안전성은 최소 하나 이상의 항혈관신생요법에 실패한 진행성 신세포암 환자 803명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상시험 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 치료 기간의 중간값은 이 약 투여군이 5.5개월(범위: 1일-29.6+개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위: 6일-25.7+개월)이었다.

이상사례로 이 약 투여군 16%, 에베로리무스 투여군 19% 환자가 투여를 중단하였다. 이 약 투여군의 44% 환자가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 47%에서 일어났다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 급성 신 손상, 흉막 삼출, 폐렴, 설사 및 고칼슘 혈증이었다.

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

가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고)는 피로, 기침, 오심, 발진, 호흡 곤란, 설사, 변비, 식욕 감소, 등허리 통증과 관절통이었다.

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

표 21. 이 약을 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 1-4등급 이상사례(임상시험 CHECKMATE-025)

	이 약 (406명)		**에베로리무스 (397명)**	
	환자 %			
	1-4등급	**3-4등급**	**1-4등급**	**3-4등급**
이상 사례	98	56	96	62
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	56	6	57	7
발열	17	0.7	20	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	34	0	38	0.5
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	27	3.0	31	2.0
상기도 감염[b]	18	0	11	0
각종 위장관 장애				
오심	28	0.5	29	1
설사[c]	25	2.2	32	1.8
변비	23	0.5	18	0.5
구토	16	0.5	16	0.5
피부 및 피하 조직 장애				
발진[d]	28	1.5	36	1.0
소양증/전신 소양증	19	0	14	0
대사 및 영양 장애				

식욕 감소	23	1.2	30	1.5
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	20	1.0	14	0.5
등허리 통증	21	3.4	16	2.8

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 피로는 무력증, 활동 감소, 피로와 병감(권태)를 포함하는 복합 용어이다.

[b] 비인두염, 인두염, 비염과 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.

[c] 결장염, 소장 결장염과 위장염을 포함한다.

[d] 피부염, 여드름양 피부염, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 다형성 홍반과 홍반을 포함한다.

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

전신 장애 및 투여 부위 병태: 말초 부종/부종
각종 위장관 장애: 복통/불편감
근골격 및 결합 조직 장애: 사지 통증, 근골격 통증
각종 신경계 장애: 두통/편두통, 말초 신경 병증
임상검사: 체중 감소
피부 장애: 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상

환자의 30% 이상에서 확인된 기저치 대비 임상검사치 이상은 크레아티닌 증가, 림프구 감소증, 빈혈, AST 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 저나트륨 혈증, 중성 지방 증가와 고칼륨 혈증이었다.

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

표 22. 이 약을 투여받은 환자의 15% 초과에서 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-025)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		에베로리무스	
	1-4 등급	3-4 등급	1-4 등급	3-4 등급
혈액학 시험				
림프구 감소증	42	6	53	11
빈혈	39	8	69	16
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	42	2.0	45	1.6
AST 증가	33	2.8	39	1.6
알칼리 인산 분해 효소 증가	32	2.3	32	0.8
저나트륨 혈증	32	7	26	6
고칼륨 혈증	30	4.0	20	2.1
저칼슘 혈증	23	0.9	26	1.3
ALT 증가	22	3.2	31	0.8
고칼슘 혈증	19	3.2	6	0.3

지질				
중성 지방 증가	32	1.5	67	11
콜레스테롤 증가	21	0.3	55	1.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 259-401명의 환자) 및 에베로리무스 투여군(범위: 257-376명의 환자) 또한 기저치에서 정상상한치보다 낮은 TSH(갑상선 자극호르몬) 환자들의 경우, 약물 치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

이전에 치료경험이 없는 신세포암

[임상시험 CHECKMATE-214]

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

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

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 치료 기간의 중간값은 7.9개월(범위: 1일-21.4+개월), 수니티닙 투여군에서 7.8개월(범위: 1일-20.2+개월)이었다. 이 시험에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38%이었다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙 투여군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 59%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에 포함된 환자의 최소 2%에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 설사, 발열, 폐렴, 폐염증, 뇌하수체염, 급성 신 손상, 호흡 곤란, 부신 부전, 그리고 결장염이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 폐렴, 흉막 삼출, 호흡 곤란이었다. 7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 이필리무맙의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%), 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상사례(이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자 중 20% 이상 보고됨)는 피로, 발진, 설사, 근골격 통증, 소양증, 오심, 기침, 발열, 관절통과 식욕 감소였다.

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

표 23. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-214)

	이 약과 이필리무맙 병용 (547명)		수니티닙 (535명)	
	환자 %			
	1-4등급	3-4등급	1-4등급	3-4등급
이상사례	99	65	99	76
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	58	8	69	13
발열	25	0.7	17	0.6
부종[b]	16	0.5	17	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	28	0.2	25	0.4
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	20	2.4	21	2.1
각종 위장관 장애				
설사	38	4.6	58	6
오심	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	39	3.7	25	1.1
소양증/전신 소양증	33	0.5	11	0
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 장애				
두통	19	0.9	23	0.9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	21	1.8	29	0.9
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 말초 부종, 말초 종창를 포함한다.

[c] 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 탈락 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 고정 약물 발진을 포함한다.

[d] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증과 척추 통증을 포함한다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨 혈증, 아밀라아제 증가

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

표 24. 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-214)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약과 이필리무맙 병용		수니티닙	
	1-4 등급	3-4 등급	1-4 등급	3-4 등급
혈액학 시험				
빈혈	43	3.0	64	9
림프구 감소증	36	5	63	14
혈액 화학 검사				
리파아제 증가	48	20	51	20
크레아티닌 증가	42	2.1	46	1.7
ALT 증가	41	7	44	2.7
AST 증가	40	4.8	60	2.1
아밀라아제 증가	39	12	33	7
저나트륨 혈증	39	10	36	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	2.0	32	1.0
고칼륨 혈증	29	2.4	28	2.9
저칼슘 혈증	21	0.4	35	0.6
저마그네슘 혈증	16	0.4	26	1.6

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

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

[임상시험 CHECKMATE-9ER]

이 약과 카보잔티닙 병용의 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험인 CHECKMATE-9ER에서 평가되었다. 환자는 카보잔티닙 40mg을 1일 1회 경구로 투여하면서 이 약 240mg을 매 2주마다 30분 동안 투여하거나(320명) 또는 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 이후 2주간 휴약하였다(320명). 카보잔티닙은 중단되거나 매일 20mg으로 또는 격일 20mg으로 감량할 수 있었다. 이 약과 카보잔티닙 병용투여 환자의 치료 기간의 중간값은 14개월(범위: 0.2-27개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약과 카보잔티닙 병용투여 환자 중 82%는 6개월을 초과해서 치료에 노출되었고 환자의 60%는 1년을 초과해서 치료에 노출되었다.

이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자 중 48%에서 중대한 이상사례가 발생했다. 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상사례는 설사, 폐렴, 폐염증, 폐 색전증, 요로 감염, 저나트륨 혈증이었다. 치명적인 장천공이 3명(0.9%)의 환자에서 발생했다.

20%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 중단으로 이어진 이상사례가 발생했으며, 7%가 이 약 단독, 8%가 카보잔티닙 단독, 6%가 동시에 동일한 이상사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 모두 중단하였다. 83%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 용량 중단 또는 감량으로 이어진 이상사례가 발생했으며, 3%가 이 약 단독, 46%가 카보잔티닙 단독, 21%가 동시에 동일한 이상사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 모두 중단 또는 감량하였고, 6%가 두 약물을 순차적으로 중단 또는 감량하였다.

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 설사, 피로, 간 독성, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 발진, 고혈압, 갑상선 저하증, 근골격 통증, 식욕 감소, 오심, 미각 이상, 복통, 기침 및 상기도 감염이었다.

표 25 및 표 26는 CHECKMATE-9ER의 각각 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 25. 이 약 및 카보잔티닙을 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

이상사례	이 약 및 카보잔티닙 (320명)		수니티닙 (320명)	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
각종 위장관 장애				
설사	64	7	47	4.4
오심	27	0.6	31	0.3
복통[a]	22	1.9	15	0.3
구토	17	1.9	21	0.3
소화불량[b]	15	0	22	0.3
전신 장애				
피로[c]	51	8	50	8
간담도 장애				
간 독성[d]	44	11	26	5
피부 및 피하 조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	40	8	41	8
구내염[e]	37	3.4	46	4.4
발진[f]	36	3.1	14	0
소양증	19	0.3	4.4	0
각종 혈관 장애				
고혈압[g]	36	13	39	14
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[h]	34	0.3	30	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[i]	33	3.8	29	3.1
관절통	18	0.3	9	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	1.9	20	1.3
각종 신경계 장애				

미각 이상	24	0	22	0
두통	16	0	12	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[j]	20	0.3	17	0
발성 장애	17	0.3	3.4	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[k]	20	0.3	8	0.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증을 포함한다.

[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 간 독성, ALT 증가, AST 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 자가 면역성 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간염, 고빌리루빈혈증, 간 기능 시험 증가, 간 기능 시험 이상, 아미노 전이 효소 증가, 간 부전을 포함한다.

[e] 점막 염증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성을 포함한다

[f] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[g] 혈압 증가, 수축기 혈압 증가를 포함한다.

[h] 원발성 갑상선 저하증을 포함한다.

[i] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

[j] 습성 기침을 포함한다.

[k] 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

표 26. 이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

임상검사치 이상	이 약 및 카보잔티닙		수니티닙	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
ALT 증가	79	9.8	39	3.5
AST 증가	77	7.9	57	2.6
저인산혈증	69	28	48	10
저칼슘 혈증	54	1.9	24	0.6
저마그네슘 혈증	47	1.3	25	0.3
고혈당증	44	3.5	44	1.7
저나트륨 혈증	43	11	36	12
리파아제 증가	41	14	38	13
아밀라아제 증가	41	10	28	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	2.8	37	1.6
크레아티닌 증가	39	1.3	42	0.6
고칼륨 혈증	35	4.7	27	1
저혈당증	26	0.8	14	0.4
혈액학 시험				
림프구 감소증	42	6.6	45	10
혈소판 감소증	41	0.3	70	9.7
빈혈	37	2.5	61	4.8

백혈구 감소증	37	0.3	66	5.1
중성구 감소증	35	3.2	67	12

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약과 카보잔티닙 병용 투여군(범위: 170 – 317명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 173 – 311명의 환자).

⑥전형적 호지킨 림프종

[임상시험 CHECKMATE-205 와 CHECKMATE-039]

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

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

전체 환자군에서 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 상기도 감염, 피로, 기침, 설사, 발열, 근골격 통증, 발진, 오심 그리고 소양증이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상사례는 또한 발진, 근골격 통증, 소양증, 오심, 관절통 및 말초 신경 병증 이었다. 27%에서 중대한 이상 반응이 발생하였다.

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

표 27. 전형적 호지킨 림프종 환자에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

이상사례[a]	**안전성 분석 군 (266명)**	
	모든 등급	**3-4 등급**
	환자 %	
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[b]	39	1.9
발열	29	<1
각종 위장관 장애		
설사[c]	33	1.5
오심	20	0
구토	19	<1
복통[d]	16	<1
변비	14	0.4

감염 및 기생충 감염		
상기도 감염[e]	44	0.8
폐렴/기관지 폐렴[f]	13	3.8
코 막힘	11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/습성 기침	36	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	15	1.5
피부 및 피하 조직 장애		
발진[g]	24	1.5
소양증	20	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[h]	26	1.1
관절통	16	<1
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증/갑상선염	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	<1
말초 신경 병증[i]	12	<1
상해, 중독 및 절차상 합병증		
주입 관련 반응	14	<1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

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

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 결장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.

[e] 비인두염, 인두염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

[f] 세균성 폐렴, 미코플라스마 폐렴, 사람 폐모자충 폐렴을 포함한다.

[g] 피부염, 여드름양 피부염, 탈락 피부염과 반상 발진, 구진 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 탈락성 발진 또는 여드름양 발진을 포함한다.

[h] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 경부 통증, 사지 통증을 포함한다.

[i] 감각 과민, 감각 저하, 지각 이상, 이상 감각, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경병증 및 다발성 신경병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

면역 매개 폐염증: 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서 이 약을 투여받은 환자의 6.0%(16/266)에서 간질성 폐 질환을 포함한 폐염증이 발생하였다. 면역 매개 폐염증은 이 약을 투여받은 환자 중 4.9%(13/266)에서 발생하였다(1명은 3등급이었고, 나머지 12명은 2등급이었음). 발병까지의 시간은 중간값 4.5개월(범위: 5일-12개월)이었다. 발병한 13명의 환자는 전신성 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 이 중 12명은 회복되었다. 폐염증으로 4명의 환자가 이 약의 투여를

영구 중단하였다. 8명의 환자는 이 약의 투여를 재개하였으며, 이 중 3명에서 투여 지연이 있었고, 2명은 폐염증이 재발하였다.

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

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

표 28에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상검사치 이상은 혈구감소증, 간 기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 아밀라아제 증가였다.

표 28. 이 약을 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

임상검사치 이상	안전성 분석군[a] (266명)	
	환자 %[b]	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학 시험		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11
빈혈	26	2.6
혈액 화학 검사[c]		
AST 증가	33	2.6
ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리 인산 분해 효소 증가	20	1.5
저나트륨 혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	<1

저칼슘 혈증	15	<1
저마그네슘 혈증	14	<1
고칼륨 혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

[a] 안전성 분석군은 203-266명임.

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

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

⑦ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

[임상시험 CHECKMATE-141]

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

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

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

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

이 약 투여환자에서 10% 이상 발생하였고, 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리 인산 분해 효소 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘 혈증, 고칼륨 혈증 및 TSH의 증가이었다.

⑧ 요로상피세포암

국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암

[임상시험 CHECKMATE-275]

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

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

25명(9%)의 환자는 면역 매개 이상사례로 매일 40mg 이상 등가량의 프레드니손을 경구투여받았다.

환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격 통증, 오심 및 식욕 감소였다.

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

표 29. 환자 10% 이상에서 발생된 이상사례(임상시험 CHECKMATE-275)

	이 약	
	환자(%)	
	모든 등급	**3-4 등급**
이상사례	99	51
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증/피로/권태	46	7
발열/종양관련 열	17	0.4
부종/말초 부종/말초 종창	13	0.4
감염 및 기생충 감염		
요로 감염/척추염/대장균/진균성 요로 감염	17	7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/습성 기침	18	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	14	3.3
각종 위장관 장애		
오심	22	0.7
설사	17	2.6
변비	16	0.4
복통[a]	13	1.5
구토	12	1.9
피부 및 피하 조직 장애		
발진[b]	16	1.5
소양증	12	0

근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[c]	30	2.6
관절통	10	0.7
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	22	2.2
각종 내분비 장애		
갑상선 이상[d]	15	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부 불편감, 하복부 통증을 포함한다.

[b] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염 및 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 또는 소양성 발진을 포함한다.

[c] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[d] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 항진증 , 갑상선 저하증, 갑상선염, 티록신 감소, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, 유리 삼-요오드티록신 증가, 삼-요오드티로닌 증가를 포함한다.

표 30. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-275)

임상검사치 이상	**이 약[a]**	
	환자(%)	
	모든 등급	**3-4 등급**
혈액학 시험		
림프구 감소증	42	9
빈혈	40	7
혈소판 감소증	15	2.4
백혈구 감소증	11	0
혈액 화학 검사		
고혈당	42	2.4
저나트륨 혈증	41	11
크레아티닌 증가	39	2.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	33	5.5
저칼슘 혈증	26	0.8
AST 증가	24	3.5
고칼륨 혈증	19	1.2
ALT 증가	18	1.2
저마그네슘 혈증	16	0
리파아제 증가	20	7
아밀라아제 증가	18	4.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. (범위: 84-256명의 환자)

근육 침습성 방광암의 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-274]

이 약의 안전성은 방광이나 상부 요로(신우 또는 요관)에서 기인한 근육 침습성 요로상피세포암의 근치 절제술을 받았고 재발의 위험이 높은 성인 환자에서 보조요법으로 이 약과 위약을 대조한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험인 CHECKMATE-274에서 평가되었다. 환자는 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생 될 때까지 또는 최대 1년 동안 독성에 도달할 때까지 2주 간격으로 이 약 240mg(351명) 또는 위약(348명)을 30분간 정맥 투여받았다. 이 약의 치료 기간의 중간값은 8.8개월(범위: 0-12.5개월)이었다.

이 약 투여 환자군의 30%에서 중대한 이상사례가 발생했다. 치명적인 이상사례는 이 약 투여군 환자의 1%에서 발생하였으며, 폐염증(0.6%)을 포함했다. 이 약을 투여받은 환자의 18%가 이상사례로 투여를 중단하였고, 33% 환자에서 이상사례로 약물 투여 지연이 발생하였다.

20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 발진, 피로, 설사, 소양증, 근골격 통증, 요로 감염이었다.

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

표 31. 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-274)

이상사례	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 (%)	3-4 등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로/무력증	36	1.1	32	0.3
발열	10	0.3	10	0.3
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	30	0	16	0
발진[a]	36	1.74	19	0.3
각종 위장관 장애				
설사[b]	30	2.8	27	1.7
오심	16	0.6	13	0
복통[c]	15	0.9	15	0.6
변비	13	0.3	15	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	28	0.6	24	0.9
관절통	11	0.3	13	0
감염 및 기생충 감염				
요로 감염[e]	22	6	23	9
상기도 감염[f]	16	0.3	16	0.6
신장 및 요로 장애				
신 기능 장애[g]	17	1.7	16	0.9
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[h]	14	0	11	0

이상사례	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 (%)	3-4 등급(%)
호흡 곤란[i]	11	0.3	6	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	13	0.9	7	0.3
각종 신경계 장애				
어지러움[j]	11	0.3	9	0
각종 내분비 장애				
갑상선 항진증	11	0	1.1	0
갑상선 저하증	11	0	2.3	0
간담도 장애				
간염[k]	11	4	8	0.6

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 여드름, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원형 습진, 홍반, 다형성 홍반, 경화성 태선, 태선형 각화증, 유사 천포창, 광민감성 반응, 색소 침착 장애, 건선, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 장미증, 피부 탈락, 피부 병변, 피부 반응, 독성 피부 발진 및 두드러기를 포함한다.

[b] 결장염, 현미경적 결장염, 설사, 십이지장염, 장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함한다.

[c] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 하복부 및 상복부 통증을 포함한다.

[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

[e] 방광염, 대장균 요로 감염, 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신우신염, 요도염, 요로 감염, 세균성 요로 감염, 포도상 구균 요로 감염, 요로성 패혈증을 포함한다.

[f] 상기도감염, 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

[g] 급성 신 손상, 자가 면역 신장염, 혈액 크레아틴 증가, 사구체 여과율 감소, 면역-매개 신장염, 신장염, 신부전 및 신 기능 장애를 포함한다.

[h] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[i] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[j] 어지러움, 체위성 어지러움, 현훈을 포함한다.

[k] AST 증가, ALT 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 담관염, 약물-유발 간 손상, 간 부전, 간 기능 이상, 간염, 간세포 손상, 고빌리루빈 혈증, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간 손상 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

표 32. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-274)

임상검사치 이상	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)

혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	36	1.7	36	2.6
아밀라아제 증가	34	8	23	3.2
리파아제 증가	33	12	31	10
고칼륨 혈증	32	5	30	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	24	2.3	15	0.6
AST 증가	24	3.5	16	0.9
ALT 증가	23	2.9	15	0.6
저나트륨 혈증	22	4.1	17	1.8
저칼슘 혈증	17	1.2	11	0.9
저마그네슘 혈증	16	0	9	0
고칼슘 혈증	12	0.3	8	0.3
혈액학 시험				
림프구 감소증	33	2.9	27	1.5
빈혈	30	1.4	28	0.9
중성구 감소증	11	0.6	10	0.3

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 322 - 348명의 환자); 위약 투여군(범위: 312 - 341명의 환자).

⑨ 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료: 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법

[임상시험 CHECKMATE-649]

이 약과 화학요법과의 병용요법은 이전에 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도접합부선암 또는 식도선암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개 임상시험 CHECKMATE-649에서 평가되었다. 이 시험은 HER2 양성으로 알려진 환자 또는 중추신경계 전이가 치료되지 않은 환자를 제외하였다. 환자들을 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법을 투여 받도록 무작위 배정하였다. 환자들은 다음 중 하나의 치료법을 투여 받았다.

- 이 약 240mg을 mFOLFOX6 (플루로우라실, 류코보린 및 옥살리플라틴) 과 2주 간격으로 병용 투여 또는 2주 간격으로 mFOLFOX6 투여
- 이 약 360mg을 CapeOX(카페시타빈 및 옥살리플라틴)과 3주 간격으로 병용 투여 또는 CapeOX 투여

환자들은 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전 최대 2년까지 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법으로 치료받았다. 노출기간의 중간값은 이 약과 화학요법과의 병용 투여군이 6.8개월(범위: 0-33.5개월)이었고, 이 약과 화학요법에 6개월 초과로 노출된 환자는 54%, 1년 초과로 노출된 환자는 28%였다.

치명적인 이상사례는 이 약과 화학요법 병용 투여군의 2%(16명)에서 발생하였고, 폐염증(4명), 발열성 중성구 감소증(2명), 뇌졸중(2명), 위장관 독성, 장 점막염, 패혈성 쇼크, 폐렴, 감염, 위장관 출혈, 장간막 혈관 혈전증 및 파종 혈관 내 응고를 포함하였다. 중대한 이상사례는 이 약과 화학요법 병용 투여군의 52%의 환자에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 및/또는 화학요법이44%의 환자에서 중단되었고 76%의 환자에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

이 약과 화학요법 병용 투여군의 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 구토(3.7%), 폐렴(3.6%), 빈혈(3.6%), 발열(2.8%), 설사(2.7%), 발열성 중성구 감소증(2.6%) 및 폐염증(2.4%)이었다. 이 약과 화학요법 병용 투여군의 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 말초 신경 병증, 오심, 중성구 감소증, 피로, 빈혈, 설사, 혈소판 감소증, 구토, 식욕 감소, 복통, 변비, 아미노 전이 효소 증가 및 근골격 통증이었다.

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

표 33. 이 약과 화학요법 병용 투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-649)

	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
이상사례	99	69	98	59
각종 신경계 장애				
말초 신경 병증[a]	53	7	46	4.8
두통	11	0.8	6	0.3
각종 위장관 장애				
오심	48	3.2	44	3.7
설사	39	5	34	3.7
구토	31	4.2	29	4.2
복통[b]	27	2.8	24	2.6
변비	25	0.6	21	0.4
구내염[c]	17	1.8	13	0.8
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[d]	44	7	40	5
발열[e]	19	1.0	11	0.4
부종[f]	12	0.5	8	0.1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	29	3.6	26	2.5
저알부민혈증[g]	14	0.3	9	0.3
임상 검사				
체중 감소	17	1.3	15	0.7
리파아제 증가	14	7	8	3.7
아밀라아제 증가	12	3.1	5	0.4
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[h]	20	1.3	14	2.0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[I]	18	1.7	4.4	0.1
손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군	13	1.5	12	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[j]	13	0.1	9	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[k]	10	0.1	7	0.1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

[b] 복부 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.

[c] 아프타성 궤양, 입 궤양 형성 및 점막 염증을 포함한다.
[d] 무력증을 포함한다.
[e] 종양 관련 발열을 포함한다.
[f] 종창, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.
[g] 혈중 알부민 감소를 포함한다.
[h] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.
[i] 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 결절성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 수포성 발진을 포함한다.
[j] 습성 기침을 포함한다.
[k] 비인두염, 인두염 및 비염을 포함한다.

표 34. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-649)

임상검사치 이상	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
혈액학 시험				
중성구 감소증	73	29	62	23
백혈구 감소증	69	12	59	9
혈소판 감소증	68	7	63	4.4
빈혈	59	14	60	10
림프구 감소증	59	12	49	9
혈액 화학 검사				
AST증가	52	4.6	47	1.9
저칼슘 혈증	42	1.6	37	1.0
고혈당증	41	3.9	38	2.7
ALT증가	37	3.4	30	1.9
저나트륨 혈증	34	6	24	5
저칼륨혈증	27	7	24	4.8
고빌리루빈 혈증	24	2.8	21	2.0
크레아티닌 증가	15	1.0	9	0.5
고칼륨 혈증	14	1.4	11	0.7
저혈당증	12	0.7	9	0.2
고나트륨혈증	11	0.5	7.1	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 투여군(범위:407-767명의 환자)과 FOLFOX 또는 CapeOX 투여군(범위:405-735명의 환자)

이전 치료경험이 있는 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

[임상시험 ONO-4538-12]

이 약의 안전성은 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암 환자 491명을 대상으로 이 약 또는 위약을 매 2주 동안 3mg/kg으로 투여한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

인 ONO-4538-12에서 평가되었다. 투여 기간의 중간값은 1.92 개월(범위: 0-19.5개월)이었으며 이 임상시험에서 19%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여받았고 3.6%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

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

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

표 35. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 위약군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-12)

이상사례	이 약(330명)		위약(161명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
각종 위장관 장애				
오심	20	0.3	14	1.2
설사	18	1.2	9	0.6
변비	14	0.3	6	0
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	16	0	9	0

⑩ 식도암

절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-648]

이 약과 화학요법 또는 이필리무맙과의 병용요법에서 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 환자를 대상으로 한 무작위, 활성약 대조, 다기관, 공개 임상시험인 CHECKMATE-648에서 평가되었다. 환자들은 다음 치료 중 하나를 투여받았다.

- (4주 간격) 1일차와 15일차에 이 약 240mg을 투여하고, 1~5일차 동안 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

- 이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용요법

- (4주 간격) 1~5일차에 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자 중, 노출기간의 중간값은 5.7개월 (범위: 0.1-30.6개월)이었다. 이 약을 이필리무맙과 함께 투여받은 환자 중, 노출기간의 중간값은 2.8개월 (범위: 0.1-24개월)이었다.

중대한 이상사례는 이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자의 62%, 이필리무맙과 함께 투여받은

환자의 69%에서 발생했다. 이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상사례는 폐렴 (11%), 연하 곤란 (7%), 식도 협착 (2.9%), 급성 신 손상 (2.9%) 및 발열 (2.3%)이었다. 이 약과 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상사례는 폐렴(10%), 발열(4.3%), 폐염증(4%), 흡인성 폐렴(3.7%), 연하 곤란(3.7%), 간 기능 이상(2.8%), 식욕 감소(2.8%), 부신 부전(2.5%), 탈수(2.5%) 이었다.

이 약과 화학요법을 함께 투여받은 환자 5명 (1.6%)에서 치명적인 이상사례가 발생하였고, 이러한 이상사례로는 폐염증, 장 기종, 폐렴 및 급성 신 손상이 포함되었다.

이 약과 이필리무맙을 함께 투여받은 환자 5명 (1.6%)에서 치명적인 이상사례가 발생하였고, 이러한 이상사례로는 폐염증, 간질성 폐 질환, 폐 색전증, 급성 호흡 곤란 증후군이 포함되었다.

이 약과 화학요법을 함께 투여받은 환자의 39%에서 투여가 중단되었고, 환자의 71%에서 이상사례로 인해 투여가 지연되었다.

이 약과 이필리무맙을 함께 투여받은 환자의 23%에서 투여가 중단되었고, 환자의 46%에서 이상사례로 인해 투여가 지연되었다.

이 약과 화학요법과 함께 투여받은 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 오심, 식욕 감소, 피로, 변비, 구내염, 설사 및 구토였다.

이 약과 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 발진, 피로, 발열, 오심, 설사 및 변비였다.

표 36과 37에 CHECKMATE-648에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 36. 이 약 및 화학요법을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-648)

이상사례	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=322)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애						
오심	65	4.2	22	0.6	56	2.6
변비	44	1.0	20	0.3	43	1.0
구내염[a]	44	9	11	0.6	35	3.0
설사	29	2.9	22	1.9	20	2.0
구토	23	2.3	15	1.6	19	3.0
연하 곤란	14	7	12	5	12	4.9
복통[b]	13	1.9	10	0.9	11	0.7
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	51	7	17	4.0	50	6
전신 장애						
피로[c]	47	3.5	28	2.5	41	4.9
발열[d]	19	0.3	23	0.9	12	0.3
부종[e]	16	0	7	0	13	0
신경계 장애						
말초 신경 병증[f]	18	1.3	2.8	0	13	1.0
정신 장애						
불면증	16	0	8	0	10	0.3

이상사례	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=322)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
피부 및 피하 조직 장애						
발진[g]	16	0.6	31	3.1	7	0
소양증	11	0	17	0.9	3.6	0
탈모	10	0			11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침[h]	16	0.3	13	0.3	13	0.3
감염 및 기생충 감염						
폐렴[j]	13	5	14	8	10	2.6
내분비 장애						
갑상선 저하증	7	0	14	0	0.3	0
검사 이상						
체중 감소	12	0.6	12	1.9	11	1.0
근골격 및 결합조직 이상						
근골격 통증[j]	11	0.3	14	0.6	8	0.3

독성 등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 아프타 궤양, 입 궤양 형성, 점막 염증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.

[c] 무력증과 권태감을 포함한다.

[d] 종양 관련 열을 포함한다

[e] 종창, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.

[f] 감각 과민, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증 및 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

[g] 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 탈락 성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진을 포함한다.

[h] 습성 기침을 포함한다.

[i] 기질성 폐렴, 세균성 폐렴 및 슈도모나스 폐렴을 포함한다.

[j] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다

표 37. 환자의 10% 이상에서 발생한 기처치보다 악화된 임상검사치 이상

(임상시험 CHECKMATE-648)

임상검사치 이상	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=332)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)

임상검사치 이상	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=332)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액학 시험						
빈혈	81	21	52	7	66	14
림프구 감소증	67	23	50	13	44	8
중성구 감소증	61	18	13	1.3	48	13
백혈구 감소증	53	11			39	5
혈소판 감소증	43	3.3	12	1.0	29	2.8
혈액 화학 검사						
저나트륨 혈증	52	15	45	11	40	8
저칼슘 혈증	43	3.0	32	0	23	0.7
크레아티닌 증가	41	2.3	15	0.7	31	0.7
저마그네슘 혈증	35	1.7	15	0	25	1.8
고혈당증	34	0	43	4.3	36	0.8
고칼륨 혈증	33	2.3	23	1.6	24	0.7
저칼륨 혈증	29	9	19	5	17	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	26	1.3	31	3.3	15	0
AST 증가	23	3.3	39	6	11	1.4
ALT 증가	23	2.3	33	6	8	0.7
저혈당증	18	0.4	15	1.2	7	0
고칼슘 혈증	11	2.6	15	2.0	8	0

[a] 각 검사 이상 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다: 이 약과 시스플라틴 및 5-FU 병용 투여군 (범위: 60-305명), 이 약과 이필리무맙 병용투여군 (범위: 59-307명), 또는 시스플라틴 및 5-FU 병용 투여군 (56-283명)

이전 치료 후 수술이 불가능한 진행성, 재발성 및 전이성 식도편평세포암

[임상시험 ONO-4538-24]

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

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

표 38 에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 38. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 대조군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

이상사례	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자의 백분율(%)			
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	12	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

표 39. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 대조군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율			
	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	80	0.5	68	0.5
AST 증가	40	6.8	31	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	33	5.2	22	1.0
ALT 증가	32	5.7	21	2.1
고칼슘 혈증	21	6.8	14	3.1
TSH 증가[a]	20	N/A	14	N/A
TSH 감소[a]	13	N/A	3.6	N/A

[a]NCI CTCAE v4에 따라 등급을 나누지 않았다.

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

식도 또는 위식도접합부암의 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-577]

이 약의 안전성은 항암방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 792명을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험 CHECKMATE-577에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 수술 전 동시 항암방사선요법을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가면역질환을 가졌거나, 코르티코스테로이드(>10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 요하는 상태였던 환자는 제외되었다. 환자는 16주 동안 이 약 240mg 또는 위약을 2주 간격으로 30분간 정맥으로 투여 받고 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분간 정맥으로 투여 받았다. 환자는 질환이 재발하거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 총 기간이 1년이 될 때까지 약을 투여하였다.

이 약을 투여받은 환자의 노출 기간의 중간값은 10.1개월(범위: <0.1 - 14개월)이었고 위약 투여

환자는 9개월(범위: <0.1 - 15개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서는 61%가 6개월을 초과하여 이 약에 노출되었고, 54%가 9개월을 초과하여 이 약에 노출되었다.

이 약을 투여받은 33%의 환자에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상사례는 폐염증이었다. 이 약을 투여받은 환자 1명에서 치명적인 중대한 이상사례인 심근 경색이 발생하였다.

이 약의 이상사례로 인해 환자의 12%에서 투여를 중단하였고 환자의 28%에서 투여가 지연되었다.

표 40과 표 41에서 임상시험 CHECKMATE-577에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 40. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험CHECKMATE-577)

이상사례	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
이상사례	96	34	93	32
각종 위장관 장애				
설사	29	0.9	29	0.8
오심	23	0.8	21	0
복통[a]	17	0.8	20	1.5
구토	15	0.6	16	1.2
연하 곤란	13	0.8	17	3.5
소화불량[b]	12	0.2	16	0.4
변비	11	0	12	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[c]	34	1.3	29	1.5
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[d]	20	0.2	21	0.4
호흡 곤란[e]	12	0.8	12	0.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진[f]	21	0.9	10	0.4
소양증	13	0.4	6	0
임상 검사				
체중 감소	13	0.4	9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[g]	21	0.6	20	0.8
관절통	10	0.2	8	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	15	0.9	10	0.8
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증	11	0	1.5	0

[a] 복통, 하복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.

[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 습성 기침을 포함한다.

[e] 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[f] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.
[g] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 늑간 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다

표 41. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-577)

임상검사치 이상	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
AST 증가	27	2.1	22	0.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	0.8	18	0.8
알부민 증가	21	0.2	18	0
ALT 증가	20	1.9	16	1.2
아밀라아제 증가	20	3.9	13	1.3
저나트륨 혈증	19	1.7	12	1.2
고칼륨 혈증	17	0.8	15	1.6
저칼륨 혈증	12	1	11	1.2
아미노 전이 효소 증가 [b]	11	1.5	6	1.2
혈액학 시험				
림프구 감소증	44	17	35	12
빈혈	27	0.8	21	0.4
중성구 감소증	24	1.5	23	0.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 163 - 526 명의 환자); 위약 투여군(범위: 86 - 256명의 환자).
[b] ALT 증가, AST 증가를 포함한다.

⑪ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 결직장암 [임상시험 CHECKMATE-142]

이 약과 이필리무맙 병용 투여의 안전성은 119명의 전이성 결직장암 환자를 대상으로 한 다기관, 비-무작위, 다중 평행-코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-142에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 용량 투여 받았고, 이후 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 2주 간격으로 이 약 3mg/kg을 투여 받았다.
이 약과 이필리무맙 병용 투여한 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약의 이상사례로 인해 13%의 환자에서 치료가 중단되었고 45%의 환자에서 지연되었다. 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 결장염/설사, 간 기능 이상, 복통, 급성 신 손상, 발열, 탈수였다. 20% 이상 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 피로, 설사, 발열, 근골격 통증, 복통, 소양증, 오심, 발진, 식욕 감소, 구토였다.

표 42과 표 43에 임상시험 CHECKMATE-142에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 42. 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-142)

이상사례	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[a]	49	6
발열	36	0
각종 위장관 장애		
설사	45	3.4
복통[b]	30	5
오심	26	0.8
구토	20	1.7
변비	15	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[c]	36	3.4
관절통	14	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	19	0.8
호흡 곤란	13	1.7
피부 및 피하 조직 장애		
발진[d]	25	4.2
소양증	28	1.7
건성 피부	11	0
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증	14	0.8
갑상선 항진증	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	1.7
어지러움	11	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	20	1.7
각종 정신 장애		
불면증	13	0.8
임상 검사		
체중 감소	10	0

NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 상복부 통증, 하복부 통증 복부 불편감을 포함한다.

[c] 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 경부 통증, 골 통증을 포함한다.

[d] 피부염, 여드름양 피부염, 반상 구진 발진, 홍반성 발진 및 전신 발진을 포함한다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 10% 미만으로 보고된 임상적으로 중요한 이상사례는 뇌염(0.8%), 괴사성 근염(0.8%), 포도막염(0.8%)이 있었다.

표 43. 10% 이상의 환자에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-142)

임상검사치 이상	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험		
빈혈	42	9
림프구 감소증	25	6
중성구 감소증	18	0
혈소판 감소증	26	0.9
혈액 화학 검사		
알칼리 인산 분해 효소 증가	28	5
리파아제 증가	39	12
ALT 증가	33	12
AST 증가	40	12
저나트륨 혈증	26	5
저칼슘 혈증	16	0
저마그네슘 혈증	18	0
아밀라아제 증가	36	3.4
빌리루빈 증가	21	5
저칼륨 혈증	15	1.8
크레아티닌 증가	25	3.6
고칼륨 혈증	23	0.9

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 평가 가능한 환자 수의 범위는 이 약 투여군은 62 – 71명이고, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군은 87 – 114명이다.

2) 시판 후 조사

이 약의 허가 후 사용 중, 다음과 같은 이상사례들이 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되고 있기때문에, 항상 이러한 이상사례들의 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

눈: 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome)

동종 조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) 이후 이 약 치료의 합병증: 치료 불응성, 중증 급성 및 만성 이식편 대 숙주 질환(GVHD, graft versus host disease)

혈액 및 림프계 장애: (치명적 증례를 포함한) 혈구 탐식성 림프 조직구증 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, (치명적 증례를 포함한) 자가 면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic

anemia)

3) 면역 매개 이상사례

면역 매개 이상사례들은 다음 임상시험에 대한 이 약의 노출을 반영한다. 단독요법 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 또는 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명; 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 또는 무작위 배정 임상시험(94명); 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-214 또는 CHECKMATE-142 (666명); 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-227(576명) 또는 CHECKMATE-743(300명); 그리고 이 약 360mg과 이필리무맙 1mg/kg과 2주기의 백금 기반 화학요법의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9LA(361명); 이 약 240mg과 카보잔티닙 40mg 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9ER(320명). 면역 매개 이상사례의 안전성 프로파일은 임상시험 CHECKMATE-238, CHECKMATE-275, ONO-4538-24/CHECKMATE-473 에도 언급되어있다.

① 면역 매개 폐염증

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

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 와 CEHCKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병

용요법 환자 중 면역 매개 폐염증의 발생률은 신장암 환자에서 4.4%(24명/547명) 이고 직결장암 환자에서 1.7% (2명/119명)이었다. 면역 매개 폐염증이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 2.6개월(범위: 8일-9.2개월)이고 직결장암 환자에서 1.9개월(범위: 27일-3개월) 이었다. 면역 매개 폐염증으로 신장암 및 직결장암(666명) 중 1.8%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 1.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐염증 증상을 보인 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 92%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 4일-3.2개월)이었다. 약 8%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야했다. 81%의 환자가 완전히 회복되었다. 직결장암이 있는 1명의 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 재개한 후 폐염증이 재발하였다.

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

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

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 병용 투여한 악성 흉막 중피종 환자에서의 면역 매개 폐염증의 발생률과 심각성은 비소세포폐암 환자에서 확인된 것 유사하였다.

② 면역 매개 결장염

면역 매개 결장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 와 CHECKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 결장염의 발생률은 신장암 환자에서 10%(52명/547명)이었고 직결장암 환자에서 7%(8명/119명) 이었다. 면역 매개 결장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 1.7개월(범위: 2일-19.2개월)이었고 전이성 직결장암 환자에서 2.4개월(범위:22일-5.2개월)이었다. 면역 매개 결장염로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6% 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.9%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 결장염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 80%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며. 기간의 중간값은 21일(범위: 1일-27개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 88%의 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 신장암 환자는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 후에 결장염이 재발하였다.

③ 면역 매개 간염 및 간 독성

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

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 간염의 발생률은 신장암 환자 7%(38명/547명)와 직결장암 환자 8%(10명/119명) 이었다. 면역 매개 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2개월(범위: 14일-26.8개월)과 직결장암 환자 2.2개월(범위:22일-10.5개월)이었다. 면역 매개 간염으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 3.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 간염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 94%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1개월(범위: 1일-7개월)이었다. 83%의 환자가 완전히 회복되었다.

면역 매개 간염이 있는 환자의 약 19%는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 마이코페놀릭 산을 투여받아야 했다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

이 약과 카보잔티닙 병용요법으로, 3등급 및 4등급 ALT 또는 AST 증가가 11%의 환자에서 관찰되었다. 83명의 환자에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 초과(2등급 이상)가 보고되었고, 그 중 23명(28%)의 환자가 코르티코스테로이드 전신 투여를 받았으며, 74명(89%)의 환자가 0-1 등급의 ALT 또는 AST로 회복되었다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST가 관찰되었던 환자 중 44명이 이 약 (11명) 또는 카보잔티닙(9명)을 단독 투여 또는 이 약과 카보잔티닙을 병용요법(24명)으로 재투여 받았다. 그 중 이 약을 받을 환자 2명, 카보잔티닙을 받은 환자 2명, 이 약과 카보잔티닙을 병용으로 투여받은 환자 7명에서 2등급 이상의 ATL 또는 AST 증가가 재발하였다.

④ 면역 매개 내분비 병증

뇌하수체염

단독요법

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

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)와 직결장암 환자 3.4%(4명/119명)이었고 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2.8개월 (범위: 1.3-7.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월 (범위:2.8-5.5개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 신장암 또는 직결장암 환자(666명) 중 1.2%가 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 72%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 55%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13일(범위: 1일-1.6개월)이었다.

부신 부전

단독요법

단독요법 환자 중 부신 부전의 발생률은 1%(20명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.3개월(범위: 15일 ~ 21개월)이었다. 부신 부전으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.5%는 투여를 보류하였다. 약 85%의 부신 부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 25%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일-1개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 부신 부전의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 부신 부전은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

일-2.7개월)이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 부신 부전 발병률은 신장암 환자 7%(41명/547명)와 직결장암 환자 5.9%(7명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 3.4개월(범위: 2.0-22.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월(범위: 2.5-13.4개월)이었다. 부신 부전으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 1.2%은 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 94%의 부신 부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 27%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 12일(범위: 2일-5.6개월)이었다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

부신 부전은 이 약과 카보잔티닙을 병용 투여받은 4.7%(15/320)의 신세포암 환자에서 발생하였으며, 3등급(2.2%) 및 2등급(1.9%)의 이상사례를 포함한다. 부신 부전은 0.9% 신세포암 환자에서 이 약 및 카보잔티닙 영구 중단으로 이어졌으며, 2.8%의 환자에서 이 약과 카보잔티닙의 투여보류로 이어졌다. 부신 부전 환자의 약 80%(12/15)가 코르티코스테로이드 전신 투여를 포함하는 호르몬 대체요법을 받았다. 부신 부전은 15명의 환자 중 27%(4명)에서 회복되었다. 부신 부전으로 인해 이 약 및 카보잔티닙을 병용 투여를 보류한 9명의 환자 중 6명이 증상 호전 이후 치료를 재개했고, 6명 모두가 호르몬 대체요법을 받았고 2명은 부신 부전이 재발하였다.

갑상선 저하증과 갑상선 항진증

단독요법

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

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 항진증 발생률은 8%(34명/407명)이었으며, 발병하

기까지의 중간값은 23일(범위: 3일-3.7개월)이었다. 갑상선 항진증 환자의 29%가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(24%)이 사용되었다. 94%의 환자가 회복되었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 신장암 환자 22%(119명/547명)과 직결장암 환자 15%(18명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 2.2개월(범위: 1일-21.4개월)과 직결장암 환자 2.3개월(범위:22일-9.8개월)이었다. 갑상선 저하증이 발생한 137명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 신장암 환자의 81%와 직결장암 환자의 78%가 레보티록신을 투여받았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 항진증 발생률은 신장암 환자 12%(66명/547명)와 직결장암 환자 12%(14명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 1.4개월(범위: 6일-14.2개월)과 직결장암 환자 1.1개월(범위:21일-5.4개월)이었다. 갑상선 항진증 이 발생한 80명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 환자의 15%가 메티마졸을 투여받았고, 2% 환자에서 카르비마졸이 사용되었다.

제1형 당뇨병

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은2.7%(15명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 3.2개월(범위: 19일-16.8개월)이었다. 병용요법은 당뇨병이 발생한 환자의 33%에서 투여 보류하였고, 20%에서 투여를 영구적으로 중단하였다.

⑤ 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애

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

단독요법

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

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 발생률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)과 직결장암 환자 1.7%(2명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 3개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애로 인해 환자 중 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 1.2%에서 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 2.3%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 78%의 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 17일(범위: 1일-6개월)이었다. 63%의 환자가 완전히 회복되었다.

⑥ 면역 매개 피부 이상사례

단독요법

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

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

이상사례의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개 발진은 환자 중 22.6%(92명/407명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 18일(범위: 1일-9.7개월)이었다. 면역 매개 발진은 이 약과 이필리무맙을 병용하는 환자 중 각각 0.5%와 3.9%에서 영구 중단 또는 보류를 야기했다. 발진이 나타난 환자의 약 17%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 14일(범위: 2일-4.7개월) 동안 투여 받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서,이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개 발진은 신장암 환자 16%(90명/547명)와 직결장암 환자 14%(17명/119명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 1.5개월(범위: 1일-20.9개월)과 직결장암 환자 26일(범위:5일-9.8개월)이었다. 면역 매개 발진으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 0.5%는 이 약과 이필리무맙을 영구 중단하였고 2.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 면역 매개 발진이 나타난 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드 필요로 하였고, 약 19%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 22일(범위: 1일-23개월) 동안 투여 받았다. 66%의 환자에서 완전 회복되었다. 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 3%(3명/98명)의 환자에서 면역 매개 발진이 재발했다.

⑦ 면역 매개 뇌염

단독요법

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 및 CHECKMATE-142에서 약 4개월의 노출 이후 1명(0.2%)의 신세포암 환자 및 15일의 노출 이후 1명(0.8%)의 직결장암 환자에서 뇌염이 발생하였다. 직결장암 환자는 인플릭시맙과 고용량 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았다.

⑧ 기타 면역 매개 이상사례

이 약으로 인해 다른 임상적으로 유의하고 잠재적으로 치명적인 면역 매개 이상사례가 발생할 수 있다. 면역 매개 이상사례는 이 약의 치료 중단 후에도 나타날 수 있다. 의심되는 모든 면역 매개 이상사례에서 다른 원인인 것은 제외한다. 이상사례의 중증도에 근거하여, 이 약을 영구중단하거나 투여보류하고, 고용량 코르티코스테로이드를 투여하며, 적절한 경우에 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링(서서히 감량)을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 사례의 중증도에 근거하여 코르티코스테로이드 테이퍼링이 완료된 후 이 약의 재개를 고려한다.
이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용요법을 투여받은 다양한 임상시험의 환자 중 1.0% 미만에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개 이상사례가 일부 치명적인 결과를 포함하여 발생하였다: 심근염, 횡문근융해, 근육염, 포도막염, 홍채염, 췌장염, 안면 및 외전신경 마비, 탈수초, 류마티스성 다발 근육통, 자가 면역 신경 병증, 길랑-바레증후군, 뇌하수체 저하증, 전신 염증 반응 증후군, 위염, 십이지장염, 사르코이드종, 조직구 괴사성 림프절염(키쿠치 림프절염), 운동 기능 이상, 혈관염, 재생 불량성 빈혈, 심장막염, 근육 무력 증후군, 혈구 탐식성 림프 조직구증, 자가 면역성 용혈성 빈혈

다른 면역 매개 이상사례와 함께 포도막염이 발생한 경우, 보크트-고바야시-하라다 증후군일 수 있다. 이 약 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법을 투여받은 환자에서 보크트-고바야시-하라다 증후군이 보고되었으며, 이는 영구적인 시력 손상의 위험을 줄이기 위해 전신 스테로이드의 투여가 필요할 수 있다.

⑨ 주입 관련 반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

단독요법

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

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

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

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

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

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

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 신장암 환자 5.1%(28명/547명)와 직결장암 환자 4.2%(5명/119명)에서 주입반응이 나타났다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격 병용요법으로 투여받은 악성 흉막 중피종 환자 중 12%(37명/300명)에서 주입 관련반응이 나타났다.

⑩ 이 약 투여 후 동종조혈모세포이식 합병증

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

4) 면역원성

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

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

흑색종, 진행성 신세포암, 전이성 또는 재발성 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종 환자 중 이 약과 이필리무맙 병용요법 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자 중 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 26%(107명/411명), 이 약 3 mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자의 각각 36.7%(180명/491명) 및 25.7%(69명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 38%(149명/394명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 시, 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 0.5%(2명/411명), 이 약 3mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자 각각 1.4%(7명/491명) 및 0.7%(2명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 4.6%(18명/394명)에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다.

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

전반적으로 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하는 증거는 없었다.

항체형성의 검출은 정량시험의 특이성과 민감성에 크게 좌우된다. 또한, 정량시험에서 중화항체를 포함한 양성 항체의 발생빈도는 분석방법, 시료처리, 시료수집 시점, 병용약물, 기저질환 등 여러

요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 다른 품목과 이 약의 항체 발생빈도의 비교는 잘못 판단될 소지가 있다.

4. 일반적 주의

1) 면역 매개 폐염증

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

2) 면역 매개 결장염

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

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

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

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

3) 면역 매개 간염과 간 독성

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

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

이 약과 카보잔티닙 병용요법

이 약과 카보잔티닙의 병용 투여는 이 약의 단독 투여에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 증가의 빈도가 더 높았다. 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 간효소를 모니터링한다. 약물이 단독요법으로 투여되었을 때와 비교하여 간효소를 빈번하게 모니터링한다. 간효소 상승의 경우 이 약과 카보잔티닙을 중단하고 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다.

4) 면역 매개 내분비 병증

뇌하수체염

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

부신 부전

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

갑상선 저하증과 갑상선 항진증

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

제1형 당뇨병

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

5) 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애

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

중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 이 약의 투여를 보류하고, 생명을

위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

6) 면역 매개 피부 이상사례

이 약의 투여로 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 포함한 면역 매개 발진이 발생할 수 있다. 몇몇 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사 용해는 치명적이었다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해의 증상 또는 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고, 평가 및 치료를 위한 전문적 치료를 환자가 받을 수 있게 한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사 용해가 확진되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.

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

7) 면역 매개 뇌염

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

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

8) 기타 면역 매개 이상사례

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

9) 주입반응

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

10) 이 약 투여 후 동종조혈모세포이식 합병증

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

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

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

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

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

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

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

2) 아래의 경우는 병용에 주의한다.

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

3) 가임여성(피임)

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

7. 소아 등에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

임상시험 CHECKMATE-274 (근육 침습성 방광암의 보조요법)에서 환자 중 56%가 65세 이상이었으며 19%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

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

임상시험 CHECKMATE-577(식도 또는 위식도 접합부 선암의 보조요법)에서 환자 중 36%가 65세 이상이었으며 5%가 75세 이상이었다. 노인 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-037, 205, 039, 141 및 142 에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.

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

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

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

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

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

임상시험 CHECKMATE-743(악성 흉막 중피종)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1m/kg 6주 간격의 병용요법으로 무작위 배정된 303명의 환자 중 77%가 65세 이상, 26%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-9ER(신세포암)에서 이 약과 카보잔티닙 병용요법을 받은 320명의 환자 중 41%가 65세 이상이었으며 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE 648 (식도 편평세포암) 및 CHECKMATE 649 (위 선암, 위식도접합부 선암, 식도선암)에서 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 무작위 배정된 1,110명의 환자 중 42%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보이지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-648(식도 편평세포암)에서 이 약과 이필리무맙으로 병용요법을 받은 325명의 환자 중 43%가 65세 이상, 7%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다. 그러나, 이 약과 이필리무맙으로 병용요법을 받은 모든 환자(23%)에 비해 75세 이상 환자(38%)에서 이상사례로 인한 시험 중단 발생률이 더 높았다. 이상사례로 인한 시험중단 발생률은 화학요법으로 치료받은 75세 이상 환자는 33%였고 모든 환자는 23%였다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신 장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 보관 및 적용상의 주의

육안으로 미립자나 변색을 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백광의 무색에서 연한 노랑색의 용액이다. 흐리거나, 변색되었거나, 또는 소수의 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 제외한 외부 미립자를 포함하는 경우 폐기한다. 흔들지 않는다.

1) 조제 시

- 이 약을 필요한 용량만 빼내어 정맥주사용 용기로 옮긴다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10mg/mL가 되도록 한다. 총 주입량은 160mL를 넘지 않도록 한다.
- 체중이 40 kg 미만인 환자는 총 주입량이 체중의 4mg/kg를 넘지 않도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 이 약은 보존제를 포함하지 않는다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 8시간 내에 사용한다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 얼리지 않는다.

2) 투여 경로

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

3) 투여 시

- 이 약은 점적 정맥주사용으로만 투여하고 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 이 약의 투여 시 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2-1.2㎛)를 사용하여 30분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 주입 종료후 점적주입 라인을 세척한다.
- 이 약을 다음에 따라 다른 치료적 약물과 병용요법으로 투여한다.
  - 이필리무맙과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입한다.
  - 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 백금 기반 화학요법을 주입한다.
  - 이필리무맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 백금 기반 화학요법을 주입한다.
  - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 주입한다.
- 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-238]

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

AJCC 병기 (IIIB/C기 대 IV M1a-M1b기 대 IV M1c기)를 기준으로 층화되었다.

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

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

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

유효성 결과는 아래 표 44과 그림 1에 나타냈다.

표 44. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

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

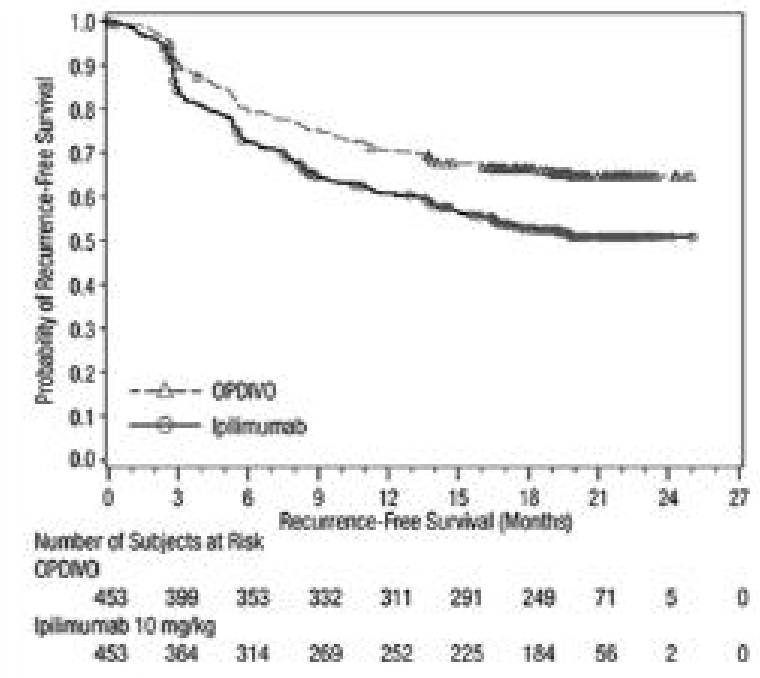
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

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

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

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

그림 1. 무재발 생존 (임상시험 CHECKMATE-238)



② 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 (neoadjuvant)

[임상시험 CHECKMATE-816]

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

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

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었다.

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

백금 기반 화학요법은 파클리탁셀 175 mg/m^2 또는 200 mg/m^2 과 카보플라틴 AUC 5 또는 AUC6 (모든 조직학), 페메트렉시드 500 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (비편평 조직학); 또는 젬시타빈 1000 mg/m^2 또는 1250 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (편평 조직학)으로 구성되었다. 백금 기반 화학요법에서는 비노렐빈 25 mg/m^2 또는 30 mg/m^{2}과 시스플라틴 75mg/m^2, 또는 도세탁셀 60 mg/m^2 또는 75 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (모든 조직학)의 두 개의 추가 치료 요법이 포함되었다.

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

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

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

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

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

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

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

CHECKMATE-816에서 EFS와 pCR에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 유효성 결과는 표 45와 그림 2에 제시되어 있다.

표 45. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-816)

	이 약과 백금 기반 화학요법 (179명)	**백금 기반 화학요법 (179명)**
BICR 무사건 생존 (EFS)		
사건 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
중간값 (개월)[a] (95% CI)	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)
위험비[b] (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
층화된 로그 순위 검정 p-value[c]	0.0052	
BIPR 병리학적 완전 반응(pCR)		
pCR 환자수	43	4
pCR 비율 (%), (95% CI)[d]	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
추정된 치료 차이 (95% CI)[e]	21.6 (15.1, 28.2)	
p-value[f]	<0.0001	

무사건 생존에 대한 최소 추적 기간은 21개월이었다.

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

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

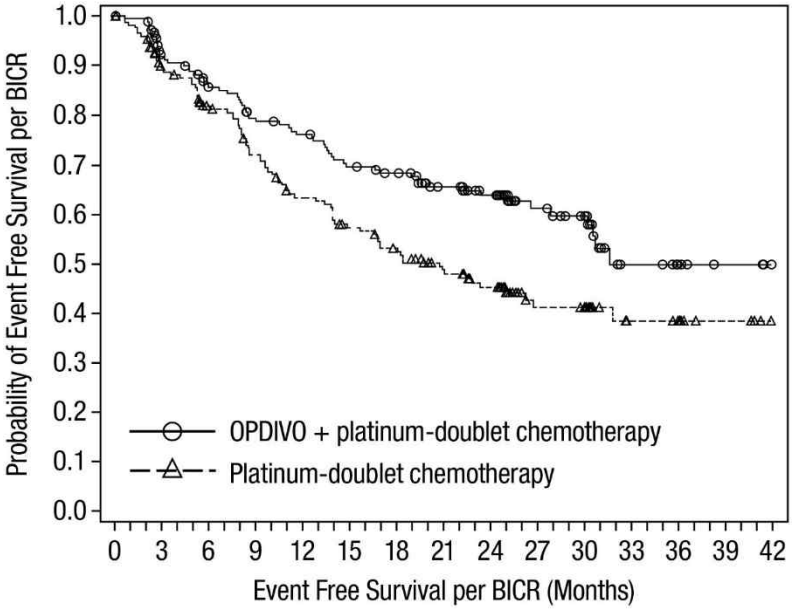
[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다. 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.0262

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

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

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

그림 2. 무사건 생존률 (임상시험 CHECKMATE-816)



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + platinum-doublet chemotherapy

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

Platinum-doublet chemotherapy

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

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

③ 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

[임상시험 ONO-4538-52]

임상시험 ONO-4538-52는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험으로 화학요법 경험이 없고 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포폐암이 있는 환자를 대상으로 진행되었다. EGFR 변이 또는 ALK 또는 ROS1 전좌가 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 360mg 또는 위약을 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200 mg/m^2), 베바시주맙(15 mg/kg)으로 구성된 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 최대 6주기까지 투여받았다. 이 후 이 약 360mg 또는 위약을 베바시주맙(15 mg/kg)과 병용하여 3주 간격으로 투여하였다. 병용요법동안 이 약을 먼저 투여하고, 이 후 화학요법을 최소 30분 간격으로 투여하였다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 계속되었다. 종양평가는 첫 48주 동안 6주 간격으로 시행되었고, 그 이후에는 질환이 진행될 때까지 12주 간격으로 시행되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 66세(범위: 27-85세)로, 65세 이상의 환자는 56%, 75세 이상의 환자는 11%이었고, 남성(75%), 아시아인(100%)이었다.

주요 유효성 지표인 무진행 생존(중앙값 [95%,CI])은 니볼루맙군에서 12.12개월[9.76-14.00], 위약군에서 8.11개월[6.97-8.54]이었고, 이 약 투여군은 위약군과 비교했을시 통계적으로 유의한 연장을

나타냈다.(hazard ratio: 0.56 [96.37% CI: 0.43-0.71], p < 0.0001 [stratified log-rank test], data cutoff on February 10, 2020) (그림 3)

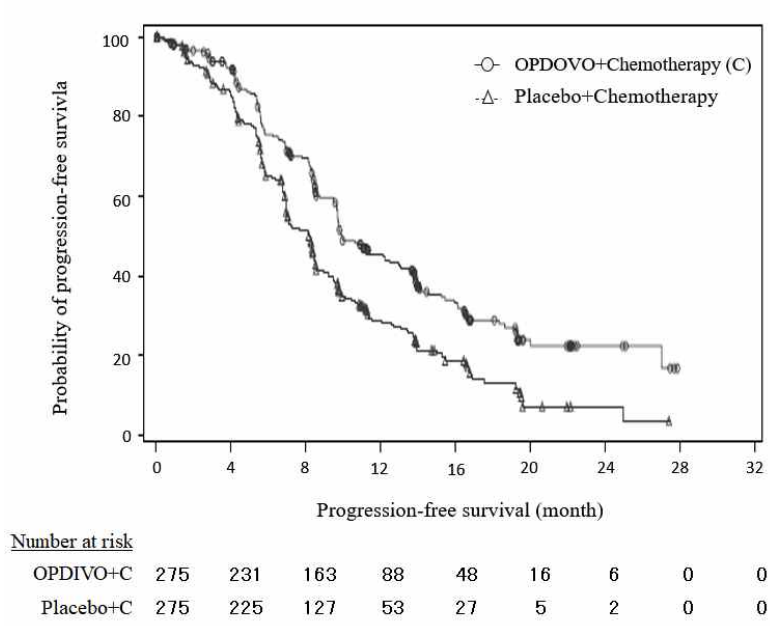


그림 3. 무진행 생존 (임상시험 ONO-4538-52)

④ 이전에 치료경험이 없는 신세포암

[임상시험 CHECKMATE-214]

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

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

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

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

환자 연령의 중간값은 61세(범위: 21-85세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 8%이었다. 다수의 환자는 남성(73%), 백인(87%)이었으며, Karnofsky 수행도가 70-80%인 환자가 26%,

90-100%인 환자가 74%이었다.

주요 유효성 결과는 중간 혹은 고위험군 환자군에서의 전체생존, 무진행 생존(IRRC 평가), 객관적 반응률(IRRC 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체생존 및 객관적 반응률은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 46 및 그림 4). 전체 생존의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 46에 나타내었다.

표 46. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

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

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

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

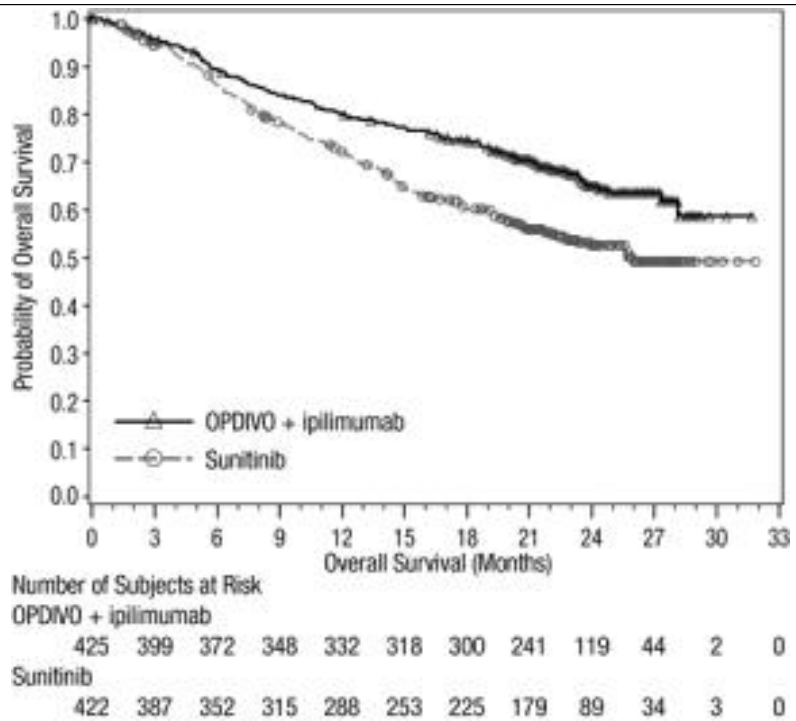
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

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

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 4. 전체 생존 (중간 혹은 고위험 환자군) (임상시험 CHECKMATE-214)



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

[임상시험 CHECKMATE-9ER]

임상시험 CHECKMATE-9ER은 무작위배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 이 약과 카보잔티닙의 병용투여 대 수니티닙 단일투여를 평가하였다. 임상시험 CHECKMATE-9ER에서 자가면역질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들은 제외되었다. 환자들은 국제 전이성 신세포암 데이터베이스 컨소시움(IMDC) 예후 점수(양호 vs 중간 vs 나쁨)와 PD-L1 종양 발현 (≥1% vs. <1% 또는 미결정) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽 vs 나머지 국가)을 기준으로 층화되었다. 환자들은 이 약 240mg (매 2주마다 정맥투여)과 카보잔티닙 40mg(1일 1회 경구투여))을 병용투여(323명)하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(328명)하였다. RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료는 계속되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 61세(범위: 28-90세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 10%이었다. 다수의 환자는 남성(74%), 백인(82%)이었으며, Karnofsky 수행 상태(KPS) 70-80%인 환자가 23%, 90-100%인 환자가 77%이었다.

환자들은 IMDC 예후 점수에 따라 22% 양호, 58% 중간, 20% 나쁨으로 분포되었다.

주요 유효성 결과는 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적인 유

효성 결과 측정은 전체 생존(OS)과 BICR평가에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 수니티닙 투여와 비교하여 이 약과 카보잔티닙을 병용하였을 때 무작위 배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 임상시험 CHECKMATE-9ER의 유효성 결과를 표 47 및 그림 5와 그림6에 나타내었다.

표 47. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

	이 약과 카보잔티닙 병용 (323명)	수니티닙 (328명)
무진행 생존		
질병진행 혹은 사망(%)	144 (45)	191 (58)
무진행 생존 중간값(개월)[a](95% CI)	16.6(12.5,24.9)	8.3(7.0,9.7)
위험비(95% CI)[b]	0.51 (0.41, 0.64)	
p-value[c,d]	<0.0001	
전체 생존		
사망(%)	67 (21)	99 (30)
전체 생존 중간값(개월)[a](95% CI)	NR[e]	NR(22.6, NR[e])
위험비(98.89% CI)[b]	0.60(0.40,0.89)	
p-value[c,d,f]	0.0010	
객관적 반응률(95% CI)[g]	55.7%(50.1,61.2)	27.1%(22.4,32.3)
p-value[g]	<0.0001	
완전 반응	26(8%)	15(4.6%)
부분 반응	154(48%)	74(23%)
반응기간 중간값(개월)(95% CI)[a]	20.2(17.3,NR[e])	11.5(8.3,18.4)

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

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

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

[d] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한 양측 p-value

[e] 도달하지 않았다.(Not reached)

[f] p-value는 중간 분석을 위해 알파 0.0111와 비교하였다.

[g] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한 CI

[h] 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한 양측 p-value

그림 5. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

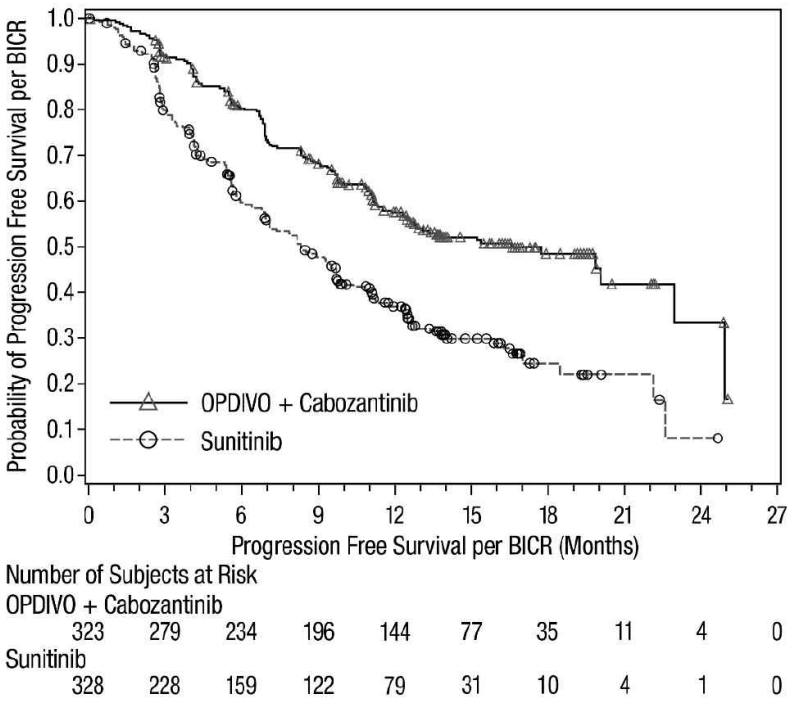
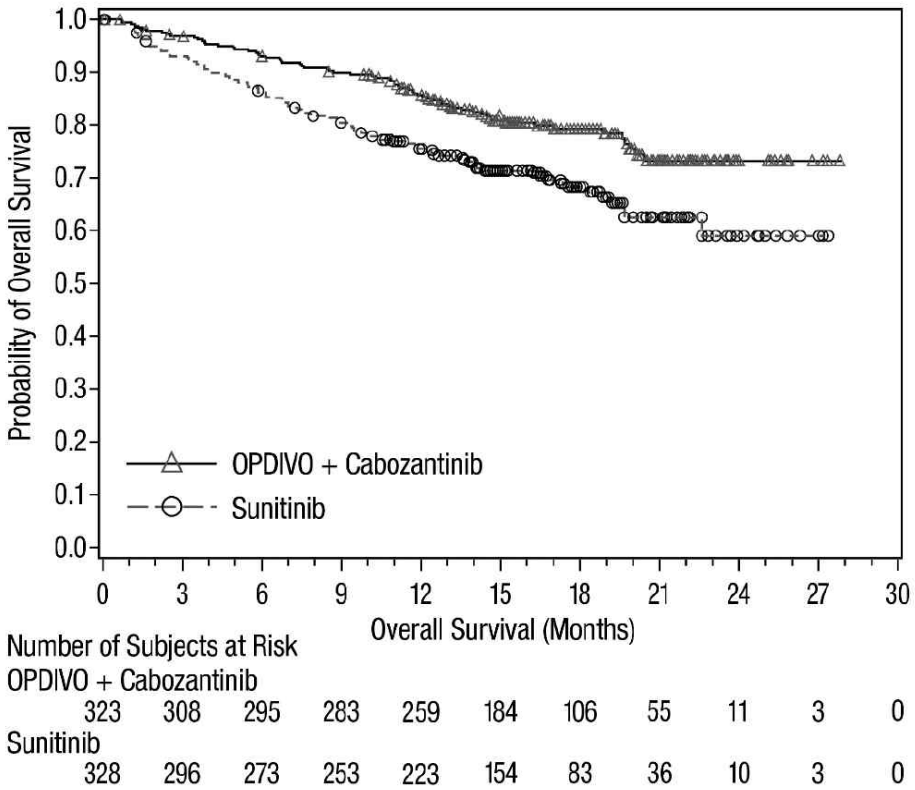


그림 6. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)



⑤ 재발의 위험이 높은 근육 침습성 방광암의 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-274]

임상시험 CHECKMATE-274은 이 약을 보조요법으로 위약과 대조한 무작위배정, 이중눈가림 시험으로, 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에 기원한 요로상피세포암의 근치 절제술(R0) 후 120일 이내 재발의 위험이 높은 성인 환자를 대상으로 진행되었다.

재발 위험이 높은 기준은 1) 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 시스플라틴 화학요법을 받은 시험대상자는 ypT2-pT4a 또는 ypN+ 병기이고, 2) 수술 전 보조요법으로 시스플라틴 화학요법에 부적합하거나 이를 거부하여 시스플라틴 화학요법을 받지 않은 시험대상자는 pT3-pT4a 또는 pN+ 병기여야 했다. 환자들은 이 약 240 mg 또는 위약을 2주 간격으로 재발 또는 허용할 수 없는 독성이 발생 될 때까지 최대 1년 동안 투여받았다. 환자들은 병리학적 림프절 상태(N+ vs. 10개 미만 림프절을 제거한 N0/x vs. 10개 이상 림프절을 제거한 N0), PD-L1 발현 종양세포(≥1% vs. <1%) 및 시스플라틴 선행 화학요법의 사용 여부(예 vs. 아니오) 따라 층화되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 67세(범위: 30-92세)로, 남성이 76%이고 백인(76%), 아시아인(22%), 흑인 (0.7%), 아메리칸 원주민 또는 알래스카 원주민(0.1%) 으로 구성되었다. 환자의 43%는 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받았으며, 나머지 57% 환자는 부적격(22%), 환자 선호도(33%) 및 기타/보고되지 않음(2%)의 사유로 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받지 않았다. 환자의 40%는 PD-L1 발현이 1% 이상이었으며, 환자의 21%는 상부요로상피암(UTUC)이었다. 주요 유효성 결과는 무질병 생존(DFS)으로 모든 무작위 배정된 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자군을 대상으로 평가되었다. 무질병 생존은 최초 재발 (국소 요로상피관, 국소 비-요로상피관 또는 원격전이), 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)을 포함하였다. 사전에 지정된 중간분석에서, 위약군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 모든 무작위배정 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자 하위군에서 통계적으로 유의한 DFS의 개선이 입증되었다. 특히 상부요로상피암(UTUC) 환자(149명)의 탐색적 하위군 분석에서, 이 약은 위약군과 비교하여 무질병 생존에서 개선이 관찰되지 않았다. 계층화되지 않은 무질병 생존의 위험 비율 추정치는 1.15 (95% CI: 0.74, 1.80)이었다.

표 48. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-274)

	전체 무작위 배정		PD-L1 ≥1%	
	이 약 (353명)	위약 (356명)	이 약 (140명)	위약 (142명)
무질병 생존, n(%)				
사건[a], n(%)	170(48)	204(57)	55(39)	81(57)
국소 재발	47(13)	64(18)	10(7)	24(17)
원격 재발	108(31)	127(36)	40(29)	52(37)
사망	14(4)	10(3)	5(4)	5(4)
무질병 생존 중간값(개월)[b] (95% CI)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 0.77)
위험비[c] (95% CI)	0.70 (0.57, 0.86)		0.55 (0.39, 0.77)	
p-value	0.0008[d]		0.0005[e]	

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.

[a] 기저치 사건에서 질병을 포함한다. (프로토콜 편차); 이 약 투여군 1건 및 위약 투여군 3건

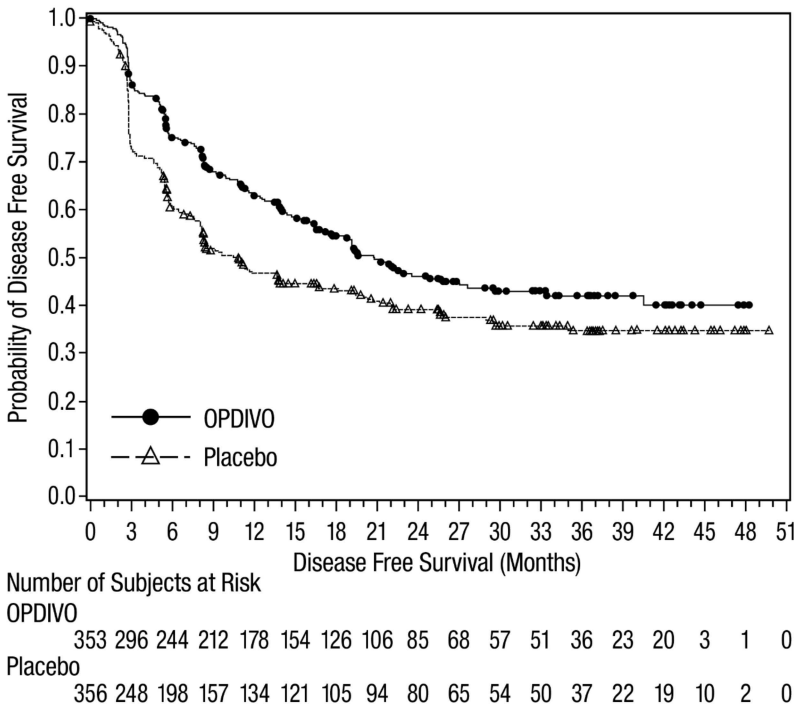
[b] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[c] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다. 위험비는 이 약 vs 위약이다.

[d] 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태 및 PD-L1 발현 상태(≥1% vs ≤1%/미결정)에 따라 층화된 로그 순위 검정, 전체 무작위배정 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01784

[e] 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태에 따라 층화된 로그 순위 검정, PD-L1≥1% 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01282

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



⑥ 식도암 또는 위식도접합부암 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-577]

임상시험 CHECKMATE-577은 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림 시험으로 항암방사선 동시요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류병리학적질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 794명 대상으로 진행하였다. 환자들은 무작위 배정(2:1)으로 이 약 240mg 또는 위약을 16주 동안 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여 후 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여받았다. 질병이 재발하거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 최대 1년 동안 치료가 지속되었다. 무작위 배정 전 4~16주 이내에 완전 절제술을 받은 환자가 등록되었다.

임상시험에서 수술 전 항암방사선 동시요법(CRT)을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가면역질환, 코르티코스테로이드(최소 >10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신치료를 필요로하는 상태였던 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 PD-L1 종양 발현 상태 (≥1% vs <1%), 병리학적 림프절 상태(양성 ≥ypN1 vs. 음성 ypN0), 조직학(편평 vs. 선암)으로 층화되었다.

주요 유효성 지표는 무질병 생존(DFS)으로, 무작위배정일과 최초 재발 (국소, 지역 또는 1차 절제 부위로부터 원격), 또는 사망(원인 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 62세(범위: 26-86세)로, 65세 이상의 환자는 36%이었다. 환자는 85%가 남성이었고, 아시아인(15%), 백인(82%), 흑인(1.1%)으로 구성되었다. 질병 특성은 초기 암진단 단계에서 AJCC Ⅱ기(35%) 또는 Ⅲ기(65%), 식도암(60%), 위식도접합부암(40%)이었고, 임상시험 시작 시 병리학적 양성 림프절 상태(58%), 선암종(71%) 또는 편평세포암(29%)이 조직학적으로 확인되었다.

기저치 PD-L1 종양 발현 상태 ≥1%의 환자는 16%이었고, 72%는 1% 미만이었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(58%) 또는 1(42%)이었다.

위약 투여군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 통계적으로 유의한 무질병 생존의 개선이 입증되었다. 무질병 생존의 이익은 PD-L1 종양 발현 및 조직학과 관계없이 관찰되었다.

임상시험 CHECKMATE-577의 유효성 결과를 표 49와 그림8에 나타내었다.

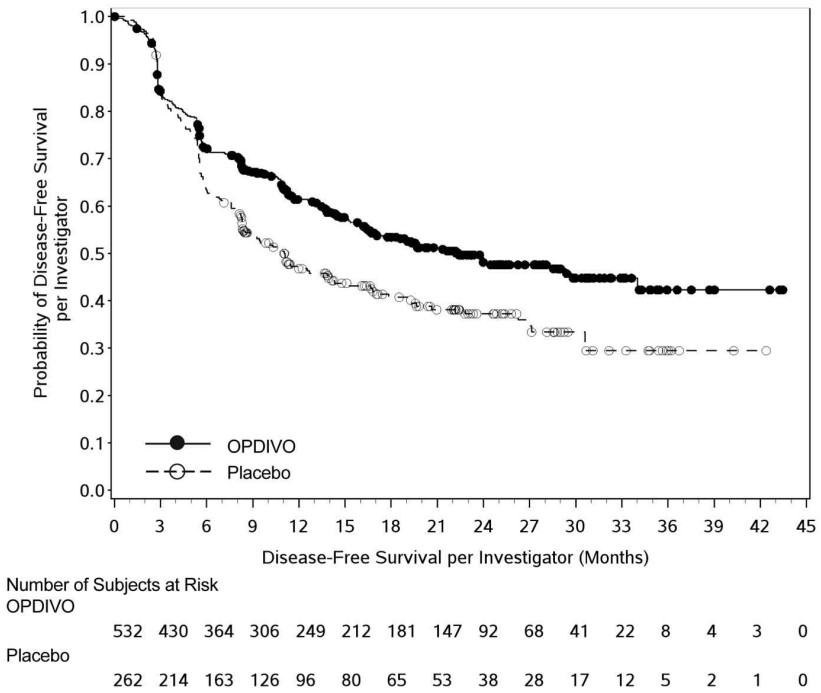
표 49. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

	이 약 (532명)	위약 (262명)
무질병 생존		
사건, n(%)	241(45%)	155(59%)
중간값(개월) (95% CI)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (8.3, 14.3)
위험비[a](95% CI)	0.69(0.56,0.86)	
p-value[b]	0.0003	

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

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

그림 8. 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-577)



⑦ 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-648]

CHECKMATE-648은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC (편평 또는 선편평 조직학)를 가진 환자를 대상으로 한 무작위배정, 활성약 대조, 공개 임상시험이었다. 이 시험은 종양 세포(TC) PD-L1 발현율 [또는, PD-L1 종양 비율 점수(TPS)라고도 함)]을 평가할 수 있는 환자를 등록하였고, 종양 검체는 중앙 실험실에서 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 키트를 사용하여 평가하였다.

항암화학방사선요법이나 수술과 같은 치료를 받을 수 없는 환자가 등록되었다. 치료 목적이 있는 이전 치료는 시험 등록 전 6개월 이상 이전에 완료된 경우 허용되었다.

이 시험에서 증상을 보였던 뇌전이, 활동성 자가면역질환을 가지고 있거나, 전신용 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용했던 환자, 또는 식도 종양에 인접한 장기로의 명백한 침범에 기인한 출혈 또는 누공 위험이 높은 환자는 제외되었다. 환자는 다음 치료 중 하나를 투여받도록 무작위 배정되었다.

- (4주 간격) 1일차와 15일차에 이 약 240mg을 투여하고, 1~5일차 동안 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여
- 이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용요법
- (4주 간격) 1~5일차에 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료받거나 최대 2년까지 투여받았다. 이 약을 화학요법과 병용 투여받았고 플루오로우라실 및/또는 시스플라틴을 중단한 환자에서, 다른 구성 약물의 치료요법 계속 투여가 허용되었다.
이필리무맙으로부터 기인한 이상사례로 인해 병용요법을 중단한 환자는 단독요법으로 이 약을 계속 투여받는 것이 허용되었다.

무작위배정은 종양 세포 PD-L1 발현 (≥1% 대 <1% 또는 불명확), 지역 (동아시아 대 기타 아시아 지역 대 기타 지역), ECOG 수행 상태 (0 대 1) 및 전이된 장기 수 (≤1 대 ≥2)에 따라 층화되었다.
종양 세포의 PD-L1 ≥1%인 환자에서 평가한 주요 유효성 결과 평가척도는 BICR에 따라 평가한 PFS 와 OS 였다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가는 48주차까지 6주 간격으로, 이후에는 12주 간격으로 실시하였다.

CHECKMATE-648에서 총 970명의 환자가 무작위배정되었으며, 이 중 965명의 환자는 기저치에서 정량화 가능한 종양 세포의 PD-L1 발현을보였다. 이 중, 473명의 환자는 종양 세포의 PD-L1 ≥ 1% 이었고, 이 약과 이필리무맙의 병용요법군 158명, 이 약과 화학요법의 병용요법군 158명, 화학요법군 157명이었다.
베이스라인 특징들은 치료군에 걸쳐 전체적으로 균형을 이루었다. 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 환자에서 연령 중간값은 63세 (범위: 26-85세), 8.2% 75세 이상, 81.8% 남성, 73.1% 아시아인, 23.3% 백인이었다.
환자는 식도에서 조직학적으로 편평세포암(98.9%) 또는 선편평세포암(1.1%)으로 확인되었다. 기저 ECOG 수행 상태는 0 (45.2%) 또는 1 (54.8%)이었다.
유효성 결과는 표 50와 그림 9에 제시되어 있다.

표 50. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-648)

	이 약과 시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=158)	**이 약과 이필리무맙 (n=158)**	**시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=157)**
	종양 세포 PD-L1 > 1%		
전체 생존			
사망 (%)	98 (62)	106 (67)	121 (77)
중간값 (개월) (95% CI)	15.4 (11.9, 19.5)	13.7 (11.2, 17.0)	9.1 (7.7, 10)
위험비 (95% CI)[b]	0.54 (0.41, 0.71)	0.64 (0.49, 0.84)	-
p-value[c]	0.0001[s1]	0.0010[s2]	-
무진행 생존[a]			
질병 진행 혹은 사망 (%)	117 (74)	123 (78)	100 (64)
중간값 (개월) (95% CI)	6.9 (5.7, 8.3)	4.0 (2.4, 4.9)	4.4 (2.9, 5.8)
위험비 (95% CI)[b]	0.65 (0.49, 0.86)	1.02 (0.78, 1.34)	-
p-value[c]	0.0023[s3]	NS	-

[a] BICR 따라 평가하였다.
[b] 층화된 콕스 비례위험 모델에 기반한다. 각 분석 모집단 내 화학요법군과 비교된 이 약이 포함

된 군에 대한 위험비가 보고된다.

[c] 층화된 양측 로그 랭크 검정에 기반한다.

[s1, s2, s3] 0.005, 0.014 및 0.015 각각의 정지 경계와 비교한 유의미한 p-value

[NS] 통계적으로 유의하지 않음

그림 9. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-648)

종양세포 PD-L1>1%에서 전체 생존

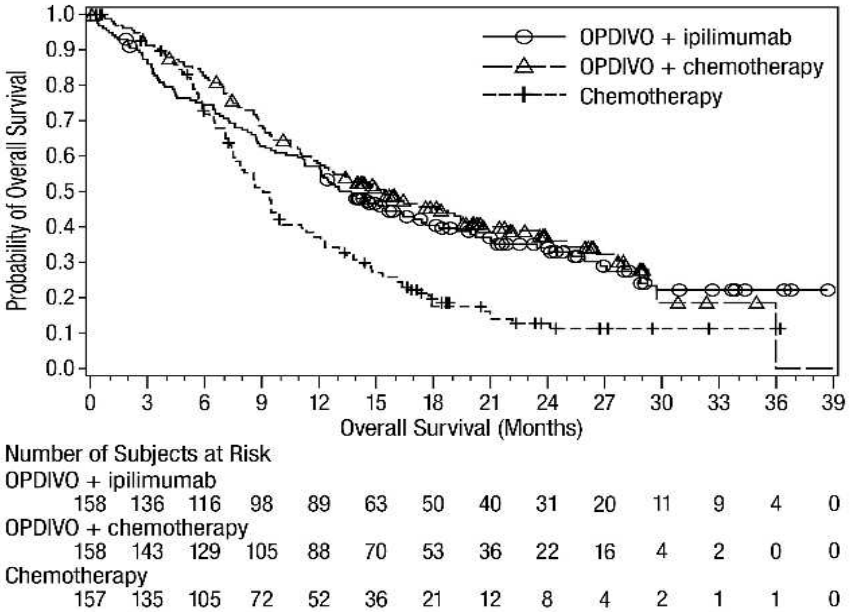
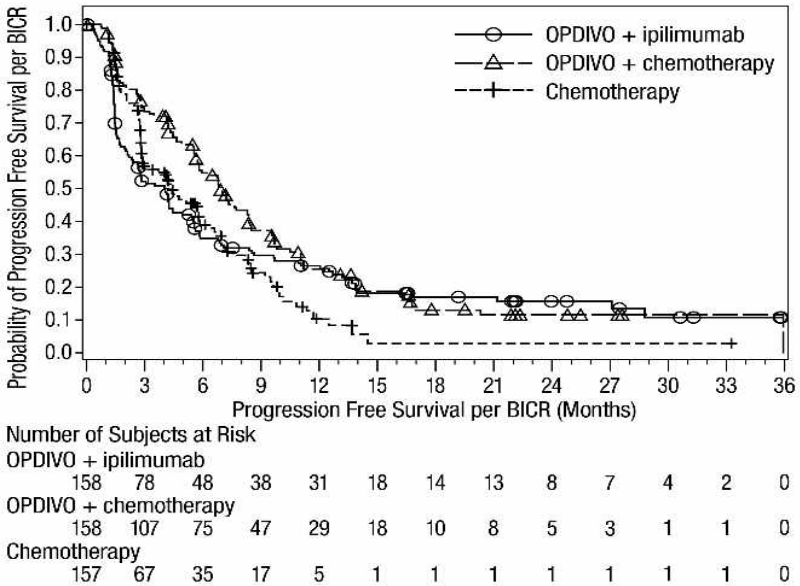


그림 10. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-648)

종양세포 PD-L1>1%에서 무진행 생존



⑧ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 직결장암

[임상시험 CHECKMATE-142]

임상시험 CHECKMATE-142는 다기관, 비-무작위, 다중-평행 코호트, 공개 임상시험으로 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법으로 치료하는 동안 또는 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 국소 진행성 또는 전이성 직결장암 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 전이성 질환에 대해 최소 한 차례 치료를 받은, 기저치 ECOG 수행 상태가 0 또는 1 그리고 활동성 뇌전이, 활동성 자가면역질환 또는 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태가 아닌 환자들이 시험에 등록되었다. 이 약과 이필리무맙 병용 코호트에 등록된 MSI-H 전이성 직결장암 환자들은 이 약 3mg/kg 및 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여한 후 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 2주간격으로 정맥 투여받았다. 두 코호트 임상시험에서 치료는 허용 불가능한 독성 및 방사선학적 질병 진행이 발생하기 전까지 계속되었다.

이 약 및 이필리무맙 병용 투여 MSI-H 전이성 직결장암 코호트에 총 119명 환자가 등록되었다. 환자 연령의 중간값은 58세(범위: 21-88세)로, 65세 이상의 환자는 32%, 75세 이상의 환자는 9%이었고, 남성이 59%이고, 백인이 92%이었다. 기저치 ECOG 수행 상태가 0(45%) 또는 1(55%)이었고, 29%가 린치 증후군으로 보고되었다. 전체 환자 119명 중 69%가 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 이전에 치료받았다. 10%, 40%, 24% 그리고 15% 환자는 전이성 질환에 대해 각각 1,2,3 또는 4차 이상의 이전 차수 요법을 받았고, 29%의 환자는 anit-EGFR 항체치료를 받았다.

주요 유효성 지표는 RECIST v1.1을 사용하여 BICR 평가에 근거한 객관적반응률(ORR)과 반응지속시간(DOR)이었다.

임상시험 CHECKMATE-142의 유효성 결과를 표 51에 나타내었다.

표 51. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-142)

	이 약과 이필리무맙 병용요법[a]에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 코호트 임상시험	
	전제 환자 (119명)	이전 치료 (플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 화학요법) (82명)
BICR 객관적반응률 (%)	71(60%)	46(56%)
(95% CI)[b]	(50,69)	(45, 67)
완전 반응	17(14%)	11(13%)
부분 반응	54(45%)	35(43%)
반응지속기간		
6개월 이상 반응기간 비율	89%	87%
12개월 이상 반응기간 비율	77%	74%

[a] 이 약과 이필리무맙으로 치료받은 전체 환자(119명)의 최소 추적 기간은 27.5개월이다.

[b] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 추정하였다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** CA209648 반영 RMP 버전 갱신 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.11.30	2022.11.30
보완요청일자		-
보완접수일자		-
최종처리일자	2023.3.22.	2023.2.8.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경

1. 새로운 효능·효과

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

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
   (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
   (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
   (4) 기준 및 시험방법
   (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

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암의 1차 치료로서 가) 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법, 나) 이필리무맙과의 병용요법에 대한 효능효과를 추가로 신청하였음
- 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금기반 화학요법과의 병용요법은 화학요법과 전체 생존(OS)을 비교한 결과 종양세포 PD-L1≥1% 시험대상자에서 위험비 0.54 (99.5% CI: 0.37, 0.80)으로 대조약에 대한 우월성을 입증하였으며, 임상적 유익성을 입증하였음.
- 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 이 약과 이필리무맙과의 병용요법은 화학요법과 전체 생존(OS)을 비교한 결과 종양세포 PD-L1≥1% 시험대상자에서 위험비 0.64 (98.6% CI: 0.46, 0.90)으로 대조약에 대한 우월성을 입증하였으며, 임상적 유익성을 입증하였음.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암의 1차 치료로서 가) 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법, 나) 이필리무맙과의 병용요법에 대한 타당성이 인정됨

[약어 및 정의]

- AE : 이상사례
- BICR : Blinded Independent Central Review 눈가림된 독립중앙검토위원회
- CPS : combined positive score
- CI : confidence interval(신뢰구간)
- CL : clearance
- DBL: database lock(데이터베이스 잠금)
- dCRT : definitive chemoradiation 확정적 항암화학 방사선요법
- DOR : 반응 기간
- EAC : esophageal adenocarcinoma 식도선암
- EC : esophageal cancer 식도암
- ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status(동부협력종양학 수행상태)
- ESCC : esophageal squamous cell carcinoma 식도 편평세포암
- HR : hazard ratio(위험비)
- KM : Kaplan-Meier
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network 국립종합암네트워크
- ORR : 객관적 반응률
- OS : Overall survival 전체 생존
- PD : 질병 진행
- PFS : Progression-free survival 무진행 생존
- PD-1: programmed cell death protein 1
- PD-L1: programmed death-ligand 1 프로그램화 사멸 수용체-1
- TSST : 이차 후속 요법까지 경과한 시간
- TTR : time to response 반응까지 걸린 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 옵디보주 20mg, 100mg, 240mg(니볼루맙, 유전자재조합)
- **작용기전** : PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 옵디보주 20mg 및 100mg은 한국에서 희귀의약품, 전문의약품으로 2015.3.20.에 흑색종의 치료로 최초 품목허가를 받았다. 이후 흑색종을 비롯하여 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암, 위암, 식도암, 직결장암 적응증에 허가되어 사용되고 있다. 옵디보주240mg의 품목을 2019.4.11.에 추가 승인받은 바 있다.
- 옵디보주의 이미 허가받은 사항에 1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용

요법, 2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법에 대한 적응증을 추가하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**

식도암(EC)은 조직학적으로 크게 식도편평세포암(ESCC)과 식도선암(EAC)의 두 종류로 나뉜다. ESCC는 전 세계적으로 EC의 88%를 차지하고 EC의 발생률이 가장 높은 지역(즉, 남아시아와 중앙아시아)에서 더 자주 발생하는 반면, EAC는 EC의 발생률이 가장 낮은 지역(즉, 북미, 북유럽 및 서유럽)에서 더 자주 발생한다.

- **진행성 또는 전이성 ESCC의 일차 치료**

진행성 또는 전이성 ESCC 환자는 일반적으로 생존 연장을 위한 화학요법과 방사선 치료(체외 방사선 또는 근접치료 포함) 또는 폐색 및 연하곤란의 대증요법을 위한 스텐트 등의 내시경 치료와 같은 국소 치료를 통한 일시적 치료를 받는다. 화학요법은 일반적으로 수행 상태가 양호한 환자들을 선별하여 제공한다.

세포독성화학요법은 진행성 ESCC의 중심적인 치료로 오랫동안 이용되어 왔다. 일차 치료 조건에서 이전 치료 경험이 없는 환자들에게는 병용화학요법이 일반적으로 사용된다.

NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에 따르면 일차 전신요법에 대해 선호되는 화학요법은 플루오로피리미딘(플루오로우라실 또는 카페시타빈)과 옥살리플라틴 또는 시스플라틴의 병용을 포함하도록 권장된다. 또한 더 낮은 독성 덕분에 일반적으로 옥살리플라틴이 시스플라틴보다 선호되는 것으로 보인다.

· 시스플라틴과 플루오로우라실의 병용은 ESCC에 대한 제2상 무작위배정 시험 데이터가 지원되는 유일한 화학요법 옵션이다. 시스플라틴과 5-FU의 병용은 반응률 35%(95% CI: 20, 54%)(시스플라틴 단독 투여는 19%(95% CI: 8, 35%))와 생존 중앙값 7.6개월(시스플라틴 단독 투여는 6.4개월)의 결과를 보였다.

· 시스플라틴+플루오로우라실과 옥살리플라틴+플루오로우라실(FOLFOX)의 직접 비교는 국소 진행성 질병 환자(n=267; ESCC 환자 85%)를 dCRT로 치료한 PRODIGE5/ACCORD17 시험의 맥락에서만 가능하다. 이 시험의 결과는 FOLFOX 화학방사선요법을 받은 시험대상자와 플루오로우라실+시스플라틴 화학방사선요법을 받은 시험대상자 간 유효성에 차이가 없음을 시사한다. 무진행 생존 중앙값(PFS, 일차 평가변수)은 FOLFOX군이 9.7개월(95% CI: 8.1, 14.5), 플루오로우라실+시스플라틴군이 9.4개월(95% CI: 8.1, 10.6)로 나타났다(HR=0.93[95% CI: 0.70, 1.24], p=0.64).

· 카페시타빈 또는 플루오로우라실과 병용하는 옥살리플라틴은 일차 치료 조건에 대한 제2상 비무작위배정 연구의 맥락에서 연구되어 왔다. 진행성 식도암 환자(ESCC 환자 88%)를 대상으로 옥살리플라틴+카페시타빈의 유효성을 평가한 제2상 시험(n=51)에서는 객관적 반응률(ORR) 39%, 생존 중앙값 8개월(95% CI: 6, 9)(범위 2~27개월)의 결과가 나왔다.

KEYNOTE-590 시험(추적관찰기간 중앙값 10.8개월)의 최근 결과에 따르면 국소 진행성/절제 불가 또는 전이성 EAC, ESCC(시험 모집단의 73%) 또는 시워트 1형 위식도접합부 선암 환자의 일차 치료 조건에서 면역관문억제제인 펨브롤리주맙과 화학요법의 병용요법이 단독 화학요법보다 OS와 PFS의 측면에서 더 우수한 것으로 나타났다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

●해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

신청 적응증	임상시험 번호	단계	국내 승인 일자	비고
식도암	CA209648	3상	2017.07.31	이전 치료 경험이 없고 절제 불가능한 진행성, 재발성 또는 전이성 편평상피세포식도암 임상시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 또는 플루오로우라실+시스플라틴과 병용한 니볼루맙 대 플루오로우라실+시스플라틴에 대한 무작위배정 제3상 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 식도암
  - 3상 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

<약물동태학>

니볼루맙의 약물동태학

1L ESCC 환자에서의 니보+화학 및 니보+이피 투여 후 니볼루맙 PK는 알려진 니볼루맙 PK 특성과 유사하고 일치했다.

체중

제95/제5 백분위수 체중에서의 Cavg1과 Cavgss의 변화율은 CA209648 시험의 두 치료군의 체중 중앙값 시험대상자에서 관찰된 값 대비 약 21% 미만에 불과했다. 따라서 1L ESCC 환자에서 체중이 니볼루맙 PK에 미치는 효과는 임상적으로 관련이 없는 것으로 판단된다.

성별

여성 시험대상자와 남성 시험대상자 간 Cavgss 추정치의 기하 평균 차이는 니볼루맙 240 mg Q2W + 화학요법 Q4W군과 니볼루맙 3 mg/kg Q2W + 이필리무맙 Q6W군에서 각각 31.6%와 2.56%로 나타났다. 니볼루맙 240 mg Q2W + 화학요법 Q4W군에서 여성 시험대상자와 남성 시험대상자 간 Cavgss 추정치 차이가 더 크게 나타난 것은 여성 시험대상자가 남성 시험대상자보다 체중이 적으므로 일정 용량 투여에 따른 체중 효과에서 기인하였을 가능성이 높다. CA209648 시험의 니보+화학군에서 모든 원인 AE와 약물 관련 AE의 빈도는 성별 간 대체로 유사했다. 따라서 니보+화학을 투여한 여성 시험대상자의 31.6% 더 높은 노출은 임상적으로 관련될 가능성이 적다.

또한, 니볼루맙을 체중 보정 투여 요법인 니볼루맙 3 mg/kg Q2W + 이필리무맙 Q6W으로 투여했을 때 니볼루맙 노출은 여성 시험대상자와 남성 시험대상자 사이에서 유사하게 나타났으며, 이는 남성 시험대상자와 여성 시험대상자 간 Cavgss 추정치 차이가 니볼루맙 240 mg Q2W + 화학요법 Q4W 치료군에서 더 크게 나타난 것이 일정 용량 투여 요법에서의 체중이 노출에 미치는 효과에서 기인하였음을 확인시켜 준다.

1L ESCC 환자에서의 제안된 투여 요법에 대한 니볼루맙 노출

니볼루맙+화학요법

PPK 시뮬레이션 결과 예측된 Cavgss는 니보 240 mg Q2W+화학과 480 mg Q4W+화학 투여 요법 간 동일했다. 두 요법 간 Cminss 차이는 20% 미만이었다. 니보 480 mg Q4W+화학 투여 요법의 CavgW4와 CminW4는 니보 240 mg Q2W+화학 투여 요법보다 각각 약 21% 더 높고 26% 더 낮았다. 그러나 CA209648 시험에서 관찰된 일정한 E-R 유효성 관계를 고려할 때 최대 26% 더 낮은 CminW4는 유효성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이 두 요법 간 제1일 Cmax(즉, CmaxW2)의 차이는 용량 차이에서 비롯되었으며 니보 480 mg Q4W + 화학 요법의 제1일 Cmax가 CA209012 시험에서 투여한 안전하고 내약성이 있는 니보 10 mg/kg Q3W + 화학의 제1일 Cmax보다 낮았으므로 안전성 위험에 임상적으로 유의한 차이로 이어질 가능성은 적다.

CA209648 시험의 1L ESCC 환자에서의 모집단 PK 추정 니볼루맙 노출은 니볼루맙을 화학요법과 병용 투여한 CA209649 시험의 1L GC/GEJC/EAC 환자에서 관찰된 값과 대체로 일치했다.

니볼루맙+이필리무맙

PPK 시뮬레이션 결과에 따라 니보 360 mg Q3W + 이피 1 mg/kg Q6W 투여 요법은 CA209648 시험에서 투여한 체중 기반 요법(니보 3 mg/kg Q2W + 이피 1 mg/kg Q6W)보다 모든 노출 변수에 대해 더 높은 니볼루맙 노출을 제공할 것으로 예측되었다. 이는 1L ESCC 환자의 상대적으로 낮은 체중(CA209648 체중 중앙값: 58 kg)에서 기인하였을 가능성이 높다. 그러나 CA209648 시험에서 관찰된 상대적으로 일정한 니볼루맙 노출-안전성 관계를 고려할 때 빈도가 더 낮은 요법인 니보 360 mg Q3W + 이피 1 mg/kg Q6W의 더 높은 노출이 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지는 않을 것으로 예측되었다. 특히, 니보 360 mg Q3W + 이피 1 mg/kg Q6W 투여 요법은 CA2099LA 시험에서 화학요법 2주기와 병용하여 시험한 결과 1L NSCLC 환자에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 입증되었다.

뿐만 아니라 니볼루맙과 이필리무맙 1 mg/kg Q6W의 병용은 CA209227, CA209743 및 CA2099LA를 포함한 여러 연구에서 이미 시험된 바 있다. 1L ESCC 환자에서의 니보 3 mg/kg Q2W 또는 360 mg Q3W + 이피 1 mg/kg Q6W 투여 요법에 대한 노출 변수들은 동일한 니보+이피 투여 요법이 안전하고 내약성이

있는 것으로 입증된 1L MESO와 1L NSCLC를 포함한 다른 종양에서 관찰된 노출 변수와 유사했다.

이필리무맙의 약물동태학

1L ESCC 환자에서의 이필리무맙 PK는 이필리무맙의 알려진 PK 특성과 일치했다. 1L ESCC 환자에서 이필리무맙에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 공변량은 발견되지 않았다. 니볼루맙과의 병용 투여는 이필리무맙 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보였다. 이필리무맙 PK 특성은 니볼루맙과의 병용 여부와 관계없이 모든 종양에서 유사하게 나타났다.

<노출-반응 분석>

유효성

니볼루맙+화학요법

CA209648 시험의 1L ESCC 환자에서의 니볼루맙 노출(제4주 시간 평균 농도[CavgW4] 또는 최소 농도[CminW4])과 유효성 사이의 관계 특성을 확인하기 위해 E-R 유효성 분석 결과 니보 240 mg Q2W+화학요법으로 생성된 니볼루맙 노출 범위 내에서 OS와 PFS의 위험비(HR)가 화학 대비 니보+화학(HR<1)에 유리함을 입증했다.

- 전체 시험 모집단의 OS: 니보+화학 및 화학을 투여한 전체 시험대상자
  - 최종 CavgW4-OS 모델과 최종 CminW4-OS 모델을 사용하여 전체 시험 모집단의 니보 240 mg Q2W+화학 요법에서의 니보 노출 중앙값 대비 니보 노출 중앙값에서의 니보 480 mg Q4W+화학 요법의 OS 확률과 OS HR을 예측했다. 니보 480 mg Q4W+화학 요법(니보 노출 중앙값)에 대한 모델 추정 OS HR은 CavgW4-OS 모델과 CminW4-OS 모델 모두에서 니보 240 mg Q2W+화학 요법(니보 노출 중앙값) 대비 1에 가깝게 나타나 두 투여 요법 모두 화학 단독 대비 유사한 이익을 제공함을 시사했다. CavgW4-OS 최종 모델과 CminW4-OS 최종 모델의 OS의 중앙값 예측 누적 확률은 두 요법 간 유의하게 중복되었다.
- 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 모집단의 OS: 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%이고 니보+화학 및 화학을 투여한 시험대상자
  - 최종 CavgW4-OS 모델과 최종 CminW4-OS 모델을 사용하여 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%인 모집단의 니보 240 mg Q2W+화학 요법에서의 니보 노출 중앙값 대비 니보 노출 중앙값에서의 니보 480 mg Q4W+화학 요법의 OS 확률과 OS HR을 예측했다. 니보 480 mg Q4W+화학 요법(니보 노출 중앙값)에 대한 모델 추정 OS HR은 CavgW4-OS 모델과 CminW4-OS 모델 모두에서 니보 240 mg Q2W+화학 요법(니보 노출 중앙값) 대비 1에 가깝게 나타나 두 투여 요법 모두 화학 단독 대비 유사한 이익을 제공함을 시사했다. CavgW4-OS 최종 모델과 CminW4-OS 최종 모델의 OS의 중앙값 예측 누적 확률은 두 요법 간 유의하게 중복되었다.

니볼루맙+이필리무맙

CA209648 시험의 1L ESCC 환자에서의 니볼루맙 또는 이필리무맙 노출(제6주 시간 평균 농도[CavgW6] 또는 최소 농도[CminW6])과 유효성 사이의 관계 특성을 확인하기 위해 E-R 유효성 분석 결과 모두 니보 3 mg/kg Q2W+이피 요법으로 생성된 니볼루맙 노출 범위 내에서 OS의 HR이 화학 대비 니보+이피(HR<1)에 유리함을 입증했다.

- 전체 시험 모집단의 OS: 니보+이피 및 화학을 투여한 전체 시험대상자
  - 최종 CavgW6-OS 모델과 최종 CminW6-OS 모델을 사용하여 전체 시험 모집단의 니보 3 mg/kg Q2W+이피 요법에서의 니보 노출 중앙값 대비 니보 노출 중앙값에서의 니보 360 mg Q3W+이피 요법의 OS 확률과 OS HR을 예측했다. 니보 360 mg Q3W+이피 요법(니보 노출 중앙값)에 대한 모델 추정 OS HR은 CavgW6-OS 모델과 CminW6-OS 모델 모두에서 니보 3 mg/kg Q2W+이피 요법(니보 노출 중앙값) 대비 1에 가깝게 나타나 두 투여 요법 모두 화학 단독 대비 유사한 이익을 제공함을 시사했다. CavgW6-OS 최종 모델과 CminW6-OS 최종 모델의 OS의 중앙값 예측 누적 확률은 두 니

보+이피 요법 간 유의하게 중복되었다.

- 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 모집단의 OS: 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%이고 니보+이피 및 화학을 투여한 시험대상자
  - 최종 CavgW6-OS 모델과 최종 CminW6-OS 모델을 사용하여 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 모집단의 니보 3 mg/kg Q2W+이피 요법에서의 니보 노출 중앙값 대비 니보 노출 중앙값에서의 니보 360 mg Q3W+이피 요법의 OS 확률과 OS HR을 예측했다. 니보 360 mg Q3W+이피 요법(니보 노출 중앙값)에 대한 모델 추정 OS HR은 CavgW6-OS 모델과 CminW6-OS 모델 모두에서 니보 3 mg/kg Q2W+이피 요법(니보 노출 중앙값) 대비 1에 가깝게 나타나 두 투여 요법 모두 화학 단독 대비 유사한 이익을 제공함을 시사했다. CavgW6-OS 최종 모델과 CminW6-OS 최종 모델의 OS의 중앙값 예측 누적 확률은 두 니보+이피 요법 간 유의하게 중복되었다.

안전성

모든 치료받은 시험대상자에 대한 2등급 이상 IMAE E-R 분석 결과 니보 240 mg Q2W+화학 요법으로 생성된 니볼루맙 노출 범위 내에서 니보+화학이 화학 단독 대비 더 높은 2등급 이상 IMAE 위험(HR>1)을 가진 것으로 나타났다. E-R 안전성 관계는 니보+화학 치료군에서 상대적으로 일정했고, CA209648 시험의 니보 240 mg Q2W+화학 요법으로 생성된 전체 니볼루맙 노출 범위에서 유사한 HR(및 95% CI 중첩)이 나타났다.

모든 치료받은 시험대상자에 대한 2등급 이상 IMAE E-R 분석 결과 니보 3 mg/kg Q2W+이피 1 mg/kg Q6W 요법으로 생성된 니볼루맙 및 이필리무맙 노출 범위 내에서 니보+이피가 화학 단독 또는 니보+화학 대비 더 높은 2등급 이상 IMAE 위험(HR>1)을 가진 것으로 나타났다. 2등급 이상 IMAE의 추정 위험은 니볼루맙 및 이필리무맙 노출이 증가할 때 함께 증가하는 것으로 보였으나 증가의 정도는 불확실했다(95% CI 중첩). 또한, 니보+화학 치료군에서 관찰된 니볼루맙 노출과 안전성의 관계가 상대적으로 일정하였으므로 니보+이피 치료군에서의 명확한 E-R 안전성 관계는 이필리무맙 노출에 의해 이루어졌을 가능성이 높다. CA209648 시험의 화학군에서는 2등급 이상 IMAE를 경험한 시험대상자가 1명(0.3%)뿐이었으므로 화학요법이 니보+화학군과 관련된 2등급 이상 IMAE 위험에 기여할 가능성은 낮다.

니보 480 mg Q4W + 화학 요법에 대한 2등급 이상 IMAE의 모델 추정 HR은 니보 240 mg Q2W + 화학 요법 대비 1에 가깝게 나타나 안전성 위험이 니보 240 mg Q2W + 화학 요법과 니보 480 mg Q4W + 화학 요법 간 유사함을 시사했다. 니보 360 mg Q3W + 이피 요법에 대한 2등급 이상 IMAE의 모델 추정 HR은 니보 3 mg/kg Q2W + 이피 요법 대비 1.095였고, 이는 임상적으로 유의할 가능성이 적다.

1L ESCC 환자의 화학군, 니보 3 mg/kg Q2W + 이피군 및 니보 360 mg Q3W + 이피군에 대한 2등급 이상 IMAE의 모델 예측 누적 확률은 두 니볼루맙 치료군 모두 화학 단독군 대비 2등급 이상 IMAE 위험의 증가를 보였고 니보+이피 요법과 관련된 위험이 더 컸다. 모델 예측 2등급 이상 IMAE는 니보 360 mg Q3W + 이피 요법에서 니보 3 mg/kg Q2W + 이피 요법보다 약간 더 높았다. 그러나 10% 미만의 2등급 이상 IMAE 위험 증가는 임상적으로 유의할 가능성이 적다.

용량 설정 근거

니볼루맙+화학요법에서 니보 480 mg Q4W + 화학 Q4W

모델 기반 PPK 시뮬레이션 결과 니볼루맙 240 mg Q2W과 니볼루맙 480 mg Q4W 요법을 화학요법과 병용했을 때 1L ESCC 환자에서 임상적으로 유의한 노출 차이가 없는 것으로 나타났다. 빈도가 더 낮은 니볼루맙 투여 요법인 480 mg Q4W + 화학요법을 따른 1L ESCC 환자에서의 유효성(OS 및 PFS)과 안전성(2등급 이상 IMAE)은 CA209648 시험에서 시험한 요법을 따른 시험대상자와 유사할 것으로 예측된다.

니볼루맙+이필리무맙에서 니볼루맙 360 mg Q3W + 이필리무맙 1 mg/kg Q6W 요법

모델 기반 PPK 시뮬레이션 결과 니보 360 mg Q3W + 이피 1 mg/kg Q6W 투여 요법은 CA209648 시험

에서 투여한 체중 기반 요법(니보 3 mg/kg Q2W + 이피 1 mg/kg Q6W)보다 1L ESCC 환자의 상대적으로 적은 체중(CA209648 시험 체중 중앙값: 58 kg)으로 인해 더 높은 니볼루맙 노출을 제공할 것으로 예상되었다. 그러나 더 낮은 빈도의 니볼루맙 투여 요법인 360 mg Q3W + 이필리무맙을 따른 1L ESCC 환자에서의 안전성(2등급 이상 IMAE)은 CA209648 시험에서 상대적으로 일정한 니볼루맙 노출-안전성 관계가 관찰되었으므로 CA209648 시험에서 시험된 요법을 따른 환자들의 안전성과 유사할 것으로 예측된다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
이전에 치료받지 않은 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 식도편평세포암 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 또는 플루오로우라실+시스플라틴과 병용한 니볼루맙 대 플루오로우라실+시스플라틴에 대한 무작위배정 제3상 임상시험						
3상	CA209648	무작위 배정, 공개라벨, 3군	성인(18세 이상), 이전에 치료받은적이 없는 진행성 또는 전이성 ESCC 970명 nivo+ipi : 325명 nivo+chemo : 321명 chemo : 324명	<u>nivo+ipi</u> Nivo 3mg/kg IV Q2W + ipi 1mg/kg IV Q6W <u>nivo+chemo</u> Nivo 240mg IV Q2W + fluorouracil 800mg/m^2/day IV Day 1-5 Q4W + cisplatin 80mg/m^2 Day 1 Q4W <u>chemo</u> fluorouracil 800mg/m^2/day IV Day 1-5 Q4W + cisplatin 80mg/m^2 Day 1 Q4W	<유효성> <u>1차:</u> OS(BICR) w/ PD-L1 ≥1% PFS(BICR) w/ PD-L1 ≥1% <u>2차:</u> OS(BICR) PFS(BICR) ORR(BICR) w/ PD-L1≥1% <안전성>	<u>nivo+chemo vs chemo</u> PD-L1≥1% 시험대상자에서 니보+화학은 화학 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음 OS 중앙값 15.44(11.93, 19.52) 대 9.07(7.69, 9.95)개월; HR 0.54(99.5% CI: 0.37, 0.80) 층화된 로그 순위 검정 p 값 <0.0001 (통계적 유의성 기준 p 값 = 0.01) PD-L1≥1% 시험대상자에서 니보+화학은 화학 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였음 PFS 중앙값 6.93(5.68, 8.34) 대 4.44(2.89, 5.82)개월; HR 0.65(95.5% CI: 0.46, 0.92) 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0023 (통계적 유의성 기준 p 값 = 0.015) <u>nivo+ipi vs chemo</u> PD-L1≥1% 시험대상자에서 니보+이피는 화학 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음 OS 중앙값 13.70(11.24, 17.02) 대 9.07(7.69, 9.95)개월; HR 0.64(98.6% CI: 0.46, 0.90) 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.0010 (통계적 유의성 기준 p 값 = 0.02) PD-L1≥1% 시험대상자에서 니보+이피는 화학에 비해 통계적 유의성 기준인 0.015를 충족하지 못하였음 PFS 중앙값 4.04(2.40, 4.93) 대 4.44(2.89, 5.82)개월; HR 1.02(98.5% CI: 0.73, 1.43) 층화된 로그 순위 검정 p 값 = 0.8958

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CA209648] 이전에 치료받지 않은 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 식도편평세포암 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 또는 플루오로우라실+시스플라틴과 병용한 니볼루맙 대 플루오로우라실+시스플라틴에 대한 무작위배정 제3상 임상시험

- 시험기간 : 2017.6.29 ~ 2021.3.1.(DBL)
- **시험목적**

일차목적

- 세포예정사 리간드-1(PD-L1) 발현율 ≥ 1%의 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군) 대 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 전체 생존 기간(OS)을 비교한다.
- PD-L1 발현율 ≥ 1%의 시험대상자에서 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군) 대 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 OS를 비교한다.
- PD-L1 발현율 ≥ 1%의 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군) 대 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 눈가림된 독립중앙검토위원회(BICR)가 평가한 무진행 생존 기간(PFS)을 비교한다.
- PD-L1 발현율 ≥ 1%의 시험대상자에서 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군) 대 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 BICR로 평가한 PFS를 비교한다.

이차 목적

- 모든 무작위배정된 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군), 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군), 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 OS를 비교한다.
- 모든 무작위배정된 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군), 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군), 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 BICR로 평가한 PFS를 비교한다.
- PD-L1 발현율 ≥ 1%의 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군), 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군), 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 BICR로 평가한 객관적 반응율(ORR)을 비교한다.
- 모든 무작위배정된 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙(A군), 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(B군), 플루오로우라실과 시스플라틴 병용(C군)의 BICR로 평가한 ORR을 비교한다.

- **대상질환 및 피험자 수**

등록 1358명

무작위배정 970명

투여 936명

진단 및 선정기준

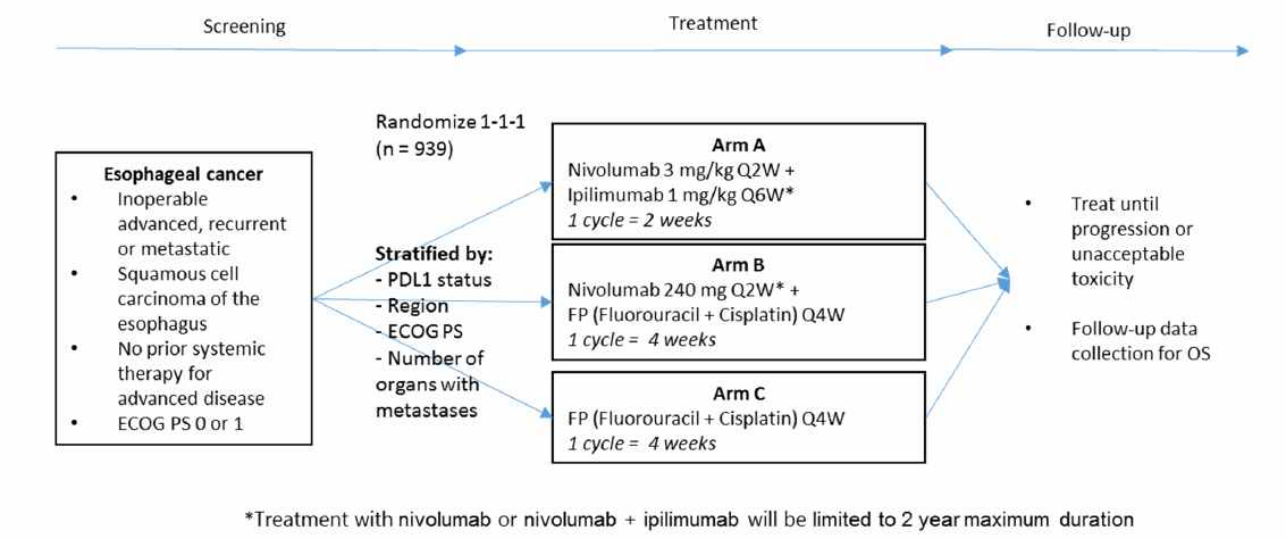
시험대상자는 ≥ 만 18세이며, 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성으로 분류된, 조직학적으로 확인된 식도의 편평세포암종 또는 선편평세포암종(주로 편평세포 분화)이 있어야 했다. 질병에 확정적 화학방사선요법 및/또는 수술과 같은 치유적 접근이 어렵고, 진행성 또는 전이성 질병에 대한 일차 요법으로 이전에 전신 항암요법을 받은 적이 없어야 했다. ESCC에 대한 이전 보조, 신보조 또는 확정적 화학요법/방사선요법/화학방사선요법은 치유를 목적으로 한 요법의 일환으로 제공되었으며 등록 전 완료한 경우에만 허용되었다. 국소 진행성 질병에 대한 신보조 또는 보조 화학요법 완료 후 또는 다중양식 요법 완료 후 24주간 재발이 없어야 한다. 또한 모든 시험대상자는 다음 요건을 충족해야 했다.

- 베이스라인 ECOG PS ≤ 1.
- RECIST 1.1 기준에 따라 무작위배정 전 28일 이내에 실시된 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기공명영상(MRI)으로 측정 가능한 병변 최소 한 개
- 스크리닝 기간 중 중앙 실험실에서 실시했으며 평가 가능한 결과가 있는 PD-L1 면역조직화학(IHC) 검사. 무작위배정 전 생체표지자 평가를 위해 가능한 경우 관련 병리학 보고서와 함께 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 블록 또는 비염색 종양 조직 섹션을 제출해야 한다.

무작위배정을 위해 시험대상자에게 중앙 실험실에서 판정한 평가 가능 종양 세포 PD-L1 발현 분류 결

과(≥1%, < 1%, 불가측)가 있어야 했다.

- **시험내용(투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)**



절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 식도편평세포암(ESCC)의 일차 요법으로서 니볼루맙+이필리무맙(니보+이피) 또는 플루오로우라실+시스플라틴과 병용하는 니볼루맙(니보+화학) 대 플루오로우라실+시스플라틴(화학)에 관한 무작위배정 제3상 임상시험이다. 적합한 시험대상자는 아래 공개 치료 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위배정되었다.

- A군(니보+이피): 니볼루맙 3 mg/kg 2주 1회(Q2W) 정맥내(IV) 30분 주입 + 이필리무맙 1 mg/kg 6주 1회(Q6W) IV 30분 주입
- B군(니보+화학): 니볼루맙 240 mg Q2W IV 30분 주입 + 제1일~제5일(5일간)에 플루오로우라실 800 mg/m^2/day IV + 4주 주기의 제1일에 시스플라틴 80 mg/m^2 IV 30~120분 주입
- C군(화학): 제1일~제5일(5일간)에 플루오로우라실 800 mg/m^2/day IV + 4주 주기의 제1일에 시스플라틴 80 mg/m^2 IV 30~120분 주입.

플루오로우라실+시스플라틴 병용은 전이성 및 국소 ESCC 환자 모두에서 표준 일차(1L) 화학요법으로 흔히 사용되는 요법이다.

이 시험에서 시험대상자는 종양 세포 PD-L1 발현과 무관하게 등록되었다. 그러나 시험대상자는 무작위배정 전에 종양 세포 PD-L1 상태를 검사 받아야 했다.

무작위배정은 종양 세포 PD-L1 상태(≥ 1% 또는 < 1%[불가측 포함]), 지역(동아시아[일본, 한국, 대만], 기타 아시아 국가[중국, 홍콩, 싱가포르] 및 기타 전 세계 국가[RoW]), 동부종양학협력그룹(ECOG) 수행능력 상태(PS)(0 또는 1), 전이된 기관 수(≤ 1 또는 ≥ 2)로 층화되었다.

니보+이피(A군) 치료 및 니볼루맙 치료(니보+화학군, B군)는 질병 진행(진행 이후 치료가 허용되지 않은 한) 또는 허용 불가 독성이 없는 한 최대 24개월 동안 제공되었다. 최초의 시험자 평가 고형암 평가기준(RECIST) 1.1 정의 진행 이후의 치료는 시험자가 평가하기에 시험대상자가 임상적 이익을 얻고 있으며 치료에 내약성이 있는 경우 니보+이피 또는 니보+화학에 대해 허용되었다. 플루오로우라실+시스플라틴 화학요법은 질병 진행 또는 허용 불가 독성 발생 시까지 시험 투여 일정에 따라 제공되었다.

니볼루맙 및 이필리무맙의 용량 증량 또는 감소는 허용되지 않았다. 니볼루맙 및/또는 이필리무맙의 용량은 시험대상자가 치료를 얼마나 잘 견디는지에 따라 중단, 지연 또는 영구중단될 수 있었다.

- **평가변수**

유효성

일차 평가변수

- 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥1% 시험대상자의 전체 생존 기간(OS).
- 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥1% 시험대상자의 (BICR의 평가에 따른) 무진행 생존 기간(PFS).

이차 평가변수

- 모든 무작위배정된 임상시험대상자의 전체 생존기간(OS)
- 모든 무작위배정 임상시험대상자의 (BICR의 평가에 따른) 무진행 생존 기간(PFS)
- 종양세포 PD-L1 발현율 ≥1%인 시험대상자와 모든 무작위배정 시험대상자의 (BICR의 평가에 따른) 객관적 반응률(ORR).

탐색적 평가변수

- 종양세포 PD-L1 발현율 ≥1%인 시험대상자와 모든 무작위배정 시험대상자의 (시험자의 평가에 따른) 무진행 생존 기간(PFS)
- 종양세포 PD-L1 발현율 ≥1%인 시험대상자와 모든 무작위배정 시험대상자의 (시험자의 평가에 따른) 객관적 반응률(ORR).
- (BICR의 평가와 시험자의 평가에 따른) 반응 기간(DOR)
- 종양세포 PD-L1 발현율 ≥1%인 시험대상자와 모든 무작위배정 시험대상자의 (시험자의 평가에 따른) PFS2/TSST

안전성

안전성 평가는 사망 빈도, 이상반응(AE), 중대한 이상반응(SAE), 시험약 중단으로 이어진 AE, 선정된 AE, 면역 매개 AE(IMAE), 기타 특별 관심대상 이상반응(OESI)을 바탕으로 했다. 또한 면역 조절 병용 약물 사용 및 특정 임상 실험실 평가에서의 이상 또한 포함되었다.

통계분석

표본수 및 일차 평가변수의 검정력

표본수 산정 시 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 시험대상자의 유병률을 약 50%로 가정하고, 등록 기간에 PD-L1 종양 발현(≥ 1%) 또는 미발현(< 1% 또는 불가측) 시험대상자의 비율을 모니터링하였다.

시험 표본수는 일차 목적을 바탕으로 했다. 즉, 종양 세포 PD-L1 발현율이 ≥ 1%인 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙을 투여받도록 무작위배정된 시험대상자와 화학요법을 투여받도록 무작위배정된 시험대상자 간, 그리고 니볼루맙+화학요법을 투여받도록 무작위배정된 시험대상자와 화학요법을 투여받도록 무작위배정된 시험대상자 간 PFS/OS 분포의 비교를 바탕으로 했다. 두 실험군에서 동일한 OS 분포와 동일한 PFS 분포가 가정되었다. 시험 설계 시 구간적 혼합 치유율 모델을 사용했으며, 치유율은 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%에서 OS 15%, 종양 세포 PD-L1 < 1%에서 OS 10%, BICR에 따른 PFS 0%였다. 결과적으로 니보+이피(A군) 대 화학(C군) 및 니보+화학(B군) 대 화학(C군) 비교에서:

- 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 시험대상자 약 313명에서 PFS 사례 250건은 제1종 오류율 1.5%(양측)의 평균 위험비(HR) 0.62를 검출할 수 있는 약 90%의 검정력을 제공한다.
- 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 시험대상자 약 313명에서 OS 사례 250건은 제1종 오류율 1%(양측)의 평균 HR 0.6을 검출할 수 있는 약 90%의 검정력을 제공한다.

종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1% 시험대상자에서 해당 일차 평가변수의 유의수준이 모든 무작위배정된 시험대상자에서의 이차 평가변수로 상속된 경우:

- 시험대상자 약 626명(모든 도달자)에서 PFS 사례 512건은 제1종 오류율 1.5%(양측)의 평균 HR 0.72를 검출할 수 있는 약 90%의 검정력을 제공한다.
- 시험대상자 약 626명(모든 도달자)에서 OS 사례 514건은 제1종 오류율 1%(양측)의 평균 HR 0.68을 검

출할 수 있는 약 94%의 검정력을 제공한다.
각 비교에 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 무작위배정된 시험대상자 약 313명을 확보하려면 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 시험대상자 약 470명을 3개 치료군에 1:1:1 비율로 무작위배정해야 한다. 즉, 총합 약 939명의 시험대상자(모든 PD-L1 결과)를 니보+이피(A군) 또는 니보+화학(B군) 또는 화학(C군)에 1:1:1 비율로 무작위배정해야 했다.

일차 평가변수 분석 시점

BICR에 따른 최종 PFS 분석은 화학요법군의 종양 세포 PD-L1 발현 시험대상자에서 BICR에 따른 PFS 사례 136건이 관찰되는 시점으로 계획되었다. 이는 약 33개월 후 도달할 것으로 예상되었다. 개정 계획서 05에서는 예측하지 못한 사유로 인해 계획된 BICR에 따른 PFS 사례 수에 도달할 가능성이 낮을 경우 최소 12개월의 추적관찰(마지막 환자가 무작위배정된 날부터 임상 데이터마감일까지의 기간으로 정의)에 도달했을 때 BICR에 따른 최종 PFS 분석이 발생할 수 있었다.
최종 OS 분석은 화학요법군의 종양 세포 PD-L1 발현 시험대상자에서 OS 사례 140건이 관찰되는 시점으로 계획되었다. 이는 약 49개월 후에 도달할 것으로 예상되었다. 최종 PFS 분석 시점에 OS에 대한 공식 중간 분석이 수행되는 것으로 계획되었다.
이차 평가변수인 모든 무작위배정 시험대상자에서의 OS 및 PFS 분석은 일차 분석 시(종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1% 시험대상자) 실시하도록 계획되었다. 이 시점까지 모든 무작위배정된 시험대상자의 OS 및 PFS가 성숙될 것으로 예상되며, 유의수준이 상속될 경우에만 공식적으로 검정된다.

일차 및 이차 평가변수 전반에서 제1종 오류 방지

일차 및 이차 평가변수는 Maurer 및 Bretz(2013)의 Bonferroni 기반 그래픽 접근법으로 검정했다. Maurer 및 Bretz (2013)의 알고리즘 1은 개별 가설을 기각한 후 로컬 유의수준 및 전이 가중치를 업데이트하기 위한 규칙을 제공한다. 그에 따른 순차 기각 검정 절차는 적극적 의미에서 집단별 양측 제1종 오류율 5%(양측)를 조절한다.
계획된 검정 절차는 니보+이피 대 화학 및 니보+화학 대 화학 비교에 대해 동일했다. PFS 최종 분석 시점에 4개의 일차 평가변수를 모두 검정했으며, 최초 할당된(평가변수별) 양측 알파 수준은 다음과 같다.

- 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자의 PFS: 0.015
- 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 시험대상자의 OS: 처음 할당된(평가변수별) 전체 양측 알파 0.01을 Lan-DeMets 알파 분배 함수와 O'Brien-Fleming 경계를 사용하여 각 비교의 실제 사망 수에 따라 중간 분석 및 최종 분석에 분배한다.

<u>니보+화학 vs 화학:</u>

- PFS: 모든 무작위배정 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1% 시험대상자에서 PFS의 일차 평가변수가 알파 수준 0.015(p값: 0.0023)에서 유의하였으므로, 모든 무작위배정 시험대상자에서 PFS의 이차 평가변수는 일차 평가변수에서 상속된 알파 수준 0.015로 검정되었다. 이차 평가변수인 PFS가 알파 수준 0.015(p값: 0.0355)에서 유의하지 않았으므로, 후속 이차 평가변수인 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1% 시험대상자 및 모든 무작위배정된 시험대상자에서의 ORR은 공식적으로 검정되지 않았다.
- OS: IA에서 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자에서 관찰된 OS 사례 수가 219건[최종 OS 사례 목표 수 250건의 87.6%]이었고, 최초 전체 알파 0.01을 할당하고 O'Brien-Fleming 알파 분배 함수 사용 시, 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자에서 OS IA에 대한 유의수준은 0.005였다. 일차 평가변수인 OS가 IA 알파 수준 0.005(p값 <0.0001)에서 유의하였으므로, 이차 평가변수인 모든 무작위배정된 시험대상자의 OS를 일차 평가변수인 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자의 OS에서 상속된 전체 알파 수준 0.01로 검정했다. IA에서 모든 무작위배정 시험대상자의 관찰된 OS 사례 수는 441건[최종 OS 사례

목표 수 514건의 85.8%]이었다. 전체 알파 0.01에서 Pocock 알파 분배 함수를 사용한 모든 무작위배정 시험대상자에서의 OS IA에 대한 유의수준은 0.009이었다. OS의 이차 평가변수가 IA 알파 수준 0.009(p값: 0.0021)에서 유의하였으므로 전체 알파 0.01이 니보+화학 대 화학에 대한 모든 무작위배정 시험대상자에서의 이차 OS 평가변수로부터 니보+이피 대 화학에 대한 일차 OS 평가변수로 상속되었다.

니보+이피 대 화학:

- PFS: 일차 평가변수인 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자의 PFS가 알파 수준 0.015(p값: 0.8958)에서 유의하지 않았으므로, 이차 PFS 및 ORR 평가변수는 공식적으로 검정되지 않았다.
- OS: IA 시 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자에서 관찰된 OS 사례 수가 227건이었다[최종 OS 사례 목표 수인 250건의 90.8%]. 총 전체 알파 0.02에서(최초 할당된 전체 알파 0.01에 니보+화학 대 화학에 대한 모든 무작위배정된 시험대상자의 이차 OS 평가변수에서 상속된 0.01을 더함) 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자의 OS IA에 대한 유의수준은 0.014였다. OS의 일차 평가변수가 IA 알파 수준 0.014(p값:0.0010)에서 유의하였으므로, 모든 무작위배정 시험대상자에서 OS의 이차 평가변수는 전체 알파 수준 0.02로 검정되었다. IA에서 모든 무작위배정 시험대상자의 관찰된 OS 사례 수는 448건[최종 OS 사례 목표 수 514건의 87.2%]이었다. 전체 알파 0.02에서 모든 무작위배정 시험대상자에서의 OS IA에 대한 유의수준은 0.018이었다. OS의 이차 평가변수는 IA 알파 수준 0.018(p값:0.0110)에서 유의하였다. 검정 절차에 따라 알파는 두 비교 간 일방으로만 상속 가능하므로 니보+이피 대 화학의 OS에 대한 알파 0.02는 니보+화학 대 화학의 OS로 재상속될 수 없다.

Table 7.1-1: Results of the Statistical Testing Hierarchy for Study CA209648

		Nivo+Chemo vs Chemo			Nivo+Ipi vs Chemo		
Hierarchy	**Study Population**	**Significance Level Threshold (overall alpha for OS)**	**p-value**	**Met the Threshold?**	**Significance Level Threshold (overall alpha for OS)**	**p-value**	**Met the Threshold?**
Primary Endpoints:							
OS	All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 Expression ≥1%	0.005[a] (0.01)	<0.0001	Yes	0.014[c] (0.02[d])	0.0010	Yes
PFS per BICR	All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 Expression ≥1%	0.015	0.0023	Yes	0.015	0.8958	No
Secondary Endpoints:							
OS	All Randomized Subjects	0.009[b] (0.01)	0.0021	Yes	0.018[e] (0.02)	0.0110	Yes
PFS per BICR	All Randomized Subjects	0.015	0.0355	No	N.A.	N.A.	Not formally tested
ORR per BICR	All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 Expression ≥1%	N.A.	N.A.	Not formally tested	N.A.	N.A.	Not formally tested
ORR per BICR	All Randomized Subjects	N.A.	N.A.	Not formally tested	N.A.	N.A.	Not formally tested

[a] Based on O'Brien-Fleming alpha spending function with 87.6% (219/250) observed information fraction at interim.

[b] Based on Pocock alpha spending function with 85.8% (441/514) observed information fraction at interim.

[c] Based on O'Brien-Fleming alpha spending function with 90.8% (227/250) observed information fraction at interim.

[d] The overall alpha of 0.02 for OS is the sum of 1) an initial allocated overall alpha of 0.01 for OS in all randomized subjects with tumor cell PD-L1 expression ≥ 1% for nivo + ipi vs chemo and 2) 0.01 alpha passed from the secondary OS endpoint in all randomized subjects for nivo + chemo vs chemo.

[e] Based on Pocock alpha spending function with 87.2% (448/514) observed information fraction at interim.

주요 통계 분석 방법

일차 평가변수

종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 시험대상자에서 다음 층화 인자로 층화한 양측 로그 순위 검정을 사용하여 니보+이피(A군) 대 화학(C군) 간, 그리고 니보+화학(B군) 대 화학(C군) 간 BICR에 따른 OS

및 PFS를 비교하도록 계획되었다.
- ECOG 수행 능력 상태(0 또는 1),
- 전이 기관 수(≤ 1 또는 ≥ 2).
시험 모집단의 무작위배정이 지역(동아시아 또는 나머지 아시아 또는 RoW)에 따라 층화되기는 하였으나, 나머지 아시아에 속하는 표본의 크기가 작아 CA209648 CSR SAP 버전 4.0의 7.1항에 따라 지역은 모든 층화 분석에서 제외되었다.
각 비교 시, 치료군을 유일한 공변량으로 하는 층화된 Cox 모델을 통해 BICR에 따른 PFS 및 OS의 HR과 관련 양측 100(1-α)% 신뢰구간(CI)을 추정했다. 각 치료군의 OS와 BICR에 따른 PFS는 Kaplan-Meier(KM) 누적한계추정법을 사용하여 추정 및 도표화했다. OS 및 BICR에 따른 PFS의 중앙값과 95% CI를 생존 함수에 대한 로그-로그 변환 CI를 바탕으로 구성했다.

• 결과(도표화 자료 등)
치료군 전반의 추적관찰 기간(무작위배정일부터 LPLV까지 기간) 중앙값은 23.7개월(12.9, 40.7개월)이었다. 모든 무작위배정된 시험대상자와 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자 모두 최소 OS 추적관찰 기간(마지막 시험대상자 무작위배정 시점부터 임상 데이터마감일까지 기간)은 니보+화학 대 화학 비교의 경우 12.9개월, 니보+이피 대 화학 비교의 경우 13.1개월이었다

치료군별 무작위배정되어 투여받은 시험대상자 수는 각각 다음과 같다.
- 니보+화학: 310/321명(96.6%)
- 니보+이피: 322/325명(99.1%)
- 화학: 304/324명(93.8%)

종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%의 모든 시험대상자에서 치료군별 무작위배정되어 투여받은(무작위배정된 수의 %) 시험대상자 수는 각각 다음과 같다.
- 니보+화학: 158/158명(100%)
- 니보+이피: 155/158명(98.1%)
- 화학: 145/157명(92.4%)

Table 5.2-1: Analysis Populations Presented in the CA209648 Primary Clinical Study Report

Population	Nivo+Ipi	Nivo+Chemo	Chemo	Total
Enrolled Subjects				1358
All Randomized Subjects	325	321	324	970
All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 ≥1%	158	158	157	473
All Treated Subjects	322	310	304	936
All Treated Subjects with Tumor Cell PD-L1 ≥1%	158	155	145	458
All Randomized Subjects with Quantifiable Tumor Cell PD-L1	322	321	322	965
All Randomized Subjects with Quantifiable PD-L1 by CPS	297	305	304	906
Immunogenicity Evaluable Subjects	Nivolumab: 281 Ipilimumab: 282	276	-	

인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 이전에 전신 요법으로 치료받지 않은 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC 환자 모집단을 대표했으며 모든 무작위배정된 시험대상자에 대해 니보+화학, 니보+이

피, 화학군 간 균형을 이루었다.

Table 5.3.1-1: Key Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects

	Nivo+Ipi N=325	Nivo+Chemo N=321	Chemo N=324	Total N=970
Age				
Mean (SD) (y)	62.2 (9.1)	63.1 (9.2)	63.3 (8.7)	62.9 (9.0)
Median (min, max) (y)	63.0 (28, 81)	64.0 (40, 90)	64.0 (26, 81)	64.0 (26, 90)
<65	185 (56.9)	167 (52.0)	166 (51.2)	518 (53.4)
≥65	140 (43.1)	154 (48.0)	158 (48.8)	452 (46.6)
≥65 - <75	116 (35.7)	123 (38.3)	129 (39.8)	368 (37.9)
≥75	24 (7.4)	31 (9.7)	29 (9.0)	84 (8.7)
Sex				
Male	269 (82.8)	253 (78.8)	275 (84.9)	797 (82.2)
Female	56 (17.2)	68 (21.2)	49 (15.1)	173 (17.8)
Race				
White	79 (24.3)	85 (26.5)	84 (25.9)	248 (25.6)
Black or African American	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (1.9)	11 (1.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.4)
Asian Indian	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	8 (0.8)
Chinese	71 (21.8)	74 (23.1)	70 (21.6)	215 (22.2)
Japanese	131 (40.3)	126 (39.3)	137 (42.3)	394 (40.6)
Asian Other	28 (8.6)	23 (7.2)	17 (5.2)	68 (7.0)
Other	10 (3.1)	6 (1.9)	6 (1.9)	22 (2.3)
IRT Stratification Factors:				
Tumor Cell PD-L1 Expression				
≥1%	158 (48.6)	158 (49.2)	157 (48.5)	473 (48.8)
<1% or indeterminate	167 (51.4)	163 (50.8)	167 (51.5)	497 (51.2)
Region				
East Asia (Japan, Korea, Taiwan)	185 (56.9)	183 (57.0)	184 (56.8)	552 (56.9)
Rest of Asia (China, Hong Kong, Singapore)	44 (13.5)	42 (13.1)	42 (13.0)	128 (13.2)
Rest of World	96 (29.5)	96 (29.9)	98 (30.2)	290 (29.9)
ECOG PS				
0	151 (46.5)	150 (46.7)	154 (47.5)	455 (46.9)
1	174 (53.5)	171 (53.3)	170 (52.5)	515 (53.1)

	Nivo+Ipi N=325	Nivo+Chemo N=321	Chemo N=324	Total N=970
Number of organs with metastases (BICR)				
≤1	160 (49.2)	158 (49.2)	158 (48.8)	476 (49.1)
≥2	165 (50.8)	163 (50.8)	166 (51.2)	494 (50.9)
Country by Geographic Region (per CRF)				
Asia	229 (70.5)	225 (70.1)	226 (69.8)	680 (70.1)
Non-Asia	96 (29.5)	96 (29.9)	98 (30.2)	290 (29.9)
Tumor Cell PD-L1 Expression (CRF), n/N (%)				
Tumor cell PD-L1 quantifiable at baseline	322/325 (99.1)	321/321 (100.0)	322/324 (99.4)	965/970 (99.5)
≥1%	158/322 (49.1)	158/321 (49.2)	156/322 (48.4)	472/965 (48.9)
<1%	164/322 (50.9)	163/321 (50.8)	166/322 (51.6)	493/965 (51.1)
≥5%	120/322 (37.3)	120/321 (37.4)	115/322 (35.7)	355/965 (36.8)
<5%	202/322 (62.7)	201/321 (62.6)	207/322 (64.3)	610/965 (63.2)
≥10%	103/322 (32.0)	102/321 (31.8)	97/322 (30.1)	302/965 (31.3)
<10%	219/322 (68.0)	219/321 (68.2)	225/322 (69.9)	663/965 (68.7)
Indeterminate	3/325 (0.9)	0	2/324 (0.6)	5/970 (0.5)
Weight (kg)				
Mean (SD)	58.819 (11.218)	58.014 (12.509)	60.140 (11.141)	58.994 (11.657)
Median (Min, Max)	58.000 (25.70, 103.80)	57.000 (29.60, 125.20)	58.900 (33.90, 105.20)	58.050 (25.70, 125.20)
Histology				
Squamous cell carcinoma	322 (99.1)	311 (96.9)	318 (98.1)	951 (98.0)
Adenosquamous cell carcinoma	3 (0.9)	9 (2.8)	6 (1.9)	18 (1.9)
Other	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Disease status at current diagnosis				
De novo metastatic	196 (60.3)	184 (57.3)	187 (57.7)	567 (58.5)
Recurrent - distant	73 (22.5)	72 (22.4)	60 (18.5)	205 (21.1)
Recurrent - loco-regional	25 (7.7)	21 (6.5)	25 (7.7)	71 (7.3)
Unresectable advanced	31 (9.5)	44 (13.7)	52 (16.0)	127 (13.1)
Disease stage at initial diagnosis				
Stage I-III	115 (35.4)	114 (35.5)	117 (36.1)	346 (35.7)
Stage IV	208 (64.0)	206 (64.2)	206 (63.6)	620 (63.9)
Not reported	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)

	Nivo+Ipi N=325	Nivo+Chemo N=321	Chemo N=324	Total N=970
Location at initial diagnosis				
Upper thoracic	64 (19.7)	60 (18.7)	51 (15.7)	175 (18.0)
Middle thoracic	131 (40.3)	121 (37.7)	134 (41.4)	386 (39.8)
Lower thoracic	103 (31.7)	112 (34.9)	119 (36.7)	334 (34.4)
Gastroesophageal junction	25 (7.7)	28 (8.7)	18 (5.6)	71 (7.3)
Not reported	2 (0.6)	0	2 (0.6)	4 (0.4)
Smoking status				
Current/former	268 (82.5)	254 (79.1)	256 (79.0)	778 (80.2)
Never smoker	57 (17.5)	67 (20.9)	68 (21.0)	192 (19.8)
Alcohol use				
Current/former	260 (80.0)	246 (76.6)	250 (77.2)	756 (77.9)
Never	65 (20.0)	75 (23.4)	74 (22.8)	214 (22.1)
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization				
< 6 months	224 (68.9)	227 (70.7)	240 (74.1)	691 (71.2)
6 months - < 1 year	19 (5.8)	25 (7.8)	18 (5.6)	62 (6.4)
1 - < 2 years	51 (15.7)	38 (11.8)	34 (10.5)	123 (12.7)
2 - < 3 years	15 (4.6)	14 (4.4)	15 (4.6)	44 (4.5)
3 - < 4 years	8 (2.5)	8 (2.5)	4 (1.2)	20 (2.1)
4 - < 5 years	4 (1.2)	6 (1.9)	6 (1.9)	16 (1.6)
≥ 5 years	3 (0.9)	3 (0.9)	7 (2.2)	13 (1.3)
Not reported	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)

Sources: Table S.3.2.1.2 (demographics), Table S.3.2.9.2 (IRT stratification factors), Table S.3.2.7.2 (baseline disease characteristics), Table S.10.2.1 (tumor cell PD-L1 expression status)

전체노출

시험 치료 기간은 화학군에 비해 니보+화학군에서 더 길었으며, 니보+이피군과 화학군에서는 유사한 치료 기간이 관찰되었다.

<유효성>

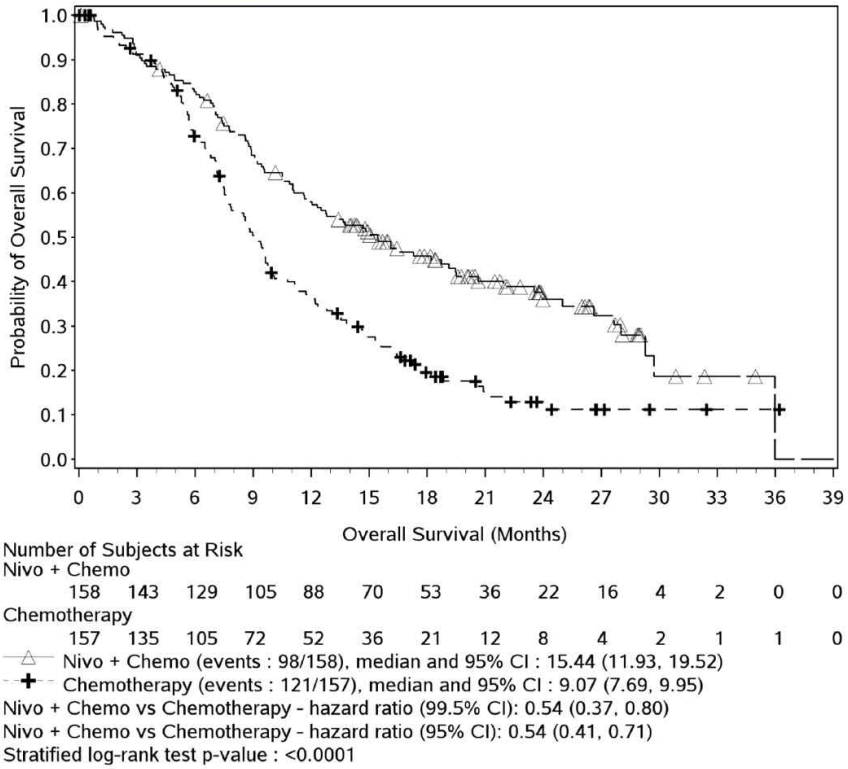
니볼루맙+화학요법 대 화학요법

계획된 중간 분석 시 니보+화학 대 화학 비교에 대한 OS 평가변수의 유의성 수준 임계치를 달성했기 때문에 OS 분석은 최종 분석으로 간주된다.

종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자

- OS(일차 평가변수): 니보+화학군은 화학과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증했다: HR = 0.54(99.5% CI: 0.37, 0.80); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 < 0.0001.
  - OS 중앙값(95% CI)은 15.44(11.93, 19.52) 대 9.07(7.69, 9.95)개월이었다.
  - 12개월 OS 비율(95% CI)은 57.99%(49.79, 65.32) 대 37.07%(29.22, 44.91)였다.

Figure 7.2.1.1-1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Nivolumab + Chemotherapy over Chemotherapy - All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 ≥1%



Statistical model for hazard ratio and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.
Stratification factors are ECOG Performance Status (0 vs 1), number of organs with metastases (≤ 1 vs. ≥ 2) as recorded in IRT.
Source: Figure S.5.30.2

- 니보+화학군 시험대상자 60명(38.0%)과 화학군 시험대상자 36명(22.9%)이 DBL에 OS가 중도절단되었다.
- 민감도 분석의 결과는 일차 OS 분석과 일치했다.
- 대부분 하위군에서 OS HR은 화학군 대비 니보+화학군에 유리했다.

• BICR에 따른 PFS(일차 평가변수): 니보+화학군은 화학군과 비교하여 BICR에 따른 PFS(일차 PFS 정의)에서 통계적으로 유의한 개선을 입증했다: HR = 0.65(98.5% CI: 0.46, 0.92); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 = 0.0023.
- BICR에 따른 PFS 중앙값(95% CI)은 6.93(5.68, 8.34) 대 4.44(2.89, 5.82)개월이었다.
- BICR에 따른 12개월 PFS 비율(95% CI)은 25.41%(18.24, 33.19) 대 10.45%(4.71, 18.84)였다.
- 니보+화학군 시험대상자 41명(25.9%)과 화학군 시험대상자 57명(36.3%)이 DBL에 PFS가 중도절단되었다. 가장 흔한 중도절단 사유는 후속 항암요법 투여였다: 니보+화학군 21/41명(51.2%) 및 화학군 42/57명(73.7%)
- 민감도 분석 결과는 일차 PFS 분석과 일치했다.
- 후속 요법 시/이후 평가를 설명하는 PFS(즉, 후속 항암요법 시 또는 이후 발생한 사례 및 질병 평가 포함)는 일차 PFS 분석과 일치하였다: HR = 0.67(98.5% CI: 0.49, 0.90); 기술 p값 = 0.0009.
- 하위군 대부분에서 PFS HR은 화학군 대비 니보+화학군에 유리했다.

• BICR에 따른 ORR(이차 평가변수): 공식적으로 검정되지는 않았으나, 니보+화학 사용 시 화학 대비 임상적으로 유의미한 ORR(95% CI)의 개선이 관찰되었다 53.2%(45.1, 61.1) 대 19.7%(13.8, 26.8).
- BICR에 따른 CR은 니보+화학 시험대상자 26명(16.5%) 및 화학군 시험대상자 8명(5.1%)에서 관찰되었

다.

- BICR에 따른 DOR(탐색적 평가변수): BICR에 따른 DOR 중앙값(95% CI)은 니보+화학군이 화학군에 비해 약 3개월 더 길었다. 8.38(6.90, 12.35) 대 5.68(4.40, 8.67)개월. BICR에 따른 객관적 반응까지 걸린 시간(TTR) 중앙값(최소, 최대)은 니보+화학(1.51[0.6, 4.3]개월)과 화학(1.51[1.3, 9.7]개월) 간 유사했다.
  - 니보+화학과 화학군 비교 시, 66%(54%, 76%) 대 39%(19%, 59%)의 시험대상자가 ≥ 6개월의 DOR(95% CI)을 보였으며, 40%(28%, 51%) 대 13%(2%, 33%)의 시험대상자가 ≥ 12개월의 DOR(95% CI)을 보였다.

모든 무작위배정 시험대상자

- OS(이차 평가변수): 니보+화학은 화학과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증했다: HR = 0.74(99.1% CI: 0.58, 0.96); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 0.0021.
  - OS 중앙값(95% CI)은 13.21(11.14, 15.70) 대 10.71(9.40, 11.93)개월이었다.
  - 12개월 OS 비율(95% CI)은 53.53%(47.83, 58.90) 대 44.32%(38.63, 49.85)였다.
- 니보+화학 대 화학의 BICR에 따른 PFS(이차 평가변수, 일차 정의)는 통계적 유의성 기준인 0.015를 충족하지 못했다: HR = 0.81(98.5% CI: 0.64, 1.04); 층화 양측 로그 순위 검정 p값=0.0355.
  - BICR에 따른 PFS 중앙값(95% CI)은 5.82(5.55, 7.00) 대 5.59(4.27, 5.88)개월이었다.
  - BICR에 따른 12개월 PFS 비율(95% CI)은 23.62%(18.63, 28.95) 대 16.02%(11.02, 21.86)였다.
  - 후속 요법 중/이후 평가를 설명하는 PFS는 일차 분석과 일치하였다: HR = 0.77(98.5% CI: 0.62, 0.95); 기술 p값 = 0.0024.
- BICR에 따른 ORR(이차 평가변수): 공식적으로 검정되지는 않았으나, 니보+화학 사용 시 화학 대비 임상적으로 유의미한 BICR로 평가 ORR(95% CI)의 개선이 관찰되었다: 47.4%(41.8, 53.0) 대 26.9%(22.1, 32.0).
  - BICR에 따른 CR은 니보+화학 시험대상자 43명(13.4%) 및 화학군 시험대상자 20명(6.2%)에서 관찰되었다.
- BICR에 따른 DOR(탐색적 평가변수): 모든 반응자의 DOR 중앙값(95% CI)은 니보+화학의 경우 8.18(6.90, 9.69)개월, 화학의 경우 7.13(5.65, 8.21)개월이었다. BICR에 따른 TTR 중앙값(최소, 최대)은 니보+화학(1.51[0.6, 6.8]개월)과 화학(1.51[1.1, 9.7]개월) 간 유사했다.
  - 니보+화학과 화학군 비교 시, 64%(55%, 71%) 대 54%(41%, 65%)의 시험대상자가 ≥ 6개월의 DOR(95% CI)을 보였으며, 39%(30%, 47%) 대 23%(13%, 34%)의 시험대상자가 ≥ 12개월의 DOR(95% CI)을 보였다.
- 시험자에 따른 PFS(탐색적 평가변수): 니보+화학에서 화학 대비 PFS의 개선이 관찰되었다: HR = 0.69(95% CI: 0.58, 0.83). PFS 중앙값은(95% CI)은 6.24(5.62, 6.93) 대 5.39(4.21, 5.68)개월이었다.
- PFS2/TSST(탐색적 평가변수): 니보+화학에서 화학 대비 시험자에 따른 다음 차수 치료 이후 무진행 생존(PFS2)/이차 후속 요법까지 경과한 시간(TSST)의 개선이 관찰되었다: HR = 0.64(95% CI: 0.54, 0.77). PFS2/TSST 중앙값(95% CI)은 니보+화학이 화학보다 더 길었다: 11.04(9.26, 12.52) 대 7.89(7.13, 8.44)개월.

모든 무작위배정된 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법 대 화학요법의 생체표지자 하위집단 내 유효성

베이스라인 종양 세포 PD-L1별 유효성

종양 세포 PD-L1 발현율 < 1%의 시험대상자에서 니보+화학 대 화학의 OS 및 BICR에 따른 PFS의 HR이 각각 0.98(95% CI: 0.76, 1.28) 및 0.95(95% CI: 0.73, 1.24)였다. BICR에 따른 PFS의 일차 분석과 비교하면, 후속 요법 당시/이후 평가를 설명하는 PFS(BICR에 따름) 분석의 HR이 더 낮았다: HR = 0.86(95% CI: 0.68, 1.08).

니보+화학군의 베이스라인 종양 세포 PD-L1 < 1% 시험대상자는 화학군의 동일 시험대상자 대비 수치상

더 높은 ORR(95% CI)을 보였다: 41.7%(34.1, 49.7) 대 33.7%(26.6, 41.5). CR 또는 부분 반응(PR)을 보인 시험대상자의 비율이 니보+화학군에서 화학군보다 높았다: CR(10.4% 대 7.2%), PR(31.3% 대 26.5%). 니보+화학군과 화학군의 종양 세포 PD-L1 < 1% 시험대상자의 DOR 중앙값(95% CI)은 유사했다: 6.93(5.75, 14.55) 대 7.16(5.68, 9.72)개월. 그러나 약 9개월 시점에 DOR KM 곡선이 화학보다 니보+화학에 유리하게 갈라졌으며, 최소 12개월의 DOR(95% CI)을 보인 반응자의 비율은 니보+화학군이 화학군보다 컸다: 38%(25%, 50%) 대 27%(14%, 41%).

Table 3.3.7.1-1: Efficacy of Nivolumab + Chemotherapy vs Chemotherapy by Baseline Tumor Cell PD-L1 Levels - All Randomized Subjects

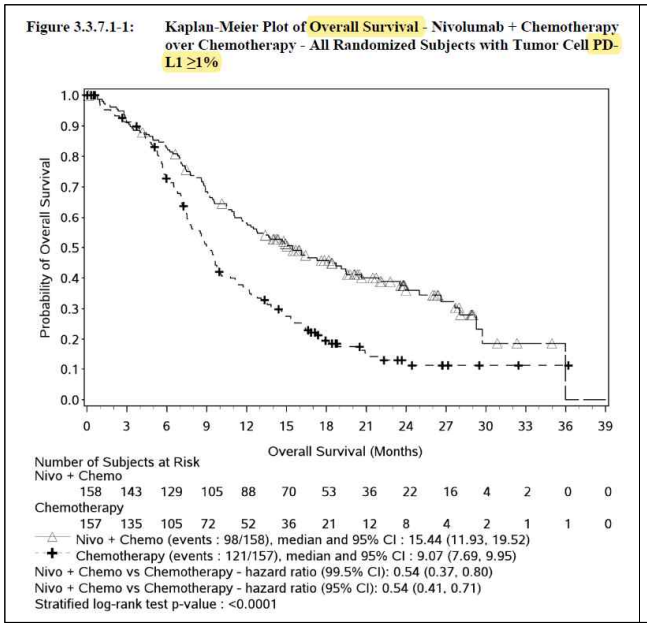
	PD-L1 < 1%		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 < 5%		PD-L1 ≥ 5%		PD-L1 < 10%		PD-L1 ≥ 10%	
	Nivo+ Chemo N=163	Chemo N=166	Nivo+ Chemo N=158	Chemo N=156	Nivo+ Chemo N=201	Chemo N=207	Nivo+ Chemo N=120	Chemo N=115	Nivo+ Chemo N=219	Chemo N=225	Nivo+ Chemo N=102	Chemo N=97
OS												
HR (95% CI)[a]	0.98 (0.76, 1.28)		0.55 (0.42, 0.72)		0.82 (0.65, 1.04)		0.61 (0.45, 0.83)		0.79 (0.63, 0.99)		0.62 (0.44, 0.87)	
Events, n	111	111	98	120	131	146	78	85	143	161	66	70
Median OS, mo (95% CI)[b]	11.96 (9.86, 15.54)	12.16 (10.71, 14.00)	15.44 (11.93, 19.52)	9.20 (7.72, 10.02)	12.81 (10.87, 15.84)	11.14 (9.59, 12.88)	13.67 (10.55, 19.12)	9.49 (7.82, 11.37)	12.29 (10.87, 15.80)	10.84 (9.40, 12.35)	14.69 (11.04, 19.52)	9.49 (8.51, 12.19)
PFS per BICR												
HR (95% CI)[a]	0.95 (0.73, 1.24)		0.64 (0.48, 0.84)		0.85 (0.67, 1.08)		0.68 (0.50, 0.93)		0.80 (0.63, 1.00)		0.77 (0.55, 1.09)	
Events, n	118	108	117	100	142	134	93	74	155	147	80	61
Median PFS, mo. (95% CI)[b]	5.55 (4.44, 6.93)	5.75 (5.39, 6.97)	6.93 (5.68, 8.34)	4.44 (2.89, 5.82)	5.75 (5.45, 7.00)	5.68 (4.44, 6.90)	6.80 (5.52, 7.72)	4.40 (2.83, 5.91)	5.78 (5.45, 7.00)	5.65 (4.27, 6.37)	6.80 (4.47, 8.34)	4.50 (2.86, 6.93)
ORR per BICR (CR + PR)[c]												
ORR, % (95% CI)	41.7 (34.1, 49.7)	33.7 (26.6, 41.5)	53.2 (45.1, 61.1)	19.9 (13.9, 27.0)	44.8 (37.8, 51.9)	30.9 (24.7, 37.7)	51.7 (42.4, 60.9)	20.0 (13.1, 28.5)	46.1 (39.4, 53.0)	29.3 (23.5, 35.8)	50.0 (39.9, 60.1)	21.6 (13.9, 31.2)
Complete Response, n (%)	17 (10.4)	12 (7.2)	26 (16.5)	8 (5.1)	20 (10.0)	14 (6.8)	23 (19.2)	6 (5.2)	24 (11.0)	15 (6.7)	19 (18.6)	5 (5.2)
Partial Response, n (%)	51 (31.3)	44 (26.5)	58 (36.7)	23 (14.7)	70 (34.8)	50 (24.2)	39 (32.5)	17 14.8)	77 (35.2)	51 (22.7)	32 (31.4)	16 (16.5)
Stable Disease, n (%)	63 (38.7)	74 (44.6)	40 (25.3)	72 (46.2)	72 (35.8)	92 (44.4)	31 (25.8)	54 (47.0)	77 (35.2)	102 (45.3)	26 (25.5)	44 (45.4)
Progressive Disease, n (%)	20 (12.3)	14 (8.4)	22 (13.9)	24 15.4)	22 (10.9)	22 (10.6)	20 (16.7)	16 (13.9)	23 (10.5)	24 (10.7)	19 18.6)	14 (14.4)
Unable to Determine, n (%)	12 (7.4)	22 (13.3)	12 (7.6)	29 (18.6)	17 (8.5)	29 (14.0)	7 (5.8)	22 (19.1)	18 (8.2)	33 (14.7)	6 (5.9)	18 (18.6)

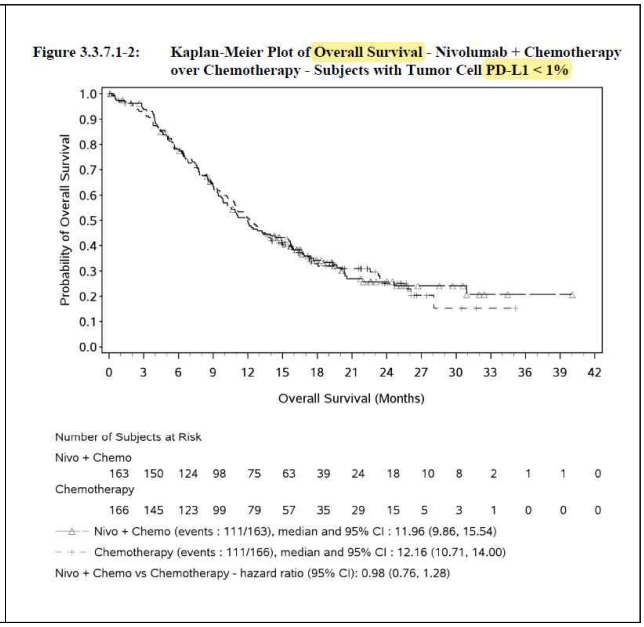
Tumor cell PD-L1 expression subgroups are based on CRF.

[a] Unstratified Cox proportional hazards model.

[b] Based on Kaplan-Meier estimates.

[c] In subjects with measurable disease. Confidence interval based on the Clopper and Pearson method.





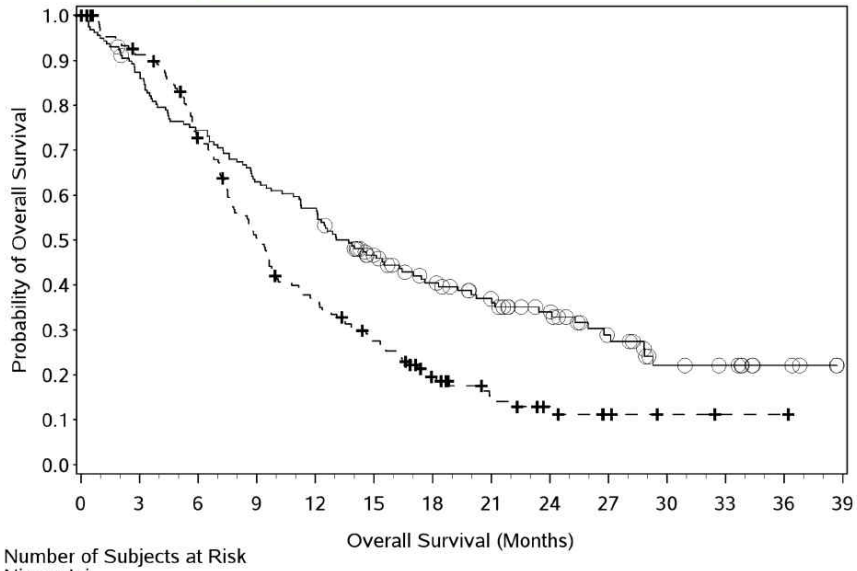
니볼루맙+이필리무맙 대 화학요법

계획된 중간 분석 시 니보+이피 대 화학 비교에 대한 OS 평가변수의 유의성 수준 임계치를 달성했기 때문에 OS 분석은 최종 분석으로 간주된다.

종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자

- OS(일차 평가변수): 니보+이피는 화학과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증했다: HR = 0.64(98.6% CI: 0.46, 0.90); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 0.0010.
  - OS 중앙값(95% CI)은 13.70(11.24, 17.02) 대 9.07(7.69, 9.95)개월이었다.
  - 12개월 OS 비율(95% CI)은 57.11%(48.97, 64.44) 대 37.07%(29.22, 44.91)였다.

Figure 7.3.1.1-1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy - All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 ≥1%



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	158	136	116	98	89	63	50	40	31	20	11	9	4	0
Chemotherapy	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

Nivo + Ipi (events : 106/158), median and 95% CI : 13.70 (11.24, 17.02)
Chemotherapy (events : 121/157), median and 95% CI : 9.07 (7.69, 9.95)
Nivo + Ipi vs Chemotherapy - hazard ratio (98.6% CI): 0.64 (0.46, 0.90)
Nivo + Ipi vs Chemotherapy - hazard ratio (95% CI): 0.64 (0.49, 0.84)
Stratified log-rank test p-value : 0.0010

- 니보+이피군 시험대상자 52명(32.9%)과 화학군 시험대상자 36명(22.9%)이 DBL에 OS가 중도절단되었다.
- 민감도 분석의 결과는 일차 OS 분석과 일치했다.
- 대부분 하위군에서 OS HR은 화학군 대비 니보+이피군에 유리했다.

• BICR에 따른 PFS(일차 평가변수): 니보+이피 대 화학의 BICR에 따른 PFS(일차 PFS 정의)는 통계적 유의성 기준인 0.015를 충족하지 못했다: HR = 1.02(98.5% CI: 0.73, 1.43); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 = 0.8958.
- BICR에 따른 PFS 중앙값(95% CI)은 4.04(2.40, 4.93) 대 4.44(2.89, 5.82)개월이었다.
- BICR에 따른 12개월 PFS 비율(95% CI)은 26.40%(19.45, 33.85) 대 10.45%(4.71, 18.84)였다.

• BICR에 따른 ORR(이차 평가변수): 공식적으로 검정되지는 않았으나, BICR로 평가한 ORR(95% CI)이 니보+이피 사용 시 화학 대비 개선되었다: 35.4%(28.0, 43.4) 대 19.7%(13.8, 26.8)
- BICR에 따른 CR은 니보+이피 시험대상자 28명(17.7%) 및 화학군 시험대상자 8명(5.1%)에서 관찰되었다.

• BICR에 따른 DOR(탐색적 평가변수): 니보+이피 사용 시 화학 대비 임상적으로 유의미한 DOR 개선이 관찰되었다. DOR 중앙값(95% CI)이 니보+이피 사용 시 화학 대비 6개월 넘게 더 길었다: 11.83(7.10, 27.43) 대 5.68(4.40, 8.67)개월. BICR에 따른 TTR 중앙값(최소, 최대)은 니보+이피(1.48[1.2, 8.4]개월)과 화학(1.51[1.3, 9.7]개월) 간 유사했다.
- 니보+이피와 화학군 비교 시, 67%(52%, 77%) 대 39%(19%, 59%)의 시험대상자가 ≥6개월의 DOR(95% CI)을 보였으며 49%(35%, 62%) 대 13%(2%, 33%)의 시험대상자가 ≥12개월의 DOR(95% CI)을 보였다.

모든 무작위배정 시험대상자

• OS(이차 평가변수): 니보+이피는 화학과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 입증했다: HR = 0.78(98.2% CI: 0.62, 0.98); 층화 양측 로그 순위 검정 p값 = 0.0110.

- OS 중앙값(95% CI)은 각각 12.75(11.27, 15.47) 대 10.71(9.40, 11.93)개월이었다.
- 12개월 OS 비율(95% CI)은 53.50%(47.83, 58.83) 대 44.32%(38.63, 49.85)였다.
- 니보+이피군 시험대상자 109명(33.5%)과 화학군 시험대상자 92명(28.4%)이 DBL에 OS가 중도절단되었다.
- 민감도 분석의 결과는 일차 OS 분석과 일치했다.
- 대부분 하위군에서 OS HR은 화학군 대비 니보+이피군에 유리했다. 일부 하위군의 경우 표본 수와 사례 수가 작은 경향이 있었으며 HR의 CI가 넓었다. 따라서 결과 해석이 제한적이다.

• BICR에 따른 PFS(이차 평가변수): 니보+이피 대 화학의 BICR에 따른 PFS(일차 PFS 정의)는 공식적으로 검정되지 않았다: HR = 1.26(95% CI: 1.04, 1.52).
- BICR에 따른 PFS 중앙값(95% CI)은 2.92(2.66, 4.17) 대 5.59(4.27, 5.88)개월이었다.
- BICR에 따른 12개월 PFS 비율(95% CI)은 22.70%(17.99, 27.75) 대 16.02%(11.02, 21.86)였다.

• BICR에 따른 ORR(이차 평가변수): BICR 평가 ORR(95% CI)은 공식적으로 검정되지 않았으며 니보+이피(27.7%[22.9, 32.9])와 화학(26.9%[22.1, 32.0]) 간 유사했다.
- 니보+이피에서 화학 대비 CR을 보인 시험대상자가 더 많이 관찰되었다: 36(11.1%) 대 20(6.2%).

• BICR에 따른 DOR(탐색적 평가변수): 니보+이피 사용 시 화학 대비 임상적으로 유의미한 DOR 개선이 관찰되었다. BICR에 따른 DOR 중앙값(95% CI)은 니보+이피 사용 시 화학보다 약 4개월 더 길었으며, 95% CI 중첩은 없었다: 11.07(8.31, 14.00) 대 7.13(5.65, 8.21)개월. BICR에 따른 TTR 중앙값(최소, 최대)은 니보+이피(1.51[1.2, 8.4]개월)과 화학(1.51[1.1, 9.7]개월) 간 유사했다.
- 니보+이피와 화학군 비교 시, 66%(55%, 75%) 대 54%(41%, 65%)의 시험대상자가 ≥6개월의 DOR(95% CI)을 보였으며 48%(36%, 58%) 대 23%(13%, 34%)의 시험대상자가 ≥12개월의 DOR(95% CI)을 보였다.

• 시험자에 따른 PFS(탐색적 평가변수): 시험자가 평가한 PFS 분석 시 니보+이피 대 화학(HR = 1.01; 95% CI: 0.85, 1.21)의 HR(그러나 > 1)이 BICR에 따른 PFS(HR = 1.26; 95% CI: 1.04, 1.52)보다 더 낮았다. 시험자에 따른 PFS 중앙값(95% CI)은 니보+이피군 3.52(2.76, 4.24)개월 대 화학군 5.39(4.21, 5.68)개월이었다.

• PFS2/TSST(탐색적 평가변수): 니보+이피 사용 시 화학 대비 임상적으로 유의미한 시험자에 따른 PFS2/TSST 개선이 관찰되었다: HR = 0.74(95% CI: 0.62, 0.88). PFS2/TSST 중앙값(95% CI)은 니보+이피가 화학보다 수치상 더 길었다: 9.72(8.48, 11.24) 대 7.89(7.13, 8.44)개월.

모든 무작위배정된 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 대 화학요법의 생체표지자 하위집단 내 유효성

베이스라인 종양 세포 PD-L1별 유효성

종양 세포 PD-L1 발현율 < 1%의 시험대상자에서 니보+이피 대 화학의 OS 및 BICR에 따른 PFS의 HR이 각각 0.96(95% CI: 0.74, 1.25) 및 1.45(95% CI: 1.13, 1.88)였다. 후속 요법 당시/이후 평가를 설명하는 PFS(BICR에 따름) 분석에 대한 HR(95% CI)은 1.31(95% CI: 1.04, 1.66)이었다.

이 하위군에서 ORR(95% CI)은 니보+이피군에서 화학군보다 수치상 더 낮았다: 20.1%(14.3%, 27.1%) 대 33.7%(26.6%, 41.5%). 그러나 반응은 화학군보다 니보+이피군에서 더 지속적이었다. DOR 중앙값(95% CI)은 니보+이피가 화학보다 더 길었다: 11.07(5.68, 14.26) 대 7.16(5.68, 9.72)개월. 또한 반응 기간이 최소 12개월인 종양 세포 PD-L1 < 1% 시험대상자의 비율(95% CI)은 니보+이피군이 화학군보다 더 컸다: 47%(28%, 64%) 대 27%(14%, 41%). 다른 종양에서 관찰된 바와 같이 지속적인 반응은 화학 대비 니보+이피 사용 시의 장기 생존 이익으로 해석할 수 있다.

Table 3.4.7.1-1: Efficacy of Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy by Baseline Tumor Cell PD-L1 Levels - All Randomized Subjects

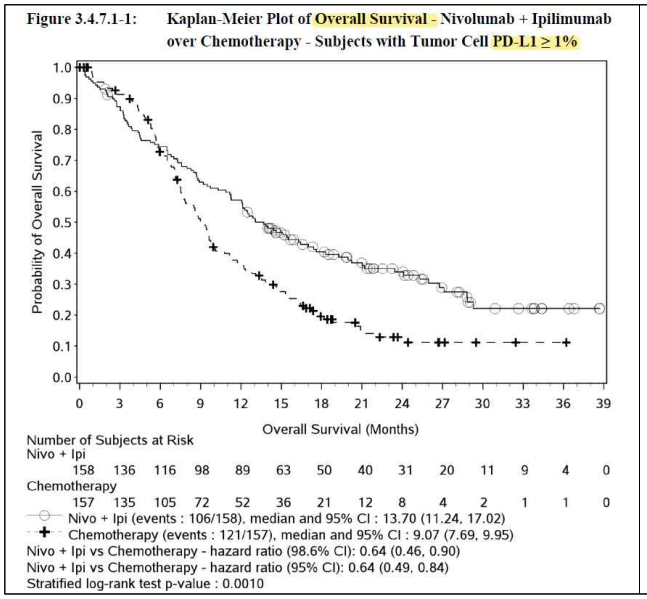
	PD-L1 < 1%		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 < 5%		PD-L1 ≥ 5%		PD-L1 < 10%		PD-L1 ≥ 10%	
	Nivo+ Ipi N=164	Chemo N=166	Nivo+ Ipi N=158	Chemo N=156	Nivo+ Ipi N=202	Chemo N=207	Nivo+ Ipi N=120	Chemo N=115	Nivo+ Ipi N=219	Chemo N=225	Nivo+ Ipi N=103	Chemo N=97
OS												
HR (95% CI)[a]	0.96 (0.74, 1.25)		0.63 (0.48, 0.82)		0.86 (0.68, 1.09)		0.66 (0.48, 0.90)		0.82 (0.65, 1.02)		0.71 (0.51, 1.00)	
Events, n	108	111	106	120	134	146	80	85	145	161	69	70
Median OS, mo (95% CI)[b]	11.96 (10.09, 16.03)	12.16 (10.71, 14.00)	13.70 (11.24, 17.02)	9.20 (7.72, 10.02)	12.42 (10.74, 16.20)	11.14 (9.59, 12.88)	13.04 (11.17, 17.02)	9.49 (7.82, 11.37)	12.52 (10.91, 15.74)	10.84 (9.40, 12.35)	13.04 (9.49, 19.98)	9.49 (8.51, 12.19)
PFS per BICR												
HR (95% CI)[a,]	1.45 (1.13, 1.88)		0.98 (0.75, 1.29)		1.35 (1.07, 1.70)		0.95 (0.70, 1.30)		1.30 (1.04, 1.62)		0.98 (0.70, 1.39)	
Events, n	132	108	123	100	161	134	94	74	175	147	80	61
Median PFS, mo. (95% CI)[b]	2.83 (1.68, 4.17)	5.75 (5.39, 6.97)	4.04 (2.40, 4.93)	4.44 (2.89, 5.82)	2.79 (1.91, 4.04)	5.68 (4.44, 6.90)	4.24 (2.66, 5.55)	4.40 (2.83, 5.91)	2.83 (2.14, 4.04)	5.65 (4.27, 6.37)	4.24 (2.63, 5.55)	4.50 (2.86, 6.93)
ORR per BICR (CR + PR)[c]												
ORR (95% CI)	20.1 (14.3, 27.1)	33.7 (26.6, 41.5)	35.4 (28.0, 43.4)	19.9 (13.9, 27.0)	22.3 (16.7, 28.6)	30.9 (24.7, 37.7)	36.7 (28.1, 45.9)	20.0 (13.1, 28.5)	23.3 (17.9, 29.5)	29.3 (23.5, 35.8)	36.9 (27.6, 47.0)	21.6 (13.9, 31.2)
CR, n (%)	8 (4.9)	12 (7.2)	28 (17.7)	8 (5.1)	16 (7.9)	14 (6.8)	20 (16.7)	6 (5.2)	18 (8.2)	15 (6.7)	18 (17.5)	5 (5.2)
Partial Response, n (%)	25 (15.2)	44 (26.5)	28 (17.7%)	23 (14.7)	29 (14.4)	50 (24.2)	24 (20.0)	17 (14.8)	33 (15.1)	51 (22.7)	20 (19.4)	16 (16.5)
Stable Disease, n (%)	60 (36.6)	74 (44.6)	43 (27.2)	72 (46.2)	68 (33.7)	92 (44.4)	35 (29.2)	54 (47.0)	74 (33.8)	102 (45.3)	29 (28.2)	44 (45.4)
Progressive Disease, n (%)	53 (32.3)	14 (8.4)	48 (30.4)	24 (15.4)	71 (35.1)	22 (10.6)	30 (25.0)	16 (13.9)	76 (34.7)	24 (10.7)	25 (24.3)	14 (14.4)
Unable to Determine, n (%)	18 (11.0)	22 (13.3)	11 (7.0)	29 (18.6)	18 (8.9)	29 (14.0)	11 (9.2)	22 (19.1)	18 (8.2)	33 (14.7)	11 (10.7)	18 (18.6)

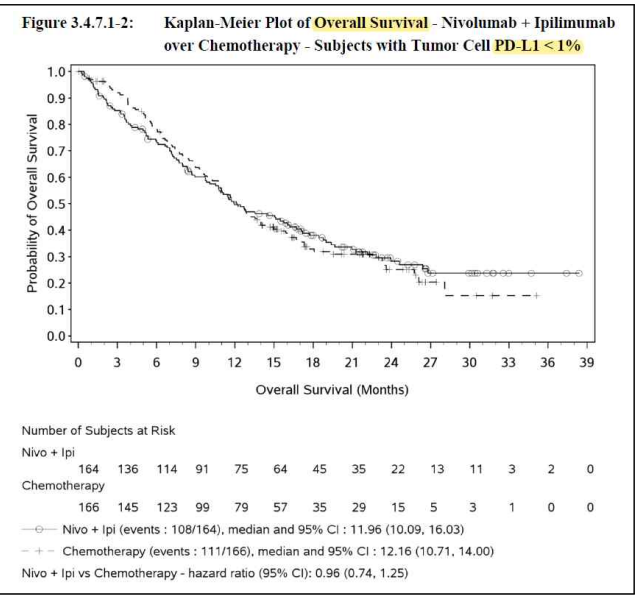
Tumor cell PD-L1 expression subgroups are based on CRF.

[a] Unstratified Cox proportional hazards model.

[b] Based on Kaplan-Meier estimates.

[c] In subjects with measurable disease. Confidence interval based on the Clopper and Pearson method.





<노출>

2021년 3월 1일 DBL 기준으로 936명의 시험대상자가 치료를 받았다. 310명은 니보+화학, 322명은 니보+이피, 304명은 화학으로 치료를 받았다. DBL 당시 니보+화학 및, 니보+이피, 화학으로 치료받은 시험대상자의 각각 91.9%, 93.5%, 98.7%가 시험 치료를 중단했다.

최소 OS 추적관찰 기간(마지막 시험대상자 무작위배정 시점부터 임상 데이터마감일까지 기간)은 모든 무작위배정된 시험대상자와 종양 세포 PD-L1 발현율 ≥ 1%인 모든 무작위배정된 시험대상자 모두 니보+화학 대 화학의 경우 12.9개월, 니보+이피 대 화학의 경우 13.1개월이었다.

Table 5.1-1: End of Treatment Period Status Summary - All Enrolled, Randomized, and Treated Subjects

Status (%)	Nivo + Ipi	Nivo + Chemo	Chemotherapy	Total
ENROLLED				1358 (100.0)
RANDOMIZED (a)	325	321	324	970 (71.4)
NOT RANDOMIZED (a)				388 (28.6)
REASON FOR NOT RANDOMIZED				
DEATH				11 (0.8)
ADVERSE EVENT				6 (0.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT				34 (2.5)
LOST TO FOLLOW-UP				1 (0.1)
POOR/NON-COMPLIANCE				1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA				330 (24.3)
OTHER				5 (0.4)
TREATED (b)	322 (99.1)	310 (96.6)	304 (93.8)	936 (96.5)
NOT TREATED	3 (0.9)	11 (3.4)	20 (6.2)	34 (3.5)
REASON FOR NOT TREATED				
DISEASE PROGRESSION	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	5 (0.5)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	1 (0.3)	12 (3.7)	13 (1.3)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.6)
OTHER	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.4)
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (c)	21 (6.5)	25 (8.1)	4 (1.3)	50 (5.3)
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	301 (93.5)	285 (91.9)	300 (98.7)	886 (94.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD				
DISEASE PROGRESSION	174 (54.0)	184 (59.4)	193 (63.5)	551 (58.9)
STUDY DRUG TOXICITY	59 (18.3)	33 (10.6)	40 (13.2)	132 (14.1)
DEATH	5 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.3)	12 (1.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	19 (5.9)	28 (9.0)	12 (3.9)	59 (6.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	13 (4.0)	15 (4.8)	20 (6.6)	48 (5.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (0.9)	4 (1.3)	12 (3.9)	19 (2.0)
PREGNANCY	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	8 (0.9)
COMPLETED TREATMENT AS PER PROTOCOL	13 (4.0)	8 (2.6)	0	21 (2.2)
OTHER	12 (3.7)	7 (2.3)	15 (4.9)	34 (3.6)
NOT REPORTED	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
CONTINUING IN THE STUDY (c)	93 (28.9)	91 (29.4)	61 (20.1)	245 (26.2)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	229 (71.1)	219 (70.6)	243 (79.9)	691 (73.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY				
DEATH	206 (64.0)	196 (63.2)	216 (71.1)	618 (66.0)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	16 (5.0)	19 (6.1)	27 (8.9)	62 (6.6)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
OTHER	5 (1.6)	3 (1.0)	0	8 (0.9)

(a) Percentages based on subjects entering period.
(b) Percentages based on number of randomized subjects
(c) Percentages based on number of treated subjects

시험 치료 기간 중앙값(마지막으로 투여된 시험 요법의 마지막 투여일 - 처음 투여된 시험 요법의 투여 시작일 + 1)은 니보+화학군에서 화학군보다 길었으며, 니보+이피군과 화학군 간에 유사한 치료 기간 중앙값이 관찰되었다. 모든 치료받은 시험대상자에서 시험 요법 기간 중앙값(최소-최대)은 니보+화학군에서 5.68(0.1 - 30.6)개월, 니보+이피군에서 2.79(0 - 24.0)개월, 화학군에서 3.35(0 - 19.5)개월이었으며, 요법 기간이 > 6개월인 시험대상자는 각각 47.7%, 28.0%, 21.4%였다. 요법 기간이 > 9개월인 시험대상자의 비율은 수치상 화학군(9.2%)보다 니보+화학(28.4%) 및 니보+이피군(20.5%)에서 더 높았다.

Table 6.1-1: Summary of Study Therapy Duration, Cumulative Dose, and Relative Dose Intensity - All Treated Subjects

	Nivo + Ipi N = 322	Nivo + Chemo N = 310	Chemotherapy N = 304
DURATION OF THERAPY (MONTHS)			
MEAN (MIN, MAX)	5.47 (0.0, 24.0)	7.43 (0.1, 30.6)	4.11 (0.0, 19.5)
MEDIAN	2.79	5.68	3.35
> 3 MONTHS (%)	154 (47.8)	224 (72.3)	165 (54.3)
> 6 MONTHS (%)	90 (28.0)	148 (47.7)	65 (21.4)
> 9 MONTHS (%)	66 (20.5)	88 (28.4)	28 (9.2)
> 12 MONTHS (%)	49 (15.2)	62 (20.0)	10 (3.3)

	Nivolumab N = 322	Ipilimumab N = 322	Nivolumab N = 310	Cisplatin N = 310	Fluorouracil N = 310	Cisplatin N = 304	Fluorouracil N = 302
DURATION OF THERAPY (MONTHS)							
MEAN	5.47	4.88	7.31	4.24	5.89	3.52	4.13
(SD)	(6.41)	(6.41)	(6.11)	(3.06)	(5.16)	(2.98)	(3.49)
MEDIAN	2.79	2.76	5.62	4.04	4.80	2.91	3.35
(MIN - MAX)	(0.0 - 24.0)	(0.0 - 24.0)	(0.0 - 24.7)	(0.0 - 21.3)	(0.1 - 30.6)	(0.0 - 16.9)	(0.1 - 19.5)
NUMBER OF DOSES RECEIVED							
MEAN	11.8	4.3	15.4	5.1	6.6	4.5	5.0
(SD)	(12.9)	(4.3)	(12.5)	(3.1)	(5.2)	(2.9)	(3.5)
MEDIAN	6.0	3.0	12.0	5.0	6.0	4.0	4.0
(MIN - MAX)	(1 - 52)	(1 - 18)	(1 - 54)	(1 - 24)	(1 - 31)	(1 - 17)	(1 - 21)
CUMULATIVE DOSE (1)							
MEAN	35.40	4.26	3685.59	370.36	24929.68	339.41	19391.17
(SD)	(38.16)	(4.28)	(2989.49)	(213.53)	(20012.03)	(216.58)	(13750.25)
MEDIAN	18.86	2.88	2880.00	322.39	20203.17	317.74	16123.79
(MIN - MAX)	(2.9 - 155.0)	(0.9 - 18.1)	(240.0 - 12960.0)	(23.7 - 1093.1)	(828.4 - 120876.0)	(73.3 - 1348.7)	(1206.7 - 84236.6)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)							
>= 110%	2 (0.6)	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
90% TO < 110%	243 (75.5)	277 (86.0)	209 (67.4)	171 (55.2)	181 (58.4)	206 (67.8)	230 (76.2)
70% TO < 90%	64 (19.9)	38 (11.8)	87 (28.1)	79 (25.5)	93 (30.0)	71 (23.4)	62 (20.5)
50% TO < 70%	10 (3.1)	4 (1.2)	13 (4.2)	51 (16.5)	32 (10.3)	24 (7.9)	7 (2.3)
< 50%	3 (0.9)	0	1 (0.3)	8 (2.6)	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.0)

(1) Dose units: Nivo+Ipi arm: Nivo and Ipi in mg/kg; Nivo+Chemo and Chemo arms: Nivo in mg, Fluorouracil and Cisplatin in mg/m^2.

용량 지연

모든 치료받은 시험대상자 중 용량 지연을 최소 1회 경험한 시험대상자의 치료군별 비율은 다음과 같다.

- 니보+화학군(N = 310): 니볼루맙 63.9%, 시스플라틴 50.3%, 플루오로우라실 56.1%
- 니보+이피군(N = 322): 니볼루맙 43.5%, 이필리무맙 32.9%
- 화학군: 시스플라틴 37.5%(N = 304), 플루오로우라실 39.1%(N = 302)

각 치료군의 각 치료에 대한 가장 흔한 용량 지연 사유는 AE였다.

용량 감량

CA209648 임상시험계획서에 따라 니볼루맙 및 이필리무맙의 용량 감량은 허용되지 않았다.

화학요법 용량 감량을 1회 이상 경험한 시험대상자의 비율은 치료군별로 다음과 같이 보고되었다.

- 니보+화학군(N = 310): 시스플라틴 33.9%, 플루오로우라실 21.0%
- 화학군: 시스플라틴 24.7%(N = 304), 플루오로우라실 11.9%(N = 302)

각 치료군의 각 치료에 대한 가장 흔한 용량 감량 사유는 AE였다.

주입 중단

주입 중단은 니보+화학군 및 화학군에서 플루오로우라실 주입 중 가장 빈번하게 발생했으며, 사유는 주입 투여 문제 및/또는 기타 사유였다. 주입 중단을 ≥ 1회 경험한 시험대상자의 비율은 치료군별로 다음과 같이 보고되었다.

- 니보+화학군(N = 310): 니볼루맙 4.5%, 시스플라틴 2.3%, 플루오로우라실 21.3%
- 니보+이피군(N = 322): 니볼루맙 1.6%, 이필리무맙 1.2%
- 화학군: 시스플라틴 2.6%(N = 304), 플루오로우라실 19.9%(N = 302)

주입 반응을 관리하기 위한 경우 외에는 본 시험에서 IV 주입 속도 감속은 허용되지 않았다.

<안전성>

니볼루맙 + 화학요법

이전에 치료받지 않은 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC 시험대상자에서 니볼루맙 240 mg Q2W+플루오로우라실(4주 주기의 제1~5일) 및 시스플라틴(4주 주기의 제1일)의 전반적 안전성 프로파일은 관찰된 임상적 이익의 맥락에서 허용 가능하고 관리 가능했으며, 각 개별 성분의 알려진 안전성 프로파일을 반영했다.

- 각 제제의 단일요법과 비교했을 때 니보+화학 사용에서 새로운 안전성 실마리 정보 또는 독성은 확인되지 않았다.
- 시험약 독성으로 인한 사망은 니보+화학 시험대상자 5명(1.6%) 및 화학군 시험대상자 4명(1.3%)에서 보고되었다.
- 모든 원인 및 약물 관련 SAE 및 시험 요법 중단으로 이어진 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 수치상 화학군보다 니보+화학군에서 더 높았다.
- 모든 원인 및 약물 관련 AE를 경험한 시험대상자의 전체 비율은 2개 치료군 간 유사했으며, 3-4등급 AE(모든 원인 및 약물 관련)를 경험한 시험대상자 비율은 수치상 화학군보다 니보+화학군에서 더 높았다. 니보+화학군과 화학군 모두에서 가장 빈번한 약물 관련 AE로는 오심, 식욕부진, 구내염이 있었다.
- 예상대로, 화학군 대비 니보+화학군에서 선정된 AE, IMAE, OESI가 발생한 시험대상자가 더 많았다. 선정된 AE 및 IMAE의 대다수는 1-2등급이였다. 중증(3-4등급)이었던 사례를 포함하여 선정된 AE 및 IMAE는 확립된 치료 알고리즘으로 관리가 가능했다. OESI는 니보+화학군에서 보다 덜 빈번했다. 근무력증후군, 탈수초, 길랑-바레 증후군 또는 이식편대숙주병 사례는 어느 치료군에서도 발생하지 않았다.
- 니보+화학군의 연령, 성별, 인종, 지역별 하위군 전반의 안전성 프로파일은 대체로 유사했다.
- 실험실 이상(혈액학, 간 검사, 신기능 검사, 전해질)은 중증도가 주로 1-2등급이었으며, 각기 다른 치료 요법과 관련이 있는 알려진 실험실 이상을 반영했다.

니볼루맙+이필리무맙

이전에 치료받지 않은 절제 불가 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC 시험대상자에서 니볼루맙 3 mg/kg IV Q2W + 이필리무맙 1 mg/kg IV Q6W의 전반적 안전성 프로파일은 관찰된 임상적 이익의 맥락에서 허용 가능했으며, 각 개별 성분의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다.

- 각 제제의 알려진 단일요법 및 병용요법 안전성 프로파일과 비교했을 때 니보+이피 사용 시 새로운 안전성 실마리 정보 또는 독성은 확인되지 않았다.
- 시험약 독성으로 인한 사망은 니보+이피 시험대상자 5명(1.6%) 및 화학군 시험대상자 4명(1.3%)에서 보고되었다.
- 모든 원인 및 약물 관련 SAE은 모든 등급과 3-4등급 모두 화학 치료 대비 니보+이피에서 더 빈번했다.
- 시험 요법 성분 최소 1개의 중단으로 이어진 모든 등급, 모든 원인 및 약물 관련 AE는 니보+이피군과

화학군 간 유사했다. 시험 요법 중단을 초래한 3-4등급의 모든 원인 및 약물 관련 AE는 니보+이피군에서 화학군 대비 수치상 더 높았다.

- 모든 원인, 모든 등급 및 3-4등급 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 니보+이피군과 화학군 간 유사했다. 약물 관련 모든 등급 및 3-4등급 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 니보+이피군이 화학군 대비 수치상 더 낮았다. 니보+이피군(발진, 소양증, 갑상선기능저하증)이 화학군(오심, 식욕부진, 구내염) 대비 약물 관련 AE가 보다 빈번했으며, 이는 각 요법의 작용 기전과 일치했다.
- 예상대로, 화학군 대비 니보+이피군에서 선정된 AE 및 IMAE가 발생한 시험대상자가 더 많았다. 선정된 AE 및 IMAE의 대다수는 1-2등급이였다. 중증(3-4등급)이었던 사례를 포함하여 선정된 AE 및 IMAE는 확립된 치료 알고리즘으로 관리가 가능했다. OESI는 니보+이피군에서 덜 빈번했으며 화학군에서는 발생하지 않았다.
- 니보+이피군의 연령, 성별, 인종, 지역별 하위군 전반의 안전성 프로파일은 대체로 유사했다.
- 실험실 이상(혈액학, 간기능 검사, 신기능 검사, 전해질)은 중증도가 주로 1-2등급이었으며, 각기 다른 치료 요법과 관련이 있는 알려진 실험실 이상을 반영했다.

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

	No. of Subjects (%)					
Safety Parameter	**Nivo+Ipi (N=322)**		**Nivo+Chemo (N=310)**		**Chemo (N=304)**	
Deaths	215 (66.8)		200 (64.5)		224 (73.7)	
Primary Reason for Death						
Disease	176 (54.7)		168 (54.2)		204 (67.1)	
Study Drug Toxicity	5 (1.6)		5 (1.6)		4 (1.3)	
Unknown	12 (3.7)		10 (3.2)		8 (2.6)	
Other	22 (6.8)		17 (5.5)		8 (2.6)	
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs	214 (66.5)	146 (45.3)	180 (58.1)	132 (42.6)	128 (42.1)	96 (31.6)
Drug-related SAEs	103 (32.0)	73 (22.7)	74 (23.9)	57 (18.4)	49 (16.1)	38 (12.5)
All-causality AEs leading to DC	81 (25.2)	54 (16.8)	126 (40.6)	51 (16.5)	77 (25.3)	28 (9.2)
Drug-Related AEs leading to DC	57 (17.7)	41 (12.7)	106 (34.2)	29 (9.4)	59 (19.4)	14 (4.6)
All-causality AE	316 (98.1)	192 (59.6)	308 (99.4)	216 (69.7)	301 (99.0)	165 (54.3)
Drug-related AEs	256 (79.5)	102 (31.7)	297 (95.8)	147 (47.4)	275 (90.5)	108 (35.5)
≥ 15% Drug-related AEs in Any Treatment						
Rash	55 (17.1)	7 (2.2)	24 (7.7)	1 (0.3)	5 (1.6)	0
Diarrhoea	32 (9.9)	2 (0.6)	60 (19.4)	3 (1.0)	46 (15.1)	6 (2.0)
Fatigue	29 (9.0)	4 (1.2)	61 (19.7)	7 (2.3)	50 (16.4)	11 (3.6)
Nausea	26 (8.1)	1 (0.3)	182 (58.7)	11 (3.5)	158 (52.0)	8 (2.6)
Decreased appetite	19 (5.9)	5 (1.6)	132 (42.6)	13 (4.2)	130 (42.8)	9 (3.0)
Vomiting	18 (5.6)	4 (1.2)	56 (18.1)	7 (2.3)	49 (16.1)	9 (3.0)
Stomatitis	14 (4.3)	0	98 (31.6)	20 (6.5)	71 (23.4)	5 (1.6)
Anaemia	12 (3.7)	2 (0.6)	93 (30.0)	30 (9.7)	67 (22.0)	17 (5.6)
Malaise	12 (3.7)	0	50 (16.1)	1 (0.3)	45 (14.8)	0
Constipation	7 (2.2)	1 (0.3)	59 (19.0)	2 (0.6)	66 (21.7)	1 (0.3)
Neutrophil count decreased	2 (0.6)	0	65 (21.0)	25 (8.1)	52 (17.1)	24 (7.9)
Hiccups	2 (0.6)	0	42 (13.5)	0	53 (17.4)	0

Safety Parameter	No. of Subjects (%)					
	Nivo+Ipi (N=322)		Nivo+Chemo (N=310)		Chemo (N=304)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality Select AEs by Category						
Endocrine	92 (28.6)	19 (5.9)	40 (12.9)	5 (1.6)	5 (1.6)	0
Gastrointestinal	78 (24.2)	10 (3.1)	94 (30.3)	12 (3.9)	62 (20.4)	7 (2.3)
Hepatic	67 (20.8)	24 (7.5)	55 (17.7)	11 (3.5)	22 (7.2)	6 (2.0)
Pulmonary	32 (9.9)	11 (3.4)	22 (7.1)	3 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.3)
Renal	17 (5.3)	3 (0.9)	81 (26.1)	12 (3.9)	63 (20.7)	5 (1.6)
Skin	137 (42.5)	13 (4.0)	82 (26.5)	2 (0.6)	37 (12.2)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	14 (4.3)	0	8 (2.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Drug-Related Select AEs by Category						
Endocrine	88 (27.3)	19 (5.9)	36 (11.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	0
Gastrointestinal	38 (11.8)	5 (1.6)	64 (20.6)	7 (2.3)	47 (15.5)	7 (2.3)
Hepatic	42 (13.0)	14 (4.3)	32 (10.3)	7 (2.3)	12 (3.9)	2 (0.7)
Pulmonary	26 (8.1)	9 (2.8)	18 (5.8)	2 (0.6)	2 (0.7)	0
Renal	8 (2.5)	2 (0.6)	74 (23.9)	7 (2.3)	57 (18.8)	5 (1.6)
Skin	110 (34.2)	13 (4.0)	54 (17.4)	1 (0.3)	11 (3.6)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	9 (2.8)	0	6 (1.9)	0	1 (0.3)	0
All-causality IMAEs within 100 d of last dose treated with IMM by Category						
Diarrhea/Colitis	11 (3.4)	4 (1.2)	6 (1.9)	4 (1.3)	0	0
Hepatitis	13 (4.0)	9 (2.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Pneumonitis	12 (3.7)	7 (2.2)	10 (3.2)	2 (0.6)	0	0
Nephritis/Renal Dysfunction	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
Rash	44 (13.7)	8 (2.5)	16 (5.2)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	1 (0.3)	0	0	0	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 d of last dose by Category						
Adrenal Insufficiency	18 (5.6)	7 (2.2)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0
Hypophysitis	21 (6.5)	10 (3.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	50 (15.5)	1 (0.3)	19 (6.1)	0	0	0
Diabetes Mellitus	5 (1.6)	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
Hyperthyroidism	19 (5.9)	2 (0.6)	7 (2.3)	0	1 (0.3)	0

Safety Parameter	No. of Subjects (%)					
	Nivo+Ipi (N=322)		Nivo+Chemo (N=310)		Chemo (N=304)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality OESIs within 100 d of last dose with/without IMM by Category						
Pancreatitis	5 (1.6)	4 (1.2)	0	0	0	0
Encephalitis	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0
Myositis/Rhabdomyolysis	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Myasthenic Syndrome	0	0	0	0	0	0
Demyelination	0	0	0	0	0	0
Guillain-Barre Syndrome	0	0	0	0	0	0
Uveitis	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Myocarditis	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Graft Versus Host Disease	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 23.1 CTCAE version 4.0.
All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated (eg, any time for deaths, 100 days for IMAEs and OESIs).

<이상반응분석>

모든 원인 이상반응

모든 원인 모든 등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군의 치료받은 시험대상자 각각 308명(99.4%), 316명(98.1%), 301명(99.0%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(> 20%) 모든 원인 모든 등급의 AE는 치료군별로 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 오심(65.2%), 식욕부진(51.3%), 빈혈(45.8%), 변비(44.2%), 구내염(32.6%), 설사(29.4%), 피로(25.8%), 구토(22.6%), 호중구 수 감소(22.3%)
- 니보+이피군: 오심 및 발열(각각 22.4%), 설사 및 빈혈(각각 22.0%), 발진(21.7%), 변비(20.5%)
- 화학군: 오심(55.9%), 식욕부진(49.7%), 변비(43.1%), 빈혈(31.9%), 구내염(24.0%), 딸꾹질(20.7%)

모든 원인 3-4등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군의 치료받은 시험대상자 각각 216명(69.7%), 192명(59.6%), 165명(54.3%)에서 보고되었다. 각 치료군의 시험대상자 중 > 5%에서 보고된 모든 원인 3-4등급 AE는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 빈혈(16.1%), 호중구 수 감소(9.0%), 저나트륨혈증(8.4%), 연하곤란(7.4%), 식욕부진(6.8%), 저칼륨혈증(6.8%), 구내염(6.5%), 악성 종양 진행(5.5%), 폐렴(pneumonia)(5.2%)
- 니보+이피군: 폐렴(pneumonia)(6.8%), 악성 종양 진행(6.5%), 빈혈(6.2%), 연하곤란(5.3%)
- 화학군: 빈혈(9.9%), 호중구 수 감소(8.6%), 식욕부진(5.9%)

약물 관련 이상반응

약물 관련 모든 등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 297명(95.8%), 256명(79.5%), 275명(90.5%)에서 보고되었다. 약물 관련 모든 등급 AE에 대해 가장 빈번하게 보고된 PT는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 오심(58.7%), 식욕부진(42.6%), 구내염(31.6%)
- 니보+이피군: 발진(17.1%), 소양증 및 갑상선기능저하증(각각 13.4%)
- 화학군: 오심(52.0%), 식욕부진(42.8%), 구내염(23.4%)

약물 관련 3-4등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군의 치료받은 시험대상자 각각 147명(47.4%), 102명(31.7%), 108명(35.5%)에서 보고되었다.

3-4등급 약물 관련 AE에 대해 가장 빈번하게 보고된 PT는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 빈혈(9.7%), 호중구 수 감소(8.1%), 구내염(6.5%)
- 니보+이피군: 저나트륨혈증(2.5%), 발진, 부신기능부전, 간질성 폐렴(pneumonitis), 알라닌 아미노전이효소 증가, 간기능 감소(각각 2.2%)
- 화학군: 호중구 수 감소(7.9%), 빈혈(5.6%), 피로(3.6%)

사망

DBL인 2021년 3월 1일을 기준으로 니보+화학군 및 니보+이피군에서 치료받은 시험대상자 중 사망한 시험대상자의 비율은 수치상 화학군보다 낮았다. 두 치료군 모두에서 질병 진행이 가장 흔한 사망 원인이었다.

참고로 24시간 이내에 사망으로 이어진 사례만 5등급으로 문서화되었다. 발현 후 > 24시간 시점에 사망으로 이어진 사례는 사망 전 최악의 등급으로 보고되었다. 모든 사망은 SAE로 보고되어야 했다

시험약 독성에 기인한 사망

시험자에 따라 시험약 독성에 기인한 사망은 각 치료군에서 다음과 같이 보고되었다.

- 니보+화학군: 5명(1.6%)이 시험약과 관계가 보고된 SAE로 인해 사망했다.
  - 간질성 폐렴(pneumonitis)(2명, 모두 니보와의 관계만 보고됨)
  - 장 기종(1명, 니보 및 화학과 관계 보고됨)
  - 폐렴(1명, 화학과의 관계만 보고됨)
  - 급성 신장 손상(1명, 화학과의 관계만 보고됨)
- 니보+이피군: 5명(1.6%)이 니보 및 이피와 관계가 보고된 다음 SAE로 인해 사망했다.
  - 간질성 폐렴(pneumonitis)(2명)
  - 간질성 폐질환(1명)
  - 폐색전(1명)
  - 급성 호흡곤란 증후군(1명) 참고로, 이 사망은 시험약 독성에 기인했으며 급성 호흡곤란 증후군이라는 용어와 연결된 반면, 이 치명적인 SAE의 인과성은 AE CRF에 시험자가 판단하기에 시험 요법과 관련이 없는 것으로 보고되었다.
- 화학군: 4명(1.3%)이 각각 화학과 관련이 있는 것으로 보고된 패혈성 쇼크, 패혈증, 급성 신장 손상, 폐렴(pneumonia) SAE(각 1명)로 사망했다.

기타 중대한 이상반응

니볼루맙+화학요법

니보+화학군과 화학군 비교 시, 모든 원인의 SAE를 경험한 시험대상자의 전체 비율은 수치상 니보+화학군(58.1%)이 화학군(42.1%)보다 높았다. 약물 관련 SAE를 경험한 시험대상자 비율은 치료군 간 유사했다.

니볼루맙+이필리무맙

니보+이피군과 화학군 비교 시, 모든 원인의 SAE(66.5% 대 42.1%) 및 약물 관련 SAE(32.0% 대 16.1%)를 경험한 시험대상자 전체 비율은 니보+이피군이 화학군보다 수치상 더 높았다. 내분비 장애(6.8% 대 0.3%) 및 호흡, 흉부, 종격 장애(6.2% 대 1.6%) SOC에 속하는 약물 관련 SAE를 경험한 시험대상자 비율이 니보+이피에서 화학보다 높았으며, 주로 면역요법 치료와 동시에 발생하는 면역 관련 AE로 인한 것이었다.

모든 원인 모든 등급 SAE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 180명(58.1%), 214명(66.5%), 128명(42.1%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 모든 원인 모든 등급의 SAE는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 악성 종양 진행(7.7%), 폐렴(pneumonia)(7.1%), 연하곤란(5.8%)
- 니보+이피군: 악성 종양 진행(12.4%), 폐렴(pneumonia)(7.5%), 간질성 폐렴(pneumonitis) 및 발열(각각 3.7%)
- 화학군: 악성 종양 진행(4.9%), 연하곤란 및 폐렴(pneumonia)(각각 3.6%), 식도협착(3.3%)

약물 관련 모든 등급 SAE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 74명(23.9%), 103명(32.0%), 49명(16.1%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 모든 등급의 SAE는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 급성 신장 손상(1.9%); 대장염, 폐렴(pneumonia), 구내염(각각 1.6%); 열성 호중구감소증, 간질성 폐렴(pneumonitis), 구토, 저나트륨혈증, 식욕부진(각각 1.3%)
- 니보+이피군: 간질성 폐렴(pneumonitis)(3.7%), 간기능 이상(2.5%), 부신기능부전(2.2%)
- 화학군: 구토(3.0%), 폐색전, 설사, 오심, 저나트륨혈증, 탈수, 심방세동, 급성 신장 손상(각각 1.0%)

중단으로 이어진 이상반응

시험 요법 중단으로 이어진 AE는 시험대상자가 치료에 남더라도 다제요법의 시험약 최소 1개를 중단한 사례로 정의되었다. 여기에 보고된 AE로 인한 중단의 빈도는 어떠한 성분이든 요법 성분의 중단을 나타내며, 특히 나머지 시험약 성분을 지속할 수 있는 다약제 요법의 경우 치료 중단 비율을 부풀릴 가능성이 있다.

니볼루맙+화학요법

중단으로 이어진 모든 원인의 AE를 경험한 전체 시험대상자 비율은 수치상 니보+화학군이 화학군보다 높았다(40.6% 대 25.3%). 중단으로 이어진 약물 관련 AE를 경험한 전체 시험대상자 비율은 니보+화학군이 화학군보다 높았다(34.2% 대 19.4%).

니볼루맙+이필리무맙

중단으로 이어진 모든 원인의 AE를 경험한 전체 시험대상자 비율은 니보+이피군과 화학군 간 유사했다(25.2% 대 25.3%). 중단으로 이어진 약물 관련 AE를 경험한 시험대상자 비율 또한 유사했다(17.7% 대 19.4%).

시험 요법 중단으로 이어진 모든 원인 모든 등급의 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 126명(40.6%), 81명(25.2%), 77명(25.3%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 시험 요법 중단으로 이어진 모든 원인 모든 등급의 AE는 다음과 같았다.

- 니보+화학군: 혈중 크레아티닌 증가(3.5%); 간질성 폐렴(pneumonitis), 말초감각 신경병증, 만성 신질환(각각 2.6%); 악성 종양 진행 및 크레아티닌 신장 청소율 감소(각각 2.3%)
- 니보+이피군: 간질성 폐렴(pneumonitis)(2.8%); 악성 종양 진행(2.2%); 간기능 이상, 부신기능부전, 아스파테이트 아미노전이효소 증가(각각 1.6%)

• 화학군: 혈중 크레아티닌 증가(3.6%); 악성 종양 진행 및 신장 장애(각각 2.3%); 말초감각 신경병증(2.0%); 크레아티닌 신장 청소율 감소(1.3%)

시험 요법 중단으로 이어진 모든 원인의 3-4등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 51명(16.5%), 54명(16.8%), 28명(9.2%)에서 보고되었다.

시험 요법 중단으로 이어진 약물 관련 모든 등급의 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 106명(34.2%), 57명(17.7%), 59명(19.4%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 시험 요법 중단으로 이어진 약물 관련 모든 등급의 AE는 다음과 같았다.

• 니보+화학군: 혈중 크레아티닌 증가(3.5%); 말초감각 신경병증, 간질성 폐렴(pneumonitis), 만성 신질환(각각 2.6%); 크레아티닌 신장 청소율 감소(2.3%); 피로(1.9%)
• 니보+이피군: 간질성 폐렴(pneumonitis)(2.5%); 부신기능부전 및 간기능 이상(각각 1.6%)
• 화학군: 혈중 크레아티닌 증가(3.6%), 신장 장애(2.3%), 말초감각 신경병증(2.0%), 크레아티닌 신장 청소율 감소(1.3%)

중단으로 이어진 약물 관련 3-4등급 AE는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 치료받은 시험대상자 각각 29명(9.4%), 41명(12.7%), 14명(4.6%)에서 보고되었다.

선택된 이상반응

모든 치료군에서 선택된 AE의 대다수는 1-2등급이었으며, 대부분의 선택된 AE는 시험자에 의해 약물 관련인 것으로 간주되었다. 각 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 선택된 AE 범주(모든 등급)은 다음과 같았다.

• 니보+화학군: 신장(23.9%), 위장(20.6%), 피부(17.4%)
• 니보+이피군: 피부(34.2%), 내분비(27.3%), 간(13.0%)
• 화학군: 신장(18.8%), 위장(15.5%), 간(3.9%)

각 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 선택된 AE PT(모든 등급)는 다음과 같았다.

• 니보+화학군: 설사(19.4%), 혈중 크레아티닌 증가(12.6%), 급성 신장 손상(2.6%)
• 니보+이피군: 발진(17.1%), 갑상선기능저하증 및 소양증(각각 13.4%), 설사(9.9%)
• 화학군: 설사(15.1%), 혈중 크레아티닌 증가(10.5%), 급성 신장 손상(3.3%)

각 치료군에서 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 중대한 선택된 AE PT(모든 등급)는 다음과 같았다.

• 니보+화학군: 급성 신장 손상(1.9%), 대장염(1.6%), 간질성 폐렴(pneumonitis)(1.3%)
• 니보+이피군: 간질성 폐렴(pneumonitis)(3.7%), 부신기능부전(2.2%), 뇌하수체염(1.9%)
• 화학군: 급성 신장 손상 및 설사(각각 1.0%), 신부전(0.7%)

니보+화학군 및 니보+이피군의 선택된 AE 범주 전반에서 대다수의 사례는 확립된 알고리즘으로 관리가 가능했으며 IMM(주로 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해소되었다. DBL 당시, 니보+화학군(범주 전반 범위 56.8%~100%) 및 니보+이피군(범주 전반 범위 62.5%~100%)에서 내분비 범주를 제외하고 시험대상자의 약물 관련 선택된 AE 대다수가 해소되었다. 약물 관련 선택된 AE의 해소까지 걸린 시간 중앙값은 0.14~17.14주(니보+화학군) 및 0.14~12.14주(니보+이피군)였다. 일부 내분비 선택된 AE는 호르몬 대체요법을 지속해야 했기 때문에 해소되지 않은 것으로 간주되었다.

면역 매개 이상반응

모든 원인 모든 등급의 IMAE를 경험한 시험대상자의 총 수는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군에서 각각 57명(18.4%), 131명(40.7%), 3명(1.0%)이다. 전체적으로 IMAE 대다수는 1-2등급이었다. 각 치료군에서 범주별로 가장 빈번하게 보고된 IMAE는 다음과 같았다.

• 니보+화학군(모든 등급): 갑상선기능저하증/갑상선염(6.1%), 발진(5.2%), 간질성 폐렴(pneumonitis)(3.2%), 갑상선기능항진증(2.3%), 설사/대장염(1.9%)
  - 범주별로 3-4등급 IMAE를 경험한 시험대상자의 비율: 설사/대장염(1.3%); 신염/신기능 장애 및 진성

당뇨병(각각 1.0%); 간질성 폐렴(pneumonitis)(0.6%). 과민증 IMAE가 보고된 시험대상자는 없었다.

- 니보+이피군(모든 등급): 갑상선기능저하증/갑상선염(15.5%), 발진(13.7%), 뇌하수체염(6.5%), 갑상선기능항진증(5.9%), 부신기능부전(5.6%), 간염(4.0%), 간질성 폐렴(pneumonitis)(3.7%), 설사/대장염(3.4%)
  - 범주별로 3-4등급 IMAE를 경험한 시험대상자의 비율: 뇌하수체염(3.1%); 발진(2.5%); 간염(2.8%); 간질성 폐렴(pneumonitis) 및 부신기능부전(각각 2.2%); 설사/대장염(1.2%); 신염/신기능 장애, 진성 당뇨병, 갑상선기능항진증(각각 0.6%)
- 화학군(모든 등급): 발진(0.7%)
  - 범주별로 3-4등급 IMAE를 경험한 시험대상자의 비율: 발진(0.3%)

IMAE 범주 전반에서 대다수의 사례는 확립된 관리 알고리즘으로 관리 가능하였고, IMM(주로 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해소되었다. 일부 시험대상자의 내분비 IMAE는 호르몬 대체요법을 지속해야 했기 때문에 해소되지 않은 것으로 간주되었다.

기타 특별 관심대상 이상반응

모든 치료받은 시험대상자에서 OESI(원인 또는 IMM 치료와 무관, 연장 추적관찰)는 흔치 않았으며 대부분의 사례는 DBL 당시 해소되었다.

- 니보+화학군: OESI는 시험대상자 4명(1.3%)에서 보고되었으며(사례 6건), 이중 3명의 사례 4건이 해소되었다. 이들 사례 중 2건은 IMM으로 해소되었다.
- 니보+이피군: OESI는 시험대상자 14명(4.3%)에서 보고되었으며(사례 23건), 이중 12명의 사례 19건이 해소되었다. 이들 사례 중 11건은 IMM으로 해소되었다.
- 화학군: OESI가 보고되지 않았다.

임상실험실평가

혈액학

치료 중 또는 시험약 마지막 투여 후 30일 이내에 보고된 혈액학 검사의 이상은 중증도가 주로 1-2등급이었다. 시험대상자 중 ≥ 5%에서 보고된 베이스라인 대비 악화된 3-4등급 혈액학 이상은 다음과 같았다(표 3-1).

- 니보+화학군: 림프구 감소(23.3%), 헤모글로빈 감소(21.4%), 절대호중구 수 감소(17.7%), 백혈구 감소(10.8%)
- 니보+이피군: 림프구 감소(12.7%), 헤모글로빈 감소(6.5%)
- 화학군: 헤모글로빈 감소(13.8%), 절대호중구 수 감소(13.5%), 림프구 감소(8.2%), 백혈구 감소(5.3%)

임상 화학

간 검사

각 치료군에서 치료 기간 동안 간 매개변수(알칼리성 인산분해효소[ALP], 아스파테이트 아미노전이효소[AST], 알라닌 아미노전이효소[ALT], 총 빌리루빈)의 이상(증가)은 주로 1-2등급이었다.

베이스라인 대비 악화된 3-4등급 간 이상은 전체 치료군에서 전체 빈도는 시험대상자 중 < 6%였으나 니보+이피군에서 더 높은 빈도로 발생했다.

- 니보+화학군: ALP(1.3%), AST(3.3%), ALT(2.3%), 총 빌리루빈(0.3%)
- 니보+이피군: ALP(3.3%), AST(5.6%), ALT(5.9%), 총 빌리루빈(0.7%)
- 화학군: AST(1.4%), ALT(0.7%)

시험 요법 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 30일 이내까지 보고된 실험실 결과를 바탕으로 1일 이내 및 30일 이내의 동시 발생 ALT 또는 AST > 3×ULN 및 총 빌리루빈 > 2×ULN은 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군의 검사 결과가 있는 시험대상자 각각 2/305명(0.7%), 3/306명(1.0%), 0명에서 보고되었다.

신기능 검사

치료 중 측정치가 최소 1개인 대부분의 시험대상자는 치료 보고 기간 중 크레아티닌 수치가 정상이었다. 크레아티닌 이상(베이스라인 대비 증가)은 주로 1 또는 2등급으로 보고되었으며, 3-4등급 크레아티닌(증가)(SI 단위)은 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군 시험대상자 각각 7명(2.3%), 2명(0.7%), 2명(0.7%)에서 보고되었다.

갑상선 기능 검사

각 치료군의 모든 치료받은 시험대상자 대부분이 베이스라인 및 치료 기간 중 갑상선 자극 호르몬(TSH) 수치가 정상이었다. 베이스라인(≤ ULN) 대비 TSH(SI 단위) 증가(> ULN)는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군 시험대상자 각각 60명(20.5%), 61명(22.8%), 9명(7.6%)에서 보고되었다(표 3.2.3-1). 베이스라인(≤ LLN) 대비 감소(< LLN)는 니보+화학군, 니보+이피군, 화학군 시험대상자 각각 35명(12.0%), 61명(22.8%), 12명(10.2%)에서 보고되었다.

전해질

대부분의 시험대상자는 치료 보고 기간 동안 전해질 수치가 정상이었다. 치료 중 전해질 이상은 중증도가 주로 1 또는 2등급이었다.

치료 중 실험실 결과가 있는 치료받은 시험대상자 중 ≥ 5%에서 보고된 3-4등급 전해질 이상(SI)은 다음과 같다.

- 니보+화학군: 저나트륨혈증(14.8%), 저칼륨혈증(9.5%)
- 니보+이피군: 저나트륨혈증(11.8%), 저칼륨혈증(5.2%)
- 화학군: 저나트륨혈증(8.9%), 저칼륨혈증(6.0%)

면역원성:

니볼루맙+화학요법

니보+화학군의 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 276명 중 15명(5.4%)이 베이스라인에서 니볼루맙 ADA 양성이었으며, 12명(4.3%)이 치료 시작 후 니볼루맙 ADA 양성이었다.

- 지속적인 양성으로 간주된 시험대상자는 없었으며 3명(1.1%)이 중화 ADA(NAb) 양성이었다.
- 니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 관찰된 최고 역가는 32였으며 시험대상자 2명에서 발생했다. 다른 모든 역가는 낮았으며 범위는 1~16이었다.

니볼루맙+이필리무맙

니보+화학군의 니볼루맙 ADA 평가 가능 시험대상자 281명 중 19명(6.8%)이 베이스라인에서 니볼루맙 ADA 양성이었으며, 68명(24.2%)이 치료 시작 후 니볼루맙 ADA 양성이었다.

- 시험대상자 1명(0.4%)이 지속적인 양성으로 간주되었으며 6명(2.1%)이 NAb 양성이었다.
- 시험대상자 두 명이 베이스라인에서 니볼루맙 ADA 양성이었으나 베이스라인 후 ADA 및 NAb 검체의 역가가 베이스라인 대비 역가 ≥ 4배 증가를 초과하지 않았다. 따라서 두 시험대상자는 ADA 양성 또는 NAb 양성 정의에 부합하지 않았다.
- 관찰된 최고 니볼루맙 ADA 역가 수치는 256 및 512였으며 각각 시험대상자 1명에서 발생했다. 다른 모든 역가는 낮았으며 범위는 1~64였다.

니보+이피군의 이필리무맙 ADA 평가 가능 시험대상자 282명 중 6명(2.1%)이 베이스라인에서 이필리무맙 ADA 양성이었으며, 17명(6.0%)이 치료 시작 후 이필리무맙 ADA 양성이었다.

- 시험대상자 1명(0.4%)이 이필리무맙 ADA에 대해서만 지속적으로 양성으로 간주되었으며 1명(0.4%)은 이필리무맙 ADA에 대해서만 NAb 양성이었다.
- 이필리무맙 ADA 역가는 낮았으며 범위는 1~64였다.

면역원성이 안전성에 미치는 영향

니볼루맙+화학요법

니보+화학군에서 니볼루맙 ADA 발생률은 낮았으며, ADA가 니보+화학 치료의 안전성에 미친 영향은 관찰되지 않았다.

니볼루맙 ADA에 대해 평가 가능하고 양성인 니보+화학 치료를 받은 시험대상자 중 니볼루맙 ADA 양성 하위군에는 과민증/주입 관련 반응 선택된 AE를 경험한 시험대상자가 없었던 반면, 니볼루맙 ADA 음성 하위군에는 그러한 AE를 경험한 시험대상자가 8/264명(3.0%)이었다. 따라서 니보+화학 치료에서 니볼루맙 ADA의 존재는 이러한 사례의 발생과 관련이 없는 것으로 보였다.

니볼루맙+이필리무맙

전체적으로 ADA가 니보+이피 치료에 미친 영향은 관찰되지 않았다.

니볼루맙 ADA에 대해 평가 가능한 니보+이피 치료를 받은 시험대상자 중 과민증/주입 관련 반응 선택된 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 니볼루맙 ADA 양성 하위군에서 4/68명(5.9%), 니볼루맙 ADA 음성 하위군에서 8/213명(3.8%)이었다. 그러나 ADA 양성 군의 시험대상자 수가 적어서 해석에 제한이 있으며, 이러한 과민증/주입 반응은 모두 1 또는 2등급이었고 모든 사례가 해소되었다.

이필리무맙 ADA에 대해 평가 가능한 니보+이피 치료를 받은 시험대상자 중 과민증/주입 관련 반응 선택된 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 이필리무맙 ADA 양성 하위군에서 2/17명(11.8%), 이필리무맙 ADA 음성 하위군에서 10/265명(3.8%)이었다. 그러나 이피 ADA 양성 하위군의 시험대상자 수가 적어서 해석에 제한이 있으며, 이러한 과민증/주입 반응은 모두 1 또는 2등급이었고 모든 사례가 해소되었다.

내인성 및 외인성 인자

성별

각 치료군의 모든 원인 AE 및 약물 관련 AE의 빈도는 성별 간 전반적으로 유사했다. 단, 니보+이피군에서 3-4등급의 모든 원인 AE는 수치상 여성(69.1%)에서 남성(57.7%)보다 높은 빈도로 보고되었다. 여성은 니보+이피군에서 55/322명(17.1%), 니보+화학군 및 화학군에서 각각 66/310명(21.3%) 및 44/304명(14.5%)이었으므로 표본 크기가 작은 여성 범주의 안전성 데이터의 해석은 제한적이다.

연령 범주

니보+화학군 및 니보+이피군에서 모든 원인 및 약물 관련 AE의 빈도는 연령 범주(< 만 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75 - < 85, ≥ 65, ≥ 75, ≥ 85세) 간 유사했다. 화학 치료를 받은 시험대상자에서 3-4등급의 모든 원인 및 약물 관련 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 각각 ≥ 만 65세(61.1% 및 44.3%) 대 < 만 65세(47.7% 및 27.1%) 범주에서 더 높았다.

≥ 만 75세(니보+화학군, 니보+이피군, 화학군 각각 n=29, 24, 24) 및 ≥ 만 85세(니보+화학군, 니보+이피군, 화학군 각각 n=3, 0, 0) 연령 범주는 표본 크기가 작아서 안전성 데이터 해석이 제한적이다.

인종

각 치료군에서 아시아인과 비아시아인의 모든 원인 AE 및 약물 관련 AE를 경험한 시험대상자 비율은 유사했다.

지역

치료군 내에서 모든 원인 및 약물 관련 3-4등급 AE 빈도는 동아시아(한국/일본/대만) 및 전 세계 나머지 국가에 비해 나머지 아시아 국가(중국/홍콩/싱가포르) 시험대상자에서 수치상 더 낮았다. 나머지 아시아 국가의 표본 크기가 작았기 때문에 이러한 차이의 해석은 제한적이다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

니볼루맙+화학요법

- 일차평가변수인 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 시험대상자에 및 이차 평가변수인 모든 무작위배정된 시험대상자에서 종양 세포 니보+화학 사용 시 화학 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS 이익이 관찰되었으며, 이러한 이익은 다른 유효성 평가변수 대다수에서의 일관성으로 뒷받침되었다.
- 니보+화학은 일차 평가변수인 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 모든 무작위배정된 시험대상자에서 화학 대비 BICR에 따른 PFS의 통계적으로 유의한 개선을 입증했다.
- PD-L1 <1%의 시험대상자에서 니보+화학 대 화학의 OS 및 BICR에 따른 PFS의 HR이 각각 0.98(95% CI: 0.76, 1.28) 및 0.95(95% CI: 0.73, 1.24)였다. 따라서 PD-L1 <1% 환자군에서의 유익성은 낮다고 판단된다.
- 니보+화학으로 치료받은 시험대상자는 화학으로 치료받은 시험대상자보다 ORR이 수치상 더 높았고 BICR에 따른 완전 반응 비율이 증가했다.

니볼루맙+이필리무맙

- 일차평가변수인 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 시험대상자 및 이차평가변수인 모든 무작위배정된 시험대상자에서 니보+이피 사용 시 화학 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS 이익이 관찰되었으며, 이러한 이익은 BICR 평가 ORR 및 DOR로 뒷받침되었다.
- 종양 세포 PD-L1 발현율 < 1%의 시험대상자에서 니보+이피 대 화학의 OS의 HR이 각각 0.96(95% CI: 0.74, 1.25) 으로 동 환자군에서의 유익성은 낮다고 판단된다.
- 일차평가변수인 종양 세포 PD-L1 ≥ 1%의 시험대상자 및 이차평가변수인 모든 무작위배정된 시험대상자에서 화학과 비교하여 니보+이피 사용 시 BICR에 따른 PFS 이익은 관찰되지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 니보+화학 및 니보+이피 요법으로 치료받은 모든 시험대상자의 안전성 프로파일은 각 병용요법의 개별 제제의 안전성 프로파일과 일치했으며 관리가 가능했고, 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

- 유럽 2022.04.20.
- 미국 2022.05.27.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 도세탁셀, 시스플라틴, 플루오라실, 펨브롤리주맙과의 비교표 제출

9. 기타

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	(변경허가)2023.3.22.
제품명	옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합) 옵디보주100mg(니볼루맙, 유전자재조합) 옵디보주240mg(니볼루맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.0(2023.2.3.)
주성분 및 함량	니볼루맙		
효능·효과 (요약)	흑색종, 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암, 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암, 식도암, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역 매개 폐염증 면역 매개 결장염 면역 매개 간염 면역 매개 신장염 및 신기능 장애 면역 매개 내분비 병증 면역 매개 피부 이상사례 기타 면역 매개 이상사례 중증 주입 반응	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
배태아 독성	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
면역원성		· 첨부문서(안)
cHL에서 니볼루맙 요법 후 동종 조혈모세포 이식(HSCT)의 합병증		· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
동종 HSCT 후 니볼루맙 투여에 의한 GVHD의 위험		

3. 중요한 부족정보		
중증 신장애 및/또는 간장애 환자	**일반적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서(안)
자가면역질환자		· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
니볼루맙 시작 전에 이미 전신 면역억제제를 투여받은 환자		