의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-09-15</td><td>접수번호</td><td>20250139923</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">비원메디슨코리아(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)
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.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">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</td></tr>
</table>

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(ULN)의 3배초과~8배이거나 총빌리루빈이 ULN의 1.5배를 초과~3배	일시 중단[2, 3]
	ALT 또는 AST이 ULN의 8배를 초과하거나 총빌리루빈이 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
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 고려할 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 3배 초과~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 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 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.

<table>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.12.18.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 중국 2019.12.26., 유럽 2023.10.02., 미국 2024.03.13.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>윤재연 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 유전자재조합의약품과

(위해성 관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)
전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장

(위해성 관리계획)
안새롬 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

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.
절제 가능한(종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과의 병용요법 및 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

소세포폐암(Small cell lung cancer, SCLC)
확장병기의 소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 에토포시드 및 백금기반 항암화학요법과의 병용요법

비인두암(Nasopharyngeal cancer, NPC)
전이성 또는 근치적 수술이 불가능한 재발성 또는 전이성 비인두암 환자의 1 차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법

○ 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

이 약의 권장용량은 표 1을 참고한다.

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.

표1. 이 약에 대한 권장 용량

적응증	권장 용량 및 용법	치료 기간
이 약의 단독요법		
이전에 항암화학요법을 받은적이 있는 ESCC 이전에 항암화학요법을 받은 적이 있는 NSCLC	매 3주마다 200 mg	질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약의 병용요법		
1차 ESCC 1차 G/GEJ 1차 NSCLC 1차 SCLC 1차 NPC	매 3주마다 200 mg	질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제가능 (종양 크기 ≥4 cm 또는 림프절 전이 양성) NSCLC	매 3주마다 200 mg (수술전 보조요법)	3 주기 또는 4 주기 동안 또는 근치적 수술을 방해하는 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할때까지 항암화학요법과 병용하는 수술 전 보조요법. 수술 전 보조요법 및 수술 후, 이 약의 단독으로 보조요법을 진행한다. (보조요법에 대한 자세한 정보는 아래 행을 참조한다).
	매 6주마다 400 mg (보조요법)	보조요법으로, 이 약은 최대 8 주기 동안 또는 질병 재발 또는 전이 또는 허용불가능한 독성이 발생할 때까지 단독투여한다. 항암화학요법과 병용하는 수술전 보조요법 및 수술이 보조요법 전에 선행되어야 한다 (수술전 보조요법에 대한 자세한 정보는 위의 행을 참조한다).

용량조절 및 투약 중단

단독요법 또는 병용요법으로써 이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다. 이 약은 표 2에 기술된 바에 따라 일시적인 중단이나 영구중지가 이루어져야 한다.

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

표 2. 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(ULN)의 3배초과~8배이거나 총 빌리루빈이 ULN의 1.5배를 초과~3배	일시 중단[2, 3]
	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 한다. 멸균, 비발열성, 저단백 결합 0.2 혹은 0.22 μm 내장 또는 부착형 필터가 있는 정맥라인을 통해 투여해야 한다.

200mg 용량으로 이 약의 첫 주입은 60분에 걸쳐서 투여해야한다. 만약 첫번째 주입을 잘

견딘 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여할 수 있다.
절제 가능 NSCLC 보조 요법에서, 400mg용량에서 이 약의 첫 주입은 90분 걸쳐서 투여해야 한다. 만약 첫번째 주입을 잘 견딘 경우, 두 번째 주입은 60분 동안 투여해야 한다. 만약 두 번째 주입을 잘 견딘 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여한다.
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.
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 프로파일은 NSCLC 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 아미노전이효소 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 (0.05)	흔하지 않게
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 (0.29)	흔하게	181 (9.28)	22 (1.13)	매우 흔하게
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 괴사용해[#,*]	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 증가	453 (18.95)	45 (1.88)	매우 흔하게	597 (30.62)	41 (2.1)	매우 흔하게
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 자가면역성 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 면역성 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 중단되었

고, 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 대한 지속기간 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 중단되었고 12명(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, 16명(0.7%)에서 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 고용량 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 측정값을 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 1회200 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 후 20.8% (항약물 항체(ADA) 평가 가능한 환자 4035명 중 839명)의 치료-유발 ADA가 관찰되었다. 중화 항체는 이러한 4035명 중 45

명(1.1%)에서 검출되었다.
이 약을 단독요법으로 또는 항암화학요법과의 병용요법으로 200 mg의 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 배제되어야 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 괴사용해(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 치료

를 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 수유를 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 안 된다.
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 흔들지 않도록 주의하면서 냉장고에서 필요한 양의 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. 바이알에서 필요한 양만큼의 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 200mg 투여시, 첫 주입은 60분에 걸쳐서 진행되어야 한다. 이상이 없을 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여할 수 있다. 절제 가능 NSCLC 보조 요법에서, 400mg용량에서 이 약의 첫 주입은 90분 걸쳐서 투여해야 한다. 만약 첫번째 주입을 잘 견딘 경우, 두 번째 주입은 60분 동안 투여해야 한다. 만약 두번째 주입을 잘 견딘 경우, 후속 주입은 30분에 걸쳐서 투여한다.
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, 3주마다 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 식도 편평 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 전환은 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)

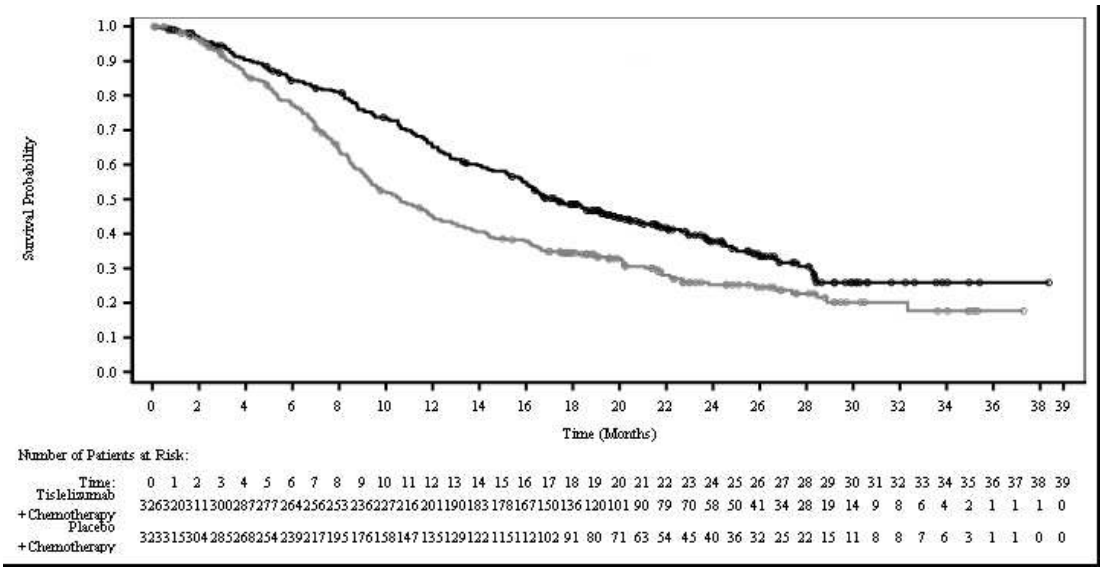
약어: OS = 전체 생존; CI = 신뢰 구간; PFS = 무진행생존; ORR = 객관적 반응률; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정병변; DoR = 반응 지속 기간

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 통

계적으로 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 10.4개월(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 환자 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)

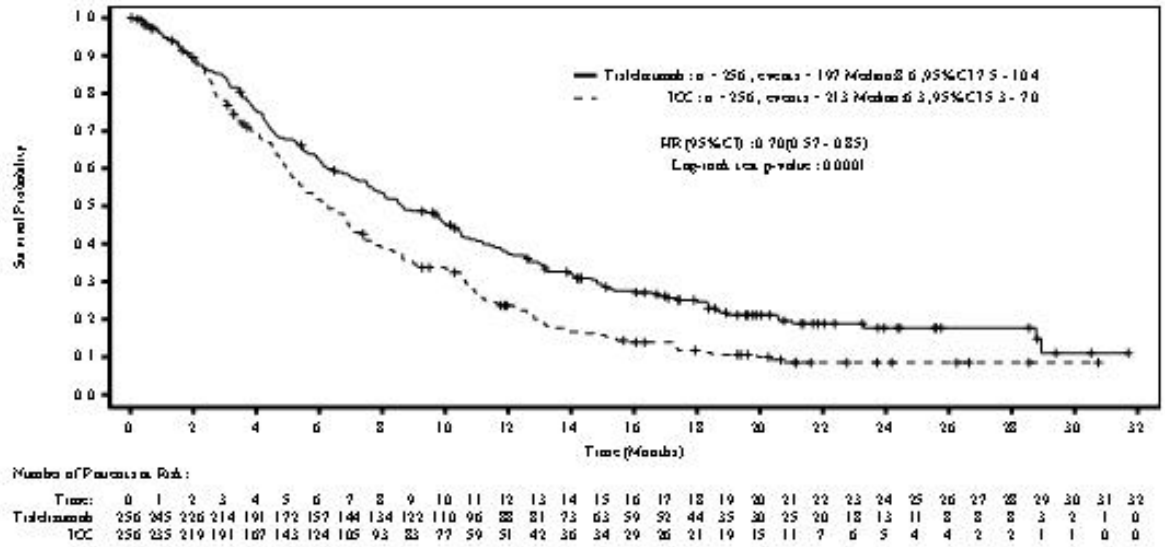
약어: OS = 전체 생존; CI = 신뢰 구간; PFS = 무진행생존; ORR = 객관적 반응률; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정병변;

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/m^2 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/m^2/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 치료군에서 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)

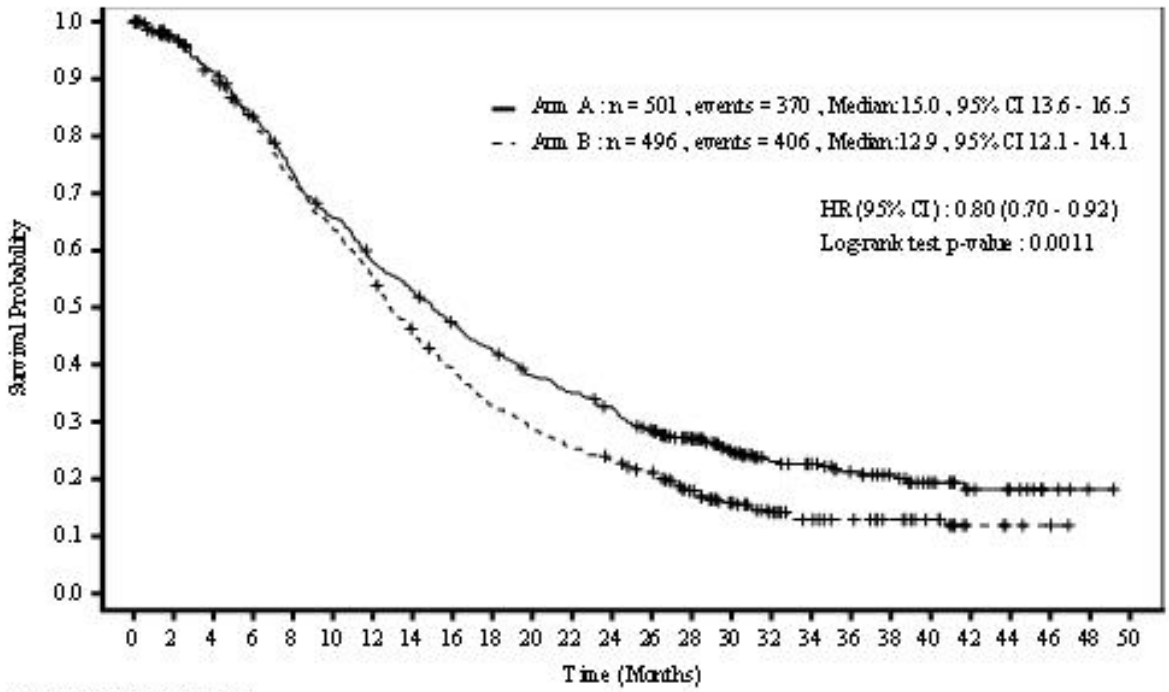
	이 약 + 항암화학요법 (N=274)	위약 + 항암화학요법 (N=272)	이 약 + 항암화학요법 (N=501)	위약 + 항암화학요법 (N=496)
	PD-L1 score ≥5% 최종분석*		모든 환자 최종분석*	
최소 시험 추적관찰 기간 (개월)	24.6		24.6	
OS				
사건, n (%)	192 (70.1)	219 (80.5)	370 (73.9)	406 (81.9)
중앙값[1] (개월) (95% CI)	16.4 (13.6, 19.1)	12.8 (12, 14.5)	15 (13.6, 16.5)	12.9 (12.1, 14.1)
층화 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;

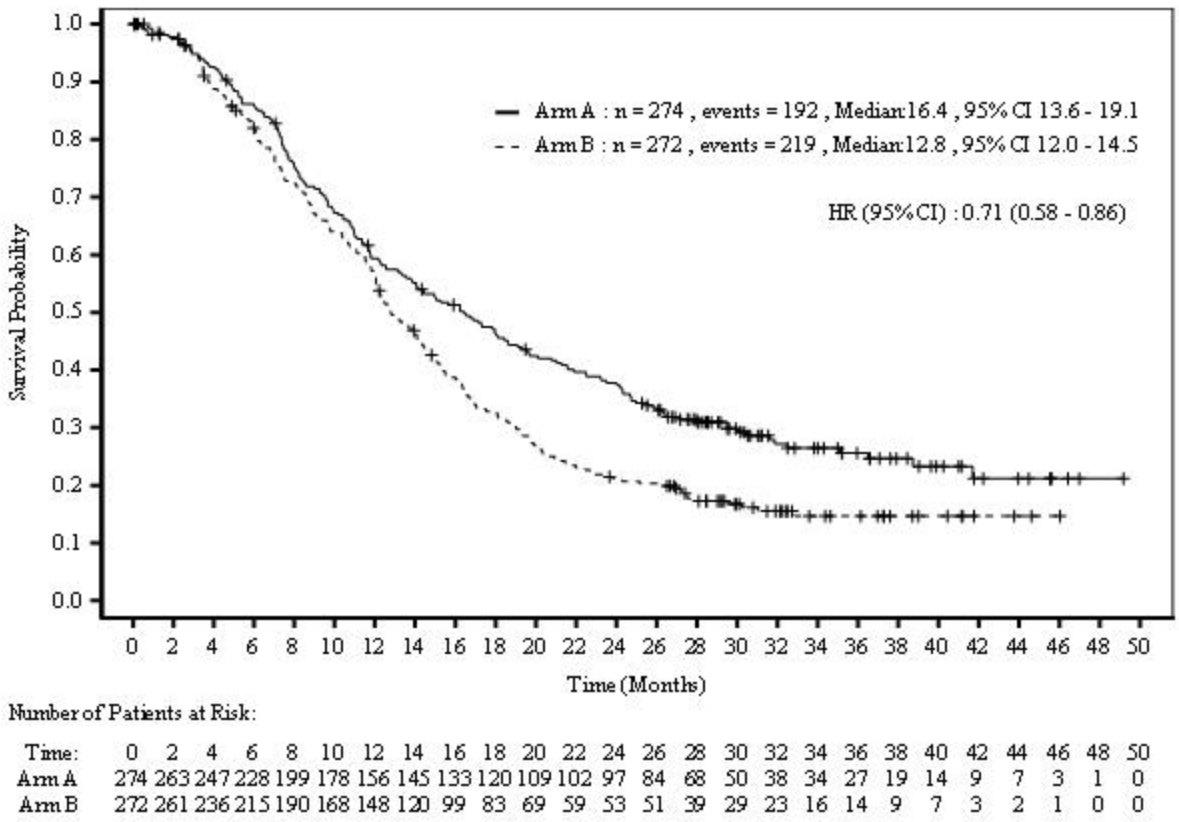
PR = 부분 반응; SD = 안정병변;
DoR = 반응 지속 기간.
1 중앙값은 카플란-마이어 방법으로 추정하였고 95% CIs는 Brookmeyer and Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.
2 지역 (동아시아 vs US, 유럽 및 기타 지역을 포함한 기타 국가), PD-L1 발현 및 복막 전이 존재 유무에 따라 층화하였다.
3 층화시킨 로그 순위 검정으로부터 구한 단측 p-값
4 통계적 유의성에 대해 추정하지 않음.

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%, 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.

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-페메트렉시드의 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 전

신 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 따라 IRC가 평가한 무진행 생존(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 이 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 = 반응 지속기간; 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

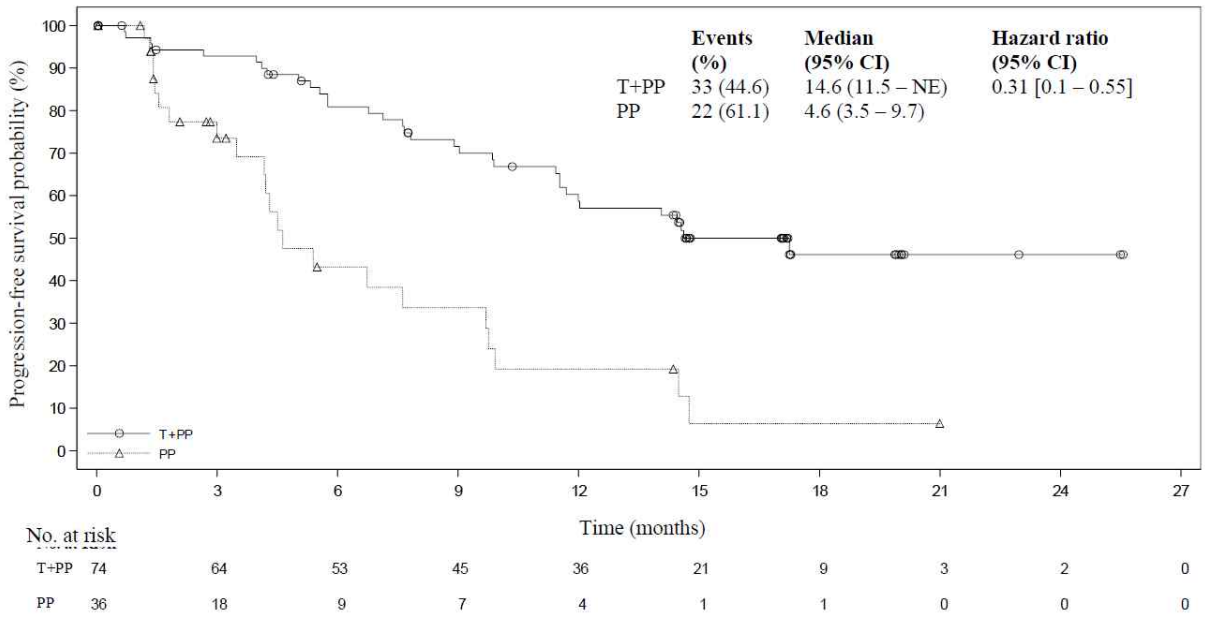
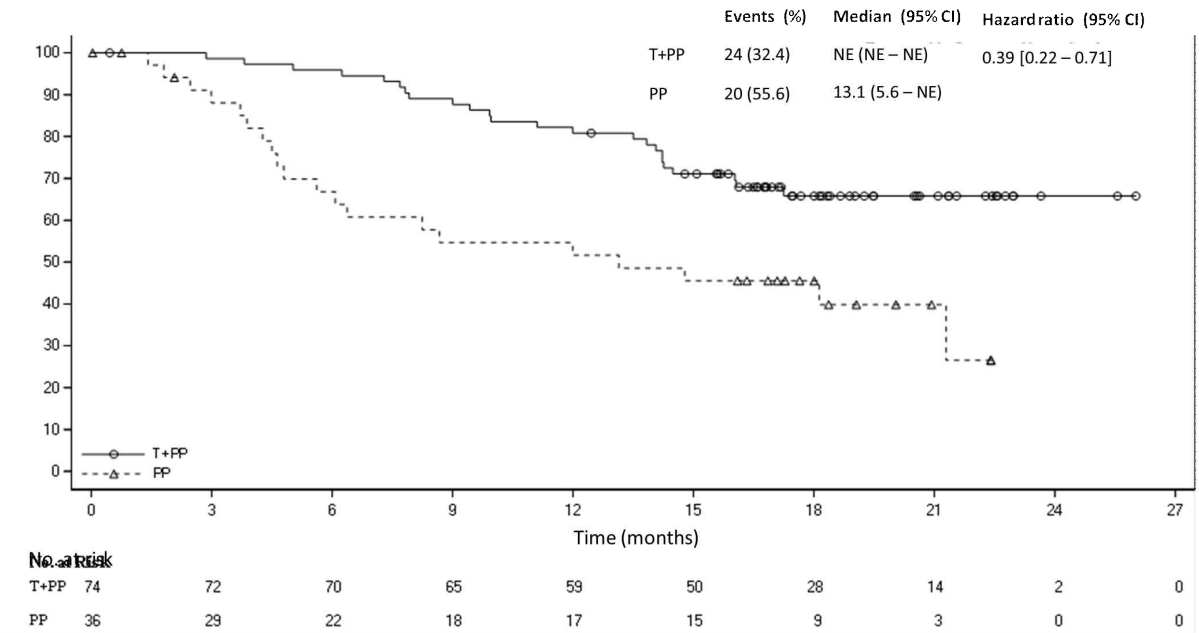


그림 6. 연구 BGB-A317-304에서 PD-L1 ≥50%인 환자에서의 전체 생존(OS) 카플란-마이어 그래프



편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료: BGB-A317-307

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

로 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 평가변수는 ITT 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+nPC 군에서 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

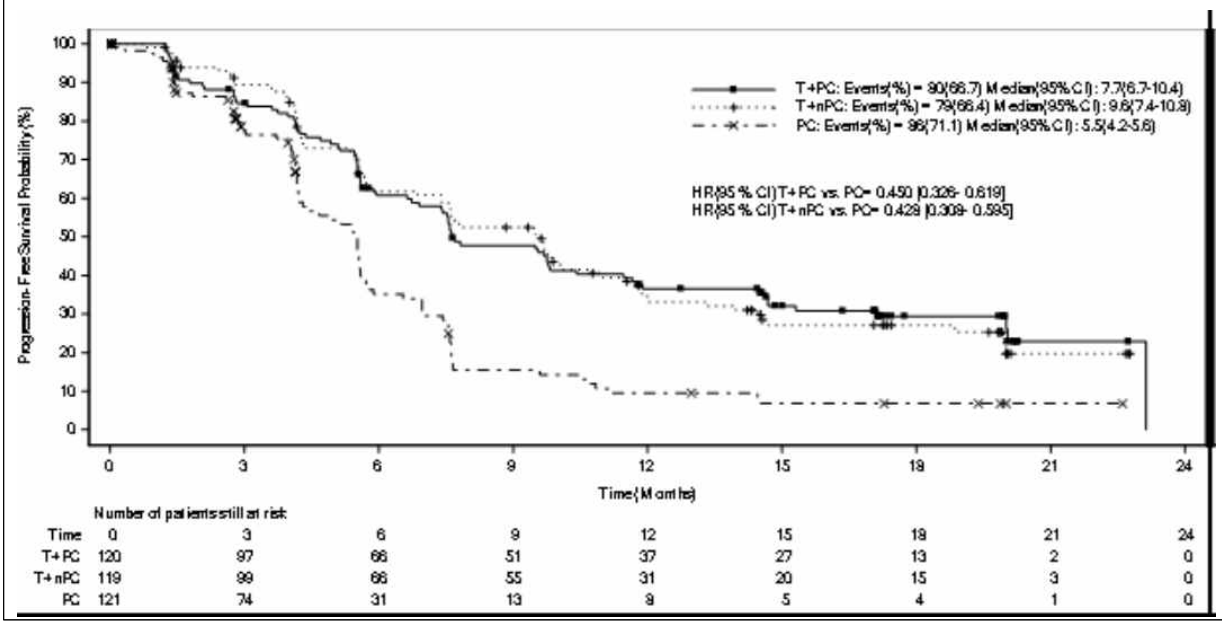
평가변수	이 약 + 파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 120)	이 약 + nab-파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 119)	파클리탁셀 + 카보플라틴 (N = 121)
PFS			
사건, n (%)	80 (66.7)	79 (66.4)	86 (71.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	7.7 (6.7, 10.4)	9.6 (7.4, 10.8)	5.5 (4.2, 5.6)
층화 위험비[a] (95% CI)	0.45 (0.33, 0.62)	0.43 (0.31, 0.60)	-
OS			
사망, n (%)	48 (40.0)	47 (39.5)	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 (%)	74 (61.7)	74 (62.2)	45 (37.2)
95% CI	(52.4, 70.4)	(52.8, 70.9)	(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 = 반응 지속기간; 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).

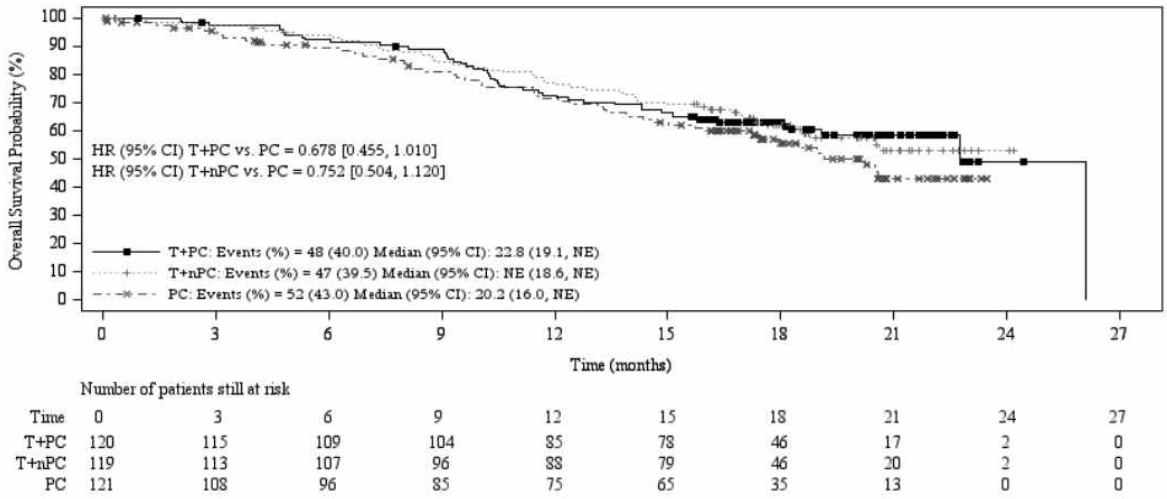
b PFS는 IRC의 평가를 기반으로 하며 ORR/DoR은 IRC에 의해 확인된 반응을 기반으로 하였다.

그림 7. BGB-A317-307에서 IRC가 평가한 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 전체 생존(OS) 카플란-마이어 그래프
T+PC군 vs T+nPC 군 vs PC 군



Number of patients still at risk

Time	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
T+PC	120	115	109	104	85	78	46	17	2	0
T+nPC	119	113	107	96	88	79	46	20	2	0
PC	121	108	96	85	75	65	35	13	0	0

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 세포에서 PD-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 추적 관찰하였다.

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 ITT집단에서 관찰되었다. 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 유의한 OS의 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 = 반응 지속기간.

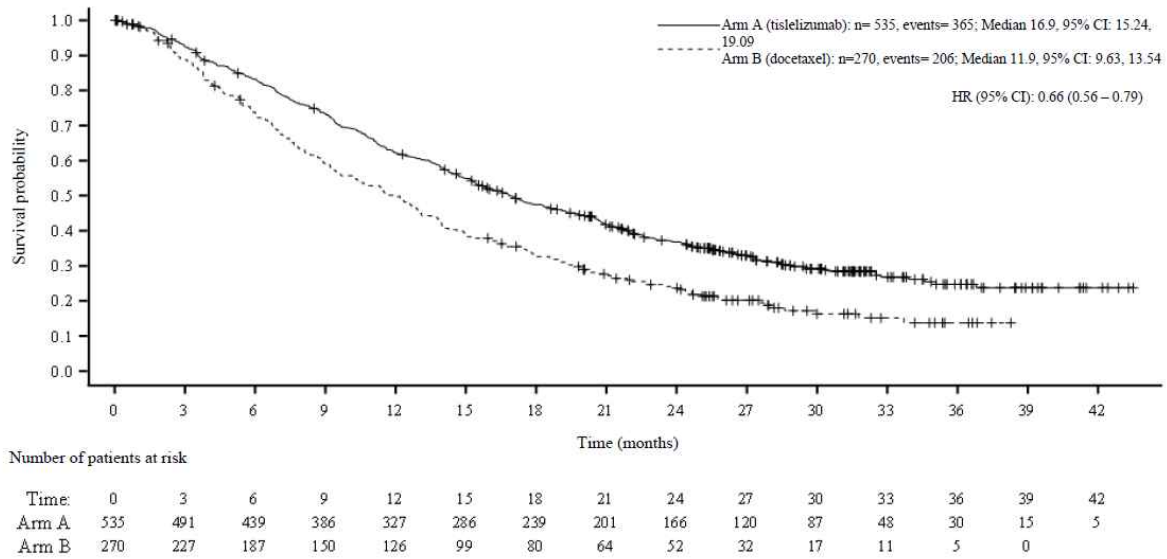
중앙값은 카플란-마이어 방법으로 추정하였고, 95% CIs는 Brookmeyer Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

[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(ITT 분석 세트)



절제 가능한 비소세포폐암(NSCLC)의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(Adjuvant) (RATIONALE-315)

이전에 치료받은 적이 없는 절제 가능한 2기 또는 3A기 비소세포폐암 성인 환자를 대상으로 수술 전 보조요법으로서 이 약 또는 위약과 백금 기반 2제 항암화학요법과 병용요법에 이어이 약 또는 위약의 단독으로 수술 후 지속하는 보조요법에서의 유효성과 안전성을 비교 평가하는 제3상, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위배정 연구이다.

이 연구에는 2기 또는 3A기 비소세포폐암이 조직학적으로 확인되었고, ECOG PS 점수가 0 또는 1이며, 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 유전자 전좌가 없고, 근치적 치료 목적의 R0 절제술에 적합한 것으로 확인된 환자가 포함되었다.

다음의 선정 기준은 치료적응증에 포함되는 재발 위험이 높은 환자를 정의하며, 이는 제8판 AJCC 병기 체계에 따른 2기-3A기 환자 집단을 포함한다.

- 종양 크기> 4cm; 또는 크기와 상관없이 N1 또는 N2 상태를 동반하는 종양;
- 흉부 구조를 침범하는 종양(장측 흉막, 벽측 흉막, 흉벽, 주기관지, 횡격신경, 종격동 흉막, 벽측 심낭을 직접 침범);
- 종양 크기가 4cm를 초과하며 폐문까지 확장되는 폐쇄성 무기폐를 유발하여 폐의 일부 또는 전체에 영향을 미치거나, 기관분지까지의 거리에 관계없이 주기관지를 침범하는 경우, 또는 N0 상태에서 장측 흉막(PL1 또는 PL2)을 침범하는 경우;
- 원발성 폐암과 같은 엽에 별도의 결절이 있는 종양.

총 453명의 환자들을 질병 병기(2기 vs. 3A기), 조직학적 특성(편평 세포 vs. 비-편평 세포), PD-L1 발현 (≥1% vs <1% 또는 평가 불가 또는 미결정)에 따라 층화하여 다음 치료 중 하나를 투여받도록 무작위 배정하였다 (1:1):

- 이 약 치료군 (N=226): 수술 전 보조요법으로 이 약 200 mg과 3-4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 시스플라틴 75 mg/m2 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 및 페메트렉시드 500 mg/m2 또는 파클리탁셀 175 mg/m2 병용 투여. 수술 후 2-8주 이내에, 보조 요법으로 이 약 400 mg을 최대 8주기 동안 매 6주마다 투여.
- 위약 치료군 (N=227): 수술 전 보조요법으로 위약과 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 시스플라틴 75 mg/m2 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 및 페메트렉시드 500 mg/m2 또는 파클리탁셀 175 mg/m2 병용 투여. 수술 후 2-8주 이내에, 보조 요법으로 위약을 최대 8주기 동안 매 6주마다 투여.

비편평 세포 조직학적 특성을 보유한 환자는 페메트렉시드를 투여받았으나, 편평 세포 조직학적 특성을 보유한 환자는 파클리탁셀을 투여받았으며, 시스플라틴 또는 카보플라틴의 선택은 연구자가 결정하였다. 이 약과 항암화학요법은 치료 완료, 질병 진행, 허용 불가능한 AE, 사망 또는 환자 및/또는 시험자의 시험 치료 중단 결정이 발생할 때까지 계속 투여하였다.

시험 집단에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값은 62세(범위 30 – 80세)였고, 환자의 40%가 65세 이상이었으며, 환자의 90.5%가 남성이었고, 65.3%는 ECOG PS 점수가 0이었고, 63.6%가 과거 흡연자였으며, 78.1%는 편평 세포로 진단되었고, 58.5%는 3A 병기였고, 57.8%는 PD-L1 발현이 >1%였고, 환자 전원이 아시아인이었다.

시험 추적관찰 기간의 중앙값은 이 약 치료군에 대해 23.15개월이었고, 위약 치료군에 대해 20.9개월이었다. 이중 1차 평가변수는 눈가림된 독립 병리학적 검토 위원회(BIPR)가 평가한 주요 병리학적 반응(major pathological response, MPR) 비율과 눈가림된 독립 중앙 검토 위원회(BICR)가 평가한 무사건 생존(EFS)이었다.

이 연구는 무작위 배정된 환자에서 위약 + 항암화학요법 후 위약 군과 비교하여 이 약+ 항암화학요법 병용 후 이 약 수술 후 보조 요법군에 대해 MPR 및 EFS의 통계적으로 유의한 개선이 있음을 입증하였다. 주요 유효성 데이터는 표 9 및 그림 10에 제시되어 있다.

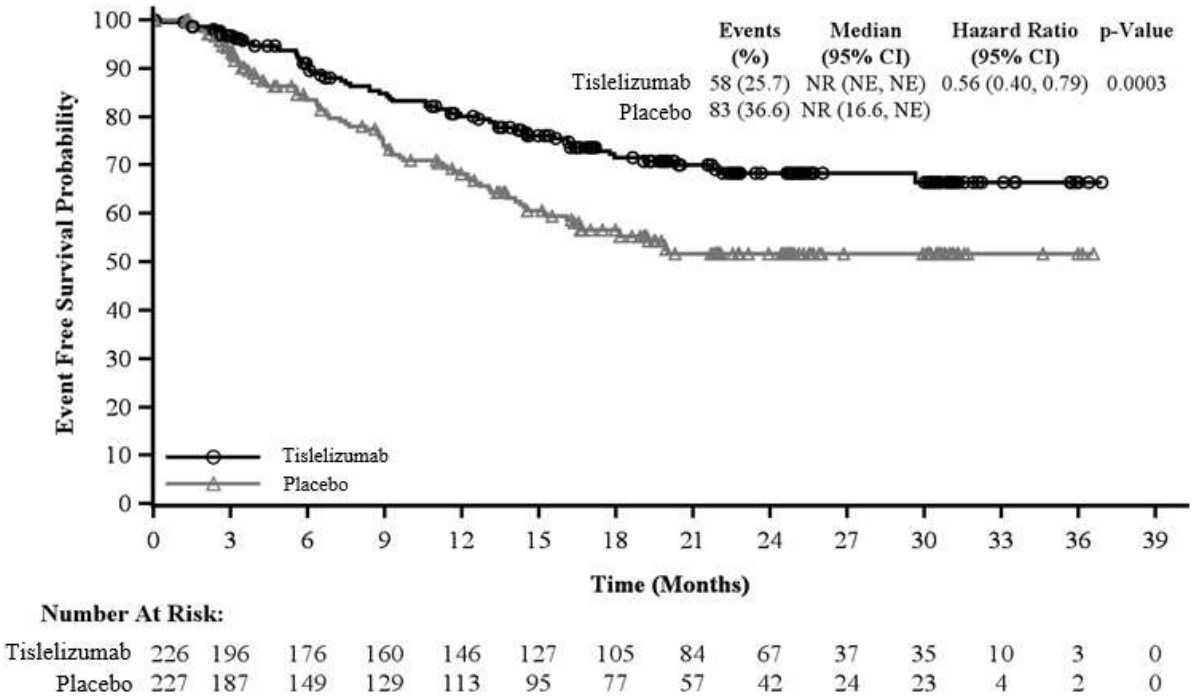
표 9: BGB-A317-315에 대한 주요 유효성 데이터 (ITT분석 세트)

평가변수	**티슬렐리주맙+항암화학요법/ 티슬렐리주맙 (N=226)**	**위약 + 항암화학요법/ 위약 (N=227)**
무사건 생존		

사건, n (%)	58 (25.7)	83 (36.6)
중앙값 (개월) (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (16.6, NE)
HR (95% CI)[a]	0.56 (0.40, 0.79)	
p-값[b]	0.0003	
12개월 무사건 생존율 % (95% CI)	80 (73.7, 85)	68.1 (60.8, 74.4)
24개월 무사건 생존율 % (95% CI)	68.3 (60.8, 74.8)	51.8 (43.8, 59.2)
주요 병리학적 반응		
n (%)	127 (56.2)	34 (15)
95% CI[c]	(49.5, 62.8)	(10.6, 20.3)
차이, % (95% CI)[d]	41.1 (33.2, 49.1)	
p-값[e]	<0.0001	
병리학적 완전반응		
n (%)	92 (40.7)	13 (5.7)
95% CI[c]	(34.2, 47.4)	(3.1, 9.6)
차이, % (95% CI)[d]	35.0 (27.9, 42.1)	
p-값[e]	<0.0001	
전체 생존		
사망, n (%)	31 (13.7)	45 (19.8)
중앙값 (개월) (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (35, NE)
HR (95% CI)[a]	0.62 (0.39, 0.98)	
p-값[b]	0.0193	
24개월 전체 생존율 % (95% CI)	88.6 (83.8, 92.3)	79.4 (72.5, 84.8)

[a] 위험비와 95% CIs는 IRT에 따른 조직학적 특성, 질병 병기 및 PD-L1 발현에 따라 층화한 콕스 회귀분석 모형을 이용하여 추정하였다.
[b] P-값은 IRT에 따른 조직학적 특성, 질병 병기 및 PD-L1 발현에 따라 층화한 로그 순위 검정을 이용하여 계산하였다.
[c] 95% CI는 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 추정하였다.
[d] Mantel-Haenszel 공통 위해성 차이는 정규 근사를 통해 구성한 95% CIs 및 IRT에 따른 조직학적 특성, 질병 병기 및 PD-L1 발현에 따라 층화한 Sato의 분산 추정량과 함께 추정하였다.
[e] P-값은 IRT에 따른 조직학적 특성, 질병 병기 및 PD-L1 발현에 따라 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel 방법을 이용하여 구하였다.

그림 10: BGB-A317- 315에서 BICR이 평가한 무사건 생존에 대한 카플란-마이어 그래프 (ITT 분석 세트)



소세포폐암(SCLC)

확장병기 소세포폐암의 1차 치료(RATIONALE-312)

확장병기 소세포폐암(ES-SCLC) 환자의 1차 치료로서 이 약과 시스플라틴 또는 카보플라틴 + 에토포시드 병용요법의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 3상 시험이다.

이 연구는 확장병기 소세포폐암으로 이전에 전신 치료를 받은 적이 없고 ECOG 신체활동도(PS) 점수가 0 또는 1인 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 확장병기 소세포폐암 환자를 포함하였다.

활동성 뇌 또는 연수막 전이, 활동성 또는 자가면역 질환, 또는 무작위배정 전 14일 이내에 코르티코스테로이드(프레드니손 용량 >10 mg/day 또는 동등한 용량) 또는 다른 면역 억제제로 전신 치료가 필요한 상태가 있는 환자는 시험에서 제외되었다.

무작위배정은 ECOG 신체활동도 점수(0 vs 1), 연구자가 선택한 항암화학요법(카보플라틴 vs 시스플라틴), 뇌 전이(유 vs 무)에 따라 층화하였다. 총 457명의 환자가 질병 진행, 임상적 유익성 상실, 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 이 약 200 mg 또는 위약 + 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 또는 시스플라틴 75 mg/m2 + 제1일, 제2일, 제3일에 에토포시드 100 mg/m2를 IV 투여받은 후, 매 3주마다 이 약 200 mg 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다(1:1). 백금 제제(시스플라틴 또는 카보플라틴)의 선택은 연구자의 판단에 따랐다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 대체로 균형이 유지되었다. 무작위배정된 457명 모두에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값은 62세(범위: 31 ~ 78세)였고, 37.2%가 65세 이상이었으며, 81.4%가 남성이었고, 84.9%는 베이스라인 ECOG PS

점수가 1이었고, 79%가 연구자의 선택에 따라 카보플라틴을 투여받았고, 62.6%는 현재 흡연자였으며, 89.3%는 AJCC 제7판의 정의에 따라 질병 병기가 4기였다.

1차 평가변수는 치료의향(intent-to-treat) 분석 세트에서 전체 생존기간(OS)이었다. 2차 평가변수로는 연구자가 평가한 무진행 생존기간(PFS), 객관적 반응률(ORR), RECIST v1.1에 의거한 반응 지속기간(DoR)이었다. 확장병기 소세포폐암 환자에서 수집된 주요 유효성 데이터는 표 10 및 그림 11에 제시되어 있다.

표 10: 시험 BGB-A317-312의 주요 유효성 데이터 (ITT 분석 세트)

평가변수	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N=227)**	**위약 + 항암화학요법 (N=230)**
전체 생존		
사망, n (%)	165 (72.7)	191 (83.0)
중앙값 (개월) (95% CI)[a]	15.5 (13.5, 17.1)	13.5 (12.1, 14.9)
층화시킨 위험비 (95% CI)[b]	0.75 (0.61, 0.93)	
p-값[c]	0.004	
무진행 생존		
사건, n (%)	176 (77.5)	207(90)
중앙값 (개월) (95% CI)[a]	4.7 (4.3, 5.5)	4.3 (4.2, 4.4)
층화시킨 위험비 (95% CI)[b]	0.64 (0.52, 0.78)	
p-값[c]	<0.0001	
객관적 반응률[e]		
객관적 반응률, n (%)	155 (68.3)	142 (61.7)
완전반응	1 (0.4)	0 (0.0)
부분반응	154 (67.8)	142 (61.7)
반응 지속기간 (개월)		
중앙값 (95% CI) [a]	4.3 (4.1, 5.6)	3.7 (3.0, 4.1)

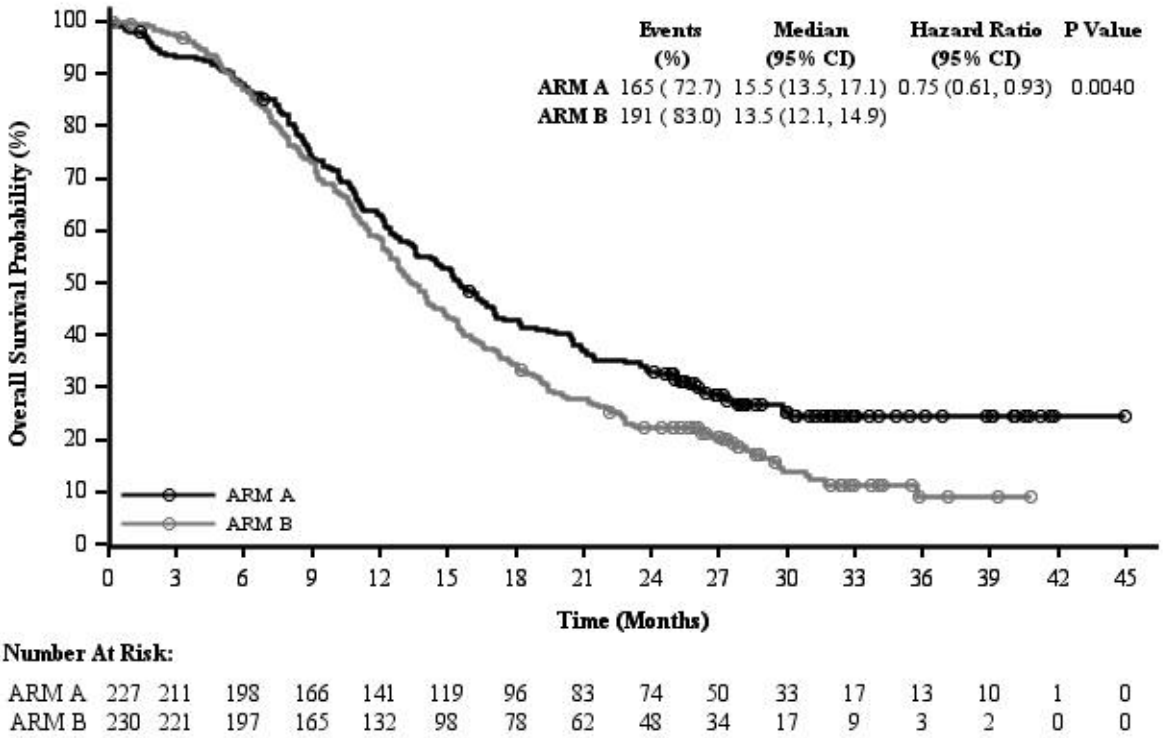
[a] 중앙값은 카플란-마이어 방법을 이용하여 추정하였고, 95% CIs는 Brookmeyer 및 Crowley 방법을 이용하여 추정하였다.

[b] 위험비와 95% CI는 ECOG 신체활동도 점수 (1 vs 0)와 대조군으로서 백금 제제(카보플라틴 vs 시스플라틴)과 위약 + 항암화학요법에 따라 층화시킨 콕스 회귀분석 모형을 이용하여 추정하였다.

[c] ECOG 신체활동도 점수 (1 vs 0) 및 백금 제제(카보플라틴 vs 시스플라틴)에 따라 층화시킨 로그 순위 검정으로부터 얻은 단측 p-값.

[e] 객관적 반응은 RECIST v1.1에 따라 확인하였다.

그림 11: BGB-A317-312에서 전체 생존에 대한 카플란-마이어 그래프 (ITT 분석 세트) (자료마감일 2023년 4월 19일)*



* 치료군 A = 티슬렐리주맙 + 에토포시드 + 백금 제제(시스플라틴 또는 카보플라틴); 치료군 B = 위약 + 에토포시드 + 백금 제제(시스플라틴 또는 카보플라틴).

비인두암(NPC)

재발성 또는 전이성 비인두암의 1차 치료

BGB-A317-309(NCT03924986) 연구는 재발성 또는 전이성 비인두암(NPC) 환자를 대상으로 1차 치료로서 이 약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용요법의 유효성과 안전성을 위약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용요법과 비교한 무작위배정, 다기관, 이중-눈가림, 위약-대조 3상 연구이다. 총 263명의 환자가 이 약 200 mg과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용요법(N=131) 또는 위약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용요법(N=132)으로 치료받도록 무작위 배정(1:1)되었다.

이 시험에는 이전에 전신 치료를 받은 적이 없고, ECOG 신체활동도 점수가 0 또는 1인 병리학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 NPC 환자가 포함되었다.

치료적 수술이나 방사선 요법에 적합한 국소 재발 환자, 그리고 시험 치료 시작 전 28일 이내에 호르몬 치료를 포함하여 허가된 전신 항암제 치료를 받았거나, 이전에 PD-1 또는 PD-L1 표적 치료제를 투여받은 적이 있거나, 활동성 연수막 질환 또는 조절되지 않는 치료받지 않은 뇌 전이가 있는 환자는 시험에서 제외되었다.

시험 집단에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값은50세(범위: 23 ~ 74세)였고, 환자의 91.6%가 65세 미만이었고, 78.3%가 남성이었으며, 63.1%는 베이스라인 ECOG PS 점수가 1이었으며, 모든 환자가 아시아인이었고 (중국, 태국 및 대만 출신), 95%가 비흡연자 또는 과거 흡연자였다. ITT 분석 세트에서 베이스라인 인구통계학적 및 질병 특성은 두 치료군 간에 대체로 균형이 유지되었다.

무작위배정은 성별 및 전이 상태(간 전이 있음 vs.간 전이 없음)에 따라 층화되었다. 환자는

질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 이 약 200 mg 또는 위약 및 4-6주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 시스플라틴 80 mg/m2 및 제1일 및 제8일에 젬시타빈 1 g/m2을 투여 받도록 무작위 배정(1:1)되었다. 이 약 또는 위약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

1차 평가변수는 치료의향(ITT) 분석 세트에서 RECIST v1.1에 따라 독립 검토 위원회(IRC)가 평가한 무진행 생존기간(PFS)이었다. 2차 평가변수는 전체 생존기간(OS), 객관적 반응률(ORR), 및 반응지속기간(DoR) 이었다.

이 시험에서, 위약 + 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 치료군에 비해 이 약 + 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 치료군에 무작위 배정된 환자에서 PFS가 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 입증되었다. 표 11 및 그림 12에 시험의 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 11: RATIONALE-309에서 IRC가 RECIST 버전 1.1에 따라 평가한 유효성 결과 (ITT 분석 세트) (data cut-off 2021년 03월 26일)

평가변수	**이 약+ 젬시타빈 + 시스플라틴 (N=131)**	**위약 + 젬시타빈 + 시스플라틴 (N=132)**
무진행 생존기간		
사건, n (%)	65 (49.6)	87 (65.9)
중앙값 PFS (개월) (95% CI)a	9.2 (7.6, 10.1)	7.4 (5.6, 7.5)
층화시킨 위험비 (95% CI)b, c	0.52 (0.38, 0.73)	
p-값c, d	<0.0001	
전체 생존기간		
사망, n (%)	18 (13.7)	16 (12.1)
중앙값 (개월) (95% CI) a	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI)b, c	0.97 (0.49, 1.92)	
객관적 반응률		
객관적 반응률, n (%)	91 (69.5)	73 (55.3)
95% Cle	(60.8, 77.2)	(46.4, 64)
완전반응, n(%)	21 (16)	9 (6.8)
부분반응, n (%)	70 (53.4)	64 (48.5)
반응 지속기간 (개월)		
중앙값 DoR (95% CI)a	8.5 (6.5, NE)	6.1 (4.7, 6.2)

약어: NR= 도달되지 않음; NE = 추정 불가.

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

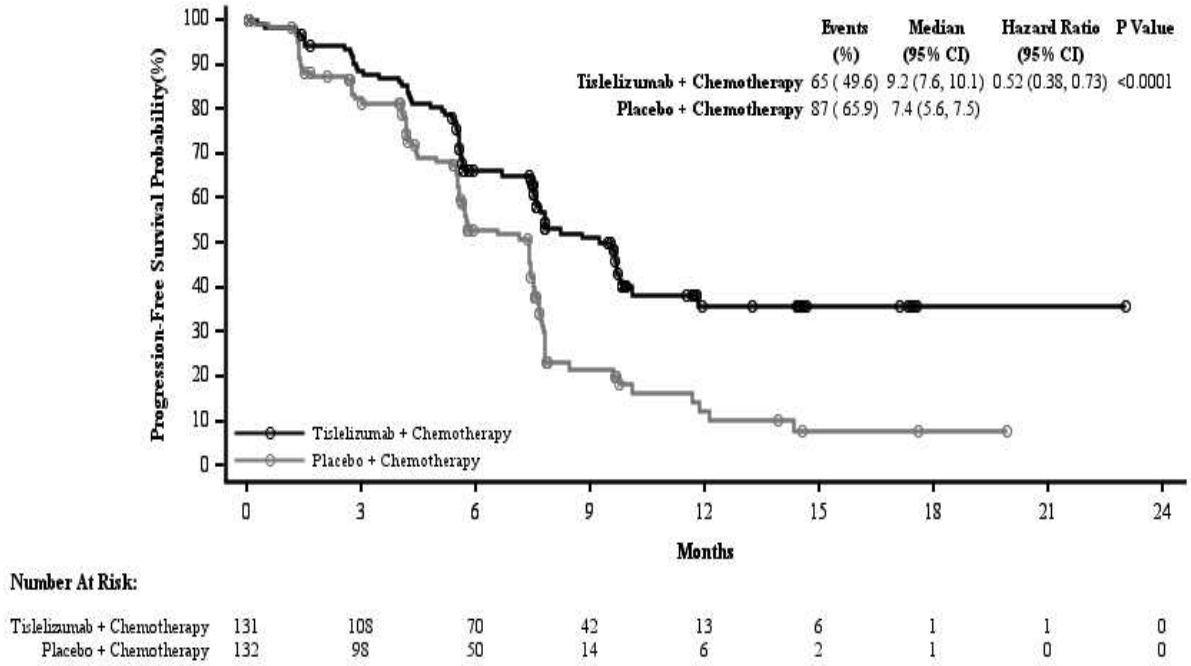
b 층화시킨 콕스 모형으로부터 추정함.

c 성별 및 간 전이 상태(유 vs 무)에 따라 층화시킴.

d 로그 순위 검정으로부터 구한 단측 p-값.

e 95% CI는 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 계산하였다.

그림 12: BGB-A317-309에서 독립 검토 위원회가 RECIST 버전 1.1에 따라 평가한 무진행 생존기간의 카플란-마이어 그래프 (ITT 분석 세트)*



* 항암화학요법 = 젬시타빈 + 시스플라틴.

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 3.0

* 「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 3건

- 비인두암 적응증 추가(유전자재조합의약품과-144, 2025.02.03.)
- 비소세포폐암 병용·단독요법 추가, 소세포폐암 적응증 추가(유전자재조합의약품과-1144,1145, 2025.08.04.)

○ 신청 민원은 해당 사전검토 2건의 보완요구이행 내용 제출

1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'25.09.15.	'25.09.15.	'25.09.15.
최종처리일자	'25.12.18.	'25.10.21.	'25.10.21.

[붙임] 1. 안전성·유효성 심사 결과
2. 위해성 관리 계획 요약. 끝.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

1. 새로운 효능·효과
2. 새로운 용법·용량

구 분 \ 제출자료	1	4						5				6		7	RMP
		가	나	다	라	마	바	가*	나	다*	라	마	바		
1. 새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 면제사유 : 기허가된 적응증과 유사한 효능·효과 및 용법·용량으로 기허가 시 제출 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[비인두암]

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 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
  - 시험자가 선택한 대조군은 젬시타빈+시스플라틴으로 NCCN 가이드라인에서 우선적으로 권장하는 요법에 해당함
  - 1차 평가변수인 PFS는 위험비 0.52, 중앙값 9.2 개월로 대조군 대비 유의한 연장이 나타났으며 하위군 분석에서도 대부분 시험군에 유리한 경향을 나타냄
  - 주요 2차 평가변수인 OS의 경우, HR 신뢰구간의 상한이 1을 상회하였으나 시험군에 긍정적인 경향이 나타났고 1차 분석 후 교차율이 높아(52.3%) 교란을 배제할 수 없으며 이를 보정한 분석에서 치료군에 긍정적인 결과를 확인(HR 0.623, 0.401~0.968)할 수 있었음
  - PD-L1 10% 이상 발현군을 고발현군으로 설정하여 고발현군, 저발현군과 관련없이 1차 평가변수인 PFS에 긍정적인 결과를 도출하였으므로 해당 바이오마커를 제한할 필요가 없다고 생각됨
- 안전성의 타당성
  - 노출기간의 중앙값은 시험군이 10.51개월, 대조군이 7.79개월로 시험군에서 길었으며 용량 상대강도는 92% 이상으로 양호한 수준임

- 시험군에서 더 많이 보고된 흔하게 발생한 중성구 감소증, 갑상선 저하증, ASR 증가, 발열 등으로 PD-L1 억제제의 알려진 이상사례 범위 내에 있음
- 사망은 흡인성 폐렴, 저산소증, 골수 형성 이상 증후군으로 인해 발생하였으며 일부는 기저질환과 관련이 있을 것으로 추정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 티슬렐리주맙 (BGB-A317)
- 제안 적응증 : 비인두암(Nasopharyngeal cancer, NPC)
  - 재발성 또는 전이성 비인두암 환자의 1차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법
- 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

- 티슬레릴주맙
- 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

- NPC는 서양 대부분 지역에서는 희귀하지만 동남아시아, 중국 남부, 북아프리카에서는 흔한 두경부암의 한 유형이다. 2022년에 전 세계적으로 NPC의 신규 증례는 120,434건이었고, 73,482건의 사망이 관찰되어, 23번째로 가장 흔한 암이었으며, 흔한 암 사망 원인 중 21위를 차지하였다(WHO 2022). NPC의 지리적 분포는 균형을 이루지 못하고 있는데, 신규 증례의 약 83%가 아시아에서 진단되었으며, 나머지는 아프리카(9%), 유럽(4%) 및 북미(2%)에서 진단되었다.
- NPC는 방사선 및 화학요법에 매우 민감한 종양이며, 초기 병기에서 5년 생존율은 70% ~ 90%이다(Blanchard et al 2015; Guan et al 2020; American Cancer Society Medical and Editorial Content Team 2023), 하지만 NPC 환자의 80% 이상은 진행성 병변이 있는 것으로 확인되고, 약 7%는 진단 시점에서 전이성 병변이 있는 것으로 확인된다(Blanchard et al 2015; Tang et al 2016). 전이성 NPC 환자의 3년 생존율은 7% ~ 40%로 떨어진다(Li et al 2014; Xu et al 2020; Toumi et al 2022). 이용 가능한 최상의 치료에도 불구하고 국소 재발률은 그 범위가 5% ~ 15%이고, 원격전이율은 그 범위가 15% ~ 30%이며, 이는 치료 실패의 주요 이유이다(Lee et al 2015). 이전에 치료받은 진행성 비전이성 NPC 환자에 대한 추적조사에서 전이성 재발률은 58%에 달하는 것으로 밝혀졌다(Toumi et al 2022). 재발성 병변 또는 신규 전이성 NPC 환자의 결과는 매우 좋지 않으며 OS 중앙값은 약 20 ~ 22개월이다(Wei and Sham 2005; Hong et al 2021).
  - 최근 몇 년 동안 면역요법은 수많은 암의 임상 관리에서 혁명을 일으켰다. 종양 세포의 PD-L1과 같은 리간드의 상향조절은 종양형성 변이에 의해 유도될 수 있으며, 두드러진 면역회피 기전으로 이어질 수 있는 것으로 잘 알려져 있다. PD-L1 발현은 NPC 종양의 89% ~ 95%에서 보고되었으며, NPC

환자의 임상 결과와 상관관계가 있는데(Chen et al 2013; Fang et al 2014; Zhang et al 2015), 이는 항PD-(L)1 요법이 치료에 대한 효과적인 접근법일 수 있다는 것을 시사한다. 이전에 치료 받은 재발성 또는 전이성 NPC에 대한 여러 건의 시험에서는 항PD-1 항체 사용 시, ORR 20% ~ 48%, DOR 중앙값 8.3 ~ 17.1개월의 완건한 항암 활성을 입증하였다(Delord et al 2017; Hsu et al 2017; Fang et al 2018; Ma et al 2018; Shen et al 2020; Zhang et al 2020; Wang et al 2021).

- 최근에 US FDA는 제3상 시험 JUPITER-02의 결과에 기초해(Mai et al 2021), 전이성 또는 재발성 국소 진행성 NPC 성인 환자의 1L 치료를 위한 젬시타빈 + 시스플라틴과 토리팔리맙 병용을 승인하였으며, POLARIS-02 시험의 결과에 기초해(Wang et al 2021), 백금 함유 항암화학요법 도중에 또는 이후에 병변이 진행된 재발성 절제불가능 또는 전이성 NPC에 대한 단일제제로서 토리팔리맙의 사용을 승인하였다. 일차 평가변수 PFS를 충족한 후, 더 긴 기간의 추적조사(생존 추적조사 중앙값 36.0개월)에서 위약 + GC에 대비해 토리팔리맙 + GC 사용 시 OS의 통계적으로 유의한 개선이 보고되었다(HR = 0.63[95% CI: 0.45, 0.89], p = 0.0083(Mai et al 2023).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 : 유전자재조합의약품과-144(2025.02.03.)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 309임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 개별 시험 결과에 대한 요약

자료 마감일 기준으로, 티슬렐리주맙 200 mg 3주 1회 정맥 투여 시 평균(± SD) 투여 전후 혈청 농도가 주기 17까지 Table 16에 제시되어 있다. 이 시험에서 환자의 티슬렐리주맙 노출은 티슬렐리주맙을 병용요법으로 투여받은 환자의 노출과 유사하였다(Study 205, 206, 304 및 307).

2) 면역원성

티슬렐리주맙에 대한 항약물 항체(ADA)의 모니터링과 확인된 ADA 양성 검체의 역가 결정은 본 제출물에 포함된 모든 임상시험에서 수행되었다. 확인된 ADA 양성 검체에 대해 중화 항체(NAb)를 평가하였다. Study 309에서 평가가능 환자의 8.8%(125명 중 11명)는 치료 후 발생한 ADA 검사 결과가 양성이었다. 12건의 모든 시험에서는 모든 용량용법(0.5 ~ 10 mg/kg 2주 1회, 2.0 mg/kg 또는 5.0 mg/kg 3주 1회 또는 200 mg 3주 1회)에 걸쳐 치료 후 발생한 ADA의 18.5% 발생률(2872명의 ADA 평가가능 환자 중 531명)이 티슬렐리주맙 IV 투여 후에 관찰되었다. NAb는 24명(0.8%)의 환자에서 검출되었다. 200 mg 3주 1회의 권장 용량으로 치료받은 2500명의 ADA 평가가능 환자 중 465명(18.6%)의 환자는 치료 후 발생한 ADA가 있었으며, NAb는 23명(0.9%)의 환자에서 검출되었다. PopPK 분석에서 확인된 바에 따르면 ADA

상태는 유의한 공변량이었지만 치료 후 발생한 ADA의 존재는 PK, 유효성 또는 안전성에 임상적으로 의미있는 정도로 영향을 주지 않는다.

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 -309 (309)	재발성 또는 전이성 비인두암 환자의 1L 치료로서 티슬렐리주맙 + 젬시타빈 및 시스플라틴의 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험	치료군 Tisle+GC: 티슬렐리주맙 200 mg IV Q3Wa +GC; 치료군 P+GC: 대응 위약b +GC. 두 치료군 모두에 대한 GC 요법: 젬시타빈 IV 제1일 및 제8일 Q3Wc + 시스플라틴 IV 제1일 Q3Wd의 4회 ~ 6회 주기	1차 : PFS 2차 : OS, ORR, DOR

[a] 티슬렐리주맙: 200 mg IV 3주 1회.

[b] 위약: 200 mg IV 3주 1회.

[c] 젬시타빈: 1 g/m^2, 제1일 및 제8일, 30분 동안 IV 주입 방식으로 투여.

[d] 시스플라틴: 80 mg/m^2, 제1일, 가능하다면 4시간 동안 또는 치료의의 임상적 판단에 따른 임상 진료 또는 현지 임상 가이드라인에 기초한 적절한 주입 시간 동안 IV 주입 방식으로 투여.

[e] 주기 1동안 4주 간격으로, 그 이후에는 Q3W로 제1일에 200 mg 티슬렐리주맙을 투여받은 제1상 PK 하위시험의 환자 제외.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

티슬렐리주맙 + 젬시타빈 + 시스플라틴을 재발성 또는 전이성 NPC 환자의 1L 치료로 사용할 수 있다는 유효성 주장은 핵심 Study 309의 결과에 기반을 두고 있다. Study 309는 재발성 또는 전이성 NPC의 1L 치료로서 위약 + 젬시타빈 + 시스플라틴(치료군 P+GC)에 대비한 티슬렐리주맙 + 젬시타빈 + 시스플라틴(치료군 Tisle+GC)의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 시험이었다.

Study 309는 계획서에 사전 정의된 IA 시점(자료 마감일: 2021년 3월 26일[시험 추적조사 중앙값 10.02개월])에 유효성 경계를 넘었으므로 tisle + GC에 긍정적인 우월한 IRC 평가 PFS를 입증하는 일차 평가변수를 충족하였다. 일차 및 이차 유효성 평가변수 모두는 이 IA에서 평가되었으며, 그 결과는 본 SCE에 상세히 기술되어 있다. 이 IA의 결과는 관련 적응증에서의 유효성 평가에 대한 핵심 증거를 제공한다.

그리고, 2023년 12월 8일의 시험 종료일과 시험 추적조사 중앙값 27.50개월 기준의 더 긴 추적조사 기간으로 업데이트된 OS, IRC 평가 PFS, PFS2 및 PRO 평가변수에 대한 유효성 자료가 관련 적응증의 유효성 평가에 대한 보조 증거로 제공된다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

재발성 또는 전이성 NPC의 혈액학적 또는 세포학적 확인

ECOG PS ≤ 1

재발성 또는 전이성 NPC에 대한 치료 경험이 없음

비전이성 질환에 대한 근치적 목적으로 이전 선행보조/보조 항암화학요법, 방사선 치료, 또는 화학방사선요법을 받은 환자는 무작위배정 전에 마지막 용량의 항암화학요법 및/또는 방사선 치료 이후 ≥ 6개

월의 치료 없는 기간을 경험해야 했다.
< 4회 주기 동안 이전 선행보조 항암화학요법을 받은 환자

(2) 인구통계
인구통계 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루고 있었고, 재발성 또는 전이성 NPC가 있는 표적 환자 모집단을 대표하였고, 남성 및 중년의 높은 유병률을 특징으로 하였고, 비각질화 NPC가 가장 흔한 조직학적 아형이었고, 대부분의 환자는 병변 전이가 있었으며, 대다수는 EBV 및 PD-L1 발현 양성이었다(Table 6).
전이성 NPC의 베이스라인 질병 부담은 95.1%였다. 원격 전이는 림프절, 폐, 뼈 및 간에서 가장 흔히 보고되었다. 시험 참여 시점에서 비전이성 병변이 있는 모든 환자(13명, 4.9%)는 재발성 병변이 있는 것으로 확인되었으며, 이들에 대해 시험자는 재발성 병변에 대한 국소 요법을 받기에 적합하지 않은 것으로 간주하였다. 베이스라인 표적 병변 직경의 합 중앙값은 치료군 간에 유사하였다.
방사선 치료 및 수술을 포함한 이전 항암요법의 발생률은 두 치료군 간에 전반적으로 균형을 잘 이루고 있었다.

Table 6: 환자 인구통계, 베이스라인 특성 및 베이스라인 병력(ITT) – Study 309 (마감일 2021년 3월 26일)

	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131)	**위약 + 항암화학요법 (N = 132)**	**총계 (N = 263)**
연령(세)			
중앙값	50.0	50.0	50.0
최소, 최대	26, 74	23, 73	23, 74
연령군, n (%)			
< 65세	121 (92.4)	120 (90.9)	241 (91.6)
≥ 65세	10 (7.6)	12 (9.1)	22 (8.4)
성별, n (%)			
남성	103 (78.6)	103 (78.0)	206 (78.3)
여성	28 (21.4)	29 (22.0)	57 (21.7)
민족성, n (%)			
비히스패닉계 또는 비라틴계	131 (100.0)	132 (100.0)	263 (100.0)
인종, n (%)			
아시아인	131 (100.0)	132 (100.0)	263 (100.0)
지역, n (%)			
중국	122 (93.1)	126 (95.5)	248 (94.3)
태국	5 (3.8)	1 (0.8)	6 (2.3)
중국(대만 포함)	4 (3.1)	5 (3.8)	9 (3.4)
BMI(kg/m^2)			
중앙값	21.94	22.21	22.06
최소, 최대	14.7, 36.8	14.5, 34.3	14.5, 36.8
ECOG 활동도, n (%)			
0	51 (38.9)	46 (34.8)	97 (36.9)
1	80 (61.1)	86 (65.2)	166 (63.1)
흡연 여부, n (%)			
전혀 없음	74 (56.5)	66 (50.0)	140 (53.2)
현재	7 (5.3)	6 (4.5)	13 (4.9)
과거	50 (38.2)	60 (45.5)	110 (41.8)
시험자가 측정한 베이스라인 표적 병변 직경 합(mm)			
중앙값	51.00	45.35	47.40
최소, 최대	10.0, 320.0	10.0, 168.1	10.0, 320.0

초기 진단부터 시험 참여까지 시간 (개월) [a]			
중앙값	14.49	17.54	15.11
최소, 최대	0.1, 198.2	0.2, 182.8	0.1, 198.2
조직형, n (%)			
미분화 비각질화	97 (74.0)	95 (72.0)	192 (73.0)
분화 비각질화	17 (13.0)	18 (13.6)	35 (13.3)
각질화 편평 세포 암종	9 (6.9)	8 (6.1)	17 (6.5)
미분류	8 (6.1)	11 (8.3)	19 (7.2)
전이 부위, n (%)			
뼈	59 (45.0)	58 (43.9)	117 (44.5)
간	56 (42.7)	57 (43.2)	113 (43.0)

(3) 후속 항암요법

후속 전신 항암요법 활용은 Table 7에 요약되어 있다. tisle + GC 치료군에 속한 총 78명(59.5%)의 환자와 위약 + GC 치료군에 속한 32명(24.2%)의 환자는 후속 전신 항암요법을 투여받았다.

교차되어 티슬렐리주맙 단독요법을 투여받은 69명의 환자 외에, 위약 + GC 치료군에 속한 18명의 환자는 후속 면역요법을 받았다. 티슬렐리주맙은 치료군 P+GC에서 가장 빈번히 사용된 후속 항암요법이었다(74명[56.1%; 69명의 교차 환자 + 후속 차수의 요법으로 티슬렐리주맙을 사용한 5명의 환자]). 항암화학요법은 tisle + GC 치료군의 환자에 대해 가장 빈번히 사용된 후속 항암요법이었다(Table 7).

Table 7: 어떤 치료군에서든 환자의 ≥ 2%가 사용한 후속 항암 전신 요법(ITT) – Study 309(마감일 2023년 12월 8일)

범주 **WHO 의약품 사전 기본용어**	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 132) n (%)**
후속 항암 전신요법을 받은 환자	78 (59.5)	32 (24.2)
항암화학요법	62 (47.3)	26 (19.7)
카페시타빈	26 (19.8)	8 (6.1)
알부민 결합 나노입자 파클리탁셀	25 (19.1)	9 (6.8)
시스플라틴	16 (12.2)	8 (6.1)
카보플라틴	12 (9.2)	5 (3.8)
도세탁셀	9 (6.9)	1 (0.8)
네다플라틴	7 (5.3)	6 (4.5)
파클리탁셀	7 (5.3)	6 (4.5)
젬시타빈	4 (3.1)	3 (2.3)
지메라실; 오테라실 칼륨; 테가푸르	4 (3.1)	3 (2.3)
면역요법	31 (23.7)	18 (13.6)
토리팔리맙	9 (6.9)	5 (3.8)
Shr 1701	6 (4.6)	2 (1.5)
캄렐리주맙	5 (3.8)	2 (1.5)
티슬렐리주맙	4 (3.1)	5 (3.8)
펨프롤리주맙	3 (2.3)	0 (0.0)
Ql 1706	3 (2.3)	0 (0.0)
신틸리맙	2 (1.5)	3 (2.3)
표적 요법	28 (21.4)	13 (9.8)
카테켄티닙 염산염	7 (5.3)	3 (2.3)
니모투주맙	7 (5.3)	6 (4.5)
카테켄티닙	4 (3.1)	0 (0.0)
리보세라닙 메실레이트	3 (2.3)	0 (0.0)
한약	7 (5.3)	5 (3.8)

상세불명의 한약 및 전통약	5 (3.8)	2 (1.5)
항체-약물 접합체	5 (3.8)	0 (0.0)
Mrg 003	3 (2.3)	0 (0.0)

3) 유효성 결과

(1) 1 차 유효성 평가변수(PFS)

일차 평가변수인 IRC 평가 PFS에 대한 사전 지정된 IA(자료 마감일: 2021년 3월 26일)는 유효성 평가에 대한 핵심 증거 역할을 한다. 2023년 12월 8일 시험 종료일을 사용한 더 긴 추적조사 기간을 기준으로 업데이트된 PFS는 보조 증거로 제공된다. IRC 평가 PFS의 하위군 분석은 이 자료 마감일에도 수행되었다.

사전 지정된 IA에 따르면 Study 309는 ITT 분석군에서 일차 평가변수인 IRC 평가 PFS를 충족하였는데, 이는 P+GC에 비해 Tisle+GC를 투여받은 환자에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS 개선을 입증한다(Table 8).

층화 HR는 0.52(95% CI: 0.38, 0.73)(단측 p-값 < 0.0001)였는데(유효성 경계 0.014449를 넘음), 이는 치료군 P+GC에 비해 치료군 Tisle+GC에서 PFS 사건을 경험할 위험이 48% 감소한다는 것을 시사한다.

PFS 중앙값은 치료군 P+GC(7.4개월[95% CI: 5.6, 7.5])보다 치료군 Tisle+GC(9.2개월[95% CI: 7.6, 10.1])에서 더 길었다.

추정된 9개월 및 12개월 PFS 무사건율은 치료군 P+GC보다 치료군 Tisle+GC에서 현저히 더 높았다.

Kaplan-Meier 도표는 약 제6개월부터 치료군 Tisle+GC에 긍정적인 PFS 곡선의 명확한 분리를 보여주었으며, 그 이후에 그 분리가 유지되었다(Figure 2)

업데이트된 유효성 분석에서 약 17개월 추가 추적조사 기준으로, 위약 + 항암화학요법에 대비해 티슬렐리주맙 + 항암화학요법을 투여받은 환자의 지속적인 PFS 개선이 입증되었다. PFS의 층화 HR는 0.53(95% CI: 0.39, 0.71)이었는데, 이는 치료군 P+GC에 비해 치료군 Tisle+GC에서 PFS 사건을 경험할 위험이 47% 감소한다는 것을 시사한다(Table 8).

PFS 중앙값은 치료군 P+GC(7.4개월[95% CI: 5.6, 7.6])보다 치료군 Tisle+GC(9.6개월[95% CI: 7.6, 11.6])에서 더 길었다.

12개월 및 24개월 PFS 무사건율은 치료군 Tisle+GC에서 (약 3배) 더 긴 것으로 보고되었다.

PFS에 대한 Kaplan-Meier 도표는 곡선이 치료군 Tisle+GC에 긍정적으로 분리되어 IA에서 보고된 것과 유사한 경향을 보여주었는데, 이는 더 긴 추적조사에서 PFS 유익성이 지속된다는 것을 입증한다(Figure 3)

Table 8: IRC 평가 무진행 생존(ITT) – Study 309

	IA		**종료**	
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131) n (%)	**위약 + 항암화학요법 (N = 132) n (%)**	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 132) n (%)**
무진행 생존				
사건, n (%)	65 (49.6)	87 (65.9)	95 (72.5)	106 (80.3)
진행성 병변	58 (44.3)	85 (64.4)	87 (66.4)	104 (78.8)
사망	7 (5.3)	2 (1.5)	8 (6.1)	2 (1.5)
중도절단, n (%)	66 (50.4)	45 (34.1)	36 (27.5)	26 (19.7)
베이스라인 평가 없음	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
베이스라인 후 없음	7 (5.3)	4 (3.0)	7 (5.3)	4 (3.0)
새로운 항암요법	5 (3.8)	8 (6.1)	12 (9.2)	8 (6.1)
>= 2회 평가 누락	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (3.8)
동의 철회	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.1)	2 (1.5)

의뢰자에 의한 시험 종료	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (8.4)	6 (4.5)
사건 없이 진행 중	52 (39.7)	27 (20.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
기타 이유로 인한 시험 중단	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
단측 층화 로그-순위 검정 p-값[a]	<0.0001	-	-	-
층화 위험비(95% CI)[a]	0.52 (0.38, 0.73)	-	0.53 (0.39, 0.71)	-
단측 비층화 로그-순위 검정p-값	<0.0001	-	-	-
비층화 위험비(95% CI)	0.51 (0.37, 0.71)	-	0.55 (0.41, 0.73)	-
무진행 생존(개월)				
중앙값(95% CI)	9.2 (7.6, 10.1)	7.4 (5.6, 7.5)	9.6 (7.6, 11.6)	7.4 (5.6, 7.6)
Q1 (95% CI)	5.5 (4.2, 5.7)	4.2 (2.8, 5.5)	5.5 (4.2, 5.6)	4.2 (3.0, 5.5)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	7.8 (7.7, 11.7)	20.2 (14.6, 39.6)	9.6 (7.7, 11.1)
하기 시점의 무사건율, %(95% CI)				
3개월(95% CI)	88.6 (81.5, 93.1)	81.5 (73.5, 87.3)	88.6 (81.5, 93.1)	82.3 (74.3, 88.0)
6개월(95% CI)	66.1 (56.9, 73.8)	53.0 (43.4, 61.8)	64.7 (55.5, 72.5)	54.8 (45.3, 63.3)
9개월(95% CI)	51.0 (41.1, 60.1)	21.6 (13.5, 30.9)	52.7 (43.4, 61.2)	26.1 (18.3, 34.5)
12개월(95% CI)	35.7 (25.2, 46.4)	12.2 (5.6, 21.4)	35.1 (26.6, 43.8)	10.2 (5.4, 16.8)
24개월(95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	23.5 (16.1, 31.7)	7.3 (3.4, 13.3)

Figure 2: IRC 평가 PFS의 Kaplan-Meier 도표(ITT) – Study 309(중간 분석, 마감일 2021년 3월 26일)

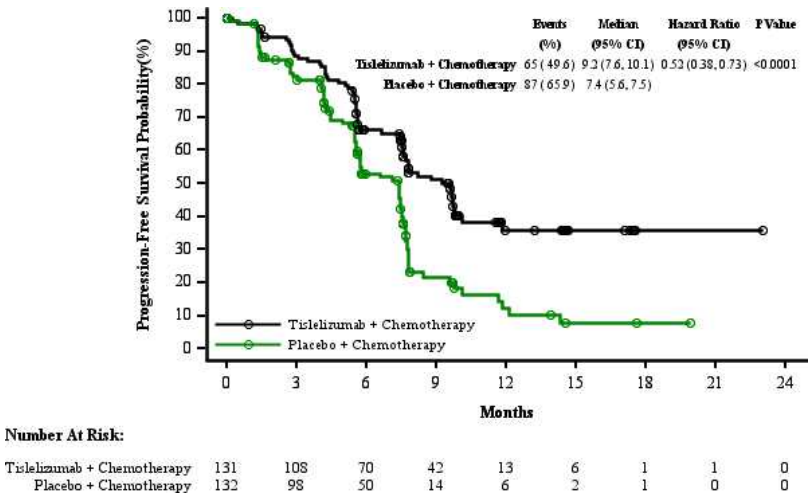
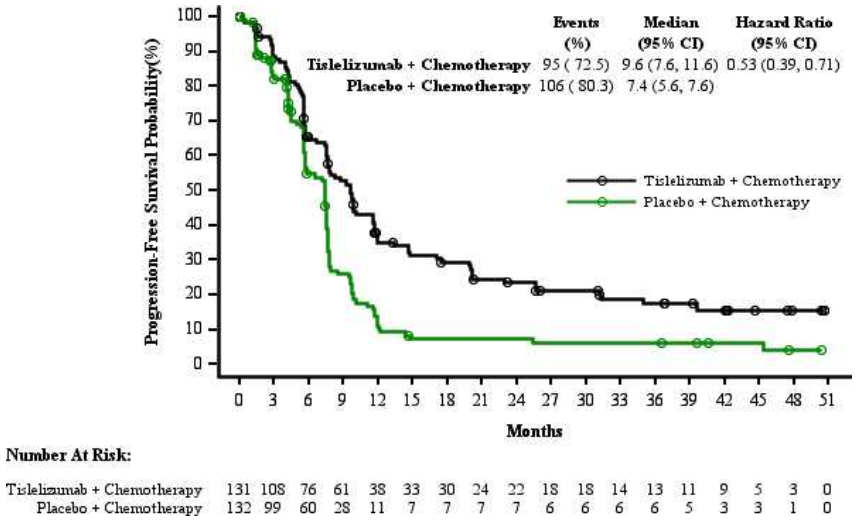


Figure 3: IRC 평가 PFS의 Kaplan-Meier 도표(ITT) - Study 309(마감일 2023년 12월 8일)



(2) 이차 평가변수

전체생존

IA 자료 마감일 기준으로 OS 자료는 충분히 축적되지 않았으며 보고된 OS 사건은 34건(12.9%)에 불과하였다.

시험 종료일 2023년 12월 8일(생존 추적조사 중앙값 약 41개월) 기준으로, ITT 분석군에서 119건의 OS 사건(45.2%)이 보고되었다(치료군 Tisle+GC에서 42.0% vs 치료군 P+GC에서 48.5%)(Table 9).

위약 + GC에 비해 tisle + GC로 치료받은 환자에서 임상적으로 의미있는 OS 개선이 관찰되었으며 층화 HR 0.73(95% CI: 0.51, 1.05)으로 설명되는데, 이는 위약 + GC 치료군의 높은 교차율(52.3%)에도 불구하고 사망 사건 위험이 27% 감소한다는 것을 나타낸다.

OS 중앙값은 치료군 Tisle+GC에서 45.3개월(95% CI: 33.4, NE)이었던 반면 치료군 P+GC에서 31.8개월(95% CI: 25.0, NE)이었는데, 이는 OS 중앙값이 티슬렐리주맙 + 항암화학요법에 긍정적으로 13.5개월 개선되었다는 것을 보여준다.

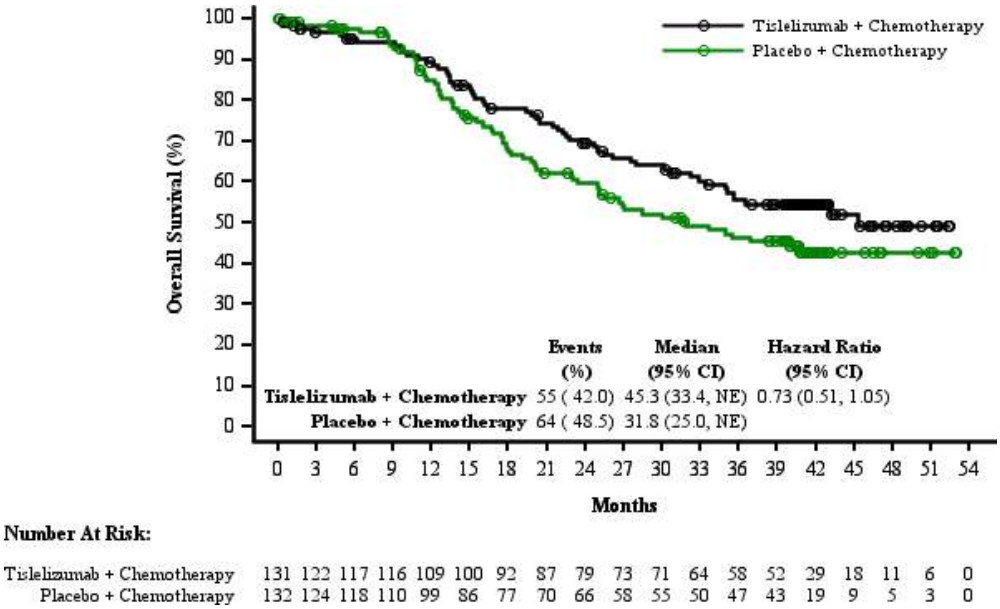
OS Kaplan-Meier 곡선은 약 12개월 시점에서 치료군 Tisle+GC에 긍정적으로 분리되었으며 그 이후에 OS 유익성이 유지되었는데, 이는 믿을 수 있는 장기간 지속적인 생존 치료 효과에 대한 신뢰를 제공한다(Figure 6).

Table 9: 전체 생존(ITT) - Study 309(마감일 2023년 12월 8일)

	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131)	**위약 + 항암화학요법 (N = 132)**
전체 생존		
사망, n(%)	55 (42.0)	64 (48.5)
중도절단, n(%)	76 (58.0)	68 (51.5)
층화 위험비(95% CI) [a]	0.73 (0.51, 1.05)	-
비층화 위험비(95% CI)	0.74 (0.52, 1.06)	-
전체 생존(개월)		
중앙값(95% CI)	45.3 (33.4, NE)	31.8 (25.0, NE)
Q1(95% CI)	20.4 (15.1, 25.4)	15.4 (12.5, 18.2)
Q3(95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
하기 시점의 무사건율, %(95% CI)		
6개월(95% CI)	95.3 (89.9, 97.9)	97.6 (92.9, 99.2)

12개월(95% CI)	89.6 (82.8, 93.8)	84.9 (77.1, 90.2)
18개월(95% CI)	78.0 (69.5, 84.3)	67.6 (58.3, 75.3)
24개월(95% CI)	69.4 (60.4, 76.8)	59.6 (50.1, 67.9)
36개월(95% CI)	55.6 (46.0, 64.1)	46.4 (36.9, 55.3)
48개월(95% CI)	49.2 (38.0, 59.5)	42.7 (33.2, 51.9)

Figure 6: 전체 생존의 Kaplan-Meier 도표(ITT) – Study 309(마감일 2023년 12월 8일)



시험자 평가에 기초한 객관적 반응률

A 자료 마감일 기준으로, 확인된 CR 또는 PR의 BOR을 보인 환자를 포함한 ORR은 치료군 P+GC(55.3%)보다 치료군 Tisle+GC(69.5%)에서 더 높아, 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 투여 시 긍정적인 항종양 활성을 입증하였다(Table 13). IRC 평가 CR의 BOR을 보인 환자의 백분율은 치료군 Tisle+GC가 치료군 P+GC보다 더 높았다(각각 16.0% vs 6.8%). 결과는 IRC 평가 PFS 일차 평가변수 치료 유익성과 일치하였다.

Table 13: IRC 평가 객관적 반응률(ITT) – Study 309(중간 분석, 마감일 2021년 3월 26일)

	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131)	**위약 + 항암화학요법 (N = 132)**
최상 전체 반응, n (%)		
완전 반응	21 (16.0)	9 (6.8)
부분 반응	70 (53.4)	64 (48.5)
안정 병변	19 (14.5)	34 (25.8)
비CR/비PD	7 (5.3)	5 (3.8)
진행성 병변	4 (3.1)	14 (10.6)
결정할 수 없는	10 (7.6)	6 (4.5)
객관적 반응률 (ORR), n (%)	91 (69.5)	73 (55.3)
95% CI	(60.8, 77.2)	(46.4, 64.0)
승산비 (95% CI)	1.85 (1.11, 3.07)	-
ORR 차이, % (95% CI)	14.2 (2.7, 25.8)	-
질병 조절률, n (%)	117 (89.3)	112 (84.8)
95% CI	(82.7, 94.0)	(77.6, 90.5)
임상 효용률 [a], n (%)	101 (77.1)	85 (64.4)
95% CI	(68.9, 84.0)	(55.6, 72.5)

시험자 평가 반응기간

IA 자료 마감일 기준으로 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 치료를 받은 환자에서 더 장기 지속적인 DOR이 관찰되었다(치료군 Tisle+GC에서 8.5개월 vs 치료군 P+GC에서 6.1개월)(Table 14). 추정된 6, 9 및 12개월 DOR 무사건율도 치료군 P+GC보다 치료군 Tisle+GC에서 더 길었다.

Table 14: IRC 평가 반응 기간(ITT) – Study 309(중간 분석, 마감일 2021년 3월 26일)

	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 131)	**위약 + 항암화학요법 (N = 132)**
반응자의 수	91	73
사건, n (%)	39 (42.9)	49 (67.1)
진행성 병변	38 (41.8)	49 (67.1)
사망	1 (1.1)	0 (0.0)
중도절단, n (%)	52 (57.1)	24 (32.9)
반응 기간 (개월)		
중앙값 (95% CI)	8.5 (6.5, NE)	6.1 (4.7, 6.2)
Q1 (95% CI)	5.7 (4.2, 6.2)	4.4 (4.1, 4.7)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	6.5 (6.2, 10.3)
하기 시점의 무사건율, % (95% CI)		
3개월 (95% CI)	92.3 (84.5, 96.3)	89.6 (79.3, 94.9)
6개월 (95% CI)	73.3 (62.6, 81.5)	52.0 (38.9, 63.7)
9개월 (95% CI)	48.9 (36.4, 60.3)	19.1 (9.4, 31.4)
12개월 (95% CI)	44.5 (30.5, 57.5)	4.8 (0.4, 18.5)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Study 309에서 티슬렐리주맙에 대한 노출 기간 중앙값은 10.51개월(범위: 0.3 ~ 53.1개월)이었으며(Table 6), 환자의 45.1%는 ≥ 12개월 동안 티슬렐리주맙을 투여받았다.

치료받은 주기의 횟수 중앙값은 14.0회(범위: 1 ~ 69회 주기)였다. RDI 중앙값은 95.71%(범위: 45.9% ~ 102.8%)였는데, 이는 티슬렐리주맙에 대한 노출이 양호한 내약성과 관련이 있었다는 것을 시사한다.

(2) 이상사례

Study 309의 두 치료군 모두에서 대다수의 환자(≥ 99%)는 AE, 치료 관련 AE(시험 치료의 구성요소와 관련됨), 그리고 항암화학요법과 관련된 AE를 경험하였다. 치료군 Tisle+GC와 치료군 P+GC 간에 ≥ 3등급 AE의 발생률(85.0% vs 85.4%)과 SAE의 발생률(35.3% vs 35.4%)은 유사하였으며, 이 사례들 대부분은 항암화학요법과 관련된 것으로 평가되었는데, 이는 이 사례들이 주로 항암화학요법 백본에 의해 발생하였다는 것을 시사한다. 치료 변경으로 이어진 AE 및 IRR은 두 치료군 간에 유사하였던 반면 사망 또는 치료 중단으로 이어진 AE와 imAE의 발생률은 치료군 P+GC보다 치료군 Tisle+GC에서 더 빈번하게 보고되었다(Table 9).

티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 AE 범주가 서로 다른 환자의 비율은 전반적으로 Study 309 안전성 분석군의 치료군 Tisle+GC보다 더 낮았는데, 이는 단독요법 풀의 항암화학요법 부재에 기인하였을 가능성이 있다(Table 9). 티슬렐리주맙 단독요법 풀 및 Study 309에서 관찰된 빈도 차이는 환자 모집단, 질병 환경, 적응증 및 이전 치료 요법이 서로 다른 점을 고려해볼 때 예상된 것이다.

Table 9: 치료 후 발생한 이상사례의 개요(안전성 분석군)

	Study 309		
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
TEAE를 경험한 환자	133 (100.0)	129 (99.2)	1886 (96.6)
치료 관련	133 (100.0)	129 (99.2)	1472 (75.4)
티슬렐리주맙/위약 관련	104 (78.2)	97 (74.6)	1472 (75.4)
항암화학요법의 구성요소 관련	133 (100.0)	129 (99.2)	NA
>= 3등급	113 (85.0)	111 (85.4)	916 (46.9)
치료 관련	102 (76.7)	109 (83.8)	364 (18.6)
티슬렐리주맙/위약 관련	32 (24.1)	29 (22.3)	364 (18.6)
항암화학요법의 구성요소 관련	101 (75.9)	109 (83.8)	NA
중대한	47 (35.3)	46 (35.4)	683 (35.0)
치료 관련	31 (23.3)	39 (30.0)	241 (12.3)
티슬렐리주맙/위약 관련	13 (9.8)	15 (11.5)	241 (12.3)
항암화학요법의 구성요소 관련	25 (18.8)	38 (29.2)	NA
사망으로 이어진	6 (4.5)	2 (1.5)	150 (7.7)
치료 관련	2 (1.5)	2 (1.5)	21 (1.1)
티슬렐리주맙/위약 관련	1 (0.8)	1 (0.8)	21 (1.1)
항암화학요법의 구성요소 관련	2 (1.5)	2 (1.5)	NA
치료 중단으로 이어진	22 (16.5)	14 (10.8)	253 (13.0)
치료 관련	17 (12.8)	12 (9.2)	118 (6.0)
티슬렐리주맙/위약 중단으로 이어진	12 (9.0)	6 (4.6)	253 (13.0)
항암화학요법 구성요소 중단으로 이어진	12 (9.0)	11 (8.5)	NA
치료 변경으로 이어진	97 (72.9)	93 (71.5)	582 (29.8)
치료 관련	90 (67.7)	92 (70.8)	350 (17.9)
티슬렐리주맙/위약 치료 변경으로 이어진	66 (49.6)	53 (40.8)	582 (29.8)
항암화학요법의 구성요소 치료 변경으로 이어진	84 (63.2)	90 (69.2)	NA
면역 매개 AE	71 (53.4)	49 (37.7)	659 (33.8)
면역 매개 AE >= 3등급	6 (4.5)	1 (0.8)	105 (5.4)
주입 관련 반응	7 (5.3)	9 (6.9)	58 (3.0)
주입 관련 반응 >= 3등급	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

전체적으로, Study 309 안전성 분석군의 대조군 P+GC의 결과는 이 환경에서 현재 표준요법으로 치료받은 환자 모집단의 동반질환 및 기저 위험 인자를 반영한다. 이 대조군의 결과는 티슬렐리주맙 + 젬시타빈 + 시스플라틴의 안전성 평가를 위한 중요한 맥락을 제공한다. TEAE의 빈도 및 중증도는 치료군 Tisle+GC와 대조군 P+GC 간에 전반적으로 유사하였다. 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서의 발생률은 일반적으로 더 낮았으며, Study 309에서 TEAE를 보고한 환자의 비율이 더 높았던 것은 젬시타빈 및 시스플라틴 항암화학요법 백본에 기인한 것으로 보인다.

Study 309에서 PT별 가장 흔한 TEAE(어떤 치료군에서든 ≥ 50%)는 백혈구 수 감소, 중성구 수 감소, 오심, 혈소판 수 감소, 식욕 감소 및 구토였다(Table 10). 대부분의 사례는 혈액학적 및 GI 독성이었으며, 오심, 구토 및 변비는 치료군 Tisle+GC보다 치료군 P+GC에서 (≥ 10%) 더 빈번하게 보고되었다. 그리고 대부분의 사례는 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 낮은 발생률로 보고되었는데, 이는 이 사례들이 항암화학요법에 의해 주로 발생하였다는 것을 시사한다.

치료군 P+GC보다 치료군 Tisle+GC에서 더 높은 발생률로 보고된 사례(≥ 5% 차이)는 중성구 감소증, 갑

상선 저하증, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 발열, 혈액 크레아티닌 증가, 기침, 소양증, 저칼슘혈증, 습성 기침, 상기도 감염, 설사, 입 건조, 딸꾹질 및 사지 통증이었다.
이러한 PT 대부분(예: 갑상선 저하증, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 발열, 기침, 소양증 및 설사)은 티슬렐리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다. 이러한 사례들의 더 높은 빈도는 치료군 Tisle+GC에서 시험 치료에 대한 노출 기간이 더 길었던 것으로 설명할 수 있다.

Table 10: 기본용어별로 발생률이 ≥ 30%인 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
기본용어	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
TEAE를 경험한 환자	133 (100.0)	129 (99.2)	1886 (96.6)
빈혈	116 (87.2)	118 (90.8)	511 (26.2)
중성구 수 감소	82 (61.7)	77 (59.2)	113 (5.8)
백혈구 수 감소	82 (61.7)	82 (63.1)	160 (8.2)
오심	78 (58.6)	94 (72.3)	196 (10.0)
혈소판 수 감소	72 (54.1)	80 (61.5)	157 (8.0)
식욕 감소	64 (48.1)	65 (50.0)	290 (14.9)
구토	55 (41.4)	69 (53.1)	166 (8.5)
중성구 감소증	47 (35.3)	38 (29.2)	31 (1.6)
변비	46 (34.6)	60 (46.2)	227 (11.6)
백혈구 감소증	46 (34.6)	45 (34.6)	63 (3.2)
저나트륨 혈증	41 (30.8)	37 (28.5)	172 (8.8)
갑상선 저하증	41 (30.8)	20 (15.4)	251 (12.9)

티슬렐리주맙/위약과 관련된 TEAE의 발생률은 치료군 Tisle+GC와 치료군 P+GC 간에 유사하였다(78.2% vs 74.6%). 시험자가 티슬렐리주맙과 관련된 것으로 평가한 가장 흔한 TEAE(어떤 치료군에서든 ≥ 10%)가 Table 11에 제시되어 있다.
치료군 P+GC에 비해 치료군 Tisle+GC에서 더 높은 발생률(≥ 5% 차이)로 보고된 사례는 갑상선 저하증, 발진, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 및 소양증이었다. 이는 티슬렐리주맙의 알려진 위험 프로파일과 일치한다(Table 11).

Table 11: 기본용어별로 발생률이 ≥ 10%인 티슬렐리주맙/위약과 관련된 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
기본용어	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
티슬렐리주맙/위약과 관련된 TEAE를 경험한 환자	104 (78.2)	97 (74.6)	1472 (75.4)
갑상선 저하증	34 (25.6)	16 (12.3)	235 (12.0)
발진	31 (23.3)	20 (15.4)	163 (8.4)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	28 (21.1)	13 (10.0)	304 (15.6)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	28 (21.1)	12 (9.2)	334 (17.1)
빈혈	25 (18.8)	22 (16.9)	204 (10.5)
소양증	24 (18.0)	14 (10.8)	159 (8.1)
백혈구 수 감소	20 (15.0)	16 (12.3)	117 (6.0)

중성구 수 감소	17 (12.8)	17 (13.1)	77 (3.9)
혈소판 수 감소	9 (6.8)	18 (13.8)	84 (4.3)
오심	7 (5.3)	13 (10.0)	85 (4.4)

(4) 강도별 이상사례

Study 309에서 ≥ 3등급 TEAE의 발생률은 치료군 Tisle+GC와 치료군 P+GC 간에 유사하였다(85.0% vs 85.4%). 치료군 Tisle+GC vs 치료군 P+GC PT별 가장 흔한 ≥ 3등급 TEAE(어떤 치료군에서든 ≥ 30%)는 다음과 같았다(Table 12).

백혈구 수 감소(30.1% vs 39.2%)

빈혈(30.8% vs 33.1%)

중성구 수 감소(29.3% vs 37.7%)

≥ 3등급의 TEAE는 두 치료군 모두에서 유사한 환자 비율로 보고되었다. 이 사례들 대부분은 항암화학요법에 의해 유발된 혈액학적 독성이었으며, 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 보고된 환자의 수가 더 적었다(Table 12).

Table 12: 기본용어별로 발생률이≥ 5%인 ≥ 3등급의 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
기본용어	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
TEAE를 경험한 환자 >= 3등급	113 (85.0)	111 (85.4)	916 (46.9)
빈혈	41 (30.8)	43 (33.1)	92 (4.7)
백혈구 수 감소	40 (30.1)	51 (39.2)	10 (0.5)
중성구 수 감소	39 (29.3)	49 (37.7)	18 (0.9)
중성구 감소증	30 (22.6)	23 (17.7)	10 (0.5)
백혈구 감소증	29 (21.8)	20 (15.4)	4 (0.2)
혈소판 수 감소	27 (20.3)	33 (25.4)	16 (0.8)
림프구 수 감소	14 (10.5)	18 (13.8)	21 (1.1)
저칼륨 혈증	7 (5.3)	8 (6.2)	36 (1.8)
혈소판 감소증	6 (4.5)	10 (7.7)	6 (0.3)

Study 309에서 ≥ 3등급 티슬렐리주맙/위약과 관련된 TEAE의 발생률은 치료군 Tisle+GC와 치료군 P+GC 간에 유사하였다(24.1% vs 22.3%)(Table 13).

시험자가 티슬렐리주맙/위약과 관련된 것으로 평가한 ≥ 3등급 TEAE의 발생률이 치료군 P+GC보다 치료군 Tisle+GC에서 더 높게 보고된 사례(> 2% 차이)는 발진이었다.

티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 보고된 발진의 발생률(0.5%)은 Study 309 안전성 분석군의 치료군 Tisle+GC에서 보고된 발생률(3.8%)보다 더 낮았는데(Table 13), 이는 발진이 젬시타빈(Study 309의 항암화학요법)에 대해 가장 흔히 보고된 ADR 중 하나라는 것을 반영한다.

Table 13: 기본용어별로 발생률이 ≥ 1%인 ≥ 3등급의 티슬렐리주맙/위약과 관련된 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
기본용어	**티슬렐리주맙+ 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
>= 3등급의 티슬렐리주맙/위약과 관련된 TEAE를 경험한 환자	32 (24.1)	29 (22.3)	364 (18.6)

백혈구 수 감소	8 (6.0)	8 (6.2)	4 (0.2)
빈혈	5 (3.8)	8 (6.2)	27 (1.4)
중성구 수 감소	5 (3.8)	8 (6.2)	9 (0.5)
발진	5 (3.8)	0 (0.0)	10 (0.5)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	3 (2.3)	1 (0.8)	15 (0.8)
중성구 감소증	3 (2.3)	5 (3.8)	7 (0.4)
백혈구 감소증	2 (1.5)	5 (3.8)	3 (0.2)
림프구 수 감소	2 (1.5)	3 (2.3)	10 (0.5)
혈소판 수 감소	2 (1.5)	6 (4.6)	5 (0.3)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	26 (1.3)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	39 (2.0)
감마-글루타밀 전이 효소 증가	1 (0.8)	0 (0.0)	22 (1.1)
혈소판 감소증	1 (0.8)	4 (3.1)	3 (0.2)
폐렴	0 (0.0)	3 (2.3)	14 (0.7)

(5) 사망

Study 309의 사망 발생률은 치료군 Tisle+GC에서 42.9%, 치료군 P+GC에서 23.8%였다(Table 15). 참고로, Table 15에는 교차 후 치료군 P+GC의 모든 환자가 포함되어 있다. 치료군 P+GC에서 교차 후 보고된 사망이 포함될 경우, 사망 발생률은 치료군 Tisle+GC가 치료군 P+GC보다 더 낮았다(42.9% vs 50.8%).

대부분의 사망은 마지막 용량의 시험 치료 후 > 30일에 발생하였다. 시험 대상 질병은 두 치료군 모두에서 주요 사망 원인이었다(Table 15).

티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 사망은 1412명(72.3%)의 환자에서 보고되었으며, 시험 대상 질병은 대다수의 환자(1181명, 60.5%)에서 주요 사망 원인이었다. 총 87명(4.5%)의 환자는 이상사례로 인해 사망하였다(Table 15).

Table 15: 모든 사망의 요약(안전성 분석군)

	Study 309		
범주	**티슬렐리주맙+ 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
총 사망 수	57 (42.9)	31 (23.8)	1412 (72.3)
사망 원인			
시험 대상 질병	37 (27.8)	18 (13.8)	1181 (60.5)
이상사례	7 (5.3)	2 (1.5)	87 (4.5)
동시 질병	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.5)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (2.5)
불명	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.7)
기타	13 (9.8)	11 (8.5)	73 (3.7)
마지막 용량의 시험약 투여 후 30일 내 사망	4 (3.0)	2 (1.5)	140 (7.2)
사망 원인			
이상사례	3 (2.3)	2 (1.5)	58 (3.0)
시험 대상 질병	1 (0.8)	0 (0.0)	78 (4.0)
동시 질병	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
기타	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
마지막 용량의 시험약 투여 > 30일 후 사망	52 (39.1)	28 (21.5)	1272 (65.2)
사망 원인			
시험 대상 질병	36 (27.1)	18 (13.8)	1103 (56.5)
이상사례	4 (3.0)	0 (0.0)	29 (1.5)

동시 질병	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
불확정	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (2.4)
불명	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.7)
기타	12 (9.0)	10 (7.7)	72 (3.7)

Study 309에서 사망으로 이어진 TEAE은 치료군 Tisle+GC에 속한 6명(4.5%)의 환자, 치료군 P+GC에 속한 2명(1.5%)의 환자에서 보고되었다(Table 16). 치료군 Tisle+GC에 속한 환자 2명의 사망 원인은 시험 대상 질병이었던 반면, 나머지 환자의 주요 사망 원인은 AE였다(치료군 Tisle+GC에서 4명[3.0%], 치료군 P+GC에서 2명[1.5%]).

치료군 Tisle+GC: 사망(구어적 용어: 원인 불명의 사망) 1명, 흡인성 폐렴 및 저산소증(두 사례 모두 치명적인 것으로 보고됨)을 경험한 1명의 환자, 골수 형성 이상 증후군을 경험한 1명, 사고사 1명

치료군 P+GC: 사망(구어적 용어: 설명불가 사망) 1명, 부정맥 및 고나트륨 혈증(두 사례 모두 치명적인 것으로 보고됨) 1명

티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 사망으로 이어진 TEAE는 150명(7.7%)의 환자에서 보고되었다. 시험 대상 질병으로 인한 사망은 69명(3.5%)의 환자에서 보고되었던 반면, 주요 사망 원인은 78명(4.0%)의 환자에서 AE였고, 나머지 2명과 1명의 사망 원인은 각각 불확정(0.1%) 및 기타(0.1%)였다. PT별 사망으로 이어진 TEAE 중 어떤 것도 환자의 ≥ 1%에서 보고되지 않았다.

Table 16: 기본용어별로 발생률이 ≥ 0.5%인 사망으로 이어진 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
기본용어	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
TEAE를 경험한 환자 사망으로 이어진	6 (4.5)	2 (1.5)	150 (7.7)
사고사	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
사망	1 (0.8)	1 (0.8)	18 (0.9)
의식 수준 저하	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.1)
저산소증	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
골수 형성 이상 증후군	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
인두 출혈	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
흡인성 폐렴	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
부정맥	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
전신 건강 상태 악화	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
간 부전	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.6)
고나트륨 혈증	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
다발성 장기 기능 부전 증후군	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.6)
폐렴	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.6)
호흡 부전	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
상부 위장관 출혈	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.5)

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역 매개 이상사례

Study 309의 치료군 Tisle+GC에서 imAE(53.4% vs 37.7%) 및 ≥ 3등급 imAE(4.5% vs 0.8%)를 경험한 환자의 비율은 치료군 P+GC보다 더 높았다. 중대한 imAE를 경험한 환자의 수는 치료군 Tisle+GC에서 총 5명(3.8%), 치료군 P+GC에서 1명(0.8%)이었다. 어떤 치료군에서도 사망으로 이어진 imAE를 경험한 환자는 없었다(Table 20). 치료군 Tisle+GC, 치료군 P+GC 및 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 가장 빈번히 보고된 imAE(어떤 치료군에서든 ≥ 5% 발생률)는 면역 매개 피부 이상반응 (각각 29.3% vs 24.6% vs 12.7%) 및 면역 매개 내분비병증(갑상선 저하증)(각각 29.3% vs 14.6% vs 13.8%)이었다(Table 21).

Study 309의 치료군 Tisle+GC에서 imAE의 발생률은 티슬렐리주맙 단독요법 풀보다 더 높았다(53.4% vs 33.8%). 하지만 ≥ 3등급 imAE, 중대한 imAE, 치료 중단 및 변경으로 이어진 imAE의 발생률은 유사하였다(Table 20).

범주별 가장 흔한 imAE(≥ 1% 발생률)에 대한 세부정보는 Table 22에 요약되어 있으며, Study 309 안전성 분석군의 치료군 Tisle+GC의 내림차순으로 제시되어 있다.

Table 20: 면역 매개 이상사례의 개요(안전성 분석군)

	Study 309		
	티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
면역 매개 이상사례를 경험한 환자	71 (53.4)	49 (37.7)	659 (33.8)
>= 3등급	6 (4.5)	1 (0.8)	105 (5.4)
사망으로 이어진	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
중대한	5 (3.8)	1 (0.8)	113 (5.8)
치료 중단으로 이어진	4 (3.0)	0 (0.0)	66 (3.4)
티슬렐리주맙/위약의 치료 중단으로 이어진	4 (3.0)	0 (0.0)	66 (3.4)
치료 변경으로 이어진	8 (6.0)	3 (2.3)	144 (7.4)
티슬렐리주맙/위약의 치료 변경으로 이어진	7 (5.3)	1 (0.8)	144 (7.4)
전신 코르티코스테로이드로 치료받은	8 (6.0)	7 (5.4)	183 (9.4)
기타 면역억제제로 치료받은	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.6)
호르몬 요법으로 치료받은[a]	30 (22.6)	12 (9.2)	199 (10.2)

Table 21: 범주별 면역 매개 이상사례(안전성 분석군)

	Study 309		
범주	**티슬렐리주맙 + 항암화학요법 (N = 133) n (%)**	**위약 + 항암화학요법 (N = 130) n (%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n (%)**
면역 매개 AE를 경험한 환자	71 (53.4)	49 (37.7)	659 (33.8)
면역 매개 내분비병증(갑상선 저하증)	39 (29.3)	19 (14.6)	269 (13.8)
면역 매개 피부 이상반응	39 (29.3)	32 (24.6)	247 (12.7)
면역 매개 내분비병증(갑상선 항진증)	6 (4.5)	1 (0.8)	100 (5.1)
면역 매개 폐염증	3 (2.3)	0 (0.0)	101 (5.2)
면역 매개 심근염/심장막염	2 (1.5)	0 (0.0)	15 (0.8)
면역 매개 근육염/횡문근 융해	2 (1.5)	2 (1.5)	16 (0.8)
면역 매개 결장염	1 (0.8)	0 (0.0)	11 (0.6)
면역 매개 내분비병증(뇌하수체염)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.3)
면역 매개 간염	1 (0.8)	5 (3.8)	23 (1.2)
기타 면역 매개 반응(근골격)	1 (0.8)	0 (0.0)	17 (0.9)
면역 매개 내분비병증(부신 부전)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
면역 매개 내분비병증(당뇨병)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.6)
면역 매개 내분비병증(갑상선염)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (1.1)
면역 매개 신장염 및 신 기능 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
기타 면역 매개 반응(CNS)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
기타 면역 매개 반응(안구)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
기타 면역 매개 반응(기타)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
기타 면역 매개 반응(췌장염)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)

② 주입 관련 반응

주입 관련 반응은 빈번하지 않게 보고되었으며, 발생률은 치료군 Tisle+GC와 치료군 P+GC 간에 유사하였다(각각 7명[5.3%] vs 9명[6.9%], respectively). 어떤 치료군에서도 ≥ 3등급 사례는 보고되지 않았다.

발진(치료군 Tisle+GC에서 4명[3.0%] vs 치료군 P+GC에서 7명[5.4%]) 및 알레르기성 피부염(치료군 Tisle+GC에서 2명[1.5%] vs 치료군 P+GC에서 1명[0.8%])을 제외한 기타 모든 PT별 주입 관련 TEAE는 단일 환자에서 보고되었다. 주입 관련 반응을 보고한 환자의 비율은 티슬렐리주맙 단독요법 풀(3.0%)보다 치료군 Tisle+GC(5.3%)에서 더 높았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ITT 분석군에서 일차 평가변수 IRC 평가는 위약 + GC보다 Tisle + GC에서 우월하였다. 이 시험은 사전 지정된 IA에서 티슬렐리주맙 + 항암화학요법 치료군에 긍정적으로 PFS 0.52의 층화된 HR(95% CI: 0.38, 0.73)을 입증하였는데, 이는 병변 진행 또는 사망 위험이 48% 감소한다는 것을 의미한다(단측 $p < 0.0001$). IRC 평가 PFS의 민감도 분석에서 일차 분석의 결과에 대한 완건성을 규명하였다. 티슬렐리주맙과 항암화학요법 병용 시 PFS 유익성은 사전 지정된 하위군에 걸쳐 관찰되었으며, 주요 NPC 하위군에 걸쳐 일관된 치료 유익성이 입증되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 항암화학요법과 병용한 티스렐리주맙의 우월한 유효성은 관리가 가능하고 수용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 동반하였다. NPC 모집단에서 항암화학요법과 병용 시 티스렐리주맙의 안전성 프로파일은 티스렐리주맙 단독요법의 안전성 프로파일과 일치한다. 티스렐리주맙을 항암화학요법에 추가 시, 항암화학요법 또는 티스렐리주맙의 전체 독성이 악화되지 않았다. Study 309에서 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

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 적응증 추가 2025.07.09.

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) Tevimbra, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with recurrent, not amenable to curative surgery or radiotherapy, or metastatic NPC.

[소세포폐암]

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 용량 설정의 타당성
  - 3주마다 1회 200mg 용량은 3상 임상시험에서 내약성이 양호하였으며 기허가 용법용량과 동일함
- 환자군의 배정은 인구통계 측면에서 비교적 균등하나,
  - 질병 상태로 볼 때 최초 진단 시 단계(확장기), 시험 진입시 병기(IV), 전이부위 수(3 이상) 등 전신상태가 비교적 좋지 않은 환자가 시험군에 좀 더 많이 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수는 OS로 HR 0.75(0.61-0.93, 0.0040), 시험군에서 OS 중앙값 2개월 연장의 임상적 효과를 나타냈으며 아테졸리주맙 등 기승인된 면역억제제와 비교 시 유사한 수준의 치료효과를 보였음
  - 하위군 분석 시, 대부분의 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 나타났으며 PD-L1 발현 분석의 경우, 검체가 채취된 환자가 적어 명확한 수치를 확인할 수 없었으나 전반적으로 시험군에 유리했음
  - 주요 2차 평가변수인 PFS에서 시험군에 통계적으로 유리한 결과가 도출되었으며, ORR 및 기타 평가변수인 PFS2도 시험군에 유리한 결과가 도출되었음.
- 안전성의 타당성
  - 범종양 통합군과 시험군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율 등을 비교했을 때, 전반적인 이상반응의 양상은 유사하였음
  - 면역 매개 이상사례는 대부분 중증도가 낮았으며 새롭게 발견된 이상사례는 보고되지 않았으므로 추가적인 위해성 저감조치가 요구되지 않음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 티슬렐리주맙 (BGB-A317)
- 제안 적응증 : 확장병기의 소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 에토포시드 및 백금기반 항암화학요법과의 병용요법
- 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

- 티슬레릴주맙
  - 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

- SCLC 는 공격적이고 잘 분화되지 않는 고등급의 신경 내분비 암종이며 일반적으로 침범 정도에 따라 제한기 또는 확장기 질병으로 분류된다(Konala et al 2020). 작은 비율의 환자들만 초기에 제한기 SCLC 진단을 받으며 잠재적으로 근치적 다방법 병합치료로 치료받을 수 있기 때문에 장기 생존 가

능성이 있다(Rudin et al 2021; Stinchcombe and Gore 2010). 환자의 대다수(대략 70%)는 확장기 질병 진단을 받으며 예후가 좋지 않아 OS 중앙값이 대략 8 - 13 개월이고 2 년 예상 생존율이 5%에 불과하다(Johal et al 2021; Socinski et al 2009). SCLC 환자에서 생존에 가장 중요한 이상 예후 인자로는 확장기 질병, 불량한 ECOG PS, 체중 감소, 그리고 과도한 거대 질병과 연관된 표지자(예: LDH)가 있다(Foster et al 2009; Yip and Harper 2000).

- PD-1/PD-L1 경로를 표적화하는 ICI 가 지난 5 년간에 걸쳐 ES-SCLC 의 치료 환경에 혁명을 가져왔다. IMpower133 이 ES-SCLC 의 치료를 위해 화학요법의 근간에 PD-L1 억제제(아테졸리주맙)를 추가하는 것의 유익성을 입증하는 최전선의 첫 중추적 시험이었다. 이 시험은 ES-SCLC 환자에서 1L 치료로서 화학요법 대비 카보플라틴 및 에토포시드와 병용한 아테졸리주맙의 통계적 및 임상적으로 유의한 유익성을 보여주었다(FDA 2019; Horn et al 2018). 그 후, Study BGB-A317-312 (이하 Study 312 라고 함)를 포함하여 1L ES-SCLC 의 치료에서 항-PD-1/PD-L1 항체를 평가한 다른 3 상 시험에서 ES-SCLC 의 임상적으로 유의미한 개선을 보였다(Table 1). 유망한 증거를 고려하여, 면역요법을 유지요법으로 지속하면서 표준 백금-에토포시드 근간에 PD-L1 억제제를 추가하는 것이 전 세계 많은 국가에서 일차적 임상 권고사항이 되었다(CSCO 2020; ESMO 2021; NCCN 2022).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BGB-A317-312(이하 312)임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

1) Study BGB-A317-312 (Study 312)

3주마다 1회 티슬렐리주맙 200mg을 정맥 투여한 후에 투여 전과 투여 후 혈청 농도의 평균값(± SD)을 데이터 마감일 기준으로 Cycle 17까지 Table 5에 제시하였다. 이 시험에서 환자의 티슬렐리주맙 노출량은 병용요법의 일부로 티슬렐리주맙을 투여받은 환자의 노출량과 유사했다(시험 205, 206, 304, 307).

Table 5: Study 312의 티슬렐리주맙 혈청 농도(AM ± SD) 요약

	티슬렐리주맙 농도(μg/mL)	
방문	투여 전	투여 후
Cycle 1	NC[a] (n = 222)	68.2 ± 14.65 (n = 223)
Cycle 2	16.8 ± 4.49 (n = 211)	NA
Cycle 5	37.0 ± 10.24	101.7 ± 19.74

	(n = 160)	(n = 163)
Cycle 9	46.6 ± 13.52 (n = 73)	NA
Cycle 17	51.0 ± 13.05 (n = 37)	NA

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

시험 번호/상태	단계, 설계	등록된 환자 수	치료군	유효성 평가변수
Study 312 완료	3상, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위배 정 시험	전체: 457명 티슬렐리주맙 + 화학요법군 (T+C군): 227명 위약 + 화학요법군(P+C군): 230명	• 티슬렐리주맙 + 화학요법군 (T+C군): 4주기 동안 티슬렐리주맙 200 mg IV, 제1일 + 시스플라틴 75 mg/m^2 (또는 카보플라틴 AUC 5) IV, 제1일 + 에토포시드 100 mg/m^2 IV, 제 1, 2, 3일, 이후 티슬렐리주맙 200 mg 3주마다 반복 • 위약 + 화학요법군(P+C군): 4주기 동안 위약 IV, 제1일, + 시스플라틴 75 mg/m^2 (또는 카보플라틴 AUC 5) IV, 제1일 + 에토포시드 100 mg/m^2 IV, 제 1, 2, 3일, 이후 위약 3주마다 반복	1차: • ITT 분석대상군의 OS 2차: • 시험자에 의한 PFS, ORR, DOR • HRQoL [a] • DCR 탐색적: • PFS2

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study 312 는 약 455 명의 ES-SCLC 환자에서 1L 치료로서 위약 + 화학요법 대비 화학요법(시스플라틴 또는 카보플라틴 + 에토포시드)과 병용한 티슬렐리주맙의 유효성 및 안전성을 비교하기 위해 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 3 상 시험이다. 그 표본 크기는 0.025 의 단측 유의수준에서 OS 에 대한 0.74 의 HR 을 검출하기 위해 80%의 통계적 검정력을 달성하는 데 필요한 353 건의 사망 사건을 기준으로 추정되었다. 백금(시스플라틴 또는 카보플라틴) 선택은 시험자의 재량에 따랐다.

적합한 시험대상자는 4 주기(주기당 3 주)의 티슬렐리주맙 + 화학요법(이하 T+C 군이라고 함) 또는 위약 + 화학요법(이하 P+C 군이라고 함)을 받도록 1:1 비로 무작위배정되었다. 이후 RECIST v1.1 에 따라 시험자에 의해 평가된 질병 진행, 임상적 유익성의 상실, 견딜 수 없는 독성 또는 시험대상자 동의 철회 (어느 쪽이든 먼저 발생한 것)까지 유지 단계 기간 동안 티슬렐리주맙 또는 위약 단독요법이 이어졌다. 시험자가 평가한 질병 진행 이후의 치료는 환자가 시험자의 판단 및 의학 모니터 요원의 동의 하에 지속되는 치료로부터 유익성을 얻을 것으로 예상되는 경우에 허용되었다. 무작위배정 시점에 시험대상자는 ECOG PS (0 vs 1), 시험자가 선정한 화학요법(카보플라틴 vs 시스플라틴) 및 뇌 전이(그렇다 vs 아니다)로 층화되었다. 시험 설계는 군 간 교차를 허용하지 않았다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

ES-SCLC에 대해 이전에 전신 치료를 받지 않음

(2) 인구통계

인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 대체로 균형을 이루었으며 목표 환자 집단을 대표하였고, 남성 유병률이 높은 특징이 있으며 대부분의 환자가 현재 흡연자이거나 과거 흡연자였다 (Table 6 및 Table 7). 두 치료군의 환자 대다수는 ECOG 수행 상태 점수가 1점이고 카보플라틴을 투여받았다(Table 7). 시스플라틴을 투여받은 환자와 카보플라틴을 투여받은 환자는 시험자의 재량에 따라 결정되었으며 백금 제제 선택 이유는 수집하지 않았다.

Table 6: 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성 요약(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n (%)	**위약 + 화학요법 (N = 230) n (%)**	**합계 (N = 457) n (%)**
연령(세)			
n	227	230	457
평균(SD)	61.5 (7.75)	60.7 (8.25)	61.1 (8.01)
중앙값	63.0	62.0	62.0
Q1, Q3	56.0, 66.0	55.0, 67.0	56.0, 67.0
최소, 최대	31, 78	34, 78	31, 78
연령대, n (%)			
< 65세	138 (60.8)	149 (64.8)	287 (62.8)
>= 65세	89 (39.2)	81 (35.2)	170 (37.2)
65 – 74세	81 (35.7)	78 (33.9)	159 (34.8)
>= 75세	8 (3.5)	3 (1.3)	11 (2.4)
성별, n (%)			
남성	186 (81.9)	186 (80.9)	372 (81.4)
여성	41 (18.1)	44 (19.1)	85 (18.6)
인종, n (%)			
아시아계	227 (100.0)	230 (100.0)	457 (100.0)
민족, n (%)			
히스패닉 또는 라틴계 아님	227 (100.0)	230 (100.0)	457 (100.0)
체중(kg)			
n	227	230	457
평균(SD)	64.58 (10.043)	63.98 (10.702)	64.28 (10.373)
중앙값	64.00	63.00	63.00
Q1, Q3	57.50, 70.00	56.00, 70.00	57.00, 70.00
최소, 최대	43.0, 96.0	43.0, 109.0	43.0, 109.0
신장(m)			
n	227	230	457
평균(SD)	1.65 (0.073)	1.65 (0.074)	1.65 (0.073)
중앙값	1.66	1.66	1.66
Q1, Q3	1.61, 1.70	1.61, 1.70	1.61, 1.70
최소, 최대	1.4, 1.8	1.5, 1.8	1.4, 1.8
BMI (kg/m^2)			
n	227	230	457
평균(SD)	23.56 (3.139)	23.34 (3.219)	23.45 (3.178)
중앙값	23.63	23.19	23.44
Q1, Q3	21.11, 25.39	20.96, 25.10	21.08, 25.32
최소, 최대	16.7, 36.6	16.1, 33.6	16.1, 36.6
흡연 상태, n (%)			
비흡연자	53 (23.3)	59 (25.7)	112 (24.5)
현재 흡연자	151 (66.5)	135 (58.7)	286 (62.6)
과거 흡연자	23 (10.1)	36 (15.7)	59 (12.9)

베이스라인 LDH, n (%)			
<= ULN	114 (50.2)	109 (47.4)	223 (48.8)
> ULN	113 (49.8)	121 (52.6)	234 (51.2)

Table 7: 전자 증례기록서에 따른 무작위배정 층화 요인 요약(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

무작위배정 층	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n (%)**	**위약 + 화학요법 (N = 230) n (%)**	**합계 (N = 457) n (%)**
ECOG 수행			
0	35 (15.4)	34 (14.8)	69 (15.1)
1	192 (84.6)	196 (85.2)	388 (84.9)
뇌 전이			
있음	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
없음	226 (99.6)	226 (98.3)	452 (98.9)
화학요법			
시스플라틴	47 (20.7)	49 (21.3)	96 (21.0)
카보플라틴	180 (79.3)	181 (78.7)	361 (79.0)

(3) 질병특성

병력은 두 치료군 간에 대체로 균형을 이루었으며, T+C군 환자의 베이스라인 종양 부담이 P+C군 환자보다 약간 더 높았다. 이는 최초 진단 시 확장기 질환, AJCC IV기 질환, 간 전이, 원격 전이 부위 수 ≥ 3, 표적 병변 직경의 합이 수치상 더 높은 비율을 보인 것으로 확인되었다(Table 8).

Table 8: 병력(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n (%)	**위약 + 화학요법 (N = 230) n (%)**	**합계 (N = 457) n (%)**
최초 진단에서 시험 진입까지의 기간(개월)[a]			
n	227	230	457
평균(SD)	1.08 (3.064)	2.02 (6.284)	1.55 (4.970)
중앙값	0.59	0.59	0.59
Q1, Q3	0.43, 0.85	0.39, 0.82	0.39, 0.82
최소, 최대	0.1, 34.9	0.1, 56.7	0.1, 56.7
확장기 진단에서 시험 진입까지의 기간(개월)[a]			
N	227	230	457
평균(SD)	0.67 (0.471)	0.71 (1.162)	0.69 (0.888)
중앙값	0.59	0.56	0.56
Q1, Q3	0.39, 0.85	0.39, 0.76	0.39, 0.79
최소, 최대	0.1, 5.1	0.1, 16.8	0.1, 16.8
최초 진단 시 단계, n (%)			
제한기 질환	5 (2.2)	12 (5.2)	17 (3.7)
확장기 질환	222 (97.8)	218 (94.8)	440 (96.3)
시험 진입 시 AJCC 병기, n (%) [a]			
IIIA	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.3)
IIIB	16 (7.0)	27 (11.7)	43 (9.4)
IV	207 (91.2)	201 (87.4)	408 (89.3)
원격 전이 부위, n (%) [b]			

간	64 (28.2)	59 (25.7)	123 (26.9)
폐	32 (14.1)	59 (25.7)	91 (19.9)
뇌	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
림프절	48 (21.1)	45 (19.6)	93 (20.4)
전이 부위 수, n (%)			
1	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
2	42 (18.5)	64 (27.8)	106 (23.2)
>= 3	183 (80.6)	164 (71.3)	347 (75.9)
표적 병변 직경의 합(mm)			
n	227	228	455
평균(SD)	110.27 (49.417)	101.70 (47.121)	105.98 (48.417)
중앙값	104.30	94.00	99.40
Q1, Q3	78.70, 137.00	66.00, 133.90	69.00, 135.20
최소, 최대	16.9, 293.0	12.0, 243.3	12.0, 293.0

3) 유효성 결과

(1) 전체 생존

FA 자료 마감일(2023년 4월 19일) 기준으로, 356건(77.9%)의 OS 사례가 관찰된 이 시험은 1차 평가변수를 충족했으며, T+C군이 P+C군에 비해 OS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 생존 추적관찰 기간 중앙값은 T+C군이 31.2개월, P+C군이 31.9개월이었다(Table 9).

콕스 회귀 모형에서 획득한 층화 HR은 0.75(95% CI: 0.61~0.93)로, T+C군의 사망 위험이 P+C군에 비해 25% 낮음을 나타낸다. 층화 로그 순위검정의 단측 p-값은 0.0040으로, FA의 사전 지정된 경계인 0.0211(실제 사례 수에 기반한 FA의 p-값 경계)을 넘었다. OS 중앙값은 2개월 개선되었다(T+C군에서 15.5개월, P+C군에서 13.5개월). 지속적인 치료 효과는 12개월, 24개월, 36개월 시점에 T+C군의 생존율이 P+C군보다 더 높았던 결과로 뒷받침되었다(Table 9).

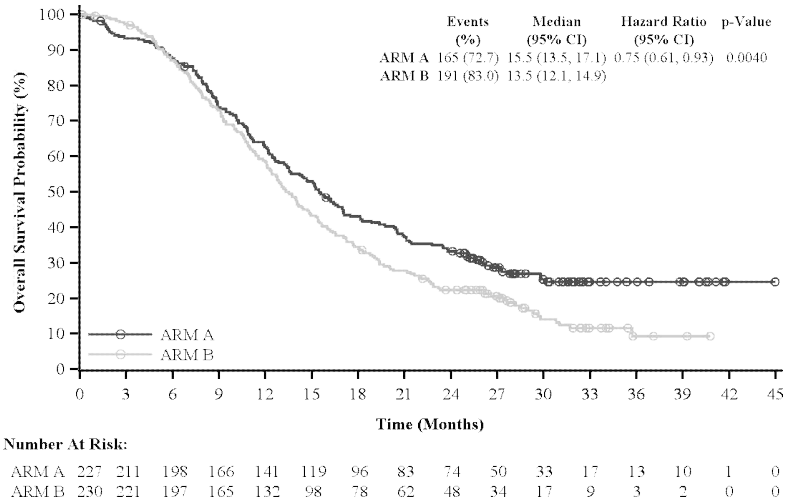
Table 9: 전체 생존(ITT 분석대상군) - Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맘 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
전체 생존		
	티슬렐리주맘 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
사망, n (%)	165 (72.7)	191 (83.0)
중도절단, n (%)	62 (27.3)	39 (17.0)
추적관찰 탈락	2 (0.9)	2 (0.9)
동의 철회	1 (0.4)	4 (1.7)
사건 없이 진행 중	59 (26.0)	32 (13.9)
기타 사유	0 (0.0)	1 (0.4)
단측 층화 로그 순위검정 p-값 [a]	0.0040	--
층화 위험비 (95% CI) [ab]	0.75 (0.61, 0.93)	--
비층화 위험비(95% CI) [b]	0.75 (0.61, 0.93)	--
전체 생존(개월) [c]		
중앙값(95% CI)	15.5 (13.5, 17.1)	13.5 (12.1, 14.9)
Q1 (95% CI)	8.9 (8.0, 10.3)	8.4 (7.3, 9.4)
Q3 (95% CI)	30.0 (25.6, NE)	22.6 (19.4, 27.6)
시점별 전체생존율, % (95% CI) [d]		
3개월	93.4 (89.2, 95.9)	97.4 (94.2, 98.8)
6개월	87.6 (82.6, 91.3)	87.2 (82.1, 90.9)
9개월	73.8 (67.6, 79.1)	73.0 (66.7, 78.3)
12개월	62.7 (56.1, 68.7)	58.4 (51.7, 64.5)

15개월	52.9 (46.2, 59.2)	43.4 (36.8, 49.7)
18개월	43.1 (36.6, 49.5)	34.5 (28.4, 40.7)
24개월	33.2 (27.1, 39.4)	22.4 (17.2, 28.0)
추적관찰 기간(개월) [e]		
중앙값(95% CI)	31.2 (28.6, 32.3)	31.9 (27.8, 32.9)

카플란-마이어 곡선은 6개월 시점에 T+C군이 우월한 쪽으로 분기되었고, 9개월 시점에 뚜렷하게 분리된 후 유지되었다(Figure 2). 30개월부터 T+C군의 생존 곡선에서 지속적인 정체(plateau)가 관찰되었고 시험 추적관찰 기간 동안 유지되어, 이 환경에서 티슬렐리주맙 유지 치료의 지속적이고 장기적인 임상적 유익성이 확인되었다. 시험 첫 6개월 동안 카플란-마이어 곡선에서 관찰된 + 화학요법 대비 위약 + 티슬렐리주맙 + 화학요법의 치료 효과 지연은 이 질병 환경에서 면역 체계가 효과적인 항종양 반응을 시작하는데 필요한 시간을 반영한 결과이다. 화학요법과 병용한 항-PD-(L)1 억제제의 효과를 조사한 다른 1L ES-SCLC 시험에서도 이와 유사한 카플란-마이어 곡선의 3~9개월 분리 지연 경향이 보고되었다.

Figure 2: 전체 생존에 대한 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)



총 사망자 수와 3~6개월 사이의 사망자 수는 P+C군보다 T+C군에서 더 적었지만, 무작위배정 후 3개월 이내 사망자 수는 P+C군(6명[2.6%])보다 T+C군(15명[6.6%])에서 더 많았다. 전체 집단에 비해 최초 진단 시 확장기 질환, AJCC IV기, ECOG 수행 상태 점수 1, 전이 부위 3개 이상, LDH 수치 이상인 환자의 비율이 수치상 더 높았던 점에 반영되어 있듯이, 전체 집단과 비교한 두 치료군의 무작위배정 후 3개월 이내 사망자 수 결과는 베이스라인의 종양 부담이 더 높았던 것이 원인이었을 수 있다.

시간대별 사망 요약에 따르면, 3개월 이내에 사망한 1차적인 원인은 주로 시험 대상 질병이었으며, 두 치료군에서 대체로 균형을 이루었다(T+C군 9명[4.0%], P+C군 6명[2.6%]). 사망의 주된 2차적인 사유는 이상사례로, T+C군(6명[2.6%])이 P+C군(없음)보다 많았다. 이상사례로 인한 3개월 이내 사망 6건 중 3건(PT 급성 심 부전, 자가면역 심근염, 사망)은 티슬렐리주맙과 화학요법 모두와 관련이 있는 것으로 평가되었고, 1건(PT 발열성 중성구 감소증)은 화학요법만 관련이 있는 것으로 평가되었으며, 2건(PT 부분 장폐색증과 사망)은 시험 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다. 자가면역 심근염 사건을 경험한 환자 1명을 제외한 모든 환자에서 병력, 기저질환, 화학요법 관련 독성 등 교란 요인이 보고되었다.

FA 자료 마감일 기준으로, 대부분의 환자(71.8%)가 화학요법, 면역요법, 표적치료를 포함한 후속 전신 항암 치료를 받았으며, 특히 P+C군(78.3%)이 T+C군(65.2%)보다 비율이 높았다. 여러 유형의 후속 치료를 사용한 것은 대체로 현지 임상진료와 일치한다. 전통적인 화학요법은 두 치료군 모두에서 가장 빈번하

게 실시된 후속 전신 항암 요법이다. 면역요법은 2차 또는 그 후의 SCLC 치료에 승인되지 않았음에도 불구하고, 전체 환자의 21.0%에서 사용된 것으로 보고되었으며, 이는 아마도 지역적으로 접근성 높고 NCCN 및 CSCO 지침의 권장사항이기 때문일 것이다(CSCO 2020; NCCN 2022, Table 11). 중국에서 재발성 SCLC 치료제로 승인된 티로신 키나아제 억제제인 안로티닙(카테켄티닙으로 코드 작성)도 두 치료군 모두에서 보편적으로 사용되었다.

또한, 여러 단계의 후속 항암 치료를 받은 환자는 P+C군에서 더 많았으며, 이는 각 치료 단계에서 P+C군의 환자 비율이 T+C군보다 지속적으로 더 높다는 사실로 입증된다(Table 11). 여러 단계의 후속 항암 치료를 받는 환자의 비율이 상대적으로 더 높은 것이 P+C군에서 관찰된 우수한 OS 중앙값 추정치에 일부 기여했을 수 있다.

Table 11: 후속 전신 항암 요법 요약(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n (%)	**위약 + 화학요법 (N = 230) n (%)**	**합계 (N = 457) n (%)**
후속 전신 항암 치료를 받은 환자	148 (65.2)	180 (78.3)	328 (71.8)
화학요법	124 (54.6)	155 (67.4)	279 (61.1)
면역요법	43 (18.9)	53 (23.0)	96 (21.0)
표적치료	69 (30.4)	73 (31.7)	142 (31.1)
카테켄티닙	65 (28.6)	70 (30.4)	135 (29.5)
기타 요법	45 (19.8)	45 (19.6)	90 (19.7)
치료 단계			
2차	148 (65.2)	180 (78.3)	328 (71.8)
3차	67 (29.5)	83 (36.1)	150 (32.8)
>3차	21 (9.3)	34 (14.8)	55 (12.0)

(2) 무진행생존

FA 자료 마감일 기준으로, T+C군의 OS 우월성이 입증되었으므로, SAP에 따라 ITT 분석대상군에서 PFS의 가설 검정에 0.025의 전체 단측 α를 적용하였다. T+C군의 PFS 사례 176건과 P+C군의 PFS 사례 207건에서 T+C군은 P+C군에 비해 PFS가 유의하게 개선된 것으로 나타났으며, 층화 HR은 0.64(95% CI: 0.52~0.78)로 질병 진행 또는 사망 위험이 36% 낮은 것으로 나타났다. T+C군의 PFS는 P+C군에 비해 유의하게 개선되었으며, 단측 층화 로그 순위 검정의 p-값은 0.0001 미만이었다. T+C군의 PFS 중앙값은 P+C군보다 수치상 더 길었다. T+C군에서 PFS가 개선된 것은 P+C군에 비해 12개월 시점의 추정 PFS 비율이 더 높다는 사실로 재차 확인되었다(Table 12).

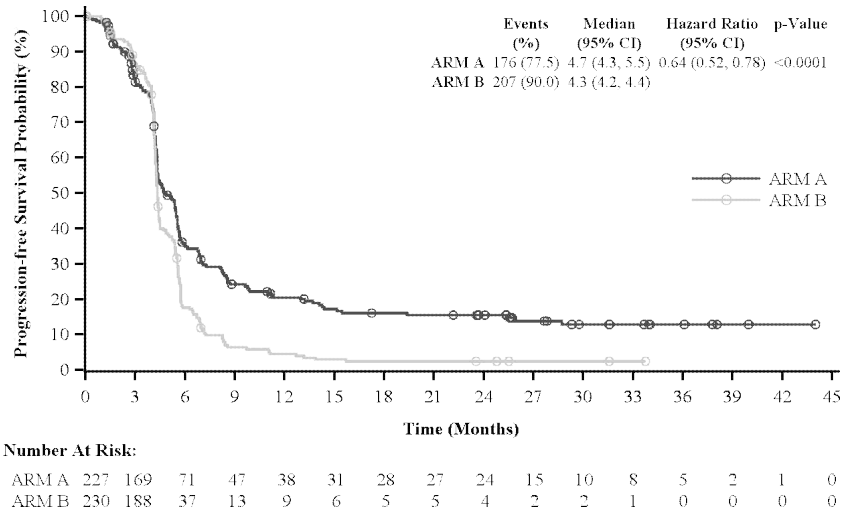
Table 12: 무진행 생존(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
무진행 생존		
사건, n (%)	176 (77.5)	207 (90.0)
진행 병변	162 (71.4)	201 (87.4)
사망	14 (6.2)	6 (2.6)
중도절단, n (%)	51 (22.5)	23 (10.0)
베이스라인 이후 없음	5 (2.2)	9 (3.9)
신규 항암 요법	8 (3.5)	4 (1.7)
2회 이상 연속 평가 누락	11 (4.8)	4 (1.7)
동의 철회	0 (0.0)	1 (0.4)
사건 없이 진행 중	27 (11.9)	5 (2.2)
단측 층화 로그 순위 검정 p-값[a]	<0.0001	--

층화 위험비(95% CI) [ab]	0.64 (0.52, 0.78)	--
비층화 위험비(95% CI) [b]	0.63 (0.52, 0.78)	--
무진행 생존(개월) [c]		
중앙값(95% CI)	4.7 (4.3, 5.5)	4.3 (4.2, 4.4)
Q1 (95% CI)	4.0 (3.1, 4.1)	4.0 (3.8, 4.1)
Q3 (95% CI)	8.5 (7.0, 13.7)	5.7 (5.6, 5.7)
시점별 무사건 비율, % (95% CI) [d]		
3개월	81.4 (75.6, 86.0)	86.7 (81.5, 90.6)
6개월	35.3 (28.8, 41.8)	17.7 (12.9, 23.1)
9개월	24.2 (18.6, 30.3)	6.5 (3.7, 10.4)
12개월	20.6 (15.3, 26.4)	4.5 (2.2, 8.0)
18개월	16.1 (11.4, 21.6)	2.5 (0.9, 5.4)

카플란-마이어 곡선은 약 4개월 시점에 T+C군이 우월한 쪽으로 분기하기 시작했고, 6개월 시점에 뚜렷하게 분리된 후 유지되었다(Figure 4).

Figure 4: 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군) - Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)



(3) 전체 반응률

FA 자료 마감일 기준으로, T+C군의 확인된 ORR이 P+C군보다 높았으며, 여기에는 RECIST 버전 1.1에 따라 시험자가 평가한 최대 전체 반응으로 완전 반응 또는 부분 반응을 보인 환자의 비율이 포함된다(Table 15).

반응자에서 반응까지 걸린 시간 중앙값은 첫 종양 평가 시간과 비슷해서(두 치료군 모두 1.41개월) 두 치료군 모두 조기 반응이 일어난 것으로 나타난 한편, 표적 병변의 감소는 대체로 T+C군에서 더 컸다(Figure 6).

Table 15: 확인된 질병 반응 분석(ITT 분석대상군) - Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
최대 전체 반응, n (%)		
완전 반응	1 (0.4)	0 (0.0)
부분 반응	154 (67.8)	142 (61.7)
안정 병변	46 (20.3)	60 (26.1)
비-CR/비-PD	0 (0.0)	1 (0.4)
진행 병변	11 (4.8)	15 (6.5)
결정 불가	15 (6.6)	12 (5.2)

평가 불가 [a]	1 (0.4)	0 (0.0)
측정 불가 [b]	14 (6.2)	12 (5.2)
전체 반응률, n (%)	155 (68.3)	142 (61.7)
95% CI (%) [c]	61.8, 74.3	55.1, 68.0
오즈비(95% CI) [d]	1.33 (0.90, 1.96)	--
위험차, % (95% CI)	6.3 (-2.4, 15.0)	--
질병 조절률, n (%)	201 (88.5)	203 (88.3)
95% CI (%) [c]	83.7, 92.4	83.4, 92.1
임상적 유익률, n (%) [e]	157 (69.2)	150 (65.2)
95% CI (%) [c]	62.7, 75.1	58.7, 71.4

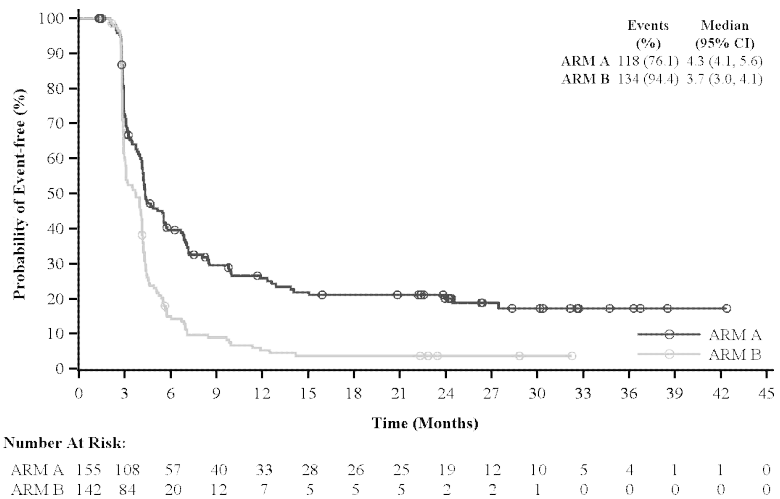
(4) 반응지속기간

FA 자료 마감일 기준으로, T+C군의 DOR 중앙값은 P+C군보다 약간 더 길었다(Table 16). 카플란-마이어 곡선은 약 3개월 시점에 T+C군이 우월한 쪽으로 분기하기 시작했고, 이후 뚜렷하고 넓게 분리되고 유지되어 반응자에서 일관된 치료 유익성을 보여주었다(Figure 7).

Table 16: 확인된 반응 지속기간(ITT 분석대상군) - Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
반응자 수	155	142
반응 지속기간		
사건, n (%)	118 (76.1)	134 (94.4)
진행 병변	116 (74.8)	134 (94.4)
사망	2 (1.3)	0 (0.0)
중도절단, n (%)	37 (23.9)	8 (5.6)
신규 항암 요법	5 (3.2)	3 (2.1)
2회 이상 연속 평가 누락	5 (3.2)	0 (0.0)
사건 없이 진행 중	27 (17.4)	5 (3.5)
반응 지속기간(개월) [a]		
중앙값(95% CI)	4.3 (4.1, 5.6)	3.7 (3.0, 4.1)
Q1 (95% CI)	2.9 (2.9, 3.2)	2.8 (2.8, 2.9)
Q3 (95% CI)	12.6 (8.1, 27.4)	4.6 (4.3, 5.6)

Figure 7: 확인된 반응 지속기간에 대한 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군) - Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)



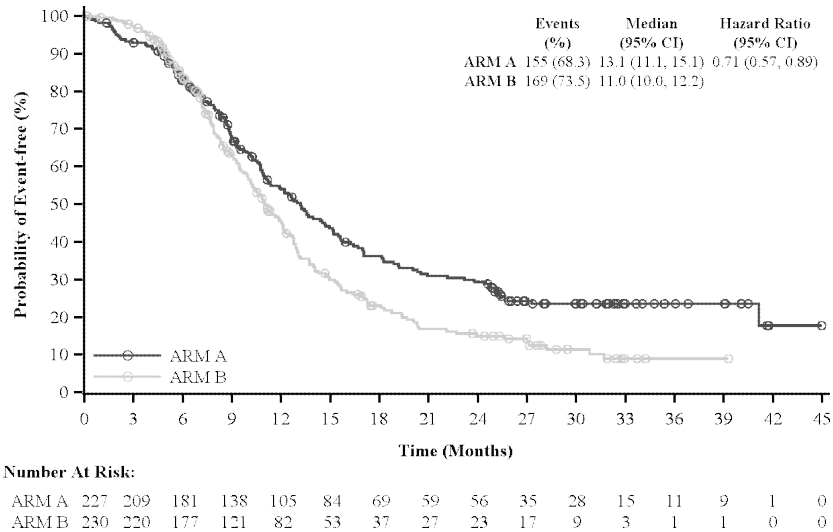
(6) 다음단계 치료 후 무진행생존(PFS2)

FA 자료 마감일 기준으로, T+C군의 PFS2가 P+C군에 비해 개선되었으며, 층화 HR은 0.71(95% CI: 0.57~0.89)로 T+C군에서 2차 진행 또는 사망 사건을 경험할 위험이 P+C군에 비해 29% 낮았다. 두 치료군 간에 PFS2 카플란-마이어 곡선의 장기적인 분리가 관찰되었다. 12개월 이후부터 나타난 T+C군의 높은 무사건 비율 추정치를 통해 지속적인 치료 효과가 재차 확인되었다(Table 17 및 Figure 8).

Table 17: 다음 단계 치료 후 무진행 생존(PFS2) 분석(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)

	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227)	**위약 + 화학요법 (N = 230)**
다음 단계 치료 후 무진행 생존(PFS2)		
사건, n (%)	155 (68.3)	169 (73.5)
2차 진행 병변	58 (25.6)	65 (28.3)
사망	97 (42.7)	104 (45.2)
중도절단, n (%)	72 (31.7)	61 (26.5)
첫 항암 요법에서 PD 없이 시행된 두 번째 신규 항암 요법	24 (10.6)	39 (17.0)
추적관찰 탈락	2 (0.9)	0 (0.0)
동의 철회	1 (0.4)	4 (1.7)
사건 없이 진행 중	45 (19.8)	18 (7.8)
층화 위험비(95% CI) [ab]	0.71 (0.57, 0.89)	--
비층화 위험비(95% CI) [b]	0.72 (0.57, 0.89)	--
PFS2(개월) [c]		
중앙값(95% CI)	13.1 (11.1, 15.1)	11.0 (10.0, 12.2)
Q1 (95% CI)	8.0 (6.5, 8.8)	7.3 (6.5, 7.9)
Q3 (95% CI)	25.6 (20.9, NE)	17.0 (14.7, 20.1)
시점별 PFS2 비율, % (95% CI) [d]		
12개월	54.0 (46.9, 60.5)	45.0 (38.0, 51.8)
18개월	36.3 (29.7, 43.0)	23.1 (17.3, 29.4)
24개월	29.5 (23.2, 35.9)	15.0 (10.1, 20.7)

Figure 8: 다음 단계 치료 후 무진행 생존(PFS2)에 대한 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군) – Study 312(최종 분석, 2023년 4월 19일 마감)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Study 312 에서 티슬렐리주맙에 대한 노출 기간 중앙값은 4.47 개월(범위: 0.2 ~ 53.3 개월)이었다. 투여 받은 주기 수 중앙값(6.0)과 RDI 중앙값(94.7%)은 티슬렐리주맙에 대한 노출이 우수한 내약성과 관련이 있음을 시사한다(Table 9). 티슬렐리주맙/위약의 치료 노출은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 길었는데 이는 Arm T+C 에서 평균 노출 기간이 더 높고 시험 약물을 16 주기 이상 투여 받은 환자의 비율이 더 높은 것에 의해 증명되었다.

Table 9: 티슬렐리주맙에 대한 치료 노출 요약(안전성 분석대상군)

	Study 312		
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227)	1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741)	티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952)
노출 기간(개월) [a]			
평균(표준 편차)	9.51(11.577)	12.75(13.224)	9.78(12.386)
중앙값	4.47	7.36	4.14
최소, 최대	0.2, 53.3	0.2, 53.9	0.2, 63.2
노출 기간(개월), n(%)			
< 3	43(18.9)	129(17.4)	789(40.4)
3 ~ < 6	103(45.4)	194(26.2)	368(18.9)
6 ~ < 9	24(10.6)	102(13.8)	222(11.4)
9 ~ < 12	11(4.8)	79(10.7)	90(4.6)
12 ~ < 18	14(6.2)	71(9.6)	127(6.5)
18 ~ < 24	4(1.8)	38(5.1)	87(4.5)
>= 24	28(12.3)	128(17.3)	269(13.8)
투여 받은 주기 수			
평균(표준 편차)	12.7(15.48)	16.7(17.30)	13.5(16.96)
중앙값	6.0	10.0	6.0
최소, 최대	1, 69	1, 77	1, 88
누적 투여량(mg)			
평균(표준 편차)	2547.6(3097.38)	3340.9(3461.66)	2706.1(3389.94)
중앙값	1200.0	2000.0	1200.0
최소, 최대	200, 13800	200, 15400	200, 17600
실제 용량 강도(mg/week) [b]			
평균(표준 편차)	61.64(5.920)	61.05(5.949)	64.57(4.439)
중앙값	63.19	62.69	66.67
최소, 최대	34.6, 68.3	26.8, 71.8	30.8, 71.8
상대 용량 강도(%) [c]			
평균(표준 편차)	92.46(8.879)	91.58(8.924)	96.94(6.549)
중앙값	94.79	94.03	100.00
최소, 최대	51.9, 102.4	40.3, 107.7	46.2, 107.7

(2) 이상사례 요약

Study 312 의 두 치료군에서 거의 모든 환자(≥ 99%)는 1 건 이상의 TEAE, 치료 관련 TEAE(시험 치료 성분과 관련) 및 화학요법 관련 TEAE 를 경험했다. 3 등급 이상 TEAE, 시험 치료 변경을 초래한 TEAE 및 IRR 의 발생률은 Arm T+C 와 Arm P+C 사이에 비슷했다. 이러한 TEAE 의 대부분은 화학요법과 관련이 있다고 평가되었는데 이는 이러한 사건이 대부분 화학요법 백본에 의해 유발되었음을 가리킨다(Table 12). 중대한 TEAE 의 발생률은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 높았는데(각각 30.6% vs 42.3%) 이는 잠재적으로 Arm T+C 에서 티슬렐리주맙의 노출이 더 길었기 때문일 것이다. 사망을 초래한 TEAE

의 발생률은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 높았는데(1.7% vs 6.2%) 이는 베이스라인에서 더 높은 종양 부담과 관련이 있을 것이다. Arm T+C 에서 치료 중단을 초래한 TEAE 의 발생률은 Arm P+C 보다 높았는데(14.5% vs 3.1%) 특정한 의학 개체에 의해 유발된 것은 아니었지만 치료 중단을 초래한 몇몇 TEAE 는 면역 매개 사건이었고 이는 티슬렐리주맙의 알려진 안전성 프로파일을 반영한다. imAE 의 발생률은 Arm P+C 보다 Arm P+C 에서 더 높았는데(18.3% vs 40.1%) 이는 티슬렐리주맙의 면역 기전에 기인한 것으로 예상되었다.

Table 12: 치료 후 발생한 이상사례 개요(안전성 분석대상군)

	Study 312			
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
TEAE를 보고한 환자	226(99.6)	228(99.6)	739(99.7)	1886(96.6)
치료 관련	226(99.6)	228(99.6)	738(99.6)	1472(75.4)
티슬렐리주맙/위약 관련	166(73.1)	133(58.1)	617(83.3)	1472(75.4)
화학요법 성분 관련	226(99.6)	228(99.6)	735(99.2)	NA
3등급 이상	202(89.0)	206(90.0)	619(83.5)	916(46.9)
치료 관련	194(85.5)	198(86.5)	582(78.5)	364(18.6)
티슬렐리주맙/위약 관련	61(26.9)	38(16.6)	249(33.6)	364(18.6)
화학요법 성분 관련	186(81.9)	195(85.2)	559(75.4)	NA
중대함	96(42.3)	70(30.6)	323(43.6)	683(35.0)
치료 관련	72(31.7)	42(18.3)	209(28.2)	241(12.3)
티슬렐리주맙/위약 관련	46(20.3)	17(7.4)	149(20.1)	241(12.3)
화학요법 성분 관련	47(20.7)	38(16.6)	135(18.2)	NA
사망 초래	14(6.2)	4(1.7)	42(5.7)	150(7.7)
치료 관련	8(3.5)	0(0.0)	17(2.3)	21(1.1)
티슬렐리주맙/위약 관련	7(3.1)	0(0.0)	16(2.2)	21(1.1)
화학요법 성분 관련	6(2.6)	0(0.0)	10(1.3)	NA
치료 중단 초래	33(14.5)	7(3.1)	192(25.9)	253(13.0)
치료 관련	27(11.9)	4(1.7)	167(22.5)	118(6.0)
티슬렐리주맙/위 약 중단 초래	29(12.8)	6(2.6)	115(15.5)	253(13.0)
화학요법 성분 중단 초래	16(7.0)	5(2.2)	139(18.8)	NA
치료 변경 초래	155(68.3)	153(66.8)	538(72.6)	582(29.8)
치료 관련	144(63.4)	145(63.3)	515(69.5)	350(17.9)
티슬렐리주맙/위약 치료 변경 초래	109(48.0)	101(44.1)	439(59.2)	582(29.8)
화학요법 성분 치료 변경 초래	132(58.1)	138(60.3)	485(65.5)	NA
면역-매개 AE	91(40.1)	42(18.3)	339(45.7)	659(33.8)

3등급 이상 면역-매개 AE	25(11.0)	1(0.4)	77(10.4)	105(5.4)
주입 관련 반응	16(7.0)	10(4.4)	45(6.1)	58(3.0)
3등급 이상 주입 관련 반응	1(0.4)	1(0.4)	3(0.4)	2(0.1)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Study 312 의 Arm T+C 및 Arm P+C 에서 SOC 별로 가장 빈번하게(각 치료군에서 발생률≥50%) 보고된 TEAE:

- 혈액 및 림프계 장애(Arm T+C 에서 95.6% 및 Arm P+C 에서 95.2%)
- 임상 검사(86.3% 및 79.9%)
- 피부 및 피하 조직 장애(81.1% 및 81.2%)
- 대사 및 영양 장애(74.0% 및 67.2%)
- 각종 위장관 장애(74.0% 및 67.2%)
- 전신 장애 및 투여 부위 병태(53.7% 및 43.2%)

Table 13: 질병명별 발생률 >= 30%인 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 312			
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
TEAE를 보고한 환자	226(99.6)	228(99.6)	739(99.7)	1886(96.6)
빈혈	193(85.0)	194(84.7)	641(86.5)	511(26.2)
탈모	180(79.3)	182(79.5)	375(50.6)	11(0.6)
중성구 감소증	156(68.7)	161(70.3)	352(47.5)	31(1.6)
백혈구 수 감소	127(55.9)	148(64.6)	464(62.6)	160(8.2)
혈소판 감소증	113(49.8)	119(52.0)	278(37.5)	68(3.5)
구역	101(44.5)	100(43.7)	315(42.5)	196(10.0)
식욕 감소	89(39.2)	86(37.6)	304(41.0)	290(14.9)
변비	84(37.0)	58(25.3)	229(30.9)	227(11.6)
백혈구 감소증	75(33.0)	56(24.5)	273(36.8)	63(3.2)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	67(29.5)	46(20.1)	308(41.6)	430(22.0)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	52(22.9)	35(15.3)	275(37.1)	482(24.7)
중성구 수 감소	51(22.5)	57(24.9)	392(52.9)	113(5.8)
혈소판 수 감소	33(14.5)	36(15.7)	279(37.7)	157(8.0)

(4) 치료 후 발생한 이상사례의 중증도

Study 312 에서 3 등급 이상 TEAE 발생률은 Arm T+C 및 Arm P+C 사이에 비슷했다(각각 89.0% vs 90.0%). 보고된 사건의 대부분은 주로 화학요법에 의해 발생한 혈액학적 독성이었다(Table 14).

Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 발생률이 더 높은 3 등급 이상 TEAE(각 치료군에서 발생률≥5%)는 PT 별로 저나트륨 혈증 및 저칼륨 혈증이었고 둘 다 티슬렐리주맙의 ADR 로 열거되었다(Table 14). 또한 병력으로서 저나트륨 혈증은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 빈번하게 보고되었다.

Table 14: 질병명별 발생률 >= 5 %인 3 등급 이상 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 312			
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
3등급 이상 TEAE를 보고한 환자	202(89.0)	206(90.0)	619(83.5)	916(46.9)
중성구 감소증	128(56.4)	125(54.6)	257(34.7)	10(0.5)
백혈구 수 감소	54(23.8)	63(27.5)	152(20.5)	10(0.5)
혈소판 감소증	44(19.4)	58(25.3)	98(13.2)	6(0.3)
빈혈	40(17.6)	42(18.3)	122(16.5)	92(4.7)
중성구 수 감소	33(14.5)	49(21.4)	234(31.6)	18(0.9)
백혈구 감소증	27(11.9)	24(10.5)	101(13.6)	4(0.2)
저나트륨혈증	25(11.0)	19(8.3)	36(4.9)	53(2.7)
저칼륨 혈증	15(6.6)	4(1.7)	24(3.2)	36(1.8)
혈소판 수 감소	8(3.5)	8(3.5)	59(8.0)	16(0.8)

Study 312 에서 중대한 TEAE 발생률은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 높았다(각각 30.6% vs 42.3%). 가장 빈번하게 보고된(각 치료군에서 발생률≥5%) 중대한 TEAE 는 혈소판 감소증(Arm T+C 에서 7.5% vs Arm P+C 에서 7.9%) 및 중성구 감소증(7.0% vs 3.9%)이었는데 이는 화학요법의 혈액학적 독성을 반영할 가능성이 있다(Table 15).

중성구 감소증과 폐염증은 Arm P+C 에 비해 Arm T+C 에서 발생률이 더 높은(차이≥2%) 유일한 중대한 TEAE 다(Table 15).

Table 15: 질병명별 발생률 >=2%인 치료 후 발생한 중대한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 312			
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
중대한 TEAE를 보고한 환자	96(42.3)	70(30.6)	323(43.6)	683(35.0)
혈소판 감소증	17(7.5)	18(7.9)	29(3.9)	2(0.1)
중성구 감소증	16(7.0)	9(3.9)	19(2.6)	1(0.1)
저나트륨혈증	5(2.2)	1(0.4)	7(0.9)	8(0.4)
중성구 수 감소	5(2.2)	3(1.3)	16(2.2)	0(0.0)
혈소판 수 감소	5(2.2)	5(2.2)	15(2.0)	4(0.2)
폐염증	5(2.2)	0(0.0)	34(4.6)	25(1.3)
백혈구 수 감소	5(2.2)	3(1.3)	7(0.9)	0(0.0)
폐렴	4(1.8)	5(2.2)	39(5.3)	85(4.4)
발열성 중성구 감소증	3(1.3)	5(2.2)	10(1.3)	0(0.0)
객혈	2(0.9)	5(2.2)	14(1.9)	13(0.7)

(5) 사망

Study 312 에서 사망의 발생률은 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 높았다(각각 77.1% vs 85.6%). 두 치료군 모두에서 사망의 가장 빈번하게 보고된 원인은 시험 대상 질병(Arm T+C 에서 69.2% vs Arm P+C 에서 82.1%)이었고 두 치료군 모두에서 AE 로 인한 사망의 발생률은 낮았다(3.5% vs 없음). 대부분의 사망(Arm T+C 에서 71.8% 및 Arm P+C 에서 83.0%)은 환자의 시험 치료 마지막 투여 후 30 일 이후에 발생했고 시험 대상 질병은 두 치료군 모두에서 사망의 1 차 원인이기도 했다(Table 16).

Table 16: 모든 사망 요약(안전성 분석대상군)

	Study 312			
범주	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
총 사망 수	175(77.1)	196(85.6)	506(68.3)	1412(72.3)
사망 원인				
시험 대상 질병	157(69.2)	188(82.1)	357(48.2)	1181(60.5)
이상사례	8(3.5)	0(0.0)	30(4.0)	87(4.5)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(0.5)
미정	0(0.0)	0(0.0)	78(10.5)	49(2.5)
알 수 없음	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(0.7)
기타	10(4.4)	8(3.5)	41(5.5)	73(3.7)
시험 약물 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 사망	12(5.3)	6(2.6)	28(3.8)	140(7.2)
사망 원인				
시험 대상 질병	7(3.1)	6(2.6)	11(1.5)	78(4.0)
이상사례	5(2.2)	0(0.0)	16(2.2)	58(3.0)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
미정	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	2(0.1)
기타	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
시험 약물 마지막 투여 후 30일 이후에 발생한 사망	163(71.8)	190(83.0)	478(64.5)	1272(65.2)
사망 원인				
시험 대상 질병	150(66.1)	182(79.5)	346(46.7)	1103(56.5)
이상사례	3(1.3)	0(0.0)	14(1.9)	29(1.5)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(0.4)
미정	0(0.0)	0(0.0)	77(10.4)	47(2.4)
알 수 없음	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(0.7)
기타	10(4.4)	8(3.5)	41(5.5)	72(3.7)

사망을 초래한 TEAE 의 발생률은 Study 312 의 Arm T+C, 1L 폐암 풀 및 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 비슷했다(Table 17). 티슬렐리주맙에 대한 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았으며 사망을 초래한 사건은 시험 치료의 알려진 안전성 프로파일, 시험 대상 질병 및 합병증과 일치했다.

Study 312 에서 사망을 초래한 TEAE 의 발생률은 Arm T+C 에서 6.2%(14 명)였고 Arm P+C 에서 1.7%(4 명)였다. 두 치료군 모두에서 보고된 치명적인 사건은 흔하게 관찰된 의학적 개체를 가리키지 않았고 각 PT 의 발생률이 낮은 다양한 SOC 에 분산되었다(각 치료군에서 <1%)(Table 17). 두 치료군 모두에서 사망을 초래한 TEAE 를 보고한 대부분의 환자는 60 세 이상이었고 베이스라인에서 종양 부담이 높았다(예를 들어 시험 진입 당시 전이 부위가 3 개 이상인 IV 기 질병.

시험 대상 질병으로서 사망의 1 차 원인을 제외할 때 사망을 초래한 TEAE 는 Study 312 의 환자 8 명에서 보고되었으며 모두 Arm T+C 에서 보고되었다(특히 시험계획서에 따라 질병 진행의 징후와 증상은 AE 로 보고될 필요가 있었음)이 8 건 중에서 4 건은 티슬렐리주맙과 화학요법 모두와 관련이 있다고 평가되었으며(혈소판 감소증, 급성 심부전, 자가면역 심근염 및 사망의 PT) 1 건은 티슬렐리주맙과만 관련이 있다고 평가되었고 3 건은 티슬렐리주맙과 관련이 없다고 평가되었다(열성 호중구감소증, 부분 장폐색증 및 사망의 PT). 병력, 기저 질환 및 화학요법 관련 독성을 포함한 교란 인자는 이러한 환자의 거의 모두에서 보고된 반면, 2 명은 의학적 평가를 위한 정보가 매우 제한적이었다(급성 심부전 PT 및 사망 PT).

Table 17: 질병명별 발생률 >= 0.5%인 사망을 유래한 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 312			
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단일요법 (N = 1952) n(%)**
사망을 초래한 TEAE 발생한 환자	14(6.2)	4(1.7)	42(5.7)	150(7.7)
사망	2(0.9)	0(0.0)	6(0.8)	18(0.9)
의식 수준 저하	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.1)
다발성 장기 기능 부전 증후군	1(0.4)	0(0.0)	1(0.1)	11(0.6)
호흡 부전	1(0.4)	1(0.4)	3(0.4)	10(0.5)
전신 건강 상태 악화	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(0.5)
간 부전	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	12(0.6)
폐렴	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)	12(0.6)
상부 위장관 출혈	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(0.5)

(6) 주요 관심대상 이상사례

① 면역 매개 이상사례

Study 312 에서 등급을 막론하고 imAE 는 Arm P+C 보다 Arm T+C 에서 더 빈번하게 보고되었는데(각각 18.3% vs 40.1%)(Table 22), 이는 티슬렐리주맙의 면역 기전에 기인한다고 예상된 것이었다.

Table 22: 면역 매개 이상사례 개요(안전성 분석대상군)

	Study 312			
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)	**위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)**	**1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**
면역 매개 이상사례가 발생한 환자	91(40.1)	42(18.3)	339(45.7)	659(33.8)
3등급 이상	25(11.0)	1(0.4)	77(10.4)	105(5.4)
사망 초래	1(0.4)	0(0.0)	7(0.9)	2(0.1)
중대함	22(9.7)	3(1.3)	82(11.1)	113(5.8)
치료 중단 초래	13(5.7)	2(0.9)	61(8.2)	66(3.4)
티슬렐리주맙/위약 치료 중단 초래	13(5.7)	2(0.9)	56(7.6)	66(3.4)
치료 변경 초래	25(11.0)	6(2.6)	108(14.6)	144(7.4)
티슬렐리주맙/위약 치료 변경 초래	24(10.6)	5(2.2)	100(13.5)	144(7.4)
전신 코르티코스테로이드로 치료	25(11.0)	3(1.3)	113(15.2)	183(9.4)

다른 면역억제제로 치료	2(0.9)	0(0.0)	10(1.3)	11(0.6)
호르몬 요법으로 치료 [a]	35(15.4)	4(1.7)	92(12.4)	199(10.2)

Study 312 에서 Arm T+C 및 Arm P+C 에서 범주별 가장 빈번하게 보고된 imAE(발생률 각 치료군에서 ≥5%)는 면역-매개 피부 이상반응(각각 16.7% vs 8.7%), 면역-매개 내분비 병증(갑상선 저하증)(16.3% vs 4.8%), 면역-매개 폐염증 (7.5% vs 3.1%) 및 면역-매개 내분비 병증(갑상선 항진증)(6.6% vs 2.6%)이었는데 이는 티슬렐리주맙의 현재 imAE 프로파일및 티슬렐리주맙 단독요법 풀에서 보고된 것과 일치했다 (Table 23).

Table 23: 범주별 면역-매개 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 312			
범주	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 227) n(%)	위약 + 화학요법 (N = 229) n(%)	1L 폐암 풀에서 티슬렐리주맙 병용요법 (N = 741) n(%)	티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)
면역-매개 AE가 발생한 환자	91(40.1)	42(18.3)	339(45.7)	659(33.8)
면역-매개 피부 이상반응	38(16.7)	20(8.7)	151(20.4)	247(12.7)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 저하증)	37(16.3)	11(4.8)	121(16.3)	269(13.8)
면역-매개 폐염증	17(7.5)	7(3.1)	81(10.9)	101(5.2)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 항진증)	15(6.6)	6(2.6)	59(8.0)	100(5.1)
면역-매개 내분비 병증(당뇨병)	9(4.0)	0(0.0)	15(2.0)	12(0.6)
면역-매개 심근염/심장막염	5(2.2)	0(0.0)	14(1.9)	15(0.8)
면역-매개 간염	4(1.8)	0(0.0)	9(1.2)	23(1.2)
면역-매개 근육염/횡문근융해증	3(1.3)	1(0.4)	6(0.8)	16(0.8)
면역-매개 결장염	2(0.9)	0(0.0)	7(0.9)	11(0.6)
면역-매개 내분비 병증(뇌하수체염)	2(0.9)	0(0.0)	4(0.5)	5(0.3)
면역-매개 내분비 병증(갑상선염)	2(0.9)	0(0.0)	5(0.7)	21(1.1)
면역-매개 내분비 병증(부신 부전)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.4)	10(0.5)
기타 면역-매개 반응(CNS)	1(0.4)	1(0.4)	3(0.4)	1(0.1)
기타 면역-매개 반응(혈액병)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
기타 면역-매개 반응(췌장염)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.1)	5(0.3)
면역-매개 신장염 및 신장 기능 이상	0(0.0)	0(0.0)	4(0.5)	4(0.2)
기타 면역-매개 반응(근골격계)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.5)	17(0.9)
기타 면역-매개 반응(안구)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.1)
기타 면역-매개 반응(기타)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.1)

② 주입관련반응

Study 312 에서 IRR 의 발생률은 두 치료군 모두에서 비교적 낮았으며(Arm T+C에서 7.0%[16 명] 및 Arm P+C 에서 4.4%[10 명]) 중대한 사건은 보고되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 적응증 추가, 2025.05.13.

Small Cell Lung Cancer (SCLC) Tevimbra, in combination with etoposide and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage SCLC.

[비소세포폐암]

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 용량 설정의 타당성
  - 3상 임상시험에서 신보조요법 단계에서 3주마다 1회 200mg 용량과 보조요법 단계에서 6주마다 1회 400mg 용량의 티슬렐리주맙을 투여하였으며 보조요법 단계(6주마다 1회 400mg)의 티슬렐리주맙 노출량은 Cmax가 신보조요법보다 더 높은 점을 제외하고는 신보조요법 단계(3주마다 1회 200mg)와 유사한 약동학적 파라메터 값을 보임
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - 공동 1차 평가변수 (dual primary endpoint) 는 주요 병리학적 반응률(MPR)과 무사건생존기간(EFS)으로 MPR의 Odds ratio는 7.49(p<0.0001), EFS의 HR은 0.56(0.40-0.79, p=0.0003)로 대조군 대비 유의한 개선을 나타냄
  - 하위군 분석 시, 대부분의 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 나타났으며 PD-L1 발현에 따른 경향성이 나타나지 않았음
  - 주요 2차 평가변수인 병리학적 완전 반응률(pCR)의 Odds ratio는 11.54(p<0.0001) 였음
  - 2차 평가변수인 OS는 중간분석이나 HR이 0.62(0.39-0.98)로 상한이 1을 넘지 않아 시험군에 유리한 경향을 보였고 다른 2차 평가변수(시험 수술 전 객관적 반응률, 무질병 생존)도 일관되게 시험군에 유리한 결과가 나타남
- 안전성의 타당성
  - 범종양 통합군과 시험군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율 등을 비교했을 때, 세포독성항암제와 병용하는 시험설계상 발생율이 전반적으로 높게 나타났으나 전반적인 이상반응의 양상은 유사하였음
  - 면역 매개 이상사례는 대부분 중증도가 낮았으며 새롭게 발견된 이상사례는 보고되지 않았으므로 추가적인 위해성 저감조치가 요구되지 않음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 티슬렐리주맙 (BGB-A317)
- 제안 적응증 : 비소세포폐암(Non-small cell lung cancer, NSCLC)
  절제 가능한 (종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과의 병용요법 및 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법
- 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

- 티슬레릴주맙
  - 티슬레릴주맙은 PD-1에 대한 단일클론항체로 BeiGene에서 개발하였다. 중국에서 진행성 편평 및 비편평 비소세포폐암, 재발성 또는 불응성 전형적 호지킨림프종, 국소 진행성 또는 전이성 PD-L1 고발

현 요로상피세포암, 2차/3차 간세포암의 1차, 2차 또는 3차 치료제 등 여러 유형의 암 치료제로 허가되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 절제 가능한 NSCLC 에서 항-PD-1/PD-L1 항체를 평가한 공개적으로 이용 가능한 데이터가 있는 3상 시험의 요약 제출

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BGB-A317-315(이하 315)임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

1) Study BGB-A317-315 (Study 315)

자료 마감일 기준으로 Cycle 1과 2에서 신보조요법으로 3주마다 1회 티슬렐리주맙 200mg을 IV 투여 시 투여 전과 투여 후 혈청 농도 평균(± SD)과 Cycle 1, 3, 5에서 보조요법으로 6주마다 1회 티슬렐리주맙 400mg을 IV 투여한 후 혈청 농도 평균을 Table 3에 제시하였다. 이 시험에서 신보조요법 과정 중 환자들의 티슬렐리주맙 노출은 병용요법의 일부로 티슬렐리주맙을 투여받은 환자들과 유사했다(Study 205, 206, 304, 305, 306, 307). 예상대로, 보조요법 단계(6주마다 1회 400mg)의 티슬렐리주맙 노출량은 Cmax가 신보조요법보다 더 높은 점을 제외하고는 신보조요법 단계(3주마다 1회 200mg)와 비슷했다.

Table 3: Study 315의 티슬렐리주맙 혈청 농도 요약 - 기하평균(GCV%)

방문	티슬렐리주맙 농도 (μg/mL) (N = 226)			
	투여 전		투여 후	
	n	기하평균 (GCV%)	n	기하평균 (GCV%)
신보조 Cycle 1 Day 1	221	NC	223	66.25 (20.2%)
신보조 Cycle 2 Day 1	212	16.60 (31.5%)	NA	NA
보조 Cycle 1 Day 1	166	5.37 (88.6%)	166	142.84 (40.9%)
보조 Cycle 3 Day 1	147	29.25 (43.8%)	147	180.25 (22.9%)
보조 Cycle 5 Day 1	125	34.72 (41.2%)	NA	NA

약어: GCV, geometric coefficient of variation(기하 변동 계수); NA, not available(이용할 수 없음); NC, not calculated(계산되지 않음).

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 신보조요법 단계에서 3주마다 1회 200mg 용량과 보조요법 단계에서 6주마다 1회 400mg 용량의 티슬렐리주맙을 선정한 근거

0.5~10mg/kg의 용량 범위와 200mg의 고정 용량을 시험했으며, 2~5mg/kg 수준의 유사한 안전성과 유효성 프로파일이 관찰되었다. 또한, 최대 10mg/kg의 용량 범위를 포함한 데이터에 따르면 노출량과 유효성(ORR) 또는 안전성 평가변수 간에 유의한 ER 관계가 관찰되지 않았다. 이러한 관찰 결과를 기초로, 3주마다 1회 200mg의 고정 용량은 2mg/kg 및 5mg/kg 용량 수준에서 관찰된 것과 거의 유사한 티슬렐리주맙 농도를 생성하기 때문에 권장 용량으로 선정되었다. 3주마다 1회의 낮은 빈도 요법은 2주마다 1회 요법과 3주마다 1회 요법 사이에서 관찰된 유효성 및 안전성 사건의 유사성을 바탕으로 선정되었다.

6주마다 1회 정맥 투여하는 400mg의 보조요법 단계 용량은 3주마다 1회 200mg 요법의 노출과 용량 및 노출량(AUC)이 일치하도록 선택되었다. 001, 102, 203을 포함한 티슬렐리주맙 시험의 이용 가능한 임상 데이터에 대해 ER 평가를 실시한 결과, 전체 종양 유형에 걸쳐 티슬렐리주맙 노출량과 유효성 또는 안전성 사이에 임상적으로 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났으므로, 6주마다 1회 400mg 투여 요법은 3주마다 1회 200mg 투여 요법과 안전성이나 유효성 결과의 측면에서 임상적으로 차이가 없을 것으로 예상된다. 3주마다 1회 200mg 요법의 Cmax보다 더 높은 6주마다 1회 400mg 요법의 Cmax는 Study 001에서 사용된 더 높은 용량(2주마다 10mg/kg, 3주마다 5mg/kg)의 안전성 자료 범위 내에 충분히 속한다.

결론적으로, 신보조요법 단계에 대해 3주마다 1회 티슬렐리주맙 200mg이 권장 용량이며, 보조요법 단계에 대해 6주마다 1회 티슬렐리주맙 400mg이 권장 용량이다.

3주마다 1회 200mg 티슬렐리주맙의 유효성과 안전성은 본 제출자료에서 설명한 바와 같이, 중추적 시험 Study 315에서 II기 또는 IIIA기 NSCLC 환자의 치료를 위해 화학요법과 병용한 경우를 포함하여 여러 임상시험에서 평가되었다. Study 315에서 티슬렐리주맙과 화학요법을 병용한 환자(127명[56.2%, 95% CI: 49.5% ~ 62.8%])는 위약과 화학요법을 병용한 환자(34명[15%, 95% CI: 10.6% ~ 20.3%])에 비해 BIPR 평가 MPR 비율이 유의하게 더 높았으며, 단측 p-값은 0.005의 단측 유의수준보다 낮은 0.0001로 나타났다. BICR이 평가한 EFS에서는 신보조요법과 보조요법에서 티슬렐리주맙 치료로 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미 있게 EFS가 개선된 것으로 나타났다. 콕스 회귀 모형의 층화한 HR은 0.56(95% CI: 0.40~0.79)으로, 티슬렐리주맙 치료군에서 진행성 질환 또는 사망 위험이 44% 감소했음을 나타낸다. ER 분석 결과, 티슬렐리주맙 노출량과 MPR, EFS, pCR, OS의 유효성 평가변수 사이에는 임상적으로 유의미한 연관성이 없는 것으로 나타났다.

중추적 시험과 보조적 시험에서 3주마다 1회 200mg 및 6주마다 1회 400mg의 티슬렐리주맙 투여 시 다른 관문 억제제와 비슷한 수준의 허용 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었다.

Study 315의 노출-안전성 관계에 대한 로지스틱 회귀 분석에서는 안전성 평가변수인 3등급 이상 TEAE, imAE, IRR, 치료 중단을 초래한 TEAE, 투여 변경을 초래한 TEAE, AESI, 중대한 TEAE에 대해 유의한 ER 관계가 없는 것으로 나타났다.

고형 종양 및 기타 종양 환자를 대상으로 환자의 베이스라인 공변량에 기초하여 특수 집단의 용량 조절 필요성을 평가하기 위해 PopPK 분석을 수행하였다. 인종, 베이스라인 ALT, AST, 빌리루빈, LDH, eGFR, 또는 ECOG 수행 상태 점수는 티슬렐리주맙의 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 베이스라인 체중, 종양 크기, 알부민 수치, 성별, 연령, 면역원성, 종양 유형은 통계적으로 유의한 공변량으로 밝혀지긴 했지만, 임상적으로 관련된 ER 관계가 관찰되지 않았기 때문에 티슬렐리주맙 노출에 미치는 임상적 영향은 미미할 것으로 예상된다. Study 315에서 나온 티슬렐리주맙 PK 데이터의 외부 밸리데이션

결과에 기초할 때, 이전에 개발된 집단 PK 모형화 결과와 결론은 II기 또는 IIIA기 NSCLC 환자에게도 적용 가능하다. 따라서 환자의 베이스라인 특성에 따른 용량 조절은 요구되지 않는다.

요약하면, Study 315의 자료 전체와 더불어 PK, 유효성, 안전성 간에 임상적으로 관련된 ER 관계가 없다는 점은 II기 또는 IIIA기 NSCLC 시험모집단에 대해 3주마다 1회 정맥 투여하는 200mg 신보조요법 용량과 6주마다 1회 정맥 투여하는 400mg 보조요법 용량의 티슬렐리주맙 제안 용량이 적절함을 뒷받침하며 내인성 또는 외인성 요인에 기초한 용량 조절이 필요하지 않음을 뒷받침한다.

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
3상 BGB-A317-315	절제 가능한 II 또는 IIIA 기 NSCLC 환자에서 위약 + 백금 기반 화학요법으로 신보조 치료 후 위약 대비 티슬렐리주맙 + 백금 기반 화학요법으로 신보조 치료 후 티슬렐리주맙으로 보조 치료의 유효성 및 안전성을 비교하기 위해 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 3 상 시험	A군: 티슬렐리주맙 (200 mg Q3W) + 시스플라틴 또는 카보플라틴 + 페메트렉시드 (nonsq) 또는 파클리탁셀 (sq), 그 다음 수술, 이후 티슬렐리주맙(400 mg Q6W); B군: 위약(Q3W) +시스플라틴 또는 카보플라틴 + 페메트렉시드 (nonsq) 또는 파클리탁셀 (sq), 그 다음 수술, 이후 위약(Q6W)	1차 : BIPR 에 따른 MPR 율, EFS 2차 : BIPR 에 따른 pCR 율, OS, ORR, BICR 에 따른 DFS, 시험자 평가에 의한 EFS

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study 315는 절제 가능한 II기 또는 IIIA기 NSCLC 환자를 대상으로 티슬렐리주맙 + 백금 기반 화학요법의 신보조요법에 이어 티슬렐리주맙으로 실시한 보조요법과 위약 + 백금 기반 화학요법의 신보조요법에 이은 위약 투여의 유효성과 안전성을 비교한 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 3상 시험이다.

시험은 스크리닝 기간(최대 28일), 치료 기간(신보조요법 단계, 수술, 보조요법 단계로 구성), 안전성 추적관찰 기간(시험약의 마지막 투여 후 30일[±7일]), 생존 추적관찰 기간(질병 진행, 동의 철회, 추적관찰 탈락, 사망 또는 임상시험의뢰자에 의한 시험 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 계속)으로 구성되었다.

시험의 1차 평가변수는 BIPR에 의한 MPR 비율과 BICR에 의한 EFS였다. 2차 유효성 평가변수는 BIPR에 의한 pCR 비율(주요 2차 평가변수), OS, BICR 및 시험자에 의한 ORR, BICR에 의한 DFS, 시험자에 의한 EFS, HRQoL이었다. 평가변수의 정의는 Table 2를 참조한다.

Table 2: 본 SCE에서 분석한 유효성 평가변수의 정의

평가변수	Study 315에서의 정의
BIPR에 의한 MPR 비율	신보조요법 완료 후 절제된 원발 종양과 절제된 모든 림프절에 잔존하는 활성 종양이 10% 이하인 환자의 비율(BIPR에 의해 평가됨)
BICR에 의한 EFS	무작위배정부터 다음 중 가장 먼저 발생하는 사건까지의 기간: 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, BICR에 의해 평가된 국소 또는 원격 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망
BIPR에 의한 pCR 비율	신보조요법 완료 후 절제된 원발 종양과 모든 절제된 림프절에 잔여 종양이 없는 환자의 비율(BIPR에 의해 평가됨)
OS	무작위배정일부터 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간
BICR 및 시험자에 의한 ORR	베이스라인에 측정 가능한 질환이 있는 모든 무작위배정 환자 중 수술 전에 RECIST v1.1에 따라 BICR 및 시험자에 의해 평가된 CR 또는 PR을 보인 환자의 비율
BICR에 의한 DFS	R0 절제 수술 시작일부터 BICR에 의해 평가된 국소 또는 원격 재발, 또는 모든

	원인으로 인한 사망 중 수술 후 먼저 발생하는 사건까지의 기간
시험자에 의한 EFS	무작위배정부터 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 시험자에 의해 평가된 국소 또는 원격 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 사건까지의 기간

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계

ITT 분석대상군에서 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성은 중국의 목표 환자 집단을 대표하며 대체로 두 치료군 간에 균형이 잘 잡혀 있었다.

무작위배정된 모든 환자의 연령 중앙값은 62.0세(범위: 30~80세)였고, 65세 이상 환자는 181명(40.0%)이었으며, 이 중 75세가 넘는 환자는 7명이었다(TIS 군 5명, PBO 군 2명). 대부분의 환자는 남성이었고(90.5%), 절반 이상이 ECOG 수행 상태 점수가 0이었으며(65.3%), 과거 흡연자였고(63.6%), 편평 세포형으로 진단받았으며(78.1%), IIIA기 질환이었고(58.5%), PD-L1 발현율이 1% 이상이었다(57.8%)(Table 4).

무작위배정된 환자 중 편평 세포형의 비율은 중국에서 보고된 NSCLC의 조직형별 발생률보다 더 높았다. 등록된 여성 환자 비율은 중국에서 보고된 NSCLC의 성별별 발생률보다 낮았다. 이는 주로 중국 환자, 특히 선암종 세포형의 환자에서 EGFR 돌연변이 유병률이 높기 때문이다. 더욱이, 선암종 세포형은 주로 여성 환자에서 진단된다. 따라서 선암종 세포형 환자는 종양에 EGFR 돌연변이가 존재하기 때문에 Study 315에서 더 많이 제외되었다.

Table 4: 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성(ITT 분석대상군)

특성	Arm A (N = 226)	Arm B (N = 227)	합계 (N = 453)
연령(세)			
n	226	227	453
평균(SD)	61.6 (7.61)	61.7 (8.05)	61.6 (7.83)
중앙값	62.0	63.0	62.0
Q1, Q3	57.0, 67.0	56.0, 68.0	56.0, 67.0
최소, 최대	30, 80	36, 78	30, 80
연령대, n (%)			
< 65세	143 (63.3)	129 (56.8)	272 (60.0)
>= 65세	83 (36.7)	98 (43.2)	181 (40.0)
성별, n (%)			
남성	205 (90.7)	205 (90.3)	410 (90.5)
여성	21 (9.3)	22 (9.7)	43 (9.5)
체중(kg)			
n	224	227	451
평균(SD)	66.30 (10.514)	65.48 (10.800)	65.89 (10.655)
중앙값	65.50	65.00	65.00
Q1, Q3	58.00, 73.75	57.50, 72.00	58.00, 73.00
최소, 최대	45.0, 116.0	37.0, 105.0	37.0, 116.0
BMI (kg/m2)			
n	224	227	451
평균(SD)	23.63 (3.175)	23.31 (2.815)	23.47 (3.000)
중앙값	23.44	23.15	23.26
Q1, Q3	21.30, 25.87	21.53, 25.06	21.39, 25.46
최소, 최대	16.3, 37.4	15.0, 36.3	15.0, 37.4
ECOG 수행 상태, n (%)			
0	142 (62.8)	154 (67.8)	296 (65.3)
1	83 (36.7)	73 (32.2)	156 (34.4)
결측	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
흡연 상태, n (%)			

현재 흡연자	43 (19.0)	52 (22.9)	95 (21.0)
과거 흡연자	150 (66.4)	138 (60.8)	288 (63.6)
비흡연자	33 (14.6)	37 (16.3)	70 (15.5)
CRF 상의 조직형, n (%)			
편평	179 (79.2)	175 (77.1)	354 (78.1)
비편평	45 (19.9)	50 (22.0)	95 (21.0)
기타 [a]	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
CRF 상의 병기, n (%) [b]			
IB	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
II	92 (40.7)	91 (40.1)	183 (40.4)
IIIA	132 (58.4)	133 (58.6)	265 (58.5)
IIIB	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
중앙 실험실에 의한 PD-L1 발현율, n (%)			
< 1%	89 (39.4)	84 (37.0)	173 (38.2)
>= 1%	130 (57.5)	132 (58.1)	262 (57.8)
1-49%	59 (26.1)	70 (30.8)	129 (28.5)
>= 50%	71 (31.4)	62 (27.3)	133 (29.4)
평가 불가/불확정	7 (3.1)	11 (4.8)	18 (4.0)

3) 유효성 결과

(1) 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 무사건 생존

자료 마감일(2023년 8월 21일) 기준으로 중간 분석(ITT 분석대상군에서 141건의 사건을 기반으로 함[TIS 군 58건, PBO 군 83건])의 ITT 분석대상군에서 TIS 군이 PBO 군에 비해 BICR에 의한 EFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여 시험의 1차 평가변수 2개 중 두 번째 평가변수를 충족하였다. 단측 층화 로그 순위검정 p-값 0.0003은 중간 분석에 대해 사전 지정된 오브라이언-플레밍(O' Brien-Fleming) 경계인 0.0105를 넘었다(실제 사건 수에 근거한 중간 분석의 p-값 경계). 콕스 회귀 모형에서 층화 HR은 0.56(95% CI: 0.40~0.79)으로, TIS 군의 진행 병변 또는 사망 위험이 PBO 군에 비해 44% 낮음을 나타낸다(Table 5).

BICR에 의한 EFS 중앙값은 TIS 군과 PBO 군 모두 도달되지 않았다. 카플란-마이어 곡선은 TIS 군이 우월한 쪽으로 조기에 분리되었고, 곡선의 분리가 유지되어 약 20개월에 정체(plateau)에 도달했다(Figure 2). 추정된 EFS 비율은 TIS 군에서 더 높았고 36개월까지 높게 유지되었으며(Table 5), 이는 수술 전후 티슬리주맙의 지속적인 치료 유익성을 나타낸다.

Table 5: 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 무사건 생존 분석(ITT 분석대상군)

	Arm A (N = 226)	Arm 군 (N = 227)
무사건 생존		
사건, n (%)	58 (25.7)	83 (36.6)
시험 수술을 불가능하게 하는 진행 병변 [a]	7 (3.1)	20 (8.8)
진행 병변 [b]	41 (18.1)	56 (24.7)
사망	10 (4.4)	7 (3.1)
중도절단, n (%)	168 (74.3)	144 (63.4)
베이스라인 평가 없음	5 (2.2)	5 (2.2)
베이스라인 이후 평가 없음	0 (0.0)	1 (0.4)
수술 후 평가 없음	6 (2.7)	13 (5.7)
진행/재발/사망 전 신규 항암요법	13 (5.8)	18 (7.9)
진행/재발/사망 후 1회를 초과한 평가 누락	2 (0.9)	4 (1.8)
추적관찰 탈락	1 (0.4)	0 (0.0)
시험대상자의 동의철회	3 (1.3)	6 (2.6)
사건 없이 진행 중	138 (61.1)	97 (42.7)
층화 위험비(95% CI) [c]	0.56 (0.40, 0.79)	--

단측 층화 p-값 [d]	0.0003	--
무사건 생존(개월) [e]		
중앙값 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (16.6, NE)
Q1 (95% CI)	16.1 (11.5, 22.1)	8.9 (6.7, 11.6)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
시점별 무사건 생존율, % (95% CI) [f]		
3개월	96.7 (93.3, 98.4)	93.8 (89.5, 96.3)
6개월	91.2 (86.3, 94.3)	83.6 (77.6, 88.1)
9개월	84.9 (79.0, 89.2)	74.0 (67.0, 79.7)
12개월	80.0 (73.7, 85.0)	68.1 (60.8, 74.4)
24개월	68.3 (60.8, 74.8)	51.8 (43.8, 59.2)
36개월	66.5 (58.2, 73.5)	51.8 (43.8, 59.2)
추적관찰 기간(개월) [g]		
중앙값(95% CI)	22.1 (19.8, 24.6)	19.9 (18.9, 22.0)
최소, 최대	0.0, 36.9	0.0, 36.6

[a] 수술을 불가능하게 하는 진행 병변에는 수술을 불가능하게 하는 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행 또는 RECIST 1.1 기준에는 미치지 못하지만 여전히 수술을 불가능하게 하는 질병 진행(수술을 하지 않는 이유는 진행성 질환 또는 절제 불가능한 종양)이 포함된다.

[b] 진행 병변에는 수술을 받지 않았지만 수술 전 방문 후 질병이 진행된 환자와 국소 또는 원격 재발로 수술을 받는 환자가 포함된다.

[c] 위험비와 95% CI는 대화형 응답기술(Interactive Response Technology)의 조직형(편평 대 비편평), 병기(II기 대 IIIA기), PD-L1 발현(1% 미만/평가 불가/불확정 대 1% 이상)에 따라 층화한 콕스 회귀 모형을 사용하여 추정하였다.

[d] p-값은 대화형 응답기술의 조직형(편평 대 비편평), 병기(II기 대 IIIA기), PD-L1 발현(1% 미만/평가 불가/불확정 대 1%

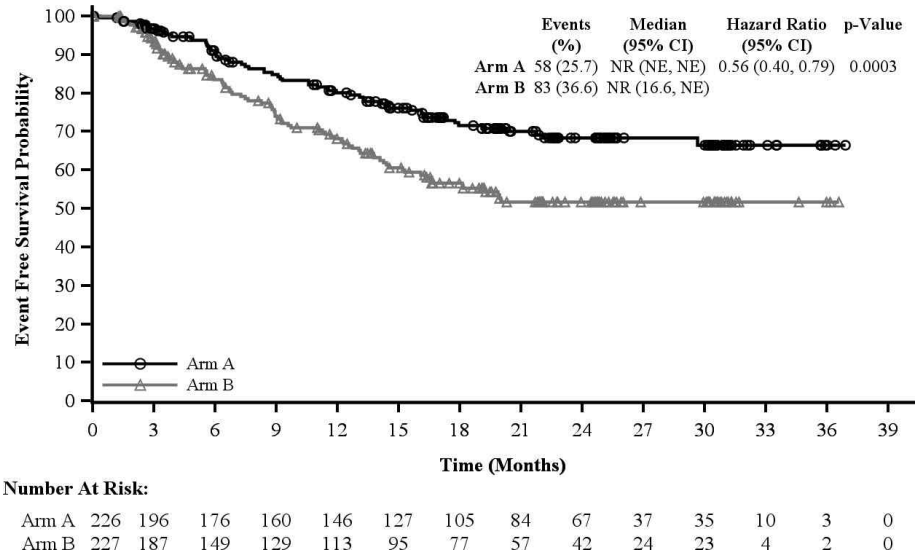
이상)에 따라 층화한 로그 순위검정을 사용하여 계산하였다.

[e] 중앙값과 기타 사분위수는 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였고, 95% CI는 로그-로그 변환과 함께 브룩마이어와 크롤리 방법을 사용하여 추정하였다.

[f] 무사건 비율은 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였고, 95% CI는 그린우드 공식을 사용하여 추정하였다.

[g] 중앙값은 역 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였고, 95% CI는 브룩마이어와 크롤리 방법을 사용하여 추정하였다.

Figure 2: 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 무사건 생존 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군)



조직학적 유형에 관계없이 EFS 유익성이 관찰되었으며, 편평 세포형과 비편평 세포형에서 각각 0.56(95% CI: 0.38~0.83)과 0.64(95% CI: 0.32~1.26)의 비층화 HR이 관찰되었다. 95% CI가 넓은 것과 비편평 세포형 하위군에서 관찰된 것은 환자 비율이 낮기 때문일 수 있다.

PD-L1 ≥ 1%(비층화 HR = 0.50; 95% CI: 0.32~0.78)와 PD-L1 < 1% 하위군(평가 불가/불확정 제외)(비층화 HR = 0.80; 95% CI: 0.47~1.38) 모두에서 EFS의 유익성이 관찰되었다(Figure 4). 이러한 경향은 두 하위군 모두 HR ≤ 0.8로 일관되게 나타났으며, 이는 TIS 군이 우월했다. EFS 중앙값은 TIS 군과 PBO 군 모두 도달되지 않았으며, 추적관찰 기간 중앙값은 각각 22.1개월과 19.9개월이었다. PD-L1 < 1% 하위군(평가 불가/불확정 제외)의 EFS 유익성과 관련하여, 카플란-마이어 곡선이 12개월 후에도 잘 분리되어, TIS 군의 EFS 유익성이 이후에도 유지되는 것으로 나타났다. PD-L1 < 1% 하위군의 표본 크기와 사건 수가 상대적으로 작다는 점을 고려할 때, 95% 신뢰구간이 넓었고 추정에는 상당한 불확실성이 있었다.

(2) 눈가림된 독립적 병리 검토에 의한 주요 병리학적 반응률

자료 마감일(2023년 2월 20일) 기준으로, ITT 분석대상군에서 TIS 군이 PBO 군에 비해 BIPR에 의한 MPR 비율의 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여 시험의 1차 평가변수 2개 중 하나를 충족하였다. BIPR에서 평가된 MPR 비율은 TIS 군이 PBO 군(15.0%, 95% CI: 10.6%~20.3%)보다 유의하게 더 높았으며(56.2%, 95% CI: 49.5%~62.8%), 단측 p-값은 0.0001로 0.005의 단측 유의수준보다 낮았다(Table 6).

Table 6: 눈가림된 독립적 병리 검토에 의한 주요 병리학적 반응 분석(ITT 분석대상군)

반응 범주	Arm A (N = 226)	Arm B (N = 227)
MPR, n (%)	127 (56.2)	34 (15.0)
95% CI [a]	(49.5, 62.8)	(10.6, 20.3)
오즈비(95% CI) [b]	7.49 (4.75, 11.82)	--
차이, % (95% CI) [c]	41.1 (33.2, 49.1)	--
단측 p-값 [d]	< 0.0001	--

등록된 환자 중 편평 세포형 환자 비율이 더 높았음에도 불구하고, 하위군 분석 결과 편평 세포형과 비편평 세포형 환자군 각각에서 군 간 MPR 비율의 차이는 43.2% 및 30.0%로 나타났으며, 이는 티슬리주맙 군에서 조직학적 유형에 관계없이 MPR 비율이 임상적으로 유의미하게 개선되었음을 나타낸다.

PD-L1 발현 정도가 다른 하위군에 걸쳐 MPR은 PBO 군보다 TIS 군에서 더 많이 발생했다. PD-L1 ≥ 1% 및 PD-L1 < 1% (평가 불가/불확정 제외) 하위군 모두에서 MPR의 유익성이 보고되었다. 이러한 경향은 두 하위군에서 일관되게 나타났으며, 차이는 30% 이상으로 TIS 군이 우월했다.

(3) 눈가림된 독립적 병리 검토에 의한 병리학적 완전 반응률

TIS 군의 BIPR에 의한 MPR 비율이 PBO 군보다 우월하다고 입증된 후, BIPR에 의한 pCR 비율의 우월성이 단측 유의수준 0.005에서 정식으로 검정되었다.

자료 마감일(2023년 2월 20일) 기준으로, BIPR에 의한 pCR 환자 비율은 TIS 군이 PBO 군보다 훨씬 높았으며(40.7%[95% CI: 34.2%~47.4%] 대 5.7%[95% CI: 3.1%~9.6%]), 단측 p-값은 0.005의 단측 유의수준보다 낮은 <0.0001이었다(Table 7).

Table 7: 눈가림된 독립적 병리 검토에 의한 병리학적 완전 반응 분석(ITT 분석대상군)

반응 범주	Arm A (N = 226)	Arm B (N = 227)
pCR, n(%)	92 (40.7)	13 (5.7)
95% CI [a]	(34.2, 47.4)	(3.1, 9.6)
오즈비(95% CI) [b]	11.54 (6.18, 21.54)	--
차이, % (95% CI) [c]	35.0 (27.9, 42.1)	--
단측 p-값 [d]	< 0.0001	--

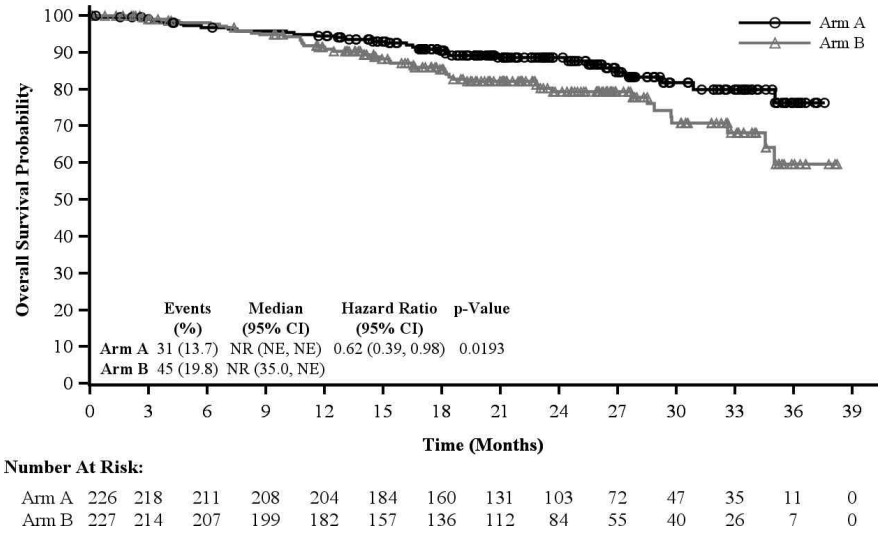
(4) 전체생존

자료 마감일(2023년 8월 21일) 기준으로, TIS 군에서 31건(13.7%)의 사망 사건이 발생했고 PBO 군에서 45건(19.8%)이 발생했다.

TIS 군에서 PBO 군 대비 OS 유익성의 경향이 관찰되었다(층화 HR = 0.62, 95% CI: 0.39~0.98, 단측 p-값 = 0.0193). 그러나 OS 데이터는 성숙도가 낮았다. TIS 군과 PBO 군 모두 중앙값 OS가 도달되지 않았으며, 추적 관찰기간 중앙값은 각각 24.6개월과 22.7개월이었다. 24개월 OS 비율 추정치는 TIS 군에서 더 높았으며, 36개월 시점에서도 유지되어 수술 전후 티슬리주맙 치료가 지속적으로 유익성이 있음을 나타내었다.

ITT 분석대상군의 OS에 대한 카플란-마이어 플롯을 Figure 6에 제시하였다.

Figure 6: 전체 생존 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군)



(5) 기타 평가변수

① 시험 수술 전 객관적 반응률

자료 마감일(2023년 8월 21일)을 기준으로, BICR에 의한 시험 수술 전 ORR에서 TIS 군은 PBO 군보다 종양 반응률이 더 높은 것으로 나타났다(Table 8).

Table 8: RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 시험 수술 전 질병 반응 분석(ITT 분석대상군)

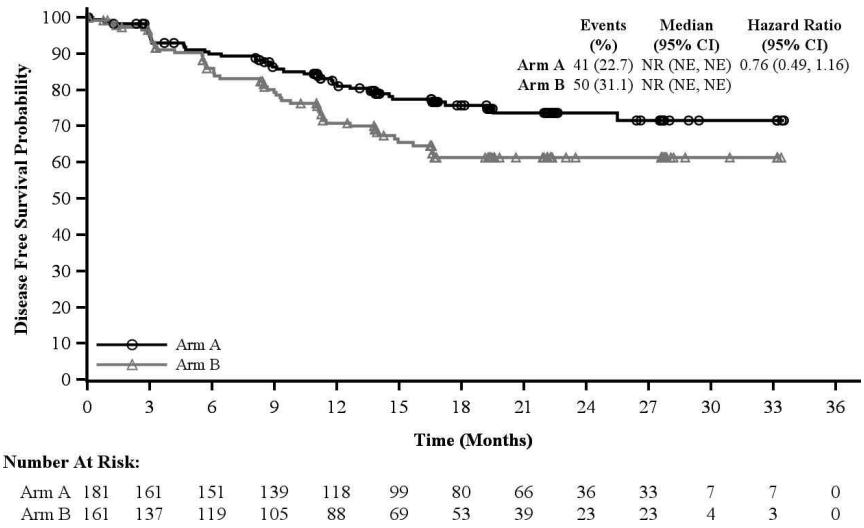
반응 범주	Arm A (N = 226)	Arm B (N = 227)
최대 전체 반응, n (%)		
완전 반응	1 (0.4)	3 (1.3)
부분 반응	160 (70.8)	122 (53.7)
안정 병변	54 (23.9)	94 (41.4)
진행 병변	4 (1.8)	2 (0.9)
결정 불가	7 (3.1)	6 (2.6)
전체 반응률, n (%)	161 (71.2)	125 (55.1)
95% CI (%) [a]	(64.9, 77.0)	(48.3, 61.7)
오즈비(95% CI) [b]	2.06 (1.39, 3.08)	--
위험차, % (95% CI) [c]	15.9 (7.3, 24.5)	--
단측 p-값 [d]	0.0002	--

② 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 무질병 생존

자료 마감일(2023년 8월 21일)을 기준으로, R0 절제 환자의 DFS 중앙값은 두 군 모두 도달되지 않았다. BICR에 의한 DFS의 층화 HR은 0.76(95% CI: 0.49~1.16) 이었다(Figure 7).

카플란-마이어 플롯은 수술 후 초기에 PBO 군에 비해 TIS 군이 우월한 쪽으로 분리되기 시작했고, 이후에도 분리가 유지되었다(Figure 7).

Figure 7: 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한 무질병 생존 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군)

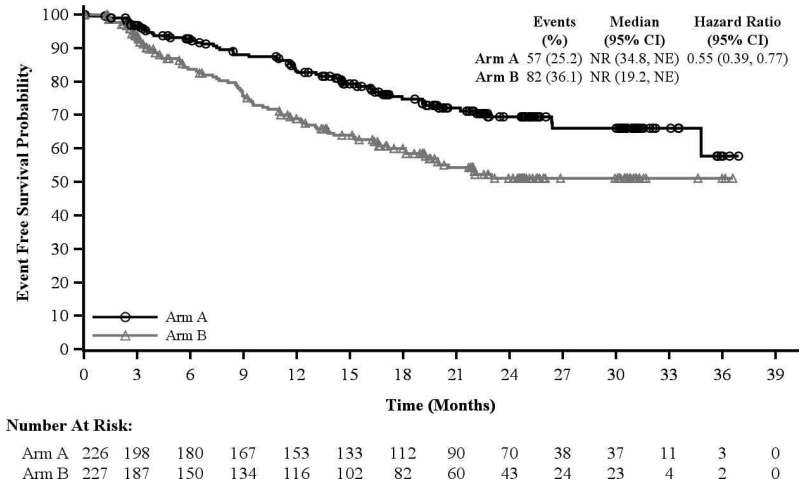


③ 시험자에 의한 무사건 생존

데이터 마감일(2023년 8월 21일) 기준으로, TIS 군 또는 PBO 군에서 시험자에 의한 EFS 중앙값은 도달되지 않았다. 시험자에 의한 EFS의 층화 HR은 0.55(95% CI: 0.39~0.77)로 TIS 군이 PBO 군에 비해 우월했으며, 이는 BICR에 의한 1차 EFS 분석 결과와 일치하였다(Figure 8).

카플란-마이어 플롯은 PBO 군에 비해 TIS 군이 우월한 쪽으로 조기에 분리되기 시작했으며 36개월까지 분리가 유지되었다(Figure 8).

Figure 8: 시험자에 의한 무사건 생존 카플란-마이어 플롯(ITT 분석대상군)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

Study 315: TIS Arm 에서 티슬렐리주맙에 대한 노출의 지속시간 중앙값은 12 개월 이상 티슬렐리주맙을 투여 받은 환자의 52.2%(226 명 중 118 명)에서 12.63 개월이었다. 이전에 받은 주기의 중앙값은 10.0 이었다. RDI 중앙값은 96.92%였는데 이는 티슬렐리주맙에 대한 노출이 우수한 내약성과 관련이 있음을 시사한다(Table 6).

Table 6: 티슬렐리주맙에 대한 치료 노출 요약(안전성 분석대상군)

	Study 315	티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950)
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226)		
노출 기간(개월) [a]			
평균(표준 편차)	9.75(5.375)	9.78(12.386)	11.09(11.011)
중앙값	12.63	4.14	7.20
최소, 최대	0.4, 18.7	0.2, 63.2	0.1, 53.9
노출 기간(개월), n(%)			
< 3	53(23.5)	789(40.4)	402(20.6)
3 ~ < 6	19(8.4)	368(18.9)	447(22.9)
6 ~ < 9	12(5.3)	222(11.4)	296(15.2)
9 ~ < 12	24(10.6)	90(4.6)	182(9.3)
12 ~ < 18	117(51.8)	127(6.5)	290(14.9)
18 ~ < 24	1(0.4)	87(4.5)	90(4.6)
≥ 24	0(0.0)	269(13.8)	243(12.5)
투여 받은 주기 수 [b]			
평균(표준 편차)	8.2(3.74)	13.5(16.96)	14.1(14.61)
중앙값	10.0	6.0	9.0
최소, 최대	1, 12	1, 88	1, 77
누적 투여량(mg)			
평균(표준 편차)	2629.2(1432.09)	2706.1(3389.94)	2944.6(2922.88)
중앙값	3400.0	1200.0	2000.0
최소, 최대	200, 4000	200, 17600	200, 15400
실제 용량 강도(mg/week) [c]			
평균(표준 편차)	62.64(5.252)	64.57(4.439)	61.72(6.018)
중앙값	64.62	66.67	63.64
최소, 최대	33.3, 68.9	30.8, 71.8	23.1, 71.8

상대 용량 강도(%) [d]			
평균(표준 편차)	93.97(7.877)	96.94(6.549)	92.57(9.026)
중앙값	96.92	100.00	95.45
최소, 최대	50.0, 103.3	46.2, 107.7	34.7, 107.7

(2) 이상사례 요약

환자의 대부분은 1 건 이상의 TEAE(TIS Arm 에서 99.6% 및 PBO Arm에서 100.0%), 치료 관련 TEAE(99.1% 및 99.6%) 및 화학요법 성분 관련 AE(97.8% 및 99.6%)를 경험했다. 3 등급 이상 AE 발생률은 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 약간 더 높았고 대부분은 화학요법과 관련이 있다고 평가되었는데 이는 사건이 주로 화학요법 백본에 의해 유발되었음을 가리킨다. 중대한 TEAE, 치료 중단을 초래한 TEAE 와 치료 변경을 초래한 TEAE 및 imAE 는 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 더 빈번하게 보고되었다. IRR 발생률은 두 치료군 사이에 비슷했다. 사망을 초래한 TEAE 의 발생률은 두 치료군 모두에서 낮았다(TIS Arm 에서 2.7% 및 PBO Arm 에서 1.3%)(Table 9). 이러한 AE 범주 각각에 대한 자세한 설명은 아래의 섹션에 제시되어 있다.

Table 9: 치료 후 발생한 이상 사례 개요(안전성 분석대상군)

	Study 315		티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950) n(%)
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226) n(%)	위약 + 화학요법 (N = 226) n(%)		
TEAE를 보고한 환자	225(99.6)	226(100.0)	1886(96.6)	1943(99.6)
치료 관련	224(99.1)	225(99.6)	1472(75.4)	1918(98.4)
티슬렐리주맙/위약 관련	155(68.6)	125(55.3)	1472(75.4)	1446(74.2)
화학요법 성분 관련	221(97.8)	225(99.6)	NA	1908(97.8)
3등급 이상	177(78.3)	166(73.5)	916(46.9)	1531(78.5)
치료 관련	164(72.6)	150(66.4)	364(18.6)	1352(69.3)
티슬렐리주맙/위약 관련	65(28.8)	42(18.6)	364(18.6)	594(30.5)
화학요법 성분 관련	153(67.7)	149(65.9)	NA	1276(65.4)
중대함	70(31.0)	55(24.3)	683(35.0)	822(42.2)
치료 관련	43(19.0)	18(8.0)	241(12.3)	502(25.7)
티슬렐리주맙/위약 관련	36(15.9)	11(4.9)	241(12.3)	351(18.0)
화학요법 성분 관련	16(7.1)	13(5.8)	NA	342(17.5)
사망 초래	6(2.7)	3(1.3)	150(7.7)	128(6.6)
치료 관련	4(1.8)	2(0.9)	21(1.1)	42(2.2)
티슬렐리주맙/위약 관련	4(1.8)	2(0.9)	21(1.1)	37(1.9)
화학요법 성분 관련	2(0.9)	2(0.9)	NA	29(1.5)
치료 중단 초래	36(15.9)	24(10.6)	253(13.0)	478(24.5)
치료 관련	32(14.2)	21(9.3)	118(6.0)	400(20.5)
티슬렐리주맙/위약 중단 초래	24(10.6)	7(3.1)	253(13.0)	281(14.4)
화학요법 성분 중단 초래	17(7.5)	19(8.4)	NA	374(19.2)
치료 변경 초래	107(47.3)	90(39.8)	582(29.8)	1386(71.1)

치료 관련	93(41.2)	73(32.3)	350(17.9)	1295(66.4)
티슬렐리주맙/위 약 치료 변경 초래	79(35.0)	60(26.5)	582(29.8)	1006(51.6)
화학요법 성분 치료 변경 초래	67(29.6)	66(29.2)	NA	1270(65.1)
면역-매개 AE	90(39.8)	40(17.7)	659(33.8)	778(39.9)
3등급 이상 면역-매개 AE	21(9.3)	6(2.7)	105(5.4)	173(8.9)
주입 관련 반응	10(4.4)	8(3.5)	58(3.0)	123(6.3)
3등급 이상 주입 관련 반응	1(0.4)	1(0.4)	2(0.1)	12(0.6)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Study 315 의 TIS Arm 및 PBO Arm 에서 PT 별로 가장 빈번하게(각 치료군에서 발생률≥50%) 보고된 TEAE 는 다음과 같았다(Table 10):

- 중성구 수 감소(79.6% 및 78.3%)
- 백혈구 수 감소(63.7% vs 67.3%)
- 빈혈(54.9% vs 53.1%)

Table 10: 질병명별 발생률≥20%인 치료 후 발생한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 315			
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 226) n(%)**	**티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)**	**티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950) n(%)**
TEAE를 보고한 환자	225(99.6)	226(100.0)	1886(96.6)	1943(99.6)
중성구 수 감소	180(79.6)	177(78.3)	113(5.8)	988(50.7)
백혈구 수 감소	144(63.7)	152(67.3)	160(8.2)	961(49.3)
빈혈	124(54.9)	120(53.1)	511(26.2)	1291(66.2)
절개 부위 통증	113(50.0)	103(45.6)	0(0.0)	113(5.8)
탈모	106(46.9)	118(52.2)	11(0.6)	558(28.6)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	72(31.9)	57(25.2)	430(22.0)	597(30.6)
구역	63(27.9)	61(27.0)	196(10.0)	844(43.3)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	61(27.0)	47(20.8)	482(24.7)	590(30.3)
기침	56(24.8)	59(26.1)	298(15.3)	293(15.0)
혈소판 수 감소	51(22.6)	50(22.1)	157(8.0)	651(33.4)
식욕 감소	49(21.7)	52(23.0)	290(14.9)	782(40.1)
변비	47(20.8)	47(20.8)	227(11.6)	511(26.2)
감각 저하	47(20.8)	49(21.7)	26(1.3)	240(12.3)
저알부민 혈증	39(17.3)	44(19.5)	244(12.5)	395(20.3)
구토	27(11.9)	32(14.2)	166(8.5)	533(27.3)
설사	24(10.6)	17(7.5)	196(10.0)	394(20.2)
백혈구 감소증	6(2.7)	3(1.3)	63(3.2)	414(21.2)
혈소판 감소증	3(1.3)	2(0.9)	68(3.5)	394(20.2)
중성구 감소증	0(0.0)	0(0.0)	31(1.6)	533(27.3)

(4) 치료 후 발생한 이상사례의 중증도

TIS Arm 에서 3 등급 이상 TEAE 의 발생률은 PBO Arm 보다 약간 높았다(78.3% vs 73.5%)(Table 11). 두 치료군 모두에서 발생률 ≥10%인 3 등급 이상 TEAE 는 화학요법 관련 혈액학적 독성이었는데 여기에는 중성구 수 감소(TIS Arm 에서 61.5% 및 PBO

Arm 에서 59.3%)와 백혈구 수 감소(17.3% vs 14.2%)가 포함되었다. 이 2 건의 사건은 PBO Arm 에 비해 TIS Arm 에서 발생률이 약간 더 높았다(발생률 차이≥2%).

Study 315: TIS Arm 에서 중대한 TEAE 의 발생률은 PBO Arm 보다 높았다(31.0% vs 24.3%)(Table 12). 가장 빈번하게 보고된(각 치료군에서 발생률≥2%) 중대한 TEAE 는 폐렴(TIS Arm 에서 6.6% 및 PBO Arm 에서 4.4%) 및 폐염증(4.0% 및 0.4%)였으며 이는 폐암의 임상적 특징과 티슬렐리주맙의 면역 매개 기전을 반영한다.

Table 12: 질병명별 발생률≥1%인 치료 후 발생한 중대한 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 315		티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950) n(%)
질병명	**티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226) n(%)**	**위약 + 화학요법 (N = 226) n(%)**		
중대한 TEAE를 보고한 환자	70(31.0)	55(24.3)	683(35.0)	822(42.2)
폐렴	15(6.6)	10(4.4)	85(4.4)	86(4.4)
폐염증	9(4.0)	1(0.4)	25(1.3)	58(3.0)
갑상선 저하증	4(1.8)	0(0.0)	2(0.1)	7(0.4)
면역-매개 폐 질환	4(1.8)	0(0.0)	15(0.8)	11(0.6)
발열성 중성구 감소증	3(1.3)	1(0.4)	0(0.0)	20(1.0)
중성구 수 감소	2(0.9)	1(0.4)	0(0.0)	26(1.3)
사망	1(0.4)	0(0.0)	18(0.9)	21(1.1)
식욕 감소	1(0.4)	1(0.4)	12(0.6)	20(1.0)
혈소판 수 감소	1(0.4)	1(0.4)	4(0.2)	42(2.2)
발열	1(0.4)	0(0.0)	19(1.0)	24(1.2)
빈혈	0(0.0)	3(1.3)	6(0.3)	23(1.2)
연하 곤란	0(0.0)	0(0.0)	18(0.9)	23(1.2)
중성구 감소증	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	21(1.1)
혈소판 감소증	0(0.0)	0(0.0)	2(0.1)	34(1.7)
상부 위장관 출혈	0(0.0)	0(0.0)	19(1.0)	9(0.5)

(5) 사망

tudy 315: TIS Arm 에서 사망의 발생률은 PBO Arm 보다 높았다(20.4% vs 13.7%)(Table 13). 두 치료군 모두에서 거의 모든 사망은 시험 치료 마지막 용량 투여로부터 30 일 후에 발생했다. 두 치료군 모두에서 사망의 가장 빈번하게 보고된 원인은 시험 대상 질병이었으며 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 발생률이 더 낮았다(14.6% vs 7.1%).

AE 로 인해 사망한 환자의 발생률은 두 치료군 사이에 비슷했으며(Table 13) TIS Arm 환자 9 명과 PBO Arm 환자 7 명은 AE 로 인해 사망했고 그 중 TIS Arm 환자 6 명과 PBO Arm 환자 3 명은 사망을 초래한 TEAE 로 계수되었다.

Table 13: 모든 사망 요약(안전성 분석대상군)

	Study 315		티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950)
	티슬렐리주맙 + 화학요법	**위약 + 화학요법 (N = 226)**		

범주	(N = 226) n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
총 사망 수	31(13.7)	46(20.4)	1412(72.3)	1171(60.1)
사망 원인				
시험 대상 질병	16(7.1)	33(14.6)	1181(60.5)	914(46.9)
이상사례	9(4.0)	7(3.1)	87(4.5)	85(4.4)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	9(0.5)	0(0.0)
미정/알 수 없음	0(0.0)	0(0.0)	62(3.2)	97(5.0)
기타	6(2.7)	6(2.7)	73(3.7)	75(3.8)
시험 약물 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 사망	1(0.4)	0(0.0)	140(7.2)	98(5.0)
사망 원인				
이상사례	1(0.4)	0(0.0)	58(3.0)	54(2.8)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
시험 대상 질병	0(0.0)	0(0.0)	78(4.0)	43(2.2)
미정/알 수 없음	0(0.0)	0(0.0)	2(0.1)	1(0.1)
기타	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
시험 약물 마지막 투여 후 30일 이후에 발생한 사망	30(13.3)	46(20.4)	1272(65.2)	1072(55.0)
사망 원인				
시험 대상 질병	16(7.1)	33(14.6)	1103(56.5)	871(44.7)
이상사례	8(3.5)	7(3.1)	29(1.5)	31(1.6)
병발질환	0(0.0)	0(0.0)	8(0.4)	0(0.0)
미정/알 수 없음	0(0.0)	0(0.0)	60(3.1)	96(4.9)
기타	6(2.7)	6(2.7)	72(3.7)	74(3.8)

사망을 초래한 TEAE 의 발생률은 두 치료군 모두에서 낮았다(TIS Arm에서 2.7% 및 PBO Arm 에서 1.3%) 1 차 사망 원인은 모두 “이상사례”였다.

(6) 주요 관심대상 이상사례

① 면역 매개 이상사례

Study 315 에서 등급을 막론하고 imAE 는 PBO Arm 보다 ABVD TIS Arm 에서 더 빈번하게 보고되었는데(17.7% vs 39.8%)(Table 18) 이는 티슬렐리주맙의 면역 기전에 기인한다고 예상된 것이었다. PBO Arm 에서 보고된 imAE 는 맥락을 위해 제공되었다. 대부분의 imAE 는 등급이 낮았고 전신 스테로이드 또는 호르몬 요법으로 관리 가능했다. 3 등급 이상 imAE 의 발생률은 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 더 높게 보고되었다(2.7% vs 9.3%). 마찬가지로, 적어도 1 건의 중대한 imAE 를 경험한 환자는 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 더 많았다(2.2% vs 10.2%). 티슬렐리주맙/위약 치료 중단 및 티슬렐리주맙/위약의 용량 변경을 초래한 imAE 의 발생률은 PBO Arm 보다 TIS Arm 에서 더 높았다(각각 0.0% vs 5.8% 및 2.7% vs 13.3%). imAE 로 인해 사망한 환자는 TIS Arm 에서 2 명(0.9%)이었고 PBO Arm 에서는 없었으며 두 명 모두 신보조 단계에서 보고되었다.

Table 18: 면역 매개 이상 사례 개요(안전성 분석대상군)

	Study 315		티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950) n(%)
	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226) n(%)	위약 + 화학요법 (N = 226) n(%)		
면역 매개 이상사례가 발생한	90(39.8)	40(17.7)	659(33.8)	778(39.9)

환자				
3등급 이상	21(9.3)	6(2.7)	105(5.4)	173(8.9)
사망 초래	2(0.9)	0(0.0)	2(0.1)	11(0.6)
중대함	23(10.2)	5(2.2)	113(5.8)	177(9.1)
치료 중단 초래	15(6.6)	0(0.0)	66(3.4)	121(6.2)
티슬렐리주맙/위 약 치료 중단 초래	13(5.8)	0(0.0)	66(3.4)	113(5.8)
치료 변경 초래	30(13.3)	6(2.7)	144(7.4)	242(12.4)
티슬렐리주맙/위 약 치료 변경 초래	30(13.3)	6(2.7)	144(7.4)	215(11.0)
전신 코르티코스테로이드 로 치료	33(14.6)	7(3.1)	183(9.4)	242(12.4)
다른 면역억제제로 치료	2(0.9)	0(0.0)	11(0.6)	18(0.9)
호르몬 요법으로 치료	34(15.0)	3(1.3)	199(10.2)	232(11.9)

Table 19: 범주별 면역-매개 이상사례(안전성 분석대상군)

	Study 315		티슬렐리주맙 단독요법 (N = 1952) n(%)	티슬렐리주맙 병용요법 (N = 1950) n(%)
범주	티슬렐리주맙 + 화학요법 (N = 226) n(%)	위약 + 화학요법 (N = 226) n(%)		
면역-매개 AE가 발생한 환자	90(39.8)	40(17.7)	659(33.8)	778(39.9)
면역-매개 피부 이상반응	39(17.3)	24(10.6)	247(12.7)	327(16.8)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 저하증)	33(14.6)	6(2.7)	269(13.8)	296(15.2)
면역-매개 폐염증	18(8.0)	4(1.8)	101(5.2)	151(7.7)
면역-매개 내분비 병증(갑상선 항진증)	16(7.1)	7(3.1)	100(5.1)	107(5.5)
면역-매개 내분비 병증(갑상선염)	5(2.2)	0(0.0)	21(1.1)	14(0.7)
면역-매개 간염	5(2.2)	5(2.2)	23(1.2)	29(1.5)
면역-매개 내분비 병증(부신 부전)	3(1.3)	0(0.0)	10(0.5)	15(0.8)
면역-매개 내분비 병증(당뇨병)	2(0.9)	1(0.4)	12(0.6)	28(1.4)
면역-매개 결장염	1(0.4)	0(0.0)	11(0.6)	20(1.0)
면역-매개 내분비 병증(뇌하수체염)	1(0.4)	0(0.0)	5(0.3)	11(0.6)
면역-매개 심근염/심장막염	1(0.4)	0(0.0)	15(0.8)	23(1.2)
면역-매개 근육염/횡문근융해증	1(0.4)	0(0.0)	16(0.8)	13(0.7)
면역-매개 신장염 및 신장 기능 이상	1(0.4)	0(0.0)	4(0.2)	8(0.4)

② 주입관련반응

IRR 발생률은 두 치료군 모두에서 낮았다(TIS Arm 에서 4.4% 및 PBO Arm 에서 3.5%). 두 치료군에서 각각 1 명(0.4%)은 3 등급 이상 IRR 을 경험했다(TIS Arm: 3 등급 약물 과민증; PBO Arm: 4 등급 약물 과민증).

PT 별로 가장 흔하게 보고된 IRR 은 주입 관련 반응(TIS Arm 에서 2.7% 및 PBO Arm 에서 1.8%)이었고 나머지 보고된 PT 는 오한(0.9% 및 0.0%), 약물 과민증(0.9% 및 0.4%), 발진(0.4% 및 0.9%) 및 얼굴 부종

(0.0% 및 0.4%)이었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 적응증 추가, 2025.08.21.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) Tevimbra, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of adult patients with resectable NSCLC at high risk of recurrence (for selection criteria, see section 5.1).

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 감시 계획 및 위해성 완화 조치 방법

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
면역 매개 이상반응	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동 * 사용성적조사(6년, 401례)	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
생식 및 발생 독성	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동 * 사용성적조사(6년, 401례)	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
-	-	-

※ 경고 항 : 없음