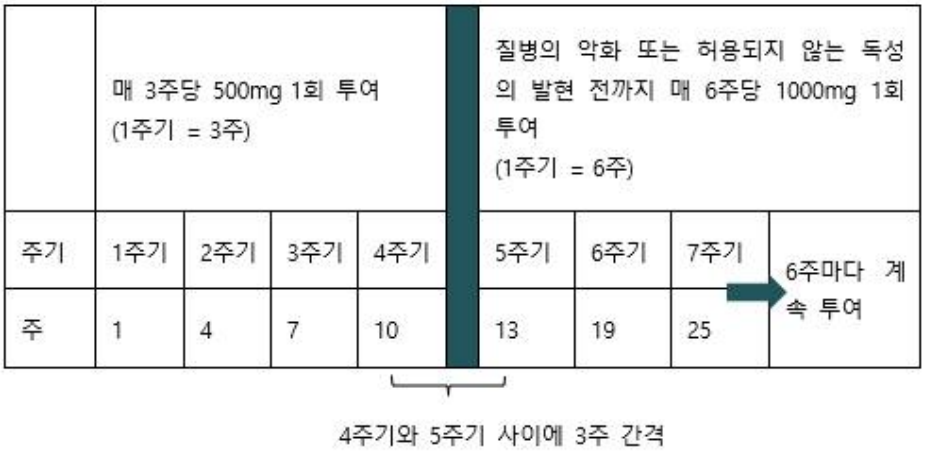
의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.09.02.</td><td>접수번호</td><td>20240127737</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 환자군 확대 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젬퍼리주(도스탈리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">도스탈리맙</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 ㎖ 중) 도스탈리맙 500 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.12.14.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 새로 진단된 진행성 또는 재발성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료로서 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. 이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">화학요법과의 병용요법
이 약을 화학요법과 병용하여 투여하는 경우 병용 약제에 대한 전체 허가사항을 참조한다(임상시험 정보 항도 참조).
병용요법으로서 권장 용량은 6주기 동안 이 약 500mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.
화학요법과 병용 시의 투여 용량이 표 1에 제시되어 있다.
표 1. 화학요법과 병용 시의 투여 용량
<table>
<tr><td></td><td colspan="6">화학요법과 병용하여
매 3주당 500mg 1회 투여a
(1주기 = 3주)</td><td colspan="4">질병의 악화 또는 허용되지 않는 독성의 발현 전까지 매 6주당 1000mg 1회 투여
(1주기 = 6주)</td></tr>
<tr><td>주기</td><td>1주기</td><td>2주기</td><td>3주기</td><td>4주기</td><td>5주기</td><td>6주기</td><td>7주기</td><td>8주기</td><td>9주기</td><td>6주마다 계속 투여</td></tr>
<tr><td>주</td><td>1</td><td>4</td><td>7</td><td>10</td><td>13</td><td>16</td><td>19</td><td>25</td><td>31</td><td></td></tr>
</table>
6주기와 7주기 사이에 3주 간격</td></tr>
</table>

[a]같은 날 화학요법 전에 이 약을 투여한다.
이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 권장 용량과 일정에 따라 투여할 수 있다.
단독 요법
권장용량
4주기 동안 이 약 500mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.
표 2. 단독 요법 시의 투여 용량



이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 권장 용량과 일정에 따라 투여할 수 있다.
환자 선별
이 약을 투여하고자 하는 경우 검증된 시험방법(예, IHC, PCR 또는 NGS)으로 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태를 확인해야 한다.
용량 조절
용량 감량은 권장하지 않는다. 다만, 약물이상반응을 관리하기 위해서 이 약의 투여를 보류하거나 중단할 수 있다.
이상반응을 관리하기 위한 권장 조정사항은 아래 [용량조절 권장사항]표에 있다. 면역관련 이상반응과 주입관련 이상반응 관리에 대한 자세한 사항은 사용상의 주의사항에 기술되어 있다.
[용량조절 권장사항]

면역관련 이상반응	중증도 등급	용량 조절
결장염	2 또는 3	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
간염	2등급 (아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.

	배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우)	
	3 등급 이상 (AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우)	영구 투여 중단 (하단의 예외사항 참조)*.
제1형 당뇨 (T1DM)	3 또는 4 (고혈당)	투여 중지. 혈당이 적절히 유지되고, 임상적, 대사적으로 안정적인 환자에게 재투여.
뇌하수체염 또는 부신 부전	2, 3 또는 4	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1 로 회복 시 재 투여. 적절한 호르몬 치료 중에도 재발 또는 악화된 경우 영구 중단.
갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증	3 또는 4	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
폐염증	2	투여 중지. 중증도 등급 0 또는1로 회복 시 재 투여. 중증도 등급2로 재발 시 영구 중단.
	3 또는 4	영구 투여 중단.
신장염	2	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	3 또는 4	영구 투여 중단.
탈락성 피부 병태 (예: SJS, TEN, DRESS)	의심	모든 등급에 대해 투여 중지. 확진 되지 않고 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	확진	영구 투여 중단.
심근염	1, 2, 3 또는 4	영구 투여 중단.
중증 신경학적 독성 (근육 무력 증후군/ 중증 근육 무력증, 길랭-바레 증후군, 뇌염, 횡단성 척수염)	1	투여 중지. 중증도 등급 0으로 회복 시 재 투여. 길랭-바레 증후군의 경우, 영구 투여 중

		단.
	2, 3 또는 4	영구 투여 중단.
주요 장기와 관련된 기타 면역 관련 이상반응	3	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
중증도 등급1 이하로 감소한 이후 재발한 면역 관련 이상반응 (폐염증 제외, 상기 참조)	3 또는 4	영구 투여 중단.
다른 이상반응	중증도 등급	용량 조절
주입관련 이상반응	2	투여 중지. 중지 1시간 이내에 회복 시 처음 주입 속도의 50% 속도로 재 투여하거나, 전처치로 증상 회복 시 재 투여 가능. 적절한 전처치에도 중증도 등급2로 재발 시 영구 투여 중단.
	3 또는 4	영구 투여 중단.

중증도 등급은 미국 국립암연구소의 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 버전 5.0에 따른다.

* 간 전이 환자 중 치료 시작과 함께 AST 또는 ALT의 중증도가 2등급인 경우, AST 또는 ALT가 기저치 대비 50% 이상 증가하고 일주일 이상 지속된다면 투여 중단해야 한다.

투여 방법

이 약은 정맥주입용으로만 사용한다. 이 약을 정맥주입 펌프를 사용하여 30분 동안 정맥 주입한다.

이 약은 일회성 정맥주사(intravenous push 또는 bolus injection)해서는 안 된다.

투여하기 전의 이 약의 희석 방법은 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의 항을 참고한다.

변경 허가 사항		
	변경허가일자	2024.12.09.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국(FDA) : 2021.04.22. 최초 허가, 2024.08.01. 변경허가 • 유럽(EMA) : 2021.05.03. 최초 허가		
허가부서		바이오의약품정책과 바이오허가TF	**허가담당자**	홍영기 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유) 유전자재조합의약품과 (위해성 관리계획) 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 (위해성 관리계획) 신용관 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		-	**GMP 담당자**	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암이 있는 성인환자의 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀과의 병용요법

2. 이전 백금기반 전신 화학요법의 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

- 화학요법과의 병용요법

이 약을 화학요법과 병용하여 투여하는 경우 병용 약제에 대한 전체 허가사항을 참조한다(임상시험 정보 항도 참조).

병용요법으로서 권장 용량은 6주기 동안 이 약 500mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.

화학요법과 병용 시의 투여 용량이 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 화학요법과 병용 시의 투여 용량

	화학요법과 병용하여 매 3주당 500mg 1회 투여[a] (1주기 = 3주)						질병의 악화 또는 허용되지 않는 독성의 발현 전까지 매 6주당 1000mg 1회 투여 (1주기 = 6주)			
주기	1주기	2주기	3주기	4주기	5주기	6주기	7주기	8주기	9주기	6주마다 계속 투여
주	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

6주기와 7주기 사이에 3주 간격

[a]같은 날 화학요법 전에 이 약을 투여한다.

이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 권장 용량과 일정에 따라 투여할 수 있다.

- 단독 요법

권장용량

4주기 동안 이 약 500mg을 매 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다. 이후에는 이 약 1000mg을 매 6주마다 30분에 걸쳐 정맥 주입하며 투여한다.

표 2. 단독 요법 시의 투여 용량

	매 3주당 500mg 1회 투여 (1주기 = 3주)				질병의 악화 또는 허용되지 않는 독성의 발현 전까지 매 6주당 1000mg 1회 투여 (1주기 = 6주)			
주기	1주기	2주기	3주기	4주기	5주기	6주기	7주기	6주마다 계속 투여
주	1	4	7	10	13	19	25	

4주기와 5주기 사이에 3주 간격

이 약은 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 권장 용량과 일정에 따라 투여할 수 있다.

- 환자 선별

이 약을 투여하고자 하는 경우 검증된 시험방법(예, IHC, PCR 또는 NGS)으로 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태를 확인해야 한다.

- 용량 조절

용량 감량은 권장하지 않는다. 다만, 약물이상반응을 관리하기 위해서 이 약의 투여를 보류하거나 중단할 수 있다.

이상반응을 관리하기 위한 권장 조정사항은 아래 [용량조절 권장사항]표에 있다. 면역관련 이상반응과 주입관련 이상반응 관리에 대한 자세한 사항은 사용상의 주의사항에 기술되어 있다.

[용량조절 권장사항]

면역관련 이상반응	중증도 등급	용량 조절
결장염	2 또는 3	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
간염	2등급 (아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우)	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	3 등급 이상 (AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우)	영구 투여 중단 (하단의 예외사항 참조)*.
제1형 당뇨 (T1DM)	3 또는 4 (고혈당)	투여 중지. 혈당이 적절히 유지되고, 임상적, 대사적으로 안정적인 환자에게 재 투여.
뇌하수체염 또는 부신 부전	2, 3 또는 4	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1 로 회복 시 재 투여. 적절한 호르몬 치료 중에도 재발 또는 악화된 경우 영구 중단.
갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증	3 또는 4	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
폐염증	2	투여 중지. 중증도 등급 0 또는1로 회복 시 재 투여. 중증도 등급2로 재발 시 영구 중단.
	3 또는 4	영구 투여 중단.
신장염	2	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	3 또는 4	영구 투여 중단.
탈락성 피부 병태 (예: SJS, TEN, DRESS)	의심	모든 등급에 대해 투여 중지. 확진되지 않고 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.

	확진	영구 투여 중단.
심근염	1, 2, 3 또는 4	영구 투여 중단.
중증 신경학적 독성 (근육 무력 증후군/중증 근육 무력증, 길랭-바레 증후군, 뇌염, 횡단성 척수염)	1	투여 중지. 중증도 등급 0으로 회복 시 재 투여. 길랭-바레 증후군의 경우, 영구 투여 중단.
	2, 3 또는 4	영구 투여 중단.
주요 장기와 관련된 기타 면역 관련 이상반응	3	투여 중지. 중증도 등급 0 또는 1로 회복 시 재 투여.
	4	영구 투여 중단.
중증도 등급1 이하로 감소한 이후 재발한 면역 관련 이상반응 (폐염증 제외, 상기 참조)	3 또는 4	영구 투여 중단.
다른 이상반응	중증도 등급	용량 조절
주입관련 이상반응	2	투여 중지. 중지 1시간 이내에 회복 시 처음 주입 속도의 50% 속도로 재 투여하거나, 전처치로 증상 회복 시 재 투여 가능. 적절한 전처치에도 중증도 등급2로 재발 시 영구 투여 중단.
	3 또는 4	영구 투여 중단.

중증도 등급은 미국 국립암연구소의 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 버전 5.0에 따른다.
* 간 전이 환자 중 치료 시작과 함께 AST 또는 ALT의 중증도가 2등급인 경우, AST 또는 ALT가 기저치 대비 50% 이상 증가하고 일주일 이상 지속된다면 투여 중단해야 한다.

- 투여 방법
이 약은 정맥주입용으로만 사용한다. 이 약을 정맥주입 펌프를 사용하여 30분 동안 정맥 주입한다.
이 약은 일회성 정맥주사(intravenous push 또는 bolus injection)해서는 안 된다.
투여하기 전의 이 약의 희석 방법은 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

GARNET 임상에서 재발성 또는 진행성 자궁내막암 또는 기타 고형 종양이 있는 605명의 환자를 대상으로 단독요법으로서 이 약의 안전성을 평가하였다. 환자들은 4주기 동안 매 3주마다 이 약 500mg 용량을 투여받고 나서 이후 매 6주마다 1000mg을 투여받았다.

RUBY 임상에서 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자 241명을 대상으로 화학요법과의 병용요법으로서 이 약의 안전성을 평가하였다. 환자들은 6주기 동안 매 3주마다 이 약 500mg 용량을 투여받고 나서 이후 매 6주마다 1000mg을 투여받았다.

GARNET 임상에서 이 약을 단독요법으로 투여한 환자와 RUBY 임상에서 화학요법과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 관찰된 이상반응은 표 1에 열거되어 있다. 다양한 유형의 항암 요법과 병용하여 이 약을 투여받은 고형암 환자를 대상으로 실시한 다른 임상시험에서 확인된 추가적인 이상반응 또한 표 1에 포함되어 있다.

이 약 또는 병용요법 구성 성분의 단독 투여로 발생하는 것으로 알려진 약물이상반응은 이러한 반응이 병용요법을 이용한 임상시험에서 보고되지 않았더라도 이들 의약품을 병용하는 치료 중에 발생할 수 있다.

이 약을 병용 투여할 때는 투여 시작 전에 각각의 병용요법 구성 성분에 대한 허가사항을 참조한다.

이상 반응은 기관계 및 빈도별로 나타나 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (very common, ≥1/10); 흔하게 (common, ≥1/100~<1/10); 흔하지 않게 (uncommon, ≥1/1,000~<1/100); 드물게 (rare, ≥1/10,000~<1/1,000); 매우 드물게 (very rare; <1/10,000); 빈도 불명(유효 자료에서는 추정할 수 없음).

표 1: 이 약으로 치료받은 고형암 환자들의 이상반응

기관계 분류	단독요법	병용요법
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게: 빈혈 흔하지 않게: 자가 면역성 용혈성 빈혈	

내분비 장애	매우 흔하게: 갑상선 저하증[a] 흔하게: 갑상선 항진증, 부신 부전 흔하지 않게: 갑상선염[c], 뇌하수체염[d]	매우 흔하게: 갑상선 저하증[b] 흔하게: 갑상선 항진증 흔하지 않게: 갑상선염, 부신 부전
대사 및 영양 장애	흔하지 않게: 1형 당뇨병, 당뇨성 케톤산증	흔하지 않게: 제1형 당뇨병
신경계 장애	흔하지 않게: 뇌염, 중증 근육무력증	흔하지 않게: 근육 무력 증후군[e]
눈 장애	흔하지 않게: 포도막염[f]	흔하지 않게: 포도막염
심장 장애		흔하지 않게: 심근염[g]
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흔하게: 폐염증[g]	흔하게: 폐염증
위장관 장애	매우 흔하게: 설사, 오심, 구토 흔하게: 결장염[i], 췌장염[j], 위염[k] 흔하지 않게: 식도염	흔하게: 결장염[k], 췌장염 흔하지 않게: 면역 매개 위염[e], 위장관 혈관염[e]
간담도 장애	흔하게: 간염[l]	
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게: 발진[m], 소양증	매우 흔하게: 발진[n], 건성 피부
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게: 근육통 흔하지 않게: 면역-매개 관절염, 류마티스성 다발 근육통, 면역 매개 근육염	흔하지 않게: 면역 매개 관절염, 근육염[o]
신장 및 요로 장애	흔하지 않게: 신장염[p]	
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게: 발열 흔하게: 오한	매우 흔하게: 발열 흔하지 않게: 전신성 염증 반응 증후군[o]
임상 검사	매우 흔하게: 아미노 전이 효소 증가[q]	매우 흔하게: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가
손상, 중독 및 시술 합병증	흔하게: 주입 관련 반응[r]	

[a] 갑상선 저하증 및 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함

[b] 갑상선 저하증 및 면역-매개 갑상선 저하증 포함

[c] 갑상선염 및 자가 면역성 갑상선염을 포함

[d] 뇌하수체염 및 림프구성 뇌하수체염을 포함

[e] 이 약 병용 투여 관련 진행 중인 눈가림 임상에서 보고되었음; 추정된 빈도 범주

[f] 포도막염 및 홍채 섬모체염을 포함

[g] 이 약 병용 투여 관련 진행 중인 눈가림 임상에서 보고된 심근염(화학요법과 병용) 및 면역-매개 심근염 포함; 추정된 빈도 범주

[h] 폐염증, 간질성 폐 질환 및 면역-매개 폐 질환을 포함

[I] 결장염, 소장 결장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함

[j] 췌장염 및 급성 췌장염을 포함

[k] 이 약 병용 투여 관련 진행 중인 임상에서 보고된 결장염(화학요법과 병용) 및 장염을 포함

[l] 간염, 자가 면역성 간염 및 간세포 용해를 포함

[m] 발진, 반상 구진 발진, 홍반, 반상 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 구진 발진, 다형성 홍반, 피부 독성, 약물 발진, 독성 피부 발진, 탈락성 발진 및 유사 천포창을 포함

[n] 발진, 반상 구진 발진을 포함

[o] 이 약 병용 투여 관련 진행 중인 임상에서 보고

[p] 신장염 및 간질성 신세뇨관염을 포함

[q] 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 아미노 전이 효소 증가 및 고아미노 전달 효소 혈증을 포함

[r] 주입 관련 반응 및 과민증을 포함

2) 면역원성

GARNET 임상에서 이 약을 단독요법으로 투여한 환자 384명에서 항-약물 항체(ADA)를 검사하였고, 이 약 투여로 나타난 ADA 생성률은 2.1%였다. 중화항체는 환자의 1.0%에서 검출되었다.

화학요법과의 병용 투여는 이 약의 면역원성에 영향을 미치지 않았다. RUBY 임상에서 화학요법과 병용하여 이 약을 투여받았고 ADA의 존재를 평가할 수 있었던 225명의 환자 중, 이 약 투여로 나타난 ADA 또는 투여로 나타난 중화 항체가 생성된 경우는 없었다.

항-도스탈리맙 항체를 생성한 환자에서 이 약의 약동학적 특성, 유효성이나 안전성에 영향을 주지 않았다.

3. 일반적 주의

1) 면역관련 약물이상반응

이 약을 투여받은 환자에서 중증이거나 치명적일 수도 있는 면역관련 약물이상반응이 나타날 수 있다.

면역관련 약물이상반응은 일반적으로 약을 투여하는 동안 나타나나, 치료를 중단한 후에 증상이 나타날 수도 있다. 면역관련 약물이상반응은 다양한 기관 및 조직에서 나타날 수 있으며, 하나 이상의 신체 계통에 동시에 영향을 미칠 수 있다.

면역관련 약물이상반응을 초기에 관리하는 것이 매우 중요하며, 면역관련 약물이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 간, 신장 및 갑상선 기능 검사를 포함한 혈액학적 및 임상 화학적 검사는 주기적으로 평가해야 한다. 면역관련 이상반응 의심 증례에 대해서는 전문가 검토의 정확한 평가가 이루어져야 한다.

약물이상반응의 중증도를 근거로 하여 이 약의 투여를 중지하거나 영구 중단하고 코르티코스테로이드 (프레드니손 (prednisone) 1~2 mg/kg 또는 상응하는 약물) 투여나 다른 적절한 치료제가 투여되어야 한다(아래 사항 및 용법용량 참조). 0 또는 1 등급으로 개선되면 코르티코스테로이드 점감 요법을 실시하고 1개월 또는 그 이상 지속해야 한다. 코르티코스테로이드 사용으로 면역관련 이상반응이 조절되지 않는 경우, 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 필요한 경우, 내분비병증에 대한 호르몬 대체요법을 고려할 수 있다.

[용량 조절 권장사항] 표에 명시되지 않은 경우, 면역관련 3등급 약물이상반응이 재발하거나, 면역관련 4등급 약물이상반응이 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(호르몬 대체요법으로 조절되는 내분비병증 제외).

가. 면역관련 폐염증

이 약을 투여한 환자에서 폐염증이 보고된 바 있다(2. 이상사례 참조). 폐염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 폐염증이 의심되는 경우 방사선영상 검사를 실시한다. 면역관련 폐염증이 발생한 경우, 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다(용법용량 참조).

나. 면역관련 결장염

이 약은 면역관련 결장염을 일으킬 수 있다(2. 이상사례 참조). 결장염의 징후 및 증상에 대해 관찰하고, 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며, 지사제와 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다(용법용량 참조).

다. 면역관련 간염

이 약은 면역관련 간염을 일으킬 수 있다(2. 이상사례 참조). 임상평가 후 필요시 간기능 검사를 주기적으로 수행하고 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며

코르티코스테로이드로 관리할 수 있다(용법용량 참조).

라. 면역관련 내분비병증

이 약 투여 환자에서 갑상선 저하증, 갑상선 항진증, 갑상선염, 뇌하수체염, 1형 당뇨병, 당뇨성 케톤산증, 부신 부전을 포함한 면역관련 내분비병증이 보고된 바 있다(2. 이상사례 참조).

갑상선 저하증 및 갑상선 항진증

이 약 투여한 환자에서 면역관련 갑상선 저하증 및 갑상선 항진증(갑상선염 포함)이 발생하였고, 갑상선 항진증에 이어 갑상선 저하증이 나타나기도 한다. 치료 전 및 치료하는 동안 주기적으로 갑상선 기능검사를 통해 환자를 관찰해야 한다. 면역관련 갑상선 저하증 및 갑상선 항진증(갑상선염 포함)은 용법용량에 권장된 바에 따라 관리해야 한다.

부신 부전

이 약을 투여한 환자에서 면역관련 부신 부전이 발생하였다. 부신 부전의 임상적 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 유증상 부신 부전에 대해서는 용법용량에 권장된 바에 따라 환자를 관리해야 한다.

마. 면역관련 신장염

이 약은 면역관련 신장염을 일으킬 수 있다(2. 이상사례 참조). 신기능 변화에 대해 환자를 관찰하고 이 약의 투약을 보류하거나 중단할 수 있으며 코르티코스테로이드로 관리할 수 있다(용법용량 참조).

바. 면역관련 발진

이 약을 투여한 환자에서 유사 천포창을 포함한 면역관련 발진이 보고된 바 있다(2. 이상사례 참조). 발진의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰해야 한다. 탈락성 피부병태는 용법용량에 권장된 바에 따라 환자를 관리해야 한다. PD-1 억제제로 치료한 환자에서 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해가 보고된 바 있다.

과거에 다른 면역관련 항암제 투여시 중증 또는 생명을 위협하는 피부 이상반응을 경험한 환자에게는 이 약 투여시 주의해야 한다.

사. 기타 면역관련 약물이상반응

다른 잠재적 면역관련 약물이상반응이 발생할 수도 있다. 임상시험에서 단독요법으로서 이 약 투여시 1% 미만에서 보고된 중요한 면역관련 약물이상반응으로는 뇌염, 자가면역 용혈성 빈혈, 포도막염, 홍체섬모체염이 있다. 면역관련 약물이상반응의 징후 및 증상을 관찰하고 용법용량에 권장된 바에 따라 관리해야 한다.

시판 후 PD-1 억제제로 치료받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고된 바 있다.

이 약의 치료는 고형 장기 이식 수혜자의 거부 반응 위험을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자들의 경우 이 약 치료의 유익성 대비 발생 가능한 장기 거부 반응의 위험성을 고려해야 한다.

PD-1/PD-L1 차단 항체치료 전 또는 후 동종이형 조혈모세포이식(HSCT)을 받는 환자에서 치명적인 기타 중대한 합병증이 발생할 수 있다. 이식 관련 합병증으로는 초급성 이식편대숙주질환(GvHD), 급성 GvHD, 만성 GvHD, 정맥폐쇄성 간질환, 스테로이드 치료가 필요한 비감염성 열성 증후군이 있다. 이러한 합병증은 PD-1/PD-L1 차단 항체치료와 동종이형 조혈모세포이식 사이에 중재 요법을 사용함에도 불구하고 나타날 수 있다. 이식관련 합병증의 증거에 대해 환자를 면밀하게 추적 관찰하고 신속하게 중재해야 한다. 동종이형 조혈모세포이식 전후에는 PD-1/PD-L1 차단 항체치료의 유익성 대비 위해성을 고려해야 한다.

2) 주입 관련 반응

이 약은 중증의 주입 관련 반응을 일으킬 수 있다(2. 이상사례 참조). 중증 (3등급) 또는 생명을 위협하는 (4등급) 주입 관련 반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 치료를 영구 중단해야 한다(용법용량 참조).

4. 상호작용

이 약에 대한 약물상호작용 시험을 수행하지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 또한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 임부에서의 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 동물에서의 생식 및 발생 시험은 수행된 바 없으나, 이 약의 작용 기전을 근거로 할 때, 이 약은 임부에게 사용되었을 때 태아에게 위해를 가할 수 있다. 동물시험 결과, PD-L1 신호전달을 차단하면 태아에 대한 모체의 면역 관용이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 알려져 있다. 사람 면역글로불린(IgG4)는 태반 장벽을 통과한다고 알려져 있어, 이 약이 모체 내의 태아에게 전달될 가능성이 있다.

2) 피임

가임 여성은 이 약을 투여받는 동안과 마지막 투여 4개월 후까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

3) 수유

이 약이 모유에 존재하는지, 모유 수유를 받는 영아 또는 모유 생성에 어떤 영향을 미치는지에 대해 알려진 바는 없다. 이 약은 인간화 IgG 단클론 항체이며 그 기전을 근거로 할 때 모유 수유를 받는 영아에게 심각한 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 이 약으로 치료를 시작하기 전, 그리고 마지막 투여 후 4개월까지 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

4) 수태능

이 약에 대한 수태능에 대한 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자에서 이 약을 사용한 임상자료는 제한적이다.

8. 신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이며 말기 신부전 환자에 대한 자료는 없다.

9. 간장애

경증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 환자에 대한 자료는 제한적이며, 중증 간장애 환자에 대한 자료는 없다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여가 의심되는 경우 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 환자를 관찰하고 적절한 대증치료를 즉시 시작해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 조제 및 희석 방법

투여하기 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명 내지 연한 유백광을 띠고 무색 내지 노란색의 액이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.

이 약은 조제 및 희석시 디(2-에틸헥실) 프탈레이트(di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP), 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리프로필렌(polypropylene, PP) 또는 폴리올레핀 혼합물(PP+PE)을 포함하거나 또는 포함하지 않은 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC)로 만든 정맥주입용 수액백 (IV백) 및 폴리프로필렌(PP)으로 만든 주사기를 사용할 수 있다.

이 약 500 mg 투여를 위해, 바이알 1개로부터 이 약 10 mL를 취해 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 정맥주입용 수액백에 넣는다. 희석 용액의 최종 농도는 2 mg/mL~10 mg/mL이어야 한다. 주입 용액의 전체 용량은 250 mL를 초과해서는 안 된다. 이를 위해 바이알로부터 이 약의 특정 용량(ml)을 정맥주입용 수액백 (IV백)의 희석액에 추가하기 전에 정맥주입용 수액백 (IV백)의 희석액에서 특정 용량(ml)만큼 제거해야 한다.

- 예를 들어, 250 mL 희석제 정맥주입용 수액백 (IV백)에 최종 농도가 2 mg/mL가 되게 하려면 250 mL 정맥주입용 수액백 (IV백)에서 희석제 10 mL를 빼내야 한다. 그 후, 바이알로부터 이 약 10 mL를 취해 정맥주입용 수액백 (IV백)에 넣는다.

이 약 1,000 mg 투여를 위해, 바이알 2개로부터 각각 이 약 10 mL를 취해 (총 20 mL를 취해) 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액을 함유한 정맥주입용 수액백에 넣는다. 희석 용액의 최종 농도는 4 mg/mL~10 mg/mL이어야 한다. 주입 용액의 전체 용량은 250 mL를 초과해서는 안 된다. 이를 위해 바이알로부터 이 약의 특정 용량(ml)을 정맥주입용 수액백 (IV백)의 희석액에 추가하기 전에 정맥주입용 수액백 (IV백)의 희석액에서 특정 용량(ml)만큼 제거해야 한다.

- 예를 들어, 250 mL 희석제 정맥주입용 수액백 (IV백)에 최종 농도가 4 mg/mL가 되게 하려면 250 mL 정맥주입용 수액백 (IV백)에서 희석제 20 mL를 빼내야 한다. 그 후, 바이알 2개로부터 각각 이 약 10 mL를 취해(총 20 mL) 정맥주입용 수액백 (IV백)에 넣는다.

천천히 위아래로 뒤집어서 희석 용액을 섞는다. 최종 주입백을 흔들지 않는다. 바이알에 남아있는 미사용 분획은 폐기한다.

2) 같은 주입 라인을 통해 다른 의약품과 병용해서는 안 된다.

3) 튜빙(tubing)은 폴리비닐클로라이드(PVC), 백금 경화 실리콘 또는 폴리프로필렌(PP)으로 만들어져야 한다. 피팅(fitting)은 폴리비닐클로라이드(PVC) 또는 폴리카보네이트로 만들어져야 하며, 바늘은 스테인리스강으로 만들어져야 한다. 이 약의 투여

중에는 0.2 um in-line 폴리에테르설폰(PES) 필터를 사용해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

다른 용기에 옮겨 담는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

2~8℃의 냉장고에서 보관한다.

얼리지 않는다.

차광하기 위해 조제할 때까지 원래의 포장에서 보관한다.

희석 후 즉시 사용하지 않은 경우 바이알의 개봉부터 투여 종료 시점까지 2~8℃에서 24시간 동안, 상온(25℃까지)에서 6시간 동안 안정하다. 냉장한 경우에는 투여하기 전에 희석 용액을 실온이 되도록 해야 한다.

보존제가 들어있지 않으므로, 이 의약품은 보관 기간 이후에는 사용해서는 안 된다.

배합금기 연구 자료가 없으므로, 본 의약품은 절대로 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 안정적인 중국햄스터 난소 (CHO) 세포에서 생산한 항-세포예정사 단백질-1 (PD-1) 면역글로불린G4 (IgG4)의 인간화 단일클론항체 (mAb)이다.

이 약은 T세포 표면의 PD-1 수용체와 결합하여 종양세포의 PD-L1, PD-L2이 결합하는 것을 방해함으로서 항종양 면역을 활성화한다.

유전적 동계 마우스 종양모형에서는 PD-1을 차단했을 때 종양 성장의 감소를 확인하였다. PD-1 결합 및 IL-2 생산능 분석시 투여 간격 내내 수용체 점유율이 유지됨을 확인하였다.

2) 약동학적 정보

단독요법으로서 그리고 화학요법과의 병용 요법으로서 이 약의 약동학을 평가했다.

단독요법으로서 또는 화학요법과의 병용 요법으로서 이 약의 약동학은 자궁내막암 환자 546명을 포함하여 다양한 고형 종양 환자 869명의 집단 약동학 분석을 근거로 한다. 이 약의 약동학은 대략 용량 비례적이다. 이 약은 단독요법의 권장용량(500 mg을 매 3주마다 4주기 동안 정맥주사로 투여 후 1000 mg을 매 6주마다 투여) 또는 화학요법과 병용 시의 권장용량(500 mg을 매 3주마다 6주기 동안 정맥주사로 투

여, 이후 매 6주마다 1000mg 투여)으로 투여시 항정 상태는 초기 투여의 약 2배의 축적(Cmin 기준)을 보였으며, 말단 반감기와 일치했다. 단독요법으로서 및/또는 화학요법과 병용 시 이 약의 노출이 유사했다.

가. 흡수

이 약은 정맥내 경로로 투여하므로 완전한 생체이용이 가능하다.

나. 분포

이 약의 항정상태의 분포용적은 약 5.81L (CV% 14.9%)이다.

다. 대사

이 약은 수용체 매개 세포내 함입을 통하여 리소좀에 의해 펩타이드, 아미노산 등으로 이화될 것으로 예측한다.

라. 제거

항정상태에서의 평균 청소율은 0.00681 L/h (CV% 30.2%)이며, 반감기($t_{1/2}$)는 23.2일 (CV% 20.8%)이다.

이 약 청소율은 이 약을 화학요법과 병용 투여했을 때 7.8% 더 낮을 것으로 추정되었다. 이 약 노출에 대한 유의미한 영향은 없었다.

마. 선형성/비선형성

노출 (최대농도 [Cmax]와 농도-시간 곡선하면적인 [AUC0-tau] 및 [AUC0-inf] 모두)는 1 ~10 mg/kg의 범위에서 용량 비례적이었다.

바. 특별 모집단

집단 약동학 분석 결과, 연령 (범위: 24~86세), 성별 또는 인종, 민족, 또는 종양 유형은 이 약의 청소율에 대해 임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다. 또한, 신장애(경증~중등증) 및 간장애(경증)환자에서 정상기능 환자와 비교시 이 약의 청소율에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

RUBY: 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 치료에 사용되는 병용요법에 대한 무작위배정 대조 시험

새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 시험인 RUBY에서 카보플라틴-파클리탁셀과 병용하는 이 약에 대한 유효성 및 안전성을 조사하였다.

환자들은 무작위 배정되어(1:1) 매 3주마다 6주기 동안 이 약 500mg + 카보플라틴 AUC 5mg/mL/min과 파클리탁셀 175mg/m^2를 투여받고 나서 이후 매 6주마다 이 약 1000mg을 투여받았거나(n = 245), 6주기 동안 매 3주마다 위약 + 카보플라틴 AUC

5mg/mL/min과 파클리탁셀 175mg/m^2를 투여받고 나서 이후 매 6주마다 위약을 투여받았다(n = 249). 무작위배정은 MMR/MSI 상태, 이전 외부 골반 방사선치료 및 질병 상태(재발성, 새로 진단된 진행성 3기 또는 새로 진단된 진행성 4기)에 따라 층화되었다.

시험의 주요 적합성 기준은 국제 산부인과학회(FIGO) 새로 진단된 진행성 3기 또는 4기 질환으로, 여기에는 RECIST v.1.1에 따라 평가 가능하거나 측정 가능한 질환이 존재하는 3A~3C1기 질환, 영상 검사상의 평가 가능하거나 측정 가능한 질환의 존재와 관계없이 암육종, 투명 세포, 장액성 또는 혼합 조직(10% 이상의 암육종, 투명 세포 또는 장액성 조직 포함)이 있는 3C1기 환자, 평가 가능하거나 측정 가능한 질환의 존재와 관계없이 3C2기 또는 4기 질환이 포함되었다. 또한 본 시험에는 방사선 치료나 수술만으로 또는 이러한 방법의 병용으로 치유될 가능성이 낮은 일차 재발성 자궁내막암 환자가 포함되었다. 여기에는 일차 재발성 질환이 있고 전신 항암요법을 받은 적이 없거나 이전에 신보조/보조 전신 항암요법을 받았고 치료 완료 후 6개월 이상 지난 후에 질환이 재발 또는 진행된(일차 재발성) 환자가 포함되었다. 치료는 최대 3년 동안 또는 허용되지 않는 독성이나 질병 악화가 발생할 때까지 또는 연구자가 결정할 때까지 계속되었다. 치료는 환자가 임상적으로 안정 상태이고 연구자가 판단했을 때 임상적 이익을 얻고 있다고 간주된 경우 3년 넘게 또는 질병 악화 이후에도 계속되었다. 종양 상태에 대한 평가를 제25주까지 매 6주마다, 제52주까지 매 9주마다 그리고 그 이후에는 매 12주마다 실시하였다.

일차 유효성 결과 측정값은 새로 진단된 진행성 또는 재발성 dMMR/MSI-H 자궁내막암이 있는 시험대상자 그리고 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암이 있는 모든 시험대상자(전체 모집단)에서 RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가한 무진행생존(PFS) 그리고 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암이 있는 모든 시험대상자(전체 모집단)의 전체 생존(OS)이었다. 이차 평가변수에는 눈가림된 독립중앙검토(BICR) 및 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가를 통해 평가한 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속기간(DOR), 그리고 치료 무작위배정 시점부터 연구 치료 후 일차 후속 항암요법 중 진행에 대한 평가일 또는 모든 원인에 의한 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 시간으로 정의되는 PFS2가 포함되었다.

RUBY 임상에서 자궁내막암 환자 총 494명에 대한 유효성을 평가하였다. 전체 시험 모집단의 베이스라인 인구통계 및 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 65세(65세 이상 51%), 백인 77%, 흑인 12%, 아시아인 3%, 미 동부 종양학 공동연구그룹(ECOG) 수행상태(PS) 0 (63%) 또는 1(37%), 새로 진단된 진행성 3기 18.6%, 새로 진단된 진행성 4기 33.6%, 재발성 EC 47.8%였다.

유효성 결과는 표 2 및 그림1, 2, 3에 제시되어 있다. 이 약 + 카보플라틴-파클리탁

셀은 위약+카보플라틴-파클리탁셀에 비해 dMMR/MSI-H 모집단 및 전체 모집단 모두에서 PFS에 대하여, 그리고 전체 모집단에서 OS에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

표 2: RUBY에서 자궁내막암 환자에 대한 유효성 결과

평가변수	전체 모집단[a]		dMMR/MSI-H 모집단[a]	
	이 약 + 카보플라틴-파클리탁셀 (N=245)	위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 (N=249)	이 약 + 카보플라틴-파클리탁셀 (N=53)	위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 (N=65)
일차 평가변수				
무진행 생존(PFS)				
중앙값(개월)(95% CI)[b]	11.8 (9.6, 17.1)	7.9 (7.6, 9.5)	도달하지 않음	7.7 (5.6, 9.7)
사례 발생 환자 수(%)	135 (55.1)	177 (71.1)	19 (35.8)	47 (72.3)
위험비(95% CI)[c]	0.64 (0.51, 0.80)		0.28 (0.16, 0.50)	
p-값[d]	<0.0001		<0.0001	
12개월 시점 PFS 확률(95% CI)[e]	48.2 (41.3, 54.8)	29.0 (23.0, 35.2)	63.5 (48.5, 75.3)	24.4 (13.9, 36.4)
24개월 시점 PFS 확률(95% CI)[e]	36.1 (29.3, 42.9)	18.1 (13.0, 23.9)	61.4 (46.3, 73.4)	15.7 (7.2, 27.0)
전체 생존(OS)[f, g]				
중앙값(개월) (95% CI)[b]	44.6 (32.6, NE)	28.2 (22.1, 35.6)	도달하지 않음	31.4 (20.3, NE)
사례 발생 환자 수(%)	109 (44.5)	144 (57.8)	12 (22.6)	35 (53.8)
위험비(95% CI)[c]	0.69 (0.54, 0.89)		0.32 (0.17, 0.63)	
p-값[d]	0.0020		NA[f]	
12개월 시점 OS 확률(95% CI)[e]	83.3 (77.9, 87.4)	80.9 (75.4, 85.3)	86.8 (74.2, 93.5)	79.9 (67.9, 87.8)
24개월 시점 OS 확률(95% CI)[e]	70.1 (63.8, 75.5)	54.3 (47.8, 60.3)	82.8 (69.5, 90.7)	57.5 (44.4, 68.6)
이차 평가변수				
객관적 반응률(ORR)[h]				
베이스라인 시 평가 가능한 질환이 있는 참여자 수(n)	212	219	49	58
ORR, n(%) (95% CI)	149 (70.3) (63.6, 76.3)	142 (64.8) (58.1, 71.2)	38 (77.6) (63.4, 88.2)	40 (69.0) (55.5, 80.5)
완전 반응률, n(%)	53 (25.0)	43 (19.6)	15 (30.6)	12 (20.7)
부분 반응률, n(%)	96 (45.3)	99 (45.2)	23 (46.9)	28 (48.3)
반응 지속기간(DOR)[h, i]				
반응자 수(n)	149	142	38	40

중앙값(개월)(95% CI)[b]	10.6 (8.2, 17.6)	6.2 (4.4, 6.7)	도달하지 않음	5.4 (3.9, 8.1)
지속기간 6개월 이상인 환자, n(%)	94 (63.1)	69 (48.6)	28 (73.7)	18 (45.0)
지속기간 12개월 이상인 환자, n(%)	60 (40.3)	29 (20.4)	22 (57.9)	7 (17.5)

CI: 신뢰구간; NA = 해당 없음; NE = 추정할 수 없음

[a] 추적관찰 중앙값이 25개월인 유효성 데이터(cut-off 일자 2022년 9월 28일).

[b] Brookmeyer 및 Crowley 분석에 의함.

[c] 층화된 Cox 회귀 모델 기반.

[d] 층화된 로그 순위 검정에 기반한 단측 p-값.

[e] Kaplan-Meier 분석에 의함.

[f] OS는 전체 모집단에만 국한된 일차 평가변수이다.

[g] 중앙값 37개월의 추적 관찰 (cut-off 일자 2023년 9월 22일).

[h] RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가함.

[i] 부분 또는 완전 반응을 보인 환자.

PFS 및 OS에 대하여 MMRp/MSS(mismatch repair proficient/microsatellite stable) 자궁내막암 환자(n = 376)를 대상으로 사전에 지정된 탐색적 분석(exploratory analysis)을 수행했다. PFS 위험비는 0.76(95% CI: 0.59, 0.98)이었으며, 이 약 + 카보플라틴-파클리탁셀(n = 192)의 경우 PFS 중앙값은 9.9개월이었고, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀(n = 184)의 경우 7.9개월이었다(cut-off 일자: 2022년 9월 28일). OS 위험비는 0.79(95% CI: 0.60, 1.04)였으며, OS 중앙값은 이 약 + 카보플라틴-파클리탁셀의 경우 34개월, 위약과 카보플라틴-파클리탁셀의 경우 27개월이었다(cut-off 일자 2023년 9월 22일).

그림 1. 모든 자궁내막암 환자(전체 모집단)에 대한 연구자 평가에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선 (RUBY 시험)

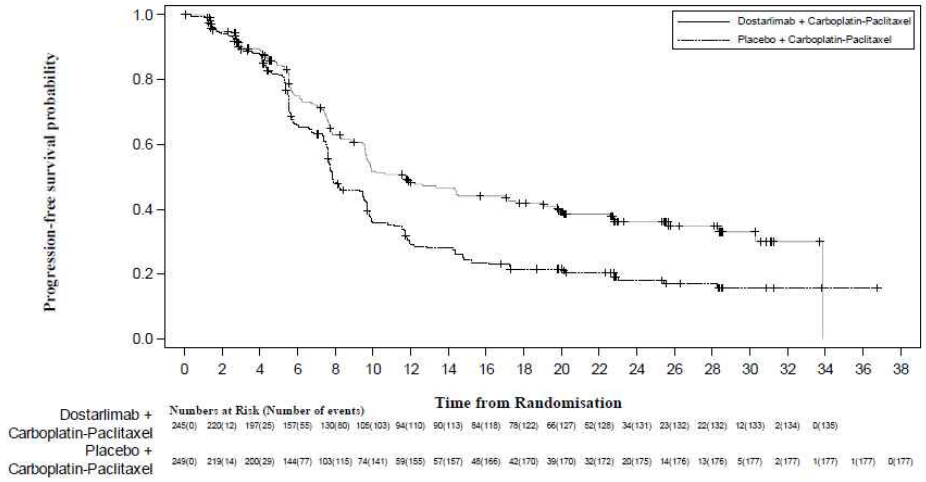


그림 2: dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자에 대한 연구자 평가에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선(RUBY 시험)

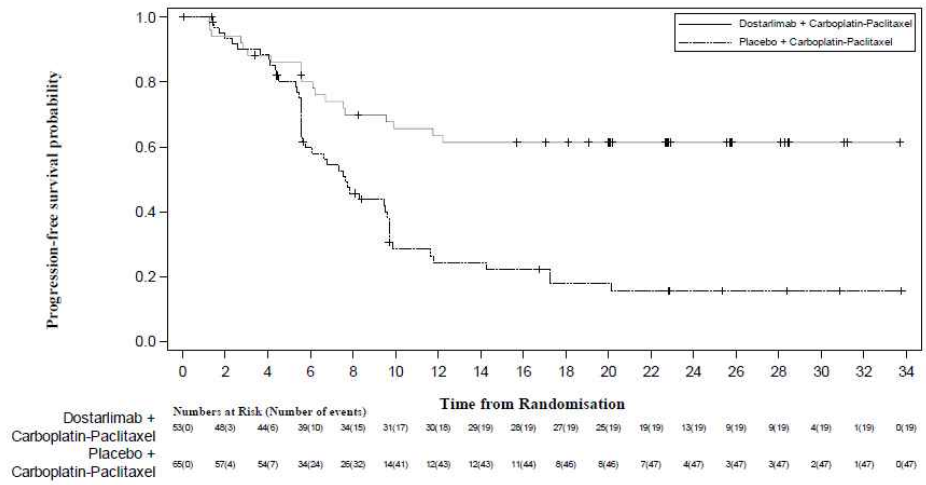
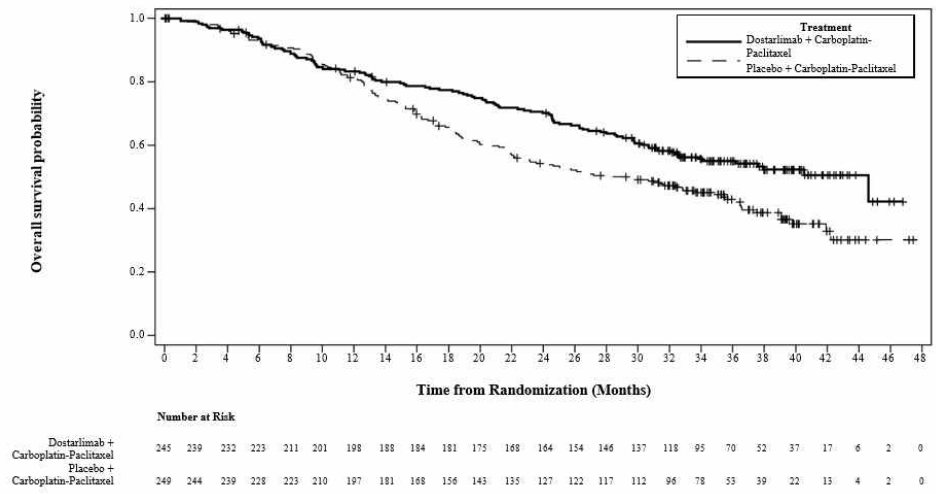


그림 3. 모든 자궁내막암 환자(전체 모집단)에 대한 전체 생존의 Kaplan-Meier 곡선(RUBY 시험)



GARNET: 백금 함유 요법으로 치료 중이거나 치료 후 진행을 나타낸 재발성 또는 진행성 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자

단독요법으로서 이 약의 유효성 및 안전성은 백금함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 한 1상 용량 증량 연구인 다기관 비대조 다중 코호트 공개형 GARNET 시험에서 조사되었다.

GARNET 시험 중 코호트 A1에는 백금함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후 진행을 나타낸 불일치 복구결함 (dMMR)/고빈도 현미부수체 불안정 (MSI-H) 자궁내막암 환자가 등록되었다.

환자는 이 약 500 mg을 매 3주마다 4주기 동안 투여한 다음 이 약 1000 mg을 매 6주마다 투여하였다. 이 약의 투여는 질병의 진행이 확인되거나 허용 불가능한 독성이 발생될때까지 치료를 지속하였다. 이 약의 투여는 최대 220주(51개월)이었고, 어느 용량이든 이 약을 투여받은 환자의 24%가 102주(2년)을 초과하여 치료를 지속하였다.

일차 유효성 평가지표는 고형 종양 반응평가 기준 (RECIST) v1.1에 따라 눈가림된 독립 중앙검토 (BICR)로 평가한 객관적 반응률(ORR)과 반응 지속기간(DOR)이었다. 이차 유효성 평가 지표는 BICR로 평가한 질병조절률(DCR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다.

총 143명의 dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자가 GARNET 시험에서 유효성에 대해 평가되었다.

환자군 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 65세 (65세 이상은 52%); 백인 77%, 아시아인 3%, 흑인 3%; 미국동부 종양학 공동연구그룹 (ECOG) 수행상태 (PS) 0 (39%) 또는 1 (61%). 이전 치료법의 수 중앙값은 1로, 환자의 63%는 1차, 37%는 2차 이상이었다. 49명의 환자(34%)는 연구에 참여하기 전 신보조 또는 보조 요법 단계에서만 치료를 받았다.

유효성 결과는 표 3 및 그림4에 나타나 있다.

표 3. dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자를 대상으로 한 GARNET 시험에서의 유효성 결과

평가변수	도스탈리맙(N=143)[a]
객관적 반응률 (ORR)	
ORR (%) (95% CI)	65 (45.5) (37.1, 54.0)
반응 지속기간 (DOR)[b]	
중앙값 (개월)	도달하지 않음

무진행생존 (PFS)[c]	
중앙값 (개월) (95% CI)	6.0 (4.1, 18.0)
12개월 시점의 PFS 비율	46.4 (37.8, 54.5)
전체생존 (OS)	
중앙값 (개월) (95% CI)	도달하지 않음 (25.7, NR)
12개월 시점의 OS 비율	71.4 (62.9, 78.3)

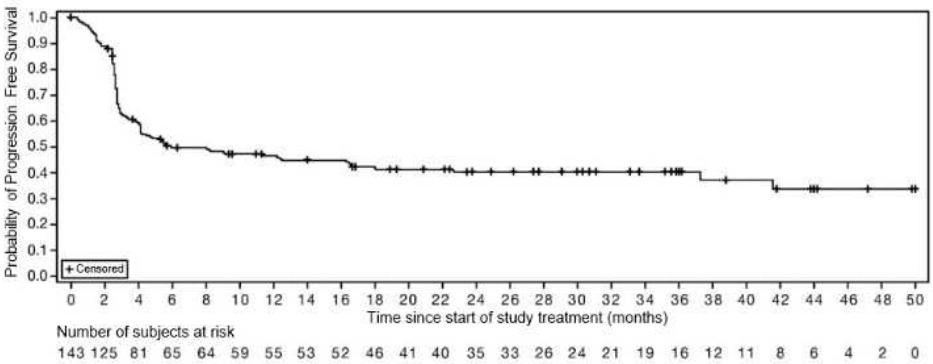
CI: 신뢰구간

[a] 중앙값 27.6개월의 추적 조사를 통한 유효성 결과 (cut-off 일자 2021년 11월 1일)

[b] 완전 또는 부분 반응을 보인 환자

[c] Kaplan-Meier 분석에 의함

그림 4: dMMR/MSI-H 자궁내막암 환자에 대해 RECIST v1.1, BICR에 따른 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선(GARNET 시험) (N=143)



1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	’24. 9. 2.		
최종처리일자	’24. 12. 9.	’24. 10. 23.	’24. 11. 7.

[붙임] 안전성·유효성 심사 결과. 끝.

[붙임] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

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

※ 용법・용량 변경은 단순 표기 변경으로 해당하지 않음

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

* 면제근거 : 기허가 시 제출자료로 갈음함

○ 제출자료 목록

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

[심사자 종합의견] (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

- 용량 설정의 타당성
  - 허가된 용량과 동일함
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 시험자가 판단한 무진행 생존은 전체군과 각 하위군(MMRp/MSS, dMMR/MSI-H 모집단)에서 모두 시험군에 긍정적인 유의성 있는 결과를 보였음
  - 다른 1차 평가변수인 전체생존은 [redacted] 전체군과 각 하위군(MMRp/MSS, dMMR/MSI-H 모집단)에서 모두 시험군에 긍정적인 유의성 있는 결과를 보였음, 전체군의 무용성 경계 이상의 HR을 달성함
  - 다만, MMRp/MSS군의 경우, HR의 상한값이 1을 넘었으나 해당 하위군에 명시된 가설이 없으며 PFS 등 다른 변수에서는 일관되게 시험군에 좋은 결과를 보임을 고려하였을 때, 해당군의 환자를 효능효과에 포함함은 타당함
  - 대조군의 PFS 수치가 보고된 문헌에서와 다르게 낮게 나타났으나 환자군의 분포 등 차이가 있을 수 있으며 눈가림된 대조임상시험이었음을 고려했을 때, 타당하다고 판단됨
- 안전성의 타당성
  - 화학요법 병용투여이므로 이상사례가 매우 빈발함은 예상가능하며 도스탈리맙에 의한 이상반응은 발진, 갑상선저하증(면역관련 이상반응) 등이 대조군보다 많이 발생하였음
  - 사망은 2건 발생하였는데 골수억제는 화학요법 사용시 예상가능한 이상반응이며 저혈량성 쇼크는 도스탈리맙의 주입관련 이상반응일 수 있음
  - 보고된 이상사례는 단독투여한 2차 치료 시와 종류와 발생빈도면에서 유사했으며 새로이 발생한 특별 관심 이상사례는 보고되지 않았음, 관찰기간 누적에 따른 이상사례 증가가 관찰되지 않았음

[약어 및 정의]

- carbo(carboplatin): 카보플라틴
- dMMR(mismatch repair-deficient): 불일치 복구 결핍
- Dostar(dostarlimab): 도스탈리맙
- IA1(first interim analysis): 1차 중간 분석(자료 마감일: 2022년 9월 28일
- IA2(second interim analysis): 2차 중간 분석(자료 마감일: 2023년 9월 22일)
- MMRp(mismatch repair-proficient): 불일치 복구 능숙
- MSI-H(microsatellite instability-high): 고빈도 현미부수체 불안정성
- MSS(microsatellite stable): 현미부수체 안정
- pac(paclitaxel): 파클리탁셀
- TEAE(treatment-emergent adverse event): 치료 후 발생 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 도스탈리맙
- 제안 적응증 : 새로 진단된 진행성 또는 재발성 불일치 복구결함 (mismatch repair deficient, dMMR)/ 고빈도 현미부수체 불안정 (microsatellite instability-high, MSI-H) 자궁내막암이 있는 성인 환자의 치료로서 백금 기반 화학요법과의 병용요법
- 작용기전 : PD-1에 높은 친화력으로 결합하여 PD-1과 그 리간드인 세포예정사-리간드 1 (PD-L1) 및 세포예정사-리간드 2 (PD-L2) 간의 상호작용을 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- 도스탈리맙

- 도스탈리맙 (또는 TSR-042) 은 안정적인 중국햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 생산한 항 세포예정사 단백질 1 (PD-1) 면역글로불린 G4 (IgG4) 인간화 단일클론항체이다. T세포에서 발견되는 PD-1 수용체에 PD-1 리간드, 세포예정사 리간드 1 (PD-L1), 그리고 세포예정사 리간드 2 (PD-L2)의 결합은 T 세포의 증식과 사이토카인 생산을 억제한다. 몇몇 종양들에서 PD-1 리간드의 상향조절이 일어나고, 이 경로를 통한 신호전달은 활성화 T 세포의 종양 면역감시 억제에 기여할 수 있다. 도스탈리맙은 IgG4의 인간화 단일클론항체로, PD-1에 결합하여 PD-L1과 PD-L2에 결합하는 것을 막음으로써 항종양 면역반응을 포함한 PD-1 경로 매개의 면역 반응이 억제되는 것을 막는다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- dMMR/MSI-H EC 종양은 정상 MMR 종양에 비해 증가된 종양 신생항원 부하 종양 침윤 림프구, 증가된 PD-1 및 PD-L1 발현을 보이며, 면역관문억제제에 대한 반응을 촉진하는 것으로 추정되는 기능도 있다[Howitt, 2015]. 2 차 환경에서 dMMR/MSI-H EC 에 대한 단독 요법으로서 면역관문억제제의 임상 유효성이 여러 시험에서 입증되었다. 이에 대한 증거로 여러 지역에서 도스탈리맙과 펨브롤리주맙이 이러한 적응증에 대해 승인을 받았으며, 많은 환자가 지속적인 반응을 달성하였다(예: 도스탈리맙 투여 환자의 >85%에서 12 개월 이상 반응이 지속됨)[JEMPERLI USPI , 2023]. 따라서 선행 표준 치료 화학요법에 면역관문억제 요법을 추가하면 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 환자에 대한 1 차 환경에서 환자 결과를 크게 개선함으로써 잠재적으로 충족되지 않은 시급한 요구를 해결할 수 있다.
- 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC에 대한 1차 환경에서 승인된 요법은 없지만 백금 기반 화학요법이 MMR/MSI 상태에 관계없이 표준 치료로 간주되며 가장 일반적인 요법은 카보플라틴-파클리탁셀이다[NCCN guidelines, 2022; Colombo, 2016]. 시스플라틴-파클리탁셀과 독소루비신의 병용은 카보플라틴-파클리탁셀 요법과 유사한 유효성을 갖지만 이 요법에서 관찰되는 높은 독성으로 인해 일반적으로 사용되지는 않는다[Miller, 2020; Sorbe, 2008]. 획기적인 GOG 209 시험의 결과에 따르면 카보플라틴-파클리탁셀은 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 환자에 대한 1차 환경에서 전신요법으로 선호되는 요법이다[Miller, 2020]. 이 시험에 등록된 환자는 이전에 치료받은 적이 없는 3기 또는 측정이 불가한 3기(41.7%) 또는 4기 EC(31%) 환자의 비율이 높고 재발성 EC(27.3%) 환자의 비율이 낮다. 환자는 파클리탁셀-독소루비신-시스플라틴 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀을 투여받았으며, 파클리탁셀-독소루비신-시스플라틴에 대한 카보플라틴 및 파클리탁셀의 비열등성을 입증하였다. 카보플라틴-파클리탁셀의 OS 중앙값은 37개월, PFS 중앙값은 13개월이었다[Miller, 2020].
- ICI 와 화학요법의 병용은 높은 시너지 효과로 면역관문억제제에 대한 반응을 향상시킬 수 있다. 면역억제 경로 차단 및 세포독성 T 세포 반응 향상과 같은 세포 독성 화학요법의 면역조절 효과를 입증하는 근거가 축적되고 있다. 이러한 병용은 화학요법의 빠른 종양 반응을 활용하여 종양 미세환경에서 면역원성 세포사를 촉진하고 면역억제 감소를 유도함으로써 시너지 효과를 낼 수 있으며, 저온 종양 미세환경에서 항종양 면역을 자극하고 고온 종양 미세환경에서 시너지 효과를 발휘한다[Appleton, 2021; Ariyan, 2018; Bonaventura, 2019; Galon, 2019].

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 RUBY임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

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
213361 RUBY	재발성 또는 새로 진단된 진행성 자궁내막암 환자를 대상으로 도스탈리맙(TSR-042) 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 대 위약 및 카보플라틴파클리탁셀 병용에 대한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험(RUBY)	요법군 1: 도스탈리맙: 최대 3년 동안 500mg IV Q3W(제 1~6 주기) 및 1,000mg IV Q6W(제 7 주기 및 그 이후) 카보플라틴: AUC 5mg• mL/min IV Q3W (제 1~6 주기만) 파클리탁셀: 175mg/m^2 IV Q3W(제 1~6 주기만) 요법군 2: 최대 3년 동안 위약: IV Q3W(제 1~6 주기) 및 IV Q6W(제 7 주기 및 그 이후) 카보플라틴: AUC 5mg• mL/min IV Q3W (제 1~6 주기만) 파클리탁셀: 175mg/m^2 IV Q3W(제 1~6	공동 일차 평가 변수 : PFS(시험자 평가), OS 이차 평가 변수 : PFS(BICR), ORR, DOR, PRO, PFS2

		주기만)	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

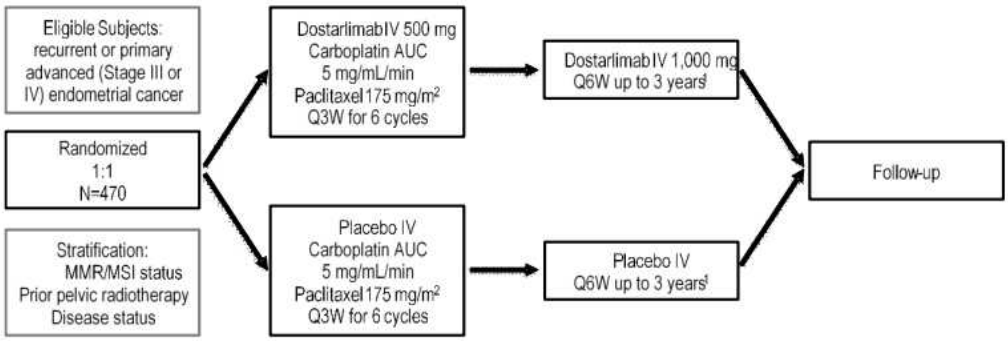
1) 임상시험설계

(1) 일반사항

RUBY 시험은 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험이다. 이 임상시험의 파트 1 에서는 새로 진단된 진행성(3 기 또는 4 기) 또는 재발성 EC 참여자를 대상으로 도스탈리맙 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 도스탈리맙 투여 대 위약 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 위약 투여의 유효성 및 안전성을 평가한다.

[redacted]

각 요법군에 대한 무작위배정은 MMR/MSI 상태(dMMR/MSI-H 또는 MMRp/MSS, 이전 외부 골반 방사선요법[예 또는 아니요], 질환 상태[재발성, 새로 진단된 3 기 또는 새로 진단된 4 기])에 따라 층화되었다.



(2) 통계적 방법

- 도스탈리맙 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 도스탈리맙 투여(요법군 1)는 위약 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 위약 투여(요법군 2)에 비해 dMMR/MSI-H 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 가 있는 참여자에서 PFS를 연장한다(RECIST v.1.1 에 따른 시험자 평가에 따름). 귀무 가설은 H01: 이고 대립 가설은 HA1: 이다. 여기서 θ_1은 dMMR/MSI-H 모집단의 PFS 위험비(요법군 1 대 요법군 2)이다.
- 도스탈리맙 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 도스탈리맙 투여(요법군 1)는 위약 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 위약 투여(요법군 2)에 비해 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 가 있는 참여자에서 PFS를 연장한다(RECIST v.1.1 에 따른 시험자 평가에 따름). 귀무 가설은 H02: 이고 대립 가설은 HA2: 이다. 여기서 θ_2는 모든 참여자의 PFS 위험비(요법군 1 대 요법군 2)이다.
- 도스탈리맙 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 도스탈리맙 투여(요법군 1)는 위약 및 카보플라틴-파클리탁셀 병용 후 위약 투여(요법군 2)에 비해 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 가 있는 참여자에서 OS 를 연장한다. 귀무 가설은 H03: 이고 대립 가설은 HA3: 이다. 여기서 θ_3는 모든 참여자의 OS 위험비(요법군 1 대 요법군 2)이다.

[redacted]

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

≥18 세의 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 참여자(새로 진단된 3 기 또는 4 기 질환 또는 일차 재발성 EC)를 파트 1 에 등록했다. 참여자의 MMR/MSI 상태는 국소 IHC, PCR 또는 NGS 검사를 통해 또는 중앙 IHC 검사 및 VENTANTA MMR 검사를 통해 확인했다. 재발성 EC 가 있고 방사선요법이나 수술만으로 또는 이를 병용하여 치료될 가능성이 낮은 환자는 일차 재발성 질환이 있으면서 전신 항암 요법으로 치료를 받은 적이 없는 경우 또는 이전에 선행 보조/보조 전신 항암 요법을 받았으며 요법을 마친 후 ≥6 개월이 경과한 시점에 재발 또는 질환 진행(PD, Progressive disease)이 있었던(일차 재발) 경우에 시험 참여에 적합했다. 참여자는 새로 진단된 3 기 또는 4 기 질환에 대해 선행 보조/보조 전신 항암 요법을 받은 적이 없거나, 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2 제제를 이용한 이전 요법을 받은 적이 없어야 했다

(2) 인구통계

대부분의 참여자가 임신 가능성이 없는 백인이었고 연령 중앙값은 65세였으며 베이스라인 ECOG 수행 능력 상태가 0이었다. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서는 참여자의 77.1%가 백인, 11.4%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 2.9%가 아시아인이었다. 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서는 참여자의 76.7%가 백인, 12.4%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 3.2%가 아시아인이었다. 참여자의 연령 중앙값은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 64세(범위: 41~81세)였고 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 65세(범위: 28~85세)였다. 19~64세 및 ≥65세 연령대 참여자의 비율은 두 투여군 사이에서 유사했으나, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 ≥65세 연령대 참여자 비율이 약간 더 높았다(54.2% 대 48.2%). 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 참여자 1명(dMMR/MSI-H EC 환자)은 85세였다. 시험 등록 시점에 체질량 지수(BMI, Body mass index) 중앙값은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 30.80kg/m2, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 32.75kg/m2였다. 전체적으로 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 39.8%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 35.0%가 ECOG 수행 능력 상태 1을 나타냈다. 체중과 BMI는 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 약간 더 높았으나, ECOG 수행 능력 상태는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 약간 더 나빴다.

[redacted]

3) 유효성 결과

(1) 무진행 생존

① 전체 모집단

RUBY 파트 1은 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 PFS가 통계적으로 유의한 유익성을 나타냈으며, 전체 모집단에서 PFS에 대한 이중 일차 평가변수를 충족시켰다. [redacted]추적관찰 중앙값이 25.38개월인 IA1에서, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여 시 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 환자의 질병 진행 또는 사망 위험이 36% 감소했다(HR=0.64, 95% CI: 0.507, 0.800, 층화 로그 순위 검정 p-값 <0.0001; PFS 중앙값 11.8개월 대 7.9개

월). PFS 연장에서 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용에 대한 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용의 우월성을 주장할 수 있는 중단 경계(p=0.00630)를 통과했다. 24개월 시점에 추정된 Kaplan-Meier 무진행 생존 확률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 36.1%와 18.1%였다

② MMRp/MSS 모집단

또한 사전 지정된 MMRp/MSS 모집단에서도 PFS에서 임상적으로 유의한 유익성이 관찰되었다. 추적관찰 중앙값이 25.66개월인 IA1에서, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여 시 질병 진행 또는 사망 위험이 24% 감소했다(HR=0.76, 95% CI: 0.592, 0.981; 명목 p=0.0177, PFS 중앙값 9.9개월 대 7.9개월). 24개월 시점에 추정된 Kaplan-Meier 무진행 생존 확률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 28.4%와 18.8%였다

③ dMMR/MSI-H 모집단

RUBY 파트 1은 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 PFS가 통계적으로 유의한 유익성을 나타냈으며, dMMR/MSI-H 모집단에서 PFS에 대한 이중 일차 평가변수를 충족시켰다. 추적관찰 중앙값이 24.79개월인 IA1에서, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여 시 질병 진행 또는 사망 위험이 72% 감소했다(HR=0.28, 95% CI: 0.162, 0.495, 층화 로그 순위 검정 p-값 <0.0001; PFS 중앙값은 각각 도달하지 못함 대 7.7개월). IA에서는 dMMR/MSI-H 모집단의 PFS 연장에서 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용에 대한 도스탈리맙 + 카보플

라틴-파클리탁셀 병용의 우월성을 주장할 수 있는 중단 경계(p=0.00630)를 통과했다. 24개월 시점에 추정된 Kaplan-Meier 무진행 생존 확률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 61.4%와 15.7%였다

(2) 전체 생존

① 전체 모집단

RUBY 파트 1은 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 OS가 통계적으로 유의한 유익성을 나타냈으며, 전체 모집단에서 OS에 대한 이중 일차 평가변수를 충족시켰다.

IA2에서 추적관찰 중앙값이 47.2개월을 보여, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀에 비해 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 시험대상자에서 사망 위험이 통계적으로 유의하게 31% 감소했다(HR=0.69, 95% CI: 0.539, 0.890; p=0.0020; OS 중앙값 44.6개월 대 28.2개월). 전체 모집단에서는 OS 연장에서 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용에 대한 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용의 우월성을 주장할 수 있는 중단 경계(p=0.01101)를 통과했다. 화학요법 단독 투여에 비해 도스탈리맙 + 화학요법을 받은 참여자에서 OS에서 임상적으로 유의미한 16.4개월의 개선이 보고되었다(중앙값 OS는 각각 44.6개월 대 28.2개월). 24개월 시점에 Kaplan-Meier 생존 확률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 70.1%와 54.3%였다.

② MMRp/MSS 모집단

IA2에서 추적관찰 중앙값 47.2개월을 보인 사전 지정된 MMRp/MSS 모집단에서 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀은 사망 위험을 21% 낮추었다(HR=0.79, 95% CI: 0.602, 1.044; 명목 p=0.0493; OS 중앙값 34.0개월 대 27.0개월). 화학요법 단독 투여에 비해 도스탈리맙 + 화학요법을 받은

환자에서 임상적으로 유의미한 7개월의 OS 개선이 보고되었다. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 24개월 OS 발생률은 각각 66.5%와 53.2%였다.

[redacted]

③ dMMR/MSI-H 모집단

[redacted]사전 지정된 dMMR/MSI-H 모집단에서(추적관찰 중앙값 도달하지 못함) 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여는 사망 위험을 68% 낮추었다(HR=0.32, 95% CI: 0.166, 0.629; 명목 p=0. 0002; OS 중앙값 NR(도달하지 않음) 대 31.4개월)[redacted]. 24개월 시점에 Kaplan-Meier 생존 확률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 82.8%와 57.5%였다[redacted]. dMMR/MSI-H 모집단의 결과는 출처 검증 MMR/MSI 상태를 기반으로 분석군에 대해 제시된다.

[redacted]

(3) 눈가림된 독립적 중앙 검토를 통해 평가한 무진행 생존

IA1 시점 모든 모집단에서 RECIST v1.1에 따른 BICR 기반 PFS 결과는 RECIST v1.1에 따른 시험자 평가(일차 분석) 기반 PFS 결과와 일치했다. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여 시 추적관찰 중앙값은 13.0개월이었고, HR=0.66(95% CI: 0.517, 0.853, 명목 p<0.0006; PFS 중앙값 13.0개월 대 8.8개월)으로 질병 진행 또는 사망 위험이 34% 낮아졌다[redacted]. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용은 또한 dMMR/MSI-H 모집단에서 HR=0.29(95% CI: 0.158, 0.543, 명목 p<0.0001; PFS 중앙값 도달하지 않음 대 9.5개월), MMRp/MSS 모집단에서 HR=0.79(95% CI: 0.597, 1.038, 명목 p=0.0450; PFS 중앙값 9.9개월 대 8.8개월)로 질병 진행 또는 사망 위험을 낮추었다.

[redacted]

(4) 무진행 생존2

IA2에서 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀은 전체 모집단, dMMR/MSI-H, MMRp/MSS 모집단에서 1차 후속 항암요법 후 질병 진행 또는 사망 위험을 낮추었다. 관찰된 PFS2 결과는 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC에서 1차 진행 이후 도스탈리맙의 유효성에 대해 추가로 기술하고, 모든 새로 진단된 진행성 또는 재발성 EC 참여자에서 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병용투여에 유리한 것으로 관찰된 OS 결과를 뒷받침하고 있다. 추적관찰 중앙값이 32.3개월인 IA2에서 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 무작위배정된 참여자는 1차 후속 항암 요법 이후 HR=0.66(95% CI: 0.520, 0.842)으로 질병 진행 또는 사망 위험이 감소했다[redacted]. IA2에서 관찰된 PFS2 결과는 IA1에서 관찰된 결과와 일치한다.

[redacted]

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

전체 투여 기간 중앙값은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 시험대상자의 경우 43.00주(범위: 3.0~192.6주)였고 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 경우 36.00주(범위: 2.1~193.1주)였다[redacted]. 카보플라틴 및 파클리탁셀 모두의 투여 기간 중앙값은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 시험대상자의 경우 18.00주(범위: 3.0~27.1주)였고 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 경우 18.00주(범위: 2.1~28.1주)였다. IA2 자료 마감일까지 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 38.6%가 >54주, 24.1%가 >102주, 11.2%가 >156주 동안 투여받았다. 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서는 참여자 26.4%가 >54주, 16.7%가 >102주, 8.5%가 >156주 동안 투여받았다[redacted]().

[redacted]

(2) 이상사례

[redacted]RUBY 파트 1 IA2에서 두 투여군의 모든 참여자(100%)가 최소 1가지의 TEAE를 경험했다. ≥3등급 TEAE 및 SAE를 경험한 참여자의 발생률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 >10% 더 높았다(각각 72.2% 대 60.2%, 39.8% 대 28.0%)[redacted]. 사망으로 이어진 TEAE는 참여자 총 5건에서 보고되었고, 모두 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군이었다. 이러한 TEAE 중 시험자가 시험

요법과 관련이 있는 것으로 평가한 사례는 2건(0.8%)이었다.
작용 기전과 마찬가지로, 투여 관련 및 면역 관련 TEAE는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자에서 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 비교해 현저히 높았다(≥20%)[redacted]. 투여 중단 및 주입 지연을 초래하는 TEAE를 경험한 참여자의 발생률은 투여군 간에 ≤10%의 차이를 보였지만, 두 매개변수는 모두 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 수치적으로 더 높았다. 참여자에서 주입 중단, 용량 감소 및 주입 관련 반응의 발생률은 투여군 간에 유사했다 (<2% 차이)[redacted].
RUBY 파트 1 IA2의 자료는 IA1에 대해 제시된 자료(도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 및 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 간 차이 ≤2%)와 유사했다. 단, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 투여 관련 ≥3등급 TEAE, 주입 지연을 초래하는 TEAE 및 도스탈리맙 관련 면역 관련 TEAE를 예외였다. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 IA2와 IA1의 차이는 투여 관련 ≥3등급 TEAE의 경우 2.5%(도스탈리맙 관련 ≥3등급 TEAE의 약 3% 차이 포함), 주입 지연을 초래하는 TEAE 및 주입 지연을 초래하는 도스탈리맙 관련 TEAE의 경우 2.1%, 도스탈리맙 관련 면역 관련 TEAE의 경우 2.5%였다[redacted].

[redacted]

(3) 흔하게 발생한 이상사례
두 투여군의 모든 참여자가 최소 1가지의 TEAE를 경험했다. 두 투여군에서 최소 50%의 참여자가 피로와 탈모[redacted]를 경험했다. 또한 오심 발생률은 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 54.4%였다. 두 투여군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(>40%)는 오심, 탈모, 피로, 말초 신경병증 뿐만 아니라 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서의 빈혈이었다. 이러한 흔한 TEAE는 대부분의 참여자에서 중증도가 최대 1등급 또는 2등급이었으며, 빈혈만 예외적으로 참여자의 대부분에서 2등급 또는 3등급이었다.
전체적으로 TEAE 발생률은 반상-구진 발진(도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 14.5% 대 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 3.7%)을 제외하고 두 투여군 참여자 간에 ≤10% 차이를 보였다.
도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 가장 빈번하게 보고되었고 시험자가 카보플라틴 또는 파클리탁셀에만 관련된 것으로 간주한 투여 관련 TEAE(>30%)는 탈모(각각 44.8% 및 41.9%)와 말초 신경병증(각각 38.2% 및 36.6%)이었다.

[redacted]

(4) 강도별 이상사례

도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 72.2%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 60.2%가 ≥3등급 TEAE를 경험했다. 전체적으로 위약군 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 도스타리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 병행군에서 ≥3등급 TEAE를 경험한 참여자가 약 12% 높았고, 특정 기관계 대분류 및 대표 용어 발생률의 투여군 간 차이는 ≤10%였다[redacted]. 두 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 ≥3등급 TEAE(>8%)는 빈혈, 중성구 감소증 및 중성구 수 감소였다.

전체 모집단에서 어느 한 투여군에서든 가장 빈번하게 보고된 TEAE(>40%)[redacted] 중 ≥3등급 TEAE는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 대 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 오심(2.9% 대 1.6%), 탈모(0% 대 1.2%), 피로(1.7% 대 2.0%), 말초 신경병증(2.1% 대 2.0%), 빈혈(14.9% 대 16.7%)이 보고되었다.

[redacted]

(5) 사망

총 228명의 참여자가 시험 중 사망했으며, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자 95명(39.4%)과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자 133명(54.1%)이 포함되었다. 사망의 가장 흔한 원인은 질환 진행이었다(도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 33.2%, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 46.3%). 시험 기간과 독립적으로 사망으로 이어진 이상사례는 도스타리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 2.1%, 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 0.4%로 보고되었다[redacted].

2명이 투여 관련 TEAE로 사망했는데, 이 중 골수억제로 인한 사망은 시험자가 도스탈리맙, 카보플라틴, 파클리탁셀과 관련된 것으로 평가하였고, 저혈량성 쇼크로 인한 사망은 시험자가 도스탈리맙과 관련된 것으로 평가하였다.

[redacted]

(6) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

모든 시험 요법의 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군(16.3%)에 비해 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군(24.9%)에서 더 높았다. 개별 기관계 대분류와 TEAE 발생률은 두 투여군 간에 유사했다(<3% 차이). 두 군에서 가장 빈번하게 보고된 중단으로 이어진 TEAE(각 군에서 >2%)는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 말초 신

경병증(2.1% 대 2.8%), IRR(2.1% 대 3.3%), 말초 감각 신경병증(2.9% 대 0.4%)이었다.

[redacted]

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 면역관련 이상사례

전체적으로 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군의 참여자 58.5%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군의 참여자 37.0%가 irAE를 보고했다[redacted]. irAE 발생률은 전반적으로 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 대체로 더 높았으며 도스탈리맙 작용 기전과 일치했다. 사망으로 이어진 irAE는 없었다.

도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 총 40.7%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 총 16.3%에서 발생한 irAE는 시험자가 도스탈리맙 또는 위약과 관련된 것으로 평가하였다. 가장 빈번하게 보고된(모든 군에서 ≥10%) 도스탈리맙/위약 관련 irAE 범주는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 각각 면역 매개 내분비 병증(16.2% 대 3.3%)과 면역 매개 피부 이상반응(14.9% 대 3.7%)이었다.

가장 빈번하게 관찰된 도스탈리맙/위약 관련 irAE(참여자의 ≥5%)는 갑상선 저하증, 발진, 관절통, ALT 증가 및 반상-구진 발진이었다. 이러한 모든 증상은 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에 비해 도스탈리맙과 카보플라틴 파클리탁셀 군에서 더 높았다[redacted]. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 IA2와 IA1 간 차이는 도스탈리맙 관련 면역 관련 TEAE에서 2.5%였다[redacted]. 차이는 IA2에서 2명의 추가 참여자에서 보고된 관절통을 제외하고[redacted], IA1과 비교하여 1명의 참여자에서 발생한 추가 TEAE를 기반으로 했다.

RUBY 파트 1 IA2에서, ≥3등급 irAE는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 17.4%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 6.1%에서 관찰되었으며, 도스탈리맙/위약 관련 ≥3등급 irAE는 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 13.3%와 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군 참여자의 3.3%에서 관찰되었다. 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군에서 가장 빈번하게 관찰된 도스탈리맙 관련 ≥3등급 irAE(참여자 >2명)는 발진(4.1%), 반상-구진 발진(2.5%), ALT 증가 및 AST 증가(각각 2.1%)였고, 기타 모든 도스탈리맙 관련 ≥3등급 irAE는 각각 ≤2명의 참여자에서 발생했다.

[redacted]

② 주입관련 반응

도스탈리맙 또는 위약과 관련된 IRR의 발생률은 낮았으며, 도스탈리맙 + 카보플라틴-파클리탁셀 군(참여자 5명[2.1%])과 위약 + 카보플라틴-파클리탁셀 군(참여자 2명[0.8%])에서 유사했다. 중대한 IRR, ≥3등급 IRR 또는 시험 요법과 관련해 주입 지연 또는 중단으로 이어진 IRR은 두 투여군에서 <3%의 참여자에게 발생했다. 어떤 군에서도 IRR이 사망으로 이어진 사례는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

- 1차 평가변수인 시험자가 판단한 무진행 생존은 전체군과 각 하위군(MMRp/MSS, dMMR/MSI-H 모집단)에서 모두 시험군에 긍정적인 유의성 있는 결과를 보였음
- 다른 1차 평가변수인 전체생존은 [redacted]전체군과 각 하위군(MMRp/MSS, dMMR/MSI-H 모집단)에서 모두 시험군에 긍정적인 유의성 있는 결과를 보였음, 전체군의 무용성 경계 이상의 HR을 달성함
- 다만, MMRp/MSS군의 경우, HR의 상한값이 1을 넘었으나 해당 하위군에 명시된 가설이 없으며 PFS 등 다른 변수에서는 일관되게 시험군에 좋은 결과를 보임을 고려하였을 때, 해당군의 환자를 효능효과에 포함함은 타당함
- 대조군의 PFS 수치가 보고된 문헌에서와 다르게 낮게 나타났으나 환자군의 분포 등 차이가 있을 수 있으며 눈가림된 대조임상시험이었음을 고려했을 때, 타당하다고 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 화학요법 병용투여이므로 이상사례가 매우 빈발함은 예상가능하며 도스탈리맙에 의한 이상반응은 발진, 갑상선 저하증(면역관련 이상반응) 등이 대조군보다 많이 발생하였음
- 사망은 2건 발생하였는데 골수억제는 화학요법 사용시 예상가능한 이상반응이며 저혈량성 쇼크는 도스탈리맙의 주입관련 이상반응일 수 있음
- 보고된 이상사례는 단독투여한 2차 치료 시와 종류와 발생빈도면에서 유사했으며 새로이 발생한 특별 관심 이상사례는 보고되지 않았음, 관찰기간 누적에 따른 이상사례 증가가 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견과 같음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(2021-04-22), 효능효과 추가(2024.08.01.)
- EMA(2021-05-03)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 키트루다주와 비교표 제출