

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.05.02.	접수번호	20250083715
변경신청사항	효능·효과(방광암) 추가 등		
신청인(회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제품명	임핀지주(더발루맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	더발루맙		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	용액주사제(바이알) 1 바이알 (2.4 밀리리터) 중 더발루맙 120 밀리그램 1 바이알 (10 밀리리터) 중 더발루맙 500 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2018.12.04.	
	효능·효과	비소세포폐암, 소세포폐암, 담도암, 간세포암, 자궁내막암	
	용법·용량	이 약은 1시간에 걸쳐 정맥 점적 주입한다. (중략) 절제 가능한 비소세포폐암 수술 전 이 약 1500 mga을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 4주기 동안 투여한 뒤, 수술 후 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 12주기까지 투 여 (이하 생략)	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.07.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	기 허가사항과 동일	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> 미국(FDA) : 2017.05.01. 최초 허가, 2025.03.28. 방광암 추가 변경허가 유럽(EMA) : 2018.09.20. 최초 허가 		
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 김영림

			연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

비소세포폐암

- 알려진 EGFR 변이 또는 ALK 전위가 없는 절제가능한(종양이 4 cm 이상 및/또는 림프절 양성) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용 요법 및 연이어 수술 후 이 약의 단독 요법
- 백금 기반 동시적 항암화학방사선요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료

소세포폐암

백금 기반 화학방사선 요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 제한 병기 소세포폐암 (LS-SCLC) 환자의 치료

확장 병기 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용 요법

담도암

국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 켐시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법

간세포암

진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 트레멜리무맙과의 병용 요법

자궁내막암

진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 1차 치료로 카보플라틴 및 파클리탁셀과 병용 후, 불일치 복구 결함 (dMMR, mismatch repair deficient) 자궁내막암에서 단독 유지 요법 또는 불일치 복구 결함이 없는 (pMMR, mismatch repair proficient) 자궁내막암에서 올라파립과의 병용 유지 요법

방광암

근육 침습성 방광암 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 시스플라틴 및 쟈시타빈과 병용요법 및 연이어 근치적 방광 절제술 후 보조요법으로서 이 약의 단독요법

○ 용법·용량

효능·효과별 권장 용량은 다음 표와 같다.

이 약은 1시간에 걸쳐 정맥 점적 주입한다.

다른 화학요법제와 병용 투여 시, 추가 정보 확인을 위해 해당 약물의 허가사항을 참조한다. 진행성 또는 재발성 자궁내막암에서 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법에 의하여 MMR 상태를 확인한다. 자궁내막암 임상시험 시 사용한 진단방법은 ‘사용상의 주의사항-4. 일반적 주의’ 항을 참고한다.

[이 약의 권장 용량]

효능·효과 절제가능한 소세포폐암	이 약의 권장 용량 비수술 전 이 약 1500 mg ^a 을 화학요법 질환이 절제불가능해 보이거 과 병용하여 3주 간격으로 4주기 동안나, 재발, 허용 불가능한 독성 투여한 뒤, 수술 후 이 약 1500 mg 발생 전까지, 또는 수술 후 최 단독요법을 4주 간격으로 12주기까지 대 12주기까지만 투여 투여	투여 기간
국소 진행성이 약 10mg/kg을 2주 간격으로 투여 질환이 진행되거나 허용 불가		
비소세포폐암 또는 이 약 1500mg을 4주 간격으로 능한 독성 발생 전까지 투여 ^b		
제한 병기 소이 약 1500mg ^c 을 4주 간격으로 투여 질환이 진행되거나 허용 불가 세포폐암		능한 독성 발생 전까지 또는 최대 24개월 이내로 투여
확장 병기 소이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과 병용하 질환이 진행되거나 허용 불가 세포폐암	여 3주 간격으로 4주기 동안 투여한 능한 독성 발생 전까지 뒤, 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 투여	
담도암	이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과 병용하 질환이 진행되거나 허용 불가 여 3주 간격으로 투여한 뒤, 이 약 능한 독성 발생 전까지 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 투	
간세포암	여 제 1주기/제 1일에 트레멜리무맙과 이 질환이 진행되거나 허용 불가 약을 병용(트레멜리무맙 300mg ^e 단회 능한 독성 발생 전까지 투여와 이 약 1500mg ^e)하여 투여하고, 이후 이 약 1500mg 단독요법 ^f 을 4주	

[이 약의 용법 조절사항]

이상사례	중증도 (CTCAE v4.03 ^a)	용법 조절
면역 매개 폐염증/ 간질2등급	3 또는 4등급	투여 보류 ^b
성 폐 질환	알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는 아스투여 보류 ^b	영구 중단
면역 매개 간염	파르트산 아미노전이효소 (AST)가 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하이거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 3배 이하	파르트산 아미노전이효소 (AST)가 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하이거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 3배 이하
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배 초과, 이 약의 투여 보10배 이하	류와 동시에 트레멜리무맙 영구 중단
	동시에 ALT 또는 AST가 정상상한치의 3영구 중단 배를 초과하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 2배를 초과 ^c	동시에 ALT 또는 AST가 정상상한치의 3영구 중단 배를 초과하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 2배를 초과 ^c
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배를 초과 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우	ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배를 초과 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우
간세포암(또는 비정상적ALT 또는 AST가 기저치의 2.5배 초과, 5투여 보류 ^b 인 기저치를 가진 간의 배 이하면서 정상상한치의 20배 이하 이차 종양 침범)을 동반한 면역매개 간염 ^d	이 약의 투여 보류 ^b 정상상한치의 20배 이하 또는 동시에 트레멜리무맙 영구 정상상한치의 20배 이하면서 총 빌리루빈 중단 이 정상상한치의 1.5배 초과, 2배 미만인 경우 ^c AST 또는 ALT가 기저치의 7배 초과 또 영구 중단 는 정상상한치의 20배 초과 중 하나에 해당하면서 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여 보류 ^b 정상상한치의 20배 이하 또는 동시에 트레멜리무맙 영구 정상상한치의 20배 이하면서 총 빌리루빈 중단 이 정상상한치의 1.5배 초과, 2배 미만인 경우 ^c AST 또는 ALT가 기저치의 7배 초과 또 영구 중단 는 정상상한치의 20배 초과 중 하나에 해당하면서 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우
면역 매개 결장염 또는 2 등급 설사	이 약 단독요법이면서 3등급 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법이면서 트레멜리무맙 영구 중단 ^e	투여 보류 ^b 투여 보류 ^b 트레멜리무맙 영구 중단
	3등급	영구 중단
	4등급	영구 중단
	모든 등급의 장 천공	영구 중단
면역 매개 갑상선 기능 2~4등급		임상적으로 안정

항진증, 갑상선염		할 때까지 투여
면역 매개 갑상선 기능2~4등급		보류 변경하지 않음
저하증		
면역 매개 부신 기능 부2~4등급		임상적으로 안정
전, 뇌하수체염/뇌하수체		할 때까지 투여
저하증		보류
면역 매개 제1형 당뇨병 2~4등급		변경하지 않음
면역 매개 신장염 2등급이고, 혈청 크레아티닌이 정상상한 투여 보류 ^b		
치 또는 기저치의 1.5~3배를 초과		
3등급이고 혈청 크레아티닌이 기저치의 3영구 중단		
배를 초과 또는 정상상한치의 3~6배를 초		
과하거나, 4등급이고 혈청 크레아티닌이		
정상상한치의 6배를 초과		
면역 매개 발진 또는 피2등급으로 1주일 초과 또는 3등급		투여 보류 ^b
부염 (유사 천포창 포함) 4등급		영구 중단
면역 매개 심근염 2~4등급		영구 중단
면역 매개 근육염/다발근 2 또는 3등급		투여 보류 ^{b,f}
육염/횡문근 용해 4등급		영구 중단
주입 관련 반응 1 또는 2등급		주입을 중단하거나
면역 매개 중증 근육 무2~4등급 3 또는 4등급		느리게 주입
력증		영구 중단
면역 매개 뇌염 2~4등급		영구 중단
면역 매개 길랭-바레증후 2~4등급		영구 중단
군		
포도막염 2등급		투여 보류 ^b
면역 매개 횡단 척수염 3 또는 4등급		영구 중단
기타 면역 매개 이상사례 2 또는 3등급		영구 중단
4등급		투여 보류 ^b
g		영구 중단
^a 이상사례 표준 용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), 버전 4.03		
^b 투여 보류 후, 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드 용량이 일일 10mg 프레드니손 또는 등가량 이하로 감소되었을 경우, 12주 이내에서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 3등급 이상사례 재발의 경우 이 약을 중단한다.		
^c 대체 원인이 있는 환자의 경우 동시 빌리루빈 상승이 없는 AST 또는 ALT 상승에 대한 권장 사항을 따른다.		
^d 간 침범 환자에서 기저치에서 AST 및 ALT가 정상상한치 이하인 경우, 간 침범이		

없는 간염에 대한 권장 사항에 따라 더밸루맙을 보류하거나 영구적으로 중단한다.

^e 3등급인 경우 트레멜리무맙을 영구적으로 중단한다. 하지만, 이상사례가 회복되면 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다.

^f 이상사례가 30일 이내에 1등급 이하로 회복되지 않거나 호흡기 기능부전의 징후가 있는 경우에는 이 약 투여를 중단한다.

^g 면역 혈소판 감소증, 췌장염, 면역 매개 관절염 포함

비-면역 매개 이상사례에 대해, 2등급과 3등급 이상사례의 경우 1등급 이하가 될 때 까지 이 약의 투여를 보류한다. 4등급 이상사례의 경우 이 약 투여를 중단한다 (예외적으로 4등급 실험실 검사수치 이상의 경우, 수반된 임상 징후 및 임상적 판단에 근거하여 투여 중단을 결정한다).

인구 약동학 분석에 근거하여 이 약은 경증 또는 중등도 간장애 환자에서 용량 조절이 권장되지 않으며, 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않았다(14. 전문가를 위한 정보-2) 약물 동태학 참조).

투여방법

투여 전 이 의약품의 희석에 대한 지시 사항은 사용상의 주의사항, ‘13. 취급상의 주의사항’을 참고한다.

멸균된 저 단백질 결합 0.2 또는 0.22 마이크로미터 인라인 필터(in-line filter)를 포함하는 정맥 주사 라인을 통해 1시간에 걸쳐 주사액을 정맥 내 투여한다.

같은 주입 라인으로 다른 약물을 동시 투여하지 않는다.

사용하고 남은 약물이나 물품은 관련 규정에 따라 폐기되어야 한다.

이 약을 화학요법과 병용투여 하는 경우: 절제가능한 비소세포폐암, 확장 병기 소세포폐암, 담도암, 근육 침습성 방광암에서 이 약을 화학요법과 병용 투여하는 경우 화학요법과 같은 날 이 약을 투여하며, 이 약을 화학요법보다 먼저 투여한다.

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여하는 경우: 진행성 또는 절제 불가능한 간세포암에서 이 약을 트레멜리무맙과 병용 투여하는 경우 두 약을 같은 날 투여하며, 트레멜리무맙을 먼저 투여한 후 이 약을 투여한다. 이 약과 트레멜리무맙은 분리하여 각각 정맥 점적 주입한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환 또는 자가면역질환 병력이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이상사례는 MedDRA의 기관계 분류에 따라 기재되었다. 각 기관계 분류에서, 이상사례는 빈도가 높은 순으로 표기되었다. 각 빈도 군에서, 이상사례는 중증도가 높은 순으로 표기되었다. 또한, 각 이상사례의 해당 빈도 분류는 CIOMS III 협의에 따르며 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$); 빈도 불명, 즉 이용 가능한 자료로부터 추정될 수 없음.

국소 진행성 비소세포폐암 - PACIFIC 연구

PACIFIC 연구 (475명)에서 국소 진행성 절제 불가능한 비소세포폐암 환자로 이 연구 시작 전 1~42일 내에 2주기 이상의 항암화학방사선요법을 완료한 환자들을 대상으로 이 약(10 mg/kg)의 안전성이 평가되었다. 이 환자 집단에서 가장 흔한 이상사례는 기침 (40.2%, 위약군 30.3%), 상부 호흡기 감염 (26.1%, 위약군 11.5%) 및 발진 (21.7%, 위약군 12.0%)이었다. 3 또는 4등급 이상사례의 발생률은 이 약 투여군에서 12.8%, 위약군에서 9.8%이었다. 가장 흔한 3 또는 4등급 이상사례는 폐렴 (6.5%, 위약군 5.6%)이었다.

이 약 투여군의 8.2% 및 위약군의 5.6%에서 이상사례로 인해 투약을 중단하였다. 이 약의 투약 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 폐염증 (4.8%)이었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군 12.8% 및 위약군 11.1%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 2% 이상의 환자에서 보고된 폐염증과 폐렴이었다. 치명적인 폐염증과 치명적인 폐렴은 이 약 투여군과 위약군 간에 유사하게 1% 미만의 환자에서 보고되었다.

표 1은 시험자의 인과 관계 평가와 무관하게 이상사례 유형의 빈도를 토대로 추정한, PACIFIC 연구의 환자에서 보고된 이상사례의 발생률을 나타낸다.

표 1. 이 약 10mg/kg을 2주 간격으로 투여 받은 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 이상사례

기관계 분류 이상사례	이 약 (475명)	위약 (234명)	
폐염증 ^a	모든 등급 매우 흔하 60 계 (12.6%)	3-4등급 8 (1.7%)	모든 등급 흔하게 18 (7.7%)
호흡기, 흉부 및 종격	매우 흔하 191 계 (40.2%)	3 (0.6%)	매우 흔하 71 계 (30.3%)
기침/습성 기침 ^b			(0.4%)
장애	흔하게 18 (3.8%)	0	흔하지 않 2 계 (0.9%)
발성 장애			0

		흔하지 계	않 3 (0.6%)	0	흔하게	3 (1.3%)	1 (0.4%)
	간질성 폐 질환 아스파르트산 아미노전 이효소 증가 또는 알라 닌 아미노전이효소 증	흔하게	29 (6.1%)	9 (1.9%)	흔하게	4 (1.7%)	0
간담도 장애 가 ^c							
	간염 ^{a,d}	흔하지 계	않 3 (0.6%)	0	흔하지 계	않 1 (0.4%)	0
	설사	매우 흔하	87	3	매우 흔하	44	3
각종 위장관 장애	복통 ^e	계	(18.3%)	(0.6%)	계	(18.8%)	(1.3%)
	결장염 ^f	매우 흔하	48	2	흔하게	14	1
	갑상선 기능 저하증 ^g	계	(10.1%)	(0.4%)	흔하게	(6.0%)	(0.4%)
각종 내분비 장애	갑상선 기능 항진증 ^h	흔하게	5	1	흔하지 계	않 1 (0.4%)	0
	부신 기능 부전	매우 흔하	55	1	흔하게	4	0
	제1형 당뇨병	계	(11.6%)	(0.2%)	흔하게	(1.7%)	0
신장 및 비 뇨기 장애	혈증 크레아티닌 증가	흔하게	39	0	흔하게	5	0
	배뇨통	흔하지 계	않 1 (0.2%)	0	흔하게	(2.1%)	0
	신장염 ⁱ	매우 흔하	1	-	0	0	0
	발진 ^j	계	(0.2%)	0	계	(0.2%)	0
피부 및 피 하 조직 장 애	피부염	흔하게	1	-	0	0	0
	야간 발한	매우 흔하	22	1	흔하게	6	0
각종 심장 장애	심근염	계	(4.6%)	(0.2%)	흔하게	(2.6%)	0
	발열	흔하게	11	0	흔하게	-	0
일반적 장애 및 투여 부 위 상태	발열	매우 흔하	103	3 (0.6%)	매우 흔하	28	0
	피부염	계	(21.7%)	0	계	(12.0%)	0
	야간 발한	매우 흔하	59	0	흔하게	13	0
	심근염	계	(12.4%)	0	흔하게	(5.6%)	0
	발열	흔하게	7	0	흔하지 계	않 1 (0.4%)	0
	발열	매우 흔하	11	0	흔하게	-	0
각종 심장 장애	심근염	보고 되지 않음	-	-	흔하지 계	않 1 (0.4%) ^l	1 (0.4%) ^l
일반적 장애 및 투여 부 위 상태	발열	매우 흔하	70	1	흔하게	21	0
	발열	계	(14.7%)	(0.2%)	흔하게	(9.0%)	0
	발열	흔하게	37	0	흔하게	9	0
	발열	매우 흔하	81	31	매우 흔하	27	13
감염 및 기 생충 감염	폐렴 ^{a,m}	계	(17.1%)	(6.5%)	계	(11.5%)	(5.6%)
	상부 호흡기 감염 ⁿ	매우 흔하	124	2	매우 흔하	45	0
	치아 및 구강 감염 ^o	계	(26.1%)	(0.4%)	계	(19.2%)	0
	연조직	흔하게	17	0	흔하지 계	않 1 (0.4%)	0

구강 칸디다증	흔하게	15 (3.2%)	0	흔하지 게	않 2 (0.9%)	0
인플루엔자	흔하게	12 (2.5%)	0	흔하지 게	않 2 (0.9%)	0
근골격계 및 근육통 결합 조직 장애	흔하게	38 (8.0%)	1 (0.2%)	흔하게	10 (4.3%)	0
손상, 중독 및 수술에 주입 관련 반응 ^p 의한 합병증	흔하지 게	않 2 (0.4%)	0	흔하지 게	않 1 (0.4%)	0
	흔하게	9 (1.9%)	0	흔하지 게	않 1 (0.4%)	0
^a PACIFIC 시험에서 이 약을 투여 받은 군과 위약을 투여 받은 군 사이에 유사한 비율의 치명적인 폐염증 및 치명적인 폐렴이 보고되었다; 다른 임상시험에서 치명적인 간염이 보고되었다.						
^b 기침과 습성 기침 포함.						
^c 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 간 효소 증가 및 전이효소 증가 포함.						
^d 간염, 자가면역 간염, 독성 간염, 간세포 손상, 급성 간염 및 간 독성 포함.						
^e 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.						
^f 결장염, 장염, 소장 결장염 및 직장염 포함.						
^g 자가 면역 갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 저하증 포함.						
^h 갑상선 기능 항진증, 자가 면역 갑상선염, 갑상선염, 아급성 갑상선염 및 바세도우병 포함.						
ⁱ 자가 면역 신장염, 세뇨관간질 신장염, 신장염, 사구체신염 및 막 사구체신염 포함.						
^j 홍반 발진, 전신성 발진, 황반 발진, 반구진성 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진 및 발진 포함.						
^k 전신 소양증 및 소양증 포함.						
^l 위약군의 환자 한 명이 치명적인 호산구성 심근염 사건을 겪음.						
^m 폐 감염, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 아데노바이러스 폐렴, 세균성 폐렴, 거대 세포 바이러스 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 괴사성 폐렴, 폐렴구균 폐렴 및 연쇄구균 폐렴 포함.						
ⁿ 후두염, 비인두염, 편도주위 농양, 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 기관 기관지염 및 상부 호흡기 감염 포함.						
^o 치은염, 구강 감염, 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.						
^p 주입 관련 반응 및 투여일 또는 투여 1일 후 발생한 두드러기를 포함한 주입 관련 반응.						
표 2는 PACIFIC 연구에서, 절제불가능 국소 진행성 비소세포폐암 환자에 대해 보고된 실험실 검사수치 이상의 발생률을 나타낸다.						

표 2. 이 약을 투여한 절제불가능 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치

실험실 검사수치 이상	이 약 환자수	모든 등급	3-4등급	위약 환자수	모든 등급	3-4등급
고혈당	461	238 (51.6%)	38 (8.2%)	227	115 (50.7%)	17 (7.5%)
저칼슘혈증	468	217 (46.4%)	1 (0.2%)	226	92 (40.7%)	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	470	181 (38.5%)	11 (2.3%)	228	49 (21.5%)	1 (0.4%)
아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가	469	169 (36.0%)	13 (2.8%)	228	48 (21.1%)	1 (0.4%)
저나트륨혈증	470	157 (33.4%)	17 (3.6%)	228	68 (29.8%)	7 (3.1%)
고칼륨혈증	470	150 (31.9%)	5 (1.1%)	228	65 (28.5%)	4 (1.8%)
감마글루타밀전이효소 증가	178	42 (23.6%)	6 (3.4%)	59	13 (22.0%)	1 (1.7%)
림프구감소	466	200 (42.9%)	78 (16.7%)	227	89 (39.2%)	41 (18.1%)

절제 가능한 비소세포폐암 - AEGEAN 연구

병용요법 임상연구에서 보고되지 않았더라도, 더발루맙 또는 화학요법을 단독으로 투여했을 때 발생한다고 알려진 약물이상반응이 이 의약품들의 병용투여 중에 발생할 수 있다. 화학요법에 대한 각 국가별 가이드라인을 참고한다.

표 3. 화학요법과의 병용요법으로 이 약을 투여받은 비소세포폐암 환자의 약물이상반응

약물이상반응 혈액 및 림프계 장애	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)			
	모든 등급		3~4등급	모든 등급		3~4등급	
	매우	흔하	1 3 6 26 (6.5%)	매우	흔하	1 2 6 26 (6.5%)	
빈혈	게	(33.9%)		게	(31.7%)		
중성구 감소증 ^a	매우	흔하	1 2 7 7	3	매우	흔하	1 2 4 7 9
백혈구 감소증 ^b	게	(31.7%)		게	(31.2%)		
혈소판 감소증 ^c	매우	흔하	5 8 15 (3.7%)	매우	흔하	6 0 22 (5.5%)	
발열성 중성구 감소증	매우	흔하	5 4 14 (3.5%)	매우	흔하	5 8 22 (5.5%)	
범혈구 감소증	게	(14.5%)		게	(15.1%)		
심장 장애	매우	흔하	5 4 14 (3.5%)	매우	흔하	5 8 22 (5.5%)	
심근염 ^d	흔하지	않	1 (0.2%)	0	게		
내분비 장애	흔하지	않	1 (0.2%)	0	0	0	
갑상선 기능 저하증 ^e	매우	흔하	4 3 0	흔하게	15 (3.8%)	0	

갑상선 기능 항진증 ^f	계 (10.7%)	흔하게 18 (4.5%) 0	흔하게 8 (2.0%) 0
부신 기능 부전 ^g	흔하게 4 (1.0%) 0	흔하지 않 2 (0.5%) 0	흔하지 않 2 (0.5%) 0
갑상선염 ^h	계	계	계
뇌하수체저하증/뇌하수체염 ⁱ	흔하지 않 1 (0.2%) 0		0 0
제1형 당뇨병	흔하지 않 1 (0.2%) 1 (0.2%)		0 0
위장관 장애	계		
오심	매우 흔하 1 0 1 (0.2%)	매우 흔하 1 1 5 1 (0.3%)	
	계 (25.2%)	계 (28.9%)	
변비	매우 흔하 1 0 0 1 (0.2%)	매우 흔하 8 4 0	
	계 (24.9%)	계 (21.1%)	
설사	매우 흔하 5 2 3 (0.7%)	매우 흔하 4 9 3 (0.8%)	
	계 (13.0%)	계 (12.3%)	
구토	매우 흔하 4 5 3 (0.7%)	매우 흔하 4 2 4 (1.0%)	
	계 (11.2%)	계 (10.6%)	
구내염 ^j	흔하게 25 (6.2%) 1 (0.2%)	흔하게 25 (6.3%) 1 (0.3%)	
복통 ^k	흔하게 16 (4.0%) 0	흔하게 29 (7.3%) 1 (0.3%)	
결장염 ^l	흔하게 5 (1.2%) 1 (0.2%)	흔하게 4 (1.0%) 2 (0.5%)	
췌장염 ^m	흔하지 않 3 (0.7%) 0	흔하지 않 1 (0.3%) 1 (0.3%)	
계		계	
전신 장애 및 투여 부위 병태			
폐로 ⁿ	매우 흔하 9 9 0	매우 흔하 9 8 6 (1.5%)	
	계 (24.7%)	계 (24.6%)	
발열	흔하게 25 (6.2%) 1 (0.2%)	흔하게 32 (8.0%) 1 (0.3%)	
말초 부종 ^o	흔하게 14 (3.5%) 0	흔하게 13 (3.3%) 0	
간담도 장애			
아스파르트산	아미노전이효소	매우 흔하 4 6 5 (1.2%)	흔하게 28 (7.0%) 4 (1.0%)
증가/ 알라닌	아미노전이효소	계 (11.5%)	
증가 ^p	흔하게 6 (1.5%) 3 (0.7%)	흔하게 1 (0.3%) 1 (0.3%)	
간염 ^q			
감염 및 기생충 감염			
폐렴 ^r	흔하게 36 (9.0%) 11 (2.7%)	흔하게 32 (8.0%) 9 (2.3%)	
상기도 감염 ^s	흔하게 22 (5.5%) 0	흔하게 23 (5.8%) 0	
구강 칸디다증	흔하지 않 3 (0.7%) 0	흔하게 4 (1.0%) 0	
	계		
치아 및 구강 연조직 감염 ^t	흔하지 않 3 (0.7%) 0	흔하게 5 (1.3%) 0	
	계		
인플루엔자	흔하지 않 2 (0.5%) 1 (0.2%)	흔하게 4 (1.0%) 0	
	계		
손상, 중독 및 시술 관련 합병증			
주입 관련 반응 ^u	흔하게 8 (2.0%) 0	흔하게 4 (1.0%) 0	
대사 및 영양 장애			
식욕 감퇴	매우 흔하 7 3 1 (0.2%)	매우 흔하 7 0 1 (0.3%)	
	계 (18.2%)	계 (17.6%)	
근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	흔하게 23 (5.7%) 0	흔하게 28 (7.0%) 0	
근육염 ^v	0 0	흔하지 않 1 (0.3%) 1 (0.3%)	
신경계 장애		계	

말초 신경병증 ^w	매우 흔하게 4 계 3 흔하지 않 2 (0.5%)	매우 흔하게 5 계 0 흔하지 않 3 (0.8%)
뇌염 ^x	매우 흔하게 1 계 1 흔하지 않 0 (0.2%)	매우 흔하게 1 계 0 흔하지 않 1 (0.3%)
중증 근육 무력증	매우 흔하게 1 계 0 흔하지 않 1 (0.2%)	매우 흔하게 0 계 0
신장 및 요로 장애		
혈중 크레아티닌 증가	매우 흔하게 13 (3.2%) 0	매우 흔하게 15 (3.8%) 2 (0.5%)
배뇨 곤란	매우 흔하게 7 (1.7%) 0	매우 흔하게 2 (0.5%) 0
신장염 ^z	매우 흔하게 2 (0.5%) 0 계 0	매우 흔하게 0 계 0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/습성 기침	매우 흔하게 4 계 0 (11.0%)	매우 흔하게 5 계 0 (12.6%)
폐암증 ^{aa}	매우 흔하게 19 (4.7%) 5 (1.2%)	매우 흔하게 5 (1.3%) 1 (0.3%)
발성 장애	매우 흔하게 12 (3.0%) 1 (0.2%)	매우 흔하게 4 (1.0%) 0
간질성 폐 질환	매우 흔하지 않 3 (0.7%) 1 (0.2%) 계 0	매우 흔하게 6 (1.5%) 4 (1.0%)
피부 및 피하조직 장애		
발진 ^{bb}	매우 흔하게 7 계 6 (19.0%)	매우 흔하게 5 계 3 (13.3%)
탈모	매우 흔하게 6 계 9 (17.2%)	매우 흔하게 6 계 3 (15.8%)
소양증	매우 흔하게 4 계 7 (11.7%)	매우 흔하게 22 (5.5%) 0
피부염	매우 흔하게 13 (3.2%) 0	매우 흔하지 않 4 (1.0%) 0
유사 천포창	매우 흔하지 않 1 (0.2%) 0 계 0	매우 흔하지 않 0 계 0
야간 발한	0 0	매우 흔하지 않 1 (0.3%) 0

^a중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.

^b백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소 포함.

^c혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.

^d심근염 포함.

^e혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 기능 저하증 포함.

^f바세도우병, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 갑상선 기능 항진증 및 면역 매개 갑상선 기능 항진증 포함.

^g부신 기능 부전 포함.

^h자가 면역 갑상선염 및 갑상선염 포함.

ⁱ뇌하수체염 포함.

^j점막 염증 및 구내염 포함.

^k복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^l결장염, 장염 및 직장염 포함.

^m면역 매개 췌장염, 췌장염, 급성 췌장염 포함.

ⁿ피로 및 무력증 포함.

^o말초 부종 및 말초 종창 포함.

^p알라닌 아미노전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노전이 효소 증가 포함.

^q자가 면역성 간염, 간세포 용해, 간염 및 면역 매개 간염 포함.

^r폐렴, 세균성 폐렴 및 연쇄구균 폐렴 포함.

^s비인두염, 인두염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염 포함.

^t치은염, 구강 감염, 치주염 및 치아 농양 포함.

^u주입 관련 반응 및 투여 당일이나 투여 1일 후 발현된 두드러기 포함.

^v근육염 포함.

^w말초 신경병증, 지각 이상 및 말초 감각 신경병증 포함.

^x자가 면역 뇌염 포함.

^y중증 근육 무력증 포함.

^z신장염 및 세뇨관간질 신장염

^{aa}면역 매개 폐 질환 및 폐염증 포함.

^{bb}습진, 홍반, 발진, 홍반 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

제한 병기 소세포폐암- ADRIATIC 연구

제한 병기 소세포폐암 환자에서 단독요법으로서 이 약의 안전성은 ADRIATIC 시험의 262명 환자에 대한 자료를 기반으로 한다.

표 4. 이 약으로 치료 받은 제한 병기 소세포폐암 환자의 약물이상반응

기관계 분류	이상사례	이 약 (262명)		위약 (265명)	
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
각종 심장 장애 심근염	흔하지 않 1 (0.4%)	0		0	
계					
각종 내분비 장 갑상선 기능 저 매우	흔하 4	20		흔하게 12 (4.5%)	0
애	하증 ^a	계 (16.0%)			
갑상선 기능 항 매우	흔하 3	10		흔하게 4 (1.5%)	0
진증 ^b	계 (11.8%)				
부신 기능 부전 흔하게	3 (1.1%)	1 (0.4%)		0	
갑상선염 ^c	흔하게 3 (1.1%)	0		0	
뇌하수체 저하 흔하지 않 2 (0.8%)		1 (0.4%)		0	
증/뇌하수체염	계				
제1형 당뇨병	흔하지 않 1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	
계					
각종 위장관 장 설사	매우 흔하 2	95 (1.9%)	흔하게 22 (8.3%)	0	
애	계 (11.1%)				

복통 ^d	흔하게	12 (4.6%) 0	흔하게	19 (7.2%) 0
췌장염	흔하지	않 1 (0.4%) 1 (0.4%)	흔하지	않 1 (0.4%) 0
일반적 장애 및 발열	게		게	
투여 부위 상태 말초 부종 ^e	흔하게	11 (4.2%) 0	흔하게	13 (4.9%) 0
간담도 장애	아스파르트 산 흔하게	17 (6.5%) 3 (1.1%)	흔하게	14 (5.3%) 0
아미노 전이 효				
소 증가/알라닌				
아미노 전이 효				
소 증가 ^f				
간염 ^g	흔하게	4 (1.5%) 1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%) 1 (0.4%)
감염 및 기생충 폐렴 ^h	매우 흔하	3 28 (3.1%)	흔하게	23 (8.7%) 11 (4.2%)
감염	게	(12.2%)		
각종 상기도 감	흔하게	19 (7.3%) 1 (0.4%)	흔하게	21 (7.9%) 1 (0.4%)
염 ⁱ				
구강 칸디다증	흔하게	4 (1.5%) 0	흔하지	않 2 (0.8%) 0
치아 및 구강 흔하게			게	
연조직 감염 ^j			흔하게	4 (1.5%) 0
인플루엔자	흔하게	3 (1.1%) 0	흔하지	않 1 (0.4%) 0
손상, 중독 및 주입 관련 반응			게	
흔하게	4 (1.5%) 0			0
수술에 의한 합 ^k				
병증				
근골격계 및 결근육통	흔하게	11 (4.2%) 0	흔하게	10 (3.8%) 0
합 조직 장애				
각종 신경계 장 뇌염 ^l	흔하지	않 1 (0.4%) 0		0
애	게			
신장 및 비뇨기 혈증	크레아티	흔하게	흔하게	5 (1.9%) 0
장애	닌 증가			
배뇨 곤란	흔하지	않 1 (0.4%) 0	흔하지	않 2 (0.8%) 0
	게		게	
신장염	흔하지	않 1 (0.4%) 0		0
	게			
호흡기, 흉부 및 기침/ 습성	기 매우 흔하	4 50	매우 흔하	3 70
종격 장애	게	(17.2%)	게	(14.0%)
폐염증 ^m	매우 흔하	3 65 (1.9%)	흔하게	16 (6.0%) 2 (0.8%)
	게	(13.7%)		
간질성 폐 질환	흔하게	7 (2.7%) 0	흔하지	않 1 (0.4%) 0
	게			
피부 및 피하 발진 ⁿ	매우 흔하	3 71 (0.4%)	흔하게	22 (8.3%) 0
조직 장애	게	(14.1%)		
소양증	매우 흔하	3 40	흔하게	19 (7.2%) 0
	게	(13.0%)		
피부염	흔하게	5 (1.9%) 0	흔하게	6 (2.3%) 0

^a혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 저하증 포함.

^b혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

^c 갑상선염 및 아급성 갑상선염 포함.

^d복통, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^e말초 부종 및 말초 종창 포함.

^f알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가 포함.

^g간염 및 면역-매개 간염 포함.

^h사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 세균성 폐렴 및 레지오넬라 폐렴 포함.

ⁱ비인두염, 인두염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염 포함.

^j치은염, 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

^k주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

^l자가 면역 뇌염 포함.

^m면역-매개 폐질환 및 폐염증 포함.

ⁿ습진, 발진, 반구진성 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

확장 병기 소세포폐암 - CASPIAN 연구

CASPIAN 연구에서 이전에 치료받지 않은 확장 병기 소세포폐암 환자에게 이 약과 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴을 병용투여 했을 때의 안전성이 평가되었다 (265명). 이 약과 화학요법을 병용 시의 안전성 프로파일은 이 약 단독요법 및 화학요법의 알려진 프로파일과 일관되게 나타났다. 이 약을 수술 전 보조요법으로 화학요법과 병용 시 안전성 프로파일은 AEGEAN 연구(절제 가능한 비소세포폐암)의 401명의 환자에게서 분석되었고 이 약 단독요법 및 화학요법의 알려진 프로파일과 일관되게 나타났다. 이 임상연구에서 보고되지 않았더라도, 이 약 또는 화학요법 단독으로 발생한다고 알려진 이상사례는 병용요법 중에도 발생할 수 있다.

표 5. 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용요법으로 이 약을 투여받은 확장 병기 소세포폐암 환자의 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응	이 약과 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 병용 (265명)			
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
증성구 감소증 ^a	매우 흔하	129	77	매우 흔하	150
	계	(48.7%)	(29.1%)	계	(56.4%)
빈혈	매우 흔하	102	24	매우 흔하	125
	계	(38.5%)	(9.1%)	계	(47.0%)
혈액 및 림프계 혈소판 감소증 ^b 장애	매우 흔하	56	18	매우 흔하	66
	계	(21.1%)	(6.8%)	계	(24.8%)
백혈구 감소증 ^c	매우 흔하	53	21	매우 흔하	4
	계	(20.0%)	(7.9%)	계	(18.4%)
발열성 증성구 감소증	흔하게	17	14	흔하게	17
	계	(6.4%)	(5.3%)	계	(6.4%)
범혈구 감소증	흔하게	8	4	흔하게	3
					2

기침/습성 기침 ^d	매우 흔하게	(3.0%)	(1.5%)	흔하게	(1.1%)	(0.8%)
		개 (14.7%)	2 (0.8%)		23 (8.6%)	0
호흡기, 흉부 및 폐염증	흔하게	7 (2.6%)	2 (0.8%)	흔하게	5 (1.9%)	1 (0.4%)
		흔하지 않 2	0		4 (1.5%)	0
종격 장애	발성 장애	개 (0.8%)	0	흔하게	(1.5%)	
		흔하지 않 2	0			
간질성 폐 질환	개 (0.8%)	0				
		아스파르트산 아미				
간담도 장애	노전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전 이효소 증가 ^e	흔하게 23 (8.7%)	5 (1.9%)	흔하게	15 (5.6%)	4 (1.5%)
		5 (1.9%)	3 (1.1%)		1 (0.4%)	0
각종 위장관 장애	간염 ^f	흔하게 26 (9.8%)	3 (1.1%)	매우 흔하게	30 (11.3%)	3 (1.1%)
		23 (8.7%)	1 (0.4%)		12 (4.5%)	0
각종 내분비 장애	설사	흔하지 않 2	0	흔하지 않 1	1 (0.4%)	0
		개 (0.8%)	0		개 (0.4%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	복통 ^g	매우 흔하게 89 (33.6%)	1 (0.4%)	매우 흔하게	89 (33.5%)	5 (1.9%)
		매우 흔하게 44 (16.6%)	2 (0.8%)		51 (19.2%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	결장염 ^h	매우 흔하게 39 (14.7%)	0	매우 흔하게	44 (16.5%)	3 (1.1%)
		개 (6.0%)	1 (0.4%)		12 (4.5%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	구토	25 (9.4%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
		26 (9.8%)	0		1 (0.4%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	갑상선 기능 저하증	흔하게 4 (1.5%)	0	흔하게	0	
		25 (9.4%)	0			
각종 신장 및 비뇨기 장애	갑상선 기능 항진증	흔하게 3 (1.1%)	0	흔하지 않 1	0	
		2 (0.8%)	0		개 (0.4%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	갑상선염 ^j	흔하게 2 (0.8%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
		4 (1.5%)	0		6 (2.3%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	부신 기능 부전	흔하게 2 (0.8%)	0	흔하게	15 (5.6%)	0
		3 (1.1%)	0		10 (3.8%)	0
각종 신장 및 비뇨기 장애	제1형 당뇨병	흔하지 않 2	2	흔하게	1 (0.4%)	0
		개 (0.8%)	(0.8%)			
각종 신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티닌 증	흔하게 5 (1.9%)	0	흔하게	0	
		5 (1.9%)	0			
피부 및 피하 조직 장애	배뇨통	흔하게 5 (1.9%)	0	흔하게	0	
		25 (9.4%)	0			
피부 및 피하 조직 장애	발진 ^k	흔하게 20 (7.5%)	0	흔하게	0	
		20 (7.5%)	0			
피부 및 피하 조직 장애	소양증	흔하게 1 (0.4%)	0	흔하게	0	
		1 (0.4%)	0			
피부 및 피하 조직 장애	야간 발한	흔하지 않 1	0	흔하게	0	
		1 (0.4%)	0			

		계 (0.4%)				
피부염	흔하게	4 (1.5%)	0			
탈모	매우 흔하	83	3	매우 흔하	91	2
발열	계 (31.3%)	(1.1%)	계 (34.2%)	(0.8%)		
일반적 장애 및 투여 부위 상태	흔하게	22 (8.3%)	0	흔하게	(6.4%)	(0.4%)
말초 부종 ¹	흔하게	17 (6.4%)	2 (0.8%)	흔하게	11 (4.1%)	0
피로 ^m	매우 흔하	85	9	매우 흔하	84	6
상부 호흡기 감염 ⁿ	계 (32.1%)	(3.4%)	계 (31.6%)	(2.3%)		
폐렴 ^o	흔하게	24 (9.1%)	1 (0.4%)	흔하게	16 (6.0%)	0
감염 및 기생충 ^c	흔하게	15 (5.7%)	5 (1.9%)	흔하게	22 (8.3%)	11 (4.1%)
감염	구강 칸디다증	흔하지 않	2	흔하게	5 (1.9%)	0
	치아 및 구강 연조	계 (0.8%)	0	흔하게	3 (1.1%)	0
	직 감염 ^p	흔하게	3 (1.1%)	흔하게	(1.1%)	
근골격계 및 결	흔하지 않	1				
합 조직 장애	근육통	계 (0.4%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
손상, 중독 및	흔하게	9 (3.4%)	0			
수술에 의한 합주입 관련 반응 ^q	흔하게	5 (1.9%)	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%)	0
병증	매우 흔하	48	2	매우 흔하	46	2
대사 및 영양 장애	식욕 감소	계 (18.1%)	(0.8%)	계 (17.3%)	(0.8%)	
^a 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.						
^b 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.						
^c 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소 포함.						
^d 기침과 습성 기침 포함.						
^e 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노 전이효소 증가 포함.						
^f 간염, 간 독성 및 간세포 손상 포함.						
^g 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.						
^h 결장염, 장염 및 직장염 포함.						
ⁱ 구내염 및 점막 염증 포함.						
^j 자가 면역 갑상선염 및 갑상선염 포함.						
^k 홍반 발진, 황반 발진, 반구진성 발진, 홍반 및 발진 포함.						
^l 말초부종 및 말초종창 포함.						
^m 피로 및 무력증 포함.						
ⁿ 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 기관 기관지염 및 상부 호흡기 감염 포						

함.

◦ 폐 감염, 폐렴 및 세균성 폐렴 포함.

▫ 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

▫ 주입 관련 반응 및 투여일 또는 투여 1일 후 발생한 두드러기를 포함한 주입 관련 반응.

담도암 - TOPAZ-1 연구

이 병용 요법 임상연구에서 보고되지 않았더라도, 이 약 또는 젬시타빈과 시스플라틴 단독으로 발생한다고 알려진 이상사례는 병용요법 중에도 발생할 수 있다. 젬시타빈 및 시스플라틴의 허가사항을 참조한다.

표 6. 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법으로 이 약을 투여받은 담도암 환자의 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응	이 약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 (338명)		위약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 (342명)	
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 및 림프 증	감소증 구	매우 흔하	191	매우 흔하	197
계 장애	a,b 빈혈 ^a	계 매우 흔하	(56.5%) 163	계 매우 흔하	(57.6%) 153
			(23.7%) 80		(45.0%) 77
			(48.2%) 113		(22.5%) 46
	a,c 백혈구 감소증	계 매우 흔하	(33.4%) 51	계 매우 흔하	(34.8%) 61
			(14.5%) 22		(13.5%) 23
	a,d 발열성 증	계 흔하게	(15.1%) 4 (1.2%)	계 흔하게	(17.8%) 6 (1.8%)
			(6.5%) 4 (1.2%)		(6.7%) 6 (1.8%)
각종 내분비 장애	감소증 ^a 갑상선 기능 저하증 ^e	흔하게	25	흔하게	11
			(7.4%) 9 (2.7%)		(3.2%) 4 (1.2%)
	갑상선 기능 증	흔하게	0	흔하게	0
	부신 기능 부	흔하게	4 (1.2%)	흔하지 않	1 (0.3%)
	전 갑상선염 ^g	흔하지 않	1 (0.3%)	계	0
			0		0
	제1형 당뇨병	흔하지 않	1 (0.3%)	0	0
각종 위장관 장애	오심 ^a	계 매우 흔하	136	매우 흔하	117
	변비 ^a	계 매우 흔하	(40.2%) 108	계 매우 흔하	(34.2%) 99
			(1.5%) 2		(1.8%) 1
	복통 ^h	계 매우 흔하	(32.0%) 80	계 매우 흔하	(28.9%) 80
			(0.6%) 2		(0.3%) 10
	구토 ^a	계 매우 흔하	(23.7%) 62	계 매우 흔하	(23.4%) 62
			(0.6%) 5		(2.9%) 7
	설사	계 매우 흔하	(18.3%) 57	계 매우 흔하	(18.1%) 51
			(1.5%) 4		(2.0%) 6
	계	(16.9%)	(1.2%)	계	(14.9%) (1.8%)

	구내염 ^{a,i}	흔하게	23 (6.8%)	0	흔하게	22 (6.4%)	0
	췌장염 ^j	흔하지 않게	3 (0.9%)	2 (0.6%)	흔하지 않게	2 (0.6%)	0
	결장염 ^k	흔하지 않게	1 (0.3%)	1 (0.3%)	흔하지 않게	2 (0.6%)	1 (0.3%)
일반적 장애 및 투여 부위 상태	폐로 ^{a,l}	매우 흔하게	133 (39.3%)	21 (6.2%)	매우 흔하게	134 (39.2%)	19 (5.6%)
	빌열	매우 흔하게	68 (20.1%)	5 (1.5%)	매우 흔하게	56 (16.4%)	2 (0.6%)
	말초 부종 ^m	흔하게	30 (8.9%)	0	흔하게	20 (5.8%)	0
간담도 장애	아스파르트산	매우 흔하게	41 아미노전이효소 증가	10 (12.1%)	매우 흔하게	44 (12.9%)	6 (1.8%)
	알라닌 아미노						
	전이효소 증가						
	n						
	간염 ^o	흔하게	10 (3.0%)	3 (0.9%)	흔하지 않게	3 (0.9%)	1 (0.3%)
감염 및 기생	상부 호흡기	흔하게	22 (6.5%)	0	흔하게	19 (5.6%)	0
총 감염	감염 ^p	흔하게	15 (4.4%)	10 (3.0%)	흔하게	10 (2.9%)	6 (1.8%)
	폐렴 ^q	흔하게	4 (1.2%)	0	흔하게	0 (1.5%)	0 (0.3%)
	구강 칸디다증	흔하게	3 (0.9%)	0	흔하게	5 (1.5%)	1 (0.3%)
	치아 및 구강	흔하지 않게					
손상, 중독 및 주입 관련 반응	연조직 감염 ^r	개					
수술에 의한 응 ^s							
합병증							
대사 및 영양	식욕 감소 ^a	매우 흔하게	87 (25.7%)	7 (2.1%)	매우 흔하게	79 (23.1%)	3 (0.9%)
장애	근골격계 및 근육통	흔하게	15 (4.4%)	0	흔하게	19 (5.6%)	0
결합 조직 장애	다발 근육염		0	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	0
각종 신경계 장애	말초 신경 병증 ^{a,t}	흔하게	29 (8.6%)	1 (0.3%)	흔하게	28 (8.2%)	1 (0.3%)
신장 및 요로 장애	혈액 크레아티닌 증가	흔하게	10 (3.0%)	0	흔하게	34 (9.9%)	1 (0.3%)
	배뇨 곤란	흔하게	4 (1.2%)	0	흔하게	6 (1.8%)	0

	신장염	0	0	흔하지 않	2 (0.6%)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침/ 습성 기침/ 침/ 폐염증	26 (7.7%)	1 (0.3%)	흔하게	20 (5.8%)	0
발성 장애	흔하지 않	3 (0.9%)	1 (0.3%)	흔하게	5 (1.5%)	1 (0.3%)
간질성 폐 질환	흔하지 않	1 (0.3%)	0	흔하지 않	1 (0.3%)	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 ^u	매우 흔하	62 (18.3%)	매우 흔하	42 (12.3%)	0
	소양증	매우 흔하	38 (11.2%)	흔하게	28 (8.2%)	0
	탈모 ^a	흔하게	28 (8.3%)	흔하게	15 (4.4%)	0
피부염	흔하게	6 (1.8%)	0	흔하지 않	1 (0.3%)	0
야간 발한	흔하지 않	2 (0.6%)	0		0	0
유사 천포창 ^v	흔하지 않	1 (0.3%)	0		0	0

^a TOPAZ-1 연구에서 화학요법의 약물이상반응에만 적용됨.

^b 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.

^c 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.

^d 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소 포함.

^e 갑상선 저하증, 면역 매개 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 포함.

^f 갑상선 항진증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 포함.

^g 자가 면역성 갑상선염으로 보고됨.

^h 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

ⁱ 구내염 및 점막 염증 포함.

^j 췌장염 및 급성 췌장염 포함.

^k 결장염, 소장 결장염 및 면역 매개 소장 결장염 포함.

^l 피로 및 무력증 포함.

^m 말초 부종 및 말초 종창 포함.

ⁿ 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가 포함.

^o 간염, 면역-매개 간염, 자가 면역성 간염, 간세포 용해 및 간 독성 포함.

^p 비인두염, 비염, 부비동염, 편도염 및 상기도 감염 포함.

^q 폐렴 및 사람 폐포자충 폐렴 포함.

^r 치은염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

^s 주입 관련 반응 및 투여 당일~1일 후 발현된 두드러기 포함.

^t 말초 신경 병증, 지각 이상 및 말초 감각 신경 병증 포함.

^u 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반성 발진, 습진 및 홍반 포함.

^v 수포성 피부염으로 보고됨.

진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 - HIMALAYA 연구

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법의 안전성은 HIMALAYA 연구의 절제 불가능한 간세포암 환자 388명 환자 데이터에 근거하고 있다.

표 7. 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법으로 치료 받은 환자군에서 이상사례 (n=388)

기관계 분류	이상사례 심근염	트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 (n=388)			소라페닙(n=374)		
		모든 흔하지	등급 2	3-4등급 0	모든 흔하지	등급 0	3-4등급 0
심장 장애							
내분비 장애	부신 기능 부전	않게 흔하게 (1.5%)	6	0	0	0	0
	갑상선 기능 항진증	흔하게 a (9.8%)	38	흔하지 않게 (0.3%)	1	흔하지 않게 (0.5%)	0
	뇌하수체 저하증/뇌 하수체염	흔하지 않게 (0.8%)	3	0	0	0	0
	갑상선 기능 저하증 b	매우 흔 하게 (13.4%)	52	0	흔하게 21 (5.6%)	0	0
	갑상선염 c	흔하게 (2.1%)	8	0	흔하지 2	0	0
위장관 장애	복통 d	매우 흔 하게 (19.3%)	75	흔하게 (1.8%)	7	매우 흔 하게 (23.3%)	15 (4.0%)
	아밀라아제 증가	흔하게 (7.5%)	29	흔하게 (3.6%)	14	흔하게 (2.7%)	3 (0.8%)
	결장염 e	흔하게 (2.6%)	10	흔하게 (1.5%)	6	흔하지 2	0
	설사	매우 흔 하게 (26.5%)	103	흔하게 (4.4%)	17	매우 흔 하게 (44.7%)	16 (4.3%)
	리파아제 증가	흔하게 (8.8%)	34	흔하게 (6.2%)	24	흔하게 (4.0%)	11 (2.90%)
일반적 장애 및 투여 부위	췌장염 f	흔하게 (1.3%)	5	흔하지 않게 (0.5%)	2	흔하지 않게 (0.5%)	흔하지 않게 (0.3%)
	말초 부종 g	흔하게 (9.3%)	36	흔하지 않게 (0.5%)	2	흔하게 24 (6.4%)	0
	발열	매우 흔	50	흔하지 1	0	흔하게 33	0

상태	하게	(12.9%)	않게	(0.3%)	(8.8%)		
간담도 장애	아스파르트산 아미	매우 혼	58	흔하게	25	흔하게	35
노 전이	효소 증가/ 알라닌 아미노 전이)		흔하게	(14.9%)	(6.4%)	(9.4%)
	효소 증가 ^h						(4.0%)
감염 및 기생	간염 ⁱ	흔하게	23	흔하게	7	흔하지	1
충 감염	치아 및 구강 연조		(5.9%)		(1.8%)	않게	(0.3%)
	인플루엔자	흔하게	6	0	흔하지	2	0
	구강 칸디다증		(1.5%)			않게	(0.5%)
	폐렴 ^k	흔하게	10	0	흔하게	4	흔하지
	각종 상기도 감염 ^l		(2.6%)			흔하게	1
손상, 중독 및	주입 관련 반응 ^m	흔하게	32	0	흔하게	13	흔하게
수술에 의한			(4.4%)		(1.0%)	흔하게	(1.6%)
			(8.2%)			흔하게	0
합병증			(1.5%)			흔하지	0
근골격계 및	근육통	흔하게	12	흔하지	1	흔하게	10
결합 조직 장		(3.1%)		않게	(0.3%)		(2.7%)
애	근육염	흔하지	3	0		0	0
	다발 근육염	않게	(0.8%)			0	0
각종 신경계	중증 근육 무력증	흔하지	1	흔하지	1		
장애		(0.3%)		않게	(0.3%)		
신장 및 비뇨	혈증 크레아티닌 증	흔하게	2	0		0	0
기 장애	가	않게	(0.5%)				
	배뇨 곤란	흔하게	14	흔하지	1	흔하게	5
		(3.6%)		않게	(0.3%)	흔하지	1
				0	흔하지	3	0
	신장염 ⁿ	흔하지	1	흔하지	2	흔하지	1
호흡기, 흉부	기침/습성 기침	흔하지	3	0	흔하지	1	0
및 종격 장애		(8.8%)		않게	(0.5%)	않게	(0.3%)
	발성 장애	흔하지	34	0	흔하게	26	흔하지
		(1.5%)		0		0	1
	간질성 폐 질환	않게	(0.8%)			(7.0%)	0
		흔하지	1	0		0	0
	폐염증	않게	(0.3%)				
		흔하게	10	0	흔하지	2	0
피부 및 피하	피부염 ^o	흔하게	6	0	흔하게	6	흔하지
조직 장애		(2.6%)		않게	(0.5%)	흔하지	1
	야간 발한	흔하게	4	0	흔하지	2	0
		(1.5%)		0		(1.6%)	0
	유사 천포창	흔하지	1	0	않게	(0.5%)	
		(1.0%)		0	흔하지	1	0
				0	흔하지	1	1

소양증	않게 (0.3%)	0	않게 (0.3%)	않게 (0.3%)
	매우 흔 89 하게 (22.9%)		흔하게 24 (6.4%)	흔하지 1 (0.3%)
발진 ^p	매우 흔 116 하게 (29.9%)	9 (2.3%)	매우 흔 80 하게 (21.4%)	흔하게 8 (2.1%)
)))

^a혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

^b혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증 및 면역-매개 갑상선 저하증 포함.

^c 자가 면역 갑상선염, 면역-매개 갑상선염, 갑상선염 및 아급성 갑상선염 포함.

^d 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^e 결장염, 장염 및 소장 결장염 포함.

^f췌장염 및 급성 췌장염 포함.

^g 말초 부종 및 말초 종창 포함.

^h 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가 포함.

ⁱ 자가 면역성 간염, 간염, 간세포 손상, 간 독성 및 면역-매개 간염 포함.

^j치주염, 치아 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

^k사람 폐포자충 폐렴 및 폐렴 포함.

^l비인두염, 인두염, 비염, 기관 기관지염 및 상기도 감염 포함.

^m주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

ⁿ자가 면역성 신장염 및 면역-매개 신장염 포함.

^o 피부염 및 면역-매개 피부염 포함.

^p습진, 홍반, 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

자궁내막암 - DUO-E 연구

더발루맙, 화학요법 또는 올라파립을 단독 투여했을 때 발생한다고 알려진 이상반응은 병용요법을 사용한 임상시험에서 이러한 반응이 보고되지 않았다하더라도 이러한 의약품을 병용하여 치료하는 동안 발생할 수 있다. 화학요법 및 올라파립에 대한 허가사항을 참조한다.

표 8. 백금-기반 화학요법과 이 약을 병용하여 치료 받은 후 이 약 단독요법(n=235) 또는 올라파립 병용요법(n=238)으로 치료 받은 환자의 약물이상반응

기관계	약물이상	백금 기반 화학요법 + 이 백금 기반 화학요법 + 이		백금 기반 화학요법	
		약 + 올라파립*	약**	(236명)	
분류	반응	(238명)	(235명)		
혈액 및 빈혈 ^a	매우 흔 147 하게 (61.8%)	모든 등급 56 (23.5%)	매우 흔 111 하게 (47.2%)	3-4등급 38 (16.2%)	매우 흔 128 하게 (54.2%)
림프계 장				모든 등급 35 (14.8%)	

애	중성구	감	매우	흔	94	60	매우	흔	76	45	매우	흔	91	49	
	소중 ^a	하게	(39.5%)	(25.2%)	하게	(32.3%)	(19.1%)	하게	(38.6%)	(20.8%)					
혈소판	감	매우	흔	71	14	매우	흔	66	16	매우	흔	52	11		
	소중 ^a	하게	(29.8%)	(5.9%)	하게	(28.1%)	(6.8%)	하게	(22.0%)	(4.7%)					
백혈구	감	매우	흔	48	16	매우	흔	40	11	매우	흔	45	13		
	소중 ^a	하게	(20.2%)	(6.7%)	하게	(17.0%)	(4.7%)	하게	(19.1%)	(5.5%)					
림프구	감	흔하게	17 (7%)	5 (2%)	흔하게	17 (7%)	7 (3%)	흔하게	17 (7%)	6 (3%)					
	소중 ^b	발열성	중	흔하게	8	8	흔하게	7	6	흔하게	10	9			
증 ^a	성구	감소	(3.4%)	(3.4%)			(3.0%)	(2.6%)			(4.2%)	(3.8%)			
	순수	적혈	흔하게	3	3		0	0			0	0			
증 ^a	구	무형성	(1.3%)	(1.3%)											
	범혈구	감	흔하지	2	1					흔하지	1	1			
소중 ^a	않게	(0.8%)	(0.4%)							않게	(0.4%)	(0.4%)			
	면역	혈소	0	0	흔하지	1	1			0	0				
판	감소증				않게	(0.4%)	(0.4%)								
	각종	면역	과민성 ^{b,c}	흔하게	11 (5%)	2	흔하게	6 (3%)	1	흔하게	6 (3%)	1			
계	장애				(0.8%)			(0.4%)					(0.4%)		
	각종	혈관	정맥	혈전	흔하게	20 (8%)	8 (3%)	흔하게	19 (8%)	6 (3%)	흔하게	18 (8%)	7 (3%)		
장애	색전증	사													
	각종	내분	갑상선	기	매우	흔	37	0	매우	흔	39	0	흔하게	11	0
비	장애	능	저하증	하게	(15.5%)				하게	(16.6%)			(4.7%)		
	e	갑상선	기	흔하게	16	0			흔하게	18	0	흔하게	4	0	
f	능	항진증	(6.7%)						(7.7%)			(1.7%)			
	g	갑상선염	흔하게	6	0	흔하게	4	0			0	0			
부신	기능	0	0	흔하지	1	0			0	0					
	부전			않게	(0.4%)										
제1형	당	0	0	흔하지	1	1			0	0					
	뇨병			않게	(0.4%)	(0.4%)									
눈	질환	포도막염	흔하지	1	0	흔하지	2	0			0	0			

	않게	(0.4%)	않게	(0.9%)				
위장 질환 오심 ^a	매우 흔 하게	130 (54.6%)	7 (2.9%)	매우 흔 하게	96 (40.9%)	1 (0.4%)	매우 흔 하게	105 (44.5%)
변비 ^a	매우 흔 하게	78 (32.8%)	0	매우 흔 하게	64 (27.2%)	2 (0.9%)	매우 흔 하게	81 (34.3%)
설사	매우 흔 하게	67 (28.2%)	3 (1.3%)	매우 흔 하게	74 (31.5%)	4 (1.7%)	매우 흔 하게	66 (28.0%)
구토 ^a	매우 흔 하게	61 (25.6%)	1 (0.4%)	매우 흔 하게	49 (20.9%)	4 (1.7%)	매우 흔 하게	43 (18.2%)
복통 ^b	매우 흔 하게	56 (23.5%)	3 (1.3%)	매우 흔 하게	59 (25.1%)	1 (0.4%)	매우 흔 하게	59 (25.0%)
구내염 ^a	매우 흔 하게	27 (11.3%)	0	흔하게	21 (8.9%)	0	흔하게	23 (9.7%)
소화 불량 ^b	흔하게	22 (9%)	0	흔하게	12 (5%)	0	흔하게	18 (8%)
결장염 ⁱ	흔하게	4 (1.7%)	2 (0.8%)	흔하게	5 (2.1%)	2 (0.9%)	흔하지 않게	1 (0.4%)
전신 장애 피로 ^a	매우 흔 하게	129 (54.2%)	13 (5.5%)	매우 흔 하게	101 (43.0%)	8 (3.4%)	매우 흔 하게	105 (44.5%)
및 투여								(3.0%)
부위 상태								
말초 부종	매우 흔 하게	39 (16.4%)	1 (0.4%)	매우 흔 하게	36 (15.3%)	2 (0.9%)	매우 흔 하게	27 (11.4%)
j								(0.4%)
발열	매우 흔 하게	24 (10.1%)	0	흔하게	21 (8.9%)	1 (0.4%)	흔하게	18 (7.6%)
간담도 장 애	매우 흔 하게	35 (14.7%)	7 (2.9%)	매우 흔 하게	31 (13.2%)	4 (1.7%)	매우 흔 하게	26 (11.0%)
아미노	트산 아미	하계						(1.3%)
노전이효								
소 증가								
또는 알라								
닌 아미노								
전이효소								
증가 ^k								
간염 ^l	흔하지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	2 (0.9%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4%)
감염 및 상기도 감	매우 흔	24	0	흔하게	21	0	매우 흔	24
								0

기생충 감염 ^m	하게	(10.1%)		(8.9%)		하게	(10.2%)			
염	폐렴 ⁿ	흔하게	7 (2.9%)	3 (1.3%)	흔하지 않게	2 (0.9%)	2 (0.9%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)
구강 칸디	흔하게	4 (1.7%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0	0	0		
다증	치아 및	흔하게	6 (2.5%)	1 (0.4%)	흔하게	9 (3.8%)	1 (0.4%)	흔하게	4 (1.7%)	
구강 연조	직 감염 ^o	인플루엔	흔하지	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.3%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
자	손상, 중	주입 관련	흔하게	14 (5.9%)	2 (0.8%)	흔하게	15 (6.4%)	매우 흔하게	24 (10.2%)	3 (1.3%)
술에 의한	합병증	대사 및	식욕 감소	매우 흔	55 (23.1%)	3 (1.3%)	매우 흔	42 (17.9%)	매우 흔	46 (19.5%)
영양 장애 ^a	근골격계 및 결합	근육통	매우 흔	30 (12.6%)	0	매우 흔	32 (13.6%)	매우 흔	44 (18.6%)	1 (0.4%)
조직 장애	근육염	흔하지	1 (0.4%)	0	흔하게	6 (2.6%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	0	0
	면역-매개		0 (0%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0	0	0	
	개 관절염									
각종 신경	말초 신경	매우 흔	123 (51.7%)	6 (2.5%)	매우 흔	126 (53.6%)	3 (1.3%)	매우 흔	138 (58.5%)	7 (3.0%)
계 장애	병증 ^a	하게			하게			하게		
	어지러움 ^b	매우 흔	40 (17%)	1 (0.4%)	매우 흔	32 (14%)	0	매우 흔	31 (13%)	0
	두통 ^b	매우 흔	39 (16%)	0	매우 흔	30 (13%)	0	흔하게	35 (15%)	0
	미각이상	매우 흔	30 (13%)	0	매우 흔	26 (11%)	0	매우 흔	31 (13%)	0
	b,r 무력증	하게			하게			하게		
	중증 근육		0 (0%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0	0	0	
	무력증									
신장 및	혈증	크레	매우 흔	24 (0%)	0	흔하게	10 (0%)	흔하게	13 (0%)	1

비뇨기 장 아티닌 증 하게	(10.1%)	(4.3%)	(5.5%)	(0.4%)
애 가				
배뇨 곤란 흔하게	10 0 (4.2%)	흔하게 (4.3%)	흔하게 (5.1%)	
신장염 ^s	0 0	0 0	흔하지 않게	1 0 (0.4%)
호흡기, 기침 / 습 매우 흔 흉부 및 성 기침 하게	33 0 (13.9%)	매우 흔 하게	매우 흔 하게	29 0 (12.3%)
종격 장애				
호흡곤란 매우 흔 b,t 하게	34 2 (14%) (0.8%)	매우 흔 하게	33 2 (14%) (0.9%)	매우 흔 하게
폐염증 흔하게	10 3 (4.2%) (1.3%)	흔하게 (1.3%)	흔하지 않게	1 0 (0.4%)
발성 장애 흔하게	4 0 (1.7%)	흔하지 않게	2 0 (0.9%)	흔하게 (1.3%)
간질성 폐 흔하지 질환 않게	2 1 (0.8%) (0.4%)	흔하지 않게	1 1 (0.4%) (0.4%)	0 0
피부 및 탈모 ^a	매우 흔 하게	121 0 (50.8%)	매우 흔 하게	118 0 (50.2%)
피하 조직 장애				
발진 ^{a,u}	매우 흔 하게	56 2 (23.5%) (0.8%)	매우 흔 하게	62 4 (26.4%) (1.7%)
소양증	매우 흔 하게	37 2 (15.5%) (0.8%)	매우 흔 하게	36 0 (15.3%)
피부염 ^{a,v}	흔하게	4 0 (1.7%)	흔하게 (3.4%)	흔하게 (0.9%)
야간 발한 흔하지 않게	2 0 (0.8%)	흔하지 않게	1 0 (0.4%)	2 0 (0.8%)
유사 천포 창 ^w	0 0	흔하지 않게	1 0 (0.4%)	흔하지 않게
* 이 약과 백금-기반 화학요법을 병용한 21일 주기의 최대 6주기 동안 유도 치료 후 이 약과 올라파립을 병용한 유지 치료에 대한 전체 시험.				
** 이 약과 백금-기반 화학요법을 병용한 21일 주기의 최대 6주기 동안 유도 치료 후 이 약 단독요법을 사용한 유지 치료에 대한 전체 시험.				

^a 이상반응은 DUO-E 시험의 화학요법 약물이상반응에만 적용된다.				
^b 이상반응은 DUO-E 시험의 올라파립 약물이상반응에만 적용된다.				
^c 약물 과민증 및 과민증을 포함.				
^d 심부 정맥 혈전증, 색전증, 정맥 색전증, 골반 정맥 혈전증, 표재성 정맥 혈전증 및 혈전증 포함.				
^e 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 저하증 포함.				
^f 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.				
^g 자가면역성 갑상선염, 면역-매개 갑상선염 및 갑상선염 포함.				
^h 복통, 하복부 통증, 옆구리 통증 및 상복부 통증 포함.				
ⁱ 결장염, 소장 결장염 및 직장염 포함.				
^j 말초 부종 및 말초 종창 포함.				
^k ALT 증가, AST 증가, 및 간 효소 증가 포함.				
^l 간염, 면역-매개 간염, 및 간독성 포함.				
^m 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 기관지염, 및 상기도 감염 포함.				
ⁿ 폐렴 및 세균성 폐렴 포함.				
^o 치은염, 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.				
^p 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.				
^q 류마티스 관절염으로 보고됨.				
^r 미각 이상 및 미각 장애 포함.				
^s 면역-매개 신장염으로 보고됨.				
^t 호흡곤란 및 운동성 호흡곤란 포함.				
^u 습진, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진 포함.				
^v 피부염 및 면역-매개 피부염 포함.				
^w 수포성 피부염으로 보고됨.				
표 9. DUO-E연구의 20%이상의* 환자에서 발생한 베이스라인 이후 악화된 실험실 검사수치 이상				
실험실 검사수치 이상	백금-기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립 3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	백금-기반 화학요법 + 이 약 3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	백금-기반 화학요법 3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	
실험실 검사수치 이상	저나트륨혈증 저마그네슘혈증 고마그네슘혈증	3.8 1.8 0.9	6 3.3 2.3	4.8 1.9 0.9

저칼륨혈증	5	3.9	1.7
크레아티닌 증가	1.7	0.4	1.7
ALT 증가	3.8	3.5	1.3
AST 증가	3.4	3.0	0.4
GGT 증가	4.2	4.7	2.9
알칼리성 인산가수분해효소 증가	0.4	0.4	0.4
소 혈액학			
중성구 감소증	28	22	23
백혈구 감소증	21	15	16
림프구 감소증	24	11	16
빈혈	25	17	14
혈소판 감소증	7	9	6

*빈도 절단은 베이스라인으로부터의 등급 변경을 기준으로 한다.

†NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 등급 평가.

ヰ 각 검사 발생률은 베이스라인 및 하나 이상의 시험 중 실험실 측정값을 사용할 수 있는 환자 수에 기반한다: 화학요법 + 이 약 + 올라파립(범위: 215 - 238), 화학요법 + 이 약(범위: 202 - 231), 및 화학요법(범위: 205 - 231).

근육 침습성 방광암 - NIAGARA 연구

더발루맙 또는 화학요법을 투여했을 때 발생한다고 알려진 이상반응은 병용요법을 사용한 임상시험에서 이러한 반응이 보고되지 않았다하더라도 이러한 의약품을 병용하여 치료하는 동안 발생할 수 있다. 화학요법에 대한 허가사항을 참조한다.

표 10. 이 약과 화학요법의 병용요법으로 치료한 근육 침습성 방광암 환자의 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응	이 약과 화학요법 병용 (530명)		화학요법(526명)	
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 및 혈액계 장애	중성구 감소증	매우 흔하	214	매우 흔하	237
	림프구 감소증	계	(40.4%)	(21.3%)	계 (45.1%)
	빈혈	매우 흔하	205	73	매우 흔하
		계	(38.7%)	(13.8%)	계 (40.5%)
	혈소판 감소증	매우 흔하	91	25	매우 흔하
		계	(17.2%)	(4.7%)	계 (17.3%)
	백혈구 감소증	매우 흔하	58	11	매우 흔하
		계	(10.9%)	(2.1%)	계 (13.5%)
발열성 증	중성구 감소증	흔하게	11 (2.1%)	10 (1.9%)	흔하게
	범혈구 감소증	흔하지 않	3 (0.6%)	2 (0.4%)	흔하지 않
각종 장애	심장 심근염	계		2 (0.4%)	2 (0.4%)
		흔하지 않	1 (0.2%)	0	보고되지 않음
호흡기, 흉기침/습성 기침		계		0	0
		흔하게	43 (8.1%)	0	흔하게
				30 (5.7%)	0

부 및 종 격 장애	폐염증 ^a	흔하게	9 (1.7%)	0	흔하지 게	않	3 (0.6%)	0
	발성 장애	흔하게	8 (1.5%)	0	흔하게	8 (1.5%)	0	
	간질성 폐 질환 계	흔하지 않	1 (0.2%)	1 (0.2%)	보고되지 않음	0	0	
간담도 애	장 아스파르트산 전이효소 증가 알라닌 아미노전이효	아미노 증가 ^b	매우 전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전이효	흔하 게 (10.4%)	55	10 (1.9%)	흔하게 게	48 (9.1%) 6 (1.1%)
각종 관 증상	위장 변비	흔하지 않	4 (0.8%)	3 (0.6%)	흔하지 게	않	4 (0.8%)	0
	오심	매우 흔하 게	284	8 (1.5%) (53.6%)	매우 흔하 게	255	5 (1.0%)	
	설사	매우 흔하 게	205	4 (0.8%)	매우 흔하 게	203	4 (0.8%)	
	복통 ^d	매우 흔하 게	109	8 (1.5%)	매우 흔하 게	74	2 (0.4%)	
	구토	매우 흔하 게	107	5 (0.9%)	매우 흔하 게	71	5 (1.0%)	
	구내염	매우 흔하 게	102	5 (0.9%)	매우 흔하 게	97	1 (0.2%)	
	결장염 ^e	흔하게	34 (6.4%)	0	흔하게 게	30 (5.7%)	0	
	췌장염	흔하지 않	2 (0.4%)	0	흔하지 게	1 (0.2%)	0	
내분비 애	장 갑상선 기능 저하증 ^f	매우 흔하 게	67	2 (0.4%) (12.6%)	흔하게 게	12 (2.3%)	0	
	갑상선 기능 亢진증 ^g	흔하게	33 (6.2%)	0	흔하게 보고되지 않음	12 (2.3%)	0	
	뇌하수체저하증/뇌하 수체염	흔하지 않	3 (0.6%)	0	보고되지 않음	0	0	
	갑상선염	흔하지 않	2 (0.4%)	0	보고되지 않음	0	0	
	부신 기능	흔하지 않	2 (0.4%)	0	보고되지 않음	0	0	
신경계 애	장 말초 신경 병증	매우 흔하 게	66	1 (0.2%)	매우 흔하 게	59 (11.2%)	0	

		증증	근육	무력증	흔하지	않	1 (0.2%)	1 (0.2%)	보고되지	0	0
신장 및 비뇨기 애	장	혈증	크레이티닌	증	매우	흔하	98	12	않음		
	가				게		(18.5%)	(2.3%)	매우	흔하	77 4
애	배뇨	곤란			흔하게		28 (5.3%)	0	게	(14.6%)	(0.8%)
									흔하게	19 (3.6%)	0
		신장염 ^h			흔하게		6 (1.1%)	2 (0.4%)	흔하지	않	2 (0.4%) 0
					게						
피부 및 피하 조직 장애	발진 ⁱ				매우	흔하	111	5 (0.9)	흔하게	51 (9.7%)	3 (0.6%)
					게		(20.9%)				
	소양증				매우	흔하	80	0	흔하게	38 (7.2%)	0
					게		(15.1%)				
	탈모				흔하게		49 (9.2%)	2 (0.4%)	매우	흔하	57 0
					게				게	(10.8%)	
피부염					흔하지	않	5 (0.9%)	0	흔하지	않	3 (0.6%) 0
					게				게		
야간 발한					흔하지	않	3 (0.6%)	0	흔하지	않	4 (0.8%) 0
					게				게		
		유사 천포창			흔하지	않	1 (0.2%)	0	흔하지	않	1 (0.2%) 0
					게				게		
일반적 장 애 및 투여 부위 상태	장 피로 ^j				매우	흔하	273	12 (2.3%)	매우	흔하	257 16 (3.0%)
					게		(51.5%)		게		(48.9%)
	발열				매우	흔하	110	1 (0.2%)	매우	흔하	87 0
					게		(20.8%)		게		(16.5%)
감염 및 기생충 감염	말초 부종 ^k				흔하게		47 (8.9%)	1 (0.2%)	흔하게	52 (9.9%)	0
	상기도 감염 ^l				흔하게		28 (5.3%)	0	흔하게	27 (5.1%)	1 (0.2%)
	폐렴 ^m				흔하게		22 (4.2%)	8 (1.5%)	흔하게	13 (2.5%)	6 (1.1%)
	치아 및 구강 연조직				흔하게		6 (1.1%)	0	흔하지	3 (0.6%)	1 (0.2%)
									게		
	감염 ⁿ				흔하지	않	4 (0.8%)	1 (0.2%)	흔하지	않	4 (0.8%) 0
	인플루엔자										

구강 칸디다증	계 흔하지 않	2 (0.4%)	0	계 흔하지 않	2 (0.4%)	0
근골격 및 근육통 결합 조직	계 흔하게 흔하지 않	32 (6.0%) 5 (0.9%)	0 1 (0.2%)	계 흔하게 보고되지	13 (2.5%) 0	0
장애	면역 매개 관절염 ^p	계 흔하지 않	1 (0.2%)	1 (0.2%)	않음 보고되지	0 0
손상, 중독 주입 관련 반응 ^q	계 흔하게	7 (1.3%)	0	않음 흔하지 않	2 (0.4%)	0
및 수술에 의한 합병 증				계		
대사 및 식욕 감퇴	매우 흔하	141	3 (0.6%)	매우 흔하	131	3 (0.6%)
영양 장애	계	(26.6%)		계	(24.9%)	
^a 면역 매개 폐 질환 및 폐염증 포함.						
^b 알라닌 아미노전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노전이 효소 증가 및 간 효소 증가 포함.						
^c 자가 면역성 간염, 간염 및 급성 간염 포함.						
^d 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.						
^e 결장염, 소장 결장염 및 면역-매개 소장 결장염 포함.						
^f 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 기능 저하증 포함.						
^g 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 기능 항진증 포함.						
^h 신장염 및 면역 매개 신염 포함.						
ⁱ 습진, 홍반, 발진, 홍반 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진 포함.						
^j 무력증 및 피로 포함.						
^k 말초 부종 및 말초 종창 포함.						
^l 후두염, 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 편도선염 및 상기도 감염 포함.						
^m 폐렴, 세균성 폐렴 및 클레브시엘라 폐렴 포함.						
ⁿ 치은염, 치아 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.						
^o 근육염 및 횡문근 용해 포함.						
^p 다발 관절염으로 보고됨.						
^q 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.						
표 11. NIAGARA 연구에 참여한 환자의 20% 이상*에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치						
이 약과 화학요법 병용요법				화학요법		
		모든 등급(%)	3-4등급 [†] (%) [‡]	모든 등급(%)	3-4등급 [†] (%) [‡]	
실험실 검사수치 이상						
크레아티닌 증가	63.3	9.5		58.0	6.7	
저나트륨혈증	54.3	9.5		55.5	10.4	

알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	53.4	2.3	54.0	4.0
저칼슘혈증	51.8	1.3	42.7	1.2
고칼륨혈증	50.8	4.2	49.2	4.4
감마글루타밀전이효소(GGT) 증가	46.7	4.1	43.8	3.8
아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가	42.0	1.5	38.8	2.1
리파아제 증가	39.8	13.9	40.0	13.1
저마그네슘혈증	37.7	1.9	36.6	2.3
아밀라아제 증가	35.9	7.5	33.4	3.4
알칼리성 인산가수분	25.7	0.8	24.9	0.4
해효소 증가				
혈액학				
빈혈	88.1	13.4	87.3	13.4
백혈구감소증	81.8	10.8	82.1	12.3
중성구감소증	75.9	31.3	74.0	33.8
혈소판감소증	52.1	6.1	49.5	6.7
림프구감소	44.0	10.2	40.0	7.5

* 빈도 차단은 기준선으로부터의 등급 변화를 기준으로 함.

† NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 등급이 매겨짐.

ヰ 각 검사 발생률은 기준선과 최소 1개의 연구 중 실험실 측정이 모두 가능한 환자 수를 기준으로 함. 이 약 + 화학 요법(범위: 482~528) 및 화학 요법(범위: 467~521).

2) 면역-매개 이상사례

① 면역 매개 폐염증

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명, 다중 종양 유형)에서 면역 매개 폐염증은 92명 (3.1%)에서 발생하였으며, 이 중 3 등급은 25명 (0.8%), 4등급은 2명 (<0.1%), 5등급은 6명 (0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 55일 (범위: 2-785일)이었다. 환자 92명 중 69명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았고, 2명은 추가로 인플릭시맙을, 1명은 추가로 사이클로스포린을 투여 받았다. 38명이 이 약을 중단하였다. 53명은 회복되었다. 면역 매개 폐염증은 통합 안전성 자료의 다른 환자(1.8%)보다, PACIFIC 연구에서 시험 시작 전 1일 ~ 42일 내에 항암화학방사선 치료를 완료했던 환자 (9.9%)에서 더 빈번히 발생하였다.

PACIFIC 연구에서, 시험 시작 전 1일 ~ 42일 이내에 항암화학방사선 치료를 완료한 절제불가능 국소 진행성 비소세포폐암(이 약 투여군 n=475 및 위약 투여군 n=234) 환자 중, 면역 매개 폐염증이 이 약을 투여 받은 환자군 중 47명 (9.9%) 및 위약 투여군 중 14명 (6.0%)에서 발생하였으며, 이는 이 약을 투여 받은 환자 중 9명 (1.7%) 대 위약군을 투여 받은 환자 중 6명 (2.6%)의 3등급과 이 약을 투여 받은 환자 중 4명 (0.8%) 대 위약군을 투여 받은 환자 중 3명 (1.3%)의 5등급을 포함한다. 이 약 투여군의 발생 시간 중앙값은 46일 (범위: 2-342일)이었으며 이에 비해 위약군은 57일

(범위: 26-253일) 이었다. 이 약 투여군에서, 30명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량) 투여를 받았고, 2명은 인플릭시맙도 투여 받았다. 위약군에서, 12명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량) 투여를 받았고, 1명은 추가로 시클로포스파미드와 타크로리무스를 투여받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 29명에서 회복이 나타났으며, 이에 비해 위약에서는 6명이었다.

시험 치료 시작 전 1 - 42일 이내에 화학방사선 치료를 완료한 제한 병기 소세포폐암 환자(이 약 군 n=262, 및 위약군 n=265)를 대상으로 한 ADRIATIC 시험에서, 면역 매개 폐염증이 이 약 치료군 중 31명 (11.8%) 환자 및 위약군 중 8명 (3%) 환자에서 발생했으며, 이는 이 약 치료군 5명(1.9%), 위약군 1명(0.4%) 환자에서의 3등급, 이 약 치료군 1명(0.4%) 환자에서의 5등급을 포함한다. 이 약 치료군의 발생시간 중앙값은 55일(범위: 1-375일)이었고 위약군에서는 65.5일(범위: 24-124일)이었다. 이 약 치료군에서 25명의 환자가 고용량 코르티코스테로이드 치료(일일 최소 40 mg 프레드니손 또는 등가량)를 받았고 1명의 환자도 인플릭시맙을 투여 받았다. 위약군에서는 7명의 환자가 고용량 코르티코스테로이드 치료(일일 최소 40 mg 프레드니손 또는 등가량)를 받았다. 이 약 치료군 중 18명, 위약군 중 3명 환자가 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 폐염증이 86명(3.8%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 30명(1.3%), 4등급 환자는 1명(<0.1%), 5등급 환자는 7명(0.3%)이었다. 발생시간 중앙값은 57일(범위: 8~912일)이었다. 86명의 환자 중 79명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 7명의 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 39명이 치료를 중단하였다. 51명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 폐염증(그룹화된 용어)이 5명(1.3%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 CTCAE 3등급 또는 4등급 환자는 보고되지 않았고, CTCAE 5등급 환자 1명(0.3%)이었다. 5명(1.3%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 4명(1.0%)의 환자가 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 1명(0.3%)이 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 1명(0.3%)이 치료를 중단하였다. 발생시간 중앙값은 42.0일(범위: 5~774일)이었다. 3명(0.8%)은 회복되었다.

② 면역 매개 간염

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 간염은 67명 (2.2%)에서 발생하였으며, 이 중 3등급은 35명 (1.2%), 4등급은 6명 (0.2%), 5등급은 4명 (0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 36일 (범위: 3~333일)이었다. 환자 67명 중 44명

은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 3명은 추가로 미코페놀레이트를 투여받았다. 9명이 이 약을 중단하였다. 29명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 간염이 80명(3.5%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 48명(2.1%), 4등급 환자는 8명(0.4%), 5등급 환자는 2명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 36일(범위: 1~533일)이었다. 80명의 환자 중 68명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 8명의 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 27명이 치료를 중단하였다. 47명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 간 관련 이상반응이 29명(7.5%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 CTCAE 3등급 또는 4등급 환자 16명(4.1%)과 5등급 환자가 3명(0.8%)이었다. 29명(7.5%) 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 29명(7.5%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 8명(2.1%)의 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 9명(2.3%)이 치료를 중단하였다. 발생시간 중앙값은 29일(범위: 13~313일)이었다. 12명(3.1%)은 회복되었다.

③ 면역 매개 결장염

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 결장염 또는 설사가 58명 (1.9%)에서 발생하였으며, 이 중 3등급은 9명 (0.3%), 4등급은 2명 (<0.1%)이었다. 발생 시간 중앙값은 70일 (범위: 1~394일)이었다. 환자 58명 중 38명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 추가로 미코페놀레이트 또는 인플릭시맙을 투여받은 환자가 각각 1명씩 있었다. 9명이 이 약을 중단하였다. 43명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 결장염 또는 설사가 167명 (7.3%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 76명 (3.3%), 4등급 환자는 3명 (0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 57일(범위: 3~906일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 167명의 환자 중 151명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 22명의 환자는 또한 다른 면역억제제를 투여받았다. 54명이 치료를 중단하였다. 141명은 회복되었다.

이 약과 트레멜리무맙 병용요법 투여받는 환자군에서 장 천공이 관찰되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 결장염 또는

설사가 23명(5.9%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 CTCAE 3등급 환자 14명(3.6%)이었고 5등급 환자는 보고되지 않았다. 23명(5.9%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고, 20명(5.2%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 5명(1.3%)이 치료를 중단하였다. 발생시간 중앙값은 18.0 일(범위: 2~327일)이었다. 22명(5.7%)은 회복되었다.

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여 받는 환자군에서 장 천공이 관찰되지 않았다.

④ 면역 매개 내분비병

면역 매개 갑상선 기능 저하증

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 갑상선 기능 저하증이 245명 (8.2%)에서 발생하였으며, 이 중 3등급이 4명 (0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 85일 (범위: 1~562일)이었다. 환자 245명 중 240명이 호르몬 대체 요법을 받았으며, 6명은 면역 매개 갑상선 기능 저하증에 대해 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받은 후 호르몬 대체 요법을 받았다. 면역 매개 갑상선 기능 저하증의 20명은 면역 매개 갑상선 기능 항진증으로부터 진행된 것이었고, 3명은 면역 매개 갑상선염으로부터 진행된 것이었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 갑상선 기능 저하증이 209 명 (9.2%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 6명 (0.3%)이었다. 발생시간 중앙값은 85일(범위: 1~624일)이었다. 13명의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고, 13명의 환자 중 8명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 205명의 환자는 내분비요법을 필요로 하였다. 3명이 치료를 중단하였다. 52명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여 받은 환자에서 면역 매개 갑상선 기능 저하증(그룹화된 용어)이 42명(10.8%)의 환자에서 발생했다. CTCAE 3,4,5등급은 보고되지 않았다. 1명(0.3%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고, 1명(0.3%)의 환자가 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 다른 면역억제제를 투여 받은 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 85.0 일(범위: 26~763일)이었다. 5명(1.3%)은 회복되었다.

면역 매개 갑상선 기능 항진증

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 갑상선 기능 항진증은 50명 (1.7%)에서 발생하였고 3~4등급의 사례는 없었다. 발생시간의 중앙값은 43일 (범위: 1~253일)이었다. 환자 50명 중 46명이 약물 요법 치료(티아마졸, 카르비

마졸, 프로필티오우라실, 과염소산염, 칼슘 채널 차단제 또는 베타 차단제)를 받았으며, 11명이 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고 이 11명 중 4명은 고용량 전신 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 면역 매개 갑상선 기능 항진증 때문에 이 약을 중단한 환자는 1명이었다. 39명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 갑상선 기능 항진증이 62명 (2.7%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 5명 (0.2%)이었다. 발생시간 중앙값은 33일(범위: 4~176일)이었다. 11명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 53명의 환자는 내분비 치료를 필요로 하였다. 이 약을 중단한 환자는 1명이었다. 47명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 갑상선 기능 항진증(그룹화된 용어)이 18명 (4.6%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 3등급 또는 4등급 환자는 1 (0.3%)이었고 5등급 환자는 보고되지 않았다. 2명(0.5%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 2명(0.5%)이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었고 이 이상반응으로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 42.5일(범위: 13~60일)이었다. 15명(3.9%)은 회복되었다.

면역 매개 갑상선염

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 갑상선염은 12명 (0.4%)에서 발생하였고 이 중 3등급이 2명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 49일(범위: 14~106일)이었다. 환자 12명 중 10명이 호르몬 대체요법을 받았으며, 1명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 면역 매개 갑상선염 때문에 이 약을 중단한 환자는 1명이었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 갑상선염이 15명 (0.7%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 1명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 57일(범위: 22~141일)이었다. 2명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 13명의 환자는 내분비 치료를 필요로 하였다. 면역 매개 갑상선염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다. 5명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 갑상선염이 6명(1.5%)의 환자에서 발생했다. CTCAE 3,4,5등급은 보고되지 않았다. 2명(0.5%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 1명(0.3%)은 고용량 코르티코스테로

이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 6명(1.5%)은 내분비 치료가 필요했다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었고 이 이상반응으로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 55.5일(범위: 7~84일)이었다. 2명(0.5%)은 회복되었다.

면역 매개 부신 기능 부전

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 부신 기능 부전은 14명 (0.5%)에서 발생하였고 이 중 3등급이 3명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 146일 (범위: 20~547일)이었다. 14명 모두가 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 14명 중 4명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 면역 매개 부신 기능 부전 때문에 이 약을 중단한 환자는 없었다. 3명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 부신 기능 부전이 33명 (1.4%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 16명(0.7%)이었고 4등급 환자는 1명 (<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 105일(범위: 20~428일)이었다. 11명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 7명의 환자는 내분비 치료를 필요로 하였다. 이 약을 중단한 환자는 1명이었다. 11명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 부신 기능 부전이 6명(1.5%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 CTCAE 3등급 또는 4등급 환자는 1명(0.3%)이었다. CTCAE 5등급 환자는 보고되지 않았다. 6명이(1.5%)이 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 1명(0.3%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었고 이 이상반응으로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 63.5일(범위: 43~504일)이었다. 2명(0.5%)은 회복되었다.

면역 매개 제1형 당뇨병

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 3등급 면역 매개 제1형 당뇨병이 1명(<0.1%)에서 발생하였다. 발생시간은 43일이었다. 이 환자에게는 장기간의 인슐린 치료가 요구되었으며 면역 매개 제1형 당뇨병 때문에 이 약을 중단하였다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 제1형 당뇨병이 6명 (0.3%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 1명(<0.1%)이었고 4등급 환자는 2명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 58일(범위: 7~220일)이었다. 모든 환자는 인슐린을 필요로 하였다. 이 약을 중단한 환자는 1명이었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 제1형 당뇨병이 관찰되지 않았다.

면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증이 2명 (<0.1%)의 환자에서 발생하였다(2명 모두 3등급). 발생시간은 44일과 50일이었다. 2명 모두 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았고 1명은 면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증 때문에 이 약 투여를 중단하였다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증이 16명 (0.7%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 8명(0.4%)이었다. 발생시간 중앙값은 123일(범위: 63~388일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 16명의 환자 중 8명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 4명의 환자는 내분비 치료도 필요로 하였다. 이 약을 중단한 환자는 2명이었다. 7명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증이 4명(1.0%)의 환자에서 발생했다. CTCAE 3, 4, 5등급 환자는 보고되지 않았다. 3명(0.8%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 1명(0.3%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었다. 2명의 환자는 내분비 치료도 필요로 하였다. 이 이상반응으로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 97.0일(범위: 27~242일)이었다. 2명(0.5%)은 회복되었다.

⑤ 면역 매개 신장염

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 신장염은 14명 (0.5%)에서 발생하였고, 이 중 3등급이 2명 (<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 71일(범위: 4~393일)이었다. 9명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았고 1명은 추가로 미코페놀레이트를 투여받았다. 5명이 이 약을 중단하였다. 8명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 신장염이 9명 (0.4%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 1명(<0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 79일(범위: 39~183일)이었다. 7명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 이 약을 중단한 환자는 3명이었다. 5명은 회복

되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 신장 관련 이상반응이 4명(1.0%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 CTCAE 3 또는 4등급 환자는 2명(0.5%)이었고 CTCAE 5등급은 보고되지 않았다. 4명(1.0%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 3명(0.8%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었다. 2명(0.5%)이 이 약을 중단하였다. 발생시간 중앙값은 52.5일(범위: 26~242일)이었다. 3명(0.8%)은 회복되었다.

⑥ 면역 매개 발진

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 발진 또는 피부 염(유사 천포창 포함)이 50명 (1.7%)에서 발생하였고 이 중 3등급이 12명 (0.4%)이었다. 발생시간 중앙값은 43일 (범위: 4~333일)이었다. 50명 중 24명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 3명이 이 약을 중단하였다. 31명은 회복되었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 발진 또는 피부염(유사 천포창 포함)이 112명 (4.9%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 17명(0.7%)이었다. 발생시간 중앙값은 35일(범위: 1~778일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고, 112명의 환자 중 59명은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 이 약을 중단한 환자는 10명이었다. 65명은 회복되었다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 면역 매개 발진 또는 피부염(유사 천포창 포함)이 19명(4.9%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 3 또는 4등급 환자는 7명(1.8%)이었고 5등급 환자는 보고되지 않았다. 19명(4.9%)의 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았고 12명(3.1%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 1명(0.3%)이 다른 면역억제제를 투여받았다. 이 약을 중단한 환자는 2명(0.5%)이었다. 발생시간 중앙값은 24.0일(범위: 2~933일)이었다. 13명(3.4%)은 회복되었다.

⑦ 주입 관련 반응

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 주입 관련 반응은 49명 (1.6%)에서 발생하였고 이 중 3등급이 5명 (0.2%)이었다. 4 또는 5등급의 사례는 없었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 주입 관련 반응이 45명 (2.0%)에서 발생했다.

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 환자에서 주입 관련 반응은 4명 (1.0%)의 환자가 경험했다.

⑧ 소아 및 청소년

만 18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약과 트레멜리무맙의 병용투여의 안전성은 확인되지 않았다. 만 18세 미만의 소아환자 50명을 연구한 임상시험에서 이 약과 트레멜리무맙의 알려진 안전성 프로파일과 비교하여 새로운 실마리정보는 관찰되지 않았다. 연구에 등록한 50명의 환자 중 42명은 이 약과 트레멜리무맙을 병용투여 받았고, 8명만 이 약 단독요법을 투여받았다 (14. 전문가를 위한 정보 참조).

3) 면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 이 약은 면역원성의 잠재성이 있다. 이 약 단독요법의 면역원성 평가는 10 mg/kg을 2주마다 투여 받거나 20 mg/kg을 4주마다 투여받고 항-약물 항체 (ADA)의 존재가 평가 가능했던 2,280명의 통합 자료에 근거한다. 69명 (3.0%)의 환자가 투여 후(treatment-emergent) ADA 양성으로 나타났다. 0.5% (12/2,280)의 환자에서 이 약에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 약물 동태학 또는 안전성에 임상적으로 의미 있는 효과를 보이지 않았다.

AEGEAN 연구에서, 수술 전 3주마다 이 약 1500mg을 화학요법과 병용하여 치료한 후 수술 후 4주마다 이 약 1500mg을 투여하고 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있었던 375명의 환자 중, 25명(6.7%)의 환자는 투여 후 ADA에 대해 양성 반응을 보였다. 더발루맙에 대한 중화항체가 2명(0.5%)의 환자에서 검출되었다. ADA의 존재는 이 약물의 약동학이나 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

ADRIATIC 연구에서 이 약 단독요법으로 치료 받고 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있는 206명의 환자 중, 7명(3.4%)의 환자가 치료 후 발생한 ADA에 대해 양성 반응을 보였다. 더발루맙에 대한 중성 항체는 1%(2/206) 환자에서 검출되었다. ADA의 존재는 약동학 또는 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

CASPIAN 연구에서 화학요법과 병용하여 이 약 1500 mg을 3주 간격으로 투여받고 ADA의 존재를 평가할 수 있었던 201명 중, 투여 후 ADA 양성 반응을 보인 환자는 없었다.

TOPAZ-1 연구에서 화학요법과 병용하여 이 약 1500 mg을 3주 간격으로 투여한 후 4주 간격 투여로 전환하고 ADA의 존재를 평가할 수 있었던 240명 중, 2명 (0.8%)의 환자가 투여 후 ADA 양성으로 나타났다.

HIMALAYA 연구에서 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법으로 치료를 받고 ADA의 존재를 평가할 수 있는 294명의 환자 중 9명(3.1%)의 환자가 투여 이후 발생한

ADA(treatment-emergent ADAs)에 양성 반응을 보였다. 더발루맙에 대한 중화 항체는 1.7%(5/294)의 환자에서 검출되었다. ADA의 존재는 약동학 또는 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

DUO-E 연구에서 백금 기반 화학요법 + 이 약(198명) 또는 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립(207명)으로 투여받고 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있었던 환자 수 중 2명(1.0%)이 백금 기반 화학요법 + 이 약 투여군에서 투여 후 발생한 ADA 검사에 양성이었고, 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립 투여군에서는 투여 후 발생한 ADA 검사에 양성인 환자는 없었다. 백금 기반 화학요법 + 이 약 투여군의 환자 1명(0.5%)에서 더발루맙에 대한 중화 항체가 검출되었으며 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립 투여군에서는 더발루맙에 대한 중화 항체가 검출된 환자는 없었다. ADA가 더발루맙의 약동학 또는 안전성에 영향을 미치는지를 판단하기에는 투여 후 발생한 ADA 또는 중화 항체가 확인된 환자 수가 충분하지 않았다.

NIAGARA 연구에서 수술 전 3주 간격으로 화학 요법과 병용하여 이 약 1500mg을 투여한 후 수술 후 4주 간격으로 이 약 1500mg을 투여하고 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있었던 453명의 환자 중 8명(1.8%)이 치료로 인해 발생한 ADA에 대해 양성 반응을 보였다. 6명(1.3%)의 환자에서 더발루맙에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 약동학이나 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이성, 분석 방법론, 시료 취급, 시료 수집 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인의 영향을 크게 받는다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체 발생률과 다른 제품에 대한 항체 발생률을 비교하는 것은 적절하지 않다.

4) 시판 후 새롭게 확인된 약물이상반응은 다음과 같다.

신경계: 횡단 척수염(빈도 불명)

4. 일반적 주의

용법 조절 및 면역 매개 이상사례의 관리에 대한 권장 사항은 용법·용량에 기재되어 있다. 면역 매개 이상사례가 의심되는 경우, 충분한 평가를 실시하여 병인을 확인하거나 대체 병인을 배제해야 한다. 약물이상반응의 중증도를 바탕으로, 이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단해야 한다. 코르티코스테로이드 투여 또는 내분비 요법을 개시해야 한다. 코르티코스테로이드 요법이 필요한 사건의 경우, 1등급 이하로 호전되었을 때 코르티코스테로이드 투여를 서서히 줄이며 최소 1개월 동안 지속해야 한다. 악화되거나 개선이 없다면, 코르티코스테로이드의 용량 증가 및/또는 추가적인 전신 면역 억제제 사용을 고려한다.

1) 면역 매개 폐염증

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙과의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티

코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 폐염증 또는 간질성 폐 질환이 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ① 면역 매개 폐염증 참조). 환자의 폐염증 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선 촬영을 하고 감염요인 및 기타 질환 관련 병인을 제외하여 확진하여야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2등급 사건의 경우, 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다. 3등급 또는 4등급 사건의 경우, 2~4 mg/kg/일의 메틸프레드니솔론 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다

폐염증과 방사선 폐염증

방사선 폐염증은 폐에 방사선 요법을 받는 환자에서 빈번하게 관찰되며, 폐염증과 방사선 폐염증의 임상 증상은 매우 유사하다. PACIFIC 연구에서, 시험 치료 시작 전 1~42일 내에 동시 화학방사선 치료를 완료한 환자 중, 폐염증 및 방사선 폐염증이 이 약을 투여 받은 환자에서 발생하였다. 폐염증 또는 방사선 폐염증은 이 약 투여군 중 161명 (33.9%) 및 위약군 중 58명 (24.8%)의 환자에서 발생했다; 위약 투여 경우의 7명 (3.0%)에 비해 이 약을 투여 받은 16명 (3.4%)의 3등급 환자 및 위약 투여 경우의 4명 (1.7%)에 비해 이 약을 투여 받은 16명 중 5명 (1.1%)의 5등급 환자를 포함한다. 이 약 투여군의 발생 시간 중앙값은 55일 (범위: 1~406일)이었으며 이에 비해 위약군은 55일 (범위: 1~255일) 이었다.

시험 치료 시작 전 1~42일 이내에 화학방사선 치료를 완료한 환자를 대상으로 한 ADRIATIC 시험에서, 이 약 치료군 중 100명(38.2%) 및 위약군 중 80명(30.2%) 환자에서 폐염증 또는 방사선 폐염증이 발생했으며, 이 약 군 8명(3.1%) 및 위약군 6(2.3%)명 환자에서의 3등급 및 이 약군 1명(0.4%) 및 위약군 0명 환자에서의 5등급을 포함한다.

2) 면역 매개 간염

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙과의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 간염이 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ② 면역 매개 간염 참조). 환자는 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 간 검사 이상을 모니터링 해야 한다. 면역 매개 간염은 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 모든 등급에 대해 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

3) 면역 매개 결장염

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙과의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 결장염 또는 설사가 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ③ 면

역 매개 결장염 참조). 환자의 결장염 또는 설사 또는 장 천공의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다. 모든 등급의 장 천공이 의심되는 경우, 즉시 외과의사의 진료를 받는다.

4) 면역 매개 내분비병

면역 매개 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선염

면역 매개 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선염은 이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여받는 환자들에게서 발생하였다(3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ④면역 매개 내분비병 참조).

환자는 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 갑상선 기능 검사 이상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 면역 매개 갑상선 기능 저하증의 경우, 임상적으로 필요한 대로 갑상선 호르몬 대체요법을 개시한다. 2~4등급의 면역 매개 갑상선 기능 항진증/갑상선염의 경우, 대중적 관리가 시행될 수 있다.

면역 매개 부신 기능 부전

면역 매개 부신 기능 부전은 이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여받는 환자들에게서 발생하였다(3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ④면역 매개 내분비병 참조). 환자의 부신 기능 부전의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 부신 기능 부전의 경우, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량하고 임상적으로 필요한 대로 호르몬 대체요법을 투여해야 한다.

면역 매개 제1형 당뇨병

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여받은 환자에서 당뇨병성 케톤산증을 나타낼 수 있는 면역매개 제1형 당뇨병이 발생하였다(3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ④면역 매개 내분비병 참조). 당뇨병 케톤산증을 나타낼 수 있는 제1형 당뇨병의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 제1형 당뇨병의 경우, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 임상적으로 필요한 대로 인슐린 투여가 개시될 수 있다.

면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여받은 환자에서 면역 매개 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증이 발생하였다(3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ④면역 매개 내분비병 참조). 환자의 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증의 경우, 환자

는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량하고 임상적으로 필요한 대로 호르몬 대체요법을 투여해야 한다.

5) 면역 매개 신장염

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 신장염이 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ⑤ 면역 매개 신장염 참조). 환자는 이 약을 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 비정상 신장 기능 검사를 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

6) 면역 매개 발진

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 발진 또는 피부염 (유사천포창 포함)이 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ⑥ 면역 매개 발진 참조). 환자의 발진 또는 피부염의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2등급으로 1주일이 초과되거나 3등급과 4등급인 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

7) 면역 매개 심근염

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법을 투여 받은 환자에서 치명적일 수 있는 면역 매개 심근염이 발생하였다. 환자의 면역 매개 심근염의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 2~4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다. 코르티코스테로이드 투여에도 불구하고 2~3일 이내에 개선이 없다면, 신속히 추가적인 면역억제 요법을 시작한다. 회복(0등급)되면, 코르티코스테로이드를 서서히 감량하기 시작하여 최소 1개월 동안 지속해야 한다.

8) 기타 면역 매개 약물이상반응

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법의 작용 기전을 감안할 때, 다른 잠재적인 면역 매개 약물이상반응이 발생할 수 있다. 환자의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 그 외 면역 매개 이상사례로 중증 근육 무력증, 심근염, 횡단 척수염, 근육염, 다발근육염, 횡문근 융해, 뇌수막염, 뇌염, 길랭-바례증후군, 면역 혈소판 감소증, 면역 매개 관절염, 포도막염 및 췌장염이 있다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

9) 주입 관련 반응

환자의 주입 관련 반응 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 이 약을 투여 받은 환자에서 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다 (3.이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ⑦ 주입 관련 반응 참조). 1등급 또는 2등급 중증도의 경우, 후속 주입 반응의 예방을 위해 사전 약물 투여를 고려할 수 있다. 3등급 또는 4등급의 경우, 기관의 기준, 적절한 임상 진료 지침 및/또는 사회적 가이드라인에 따라 중증 주입 관련 반응을 관리한다.

10) 치료 특이적 예방 조치

올라파립과 이 약의 병용

백금 기반 화학요법과 이 약을 병용 투여한 후 유지요법 단계에서 올라파립을 이 약과 병용 투여했을 때 순수적혈구 무형성증(PRCA)(3. 이상사례 참조)이 보고되었다. PRCA가 확인되면, 이 약과 올라파립 투여를 중단해야 한다.

백금 기반 화학요법과 이 약을 병용 투여한 후 유지요법 단계에서 올라파립을 이 약과 병용 투여했을 때 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA)이 보고되었다. AIHA가 확인되면, 이 약과 올라파립 투여를 중단해야 한다.

11) MMR 변이 상태 검사

진행성 또는 재발성 자궁내막암 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 불일치 복구 결함 유무에 대한 진단이 필요하다. 불일치 복구 결함(dMMR) 자궁내막암 또는 불일치 복구 결함이 없는(pMMR) 자궁내막암을 진단하기 위해, DUO-E 임상시험에서는 Ventana MMR IHC 패널 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)을 사용하여 FFPE 종양 조직 샘플의 종양 세포에서 MMR 상태를 평가하여 무작위 배정 전에 결정되었다.

5. 상호작용

더발루맙은 면역글로불린으로 주 소실 경로가 망상 내피계 또는 표적 매개 배치를 통한 단백질 이화작용이기 때문에 대사적 약물-약물 상호작용이 예상되지 않으며, 따라서 더발루맙에 대한 공식적인 약물 동태학적 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. CASPIAN 연구에서 평가한 결과 더발루맙과 화학요법 간 임상적으로 의미있는 약물 동태학적 약물-약물 상호작용은 확인되지 않았다. HIMALAYA 연구에서 평가한 결과 더발루맙과 트레멜리무맙의 병용 시, 두 약 사이의 임상적으로 의미 있는 약물 동태학적 약물-약물 상호작용은 확인되지 않았다. 또한, DUO-E 연구에서는 더발루맙과 올라파립 간에 임상적으로 의미 있는 PK 약물간 상호작용이 관찰되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용

임부

임부의 더발루맙 사용에 대한 자료는 없다. 이 약의 작용 기전에 근거하여, 더발루맙은 임신 유지에 영향을 미칠 가능성이 있으며 임부에게 투여 시 태아에 악영향을 줄 수 있다. 인간 IgG1은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다.

동물 생식 시험에서, 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 임신 확인부터 출산까지 더발루맙 10mg/kg(AUC 기준)의 임상 용량보다 약 6~20배 높은 노출 수준으로 더발루맙을 투여했을 때, 동시 대조군 대비 조산, 태아 손실 (유산 및 사산) 및 신생아 사망의 수가 증가하는 것이 보였다.

더발루맙은 임신 중 또는 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신의 가능성이 있는 여성에게는 권장되지 않는다.

수유

인간 모유에의 더발루맙의 존재, 모유 수유 영아에 대한 흡수 및 영향, 또는 모유 생성에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 인간 IgG는 인간 모유로 배출된다. 동물 생식 시험에서, 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 더발루맙을 투여했을 때, 용량의 존적으로 모유로의 더발루맙 저 농도 배출을 일으킨다. 더발루맙이 모유 수유 영아에서 약물이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에, 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 수유를 하지 않을 것을 수유부에게 권고해야 한다.

수태 능력

인간의 수태 능력에 대한 더발루맙의 잠재적 효과에 대한 자료는 없다. 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이에서의 최대 3개월 간의 더발루맙 반복 투여 독성 시험에서, 수컷과 암컷 생식 기관에 대한 주목할 만한 효과는 없었다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자 (만 65세 이상)에서 용량 조정은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약물 동태학 분석에 근거하여, 경증 또는 중등도 신장애 환자에서 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

집단 약물 동태학 분석에 근거하여, 경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다. 이 약은 중증 간장애 환자에서는 시험되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

더발루맙의 과량투여시 확립된 치료법이 없으며, 과량투여시의 증상은 확인되지 않았다. 과량투여 사건의 경우, 의사는 일반적인 보조 조치를 따라야 하며 대증 치료를 실시해야 한다.

12. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

이 약의 약리학적 특성에 근거하여, 더발루맙은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나, 환자가 집중력과 반응 능력에 영향을 미치는 약물이상반응을 경험하였을 경우, 운전 및 기계 조작 시 주의를 기울이도록 해야 한다.

13. 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 단회 투여용 바이알로 제공되며 보존제를 포함하지 않는다, 무균 조작을 따라야 한다. 아래 언급된 경우를 제외한 다른 완제 의약품과 혼합해서는 안 된다.
- 2) 이물질 및 변색을 확인하기 위해 완제 의약품을 육안으로 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백색을 내는, 무색~미황색의 용액이다. 용액이 뿐옇거나, 변색 또는 육안으로 확인되는 이물이 관찰되는 경우 바이알을 폐기한다. 바이알을 흔들지 않는다.
- 3) 이 약의 바이알에서 필요량을 빼내어 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액이 들어있는 정맥 주사 (intravenous, IV) 백에 옮긴다. 염화폴리비닐 또는 폴리올레핀 재질의 IV백을 사용하여 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액과 이 약을 혼합하였을 때 변성을 보이지 않았다. 희석된 용액을 가볍게 반전하여 섞는다. 희석액의 최종 농도는 1~15 mg/mL이다. 희석된 용액을 동결하거나 흔들지 않는다.
- 4) 조제된 용액은 무균성을 유지하기 위해 주의를 기울여야 한다.
- 5) 이 약을 바이알에서 취한 후에는 다시 넣지 않는다; 바이알 당 1회만 투여한다.
- 6) 바이알에 남은 미사용 부분은 폐기한다.
- 7) 조제된 용액은 즉시 투여되어야 한다. 조제 후 즉시 투여되지 않은 용액을 보관해야 하는 경우 다음의 조건을 벗어나서는 안된다: 2~8° C에서 최대 28일간 냉장보관, 25° C 이하에서 최대 8시간 실온 보관

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

PD-L1 (programmed cell death ligand-1) 단백질의 발현은 종양이 면역계에 의해 검출되어 제거되는 것을 피하도록 돋는 적응 면역 반응이다. PD-L1은 염증 신호 (예, IFN-감마)에 의해 유발될 수 있으며, 종양 미세 환경의 종양 세포 및 종양 관련 면

역 세포 모두에서 발현될 수 있다. PD-L1은 PD-1 및 CD80 (B7.1)와의 상호작용을 통해 T-세포의 기능 및 활성을 차단한다. 이의 수용체와의 결합을 통해, PD-L1은 세포 독성 T-세포 활성, 증식 및 사이토카인 생성을 감소시킨다.

더발루맙은 PD-1/PD-L2 상호작용은 온전히 남겨두는 반면, PD-L1과 PD-1 및 CD80 (B7.1)의 상호작용을 선택적으로 차단시키는, 완전한 인간, 고친화성, 면역글로불린 IgG1 카파 (immunoglobulin G1 kappa, IgG1 κ) 단일 클론 항체이다. 더발루맙은 항체 의존 세포 매개 세포 독성 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)을 유발하지 않는다. PD-L1/PD-1 및 PD-L1/CD80 상호작용의 선택적 차단은 항종양 면역반응을 증가시킨다. 이 항종양 반응은 종양 제거로 이어질 수 있다.

비임상 시험에서, PD-L1 차단이 T-세포 활성 증가 및 종양 크기 감소로 이어졌다.

2) 약물 동태학

더발루맙의 약물 동태학은 단독요법 및 화학요법과의 병용 시, 트레멜리무맙과 병용 시, 백금기반 화학요법 이후 이 약과 올라파립 병용 시에 대해 모두 평가되었다. 더발루맙의 약물 동태학이 2, 3 또는 4주 간격으로 0.1~20 mg/kg 범위 용량을 투여한 고형 종양 환자에서 연구되었다. <3 mg/kg의 용량에서 약물 동태(PK) 노출은 용량 비례를 초과하여 증가 (비선형 PK)하였으며, ≥ 3 mg/kg에서는 용량에 비례 (선형 동태)하였다. 약 16주 후 정상 상태에 도달하였다. 10 mg/kg 2주 1회, 15 mg/kg 3주 1회 및 20mg/kg 4주 1회 투여 용량 범위에서 집단 PK 분석에 근거하여, 기하 평균, 정상 상태 분포 체적 (V_{ss})은 5.65L였다. 더발루맙 청소율 (clearance, CL)은 시간이 지남에 따라 감소하여 365일째에 8.16 mL/h의 기하 평균 정상 상태 청소율 (CL_{ss})에 도달하였다; CL_s 의 감소는 임상적으로 의의가 있는 것으로 간주되지 않았다. 기저 CL에 근거한 최종 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 18일이었다. 단독요법, 화학요법과의 병용 시 또는 트레멜리무맙과 병용 시, 백금기반 화학요법 이후 이 약과 올라파립 병용 시 더발루맙의 약물 동태학에 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

특정 집단

연령 (만 19~96세), 체중 (31~149 kg), 성별, 양성 항-약물 항체 (anti-drug antibody, ADA) 상태, 알부민 수치, LDH 수치, 크레아티닌 수치, 가용성 PD-L1, 종양 유형, 인종, 경증 신장애 (크레아티닌 청소율 (creatinine clearance, CRCL) 60~89 mL/min), 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 (CRCL) 30~59 mL/min), 경증 간장애 (빌리루빈 \leq 정상상한치 및 AST $>$ 정상상한치 또는 빌리루빈 $>$ 정상상한치 1.0~1.5배 및 AST 무관), 중등도 간장애 (빌리루빈 $>$ 정상상한치 1.5~3배 및 AST 무관) 또는 ECOG/WHO 상태는 더발루맙의 약물 동태학에 임상적으로 유의한 효과를 미치지 않았다.

더발루맙의 약물 동태학에 대한 중증 신장애 (CRCL 15~29 mL/min) 또는 중증의 간장애 (빌리루빈 $>$ 정상상한치 3배 및 AST 무관)의 영향은 알 수 없다.

소아 및 청소년

트레멜리무맙과 병용한 더발루맙의 약물동태학은 연구 D419EC00001에서 1~17세 소아 환자 50명을 대상으로 평가되었다. 환자들은 4주기 동안 4주마다 더발루맙 20mg/kg과 트레멜리무맙 1mg/kg 또는 더발루맙 30mg/kg과 트레멜리무맙 1mg/kg을 정맥 주사받은 이후, 4주마다 더발루맙 단독 요법을 투여 받았다. 집단 PK 분석에 따르면, 4주마다 더발루맙 20mg/kg을 투여받는 35kg 이상의 체중을 가진 소아 환자의 더발루맙 전신 노출은 4주마다 더발루맙 20mg/kg을 투여받는 성인의 노출과 유사했지만, 더발루맙 30mg/kg을 4주마다 투여받는 소아 환자(35kg 이상)의 노출은 더발루맙 20mg/kg을 4주마다 투여받는 성인의 노출보다 약 1.5배 높았다. 체중이 35kg 미만인 소아 환자에게 4주마다 더발루맙 30mg/kg을 투여하는 경우 전신 노출은 4주마다 더발루맙 20mg/kg을 투여받는 성인의 전신 노출과 유사했다.

고령자

이 약을 투여 받은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자 476명 (1차 유효성 집단) 중, 215명이 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상의 환자와 젊은 환자 간 안전성의 임상적으로 유의한 차이는 전반적으로 보고되지 않았다.

AEGEAN 연구에서 화학요법과 이 약을 병용하여 치료한 절제 가능한 NSCLC 환자 401명 중 209명(52%)의 환자는 만 65세 이상이었고 49명(12%)의 환자는 만 75세 이상이었다. 전반적으로 만 65세 이상 환자와 젊은 환자 간 안전성이나 유효성에 있어 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

이 약으로 치료받은 제한 병기 소세포폐암 환자 262명 중 103명(39.3%)이 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간 안전성이나 유효성 전반적으로 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

이 약을 화학요법과 병용한 확장 병기 소세포폐암 환자 265명 중 101명 (38%)이 만 65세 이상이었다. 전반적으로 만 65세 이상의 환자와 젊은 환자 간 안전성의 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

이 약을 화학요법과 병용한 담도암 환자 338명 중 158명 (46.7%)이 만 65세 이상이었다. 전반적으로 만 65세 이상의 환자와 젊은 환자 간 안전성의 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여 받은 절제 불가능한 간세포암 환자 462명 중, 173명(37.4%)이 만 65세 이상 만 75세 미만이었고, 63명(13.6%)이 만 75세 이상이었다. 만 65세 이상의 환자와 젊은 환자 간 안전성 또는 유효성의 임상적으로 유의한 차이는 전반적으로 보고되지 않았다.

백금 기반 화학요법 + 이 약을 투여받도록 무작위 배정된 자궁내막암 환자 238명 중 116명(48.7%)이 만 65세 이상이었고 29명(12.2%)이 만 75세 이상이었다. 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립을 투여받도록 무작위 배정된 자궁내막암 환자 239

명 중 104명(43.5%)이 만 65세 이상이었고 19명(7.9%)이 만 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간에 안전성이나 유효성의 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

이 약을 화학요법과 병용하여 치료한 근육 침습성 방광암 환자 533명 중 275명 (51.6%)이 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 젊은 환자 간에 안전성이나 유효성에 있어서 임상적으로 의미 있는 차이는 전반적으로 없었다.

약물 상호작용 연구

더발루맙과 화학요법 간의 약물 동태학적 약물-약물 상호작용이 CASPIAN 연구에서 평가되었고 임상적으로 유의한 약물 동태학적 약물-약물 상호작용은 확인되지 않았다.

3) 임상시험 요약

국소 진행성 비소세포폐암 - PACIFIC 연구

이 약의 유효성은 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자 713명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험인 PACIFIC 연구에서 평가되었다. 환자는 시험 투여 시작 전 1~42일 내에 2주기 이상의 확정적 백금-기반 화학방사선 치료를 완료하였으며 0 또는 1의 ECOG 수행 능력을 보였다. 환자의 92%가 총 54~66 Gy 선량의 방사선을 조사받았다. 항암 화학방사선요법 치료 후 질병이 진행된 환자, 활성 또는 시험 시작 2년 내에 이전에 기록된 자가 면역 질환; 면역 결핍증 병력; 중증의 면역 매개 이상사례; 생리학적 용량의 전신 코르티코스테로이드를 제외한 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태; 활성 결핵 또는 B형 또는 C형 간염 또는 HIV 감염이 있는 환자 또는 이 약의 투여 시작 전 후 30일 이내에 약독화 생백신 접종을 받은 환자는 이 시험에서 제외하였다. 환자는 이 약 10 mg/kg (n=476) 또는 위약 10 mg/kg (n=237)에 2:1로 무작위 배정되었으며, 최대 12개월 또는 감당할 수 없는 독성 발생이나 확인된 질병 진행 전 까지 2주에 한 번씩 정맥 내 주입하였다. 무작위 배정은 성별, 연령 (만 65세 미만 대 만 65세 이상) 및 흡연 상태 (흡연자 대 비흡연자)에 따라 충화되었다. 12개월의 질병 관리를 받은 환자는 질병 진행 시 재치료할 수 있는 선택권이 주어졌다. 초기 12개월 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 종양 평가를 실시하였다.

인구 통계학적 및 기저 질병 특성은 시험군 간에 균형을 이루었다. 전체 시험 집단의 기저 인구 통계는 다음과 같다: 남성 (70%), 만 65세 이상 (45%), 백인 (69%), 아시아인 (27%), 기타 (4%), 현재 흡연자 (16%), 과거 흡연자 (75%) 및 흡연 경험이 없는 자 (9%), WHO/ECOG PS 0 (49%), WHO/ECOG PS 1 (51%). 질병 특성은 다음과 같다: IIIA기 (53%), IIIB기 (45%), 편평한 조직학적 하위군 (46%), 편평하지 않은 하위군 (54%), 종양 세포 PD-L1 발현률 25% 이상 (22%), 종양 세포 PD-L1 발현률 25% 미만 (41%) (PD-L1 상태는 항암화학방사선요법 이전에 채취하여 시료가 남아있던 451

명의 환자에 대해 후향적으로 분석하였다).

이 연구의 일차 평가 변수 두 가지는 위약과 비교한 이 약의 무진행 생존 (progression-free survival, 이하 PFS) 및 전체 생존 (overall survival, OS)이다. 이차 평가 변수에는 객관적 반응률 (Objective Response Rate, 이하 ORR), 반응 기간 (Duration of Response, 이하 DoR) 및 원격 전이 또는 사망까지의 기간 (Time to Death or Distant Metastasis, 이하 TTDM)이 포함되었다. PFS, ORR, DoR 및 TTDM은 RECIST 1.1에 따라 독립적 중앙 눈가림 평가 (Blinded Independent Central Review, BICR)에 의해 평가되었다.

이 연구는 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 PFS 개선을 나타냈다 [위험비 (hazard ratio, HR) = 0.52 (95% CI: 0.42, 0.65), $p < 0.0001$]. PFS 중앙값은 이 약 투여군에서 16.8 개월 (95% CI: 13.0, 18.1), 위약군에서 5.6 개월 (95% CI: 4.6, 7.8)이었다. 5년간 추적기간 분석에서, 분석기간 중앙값은 34.2 개월이었고 이 약은 위약 대비 OS와 PFS의 지속적인 개선을 나타냈다. 이 연구의 일차 중간 분석은 또한 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 나타냈다 [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), $p = 0.00251$]. OS 중앙값은 이 약 투여군에서 아직 도달되지 않았으며 위약군에서 28.7개월이었다 (표 12, 그림 1 및 그림 2 참고).

표 12. PACIFIC 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a		5년 추적 후 분석 ^b	
	이 약 (N = 476)	위약 (N = 237)	이 약 (N = 476)	위약 (N = 237)
무진행 생존 (PFS)				
발생 사례 수 (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)	268 (56.3%)	175 (73.8%)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	16.9 (13.0, 23.9)	5.6 (4.8, 7.7)
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)		0.55 (0.45, 0.68)	
p-값	p<0.0001			
12개월 후 PFS (%) (95% CI)	55.9 (51.0, 59.3)	41.7 (37.7, 45.6)	(29.0, 55.7%)	34.5% (51.0%, 60.2%) (28.3%, 40.8%)
18개월 후 PFS (%) (95% CI)	44.2 (37.7, 50.5)	27.0 (24.0, 34.5)	(19.9, 49.1%)	27.5% (44.2%, 53.8%) (21.6%, 33.6%)
60개월 후 PFS (%) (95% CI)	NA	NA	33.1% (28.0%, 38.2%)	19.0% (13.6%, 25.2%)
전체생존 (OS)				
사망 사례 수 (%)	183 (38.4%)	116 (48.9%)	264 (55.5%)	155 (65.4%)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, 47.5)	NR (38.1, 52.9)	29.1 (22.1, 35.1)
HR (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)		0.72 (0.59, 0.89)	
양방향 p-값	0.00251			
24개월 후 OS (%) (95% CI)	66.3 (61.7, 55.6)	61.8 (56.0, 66.3%)	(48.9, 66.3%)	55.3% (61.8%, 70.4%) (48.6%, 61.4%)
p-값	0.005			
48개월 후 OS (%) (95% CI)	NA		49.7%	36.3%

60개월 후 OS (%) (95% CI)	NA	(45.0%, 54.2%) (30.1%, 42.6%) 42.9% 33.4%
원격 전이 또는 사망까지의 기간 (TTDM ^c)		(38.2%, 47.4%) (27.3%, 39.6%)
발생 사례 수 (%)	182 (38.2%) 28.3	126 (53.2%) (24.0, 16.2) (12.5, 34.9) 21.1
TTDM 중앙값 (개월) (95% CI)	NA	NA
HR (95% CI)	0.53 (0.41, 0.68)	NA
p-값	p<0.0001	NA
후속 치료 시작 또는 사망까지의 기간 (TFST ^d)		
발생 사례 수 (%)	267 (56.1%) 21.0	169 (71.3%) (16.6, 10.4) (8.3, 25.5) 12.5
TFST 중앙값 (개월) (95% CI)	NA	NA
HR (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)	NA
p-값	p<0.0001	NA
객관적 반응 (ORR ^e) 사례 (%)	수 133 (30.0%) (25.79%, 12.95%)	38 (17.8%) , NA
(95% CI)	34.53%	23.65%
p-값 ^e	p<0.001	NA
완전 반응 사례 수 (%)	8 (1.8%)	1 (0.5%) NA
부분 반응 사례 수 (%)	125 (28.2%)	37 (17.4%) NA
반응 기간 (DoR) 중앙값 (개월) (95% CI)	NR (27.4, 34.7)	18.4 (6.7, 24.5) NA
이차 무진행 생존 (PFS2 ^f)		
발생 사례 수 (%)	217 (45.6%) 28.3	144 (60.8%) (25.1, 17.1) (14.5, 34.7) 20.7
PFS2 중앙값 (개월) (95% CI)	NA	NA
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	NA
p-값	P<0.0001	NA

^aOS, PFS2의 일차 중간 분석 및 TTDM, TFST, ORR, DoR의 추가 분석 시점은 2018년 3월 22일이다. PFS의 일차 중간 분석은 2017년 2월 13일이다.

^b 추적기간의 OS 및 PFS 분석 시점은 2021년 1월 11일이다.

^cTTDM은 무작위 배정 일자로부터 원격 전이가 발생한 첫 날 또는 원격 전이 없이 사망한 일자까지의 기간으로 정의된다. 원격 전이는 RECIST v1.1에 따른 방사선 치료 부위 외이거나 생검으로 확증된 새로운 병변으로 정의된다.

^dTFST는 무작위 배정 일자로부터 치료를 멈추고 첫 후속 치료를 시작한 일자 또는 사망일자까지의 기간으로 정의된다.

^e항암화학방사선요법 치료 후 0 - 42일 이내 및 연구 약물 투여 전 평가하여 RECIST v1.1에 따라 기저 상태에서 측정 가능한 질병이 있었던 ITT 집단의 하위군에 대한 결과; 이 약 투여 군 443명, 위약 투여 군 213명.

^f PFS2는 무작위 배정 일자로부터 두번째 질환 진행 (임상 표준에 정의된 바에 따라) 또는 사망일자까지의 기간으로 정의된다.

NR: 도달하지 않음

그림 1. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (PACIFIC 연구) (자료마감: 2021년 1월 11일)

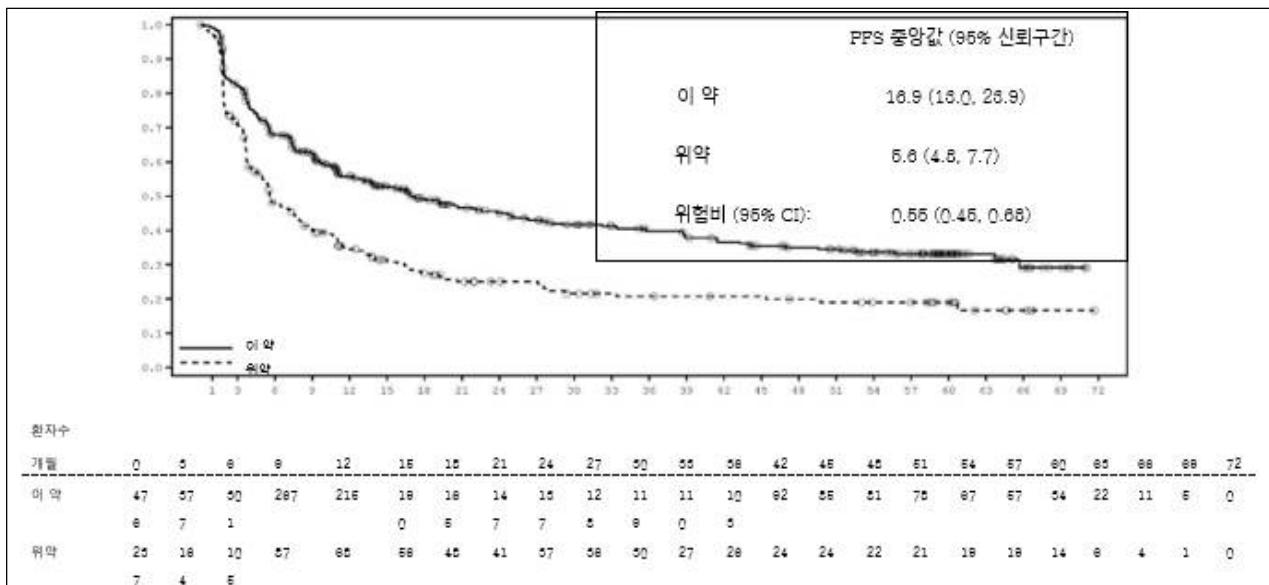
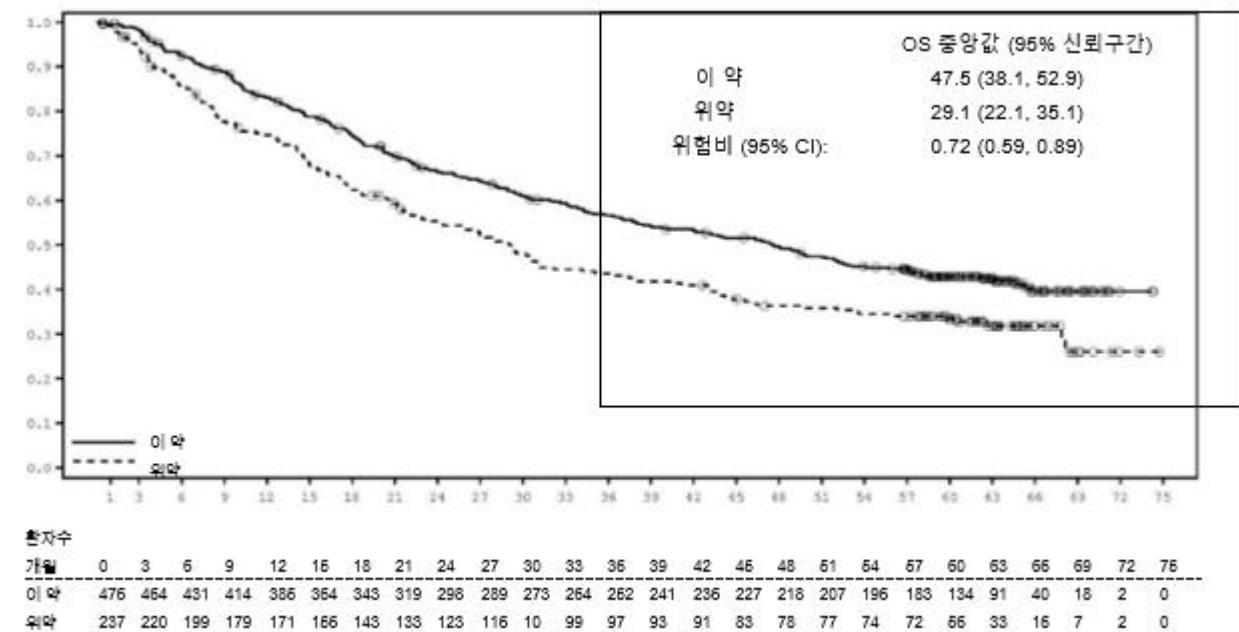


그림 2. 전체생존(OS)의 카플란 메이어 곡선 (PACIFIC 연구) (자료마감: 2021년 1월 11일)



사전 정의 된 하위군에서, 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 우월한 PFS와 OS 개선이 일관되게 관찰되었다. PFS와 OS의 민감도 분석은 일차 중간 분석에서 관찰된 것과 일관된 치료 효과를 나타냈다.

EORTC QLQ-C30 및 폐암 모듈 (EORTC QLQ-LC13)을 사용하여 환자 보고 결과, 기능 및 건강 관련 삶의 질 (health-related quality of life, HRQoL)을 수집하였다. 기저 상태, 초기 8주간 4주마다, 이 후 8주마다 투여 기간의 완료 또는 독성 또는 질병 진행에 따른 시험약의 투여 중단 시까지 LC13 및 C30을 평가하였다. 이 약과 위약 투여군 간의 순응도는 높았으며 매우 유사했다.

기저 상태에서, 이 약 및 위약군 간에 환자 보고 결과, 기능 및 HRQoL의 차이는 관찰되지 않았다. 제48주까지의 시험 기간에 걸쳐, 이 약 및 위약군 간에 환자 보고 결과, 기능 및 HRQoL의 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다 (10점 이상의 차이로 평가).

노출, 노출-안전성 관계 및 노출-유효성 자료 비교의 모델링 및 시뮬레이션을 근거할 때, 더발루맙을 2주마다 10mg/kg을 투여하는 용법과 4주마다 1500mg을 투여하는 용법 간에 유효성 및 안전성에서 예상되는 임상적으로 유의한 차이는 없다.

절제가능한 비소세포폐암 - AEGEAN 연구

AEGEAN은 절제가능한 비소세포폐암 (2A기~선택된 3B기 [AJCC, 8thedition]) 환자에서 수술 전 보조치료로서 화학요법과 병용투여한 뒤 수술 후 단독요법으로 계속해서 투여한 이 약의 유효성을 평가하기 위해 디자인된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 제3상 임상시험이다. 임상시험은 이전에 치료받은 이력이 없는 문서화된 편평세포 또는 비편평세포 비소세포폐암 환자로서, 면역 매개 요법에 노출된 적이 없고, 0 또는 1의 WHO/ECOG 수행 능력과 적어도 한 가지 이상의 RECIST 1.1 표적 병변이 있는 환자를 등록했다. 무작위배정 전, Ventana PD-L1 (SP263) 분석을 사용하여 환자의 종양 PD-L1 발현 상태를 확인했다.

임상시험에서 활동성 또는 이전에 문서화된 자가 면역 질환이 있거나 더발루맙의 첫 투여 후 14일 이내에 면역억제 약물을 사용한 환자는 제외되었다. 유효성 분석을 위한 시험 집단(변형된 치료의 향[mITT])에서 알려진 EGFR 변이 또는 ALK 전위가 있는 환자는 제외되었다.

무작위배정은 질병 병기(2기 vs 3기) 및 PD-L1 발현(TC<1% vs. TC≥1%) 상태에 의해 충화되었다.

AEGEAN 시험에서 802명의 환자가 1:1의 비율로 무작위배정되어 수술 전 보조 화학요법과 병용으로 수술 전 임핀지(제1군) 또는 위약(제2군)을 투여받았다. 시험군 간에 교차가 허용되지 않았다. 유효성 분석이 mITT 집단에서 740명의 환자를 바탕으로 수행되었다.

제1군: 수술 전 3주마다 최대 4주기 동안 이 약 1500 mg + 화학요법, 수술 후 4주마다 최대 12주기 동안 이 약 1500 mg 투여.

제2군: 수술 전 3주마다 최대 4주기 동안 위약 + 화학요법, 수술 후 4주마다 최대 12주기 동안 위약 투여.

RECIST 1.1 종양 평가가 베이스라인 시점과 수술전 보조요법이 완료되었을 때(수술 전) 실시되었다. 첫 번째 수술 후 흉부 및 복부(간 전체 및 양쪽 부신 포함) CT/MRI 스캔이 수술 후 5주±2주 경과 시점에 보조 요법 개시전 최대한 근접한 시기에 이루어졌다. 그리고 나서 종양 평가가 48주 경과 시점까지 12주마다(수술일 기준), 192주 경과 시점까지(약 4년) 24주마다(수술일 기준), 그 이후 RECIST 1.1에 정의된 방

사선상 PD, 동의 철회 또는 사망할 때까지 48주마다(수술일 기준) 수행되었다. 생존 평가가 치료 중단 후 2, 3 및 4개월 경과 시점에 수행되었고, 그리고 나서 12개월 경과 시점까지 2개월마다 수행된 후 3개월마다 수행되었다. 임상시험의 일차 평가변수는 눈가림된 중앙 병리학 검토에 의한 병리학적 완전반응(pCR) 및 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR) 평가에 의한 무사건 생존(EFS)이었다. 핵심 이차 평가변수는 눈가림된 중앙 병리학 검토에 의한 주요 병리학적 반응(MPR), BICR에 의한 DFS 및 OS 였다. 기타 이차 유효성 목적은 EFS (PD-L1-TC $\geq 1\%$ 분석군), pCR (PD-L1-TC $\geq 1\%$ 분석군) 및 환자 보고 결과(PRO)를 포함했다. 계획된 pCR 중간 분석 시점에, 시험이 pCR 및 MPR에 대한 통계적 유의성 판정을 위해 사전에 명시된 기준을 충족했다. 이어서, 첫 번째 계획된 EFS 중간 분석 시점에, 임상시험이 EFS에 대한 통계적 유의성 판정을 위해 사전에 명시된 기준을 충족했다.

인구 통계학적 및 기저 질병 특성이 두 시험군 사이에서 균형을 잘 이루었다(mITT 군의 제1군에 366명 및 제2군에 374명). 유효성 분석을 위한 집단(mITT)의 기저 인구 통계학적 및 질병 특성은 다음과 같았다: 남성(71.6%), 여성(28.4%), 연령 65세 이상(51.6%), 연령 중앙값 65세(범위: 30~88세), WHO/ECOG PS 0 (68.4%), WHO/ECOG PS 1 (31.6), 백인(53.6%), 아시아인(41.5%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(0.9%), 아메리칸 인디언 또는 알라스카 원주민(1.4%), 기타 인종(2.6%), 히스패닉계 또는 라틴계(16.1%), 비히스패닉계 또는 비-라틴계(83.9%), 현재 또는 과거 흡연자(85.5%), 비흡연자(14.5%), 편평세포 조직학(48.6%) 및 비편평세포 조직학(50.7%), 2기(28.4%), 3기 (71.6%), PD-L1 발현 상태 TC $\geq 1\%$ (66.6%), PD-L1 발현 상태 TC $< 1\%$ (33.4%). mITT 집단에 대한 인구 통계학적 및 기저 특성은 알려진 EGFR 돌연변이 또는 ALK 전위가 있는 환자가 없는 경우를 제외하고는 ITT 집단과 유사했다.

mITT 집단에서, 완치 목적의 수술을 받은 환자는 제1군에서 295명(80.6%)이 있었던 데 비해 제2군에서 302명(80.7%)이 있었다. 완치 목적의 수술을 완료한 환자는 제1군에서 284명(77.6%)이 있었던 데 비해 제2군에서 287명(76.7%)이 있었다. 수술을 완료한, mITT 집단 내에서 절제경계면 상태(제1군 vs. 제2군):

R0 (잔류 종양 없음): 94.7% vs. 91.3%.

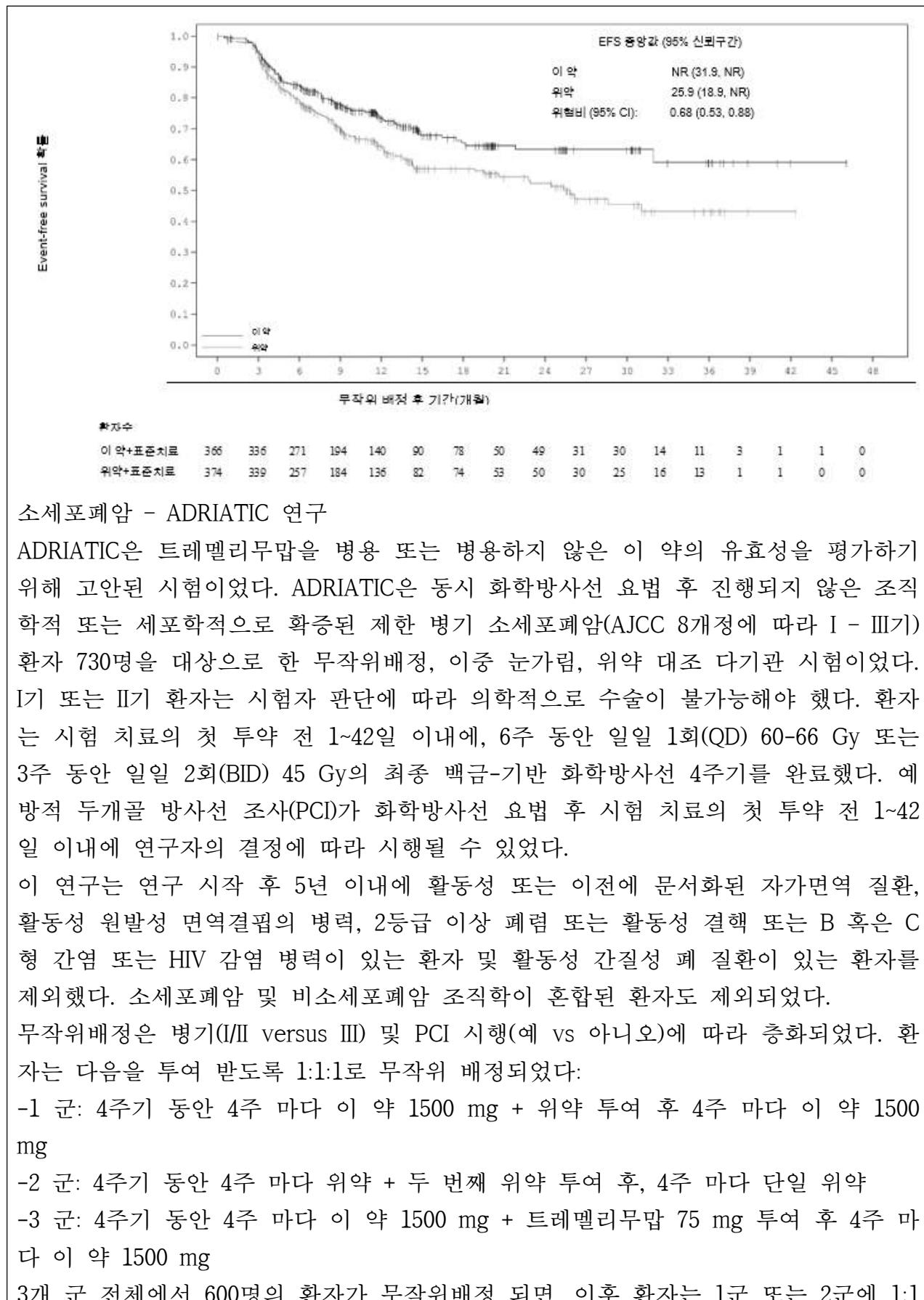
R1 (현미경상 잔류 종양): 4.2% vs. 7.7%.

R2 (육안상 잔류 종양): 0.7% vs. 0.7%.

이 연구는 위약군에 비해 이 약 군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 EFS 개선[HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.88), p = 0.003902]을 입증했다. 이 임상시험은 또한 위약군에 비해 이 약 군의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 pCR 개선[비율 차이, 12.96% (95% CI: 8.67, 17.57)]을 입증했다. 전체 생존(OS) 자료는 EFS 분석 시점에 성숙되지 않았다. 표 13 및 그림 3을 참고한다.

표 13. AEGEAN 연구에 대한 유효성 결과(mITT)

	이 약 + 화학요법 (N=366)	위약 + 화학요법 (N=374)
무사건생존(EFS) ^a		
발생 사례 수, n (%)	98 (26.8)	138 (36.9)
EFS 중앙값(95% CI) (개월)	NR (31.9, NR)	25.9 (18.9, NR)
12개월째 EFS, % (95% CI)	73.4 (67.9, 78.1)	64.5 (58.8, 69.6)
24개월째 EFS, % (95% CI)	63.3 (56.1, 69.6)	52.4 (45.4, 59.0)
위험비(95% CI)	0.68 (0.53, 0.88)	
양측 p-값 ^d	0.003902	
pCR ^{a,b,d}		
반응이 있는 환자 수	63	16
반응률, % (95% CI)	17.21 (13.49, 21.48)	4.28 (2.46, 6.85)
비율 차이, % (95% CI)	12.96 (8.67, 17.57)	
MPR ^{a,c,d}		
반응이 있는 환자 수	122	46
반응률, % (95% CI)	33.33 (28.52, 38.42)	12.30 (9.15, 16.06)
비율 차이, % (95% CI)	21.03 (15.14, 26.93)	
^a 결과는 계획된 EFS 중간 분석 및 연구 개시 후 46.3개월째에 발생한 pCR/MPR 최종 분석(자료마감: 2022년 11월 10일)을 기준으로 했다.		
^b n =402에 대한 사전에 명시된 pCR 중간 분석(자료마감: 2022년 01월 14일)에 따르면, pCR 비율은 0.0082%의 유의 수준과 비교했을 때 통계적으로 유의했다(p = 0.000036).		
^c n =402에 대한 사전에 명시된 MPR 중간 분석(자료마감: 2022년 01월 14일)에 따르면, MPR 비율은 0.0082%의 유의 수준과 비교하여 통계적으로 유의했다(p = 0.000002).		
^d pCR 및 MPR에 대한 양측 p-값은 충화된 CMH 검정에 따라 산정되었다. EFS에 대한 양측 p-값은 충화된 로그 순위 검정에 따라 산정되었다. 충화 인자는 PD-L1 및 질병 병기를 포함한다.		
각 유효성 평가변수에 대한 통계적 유의성 판정을 위한 경계는 오브라이언 플레밍(O'Brien Fleming) 접근법을 어림한 란 드멧(Lan-DeMets) 알파 소비 합수에 의해 결정되었다(EFS = 0.9899%, pCR = 0.0082%, MPR = 0.0082%, 양측).		
그림 3. EFS의 카풀란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선		



로 무작위배정되었고, 4주마다 이 약 1500 mg 또는 4주마다 위약을 투여 받았다. 치료는 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때 까지, 또는 최대 24개월 동안 지속되었다. 종양 평가는 처음 72주 동안 8주마다, 이후에는 96주까지 12주마다, 그 이후에는 24주마다 수행되었다.

인구통계학 및 베이스라인 질병 특성은 시험 군 간에 균형을 이루었다. 이 약 및 위약군의 베이스라인 인구통계학 및 질병 특성은 다음과 같았다: 남성(69.1%), 연령 \geq 65세(39.2%), 백인(50.4%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(0.8%), 아시아인(47.5%), 기타(1.3%), 히스패닉 또는 라틴계(4.2%), 현재 흡연자(22.3%), 과거 흡연자(68.5%), 비흡연자(9.2%), WHO/ECOG PS 0(48.7%), WHO/ECOG PS 1(51.3%), I기(3.6%), II기(9.1%), III기(87.4%).

무작위배정 전 모든 환자가 백금-기반 화학요법(66.2% 시스플라틴-에토포시드, 33.8% 카보플라틴-에토포시드)을 받았다; 72.1% 환자가 RT QC를 받았고(이 중 92.4%가 \geq 60 - \leq 66 Gy QD를 받았다), 27.9%는 RT BID를 받았으며(이 중 96.6%가 45 Gy BID를 받았다) 53.8% 환자가 PCI를 받았다. RT에 대한 반응은 다음과 같았다: 완전 반응(12.3%), 부분 반응(73.8%), 안정 병변(14.0%).

이 시험의 이중 일차 평가변수는 위약과 비교된 이 약의 OS 및 PFS였다. 이차 유효성 평가변수는 위약과 비교된 이 약의 ORR을 포함하였다. PFS 및 ORR은 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 평가되었다.

계획된 중간 분석에서, 이 시험은 위약과 비교하여 이 약에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선을 나타냈다[HR = 0.73 (95% CI: 0.569, 0.928), p = 0.01042]. 또한 이 시험은 위약과 비교하여 이 약에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS 개선을 입증했다[HR = 0.76 (95% CI: 0.606, 0.950), p = 0.01608]. 표 14 및 그림 4와 5를 참조한다.

표 14. ADRIATIC 시험의 유효성 결과

	1군: 이 약 (n=264)	2군: 위약 (n=266)
전체생존(OS) ^a		
사망 사례 수 (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^b	55.9 (37.3, NR)	33.4 (25.5, 39.9)
HR (95% CI) ^c	0.73 (0.569, 0.928)	
p-값 ^d	0.01042	
24개월 후OS (%) (95% CI) ^b	68.0 (61.9, 73.3)	58.5 (52.3, 64.3)
36개월 후 OS (%) (95% CI) ^b	56.5 (50.0, 62.5)	47.6 (41.3, 53.7)
무진행 생존(PFS) ^e		
사건 수 (%)	139 (52.7)	169 (63.5)

중앙값 PFS (개월) (95% CI) ^b	16.6 (10.2, 28.2)	9.2 (7.4, 12.9)
HR (95% CI) ^f	0.76 (0.606, 0.950)	
p-값 ^d	0.01608	
18개월 후PFS (%) (95% CI) ^b	48.8 (42.2, 55.0)	36.1 (29.9, 42.2)
24개월 후PFS (%) (95% CI) ^b	46.2 (39.6, 52.5)	34.2 (28.2, 40.3)
객관적 반응(ORR) ^e		
ORR ^g 사례 수 (%)	53/175 (30.3)	54/169 (32.0)
완전 반응 사례 수 (%)	5 (2.9)	4 (2.4)
부분 반응 사례 수 (%)	48 (27.4)	50 (29.6)
오즈비(95% CI)	-1.2 (-11.0, 8.5)	
중앙값 DoR ^{b,e} (개월)	33.0 (22.4, NR)	27.7 (9.6, NR)
(95% CI)		
12개월 시점에 반응을 나타낸 환자의 비율 ^{b,e} (%) (95% CI)	73.7 (59.0, 83.8)	60.3 (44.5, 72.9)
18개월 시점에 반응을 나타낸 환자의 비율 ^{b,e} (%) (95% CI)	71.5 (56.6, 82.0)	55.2 (39.4, 68.5)
분석 시점 환자에서 OS 추적 관찰 기간의 중앙값은 이 약 시험군에서 37.19 개월이고 위약군에서 37.24 개월이었다.		
^b Kaplan Meier 기법을 사용하여 계산. Brookmeyer-Crowley 방법을 기반으로 도출된 중앙값에 대한 CI.		
^c HR에 대한 분석은 총화 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 수행되었고 양측 p-값은 총화 로그-순위 검정을 기반으로 하며, 두 가지 모두 PCI 시행에 대해 조정된다.		
^d 사전 계획된 중간 분석 결과에 기초한 p-값. Lan-DeMets 알파 지출 함수 O'Brien Fleming 유형 경계 및 관찰된 실제 사건 수를 기반으로, OS에 대한 통계적 유의성을 선언하는 경계는 4.5% 전체 알파에 대해 0.01679였고 PFS에 대해서는 5% 전체 알파에 대해 0.02805였다(Lan ○ and ○ DeMets 1983).		
^e RECIST v1.1에 따라 BICR이 평가.		
^f HR에 대한 분석은 총화 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 수행되었고 양측 p-값은 총화 로그-순위 검정을 기반으로 하며, 두 가지 모두 TNM 병기 및 PCI 시행에 대해 조정된다.		
^g RECIST v1.1에 따라 베이스라인에 측정가능 질병을 가진 전체 분석 집합의 하위군 기준; 이 약 (n = 175), 위약 (n = 169)		
그림 4. 이 약 vs 위약에 대한 OS의 Kaplan-Meier 곡선		

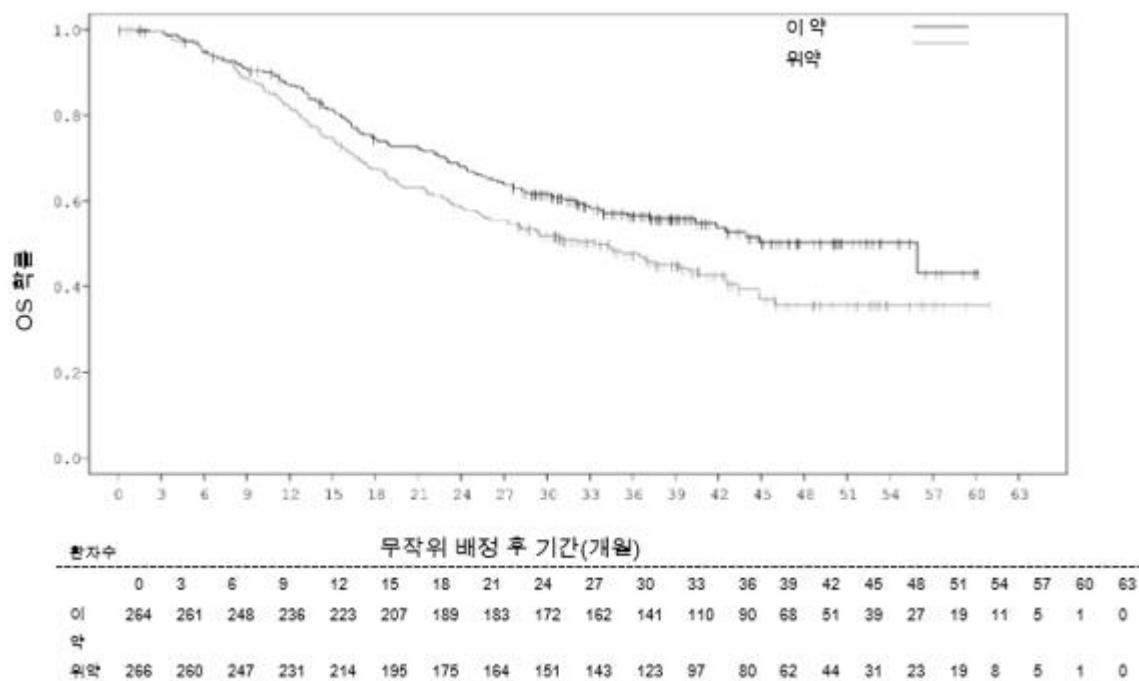
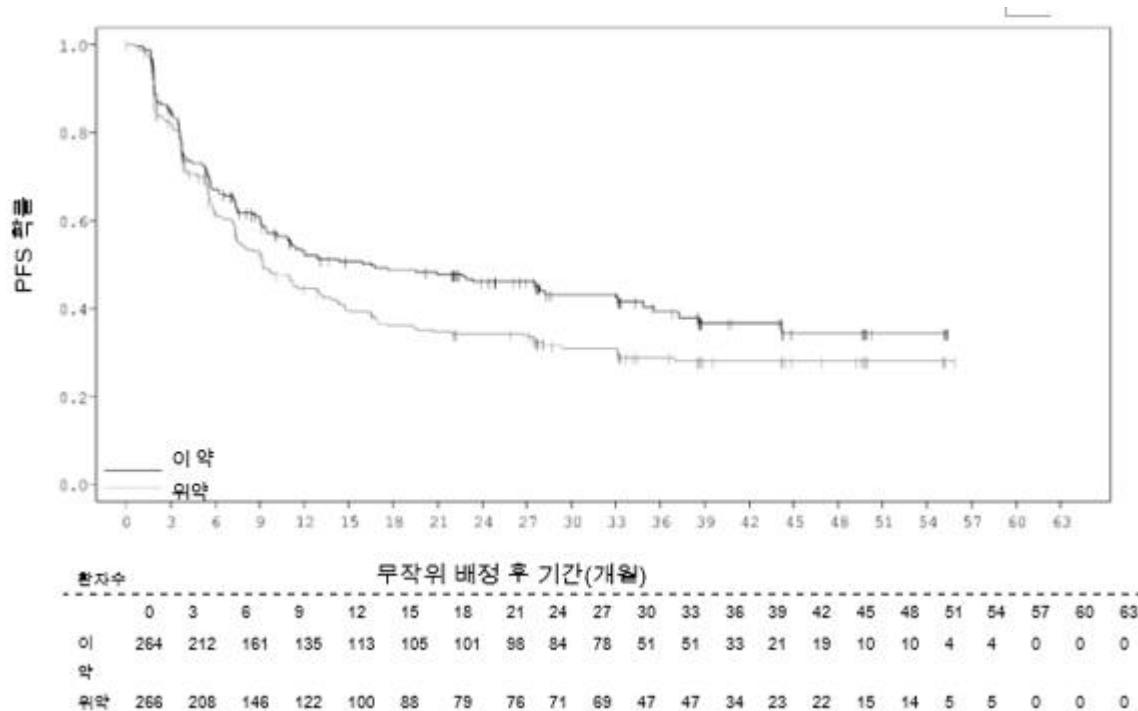


그림 5. 이 약 vs. 위약에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선



위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에 유리한 OS 및 PFS의 개선이 분석된 사전 정의된 하위군에서 전반적으로 일치했다.

소세포폐암 - CASPIAN 연구

CASPIAN 연구에서 이전에 치료받지 않은 확장 병기 소세포폐암 환자에게 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과 병용투여한 이 약의 유효성이 평가되었다.

CASPIAN 연구는 무작위 배정, 공개, 다기관 연구로서 WHO/ECOG PS 0 또는 1이고 소세포폐암의 일차 치료요법으로 백금 기반 화학요법을 받기에 적절한, 치료 경험이 없는 확장 병기 소세포폐암 환자를 대상으로 하였다. 무증상 또는 치료된 뇌전이가 있는 환자는 참여 가능하였다. 이 연구에서 흉부 방사선요법, 활동성 일차성 면역결핍, 부종양증후군을 포함한 자가면역 장애, 활동성 또는 문서화된 적 있는 자가면역 또는 염증 장애, 생리학적 용량의 전신 코르티코스테로이드를 제외한 투여 시작 전 14일 이내 전신 면역억제제 투여, 활성 결핵 또는 B형 또는 C형 간염 또는 HIV 감염, 또는 투여 시작 전 30일 이내 약독화 생백신 접종 등의 병력이 있는 환자는 제외되었다.

백금 제제의 선택은 연구자의 판단에 따라 결정되었고, 무작위 배정은 제 1주기에서 계획된 백금 기반 요법 (카보플라틴 또는 시스플라틴)에 따라 총화되었다.

확장 병기 소세포폐암에서 이 약의 유효성 평가는 다음 두 군의 비교에 따른다.

- 이 약 + 화학요법 병용군: 이 약 1500 mg + 21일 주기마다 1일차에 카보플라틴 (AUC 5 또는 6 mg/mL/min) 또는 시스플라틴 (75~80 mg/m²)과 1, 2, 3일차에 에토포시드 (80~100 mg/m²)를 정맥 투여하는 4주기 요법. 이후 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약 1500 mg을 4주마다 단독 투여.
- 화학요법 단독군: 21일 주기마다 1일차에 카보플라틴 (AUC 5 또는 6 mg/mL/min) 또는 시스플라틴 (75~80 mg/m²)과 1, 2, 3일차에 에토포시드 (80~100 mg/m²)를 정맥 투여하는 4~6주기 요법. 화학요법 완료 후 연구자의 판단에 따른 예방적 두강 내 방사선 조사 (PCI)가 이 군에서만 허용됨.

질병 진행 후에도 환자가 임상적으로 안정한 상태이고 임상적 유익성이 있다고 연구자가 판단한 경우 이 약 단독 투여가 허용되었다.

일차 평가변수는 화학요법 단독 대비 이 약 + 화학요법의 전체 생존 (OS)이었다. 이차 평가변수는 무진행 생존 (PFS) 및 객관적 반응률 (ORR)이었으며, RECIST 1.1에 따라 연구자 평가로서 평가되었다.

인구 통계학적 및 기저 질병 특성은 두 군 간에 균형을 이루었다. 전체 시험 집단의 기저 인구 통계 및 질병 특성은 다음과 같다: 남성 (69.6%), 만 65세 이상 (39.6%), 연령 중앙값 63세 (범위: 28~82세), 백인 (83.8%), 아시아인 (14.5%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 (0.9%), 그 외 인종 (0.6%), 비-히스패닉계 또는 비-라틴계 (96.1%), 흡연 경력자 (93.1%), 흡연 미경험자 (6.9%), WHO/ECOG PS 1 (64.8%), IV기 (90.3%)이었다. 환자의 24.6%가 시스플라틴을, 74.1%가 카보플라틴을 투약받았다. 화학요법 단독군 환자의 56.8%는 6주기까지 화학요법 치료를 받았으며 7.8%는 PCI를 받았다.

연구 결과 화학요법 단독군 대비 이 약 + 화학요법 병용군은 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 나타냈다 [HR=0.73 (95% CI: 0.59, 0.91), p=0.0047] (표 15, 그림 6, 그림 7 참조). 장기간 추적기간 분석(중앙값 39.3 개월) 결과, 이 약 +

에토포시드 및 백금 기반 약물 군은 에토포시드+백금 기반 약물 군 대비 지속적인 OS 개선을 보이고 있다.

표 15. CASPIAN 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a		장기 추적 분석 ^b	
	이 약 + 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 268)	에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 269)	이 약 + 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 268)	에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 269)
전체 생존 (OS)				
사망 사례 수 (%)	155 (57.8%)	181 (67.3%)	221 (82.5)	248 (92.2)
OS 중앙값 (개월)	13.0	10.3	12.9	10.5
(95% CI)	(11.5, 14.8)	(9.3, 11.2)	(11.3, 14.7)	(9.3, 11.2)
HR (95% CI) ^c	0.73 (0.59, 0.91)		0.71 (0.595, 0.858)	
p-값 ^d	0.0047			
12개월 후 OS (%)	53.7	39.8	52.8	39.3
(95% CI)	(47.4, 59.5)	(33.7, 45.8)	(46.6, 58.5)	(33.4, 45.1)
18개월 후 OS (%)	33.9	24.7	32.0	24.8
(95% CI)	(26.9, 41.0)	(18.4, 31.6)	(26.5, 37.7)	(19.7, 30.1)
24개월 후 OS (%)	NA	NA	22.9	13.9
(95% CI)			(18.1, 28.2)	(10.1, 18.4)
36개월 후 OS (%)	NA	NA	17.6	5.8
(95% CI)			(13.3, 22.4)	(3.4, 9.1)
무진행 생존 (PFS)				
발생 사례 수 (%)	226 (84.3%)	233 (86.6%)	NA	NA
PFS 중앙값 (개월)	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)	NA	NA
(95% CI)			NA	
HR (95% CI) ^c	0.78 (0.65, 0.94)		NA	
6개월 후 PFS (%)	45.4	45.6	NA	NA
(95% CI)	(39.3, 51.3)	(39.3, 51.7)	NA	NA
12개월 후 PFS (%)	17.5	4.7	NA	NA
(95% CI)	(13.1, 22.5)	(2.4, 8.0)		
객관적 반응(ORR^e)				
사례 수 (%)	182 (67.9%)	155 (57.6%)	NA	NA
완전 반응 사례 수 (%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	NA	NA
부분 반응 사례 수 (%)	176 (65.7%)	153 (56.9%)	NA	NA

^a 일차 중간 분석의 OS, PFS, ORR, DoR 분석의 자료마감(data cut-off)은 2019년 3월 11일이다.

^b 장기간 생존 분석의 자료마감일(data cut-off)은 2021년 3월 22일이다. RECIST 자료는 이 추적기간의 자료마감 시점에 분석되지 않았다.

^c이 분석은 제 1주기의 계획된 백금-기반 화학요법 (카보플라틴 또는 시스플라틴)에 대해 보정한 총화 로그순위 검정법으로 수행되었고, 연관 방식의 순위검정법을 이용하였다.

^d실측 사례수 및 O'Brien-Fleming 법을 적용한 Lan-DeMets 제1종 오류 분배율 함

수에 근거하여, 통계적으로 유의성을 갖는 기준은 0.0178(Lan ○ and ○ DeMets 1983)이다.

◦ 확정 객관적 반응률

그림 6. 전체생존(OS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선 (CASPIAN 연구) (자료마감: 2021년 3월 22일)

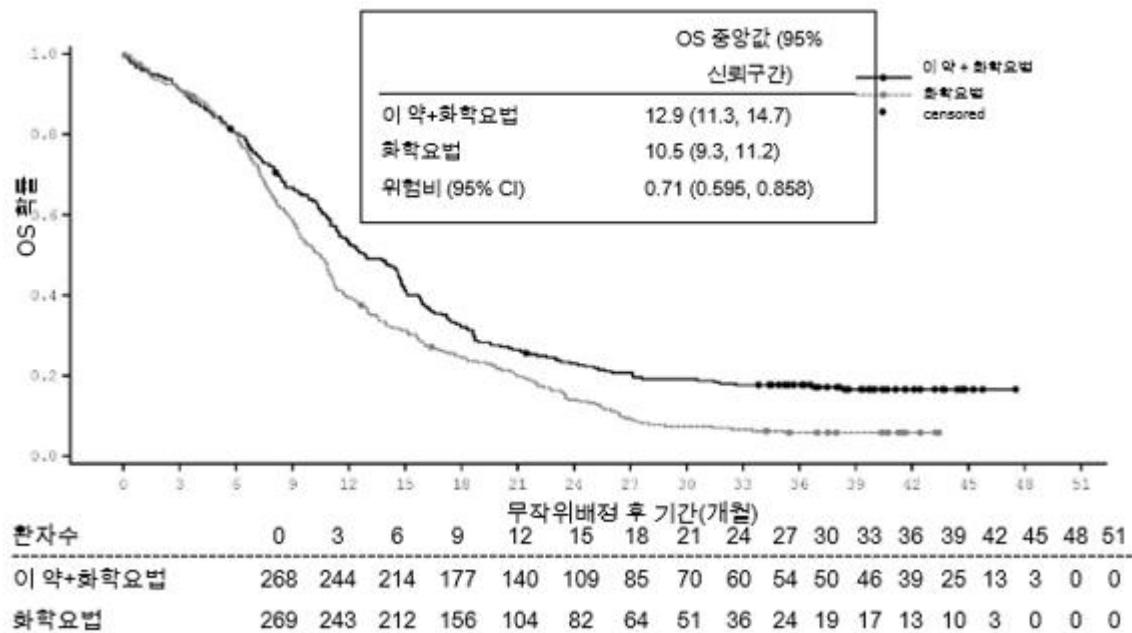
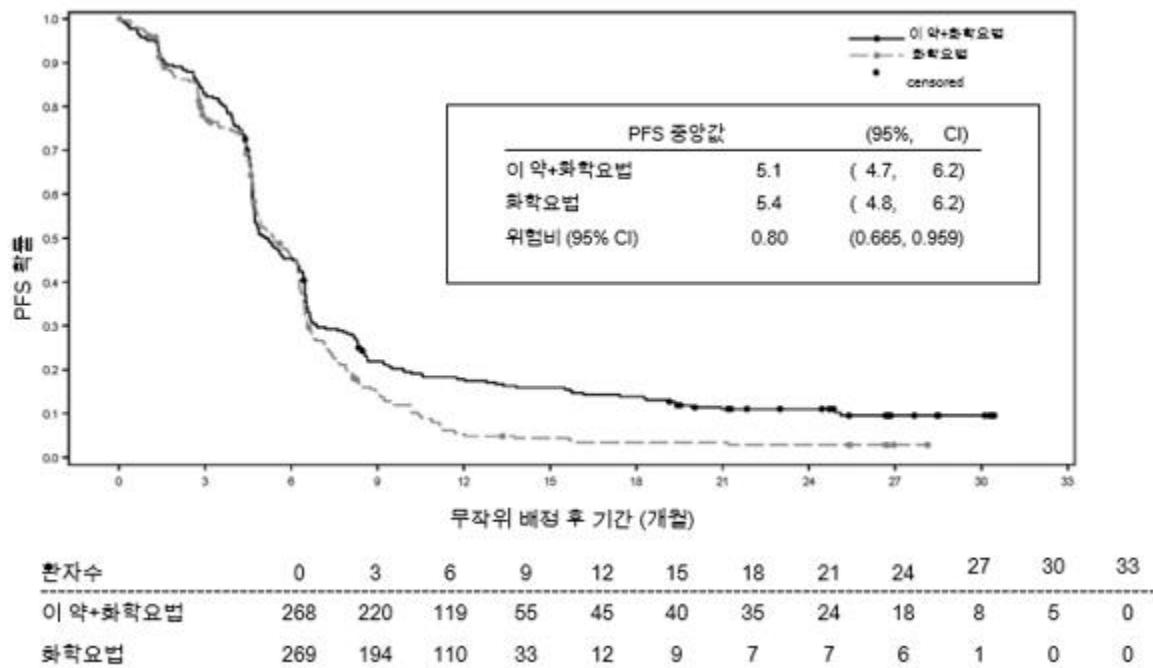


그림 7. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (CASPIAN 연구) (자료마감: 2020년 1월 27일)



담도암 - TOPAZ-1 연구

TOPAZ-1은 켐시타빈 및 시스플라틴과 병용 시 이 약의 유효성을 평가하도록 설계된 연구로, 조직학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 담도암이 있고 ECOG 수행 능력이 0 또는 1인 환자 685명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험이다. 수술 및/또는 보조 요법을 마치고 6개월 이후 재발성 질환이 발생한 환자도 포함되었다. 환자는 RECIST v1.1에 따른 한 가지의 이상의 표적 병변이 있고 기관 및 골수 기능이 충분해야 했다.

팽대부 암종, 활동성 또는 이전에 기록된 자가면역 또는 염증성 장애, HIV 감염 또는 활성 감염 (결핵 또는 C형 간염 포함)이 있는 환자, 또는 전신 면역억제제를 투여 중이거나 이 약물의 투여 시작 전 14일 이내 투여한 환자는 임상시험에서 제외되었다. 무작위 배정에서 질환 상태 및 종양의 위치에 따라 충화되었다. 1:1로 무작위 배정된 환자는 다음을 투여받았다:

- 이 약 + 화학요법 병용군: 3주마다 1일차에 이 약 1500 mg + 1일차, 8일차에 켐시타빈 1000mg/m²와 시스플라틴 25mg/m²를 최대 8주기동안 정맥 내 투여 후, 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약 1500mg을 4주마다 단독 투여
 - 위약 + 화학요법 병용군: 3주마다 1일차에 위약 + 1일차, 8일차에 켐시타빈 1000mg/m²와 시스플라틴 25mg/m²를 최대 8주기동안 정맥 내 투여 후, 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 위약을 4주마다 단독 투여
- 무작위 배정 이후 처음 24주간은 6주마다, 그 이후는 객관적 질병 진행이 확인될 때 까지 8주마다 종양 평가를 실시하였다.

연구의 일차 평가변수는 전체 생존 (OS)이었고 주요 이차 평가변수는 무진행 생존 (PFS)이었다. 그 외 이차 평가변수는 객관적 반응률 (ORR), 반응 기간 (DoR) 및 환자 보고 결과였다. PFS, ORR, DoR은 RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가하였다.

인구 통계학적 및 기저 질병 특성은 두 군 (이 약 투여군 341명, 위약 투여군 344명) 간에 균형을 이루었다. 전체 연구 집단의 기저 인구 통계학적 정보는 다음과 같다: 남성 (50.4%), 65세 미만 (53.3%), 백인 (37.2%), 아시아인 (56.4%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 (2.0%), 기타 (4.2%), 비-히스패닉 또는 라틴계 (93.1%), ECOG PS 0 (49.1%), PS 1 (50.9%), 원발성 종양 위치 (간 내 담관 암종 55.9%, 간 외 담관 암종 19.1% 및 담낭암 25.0%), 질병 상태 [재발 (19.1%) 대 최초 질제불가능 (80.7%), 전이성 (86.0%) 대 국소 진행성 (13.9%)].

일차 중간 분석 결과, OS [HR = 0.80 (95% CI 0.66, 0.97), p=0.021]과 PFS [HR=0.75, (95% CI 0.63, 0.89), p=0.001]에서 통계적 유의성을 입증하였다 (표 14, 그림 8, 그림 9 참조).

중간 분석의 6.5개월 후 OS 성숙도 76.9%에서 추가 OS 분석이 수행되었다. 중간 분

석 결과와 일관된 치료 효과가 확인되었다. OS의 HR은 0.76 (95% CI 0.64, 0.91), 생존기간 중앙값 12.9개월 (95% CI 11.6, 14.1)이었다. 이 분석에서의 OS 결과는 표 16과 그림 8에 나타나 있다.

표 16. TOPAZ-1 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a	장기 추적 분석 ^b
	이 약 + 켐시타이 + 켐시타빈 빈 및 시스플라틴 및 시스플라틴 (n=341)	이 약 + 켐시타이 + 켐시타빈 빈 및 시스플라틴 및 시스플라틴 (n=344)
전체생존 (OS) (자료마감: 2021년 8월 11일)		
사망 사례 수 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
OS 중앙값 (개월)	12.8	11.5
(95% CI) ^c	(11.1, 14)	(10.1, 12.5)
HR (95% CI) ^d	0.80 (0.66, 0.97)	
p-값 ^d	0.021	
전체생존 (OS)		
사망 사례 수 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
OS 중앙값 (개월)	12.8	11.5
(95% CI) ^a	(11.1, 14)	(10.1, 12.5)
HR (95% CI) ^d	0.80 (0.66, 0.97)	0.76 (0.64, 0.91)
p-값 ^{e,f}	0.021	
무진행 생존 (PFS)		
발생 사례 수 (%)	276 (80.9)	297 (86.3)
PFS 중앙값 (개월)	7.2	5.7
(95% CI) ^c	(6.7, 7.4)	(5.6, 6.7)
HR (95% CI) ^d	0.75 (0.63, 0.89)	NA
p-값 ^d	0.001	NA

^a 최종 OS, PFS, ORR 및 DoR 분석의 자료마감일(data cut-off)은 2021년 8월 11일이다.

^b 추적 OS분석의 자료마감일(data cut-off)은 2022년 2월 25일이다.

^cKaplan-Meier 기법을 적용하여 계산되었다. 중앙값 CI는 Brookmeyer-Crowley 기법 기반으로 유도되었다.

^dHR 분석은 충화 Cox 비례 위험 모델을 적용하여 수행하였고 양방향 p값은 충화로그순위 검정법을 기반으로 하였으며, 모두 질병 상태 및 원발성 종양 위치에 대해 보정되었다.

^eHR는 충화된 Cox proportional hazards model 및 충화된 log-rank test 기반의 2-sided p-value를 사용하여 분석되었으며, 두 방법 모두 질병의 상태와 원발암 위치에 따라 보정되었다.

^fp값은 사전에 계획된 일차 중간 분석의 결과로 분석되었다. OS에 대한 O'Brien Fleming법을 적용한 Lan-DeMets 제 1종 오류 분배율 함수 및 실측 사례수를 근거하여, 전체 제1종 오류 4.9%에서 통계적 유의성을 갖는 기준은 0.03(Lan ○ and ○ DeMets 1983)이다.

그림 8. 전체생존(OS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (TOPAZ-1 연구) (자료마감: 2022년 2월 25일)

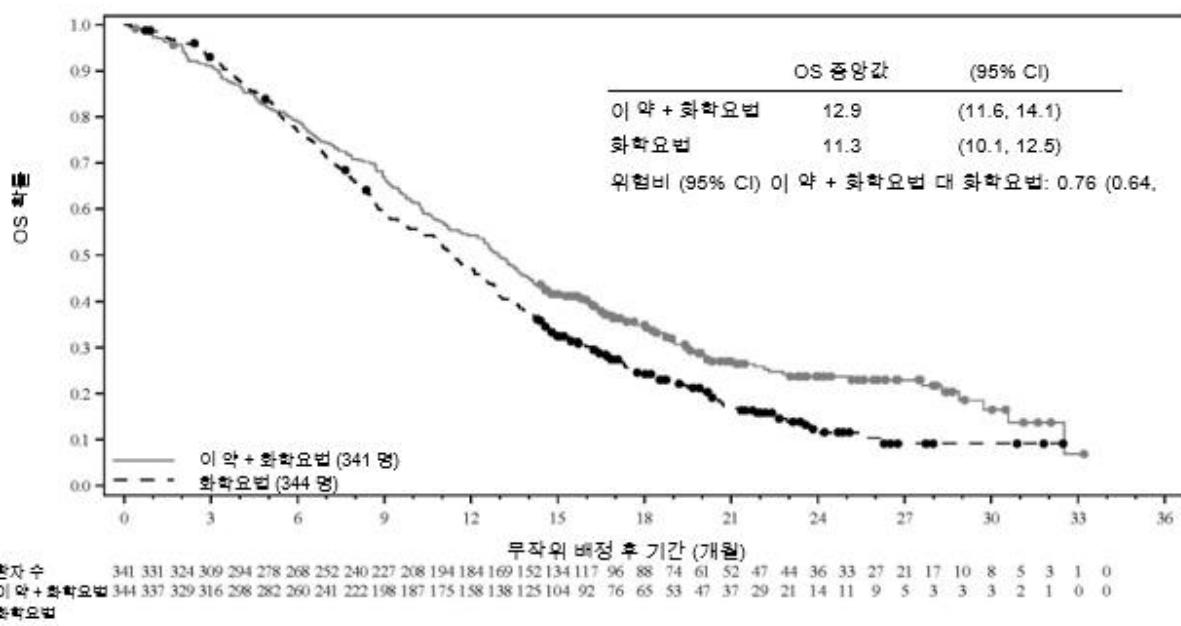
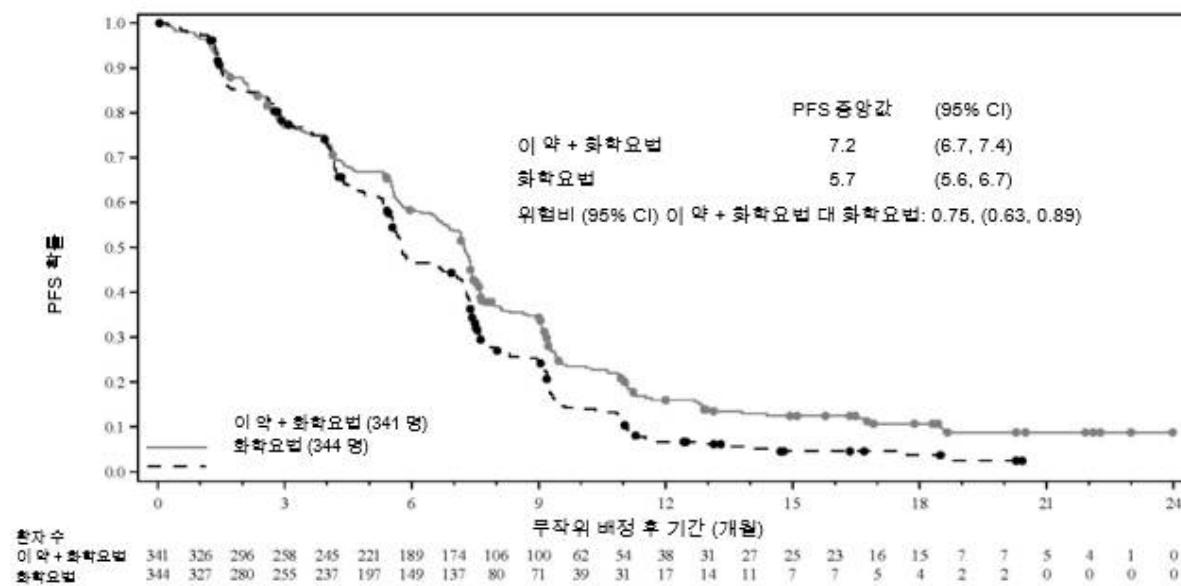


그림 9. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (TOPAZ-1 연구) (자료마감: 2021년 8월 11일)



간세포암(Hepatocellular carcinoma, HCC) - HIMALAYA 연구

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법의 유효성은 HCC에 대한 전신 치료를 받지 않은 확인된 절제 불가능한 간세포암(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC) 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 다기관 시험인 HIMALAYA 연구에서 평가되었다. 연구에는 바르셀로나 임상 간암(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) C단계 또는 B단계 (국소치료를 받을 수 없는 환자 대상) 및 Child-Pugh Score Class A인 환자를 포함하였다.

연구에는 바이러스성 B형 간염 및 C형 간염의 동시 감염; 12개월 이내에 활동성 또

는 기록된 위장관 출혈; 6개월 이내에 비약물학적 중재를 필요로 하는 복수; 투여 시작 전 12개월 이내의 간성 뇌증; 활성 또는 기록된 자가면역 또는 염증성 질환이 있는 환자를 제외하였다.

식도의 정맥류가 있는 환자는 연구 시작 전 12개월 이내에 활동성 또는 이전에 기록된 위장관 출혈이 있는 환자를 제외하고 포함되었다.

무작위 배정은 대혈관 침범(macrovascular invasion, MVI)(있음 또는 없음), 간질환의 병인 (확인된 B형 간염 또는 확인된 C형 감염 또는 그 외) 및 ECOG 수행 능력(0 또는 1)에 따라 충화되었다.

HIMALAYA 연구는 1,171명의 환자를 1:1:1로 무작위 배정하여 다음과 같이 투여하였다:

이 약 투여군: 더발루맙 1500 mg 4주 간격으로 투여

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법군: 트레멜리무맙 300 mg + 이 약 1500mg 투여, 이어서 이 약 1500mg을 4주 간격으로 투여

소라페닙군: 소라페닙 400 mg 1일 2회 투여

질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료는 지속되었다. 연구자 판단으로 환자가 임상적으로 안정되고 임상적 이익을 여전히 얻을 수 있으며 질병 진행 이후에도 치료에 대한 모든 포함 및 제외 기준을 충족한다면 모든 환자군에서 질병 진행의 증거 후에도 치료를 계속 받을 수 있었다.

초기 12개월 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 종양 평가를 실시하였다.

일차 평가변수는 전체생존기간(OS)이다. 주요 이차 평가변수는 연구자가 RECIST v1.1에 따라 평가한 무진행 생존(progression-free survival, PFS), 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(Duration of Response, DoR)이다.

전체 시험 집단의 인구 통계학적 및 기저 질병특성은 다음과 같다. 전체 시험 집단의 기저 인구 통계는 다음과 같다: 남성 (83.7%), 만 65세 미만 (50.4%), 백인 (44.6%), 아시아인 (50.7%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 (1.7%), 기타 인종 (2.3%), ECOG PS 0 (62.6%); Child-Pugh Class score A (99.5%), 대혈관 침범 (25.2%), 간외 전이 (53.4%), 바이러스 병인; B형 간염 (30.6%), C형 간염 (27.2%), 미감염 (42.2%).

이 연구는 소라페닙군과 비교하여 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법군에서 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 나타냈다[위험비(hazard ratio, HR)=0.78 [95% CI 0.66, 0.92]; p=0.0035] (표 17, 그림 10 참고).

표 17. HIMALAYA 연구의 유효성 결과 비교: 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 vs 소라페닙

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용 요법 (n=393)	소라페닙 (n=389)
---------------------------------------	-----------------

추적 기간

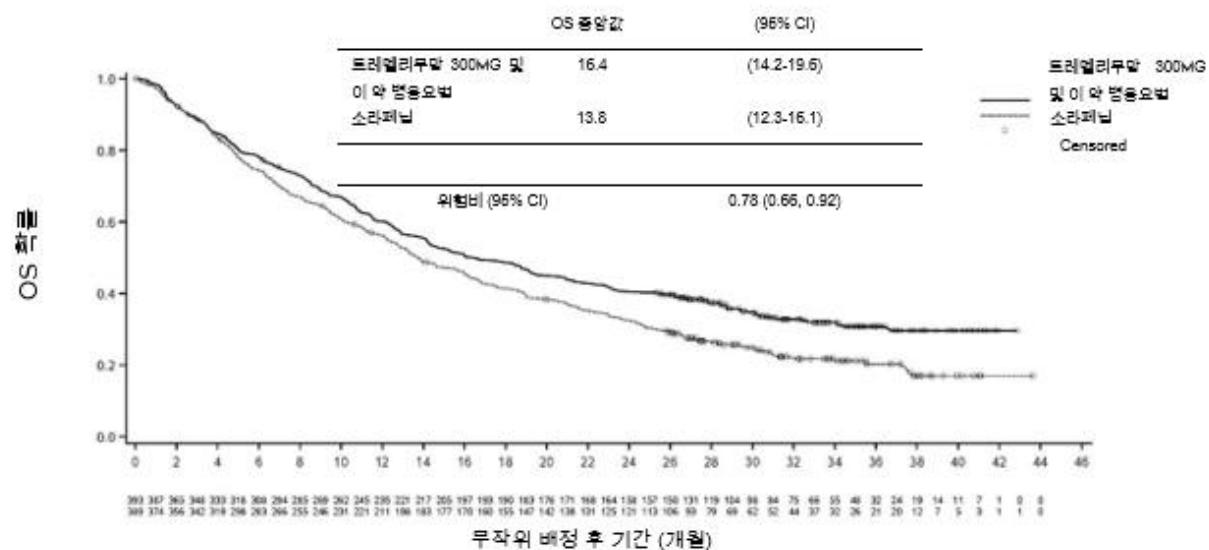
추적 기간 중앙값 (개월)	33.2	32.2
범위	(31.7-34.5)	(30.4-33.7)
전체 생존(OS)		
사망 사례 수 (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
OS 중앙값 (개월)	16.4	13.8
(95% CI)	(14.2-19.6)	(12.3-16.1)
HR (95% CI)	0.78 (0.66, 0.92)	
p-값 ^a	0.0035	
무진행 생존(PFS)		
발생 사례 수 (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
PFS 중앙값 (개월)	3.78	4.07
(95% CI)	(3.68-5.32)	(3.75-5.49)
HR (95% CI)	0.90 (0.77 - 1.05)	
객관적 반응(ORR)		
ORR 사례 수 (%)	79 (20.1)	20 (5.1)
완전 반응 사례 수 (%)	12 (3.1)	0
부분 반응 사례 수 (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
오즈비 (95% CI)	4.69 (2.85, 8.04)	
반응 기간(DoR) ^b		
DoR 중앙값 (개월)	22.3	18.4

^a 미리 관측된 실측 사례수 및 O'Brien-Fleming 법을 적용한 Lan-DeMets 제1종 오류 분배율 함수에 근거하여, 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 vs 소라페닙에서 통계적으로 유의성을 갖는 기준은 전반적 양측 4.9%에 대해 0.0398이다(Lan ○ and ○ DeMets 1983).

^b 확인된 완전 반응

NR=도달하지 않음, CI=신뢰 구간

그림 10. 전체 생존(OS)의 카플란-메이어 (Kaplan-Meier) 곡선



자궁내막암 - DUO-E 시험

DUO-E는 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자에서 이 약과 1차 백금 기반 화학요법 병용에 이어, 올라파립과 병용하거나 병용하지 않은 상태에서 이 약의 유지요법

을 평가한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 시험이었다. 재발성 질병이 있는 환자의 경우, 이전 화학요법은 보조 환경에서 투여되고 마지막 화학요법 투여일부터 이후 재발일까지 최소 12개월이 경과한 경우에만 허용되었다. 이 연구에는 암육종을 포함한 모든 조직학의 상피성 자궁내막암 환자가 포함되었다. 자궁내막 육종 환자는 제외되었다.

무작위배정은 종양 조직의 불일치 복구(MMR) 상태(정상 vs. 결함), 질병 상태(재발성 vs. 신규 진단), 지역(아시아 vs. 기타 지역)에 따라 충화되었다. 환자는 다음 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다:

-1군(백금 기반 화학요법): 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)을 3주마다 1회 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 위약을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맙 위약 4주마다 1회와 올라파립 위약 정제 1일 2회를 투여받았다.

-2군(백금 기반 화학요법 + 이 약): 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)을 3주마다 1회 최대 6주기 동안 투여하고 이 약 1120 mg을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맙 1500 mg 4주마다 1회와 올라파립 위약 정제 1일 2회를 투여받았다.

-3군(백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립): 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)을 3주마다 1회 최대 6주기 동안 투여하고 이 약 1120 mg을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맙 1500 mg 4주마다 1회와 올라파립 300 mg 정제 1일 2회를 투여받았다.

질병 진행 이외의 이유로 두 제품(더발루맙/위약 또는 올라파립/위약)을 중단한 환자는 독성 고려사항과 시험자의 재량에 따라 적절한 경우 다른 제품으로 투여를 계속 할 수 있다.

RECIST v1.1에서 정의한 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속했다. 종양 상태 평가는 무작위배정 기준 첫 18주 동안은 9주마다 1회, 그 이후에는 12주마다 1회 시행되었다.

일차 평가변수는 RECIST 1.1을 사용하여 연구자 평가에 의해 결정된 PFS였다. 이차 유효성 평가변수에는 OS, PFS2, TFST, TDT, TSST, ORR 및 DoR이 포함되었다.

이 연구에서 백금 기반 화학 요법 + 이 약 + 올라파립으로 투여받은 환자군은 백금 기반 화학 요법 대비 ITT 집단에서 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였고 [HR=0.55(95% CI: 0.43, 0.69), p=<0.0001] 백금 기반 화학 요법 + 이 약을 투여받은 환자군은 백금 기반 화학 요법 대비 ITT 집단에서 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였다[HR=0.71(95% CI: 0.57, 0.89), p=0.003]. PFS 분석 당시 중간 OS 자료는

718명의 환자 중 199명에서 사건이 발생하여 28%의 성숙도를 보였다. 불일치 복구 (MMR) 상태는 MMR 면역조직화학 패널 검정을 사용하여 중앙에서 확인했다. 연구에 무작위로 배정된 총 718명의 환자 중 575명(80%)의 환자가 pMMR 종양 상태를 보였고 143명(20%)의 환자가 dMMR 종양 상태를 보였다.

불일치 복구 결함이 있는(dMMR) 자궁내막암 환자

dMMR 종양 상태를 가진 환자 중 인구 통계학적 및 기준 특성은 일반적으로 치료군 간에 잘 균형을 이루었다. 세 군 모두의 베이스라인 인구 통계학적 특성은 다음과 같다. 중앙 연령 62세(범위: 34~85세), 65세 이상 41%, 75세 이상 1.5%, 백인 62%, 아시아인 29%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2%. 질병 특성은 다음과 같다. ECOG PS 0(58%) 또는 1(42%), 새로 진단된 46%, 재발성 질환 54%. 조직학적 하위 유형은 자궁 내막양(83%), 혼합 상피(5%), 장액성(3%), 암육종(3%), 미분화(2%), 기타(3%)였다.

dMMR 종양 상태의 환자에서 결과는 표 18과 그림 11에 요약되어 있다. dMMR 종양 상태의 검열된 환자에서 PFS의 중간 추적 기간은 백금 기반 화학 요법 + 이 약 군의 경우 15.5개월, 백금 기반 화학 요법 군의 경우 10.2개월이었다. PFS 분석 시점에 중간 OS 자료의 성숙도는 26% 였고 백금 기반 화학 요법 + 이 약과 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 95명의 환자 중 25명에서 사건이 발생했다.

표 18. DUO-E 시험의 유효성 결과(dMMR 종양 상태 환자군)

	백금 기반 화학요법+ 이 약	백금 기반 화학요법(n=49)
무진행 생존(PFS) ^{a,b}		
발생 사례 수 (%)	15 (32.6)	25 (51.0)
PFS 중앙값 ^b (개월) (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	7.0 (6.7, 14.8)
HR (95% CI)	0.42 (0.22, 0.80)	-
전체 생존(OS) ^b		
사망 사례 수 (%)	7 (15.2)	18 (36.7)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	23.7 (16.9, NR)
HR (95% CI)	0.34 (0.13, 0.79)	-
객관적 반응(ORR) ^b		
ORR ^d 사례 수 (%)	30 (71.4)	17 (40.5)
반응 기간(DoR) ^b		
DoR 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	10.5 (4.3, NR)

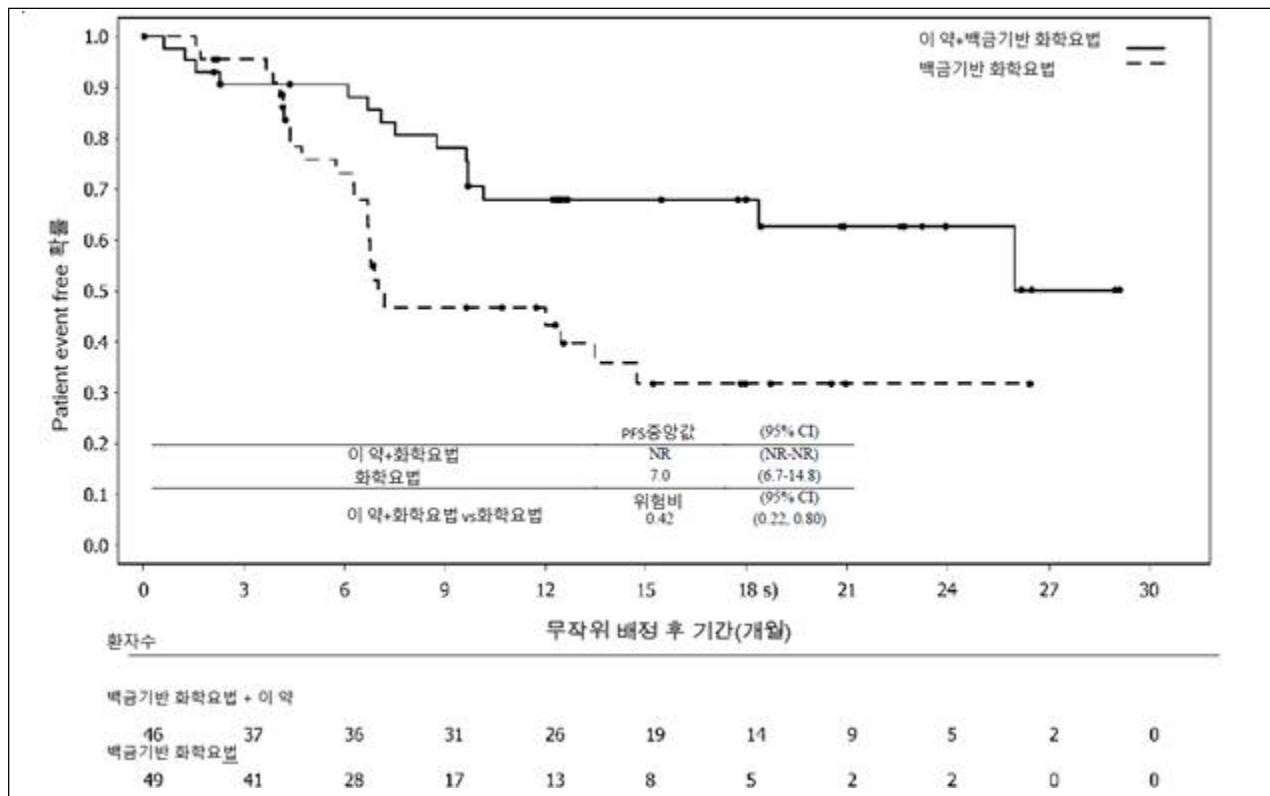
^a연구자 평가.

^b결과는 첫 번째 중간 분석(DCO: 2023년 4월 12일)을 기반으로 함.

^c Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

^d반응: 확인된 완전 반응 또는 부분 반응으로서 최상의 객관적 반응. 베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있는 치료군의 환자 수를 기반으로 함(백금 기반 화학 요법 + 이 약 군의 N=42, 백금 기반 화학 요법군의 N=42). CI=신뢰 구간, HR=위험 비율, NR=도달 안 됨

그림 11. DUO-E에서 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선(dMMR 종양 상태 환자군)



불일치 복구 결합이 없는(pMMR) 자궁내막암 환자

pMMR 종양 상태의 환자 중 인구 통계학적 및 기준 특성은 일반적으로 치료군 간에 잘 균형을 이루었다. 세 군 모두의 기준 인구통계학적 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 64세(범위: 22~86세), 65세 이상 48%, 75세 이상 8.1%, 백인 56%, 아시아인 30%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 6%. 질병 특성은 다음과 같다. ECOG PS 0(69%) 또는 1(31%), 새로 진단된 47%, 재발성 질환 53%. 조직학적 하위 유형은 자궁 내막 양(54%), 장액성(26%), 암육종(8%), 혼합 상피(4%), 투명 세포(3%), 미분화(2%), 점액성(<1%), 기타(3%)였다.

pMMR 종양 상태의 환자군에 대한 결과는 표 19와 그림 12에 요약되어 있다. pMMR 종양 상태의 겸열된 환자의 추적 기간 중앙값은 백금 기반 화학 요법 + 이 약 + 올라파립 군에서 15.2개월이었고, 백금 기반 화학 요법 군에서는 12.8개월이었다. PFS 분석 시점에 중간 OS 자료의 성숙도는 29%이었고, 백금 기반 화학 요법 + 이 약 + 올라파립과 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 383명의 환자 중 110명에서 사건이 발생했다.

표 19. DUO-E 시험의 유효성 결과(pMMR 종양 상태 환자군)

백금 기반 화학요법+이 약+올라파립과 백금 기반 화학요법(n=192)
과립(n=191)

무진행 생존(PFS) ^{a,b}		
발생 사례 수 (%)	108 (56.5)	148 (77.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	15.0 (12.4, 18.0)	9.7 (9.2, 10.1)
HR (95% CI)	0.57 (0.44, 0.73)	-
전체 생존(OS) ^b		

사망 사례 수 (%)	46 (24.1)	64 (33.3)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	25.9 (25.1, NR)
HR (95% CI)	0.69 (0.47, 1.00)	-
객관적 반응(ORR) ^b	90 (61.2)	92 (59.0)
ORR ^d 사례 수 (%)	90 (61.2)	92 (59.0)
반응 기간(DoR) ^b		
DoR 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	18.7 (10.5, NR)	7.6 (7.1, 10.2)

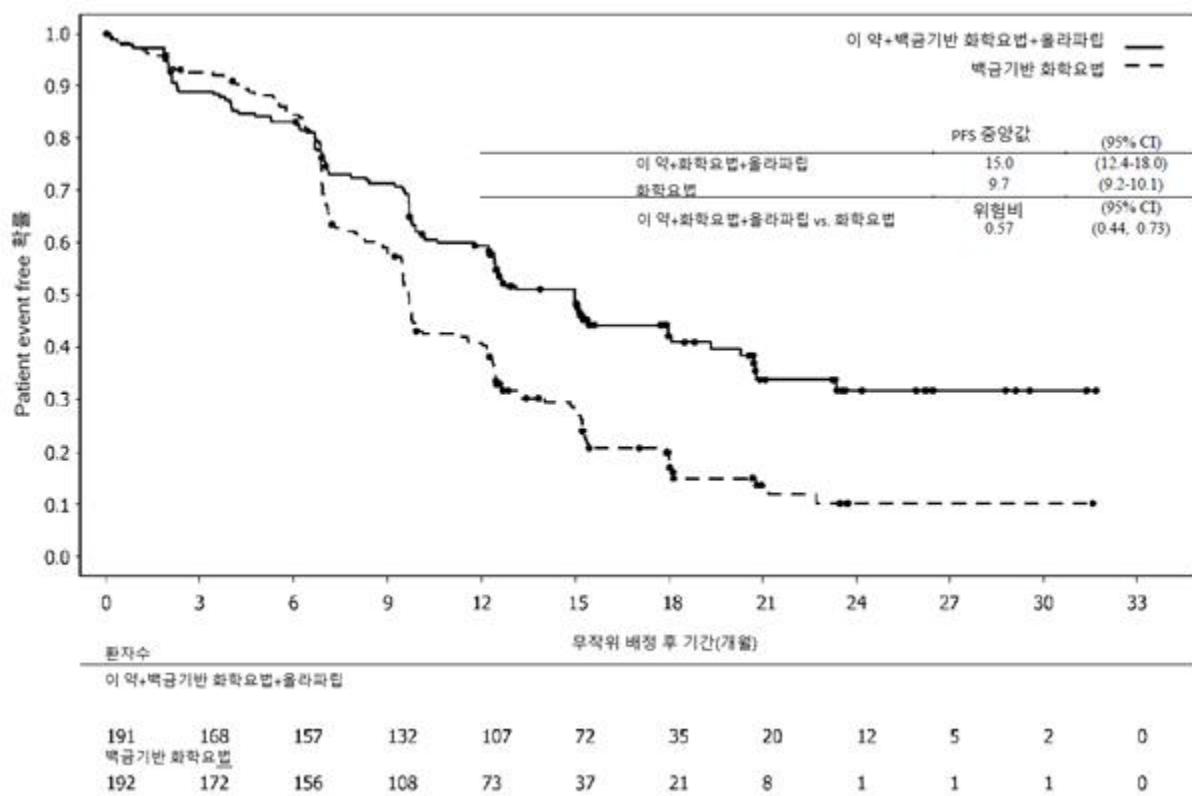
^a연구자 평가.

^b결과는 첫 번째 중간 분석(DCO: 2023년 4월 12일)을 기반으로 함.

^c Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

^d반응: 확인된 완전 반응 또는 부분 반응으로서 최상의 객관적 반응. 베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있는 치료군의 환자 수를 기반으로 함(백금 기반 화학 요법 + 이 약 + 올라파립 군의 N=147, 백금 기반 화학 요법군의 N=156). CI=신뢰 구간, HR=위험비, NR=도달 안 됨

그림 12. DUO-E에서 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선(pMMR 종양 상태 환자군)



pMMR 종양 상태를 가진 환자 중 PFS 위험비는 PD-L1 발현 양성 상태(236/383; 62%)인 환자군에서 0.44(95% CI: 0.31, 0.61)였고 PD-L1 발현 음성 상태(140/383; 37%)인 환자군에서 0.87(95% CI: 0.59, 1.28)이었으며, 이는 백금 기반 화학 요법 + 이 약 + 올라파립 군의 경우 백금 기반 화학 요법 군과 비교한 것이다. PD-L1 발현 양성은 종양 면적 양성(TAP) $\geq 1\%$ 로 정의되었다.

근육 침습성 방광암 - NIAGARA 연구

NIAGARA는 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술전보조요법으로 이 약과 젬시타빈 및 시스플라틴을 병용한 후 보조요법으로 이 약 단독 요법의 유효성을 평가하도록 설계된 무작위, 개방형, 다기관 3상 연구이다. 이 연구는 근치적 방광 절제술 대상자이며 MIBC 치료를 위해 이전에 전신 화학 요법이나 면역 매개 요법을 받지 않은 1,063명의 환자를 무작위로 배정했다. 이 연구에서는 순수한 비요로상피 조직형, 소세포 조직형 및 요로상피의 원발성 비방광(예: 요관, 요도 또는 신우) 암, 활성 또는 이전에 문서화된 자가면역 질환, 활성 결핵 또는 B형 또는 C형 간염 또는 HIV 감염, 또는 생리적 용량으로 또는 전처치 약물로 사용되는 전신 코르티코스테로이드를 제외하고 첫 번째 더발루맙 투여 후 14일 이내에 면역 억제제를 사용한 환자는 제외했다.

무작위 배정은 종양의 임상적 병기 T2N0 vs > T2N0(T2N1, T3, T4a 포함), 신장 기능(적절한 신장 기능: 크레아티닌 클리어런스[CrCl] $\geq 60\text{mL/min}$ vs 경계 신장 기능: CrCl $\geq 40\text{mL/min}$ ~ $< 60\text{mL/min}$), PD-L1 발현(높음 vs 낮음/음성) 상태에 따라 계층화되었다.

환자들은 수술 전 후 요법에 수술전 보조요법으로 이 약과 화학요법 병용요법을 투여(제 1군) 또는 수술전 보조요법으로 화학요법만 투여(제 2군)되도록 아래와 같이 1:1로 무작위 배정되었다.

- 제 1군(이 약 + 화학요법): 이 약 1500mg + 젬시타빈 1000mg/m² 및 시스플라틴 70mg/m²를 수술 전 4주기 동안 3주 간격으로 투여한 다음, 수술 후 최대 8주기 동안 이 약 1500mg을 4주 간격으로 투여 또는
- 제 2군(화학요법): 젬시타빈 1000mg/m² 및 시스플라틴 70mg/m²를 수술 전 4주기 동안 3주 간격으로 투여하고 수술 후 치료는 하지 않음.

경계성 신장 기능을 가진 환자는 각 주기의 1일과 8일에 35mg/m²의 분할 복용량 시스플라틴을 투여받았다.

RECIST 1.1 종양 평가는 베이스라인과 수술 전 보조요법 완료 시(수술 전)에 시행되었습니다. 수술 후 RECIST 1.1 종양 평가는 처음 24개월 동안 12주 간격으로, 그다음 36개월 동안 24주 간격으로, 그 이후로는 진행, 연구 종료 또는 사망까지 52주 간격으로 시행되었다.

일차 평가변수는 맹검 중앙 병리 검토에 의한 병리학적 완전 반응(pCR)과 맹검 독립 중앙 검토(BICR) 평가를 포함한 무사건 생존율(EFS)이었다. 주요 이차 평가변수는 전체생존(OS)이었다. 다른 이차 유효성 평가변수에는 국소 병리 검토에 따라 <P2를 달성한 환자 비율, 근치적 방광 절제술을 받은 환자 비율, 무전이 생존 기간(MFS), 24개월 EFS, 무병 생존 기간(DFS) 및 무작위 배정에서 이차 무진행 생존(PFS2)이 포함되었다.

인구 통계 및 베이스라인 질병 특성은 제 1군의 533명 환자와 제 2군의 530명 환자

사이에서 일반적으로 잘 균형을 이루었다. 기준 인구 통계는 다음과 같다. 남성(81.8%), 만 65세 미만(46.9%), 백인(67%), 아시아인(27.9%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(0.9%), 기타(0.8%), 히스패닉 또는 라틴계(8.0%), ECOG PS 0(78.4%) 대 PS 1(21.6%). 질병 특성은 다음과 같았다: T2N0 (40.3%), > T2N0a(59.7%), 림프절 N0(94.5%) 및 N1(5.5%), 적절한 신장 기능(81.1%) 및 경계 신장 기능(18.9%), PD-L1 발현 상태 높음(73.1%) 및 낮음/음성(26.9%). 조직학적 하위 유형에는 요로상피암(84.5%), 편평세포 분화를 동반한 요로상피암(8.2%), 변이 조직학을 동반한 요로상피암(5.0%), 선세포 분화를 동반한 요로상피암(2.4%)이 포함되었다.

사전 지정된 중간 분석에서 이 연구는 화학요법 군과 비교했을 때 이 약 + 화학요법 군에서 EFS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 개선되었음을 입증했다[HR = 0.68(95% CI: 0.56, 0.82), p = <0.0001]. 이 연구는 또한 화학요법군과 비교했을 때 이 약 + 화학요법 군에서 OS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 개선되었음을 입증했다[HR=0.75(95% CI: 0.59, 0.93), p=0.0106]. 이 약 + 화학요법 군[반응률 = 37.3%(95% CI: 33.2, 41.6)]에서 화학요법 군[반응률 = 27.5%(95% CI: 23.8, 31.6)] 대비 pCR 비율이 수치적으로 개선된 것으로 관찰되었다. 표 20, 그림 13 및 14 참조.

표 20. NIAGARA 연구의 유효성 결과

	이 약+ 화학요법(N=533)	화학요법 (N = 530)
무사건 생존(EFS) ^a		
발생 사례 수,n(%)	187 (35.1)	246 (46.4)
EFS 중앙값 (95% CI) ^b (개월)	NR (NR, NR)	46.1 (32.2, NR)
위험비 (95% CI) ^c	0.68 (0.56, 0.82)	
양측 p-값 ^{d,e}	<0.0001	
24개월째 EFS, % (95% CI) ^b	67.8 (63.6, 71.7)	59.8 (55.4, 64.0)
병리학적 완전반응 (pCR) ^f		
반응이 있는 환자 수	199	146
반응률, % (95% CI) ^g	37.3 (33.2, 41.6)	27.5 (23.8, 31.6)
오즈비 (95% CI) ^h	1.60 (1.23, 2.09)	
양측 p-값 ^{h,i}	0.0005	
전체 생존(OS) ^a		
발생 사례 수,n(%)	136 (25.5)	169 (31.9)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
위험비 (95% CI) ^c	0.75 (0.59, 0.93)	
양측 p-값 ^{d,e}	0.0106	
24개월 후 OS (%) (95% CI) ^b	82.2 (78.7, 85.2)	75.2 (71.3, 78.8)
근치적 방광절제술을 받은 환자의 비율 ^a		
근치적 방광절제술을 받은 환자 수	469	441
근치적 방광절제술 비율, % (95% CI) ^g	88.0 (84.9, 90.6)	83.2 (79.7, 86.3)
근치적 방광절제술을 받은 환자의 비율 ^a		
근치적 방광절제술을 받은 환자 수	469	441
근치적 방광절제술 비율, % (95% CI) ^g	88.0 (84.9, 90.6)	83.2 (79.7, 86.3)
생존기간(DFS) ^a		
발생 사례 수,n(%)	78/352 (22.2)	102/337 (30.3)

근치적 방광절제술을 받고 보조적 기준 스캔(adjuvant baseline scan)을 실시한 환자의 무병

생존기간(DFS)^a

 발생 사례 수,n(%)

DFS 중앙값 (개월) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	NR (51.3, NR)
위험비 (95% CI) ^c	0.69 (0.51, 0.93)	
양측 p-값 ^{d,j}	0.0143	
무전이 생존기간(MFS) ^a		
발생 사례 수, n(%)	152 (28.5)	201 (37.9)
MFS 중앙값 (개월) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
위험비 (95% CI) ^c	0.67 (0.54, 0.83)	
양측 p-값 ^{d,j}	0.0002	
24개월 후 MFS(%) (95% CI) ^b	75.1 (71.0, 78.8)	65.1 (60.6, 69.3)

^a위 결과는 연구 시작 후 68개월 후 사전 지정된 중간 분석(DCO: 2024년 4월 29일)을 기준으로 한다.

^bKaplan-Meier 기법을 사용하여 계산되었다.

^c 종양 병기[T2N0 대 >T2N0], 신장 기능[적절함 대 경계선], PD-L1 상태[높음 대 낮음/음성]를 계층화 요인으로 하는 계층화된 Cox 비례 위험 모델을 기반으로 한다.

^d 종양 병기[T2N0 vs >T2N0], 신장 기능[적절함 vs 경계선], PD-L1 상태[높음 vs 낮음/음성]를 계층화 요인으로 하는 계층화된 로그 순위 검정을 기반으로 한다.

^e 1차 유효성 평가지표인 pCR 비율, EFS 및 주요 2차 유효성 평가지표인 OS에 대한 통계적 유의성을 선언하기 위한 경계는 alpha-exhaustive recycling strategy 을 사용한 다중 검정 절차를 통해 결정했다. 중간 분석에서 EFS와 OS에 할당된 알파는 O'Brien Fleming 접근법을 사용한 Lan-DeMets 알파 지출 함수를 기반으로 했다. (pCR = 0.001, EFS = 0.0412, OS = 0.0154, 양측).

^f 1차 유효성 평가지표에 대한 업데이트된 기술적 분석을 기반으로 한다. 이전에 사전 지정된 최종 pCR 분석(DCO: 2022년 1월 14일)에서 이 약 + 화학 요법군에서 화학 요법군에 비해 pCR 비율이 수치적으로 향상되었다. [반응률 = 33.8% (95% CI: 29.8, 38.0)] [반응률 = 25.8% (95% CI: 22.2, 29.8)] [오즈비 1.49 (95% CI: 1.14, 1.96), p = 0.0038].

^gCI는 Clopper Pearson 방법을 사용하여 계산했다.

^h 계층화 요인(IVRS에 따른 신기능[적절함 vs 경계], 종양 단계[T2N0 vs >T2N0] 및 PD-L1 상태[높음 vs 낮음/음성])에 대해 조정된 로지스틱 회귀를 사용하여 얻었다.

ⁱ p-값은 명목값이다.

^jp-값은 다중 검정 절차에 효과 지표가 포함되지 않으므로 명목값이다.

CI = 신뢰 구간, HR = 위험 비율, NR = 미도달

그림 13. 무사건 생존(EFS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선

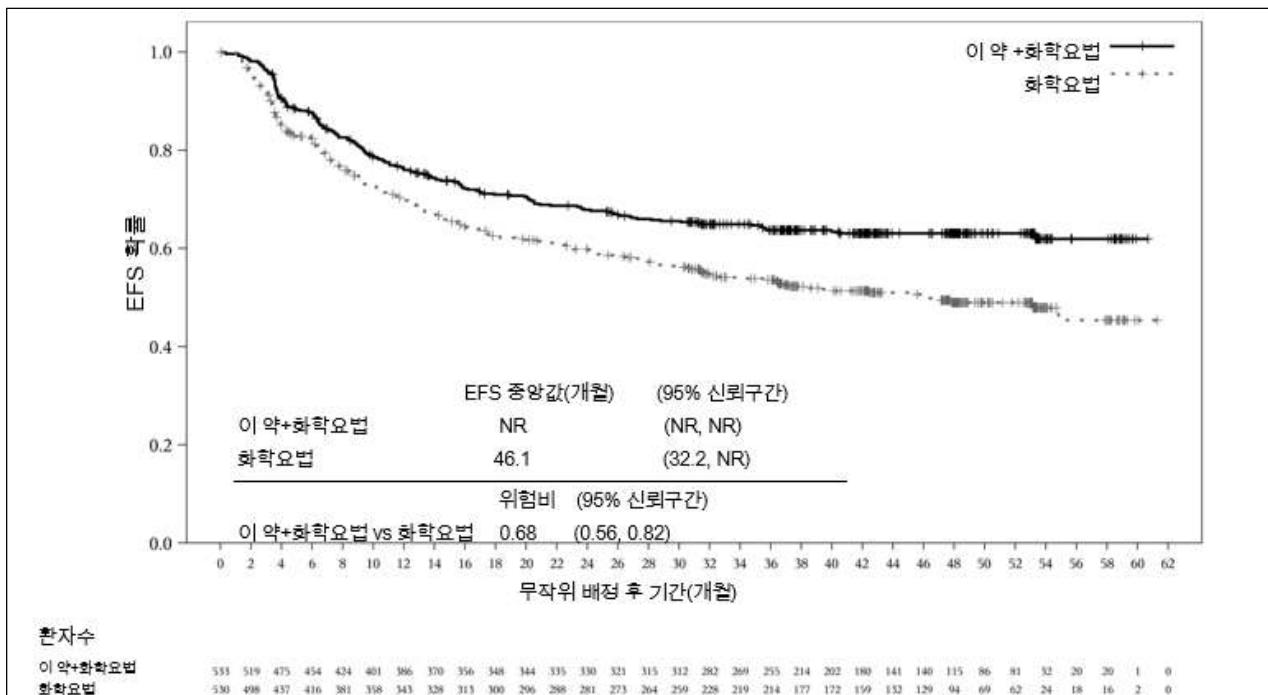
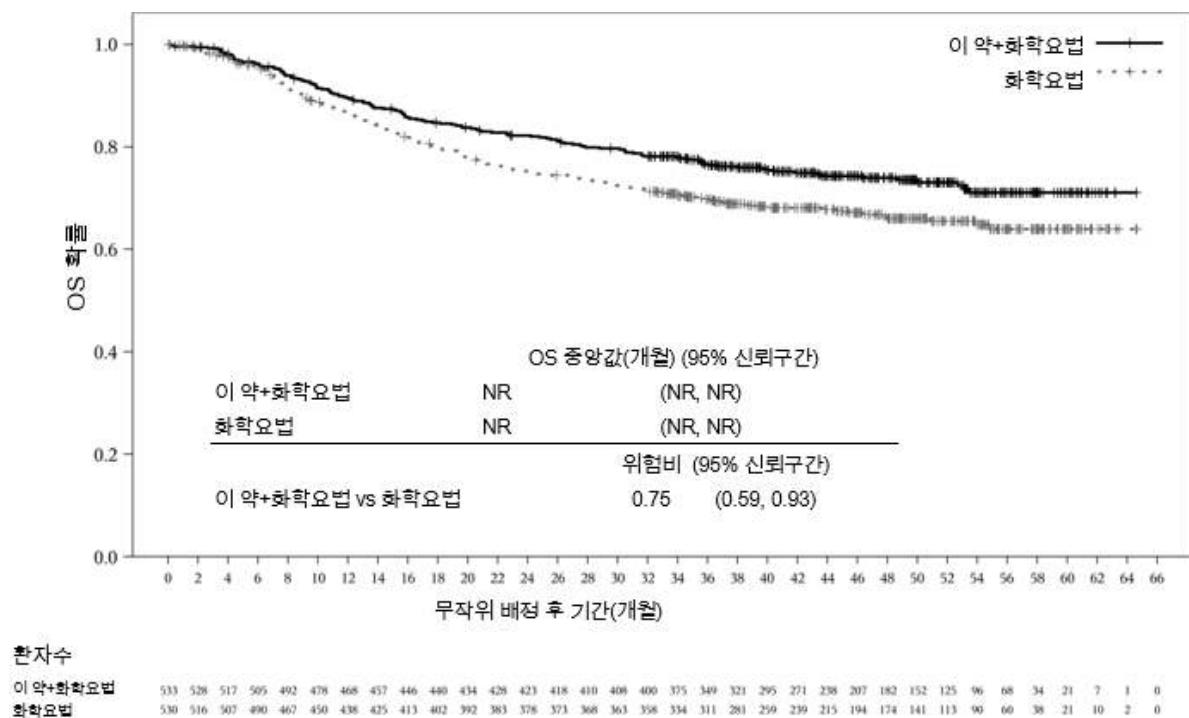


그림 14. 전체 생존(OS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선



소아 및 청소년

임상시험 Study D419EC00001은 질병이 진행되었고 표준치료가 없는 진행성 악성 고형종양(원발성 중추신경계 제외)이 있는 소아 환자에서 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법에 이은 이 약의 단독요법의 안전성, 예비 유효성 및 약동학을 평가하는 다기관, 공개, 용량탐색 및 용량확장 임상시험이었다. 임상시험에서는 원발 종양 범주인 신경모세포종, 고형종양 및 육종이 있는 만 1세부터 만 17세 사이의 50명의 소아

환자를 등록되었다. 환자는 이 약 20 mg/kg과 트레멜리무맙 1 mg/kg의 병용요법 또는 이 약 30 mg/kg과 트레멜리무맙 1 mg/kg의 병용요법을 정맥 내로 4주마다 1회 씩, 4주기 동안 투여받은 후 4주마다 이 약을 단독요법으로 투여받았다. 용량탐색 단계에서, 이 약과 트레멜리무맙 병용요법 전 단일 주기의 이 약의 단독요법을 받았다. 그러나, 이 단계에서 8명의 환자가 트레멜리무맙을 투여받기 전에 치료를 중단했다.

4) 비임상시험 요약

발암성 및 변이원성

더발루맙의 발암성 및 변이원성 가능성은 평가되지 않았다.

생식 독성

문헌에서 보고된 바와 같이, PD-1/PD-L1 경로는 태아에 대한 모체 면역 내성을 유지함으로써 임신을 유지하는 중심 역할을 하며, 마우스 동종이형 임신 모델에서 PD-L1 신호 전달 단절은 태아 손실을 증가시키는 것으로 나타났다. 임신한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 동물 생식 시험에서, 임신 확인부터 출산까지 더발루맙 10mg/kg (AUC 기준)의 임상 용량보다 약 6-20배 높은 노출 수준으로 더발루맙을 투여했을 때, 동시 대조군 대비 조산, 태아 손실 (유산 및 사산) 및 신생아 사망의 수가 증가하는 것이 보였다.

동물 독성 및/또는 약리학

성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 최대 3개월까지의 더발루맙 반복 투여 독성 시험은 인간과 관련이 있다고 간주되는 약물이상반응을 일으키지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (위해성 관리계획) 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당(관련 : 유전자재조합의약품과-632호, 2025.04.24.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.05.02.	-
보완요청일자	-	-
보완접수일자	-	-
최종처리일자	2025.07.30.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 제출자료	자료번호																												비고							
	1	2								3								4								5		6		7	8					
		가				나				가				나				가				나				다				마		바				
제출자료 1.	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○	
제출자료 2.	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	x	○	○		
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	기허가된 적응증과 유사한 효능효과 및 동일한 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 허가현황 등에 관한 자료
 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
 - 백금 기반 항암화학요법과 투여 간격을 맞추기 위해 신보조요법 시 Q3W 1500 mg 용량을 투여하였으며 3상 임상시험에서 양호한 내약성을 나타냄
 - 유지 단계에서 3상 임상시험에서 체중 30 kg 이하 감소 시 초과로 개선될 때까지 체중기반 투여를 선택하였으며 기허가된 적응증과 동일함
 - 시스플라틴 치료가 신 기능 손상 시 내약성이 낮을 수 있어 경계선상 신기능 환자에게 분할투여를 실시하였음. 신장애 환자의 시스플라틴 분할 투여 시 유효성과 안전성에 대한 분석자료를 제출하였으며 분할 투여한 환자와 전체군 간 차이가 발생하지 않았음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
 - 공동 1차 평가변수는 병리학적 완전반응(pCR)과 무사건생존기간(EFS)으로 pCR의 Odds ratio는 1.60($p=0.0005$), EFS의 HR은 0.68(0.554–0.824, $p<0.0001$)로 대조군 대비 유의한 개선을 나타냄
 - 하위군 분석 시, 대부분의 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 나타났으며 PD-L1 발현여부와 무관하게 좋은 결과를 보였음
 - 주요 2차 평가변수인 OS는 첫 번째 중간분석이나 HR이 0.75(0.563–0.985)로 상한이 1을 넘지 않아 시험군에 유리한 경향을 보였고 다른 2차 평가변수(DFS, MFS)도 일관되게 시험군에 유리한 결과가 나타남
 - 치료 단계별 시험약의 기여를 확인할 수 있는 시험 설계는 아니지만 면역요법의 치료효과를 증강 시킬 수 있는 방법임을 기술하였고 pCR 달성여부에 따라 환자를 분리하여 보조요법 기간 동안 시험약 투여군과 대조군을 비교했을 때, 시험군에 유리한 결과가 나타난 사후분석 결과를 제출하였음
- 안전성의 타당성
 - 범종양 통합군과 시험군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율 등을 비교했을 때, 세포독성항암제와 병용하는 신보조요법 시기에서 발생율이 전반적으로 높게 나타났으나 단독유지하는 보조요법단계에서는 전체군과 차이를 보이지 않았음
 - 면역 매개 이상사례는 대부분 중증도가 낮았으며 새롭게 발견된 이상사례는 보고되지 않았으므로 추가적인 위해성 저감조치가 요구되지 않음

[약어 및 정의]

- MIBC(Muscle invasive bladder cancer) : 근육성 침습적 방광암

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name:
- 제안 적응증 : 근육 침습성 방광암 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 시스플라틴 기반 화학요

법과 병용요법 및 연이어 근치적 방광 절제술 후 보조요법으로서 이 약의 단독요법

- 작용기전 : 세포 예정사-리간드-1(programmed cell death-ligand-1, PD-L1; 또는 B7-H1, CD274이라고도 함)에 특이적으로 결합

1.2. 기원 및 개발경위

- 더발루맙

- 세포 예정사-리간드-1(programmed cell death-ligand-1, PD-L1; 또는 B7-H1, CD274이라고도 함)에 특이적으로 결합하는 인간 IgG1 κ 단일 클론 항체
- PD-L1은 PD-1(CD279라고도 함) 및 CD80 (B7-1이라고도 함) 수용체를 통해 T 세포에 억제 신호를 전달함으로써 신체 여러 부위에서 면역 반응을 조절을 돋는 작용을 한다.

1.3. 신청 적용증 개요 및 치료법

- 신보조요법

- 시스플라틴 기반 NAC와 그 후 근치 방광 절제술은 이 치료를 받을 수 있을 만큼 충분히 건강한 MIBC 환자에서 1차 치료이다(NCCN Guidelines 2024). 근치 방광 절제술 단독과 비교해 NAC와 근치 방광 절제술의 병용은 MIBC 환자에서 PFS 및 OS의 증가 가능성을 보여주었다(Grossman et al 2003, Sonpavde et al 2009). Grossman 등은 방광 절제술 단독 대비 NAC와 그 후 방광 절제술을 받은 환자에서 5년에 OS 증가(57% vs 43%; p = 0.06)와 각각 77개월 (95% CI: 55 – 104) 및 46개월(95% CI: 25 – 60)의 생존기간 중앙값을 보여주었다(Grossman et al 2003). 진행성 방광암 메타분석 콜렉션(Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration)은 국소 치료 단독 대비 신보조 병용 화학요법 + 국소 치료(즉, 수술 또는 방사선 요법)와 관련된 유의한 생존기간 유의성을 보고하였다(OS HR 0.86 [95% CI: 0.77 – 0.95], p = 0.003, 이는 5년에 OS의 5% [95% CI: 2% – 9%] 절대 개선과 같음) (Vale 2005). 현재, 두 가지 시스플라틴 기반 용법, GC와 ddMVAC가 NAC로서 권장된다 (NCCN Guidelines 2024). 3상 VESPER 시험의 결과는 각각 GC 및 ddMVAC에 대해 57% 및 66%의 OS5 비율을 보고하였다; 이러한 자료는 MIBC에서 NAC 사용을 추가로 뒷받침한다(NCCN Guidelines 2024, Pfister et al 2024).

- 보조요법

- NCCN와 EAU 가이드라인은 모두 NAC를 받지 않았고 근치 방광 절제술 후 고위험 병리학 특징이 있는 환자에게 보조 시스플라틴 기반 화학요법이 고려될 수 있다고 제안한다(EAU Guidelines 2024, NCCN Guidelines 2024). 미국에서, 최대 치료기간 1년의 보조 환경에서 니볼루맙(nivolumab)은 CheckMate-274 시험에서의 DFS 개선에 근거하여 수술 후 재발 위험이 높은 환자에 대해 허가되어 있다(OPDIVO US PI 2024). 유럽연합에서는, 이 환경에서 니볼루맙의 허가가 종양이 PD-L1을 발현하는(TC PD-L1 발현 ≥ 1%) 환자로 제한된다(OPDIVO EU SmPC 2024). 지금까지, 면역요법 용법 (즉, 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙)은 보조 환경에서 통계적으로 유의한 OS 유의성을 보이지 않았다 (Apolo et al 2024, Galsky et al 2024).

- 미충족의료수요

- NAC를 사용해도 방광 절제술 후 질병 재발률은 여전히 매우 높으며, 3년 이내에 환자의 약 40% ~ 45%에서 발생한다(Pfister et al 2022). 또한, 고위험 환경에서 보조 니볼루맙으로 치료받은 환자의

약 55%는 36개월 이내에 질병 재발 또는 사망을 경험하였다(Galsky et al 2023). MIBC 치료의 발전에도 불구하고, 이 환자 집단에서 장기 생존 결과를 개선할 수 있는 추가 치료 옵션에 대한 상당한 미충족 의료 수요가 여전히 남아 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (임상시험 일련번호 201800438, 임상승인번호 30113, 승인일자 2014.03.20.) 근침윤성 방광암 환자를 대상으로 선행보조요법으로서 켐시타빈+시스플라틴과 함께 Durvalumab 병용투여 후 보조요법으로서 Durvalumab을 단독투여하는 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관, 다국가 임상시험(NIAGARA)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 NIAGARA임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 약동학

주입 후 시점에 Cycle 1, Day 1에 관찰된 기하평균 더발루맙 농도는 NIAGARA 신보조 1500 mg Q3W 투여용법과 D 범-종양 1500 mg 고정용량과 20 mg/kg Q4W 투여용법에 대해 유사했다. 관찰된 Ctrough 기하평균 더발루맙 농도는 D 범-종양 통합에 걸친 투여용법(Cycle 2 및 4 주입 전 시점)과 비교해 그리고 NIAGARA 보조(1500 mg Q4W) 투여용법 (Cycle 2 주입 전 시점)과 비교해 NIAGARA 신보조 투여용법에 대해 더 높았다. NIAGARA 신보조 기간 동안 1500 mg Q3W 용량의 주입 전 농도가 1500 mg Q4W (D 범-종양 통합 및 NIAGARA Q4W 보조 투여용법)과 비교해 약간 더 높은 것으로 나타났지만, 더발루맙 용량 강도의 상대적 증가는 더발루맙이 임상적으로 처방된 용량 수준에서 노출-안전성 관계가 평평하고 PK 모델링에서 이들 투여용법 간에 약물 수준의 임상적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다는 사실에 의해 뒷받침된다.

2) 면역원성

EFS IA2에서 NIAGARA 시험에서, 면역원성 자료는 453명의 ADA 평가 가능한 환자에 대해 분석하였다 (즉, 530명의 환자 중에 453명이 ADA 분석대상군에 포함되었음). ADA 유병률(어느 때이든 양성 ADA 결과가 있는 ADA 평가 가능한 환자의 백분율)은 8.2% (453명 중 37명)였다. ADA 발생률(TE-ADA에 양성인 ADA 평가 가능한 환자의 백분율)은 1.8% (453명 중 8명)로 낮았다. 더발루맙에 대한 ADA에 양성인 37명의 환자 중에 4명은 일시적으로 양성으로 분류되었고 4명은 영구적으로 양성으로 분류되었다. 4명의 환자는 모두 ADA 반응기간 \geq 16주이기 때문이기 보다는 마지막 ADA 평가가 양성이기 때문에 영구적으로 양성으로 분류되었다. TE-ADA 양성 환자 더발루맙에 대한 최대 ADA 역가 중앙값은 1의 최소요구희석에 가까운 8.0 [범위: 2 ~ 128]이었다. ADA에 대해 평가 가능한 총 453명의 환자 중 6명(1.3%)은 nAb에 양성이었다.

NIAGARA에서 전반적인 면역원성 프로파일(즉, TE-ADA에 양성인 환자의 낮은 백분율, 낮은 ADA 역가 및 소수의 nAb 양성)은 이전 임상시험의 결과와 일치했다. ADA의 존재는 더발루맙의 PK 또는 안전성에

뚜렷한 영향을 미치지 않았는데, 이는 더발루맙의 낮은 면역원성 위해성을 뒷받침한다; 그러나 ADA 양성 환자의 수가 적어서 확실한 결론을 내릴 수 없다.

NIAGARA 시험에서, 더발루맙의 ADA 발생률은 낮았다. 더발루맙에 대한 항-약물 항체 반응은 사실상 대부분 일시적이었고 ADA 역가가 낮았다. 소수의 ADA 양성 환자가 nAb에 양성이었다. 더발루맙의 전체 결과는 더발루맙의 알려진 면역원성 프로파일과 일치한다.

이전 제출을 위해 실시된 이전 집단 PK 분석은 ADA 상태가 더발루맙의 PK에 영향을 미치지 않는다는 것을 입증해 주었다. 안전성에 미치는 ADA의 뚜렷한 영향은 없었다. 전반적으로, 이러한 결과는 더발루맙의 낮은 면역원성 위해성을 뒷받침한다.

3) 권장용량의 타당성

더발루맙은 Q3W 및 Q4W 투여 일정을 이용한 1500 mg 고정용량 사용에 대해 허가되어 있다. NIAGARA 시험에서 이용된 고정용량 용법은 ES-SCLC (4주기 동안 에토포시드 (etoposide) 및 카보플라틴 (carboplatin) 또는 시스플라틴과 병용하여 1500 mg Q3W와 그 후 1500 mg Q4W 단독요법), 진행성 BTC (최대 8주기 동안 쟈시타빈/시스플라틴 화학요법과 병용하여 1500 mg Q3W와 그 후 1500 mg Q4W 단독요법) 및 전이성 NSCLC (4주기 동안 트리멜리무맙 75 mg 및 백금 기반 화학요법 Q3W와 병용하여 1500 mg과 그 후 단독요법으로 1500 mg Q4W 및 조직학 기반 페메트렉시드(pemetrexed) 유지요법 Q4W)에서 허가된 더발루맙 투여용법과 일치한다.

NIAGARA 시험에서 이용된 Q3W 투여 일정(첫 4주기 동안[근치 방광 절제술 전에] Q3W 투여 간격으로 더발루맙 1500 mg을 투여한)은 시험의 신보조 기간에 Q3W 화학요법 일정을 확인하기 위해 선택되었다. 수술 후, 더발루맙의 투여 일정은 1500 mg Q4W였다; 이는 다수의 종양 종류를 대상으로 한 다수의 시험에 걸쳐 시험관내 자료, 비임상 활성, 임상 PK/약력학, 생물표지자, 유효성 및 안전성(및 내약성) 자료에 의해 뒷받침된 표준 고정용량 투여용법이다.

시스플라틴 기반 화학요법 및 근치 방광 절제술과 함께 표준 권장 치료에도 불구하고, MIBC 치료에 여전히 상당한 제한이 있다. 일부 MIBC 환자는 신 기능이 손상되었거나 경계선상이 있기 때문에 시스플라틴 표준 투여용법을 견디지 못할 가능성이 있으므로 치료 옵션에 관하여 제한될 수도 있다(Dash et al 2008). 신 기능이 경계선상에 있거나 최소 기능 장애가 있는 환자에 대하여, 1000 mg/m² IV Q3W 쟈시타빈 + Day 1 및 Day 8에 Q3W 시스플라틴 35 mg/m² IV의 분할 용량 용법은 달리 신보조 화학요법과 함께 사용할 다른 치료 옵션이 없는 환자에게 합당한 옵션으로 간주되었다. 이 수정된 용법은 신 기능이 경계선상에 있는 환자의 다른 치료 옵션 대비 내약성 개선의 가능성, 투약 지연을 피할 수 있는 가능성, 독성 감소 및 신 기능이 충분한 환자에서 표준 G+C 투여와 유사한 유익성을 보여주었다(Abdelhafez and Williams 2017, Hussain et al 2012).

NIAGARA 시험에서 환자 체중이 ≤ 30 kg으로 감소된 경우 체중 기반 용량 조절(20 mg/kg으로) 적용에 대한 지침이 NIAGARA 시험의 시험자에게 제공되었고, 이 지침은 내독소 허용 기준에 기반을 두고 있다. 이 지침은 이전에 실시된 집단 PK 분석 및 시뮬레이션을 바탕으로 모든 고정용량 더발루맙 임상 시험에서 표준화되어 있다. NIAGARA 시험에서, 모든 환자의 체중은 평가된 모든 시점에 30 kg 이상을 유지하였으며, 따라서 체중이 극히 낮은(≤ 30 kg) 환자에서의 체중 기반 투여용법의 안전성 프로파일은 평가할 수 없었다. 그럼에도 불구하고, 허가된 표준 투여용법과 일치하는 바와 같이, 체중이 30 kg 이하

인 환자는 체중이 30 kg 이상으로 증가할 때까지 화학요법과 병용한 더발루맙 20 mg/kg과 그 후 단독 요법으로서 더발루맙 20 mg/kg Q4W와 등가인 체중 기반 용량을 투여받을 것을 권장한다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 및 투여기간	평가항목
3상 D933R00 001 (NIAGAR A)	근침윤성 방광암 환자를 대상으로 선행 보조요법으로서 켐시타빈+시스플라틴과 함께 Durvalumab 병용투여 후 보조요법으로서 Durvalumab을 단독투여하는 쳐방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 공개라밸, 다기관, 다국가 임상시험	Arm 1: Neoadjuvant durva 1500 mg Q3W + G+C Q3W for 4 cycles, then adjuvant durva 1500 mg Q4W for 8 cycles post-cystectomy Arm 2: Neoadjuvant G+C Q3W for 4 cycles, then no adjuvant therapy post-cystectomy	1차 : EFS, pCR 2차 : OS, MFS, DFS 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

모두 합해서 전세계적으로 1063명의 환자가 근치 방광 절제술 전에 신보조 화학요법 4주기 동안 D + G+C 병용요법 Q3W 또는 G+C 병용요법 Q3W를 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정되었다. 근치 방광 절제술 후, D + G+C 군에 속한 환자는 보조 요법으로서 추가 8주기 동안 더발루맙 단독요법 Q4W를 투여받았고, 반면에 G+C 군에 속한 환자는 보조 치료를 받지 않았다.

임상시험보고서 정의에 따라, 근치 방광 절제술 후보자였고 MIBC 치료를 위해 선행 전신 화학요법 또는 면역요법을 투여받지 않은 조직학적으로 또는 세포학적으로 문서화된 요로 상피(신우 및 요관 제외)의 절제 가능한 MIBC (즉, T2N0/1M0-T4aN0/1M0) 및 이행 세포 암종(이행 세포 및 혼합 이행/비이행 세포 조직학) 환자는 시험에 등록할 자격이 있었다.

T2N0 질환이 있는 환자의 모집은 도출된 치료 가정을 유지하기 위해 전세계 표적 집단의 약 40%로 제한되었다(두 치료군 모두에 대해); 일단 40% 한계에 도달하면, T2-4aN1M0 및 T3-4aN0M0 환자만 시험에 등록하는 것이 허락되었다. 신 기능이 경계선상에 있는 환자의 모집은 전세계 표적 집단의 최대 20%로 제한되었다.

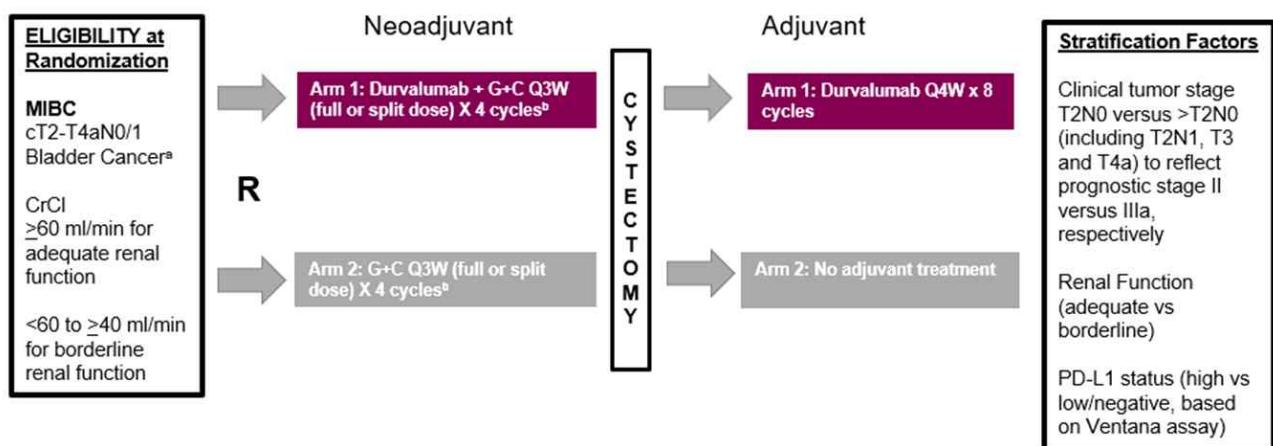
무작위배정은 각각 예후 병기 II vs IIIa를 반영하는 임상 종양 병기 T2N0 vs > T2N0 (T2N1, T3 및 T4a 포함); 신 기능(신 기능이 충분한 vs 신 기능이 경계선상에 있는; 선정 기준 7 참조); 및 PD-L1 상태(VENTANA PD-L1 [SP263] 분석에 근거하여 높은 vs 낮은/음성)에 따라 충화되었다. 환자는 충화에 필요

한 PD-L1 상태를 결정하기 위해 스크리닝 시에 종양 조직 검체를 제공하였다.

두 치료군, D + G+C 군 또는 G+C군에 무작위배정된 환자는 신 기능에 따라 치료를 받았다; 신 기능이 경계선상에 있는(즉, 크레아티닌 청소율 ≥ 40 mL/min ~ < 60 mL/min) 환자는 분할 용량 시스플라틴을 투여 받았다.

어느 치료군에서든 방광 절제술을 받기를 거절하였고 완전 임상 반응을 경험한 환자는 추적관찰 단계 대신에 비-방광 절제술 연장 단계에 들어갈 수 있었다. 비-방광 절제술 연장 단계에 들어간 D + G+C 군에 등록된 환자는 최대 8회 용량(12개월 최대 노출에 상응하는)까지 28일마다 단독요법으로서 더 발루 맙 1500 mg을 투여 받을 수 있었다.

Figure 1 시험 설계의 흐름도



^a Enrollment of patients with T2N0 disease was limited to approximately 40% of the targeted global population (for both treatment arms).

^b Patients with borderline renal function received split-dose G+C and were limited to up to 20% of the targeted global population.

R = Randomization.

시험을 설계할 당시에, MIBC 환자의 표준 관리는 시스플라틴-기반 화학요법과 그 후 근치 방광 절제술 및 골반 림프절 절개를 포함하였다. 여러 시험들이 근치 방광 절제술 단독과 비교했을 때 신보조 시스플라틴-기반 병용 화합요법의 통합으로 무진행생존기간 및 OS의 개선을 입증하였다. 특히, 2건의 대규모 무작위배정 시험은 MIBC 환자의 수술 전후 환경에서 신보조 화학요법의 활용으로 이어진, 신보조 시스플라틴-기반 병용 화합요법의 통합으로 생존기간 개선을 입증하였다(Grossman et al 2003, International Collaboration of Trialists 2011).

2000년에, 전이성 방광암 환자에서 표준 MVAC와 G+C를 비교한 무작위배정 3상 시험의 결과가 발표되었다(von der Maase et al 2000). G+C는 MVAC와 비교해 유사한 유효성을 보이지만 전반적으로 독성이 적어서, 전이성 질환이 있는 환자에게 가장 흔하게 사용되는 전신 치료 중에 이 용법이 채택되었다. 이 시험의 결과는 이 환경에서 전향적 임의추출 자료의 부족에도 불구하고, 신보조 G+C의 일상적 사용 및 표준 진료 가이드라인에의 통합을 합당화하는 데 사용되었다(NCCN 2019). NIAGARA가 시작될 당시에,

신보조 환경에서 G+C와 MVAC를 비교하는 수준 1 자료를 보고한 시험은 없었고, 후향적 분석은 두 치료군 간에 pCR 및 OS의 유의한 차이가 없음을 보고하였다 (Abdelhafez and Williams 2017, Galsky et al 2015).

(2) 통계적 방법

시험은 선행 전신 화학요법을 투여받지 않은 MIBC 환자에서 G+C 대비 D + G+C의 pCR 비율 및 EFS 유익성의 특징을 규명할 수 있는 크기였다:

G+C 군에 속한 환자(ITT 분석대상군)에 대한 pCR은 35%인 것으로 가정되었다 (Grossman et al 2003). pCR은 D + G+C 군에 대해 50%인 것으로 가정되었다. 각 군에서 525명의 환자로, 시험은 0.1%의 양측 알파 수준에서 통계적으로 유의한 차이를 입증할 수 있는 적어도 95% 검정력을 가질 것이다. 대체 가설 하에 가정된 EFS 치료 효과는 D + G+C vs G+C에 대한 평균 HR이 0.733이었다. 451건의 EFS 사건으로, 시험은 4.90%의 양측 전체 알파 수준에서 통계적으로 유의한 차이를 입증할 수 있는 적어도 90% 검정력을 가질 것이다. 두 중간 분석은 목표 사건의 약 67% 및 91%로 계획되었다. 통계적으로 유의할 수 있는 최소 치료 차이는 평균 HR이 0.82였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계

전반적으로, 치료군은 환자 **참여상태에 면에서 유사했다**.

총 533명 및 530명의 환자가 각각 D + G+C 군 및 G+C 군에 무작위배정되었다. 이들 중에, 7명(D + G+C 군에서 3명과 G+C 군에서 4명) 제외하고 모두 시험 치료를 받았다. 치료를 받은 환자 중에 각각 17명(78.7%) 및 389명(74.0%)이 신보조 치료를 완료하였다.

환자의 총 85.6%가 근치 방광 절제술을 받았다(D + G+C 군 및 G+C 군에서 469명 [88.0%] 및 441명 [83.2%]). D + G+C 군에서 방광 절제술을 받기를 거절했고 완전 임상 반응을 경험한 6명(1.1%)의 환자는 비-방광 절제술 연장 단계에 들어갔다(즉, 초기 4 주기의 신보조 더발루맙 + 화학요법 후 8주기 동안 더발루맙을 투여받았다).

D + G+C 군에서 총 383명(72.3%)의 환자가 보조 더발루맙 단독요법 치료를 시작했다 (근치 방광 절제술을 받은 환자 469명의 81.7%). D + G+C 군에서 총 287명(53.8%)의 환자(근치 방광 절제술을 받은 환자 469명의 61.1%)가 8주기의 보조 더발루맙 단독요법을 완료했고 95명(17.9% [469명의 20.3%])의 환자는 모든 보조 치료를 완료하기 전에 더발루맙을 중단했다. DCO 당시에, 보조 더발루맙을 투여받고 있는 환자는 없었다.

IA-2에서, 예상되는 바와 같이, PK 분석대상군과 ADA 분석대상군을 제외하고 두 치료군은 분석대상군에 속한 환자의 수가 유사했다(Table 1).

Table 1 분석대상군

	Number (%) of patients		
	D + G+C	G+C	Total
Full analysis set ^a	533	530	1063
Cystectomy population ^b	352	337	689
PD-L1 high analysis set ^c	389	388	777

- ^a All randomized patients. Patients who were randomized but did not subsequently receive treatment were included in the FAS. The analysis of data using the FAS followed the principles of ITT.
- ^b All patients in FAS who underwent radical cystectomy and were disease free at adjuvant baseline. Treatment arms were compared on the basis of randomized study treatment, regardless of the treatment actually received.
- ^c The subset of patients in the FAS whose PD-L1 status was PD-L1 high as defined by Ventana PD-L1 (SP263) Assay at baseline by IVRS.

(2) 질병특성

IA-2에서, 주요 질병 특성 및 ECOG PS는 의도된 환자 집단을 대표했고, 두 치료군에 걸쳐 대체로 유사했다. ECOG PS 0 (즉, 정상 활동) (78.4%), 종양 병기 > T2N0 (59.7%), N0 질환 (94.5%) 및 순수 요로 상피(이행 세포) 암종 조직학의 종양(84.5%)이 있는 환자가 더 빈번했고, 73.0%는 중앙 실험실 자료에 따라 PD-L1 높은 환자($TC/IC \geq 25\%$)였다. 임상 종양 병기 T2N0은 임상시험계획서에 따라 40%로 제한되었다는 점에 유의한다.

전체적으로, IA-2에서, G+C 군(17.5%)과 비교했을 때 D + G+C 군(9.9%)에서 더 낮은 비율의 환자가 시험 치료 중단 후 적어도 1회 항암 요법을 투여받았다. 가장 빈번하게 사용된 후속 항암 요법은 면역요법 (D + G+C 군에서 3.4% vs G+C 군에서 11.7%), 세포독성 화학요법 기반 요법(6.4% vs 8.3%) 및 방사선요법(4.9% vs 5.8%)이었다.

3) 유효성 결과

(1) 주요 유효성 평가변수의 요약

Table 2 주요 유효성 결과에 대한 요약 - 생존 평가변수 (NIAGARA)

	D + G+C	G+C
Dual Primary endpoint: EFS per BICR or central pathology – FAS, IA-2 (see also Section 3.2.1.3)		
	(N = 533)	(N = 530)
Total EFS events, n (%)	187 (35.1)	246 (46.4)
Median EFS (months) ^a	NR	46.1
EFS rate at 24 months (95% CI) ^a	67.8 (63.6 - 71.7)	59.8 (55.4 - 64.0)
Hazard ratio (D + G+C vs G+C) ^{b,c}	0.68	
95% CI for hazard ratio	0.558 - 0.817	
2-sided p-value ^d	< 0.0001 ^e	
Secondary endpoint: Overall survival - FAS, IA-2 (see also Section 3.2.2.1)		
	(N = 533)	(N = 530)
Death, n (%)	136 (25.5)	169 (31.9)
Median OS (months) ^{a, e}	NR	NR
Hazard ratio (D + G+C vs G+C) ^{b,c}	0.75	
95% CI for hazard ratio	0.594 - 0.934	
2-sided p-value ^d	0.0106 ^f	

^a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

- ^b Based on stratified Cox proportional hazard model; the stratification factors are tumor stage [T2N0 vs > T2N0], renal function [adequate vs borderline] and PD-L1 status [high vs low/negative] per IVRS, with ties handled by the Efron approach.
- ^c A hazard ratio < 1 favors D + G+C to be associated with a longer EFS/OS/DFS/PFS2 than G+C.
- ^d P-value is calculated using a stratified log-rank test, and the stratification factors are the same as the ones indicated in ^b.
- ^e Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.
- ^f Threshold for statistical significance was p = 0.0154.

Table 3 주요 유효성 결과에 대한 요약 – 반응 평가변수 (NIAGARA)

	D + G+C	G+C
Dual Primary endpoint pCR based on central pathology – FAS, Updated Analysis (DCO: 29 April 2024) (see also Section 3.2.1.1)		
	(N = 533)	(N = 530)
Patients with pCR, n (%)	199 (37.3)	146 (27.5)
95% CI (%) ^a	33.2 - 41.6	23.8 - 31.6
Odds ratio (D + G+C vs G+C) ^b	1.60	
95% CI for odds ratio ^b	1.227 - 2.084	
2-sided p-value ^{b,c}	0.0005	

^a 95% CI calculated using the Clopper Pearson method.

^a Odds ratio and the corresponding CI, and p-value are obtained using logistic regression adjusted for the stratification factors (renal function [adequate vs borderline], tumor stage [T2N0 vs > T2N0] and PD-L1 status [high vs low/negative] per IVRS).

^b Threshold for significance, p = 0.001.

^c P-value is nominal as this endpoint is not included in the MTP.

중앙 병리학 검토에 기한한 pCR

pCR의 최종 분석(DCO 2022년 1월 14일)에서 FAS에서, 최종 pCR 분석의 0.1% 양측 알파 수준에 기반하여 G+C 군과 비교해 D + G+C 군에서 pCR 비율(중앙 병리학 검토에 따른) (일차 분석)의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(OR 1.49 [95% CI: 1.138 – 1.958], p = 0.0038) (통계 유의성 한계는 p = 0.001 였음). 이 분석이 통계적으로 유의하지는 않았지만, D + G+C에 유리한 수치상의 개선이 관찰되었다: D + G+C 군에서, 환자의 33.8% (95% CI: 29.8 – 38.0)가 pCR을 경험하였고 이에 비해 G+C군에서는 25.8% (95% CI: 22.2 – 29.8)가 pCR을 경험하였다(Table 5).

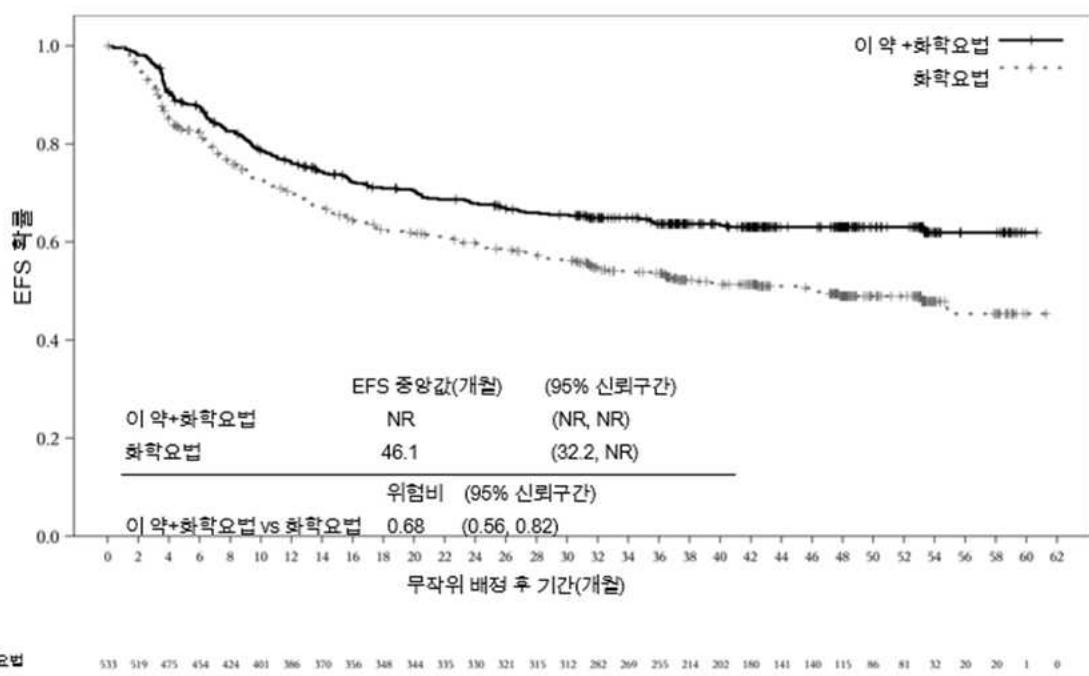
최종 pCR 분석 당시에, 59건의 평가 가능한 pCR 평가의 결과가 데이터베이스에 포함되었지만, 프로그래밍 오류 때문에 DCO 날짜가 수술일자(2022년 1월 14일 전)가 아닌 중앙 평가일자(2022년 1월 14일 후)에 적용되었다. 그 결과, 이들 59건의 추가 환자는 모두 임상시험계획서 명시된 분석에서 pCR 계산에 대해 비-반응자로 간주되었다. 나중에 pCR 표는 59건의 pCR 평가 실제 결과를 포함하여 재작성되었고,

28명이 pCR로 올바르게 지정되었다. 업데이트된 분석은 G+C 군과 비교해 D + G+C 군에서 약 10% 증가(37.3% vs 27.5%, OR 1.60 [95% CI: 1.227 - 2.084], 명목 $p = 0.0005$)로 pCR 비율의 명목상으로 유의한 개선을 보여주었다.

BICR 또는 중앙 병리학 검토에 따른 EFS (FAS)

NIAGARA 시험은 EFS의 일차 목적을 충족했고, 40.7% 성숙도(두 군에 걸쳐 433/1063건의 EFS 사건, 96% 정보 분율)에 기반하여, IA-2 당시에 G+C 군과 비교해 D + G+C 군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. FAS에서, IA-2에서 G+C 군과 비교해 D + G+C 군에 대해 EFS 사건(RECIST 1.1에 따른 BICR 또는 중앙 병리학 검토를 이용하여)을 경험할 위험의 32% 감소가 관찰되었다(HR 0.68 [95% CI: 0.558 – 0.817], $p < 0.0001$ [통계 유의성의 한계는 $p = 0.0412$ 였음]) (Table 2). EFS 중앙값은 D + G+C 군에서 도달되지 않았고 이에 비해 G+C 군에서는 46.1개월이었다.

Figure 2 BICR에 따른 또는 중앙 병리학에 의한 EFS 카플란-마이어 플롯 (FAS, IA-2)



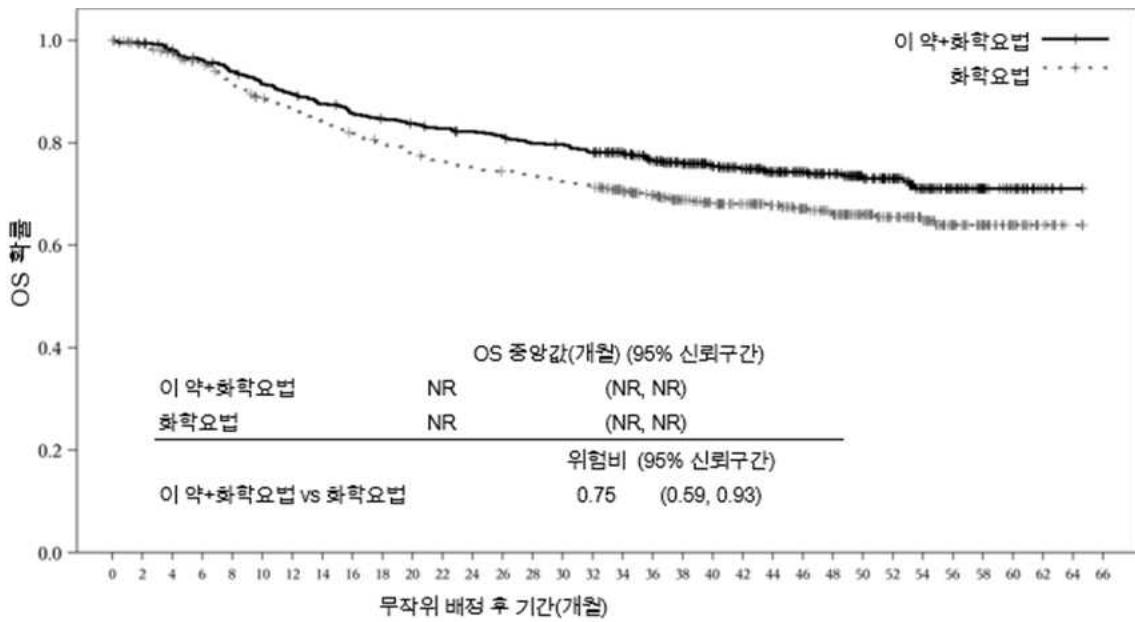
(2) 이차 평가변수

전체 생존기간

IA-2에서, 305건의 사망 사건이 발생하였다(전체적으로 OS에 대해 28.7% 성숙도, 71% 정보 분율). G+C 군과 비교해 D + G+C 군에 대해 OS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었고(HR: 0.75 [95% CI: 0.594 – 0.934], $p = 0.0106$ [통계 유의성의 한계는 $p = 0.0154$ 였음]), 이는 사망 위험의 25% 전체 감소를 나타낸다(Table 2). OS 중앙값은 어느 치료군에 대해서도 도달되지 않았다.

OS 카플란-마이어 곡선은 약 6개월까지 유사했고, 그 후 분명하고 지속적인 분리가 있었다(Figure 3). SAP에 따라, OS는 마지막 환자가 시험에 무작위배정된 후 약 5년에 시험의 최종 분석에서 공식적으로 검정될 것이다(MTP에 따라).

Figure 3 전체생존기간 카플란-마이어 플롯 (FAS, IA-2)



환자수

이 약+화학요법	533 528 517 505 492 478 468 457 446 440 434 428 425 418 410 408 400 375 349 321 295 271 238 207 182 152 125 96 68 34 21 7 1 0
화학요법	530 516 507 490 467 450 438 425 413 402 392 383 378 373 368 363 358 334 311 281 259 239 215 194 174 141 113 90 60 38 21 10 2 0

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

전체 기간에 대하여, D + G+C 군에서 더발루맙에 대한 총 노출기간 중앙값은 44.0주(범위: 1 ~ 84)였다. 환자가 4주 기의 더발루맙을 투여받은 신보조 기간에 대하여, 더발루맙에 대한 총 노출기간 중앙값은 12.1주(범위: 1 ~ 84)였다 (Table 4). D + G+C 군에 속한 환자가 최대 8주기의 더발루맙을 투여받은 보조 기간에 대하여, 더발루맙에 대한 총 노출기간 중앙값은 32.0주(범위: 2 ~ 50)였다(Table 4). CSP에 의해 허락된 바에 같이, 6명의 환자가 비-방광 절제술 연장 단계에 들어갔다는 점에 주의한다(즉, 완전한 임상 반응을 달성한 후 명시된 시간 범위 내에서 근치 방광 절제술을 받기를 거부한 환자는 초기 4주기의 신보조 더발루맙 후 9주기 동안 계속해서 더발루맙을 투여받는 것이 허락되었다). 이들 환자는 시험기간 정의에 따라 신보조 기간에 남아 있었다; 그러므로, 신보조 기간에서 최대 노출 기간 및 최대 주기 수는 이들 환자를 반영한다.

Table 4 NIAGARA 시험 및 D 범-중앙 통합에서 더발루맙 노출기간 (안전성 분석대상군)

Parameter	Number (%) of patients			D Pan-tumor pool (N = 4045)	
	NIAGARA				
	Neoadjuvant period	Adjuvant period	Overall period		
	D + G+C (N = 530)	D + G+C (N = 383)	D + G+C (N = 530)		
Total number of infusions					
Number of patients	530	383	530	4045	
Mean (StD)	3.85 (1.081)	6.90 (2.150)	8.84 (3.835)	10.73 (10.307)	
Median (Min, Max)	4.00 (1.0, 12.0)	8.00 (1.0, 8.0)	12.00 (1.0, 12.0)	6.00 (1.0, 70.0)	
Total treatment duration (weeks) ^a					

Table 4 NIAGARA 시험 및 D 범-종양 통합에서 더발루맙 노출기간 (안전성 분석대상군)

Parameter	Number (%) of patients			D Pan-tumor pool (N = 4045)	
	NIAGARA				
	Neoadjuvant period D + G+C (N = 530)	Adjuvant period D + G+C (N = 383)	Overall period D + G+C (N = 530)		
Number of patients	530	383	530	4045	
Mean (StD)	12.58 (6.182)	28.90 (9.303)	33.47 (16.329)	28.90 (32.179)	
Median (Min, Max)	12.14 (1.1, 83.6)	32.00 (2.4, 50.1)	44.00 (1.1, 83.6)	16.14 (0.4, 220.0)	
Patient-years exposure ^b	127.8	212.1	340.0	2240.4	

^a Total treatment duration of D in neoadjuvant = (earliest (last dose date where dose > 0 + XX, death date, DCO) - first dose date + 1) / 7. XX = 20 if last dose is in neoadjuvant phase, XX = 27 if last dose is in non-cystectomy extension phase. Total treatment duration of D in adjuvant = (earliest (last dose date where dose > 0 + 27, death date, DCO) - first dose date + 1) / 7.

^b Patient-years exposure = Total treatment duration (years) summed across all patients within a group, where treatment duration (years) = (last dose date + X days or death date or DCO whichever occurs earlier - first dose date +1)/365.25.

X is defined as the planned frequency in dosing (in days) - 1. For Q4W, X = 27. For Q3W, X = 20. For Q2W, X = 13.

(2) 이상사례

전체적으로, D + G+C 군에서 보고된 AE의 종류, 빈도 및 중증도는 더발루맙 및 화합요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다.

대다수의 환자가 전체 기간에 대하여 적어도 1건의 AE를 경험하였고(D + G+C 군에서 99.4% vs G+C 군에서 99.8%), 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 두 군에서 유사했다(66.6% 및 63.9%).

어느 시험 치료이든 용량 조절로 이어진 AE는 D + G+C 군에서 환자의 57.7% 및 G+C 군에서 환자의 47.1%에서 발생하였다. 더발루맙 투여 지연 또는 일시중지로 이어진 AE는 D + G+C 군에서 환자의 36.2%에서 발생하였다.

사망 결과를 초래한 AE는 D + G+C 군에서 27명(5.1%)의 환자와 G+C 군에서 29명(5.5%)의 환자에서 발생하였고, 이 중에 대다수는 시험자에 의해 어떤 시험 치료와도 관련 없는 것으로 평가되었다. 사망으로 이어진 대부분의 AE는 수술 후 기간 동안에 보고되었다.

SAE는 G+C 군보다 D + G+C 군에서 더 높은 비율의 환자에 의해 보고되었다(61.5% vs 54.6%); 어떤 시험 치료이든 중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율도 G+C 군 대비 D + G+C 군에서 더 높았다(21.1% vs 15.2%).

(3) 흔하게 발생한 이상사례

더발루맙 및 화학요법 구성요소의 알려진 안전성 프로파일과 일치하게, AE는 각종 위장관 장애(D + G+C 및 G+C 군에서 환자의 81.7% vs 75.7%) 및 전신 장애 및 투여 부위 병태 (71.3% vs 67.3%) SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다.

AE는 각종 위장관 장애 (81.7% vs 75.7%), 감염 및 기생충 감염 (59.6% vs 51.0%), 임상 검사 (53.4% vs 45.6%), 대사 및 영양 장애 (51.1% vs 45.8%), 피부 및 피하 조직 장애 (44.7% vs 29.8%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (35.7% vs 27.6%), 근골격 및 결합 조직 장애 (33.0% vs 27.4%), 각종 혈관 장애 (32.6% vs 26.8%), 손상, 중독 및 시술 합병증 (30.8% vs 25.7%) 및 각종 내분비 장애 (16.4% vs 4.2%) SOC에서 G+C 군보다 D + G+C 군에서 더 빈번하게 보고되었다(> 5%의 빈도 차이로). AE가 D + G+C 군과 비교해 G+C 군에서 > 5%의 빈도 차이로 보고된 SOC는 없었다. 어느 방향으로든 치료군(D + G+C vs G+C) 간에 > 5% 차이가 있는 PT별 AE는 구역 (53.6% vs 48.5%), 중성구 감소증 (25.8% vs 31.4%), 설사 (20.6% vs 14.1%), 소양증 (15.1% vs 7.2%), 발진 (12.6% vs 5.7%), 복통 (12.5% vs 7.8%), 갑상선 저하증 (11.5% vs 2.1%) 및 호흡 곤란 (9.6% vs 3.8%)이었다.

AE에 대한 100 환자-년당 노출-보정한 사건 비율은 97.5 (D + G+C 군) 및 95.2 (G+C 군)였다. 환자 수준에서의 AE 보고와 일치하게, 최고 노출-보정한 사건 비율(D + G+C vs G+C)의 AE는 구역 (100 환자-년당 52.6 vs 46.2), 빈혈 (100 환자-년당 37.9 vs 38.6) 및 변비 (100 환자-년당 37.9 vs 36.8)였다.

(4) 강도별 이상사례

AE의 중증도는 두 군에 대해 유사했다. D + G+C 및 G+C 군에서 유사한 비율의 환자가 1건 이상의 최대 CTCAE 3 등급 (53.0% vs 52.9%), CTCAE 4등급 (13.6% vs 11.0%) 및 CTCAE 5등급 (5.1% vs 5.5%) AE를 경험하였다. 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 가장 흔한 PT (어느 군에서도 ≥ 5%의 빈도)는 중성구 감소증, 요로 감염, 빈혈 및 중성구 수 감소였다. 군 간에 > 5% 차이로 보고된 PT는 없었다.

(5) 사망

사망(모든 인과성의) 결과를 초래한 이상사례는 G+C 군과 비교해 D + G+C 군에서 유사한 비율로 보고되었다(각각 27명[5.1%] 및 29명[5.5%]).

사망 결과를 초래한 AE는 감염 및 기생충 감염 (D + G+C 군에서 10명[1.9%] vs G+C 군에서 7명[1.3%]) SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다. PT별로 사망 결과를 초래한 가장 흔하게 보고된 AE (≥ 2명)는 D + G+C 군에서 폐혈증 (4명), 심폐 정지 (3명), 사망 (3명), COVID-19 (2명) 및 폐색전증 (2명)이었고, G+C 군에서 사망(5명), 폐혈성 쇼크 (3명), 폐혈증 (2명) 및 다발성 장기 기능 부전 증후군 (2명)이었다.

사망 결과를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 D 범-종양 통합과 비교해 NIAGARA D + G+C 군에서 유사했다(각각 5.1% vs 5.7%). 그러나 노출-보정한 사건 비율은 D범-종양 통합보다 NIAGARA에서 더 낮았다(5.0 vs 10.3) (Table 8); 이는 전이 환경을 대상으로 한 많은 시험들이 포함된 D 범-종양 통합에 비해 NIAGARA에서 더 이른 병기를 반영하는 것 같다. 사망 결과를 초래하고 시험자에 의해 더발루맙과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 이상사례는 D +G+C 군에서 환자의 0.2% 및 D 범-종양 통합에서 환자의 0.7%에 대해 보고되었다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역-매개성 이상사례

예상되는 바와 같이, imAE를 경험한 환자의 비율은 G+C 군(16명[3.0%])보다 D + G+C 군(111명[20.9%])에서 더 높았다. 더 높은 발생률은 주로 갑상선 저하 사건에 의해 유발되었다(10.4% vs 1.0%). D + G+C 군에서 보고된 imAE의 종류 및 발생률은 더발루맙의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다.

imAE의 대다수는 중증도가 CTCAE 1 또는 2등급이었고, 중대한 imAE는 두 치료군 모두에서 낮은 비율의 환자에서 보고되었다(D + G+C 군에서 3.4% 및 G+C 군에서 0.2%). D + G+C 군에서 0명 및 G+C 군에서 1명(0.2%)의 환자가 치명적 결과(폐암증)를 초래한 imAE를 경험하였다. 보고된 imAE는 독성 관리 가이드라인에 따라 관리 가능했다. 이는 전체 기간에 대하여 낮은 빈도의 시험 치료 중단으로 이어진 imAE에 반영되었다 (D + G+C 군에서 4.3% vs G+C 군에서 0%).

D + G+C 군에서 57명(10.8%)의 환자 vs G+C 군에서 7명(1.3%)의 환자가 전신 코르티코스테로이드 투여받았다. 이들 중에, 35명(6.6%) vs 2명(0.4%)은 각각 D + G+C 및 G+C 군에서 고용량의 스테로이드를 투여받았다. D + G+C 군에서 65명(12.3%)의 환자는 내분비 요법을 투여받았고 이에 비해 G+C에서는 9명(1.7%)이 투여받았다.

② 간기능이상

전반적으로, 치료 중 관찰된 간 생물화학 검사 이상은 G+C 군에 속한 환자(68.3%) 대비 D + G+C에 속한 환자(69.3%)에 대해 유사했다. 두 군 모두에서 간 생물화학 검사 이상은 전형적으로 ALT 또는 AST에 대해 $\geq 3 \times \sim \leq 5 \times \text{ULN}$ 또는 $> 5 \times \sim \leq 8 \times \text{ULN}$ 의 범위 안에 있었다.

잠재적인 Hy의 법칙 증례는 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 의 빌리루빈 증가와 동시에 또는 이에 앞선 AST 또는 ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 범위의 실험실 기준에 기반하여, D + G+C 군에서 7명(1.3%) 및 G+C 군에서 5명(1.0%)의 환자에 대해 확인되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- NIAGARA FAS에서, 결과는 40.7% 성숙도에 기반하여 D + G+C 치료가 G+C와 비교해 1차 EFS 평가변수(BICR에 의한)의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선(HR 0.68 [95% CI: 0.558 – 0.817], $p < 0.0001$)을 가져왔다는 것을 입증해 주었다. EFS 사건의 전체 위험은 G+C에 더발루맙 추가로 32% 감소되었는데, 이는 MIBC 환자의 임상적으로 유의미한 개선을 나타낸다. EFS 중앙값은 D + G+C 군에서 도달되지 않았고 이에 비해 G+C 군에서는 46.1개월이었다. EFS 유의성은 24개월에 G+C 군에 속한 환자에 비해 D + G+C 군에서 더 높은 비율의 환자가 생존한 것으로 입증된 바와 같이 시간이 지나도 유지되었다(67.8% vs 59.8%). KM 곡선은 시간이 지남에 따라 점점 더 분리되었고, 오래 지속되는 EFS 유의성을 입증해 주었다. 모든 환자에 대한 EFS 추적관찰기간 중앙값은 D + G+C 군에서 34.7개월(범위: 0.03 ~ 60.68)이었고 G+C 군에서 27.7개월(범위: 0.03 ~ 61.27)이었

으며, 반면에 중도절단된 환자에서는 각각 42.2개월(범위: 0.03 ~ 60.68) 및 42.4개월(범위: 0.03 ~ 61.27)이었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 근치 방광 절제술 전 D + G+C와 그 후 보조 더발루맙 단독요법을 투여받은 MIBC 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 내약성이 있고 관리 가능했으며, D 및 G+C 개별 구성요소의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. D + G+C 병용요법은 알려진 G 또는 C관련 독성이나 D 관련 독성의 빈도 또는 중증도의 증가를 초래하지 않았다. D 단독요법과 비교해 화학요법과 병용한 D에 대해 새로운 안전성 우려는 확인된 바 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 심사자 의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 2025.03.28. 미국

1.6 Bladder Cancer

IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant treatment, followed by single agent IMFINZI as adjuvant treatment following radical cystectomy, is indicated for the treatment of adult patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC).

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가시 제출된 자료로 갈음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2025.07.30.
제품명	임핀지주(더발루맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v10.1
주성분 및 함량	1 바이알 (2.4 mL) 중, 더발루맙 120 밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중, 더발루맙 500 밀리그램		
효능·효과	비소세포폐암 <ul style="list-style-type: none"> - 알려진 EGFR 변이 또는 ALK 전위가 없는 절제가능한(종양이 4 cm 이상 및/또는 림프절 양성) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용 요법 및 연이어 수술 후 이 약의 단독 요법 - 백금 기반 동시적 항암화학방사선요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료 소세포폐암 백금 기반 화학방사선 요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 제한 병기 소세포폐암(LS-SCLC) 환자의 치료 확장 병기 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용 요법		
	담도암 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 쎔시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법		
	간세포암 진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 트레멜리무맙과의 병용 요법		
	자궁내막암 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 1차 치료로 카보플라틴 및 파클리탁셀과 병용 후, 불일치 복구 결합 (dMMR, mismatch)		

	<p>repair deficient) 자궁내막암에서 단독 유지 요법 또는 불일치 복구 결함이 없는 (pMMR, mismatch repair proficient) 자궁내막암에서 올라파립과의 병용 유지 요법</p> <p>방광암</p> <p>근육 침습성 방광암 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 시스 플라틴 및 젬시타빈과 병용요법 및 연이어 근치적 방광 절제술 후 보조요법으로서 이 약의 단독요법</p>
--	---

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 면역 매개성 폐염증 - 면역 매개성 간염 - 면역 매개성 결장염 또는 설사 - 면역 매개성 갑상선 기능 저하증 - 면역 매개성 갑상선염 - 면역 매개성 부신 기능 부전 - 면역 매개성 뇌하수체염 또는 뇌하수체 저하증 - 면역 매개성 신장염 - 유사 천포창을 포함하는 면역 매개성 발진 또는 피부염 - 면역 매개성 심근염 - 면역 매개성 근육염/다발 근육염 - 주입 관련 반응 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서

<p>항진증</p> <ul style="list-style-type: none"> - 면역 매개성 제1형 당뇨병(T1DM) - 면역 매개성 중증 근육무력증 	<ul style="list-style-type: none"> - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 전문가용 설명자료
--	---	---

2. 중요한 잠재적 위해성

<ul style="list-style-type: none"> - 면역 매개성 췌장염 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
<ul style="list-style-type: none"> - 기타 드문 잠재적 면역매개성 이상반응(예: 길렝-바레 증후군) 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서
<ul style="list-style-type: none"> - 임신 중 사용 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 환자용 사용설명서

3. 중요한 부족정보

<ul style="list-style-type: none"> - 중등증 또는 중증 간장애 환자 - 중증 신장애 환자 - 이전에 항 CTLA 4 요법을 포함하는 면역요법을 받던 중 3등급 이상의 imAE가 발생하거나 모든 치료되지 않은 1등급을 초과하는 imAE가 발생한 환자 - 기존에 자가면역질환을 가진 환자 - 기존에 결핵, B형 간염, C형 간염, 또는 HIV를 포함하는 활성 감염을 가진 환자 - 임상시험 참여 전 30일 이내 또는 더발루맙 투여 30일 이내 약독화 생백신을 접종한 환자 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서
---	--	--

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)