의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.12.09.</td><td>접수번호</td><td>20240222020</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">베이진코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">테빔브라주100밀리그램(티슬렐리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">티슬렐리주맙</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(바이알)
1 바이알 (10 밀리리터 중) 티슬렐리주맙 100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.11.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">식도편평세포암 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)
이전 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 절제 불가능, 재발성, 국소진행성 또는 전이성 식도편평세포암 성인 환자에서의 단독요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약의 치료는 암치료 경험이 있는 의사의 감독하에 진행되어야 한다.
용법
이 약의 권장용량은 200mg으로 매 3주마다 정맥 점적주입한다.
투약 기간
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
용량조절 및 투약 중단
단독요법으로써 이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다. 이 약은 표 1에 기술된 바에 따라 일시적인 중단이나 영구중지가 이루어져야 한다.
면역 관련 약물이상반응 관리에 대한 상세 지침은 “사용상의 주의사항의 4. 일반적 주의” 항에 기술되어 있다.
표 1. 이 약의 용량 조절 권장사항
<table>
<tr><td>면역 관련 약물이상반응</td><td>중증도[1]</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td rowspan="2">폐염증</td><td>2등급</td><td>일시 중단[2, 3]</td></tr>
<tr><td>재발성 2등급; 3등급 또는 4등급</td><td>영구 중단[3]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">간염</td><td>ALT 또는 AST 가 정상상한치(ULN)의 3배초과~8배이거나 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배를 초과~3배</td><td>일시 중단[2, 3]</td></tr>
<tr><td>ALT 또는 AST이 ULN의 8배를 초과하거나 총빌리루빈이</td><td>영구 중단[3]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	ULN의 3배를 초과	
발진	3등급	일시 중단[2, 3]
	4등급	영구 중단 [3]
중증 피부 이상 반응 (SCARs)	SJS 또는 TEN을 포함한 의심되는 SCARs	일시 중단[2, 3] SJS 또는 TEN이 의심되는 경우, 적절한 전문의와 논의하여 SJS/TEN이 배제된 경우를 제외하고 치료를 재개해서는 안 된다.
	SJS 또는 TEN을 포함한 확인된 SCARs	영구 중단
대장염	2등급 또는 3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단[3]
근염/횡문근융해증	2등급 또는 3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단 [3]
갑상선 저하증	2등급, 3등급 또는 4등급	갑상선 저하증은 치료를 중지하지 않고 대체요법으로 관리 가능하다.
갑상선 항진증	3등급 또는 4등급	일시 중단[2] 3등급 또는 4등급이 2등급 이하로 호전되고 항갑상선 치료로 조절될 경우 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 치료유지를 고려할 수 있다. 그렇지 않을 경우, 치료는 중지되어야 한다.
부신 부전	2등급	HRT에 의해 조절될 때까지 치료 중지를 고려한다
	3등급 또는 4등급	일시 중단[3] HRT로 조절되고, 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 계속 투여를 고려할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다[3].
뇌하수체염	2등급	HRT에 의해 조절될 때까지 치료 중지를 고려한다
	3등급 또는 4등급	일시 중단[2, 3] HRT로 조절되고, 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 계속 투여를 고려

		할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다[3].
1형 당뇨병	3등급 이상 고혈당증 (포도당 >250 mg/dl 또는 >13.9 mmol/l)과 관련 있는 1형 당뇨이거나 케톤산증과 관련 있는 경우	일시 중단 인슐린 치료로 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 대사 조절이 이루어진 후 이 약의 계속 투여를 고려할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다.
신기능 장애를 동반하는 신장염	2등급 (크레아티닌이 베이스라인의 1.5배초과~3배이거나 ULN의 1.5배 초과~3배)	일시 중단[2]
	3등급 (크레아티닌이 베이스라인의 3배를 초과하거나 ULN의 3배초과~6배) 또는 4등급 (크레아티닌이 ULN의 6배 초과)	영구 중단[3]
심근염	2등급, 3 등급 또는 4 등급	영구 중단[3]
신경 독성	2등급	일시 중단[2,3]
	3등급 또는 4등급	영구 중단[3]
췌장염	3등급 췌장염 또는 3등급 또는 4등급 혈청 아밀라아제 또는 리파아제 레벨 증가 (ULN의 2배 초과)	일시 중단[2, 3]
	4등급	영구 중단[3]
기타 면역 관련 이상반응	3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단[3]
기타 약물이상반응		
주입 관련 반응	1등급	이후 주입 반응 예방을 위해 전처치를 고려한다. 주입 속도를 50%까지 감소시킨다.
	2등급	주입 일시 중단 증상이 해소되거나 1등급으로 감소되었을 때, 주입속도를 50%까지 감소시켜 주입을 재개한다.
	3등급 또는 4등급	영구 중단
ALT = alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소, AST = = aspartate aminotransferase, 아스파르트산 아미노전이효소, HRT= hormone replacement therapy호르몬대체요법, SJS = Stevens-Johnson syndrome, 스티븐스-존슨 증후군, TEN = toxic epidermal necrolysis독성 표피 괴사 융해증, ULN = upper limit normal정상상한치 [1] 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria		

		for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0)에 따라 분류한다. 뇌하수체염 등급은 NCI-CTCAE v5.0에 따라 분류한다. [2] 코르티코스테로이드 점진적 감량 최소 1개월 이후 완전반응 또는 부분반응 (0~1등급)을 보인 환자에 대해 재개한다. 코르티코스테로이드 시작 후 12주 이내에 완전 소실 또는 부분 소실이 나타나지 않거나, 또는 코르티코스테로이드 시작 후 12주 이내에 프레드니손을 10 mg/day 이하 (또는 동등한 용량)로 감량할 수 없는 경우, 영구 중단한다. [3] 프레드니손의 개시 용량은 1~2mg/kg/day이고, 이후 최소 1달에 걸쳐 10mg/day (또는 동등한 용량)이하로 점진적 감량을 진행하도록 권장된다. 폐염증인 경우 최초 용량은 2~4 mg/kg/day로 권장된다. 특수 집단 소아 (18세 미만) 18세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 가능한 데이터가 없다. 고령자 (65세 이상) 65세 이상 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다 ("사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 신장애 환자 경증 또는 중등증 신장애가 있는 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 용법·용량은 확립되지 않았다("사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 간장애 환자 경증 또는 중등증 간장애가 있는 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 용법·용량은 확립되지 않았다("사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 투여방법 이 약은 정맥 투여용으로만 사용한다. 이 약은 주입으로 투여해야 하며, 정맥내 일시주사(push) 혹은 단회 일시주사 (Single Bolus Injection)로 투여해서는 안 된다. 이 약의 투여 전 이 약의 희석에 대한 지시사항은 "사용상 주의사항의 10. 적용상의 주의"를 참조한다. 이 약의 첫 주입은 60분에 걸쳐서 투여해야 하며, 이상이 없을 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여할 수도 있다. 멸균, 비발열성, 저단백 결합 0.2 혹은 0.22 μm 내장 또는 부착형 필터가 있는 정맥라인을 통해 투여해야 한다. 다른 의약품을 함께 혼합하거나, 같은 정맥라인을 통해 함께 투여해서는 안 된다.
변경 허가 사항	**변경허가일자**	2025.06.25.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	• 중국 2019.12.26., 유럽 2023.10.02., 미국 2024.03.13.		
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	홍영기 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서	(안유) 유전자재조합의약품과 (위해성 관리계획) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) <보완 전> 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 <보완 후> 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (위해성 관리계획) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

식도편평세포암 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 식도편평세포암 환자에서의 1차 치료로서 백금 기반 항암화학요법과의 병용요법 이전 백금 기반 항암화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 절제 불가능, 재발성, 국소진행성 또는 전이성 식도편평세포암 성인 환자에서의 단독요법 위 또는 위식도 접합부(G/GEJ) 선암 (Gastric or Gastroesophageal Junction adenocarcinoma) 국소 진행성, 절제 불가능 또는 전이성 HER-2음성 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에서 1차 치료로서 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법과의 병용요법 비소세포폐암 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) EGFR 또는 ALK 변이가 없는 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암에서 종양세포의 PD-L1발현(TC)이 ≥50%인 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 포함 항암화학요법과의 병용요법 국소 진행성 또는 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀 또는 알부민결합-파클리탁셀과의 병용요법 이전에 항암화학요법을 받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 단독요법. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

○ 용법·용량

이 약의 치료는 암치료 경험이 있는 의사의 감독하에 진행되어야 한다.

환자선택

이 약을 다음 환자에 투여 시, PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단 의료기기를 사용하여 평가한다.

• 이 약과 페메트렉시드 및 백금 포함 항암화학요법과의 병용요법으로 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암에서의 1차 치료

용법

단독요법

이 약의 권장용량은 200mg으로 매 3주마다 정맥 점적주입한다.

병용요법

이 약의 권장용량은 200mg으로 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 정맥 점적주입한다.

이 약을 병용요법으로 투여하는 경우, 해당 병용 제제의 허가사항을 참고한다. 이 약과 항암화학요법의 병용투여에서, 두 약물을 같은 날에 투여하는 경우, 이 약을 항암화학요법보다 먼저 투여한다.

투약 기간

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

용량조절 및 투약 중단

단독요법 또는 병용요법으로써 이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다. 이 약은 표 1에 기술된 바에 따라 일시적인 중단이나 영구중지가 이루어져야 한다.

면역-관련 약물이상반응 관리에 대한 상세 지침은 “사용상의 주의사항의 4. 일반적 주의” 항에 기술되어 있다.

표 1. 이 약의 용량 조절 권장사항

면역-관련 약물이상반응	중증도[1]	용량 조절
폐염증	2등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 2등급; 3등급 또는 4등급	영구 중단[3]
간염	ALT 또는 AST 가 정상상한치	일시 중단[2, 3]

	(ULN)의 3배초과~8배이거나 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배를 초과~3배	
	ALT 또는 AST이 ULN의 8배를 초과하거나 총 빌리루빈이 ULN의 3배를 초과	영구 중단[3]
발진	3등급	일시 중단[2, 3]
	4등급	영구 중단 [3]
중증 피부 이상반응 (SCARs)	SJS 또는 TEN을 포함한 의심되는 SCARs	일시 중단[2, 3] SJS 또는 TEN이 의심되는 경우, 적절한 전문의와 논의하여 SJS/TEN이 배제된 경우를 제외하고 치료를 재개해서는 안 된다.
	SJS 또는 TEN을 포함한 확인된 SCARs	영구 중단
결장염	2등급 또는 3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단[3]
근염/횡문근융해증	2등급 또는 3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단 [3]
갑상선 저하증	2등급, 3등급 또는 4등급	갑상선 저하증은 치료를 중지하지 않고 대체요법으로 관리 가능하다.
갑상선 항진증	3등급 또는 4등급	일시 중단[2] 3등급 또는 4등급이 2등급 이하로 호전되고 항갑상선 치료로 조절될 경우 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 치료유지를 고려할 수 있다. 그렇지 않을 경우, 치료는 중지되어야 한다.
부신 부전	2등급	HRT에 의해 조절될 때까지 치료 중지를 고려한다

	3등급 또는 4등급	일시 중단[3] HRT로 조절되고, 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 계속 투여를 고려할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다[3].
뇌하수체염	2등급	HRT에 의해 조절될 때까지 치료 중지를 고려한다
	3등급 또는 4등급	일시 중단[2, 3] HRT로 조절되고, 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 코르티코스테로이드 점진적 감량 후 이 약의 계속 투여를 고려할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다[3].
1형 당뇨병	3등급 이상 고혈당증 (포도당 >250mg/dl 또는 >13.9mmol/l)과 관련 있는 1형 당뇨이거나 케톤산증과 관련 있는 경우	일시 중단 인슐린 치료로 2등급 이하로 개선되는 3등급 또는 4등급에 대해서는, 필요한 경우, 대사 조절이 이루어진 후 이 약의 계속 투여를 고려할 수 있다. 그렇지 않은 경우, 치료를 중단해야 한다.
신기능 장애를 동반하는 신장염	2등급 (크레아티닌이 베이스라인의 1.5배초과~3배이거나ULN의 1.5배 초과~3배)	일시 중단[2, 3]
	3등급 (크레아티닌이 베이스라인의 3배를 초과하거나 ULN의 3배초과~6배) 또는 4등급 (크레아티닌이 ULN의 6배 초과)	영구 중단[3]

심근염	2등급, 3 등급 또는 4 등급	영구 중단[3]
신경 독성	2등급	일시 중단[2, 3]
	3등급 또는 4등급	영구 중단[3]
췌장염	3등급 췌장염 또는 3등급 또는 4등급 혈청 아밀라아제 또는 리파아제 레벨 증가 (ULN의 2배 초과)	일시 중단[2, 3]
	4등급	영구 중단[3]
기타 면역-관련 이상반응	3등급	일시 중단[2, 3]
	재발성 3등급; 4등급	영구 중단[3]
기타 약물이상반응		
주입 관련 반응	1등급	이후 주입 반응 예방을 위해 전처치를 고려한다. 주입 속도를 50%까지 감소시킨다.
	2등급	주입 일시 중단 증상이 해소되거나 1등급으로 감소되었을 때, 주입속도를 50%까지 감소시켜 주입을 재개한다.
	3등급 또는 4등급	영구 중단

ALT = alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소, AST = aspartate aminotransferase, 아스파르트산 아미노전이효소, HRT = hormone replacement therapy, 호르몬 대체 요법, SJS = Stevens-Johnson syndrome, 스티븐스-존슨 증후군, TEN = toxic epidermal necrolysis, 독성 표피 괴사 용해, ULN = upper limit normal, 정상상한치

[1] 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0)에 따라 분류한다. 뇌하수체염 등급은 NCI-CTCAE v5.0에 따라 분류한다.

[2] 코르티코스테로이드 점진적 감량 최소 1개월 이후 완전반응 또는 부분반응(0~1등급)을 보인 환자에 대해 재개한다. 코르티코스테로이드 시작 후 12주 이내에 완전 소실 또는 부분 소실이 나타나지 않거나, 또는 코르티코스테로이드 시작 후 12주 이내에 프레드니손을 10 mg/day 이하 (또는 동등한 용량)로 감량할 수 없는 경우, 영구 중단한다.

[3] 프레드니손의 개시 용량은 1~2mg/kg/day이고, 이후 최소 1달에 걸쳐 10mg/day (또는 동등한 용량)이하로 점진적 감량을 진행하도록 권장된다. 폐염증인 경우 최초 용량은 2~4 mg/kg/day로 권장된다.

특수 집단
소아 (18세 미만)
18세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 가능한 데이터가 없다.
고령자 (65세 이상)
65세 이상 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다 (“사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보” 참조).
신장애 환자
경증 또는 중등증 신장애가 있는 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 용법・용량은 확립되지 않았다(“사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보” 참조).
간장애 환자
경증 또는 중등증 간장애가 있는 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 용법・용량은 확립되지 않았다(“사용상 주의사항의 12. 전문가를 위한 정보” 참조).

투여방법
이 약은 정맥 투여용으로만 사용한다. 이 약은 주입으로 투여해야 하며, 정맥내 일시주사(push) 혹은 단회 일시주사 (Single Bolus Injection)로 투여해서는 안 된다. 이 약의 투여 전 이 약의 희석에 대한 지시사항은 “사용상 주의사항의 10. 적용상의 주의”를 참조한다.
이 약의 첫 주입은 200mg 용량으로 60분에 걸쳐서 투여해야 하며, 이상이 없을 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여할 수도 있다. 멸균, 비발열성, 저단백 결합 0.2 혹은 0.22 μm 내장 또는 부착형 필터가 있는 정맥라인을 통해 투여해야 한다.
다른 의약품을 함께 혼합하거나, 같은 정맥라인을 통해 함께 투여해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민한 자
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 과거력이 있는 환자
3. 이상사례
1) 안전성 프로파일 요약
단독요법으로서의 티슬렐리주맙의 안전성
단독요법으로 이 약의 안전성 프로파일은 9건의 연구(BGB-A317-001, BGB-A317-102, BGB-A317-203, BGB-A317-204, BGB-A317-208, BGB-A317-209, BGB-A317-301, BGB-A317-302, BGB-A317-303)의 통합 데이터 세트(N= 2,390)를 기반으로 하며, ESCC 환자 307명, NSCLC 환자 639명, HCC 환자 655명, 고전적 호지킨 림프종(cHL) 환자 70명과 함께 다양한 다른 유형의 고형 종양 환자 719 명이 이 약을 1회 용량이상 치료받았다.
환자들이 200 mg 매 3주마다 투여를 포함한 다양한 용법으로 투여받은 BGB-A317-001 연구를 제외하고, 이 약은 200 mg 용량으로 매 3주마다 정맥 주입으로 투여되었다.
2,390명의 환자 중, 38.3%는 6개월 이상 노출되었고 22.8%는 12개월 이상 노출되었다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응 (ADR)은 (이 약을 단독요법으로 투여 시 20% 이상의 빈도로 보고된) 피로와 아스파르트산 아미노전이효소 증가였다.
가장 흔하게 보고된 3/4등급 약물이상반응은 (이 약을 단독요법으로 투여 시 2% 이상의 빈도로 보고된) 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가와 피로였다.
사망을 초래한 약물이상반응은 환자의 0.3%에서 보고되었고 폐염증(0.1%), 간염(0.1%), 및 호흡 곤란(0.04%)이었다.
병용요법으로서의 티슬렐리주맙의 안전성
항암화학요법과 병용요법으로서 이 약의 안전성 프로파일은NSCLC 환자 723명, SCLC 환자 244명, ESCC 환자 339명, G/GEJ 선암 환자513명 및 NPC 환자 131명을 대상으로 한 9건의 연구(BGB-A317-205, BGB-A317-206, BGB-A317-304, BGB-A317-305, BGB-A317-306, BGB-A317-307, BGB-A317-309, BGB-A317-312, BGB-A317-315)의 통합 데이터 세트(N= 1,950)를 기반으로 한다.
환자들이 선행 요법 및 수술 후 보조 요법으로 매 6주마다 400 mg으로 티슬렐리주맙을 투여 받았던 BGB-A317-315연구를 제외하고, 티슬렐리주맙을 매 3주마다 200 mg을 정맥 주입으로 투여하였다.
1,950명의 환자 중, 56.5%가 6개월 이상 이 약에 노출되었고, 31.9%는 12개월 이상 이 약에 노출되었다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은(이 약을 항암화학요법과 병용요법으로 투여 시 20% 이상의 빈도로 보고된) 피로, 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미

노전이효소 증가, 설사 및 발진이었다.
가장 흔하게 보고된 3/4등급 약물이상반응은 (이 약을 항암화학요법과 병용요법으로 투여 시 2% 이상의 빈도로 보고된) 피로, 저칼륨혈증, 발진, 알라닌 아미노전이효소 증가 및 아스파르트산 아미노전이효소 증가였다.
사망을 초래한 약물이상반응은 환자의 0.8%에서 보고되었고, 폐염증(0.3%), 심근염(0.2%), 호흡 곤란(0.2%), 간염(0.1%), 결장염(0.1%), 저칼륨 혈증(0.1%) 및 근육염(0.1%)을 포함한다.
2) 임상시험으로부터의 약물 이상반응 요약
이 약 단독요법 및 이 약과 항암화학요법과 병용요법에 관련한 약물이상반응은 표 1에 MedDRA기관계 대분류에 따라 기술되어 있다. 각 기관계 대분류에서, 약물이상반응은 빈도에 따라 제시되었고 빈도가 가장 높은 약물이상반응이 먼저 기술되었다. 각 빈도 그룹에서, 약물이상반응은 중대성이 감소하는 순으로 제시되었다. 또한, 각 약물이상반응에 대해 해당되는 빈도 범주는 다음 범례(CIOMS III)를 따른다: 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), 알 수 없음(가용데이터로부터 추정불가).
표 1. 단독요법(N=2,390) 및 항암화학요법과 병용요법(N=1,950)에서 이 약의 약물이상반응

주요 기관계 대분류	이 약 단독요법 N = 2,390			이 약과 항암화학요법의 병용요법 N = 1,950		
약물이상반응	모든 등급 n(%)	3-4등급 n(%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n(%)	3-4등급 n(%)	빈도 범주 (모든 등급)
각종 면역계 장애						
쇼그렌 증후군	0	0	-	2 (0.10)	0	흔하지 않게
면역 혈소판 감소증#	0	0	-	1 (0.05)	1 (0.05)	드물게
면역-매개 방광염#	0	0	알 수 없음	0	0	알 수 없음
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증[1]	306 (12.80)	2 (0.08)	매우 흔하게	311 (15.95)	5 (0.26)	매우 흔하게
갑상선 항진증[2]	147 (6.15)	1 (0.04)	흔하게	152 (7.79)	1 (0.05)	흔하게
갑상선염[3]	27 (1.13)	0	흔하게	14 (0.72)	1	흔하지 않

					(0.05)	게
부신 부전[4]	13 (0.54)	5 (0.21)	흔하지 않게	17 (0.87)	9 (0.46)	흔하지 않게
뇌하수체염[5]	4 (0.17)	0	흔하지 않게	9 (0.46)	1 (0.05)	흔하지 않게
대사 및 영양 장애						
고혈당증[6]	191 (7.99)	34 (1.42)	흔하게	204 (10.46)	18 (0.92)	매우 흔하게
저칼륨혈증[7]	181 (7.57)	46 (1.92)	흔하게	334 (17.13)*	88 (4.51)	매우 흔하게
당뇨병[8]	23 (0.96)	10 (0.42)	흔하지 않게	32 (1.64)	20 (1.03)	흔하게
각종 신경계 장애						
길랭-바레 증후군	1(0.04)	1(0.04)	드물게	1 (0.05)	1 (0.05)	드물게
뇌염[9]	0	0	-	1 (0.05)	1 (0.05)	드물게
중증 근육 무력증	0	0	-	1 (0.05)	1 (0.05)	드물게
각종 눈 장애						
포도막염[10]	6 (0.25)	0 (0.00)	흔하지 않게	3 (0.15)	1 (0.05)	흔하지 않게
각종 심장 장애						
심근염[11]	14 (0.59)	4 (0.17)	흔하지 않게	23 (1.18)*	4 (0.21)	흔하게
심낭염	2 (0.08)	0 (0.00)	드물게	1 (0.05)	1 (0.05)	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침	359 (15.02)	5 (0.21)	매우 흔하게	293 (15.03)	5 (0.26)	매우 흔하게
호흡 곤란	180 (7.53)*	23 (0.96)	흔하게	180 (9.23)*	13 (0.67)	흔하게
폐염증[12]	114 (4.77)*	40 (1.67)	흔하게	151 (7.74)*	37 (1.90)	흔하게
각종 위장관 장애						
설사[13]	281 (11.76)	20 (0.84)	매우 흔하게	395 (20.26)	35 (1.79)	매우 흔하게
구내염[14]	74 (3.1)	7	흔하게	181 (9.28)	22	매우 흔하

		(0.29)			(1.13)	게
결장염[15]	22 (0.92)	8 (0.33)	흔하지 않게	20 (1.03)*	8 (0.41)	흔하게
췌장염[16]	19 (0.79)	14 (0.59)	흔하지 않게	54 (2.77)	19 (0.97)	흔하게
간담도 장애						
간염[17]	61 (2.55)*	31 (1.30)	흔하게	73 (3.74)*	33 (1.69)	흔하게
피부 및 피하 조직 장애						
발진[18]	420 (17.57)	33 (1.38)	매우 흔하게	418 (21.44)	57 (2.92)	매우 흔하게
소양증	270 (11.30)	1 (0.04)	매우 흔하게	198 (10.15)	3 (0.15)	흔하게
백반증[19]	15 (0.63)	0	흔하지 않게	6 (0.31)	0	흔하지 않게
다형성 홍반	4 (0.17)	2(0.08)	흔하지 않게	1 (0.05)	0	드물게
스티븐스-존슨 증후군	1 (0.04)	1(0.04)	드물게	0	0	-
독성 표피 괴사 용해[#,*]	0	0	알 수 없음	0	0	알 수 없음
근골격 및 결합 조직 장애						
관절통	229 (9.58)	4 (0.17)	흔하게	227 (11.64)	3 (0.15)	매우 흔하게
근육통	48 (2.01)	0	흔하게	80 (4.10)	3 (0.15)	흔하게
관절염[20]	25 (1.05)	4 (0.17)	흔하게	21 (1.08)	4 (0.21)	흔하게
근염[21]	18 (0.75)	5 (0.21)	흔하지 않게	14 (0.72)*	4 (0.21)	흔하지 않게
신장 및 요로 장애						
신장염[22]	6 (0.25)	1 (0.04)	흔하지 않게	8 (0.41)	4 (0.21)	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[23]	614 (25.69)	52 (2.18)	매우 흔하게	796 (40.82)	81 (4.15)	매우 흔하게
발열[24]	355 (14.85)	9 (0.38)	매우 흔하게	360 (18.46)	11 (0.56)	매우 흔하게
임상 검사						
아스파르트산 아미노전이효소 증가	503 (21.05)	79 (3.31)	매우 흔하게	590 (30.26)	42 (2.15)	매우 흔하게
알라닌 아미노전이효소	453	45	매우 흔하게	597	41	매우 흔하

증가	(18.95)	(1.88)		(30.62)	(2.1)	게
혈액 빌리루빈 증가[25]	31 2(13.05)	58 (2.43)	흔하게	271 (13.90)	18 (0.92)	매우 흔하게
혈액 알칼리 인산분해효소 증가	175 (7.32)	27 (1.13)	흔하게	132 (6.77)	5 (0.26)	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응[26]	113 (4.73)	3 (0.13)	흔하게	123 (6.31)	12 (0.62)	흔하게

1 갑상선 저하증은 대표용어로 갑상선 저하증, 면역-매개 갑상선 저하증, 항-갑상선 항체 증가, 유리 티록신 감소, 유리 삼-요오드티로닌 감소, 삼-요오드티로닌 감소, 갑상선 호르몬 감소, 원발성 갑상선 저하증, 중추성 갑상선 저하증 및 티록신 감소를 포함한다.

2 갑상선 항진증은 대표용어로 갑상선 항진증, 면역-매개 갑상선 항진증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 유리 삼-요오드티로닌 증가, 유리 티록신 증가, 티록신 증가 및 삼-요오드티로닌 증가를 포함한다.

3 갑상선염은 대표용어로 갑상선염, 자가 면역성 갑상선염, 면역-매개 갑상선염, 무통성 갑상선염, 아급성 갑상선염을 포함한다.

4 부신 부전은 대표용어로 부신 부전, 애디슨병, 글루코코르티코이드 결핍, 면역-매개 부신 부전, 원발성 부신 부전 및 이차성 부신 피질부전을 포함한다.

5 뇌하수체염은 대표용어로 뇌하수체염, 뇌하수체기능저하증 및 림프구성 뇌하수체염을 포함한다.

6 고혈당증은 대표용어로 고혈당증 및 혈당 증가를 포함한다.

7 저칼륨혈증은 대표용어로 저칼륨혈증과 혈액 칼륨 감소를 포함한다.

8 당뇨병은 대표용어로 당뇨병, 1형 당뇨병, 당뇨성 케톤산증, 당뇨성 케톤증, 케톤산증 및 성인 잠재성 자가 면역성 당뇨를 포함한다.

9 뇌염은 대표용어로 면역-매개 뇌염을 포함한다.

10 포도막염은 대표용어로 포도막염, 홍채염, 홍채 섬모체염 및 맥락 망막염을 포함한다.

11 심근염은 대표용어로 심근염, 면역-매개 심근염 및 자가면역 심근염을 포함한다.

12 폐염증은 대표용어로 폐염증, 면역-매개 폐 질환, 간질성 폐 질환 및 기질성 폐렴을 포함한다.

13 설사는 대표용어로 설사 및 배변 잦음을 포함한다.

14 구내염은 대표용어로 구내염, 입 궤양 형성, 구강 점막 미란 및 아프타성 궤양을 포함한다.

15 결장염은 대표용어로 결장염, 면역-매개 소장 결장염, 궤양성 결정염 및 자가 면

역성 결장염을 포함한다.
16 췌장염은 대표용어로 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 췌장염, 자가 면역성 췌장염 및 급성 췌장염을 포함한다.
17 간염은 대표용어로 간염, 간 독성, 간 기능 이상, 면역-매개 간염, 약물-유발 간 손상, 간 손상 및 자가 면역성 간염을 포함한다.
18 발진은 대표용어로 발진, 반상-구진 발진, 습진, 홍반성 발진, 피부염, 탈락 피부염, 알레르기성 피부염, 구진 발진, 두드러기, 홍반, 피부 탈락, 약물 발진, 반상 발진, 건선, 농포성 발진, 여드름양 피부염, 소양성 발진, 태선형 각화증, 손 피부염, 면역-매개 피부염, 모낭성 발진, 급성 발열 호중구성 피부병, 결절 홍반, 육아종성 피부염, 결절성 발진, 유사 천포창 및 일과성 극세포 분리 피부병을 포함한다.
19 백반증은 대표용어로 백반증, 피부 색소 침착 저하, 피부 탈색소, 백색 피부증을 포함한다.
20 관절염은 대표용어로 관절염, 면역-매개 관절염 및 다발 관절염을 포함한다.
21 근염은 대표용어로 근염, 면역-매개 근염, 횡문근 융해 및 류마티스성 다발 근육통을 포함한다.
22 신장염은 대표용어로 신장염, 국소 분절성 사구체 경화증, 사구체 신염, 간질성 신세뇨관염, 면역-매개 신장 장애 및 면역-매개 신장염을 포함한다.
23 피로는 대표용어로 피로, 무력증, 병감(권태), 신체 기능 저하 및 기면을 포함한다.
24 발열은 대표용어로 체온 증가 및 발열 보고를 포함한다.
25 혈액 빌리루빈 증가는 대표용어로 혈액 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈 혈증을 포함한다.
26 주입 관련 반응은 대표용어로 발진, 주입 관련 반응, 오한, 홍반성 발진, 알레르기성 비염, 두드러기, 약물 과민성, 후두 부종, 후두 폐쇄, 반상 발진, 소양성 발진, 얼굴 종창, 아나필락시스 반응, 각막 부종, 알레르기성 피부염, 약물 발진, 안면 부종, 치은 종창, 입술 부종, 입술 종창, 입 종창, 알레르기성 소양증, 혀 부종, 과민반응 및 1형 과민반응을 포함한다. 아나필락시스 반응 및 아나필락시스성 쇼크를 포함한 아나필락시스 증례가 시판 후 환경에서 보고되었다.
* 치명적인 결과 포함.
# 시판 후 환경에서 보고됨.

3) 자발적 보고와 문헌 증례에서 수집된 약물 이상 반응 (빈도 알 수 없음)
다음과 같은 약물 이상 반응은 자발적 증례 보고와 문헌 증례를 통해 이 약의 사용에 따른 시판 후 경험으로부터 얻은 것이다. 이러한 반응은 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 그 빈도를 신뢰성 있게 추정할 수 없으므로 알 수 없음으로 분류된다.

기관계 대분류	약물이상반응
피부 및 피하 조직 장애:	스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN)[1] (4. 일반적 주의 참조).
[1]치명적인 결과가 보고됨.	

4) 특정 약물 이상반응

면역-관련 약물이상반응

아래 나열된 데이터는 임상연구에서 이 약을 단독 투여 시 약물이상반응에 대한 정보를 반영한다. 병용요법으로 이 약을 투여 시 약물이상반응에 대한 상세정보는 이 약의 단독요법과 비교하였을 때 임상적으로 유의미한 차이가 확인된 경우 제시되어 있다.

(1) 면역-관련 폐염증

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 면역-관련 폐염증은 2,390명의 환자 중 113명(4.7%)에서 발생하였고, 1등급(25명, 1%), 2등급(46명, 1.9%), 3등급(33명, 1.4%), 4등급(6명, 0.3%) 및 5등급(3명, 0.1%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 3.9개월(범위: 1일 ~ 55개월)이었고, 사례 지속 기간의 중앙값은 6개월(범위: 1+일 ~ 48.2+ 개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 44명(1.8%)에서 영구 중단되었고, 40명(1.7%)에서 이 약 치료가 일시 중단되었다.

113명의 환자 중 81명(71.7%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 초회 용량 중앙값은 72.5 mg/day(범위: 5~ 1250 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 49일(범위: 1일 ~ 39.6+개월)이었다. +는 중도절단된 관찰결과를 나타낸다. 113명의 환자 중 74명(65.5%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 113명의 환자 중 2명(1.8%)은 면역억제 치료를 받았다. 폐염증은 113명 중 55명(48.7%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간의 중앙값은 2.4개월(범위: 6일 ~ 33.7개월)이었다.

(2) 면역-관련 간염

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 면역-관련 간염은 2,390명의 환자 중 30명(1.3%)에서 발생하였고, 1등급(2명, 0.1%), 2등급(7명, 0.3%), 3등급(15명, 0.6%) 및 4등급(6명, 0.3%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 1.1개월(범위:1일 ~ 34.8개월)이었고, 사례 지속 기간의 중앙값은 1.9개월(범위: 6일 ~ 6.6개월)이었다. 이 약은 6명(0.3%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 19명(0.8%)에서 일시 중단되었다.

30명의 환자 중 25명(83.3%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 100 mg/day(범위: 20 ~ 1250 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 64일(범위: 1일 ~ 50.9+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 30명의 환자 중 24명

(80%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 30명의 환자 중 2명(6.7%)은 다른 면역억제 치료를 받았다. 간염은 30명 중 20명(66.7%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간의 중앙값은 27.5일(범위: 6일 ~ 6.6개월)이었다.

(3) 면역-관련 피부 이상반응

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 면역-관련 피부 이상반응은 2,390명의 환자 중 311명(13%)에서 발생하였고, 1등급(201명, 8.4%), 2등급(82명, 3.4%), 3등급(26명, 1.1%) 및 4등급 (2명, 0.1%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 36.1개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 2.1개월(범위: 1일 ~ 61.6+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 3명(0.1%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는30명(1.3%)에서 일시 중단되었다.

311명의 환자 중 44명(14.1%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 30 mg/day(범위: 5 ~ 100 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 19일(범위: 1일 ~ 60.1+개월)이었다. +는 중도절단된 관찰결과를 나타낸다. 311명의 환자 중 19명(6.1%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 311명의 환자 중 2명(0.6%)은 면역억제 치료를 받았다. 피부 이상반응은 311명의 환자 중 208명(66.9%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간의 중앙값은 32일(범위: 1일 ~ 36.7개월)이었다.

(4) 면역-관련 결장염

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 면역-관련 결장염은 2,390명의 환자 중 19명(0.8%)에서 발생하였고, 1등급(1명, 0.04%), 2등급(10, 0.4%) 및 3등급(8, 0.3%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 6개월(범위: 6일 ~ 26.5개월)이었고 사례 지속 기간의 중앙값은 26일(범위: 5일 ~ 26.7개월)이었다. 이 약은 5명(0.2%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는10명(0.4%)에서 일시 중단되었다.

19명의 환자 중 17명(89.5%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 47.5 mg/day(범위: 30 ~ 312.5 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 29일(범위: 1일 ~ 29.7+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 19명의 환자 중 12명(63.2%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)으로 치료받았다. 19명 중 2명(10.5%)은 면역억제 치료를 받았다. 결장염은 19명의 환자 중 17명(89.5%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 26일(범위: 5일 ~ 26.7개월)이었다.

(5) 면역-관련 근염/횡문근융해증

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 면역-관련 근염/횡문근 융해는 2,390명의

환자 중 17명(0.7%)에서 발생하였고, 1등급(7명, 0.3%), 2등급(5명, 0.2%), 및 3등급(4명, 0.2%) 및 4등급(1명,0.04%) 사례가 포함되었다.
첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 1.6개월(범위:15일 ~ 39.2개월)이었고, 사례 지속 기간의 중앙값은 43일(범위: 5일 ~ 5.2개월)이었다. 이 약은 4명(0.2%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는9명(0.4%)에서 일시 중단되었다.
17명의 환자 중 9명(52.9%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 75 mg/day(범위: 5 ~ 120 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 45일(범위: 6일 ~ 7.1개월)이었다. 17명의 환자 중 8명(47.1%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)으로 치료받았다. 17명의 환자 중 1명(5.9%)이 면역억제 치료를 받았다. 근염/횡문근 융해는 17명 중 13명(76.5%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한지속기간 중앙값은 40.5일(범위: 5일 ~ 5.2개월)이었다.
(6) 면역-관련 내분비병증
갑상선 장애
갑상선 저하증
이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 299명(12.5%)에서 갑상선 저하증이 발생하였고, 1등급(137명, 5.7%), 2등급(160명, 6.7%), 3등급(1명, 0.04%) 및 4등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다.
첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 3.7개월(범위: 1일 ~ 29.9개월)이었다. 사례지속기간의 중앙값은 10.3개월(범위: 1+일 ~ 56+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 2명(0.1%)에서 영구 중단되었고12명(0.5%)에서 일시 중단되었다.
299명의 환자 중 2명(0.7%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량의 중앙값 10 mg/day(범위: 5 ~10 mg/day)였고 투여 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 20일 ~ 5.1+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 195명이 호르몬 대체 요법을 받았다. 갑상선 저하증은 299명의 환자 중 103명(34.4%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 2.1개월(범위: 2.0일 ~ 27.0개월)이었다.
갑상선 항진증
이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 118명(4.9%)에서 갑상선 항진증이 발생하였고, 1등급(95명, 4.0%), 2등급(22명, 0.9%) 및 3등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다.
첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 6일 ~ 39.4개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 2.1개월(범위: 8일 ~ 48.4+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 1명(0.04%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 7명

(0.3%)에서 일시 중단되었다.
118명의 환자 중 3명(2.5%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량의 중앙값은 30 mg/day(범위: 20 ~ 50 mg/day)였고 투여 기간의 중앙값 26일(범위: 25일 ~ 29일)이었다. 1명이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 118명의 환자 중 19명(16.1%)이 호르몬 대체 요법을 받았다. 갑상선 항진증은 118명의 환자 중 90명(76.3%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위: 8일 ~ 22.1개월)이었다.
갑상선염
이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 25명(1%)에서 갑상선염이 발생하였고, 여기에는 1등급(12명, 0.5%) 및 2등급(13명, 0.5%) 사례가 포함되었다.
첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 2개월(범위: 14일 ~ 20.7개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 7.3개월(범위: 20일 ~ 34.5+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 어떠한 환자에서도 영구 중단되지 않았고, 이 약의 치료는 5명(0.2%)에서 일시 중단되었다.
25명의 환자 중 2명(8%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량의 중앙값은 22.5 mg/day(범위: 15 ~ 30 mg/day)였고 투여 기간은 1.4개월(범위: 1.2개월 ~ 1.7개월)이었다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 25명의 환자 중16명(64%)은 호르몬 대체 요법을 받았다. 갑상선염은 25명 중 9명(36%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 2개월(범위: 20일 ~ 15.3개월)이었다.
부신 부전
이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 12명(0.5%)에서 부신 부전이 발생하였고, 2등급(7명, 0.3%), 3등급 (4명, 0.2%) 및 4등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다.
첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 9.7개월(범위: 1.4개월 ~ 16.9개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 추정 불가능하였다(범위: 1개월 ~ 27.9+개월). +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 어떠한 환자에서도 영구 중단되지 않았고, 이 약의 치료는10명(0.4%)에서 일시 중단되었다. 12명 모두 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 20mg/day(범위: 2.5 ~ 375 mg/day)였고 투여기간의 중앙값은 추정 불가능하였다(범위: 35일 ~ 30.8+개월). 12명 중 3명(25%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 부신 부전은 12 중 3명(25%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 1.9개월(범위: 30일 ~ 13.6개월)이었다.

뇌하수체염

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 6명(0.3%)에서 뇌하수체염이 발생하였고, 모두 2등급이었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 8.7개월(범위: 22일 ~ 16.2개월)이었다. 사례지속 기간의 중앙값은 도달하지 않았다(범위: 70일 ~ 30+개월). +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 어떠한 환자에서도 영구 중단되지 않았고 1명(0.04%)에서 이 약 치료가 일시 중단되었다.

6명의 환자 중 5명(83.3%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량의 중앙값은 15 mg/day(범위: 5.0 ~ 112.5 mg/day)였다. 스테로이드 치료 기간 중앙값은 평가 불가능하였다(범위: 3.0일 ~ 29.8+개월). +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 6명의 환자 중 1명(16.7%)이 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 뇌하수체염은 6명 중 1명(16.7%)에서 소실되었다. 소실된 사례에 대한 지속 기간은 2.3개월이었다.

당뇨병

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 16(0.7%)명에서 당뇨병이 발생하였고, 1등급(1명, 0.04%), 2등급(6명, 0.3%), 3등급(6명, 0.3%) 및 4등급(3명, 0.1%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 6.5개월(범위: 22일 ~ 36.1개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 44.5+개월) +는 중도 절단된 관찰결과를 나타냈다. 이 약은 4명(0.2%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 4명(0.2%)에서 일시 중단되었다.

당뇨병은 16명의 환자 중 2명(12.5%)에서 발생하였다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 22일(범위: 2일 ~ 3.6개월)이었다. 16명의 환자 중 14명(87.5%)이 당뇨병에 대해 인슐린을 투여받았다.

(7) 면역-관련 신장염 및 신기능 장애

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 5명(0.2%)에서 면역-관련 신장염 및 신기능 장애가 발생하였고, 1등급(1명, 0.04%), 2등급(3명, 0.1%), 및 3등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다.

첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 15일 ~ 34.5개월)이었다. 사례 지속 기간의 중앙값은 도달하지 않았다 (범위: 9일 ~ 16.2+개월). +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 1명(0.0.4%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 3명(0.1%)에서 일시 중단되었다.

5명의 환자 중 3명(60%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 90 mg/day(범위: 80 ~ 100 mg/day)였다. 투여 기간 중앙값은 도달하지 않았다 (범위: 1.7+개월+ ~ 16+개월). +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 3명 모두 고용

량 전신코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 5명의 환자 중 1명(20%)은 면역억제 치료를 받았다. 면역-관련 신장염 및 신 기능 장애는 5명의 환자 중 2명(40%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속 기간은 9일이었다.

(8) 면역-관련 심근염

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 15명(0.6%)에서 면역-관련 심근염이 발생하였고, 1등급(8명, 0.3%), 2등급(3명, 0.1%), 3등급(3명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다. 첫 투여 후 사례 발생까지의 시간의 중앙값은 1.6개월(범위: 14일 ~ 33.6개월)이었고, 중앙값 사례지속기간의 중앙값은 5.1개월(4.0 ~ 26.4+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 이 약은 7명(0.3%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 8명(0.3%)에서 일시 중단되었다.

15명의 환자 중 10명(66.7%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 초회 용량 중앙값은 75 mg/day(범위: 20 ~ 200 mg/day)이었고 투여 기간 중앙값은 28.5일(범위: 1일 ~ 2.4+개월)이었다. +는 중도 절단된 관찰결과를 나타낸다. 15명 중 9명(60%)이 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 ≥40 mg/day 또는 이에 상응하는 용량으로 정의됨)를 투여받았다. 15명의 환자 중 1명(6.7%)은 면역억제 치료를 받았다. 심근염은 15명 중 9명(60%)에서 소실되었다. 모든 소실된 사례에 대한 지속기간 중앙값은 1.2개월(범위: 4일 ~ 15.6개월)이었다.

(9) 주입 관련 반응

이 약의 단독요법으로 치료받은 환자에서, 2,390명의 환자 중 113명(4.7%)에서 주입 관련 반응이 발생하였고, 1등급(74명, 3.1%), 2등급(36명, 1.5%), 3등급(2명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.04%) 사례가 포함되었다. 113명 중 23명(20.4%)이 코르티코스테로이드로 치료받았다.

이 약은 4명(0.2%)에서 영구 중단되었고, 이 약의 치료는 17명(0.7%)에서 일시 중단되었다.

아나필락시스 반응과 아나필락시스성 쇼크를 포함한 아나필락시스 증례가 시판 후 환경에서 보고되었다.

(10) 실험실적 이상

이 약의 단독요법에 대한 9개의 통합 연구와 이 약과 항암화학요법의 병용요법에 대한 9개의 통합 연구 데이터 세트로부터 일상적인 혈액학 또는 생화학 실험실 검사치에서 임상적으로 유의미한 이상이 표 2에 제시되었다.

표 2. 이 약의 단독요법(N=2,390) 및 항암화학요법과의 병용요법(N=1,950)에서 베이스라인 대비 심화된 실험실적 이상

	이 약의 단독요법 N=2,390	이 약과 항암화학요법의 병용요법

				N=1,950		
실험실적 이상 매개변수*	모든 등급 n(%)	3-4등급 n(%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n(%)	3-4등급 n(%)	빈도 범주 (모든 등급)
혈액학적 매개변수						
헤모글로빈 증가	91 (3.9)	2 (0.1)	흔하게	39 (2.1)	-	흔하게
헤모글로빈 감소	905 (38.8)	108 (4.6)	매우 흔하게	1559 (82)	269 (14.2)	매우 흔하게
백혈구 감소	372 (16)	19 (0.8)	매우 흔하게	1454 (76.5)	443 (23.3)	매우 흔하게
림프구 증가	44 (2)	3 (0.1)	흔하게	38 (3.3)	1 (0.1)	흔하게
림프구 감소	897 (40.8)	194 (8.8)	매우 흔하게	714 (61.5)	208 (17.9)	매우 흔하게
중성구 감소	280 (12.7)	39 (1.8)	매우 흔하게	1499 (79.7)	887 (47.2)	매우 흔하게
혈소판 감소	361 (15.5)	25 (1.1)	매우 흔하게	1148 (60.4)	267 (14.1)	매우 흔하게
생화학적 매개변수						
알라닌 아미노전이효소 증가	741 (31.8)	63 (2.7)	매우 흔하게	794 (41.8)	66 (3.5)	매우 흔하게
알부민 감소	799 (34.3)	17 (0.7)	매우 흔하게	887 (46.7)	9 (0.5)	매우 흔하게
알칼리 인산분해효소 증가	759 (32.6)	74 (3.2)	매우 흔하게	593 (31.3)	15 (0.8)	매우 흔하게
아스파르트산 아미노전이효소 증가	838 (36)	111 (4.8)	매우 흔하게	883 (46.5)	58 (3.1)	매우 흔하게
빌리루빈 증가	502 (21.6)	62 (2.7)	매우 흔하게	500 (26.3)	38 (2)	매우 흔하게
크레아틴 키나아제 증가	259 (20.7)	24 (1.9)	매우 흔하게	433 (23.9)	41 (2.3)	매우 흔하게
크레아티닌 증가	333 (14.3)	24 (1)	매우 흔하게	420 (22.1)	35 (1.8)	매우 흔하게
칼륨 증가	236 (10.2)	19 (0.8)	매우 흔하게	263 (13.8)	24 (1.3)	매우 흔하게
칼륨 감소	348 (15)	65 (2.8)	매우 흔하게	571 (30)	144 (7.6)	매우 흔하게
나트륨 증가	142 (6.1)	2 (0.1)	흔하게	127 (6.7)	5 (0.3)	흔하게
나트륨 감소	763 (32.8)	151 (6.5)	매우 흔하게	1025 (53.9)	219 (11.5)	매우 흔하게
*각 검사 이상 발생률은 베이스라인 및 최소 1개 이상 베이스라인 후 실험실 측정						

값을 사용할 수 있었던 환자 수에 근거한다: 단독요법(범위: 1,254 ~ 2,331명), 병용요법(범위: 1,161 ~ 1,901)

(11) 면역원성

전체적으로, 매 2주마다 0.5 – 10 mg/kg, 매 3주마다 2 – 5 mg/kg, 매 3주마다 1회 200 mg(선행 요법으로 매 3주마다 1회200 mg 투여 후 보조 요법으로 매 6주마다 400 mg 투여 포함)을 포함한 모든 용량 수준에서 이 약을 투여한 후20.8% (항약물항체(ADA) 평가 가능한 환자 4035명 중 839명)의 치료-유발 ADA가 관찰되었다. 중화 항체는 이러한 4035명 중 45명(1.1%)에서 검출되었다.

이 약을 단독요법으로 또는 항암화학요법과의 병용요법으로 200 mg의 권장 용량을 매 3주마다 투여받은 ADA 평가 가능한 환자 3674명 중, 776명(21.1%)에서 치료-유발 ADAs가 있었고, 치료-유발ADA의 발생은 단독요법의 경우 16.8% (1822명 중 307명), 병용요법의 경우 25.3% (1852명 중 469명)였다. 중화 항체(Nabs)는 45명(1.2%)에서 검출되었다. 중화 항체의 발생은 단독요법의 경우 1.3%(1822명 중 23명), 병용요법의 경우 1.2%(1852명 중 22명)였다. 집단 약동학 분석에서, ADA 상태는 청소율에 대한 통계적으로 유의한 공변량인 것으로 확인되었으나, 티슬렐리주맙에 대한 치료 후 발생한 ADA의 존재는 약동학, 유효성 또는 안전성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

4. 일반적 주의

1) 면역-관련 약물 이상반응

이 약으로 치료받는 동안 치명적인 사례를 포함하는 면역관련 약물이상반응이 보고되었다 (3. 이상사례 참조). 이러한 사례의 대부분은 이 약 투여 일시 중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 지지요법을 통해 개선되었다. 면역 관련 약물이상반응은 이 약의 마지막 투여 후에도 보고되었다. 1개 이상의 신체 기관계에 영향을 미치는 면역 관련 약물이상반응이 동시에 발생할 수 있다.

면역 관련 약물이상반응이 의심되는 경우, 병인을 확인하고 감염을 포함한 다른 병인을 배제할 수 있는 적절한 평가가 수행되어야 한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 코르티코스테로이드를 투여해야 한다 (용법・용량 참조). 제한된 임상시험 데이터에 근거하여, 코르티코스테로이드 치료로 면역 관련 이상반응이 조절되지 않는 환자에게는 다른 전신 면역억제제 투여를 고려할 수 있다 (용법・용량 및 3. 이상사례 참조). 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 감량을 시작하고 최소 1개월 이상 지속해야 한다.

(1) 면역-관련 폐염증(Pnemunonitis)

이 약을 투여 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함하는 면역 관련 폐염증이 보고되었다. 환자에게 폐염증의 징후 및 증상이 있는지 모니터링 해야 한다. 폐염증이 의심되는 환자를 방사선 촬영으로 평가해야 하고, 감염성 또는 질병 관련 병인은 배제

되어야 한다.
용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 면역 관련 폐염증이 있는 환자를 관리해야 한다.
(2) 면역-관련 간염
이 약을 투여 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함하여 면역 관련 간염이 보고되었다. 간염의 증상과 징후 및 간기능의 변화에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 간기능검사를 베이스라인에서 그리고 치료 중 정기적으로 수행해야 한다.
용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 면역 관련 간염이 있는 환자를 관리해야 한다.
(3) 면역-관련 피부 반응
이 약을 투여 받은 환자에서 면역 관련 피부 발진 또는 피부염이 보고되었다. 의심되는 피부 반응의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링을 해야 하고, 다른 원인은 배제되어야 한다. 피부 이상반응의 중증도에 근거하여, 용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구 중단해야 한다.
이 약을 투여 받은 환자에서 다형성 홍반 (EM), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 포함한 중증 피부 이상반응 (SCARs) 사례가 보고되었으며 일부는 치명적인 결과를 초래하였다 (3. 이상사례 참조). 환자들의 SCARs의 징후 또는 증상 (예: 발열 전구증상, 독감 유사 증상, 점막 병변 또는 진행성 피부 발진)에 대해 모니터링을 해야 하며, 다른 원인은 배제되어야 한다. SCARs가 의심되는 경우, 이 약의 투약을 보류하고 환자 평가 및 치료를 위해 환자를 전문 의료기관으로 진료 의뢰해야 한다. SCARs가 확인된 경우 이 약을 영구 중단해야 한다 (용법・용량 표 1 참고).
(4) 면역-관련 결장염
이 약으로 치료받은 환자에서 빈번한 설사와 관련이 있는 면역-관련 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 감염성 및 질병 관련 병인은 배제되어야 한다.
용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 면역-관련 결장염이 있는 환자를 관리해야 한다.
(5) 면역-관련 내분비병증
이 약을 투여 시, 갑상선 장애, 부신 부전, 뇌하수체염 및 당뇨병을 포함한 면역-관련 내분비병증이 보고되었다. 특정 내분비병증에 따라 지지요법이 필요할 수 있다. 면역-관련 내분비병증의 경우, 장기간의 호르몬 대체 요법 (HRT)가 필요할 수 있다.
용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 면역-관련 내분비병증이 있는 환자를 관리해야 한다.
갑상선 장애

이 약으로 치료받은 환자에서 갑상선 항진증, 갑상선 저하증 및 갑상선염을 포함한 갑상선 장애가 보고되었다. 갑상선염은 내분비병증 유무와 상관없이 발생될 수 있다. 갑상선 저하증은 갑상선 항진증을 수반할 수 있다. 갑상선 기능 변화와 갑상선 장애의 임상적 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다(치료 시작 시, 치료 중 주기적으로, 임상 평가에 근거하여 지시된 대로). 갑상선 저하증은 치료 중단과 코르티코스테로이드 투여 없이 HRT로 관리 가능하다. 갑상선 항진증은 증상에 따라 관리될 수 있다 (용법・용량 참조).

부신 부전

이 약으로 치료받은 환자에서 부신 부전이 보고되었다. 부신 부전의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 부신 기능 및 호르몬 수치의 모니터링이 고려되어야 한다. 임상적으로 지시된 대로 코르티코스테로이드 및 HRT를 투여해야 한다 (용법・용량 참조).

뇌하수체염

이 약으로 치료받은 환자에서 뇌하수체염이 보고되었다. 뇌하수체염이 뇌하수체기능저하증을 유발할 수 있다. 뇌하수체염/뇌하수체 기능저하증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 뇌하수체 기능 및 호르몬 수치에 대한 모니터링을 고려해야 한다. 임상적으로 지시된 대로 코르티코스테로이드 및 HRT를 투여해야 한다 (용법・용량 참조).

당뇨병

이 약으로 치료받은 환자에서 당뇨병성 케톤산증을 포함한 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 당뇨병의 기타 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 당뇨병에는 인슐린을 투여해야 한다. 중증 고혈당증 또는 케톤산증 (≥3등급)이 있는 환자에서는 이 약의 치료를 보류하고 항-고혈당 치료제를 투여해야 한다 (용법・용량 참조). 대사조절이 달성되면, 이 약의 치료를 재개해야 한다.

(6) 신기능 장애를 동반하는 면역-관련 신장염

이 약으로 치료받은 환자에서 신기능 장애를 동반하는 면역-관련 신장염이 보고되었다. 신기능 변화 (혈청 크레아티닌 상승)에 대해 환자를 모니터링 해야 하며, 신기능 장애의 다른 원인은 배제되어야 한다.

용법・용량 표 1에 권장된 용량 조절에 따라 신기능 장애를 동반하는 면역-관련 신장염이 있는 환자를 관리해야 한다.

(7) 기타 면역-관련 약물 이상반응

기타 임상적으로 중요한 면역-관련 이상반응이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다: 근염, 심근염, 관절염, 류마티스 다발성 근육통, 심낭염, 면역 혈소판 감소증, 뇌염, 중증 근육 무력증, 쇼그렌 증후군 및 길랭-바레 증후군 (3. 이상사례 참고).

용법·용량 표 1에 권장된 용량 조절 및 현재 적용가능한 국내 치료지침에 따라 기타 면역-관련 약물 이상반응을 경험한 환자를 관리해야 한다.

(8) 고형장기 이식 거부반응

PD-1 억제제로 치료받은 환자의 시판 후 환경에서 고형장기 이식 거부반응이 보고되었다. 이 약으로 치료 시 고형장기 이식을 받은 환자에서 거부반응의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 환자에서 잠재적인 장기 거부반응의 위해성에 대비 이 약 치료의 유익성을 고려해야 한다.

2) 주입 관련 반응

중증 주입 관련 반응 (3등급 이상)은 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다 (3. 이상사례 참조). 주입 관련 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 아나필락시스 반응과 아나필락시스성 쇼크를 포함한 아나필락시스 증례가 시판 후 환경에서 보고되었다. 주입 관련 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

용법·용량 표 1에 권장된 대로 주입 관련 반응을 관리해야 한다.

3) 임상 연구에서 제외된 환자

다음 중 어느 하나라도 해당되는 환자는 임상 연구에서 제외되었다: 기본 ECOG 성능 점수가 2 이상; 활동성 뇌 또는 연수막 전이; 활동성 자가면역 질환 또는 재발할 수 있는 자가면역 질환의 병력; 연구 치료 전 14일 이내에 코르티코스테로이드 (>10mg/일 프레드니손 또는 동등한 것) 또는 기타 면역억제제를 사용한 전신 치료가 필요한 모든 상태; 활동성 또는 치료되지 않은 HIV; 치료되지 않은 B형 간염 또는 C형 간염 보균자; 간질성 폐질환의 병력; 연구 치료 전 14일 이내에 생백신 투여; 연구 치료 전 14일 이내에 전신 요법이 필요한 감염; 다른 단클론 항체에 대한 심각한 과민증 병력. 데이터가 없는 경우, 개인별로 잠재적 유익성/위험성을 신중하게 고려한 후 이러한 집단에서 이 약을 주의해서 사용해야 한다.

4) 나트륨 조절 식이요법을 받는 환자

이 약의 1ml에는 0.069mmol(또는 1.6mg)의 나트륨이 함유되어 있다. 이 약은 10ml 바이알당 16mg의 나트륨이 함유되어 있으며 이는 WHO가 권장하는 성인 일일 최대 나트륨 섭취량 2g의 0.8%에 해당한다.

5) 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계의 사용능력에 약간의 영향을 미친다. 일부 환자들에서, 이 약 투여 후 피로가 보고되었다 (3. 이상사례 참조)

5. 상호작용

이 약은 이화작용을 통해 순환혈액에서 제거되는 인간화 단일클론 항체이다. 따라서, 공식적인 약동학적 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 단일클론 항체는 사이토크론 P450 (CYP) 효소 또는 기타 약물 대사 효소에 의해 대사되지 않으므로, 병용

투여 의약품에 의한 이러한 효소의 억제 또는 유도가 이 약의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.
약력학적 활성 및 유효성을 방해할 수 있는 잠재적인 가능성이 있으므로, 생리적 용량의 전신 코르티코스테로이드 (10 mg/day 프레드니손 또는 동등한 용량)를 제외하고, 이 약 투여 시작 전에 베이스라인에서 전신 코르티코스테로이드 및 다른 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 그러나, 이 약 투여 후 면역-관련 약물이상반응 치료를 위해 전신 코르티코스테로이드 및 다른 면역억제제는 사용할 수 있다 (3. 이상사례 참고).
이 약을 항암화학요법과 병용 투여시, 두 요법을 같은 날에 투여하는 경우, 이 약을 항암화학요법보다 먼저 투여해야 한다. 항암화학요법 관련 이상반응의 예방을 위한 전처치 약물로서 코르티코스테로이드 사용에 대한 권고사항은 이 약과 병용 투여되는 항암화학요법에 대한 처방정보를 참고한다 (용법・용량 참조).
6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 가임여성/피임
이 약으로 치료가 요구되는 임상적 상태가 아니라면, 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법(임신율이 1% 미만이 되는 방법)을 사용해야 한다.
2) 임부
임부에 대한 이 약 투여와 관련하여 사용 가능한 데이터는 없다. 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 위해를 일으킬 수 있다. (12. 전문가를 위한 정보 참조).
이 약에 대한 동물생식연구는 수행되지 않았다. 그러나, 임신한 마우스모델에서, PD-1/PD-L1 신호전달 차단은 태아에 대한 내성을 방해하고 태아 손실 증가를 유발하는 것으로 나타났다. 인간 IgG4 (면역글로불린)은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, IgG4 변이체인 티슬렐리주맙은 모체에서 발달 중인 태아로 전달될 수 있는 잠재적인 가능성이 있다. 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험이 있음을 알려야 한다.
이 약의 치료가 요구되는 임상적 상태가 아닌 한, 임신중인 여성에게 이 약을 사용해서는 안 된다.
3) 수유부
이 약이 인간의 모유로 분비되는지 알려지지 않았다. 모유 수유 중인 신생아/유아 및 모유 생성에 대한 영향에 관한 정보는 없다.
모유수유를 받는 신생아/유아에 대한 이 약의 중대한 약물이상반응의 가능성이 있으므로, 여성에게 치료 중 그리고 이 약을 최종 투여한 후 최소 4개월 동안 모유 수유

를 하지 않도록 한다.
4) 수태능
인간의 생식능력에 대한 이 약의 영향에 대한 임상 데이터는 없다. 이 약에 대한 생식 및 발생 독성 연구는 수행되지 않았다. 3개월 반복 독성 연구에 따르면, 이 약을 13주 동안 2주마다 3, 10 또는 30mg/kg의 용량으로 투여했을 때 (7회 투여) 시노몰구스 원숭이의 수컷 및 암컷 생식 기관에 눈에 띄는 영향은 없었다 (12. 전문가를 위한 정보 중 4) 독성시험정보 참조).
7. 소아 등에 대한 투여
저체중 출생아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다 (사용 경험이 없음).
8. 고령자에 대한 투여
65 세 미만 환자와 65~74 세 환자 사이에서 이 약의 단독요법 또는 병용요법으로 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 75 세 이상 환자에 대한 자료는 제한적이다.
9. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여가 발생한 경우, 약물이상반응의 징후 또는 증상이 있는지 환자를 면밀하게 모니터링하고, 즉시 적절한 증상 치료를 시작해야 한다.
10. 적용상의 주의
1) 배합 비적합: 호환성에 대한 연구가 없는 상황에서, 다른 제품과 혼합해서는 안된다.
2) 개봉 후 즉시 희석하고, 희석 후 즉시 주입해야 한다.
3) 이 약은 보존제를 포함하지 않는다. 2 ~ 8° C에서 24시간 동안의 화학적 물리적 사용중 안정성이 입증되었다. 24시간은 냉장 (2 ~ 8° C)에서 20시간 이내로 희석용액을 보관하는 시간, 주입을 완료하는데 필요한 시간 및 상온 (25° C 이하)에 도달하는데 소요되는 시간 (4시간이내)을 포함한다. 미생물학적 관점에서 희석방법이 미생물오염을 배제하지 않는 한, 제품은 희석 후 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 중 보관시간 및 조건은 사용자의 책임이다. 희석된 용액은 동결해서는 안된다.
4) 사용 및 취급방법
(1) 바이알은 일회용이며, 각 바이알은 100mg의 티슬렐리주맙을 포함한다.
(2) 주입용 희석용액은 무균기법으로 의료전문가가 준비해야 한다.
(3) 주입용 용액 준비
① 매 용량마다 이 약 바이알 2개가 필요하다. 흔들지 않도록 주의하면서 냉장고에서 바이알을 꺼낸다.

② 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색 여부에 대해 각 바이알을 육안 검사한다. 농축용액은 투명하거나 약간 유백광을 띠는 무색에서 미황색의 용액이다. 용액이 혼탁하거나 눈에 띄는 입자 또는 변색이 관찰된 경우, 바이알을 사용해서는 안 된다.
③ 바이알을 흔들지 말고 부드럽게 뒤집어 준다. 바이알 2개(총 200 mg/20 ml)에서 용액을 꺼내어 염화나트륨 9 mg/ml (0.9%)가 들어 있는 정맥내 (I.V.) 주입백으로 옮기고 최종 농도가 2 ~ 5 mg/ml인 희석용액을 준비한다. 거품이 발생하거나 또는 용액의 과도한 전단을 피하기 위해 부드럽게 뒤집으면서 희석용액을 혼합한다.
(4) 투여
① 체표면적이 약 10 cm^2 인 멸균, 비발열성, 저단백결합 0.2 또는 0.22 μm 내장 또는 부착형 필터가 있는 정맥투여 라인을 통해 희석한 이 약 용액을 정맥주입으로 투여한다.
② 첫 주입은 60분에 걸쳐서 진행되어야 한다. 이상이 없을 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여할 수 있다.
③ 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물을 병용 투여해서는 안 된다.
④ 티슬렐리주맙을 정맥내 일시주사(push) 혹은 단회 일시주사(bolus)로 투여해서는 안 된다.
⑤ 정맥주사선은 주입 종료 시 반드시 관류(Flush)한다.
⑥ 바이알에 남은 미사용 잔여분은 폐기해야 한다.
(5) 폐기와 관련된 주의
미사용 의약품 또는 폐기물은 국내 요건에 따라 폐기해야 한다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 냉장 보관 (2° C - 8° C). 얼리지 말 것.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 최초 제공된 카톤 박스에 보관한다.
3) 이 약은 어린이의 눈과 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
12. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특징
약물 치료군 (ATC)
약물치료군:단클론 항체. ATC code: L01FF09
작용기전
티슬렐리주맙은 PD-1에 대한 인간화 면역글로불린 G4 (IgG4) 변이체 단일클론 항체이며, 인간 PD-1의 세포외 부위에 높은 특이성과 친화도로 결합한다. 시험관내 세포기반 시험에서 티슬렐리주맙은 PD-L1과 PD-L2의 결합을 경쟁적으로 차단하고, PD-1 매개 음성 신호전달을 억제하며, T 세포에서 기능적 활성을 강화한다.
2) 약동학적 특징
티슬렐리주맙의 약동학(PK)은 2주마다 0.5 ~ 10 mg/kg, 3주마다 2.0 및 5.0 mg/kg, 3

주마다 200 mg 용량으로 티슬렐리주맙을 투여 받은 진행성 악성종양 환자 3,091명으로부터 얻은 농도 데이터를 이용한 집단 PK 분석을 사용하여 특성을 분석하였다. 90% 항정상태 레벨 도달 시간은 3주마다 200 mg을 투여한 후(Q3W) 약 84일(12주)이며, 티슬렐리주맙 PK 노출의 항정상태 축적비는 약 2배이다.

흡수

티슬렐리주맙은 정맥내 경로로 투여되므로, 즉시 완전한 생체 이용이 가능하다.

분포

집단약동학 분석 결과에 따르면, 항정상태 분포용적은 6.42 L이며, 분포가 제한된 전형적인 단일클론 항체이다.

생체내 변환

티슬렐리주맙은 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

제거

집단 PK 분석 결과에 근거하여, 티슬렐리주맙의 청소율은 0.153 L/day였고 개인간 변동성은 26.3%였으며, 기하평균 말기 반감기는 약 23.8일이었고, 변이계수(CV)는 31%였다.

선형성/비선형성

2주마다 또는 3주마다 0.5 mg/kg ~ 10 mg/kg요법 (3주마다 200 mg을 포함하여) 으로 투여할 시, 티슬렐리주맙의 PK는 선형성인 것으로 관찰되었으며, 노출은 용량 비례성이었다.

특수 집단

티슬렐리주맙 PK에 대한 다양한 공변량의 효과는 집단 PK 분석에서 평가되었다. 다음의 요인들은 티슬렐리주맙의 노출에 임상적으로 관련이 있는 영향을 미치지 않았다: 연령 (범위 18 ~ 90세), 체중 (범위 32 ~ 130 kg), 성별, 인종 (백인, 아시아인 및 기타), 경증 내지 중등증 신장애 (크레아티닌 청소율 [CL_{Cr}] ≥30 ml/min), 경증 내지 중등증 간장애 (총 빌리루빈 ≤3 x ULN 및 모든 AST), 종양 부담(tumour burden).

신장애

신장애 환자에 대한 티슬렐리주맙의 전용연구는 수행되지 않았다. 티슬렐리주맙의 집단 PK 분석에서, 경증 신장애 (CL_{Cr} 60 ~ 89 ml/min, n=1,046) 환자 또는 중등증 신장애 (CL_{Cr} 30 ~ 59 ml/min, n=320) 환자와 신기능 정상 (CL_{Cr} ≥90 ml/min, n=1,223) 환자 간에 티슬렐리주맙 청소율에서 임상적으로 관련된 차이는 확인되지 않았다. 경증 및 중등증 신장애는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않았다 (용법・용량 참고). 제한된 수의 중증 신장애환자(n=5)에 근거하여 중증신장애가 티슬렐리주맙의 약동학에 미치는 영향은 확실하지 않다.

간장애

간장애 환자에 대한 티슬렐리주맙의 전용 연구는 수행되지 않았다. 티슬렐리주맙의 집단 PK 분석에서, 경증 간장애 (빌리루빈 ≤ ULN 및 AST >ULN 또는 빌리루빈 >1.0 ~ 1.5 x ULN 및 모든 AST, n=396) 환자 또는 중등증 간장애 (빌리루빈 >1.5 ~ 3 x ULN 및 모든 AST; n=12) 환자를 간기능 정상 (빌리루빈 ≤ ULN 및 AST ≤ ULN, n=2,182) 환자와 비교할 때, 티슬렐리주맙의 청소율에서 임상적으로 관련된 차이는 확인되지 않았다 (용법·용량 참고). 제한된 수의 중증 간 장애 환자(빌리루빈 >3 x ULN 및 모든 AST, n = 2)를 기반으로 중증 간 장애가 티슬렐리주맙의 약동학에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

3) 임상시험 정보

식도편평세포암(ESCC)

식도편평세포암의1차 치료 RATIONALE-306

이전에 치료받은 적이 없는, 절제 불가능, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 식도편평 세포 암(ESCC) 환자에서 이 약과 항암화학요법 병용요법의 유효성을 위약과 항암화학요법의 병용요법과 비교한 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약 대조 글로벌 3상 연구이다.

환자들은 종양 PD-L1 발현 수준에 관계없이 등록되었다. 가능한 경우, 보관/채취한 종양 조직 표본을 PD-L1 발현 상태에 대해 후향적으로 검사를 실시하였다. PD-L1 발현은 종양 및 종양 관련 면역 세포 모두에 대해 PD-L1 염색을 확인하는 Ventana PD-L1(SP263) 분석 검사를 이용하여 중앙 실험실에서 평가하였다.

이 연구에서 활동성 연수막병 또는 조절되지 않는 뇌 전이, 활동성 자가 면역 질환, 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 필요로 하는 의학적 상태가 있거나, 치료가 불가능한 루(fistula) 또는 완전 식도 폐쇄가 명백한 환자는 제외되었다. 이 연구는 항암화학방사선요법 또는 근치적 목적의 수술로 치료가 불가능한 환자를 등록하였다. 진행성 또는 전이성 질병에 대해 이전에 전신 치료를 받은 적이 있는 환자는 제외되었다. 이전에 백금 기반 항암화학요법으로 선행/보조 요법을 받은 경우, 최소 6개월의 무치료 기간이 요구되었다.

환자들은 무작위 배정되어(1:1) 이 약을 매 3주마다 200mg씩 혹은 위약을 21일 주기로 연구자가 선택한 항암화학요법(ICC)과 병용 투여 받았다. 2제 항암화학요법은 다음과 같이 구성되었다:

• 백금(시스플라틴 [60 ~ 80 mg/m^2 IV, 1일째 또는 2일째] 또는 옥살리플라틴 [130 mg/m^2 IV, 1일째 또는 2일째]) 과 플루오로피리미딘(5-FU [750 ~ 800 mg/m^2 IV, 1-5일째] 또는 카페시타빈 [1,000 mg/m^2 1일 2회 경구 투여, 1-14일째]), 또는

• 백금(시스플라틴 [60 ~ 80 mg/m^2 IV, 1일째 또는 2일째] 또는 옥살리플라틴 [130 mg/m^2 IV, 1일째 또는 2일째]) 과 파클리탁셀(175 mg/m^2 IV, 1일째)

연구 기간 동안 치료군 간의 또는 플루오로피리미딘과 파클리탁셀 간의 교차 전환

은 허용되지 않았다.

무작위배정은 지리상의 지역(아시아[일본 제외] vs 일본 vs 기타 지역), 이전의 근치적 치료(유 vs 무) 및 연구자가 선택한 항암화학요법(ICC; 백금 + 플루오로피리미딘 vs 백금 + 파클리탁셀)에 따라 층화하였다.

이 약의 투여는 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 계속하였다. 초기 연구자가 평가한 RECIST v1.1에 따른 질환 진행 이후에도 연구자가 이 약의 투여가 환자에 임상적 유익성이 있다고 판단하고, 질환 진행이 확인될 때까지 이 약을 견딜 수 있는 경우에 한하여 허용되었다. 종양 평가는 처음 48주 동안에는 6주마다 실시하였고 이후에는 9개월마다 실시하였다.

1차 평가변수는 ITT(intent-to-treat) 모집단의 전체 생존 (Overall Survival, OS)이었다. 2차 평가변수는 PD-L1 양성(PD-L1 점수 ≥ 10%) 집단에서 RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가한 무진행 생존(Progression-Free Survival, PFS), 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR) 및 반응지속기간(Duration of Response, DoR)이었다.

총 649명의 환자가 이 약과 항암화학요법의 병용요법(n=326) 또는 위약과 항암화학요법과의 병용요법(n=323)에 무작위 배정되었다. 모든 무작위 배정된 환자에 대한 연구 집단 특성은 연령 중앙값 64세(범위: 26 ~ 84세), 65세 이상 48.1%, 남성 86.7%, 아시아인 74.9%, 백인 23.9%이었다. 86.4%가 연구 등록 시 전이성 질환을 가지고 있었고 13.6%는 국소 진행성 질환을 가지고 있었다. 환자들은 편평 세포 암이 조직학적으로 확인되었다(99.8%). 베이스라인 ECOG 신체활동도 점수는 0 (32.8%) 또는 1 (67.2%)이었다.

RATIONALE-306에서 위약 + 항암화학요법 병용요법군과 비교하여 이 약 + 항암화학요법 병용요법군에 무작위 배정된 환자에 대해 OS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 최소 추적관찰 기간은 이 약 + 항암화학요법군에서 15.2개월이었고 위약 + 항암화학요법군에서 15.4개월이었다. 유효성 결과는 표 3 및 그림 1에 제시되어 있다.

표 3. RATIONALE-306 유효성 결과 (ITT 분석세트)

평가 지표	이 약 + 항암화학요법 (N = 326)	위약 + 항암화학요법 (N = 323)
전체생존(OS)		
사망, n (%)	196 (60.1)	226 (70)
중앙값 (개월) (95% CI)[a]	17.2 (15.8, 20.1)	10.6 (9.3, 12.1)
층화 위험비 (95% CI) [a, c]	0.66 (0.54, 0.80)	
p-값 [b]	<0.0001	
무진행생존(PFS)[d, h]		
질병 진행 혹은 사망, n (%)	220 (67.5)	254 (78.6)
중앙값 (개월) (95% CI)	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
층화 위험비 (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)	

p-값 [b]	<0.0001	
객관적 반응률(ORR) [d, f]		
ORR, n	207	137
ORR, % (95% CI) [e]	63.5 (58, 68.7)	42.4 (37, 48)
CR, n (%)	15 (4.6)	8 (2.5)
PR, n (%)	192 (58.9)	129 (39.9)
SD, n (%)	83 (25.5)	122 (37.8)
p-값 [g]	<0.0001	
연구자에 의해 확인된 객관적 반응률(ORR)		
ORR, n	184	117
ORR, % (95% CI)[e]	56.4 (50.9, 61.9)	36.2 (31.0, 41.7)
CR, n (%)	13 (4)	8 (2.5)
PR, n (%)	171 (52.5)	109 (33.7)
SD, n (%)	104 (31.9)	142 (44)
반응 지속 기간(DoR) [d]		
DoR 중간값 (개월)(95% CI) [c]	7.1 (6.1, 8.1)	5.7 (4.4, 7.1)

약어: OS = 전체 생존; CI = 신뢰 구간; PFS = 무진행생존; ORR = 객관적 반응률; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정병변; DoR = 반응 지속 기간

a 95% CI는 Brookmeyer and Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

b 단측 p-값은 로그 순위 검정으로부터 추정하였다.

c IRT(실시간)에 따른 통합된 지리상 지역(아시아 vs. 기타 지역), IRT에 따른 이전 근치적 치료(유 vs. 무), IRT에 따른 ICC 옵션(연구자가 선택한 항암화학요법(백금 + 플루오로피리미딘 vs 백금 + 파클리탁셀))에 따라 층화되었다.

d RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가함

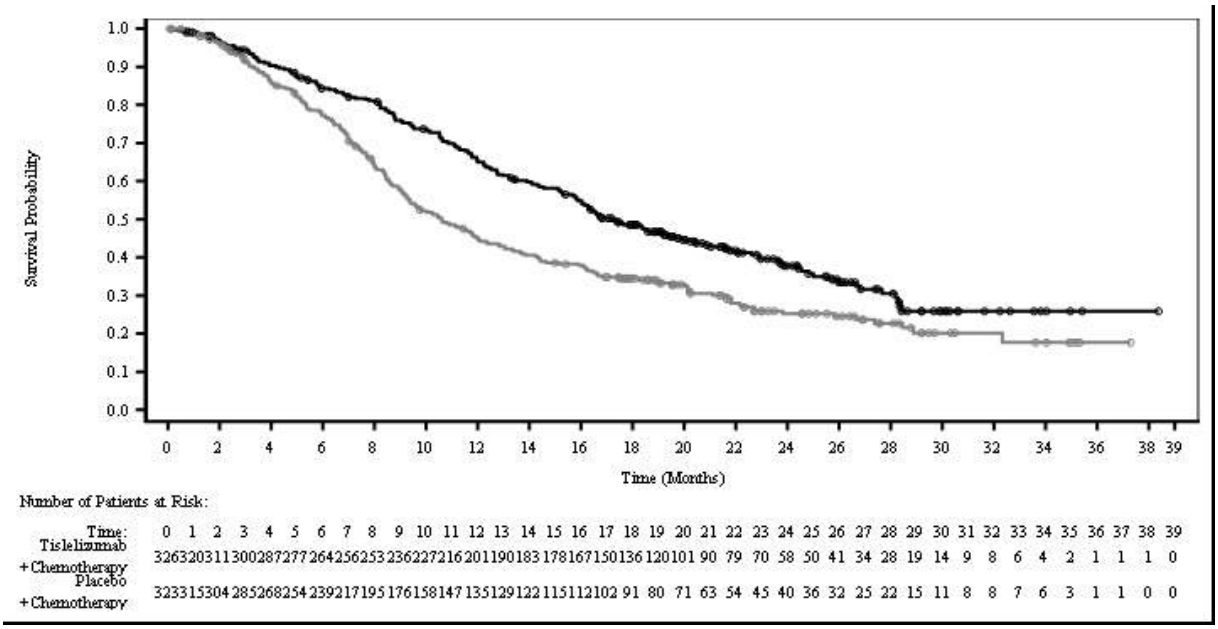
e 정확 Clopper-Person 양측 신뢰구간.

f ORR은 미확인된 값으로 RECIST v1.1에 따라 PR 또는 CR(즉, ORR = CR+PR)을 경험한 환자 수의 비율로 정의된다.

g 양측 p-값은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정을 기반으로 하였다.

h 중간 분석 데이터를 이용하여 다음 순서로 순차적으로 검정한 2차 평가변수: 연구자가 평가한 PFS, 연구자가 평가한 (미확인된) ORR, PD-L1 점수 ≥10% 하위군에서 OS, HRQoL QLQ-OES18 사전 지정된 증상 연하 곤란, 식이, 역류.

그림 1. RATIONALE-306에서 전체생존(OS)의 카플란-마이어 그래프*



* 단측 p-값은 지리상 지역, 이전 근치적 치료 및 ICC 옵션에 따라 층화된 로그 순위 검정으로부터 추정하였다. 위험비는 공변량으로 치료와 계층으로 통합된 지리적 지역, 이전 근치적 치료 및 ICC 옵션을 포함하는 콕스 회귀분석 모델을 기반으로 하였다.

위약 + 항암화학요법과 비교하여 이 약 + 항암화학요법의 OS 유익성은 연령, 성별, 흡연 상태, ICC 옵션(백금 + 플루오로피리미딘 또는 백금 + 파클리탁셀), ECOG 신체활동도 점수, 지역(아시아 vs. 기타 지역), 인종(아시아인 및 기타 vs 백인), 연구 등록 시 질병 상태(전이성 vs. 국소 진행성), 이전 근치적 치료(유 vs 무), 베이스라인 PD-L1 상태를 포함하여 사전 지정된 하위군에서 일관되었다.

PD-L1 하위군

평가 가능한 베이스라인 PD-L1 상태를 보유한 환자 542명 중, 223명은 PD-L1 양성 ESCC(PD-L1 점수 ≥10%)이었고, 319명은 PD-L1 음성(PD-L1 점수 <10%)이었다. 107명은 베이스라인 PD-L1 상태를 알 수 없었다.

PD-L1 양성 하위군에서 OS의 사전 정의된 분석에서, 이 약+ 항암화학요법은 OS에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다. OS에 대한 층화 위험비(HR)는 0.62(95% CI: 0.44 ~ 0.87)였고, 단측 층화된 로그 순위 검정 p-값은 0.0029였다. 전체생존 중앙값은 이 약 + 항암화학요법군 및 위약 + 항암화학요법군에 대해 각각 16.6개월(95% CI: 15.3 ~ 24.4개월) 및 10개월(95% CI: 8.6 ~ 13.3개월)이었다.

PD-L1 음성 환자에 대한 사전 정의된 분석에서, OS에 대한 층화 위험비(HR)은 0.77(95% CI: 0.59 ~ 1.01)이었고, 중앙값 전체 생존기간은 이 약 + 항암화학요법군 및 위약 + 항암화학요법군에 대해 각각 15.8개월(95% CI: 12.3 ~ 19.6개월) 및 10.4개

월(95% CI: 9.0 ~ 13.6개월)이었다.
PD-L1 상태를 알 수 없는 환자(n = 107)에 대한 사전 정의된 분석에서, OS중앙값은 이 약 + 항암화학요법군에 대해 23.7개월(95% CI: 16.6 ~ 28.4개월)이었고 위약 + 항암화학요법군에 대해 11.7개월(95% CI: 7.4 ~ 21.7개월)이었으며, 층화 위험비(HR)은 0.54(95% CI: 0.32 ~ 0.91)였다.
절제 불가능, 재발성, 국소진행성 또는 전이성 식도편평세포암에서 이차 치료
BGB-A317-302는 이전 전신 치료 도중 또는 이후에 진행된 절제 불가능, 재발성, 국소 진행성 또는 전이성 ESCC 환자를 대상으로 항암화학요법 대비 티슬렐리주맙의 효능을 비교하기 위한 무작위, 대조, 공개-라벨 글로벌 3상 연구이다. 환자는 종양 PD-L1 발현 수준에 관계없이 등록하였다. 가능한 경우, 보관/채취한 종양 조직 표본을 PD-L1 발현 상태에 대해 후향적으로 테스트하였다. PD-L1 발현은 종양세포 및 종양관련 면역세포에서 모두 PD-L1을 염색하는 것으로 확인된 Ventana PD-L1 (SP263) 분석법을 이용해 중앙 실험실에서 평가되었다.
이 연구에서는 이전에 항PD-1 항체 치료 경험이 있고, 종양이 식도 질환 부위(예: 대동맥 또는 호흡기)에 인접한 장기로 침범한 환자는 제외하였다.
무작위 배정은 지리적 지역(아시아[일본 제외] vs 일본 vs 미국/EU), ECOG PS 점수(0 vs 1), 그리고 연구자가 선택한 항암화학요법(ICC) 옵션(파클리탁셀 vs 도세탁셀 vs 이리노테칸)별로 층화되었다. ICC의 선택은 무작위배정 전 연구자가 결정하였다.
환자들은 무작위 배정되어(1:1) 이 약을 매 3주 마다 200mg씩 투여 받거나, 다음 중 연구자가 선택한 항암화학요법(ICC)을 투여 받았으며, 모두 정맥 투여 받았다.
• 파클리탁셀 135 ~ 175 mg/m² 을 매 3주마다 Day 1에 투여 (또한 해당 국가/지역-특이적 표준 치료지침 가이드라인에 따라 매주 80 ~ 100 mg/m² 투여), 또는
• 도세탁셀 75 mg/m² 을 매 3주마다 Day 1에 투여, 또는
• 이리노테칸 125 mg/m² 을 매 3주마다 Day 1, 8에 투여
환자들은 RECIST 버전1.1에 따라 연구자에 의해 질병이 진행되었다고 평가하거나 허용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 이 약 혹은 ICC 중 하나로 치료받았다.
종양 평가는 처음 6개월 동안은 6주마다, 그 이후에는 9주마다 수행하였다.
일차 유효성 평가변수는 ITT(intent-to-treat) 모집단의 전체 생존(Overall survival, OS)이었다. 이차 유효성 평가 변수는 PD-L1 양성 분석세트(현재Tumour Area Positivity점수 [TAP]로 알려진 시각적으로 추정된 Combined Positive Score [PD-L1 점수] ≥10%)의 OS, RECIST 1.1에 따라 연구자들이 평가한 객관적 반응률(Objective response rate, ORR), 무진행 생존(Progression-free survival, PFS) 및 반응지속기간(Duration of response, DoR)이였다.
총 512명의 환자가 모집되어 이 약 투여군 (n=256) 또는 ICC (n=256: 파클리탁셀 (n=85), 도세탁셀 (n=53) 혹은 이리노테칸 (n=118))에 무작위 배정되었다. 512명의 환

자 중, 142명(27.7%)가 PD-L1 점수 ≥10% 이었고, 222명(43.4%)가 PD-L1점수 <10% 였으며, 148명(28.9%)은 베이스라인 PD-L1 상태를 알 수 없었다.

해당 연구 모집단의 베이스라인 특징은 다음과 같다: 연령 중앙값 62세(범위: 35~86세), 65세 이상 37.9%; 남성 84%; 백인 19%, 아시아인 80%; 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태(ECOG PS)가 0인 경우 25% 및 ECOG PS가 1인 경우 75%. 연구 모집단의 95%가 연구 시작부터 전이성 질환이었으며, 모든 환자는 이전에 적어도 한 번 이상의 항암 전신 요법을 받았으며, 그 중 97%의 환자가 백금 기반 병용 항암화학요법이었다.

BGB-A317-302는 ICC 군과 비교하여 이 약 투여군에 무작위 배정된 환자의 전체생존(OS)에 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 역 Kaplan-Meier 방법론에 의한 추적 관찰 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 20.8개월, ICC 군에서 21.1개월이었으며, 효능 결과는 표 4 및 그림 2에 나와 있다.

표 4. BGB-A317-302 유효성 결과

평가 지표	이 약 (N = 256)	항암화학요법 (N = 256)
전체생존(OS)		
사망, n (%)	197 (77)	213 (83.2)
중앙값 (개월) [a] (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7)
위험비 (95% CI) [b]	0.7 (0.57, 0.85)	
p-값 [c]	p = 0.0001	
무진행생존(PFS)		
질병 진행 혹은 사망, n (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
중앙값 (개월) (95% CI) [a]	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
위험비 (95% CI) [b]	0.83 (0.67, 1.01)	
연구자에 의해 확인된 객관적 반응률(ORR) [d]		
ORR (%) (95% CI)	15.2 (11.1, 20.2)	6.6 (3.9, 10.4)
CR, n (%)	5 (2)	1 (0.4)
PR, n (%)	34 (13.3)	16 (6.3)
SD, n (%)	81 (31.6)	90 (35.2)
연구자에 의해 확인된 반응지속기간 중앙값 (개월) (95% CI) [a]	10.3 (6.5, 13.2)	6.3 (2.8, 8.5)

약어: OS = 전체 생존; CI = 신뢰 구간; PFS = 무진행생존; ORR = 객관적 반응률; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정병변;

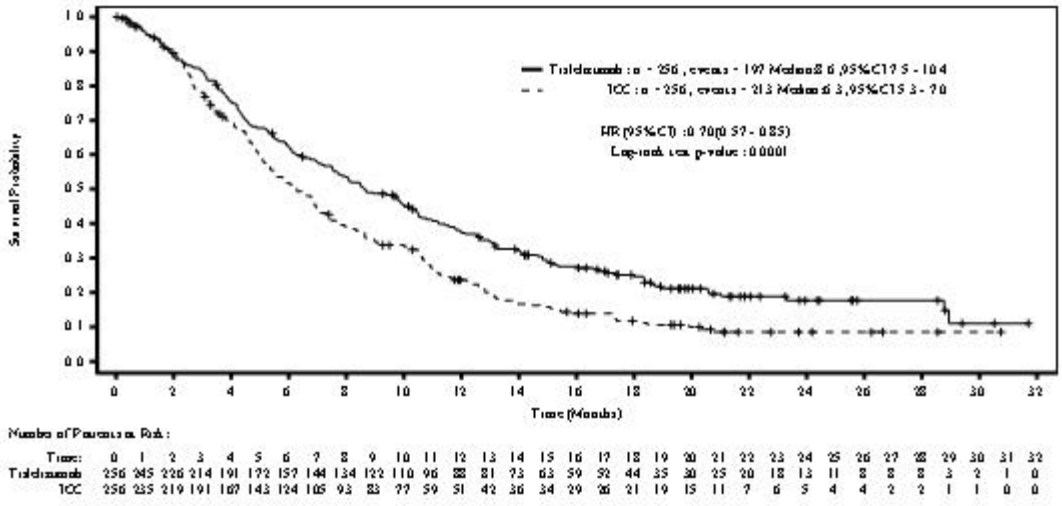
a Kaplan-Meier 방법을 통해 평가함.

b 치료를 공변량으로 하고 베이스라인 ECOG 상태 및 연구자의 항암화학요법 선택에 따라 층화된 Cox 회귀 모델을 기반으로 함.

c ECOG 수행 상태 및 연구자의 항암화학요법 선택에 따라 층화된 로그 랭크 검정에 기반함.

d ad hoc 분석에 기반함.

그림 2. BGB-A317-302에서 전체생존(OS)의 카플란-마이어 그래프



유효성 및 PD-L1 하위군:

PD-L1 양성 하위군 (PD-L1점수≥10%)에 대한 사전에 지정된 OS분석에서, OS에 대한 층화 위험비(HR)은 0.49 (95% CI: 0.33 to 0.74)이며, 단측 층화로그순위 검정 p값은 0.0003이다. 티슬렐리주맙군과 ICC군의 전체 생존기간 중앙값은 각각 10.0개월 (95% CI: 8.5~15.1개월), 5.1개월(95% CI : 3.8~8.2개월)이었다.

PD-L1 음성 하위군(PD-L1 점수 <10%)에서 OS에 대한 층화 HR은 0.83(95% CI: 0.62~1.12)였으며, 전체 생존기간 중앙값은 티슬렐리주맙군에서 7.5개월(95% CI: 5.5~8.9개월), ICC군에서 5.8개월(95% CI: 4.8~6.9개월)이었다.

위 또는 위식도 접합부(G/GEJ) 선암

위 또는 위식도 접합부 선암의1차 치료 RATIONAL-305 (NCT03777657)

국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 위 또는 위식도 접합부(G/GEJ) 선암 환자에서 1차 치료로 이 약 + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법의 유효성과 안전성을 위약 + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법과 비교한 무작위배정, 다기관, 이중-눈가림, 위약 대조 3상 시험이다.

연구에는 조직학적으로 확인된 선암이 있는 환자가 포함되었다. 비활성 또는 무증상 보균자인 환자, 만성 또는 활동성 B형 간염 바이러스(HBV) 상태인 환자 및 스크리닝 시 치료받은 C형 간염 바이러스(HCV) 감염이 있는 환자도 연구에 등록되었다.

연구에서 편평세포 또는 미분화된 또는 기타 조직학적 유형의 G/GEJ 암이 있는 환자, 알려진 인간 표피 성장인자 수용체 2(HER2) 양성 종양이 있는 환자, 활동성 연수막병 또는 조절되지 않는 뇌 전이가 있는 환자, 활동성 자가 면역 질환 또는 재발될 수 있는 자가 면역 질환의 병력이 있는 환자는 제외되었다.

환자들은 21일 주기로 이 약 200 mg + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법(T+PtF) 또는 위약 + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법(P+PtF)을 투여받도록 무작위배정되었다 (1:1). 이 약 또는 위약은 질환 진행 또는 허용 불가능한

독성이 발생할 때까지 투여하였다.
항암화학요법 제제의 투여는 다음과 같이 구성되었다:
• 1일째에 옥살리플라틴 130 mg/m² IV 및 연속14일동안 카페시타빈 1000 mg/m² 1일 2회 경구 투여를 3주마다 반복 실시. 옥살리플라틴은 최대 6주기 동안 투여하였고, 카페시타빈은 질환 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 연구자의 판단에 따라 유지요법으로 투여하였다.
또는
• 1일째에 시스플라틴 80 mg/m² IV, 1-5일째에 1일 1회 24시간 동안 5-FU 800 mg/m²/day IV 연속 주입을 3주마다 반복 실시. 시스플라틴과 5-FU는 최대 6주기 동안 투여하였다.
치료군 간의 교차 투여는 허용되지 않았다.
무작위배정은 다음 요인에 따라 층화하였다: 지리상 지역(중국(대만 포함) vs 일본 및 한국 vs US 및 유럽을 포함한 기타 지역(ROW)); PD-L1 발현(PD-L1 점수 ≥ 5% vs PD-L1 점수 < 5%); 복막 전이의 존재(예 vs 아니오) 및 ICC 옵션(옥살리플라틴 + 카페시타빈 vs 시스플라틴 + 5-FU). 환자들은 종양 PD-L1 발현 수준에 관계없이 등록이 되었고, 이는 중앙실험실에서 종양 및 종양 관련 면역 세포 모두에서 PD-L1 염색을 확인하는 VENTANA PD-L1(SP263) 시험을 이용하여 전향적으로 평가하였다.
1차 평가변수는 PD-L1 양성 분석 세트(PD-L1 점수 ≥ 5%) 및 ITT 분석 세트에서 전체 생존(OS)이었다. 2차 평가변수는 RECIST v1.1에 의거 연구자가 평가한 무진행 생존(PFS), 객관적 반응률(ORR)반응 지속기간(DoR)이었다.
종양 반응은 RECIST v1.1에 의거하여 연구자가 평가하였다. 종양 영상 촬영은 처음 48주 동안 대략 6주마다 그리고 이후에는 대략 9주마다 실시하였다.
총 997명의 환자는 이 약 + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법(T+PtF 군, N=501), 또는 위약 + 백금 및 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법(P+PtF 군, N=496)을 투여받도록 무작위배정되었다 (1:1). 997명의 환자 중, 546명(54.8%)이 PD-L1 점수 ≥ 5%를 나타냈다 (T+PtF 군, N=274; P+ PtF 군, N=272).
연구 모집단에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 61세(범위: 23 ~ 86세); 65세 이상 34.5%, 남성 69.4%, 베이스라인 ECOG PS 점수1은 67.6% (32.4%는 ECOG 0이었다), 아시아인 75%, 백인 22.4%. 환자의 80.2%가 원발성 종양 부위가 위였다. 환자의 98.7%는 베이스라인에서 전이성 질병이 있었고, 간 전이 및 복막 전이는 각각 37.9% 및 43.5%였다.
최종 분석에서 (자료마감일 2023년 2월 28일, 최소 시험 추적관찰 기간 24.6개월), 시험은 ITT 분석 세트에서 1차 평가변수 OS를 충족하였고, 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 입증되었으며 사망 위험은 20% 감소되었고 (층화 HR 0.8 (95% CI: 0.7 ~ 0.92), 단측 p-값 =0.0011), OS중앙값이 2.1개월 개선되었다 (T+PtF 치

료군에서 15.0개월 vs P+PtF 치료군에서 12.9개월). 최종 분석에서 PD-L1 점수 ≥ 5% 분석 세트의 OS 결과, 층화 HR는 0.71(95% CI: 0.58~0.86)이었으며, OS중앙값은 3.6개월로 개선되어(T+PtF군 16.4개월, P+PtF군 12.8개월) 사망 위험이 29% 감소되었다.

PD-L1 score ≥5% 및 ITT 집단에서 최종 분석 유효성 결과는 표 5, 그림 3 및 그림 4에 제시되어 있다.

표 5. RATIONALE-305 유효성 결과 (ITT)

	이 약 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)	이 약 + 항암화학요법 (N=501)	위약 + 항암화학요법 (N=496)
	PD-L1 score ≥5% 최종분석*		모든 환자 최종분석*	
최소 시험 추적관찰 기간 (개월)	24.6		24.6	
OS				
사건, n (%)	192 (70.1)	219 (80.5)	370 (73.9)	406 (81.9)
중앙값[1] (개월) (95% CI)	16.4 (13.6, 19.1)	12.8 (12, 14.5)	15 (13.6, 16.5)	12.9 (12.1, 14.1)
층화 위험비[2] (95% CI)	0.71 (0.58, 0.86)		0.80 (0.7, 0.92)	
p-값[2,3]	-[4]		0.0011	
PFS				
사건, n (%)	189 (69.0)	216 (79.4)	361 (72.1)	391 (78.8)
중앙값[1] (개월) (95% CI)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7)	6.9 (5.7, 7.2)	6.2 (5.6, 6.9)
층화 위험비[2] (95% CI)	0.68 (0.56, 0.83)		0.78 (0.67, 0.9)	
p-값[2,3]	-[4]		-[4]	
사건, n (%)	34.2 (28.1, 40.3)	19.4 (14.6, 24.8)	30.7 (26.4, 35.1)	21.5 (17.6, 25.5)
중앙값[1] (개월) (95% CI)	21.5 (16.3, 27.2)	9.8 (6.3, 14.2)	17.6 (14.0, 21.5)	9.1 (6.5, 12.3)
ORR				
ORR, n (%) (95% CI)	141 (51.5) (45.4, 57.5)	116 (42.6) (36.7, 48.8)	237 (47.3) (42.9, 51.8)	201 (40.5) (36.2, 45.0)
CR	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.8)	19 (3.8)
PR	129 (47.1)	109 (40.1)	218 (43.5)	182 (36.7)
SD	90 (32.8)	104 (38.2)	185 (36.9)	197 (39.7)
DoR 중앙값[1] (개월) (95% CI)	10 (8.2, 16.8)	6.9 (5.7, 8.5)	8.6 (7.9, 11.1)	7.2 (6.0, 8.5)

*최종 분석에 대한 자료 마감일: 2023년 2월 28일

약어: OS = 전체 생존; CI = 신뢰 구간; PFS = 무진행생존; ORR = 객관적 반응률; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정병변;

DoR = 반응 지속 기간.

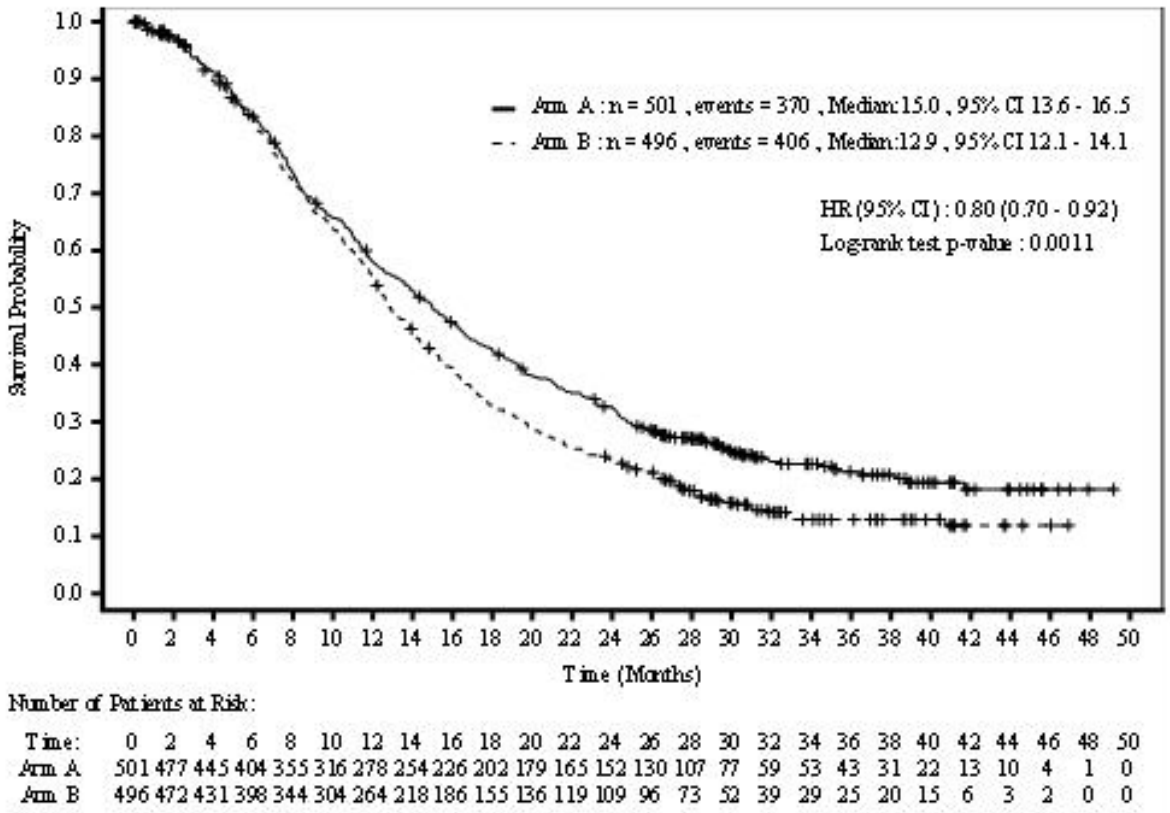
1 중앙값은 카플란-마이어 방법으로 추정하였고 95% CIs는 Brookmeyer and Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

2 지역 (동아시아 vs US, 유럽 및 기타 지역을 포함한 기타 국가), PD-L1 발현 및 복막 전이 존재 유무에 따라 층화하였다.

3 층화시킨 로그 순위 검정으로부터 구한 단측 p-값

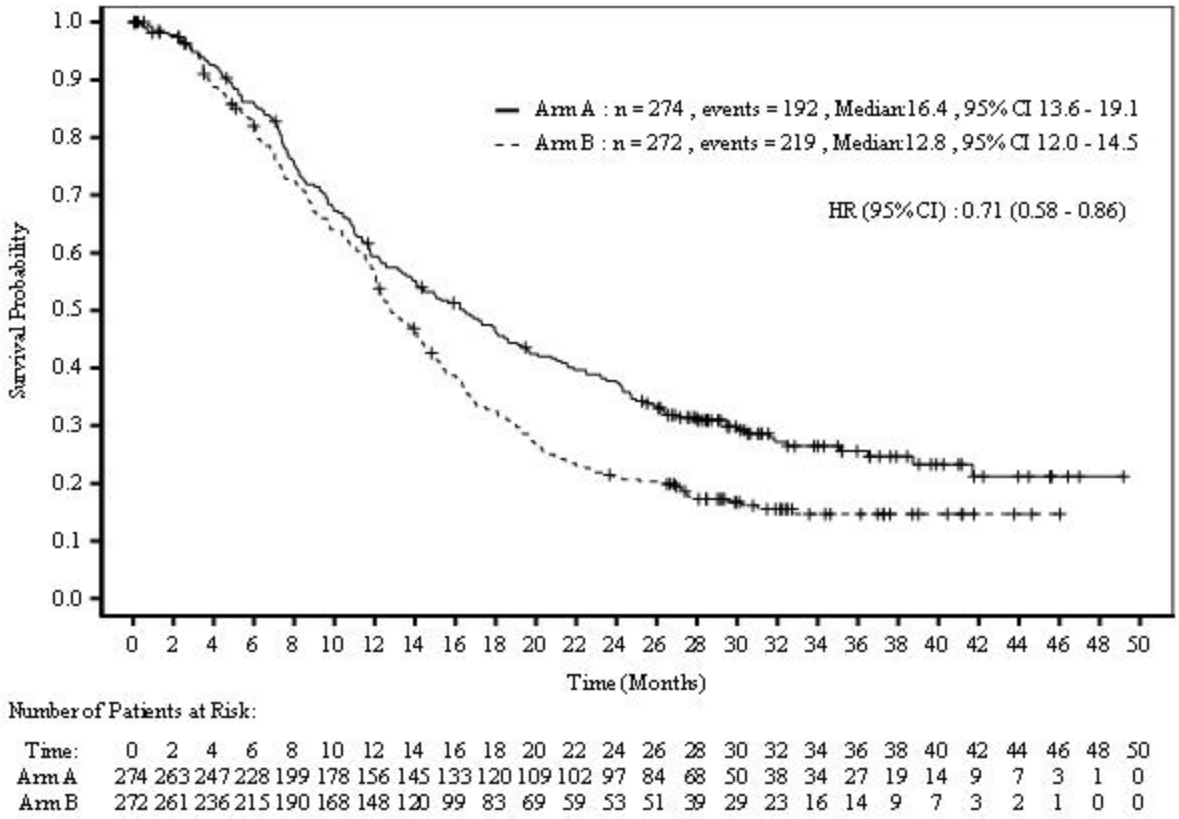
4 통계적 유의성에 대해 추정하지 않음.

그림 3. 전체생존(OS)의 카플란-마이어 그래프 – 305 연구(ITT, 최종분석)*



* A군 = 티슬렐리주맙 + 항암화학요법, B군 = 위약 + 항암화학요법. 로그 순위 및 콕스 회귀분석 모델은 지역(동아시아 vs US, 유럽 및 기타 지역) 및 복막 전이 존재에 따라 층화하였다. P-값은 단측이며 층화시킨 로그 순위 검정에 근거한다.

그림 4. 전체생존(OS)의 카플란-마이어 그래프 – 305 연구* (PD-L1 점수 ≥5%, 최종 분석)*



* A군 = 티슬렐리주맙 + 항암화학요법, B군 = 위약 + 항암화학요법. 로그 순위 및 콕스 회귀분석 모델은 지역(동아시아 vs US, 유럽 및 기타 지역) 및 복막 전이 존재에 따라 층화하였다. P-값은 단측이며 층화시킨 로그 순위 검정에 근거한다.

하위군 분석 결과, 연령, 성별, 연구자가 선택한 항암화학요법 옵션(옥살리플라틴 + 카페시타빈 또는 시스플라틴 + 5-플루오로우라실), ECOG 상태, 지리학적 지역(아시아 대비 미국 및 유럽을 포함한 기타 국가), 베이스라인 PD-L1 상태 및 인종을 포함한 하위군 전반에 걸쳐 T+PtF에서 P+PtF 보다 일관된 OS 이점을 나타냈다.

PD-L1 점수가 5% 미만인 환자(n=451)의 OS에 대한 사전 지정 분석에서 OS에 대한 층화 위험비(HR)는 0.92(95% CI: 0.75~1.13)였다. T+PtF군과 P+PtF군의 생존 중앙값은 각각 14.1개월(95% CI: 11.9~15.6개월)과 12.9개월(95% CI: 11.3~14.7개월)이었다.

비소세포폐암(NSCLC)

비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료: BGB-A317-304

BGB-A317-304는 절제술 또는 백금 기반 화학방사선요법에 적합하지 않은 국소 진행성 비편평 비소세포폐암, 또는 전이성 비편평 비소세포폐암의 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자에서의 1차 치료로서 백금-페메트렉시드 단독 대비 이 약과 백금-페

메트렉시드의 병용요법의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 공개-라벨, 다기관 3상 연구이다.
이 연구에서는 활동성 뇌 또는 연수막 전이가 있거나; 이용가능한 표적 억제제 치료에 민감한 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 전좌가 있거나, 활동성 자가 면역 질환이 있거나, 또는 코르티코스테로이드(1일 >10 mg의 프레드니손 또는 동등한 것)나 기타 면역억제제로 전신 치료가 필요한 상태에 있는 환자들은 제외되었다. EGFR 유전자의 엑손 18, 19, 20 및 21 변이는 현지 실험실 시험법 또는Cobas® EGFR Mutation Test를 사용하여 중앙 실험실에서 실시되었다.
총 334명의 환자들이 이 약 200mg과 페메트렉시드 500mg/m^2 및 카보플라틴 AUC 5mg/ml/min 또는 시스플라틴 75mg/m^2 병용요법(T+PP군, N = 223), 또는 페메트렉시드 500mg/m^2 및 카보플라틴 AUC 5mg/ml/min 또는 시스플라틴 75 mg/m^2 병용요법(PP군, N = 111)을 투여받도록 무작위배정(2:1)되었다. 백금 기반 제제(시스플라틴 또는 카보플라틴)의 선택은 연구자의 결정에 따랐다.
치료는 3주 주기로 투여되었다. 항암화학요법 또는 이 약과 연구자가 선택한 항암화학요법 병용을 4주기, 5주기, 6주기 투여한 후, T+PP 군의 환자들은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 3주 주기로 이 약 200 mg을 페메트렉시드 500 mg/m^2와 함께 투여받았다. PP 군의 환자들은 질병이 진행되거나 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 페메트렉시드 500 mg/m^2을 단독으로 투여받았고, 독립적 검토위원회 (Independent Review Committee, IRC)가 평가한 질병 진행을 나타낸 환자는 이 약 단독요법을 3주 주기로 투여받도록 교차 전환할 수 있는 옵션이 제공되었다.
무작위배정은 종양 세포(TC)에서 PD-L1 발현(<1% vs 1% ~ 49% vs ≥50%) 및 미국암연합회(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 7차 암 병기 설정 매뉴얼에 따라 분류한 질병 병기(IIIb vs IV)에 따라 층화하였다. PD-L1 발현은 종양 세포에서 PD-L1 염색을 확인하는 Ventana PD-L1(SP263) 분석 검사를 이용하여 중앙 실험실에서 평가하였다.
종양 평가는 처음 6개월 동안에는 6주마다, 이후 6개월 동안에는 9주마다, 그 후에는 12주마다 실시하였다.
BGB-A317-304 연구에서 환자에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 중앙값 연령 61세(범위: 25 ~ 75세), 65세 이상 29%; 남성 74%; 아시아인 100%; ECOG PS 점수 0은 23.4% 이었고, ECOG PS 점수 1은 75%이었다; 질병 병기 IIIB기는 18.3%이었다; 26.6%는 ALK 재배열 상태를 알 수 없었으나 73.4%는 ALK 재배열이 음성이었다; 36.2%는 흡연력이 없었다; 5.4%에서 뇌 전이가 있었다. 연령, 성별, ECOG PS, 병기, 흡연 상태, PD-L1 TC 점수 및 이전의 항암 치료의 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다.
일차 유효성 평가변수는 ITT분석에서 RECIST v.1.1에 따라IRC가 평가한 무진행 생

존(PFS)였다. 이차 유효성 평가변수는 전체 생존(OS), 연구자가 평가한 PFS, IRC 및 연구자가 평가한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

이 연구는 중간 분석에서 일차 평가변수를 충족하였고 (자료마감일 2020년 1월 23일), PP와 비교하여 T+PP 병용요법에서 PFS가 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 층화 위험비는 0.65(95% CI: 0.47, 0.91; p = 0.0054)였고, PFS 중앙값은 T+PP에서 9.7개월이었고 PP에서 7.6개월이었다. 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 OS 중앙값의 추적기간은 T+PP군이 9.9개월, PP군이 9.7개월이었다.

최종 유효성 결과 분석(자료마감일 2020년 10월 26일)에서는 중간 분석 결과와 일치하였다. 최종 분석에서 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 OS 중앙값 추적 기간은 T+PP군이 18.4개월, PP군이 18.0개월이었다.

BGB-A317-304 연구에 참여한 334명의 환자 중 110명(33%)가 종양 세포 PD-L1 발현이 50% 이상이었다. 이 중, 74명이 약과 항암화학요법 군이었고, 36명이 위약 및 항암화학요법 군이었다. 최종 분석에서 종양 세포 PD-L1 발현이 ≥50%인 환자의 유효성 결과는 표 6에 제시되어 있으며, PFS 및 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 각각 그림 5 및 그림 6에 제시되어 있다.

표 6. BGB-A317-304에서 PD-L1 발현이 50% 이상인 환자에서 확인된 유효성 결과

평가변수	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 (N = 74)	페메트렉시드 + 백금 (N = 36)
PFS		
사건, n (%)	33 (44.6)	22 (61.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	14.6 (11.5, NE)	4.6 (3.5, 9.7)
층화 위험비[a] (95% CI)	0.31 (0.18, 0.55)	
OS		
사망, n (%)	24 (32.4)	20 (55.6)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	NE (NE, NE)	13.1 (5.6, NE)
층화 위험비[a] (95% CI)	0.39 (0.22, 0.71)	
최적의 전체 반응, n (%)[b]		
ORR[b], n (%)	52 (70.3)	11 (30.6)
95% CI[c]	(58.5, 80.3)	(16.3, 48.1)
DoR[b]		
DoR 중앙값(개월) (95% CI)	NE (13.2, NE)	8.5 (3.3 NE)

PFS = 무진행 생존; CI = 신뢰구간; OS =전체 생존; ORR = 객관적 반응률; DoR = 반응지속기간; NE = 추청불가.

중앙값은 카플란-마이어 방법으로 추정하였고, 95%의 Cis는 Brookmeyer and Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

[a] 위험비는 페메트렉시드+백금 치료군을 대조군으로 한 층화 콕스 모델로부터 추정하였으며 질병 단계(IIIB vs IV)에 따라 층화되었다.

[b] PFS는 IRC의 평가를 기반으로 하며 ORR/DoR은 IRC에 의해 확인된 반응을 기반으로 하였다.

[c] 95% CI는 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 계산되었다.

그림 5. 연구 BGB-A317-304에서PD-L1 ≥50%인 환자에서의 무진행 생존(PFS) 카플란-마이어 그래프

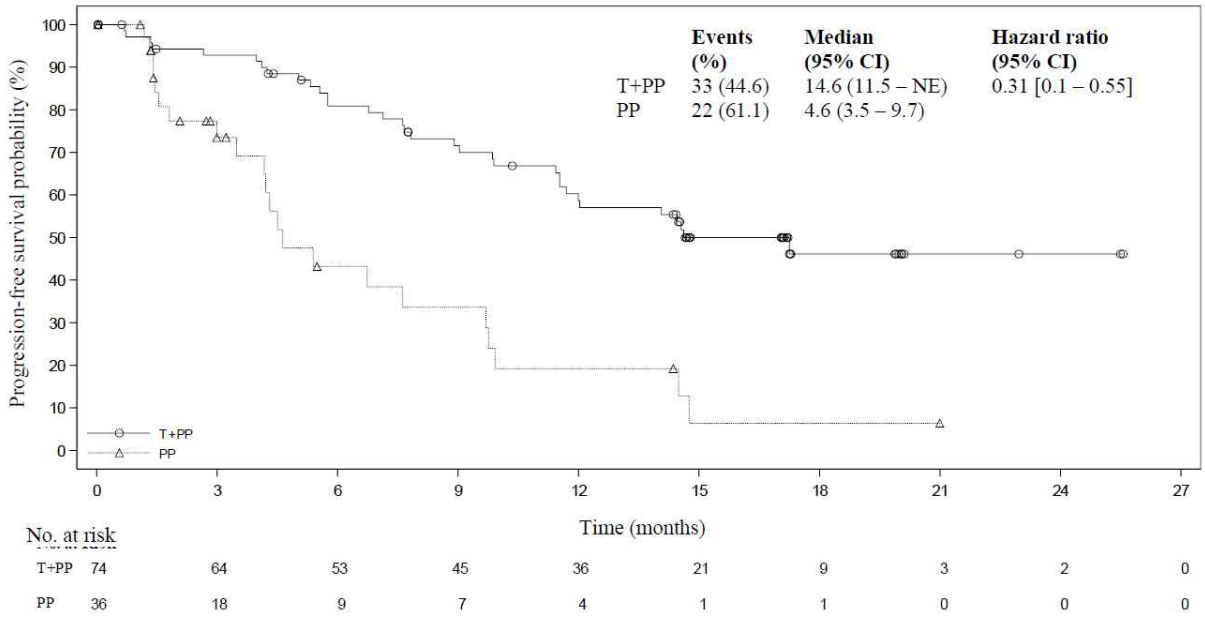
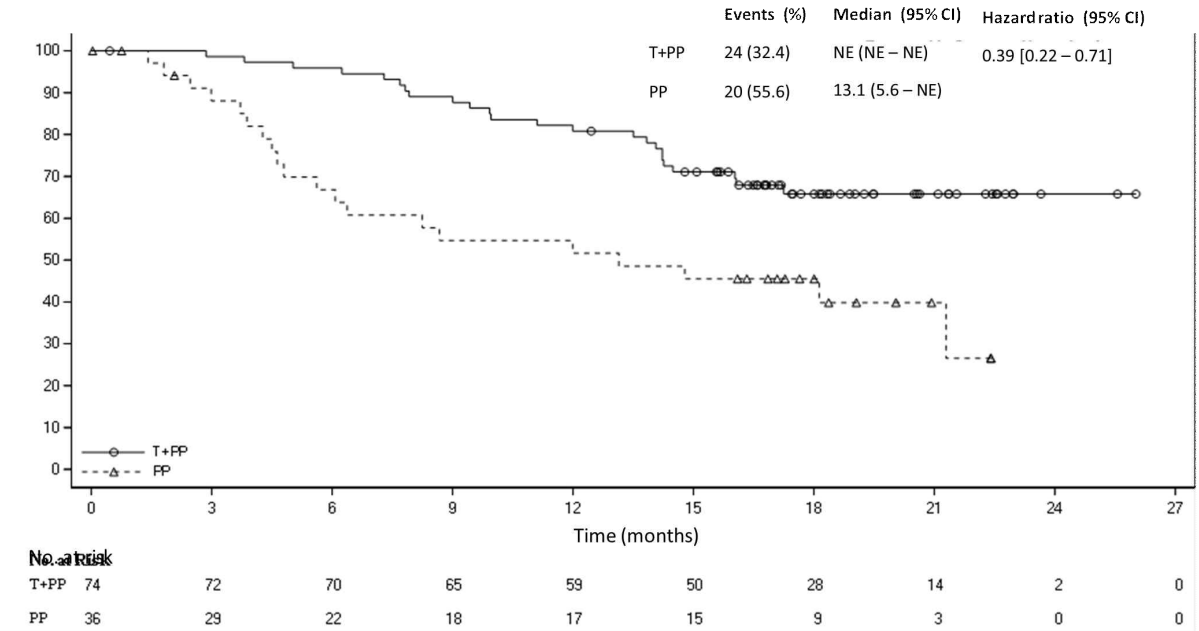


그림 6. 연구 BGB-A317-304에서 PD-L1 ≥50%인 환자에서의 전체 생존(OS) 카플란-마이어 그래프



편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료: BGB-A317-307

BGB-A317-307은 절제술 또는 백금기반 화학방사선 요법이 이 적합하지 않은 국소 진행성 편평비소세포폐암, 또는 전이성 편평 비소세포폐암의 이전에 화학항암요법으로 치료받은 적이 없는 환자의 1차 치료로 파클리탁셀+카보플라틴 단독 대비이 약

과 파클리탁셀+카보플라틴 또는 nab-파클리탁셀+카보플라틴 병용요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개-라벨, 다기관, 3상 연구이다.
이 연구에는 활동성 뇌 또는 연수막 전이가 있거나, 이용 가능한 표적 억제제 치료에 민감한 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 전좌가 있거나, 활동성 자가 면역 질환이 있거나, 또는 코르티코스테로이드(1일 >10 mg의 프레드니손 또는 동등한 것)나 다른 면역억제 치료제로 전신 치료가 필요한 상태에 있는 환자는 제외되었다.
총 360명의 환자가 이 약 200 mg 과 파클리탁셀 175 mg/m^2 및 카보플라틴 AUC 5 mg/ml/min(T+PC 군, N = 120), 또는 이 약 200 mg과 nab-파클리탁셀 100 mg/m^2 및 카보플라틴 AUC 5 mg/ml/min(T+nPC 군, N = 119), 또는 파클리탁셀 175 mg/m^2 및 카보플라틴 AUC 5 mg/ml/min(PC 군, N=121)을 투여받도록 무작위배정(1:1:1)되었다.
치료는 환자가 항암화학요법 또는 이 약 및 연구자가 선택한 항암화학요법 병용을 4-6주기 투여를 완료할 때까지 3주 주기로 투여되었다. T+nPC 군 및 T+PC 군의 환자는 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 이 약을 투여받았다. 질병 진행을 보인 PC 군의 환자에 대해 이 약 단독요법을 3주 주기로 투여받도록 교차 전환할 수 있는 옵션이 제공되었다.
무작위배정은 종양 세포에서의 PD-L1 발현 (TC)(<1% vs 1%~49% vs ≥50%) 및 미국암연합회(AJCC) 7차 암 병기 설정 매뉴얼에 따라 분류한 질병 병기 종양 병기(IIIB vs IV)에 따라 층화하였다. PD-L1 발현은 종양 세포에서 PD-L1 염색을 확인한 Ventana PD-L1(SP263) 분석 검사를 이용하여 중앙 실험실에서 평가하였다. 종양 평가는 처음 6개월 동안에는 6주마다, 처음 1년의 나머지 기간 동안은 9주마다, 이후에는 질병 진행이 발생할 때까지 12주마다 실시하였다.
연구 모집단에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 중앙값 연령 62.0세(범위: 34~74세), 65세 이상 35.3%; 남성 91.7%; 아시아인 100%, ECOG PS 점수 0은 23.6%이었고, ECOG PS 점수 1은 76.4%이었다; 베이스라인에서 병기 IIIb로 진단받은 환자는 33.9% 이었고, IV기는 66.1%이었다; 흡연력이 없는 자는 16.4% 이었다; PD-L1 TC 점수 <1%는 38.3%, PD-L1 TC 점수 ≥1% 및 ≤49%는 25.3%, PD-L1 TC 점수 ≥ 50%은 34.7%였다. 연령, ECOG PS, 병기, 흡연 상태, PD-L1 TC 점수 및 이전의 항암 치료의 특성은 치료군 간에 균형이 유지되었다.
일차 유효성 평가변수는ITT 분석에서 RECIST v1.1에 따라 IRC가 평가한 무진행 생존(PFS)이었고, PC군 대비 T+PC군, PC군 대비 T+nPC군으로 순차적으로 검정하였다. 이차 유효성 평가변수는 IRC 및 연구자가 평가한 전체 생존(OS), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.
이 연구는 중간 분석에서 일차 평가변수를 충족하였고(자료마감일 2019년 12월 6일), 파클리탁셀 및 카보플라틴 단독요법(PC 군)과 비교하여 이 약+파클리탁셀 및 카보플라틴(T+PC 군) 및 이 약+nab-파클리탁셀 및 카보플라틴(T+nPC 군)에서 PFS가

통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 층화 HR(T+PC 군 vs PC 군)은 0.48(95% CI: 0.34, 0.69; p <0.0001)였다. 층화 HR(T+nPC 군 vs PC 군)은 0.45(95% CI: 0.32, 0.64; p <0.0001)였다. PFS 중앙값은 T+PC 군에서 7.6개월, T+nPC 군에서 7.6개월 및 PC군에서 5.4개월이었다. 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 OS 중앙값 추적 기간은 T+PC군이 8.8개월, T+nPC군이 8.8개월, 및 PC군이 8개월이었다.

최종 분석(자료마감일 2020년 9월 30일)은 중간 분석과 일관된 결과를 보여주었다. 최종 분석에서 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 OS 중앙값 추적 기간은 T+PC군에서 18.8개월, T+nPC군에서 18.9개월, 및 PC군에서 18.1개월이었다.

최종 분석에 대한 유효성 결과는 표 7, 그림 7 및 그림 8에 제시되어 있다.

표 7. BGB-A317-307에서 확인된 유효성 결과

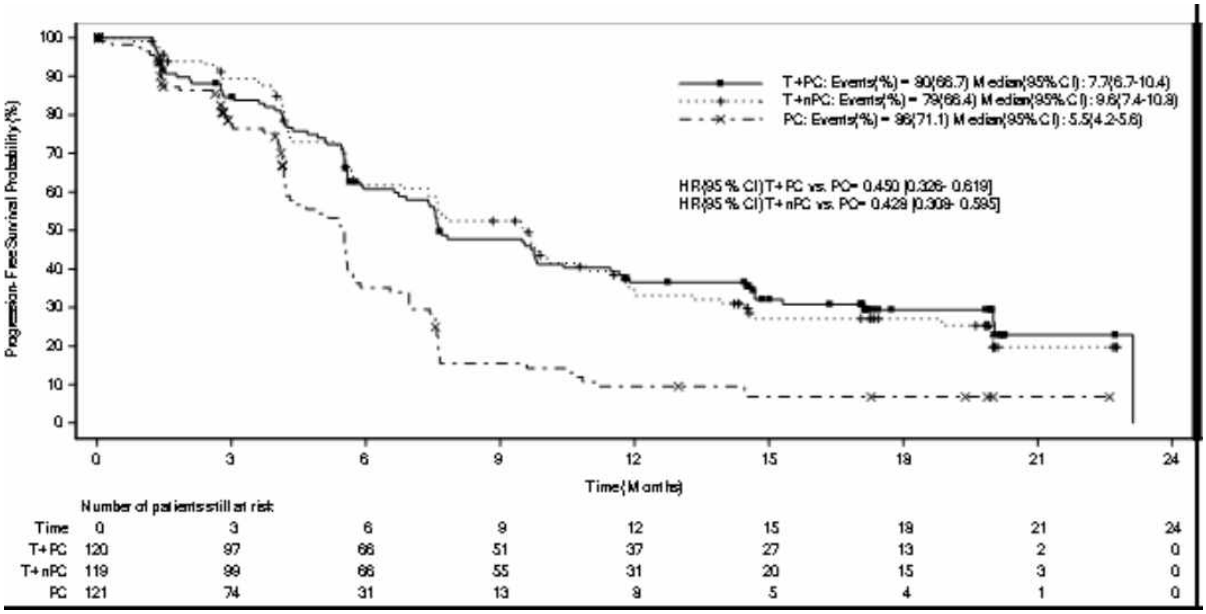
평가변수	이 약 + 파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 120)	이 약 + nab-파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 119)	파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 121)
PFS			
사건, n (%)	80 (66.7)	79 (66.4)	86 (71.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	7.7 (6.7, 10.4)	9.6 (7.4, 10.8)	5.5 (4.2, 5.6)
층화 위험비[a] (95% CI)	0.45 (0.33, 0.62)	0.43 (0.31, 0.60)	-
OS			
사망, n (%)	48 (40.0)	47 (39.5)	52 (43.0)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	22.8 (19.1, NE)	NE (18.6, NE)	20.2 (16.0, NE)
층화 위험비 (95% CI)	0.68 (0.45, 1.01)	0.752 (0.50, 1.12)	-
ORR [b]			
ORR, n (%) 95% CI	74 (61.7) (52.4, 70.4)	74 (62.2) (52.8, 70.9)	45 (37.2) (28.6, 46.4)
DoR [b]			
DoR 중앙값 (개월) (95% CI)	13.2 (7.85, 18.79)	10.4 (8.34, 17.15)	4.8 (4.04, 5.72)

PFS = 무진행 생존; CI = 신뢰구간; OS = 전체 생존; ORR = 객관적 반응률; DoR = 반응지속기간; NE = 추정 불가.

a 다음 층화 요인에 따라 층화함: 질병 병기(3b기 vs 4기) 및 종양 세포에서의 PD-L1 발현(≥ 50% TC vs 1%-49% TC vs < 1% TC).

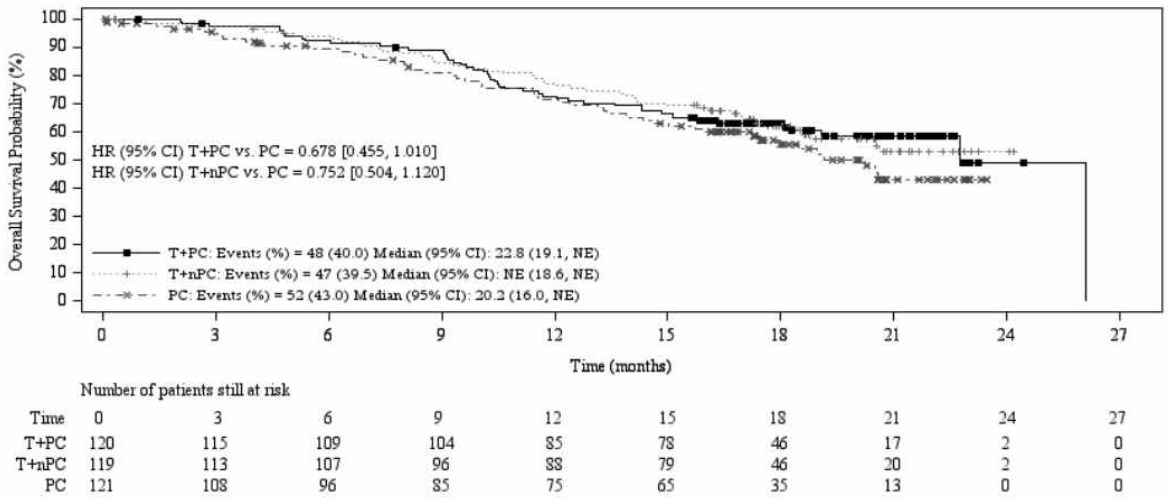
b PFS는 IRC의 평가를 기반으로 하며 ORR/DoR은 IRC에 의해 확인된 반응을 기반으로 하였다.

그림 7. BGB-A317-307에서 무진행 생존(PFS) 카플란-마이어 그래프
T+PC 군 vs T+nPC군 vs PC 군



CI = 신뢰 구간; T+PC = 티슬렐리주맙+파클리탁셀+카보플라틴; T+nPC = 티슬렐리주맙+nab-파클리탁셀+카보플라틴; PC = 파클리탁셀+카보플라틴.

그림 8. 연구 BGB-A317-307에서 무진행 생존(PFS) 카플란-마이어 그래프
T+PC군 vs T+nPC 군 vs PC 군



CI = 신뢰 구간; T+PC = 티슬렐리주맙+파클리탁셀+카보플라틴; T+nPC = 티슬렐리주맙+nab-파클리탁셀+카보플라틴; PC = 파클리탁셀+카보플라틴; NE = 추정 불가.

하위군 분석은 PD-L1 <1%, 1-49%, 그리고 ≥50% 발현 및 질병 병기 IIIB기 및 IV기를 포함한 주요 인구통계학 및 예후 하위군에 걸쳐서 일관된 PFS 치료 효과가 있는

것으로 나타났다:

• T+PC의 경우, PFS HR은 PD-L1 <1%에서 0.57 (95% CI, HR=0.34, 0.94), 1-49%에서 0.40 (95% CI, HR=0.21, 0.76), ≥50%에서 0.44 (95% CI, HR=0.26, 0.75)이었다.

• T+nPC의 경우, PFS HR은 PD-L1 <1%에서 0.65 (95% CI, HR=0.40, 1.06), 1-49%에서 0.40 (95% CI, HR=0.22, 0.74), ≥50%에서 0.33 (95% CI, HR=0.18, 0.59)이었다.

이전에 치료 받은 적이 있는 비소세포폐암: BGB-A317-303

BGB-A317-303이전에 백금 기반 요법 중 또는 이후 질병 진행을 경험한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(편평 세포 또는 비편평 세포) 환자를 대상으로 도세탁셀 대비 이 약의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 공개-라벨, 다기관, 3상 연구이다.

이 연구에서는 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 재배열, 이전 PD-(L)1 억제제 또는 CTLA-4 억제제 치료, 활동성 자가 면역 질환, 코르티코스테로이드(1일 >10 mg의 프레드니손 또는 동등한 것) 또는 기타 면역억제 치료에 의한 전신 치료를 필요로 하는 상태가 있는 환자는 제외되었다.

총 805명의 환자가 이 약 200 mg IV 3주마다 투여(N = 535) 또는 도세탁셀 75 mg/m^2 IV 3주마다 투여(N = 270) 받도록 무작위배정(2:1)되었다. 무작위배정은 조직학(편평 세포 vs 비편평 세포), 치료 차수(2차 vs 3차), 및 종양 세포에서PD-L1 발현(TC)(≥25% vs <25%)에 따라 층화하였다. 도세탁셀 및 이 약 투여는 RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가한 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 계속되었다.

PD-L1 발현은 종양 세포에서 PD-L1 염색을 확인하는 Ventana PD-L1(SP263) 분석 검사를 이용하여 중앙 실험실에서 평가하였다. 종양 평가는 무작위배정 후 52주 동안 9주마다 실시하였고 이후에는 12주마다 계속하였다. 생존기간 상태는 시험 치료 중단 후 3개월마다 추적관찰하였다.

연구 모집단에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 61세(범위: 28 ~ 88), 65세 이상 32.4 %, 75세 이상 3.2%; 남성 77.3%; 백인 17.0% 및 아시아인 79.9%; ECOG PS 0이 20.6% 및 ECOG PS 1이 79.4%; 전이성 질병이 85.5%; 흡연력이 없음이 30.3% 이었다; 46.0%는 편평 세포 조직학적 특성이 있었고, 54.0%는 비편평 세포 조직학적 특성이 있었다; 65.8%는 정상형(wild-type) EGFR 상태였고 34.0%는 EGFR 상태를 알 수 없었고, 46.1%는 정상형(wild-type) ALK 상태였고 53.9%는 ALK 상태를 알 수 없었다; 7.1%는 이전에 치료받은 뇌 전이가 있었다.

환자의 57.0%는 PD-L1 TC 점수 <25%였고 42.5%는 PD-L1 TC 점수 ≥25%였다. 모든 환자는 2제 백금 요법으로 이전에 치료를 받았고, 84.7%는 이전에 한 가지 치료를 받았고, 15.3%는 이전에 두 가지 치료를 받았다.

이중-일차 유효성 평가변수는 ITT 및 PD-L1 TC 점수 ≥25% 분석 세트에서 OS였다.

추가적인 유효성 평가변수로는 연구자가 평가한 PFS, ORR, 및 DoR이 있었다.

BGB-A317-303은 ITT 분석 및 PD-L1 ≥25% 분석 세트에서 이중-일차 평가변수인 OS를 모두 충족하였다. 사전 지정된 중간 분석(자료마감일 2020년 8월 10일)에서, 통계적으로 유의한 OS에서의 개선이 ITT집단에서관찰되었다. 결과는 이 약 투여군에 유리하였다(HR = 0.64; 95% CI: 0.53, 0.78; p <0.0001).

OS 중앙값은 이 약 투여군에서 17.2개월 및 도세탁셀군에서 11.9개월이었다. 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 추적 기간 중앙값은 이 약 투여군에서 19.5개월 및 도세탁셀 군에서 17.0개월이었다. 최종 분석(데이터 마감일 2021년 7월 15일)에서, 통계적으로 유의한OS의 개선이 PD-L1 ≥25% 분석 세트에서 관찰되었고, OS 중앙값이 티슬렐리주맙군에서 19.3개월 및 도세탁셀 군에서 11.5개월로 이 약 투여군에 더 유리하였다 (층화 HR = 0.53; 95% CI: 0.41, 0.70; p <0.0001), 최종 분석에서 역 Kaplan-Meier 방법에 따른 추적 기간 중앙값은 이 약 투여군에서 31.1개월 및 도세탁셀군에서 27.9개월이었다.

최종 분석 (자료마감일 2021년 7월 15일)은 중간분석과 비교시 ITT 집단에서 일관적인 유효성 결과를 보여주었다. BGB-A317-303(ITT 분석 세트)의 최종 분석에 대한 유효성 결과는 표 8 및 그림 9에 제시되어 있다.

표 8. BGB-A317-303에서 유효성 결과

평가변수	이 약 (N = 535)	도세탁셀 (N = 270)
OS		
사망, n (%)	365 (68.2)	206 (76.3)
OS중앙값 (개월) (95% CI)	16.9 (15.24, 19.09)	11.9 (9.63, 13.54)
위험비 (95% CI) [a, b]	0.66 (0.56, 0.79)	
PFS		
사건, n (%)	451 (84.3)	208 (77.0)
PFS중앙값, 개월 (95% CI)	4.2 (3.88, 5.52)	2.6 (2.17, 3.78)
위험비 [a] (95% CI)	0.63 (0.53, 0.75)	
ORR (%) (95% CI) [c]	20.9 (17.56, 24.63)	3.7 (1.79, 6.71)
DoR [c]		
중앙값 DoR (개월) (95% CI)	14.7 (10.55, 21.78)	6.2 (4.11, 8.31)

OS = 전체 생존; CI = 신뢰구간; PFS = 무진행 생존; ORR = 객관적 반응률; DoR = 반응지속기간.

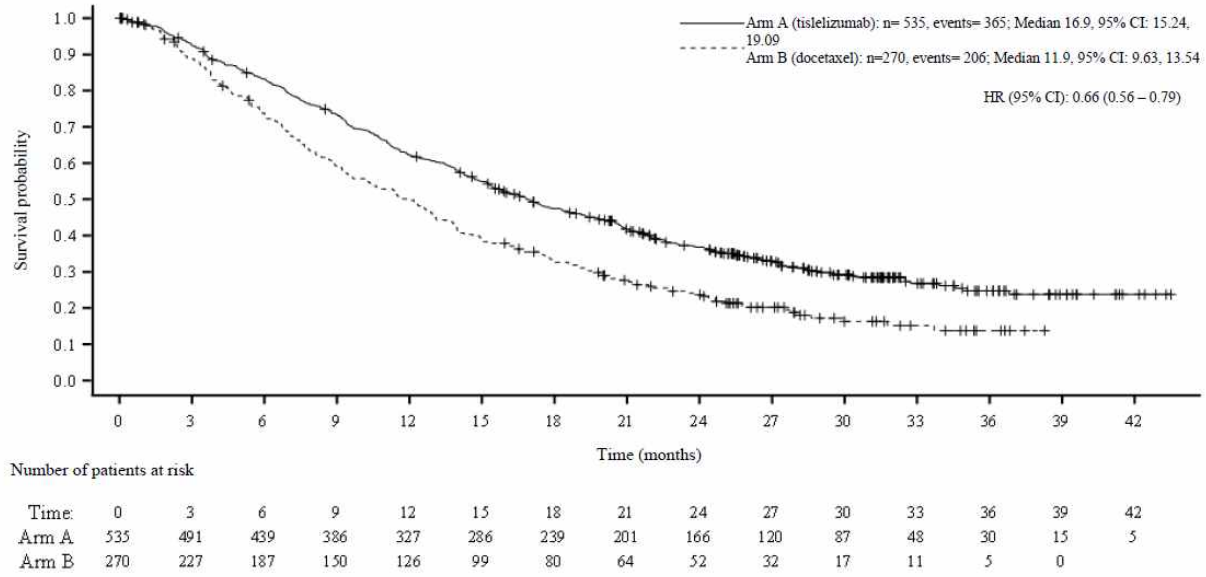
중앙값은 카플란-마이어 방법으로 추정하였고, 95% CIs는 Brookmeyer Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

[a] 위험비는 도세탁셀을 대조군으로 한 층화 콕스 모델로부터 추정하였다

[b]다음 층화 요인에 따라 층화함: 조직학적 특성(편평 세포 vs 비편평 세포), 치료 차수(2차 vs 3차), 및 종양 세포에서 PD-L1 발현(≥25% PD-L1 vs <25% PD-L1).

[c] 연구자에 의해 확인된

그림 9. BGB-A317-303에서 전체 생존(OS) 카플란-마이어 그래프



Number of patients at risk

Time:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Arm A	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
Arm B	270	227	187	150	126	99	80	64	52	32	17	11	5	0	

4) 독성 시험 정보

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서, 3, 10, 30 또는 60 mg/kg으로 2주마다 13주 동안 정맥 주입하였을 때(총 7회 투여), 사람에서 임상용량인 200 mg을 4.3~6.6배의 노출에 상응하는 용량인 매2주마다 30mg/kg 까지는 명백하게 치료와 관련된 독성 또는 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았다.

티슬렐리주맙에 대한 생식•발생독성시험 또는 동물 수태능 시험은 수행되지 않았다. 티슬렐리주맙의 발암성 또는 유전독성 가능성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** ver 2.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 「약사법」 제35조의6에 따른 사전검토 2건

- 비소세포폐암 적응증 추가, 환자선택 및 병용요법 추가(유전자재조합의약품과-523, 2024.04.16.)
- 식도편평세포암, 위 또는 위식도 접합부 선암 적응증 추가 타당성 문의(유전자재조합의약품과-1413, 2024.10.22.)

○ 신청 민원은 해당 사전검토 2건의 보완요구이행 내용 제출

1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	‘24.12.09.	‘24.12.09.	‘24.12.09.
보완요청일자	‘25.02.13.	‘25.02.05.	
보완접수일자	‘25.05.21.	‘25.05.22.	
최종처리일자	‘25.06.25.	‘25.06.13.	‘25.02.12.

[붙임] 1. 안전성·유효성 심사 결과

2. 위해성 관리 계획 요약. 끝.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																		비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

[비소세포폐암]

- 용량 설정의 타당성
  - 단독 및 병용요법에서 용법용량은 200mg으로 매 3주마다 정맥 점적주입으로 기허가된 식도편평세포암과 동일하며 3건의 3상 임상시험에서 양호한 내약성을 보임
- 환자군의 배정은 전체군에서는 인구통계, 질병 등에서 균등하게 배정되었음
  - 3건의 3상 임상시험 모두 군 배정은 시험군과 대조군에 비교적 균등하게 이루어졌음
  - 시험군에 불리한 불균형을 제외하고 304 임상시험에서 65세 이상이 시험군에 적게 분포하였음
- 유효성의 타당성
  - 303 : 최소 1개의 백금 함유 요법으로 치료하는 동안 또는 그 이후에 병변이 진행된 환자 대상 도세탁셀 대비 우월성을 입증하고자 하였으며 1차 평가변수인 OS에서 시험군 17.2개월, 대조군 11.9개월 HR 0.64로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에 도달하였음, 결과는 PD-L1 발현정도, 질병상태(진행성/전이성)와 무관하게 시험군에 유리하였으며 이러한 경향은 PFS, ORR, DoR에서도 명확하게 관찰되었음
  - 304 : 화학요법 경험이 없는 병기 IIIB기 또는 IV기 비편평 NSCLC 환자를 대상으로 하여 백금과 페메트렉시드 표준요법에 티스렐리주맙을 병용한 군의 우월성을 입증하고자 하였으며 1차 평가변수인 PFS는 시험군 9.8개월, 대조군 7.6개월, HR 0.63으로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에 도달하였음
    ・사전검토 후 효과를 보인 환자군(PD-L1≥50%)으로 제한하여 효능효과를 변경신청하였고 해당 환자군에서 OS의 뚜렷한 연장이 관찰되었으므로 타당함
  - 307 : 화학요법 경험이 없는 병기 IIIB기 또는 IV기 편평 NSCLC 환자를 대상으로 하여 카보플라틴과 파클리탁셀(시험군1) 또는 nab-파클리탁셀(시험군2) 표준요법에 티스렐리주맙을 병용한 군의 우월성을 입증하고자 하였으며 1차 평가변수인 PFS는 시험군1 7.7, 시험군2 9.6, 대조군 5.5개월, HR 0.45, 0.43으로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에 도달하였음
    ・OS는 HR 신뢰구간이 1을 포함하고 있으나(각각 0.68, 0.75) 시험약으로 전환비율이 높고(56.2%) 이를 보정한 모델링에서는 우월성이 확인되므로 인정가능함
- 안전성의 타당성
  - 단독요법 3상에서 나타난 이상사례는 허가사항에 기반영(통합분석 자료 기반 서술)되어 있으며 대조군인 도세탁셀보다 시험군에서 이상반응 발생 및 중증도가 낮게 나타났음
  - 화학요법 병용투여이므로 이상사례가 매우 빈발함은 예상가능하며 티스렐리주맙에 의한 이상반응은 폐렴(간질성폐렴), 호중구 수 감소(발열성 호중구감소증) 등이 대조군보다 많이 발생하였음
  - 발생한 사망 중 약물과 관련이 있는 사망사례는 간질성폐렴, 심근염으로 면역관련 이상사례로써 약물의 알려진 이상사례에 해당함

[식도암]

- 용량 설정의 타당성
  - 3상 임상시험에서 용법용량은 200 mg 3주 1회로 단독요법과 병용요법의 용법용량이 동일하며 내약성이 양호하였음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음, PD-L1 발현정도에 따른 환자군 분포에서 불균형이 있었으며 사후 민감도 분석을 통해 영향이 없음을 확인함, PD-L1 발현정도에 따른 하위군 분석 시 차이가 없었으므로 해당 불균형은 시험결과에 미치는 영향이 적을 것으로 생각됨
- 유효성의 타당성

- 시험자가 선택한 대조군은 백금+플루오로피리미딘 또는 백금+파클리탁셀인데 파클리탁셀 병용의 경우, NCCN 가이드라인에서 우선적으로 권장하는 요법은 아님, 다만 하위군 분석에서 선택된 대조군에 따른 위험비 차이가 없었으므로 전체군에 미치는 영향은 제한적임
- 1차 평가변수인 OS는 위험비 0.66, 중앙값 17.2 개월로 대조군 대비 유의한 연장이 나타났으며 하위군 분석에서도 대부분 시험군에 유리한 경향을 나타냄
- 주요 2차 평가변수인 PFS, ORR도 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음
- PD-L1 10% 이상 발현군을 고발현군으로 설정하여 고발현군, 저발현군, 불명군에 대해 OS, PFS, ORR 분석 시 군에 상관없이 시험군에 좋은 경향성을 보였으므로 발현여부에 따른 환자군 제한이 필요하지 않음

• 안전성의 타당성
- 노출기간의 중앙값은 시험군이 6.41개월, 대조군이 4.90개월로 시험군에서 길었으며 용량 상대강도는 95% 이상으로 유사한 수준이었음
- 시험군에서 더 많이 보고된 흔하게 발생한 식욕감소(44.4%), 소양증(13.3%), 갑상선기능저하증(11.1)로 PD-L1 억제제의 알려진 이상사례 범위 내에 있음
- 사망은 전해질 불균형, 위장관 출혈, 식도루, 심근염, 호흡 부전 및 상부 위장관 출혈로 인해 발생하였으며 일부는 기저질환과 관련이 있고 일부는 PD-L1 억제제의 면역매개 이상반응으로 예상가능한 범위 내에 있음

[위 암]

• 용량 설정의 타당성
- 3상 임상시험에서 용법용량은 200 mg 3주 1회로 단독요법과 병용요법의 용법용량이 동일하며 내약성이 양호하였음

• 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음,

• 유효성의 타당성
- PD-L1 고발현군의 정의를 5% 이상으로 설정하였으며 중간분석에서 해당군의 OS에 대해 공동 1차 평가변수로 설정함, 위험비는 0.74, OS 중앙값은 17.2개월이었음
- 공동 1차 평가변수인 OS는 위험비 0.80, 중앙값 15.0 개월로 대조군 대비 유의한 연장이 나타남
- 주요 2차 평가변수인 PFS, ORR도 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음

• 안전성의 타당성
- 노출기간의 중앙값은 시험군이 6.09개월, 대조군이 5.75개월로 유사했음
- 시험군에서 더 많이 보고된 흔하게 발생한 갑상선 저하증(12.9%), 소양증(10.0%), 발열(20.1%)로 PD-L1 억제제의 알려진 이상사례 범위 내에 있음
- 사망은 패혈증, 폐 색전증, 호흡부전, 결장염 등으로 인해 발생하였으며 일부는 기저질환과 관련이 있고 일부는 PD-L1 억제제의 면역매개 이상반응으로 예상가능한 범위 내에 있음

• 위암 치료에 사용되는 ‘테빔브라주100밀리그램(티슬렐리주맙)’에 대한 품목 변경 허가 신청(효능효과 추가)과 관련하여, PD-L1 발현정도에 따른 하위군 제한 없이 허가하는 것에 대한 타당성을 질의하는 전문가 자문회의를 개최(2025.05.13.)하였음
- 자문회의 결과 : 치료적 확증 임상시험 결과, 전체군에서 위약 대비 전체생존의 우월성을 입증하였고 국내 유사제제 허가사항을 고려하여 PD-L1 발현 정도에 따른 하위군 제한 없이 허가함이 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 티슬렐리주맙 (BGB-A317)
- **작용기전** : PD-1 리간드 PD-L1 및 PD-L2 가 T 세포에서 발견되는 PD-1 수용체에 결합하면 T 세포 증식과 사이토카인 생성이 억제된다. PD-1 리간드의 발현 증가는 일부 종양에서 발생하며 이 경로를 통한 신호전달은 종양의 활성 T 세포 면역 감시의 억제에 기여할 수 있다. 여러 생체외 세포 기반 시험에서 티슬렐리주맙은 PD-L1과 PD-L2의 결합을 경쟁적으로 차단하며, PD-1를 통해 매개되는 음성적 신호전달을 억제하고 T 세포의 기능적 활성을 강화한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 티슬레릴주맙은 PD-1에 대한 단일클론항체로 BeiGene에서 개발하였다. 중국에서 진행성 편평 및 비편평 비소세포폐암, 재발성 또는 불응성 전형적 호지킨림프종, 국소 진행성 또는 전이성 PD-L1 고발현 요로상피세포암, 2차/3차 간세포암의 1차, 2차 또는 3차 치료제 등 여러 유형의 암 치료제로 허가되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비소세포폐암
  - ICI 요법을 이용할 수 있기 전에, 이전 화학요법 후 작용할 수 있는 종양형성 유도인자가 없는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC의 치료에서 전 세계적으로 2개의 확립된 화학요법 제제를 이용할 수 있었으며, 비편평 또는 편평 NSCLC 환자에 대한 도세탁셀(docetaxel), 그리고 일차 치료로서 페메트렉시드(pemetrexed)를 투여받지 않은 비편평 NSCLC 환자에 대한 페메트렉시드가 이에 해당했다. 또한, 엘로티닙(Erlotinib)은 불량한 수행능력 상태로 인해 세포독성 화학요법을 투여받을 수 없는 환자에서 고려할 수 있다. 전체적으로, 이러한 추가적인 치료 차수의 치료 유익성은 생존률의 제한적인 개선, 낮은 반응률 및 유의한 독성에 의해서 제한되었다. PD-1/PD-L1 ICI는 민감화 EGFR 또는 ALK 돌연변이가 없는 이차 또는 이후 차수의 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 2015년 초에 처음 승인되었으며, 시간이 경과함에 따라 미국 및 유럽연합의 초기 승인에서 전 세계로 접근성이 확대되었다. 이후 세계의 다른 지역에서 접근이 가능해짐에 따라, 도세탁셀은 최근까지 이차 및 삼차 치료 환경에서 편평 및 비편평 NSCLC 모두에서 흔하게 사용되는 표준 치료 옵션으로 유지되었다. 현재, 펨브롤리주맙(pembrolizumab)(키트루다[Keytruda®]), 니볼루맙(nivolumab)(옵디보[Opdivo]®) 및 아테졸리주맙(atezolizumab)(티센트릭[Tecentriq®])이 미국 및 유럽연합에서 전이성 NSCLC의 이차 치료에 대한 승인을 받았다.
  - 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 일차 치료로서 ICI 요법이 제공되기 전에, 백금 기반 이중 요법은 작용할 수 있는 종양형성 유도인자가 없고 ECOG 수행능력 상태가 0~2인 환자에서 권장되는 치료 옵션이었다. 페메트렉시드 사용은 진행성 질병의 일차(또는 이후) 차수 치료의 비편평세포암종으로 제한되며, 비편평 NSCLC에 대한 젬시타빈(gemcitabine) 또는 도세탁셀 기반 병용보다 선호된다(Planchard et al 2018). 현재 ICI의 승인은 단독요법으로 또는 화학요법과 병용하여, 작용할 수 있는 종양형성 유도인자가 없는 NSCLC에 대한 일차 치료 요법까지 확장되었다(Reck et al 2016, PazAres et al 2018, Mok et al 2019). 백금 및 페메트렉시드와 병용하는 펨브롤리주맙은 이후 PD-L1 상태와 관계없이 일차 비편평 NSCLC 환자의 새로운 표준 치료가 되었다(Gandhi et al 2018). ICI 단독요법은 PD-L1 양성 발현이 있는 일부 환자에서 승인되었으며(≥50%), 일부 국가에서 종양 PD-L1 발현이 ≥1%인 환자에게도 확대되었다(Reck et al 2016, Mok et al 2019, Keytruda® USPI 2021,

Keytruda® SmPC 2021).

- 이와 유사하게, 일차 편평 NSCLC 환경에서 펨브롤리주맙은 “PD-L1 고수준”(≥50%) 모집단에 대한 단독요법으로(미국에서 PD-L1 ≥1%인 모집단에 대해서도)(Reck et al 2016) 또는 PD-L1 발현과 관계없이 화학요법과 병용하여(Paz-Ares et al 2018), 편평 NSCLC에 대한 일차 치료 요법으로 승인되었다. 더 최근에는 백금-이중 화학요법과 병용하는 니볼루맙/이필리무맙(ipilimumab)이 조직학과 관계없이 NSCLC에 대한 일차 치료로서 승인되었으며, 니볼루맙/이필리무맙 병용요법 단독이 일부 국가에서 PD-L1 발현이 ≥1%인 종양에 대해서 승인되었다(Opdivo® SmPC 2021, Opdivo® USPI 2021).
- 일차 환경에서 치료에 승인된 다른 ICI에는 조직학과 관계없이 PD-L1 고발현 종양이 있는 NSCLC에 대한 일차 치료 단독요법으로서 아테졸리주맙 및 세미플리맙(cemiplimab)이 포함되고, 베바시주맙(bevacizumab), 파클리탁셀(paclitaxel) 및 카르보플라틴(carboplatin), 그리고 파클리탁셀 단백 결합 및 카르보플라틴과 병용 시 EGFR 또는 ALK 유전체 종양 이상이 없는 전이성 비편평 NSCLC에 대한 일차 치료로서 아테졸리주맙이 포함된다(Tecentriq® SmPC 2021, Tecentriq® USPI 2021, Libtayo® SmPC 2021, Libtayo® USPI 2021).

- 식도암
  - ESCC(Esophageal squamous cell carcinoma, 식도 편평 세포 암종)은 식도암 증례의 약 90%를 차지하는 우세한 조직아형으로 노령에 흔하게 발생하며 림프절 전이는 가장 흔한 종양 확산 방식이며 ESCC의 가장 중요한 예후 요인이다.
  - 진행성 또는 전이성 1L ESCC에서 항암화학요법을 사용한 완화 치료 시 OS 중앙값은 8.8 ~ 13.5개월이며(Lee et al 2015, Liu et al 2016, Luo et al 2021, Sun et al 2021), 5년 생존율은 국소성 EC의 경우 48.8%, 주위 EC의 경우 27.7%, 그리고 원위부 기관 또는 림프절로 확산된 EC의 경우 5.6% 정도인 것으로 추정된다(SEER 2023). 이 자료는 1L 환경에서 ESCC를 위한 효과적이고 내약성이 있는 추가 요법의 필요성을 시사한다.
  - 예정 세포사 리간드 1(PD-L1) 발현은 ESCC 종양의 18.4% ~ 82.8%에서 관찰되었으며, PD-L1 고발현은 40% 이상에서 보고되었다(Guo et al 2018). 이 자료는 PD-1/PD-L1 경로가 ESCC에서 효과적인 항암 면역을 위한 적절한 표적이라는 것을 시사한다. 최근에는, 2가지 PD-1 표적화 면역 관문 억제제(CPIs) 펨브롤리주맙과 니볼루맙이 1L 환경에서 진행성 또는 전이성 ESCC를 위한 병용요법으로 FDA 및 EMA의 승인을 받았다.

- 위암
  - 선암종은 전세계적으로 GC 의 우세한 조직학적 아형이다(90% - 95%). 약 80%는 진짜 GC (비-심장)이고, 나머지는 GEJ 암(심장)이다[이 두 유형은 달리 명시하지 않는 한 한데 묶어서 이하 위 또는 위식도 접합부(G/GEJ) 암이고 칭해진다].
  - 진행성 병기 G/GEJ 암의 치료는 전신요법에 기반을 두고 있다. 1 차 치료 환경에서 HER2 음성 질환의 우선 요법은 옥살리플라틴(oxaliplatin) 또는 시스플라틴(cisplatin)과 병용한 플루오로피리미딘(플루오로우라실 또는 카페시타빈(capecitabine))이다(Smyth et al 2016, NCCN Guidelines v2.2023). 진행성 G/GEJ 암에서 1 차 화학요법에 대한 반응률은 약 30% ~ 50%였고 무진행 생존기간(PFS) 중앙값은 5 ~ 7 개월이었다. 전체생존기간(OS) 중앙값은 12 개월 미만이었고, 환자의 10% 미만은 5 년 후에 살아 있었다.
  - 3 상 CHECKMATE 649 시험은 이전에 치료받지 않은 PD-L1 CPS ≥ 5 및 ≥ 1 환자에서 그리고 G/GEJ 또는 식도 선암종 진단을 받은 모든 무작위배정 환자에서 화학요법 단독과 비교했을 때 화학요법과 병용한 니볼루맙(nivolumab)의 PFS 유익성 및 허용 가능한 안전성 프로파일과 함께 우수

한 OR 을 입증하였다(Janjigian et al 2021), (Table 13). 3 상 CHECKMATE 649 시험의 긍정적인 결과에 근거하여, PD-1 억제제 니볼루맙은 FDA 의 허가를 받았다(진행성 또는 전이성 G/GEJ 암 및 식도 선암종, 2021 년 4 월).

- 다국가 3 상 KEYNOTE-062 시험에서, 펨브롤리주맙(pembrolizumab) + 화학요법은 PD-L1 CPS ≥ 1 또는 CPS ≥ 10 환자에서 OS 에 대해 또는 PD-L1 CPS ≥ 1 환자에서 PFS 에 대해 화학요법보다 우수하지 않았다(Shitara et al 2020). 국소 진행성 또는 전이성 G/GEJ 선암종의 1 차 치료에 대한 3 상 이중눈가림 위약대조 다국가 시험 KEYNOTE 859 시험의 최근 결과는 모든 무작위배정 환자에서 그리고 CPS ≥ 1 및 CPS ≥ 10 환자에서도 화학요법 + 위약에 비해 펨브롤리주맙 + 화학요법에서 OS 의 통계적으로 유의한 개선과 PFS 및 ORR 의 개선을 보여주었다(Rha et al 2023a, Rha et al 2023b), (Table 13). 3 상 KEYNOTE 859 시험의 결과에 근거하여, 펨브롤리주맙은 플루오로피리미딘 및 백금 함유 화학요법과 병용 사용으로 절제불가능 국소 진행성 및 전이성 HER2 음성 G/GEJ 선암종의 1 차 치료에 대해 FDA 의 허가를 받았다(2023 년 11 월).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 이력
  - (접수번호 20230222515) 사전검토 민원 최종 보완 회신
  - (접수번호 20240122239) 사전검토 민원 최종 보완 회신

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

[비소세포폐암]

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 3건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 303, 304, 307임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 개별 시험 결과에 대한 요약

(1) Study BGB-A317-303(Study 303)

[Study 303]은 이전에 치료 받은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 티스렐리주맙 단독요법과 도세탁셀을 비교하는 무작위배정, 공개, 다기관, 제3상 시험이었다. 이 시험의 일차 목표는 이 환자 모집단에서 티스렐리주맙 vs 도세탁셀의 OS를 평가하는 것이었다. 그리고 안전성, PK 및 면역원성을 평가하였다.

자료 마감일 기준으로 티스렐리주맙 200 mg Q3W 투여 시, 주기 17까지 시험 주기에 따라 요약된 투여 전(주기 1, 2, 5, 9 및 17) 및 투여 후(주기 1 및 5) 혈청 농도의 기하 평균이 Table 2-10에 제시되어 있다. 총 532명의 환자가 PK 자료 분석군에 포함되었다. 이 시험의 NSCLC 환자에서 관찰된 혈청 농도는 다른 시험에서 티스렐리주맙 200 mg Q3W 투여요법으로 치료받은 환자에서 관찰된 농도와 전반적으로 일치하였다.

Table 2-10 Study 303에서 티스렐리주맙 혈청 농도의 요약(PK 분석군)

	티스렐리주맙 농도 (μg/mL)	
방문	투여 전(C_{min}) GM (GCV%)	투여 후(C_{max}) GM (GCV%)
주기 1	NC [a] (n = 519)	68.4 (27.3%) (n = 517)
주기 2	16.0 (36.9%) (n = 493)	NA
주기 5	33.8 (38.3%) (n = 329)	100.8 (27.5%) (n = 329)
주기 9	40.7 (48.0%) (n = 224)	NA
주기 17	47.1 (33.7%) (n = 102)	NA

(2) Study BGB-A317-304(Study 304)

Study 304는 IIIB기 또는 IV기 비편평 NSCLC 환자에서 일차 치료로서 백금(시스플라틴 또는 카르보플라틴)-페메트렉시드 단독요법에 대비해 티스렐리주맙과 백금(시스플라틴 또는 카르보플라틴)-페메트렉시드 병용요법의 유효성 및 안전성을 비교하도록 설계된 진행 중인 (중간 분석은 2020년 1월 23일 자료 마감, 최종 PFS 분석은 2020년 10월 26일 자료 마감 시점에서) 공개, 다기관, 무작위배정 제3상 시험이며, 백금(시스플라틴 또는 카르보플라틴) 선택은 시험자의 재량이었다. 자료 마감일 기준 (중간 분석은 2020년 1월 23일 자료 마감을 사용하여 실시되었고, 최종 PFS 분석은 2020년 10월 26일 자료 마감을 사용하여 실시되었다) 으로 총 334명의 환자가 무작위배정되었으며, 이들 중 222명은 200 mg의 티스렐리주맙과 페메트렉시드-백금을 병용투여받았다. 이 시험의 일차 평가변수는 ITT 분석군에서 RECIST v1.1에 따라 IRC가 평가한 PFS이다.

30분 ~ 60분(첫 투여 시 60분; 내약성이 우수하면 나머지 투여는 30분) 동안 iv 주입 방식으로 티스렐리주맙 200 mg을 3주 1회 투여하는 치료를 받은 후 총 22명의 환자에 대한 약동학 자료(1185개의 검체; 이 중 961개는 값이 관찰되었고 224개는 정량 한계 미만 검체였음)를 이용 가능하였다. 티스렐리주맙의 제외율은 3.71%(1185개 검체 중 44개)였다. 자료 마감일 기준(2019년 12월 19일)으로, 주기 17까지 티스렐리주맙 200 mg 3주 1회 iv 투여 시 평균(± 표준편차), Ctrough(투여 전) 및 Cmax(투여 후)가 Table 2-11에 제시되어 있다.

Table 2-11 티스렐리주맙 혈청 농도(평균 +/- 표준편차)의 요약(PK 분석군)

	티스렐리주맙 농도 (μg/mL)	
시점	주기	T+PP
투여 전	주기 1	NC [a] (n=219)
	주기 2	16.4 ± 5.75 (n=202)
	주기 5	38.2 ± 14.39 (n=162)
	주기 9	47.8 ± 17.46 (n=107)
	주기 17	61.3 ± 19.85 (n=18)
투여 후	주기 1	69.1 ± 16.81 (n=219)
	주기 5	103.5 ± 26.24 (n=160)

(3) Study BGB-A317-307(Study 307)

Study 307은 치료받지 않은 IIIB기 또는 IV기 편평 NSCLC 환자에서 일차 치료로서 파클리탁셀 + 카르보플라틴 단독요법(Arm PC)에 대비해 티스렐리주맙과 카르보플라틴 및 파클리탁셀(Arm T+PC) 또는 nab-파클리탁셀(Arm T+nPC)을 비교하도록 설계된 진행 중인 (중간 분석은 2019년 12월 6일 자료 마감, 최종 PFS 분석은 2020년 9월 30일 자료 마감 시점에서) 공개, 무작위배정, 다기관 제3상 시험이다. 자료 마감일 기준으로 총 360명의 환자가 무작위배정되었는데, 이들 중 120명은 200 mg의 티스렐리주맙과 파클리탁셀을 병용투여받았으며, 118명은 200 mg의 티스렐리주맙과 nab-파클리탁셀을 병용투여받았다.

30분 ~ 60분(첫 투여 시 60분; 내약성이 우수하면 나머지 투여는 30분) 동안 정맥 주입 방식으로 티스렐리주맙 200 mg을 3주 1회 투여해 치료받은 후 총 238명의 환자에 대한 약동학 자료(1222개의 검체; 이 중 983개는 값이 관찰되었으며 239개는 정량 한계 미만 검체였음)를 이용 가능하였다.

자료 마감일 기준 (2019년 10월 31일)으로 티스렐리주맙 200 mg 3주 1회 정맥 투여 시, 주기 17까지 치료 코호트에 따라 층화된 평균(±SD) Ctrough(투여 전) 및 Cmax(투여 후)가 Table 2-12에 제시되어 있다.

Table 2-12 티스렐리주맙 혈청 농도(평균 +/- 표준편차)의 요약(PK 분석군)

	티스렐리주맙 농도(μg/mL)			
시점	주기	T+PC	T+*n*PC	모두
투여 전	주기 1	NC [a] (n=117)	NC [a] (n=115)	NC [a] (n=232)
	주기 2	15.2 ± 4.47 (n=110)	13.1 ± 3.63 (n=109)	14.1 ± 4.21 (n=219)
	주기 5	37.7 ± 11.39 (n=83)	28.4 ± 9.21 (n=77)	33.2 ± 11.36 (n=160)
	주기 9	44.3 ± 14.23 (n=59)	41.9 ± 13.45 (n=50)	43.2 ± 13.87 (n=109)
	주기 17	47.5 ± 34.76 (n=3)	41.5 ± 12.41 (n=5)	43.8 ± 21.05 (n=8)
투여 후	주기 01	70.2 ± 16.77 (n=118)	65.4 ± 11.45 (n=117)	67.8 ± 14.54 (n=235)
	주기 05	98.9 ± 23.16 (n=82)	89.3 ± 17.82 (n=78)	94.2 ± 21.21 (n=160)

2) 노출-유효성 분석

노출-유효성 관계는 BOR, PFS 및 OS와 같은 다양한 평가변수를 사용해 각 핵심 시험(303, 304 및 307)에서 탐색하였다. 노출과 BOR 간 관계는 반응 여부에 따라 popPK 예측 Cavg,ss 및 공변량의 요약 통계를 제공해 Studies303, 304 및 307에 대해 기술적으로 먼저 도해되었다. 그런 다음, 로지스틱 회귀를 사용해 각 시험에서 노출과 반응 확률(즉, BOR[CR 또는 PR]) 간 관계를 추가로 평가하였으며 유의한 공변량을 확인하였다.

마찬가지로 OS 및 PFS는 티스렐리주맙 노출(Cavg,ss)의 사분위수 및 관심 대상 공변량으로 층화된 Kaplan-Meier 생존 곡선으로 먼저 도해되었다. 그런 다음, Cox 회귀 모델을 사용해 노출과 PFS 및 OS 간 관계의 특성을 추가로 규명하였으며 유의한 공변량을 확인하였다.

분석한 모든 유효성 평가변수(BOR, PFS 및 OS)의 경우, 3건의 시험 모두에서 평가한 유일한 용량이었던 200 mg Q3W 투여 시 노출 범위 내에서 이러한 유효성 평가변수와 노출 간에 양의 경향이 있는 것으로 보인다. Figure 3-8, Figure 3-9 및 Figure 3-10에 제시된 바와 같이 일반적으로 노출이 더 높을수록 주

어진 시점에서 2/3L NSCLC 환자 모집단의 OS 확률, 그리고 1L SQ 및 NSQ NSCLC 환자 모집단의 PFS 확률이 더 높은 것으로 보인다. 그리고 Cox 회귀 모델의 결과(Table 3-1,Table 3-2 및 Table 3-3)에서도, 2/3L, 1L SQ 및 1L NSQ NSCLC 환자 모집단에서 노출이 증가함에 따라 사망 위험 또는 병변 진행 위험이 각각 감소하는 것을 확인할 수 있다.

그리고 공변량 검색에 기초해 유의한 공변량이 확인되었다. Table 3-1에 제시된 바와 같이 베이스라인 LDH, PD-L1 여부, 체중 및 병기는 2/3L NSCLC에서 OS에 대한 통계적으로 유의한 공변량이었다. 구체적으로 말해, LDH가 낮고 PD-L1 발현이 높고 국소 진행성 암종이 있고 체중이 더 많이 나가는 시험대상자는 사망 위험이 더 낮은 것으로 보인다. 마찬가지로 Table 3-2 및 Table 3-3에 제시된 바와 같이 베이스라인 체중 및 PD-L1 여부는 1L SQ 및 NSQ에서 각각 유의한 공변량으로 확인되었다. 베이스라인 체중이 더 많이 나가거나 PD-L1 발현이 더 높은 시험대상자는 1L SQ 및 NSQ에서 각각 병변 진행 위험이 더 낮은 경향이 있다.

하지만 200 mg Q3W 용량 수준만 평가한 현재 분석은 중요한 한계가 있다. 예를 들어, 200 mg Q3W 투여요법에서 관찰된 BOR의 양의 노출 유효성 관계는 NSCLC 환자에 대한 더 초기 단계의 자료에 기초한 이전 노출 반응 분석에서 200 mg Q3W 및 5 mg/kg Q3W 투여 시 관찰된 BOR에 대한 평탄한 노출 반응 관계와 일치하지 않았다[BGB-A317-CP-009]. 실제로, 주어진 용량 수준 간, 그리고 서로 다른 여러 용량 수준에 걸친 노출 반응의 불일치는 항PD1 약물에서 흔치 않은 것이 아니다. 예를 들어, 주어진 용량 수준 내에서 펨브롤리주맙 및 니볼루맙 투여 시 노출과 유효성 평가변수 간에 유사한 양의 관계가 모두 관찰되었으며(Agrawal et al 2016, Feng et al 2017, Turner et al 2018), 다양한 용량에 걸쳐 평탄한 용량 반응 관계가 관찰되었다. 이러한 불일치는 노출 사분위수에 걸친 유효성의 용량 내 차이가 노출 이외의 요인에 기인할 가능성이 있다는 것을 시사한다. 이전 문서에 따르면 이러한 불일치는 유효성 결과가 서로 다른 시험대상자 간 베이스라인 청소율 차이, 또는 베이스라인 청소율에 영향을 주는 일부 미측정 요인에 기인하였다.

그리고, 이러한 요인은 질병의 중증도와 관련이 있는 것으로 보인다(Brezski 및 Jordan 2010, Feng et al 2017). 5 mg/kg 및 200 mg Q3W 자료에 기초한 추가 탐색적 분석에서도 청소율과 유효성 간 연관성을 확인할 수 있다. 따라서 Studies 303, 304 및 307에서 양의 노출-유효성 관계가 관찰되지만, 이 관계는 청소율과 유효성 모두에 직간접적으로 영향을 줄 수 있는 기타 요인에 의해 교란될 가능성이 있다. 그리고, 200 mg 및 5 mg/kg Q3W에 대한 더 초기 단계 자료에 기초해 관찰된 평탄한 노출 반응 관계는 200 mg Q3W가 이미 평탄역에 도달해 최대 유효성을 달성하였을 수도 있음을 보여주었다. 그리고 Study 303의 ER 분석에 기초해 인종은 유효성에 대한 통계적으로 유의한 공변량이 아니어서 인종 및 유효성 평가변수 간에 어떠한 차이도 관찰되지 않았다.

Figure 3-8 **Cavg,ss의 사분위수로 층화된 OS의 Kaplan-Meier 곡선 - 2L NSCLC(2LPK-유효성 분석군)**

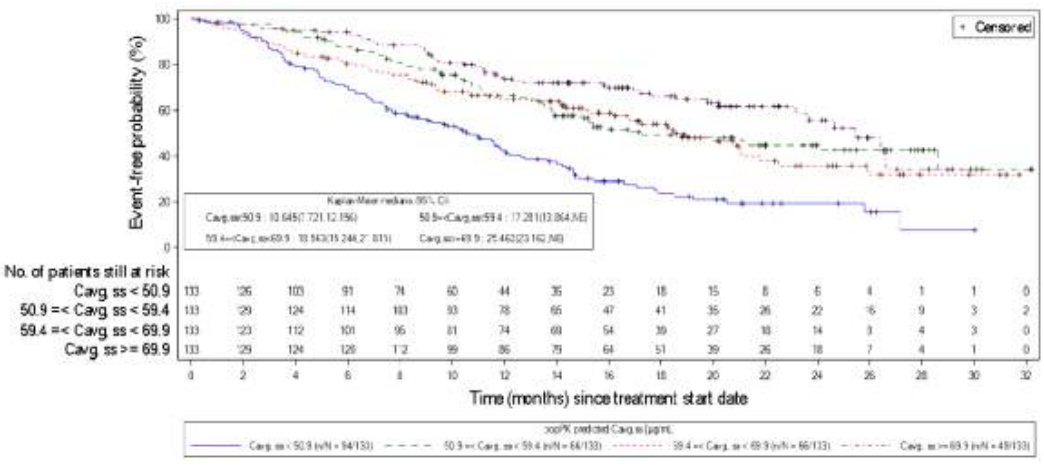


Table 3-1 OS에 대한 Cox 모델 매개변수의 요약 – 2L NSCLC(2LPK-유효성 분석군)

매개변수	매개변수 추정값	표준 오차	위험비 추정값	95% CI 하한	95% CI 상한
PopPK 예측 Cavg,ss의 로그[μg/mL]	**-2.055**	**0.241**			
Cavg,ss의 30% 증가			0.58	0.52	0.66
Cavg,ss의 30% 감소			2.07	1.75	2.45
베이스라인 LDH(kU/L)	**1.540**	**0.391**	**4.66**	**2.17**	**10.04**
0.434 vs 0.203			1.43	1.20	1.70
0.142 vs 0.203			0.91	0.87	0.95
베이스라인 PD-L1 발현군					
<25% vs. ≥25%	0.324	0.126	1.38	1.08	1.77
베이스라인 병기					
국소 진행성 vs. 전이성	-0.463	0.178	0.63	0.44	0.89
베이스라인 체중(kg)	**-0.031**	**0.006**	**0.97**	**0.96**	**0.98**
89 vs 67			0.51	0.39	0.66
50 vs 67			1.69	1.38	2.08

Figure 3-9 Cavg,ss로 층화된 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L SQ NSCLC(1LSQPK-유효성 분석군)

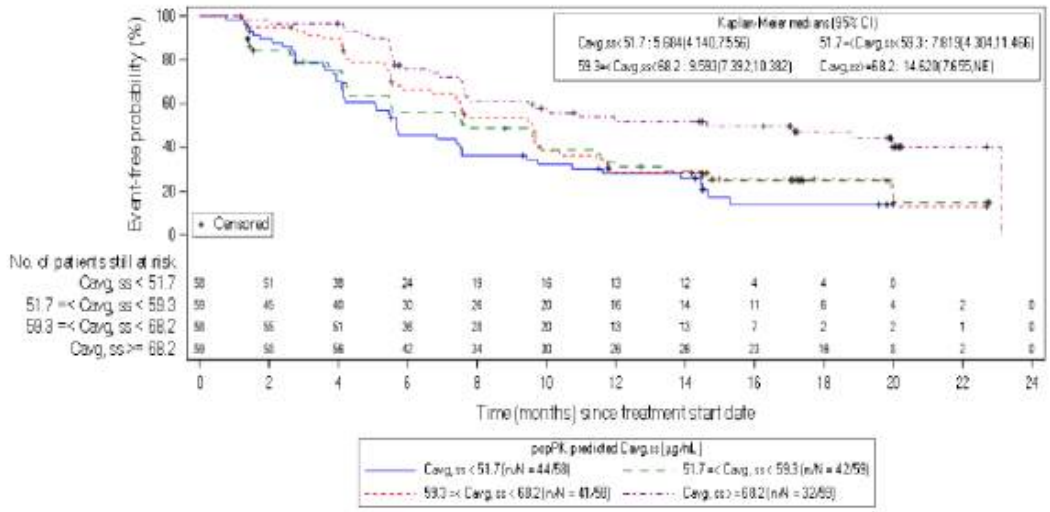


Table 3-2 PFS에 대한 Cox 모델 매개변수의 요약 – 1L SQ NSCLC(1LSQPK- 유효성 분석군)

매개변수	매개변수 추정값	표준 오차	위험비 추정값	위험비 95% CI 하한	위험비 95% CI 상한
PopPK 예측 Cavg,ss의 로그[μg/mL]	**-2.050**	**0.399**			
Cavg,ss의 30% 증가			0.58	0.47	0.72
Cavg,ss의 30% 감소			2.08	1.57	2.75
베이스라인 체중(kg)	**-0.026**	**0.008**	**0.97**	**0.96**	**0.99**
85 vs 62			0.55	0.38	0.80
48 vs 62			1.43	1.14	1.79

Figure 3-10 Cavg,ss로 층화된 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L NSQ NSCLC(1LNSQPK-유효성 분석군)

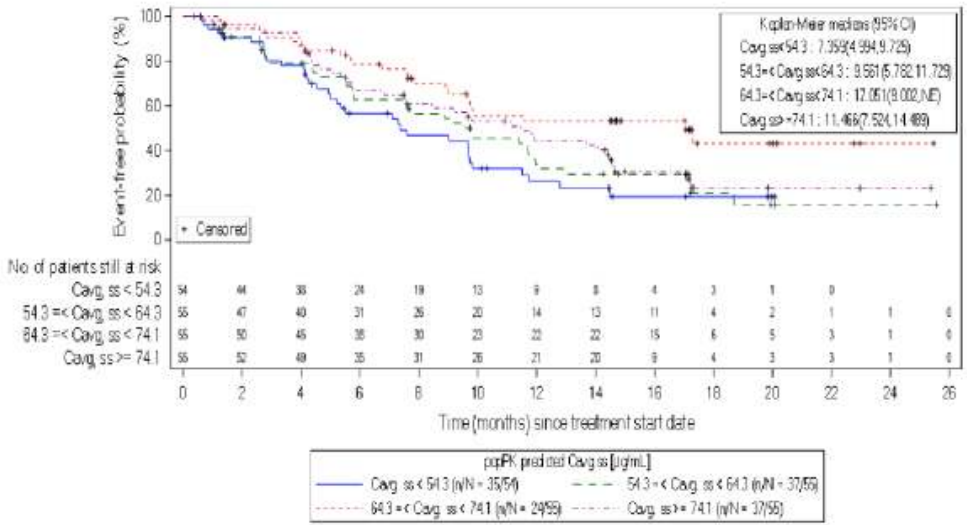


Table 3-3 PFS에 대한 Cox 모델 매개변수의 요약 – 1L NSQ NSCLC(1LNSQPK-유효성 분석군)

매개변수	매개변수 추정값	표준 오차	위험비 추정값	위험비 95% CI 하한	위험비 95% CI 상한
PopPK 예측 Cavg,ss의 로그[μg/mL]	**-0.891**	**0.374**			
Cavg,ss의 30% 증가			0.79	0.65	0.96
Cavg,ss의 30% 감소			1.37	1.06	1.78
베이스라인 PD-L1 발현군					
1-49% vs. >=50%	0.640	0.249	1.90	1.16	3.09
<1% vs. >=50%	0.949	0.215	2.58	1.69	3.94

3) 노출-안전성 분석

노출-안전성 관계는 면역 매개 TEAEs, 주입 관련 반응(IRRs), CTCAE 등급이 ≥ 3인 TEAEs, 치료 중단으로 이어진 TEAEs 및 투여 변경으로 이어진 TEAEs와 같은 다양한 평가변수를 사용해 탐색하였다. 노출과 안전성 평가변수 간 관계는 사례 여부(환자가 최소 1건의 AE를 경험하였음, 예/아니요)에 따라 popPK 예측 Cmax,ss의 요약 통계 및 상자 도표를 제공해 먼저 기술적으로 도해되었다. 그리고, 최소 1건의 이러한 안전성 사례의 확률과 노출 간 관계를 평가하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다.

국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에 대한 이차 (또는 삼차) 치료로서 티스렐리주맙의 적응증을 뒷받침하기 위한 시험은 광범위한 용량(0.5 ~ 10 mg/kg Q2W, 2 ~ 5 mg/kg Q3W[200 mg Q3W 포함])에 걸친 다양한 고형 종양 유형 시험으로 구성된 단독요법 풀과 Study 303에 대해 개별적으로 수행되었다.

Figure 3-11 및 Figure 3-12에 제시된 바와 같이 티스렐리주맙 노출은 Study 303에 기초해, 면역 관련 TEAEs, 또는 CTCAE 등급이 ≥ 3인 TEAEs가 각각 있거나 없는 시험대상자 간에 유사하였다. 이 관찰 결과는 티스렐리주맙 노출 증가가 면역매개 TEAEs 또는 CTCAE 등급이 ≥ 3인 TEAEs의 위험 증가와 관련이 없었던 로지스틱 회귀의 결과(Figure 3-13 및 Figure 3-14)에 의해 추가로 뒷받침되었다. 실제로, Study 303 및 단독요법 풀의 자료에 기초해 분석한 모든 안전성 평가변수의 경우 기술 요약 및 로지스틱 회귀 모두는 안전성 사례의 확률 증가와 노출 간에 임상적으로 관련성이 없다는 것을 보여준다. 그리고 이 분석에 따르면 노출 지표는 안전성 사례가 있거나 없는 아시아인과 백인 간에 유사하였다.

이와 동일한 평가변수 분석이 편평 및 비편평 NSCLC 환자 모집단에서 1L 적응증을 뒷받침하기 위해 병용 풀에서도 수행되었다. Figure 3-15 및 Figure 3-16에 제시된 바와 같이 티스렐리주맙 노출은 면역 관련 TEAEs, 또는 CTCAE 등급이 ≥ 3인 TEAEs가 각각 있거나 없는 시험대상자 간에 각각 유사하였다. 관찰된 자료와 마찬가지로 로지스틱 분석에서도, 노출 증가가 면역매개 TEAEs 또는 CTCAE 등급이 ≥ 3인 TEAEs의 확률 증가로 이어지지 않는 것을 확인할 수 있다. 그리고, 1L 병용 풀에 기초해 분석한 기타 모든 안전성 평가변수의 경우 기술 통계 및 로지스틱 회귀 모두에서 티스렐리주맙 노출과 안전성 사례의 확률 간 연관성이 보이지 않는다.

Figure 3-11 면역 매개 TEAE 여부에 따른 popPK 예측 Cmax,ss의 상자 도표, Study 303만(2LPK-안전성 분석군)

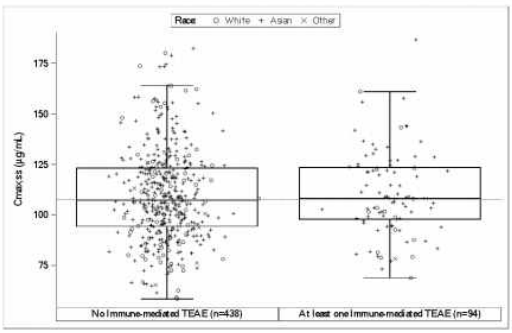


Figure 3-12 면역 매개 TEAE의 확률 vs 노출, Study 303만(2LPK-안전성 분석군)

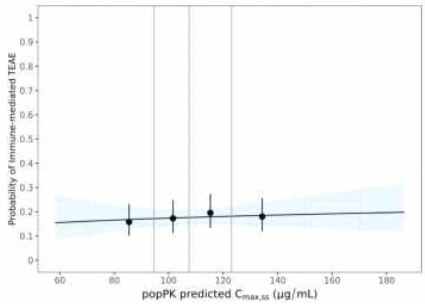


Figure 3-13 CTCAE 등급이 3 이상인 TEAEs 여부에 따른 popPK 예측 Cmax,ss의 상자 도표, Study 303만(2LPK-안전성 분석군)

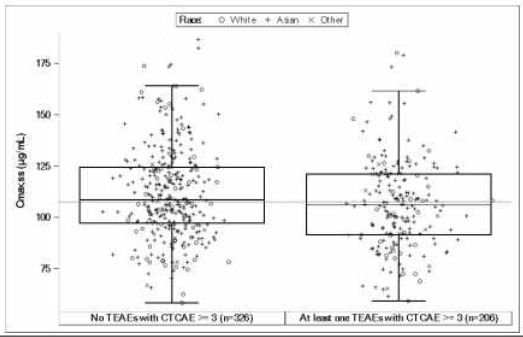


Figure 3-14 CTCAE 등급이 3 이상인 TEAEs의 확률 vs 노출, Study 303만(2LPK-안전성 분석군)

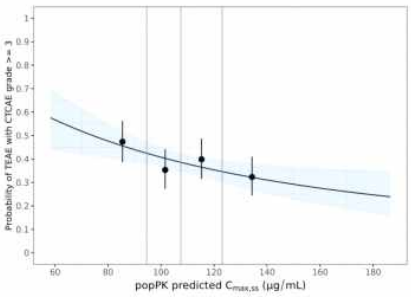


Figure 3-16 면역 매개 TEAE의 확률 vs 노출, 병용요법 풀(1LPK-안전성 분석군)

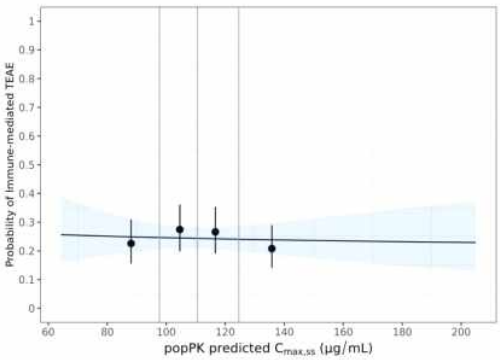


Figure 3-15 면역 매개 TEAE 여부에 따른 popPK 예측 Cmax,ss의 상자 도표(1LPK-안전성 분석군)

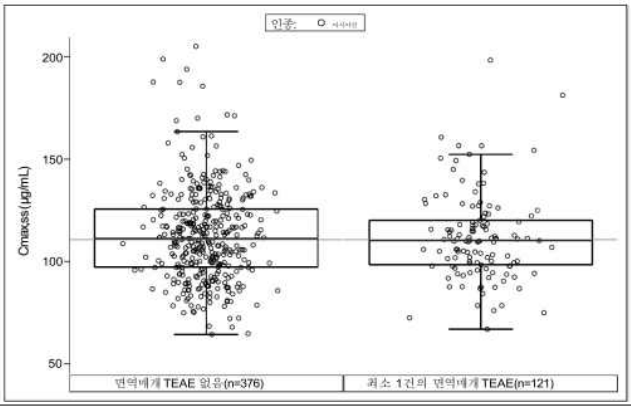


Figure 3-17 CTCAE 등급이 3 이상인 TEAEs 여부에 따른 popPK 예측 Cmax,ss의 상자 도표(1LPK-안전성 분석군)

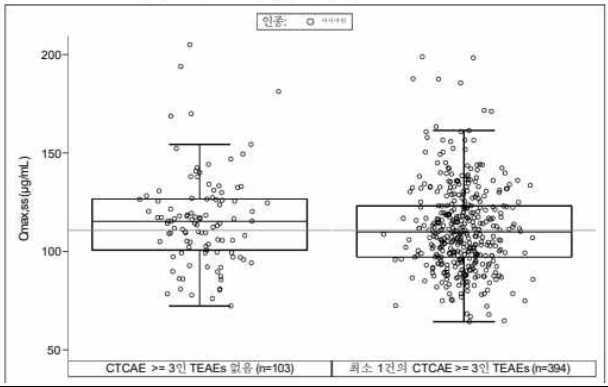
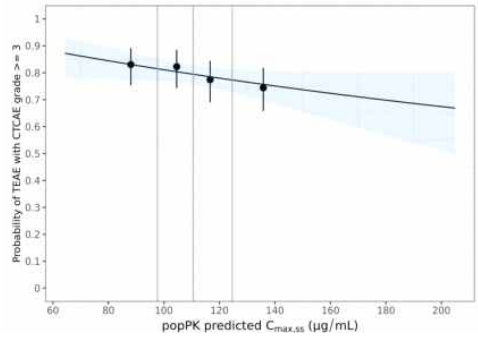


Figure 3-18 CTCAE 등급이 3 이상인 TEAEs의 확률 vs 노출, 병용요법 풀(1LPK-안전성 분석군)



6) 면역원성

(1) 분석대상군

티스렐리주맙의 면역원성 프로파일은 밸리데이션된 분석법을 사용한 임상시험에서 그 특성이 규명되었다. 10건의 제1상 ~ 제3상 임상시험에 속한 총 2486명의 환자에서 치료 후 발생한 ADA 및 Nab에 대해 평가하였다. 각 시험에서 베이스라인 및 베이스라인 후 검체 모두가 있는 2277명의 ADA 평가가능 환자에 대해 면역원성을 분석하고 PK, 유효성 및 안전성에 대한 ADA의 잠재적인 영향을 분석하였다. 치료 후 발생한 ADA 양성 및 ADA 음성 환자에서 ADA가 PK 및 임상 결과에 미치는 영향을 평가하였다. ADA는 베이스라인 후 변수이고, 결과 중심 집단 간 비교 결과에서 반드시 인과관계가 확립되는 것은 아니라는 점에서 이러한 비교 결과는 해석 시 주의하여야 한다.

(2) 결과

전체적으로, 모든 티스렐리주맙 용량 및 종양 유형에 걸쳐 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 18.1%(2277명의 ADA 평가가능 환자 중 413명)였는데, 이들 중 400명(17.6%)은 ADA가 치료 후 유도되었고, 13명(0.6%)은 ADA가 치료 후 증가되었다. 지속적인 ADA는 209명(9.2%)의 환자에서 보고되었고, 일시적인 ADA는 191명(8.4%)의 환자에서 보고되었다. 중화항체는 ADA 평가가능 환자 중 18명(0.8%)에서 검출되었다.

티스렐리주맙 200 mg Q3W 단독요법으로 치료받은 환자에서 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 16.3%(1424명의 평가가능 환자 중 232명)였으며, 티스렐리주맙 200 mg Q3W 요법과 백금 함유 항암화학요법을 병용한 환자에서 확인된 발생률은 24.0%(492명의 평가가능 환자 중 118명)로 약간 더 높게 나타났다. 병용요법 시험에서 ADA의 더 높은 발생률은 주로일시적인 ADA의 증가에 기인하였다(Table 4-1).

Table 4-1 **투여요법별 ADA 발생률 – Studies 001, 102, 203, 204, 206, 208, 302, 303, 304 및 307(ADA 평가가능 환자)**

투여요법	시험	평가가능 환자 N	치료 후 발생 n (%)	치료 후 증가 n (%)	치료 후 유도 n (%)	지속적 n (%)	일시적 n (%)	NAb 양성 n (%)
0.5 mg/kgQ2W	001	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
2 mg/kg Q2W		21	6 (28.6)	0	6 (28.6)	2 (9.5)	4 (19.0)	0
5 mg/kg Q2W		25	5 (20.0)	0	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0
10 mg/kg Q2W		6	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
2 mg/kg Q3W		19	6 (31.6)	0	6 (31.6)	3 (15.8)	3 (15.8)	0
5 mg/kg Q3W		287	44 (15.3)	1 (0.3)	43 (15.0)	21 (7.3)	22 (7.7)	0
Study 001 체중 기반		**361**	**63 (17.5)**	**1 (0.3)**	**62 (17.2)**	**31 (8.6)**	**31 (8.6)**	**0**
투여요법	001	11	3 (27.3)	0	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (9.1)
200 mg Q3W	102	280	43 (15.4)	2 (0.7)	41 (14.6)	26 (9.3)	15 (5.4)	2 (0.7)
200 mg Q3W	203	70	6 (8.6)	0	6 (8.6)	4 (5.7)	2 (2.9)	1 (1.4)
200 mg Q3W	204	104	18 (17.3)	1 (1.0)	17 (16.3)	13 (12.5)	4 (3.8)	0
200 mg Q3W	208	231	50 (21.6)	0	50 (21.6)	33 (14.3)	17 (7.4)	4 (1.7)
200 mg Q3W	302	221	32 (14.5)	2 (0.9)	30 (13.6)	20 (9.0)	10 (4.5)	1 (0.5)
200 mg Q3W	303	507	80 (15.8)	3 (0.6)	77 (15.2)	40 (7.9)	37 (7.3)	2 (0.4)
200 mg Q3W 단독[1]		**1424**	**232 (16.3)**	**8 (0.6)**	**224 (15.7)**	**137 (9.6)**	**87 (6.1)**	**11 (0.8)**
200 mg Q3W	206	51	7 (13.7)	0	7 (13.7)	1 (2.0)	6 (11.8)	0
200 mg Q3W T+PP	304	213	48 (22.5)	2 (0.9)	46 (21.6)	12 (5.6)	34 (16.0)	2 (0.9)
200 mg Q3W T+PC	307	115	43 (37.4)	2 (1.7)	41 (35.7)	18 (15.7)	23 (20.0)	1 (0.9)
200 mg Q3W T+nPC	307	113	20 (17.7)	0	20 (17.7)	10 (8.8)	10 (8.8)	4 (3.5)
200 mg Q3W 병용[2]		**492**	**118 (24.0)**	**4 (0.8)**	**114 (23.2)**	**41 (8.3)**	**73 (14.8)**	**7 (1.4)**
200 mg Q3W 전체		**1916**	**350 (18.3)**	**12 (0.6)**	**338 (17.6)**	**178 (9.3)**	**160 (8.4)**	**18 (0.9)**
전체		**2277**	**413 (18.1)**	**13 (0.6)**	**400 (17.6)**	**209 (9.2)**	**191 (8.4)**	**18 (0.8)**

제3상 Studies 302, 303, 304 및 307에서 치료 후 발생한 ADA 양성을 보인 환자는 ADA 음성 환자보다 최저 티스렐리주맙 농도가 약간 더 낮았다. 하지만, 치료 후 발생한 ADA 양성 환자의 혈청 농도는 ADA 음성 환자에서 관찰된 범위 이내였다.

집단 PK 분석의 결과에 따르면 ADA는 티스렐리주맙 청소율에 대한 통계적으로 유의한 공변량이지만, ADA로 인한 차이는 노출의 전체 변동성에 대비해 그렇게 크지 않아 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 이 자료는 티스렐리주맙의 PK, 유효성 및 안전성에 ADA가 임상적으로 관련성 있는 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

NAb의 발생률은 매우 낮은데(2277명의 평가가능 환자의 0.8%), 이는 단독요법(1424명의 평가가능 환자의 0.8%)과 병용요법 시험(492명의 평가가능 환자의 1.4%) 모두에서 티스렐리주맙 200 mg Q3W 투여 시에 일관되게 관찰되었다. NAb의 존재는 유효성 또는 안전성에 확실한 영향을 미치지 않았다(Table 4-1).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
303 3상	백금-함유 요법 중 또는 이후 질병 진행이 발생했고 조직학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (편평 또는 비편평) 성인 환자에서	티스렐리주맙 200 mg iv q3w 도세탁셀 75 mg/m iv q3w	1차 : OS 2차 : ORR, DoR, PFS

	도세탁셀 대비 티스렐리주맙의 유효성 및 안전성을 조사하는 제3상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험		
304 3상	IIIB 또는 IV기 비편평 NSCLC 환자에 대한 일차 치료로서 백금-페메트렉시드 병용 티스렐리주맙 vs. 백금-페메트렉시드 단독의 유효성 및 안전성을 조사하는 제3상, 다기관, 무작위배정 시험	유도 단계: Arm T+PP 티스렐리주맙 200 mg iv D1 q3w 시스플라틴 75 mg/m^2 또는 카르보플라틴 AUC 5 페메트렉시드 500 mg/m^2 (화학요법 4~6회 주기 q3w 투여) Arm PP 시스플라틴 75 mg/m^2 또는 카르보플라틴 AUC 5 페메트렉시드 500 mg/m^2 (화학요법 4~6회 주기 q3w 투여) 유지 단계: Arm T+PP 티스렐리주맙 200 mg iv D1 q3w 페메트렉시드 500 mg/m^2 q3w Arm PP* 페메트렉시드 500 mg/m^2 q3w *질병 진행 시 티스렐리주맙 200 mg iv 투여로 전환 옵션	1차 : PFS 2차 : OS, ORR, DoR
307 3상	미치료 진행성 편평 NSCLC에 대한 일차 치료로서 파클리탁셀 + 카르보플라틴 또는 nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴과 병용하는 티스렐리주맙 vs. 파클리탁셀 + 카르보플라틴 단독의 제3상, 다기관, 무작위배정, 공개 시험	Arm T+PC 티스렐리주맙 200 mg iv D1 q3w 파클리탁셀 175 mg/m^2 D1 q3w 카르보플라틴 AUC 5 D1 q3w (파클리탁셀 및 카르보플라틴 4~6회 주기 투여) Arm T+nPC 티스렐리주맙 200 mg iv D1 q3w Nab-파클리탁셀 100 mg/m^2 D1, 8, 15 q3w 카르보플라틴 AUC 5 D1 q3w (Nab-파클리탁셀 및 카르보플라틴 4~6회 주기 투여) Arm PC* 파클리탁셀 175 mg/m^2 D1 q3w	1차 : PFS 2차 : OS, ORR, DoR

		카르보플라틴 AUC 5 D1 q3w (파클리탁셀 및 카르보플라틴 4~6회 주기 투여) *질병 진행 시 티스렐리주맙 200 mg iv 투여로 전환 옵션	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에 대한 이차/삼차 치료>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

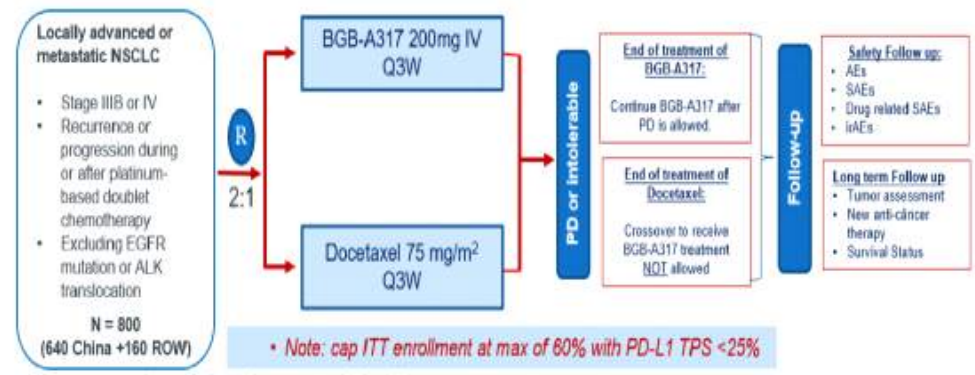
Study 303은 과거 백금 포함 요법 동안 또는 이후에 진행을 나타낸 조직학적으로 확인된 환자 및 과거 백금 포함 요법 후 국소 진행성 또는 전이성(편평 또는 비편평) NSCLC 성인 환자에 대한 티스렐리주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 진행 중인 (2020년 8월 10일 자료마감일인 중간분석을 기준으로) 제3상, 무작위배정, 공개, 병행군 다기관 시험이다. PD-L1 음성 환자(Ventana SP263 분석을 통해 염색된 PD-L1 막을 나타낸 종양세포(TC, tumor cell)의 25% 미만으로 정의됨)의 비율은 시험에서 환자의 최대 60% 이하였다.

환자들은 티스렐리주맙 또는 도세탁셀 치료 중 하나를 투여 받도록 2:1 비율로 무작위배정 되었다(Figure 2-1). 무작위배정은 조직학적(편평 대 비편평), 요법 차수(이차 대 삼차) 및 PD-L1 발현(TC 25% 미만 대 TC 25% 이상)별로 층화되었다. 이들 요인의 첫 두가지(즉, 조직학 및 요법 차수)는 NSCLC에 대해 중요한 예후 인자로 간주되며, PD-L1 발현 레벨은 항-PD-1/PD-L1 요법에 대한 반응과 상관관계가 있었다.

시험에는 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 재배열을 나타낸 환자들이 포함되었는데, EGFR 및 ALK 억제제는 이들 환자에 대한 권고 요법이기 때문이다(Ettinger et al 2019).

- 조직 기반 시험에 의한 야생형 EGFR의 기록은 비편평 NSCLC 환자에 대한 시험 참여를 위해 요구되었으며, 알려진 EGFR 돌연변이를 나타낸 비편평 또는 편평 NSCLC 중 하나를 가진 환자들은 제외되었다.
- ALK 재배열에 대한 시험은 본 집단(비편평 및 편평 NSCLC 모두에 대해) 및 지역 모집에 대한 ALK 재배열의 낮은 발생으로 인해 의무화되지 않았다. 하지만, 알려진 ALK 재배열을 나타낸 환자들은 제외되었다.

Figure 2-1 시험 설계: 이차(-삼차 NSCLC) - Study 303



BGB-A317 = 티스렐리주맙; PD = 질병진행.

시험의 치료 단계는 질병진행, 불내성 독성 또는 동의서 철회 중 처음 발생한 것까지 계속되었다. 중간 분석은 두 치료군에서 약 426건(목표 사망 건수 560건의 76%)의 사망이 관찰된 후 계획되었다. OS에 대한 최종 분석은 ITT 분석군에서 사망 560건 및 PD-L1 양성 분석군에서 사망 207건이 관찰된 후 계획된다.

중간 OS 분석에 대한 자료 마감일 2020년 8월 10일 기준으로 모든 환자는 무작위배정된 환자 총 805명으로 완전히 등록되었고 사망 441건이 ITT 분석에서 관찰되었다.

2017년 Study 303의 설계 시점에 ICI 치료는 넓게 이용할 수 없었으며, 도세탁셀이 이차 및 삼차 치료 상황에서 편평 및 비편평 NSCLC 모두에 대해 전세계에서 흔하게 사용된 표준 치료 옵션으로 유지되었다. 이처럼 도세탁셀이 본 시험에서 대조군으로 선택되었다. 이러한 활성 대조군으로 사용은 니볼루맙(CheckMate 057/-017),
펨브롤리주맙(KEYNOTE-010) 및 아테졸리주맙(OAK)에 대한 이차 및 삼차 상황에서 다른 ICI에 대해 상응하는 핵심 임상시험(Borghaei et al 2015, Brahmer et al 2015, Herbst et al 2016, Rittmeyer et al 2017)은 물론 JAVELIN Lung 200, KEYNOTE-033 및 ORIENT- 3을 포함하는 다른 최근 시험(Barlesi et al 2018, Zhou et al 2020, Shi et al 2021)과도 일치했다.
본 시험의 일차 목표는 ITT 및 PD-L1 양성 분석군(PD-L1 양성은 TC 25% 이상의 TC로 정의되며, Ventana SP263 분석법을 통해 배경을 상회하는 어떤 강도에서도 막 염색을 나타냄)에 대한 OS에 의해 측정된 티스렐리주맙 대 도세탁셀의 유효성을 비교하는 것이었다.

- PD-L1 발현 레벨에 대한 25% 컷오프의 결정은 다음을 근거로 선택되었다: (1)SP263과 동일한 PD-L1 키트(kit)를 사용한 마지막 차수 NSCLC에 대한 더발루맙 시험(Planchard et al 2016, Garassino et al 2017) 및 (2)티스렐리주맙을 사용한 Study 001에서 입수된 NSCLC 코호트 자료. 더발루맙 시험 2건 모두와 티스렐리주맙에 대한 Study 001은 25% 이상의 PD-L1을 나타낸 환자들이 25% 미만의 PD-L1보다 더 우수한 임상적 유효성을 나타냈음을 시사한다. 이와 같이, 25% PD-:1 발현 레벨은 Study 303에서 PD-L1 양성/음성 평가를 위해 시험계획서에 사전에 명시되었다.
- 종양 PD-L1 발현이 높은 환자들만 등록하는 경쟁 시험들로 인한 낮은 발현 방향으로 편향된 PD-L1 분포의 달성 위험을 완화하기 위해 PD-L1 음성 및 낮은 집단을 ITT 집단의 60%까지 상한을 설정하여 등록에 대한 조정이 이루어졌다. 이는 IWRT 시스템을 통해 달성되었고, PD-L1 양성(25% 이상) 환자의 비율은 ITT 집단의 40% 미만이었다(NSCLC 집단에서 40%까지 보고된 PD-L1 양성 발생 기준)(Rebelatto et al 2016, Antonia et al 2017). 상한 설정은 등록의 종료로 이어지게 했으므로 그 영향은 본 시험에서 환자 집단 선택에 최소한이었다.

(2) 통계적 방법

- 도세탁셀 대조군에 대한 OS 중앙값은 CheckMate 057/017, KEYNOTE-010 및 OAK시험을 기준으로 10개월로 추정되었다. Study 303은 예정된 560건의 사망으로 약 87%의 검정력을 제공하기 위해 환자 약 800명이 등록하도록 설계되었으며, OS HR은 0.75를 목표로 하여 ITT 분석군에 대한 시험에 할당된 단측 제1종 오류 0.02를 사용한다. 중간 분석은 사망 약 426건이 ITT 분석군에서 관찰된 경우 예정되었다(최종 분석을 위해 예정된 사건 수의 정보 비율 76%를 나타낸다). PD-L1 양성 하위군에 대한 공식 OS 분석은 최종 분석에서만 예정된다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

Study 303의 주요 선정 기준에는 조직학적으로 편평 또는 비편평 조직형이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있고 최소 1개의 백금 함유 요법으로 치료하는 동안 또는 그 이후에 병변이 진행된 ≥ 18세 환자가 포함되었다. ECOG PS가 ≤ 1이고 적절한 혈액학적 및 말단 기관 기능이 실험실 기준에 따라 확인되고, > 12주의 수명이 예상되는 환자가 포함되었다.
제외된 환자에는 이전에 전이성 병변에 대해 도세탁셀 치료를 받았거나 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4를 표적으로 하는 이전 ICI 치료를 받은 적이 있는 환자, EGFR 감수성 또는 종양유발 돌연변이 또는 ALK 유전자 전좌가 있는 NSCLC 진단을 받은 환자, 베이스라인까지 안정화되거나 회복되지 않은 이전 항암요법 독성이 있거나 무작위배정 전 ≤ 28일 또는 ≤ 5회 반감기(둘 중 더 짧은 기간) 내에 암을 조절하기 위해 항암화학요법, 면역요법(예: 인터루킨, 인터페론, 티모신) 또는 임상시험용 제제를 투여받았거나 무작위배정 전 14일 내에 암을 조절하기 위해 한약을

사용한 환자가 포함되었다. 다른 mAbs에 대한 중증 과민반응 병력, 간질성 폐질환, 비감염성 간질성폐렴 또는 조절되지 않는 전신 질환의 병력이 있거나 유의하게 손상된 폐 기능, 임상적으로 유의한 심장막삼출 또는 조절되지 않는 흉막삼출 또는 복수, 활동성 연수막 질환 또는 조절되지 않고 치료되지 않은 NSCLC 이외의 뇌 전이 및 악성종양이 있는 환자도 제외되었다. 그리고, 조절된 제1형 당뇨병, 호르몬 대체 요법으로 관리되는 갑상선기능저하증, 조절된 복강병, 전신 치료를 요하지 않는 피부 질환 또는 외부 유발 요인 없는 재발이 예상되지 않는 기타 질환 외에, 활동성 자가면역질환이 있거나 재발 가능성이 있는 자가면역질환의 병력이 있는 환자가 제외되었다.

(2) 인구통계

인구통계 및 베이스라인 특성은 목표 환자 모집단을 대표한다(Table 1-14). 이 특성은 Study 303의 치료군에 걸쳐 균형을 이루고 있었으며 전체 단독요법 풀과 유사하였다. 평균 연령은 59세 ~ 60세였지만, 환자의 약 2/3는 65세 미만이었다. 환자의 약 3/4은 남성이었다. 모든 2L+NSCLC 환자의 총 78.5%와 모든 용량 및 적응증 환자의 총 69.1%는 아시아인이었다. 그리고 모든 2L+NSCLC 환자의 77%와 모든 용량 및 적응증 환자의 63.1%는 중국 본토 및 대만, 중국 출신이었다. 비편평 폐암 환자는 절반을 약간 넘었다. NSCLC 환자의 경우 시험 참여 시점에서 전이성 병변 환자가 80%를 넘었다.

Table 1-14 인구통계 및 베이스라인 특성(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	303 Study		2L+NSCLC	
	티스렐리주맙 (N = 534)	도세탁셀 (N = 258)	모두 (N = 636)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972)
연령(세)				
평균(SD)	60.0 (8.81)	60.2 (9.08)	59.8 (8.89)	58.7 (11.55)
중앙값	61.0	61.0	60.0	60.0
Q1, Q3	55.0, 66.0	55.0, 66.0	54.0, 66.0	52.0, 67.0
최소, 최대	28, 88	32, 81	26, 88	18, 90
연령군, n (%)				
< 65세	364 (68.2)	171 (66.3)	433 (68.1)	1313 (66.6)
≥ 65세 및 < 75세	155 (29.0)	76 (29.5)	186 (29.2)	555 (28.1)
≥ 75세	15 (2.8)	11 (4.3)	17 (2.7)	104 (5.3)
Sex, n (%)				
남성	416 (77.9)	198 (76.7)	480 (75.5)	1426 (72.3)
여성	118 (22.1)	60 (23.3)	156 (24.5)	546 (27.7)
인종, n (%)				
아시아인	423 (79.2)	210 (81.4)	499 (78.5)	1363 (69.1)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	12 (2.2)	1 (0.4)	12 (1.9)	13 (0.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (0.2)	3 (1.2)	2 (0.3)	10 (0.5)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	3 (0.6)	3 (1.2)	4 (0.6)	5 (0.3)
백인	94 (17.6)	41 (15.9)	115 (18.1)	532 (27.0)
기타	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.6)	26 (1.3)
미보고	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (1.1)
불명	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
인종 집단, n (%)				
아시아인	423 (79.2)	210 (81.4)	499 (78.5)	1363 (69.1)
백인	94 (17.6)	41 (15.9)	115 (18.1)	532 (27.0)
기타	17 (3.2)	7 (2.7)	22 (3.5)	77 (3.9)
국가/지역, n (%)				
중국 본토 및 대만, 중국	423 (79.2)	209 (81.0)	490 (77.0)	1245 (63.1)
유럽/미국	74 (13.9)	35 (13.6)	76 (11.9)	265 (13.4)
그 외 국가[a]	37 (6.9)	14 (5.4)	70 (11.0)	462 (23.4)
병변 유형, n (%)				
NSCLC	534 (100.0)	258 (100.0)	636 (100.0)	639 (32.4)
2L+	534 (100.0)	258 (100.0)	636 (100.0)	636 (32.3)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
cHL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	70 (3.5)
기타 고형암	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1263 (64.0)
체중(kg)				
n	534	258	636	1972
평균(SD)	67.76 (11.880)	67.15 (14.008)	67.44 (12.103)	66.66 (13.457)
중앙값	67.00	65.00	66.00	65.00
Q1, Q3	60.00, 75.00	59.00, 73.00	60.00, 75.00	57.50, 75.00
최소, 최대	35.0, 130.0	36.0, 129.0	35.0, 130.0	31.9, 130.0
n	533	257	635	1967
평균(SD)	24.15 (3.626)	24.22 (4.421)	24.11 (3.711)	23.73 (4.222)
중앙값	23.84	23.51	23.83	23.22
Q1, Q3	21.78, 26.26	21.48, 26.61	21.67, 26.35	20.83 ,26.19
최소, 최대	15.1, 43.9	16.2, 48.6	15.1, 43.9	13.6, 43.9
ECOG 활동도, n (%)				
0	117 (21.9)	47 (18.2)	138 (21.7)	661 (33.5)
1	417 (78.1)	211 (81.8)	498 (78.3)	1311 (66.5)
조직형, n (%)				
편평	247 (46.3)	117 (45.3)	286 (45.0)	NA
비편평	287 (53.7)	141 (54.7)	349 (54.9)	NA
불명	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	NA
시험 참여 시점의 NSCLC 병기[b], n (%)				
국소 진행성	83 (15.5)	34 (13.2)	87 (13.7)	NA
전이	451 (84.5)	224 (86.8)	549 (86.3)	NA
간손상, n (%)				
정상	494 (92.5)	236 (91.5)	587 (92.3)	1585 (80.4)
경증/중등증	40 (7.5)	22 (8.5)	49 (7.7)	380 (19.3)
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
누락[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
신손상, n (%)				
정상	323 (60.5)	161 (62.4)	374 (58.8)	1162 (58.9)
경증/중등증	211 (39.5)	97 (37.6)	262 (41.2)	809 (41.0)
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
PD-L1 발현, n (%)				
≥25%	227 (42.5)	109 (42.2)	259 (40.7)	NA
<25%	307 (57.5)	149 (57.8)	364 (57.2)	NA
누락	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (2.0)	NA
흡연 이부, n (%)				
전력 없음	162 (30.3)	77 (29.8)	199 (31.3)	777 (39.4)
현재/과거	372 (69.7)	181 (70.2)	437 (68.7)	1120 (56.8)
불명	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (3.8)

(3) 질환 특성

시험 참여 시점에서 수집된 병력은 Study 303의 치료군에 걸쳐, 그리고 모든 2L+NSCLC 치료군과 모든 용량 및 모든 적응증 치료군에서 유사하였으며, 이차 또는 삼차 항암화학요법을 요하는 환자에게 예상되는 병력과 일치하였다.

예상한대로 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(기침, 삼출성 기침, 호흡곤란 및 객혈 포함)는 NSCLC 환자의 약 2/3, 그리고 모든 환자의 1/3에서 가장 흔히 보고된 사례였다. 고혈압은 모든 치료군 환자의 약 1/3에서 보고되었으며, 빈혈은 모든 2L+NSCLC 환자의 21.7%와 모든 환자의 14.5%에서 보고되었다.

마지막 전신 항암요법 이후 시험 참여 시점까지 평균 시간은 2L+NSCLC 환자 및 모든 적응증 환자에서 유사하였다(Study 303의 경우 티스렐리주맙 환자에서 4.7개월 및 도세탁셀 환자에서 4.3개월, 모든 2L+NSCLC 환자에서 4.7개월, 그리고 모든 환자에서 4.5개월).

마지막 방사선치료 종료 이후 시험 참여 시점까지 평균 시간은 Study 303에서 티스렐리주맙 환자가 도세탁셀 환자보다 약간 더 짧았고(7.6개월 vs 9.0개월), 모든 2L+NSCLC 환자가 모든 적응증 환자보다 더 짧았지만(8.9개월 vs 13.1개월) 시간 중앙값은 유사하였다(Study 303에서 각각 6.1개월vs 5.9개월, 그리고 2L+NSCLC 6.5개월
vs 모든 적응증 환자 7.1개월).
이전에 항암 수술을 받은 환자(Study 303에서 티스렐리주맙 환자의 24.3% 및 도세탁셀 환자의 24.4%, 모든 2L+NSCLC 환자의 26.1%, 그리고 모든 환자의 53.5%)의 경우 마지막 수술 이후 시험 참여 시점까지 평균 시간은 모든 치료군에서 유사하였다(Study 303에서 티스렐리주맙 21.7개월 및 도세탁셀 환자 18.9개월, 모든 2L+NSCLC 환자 22.6개월, 그리고 모든 환자 22.7개월).

3) 유효성 결과

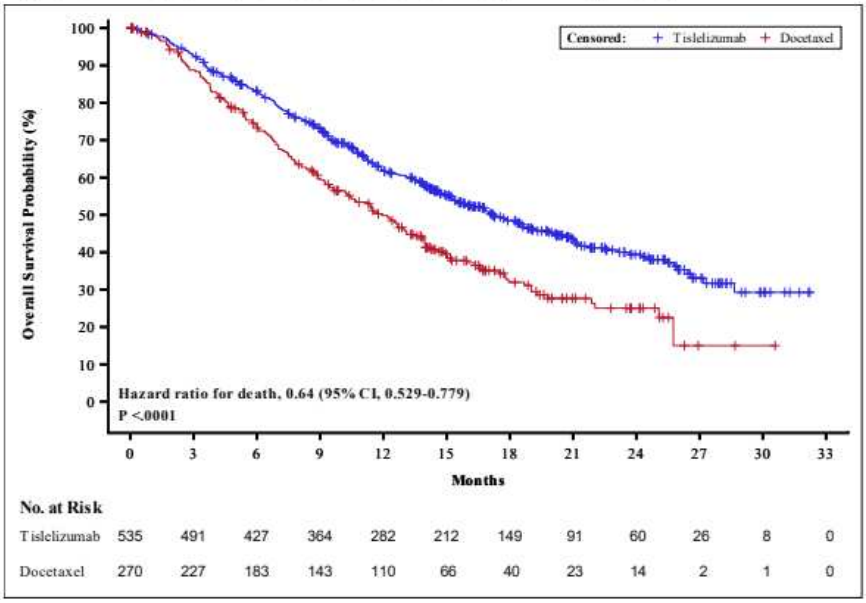
(1) OS

Study 303은 사전에 명시된 중간 분석에서 ITT 분석군에 대한 일차평가변수인 OS를 충족했다(2020년 8월 10일 자료마감일 및 중앙값 11.7개월의 추적조사에 상응).
통계적으로 유의하고 임상적으로 유의한 유익성은 도세탁셀 대비 티스렐리주맙에 대해 관찰되었고, OS에 대해 층화된 HR 0.64(95% CI: 0.53, 0.78; p <0.0001)는 중간 분석에 대한 실제 OS 건수를 기준으로 한 Hwang-Shih-DeCani 분배 함수에 따라 사전에 명시된 0.0120의 p값 경계 미만이었다.
추정된 OS 중앙값은 5.3개월까지 연장되었고, 도세탁셀 치료군에서 11.9개월(95% CI: 10.2, 13.9) 및 티스렐리주맙 치료군에서 17.2개월(95% CI: 15.3, 20.0)이었다(Study 303-Table 14). OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선의 분리는 티스렐리주맙에 유리하게 약 2개월 후 관찰되었고 이후 유지되었다.

Table 14: Analysis of Overall Survival (ITT Analysis Set)

	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
Overall Survival		
Death, n (%)	275 (51.4)	166 (61.5)
Censored, n (%)	260 (48.6)	104 (38.5)
Ongoing in the Study	248 (46.4)	86 (31.9)
Withdrawal by Subject	5 (0.9)	16 (5.9)
Lost to Follow-up	6 (1.1)	2 (0.7)
Study Discontinuation Due to Other Reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
One-sided stratified log-rank test P-value [a]	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.64 (0.527, 0.778)	
Overall Survival (month)		
Median (95% CI)	17.2 (15.28, 20.04)	11.9 (10.18, 13.93)
Q1 (95% CI)	8.3 (7.06, 9.36)	5.8 (4.53, 6.80)
Q3 (95% CI)	NE (28.65, NE)	25.1 (18.69, NE)
Event Free Rate at, %(95% CI)		
3 month (95% CI)	92.5 (89.89, 94.43)	88.7 (84.19, 92.03)
6 month (95% CI)	83.1 (79.66, 86.07)	74.1 (68.27, 79.05)
9 month (95% CI)	73.1 (69.07, 76.71)	59.8 (53.45, 65.59)
12 month (95% CI)	61.9 (57.51, 66.02)	49.8 (43.38, 55.93)
18 month (95% CI)	48.4 (43.67, 53.03)	31.9 (25.49, 38.56)
24 month (95% CI)	39.4 (34.14, 44.60)	25.0 (18.37, 32.21)
Follow-up Time (month)		
Median (95% CI)	19.5 (18.46, 20.44)	17.0 (15.47, 19.61)

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT Analysis Set)



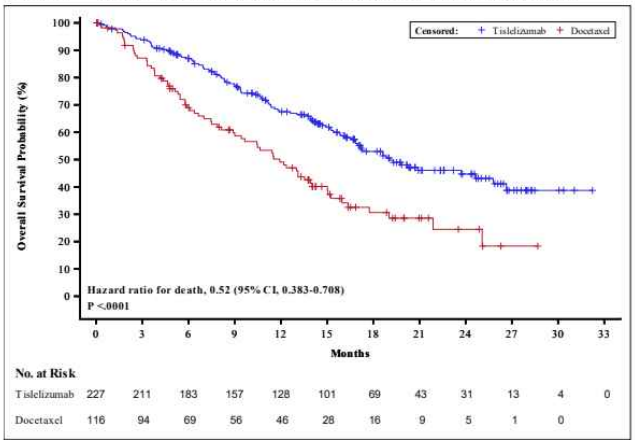
시험 설계에 따라 PD-L1 양성(TC ≥ 25%) 하위군에 대한 이중 일차평가변수인 OS도 중간 분석에서 분석되었으나 기술적 분석의 목적만을 위한 것이었다. 층화된 HR은 0.52(95% CI: 0.38, 0.71)였으며, 추정된 OS 중앙값은 티스렐리주맙 치료군에서 19.1개월(95% CI: 16.8, 25.8) 및 도세탁셀 치료군에서 11.9개월(95% CI: 8.90, 14.0)이었다(Study 303-Section 11.4.1.1.2). 또한, PD-L1 25% 미만인 하위군에 대한 OS의 비층화된 HR은 0.74(95% CI: 0.58, 0.95)였고 OS 중앙값은 티스렐리주맙 치료군에 대해 15.2개월(95% CI:13.1, 18.5) 및 도세탁셀 치료군에 대해 12.3개월(95% CI: 9.3, 14.3)이었다(Study 303-Section 11.4.7).

일관된 OS 유효성도 PD-L1 1% 미만인 하위군(비층화된 HR 0.74; 95%CI 0.54, 1.00)과 PD-L1 1% 이상인 하위군(비층화된 HR 0.58; 95%CI 0.46, 0.75)에 대해 관찰되었다. 이로 인해, 정의된 PD-L1 하위군 둘 모두에 대한 전체 생존율 결과는 PD-L1 발현 컷오프와 관계없이 티스렐리주맙에 유리했다(Study 303- Section 11.4.7).

Table 15: Analysis of Overall Survival (PD-L1-Positive Analysis Set)

	Tislelizumab (N = 227)	Docetaxel (N = 116)
Overall Survival		
Death, n (%)	103 (45.4)	69 (59.5)
Censored, n (%)	124 (54.6)	47 (40.5)
Ongoing in the Study	120 (52.9)	37 (31.9)
Withdrawal by Subject	2 (0.9)	9 (7.8)
Lost to Follow-up	2 (0.9)	1 (0.9)
Study Discontinuation Due to Other Reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
One-sided stratified log-rank test P-value [a]	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.52 (0.384, 0.713)	
Overall Survival (month)		
Median (95% CI)	19.1 (16.82, 25.79)	11.9 (8.90, 14.03)
Q1 (95% CI)	9.4 (7.89, 11.37)	5.1 (3.58, 6.64)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	21.9 (15.97, NE)
Event Free Rate at, %(95% CI)		
3 month (95% CI)	93.8 (89.74, 96.27)	87.1 (79.23, 92.17)
6 month (95% CI)	87.0 (81.78, 90.75)	69.0 (59.23, 76.87)
9 month (95% CI)	77.3 (71.05, 82.32)	59.8 (49.66, 68.52)
12 month (95% CI)	67.5 (60.63, 73.43)	49.1 (38.98, 58.47)
18 month (95% CI)	53.0 (45.40, 59.99)	30.6 (20.95, 40.81)
24 month (95% CI)	44.7 (36.57, 52.50)	24.5 (14.08, 36.45)
Follow-up Time (month)		
Median (95% CI)	19.7 (17.25, 20.93)	16.5 (14.29, 19.98)

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (PD-L1-Positive Analysis Set)



일관된 OS 유익성을 나타낸 사전에 계획된 조직검사에 의한 하위군 분석 결과는 조직학적 유형 둘 모두에서 관찰되었으며, OS의 비층화된 HR은 편평 NSCLC에 대해 0.57(95% CI: 0.43, 0.75)이었고 비편평 NSCLC에 대한 OS의 비층화된 HR은 0.71(95% CI: 0.54, 0.93)이었다(Study 303-Section 11.4.1.1.1.2).

또한, 아시아인 및 백인종 하위군에서도 일관된 OS 결과가 관찰되었다. 비층화된 OS HR은 아시아인 하위군에서

0.62(95%CI 0.51, 0.77)였고 백인종 하위군에서 0.61(95%CI 0.34, 1.08)이었다(Study 303-Figure 5).

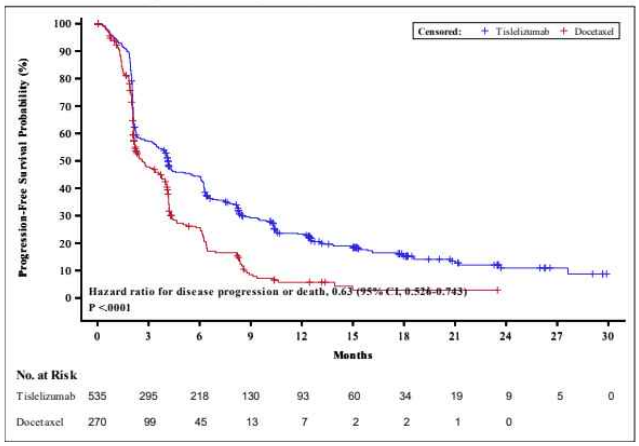
(2) PFS

ITT 분석군에 대한 시험자 분석에 따른 PFS의 결과는 PFS 연장을 나타냈고 추정된 층화된 HR은 0.64(95% CI: 0.53, 0.76; p < 0.0001)였으며, 티스렐리주맙 치료군에서 환자에 대한 PFS 사건을 경험할 위험의 36% 감소에 상응하는 것이다. PFS 중앙값은 도세탁셀보다 티스렐리주맙에 의해 더 길었으며, PFS 중앙값은 도세탁셀 치료군에서 2.6개월(95% CI: 2.2, 3.8) 대비 티스렐리주맙 치료군에서 4.1개월(95% CI: 3.8, 5.0)이었다. 12개월 PFS 비율은 도세탁셀 치료군의 5.7%(95% CI: 2.83, 10.07) 대비 티스렐리주맙 치료군에 대해 23.3%(95% CI: 19.62, 27.22)로 17.6% 향상을 나타냈다(Study 303-Table 16). 또한, 일관된 PFS의 향상도 PD-L1 양성 분석군에서 층화된 HR 0.38(95% CI: 0.288, 0.505)을 나타내며 도세탁셀 대비 티스렐리주맙에 의해 관찰되었고, 이는 티스렐리주맙 치료군 환자에 대해 PFS 사건을 경험할 위험의 62% 감소를 나타내는 것이다. PFS 중앙값은 6.4개월(95% CI: 6.11, 8.28) 및 2.4개월(95% CI: 2.10, 4.07)이었다(Study 303-Table 14.2.2.1.4).

Table 16: Analysis of Progression-Free Survival per RECIST version 1.1 by Investigator (ITT Analysis Set)

	Tislelizumab (N = 535) n (%)	Docetaxel (N = 270) n (%)
Progression-Free Survival		
Events, n (%)	418 (78.1)	200 (74.1)
Progressive Disease	372 (69.5)	173 (64.1)
Death	46 (8.6)	27 (10.0)
Censored, n (%)	117 (21.9)	70 (25.9)
No Disease Progression or Death	93 (17.4)	16 (5.9)
No Baseline Assessment	0 (0.0)	0 (0.0)
No Postbaseline Assessment	11 (2.1)	24 (8.9)
New Anticancer Therapy	11 (2.1)	28 (10.4)
Death or progression after missing 2 or more consecutive tumor assessments	2 (0.4)	2 (0.7)
One-sided stratified log-rank test p-value [a]	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.64 (0.533, 0.758)	
Progression-Free Survival (month)		
Median (95% CI)	4.1 (3.75, 5.03)	2.6 (2.17, 3.78)
Q1 (95% CI)	2.0 (2.04, 2.07)	2.0 (1.84, 2.04)
Q3 (95% CI)	10.4 (9.43, 12.55)	6.0 (4.24, 6.41)
Event Free Rate at, %(95% CI)		
3 month (95% CI)	57.1 (52.71, 61.20)	47.8 (41.18, 54.09)
6 month (95% CI)	44.2 (39.89, 48.46)	25.6 (19.81, 31.75)
9 month (95% CI)	29.2 (25.25, 33.25)	8.5 (4.95, 13.24)
12 month (95% CI)	23.3 (19.62, 27.22)	5.7 (2.83, 10.07)
Follow-up Time (month)		
Median (95% CI)	15.3 (15.01, 18.10)	10.4 (8.57, 13.37)

Figure 7: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per RECIST version 1.1 by Investigator (ITT Analysis Set)



(3) ORR, DoR

시험자에 따른 ORR은 ITT 분석군(21.9% 대 7.0%) 및 PD-L1 양성 분석군(36.1% 대 6.9%) 모두에 대해 도세탁셀 치료군보다 티스렐리주맙 치료군에서 더 높았다(Study 303-Section 11.4.1.2.2).

시험자 평가에 따른 DOR 중앙값은 ITT 분석군에 대해 도세탁셀 치료군보다 티스렐리주맙 치료군에서 더 길었으며(13.5개월 대 6.2개월), PD-L1 양성 분석군에서 비슷한 추세(11.7개월 대 4.1개월)를 나타냈다(Study 303-Section 11.4.1.2.3).

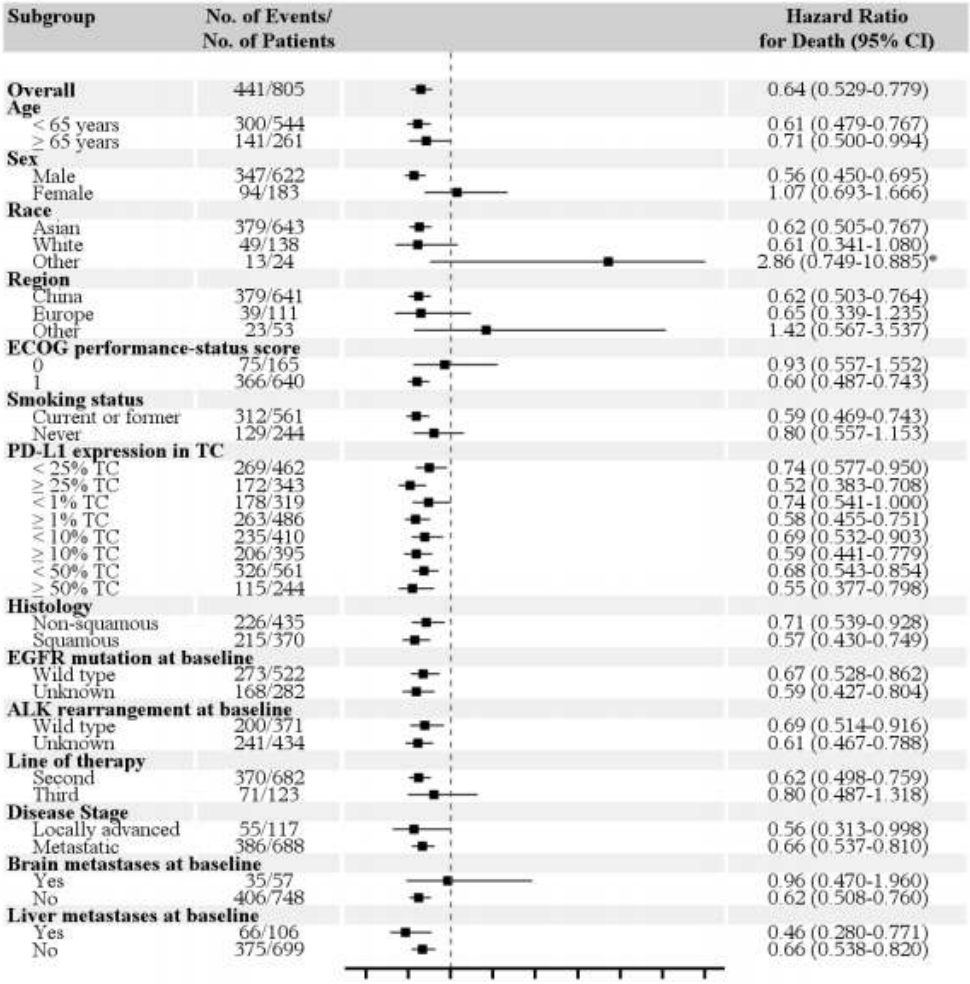
Table 17: Analysis of Disease Response per RECIST version 1.1 by Investigator (ITT Analysis Set)

	Tislelizumab (N = 535) n (%)	Docetaxel (N = 270) n (%)
Best Overall Response, n (%)		
CR (Complete Response)	8 (1.5)	1 (0.4)
PR (Partial Response)	109 (20.4)	18 (6.7)
SD (Stable Disease)	161 (30.1)	91 (33.7)
non-CR/non-PD	20 (3.7)	4 (1.5)
PD (Progressive Disease)	198 (37.0)	104 (38.5)
Could Not Be Determined [a]	39 (7.3)	52 (19.3)
Objective Response Rate (ORR), n (%)	117 (21.9)	19 (7.0)
95% CI	(18.44, 25.62)	(4.29, 10.77)
CMH's p-value	<.0001	
Odds Ratio (95% CI)	3.71 (2.237, 6.141)	
ORR Difference, % (95% CI)	14.9 (10.26, 19.56)	
Disease Control Rate, n (%)	298 (55.7)	114 (42.2)
95% CI	(51.38, 59.96)	(36.26, 48.36)
Clinical Benefit Rate [b], n (%)	293 (54.8)	95 (35.2)
95% CI	(50.44, 59.04)	(29.49, 41.21)
Clinical Benefit Rate [c], n (%)	235 (43.9)	50 (18.5)
95% CI	(39.67, 48.25)	(14.07, 23.67)

Table 18: Analysis of Duration of Response per RECIST version 1.1 by Investigator (ITT Analysis Set)

	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
Number of Responders	117	19
Duration of Response		
Events, n (%)	54 (46.2)	12 (63.2)
Progressive Disease	47 (40.2)	12 (63.2)
Death	7 (6.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	63 (53.8)	7 (36.8)
One-sided log-rank test p-value	<.0001	
Hazard Ratio (95% CI)	0.31 (0.165, 0.598)	
Duration of Response (month)		
Median (95% CI)	13.5 (8.54, 21.78)	6.2 (2.10, 7.16)
Q1 (95% CI)	6.2 (4.27, 6.80)	2.3 (0.56, 4.21)
Q3 (95% CI)	NE (21.78, NE)	7.2 (6.24, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI)		
3 month (95% CI)	91.1 (84.14, 95.13)	68.8 (40.02, 85.86)
6 month (95% CI)	77.8 (68.68, 84.54)	53.5 (25.78, 74.97)
9 month (95% CI)	59.4 (48.95, 68.37)	15.3 (2.50, 38.44)
12 month (95% CI)	52.8 (42.08, 62.42)	15.3 (2.50, 38.44)
18 month (95% CI)	38.9 (27.27, 50.40)	NE (NE, NE)
Follow-up Time (month)		
Median (95% CI)	13.3 (11.14, 16.13)	8.3 (2.20, 13.17)

Figure 5: Subgroup Analysis: Forest Plot of Overall Survival (ITT Analysis Set)



4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

TEAEs의 전체 요약은 Table 2-1에 제시되어 있다. 각 치료군에서 대다수의 환자는 최소 1건의 TEAE를 경험하였으며, 이러한 사례 대다수는 치료와 관련이 있었다. Study 303에서 티스렐리주맙 치료군의 치료 노출이 상대적으로 더 길긴 하지만, 내약성은 관리가 가능하였고, 도세탁셀에 비해 치료 관련 AEs, ≥ 3등급 TEAEs, 치료 관련 중대한 TEAEs의 발생률이 더 낮았으며 치료 관련 사망으로 이어진 TEAEs의 발생률이 유사하였다. 그리고 각 AE 범주의 발생률은 Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서, 그리고 환자의 모든 2L+NSCLC 풀과 모든 용량 및 적응증 풀에서 유사하였다.

예외적으로, 주입 관련 반응의 발생률은 Study 303 티스렐리주맙 치료군 및 모든 2L+NSCLC 풀보다 더 높았다. 이러한 사례의 대부분은 NSCLC 적응증의 종양 환자에서 발생하지 않았으며 CTCAE ≥ 3등급은 거의 없었다. 각 TEAE 범주에 대한 추가 설명이 아래에 제시되어 있다.

Table 2-1 치료 후 발생한 이상사례에 대한 전체 요약(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 TEAE를 경험한 환자	509 (95.3)	254 (98.4)	610 (95.9)	1891 (95.9)
치료 관련 TEAE	390 (73.0)	242 (93.8)	457 (71.9)	1374 (69.7)
3등급 이상 TEAE	206 (38.6)	193 (74.8)	256 (40.3)	869 (44.1)
치료 관련 3등급 이상 TEAE	77 (14.4)	171 (66.3)	93 (14.6)	289 (14.7)
중대한 TEAE	174 (32.6)	83 (32.2)	213 (33.5)	680 (34.5)
치료 관련 중대한 TEAE	67 (12.5)	59 (22.9)	78 (12.3)	207 (10.5)
사망으로 이어진 TEAE	32 (6.0)	11 (4.3)	37 (5.8)	136 (6.9)
치료 관련 사망으로 이어진 TEAE	8 (1.5)	4 (1.6)	9 (1.4)	21 (1.1)
치료 중단으로 이어진 TEAE	56 (10.5)	32 (12.4)	69 (10.8)	225 (11.4)
치료 관련 치료 중단으로 이어진 TEAE	32 (6.0)	25 (9.7)	40 (6.3)	108 (5.5)
투여 변경으로 이어진 TEAE	119 (22.3)	89 (34.5)	152 (23.9)	522 (26.5)
치료 관련 투여 변경으로 이어진 TEAE	68 (12.7)	77 (29.8)	83 (13.1)	285 (14.5)
면역매개 TEAE	94 (17.6)	NA	116 (18.2)	305 (15.5)
면역매개 3등급 이상 TEAE	30 (5.6)	NA	38 (6.0)	88 (4.5)
중대한 면역매개 TEAE	37 (6.9)	NA	41 (6.4)	98 (5.0)
면역매개 사망으로 이어진 TEAE	2 (0.4)	NA	3 (0.5)	4 (0.2)
주입 관련 반응	5 (0.9)	9 (3.5)	7 (1.1)	83 (4.2)†
3등급 이상 주입 관련 반응	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)

가장 흔히 보고된 이상사례의 프로파일은 PD-1 억제제 및 도세탁셀의 알려진 안전성 프로파일 차이를 반영한다(Table 2-3). Study 303 티스렐리주맙에서 가장 흔히 보고된 이상사례(환자의 ≥ 15%)는 빈혈, ALT 증가, AST 증가, 기침, 식욕감소 및 체중 감소였으며, 기타 치료군에서 유사한 프로파일이 확인되었다.

Study 303에서 보고된 PTs 발생률의 치료 간 ≥ 10% 차이가 빈혈(-14.9%), 백혈구감소증(-23.9%), 백혈구수 감소(-25.0%), 호중구감소증(-29.7%), 발열성 호중구감소증(-12.8%), 호중구수 감소(-34.0%) 및 탈모(-46.4%)에서 관찰되었으며, 이러한 사례 모두는 도세탁셀 치료군에서 더 높은 발생률로 보고되었다(Table 2-3). 보고된 PTs 대부분의 발생률은 Study 303 티스렐리주맙 치료군에서, 그리고 2L+NSCLC 풀과 모든 용량 및 모든 적응증 풀에서 유사하였다. 예외적으로 객혈 및 고혈당증은 모든 용량 및 모든 적응증 풀에서 더 낮았고, 피로 및 설사는 모든 용량 및 모든 적응증 풀에서 더 높았는데, 이는 이 풀의 이질적인 특성을 반영한다.

Table 2-3 SOC 및 PT별 가장 흔한 TEAEs(어떤 치료군에서든 >= 10% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 TEAE를 경험한 환자	509 (95.3)	254 (98.4)	610 (95.9)	1891 (95.9)
임상 검사	311 (58.2)	174 (67.4)	365 (57.4)	1016 (51.5)
알라닌 아미노전이효소 증가	106 (19.9)	38 (14.7)	121 (19.0)	318 (16.1)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	101 (18.9)	31 (12.0)	121 (19.0)	341 (17.3)
체중 감소	81 (15.2)	26 (10.1)	104 (16.4)	256 (13.0)
백혈구수 감소	20 (3.7)	74 (28.7)	25 (3.9)	101 (5.1)
호중구수 감소	15 (2.8)	95 (36.8)	17 (2.7)	65 (3.3)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	253 (47.4)	111 (43.0)	304 (47.8)	725 (36.8)
기침	104 (19.5)	40 (15.5)	122 (19.2)	298 (15.1)
호흡곤란	61 (11.4)	32 (12.4)	73 (11.5)	157 (8.0)
객혈	57 (10.7)	22 (8.5)	66 (10.4)	97 (4.9)
대사 및 영양 장애	252 (47.2)	118 (45.7)	298 (46.9)	808 (41.0)
식욕감소	82 (15.4)	59 (22.9)	99 (15.6)	312 (15.8)
저알부민혈증	70 (13.1)	41 (15.9)	87 (13.7)	183 (9.3)
고혈당증	56 (10.5)	29 (11.2)	60 (9.4)	116 (5.9)
저나트륨혈증	49 (9.2)	29 (11.2)	55 (8.6)	138 (7.0)
전신 질환 및 투여 부위 병태	215 (40.3)	132 (51.2)	254 (39.9)	852 (43.2)
무력증	67 (12.5)	56 (21.7)	68 (10.7)	157 (8.0)
발열	56 (10.5)	26 (10.1)	70 (11.0)	277 (14.0)
피로	28 (5.2)	25 (9.7)	42 (6.6)	248 (12.6)
위장관 장애	194 (36.3)	127 (49.2)	245 (38.5)	958 (48.6)
변비	65 (12.2)	42 (16.3)	84 (13.2)	263 (13.3)
오심	59 (11.0)	41 (15.9)	76 (11.9)	258 (13.1)
설사	35 (6.6)	35 (13.6)	45 (7.1)	219 (11.1)
혈액 및 림프계 장애	179 (33.5)	174 (67.4)	208 (32.7)	558 (28.3)
빈혈	152 (28.5)	112 (43.4)	178 (28.0)	463 (23.5)
백혈구감소증	15 (2.8)	69 (26.7)	17 (2.7)	44 (2.2)
호중구감소증	9 (1.7)	81 (31.4)	11 (1.7)	26 (1.3)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	33 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
감염 및 침습	151 (28.3)	77 (29.8)	191 (30.0)	644 (32.7)
폐렴	61 (11.4)	36 (14.0)	72 (11.3)	172 (8.7)
상기도 감염	47 (8.8)	25 (9.7)	64 (10.1)	174 (8.8)
피부 및 피하조직 장애	102 (19.1)	135 (52.3)	135 (21.2)	522 (26.5)
가려움증	37 (6.9)	5 (1.9)	49 (7.7)	209 (10.6)
발진	37 (6.9)	7 (2.7)	53 (8.3)	197 (10.0)
탈모	5 (0.9)	122 (47.3)	8 (1.3)	16 (0.8)
내분비 질환	79 (14.8)	2 (0.8)	95 (14.9)	293 (14.9)
갑상선기능저하증	57 (10.7)	2 (0.8)	68 (10.7)	213 (10.8)

해당 기본 용어 및 신체기관계에서 여러 건의 이상사례를 경험한 환자는 해당 기본 용어 및 신체기관계에 대해 각각 한 번만 계수된다.
Study 303 티스렐리주맙 열에서 이상사례는 신체기관계의 빈도 내림차순으로 정렬된 다음, 신체기관계 내 기본용어의 빈도 내림차순으로 정렬된다.

(2) 치료 관련 이상사례

Study 303 티스렐리주맙 치료군에서 시험자가 평가한 가장 흔한 치료 관련 이상사례는 치료 관계에 상관없이 가장

빈번히 보고된 TEAEs와 유사하였다. 환자의 ≥ 10%에서 보고된 관련 사례는 ALT 증가, AST 증가, 빈혈 및 갑상선 기능저하증이었다(Table 2-4).

Study 303에서 보고된 치료 관련 PTs 발생률의 ≥ 5% 더 높은 차이는 빈혈(-27.0%), 백혈구감소증(-23.9%), 백혈구수 감소(-26.1%), 호중구감소증(-29.3%), 발열성 호중구감소증(-12.8%), 호중구수 감소(-34.5%), 탈모(-45.4%), 무력증(-9.8%), 식욕감소(- 12.4%), 그리고 GI 장애에 속하는 오심(-7.6%), 설사(-7.8%) 및 변비(-8.3%)(모두, 도세탁셀 치료군에서 더 높음)에서 관찰되었으며, 갑상선기능저하증(+10.7%)(티스렐리주맙 치료군에서 더 높음)에서도 관찰되었다. 이 사례들의 발생률은 Study 303 티스렐리주맙 치료군에서, 그리고 모든 2L+NSCLC 풀과 모든 용량 및 모든 적응증 풀에서 유사하였다(Table 2-4).

Table 2-4 SOC 및 PT별 가장 흔한 치료 관련 TEAEs(어떤 치료군에서든 >= 10% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 관련 TEAE를 경험한 환자	390 (73.0)	242 (93.8)	457 (71.9)	1374 (69.7)
임상 검사	224 (41.9)	151 (58.5)	257 (40.4)	623 (31.6)
알라닌 아미노전이효소 증가	86 (16.1)	33 (12.8)	101 (15.9)	234 (11.9)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	77 (14.4)	29 (11.2)	94 (14.8)	237 (12.0)
백혈구수 감소	12 (2.2)	73 (28.3)	13 (2.0)	72 (3.7)
호중구수 감소	8 (1.5)	93 (36.0)	9 (1.4)	44 (2.2)
전신 질환 및 투여 부위 병태	105 (19.7)	97 (37.6)	118 (18.6)	398 (20.2)
무력증	39 (7.3)	44 (17.1)	40 (6.3)	85 (4.3)
대사 및 영양 장애	92 (17.2)	80 (31.0)	99 (15.6)	262 (13.3)
식욕감소	33 (6.2)	48 (18.6)	36 (5.7)	111 (5.6)
피부 및 피하조직 장애	80 (15.0)	129 (50.0)	103 (16.2)	380 (19.3)
탈모	4 (0.7)	119 (46.1)	7 (1.1)	10 (0.5)
내분비 질환	78 (14.6)	0 (0.0)	93 (14.6)	266 (13.5)
갑상선기능저하증	57 (10.7)	0 (0.0)	68 (10.7)	197 (10.0)
혈액 및 림프계 장애	76 (14.2)	161 (62.4)	82 (12.9)	214 (10.9)
빈혈	59 (11.0)	98 (38.0)	64 (10.1)	157 (8.0)
백혈구감소증	11 (2.1)	67 (26.0)	13 (2.0)	34 (1.7)
호중구감소증	5 (0.9)	78 (30.2)	7 (1.1)	20 (1.0)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	33 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
위장관 장애	69 (12.9)	96 (37.2)	84 (13.2)	306 (15.5)
오심	28 (5.2)	33 (12.8)	34 (5.3)	93 (4.7)
설사	18 (3.4)	29 (11.2)	22 (3.5)	101 (5.1)
변비	12 (2.2)	27 (10.5)	14 (2.2)	33 (1.7)

(3) 이상사례의 중증도

Study 303에서 중증도가 3등급 이상인 이상사례의 발생률은 도세탁셀 치료군이 티스렐리주맙 치료군보다 유의하게 더 높았으며(74.8% vs 38.6%), 가장 큰 차이(도세탁셀 치료군에서 ≥ 10% 더 높음)는 백혈구감소증(-15.7%), 백혈구수 감소(-18.0%), 호중구감소증(-27.3%), 발열성 호중구감소증(-12.8%) 및 호중구수 감소(-26.9%)에서 관찰되었다(Table 2-5). 티스렐리주맙 치료군에서 가장 흔한 중증 이상사례(환자의 ≥2%)는 폐렴, 빈혈 및 고혈압이었는데, 이 사례들은 유사하거나 도세탁셀 치료군에서 더 높은 발생률로 보고되었으며, 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서도 유사한 발생률로 보고되었다.

Study 303의 CTCAE 3등급 이상 TEAEs에 대한 노출 보정 분석에 따르면 ≥ 3등급 TEAEs 발생률은 티스렐리주맙 치료군에서 더 낮았다(티스렐리주맙 치료군에서 100인월당 10.1건 vs 도세탁셀 치료군에서 100인월당 76.2건).

Table 2-5 SOC 및 PT별 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(어떤 치료군에서든 >=1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 ≥ 3등급 TEAE를 경험한 환자	206 (38.6)	193 (74.8)	256 (40.3)	869 (44.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	58 (10.9)	19 (7.4)	65 (10.2)	131 (6.6)
호흡곤란	9 (1.7)	6 (2.3)	10 (1.6)	21 (1.1)
폐렴	9 (1.7)	0 (0.0)	11 (1.7)	23 (1.2)
객혈	6 (1.1)	3 (1.2)	6 (0.9)	8 (0.4)
간질성 폐질환	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)	8 (0.4)
호흡기능상실	5 (0.9)	3 (1.2)	7 (1.1)	12 (0.6)
감염 및 침습	47 (8.8)	38 (14.7)	58 (9.1)	177 (9.0)
간질성폐렴	38 (7.1)	24 (9.3)	45 (7.1)	93 (4.7)
상기도 감염	5 (0.9)	10 (3.9)	5 (0.8)	13 (0.7)
임상 검사	40 (7.5)	82 (31.8)	51 (8.0)	199 (10.1)
림프구수 감소	8 (1.5)	8 (3.1)	9 (1.4)	17 (0.9)
감마-글루타밀 전이효소 증가	6 (1.1)	1 (0.4)	8 (1.3)	34 (1.7)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	5 (0.9)	1 (0.4)	9 (1.4)	46 (2.3)
알라닌 아미노전이효소 증가	4 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.1)	30 (1.5)
혈중 빌리루빈 증가	4 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.6)	25 (1.3)
체중 감소	4 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.1)	13 (0.7)
호중구수 감소	3 (0.6)	71 (27.5)	4 (0.6)	11 (0.6)
백혈구수 감소	1 (0.2)	47 (18.2)	1 (0.2)	8 (0.4)
대사 및 영양 장애	37 (6.9)	27 (10.5)	47 (7.4)	157 (8.0)
고혈당증	8 (1.5)	3 (1.2)	9 (1.4)	20 (1.0)
저나트륨혈증	8 (1.5)	11 (4.3)	8 (1.3)	42 (2.1)
저칼륨혈증	7 (1.3)	6 (2.3)	8 (1.3)	32 (1.6)
식욕감소	5 (0.9)	3 (1.2)	5 (0.8)	15 (0.8)
고칼슘혈증	5 (0.9)	1 (0.4)	9 (1.4)	17 (0.9)
저염소혈증	1 (0.2)	3 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
저인산혈증	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.4)
혈액 및 림프계 장애	26 (4.9)	111 (43.0)	30 (4.7)	119 (6.0)
빈혈	18 (3.4)	16 (6.2)	21 (3.3)	95 (4.8)
호중구감소증	3 (0.6)	72 (27.9)	4 (0.6)	9 (0.5)
혈소판감소증	2 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.3)	5 (0.3)
백혈구감소증	1 (0.2)	41 (15.9)	2 (0.3)	3 (0.2)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	33 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
전신 질환 및 투여 부위 병태	24 (4.5)	28 (10.9)	26 (4.1)	91 (4.6)
무력증	6 (1.1)	14 (5.4)	6 (0.9)	14 (0.7)
피로	3 (0.6)	8 (3.1)	3 (0.5)	18 (0.9)
심장질환	17 (3.2)	6 (2.3)	20 (3.1)	34 (1.7)
심장막삼출	6 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.9)	8 (0.4)
심혈관 질환	14 (2.6)	3 (1.2)	17 (2.7)	51 (2.6)
고혈압	13 (2.4)	1 (0.4)	15 (2.4)	34 (1.7)
위장관 장애	12 (2.2)	11 (4.3)	18 (2.8)	181 (9.2)
설사	4 (0.7)	5 (1.9)	4 (0.6)	20 (1.0)
연하곤란	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	28 (1.4)
복수	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (1.3)
근골격 및 결합조직 장애	10 (1.9)	4 (1.6)	13 (2.0)	45 (2.3)
사지통증	1 (0.2)	3 (1.2)	2 (0.3)	5 (0.3)

중증도가 증가된 모든 TEAEs와 마찬가지로 Study 303에서 치료 관련 중증 이상사례의 발생률은 도세탁셀 치료군이 티스렐리주맙 치료군보다 유의하게 더 높았으며(66.3% vs 14.4%), 가장 큰 차이(도세탁셀 치료군에서 ≥ 10% 더 높음)는 백혈구감소증(-15.5%), 백혈구수 감소(-17.6%), 호중구감소증(-27.1%), 발열성 호중구감소증(-12.8%) 및 호중구수 감소(-26.9%)에서 관찰되었다(Table 2-6). 티스렐리주맙 치료군에서 가장 흔한 치료 관련 중증 이상사례(환자의 ≥ 1%)는 간질성폐렴(환자의 1.7% vs 도세탁셀 환자의 0%) 및 간질성 폐질환(환자의 1.1% vs 도세탁셀 환자의 0%)이었다. 이 두 이상사례 모두의 경우 2L+NSCLC 풀로 표본 크기가 증가 시 발생률이 유사하였으며, 티스렐리주맙에 대한 모든 용량 및 모든 적응증을 통합할 경우에는 발생률이 약간 더 낮았다.

Table 2-6 치료 관련 SOC 및 PT별 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(어떤 치료군에서든 >=1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 관련 3등급 이상 TEAE를 경험한 환자	77 (14.4)	171 (66.3)	93 (14.6)	289 (14.7)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	28 (5.2)	6 (2.3)	30 (4.7)	50 (2.5)
간질성폐렴	9 (1.7)	0 (0.0)	11 (1.7)	22 (1.1)
간질성 폐질환	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)	8 (0.4)
임상 검사	19 (3.6)	79 (30.6)	24 (3.8)	87 (4.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	4 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.1)	21 (1.1)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	4 (0.7)	1 (0.4)	8 (1.3)	25 (1.3)
림프구수 감소	3 (0.6)	8 (3.1)	3 (0.5)	8 (0.4)
호중구수 감소	1 (0.2)	70 (27.1)	1 (0.2)	6 (0.3)
백혈구수 감소	1 (0.2)	46 (17.8)	1 (0.2)	4 (0.2)
혈액 및 림프계 장애	6 (1.1)	106 (41.1)	7 (1.1)	29 (1.5)
빈혈	5 (0.9)	12 (4.7)	5 (0.8)	20 (1.0)
혈소판감소증	1 (0.2)	3 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	33 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
백혈구감소증	0 (0.0)	40 (15.5)	1 (0.2)	2 (0.1)
호중구감소증	0 (0.0)	70 (27.1)	1 (0.2)	5 (0.3)
전신 질환 및 투여 부위 병태	6 (1.1)	21 (8.1)	6 (0.9)	19 (1.0)
무력증	1 (0.2)	10 (3.9)	1 (0.2)	1 (0.1)
피로	0 (0.0)	7 (2.7)	0 (0.0)	6 (0.3)
대사 및 영양 장애	6 (1.1)	13 (5.0)	7 (1.1)	29 (1.5)
저나트륨혈증	1 (0.2)	6 (2.3)	1 (0.2)	8 (0.4)
감염 및 침습	5 (0.9)	19 (7.4)	7 (1.1)	18 (0.9)
폐렴	5 (0.9)	14 (5.4)	6 (0.9)	12 (0.6)
위장관 장애	4 (0.7)	9 (3.5)	7 (1.1)	32 (1.6)
설사	2 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.3)	9 (0.5)

(4) 사망

티스렐리주맙 치료군에서 사망한 환자의 수는 Study 303(51.5%) 및 모든 2L+ NSCLC 환자(52.7%)에서 절반을 약간 넘었던 것에 반해, 도세탁셀 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 그 비율은 60%를 약간 넘었다(Table 2-7). 모든 치료군에서 가장 흔한 사망 이유는 시험 중인 질환/병변 진행이었으며, AEs로 인한 사망은 것의 없었다. 환자의 사망 원인을 추적조사에서 확정할 수 없었던 기타 이유로 인한 사망이 가장 흔하였다. 대부분의 사망은 시험약물 마지막 투여 후 30일이 지나서 발생하였다.

Table 2-7 모든 사망 요약(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
총 사망 건수	275 (51.5)	163 (63.2)	335 (52.7)	1237 (62.7)
사망 원인				
시험 중인 질환	230 (43.1)	145 (56.2)	230 (36.2)	573 (29.1)
이상사례	27 (5.1)	6 (2.3)	29 (4.6)	64 (3.2)
불명	8 (1.5)	3 (1.2)	8 (1.3)	37 (1.9)
동시질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
병변 진행	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (8.5)	501 (25.4)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (1.1)
누락	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
기타†	10 (1.9)	9 (3.5)	13 (2.0)	34 (1.7)
마지막 투여 후 30일 내 사망 ‡	25 (4.7)	10 (3.9)	35 (5.5)	153 (7.8)
사망 원인				
이상사례	19 (3.6)	6 (2.3)	21 (3.3)	46 (2.3)
시험 중인 질환	6 (1.1)	4 (1.6)	6 (0.9)	48 (2.4)
동시질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
병변 진행	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)	46 (2.3)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	11 (0.6)
마지막 투여 > 30일 후 사망 ‡	250 (46.8)	153 (59.3)	300 (47.2)	1084 (55.0)
사망 원인				
시험 중인 질환	224 (41.9)	141 (54.7)	224 (35.2)	525 (26.6)
이상사례	8 (1.5)	0 (0.0)	8 (1.3)	18 (0.9)
불명	8 (1.5)	3 (1.2)	8 (1.3)	37 (1.9)
동시질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
병변 진행	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (7.5)	455 (23.1)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (1.0)
누락	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
기타	10 (1.9)	9 (3.5)	11 (1.7)	23 (1.2)

Study 303에서 마지막 투여 후 30일 내에 발생한 35건의 사망 중, 25건(티스렐리주맙 치료군에서 19건[3.6%], 도세탁셀 치료군에서 6건[2.3%])의 사망 원인은 AEs였다.

시험자가 평가한 치료 관련 사망을 고려할 경우 두 치료군 간에 사망률이 균형을 이루고 있었다(4건[0.7%] vs 4건[1.6%]).

- 티스렐리주맙 치료군에서 보고된 4건의 치료 관련 사망: 호흡기능상실, 폐렴, 다발성 기관부전 증후군, "간기능 이상 및 설명불가 사망". 의뢰자는 이 4건의 증례를 검토하면서 아래에 요약된 바와 같이 인과성 평가가 기저 질환에 의해 교란될 수 있는 것으로 간주하였다.
  - 1명의 환자는 집에서 호흡곤란을 경험하였지만 제4일에 추가 검사를 위해 시험기관에 방문하는 것을 거부하였으며, 이 환자는 제12일에 호흡기능상실로 인해 집에서 사망하였다. 이 환자는 폐암이 진행 병기에 있었으며, 폐의 큰 종양 부담(표적 병변의 합은 베이스라인에서 76 mm였음) 및 여러 기관의 다중 전이가 확인되었다. 또한, 병원에서 추가 평가를 받지 않으려는 환자의 바람으로 인해 이상사례 평가를 하지 않았다는 점을 고려해, 의뢰자는 폐암의 진행으로 인한 사망을 배제할 수 없는 것으로 간주하였다.
  - 1명의 환자는 제14일에 간기능 이상(총 빌리루빈 40 μmol/L(정상 범위: 3~22 μmol/L), ALT329 IU/L(정상범위: 10~49 IU/L), AST895 IU/L(정상 범위: 10~49 IU/L) 및 ALP 719 U/L(정상 범위: 38~126 U/L))이 발생하였으며, 다음 날에 간기능 이상 및 설명불가 사망으로 인해 사망하였다. 베이스라인에서 환자의 간에 다중 병변이 있었고, 스테로이드 투여 없이 1회 용량의 시험약을 투여한 후에 사망이 발생하였다는 점을 고려해, 의뢰자는 면역 병인을 확정할 수 있고, 기저 간 전이가 사망으로 이어진 간 기능 이상의 잠재적인 교란 요인이라고 간주하였다.

- 1명의 환자는 제565일에 폐렴(시험자가 면역매개 사례로 간주하지 않음)으로 인해 사망하였다. 시험자는 동시성 산증 및 전해질 교란뿐만 아니라 폐렴 사례 전에 면역매개 간질성폐렴 치료를 위해 환자가 투여받은 메틸프레드니솔론 스테로이드 요법의 장기간 사용과도 폐렴이 관련이 있는 것으로 간주하였다. 후자로 인해 바이러스, 진균 및 세균 감염에 취약해져 중증 폐렴 및호흡기능상실이 발생하였을 수도 있다.
- 1명의 환자는 제62일에 다발성 기관부전 증후군으로 인해 사망하였다. 시험자는 다발성 기관 부전이 면역과 관련이 있었고, 간, 후복막 및 종격 림프절 전이가 있는 NSCLC의 기저 병변과도 관련이 있는 것으로 간주하였다. IDMC는 환자의 조직형 즉, 신경내분비 유사 요소가 있는 편평세포암종과 관련된 것으로 잘 알려진 고칼슘혈증이 다발성 기관 손상의 주된 원인이었던 것으로 간주하는 사망 평가를 제공하였다.

Study 303에서 사망으로 이어진 TEAEs를 경험한 환자의 수는 티스렐리주맙 치료군 및 도세탁셀 치료군에서 각각 총 32명(6.0%) 및 11명(4.3%)이었는데, 이는 모든 2L+NSCLC 환자(37명, 5.8%) 및 모든 용량 및 모든 적응증 환자(136명, 6.9%)에서 비율적으로 유사하였다(Table 2-8). 하지만, 치료 관련 사망으로 이어진 TEAEs의 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였다(Study 303 티스렐리주맙 및 도세탁셀 치료군에서 1.5% 및 1.6%, 모든 2L+NSCLC 환자에서 1.4%, 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 1.1%, Table 2-9). Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAEs는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(가장 흔히, 호흡기능상실), 전신 질환 및 투여 부위 병태(가장 흔히, 원인 불명의 사망) 및 감염 및 침습(폐렴)이었다(Table 2-8). 이러한 사례는 도세탁셀 치료군에서 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAEs이기도 하였는데, 예외적으로 호흡기능상실은 어떤 환자에서도 사망 원인이 아니었다(티스렐리주맙 치료군에서는 환자의 0.9%에서 사망 원인이었음). 티스렐리주맙 치료군에서 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAEs는 모든 2L+NSCLC 환자, 그리고 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서도 관찰된 것이었다.
사망으로 이어진 TEAEs의 약 1/4에 대해 시험자는 치료와 관련된 것으로 간주하였다(Table 2-9). 치료 관련 사망으로 이어진 TEAEs의 발생률은 Study 303의 치료군에 걸쳐 유사하였으며(티스렐리주맙 및 도세탁셀 치료군에서 1.5% 및 1.6%), 통합 시에 증가하지 않았다(모든 2L+NSCLC 환자에서 1.4%, 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 1.1%). Study 303에서 환자 1명을 초과해 보고된 이상사례는 호흡기능상실(Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 2명), 폐렴(티스렐리주맙 치료군에서 2명(그리고 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 3명)) 및 원인 불명의 사망(티스렐리주맙 치료군에서 2명(그리고 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 3명))이었다. 다발성 기관기능장애 증후군, 간질성폐렴 및 간실조 또한 모든 용량 및 적응증 환자에서 각각 2명씩 보고되었다.

Table 2-8 SOC 및 PT별 사망으로 이어진 TEAEs(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

신체기관계 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	Study 303 도세탁셀 (N = 258) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 사망으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	32 (6.0)	11 (4.3)	37 (5.8)	136 (6.9)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	12 (2.2)	3 (1.2)	14 (2.2)	31 (1.6)
호흡기능상실	5 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.9)	9 (0.5)
급성 호흡기능상실	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.2)
흉막삼출	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
간질성폐렴	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
폐출혈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
폐혈전증	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
기관지협착증	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
기관지확장증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
호흡곤란	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
객혈	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
혈흉증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
심장질환	4 (0.7)	2 (0.8)	4 (0.6)	8 (0.4)
급성 심근경색증	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
심장눌림증	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
심장막삼출	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
급성 좌심실부전	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
심부전	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
심폐정지	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
심인성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
심폐부전	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
심근허혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
신경계 장애	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	10 (0.5)
뇌경색	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
뇌동맥 막힘	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
뇌 부종	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
뇌동맥 색전증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
뇌출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
의식수준 저하	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
두통	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
간성 뇌증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
간담도 질환	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	15 (0.8)
급성 간실조	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
간기능 이상	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
간실조	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
간염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
간신 증후군	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
정신질환	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
우울증	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

저산소증	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
폐질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
식도기관지 누공	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
폐동맥고혈압	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
폐색전증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
호흡정지	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
전신 질환 및 투여 부위 병태	6 (1.1)	3 (1.2)	7 (1.1)	35 (1.8)
사망	5 (0.9)	2 (0.8)	5 (0.8)	15 (0.8)
다발성 기관부전 증후군	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	9 (0.5)
전반적 신체 건강 악화	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.5)
급사	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
감염 및 침습	6 (1.1)	3 (1.2)	7 (1.1)	20 (1.0)
폐렴	6 (1.1)	2 (0.8)	7 (1.1)	14 (0.7)
복부감염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
기관지염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
세로칸염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
패혈증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
정신질환	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
우울증	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
위장관 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	12 (0.6)
복수	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
연하곤란	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
장폐쇄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
식도 폐쇄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
상부 위장관 출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
구토	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
임상 검사	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
혈소판수 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
대사 및 영양 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
전신쇠약	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
식욕감소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
근골격 및 결합조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
근육 쇠약	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
악성 신생물 진행	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
간 권이	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
종양 누공형성	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
종양 출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
신장 및 비뇨기계 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
신부전	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
신손상	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
심혈관 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
출혈성 쇼크	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 2-9 SOC 및 PT별 치료 관련 사망으로 이어진 TEAEs(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 관련 사망으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	8 (1.5)	4 (1.6)	9 (1.4)	21 (1.1)
전신 질환 및 투여 부위 병태	3 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.3)
사망	2 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.2)
다발성 기관부전 증후군	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	7 (0.4)
호흡기능상실	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
간질성폐렴	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
객혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
폐동맥고혈압	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
호흡정지	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
감염 및 침습	2 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.2)
폐렴	2 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.2)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
간담도 질환	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.2)
간기능 이상	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
간실조	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
심장질환	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
심인성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
위장관 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
식도 폐쇄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
상부 위장관 출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
임상 검사	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
혈소판수 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
신경계 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
뇌 부종	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

(5) 중대한 이상사례

중대한 TEAEs의 전체 발생률은 Study 303의 두 치료군 모두에서, 그리고 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자(환자의 32 ~ 35%)에서 유사하였다(Table 3-10).

Study 303에서 중대한 호흡기, 흉곽 및 종격 장애의 발생률은 티스렐리주맙 치료군이 도세탁셀 치료군(환자의 13.3% vs 6.6%)보다 더 높았고, 간질성폐렴(2.8% vs 0%), 면역매개 간질성폐렴 및 간질성 폐질환(모두 1.3% vs 0%)에서 차이가 확인된 반면 기타 중대한 호흡기 이상사례는 두 치료군 모두에서 유사한 비율로 발생하였다.

티스렐리주맙 치료군에서 가장 흔히 보고된 중대한 이상사례인 폐렴 또한, 두 치료군 모두에서 유사한 비율로 발생하였다(각각, 환자의 6.6% vs 7.4%). 이 이상사례는 모든 2L+NSCLC 환자에서 유사한 비율로 보고되었다. 중대한 혈액 및 림프계 장애는 도세탁셀치료군(14.0% vs티스렐리주맙환자의0.9%)에서 더 높은 비율로 발생하였는데, 임상 검사(4.3% vs 티스렐리주맙 0.9%)에서 마찬가지였다. 이러한 차이는 빈혈, 백혈구감소증, 백혈구수 감소, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 호중구수 감소에서 관찰되었다.

Study 303의 티스렐리주맙 치료군과 도세탁셀 치료군 간 치료 관련 중대한 TEAEs의 발생률 차이는, 전체적으로 중대한 TEAEs에서 확인된 치료 차이를 반영하였다. 즉, 중대한 간질성폐렴/면역매개 간질성폐렴 및 ILD의 발생률은 도세탁셀 치료군보다 티스렐리주맙 치료군에서 높았으며, 중대한 호중구수 감소/호중구감소증, 발열성 호중구감소증, WBC수 감소/백혈구감소증 및 빈혈의 발생률은 도세탁셀 치료군에서 더 높았다(Table 2-11). 유일한 예외로 폐렴은 전체적으로 티스렐리주맙 치료군과 도세탁셀 치료군에서 유사한 비율로 발생하였지만 치료 관련 이상사례의 발생률은 도세탁셀 치료군에서 더 높았다(4.3% vs 0.7%). Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 보고된 치료 관련 이상사례는 모든 2L+NSCLC 환자에서 유사한 발생률로 보고되었다.

Table 2-10 SOC 및 PT별 중대한 TEAEs(어떤 치료군에서든 >= 1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

신체기관계 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	Study 303 도세탁셀 (N = 258) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 중대한 TEAE를 경험한 환자	174 (32.6)	83 (32.2)	213 (33.5)	680 (34.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	71 (13.3)	17 (6.6)	77 (12.1)	152 (7.7)
간질성폐렴	15 (2.8)	0 (0.0)	17 (2.7)	33 (1.7)
객혈	10 (1.9)	4 (1.6)	11 (1.7)	13 (0.7)
호흡곤란	8 (1.5)	4 (1.6)	8 (1.3)	17 (0.9)
흉막삼출	8 (1.5)	5 (1.9)	9 (1.4)	19 (1.0)
면역매개 간질성폐렴	7 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.1)	13 (0.7)
간질성 폐질환	7 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.1)	9 (0.5)
호흡기능상실	5 (0.9)	3 (1.2)	6 (0.9)	10 (0.5)
감염 및 침습	38 (7.1)	25 (9.7)	48 (7.5)	160 (8.1)
폐렴	35 (6.6)	19 (7.4)	41 (6.4)	93 (4.7)
전신 질환 및 투여 부위 병태	15 (2.8)	10 (3.9)	19 (3.0)	76 (3.9)
발열	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	22 (1.1)
위장관 장애	12 (2.2)	4 (1.6)	18 (2.8)	159 (8.1)
연하곤란	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.5)	21 (1.1)
혈액 및 림프계 장애	5 (0.9)	36 (14.0)	5 (0.8)	16 (0.8)
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
빈혈	2 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.3)	6 (0.3)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	21 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
백혈구감소증	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
호중구감소증	0 (0.0)	11 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
임상 검사	5 (0.9)	11 (4.3)	6 (0.9)	24 (1.2)
호중구수 감소	0 (0.0)	8 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
백혈구수 감소	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2-11 치료 관련 SOC 및 PT별 중대한 TEAEs(어떤 치료군에서든 >= 1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

신체기관계 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	Study 303 도세탁셀 (N = 258) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 관련 중대한 TEAE를 경험한 환자	67 (12.5)	59 (22.9)	78 (12.3)	207 (10.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	36 (6.7)	3 (1.2)	38 (6.0)	69 (3.5)
간질성폐렴	14 (2.6)	0 (0.0)	16 (2.5)	31 (1.6)
면역매개 간질성폐렴	7 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.1)	13 (0.7)
간질성 폐질환	7 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.1)	9 (0.5)
감염 및 침습	4 (0.7)	13 (5.0)	6 (0.9)	18 (0.9)
폐렴	4 (0.7)	11 (4.3)	5 (0.8)	15 (0.8)
임상 검사	4 (0.7)	11 (4.3)	5 (0.8)	14 (0.7)
호중구수 감소	0 (0.0)	8 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
백혈구수 감소	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
혈액 및 림프계 장애	3 (0.6)	36 (14.0)	3 (0.5)	6 (0.3)
빈혈	1 (0.2)	5 (1.9)	1 (0.2)	2 (0.1)
신체기관계 기본용어	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	21 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
백혈구감소증	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
호중구감소증	0 (0.0)	11 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

(6) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

Study 303에서 TEAEs로 인해 시험 치료를 중단한 환자의 비율은 티스렐리주맙 치료군과 도세탁셀 치료군에서 유사하였으며(10.5% 및 12.4%), 이는 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서도 유사하였다(각각, 환자의 10.8% 및 11.4%)(Table 2-12). Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 가장 흔한 치료 중단 이유는 간질성폐렴, 간질성 폐질환 및 폐렴(도세탁셀 치료군에서 유사한 비율로 발생함)이었다. 이는 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서도 가장 흔한 중단 이유였다. Study 303에서 CTCAE 3등급 이상 간질성폐렴 및 ILD의 비율 역시도, 도세탁셀 치료군보다 티스렐리주맙 치료군에서 더 높게 보고되었기 때문에(Table 2-5), 이 이상사례들이 더 높은 비율의 치료 중단으로 이어졌다고 해서 놀라운 것이 아니었다. 이 이상사례들은 이러한 적응증에서 ICIs, 특히 PD-1 억제제 사용 시 확인되는 전형적인 면역매개 AEs이며, 중단율은 그 외 PD-1 억제제와 비교해 예상한 것보다 더 높지 않았다. 호중구수 감소는 Study 303의 도세탁셀 치료군에서 유일한 치료 중단 이유였다.

Table 2-12 SOC 및 PT별 치료 중단으로 이어진 TEAEs(어떤 치료군에서든 >=1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

신체기관계 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	Study 303 도세탁셀 (N = 258) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	56 (10.5)	32 (12.4)	69 (10.8)	225 (11.4)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	28 (5.2)	3 (1.2)	32 (5.0)	60 (3.0)
간질성폐렴	9 (1.7)	0 (0.0)	12 (1.9)	22 (1.1)
간질성 폐질환	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)	6 (0.3)
감염 및 침습	7 (1.3)	5 (1.9)	8 (1.3)	25 (1.3)
폐렴	7 (1.3)	4 (1.6)	8 (1.3)	19 (1.0)
임상 검사	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.2)	10 (0.5)
호중구수 감소	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2-13 치료 관련 SOC 및 PT별 치료 중단으로 이어진 TEAEs(어떤 치료군에서든 >=1% 환자)(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

신체기관계 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	Study 303 도세탁셀 (N = 258) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 치료 관련 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	32 (6.0)	25 (9.7)	40 (6.3)	108 (5.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	21 (3.9)	1 (0.4)	24 (3.8)	44 (2.2)
간질성폐렴	9 (1.7)	0 (0.0)	12 (1.9)	22 (1.1)
간질성 폐질환	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)	6 (0.3)
감염 및 침습	1 (0.2)	5 (1.9)	1 (0.2)	5 (0.3)
폐렴	1 (0.2)	4 (1.6)	1 (0.2)	5 (0.3)
임상 검사	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.2)	7 (0.4)
호중구수 감소	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 면역관련 이상사례

Study 303의 티스렐리주맙 치료군 환자의 약 18%는 면역매개 TEAE를 경험하였으며, 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서도 유사한 비율을 보였다(Table 2-16). Study 303의 티스렐리주맙 치료군 환자의 7%의 경우 이러한 사례가 중대하였으며, 5.6%는 CTCAE 중증도가 3등급 이상이었다. 이러한 사례는 환자의 4.5%에서 치료 변경으로 이어졌고, 3.9%에서는 치료 중단, 그리고 0.4%에서는 사망으로 이어졌다. 가장 흔한 치료는 이러한 환

자의 약 10%에서 전신 코르티코스테로이드였으며(다수의 지침[예를 들어, Ettinger et al 2019, Planchard et al 2018]에서는 면역매개 AEs 환자에게 고용량 코르티코스테로이드 치료를 제안함), 환자의 약 9%에서는 호르몬 요법이었다.

Table 2-16 면역매개 TEAEs의 전체 요약(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

범주	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 면역매개 TEAE를 경험한 환자	94 (17.6)	116 (18.2)	305 (15.5)
면역매개 3등급 이상 TEAE	30 (5.6)	38 (6.0)	88 (4.5)
중대한 면역매개 TEAE	37 (6.9)	41 (6.4)	98 (5.0)
치료 변경으로 이어진 면역매개 TEAE	24 (4.5)	30 (4.7)	92 (4.7)
면역매개 치료 중단으로 이어진TEAE	21 (3.9)	26 (4.1)	60 (3.0)
면역매개 사망으로 이어진 TEAE	2 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.2)
전신 스테로이드로 치료받은 면역매개 TEAE	54 (10.1)	69 (10.8)	180 (9.1)
면역억제제로 치료받은 면역매개 TEAE	4 (0.7)	4 (0.6)	9 (0.5)
호르몬요법으로 치료받은 면역매개 TEAE	47 (8.8)	55 (8.6)	143 (7.3)

면역매개 갑상선기능저하증은 Study 303에서 티스렐리주맙의 7.9%에서 보고된 가장 흔한 면역매개 TEAE였으며, 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 유사한 비율로 보고되었다(Table 2-17). 티스렐리주맙 치료 NSCLC 환자 중 누구도 중증도가 CTCAE ≥3등급인 이상사례를 경험하지 않았으며 모든 용량 및 모든 적응증 치료군에서 1명의 환자(0.1%)가 4등급 이상사례를 경험하였다.

면역매개 간질성폐렴을 보고한 환자의 비율은 Study 303의 티스렐리주맙 환자에서 5.8%였으며, 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 유사한 비율이 확인되었다(Table 2-18). Study 303에서 중증 면역매개 간질성폐렴(CTCAE ≥3등급)을 경험한 티스렐리주맙 환자 대다수는 CTCAE가 3등급이었으며(10명,1.9%), 3명(0.6%)은 4등급, 2명(0.4%)은 5등급 사례를 경험하였다. 모든 NSCLC 환자 풀과 모든 용량 및 모든 적응증에서 1건의 5등급 이상사례가 추가로 보고되었다. 전체 및 ≥3등급 간질성폐렴 이상사례의 발생률은 PD-1/PD-L1 억제제에 대한 기타 시험에서 보고된 것과 유사하였다.

Table 2-17 범주 및 PT별 면역매개 갑상선기능저하증 TEAEs(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

범주 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
면역매개 갑상선기능저하증	42 (7.9)	49 (7.7)	132 (6.7)
갑상선기능저하증	40 (7.5)	47 (7.4)	129 (6.5)
일차성 갑상선기능저하증	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
유리 티록신 감소	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
트리요오드티로닌 감소	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
유리 트리요오드티로닌 감소	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
면역매개 갑상선기능저하증 3등급 이상[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
3등급	0	0	0
4등급	0	0	1 (0.1)
5등급	0	0	0
면역매개 갑상선기능저하증 사례 (M)	49	56	147
해결됨, m (%)[b]	21 (42.9)	21 (37.5)	49 (33.3)
회복중/해결중, m (%)[b]	11 (22.4)	12 (21.4)	34 (23.1)
회복/해결되지 않음, m (%)[b]	17 (34.7)	23 (41.1)	64 (43.5)
발생 < 3개월, m (%)[b]	15 (30.6)	19 (33.9)	52 (35.4)
발생 3 ~ < 6개월, m (%)[b]	22 (44.9)	24 (42.9)	58 (39.5)
발생 6 ~ < 9개월, m (%)[b]	4 (8.2)	5 (8.9)	15 (10.2)
발생 9 ~ < 12개월, m (%)[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.8)
발생 ≥ 12개월, m (%)[b]	8 (16.3)	8 (14.3)	12 (8.2)
첫 투여부터 가장 이른 AE 시작까지 시간(일)[c]			
n	42	49	132
중앙값	125.0	124.0	115.5
최소-최대	49, 504	42, 504	20, 504
발생부터 해결까지 시간(일)[d]			
M[e]	49	56	147
중앙값	443.0	NE	NE
최소-최대	12, 796+	12, 1235+	12, 1395+

Table 2-18 범주 및 PT별 면역매개 간질성폐렴 TEAEs(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

범주 기본용어	Study 303 티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	2L+NSCLC 모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
면역매개 간질성폐렴	31 (5.8)	36 (5.7)	75 (3.8)
간질성폐렴	16 (3.0)	21 (3.3)	43 (2.2)
면역매개 간질성폐렴	7 (1.3)	7 (1.1)	13 (0.7)
간질성 폐질환	7 (1.3)	7 (1.1)	11 (0.6)
폐렴	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.3)
기질화 폐렴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
면역매개 간질성폐렴 3등급 이상[a]	15 (2.8)	17 (2.7)	31 (1.6)
3등급	10 (1.9)	11 (1.7)	25 (1.3)
4등급	3 (0.6)	3 (0.5)	3 (0.2)
5등급	2 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.2)
면역매개 간질성폐렴 이상사례 (M)	33	38	78
해결됨, m (%)[b]	13 (39.4)	17 (44.7)	38 (48.7)
회복중/해결중, m (%)[b]	11 (33.3)	11 (28.9)	17 (21.8)
회복/해결되지 않음, m (%)[b]	7 (21.2)	7 (18.4)	20 (25.6)
지명적인, m (%)[b]	2 (6.1)	3 (7.9)	3 (3.8)
발생 < 3개월, m (%)[b]	11 (33.3)	13 (34.2)	36 (46.2)
발생 3 ~ < 6개월, m (%)[b]	8 (24.2)	8 (21.1)	16 (20.5)
발생 6 ~ < 9개월, m (%)[b]	7 (21.2)	8 (21.1)	10 (12.8)
발생 9 ~ < 12개월, m (%)[b]	3 (9.1)	4 (10.5)	8 (10.3)
발생 ≥ 12개월, m (%)[b]	4 (12.1)	5 (13.2)	8 (10.3)
첫 투여부터 가장 이른 AE 시작까지 시간(일)[c]			
n	31	36	75
중앙값	139.0	146.5	98.0
최소-최대	7, 502	7, 502	1, 502
발생부터 해결까지 시간(일)[d]			
M[e]	33	38	78
중앙값	182.0	176.0	176.0
최소-최대	1+, 693+	1+, 693+	1+, 795+

② 주입관련 반응

주입 관련 반응을 경험한 환자의 비율은 Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 0.9%(vs 도세탁셀 치료군에서 3.5%)에 불과하였으며, 모든 2L+NSCLC 환자와 모든 용량 및 모든 적응증 환자에서 그 비율은 각각 1.1%와 4.2%였다

(Table 2-25). Study 303의 티스렐리주맙 치료군의 환자 누구도 중대하거나 중증도가 CTCAE 3등급 이상인 사례를 경험하지 않았다. 이러한 환자들 중에서 치료 변경으로 이어진 사례를 경험한 환자의 비율은 티스렐리주맙 치료군에서 0.7%였던 반면, 도세탁셀 치료군에서 1.9%였으며, 어떤 것도 치료 중단으로 이어지거나(vs 도세탁셀 치료군 환자 1명) 사망으로 이어지지 않았다. Study 303의 티스렐리주맙 치료군에서 모든 주입 관련 반응은 해결되었으며, 모든 적응증에 결쳐 83건 중 79건(95.2%)이 해결되었다.

Table 2-25 주입 관련 반응의 전체 요약(2/3L NSCLC 안전성 분석군)

	Study 303		2L+NSCLC	
범주	티스렐리주맙 (N = 534) n (%)	도세탁셀 (N = 258) n (%)	모두 (N = 636) n (%)	모든 용량 및 모든 적응증 (N = 1972) n (%)
최소 1건의 주입 관련 반응을 경험한 환자	5 (0.9)	9 (3.5)	7 (1.1)	83 (4.2)
3등급 이상 주입 관련 반응	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
중대한 주입 관련 반응	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
치료 변경으로 이어진 주입 관련 반응	4 (0.7)	5 (1.9)	5 (0.8)	21 (1.1)
치료 중단으로 이어진 주입 관련 반응	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
사망으로 이어진 주입 관련 반응	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
해결된 주입 관련 반응 [a]	5 (0.9)	8 (3.1)	7 (1.1)	79 (4.0)

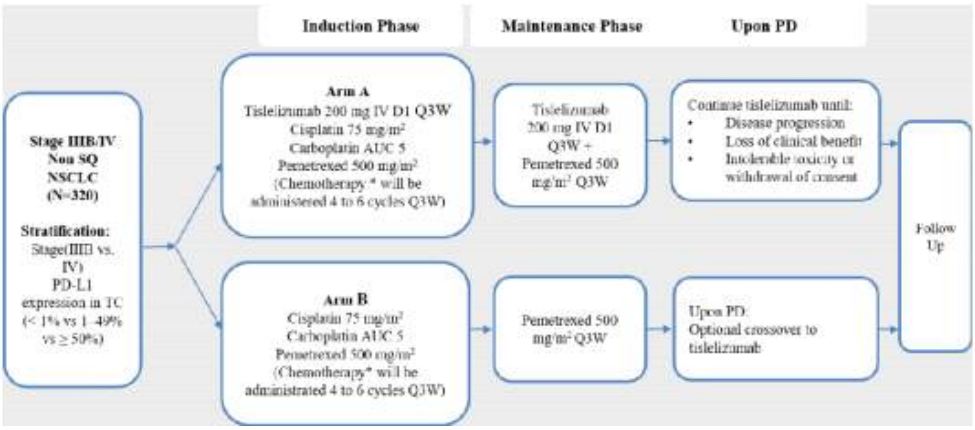
<국소 진행성 또는 전이성 비편평 NSCLC 환자에 대한 일차 치료>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study 304는 화학요법 경험이 없는 병기 IIIB기 또는 IV기 비편평 NSCLC 환자에 대한 티스렐리주맙의 백금과 페메트렉시드 병용요법 대 백금과 페메트렉시드 단독요법에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 제3상, 공개, 다기관, 무작위배정 시험이다. 시험 설계 구조는 Figure 2-6에 도식화되어 있다.

Figure 2-6 시험 설계: 일차 비편평 NSCLC - Study 304



페메트렉시드와 백금 화학요법 병용요법 후 페메트렉시드 유지 요법은 전세계에서 일차 비편평 NSCLC에 대한 표준 치료로 정립되었다. 시험 설계 시점(2017년 후반)에 ICI의 사용만이 최근에 제한된 국가에서 승인되었고 PD-L1 발현 50% 이상인 NSCLC 환자에 대한 단독요법으로 남아있었다. 펨브롤리주맙과 화학요법 병용요법은 미국에서 2018년 8월부터 그리고 유럽연합에서 2018년 9월부터 PD-L1 발현과 관계없이 일차 NSCLC에 대해 정식 승인을 받기 시작했다. 이로 인해, 치료 경험이 없고, 진행성, EGFR/ALK 야생형 진행성 비편평 NSCLC 환자들, 특히 시험 설계 시점에 PD-L1 발현 50% 미만인 NSCLC 환자들에 대한 치료 옵션은 백금 이중 화학요법에 크게 한정되었다(Ettinger et al 2017). 이로써, 당시 표준 치료를 대표하는 페메트렉시드와 백금 병용요법 후 페메트렉시드 유지는 본 시험을 위한 대조군으로 선택되었다. 각 화학요법제의 용량은 티스렐리주맙 치료군과 대조군 모두에서 동일하다(시스플

라틴 75 mg/m^2 , IV, Q3W 4 ~ 6주기 동안; 카보플라틴 AUC 5, IV, Q3W 4 ~ 6주기 동안; 페메트렉시드 500 mg/m^2, IV, Q3W).
Study 307에서 따른 접근법과 일치하게 PD-L1 발현은 무작위배정 균형을 보장하고 PDL1 발현과 유효성 결과 측정치 간 잠재적 관계를 탐색하기 위한 층화 요인 중 하나로 사용되었다. PD-L1 발현은 Ventana SP263 분석법을 통한 TC의 PD-L1 막 염색으로 규정되었고 결과는 시험자, 환자 및 의뢰자에 대해 눈가림이 유지되었다. 사용된 세가지 컷오프 레벨(< 1% TC 대 1%-49% TC 대 ≥ 50% TC)은 과거 NSCLC 시험에서 입수된 유병률 자료를 근거로 선택되었다.
대조군(Arm PC)에 무작위배정된 환자들은 IRC가 확인한 종양 진행 시점에 이차 치료로써 티스렐리주맙 단독요법으로 전환할 옵션을 가지고 있었다.
시험의 일차 목표는 치료군 간 PFS를 비교하는 것이었다. RECIST v1.1에 따라 눈가림된 IRC에 의한 종양 평가가 평가 편향 가능성을 최소화하기 위해 실행되었다. 이차 목표에는 OS, 시험자에 따른 PFS, ORR, BOR, DOR은 물론 HRQoL 및 안전성/내약성의 평가가 포함되었다.

(2) 통계적 방법
The sample size calculation was based on the number of events required to demonstrate the PFS superiority of Arm A to Arm B in the ITT Analysis Set.
The estimates of the number of events required to demonstrate efficacy about PFS in the primary comparisons were based on the following assumptions:
1. Median PFS of 7 months in Arm B with exponential distribution assumption.
2. At a 1-sided α of 0.025, 85% power to detect a hazard ratio (HR) of 0.65, corresponding to an improvement in median PFS from 7 months to 10.8 months, in the ITT Analysis Set.
3. Randomization ratio of 2:1.
4. One interim analysis of PFS planned in the ITT Analysis Set when approximately 71% of total PFS events occurred, with Lan-DeMets' approximation to O'Brien-Fleming boundary (O'Brien et al 1979).
With these assumptions, a total of approximately 215 PFS events were required for the ITT Analysis Set for the PFS final analysis. Assuming 320 patients were to be enrolled over an 8-month period at a constant enrollment rate, the PFS final analysis would occur approximately 19.2 months after the first patient was randomized.

2) 등록된 환자군 정보
(1) 선정제외기준
Study 304의 주요 선정 기준에는, 근치 수술이나 방사선치료가 잘 듣지 않는 조직학적으로 확인된 국소 진행성(IIIB기) 비편평 NSCLC, 또는 전이성(IV기) 비편평 NSCLC가 있는 18~75세의 환자가 포함되었다. ECOG PS가 ≤ 1이고 기대 수명이 ≥ 12주이고 RECIST v1.1에 따라 정의된 측정 가능한 병변이 ≥ 1개인 환자가 포함되었다.
환자는 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 이전에 전신 항암화학요법으로 치료받은 경험이 없어야 했으며 실험실 평가를 통해 적절한 기관 기능이 확인되어야 했다. 주요 제외 기준에는 EGFR 감수성 돌연변이 또는 ALK 유전자 전좌가 있는 NSCLC 진단을 받은 환자, 이전에 EGFR 억제제나 ALK 억제제 또는 PD-1이나 PD-L1을 표적으로 하는 요법으로 치료를 받았거나 시험 치료 시작 전 28일 내에 호르몬 요법을 포함한 승인된 전신 항암요법으로 치료를 받은 환자가 포함되었다. 무작위배정 전 4주 또는 약물의 5회 반감기(둘 중 더 긴 기간) 내에 전신 면역자극제를 사용한 치료(암 백신 제외) 또는 무작위배정 후 14일 내에 암을 조절하는 데 사용된 한약/특허 의약품은 허용되지 않았다.
간질성 폐질환, 비감염성 간질성폐렴 또는 조절되지 않는 전신 질환의 병력이 있는 있거나 임상적으로 유의한 심장

막삼출 또는 조절되지 않는 흉막삼출 또는 복수, 치료를 요하는 중증 만성 또는 활동성 감염, 활동성 연수막 질환 또는 조절되지 않고 치료되지 않은 뇌 전이가 있고 NSCLC 이외의 악성 종양이 있는 환자, ≥ 2등급 말초 신경병증 환자, 지난 6개월 내에 폐 병변에 대해 >30 그레이(Gray)의 방사선에 노출된 환자, 또는 크레아티닌 청소율이 시스플라틴의 경우 < 60 mL/min, 카르보플라틴의 경우 < 45mL/min인 환자도 제외되었다.

(2) 인구통계

총 334명의 환자(Arm T+PP에서 223명 및 Arm PP에서 111명)가 TC 내 PD-L1 발현(<1% TC vs. 1% ~ 49% TC vs. ≥50% TC) 및 질병 단계(IIIB vs. IV)의 층화 요인에 따라 Study 304에 무작위배정되었다[SCE-Section 3.3.1]. 2명의 환자(0.6%)는 투여를 받지 않았으며(각 치료군에서 1명), 1명은 적합성 및 참여 기준 범주의 주요 임상시험계획서 위반, 1명은 동의 철회로 인한 것이었다. 데이터 마감일(2020년 10월 26일)에 시험 추적관찰 시간 중앙값은 Arm T+PP에서 16.5개월이었고, Arm PP에서 15.2개월이었다.

인구학적 특성과 베이스라인 특성은 Arms T+PP와 PP 간 대체로 일치했으며, 비편평 NSCLC 환자 표적 집단을 대표했다. 무작위배정된 모든 환자의 연령 중앙값은 61세였고 환자의 71.0%는 65세 미만이었다. 65세 이상 환자 수는 Arm PP(33.3%)에 비해 Arm T+PP(26.9%)에서 더 적었다. 65세 이상 환자 수는 Arm T+PP에서 Arm PP에 비해 더 적었다. 여성 환자들이 더 낮은 비율(26.0%)로 본 시험에 등록했음에도 본 시험에 모집된 집단은 중국에서 NSCLC 집단을 대표하는 것으로 간주된다(Gou and Wu 2014). EGFR 동인 돌연변이 비율은 비흡연자에서 크게 높았으며, 여성의 흡연 비율은 중국에서 남성보다 크게 낮았고(He et al 2020), 이는 시험에서 여성의 더 낮은 비율을 설명하는 데 도움이 된다. 베이스라인 ECOG PS 1점(76.6%)인 환자들은 치료군 간 고르게 분포되었고, 36.2%는 흡연 경험이 없는 사람들이었으며, 두 치료군(Arm T+PP에서 34.1% 및 Arm PP에서 40.5%) 간 비슷했다.

또한, PD-L1 발현 상태는 치료군 간 균형이 이루어졌다(PD-L1 < 1%: 각 치료군에서 해당 범주인 화자의 비율 범위 43%-43.2%; PD-L1 1%-49%: 23.8%-24.3%; PD-L1 ≥ 50%: 33.2%-32.4%).

Table 1-16 인구통계 및 베이스라인 특성(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
연령(세)							
n	120	118	117	222	110	497	227
평균(SD)	59.8 (7.54)	62.3 (6.33)	60.5 (7.31)	59.2 (8.40)	59.6 (9.60)	60.1 (7.92)	60.1 (8.49)
중앙값	60.0	63.0	62.0	60.0	61.5	61.0	62.0
Q1, Q3	55.0, 66.0	58.0, 67.0	56.0, 65.0	55.0, 65.0	55.0, 67.0	55.0, 66.0	55.0, 66.0
최소, 최대	41, 74	38, 74	34, 74	27, 75	25, 74	27, 75	25, 74
연령군, n (%)							
< 65세	81 (67.5)	66 (55.9)	83 (70.9)	163 (73.4)	73 (66.4)	335 (67.4)	156 (68.7)
≥ 65세	39 (32.5)	52 (44.1)	34 (29.1)	59 (26.6)	37 (33.6)	162 (32.6)	71 (31.3)
성별, n (%)							
여성	13 (10.8)	7 (5.9)	10 (8.5)	55 (24.8)	32 (29.1)	85 (17.1)	42 (18.5)
남성	107 (89.2)	111 (94.1)	107 (91.5)	167 (75.2)	78 (70.9)	412 (82.9)	185 (81.5)
체중(kg)							
n	120	118	117	221	110	496	227
평균(SD)	64.89 (12.328)	63.62 (9.741)	63.76 (10.820)	64.46 (10.189)	61.92 (10.896)	64.39 (10.836)	62.87 (10.872)
중앙값	63.35	61.00	62.00	65.00	62.75	64.00	62.00
Q1, Q3	55.75, 72.25	57.00, 70.00	56.00, 72.00	57.50, 70.00	53.00, 70.00	57.00, 70.50	55.00, 70.00
최소, 최대	45.0, 113.0	47.0, 90.0	38.0, 88.0	41.0, 100.0	36.0, 89.0	36.0, 113.0	36.0, 89.0
BMI (kg/m^2)							
n	119	118	117	219	108	493	225
평균(SD)	23.12 (3.406)	22.86 (2.865)	22.74 (3.155)	23.25 (2.889)	22.45 (2.951)	23.14 (3.067)	22.60 (3.055)
중앙값	22.27	22.36	22.59	23.41	22.54	23.03	22.59
Q1, Q3	20.70, 25.01	20.66, 24.77	20.32, 24.91	21.21, 24.82	20.56, 24.61	20.90, 24.91	20.52, 24.67
최소, 최대	16.9, 34.9	17.4, 31.9	15.2, 29.6	16.0, 33.8	15.6, 29.7	14.8, 35.2	15.2, 29.7

베이스라인 ECOG 활동도, n (%)							
0	31 (25.8)	22 (18.6)	31 (26.5)	53 (23.9)	23 (20.9)	113 (22.7)	54 (23.8)
1	89 (74.2)	96 (81.4)	86 (73.5)	169 (76.1)	87 (79.1)	384 (77.3)	173 (76.2)
흡연 여부, n (%)							
전혀 없음	24 (20.0)	12 (10.2)	23 (19.7)	76 (34.2)	44 (40.0)	124 (24.9)	67 (29.5)
현재	24 (20.0)	21 (17.8)	27 (23.1)	32 (14.4)	13 (11.8)	82 (16.5)	40 (17.6)
과거	72 (60.0)	85 (72.0)	67 (57.3)	114 (51.4)	53 (48.2)	291 (58.6)	120 (52.9)
종양 세포 내 PD-L1 발현, n (%) [a]							
< 1%	48 (40.0)	47 (39.8)	47 (40.2)	95 (42.8)	48 (43.6)	203 (40.8)	95 (41.9)
1% ~ 49%	30 (25.0)	30 (25.4)	31 (26.5)	53 (23.9)	27 (24.5)	128 (25.8)	58 (25.6)
≥ 50%	42 (35.0)	41 (34.7)	39 (33.3)	74 (33.3)	35 (31.8)	166 (33.4)	74 (32.6)
베이스라인 신기능, n (%)							
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
중등증	10 (8.3)	7 (5.9)	7 (6.0)	16 (7.2)	6 (5.5)	33 (6.6)	13 (5.7)
경증	49 (40.8)	56 (47.5)	53 (45.3)	89 (40.1)	50 (45.5)	210 (42.3)	103 (45.4)
정상	61 (50.8)	55 (46.6)	57 (48.7)	117 (52.7)	54 (49.1)	254 (51.1)	111 (48.9)
베이스라인 간기능, n (%)							
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
중등증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)
경증	8 (6.7)	9 (7.6)	11 (9.4)	11 (5.0)	7 (6.4)	29 (5.8)	18 (7.9)
정상	112 (93.3)	109 (92.4)	106 (90.6)	210 (94.6)	102 (92.7)	467 (94.0)	208 (91.6)
병기, n (%)							
국소 진행성	38 (31.7)	40 (33.9)	43 (36.8)	40 (18.0)	21 (19.1)	124 (24.9)	64 (28.2)
전이	82 (68.3)	78 (66.1)	74 (63.2)	182 (82.0)	89 (80.9)	373 (75.1)	163 (71.8)

(3) 질환 특성

모든 NSCLC 환자의 경우 초기 진단부터 시험 참여 시점(Studies 307 및 304의 경우 무작위배정일, Study 206의 경우 시험대상자 동의서 작성일)까지 평균 시간은 T+항암화학요법군에서 약 117일, 항암화학요법군에서 144일이었으며, 그 범위는 편평 환자군에서 96 ~ 155일, 비편평군에서 101 ~ 185일이었다. 진행성 전이성 병변의 진단 시점부터 시험 참여 시점까지 평균 시간은 훨씬 더 짧았다(모든 NSCLC 환자에서 T+항암화학요법군의 경우 약 34일, 항암화학요법군의 경우 37일; 그 범위는 편평군에서 25 ~ 29일, 비편평군에서 41 ~ 50일). 모든 치료군에서 대다수의 환자는 병기가 IV기였다(모든 NSCLC 환자에서 T+항암화학요법군에서 75.1%, 항암화학요법군에서 71.8%; 범위는 편평군에서 63.2 ~ 68.3%, 비편평군에서 80.9 ~ 83.2%).

3) 유효성 결과

(1) PFS

Study 304는 비편평 NSCLC 환자에서 IRC가 평가한 PFS 연장의 일차 목적을 충족했다.

사전 지정된 중간 분석에서(2020년 1월 23일 데이터 마감일, 9.8개월의 추적관찰 중앙값), PP와 병용하는 티스렐리주맙(T+PP)은 RECIST v1.1을 사용한 PFS의 일차 평가변수에서 PP 단독 대비 우월성을 입증했다. 시험은 중간 분석에서 PFS의 유효성 경계를 넘어갔으며(층화 HR: 0.651; 95% CI: 0.465, 0.912; p=0.0054), 질병 진행 또는 사망을 경험할 위험성이 35% 감소하는 것으로 나타났다. PFS 중앙값은 Arm T+PP군에서 9.7개월이었고 Arm PP에서 7.6개월이었다.

이러한 긍정적인 PFS 결과는 최종 분석에서 유지되었다(2020년 10월 26일 데이터 마감일)(층화 HR: 0.63; 95% CI: 0.47, 0.86)(Table 4-6 및 Figure 4-6). PFS 중앙값은 Arm T+PP에서 9.8개월이었고 Arm PP에서 7.6개월이었다. 참고로, 추정 12개월 PFS 무사례 가능성은 Arm T+PP(39.9%) 환자가 Arm PP(20.1%)보다 약 2배 더 높았다.

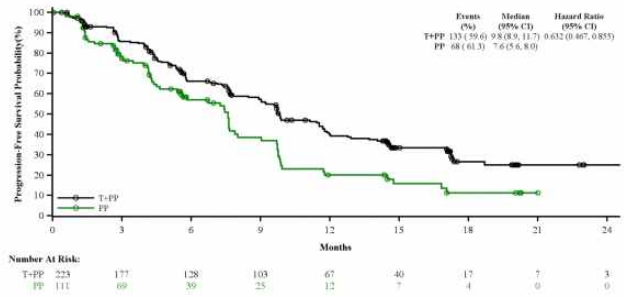
Arm T+PP vs Arm PP에서 IRC 평가에 따른 PFS 치료 효과는 시험자의 PFS 평가에 의해서 뒷받침되었다(층화 HR: 0.55; 95% CI: 0.42, 0.73). PFS 중앙값은 Arm T+PP에서 9.7개월(95% CI: 7.66, 11.70) vs Arm PP에서 5.6개월(95% CI: 4.80, 7.89)이었다.

Kaplan-Meier 곡선은 첫 번째 종양 평가의 약 1.5개월 시점에 분기되었고, 무사례 가능성 추정치는 이후 티스렐리주맙군이 화학요법군보다 더 높게 유지되었으며, 티스렐리주맙 치료의 조기 및 지속적 이익을 보여주었다(Figure

4-6).

	Study 304	
	T+PP (N = 223)	PP (N = 111)
무진행 생존		
사례, n (%)	133 (59.6)	68 (61.3)
질병 진행	122 (54.7)	63 (56.8)
사망	11 (4.9)	5 (4.5)
중도절단, n (%)	90 (40.4)	43 (38.7)
무진행 생존 (개월) 중앙값 (95% CI)	9.8 (8.94, 11.70)	7.6 (5.55, 8.02)
층화 HR (95% CI), T+PP vs. PP	0.632 (0.467, 0.855)	
해당 시점의 무사례 가능성, % (95% CI)		
6개월 (95% CI)	66.3 (59.32, 72.33)	57.0 (46.09, 66.58)
12개월 (95% CI)	39.9 (32.76, 46.84)	20.1 (11.56, 30.22)
18개월 (95% CI)	26.6 (19.49, 34.32)	11.3 (4.64, 21.21)

Figure 4-6 IRC의 RECIST 1.1에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 도표 - Study 304(최종 분석; ITT 분석군)



Study 304에서, PFS의 유효성 평가변수가 <1%, ≥1%, 1% ~ 49%, 그리고 ≥50%의 PD-L1 발현 하위군별로 평가되었다. 베이스라인 질병 특성은 이들 각 하위군 내 치료군 전반에서 전체적으로 균형을 이루었으며, 전체 모집단과 일치했다.

시험은 PD-L1 하위군 내에서 치료 간 차이를 검출할 수 있는 검정력이 없었지만, 최종 분석에서 Arm PP와 비교했을 때 Arm T+PP에서 PFS의 치료 유익성 증거가 PD-L1 음성(<1%)(HR: 0.808, 95% CI: 0.522, 1.251) 및 PD-L1 양성(≥1%) 하위군(HR: 0.481, 95% CI: 0.322, 0.721) 모두에서 관찰되었다. PD-L1 양성군 내에서, PD-L1 1% ~ 49% 하위군(HR: 0.897, 95% CI: 0.494, 1.631) 및 PD-L1 ≥50% 하위군(HR: 0.286, 95% CI: 0.164, 0.500)의 결과는 소규모 표본 크기(각각 n=80 및 n=110)와 적은 사례 수를 고려하여 주의하여 해석해야 한다(Figure 4-9). 그러나, 진행성 NSCLC의 PD-1 경로 억제에 대한 이전 시험의 결과를 고려했을 때 PD-L1 ≥50% 하위군에서 더 두드러진 효과가 예상된다는 점이 인정된다(Liu et al 2021)

참고) Study 304의 최종 분석에서, OS 유익성은 PD-L1 양성군(≥1%)에서 관찰되었으나(HR: 0.599, 95% CI: 0.376, 0.956) PD-L1 음성군에서는 관찰되지 않았다(<1%)(HR: 1.44, 95% CI: 0.832, 2.499. PD-L1 양성군 내에서, ≥50% 하위군의 결과(HR: 0.388, 95% CI: 0.214, 0.703)는 OS의 분명한 유익성을 보였으나, 1%~49% 하위군의 HR은 1.170(95%CI: 0.535, 2.554)이었다. Section 4.2.3.2.3에서 논의된 바와 같이, 표본 크기에 내재한 큰 변동성 및 소수의 사례, 그리고 티스렐리주맙 전환 및 다른 ICI의 사용에서 발생하는 전체 모집단 내 교란 영향을 고려하여, 하위군의 결과를 주의하여 해석해야 한다.

(2) OS

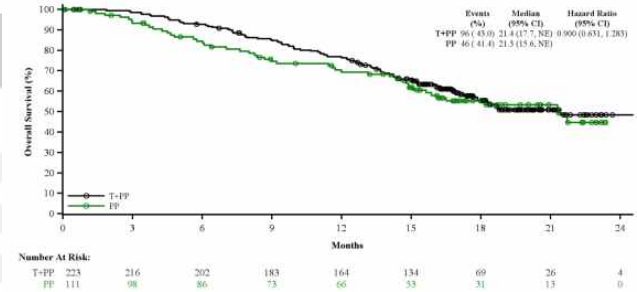
Study 304는 OS에 대한 치료 영향을 입증하기에 검정력이 충분하지 않았다. 중간 분석 시(추적관찰 중앙값 9.8개월), Arm T+PP에 긍정적인 추세가 분명했지만(층화 HR = 0.69; 95% CI: 0.42, 1.11), OS 데이터는 성숙되지 않았다. 최종 분석에서(추적관찰 중앙값 16.1개월), OS에 대한 층화 HR은 0.90이었다(95% CI: 0.63, 1.28)(Table 4-7)(Figure 4-7). OS 중앙값은 Arm T+PP에서 21.4개월(95% CI: 17.7, NE), Arm PP에서 21.3개월(95% CI: 15.6, NE)이었다. OS 곡선은 1년까지만 분명하게 분리되었으며, 추정 12개월 OS 비율은 Arm T+PP 및 PP에서 각각 76.4% 및 69.4%였다.

Table 4-7 전체 생존률 분석 – Studies 304 및 206(유효성 분석군)

	Study 304		Study 206
	T+PP (N = 223)	PP (N = 111)	T+PP (N = 16)
사망, n (%)	96 (43.0)	46 (41.4)	7 (43.8)
중도절단, n (%)	127 (57.0)	65 (58.6)	9 (56.3)
시험에서 진행 중	119 (53.4)	50 (45.0)	0 (0.0)
시험대상자의 철회	5 (2.2)	11 (9.9)	0 (0.0)
추적관찰 실패	3 (1.3)	4 (3.6)	0 (0.0)
기타 사유로 인한 시험 중단	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (56.3)
전체 생존률 (개월)			
중앙값 (95% CI)	21.4 (17.68, NE)	21.3 (15.64, NE)	NE (13.31, NE)
층화 HR (95% CI), T+PP vs. PP	0.90 (0.63, 1.28)		-
해당 시점의 무사례 가능성, % (95% CI)			
12개월 (95% CI)	76.4 (70.19, 81.54)	69.4 (59.41, 77.42)	87.5 (58.60, 96.72)
18개월 (95% CI)	55.4 (47.98, 62.17)	55.3 (44.59, 64.77)	75.0 (46.34, 89.80)
24개월 (95% CI)	48.4 (39.66, 56.67)	NE (NE, NE)	51.1 (22.58, 73.91)

v1.1에 따른 무진행 생존의 숲 도표 -
석군)

Figure 4-7 전체 생존률의 Kaplan-Meier 도표 - Study 304(최종 분석; ITT 분석군)



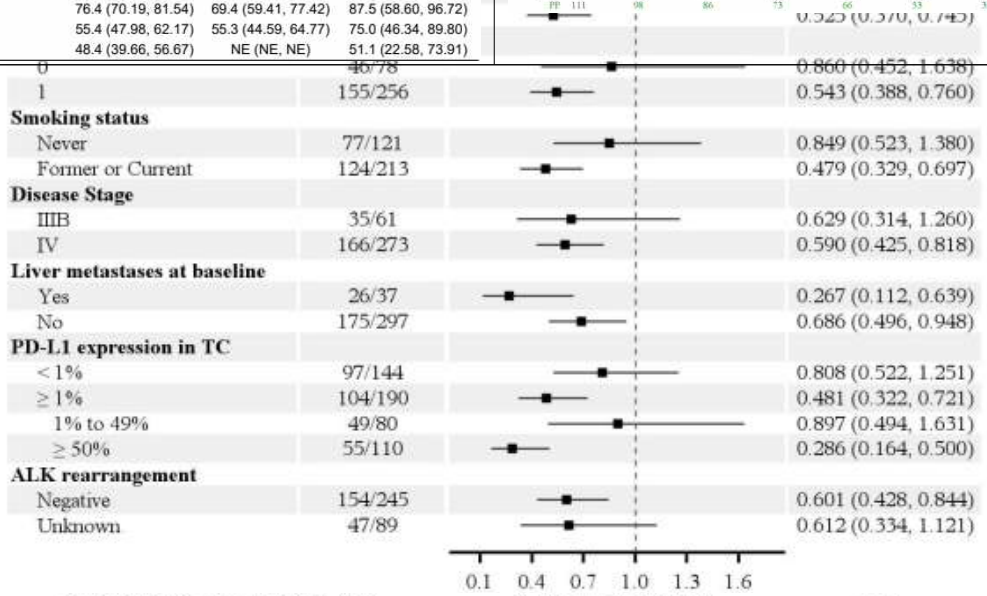
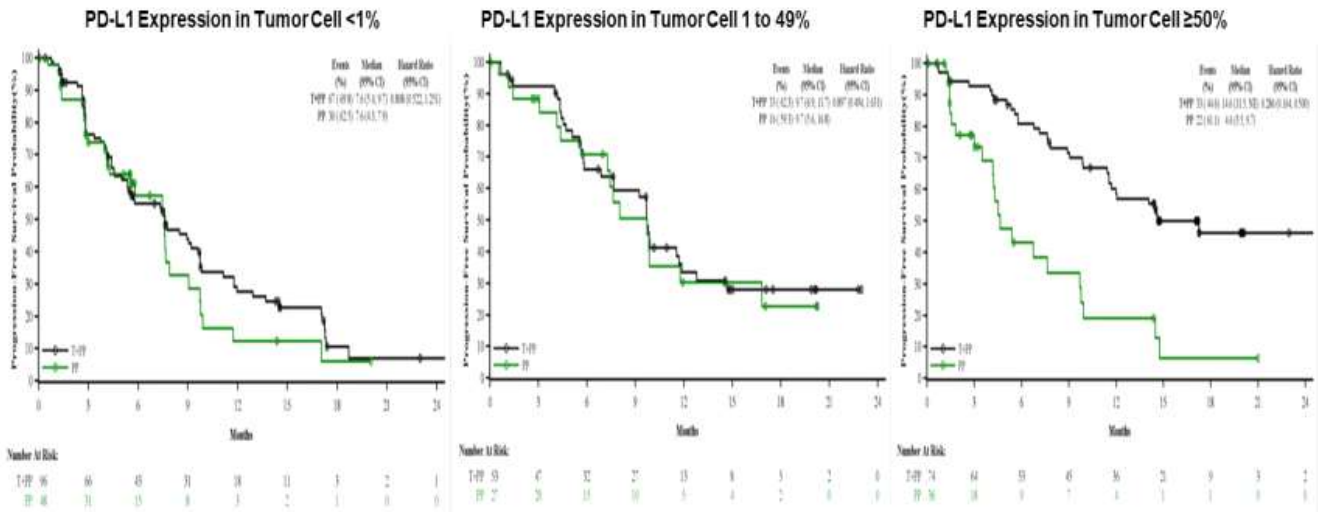


Figure 3-19 PD-L1 발현별 독립적 검토 위원회에 의해 RECIST v1.1에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 도표 - Study 304 최종 분석 (ITT 분석군)



Study 304의 화학요법 단독군(Arm PP) 환자는 질병 진행 후 티스렐리주맙 치료로 전환할 수 있었으며, 이는 OS 결과의 교란으로 이어질 가능성이 있다. Study 303에서 입증된 바와 같이, 티스렐리주맙군의 비편평 NSCLC 하위군에서 OS 중앙값은 18.6개월이었으며(vs. 도세탁셀군 13.8개월), 일차 백금 기반 화학요법에서 질병이 진행한 환자는 티스렐리주맙 단독요법에서 큰 유익성을 얻을 수 있다. Study 304에서 티스렐리주맙 단독요법으로 전환한 환자는 더 장기간 생존할 것으로 예상할 수 있으며, 이는 Arm PP의 사망률 감소로 이어질 수 있다.

또한, 이차/삼차 환경에서 이용할 수 있는 새로운 제제나 요법도 OS 분석의 교란에 기여할 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙과 기타 ICI는 Study 304가 진행 중이었던 2018년에 중국 NMPA 승인을 획득하기 시작했기 때문에, 시험 중 전환에 더하여, Study 304에서 환자의 이차 요법으로서 ICI를 더 이용할 수 있게 되었다.

전환이 더 적었고(티스렐리주맙 전환 비율: 23.4%(26/111명)) 티스렐리주맙 전환 노출이 더 짧았던 중간 분석 시점에(추적관찰 중앙값 9.8개월), 각 OS 곡선 간에 분명한 분리가 있었으며, Arm T+PP에 긍정적이었다(사망률: 19.7% vs. 24.3%; HR: 0.69; 95% CI: 0.42, 1.11). 최종 분석 시(추적관찰 중앙값 16.1개월), Arm PP군 환자의 50.5%는 확인된 질병 진행 이후 후속 ICI 요법을 투여받았으며, 시험 중 전환을 통해 티스렐리주맙 단독요법을 투여받은 40명(36.0%)의 환자(화학요법 종료부터 티스렐리주맙 전환까지 2.6주의 신속한 기간 중앙값과 시험 외적으로 다른 ICI를 투여받은 추가적인 16명(14.4%)의 환자(참고로, Arm T+PP 환자의 7.2%만이 후속 면역요법을 투여받음)가 포함되었다. 이는 Arm PP의 예상보다 더 긴 OS에 기여했을 가능성이 있다. Study 303에서 입증된 바와 같이, 일차 백금 기반 화학요법에서 질병이 진행한 환자는 티스렐리주맙 단독요법에서 큰 유익성을 얻을 수 있다.

시험 중 교차의 잠재적 교란 영향을 고려하여, 전환의 영향을 보정하고, 대조군 환자가 전환하지 않은 경우에도 OS에 대한 티스렐리주맙의 가설적 영향을 추정하기 위해 다음과 같은 2건의 보조적 분석이 수행되었다.

- RPSFTM, HR: 0.84(95% CI: 0.48, 1.49)로 중간 수준의 변화가 도출되었으며, Arm PP의 OS 중앙값이 21.3개월에서 20.2개월로 조정되었다.
- 2단계 모델, 티스렐리주맙으로 전환한 환자의 OS 유익성 보정 후 Arm T+PP에서 Arm PP 대비 뚜렷한 유익성이 입증되었다. 보정된 HR은 0.71(95% CI: 0.47, 1.07)이었고, Arm PP의 OS 중앙값이 21.3개월에서 16.5개월로 조정되었다

전체적으로, 이러한 결과는 36.0%의 시험 중 전환에 대한 보정 후 Study 304에서 화학요법 단독과 비교했을 때 화학요법 병용 티스렐리주맙의 잠재적 생존 유익성을 보여주었다. PP군에서 다른 후속 ICI를 투여받은 추가적인 14.4% 환자가 OS 영향을 추가로 약화시켰을 수 있다고 예상된다. 따라서, 최종 분석에서 관찰된 OS 결과는 티스렐리주맙 전환 및 다른 후속 ICI의 사용에 영향을 받았을 가능성이 있다.

Figure 3-21 전체 생존율의 Kaplan-Meier 도표 – 순위 보존 구조적 수명 모델을 사용한 민감도 분석 (ITT 분석군)

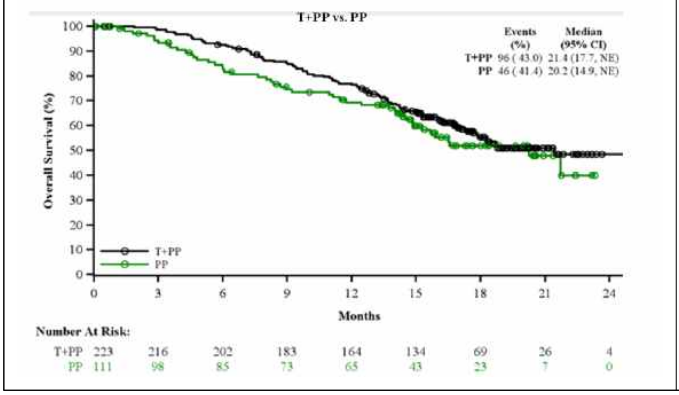
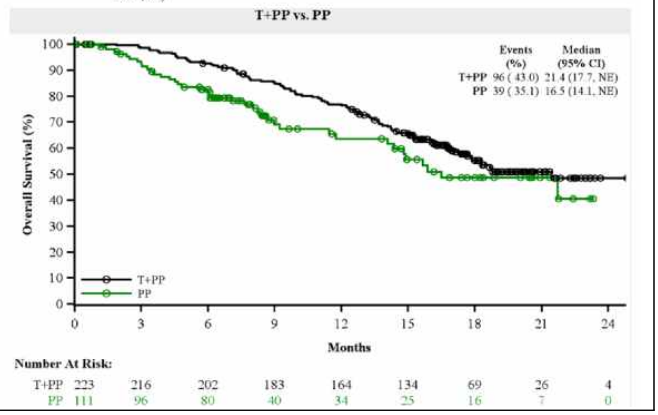


Figure 3-22 전체 생존율의 Kaplan-Meier 도표 - 2단계 방법을 사용한 민감도 분석 (ITT 분석군)



(3) ORR, DoR

IRC에 따라 확인된 ORR은 Arm T+PP(50.7%; 95% CI: 43.9, 57.4)에서 PP 치료군(27.9%; 95% CI: 19.8, 37.2) 대비 더 높았다(Ref: Table 3-27). IRC에 의해 평가된 확인되지 않은 ORR은 Arm T+PP에서 Arm PP에 비해 더 높았으며(57.8%[95% CI: 51.1, 64.4] 대36.0%[95% CI: 27.1, 45.7]), 이는 시험자에 의해 평가된 ORR과 일치한다(57.4% [95% CI: 50.6, 64.0] 대 36.0%[95% CI: 27.1, 45.7]).

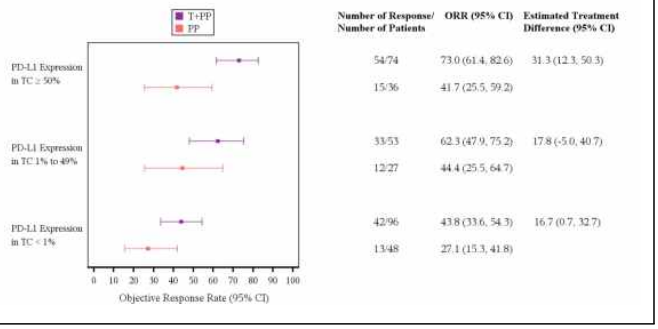
PD-L1 하위군 3개(<1%, 1-49%, ≥50%) 모두에서 IRC에 의해 평가된 ORR은 Arm T+PP에서 Arm PP보다 더 높았다. 1% 미만 PD-L1 하위군에서 ORR은 Arm T+PP에서 43.8%였고 이에 대비된 Arm PP에서 27.1%였다.

1~49% PD-L1 하위군에서 IRC에 의해 평가된 ORR은 Arm T+PP에서 62.3%로 Arm PP의 44.4% 대비 더 높았으며

Table 3-27 RECIST v1.1에 따른 확인된 질병 반응의 분석 – Study 304 및 206 (유효성 분석군)

	Study 304		Study 206
	T+PP (N = 223)	PP (N = 111)	T+PP (N = 16)
최적의 전체 반응 [a], n (%)			
완전 반응	9 (4.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
부분 반응	104 (46.6)	29 (26.1)	7 (43.8)
안정 병변	83 (37.2)	56 (50.5)	8 (50.0)
비-CR/비-PD	3 (1.3)	3 (2.7)	0 (0.0)
진행성 질병	15 (6.7)	14 (12.6)	1 (6.3)
결정될 수 없음	9 (4.0)	7 (6.3)	0 (0.0)
객관적 반응률 (ORR), n (%)	113 (50.7)	31 (27.9)	7 (43.8)
95% CI	(43.9, 57.4)	(19.8, 37.2)	(19.8, 70.1)
질병 조절률, n (%)	199 (89.2)	90 (81.1)	15 (93.8)
95% CI	(84.4, 93.0)	(72.5, 87.9)	(69.8, 99.8)
임상적 유익성 비율 [b], n (%)	184 (82.5)	80 (72.1)	15 (93.8)
95% CI	(76.9, 87.3)	(62.8, 80.2)	(69.8, 99.8)
임상적 유익성 비율 [c], n (%)	149 (66.8)	54 (48.6)	9 (56.3)
95% CI	(60.2, 73.0)	(39.0, 58.3)	(29.9, 80.2)

Figure 3-24 PD-L1 발현별 IRC에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 객관적 반응- Study 304 (최종 분석 ITT 분석군)



50% 이상 PD-L1 하위군에서 ORR은 Arm T+PP에서 73.0%였고 이에 대비된 Arm PP에서 41.7%였다.

IRC에 따른 DOR 중앙값은 Arm T+PP에서 Arm PP에 비해 더 길었으며(10.6[95% CI: 8.4, 15.8] 대 6.9개월[95% CI: 5.0, 10.6]), 시험자 평가에 대해 관찰된 추세와 비슷했다(12.5[95% CI: 9.4, 17.8] 대 8.3개월[95% CI: 5.6, 10.4]). Arm T+PP에서 12개월 무사건 비율은 48.2%였고 24개월 무사건 비율은 37.6%였다. Arm PP에서 무사건 비율은 더 낮았으며, 12개월 무사건 비율은 30.7%였고 24개월 무사건 비율은 추정되지 않았다. 비슷한 추세가 시험자에 의해 평가된 DOR에서 관찰되었다.

Table 3-28 RECIST v1.1에 따라 확인된 반응 기간의 분석 - Study 304 및 206 (유효성 분석군)

	Study 304		Study 206
	T+PP (N = 223)	PP (N = 111)	T+PP (N = 16)
반응자 수[a]	**113**	**31**	**7**
반응 기간			
사건, n (%)	**53 (46.9)**	**17 (54.8)**	**5 (71.4)**
진행성 질병	48 (42.5)	16 (51.6)	5 (71.4)
사망	5 (4.4)	1 (3.2)	0 (0.0)
중도절단	60 (53.1)	14 (45.2)	2 (28.6)

	Study 304		Study 206
	T+PP (N = 223)	PP (N = 111)	T+PP (N = 16)
반응 기간 (개월)			
중앙값 (95% CI)	14.5 (10.09, NE)	8.4 (5.95, 15.47)	17.1 (6.28, NE)
Q1 (95% CI)	6.5 (4.99, 8.31)	5.9 (3.25, 7.00)	6.3 (6.28, 17.08)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	15.5 (8.48, NE)	22.8 (10.28, NE)
각 시점에 무사건 비율, % (95% CI)			
6개월	78.5 (69.47, 85.19)	63.8 (41.78, 79.35)	100.0 (NE, NE)
12개월	53.9 (43.63, 63.11)	37.2 (18.32, 56.24)	57.1 (17.19, 83.71)
18개월	42.0 (30.35, 53.17)	20.7 (4.86, 43.97)	42.9 (9.78, 73.44)
24개월	42.0 (30.35, 53.17)	NE (NE, NE)	21.4 (1.19, 58.56)

4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

비편평 NSCLC 환자의 경우 Study 304 항암화학요법군에 대비해 Study 304 병용 T+항암화학요법군에서 보고된 TEAEs의 더 높은 발생률(≥10% 더 높음)이 호중구수 감소(+15.8), 백혈구수 감소(+14.8), 혈중 크레아티닌 증가(+13.9), 혈소판수 감소(+12.7), 간질성폐렴(+12.2) 및 갑상선기능저하증(+10.8)에서 관찰되었다(Table 2-32),

비편평 NSCLC 환자의 가장 흔한 TEAEs는 발생 시점에서의 치료에 따라 즉, Study 304의 이상사례가 첫 4회 ~ 6회 주기에서 티스렐리주맙과 페메트렉시드 + 백금 병용요법(T+PP) 기간 동안 발생하였는지, 또는 티스렐리주맙과 페메트렉시드 병용요법(T+P) 동안 발생하였는지에 따라 Table 2-34에 요약되어 있다. TEAEs는 T+PP 동안 환자의 99.5%에서, 그리고 T+P 기간 동안 환자의 79.3%에서 발생하였다. T+PP 동안 가장 흔히 보고된 TEAEs(환자의 ≥20%)는 빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구수 감소, WBC수 감소, 혈소판수 감소, ALT 증가, AST 증가, 식욕감소, 오심, 변비 및 구토였다. T+P 치료 동안 가장 흔한 TEAEs(환자의 ≥10%)는 빈혈, ALT 증가, AST 증가, 호중구수 감소, WBC수 감소, 혈소판수 감소, 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 젖산 탈수소효소 증가, 식욕감소, 오심, 권태 및 간질성폐렴이었다. 혈중 크레아티닌 증가(T+PP에서 6.8%, T+P에서 14.0%) 및 간질성폐렴(T+PP에서 2.3%, T+P에서 10.8%)을 잠재적으로 제외하면, 티스렐리주맙과 페메트렉시드 병용요법을 유지 치료로 사용 시 안전성 이상사례의 증가를 시사하는

경향이 관찰되지 않았다. 간질성폐렴과 같은 이상사례는 유지 단계에서 ICIs 사용 시 더 빈번하게 보고되었는데, 이는 일부 환자에서 간질성 폐렴의 늦은 발생을 반영한다. 이 결과는 기타 ICIs에서 보고된 면역 유도 간질성 폐렴에 대한 이해와 일치한다.

Table 2-34 사례 시점에서 비편평 NSCLC 환자의 TEAEs, SOC 및 PT(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 10.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	NSQ NSCLC			
	304 T+PP (N = 222)		304 PP (N = 110)	
신체기관계 기본용어	T+PP n (%)	T+P n (%)	PP n (%)	P n (%)
최소 1건의 이상사례를 경험한 환자	221 (99.5)	176 (79.3)	109 (99.1)	60 (54.5)
혈액 및 림프계 장애	192 (86.5)	95 (42.8)	97 (88.2)	27 (24.5)
빈혈	173 (77.9)	82 (36.9)	85 (77.3)	18 (16.4)
백혈구감소증	58 (26.1)	23 (10.4)	32 (29.1)	8 (7.3)
호중구감소증	78 (35.1)	38 (17.1)	37 (33.6)	10 (9.1)
혈소판감소증	65 (29.3)	13 (5.9)	33 (30.0)	5 (4.5)
임상 검사	204 (91.9)	148 (66.7)	99 (90.0)	46 (41.8)
호중구수 감소	132 (59.5)	64 (28.8)	54 (49.1)	10 (9.1)
백혈구수 감소	151 (68.0)	70 (31.5)	60 (54.5)	16 (14.5)
혈소판수 감소	115 (51.8)	38 (17.1)	46 (41.8)	8 (7.3)
알라닌 아미노전이효소 증가	89 (40.1)	63 (28.4)	43 (39.1)	20 (18.2)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	68 (30.6)	66 (29.7)	45 (40.9)	21 (19.1)
혈중 빌리루빈 증가	24 (10.8)	11 (5.0)	6 (5.5)	4 (3.6)
림프구수 감소	29 (13.1)	11 (5.0)	5 (4.5)	3 (2.7)
감마-글루타밀 전이효소 증가	27 (12.2)	12 (5.4)	18 (16.4)	3 (2.7)
혈중 젖산 탈수소효소 증가	29 (13.1)	23 (10.4)	11 (10.0)	6 (5.5)
혈중 크레아티닌 증가	15 (6.8)	31 (14.0)	4 (3.6)	2 (1.8)
대사 및 영양 장애	118 (53.2)	85 (38.3)	57 (51.8)	26 (23.6)
식욕감소	58 (26.1)	39 (17.6)	28 (25.5)	12 (10.9)
저알부민혈증	32 (14.4)	17 (7.7)	11 (10.0)	2 (1.8)
저나트륨혈증	29 (13.1)	8 (3.6)	12 (10.9)	3 (2.7)
피부 및 피하조직 장애	56 (25.2)	29 (13.1)	24 (21.8)	5 (4.5)
발진	26 (11.7)	14 (6.3)	10 (9.1)	3 (2.7)
위장관 장애	139 (62.6)	78 (35.1)	68 (61.8)	16 (14.5)
오심	87 (39.2)	44 (19.8)	44 (40.0)	5 (4.5)
변비	46 (20.7)	14 (6.3)	20 (18.2)	7 (6.4)
구토	54 (24.3)	21 (9.5)	24 (21.8)	4 (3.6)
전신 질환 및 투여 부위 병태	95 (42.8)	78 (35.1)	51 (46.4)	19 (17.3)
무력증	33 (14.9)	14 (6.3)	16 (14.5)	3 (2.7)
발열	24 (10.8)	21 (9.5)	10 (9.1)	3 (2.7)
권태	30 (13.5)	25 (11.3)	20 (18.2)	6 (5.5)
호흡기, 흉곽 및 종격	69 (31.1)	64 (28.8)	24 (21.8)	17 (15.5)
간질성폐렴	5 (2.3)	24 (10.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

출처: [SCS Appendix 2-Table 2.7.4.4.1.25]

(2) 치료 관련 이상사례

가장 흔한 티스렐리주맙 관련 TEAEs는 편평 NSCLC 환자와 비편평 NSCLC 환자에서 유사하였다. 비편평 NSCLC 환자에 대비해 편평 NSCLC 환자에서 더 흔한(≥10.0%) 티스렐리주맙 관련 TEAEs는혈중 빌리루빈 증가(Study 307 T+PC 치료군에서만), 그리고 빈혈, 호중구수 감소, 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 발진(Study 307 T+nPC 치료군에서만)이었다(Table 2-35). 이러한 차이는 개별 항암화학요법의 안전성 프로파일을 반영한다.

Table 2-35 SOC 및 PT별 티스렐리주맙과 관련된 가장 흔한 치료 관련 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 10.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 티스렐리주맙과 관련된 치료 관련 TEAE를 경험한 환자	105 (87.5)	105 (89.0)	190 (85.6)	431 (86.7)
임상 검사	78 (65.0)	78 (66.1)	127 (57.2)	295 (59.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	32 (26.7)	27 (22.9)	64 (28.8)	126 (25.4)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	28 (23.3)	22 (18.6)	59 (26.6)	112 (22.5)
백혈구수 감소	20 (16.7)	29 (24.6)	45 (20.3)	95 (19.1)
호중구수 감소	24 (20.0)	32 (27.1)	35 (15.8)	92 (18.5)
혈소판수 감소	20 (16.7)	25 (21.2)	46 (20.7)	92 (18.5)
혈중 빌리루빈 증가	25 (20.8)	15 (12.7)	17 (7.7)	58 (11.7)
혈중 젖산 탈수소효소 증가	15 (12.5)	13 (11.0)	26 (11.7)	56 (11.3)
혈액 및 림프계 장애	48 (40.0)	60 (50.8)	74 (33.3)	184 (37.0)
빈혈	43 (35.8)	47 (39.8)	61 (27.5)	153 (30.8)
백혈구감소증	22 (18.3)	27 (22.9)	20 (9.0)	69 (13.9)
호중구감소증	19 (15.8)	19 (16.1)	28 (12.6)	66 (13.3)
혈소판감소증	19 (15.8)	24 (20.3)	21 (9.5)	64 (12.9)
대사 및 영양 장애	42 (35.0)	42 (35.6)	66 (29.7)	154 (31.0)
식욕감소	22 (18.3)	19 (16.1)	29 (13.1)	73 (14.7)
피부 및 피하조직 장애	37 (30.8)	45 (38.1)	46 (20.7)	132 (26.6)
발진	22 (18.3)	26 (22.0)	27 (12.2)	77 (15.5)
내분비 질환	23 (19.2)	17 (14.4)	32 (14.4)	76 (15.3)
갑상선기능저하증	18 (15.0)	15 (12.7)	26 (11.7)	63 (12.7)

(3) 이상사례의 중증도

가장 흔한 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(Table 2-37)는 전체적으로 가장 빈번히 보고된 TEAEs와 유사하였다(Table 2-32).

편평 NSCLC 환자의 경우 Study 307의 PC 치료군보다 티스렐리주맙 +항암화학요법 치료군에서 더 흔한(≥ 10%) CTCAE 3등급 이상 TEAEs에는 혈소판수 감소(Study 307 T+nPC 치료군에서만)가 포함되었다. 호중구감소증 T+nPC 치료군보다 PC 치료군에서 더 높았다(≥ 10%). 그리고 치료 차이가 < 10%였음에도, T+nPC 치료군에서 혈소판감소증의 발생률은 그 외 치료군의 2배였다(12.7% vs T+PC 및 PC 치료군에서 6.7% 및 6.0%). Study 304에 속한 비편평 NSCLC 환자의 경우 CTCAE 3등급 이상 호중구수 감소는 PP 치료군보다 T+PP 치료군에서 더 흔하였다(≥10%). 차이는 10%보다 더 크지 않았지만 CTCAE 3등급 이상 WBC수 감소도 PP 치료군보다 T+PP 치료군에서 9.0% 차이로 더 흔하였다(Table 2-37).

가장 흔한 CTCAE 3등급 이상 TEAEs의 프로파일은 편평 NSCLC 환자와 비편평 NSCLC 환자에서 유사하였다. 차이(≥10%)는 치료군 간 유사한 발생률 차이가 호중구수 감소 및 WBC수 감소(편평 NSCLC 환자에서 더 높음)에서 확인되었으며, 치료군 간 더 적은 발생률 차이가 백혈구감소증에서 확인되었다(역시나 편평 NSCLC 환자에서 더 높았지만 차이는 T+nPC 치료군에서 ≥ 10%에 불과하였음)(Table 2-37).

Table 2-37 SOC 및 PT별 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >=1.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 ≥ 3등급 TEAE를 경험한 환자	107 (89.2)	103 (87.3)	99 (84.6)	154 (69.4)	62 (56.4)	394 (79.3)	161 (70.9)
임상 검사	77 (64.2)	69 (58.5)	58 (49.6)	85 (38.3)	22 (20.0)	254 (51.1)	80 (35.2)
호중구수 감소	64 (53.3)	54 (45.8)	53 (45.3)	57 (25.7)	14 (12.7)	193 (38.8)	67 (29.5)
백혈구수 감소	28 (23.3)	32 (27.1)	28 (23.9)	30 (13.5)	5 (4.5)	96 (19.3)	33 (14.5)
혈소판수 감소	6 (5.0)	16 (13.6)	2 (1.7)	19 (8.6)	6 (5.5)	45 (9.1)	8 (3.5)
알라닌 아미노전이효소 증가	3 (2.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	8 (3.6)	3 (2.7)	16 (3.2)	3 (1.3)
림프구수 감소	3 (2.5)	4 (3.4)	4 (3.4)	6 (2.7)	1 (0.9)	14 (2.8)	5 (2.2)
감마-글루타밀 전이효소 증가	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (1.8)	3 (2.7)	9 (1.8)	4 (1.8)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	8 (1.6)	0 (0.0)
체중 감소	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)
혈액 및 림프계 장애	56 (46.7)	68 (57.6)	63 (53.8)	87 (39.2)	38 (34.5)	218 (43.9)	101 (44.5)
호중구감소증	40 (33.3)	32 (27.1)	47 (40.2)	53 (23.9)	25 (22.7)	126 (25.4)	72 (31.7)
빈혈	12 (10.0)	27 (22.9)	15 (12.8)	33 (14.9)	13 (11.8)	77 (15.5)	28 (12.3)
백혈구감소증	19 (15.8)	30 (25.4)	22 (18.8)	24 (10.8)	12 (10.9)	73 (14.7)	34 (15.0)
혈소판감소증	8 (6.7)	15 (12.7)	7 (6.0)	25 (11.3)	10 (9.1)	49 (9.9)	17 (7.5)
발열성 호중구감소증	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.4)	3 (1.3)
골수부전	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
감염 및 침습	13 (10.8)	13 (11.0)	6 (5.1)	20 (9.0)	9 (8.2)	46 (9.3)	15 (6.6)
간질성폐렴	6 (5.0)	6 (5.1)	3 (2.6)	13 (5.9)	8 (7.3)	25 (5.0)	11 (4.8)
상기도 감염	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)	7 (1.4)	2 (0.9)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	9 (7.5)	13 (11.0)	3 (2.6)	20 (9.0)	2 (1.8)	44 (8.9)	5 (2.2)
폐렴	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	9 (4.1)	1 (0.9)	15 (3.0)	1 (0.4)
객혈	2 (1.7)	4 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	10 (2.0)	0 (0.0)
호흡곤란	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	5 (2.3)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
대사 및 영양 장애	11 (9.2)	7 (5.9)	8 (6.8)	17 (7.7)	4 (3.6)	42 (8.5)	12 (5.3)
저칼륨혈증	3 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.6)	2 (0.9)
저나트륨혈증	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.6)	3 (1.4)	1 (0.9)	8 (1.6)	4 (1.8)
식욕감소	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.4)	2 (1.8)	7 (1.4)	3 (1.3)
고중성지방혈증	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
고혈당증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
전신 질환 및 투여 부위 병태	5 (4.2)	3 (2.5)	5 (4.3)	6 (2.7)	6 (5.5)	17 (3.4)	11 (4.8)
권태	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.7)	6 (1.2)	3 (1.3)
피부 및 피하조직 장애	6 (5.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	13 (2.6)	1 (0.4)
발진	4 (3.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.6)	0 (0.0)

*항암화학요법에는 Study 307의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴, Study 304의 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴, 그리고 Study 206의 파클리탁셀 + 카르보플라틴/시스플라틴, 젬시타빈 + 카르보플라틴/시스플라틴, 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴이 포함된다.
**항암화학요법에는 Study 307의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴, 그리고 Study 304의 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴이 포함된다.

(4) 사망

사망한 환자의 백분율은 편평 및 비편평 환자 모두의 치료군에 걸쳐 유사하였다(Table 2-38). 모든 치료군에서 병변 진행은 주된 사망 원인으로서 가장 흔한 이유였고, 일부 사망(6.0 ~ 14.4%)은 불확정 원인으로 인해 발생하였으며, AEs로 인한 사망은 거의 없었다(1.8 ~ 4.2%). 대부분의 사망은 시험약물 마지막 투여 후 30일이 지나서 발생하였다. T+PP 치료군의 환자 23명과 PP 치료군의 환자 13명을 포함해 Study 304에서 주된 원인이 "불확정"인 모든 사망은 마지막 투여 30일 후에 보고되었다. T+PP 치료군에 속한 18/23명의 환자와 PP 치료군에 속한 11/13명의 환자의 경우 마지막 투여 후 > 90일에 사망이 발생하였다.

저칼륨혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
근골격 및 결합조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
횡문근융해	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
심혈관 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
색전증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

(5) 중대한 이상사례

중대한 TEAEs의 전체 발생률은 NSCLC 항암화학요법군(23.8%)보다 NSCLC 티스렐리주맙 + 항암화학요법군(40.0%)에서 더 높았다(Table 2-40). 가장 흔한 중대한 TEAEs는 전체적으로 가장 빈번히 보고된 TEAEs와 유사하였다. 이차

Table 2-38 모든 사망 요약(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
총 사망 건수	48 (40.0)	47 (39.8)	52 (44.4)	96 (43.2)	46 (41.8)	204 (41.0)	98 (43.2)
사망 원인							
이상사례	3 (2.5)	5 (4.2)	4 (3.4)	7 (3.2)	2 (1.8)	16 (3.2)	6 (2.6)
병변 진행	31 (25.8)	21 (17.8)	37 (31.6)	63 (28.4)	31 (28.2)	122 (24.5)	68 (30.0)
불확정 a	12 (10.0)	17 (14.4)	7 (6.0)	23 (10.4)	13 (11.8)	52 (10.5)	20 (8.8)
기타	2 (1.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	14 (2.8)	4 (1.8)
마지막 투여 후 30일 내 사망	2 (1.7)	4 (3.4)	10 (8.5)	4 (1.8)	3 (2.7)	11 (2.2)	13 (5.7)
사망 원인							
이상사례	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	3 (1.4)	2 (1.8)	8 (1.6)	6 (2.6)
병변 진행	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (5.1)	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (0.4)	7 (3.1)
불확정 a	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2-39 SOC 및 PT별 사망으로 이어진 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 사망으로 이어진 이상사례를 경험한 환자	4 (3.3)	7 (5.9)	5 (4.3)	9 (4.1)	2 (1.8)	21 (4.2)	7 (3.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.9)	10 (2.0)	1 (0.4)
간질성폐렴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.4)
호흡곤란	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
객혈	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
호흡기능상실	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
질식	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
심장질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
심근염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
심방세동	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
전신 질환 및 투여 부위 병태	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (1.3)
사망	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.9)
다발성 기관부전 증후군	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
신경계 장애	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
소뇌출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
뇌혈관 사고	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
수두증	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
간담도 질환	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
간실조	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
감염 및 침습	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.9)
폐렴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
대사 및 영양 장애	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

요법 시험(모든 2L+ NSCLC 환자)의 티스렐리주맙 단독요법 치료에서 유사한 TEAE 프로파일이 관찰되었다(Table 2-10).

편평 및 비편평 NSCLC 환자에서 중대한 TEAE가유사하게관찰되었다. Study 307의 편평 NSCLC 환자에서 T+항암화학요법군이 항암화학요법군보다 더 높은 발생률로 보고된 중대한 이상사례는 중대한 폐렴(T+PC 치료군에서 10.0%, T+nPC 치료군에서 5.1% vs PC 치료군에서 4.3%), 간질성폐렴(T+PC 치료군에서 5.0%, T+nPC 치료군에서 4.2% vs PC 치료군에서 0%), 객혈(T+PC 치료군에서 3.3%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 0.9%), 호중구수 감소(T+PC 치료군에서 3.3%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 1.7%) 및 발열성 호중구감소증(T+PC 치료군에서 1.7%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 0.9%)이었다. Study 304의 비편평 NSCLC 환자에서 T+PP 치료군이 PP 치료군보다 더 높은 발생률로 보고된 중대한 이상사례는 중대한 간질성폐렴(6.8% vs 0.9%), 객혈(1.8% vs 0%) 및 호흡곤란(2.3% vs 0%)이었다(Table 2-40).

Table 2-40 SOC 및 PT별 중대한 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 1% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 중대한 TEAE를 경험한 환자	52 (43.3)	50 (42.4)	29 (24.8)	87 (39.2)	25 (22.7)	199 (40.0)	54 (23.8)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	14 (11.7)	16 (13.6)	4 (3.4)	30 (13.5)	3 (2.7)	64 (12.9)	7 (3.1)
간질성폐렴	6 (5.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	15 (6.8)	1 (0.9)	28 (5.6)	1 (0.4)
객혈	4 (3.3)	4 (3.4)	1 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	12 (2.4)	1 (0.4)
호흡곤란	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)
감염 및 침습	14 (11.7)	12 (10.2)	7 (6.0)	16 (7.2)	6 (5.5)	42 (8.5)	13 (5.7)
폐렴	12 (10.0)	6 (5.1)	5 (4.3)	12 (5.4)	6 (5.5)	30 (6.0)	11 (4.8)
혈액 및 림프계 장애	8 (6.7)	10 (8.5)	6 (5.1)	12 (5.4)	6 (5.5)	32 (6.4)	12 (5.3)
혈소판감소증	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.6)	7 (3.2)	3 (2.7)	10 (2.0)	6 (2.6)
발열성 호중구감소증	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
빈혈	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.4)	2 (1.8)	5 (1.0)	4 (1.8)
임상 검사	7 (5.8)	8 (6.8)	3 (2.6)	11 (5.0)	4 (3.6)	28 (5.6)	7 (3.1)
호중구수 감소	4 (3.3)	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.9)
혈소판수 감소	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	2 (1.8)	10 (2.0)	2 (0.9)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
전신 질환 및 투여 부위 병태	7 (5.8)	3 (2.5)	7 (6.0)	9 (4.1)	4 (3.6)	19 (3.8)	11 (4.8)
발열	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (2.3)	3 (2.7)	8 (1.6)	5 (2.2)
신경계 장애	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	8 (3.6)	2 (1.8)	15 (3.0)	2 (0.9)
뇌경색	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)

(6) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

티스렐리주맙 관련 치료 중단으로 이어진 TEAEs를 경험한 모든 환자가 Table 2-41에 요약되어 있다. 가장 흔한 중단 이유는 편평 및 비편평 환자 모두에서 간질성폐렴이었다. 간질성폐렴의 발생률은 Study 307 편평 T+PC 및 T+nPC 치료군(각각 2.5% 및 0.8%)보다 Study 304 비편평 T+PP 치료군(4.5%)에서 더 높았다. 그 외 중단으로 이어진 TEAEs는 낮은 환자 비율로 발생하였으며 편평 및 비편평 환자 간에 차이가 보이지 않았다. 주요 중단 이유는 티스렐리주맙 단독요법 치료 중단으로 이어진 TEAEs(역시나 가장 흔히, 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 및 폐렴)와 유사하였다.

Table 2-41 SOC 및 PT별 티스렐리주맙과 관련된 치료 중단으로 이어진 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 티스렐리주맙 관련 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	17 (14.2)	15 (12.7)	32 (14.4)	71 (14.3)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	8 (6.7)	5 (4.2)	10 (4.5)	26 (5.2)
간질성폐렴	3 (2.5)	1 (0.8)	10 (4.5)	16 (3.2)
면역매개 간질성폐렴	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
객혈	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
간질성 폐질환	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
호흡곤란	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
기흉	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
호흡장애	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
임상 검사	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (1.8)	11 (2.2)
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.6)
포합 빌리루빈 증가	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
심전도 ST-T 분절 이상	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
호중구수 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
혈소판수 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
백혈구수 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
혈중 크레아티닌 증가	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.4)
헤모글로빈 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
감염 및 침습	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (0.9)	7 (1.4)
폐렴	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.8)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
클레브시엘라 감염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
농포성 발진	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
심장질환	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.4)	7 (1.4)
심근염	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	4 (0.8)
면역매개 심근염	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
심방세동	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
혈액 및 림프계 장애	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.6)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
저피브리노겐혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
혈소판감소증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
간담도 질환	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
면역매개 간염	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
간실조	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
신경계 장애	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (1.0)
뇌혈관 사고	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
인지장애	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
어지러움	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
수두증	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
면역매개 뇌염	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
열공성 뇌경색	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
소뇌출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
허혈성 뇌졸중	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
내분비 질환	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.8)
갑상선기능저하증	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.8)
위장관 장애	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.4)	6 (1.2)
복수	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
연하곤란	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
면역매개 소장대장염	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.6)
구내염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
전신 질환 및 투여 부위 병태	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (0.8)
사망	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.6)
권태	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
대사 및 영양 장애	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
저칼륨혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
저단백혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
손상, 중독 및 시술 합병증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
시술후 불쾌감	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
근골격 및 결합조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (0.6)
횡문근융해	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
관절염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
근육염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
종양 관련 열	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
신장 및 비뇨기계 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
급성 신손상	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
피부 및 피하조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
발진	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
심혈관 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
사지 정맥혈전증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 면역관련 이상사례

용 NSCLC T+항암화학요법군 환자의 약 24%는 면역매개 TEAEs를 경험하였다(Table 2-43). 대다수의 면역매개 TEAEs는 등급이 낮았고 관리가 가능하였다(티스렐리주맙의 안전성 프로파일과 일치함). 편평 및 비편평 NSCLC 모두의 경우 CTCAE ≥3등급, 치료 중단 및 치료 변경 사례의 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였다. 코르티코스테로이드로 치료받은 면역매개 AEs의 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였다.

편평 및 비편평 NSCLC 환자의 병용 티스렐리주맙 + 항암화학요법군에서 관찰된 면역매개 TEAEs의 프로파일은 유사하였다. 이차 요법 시험의 티스렐리주맙 단독요법 치료에서 유사한 프로파일이 관찰되었다.

Table 2-43 면역매개 TEAEs의 전체 요약(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 imAE를 경험한 한자	**36 (30.0)**	**29 (24.6)**	**51 (23.0)**	**121 (24.3)**
≥ 3등급 imAE	13 (10.8)	12 (10.2)	19 (8.6)	46 (9.3)
티스렐리주맙의 영구 중단으로 이어진 imAE	8 (6.7)	8 (6.8)	17 (7.7)	36 (7.2)
티스렐리주맙의 치료 변경으로 이어진 imAE	14 (11.7)	15 (12.7)	24 (10.8)	56 (11.3)
사망으로 이어진 imAE	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.8)	5 (1.0)
전신 스테로이드로 치료한 imAE	22 (18.3)	21 (17.8)	36 (16.2)	83 (16.7)
면역억제제로 치료한 imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
호르몬 요법으로 치료한 imAE	18 (15.0)	10 (8.5)	19 (8.6)	49 (9.9)

Table 2-44 면역매개 TEAEs의 전체 요약, 편평 vs 비편평 (1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC	NSQ-NSCLC
	307&206* T+항암화학요법 (N = 259) n (%)	304&206 T+PP (N = 238) n (%)
최소 1건의 imAE를 경험한 한자	69 (26.6)	52 (21.8)
≥ 3등급 imAE	26 (10.0)	20 (8.4)
티스렐리주맙의 영구 중단으로 이어진 imAE	19 (7.3)	17 (7.1)
티스렐리주맙의 치료 변경으로 이어진 imAE	31 (12.0)	25 (10.5)
사망으로 이어진 imAE	1 (0.4)	4 (1.7)
전신 스테로이드로 치료한 imAE	46 (17.8)	37 (15.5)
면역억제제로 치료한 imAE	0 (0.0)	1 (0.4)
호르몬 요법으로 치료한 imAE	30 (11.6)	19 (8.0)

모든 치료군에서 가장 흔히 발생한 면역매개 TEAEs는 편평 NSCLC 환자 및 비편평 NSCLC 환자의 치료군에 걸쳐 일관되게 발생한 갑상선기능저하증 및 간질성폐렴이었다.

CTCAE 3등급 이상의 가장 흔한 면역매개 TEAEs는 면역매개 간질성폐렴(간질성폐렴, 면역 관련 간질성폐렴 및 ILD의 보고된 PTs 포함) 및 면역매개 피부 이상반응(대부분 발진으로 보고됨)이었으며, 치료군 간에 의미있는 차이가 보이지 않았다.

면역매개 사망으로 이어진 TEAEs가 발생한 환자의 수는 Study 307 T+nPC 치료군에서 편평 NSCLC 환자 1명(0.8%)(간실조), 그리고 Study 304 T+PP 치료군에서 비편평 NSCLC 환자 4명(1.8%)(간질성폐렴으로 인해 3명, 심근염으로 인해 1명)이었다.

면역매개 간질성폐렴은 Study 307 T+PC 치료군 환자의 7.5%, T+nPC 치료군 환자의 10.2%에서 발생하였다. 비편평

NSCLC 환자에 대비한 발생률 차이는 관찰되지 않았다.

CTCAE ≥ 3등급면역매개 간질성폐렴 이상사례는 편평 환자에서 T+nPC 치료군의 4등급 1건을 제외하고 모두 3등급이었으며, 비편평 환자에서 4등급 사례가 1건, 5등급 사례가 3건이었다(Table 2-46).

Table 2-46 범주 및 PT별 면역매개 간질성폐렴 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
imAE 범주 기본용어	**307 T+PC (N = 120) n (%)**	**307 T+nPC (N = 118) n (%)**	**304 T+PP (N = 222) n (%)**	**307&304&206 T+항암화학요법[a] (N = 497) n (%)**
면역매개 간질성폐렴	9 (7.5)	12 (10.2)	21 (9.5)	45 (9.1)
간질성폐렴	6 (5.0)	4 (3.4)	21 (9.5)	33 (6.6)
면역매개 간질성폐렴	2 (1.7)	5 (4.2)	0 (0.0)	8 (1.6)
간질성 폐질환	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	4 (0.8)
폐렴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
면역매개 간질성폐렴 3등급 이상[a]	4 (3.3)	6 (5.1)	9 (4.1)	20 (4.0)
3등급	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (2.3)	15 (3.0)
4등급	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.4)
5등급	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.6)
면역매개 간질성폐렴 이상사례 (M)	10	14	21	50
해결됨, m (%)[b]	7 (70.0)	7 (50.0)	5 (23.8)	21 (42.0)
회복중/해결중, m (%)[b]	3 (30.0)	4 (28.6)	8 (38.1)	16 (32.0)
회복/해결되지 않음, m (%)[b]	0 (0.0)	2 (14.3)	5 (23.8)	9 (18.0)
치명적인, m (%)[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (6.0)
첫 투여부터 가장 이른 AE 시작까지 시간(개월)[c]				
n	9	12	21	45
중앙값	7.39	5.59	6.83	6.18
최소-최대	1.3, 17.1	0.1, 21.0	1.2, 18.5	0.1, 21.0
발생부터 해결까지 시간(개월)[d]				
M[e]	10	14	21	50
중앙값	2.74	4.86	NE	11.73
최소-최대	0.7, 10.0+	0.5+, 16.3+	0.6+, 19.1+	0.3+, 19.1+

② 주입관련 반응

편평 NSCLC 환자에서 주입 관련 반응이 보고된 환자의 수는 Study 307 T+PC 및 T+nPC 치료군에서 각각 5명(4.2%)이었으며 PC 치료군에서 4명(3.4%)이었다 이 사례 모두는 주입 관련 반응으로 보고되었다. 비편평 NSCLC 환자에서 주입 관련 반응이 보고된 환자의 수는 Study 304 T+PP 치료군에서 2명(0.9%), Study 304 PP 치료군에서 1명(0.9%)이었다(모두, 주입 관련 반응으로 보고되었음). 홍조, 두근거림, 가려움증 및 발진의 단일 증례가 병용 T+항암화학요법군(Study 206)에서 보고되었다.

주입 관련 반응은 어떤 것도 중증도가 CTCAE ≥ 3등급이 아니었으며 Study 307 PC 치료군 환자 1명에서만 치료 중단으로 이어졌다.

편평 NSCLC 환자에서 투여 변경으로 이어진 주입 관련 반응이 발생한 환자의 수는 Study 307 T+PC 치료군 및 PC 치료군에서 각각 3명(2.5%) 및 3명(2.6%)이었으며, 비편평 NSCLC 환자의 경우에는 Study 304 T+PP 치료군 및 PP 치료군에서 각각 2명(0.9%) 및 1명(0.9%)이었다.

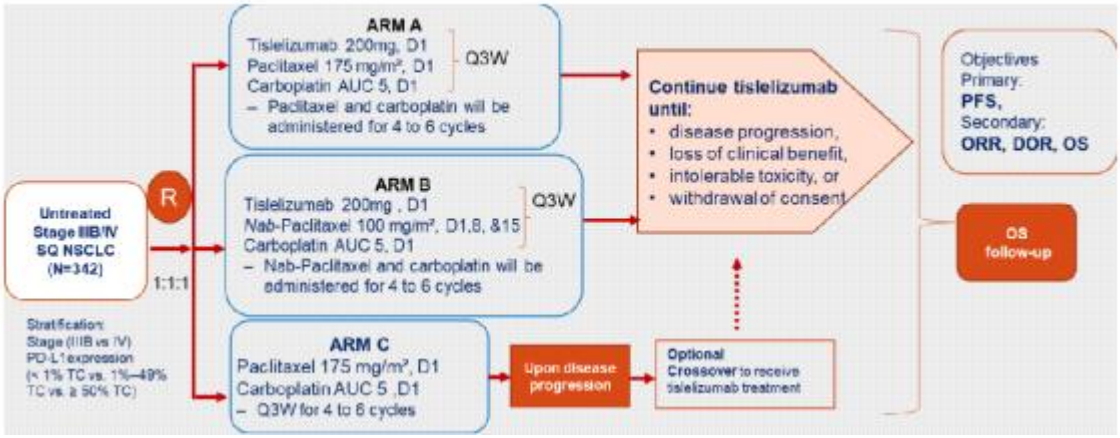
<국소 진행성 또는 전이성 편평 NSCLC 환자에 대한 일차 치료>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study 307은 병기 IIIB기 또는 IV기 편평 NSCLC 환자 360명에 대한 일차 치료로써 티스렐리주맙과 카보플라틴+파클리탁셀(Arm T+PC) 또는 nab-파클리탁셀(Arm T+nPC) 대 파클리탁셀+카보플라틴(Arm PC) 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 중국에서만 실시된 제3상, 3개 치료군, 공개, 무작위배정, 다기관 시험이다. 시험 설계 구조는 Figure 2-5에 도식화되어 있다.

Figure 2-5 시험 설계: 일차 편평 NSCLC - Study 307



시험 설계 시점(2017)에 일차 편평 NSCLC에 대한 ICI의 사용은 PD-L1 발현 50% 이상인 환자들에 대한 단독요법으로 제한된 국가에서만 당시 승인되었다. 펨브롤리주맙과 화학요법 병용요법은 미국에서 2018년 8월부터 그리고 유럽연합에서 2018년 9월부터 PD-L1 발현과 관계없이 일차 NSCLC에 대한 정규 승인을 받기 시작했다. 이로 인해, 치료 경험이 없는 환자들(EGFR/ALK 야생형 진행성 편평 NSCLC), 특히 시험 설계 시점에 PDL1 발현이 50% 미만인 NSCLC 환자들에 대한 치료 옵션은 백금 이중 화학요법에 크게 제한되었고(Ettinger et al 2017), 이로써 당시 표준 치료로 대표된 백금 이중 화학요법은 Study 307에 대한 적절한 대조 옵션이었다.

대조군(Arm PC)에 무작위배정된 환자들은 IRC가 확인한 질병진행 시점에 이차 치료로써 티스렐리주맙 단독요법으로 교차하는 옵션이 있었다.

시험의 일차 목표는 티스렐리주맙 치료군과 화학요법 치료군 간 PFS를 비교하는 것이었다. RECIST v1.1에 따라 눈가림된 IRC에 의한 종양 평가는 잠재적 평가 편향을 최소화하기 위해 실행되었다. 또한, 시험자, 환자 및 의뢰자는 PD-L1 발현이 가려졌으며,

이는 PD-L1 발현의 지식과 관련된 잠재적 편향이 최소화한다.

이차 목표에는 OS, 시험자에 따른 PFS, ORR, BOR, DOR은 물론 HRQoL 및 안전성/내약성의 평가가 포함되었다.

(2) 통계적 방법

The sample size calculation was based on the number of PFS events required to demonstrate the PFS superiority of Arm A or Arm B to Arm C in the ITT Analysis Set, respectively. Exponential distribution was assumed for PFS. The estimates of the number of events required to demonstrate efficacy with regards to PFS were based on the following assumptions:

1. A one-sided α of 0.025 and 80% power to detect a HR of 0.65, corresponding to an improvement in median PFS from 6 months to 9.2 months, in the PFS of A versus C comparison.
2. A one-sided α of 0.025 and 80% power to detect a HR of 0.65, corresponding to an improvement in median PFS from 6 months to 9.2 months, in the PFS of B versus C comparison.
3. One planned interim analysis for both A versus C and B versus C comparisons when approximately 75% of the targeted PFS events had occurred, with Lan-DeMets O'Brien-Fleming approximation spending function.
4. Dropout rate of 5% per 12 months in PFS evaluation

With these assumptions, a total of approximately 173 PFS events were required for each primary comparison of Arm A versus Arm C or Arm B versus Arm C at the final analysis for PFS. Assuming 342 patients were to be enrolled and randomized at a 1:1:1 ratio over a 11.5-month period at a

steady-state enrollment rate of 40 patients per month and enrollment ramp-up duration of six month, ie, enrollment rate of 10 patients per month from study Month 0 to 2, 20 patients per month from Month 2 to 4, 30 patients per month from Month 4 to 6, and 40 patients per month afterwards.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

Study 307의 주요 선정 기준에는, 근치 수술이나 방사선치료가 잘 듣지 않는 조직학적으로 확인된 국소 진행성(IIIB기) 편평 NSCLC, 또는 전이성(IV기) 편평 NSCLC가 있는 18~75세의 환자가 포함되었다. ECOG PS가 ≤ 1이고 기대수명이 ≥ 12주이고 RECIST v1.1에 따라 정의된 측정 가능한 병변이 ≥ 1개인 환자가 포함되었다.

환자는 국소 진행성 또는 전이성 편평 NSCLC에 대한 치료 경험이 없어야 했으며 실험실 평가를 통해 적절한 기관 기능이 확인되어야 했다.

주요 제외 기준에는 EGFR 감수성 돌연변이 또는 ALK 유전자 전좌가 있는 NSCLC 진단을 받은 환자, 이전에 EGFR 억제제나 ALK 억제제 또는 PD-1이나 PD-L1을 표적으로 하는 요법으로 치료를 받았거나 시험 치료 시작 전 28일 내에 호르몬 요법을 포함한 승인된 전신 항암요법으로 치료를 받은 환자가 포함되었다. 무작위배정 전 4주 또는 약물의 5회 반감기(둘 중 더 긴 기간) 내에 전신 면역자극제를 사용한 치료(암 백신 제외) 또는 무작위배정 후 14일 내에 암을 조절하는 데 사용된 한약/특허 의약품은 허용되지 않았다.

간질성 폐질환, 비감염성 간질성폐렴 또는 조절되지 않는 전신 질환의 병력이 있는 있거나 임상적으로 유의한 심장막삼출 또는 조절되지 않는 흉막삼출 또는 복수, 치료를 요하는 중증 만성 또는 활동성 감염, 활동성 연수막 질환 또는 조절되지 않고 치료되지 않은 뇌 전이가 있고 NSCLC 이외의 악성 종양이 있는 환자, ≥ 2등급 말초 신경병증 환자, 또는 크레아티닌 청소율이 < 45mL/min인 환자도 제외되었다.

(2) 인구통계

인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 3개 치료군에 걸쳐 대체로 균형이 잘 이루어졌으며, 표적 환자 집단을 대표한다고 간주되었다. 연령 중앙값은 62.0세였고 환자의 64.7%는 65세 미만이었다. 여성 환자(8.3%) 적게 나타났음에도 본 시험에 모집된 집단은 편평 NSCLC를 나타낸 환자 집단을 광범위하게 나타내는 것으로 간주된다.

편평 NSCLC는 흡연과 관련이 있으며, 여성의 흡연율은 중국에서 남성보다 크게 더 낮았는데, 이는 시험에서 여성의 더 낮은 비율을 설명하며 16.4%는 "흡연 경험이 없음"이었다. 각 치료군에서 환자의 약 1/3(31.7%~36.4%)은 병기 IIIB기 질병을 나타냈다. PD-L1 발현 상태도 치료군에 걸쳐 균형이 잘 이루어졌다(각 치료군에 대해 이 범주에서 환자 비율 범위는 PD-L1 1% 미만: 39.5%~40.5%; PD-L1 1%~49%: 25.0%~25.6%; PD-L1 50% 이상: 33.9%~35.3%을 나타냄).

Study 307에서 각 군의 질병 단계 및 PD-L1 발현 범주는 적절히 균형을 이루었으며, 해당 층화 요인에 기반한 무작위배정과 일치했다. 다수의 환자는 베이스라인 시 ECOG 수행능력 상태가 1이었고, Arm T+nPC(81.5%)의 비율이 Arm T+PC(74.2%) 및 Arm PC(73.6%)보다 더 컸다.

Table 1-16 인구통계 및 베이스라인 특성(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
연령(세)							
n	120	118	117	222	110	497	227
평균(SD)	59.8 (7.54)	62.3 (6.33)	60.5 (7.31)	59.2 (8.40)	59.6 (9.60)	60.1 (7.92)	60.1 (8.49)
중앙값	60.0	63.0	62.0	60.0	61.5	61.0	62.0
Q1, Q3	55.0, 66.0	58.0, 67.0	56.0, 65.0	55.0, 65.0	55.0, 67.0	55.0, 66.0	55.0, 66.0
최소, 최대	41, 74	38, 74	34, 74	27, 75	25, 74	27, 75	25, 74
연령군, n (%)							
< 65세	81 (67.5)	66 (55.9)	83 (70.9)	163 (73.4)	73 (66.4)	335 (67.4)	156 (68.7)
≥ 65세	39 (32.5)	52 (44.1)	34 (29.1)	59 (26.6)	37 (33.6)	162 (32.6)	71 (31.3)
성별, n (%)							
여성	13 (10.8)	7 (5.9)	10 (8.5)	55 (24.8)	32 (29.1)	85 (17.1)	42 (18.5)
남성	107 (89.2)	111 (94.1)	107 (91.5)	167 (75.2)	78 (70.9)	412 (82.9)	185 (81.5)
체중(kg)							
n	120	118	117	221	110	496	227
평균(SD)	64.89 (12.328)	63.62 (9.741)	63.76 (10.820)	64.46 (10.189)	61.92 (10.896)	64.39 (10.836)	62.87 (10.872)
중앙값	63.35	61.00	62.00	65.00	62.75	64.00	62.00
Q1, Q3	55.75, 72.25	57.00, 70.00	56.00, 72.00	57.50, 70.00	53.00, 70.00	57.00, 70.50	55.00, 70.00
최소, 최대	45.0, 113.0	47.0, 90.0	38.0, 88.0	41.0, 100.0	36.0, 89.0	36.0, 113.0	36.0, 89.0
BMI (kg/m^2)							
n	119	118	117	219	108	493	225
평균(SD)	23.12 (3.406)	22.86 (2.865)	22.74 (3.155)	23.25 (2.889)	22.45 (2.951)	23.14 (3.067)	22.60 (3.055)
중앙값	22.27	22.36	22.59	23.41	22.54	23.03	22.59
Q1, Q3	20.70, 25.01	20.66, 24.77	20.32, 24.91	21.21, 24.82	20.56, 24.61	20.90, 24.91	20.52, 24.67
최소, 최대	16.9, 34.9	17.4, 31.9	15.2, 29.6	16.0, 33.8	15.6, 29.7	14.8, 35.2	15.2, 29.7
베이스라인 ECOG 활동도, n (%)							
0	31 (25.8)	22 (18.6)	31 (26.5)	53 (23.9)	23 (20.9)	113 (22.7)	54 (23.8)
1	89 (74.2)	96 (81.4)	86 (73.5)	169 (76.1)	87 (79.1)	384 (77.3)	173 (76.2)
흡연 여부, n (%)							
전혀 없음	24 (20.0)	12 (10.2)	23 (19.7)	76 (34.2)	44 (40.0)	124 (24.9)	67 (29.5)
현재	24 (20.0)	21 (17.8)	27 (23.1)	32 (14.4)	13 (11.8)	82 (16.5)	40 (17.6)
과거	72 (60.0)	85 (72.0)	67 (57.3)	114 (51.4)	53 (48.2)	291 (58.6)	120 (52.9)
종양 세포 내 PD-L1 발현, n (%) [a]							
< 1%	48 (40.0)	47 (39.8)	47 (40.2)	95 (42.8)	48 (43.6)	203 (40.8)	95 (41.9)
1% ~ 49%	30 (25.0)	30 (25.4)	31 (26.5)	53 (23.9)	27 (24.5)	128 (25.8)	58 (25.6)
≥ 50%	42 (35.0)	41 (34.7)	39 (33.3)	74 (33.3)	35 (31.8)	166 (33.4)	74 (32.6)
베이스라인 신기능, n (%)							
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
중등증	10 (8.3)	7 (5.9)	7 (6.0)	16 (7.2)	6 (5.5)	33 (6.6)	13 (5.7)
경증	49 (40.8)	56 (47.5)	53 (45.3)	89 (40.1)	50 (45.5)	210 (42.3)	103 (45.4)
정상	61 (50.8)	55 (46.6)	57 (48.7)	117 (52.7)	54 (49.1)	254 (51.1)	111 (48.9)
베이스라인 간기능, n (%)							
중증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
중등증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)
경증	8 (6.7)	9 (7.6)	11 (9.4)	11 (5.0)	7 (6.4)	29 (5.8)	18 (7.9)
정상	112 (93.3)	109 (92.4)	106 (90.6)	210 (94.6)	102 (92.7)	467 (94.0)	208 (91.6)
병기, n (%)							
국소 진행성	38 (31.7)	40 (33.9)	43 (36.8)	40 (18.0)	21 (19.1)	124 (24.9)	64 (28.2)
전이	82 (68.3)	78 (66.1)	74 (63.2)	182 (82.0)	89 (80.9)	373 (75.1)	163 (71.8)

(3) 질환 특성

이전 항암 요법을 받은 환자의 비율은 3개 치료군 전반에서 유사했으며, Arm T+PC에서 10%, Arm T+nPC에서 8.4%, 그리고 Arm PC에서 5.8%였다. 국소 진행성 환경에서 요법을 투여받은 2명 환자와 전이성 환경의 1명 환자를 제외하고, 다른 모든 환자는 보조 또는 수술 전 보조 요법 환경에서 요법을 투여받았다.

3) 유효성 결과

(1) PFS

Study 307은 중간 분석에서 일차 평가변수를 충족했으며(2019년 12월 6일 데이터 마감일 및 8.6개월의 추적관찰 중앙값), 이는 파클리탁셀 및 카르보플라틴 단독(Arm PC)과 비교 시 두 티스렐리주맙군(Arm T+PC 및 Arm T+nPC)에서 IRC 평가에 따른 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 PFS의 개선으로 입증되었다. Arm T+PC의 질병 진행 또는 사망 위험성은 Arm PC 대비 52% 감소했다(층화 HR: 0.483; 95% CI: 0.340, 0.686; p<0.0001)[SCE-Section 2.2.1]. PFS 중앙값은 5.4개월에서 7.6개월로 2.2개월 연장되었다. 이와 유사하게, Arm T+nPC에서 질병 진행 또는 사망 위험성이 Arm PC 대비 55% 감소했으며(층화 HR: 0.450; 95% CI: 0.316, 0.642; p<0.0001), PFS 중앙값은 5.4개월에서 7.6개월로 2.2개월 연장되었다.

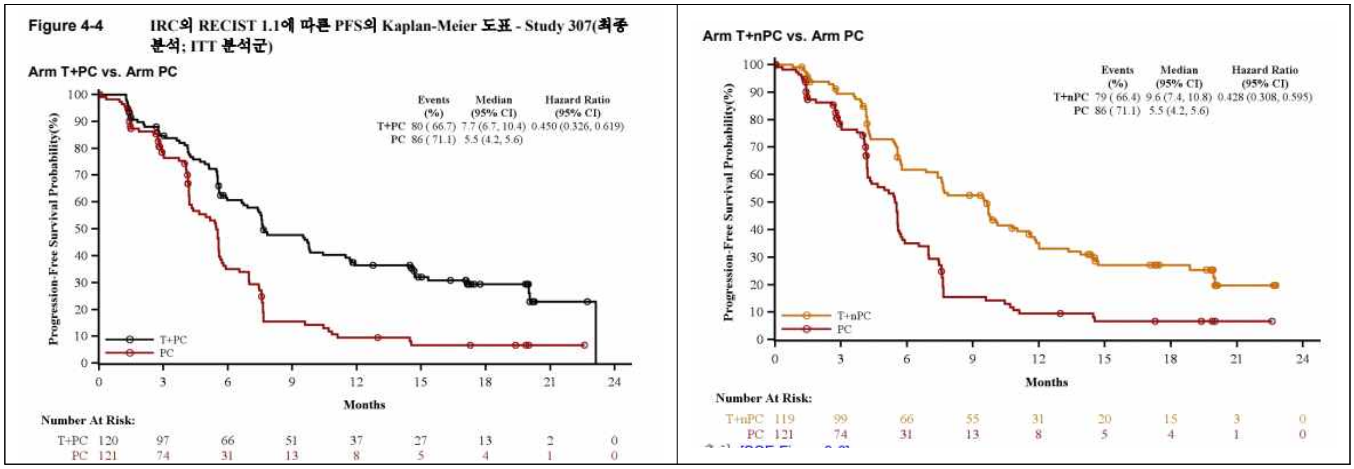
최종 분석(2020년 9월 30일 데이터 마감일 및 18.7개월의 추적관찰 중앙값)에서 중간 분석의 결과가 확증되었다. Arm T+PC의 질병 진행 또는 사망 위험성은 Arm PC 대비 55% 감소했으며(층화 HR: 0.45; 95% CI: 0.33, 0.62), Arm T+PC의 PFS 중앙값은 Arm PC 대비 2.2개월 연장되었다(7.7개월 vs. 5.5개월)(Table 4-4). Arm T+nPC의 질병 진행 또는 사망은 Arm PC 대비 57% 감소했으며(층화 HR: 0.43; 95% CI: 0.31, 0.60), Arm T+nPC의 PFS 중앙값은 Arm PC 대비 4.1개월 연장되었다(9.6개월 대 5.5개월). 티스렐리주맙군(Arm T+PC 및 Arm T+nPC)의 12개월 무사례 확률은 Arm PC보다 뚜렷하게 더 높았다.

시험자에 의한 PFS 평가에서 IRC에 따른 PFS가 뒷받침되었다(Arm T+PC vs. Arm PC의 층화 HR: 0.341; 95% CI: 0.245, 0.473); Arm T+nPC vs. Arm PC의 층화 HR: 0.403; 95% CI: 0.289, 0.564). 시험자 평가에 따른 PFS 중앙값은 Arm T+PC에서 9.6개월(95% CI: 7.62, 11.76), Arm T+nPC에서 9.9개월(95% CI: 8.57, 11.86)로, Arm PC의 5.5개월(95% CI: 4.21, 5.65)과 대비를 이루었다.

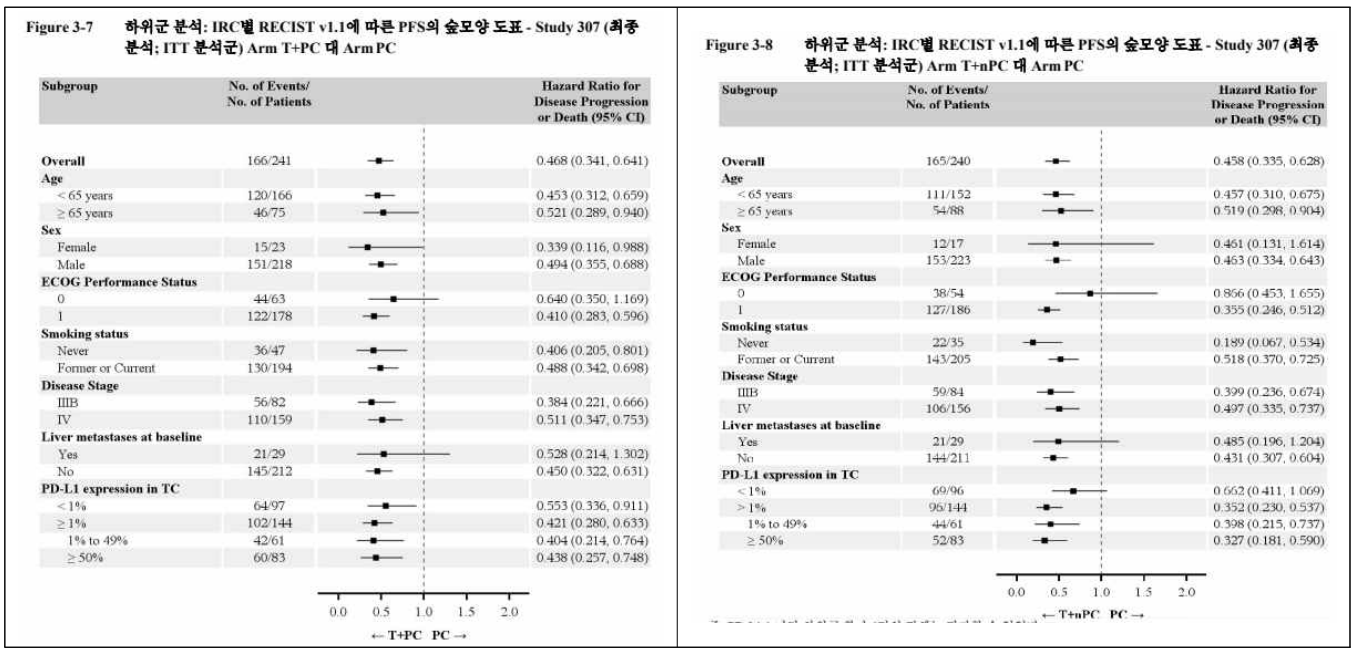
Kaplan-Meier 곡선은 첫 번째 종양 평가의 약 1.5개월 시점에 분기되었고, Arm PC보다 티스렐리주맙군 T+PC 및 T+nPC에 긍정적이었으며, 분리된 상태가 유지되었다(Figure 4-4).

Table 4-4 RECIST v1.1에 따른 무진행 생존 분석 - Studies 307 및 206(유효성 분석군)

	Study 307			Study 206	
	T+PC (N = 120)	T+*n*PC (N = 119)	PC (N = 121)	T+PC (N = 15)	T+GC (N = 6)
무진행 생존 n (%)					
사례	80 (66.7)	79 (66.4)	86 (71.1)	10 (66.7)	2 (33.3)
질병 진행	74 (61.7)	74 (62.2)	82 (67.8)	8 (53.3)	2 (33.3)
사망	6 (5.0)	5 (4.2)	4 (3.3)	2 (13.3)	0 (0.0)
중도절단	40 (33.3)	40 (33.6)	35 (28.9)	5 (33.3)	4 (66.7)
무진행 생존 (개월)					
중앙값 (95% CI)	7.7 (6.74, 10.41)	9.6 (7.39, 10.78)	5.5 (4.21, 5.59)	7.0 (5.52, 18.63)	NE (4.27, NE)
층화 HR (95% CI), T+PC vs. PC	0.450 (0.326, 0.619)		-	-	-
층화 HR (95% CI), T+*n*PC vs. PC	-		0.428 (0.308, 0.595)	-	-
해당 시점의 무사례 가능성, % (95% CI)					
6개월 (95% CI)	60.7 (51.10, 68.98)	61.8 (51.99, 70.15)	35.1 (25.51, 44.86)	71.1 (39.83, 88.11)	75.0 (12.79, 96.05)
12개월 (95% CI)	36.5 (27.58, 45.44)	33.1 (24.21, 42.26)	9.5 (4.48, 16.79)	39.5 (14.63, 63.81)	50.0 (5.78, 84.49)
18개월 (95% CI)	29.4 (20.79, 38.42)	27.1 (18.70, 36.24)	6.8 (2.66, 13.58)	29.6 (8.13, 55.44)	50.0 (5.78, 84.49)

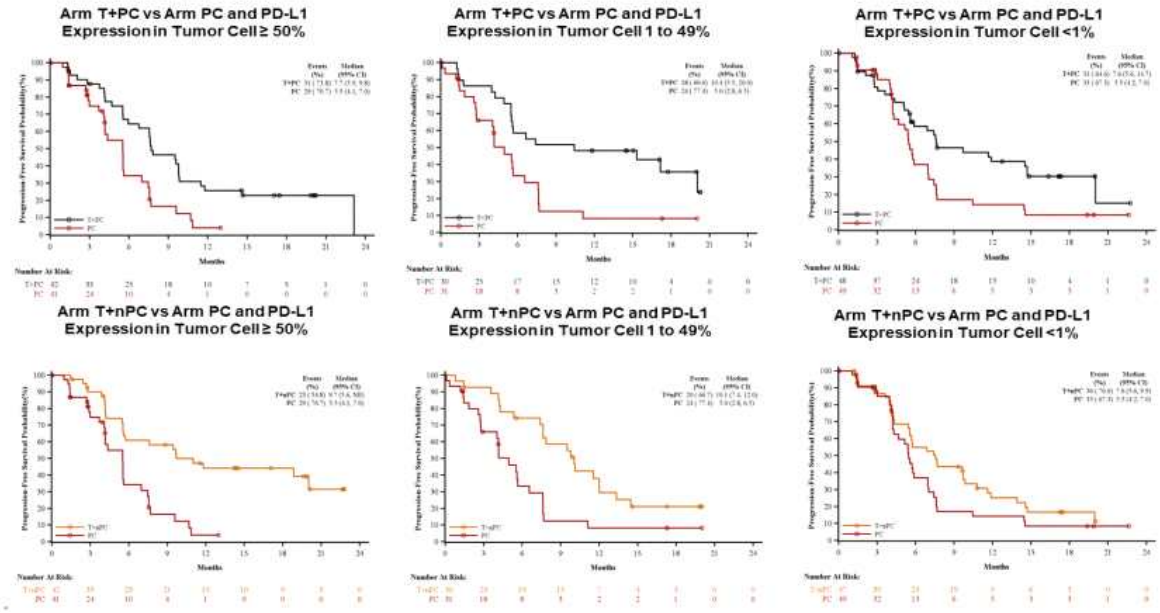


사전에 명시된 하위군(PD-L1 발현 포함)에 걸쳐 IRC에 따른 PFS에 대해 추정된 치료 효과는 대조 Arm PC에 비해 Arm T+PC(Figure 3-7) 및 Arm T+nPC(Figure 3-8) 둘 모두에 대해 관찰된 일관된 유익성을 입증했다. 비층화된 HR 범위인 0.34 ~ 0.64는 Arm T+PC과 Arm PC 간 비교에서 관찰되었고 Arm T+nPC과 Arm PC 간 비교에서는 0.19 ~ 0.87이었다(작은 표본 크기와 낮은 사건 수에 상응하는 극단적 수치의 HR). ECOG 상태 0인 환자 및 T+PC 치료군과 T+nPC 치료군 모두에서 간 전이를 나타낸 환자에 대해 95% CI의 상단이 1과 교차했음에도, 이는 더 작은 표본 크기가 원인일 수도 있다. T+nPC 치료군에서 여성 성별에 대한 더 높은 HR 및 더 넓은 CI도 작은 표본 크기가 원인일 수 있다. 각 하위군 내에서 다변량 Cox 잠재 위험 모델이 모든 공변량(연령 제외)에 대해 조정된 후 조정된 HR은 크게 영향을 받지 않았다.



Study 307에서 Arm T+PC 및 Arm T+nPC의 PFS 유익성은 3개 PD-L1 하위군 모두에 걸쳐 관찰되었으며, PFS 유익성은 특정 PD-L1 하위군 하나에서도 유도되지 않았다. 유효성 평가변수인 PFS는 TC의 50% 이상 PD-L1 발현을 나타낸 환자 하위군에서 TC의 1% ~ 49% 대 TC의 1% 미만 대비 평가되었다. 티스렐리주맙 포함 치료군에 유리한 일관된 PFS 유익성이 PD-L1 하위군에 걸쳐 관찰되었으며, HR 범위는 0.33 ~ 0.66이었고 PFS 중앙값 범위는 Arm T+nPC 대 Arm PC 비교에서 7.6개월 ~ 10.1개월 대 5.0 ~ 5.5개월이었다.

Figure 3-9 PD-L1 발현별 독립적 검토 위원회에 의한 RECIST v1.1에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 도표 - Study 307 (최종 PFS 분석 ITT 분석군)

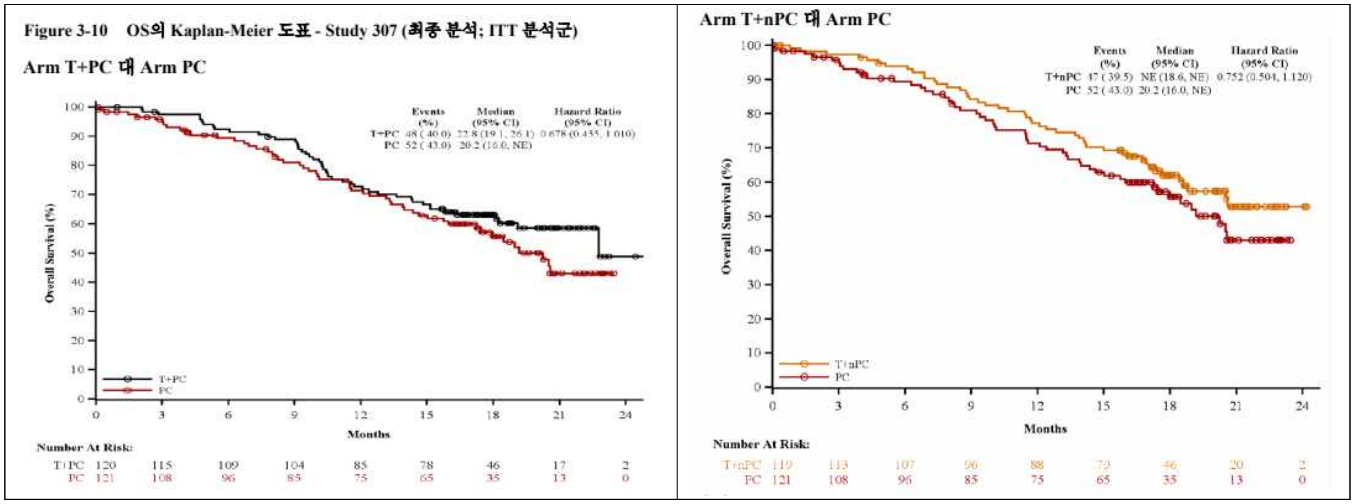


(2) OS

Study 307에서, OS에 대한 긍정적인 추세가 관찰되었고, 최종 분석 시, 특히 시험의 교차 설계에 따른 교란을 보정한 후(아래에 설명됨) 티스렐리주맙에 긍정적이었다. 최종 분석 시 OS의 층화 HR은 Arm T+PC vs Arm PC에서 0.68(95% CI: 0.46, 1.01)였고, Arm T+nPC vs Arm PC에서 0.75(95% CI: 0.50, 1.12)였다(Table 4-5 및 Figure 4-5). 시험은 이 평가변수에 대해서 검정력이 없고, crossover가 허용되었기 때문에 OS HR의 CI 상한은 >1이었다. OS 중앙값은 Arm T+PC에서 22.8개월, Arm T+nPC에서 도달되지 않음, 그리고 Arm PC에서 20.2개월이었다. 추정 12개월 무사례 가능성은 Arm T+PC에서 72.7%, Arm T+nPC에서 77.3%, 그리고 Arm PC에서 71.4%였다.

Table 3-17 전체 생존율의 분석 – Study 307 및 206 (유효성 분석군)

	Study 307			Study 206	
	T+PC (N = 120)	T+*n*PC (N = 119)	PC (N = 121)	T+PC (N = 15)	T+GC (N = 6)
사망, n (%)	**48 (40.0)**	**47 (39.5)**	**52 (43.0)**	**5 (33.3)**	**1 (16.7)**
중도절단, n (%)	**72 (60.0)**	**72 (60.5)**	**69 (57.0)**	**10 (66.7)**	**5 (83.3)**
시험 진행 중	69 (57.5)	67 (56.3)	53 (43.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
시험대상자에 의한 중단	3 (2.5)	4 (3.4)	14 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
추적조사 소실	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (6.7)	0 (0.0)
기타 원인으로 인한 시험 중단	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (60.0)	5 (83.3)
전체 생존율 (개월)					
중앙값 (95% CI)	22.8 (19.09, 26.09)	NE (18.56, NE)	20.2 (15.97, NE)	NE (15.44, NE)	NE (8.25, NE)
Q1 (95% CI)	11.2 (9.66, 14.82)	12.8 (9.63, 16.76)	11.4 (8.11, 13.37)	15.6 (0.66, NE)	NE (8.25, NE)
Q3 (95% CI)	26.1 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (8.25, NE)
각 시점에 무사건 비율, % (95% CI)					
6개월	92.4 (85.88, 95.96)	93.9 (87.70, 97.06)	89.4 (82.13, 93.86)	93.3 (61.26, 99.03)	100.0 (NE, NE)
12개월	72.7 (63.70, 79.87)	77.3 (68.42, 83.90)	71.4 (61.91, 79.00)	93.3 (61.26, 99.03)	80.0 (20.38, 96.92)
18개월	63.2 (53.77, 71.24)	62.0 (52.10, 70.40)	55.7 (45.27, 64.83)	71.8 (41.11, 88.38)	80.0 (20.38, 96.92)
24개월	48.9 (28.94, 66.11)	52.8 (41.42, 63.03)	NE (NE, NE)	64.6 (34.68, 83.52)	80.0 (20.38, 96.92)



OS의 향상이 종양 약물 시험에서 임상적 유익성에 대한 가장 근거 있는 측정치로 간주되고 있음에도 시험 내 전환 및 효과적 후속 차수 요법에 의해 교란될 수 있다. 이차 또는 이후 차수 상황에 대해 새로운 약물 또는 요법의 개발에 의해 진행 후 치료 옵션의 이용 가능성도 교란 요인에 추가될 수 있다. Arm PC에서 높은 환자의 비율(61.2%)로 면역요법 후속 치료를 받았으며, 질병 진행 후 티스렐리주맙으로 전환된 환자 56.2%와 다른 ICI를 받은 5.0%가 포함된다. 이와 대조적으로, Arm T+PC에서 환자의 9.2% 및 Arm T+nPC에서 6.7%는 면역요법으로 후속 치료를 받았다.

이로 인해, 추가 OS 분석 2건이 전환의 효과에 대해 조정하고 전환된 대조군 환자가 없는 경우를 가정하여 OS에 대한 티스렐리주맙의 가상의 효과를 추정하기 위해 실시되었다.

중요한 점은 다른 후속 ICI의 효과가 이들 분석에서 조정되지 않았다는 것이다. 두 분석 모두 Arm T+PC 및 T+nPC에 대해 잠재적으로 유리한 OS 유익성을 시사했는데, 이는 티스렐리주맙으로 전환이 아래에 요약된 OS에 대한 대조군 결과에 긍정적인 영향을 나타냈음을 의미한다:

- Arm T+PC 대 Arm PC 비교에 대한 RPSFT-층화된 HR은 0.63 (95% CI: 0.31, 1.27)이었으며, Arm T+nPC 대 Arm PC 비교에 대해 0.62 (95% CI: 0.20, 1.98)였다. Arm PC에서 조정된 OS 중앙값은 17.2개월(조정되지 않은 분석에 대해 20.2개월대비)이었다(Figure 3-13).
- 이와 유사하게, 두 단계 접근법에서 입수된 층화된 HR은 Arm T+PC와 Arm PC 간 비교에 대해 0.57 (95% CI: 0.35, 0.93)이었고, Arm T+nPC 대 Arm PC 간 비교에 대해 0.57 (95% CI: 0.34, 0.95)이었다. Arm PC에서 조정된 OS 중앙값은 17.2개월(조정되지 않은 분석에 대해 20.2개월 대비)이었다.

Figure 3-13 전체 생존율의 Kaplan-Meier 도표 - 순위 보존 구조적 수명 모델을 사용한 민감도 분석 (ITT 분석군)

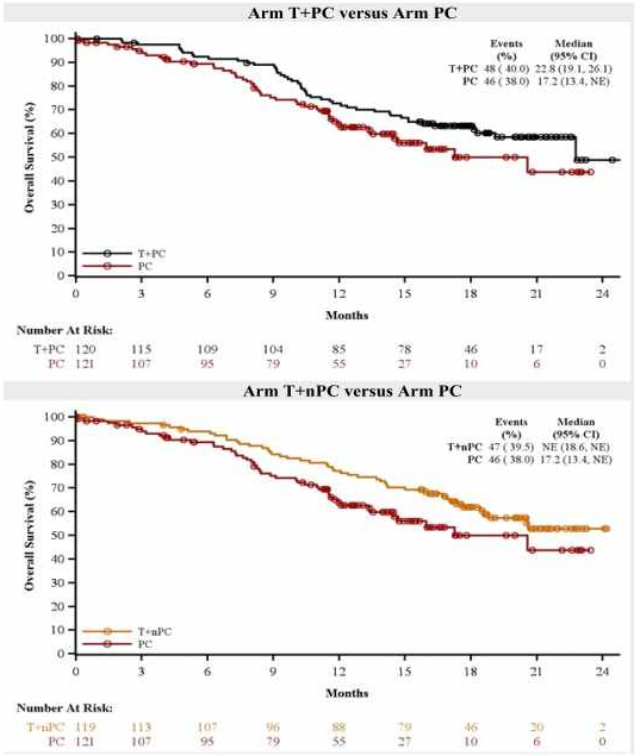
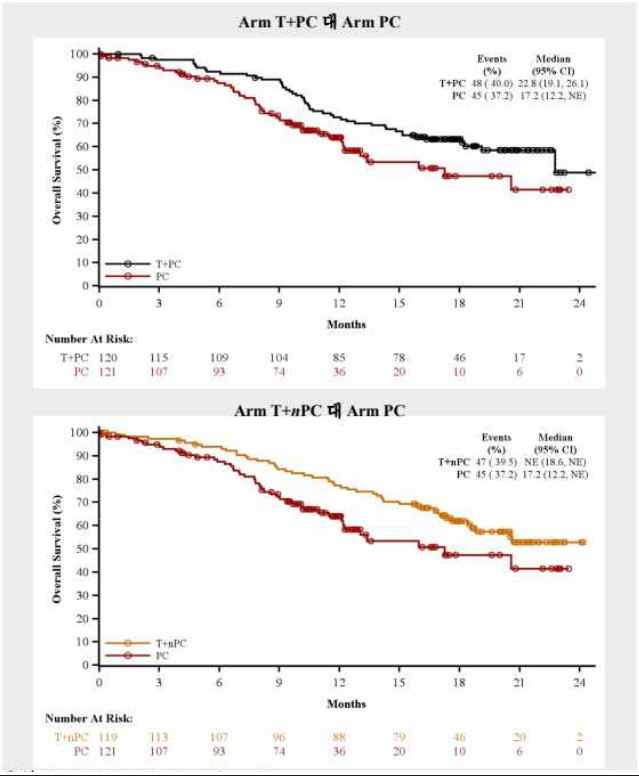


Figure 3-14 전체 생존율의 Kaplan-Meier 도표 - 2단계 모델을 사용한 민감도 분석 (ITT 분석군)



(3) ORR, DoR

확인된 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 환자에서 ORR은 일관성이 있었고 티스렐리주맙 치료군에 유리했다. Arm T+PC에서 확인된 ORR은 61.7%였으며, Arm T+nPC에서 ORR은 화학요법 치료군(37.2%) 대비 62.2%였다(Table 3-19).

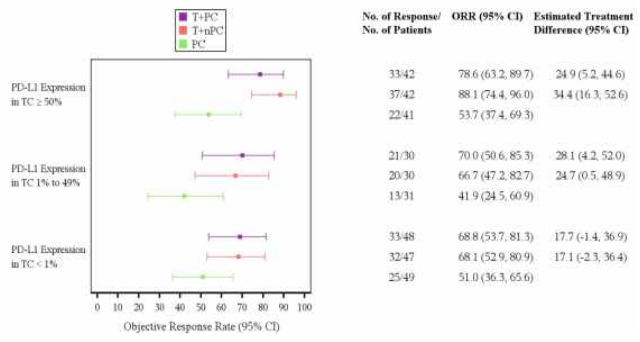
티스렐리주맙 치료군(Arm T+PC 및 Arm T+nPC) 환자의 더 높은 비율이 화학요법 치료군(Arm PC)에 비해 CR 및 PR의 최적의 전체 반응을 나타냈다. IRC에 따른 ORR(확인되지 않음)은 Arm T+PC(74.2%) 및 Arm T+nPC(73.9%)에서 Arm PC의 47.9% 대비 더 높았다.

PD-L1 발현별 IRC에 의해 평가된 ORR(확인되지 않음)은 PD-L1 발현 하위군 3개 모두에서 Arm T+PC 및 Arm T+nPC에 대해 Arm PC보다 더 높은 ORR을 나타냈다(Figure 3-16).

Table 3-19 RECIST v1.1에 따라 확인된 질병 반응의 분석 – Study 307 및 206 (유효성 분석군)

	Study 307			Study 206	
	T+PC (N = 120)	T+*n*PC (N = 119)	PC (N = 121)	T+PC (N = 15)	T+GC (N = 6)
최적의 전체 반응, n (%)[a]					
완전 반응	7 (5.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
부분 반응	67 (55.8)	68 (57.1)	44 (36.4)	12 (80.0)	4 (66.7)
안정 병변	31 (25.8)	34 (28.6)	52 (43.0)	2 (13.3)	1 (16.7)
비-CR/비-PD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
진행성 질병	12 (10.0)	5 (4.2)	11 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
결정될 수 없음	3 (2.5)	6 (5.0)	12 (9.9)	1 (6.7)	1 (16.7)
객관적 반응률(ORR), n (%)	**74 (61.7)**	**74 (62.2)**	**45 (37.2)**	**12 (80.0)**	**4 (66.7)**
95% CI	(52.4, 70.4)	(52.8, 70.9)	(28.6, 46.4)	(51.9, 95.7)	(22.3, 95.7)
질병 조절률, n (%)	**105 (87.5)**	**108 (90.8)**	**98 (81.0)**	**14 (93.3)**	**5 (83.3)**
95% CI	(80.2, 92.8)	(84.1, 95.3)	(72.9, 87.6)	(68.1, 99.8)	(35.9, 99.6)
임상적 유익성 비율[b], n (%)	100 (83.3)	102 (85.7)	87 (71.9)	14 (93.3)	5 (83.3)
95% CI	(75.4, 89.5)	(78.1, 91.5)	(63.0, 79.7)	(68.1, 99.8)	(35.9, 99.6)
임상적 유익성 비율[c] n (%)	86 (71.7)	86 (72.3)	57 (47.1)	14 (93.3)	4 (66.7)
95% CI	(62.7, 79.5)	(63.3, 80.1)	(38.0, 56.4)	(68.1, 99.8)	(22.3, 95.7)

Figure 3-16 PD-L1 발현별 IRC에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 객관적 반응 - Study 307 (최종 분석 ITT 분석군)



IRC에 의한 객관적 반응(확인되지 않은 CR 또는 PR)을 나타낸 환자들은 DOR에 대한 분석에 포함되었다. DOR 중앙값은 Arm T+PC에서 8.4개월(95% CI: 5.03, 15.80)이었고 Arm T+nPC에서 8.6개월(95% CI: 7.13, 12.48)이었으며 이에 비해 Arm PC에서는 4.3개월(95% CI: 2.86, 5.42)이었다.

확인된 반응을 나타낸 환자에서 DOR 중앙값은 Arm T+PC에서 13.2개월(95% CI: 7.85, 18.79)이었고, Arm T+nPC에서 10.4개월(95% CI: 8.34, 17.15)이었으며, 이에 비해 Arm PC에서 4.8개월(95% CI: 4.04, 5.72)이었다(Table 3-20).

Table 3-20 RECIST v1.1에 따라 확인된 반응 기간의 분석 – Study 307 및 206 (유효성 분석군)

	Study 307			Study 206	
	T+PC (N = 120)	T+*n*PC (N = 119)	PC (N = 121)	T+PC (N = 15)	T+GC (N = 6)
반응자 수	**74**	**74**	**45**	**12**	**4**
반응 사건 기간, n (%)	**41 (55.4)**	**45 (60.8)**	**34 (75.6)**	**8 (66.7)**	**2 (50.0)**
진행성 질병	40 (54.1)	45 (60.8)	34 (75.6)	7 (58.3)	2 (50.0)
사망	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
중도절단	33 (44.6)	29 (39.2)	11 (24.4)	4 (33.3)	2 (50.0)
반응 기간(개월)					
중앙값 (95% CI)	13.2 (7.85, 18.79)	10.4 (8.34, 17.15)	4.8 (4.04, 5.72)	5.6 (3.25, 17.31)	NE (2.96, NE)
Q1 (95% CI)	4.6 (3.25, 6.64)	6.4 (4.11, 8.28)	2.9 (2.76, 4.24)	4.2 (2.76, 5.59)	4.4 (2.96, NE)
Q3 (95% CI)	21.7 (18.69, 21.72)	NE (17.15, NE)	6.3 (5.59, NE)	17.3 (5.59, NE)	NE (2.96, NE)
각 시점에 무사건 비율, % (95% CI)					
6개월	68.3 (56.23, 77.66)	77.9 (66.44, 85.81)	35.2 (20.94, 49.74)	41.6 (13.11, 68.42)	50.0 (5.78, 84.49)
12개월	51.0 (38.87, 61.92)	45.8 (33.79, 57.09)	19.8 (9.14, 33.37)	41.6 (13.11, 68.42)	50.0 (5.78, 84.49)
18개월	44.8 (32.31, 56.48)	30.4 (18.61, 42.97)	11.9 (3.56, 25.62)	20.8 (3.24, 48.67)	50.0 (5.78, 84.49)
24개월	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

편평 NSCLC 환자의 경우 Study 307의 항암화학요법군에 대비해 TEAEs T+항암화학요법군에서 보고된 TEAEs의 더 높은 발생률(≥ 10% 더 높음)은 ALT 증가(T+PC에서 +23.6%, T+nPC에서 +13.4), AST 증가(T+PC에서 +28.9%, T+nPC에서 +23.6), 발진(T+PC에서 +18.3%, T+nPC에서 +20.3), 혈소판수 감소(T+PC에서 +11.9% T+nPC에서 +19.3), 식욕감소(T+PC에서 +13.4%, T+nPC에서 +15.0), 갑상선기능저하증(T+PC에서 +15.0%, T+nPC에서 +13.6 for) 및 설사(T+PC에서 +10.7%, T+nPC에서 +12.7)에서 관찰되었다. 혈중 빌리루빈 증가(T+PC에서 +12.2%), 폐렴(T+PC에서 +10.6%), 변비(T+PC에서 +12.3%) 및 사지통증(T+PC에서 +10.3%)은 Study 307 T+PC 치료군에서만 ≥ 10% 더 높은 발생률로 보고되었다. 오심(T+nPC에서 +15.9%), 빈혈(T+nPC에서 +13.7%), 혈소판감소증(T+nPC에서 +13.3%) 및 등통증(T+nPC에서 +11.8%)은 307 T+nPC 치료군에서 더 높은 발생률로 보고되었다(Table 2-32). 이 차이는 PD-1 억제제와 항암화학요법 병용 시 알려진 안전성 프로파일을 반영한다.

편평 NSCLC 환자의 가장 흔한 TEAEs는 발생 시점에서의 치료에 따라, 즉 이상사례가 첫 4회 ~ 6회 주기에서 티스렐리주맙과 항암화학요법 병용요법의 기간 동안 발생하였는지, 또는 티스렐리주맙 단독요법 동안 발생하였는지에 따라 Table 2-33에 요약되어 있다. 병용요법 동안 가장 흔히 보고된 TEAEs(항암화학요법군 환자의 ≥30%)는 빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구수 감소, WBC수 감소, 혈소판수 감소, ALT 증가, AST 증가, 식욕감소, 탈모 및 오심이었다. 후속 티스렐리주맙 단독요법 동안 가장 흔한 TEAEs(환자의 ≥ 10%)는 빈혈, ALT 증가, AST 증가, 호중구수 감소, WBC수 감소, 혈소판수 감소, 식욕감소, 혈중 빌리루빈 증가, 저칼륨혈증, 변비, 폐렴, 사지통증 및 갑상선기능저하증이었다. 티스렐리주맙 단독요법을 유지 치료로 사용 시 안전성 이상사례의 증가를 시사하는 경향이 관찰되지 않았다.

Table 2-33 사례 시점에서 치료별 편평 NSCLC 환자의 TEAEs, SOC 및 PT(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 10.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ NSCLC				
	307 T+PC (N = 120)		307 T+nPC (N = 118)		307 PC (N = 117)
신체기관계 기본용어	T+PC n (%)	T n (%)	T+nPC n (%)	T n (%)	PC n (%)
최소 1건의 이상사례를 경험한 환자	120 (100.0)	94 (78.3)	117 (99.2)	93 (78.8)	117 (100.0)
혈액 및 림프계 장애	112 (93.3)	34 (28.3)	114 (96.6)	50 (42.4)	106 (90.6)
빈혈	106 (88.3)	26 (21.7)	109 (92.4)	41 (34.7)	94 (80.3)
백혈구감소증	56 (46.7)	6 (5.0)	66 (55.9)	8 (6.8)	57 (48.7)
호중구감소증	52 (43.3)	5 (4.2)	50 (42.4)	9 (7.6)	56 (47.9)
혈소판감소증	34 (28.3)	9 (7.5)	47 (39.8)	11 (9.3)	33 (28.2)
임상 검사	107 (89.2)	68 (56.7)	108 (91.5)	67 (56.8)	101 (86.3)
호중구수 감소	77 (64.2)	8 (6.7)	72 (61.0)	13 (11.0)	68 (58.1)
백혈구수 감소	65 (54.2)	9 (7.5)	68 (57.6)	12 (10.2)	62 (53.0)
혈소판수 감소	40 (33.3)	12 (10.0)	52 (44.1)	5 (4.2)	29 (24.8)
알라닌 아미노전이효소 증가	48 (40.0)	24 (20.0)	38 (32.2)	15 (12.7)	27 (23.1)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	40 (33.3)	22 (18.3)	38 (32.2)	13 (11.0)	14 (12.0)
혈중 빌리루빈 증가	24 (20.0)	13 (10.8)	12 (10.2)	9 (7.6)	15 (12.8)
림프구수 감소	14 (11.7)	4 (3.3)	22 (18.6)	8 (6.8)	16 (13.7)
감마-글루타밀 전이효소 증가	17 (14.2)	11 (9.2)	14 (11.9)	5 (4.2)	15 (12.8)
혈중 젖산 탈수소효소 증가	18 (15.0)	7 (5.8)	11 (9.3)	7 (5.9)	13 (11.1)
혈중 알칼리인산분해효소 증가	13 (10.8)	8 (6.7)	10 (8.5)	2 (1.7)	11 (9.4)
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	13 (10.8)	8 (6.7)	3 (2.5)	15 (12.7)	10 (8.5)
대사 및 영양 장애	89 (74.2)	47 (39.2)	85 (72.0)	50 (42.4)	72 (61.5)
식욕감소	48 (40.0)	12 (10.0)	48 (40.7)	14 (11.9)	37 (31.6)
저알부민혈증	24 (20.0)	10 (8.3)	19 (16.1)	9 (7.6)	19 (16.2)
저나트륨혈증	20 (16.7)	9 (7.5)	20 (16.9)	11 (9.3)	20 (17.1)
저칼륨혈증	18 (15.0)	14 (11.7)	15 (12.7)	9 (7.6)	16 (13.7)
고혈당증	18 (15.0)	7 (5.8)	10 (8.5)	7 (5.9)	10 (8.5)
저단백혈증	17 (14.2)	4 (3.3)	11 (9.3)	2 (1.7)	12 (10.3)
피부 및 피하조직 장애	84 (70.0)	18 (15.0)	92 (78.0)	14 (11.9)	74 (63.2)
탈모	76 (63.3)	3 (2.5)	82 (69.5)	1 (0.8)	72 (61.5)
발진	21 (17.5)	9 (7.5)	22 (18.6)	7 (5.9)	4 (3.4)
위장관 장애	71 (59.2)	29 (24.2)	79 (66.9)	31 (26.3)	60 (51.3)
오심	34 (28.3)	6 (5.0)	48 (40.7)	7 (5.9)	35 (29.9)
변비	32 (26.7)	12 (10.0)	26 (22.0)	11 (9.3)	27 (23.1)
구토	24 (20.0)	5 (4.2)	23 (19.5)	5 (4.2)	20 (17.1)
설사	17 (14.2)	6 (5.0)	18 (15.3)	9 (7.6)	8 (6.8)
전신 질환 및 투여 부위 병태	69 (57.5)	25 (20.8)	61 (51.7)	20 (16.9)	62 (53.0)
무력증	27 (22.5)	4 (3.3)	21 (17.8)	4 (3.4)	24 (20.5)
발열	21 (17.5)	4 (3.3)	22 (18.6)	3 (2.5)	18 (15.4)
권태	17 (14.2)	9 (7.5)	16 (13.6)	5 (4.2)	19 (16.2)
근골격 및 결합조직 장애	63 (52.5)	27 (22.5)	46 (39.0)	30 (25.4)	51 (43.6)
사지통증	34 (28.3)	10 (8.3)	10 (8.5)	13 (11.0)	27 (23.1)
관절통	23 (19.2)	4 (3.3)	19 (16.1)	5 (4.2)	20 (17.1)
신경계 장애	58 (48.3)	17 (14.2)	28 (23.7)	15 (12.7)	45 (38.5)
감각저하	25 (20.8)	4 (3.3)	9 (7.6)	4 (3.4)	20 (17.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	35 (29.2)	32 (26.7)	45 (38.1)	33 (28.0)	39 (33.3)
객혈	14 (11.7)	10 (8.3)	14 (11.9)	7 (5.9)	13 (11.1)
호흡곤란	12 (10.0)	7 (5.8)	9 (7.6)	4 (3.4)	11 (9.4)
감염 및 침습	36 (30.0)	28 (23.3)	36 (30.5)	16 (13.6)	27 (23.1)
폐렴	13 (10.8)	15 (12.5)	15 (12.7)	6 (5.1)	13 (11.1)
상기도 감염	11 (9.2)	8 (6.7)	12 (10.2)	2 (1.7)	11 (9.4)
내분비 질환	15 (12.5)	14 (11.7)	8 (6.8)	12 (10.2)	0 (0.0)
갑상선기능저하증	8 (6.7)	12 (10.0)	7 (5.9)	10 (8.5)	0 (0.0)

(2) 치료 관련 이상사례

가장 흔한 티스렐리주맙 관련 TEAEs는 편평 NSCLC 환자와 비편평 NSCLC 환자에서 유사하였다. 비편평 NSCLC 환자에 대비해 편평 NSCLC 환자에서 더 흔한(≥10.0%) 티스렐리주맙 관련 TEAEs는혈중 빌리루빈 증가(Study 307 T+PC 치료군에서만), 그리고 빈혈, 호중구수 감소, 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 발진(Study 307 T+nPC 치료군에서만)이었다(Table 2-35). 이러한 차이는 개별 항암화학요법의 안전성 프로파일을 반영한다.

Table 2-35 SOC 및 PT별 티스렐리주맙과 관련된 가장 흔한 치료 관련 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 10.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 티스렐리주맙과 관련된 치료 관련 TEAE를 경험한 환자	105 (87.5)	105 (89.0)	190 (85.6)	431 (86.7)
임상 검사	78 (65.0)	78 (66.1)	127 (57.2)	295 (59.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	32 (26.7)	27 (22.9)	64 (28.8)	126 (25.4)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	28 (23.3)	22 (18.6)	59 (26.6)	112 (22.5)
백혈구수 감소	20 (16.7)	29 (24.6)	45 (20.3)	95 (19.1)
호중구수 감소	24 (20.0)	32 (27.1)	35 (15.8)	92 (18.5)
혈소판수 감소	20 (16.7)	25 (21.2)	46 (20.7)	92 (18.5)
혈중 빌리루빈 증가	25 (20.8)	15 (12.7)	17 (7.7)	58 (11.7)
혈중 젖산 탈수소효소 증가	15 (12.5)	13 (11.0)	26 (11.7)	56 (11.3)
혈액 및 림프계 장애	48 (40.0)	60 (50.8)	74 (33.3)	184 (37.0)
빈혈	43 (35.8)	47 (39.8)	61 (27.5)	153 (30.8)
백혈구감소증	22 (18.3)	27 (22.9)	20 (9.0)	69 (13.9)
호중구감소증	19 (15.8)	19 (16.1)	28 (12.6)	66 (13.3)
혈소판감소증	19 (15.8)	24 (20.3)	21 (9.5)	64 (12.9)
대사 및 영양 장애	42 (35.0)	42 (35.6)	66 (29.7)	154 (31.0)
식욕감소	22 (18.3)	19 (16.1)	29 (13.1)	73 (14.7)
피부 및 피하조직 장애	37 (30.8)	45 (38.1)	46 (20.7)	132 (26.6)
발진	22 (18.3)	26 (22.0)	27 (12.2)	77 (15.5)
내분비 질환	23 (19.2)	17 (14.4)	32 (14.4)	76 (15.3)
갑상선기능저하증	18 (15.0)	15 (12.7)	26 (11.7)	63 (12.7)

(3) 이상사례의 중증도

가장 흔한 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(Table 2-37)는 전체적으로 가장 빈번히 보고된 TEAEs와 유사하였다(Table 2-32).

편평 NSCLC 환자의 경우 Study 307의 PC 치료군보다 티스렐리주맙 +항암화학요법 치료군에서 더 흔한(≥ 10%) CTCAE 3등급 이상 TEAEs에는 혈소판수 감소(Study 307 T+nPC 치료군에서만)가 포함되었다. 호중구감소증 T+nPC 치료군보다 PC 치료군에서 더 높았다(≥ 10%). 그리고 치료 차이가 < 10%였음에도, T+nPC 치료군에서 혈소판감소증의 발생률은 그 외 치료군의 2배였다(12.7% vs T+PC 및 PC 치료군에서 6.7% 및 6.0%). Study 304에 속한 비편평 NSCLC 환자의 경우 CTCAE 3등급 이상 호중구수 감소는 PP 치료군보다 T+PP 치료군에서 더 흔하였다(≥10%). 차이는 10%보다 더 크지 않았지만 CTCAE 3등급 이상 WBC수 감소도 PP 치료군보다 T+PP 치료군에서 9.0% 차이로 더 흔하였다(Table 2-37).

가장 흔한 CTCAE 3등급 이상 TEAEs의 프로파일은 편평 NSCLC 환자와 비편평 NSCLC 환자에서 유사하였다. 차이(≥10%)는 치료군 간 유사한 발생률 차이가 호중구수 감소 및 WBC수 감소(편평 NSCLC 환자에서 더 높음)에서 확

인되었으며, 치료군 간 더 적은 발생률 차이가 백혈구감소증에서 확인되었다(역시나 편평 NSCLC 환자에서 더 높았지만 차이는 T+nPC 치료군에서 ≥ 10%에 불과하였음)(Table 2-37).

Table 2-37 SOC 및 PT별 CTCAE 3등급 이상 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >=1.0% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 ≥ 3등급 TEAE를 경험한 환자	107 (89.2)	103 (87.3)	99 (84.6)	154 (69.4)	62 (56.4)	394 (79.3)	161 (70.9)
임상 검사	77 (64.2)	69 (58.5)	58 (49.6)	85 (38.3)	22 (20.0)	254 (51.1)	80 (35.2)
호중구수 감소	64 (53.3)	54 (45.8)	53 (45.3)	57 (25.7)	14 (12.7)	193 (38.8)	67 (29.5)
백혈구수 감소	28 (23.3)	32 (27.1)	28 (23.9)	30 (13.5)	5 (4.5)	96 (19.3)	33 (14.5)
혈소판수 감소	6 (5.0)	16 (13.6)	2 (1.7)	19 (8.6)	6 (5.5)	45 (9.1)	8 (3.5)
알라닌 아미노전이효소 증가	3 (2.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	8 (3.6)	3 (2.7)	16 (3.2)	3 (1.3)
림프구수 감소	3 (2.5)	4 (3.4)	4 (3.4)	6 (2.7)	1 (0.9)	14 (2.8)	5 (2.2)
감마-글루타밀 전이효소 증가	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (1.8)	3 (2.7)	9 (1.8)	4 (1.8)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	8 (1.6)	0 (0.0)
체중 감소	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)
혈액 및 림프계 장애	56 (46.7)	68 (57.6)	63 (53.8)	87 (39.2)	38 (34.5)	218 (43.9)	101 (44.5)
호중구감소증	40 (33.3)	32 (27.1)	47 (40.2)	53 (23.9)	25 (22.7)	126 (25.4)	72 (31.7)
빈혈	12 (10.0)	27 (22.9)	15 (12.8)	33 (14.9)	13 (11.8)	77 (15.5)	28 (12.3)
백혈구감소증	19 (15.8)	30 (25.4)	22 (18.8)	24 (10.8)	12 (10.9)	73 (14.7)	34 (15.0)
혈소판감소증	8 (6.7)	15 (12.7)	7 (6.0)	25 (11.3)	10 (9.1)	49 (9.9)	17 (7.5)
발열성 호중구감소증	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.4)	3 (1.3)
골수부전	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
감염 및 침습	13 (10.8)	13 (11.0)	6 (5.1)	20 (9.0)	9 (8.2)	46 (9.3)	15 (6.6)
간질성폐렴	6 (5.0)	6 (5.1)	3 (2.6)	13 (5.9)	8 (7.3)	25 (5.0)	11 (4.8)
상기도 감염	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)	7 (1.4)	2 (0.9)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	9 (7.5)	13 (11.0)	3 (2.6)	20 (9.0)	2 (1.8)	44 (8.9)	5 (2.2)
폐렴	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	9 (4.1)	1 (0.9)	15 (3.0)	1 (0.4)
객혈	2 (1.7)	4 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	10 (2.0)	0 (0.0)
호흡곤란	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	5 (2.3)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
대사 및 영양 장애	11 (9.2)	7 (5.9)	8 (6.8)	17 (7.7)	4 (3.6)	42 (8.5)	12 (5.3)
저칼륨혈증	3 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.6)	2 (0.9)
저나트륨혈증	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.6)	3 (1.4)	1 (0.9)	8 (1.6)	4 (1.8)
식욕감소	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.4)	2 (1.8)	7 (1.4)	3 (1.3)
고중성지방혈증	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
고혈당증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
전신 질환 및 투여 부위 병태	5 (4.2)	3 (2.5)	5 (4.3)	6 (2.7)	6 (5.5)	17 (3.4)	11 (4.8)
권태	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.7)	6 (1.2)	3 (1.3)
피부 및 피하조직 장애	6 (5.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	13 (2.6)	1 (0.4)
발진	4 (3.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.6)	0 (0.0)

*항암화학요법에는 Study 307의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴, Study 304의 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴, 그리고 Study 206의 파클리탁셀 + 카르보플라틴/시스플라틴, 젬시타빈 + 카르보플라틴/시스플라틴, 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴이 포함된다.
**항암화학요법에는 Study 307의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴, 그리고 Study 304의 페메트렉시드 + 카르보플라틴/시스플라틴이 포함된다.

(4) 사망

사망한 환자의 백분율은 편평 및 비편평 환자 모두의 치료군에 걸쳐 유사하였다(Table 2-38). 모든 치료군에서 병변 진행은 주된 사망 원인으로서 가장 흔한 이유였고, 일부 사망(6.0 ~ 14.4%)은 불확정 원인으로 인해 발생하였으며, AEs로 인한 사망은 거의 없었다(1.8 ~ 4.2%). 대부분의 사망은 시험약물 마지막 투여 후 30일이 지나서 발생하였다. 티스렐리주맙과 관련된 것으로 보고된 사망으로 이어진 TEAEs는 Study 304 T+PP 치료군 환자 4명(간질성폐렴 3명, 심근염 1명), Study 307 T+nPC 치료군 환자 2명(원인 불명의 사망과 간실조 각각 1명씩), Study 307 T+PC 치료군 환자 1명(수두증), 그리고 Study 206 T+항암화학요법군 환자 1명(호흡곤란 및 심근염)를 포함한 총 8명의 환자(1.6%)에서 보고되었다.

Table 2-38 모든 사망 요약(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
총 사망 건수	48 (40.0)	47 (39.8)	52 (44.4)	96 (43.2)	46 (41.8)	204 (41.0)	98 (43.2)
사망 원인							
이상사례	3 (2.5)	5 (4.2)	4 (3.4)	7 (3.2)	2 (1.8)	16 (3.2)	6 (2.6)
병변 진행	31 (25.8)	21 (17.8)	37 (31.6)	63 (28.4)	31 (28.2)	122 (24.5)	68 (30.0)
불확정 a	12 (10.0)	17 (14.4)	7 (6.0)	23 (10.4)	13 (11.8)	52 (10.5)	20 (8.8)
기타	2 (1.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	14 (2.8)	4 (1.8)
마지막 투여 후 30일 내 사망	2 (1.7)	4 (3.4)	10 (8.5)	4 (1.8)	3 (2.7)	11 (2.2)	13 (5.7)
사망 원인							
이상사례	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	3 (1.4)	2 (1.8)	8 (1.6)	6 (2.6)
병변 진행	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (5.1)	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (0.4)	7 (3.1)
불확정 a	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2-39 SOC 및 PT별 사망으로 이어진 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 사망으로 이어진 이상사례를 경험한 환자	4 (3.3)	7 (5.9)	5 (4.3)	9 (4.1)	2 (1.8)	21 (4.2)	7 (3.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.9)	10 (2.0)	1 (0.4)
간질성폐렴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.4)
호흡곤란	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
객혈	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
호흡기능상실	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
질식	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
심장질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
심근염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
심방세동	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
전신 질환 및 투여 부위 병태	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (1.3)
사망	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.9)
다발성 기관부전 증후군	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
신경계 장애	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
소뇌출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
뇌혈관 사고	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
수두증	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
간담도 질환	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
간실조	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
감염 및 침습	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.9)
폐렴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
대사 및 영양 장애	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
저칼륨혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
근골격 및 결합조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
횡문근융해	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
심혈관 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
색전증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

(5) 중대한 이상사례

중대한 TEAEs의 전체 발생률은 NSCLC 항암화학요법군(23.8%)보다 NSCLC 티스렐리주맙 + 항암화학요법군(40.0%)에서 더 높았다(Table 2-40). 가장 흔한 중대한 TEAEs는 전체적으로 가장 빈번히 보고된 TEAEs와 유사하였다. 이차요법 시험(모든 2L+ NSCLC 환자)의 티스렐리주맙 단독요법 치료에서 유사한 TEAE 프로파일이 관찰되었다(Table 2-10).

편평 및 비편평 NSCLC 환자에서 중대한 TEAE가 유사하게 관찰되었다. Study 307의 편평 NSCLC 환자에서 T+항암화학요법군이 항암화학요법군보다 더 높은 발생률로 보고된 중대한 이상사례는 중대한 폐렴(T+PC 치료군에서 10.0%, T+nPC 치료군에서 5.1% vs PC 치료군에서 4.3%), 간질성폐렴(T+PC 치료군에서 5.0%, T+nPC 치료군에서 4.2% vs PC 치료군에서 0%), 객혈(T+PC 치료군에서 3.3%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 0.9%), 호중구

수 감소(T+PC 치료군에서 3.3%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 1.7%) 및 발열성 호중구감소증(T+PC 치료군에서 1.7%, T+nPC 치료군에서 3.4% vs PC 치료군에서 0.9%)이었다. Study 304의 비편평 NSCLC 환자에서 T+PP 치료군이 PP 치료군보다 더 높은 발생률로 보고된 중대한 이상사례는 중대한 간질성폐렴(6.8% vs 0.9%), 객혈(1.8% vs 0%) 및 호흡곤란(2.3% vs 0%)이었다(Table 2-40).

Table 2-40 SOC 및 PT별 중대한 TEAEs(NSCLC T+항암화학요법군에서 >= 1% 환자)(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC		NSCLC	
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	307 PC (N = 117) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	304 PP (N = 110) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)	307&304 항암화학요법** (N = 227) n (%)
최소 1건의 중대한 TEAE를 경험한 환자	52 (43.3)	50 (42.4)	29 (24.8)	87 (39.2)	25 (22.7)	199 (40.0)	54 (23.8)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	14 (11.7)	16 (13.6)	4 (3.4)	30 (13.5)	3 (2.7)	64 (12.9)	7 (3.1)
간질성폐렴	6 (5.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	15 (6.8)	1 (0.9)	28 (5.6)	1 (0.4)
객혈	4 (3.3)	4 (3.4)	1 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	12 (2.4)	1 (0.4)
호흡곤란	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)
감염 및 침습	14 (11.7)	12 (10.2)	7 (6.0)	16 (7.2)	6 (5.5)	42 (8.5)	13 (5.7)
폐렴	12 (10.0)	6 (5.1)	5 (4.3)	12 (5.4)	6 (5.5)	30 (6.0)	11 (4.8)
혈액 및 림프계 장애	8 (6.7)	10 (8.5)	6 (5.1)	12 (5.4)	6 (5.5)	32 (6.4)	12 (5.3)
혈소판감소증	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.6)	7 (3.2)	3 (2.7)	10 (2.0)	6 (2.6)
발열성 호중구감소증	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.4)
빈혈	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.4)	2 (1.8)	5 (1.0)	4 (1.8)
임상 검사	7 (5.8)	8 (6.8)	3 (2.6)	11 (5.0)	4 (3.6)	28 (5.6)	7 (3.1)
호중구수 감소	4 (3.3)	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.9)
혈소판수 감소	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	2 (1.8)	10 (2.0)	2 (0.9)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)	5 (1.0)	1 (0.4)
전신 질환 및 투여 부위 병태	7 (5.8)	3 (2.5)	7 (6.0)	9 (4.1)	4 (3.6)	19 (3.8)	11 (4.8)
발열	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (2.3)	3 (2.7)	8 (1.6)	5 (2.2)
신경계 장애	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	8 (3.6)	2 (1.8)	15 (3.0)	2 (0.9)
뇌경색	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)

(6) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

티스렐리주맙 관련 치료 중단으로 이어진 TEAEs를 경험한 모든 환자가 Table 2-41에 요약되어 있다. 가장 흔한 중단 이유는 편평 및 비편평 환자 모두에서 간질성폐렴이었다. 간질성폐렴의 발생률은 Study 307 편평 T+PC 및 T+nPC 치료군(각각 2.5% 및 0.8%)보다 Study 304 비편평 T+PP 치료군(4.5%)에서 더 높았다. 그 외 중단으로 이어진 TEAEs는 낮은 환자 비율로 발생하였으며 편평 및 비편평 환자 간에 차이가 보이지 않았다. 주요 중단 이유는 티스렐리주맙 단독요법 치료 중단으로 이어진 TEAEs(역시나 가장 흔히, 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 및 폐렴)와 유사하였다.

Table 2-41 SOC 및 PT별 티스렐리주맙과 관련된 치료 중단으로 이어진 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
신체기관계 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 티스렐리주맙 관련 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자	17 (14.2)	15 (12.7)	32 (14.4)	71 (14.3)
혈소판감소증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
간담도 질환	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
면역매개 간염	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
간실조	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
신경계 장애	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (1.0)
뇌혈관 사고	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
인지장애	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
어지러움	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
수두증	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
면역매개 뇌염	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
열공성 뇌경색	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
소뇌출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
허혈성 뇌졸중	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
내분비 질환	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.8)

호흡기, 흉곽 및 종격 장애	8 (6.7)	5 (4.2)	10 (4.5)	26 (5.2)
간질성폐렴	3 (2.5)	1 (0.8)	10 (4.5)	16 (3.2)
면역매개 간질성폐렴	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
객혈	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
간질성 폐질환	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
호흡곤란	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
기흉	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
호흡장애	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
임상 검사	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (1.8)	11 (2.2)
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.6)
포합 빌리루빈 증가	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
심전도 ST-T 분절 이상	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
호중구수 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
혈소판수 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
백혈구수 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
혈중 크레아티닌 증가	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.4)
헤모글로빈 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
감염 및 침습	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (0.9)	7 (1.4)
폐렴	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.8)
패혈성 쇼크	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
클레브시엘라 감염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
농포성 발진	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
심장질환	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.4)	7 (1.4)
심근염	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	4 (0.8)
면역매개 심근염	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
심방세동	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
혈액 및 림프계 장애	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.6)
발열성 호중구감소증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
저피브리노겐혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
갑상선기능저하증	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.8)
위장관 장애	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.4)	6 (1.2)
복수	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
연하곤란	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
면역매개 소장대장염	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.6)
구내염	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
전신 질환 및 투여 부위 병태	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (0.8)
사망	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.6)
권태	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
대사 및 영양 장애	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
저칼륨혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
저단백혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
손상, 중독 및 시술 합병증	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
시술후 불쾌감	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
근골격 및 결합조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (0.6)
횡문근융해	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
관절염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
근육염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
종양 관련 열	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
신장 및 비뇨기계 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
급성 신손상	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
피부 및 피하조직 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
발진	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
심혈관 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
사지 정맥혈전증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 면역관련 이상사례

용 NSCLC T+항암화학요법군 환자의 약 24%는 면역매개 TEAEs를 경험하였다(Table 2-43). 대다수의 면역매개 TEAEs는 등급이 낮았고 관리가 가능하였다(티스렐리주맙의 안전성 프로파일과 일치함). 편평 및 비편평 NSCLC 모두의 경우 CTCAE ≥3등급, 치료 중단 및 치료 변경 사례의 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였다. 코르티코스테로이드로 치료받은 면역매개 AEs의 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였다.

편평 및 비편평 NSCLC 환자의 병용 티스렐리주맙 + 항암화학요법군에서 관찰된 면역매개 TEAEs의 프로파일은 유사하였다. 이차 요법 시험의 티스렐리주맙 단독요법 치료에서 유사한 프로파일이 관찰되었다.

Table 2-43 면역매개 TEAEs의 전체 요약(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
최소 1건의 imAE를 경험한 환자	**36 (30.0)**	**29 (24.6)**	**51 (23.0)**	**121 (24.3)**
≥ 3등급 imAE	13 (10.8)	12 (10.2)	19 (8.6)	46 (9.3)
티스렐리주맙의 영구 중단으로 이어진 imAE	8 (6.7)	8 (6.8)	17 (7.7)	36 (7.2)
티스렐리주맙의 치료 변경으로 이어진 imAE	14 (11.7)	15 (12.7)	24 (10.8)	56 (11.3)
사망으로 이어진 imAE	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.8)	5 (1.0)
전신 스테로이드로 치료한 imAE	22 (18.3)	21 (17.8)	36 (16.2)	83 (16.7)
면역억제제로 치료한 imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
호르몬 요법으로 치료한 imAE	18 (15.0)	10 (8.5)	19 (8.6)	49 (9.9)

모든 치료군에서 가장 흔히 발생한 면역매개 TEAEs는 편평 NSCLC 환자 및 비편평 NSCLC 환자의 치료군에 걸쳐 일관되게 발생한 갑상선기능저하증 및 간질성폐렴이었다.

CTCAE 3등급 이상의 가장 흔한 면역매개 TEAEs는 면역매개 간질성폐렴(간질성폐렴, 면역 관련 간질성폐렴 및 ILD의 보고된 PTs 포함) 및 면역매개 피부 이상반응(대부분 발진으로 보고됨)이었으며, 치료군 간에 의미있는 차이가 보이지 않았다.

면역매개 사망으로 이어진 TEAEs가 발생한 환자의 수는 Study 307 T+nPC 치료군에서 편평 NSCLC 환자 1명(0.8%)(간실조), 그리고 Study 304 T+PP 치료군에서 비편평 NSCLC 환자 4명(1.8%)(간질성폐렴으로 인해 3명, 심근염으로

Table 2-44 면역매개 TEAEs의 전체 요약, 편평 vs 비편평 (1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC	NSQ-NSCLC
	307&206* T+항암화학요법 (N = 259) n (%)	304&206 T+PP (N = 238) n (%)
최소 1건의 imAE를 경험한 한자	69 (26.6)	52 (21.8)
≥ 3등급 imAE	26 (10.0)	20 (8.4)
티스렐리주맙의 영구 중단으로 이어진 imAE	19 (7.3)	17 (7.1)
티스렐리주맙의 치료 변경으로 이어진 imAE	31 (12.0)	25 (10.5)
사망으로 이어진 imAE	1 (0.4)	4 (1.7)
전신 스테로이드로 치료한 imAE	46 (17.8)	37 (15.5)
면역억제제로 치료한 imAE	0 (0.0)	1 (0.4)
호르몬 요법으로 치료한 imAE	30 (11.6)	19 (8.0)

인해 1명)이었다.

면역매개 간질성폐렴은 Study 307 T+PC 치료군 환자의 7.5%, T+nPC 치료군 환자의 10.2%에서 발생하였다. 비편평 NSCLC 환자에 대비한 발생률 차이는 관찰되지 않았다.

CTCAE ≥ 3등급면역매개 간질성폐렴 이상사례는 편평 환자에서 T+nPC 치료군의 4등급 1건을 제외하고 모두 3등급이었으며, 비편평 환자에서 4등급 사례가 1건, 5등급 사례가 3건이었다(Table 2-46).

Table 2-46 범주 및 PT별 면역매개 간질성폐렴 TEAEs(1L NSCLC 안전성 분석군)

	SQ-NSCLC		NSQ-NSCLC	NSCLC
imAE 범주 기본용어	307 T+PC (N = 120) n (%)	307 T+nPC (N = 118) n (%)	304 T+PP (N = 222) n (%)	307&304&206 T+항암화학요법* (N = 497) n (%)
면역매개 간질성폐렴	9 (7.5)	12 (10.2)	21 (9.5)	45 (9.1)
간질성폐렴	6 (5.0)	4 (3.4)	21 (9.5)	33 (6.6)
면역매개 간질성폐렴	2 (1.7)	5 (4.2)	0 (0.0)	8 (1.6)
간질성 폐질환	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	4 (0.8)
폐렴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
면역매개 간질성폐렴 3등급 이상[a]	4 (3.3)	6 (5.1)	9 (4.1)	20 (4.0)
3등급	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (2.3)	15 (3.0)
4등급	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.4)
5등급	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.6)
면역매개 간질성폐렴 이상사례 (M)	10	14	21	50
해결됨, m (%)[b]	7 (70.0)	7 (50.0)	5 (23.8)	21 (42.0)
회복중/해결중, m (%)[b]	3 (30.0)	4 (28.6)	8 (38.1)	16 (32.0)
회복/해결되지 않음, m (%)[b]	0 (0.0)	2 (14.3)	5 (23.8)	9 (18.0)
치명적인, m (%)[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (6.0)
첫 투여부터 가장 이른 AE 시작까지 시간(개월)[c]				
n	9	12	21	45
중앙값	7.39	5.59	6.83	6.18
최소-최대	1.3, 17.1	0.1, 21.0	1.2, 18.5	0.1, 21.0
발생부터 해결까지 시간(개월)[d]				
M[e]	10	14	21	50
중앙값	2.74	4.86	NE	11.73
최소-최대	0.7, 10.0+	0.5+, 16.3+	0.6+, 19.1+	0.3+, 19.1+

② 주입관련 반응

편평 NSCLC 환자에서 주입 관련 반응이 보고된 환자의 수는 Study 307 T+PC 및 T+nPC 치료군에서 각각 5명(4.2%)이었으며 PC 치료군에서 4명(3.4%)이었다 이 사례 모두는 주입 관련 반응으로 보고되었다. 비편평 NSCLC 환자에서 주입 관련 반응이 보고된 환자의 수는 Study 304 T+PP 치료군에서 2명(0.9%), Study 304 PP 치료군에서 1명(0.9%)이었다(모두, 주입 관련 반응으로 보고되었음). 홍조, 두근거림, 가려움증 및 발진의 단일 증례가 병용 T+항암화학요법군(Study 206)에서 보고되었다.

주입 관련 반응은 어떤 것도 중증도가 CTCAE ≥ 3등급이 아니었으며 Study 307 PC 치료군 환자 1명에서만 치료 중단으로 이어졌다.
편평 NSCLC 환자에서 투여 변경으로 이어진 주입 관련 반응이 발생한 환자의 수는 Study 307 T+PC 치료군 및 PC 치료군에서 각각 3명(2.5%) 및 3명(2.6%)이었으며, 비편평 NSCLC 환자의 경우에는 Study 304 T+PP 치료군 및 PP 치료군에서 각각 2명(0.9%) 및 1명(0.9%)이었다.

[식도암]

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(일본)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BGB-A317-306임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 개별 시험 결과에 대한 요약
총 649명의 환자가 이 진행 중인 (2022년 2월 28일 dco 기준으로), 글로벌 시험에 등록되었으며, 이들 중 324명은 항암화학요법과 200 mg 티스렐리주맙 정맥 투여 Q3W 요법을 병용투여받았다. 환자는 병변 진행, 견딜 수 없는 독성 또는 기타 이유가 발생할 때까지 시험 치료(티스렐리주맙 /위약)를 계속 받을 수 있다. 총 316명의 환자에 대한 PK 자료를 이용 가능하였다.
PK 자료 마감일(2021년 11월 1일) 기준으로, 티스렐리주맙 200 mg Q3W 정맥 투여 시 평균(± SD) 투여 전후 혈청 농도가 Table 2-13에 제시되어 있다. 이 시험에서 환자의 티스렐리주맙 노출은 이전 시험에서 단독요법뿐만 아니라 병용요법으로 티스렐리주맙을 투여받은 환자의 관련 노출과 유사하였다.

Table 2-13 Study 306에서 티스렐리주맙 혈청 농도의 요약(PK 분석군)

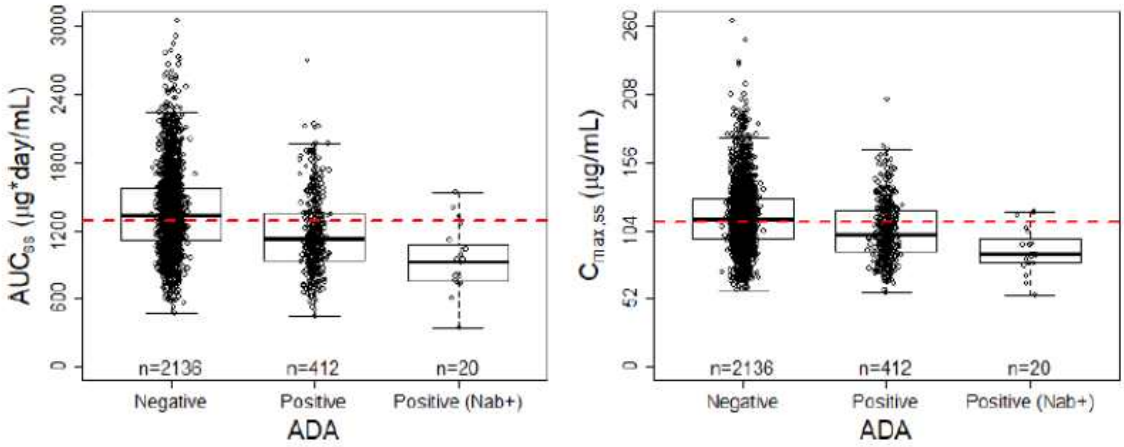
	티스렐리주맙 농도: 기하 평균 ± 표준편차 (μg/mL)	
방문	투여전	투여후
주기 1 제1일	NE	64.39 ± 16.988
주기 2 제1일	15.91 ± 5.198	--
주기 5 제1일	37.38 ± 14.243	100.92 ± 85.897
주기 9 제1일	45.17 ± 18.963	--
주기 17 제1일	48.14 ± 23.147	--

출처: [Study 306-Table 20]. 자료 마감일: 2021년 11월 1일. 데이터 발췌일: 2022년 4월 6일.

2) 면역원성
Study 306에 등록되어 1L 환경에서 티스렐리주맙 200 mg Q3W와 항암화학요법을 병용해 치료받은 ESCC 환자에 대한 면역원성 프로파일은 기타 3상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. ADA 발생률(22.0%)은 제3상 단독요법 Studies 302 및 303에서 관찰된 것(각각 14.5% 및 15.8%)보다 더 높았으며, 제3상 병용요법 Studies 304 및 307에서 확인된 범위(17.7% ~ 37.4%) 내에 있었다. Study 306에서 1명의 환자(0.3%)는 NAb가 있었으며, PK 또는 임상 결과 변경의 증거가 없었다. ADA 발생률은 인종 및 지역 하위군에 걸쳐 유사하였으며, 성별 및 PD-L1 상태에 따른 패턴은 기타 제3상 시험과 유사하였다. 이전 티스렐리주맙 시험에서도 확인된 바와 같이 Study 306의 ESCC 환자에서 ADA는 티스렐리주맙 치료의 PK,

유효성 및 안전성에 대해 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

Figure 3-7 ADA 상태별 티스렐리주맙의 항정상태 노출

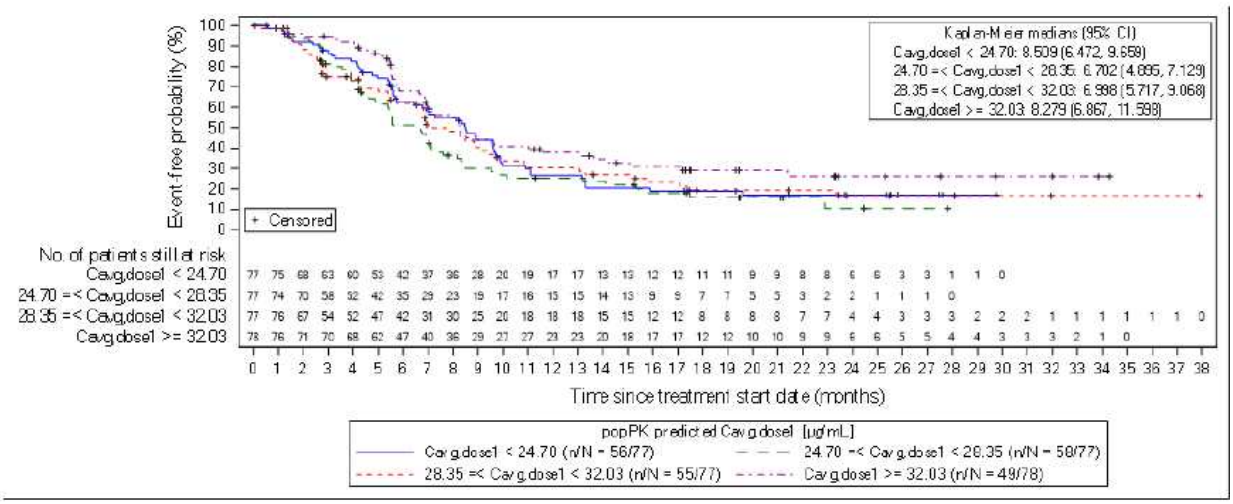


3) 노출-유효성 및 안전성

PopPK 예측 Cavg,dose1과 OS 또는 PFS 간 관계를 평가하기 위해 Cox 회귀 모델도 사용하였다. 기울기(Cavg,dose1의 로그의 계수)는 음수였고 95% CI는 0이었는데, 이는 평가한 노출에 걸쳐 Cavg,dose1과 OS 또는 PFS 간에 통계적으로 유의한 관계가 없다는 것을 시사한다.

숲 도표로 도해된 바에 따르면 Cavg,dose1 중앙값에 대비한 25번째 및 75번째 백분위수의 HR에 대한 95% CI가 무효 효과선을 넘기 때문에 Cavg,dose1과 병변 진행 또는 사망 위험 간에는 통계적으로 유의한 관계가 존재하지 않는다.

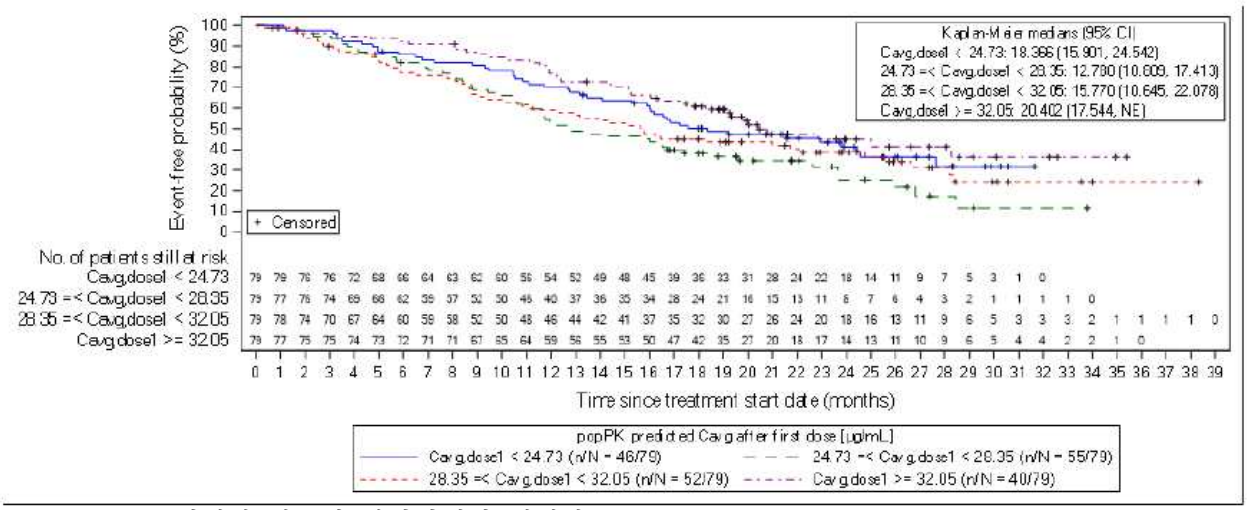
Figure 3-12 Cavg,dose1 사분위수로 층화된 PFS의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L ESCC (1L ESCC PK-유효성 분석군)



전체적으로, CTCAE ≥ 3등급 TEAEs를 경험한 환자는 그렇지 않은 환자보다 티스렐리주맙 노출이 약간 더 높은 경향이 있었다. 노출 지표는 CTCAE ≥ 3등급 TEAEs와 상관없이 아시아인과 비-아시아인 간에, 그리고 지역 간에 유사하였다.

공변량과 CTCAE ≥ 3등급 TEAEs 간 관계를 평가하기 위해 공변량 검색을 실시하였으며, 노출은 여전히 유의하였지만 기타 공변량(즉, 연령, 체중, 성별, 항암화학요법 2제 처방, 인종, 간 기능, 신장 기능 및 ECOG)은 공변량 계수의 사후 분포에 대한 95% 신뢰 구간에 0이 포함되어 있어 최소 1건의 CTCAE ≥

Figure 3-11 **Cavg,dose1 사분위수로 층화된 OS의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L ESCC(1L ESCC PK-유효성 분석군)**



3등급 TEAE를 경험할 확률과 상관관계가 없었다.

Study 306 CSR에 보고된 바에 따르면 ≥ 3등급 TEAEs의 발생률은 치료군 간에 유사하였는데(티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료군에서 78.4%, 위약 + 항암화학요법 치료군에서 77.6%) 이는 이 양의 노출-반응 관계가 임상적으로 유의하지 않다는 것을 시사한다.

4) 권장용량의 타당성

티스렐리주맙 200 mg 매 3주 투여 시 유효성 및 안전성은 본 제출물에 기술되어 있는 핵심 Study 306의 ESCC 환자에 대한 항암화학요법을 병용하는 일차 치료를 포함한 여러 임상시험에서 평가되었다. Study 306에서 OS 중앙값은 티스렐리주맙 + 항암화학요법으로 치료받은 환자(17.2개월[95% CI: 15.8 ~ 20.1개월])는 위약 + 항암화학요법으로 치료받은 환자(10.6개월[95% CI: 9.3 ~ 12.1개월])와 비교해 6.6개월 개선되었으며, 층화된 HR은 0.66(95% CI 0.54 ~ 0.80, p<0.0001)이었다. ITT 분석군에서 시험자 평가 ORR은 위약 + 항암화학요법 치료군(42.4%; 완전 반응 2.5%)보다 티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료군(63.5%; 완전 반응 4.6%)에서 더 높았다([SCE]). Study 306에서의 노출과 OS, PFS 또는 BOR 간에는 어떠한 관계도 확인되지 않았다.

로지스틱 회귀 분석에 따르면 Study 306에 등록되어 티스렐리주맙으로 치료받은 환자에서 노출과 CTCAE ≥ 3등급 TEAE 간에 양의 관계가 존재하였다.

노출 이외의 공변량은 유의하지 않았다. ≥ 3등급 TEAEs의 발생률은 치료군 간에 유사하였다(티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료군에서 78.4%, 위약 + 항암화학요법 치료군에서 77.6%). 기타 안전성 평가변수 즉, 면역 매개 TEAEs, 주입 관련 반응, 치료 중단으로 이어진 TEAEs, 투여 변경으로 이어진 TEAEs 및 중대한 TEAEs와 관련된 유의한 ER 관계는 관찰되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
제3상 BGB-A317 -306 (306)	절제 불가능, 국소 진행 재발성 또는 전이성 식도 편평세포암 환자에 대한 1차 치료로서 항암화학요법과 병용 투여하는 Tislelizumab (BGB-A317)의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림 제 3 상 임상시험	티스렐리주맙a(N=326) 또는 대응 위약a(N=323) + ICC: 백금(시스플라틴 또는 옥살리플라틴) + 플루오로피리미딘(카페시타빈 또는 5-FU) 또는 파클리탁셀 3주 1회 투여, 백금요법은 6 주기까지, 티스렐리주맙은 24개월까지 투여(진행 또는 중단 선택)	1차 : OS 2차 : PFS, ORR, DOR, PD-L1 10% 이상 하위군에서 OS

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Table 1-1 Study 306 요약

단계, 설계	환자 모집단	치료 요법	유효성 평가변수
무작위배정 위약대조, 이중눈가림, 글로벌 제3상 시험	절제불가능, 국소 진행성 또는 전이성 ESCC, 치료의향 분석군, N=649	티스렐리주맙[a](N=326) 또는 대응 위약[a](N=323) + ICC: 백금(시스플라틴[b] 또는 옥살리플라틴[c]) + 플루오로피리미딘(카페시타 빈[d] 또는 5-FU[e]) 또는 파클리탁셀[f]	일차: OS 이차: PFS, ORR, DOR(시험자 평가); PD-L1 점수 ≥10% 하위군에서의 OS; HRQoL 탐색적*: PFS, ORR 및 DOR(BIRC 평가); PFS2

* 본 SCE에 제시된 평가변수를 포함한다.

시험 치료는 주기를 기준으로 진행되었다. 1회 치료 주기의 기간은 21일이다.

[a] 티스렐리주맙: 각 주기의 제1일에 200 mg i.v. 또는 대응 위약

[b] 시스플라틴: 각 주기의 제1일에 60-80 mg/m^2 i.v.

[c] 옥살리플라틴: 각 주기의 제1일에 130 mg/m^2 i.v.

[d] 카페시타빈: 각 주기의 제1일 ~ 제14일에 1000 mg/m^2 1일 2회 경구 투여

[e] 5-플루오로우라실: 각 주기의 제1일 ~ 제5일에 750-800 mg/m^2 i.v.

[f] 파클리탁셀: 각 주기의 제1일에 175 mg/m^2 i.v.

출처: [Study 306]

시험자가 선택한 항암화학요법(ICC)과 티스렐리주맙 200 mg 또는 위약을 병용하는 치료군에 이중눈가림 방식에 따라 1:1 비로 무작위배정되어 치료를 받았다. 시험 치료는 21일 기간의 치료 주기에 기초해 매 3주(q3w) 실시되었다. 항암화학요법은 백금(시스플라틴 또는 옥살리플라틴) 및 플루오로피리미딘(카페시타빈 또는 5-FU) 또는 파클리탁셀로 구성되어 있었으며, 무작위배정 전에 결정되어야 했다. 시험 치료 기간 동안 치료군 간 전환 또는 플루오로피리미딘과 파클리탁셀 간 전환이 허용되지 않았다. 이 시험의 설계에서는 각 지역/국가의 의학적 관행을 대표할 수 있도록, 현지 및/또는 국가의 특정 가이드라인에 기초해, 그리고 시험자의 재량으로 항암화학요법 및 치료 요법을 선택하는 것이 허용되었다.

무작위배정은 지리학적 지역(일본을 제외한 아시아 vs 일본 vs 그 외 국가[RoW]), 이전 근치적 요법(예 vs 아니요) 및 ICC(백금 + 플루오로피리미딘 vs 백금 + 파클리탁셀)에 따라 층화되었다.

시험 치료(티스렐리주맙 / 위약)는 병변 진행, 견딜 수 없는 독성 또는 기타 이유가 발생한 시점까지 항암화학요법과 병용해 실시되었다. 백금 요법은 6회 주기 후에, 시험기관 또는 시험자의 선호에 따라 또는 표준 관행에 따라 중단될 수 있었다. 백금 치료 중단 시, 비-백금 제제(플루오로피리미딘 또는 파클

리탁셀)는 정기적으로 계속 사용할 수 있다. 환자는 티스렐리주맙 또는 위약의 24개월 치료 기간에 도달하면 임상적 유익성 및 잠재적 위험에 대한 시험자의 평가에 기초해 시험 치료를 계속 진행하거나 중단할 수 있었다. 초기 시험자 평가 RECIST v1.1 정의 병변 진행 이후의 치료는 시험자 평가에서 환자에 대한 임상적 유익성이 확인되고 환자가 시험 치료를 견디고 있는 경우에만 허용되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

- 첫 진단 시 Stage IV 절제 불가능 ESCC 또는 절제불가능, 국소 진행 재발성 또는 전이성 질병(AJCC 7판, 부록 14에 따름), 이전에 백금 기반 항암화학요법을 사용하는 수술 전 보조요법/ 수술 후 보조요법을 받은 경우 최소 6개월의 무치료 기간이 요구됨
- PD-1, PD-L1 또는 PD-L2를 표적으로 하는 이전요법을 투여받은 경험이 있는 경우는 제외되었다.

(2) 인구통계

2018년 12월 11일부터 2020년 11월 24일까지 총 649명의 환자가 T+C 치료군(326명) 또는 P+C 치료군(323명)에 1:1 비로 무작위배정되었다. 4명의 환자(각 치료군에 2명)는 무작위배정되었지만 어떤 시험 치료도 받지 않았다[Study 306-Section 10.1](Table 2-1).

중간 분석 마감일(2022년 2월 28일) 기준으로 계속 치료를 받고 있는 환자의 비율은 P+C 치료군(4.6%)보다 T+C 치료군(11.7%)에서 더 높았다. 전체적으로 치료 중단의 가장 빈번한 이유는 병변 진행이었으며, 그 비율은 P+C 치료군(69.0%)보다 T+C 치료군(54.3%)에서 더 낮았다.

시험에 남아 있는 환자의 비율은 P+C 치료군(23.8%)보다 T+C 치료군(35.0%)에서 더 높았다. 시험 중단의 가장 빈번한 이유는 사망이었으며, 그 비율은 P+C 치료군(70.0%)보다 T+C 치료군(60.1%)에서 더 낮았다.

중간 분석의 자료 마감일 기준으로 추적조사 시간 중앙값은 T+C 치료군의 경우 16.3개월(범위: 0.1 ~ 38.4개월)이었고, P+C 치료군의 경우 9.8개월(범위: 0.1 ~ 37.3개월)이었다. 최소 시험 추적조사 시간(마지막 환자 무작위배정과 자료 마감일 사이의 시간)은 15.2개월이었다.

Table 2-1 환자 참여상태 및 중단 이유 - Study 306(ITT 분석군)

	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 326 n (%)	위약 + 항암화학요법 N = 323 n (%)	총계 N = 649 n (%)
무작위배정된 환자의 수	**326 (100.0)**	**323 (100.0)**	**649 (100.0)**
무작위배정되었지만 치료를 받지 않은 환자	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
치료를 받지 않은 주된 이유[a]			
이상사례	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
환자에 의한 철회	1 (0.3)	0	1 (0.2)
기타[b]	0	1 (0.3)	1 (0.2)
치료받은 환자의 수	**324 (99.4)**	**321 (99.4)**	**645 (99.4)**
치료를 중단한 환자의 수	**286 (87.7)**	**306 (94.7)**	**592 (91.2)**
시험약 중단의 주된 이유[c]			
진행성 병변	177 (54.3)	223 (69.0)	400 (61.6)
방사선학적 진행	162 (49.7)	202 (62.5)	364 (56.1)
임상적 진행	15 (4.6)	21 (6.5)	36 (5.5)
환자에 의한 철회	41 (12.6)	35 (10.8)	76 (11.7)
이상사례	39 (12.0)	20 (6.2)	59 (9.1)
COVID-19 관련	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
치료 일시중지[d]	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (0.9)
의사 결정	4 (1.2)	7 (2.2)	11 (1.7)
시험약 미준수	0	1 (0.3)	1 (0.2)
기타	20 (6.1)	19 (5.9)	39 (6.0)
사망[e]	12 (3.7)	16.(5.0)	28 (4.3)
계속 치료를 받고 있는 환자의 수	**38 (11.7)**	**15 (4.6)**	**53 (8.2)**
시험을 중단한 환자의 수	**212 (65.0)**	**246 (76.2)**	**458 (70.6)**
시험 중단의 주된 이유			
사망	196 (60.1)	226 (70.0)	422 (65.0)
COVID-19 관련	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
시험대상자에 의한 철회	14 (4.3)	17 (5.3)	31 (4.8)
추적조사 실패	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (0.8)
시험에 남아 있는 환자의 수	**114 (35.0)**	**77 (23.8)**	**191 (29.4)**
추적조사 기간[f](개월)			
n	326	323	649
평균(SD)	15.6 (8.63)	12.6 (8.68)	14.1 (8.78)
중앙값	16.3	9.8	12.8
Q1, Q3	8.6, 21.8	5.8, 19.0	6.8, 20.2
최소, 최대	0.1, 38.4	0.1, 37.3	0.1, 38.4
최소 시험 추적조사 시간[g](개월)	15.2	15.4	15.2

연령 중앙값은 64.0세(범위: 26 ~ 84세; <65세 연령 51.9%)였다. 시험에는 여성(13.3%)보다 남성(86.7%)이 더 많이 등록되었다. 시험 모집단 내 연령 및 성별 분포는 ESCC의 역학과 일치한다.

대다수의 환자(74.9%)는 아시아에서 등록되었으며, RoW 국가/지역(호주, 유럽 및 북미)은 환자의 25.1%를 차지하였다. 아시아인은 환자의 74.9%를 차지하였다. 베이스라인 ECOG PS 점수가 0 및 1인 환자의 비율은 각각 32.8% 및 67.2%였다. 대부분의 환자(73.7%)는 현재 또는 과거 흡연자였으며, 68.7%는 현재 및 과거 음주자였다.

Table 2-2 인구통계 및 베이스라인 특성 - Study 306(ITT 분석군)

매개변수	티스델리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323	총계 N = 649
연령(세)			
n	326	323	649
평균(SD)	63.0 (7.79)	64.0 (8.27)	63.5 (8.04)
중앙값	64.0	65.0	64.0
Q1, Q3	59.0, 68.0	58.0, 70.0	59.0, 69.0
최소, 최대	26, 84	40, 84	26, 84
연령군, n (%)			
<65세	176 (54.0)	161 (49.8)	337 (51.9)
≥65세	150 (46.0)	162 (50.2)	312 (48.1)
성별, n (%)			
여성	44 (13.5)	42 (13.0)	86 (13.3)
남성	282 (86.5)	281 (87.0)	563 (86.7)
지역, n (%)			
아시아	243 (74.5)	243 (75.2)	486 (74.9)
아시아(일본 제외)	210 (64.4)	210 (65.0)	420 (64.7)
일본	33 (10.1)	33 (10.2)	66 (10.2)
RoW	83 (25.5)	80 (24.8)	163 (25.1)
인종, n (%)			
아시아인	243 (74.5)	243 (75.2)	486 (74.9)
중국인	182 (55.8)	188 (58.2)	370 (57.0)
일본인	33 (10.1)	33 (10.2)	66 (10.2)
한국인	28 (8.6)	22 (6.8)	50 (7.7)
백인	79 (24.2)	76 (23.5)	155 (23.9)
미보고	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (0.3)	1 (0.2)
불명	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
민족성, n (%)			
히스패닉계 또는 라틴계	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
비히스패닉계 또는 비라틴계	322 (98.8)	316 (97.8)	638 (98.3)
미보고	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
불명	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
ECOG PS, n (%)			
0	109 (33.4)	104 (32.2)	213 (32.8)
1	217 (66.6)	219 (67.8)	436 (67.2)
BMI (kg/m²)			
n	326	323	649
평균(SD)	21.71 (3.855)	21.56 (3.555)	21.63 (3.707)
중앙값	21.20	21.16	21.16
Q1, Q3	19.37, 23.44	18.95, 24.09	19.10, 23.87
최소, 최대	14.3, 38.6	14.3, 33.3	14.3, 38.6
흡연, n (%)			
전혀 없음	68 (20.9)	81 (25.1)	149 (23.0)
과거	200 (61.3)	181 (56.0)	381 (58.7)
현재	47 (14.4)	50 (15.5)	97 (14.9)
누락	11 (3.4)	11 (3.4)	22 (3.4)
음주, n (%)			
전혀 없음	78 (23.9)	87 (26.9)	165 (25.4)
과거	188 (57.7)	177 (54.8)	365 (56.2)
현재	44 (13.5)	37 (11.5)	81 (12.5)
누락	16 (4.9)	22 (6.8)	38 (5.9)

백분율은 N에 기반을 두고 있었다.
출처: [Study 306-Table 14.1.2.1] 자료 마감일: 2022년 2월 28일. 자료 발췌일: 2022년 4월 6일.

(3) 질병특성

전체적으로, 초기 진단부터 시험 참여까지 시간 중앙값은 2.30개월(범위: 0.1 ~ 155.9개월)이었다.

1명의 환자를 제외한 모든 환자(99.8%)의 경우, 종양 유형은 조직형에 기초해 편평세포암종이었다. 1명의 환자(086006-001)에서 종양 유형은 무작위배정 후 신경내분비 종양으로 확인되었다.

대다수의 환자(86.4%)는 시험 참여 시점에서 전이성 병변이 있었으며, 전이 부위가 2개인 환자 및 3개 이상인 환자의 비율은 각각 24.8% 및 17.4%였다. 가장 빈번한 전이 위치는 림프절(환자의 52.7%)이었으며, 폐(38.8%), 간(22.3%) 및 뼈(11.2%)가 그 뒤를 이었다. 질병 상태는 환자의 13.6%에서 국소 진행성이었다.

전체적으로 환자의 34.4%는 베이스라인 PD-L1 점수가 ≥10%였다. PD-L1 점수는 환자의 49.2%에서 <10%였고, 환자의 16.5%에서 알려지지 않았다. PD-L1 점수가 <10%인 환자의 비율은 P+C 치료군(52.0%)보다 T+C 치료군(46.3%)에서 약간 더 낮았던 반면, PD-L1 점수가 알려지지 않은 환자의 비율은 P+C 치료군(14.9%)보다 T+C 치료군(18.1%)에서 약간 더 높았다. 이러한 불균형을 다루기 위해 사후 분석이 실시되었다.

Table 2-3 시험 참여 시점의 병력 및 질병 특성 – Study 306(ITT 분석군)

매개변수	티스델리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323	총계 N = 649
초기 진단부터 시험 참여까지 시간(개월)			
n	326	323	649
평균(SD)	13.50 (21.860)	13.68 (20.188)	13.59 (21.028)
중앙값	2.04	2.33	2.30
Q1, Q3	0.79, 18.00	0.82, 20.44	0.82, 18.76
최소, 최대	0.1, 155.9	0.2, 124.2	0.1, 155.9
식도암의 원발 부위, n (%)			
자궁경부	19 (5.8)	18 (5.6)	37 (5.7)
흉곽 상부	51 (15.6)	56 (17.3)	107 (16.5)
흉곽 중앙부	138 (42.3)	147 (45.5)	285 (43.9)
흉곽 하부	118 (36.2)	101 (31.3)	219 (33.7)
누락	0	1 (0.3)	1 (0.2)
조직학적 등급, n (%)			
Gx – 등급 평가불가	85 (26.1)	112 (34.7)	197 (30.4)
G1 – 고분화	22 (6.7)	20 (6.2)	42 (6.5)
G2 – 중분화	142 (43.6)	122 (37.8)	264 (40.7)
G3 – 저분화	73 (22.4)	68 (21.1)	141 (21.7)
누락	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (0.8)
조직형, n (%)			
편평세포암종	325 (99.7)	323 (100.0)	648 (99.8)
기타[a]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
시험 참여 시점의 질병 상태, n (%)			
전이성	279 (85.6)	282 (87.3)	561 (86.4)
국소 진행성	47 (14.4)	41 (12.7)	88 (13.6)
전이성 병변 시점부터 시험 참여까지 시간(개월)			
n	279	282	561
평균(SD)	1.15 (1.643)	1.81 (5.527)	1.48 (4.096)
중앙값	0.66	0.69	0.69
Q1, Q3	0.43, 1.28	0.39, 1.25	0.39, 1.25
최소, 최대	0.0, 14.9	0.0, 64.4	0.0, 64.4
시험 참여 시점에서 전이 부위의 수, n (%)			
0	47 (14.4)	41 (12.7)	88 (13.6)
1	144 (44.2)	143 (44.3)	287 (44.2)
2	81 (24.8)	80 (24.8)	161 (24.8)
>2	54 (16.6)	59 (18.3)	113 (17.4)
시험 참여 시점의 전이 위치[b], n (%)			
림프절	168 (51.5)	174 (53.9)	342 (52.7)
폐	130 (39.9)	122 (37.8)	252 (38.8)
간	67 (20.6)	78 (24.1)	145 (22.3)
뼈	32 (9.8)	41 (12.7)	73 (11.2)
복막	13 (4.0)	14 (4.3)	27 (4.2)
연조직	6 (1.8)	7 (2.2)	13 (2.0)
피부	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.5)
뇌	0	1 (0.3)	1 (0.2)
기타	67 (20.6)	74 (22.9)	141 (21.7)
시험자가 평가한 표적 병변의 직경 합 (mm)			
n	300	291	591
평균(SD)	49.34 (32.025)	54.49 (38.555)	51.88 (35.455)
중앙값	41.90	42.00	42.00
Q1, Q3	23.00, 66.95	27.00, 73.00	25.00, 69.00
최소, 최대	10.0, 184.7	10.0, 228.0	10.0, 228.0
PD-L1 상태, n (%)			
PD-L1 점수 ≥10%	116 (35.6)	107 (33.1)	223 (34.4)
PD-L1 점수 <10%	151 (46.3)	168 (52.0)	319 (49.2)
불명	59 (18.1)	48 (14.9)	107 (16.5)

전체적으로, 환자의 43.8%는 시험 참여 전에 최소 1가지 이전 근치적 요법으로 치료를 받았다. 이들 중

33.0%는 보조 또는 선행보조 치료가 있거나 없는 근치적 수술을 받았으며, 12.3%는 항암화학요법이 있거나 없는 근치적 방사선치료를 받았다. 보조, 선행보조 또는 방사선 치료와의 병용 환경에서 이전 항암 전신 요법은 환자의 32.2%에서 보고되었으며, 치료군 간에 유사하였다(30.1% vs. 34.4%)(Table 2-4).

Table 2-4 이전 항암요법 – Study 306(ITT 분석군)

매개변수	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323	총계 N = 649
최소 1가지 이전 근치적 요법으로 치료받은 환자, n (%) [a]	**143 (43.9)**	**141 (43.7)**	**284 (43.8)**
항암화학요법이 있거나 없는 근치적 방사선치료	40 (12.3)	40 (12.4)	80 (12.3)
보조/선행보조 치료가 있거나 없는 근치적 수술	107 (32.8)	107 (33.1)	214 (33.0)
마지막 이전 항암요법 종료부터 시험 참여까지 시간(개월) [b]			
n	149	147	296
평균(SD)	21.28 (20.987)	21.59 (23.339)	21.43 (22.149)
중앙값	13.27	13.93	13.49
Q1, Q3	8.74, 25.69	8.94, 24.02	8.79, 25.69
최소, 최대	1.0, 104.2	0.6, 174.4	0.6, 174.4
이전 항암 전신 요법, n (%)	**98 (30.1)**	**111 (34.4)**	**209 (32.2)**
백금 기반 이전 항암 전신 요법			
예	97 (29.8)	107 (33.1)	204 (31.4)
아니요	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.8)
이전 항암 전신 요법의 치료 환경, n (%) [a]			
선행보조 환경	36 (11.0)	44 (13.6)	80 (12.3)
보조 환경	32 (9.8)	47 (14.6)	79 (12.2)
근치적 방사선치료와 병용	39 (12.0)	35 (10.8)	74 (11.4)
마지막 이전 항암 전신 요법의 기간(개월)			
n	98	111	209
평균(SD)	2.22 (2.153)	2.61 (3.510)	2.43 (2.952)
중앙값	1.43	1.68	1.54
Q1, Q3	1.05, 2.73	0.99, 3.15	1.02, 2.92
최소, 최대	0.0, 12.1	0.0, 29.8	0.0, 29.8

3) 유효성 결과

(1) 1 차 유효성 평가변수(OS)

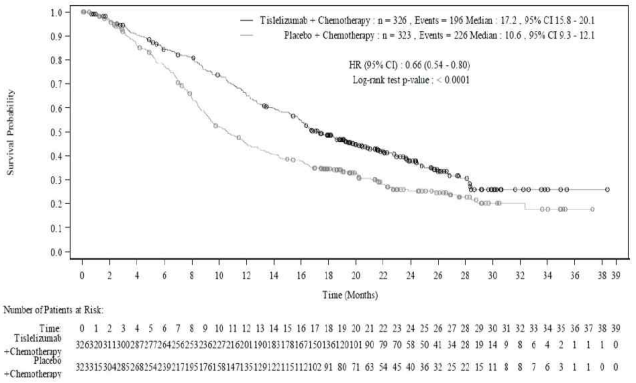
유효성 결과는 마감일(2022년 2월 28일)에 수행하도록 계획된 중간 분석에 기반을 두고 있었으며, 이 시점에서 총 422건의 사망 사건(T+C 치료군에서 196건, P+C 치료군에서 226건)이 발생하였다.

P+C 치료군에 대비해 T+C 치료군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선이 관찰되었다. Cox 회귀 모델의 층화된 HR은 0.66(95% CI: 0.54 ~ 0.80)이었으며, 층화된 로그-순위 검정에서 단측 p-값은 <0.0001이었다(관찰된 실제 422건의 사건에 기초한 우월성에 대한 단측 p-값 한계 0.0144). OS 중앙값은 T+C 치료군의 경우 17.2개월(95% CI: 15.8 ~ 20.1개월)이었고, P+C 치료군의 경우 10.6개월(95% CI: 9.3 ~ 12.1개월)이었다(Table 2-5). Kaplan-Meier 곡선의 분리는 초기(약 2개월)에 시작되었으며, 그 이후에는 T+C 치료군에서 더 높은 생존율이 유지되었다(Figure 2-1).

Table 2-5 OS - Study 306(ITT 분석군)

	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323
환자의 수		
사망, n (%)	196 (60.1)	226 (70.0)
중도 절단, n (%)	130 (39.9)	97 (30.0)
사건 없이 진행 중	114 (35.0)	77 (23.8)
추적조사 실패	2 (0.6)	3 (0.9)
환자에 의한 철회	14 (4.3)	17 (5.3)
단측 층화 로그-순위 검정 p-값 [a]	<0.0001	
층화된 HR (95% CI) [b]	0.66 (0.54, 0.80)	
비층화 HR (95% CI) [c]	0.68 (0.56, 0.82)	
OS, 개월 (95% CI)		
중앙값	17.2 (15.8, 20.1)	10.6 (9.3, 12.1)
Q1	9.4 (8.2, 10.8)	6.4 (5.4, 7.1)
Q3	NR (27.7, NE)	25.8 (21.1, NE)
OS 비율, % (95% CI)		
3개월	94.4 (91.3, 96.4)	91.5 (87.8, 94.1)
6개월	84.3 (79.8, 87.9)	77.3 (72.2, 81.5)
9개월	76.0 (70.9, 80.3)	57.7 (52.0, 63.0)
12개월	65.0 (59.4, 70.0)	44.9 (39.2, 50.3)
18개월	48.6 (42.9, 54.0)	34.5 (29.2, 39.8)
24개월	37.8 (31.9, 43.6)	25.3 (20.1, 30.7)
30개월	25.9 (19.3, 33.0)	20.2 (14.6, 26.4)
추적조사 시간, 개월 (95% CI)		
중앙값	23.9 (22.0, 25.5)	23.5 (22.3, 26.1)

Figure 2-1 OS의 K-M 도표 - Study 306(ITT 분석군)



민감도 분석

사후 분석		
비통합 지역을 층화 요인으로 사용한 민감도 분석	0.66 (0.54, 0.80)[b]	[Study 306-Table 14.2.1.2.2.POST]
베이스라인 PD-L1을 추가 층화 요인으로 사용한 민감도 분석	0.68 (0.56, 0.83)[b]	[Study 306 Erratum-Table 14.2.1.2.3.POST]
베이스라인 PD-L1 상태가 알려지지 않은 환자를 제외한 분석	0.70 (0.57, 0.86)[b]	[Study 306 Erratum-Table 14.2.2.1.1.POST]
치료 및 베이스라인 PD-L1이 공변량으로 포함된 분석	0.67 (0.55, 0.81)[b]	[SCE Appendix 1-Table 3-19]

[a] 비층화 HR(T+C vs P+C)은 비층화 Cox 회귀 모델에 기반을 두고 있었다.
[b] 층화된 HR(T+C vs P+C)은 층화된 Cox 회귀 모델에 기반을 두고 있었다.

(2) 이차 평가변수

시험자 평가에 기초한 무진행 생존

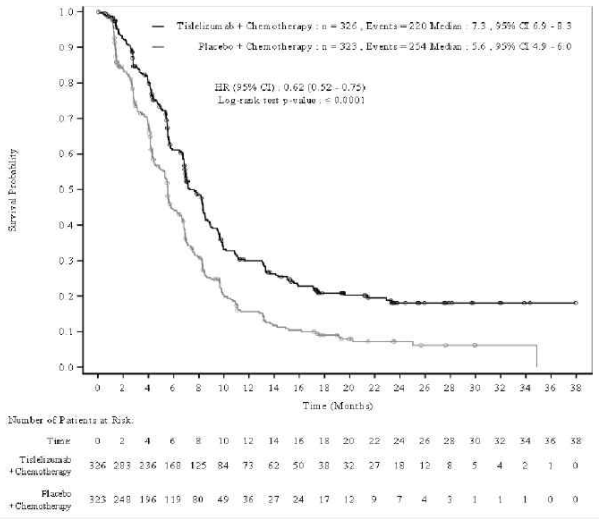
티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료는 시험자 평가 PFS가 위약 + 항암화학요법보다 통계적으로 유의한 개선을 보여주었다. 층화된 HR은 0.62(95% CI: 0.52 ~ 0.75)였으며, 이차 평가변수 검정에 대한 단측 알파 0.025가 사전 정의된 층화 로그-순위 검정에서 단측 p-값은 <0.0001로 통계적으로 유의하였다(Table 2-7). Kaplan-Meier 곡선은 초기(<2개월)에 분리되었으며, 이 분리는 그 이후에 유지되었다(Figure 2-2).

티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료 시, P+C 치료군에 대비해 T+C 치료군에서 병변 진행 또는 사망의 위험이 38% 감소하였다. PFS 중앙값은 T+C 치료군에서 7.3개월(95% CI: 6.9 ~ 8.3개월), P+C 치료군에서 5.6개월(95% CI: 4.9 ~ 6.0개월)이었는데, 이는 PFS 중앙값의 1.7개월 연장에 상응한다.

Table 2-7 시험자 평가 PFS - Study 306(ITT 분석군)

	티스델리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323
무진행 생존		
사건, n (%)	220 (67.5)	254 (78.6)
PD	185 (56.7)	217 (67.2)
사망	35 (10.7)	37 (11.5)
중도 절단, n (%)	106 (32.5)	69 (21.4)
베이스라인 후 평가 없음 및 시험 중단	8 (2.5)	9 (2.8)
새로운 항암요법	21 (6.4)	24 (7.4)
>1회 평가 누락 후 PD/사망	12 (3.7)	11 (3.4)
PD/사망 없음[a]	65 (19.9)	25 (7.7)
사건 없이 진행 중	52 (16.0)	19 (5.9)
환자에 의한 철회	11 (3.4)	6 (1.9)
추적조사 실패	2 (0.6)	0 (0.0)
단측 층화 로그-순위 검정 p-값[b]	<0.0001	
층화위 HR (95% CI)[c]	0.62 (0.52, 0.75)	
비층화 HR (95% CI)[d]	0.61 (0.51, 0.74)	
무진행 생존, 개월 (95% CI)		
중앙값	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
Q1	4.7 (4.0, 5.5)	2.9 (2.7, 3.9)
Q3	15.0 (11.2, 21.4)	8.9 (8.2, 10.0)
무진행 생존율, % (95% CI)		
3개월	84.3 (79.7, 87.9)	73.6 (68.2, 78.2)
6개월	61.1 (55.3, 66.5)	44.5 (38.6, 50.2)
9개월	39.5 (33.6, 45.2)	24.8 (19.8, 30.1)
12개월	30.0 (24.6, 35.6)	15.7 (11.5, 20.4)

Figure 2-2 시험자 평가 PFS의 K-M 도표 - Study 306(ITT 분석군)



하위군 분석

Table 3-1 시험자 평가 PFS에 대한 하위군 분석 - Study 306(ITT 분석군)

	중앙값, 개월(95% CI) 및 사건/환자의 수		비층화 HR (95% CI)
	티스델리주맙 + 항암화학요법	위약 + 항암화학요법	
전체	7.3 (6.9, 8.3), 220/326	5.6 (4.9, 6.0), 254/323	0.61 (0.51, 0.74)
지역			
아시아(일본 포함)	7.2 (6.9, 8.5), 157/243	5.6 (4.9, 6.4), 190/243	0.62 (0.50, 0.76)
RoW	7.7 (5.6, 9.5), 63/83	5.5 (3.1, 6.9), 64/80	0.59 (0.41, 0.83)
PD-L1 상태			
≥10%	8.3 (7.0, 10.2), 76/116	5.6 (4.3, 6.7), 90/107	0.50 (0.37, 0.69)
<10%	6.9 (5.6, 7.9), 103/151	5.5 (4.3, 6.2), 130/168	0.68 (0.52, 0.88)
불명	8.4 (6.8, 9.5), 41/59	5.6 (3.5, 7.5), 34/48	0.76 (0.48, 1.20)
CRF에 따른 ICC 옵션(사후)			
백금 + 플루오로피리미딘	7.0 (6.7, 8.3), 107/147	5.5 (4.3, 5.8), 115/146	0.66 (0.51, 0.86)
백금 + 파클리탁셀	8.2 (6.9, 8.9), 113/179	5.6 (4.9, 6.8), 139/177	0.57 (0.45, 0.74)
연령(사후)			
<65세	7.3 (6.8, 8.3), 127/176	5.5 (4.2, 6.5), 128/161	0.64 (0.50, 0.82)
≥65세	7.8 (6.8, 9.5), 93/150	5.6 (5.0, 6.8), 126/162	0.58 (0.44, 0.75)

시험자 평가에 기초한 객관적 반응률

시험자 평가 ORR(미확인)에 대한 분석에서는 P+C 치료군에 대비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련이 있는 더 높은 종양 발생률이 T+C 치료군에서 확인되었다. ORR(미확인 반응 기준)은 P+C 치료군(42.4%[95% CI: 37.0% ~ 48.0%])보다 T+C 치료군(63.5%[95% CI: 58.0% ~ 68.7%])에서 더 높았으며, 층화된 ORR 차이는 21.2%(95% CI: 13.7% ~ 28.6%)였다(Table 2-9).

Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정에 따라 양측 p-값은 <0.0001이었고, 단측 CMH 검정 p-값(양측 p-값의 절반)은 이차 평가변수 검정에 대한 사전 정의된 단측 알파 0.025보다 훨씬 더 낮았으며, 층화된 승산비는 두 치료군 간에 2.38(95% CI: 1.73 ~ 3.27)이었다.

완전 반응을 보고한 환자의 비율은 T+C 치료군에서 4.6%, P+C 치료군에서 2.5%였다.

Table 2-9 시험자 평가 미확인 **ORR - Study 306(ITT 분석군)**

	티스델리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323
ORR, n	**207**	**137**
ORR, % (95% CI) [a]	63.5 (58.0, 68.7)	42.4 (37.0, 48.0)
ORR에 대한 승산비 (95% CI) [b]	2.38 (1.73, 3.27)	
CMH 검정 p-값 [c]	<0.0001	
ORR 차이, % (95% CI) [b]	21.2 (13.7, 28.6)	
BOR, n (%)		
CR	15 (4.6)	8 (2.5)
PR	192 (58.9)	129 (39.9)
안정 병변 [d]	83 (25.5)	122 (37.8)
PD	13 (4.0)	42 (13.0)
확인할 수 없음 [e]	23 (7.1)	22 (6.8)

하위군 분석

Table 3-2 시험자 평가 **ORR(미확인)**에 대한 하위군 분석 **- Study 306(ITT 분석군)**

	ORR, % (95% CI), (환자의 수) 티스델리주맙 + 항암화학요법	위약 + 항암화학요법	ORR에 대한 승산비(95% CI)
전체	63.5 (58.0, 68.7), (n=326)	42.4 (37.0, 48.0), (n=323)	2.38 (1.73, 3.27)
지역			
아시아	64.2 (57.8, 70.2), (n=243)	42.8 (36.5, 49.3), (n=243)	2.40 (1.66, 3.45)
RoW	61.4 (50.1, 71.9) (n=83)	41.3 (30.4, 52.8) (n=80)	2.27 (1.21, 4.25)
PD-L1 상태			
≥10%	73.3 (64.3, 81.1), (n=116)	40.2 (30.8, 50.1), (n=107)	4.08 (2.32, 7.18)
<10%	57.6 (49.3, 65.6), (n=151)	45.8 (38.1, 53.7), (n=168)	1.61 (1.03, 2.50)
불명	59.3 (45.7, 71.9), (n=59)	35.4 (22.2, 50.5), (n=48)	2.66 (1.21, 5.84)
CRF에 따른 ICC 옵션(사후)			
백금 + 플루오피리미딘	64.6 (56.3, 72.3), (n=147)	43.2 (35.0, 51.6), (n=146)	2.41 (1.50, 3.85)
백금 + 파클리탁셀	62.6 (55.0, 69.7), (n=179)	41.8 (34.5, 49.4), (n=177)	2.33 (1.52, 3.56)
연령(사후)			
<65세	65.3 (57.8, 72.3), (n=176	42.9 (35.1, 50.9), (n=161)	2.51 (1.62, 3.90)
65 ~ <75세	62.8 (54.1, 70.9), (n=137)	40.9 (32.6, 49.6), (n=137)	2.44 (1.50, 3.96)
≥75세	46.2 (19.2, 74.9), (n=13)	48.0 (27.8, 68.7), (n=25)	0.93 (0.24, 3.56)

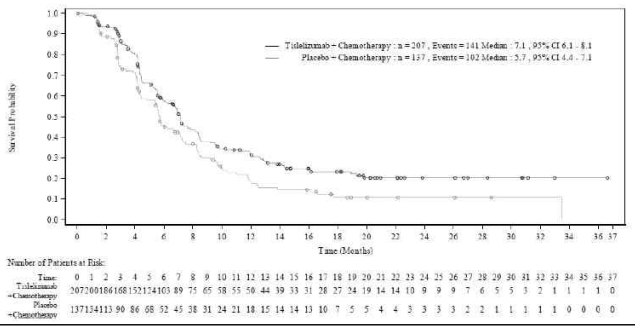
시험자 평가 반응기간

반응자(즉, CR 또는 PR을 달성한 환자)에 대한 시험자 평가 DOR(미확인)을 분석한 결과에 따르면 종양 반응은 P+C 치료군보다 T+C 치료군에서 더 지속적이었다. DOR 중앙값은 T+C 치료군에서 7.1개월(95% CI: 6.1 ~ 8.1개월)이었던 반면 P+C 치료군 에서는 5.7개월(95% CI: 4.4 ~ 7.1개월)이었다. 12개월 DOR 비율은 T+C 치료군 vs P+C 치료군에서 각각 31.3%(95% CI: 24.6, 38.2) vs 18.7%(95% CI: 11.9, 26.7)였다 (Table 2-10, Figure 2-3).

Table 2-10 시험자 평가 **DOR(미확인) - Study 306(ITT 분석군)**

	티스델리주맙 + 항암화학요법 N = 326	위약 + 항암화학요법 N = 323
반응자의 수	207	137
DOR, n (%)		
사건	141 (68.1)	102 (74.5)
PD	128 (61.8)	97 (70.8)
사망	13 (6.3)	5 (3.6)
중도 절단	66 (31.9)	35 (25.5)
새로운 항암요법	14 (6.8)	15 (10.9)
>1회 평가 누락 후 PD/사망	8 (3.9)	5 (3.6)
PD/사망 없음 [a]	44 (21.3)	15 (10.9)
사건 없이 진행 중	40 (19.3)	13 (9.5)
환자에 의한 철회	4 (1.9)	2 (1.5)

Figure 2-3 시험자 평가 **DOR**의 **K-M** 도표 **- Study 306(ITT 분석군)**



PD-L1 점수 ≥ 10% 하위군에서의 전체 생존

PD-L1 점수 ≥10% 하위군에서 티스렐리주맙 + 항암화학요법 치료 시 위약 + 항암화학요법보다 OS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 보였다. Cox 회귀 모델을 통한 층화된 HR은 0.62(95% CI: 0.44, 0.87)였으며 (이차 평가변수 순차 검정에 대한 사전 정의된 단측 알파 0.025에 기초해) 층화된 로그-순위 검정을 통한 단측 p-값은 0.0029였다. OS 중앙값은 T+C 치료군에서 16.6개월(95% CI: 15.3, 24.4)이었고, P+C 치료군에서 10.0개월(95% CI: 8.6, 13.3)이었다(Table 2-11).

Table 2-11 베이스라인 **PD-L1** 발현 상태별 **OS - Study 306(ITT** 분석군)

	PD-L1 점수 ≥10%		PD-L1 점수 <10%		불명	
	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 116	위약 + 항암화학요법 N = 107	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 151	위약 + 항암화학요법 N = 168	티스렐리주맙 + 항암화학요법 N = 59	위약 + 항암화학요법 N = 48
환자, n (%)						
사망	69 (59.5)	74 (69.2)	98 (64.9)	120 (71.4)	29 (49.2)	32 (66.7)
중도 절단	47 (40.5)	33 (30.8)	53 (35.1)	48 (28.6)	30 (50.8)	16 (33.3)
진행 중	44 (37.9)	26 (24.3)	49 (32.5)	42 (25.0)	21 (35.6)	9 (18.8)
추적조사 실패	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)
환자에 의한 철회	2 (1.7)	7 (6.5)	4 (2.6)	3 (1.8)	8 (13.6)	7 (14.6)
단측 층화 로그-순위 검정 p-값 [a]	0.0029					
층화된 HR (95% CI) [b]	0.62 (0.44, 0.87)		0.77 (0.59, 1.01)		0.54 (0.32, 0.91)	
비층화 HR (95% CI)c	0.66 (0.48, 0.92)		0.76 (0.58, 0.99)		0.53 (0.32, 0.88)	
OS, 개월 (95% CI)						
중앙값	16.6 (15.3, 24.4)	10.0 (8.6, 13.3)	15.8 (12.3, 19.6)	10.4 (9.0, 13.6)	23.7 (16.6, 28.4)	11.7 (7.4, 21.7)
Q1	10.5 (7.7, 12.2)	6.7 (5.1, 7.9)	8.2 (5.8, 10.2)	6.4 (5.2, 7.7)	12.7 (9.4, 17.6)	5.2 (3.0, 8.4)
Q3	NR (25.6, NE)	27.4 (18.9, NE)	28.3 (23.7, NE)	23.8 (20.0, NE)	NR (27.7, NE)	25.8 (14.7, NE)
하기 시점에서 OS 비율, % (95% CI)						
3개월	96.5 (91.0, 98.7)	93.4 (86.6, 96.8)	92.6 (87.1, 95.9)	90.4 (84.9, 94.0)	94.8 (84.6, 98.3)	90.9 (77.6, 96.5)
6개월	86.0 (78.2, 91.2)	78.9 (69.8, 85.6)	80.5 (73.2, 86.0)	77.7 (70.6, 83.3)	91.1 (80.0, 96.2)	71.6 (55.3, 82.8)
9개월	77.2 (68.3, 83.8)	55.6 (45.5, 64.6)	69.7 (61.6, 76.4)	58.1 (50.2, 65.2)	91.1 (80.0, 96.2)	61.7 (45.2, 74.5)
12개월	67.4 (58.0, 75.2)	42.9 (33.2, 52.2)	59.5 (51.2, 66.9)	45.7 (37.9, 53.1)	75.1 (60.9, 84.7)	46.9 (31.2, 61.1)
18개월	46.9 (37.5, 55.8)	34.8 (25.7, 44.0)	45.8 (37.6, 53.6)	33.7 (26.5, 41.0)	60.4 (45.4, 72.4)	37.0 (22.6, 51.5)
24개월	41.5 (31.7, 50.9)	25.7 (16.9, 35.4)	31.9 (23.7, 40.4)	24.2 (17.3, 31.8)	48.3 (33.4, 61.8)	27.8 (14.7, 42.5)
30개월	26.2 (14.7, 39.3)	22.9 (13.9, 33.3)	24.3 (15.7, 33.9)	21.6 (14.0, 30.2)	28.4 (12.1, 47.1)	NR (NE, NE)
추적조사, 개월 (95% CI)						
중앙값	21.6 (19.9, 24.2)	23.5 (20.2, 26.6)	24.0 (21.7, 25.8)	23.3 (19.7, 26.1)	26.3 (21.7, 27.4)	28.1 (20.2, 28.8)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

티스렐리주맙 또는 위약에 대한 치료 기간은 Study 306의 P+C 치료군보다 T+C 치료군에서 더 길게 관찰되었다. 티스렐리주맙/위약에 대한 노출 기간 중앙값은 T+C 치료군에서 6.41개월(범위: 0.1 ~ 38.3개월)이었고, P+C 치료군에서 4.90개월(범위: 0.6 ~ 34.9개월)이었다(Table 1-6). 단독요법 풀에 대한 노출 기간 중앙값은 4.11개월(범위: 0.1 ~ 56.1개월)이었다.

치료 주기 횟수 중앙값은 P+C 치료군(7.0회[범위: 1 ~ 50회])보다 T+C 치료군(8.0회[범위: 1 ~ 55회])에서 더 높았다(Table 1-6). 티스렐리주맙 또는 위약에 대한 상대 용량 강도(RDI) 중앙값은 두 치료군 간에 유사하였다. RDI 중앙값은 T+C 치료군에서 96.19%(범위: 34.7% ~ 105.0%)였고, P+C 치료군에서 97.67%(범위: 56.2% ~ 105.0%)였다.

최소-최대	1-55	1-55	1-50	1-50	1-66
치료받은 주기 횟수 (범주), n (%)					
1 - <4회 주기	65 (20.1)	61 (18.8)	84 (26.2)	84 (26.2)	731 (37.1)
4 - <8회 주기	69 (21.3)	68 (21.0)	88 (27.4)	88 (27.4)	452 (22.9)
8 - <12회 주기	82 (25.3)	85 (26.2)	72 (22.4)	71 (22.1)	209 (10.6)
12 - <18회 주기	42 (13.0)	43 (13.3)	44 (13.7)	45 (14.0)	163 (8.3)
18 - <36회 주기	52 (16.0)	53 (16.4)	26 (8.1)	26 (8.1)	241 (12.2)
>=36회 주기	14 (4.3)	14 (4.3)	7 (2.2)	7 (2.2)	176 (8.9)

Table 1-6 티스렐리주맙에 대한 노출 기간 및 전체, 주기의 요약(안전성 분석군)

	Study 306 T+C 치료군 N=324		Study 306 P+C 치료군 N=321		티스렐리주맙 단독요법 N=1972
	티스렐리주맙	전체*	위약	전체*	티스렐리주맙
시험약을 투여받은 시험대상자의 수, n (%)	324 (100.0)	324 (100.0)	321 (100.0)	321 (100.0)	1972 (100.0)
노출 기간 (개월)					
평균 (SD)	8.80 (7.759)	8.93 (7.743)	6.56 (6.055)	6.60 (6.047)	8.19 (9.734)
중앙값	6.41	6.52	4.90	4.99	4.11
Q1-Q3	3.33-11.12	3.45-11.58	2.53-8.35	2.56-8.38	2.07-10.28
최소-최대	0.1-38.3	0.1-38.3	0.6-34.9	0.6-34.9	0.1-56.1
노출 기간 (범주), n (%)					
<1개월	22 (6.8)	20 (6.2)	21 (6.5)	20 (6.2)	161 (8.2)
1 - <3개월	55 (17.0)	53 (16.4)	84 (26.2)	80 (24.9)	703 (35.6)
3 - <6개월	76 (23.5)	78 (24.1)	92 (28.7)	94 (29.3)	362 (18.4)
6 - <12개월	95 (29.3)	95 (29.3)	83 (25.9)	86 (26.8)	316 (16.0)
12 - <18개월	30 (9.3)	32 (9.9)	21 (6.5)	21 (6.5)	132 (6.7)
18 - <24개월	21 (6.5)	21 (6.5)	10 (3.1)	10 (3.1)	93 (4.7)
≥24개월	25 (7.7)	25 (7.7)	10 (3.1)	10 (3.1)	205 (10.4)
치료받은 주기 횟수					
평균 (SD)	11.7 (10.50)	11.8 (10.48)	8.9 (8.09)	8.9 (8.08)	11.3 (13.31)
중앙값	8.0	8.0	7.0	7.0	6.0
Q1-Q3	4.0-15.0	4.0-15.0	3.0-11.0	3.0-11.0	3.0-14.0

(2) 이상사례

두 치료군 모두에서 거의 모든 환자는 ≥ 1건의 TEAE를 경험하였다(T+C 치료군에서 99.7% vs P+C 치료군에서 99.4% vs 단독요법 풀에서 96.5%). 환자의 약 70%는 T+C 치료군 및 단독요법 풀에서 티스렐리주맙과 관련성이 있는 ≥ 1건의 TEAE를 보고하였으며, 환자의 ≥ 96%는 두 치료군 모두에서 항암화학요법 요소와 관련된 ≥ 1건의 TEAE를 경험하였다(T+C 치료군에서 96.6% vs P+C 치료군에서 96.0%).

T+C 및 P+C 치료군의 환자에서 ≥ 3등급 TEAEs을 경험한 비율은 유사하였다(각각 78.7% vs 77.6%). 중증도가 ≥ 3등급인 티스렐리주맙 관련 TEAEs의 백분율은 T+C 치료군이 단독요법 풀보다 더 높았다(각

각 32.1% vs 15.2%). 항암화학요법과 관련된 대부분의 ≥ 3등급 TEAEs는 두 치료군에서 유사한 백분율을 보였다(T+C 치료군에서 62.7% vs P+C 치료군에서 62.9%).

중대한 TEAEs의 백분율은 T+C 치료군이 P+C 치료군 및 단독요법 풀보다 더 높았다(각각 48.1% vs 39.6% vs 35.4%). 티스렐리주맙과 관련된 중대한 TEAEs 또한, T+C 치료군이 단독요법 풀보다 더 높았다(각각 19.4% vs 10.9%). 항암화학요법과 관련된 중대한 TEAEs의 백분율은 T+C 치료군이 P+C 치료군보다 약간 더 높았다(21.9% vs 17.8%).

사망으로 이어진 TEAEs의 백분율은 Study 306의 두 치료군 간에 유사하였으며 단독요법 풀과 유사하였다(T+C 치료군에서 8.0% vs P+C 치료군에서 9.3% vs 단독요법 풀에서 7.2%).

치료 중단으로 이어진 TEAEs의 백분율은 P+C 치료군(22.4%) 및 단독요법 풀(12.1%)보다 T+C 치료군(32.1%)에서 더 높았다.

시험 치료의 투여 변경으로 이어진 TEAEs의 백분율은 P+C 치료군(71.3%)보다 T+C 치료군(76.2%)에서 수치상 더 높았다. 티스렐리주맙의 투여 변경으로 이어진 TEAEs을 보고한 환자의 비율은 T+C 치료군에서 52.5%였던 반면, 단독요법 풀에서 27.5%였다.

Table 2-1 치료 후 발생한 이상사례의 개요(안전성 분석군)

범주	Study 306 T+C 치료군 N=324 n (%)	Study 306 P+C 치료군 N=321 n (%)	티스렐리주맙 단독요법 N=1972 n (%)
TEAEs	323 (99.7)	319 (99.4)	1902 (96.5)
치료 관련	313 (96.6)	309 (96.3)	1387 (70.3)
티스렐리주맙 관련	226 (69.8)	NA	1387 (70.3)
항암화학요법 관련	313 (96.6)	308 (96.0)	NA
>=3 등급 TEAEs	255 (78.7)	249 (77.6)	898 (45.5)
치료 관련	217 (67.0)	207 (64.5)	300 (15.2)
티스렐리주맙 관련	104 (32.1)	NA	300 (15.2)
항암화학요법 관련	203 (62.7)	202 (62.9)	NA
중대한 TEAEs	158 (48.1)	127 (39.6)	699 (35.4)
치료 관련	95 (29.3)	62 (19.3)	215 (10.9)
티스렐리주맙 관련	63 (19.4)	NA	215 (10.9)
항암화학요법 관련	71 (21.9)	57 (17.8)	NA
치명적인 중대한 TEAEs	26 (8.0)	30 (9.3)	142 (7.2)
치료 관련	7 (2.2)	6 (1.9)	19 (1.0)
티스렐리주맙 관련	6 (1.9)	NA	19 (1.0)
항암화학요법 관련	4 (1.2)	6 (1.9)	NA
치료 중단으로 이어진 TEAEs	104 (32.1)	72 (22.4)	238 (12.1)
티스렐리주맙 중단으로 이어진	43 (13.3)	NA	238 (12.1)
티스렐리주맙 관련	31 (9.6)	NA	112 (5.7)
항암화학요법 관련	15 (4.6)	NA	NA
항암화학요법 중단으로 이어진	96 (29.6)	70 (21.8)	NA
티스렐리주맙 관련	25 (7.7)	NA	NA
항암화학요법 관련	80 (24.7)	58 (18.1)	NA
치료 변경으로 이어진 TEAEs	247 (76.2)	229 (71.3)	542 (27.5)
티스렐리주맙 변경으로 이어진	170 (52.5)	NA	542 (27.5)
티스렐리주맙 관련	89 (27.5)	NA	302 (15.3)
항암화학요법 관련	107 (33.0)	NA	NA
항암화학요법 변경으로 이어진	239 (73.8)	220 (68.5)	NA
티스렐리주맙 관련	78 (24.1)	NA	NA
항암화학요법 관련	213 (65.7)	195 (60.7)	NA
면역 매개 TEAEs	114 (35.2)	60 (18.7)	631 (32.0)
주입 관련 반응	25 (7.7)	17 (5.3)	99 (5.0)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Study 306의 두 치료군 모두에서 PT 별로 가장 흔한 TEAEs(모든 등급의 ≥ 30% 발생률)에는 빈혈(각각 60.8% vs 56.1% vs 단독요법 풀에서 23.8%), 호중구 감소(각각 47.5% vs 48.6% vs 단독요법 풀에서 3.4%), 식욕 감소(각각 44.4% vs 38.9% vs 단독요법 풀에서 16.3%), 백혈구수 감소(각각 44.1% vs 48.9% vs 단독요법 풀에서 5.3%), 오심(각각 38.0% vs 42.4% vs 단독요법 풀에서 13.3%) 및 변비(각각 30.2% vs 31.2% vs 단독요법 풀에서 13.9%)가 포함된다. 이러한 이상은 항암화학요법제의 알려진 독성 및 기저질환과 일치한다(Table 2-3).

T+C 치료군이 P+C 치료군보다 더 높은 발생률(≥5% 차이)을 보였던 PTs는 식욕 감소(각각 44.4% vs 38.9% vs 단독요법 풀에서 16.3%), 소양증(각각 13.3% vs 6.5% vs 단독요법 풀에서 10.8%), 갑상선기능저하증(각각 11.1% vs 4.4% vs 단독요법 풀에서 11.6%)이었다(Table 2-3).

소양증 및 갑상선기능저하증의 더 높은 빈도는 티스렐리주맙의 알려진 위험 프로파일과 일치하고 기타 ICIs에서 알려져 있는 반면, 식욕 감소 보고의 불균형은 T+C 치료군에서 치료 기간이 더 긴 것과 관련 가능성이 있어 보인다.

(4) 강도별 이상사례

T+C 치료군 및 P+C 치료군에서 3/4이 넘는 환자들은 NCI CTCAE v4.03을 사용해 시험자가 보고한 중증도 3등급 이상의 TEAEs를 경험하였다. ≥ 3등급 TEAEs의 발생률은 치료군 간에 전반적으로 유사하였다(T+C 치료군에서 78.4% vs P+C 치료군에서 77.6%). 단독요법 풀에서 ≥ 3등급 TEAEs의 발생률은 45.5%였다.

T+C 치료군이 P+C 치료군보다 중증도 3등급 이상의 TEAEs 발생률이 더 높았던(≥ 2% 차이) PTs는 저나트륨혈증(각각, 11.1% vs 5.6% vs 단독요법 풀에서 2.2%), 연하곤란(각각 6.2% vs 4.0% vs 단독요법 풀에서 1.4%), 식욕 감소(각각 5.6% vs 2.2% vs 단독요법 풀에서 0.9%), 피로(각각 5.2% vs 2.8% vs 단독요법 풀에서 1.0%), 설사(각각 4.3% vs 1.9% vs 단독요법 풀에서 1.0%) 및 발진(각각 2.2% vs 0.0% vs 단독요법 풀에서 0.4%)이었다.

설사, 피로 및 발진의 더 높은 ≥ 3등급 증상 빈도는 티스렐리주맙의 알려진 위험 프로파일과 일치하며 기타 ICIs에서 알려져 있다. 저나트륨혈증, 연하곤란 및 식욕 감소의 ≥ 3등급 증상 불균형은 P+C 치료군보다 T+C 치료군에서 노출 기간이 더 길었던(이로 인해 관찰 기간이 더 길었던) 것에 기인한 것으로 보인다. 노출 기간 차이 보정 후, T+C 치료군은 식욕 감소(T+C 치료군에서 100인월당 7.4 vs P+C 치료군에서 100인월당 10.2), 저나트륨혈증(각각 100인월당 4.9 vs 100인월당 5.0), 연하곤란(각각, 100인월당 2.1 vs 100인월당 1.9)에서 P+C 치료군과 유사한 빈도를 보인다.

강도가 3등급 이상인 치료 관련 TEAEs의 발생률은 T+C 치료군과 P+C 치료군에서 유사하였다(67.0% vs 64.5%)(Table 2-3). 치료 관련 TEAEs의 경우 T+C 치료군이 P+C 치료군보다 더 높은 발생률(≥ 2% 차이)을 보인 PT 수준의 사례는 갑상선기능저하증(10.5% vs 4.4%), 발진(9.0 % vs 5.6%), 소양증(10.5 % vs 5.9 %), 아스파르트산 아미노전이효소 증가(13.0 % vs 9.0 %), 간질성폐렴(6.2 % vs 2.5 %), 혈중 크레아티닌 증가(13.3% vs 8.7 %) 및 저나트륨혈증(12.7 % vs 6.8 %)이었다. 갑상선기능저하증, 발진, 소양증, AST 증가 및 간질성폐렴은 티스렐리주맙의 알려진 위험 프로파일과 일치하며, 혈중 크레아티닌 증가 및 저나트륨혈증은 백금 유도 신장 독성과 연관된 것으로 알려진 실험실 검사 이상을 대표한다.

Table 2-3 기본용어별 모든 등급 및 >=3등급의 치료 후 발생한 이상사례(어떤 치료군에서든 최소 20%)(안전성 분석군)

	Study 306 T+C 치료군 N=324		Study 306 P+C 치료군 N=321		티스벨리주맙 단독요법 N=1972	
기본용어	모든 등급 n (%)	>=3등급 n (%)	모든 등급 n (%)	>=3등급 n (%)	모든 등급 n (%)	>=3등급 n (%)
최소 1건의 사례를 경험한 시험대상자의 수	323 (99.7)	255 (78.7)	319 (99.4)	249 (77.6)	1902 (96.5)	898 (45.5)
빈혈	197 (60.8)	56 (17.3)	180 (56.1)	50 (15.6)	470 (23.8)	98 (5.0)
호중구 감소	154 (47.5)	100 (30.9)	156 (48.6)	107 (33.3)	68 (3.4)	12 (0.6)
식욕 감소	144 (44.4)	18 (5.6)	125 (38.9)	7 (2.2)	321 (16.3)	17 (0.9)
백혈구수 감소	143 (44.1)	35 (10.8)	157 (48.9)	50 (15.6)	104 (5.3)	8 (0.4)
오심	123 (38.0)	9 (2.8)	136 (42.4)	5 (1.6)	263 (13.3)	8 (0.4)
변비	98 (30.2)	0	100 (31.2)	1 (0.3)	275 (13.9)	4 (0.2)
체중 감소	94 (29.0)	6 (1.9)	89 (27.7)	2 (0.6)	268 (13.6)	13 (0.7)
설사	91 (28.1)	14 (4.3)	78 (24.3)	6 (1.9)	228 (11.6)	19 (1.0)
말초 감각 신경병증	75 (23.1)	10 (3.1)	62 (19.3)	7 (2.2)	11 (0.6)	0
저알부민혈증	74 (22.8)	0	60 (18.7)	0	190 (9.6)	4 (0.2)
저나트륨혈증	72 (22.2)	36 (11.1)	60 (18.7)	18 (5.6)	144 (7.3)	44 (2.2)
구토	72 (22.2)	5 (1.5)	88 (27.4)	8 (2.5)	187 (9.5)	16 (0.8)
저칼륨혈증	65 (20.1)	28 (8.6)	55 (17.1)	22 (6.9)	139 (7.0)	35 (1.8)

(5) 사망

Study 306의 자료 마감일(2022년 2월 28일) 기준으로, 치료 동안 또는 치료 후에 발생한 모든 사망의 발생률은 P+C 치료군(70.1%) 또는 단독요법 풀(69.5%)보다 T+C 치료군 (59.9%)에서 더 낮았다(Table 2-4). 두 치료군 모두에서 대다수의 사망은 시험 치료의 마지막 투여 후 30일이 지나서 발생하였다(T+C 치료군에서 53.4% vs P+C 치료군에서 61.7%).

Table 2-4 Study 306에서 모든 사망의 요약(안전성 분석군)

범주	티스렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 324) n (%)	위약 + 항암화학요법 (N = 321) n (%)
총 사망 수	194 (59.9)	225 (70.1)
주된 사망 원인		
시험 대상 질환	152 (46.9)	173 (53.9)
이상사례	17 (5.2)	18 (5.6)
불확정*	16 (4.9)	28 (8.7)
기타	9 (2.8)	6 (1.9)
마지막 투여 후 30일 내 사망일	21 (6.5)	27 (8.4)
주된 사망 원인		
이상사례	14 (4.3)	16 (5.0)
시험 대상 질환	7 (2.2)	11 (3.4)
마지막 투여 후 > 30일 사망일	173 (53.4)	198 (61.7)
주된 사망 원인		
시험 대상 질환	145 (44.8)	162 (50.5)
불확정*	16 (4.9)	28 (8.7)
이상사례	3 (0.9)	2 (0.6)
기타	9 (2.8)	6 (1.9)

사망으로 이어진 TEAEs의 발생률은 T+C 치료군(26명[8.0%]에서 보고됨), P+C 치료군(30명[9.3%]) 및 단독요법 풀(142명[7.2%]) 간에 유사하였다. 주된 사망 이유가 이상사례로 보고된 TEAEs를 경험한 환자의 수는 T+C 치료군에서 16명(4.9%), P+C 치료군에서 17명(5.3%)이었으며 단독요법 풀에서 60명(3.0%)의 환자가 이 범주에 속하였다. 치명적인 결과로 이어진 나머지 TEAEs는 "시험 대상 질환" 맥락에서 보고되었으며, 이러한 사례를 경험한 환자의 수는 T+C 치료군에서 9명(2.8%), P+C 치료군에서 13명(4.0%), 그리고 단독요법 풀에서 70명(3.5%)이었다.

- T+C 치료군에서 PT '사망'(2명), 뇌손상, 전해질 불균형, 위장관 출혈, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 심근염, 폐렴, 흡인성 폐렴, 폐 색전증, 폐결핵, 호흡 부전, 패혈증, 외상성 두개내 출혈, 상부 위장관 출혈 및 급사(각각 1명).
- P+C 치료군에서 주된 사망 원인에는 폐렴 및 PT '사망'(각각 4명), 사고사, 질식, 호흡 부전, 패혈성 쇼크, 급사(각각 1명), COVID-19 및 폐 색전증(각각 2명)이 포함되었다.
- 단독요법 풀(1명 초과): 사망, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 폐렴, 폐 색전증, 호흡 부전, 상부 위장관 출혈, 급성 심근 경색, 뇌경색, 간부전 및 폐출혈.

사망으로 이어지고 티스렐리주맙 또는 위약과 관련성 있는 TEAEs를 보고한 환자의 수는 T+C 치료군에서 6명(1.9%), P+C 치료군에서 3명(0.9%)이었으며, T+C 치료군의 경우 이러한 PTs에는 전해질 불균형, 위장관 출혈, (기저질환으로 인한) 식도루, 심근염, 호흡 부전 및 상부 위장관 출혈(각각 1명에서 보고됨)이 포함되었으며, P+C 치료군의 경우에는 PT 사망(2명) 및 "시험 대상 질환"(1명)이 관련 PTs로 보고되었다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역 매개 이상사례

Study 306에서 최소 1건의 imAE를 경험한 환자의 백분율은 P+C 치료군(18.7%)보다 T+C 치료군(35.2%)에서 더 높았다(Table 2-7). 단독요법 풀에서 환자의 32.0%는 최소 1건의 imAE를 경험하였다.

다음 임상적 범주와 관련해 가장 빈번히 보고된 imAEs(티스렐리주맙 치료군에서 ≥ 2% 발생률)가 관찰되었다.

면역 매개 피부 이상반응(모든 등급)을 보고한 환자의 비율은 T+C 치료군에서 12.7%였던 반면, P+C 치료군 및 단독요법 풀에서 각각 6.9% 및 12.1%였다. 전체적으로, T+C 치료군에서 3등급 및 4등급 면역 매개 피부 이상반응을 경험한 환자의 비율은 각각 2.5% 및 0.3%(1명)였다. 단독요법 풀에서는 3등급(0.8%) 및 4등급(0.1%) 면역 매개 피부 이상반응이 유사한 빈도로 관찰된 반면, P+C 치료군에서 1명

(0.3%)의 환자만 3등급 면역 매개 피부 이상반응을 경험하였고 4등급 중증도 범주에서는 이러한 이상반응이 관찰되지 않았다. 두 치료군 모두의 경우 치명적인 결과로 이어진 imAEs는 면역 매개 피부 이상반응과 연관된 것으로 보고되지 않았다.

면역 매개 갑상선기능저하증(모든 등급)을 보고한 환자의 비율은 T+C 치료군에서 11.7%였던 반면, P+C 치료군 및 단독요법 풀에서 각각 5.0% 및 12.4%였다. ≥ 3등급은 T+C 및 P+C 치료군에서 없었으며, 단독요법 풀에서는 1명(4등급, 0.1%) 있었다.

면역 매개 간질성폐렴(모든 등급)을 보고한 환자의 비율은 T+C 치료군에서 8%였으며, 3등급 사례는 1.2%, 3등급 사례는 0.3%의 환자가 경험하였다. 5등급 간질성폐렴 사례는 보고되지 않았다. P+C 치료군에서 모든 등급, 3등급 및 4등급 사례를 보고한 환자의 비율은 각각 4.4%, 0.6% 및 0.3%였다. P+C 치료군에서 5등급 사례는 보고되지 않았다. 단독요법 풀에서 모든 등급 및 3등급 사례를 보고한 환자의 비율은 각각 4.9% 및 1.6%였다. 4등급 및 5등급 사례는 각각 환자의 0.3% 및 0.1%에서 보고되었다.

면역 매개 갑상선기능항진증(모든 등급)은 T+C 치료군에서 환자의 2.8%가 보고하였으며, 3등급, 4등급 및 5등급 사례는 보고되지 않았다. P+C 치료군에서 이 사례는 1.6%(모든 등급)에서 보고되었으며, 3등급, 4등급 및 5등급 사례는 보고되지 않았다. 단독요법 풀에서 모든 등급 및 3등급 사례의 보고 비율은 각각 4.6% 및 0.1%였다. 단독요법 풀에서는 4/5등급 사례가 보고되지 않았다.

Table 2-7 면역 매개 치료 후 발생한 이상사례의 개요(안전성 분석군)

imAE 범주: 전체	Study 306 T+C 치료군 N=324 n (%)	Study 306 P+C 치료군 N=321 n (%)	티스젤리주맙 단독요법 N=1972 n (%)
최소 1건의 imTEAEs를 경험한 시험대상자의 수	114 (35.2)	60 (18.7)	631 (32.0)
하기 시점의 누적 발생률 (95% CI) (%):			
3개월	21.3 (17.0,25.9)	12.8 (9.4,16.7)	21.1 (19.3,22.9)
6개월	26.9 (22.1,31.8)	15.3 (11.6,19.4)	26.3 (24.3,28.2)
12개월	33.6 (28.5,38.8)	18.4 (14.3,22.8)	29.7 (27.7,31.7)
최대 등급			
3등급	24 (7.4)	3 (0.9)	82 (4.2)
4등급	4 (1.2)	1 (0.3)	13 (0.7)
5등급	1 (0.3)	0	3 (0.2)
중대한 imTEAEs	27 (8.3)	6 (1.9)	113 (5.7)
시험약 중단으로 이어진 imTEAE	16 (4.9)	2 (0.6)	67 (3.4)
티스젤리주맙/위약 중단으로 이어진 imTEAE	16 (4.9)	2 (0.6)	67 (3.4)
시험약 변경으로 이어진 imTEAE	45 (13.9)	7 (2.2)	117 (5.9)
티스젤리주맙/위약 투여 변경으로 이어진 imTEAE	41 (12.7)	5 (1.6)	117 (5.9)
사망으로 이어진 imTEAE	1 (0.3)	0	3 (0.2)

② 주입 관련 반응

주입 관련 반응을 보고한 환자의 수는 T+C 치료군에서 25명(7.7%), P+C 치료군에서 17명(5.3%), 그리고 단독요법 풀에서 99명(5.0%)이었다. MedDRA PT 수준에서 가장 흔한 IRRs(>1% 발생률)에는 발진 3.7%(T+C 치료군), 2.8%(P+C 치료군) 및 2.4%(단독요법 풀), 오한 1.2%(T+C 치료군), 0.6%(P+C 치료군) 및 0.5% (단독요법 풀), 약물 과민반응 1.2%(T+C 치료군), 1.2%(P+C 치료군) 및 0.1%(단독요법 풀) 및 PT 주입 관련 반응 0%(T+C 치료군), 0%(P+C 치료군) 및 1.4%(단독요법 풀)가 포함되었다.

Study 306 및 단독요법 풀에서 대부분의 IRRs는 중증도가 1등급 또는 2등급이었고 1명의 환자에서 보고되었는데, 예외적으로 발진(T+C 치료군 및 단독요법 풀에서 1명), 약물 과민반응(T+C 치료군에서 2명,

P+C 치료군에서 1명), 두드러기(T+C 치료군에서 1명), 과민반응(P+C 치료군에서 1명) 및 주입 관련 반응(단독요법 풀에서 1명)의 3등급 PT가 관찰되었을 뿐만 아니라 단독요법 풀에서 PT 주입 관련 반응에 대한 중증도 4등급이 1건 관찰되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 통합 안전성 분석

Table 2-8 티스렐리주맙 단독요법 및 병용요법에서 선택한 ADRs(안전성 분석군)

주요 SOC ADR	티스렐리주맙 단독요법 N = 1972 모든 등급 n (%)	3~4등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	티스렐리주맙 병용요법 N = 838 모든 등급 n (%)	3~4등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)
각종 내분비 장애						
갑상선기능저하증[1]	251 (12.7)	1 (0.05)	매우 흔한	123 (14.7)	0	매우 흔한
갑상선기능항진증[2]	113 (5.7)	1 (0.05)	흔한	68 (8.1)	0	흔한
갑상선염[3]	24 (1.2)	0	흔한	4 (0.48)	1 (0.1)	흔하지 않은
부신기능 부전[4]	9 (0.5)	3 (0.2)	흔하지 않은	6 (0.7)	4 (0.5)	흔하지 않은
뇌하수체염[5]	2 (0.1)	0	흔하지 않은	3 (0.4)	1 (0.1)	흔하지 않은
대사 및 영양 장애						
고혈당증[6]	154 (7.8)	26 (1.3)	흔한	115 (13.7)	9 (1.1)	매우 흔한
당뇨병[7]	18 (0.9)	8 (0.4)	흔하지 않은	10 (1.2)	6 (0.7)	흔한
각종 신경계 장애						
길랭-바레 증후군	0	0	-	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않은
각종 눈 장애						
포도막염[8]	5 (0.3)	0	흔하지 않은	2 (0.2)	1 (0.1)	흔하지 않은
각종 심장 장애						
심근염[9]	12 (0.6)	4 (0.2)	흔하지 않은	11 (1.3)	2 (0.2)	흔한
심장막염	1 (0.05)	0	희귀한	0	0	-
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침	310 (15.7)	5 (0.3)	매우 흔한	132 (15.8)	4 (0.5)	매우 흔한
호흡 곤란	163 (8.3)	22 (1.1)	흔한	82 (9.8)	7 (0.8)	흔한
간질성폐렴[10]	97 (4.9)	37 (1.9)	흔한	87 (10.4)	22 (2.6)	매우 흔한
각종 위장관 장애						
설사[11]	230 (11.7)	19 (1.0)	매우 흔한	166 (19.8)	17 (2.0)	매우 흔한
구내염[12]	58 (2.9)	6 (0.3)	흔한	101 (12.1)	15 (1.8)	매우 흔한
췌장염[13]	17 (0.9)	11 (0.6)	흔하지 않은	40 (4.8)	13 (1.6)	흔한
대장염[14]	16 (0.8)	6 (0.3)	흔하지 않은	11 (1.3)	7 (0.8)	흔한
간담도 장애						
간염[15]	50 (2.5)	22 (1.1)	흔한	31 (3.7)	12 (1.4)	흔한
피부 및 피하 조직 장애						
발진[16]	326 (16.5)	20 (1.0)	매우 흔한	196 (23.4)	26 (3.1)	매우 흔한
소양증	212 (10.8)	0	매우 흔한	80 (9.5)	2 (0.2)	흔한
백반증[17]	13 (0.7)	0	흔하지 않은	2 (0.2)	0	흔하지 않은
중증 피부 반응[18]	4 (0.2)	2 (0.1)	흔하지 않은	1 (0.1)	0	흔하지 않은
근골격 및 결합 조직 장애						
관절통	187 (9.5)	4 (0.2)	흔한	107 (12.8)	1 (0.1)	매우 흔한
근육통	39 (2.0)	0	흔한	47 (5.6)	3 (0.4)	흔한
관절염[19]	18 (0.9)	4 (0.2)	흔하지 않은	9 (1.1)	2 (0.2)	흔한
근육염[20]	16 (0.8)	4 (0.2)	흔하지 않은	2 (0.2)	1 (0.1)	흔하지 않은
신장 및 요로 장애						
신염[21]	5 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않은	2 (0.2)	0	흔하지 않은
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[22]	500 (25.4)	42 (2.1)	매우 흔한	365 (43.6)	40 (4.8)	매우 흔한
임상 검사						
아스파르트산 아미노전이효소 증가	348 (17.6)	47 (2.4)	매우 흔한	268 (32.0)	15 (1.8)	매우 흔한
알라닌 아미노전이효소 증가	326 (16.5)	32 (1.6)	매우 흔한	286 (34.1)	21 (2.5)	매우 흔한
혈중 빌리루빈 증가[23]	196 (9.9)	36 (1.8)	흔한	120 (14.3)	4 (0.5)	매우 흔한
혈중 알칼리인산분해효소 증가	125 (6.3)	18 (0.9)	흔한	77 (9.2)	3 (0.4)	흔한
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응[24]	29 (1.5)	2 (0.1)	흔한	12 (1.4)	0	흔한

(1) 면역 매개 간질성폐렴

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 간질성폐렴이 1등급(20명, 1.0%), 2등급(38명, 1.9%), 3등급(31명, 1.6%), 4등급(5명, 0.3%) 및 5등급(2명, 0.1%) 사례를 포함해 1972명 중 96명(4.9%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 3.0개월(범위: 1일 ~ 26.2개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 3.3개월(범위: 1일 ~ 33.9+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 38명(1.9%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 32명(1.6%)의 환자에서 일시중지되었다.

96명의 환자 중 74명(77.1%)은 투여 기간 중앙값 44.0일(범위: 1일 ~ 39.6개월) 동안 초기 용량 중앙값 75.0 mg/day(범위: 5.0 ~ 1250.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 74명의 환자 중 65명(87.8%)은 고용량(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량) 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 96명의 환자 중 1명(1.0%)은 면역억제 치료를 받았다. 간질성폐렴은 96명의 환자 중 48명(50%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 2.2개월(범위: 6일 ~ 33.7개월)이었다.

(2) 면역 매개 간염

티스렐리주맙 단독요법 환자 치료 시, 면역 매개 간염이 1등급(2명, 0.1%), 2등급(7명, 0.4%), 3등급(10명, 0.5%), 4등급(4명, 0.2%) 및 5등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 24명(1.2%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.1개월(범위: 4.0일 ~ 34.8개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.1개월(범위: 6.0일 ~ 6.6개월)이었다. 티스렐리주맙은 3명(0.2%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 13명(0.7%)의 환자에서 일시중지되었다.
24명의 환자 중 18명(75.0%)은 투여 기간 중앙값 60.0일(범위: 1일 ~ 24.3개월) 동안 초기 용량 중앙값 90.0 mg/day(범위: 20.0 ~ 300.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 18명의 환자 중 13명(72.2%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 24명의 환자 중 2명(8.3%)은 기타 면역억제 치료를 받았다 간염은 24명의 환자 중 17명(70.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.0일(범위: 6.0일 ~ 6.6개월)이었다.

(3) 면역 매개 피부 이상반응
티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 매개 피부 이상반응이 1등급(213명, 10.8%), 2등급(70명, 3.5%), 3등급(17명, 0.9%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 301명(15.3%)에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 27.6개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 1일 ~ 51.5+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 2명(0.1%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 18명(0.9%)의 환자에서 일시중지되었다.
301명의 환자 중 30명(10.0%)은 기간 중앙값 14.0일(1일 ~ 26.9개월) 동안 초기 용량 중앙값 40.0 mg/day (범위: 5.0 ~ 100.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 30명의 환자 중 13명(43.3%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 301명의 환자 중 1명(0.3%)은 면역억제 치료를 받았다. 피부 이상반응은 301명의 환자 중 190명(63.1%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.0일(범위: 1일 ~ 29.6개월)이었다.

(4) 면역 매개 대장염
티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 대장염은 1등급(2명, 0.1%), 2등급(8명, 0.4%) 및 3등급(6명, 0.3%) 사례를 포함해 1,972명 중 16명(0.8%)에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 6.8개월(범위: 12.0일 ~ 28.2개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 23일(범위: 2일 ~ 6.5개월)이었다. 티스렐리주맙은 4명(0.2%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 5명(0.3%)의 환자에서 일시중지되었다.
12명(75%)의 환자는 기간 중앙값 29.0일(범위: 0.9일 ~ 29.7개월) 동안 초기 용량 중앙값 72.5 mg/day(범위: 30.0 ~ 312.5 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 12명의 환자 중 8명(66.7%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)로 치료를 받았다. 16명의 환자 중 2명(12.5%)은 면역억제 치료를 받았다[Appendix -Table 6.5-2]. 대장염은 16명의 환자 중 15명(93.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 23.0일(범위: 2.0일 ~ 6.5개월)이었다.

(5) 면역 매개 근육염/횡문근 융해
티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 근육염/ 횡문근 융해는 1등급(6명, 0.3%), 2등급(5명, 0.3%) 및 3등급(4명, 0.2%)을 포함해 1,972명의 환자 중 15명(0.8%)에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.6개월(범위: 15.0일 ~ 22.3개월)이었으며, 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 43.0일(범위: 5.0일 ~ 5.2개월)이었다. 티스렐리주맙은 4명(0.2%)명의 환자에서 영구적으로 중단되었으며 티스렐리주맙 치료는 8명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다.
15명의 환자 중 8명(53.3%)은 기간 중앙값 39.0일(범위: 6.0일 ~ 7.1개월) 동안 초기 용량 중앙값 67.5 mg/day(범위: 5.0 ~ 100.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 8명의 환자 중 5명(62.5%)은

고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)로 치료를 받았다. 1명(6.7%)의 환자는 면역억제 치료를 받았다. 근육염/횡문근 융해는 15명의 환자 중 11명(73.3%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 26.0일(범위: 5.0일 ~ 5.2개월)이었다.

(6) 면역 매개 내분비병증

① 갑상선 기능 저하증

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선기능저하증은 1등급(115명, 5.8%), 2등급(134명, 6.8%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 250명(12.7%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 3.5개월(범위: 1.0일 ~ 29.0개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 7.7개월(범위: 1.0+일 ~ 48.5+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 티스렐리주맙 치료는 7명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다[Appendix 1-Table 6.2-17]. 250명의 환자 중 2명(0.8%)은 기간 중앙값 1.6개월(범위: 13.0일 ~ 4.8개월) 동안 초기 용량 10.0 mg/day로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 158명의 환자는 호르몬 대체 요법으로 치료를 받았다. 갑상선기능저하증은 250명의 환자 중 79명(31.6%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 7.0일 ~ 27.0개월)이었다.

② 갑상선 기능 항진증

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선기능항진증은 1등급(77명, 3.9%), 2등급(17명, 0.9%) 및 3등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 95명(4.8%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.1개월(범위: 6.0일 ~ 25.5개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.6개월(범위: 5.0일 ~ 48.4+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 1명(0.1%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 4명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.

95명의 환자 중 1명(1.1%)은 기간 중앙값 25일 동안 초기 용량 중앙값 20.0 mg/day로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 95명의 환자 중 14명(14.7%)은 호르몬 대체 요법으로 치료를 받았다. 갑상선기능항진증은 95명의 환자 중 72명(75.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.4개월(범위: 5.0일 ~ 22.1개월)이었다.

③ 갑상선염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선염은 1등급(14명, 0.7%) 및 2등급(10명, 0.5%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 24명(1.2%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.0개월(범위: 20.0일 ~ 20.7개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 5.6개월이었다(범위: 20.0일 ~ 43.9+개월. +는 중도절단된 관찰을 나타냄)[Appendix 1-Table 6.2-15a]. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 치료는 3명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.

24명의 환자 중 2명(8.3%)은 기간 중앙값 1.4개월(35.0일 ~ 1.7개월) 동안 초기 용량 중앙값 22.5 mg/day (범위 15.0 ~ 30.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다.

24명의 환자 중에서 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 24명의 환자 중 13명(54.2%)은 호르몬 보충 요법을 받았다. 갑상선염은 24명의 환자 중 10명(41.7%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 2.0개월(범위: 20.0일 ~ 15.3개월)이었다.

④ 부신 기능 부전

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 부신기능 부전은 2등급(5명, 0.3%), 3등급(2명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 8명(0.4%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 시작까지 시간 중앙값은 7.3개월(범위: 1.4개월 ~ 16.9개월)이었다. 사례 발생부터 해결

까지 기간 중앙값은 6.5개월(범위: 1개월 ~ 27.9+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 티스렐리주맙 치료는 7명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다.
8명의 모든 환자는 기간 중앙값 9.0개월(범위: 35.0일 ~ 27.0개월) 동안 초기 용량 중앙값 7.5 mg/day(범위: 2.5 ~ 375 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 8명의 환자 중 3명(37.5%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 부신기능 부전은 8명의 환자 중 2명(25%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.5개월(범위: 30.1일 ~ 1.9개월)이었다.

⑤ 뇌하수체염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 뇌하수체염(2등급)은 1,972명의 환자 중 4명(0.2%)에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 5.5개월(범위: 22.0일 ~ 9.0개월)이었다.
발생부터 해결까지 기간 중앙값은 평가할 수 없었으며(범위: 91일 ~ 23.3+개월, +는 중단된 관찰을 나타냄) 분석 시점에서 사례가 진행 중이었다.
티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 치료는 1명(0.1%)의 환자에서 일시중지되었다.
4명의 환자 중 3명(75%)은 초기 용량 중앙값 15 mg/day(범위: 15.0 ~ 112.5 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 스테로이드 치료의 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(3.0일 ~ 23.1개월). 3명의 환자 중 1명(33.3%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 4명의 환자 중 누구도 뇌하수체염이 해결되지 않았다.

⑥ 제1형 당뇨병

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 제1형 당뇨병은 1등급(2명, 0.1%), 2등급(8명, 0.4%), 3등급(7명, 0.4%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 18명(0.9%)의 환자에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 5.3개월(범위: 8.0일 ~ 33.2개월)이었다.
발생부터 해결까지 기간 중앙값은 2.1개월(범위: 2.0일 ~ 30.1+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었으며, 분석 시점에서 사례가 진행 중이었다.
티스렐리주맙은 3명(0.2%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 3명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.
제1형 당뇨병은 18명의 환자 중 5명(27.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.5일(범위: 2.0일 ~ 3.6개월)이었다. 18명의 환자 중 12명(66.7%)은 제1형 당뇨병에 대해 인슐린 요법으로 치료를 받았다.

(7) 면역 매개 신염 및 신기능 장애

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 매개 신염 및 신기능 장애는 1등급(1명, 0.1%), 2등급(3명, 0.2%) 및 3등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 5명(0.3%)에서 발생하였다.
첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.1개월(범위: 15.0일 ~ 34.5개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(범위: 9.0일 ~ 16.2+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄). 티스렐리주맙은 1명(0.1%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 3명(0.2%)명의 환자에서 일시중지되었다.
5명의 환자 중 3명(60%)은 초기 용량 중앙값 90 mg/day(범위: 80 ~ 100 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 투여 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(범위: 51.0일 ~ 16.0개월). 3명의 환자 모두는 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 5명의 환자 중 1명(20%)은 면역억제 치료를 받았다. 면역 매개 신염 및 신기능 장애는 5명의 환자 중 2명(40%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 9.0일(범위 9일 ~ 9일)이었다.

(8) 면역 매개 심근염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 심근염은 1등급(5명, 0.3%), 2등급(4명, 0.2%), 3등급(3명, 0.2%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1972명의 환자 중 13명(0.7%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.6개월(범위: 14.0일 ~ 6.1개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 2.1개월(4.0일 ~ 26.4+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 7명(0.4%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 6명(0.3%)의 환자에서 일시중지되었다.

13명의 환자 중 8명(61.5%)은 기간 중앙값 26.0일(범위: 1.0일 ~ 2.4개월) 동안 초기 용량 중앙값 75 mg/day(범위: 20.0 ~ 200.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다.

8명의 환자 중 6명(75%)은 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 13명의 환자 중 1명(7.7%)은 면역억제 치료를 받았다. 심근염은 13명의 환자 중 7명(53.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 3.0개월(범위: 4.0일 ~ 15.6개월)이었다.

(9) 주입 관련 반응

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 주입 관련 반응은 3등급(2명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.1%)을 포함해 1,972명의 환자 중 99명(5.0%)에서 발생하였다. 99명의 환자 중 21명(21.2%)은 코르티코스테로이드로 치료를 받았다.

티스렐리주맙은 4명(0.2%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 15명(0.8%)의 환자에서 일시중지되었다.

2) 면역원성

티스렐리주맙의 면역원성은 광범위한 종양 유형에 대해 티스렐리주맙 단일제제 또는 항암화학요법과의 병용요법으로 치료받은 2577명의 평가가능 환자가 포함된 11건의 임상시험(Study 306 포함)에서 연구되었다. 전체적으로, 항-티스렐리주맙 항체의 발생은 티스렐리주맙으로 치료받은 환자에서 PK, 유효성 또는 안전성에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 간주된다. 티스렐리주맙 200 mg Q3W 투여요법의 경우, 치료 후 발생한 항약물 항체(ADA)의 발생률은 단독요법 시험에 속한 1424명의 평가가능 환자 중 16.3%였고, 병용요법 시험에 속한 792명의 평가가능 환자 중 23.3%였다. 중화 항체(NAbs)는 모든 평가가능 환자 중 0.7%에서 검출되었으며 임상 결과에 관련성 있는 영향을 미치지 않았다. 치료 후 발생한 AD 환자에서 PK, 유효성 및 안전성 프로파일은 단독요법 시험과 병용요법 시험 간에 상당히 유사하였다.

Study 306에 등록되어 티스렐리주맙 200 mg Q3W와 항암화학요법을 병용해 치료받은 ESCC 환자에 대한 면역원성 프로파일은 기타 3상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. ADA 발생률(22.0%)은 제3상 단독요법 Studies 302 및 303에서 관찰된 것(각각 14.5% 및 15.8%)보다 더 높았으며, 제3상 병용요법 Studies 304 및 307에서 확인된 범위(17.7% ~ 37.4%) 내에 있었다. Study 306에서 1명의 환자(0.3%)는 NAb가 있었으며, PK 또는 임상 결과 변경의 증거가 없었다. ADA 발생률은 인종 및 지역 하위군에 걸쳐 유사하였으며, 성별 및 PD-L1 상태에 따른 패턴은 기타 제3상 시험과 유사하였다. 이전 티스렐리주맙 시험에서도 확인된 바와 같이 Study 306의 ESCC 환자에서 ADA는 티스렐리주맙 치료의 PK, 유효성 및 안전성에 대해 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 제3상 Study 306의 결과는 ITT 모집단에서 항암화학요법과 병용한 티스렐리주맙의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선(주요 유익성)을 보여주었으며, 위약과 항암화학요법 병용요법에 비해 34%의 상대적인 사망 위험 감소와 6.6개월의 OS(중앙값) 개선이 확인되었다. 항암화학요

법과 병용한 티스렐리주맙의 생존 유익성은 PD L1 발현 상태, 지리학적 지역, 항암화학요법 옵션을 포함한 사전 지정된 모든 하위군에 걸쳐 일관적이었다. 그리고, 위약과 항암화학요법 병용과 비교해 티스렐리주맙과 항암화학요법 병용 치료는 PFS 및 ORR의 유의한 개선과 더 지속적인 종양 반응을 보여주었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 항암화학요법과 병용한 티스렐리주맙의 우월한 유효성은 관리가 가능하고 수용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 동반하였다. ESCC 모집단에서 항암화학요법과 병용 시 티스렐리주맙의 안전성 프로파일은 티스렐리주맙 단독요법의 안전성 프로파일과 일치한다. 티스렐리주맙을 항암화학요법에 추가 시, 항암화학요법 또는 티스렐리주맙의 전체 독성이 악화되지 않았다. Study 306에서 관찰된 면역 매개 TEAEs는 관리가 가능하였으며 치료 중단에 중대한 영향을 미치지 않았다. ≥ 3등급 TEAEs, 사망이나 시험 치료 중단으로 이어진 AEs의 발생률은 노출 차이를 고려할 경우 역시나 치료군 간에 전반적으로 유사하였다. 사망으로 이어진 개별 PTs는 다양하였으며, 어떤 치료군에서도 패턴이 관찰되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

[위 암]

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BGB-A317-305임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 개별 시험 결과에 대한 요약

PK 자료 마감일(2022 년 8 월 31 일) 기준으로, 티슬렐리주맙 200 mg 3 주 1 회 정맥 투여 후 평균 Ctrough(투여전) 및 Cmax(투여후)는 주기 17 까지 치료 코호트별로 층화되어 Table 2-15 에 PD-L1 발현별로 제시되어 있다. PD-L1 점수가 ≥ 5%인 환자의 결과는 ITT 분석군에서 관련 결과와 일치하였다. Study 305 의 약동학 결과는 기존 시험과 일치하였다.

Table 2-15 Study 305 에서 PD-L1 발현별 티슬렐리주맙 혈청 농도의 요약(PK 분석군)

	티슬렐리주맙 혈청 농도(μg/mL) (평균 ± 표준편차)			
	PD-L1 양성 (N = 270)		총계(ITT) (N = 496)	
Cycle	투여전	투여후	투여전	투여후
주기 1 제 1 일	NC (n=263)	62.6 ± 15.99 (n=261)	NC (n=479)	63.5 ± 19.92 (n=479)
주기 2 제 1 일	16.0 ± 5.54 (n=246)	NA	16.5 ± 5.78 (n=453)	NA
주기 5 제 1 일	33.8 ± 13.08 (n=193)	93.5 ± 35.87 (n=191)	34.8 ± 12.76 (n=349)	94.1 ± 31.15 (n=348)
주기 9 제 1 일	42.6 ± 17.27 (n=130)	NA	43.9 ± 18.07 (n=216)	NA
주기 17 제 1 일	48.0 ± 17.42 (n=73)	NA	49.5 ± 17.75 (n=116)	NA

2) 면역원성

Study 305 에서 ADA 발생률은 이전 3 상 시험의 범위 이내였다: ADA 평가 가능한 환자의 22.8%가 치료 후 발생한 ADA 를 가지고 있었다. 중화 항체는 Study 305 에서 평가 가능한 모든 환자 중 6 명(1.3%)에서 검출되었고, PK 또는 임상 결과에 관련 있는 영향을 미치는 않았다. 또한, ADA 를 PopPK 모델(Study 305 에서 PK 자료를 기술하기에 충분한 것으로 여겨진)에 공변량으로 포함했을 때 인종 및 지역 하위군 간에 임상적으로 관련 있는 PK 차이가 관찰되지 않았는데, 이는 ADA 가 티슬렐리주맙의 PK 에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다는 것을 시사한다. 전세계 13 개 국가/지역에서 실시된 Study 305 에서, ADA 발생률은 비아시아 국가보다 아시아에서 더 높았고(24.0% vs. 18.7%), 백인 환자 대비 아시아인 환자에서도 더 높았다 (24.0% vs. 17.8%). 이 추세는 다른 티슬렐리주맙 시험에서 관찰된 결과와 다르다. 그럼에도 불구하고, 이전 3 상 시험과 유사하게, OS 유익성은 ITT 분석대상군의 인종 및 지역 하위군에서 일관적이었다(Figure 5); 이는 인종 및 지역 하위군 간 ADA 발생률의 수적 불균형이 Study 305 에서 티슬렐리주맙으로 관찰된 OS 유익성에 영향을 미치는 않았다는 것을 시사한다. 유사한 양상의 ADA 발생률이 PD-L1 양성 환자에서 관찰되었다; 즉, Study 305 에 속한 PD-L1 양성 환자에서 티슬렐리주맙의 PK, 유효성 및 안전성에 미치는 ADA 의 임상적으로 유의미한 영향은 없었다.

3) 노출-유효성 및 안전성

Cavg,dose1 과 OS 또는 PFS 간에 통계적으로 유의한 관계가 확인되지 않았다. Cavg,dose1 사분위수로 층화 시, Kaplan-Meier 곡선 간에 분리가 제한적이었다(OS 및 PFS 정보는 각각 Figure 3-13 및 Figure 3-14 참조).

PopPK 예측 Cavg,dose1 과 OS 또는 PFS 간 관계를 평가하기 위해 Cox 회귀 모델도 사용하였다. 기울기 (Cavg,dose1 의 로그의 계수)는 크지 않았고 95% CI 에는 0 이 포함되었는데, 이는 평가한 노출에 걸쳐 Cavg,dose1 과 OS 또는 PFS 간에 통계적으로 유의한 관계가 없다는 것을 시사한다.

숲 도표로 도해된 바에 따르면 Cavg,dose1 중앙값에 대비한 25 번째 및 75 번째 백분위수의 HRs 에 대한 95% CI 가 무효 효과선을 넘었기 때문에 Cavg,dose1 과 병변 진행 또는 사망 위험 간의 관계는 통계적으로 유의하지 않았다.

Figure 3-13 **Cavg,dose1 사분위수로 층화된 OS 의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L G/GEJ(1LGCPK-유효성 분석군)**

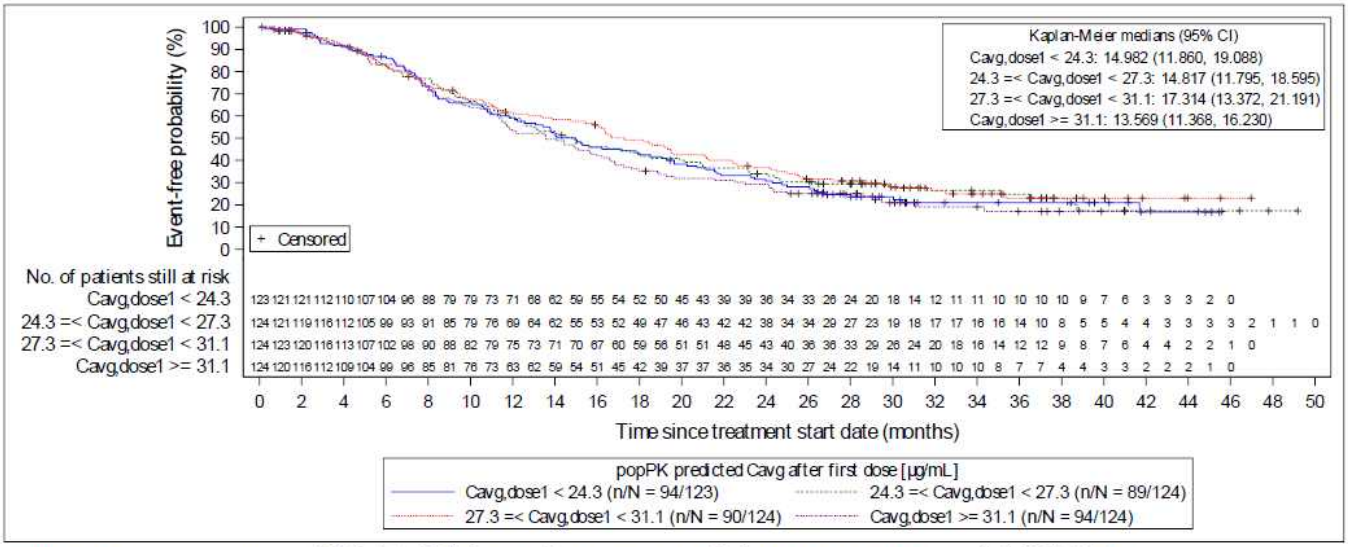
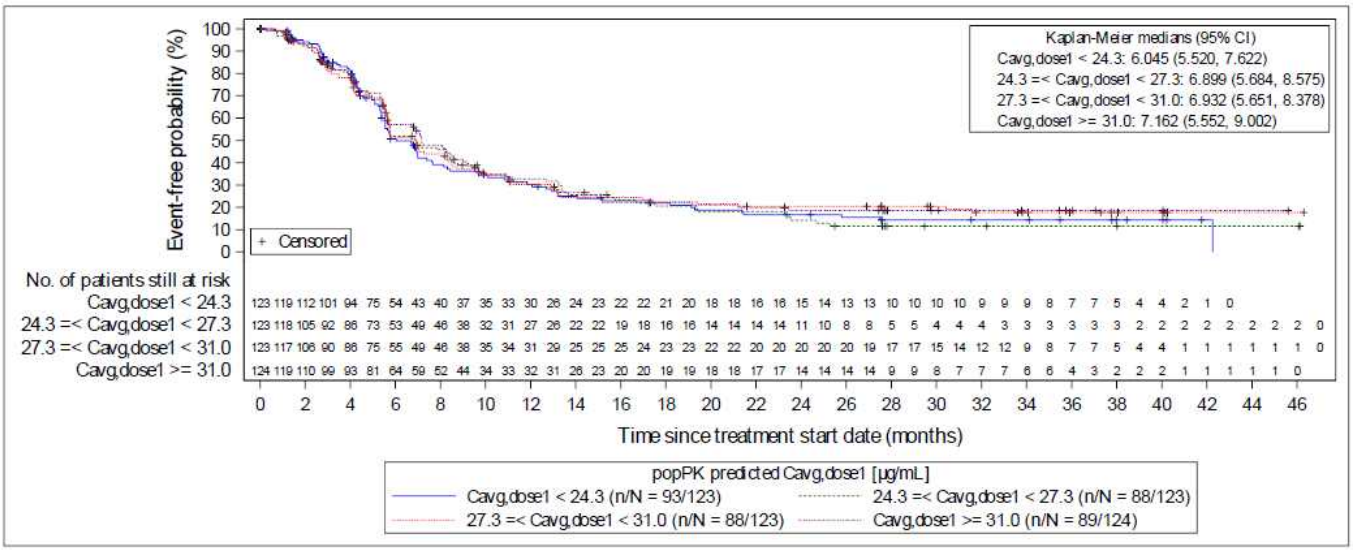


Figure 3-14 **Cavg,dose1 사분위수로 층화된 PFS 의 Kaplan-Meier 곡선 - 1L G/GEJ(1LGCPK-유효성 분석군)**



주어진 안전성 평가가 있는 환자와 없는 환자의 예측된 노출은 요약 통계를 사용해 기술되었다. 상자 도표는 특별 관심 대상의 안전성 사례가 있는 환자와 없는 환자에 대한 PopPK 예측 Cmax,dose1 을 보여준다. 이 그림은 인종과 지역도 보여준다. 그러한 사례를 경험한 환자와 경험하지 않은 환자의 예측된 노출은 각 안전성 평가변수에서 유사하였다.

4) 권장용량의 타당성

Study 305 에서 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 치료를 받은 환자는 위약 + 항암화학요법 치료를 받은 환자와 비교해 전체 생존에서 2.1 개월의 개선을 보였으며(15.0 개월[95% CI: 13.6 ~ 16.5 개월] vs 12.9 개월[95% CI: 12.1 ~ 14.1 개월]),

층화된 HR 은 0.8(95% CI 0.70 ~ 0.92, p=0.0011)이었다. ITT 분석군에서 시험자 평가 ORR 은 위약 + 항암화학요법 치료군(40.5%; 진행성 병변 11.1%)보다 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 치료군(47.3%; 진행성 병변 4.6%)에서 더 높았다. 로지스틱 회귀 분석에 따르면 안전성 평가변수 즉, imAEs, IRRs, CTCAE ≥ 3 등급 TEAEs, 치료 중단으로 이어진 TEAEs, 투여 변경으로 이어진 TEAEs, 그리고 중대한 TEAEs 에 대한 유의한 ER 관계는 관찰되지 않았다.

PK, 유효성 및 안전성 간 임상적으로 관련이 있는 ER 관계의 부재와 함께 G/GEJ 선암종 환자에 대한

전체 임상적 유효성 및 안전성 자료는 G/GEJ 선암종 모집단에게 제안된 티슬렐리주맙 200 mg 3 주 1 회 정맥 투여요법을 뒷받침해주며, 내인성 인자 또는 외인성 인자에 기초해 투여 변경은 필요치 않다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
제3상 BGB-A317 -305 (305)	국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 위 또는 위식도 접합부 선암이 있는 환자의 일차 요법으로서 티스렐리주맙 (BGB-A317) + 백금 및 플루오로피리미딘의 유효성과 안전성을 위약 + 백금 및 플루오로피리미딘과 비교하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험	• A군: 티스렐리주맙 200mg IV Q3W + 화학요법 • B군: 위약 IV Q3W + 화학요법 옥살리플라틴 + 카페시타빈: **제 1 일:** 옥살리플라틴 130mg/m² IV **제 1 일(저녁)–제 15 일(아침)** 또는 **제 1 일(아침)–제 14 일(저녁):** 1 일 2 회 경구 카페시타빈 1000mg/m² 3 주를 한 주기로 함 시스플라틴 + 5-FU: **제 1 일:** 시스플라틴 80mg/m² IV **제 1 일–제 5 일:** 5-FU 800mg/m2/day IV 로 24 시간 지속 주입 3 주를 한 주기로 함 백금 화학요법은 최대 6주기 투여	1차 : OS, PD-L1 양성군에서 OS 2차 : PFS, ORR, DOR

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

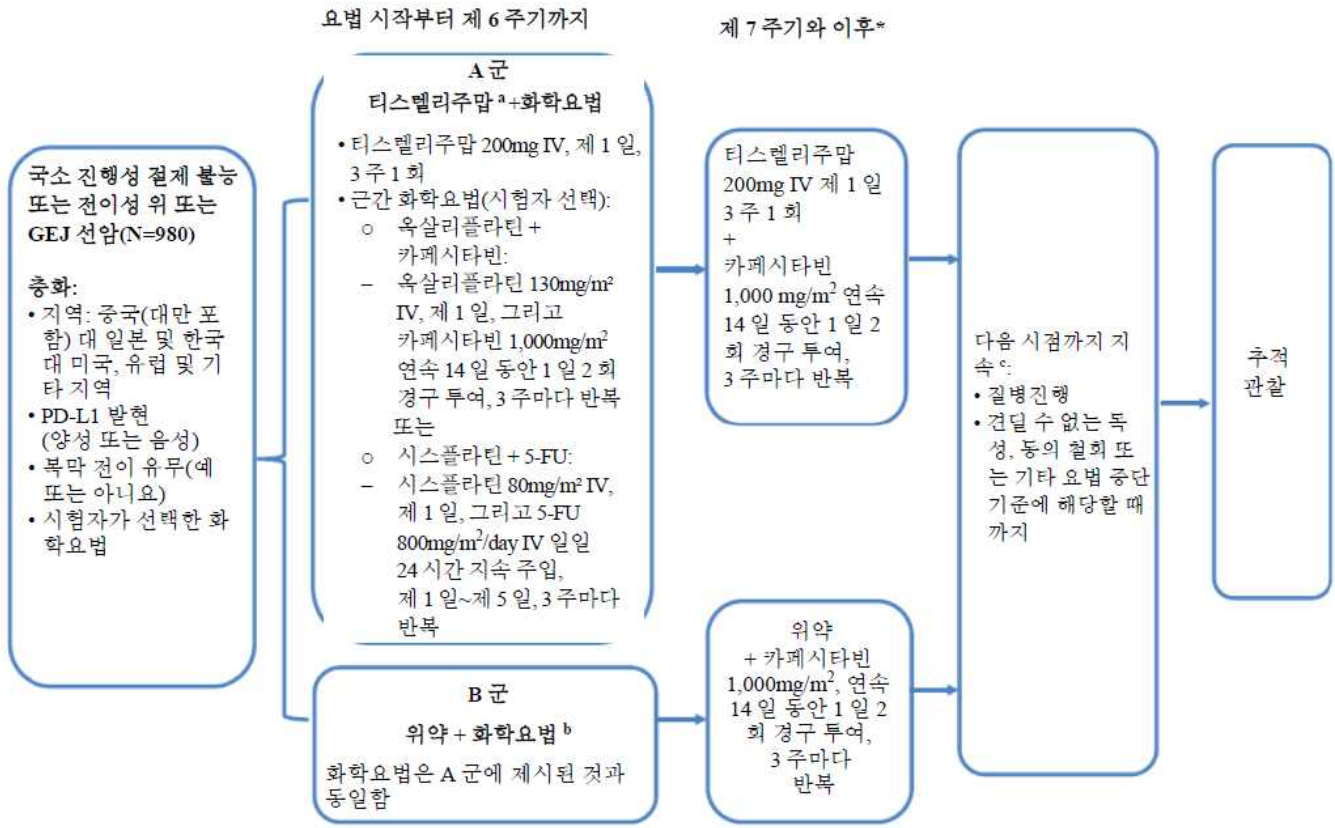
환자는 1:1 비로 무작위배정되어 티슬렐리주맙 또는 위약 투여에 더해 시험자가 선택한 항암화학요법 (ICC) 치료를 받았다. ICC 요법은 무작위배정 전에 선택되었으며, 환자는 시험 기간 동안 요법을 전환하거나 치료군을 교차할 수 없었다. 무작위배정은 다음 요인에 의해 층화되었다.

- 지역: 중국(대만 포함), vs 일본과 한국 vs US, 유럽 및 기타 지역(이하, 그 외 국가; ROW).
- PD-L1 발현(PD-L1 점수 ≥ 5% vs PD-L1 점수 < 5%).
- 복막 전이의 존재(예 vs 아니요).
- ICC 옵션(옥살리플라틴 + 카페시타빈 vs 시스플라틴 + 5-FU).

PD-L1 발현 기준값 선택은 티슬렐리주맙으로 치료를 받은 위식도 선암종(GEA) 환자의 종양에 대한 사후 분석에 기반을 두고 있었다(Study 001). PD-L1 점수 ≥ 5% 기준값은 수신자 조작 특성(ROC) 분석 및 임상적 반응에 관한 통계적 매개변수(민감도/특이도뿐만 아니라 Study 001 의 PD-L1 양성 발현율과 병리학적 타당성 포함)에 기초한 최적 기준값으로 결정되었다. ≥ 5% 기준값에서의 PD-L1 분석법은 Study 305 에서 사용하기 전에 G/GEJ 암에 대해 분석적으로 검증되었다.

이 시험은 스크리닝 단계(28 일까지), 치료 단계(병변 진행, 견딜 수 없는 독성, 다른 치료 중단 기준 충족 또는 동의 철회까지), 안전성 추적조사 단계(시험약 마지막 투여 후 30 일[± 7 일], 또는 새로운 항암 치료 시작 전), 그리고 생존 추적조사 단계(사망, 추적조사 실패, 동의 철회 또는 의뢰자에 의한 시험 종료까지 계속 진행됨)로 구성되어 있다.

그림 1. 시험 개요도



유지요법으로서의 카페시타빈은 옥살리플라틴 + 카페시타빈 요법에 한하여 선택 가능

(2) 통계적 방법

표본 크기는 PD-L1 양성 및 ITT 분석대상군에서 T+PtF 군과 P+PtF 군을 비교하기 위한 OS 에 대한 1 차 유효성 분석에 기반하여 결정되었다. PD-L1 양성 및 ITT 분석대상군에서 각각 80% 및 87%의 검정력을 달성하기 위해서는, 0.75 및 0.80 의 HR 에 근간이 되는 대략 총 384 건 및 768 건의 사건이 관찰되어야 했다. 50% PD-L1 양성 유병률을 가정할 때, 양성 하위군에 속한 약 464 명을 포함하여 928 명의 환자에서 정의된 기간에 목표 수의 OS 사건이 관찰되어야 했다. 약 5% 중도탈락률이 예상되므로 약 980 명의 환자를 등록하기로 계획하였다.

유효성에 대한 감마 매개변수를 -4 로 설정한 Hwang-Shih-DeCani 분배 함수에 의해 근사된 O'Brien-Fleming 경계를 사용한 1 건의 OS 중간 분석이 사전에 지정되었다. 비구속 무용성 경계는 감마 매개변수를 -12 로 설정한 Hwang-Shih-DeCani 분배 함수에 의해 정의된다. 이 중간 분석은 두 분석군 모두에서 목표로 한 OS 사건 수의 약 70%(즉, PD-L1 양성 분석군에서 269 명 사망, ITT 분석군에서 538 명 사망)가 관찰되었을 때 수행하도록 계획되었다. OS 의 최종 분석은 두 분석군에서 각각 목표로 한 384 건 및 768 건의 사망 사건 수에 도달했을 때 OS 최종 분석을 진행하기로 계획되었다. 우월성에 대한 OS 분석 경계의 p-값은 중간 분석의 경우 $p < 0.0072$, 최종 OS 분석의 경우 < 0.0228 로 미리 지정되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

- 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 위/GEJ 암에 대해 이전에 전신요법을 받지 않았음. 참고: 환자들은 이러한 전신 요법을 완료한 뒤 최소 6개월 동안 재발이나 질병진행이 없을 경우 선행화학요법 또는 보조 요법을 받을 수 있었다.

• HER2 양성 위 또는 GEJ 선암 진단을 받음, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2를 표적으로 하는 이전요법을 투여받은 경험이 있는 경우는 제외되었다.

(2) 인구통계

총 997 명의 환자가 Study 305(ITT 분석군)에 무작위 배정되었다: 501 명은 T+PtF 치료군에 배정되었고 496 명은 P+PtF 치료군에 배정되었다. PD-L1-양성 분석군 환자는 546 명이었다: 이 중 274 명은 T+PtF 치료군에 배정되었고 272 명은 P+PtF 치료군에 배정되었다.

안전성 분석군은 T+PtF 치료군에 배정된 498 명과 P+PtF 치료군에 배정된 494 명을 포함하였다(Table 7). 5 명의 환자(T+PtF 치료군에 3 명(0.6%) 및 P+PtF 치료군에 2 명(0.4%)이 무작위 배정되었지만 시험 치료를 받지는 않았다.

자료 입력 마감일(2023 년 2 월 28 일)에 Study 305 안전성 분석군에서 T+PtF 치료군 환자의 92.2% 및 P+PtF 치료군 환자의 95.1%가 시험 치료를 중단하였다. 질병의 진행은 Study 305 의 두 치료군에서 치료 중단의 가장 흔한 1 차 이유였으며 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군의 발생률이 더 낮았다(56.0% vs. 67.2%). AE 로 인해 치료를 중단한 환자 비율은 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군이 더 높았다(5.7% vs. 13.9%).

Table 7: 환자의 참여 상태(안전성 분석군)

	Study 305 모든 환자		Study 305 PD-L1-양성		티슬렐리주맙 단일요법 풀
	T+PtF N=498	P+PtF N=494	T+PtF N=272	P+PtF N=272	N=1972
참여 상태/이유	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
진행 중인 시험 #	39(7.8)	24(4.9)	25(9.2)	15(5.5)	147(7.5)
치료 중단	459(92.2)	470(95.1)	247(90.8)	257(94.5)	1825(92.5)
중단 이유					
질병 진행	279(56.0)	332(67.2)	149(54.8)	184(67.6)	1227(62.2)
이상사례	69(13.9)	28(5.7)	37(13.6)	16(5.9)	198(10.0)
시험대상자에 의한 철회	46(9.2)	37(7.5)	24(8.8)	17(6.3)	80(4.1)
증상 악화	37(7.4)	46(9.3)	22(8.1)	20(7.4)	56(2.8)
화학요법 완료	10(2.0)	8(1.6)	7(2.6)	5(1.8)	0
티슬렐리주맙/위약 완료	2(0.4)	0	2(0.7)	0	0
새로운 항암요법 시작	4(0.8)	2(0.4)	3(1.1)	2(0.7)	0
시험자의 결정	9(1.8)	7(1.4)	2(0.7)	6(2.2)	21(1.1)
사망	0	0	0	0	31(1.6)
임상 유익성 상실	0	0	0	0	121(6.1)
추적관찰 실패	0	5(1.0)	0	3(1.1)	3(0.2)
시험 약물 비준수	1(0.2)	3(0.6)	0	2(0.7)	4(0.2)
기타	2(0.4)	2(0.4)	1(0.4)	2(0.7)	71(3.6)
시험계획서 이탈	0	0	0	0	2(0.1)
의뢰자에 의한 시험 종료	0	0	0	0	11(0.6)
시험 중단	392(78.7)	430(87.0)	203(74.6)	233(85.7)	1645(83.4)
중단 이유					
사망	370(74.3)	404(81.8)	192(70.6)	219(80.5)	1370(69.5)
시험대상자에 의한 철회	17(3.4)	16(3.2)	9(3.3)	9(3.3)	71(3.6)
추적관찰 실패	5(1.0)	10(2.0)	2(0.7)	5(1.8)	42(2.1)
기타	0	0	0	0	44(2.2)
질병 진행	0	0	0	0	1(0.1)
의뢰자에 의한 시험 종료	0	0	0	0	117(5.9)

ITT 분석군에서 인구통계 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루고 있었으며 표적 환자 모집단을 대표하였다(Table 5). 환자 대다수(69.4%)는 남성이었으며, 대다수(67.6%)는 베이스라인 ECOG PS 점수가 1 이었다. 대부분의 환자는 아시아인(75.0%)이거나 백인(22.4%)이었다. 이에 따라, 대부분의 환자는 동아시아(75.0%)에서 등록되었는데, 환자의 51.8%는 중국(대만 포함), 13.1%는 한국, 10.1%는 일본에서 등록되었으며, 나머지 환자(25.0%)는 ROW(US 및 유럽 포함)에서 등록되었다.

Table 5: 인구통계 및 베이스라인 특성 요약 - Study 305(ITT 분석군)

매개변수	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 501)	위약 + 항암화학요법 (N = 496)	전체 (N = 997)
연령(세)			
평균(SD)	58.8 (11.07)	59.7 (11.20)	59.3 (11.14)
중앙값	60.0	61.0	61.0
Q1, Q3	53.0, 66.0	54.0, 68.0	53.0, 67.0
최소, 최대	23.0, 86.0	25.0, 86.0	23.0, 86.0
< 65 세	340 (67.9)	313 (63.1)	653 (65.5)
≥ 65 세	161 (32.1)	183 (36.9)	344 (34.5)
성별, n (%)			
여성	155 (30.9)	150 (30.2)	305 (30.6)
남성	346 (69.1)	346 (69.8)	692 (69.4)
인종, n (%)			
아시아인	376 (75.0)	372 (75.0)	748 (75.0)
중국인	259 (51.7)	258 (52.0)	517 (51.9)
한국인	67 (13.4)	63 (12.7)	130 (13.0)
일본인	50 (10.0)	51 (10.3)	101 (10.1)
백인	116 (23.2)	107 (21.6)	223 (22.4)
미보고	8 (1.6)	16 (3.2)	24 (2.4)
기타	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
불명	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
지역, n (%)			
동아시아	376 (75.0)	372 (75.0)	748 (75.0)
중국(대만 포함)	259 (51.7)	257 (51.8)	516 (51.8)
일본	50 (10.0)	51 (10.3)	101 (10.1)
한국	67 (13.4)	64 (12.9)	131 (13.1)
그 외 국가	125 (25.0)	124 (25.0)	249 (25.0)
US	10 (2.0)	15 (3.0)	25 (2.5)
유럽	115 (23.0)	109 (22.0)	224 (22.5)
민족성, n (%)			
히스패닉계 또는 라틴계	2 (0.4)	6 (1.2)	8 (0.8)
비히스패닉계 또는 비라틴계	492 (98.2)	474 (95.6)	966 (96.9)
미보고	7 (1.4)	16 (3.2)	23 (2.3)
BMI (kg/m²)			
평균(SD)	22.0 (3.84)	22.3 (3.81)	22.2 (3.83)
중앙값	21.6	21.9	21.7
Q1, Q3	19.3, 24.2	19.6, 24.6	19.5, 24.4
최소, 최대	13.6, 38.7	13.8, 36.6	13.6, 38.7
ECOG 활동도, n (%)			
0	169 (33.7)	154 (31.0)	323 (32.4)
1	332 (66.3)	342 (69.0)	674 (67.6)
흡연, n (%)			
전혀 없음	254 (50.7)	257 (51.8)	511 (51.3)
과거	175 (34.9)	179 (36.1)	354 (35.5)
현재	72 (14.4)	60 (12.1)	132 (13.2)
음주, n (%)			
전혀 없음	315 (62.9)	284 (57.3)	599 (60.1)
과거	141 (28.1)	148 (29.8)	289 (29.0)
현재	45 (9.0)	64 (12.9)	109 (10.9)

출처: [Study 305 FA CSR-Table 14.1.2.1].

(3) 질병특성

ITT 분석군에서 전체적으로 병력은 유사하였으며 두 치료군 간에 균형을 이루고 있었다(Table 6). 암 원발 부위는 환자 80.2%의 경우 위였고, 나머지 19.7%의 경우에는 위식도 접합부였다. 거의 모든 환자(98.7%)는 전이성 병변이 있었고, 환자의 32.7%는 시험 참여 시점에서 ≥ 3 개의 전이 부위가 있었다. 총 37.9%와 43.5% 환자는 각각 간 전이와 복막 전이가 있었다.

모든 환자 중 약 절반(T+PtF 치료군에서 54.7%, P+PtF 치료군에서 54.8%)은 종양의 PD-L1 점수가 ≥ 5%여서, 이러한 환자는 PD-L1 양성 분석군으로 간주되었다. 이 분석군의 이러한 특성은 전체 ITT 분석군과 일치하였다.

Table 6: 시험 참여 시점에서의 병력 및 질병 특성 - Study 305(ITT 분석군)

매개변수	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 501)	위약 + 항암화학요법 (N = 496)	전체 (N = 997)
초기 암 진단부터 시험 참여까지 시간(개월) [a]			
n	501	496	997
평균(SD)	11.0 (27.80)	10.5 (19.91)	10.7 (24.19)
중앙값	1.5	1.6	1.6
Q1, Q3	0.9, 12.1	0.9, 14.4	0.9, 14.0
최소, 최대	0.3, 442.1	0.2, 190.2	0.2, 442.1
스크리닝 시점의 병기 [b,d], n (%)			
국소 재발성 병변	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
국소 진행성 병변	7 (1.4)	4 (0.8)	11 (1.1)
전이성 병변	494 (98.6)	490 (98.8)	984 (98.7)
원발 부위 [d], n (%)			
위식도 접합부	96 (19.2)	100 (20.2)	196 (19.7)
위	405 (80.8)	395 (79.6)	800 (80.2)
시험 참여 시점의 전이 부위 수, n (%) [e]			
0-2	335 (66.9)	335 (67.5)	670 (67.2)
≥ 3	166 (33.1)	160 (32.3)	326 (32.7)
간 전이, n (%)			
예	190 (37.9)	188 (37.9)	378 (37.9)
아니요	311 (62.1)	308 (62.1)	619 (62.1)
복막 전이의 존재, n (%)			
예	220 (43.9)	214 (43.1)	434 (43.5)
아니요	281 (56.1)	282 (56.9)	563 (56.5)
비표적 병변만 있는 환자, n (%)	30 (6.0)	17 (3.4)	47 (4.7)
조직 등급, n (%)			
Gx – 등급 평가불가	106 (21.2)	119 (24.0)	225 (22.6)
G1 - 고분화	13 (2.6)	23 (4.6)	36 (3.6)
G2 - 중분화	101 (20.2)	97 (19.6)	198 (19.9)
G3 - 저분화	279 (55.7)	255 (51.4)	534 (53.6)
불명	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
조직형(Lauren 분류), n (%)			
미만형	108 (21.6)	105 (21.2)	213 (21.4)
장형	84 (16.8)	88 (17.7)	172 (17.3)
혼합형	32 (6.4)	37 (7.5)	69 (6.9)
불명	277 (55.3)	266 (53.6)	543 (54.5)
PD-L1 발현, n(%)			
PD-L1 점수 < 5%	227 (45.3)	224 (45.2)	451 (45.2)
PD-L1 점수 ≥ 5%	274 (54.7)	272 (54.8)	546 (54.8)
HER2 상태, n (%) [c,f]			
양성	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
음성	500 (99.8)	493 (99.4)	993 (99.6)
모호	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
MSI 또는 MMR 상태, n (%)			
MSI-H/dMMR	16 (3.2)	24 (4.8)	40 (4.0)
MSI-L/MSS/pMMR	448 (89.4)	439 (88.5)	887 (89.0)
불명	37 (7.4)	33 (6.7)	70 (7.0)
유전적 안정성, n (%)			
예	7 (1.4)	13 (2.6)	20 (2.0)
아니요	6 (1.2)	8 (1.6)	14 (1.4)
미완료	488 (97.4)	475 (95.8)	963 (96.6)
염색체 불안정성, n (%)			
예	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)
아니요	9 (1.8)	9 (1.8)	18 (1.8)
미완료	488 (97.4)	485 (97.8)	973 (97.6)
EBV 상태, n (%)			
양성	6 (1.2)	4 (0.8)	10 (1.0)
음성	54 (10.8)	51 (10.3)	105 (10.5)
미완료	441 (88.0)	441 (88.9)	882 (88.5)

ITT 분석군에서 이전 항암요법 및 수술의 특성은 두 치료군 간에 전반적으로 유사하였다.

환자의 총 20.8%는 시험 참여 전에 ≥ 1 가지 이전 보조 및/ 선행보조 전신요법을 받았다(Table 7). 마지

막 보조 또는 선행보조 전신요법의 종료부터 시험 참여까지 시간 중앙값은 치료군 간에 유사하였다 (T+PtF 치료군: 19.5 개월; P+PtF 치료군: 18.4 개월). PD-L1 양성 분석군에서 이전 항암요법 및 수술의 특성이 유사하였지만 ≥ 1 가지 이전 보조 및/또는 선행보조 전신요법을 받은 환자의 비율(14.1%)은 ITT 분석군(20.8%)보다 약간 더
낮았으며, 마지막 보조 또는 선행보조 전신요법의 종료부터 시험 참여까지 시간 중앙값은 T+PtF 치료군이 P+PtF 치료군보다 더 길었다(19.5 개월 vs 15.0 개월).

Table 7: 이전 보조/선행보조 항암요법 - Study 305(ITT 분석군)

설명	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 501)	위약 + 항암화학요법 (N = 496)	전체 (N = 997)
암 치료를 위해 이전에 최소 1 가지 보조/선행보조 전신요법을 받은 환자, n (%)	**107 (21.4)**	**100 (20.2)**	**207 (20.8)**
보조	91 (18.2)	94 (19.0)	185 (18.6)
선행보조	33 (6.6)	15 (3.0)	48 (4.8)
마지막 보조/선행보조 전신요법의 종료부터 시험 참여까지 시간 (개월) [a]			
n	107	99	206
평균(SD)	28.9 (42.66)	24.9 (20.72)	27.0 (33.91)
중앙값	19.5	18.4	18.6
Q1, Q3	11.2, 30.1	12.9, 28.2	12.2, 28.2
최소, 최대	6.0, 408.0	6.0, 134.2	6.0, 408.0
이전 항암 방사선치료, n (%)	**8 (1.6)**	**7 (1.4)**	**15 (1.5)**
이전 항암 수술, n (%)	**163 (32.5)**	**165 (33.3)**	**328 (32.9)**
이전 위 절제술/식도 절제술	133 (26.5)	139 (28.0)	272 (27.3)

3) 유효성 결과

(1) 일차 평가변수 : 전체생존(OS)

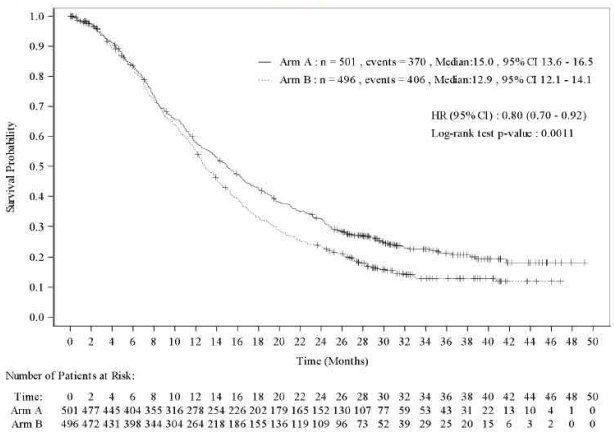
위약 + 항암화학요법에 대비한 티슬렐리주맙 + 항암화학요법의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선이 ITT 분석군에서 입증되었다(Table 8). 최종 분석에서는 어떤 시점이든 최소 시험 추적조사 기간이 각 치료군에서 24 개월을 초과하였다(Table 4).

- 사망 사건 위험의 20% 감소가 관찰되었으며, Cox 회귀 모델에서 층화 HR 은 0.80(95% CI: 0.70, 0.92) 이었다. 층화 로그-순위 검정에서 단측 -값은 사전 지정된 한계 유의수준 p=0.0226 보다 더 낮은 0.0011 이었다.
- OS 중앙값은 T+PtF 치료군에 긍정적인 2.1 개월의 개선을 보였다. OS 중앙값은 T+PtF 치료군에서 15.0 개월(95% CI: 13.6, 16.5), P+PtF 치료군에서 12.9 개월(95% CI: 12.1, 14.1)이었다.

Table 8: 전체 생존 – Study 305(ITT 분석군)

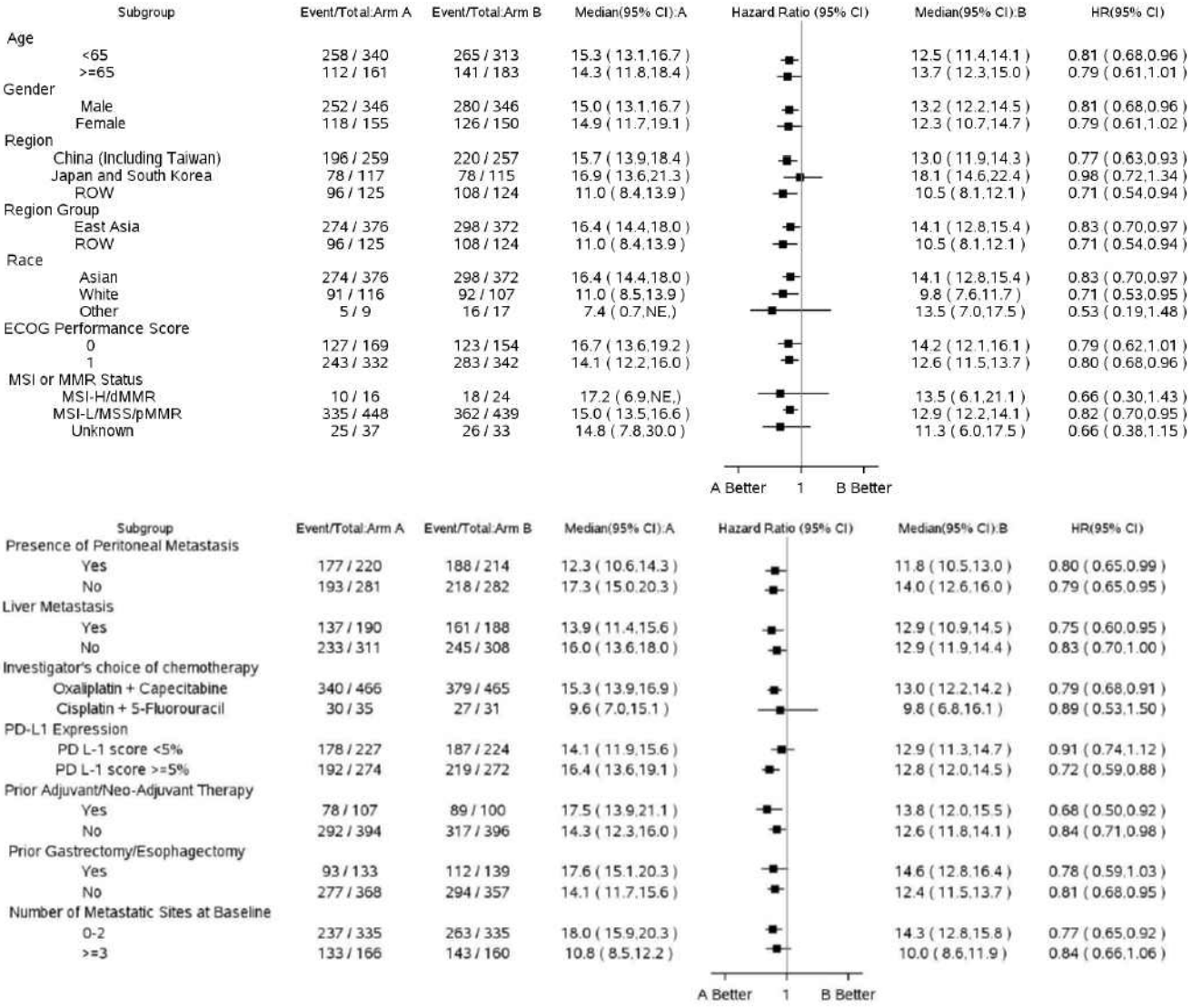
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 501)	위약 + 항암화학요법 (N = 496)
환자의 수		
사망, n (%)	370 (73.9)	406 (81.9)
중도절단, n (%)	131 (26.1)	90 (18.1)
사건 없이 진행 중	106 (21.2)	64 (12.9)
추적조사 실패	5 (1.0)	10 (2.0)
동의 철회	20 (4.0)	16 (3.2)
단측 층화 로그-순위 검정 P-값 [a]	0.0011	
층화 위험비 (95% CI) [a]	0.80 (0.70, 0.92)	
비층화 위험비 (95% CI) [b]	0.80 (0.69, 0.92)	
전체 생존 (개월) (95% CI)		
중앙값	15.0 (13.6, 16.5)	12.9 (12.1, 14.1)
제 1 사분위수	7.7 (7.0, 8.3)	7.4 (6.8, 8.2)
제 3 사분위수	29.9 (25.6, 36.5)	22.6 (19.9, 25.8)
하기 시점에서 전체 생존율, % (95% CI)		
3 개월	93.7 (91.1, 95.5)	94.3 (91.8, 96.0)
6 개월	83.4 (79.8, 86.4)	83.4 (79.8, 86.5)
9 개월	68.9 (64.6, 72.8)	66.9 (62.5, 70.9)
12 개월	57.9 (53.4, 62.2)	55.3 (50.8, 59.7)
18 개월	42.4 (38.0, 46.8)	32.9 (28.7, 37.2)
24 개월	32.7 (28.5, 36.9)	23.4 (19.7, 27.3)
30 개월	24.9 (21.0, 28.9)	15.9 (12.7, 19.4)
36 개월	21.3 (17.4, 25.5)	12.9 (9.8, 16.4)
42 개월	18.2 (13.8, 23.0)	11.9 (8.6, 15.8)
48 개월	18.2 (13.8, 23.0)	NE (NE, NE)
추적조사 시간 (개월) (95% CI)		
중앙값	32.9 (30.5, 35.2)	32.5 (31.2, 35.0)

Figure 3: 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 도표 - Study 305(ITT 분석군)



하위군 분석

Figure 8: 전체 생존에 대한 숲 도표 - 하위군 분석 - **Study 305(ITT 분석군)**



<u>PD-L1 양성 분석군의 OS</u>

위약 + 항암화학요법에 대비해 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 투여 시 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선이 PD-L1 양성 분석군에서도 입증되었다. PD-L1 양성 분석군에 대한 일차 분석이었던 중간 분석에서,

- 사망 사건 위험의 26% 감소가 관찰되었다. Cox 회귀 모델에서 층화 HR 은 0.74(95% CI: 0.59, 0.94)였으며 층화 로그-순위 검정에서 단측 p-값은 0.0056 으로, 중간 분석 OS 한계 유의수준 0.0092 를 넘었다.
- OS 중앙값은 T+PtF 치료군에 긍정적인 4.6 개월의 개선이 입증되었다. OS 중앙값은 T+PtF 치료군에서 17.2 개월(95% CI: 13.9, 21.3), P+PtF 치료군에서 12.6 개월(95% CI: 12.0, 14.4)이었다.

Table 14: PD-L1 양성 분석군에서의 주요 유효성 평가변수 개요

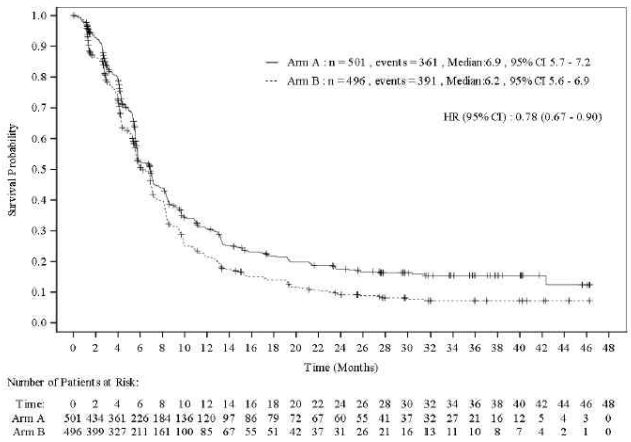
	중간 분석 (일차 유효성 분석) DCO: 2021 년 8 월 8 일		최종 분석 DCO: 2023 년 2 월 28 일	
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)
일차 평가변수				
전체 생존 (OS)				
사망, n (%)	130 (47.4)	161 (59.2)	192 (70.1)	219 (80.5)
중앙값 (개월) (95% CI)	17.2 (13.9, 21.3)	12.6 (12.0, 14.4)	16.4 (13.6, 19.1)	12.8 (12.0, 14.5)
단측 층화 로그-순위 검정 [a]	p = 0.0056			
층화 HR (95% CI) [a]	**0.74 (0.59, 0.94)**		*0.71 (0.58, 0.86)*	
이차 평가변수				
무진행 생존 (PFS)				
사건, n (%)	169 (61.7)	206 (75.7)	189 (69.0)	216 (79.4)
중앙값 (개월) (95% CI)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7.0)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7.0)
층화 HR (95% CI) [a]	**0.67 (0.55, 0.83)**		*0.68 (0.56, 0.83)*	
단측 층화 로그-순위 검정 [a]	**p<0.0001**			
객관적 반응률 (ORR) [b]				
n (%)	138 (50.4)	117 (43.0)	141 (51.5)	116 (42.6)
95% CI [c]	44.3, 56.4	37.1, 49.1	45.4, 57.5	36.7, 48.8
ORR 의 승산비 (95% CI) [d]	1.36 (0.97, 1.92)		1.45 (1.03, 2.04)	
ORR 차이, % (95% CI) [d]	**7.4 (-0.8, 15.6)**		8.9 (0.7, 17.0)	
CMH 검정 p-값 [e]	p=0.0764		-	
최적의 전체 반응 (BOR), n (%)				
완전 반응 (CR)	9 (3.3)	5 (1.8)	12 (4.4)	7 (2.6)
부분 반응 (PR)	129 (47.1)	112 (41.2)	129 (47.1)	109 (40.1)
안정 병변 (SD)	92 (33.6)	104 (38.2)	90 (32.8)	104 (38.2)
비-CR/비-PD	12 (4.4)	5 (1.8)	11 (4.0)	6 (2.2)
진행성 병변 (PD)	12 (4.4)	32 (11.8)	11 (4.0)	32 (11.8)
확인할 수 없음 [f]	20 (7.3)	14 (5.1)	*21 (7.7)*	*14 (5.1)*
반응 기간 (DOR)				
반응자의 수	138	117	*141*	*116*
사건, n (%)	72 (52.2)	78 (66.7)	92 (65.2)	84 (72.4)
중앙값 (개월) (95% CI)	**9.0 (8.2, 19.4)**	**7.1 (5.7, 8.3)**	10.0 (8.2, 16.8)	6.9 (5.7, 8.5)

(2) 이차 평가변수

<u>시험자 평가에 기초한 무진행 생존</u>

무진행 생존은 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 개선되었고, 층화 HR 은 0.78(95% CI: 0.67, 0.90)이었는데, 이는 병변 진행 또는 사망 위험의 22% 감소에 상응한다(Table 10). PFS 중앙값은 T+PtF 치료군에서 6.9 개월(95% CI: 5.7, 7.2)이었고, P+PtF 치료군에서 6.2 개월(95% CI: 5.6, 6.9)이었다. OS 에 대해 확인된 바와 같이, KM 곡선은 점차적으로 분리되었고, T+PtF 치료군에 긍정적인 명백한 분리가 유지되었는데, 이는 예를 들어 12 개월 PFS 비율(30.7% vs 21.5%), 24 개월 PFS 비율(17.6% vs 9.1%)로 입증되었다(Figure 5).

Figure 5: 무진행 생존에 대한 Kaplan-Meier 도표 – Study 305(ITT 분석군)



(PD-L1 양성 분석군 하위군 분석)

	중간 분석 (일차 유효성 분석) DCO: 2021 년 8 월 8 일		*최종 분석 DCO: 2023 년 2 월 28 일*	
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)	*티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)*	*위약 + 항암화학요법 (N=272)*
무진행 생존 (PFS)				
사건, n (%)	169 (61.7)	206 (75.7)	189 (69.0)	216 (79.4)
중앙값 (개월) (95% CI)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7.0)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7.0)
층화 HR (95% CI)[a]	**0.67 (0.55, 0.83)**		*0.68 (0.56, 0.83)*	
단측 층화 로그-순위 검정[a]	**p<0.0001**			

시험자 평가에 기초한 객관적 반응률

ITT 분석군에서 시험자가 평가한 CR 또는 PR 의 최적의 전체 반응을 보인 환자의 백분율은 P+PtF 치료군보다 T+PtF 치료군에서 더 높았으며 델타는 6.8%였다. 즉, ORR = 47.3%(95% CI: 42.9, 51.8) vs 40.5%(95% CI: 36.2, 45.0). 두 치료군 간 승산비는 1.33(95% CI: 1.03, 1.72)이었다.

최적의 전체 반응 또한, 더 적은 병변 진행 환자 측면에서 T+PtF 치료군에 긍정적이었다. 즉, T+PtF 치료군에서 23 명(4.6%) vs P+PtF 치료군에서 55 명(11.1%)

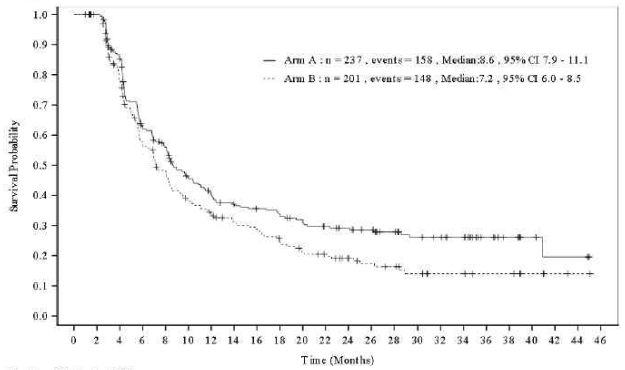
(PD-L1 양성 분석군 하위군 분석)

	중간 분석 (일차 유효성 분석) DCO: 2021 년 8 월 8 일		*최종 분석 DCO: 2023 년 2 월 28 일*	
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)	*티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=274)*	*위약 + 항암화학요법 (N=272)*
객관적 반응률 (ORR)[b]				
n (%)	138 (50.4)	117 (43.0)	141 (51.5) 45.4,	116 (42.6) 36.7,
95% CI[c]	44.3, 56.4	37.1, 49.1	57.5	48.8
ORR 의 승산비 (95% CI)[d]	1.36 (0.97, 1.92)		1.45 (1.03, 2.04)	
ORR 차이, % (95% CI)[d]	**7.4 (-0.8, 15.6)**		8.9 (0.7, 17.0)	
CMH 검정 p-값[e]	p=0.0764		-	
최적의 전체 반응 (BOR), n (%)				
완전 반응 (CR)	9 (3.3)	5 (1.8)	12 (4.4)	7 (2.6)
부분 반응 (PR)	129 (47.1)	112 (41.2)	129 (47.1)	109 (40.1)
안정 병변 (SD)	92 (33.6)	104 (38.2)	90 (32.8)	104 (38.2)
비-CR/비-PD	12 (4.4)	5 (1.8)	11 (4.0)	6 (2.2)
진행성 병변 (PD)	12 (4.4)	32 (11.8)	11 (4.0)	32 (11.8)
확인할 수 없음[f]	20 (7.3)	14 (5.1)	*21 (7.7)*	*14 (5.1)*

시험자 평가 반응기간

ITT 분석군에서 CR 또는 PR 의 확인된 반응을 보인 환자 중, 지속적인 종양 반응은 P+PtF 치료군보다 T+PtF 치료군에서 더 높게 관찰되었다. 자료 마감일 시점에서 DOR 중앙값은 T+PtF 치료군에서 8.6 개월(95% CI: 7.9, 11.1), P+PtF 치료군에서 7.2 개월(95% CI: 6.0, 8.5)이었다. 자료 마감일 시점에서 병변 진행/사망 없이 진행 중인 환자의 비율은 T+PtF 치료군이 P+PtF 치료군보다 더 높았다(22.4% vs 10.9%). DOR 에 대한 KM 곡선은 T+PtF 치료군에 긍정적인 분리를 보여주는데, 이는 3 개월부터 시작되며, 6 개월까지 명백히 분리된다(Figure 6). 이러한 분리는 DOR 반응률(3 개월: 89.7% vs 86.9%, 6 개월: 62.9% vs 56.8%)로 입증된다. 이후에는 T+PtF 치료군에 긍정적인 분리가 유지된다.

Figure 6: 반응 기간에 대한 Kaplan-Meier 도표 – Study 305(ITT 분석군)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Arm A	237	234	192	138	120	94	81	73	68	64	59	52	49	44	35	30	28	24	14	10	5	3	3	0
Arm B	201	193	146	101	84	66	57	50	46	39	32	29	23	19	17	12	9	9	7	7	4	2	1	0

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Study 305 에서 노출 지속시간 중앙값은 5.91 개월(범위: 0.1-47.0)이었고 환자의 24.7%는 12 개월 이상 티슬렐리주맙을 투여받았다. 전체 시험 치료에 대한 노출의 지속시간 중앙값은 T+PtF 치료군에서 6.09 개월(범위: 0.1- 47.0)이었고 P+PtF 치료군에서 5.75 개월(범위: 0.3- 46.9)이었다. 시험 치료를 18 주기 이상 투여받은 환자의 비율은 P+PtF 치료군보다 T+PtF 치료군에서 더 높았다(16.6% vs. 23.7%)(Table 6). Study 305 안전성 분석군에서 티슬렐리주맙 RDI 중앙값은 T+PtF 치료군에서 96.04%(범위: 57.5-103.3)였고 RDI>90-110%인 환자는 75.9%였다.

Table 6: 티슬렐리주맙에 대한 노출 지속시간 및 전체 주기 요약(안전성 분석군)

	Study 305 모든 환자				Study 305 PD-L1-양성				티슬렐리주맙 단일요법 풀
	T+PtF N=498		P+PtF N=494		T+PtF N=272		P+PtF N=272		N = 1972
	티슬렐리주맙	전체	위약	전체	티슬렐리주맙	전체	위약	전체	티슬렐리주맙
시험 약물을 투여받은 시험대상자의 총 수 - n(%)	498(100.0)	498(100.0)	494(100.0)	494(100.0)	272(100.0)	272(100.0)	272(100.0)	272(100.0)	1972(100.0)
노출 지속시간(개월)									
평균(표준 편차)	9.71(9.689)	9.92(9.707)	8.28(8.418)	8.36(8.435)	10.56(10.467)	10.84(10.501)	8.16(8.405)	8.26(8.450)	8.19(9.734)
중앙값	5.91	6.09	5.65	5.75	6.42	6.95	5.60	5.78	4.11
Q1-Q3	3.32-11.89	3.58-12.39	3.02-9.82	3.09-9.86	3.52-13.34	4.14-13.55	2.91-9.81	3.01-9.82	2.07-10.28
최소- 최대	0.1-47.0	0.1-47.0	0.3-46.9	0.3-46.9	0.1-47.0	0.1-47.0	0.5-44.6	0.5-44.6	0.1-56.1
노출 지속시간(범주)- n(%)									
<1 개월	27(5.4)	24(4.8)	23(4.7)	22(4.5)	17(6.3)	14(5.1)	13(4.8)	12(4.4)	161(8.2)
1 - < 3 개월	87(17.5)	80(16.1)	100(20.2)	96(19.4)	43(15.8)	39(14.3)	59(21.7)	56(20.6)	703(35.6)
3 - < 6 개월	139(27.9)	141(28.3)	140(28.3)	142(28.7)	68(25.0)	70(25.7)	74(27.2)	75(27.6)	362(18.4)
6 - < 12 개월	122(24.5)	127(25.5)	143(28.9)	146(29.6)	68(25.0)	72(26.5)	81(29.8)	84(30.9)	316(16.0)
12 - < 18 개월	42(8.4)	44(8.8)	36(7.3)	36(7.3)	23(8.5)	23(8.5)	19(7.0)	19(7.0)	132(6.7)
18 - < 24 개월	21(4.2)	20(4.0)	19(3.8)	19(3.8)	12(4.4)	11(4.0)	7(2.6)	7(2.6)	93(4.7)
24 개월 이상	60(12.0)	62(12.4)	33(6.7)	33(6.7)	41(15.1)	43(15.8)	19(7.0)	19(7.0)	205(10.4)
투여받은 주기 수									
평균(표준 편차)	13.1(13.13)	13.4(13.27)	11.2(11.44)	11.3(11.57)	14.3(14.19)	14.6(14.34)	11.0(11.37)	11.2(11.56)	11.3(13.31)
중앙값	8.0	8.0	8.0	8.0	8.5	9.0	8.0	8.0	6.0
Q1-Q3	4.0-16.0	4.0-16.0	4.0-13.0	4.0-13.0	4.5-19.0	5.0-19.0	4.0-13.0	4.0-13.0	3.0-14.0
최소- 최대	1-67	1-67	1-68	1-68	1-67	1-67	1-64	1-64	1-66
투여받은 주기 수(범주)- n(%)									
1 - <4 주기	86(17.3)	80(16.1)	96(19.4)	93(18.8)	45(16.5)	41(15.1)	55(20.2)	53(19.5)	731(37.1)
4 - <8 주기	136(27.3)	131(26.3)	142(28.7)	143(28.9)	67(24.6)	65(23.9)	78(28.7)	79(29.0)	452(22.9)
8 - <12 주기	102(20.5)	110(22.1)	102(20.6)	103(20.9)	59(21.7)	64(23.5)	53(19.5)	53(19.5)	209(10.6)
12 - <18 주기	59(11.8)	59(11.8)	73(14.8)	73(14.8)	28(10.3)	27(9.9)	43(15.8)	44(16.2)	163(8.3)
18 - <36 주기	68(13.7)	68(13.7)	54(10.9)	51(10.3)	41(15.1)	41(15.1)	26(9.6)	24(8.8)	241(12.2)
36 주기 이상	47(9.4)	50(10.0)	27(5.5)	31(6.3)	32(11.8)	34(12.5)	17(6.3)	19(7.0)	176(8.9)

Study 305 의 자료 입력 마감일: 2023 년 2 월 28 일
티슬렐리주맙 단일요법 풀의 자료 입력 마감일: Study 001-2020 년 8 월 26 일, Study 102-2020 년 5 월 31 일, Study 203-2020 년 11 월 2 일, Study 204-2019 년 9 월 16 일, Study 208-2021 년 6 월 30 일, Study 302-2020 년 12 월 1 일, 및 Study 303-2021 년 7 월 15 일
전체는 티슬렐리주맙 및 시험 치료의 다른 약물 간에 가장 이른 시작일부터 가장 늦은 종료일까지 시험 치료 기간에 대응하거나 전체 시험 치료에 대해 투여받은 주기 수에 대응한다.
출처: [SCS Appendix 1-Table 2.1-2]

(2) 이상사례

대부분의 환자는 적어도 1 건의 TEAE(T+PtF 치료군에서 99.4% vs. P+PtF 치료군에서 98.4%)를 경험했으며 대부분은 치료와 관련이 있었다(97.0% vs. 96.4%). 3 등급 이상 AE 의 발생률(69.5% vs. 65.6%) 및 치료 변경을 초래한 AE 의 발생률(76.5% vs. 75.9%)은 T+PtF 치료군과 P+PtF 치료군 간에 비슷했으며 이는 이상사례가 주로 화학요법에 기인한다는 것을 나타낸다. 중대한 TEAE(42.4% vs. 36.0%) 및 치료 중단을 초래한 TEAE(23.1% vs. 13.6%)는 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 더 빈번하게 보고되었다(Table 9).

티슬렐리주맙 단일요법 풀에서 다른 AE 범주에 속하는 환자의 비율(Table 9 에 제시된 대로)은 Study 305 안전성 분석군의 T+PtF 치료군에 비해 낮았는데 이는 단일요법 풀의 화학요법 부재에 기인할 가능성이 있다. 또한 티슬렐리주맙 단일요법 풀 및 Study 305 에 대하여 관찰된 빈도 차이는 서로 다른 적응증과 이전에 받은 치료 요법에 기인한다고 예상되지 않는다. 면역-매개 AE 및 주입 관련 반응은 티슬렐리주맙 단일요법 풀과 T+PtF 치료군에서 유사한 발생률로 보고되었으며 이는 티슬렐리주맙 및 다른 면역 CPI 의 알려진 위해성 프로파일과 일치한다.

전체적으로 Study 305 PD-L1-양성 안전성 분석군의 T+PtF 치료군에서 AE 의 각 범주의 발생률은 Study 305 안전성 분석군과 비슷하였다(Table 9).

Table 9: 치료 후 발생한 이상 사례 개요(안전성 분석군)

범주	Study 305 모든 환자 T+PtF N=498 n (%)	Study 305 모든 환자 P+PtF N=494 n (%)	Study 305 PD-L1-양성 T+PtF N=272 n (%)	Study 305 PD-L1-양성 P+PtF N=272 n (%)	티슬렐리주맙 단일요법 풀 N=1972 n (%)
TEAE	495(99.4)	486(98.4)	271(99.6)	266(97.8)	1902(96.5)
치료 관련	483(97.0)	476(96.4)	264(97.1)	261(96.0)	1387(70.3)
티슬렐리주맙/위약 관련	324(65.1)	262(53.0)	178(65.4)	155(57.0)	1387(70.3)
화학요법 관련	479(96.2)	475(96.2)	262(96.3)	261(96.0)	NA
3 등급 이상 TEAE	346(69.5)	324(65.6)	186(68.4)	177(65.1)	898(45.5)
치료 관련	270(54.2)	246(49.8)	152(55.9)	136(50.0)	300(15.2)
티슬렐리주맙/위약 관련	135(27.1)	94(19.0)	80(29.4)	58(21.3)	300(15.2)
화학요법 관련	245(49.2)	241(48.8)	137(50.4)	133(48.9)	NA
중대한 TEAE	211(42.4)	178(36.0)	126(46.3)	100(36.8)	699(35.4)
치료 관련	115(23.1)	72(14.6)	74(27.2)	44(16.2)	215(10.9)
티슬렐리주맙/위약 관련	85(17.1)	38(7.7)	52(19.1)	23(8.5)	215(10.9)
화학요법 관련	89(17.9)	67(13.6)	62(22.8)	42(15.4)	NA
치명적이고 중대한 TEAE	47(9.4)	42(8.5)	26(9.6)	23(8.5)	142(7.2)
치료 관련	11(2.2)	4(0.8)	6(2.2)	2(0.7)	19(1.0)
티슬렐리주맙/위약 관련	9(1.8)	4(0.8)	4(1.5)	2(0.7)	19(1.0)
화학요법 관련	10(2.0)	3(0.6)	5(1.8)	1(0.4)	NA
치료 중단을 초래한 TEAE	115(23.1)	67(13.6)	67(24.6)	36(13.2)	238(12.1)
티슬렐리주맙/위약 중단 초래	79(15.9)	36(7.3)	45(16.5)	20(7.4)	238(12.1)
티슬렐리주맙/위약 관련	41(8.2)	6(1.2)	27(9.9)	3(1.1)	112(5.7)
화학요법 관련	22(4.4)	6(1.2)	14(5.1)	3(1.1)	NA
화학요법 중단 초래	105(21.1)	62(12.6)	60(22.1)	33(12.1)	NA
티슬렐리주맙/위약 관련	37(7.4)	9(1.8)	23(8.5)	6(2.2)	NA
화학요법 관련	57(11.4)	38(7.7)	35(12.9)	21(7.7)	NA
치료 변경을 초래한 TEAE	381(76.5)	375(75.9)	212(77.9)	200(73.5)	542(27.5)
티슬렐리주맙/위약 변경 초래	244(49.0)	239(48.4)	142(52.2)	122(44.9)	542(27.5)
티슬렐리주맙/위약 관련	111(22.3)	103(20.9)	69(25.4)	55(20.2)	302(15.3)
화학요법 관련	188(37.8)	190(38.5)	109(40.1)	97(35.7)	NA
화학요법 변경 초래	378(75.9)	372(75.3)	209(76.8)	197(72.4)	NA
티슬렐리주맙/위약 관련	144(28.9)	132(26.7)	87(32.0)	75(27.6)	NA
화학요법 관련	347(69.7)	350(70.9)	195(71.7)	185(68.0)	NA
면역-매개 TEAE	154(30.9)	58(11.7)	78(28.7)	34(12.5)	631(32.0)
주입 관련 반응	33(6.6)	15(3.0)	18(6.6)	7(2.6)	99(5.0)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Study 305 안전성 분석군의 T+PtF 치료군 및 P+PtF 치료군에서 PT 별로 가장 흔한 TEAE(치료군의 ≥ 30%)에는 구역(50.4% vs. 48.4%), 식욕 감소(41.2% vs. 42.3%), 빈혈(39.6% vs. 42.3%), 구토(36.1% vs. 36.2%), 혈소판 수 감소(35.5% vs. 38.1%), 중성구 수 감소(33.7% vs. 33.0%) 및 아스파르트산 아미노 전이효소 증가(31.3% vs. 30.4%)가 포함되었다. 이러한 사건은 주로 1 등급(경증) 또는 2 등급(중등증) 사건을 나타냈다.

이러한 AE 는 T+PtF 치료군 및 P+PtF 치료군에서 유사한 비율로 보고되었는데 이는 이러한 사건이 주로 화학요법 및/또는 기저 질환에 의해 유도되었음을 제시하고 티슬렐리주맙 단일요법 풀의 발생률이 더 낮은 것으로도 제시된다(Table 11).

P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 더 높은 발생률(차이≥5%)이 갑상선 저하증(2.6% vs. 12.9%), 소양증(3.0% vs. 10.0%) 및 발열(14.4% vs. 20.1%) PT 에 대하여 보고되었다.

이는 티슬렐리주맙 단일요법 풀에서 유사한 비율로 보고된 PT, 즉 갑상선 저하증(11.6%), 소양증(10.8%) 및 발열(14.3%)을 동반한 다른 면역 CPI 의 알려진 위해성 프로파일과 일치한다(Table 11).

Study 305 PD-L1-양성 안전성 분석군의 결과는 Study 305 안전성 분석군과 일치하였다. 각각의 안전성 프로파일은 PT 별로 관찰된 TEAE 의 유형 및 특성 면에서 두 분석군 간에 비슷하였다(Table 11).

Table 11: PT 및 최대 등급별 치료 후 발생한 이상 사례(모든 등급 열에서 치료군의 적어도 10%)(안전성 분석군)

	Study 305 모든 환자				Study 305 PD-L1-양성				티슬렐리주맙 단일요법 풀	
	T+PtF N=498		P+PtF N=494		T+PtF N=272		P+PtF N=272		N=1972	
기본용어	모든 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)	모든 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)	모든 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)	모든 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)	모든 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)
적어도 1 건의 이상사례를 보고한 시험대상자 수	495(99.4)	346(69.5)	486(98.4)	324(65.6)	271(99.6)	186(68.4)	266(97.8)	177(65.1)	1902(96.5)	898(45.5)
구역	251(50.4)	14(2.8)	239(48.4)	11(2.2)	133(48.9)	9(3.3)	125(46.0)	7(2.6)	263(13.3)	8(0.4)
식욕 감소	205(41.2)	19(3.8)	209(42.3)	18(3.6)	112(41.2)	13(4.8)	116(42.6)	12(4.4)	321(16.3)	17(0.9)
빈혈	197(39.6)	40(8.0)	209(42.3)	53(10.7)	100(36.8)	24(8.8)	119(43.8)	33(12.1)	470(23.8)	98(5.0)
구토	180(36.1)	12(2.4)	179(36.2)	13(2.6)	97(35.7)	7(2.6)	94(34.6)	7(2.6)	187(9.5)	16(0.8)
혈소판 수 감소	177(35.5)	57(11.4)	188(38.1)	59(11.9)	98(36.0)	31(11.4)	99(36.4)	34(12.5)	95(4.8)	13(0.7)
중성구 수 감소	168(33.7)	59(11.8)	163(33.0)	58(11.7)	93(34.2)	39(14.3)	88(32.4)	32(11.8)	68(3.4)	12(0.6)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	156(31.3)	17(3.4)	150(30.4)	5(1.0)	80(29.4)	12(4.4)	72(26.5)	0	348(17.6)	47(2.4)
설사	135(27.1)	14(2.8)	144(29.1)	11(2.2)	77(28.3)	8(2.9)	80(29.4)	8(2.9)	228(11.6)	19(1.0)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	122(24.5)	11(2.2)	105(21.3)	5(1.0)	60(22.1)	6(2.2)	50(18.4)	2(0.7)	326(16.5)	32(1.6)
백혈구 수 감소	119(23.9)	15(3.0)	135(27.3)	8(1.6)	61(22.4)	9(3.3)	71(26.1)	5(1.8)	104(5.3)	8(0.4)
체중 감소	108(21.7)	8(1.6)	99(20.0)	2(0.4)	52(19.1)	4(1.5)	55(20.2)	1(0.4)	268(13.6)	13(0.7)
말초 감각 신경 병증	106(21.3)	1(0.2)	118(23.9)	3(0.6)	63(23.2)	0	71(26.1)	2(0.7)	11(0.6)	0
발열	100(20.1)	8(1.6)	71(14.4)	3(0.6)	53(19.5)	4(1.5)	46(16.9)	2(0.7)	282(14.3)	7(0.4)
무력증	97(19.5)	13(2.6)	85(17.2)	13(2.6)	47(17.3)	8(2.9)	42(15.4)	4(1.5)	167(8.5)	15(0.8)
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	95(19.1)	15(3.0)	94(19.0)	11(2.2)	57(21.0)	8(2.9)	48(17.6)	4(1.5)	5(0.3)	0
변비	87(17.5)	1(0.2)	103(20.9	1(0.2)	51(18.8)	1(0.4)	58(21.3)	1(0.4)	275(13.9)	4(0.2)
피로	87(17.5)	12(2.4)	73(14.8)	8(1.6)	49(18.0)	8(2.9)	44(16.2)	5(1.8)	257(13.0)	19(1.0)
저알부민 혈증	87(17.5)	4(0.8)	92(18.6)	2(0.4)	44(16.2)	3(1.1)	51(18.8)	1(0.4)	190(9.6)	4(0.2)
저칼륨 혈증	81(16.3)	21(4.2)	57(11.5)	15(3.0)	44(16.2)	15(5.5)	30(11.0)	7(2.6)	139(7.0)	35(1.8)
혈액 빌리루빈 증가	77(15.5)	12(2.4)	74(15.0)	7(1.4)	43(15.8)	7(2.6)	41(15.1)	3(1.1)	165(8.4)	26(1.3)
복통	76(15.3)	6(1.2)	81(16.4)	6(1.2)	44(16.2)	3(1.1)	46(16.9)	3(1.1)	145(7.4)	15(0.8)
중성구 감소증	75(15.1)	33(6.6)	82(16.6)	34(6.9)	39(14.3)	19(7.0)	41(15.1)	15(5.5)	29(1.5)	11(0.6)
지각 감퇴	70(14.1)	1(0.2)	69(14.0)	0	31(11.4)	1(0.4)	30(11.0)	0	28(1.4)	0
갑상선 저하증	64(12.9)	1(0.2)	13(2.6)	0	34(12.5)	1(0.4)	5(1.8)	0	229(11.6)	1(0.1)
혈소판 감소증	64(12.9)	16(3.2)	59(11.9)	15(3.0)	30(11.0)	4(1.5)	35(12.9)	11(4.0)	53(2.7)	4(0.2)
복부 팽창	50(10.0)	0	53(10.7)	0	27(9.9)	0	30(11.0)	0	82(4.2)	4(0.2)
상복부 통증	50(10.0)	3(0.6)	55(11.1)	1(0.2)	28(10.3)	0	31(11.4)	1(0.4)	83(4.2)	6(0.3)
가려움증	50(10.0)	1(0.2)	15(3.0)	0	24(8.8)	0	10(3.7)	0	212(10.8)	0
불면증	47(9.4)	0	53(10.7)	1(0.2)	24(8.8)	0	27(9.9)	1(0.4)	128(6.5)	1(0.1)
발진	41(8.2)	0	17(3.4)	0	22(8.1)	0	9(3.3)	0	198(10.0)	8(0.4)
기침	23(4.6)	0	31(6.3)	0	12(4.4)	0	17(6.3)	0	310(15.7)	5(0.3)

Study 305 의 자료 입력 마감일: 2023 년 2 월 28 일
티슬렐리주맙 단일요법의 자료 입력 마감일: Study 001-2020 년 8 월 26 일, Study 102-2020 년 5 월 31 일, Study 203-2020 년 11 월 2 일, Study 204-2019 년 9 월 16 일, Study 208-2021 년 6 월 30 일, Study 302-2020 년 12 월 1 일, Study 303-2021 년 7 월 15 일.
숫자(n)는 시험대상자의 수를 나타낸다. 하나의 AE 에 대하여 여러 등급을 나타낸 시험대상자는 최대 등급 아래에만 계수되었다.
사건은 Study 305 모든 환자 분석군의 T+PtF 열에서 모든 등급 PT 의 빈도 감소별로 정렬되었다.
Study 305 의 경우 MedDRA 버전 26.0 CTCAE 버전 v5.0 및 단일요법 풀의 경우 v4.03.
출처: [SCS Appendix 1-Table 3.1-5]

(4) 강도별 이상사례

3 등급 이상 TEAE 는 Study 305 안전성 분석군의 T+PtF 치료군과 P+PtF 치료군 간에 유사하였다(69.5% vs. 65.6%). T+PtF 치료군 vs. P+PtF 치료군에서 PT 별로 가장 흔한 3 등급 이상 TEAE 는 각각 중성구 수 감소(11.8% vs. 11.7%), 혈소판 수 감소(11.4% vs. 11.9%) 및 빈혈(8.0% vs. 10.7%)이었다. 3 등급 이상 TEAE 는 T+PtF 치료군 및 P+PtF 치료군에서 유사한 비율로 보고된 반면 티슬렐리주맙 단일요법 풀에

서는 보다 낮은 비율로 보고되었는데 이는 이러한 사건이 주로 화학요법 및/또는 기저 질환에 의해 유도되었음을 제시한다.

(5) 사망

전체적으로 Study 305 안전성 분석군의 사망 발생률은 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 더 낮았다(81.8% vs. 74.3%). 시험 대상 질병은 T+PtF 치료군 및 P+PtF 치료군에서 1 차 사망 원인이었다(68.5% vs. 74.7%). AE 를 1 차 사망 원인으로 하여 사망한 환자의 비율은 두 치료군 간에 유사하였는데 T+PtF 치료군의 4.2%(21 명) 및 P+PtF 치료군의 3.6%(18 명)였다.

대부분의 사망은 시험 치료 마지막 용량 투여로부터 30 일 이후에 발생하였다(65.9% vs. 74.7%). 시험 치료 마지막 용량 투여로부터 30 일 이후에 발생한 사망의 경우 두 치료군의 1 차 사망 원인은 시험 대상 질병이었다(63.9% vs. 70.4%).

치료 중에 발생한 사망은 Study 305 PD-L1-양성 안전성 분석군의 T+PtF 치료군에서 20 명(7.4%) 및 P+PtF 치료군에서 21 명(7.7%)에서 보고되었으며 치료군의 각각 9 명(3.3%) 및 7 명(2.6%)의 1 차 사망 원인은 AE 였다. Study 305 PD-L1-양성 안전성 분석군의 결과는 Study 305 안전성 분석군과 일치하였다 (Table 12).

Table 12: PT 별 치료 중에 발생한 사망(안전성 분석군)

범주 PT	Study 305 모든 환자 T+PtF N=498 n (%)	Study 305 모든 환자 P+PtF N=494 n (%)	Study 305 PD-L1-양성 T+PtF N=272 n (%)	Study 305 PD-L1-양성 P+PtF N=272 n (%)	티슬렐리주맙 단일요법 풀 N=1972 n (%)
사망한 시험대상자 수	42(8.4)	35(7.1)	20(7.4)	21(7.7)	162(8.2)
이상사례	19(3.8)	14(2.8)	9(3.3)	7(2.6)	48(2.4)
사망 [1]	8(1.6)	2(0.4)	4(1.5)	1(0.4)	9(0.5)
패혈증	3(0.6)	1(0.2)	1(0.4)	1(0.4)	0
폐 색전증	2(0.4)	1(0.2)	1(0.4)	0	2(0.1)
호흡 부전	2(0.4)	0	0	0	4(0.2)
결장염	1(0.2)	0	0	0	0
세균성 폐렴	1(0.2)	0	0	0	0
출혈성 쇼크	1(0.2)	0	1(0.4)	0	0
경막하 혈종	1(0.2)	1(0.2)	1(0.4)	1(0.4)	0
급사	1(0.2)	0	1(0.4)	0	1(0.1)
동맥 경화증	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
뇌탈출	0	1(0.2)	0	0	0
COVID-19	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
심폐 기능 상실	0	1(0.2)	0	1(0.4)	1(0.1)
뇌혈관 사고	0	1(0.2)	0	0	0
자살 완료	0	1(0.2)	0	0	0
간 부전	0	1(0.2)	0	0	1(0.1)
과심실 부전	0	1(0.2)	0	0	0
복막염	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
시험 대상 질병	23(4.6)	21(4.3)	11(4.0)	14(5.1)	101(5.1)
전신 신체 건강 악화	6(1.2)	5(1.0)	4(1.5)	4(1.5)	7(0.4)
위 출혈	3(0.6)	0	2(0.7)	0	0
결측	3(0.6)	4(0.8)	0	4(1.5)	44(2.2)
사망	2(0.4)	3(0.6)	1(0.4)	1(0.4)	5(0.3)
위장관 출혈	2(0.4)	0	0	0	0
복수	1(0.2)	0	1(0.4)	0	1(0.1)
악액질	1(0.2)	0	0	0	1(0.1)
저혈량성 쇼크	1(0.2)	0	0	0	0
수막에 전이	1(0.2)	0	1(0.4)	0	0
위 폐쇄	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0
신부전	1(0.2)	0	1(0.4)	0	0
패혈증	1(0.2)	0	1(0.4)	0	1(0.1)
흉부 불편감	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
성장 실패	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
다발성 장기 기능 부전	0	2(0.4)	0	2(0.7)	7(0.4)
흡인성 폐렴	0	1(0.2)	0	0	0
폐 색전증	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
폐 중앙 혈전성 미세 혈관 병증	0	1(0.2)	0	0	0
상부 위장관 출혈	0	1(0.2)	0	0	4(0.2)

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역 매개 이상사례

Study 305 안전성 분석군에서 imAE(30.9% vs. 11.7%) 및 3 등급 이상 imAE(6.8% vs. 1.8%)를 보고한 환자 비율은 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 더 높게 보고되었다(Table 16). Study 305 안전성 분석군의 T+PtF 치료군에서 3 명(0.6%)은 4 등급 사건을, 1 명(0.2%)은 5 등급 사건을 보고한 반면 P+PtF 치료군에서는 1 명(0.2%)이 4 등급 사건을 보고하였다. 티슬렐리주맙/위약 투여 중단을 초래한 면역-매개 AE (0.2% vs. 4.2%) 또는 티슬렐리주맙/위약 투여 변경을 초래한 면역-매개 AE (1.6% vs. 6.6%)은 P+PtF 치료군에 비해 T+PtF 치료군에서 더 빈번히 보고되었다. 대체로, 티슬렐리주맙 단일요법 풀에서 imAE 의 발생률은 Study 305 안전성 분석군의 T+PtF 치료군과 유사하였다.

Table 16: 치료 후 발생한 면역-매개 이상사례의 개요(안전성 분석군)

	Study 305 모든 환자		Study 305 PD-L1-양성		티슬렐리주맙 단일요법 풀
	T+PtF N=498	P+PtF N=494	T+PtF N=272	P+PtF N=272	N=1972
imAE 범주	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
적어도 1 건의 imTEAE 를 보고한 시험대상자 수	154(30.9)	58(11.7)	78(28.7)	34(12.5)	631(32.0)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 저하증)	63(12.7)	15(3.0)	33(12.1)	7(2.6)	244(12.4)
면역-매개 피부 이상반응	53(10.6)	15(3.0)	28(10.3)	10(3.7)	239(12.1)
면역-매개 폐염증	19(3.8)	2(0.4)	11(4.0)	1(0.4)	97(4.9)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 항진증)	16(3.2)	5(1.0)	9(3.3)	2(0.7)	90(4.6)
면역-매개 간염	10(2.0)	2(0.4)	6(2.2)	0(0.0)	24(1.2)
면역-매개 내분비 병증(당뇨병)	8(1.6)	1(0.2)	5(1.8)	1(0.4)	14(0.7)
면역-매개 결장염	6(1.2)	10(2.0)	4(1.5)	7(2.6)	15(0.8)
기타 면역-매개 반응(근골격계)	5(1.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	17(0.9)
면역-매개 심근염/심장막염	4(0.8)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.4)	12(0.6)
면역-매개 근육염/횡문근융해증	3(0.6)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.4)	15(0.8)
면역-매개 내분비 병증(부신 부전)	3(0.6)	2(0.4)	2(0.7)	2(0.7)	10(0.5)
면역-매개 내분비 병증(갑상선염)	3(0.6)	2(0.4)	3(1.1)	1(0.4)	22(1.1)
면역-매개 신장염 및 신장 기능 이상	3(0.6)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	5(0.3)
면역-매개 내분비 병증(뇌하수체염)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.4)	1(0.4)	4(0.2)
기타 면역-매개 반응(췌장염)	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.2)
기타 면역-매개 반응(기타)	2(0.4)	5(1.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.1)
기타 면역-매개 반응(CNS)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
기타 면역-매개 반응(혈액병)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
기타 면역-매개 반응(안구)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.2)

② 주입 관련 반응

주입-관련 반응은 P+PtF 치료군(15 명, 3.0%)(3 명[0.6%]이 3 등급 사건 경험)에 비해 T+PtF 치료군(33 명, 6.6%)(5 명[1.0%]이 3 등급 사건 경험)에서 더 높은 비율로 보고되었다. 4/5 등급 사건은 어느 치료군에서도 보고되지 않았다. T+PtF vs. P+PtF 치료군에서 보고된 주입-관련 반응에는 오한 (15 명, 3.0% vs. 2 명, 0.4%), 약물 과민성(7 명, 1.4% vs. 3 명, 0.6%), 발진(6 명, 1.2% vs. 1 명, 0.2%), 두드러기(2 명, 0.4% vs. 1 명, 0.2%) 및 알레르기성 비염(1 명, 0.2% vs. 3 명, 0.6%)이 포함되었다. 다른 모든 주입-관련 TEAE 는 단일한 환자에서 보고되었다. 주입-관련 반응은 T+PtF 치료군(6.6%) 및 티슬렐리주맙 단일요법 풀(5.0%)에서 유사한 비율로 보고되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 통합 안전성 분석

(1) 면역 매개 폐염증

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 간질성폐렴이 1등급(20명, 1.0%), 2등급(38명, 1.9%), 3등급(31명, 1.6%), 4등급(5명, 0.3%) 및 5등급(2명, 0.1%) 사례를 포함해 1972명 중 96명(4.9%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 3.0개월(범위: 1일 ~ 26.2개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 3.3개월(범위: 1일 ~ 33.9+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 38명(1.9%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 32명(1.6%)의 환자에서 일시중지되었다.

96명의 환자 중 74명(77.1%)은 투여 기간 중앙값 44.0일(범위: 1일 ~ 39.6개월) 동안 초기 용량 중앙값 75.0 mg/day(범위: 5.0 ~ 1250.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 74명의 환자 중 65명(87.8%)은 고용량(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량) 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 96명의 환자 중 1명(1.0%)은 면역억제 치료를 받았다. 간질성폐렴은 96명의 환자 중 48명(50%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 2.2개월(범위: 6일 ~ 33.7개월)이었다. 폐염증으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 32 명 중 20 명(62.5%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 2 명(10%)은 폐염증이 재발하였다.

Table 17: SOC 및 ADR 별로 티슬렐리주맙에서 보고된 ADR 의 빈도 및 빈도 범주(안전성 분석군)

	Study 305 모든 환자 T+PtF N = 498			Study 305 모든 환자 P+PtF N = 494			티슬렐리주맙 단일요법 풀 N = 1972			티슬렐리주맙 병용 요법 풀 N = 1336		
1 차 SOC ADR	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)
각종 면역계 장애												
쇼그렌 증후군	1(0.20)	0	때때로	0	0	-	0	0	-	2(0.15)	0	때때로
내분비 장애												
갑상선 저하증[1]	67(13.5)	1(0.20)	매우 흔하게	15(3.0)	0	흔하게	251(12.7)	1(0.05)	매우 흔하게	190(14.2)	1(0.07)	매우 흔하게
갑상선 항진증[2]	19(3.8)	0	흔하게	5(1.0)	0	흔하게	113(5.7)	1(0.05)	흔하게	87(6.5)	0	흔하게
갑상선염[3]	2(0.40)	0	때때로	2(0.40)	0	때때로	24(1.2)	0	흔하게	6(0.45)	1(0.07)	때때로
부신 부전[4]	3(0.60)	1(0.20)	때때로	2(0.40)	0	때때로	9(0.46)	3(0.15)	때때로	9(0.67)	5(0.37)	때때로
뇌하수체염[5]	2(0.40)	0	때때로	1(0.20)	0	때때로	2(0.10)	0	때때로	5(0.37)	1(0.07)	때때로
대사 및 영양 장애												
고혈당증[6]	14(2.8)	1(0.20)	흔하게	19(3.8)	1(0.20)	흔하게	154(7.8)	26(1.3)	흔하게	129(9.7)	10(0.75)	흔하게
저칼륨혈증[7]	82(16.5)	22(4.4)	매우 흔하게	58(11.7)	15(3.0)	매우 흔하게	144(7.3)	35(1.8)	흔하게	231(17.3)*	58(4.3)	매우 흔하게
당뇨병[8]	9(1.8)	6(1.2)	흔하게	2(0.40)	0	때때로	18(0.91)	8(0.41)	때때로	19(1.4)	12(0.90)	흔하게
신경계 장애												
뇌염[9]	0	0	-	0	0	-	0	0	-	1(0.07)	1(0.07)	드물게
길렝-바레 증후군	0	0	-	0	0	-	0	0	-	1(0.07)	1(0.07)	드물게
중증 근육 무력증	1(0.20)	1(0.20)	때때로	0	0	-	0	0	-	1(0.07)	1(0.07)	드물게
각종 눈 장애												
포도막염[10]	1(0.20)	0	때때로	0	0	-	5(0.25)	0	때때로	3(0.22)	1(0.07)	때때로
각종 심장 장애												
심근염[11]	4(0.80)	1(0.20)	때때로	1(0.20)	0	때때로	12(0.61)	4(0.20)	때때로	15(1.1)*	3(0.22)	흔하게
심낭염	1(0.20)	1(0.20)	때때로	0	0	-	1(0.05)	0	드물게	1(0.07)	1(0.07)	드물게
호흡, 흉부 및 종격동 장애												
기침	23(4.6)	0	흔하게	31(6.3)	0	흔하게	310(15.7)	5(0.25)	매우 흔하게	155(11.6)	4(0.30)	매우 흔하게
호흡 곤란	29(5.8)	2(0.40)	흔하게	32(6.5)	1(0.20)	흔하게	163(8.3)*	22(1.1)	흔하게	111(8.3)*	9(0.67)	흔하게
폐렴증[12]	19(3.8)	4(0.80)	흔하게	2(0.40)	0	때때로	97(4.9)*	37(1.9)	흔하게	106(7.9)*	26(1.9)	흔하게
각종 위장관 장애												
설사[13]	136(27.3)	14(2.8)	매우 흔하게	145(29.4)	11(2.2)	매우 흔하게	230(11.7)	19(0.96)	매우 흔하게	302(22.6)	31(2.3)	매우 흔하게
구내염[14]	48(9.6)	7(1.4)	흔하게	45(9.1)	8(1.6)	흔하게	58(2.9)	6(0.30)	흔하게	149(11.2)	22(1.6)	매우 흔하게
췌장염[15]	7(1.4)	3(0.60)	흔하게	3(0.61)	1(0.20)	때때로	17(0.86)	11(0.56)	때때로	47(3.5)	16(1.2)	흔하게
결장염[16]	5(1.0)*	1(0.20)	흔하게	7(1.4)	4(0.81)	흔하게	16(0.81)	6(0.30)	때때로	16(1.2)	8(0.60)	흔하게
간담도 장애												
간염[17]	24(4.8)	14(2.8)	흔하게	13(2.6)	2(0.40)	흔하게	50(2.5)*	22(1.1)	흔하게	55(4.1)	26(1.9)	흔하게
피부 및 피하 조직 장애												
발진[18]	81(16.3)	8(1.6)	매우 흔하게	36(7.3)	0	흔하게	326(16.5)	20(1.0)	매우 흔하게	277(20.7)	34(2.5)	매우 흔하게
소양증	50(10.0)	1(0.20)	매우 흔하게	15(3.0)	0	흔하게	212(10.8)	0	매우 흔하게	130(9.7)	3(0.22)	흔하게
백반증[19]	2(0.40)	0	때때로	0	0	-	13(0.66)	0	때때로	4(0.30)	0	때때로
중증의 피부 반응[20]	0	0	-	0	0	-	4(0.20)	2(0.10)	때때로	1(0.07)	0	드물게
근골격계 및 결합 조직 장애												
관절통	22(4.4)	0	흔하게	22(4.5)	0	흔하게	187(9.5)	4(0.20)	흔하게	129(9.7)	1(0.07)	흔하게
근육통	14(2.8)	0	흔하게	17(3.4)	0	흔하게	39(2.0)	0	흔하게	61(4.6)	3(0.22)	흔하게
관절염[21]	6(1.2)	1(0.20)	흔하게	1(0.20)	0	때때로	18(0.91)	4(0.20)	때때로	15(1.1)	3(0.22)	흔하게
근육염[22]	3(0.60)	2(0.40)	때때로	3(0.61)	0	때때로	16(0.81)	4(0.20)	때때로	7(0.52)*	3(0.22)	때때로
신장 및 요로 장애												
신장염[23]	2(0.40)	1(0.20)	때때로	0	0	-	6(0.30)	1(0.05)	때때로	5(0.37)	2(0.15)	때때로
전신 장애 및 투여 부위 병태												
피로[24]	207(41.6)	26(5.2)	매우 흔하게	186(37.7)	21(4.3)	매우 흔하게	500(25.4)	42(2.1)	매우 흔하게	572(42.8)	66(4.9)	매우 흔하게
발열	100(20.1)	8(1.6)	매우 흔하게	71(14.4)	3(0.61)	매우 흔하게	283(14.4)	7(0.35)	매우 흔하게	254(19.0)	9(0.67)	매우 흔하게

	Study 305 모든 환자 T+PtF N = 498			Study 305 모든 환자 P+PtF N = 494			티슬렐리주맙 단일요법 풀 N = 1972			티슬렐리주맙 병용 요법 풀 N = 1336		
1 차 SOC ADR	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)	모든 등급 n (%)	3-4 등급 n (%)	빈도 범주 (모든 등급)
임상 검사												
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	156(31.3)	17(3.4)	매우 흔하게	150(30.4)	5(1.0)	매우 흔하게	348(17.6)	47(2.4)	매우 흔하게	424(31.7)	32(2.4)	매우 흔하게
알라닌 아미노 전이 효소 증가	122(24.5)	11(2.2)	매우 흔하게	105(21.3)	5(1.0)	매우 흔하게	326(16.5)	32(1.6)	매우 흔하게	408(30.5)	32(2.4)	매우 흔하게
혈액 빌리루빈 증가[25]	87(17.5)	12(2.4)	매우 흔하게	87(17.6)	8(1.6)	매우 흔하게	196(9.9)	36(1.8)	흔하게	207(15.5)	16(1.2)	매우 흔하게
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	19(3.8)	1(0.20)	흔하게	22(4.5)	8(1.6)	흔하게	125(6.3)	18(0.91)	흔하게	96(7.2)	4(0.30)	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증												
주입 관련 반응[26]	33(6.6)	5(1.0)	흔하게	15(3.0)	3(0.61)	흔하게	99(5.0)	3(0.15)	흔하게	86(6.4)	10(0.75)	흔하게

Study 305 의 자료 입력 마감일: 2023 년 2 월 28 일
티슬렐리주맙 단일요법 풀의 자료 입력 마감일: Study 001-2020 년 8 월 26 일, Study 102-2020 년 5 월 31 일, Study 203-2020 년 11 월 2 일, Study 204-2019 년 9 월 16 일, Study 208-2021 년 6 월 30 일, Study 302-2020 년 12 월 1 일, Study 303-2021 년 7 월 15 일.
티슬렐리주맙 병용요법 풀의 자료 입력 마감일: Study 206-2019 년 12 월 31 일, Study 304-2020 년 10 월 26 일, Study 306-2022 년 2 월 28 일, Study 307-2020 년 9 월 30 일.

(2) 면역 매개 간염

티스렐리주맙 단독요법 환자 치료 시, 면역 매개 간염이 1등급(2명, 0.1%), 2등급(7명, 0.4%), 3등급(10명, 0.5%), 4등급(4명, 0.2%) 및 5등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 24명(1.2%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.1개월(범위: 4.0일 ~ 34.8개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.1개월(범위: 6.0일 ~ 6.6개월)이었다. 티스렐리주맙은 3명(0.2%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 13명(0.7%)의 환자에서 일시중지되었다.

24명의 환자 중 18명(75.0%)은 투여 기간 중앙값 60.0일(범위: 1일 ~ 24.3개월) 동안 초기 용량 중앙값 90.0 mg/day(범위: 20.0 ~ 300.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 18명의 환자 중 13명(72.2%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 24명의 환자 중 2명(8.3%)은 기타 면역억제 치료를 받았다 간염은 24명의 환자 중 17명(70.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.0일(범위: 6.0일 ~ 6.6개월)이었다. 간증으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 13 명 중 7 명(53.8%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 폐염증이 재발한 환자는 없었다.

(3) 면역 매개 피부 이상반응

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 매개 피부 이상반응이 1등급(213명, 10.8%), 2등급(70명, 3.5%), 3등급(17명, 0.9%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 301명(15.3%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 27.6개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 1일 ~ 51.5+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 2명(0.1%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 18명(0.9%)의 환자에서 일시중지되었다.

301명의 환자 중 30명(10.0%)은 기간 중앙값 14.0일(1일 ~ 26.9개월) 동안 초기 용량 중앙값 40.0 mg/day (범위: 5.0 ~ 100.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 30명의 환자 중 13명(43.3%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 301명의 환자 중 1명(0.3%)은 면역억제 치료를 받았다. 피부 이상반응은 301명의 환자 중 190명(63.1%)에

서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.0일(범위: 1일 ~ 29.6개월)이었다. 피부 이상반응으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 18 명 중 15 명(83.3%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 1 명(6.7%)은 피부 이상반응이 재발하였다.

(4) 면역 매개 대장염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 대장염은 1등급(2명, 0.1%), 2등급(8명, 0.4%) 및 3등급(6명, 0.3%) 사례를 포함해 1,972명 중 16명(0.8%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 6.8개월(범위: 12.0일 ~ 28.2개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 23일(범위: 2일 ~ 6.5개월)이었다. 티스렐리주맙은 4명(0.2%)의 환자에서 영구적으로 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 5명(0.3%)의 환자에서 일시중지되었다.

12명(75%)의 환자는 기간 중앙값 29.0일(범위: 0.9일 ~ 29.7개월) 동안 초기 용량 중앙값 72.5 mg/day(범위: 30.0 ~ 312.5 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 12명의 환자 중 8명(66.7%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)로 치료를 받았다. 16명의 환자 중 2명(12.5%)은 면역억제 치료를 받았다[Appendix -Table 6.5-2]. 대장염은 16명의 환자 중 15명(93.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 23.0일(범위: 2.0일 ~ 6.5개월)이었다. 결장염으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 모든 환자 5 명은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 결장염이 재발한 환자는 없었다.

(5) 면역 매개 근육염/횡문근 융해

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 근육염/ 횡문근 융해는 1등급(6명, 0.3%), 2등급(5명, 0.3%) 및 3등급(4명, 0.2%)을 포함해 1,972명의 환자 중 15명(0.8%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.6개월(범위: 15.0일 ~ 22.3개월)이었으며, 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 43.0일(범위: 5.0일 ~ 5.2개월)이었다. 티스렐리주맙은 4명(0.2%)명의 환자에서 영구적으로 중단되었으며 티스렐리주맙 치료는 8명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다.

15명의 환자 중 8명(53.3%)은 기간 중앙값 39.0일(범위: 6.0일 ~ 7.1개월) 동안 초기 용량 중앙값 67.5 mg/day(범위: 5.0 ~ 100.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 8명의 환자 중 5명(62.5%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)로 치료를 받았다. 1명(6.7%)의 환자는 면역억제 치료를 받았다. 근육염/횡문근 융해는 15명의 환자 중 11명(73.3%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 26.0일(범위: 5.0일 ~ 5.2개월)이었다. 근육염/횡문근융해증으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 8 명 중 4 명(50.0%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 근육염/횡문근융해증이 재발한 환자는 없었다.

(6) 면역 매개 내분비병증

① 갑상선 기능 저하증

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선기능저하증은 1등급(115명, 5.8%), 2등급(134명, 6.8%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 250명(12.7%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 3.5개월(범위: 1.0일 ~ 29.0개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 7.7개월(범위: 1.0+일 ~ 48.5+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 티스렐리주맙 치료는 7명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다[Appendix 1-Table 6.2-17]. 250명의 환자 중 2명(0.8%)은 기간 중앙값 1.6개월(범위: 13.0일 ~ 4.8개월) 동안 초기 용량 10.0 mg/day로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 158명의 환자는 호르몬 대체 요법으로 치료를 받았다. 갑상선기능저하증은 250명의 환자 중 79명(31.6%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 7.0

일 ~ 27.0개월)이었다. 갑상선 저하증으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 7 명 중 6 명(85.7%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 갑상선 저하증이 재발한 환자는 없었다.

② 갑상선 기능 항진증

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선기능항진증은 1등급(77명, 3.9%), 2등급(17명, 0.9%) 및 3등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 95명(4.8%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.1개월(범위: 6.0일 ~ 25.5개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 1.6개월(범위: 5.0일 ~ 48.4+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 1명(0.1%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 4명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.

95명의 환자 중 1명(1.1%)은 기간 중앙값 25일 동안 초기 용량 중앙값 20.0 mg/day로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 95명의 환자 중 14명(14.7%)은 호르몬 대체 요법으로 치료를 받았다. 갑상선기능항진증은 95명의 환자 중 72명(75.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.4개월(범위: 5.0일 ~ 22.1개월)이었다. 갑상선 항진증으로 인해 티슬렐리주맙을

철회한 환자 4 명 중 3 명(75%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 갑상선 항진증이 재발한 환자는 없었다.

③ 갑상선염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 갑상선염은 1등급(14명, 0.7%) 및 2등급(10명, 0.5%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 24명(1.2%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.0개월(범위: 20.0일 ~ 20.7개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 5.6개월이었다(범위: 20.0일 ~ 43.9+개월. +는 중도절단된 관찰을 나타냄)[Appendix 1-Table 6.2-15a]. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 치료는 3명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.

24명의 환자 중 2명(8.3%)은 기간 중앙값 1.4개월(35.0일 ~ 1.7개월) 동안 초기 용량 중앙값 22.5 mg/day (범위 15.0 ~ 30.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다.

24명의 환자 중에서 고용량 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 없었다. 24명의 환자 중 13명(54.2%)은 호르몬 보충 요법을 받았다. 갑상선염은 24명의 환자 중 10명(41.7%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 2.0개월(범위: 20.0일 ~ 15.3개월)이었다. 갑상선염으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 모든 환자 3 명은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 갑상선염이 재발한 환자는 없었다.

④ 부신 기능 부전

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 부신기능 부전은 2등급(5명, 0.3%), 3등급(2명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 8명(0.4%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 시작까지 시간 중앙값은 7.3개월(범위: 1.4개월 ~ 16.9개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 6.5개월(범위: 1개월 ~ 27.9+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 티스렐리주맙 치료는 7명(0.4%)의 환자에서 일시중지되었다.

8명의 모든 환자는 기간 중앙값 9.0개월(범위: 35.0일 ~ 27.0개월) 동안 초기 용량 중앙값 7.5 mg/day(범위: 2.5 ~ 375 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 8명의 환자 중 3명(37.5%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 부신기능 부전은 8명의 환자 중 2명(25%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 1.5개월(범위: 30.1일 ~ 1.9개월)이었다. 부신 부전으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 7 명 중 5 명(71.4%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 부신 부전이 재발한 환자는 없었다.

⑤ 뇌하수체염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 뇌하수체염(2등급)은 1,972명의 환자 중 4명(0.2%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 5.5개월(범위: 22.0일 ~ 9.0개월)이었다.

발생부터 해결까지 기간 중앙값은 평가할 수 없었으며(범위: 91일 ~ 23.3+개월, +는 중단된 관찰을 나타냄) 분석 시점에서 사례가 진행 중이었다.

티스렐리주맙은 어떤 환자에서도 영구 중단되지 않았으며, 치료는 1명(0.1%)의 환자에서 일시중지되었다. 4명의 환자 중 3명(75%)은 초기 용량 중앙값 15 mg/day(범위: 15.0 ~ 112.5 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 스테로이드 치료의 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(3.0일 ~ 23.1개월). 3명의 환자 중 1명(33.3%)은 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 4명의 환자 중 누구도 뇌하수체염이 해결되지 않았다. 뇌하수체염으로 티슬렐리주맙을 철회한 환자 1 명의 경우 뇌하수체염이 재발하지 않았다.

⑥ 제1형 당뇨병

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 제1형 당뇨병은 1등급(2명, 0.1%), 2등급(8명, 0.4%), 3등급(7명, 0.4%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 18명(0.9%)의 환자에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 5.3개월(범위: 8.0일 ~ 33.2개월)이었다.

발생부터 해결까지 기간 중앙값은 2.1개월(범위: 2.0일 ~ 30.1+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었으며, 분석 시점에서 사례가 진행 중이었다.

티스렐리주맙은 3명(0.2%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 3명(0.2%)의 환자에서 일시중지되었다.

제1형 당뇨병은 18명의 환자 중 5명(27.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 27.5일(범위: 2.0일 ~ 3.6개월)이었다. 18명의 환자 중 12명(66.7%)은 제1형 당뇨병에 대해 인슐린 요법으로 치료를 받았다. 당뇨병으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 3 명 중 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작한 환자는 없었다.

(7) 면역 매개 신염 및 신기능 장애

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 매개 신염 및 신기능 장애는 1등급(1명, 0.1%), 2등급(3명, 0.2%) 및 3등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1,972명의 환자 중 5명(0.3%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 2.1개월(범위: 15.0일 ~ 34.5개월)이었다. 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(범위: 9.0일 ~ 16.2+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄). 티스렐리주맙은 1명(0.1%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 3명(0.2%)명의 환자에서 일시중지되었다.

5명의 환자 중 3명(60%)은 초기 용량 중앙값 90 mg/day(범위: 80 ~ 100 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. 투여 기간 중앙값은 평가할 수 없었다(범위: 51.0일 ~ 16.0개월). 3명의 환자 모두는 고용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 5명의 환자 중 1명(20%)은 면역억제 치료를 받았다. 면역 매개 신염 및 신기능 장애는 5명의 환자 중 2명(40%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 9.0일(범위 9일 ~ 9일)이었다. 티슬렐리주맙을 철회한 환자 3 명 중 2 명(66.7%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 그 중 1명(50%)은 폐염증이 재발하였다.

(8) 면역 매개 심근염

티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 면역 관련 심근염은 1등급(5명, 0.3%), 2등급(4명, 0.2%), 3등급(3명, 0.2%) 및 4등급(1명, 0.1%) 사례를 포함해 1972명의 환자 중 13명(0.7%)에서 발생하였다.

첫 투여부터 사례 발생까지 시간 중앙값은 1.6개월(범위: 14.0일 ~ 6.1개월)이었으며, 사례 발생부터 해결까지 기간 중앙값은 2.1개월(4.0일 ~ 26.4+개월, +는 중도절단된 관찰을 나타냄)이었다. 티스렐리주맙은 7명(0.4%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 6명(0.3%)의 환자에서 일시중지되었다.
13명의 환자 중 8명(61.5%)은 기간 중앙값 26.0일(범위: 1.0일 ~ 2.4개월) 동안 초기 용량 중앙값 75 mg/day(범위: 20.0 ~ 200.0 mg/day)로 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다.
8명의 환자 중 6명(75%)은 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 ≥40 mg/day 용량 또는 동등용량으로 정의됨)를 투여받았다. 13명의 환자 중 1명(7.7%)은 면역억제 치료를 받았다. 심근염은 13명의 환자 중 7명(53.8%)에서 해결되었다. 해결된 모든 사례의 기간 중앙값은 3.0개월(범위: 4.0일 ~ 15.6개월)이었다. 심근염/심장막염으로 인해 티슬렐리주맙을 철회한 환자 6 명 중 2 명(33.3%)은 증상이 개선된 후 티슬렐리주맙을 다시 시작했으며 심근염/심장막이 재발한 환자는 없었다.

(9) 주입 관련 반응
티스렐리주맙 단독요법으로 환자 치료 시, 주입 관련 반응은 3등급(2명, 0.1%) 및 4등급(1명, 0.1%)을 포함해 1,972명의 환자 중 99명(5.0%)에서 발생하였다. 99명의 환자 중 21명(21.2%)은 코르티코스테로이드로 치료를 받았다.
티스렐리주맙은 4명(0.2%)의 환자에서 영구 중단되었으며, 티스렐리주맙 치료는 15명(0.8%)의 환자에서 일시중지되었다.

2) 면역원성
Study 305 에서 G/GEJ 선암종 환자의 면역원성 프로파일은 이전의 티슬렐리주맙 시험과 일치하였다. 전체적으로 티슬렐리주맙의 면역원성은 티슬렐리주맙을 단일 약물 또는 화학요법과 병용요법으로 치료받은 2747 명의 평가 가능 환자에서 G/GEJ 선암종을 포함한 광범위한 종양 유형에 대하여 검사되었다. 티슬렐리주맙 200 mg Q3W 투여 요법의 경우, 치료 후 발생한 ADA 의 발생률은 7 건의 단일요법 시험에서 평가 가능한 1424 명의 환자에서 16.3% 및 4 건의 병용요법 시험에서 평가 가능한 962 명의 환자에서 23.4%였다. 중화 항체는 모든 평가 가능한 2747 명의 환자의 0.9%에서 검출되었고 임상 결과에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 치료 후 발생한 ADA 를 보고한 환자의 PK 및 안전성 프로파일은 단일요법 시험과 병용요법 시험 사이에서 대체로 유사하였다. 전체적으로, 항-티슬렐리주맙 항체의 발생은 티슬렐리주맙으로 치료받은 환자의 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 간주된다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론
- 핵심 Study 305 의 유효성 결과는 플루오로피리미딘 및 백금 기반 화학요법에 티슬렐리주맙 추가가 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 생존기간 유익성을 보인다는 것을 입증해 준다. 이 유익성은 PD-L1 발현 상태 및 지리학적 지역을 포함하여 모든 사전 명시된 하위군에 걸쳐 일관성이 있었다. 또한, 화학요법과 병용한 티슬렐리주맙 치료는 화학요법과 병용한 위약보다 더 긴 PFS, 더 높고 더 오래 지속되는 반응을 보였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론
- Study 305 는 진행성 또는 전이성 G/GEJ 암 환자를 위한 플루오로피리미딘 및 백금 기반 화학요법과 병용한 티슬렐리주맙의 안전성 프로파일이 내약성이 있고 관리 가능하며, 화학요법과 병용한 티슬렐리주맙 및 다른 면역관문억제제의 알려진 안전성 프로파일과도 일치했다는 것을 입증해 주었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가 : 중국 2019.12.26., 유럽 2023.10.02., 미국 2024.03.13.
- 국외 적응증 추가

	미국	유럽
NSCLC	-	2024.07.08.
위암	2024.12.26.	2024.11.25.
식도암	2025.03.03.	2024.11.25.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가시 제출자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 감시계획 및 위해성 완화 조치 방법

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
면역 매개 이상반응	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	
생식 및 발생 독성	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명서
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	
-	-	-

경고: 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민한 자