의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.4.5.</td><td>접수번호</td><td>20230045759</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">신약전환(희귀해제)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리브타요주(세미플리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세미플리맙</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">용액주사제
1 바이알(7.0밀리리터) 중 세미플리맙 350 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기허가사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.10.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">권장 용량
이 약 350 mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한다.
이 약은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
용량 조절
이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 개인별 안전성 및 내약성에 기반하여 투여 보류 또는 중단이 필요할 수 있다.
약물이상반응을 관리하기 위한 용량조절 권장지침은 표 1을 참고한다. (사용상의 주의사항 2. 약물이상반응 2) 면역 관련 약물이상반응 및 3. 일반적 주의 1) 면역 관련 약물이상반응 항 참고)
표 1. 약물이상반응에 대한 용량 조절 권장지침
<table>
<tr><th>약물이상반응</th><th>중증도[a]</th><th>용량 조절</th><th>추가적 중재</th></tr>
<tr><td colspan="4">면역 관련 약물이상반응</td></tr>
<tr><td rowspan="3">폐염증</td><td rowspan="2">2등급</td><td>투여 보류</td><td>초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">폐염증이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급
또는,</td><td>영구 중단</td><td>초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 2~4mg/kg 또는 이에 상</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

			재발성 2등급		응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		결장염	2등급 또는 3등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
				결장염 또는 설사가 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.	
			4등급 또는 재발성 3등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		간염	AST 또는 ALT가 ULN의 3배 초과 ~ 5배 이하 또는, 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과~3배 이하인 2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
				간염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되거나 코르티코스테로이드 감량완료 후 기저치 AST 또는 ALT로 돌아오면 이 약의 투여를 재개한다.	
			AST 또는 ALT가 ULN의 5배 초과 또는, 총 빌리루빈이 ULN의 3배 초과한 3등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		갑상선저하증	3등급 또는 4등급	투여 보류	임상적 필요에 따라 갑상선 호르몬 보충 시작
				갑상선저하증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
		갑상선항진증	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
				갑상선항진증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
		갑상선염	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
				갑상선염이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
		뇌하수체염	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충

				뇌하수체염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
		부신 기능부전	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충
				부신 기능부전이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
		제1형 당뇨병	3등급 또는 4등급(고혈당증)	투여 보류	임상적 필요에 따라 항고혈당제 치료 시작
				당뇨병이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
		피부 약물이상반응	1주 넘게 지속된 2등급, 3등급 또는, 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사용해(TEN)가의심되는 경우	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
				피부 반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
			4등급 또는, SJS 또는 TEN으로 확진된 경우	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		이전에 이뎰라리시브 치료를 받은 환자에서 면역관련 피부 약물이상반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응	2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량
				피부 반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.	
			3등급 또는 4등급(내분비병증 제외) 또는, 재발성 2등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량
		신기능 장애를 동반한 신장염	2등급의 크레아티닌 수치 증가	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.

				신장염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.	
			3등급 또는 4등급의 크레아티닌 수치 증가	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		기타 면역관련 약물이상반응	반응 유형에 따른 2등급 또는 3등급	투여 보류	임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 대증치료 시작 후 점차 감량
				기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.	
			반응 유형에 따른 3등급 또는 4등급(내분비병증 제외)	영구 중단	임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량
			3등급 또는 4등급 신경독성		
			3등급 또는 4등급 심근염 또는 심장막염		
			재발성 3등급 면역관련 약물이상반응		
			12주 이상 지속되는 2등급 또는 3등급 면역 관련 약물이상반응(내분비병증 제외)		
			12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10mg 이하의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량으로 감량하지 못하는 경우		
		주입 관련 반응			
		주입 관련 반응	1등급 또는 2등급	투여 일시중지 또는 주입 속도 감소	대증치료 시작

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3"><table><tr><td></td><td>3등급 또는 4등급</td><td>영구 중단</td><td></td></tr></table>ALT: 알라닌 아미노전이효소; AST: 아스파르트산 아미노전이효소; ULN: 정상 상한치
[a]독성 등급은 최신의 NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따른다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.11.29.</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"><최초허가(피부편평세포암)>
- 미국: 2018.9.28. - 유럽: 2019.6.28.
<비소세포폐암>
- 미국: 2021.2.22. - 유럽: 2021.6.21.
<자궁경부암>
- 유럽: 2022.11.18.</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
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최경민 주무관, 임형섭 주무관, 오우용 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 서지숙 주무관, 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 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 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

피부 편평세포암 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암 비소세포폐암 다음 비소세포폐암 환자에서 1차 치료 단독 요법 : EGFR, ALK 또는 ROS1 변이가 없는 PD-L1 발현 ≥ 50% 종양세포로서, 확정적 화학방사선 요법 또는 수술적 절제 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 자궁경부암 백금기반 화학요법 치료 도중이나 이후에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 자궁경부암

○ 용법·용량

비소세포폐암에서 환자 선별 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서 이 약 단독요법으로 투여 시, 종양세포의 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다. PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가 받은 동반진단의료기기를 사용하여 평가한다. 권장 용량 이 약 350 mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한다. 이 약은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 용량 조절 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 개인별 안전성 및 내약성에 기반하여 투여

보류 또는 중단이 필요할 수 있다.
약물이상반응을 관리하기 위한 용량조절 권장지침은 표 1을 참고한다. (사용상의 주의사항 2. 이상사례 2) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 면역-매개 약물이상반응 및 3. 일반적 주의 1) 면역-매개 약물이상반응 항 참고)

표 1. 약물이상반응에 대한 용량 조절 권장지침

약물이상반응	중등도[a]	용량조절	추가적 중재
면역 관련 약물이상반응			
폐염증	2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		폐염증이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.	
	3등급 또는 4등급 또는, 재발성 2등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 2~4mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
결장염	2등급 또는 3등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		결장염 또는 설사가 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되는 경우 이 약의 투여를 재개한다.	
	4등급 또는 재발성 3등급	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
간염	AST 또는 ALT가 ULN의 3배 초과 ~ 5배 이하 또는, 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 ~ 3배 이하인 2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		간염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0 ~1등급이 유지되거나 코르티코스테로이드 감량 완료 후 기저치 AST 또는 ALT로 돌아오면 이 약의 투여를 재개한다.	
	AST 또는 ALT가 ULN의 5배 초과 또	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에

	는 총 빌리루빈이 ULN의 3배 초과한 3등급		상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
갑상선저하증	3등급 또는 4등급	투여 보류	임상적 필요에 따라 갑상선 호르몬 보충 시작
		갑상선저하증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
갑상선항진증	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
		갑상선항진증이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
갑상선염	3등급 또는 4등급	투여 보류	대증치료 시작
		갑상선염이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
뇌하수체염	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충
		뇌하수체염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
부신 기능부전	2등급~4등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량하고 임상적 필요에 따라 호르몬 보충
		부신 기능부전이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
제1형 당뇨병	3등급 또는 4등급 (고혈당증)	투여 보류	임상적 필요에 따라 항고혈당제 치료 시작
		당뇨병이 0~1등급으로 돌아오거나 임상적으로 안정적일 때 이 약의 투여를 재개한다.	
피부 약물이상반응	1주 넘게 지속된 2등급, 3등급 또는, 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
		피부 반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되거나 임상적으로 안정하면 이 약의 투여를 재개한다.	
	3등급 또는, SJS 또는 TEN으로 확진된 경우	영구 중단	초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.
이전에 이델라리	2등급	투여 보류	초기용량으로 코르티코스테로이드를

<table>
<tr><td rowspan="3">시브 치료를 받은 환자에서 면역 관련 피부 약물이상반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응</td><td rowspan="2"></td><td></td><td>프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td colspan="2">피부 반응 또는 기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급(내분비병증 제외) 또는, 재발성 2등급</td><td>영구 중단</td><td>초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td rowspan="3">신기능 장애를 동반한 신장염</td><td rowspan="2">2등급의 크레아티닌 수치 증가</td><td>투여 보류</td><td>초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">산장염이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급의 크레아티닌 수치 증가</td><td>영구 중단</td><td>초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여 후 점차 감량한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="8">기타 면역관련 약물이상반응</td><td rowspan="2">반응 유형에 따른 2등급 또는 3등급</td><td>투여 보류</td><td>임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 대증치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td colspan="2">기타 면역 관련 약물이상반응이 개선되고 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량으로 점차 감량한 후 0~1등급으로 유지되면 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>반응 유형에 따른 3등급 또는 4등급(내분비병증 제외)</td><td rowspan="5">영구 중단</td><td rowspan="5">임상적 필요에 따라 초기용량으로 코르티코스테로이드를 프레드니손 1일 1~2mg/kg 또는 이에 상응하는 용량 투여하는 것을 포함하여 즉시 치료 시작 후 점차 감량</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급 신경독성</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급 심근염 또는 심장막염</td></tr>
<tr><td>재발성 3등급 면역 관련 약물이상반응</td></tr>
<tr><td>12주 이상 지속되는 2등급 또는 3등급 면역 관련 약물이상반응(내분비병증 제</td></tr>
</table>

	외) 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10mg 이하의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량으로 감량하지 못하는 경우		
주입 관련 반응			
주입 관련 반응	1등급 또는 2등급	투여 일시 중지 또는 주입 속도 감소	대증치료 시작
	3등급 또는 4등급	영구 중단	

ALT: 알라닌 아미노전이효소; AST: 아스파르트산 아미노전이효소; ULN: 정상 상한치
a 독성 등급은 최신의 NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2. 이상사례
1) 임상시험에서 보고된 이상사례
이 약 투여 시 면역-매개 약물이상반응이 발생할 수 있다. 중증 반응을 포함한 대부분은 적절한 의학적 치료를 시작하거나 이 약의 중단 후 해소되었다.
단독요법
이 약의 안전성은 5건의 임상시험에서 이 약의 단독요법을 투여 받은 1281명의 진행성 고형 악성종양 환자에서 평가되었다. 노출 기간의 중앙값은 28주(범위: 2일~144주)였다.
면역-매개 약물이상반응은 5등급(0.3%), 4등급(0.6%), 3등급(5.7%) 및 2등급(11.2%)을 포함하여 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 21%에서 발생했다. 면역-매개 약물이상반응으로 이 약을 영구 중단한 환자는 4.6%이었다. 가장 흔한 면역-매개 약물이상반응은 갑상선저하증(6.8%), 갑상선항진증(3.0%), 면역-매개 폐염증(2.6%), 면역-매개 간염(2.4%), 면역-매개 결장염(2.0%), 면역-매개 피부 약물이상반응(1.9%) 이었다. 중대한 이상사례는 환자의 32.4%에서 발생했다. 이상사례로 인해 이 약을 영구 중단한 환자는 9.4%이었다.
스티븐스-존슨 증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)를 포함한 중증 피부 이상반응

(SCAR)이 이 약의 치료와 관련하여 보고되었다.

약물이상반응 일람표

표2는 단독요법 투여 받은 환자의 약물이상반응 발생률을 기관계 분류 및 빈도에 따라 나열하고 있다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2. 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 약물이상반응

	이 약 단독요법		
	모든 등급 (%)		3-5등급 (%)
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염[a]	매우 흔하게	10.9	0.4
요로 감염[b]	흔하게	8.4	2.3
혈액 및 림프계 장애			
빈혈	매우 흔하게	15.0	5.2
면역계 장애			
주입 관련 반응	흔하게	3.3	<0.1
혈소판 감소증[c]	흔하지 않게	0.9	0
쇼그렌 증후군	흔하지 않게	0.2	0
고형 장기 이식 거부[d]	빈도 불명	-	-
내분비 장애			
갑상선저하증[e]	흔하게	6.8	<0.1
갑상선항진증	흔하게	3.0	<0.1
갑상선염[f]	흔하지 않게	0.6	0
뇌하수체염[g]	흔하지 않게	0.5	0.2
부신 부전	흔하지 않게	0.5	0.5
제 1 형 당뇨병[h]	드물게	<0.1	<0.1
신경계 장애			
두통	흔하게	8.0	0.3
말초 신경병증[i]	흔하게	1.3	<0.1
수막염[j]	드물게	<0.1	<0.1
뇌염	드물게	<0.1	<0.1
중증 근육 무력증	드물게	<0.1	0
신생물 딸림 뇌척수염	드물게	<0.1	<0.1
만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증	드물게	<0.1	0
눈 장애			
각막염	드물게	<0.1	0
심장 장애			

심근염[k]	흔하지 않게	0.5	0.3
심장막염[l]	흔하지 않게	0.3	0.2
각종 혈관 장애			
고혈압[m]	흔하게	5.7	2.6
대사 및 영양 장애			
식욕 감소	매우 흔하게	13.0	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침[n]	매우 흔하게	10.8	0.2
호흡 곤란[o]	흔하게	9.7	1.2
폐염증[p]	흔하게	3.3	1.1
위장관 장애			
오심	매우 흔하게	14.7	0.2
설사	매우 흔하게	16.3	0.7
변비	매우 흔하게	12.3	0.2
복통[q]	매우 흔하게	11.5	0.7
구토	흔하게	9.9	0.2
결장염[r]	흔하게	2.0	0.8
구내염	흔하게	1.8	<0.1
위염[s]	흔하지 않게	0.2	0
간담도 장애			
간염[t]	흔하게	2.7	1.8
피부 및 피하 조직 장애			
발진[u]	매우 흔하게	21.4	1.6
소양증[v]	매우 흔하게	12.7	0.2
광선 각화증	흔하게	3.7	0
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증[w]	매우 흔하게	28.3	1.8
관절염[x]	흔하지 않게	0.9	0.2
근육염[y]	흔하지 않게	0.3	<0.1
근육 쇠약	흔하지 않게	0.2	0
류마티스성 다발 근육통	흔하지 않게	0.2	0
신장 및 요로 장애			
신장염[z]	흔하게	1.2	0.2
비감염성 방광염	빈도 불명	-	-
전신 장애 및 투여 부위 상태			
피로[aa]	매우 흔하게	29.9	2.6
발열[bb]	흔하게	8.7	0.2
부종[cc]	흔하게	7.9	0.4
임상 검사			
알라닌 아미노전이효소 증가	흔하게	4.6	0.5
아스파르트산 아미노전이효소 증가	흔하게	4.4	0.7

혈액 알칼리 인산분해효소 증가	흔하게	1.9	0.2
혈액 크레아티닌 증가	흔하게	1.6	0
혈액 갑상선 자극 호르몬 증가	흔하지 않게	0.8	0
아미노 전이 효소 증가	흔하지 않게	0.4	<0.1
혈액 빌리루빈 증가	흔하지 않게	0.4	<0.1
혈액 갑상선 자극 호르몬 감소	드물게	<0.1	0

독성 등급은 NCI CTCAE v4.03 에 따른다.

a. 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 기도 감염, 비염, 바이러스 상기도 감염, 바이러스 기도 감염, 인두염, 후두염, 바이러스 비염, 급성 부비동염, 편도염, 기관염 포함
b. 요로 감염, 방광염, 신우신염, 신장 감염, 급성 신우신염, 요로성 패혈증, 세균성 방광염, 대장균 요로 감염, 신우 방광염, 세균성 요로 감염, 슈도모나스 요로 감염 포함
c. 혈소판 감소증, 면역 혈소판 감소증 포함
d. 시판 후 이상사례
e. 갑상선 저하증, 면역-매개 갑상선 저하증 포함
f. 갑상선염, 자가면역 갑상선염 포함
g. 뇌하수체염, 림프구성 뇌하수체염 포함
h. 당뇨병성 케톤산증, 제 1 형 당뇨병 포함
i. 말초 감각 신경병증, 말초 신경병증, 지각 이상, 다발 신경증, 신경염, 운동 말초 신경병증 포함
j. 무균 수막염 포함
k. 심근염, 자가면역 심근염, 면역-매개 심근염 포함
l. 자가면역 심장막염, 심장막염 포함
m. 고혈압, 고혈압 위기 포함
n. 기침, 습성 기침, 상기도 기침 증후군 포함
o. 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란 포함
p. 폐염증, 면역-매개 폐 질환, 간질성 폐 질환, 폐 섬유증 포함
q. 복통, 상복부 통증, 복부 팽창, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증 포함
r. 결장염, 자가면역 결장염, 소장 결장염, 면역-매개 소장 결장염 포함
s. 위염, 면역-매개 위염 포함
t. 자가면역 간염, 면역-매개 간염, 간염, 간 독성, 고빌리루빈 혈증, 간세포 손상, 간 부전, 간 기능 이상 포함
u. 발진, 반상-구진 발진, 피부염, 홍반, 소양성 발진, 두드러기, 홍반성 발진, 수포성 피부염, 여드름양 피부염, 반상 발진, 건선, 구진 발진, 발한 이상 습진, 유사 천포장, 자가면역 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 약물 발진, 결절 홍반, 피부 반응, 피부 독성, 탈락 피부염, 전신 탈락 피부염, 건선양 피부염, 다형성 홍반, 탈락성 발진, 면역-매개 피부염, 편평 태선, 유사 건선 포함
v. 소양증, 알레르기성 소양증 포함
w. 관절통, 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 경부 통증, 근골격성 흉부 통증, 골 통증, 근골격 통증, 척추 통증, 근골격 경직, 근골격 불편감 포함
x. 관절염, 다발 관절염, 면역-매개 관절염 포함
y. 근육염, 피부근염 포함
z. 급성 신 손상, 신장염, 신부전, 독성 신장 병증 포함
aa. 피로, 무력증, 병감(권태) 포함
bb. 발열, 고열, 고열증 포함
cc. 말초 부종, 안면 부종, 말초 종창, 얼굴 종창, 국소 부종, 전신 부종, 종창 포함

2) 특정 이상반응에 대한 설명
아래에 기술된 특정 약물이상반응은 임상시험에서 이 약 단독요법을 투여 받은 1281명 환자에 대한 이 약의 안전성에 기반한다.
이러한 특정 약물이상반응은 이 약을 단독요법 또는 화학요법과의 병용요법으로 투여했을 때 일관되었다.
① 면역-매개 약물이상반응(용법용량 및 사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 1) 면역-매개 약물이상반응 항 참고)
면역-매개 폐염증(Pneumonitis)
면역-매개 폐염증이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 33명(2.6%)에서 발생하였고, 이 중 4명(0.3%)이 4등급, 8명(0.6%)이 3등급이었다. 면역-매개 폐염증으로 인해 1281명 중 17명(1.3%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역-매개 폐염증을 보인 33명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 2.7개월 (범위: 7일 – 22.2개월)이었고 폐염증 지속시간의 중앙값은 1.1개월 (범위: 5일 – 16.9개월)이었다. 33명 중 27명(81.8%)의 환자가 중앙값 15일 (범위: 1일 – 5.9개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 폐염증은 33명 중 20명(60.6%)의 환자에서 해소되었다.
면역-매개 결장염
면역-매개 설사 또는 결장염이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 25명(2.0%)에서 발생하였고, 이 중 10명(0.8%)이 3등급의 면역-매개 설사 또는 결장염을 경험하였다. 면역-매개 설사 또는 결장염으로 인해 1281명 중 5명(0.4%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역-매개 설사 또는 결장염을 보인 25명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 3.8개월 (범위: 1일 – 16.6개월) 이었고 면역-매개 설사 또는 결장염 지속시간의 중앙값은 2.1개월 (범위: 4일 – 26.8개월)이었다. 면역-매개 설사 또는 결장염을 보인 25명 중 19명(76.0%)의 환자가 중앙값 22일 (범위: 2일 – 5.2개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 면역-매개 설사 또는 결장염은 25명 중 14명(56.0%)의 환자에서 해소되었다.
면역-매개 간염
면역-매개 간염이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 31명(2.4%)에서 발생하였고, 이 중 1명(<0.1%)이 5등급, 4명(0.3%)이 4등급, 21명(1.6%)이 3등급의 면역-매개 간염을 경험하였다. 면역-매개 간염으로 인해 1281명 중 18명(1.4%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역-매개 간염을 보인 31명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 2.8개월 (범위: 7일 – 22.5개월) 이었고 면역-매개 간염 지속시간의 중앙값은 2.3개월 (범위: 5일 – 8.7개월)이었다. 면역-매개 간염을 보인 31명 중 27명(87.1%)의 환자가 중앙값 24일 (범위: 2일 – 3.8개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 간염은 31명 중 12명(38.7%)의 환자에서 해소되었

다.

면역-매개 내분비병증

갑상선저하증이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 87명(6.8%)에서 발생하였고, 이 중 1명(<0.1%)이 3등급의 갑상선저하증을 경험하였다. 갑상선저하증으로 인해 1281명 중 3명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 중단하였다. 갑상선저하증을 보인 87명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 4.0개월(범위: 15일 – 18.9개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 9.2개월(범위: 1일 – 37.1개월)이었다. 자료 마감시점에서 갑상선저하증은 87명 중 5명(5.7%)의 환자에서 해소되었다.

갑상선항진증이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 39명(3.0%)에서 발생하였고, 이 중 1명(<0.1%)이 3등급, 11명(0.9%)이 2등급의 갑상선항진증을 경험하였다. 갑상선항진증으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 갑상선항진증을 보인 39명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 1.9개월(범위: 20일 – 23.8개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 1.9개월(범위: 9일 – 32.7개월)이었다. 자료 마감시점에서 갑상선항진증은 39명 중 22명(56.4%)의 환자에서 해소되었다.

갑상선염이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 8명(0.6%)에서 발생하였고, 이 중 4명(0.3%)이 2등급 갑상선염을 경험하였다. 갑상선염으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 자료 마감시점에서 갑상선염은 8명 중 1명(12.5%)의 환자에서 해소되었다.

부신 기능부전이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 6명(0.5%)에서 발생하였고, 이 중 6명(0.5%)이 3등급의 부신 기능부전을 경험하였다. 부신 기능부전으로 인해 1281명 중 1명(<0.1%)의 환자가 이 약의 투여를 중단하였다. 부신 기능부전을 보인 6명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 7.5개월(범위: 4.2개월 – 18.3개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 2.9개월(범위: 22일 – 6.1개월)이었다. 6명 중 2명(33.3%)이 고용량의 코르티코스테로이드로 치료받았다. 자료 마감시점에서 부신 기능부전은 6명 중 1명(16.7%)의 환자에서 해소되었다.

면역-매개 뇌하수체염이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 7명(0.5%)에서 발생하였고, 이 중 3명(0.2%)이 3등급의 면역-매개 뇌하수체염이었다. 뇌하수체염으로 인해 1281명 중 1명(<0.1%)의 환자가 이 약의 투여를 중단하였다. 뇌하수체염을 보인 7명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 7.4개월(범위: 2.5개월 – 10.4개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 2.7개월(범위: 9일 – 34.9개월)이었다. 7명 중 3명(42.9%)이 고용량의 코르티코스테로이드로 치료받았다. 자료 마감시점에서 뇌하수체염은 7명 중 1명(14.3%)의 환자에서 해소되었다.

다른 병인이 없는 1형 당뇨병이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 1명(<0.1%)에서 발생하였고, 4등급이었다.

면역-매개 피부 약물이상반응

면역-매개 피부 약물이상반응이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 24명(1.9%)에서 발생하였고, 이 중 11명(0.9%)이 3등급의 면역-매개 피부 약물이상반응을 경험하였다. 면역-매개 피부 약물이상반응으로 인해 1281명 중 3명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역-매개 피부 약물이상반응을 보인 24명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 2.0개월 (범위: 2일 – 17.0개월) 이었고 지속시간의 중앙값은 2.9 개월 (범위: 8일 – 38.8개월)이었다. 면역-매개 피부 약물이상반응을 보인 24명 중 17명(70.8%)의 환자가 중앙값 10일 (범위: 1일 – 2.9개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 피부 반응은 24명 중 17명(70.8%)의 환자에서 해소되었다.

면역-매개 신장염

면역-매개 신장염이 이 약을 투여 받은 1281명의 환자 중 9명(0.7%)에서 발생하였고, 이 중 1명(<0.1%)이 5등급, 1명(<0.1%)이 3등급의 면역-매개 신장염을 경험하였다. 면역-매개 신장염으로 인해 1281명 중 2명(0.2%)의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 면역-매개 신장염을 보인 9명의 환자에서, 발현까지 시간의 중앙값은 2.1개월 (범위: 14일 – 12.5개월) 이었고 신장염 지속시간의 중앙값은 1.5개월 (범위: 9일 – 5.5개월)이었다. 면역-매개 신장염을 보인 9명 중 6명(66.7%)의 환자가 중앙값 18일 (범위: 3일 – 1.3개월) 동안 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받았다. 자료 마감시점에서 신장염은 9명 중 7명(77.8%)의 환자에서 해소되었다.

기타 면역-매개 약물이상반응

아래의 임상적으로 유의한 면역-매개 약물이상반응이 이 약의 단독요법을 투여 받은 1281명의 환자에서 1% 미만(달리 명시되지 않는 한)의 비율로 발생하였고, 달리 명시되지 않는 한 3등급 이하였다:

신경계 장애: 무균 수막염, 방종양성 뇌척수염(paraneoplastic encephalomyelitis)(5등급), 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), 뇌염, 중증 근육 무력증, 말초 신경 병증[a]

심장 장애: 심근염[b](5등급), 심장막염[c]

면역계 장애: 면역성 혈소판감소증

근골격 및 결합 조직 장애: 관절통(1.2%), 관절염[d], 근육 쇠약, 근육통, 근육염[e](4등급), 류마티스성 다발근육통, 쇼그렌 증후군

피부 및 피하조직 장애: 소양증

눈 장애: 각막염

위장관 장애: 구내염, 면역-매개 위염

a.신경염, 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증 포함

b.자가면역 심근염, 면역-매개 심근염, 심근염 포함

c.자가면역 심장막염, 심장막염 포함

d.관절염, 면역-매개 관절염, 다발 관절염 포함
e.근육염, 피부근염 포함

임상시험에서 병용요법을 투여 받은 환자에서 다음과 같은 추가적인 면역-매개 약물이상반응이 관찰되었다 : 혈관염, 길랭-바레 증후군, 중추 신경계 염증, 수막염(4등급), 각각 빈도는 드물게.
② 주입-관련 반응
이 약을 단독요법으로 투여 받은 1281명의 환자 중 3등급 또는 4등급의 주입-관련 반응을 보인 2명 (0.2%)을 포함하여 94명(7.3%)에서 주입-관련 반응이 발생하였다. 1명 (<0.1%)의 환자가 주입-관련 반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 주입-관련 반응의 가장 흔한 증상은 오심, 발열, 구토였다. 자료 마감시점에서 94명 중 93명(98.9%)의 환자가 주입-관련 반응에서 회복되었다.
③ 면역원성
다른 모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성이 있을 수 있다. 이 약을 투여 받은 1029명의 환자의 약 2.1%에서 치료로 인한 항체가 발생하였고 그 중 약 0.3%는 지속적인 항체 반응을 나타냈다. 중화 항체는 관찰되지 않았다. 항-약물 항체 발생으로 인하여 약동학 또는 안전성 프로파일이 변한다는 증거는 없었다.

3. 일반적 주의
1) 면역-매개 약물이상반응 (용법용량 및 사용상의 주의사항 2. 이상사례 2) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 면역-매개 약물이상반응 항 참고)
이 약 투여 시 중증 및 치명적인 면역-매개 약물이상반응이 관찰되었다. 이러한 면역-매개 반응은 어느 기관에도 수반될 수 있다. 면역-매개 반응은 이 약으로 치료하는 동안 언제든지 나타날 수 있지만, 면역-매개 약물이상반응은 이 약의 중단 이후에도 발생할 수 있다.
이 약 또는 다른 PD-1/PD-L1 저해제로 치료받은 환자에서 근육염 및 심근염 또는 중증 근육 무력증 같이 하나 이상의 신체 기관에 영향을 미치는 면역-매개 약물이상반응이 동시에 발생할 수 있다.
면역-매개 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 호르몬 보충 요법(임상적 필요에 따라) 및 코르티코스테로이드를 통해 면역-매개 약물이상반응을 관리한다. 면역-매개 약물이상반응이 의심되는 경우, 면역-매개 약물이상반응을 확인하고 감염을 포함한 다른 가능한 원인을 배제하기 위해 환자를 평가해야 한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중지하거나 영구 중단한다.

① 면역-매개 폐염증
치명적인 증례를 포함하여, 뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드의 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역-매개 폐염증이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 폐염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하며 면역-매개 폐염증 이외의 원인을 배제해야 한다. 폐염증이 의심되는 환자는 임상평가에 기반하여 방사선 영상검사로 평가하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.
② 면역-매개 결장염
뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역-매개 설사 또는 결장염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 설사 또는 결장염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 지사제 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.
③ 면역-매개 간염
치명적인 증례를 포함하여, 뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역-매개 간염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 치료 전 그리고 치료 중 정기적으로 임상평가에 기반하여 비정상적인 간 검사치에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다.
④ 면역-매개 내분비병증
뚜렷한 다른 병인 없이 치료 후 발생한 내분비병증으로 정의되는 면역-매개 내분비병증이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다.
갑상선 장애(갑상선저하증/갑상선항진증/갑상선염)
면역-매개 갑상선 장애가 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 갑상선염은 갑상선 기능 검사의 변동과 관계없이 나타날 수 있다. 갑상선항진증에 이어서 갑상선저하증이 나타날 수 있다. 갑상선 장애는 치료 중 언제든 발생할 수 있다. 치료 시작 시 및 치료 중 정기적으로 임상평가에 기반하여 갑상선 기능 변화에 대해 환자를 모니터링하고 호르몬 보충 요법(필요 시) 및 이 약의 치료 조절을 통해 관리한다. 갑상선항진증은 표준 의료 지침에 따라서 관리한다.
뇌하수체염
면역-매개 뇌하수체염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 뇌하수체염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 코르티코스테로이드 및 임상적 필요에 따른 호르몬 보충을 통해 관리한다.
부신 기능부전
부신 기능부전이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 치료 중 및 치료 후 부신 기능부전의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절, 코르티코스테로이드 및 임상적 필요에 따른 호르몬 보충을 통해 관리한다.
제1형 당뇨병

당뇨병성 케톤산증을 포함하여 면역-매개 제1형 당뇨병이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 고혈당증과 당뇨병의 징후 및 증상에 대해 임상평가에 기반하여 환자를 모니터링하고 경구 항고혈당제 또는 인슐린 및 이 약의 치료 조절을 통해 관리한다.

⑤ 면역-매개 피부 약물이상반응

스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 또는 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN) (일부 증례는 치명적인 결과 수반)와 같은 중증 피부 이상 반응(severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 및 발진, 다형 홍반, 유사 천포창과 같은 다른 피부 반응을 포함하여 뚜렷한 다른 병인 없이 전신 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역-매개 피부 약물이상반응이 이 약의 치료와 관련하여 보고되었다. 중증의 피부 반응이 의심되는 증거가 있는지 환자를 모니터링하고 다른 원인을 배제한다. 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사용해의 증상 또는 징후에 대해서는 환자가 평가 및 치료를 위한 전문적인 치료를 받을 수 있게 하고 치료 조절을 통해 환자를 관리한다.

비호지킨 림프종(Non-Hodgkin Lymphoma, NHL)에서의 이 약을 평가하는 임상시험에 참여 중이었고, 최근에 설파 함유 항생제에 노출되었으며 이전에 이델라리시브에 노출된 환자에서 이 약 1회 투여 후 치명적인 독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군 및 구내염 증례가 발생하였다. 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다.

⑥ 면역-매개 신장염

치명적인 증례를 포함하여, 뚜렷한 다른 병인 없이 코르티코스테로이드 사용을 필요로 하는 것으로 정의되는 면역-매개 신장염이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 신장 기능의 변화에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 환자를 관리한다.

⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응

신생물 딸림 뇌척수염, 수막염, 근육염 및 심근염을 포함한 기타 치명적이고 생명을 위협하는 면역-매개 약물이상반응이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 비감염성 방광염은 다른 PD-1/PD-L1 저해제에서 보고되었다. 다른 원인을 배제하기 위해 의심되는 면역-매개 약물이상반응을 평가한다. 면역-매개 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하며 임상적 필요에 따라 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다. 시판 후 고형 장기 이식 거부반응이 PD-1 저해제로 치료받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 사용한 치료는 고형 장기 이식을 받은 환자에서 거부의 위험을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자들에서 잠재적인 장기 거부의 위험 대비 이 약을 사용한 치료의 이익이 고려되어야 한다. 동종 조혈모세포 이식과 관련하여 다른 PD-1/PD-L1 저해제로 치료받은 환자의 시판 후 경험에서 이

식편-대-숙주 질환의 증례가 보고되었다.

2) 주입-관련 반응
이 약은 중증의 또는 생명을 위협하는 주입-관련 반응을 유발할 수 있다 (2. 이상사례 항 참고). 주입-관련 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 이 약의 치료 조절 및 코르티코스테로이드를 통해 관리한다. 경증 또는 중등도의 주입-관련 반응의 경우 이 약을 중단하거나 주입 속도를 늦춘다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입-관련 반응의 경우 투여를 중단하고 이 약의 사용을 영구 중단한다. (용법용량 항 참고).

3) 임상시험에서 제외된 환자
활동성 감염, 면역 저하, 자가면역질환 병력, ECOG PS≥2 또는 간질성 폐질환 병력이 있는 환자는 포함되지 않았다. 임상시험에서 제외된 환자의 전체 목록은 13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보를 참고한다. 데이터가 없는 경우 이 약은 환자에 대한 유익성-위해성 균형을 주의 깊게 평가한 후 이러한 집단에서 주의하여 사용해야 한다.

4. 상호작용
이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다.
이 약의 약력학적 활성 및 유효성에 대한 잠재적 간섭 때문에, 이 약을 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 단, 생리학적 용량의 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 1일 10mg 이하 또는 이에 상응하는 용량)는 제외한다. 그러나 면역-매개 약물이상반응을 치료하기 위해 이 약을 시작한 후에 전신 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제를 사용할 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성
임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물시험에서 PD-1/PD-L1 신호전달 경로 억제가 발생 중인 태아에 대한 면역-매개 거부 위험을 증가시켜 태아 사망을 초래할 수 있는 것으로 나타났다. 이 약에 대한 동물 생식독성시험은 수행되지 않았다.
인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4 이므로 산모로부터 발생 중인 태아에게 이행될 가능성이 있다. 이 약은 임상적 이익이 잠재적 위험을 상회하지 않는 한, 임부 또는 효과적인 피임법을 사용하고 있지 않은 가임여성에게 권장되지 않는다.
임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소

4개월동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 항체(IgG4 포함)는 사람의 모유에 분비되는 것으로 알려져 있으므로 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약의 노출은 모든 연령군에 걸쳐 유사하다. 75세 이상의 환자에서 이 약 단독요법의 자료는 충분하지 않다.

8. 신장애 환자
신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 15~29 mL/분) 환자에서 이 약의 자료는 충분하지 않다.

9. 간장애 환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 간장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다. 중증 간장애 환자의 권장 용량에 대한 자료는 충분하지 않다.

10. 과량투여시의 처치
과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의
1) 투여 전에 이물과 변색 여부에 대해 이 약을 육안으로 검사한다. 이 약은 투명 내지 약간 유백광의 무색 내지 연한 노란색의 용액으로, 미량의 반투명 내지 흰색 입자를 포함할 수 있다.
2) 용액이 혼탁하거나, 변색되었거나, 미량의 반투명 내지 흰색 입자 외에 외래성 이물을 포함하는 경우 바이알을 폐기한다.
3) 바이알을 흔들지 않는다.

4) 이 약 바이알에서 7 ml(350 mg)를 취하여 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 (dextrose) 주사액을 함유한 정맥주입백에 옮긴다. 희석한 용액을 부드럽게 뒤집어서 섞는다. 용액을 흔들지 않는다. 희석액의 최종 농도는 1 mg/ml - 20 mg/ml가 되어야 한다.
5) 이 약은 일회용으로 사용한다. 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.
6) 이 약은 30분에 걸쳐서 멸균의 내장 또는 외장 필터(0.2-5 μm 크기)를 사용하여 정맥으로 점적 투여한다.
7) 동일한 점적주입 라인으로 다른 의약품을 함께 투여하지 않는다.
8) 조제 후에는 희석액을 즉시 투여한다. 희석액을 즉시 투여하지 않는 경우, 12. 보관 및 취급상의 주의사항 항에 따른다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2～8 ℃에서 냉장보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다. 냉동하지 않는다. 흔들지 않는다.
2) 개봉 후 이 약은 즉시 희석 및 주입되어야 한다.
3) 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 조제된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 희석액이 즉시 투여되지 않는 경우 임시적으로 다음과 같이 보관할 수 있다.
- 주입액 조제 시점부터 점적주입 완료 시점까지 25° C 이하의 실온에서 8시간 이하 또는
- 주입액 조제 시점부터 점적주입 완료 시점까지 2-8° C 냉장 보관으로 24시간 이하. 투여 전에 희석액이 실온에 도달해야 함.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
PD-L1 및 PD-L2 리간드가 T세포의 PD-1 수용체에 결합하면 T세포 증식 및 사이토카인 분비가 억제되며, 이는 종양의 활성 T세포 면역 감시 기능을 억제한다.
이 약은 재조합 인간 면역글로불린G4(immunoglobulinG4, IgG4) 단일클론 항체로, PD-1수용체에 결합하여 PD-L1 및 PD-L2와 상호작용하는 것을 차단하여 항-종양 면역반응을 포함한 PD-1 매개 면역반응 억제에 대응한다. 동종이식 마우스 종양 모델에서 PD-1 활성 억제는 종양의 성장을 억제하였다.

2) 약동학적 정보
이 약을 정맥주사로 투여 받은 다양한 고형 종양 환자 1063명으로부터 수집된 농도 데이터로 집단 약동학을 분석했다. 350 mg 3주 간격 투여 용법에서 이 약의 항정상태 평균 농도는 Ctrough 59 mg/L 와 주입 종료 시 농도(Cmax) 171 mg/L 사이에 있

었다. 항정상태 노출은 약 4개월 치료 이후 도달한다. 고형 종양 환자에서 항정상태 노출은 350 mg 3주 간격 및 3 mg/kg 2주 간격 투여 용법에서 유사하다.

흡수

이 약은 정맥내 경로로 투여되므로 완전하게 생체 이용 가능하다.

분포

이 약은 주로 혈관계에 분포하며, 항정상태 분포용적(Vss)은 5.9 L이다. Tmax 중앙값은 30분간 주입 종료 시 발생한다.

생체 내 변화

이 약은 단백질이기 때문에 특정 대사 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 작은 펩타이드 및 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

제거

이 약의 청소율은 매 2주 1 mg/kg – 10 mg/kg의 용량에서 선형적이고, 최초 투여 후 이 약의 청소율은 약 0.25 L/일이다. 시간이 지남에 따라 총 청소율이 약 11% 감소하는 것으로 나타나며, 결과적 항정상태 청소율(steady-state clearance, CLss)은 0.22 L/일이다. 청소율의 감소는 임상적 연관성이 없는 것으로 간주된다. 항정상태에서 투여 간격 내 반감기는 22일이다.

특수 환자 집단

집단 약동학 분석에 의하면 다음의 요인은 이 약의 노출에 임상적으로 유의한 영향이 없다; 연령, 성별, 체중, 인종, 암종, 알부민 수치, 신장애, 경증에서 중등증의 간장애

신장애

신장애가 이 약의 노출에 미치는 영향은 경증(CLcr 60 – 89 ml/분; n= 396), 중등도(CLcr 30 – 59 ml/분; n= 166), 또는 중증(CLcr 15 – 29 ml/분; n= 7)의 신장애 환자 대상으로 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 이 약의 노출에 있어서 신장애 환자와 신기능이 정상인 환자 간에 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 이 약은 CLcr<21 ml/분인 환자에서 연구되지 않았다.

간장애

간장애가 이 약의 노출에 미치는 영향이 경증(n=22)(총 빌리루빈>1.0~1.5 x 정상 상한치 및 AST 무관), 중등도(n=3)(총 빌리루빈>1.5~3.0 x 정상 상한치 및 AST 무관)의 간장애 환자 대상으로 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 이 약 노출에 있어서 간기능이 정상인 환자와 비교하여 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 이 약은 중증 간장애 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 중증 간장애 환자의 권장용량을 위한 자료는 충분하지 않다.

3) 임상시험 정보

① 피부 편평세포암

전이성 피부 편평세포암(절 전이 또는 원격 전이) 또는 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 피부 편평세포암 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 임상시험 1540에서 연구되었다. 임상시험 1540은 그룹 1~3의 전이성 피부 편평세포암 또는 국소 진행성 피부 편평세포암 환자 193명이 등록된 2상, 공개 라벨, 다기관 연구로, 총 추적기간 중앙값은 15.7개월이었다. 추적기간 중앙값은 매 2주 3 mg/kg을 투여 받은 전이성 피부 편평세포암 (그룹 1)에서 18.5개월, 매 2주 3 mg/kg을 투여 받은 국소 진행성 피부 편평세포암(그룹 2)에서 15.5개월, 매 3주 350 mg을 투여 받은 전이성 피부 편평세포암(그룹 3)에서 17.3개월이었다. 매 3주 350 mg을 투여 받은 진행성 피부 편평세포암 환자(전이성 및 국소 진행성)의 추가 코호트(그룹 6)에서 추적기간 중앙값은 8.7개월이었다.

5년 이내에 면역억제제 전신 요법을 필요로 한 자가면역 질환 환자, 고형 장기 이식 병력, 최근 5년 이내의 폐염증 병력, 이전에 항-PD-1/PD-L1 또는 다른 면역관문 억제제 치료를 받은 환자, HIV에 의해 알려진 감염 또는 B형 간염 또는 C형 간염 바이러스에 의한 활동성 감염을 포함하는 치료가 요구되는 활동성 감염, 만성 림프구성 백혈병, 뇌 전이 또는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) PS(performance score)가 2 이상인 환자는 제외하였다.

임상시험 1540에서 환자는 질병의 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 계획된 치료가 완료될 때까지 이 약을 정맥 투여 받았다[96주 동안 매 2주 3 mg/kg (그룹 1, 그룹 2) 또는 54주 동안 매 3주 350 mg (그룹 3)]. 국소 진행성 환자가 치료에 충분한 반응을 보이는 경우 근치 목적의 수술이 허용되었다. 종양반응평가는 매 8주 (3 mg/kg 매 2주 투여 시) 또는 9주(350 mg 매 3주 투여 시)마다 실시되었다. 1차 유효성 평가변수는 독립적 중앙 검토(Independent Central Review, ICR)에서 평가한 객관적 반응률(ORR) 이었다. 외부에서 보이는 표적 병변이 없는 전이성 피부 편평세포암 환자의 경우, ORR은 고형종양 반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1)으로 판정되었다. 외부에서 보이는 표적 병변이 있는 국소 진행성 및 전이성 피부 편평세포암 환자의 경우, ORR는 방사선 자료(RECIST 1.1) 및 디지털 의료 사진(WHO 기준)에 대한 ICR 평가를 통합한 복합 평가변수로 판정되었다. 주요 2차 유효성 평가변수는 ICR에서 평가한 반응 지속기간(DOR)이었다. 다른 2차 유효성 평가변수에는 ICR이 평가한 무진행생존(PFS), 전체생존(OS), 및 ICR이 평가한 완전 반응(CR)등이 있었다.

임상시험 1540 그룹 1~3의 진행성 피부 편평세포암 환자 193명의 유효성 분석에서 115명은 전이성 피부 편평세포암, 78명은 국소 진행성 피부 편평세포암 환자였다. 연령 중앙값은 72세(범위: 38-96세)이며, 78명(40.4%)은 75세 이상, 66명(34.2%)은 65세 이상 75세 미만, 49명(25.4%)은 65세 미만이었다. 161명(83.4%)은 남성, 187명(96.9%)은 백인, ECOG PS는 0(44.6%) 및 1(55.4%)이었다. 환자의 33.7%는 이전에 항암 전신 요법을 1회 이상 받았고, 81.3%는 이전에 암 관련 수술을 받았으며, 67.9%

의 환자는 이전에 방사선 요법을 받았다. 전이성 피부 편평세포암 환자 중 76.5%는 원격 전이가 있었고, 22.6%는 림프절 전이만 있었다.
임상시험 1540 그룹 1~3의 최종 분석에 근거한 유효성 평가 결과가 아래 표 3에 제시되었다.

표 3. 임상시험 1540에서의 유효성 평가 결과: 투여군별 전이성 및 국소 진행성 피부 편평세포암

유효성 평가변수	전이성 피부 편평세포암 매 2주 마다 이 약 3mg/kg (그룹 1)ICR	국소 진행성 피부 편평세포암 매 2주 마다 이 약 3mg/kg (그룹 2)ICR	전이성 피부 편평세포암 매 3주 마다 이 약 350mg (그룹 3)ICR
	N = 59	N = 78	N = 56
확인된 객관적 반응률 (ORR)[a]			
ORR(95% CI)	50.8%(37.5, 64.1)	44.9%(33.6, 56.6)	46.4%(33.0, 60.3)
완전 반응(CR)[b]	20.3%	12.8%	19.6%
부분 반응(PR)	30.5%	32.1%	26.8%
안정 병변(SD)	15.3%	34.6%	14.3%
진행 병변(PD)	16.9%	12.8%	25.0%
반응 지속기간(DOR)			
중앙값[c] (개월)(95% CI)	NR(20.7, NE)	41.9(20.5, 54.6)	41.3(40.8, 46.3)
범위 (개월)	2.8-38.9	1.9-54.6	4.2-46.3
6개월 이상인 환자(%)	93.3%	88.6%	96.2%
반응까지 시간(TTR)			
중앙값 (개월) 범위 (최소:최대)	1.9 (1.7:21.8)	2.1 (1.8:8.8)	2.1 (2.0:22.8)
무진행 생존(PFS)[a,c]			
6개월 (95% CI)	66.4% (52.5, 77.1)	72.4% (60.1, 81.5)	60.7% (46.7, 72.1)
12개월 (95% CI)	53.8% (40.0, 65.8)	60.8% (47.8, 71.5)	53.4% (39.5, 65.4)
전체 생존(OS) [a,c]			
12개월 (95% CI)	81.3% (68.7, 89.2)	91.8% (82.6, 96.2)	72.5% (58.6, 82.5)

CI: 신뢰구간; ICR: 독립적 중앙 검토; NR: 도달하지 않음; NE: 평가 불가
a. 그룹 1, 2, 3 에서 추적관찰 기간 중앙값은 각각 18.5 개월, 15.5 개월, 17.3 개월
b. 이전의 피부 침범이 완전히 치유된 환자만 포함. 임상시험 1540 에서 국소 진행성 피부 편평세포암 환자의 경우 완전 반응 확인을 위해 생검이 요구됨
c. Kaplan-Meier 추정 분석에 근거함

② 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 단독요법
확정적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자이면서 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay 분석법을 사용했을 때 종양 PD-L1 발현이

50% 이상인 환자를 대상으로 백금-이중 화학요법과 이 약의 유효성 및 안전성을 무작위 배정, 공개라벨, 다기관 임상시험 1624에서 평가하였다. 총 710명의 환자가 등록되었다.

EGFR, ALK 또는 ROS1 유전자 종양 변이, ECOG PS 2이상, 전신 면역 억제가 요구되는 의학적 상태, B형 간염 또는 C형 간염 또는 HIV로 인해 통제되지 않는 감염, 간질성 폐질환 병력, 흡연 경험이 없거나 2년 이내에 전신 요법을 필요로 한 자가면역 질환 환자는 제외하였다. 뇌 전이 치료는 허용되었으며, 환자가 적절하게 치료를 받고 무작위 배정 전 최소 2주 동안 신경학적으로 기저선으로 돌아간 경우 등록될 수 있었다. 안정성 또는 반응에 대한 방사선학적 확인은 요구되지 않았다.

무작위 배정은 조직학(비편평 vs. 편평) 및 지리적 지역(유럽, 아시아 또는 기타 국가)으로 층화되었다. 환자들은 최대 108주 동안 매 3주마다 이 약 350 mg을 정맥 투여 받거나, 4-6주기 동안 다음과 같은 연구자가 선택한 백금-이중 화학요법을 투여 받도록 무작위 배정(1:1) 되었다: 파클리탁셀+시스플라틴/카보플라틴; 젬시타빈+시스플라틴/카보플라틴; 페메트렉시드+시스플라틴/카보플라틴 투여 후 선택적 페메트렉시드 유지요법(해당 요법은 편평 비소세포폐암 환자에게 권장되지 않음).

이 약의 치료는 RECIST 1.1에서 정의한 질병의 진행, 허용할 수 없는 독성 발생 전까지 또는 최대 108주까지 지속되었다. 이 약 요법에 대하여 IRC 평가된 RECIST 1.1로 정의된 질병의 진행을 경험한 환자는 추가 진행이 관찰될 때까지 4주기의 조직학적 특정 화학요법을 추가하여 이 약으로 치료를 계속하도록 허용되었다. 화학요법 치료에서 IRC 평가된 RECIST 1.1로 정의된 질병의 진행을 경험한 환자는 추가 진행, 허용할 수 없는 독성 발생 또는 최대 108주까지 이 약의 치료를 받을 수 있었다. IRC 평가된 RECIST 1.1로 정의된 질병의 진행이 있는 화학요법을 받도록 무작위 배정된 203명의 환자 중 150명(73.9%)의 환자가 이 약으로 치료를 받았다. 종양 상태 평가는 9주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가변수는 눈가림된 IRC가 RECIST 1.1에 따라 평가한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)이었다. 주요 2차 유효성 평가변수는 객관적 반응률(ORR)이었다.

710명 환자의 베이스라인 특성은 연령 중앙값 63세(45%가 65세 이상), 남성 85%, 백인 86%, ECOG PS 0(27%) 및 ECOG PS 1(73%), 뇌 전이 병력 12% 이었다. 질병의 특성은 국소 진행성(16%), 전이성(84%), 편평(44%) 및 비편평(56%) 이었다.

이 연구는 화학요법과 비교하여 이 약에 무작위 배정된 환자의 전체생존(OS)에서 통계적으로 유의미한 개선을 보여주었다. 유효성 평가 결과가 아래 표 4, 그림 1 및 그림 2에 제시되었다.

표 4. 임상시험 1624에서의 유효성 평가 결과: 비소세포폐암

유효성 평가변수[a]	이 약 매 3주 마다350 mg	화학요법

	N = 356	N = 354
전체 생존(OS)		
사망 n(%)	108 (30.3)	141 (39.8)
중앙값(개월) (95% CI)[b]	22.1 (17.7, NE)	
위험비(HR) (95% CI)[c]	0.68 (0.53, 0.87)	
p-값[d]	0.0022	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 n(%)	201 (56.5)	262 (74.0)
중앙값(개월) (95% CI)[b]	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)
위험비(HR) (95% CI)[c]	0.59 (0.49, 0.72)	
객관적 반응률(ORR) (%)[e]		
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	36.5 (31.5, 41.8)	20.6 (16.5, 25.2)
완전반응(CR)률	3.1	0.8
부분반응(PR)률	33.4	19.8
반응지속기간(DOR)	N=130 반응자	N=73 반응자
중앙값(개월) [b]	21.0	6.0
범위(개월)	(1.9 +, 23.3+)	(1.3+, 16.5+)
6개월 이상인 환자	69%	41%

CI: 신뢰구간; NE: 평가 불가; +: 반응 진행중

a. 추적관찰 기간 중앙값: 이 약 13.1 개월, 화학요법 13.1 개월
b. Kaplan-Meier 추정 분석에 근거함
c. 층화된 비례 위험 모델에 근거함
d. 양측 p-값에 근거함
e. Clopper-Pearson 정확한 신뢰구간에 근거함

그림1. 비소세포폐암대상 임상시험 1624의 전체생존(OS)

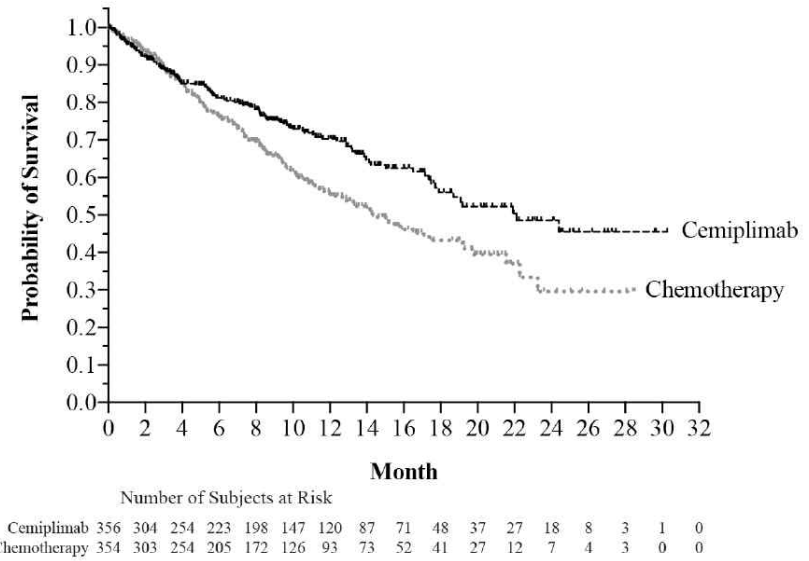
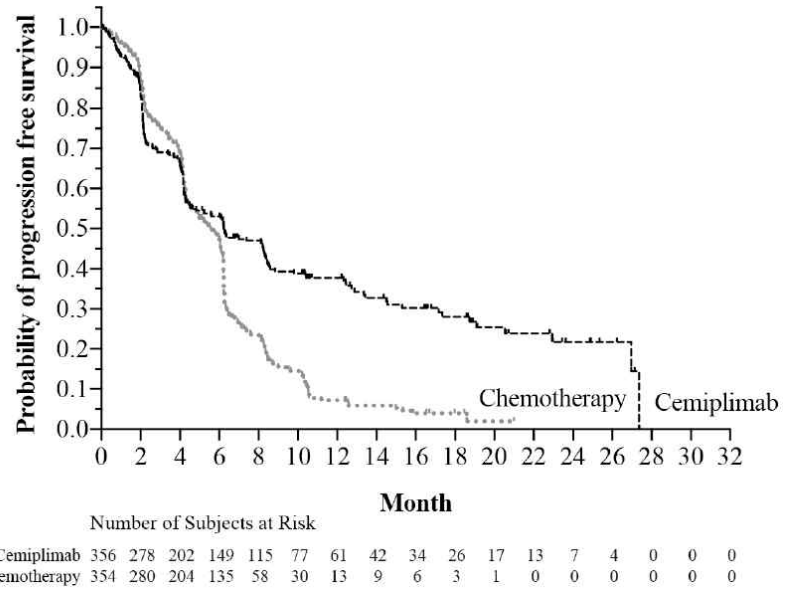


그림2. 비소세포폐암대상 임상시험 1624의 무진행생존(PFS)



③ 자궁경부암

베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않은 백금 기반 화학요법 중 또는 이후에 종양이 진행된 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 이 약의 유효성과 안전성이 무작위 배정, 공개라벨, 다기관 임상시험 1676에서 평가되었다. 환자는 PD-L1 종양 발현 상태에 관계없이 등록되었다. 5년 이내에 면역억제제로 전신 요법을 필요로 한 자가면역질환 환자와 이전에 항-PD-1/PD-L1 요법으로 치료받은 환자는 제외되었다.

유효성 분석을 위한 층화 요인은 지리적 지역(북미, 아시아, 기타 국가) 및 종양 조직학[편평세포 암종(SCC) 조직학, 선암종/선편평세포(AC) 조직학]이었다. 무작위 배정 또한 환자가 이전에 베바시주맙 치료를 받았는지 여부와 ECOG PS에 따라 층화되었다. 환자는 최대 96주 동안 이 약 350 mg을 3주마다 정맥 투여 받거나, 페메트렉시드, 토포테칸, 이리노테칸, 젬시타빈 또는 비노렐빈 중에서 연구자가 선택한 정맥 화학요법을 투여 받도록 무작위 배정(1:1) 되었다.

치료는 질병의 진행, 허용할 수 없는 독성의 발생 또는 계획된 치료가 완료될 때까지 지속되었다. 종양 평가는 처음 24주 동안 6주마다, 그 이후에는 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가변수는 편평세포암종(SCC)에서의 전체생존(OS)이었고, 그 다음은 전체 모집단에서의 전체생존(OS)이었다. 2차 유효성 평가변수에는 무진행생존(PFS), RECIST 1.1에 따른 객관적반응률(ORR), 연구자 평가에 따른 반응지속기간(DOR)이 포함된다.

연령 중앙값은 51세(범위: 22-87세) 이며, 백인 63%, 아시아인 29%, 흑인 3.5% 이었다. 49%는 이전에 베바시주맙 치료를 받았고, ECOG PS 0(47%) 및 ECOG PS 1(53%) 이었다. 78%는 편평세포 암종(SCC) 이고, 22%는 선암종(AC)이며, 94%는 전이성 질환이었다. 57%는 재발성 또는 전이성 환경에서 이전에 1차 치료를 받았고, 43%는 재발성 또는 전이성 환경에서 1차 이상의 이전 치료를 받았다. 전체 모집단에서 1차

분석을 위한 추적관찰 기간 중앙값은 18.2개월이었다.
이 약은 화학요법과 비교하여 편평세포암종(SCC)과 전체 모집단 모두에서 전체생존(OS)의 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 유효성 평가 결과가 아래 표 5, 그림 3 및 그림 4에 제시되었다.

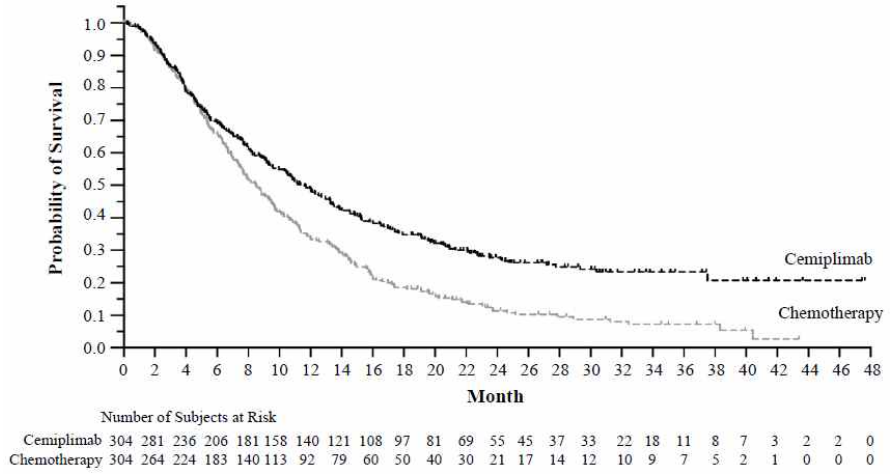
표 5. 임상시험 1676에서의 유효성 평가 결과: 자궁경부암

	편평 조직학 (SCC)(N=477)		전체 모집단(N=608)	
유효성 평가변수	이 약 매 3주 마다 350 mg(n=239)	화 학 요 법 (n=238)	이 약 매 3주 마다 350 mg(n=304)	화 학 요 법 (n=304)
전체 생존(OS)[a]				
사망 환자 수 n(%)	143 (59.8%)	161 (67.6%)	184 (60.5%)	211 (69.4%)
중앙값(개월) (95% CI)[b]	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)
위험비(HR) (95% CI)[c]	0.73 (0.58, 0.91)		0.69 (0.56, 0.84)	
p-값[d]	0.00306		0.00011	
무진행 생존(PFS) [a]				
사건 발생 환자 수 n(%)	197 (82.4%)	214 (89.9%)	253 (83.2%)	269 (88.5%)
중앙값(개월) (95% CI)[b]	2.8 (2.6, 4.0)	2.9 (2.7, 3.9)	2.8 (2.6, 3.9)	2.9 (2.7, 3.4)
위험비(HR) (95% CI)[c]	0.71 (0.58, 0.86)		0.75 (0.62, 0.89)	
p-값[d]	0.00026		0.00048	
객관적 반응률(ORR) (%) [a]				
객관적 반응률(ORR) (95% CI) [e]	17.6 (13.0, 23.0)	6.7 (3.9, 10.7)	16.4 (12.5,21.1)	6.3 (3.8, 9.6)
반응지속기간(DOR) [a]	N=42	N=16	N=50	N=19
중앙값(개월) (95% CI)[b]	16.4 (12.4, NE)	6.9 (4.2, 7.7)	16.4 (12.4, NE)	6.9 (5.1, 7.7)

a. 추적관찰 기간 중앙값: 18.2 개월(자료 마감-2021 년 1 월 4 일)
b. Kaplan-Meier 추정 분석에 근거함
c. 조직학 및 지리적 지역으로 층화된 비례 위험 모델에 근거함
d. 층화된 비례 위험 모델에 근거한 편측 p-값 (이 약 vs. 화학요법)
e. Clopper-Pearson 정확한 신뢰구간에 근거함

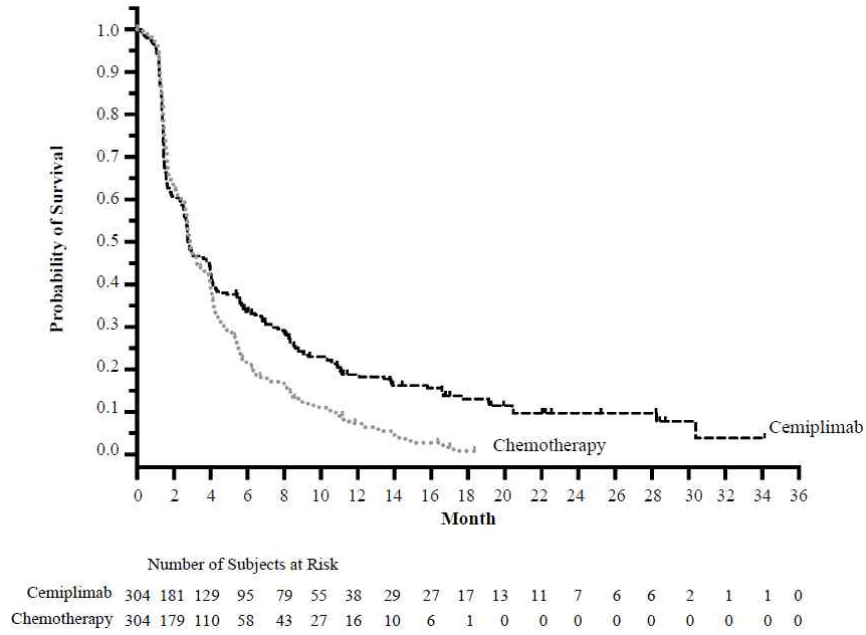
업데이트된 전체생존(OS) 분석(자료마감 2022 년 1 월 4 일)의 추적관찰 기간 중앙값 30.2 개월에서 이 약은 화학요법에 비해 지속적인 생존 이점을 나타냈다 (HR: 0.66, 95% CI[0.55, 0.79]).

그림 3. 자궁경부암 대상 임상시험 1676 의 전체생존(OS) - 전체 모집단(업데이트된 분석)[a]



[a] 일차 분석 일년 후 수행된 업데이트된 전체생존(OS) 분석 결과에 근거함

그림 4. 자궁경부암 대상 임상시험 1676 의 무진행생존(PFS) - 전체 모집단(일차 분석)



4) 비임상 안전성 정보

이 약의 안전성은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 1 개월 및 6 개월 반복투여 독성시험을 통해 평가되었다. 무독성량(NOAEL)은 이 연구에서 투여된 가장 높은 용량(50mg/kg/주) 이었다. 이 약에 대한 동물 생식독성시험은 수행되지 않았다.

이 약에 대한 발암성 또는 유전독성시험은 수행되지 않았다. 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 3 개월 반복 투여 수태능 평가 시험에서 수태능

평가 매개변수(생리주기, 정액 분석 또는 고환 측정) 또는 수컷 및 암컷 생식기에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 부관 (6년)

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 검토이력

구 분	변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.4.5.		
보완요청 일자	(1차) 2023.6.27. (2차) 2023.11.14.	(1차) 2023.6.22. (2차) 2023.11.10.	(1차) 2023.6.26.
보완접수 일자	(1차) 2023.11.6. (2차) 2023.11.24.	(1차) 2023.11.6. (2차) 2023.11.24.	(1차) 2023.11.6.
최종처리 일자	2023.11.29.	2023.11.27.	2023.11.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

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

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기허가 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]

- 기 허가된 리브타요주에 PD-L1 발현 ≥ 50% 종양세포로서, 확정적 화학방사선 요법 또는 수술적 절제 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 단독요법, 화학요법 치료 도중이나 이후에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 대한 효능효과 추가를 신청하였음
- PD-L1 발현 ≥50% 종양세포인, 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 1차 치료 단독요법에 대한 치료적 확증시험에서 세미플리맙은 화학요법군 대비 통계적으로 유의한 OS와 PFS의 개선을 입증하였음
- 화학요법 치료 도중이나 이후에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 대한 치료적 확증시험에서 SCC 조직학 및 전체 모집단(SCC 조직학 및 AC 조직학)에서 세미플리맙은 화학요법 대비 통계적으로 유의한 OS의 개선을 입증하였음
- 안전성 프로파일은 다른 PD-1/PD-L1 의약품과 유사하였으며, 면역관련 이상반응 및 주입관련반응에 대한 관리지침이 용법 용량 및 사용상의 주의사항에 잘 반영되어 있으며, 허용가능한 안전성 프로파일을 확인하였음

[약어 및 정의]

- 5-FU fluorouracil, 플루오로우라실
- 13cRA 13-cis-retinoic acid, 13-cis-레티노산
- AC Adenocarcinoma, 선암
- ADA Anti-drug antibody, 항-약물 항체
- ADR Adverse drug reaction, 약물이상반응
- AE Adverse event, 이상반응
- AESI Adverse event of special interest, 특별 관심 대상 이상반응
- ALK Anaplastic lymphoma kinase, 역형성 림프종 키나제
- ALP Alkaline phosphatase, 알칼리성 인산분해효소

- ALT Alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
- AST Aspartate aminotransferase, 아스파라진산 아미노전이효소
- BA Bioavailability, 생체이용률
- BCC Basal cell carcinoma, 기저세포암종
- BOR Best objective response, 최상의 객관적 반응
- CI Confidence interval, 신뢰구간
- CLcr Creatinine clearance, 크레아티닌 청소율
- C_{max} Peak concentration, 최대 농도
- CNS Central Nervous System, 중추신경계
- CPS Combined proportion score, 결합 비율 점수
- CR Complete response, 완전 반응
- CSCC Cutaneous squamous cell carcinoma, 피부 편평세포암종
- CT Computed tomography, 컴퓨터 단층촬영
- CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상반응 표준용어 기준
- CTLA-4 Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, 세포독성 T 림프구 항원 -4
- C_{trough} Trough concentration at the end of the dosing interval, 투여 간격 종료 시 최저 농도
- CV Coefficient of variation, 변동계수
- CYP Cytochrome P450, 사이토크롬 P450
- DCR Disease control rate, 질병 조절률
- DDCR Durable disease control rate, 지속 가능한 질병 조절률
- DOR Duration of response, 반응 지속기간
- ECG Electrocardiogram, 심전도
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, 동부 종양학 공동연구 그룹
- EGFR Epidermal growth factor receptor, 표피 성장인자 수용체
- EORTC QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, 유럽 암 연구 및 치료기구 삶의 질 설문지 핵심 30가지 항목
- FAS Full analysis set, 전체 분석군
- GHS Global Health Status, 전반적 건강 상태
- GM-CSF Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, 과립구 대식세포 집락 자극 인자
- HBV Hepatitis B virus, B형 간염 바이러스
- HCV Hepatitis C virus, C형 간염 바이러스
- HIV Human immunodeficiency virus, 인체 면역결핍 바이러스
- HPV Human papilloma virus, 사람유두종바이러스
- HR Hazard ratio, 위험비
- IC Investigator choice, 시험자 선택
- ICR Independent central review, 독립 중앙 검토
- ICRC Independent Composite Review Committee, 독립 종합 검토위원회
- IDMC Independent Data Monitoring Committee, 독립적인 자료 모니터링 위원회
- IFN α Interferon alpha, 인터페론 알파
- IFU Instructions for use, 사용 지침
- IgG Immunoglobulin G, 면역글로불린 G
- imAE Immune-mediated adverse event (also referred to as immune-related adverse event [irAE]), 면역 매개성 이상반응(면역 관련 이상반응[irAE]이라고도 지칭])
- IPRC Independent Photographic Review Committee, 독립 사진 검토위원회

- irAE Immune-related adverse event (also referred to as imAE), 면역 관련 이상반응(imAE라고도 지칭)
- IRC Independent Review Committee, 독립 검토위원회
- IRR Infusion-related reaction, 주입 관련 반응
- IRRC Independent Radiology Review Committee, 독립 방사선 검토위원회
- ITT Intention-to-treat, 치료 의향
- IV Intravenous(ly), 정맥 내
- K-M Kaplan-Meier
- laBCC Locally advanced basal cell carcinoma, 국소 진행성 기저세포암종
- laCSCC Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, 국소 진행성 피부 편평세포암종
- mBCC Metastatic basal cell carcinoma, 전이성 기저세포암종
- mCSCC Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, 전이성 피부 편평세포암종
- MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
- mITT Modified intent-to-treat, 수정된 치료 의향
- MRI Magnetic resonance imaging, 자기공명영상
- NAb Neutralizing antibody, 중화 항체
- NE Not evaluable, 평가 불가
- NSCLC Non-small cell lung cancer, 비소세포폐암
- NTL Non-target lesion, 비표적 병변
- ORR Objective response rate, 객관적 반응률
- OS Overall survival, 전체 생존
- PD Progressive disease, 질병 진행
- PD-1 Programmed cell death 1 세포 예정사 1
- PD-L1, PD-L2 Programmed death-ligand 1, programmed death-ligand 2, 세포 예정사-리간드 1, 세포 예정사-리간드 2
- PF Platinum + 5-fluorouracil, 백금 + 플루오로우라실
- PFS Progression-free survival, 무진행 생존
- PI3K Phosphatidylinositol 3-kinase, 포스파티딜이노시톨 3-키나제
- PK Pharmacokinetic(s), 약동학
- PopPK Population pharmacokinetic, 집단 약동학
- PR Partial response, 부분 반응
- PRO Patient reported outcome, 환자 보고 결과
- PT Preferred term, 대표 용어
- Q2W Every 2 weeks, 2주마다
- Q3W Every 3 weeks, 3주마다
- RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 고형 종양 반응 평가 기준
- ROS1 C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, C-ros 종양유전자 1 수용체 티로신 키나제
- SAE Serious adverse event, 중대한 이상사례
- SAF Safety analysis set, 안전성 분석군
- SCC Squamous cell carcinoma, 편평세포암
- SD Stable disease, 안정 병변
- SDv Standard deviation, 표준편차
- SJS Stevens-Johnsons syndrome, 스티븐스-존슨 증후군
- SOC System Organ Class, 기관계 대분류

- TEAE Treatment-emergent adverse event, 투여 후 발생한 이상반응
- TEN Toxic epidermal necrolysis, 독성 표피 괴사
- TL Target lesion, 표적 병변
- TLR-7 Toll-Like Receptor-7, Toll 유사 수용체-7
- TPS Tumor proportion score, 종양 비율 점수
- TMB Tumor mutation burden, 종양 변이 부담
- TTR Time to response, 반응까지의 시간
- ULN Upper limit of normal, 정상 상한
- UV Ultraviolet, 자외선
- WHO World Health Organization, 세계보건기구

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 리브타요주(세미플리맙); REGN2810
- **작용기전** : 세미플리맙은 재조합 인간 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG) 4 단클론 항체로, 세포 예정사 1(programmed cell death 1, PD-1) 단백질에 결합하고 이것이 예정사 단백질 리간드 1(programmed death-ligand 1, PD-L1) 및 예정사 단백질 리간드 2(programmed death-ligand 2, PD-L2)와 상호작용하는 것을 차단함으로써 항종양 면역 반응을 포함한 면역 반응의 PD-1 매개성 저해를 상쇄한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 리브타요주(세미플리맙)은 국내에서 전문의약품(희귀)으로 2022년 10월 25일에 국소진행성 또는 전이성 피부 편평세포암에 대해 최초 품목허가를 받았다.
- 동 민원신청은 비소세포폐암 단독요법, 자궁경부암에 대한 효능효과를 추가하기 위해 제출되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **비소세포폐암**
  - NSCLC는 모든 폐암의 80%~85%를 차지하며 여러 가지 조직병리학 아형으로 구성되며, 이 중 가장 흔한 아형은 선암(40%~60%)과 편평세포암종(대략 30%)이다.
  - 유지요법을 동반하거나 동반하지 않은 상태에서, 백금 기반 2제 복합 요법을 이용한 전신요법이 최근까지 종양에 EGFR 돌연변이, ALK 돌연변이 또는 ROS1 융합이 없는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자를 치료하기 위한 표준 1차 치료였다(Besse, 2014) (Ettinger, 2016) (Reck, 2014). 이러한 요법은 면역관문 억제제가 허가되지 않았거나 비용이 변제되지 않거나 쉽게 이용할 수 없는 국가의 환자에 대해서는 여전히 표준 치료이다. 전이성 NSCLC에 대한 화학요법은 완치가 되지 않으며, 최적의 치료에도 불구하고 환자의 전체 생존(OS) 중앙값은 대략 8~12개월이며 5년 생존율은 대략 18%이다(Siegel, 2016).
  - NCCN 지침은 PD-L1 발현이 양성이며(50% 이상) EGFR, ALK 또는 ROS1 변이에 음성인 전이성(4기) NSCLC 환자에게 선호하는 치료는 펨브롤리주맙 또는 아테졸리주맙 단독요법 또는 백금 기반 2제 복합 화학요법과 병용한 펨브롤리주맙이다. 반응하거나 안정 병변을 보여주는 환자는 선암 조직학인 경우 펨브롤리주맙 또는 아테졸리주맙 단독요법을 지속하거나 페메트렉시드와 병용하여 펨

브롤리주맙 또는 아테졸리주맙을 지속할 수 있다(유지요법). PD-L1 발현이 50% 이상인 환자도 카보플라틴 기반 화학요법 + 베바시주맙과 병용한 아테졸리주맙 또는 백금 2제 복합 화학요법 + 니볼루맙 및 이필리무맙과 병용한 아테졸리주맙을 투여받을 수 있다. 특정 상황에서, 니볼루맙 및 이필리무맙 병용이 유용한 옵션을 나타낼 수 있다(NCCN Guidelines, 2020). PD-1/PD-L1 억제제를 투여받는 동안 진행이 발생하면, 다른 PD-1/PD-L1 억제제로 전환하는 것은 권장되지 않으며 옵션은 지지요법 또는 임상시험이다. 수술이 불가능한 국소 진행성 3B기 및 3C기 NSCLC 환자에게 권장되는 치료는 동시 화학방사선요법이다. 그러나 화학방사선요법에 적합하지 않고 PD-L1 발현이 50%가 넘는 환자는 일반적으로 PD-1/PD-L1 억제제를 포함한 전신요법으로 치료를 받는다(NCCN Guidelines, 2020).

- **자궁경부암**

- 자궁경부암은 여성에서 네 번째로 가장 자주 진단되는 암이자 여성에서 네 번째로 가장 높은 암 사망 원인이다. 자궁경부암의 약 80%는 편평세포암종(SCC)이며 약 20%는 선암(AC)이다(National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2016) (Appleby, 2006).
- 재발성/전이성 자궁경부암에 대한 최신 전신 치료 전략

· 시스플라틴은 재발성 또는 전이성(R/M) 자궁경부암을 치료하기 위해 처음 확립된 전신요법이었지만, 단일 제제 활성은 보통 정도였다(Eskander, 2014) (Tewari, 2019). 무작위배정 제3상 자료는 광범위하게 인정받는 1차 표준 치료로서 시스플라틴 + 파클리탁셀 2제 복합요법을 지지하였다(Monk, 2009). GOG-240 시험에서 혈관내피 성장인자 A(VEGF-A)를 직접 겨냥하는 단클론 항체인 베바시주맙을 2제 복합 화학요법 시험에 추가했을 때 2제 복합 화학요법을 단독으로 사용했을 때보다 전체 생존(OS)을 개선하였다(16.8개월 vs 13.3개월, 위험비[HR 0.77]), (Tewari, 2017). 베바시주맙 투여군은 이전에 방사선조사를 받은 환자에서 위장 누공의 높은 위험과 연관이 있었지만, 유의미한 삶의 질 감소와는 연관이 없었다(Penson, 2015). GOG-240 하위군 분석은 베바시주맙 추가와 연관된 생존 유익성이 고위험 환자(부정적인 예후 인자가 있는 환자)에서 가장 컸으며 저위험 환자에서는 작았다는 점을 보여주었다. 따라서 “신중하게 상담을 받은 이전에 방사선조사를 받은 저위험 환자는 베바시주맙을 투여받지 않는 것으로 합리적으로 선택할 수 있다“ (Tewari, 2015).

· 제3상 시험에서 카보플라틴 + 파클리탁셀은 시스플라틴 + 파클리탁셀보다 더 유리한 독성 프로파일을 나타내며 비열등한 OS와 연관되었다(Kitagawa, 2015). 카보플라틴 + 파클리탁셀(적절한 경우, 베바시주맙 병용)은 국소 진행성 자궁경부암에 대해 완치 목적으로 결합된 방식의 치료 중 하나로서 시스플라틴을 투여받은 환자와 같은 일부 환자의 재발성/전이성(R/M) 자궁경부암에 선호하는 1차 치료일 수 있다. 토포테칸 + 파클리탁셀(적절한 경우, 베바시주맙 병용)도 백금 후보자가 아닌 환자에게 고려할 수 있다(Tewari, 2014b), (Tewari, 2017).

· R/M 자궁경부암에 대한 1차(1L) 화학요법 후, OS 개선과 연관된 전신요법은 없었다. 현행 시험 전에, 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 대해 2차(2L) 이상 환경에서 시행된 무작위배정 임상시험은 전혀 없었다. 단일군 제2상 임상시험은 세포독성 화학요법 제제가 온건한 객관적 반응률 및 9개월 미만의 OS 중앙값과 연관이 있음을 보여주었다.

· 1L 백금 기반 화학요법으로 치료한 후, 어떤 전신요법도 R/M 자궁경부암 환자에서 OS 유익성을 입증하지 못했다. 1L 치료 후 세포독성 화학요법은 9개월 미만의 OS 중앙값과 연관이 있다. 백금 함유 화학요법 후 진행하고 이전에 베바시주맙 또는 파클리탁셀을 투여받은 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암 환자는 심각한 미충족 수요가 있는 집단을 대표한다. 이러한 환자는 확립된 2차 치료가 없기 때문에 저조한 결과를 보이며 가장 큰 의학적 수요가 있는 집단을 형성한다.

· 항-PD-1 항체인 펨브롤리주맙은 화학요법 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되고 종양이 결합 비율 점수(CPS) ≥1%의 PD-L1을 발현하는 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자의 치료를 위해 승인을 받았다. 종양에서 CPS <1%의 PD-L1이 발현되거나 알려지지 않은 환자의 경우, 펨브롤리주맙은 허

가되지 않았고 따라서 일반적으로 이용할 수 없다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 약물이상반응, 주입관련반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

신청 적응증	임상승인번호 (승인일자)	임상시험번호	임상시험제목
자궁경부암	31466 (2017.09.29.)	R2810-ONC-1676	재발성 또는 전이성 백금 불응성 자궁경부암종에서 시험자가 선택한 화학요법과 비교한 REGN2810 의 공개, 무작위배정, 제 3 상 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 (CTD 4.2.3)

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 1상 1건, 3상 2건
  - 1상(R2810-ONC-1423)
  - 비소세포폐암 단독요법 : 3상(R2810-ONC-1624)
  - 자궁경부암 : 3상(R2810-ONC-1676)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 비소세포폐암 단독요법에서 생체시료 분석법 밸리데이션 자료 제출하였음

<비소세포폐암 단독요법>

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 환자에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[R-2810-ONC-1423] 진행성 악성 종양 환자에서, 단일요법 및 항암용법과 병용하여 PD-1에 대한 단클론성 완전 인간 항체인 REGN2810을 반복투여하는 첫 번째 인간 연구

- 시험 1423은 단독요법 및 병용요법으로서 세미플리맙 IV 반복투여를 평가하기 위해 진행성 고형종양 환자를 대상으로 한 제1상, FIH, 공개 시험이다. 시험은 용량 증량 단계와 용량 확장 단계로 구성되었다. 환자는 48주까지 치료를 받을 자격이 있었고 그 후 24주 추적관찰기간이 있었다. 치료 48주는 8주 6주기로 구성되었다.
- 용량 증량 단계에서, 총 60명의 환자가 10개의 용량 증량 코호트 중 하나에 배정되었다. 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg Q2W가 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 투여되었다. 용량 증량 단계 동안, 안전성을 평가하였고 최대허용용량은 확인되지 않았다.
- 26개 코호트로 구성된 확장 단계는 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 세미플리맙 투여 후 선택된 종류의 종양에서 PK, 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 계획되었다.
- 약동학 결과:

시험 1423의 확장기(환자 338명)에서 NSCLC 환자 71명(코호트 1 20명, 코호트 2 33명, 코호트 17 6명, 코호트 21 6명, 그리고 코호트 22 6명)이 등록되었고 PK 분석대상군(PKAS)에 포함되었다. 이러한 확장 코호트로부터 나온 PKAS에서의 NSCLC 환자 71명 중 66명이 항약물항체 분석대상군(ADAAS)에 포함되었다.

단독요법인 세미플리맙으로 치료를 받은 NSCLC 환자(N=20), 세미플리맙에 더한 방사선요법으로 치료를 받은 NSCLC 환자(N=33) 또는 세미플리맙에 더한 화학요법으로 치료를 받은 NSCLC 환자(N=18)에서 첫 번째 투여한 후의 약동학적 파라미터는 다른 종양 유형을 나타낸 환자에서의 것과 유사하였다.

세미플리맙 단독요법 중인 NSCLC 환자에서의 세미플리맙 노출은 세미플리맙에 더한 방사선요법 또는 화학요법으로 치료를 받았던 NSCLC 환자에서의 것과 유사했으며 단독요법 또는 방사선요법 및 화학요법과의 병용으로 투여받은 다른 고형 종양 유형을 나타낸 환자에서의 것과 유사하기도 했다. 이는 고형 종양을 나타낸 환자에서 종양 유형 및 치료가 세미플리맙에 대해 관찰된 PK에 영향을 미치지 않았다는 시험 1423에서의 전반적인 소견과 일관된다.

- 유효성 결과:

확장 코호트 1에 등록된 NSCLC 환자에는 200 mg Q2W 세미플리맙을 투여받은 20명의 NSCLC 환자가 포함되었다. 확장 코호트 2에 등록된 NSCLC 환자에는 3 mg/kg 세미플리맙 Q2W + RT (9 Gy × 3)를 받은 33명의 NSCLC 환자가 포함되었다.

53명의 NSCLC 환자 중 13명(24.5%) 환자가 분석 마감일까지 계획된 48주 치료 요법을 완료했다. 치료 중단(계획된 48주 이전)의 가장 흔한 사유는 질병 진행이었다(환자의 64.2%[34/53]). 그 외 모든 치료 중단 사유가 NSCLC 환자의 <10%에서 보고되었다.

NSCLC 집단(N=53)은 주로 고령의 백인 남성으로 구성되었다. 확장 코호트 1(N=20)의 환자에 대한 시험 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 64.0세(범위: 50~82), 남성 65.0%, 백인 85%, 동부 종양학 공동연구 그룹(ECOG) 수행능력 점수 0(20.0%) 또는 1(80.0%), 한 가지 이상의 이전 항암 전신요법 사용 100%, 이전 항암 방사선요법 사용 75.0%.

확장 코호트 1에 등록된 환자의 추적관찰 기간 중앙값은 10개월이었고(범위 1.6~17) 확장 코호트 2에 등록된 환자의 경우 11.1개월이었다(범위 1.1~16.7).

확장 코호트 1 및 확장 코호트 2의 환자에 대한 ORR은 별도로 평가되었다. 독립적인 중앙 검토에 따른 확장 코호트 1의 ORR은 25%(5/20; 0 CR, 5 PR) 및 확장 코호트 2의 경우 6.1%(2/33; 0 CR, 2 PR)였다.

확장 코호트 1 및 확장 코호트 2의 환자에 대한 DOR은 별도로 평가되었다. NSCLC 환자에 대해 추정된 DOR 중앙값은 도달하지 않았다. 확장 코호트 1에 등록된 환자에서 관찰된 DOR 범위는 4.9~16.4개월이었고 확장 코호트 2에 등록된 환자의 경우 16.2~22.3개월이었다. 객관적 반응을 보인 각 코호트의 1명 환자에서 이후 질병이 진행되었다. 확장 코호트 1 반응자의 80.0%(4/5) 및 확장 코호트 2 반응자의 100%(2/2)에서 DOR ≥6개월이 관찰되었다.

• 안전성 결과:

총 398명의 환자가 25개 코호트에 등록되어 세미플리맙을 1회 이상 투여받았다(단일요법: 130명 그리고 병용요법: 268명). 77명(19.3%)의 환자가 치료를 완료하였고 321명(80.7%)의 환자가 치료를 조기 중단하였다. 가장 흔한 조기 치료 중단 사유는 질병 진행/재발(254명[63.8%])이었고, AE(26명[6.5%])가 그 뒤를 이었다.

대다수 환자가 백인 (352명 [88.4%])이었고 204명(51.3%)이 남성이었으며, ≥ 65 세 환자는176명 (44.2%)이고, 평균 연령은 61.1세(범위 27 ~ 88 세)였다.

전체 노출 기간의 중앙값은 16.0주(범위: 1.4~144.4주)였고 152명(38.2%)이 최소 24주 동안 치료를 받았다.

총 393명(98.7%)의 환자가 하나 이상의 TEAE를 경험하였고 195명(49.0%)의 환자가 하나 이상의 ≥ 3 등급 TEAE를 경험하였다.

가장 흔한 PT별 TEAE(15% 이상의 환자가 경험)는 피로(131명[32.9%]), 오심(109명[27.4%]), 변비(82명[20.6%]), 식욕 감소(77명[19.3%]) 및 설사(74명[18.6%])였다.

가장 흔한 PT별 3등급 이상의 TEAE(3% 이상의 환자가 경험)는 빈혈(25명[6.3%]), 저나트륨혈증(16명[4.0%]) 그리고 폐렴과 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가(각 12명[3.0%])였다.

7명(1.8%)의 환자가 사망을 초래한 TEAE를 경험하였다. 사망을 초래한 TEAE는 폐염증(2명), 폐 색전증, 간부전, 골수형성이상 증후군, 신생물 딸림 뇌염과 급성 신손상이었다.

112명(28.1%)의 환자가 중대한 TEAE를 경험하였다. 가장 흔한 PT별 중대한 TEAE(전체 환자의 2% 이상에서 발생)는 폐렴(11명2.8%])이었다.

26명(6.5%)의 환자가 시험 치료의 중단을 초래한 TEAE를 하나 이상 경험하였다. 폐염증은 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE였다(5명[1.3%]); 치료 중단으로 이어진 다른 모든 TEAE는 각 < 1% 명의 환자가 경험하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 체중
- 전체 환자 집단에서의 PopPK 분석을 통해 이러한 고정 용법·용량으로 체중이 증가함에 따라 세미플리맙 노출에서 약간의 감소를 보여주었다. 체중으로 인한 C_{min}의 소규모 변동을 고려해 볼 때 세미플리맙의 전신 농도는 투여 간격 동안의 선형 속도론을 유지하기에 여전히 충분하다.
- 연령
- 고형 종양을 나타낸 환자의 PopPK 분석을 근거로 연령은 고형 종양을 나타낸 환자의 전체 PopPK 집단에서 세미플리맙의 PK에 영향을 미치지 않았으며, 진행성 NSCLC 환자의 경우에도 같다.
- 인종 및 민족
- 인종은 청소율인 CL 및 V1 모두에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 규명되지 않았으며, 민족은 CL에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 규명되지 않았다.
- 베이스라인 시 알부민 농도
- 알부민은 세미플리맙의 청소율에 통계적으로 유의한 영향을 미친다고 나타났다. 진행성 NSCLC 환자 및 전체 환자 집단에서 더 낮은 알부민 농도는 세미플리맙의 청소율 증가와 연관되었다. 알부민 농도가 정상보다 더 낮은 환자에서의 세미플리맙 노출($C_{min,ss}$)은 알부민 농도가 정상인 환자보다 더 낮았다. 하지만 높은/낮은 알부민 농도와 관련된 노출 증가/감소의 규모는 350mg Q3W인 환자 집단

에서의 전형적인 노출 변동성 이내이다.

- 베이스라인 시 면역글로불린 농도
- FIH 시험 1423(모든 종양 유형) 및 진행성 CSCC 시험 1540에서 근거한 이전 PopPK 자료에서 베이스라인 시 IgG는 CL에 대한 통계적 공변량으로 규명되었으며 IgG의 베이스라인 시 농도 증가는 더 빠른 세미플리맙 CL 및 전신 노출 감소와 연관되어 있었다. 하지만 높은/낮은 베이스라인 시 IgG 농도와 관련된 노출 증가/감소의 규모는 연구한 전체 PopPK 집단에서의 전형적인 환자에 대한 노출 변동성 이내이다.
- 종양 유형
- 종양 유형(NSCLC)은 통계적으로 유의한 공변량이라고 밝혀졌으며, 350mg Q3W로 NSCLC 환자에서의 노출은 CSCC나 BCC 환자보다 10%가량 더 낮았고 이는 노출 변동성의 전반적인 범위 이내에 있다.
- PD-L1 발현
- PopPK 공변량 분석에 따라 베이스라인 시의 PD-L1 발현은 세미플리맙 노출의 통계적으로 유의한 공변량으로 규명되지 않았다. 고형 종양을 나타낸 환자의 전체 집단에서 세미플리맙 노출은 PD-L1 발현 수준과 무관하게 유사하였다.
- 반응자 대 다른 모두
- 350mg Q3W 투여를 사용한 63주째까지의 시간 경과에 따른 세미플리맙 농도의 사후 분석 결과 세미플리맙 치료에 반응했던 환자의 경우 다른 모든 환자보다 약간 더 높은 노출을 나타내는 경향이 있다고 시사되었다. 하지만 이러한 차이는 미미하다.
- 베이스라인 시 수행 상태
- PopPK 공변량 분석에 따라 베이스라인 시 ECOG 상태는 통계적으로 유의한 공변량으로 규명되지 않았다.
- 신장애
- 신기능은 PopPK 모델에서 유의한 공변량으로 규명되지 않았다. 하지만 항정상태 시의 노출에 대한 사후 추산에서 AUC_{tau}는 신장애의 중증도가 증가함에 따라 증가한다고 관찰되었다. 특히 신장애의 중증도 증가는 체중의 일관된 감소와 연관되기도 했다. 체중은 대체로 단클론 항체와 아울러 세미플리맙에 대한 노출의 알려진 공변량이기 때문에 이러한 노출의 차이는 체중의 간접적인 영향으로 설명될 가능성이 가장 높으며 세미플리맙 PK에 미치는 신기능의 직접적인 영향을 반영할 가능성은 낮다.
- 간장애
- PopPK 공변량 분석에 따라 간장애는 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되지 않았다. 경증/중등증 간장애 환자와 간기능이 정상인 환자 간에 세미플리맙의 노출에 있어 차이는 발견되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 치료(단독요법 대 병용요법)
- 단독요법인 세미플리맙으로 치료를 받은 환자에서 방사선요법 및 시클로포스파미드, 카보플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀이나 GM-CSF에 따른 화학요법을 비롯하여 병용요법 내 세미플리맙으로 치료를 받은 환자 대비 세미플리맙 노출($AUC_{tau,ss}$ 또는 $C_{trough,ss}$)의 명백한 차이는 없다.
- 국가
- 서로 다른 국가 출신의 환자 전반에서 세미플리맙 노출($AUC_{6wk,ss}$ 또는 $C_{trough,ss}$)의 명백한 차이는 없었다(20% 미만).

6.4.4. 집단 약동학시험

최초 품목허가를 뒷받침한 최초 PopPK 평가와 마찬가지로, 전체 PopPK 집단에서 세미플리맙의 약동학은 청소율의 시간 가변성 감소와 함께 2구획 모델에 의해 가장 잘 설명된다.

- **흡수 및 분포**
  - 350mg Q3W에서 환자 1,062명의 전체 PopPK 집단에서 집단 예측된 C_{trough} 및 C_{max} 값[(평균(CV%)]은 첫 번째 투여한 후에 각각 22.1mg/L(34.0%) 및 112mg/L(25.9%)이며 항정상태 시에 각각 60.9mg/L(44.9%) 및 171mg/L(27.5%)다. 시험 1624에서의 진행성 NSCLC 환자(n=345) 가운데 C_{trough} 및 C_{max}에 대한 평균(CV%)값은 첫 번째 투여한 후 각각 20.0mg/L(32.8%) 및 118 mg/L(24.1%)이며 항정상태 시 각각, 53.0mg/L(43.5%) 및 169mg/L(25.3%)다. 이러한 자료를 통해 고형 종양을 나타낸 환자의 전체 PopPK 집단(N=1,062) 가운데 세미플리맙 노출은 진행성 NSCLC 환자에서 관찰된 것과 유사하며 고형 종양을 나타낸 환자의 전체 집단에서 집단 모델로 예측된 값은 핵심 시험 1624에서의 진행성 NSCLC 환자를 대표함을 시사한다.
  - 단클론 항체와 관련하여 일반적인 것처럼 세미플리맙은 혈관계에 주로 분포되어 있다. PopPK 분석에 근거하는 항정상태 시의 총 분포용적은 5.3L다.
- 제거
  - 반복 투여한 후 전체 PopPK 집단(N=1,062)에서 세미플리맙의 총 CL은 0.293L/day(33.1%)의 베이스라인 시 값부터 0.203L/day(40.2%)에 이르기까지 29.4%가량만큼 시간의 경과에 따라 감소한다고 여겨진다.
  - 해당 PopPK 분석에 근거하여 고형 종양을 나타낸 환자에서 항정상태 시 세미플리맙의 투여 간격 간 평균 반감기는 20.3일(29.2%)이며, 진행성 NSCLC 환자에서는 18.4일(30.3%)이다. '반응자'라고 여겨지는 환자 대 '다른 모두' 간 시간의 경과에 따른 CL의 변화 차이 때문에 세미플리맙에 반응했던 환자에서의 항정상태 시 반감기(평균[CV%] 22.2일[25.9%])는 '다른 모두'(19.5일[29.9%])보다 약간 더 길었다. 진행성 NSCLC 환자 가운데 항정상태 시의 제거 반감기는 반응자에서 20.7일(26.0%)이었던 데 비해 다른 모두에서는 16.7일(30.4%)이었다.
- **용량 비례성**
  - 350mg Q3W로 연구한 진행성 NSCLC 환자에서 세미플리맙의 전신 농도는 선형적인 용량 비례적 범위 내에 존재한다고 PopPK 분석으로 규명되었다.
- **항정상태 및 축적**
  - 고형 종양을 나타낸 환자에서의 세미플리맙 노출은 세미플리맙 투여 4개월(16주)에 항정상태에 이른다. Q3W 투여 후 축적 지수는 2.2이며, 이를 통해 반복 투여하고 나서의 축적은 2배가량임이 시사된다.
- **약동학에 영향을 미치는 공변량(내인성 및 외인성 인자)**
  - 시험 4건 전반에 걸친 환자 1,062명의 전체 PopPK 집단에서 조사한 모든 공변량 중 통계적으로 유의한 PK 변동성의 내인성 출처는 체중, 알부민, 종양 유형(CSCC 대비 NSCLC), 그리고 베이스라인 시 IgG 농도(시험 1423 및 1540에 한함)였다. 베이스라인 시 PD-L1 수준을 비롯하여 검정한 다른 어떤 공변량도 세미플리맙 노출에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 노출에 미치는 이러한 공변량의 영향은 비교적 소규모(25% 미만)였으며, 관찰된 대표적인 PK 변동성(30%가량) 이내에서 이들 공변량 중 아무것도 노출의 유의미한 변화로 귀결되지 않았다. 종양 유형(NSCLC)이 통계적으로 유의한 공변량 중 하나였지만 진행성 CSCC, 진행성 BCC, 그리고 진행성 NSCLC를 비롯하여 종양 유형 전반에서 그 결과 생긴 노출은 동등하였다(10% 가량).

6.4.5. 약력학시험(PD)

시험 1624 mITT-1 집단에서 환자는 치료군에 따라, 그리고 PD-L1 발현의 수준(세미플리맙 PD-L1 발현 범주: 90% 이상, 60% 초과 90% 미만, 50% 이상 60% 이하, 그리고 50% 이상 및 화학요법 PD-L1 발현 범주: 50% 이상)별로 나뉘었다. 세미플리맙을 투여받았고 50% 이상의 PD-L1을 발현했던 환자에서 27개월 동안 종양 크기의 백분율 중앙값 감소가 있었다. 이러한 종양 크기의 감소는 더 높은 PD-L1 발현의 수준에서 더 현저했으며, 최고의 백분율 변화 중앙값은 90% 이상의 PD-L1을 발현했던 세미플리맙으로

치료를 받은 환자에서 관찰되었다.

● **노출-반응 분석**

유효성

- 최적의 전반적인 반응[BOR]

· BOR에 대해 실시한 로지스틱 회귀 분석을 통하여 $C_{trough,ss}$ 및 CL_{ss}는 반응과 유의하게 연관되었으며 CL_{ss}가 가장 유의한 공변량이었다고 나타났다. ECOG 상태, 체중, 알부민, 그리고 PD-L1 발현을 비롯하여 검정한 다른 모든 환자별 베이스라인 시 공변량은 분석한 모든 유효성 집단에서 반응과 유의하게 연관되어 있지 않은 것으로 밝혀졌다.

- 객관적 반응률(최적의 전반적인 반응에 근거함)

· ORR(BOR에 근거함)에 대해 실시한 로지스틱 회귀 분석을 통해 노출 척도($C_{trough,ss}$) 및 세미플리맙의 CL 모두는 유의한 공변량이었다고 나타났다. 검정한 다른 모든 환자별 베이스라인 시 공변량(ECOG 상태, 체중, 알부민, PD-L1 발현)은 반응과 유의하게 연관되어 있지 않은 것으로 밝혀졌다($p>0.05$).

- 반응 지속기간

· Cox 비례 모델에 따른 분석을 통해 노출 척도 및 세미플리맙의 CL은 DOR의 유의한 예측 변수였으며 첫 번째 투여 후의 C_{trough}는 DOR에 대해 가장 유의한 예측 변수였음이 시사되었다. 검정한 다른 모든 환자별 베이스라인 시 공변량(ECOG 상태, 체중, 알부민, 그리고 PD-L1 발현)은 반응과 유의하게 연관되어 있지 않은 것으로 밝혀졌다($p>0.05$).

- 전체 생존 및 무진행 생존

· Cox 비례 모델에 따른 OS의 분석을 통해 노출 척도 및 베이스라인 시와 항정상태 시 세미플리맙의 CL은 OS의 유의한 예측 변수였으며 C_{trough} 외에도 세미플리맙의 CL은 가장 유의한 예측 변수였음이 시사되었다. 검정한 베이스라인 시 공변량 내에서 ECOG 상태, 체중, 알부민, 그리고 PD-L1 발현은 OS 위험과 유의하게 연관되어 있지 않은 것으로 밝혀졌다($p>0.05$).

· Cox 비례 모델에 따른 PFS의 분석을 통해 노출 척도, 베이스라인 시와 항정상태 시 세미플리맙의 CL, 그리고 베이스라인 시 PD-L1은 일관되게 유의한 예측 변수였으며 세미플리맙의 CL은 PFS에 대해 가장 유의한 예측 변수였음이 시사되었다. PD-L1은 노출 척도와 관련한 항을 포함했던 단변량 및 다변량 모델에서 PFS에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 일관되게 규명되었으며, 이를 통해 약물 농도 외에도 베이스라인 시 PD-L1 상태가 PFS에 유의한 영향을 미친다고 시사되었다. 검정한 베이스라인 시 공변량 내에서 ECOG 상태, 체중, 그리고 알부민은 PFS 위험과 연관되어 있다고 일관되게 밝혀지지 않았다($p>0.05$).

안전성

노출-안전성 분석을 통해 노출 척도와 안전성의 척도 가운데 일관된 추세가 전혀 밝혀지지 않았으며, 각각의 집단에서 노출과 관련된 차이의 명확한 증거가 관찰되지 않았다.

[면역원성]

- 고형 종양을 나타낸 환자 모두에서의 면역원성
  - 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 낮았다(2.2%). 세미플리맙 350mg을 Q3W 투여받았던 환자의 하위 집합 가운데 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 마찬가지로 낮았다(2.3%). 이러한 ADA 역가는 대개 낮았으며 환자 1명만이 중등도의 ADA 역가(역가=2,430)를 보였다. 다음의 환자 3명(0.4%)만이 지속적 ADA 반응을 보였다: 1mg/kg Q2W인 1명, 3mg/kg Q2W인 1명, 그리고 350mg Q3W 인 1명. 어떤 환자도 NAb에 대해 양성이 아니었다.

- 시험 1624에서의 NSCLC 환자에서 면역원성

- 세미플리맙 350mg을 Q3W 투여받은 NSCLC 환자에서 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 낮았다 (2.3%). 기존 ADA는 환자 6명(2.7%)에서 나온 투여 전 시료에서 측정되었다. 치료 후 발생한 ADA를 보인 환자 5명 중 1명은 지속적 반응을 보였고 2명은 일시적 반응을 보였으며 2명은 불확정 반응을 보였고, 모두 역가가 낮았다(1,000 미만). 해당 ADA 분석에서 양성 반응을 보인 환자 가운데 중화 항체(NAb)는 검출되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
(R2810-ONC-1624) 진행성 또는 전이성 PD-L1 + 비소세포폐암 환자들의 1차 치료에서 백금 기반 화학요법과 비교한 REGN2810(항PD-1 항체)의 글로벌, 무작위배정, 제3상, 공개 임상시험							
3상 D C O 2020. 03.01	R2810-ONC-1624	공개, 무작위배정, 2군, 다기관	진행성 질환에 대하여 이전에 전신치료를 받지 않은, 종양세포에서 PD-L1 ≥50% 인 진행성 또는 전이성 성인환자(N=710) ITT 세미플리맙 356명 chemo 354명	세미플리맙을 30분에 걸쳐 350 mg Q3W IV 또는 화학요법 4~6 cycles	48개월 (2년 투여 + 7개월 F/U) F/U 중앙값 ITT 13.08개월 (범위 0.1~32.4)	1차 유효성 평가변수: OS, IRC에 의한 PFS(RECIST 1.1) 주요 2차 유효성 평가변수 : ORR 기타 2차 유효성 평가변수 : DOR, QOL	OS 세미플리맙은 화학요법군 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음 OS 중앙값 22.1개월(95% CI: 17.1, NE) 대 14.3개월(95% CI: 11.7, 19.2); HR 0.676(95% CI: 0.525, 0.870) p = 0.0022 (통계적 유의성 기준 p 값 = 0.0025) PFS 세미플리맙은 화학요법군 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였음 PFS 중앙값 6.2개월(95% CI: 4.5, neap.3) 대 5.6개월(95% CI: 4.5, 6.1); HR 0.593(95% CI: 0.491, 0.718) p < 0.0001

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[R2810-ONC-1624] 진행성 또는 전이성 PD-L1 + 비소세포폐암 환자들의 1차 치료에서 백금 기반 화학요법과 비교한 REGN2810(항PD-1 항체)의 글로벌, 무작위배정, 제3상, 공개 임상시험

● 시험목적

일차목적

- 종양 세포의 ≥50%에서 PD-L1을 발현하는 종양이 있는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 1차 치료에서 세미플리맙 대 백금 기반 2제 화학요법의 OS를 비교한다.
- 종양 세포의 ≥50%에서 PD-L1을 발현하는 종양이 있는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 1차 치료에서 세미플리맙 대 백금 기반 2제 화학요법의 PFS를 비교한다.

주요 이차목적

- 세미플리맙 대 백금 기반 화학요법의 ORR을 비교한다

이차목적

- 세미플리맙 대 백금 기반 화학요법의 DOR을 비교한다.

- EORTC QLQ-C30 및 EORTC QLQ-LC13으로 측정한 세미플리맙을 투여받은 환자 대 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 QOL을 평가한다
- 백금 기반 화학요법 대비 세미플리맙의 안전성 및 내약성을 평가한다.
- 혈청 내 세미플리맙 농도를 측정하고 세미플리맙의 PK를 규명한다.
- 세미플리맙에 대한 면역원성(ADA/NAb) 및 약물 농도, 유효성 및 안전성과의 관계를 평가한다.
- 유효성 평가변수 및 안전성에 대한 노출-반응 분석을 실시한다.

• 대상질환 및 피험자 수

무작위배정

ITT 710 (세미플리맙 356명, 화학요법 354명)

mITT-1 563명 (세미플리맙 283명, 화학요법 280명)

mITT-2 475명 (세미플리맙 238명, 화학요법 237명)

투여(안전성 분석군) 697명 (세미플리맙 355명, 화학요법 342명)

진단 및 선정기준

선정 기준은 ≥18세 남성 및 여성이며, 세포학 또는 조직학 검사에서 기록된 3B, 3C 또는 4기 편평세포 또는 비편평세포 NSCLC로 진단을 받고, 치유 목적의 수술, 근치적 화학방사선요법에 적합하지 않거나 근치적 화학방사선요법 후 질병이 재발하고, 종양 세포의 50% 이상에서 PD-L1이 발현되고(PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 분석법 이용), 진행성 NSCLC에 대해 이전에 전신 치료를 받지 않았던 시험대상자로 명시하였다.

시험에 적합하기 위해 환자는 RECIST 1.1 기준에 따라 방사선영상으로 측정 가능한 병변을 1개 이상 가지고 있으며, ECOG 수행능력 상태가 0 또는 1이고, 적절한 장기 및 골수 기능을 지니고 있어야 했다.

흡연 미경험 환자에서는 PD-L1 단독요법의 이점이 확인되지 않았기 때문에 시험 집단을 이전 및 현재 흡연자로 제한하였다. EGFR, ALK 또는 ROS1 변이가 있는 환자는 일차 치료 선택을 의미하는 표적요법에 가장 잘 반응하기 때문에 제외되었다. 활동성, 비감염성 폐염증을 포함한 간질성 폐 질환 이력이 있거나 과거 2년 안에 전신 치료가 필요한 활동성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환이 있는 환자도 제외되었다.

활동성, 치료받지 않은 중추신경계 질환이 있는 환자는 제외되었지만, 스크리닝 시점에 뇌 전이 근거가 있는 환자는 전이가 적절히 치료되고 환자가 신경학적으로 베이스라인 상태로 되돌아왔으며 스테로이드를 중단한 경우 등록이 허용되었다(치료 반응에 대한 방사선영상 근거는 필요하지 않았다). 조절되는 HBV, HCV, HIV 감염이 있는 환자도 등록할 수 있었다.

• 시험내용(투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

환자는 최대 108주 동안 350 mg 세미플리맙 정맥 내 Q3W 투여 또는 4~6주기 동안 백금 기반 화학요법 투여에 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 무작위배정은 조직학(편평세포 vs. 비편평세포)과 지리적 위치(유럽, 아시아 또는 전 세계 나머지 지역[ROW])에 따라 층화되었다.

백금 기반 화학요법 (시험자 선택)

· 파클리탁셀 + 시스플라틴 또는 카보플라틴
· 젬시타빈 + 시스플라틴 또는 카보플라틴
· 페메트렉시드 + 시스플라틴 또는 카보플라틴 이후 페메트렉시드 유지요법 (편평 비소세포폐암이고, 이전에 페메트렉시드 포함 요법을 받지 않은 경우)

세미플리맙 투여군에 배정된 환자는 최대 108주 동안 또는 고형 종양 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST 1.1)에서 정의한 질병 진행, 수용할 수 없는 독성, 사망 또는 동의 철회 시점까지 매 투여 주기의 제1일(Q3W)에 IV 주입을 통해 세미플리맙 350 mg을 투여받았다.

세미플리맙 투여 중 RECIST 1.1 기준에 따라 정의된 질병 진행을 경험하고 중앙 독립 검토위원회(IRC)에 의해 확인된 환자는 환자가 선정 기준을 계속 충족하며 108주의 세미플리맙 투여 기간을 완료하지 않은 경우 4주기 동안 조직학에 따른 백금 기반 화학요법의 추가와 함께 최대 108주 동안 세미플리맙

350 mg Q3W로 계속 투여받을 수 있는 선택권을 제공받았다. 화학요법 투여 중 RECIST 1.1에 따라 IRC가 확인한 질병 진행을 경험한 환자는 선정 기준을 계속 충족한다면 최대 108주 동안 세미플리맙 단독요법 350 mg Q3W로 교차할 수 있는 선택권을 제공받았다.
질병 진행은 RECIST 1.1 기준을 바탕으로 결정되었다. 첫 번째 방사선영상 종양 평가는 시험 치료 9주 후에 그리고 그 다음에는 9주마다 발생하였다. 게다가, 이 공개 시험에서 질병 진행 평가시 비뚤림을 줄이기 위해 투여 배정에 눈가림된 IRC를 활용해 종양 반응을 판정하였다.

- **평가변수**

일차 유효성 평가변수

- OS
- PFS

주요 이차 유효성 평가변수

- RECIST 1.1에 따라 눈가림된 IRC가 평가한 ORR

기타 이차 평가변수

- DOR
- 환자 보고 삶의 질 : 유럽 암 연구 및 치료 기구 삶의 질 설문지 핵심 30(EORTC QLQ-C30) 및 EORTC QLQ-C13을 이용해 측정
- 세미플리맙의 안전성 및 내약성(AE, SAE, 사망, 실험실적 이상 발생률)
- C_{trough} 및 C_{max}를 포함한 시간 경과에 따른 세미플리맙 농도
- ADA 상태와 역가 및 NAb 존재를 포함한 시간 경과에 따른 ADA 평가

- **통계분석**

표본수

<u>전체 생존</u>

교차 효과 없이 화학요법 단독으로 치료받은 환자의 OS 중앙값을 13개월로 가정하고 세미플리맙과 화학요법 간 비비례적 HR(처음 6개월 동안의 HR은 1.05, 6개월 후의 HR은 0.58)로 가정했다.
Lan-DeMets O'Brien-Fleming 알파 소비 함수를 사용하여 계획된 5개의 중간 분석과 OS의 최종 분석에서 476명의 사망으로 이 연구는 양측 α 0.04에서 유의한 OS 효과를 감지하는 데 약 86%의 검정력을 가졌고, 양측 α 0.05에서 유의한 OS 효과를 감지하기 위한 88% 검정력을 가졌다.

<u>PFS</u>

화학요법 단독으로 치료받은 환자의 PFS 중앙값을 6.4개월, 세미플리맙과 화학요법 간의 HR을 처음 3개월 동안 HR 1.3, 3개월 후 HR 0.5로 가정했다.
525개의 PFS 사례에서 이 연구는 양측 α 0.01에서 유의한 PFS 효과를 감지하기 위한 약 76%의 검정력과 양측 α 0.05에서 유의한 PFS 효과를 감지하기 위한 약 90%의 검정력을 가졌다.

다중성 고려사항

연구에 대한 familywise 제1종 오류율은 양측 α 0.05에서 엄격하게 제어된다.

일차 평가변수 OS 및 PFS에서 제1종 오류 방지

양측 α 0.05는 처음에 OS 분석과 PFS 분석으로 나뉘며, 0.04는 OS 분석으로, 0.01은 PFS 분석으로 나뉜다. PFS(0.01)에 할당된 α는 PFS 검정이 긍정적인 경우 OS에 재할당될 수 있다. OS(0.04)에 할당된 α는 OS 검정이 긍정적인 경우 PFS에 재할당된다.

OS의 중간 및 최종 분석에서 제1종 오류 방지

OS 가설은 전체 양측 α 0.04에서 검정된다. PFS 분석이 유의한 경우 OS 가설은 0.05(재할당된 α)의 전체 양측 α에서 검정된다. Lan-DeMets O'Brien-Fleming 소비 함수는 OS 분석에 사용된다. 각각의 중간 및 최종 OS 분석에 대해 알파 소비 함수는 분석 시점의 실제 사망자 수와 적용 가능한 경우 알파 재할

당에 대한 최종 PFS 분석 결과를 기반으로 업데이트된다.

• 결과(도표화 자료 등)

시험집단

치료 의향[ITT] 집단에는 무작위 배정된 모든 환자가 포함된다(N=710). ITT 집단은 배정된 치료(무작위 배정된 대로)를 기반으로 하였다. 모든 유효성 평가변수는 치료군 별로 ITT 집단을 이용해 분석되었다.
수정된 치료 의향 1(mITT-1) 집단(N=563)은 무작위배정 시 또는 이후 확인 시점에 IFU에 따라 수행된 22C3 IHC 분석법을 통해 종양이 50% 이상의 종양 세포에 PD-L1 발현을 보이는 환자로 구성된다.
수정된 치료 의향 2(mITT-2) 집단(N=475)은 2018년 8월 이후 종양이 50% 이상의 종양 세포에 PD-L1 발현을 보이는 환자 코호트로 구성되며 IFU에 따라 수행되었던 22C3 IHC 분석법을 통해 등록된 무작위배정 집단을 대표한다.

인구통계학 정보 및 베이스라인 질병 특성

Study 1624 ITT 집단에 속한 환자의 인구통계학 정보 및 베이스라인 질병 특성은 일반 인구의 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 역학과 일치하며 투여군 전반에서 고르게 균형을 이루었다. ITT 집단에서, 환자 대다수는 백인(613명 [86.3%]), 남성(606명 [85.4%])이었고 연령 중앙값(범위)은 63.0(31~84)세였으며, ECOG PS 1이었다(518명 [73.0%]). 모든 환자는 현재(35.6%) 또는 과거(64.4%) 흡연자였다. 대다수의 환자가 편평세포에 비해 비편평세포 조직학을 나타냈고(각각, 43.8% vs. 56.2%), 국소 진행성(16.2%)에 비해 대다수(83.8%)는 스크리닝 시점에 4기 질병을 나타냈다. 전이성 부위의 분포는 두 투여군 간에 유사하였고, 흉곽내 림프절(69.9%), 폐(66.2%), 뼈(24.9%)가 두 투여군에서 가장 흔한 전이 부위 세 곳이었다. 83명(11.7%)이 알려진 치료 전 뇌 전이를 가지고 있었다(각각, 12.4% vs. 11.0%).
mITT-1 및 mITT-2 두 집단에서, 인구통계학 정보와 베이스라인 종양 특성은 두 투여군에서 유사하였고 균형을 잘 이루었다. 세 집단(ITT, mITT-1, mITT-2)은 분석된 모든 변수에서 매우 유사하였다.

이전 항암치료

전체적으로 환자의 23.1%(164/710)가 이전 암 관련 요법을 받았다. 환자는 치료 완료 후 6개월 지나서 재발성 또는 전이성 질병이 발생하는 경우 보조(adjuvant) 또는 선행보조(neo-adjuvant) 백금 2제 화학요법을 받을 수 있었다. 세미플리맙군에서 환자의 23.3%(83/356)가 이전 암 관련 요법을 받은 것에 비해 화학요법군에서는 환자의 22.9%(81/354)가 이전 암 관련 요법을 받았다. 이들 환자 중 4.6%(33/710)는 이전 암 관련 전신요법을 받았으며 이 요법 종료 시부터 무작위배정까지의 평균(SDv) 시간은 28.74(39.197) 개월이었다.
세미플리맙군에서 환자의 9.3%(33/356)가 이전 암 관련 수술을 받은 것에 비해 화학요법군에서는 10.2%(36/354)가 이전 암 관련 수술을 받았다. 일부 환자는 이전 암 관련 방사선요법을 받았다(세미플리맙군에서 17.7%[63/356] 및 화학요법군에서 16.7%[59/354]).
mITT-1 및 mITT-2 집단에서 이전 요법 이력은 ITT 집단과 유사했다

유효성 결과

표. Summary of Efficacy Results from Study 1624

	ITT Population		mITT-1 Population		mITT-2 Population	
Endpoint	**Cemiplimab n=356**	**Chemotherapy n=354**	**Cemiplimab n=283**	**Chemotherapy n=280**	**Cemiplimab n=238**	**Chemotherapy n=237**
Overall Survival						
Number of deaths (%)	108 (30.3)	141 (39.8)	70 (24.7)	105 (37.5)	53 (22.3)	85 (35.9)
Median in months (95% CI)[a]	22.1 (17.7, 2.1)	14.3 (11.7, 19.2)	Nr (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	NR (NE, NE)	12.1 (10.2, 17.5)
Hazard ratio (95% CI)[b, c]	0.676 (0.525, 0.870)		0.566 (0.418, 0.767)		0.569 (0.403, 0.804)	
p-value[b, d]	0.0022		0.0002		0.0012	

Progression-free Survival						
Number of events (%)	201 (56.5)	262 (74.0)	147 (51.9)	197 (70.4)	116 (48.7)	160 (67.5)
Median in months (95% CI)[a]	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)	8.2 (6.1, 8.8)	5.7 (4.5, 6.2)	6.3 (4.5, 8.5)	5.6 (4.3, 6.2)
Hazard ratio (95% CI)[b, c]	0.59 (0.49, 0.72)		0.541 (0.433, 0.675)		0.604 (0.473, 0.770)	
p-value[b,e]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Objective Response Rate (%)						
ORR (95% CI)[f]	36.5 (31.5, 41.8)	20.6 (16.5, 25.2)	39.2 (33.5, 45.2)	20.4 (15.8, 25.6)	35.3 (29.2, 41.7)	17.7 (13.1, 23.2)
Complete response (CR) rate	3.1	0.8	2.1	1.1	1.3	1.3
Partial response (PR) rate	33.4	19.8	37.1	19.3	34.0	16.5
p-value[g]	<0.0001		0.0002		0.0012	
Duration of Response						
n	130	73	111	57	84	42
Median (months)[h]	21.0	6.0	16.7	6.0	NR	6.0
Range (observed) (months)	1.9 - 23.3	1.3 -16.5	1.9 – 23.3	1.3 – 14.5	1.9 – 14.6	1.3 – 14.5
Median Duration of Follow-Up (months)	8.13	6.77	7.69	6.34	7.13	5.55

a Based on Kaplan-Meier method.

b Stratified by histology (squamous, non-squamous) according to IWRS.

c Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs chemotherapy).

d Two-sided p-value. Significance threshold is set to 0.0025 using the O Brien Fleming alpha spending function.

e Two-sided p-value.

f Clopper-Pearson exact confidence interval.

g Two-sided p-value and Odds ratios using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

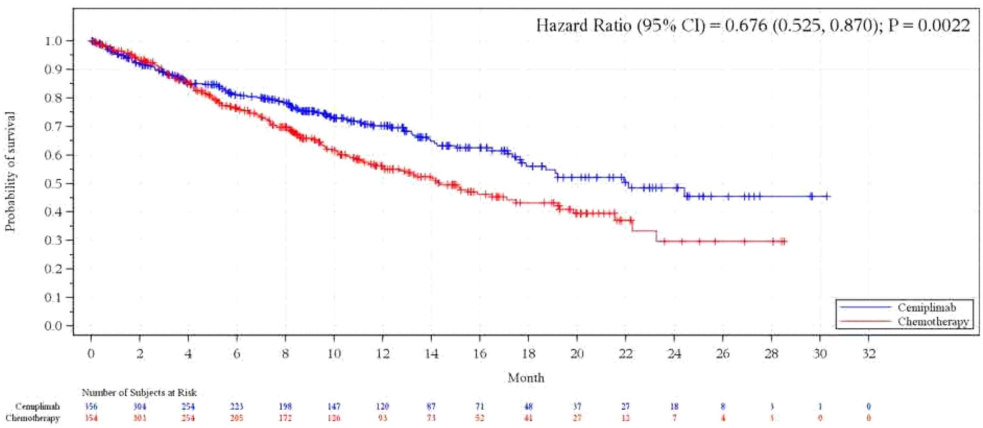
h Based on patients with confirmed CR or PR.

일차 유효성 변수

전체 생존

ITT 집단(N=710)에서, OS 중앙값은 자료 마감일 시점에 세미플리맙 투여군에서 유의하게 더 길었다: 22.1개월 (95% CI: 17.7 - NE) vs. 14.3개월 (95% CI: 11.7 - 19.2), p=0.0022, HR=0.676 (95% CI: 0.525 - 0.870). 베이스라인부터 12개월 및 24개월까지 예상 생존 확률은 세미플리맙 투여군 환자인 경우 각각 70.3% (95% CI: 64.4% - 75.4%) 및 48.6% (95% CI: 39.2% - 57.3%)였고, 이에 비해 화학요법 투여군 환자인 경우 각각 55.7% (95% CI: 49.2% - 61.7%) 및 29.7% (95% CI: 18.8% - 41.4%)였다.

그림. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population)



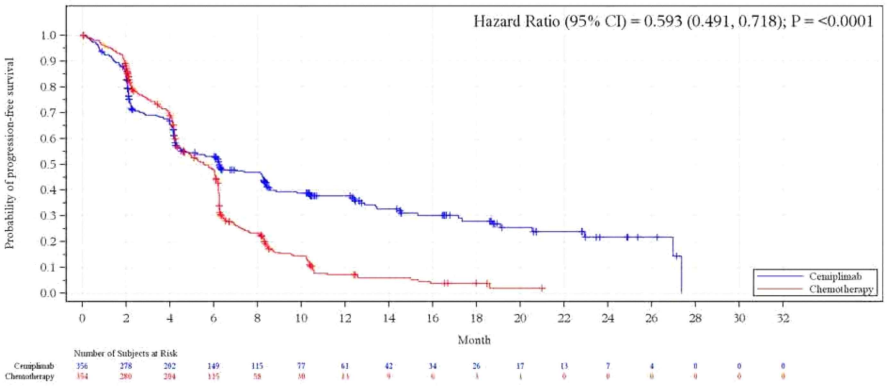
무진행 생존

ITT 집단(N=710)에서 PFS 중앙값은 2020년 3월 1일 자료 마감일 시점에 화학요법 투여군에 비해 세미플리맙 투여군에서 유의하게 더 컸다: 6.2개월 (95% CI: 4.5 - 8.3) vs. 5.6개월 (95% CI: 4.5 - 6.1), p<0.0001, HR=0.593 (95% CI: 0.491 to 0.718).

베이스라인부터 12개월 및 24개월까지 예상 PFS 확률은 세미플리맙 투여군 환자인 경우 각각 37.8% (95% CI: 31.9% - 43.6%) 및 21.7% (95% CI: 14.7% - 29.7%)였고, 이에 비해 화학요법 투여군 환자인 경

우 각각 7.2% (95% CI: 4.3% - 11.2%) 및 NE (95% CI: NE - NE)였다.

그림. Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival per IRC (ITT Population)

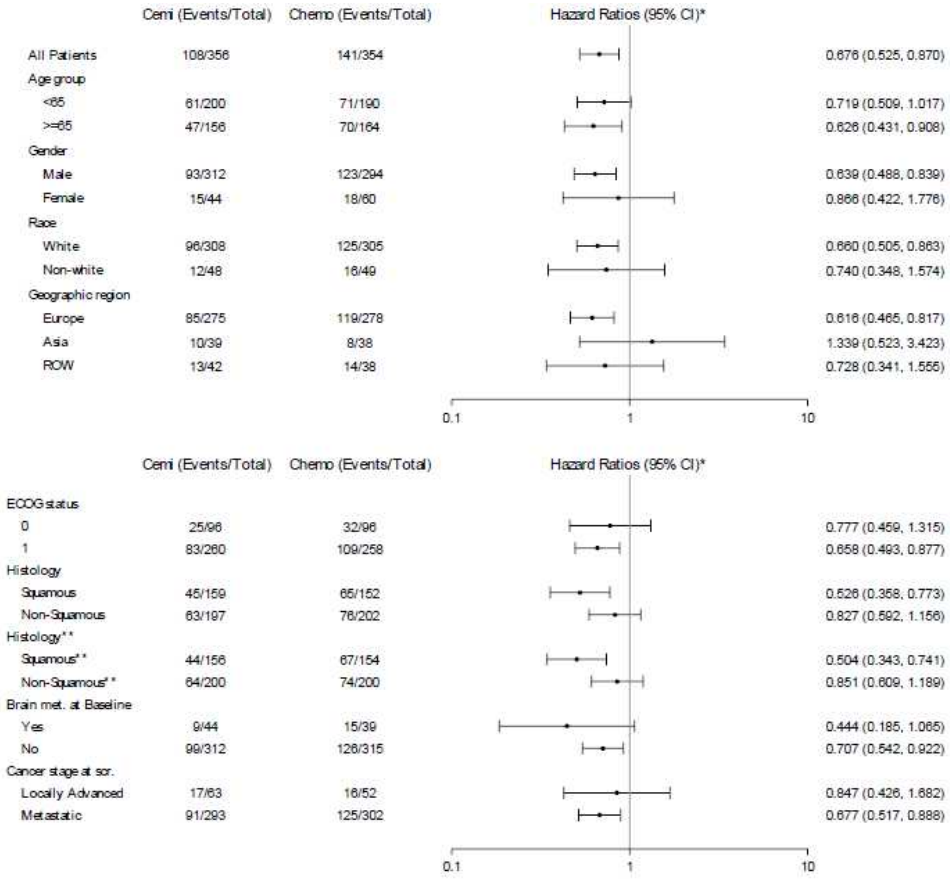


하위군 분석

전체 생존

전반적으로, 조사된 하위군 중 세미플리맙에 대한 생존 유익성에서 일관되게 관찰되는, 의미 있는 차이는 없었으며, 따라서 진행성 NSCLC가 있고 종양에서 50% 이상 PD-L1이 발현되는 모든 환자는 1차 상황에서 세미플리맙 단독요법으로부터 이익을 얻을 것으로 예상할 수 있다.

그림. Forest Plot for Overall Survival by Subgroup (ITT Population)

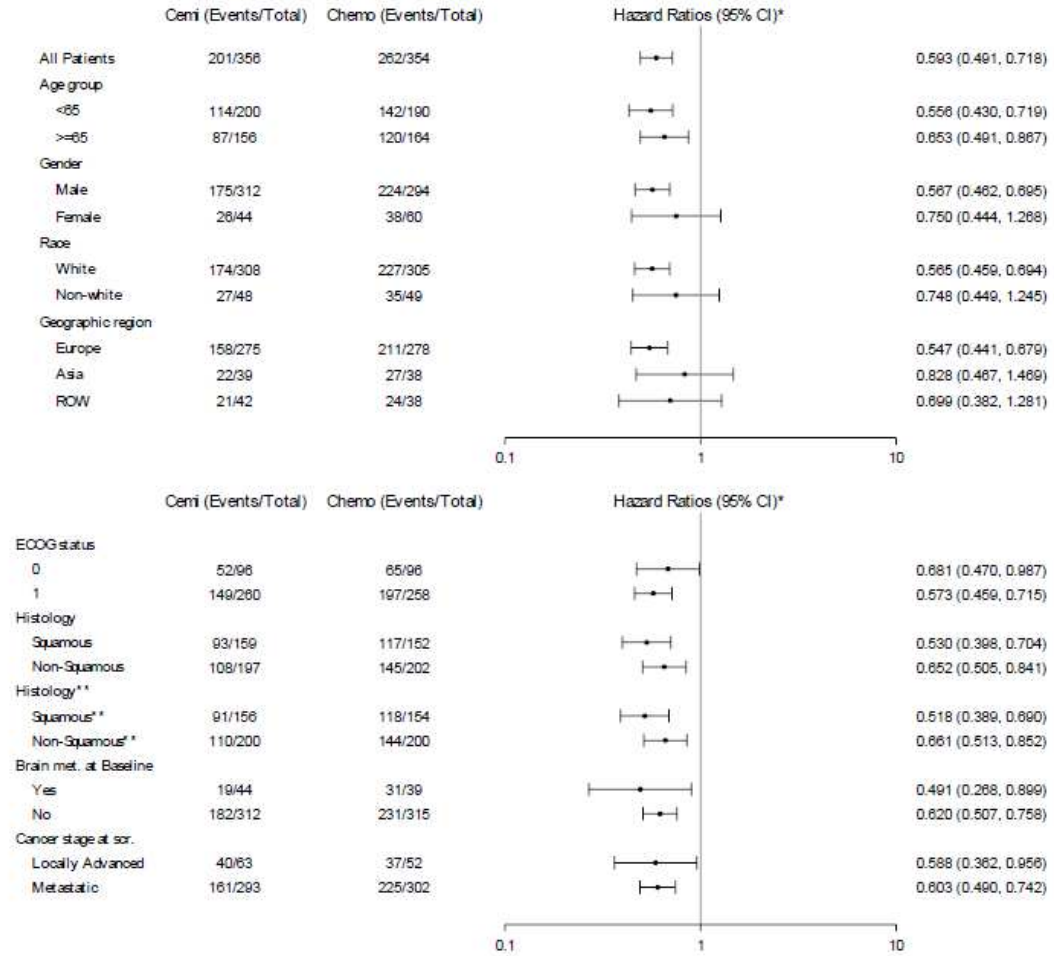


*Stratified by histology (squamous, non-squamous) accordingly to IWRS except for Histology subgroups.
** According to IWRS.
Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; IWRS, Interactive Web Response System; ROW, rest of the world.

무진행 생존

전반적으로, 조사된 하위군 중 세미플리맙에 대해 PFS에서 일관되게 관찰되는, 의미 있는 차이는 없었으며, 따라서 진행성 NSCLC가 있고 종양에서 50% 이상 PD-L1이 발현되는 모든 환자는 1차 상황에서 세미플리맙 단독요법으로부터 이익을 얻을 것으로 예상할 수 있다.

그림. Forest Plot for Progression-Free Survival per IRC by Subgroup (ITT Population)



*Stratified by histology (squamous, non-squamous) accordingly to IWRS except for Histology subgroups.
** According to IWRS.
Abbreviations: Cemi, cemiplimab; Chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; ECOG, European Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; ITT, intent-to-treat; IWRS, Interactive Web Response System; ROW, rest of the world.

주요 이차 유효성 변수 : ORR

ITT 집단에서 주요 이차 평가변수인 IRC에 의한 ORR은 세미플리맙 투여군에서 화학요법 투여군에 비해 유의하게 더 높았다(36.5% [95% CI: 31.5% - 41.8%] vs. 20.6% [95%: 16.5% - 25.2%]; p<0.0001). 화학요법과 세미플리맙을 비교하기 위한 오즈비는 2.214(95% CI: 1.582 - 3.098)였고 양측 p-값은 <0.0001이었다. 세미플리맙 투여군의 반응자 130명 중에서, 119명(33.4%)이 PR을 경험하였고 11명(3.1%)이 CR을 경험하였다. 화학요법 투여군의 반응자 73명 중에서, 70건(19.8%)의 반응은 PR이었고 3건(0.8%)은 CR이었다.

기타 이차 유효성 변수

시험자 평가에 의한 ORR

ITT 집단에서, 시험자 평가에 의한 ORR은 세미플리맙 투여군에서 화학요법 투여군에 비해 유의하게 더 컸다(38.2% [95% CI: 33.1% - 43.5%] vs. 20.3% [95% CI: 16.3% - 24.9%]). 화학요법과 세미플리맙을 비교

하기 위한 오즈비는 2.421(95% CI: 1.731 - 3.387)였고 양측 p-값은 <0.0001이었다. 세미플리맙 투여군의 반응자 136명 중에서, 131명(36.8%)이 PR을 경험하였고 5명(1.4%)이 CR을 경험하였다. 화학요법 투여군에서는 모든 72명(20.3%)의 반응 환자가 CR 없이 PR 반응을 보여주었다.

IRC 평가에 따른 DOR

ITT 집단 중 IRC 평가에 따른 DOR 중앙값은 세미플리맙 투여군에서 1.9~23.3개월이었고 화학요법 투여군에서 1.3~16.5개월이었으며, 세미플리맙군에서 반응 환자의 69.2% 및 화학요법군에서 반응 환자의 41.1%에서 DOR ≥6+개월이 관찰되었다.

안전성 결과

분포

자료 마감일을 기준으로, 세미플리맙군 환자 39.2%와 화학요법군 환자 13.2%가 임상시험용 투여를 지속하고 있었다.

질병 진행은 가장 흔한 치료 중단 사유였고(세미플리맙군 환자 133명[37.5%], 화학요법군 환자 84명[24.6%]), 그 다음이 사망(세미플리맙군 환자 29명[8.2%], 화학요법군 환자 25명[7.3%]), AE(세미플리맙군 환자 23명[6.5%], 화학요법군 환자 14명[4.1%])순이었다.

노출

자료 마감일 시점에, 세미플리맙군 환자 355명이 350 mg Q3W 용량으로 세미플리맙을 1회 이상 투여받았고 342명이 화학요법을 1회 이상 투여받았다 (시스플란틴[N=74], 카르보플라틴[N=271], 페메트릭시드[N=137], 파클리탁셀[N=140] 그리고 젬시타빈[N=69];

노출 기간의 중앙값은 세미플리맙의 경우 27.3주(범위: 0.3 ~ 115.0주)였고 화학요법의 경우 17.7주(범위: 0.6 ~ 86.7주)였다. 화학요법군에서의 노출 기간이 더 짧은 것은 주로 세미플리맙군과 비교해(108주) 화학요법군에서는 대다수의 환자가 4 또는 6주기 후 시험 치료를 완료하기 때문이었다. 임상시험계획서에 따라, 화학요법군에서 유지 페메트렉시드 요법을 받고 환자(선암종 조직학 하위군)만이 4 또는 6주기 보다 더 오랫동안 치료를 유지하였다.

자료 마감 시점에, 197명(55.5%)이 ≥24주 동안 세미플리맙을 투여받았고 84명(23.7%)이 ≥48주 동안 투여받았다. 화학요법 투여군에서, 54명(15.8%)은 ≥24주 동안 세미플리맙을 투여받았고 10명(2.9%)은 ≥48주 동안 투여받았다.

이상반응 개요

시험 중 보고된 전체 TEAE 수는 화학요법 투여군보다는 세미플리맙 투여군에서 더 적었다. 자료 마감일 기준으로, 세미플리맙 투여군에서 313명(88.2%), 화학요법 투여군에서 322명(94.2%)이 1건 이상의 TEAE를 경험하였다. 이들 중 세미플리맙 투여군에서 132명(37.2%)과 화학요법 투여군에서 166명(48.5%)이 ≥3등급 TEAE를 1건 이상 경험하였다. 중대한 TEAE를 경험한 환자 비율(각각 28.2% 및 27.5%)과 사망을 초래한 TEAE를 경험한 환자 비율(각각 9.6% 및 9.1%)은 세미플리맙과 화학요법 투여군 간에 유사하였다. TEAE로 인해 시험 치료를 중단한 환자 비율은 화학요법 투여군(4.1%)보다 세미플리맙 투여군(6.5%)에서 약간 더 높았다.

<u>PT별 모든 등급의 가장 흔한 TEAE(≥10%)</u>

- 세미플리맙 투여군 : 빈혈(14.6% [52/355명]), 식욕 감소(11.8% [42/355명]), 피로(10.1% [36/355명])
- 화학요법 투여군 : 빈혈(50.0% [171/342명]), 오심(28.4% [97/342명]), 탈모(24.0% [82/342명]), 식욕 감소(18.4% [63/342명]), 호중구감소증(18.4% [63/342명]), 피로(17.0%) [58/342명]), 변비(15.2% [52/342명]), 혈소판감소증(15.2% [52/342명]), 구토(14.3% [49/342명]), 호중구 수 감소(12.3% [42/342명]), 말초 신경병증(10.8% [37/342명]), 폐렴(10.8% [37/342명]), 혈소판 수 감소(10.5% [36/342명])

가장 흔한 ≥3등급 TEAE(≥2%)

· 세미플리맙 투여군 : 폐렴(4.8% [17/355명]), 빈혈(3.4% [12/355명]), 저나트륨혈증(2.5% [9/355명]), 아스파라진산 아미노전이효소 증가(2.3% [8/355명]), 호흡곤란(2.0% [7/355명])
· 화학요법 투여군 : 빈혈(16.4% [56/342명]), 호중구감소증(10.2% [35/342명]), 혈소판감소증(8.2% [28/342명]), 폐렴(5.6% [19/342명]), 호중구 수 감소(5.3% [183/342명]), 백혈구 수 감소(3.8% [13/342명]), 혈소판 수 감소(3.5% [12/342명]), 백혈구감소증(2.6% [9/342명]), 저나트륨혈증(2.3% [8/342명]), 설사(2.0% [7/342명])

PT별 치료 관련 TEAE(≥5%)

치료 관련 TEAE 발생률은 세미플리맙군 환자(57.5% [204/355])에서 화학요법군(88.6% [303/342])보다 더 낮았다

· 세미플리맙 투여군 : 소양증(6.2% [22/355]), 아스파라진산 아미노전이효소 증가(6.2% [22/355]), 알라닌 아미노전이효소 증가(5.9% [21/355]), 갑상선 기능 저하증(5.6% [20/355]), 발진(5.1% [18/355]), 식욕 감소(5.1% [18/355]), 빈혈(5.1% [18/355])
· 화학요법 투여군 : 빈혈(44.4% [152/342]), 오심(26.6% [91/342]), 탈모(23.7% [81/342]), 호중구감소증(17.8% [61/342]), 식욕 감소(14.3% [49/342]), 혈소판감소증(14.3% [49/342]), 구토(13.2% [45/342]), 피로(12.3% [42/342]), 호중구 수 감소(12.3% [42/342]), 변비(10.2% [35/342]), 혈소판 수 감소(10.2% [35/342]), 말초 신경병증(10.2% [35/342]), 백혈구감소증 (8.8% [30/342]), 백혈구 수 감소(8.2% [28/342]), 무력증(7.3% [25/342]), 혈중 크레아티닌 증가 (5.8% [20/342]), 저마그네슘혈증 (5.8% [20/342])

PT별 치료 관련 3등급 이상 TEAE

3등급 이상의 치료 관련 TEAE는 세미플리맙군 환자 50명(14.1%)과 화학요법군 환자 134명(39.2%)에서 보고되었다.

· 세미플리맙 투여군(≥1%) : 아스파라진산 아미노전이효소 증가 (5명[1.4%])
· 화학요법 투여군(≥5%) : 빈혈(51명[14.9%]), 호중구감소증(35명[10.2%]), 혈소판감소증(25명[7.3%]), 호중구 수 감소(18명 [5.3%])

사망

사망을 초래한 TEAE를 경험한 환자 비율은 세미플리맙군(9.6%) 및 화학요법군(9.1%)에서 유사하였다. 사망(원인 미상)과 호흡부전이 세미플리맙 투여군에서 사망을 초래한 가장 빈번한 TEAE였다(각각, 1.4% 및 1.1%). 폐렴은 화학요법 투여군에서 사망을 초래한 가장 빈번한 TEAE였다(2.3%).

사망을 초래한 치료 관련 TEAE를 경험한 환자 비율은 세미플리맙군(9명, 2.5%) 및 화학요법군(7명, 2.0%)에서 유사하였다. 질병 진행은 AE로 간주되지 않았고, 질병 진행으로 인한 사망은 안전성 사건으로 보고되지 않는다.

· 세미플리맙 투여군 : 자가면역 심근염, 심부전, 심폐-정지, 심폐 기능 상실, 사망, 패혈성 쇼크, 급성 종양 진행, 신장염, 호흡 부전
· 화학요법 투여군 : 심정지, 심근 경색, 폐 농양, 폐렴(2건), 폐색전증(2건)

PT별 SAE(≥2%)

세미플리맙군 환자 100명(28.2%) 및 화학요법군 환자 94명(27.5%)이 하나 이상의 SAE를 경험하였다.

· 세미플리맙 투여군 : 폐렴(4.8% [17/355명])
· 화학요법 투여군 : 폐렴(5.0% [17/342명]), 빈혈(3/8% [13/342명]), 열성 호중구감소증(2/3% [8/342명])

PT별 가장 빈번한 ≥3등급 SAE(≥1%)

· 세미플리맙 투여군 : 폐렴(환자의 4.2% [15/355명]), 폐색전증(환자의 1.7% [6/355명]), 호흡부전 및 패혈성 쇼크(각각 환자의 1.1% [4/355명])
· 화학요법 투여군 : 폐렴(5.0% [17/342명), 빈혈(3.2% [11/342명]), 열성 호중구감소증(2.3% [8/342명]), 혈소판감소증(1.8% [6/342명]), 호흡곤란(1.2% [4/342명]), 호중구감소증(1.2% [4/342명])

치료 관련 중대한 TEAE(≥1%)

치료 관련 중대한 TEAE는 세미플리맙군 환자 38명(10.7%)과 화학요법군 환자 53명(15.5%)에서 보고되었다.

· 세미플리맙 투여군 : 폐염증(1.7% [6/355명]), 폐렴(1.1% [4/355명])
· 화학요법 투여군 : 빈혈(3.5% [12/342명]), 열성 호중구감소증(2.3% [8/342명]), 혈소판감소증(1.8% [6/342명]), 폐렴(1.8% [6/342명]), 구토(1.2% [4/342명])

시험약 영구 중단을 초래한 이상반응

노출 기간 중앙값은 화학요법(17.7주)보다 세미플리맙(27.3주)에서 더 길었다.

23명(6.5% [23/355명])이 세미플리맙 투여군에서 TEAE로 인해 시험 치료를 영구 중단하였고, 14명(4.1% [14/342명])이 화학요법 투여군에서 시험 치료를 영구 중단하였다.

중단을 초래한 가장 흔한 TEAE(2명 이상)

· 세미플리맙 투여군 : 폐염증(환자의 1.1% [4/355명]), 아스파라진산 아미노전이효소 증가, 허혈성 뇌졸중(각각 환자의 0.6% [2/355명])
· 화학요법 투여군 : 혈소판감소증(0.9% [3/342명]), 빈혈(0.6% [2/342명])

투여 연기 또는 일시 중지를 초래한 이상반응

투여 일시 중지 또는 연기를 초래한 1건 이상의 TEAE를 경험한 환자는 세미플리맙 투여군 환자의 28.2%(100/355명)와 화학요법 투여군 환자의 31.0%(106/342명)였다.

투여 일시 중지 또는 연기를 초래한 가장 흔한 TEAE(PT)

· 세미플리맙 투여군 : 폐렴(4.2% [15/355명])
· 화학요법 투여군 : 빈혈(10.2% [35/342명]), 호중구감소증(6.7% [23/342명]), 폐렴(4.4% [15/342명]), 혈소판감소증(4.1% [14/342명])

일시 중지 또는 연기를 초래한 가장 흔한 치료 관련 TEAE

· 세미플리맙 투여군 : 주입 관련 반응(2.0% [7/355명]), 폐염증(1.7% [6/355명]), 갑상선기능저하증 및 아스파라진산 아미노전이효소 증가(각각 1.4% [5/355명])

주입 관련 반응 – 안전성 풀 3(모든 시험)

안전성 풀 3에서, IRR은 환자의 8.3%(89/1078명)에서 발생하였다. 적어도 환자의 ≥1%에서 경험한 가장 자주 보고된 IRR PT는 주입 관련 반응(3.5% [38/1078명]), 발열(1.3% [14/1078명]), 오심(1.0% [11/1078명])이었다.

IRR 증례 대다수는 중증도상 1등급 또는 2등급이었다. 2명(0.2%)만 주입 관련 반응 및 호흡곤란 PT(각각 1명)를 포함한 3등급 IRR을 경험하였다. 4등급 또는 5등급 IRR 증례는 없었다.

3명(0.3% [34/1078명])이 IRR로 인해 시험약을 중단하였다. 34명(3.2%)의 환자에서 IRR이 치료 연기 또는 일시중지로 이어졌다. IRR을 경험한 환자 89명 중, 20.2%(18/89명)는 전신 코르티코스테로이드로 치료를 받았다. IRR을 경험한 모든 환자가 회복하였다.

Study 1624 환자에서 IRR(안전성 풀 1)의 빈도 및 특성은 전체 풀 3 집단의 빈도 및 특성과 일치한다.

면역 매개성 이상반응 - 안전성 풀 3(모든 시험)

규명된 imAE는 안전성 풀 3 환자의 20.1%(217/1078명)에서 보고되었다. 모든 등급의 가장 흔한 규명된 imAE는 갑상선기능저하증(6.9% [74/1078명]), 폐염증(3.0% [32/1078명]), 갑상선기능항진증(2.9% [31/1078명]), 간염(1.9% [20/1078명]), 결장염 및 피부이상반응(각각 1.8% [19/1078명]), 관절통(1.0% [11/1078명])이었다.

≥3등급 중증도의 규명된 imAE는 안전성 풀 3 환자의 6.7%(72/1078명)에서 보고되었고, 4등급 imAE를 경험한 0.9%의 환자와 5등급 imAE를 경험한 0.5%의 환자가 여기에 포함되었다. ≥3등급의 가장 흔한 규명된 imAE는 간염(1.6% [17/1078명]), 폐염증(1.1% [12/1078명]), 피부이상반응(환자의 0.9% [10/1078]), 결장염(환자의 0.7% [8/1078명]), 제1형 당뇨병(환자의 0.4% [4/1078명]), 신장염 및 부신 기능부전(각각 환자의 0.3% [3/1078명])이었다. 다른 모든 ≥3등급 imAE는 안전성 풀 3의 환자 2명 이하에서 보고되었다.

총 43명(4.0%)이 규명된 imAE로 인해 시험 치료를 중단하였다.

안전성 풀 3에서 5명(0.5%)이 사망을 초래한 규명된 imAE를 경험하였다(면역 관련 폐염증[2명], 면역 관련 간염[1명], 신생물딸림 뇌척수염[1명], 면역 관련 신장염[1명])이 PT에 포함되었다).

약물이상반응

Study 1624

모든 등급의 ADR(≥10%)

· 근골격 통증(25.9%; 92/355명), 발진(15.5%; 55/355명), 빈혈(14.6%; 52/355명), 피로(13.5%; 48/355명), 식욕감소(11.8%; 42/355명), 기침(10.7%; 38/355명)

3/4등급 ADR(≥1%)

· 폐렴(5.1%; 18/355명), 빈혈(3.4%; 12/355명), 호흡곤란(1.7%; 6/355명), 발진(1.4%; 5/355명), 피로(1.1%; 4/355명)

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

- 세미플리맙을 투여받은 NSCLC 환자가 백금 2제 복합 화학요법을 투여받은 환자보다 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 더 큰 OS 중앙값, PFS 중앙값, ORR를 보여주었다.
  - ITT 집단(N=710)에서 OS 중앙값은 22.1개월(95% CI: 17.7 – NE) vs. 14.3개월(95% CI: 11.7 – 19.2)이었다, p=0.0022, HR=0.676 (95% CI: 0.525 – 0.870).
  - ITT 집단(N=710)에서 PFS 중앙값은 6.2개월(95% CI: 4.5 – 8.3) vs. 5.6개월(95% CI: 4.5 – 6.1); p<0.0001, HR=0.593 (95% CI: 0.491 – 0.718).
  - ITT 집단(n=710)에서 IRC가 결정한 ORR은 세미플리맙 투여군에서 36.5% (95% CI: 31.5% – 41.8%)

였고 화학요법 투여군에서 20.6% (95%CI: 16.5% – 25.2%); p<0.0001였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study 1624에서, 세미플리맙은 화학요법에 비해 내약성이 더 우수하고 더 나은 안전성 프로파일을 나타냈으며 모든 등급의 TEAE를 보고한 환자 비율은 화학요법 투여군(94.2%)보다 세미플리맙 투여군(88.2%)에서 더 낮았다. 마찬가지로, ≥3등급 TEAE는 화학요법 투여군(48.5%)보다 세미플리맙 투여군(37.2%) 환자에서 더 낮은 백분율로 보고되었다. Study 1624에서, 비슷한 비율의 환자가 화학요법 투여군(27.5%)과 세미플리맙 투여군(28.2%)에서 중대한 TEAE를 경험하였다. TEAE로 인해 시험 치료를 중단한 환자 비율은 화학요법 투여군(4.1%)보다 세미플리맙 투여군(6.5%)에서 약간 더 높았다. 사망을 초래한 TEAE를 경험한 환자 비율은 세미플리맙 투여군(9.6%))과 화학요법 투여군(9.1%)에서 유사하였다. 세미플리맙 투여군에서 환자 1명이 신장염 imAE로 인해 사망하였다. 투여군 간에 임상 실험실 검사 결과에서 임상적으로 의미 있는 경향은 없었다.
- Study 1624에서 세미플리맙을 투여받은 환자 중 모든 등급의 PT별 가장 흔한 TEAE는 빈혈(14.6% [52/355명]), 식욕 감소(11.8% [42/355명]), 피로(10.1% [36/355명])였다. Study 1624에서 환자의 ≥10% 발생한 규명된 ADR은 근골격 통증, 발진. 빈혈, 피로, 식욕 감소, 기침이었다.
- 세미플리맙의 중요한 규명된 위해성은 IRR과 imAE이다. Study 1624와 전체 안전성 풀 3에서, 이러한 2가지 범주의 중요한 규명된 위해성 이외에 새로운 실마리 정보는 확인되지 않았다. 안전성 풀 3에서 IRR과 imAE의 전체 빈도 및 중증도는 세미플리맙에 승인된 허가사항에 포함된 자료와 일치한다.
- 안전성 풀 3에서, 환자의 20.1%(217/1078명)가 규명된 imAE를 경험하였고 여기에는 ≥3등급 imAE를 경험한 6.7%가 포함되었다. 풀 3에서 모든 등급의 가장 흔한 규명된 imAE는 갑상선기능저하증(74명 [6.9%]), 면역 관련 폐염증(32명 [3.0%]), 갑상선기능항진증(31명 [2.9%]), 면역 관련 간염(20명 [1.9%])이었다. 가장 흔한 ≥3등급 규명된 imAE는 면역 관련 간염(17명 [1.6%]), 면역 관련 폐염증(12명 [1.1%]), 면역 관련 피부이상반응(10명 [0.9%]), 면역 관련 결장염(8명 [0.7%]), 제1형 당뇨병(4명 [0.4%]), 면역 관련 신장염(3명 [0.3%]), 부신 기능부전(3명 [0.3%])이었다. 환자의 0.5%에서 imAE가 사망으로 이어졌다.
- 전반적으로, 빈도, 유형, 결과와 관련해 imAE 프로파일은 기타 항-PD-1/PD-L1 항체에서 정립된 세미플리맙의 안전성 프로파일과 일치하였다. 이 계열의 치료로 이전에 보고되지 않았던 새로운 imAE는 확인되지 않았다.
- IRR은 8.3%(89/1078명)에서 발생하였고, 3등급 IRR을 경험한 환자 2명(0.2%)을 제외하고 모두 1등급 및 2등급이었다. IRR 아래에서 보고된 가장 흔한 사건은 주입 관련 반응, 발열, 오심이었다.

<자궁경부암>

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 환자에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[R-2810-ONC-1423] 진행성 악성 종양 환자에서, 단일요법 및 항암용법과 병용하여 PD-1에 대한 단클론성 완전 인간 항체인 REGN2810을 반복투여하는 첫 번째 인간 연구

- 시험 1423은 단독요법 및 병용요법으로서 세미플리맙 IV 반복투여를 평가하기 위해 진행성 고형종양 환자를 대상으로 한 제1상, FIH, 공개 시험이다. 시험은 용량 증량 단계와 용량 확장 단계로 구성되었다. 환자는 48주까지 치료를 받을 자격이 있었고 그 후 24주 추적관찰기간이 있었다. 치료 48주는 8주 6주기로 구성되었다.
- 용량 증량 단계에서, 총 60명의 환자가 10개의 용량 증량 코호트 중 하나에 배정되었다. 1 mg/kg, 3

mg/kg 또는 10 mg/kg Q2W가 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 투여되었다. 용량 증량 단계 동안, 안전성을 평가하였고 최대허용용량은 확인되지 않았다.

- 26개 코호트로 구성된 확장 단계는 단독요법으로 또는 다른 항암 치료와 병용하여 세미플리맙 투여 후 선택된 종류의 종양에서 PK, 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 계획되었다.
- 약동학 결과:

시험 1423에는 다음의 R/M 자궁경부암 환자 총 23명이 등록되었다: 단계적 용량 코호트에서의 환자 3명(즉 1mg/kg Q2W인 환자 2명 및 3mg/kg Q2W인 환자 1명), 확장 코호트 EXP23 및 EXP24에서의 환자 20명(즉 단독요법으로 세미플리맙 3mg/kg을 Q2W 투여받았던 확장 코호트 23(EXP23)에서의 환자 10명 및 방사선요법(XRT 9Gy×3)과 함께 세미플리맙 3mg/kg을 Q2W 투여받았던 확장 코호트 24(EXP24)에서의 환자 10명)이다. ORR은 EXP23에서 10%였고 EXP24에서 10%였다.

전반적으로 세미플리맙의 PK는 시험 1423에서 1mg/kg 내지 10mg/kg Q2W IV의 투여 범위에 걸쳐 선형적이었고 용량 비례적이었다.

세미플리맙 약동학은 종양 유형 전반에서, 그리고 치료(즉 단독요법으로 또는 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용요법)와 무관하게 유사하였다. EXP23 및 EXP24에서의 R/M 자궁경부암 환자를 대상으로 한 약동학은 다양한 고형 종양 유형을 나타낸 환자의 전체 집단을 대상으로 한 것과 유사하였다.

- 유효성 결과:

EXP23에서 환자의 ORR은 10.0%(1/10)였고 EXP24에서 10.0%(1/10)였다. 관찰된 추정 DOR은 EXP23의 반응자에서 11.2개월 및 EXP24의 반응자에서 6.4개월이었다. 시험자 평가에 따른 EXP23의 1명 반응자 및 EXP24의 1명 반응자에서 관찰된 TTR은 각각 1.84개월 및 1.77개월이었다.

시험자 평가에 따른 PFS 중앙값의 KM 추정값은 EXP23에서 1.9개월(95% CI[1.0, 9.0]) 및 EXP24에서 3.6개월(95% CI[0.6, 5.7])이었다. 질병 진행(PD) 또는 사망이 없는 환자 비율은 EXP23(10.0%) 및 EXP24(10.0%)에서 동일했다.

EXP23에서 OS 중앙값의 KM 추정값은 10.3(2.1, NE)개월이었고, EXP24에서 OS 중앙값은 8.0(1.7, NE)개월이었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

전반적으로 이 PopPK 모델에 보고된 PK 파라미터는 이전 모델에 보고된 것과 유사했으며 오직 경미한 수적인 차이만이 있었다.

세미플리맙에 대한 노출은 1mg/kg 내지 10mg/kg Q2W IV의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적이었으며 그 자료를 통해 농도 의존적인 제거 성분의 사용이 뒷받침되지 않았다.

세미플리맙은 5.9L(백분율 변동계수[CV%]는 29%)의 낮은 분포용적으로 나타나듯이 혈관 구획에 주로 분포되어 있다. 다회 투여한 이후 세미플리맙은 시간 의존적인 청소율 감소를 보였으며, 이는 S자 모양의 E_{max} 함수로 가장 잘 설명되었다. 해당 PopPK 모델을 근거로 항정상태 시의 노출은 4개월가량의 세미플리맙 치료 후에 이루어진다. 세미플리맙 350mg을 Q3W IV 다회 투여한 이후의 축적비는 2배가량이다. 첫 번째 투여한 후의 평균(CV%) 세미플리맙 청소율은 0.25L/day(41%)였고 11%만큼 감소하여 0.22L/day(44%)인 항정상태 시의 청소율로 귀결되었다. 전체 집단에서 항정상태 시 세미플리맙의 평균(CV%) 제거 반감기는 22일(42%)이다. 해당 PopPK 모델을 근거로 350mg Q3W IV 용법·용량과 관련한

항정상태 시의 평균(CV%) 세미플리맙 농도는 59mg/L(47%)인 C_{trough}와 171mg/L(27%)인 C_{max} 사이의 범위에 이른다.
세미플리맙은 단클론 항체의 PK 특성과 일관된 체중 의존적인 청소율 및 분포용적을 보여 주었다. 세미플리맙 청소율 역시 시간 가변성 알부민 농도와 역선형 관계를 나타냈으며, 이를 통해 알부민 농도가 증가함에 따라 더 낮은 청소율이 시사되었다. 이 모델에서 통계적으로 유의하다고 규명된 나머지 공변량(성별, 베이스라인 시 ALT, 종양 유형) 중 아무것도 세미플리맙 노출에 유의미한 영향을 미치는 것으로 여겨지지 않았다. 제한된 수의 환자 및/또는 시험에서 가용한 베이스라인 시 IgG 및 베이스라인 시 PD-L1 발현에 대한 사후 공변량 분석을 통해 세미플리맙 노출에 미치는 유의미한 영향이 시사되지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

거미줄 도표를 통해 R/M 자궁경부암 환자 중 나타나는 반응의 지속성을 보이는 것 외에도 시간의 경과에 따라 해당 반응 중 다수가 깊어짐을 보여준다. SCC 조직학 하위군과 아울러 전체 집단에서 추산된 DOR중앙값은 세미플리맙 350mg을 Q3W 투여받은 환자를 대상으로 16.4개월이었다.

- **노출-반응 분석**

- 유효성

OS에 대한 단변량 기술적 카플란-마이어 평가에서 더 높은 노출의 사분위수에서 개선된 OS와 함께 명백한 E-R이 시사된다. 하지만 이러한 단변량 분석은 $C_{trough,1}$과 베이스라인 시 알부민 농도의 상관관계로 교란되며, 그 자체는 베이스라인 시 ECOG 수행 상태와 상관관계를 보인다. 이전에 보고된 것처럼 알부민 농도는 약물 청소율과 상관관계가 있다고 알려져 있으므로 전반적인 약물 노출에 영향을 미치는 체내 대사적 변화를 나타내며, 여기에서 더 낮은 청소율의 경우 더 높은 약물 노출로 이어지고 더 높은 청소율의 경우 더 낮은 약물 노출로 이어진다(Marchand, 2021). 이렇게 근본적인 교란 요인을 고려해 볼 때 특히 매우 좁은 노출 범위에 걸쳐 E-R 관계 결과의 유의성과 관련하여 결론을 내리기는 어려운데, 이러한 교란 요인은 가용한 자료에 따른 분석에서 완전히 제거할 수 없기 때문이다.
기술적인 E-R 분석($C_{trough,1}$에 따른 OS의 K-M 분석)과 관련된 한계를 다루기 위해 Cox 비례위험(PH) 모델이 적용되었다. 이러한 Cox PH 모델링을 통해 $C_{trough,1}$은 모델에서 유일한 예측 변수였던 경우 OS 위험의 유의한 예측 변수였지만, 알부민, 체중, 그리고 ECOG 수행 상태의 베이스라인 시 값에 대해 보정한 후 $C_{trough,1}$은 위험비(HR)와 관련한 95% 신뢰 구간이 1을 포함하기 때문에 더 이상 유의하지 않았음이 나타났다.

PFS 및 DOR의 카플란-마이어 곡선을 통해 어떤 추세도 밝혀지지 않았으며, 해당 사분위수의 순위는 보존되지 않았다. 따라서 이러한 평가변수와 관련하여 Cox PH 모델링에 따른 추가적인 분석이 필요하다고 여겨지지 않았다.

ORR과 관련하여 실시한 로지스틱 회귀 분석을 통해 ORR에 대하여 완만한 E-R로 나타나듯이 세미플리맙 노출과의 유의한 관계가 없음이 입증되었다.
“반응자“와 “다른 모두“ 간의 노출 척도는 서로 다를 가능성이 적었는데 중첩되는 값의 분포와 동등한 평균값 및 중앙값 때문이다. 반응으로서 BOR 및 독립적인 변수로서 연속형 노출 척도를 사용한 로지스틱 회귀 모델을 통해 적합하게 된 모델 및 관찰된 자료의 추세 모두를 대상으로 완만한 관계가 입증되었다.

- 안전성

노출-안전성 관계 분석에서 3등급 이상의 irAE 및 모든 irAE에 대한 카플란-마이어 도표를 통해 더 높

은 노출 변위치(C_{max})가 irAE를 겪을 더 높은 확률과 상관관계를 보였던 추세가 시사되었다.
하지만 3등급 이상의 irA 및 모든 irAE에 대한 단변량 Cox PH 모델링을 통해 노출 척도는 irAE 위험의 유의한 예측 변수가 아니었음이 입증되었다. 따라서 모든 irAE 및 3등급 이상의 irAE에 대한 E-R 관계가 시험 1676에서의 R/M 자궁경부암 환자에게 존재할 가능성은 적다. C_{trough} 및 C_{av}에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.

[면역원성]
ADA 분석대상군에서 고형 종양을 나타낸 환자 모두(n=1,029)에서 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 낮았다(2.1%). 다음의 환자 3명(0.3%)만이 지속적 ADA 반응을 보였다: 1mg/kg Q2W IV인 환자 1명, 3mg/kg Q2W IV인 환자 1명, 그리고 350mg Q3W IV인 환자 1명. 해당 ADA 역가는 대개 낮았다. 어떤 환자도 NAb에 대해 양성이 아니었다. 세미플리맙 350mg을 Q3W IV 투여받았던 환자의 하위 집합(n=591) 가운데 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 마찬가지로 낮았다(2.2%). 치료 후 발생한 ADA의 존재는 혈청 내 세미플리맙 농도에 영향을 미친다고 여겨지지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
(R2810-ONC-1676) 재발성 또는 전이성 자궁경부암종에서 시험자가 선택한 화학요법과 비교한 REGN2810의 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험							
3상 DCO 2021. 01.04	R2810-ONC-1676	공개, 무작위배정, 2군, 다기관	재발성 또는 전이성 자궁경부암 성인 환자 FAS 608 (SCC 477, AC 131) 세미플리맙 304명 (SCC 239, AC 65) chemo 304명 (SCC 238 AC 66)	세미플리맙을 30분에 걸쳐 350 mg Q3W IV <u>화학요법</u> 1) 항엽산제: 페메트렉시드(제1일에 500 mg/m^2 IV, Q3W) 2) 국소이성화효소 1 억제제: 토포테칸(제1~5일에 1.0 mg/m^2, Q3W) 또는 이리노테칸(매주 100 mg/m^2 x 4, 뒤이어 10~14일 휴약, 6주마다 [Q6W]) 3) 뉴클레오시드 유사체: 젬시타빈(제1일과 제8일에 1000 mg/m^2 IV, Q3W) 4) 빈카 알킬로이드: 비노렐빈(제1일과 제8일에 30 mg/m^2, Q3W)	96주 F/U 중앙값 FAS 18.2개월 (범위 6.0-38.2)	1차 유효성 평가변수: OS 2차 유효성 평가변수 : PFS, ORR, DOR, QoL	OS SCC 조직학에서 세미플리맙은 화학요법군 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음 OS 중앙값 11.1개월(95% CI: 9.2, 13.4) 대 8.8개월(95% CI: 7.6, 9.8); HR 0.727(95% CI: 0.579, 0.914) p = 0.00306 전체 조직학에서 세미플리맙은 화학요법군 대비 통계적으로 유의한 OS 개선을 입증하였음 OS 중앙값 12.0개월(95% CI: 10.3, 13.5) 대 8.5개월(95% CI: 7.5, 9.6); HR 0.685(95% CI: 0.560, 0.838) p = 0.00011

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[R2810-ONC-1676] 재발성 또는 전이성 자궁경부암종에서 시험자가 선택한 화학요법과 비교한 REGN2810의 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험

• 시험목적

일차목적

- SCC 조직학 및 다른 적합한 조직학을 보인 재발성, 지속성 또는 전이성 자궁경부암 환자에서 세미플리맙 또는 IC 화학요법을 투여받았을 때 OS를 비교한다.

이차목적

- SCC 집단에서 그리고 모든 적합한 조직학(SCC 및 AC)에서 다음을 수행함:

· 세미플리맙 vs. IC 화학요법의 PFS를 비교한다.

· 세미플리맙 vs. IC 화학요법의 ORR (PR + CR)을 비교한다.

- 세미플리맙 vs. IC 화학요법의 DOR을 비교한다.
- 세미플리맙 vs. IC 화학요법의 안전성 및 내약성 프로파일을 비교한다.
- 세미플리맙 vs. IC 화학요법을 투여받은 환자의 QoL을 비교한다.

• 대상질환 및 피험자 수

FAS 608명 (세미플리맙 304명, 화학요법 304명)

안전성분석군 590명 (세미플리맙 300명, 화학요법 290명)

* 18명의 환자가 무작위 배정되었으나 치료를 받지 않음

진단 및 선정기준

재발성, 지속성 또는 전이성 자궁경부암이 있고 근치 목적의 치료옵션(화학요법을 병용하거나 병용하지 않은 수술 또는 방사선요법)이 없는 환자가 본 시험에 등록되었다.

환자는 백금 요법을 이용한 치료 후(이는 반드시 전이성, 지속성 또는 재발성 자궁경부암을 치료하는 데 사용되었어야 함) 종양 진행이나 재발을 경험했어야 했고, 고형종양 반응평가기준 버전 1.1(RECIST 1.1)에서 정의된 대로 측정 가능한 병변이 있어야 했다.

환자는 ≥18세여야 하며, 동부 종양학 공동연구 그룹(ECOG) 수행능력 상태 (PS) ≤1이어야 했다. 환자는 PD-L1 상태와 상관없이 등록되었다.

환자의 기대여명이 최소 >12주이고, 병원 방문 및 시험 관련 절차를 준수할 의향과 능력이 있어야 하며, 시험대상자 동의서에 서명하고, 시험 관련 설문을 이해하고 작성할 수 있어야 했다.

환자는 이전 베바시주맙 요법과 관련해 다음 기준 중 하나 이상을 반드시 충족해야 했다: 이전에 베바시주맙-함유 요법을 투여받았고 질병 진행 및/또는 독성으로 인해 중단했음, 이전에 베바시주맙 요법에 부적합하다고 판단됨(다음 중 하나의 사유: [i] 허용 불가한 누공 형성의 위험, [ii] 적절하게 조절되지 않는 고혈압, [iii] Moore 기준에 따른 “저위험“ 질병), 이전에 베바시주맙 요법을 거절함, 또는 물류상의 사유로 베바시주맙 요법을 이용할 수 없었음(예, 자궁경부암 환자에 대해 시판용 베바시주맙을 이용할 수 없는 지역에 사는 경우, 또는 베바시주맙에 대한 보험 급여가 되지 않는 경우).

환자는 이전 파클리탁셀 요법과 관련해 다음 기준 중 하나 이상을 반드시 충족해야 했다: 이전에 파클리탁셀-함유 요법을 투여받았고 질병 진행 및/또는 독성으로 인해 중단했음, 이전에 파클리탁셀 요법에 부적합하다고 판단됨(다음 중 하나의 사유: [i] 신경병증 [ii] 파클리탁셀 또는 이의 구성성분에 대한 알레르기), 또는 이전에 파클리탁셀 요법을 거절함.

활동성 인체 면역결핍 바이러스, B형 간염 또는 C형 간염 감염(안전성 교란요인)이 있는 환자는 제외되었다. 활동성으로 간주할 수 있는 알려진 뇌전이 이력이 있는 환자는 제외되었다. 환자가 이전에 항-PD-1/PD-L1 또는 기타 면역 관문 억제제 요법 치료를 받은 경우(유효성 교란요인) 제외되었다. 유의미한 자가면역 질환이 있는 환자는 이러한 환자에서 세미플리맙의 안전성을 아직 탐색하지 않았기 때문에

제외되었다.

• 시험내용(투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

시험 1676은 R/M(재발성 및 지속성 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 없으므로 R/M으로 약칭함) 자궁경부암 환자에서 시험자 선택(IC) 화학요법 대비 세미플리맙을 비교한 진행 중인 제3상, 공개라벨, 무작위배정, 다기관 핵심 시험이다.

시험군 요법은 이 제제에 대해 허가된 용량과 일정인 350 mg Q3W IV였다. 대조군에서 시험자 선택(IC) 화학요법 제제는 4가지 계열로 나뉘었다. 대조군에서 허용된 유일한 화학요법 치료는 IC 옵션으로 열거된 5개 약물 중 하나였다. 이들 계열 내 다른 제제는 본 시험에서 허용되지 않았다.

1) 항엽산제: 페메트렉시드(제1일에 500 mg/m^2 IV, Q3W)
2) 국소이성화효소 1 억제제: 토포테칸(제1~5일에 1.0 mg/m^2, Q3W) 또는 이리노테칸(매주 100 mg/m^2 x 4(1, 8, 5, 22일), 뒤이어 10~14일 휴약, 6주마다[Q6W])
3) 뉴클레오시드 유사체: 젬시타빈(제1일과 제8일에 1000 mg/m^2 IV, Q3W)
4) 빈카 알킬로이드: 비노렐빈(제1일과 제8일에 30 mg/m^2, Q3W)

두 투여군에 대해 계획된 투여는 96주, 질병 진행, 수용할 수 없는 독성 또는 동의 철회까지였다. 세미플리맙 투여군 환자의 경우, 항-PD-1 요법으로 인한 독특한 반응이 발생할 수 있기 때문에 진행 후 치료 옵션이 존재하였다. 시험 설계는 투여군 간 교차를 허용하지 않았다.

질병 진행은 RECIST 1.1 기준을 바탕으로 결정되었다. 주기 기간은 6주였으며 방사선영상 종양 평가는 제1주기부터 제4, 6, 8, 10, 12, 14, 16주기까지 제42일(±7일)에 발생하였다. 반응 평가는 시험자에 따랐다.

평가되는 유효성 반응에는 ORR과 DOR도 포함되었다.

환자 보고 건강 관련 삶의 질은 EORTC QLQ-C30을 사용하여 평가되었다. EORTC QLQ-C30 도구는 스크리닝 방문, 제1주기부터 제16주기까지 각 주기의 제1일, 이후 추적관찰 동안 2회 환자가 치료를 투여하기 전에 작성하였다. EORTC QLQ-C30은 발표된 점수결정 매뉴얼에 따라 점수가 매겨졌다(Fayers, 2001).

• 평가변수

일차 유효성 평가변수

- OS

주요 이차 유효성 평가변수

- PFS
- ORR

기타 이차 평가변수

- DOR
- 환자 보고 삶의 질 : 유럽 암 연구 및 치료 기구 삶의 질 설문지 핵심 30(EORTC QLQ-C30)을 이용하여 전반적 건강 상태(GHS)/QoL 및 신체 기능 척도의 베이스라인 대비 변화로 측정

• 통계분석

표본수

총 OS 사례의 70% 및 85%에서 각각 Lan-DeMets(O'Brien-Fleming) 지출 기능을 사용하여 두번의 중간 유효성 분석을 계획되었다. SCC 환자에 대한 총 340개의 OS 사례는 0.025(단면)의 전체 유형 I 오류로 0.7의 HR을 감지하는 약 90%의 검정력을 생성한다.

460명의 SCC 환자가 연구에 등록될 때 약 590명의 환자가 연구에 등록될 것으로 예상된다(SCC + 비 SCC). 등록될 실제 환자 수는 환자 모집단에서 선암종 환자의 비율과 각 연구 기관에서 시간에 따라 달라진다. HR이 0.7이면 전체 모집단에서 OS를 테스트하기 위한 검정력은 90%보다 높을 것이다.

분석군

전체 분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함되었다. 이는 치료 의향 집단이었다. FAS는 배정된 치료(무작위배정된 대로)를 기반으로 했다. 모든 유효성 평가변수는 FAS를 이용하여 분석되었다.

중간 분석

최종 분석 외에도 SCC 집단에서 OS의 일차 평가변수에 대해 Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) 분배 함수를 이용한 두 번의 중간 유효성 분석이 전향적으로 계획되었다. 첫 번째 중간 유효성 분석은 단측 명목 제1종 오류율 0.0074를 분배하여 SCC 환자에서 대략 238건의 OS 사건(총 OS 사건의 70%)이 관찰된 이후 예정되었다. 두 번째 중간 유효성 분석은 단측 명목 제1종 오류율 0.0129를 분배하여 SCC 환자에서 대략 289건의 OS 사건(총 OS 사건의 85%)이 관찰된 이후 예정되었다. 전체 생존은 단측 명목 제1종 오류 0.0202에서 검정될 것이었다. 실제 오류 분배율은 중간 및 최종 분석 시점에 분석에 포함되고 O'Brien-Fleming 오류 분배율 함수에 의해 결정된 실제 OS 사건 수를 바탕으로 하였다.

다중성 고려사항

유효성 분석은 계층별 제1종 오류를 통제하기 위해 계층적 검정 전략을 적용했다. SCC 및 총 집단에서 계층적 검정 전략을 이용한 일차(OS) 및 이차(무진행 생존[PFS], 삶의 질[QoL], 전체 반응률[ORR]) 평가변수의 검정 순서에 대한 상세내용은 아래 표 에 기술되어 있다.

SCC 환자에서 OS가 유의한 경우, 최종 분석으로 단측 0.025 알파 수준에서 2~14단계의 통계 검정을 수행하였다.

표. 유효성 결과에 대한 통계 검정(SAP에 사전 명시된 계층적 순서 열거)

평가변수
1. SCC 집단에서 OS
2. 총 집단(전체 집단이라고도 지칭함)에서 OS
3. SCC 집단에서 PFS
4. SCC 집단에서 GHS/QoL 척도의 베이스라인 대비 전체 평균 변화
5. SCC 집단에서 신체 기능 척도의 베이스라인 대비 전체 평균 변화
6. SCC 집단에서 ORR
7. 총 집단에서 PFS
8. 총 집단에서 ORR
9. SCC 집단에서 GHS/QoL 척도의 베이스라인 대비 제2주기까지의 평균 변화
10. SCC 집단에서 신체 기능 척도의 베이스라인 대비 제2주기까지의 평균 변화
11. 총 집단에서 GHS/QoL 척도의 베이스라인 대비 전체 평균 변화
12. 총 집단에서 신체 기능 척도의 베이스라인 대비 전체 평균 변화
13. 총 집단에서 GHS/QoL 척도의 베이스라인 대비 제2주기까지의 평균 변화
14. 총 집단에서 신체 기능 척도의 베이스라인 대비 제2주기까지의 평균 변화

- 결과(도표화 자료 등)

인구통계학 정보 및 베이스라인 질병 특성

인구통계 및 베이스라인 종양 특성은 세미플리맙과 IC 투여군에서 균형을 잘 이루었다.

전체 집단에서 대부분의 환자(63.3% [385/608명])가 백인이었고 <65세였다(87.7% [533/608명]). 전체 집단의 연령 중앙값은 51.0세였다. 동부 종양학 공동연구 그룹(ECOG) 수행능력 상태는 46.5%(283/608명)의 환자에서 0이었고 53.5%(325/608명)의 환자에서 1이었다. 인구통계 특성은 세미플리맙과 화학요법 투여군에서 매우 유사하였다.

SCC와 AC 집단 간에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

상호 웹 응답 시스템(IWRS)에 따른 조직학 유형은 78.5%(477/608)에서 SCC 및 21.5%(131/608)에서 AC였다. EDC에 따른 조직학 유형은 77.8%(473/608)에서 SCC 및 22.2%(135/608, 선암종 116명 환자 및 선편평세포암종 19명 환자 포함)에서 AC였다. 진단 시 FIGO 병기는 총 집단에서 22.2%(135/608) 환자가 IVB였다. 등록 시점에 총 집단의 94.4%(574/608) 환자에게 전이성 질병이 있었다. 총 집단의 5.6%(34/608) 환자에서만 재발성 또는 지속성 질병이 있었다. 조직학 유형을 제외한 베이스라인 특성은 SCC 및 AC 환자 간에 대체로 일치하였다.

이전 항암요법

전체 집단의 모든 환자(100.0% [608/608명])가 이전에 암 관련 치료를 받았고 48.8%(297/608명)는 이전에 베바시주맙을 투여받았다. 이전에 베바시주맙을 투여받지 않은 환자 중, 가장 흔한 이유(37.0%, 225/608명)는 환자가 베바시주맙에 접근하지 못했다는 것이었다. 이전 베바시주맙 이용은 세미플리맙과 IC 투여군 간에 균형을 이루었다. 이전 파클리탁셀은 환자의 92.1%(560/608명)에서 투여되었다.

전체 집단에서는 24.2%(147/608명)의 환자가 R/M 질병으로 인해 이전에 1차 전신요법을 투여받았고, 75.8%(461/608명)는 R/M 질병으로 인해 이전에 >1차 전신요법을 투여받았다. 전체 집단에서 85.7%(521/608명)는 이전에 암 관련 방사선치료를 받았고 52.3%(318/608명)는 이전에 암 관련 수술을 받았다.

이전 항암요법과 관련해 SCC와 AC 집단 간에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

유효성 결과

Table 5: Summary of Efficacy Results from Study 1676

	Total		Squamous (SCC)		Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinoma (AC)	
Endpoint	**Cemiplimab n=304**	**Chemotherapy n=304**	**Cemiplimab n=239**	**Chemotherapy n=238**	**Cemiplimab n=65**	**Chemotherapy n=66**
Overall Survival						
Number of deaths (%)	184 (60.5)	211 (69.4)	143 (59.8)	161 (67.6)	41 (63.1)	50 (75.8)
Median in months (95% CI)[a]	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	13.3 (9.6, 17.6)	7.0 (5.1, 9.7)
Hazard ratio (95% CI)[b, d]	0.685 (0.560, 0.838)		0.727 (0.579, 0.914)		0.556 (0.363, 0.853)	
p-value[b, c]	0.00011		0.00306		NA[h]	
Progression-free Survival						
Number of events (%)	253 (83.2)	269 (88.5)	197 (82.4)	214 (89.9)	56 (86.2)	55 (83.3)
Median in months (95% CI)[a]	2.8 (2.6, 3.9)	2.9 (2.7, 3.4)	2.8 (2.6, 4.0)	2.9 (2.7, 3.9)	2.7 (2.3, 4.0)	2.8 (2.0, 3.2)
Hazard ratio (95% CI)[b, d]	0.745 (0.625, 0.890)		0.705 (0.578, 0.861)		0.912 (0.623, 1.335)	
p-value[b, c]	0.00048		0.00026		NA[h]	
Objective Response Rate (%)						
ORR (95% CI)[e]	16.4 (12.5, 21.1)	6.3 (3.8, 9.6)	17.6 (13.0, 23.0)	6.7 (3.9, 10.7)	12.3 (5.5, 22.8)	4.5 (0.9, 12.7)
Complete response (CR) rate	3.3	1.0	2.9	0.8	4.6	1.5
Partial response (PR) rate	13.2	5.3	14.6	5.9	7.7	3.0
p-value[f]	0.00004		0.00014		NA[h]	
K-M Estimated Duration of Response[g]						
n	50	19	42	16	8	3
Median (months)[a]	16.4	6.9	16.4	6.9	7.7	9.9
95% CI (months)	12.4 - NE	5.1 -7.7	12.4 – NE	4.2 – 7.7	4.2 – NE	5.6 – 10.1

[a] Based on Kaplan-Meier method.
[b] Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) for SCC and AC. Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) and Histology (SCC versus adenocarcinoma) according to IWRS for Total.
[c] One-sided p-value converted from stratified log-rank test two-sided p-value.
[d] Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs chemotherapy).
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
[f] One-sided p-value using geographic region stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for SCC and AC; One-sided p-value using geographic region and histology stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for Total. Due to the low response rate in the IC arm, the results from CMH test should be interpreted with caution.
[g] Based on patients with confirmed CR or PR.
[h] Not applicable because AC efficacy was not included in the hierarchical testing.

일차 유효성 평가변수 : 전체 생존

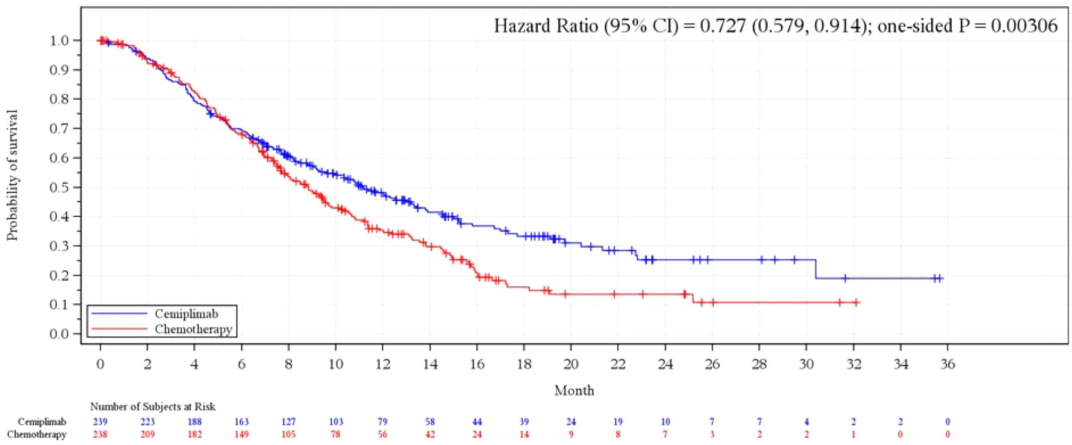
일차 평가변수는 SCC 층에서 일차 유효성 변수를 평가하였다. SCC 집단에서, 세미플리맙 투여군의 OS

중앙값(11.1개월 [95% CI: 9.2 – 13.4])은 IC 투여군의 OS 중앙값(8.8개월 [95% CI: 7.6 – 9.8])보다 유의하게 더 길었다(HR: 0.727 [95% CI: 0.579 – 0.914]). 예상되는 12개월 생존 확률은 세미플리맙과 IC에서 각각 48.2% (95% CI: 41.3 – 54.7) vs 35.3% (95% CI: 28.6 – 42.1)였다. 24개월 시점에, 예상 생존 확률은 이러한 투여군에서 각각 25.3% (95% CI: 17.8, 33.5) 및 13.6% (95% CI: 8.1, 20.4)였다.

전체 집단(N = 608명)에서, 세미플리맙 투여군의 OS 중앙값(12.0개월 [95% CI: 10.3 – 13.5])은 IC 투여군의 OS 중앙값(8.5개월 [95% CI: 7.5 – 9.6])보다 유의하게 더 길었다(단측 p-값: 0.00011) (HR: 0.685 (95% CI: 0.560 – 0.838). 예상되는 12개월 생존 확률은 세미플리맙 투여군(50.2% [95% CI: 44.1 – 56.0])에서 IC 투여군(33.2 % [95% CI: 27.4 – 39.0])보다 더 높았다. 또한, 예상되는 24개월 생존 확률은 세미플리맙과 IC 투여군에서 각각 23.6% (95% CI: 17.1 – 30.6) 및 12.8% (95% CI: 8.0 – 18.8)였다. 전체 집단에서 확인된 통계적으로 유의한 OS 결과는 SCC 및 AC 하위군에서 확인된 일관된 OS 결과로 뒷받침되었다.

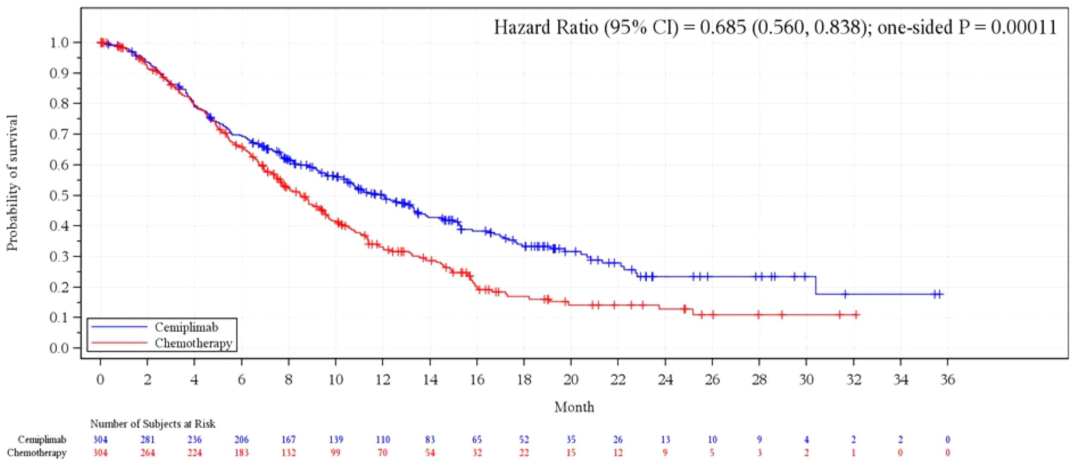
사전 명시된 하위군 분석은 일차 평가변수 결과가 조직학 집단 전반에서 일치하는지를 평가하였다. 이 분석은 전체 집단에서 확인된 통계적으로 유의한 OS 결과는 SCC 및 AC 조직학 하위군에서 확인된 일관된 OS 결과로 뒷받침된다는 점을 입증하였다. AC 집단에서, OS 중앙값은 세미플리맙 및 IC에서 각각 13.3개월 [95% CI: 9.6 – 17.6]) vs. 7.0개월 [95% CI: 5.1 – 9.7]이었다(HR: 0.556 [95% CI: 0.363 – 0.853]). 예상되는 12개월 생존 확률은 세미플리맙과 IC에서 각각 57.4% (95% CI: 43.9 – 68.7) vs. 26.0% (95% CI: 15.5 – 37.8)였다.

그림. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) (Patients with SCC Histology)



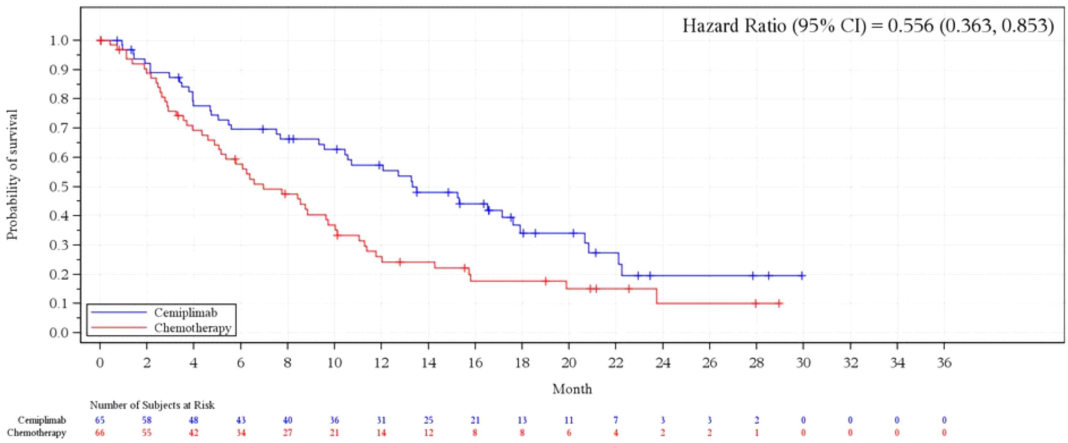
CI=confidence interval; Non-SCC or AC= adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC=squamous cell carcinoma.

그림. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) Total Population



CI=confidence interval; Non-SCC or AC= adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC=squamous cell carcinoma

그림. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) (Patients with AC Histology)

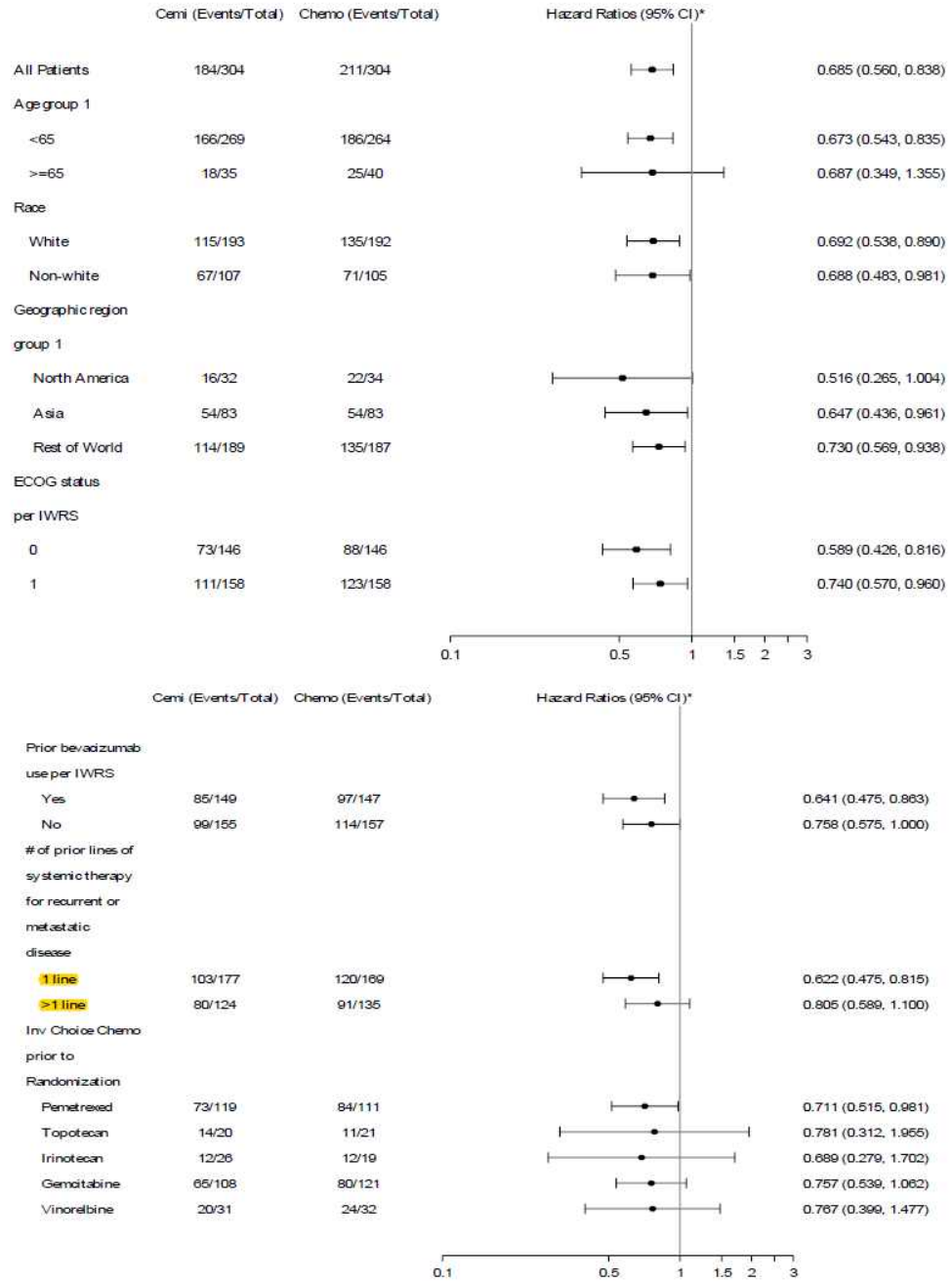


CI=confidence interval; Non-SCC or AC= adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC=squamous cell carcinoma.

OS의 하위군 분석

전체 집단에 대한 하위군 분석은 사전 명시된 하위군의 일관된 유효성 이점을 보여주었고, 따라서 모든 R/M 자궁경부암 환자는 세미플리맙 단일요법에서 유익성을 얻을 것으로 예상할 수 있다.

Figure 4: Forest Plot for Overall Survival by Subgroup (Full Analysis Set) Total Population



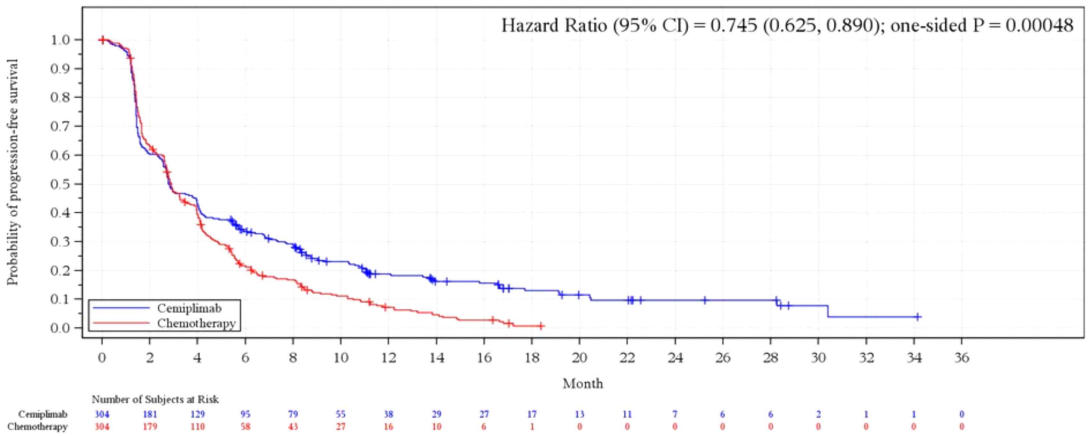
주요 이차 유효성 평가변수

무진행 생존

PFS 평가를 위한 영상 검사를 첫 24주 동안 6주 간격으로 시행하였고 그 이후에는 12주 간격으로 시행하였다. 전체 집단에서, 시간이 지남에 따라 자료가 완료됨에 따라 세미플리맙의 유익성이 관찰되었다. PFS 중앙값은 세미플리맙 투여군(2.8개월 [95% CI: 2.6 - 3.9])과 IC 투여군(2.9개월 [95% CI: 2.7 - 3.4])에서 유사하였지만(HR: 0.745 [95% CI: 0.625 - 0.890]) (단측 p-값: 0.00048), 위험비에 기반한 임상 및 통계적 유의성은 IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 입증되었다. PFS 곡선은 PFS 중앙값에 도달한 후 분리되고, 전반적인 유의한 HR은 곡선 꼬리 사이의 차이에 의해 도출된다는 점을 보여준다. 진행 없이 12개월을 생존할 추정 확률은 세미플리맙 투여군(18.8% [95% CI: 14.4 - 23.6])에서 IC 투여군(7.3% [95%

CI: 4.6 - 11.0])보다 두 배 더 높았다.
SCC 집단에서 PFS 중앙값은 세미플리맙군에서 2.8개월(95% CI: 2.6 ~ 4.0) vs IC군에서 2.9 개월(95% CI: 2.7 ~ 3.9)이었다(단측 p-값: 0.00026) (HR: 0.705[95% CI: 0.578 ~ 0.861]). 카플란-마이어(KM) 도표는 PFS 중앙값에 도달한 후 지속된 곡선 분리를 보였다.
AC 집단에서 PFS 중앙값은 세미플리맙군 및 IC군 간 유사했다: 2.7개월(95% CI: 2.3 ~ 4.0) vs 2.8개월 (95% CI: 2.0 ~ 3.2) (HR: 0.912[95% CI: 0.623 ~ 1.335]). 마찬가지로, KM 도표는 PFS 중앙값에 도달한 후 지속된 곡선 분리를 보였다).

그림. Kaplan-Meier Curve of Progression-free Survival (Full Analysis Set) Total Population



PFS 하위군 분석
하위군 분석은 사전 지정된 하위군에서 일관된 PFS 유익성을 나타냈다.

객관적 반응률
전체 집단에서, ORR은 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 유의하게 더 컸다(16.4% [95%CI: 12.5% - 21.1%]) vs.s 6.3% [95% CI: 3.8% - 9.6%]). 화학요법과 세미플리맙을 비교하기 위한 오즈비는 2.984였다(95% CI: 1.707 - 5.215; 단측 P-값 0.00004). 세미플리맙 투여군의 반응자 50명 중에서, 40명(13.2%)이 PR을 경험하였고 10명(3.3%)이 CR을 경험하였다. IC 투여군의 반응자 19명 중에서, 16명(5.3%)은 PR이었고 3명(1.0%)은 CR이었다.

Table 10: Study 1676: Best Overall Tumor Response Rate per RECIST 1.1 – CMH Test – (Full Analysis Set) – Total Population

	Total		SCC		AC	
	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Cemiplimab (N=239)	Chemotherapy (N=238)	Cemiplimab (N=65)	Chemotherapy (N=65)
Best Overall Tumor Response, n (%)						
Complete Response (CR) [a]	10 (3.3%)	3 (1.0%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
Partial Response (PR) [a]	40 (13.2%)	16 (5.3%)	35 (14.6%)	14 (5.9%)	5 (7.7%)	2 (3.0%)
Stable Disease (SD) [b]	125 (41.1%)	148 (48.7%)	93 (38.9%)	116 (48.7%)	32 (49.2%)	32 (48.5%)
Progressive Disease (PD)	105 (34.5%)	88 (28.9%)	86 (36.0%)	71 (29.8%)	19 (29.2%)	17 (25.8%)
Not Evaluable (NE)	24 (7.9%)	49 (16.1%)	18 (7.5%)	35 (14.7%)	6 (9.2%)	14 (21.2%)
Response						
Objective Response Rate (ORR:CR+PR)	50 (16.4%)	19 (6.3%)	42 (17.6%)	16 (6.7%)	8 (12.3%)	3 (4.5%)
95% CI for ORR [c]	(12.5%, 21.1%)	(3.8%, 9.6%)	(13.0%, 23.0%)	(3.9%, 10.7%)	(5.5%, 22.8%)	(0.9%, 12.7%)
Stratified CMH test one-sided p-value [d]	0.00004		0.00014			
Odds ratio (95% CI) [d]	2.984 (1.707, 5.215)		3.002 (1.629, 5.530)		2.894 (0.732, 11.445)	

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel test; CR, complete response NE, not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PR, partial response; SCC, squamous cell carcinoma; SD, stable disease.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart
[b] SD criteria must be met at least once for a minimum duration of 4 weeks after first dose date
[c] Clopper-Person exact confidence interval.
[d] One-sided p-value and odds ratio using geographic region stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for SCC and AC; One-sided p-value and odds ratio using geographic region and histology stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for Total. Due to the low response rate in the IC chemitherapy arm, the results from CMH test should be interpreted with caution.

반응 지속기간

전체 집단에서 추정된 DOR 중앙값은 각각 16.4개월(95% CI: 12.4 - NE) 및 6.9개월(95% CI: 5.1 - 7.7)로 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군보다 더 높았다. 특히, 세미플리맙과 화학요법에 대한 신뢰구간은 겹치지 않았다. 6개월 및 12개월 시점에 추정된 무사건 확률은 세미플리맙 투여군에서 각각 79.0% (95% CI: 64.4 - 88.1) 및 69.0% (95% CI 53.1% - 80.4%)였고, 이에 비해 IC 투여군에서 각각 59.6% (95% CI: 33.1% - 78.5%) 및 0% (95% CI NE - NE)였다.

SCC 집단에서 DOR 추정값은 세미플리맙군에서 IC군보다 훨씬 더 높았고, 16.4개월(95% CI: 12.4 ~ NE) vs 6.9개월(95% CI: 4.2 ~ 7.7)이었다.

AC 집단의 경우 세미플리맙군의 DOR 추정값이(7.7개월[95% CI: 4.2, NE]) IC군에 비해(9.9개월[95% CI: 5.6 ~ 10.1]) 약간 더 낮은 것으로 나타났으나, 이 하위군에서 반응 수가 적었다.

총 집단에서 반응까지의 시간(TTR) 중앙값은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 약 1개월 더 길었다. TTR 중앙값은 IC군에 비해 세미플리맙군에서 SCC 집단의 경우 1개월 미만 및 AC 집단의 경우 거의 1.5개월 더 길었다.

환자 보고 결과

Study 1676에서, EORTC QLQ-C30의 GHS/QoL 및 신체 기능 척도에 대해 베이스라인 점수의 전체 평균 변화의 차이는 각각 통계적 계층 단계 4/5 및 11/12에 따라 SCC 및 전체 집단에서 세미플리맙 투여 환자와 화학요법 투여 환자를 비교하는 통계적 계층에서 사전 명시된 이차 평가변수였다. 베이스라인부터 제2주기까지의 평균 변화를 각각 통계적 계층 단계 9/10 및 13/14에서 SCC 및 전체 집단에 대해 평가하였다.

EORTC QLQ 30 - 전반적 건강 상태/삶의 질 및 신체 건강 척도

환자 보고 QoL 및 신체 기능은 화학요법에 비해 세미플리맙의 유익성을 뒷받침한다. 시험의 공개 성격 및 잠재적 비뚤림이 인정되지만, PRO 도구의 작성률은 높았고 두 투여군에서 유사하여 비뚤림 수준이 낮다는 점을 암시한다. 게다가, 사전 명시된 분석과 보완 분석 전반에서 자료 전체는 PRO에 있어 화학요법에 비해 세미플리맙의 유익성을 가리킨다.

- 세미플리맙은 SCC 조직학 환자에서 IC 투여군에 비해 GHS/QoL(8.49 차이, p=0.00025) 및 신체 기능(8.35 차이, p=0.00008)의 베이스라인 대비 전체 LS 평균 변화에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다(계층적 검정에서 4 및 5단계).

- 마찬가지로, 전체 집단에서도 IC에 비해 세미플리맙에 유리한 GHS/QoL(7.81 차이, 명목 p=0.00040) 및 신체 기능(8.26 차이, 명목 p=0.00003)의 베이스라인 대비 전체 LS 평균 변화의 차이가 관찰되었다. (계층적 검정에서 11 및 12단계). SCC 환자의 GHS/QoL 척도에서 베이스라인부터 제2주기(제6주)까지의 평균 변화에 대해 9단계에서 계층이 깨졌으므로 전체 집단에 대한 p-값은 명목 값으로 간주된다 (단측 명목 p=0.03113).
- 베이스라인부터 제2주기까지 IC 대비 GHS/QoL에서의 초기 유익성은 SCC 집단(통계 계층의 9단계)(4.14 차이, 명목 p=0.03113) 또는 전체 집단(13단계)(3.25 차이, 명목 p=0.04632)에서 세미플리맙 투여군에 대해 통계적 유의성에 도달하지 못했다. 그러나 SCC 집단(10단계)(4.09 차이, 명목 p=0.01201) 및 전체 집단(14단계)(4.16 차이, 명목 p=0.00406)에서 IC 대비 신체 기능의 베이스라인부터 제2주기까지의 LS 평균 변화에 대한 초기 유익성이 관찰되었다.

SCC 집단에 대해 베이스라인부터 주기에 걸친 GHS/QoL에 대한 군 내 전체 LS 평균(95% CI) 변화는 세미플리맙에서 1.18(-1.981, 4.340)이었고 이와 비교해 SCC 집단의 IC군에서는 -7.31(-11.499, -3.122)이었다. 각 베이스라인 후 방문에서 GHS/QoL에 대한 베이스라인 대비 LS 평균 점수 변화는 세미플리맙에서 전반적으로 유지/개선되었지만(즉, 제4주기), IC군의 경우 제2주기에서 제4주기까지 전반적으로 악화되었다(0이 포함되지 않은 95% CI).
SCC 집단에 대해 베이스라인부터 주기에 걸친 신체 기능에 대한 군 내 전체 LS 평균(95% CI) 변화는 세미플리맙에서 1.01(-1.859, 3.882)이었고 이와 비교해 총 집단의 IC군에서는 -7.34(-11.052, -3.625)였다. 각 베이스라인 후 방문에서 신체 기능에 대한 베이스라인 대비 LS 평균 점수 변화는 세미플리맙에서 전반적으로 유지/개선되었지만(즉, 제4주기) IC군의 경우 모든 주기에서 전반적으로 악화되어(0이 포함되지 않은 95% CI), 제7주기에 사전 정의된 임상적으로 의미 있는 임계값을 충족하였다.

총 집단에 대해 베이스라인부터 주기에 걸친 GHS/QoL에 대한 군 내 전체 LS 평균(95% CI) 변화는 세미플리맙에서 1.01(-2.033, 4.047)이었고 이와 비교해 총 집단의 IC군에서는 -6.81(-10.977, -2.637)이었다. 각 베이스라인 후 방문에서 GHS/QoL에 대한 베이스라인 대비 LS 평균 점수 변화는 세미플리맙에서 전반적으로 유지/개선되었지만(즉, 제4주기) IC군의 경우 제2주기에서 제4주기까지 및 제8주기에 전반적으로 악화되어(0이 포함되지 않은 95% CI), 제8주기에 사전 정의된 임상적으로 의미 있는 임계값을 충족하였다.
총 집단에 대해 베이스라인부터 주기에 걸친 신체 기능에 대한 군 내 전체 LS 평균(95% CI) 변화는 세미플리맙에서 -0.45(-3.197, 2.298)이었고 이와 비교해 총 집단의 IC군에서는 -8.70(-12.300, -5.110)이었다. 각 베이스라인 후 방문에서 신체 기능에 대한 베이스라인 대비 LS 평균 점수 변화는 세미플리맙에서 전반적으로 유지되었지만 IC군의 경우 모든 주기에서 전반적으로 악화되어(0이 포함되지 않은 95% CI), 제7주기 및 제8주기에 사전 정의된 임상적으로 의미 있는 임계값을 충족하였다.

AC 집단에서 분석을 수행했지만 이 분석은 제4주기 이후의 표본 수로 제한되었고 통계 계층분류에 포함되지 않았. 결과는 유사하게 세미플리맙에 유리했고 베이스라인부터 제4주기(IC군의 <10명 환자의 경우 제5주기와 그 이후)까지 전체 LS 평균(95% CI) 변화의 군 간 차이는 GHS/QoL에 대해 1.95(-5.406, 9.313) 및 신체 기능에 대해 2.60(-4.300, 9.508)이었다.

EORTC QLQ-C30의 기타 기능 및 증상 척도

MMRM

기타 기능 척도의 경우, 베이스라인 대비 전체 LS 평균 변화의 군 간 차이는 정서 기능, 역할 기능, 사회 기능에 대해 모두 세미플리맙에 유리했다. 또한 SCC 및 총 집단에서 역할 기능에 대한 군 간 차이는 최소 10점의 임상적으로 의미 있는 임계값을 초과했다. 증상 척도의 경우, 평균적으로 피로, 오심/구토, 통증, 불면, 식욕상실, 변비에 대한 치료 차이가 세미플리맙에 유리했으며, 통증 및 식욕상실의 경우 10

점 임계값을 초과했다.

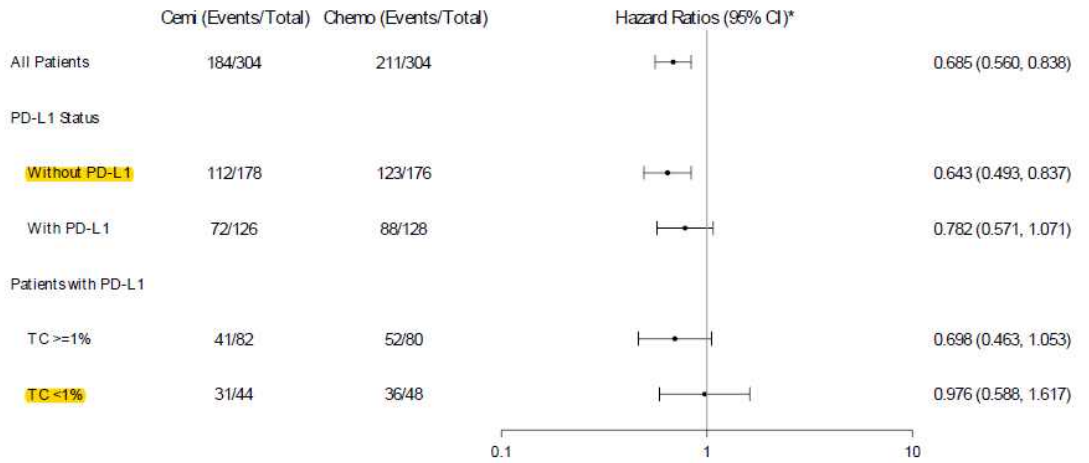
탐색적 평가변수- PD-L1

IFU에 따라 평가 가능한 투여 전 종양 샘플(6개월 이내에 염색된 슬라이드 조직표본)이 있는 환자 254명 중, 63.8%(162/254명)가 투여 전 종양에서 ≥1%의 PD-L1 TC 점수를 나타냈다.

전체 집단에서 OS 중앙값에 대한 유익성은 PD-L1 ≥1% 및 PD-L1 <1% 하위군 둘 다에서 방향상 일치하였지만, PD-L1 ≥1% 투여군에서 규모가 더 컸다.

- PD-L1 TC ≥1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 mOS 13.9개월 (95% CI: 9.6, NE) vs. 9.3개월 (95% CI: 7.0, 11.4)
- PD-L1 TC <1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 mOS 7.7개월 (95% CI: 4.3, 12.3) vs. 6.7개월 (95% CI: 3.9, 9.5)

Figure 13: Forest Plot of Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
CI, confidence interval; PD-L1, programmed death ligand 1.
*Stratified by geographical region (North America vs Asia vs ROW per IWRS) and Histology (SCC vs AC IWRS) (cemiplimab vs chemotherapy).

- PFS 중앙값은 PD-L1 상태나 투여군과 상관없이 전체 집단에서 짧았으며(1.9~3.0개월), 이 평가변수에서 대부분 또는 모든 유익성이 PFS까지의 시간 중앙값에 도달한 후 관찰되었다는 상기 제시된 자료와 일치하였다.
  - PD-L1 TC ≥1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 mPFS 3.0개월 (95% CI: 1.7, 5.5) vs. 2.9개월 (95% CI: 1.8, 4.2)
  - PD-L1 TC< 1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 mPFS 1.9개월 (95% CI: 1.4, 4.0) vs. 2.9개월 (95% CI: 2.0, 4.2)
- 전체 집단에서 ORR 유익성은 PD-L1 ≥1% 및 PD-L1 <1% 하위군 둘 다에서 방향상 일치하였지만, PD-L1 ≥1% 투여군에서 규모가 더 컸다.
  - PD-L1 TC ≥1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 ORR 18.3% (15/82; 95% CI: 10.6, 28.4) vs. 7.5%(6/80; 95% CI: 2.8, 15.6)
  - PD-L1 TC <1%: 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 ORR 11.4% (5/44; 95% CI: 3.8, 24.6) vs. 8.3%(4/48; 95% CI: 2.3, 20.0)

<updated data DCO 2022.01.04.>

1년 추가 F/U후 PD-L1 TC <1%에서 HR 0.846(95% CI 0.527, 1.357)로 이전 자료보다 세미플리맙군에 유리해졌다.

안전성 결과

분포

자료 마감일 기준으로, 전체 44명(7.5%)의 환자가 치료를 지속하고 있었는데 세미플리맙군 및 IC군에서 각 37명(12.3%) 및 7명(2.4%)이었다. 전체 546명(92.5%)의 환자가 치료 후 상태(off treatment)였는데, 세미플리맙군 및 IC군에서 각 263명(87.7%) 및 283명(97.6%)이었다. 모두 세미플리맙군에 속한 전체 13명(2.2%)의 환자가 임상시험계획서 대로 시험 치료를 완료하였다.

가장 흔한 치료 중단 사유는 428명(72.5%)의 환자에서의 질병 진행으로, 세미플리맙군 및 IC군에서 각 199명(66.3%) 및 229명(79.0%)이 이에 해당하였다.

노출

자료 마감일인 2021년 1월 4일 시점에, SAF에서 총 300명의 환자가 세미플리맙 치료를 받았고 290명의 환자가 화학요법 치료를 받았다. 전체 집단에서 노출 기간의 중앙값은 세미플리맙군(15.15주[범위: 1.4~100.7주])에서 IC군(10.05주[범위: 1.0~81.9])에 비해 더 높았다.

이상반응 개요

IC 투여군(10.05주)에 비해 세미플리맙 투여군(15.15주)에서 더 긴 노출 기간이 확인되었다는 점을 통해, TEAE, 중대한 TEAE 및 투여 중단을 초래한 TEAE의 발생률을 정확한 비교와 해석을 위해 투여 노출에 따라 보정하였다.

TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 661.2/100 인-년(patient-years) 및 2420.4/100 인-년(patient-years)이었다. TEAE를 노출에 대해 보정하지 않았을 때, 시험 중 1건 이상 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙 및 화학요법 투여군에서 각각 88.3%[265/300명] 및 91.4%[265/290명]이었다.

중대한 TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 70.4/100 인-년 및 112.5/100 인-년이었다. 중대한 TEAE를 노출에 대해 보정하지 않았을 때, 중대한 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙 및 화학요법 투여군에서 각각 29.7%(265/300명) 및 26.9%(78/290명]이었다.

TEAE로 인한 투여 중단의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 17.1/100 인-년 및 19.0/100 인-년이었다. 노출을 보정하지 않은 경우, TEAE는 세미플리맙 및 화학요법 투여군에서 각각 26명(8.7%) 및 15명(5.2%)의 투여 중단으로 이어졌다.

≥3등급 TEAE는 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 더 낮은 발생률로 발생하였다(세미플리맙 투여군에서 135명 [45.0%], IC 투여군에서 155명 [53.4%]). ≥3등급 투여 관련 TEAE도 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 더 낮은 발생률로 발생하였다(세미플리맙 투여군에서 44명 [14.7%], IC 투여군에서 117명 [40.3%]).

사망을 초래한 TEAE를 경험한 환자 비율은 세미플리맙 투여군(1.7% [5/300명])과 IC 투여군(0.7% [2/290명])에서 유사하였다. 세미플리맙 투여군에서 치명적인 TEAE는 동반된 의학적 문제 때문이었고 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았다. 반대로, IC 투여군 환자 2명에게서 발생한 3건의 치명적인 TEAE는 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 간주되었다.

투여 연기/주입 일시 중지를 초래한 TEAE는 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군보다 더 적은 발생률로 발생하였다(세미플리맙 투여군에서 75명 [25.0%], IC 투여군에서 114명 [39.3%]).

결론적으로, 전체 TEAE, SAE, 3등급 이상의 TEAE, 중단으로 이어진 TEAE 및 투여 일시중지 또는 연기로 이어진 TEAE가 더 적다는 점에서 입증되듯이, 세미플리맙은 화학요법 중 또는 그 이후 진행한 R/M 자궁경부암 환자에서 화학요법에 비해 내약성이 더 우수하였다.

투여 후 발생한 흔한 이상반응

PT별 모든 등급의 가장 흔한(어느 군에서든 환자의 ≥10%) TEAE(세미플리맙 vs. 화학요법)

흔한 TEAE의 대다수는 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 더 적은 또는 유사한 빈도로 보고되었다.

- 빈혈(25.0% vs 44.5%), 오심(18.3% vs 33.4%), 피로(16.7% vs 15.5%), 구토(16.0% vs 23.4%), 변비(15.0% vs 20.3%), 식욕 감소(15.0% vs 15.9%), 발열(11.7% vs 21.0%), 무력증(11.0% vs 15.2%), 요로 감염(11.7% vs 8.6%), 요통(11.0% vs 8.6%), 설사(10.7% vs 13.4%), 관절통(10.3% vs 2.8%), 복통(9.7% vs 11.4%), 호중구감소증(2.0% vs 15.2%).
- IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 더 높은(≥ 5 % 차이) 환자 비율로 보고된 TEAE는 관절통(10.3% vs 2.8%) 및 갑상선기능저하증(6.0% vs 0%)이었다.
- TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군보다 더 높은 빈도로 3건의 TEAE를 확인하였으며 관절통(22.70 vs 10.35/100 인-년), 사지 통증(12.41 vs 8.99/100 인-년), 갑상선기능저하증(12.52 vs 0/100 인-년)이었다. 나머지 TEAE는 IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 더 적은 빈도로 발생하였다.

이상반응의 중증도

경증 또는 중등증 TEAE의 비율은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 높았다. 세미플리맙군에서, 43.3%(130/300)의 환자가 최대 등급이 1 또는 2등급인 TEAE를 경험하였던 반면, IC군에서는 37.9%(110/290)의 환자가 이에 해당하였다.

중증 TEAE를 경험한 환자 수는 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 적었다. 세미플리맙군 및 IC군에서 45.0%[135/300] 및 53.4%[155/290]가 3등급 이상의 TEAE를 하나 이상 경험하였다.

- 38.0% (114/300) 및 45.2% (131/290)의 환자가 3등급 TEAE를 하나 이상 경험하였다.
- 5.3%(16/300) 및 7.6%(22/290)의 환자가 4등급 TEAE를 하나 이상 경험하였다.
- 1.7%(5/300) 및 0.7% (2/290)의 환자가 5등급 TEAE를 하나 이상 경험하였다.

3등급 이상의 흔한 TEAE 대다수가 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 낮거나 유사한 빈도로 보고되었다.

PT별 가장 흔한(환자의 ≥2%) ≥3등급 TEAE(세미플리맙 vs. 화학요법)

- 빈혈(12.0% vs 26.9%), 요로 감염(5.0% vs 2.8%), 저칼륨혈증(2.7% vs 2.4%), 무력증(2.3% vs 1.0%), 수신증(2.3% vs 0.7%)
- 요로 감염은 IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 더 높은(≥ 2% 차이) 환자 비율로 보고된 유일한 ≥3등급 TEAE였다.

치료 관련 투여 후 발생한 이상반응

세미플리맙 투여군에서, PT별 모든 등급의 가장 흔한(환자의 ≥5%) TEAE(세미플리맙 vs. 화학요법)

투여 관련 TEAE를 경험한 환자의 비율은 IC 투여군(81.4% [236/290명])보다 세미플리맙 투여군(56.7% [170/300명])에서 더 낮았다.

- 피로(10.7% vs 13.4%), 오심(9.3% vs 30.0%), 빈혈(7.3% vs 36.6%), 무력증(7.3% vs 11.4%), 식욕 감소(7.3% vs 9.7%), 설사(6.7% vs 9.3%), 갑상선기능저하증(6.0% vs 0%), 관절통(5.7% vs 1.0%), 구토(5.7% vs 18.3%), 소양증(5.0% vs 3.1), 발진(5.0% vs 4.8%).
- 갑상선기능저하증은 IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 더 높은(≥ 5 % 차이) 환자 비율로 보고된 유일한 투여 관련 사건이었다.

세미플리맙 투여군에서 가장 흔한(환자의 ≥1%) ≥3등급 투여 관련 사건(세미플리맙 vs. 화학요법)

IC 투여군보다 세미플리맙 투여군에서 ≥3등급 투여 관련 TEAE를 경험한 환자 수가 더 적었다. 세미플리맙 투여군 환자의 14.7%(44/300명)와 IC 투여군 환자의 40.3%(117/290명)가 최소 1건의 ≥3등급 투여 관련 TEAE를 경험하였다.

· 빈혈(3.7% vs 21.4%), 간염(2.6% vs 0%)
· ≥3등급 면역 매개성 간염, 자가 면역 간염, 간염은 각각 세미플리맙 투여군 환자의 1.3%, 1.0%, 0.3%에서 보고되었다.
· ≥3등급 발진은 각각 세미플리맙과 IC 투여군 환자의 1.0% 및 0%에서 보고되었다.
· ≥3등급 호중구감소증은 각각 세미플리맙과 IC 투여군 환자의 1.0% 및 8.6%에서 경험하였다.
· 나머지 중증 투여 관련 TEAE는 세미플리맙 투여군 환자의 <1%에서 발생하였다.

사망

세미플리맙 투여군에서 5명(1.7%)과 IC 투여군에서 2명(0.7%)인 총 7명의 환자가 사망을 초래한 TEAE를 경험하였다. 사망을 초래한 모든 대표 용어는 한 번만 보고되었다.

세미플리맙 투여군에서, 사망을 초래한 TEAE는 사망, 급성 사망, 뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 폐렴이었다. 이러한 사건 중 시험자에 의해 시험약과 관련되었다고 간주된 것은 없었다..

IC 투여군에서, 사망을 초래한 TEAE는 환자 1명에서 수행능력 상태 감소였고, 다른 환자에서 호중구감소성 패혈증 및 다발성 장기부전 증후군이었다. 2명에서 발생한 3건 모두 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 간주되었다.

다른 중대한 이상반응

환자의 ≥2%이 경험한 PT별 중대한 TEAE

중대한 TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 70.4/100 인-년 및 112.5/100 인-년이었다. 중대한 TEAE를 노출에 대해 보정하지 않았을 때, 세미플리맙 및 IC 투여군에서 환자의 29.7%(89/300명) 및 26.9%(78/290명)가 최소 1건의 중대한 TEAE를 경험하였다.

· 세미플리맙 투여군 : 요로 감염(4.0% [12/300])
· IC 투여군 : 빈혈(4.8% [14/290명]), 요로 감염(3.4% [10/290명])

요로감염은 노출에 대해 보정했을 때, 100 인-년(patient-years)당 발생률은 세미플리맙 투여군에서 8.23이었고 IC 투여군에서 12.71이었다.

환자의 ≥1%으로 발생한 투여 관련 중대한 TEAE

투여 관련 중대한 TEAE는 세미플리맙 및 IC 투여군에서 26명(8.7%) 및 34명(11.7%)으로 보고되었다.

· 세미플리맙 투여군 : 자가면역 간염(4명 [1.3%), 면역 매개성 간염 및 폐염증(각각 3명 [1.0%])
· IC 투여군 : 빈혈(12명 [4.1%), 열성 호중구감소증(5명 [1.7%]), 혈소판감소증(3명 [1.0%])

영구 중단으로 이어진 투여 후 발생한 이상반응

TEAE로 인한 투여 중단의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 17.1/100 인-년 및 19.0/100 인-년이었다. 노출을 보정하지 않은 경우, TEAE는 세미플리맙 및 화학요법 투여군에서 각각 26명(8.7%) 및 15명(5.2%)의 투여 중단으로 이어졌다.

세미플리맙 투여군에서, 투여 중단을 초래한 대부분의 TEAE는 한 번만 보고되었고, 면역 매개성 이상반응, 자가면역 간염 및 면역 매개성 간염(각각 3명 [1.0%]), 폐염증(1.7% [5/300명]), 갑상선기능저하증(0.7% [2/300명])은 예외였다.

노출을 보정했을 때, 세미플리맙 투여 환자에서 중단을 초래한 TEAE는 주로 imAE(예, 자가면역/면역 매개성 간염, 폐염증 및 갑상선기능저하증)였는데, 이는 항-PD-1 제제의 작용 기전으로 인해 세미플리맙

투여 시 예상되는 것이다. 가장 많이 보고된 중단 이유는 면역 매개성 간염이었고, 여기에는 자가면역 간염, 면역 매개성 간염, 간염, 간 기능 이상 및 ALT 증가가 포함되었다.
IC 투여군에서 주입 관련 반응(0.7% [2/290명])을 제외하고 투여 중단을 초래한 TEAE는 한 번만 보고되었다.

투여 연기 또는 일시중지로 이어진 투여 후 발생한 이상반응

투여 일시 중지 또는 연기를 초래한 가장 자주 보고된 TEAE(PT)

세미플리맙 투여군에 속한 환자가 IC 투여군 환자보다 TEAE로 인한 투여 연기/주입 일시 중지를 경험한 수가 더 적었다(세미플리맙 및 IC 투여군에서 각각 환자의 25.0% [75/300명] vs 39.3% [114/290명]).

- 세미플리맙 투여군 : 빈혈(3.3% [10/300명]), 요로 감염(3.0% [9/300명]), 설사(1.7% [5/300명]), IRR(1.7% [5/300명])
- IC 투여군 : 빈혈(11.0% [32/290명]), 호중구감소증(6.6% [19/290명]), 발열(3.4% [10/290명])

주입 관련 반응

IRR을 경험한 환자 수는 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 적었다(세미플리맙군 및 IC군에서 각각 2.7%[8/300] vs 4.5%[13/290]).
3등급 이상의 IRR을 경험한 환자의 경우 세미플리맙군에서는 없었고 IC군에서는 0.3%(1/290)의 환자가 이에 해당하였다. 어느 치료군에서도 중대한 IRR을 경험한 환자는 없었다. 세미플리맙군에서, 1.7%(5/300)의 환자가 세미플리맙 투여 일시중지/연기로 이어진 IRR을 경험하였고, 이와 비교해 IC군에서는 3.1%(9/290)가 이에 해당하였다.

면역 매개성 이상반응

전체적으로, 세미플리맙 투여군 환자의 15.7%(47/300명)는 1건 이상 투여 후 발생한 의뢰자 규명 imAE를 경험하였다. 이러한 환자 중 5.3%(16/300명)가 ≥3등급 사건을 경험하였고, 5.0%(15/300명)는 중대한 사건을 경험했으며, 5.0%(15/300명)는 시험 치료를 중단하였고, 2.7%(8/300명)는 imAE로 인해 투여 일시 중지/연기를 경험하였다.
복합 용어별 가장 흔한(환자의 ≥1%) imAE는 갑상선기능저하증(6.0%[18/300명]), 면역 매개성 간염(3.3%[10/300명]), 갑상선기능항진증(3.0% [9/300명]), 면역 매개성 피부 반응(1.7% [5/300명]), 면역 매개성 결장염 및 면역 매개성 폐염증(각각 1.3% [4/300명])이었다.
면역 매개 간염(3.3%[10/300])의 중증 imAE 단 1건이 1% 이상의 빈도도 보고되었다.

약물이상반응

Table 14: Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Patients in the Cemiplimab Arm in Study 1676 - Safety Analysis Set – Total Population

Adverse Reactions	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
SOC PT	All Grades N (%)	Grade 3/4 N (%)	All Grades N (%)	Grade 3/4 N (%)
Number of patients with any TEAE, n (%)	265 (88.3%)	135 (45.0%)	265 (91.4%)	155 (53.4%)
Gastrointestinal disorders	151 (50.3%)	23 (7.7%)	185 (63.8%)	28 (9.7%)
Nausea	55 (18.3%)	1 (0.3%)	97 (33.4%)	6 (2.1%)
Vomiting	48 (16.0%)	2 (0.7%)	68 (23.4%)	7 (2.4%)
Constipation	45 (15.0%)	0	59 (20.3%)	1 (0.3%)
Diarrhoea	32 (10.7%)	3 (1.0%)	39 (13.4%)	4 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	124 (41.3%)	19 (6.3%)	152 (52.4%)	11 (3.8%)
Fatigue	50 (16.7%)	4 (1.3%)	45 (15.5%)	4 (1.4%)
Pyrexia	35 (11.7%)	1 (0.3%)	61 (21.0%)	0
Asthenia	33 (11.0%)	7 (2.3%)	44 (15.2%)	3 (1.0%)
Infections and infestations	107 (35.7%)	30 (10.0%)	87 (30.0%)	30 (10.3%)
Urinary tract infection	35 (11.7%)	15 (5.0%)	25 (8.6%)	8 (2.8%)
Metabolism and nutrition disorders	92 (30.7%)	20 (6.7%)	88 (30.3%)	14 (4.8%)
Decreased appetite	45 (15.0%)	1 (0.3%)	46 (15.9%)	2 (0.7%)
Blood and lymphatic system disorders	87 (29.0%)	41 (13.7%)	157 (54.1%)	101 (34.8%)
Anaemia	75 (25.0%)	36 (12.0%)	129 (44.5%)	78 (26.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	83 (27.7%)	10 (3.3%)	65 (22.4%)	6 (2.1%)
Back pain	33 (11.0%)	4 (1.3%)	25 (8.6%)	2 (0.7%)
Arthralgia	31 (10.3%)	1 (0.3%)	8 (2.8%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of patients; NCI, National Cancer Institute PT, preferred term; SOC, system organ class
All AEs coded using the MedDRA Version 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03
A patient is counted only once for multiple occurrences within a system organ class/preferred term.
For system organ class, the table was sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab arm. Within each system organ class, preferred terms are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Data cutoff as 04 Jan 21 in Study 1676.
a. Fatigue is a composite term that includes fatigue, asthenia, and malaise

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

- 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 이후에 질병이 진행된 자궁경부암 환자에 세미플리맙을 투여받은 R/M 자궁경부암 환자는 화학요법으로 투여받은 환자에 비해 OS, PFS, ORR에서 유의하고 임상적으로 매우 의미 있는 개선을 나타냈다.
  - SCC 집단(N=477)의 세미플리맙군에서 IC군 대비 OS 일차 평가변수에 대한 임상적 및 통계적으로 유의한 개선을 입증했다(중앙값 11.1개월 vs. 8.8개월, HR 0.727, 단측 p-값 = 0.00306). 총 집단(N=608)에서도 OS 일차 평가변수에 대한 임상적 및 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(중앙값 12.0개월 vs. 8.5개월, HR 0.685, 단측 p-값 = 0.00011). AC 집단(N=131) 환자에서 세미플리맙군은 IC군에 비해 OS(중앙값 13.3 vs. 7.0개월, HR 0.556), PFS(중앙값 2.7 vs. 2.8개월, HR 0.912), ORR(12.3% vs. 4.5%)에 대해 수치적으로 우월했다.
  - PFS: 세미플리맙은 총 집단에서 통계적으로 유의한 PFS 개선을 달성했다. PFS 중앙값은 세미플리맙군과 IC군 간 유사했지만(2.8 vs. 2.9개월), 총 집단에 대한 KM 도표에서 통계적으로 유의한 유익성과 함께 4개월 후 지속된 곡선 분리를 나타냈다(HR 0.745, 단측 p-값=0.00048).
  - ORR: 시험자 평가에 따른 총 집단에서의 ORR은 세미플리맙에서 16.4% vs. IC 화학요법에서 6.3%였다(단측 p-값=0.00004).
- 환자 보고 GHS/QoL 및 신체 기능 결과 또한 화학요법에 비해 세미플리맙의 임상 유익성을 뒷받침하였다. 시험의 공개 성격 및 잠재적 비뚤림이 인정되지만 그리고, 통계적 계층이 9단계에서 깨졌지만(단측 p=0.03113), 사전 명시된 분석과 보완 분석 전반의 자료 전체는 환자 보고 결과에서 화학요법에 비해 세미플리맙의 유익성을 일관되게 암시한다.
  - 세미플리맙은 SCC 조직학 환자에서 IC 투여군에 비해 GHS/QoL(8.49 차이, p=0.00025) 및 신체 기능(8.35 차이, p=0.00008)의 베이스라인 대비 전체 LS 평균 변화에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다
  - 마찬가지로, 전체 집단에서도 IC 투여군에 비해 세미플리맙에 유리한 GHS/QoL(7.81 차이, 명목 p=0.0004) 및 신체 기능(8.26 차이, 명목 p=0.00003)의 베이스라인 대비 전체 LS 평균 변화의 차이가 관찰되었다.
  - 베이스라인부터 제2주기까지 IC 대비 GHS/QoL에서의 초기 유익성은 SCC 집단(4.14 차이, 명목 p=0.03113) 또는 전체 집단(3.25 차이, 명목 p=0.04632)에서 세미플리맙 투여군에 대해 통계적 유의성에 도달하지 못했으나, 전체 집단(4.16 차이, 명목 p=0.00406) 및 SCC 집단(4.09 차이, 명목 p=0.01201)에서 IC 투여군 대비 신체 기능의 베이스라인부터 제2주기까지의 LS 평균 변화에 대한 초기 유익성이 입증되었다.
  - 이러한 분석은 패턴 혼합 모델링, 반응자 분석, 최종 악화까지의 시간은 물론 기타 기능 및 증상 척도에 대한 분석 소견을 통해 뒷받침되었고, 환자 보고 결과 측면에서 화학요법보다 세미플리맙의 유익성을 보여주었다.
- 환자 모집은 PD-L1 발현을 기초로 하지 않았다. 전체 604명의 환자 중 254명에서 PD-L1 평가 가능하였다. 총 집단에서 OS 유익성은 PD-L1 ≥1% 및 PD-L1 <1% 하위군에서 모두 방향성있게 일관되었지만 그 규모는 PD-L1 ≥1%군에서 더 컸다.
  - 자료마감일 2021.1.4.시점에 PD-L1 TC ≥1%군에서 OS 기간 중앙값은 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 13.9개월 (95% CI: 9.1, NE) vs. 9.3개월 (95% CI: 7.0, 11.4) 로 HR 0.698이었다(95%CI: 0.463, 1.053). 자료마감일 2022.1.4.시점에 PD-L1 TC ≥1%군에서 OS 기간 중앙값은 각각 13.9개월 (95% CI: 9.6, 17.4) vs. 9.3개월 (95% CI: 7.0, 11.4) 로 HR 0.732(95% CI: 0.482, 1.014)이었다.
  - 자료마감일 2021.1.4.시점에 PD-L1 TC <1%군에서 OS 기간 중앙값은 세미플리맙 vs. IC에 대해 각각 7.7개월 (95% CI: 4.3, 12.3) vs. 6.7개월 (95% CI: 3.9, 9.5)개월로 HR 0.976이었다(95%CI: 0.588,

1.617). 자료마감일 2022.1.4.시점에 PD-L1 TC <1%군에서 OS 기간 중앙값은 각각 8.2개월 (95% CI: 4.3, 12.3) vs. 6.7개월 (95% CI: 3.9, 11.8) 로 HR 0.846(95% CI: 0.527, 1.357)이었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 세미플리맙은 화학요법 치료 중 또는 이후에 질병이 진행된 R/M 자궁경부암 환자에서 화학요법에 비해 유리한 안전성 프로파일을 보여주었다.
  - 세미플리맙을 투여받은 환자 중 총 88.3%(265/300명)가 적어도 1건의 TEAE를 경험하였고, 환자 중 45.0%(135/300명)는 ≥3등급 TEAE를 경험했으며 29.7%(89/300명)는 중대한 TEAE를 경험하였다. 투여 중단을 초래한 투여 후 발생한 이상반응은 8.7%(26/300명)에서 보고되었다. 5명(1.7%)이 사망을 초래한 TEAE를 경험하였지만, 시험자에 따라 시험약과 관련된 것으로 간주된 사례는 없었다.
  - TEAE의 발생률은 IC 투여군에 비해 세미플리맙 투여군에서 더 낮았다. TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙과 화학요법 투여 환자에서 각각 661.2/100 PY 및 2420.4/100 PY였다. 중대한 TEAE의 노출 보정 발생률은 세미플리맙 및 화학요법 투여 환자에서 각각 70.4/100 PY 및 112.5/100 PY였다. TEAE로 인한 투여 중단의 노출 보정 발생률은 세미플리맙과 화학요법 투여 환자에서 각각 17.1/100 PY 및 19.0/100 PY였다. ≥3등급 TEAE는 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 더 낮은 발생률로 발생하였다 (세미플리맙 투여군에서 135명 [45.0%], IC 투여군에서 155명 [53.4%]). ≥3등급 투여 관련 TEAE도 세미플리맙 투여군에서 IC 투여군에 비해 더 낮은 발생률로 발생하였다 (세미플리맙 투여군에서 44명 [14.7%], IC 투여군에서 117명 [40.3%]).
  - PT별 가장 흔한 TEAE(모든 등급)(세미플리맙 vs IC)는 빈혈(25.0% vs 44.5%), 오심(18.3% vs 33.4%), 피로(16.7% vs 15.5%), 구토(16.0% vs 23.4%), 변비(15.0% vs 20.3%), 식욕 감소(15.0% vs 15.9)였다.
  - 규명된 imAE는 환자의 15.7%(47/300명)에서 보고되었다. 모든 등급의 가장 흔한 규명된 imAE는 갑상선기능저하증(6.0%), 면역 매개성 간염(3.3%), 갑상선기능항진증(3.0%), 면역 매개성 피부 반응(1.7%), 면역 매개성 결장염 및 면역 매개성 폐염증(각각 1.3%)이었다. 중증 규명된 imAE는 환자의 5.3%(16/300명)에서 보고되었고, 이 중 면역 매개성 간염이 가장 흔했다(3.3% [10/300명]). 다른 모든 중증 imAE는 2명 이하에서 보고되었다. 환자의 5%(15/300명)가 투여 중단을 초래한 imAE를 경험하였다. 어떤 imAE도 치명적인 결과로 이어지지 않았다.
  - 모든 IRR은 중증도상 경증 또는 중등증이었고 투여 중단으로 이어진 IRR은 없었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내 가교시험은 수행되지 않았으나, 핵심 임상시험 내 포함된 한국인 자료를 추출하여 전체 모임상 결과와 비교 분석한 결과를 제출하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear
Pharmacodynamic	Flat	Steep
Therapeutic range	Wide	Narrow
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism
Bioavailability	high	Low

	Less	More likely
Protein binding	Low	High
Drug interaction	Little	High
Mode of action	Non-systemic	Systemic
Inappropriate use	Little potential	High
Multiple co-mediciation	Little	High

6.6.3. 가교자료평가

시험 R2810-ONC-1676(시험 1676으로 칭함)은 백금 함유 화학요법 도중 또는 이후에 진행한 재발성, 지속성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 세미플리맙 대 IC 화학요법의 공개, 무작위배정, 제3상 시험이었다.

이 시험의 일차 목적은 세미플리맙 또는 IC 화학요법을 투여받은 환자에서 OS를 비교하는 것이었다. 이차 목적에는 PFS, ORR, DOR, QoL, 안전성의 추가 규명이 포함되었다.

적합한 환자는 다음 두 투여군 중 하나에 동일하게 무작위배정되었다: 세미플리맙 350 mg Q3W 또는 IC 화학요법. 무작위배정은 조직학(편평세포암종 대 선암종), 지리학적 지역(북미, 아시아 또는 기타 지역[ROW])에 따라 층화되었다.

이 시험은 아시아의 한국, 일본 및 대만을 포함하여 14개 국가/지역의 총 97개 시험기관에서 수행되었다. 스크리닝된 환자 중 608명이 무작위배정되었고 590명이 시험약 투여를 받았다. 이들 중 한국인 환자 76명과 아시아인 환자 166명이 무작위배정되었다. 이러한 환자 중, 한국인 및 아시아인 모집단에서 각각 36명 및 82명의 환자가 세미플리맙을 투여받았다. 한국인 하위군의 표본 크기가 제한적이므로(세미플리맙을 투여받은 환자 36명), 재평가는 대부분 아시아인 모집단을 사용하여 실시했다.

한국인, 아시아인, 전체 모집단은 다음과 같이 정의되었다.

- 한국인 모집단: 한국 출신의 환자.
- 아시아인 모집단: 아시아(즉, 한국, 일본, 대만) 출신의 환자.
- 전체 모집단: 본 시험에 등록된 모든 환자.

약동학

PopPK 분석을 근거로, 민족은 세미플리맙의 청소율 및 중앙 분포용적 모두에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 식별되지 않았다. 또한, 세미플리맙의 post-hoc 노출 지표(C_{trough} 및 C_{max})는 민족에 기반하여 명백한 차이가 없음을 나타냈다. R/M 자궁경부암 환자에서 민족별 첫 투여 후 및 항정상태 시 혈청 내 기능적 세미플리맙의 예측 농도(C_{trough} 및 C_{max})는 유사하였다.

모집단 및 환자 분포

전체 모집단에서, 자료 마감일인 2021년 1월 4일을 기준으로 세미플리맙군(N=304) 환자의 12.2%에서 투여가 진행 중이었던 데 비해 IC군(N=304)에서는 환자의 2.3%에서 투여가 진행 중이었다. 세미플리맙군에서 총 86.2%의 환자 및 IC군에서 93.4%의 환자가 투여를 중단했다. 세미플리맙군의 환자 총 4.3%(13/304명)에서 임상시험 계획서에 따라 시험약 투여가 완료되었다. IC군에서 임상시험 계획서에 따라 시험약 투여를 완료한 환자는 없었다. 가장 흔한 투여 중단 사유는 세미플리맙군 환자의 65.5% 및 IC군 환자의 75.3%에서 질병 진행이었다.

마감일까지, 아시아인 모집단에서 세미플리맙군(N=83) 환자의 9.6%에서 투여가 진행 중이었던 데 비해 IC군(N=83) 환자의 3.6%에서 투여가 진행 중이었다. 한국인 모집단에서, 세미플리맙군(N=37) 및 IC군(N=39)에서 각각 2.7% 및 2.6%의 환자가 투여를 진행 중이었다. 아시아인 모집단 및 한국인 모집단의 세미플리맙군에서 각각 7.2% 및 8.1%의 환자가 임상시험 계획서에 따라 시험약 투여를 완료했다.

전체 모집단에서와 마찬가지로, 아시아인 및 한국인 모집단에서 가장 흔한 투여 중단 사유는 질병 진행

이었다(세미플리맙군에서 각각 환자의 67.5% 및 67.6%; IC군에서 각각 환자의 77.1% 및 82.1%).

인구통계 및 베이스라인 특성

인구통계 및 베이스라인 종양 특성은 세미플리맙군 및 IC군 전반에서 일반적으로 균형을 이루었다. 환자의 인구통계는 환자가 등록된 지리학적 지역에서 예상되는 자궁경부암 환자 모집단과 일치했다.

전체 총 모집단(SCC 및 비SCC 조직학이 있는 환자, N=608)에서, 인구통계학적 특성은 세미플리맙군 및 IC군에서 매우 유사했다. 총 모집단의 연령 중앙값은 약 만 51세였다. 총 모집단에서 대부분의 환자(세미플리맙군에서 63.5% 및 IC군에서 63.2%)는 백인 및 만 <65세(세미플리맙군에서 88.5% 및 IC군에서 86.8%)였다. ECOG 전신수행상태 점수는 환자의 약 절반에서 1이었다(세미플리맙군에서 53.3% 및 IC군에서 53.6%). IWRS에 따른 조직학 유형은 세미플리맙군의 78.9%에서 SCC 및 17.8%에서 AC였으며, IC군에서는 각각 76.6% 및 20.4%였다. 등록 시점에, 세미플리맙군의 환자 93.4% 및 IC군의 환자 95.4%에서 전이성 질병이 있었고 세미플리맙군의 환자 6.6% 및 IC군의 환자 4.6%에서 재발성 또는 지속성 질병이 있었다.

ECOG 전신수행상태 점수를 제외하고, 한국인, 아시아인, 전체 모집단 전반에서 환자의 인구통계 또는 베이스라인 종양 특성의 의미 있는 차이는 없었다. ECOG 전신수행상태 점수가 1인 환자의 비율은 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교하여 더 낮았던 반면, 두 투여군 간에 일반적으로 균형을 이루었다(세미플리맙군에서 34.9% 및 IC군에서 37.3%).

이전 암 관련 치료

전체 총 모집단(SCC 및 비SCC 조직학이 있는 환자, N=608)에서, 모든 환자는 이전에 항암 전신 요법을 받았다. 모든 환경에서 항암 전신 요법의 이전 차수 중앙값은 두 투여군 모두에서 2(범위, 1~8)였다. R/M 환경에서 항암 전신 요법의 이전 차수 중앙값은 두 투여군 모두에서 1(범위, 1~7)이었다. 약 49%의 환자가 이전에 베바시주맙을 투여받았다.

전체 모집단과 비교하여 한국인 모집단에서 더 많은 환자가 이전에 베바시주맙을 투여받았던 것(세미플리맙군에서 64.9% 및 IC군에서 74.4%)을 제외하고, 한국인, 아시아인, 전체 모집단 전반에서 환자의 이전 암 관련 방사선요법에 의미 있는 차이는 없었다.

노출

전체 모집단에서, 자료 마감일인 2021년 1월 4일 기준으로, SAF(N=590)에서 총 300명의 환자가 최소 1회 용량의 세미플리맙을 투여받았고 290명의 환자가 최소 1회 용량의 IC를 투여받았다. 노출 기간 중앙값은 세미플리맙군에서 15.15주(범위: 1.4~100.7주), IC군에서 10.05주(범위: 1.0~81.9주)였다. 자료 마감 시점에, 37.0%의 환자가 ≥24주 동안 세미플리맙을 투여받았고 19.3%의 환자가 ≥48주 동안 투여를 받았다. IC군에서 16.9%의 환자가 ≥24주 동안 투여를 받았고 3.4%(10/290명)의 환자가 ≥48주 동안 투여를 받았다.

아시아인 모집단에서, 총 82명의 환자가 마감일까지 최소 1회 용량의 세미플리맙을 투여받았고 80명의 환자가 최소 1회 용량의 IC를 투여받았다. 전체 모집단과 유사하게, 노출 기간 중앙값은 세미플리맙군(15.35주[범위: 3.0~96.1주])에서 IC군(8.60주[범위: 1.0~70.9])에 비해 더 길었다. 자료 마감 시점에, 세미플리맙을 IC와 비교하여 더 많은 환자가 ≥24주(34.1% 대 10.0%) 또는 ≥48주(18.3% 대 1.3%) 동안 투여받았다.

한국인 모집단에서, 노출 기간 중앙값은 세미플리맙군에서 15.35주(범위: 3.0~96.1주)였고 IC군에서 8.00주(범위: 1.0~70.9주)였다. 세미플리맙을 IC와 비교하여 더 많은 환자가 ≥24주(30.6% 대 8.1%) 또는 ≥48주(19.4% 대 2.7%) 동안 투여받았다.

세미플리맙에 대한 노출은 한국인, 아시아인, 전체 모집단에서 일관적이었다.

용량 조절

전체 모집단(N=590)에서, 세미플리맙군의 환자는 IC군의 환자보다 투여 지연, 일시중지 및/또는 용량 조절(즉, 감량)의 발생률이 더 낮았다(세미플리맙군에서 30.3% 및 IC군에서 44.5%).

아시아인 모집단(N=162)에서 전체 모집단과 일관되게, 세미플리맙군의 환자는 화학요법군의 환자보다 투여 지연 또는 주입 일시중지 발생률이 더 낮았다. 세미플리맙군에서, 24.4%의 환자가 최소 1회의 주입 일시중지 또는 투여 지연을 경험한 데 비해 화학요법군에서는 48.8%의 환자가 경험했다.

한국인 모집단(N=73)에서 전체 모집단과 일관되게, 세미플리맙군의 환자는 화학요법군의 환자보다 투여 지연 또는 주입 일시중지 발생률이 더 낮았다. 세미플리맙군에서, 27.8%의 환자가 최소 1회의 주입 일시중지 또는 투여 지연을 경험한 데 비해 화학요법군에서는 37.8%의 환자가 경험했다.

시험약 투여 측정

전체 모집단에서, 배정된 투여(세미플리맙 또는 IC) 중 무엇이든 80%가 넘는 환자가 ≥80% ~ ≤100%의 투여 순응도를 보였다.

아시아인 모집단에서, ≥80% ~ ≤100%의 순응도를 보인 환자의 비율은 세미플리맙군에서 80.5% 및 IC군에서 77.5%였다.

한국인 모집단에서, ≥80% ~ ≤100%의 순응도를 보인 환자의 비율은 세미플리맙군에서 75.0% 및 IC군에서 78.4%였다.

유효성

추적관찰기간

SCC 및 비SCC가 있는 총 환자의 전체 모집단에서 추적관찰(FU) 기간 중앙값은 세미플리맙군과 화학요법군에서 유사했다(각각 17.87개월 대 18.27개월). 아시아인 모집단에서 FU 기간 중앙값 또한 두 투여군에서 유사했으며 전체 모집단에서 보고된 것과 일치했다(세미플리맙군 및 화학요법군에서 각각 17.05개월 대 17.51개월).

마찬가지로, 한국인 모집단에서 FU 기간 중앙값은 투여군 전반에서 유사했으며(세미플리맙군에서 23.16개월 및 IC군에서 22.57개월), 이는 아시아인 및 전체 모집단과 비교 시 더 길었다.

일차 유효성 변수: 전체 생존 기간

<u>SCC 조직학이 있는 환자</u>

전체 FAS(N=477)에서, OS 중앙값은 세미플리맙군(11.1개월[95% CI: 9.2~13.4])에서 IC군(8.8개월[95% CI: 7.6~9.8])보다 유의하게 더 길었으며, p=0.00306, HR=0.727(95% CI: 0.579~0.914)이었다.

아시아인 모집단에서, SCC 조직학이 있는 환자(N=133)의 OS 중앙값은 세미플리맙군 및 IC군에서 각각 9.0개월(95% CI: 7.3~11.7) 대 8.8개월(95% CI: 6.9~13.1)이었으며, HR=0.780(95% CI: 0.503~1.208)이었다.

한국인 모집단에서, SCC 조직학이 있는 환자(N=54)의 OS 중앙값은 세미플리맙군 및 IC군에서 각각 9.0개월(95% CI: 6.3~21.3) 대 8.7개월(95% CI: 5.5~13.1)이었으며, HR=0.634(95% CI: 0.319~1.259)였다.

전체 모집단에서 보고된 OS 중앙값의 차이에 비해 아시아인 및 한국인 모집단에서 투여군 전반의 OS 중앙값 추정치의 수치적 차이가 감소했음에도 불구하고, HR 조사에 기반하여 각 HR이 0.634, 0.780, 0.727인 전체 모집단과 비교했을 때 한국인 및 아시아인 모집단에서 세미플리맙에 유리한 OS에 대한 일관된 투여 효과가 있었다. 아시아인 및 한국인 모집단에서 세미플리맙의 이익은 곡선 꼬리에 의해 유도되었으며, 이는 카플란-마이어 도표에서 가장 잘 입증된다.

소수의 환자, 즉 HR에 대한 넓은 신뢰구간을 고려할 때, 이러한 결과는 신중하게 고려해야 한다. 중요한 점은, 전체 모집단과 일관되게, 아시아인 모집단/한국인 모집단에서 세미플리맙군에 비해 더 많은 IC군 환자가 시험 투여 후 면역 관문 억제제 및 항 PD-L1 요법 투여를 받았다는 것이다.

전체 생존 기간(SCC 및 비SCC 조직학이 있는 총 환자)

전체 모집단에서, OS 중앙값은 세미플리맙군(12.0개월[95% CI: 10.3~13.5])에서 IC군(8.5개월[95% CI: 7.5~9.6])보다 유의하게 더 길었으며, p=0.00011, HR=0.685(95% CI: 0.560~0.838)였다.

아시아인 모집단(N=166)에서, OS 중앙값은 각각 10.5개월(95% CI: 7.9~13.5) 대 8.7개월(95% CI: 6.9~10.1)이었고, HR=0.647(95% CI: 0.436~0.961)이었다.

한국 모집단에서, OS 중앙값은 각각 10.5개월(95% CI: 6.6~17.7) 대 8.0개월(95% CI: 6.6~9.7)이었으며, HR=0.594(95% CI: 0.334~1.056)였다.

전체적으로, 한국인 및 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교 시 세미플리맙에 유리한 OS에 대한 일관된 투여 효과가 관찰되었으며, 각 HR은 0.594, 0.647, 0.685였다.

전체 생존 기간(선암종/선편평상피암종 조직학이 있는 환자)

전체 모집단(N=131)에서, OS 중앙값은 세미플리맙군(13.3개월[95% CI: 9.6~17.6])에서 IC군(7.0개월[95% CI: 5.1~9.7])보다 유의하게 더 길었으며, HR=0.556(95% CI: 0.363~0.853)이었다.

아시아인 모집단(N=33)에서, OS 중앙값은 각각 15.3개월(95% CI: 10.5~NE) 대 7.0개월(95% CI: 5.2~11.3)이었고, HR=0.297(95% CI: 0.119~0.739)이었다.

한국인 모집단(N=22)에서, OS 중앙값은 각각 13.3개월(95% CI: 4.7~20.8) 대 7.0개월(95% CI: 2.9~11.4)이었고, HR=0.512(95% CI: 0.180~1.457)였다.

전체적으로, 작은 환자 표본의 결과 해석에 내재하는 한계가 있으나, 한국인 및 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교 시 세미플리맙에 유리한 OS에 대한 일관된 투여 효과가 관찰되었으며, 각 HR은 0.512, 0.297, 0.556이었다. 소수의 환자, 즉 넓은 신뢰구간을 고려할 때, 이러한 결과는 신중하게 고려해야 한다.

전체 모집단과 일관되게, 아시아인 모집단/한국인 모집단에서 세미플리맙군에 비해 더 많은 IC군 환자가 시험 투여 후 면역 관문 억제제 및 항 PD-L1 요법 투여를 받았다.

주요 이차 유효성 변수: 무진행 생존

무진행 생존(SCC 및 비SCC 조직학이 있는 총 환자)

전체 모집단(N=608)에서, IC군 대비 세미플리맙군에 유의한 PFS 이익이 있었으나(p=0.00048, HR=0.745[95% CI: 0.625~0.890]), PFS 중앙값은 두 투여군에서 유사했다(세미플리맙 2.8개월[95% CI: 2.6~3.9] 대 IC 2.9개월[95% CI: 2.7~3.4]). 카플란-마이어 도표는 PFS 중앙값에 도달한 후 분리되는 PFS 곡선을 나타내며, 전체적인 유의한 HR은 곡선 꼬리 간의 차이에 의해 유도된다. 12개월간 무진행 생존의 추정 확률은 세미플리맙군(18.8%[95% CI: 14.4~23.6])에서 IC군(7.3%[95% CI: 4.6~11.0])보다 더 높았다.

아시아인 모집단(N=166)에서, PFS 중앙값은 두 투여군에서 동일했다(2.7개월). 보고된 HR은 0.748(95% CI: 0.533~1.050)로, 세미플리맙에 유리했다.

한국인 모집단(N=76)에서, PFS 중앙값은 세미플리맙군 및 IC군에서 각각 2.6개월(95% CI: 1.4~4.0) 대 2.4개월(95% CI: 1.4~2.9)이었고, HR=0.851(95% CI: 0.510~1.419)이었다.

전체적으로, 한국인 및 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교 시 세미플리맙에 유리한 PFS에 대한 일관된 투여 효과가 관찰되었으며, 각 HR은 0.851, 0.748, 0.745였다.

무진행 생존(SCC 조직학이 있는 환자)

전체 모집단(N=477)에서, IC군 대비 세미플리맙군의 유의한 PFS 이익(p=0.00026, HR=0.705[95% CI: 0.578~0.861])이 관찰되었으나, PFS 중앙값은 두 투여군에서 유사했다(세미플리맙 2.8개월[95% CI: 2.6~4.0] 대 IC 2.9개월[95% CI: 2.7~3.9]). 카플란-마이어 도표는 PFS 중앙값에 도달한 후 분리되는 PFS 곡선을 나타내며, 전체적인 유의한 HR은 곡선 꼬리 간의 차이에 의해 유도된다. 12개월간 무진행 생존의 추정 확률은 세미플리맙군(21.0%[95% CI: 15.8~26.6])에서 IC군(7.3%[95% CI: 4.2~11.4])보다 더 높았다.

아시아인 모집단(N=133)에서, PFS 중앙값은 두 투여군에서 동일했다(2.7개월). 보고된 HR은 0.767(95% CI: 0.526~1.118)로, 세미플리맙에 유리했다.
한국인 모집단(N=54)에서, PFS 중앙값은 세미플리맙군 및 IC군에서 각각 2.7개월(95% CI: 1.4~7.3) 대 1.7개월(95% CI: 1.4~2.7)이었고, HR=0.650(95% CI: 0.355~1.193)이었다.
전체적으로, 한국인 및 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교 시 세미플리맙에 유리한 PFS에 대한 일관된 투여 효과가 관찰되었으며, 각 HR은 0.650, 0.767, 0.705였다.

무진행 생존(선암종/선편평상피암종 조직학이 있는 환자)
전체 모집단(N=131)에서, PFS 중앙값은 세미플리맙군(2.7개월[95% CI: 2.3~4.0])과 IC군(2.8개월[95% CI: 2.0~3.2])에서 유사했으며, HR=0.912(95% CI: 0.623~1.335)였다.
아시아인 모집단(N=33)에서, PFS 중앙값은 각각 2.7개월(95% CI: 1.4~6.8) 대 2.8개월(95% CI: 1.3~3.2)이었고, HR=0.673(95% CI: 0.309~1.466)이었다.
한국 모집단(N=22)에서, PFS 중앙값은 각각 2.5개월(95% CI: 1.2~4.0) 대 3.1개월(95% CI: 1.3~4.7)이었고, HR=1.633(95% CI: 0.637~4.188)이었다.
전체적으로, 작은 환자 표본의 결과 해석에 내재하는 한계가 있으나, 아시아인 모집단에서 전체 모집단과 비교 시 세미플리맙에 유리한 PFS에 대한 일관된 투여 효과가 관찰되었으며, 각 HR은 0.673 및 0.912였다. 소수의 환자, 즉 넓은 신뢰구간을 고려할 때, 이러한 결과는 신중하게 고려해야 한다.

주요 이차 유효성 평가변수: 객관적 반응률
객관적 반응률(SCC 및 비SCC 조직학이 있는 총 환자)
SCC 및 비SCC 총 모집단(N=608)에서 IC군 대비 세미플리맙군의 ORR에 이익(시험자의 평가에 따라)이 관찰되었다(16.4%[95% CI: 12.5%~21.1%] 대 6.3%[95% CI: 3.8%~9.6%]). 세미플리맙과 화학요법의 비교를 위한 오즈비는 2.984(95% CI: 1.707~5.215)(CMH 단측 p-값: 0.00004)였다.
또한 아시아인 모집단(N=166)의 ORR도 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 컸다(12.0%[95% CI: 5.9%~21.0%] 대 3.6%[95% CI: 0.8%~10.2%]). 세미플리맙과 화학요법의 비교를 위한 오즈비는 3.675(95% CI: 0.971~13.914)였다.
한국인 모집단(N=76)에서, 세미플리맙군 대 IC군의 ORR은 10.8%(95% CI: 3.0%~25.4%) 대 2.6%(95% CI: 0.1%~13.5%)였다. 세미플리맙과 화학요법의 비교를 위한 오즈비는 4.422(95% CI: 0.473~41.318)였다.
IC군 대비 세미플리맙군에서 ORR의 이익은 한국인, 아시아인, 전체 모집단 전반에서 일관적이었다.

객관적 반응률(SCC 조직학이 있는 환자)
전체 모집단(N=477)에서, ORR은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 유의하게 더 컸다(17.6%[95% CI: 13.0%~23.0%] 대 6.7%[95% CI: 3.9%~10.7%]). 세미플리맙과 화학요법의 비교를 위한 오즈비는 3.002(95% CI: 1.629~5.530)(CMH 단측 p-값: 0.00014)였다.
전체 모집단과 관련하여, 아시아인 모집단(N=133)의 ORR은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 컸다(11.9%[95% CI: 5.3%~22.2%] 대 3.0%[95% CI: 0.4%~10.5%]). 세미플리맙과 화학요법의 비교를 위한 오즈비는 4.339(95% CI: 0.885~21.264)였다.
한국인 모집단(N=54)에서, 세미플리맙군 대 IC군의 ORR은 11.5%(95% CI: 2.4%~30.2%) 대 0(95% CI: 0.0%~12.3%)이었다.
IC군 대비 세미플리맙군에서 ORR의 이익은 한국인, 아시아인, 전체 모집단 전반에서 일관적이었다.

객관적 반응률(선암종/선편평상피암종 조직학이 있는 환자)
전체 모집단(N=131)에서 ORR은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 컸다(12.3%[95% CI: 5.5%~22.8%] 대 4.5%[95% CI: 0.9%~12.7%]).

아시아인 모집단(N=33)에서, ORR은 세미플리맙군에서 IC군에 비해 더 컸다(12.5%[95% CI: 1.6%~38.3%)] 대 5.9%[95% CI: 0.1%, 28.7%]).
한국인 모집단(N=22)에서, ORR은 두 투여군에서 동일했다(9.1%[95% CI: 0.2%~41.3%).
전체적으로, ORR 분석에 따르면 아시아인 및 전체 모집단에서 투여 효과의 불일치 증거가 나타나지 않았으나, 표본 크기가 제한적임을 감안하여 이 결과를 신중하게 고려해야 한다.

안전성

전체적으로, 세미플리맙의 안전성 프로파일은 더 적은 TEAE, 중증 TEAE, SAE(특히 더 적은 혈액학적 독성), 투여 지연/주입 일시중지, 용량 감량 및 영구 투여 중단의 필요성 감소를 포함하여 환자에게 임상적으로 중요한 여러 방식으로 화학요법에 비해 유리했다. SCC 및 AC 모집단에서 안전성 프로파일의 차이는 없었다.
아시아인 모집단에서 세미플리맙의 안전성 프로파일은 전체 모집단에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치한다. 아시아인 모집단(세미플리맙군에서 N=82 및 IC군에서 N=80)에서, 세미플리맙군의 환자 84.1% 및 IC군의 환자 87.5%가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. 최소 1건의 ≥3등급 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙군(43.9%)에서 IC군(52.5%)보다 낮았다. 중대한 TEAE가 보고된 환자의 비율은 세미플리맙군에서 37.8% 및 IC군에서 30.0%였다. TEAE로 인해 시험약 투여를 중단한 환자의 비율은 세미플리맙(6.1%)군과 IC군(6.3%) 간에 유사했다. 투여 지연/주입 일시중지로 이어진 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙군에서 25.6% 및 IC군에서 38.8%였다. 세미플리맙군에서 1명의 환자(1.2%)가 사망을 초래한 TEAE를 경험했으며, IC군에서 TEAE로 인해 사망한 환자는 없었다.
한국인 모집단(세미플리맙군에서 N=36 및 IC군에서 N=37)에서, 세미플리맙군의 환자 86.1% 및 IC군의 환자 83.8%가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. 최소 1건의 ≥3등급 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙군에서 50.0% 및 IC군에서 45.9%였다. 최소 1건의 SAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙군에서 38.9% 및 IC군에서 24.3%였다. TEAE로 인해 시험약 투여를 중단한 환자의 비율은 세미플리맙군에서 8.3% 및 IC군에서 5.4%였다. 투여 지연/주입 일시중지로 이어진 TEAE를 경험한 환자의 비율은 세미플리맙군에서 33.3% 및 IC군에서 32.4%였다. 한국인 모집단에서는 어느 투여군에서도 사망으로 이어진 TEAE를 경험한 환자가 없었다. 전체 모집단과 비교하여 안전성 프로파일의 주요한 차이는 없는 것으로 보인다.

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 민족적 감수성을 나타낼 가능성이 적다.
- 시험 1676의 핵심임상시험에 포함된 한국인, 아시아인, 전체 모집단의 집단 비교자료가 제출되었다. 제출된 임상시험에서 한국인 환자는 약 12.5%[76/608명](세미플리맙군 37명, 화학요법군 39명)가 포함되었다.
  - 임상약리 : R/M 자궁경부암 환자에 350mg Q3W 투여 후 노출지표(Ctrough 및 Cmax)는 한국인, 아시아인, 전체 모집단에서 유사하였다.
  - 유효성 :

    핵심임상시험에서 인구 통계 및 베이스라인 종양 특성은 한국인, 아시아인, 전체 모집단에서 의미있는 차이가 없었다. 시험약 투여에 대한 노출은 한국인, 아시아인, 전체 모집단에서 일관적이었다. 일차평가변수인 SCC에서 OS 위험비는 한국인에서 0.634(95% CI 0.319, 1.259), 아시아인에서 0.780(95% CI 0.503, 1.208), 전체 모집단에서 0.727(95% CI 0.579, 0.914)로 유사하였다. SCC 및 비 SCC 조직학이 있는 환자에서의 OS HR은 한국인, 아시아인, 전체 모집단에서 0.594, 0.647, 0.685로

유사하였다. AC 조직학이 있는 환자에서의 OS HR은 각 0.512, 0.297, 0.556으로 세미플리맙에 유리한 일관된 결과가 나타났다.

PFS, ORR에 대한 결과 또한 한국인, 아시아인, 전체모집단에서 일관적이거나 유의미한 차이를 보이지 않았다.

- 안전성 : 한국인에서의 TEAE, 3등급 이상 TEAE, 중대한 TEAE 발생률, 면역 매개 이상반응은 아시아인 및 전체 모집단과 유사하였다. 한국인에서 사망을 초래한 TEAE, IRR발생은 없었다.

- 전체 유효성 및 안전성 자료는 자궁경부암의 2차 치료에서 긍정적인 유효성-안전성 프로파일이 입증되었으며, 한국인과 전체 집단간의 안전성 및 유효성 비교 결과는 유사하여 한국인에서 용법용량 변경없이 외국 임상자료의 한국인 적용이 가능하다고 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

<최초허가(피부편평세포암)>

- 미국: 2018.9.28. - 유럽: 2019.6.28.

<비소세포폐암>

- 미국: 2021.2.22. - 유럽: 2021.6.21.

<자궁경부암>

- 유럽: 2022.11.18.

8. 국내 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

- 비소세포폐암 단독요법 : 키트루다주, 티쎈트릭주와의 비교표 제출
- 자궁경부암 : 키트루다주와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜사노피-아벤티스코리아	**허가연월일**	(최초) '22.10.25. (변경) '23.11.29.
제품명	리브타요주(세미플리맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.0(2023.3.13.)
주성분 및 함량	1 바이알(7.0밀리리터) 중 세미플리맙 350 밀리그램		
효능·효과	피부 편평세포암 근치적 수술이나 근치적 방사선 요법의 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 피부 편평세포암 비소세포폐암 다음 비소세포폐암 환자에서 1차 치료 단독 요법 : EGFR, ALK 또는 ROS1 변이가 없는 PD-L1 발현 ≥ 50% 종양세포로서, 확정적 화학방사선 요법 또는 수술적 절제 대상이 아닌 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 자궁경부암 백금기반 화학요법 치료 도중이나 이후에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 자궁경부암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역-매개 이상반응(면역-매개 폐염증, 결장염, 간염, 내분비병증, 면역-매개 피부이상반응, 신장염 및 기타 면역-매개 이상반응)	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	첨부문서(안) 환자가이드 및 환자알림카드
주입 관련 반응		
2. 중요한 잠재적 위해성		
항-약물 항체로 인한 효과 부족	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	첨부문서(안)
3. 부족 정보		
장기 사용시 안전성	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	-