

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.09.01.	접수번호	20250151861
변경신청사항	효능·효과 추가(위 또는 위식도 접합부 선암) 등		
신 청 인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제 품 명	임핀지주(더발루맵)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	더발루맵		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	용액주사제 1 바이알 (2.4 mL) 중, 더발루맵 120 밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중, 더발루맵 120 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2018.12.04.	
	효능·효과	비소세포폐암, 소세포폐암, 담도암, 간세포암, 자궁내막암, 방광암 (중략) 위 또는 위식도 접합부 선암 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료로서 수술 전 및 수술 후 보조요법으로 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀 (FLOT) 항암화학요법과 병용요법 후, 연이어 보조요법으로서 이 약의 단독요법	
	용법·용량	(중략) 위 또는 위식도 접합부 선암 : 수술 전 FLOT 화학요법과 병용하여 4주 간격으로 이 약 1500mgg을 최대 2주기 투여한 다음, 수술 후 FLOT 화학요법과 병용하여 4주 간격으로 이 약 1500mgg을 최대 2주기 투여하고, 이후 4주 간격으로 이 약 1500mgg 단독요법을 최대 10주기까지 투여하여, 수술 후 총 최대 12주기까지 투여 (이하생략)	
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.03.23.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	미국(FDA) : 2017.05.01.(최초) / 2025.11.25. 위 또는 위식도 접합부 선암 추가 유럽(FDA) : 2018.09.20.(최초) / -		

허가부서	바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 성윤선 사무관, 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 켄시타빈 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 젬시타빈과 병용요법 및 연이어 근치적 방광 절제술 후 보조요법으로서 이 약의 단독요법

위 또는 위식도 접합부 선암

절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료로서 수술 전 및 수술 후 보조요법으로 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀 (FLOT) 항암화학요법과 병용요법 후, 연이어 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	이 약의 권장 용량	투여 기간
절제가능한 비소세포폐암	수술 전 이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 4주기 동안 투여한 뒤, 수술 후 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 12주기까지 투여	질환이 절제불가능해 보이거나, 재발, 허용 불가능한 독성 발생 전까지, 또는 수술 후 최대 12주기까지만 투여
국소 진행성 비소세포폐암	이 약 10mg/kg을 2주 간격으로 투여 또는 이 약 1500mg을 4주 간격으로 투여 ^b	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지
제한 병기 소세포폐암	이 약 1500mg ^c 을 4주 간격으로 투여	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 최대 24개월 이내로 투여
확장 병기 소세포폐암	이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 4주기 동안 투여한 뒤, 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 투여	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지
담도암	이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 투여한 뒤, 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 투여	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지
간세포암	제 1주기/제 1일에 트레멜리무맙과 이 약을 병용(트레멜리무맙 300mg ^e 단회투여와 이 약 1500mg ^c)하여 투	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지

	여하고, 이후 이 약 1500mg 단독요법 ^c 을 4주 간격으로 투여	
자궁내막암	최소 4주기부터 6주기까지 3주(21일)마다 백금 기반 화학요법과 병용하여 1120mg, 이후 4주마다 이 약 1500 mg ^f 단독요법으로 유지 또는 올라파립 300 mg을 1일 2회 병용하여 유지	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지
근육 침습성 방광암	수술 전 4주기 동안 3주(21일) 간격으로 화학요법과 병용하여 이 약 1500mg ^a 을 투여한 다음, 수술 후 이 약 1500mg ^a 단독요법을 최대 8주기까지 4주 간격으로 투여	질환이 진행되어 결정적인 수술이 불가능해지거나, 재발 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 수술 후 최대 8주기까지만 투여
위 또는 위식도 접합부 선암	수술 전 FLOT 화학요법과 병용하여 4주 간격으로 이 약 1500mg ^g 을 최대 2주기 투여한 다음, 수술 후 FLOT 화학요법과 병용하여 4주 간격으로 이 약 1500mg ^g 을 최대 2주기 투여하고, 이후 4주 간격으로 이 약 1500mg ^g 단독요법을 최대 10주기까지 투여하여, 수술 후 총 최대 12주기까지 투여	수술 전 보조요법 단계: 질환이 진행되어 결정적인 수술이 불가능해지거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 수술 후 보조요법 단계: 질환이 진행되거나 재발, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 수술 후 최대 12주기까지만 투여

^a 체중 30 kg 이하의 환자는 체중에 따라 이 약 20 mg/kg을 투여한다. 수술 전에 화학요법과 병용하여 이 약 20 mg/kg을 3주(21일) 간격으로 투여한 뒤, 수술 후 이 약 20 mg/kg을 단독요법으로서 4주 간격으로 체중이 30 kg을 초과할 때까지 투여한다.

^b 체중 30 kg 이하의 환자는 체중에 따라 이 약 10mg/kg을 단독요법으로서 2주 간격으로 또는 이 약 20mg/kg을 단독요법으로서 4주 간격으로 체중이 30kg을 초과할 때까지 투여한다.

^c 체중 30kg 이하인 환자는 체중에 따라 이 약 20mg/kg 을 단독요법으로 4주 간격으로 체중이 30kg을 초과할 때까지 투여한다.

^d 체중 30 kg 이하의 환자는 체중에 따라 이 약 20 mg/kg을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 투여한 뒤, 이 약 20 mg/kg을 단독요법으로서 4주 간격으로 체중이 30 kg을 초과할 때까지 투여한다.

^e 체중 30kg 이하의 환자는 체중에 따라 이 약 20mg/kg 및 트레멜리무맙 4mg/kg을 병용하여 체중이 30kg을 초과할 때까지 투여한다.

^f 유지 단계 동안 체중 30kg 이하인 환자는 체중에 따라 이 약 20mg/kg을 체중이 30kg 초과할 때까지 투여한다.

^g 체중 30kg 이하의 환자는 체중에 따라 이 약 20mg/kg을 투여한다. FLOT 화학요법과 병용하거나 단독요법으로 4주 간격으로 체중이 30kg을 초과할 때까지 투여한다

용법 조절

이 약의 용량 증가나 감소는 권장되지 않는다. 일반적으로 중증 (3등급) 면역 매개 이상사례의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는 (4등급) 면역 매개 이상사례와, 전신 면역 억제 치료가 필요하거나 코르티코스테로이드 시작 12주 이내에 프레드니손 또는 등가량 하루 10 mg 이하로 감량할 수 없는 중증 (3등급) 면역 매개 이상사례의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

면역 매개 이상사례가 다음 표에 요약되어 있다.

[이 약의 용법 조절사항]

이상사례	중증도 (CTCAE v4.03 ^a)	용법 조절
면역 매개 폐염증/ 간질성 폐 질환	2등급	투여 보류 ^b
	3 또는 4등급	영구 중단
면역 매개 간염	알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는 아스파르트산 아미노전이효소 (AST)가 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하이거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 3배 이하	투여 보류 ^b
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배 초과, 10배 이하	이 약의 투여 보류와 트레멜리무맙 영구 중단
	동시에 ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배를 초과하면서 총 빌리루빈이 정상상한치의 2배를 초과 ^c	영구 중단
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배를 초과 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우	
간세포암(또는 비정상적인 기저치를 가진 간의 이차 종양 침범)을 동반한 면역매개 간염 ^d	ALT 또는 AST가 기저치의 2.5배 초과, 5배 이하면서 정상상한치의 20배 이하	투여 보류 ^b
	ALT 또는 AST가 기저치의 5-7배 초과, 정상상한치의 20배 이하 또는 동시에 ALT 또는 AST가 기저치의 2.5-5배면서 정상상한치의 20배 이하면서 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과, 2배 미만인 경우 ^c	이 약의 투여 보류와 트레멜리무맙 영구 중단
	AST 또는 ALT가 기저치의 7배 초과 또는 정상상한치의 20배 초과 중 하나에 해당하면서 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우	영구 중단
면역 매개 결장염 또는 설사	2 등급	투여 보류 ^b
	이 약 단독요법이면서 3등급	투여 보류 ^b
	이 약과 트레멜리무맙의 병용요법이면서 3등급	트레멜리무맙 영구 중단 ^e
	4등급	영구 중단
	모든 등급의 장 천공	영구 중단

면역 매개 갑상선 기능 항진증, 갑상 선염	2~4등급	임상적으로 안정할 때 까지 투여 보류
면역 매개 갑상선 기능 저하증	2~4등급	변경하지 않음
면역 매개 부신 기 능 부전, 뇌하수체 염/뇌하수체 저하 증	2~4등급	임상적으로 안정할 때 까지 투여 보류
면역 매개 제1형 당뇨병	2~4등급	변경하지 않음
면역 매개 신장염	2등급이고, 혈청 크레아티닌이 정상상한치 또는 기저치의 1.5~3배를 초과	투여 보류 ^b
	3등급이고 혈청 크레아티닌이 기저치의 3배를 초과 또는 정상상한치의 3~6배를 초과하거나, 4등급이고 혈청 크레아티닌이 정상상한치의 6배를 초과	영구 중단
면역 매개 발진 또는 피부염 (유사 천포창 포함)	2등급으로 1주일 초과 또는 3등급	투여 보류 ^b
	4등급	영구 중단
면역 매개 심근염	2~4등급	영구 중단
면역 매개 근육염/ 다발근육염/횡문근 융해	2 또는 3등급	투여 보류 ^{b,f}
	4등급	영구 중단
주입 관련 반응	1 또는 2등급	주입을 중 단 하 거 나 느리게 주 입
	3 또는 4등급	영구 중단
면역 매개 중증 근 육 무력증	2~4등급	영구 중단
면역 매개 뇌염	2~4등급	영구 중단
면역 매개 길랭-바 레증후군	2~4등급	영구 중단
포도막염	2등급	투여 보류 ^b
	3 또는 4등급	영구 중단
면역 매개 횡단 척 수염	모든 등급	영구 중단
기타 면역 매개 이 상사례 ^g	2 또는 3등급	투여 보류 ^b
	4등급	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 동가량 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 더발루맵을 보류하거나 영구적으로 중단한다.

^e 3등급인 경우 트레멜리무맵을 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 때까지 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 방광암, 자궁내막암, 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암에서 이 약을 화학요법과 병용 투여하는 경우 화학요법과 같은 날 이 약을 투여하며, 이 약을 화학요법보다 먼저 투여한다.

이 약을 트레멜리무맵과 병용투여하는 경우: 진행성 또는 절제 불가능한 간세포암에서 이 약을 트레멜리무맵과 병용 투여하는 경우 두 약을 같은 날 투여하며, 트레멜리무맵을 먼저 투여한 후 이 약을 투여한다. 이 약과 트레멜리무맵은 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 추정

한, 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)		
		모든 등급	3-4등급		모든 등급	3-4등급	
호흡기, 흉부 및 종격 장애	폐염증 ^a	매우 흔하게	60 (12.6%)	8 (1.7%)	흔하게	18 (7.7%)	4 (1.7%)
	기침/습성 기침 ^b	매우 흔하게	191 (40.2%)	3 (0.6%)	매우 흔하게	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	발성 장애	흔하게	18 (3.8%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	3 (0.6%)	0	흔하게	3 (1.3%)	1 (0.4%)
간담도 장애	아스파르트산 아미노전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전이효소 증가 ^c	흔하게	29 (6.1%)	9 (1.9%)	흔하게	4 (1.7%)	0
	간염 ^{a,d}	흔하지 않게	3 (0.6%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	87 (18.3%)	3 (0.6%)	매우 흔하게	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	복통 ^e	매우 흔하게	48 (10.1%)	2 (0.4%)	흔하게	14 (6.0%)	1 (0.4%)
	결장염 ^f	흔하게	5 (1.1%)	1 (0.2%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
각종 내분비 장애	갑상선 기능 저하증 ^g	매우 흔하게	55 (11.6%)	1 (0.2%)	흔하게	4 (1.7%)	0
	갑상선 기능 항진증 ^h	흔하게	39 (8.2%)	0	흔하게	5 (2.1%)	0
	부신 기능 부전	흔하지 않게	1 (0.2%)	0	-	0	0
	제1형 당뇨병	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	-	0	0

신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티닌 증가	흔하게	22 (4.6%)	1 (0.2%)	흔하게	6 (2.6%)	0
	배뇨통	흔하게	11 (2.3%)	0	-	0	0
	신장염 ⁱ	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	-	0	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 ^j	매우 흔하게	103 (21.7%)	3 (0.6%)	매우 흔하게	28 (12.0%)	0
	소양증 ^k	매우 흔하게	59 (12.4%)	0	흔하게	13 (5.6%)	0
	피부염	흔하게	7 (1.5%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
	야간 발한	흔하게	11 (2.3%)	0	-	0	0
각종 심장 장애	심근염	보고되지 않음	-	-	흔하지 않게	1 (0.4%) ^l	1 (0.4%) ^l
일반적 장애 및 투여 부위 상태	발열	매우 흔하게	70 (14.7%)	1 (0.2%)	흔하게	21 (9.0%)	0
	말초 부종	흔하게	37 (7.8%)	0	흔하게	9 (3.8%)	0
감염 및 기생충 감염	폐렴 ^{a,m}	매우 흔하게	81 (17.1%)	31 (6.5%)	매우 흔하게	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	상부 호흡기 감염 ⁿ	매우 흔하게	124 (26.1%)	2 (0.4%)	매우 흔하게	45 (19.2%)	0
	치아 및 구강 연조직 감염 ^o	흔하게	17 (3.6%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
	구강 칸디다증	흔하게	15 (3.2%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0
	인플루엔자	흔하게	12 (2.5%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게	38 (8.0%)	1 (0.2%)	흔하게	10 (4.3%)	0
	근육염	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^p	흔하게	9 (1.9%)	0	흔하지 않게	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, 상 복부 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, 세노관간질 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			위약		
	환자 수	모든 등급	3-4등급	환자 수	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)	470	181	11	228	49	1

증가		(38.5%)	(2.3%)		(21.5%)	(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, 더발루맵 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 약물이상 반응

약물이상반응	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)		
	모든 등급	3~4등급		모든 등급	3~4등급	
혈액 및 림프계 장애						
빈혈	매우 흔하게	136 (33.9%)	26 (6.5%)	매우 흔하게	126 (31.7)	26 (6.5%)
중성구 감소증 ^a	매우 흔하게	127 (31.7%)	73 (18.2%)	매우 흔하게	124 (31.2%)	79 (19.8%)
백혈구 감소증 ^b	매우 흔하게	58 (14.5%)	15 (3.7%)	매우 흔하게	60 (15.1%)	22 (5.5%)
혈소판 감소증 ^c	매우 흔하게	54 (13.5%)	14 (3.5%)	매우 흔하게	58 (14.6%)	22 (5.5%)
발열성 중성구 감소증	흔하게	4 (1.0%)	3 (0.7%)	흔하게	6 (1.5%)	5 (1.3%)
범혈구 감소증	흔하지 않게	1 (0.2%)	0	흔하지 않게	2 (0.5%)	0
심장 장애						
심근염 ^d	흔하지 않게	1 (0.2%)	0		0	0
내분비 장애						
갑상선 기능 저하증 ^e	매우 흔하게	43 (10.7%)	0	흔하게	15 (3.8%)	0
갑상선 기능 항진증 ^f	흔하게	18 (4.5%)	0	흔하게	8 (2.0%)	0

	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)		
약물이상반응	모든 등급		3~4등급	모든 등급		3~4등급
부신 기능 부전 ^g	흔하게	4 (1.0%)	0		0	0
갑상선염 ^h	흔하지 않게	2 (0.5%)	0	흔하지 않게	2 (0.5%)	0
뇌하수체저하증/ 뇌하수체염 ⁱ	흔하지 않게	1 (0.2%)	0		0	0
제1형 당뇨병	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
위장관 장애						
오심	매우 흔하게	101 (25.2%)	1 (0.2%)	매우 흔하게	115 (28.9%)	1 (0.3%)
변비	매우 흔하게	100 (24.9%)	1 (0.2%)	매우 흔하게	84 (21.1%)	0
설사	매우 흔하게	52 (13.0%)	3 (0.7%)	매우 흔하게	49 (12.3%)	3 (0.8%)
구토	매우 흔하게	45 (11.2%)	3 (0.7%)	매우 흔하게	42 (10.6%)	4 (1.0%)
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 않게	3 (0.7%)	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	1 (0.3%)
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로 ⁿ	매우 흔하게	99 (24.7%)	0	매우 흔하게	98 (24.6%)	6 (1.5%)
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 증가/ 알라닌 아미노전이효소 증가 ^p	매우 흔하게	46 (11.5%)	5 (1.2%)	흔하게	28 (7.0%)	4 (1.0%)
간염 ^q	흔하게	6 (1.5%)	3 (0.7%)	흔하지 않게	1 (0.3%)	1 (0.3%)
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	3	0	흔하게	4	0

	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)		
약물이상반응	모든 등급		3~4등급	모든 등급		3~4등급
	않게	(0.7%)			(1.0%)	
치아 및 구강 연조직 감염 ^t	흔하지 않게	3 (0.7%)	0	흔하게	5 (1.3%)	0
인플루엔자	흔하지 않게	2 (0.5%)	1 (0.2%)	흔하게	4 (1.0%)	0
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 흔하게	73 (18.2%)	1 (0.2%)	매우 흔하게	70 (17.6%)	1 (0.3%)
근골격 및 결합 조직 장애						
근육통	흔하게	23 (5.7%)	0	흔하게	28 (7.0%)	0
근육염 ^v		0	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	1 (0.3%)
신경계 장애						
말초 신경병증 ^w	매우 흔하게	43 (10.7%)	2 (0.5%)	매우 흔하게	50 (12.6%)	3(0.8%)
뇌염 ^x	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	흔하지 않게	1 (0.3%)	0
중증 근육 무력증 ^y	흔하지 않게	1 (0.2%)	0		0	0
신장 및 요로 장애						
혈중 크레아티닌 증가	흔하게	13 (3.2%)	0	흔하게	15 (3.8%)	2 (0.5%)
배뇨 곤란	흔하게	7 (1.7%)	0	흔하지 않게	2 (0.5%)	0
신장염 ^z	흔하지 않게	2 (0.5%)	0		0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/습성 기침	매우 흔하게	44 (11.0%)	0	매우 흔하게	50 (12.6%)	0
폐염증 ^{aa}	흔하게	19 (4.7%)	5 (1.2%)	흔하게	5 (1.3%)	1 (0.3%)
발성 장애	흔하게	12 (3.0%)	1 (0.2%)	흔하게	4 (1.0%)	0
간질성 폐 질환	흔하지 않게	3 (0.7%)	1 (0.2%)	흔하게	6 (1.5%)	4 (1.0%)
피부 및 피하조직 장애						
발진 ^{bb}	매우 흔하게	76 (19.0%)	2 (0.5%)	매우 흔하게	53 (13.3%)	1 (0.3%)
탈모	매우 흔하게	69 (17.2%)	0	매우 흔하게	63 (15.8%)	1 (0.3%)
소양증	매우 흔하게	47 (11.7%)	1 (0.2%)	흔하게	22 (5.5%)	0

	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)		
약물이상반응	모든 등급		3~4등급	모든 등급		3~4등급
피부염	흔하게	13 (3.2%)	0	흔하게	4 (1.0%)	0
유사 천포창	흔하지 않게	1 (0.2%)	0		0	0
야간 발한		0	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	0

^a 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.

^b 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소 포함.

^c 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.

^d 심근염 포함.

^e 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 기능 저하증 포함.

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

^g 부신 기능 부전 포함.

^h 자가 면역 갑상선염 및 갑상선염 포함.

ⁱ 뇌하수체염 포함.

^j 점막 염증 및 구내염 포함.

^k 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^l 결장염, 장염 및 직장염 포함.

^m 면역 매개 췌장염, 췌장염, 급성 췌장염 포함.

ⁿ 피로 및 무력증 포함.

^o 말초 부종 및 말초 종창 포함.

^p 알라닌 아미노전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노전이 효소 증가 포함.

^q 자가 면역성 간염, 간세포 용해, 간염 및 면역 매개 간염 포함.

^r 폐렴, 세균성 폐렴 및 연쇄구균 폐렴 포함.

^s 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염 포함.

^t 치은염, 구강 감염, 치주염 및 치아 농양 포함.

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

^v 근육염 포함.

^w 말초 신경병증, 지각 이상 및 말초 감각 신경병증 포함.

^x 자가 면역 뇌염 포함.

^y 중증 근육 무력증 포함.

^z 신장염 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 않게	1 (0.4%)	0		0	
각종 내분비 장애	갑상선 기능 저하증 ^a	매우 흔하게	42 (16.0%)	0	흔하게	12 (4.5%)	0
	갑상선 기능 항진증 ^b	매우 흔하게	31 (11.8%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
	부신 기능 부전	흔하게	3 (1.1%)	1 (0.4%)		0	
	갑상선염 ^c	흔하게	3 (1.1%)	0		0	
	뇌하수체 저하증/뇌하수체염	흔하지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)		0	
	제1형 당뇨병	흔하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	29 (11.1%)	5 (1.9%)	흔하게	22 (8.3%)	0
	복통 ^d	흔하게	12 (4.6%)	0	흔하게	19 (7.2%)	0
	췌장염	흔하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
일반적 장애 및 투여 부위 상태	발열	흔하게	11 (4.2%)	0	흔하게	13 (4.9%)	0
	말초 부종 ^e	흔하게	8 (3.1%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0
간담도 장애	아스파르트산 아미노전이 효소 증가/알라닌 아미노전이 효소 증가 ^f	흔하게	17 (6.5%)	3 (1.1%)	흔하게	14 (5.3%)	0
	간염 ^g	흔하게	4 (1.5%)	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%)	1 (0.4%)

감염 및 기생충 감염	폐렴 ^h	매우 흔 하게	32 (12.2%)	8 (3.1%)	흔하게	23 (8.7%)	11 (4.2%)
	각종 상기도 감염 ⁱ	흔하게	19 (7.3%)	1 (0.4%)	흔하게	21 (7.9%)	1 (0.4%)
	구강 칸디다 증	흔하게	4 (1.5%)	0	흔하지 않게	2 (0.8%)	0
	치아 및 구 강 연조직 감염 ^j	흔하게	3 (1.1%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
	인플루엔자	흔하게	3 (1.1%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^k	흔하게	4 (1.5%)	0		0	
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게	11 (4.2%)	0	흔하게	10 (3.8%)	0
각종 신경계 장애	뇌염 ^l	흔하지 않게	1 (0.4%)	0		0	
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아 티닌 증가	흔하게	10 (3.8%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0
	배뇨 곤란	흔하지 않게	1 (0.4%)	0	흔하지 않게	2 (0.8%)	0
	신장염	흔하지 않게	1 (0.4%)	0		0	
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침/ 습성 기침	매우 흔 하게	45 (17.2%)	0	매우 흔 하게	37 (14.0%)	0
	폐염증 ^m	매우 흔 하게	36 (13.7%)	5 (1.9%)	흔하게	16 (6.0%)	2 (0.8%)
	간질성 폐 질환	흔하게	7 (2.7%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 ⁿ	매우 흔 하게	37 (14.1%)	1 (0.4%)	흔하게	22 (8.3%)	0
	소양증	매우 흔 하게	34 (13.0%)	0	흔하게	19 (7.2%)	0
	피부염	흔하게	5 (1.9%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0

^a 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 저하증 포함

^b 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

^c 갑상선염 및 아급성 갑상선염 포함.

^d 복통, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^e 말초 부종 및 말초 종창 포함.

^f 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 및 아미노

전이 효소 증가 포함.

^g 간염 및 면역-매개 간염 포함.

^h 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 세균성 폐렴 및 레지오넬라 폐렴 포함.

ⁱ 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염 포함.

^j 치은염, 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

^k 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

^l 자가 면역 뇌염 포함.

^m 면역-매개 폐질환 및 폐염증 포함.

ⁿ 습진, 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 환자에서 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	약물이상 반응	이 약과 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 병용 (265명)			에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 병용 (266명)		
		모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증 ^a	매우 흔하게	129 (48.7%)	77 (29.1%)	매우 흔하게	150 (56.4%)	104 (39.1%)
	빈혈	매우 흔하게	102 (38.5%)	24 (9.1%)	매우 흔하게	125 (47.0%)	48 (18.0%)
	혈소판 감소증 ^b	매우 흔하게	56 (21.1%)	18 (6.8%)	매우 흔하게	66 (24.8%)	31 (11.7%)
	백혈구 감소증 ^c	매우 흔하게	53 (20.0%)	21 (7.9%)	매우 흔하게	49 (18.4%)	20 (7.5%)

	발열성 중 성구 감소증	흔하게	17 (6.4%)	14 (5.3%)	흔하게	17 (6.4%)	17 (6.4%)
	범혈구 감 소증	흔하게	8 (3.0%)	4 (1.5%)	흔하게	3 (1.1%)	2 (0.8%)
호흡기, 흉부, 및 중격 장애	기침/습성 기침 ^d	매우 흔 하게	39 (14.7%)	2 (0.8%)	흔하게	23 (8.6%)	0
	폐염증	흔하게	7 (2.6%)	2 (0.8%)	흔하게	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	발성 장애	흔하지 않게	2 (0.8%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	2 (0.8%)	0			
간담도 장애	아스파르 트산 아미 노전이효 소 증가 또는 알라 닌 아미노 전이효소 증가 ^e	흔하게	23 (8.7%)	5 (1.9%)	흔하게	15 (5.6%)	4 (1.5%)
	간염 ^f	흔하게	5 (1.9%)	3 (1.1%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
각종 위장관 장애	설사	흔하게	26 (9.8%)	3 (1.1%)	매우 흔 하게	30 (11.3%)	3 (1.1%)
	복통 ^g	흔하게	23 (8.7%)	1 (0.4%)	흔하게	12 (4.5%)	0
	결장염 ^h	흔하지 않게	2 (0.8%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
	오심	매우 흔 하게	89 (33.6%)	1 (0.4%)	매우 흔 하게	89 (33.5%)	5 (1.9%)
	변비	매우 흔 하게	44 (16.6%)	2 (0.8%)	매우 흔 하게	51 (19.2%)	0
	구토	매우 흔 하게	39 (14.7%)	0	매우 흔 하게	44 (16.5%)	3 (1.1%)
	구내염 ⁱ	흔하게	16 (6.0%)	1 (0.4%)	흔하게	12 (4.5%)	0
각종 내분비 장애	갑상선 기 능 저하증	흔하게	25 (9.4%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
	갑상선 기 능 항진증	흔하게	26	0	흔하지 않게	1	0

			(9.8%)			(0.4%)	
	갑상선염 ^j	흔하게	4 (1.5%)	0			
	부신 기능 부전	흔하게	3 (1.1%)	0			
	제1형 당 뇨병	흔하지 않게	2 (0.8%)	2 (0.8%)			
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레 아티닌 증 가	흔하게	5 (1.9%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
	배뇨통	흔하게	5 (1.9%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
피부 및 피하조 조직 장애	발진 ^k	흔하게	25 (9.4%)	0	흔하게	15 (5.6%)	0
	소양증	흔하게	20 (7.5%)	0	흔하게	10 (3.8%)	0
	야간 발한	흔하지 않게	1 (0.4%)	0			
	피부염	흔하게	4 (1.5%)	0			
	탈모	매우 흔 하게	83 (31.3%)	3 (1.1%)	매우 흔 하게	91 (34.2%)	2 (0.8%)
일반적 장애 및 투여위 상태	발열	흔하게	22 (8.3%)	0	흔하게	17 (6.4%)	1 (0.4%)
	말초 부종 ^l	흔하게	17 (6.4%)	2 (0.8%)	흔하게	11 (4.1%)	0
	피로 ^m	매우 흔 하게	85 (32.1%)	9 (3.4%)	매우 흔 하게	84 (31.6%)	6 (2.3%)
감염 및 기생충 감염	상부 호흡 기 감염 ⁿ	흔하게	24 (9.1%)	1 (0.4%)	흔하게	16 (6.0%)	0
	폐렴 ^o	흔하게	15 (5.7%)	5 (1.9%)	흔하게	22 (8.3%)	11 (4.1%)
	구강 칸디 다증	흔하지 않게	2 (0.8%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0
	치아 및 구강 연조 직 감염 ^p	흔하게	3 (1.1%)	0	흔하게	3 (1.1%)	0
	인플루엔 자	흔하지 않게	1 (0.4%)	0			

근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게	9 (3.4%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
손상, 중독, 및 수술에 의한 병증	주입 관련 반응 ^q	흔하게	5 (1.9%)	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%)	0
대사 및 영양 장애	식욕 감소	매우 흔 하게	48 (18.1%)	2 (0.8%)	매우 흔 하게	46 (17.3%)	2 (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 포함.
- o 폐 감염, 폐렴 및 세균성 폐렴 포함.
- p 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.
- q 주입 관련 반응 및 투여일 또는 투여 1일 후 발생한 두드러기를 포함한 주입 관련 반응.

답도암 - 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 답도암 환자의

약물이상반응

기관계 분류	약물이상 반응	이 약과 젠시타빈 및 시스플라틴 병용 (338명)			위약과 젠시타빈 및 시스플라틴 병용 (342명)		
		모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증 ^{a,b}	매우 흔하게	191 (56.5%)	135 (39.9%)	매우 흔하게	197 (57.6%)	154 (45.0%)
	빈혈 ^a	매우 흔하게	163 (48.2%)	80 (23.7%)	매우 흔하게	153 (44.7%)	77 (22.5%)
	혈소판 감소증 ^{a,c}	매우 흔하게	113 (33.4%)	49 (14.5%)	매우 흔하게	119 (34.8%)	46 (13.5%)
	백혈구 감소증 ^{a,d}	매우 흔하게	51 (15.1%)	22 (6.5%)	매우 흔하게	61 (17.8%)	23 (6.7%)
	발열성 중성구 감소증 ^a	흔하게	4 (1.2%)	4 (1.2%)	흔하게	6 (1.8%)	6 (1.8%)
각종 내분비 장애	갑상선 기능 저하증 ^e	흔하게	25 (7.4%)	0	흔하게	11 (3.2%)	0
	갑상선 기능 항진증 ^f	흔하게	9 (2.7%)	0	흔하게	4 (1.2%)	0
	부신 기능 부전	흔하게	4 (1.2%)	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	0
	갑상선염 ^g	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		0	0
	제1형 당뇨병	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		0	0
각종 위장관 장애	오심 ^a	매우 흔하게	136 (40.2%)	5 (1.5%)	매우 흔하게	117 (34.2%)	6 (1.8%)
	변비 ^a	매우 흔하게	108 (32.0%)	2 (0.6%)	매우 흔하게	99 (28.9%)	1 (0.3%)
	복통 ^h	매우 흔하게	80 (23.7%)	2 (0.6%)	매우 흔하게	80 (23.4%)	10 (2.9%)
	구토 ^a	매우 흔하게	62 (18.3%)	5 (1.5%)	매우 흔하게	62 (18.1%)	7 (2.0%)
	설사	매우 흔하게	57 (16.9%)	4 (1.2%)	매우 흔하게	51 (14.9%)	6 (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 상태	피로 ^{a,l}	매우 흔하게	133 (39.3%)	21 (6.2%)	매우 흔하게	134 (39.2%)	19 (5.6%)
	발열	매우 흔하게	68 (20.1%)	5 (1.5%)	매우 흔하게	56 (16.4%)	2 (0.6%)
	말초	흔하게	30	0	흔하게	20	0

	부종 ^m		(8.9%)			(5.8%)	
간담도 장애	아스파르 트산 아미노전 이효소 증가 또는 알라닌 아미노전 이효소 증가 ⁿ	매우 흔하게	41 (12.1%)	10 (3.0%)	매우 흔하게	44 (12.9%)	6 (1.8%)
	간염 ^o	흔하게	10 (3.0%)	3 (0.9%)	흔하지 않게	3 (0.9%)	1 (0.3%)
감염 및 기생충 감염	상부 호흡기 감염 ^p	흔하게	22 (6.5%)	0	흔하게	19 (5.6%)	0
	폐렴 ^q	흔하게	15 (4.4%)	10 (3.0%)	흔하게	10 (2.9%)	6 (1.8%)
	구강 칸디다증	흔하게	4 (1.2%)	0		0	0
	치아 및 구강 연조직 감염 ^r	흔하지 않게	3 (0.9%)	0	흔하게	5 (1.5%)	1 (0.3%)
손상, 중독, 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^s	흔하게	9 (2.7%)	0	흔하게	5 (1.5%)	0
대사 및 영양장애	식욕 감소 ^a	매우 흔하게	87 (25.7%)	7 (2.1%)	매우 흔하게	79 (23.1%)	3 (0.9%)
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게	15 (4.4%)	0	흔하게	19 (5.6%)	0
	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 요로장애	혈액 크레아티 닌 증가	흔하게	10 (3.0%)	0	흔하게	34 (9.9%)	1 (0.3%)
	배뇨 곤란	흔하게	4 (1.2%)	0	흔하게	6	0

						(1.8%)	
	신장염		0	0	혼하지 않게	2 (0.6%)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침/ 습성 기침	혼하게	26 (7.7%)	1 (0.3%)	혼하게	20 (5.8%)	0
	폐염증	혼하지 않게	3 (0.9%)	1 (0.3%)	혼하게	5 (1.5%)	1 (0.3%)
	발성 장애	혼하지 않게	3 (0.9%)	0		0	0
	간질성 폐 질환	혼하지 않게	1 (0.3%)	0	혼하지 않게	1 (0.3%)	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 ^u	매우 혼하게	62 (18.3%)	3 (0.9%)	매우 혼하게	42 (12.3%)	0
	소양증	매우 혼하게	38 (11.2%)	0	혼하게	28 (8.2%)	0
	탈모 ^a	혼하게	28 (8.3%)	1 (0.3%)	혼하게	15 (4.4%)	0
	피부염	혼하게	6 (1.8%)	0	혼하지 않게	1 (0.3%)	0
	야간 발한	혼하지 않게	2 (0.6%)	0		0	0
	유사 천포창 ^v	혼하지 않게	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	트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 (n=388)				소라페닙(n=374)			
		모든 등급		3-4등급		모든 등급		3-4등급	
심장 장애	심근염	흔하지 않게	2 (0.5%)		0		0		0
	부신 기능 부전	흔하게	6 (1.5%)		0		0		0
내분비 장애	갑상선 기능 항진증 ^a	흔하게	38 (9.8%)	흔하지 않게	1 (0.3%)	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
	뇌하수체 저하증/ 뇌하수체 염	흔하지 않게	3 (0.8%)		0		0		0
	갑상선 기능 저하증 ^b	매우 흔하게	52 (13.4%)		0	흔하게	21 (5.6%)		0
	갑상선염 ^c	흔하게	8 (2.1%)		0	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
위장관 장애	복통 ^d	매우 흔하게	75 (19.3%)	흔하게	7 (1.8%)	매우 흔하게	87 (23.3%)	흔하게	15 (4.0%)
	아밀라아제 증가	흔하게	29 (7.5%)	흔하게	14 (3.6%)	흔하게	10 (2.7%)	흔하게	3 (0.8%)
	결장염 ^e	흔하게	10 (2.6%)	흔하게	6 (1.5%)	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
	설사	매우 흔하게	103 (26.5%)	흔하게	17 (4.4%)	매우 흔하게	167 (44.7%)	흔하게	16 (4.3%)
	리파아제 증가	흔하게	34 (8.8%)	흔하게	24 (6.2%)	흔하게	15 (4.0%)	흔하게	11 (2.90%)

									)
	체장염 ^f	흔하게	5 (1.3%)	흔하 지 않게	2 (0.5%)	흔하지 않게	2 (0.5%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
일반적 장애 및 투여 부위 상태	말초 부종 ^g	흔하게	36 (9.3%)	흔하 지 않게	2 (0.5%)	흔하게	24 (6.4%)		0
	발열	매우 흔하게	50 (12.9%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)	흔하게	33 (8.8%)		0
간담도 장애	아스파르 트산 아미노 전이 효소 증가/알 라닌 아미노 전이 효소 증가 ^h	매우 흔하게	58 (14.9%)	흔하 게	25 (6.4%)	흔하게	35 (9.4%)	흔하 게	15 (4.0%)
	간염 ⁱ	흔하게	23 (5.9%)	흔하 게	7 (1.8%)	흔하지 않게	1 (0.3%)		0
감염 및 기생충 감염	치아 및 구강 연조직 감염 ^j	흔하게	6 (1.5%)		0	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
	인플루엔 자	흔하게	10 (2.6%)		0	흔하게	4 (1.1%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	구강 칸디다증	흔하지 않게	3 (0.8%)		0		0		0
	폐렴 ^k	흔하게	17 (4.4%)	흔하 게	4 (1.0%)	흔하게	13 (3.5%)	흔하 게	6 (1.6%)
	각종 상기도 감염 ^l	흔하게	32 (8.2%)		0	흔하게	15 (4.0%)		0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^m	흔하게	6 (1.5%)		0	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
근골격 계 결합 조직 장애	근육통	흔하게	12 (3.1%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)	흔하게	10 (2.7%)		0
	근육염	흔하지 않게	3 (0.8%)		0		0		0
	다발 근육염	흔하지 않게	1 (0.3%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)		0		0
각종	중증	흔하지	2		0		0		0

신경계 장애	근육 무력증	없게	(0.5%)						
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티 닌 증가	흔하게	14 (3.6%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)	흔하게	5 (1.3%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	배뇨 곤란	흔하게	6 (1.5%)		0	흔하지 않게	3 (0.8%)		0
	신장염 ^a	흔하지 않게	3 (0.8%)	흔하 지 않게	2 (0.5%)	흔하지 않게	1 (0.3%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
호흡기 , 흉부 및 종격 장애	기침/습 성 기침	흔하게	34 (8.8%)		0	흔하게	26 (7.0%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	발성 장애	흔하지 않게	3 (0.8%)		0	흔하게	26 (7.0%)		0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	1 (0.3%)		0		0		0
	폐염증	흔하게	10 (2.6%)		0	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
피부 및 피하 조직 장애	피부염 ^o	흔하게	6 (1.5%)		0	흔하게	6 (1.6%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	야간 발한	흔하게	4 (1.0%)		0	흔하지 않게	2 (0.5%)		0
	유사 천포창	흔하지 않게	1 (0.3%)		0	흔하지 않게	1 (0.3%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	소양증	매우 흔하게	89 (22.9%)		0	흔하게	24 (6.4%)	흔하 지 않게	1 (0.3%)
	발진 ^p	매우 흔하게	116 (29.9%)	흔하 게	9 (2.3%)	매우 흔하게	80 (21.4%)	흔하 게	8 (2.1%)

a 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

b 혈액 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.

f 췌장염 및 급성 췌장염 포함.

g 말초 부종 및 말초 종창 포함.

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

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

j 치주염, 치아 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

k 사람 폐포자충 폐렴 및 폐렴 포함.

l 비인두염, 인두염, 비염, 기관 기관지염 및 상기도 감염 포함.

m 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

n 자가 면역성 신장염 및 면역-매개 신장염 포함.

o 피부염 및 면역-매개 피부염 포함.

p 습진, 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 분류	약물이상 반응	백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립* (238명)			백금 기반 화학요법 + 이 약** (235명)			백금 기반 화학요법 (236명)		
		모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급
혈액 및 림프계 장애	빈혈 ^a	매우 흔하게	147 (61.8%)	56 (23.5%)	매우 흔하게	111 (47.2%)	38 (16.2%)	매우 흔하게	128 (54.2%)	35 (14.8%)
	중성구 감소증 ^a	매우 흔하게	94 (39.5%)	60 (25.2%)	매우 흔하게	76 (32.3%)	45 (19.1%)	매우 흔하게	91 (38.6%)	49 (20.8%)
	혈소판 감소증 ^a	매우 흔하게	71 (29.8%)	14 (5.9%)	매우 흔하게	66 (28.1%)	16 (6.8%)	매우 흔하게	52 (22.0%)	11 (4.7%)
	백혈구 감소증 ^a	매우 흔하게	48 (20.2%)	16 (6.7%)	매우 흔하게	40 (17.0%)	11 (4.7%)	매우 흔하게	45 (19.1%)	13 (5.5%)
	림프구 감소증 ^b	흔하게	17 (7%)	5 (2%)	흔하게	17 (7%)	7 (3%)	흔하게	17 (7%)	6 (3%)
	발열성 중성구 감소증 ^a	흔하게	8 (3.4%)	8 (3.4%)	흔하게	7 (3.0%)	6 (2.6%)	흔하게	10 (4.2%)	9 (3.8%)
	순수 적혈구 무형성증	흔하게	3 (1.3%)	3 (1.3%)		0	0		0	0
	범혈구	흔하	2	1				흔하지	1	1

	감소증 ^a	지 않게	(0.8%)	(0.4%)				않게	(0.4 %)	(0.4%)
	면역 혈소판 감소증		0	0	혼하 지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	0
각종 면역 계 장애	과민성 ^{b,c}	혼하 게	11 (5%)	2 (0.8%)	혼하 게	6 (3%)	1 (0.4%)	혼하게	6 (3%)	1 (0.4%)
각종 혈관 장애	정맥 혈전색전 증 사건 ^{b,d}	혼하 게	20 (8%)	8 (3%)	혼하 게	19 (8%)	6 (3%)	혼하게	18 (8%)	7 (3%)
각종 내분 비 장애	갑상선 기능저 하증 ^e	매우 혼하 게	37 (15.5 %)	0	매우 혼하 게	39 (16.6 %)	0	혼하게	11 (4.7 %)	0
	갑상선 기능향 진증 ^f	혼하 게	16 (6.7%)	0	혼하 게	18 (7.7%)	0	혼하게	4 (1.7 %)	0
	갑상선염 ^g	혼하 게	6 (2.5%)	0	혼하 게	4 (1.7%)	0		0	0
	부신 기능부 전		0	0	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0		0	0
	제1형 당뇨병		0	0	혼하 지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	0
눈 질환	포도막염	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0	혼하 지 않게	2 (0.9%)	0		0	0
위장 질환	오심 ^a	매우 혼하 게	130 (54.6 %)	7 (2.9%)	매우 혼하 게	96 (40.9 %)	1 (0.4%)	매우 혼하게	105 (44. 5%)	3 (1.3%)
	변비 ^a	매우 혼하 게	78 (32.8 %)	0	매우 혼하 게	64 (27.2 %)	2 (0.9%)	매우 혼하게	81 (34. 3%)	5 (2.1%)
	설사	매우 혼하 게	67 (28.2 %)	3 (1.3%)	매우 혼하 게	74 (31.5 %)	4 (1.7%)	매우 혼하게	66 (28. 0%)	6 (2.5%)
	구토 ^a	매우 혼하	61 (25.6	1 (0.4%)	매우 혼하	49 (20.9	4 (1.7%)	매우 혼하게	43 (18.	3 (1.3%)

		게	%)		게	%)			2%)	
	복통 ^h	매우 흔하 게	56 (23.5 %)	3 (1.3%)	매우 흔하 게	59 (25.1 %)	1 (0.4%)	매우 흔하 게	59 (25.0 %)	3 (1.3%)
	구내염 ^a	매우 흔하 게	27 (11.3 %)	0	흔하 게	21 (8.9%)	0	흔하 게	23 (9.7 %)	0
	소화 불량 ^b	흔하 게	22 (9%)	0	흔하 게	12 (5%)	0	흔하 게	18 (8%)	0
	결장염 ⁱ	흔하 게	4 (1.7%)	2 (0.8%)	흔하 게	5 (2.1%)	2 (0.9%)	흔하지 않게	1 (0.4 %)	0
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로 ^a	매우 흔하 게	129 (54.2 %)	13 (5.5%)	매우 흔하 게	101 (43.0 %)	8 (3.4%)	매우 흔하 게	105 (44.5 %)	7 (3.0%)
	말초 부종 ^j	매우 흔하 게	39 (16.4 %)	1 (0.4%)	매우 흔하 게	36 (15.3 %)	2 (0.9%)	매우 흔하 게	27 (11.4 %)	1 (0.4%)
	발열	매우 흔하 게	24 (10.1 %)	0	흔하 게	21 (8.9%)	1 (0.4%)	흔하 게	18 (7.6 %)	1 (0.4%)
간담 도 장애	아스파르 트산 아미노전 이효소 증가 또는 알라닌 아미노전 이효소 증가 ^k	매우 흔하 게	35 (14.7 %)	7 (2.9%)	매우 흔하 게	31 (13.2 %)	4 (1.7%)	매우 흔하 게	26 (11.0 %)	3 (1.3%)
	간염 ^l	흔하 지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)	흔하 지 않게	2 (0.9%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4 %)	0
감염 및 기생 충 감염	상기도 감염 ^m	매우 흔하 게	24 (10.1 %)	0	흔하 게	21 (8.9%)	0	매우 흔하 게	24 (10.2 %)	0
	폐렴 ⁿ	흔하 게	7 (2.9%)	3 (1.3%)	흔하 지 않게	2 (0.9%)	2 (0.9%)	흔하지 않게	1 (0.4 %)	1 (0.4%)

	구강 칸디다증	혼하 게	4 (1.7%)	0	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0		0	0
	치아 및 구강조직 ^o 감염	혼하 게	6 (2.5%)	1 (0.4%)	혼하 게	9 (3.8%)	1 (0.4%)	혼하게	4 (1.7%)	0
	인플루엔 자	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0	혼하 게	3 (1.3%)	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0
손상, 독 수술 의 합병증	주입 관련반응 ^p	혼하 게	14 (5.9%)	2 (0.8%)	혼하 게	15 (6.4%)	0	매우 혼하게	24 (10.2%)	3 (1.3%)
대사 및 영양 장애	식욕 감소 ^a	매우 혼하 게	55 (23.1%)	3 (1.3%)	매우 혼하 게	42 (17.9%)	0	매우 혼하게	46 (19.5%)	0
근골 격계 및 관절 장애	근육통	매우 혼하 게	30 (12.6%)	0	매우 혼하 게	32 (13.6%)	0	매우 혼하게	44 (18.6%)	1 (0.4%)
	근육염	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0	혼하 게	6 (2.6%)	1 (0.4%)	혼하지 않게	0	0
	면역-매 개관절염 ^q		0	0	혼하 지 않게	1 (0.4%)	0		0	0
각종 신경 계 장애	말초 신경병증 ^a	매우 혼하 게	123 (51.7%)	6 (2.5%)	매우 혼하 게	126 (53.6%)	3 (1.3%)	매우 혼하게	138 (58.5%)	7 (3.0%)
	어지러움 ^b	매우 혼하 게	40 (17%)	1 (0.4%)	매우 혼하 게	32 (14%)	0	매우 혼하게	31 (13%)	0
	두통 ^b	매우 혼하 게	39 (16%)	0	매우 혼하 게	30 (13%)	0	혼하게	35 (15%)	0
	미각이상	매우	30	0	매우	26	0	매우	31	0

	b,r	흔하게	(13%)		흔하게	(11%)		흔하게	(13%)	
	중근육무력증		0	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0		0	0
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티닌 증가	매우 흔하게	24 (10.1%)	0	흔하게	10 (4.3%)	0	흔하게	13 (5.5%)	1 (0.4%)
	배뇨 곤란	흔하게	10 (4.2%)	0	흔하게	10 (4.3%)	0	흔하게	12 (5.1%)	0
	신장염 ^s		0	0		0	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
호흡기, 흉 및 중격 장애	기침 / 습성 기침	매우 흔하게	33 (13.9%)	0	매우 흔하게	37 (15.7%)	0	매우 흔하게	29 (12.3%)	0
	호흡곤란 ^{b,t}	매우 흔하게	34 (14%)	2 (0.8%)	매우 흔하게	33 (14%)	2 (0.9%)	매우 흔하게	32 (14%)	1 (0.4%)
	폐염증	흔하게	10 (4.2%)	3 (1.3%)	흔하게	3 (1.3%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
	발성 장애	흔하게	4 (1.7%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0	흔하게	3 (1.3%)	0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	0
피부 및 피하 조직 장애	탈모 ^a	매우 흔하게	121 (50.8%)	0	매우 흔하게	118 (50.2%)	0	매우 흔하게	118 (50.0%)	0
	발진 ^{a,u}	매우 흔하게	56 (23.5%)	2 (0.8%)	매우 흔하게	62 (26.4%)	4 (1.7%)	매우 흔하게	48 (20.3%)	3 (1.3%)
	소양증	매우 흔하게	37 (15.5%)	2 (0.8%)	매우 흔하게	36 (15.3%)	0	매우 흔하게	29 (12.3%)	0
	피부염 ^{a,v}	흔하게	4 (1.7%)	0	흔하게	8 (3.4%)	2 (0.9%)	흔하게	1 (0.4%)	0

			)			)			%)	
	야간 발한	흔하 지 않게	2 (0.8%)	0	흔하 지 않게	1 (0.4%)	0	흔하지 않게	2 (0.8 %)	0
	유사 천포창 ^w		0	0	흔하 지 않게	1 (0.4%)	0	흔하지 않게	1 (0.4 %)	0

* 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

	백금-기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립	백금-기반 화학요법 + 이 약	백금-기반 화학요법
실험실 검사수치 이상	3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	3 또는 4등급 [†] (%) [‡]
실험실 검사수치 이상			
저나트륨혈증	3.8	6	4.8
저마그네슘혈증	1.8	3.3	1.9
고마그네슘혈증	0.9	2.3	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
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.

‡ 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

더발루맵 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 약물

상반응

기관계 분류	약물이상 반응	이 약과 화학요법 병용 (530명)			화학요법(526명)		
		모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증	매우 흔하게	214 (40.4%)	113 (21.3%)	매우 흔하게	237 (45.1%)	123 (23.4%)
	빈혈	매우 흔하게	205 (38.7%)	73 (13.8%)	매우 흔하게	213 (40.5%)	79 (15.0%)
	혈소판 감소증	매우 흔하게	91 (17.2%)	25 (4.7%)	매우 흔하게	91 (17.3%)	31 (5.9%)
	백혈구 감소증	매우 흔하게	58 (10.9%)	11 (2.1%)	매우 흔하게	71 (13.5%)	11 (2.1%)
	발열성 중성구 감소증	흔하게	11 (2.1%)	10 (1.9%)	흔하게	11 (2.1%)	11 (2.1%)
	범혈구 감소증	흔하지 않게	3 (0.6%)	2 (0.4%)	흔하지 않게	2 (0.4%)	2 (0.4%)
각종 심장 장애	심근염	흔하지 않게	1 (0.2%)	0	보고되지 않음	0	0
호흡기, 흉부, 종격 장애	기침/습성 기침	흔하게	43 (8.1%)	0	흔하게	30 (5.7%)	0
	폐염증 ^a	흔하게	9 (1.7%)	0	흔하지 않게	3 (0.6%)	0
	발성 장애	흔하게	8 (1.5%)	0	흔하게	8 (1.5%)	0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	보고되지 않음	0	0
간담도 장애	아스파르 트산 아미노전 이효소 증가 또는 알라닌 아미노전 이효소 증가 ^b	매우 흔하게	55 (10.4%)	10 (1.9%)	흔하게	48 (9.1%)	6 (1.1%)
	간염 ^c	흔하지 않게	4 (0.8%)	3 (0.6%)	흔하지 않게	4 (0.8%)	0
각종 위장관 장애	오심	매우 흔하게	284 (53.6%)	8 (1.5%)	매우 흔하게	255 (48.5%)	5 (1.0%)
	변비	매우 흔하게	205 (38.7%)	4 (0.8%)	매우 흔하게	203 (38.6%)	4 (0.8%)
	설사	매우 흔하게	109 (20.6%)	8 (1.5%)	매우 흔하게	74 (14.1%)	2 (0.4%)
	복통 ^d	매우 흔하게	107 (20.2%)	5 (0.9%)	매우 흔하게	71 (13.5%)	5 (1.0%)
	구토	매우 흔하게	102 (19.2%)	5 (0.9%)	매우 흔하게	97 (18.4%)	1 (0.2%)

	구내염	흔하게	34 (6.4%)	0	흔하게	30 (5.7%)	0
	결장염 ^e	흔하게	7 (1.3%)	1 (0.2%)	흔하지 않게	1 (0.2%)	0
	채장염	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	흔하지 않게	1 (0.2%)	0
내분비 장애	갑상선 기능 저하증 ^f	매우 흔하게	67 (12.6%)	2 (0.4%)	흔하게	12 (2.3%)	0
	갑상선 기능 항진증 ^g	흔하게	33 (6.2%)	0	흔하게	12 (2.3%)	0
	뇌하수체 저하증/뇌 하수체염	흔하지 않게	3 (0.6%)	0	보고되지 않음	0	0
	갑상선염	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	보고되지 않음	0	0
	부신 기능 부전	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	보고되지 않음	0	0
신경계 장애	말초 신경 병증	매우 흔하게	66 (12.5%)	1 (0.2%)	매우 흔하게	59 (11.2%)	0
	중증 근육 무력증	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	보고되지 않음	0	0
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티 닌 증가	매우 흔하게	98 (18.5%)	12 (2.3%)	매우 흔하게	77 (14.6%)	4 (0.8%)
	배뇨 곤란	흔하게	28 (5.3%)	0	흔하게	19 (3.6%)	0
	신장염 ^h	흔하게	6 (1.1%)	2 (0.4%)	흔하지 않게	2 (0.4%)	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 ⁱ	매우 흔하게	111 (20.9%)	5 (0.9)	흔하게	51 (9.7%)	3 (0.6%)
	소양증	매우 흔하게	80 (15.1%)	0	흔하게	38 (7.2%)	0
	탈모	흔하게	49 (9.2%)	2 (0.4%)	매우 흔하게	57 (10.8%)	0
	피부염	흔하지 않게	5 (0.9%)	0	흔하지 않게	3 (0.6%)	0
	야간 발한	흔하지 않게	3 (0.6%)	0	흔하지 않게	4 (0.8%)	0
	유사	흔하지	1 (0.2%)	0	흔하지	1	0

	천포창	않게			않게	(0.2%)	
일반적 장애 및 투여 상태	피로 ^j	매우 흔하게	273 (51.5%)	12 (2.3%)	매우 흔하게	257 (48.9%)	16 (3.0%)
	발열	매우 흔하게	110 (20.8%)	1 (0.2%)	매우 흔하게	87 (16.5%)	0
	말초 부종 ^k	흔하게	47 (8.9%)	1 (0.2%)	흔하게	52 (9.9%)	0
감염 및 기생충 감염	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 감염 ⁿ	흔하게	6 (1.1%)	0	흔하지 않게	3 (0.6%)	1 (0.2%)
	인플루엔 자	흔하지 않게	4 (0.8%)	1 (0.2%)	흔하지 않게	4 (0.8%)	0
	구강 칸디다증	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	흔하지 않게	2 (0.4%)	0
근골격 및 조직 장애	근육통	흔하게	32 (6.0%)	0	흔하게	13 (2.5%)	0
	근육염 ^o	흔하지 않게	5 (0.9%)	1 (0.2%)	보고되지 않음	0	0
	면역 매개 관절염 ^p	흔하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	보고되지 않음	0	0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^q	흔하게	7 (1.3%)	0	흔하지 않게	2 (0.4%)	0
대사 및 영양 장애	식욕 감퇴	매우 흔하게	141 (26.6%)	3 (0.6%)	매우 흔하게	131 (24.9%)	3 (0.6%)

^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
감마글루타밀전 이효소(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 인산가수분해효 소 증가	25.7	0.8	24.9	0.4
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.

‡ 각 검사 발생률은 기준선과 최소 1개의 연구 중 실험실 측정이 모두 가능한 환

자 수를 기준으로 함. 이 약 + 화학 요법(범위: 482~528) 및 화학 요법(범위: 467~521).

절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 - MATTERHORN 연구

더발루맵 또는 FLOT 화학요법을 단독 투여했을 때 발생한다고 알려진 이상반응은 병용요법을 사용한 임상시험에서 이러한 반응이 보고되지 않았다하더라도 이러한 의약품을 병용하여 치료하는 동안 발생할 수 있다. 각 FLOT 화학요법에 대한 허가 사항을 참조한다.

표 12. 이 약과 화학요법의 병용요법으로 치료한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자의 약물이상반응

약물이상반응	이 약 + 화학요법 (n=475)			위약 + 화학요법 (n=469)		
	모든 등급	3-4등급		모든 등급	3-4등급	
혈액 및 림프계 장애						
중성구 감소증 ^a	매우 흔하게	263 (55.4)	193 (40.6)	매우 흔하게	283 (60.3)	204 (43.5)
빈혈	매우 흔하게	119 (25.1)	24 (5.1)	매우 흔하게	147 (31.3)	24 (5.1)
백혈구 감소증 ^b	매우 흔하게	72 (15.2)	31 (6.5)	매우 흔하게	92 (19.6)	37 (7.9)
혈소판 감소증 ^c	매우 흔하게	61 (12.8)	4 (0.8)	매우 흔하게	52 (11.1)	5 (1.1)
발열성 중성구 감소증	흔하게	17 (3.6)	17 (3.6)	흔하게	17 (3.6)	16 (3.4)
각종 심장 장애						
심근염	흔하지 않게	1 (0.2)	0	흔하지 않게	1 (0.2)	1 (0.2)
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증 ^d	흔하게	39 (8.2)	1 (0.2)	흔하게	9 (1.9)	0
갑상선 항진증 ^e	흔하게	22 (4.6)	0	흔하게	9 (1.9)	0
부신 부전	흔하게	7 (1.5)	2 (0.4)	흔하지 않게	1 (0.2)	0
갑상선염 ^f	흔하게	5 (1.1)	0	흔하지 않게	2 (0.4)	0
뇌하수체 저하증 / 뇌하수체염	흔하지 않게	4 (0.8)	1 (0.2)	NR	0	0
1형 당뇨병	흔하지 않게	4 (0.8)	1 (0.2)	NR	0	0
각종 눈 장애						
포도막염	NR	0	0	흔하지 않게	1 (0.2)	0
각종 위장관 장애						
설사	매우 흔하게	296 (62.3)	30 (6.3)	매우 흔하게	270 (57.6)	28 (6.0)

	이 약 + 화학요법 (n=475)			위약 + 화학요법 (n=469)		
약물이상반응	모든 등급		3-4등급	모든 등급		3-4등급
구역	매우 흔하게	241 (50.7)	12 (2.5)	매우 흔하게	237 (50.5)	7 (1.5)
구토	매우 흔하게	124 (26.1)	9 (1.9)	매우 흔하게	120 (25.6)	14 (3.0)
복통 ^g	매우 흔하게	108 (22.7)	9 (1.9)	매우 흔하게	117 (24.9)	6 (1.3)
구내염 ^h	매우 흔하게	84 (17.7)	5 (1.1)	매우 흔하게	66 (14.1)	2 (0.4)
변비	매우 흔하게	77 (16.2)	0	매우 흔하게	81 (17.3)	4 (0.9)
결장염 ⁱ	흔하게	16 (3.4)	7 (1.5)	흔하게	9 (1.9)	6 (1.3)
췌장염 ^j	흔하게	7 (1.5)	4 (0.8)	흔하지 않게	2 (0.4)	1 (0.2)
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로 ^k	매우 흔하게	224 (47.2)	23 (4.8)	매우 흔하게	213 (45.4)	24 (5.1)
발열	매우 흔하게	95 (20.0)	4 (0.8)	매우 흔하게	71 (15.1)	6 (1.3)
말초 부종 ^l	흔하게	35 (7.4)	0	흔하게	32 (6.8)	0
간담도 장애						
아스파르트산 아미노전이효소 증가 / 알라닌 아미노전이효소 증가 ^m	흔하게	44 (9.3)	8 (1.7)	흔하게	38 (8.1)	9 (1.9)
간염 ⁿ	흔하게	13 (2.7)	8 (1.7)	흔하게	9 (1.9)	5 (1.1)
감염 및 기생충 감염						
폐렴 ^o	흔하게	35 (7.4)	13 (2.7)	흔하게	33 (7.0)	14 (3.0)
상기도 감염 ^p	흔하게	31 (6.5)	1 (0.2)	흔하게	30 (6.4)	1 (0.2)
인플루엔자	흔하게	8 (1.7)	0	흔하지 않게	3 (0.6)	0
구강 칸디다증	흔하지 않게	4 (0.8)	0	흔하지 않게	4 (0.9)	0
치아 및 구강 연조직 감염 ^q	흔하지 않게	4 (0.8)	0	흔하게	5 (1.1)	0
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응 ^r	흔하게	34 (7.2)	5 (1.1)	흔하게	18 (3.8)	1 (0.2)
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	매우 흔하게	145 (30.5)	15 (3.2)	매우 흔하게	141 (30.1)	9 (1.9)
근골격 및 결합 조직 장애						
근육통	흔하게	19 (4.0)	1 (0.2)	흔하게	13 (2.8)	0
근육염	흔하지 않게	1 (0.2)	1 (0.2)	NR	0	0
면역-매개 관절염 ^s	흔하지 않게	1 (0.2)	0	흔하지 않게	1 (0.2)	0

	이 약 + 화학요법 (n=475)			위약 + 화학요법 (n=469)		
약물이상반응	모든 등급	3-4등급		모든 등급	3-4등급	
각종 신경계 장애						
말초 신경병증 ^t	매우 흔하게	195 (41.1)	10 (2.1)	매우 흔하게	176 (37.5)	10 (2.1)
길랭-바레 증후군	흔하지 않게	1 (0.2)	1 (0.2)	NR	0	0
신장 및 요로 장애						
혈액 크레아티닌 증가	흔하게	5 (1.1)	0	흔하게	7 (1.5)	0
배뇨 곤란	흔하게	8 (1.7)	0	흔하지 않게	4 (0.9)	0
신장염 ^u	흔하지 않게	4 (0.8)	3 (0.6)	NR	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침 / 습성 기침	흔하게	47 (9.9)	0	흔하게	46 (9.8)	0
폐염증	흔하게	15 (3.2)	1 (0.2)	흔하게	5 (1.1)	2 (0.4)
발성 장애	흔하게	13 (2.7)	0	흔하게	6 (1.3)	0
간질성 폐 질환	흔하지 않게	3 (0.6)	0	흔하지 않게	3 (0.6)	1 (0.2)
피부 및 피하 조직 장애						
탈모	매우 흔하게	145 (30.5)	0	매우 흔하게	149 (31.8)	0
발진 ^v	매우 흔하게	95 (20.0)	5 (1.1)	매우 흔하게	56 (11.9)	0
소양증	매우 흔하게	51 (10.7)	0	흔하게	25 (5.3)	0
피부염	흔하게	9 (1.9)	0	흔하게	8 (1.7)	1 (0.2)
유사 천포창 ^w	흔하지 않게	1 (0.2)	0	NR	0	0
야간 발한	흔하지 않게	2 (0.4)	0	흔하지 않게	3 (0.6)	0

^a 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 포함.

^b 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소 포함.

^c 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소 포함.

^d 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 저하증 포함.

^e 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

^f 자가 면역성 갑상선염 및 갑상선염 포함.

^g 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

^h 구내염 및 점막 염증 포함.

ⁱ 결장염, 장염, 소장 결장염 및 직장염 포함.

^j 췌장염, 췌사성 췌장염 및 급성 췌장염 포함.

^k 피로 및 무력증 포함.

^l 말초 부종 및 말초 종창 포함.

^m 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노전이효소 증가 포함.

ⁿ 자가 면역성 간염, 간세포 용해, 간염, 급성 간염, 간 독성 및 면역-매개 간염 포함.

^o 폐렴 및 세균성 폐렴 포함.

^p 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 기관 기관지염 및 상기도 감염 포함.

^q 치은염, 치아 감염 및 치아 농양 포함.

^r 투여일 또는 투여 후 1일에 발생한 주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

^s 다발 관절염으로 보고됨.

^t 말초 신경병증, 지각이상 및 말초 감각 신경병증 포함.

^u 신장염, 자가 면역성 신장염 및 면역-매개 신장염 포함.

^v 습진, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

^w 수포성 피부염으로 보고됨.

표 13. MATTERHORN 연구에 참여한 환자의 20% 이상*에서 발생한 베이스라인 대비 악화된 실험실 검사수치

	이 약과 화학요법 병용		화학요법	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 [†] (%) [‡]	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 [†] (%) [‡]
실험실 시험 이상				
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	72.5	5.5	69.2	6.4
알라닌 아미노 전이 효소 증가	69.6	7.2	65.2	6.2
감마-글루타밀 전이 효소 증가	57.4	10.2	51.3	6.1
리파아제 증가	54.9	15.8	54.9	15.1
알칼리 인산 분해 효소 증가	52.7	3.2	51.2	1.5
저칼슘 혈증	45.4	0.8	46.9	2.6
아밀라아제 증가	41.7	6.3	38.7	4.5
저칼륨 혈증	39.2	8.3	39.7	8.3
저나트륨 혈증	32.8	4.4	32.3	4.7
저알부민 혈증	31.0	1.5	31.3	0.2
고칼륨 혈증	21.6	0.6	25.6	1.3
혈액학적 이상				
백혈구 감소증	74.8	14.0	78.8	16.5
중성구 감소증	69.9	41.1	74.2	44.4
빈혈	67.8	7.2	73.0	8.4

림프구 감소증	48.7	12.5	44.9	13.1
혈소판 감소증	46.6	1.1	45.7	1.9

* 빈도 cut-off은 베이스라인으로부터의 등급 변경을 기준으로 한다.

† NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 등급 평가.

‡ 각 검사 발생률은 베이스라인 및 하나 이상의 시험 중 실험실 측정값을 사용할 수 있는 환자 수에 기반한다: 이 약 + 화학요법(범위: 444 - 472) 및 화학요법(범위: 443 - 468).

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 인플릭시맵을, 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 인플릭시맵도 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%) 환자

에서 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 44명은 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 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 중앙 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 투여받았고, 20명(5.2%)은 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레

드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 5명(1.3%)이 치료를 중단하였다. 발생시간 중앙값은 18.0일(범위: 2~327일)이었다. 22명(5.7%)은 회복되었다.

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받는 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 투여받은 후 호르몬 대체 요법을 받았다. 면역 매개 갑상선 기능 저하증으로 이 약을 중단한 환자는 없었다. 면역 매개 갑상선 기능 저하증의 20명은 면역 매개 갑상선 기능 항진증으로부터 진행된 것이었고, 3명은 면역 매개 갑상선염으로부터 진행된 것이었다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 병 중양 통합 자료

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

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 투여받은 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 투여받았고, 1명(0.3%)의 환자가 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 다른 면역억제제를 투여받은 환자는 없었다. 발생시간 중앙값은 85.0일(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 코르티코스테로이드(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 중단하였

다.

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 회복되었다.

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 피부염(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 투여 받고 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. 더발루맵에 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. 더발루맵에 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. 더발루맵에 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 양성 있었고, 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 더발루맵에 대한 중화 항체가 검출되었으며 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립 투여군에서는 더발루맵에 대한 중화 항체가 검출된 환자는 없었다. ADA가 더발루맵의 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 더발루맵에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 약동학이나 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

MATTERHORN 연구에서 수술 전후 FLOT 화학요법과 병용하여 이 약 1500mg을 투여한 뒤, 수술 후에는 이 약 1500mg 단독요법을 유지한 환자 중 ADA의 존재를 평가할 수 있었던 441명에서, 40명(9.1%)이 투여 후 발생한 ADA에 대해 양성 반응을 보였다. 더발루맵에 대한 중화 항체는 2명(0.5%)의 환자에서 검출되었다. ADA의 존재는 이 약물의 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 트레멜리무맵의 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 트레멜리무맵과의 병용요법을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 폐염증 또는 간질성 폐 질환이 발생하였다 (3.이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ①면역 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 동가량의 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 설사 가 발생하였다 (3. 이상사례, 2) 면역-매개 이상사례, ③ 면역 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 동가량의 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, 대증적 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 동가량의 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). 당뇨병성 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, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 동가량의 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 동가량의 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 1주일 이상 지속되거나 3등급과 4등급인 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 동가량의 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 동가량의 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無力증, 심근염, 횡단 척수염, 근육염, 다발근육염, 횡문근 용해, 뇌수막염, 뇌염, 길랭-바레증후군, 면역 혈소판 감소증, 면역 매개 관절염, 포도막염 및 채장염이 있다. 2~4등급의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 동가량의 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, ⑦주입 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

더발루맵은 면역글로불린으로 주 소실 경로가 망상 내피계 또는 표적 매개 배치를 통한 단백질 이화작용이기 때문에 대사적 약물-약물 상호작용이 예상되지 않으며, 따라서 더발루맵에 대한 공식적인 약물 동태학적 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. CASPIAN, HIMALAYA, 그리고 DUO-E 연구에서 더발루맵 단독요법과 다른 치료제와의 병용요법 간의 약물 동태학적 약물-약물 상호작용을 평가한 결과, 임상적으로 의미있는 약물 동태학적 약물-약물 상호작용은 확인되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용

임부

임부의 더발루맵 사용에 대한 자료는 없다. 이 약의 작용 기전에 근거하여, 더발루맵은 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 사이노물거스 원숭이에게 임신 확인부터 출산까지 더발루맵 10mg/kg(AUC 기준)의 임상 용량보다 약 6~20배 높은 노출 수준으로 더발루맵을 투여했을 때, 동시 대조군 대비 조산, 태아 손실 (유산 및 사산) 및 신생아 사망의 수가 증가하는 것이 보였다.

더발루맵은 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 더발루맵의 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 사이노물거스 원숭이에게 더발루맵을 투여했을 때, 용량 의존적으로 모유로의 더발루맵 저 농도 배출을 일으킨다. 더발루맵이 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 더발루맵의 잠재적 효과에 대한 자료는 없다. 성적으로 성숙한 사이노물거스 원숭이에서의 최대 3개월 간의 더발루맵 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

더발루맵의 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 약력학적 특성에 근거하여, 더발루맵은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나, 환자가 집중력과 반응 능력에 영향을 미치는 약물이 상반응을 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 뿌옇거나, 변색 또는 육안으로 확인되는 이물질이 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 폴리에틸렌 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 돕는 적응 면역 반응이다. PD-L1은 염증 신호 (예, IFN-감마)에 의해 유발될 수 있으며, 종양 미세 환경의 종양 세포 및 종양 관련 면역 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-L1는 세포 독성 T-세포 활성, 증식 및 사이토카인 생성을 감소시킨다.

더발루맵은 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. 더발루맵은 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

더발루맵의 약물 동태학은 단독요법 및 화학요법과의 병용 시, 트레멜리무맵과 병용 시, 백금기반 화학요법 이후 이 약과 올라파립 병용 시에 대해 모두 평가

되었다.

더발루맵의 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. 더발루맵 청소율 (clearance, CL)은 시간이 지남에 따라 감소하여 365일째에 8.16 mL/h의 기하 평균 정상 상태 청소율 (CL_{ss})에 도달하였다. CL_{ss} 의 감소는 임상적으로 의의가 있는 것으로 간주되지 않았다. 기저 CL에 근거한 최종 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 18일이었다. 단독요법, 화학요법과의 병용 시 또는 트레멜리무맵과 병용 시, 백금기반 화학요법 이후 이 약과 올라파립 병용 시 더발루맵의 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 신장장애 (크레아티닌 청소율 (creatinine clearance, CRCL) 60~89 mL/min), 중등도의 신장장애 (크레아티닌 청소율 (CRCL) 30~59 mL/min), 경증 간장애 (빌리루빈 ≤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 더발루맵의 약물 동태학에 임상적으로 유의한 효과를 미치지 않았다.

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

소아 및 청소년

트레멜리무맵과 병용한 더발루맵의 약물동태학은 연구 D419EC00001에서 1~17세 소아 환자 50명을 대상으로 평가되었다. 환자들은 4주기 동안 4주마다 더발루맵 20mg/kg과 트레멜리무맵 1mg/kg 또는 더발루맵 30mg/kg과 트레멜리무맵 1mg/kg을 정맥 주사받은 이후, 4주마다 더발루맵 단독 요법을 투여 받았다. 집단 PK 분석에 따르면, 4주마다 더발루맵 20mg/kg을 투여받는 35kg 이상의 체중을 가진 소아 환자의 더발루맵 전신 노출은 4주마다 더발루맵 20mg/kg을 투여받는 성인의 노출과 유사했지만, 더발루맵 30mg/kg을 4주마다 투여받는 소아 환자(35kg 이상)의 노출은 더발루맵 20mg/kg을 4주마다 투여받는 성인의 노출보

다 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 239명 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.

MATTERHORN 연구에서 수술 전후 FLOT 화학요법과 병용한 뒤 이 약 단독 보조요법으로 치료받은 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자 475명 중 184명(38.7%)이 만 65세 이상이었고, 37명(7.8%)이 만 75세 이상이었다. 만 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간 안전성이나 유효성에 있어서 임상적으로 의미 있는 차이는 전반적으로 없었다.

약물 상호작용 연구

더발루맵과 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. 항암화학방사선요법 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 의학 적 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 전까지 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 층화되었다. 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 없

는 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%), 중앙 세포 PD-L1 발현률 25% 이상 (22%), 중앙 세포 PD-L1 발현률 25% 미만 (41%) (PD-L1 상태는 항암화학방사선요법 이전에 채취하여 시료가 남아있던 451명의 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 14, 그림 1 및 그림 2 참고).

표 14. PACIFIC 연구의 유효성 결과

	일차 중간 분석 ^a		5년 추적 후 분석 ^b	
유효성 결과	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, 60.4)	35.3 (29.0, 41.7)	55.7% (51.0%, 60.2%)	34.5% (28.3%, 40.8%)
18개월 후 PFS (%) (95% CI)	44.2 (37.7, 50.5)	27.0 (19.9, 34.5)	49.1% (44.2%, 53.8%)	27.5% (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, NR)	47.5 (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, 70.4)	55.6 (48.9, 61.8)	66.3% (61.8%, 70.4%)	55.3% (48.6%, 61.4%)
p-값	0.005			
48개월 후 OS (%) (95% CI)	NA		49.7% (45.0%, 54.2%)	36.3% (30.1%, 42.6%)
60개월 후 OS (%) (95% CI)	NA		42.9% (38.2%, 47.4%)	33.4% (27.3%, 39.6%)
원격 전이 또는 사망까지의 기간 (TTDM ^c)				
발생 사례 수 (%)	182 (38.2%)	126 (53.2%)	NA	NA
TTDM 중앙값 (개월) (95% CI)	28.3 (24.0, 34.9)	16.2 (12.5, 21.1)	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%)	169 (71.3%)	보고되지 않음	보고되지 않음
TFST 중앙값 (개월) (95% CI)	21.0 (16.6, 25.5)	10.4 (8.3, 12.5)	NA	NA
HR (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)		NA	
p-값	p<0.0001		NA	
객관적 반응 (ORR ^e) 사례 수 (%) (95% CI)	133 (30.0%) (25.79%, 34.53%)	38 (17.8%) (12.95%, 23.65%)	NA	NA
p-값 ^e	p<0.001		NA	
완전 반응 사례 수 (%)	8 (1.8%)	1 (0.5%)	NA	NA
부분 반응 사례 수 (%)	125 (28.2%)	37 (17.4%)	NA	NA
반응 기간 (DoR) 중앙값 (개월) (95% CI)	NR (27.4, NR)	18.4 (6.7, 24.5)	NA	NA
이차 무진행 생존 (PFS2 ^f)				
발생 사례 수 (%)	217 (45.6%)	144 (60.8%)	NA	NA
PFS2 중앙값 (개월) (95% CI)	28.3 (25.1, 34.7)	17.1 (14.5, 20.7)	NA	NA
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)		NA	
p-값	P<0.0001		NA	

a OS, 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.

c TTDM은 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 확진된 새로운 병변으로 정의된다.

d TFST는 무작위 배정 일자로부터 치료를 멈추고 첫 후속 치료를 시작한 일자 또는 사망일자까지의 기간으로 정의된다.

e 항암화학방사선요법 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) (자료 마감: 2021년 1월 11일)

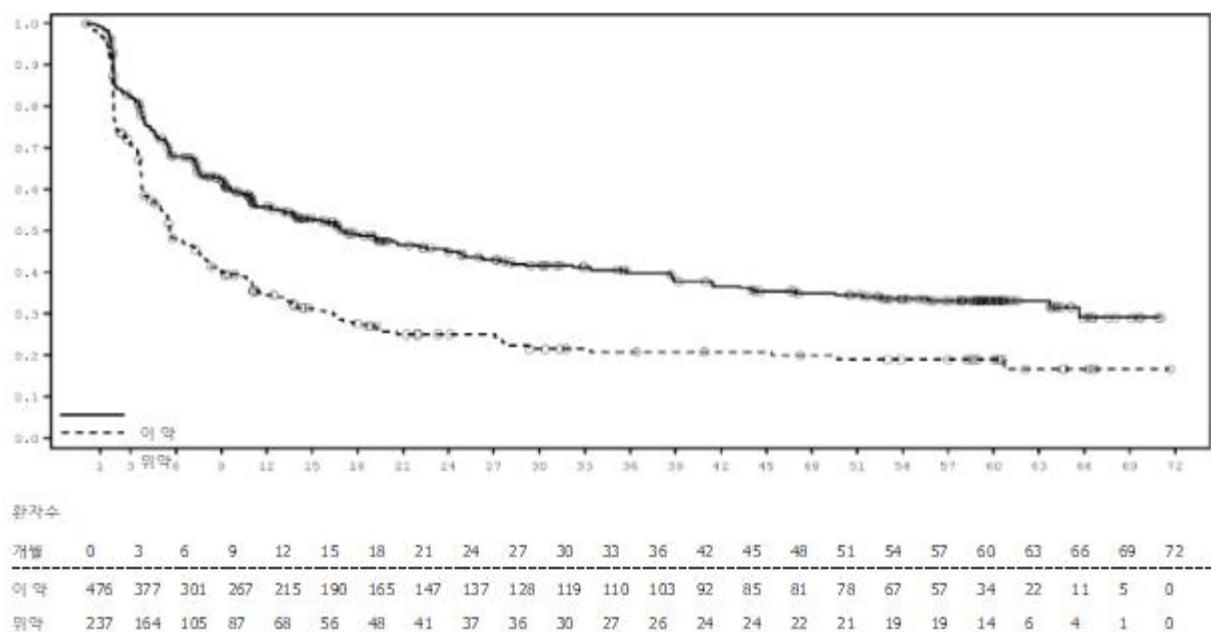
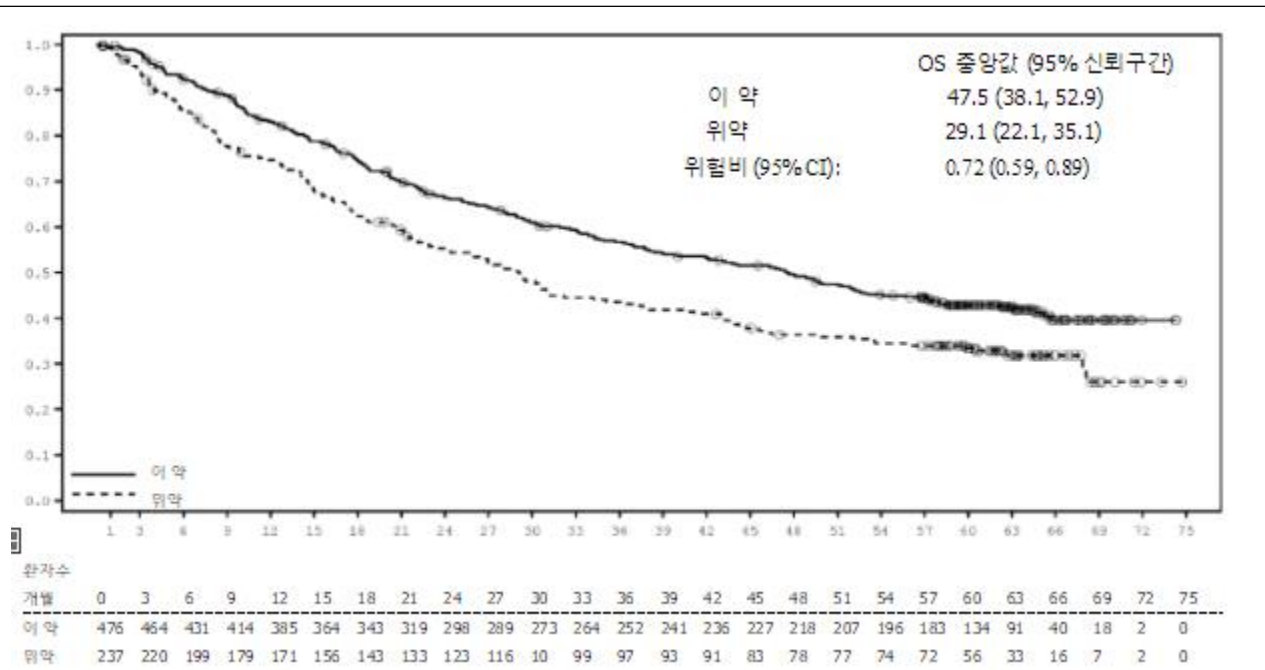


그림 2. 전체생존(OS)의 카플란 메이어 곡선 (PACIFIC 연구) (자료마감: 2021년 1월 11일)



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, 더발루맵을 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, 8th edition]) 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 중앙 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 치료의향[mITT])에서 알려진 EGFR 변이 또는 ALK 전위가 있는 환자는 제외되었다.

무작위배정은 질병 병기(2기 vs 3기) 및 PD-L1 발현($TC < 1\%$ vs. $TC \geq 1\%$) 상태에 의해 층화되었다.

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 중앙 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 중앙 평가가 48주 경과 시점까지 12주마다(수술일 기준), 192주 경과 시점까지(약 4년) 24주 마다(수술일 기준), 그 이후 RECIST 1.1에 정의된 방사선상 PD, 동의 철회 또는 사망할 때까지 48주 마다(수술일 기준) 수행되었다.

생존 평가가 치료 중단 후 2, 3 및 4개월 경과 시점에 수행되었고, 그리고 나서 12개월 경과 시점까지 2개월 마다 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 알래스카 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 15 및 그림 3을 참고한다.

표 15. 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)	

	이 약 + 화학요법 (N=366)	위약 + 화학요법 (N=374)
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.

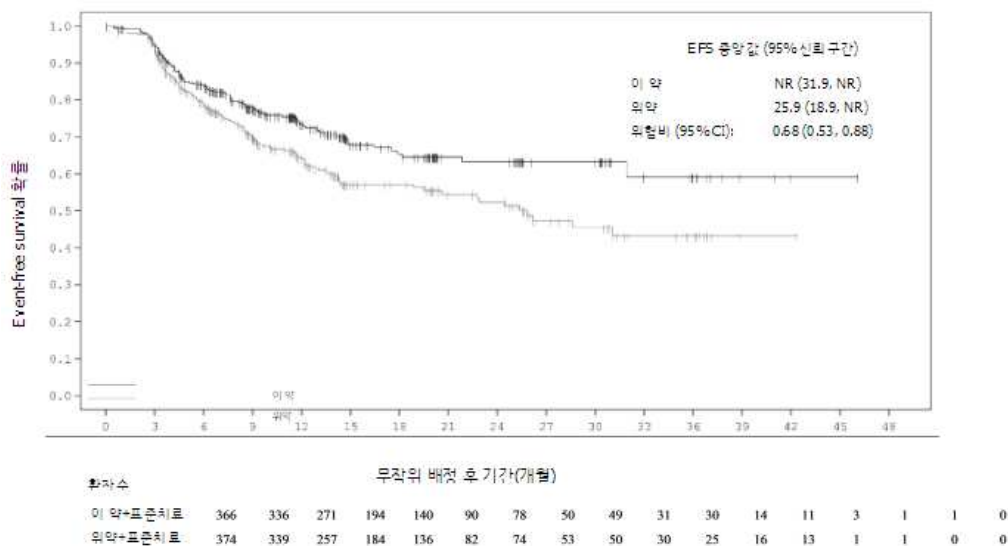
^b n =402에 대한 사전에 명시된 pCR 중간 분석(자료마감: 2022년 01월 14일)에 따르면, pCR 비율은 0.0082%의 유의 수준과 비교했을 때 통계적으로 유의했다(p = 0.000036).

^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 층화된 CMH 검정에 따라 산정되었다. EFS에 대한 양측 p-값은 층화된 로그 순위 검정에 따라 산정되었다. 층화 인자는 PD-L1 및 질병 병기를 포함한다.

각 유효성 평가변수에 대한 통계적 유의성 판정을 위한 경계는 오브라이언 플레밍 (O'Brien Fleming) 접근법을 이용한 란 드멧(Lan-DeMets) 알파 소비 함수에 의해 결정되었다(EFS = 0.9899%, pCR = 0.0082%, MPR = 0.0082%, 양측).

그림 3. EFS의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선



소세포페암 - ADRIATIC 연구

ADRIATIC은 트레멜리무맙을 병용 또는 병용하지 않은 이 약의 유효성을 평가하기 위해 고안된 시험이었다. ADRIATIC은 동시 화학방사선 요법 후 진행되지 않은 조직학적 또는 세포학적으로 확증된 제한 병기 소세포페암(AJCC 8개정에 따라 I - III기) 환자 730명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 다기관 시험이었다. I기 또는 II기 환자는 시험자 판단에 따라 의학적으로 수술이 불가능해야 했다. 환자는 시험 치료의 첫 투약 전 1~42일 이내에, 6주 동안 일일 1회(QD) 60-66 Gy 또는 3주 동안 일일 2회(BID) 45 Gy의 최종 백금-기반 화학방사선 4주기를 완료했다. 예방적 두개골 방사선 조사(PCI)가 화학방사선 요법 후 시험 치료의 첫 투약 전 1~42일 이내에 연구자의 결정에 따라 시행될 수 있었다.

이 연구는 연구 시작 후 5년 이내에 활동성 또는 이전에 문서화된 자가면역 질환, 활동성 원발성 면역결핍의 병력, 2등급 이상 폐렴 또는 활동성 결핵 또는 B 혹은 C형 간염 또는 HIV 감염 병력이 있는 환자 및 활동성 간질성 폐 질환이 있는 환자를 제외했다. 소세포페암 및 비소세포페암 조직학이 혼합된 환자도 제외되었다.

무작위배정은 병기(I/II versus III) 및 PCI 시행(예 vs 아니오)에 따라 층화되었다. 환자는 다음을 투여 받도록 1:1:1로 무작위 배정되었다:

- 1 군: 4주기 동안 4주 마다 이 약 1500 mg + 위약 투여 후 4주 마다 이 약 1500 mg
- 2 군: 4주기 동안 4주 마다 위약 + 두 번째 위약 투여 후, 4주 마다 단일 위약
- 3 군: 4주기 동안 4주 마다 이 약 1500 mg + 트레멜리무맙 75 mg 투여 후 4주 마다 이 약 1500 mg

3개 군 전체에서 600명의 환자가 무작위배정 되면, 이후 환자는 1군 또는 2군에 1:1로 무작위배정되었고, 4주 마다 이 약 1500 mg 또는 4주 마다 위약을 투여 받았다.

치료는 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때 까지, 또는 최대 24개월 동안 지속되었다. 종양 평가는 처음 72주 동안 8주 마다, 이후에는 96주까지 12주 마다, 그 이후에는 24주 마다 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 16 및 그림 4와 5를 참조한다.

표 16. ADRIATIC 시험의 유효성 결과

	1군: 이 약 (n=264)	2군: 위약 (n=266)
전체 생존(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 후 OS (%) (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 후 PFS (%) (95% CI) ^b	48.8 (42.2, 55.0)	36.1 (29.9, 42.2)
24개월 후 PFS (%) (95% CI) ^b	46.2 (39.6, 52.5)	34.2 (28.2, 40.3)
객관적 반응(ORR) ^e		

	1군: 이 약 (n=264)	2군: 위약 (n=266)
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) (95% CI)	33.0 (22.4, NR)	27.7 (9.6, NR)
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)

a 분석시점 환자에서 OS 추적관찰 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 층화 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 수행되었고 양측 p-값은 층화 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 층화 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 수행되었고 양측 p-값은 층화 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

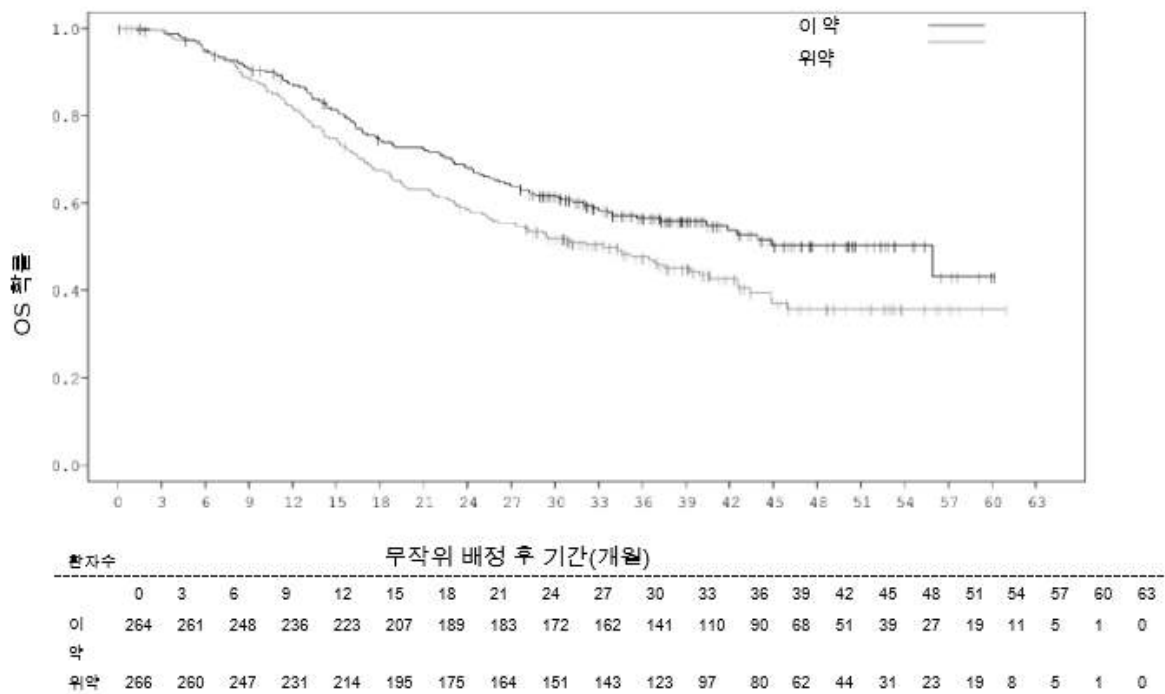
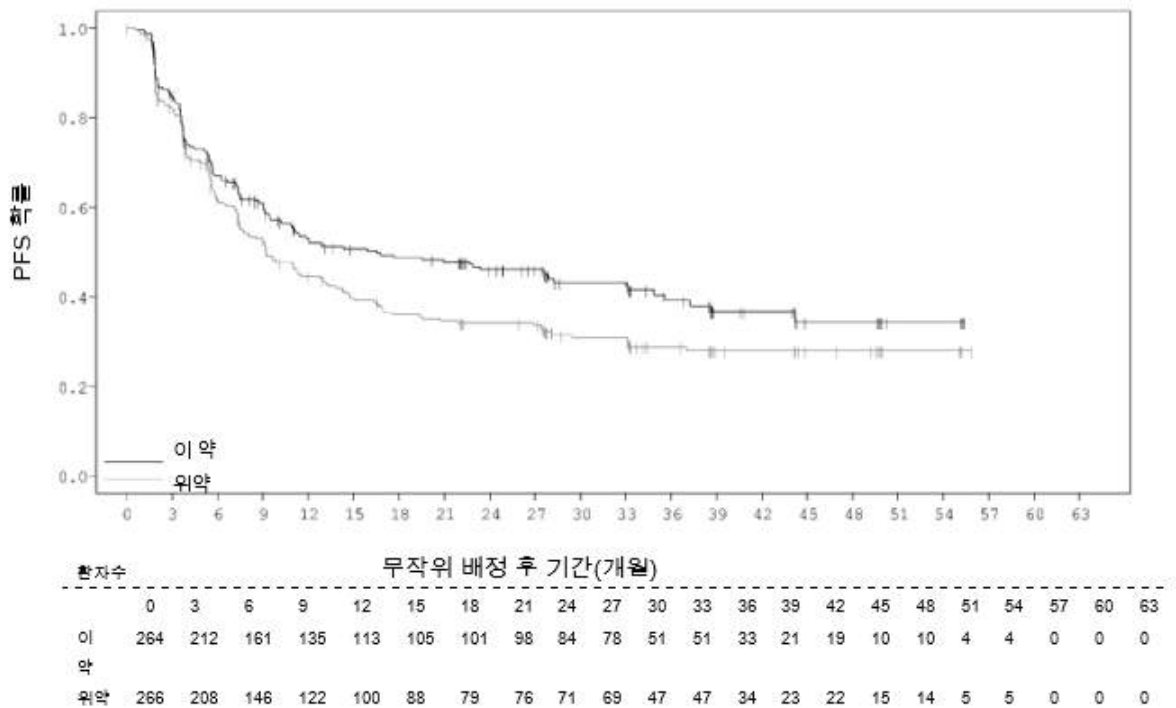


그림 5. 이 약 vs. 위약에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선



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

소세포페암 - 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 뇌전이 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 층화되었다.

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 유의성이 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. 화

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 17, 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 17. CASPIAN 연구의 유효성 결과

	일차 중간 분석 ^a		장기 추적 분석 ^b	
유효성 결과	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)
전체생존 (OS)				
사망 사례 수 (%)	155 (57.8%)	181 (67.3%)	221 (82.5)	248 (92.2)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	13.0 (11.5, 14.8)	10.3 (9.3, 11.2)	12.9 (11.3, 14.7)	10.5 (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 (%) (95% CI)	53.7 (47.4, 59.5)	39.8 (33.7, 45.8)	52.8 (46.6, 58.5)	39.3 (33.4, 45.1)
18개월 후 OS (%) (95% CI)	33.9 (26.9, 41.0)	24.7 (18.4, 31.6)	32.0 (26.5, 37.7)	24.8 (19.7, 30.1)
24개월 후 OS (%) (95% CI)	NA	NA	22.9 (18.1, 28.2)	13.9 (10.1, 18.4)
36개월 후 OS (%) (95% CI)	NA	NA	17.6 (13.3, 22.4)	5.8 (3.4, 9.1)
무진행 생존 (PFS)				
발생 사례 수 (%)	226 (84.3%)	233 (86.6%)	NA	NA
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)	NA	NA
HR (95% CI) ^c	0.78 (0.65, 0.94)		NA	
6개월 후 PFS (%) (95% CI)	45.4 (39.3, 51.3)	45.6 (39.3, 51.7)	NA	NA
12개월 후 PFS (%) (95% CI)	17.5 (13.1, 22.5)	4.7 (2.4, 8.0)	NA	NA

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

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

d 실측 사례수 및 O' Brien-Fleming 법을 적용한 Lan-DeMets 제1종 오류 분배율 함수에 근거하여, 통계적으로 유의성을 갖는 기준은 0.0178(Lan and DeMets 1983)이다.

e 확정 객관적 반응률

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

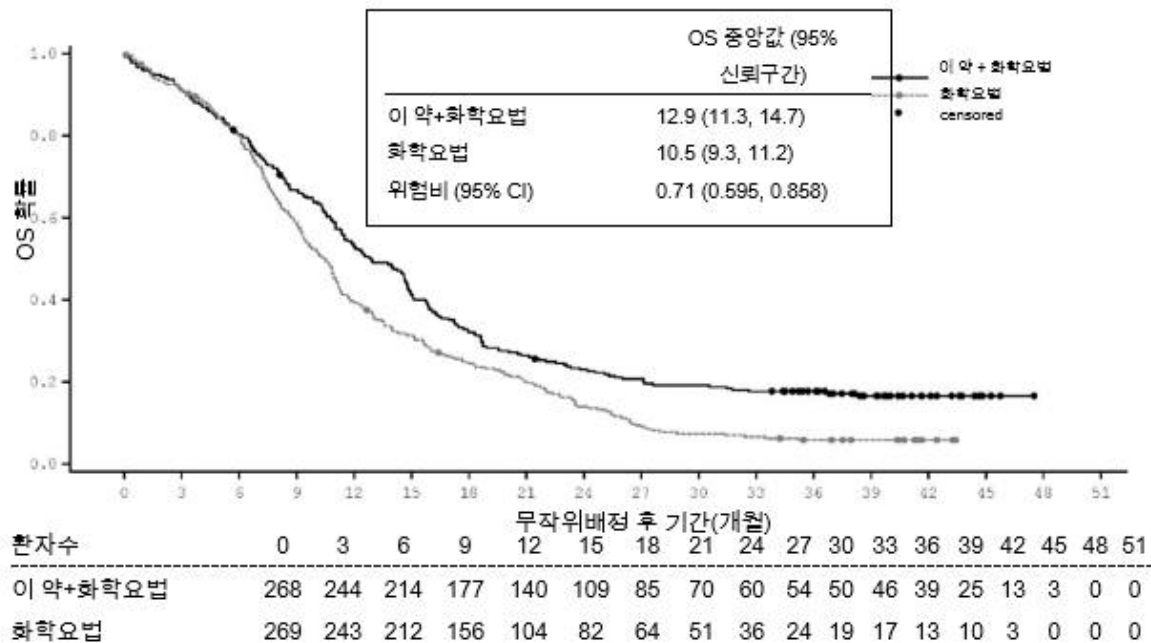
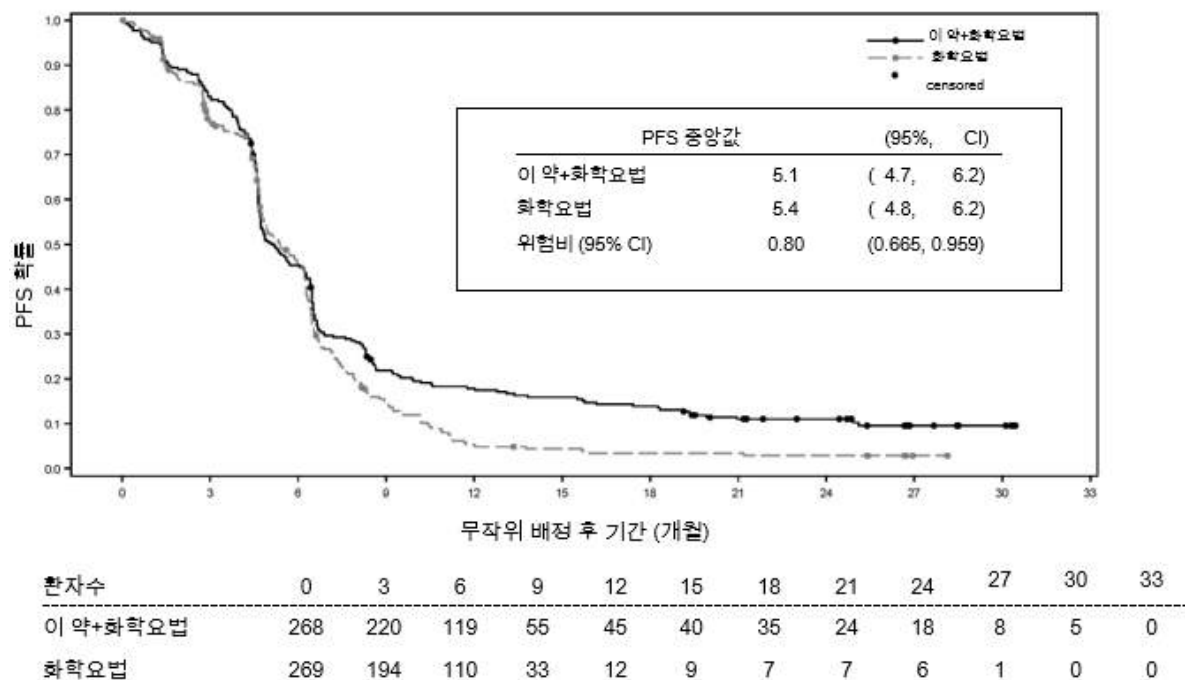


그림 7. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (CASPIAN 연구) (자료마감: 2020년 1월 27일)



담도암 - TOPAZ-1 연구

TOPAZ-1은 젤시타빈 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 층화되었다. 1:1로 무작위 배정된 환자는 다음을 투여받았다:

이 약 + 화학요법 병용군: 3주마다 1일차에 이 약 1500 mg + 1일차, 8일차에 젤시타빈 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 젬시타빈 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 때까지 8주마다 종양 평가를 실시하였다.

연구의 일차 평가변수는 전체 생존 (OS)이었고 주요 이차 평가변수는 무진행 생존 (PFS)이었다. 그 외 이차 평가변수는 객관적 반응을 (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 절제불가능 (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 18, 그림 8, 그림 9 참조).

중간 분석의 6.5개월 후 OS 성숙도 76.9%에서 추가 OS 분석이 수행되었다. 중간 분석 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 18과 그림 8에 나타나 있다.

표 18. TOPAZ-1 연구의 유효성 결과

	일차 중간 분석 ^a		장기 추적 분석 ^b	
유효성 결과	이 약 + 젬시타빈 및 시스플라 틴 (n=341)	위약 + 젬시타빈 및 시스플라 틴 (n=344)	이 약 + 젬시타빈 및 시스플라 틴 (n=341)	위약 + 젬시타빈 및 시스플라 틴 (n=344)
전체생존 (OS) (자료마감: 2021년 8월 11일)				
사망 사례 수 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)		
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	12.8 (11.1, 14)	11.5 (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)	248 (72.7)	279 (81.1)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^a	12.8 (11.1, 14)	11.5 (10.1, 12.5)	12.9 (11.6, 14.1)	11.3 (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)	NA	NA
PFS 중앙값 (개월) (95% CI) ^c	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)	NA	NA
HR (95% CI) ^d	0.75 (0.63, 0.89)		NA	
p-값 ^d	0.001		NA	

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

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

c Kaplan-Meier 기법을 적용하여 계산되었다. 중앙값 CI는 Brookmeyer-Crowley 기법 기반으로 유도되었다.

d HR 분석은 층화 Cox 비례 위험 모델을 적용하여 수행하였고 양방향 p값은 층화 로그순위 검정법을 기반으로 하였으며, 모두 질병 상태 및 원발성 종양 위치에 대해 보정되었다.

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

f p값은 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)

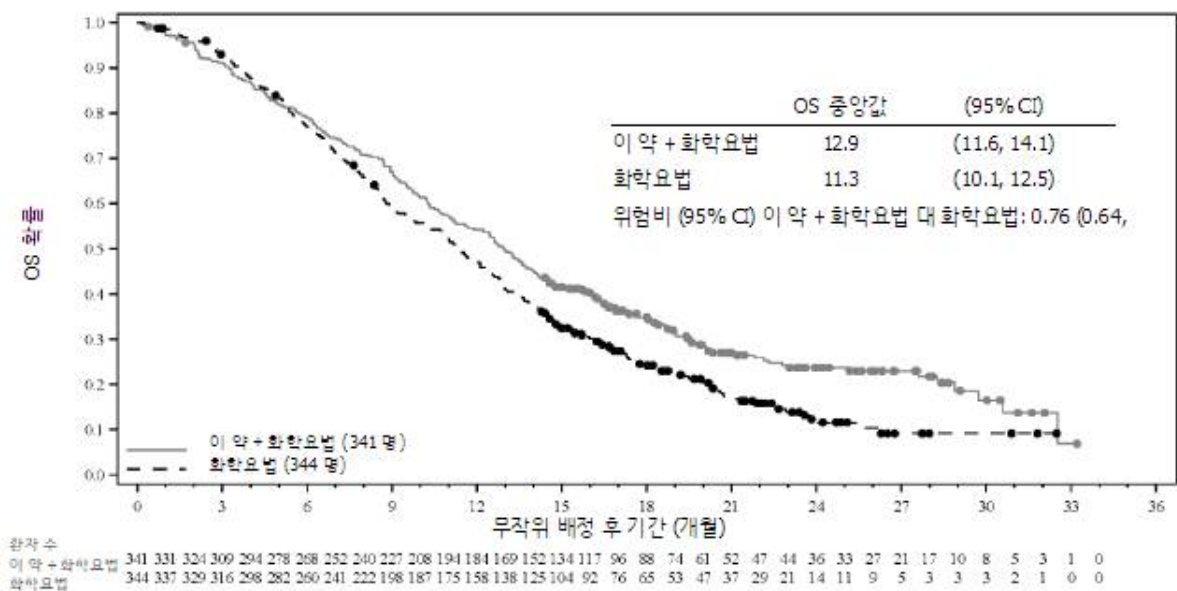
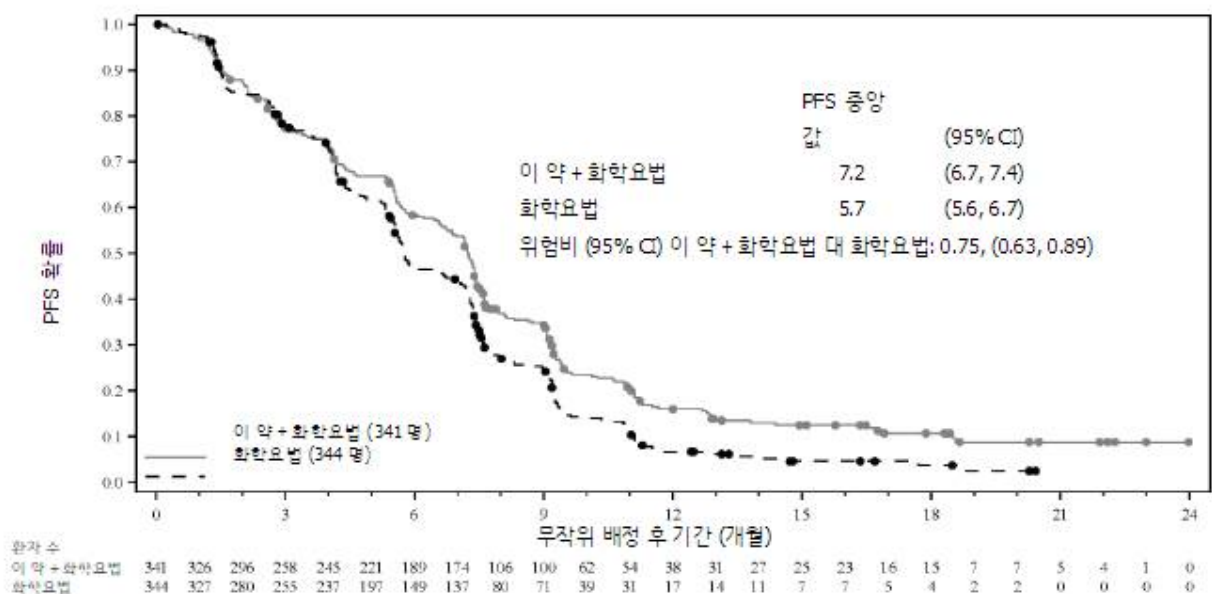


그림 9. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (TOPAZ-1 연구) (자료마감: 2021년 8월 11일)



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 또는 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 간염 또는 그 외) 및 ECOG 수행 능력(0 또는 1)에 따라 층화되었다.

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

- 이 약 투여군: 더발루맙 1500 mg 4주 간격으로 투여
- 트레멜리루맙 300mg과 이 약 병용요법군: 트레멜리루맙 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 반응을 (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%), 간외전이 (53.4%), 바이러스 병인: B형 간염 (30.6%), C형 간염 (27.2%), 미감염 (42.2%).

이 연구는 소라페닙군과 비교하여 트레멜리루맙 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 19, 그림 10 참고).

표 19. HIMALAYA 연구의 유효성 결과 비교: 트레멜리루맙 300mg과 이 약 병용요법

vs 소라페닙

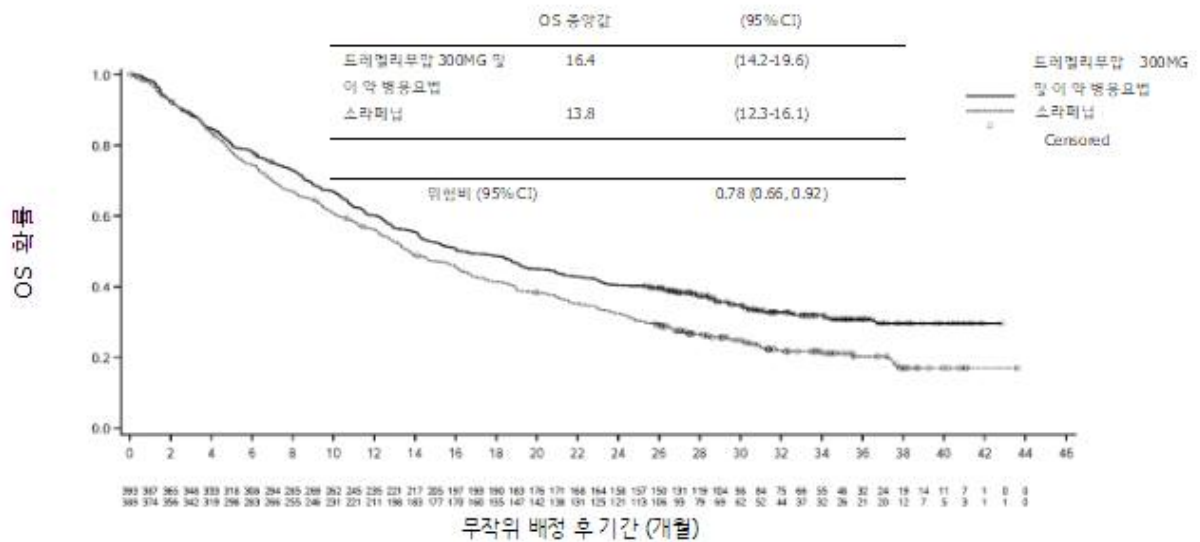
	트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 (n=393)	소라페닙 (n=389)
추적 기간		
추적 기간 중앙값 (개월)	33.2	32.2
범위	(31.7-34.5)	(30.4-33.7)
전체 생존(OS)		
사망 사례 수 (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
OS 중앙값 (개월) (95% CI)	16.4 (14.2-19.6)	13.8 (12.3-16.1)
HR (95% CI)	0.78 (0.66, 0.92)	
p-값 ^a	0.0035	
무진행 생존(PFS)		
발생 사례 수 (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	3.78 (3.68-5.32)	4.07 (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 소라페닙에 서 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 유지요법을 평가한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 시험이었다. 재발성 질병이 있는 환자의 경우, 이전 화학요법은 보조 환경에서 투여되고 마지막 화학요법 투여일로부터 이후 재발일까지 최소 12개월이 경과한 경우에만 허용되었다. 이 연구에는 암육종을 포함한 모든 조직학의 상피성 자궁내막암 환자가 포함되었다. 자궁내막 육종 환자는 제외되었다.

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

- 1군(백금 기반 화학요법): 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)을 3주마다1회 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맵 위약을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맵 위약 4주마다 1회와 올라파립 위약 정제 1일 2회를 투여받았다.
- 2군(백금 기반 화학요법 + 이 약): 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)을 3주마다1회 최대 6주기 동안 투여하고 이 약 1120 mg을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맵 1500 mg 4주마다 1회와 올라파립 위약 정제 1

일 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 계속할 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 20과 그림 11에 요약되어 있다. dMMR 종양 상태의 검열된 환자에서 PFS의 중간 추적 기간은 백금 기반 화학 요법 + 이 약군의 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 기

반 화학 요법으로 치료받은 95명의 환자 중 25명에서 사건이 발생했다.

표 20. DUO-E 시험의 유효성 결과(dMMR 종양 상태 환자군)

	백금 기반 화학요법+이 약 (n=46)	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)

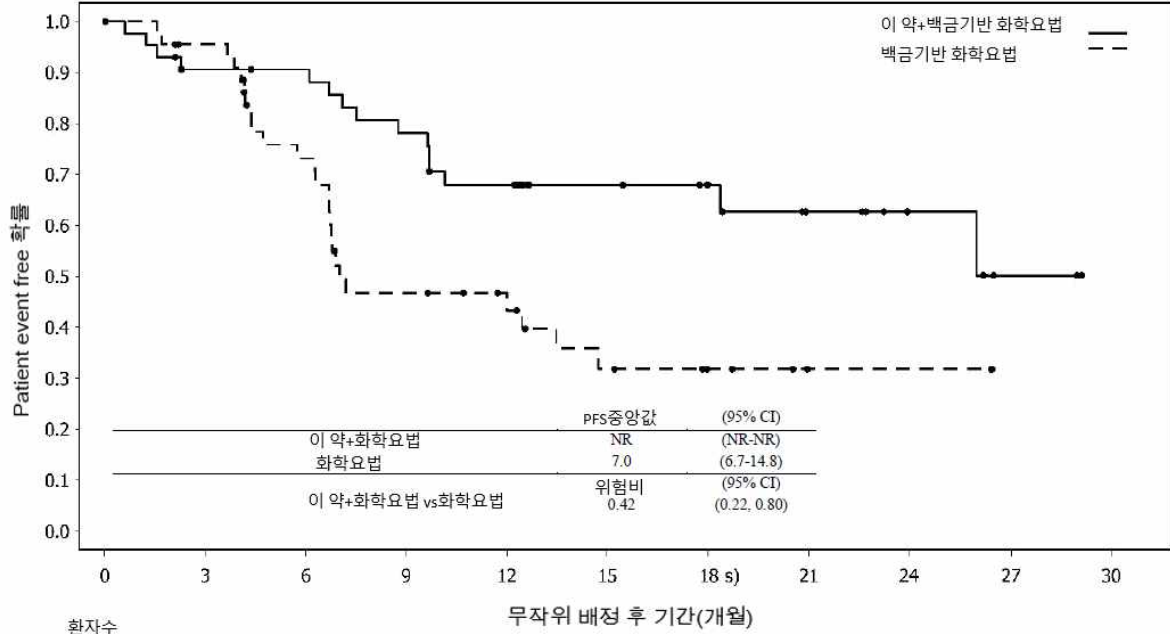
^a 연구자 평가.

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

^c Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

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

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



불일치 복귀 결함이 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 내막양(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 21과 그림 12에 요약되어 있다. pMMR 종양 상태의 검열된 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 21. DUO-E 시험의 유효성 결과(pMMR 종양 상태 환자군)

	백금 기반 화학요법+이	백금 기반 화학요법(n=192)
--	-----------------	----------------------

	약+올라파립 (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		
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)

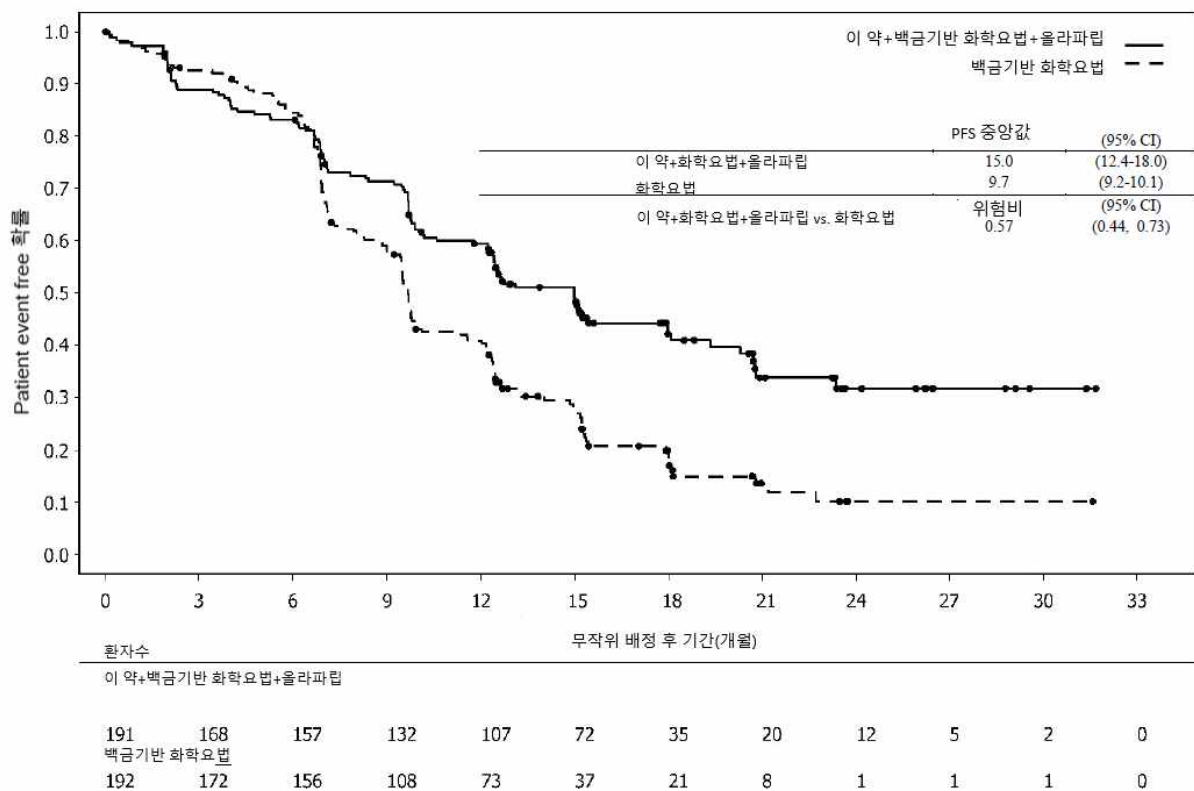
^a 연구자 평가.

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

^c Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

^d 반응: 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: $\text{CrCl} \geq 40\text{mL/min} \sim < 60\text{mL/min}$), 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/m^2 및 시스플라틴 70mg/m^2 를 수술 전 4주기 동안 3주 간격으로 투여한 다음, 수술 후 최대 8주기 동안 이 약 1500mg 을 4주 간격으로 투여 또는
- 제 2군(화학요법): 젬시타빈 1000mg/m^2 및 시스플라틴 70mg/m^2 를 수술 전 4주기 동안 3주 간격으로 투여하고 수술 후 치료는 하지 않음.

경계성 신장 기능을 가진 환자는 각 주기의 1일과 8일에 35mg/m^2 의 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, 그 다음 36개월 동안 24주 간격으로, 그 이후로는 진행, 연구 종료 또는 사망까지 52주 간격으로 시행되었다.

일차 평가변수는 맹검 종양 병리 검토에 의한 병리학적 완전 반응(pCR)과 맹검 독립 종양 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%) > T2N0(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 22, 그림 13 및 14 참조.

표 22. NIAGARA 연구의 유효성 결과

	이 약+화학요법(N=533)	화학요법 (N = 530)
무사건생존(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	
전체생존(OS) ^a		
발생 사례 수,n(%)	136 (25.5)	169 (31.9)
OS중앙값 (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		

	이 약+화학요법(N=533)	화학요법 (N = 530)
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)
오즈비 (95% CI) ^h	1.48 (1.05, 2.10)	
양측 p-값 ^{h,i}	0.0265	
근치적 방광절제술을 받고 보조적 기준 스캔(adjuvant baseline scan)을 실시한 환자의 무병생존기간(DFS) ^a		
발생 사례 수,n(%)	78/352 (22.2)	102/337 (30.3)
DFS중앙값 (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	
무전이생존기간(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)

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

^b Kaplan-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].

^g CI는 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.

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

CI = 신뢰 구간, HR = 위험 비율, NR = 미도달

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

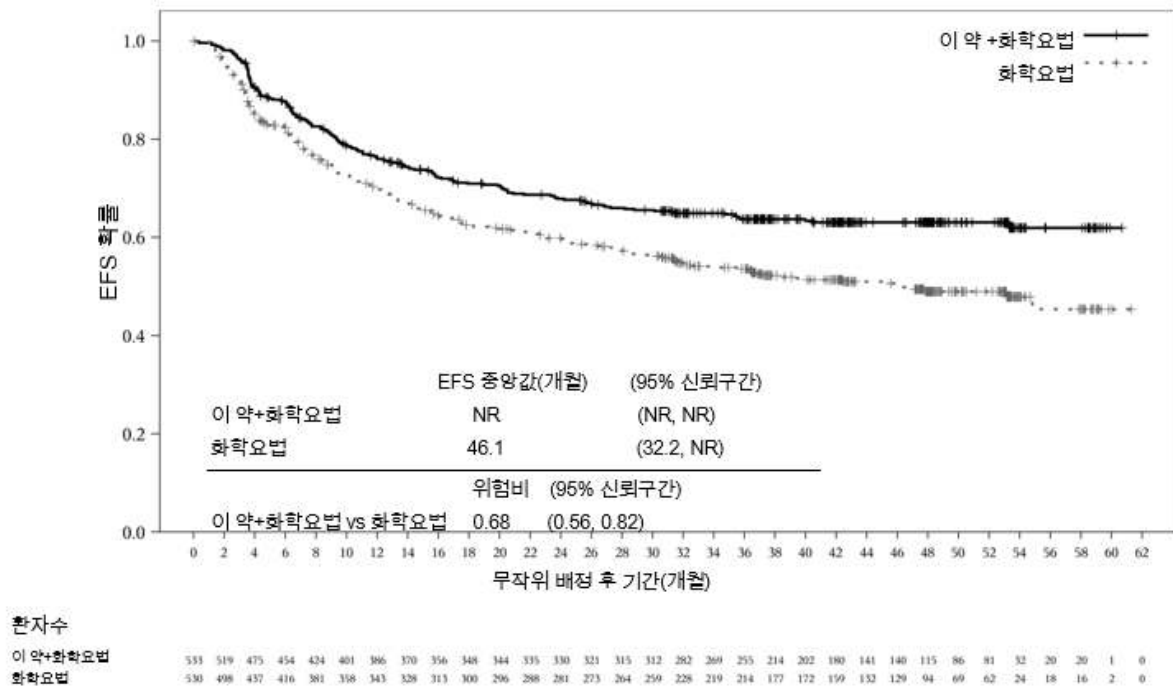
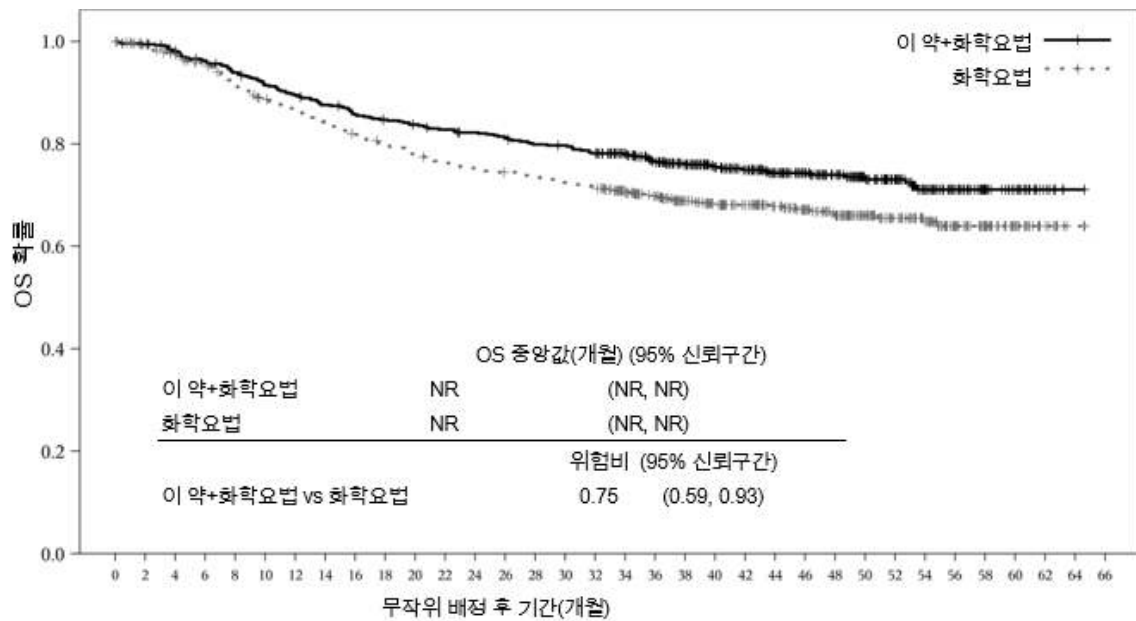


그림 14. 전체 생존(OS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선



환자수

이 약+화학요법	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	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

절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 - MATTERHORN 연구

MATTERHORN은 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자(2기 ~ 4A기[AJCC, 8 판])에서 수술 전 및 수술 후 보조요법으로 이 약과 FLOT 화학요법을 병용한 후 보조요법으로 이 약 단독요법의 유효성을 평가하도록 설계된 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 다기관, 제3상 연구였다. 연구에 등록된 환자는 이전에 치료를 받지 않았고, 면역-매개 요법에 대한 이전 노출이 없으며, WHO/ECOG 수행 능력 상태가 0 또는 1인 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자였다. 환자는 PD-L1 발현 수준과 관계없이 등록되었고 무작위배정 전에 Ventana PD-L1 (SP263) 분석을 사용하여 환자의 종양 PD-L1 발현 상태가 확인되었다. 활성 또는 이전에 문서화된 자가 면역 또는 염증 질환, 첫 번째 이 약 투여 후 14일 이내에 면역억제제를 사용한 환자는 제외했다.

무작위배정은 지리학적 지역(아시아 vs. 아시아 외), 임상 림프절 상태(양성 vs. 음성) 및 PD-L1 발현 상태(TAP < 1% vs. TAP ≥ 1%)에 따라 층화되었다.

환자는 치료군 중 하나에 1:1 비율로 무작위배정되었다. 치료군 간의 전환은 허용되지 않았다.

- 제 1군: 4주기 동안 4주간격으로 1일차에 이 약 1500 mg + 1일차 및 15일차에 FLOT 화학요법(주기당 이 약 1회 용량 및 FLOT 2회 용량; 수술 전 보조요법 2주기 + 수술 후 보조요법 2주기) 후, 총 12주기 동안 수술 후 최대 추가 10주기까지 4주마다 1일차에 이 약 1500 mg(주기당 1회 용량)
- 제 2군: 4주기 동안 4주간격으로 1일차에 위약 + 1일차 및 15일차에 FLOT 화학요법(주기당 위약 1회 용량 및 FLOT 2회 용량; 수술 전 보조요법 2주기 + 수술 후 보조요법 2주기) 후, 총 12주기 동안 수술 후 최대 추가 10주기까지 4주마다 1일차에 위약(주기당 1회 용량)

질환 진행 또는 재발 외 사유로 인해 FLOT 화학요법을 중단한 수술 전후 보조 요법 단계의 환자는 시험자 재량에 따라, 위 설명된 이 약 단독요법 치료를 지속할 수 있었다.

베이스라인 RECIST 1.1 종양 평가는 수술전 보조요법 시작 전에 수행되었고, 추적 관찰 스캔은 마지막 화학요법 투여 후 4주 이내 수술 전에 이루어졌다. 보조요법 베이스라인 스캔은 수술 4주 후에 그리고 보조요법의 시작 전에 수행되었다. 종양 평가는 2년 동안 12주마다(보조요법 베이스라인 스캔 기준), 이후 RECIST 1.1 정의에 따른 방사선학적 진행, 동의 철회 또는 사망까지 24주마다 수행되었다.

시험의 일차 평가변수는 맹검 독립 중앙 검토(BICR) 평가에 따른 무사건 생존(EFS)였다. 주요 이차 평가변수는 맹 중앙 병리 검토에 따른 전체 생존(OS) 및 병리학적 완전 반응(pCR) 비율이었다. 다른 이차 유효성 평가변수에는 환자 평가 결과(PRO)가 포함되었다.

인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성은 2개의 시험군 간에 전체적으로 적절히 균형을 이루었다(제 1군 환자 474명 및 제 2군 환자 474명). 전체 모집단의 베이스라인 인구학적 정보는 다음과 같았다 - 남성(71.9%), ≥ 65세 연령(41.4%), 연령 중값 62세(범위: 26 ~ 84), 백인(67.8%), 아시아인(20.4%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.1%), 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민(4.0%), 기타 인종(1.7%), 히스패닉 또는 라틴계 외(80.0%), WHO/ECOG PS 0(74.2%) vs PS 1(25.8%). 질병 특성은 다음과 같았다 - 2기(29.4%), 3기(61.7%), 4A기(8.8%), 위(67.5%), 위식도 접합부(32.5%), 시위트 1형(10.4%), 시위트 2형(14.8%), 시위트 3형(7.3%), 장 유형(50.9%), 미만성 유형(26.3%), 불확실 유형(22.8%), 임상 림프절 상태 양성(70.4%), 임상 림프절 상태 음성(29.2%), PD-L1 발현 상태 TAP ≥ 1%(90.0%), PD-L1 발현 상태 TAP < 1%(10.0%).

치료 목적의 수술을 시도한 환자는 제 1군 환자가 431명(90.9%)이었고 제 2군 환자가 428명(90.3%)이었다. 치료 목적의 수술을 완료한 환자는 제 1군 환자가 412명(86.9%)이었고 제 2군 환자가 400명(84.4%)이었다.

사전 지정된 중간 분석에서, 연구는 이 약군의 무사건 생존(EFS)에서 위약군 대비

통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증했다[HR = 0.71(95% CI: 0.58, 0.86), $p = <0.001$]. 연구는 위약군[반응률, 7.2%(95% CI: 5.0, 9.9)]과 비교했을 때 이 약군[반응률, 19.2%(95% CI: 15.7, 23.0)]의 병리학적 완전 반응(pCR) 비율에서도 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. 최종 전체 생존(OS) 분석에서, 연구는 이 약군의 전체 생존(OS)에서 위약군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증했다 [HR = 0.78(95% CI: 0.63, 0.96), $p = 0.021$]. 표 23, 그림 15 및 그림 16을 참조한다.

표 23: MATTERHORN 연구의 유효성 결과

	이 약 + FLOT 화학요법 (N=474)	위약 + FLOT 화학요법 (N=474)
무사건 생존(EFS)^a		
사례 수, n (%)	167 (35.2%)	218 (46.0%)
EFS 중앙값 (95% CI) (개월) ^b	NR (40.7, NR)	32.8 (27.9, NR)
HR (95% CI) ^c	0.71 (0.58, 0.86)	
양측 p-값 ^{d,e}	< 0.001	
24개월째 EFS, % (95% CI) ^b	67.4 (62.9, 71.6)	58.5 (53.8, 63.0)
전체 생존(OS)^f		
사망 수 (%)	160 (33.8%)	192 (40.5%)
OS 중앙값 (95% CI) (개월) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI) ^c	0.78 (0.63, 0.96)	
양측 p-값 ^{d,g}	0.021	
24개월 OS, % (95% CI) ^b	75.5 (71.3, 79.1)	70.4 (66.0, 74.3)
36개월 OS, % (95% CI) ^b	68.6 (64.2, 72.6)	61.9 (57.3, 66.2)
병리학적 완전반응(pCR)^h		
반응 환자 수	91	34
반응률, % (95% CI) ⁱ	19.2 (15.7, 23.0)	7.2 (5.0, 9.9)
오즈비, % (95% CI)	3.08 (2.0, 4.7)	
양측 p-값 ^{j,k}	<0.001	

^a 결과는 사전 지정된 EFS 중간 분석(DCO: 2024년 12월 20일)에 기반한다.

^b Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

^c 지리학적 지역, 임상 림프절 상태 및 무작위 배정 시점의 PD-L1 발현 상태에 따라 층화된 층화 Cox 비례 위험 모델에 기반함. HR < 1은 임편지에 긍정적이다. CI는 프로파일 우도 접근법을 사용하여 계산함.

^d 지리학적 지역, 임상 림프절 상태 및 무작위 배정 시점의 PD-L1 발현 상태에 대해서 보정된 층화 로그-순위 검정에 기반함.

^e DCO 시점의 실제 사건 수를 사용하여 계산한 O'Brien Fleming 한계를 포함하는 Lan-DeMets 알파 분배 함수에 기반했을 때, EFS의 통계적 유의성을 선언하기 위한 한계는 5%의 전체 알파(양측)에서 0.0239였다.

^f 결과는 사전 지정된 OS 최종 분석(DCO: 2025년 9월 1일)에 기반한다.

^g OS의 최종 분석에 양측 4.99%의 알파가 할당되었고, 이는 0.0499의 통계적 유의성을 선언하기 위한 한계에 상응한다.

^h 결과는 사전 지정된 pCR 최종 분석(DCO: 2023년 2월 1일)에 기반한다.

ⁱ CI는 Clopper Pearson 방법을 사용하여 계산함.

^j 0.1%의 고정 알파(양측)가 pCR 비율의 분석에 할당되었고, 이는 0.001의 통계적 유의성을 선언하기 위한 p-값 한계에 상응한다.

^k 지리학적 지역, 임상 림프절 상태 및 무작위 배정 시점의 PD-L1 발현 상태에 대해서 보정된 층화 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에 기반함.

CI=Confidence Interval, 신뢰구간, HR=Hazard Ratio, 위험비, NR=Not reached, 도달하지 않음

그림 15: 무사건 생존(EFS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선

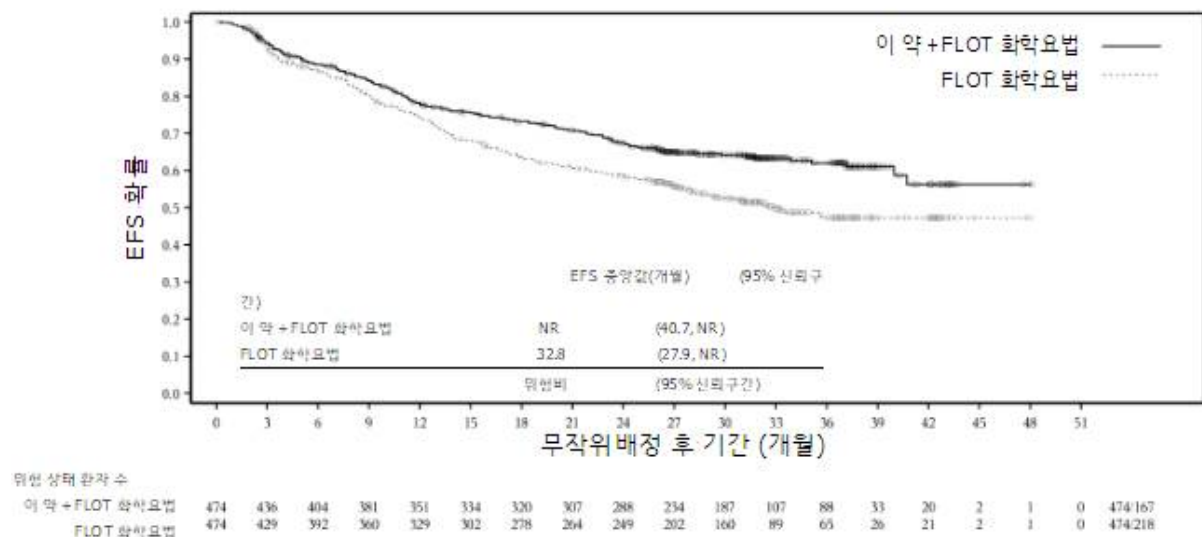
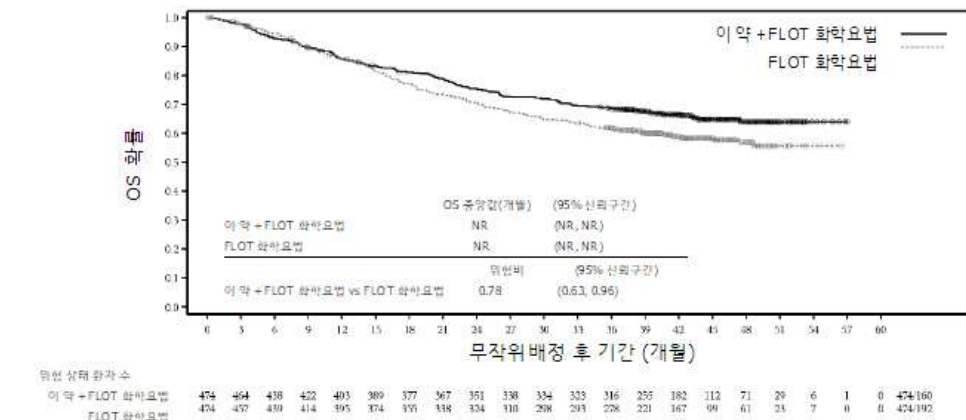


그림16: 전체 생존(OS)의 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 곡선



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 1회씩, 4주기 동안 투여받은 후 4주 마다 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 사이노물거스 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 사이노물거스 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)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.09.01.	2025.09.01.	2025.09.01.
보완요청일자	2025.09.12.	2025.09.08.	-
보완접수일자	2026.02.03.	2026.02.04.	-
최종처리일자	2026.03.23.	2026.02.11.	2025.09.09.

[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 품목허가심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료		자 료 번 호																																			
		1	2														3						4				5				6		7	8	비 고		
			가								나						가			나			가	나	다	라	가	나									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)							3)								
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○		
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 같음 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
 - FLOT는 4차례의 수술 전 보조요법 2주 주기와 4차례의 수술 후 보조요법 2주 주기로 이루어지며 5-FU 2600 mg/m², 류코보린 200 mg/m², 옥살리플라틴 85 mg/m², 도세탁셀 50 mg/m²로 구성됨
 - 더발루맵 1500 mg은 기허가 용량과 동일하며 환자의 체중이 ≤ 30 kg로 감소할 경우 체중에 기반하여 더발루맵 용량을 (20 mg/kg 으로) 조절하도록 설정한 것도 허가된 것과 같음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
 - 1차 평가변수는 무사건생존기간(EFS)이며 HR은 0.71(0.58, 0.86, p<0.001)로 대조군 대비 유의한 개선을 나타냄
 - 하위군 분석 시, 대부분의 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 나타났으며 PD-L1 발현여부와 무관하게 좋은 결과를 보였음
 - 주요 2차 평가변수는 병리학적 완전반응(pCR)과 전체생존(OS)이었음
 - OS 중간분석의 자료는 미성숙하였으나(34%) 생존곡선이 분리되어 시험군에 유리한 경향을 보였으며 HR 0.75(0.62, 0.97, p=0.025)이었음
 - pCR은 시험군 19.2%, 대조군 7.2%로 오즈비가 3.08이었음
 - 다른 2차 평가변수(DFS, MFS)도 일관되게 시험군에 유리한 결과가 나타남
- 안전성의 타당성
 - 범종양 통합군과 시험군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율 등을 비교했을 때, 세포독성항암제와 병용하는 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
 - 항약물항체가 알려진 빈도에 비해 높게 발생하였으나 약동학, 유효성, 안전성에 미치는 영향을 분석하였을 때, 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 생각됨

[약어 및 정의]

약어/특정 용어	정의/설명
FLOT	fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + docetaxel
GC	gastric cancer
GEJC	gastroesophagel junction adenocarcinoma

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name:
- 제안 적응증 : 위 또는 위식도 접합부 선암
 - 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료로서 수술 전 및 수술 후 보조요법으로 FLOT 항암화학요법과 병용요법 후, 연이어 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

- 더발루맵
 - 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 돕는 작용을 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 치료법
 - 잠재적으로 절제가 가능한 GC/GEJC 환자에서는 적절한 림프절 절제술 등의 완전한 수술적 절제가 일차 치료법으로 권고된다. 수술 또는 내시경 절제는 장기적인 치료 반응과 생존 연장의 가능성을 가장 높이는 방법이며, 완치를 목표로 하는 치료에서 필수적인 기반 치료로 여겨진다. 그러나 수술 단독 치료 후 재발이 흔하기 때문에 재발 위험을 줄이고 환자 생존율을 높이기 위해 근치적 수술과 림프절 절제술을 병행하여 화학요법(종양 위치에 따라 수술 전 보조, 보조 또는 둘 다)과 방사선 요법을 병행하는 다중 모드 접근법이 권장된다.
 - 잠재적으로 절제 가능한 GC/GEJC에 대한 표준 치료법은 유럽과 북미 국가 및 아시아 국가들 간에 차이가 있다. 유럽과 북미에서는, 절제가 가능한 IB기 이상의 GC(Lordick et al 2022, NCCN Guidelines 2025a) 및 절제가 가능한 국소 진행성 GEJC(NCCN Guidelines 2025b, Obermannová et al 2022) 환자에서 수술적 절제와 함께 수술 전 보조요법 및 보조요법(즉, 수술 전후)으로 FLOT 화학요법을 병행하는 것이 표준 치료로 권고된다. FLOT 요법은 5-FU, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀로 구성된 2주 간격의 선행요법 4주기와 보조요법 4주기로 이루어진다(Lordick et al 2022, NCCN Guidelines 2025a, NCCN Guidelines 2025b, Obermannová et al 2022). 수술 전후 FLOT 요법의 승인 및 치료 가이드라인(NCCN 근거 등급 1) 등재는, 절제가 가능한 전이 없는 GC 또는 GEJC 환자를 대상으로 한 FLOT4-AIO 2/3상 임상시험(NCT01216644)에서 확인된 긍정적인 결과를 근거로 이루어졌다. 이 시험의 2상 파트 결과, FLOT 요법은 널리 사용되는 epirubicin-cisplatin-fluorouracil 또는 epirubicin-cisplatin-capecitabine 화학요법(ECF/ECX 군)에 비해 pCR을 달성한 환자 비율이 유의하게 높았다(pCR 비율: 각각 16% vs 6%, $p = 0.02$)(Al-Batran et al 2016). 이 시험의 3상 파트에서는, FLOT 군 환자들이 ECF/ECX 군에 비해 전체 생존이 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다(전체 생존 중앙값: 50개월 vs 35개월; 위험비: 0.77 [95% CI: 0.63, 0.94]; $p = 0.012$)(Al-Batran et al 2019). 높은 독성으로 인해, FLOT 요법은 수행능력이 양호한 선별된 환자에서만 권고된다(Lordick et al 2022, NCCN Guidelines 2025a, NCCN Guidelines 2025b, Obermannová et al 2022).
 - 그러나 최근 보고된 3상 TOPGEAR 시험(NCT01924819)에서는, 절제가 가능한 GC/GEJC 환자에서 수술 전후 화학요법(ECF 또는 FLOT, 수술 전후 병용)에 수술 전 보조 화학방사선요법(방사선 45 Gy, 25회 분할 조사 및 플루오로우라실 추가)을 더해도, 화학요법 단독에 비해 전체생존 개선 효과가 없음을 확인함으로써 방사선치료의 역할에 의문을 제기했다(Leong et al 2024). ESOPEC 시험(NCT02509286)은 절제가 가능한 식도 선암종에서, 수술 전후 FLOT 화학요법과 수술을 병행한 경우가 수술 전 보조 화학방사선요법(방사선 41.4 Gy 및 카보플라틴+파클리탁셀)과 수술을 병행한 경우에 비해 전체생존이 더 개선됨을 보고함으로써, GEJC 치료에서 FLOT 기반 수술 전후 화학요법

이 표준 치료로서의 우위를 다시 한 번 입증했다(Hoeppner et al 2025).

- 아시아에서는 모집단을 대상으로 한 스크리닝이 널리 시행되고 있어, 유럽이나 북미에 비해 GC/GEJC 환자가 더 이른 병기에서 진단되는 경우가 많다. 대부분의 아시아 의료기관에서는, 잠재적으로 절제가 가능한 GC/GEJC 환자에게 D2 이상의 광범위한 림프절 절제술을 동반한 완전 절제술을 시행한 후, 보조 화학요법을 추가로 실시하는 것이 일반적이다(Japanese Gastric Cancer Association 2023, Kim et al 2023). 일본에서는, II기 또는 III기 GC/GEJC 환자에게 보조 화학요법으로 S-1 단독요법 또는 카페시타빈(또는 S-1)과 옥살리플라틴 병용요법이 권고된다. 3상 JACCRO GC-07 시험에서 S-1 단독요법에 비해 S-1+도세탁셀(DS) 보조요법이 III기 GC 환자에서 재발 없는 생존율을 유의하게 개선함(위험비: 0.632; 99.99% CI: 0.400, 0.998; $p < 0.001$) (Yoshida et al 2019) 이 확인됨에 따라, III기 GC 환자에게도 DS 보조 화학요법이 권고되고 있다(Japanese Gastric Cancer Association 2023). PRODIGY 시험에서는 수술 전 보조 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1 화학요법(DOS) 후 보조 S-1 화학요법을 시행한 경우, 보조 S-1 단독요법에 비해 무진행 생존기간 및 전체 생존의 개선이 확인되었으며(Kang et al 2021, Kang et al 2024a), RESOLVE 시험에서는 수술 전후 옥살리플라틴+S-1 화학요법이 보조 카페시타빈+옥살리플라틴에 비해 전체생존에서 다소의 이점이 있음을 보였다(Zhang et al 2021, Zhang et al 2023). 또한 일본에서는, 수술 전 보조 화학요법 (S-1+시스플라틴)을 표준 수술에 추가하는 방안이 광범위한 림프절 전이가 있는 환자에서 점차 고려되고 있으며(Tsuburaya et al 2014), 일본 치료 가이드라인(Japanese Gastric Cancer Association 2023, Tokunaga et al 2020)에서도 추가적인 치료 옵션으로 권고되고 있다. 현재 일본에서는 수술 전 보조 화학요법인 S-1+옥살리플라틴에 대한 3상 임상시험이 진행 중이다(JCOG1509 [NAGISA 시험])(Tokunaga et al 2017).

● 미충족 수요

- 수술 전후 다중모드 치료 전략이 절제 가능한 GC/GEJC 환자의 생존 결과를 개선시켰음에도 불구하고(Al-Batran et al 2019, Bang et al 2012, Cunningham et al 2006, Sasako et al 2011, Smalley et al 2012, Ychou et al 2011), 이러한 환자들의 예후는 여전히 충분하지 않다. GC/GEJC의 완치율은 약 40%로 여전히 낮은 수준에 머물러 있으며(Smyth et al 2020), 재발한 환자의 대부분은 수술 후 3년 이내에 재발하는 것으로 보고되고 있다(Al-Batran et al 2019, Gionmmoni et al 2021, Möhring et al 2023). 수술 전후 치료 이후에는 전신 항암치료를 추가로 받지 않고, 질병 증상이 나타나거나 악화될 때까지 주기적으로 모니터링을 실시한다. 그러나 환자의 질환이 진행되어 진행/전이의 단계에 이르면, 전신 항암치료는 수주에서 수개월에 불과한 제한적인 생명 연장 효과만을 제공한다(Lordick et al 2022, NCCN Guidelines 2025a, NCCN Guidelines 2025b, Obermannová et al 2022). 전체적으로 위암의 5년 생존율은 여전히 낮은 수준에 머물러 있으며(미국 31%, 전 세계적으로 25%)(NCI SEER 2023, Sexton et al 2020), 이는 보다 효과적인 치료 전략의 필요성을 시사한다.

● 면역관문억제제

- 항-PD-1/PD-L1 단일클론항체는 단독 또는 화학요법과 병용하여 GC/GEJC 치료에서 임상적 유익성이 입증되었으며, 절제 불가능한 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 질병의 전신 치료에서 표준 치료로 자리잡았고, 또한 절제 가능한 GEJC에서는 수술 전 보조 화학방사선요법 이후 보조요법으로 사용되고 있다.
- KEYNOTE-585: 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 3상 KEYNOTE-585 시험(NCT03221426)의 결과에 따르면, 펌브롤리주맙 + 화학요법(주요 코호트: 시스플라틴과 카페시타빈 또는 5-FU 중 하나; FLOT 코호트: FLOT)을 수술 전 보조요법 및 보조요법으로 투여한 후 펌브롤리주맙 단독요법을 시행한 경우, 위약 + 화학요법에 비해 일차 평가변수인 무사건 생존(EFS)이 개선되었다. 그러나 사전에 계획된 통계 분석에 따르면, 이 시험의 결과는 통계적 유의성에 도달하지 못했다(중앙 무사건 생존: 펌브롤리주맙+화학요법이군 44.4개월, 위약+화학요법이군 25.3개월; 위험비: 0.81 [95% 신뢰구간

간: 0.67, 0.99]; p 값 = 0.0198 [메인 코호트에서 유의성 기준은 단측 p = 0.0178]). 또한, 전체 생존은 공식적으로 검정되지 않았다. 이전에 사전 계획된 중간 분석에서, 이 시험은 주요 평가변수 중 하나인 pCR에서 기준을 충족하였으며, 펄브롤리주맙+화학요법군이 위약+화학요법군에 비해 pCR 비율에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다(Shitara et al 2024). 비록 무사건 생존 결과는 통계적으로 유의하지 않았으나, KEYNOTE-585 시험의 자료는 수술 전후 치료 환경에서 화학요법과 병용한 면역관문억제제의 임상적 활성을 뒷받침한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

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

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 개별 임상시험에 대한 요약

- MATTERHORN 시험의 자료는 FLOT 화학요법과 병용하여 투여 시, 더발루맙의 PK가 단독요법으로 투여한 더발루맙에 대한 시험에서 이전에 보고된 PK 자료와 일치함을 보여주었다.
- 도세탁셀의 PK는 FLOT 시험(Clarke and Rivory 1999, Shitara et al 2024, Tamegai et al 2013)에서 이전에 보고된 PK 자료에 기반한 예상과 일치하였고 따라서 더발루맙과의 병용이 도세탁셀의 PK에 영향을 미치지 않았음이 시사되었다.
- MATTERHORN 시험에서 도출된 더발루맙 ADA에 대한 전반적인 결과는 더발루맙의 알려진 면역원성 프로파일과 일치하였다. ADA 유병률(시점을 불문하고 ADA 양성 결과를 가진, ADA 평가가 가능한 환자의 비율)과 ADA 발생률(ADA에 대해 평가가 가능하고 TE-ADA 양성인 환자의 비율) 모두 낮았다.
- 더발루맙에 대한 ADA 반응은 속성상 대부분 일시적이었고 ADA 역가가 낮았으며 극히 소수의 ADA 양성 환자가 nAb에 양성을 나타냈다.

Table 6 MATTERHORN 시험의 시험 설계, 투여 요법, 더발루맙 면역원성 결과에 대한 개요

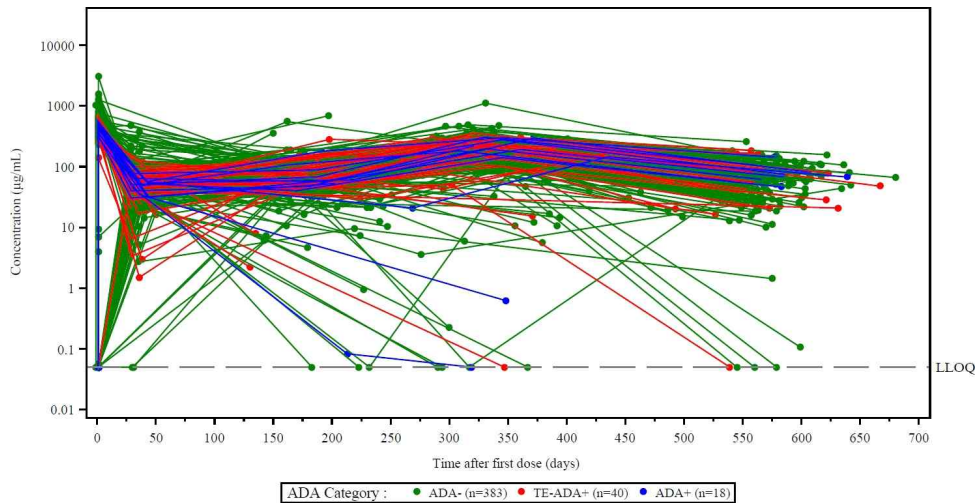
Study identifier	Study design	Dosage regimen	Durvalumab sampling timepoints	Durvalumab ADA results
Pivotal study				
D910GC00001 (MATTERHORN) DCO: 20 Dec 2024	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study	Treatment Arm A (D + FLOT): Durvalumab 1500 mg on Day 1 + FLOT on Days 1 and 15 Q4W for 4 cycles (2 cycles neoadjuvant + 2 cycles adjuvant) followed by durvalumab 1500 mg on Day 1 Q4W for 10 additional cycles	PK Pre-dose samples collected in Cycles 1, 2, 4, and 9 Post-dose Cycle 1 and 3 months post the last dose ADA Pre-dose samples collected in Cycles 1, 2, 4, and 9 and 3 months post the last dose	Treatment Arm A (D + FLOT): ADA prevalence was 13.2% (58 of 441 patients). ADA incidence was 9.1% (40 of 441 patients). A total of 2 of 441 patients (0.5%) tested positive for the presence of nAb.

ADA의 존재가 더발루맙의 PK, 유효성 또는 안전성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았다.

약동학에 대한 더발루맙 면역원성의 영향

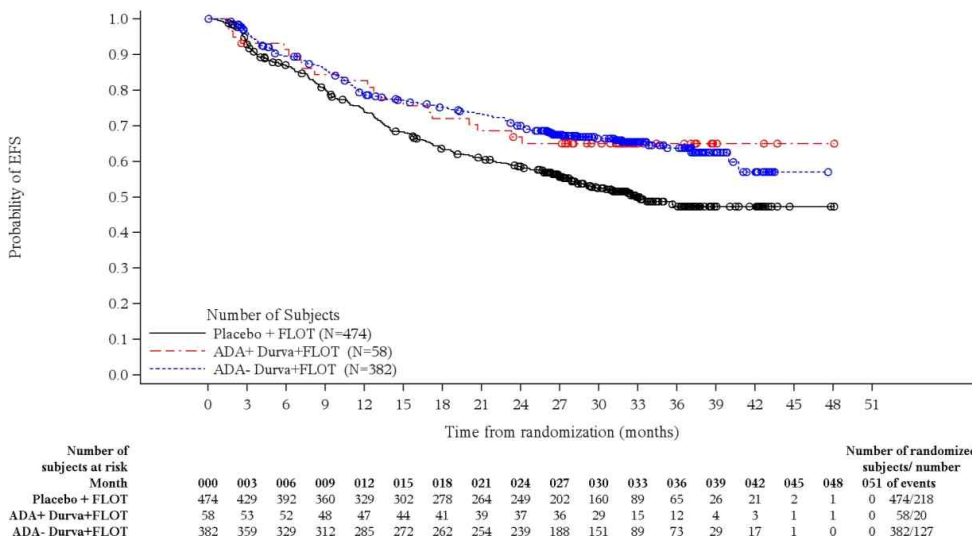
더발루맙 혈청 농도가 ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 간에 비슷하여 ADA 상태가 더발루맙의 PK에 영향을 미치지 않았음을 나타냈다(Figure 2).

Figure 2 ADA 상태별 개별 더발루맙 혈청 농도-시간 프로파일(ADA 분석군)



유효성에 대한 더발루맵 면역원성의 영향

분석에 따르면 MATTERHORN 시험에서 ADA 또는 nAb의 존재가 더발루맵의 유효성에 영향을 미쳤음을 증명하는 확실한 증거가 존재하지 않는다(Figure 3). EFS KM 곡선은 ADA 양성 하위군 및 ADA 음성 하위군 모두에서 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에 유리한 분리를 보이며 두 ADA 상태 하위군 모두에서 EFS KM 곡선이 겹친다. 이러한 결과는 더발루맵 ADA의 존재가 유효성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음을 나타낸다(Figure 3).



안전성에 대한 더발루맵 면역원성의 영향

MATTERHORN 시험에서 더발루맵 ADA 양성을 나타낸 환자에 의해 보고된 범주별 AE가 더발루맵 ADA 음성을 나타낸 환자에 의해 보고된 범주별 AE와 대략적으로 비슷하였다(Table 8). 3등급 이상의 AE 또는 SAE가 ADA 양성 환자 중 84.5%, ADA 음성 환자 중 78.6%에서 각각 보고되었다.

더발루맵 범종양 풀에서는 더발루맵 ADA 양성 환자에서 보고된 AE의 발생률 및 유형이 더발루맵 ADA 음성 환자에서 보고된 AE의 발생률 및 유형과 비슷하였다(Table 8). 3등급 이상의 AE 또는 SAE가 ADA 양성 환자 중 54.7%, ADA 음성 환자 중 45.5%에서 각각 보고되었다.

Table 8 ADA 상태별 모든 범주의 이상사례(안전성 분석군, DCO2)

AE category ^a	ADA to durvalumab / Number (%) of patients
--------------------------	--

	MATTERHORN				D pan-tumor pool			
	D + FLOT 1500 mg Q4W (N = 475)				D 1500 mg Q4W, 20 mg/kg Q4W, and 10 mg/kg Q2W (N = 4642)			
	TE-ADA+ ^b	nAb+	ADA+ ^c	ADA- ^d	TE-ADA+	nAb+	ADA+	ADA-
Number of ADA-evaluable patients in the category	40	2	58	383	93	19	212	3299
Any AE	40 (100)	2 (100)	58 (100)	380 (99.2)	89 (95.7)	17 (89.5)	204 (96.2)	3168 (96.0)
Any AE possibly related to any study treatment ^e	39 (97.5)	2 (100)	56 (96.6)	368 (96.1)	61 (65.6)	9 (47.4)	136 (64.2)	2090 (63.4)
Any AE possibly related to durvalumab ^e	24 (60.0)	1 (50.0)	38 (65.5)	229 (59.8)	61 (65.6)	9 (47.4)	136 (64.2)	2090 (63.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or Grade 4	33 (82.5)	2 (100)	47 (81.0)	283 (73.9)	43 (46.2)	12 (63.2)	101 (47.6)	1314 (39.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or Grade 4, possibly related to any study treatment ^e	27 (67.5)	1 (50.0)	40 (69.0)	226 (59.0)	17 (18.3)	8 (42.1)	31 (14.6)	392 (11.9)
Any AE of CTCAE Grade 3 or Grade 4, possibly related to durvalumab ^e	6 (15.0)	0	12 (20.7)	51 (13.3)	17 (18.3)	8 (42.1)	31 (14.6)	392 (11.9)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or Grade 4 ^e	32 (80.0)	2 (100)	46 (79.3)	270 (70.5)	40 (43.0)	12 (63.2)	97 (45.8)	1224 (37.1)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or Grade 4, possibly related to any study treatment ^e	26 (65.0)	1 (50.0)	39 (67.2)	224 (58.5)	17 (18.3)	8 (42.1)	31 (14.6)	384 (11.6)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or Grade 4, possibly related to durvalumab ^e	5 (12.5)	0	11 (19.0)	51 (13.3)	17 (18.3)	8 (42.1)	31 (14.6)	384 (11.6)
Any AE with outcome of death	1 (2.5)	0	1 (1.7)	21 (5.5)	3 (3.2)	1 (5.3)	8 (3.8)	125 (3.8)
Any AE with outcome of death, possibly related to any study treatment ^e	1 (2.5)	0	1 (1.7)	5 (1.3)	0	0	0	14 (0.4)
Any AE with outcome of death, possibly related to durvalumab ^e	1 (2.5)	0	1 (1.7)	2 (0.5)	0	0	0	14 (0.4)
Any SAE (including events with outcome of death) ^e	14 (35.0)	1 (50.0)	23 (39.7)	191 (49.9)	40 (43.0)	10 (52.6)	85 (40.1)	1058 (32.1)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to any study treatment ^e	6 (15.0)	0	11 (19.0)	91 (23.8)	10 (10.8)	3 (15.8)	22 (10.4)	236 (7.2)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to durvalumab ^e	3 (7.5)	0	6 (10.3)	33 (8.6)	10 (10.8)	3 (15.8)	22 (10.4)	236 (7.2)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	17 (42.5)	1 (50.0)	24 (41.4)	112 (29.2)	13 (14.0)	7 (36.8)	25 (11.8)	281 (8.5)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab	5 (12.5)	1 (50.0)	8 (13.8)	36 (9.4)	13 (14.0)	7 (36.8)	25 (11.8)	281 (8.5)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, possibly related to any study treatment ^e	17 (42.5)	1 (50.0)	23 (39.7)	95 (24.8)	13 (14.0)	6 (31.6)	18 (8.5)	143 (4.3)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab, possibly related to durvalumab ^e	4 (10.0)	1 (50.0)	6 (10.3)	21 (5.5)	13 (14.0)	6 (31.6)	18 (8.5)	143 (4.3)
Any AE leading to dose modification of study treatment	32 (80.0)	2 (100)	48 (82.8)	298 (77.8)	23 (24.7)	6 (31.6)	51 (24.1)	1018 (30.9)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment	27 (67.5)	2 (100)	41 (70.7)	268 (70.0)	23 (24.7)	6 (31.6)	50 (23.6)	1012 (30.7)
Any AE leading to dose delay or interruption of durvalumab	23 (57.5)	2 (100)	34 (58.6)	222 (58.0)	23 (24.7)	6 (31.6)	50 (23.6)	1012 (30.7)
AESI	35 (87.5)	1 (50.0)	48 (82.8)	293 (76.5)	48 (51.6)	8 (42.1)	102 (48.1)	1505 (45.6)
AESI, possibly related to treatment ^e	32 (80.0)	1 (50.0)	43 (74.1)	268	36 (38.7)	7 (36.8)	80 (37.7)	1096

				(70.0)				(33.2)
--	--	--	--	--------	--	--	--	--------

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 용량설정근거

MATTERHORN 시험을 위해 선정된 D + FLOT의 용량 및 요법은 이전 시험에서 평가된 개별 제제의 용량 및 요법을 기반으로 하였다.

미국 및 유럽에서 FLOT는 절제 가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에서 선호되는 수술 전후 표준치료 화학요법이다. 이 요법은 4차례의 수술 전 보조요법 2주 주기와 4차례의 수술 후 보조요법 2주 주기로 이루어지며 5-FU 2600 mg/m², 류코보린 200 mg/m², 옥살리플라틴 85 mg/m², 도세탁셀 50 mg/m²로 구성된다. 치료 요법의 유효성을 유지하고 더발루맙의 항PD-L1 작용기전과의 잠재적 시너지를 최대화하기 위하여 FLOT 화학요법의 승인된 전체 용량을 선택하였다.

2) 체중에 따른 조절

환자의 체중이 ≤ 30 kg로 감소할 경우 체중에 기반하여 더발루맙 용량을 (20 mg/kg 으로) 조절하기 위한 지침이 MATTERHORN 시험의 시험자에게 제공되었다. 승인된 표준 투여 요법에 일치하게, 체중 ≤ 30 kg인 환자의 경우 치료 중 시점을 불문하고(예: 수술 전 보조요법 및/또는 수술 후 보조 기간에서 FLOT 화학요법과 병용 시 또는 보조 단독요법 기간에서 단독요법 시행 시) 더발루맙 20 mg/kg 과 동등한 체중 기반 용량을 투여하도록 권장되며, 환자의 체중이 > 30 kg로 증가한 시점에서는 더발루맙 1500 mg Q4W 고정 용량의 투여를 재개하는 것이 허용된다.

30 kg 이하 환자를 대상으로 한 체중 기반 용량의 필요성은 내독소 허용 기준에 기반한 것이다. 2015 년 6월에 이루어진 최초 IND 제출에 대한 검토 시 FDA 요청에 따라 내독소 허용 기준을 변경한 후 최소 환자 체중 30kg을 설정하였다. 이러한 변경은 비경구 약물에 대해 체중(kg)/시간당 5 EU의 내독소 상한을 적용한 미국약전 Chapter 85 세균 내독소 권고안을 충족하기 위한 것이다. 환자 안전을 보장하기 위하여 더발루맙 완제의약품의 내독소 규격을 ≤ 0.090 EU/mg 단백질로 변경하였다. 따라서 최악의 시나리오에서 USP 기준을 준수하기 위해 1500 mg 고정 용량에 대해 체중 30 kg 기준을 정립 하였다(1500 mg/30 kg × 0.09 EU/mg × 1 시간 = 시간당 4.5 EU/kg).

MATTERHORN 시험에서 환자 1명의 체중이 ≤ 30 kg으로 감소하였고 따라서 해당 환자가 더발루맙의 체중 기반 용량을 투여받았다(Patient E0707006). 해당 환자는 마지막 보조 치료 주기(제 14주기)에 변경된 더발루맙 용량 20 mg/kg으로 전환되어 더발루맙 500 mg을 투여받았다.

3) 투여기간에 대한 근거

MATTERHORN 시험에서 수술 중재 후 더발루맙 1500 mg Q4W를 치료의 보조 단계에서 처음에는 2 주기로 하여 투여하였고 이에 FLOT 화학요법을 병용하였으며(더발루맙 주기당 FLOT 화학요법 2회분 Q2W) 이후 최대 10주기 동안 보조요법으로 더발루맙 1500 mg Q4W를 단독요법으로 시행하였으며 따라서 전체 보조요법으로서 더발루맙 투여는 최대 12개월에 해당하였다.

MATTERHORN 시험에서 보조 더발루맙 요법의 기간을 1년으로 제안한 이유는 수술 후 보조 단계에서 PD-1/PD-L1 축의 지속적인 억제를 보장하여 항종양 T세포 기능에 대한 PD-L1 매개 억제를 극복

하기 위한 것이었다. 추가 노출이 없는 상태에서 수술 후 더발루맵의 제거로 인해 PD-1/PD-L1 축 억제제의 상당한 감소가 발생할 것으로 예상되기 때문에 이러한 중요한 저항 메커니즘을 극복하고 장기적으로 항종양 면역을 유지하며 미세전이 질병을 완전히 제거하거나 그러한 질병에 대한 효과적인 관리를 유지하기 위하여 FLOT 화학요법 후 더발루맵 요법을 단일 제제로서 지속하였다. 더발루맵의 안전성 및 내약성 프로파일이 정립되어 있으므로 대개는 누적 독성으로 인해 제한되는 화학요법보다 더 긴 보조 치료 기간에 대해 평가가 가능하다.

시험 설계 당시, MATTERHORN 시험에 적용된 보조 더발루맵 치료 기간 1년이 다음과 같은 증거에 의해 뒷받침되었다.

- 아시아에서 수행된 제 3상 시험의 자료가 절제된 GC/GEJC 환자에서 표준 치료 옵션으로서 12개월의 보조 S-1 화학요법의 사용을 뒷받침하였다(Kodera et al 2018, Sasako et al 2011). 보조 화학요법에 대한 아시아의 경험에서는 절제된 GC/GEJC 환자가 (사용된 화학요법의 내약성 및 누적 독성에 따라) 12개월의 보조 치료 기간을 준수할 수 있으며 보다 짧은 보조 치료 기간이 질병 재발 예방에서 유리하지 못한 요인으로 작용할 수 있다는 점이 관찰되었다(Eun et al 2015, Kang et al 2024, Wang et al 2018).
- FLOT4-AIO 시험에서 무질병생존기간의 KM 곡선을 살펴보면, 수술 회복 후의 1년 기간이 보조 면역요법의 추가를 통해 질병 진행/재발 위험을 추가로 줄일 수 있는 중요한 기회를 제공한다는 점과 함께, 12개월을 초과하여 보조 면역요법을 지속할 경우 별다른 추가적인 이익이 없을 수 있다는 점을 알 수 있다(Al Batran et al 2019).
- 제 3상 PACIFIC 시험의 자료는 근치적 목적의 화학방사선요법 후 재발하지 않은 3기 절제 불가능 NSCLC 환자에서 1년간의 더발루맵 요법을 SoC로 정립하였다. PACIFIC 시험에서 1년 간의 더발루맵 치료는 효과적인 것으로 관찰되었고(위약 대비 무진행 생존기간과 OS의 측면에서 임상적으로 의미 있는 이점을 증명함) 내약성이 양호하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 보였다(Antonia et al 2017).
- 시험 설계 당시 진행 중이었던 제 3상 CHECKMATE-577, KEYNOTE-585, ATTRACTION-5 시험에서 보조 면역요법 시행 시 비슷한 1년 간의 기간을 사용하였다(Kelly et al 2021, Bang et al 2019, Shitara et al 2024, Kang et al 2024).

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 및 투여기간	평가항목
D910GC 00001 (MATTE RHORN)	절제 가능한 위암 및 위식도 접합부 암(GC/GEJC) 환자에서 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법으로 FLOT 항암화학요법과 병용요법 후, 연이어 보조요법으로서 이 약의 단독요법에 대한 무	치료군 A(D + FLOT): 4주기 동안 제 1일에 더발루맵 1500 mg + 제 1일과 제 15일에 FLOT(5-FU 2600 mg/m ² , 류코보린 200 mg/m ² , 옥살리플라틴 85 mg/m ² , 도세탁셀 50 mg/m ²) Q4W (각 주기당 더발루맵 1회분과 FLOT 2회	1차 : EFS 2차 : pCR, OS

	작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3상 시험	분; 수술 전 보조요법 단계의 2주기 + 수술 후 보조 단계의 2주기) 그리고 이후 추가로 10주기 동안 제 1일에 더발루맙 1500 mg Q4W(주기당 1회분) 치료군 B(Pbo + FLOT): 4주기 동안 제 1일에 위약 + 제 1일과 제 15일에 FLOT Q4W(각 주기당 위약 1회분과 FLOT 2회분; 수술 전 보조요법 단계의 2주기 + 수술 후 보조 단계의 2주기) 그리고 이후 추가로 10주기 동안 제 1일에 위약 Q4W(주기당 1회분)	
--	----------------------------	---	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

MATTERHORN은 현재 진행 중인 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 글로벌 제 3상 시험으로, 절제가능한 GC/GEJC 환자(예: 근치적 수술 적합; 제8판 AJCC에 따른 II기에서 IVA기)에서 FLOT 화학요법과 병용한 수술 전 보조-수술 후 보조더발루맙 요법 및 이후 보조 더발루맙 단독요법의 유효성 및 안전성을 평가한다. MATTERHORN의 전반적인 시험 설계를 Figure 1에 제시하였다.

환자 약 900명을 다음의 각 치료군에 1:1 비율로 무작위배정하기로 계획하였다.

- 치료군 A(D + FLOT): 4주기 동안 4주간격으로 1일차에 이 약 1500 mg + 1일차 및 15일차에 FLOT 화학요법(주기당 이 약 1회 용량 및 FLOT 2회 용량; 수술 전 보조요법 2주기 + 수술 후 보조요법 2주기) 후, 총 12주기 동안 수술 후 최대 추가 10주기까지 4주마다 1일차에 이 약 1500 mg(주기당 1회 용량)
- 치료군 B(Pbo + FLOT): 4주기 동안 4주간격으로 1일차에 위약 + 1일차 및 15일차에 FLOT 화학요법(주기당 위약 1회 용량 및 FLOT 2회 용량; 수술 전 보조요법 2주기 + 수술 후 보조요법 2주기) 후, 총 12주기 동안 수술 후 최대 추가 10주기까지 4주마다 1일차에 위약(주기당 1회 용량)

Figure 1 MATTERHORN 시험 설계

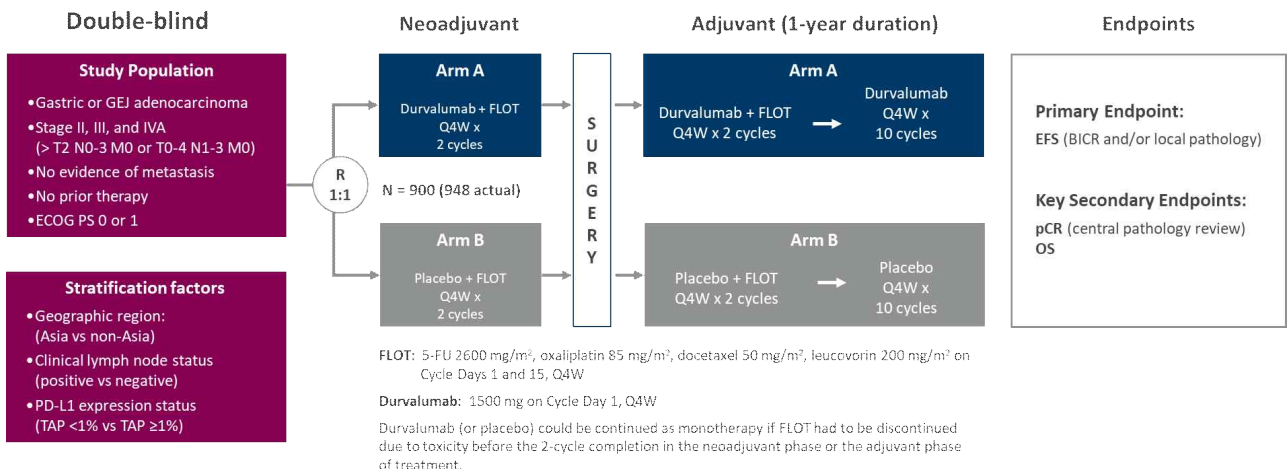
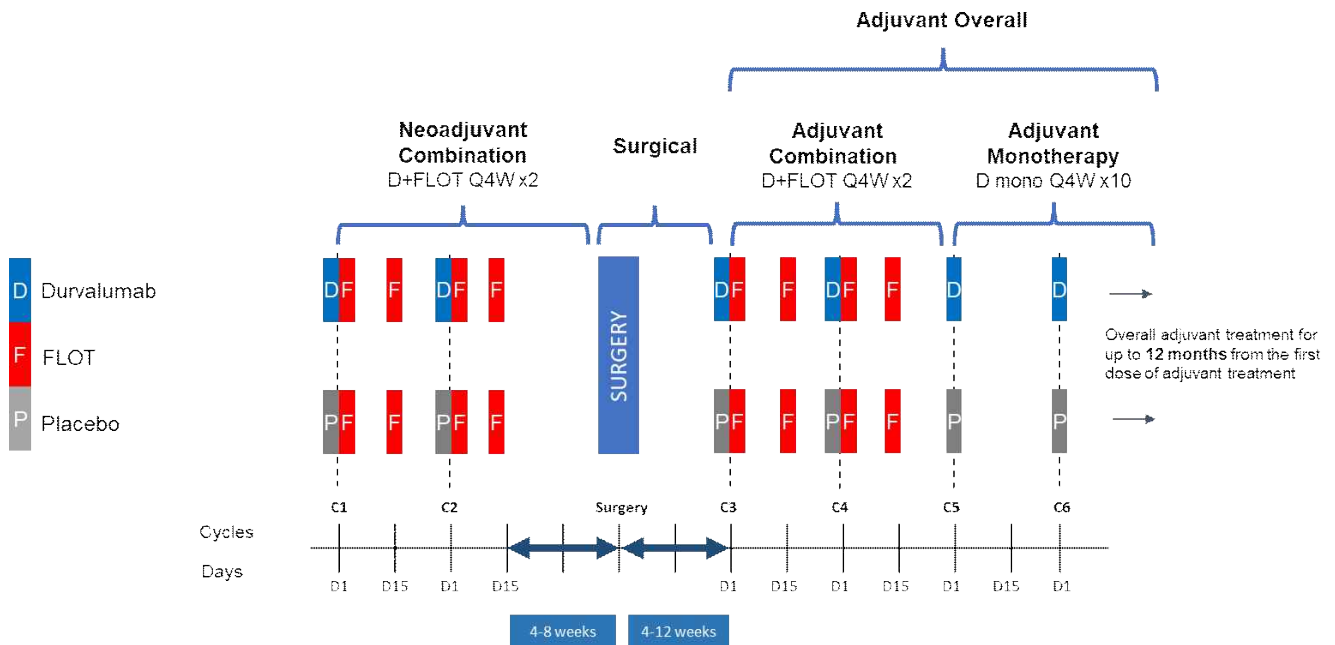


Figure 2 MATTERHORN 시험의 투여 일정 및 시험 기간



지리적 지역(아시아 vs 비아시아), 임상적 림프절 상태(양성 vs 음성), PD-L1 발현 수준(TAP $\geq 1\%$ vs TAP $< 1\%$)에 따라 환자를 층화하였다.

시험 적합성 기준은 절제가능한 GC/GEJC 환자라는 목표한 대상 집단을 반영하였다. 핵심 선정 및 제외 기준을 통해 GC/GEJC가 기재된 바 있고 절제가능한 질병(예: 제8판 AJCC에 따른 II기에서 IVA기)이 있는 성인 환자(최소 18세)를 선정할 수 있었다. 적합한 GEJC 환자는 시위트 2형 및 3형 종양을 포함하였다. 환자가 시위트 2형 및 3형 종양과 동일한 방식으로 치료를 받는 경우에 한해 시위트 1형 종양도 시험에 적합한 것으로 간주되었다.

스크리닝 시에 다학제 평가에 따라 원발성 GC/GEJC 종양의 완전한 외과적 절제가 달성 가능한 것으로 간주되어야 했다. 현 악성 종양에 대해 이전의 항암 치료가 허용되지 않았다(예: 화학요법, 방사선요법 또는 화학방사선요법).

무작위배정 전 종양 실험실에 의한 PD-L1 발현 수준 측정을 위해 모든 환자가 스크리닝 시에 종양 검체를 제공해야 했다(스크리닝 중의 새로운 종양 생검 또는 등록 전 3개월 내에 채취한 이용 가능한 종양 검체). PD-L1 발현은 VENTANA PD-L1 (SP263) CDx 분석법을 사용한 종양 검사에 의해 전향적으로 측정되었다. 종양 및 면역 세포에서 PD-L1 발현에 대한 시각적 추정을 사용하는 벨리테이션된 알고리즘인 TAP 점수 책정 방법을 사용하여 발현 수준을 평가하였다(Liu et al 2023). PD-L1 발현 수준에 관계없이 환자를 시험에 등록하였다.

복막 파종(복막액 내 종양 세포 포함) 또는 원격 전이; 선편평 세포 암종; 편평 세포 암종; 위장관 기질 종양; 활동성 또는 이전에 기재된 자가면역 장애 또는 염증 장애; 현재 진행 중인 또는 활동성 감염을 포함하되 이에 국한하지 않는 조절되지 않는 병발 질환 또는 중대한 혈액학적, 신장 또는 간 이상이 있는 환자는 시험 참여에서 제외되었다.

대조군 설정

수술 전후 FLOT 요법에 대한 승인은 절제가능, 비-전이성 GC 또는 GEJC 환자를 대상으로 한 제 2/3상 FLOT4-AIO 시험의 긍정적인 결과를 기반으로 한다. 시험의 제 2상 파트의 결과에 따르면, 널리 사용되는 에피루비신-시스플라틴-플루오로우라실 또는 에피루비신-시스플라틴-카페시타빈 화학요법

(ECF/ECX군)과 비교하여 FLOT가 pCR을 달성한 현저하게 더 높은 환자의 비율과 관련 있었다(pCR 비율: 15% vs 6%; $p = 0.02$)(Al-Batran et al 2016). 시험의 제 3상 파트에서는 FLOT군의 환자가 ECF/ECX군 대비 OS의 통계적으로 유의한 개선을 보였다(OS 중앙값: 50개월 vs 35개월; HR: 0.77 [95% CI: 0.63, 0.94]; $p = 0.012$)(Al-Batran et al 2019).

MATTERHORN 시험 설계(CSP 버전 1.0, 2020년 6월 19일) 당시, 수술 전 보조-수술 후 보조 FLOT 화학요법이 FLOT4-AIO 시험의 긍정적인 결과를 근거로 미국 및 유럽에서 수술 전후 권장 화학요법이 되었고 절제가능한 GC/GEJC에 대한 새로운 표준 치료로서, 이전에 사용되던 ECF/ECX 화학요법을 대체하였다. 따라서 수술 전 보조-수술 후 보조 FLOT 화학요법이 MATTERHORN 시험에서 더발루맙과 병용하기에 가장 적절한 화학요법으로 간주되었다.

(2) 통계적 방법

표본 크기 설정

본 시험에서는 전 세계적으로 환자 약 1125명을 등록 및 스크리닝하여 환자 약 900명을 A군(D + FLOT) 또는 B군(Pbo + FLOT)에 1:1 비율로 무작위배정하기로 계획하였다. 임상시험계획서에 따라 약 461건의 EFS 사건(~51%의 성숙도)이 FA에 계획되었고, A군 vs B군의 일차 치료 비교에서 가정된 실제 치료 효과가 HR 0.75에 해당할 경우 본 시험이 4.20% 유의수준(양측)에서 EFS의 통계적으로 유의한 차이를 나타낼 수 있는 약 85%의 검정력을 보였다.

이는 EFS의 지수 분포를 가정할 때 B군(Pbo + FLOT)에 대해 가정된 EFS 중앙값 30개월과 비교하여 A군(D + FLOT)의 EFS 중앙값의 약 10개월 개선으로 간주된다.

시험모집단

달리 명시되지 않는 한, 인구학적 정보 및 베이스라인 특성 요약과 모든 유효성 분석에 FAS를 사용하였고 DFS와 관련된 것은 예외였다. FAS는 무작위배정에 따라 치료군이 할당된 상태에서 환자가 실제로 받은 치료에 관계없이 치료 의향 원칙에 따른 모든 무작위배정 환자를 포함한다. 무작위배정되었으나 이후 치료를 받지 않은 환자도 FAS에 포함되었다.

R0 절제 분석군(R0 Resected Analysis Set)을 DFS 분석에 사용하였고 이 분석군은 현지 병리학 평가에 따라 R0 외과적 절제를 받았으며 (보조 치료 시작 전) 수술 후 베이스라인 보조 스캔에서 RECIST 1.1에 따른 시험자 평가를 근거로 질병의 증거가 없는(예: 표적 병변 및 비표적 병변이 발견되지 않음) 모든 환자를 포함한다.

분석방법

일차 평가변수 EFS를 층화 로그 순위 검정을 사용하여 분석하였고, p값(양측) 생성을 위해 층화 변수인 지리적 지역(아시아 vs 비아시아), 임상적 림프절 상태(양성 vs 음성), PD-L1 발현 수준($TAP \geq 1\%$ vs $TAP < 1\%$)에 대해 보정을 실시하였다. 앞서 설명한 대로 층화 변수에 대해 보정이 실시된 층화된 콕스 비례 위험 모형으로부터 HR 및 그에 대한 CI를 추정하였다.

층화된 로그 순위 검정, 층화된 콕스 비례 위험 모형, 치료군별 KM 플롯을 포함하여, 일차 평가변수 EFS에서 설명한 것과 동일한 방법을 사용하여 핵심 이차 평가변수 OS를 분석하였다.

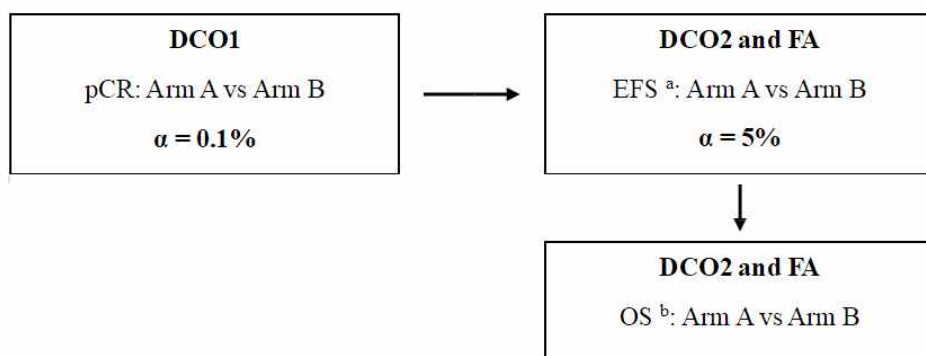
층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 사용하고 EFS 및 OS 분석에 사용한 것과 동일한 층화 변수를 사용하여 (CAP 수정 Ryan 중앙 퇴행 점수에 따른) 중앙 평가에 기반하여 핵심 이차 평가변수 pCR 비율을 분석하였다. 오즈비 및 그에 해당하는 95% CI 및 p값을 사용하여 치료 효과를 추정하였다.

전체 제1종 오류율 5%(양측)을 강하게 통제하기 위해 사전 계획된 MTP가 도입되었다(Figure 3). DCO1, DCO2, FA 전반에서 강한 통제는 DCO1에서 pCR 비율 분석을 위해 0.1%(양측)의 고정 알파를 할당하고, DCO2와 FA에서는 남은 4.9%(양측)의 알파를 EFS와 OS 분석에 사용함으로써 전체 5% 알

파(양측)를 유지하였다. DCO1에서 pCR이 통계적으로 유의할 경우, pCR에 할당된 0.1% 알파를 EFS 및 OS에 재분배하여 DCO2와 FA에서 해당 평가변수를 전체 5% 알파(양측)로 검정할 수 있도록 계획하였다.

DCO2와 FA 사이의 EFS에 대한 알파 소모는 Lan-DeMets 소모 함수를 적용하여 O' Brien-Fleming 접근법을 근사하였고 (Lan and DeMets 1983) 분석 시점에서 실제 정보분수에 기반하여 정확한 유의 수준을 결정하였다. DCO2에서 OS 검정을 위해서는 최소 0.01%의 고정 알파 소모를 계획하였다.

Figure 3 다중 검정 절차



^a Exact significance levels to be used at DCO2 and FA was to be determined based on the information fraction at the analysis timepoint and DCO1 outcome. Since pCR was statistically significant at DCO1, the alpha of 0.1% for pCR was recycled to test EFS and OS at DCO2 and FA with an overall 5% alpha.

^b OS was to be tested only if EFS was statistically significant. At DCO2, a fixed alpha of 0.01% was allocated to OS. At FA, OS alpha allocation will be 4.99%.

Note: Arm A = D + FLOT arm (neoadjuvant-adjuvant durvalumab + FLOT chemotherapy followed by adjuvant durvalumab monotherapy); and Arm B = Pbo + FLOT arm (neoadjuvant-adjuvant placebo + FLOT chemotherapy followed by adjuvant placebo monotherapy).

2) 등록된 환자군 정보

Table 2 환자의 시험참여 상태에 대한 개요: 모든 환자(DCO2)

Study period		Number (%) of patients		
		D + FLOT	Pbo + FLOT	Total
Pre-treatment	Enrolled ^a	NA	NA	1258
	Randomized ^b	NA	NA	949 ^b
Overall	Patient randomized (FAS) ^{b,c,d}	474 ^b	474 ^b	948 ^b
	Patients who received treatment ^{b,d}	474 ^b	470 ^b	944 ^b
	Patients who did not receive treatment ^d	0	4 (0.8)	4 (0.4)
Neoadjuvant	Patients who received treatment in the neoadjuvant period ^{b,d}	474 (100) ^b	470 (99.2) ^b	944 (99.6) ^b
	Patients who received any neoadjuvant durvalumab/placebo ^e	474 (100) ^b	470 (100) ^b	944 (100)
	Patients who received/completed all neoadjuvant durvalumab/placebo cycles ^e	458 (96.6)	449 (95.5)	907 (96.1)
	Patients who discontinued neoadjuvant durvalumab/placebo ^e	16 (3.4)	21 (4.5)	37 (3.9)
	Patients who received any neoadjuvant FLOT ^{b,e}	474 (100) ^b	470 (100) ^b	944 (100)
	Patients who received/completed 4 neoadjuvant doses of any FLOT ^e	455 (96.0)	447 (95.1)	902 (95.6)
	Patients who discontinued at least 1 FLOT component in neoadjuvant period ^{e,f}	26 (5.5)	33 (7.0)	59 (6.3)

	Patients who discontinued all FLOT components in neoadjuvant period ^{e,f}	17 (3.6)	19 (4.0)	36 (3.8)
	Patients who discontinued durvalumab/placebo and all FLOT components in neoadjuvant period ^{e,f}	11 (2.3)	15 (3.2)	26 (2.8)
Surgery	Patients who attempted on-study surgery ^d	431 (90.9)	428 (90.3)	859 (90.6)
	Patients who did not undergo on-study surgery ^d	43 (9.1)	46 (9.7)	89 (9.4)
	Patients who completed on-study surgery ^d	412 (86.9)	400 (84.4)	812 (85.7)
	Patients who did not complete on-study surgery ^{d,g}	19 (4.0)	28 (5.9)	47 (5.0)
	Patients who completed on-study surgery but did not receive adjuvant treatment ^d	48 (10.1)	48 (10.1)	96 (10.1)
Adjuvant	Patients who received treatment in the adjuvant period ^d	364 (76.8)	352 (74.3)	716 (75.5)
	Patients who received any adjuvant durvalumab/placebo ^e	360 (98.9)	350 (99.4)	710 (99.2)
	Patients ongoing adjuvant durvalumab/placebo at DCO ^e	0	0	0
	Patients who received/completed all adjuvant durvalumab/placebo cycles ^{e,h}	248 (68.1)	245 (69.6)	493 (68.9)
	Patients who discontinued adjuvant durvalumab/placebo ^e	112 (30.8)	105 (29.8)	217 (30.3)
	Patients who received any adjuvant FLOT ^e	353 (97.0)	346 (98.3)	699 (97.6)
	Patients ongoing adjuvant FLOT at DCO ^e	0	0	0
	Patients who received/completed all 4 adjuvant doses of any FLOT ^e	291 (61.4)	303 (64.5)	594 (62.9)
	Patients who discontinued at least 1 FLOT component in the adjuvant period ^{e,f}	124 (34.1)	101 (28.7)	225 (31.4)
	Patients who discontinued all FLOT components in adjuvant period ^{e,f}	62 (17.0)	43 (12.2)	105 (14.7)
	Patients who discontinued durvalumab/placebo and all FLOT components in adjuvant period ^{e,f}	31 (8.5)	20 (5.7)	51 (7.1)
	Patients who received any adjuvant monotherapy durvalumab/placebo ^e	344 (100)	332 (100)	676 (100)
	Patients who discontinued adjuvant monotherapy durvalumab/placebo ^{e,h}	96 (27.9)	87 (26.2)	183 (27.1)
Overall treatment	Patients who have completed all durvalumab/placebo and all FLOT cycles ⁱ	165 (34.7)	181 (38.5)	346 (36.7)
Follow-up	Patients continuing study off-treatment at DCO ^{d,j}	320 (67.5)	281 (59.3)	601 (63.4)

^a Informed consent received.

^b A patient was randomized twice in error under 2 different e-codes: E7820001, randomized in error receiving no study treatment, and E7820002, proceeding to receive study treatment (confirmed by site). The exclusion of E7820001 has been performed at the level of the FAS. One participant (E7606006) was randomized to the Pbo + FLOT arm and included in the FAS, but received both placebo and durvalumab and therefore was included in the D + FLOT arm for the purpose of the Safety Analysis Set, which includes 475 patients in the D + FLOT arm and 469 patients in the Pbo + FLOT arm.

^c FAS: all randomized patients.

^d Percentages are calculated from number of patients in the FAS.

^e Percentages are calculated from the number of patients who received any treatment in that treatment period.

^f Reasons are not mutually exclusive for patients with multiple reasons, although counted only once per category.

^g Refer to Table 14.3.1.5, MATTERHORN CSR, Module 5.3.5.1.

^h Due to language in the CSP that has since been updated, 14 patients discontinued adjuvant durvalumab/placebo monotherapy treatment prematurely, 48 weeks after the start of adjuvant therapy rather than 52 weeks; these were recorded as non-important protocol deviations.

ⁱ Percentages are calculated from number of patients who received any study treatment.

^j May include

patients

본 SoCE에서 유효성 분석에 사용한 분석군을 아래 Table 3에 요약하였다.

Table 3 MATTERHORN의 유효성 분석에 사용한 분석군(DCO2)

	Number of patients		
	D + FLOT	Pbo + FLOT	Total
Patients randomized ^a	NA	NA	949
Patients included in FAS ^{a,b}	474	474	948
Patients included in R0 Resected Analysis Set ^c	339	323	662
Patients included in PRO Analysis Set	467	459	926

^a A patient was randomized twice in error under 2 different e-codes: E7820001, randomized in error receiving no study treatment, and E7820002, proceeding to receive study treatment (confirmed by site). The exclusion of E7820001 has been performed at the level of the FAS. One participant (E7606006) was randomized to the Pbo + FLOT arm and included in the FAS, but received both placebo and durvalumab and therefore was included in the D + FLOT arm for the purpose of the Safety Analysis Set, which includes 475 patients in the D + FLOT arm and 469 patients in the Pbo + FLOT arm.

^b FAS: all randomized patients.

^c R0 Resected Analysis Set: all patients in FAS who had a surgical resection defined as R0 resection based on local pathology assessments and no evidence of disease at the post-surgery baseline adjuvant scan.

(1) 인구통계

전반적으로 베이스라인 인구학적 정보 및 환자 특성은 질제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자로 구성된 목표 모집단을 대표하였다. 시험대상자의 인구학적 정보 및 핵심 베이스라인 특성을 Table 4에 요약하였다.

전반적으로 FAS의 환자 대다수는 남성(71.9%), 백인(67.8%), 비아시아 지리적 지역 출신(81%)이었다. 연령 중앙값은 62세였다(범위: 26세에서 84세).

베이스라인 인구학적 정보 및 환자 특성은 D + FLOT군과 Pbo + FLOT군 간에 전반적으로 균형을 잘 이루었으며, 성별(각 치료군마다 여성: 31.2% vs 24.9%)과 연령(각 치료군마다 < 50세: 18.1% vs 12.0%)의 측면에서 약간의 불균형(5%에서 < 10%의 차이)이 관찰되었으나 이는 DCO2에서 결과 해석 및 유효성 결론에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었다.

Table 4 베이스라인 인구학적 정보(FAS)

Category Statistics	D + FLOT (N = 474)	Pbo + FLOT (N = 474)	Total (N = 948)
Age (years)			
Mean (StDev)	59.9 (11.53)	61.6 (10.14)	60.8 (10.89)
Median (min, max)	62.0 (26, 84)	63.0 (28, 83)	62.0 (26, 84)
Age group (years), n (%)			
< 50	86 (18.1)	57 (12.0)	143 (15.1)
≥ 50 - < 65	205 (43.2)	208 (43.9)	413 (43.6)
≥ 65 - < 75	146 (30.8)	166 (35.0)	312 (32.9)
≥ 75	37 (7.8)	43 (9.1)	80 (8.4)
Sex, n (%)			
Male	326 (68.8)	356 (75.1)	682 (71.9)
Female	148 (31.2)	118 (24.9)	266 (28.1)
Race, n (%)			
Black or African American	7 (1.5)	3 (0.6)	10 (1.1)
American Indian or Alaska Native	18 (3.8)	20 (4.2)	38 (4.0)
Asian	96 (20.3)	97 (20.5)	193 (20.4)
White	321 (67.7)	322 (67.9)	643 (67.8)

Other	8 (1.7)	8 (1.7)	16 (1.7)
Not reported	24 (5.1)	24 (5.1)	48 (5.1)
Ethnic group, n (%)			
Hispanic or Latino	89 (18.8)	101 (21.3)	190 (20.0)
Not Hispanic or Latino	385 (81.2)	373 (78.7)	758 (80.0)
Geographic region (eCRF) ^a, n (%)			
Asia	90 (19.0)	90 (19.0)	180 (19.0)
Non-Asia	384 (81.0)	384 (81.0)	768 (81.0)

(2) 질병특성

핵심 베이스라인 질병 특성은 D + FLOT군과 Pbo + FLOT군 간에 전반적으로 균형을 잘 이루었고 ECOG PS(PS 1: 28.9% vs 22.8%)의 측면에서 약간의 불균형(5%에서 < 10%의 차이)이 관찰되었으나 이는 결과 해석 및 전반적인 유효성 결론에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었다(Table 5). 시험 시작 당시 적합성 기준에 따라 베이스라인에서 모든 환자가 원발성 GC/GEJC 종양에 대한 완전한 외과적 절제에 적합하였다.

Table 5 베이스라인 질병 특성(FAS)

Parameter Category	Number (%) of patients		
	D + FLOT (N = 474)	Pbo + FLOT (N = 474)	Total (N = 948)
ECOG performance status			
(0) Normal activity	337 (71.1)	366 (77.2)	703 (74.2)
(1) Restricted activity	137 (28.9)	108 (22.8)	245 (25.8)
(2) In bed ≤ 50% of the time	0	0	0
(3) In bed > 50% of the time	0	0	0
(4) 100% bedridden	0	0	0
Clinical lymph node status (eCRF) ^a, n (%)			
Positive	334 (70.5)	333 (70.3)	667 (70.4)
Negative	137 (28.9)	140 (29.5)	277 (29.2)
Missing	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
Microsatellite instability status, n (%)			
High	25 (5.3)	24 (5.1)	49 (5.2)
Not-high	301 (63.5)	310 (65.4)	611 (64.5)
Not evaluable	69 (14.6)	52 (11.0)	121 (12.8)
Missing	79 (16.7)	88 (18.6)	167 (17.6)
PD-L1 expression level (eCRF) ^a, n (%)			
TAP ≥ 1%	426 (89.9)	427 (90.1)	853 (90.0)
TAP < 1%	48 (10.1)	47 (9.9)	95 (10.0)
TAP ≥ 5%	238 (50.2)	244 (51.5)	482 (50.8)
TAP < 5%	236 (49.8)	230 (48.5)	466 (49.2)
TAP ≥ 10%	102 (21.5)	101 (21.3)	203 (21.4)

TAP < 10%	372 (78.5)	373 (78.7)	745 (78.6)
Primary tumor location			
Gastric	324 (68.4)	316 (66.7)	640 (67.5)
Gastric cardia	65 (13.7)	69 (14.6)	134 (14.1)
Fundus of the stomach	13 (2.7)	15 (3.2)	28 (3.0)
Body of stomach	162 (34.2)	164 (34.6)	326 (34.4)
Antrum pylori	84 (17.7)	68 (14.3)	152 (16.0)
Gastroesophageal junction	150 (31.6)	158 (33.3)	308 (32.5)
Siewert type 1	44 (9.3)	55 (11.6)	99 (10.4)
Siewert type 2	72 (15.2)	68 (14.3)	140 (14.8)
Siewert type 3	34 (7.2)	35 (7.4)	69 (7.3)
Histology type ^b			
Intestinal type	245 (51.7)	238 (50.2)	483 (50.9)
Diffuse type	130 (27.4)	119 (25.1)	249 (26.3)
Indeterminate type	99 (20.9)	117 (24.7)	216 (22.8)
Primary tumor stage			
T0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Tis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
T1	7 (1.5)	4 (0.8)	11 (1.2)
T2	41 (8.6)	32 (6.8)	73 (7.7)
T3	307 (64.8)	321 (67.7)	628 (66.2)
T4a	101 (21.3)	103 (21.7)	204 (21.5)
T4b	16 (3.4)	14 (3.0)	30 (3.2)
AJCC staging ^c			
Stage IIA	37 (7.8)	25 (5.3)	62 (6.5)
Stage IIB	109 (23.0)	108 (22.8)	217 (22.9)
Stage III	287 (60.5)	298 (62.9)	585 (61.7)
Stage IVA	41 (8.6)	42 (8.9)	83 (8.8)
Missing	0	1 (0.2)	1 (0.1)

(3) 병력

전반적으로 다음과 같은 동반질환이 가장 자주 보고되었다(전체 환자 중 > 10%): (D + FLOT군과 Pbo + FLOT군에서 각각) 고혈압(39.2% vs 42.0%), 위 식도 역류 질환(13.9% vs 10.8%), 연하 곤란(12.0% vs 11.8%), 빈혈(11.4% vs 9.7%).

전체 환자 중 총 46.8%가 과거 수술 이력을 보고했다. 다음과 같은 시술이 환자의 수술 이력에서 가장 자주 보고되었다(FAS 전체 환자 중 > 5%): (D + FLOT군과 Pbo + FLOT군에서 각각) 복강경 검사(8.0% vs 8.9%), 충수 절제술(5.9% vs 5.5%), 담낭 절제술.

3) 유효성 결과

(1) 무사건생존(EFS)

일차 EFS 분석에 대한 DCO 일자(DCO2: 2024년 12월 20일)를 기준으로 FAS에서 2개 치료군에 걸쳐 총 385건의 EFS 사건이 발생하였다(40.6% 성숙도). MATTERHORN 시험은 일차 목적을 충족하였고 D

+ FLOT 치료에서 Pbo + FLOT 치료 대비 EFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선이 증명되었다. HR은 0.71이었고(95% CI: 0.58, 0.86; 양측 p값 < 0.001), 이는 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에서 EFS 사건을 경험할 위험의 29% 감소를 나타냈다(Table 6).

D + FLOT군에서 EFS 중앙값에 대한 KM 추정치는 도달되지 못하였고(95% CI: 40.74, NC) 그와 비교하여 Pbo + FLOT군에서는 32.82개월이었다(95% CI: 27.86, NC)(Table 6 및 Figure 4). 관찰 종료된 환자에서 EFS에 대한 추적관찰 기간의 중앙값은 D + FLOT군에서 31.64개월(범위: 0.03 ~ 48.10개월), Pbo + FLOT군에서 31.44개월 (범위: 0.03 ~ 48.07개월)이었다. D + FLOT군에서 모든 환자의 추적관찰 기간의 중앙값은 26.79개월이었고 Pbo + FLOT군에서는 25.82개월이었다

Pbo + FLOT군에서 관찰된 EFS 중앙값은 FLOT 화학요법 단독에 대한 제 2/3상 FLOT4-AIO 시험(30개월; Al-Batran et al 2019)과 KEYNOTE-585 시험의 FLOT 코호트(위약 + FLOT군의 EFS 중앙값이 30.9개월; Al-Batran et al 2024)를 기반으로 할 때, 예상과 같았다.

EFS KM 곡선이 무작위배정 후 약 3개월 시점까지 겹쳤으며 이후에는 추적관찰 기간의 나머지 기간까지 D + FLOT군에 유리한 명확하고 지속적인 분리가 있었다(Figure 4). D + FLOT군의 EFS 상의 이 점은 시간에 따라 지속되었고 이는 12개월(78.18% vs 74.01%), 18개월(73.21% vs 63.62%), 24개월(67.44% vs 58.54%)에서의 KM 추정치에 근거할 때, 생존 상태이며 사건이 없는 환자의 비율이 D + FLOT군에서 더 높다는 점에 의해 뒷받침되었다. 24개월을 초과하여 관찰 종료의 정도가 더욱 컸음에도 30개월(64.10% vs 52.48%) 및 36개월(61.99% vs 47.24%)에서 EFS에 대한 KM 추정치는 추적관찰의 나머지 기간까지 D + FLOT군에 유리한 EFS 곡선의 지속적인 분리를 뒷받침한다(Table 6).

Table 6 무사건 생존기간(FAS, DCO2)

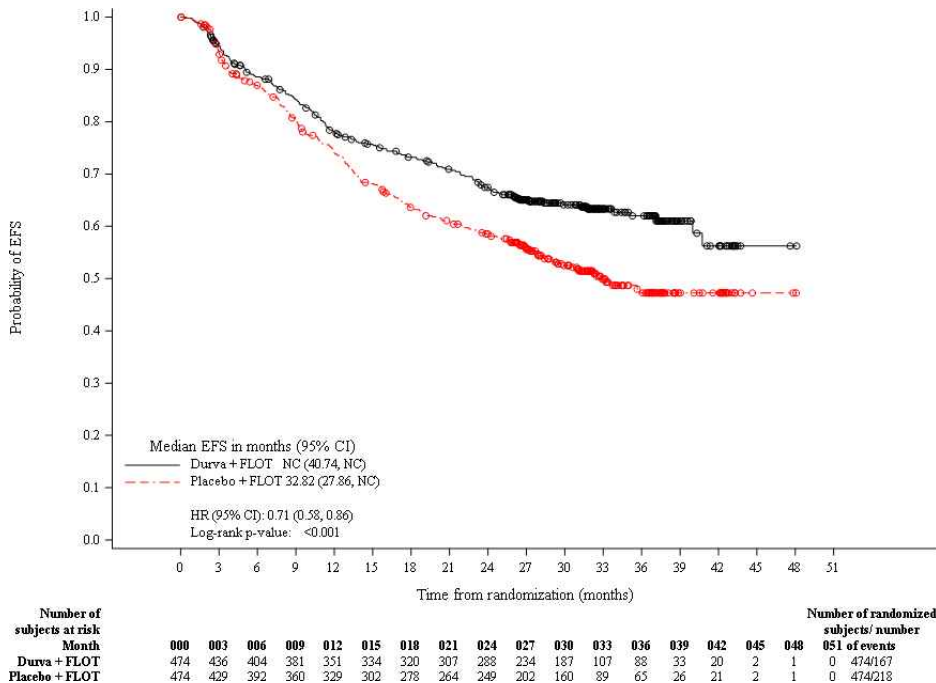
	D + FLOT (N = 474)	Pbo + FLOT (N = 474)
Median EFS (months) ^b	NC	32.82
95% CI for median EFS ^b	40.74 - NC	27.86 - NC
EFS rate at 12 months (%) ^b	78.18	74.01
95% CI for EFS at 12 months ^b	74.11 - 81.70	69.71 - 77.80
EFS rate at 18 months (%) ^b	73.21	63.62
95% CI for EFS at 18 months ^b	68.88 - 77.04	58.98 - 67.88
EFS rate at 24 months (%) ^b	67.44	58.54
95% CI for EFS at 24 months ^b	62.90 - 71.57	53.82 - 62.96
EFS rate at 30 months (%) ^b	64.10	52.48
95% CI for EFS at 30 months ^b	59.42 - 68.40	47.61 - 57.12
EFS rate at 36 months (%) ^b	61.99	47.24
95% CI for EFS at 36 months ^b	56.95 - 66.61	41.80 - 52.49
HR ^c	0.71	
97.61% CI for HR ^{c, d}	0.56 - 0.89	
95% CI for HR ^c	0.58 - 0.86	
2-sided p-value ^e	< 0.001	
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	31.64 (0.03 - 48.10)	31.44 (0.03 - 48.07)
Median (range) duration of follow-up in all patients (months)	26.79 (0.03 - 48.10)	25.82 (0.03 - 48.07)

^a The EFS endpoint is defined in Table 1.

^b Calculated using the KM technique.

- ^c Estimated from a stratified Cox proportional hazards model stratified by geographic region, clinical lymph node status, and PD-L1 expression level at randomization. An HR < 1 favors the D + FLOT arm. The corresponding CI was calculated using the profile likelihood approach.
- ^d Derived based upon the exact number of EFS events using the Lan-DeMets spending function.
- ^e Derived using a stratified log-rank test adjusted for geographic region, clinical lymph node status, and PD-L1 expression level at randomization. Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien-Fleming boundary calculated using the actual number of events at DCO2, the p-value boundary for declaring statistical significance of EFS was $p < 0.0239$.

Figure 4 EFS에 대한 카플란-마이어 플롯(FAS, DCO2)

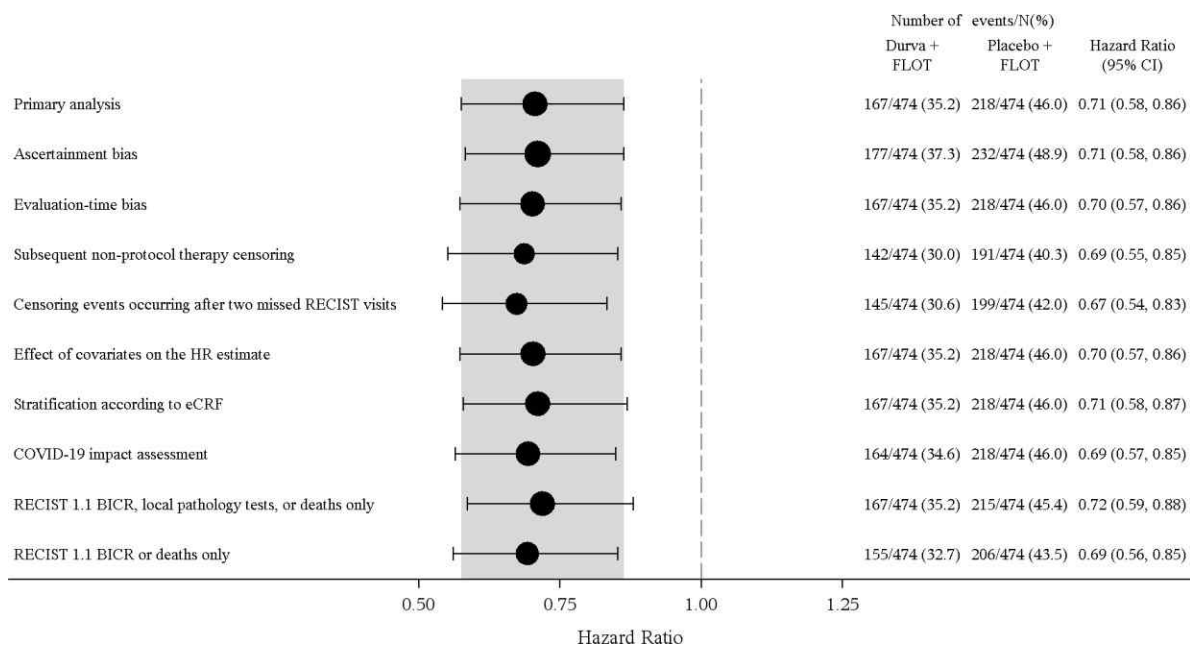


민감도 분석

EFS에 대한 일차 분석에서 관찰된 바와 같이 DCO2 일자를 기준으로 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에서 시험자 평가에 의한 EFS의 개선이 있었다. 시험자 평가에 근거할 때 D + FLOT군의 환자 총 177명(37.3%)과 Pbo + FLOT군의 환자 총 232명(48.9%)이 EFS 사건을 경험하였다. 시험자 평가에 의한 EFS의 HR 0.71(95% CI: 0.58, 0.86)은 일차 분석에서 관찰된 수치와 상당히 일치한다.

다음은 평가하기 위해 EFS에 대해 추가 민감도 분석을 수행하였다: 평가-시간 비탈림; 후속 항암치료 시작 전 마지막 RECIST 또는 비RECIST 평가에서의 관찰 종료; 최소 2회의 연속된 방사선학적 평가를 누락한 후 발생한 관찰 종료 사건; EFS HR에 대한 공변인의 효과; eCRF에 기반한 층화; COVID-19로 인한 사망의 영향; RECIST 1.1 BICR 평가 및 현지 병리학 검사에만 기반한 사건 또는 사망; RECIST 1.1 BICR 평가에만 기반한 사건 또는 사망.

Figure 5 EFS 민감도 분석의 포레스트 플롯(FAS, DCO2)



The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. An HR < 1 favors the D + FLOT arm.

The CI was calculated using a profile likelihood approach. The size of the circle is proportional to the number of events. The gray band represents the 95% CI for the primary analysis hazard ratio for EFS. EFS events are defined as the earliest of the categories of events included in each sensitivity analysis or deaths of any cause, as defined in the SAP.

DCO2: 20 December 2024

하위군 분석

D + FLOT군에 유리한 EFS의 개선이 성별, 연령, 지리적 지역, 원발성 종양 위치(위 vs 위식도 접합 부), 임상적 림프절 상태, ECOG PS, PD-L1 발현 수준(TAP ≥ 1% vs TAP < 1%)을 포함한 사전 -지정된 모든 하위군에 걸쳐 일관되게 관찰되었다(예: HR 점 추정치 < 1)(Figure 6). PD-L1 발현 수준 (TAP ≥ 1% 및 TAP

< 1%)에 따른 EFS KM 곡선은 두 하위군 모두에서 추적관찰 기간까지 D + FLOT군에 유리한 명확하고 지속적인 분리를 보인다

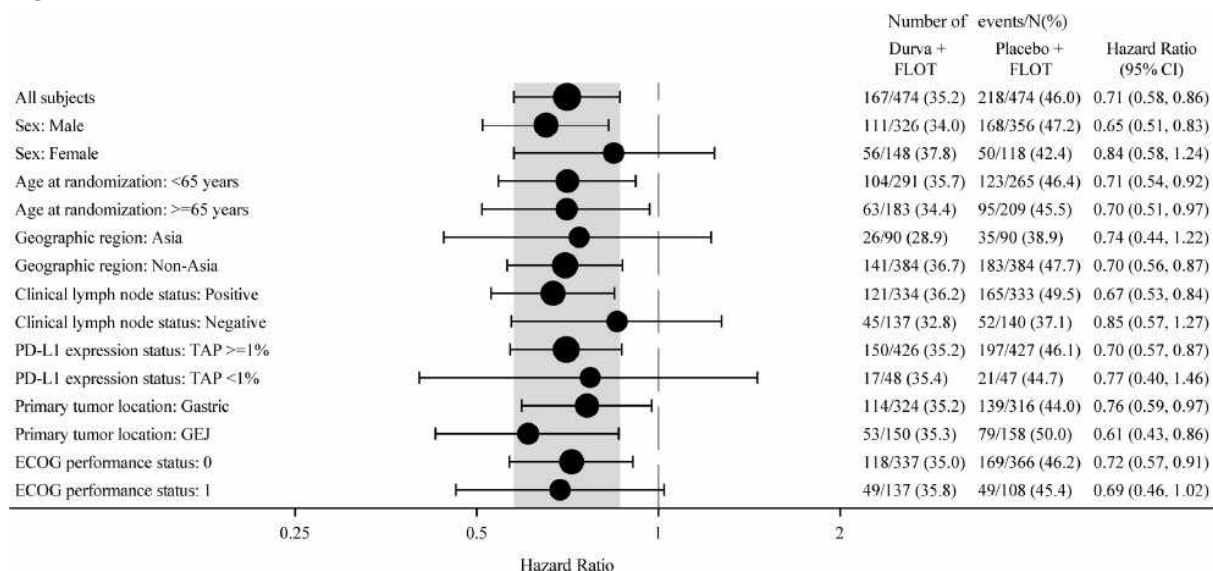
TAP 컷오프 1%를 사용한 사전 지정된 PD-L1 분석 외에, PD-L1 TAP 컷오프 5% (TAP ≥ 5% vs TAP < 5%) 및 10% (TAP ≥ 10% vs TAP < 10%)를 사용하여 탐색적 하위군 분석을 수행하였다. 이러한 탐색적 분석의 결과는 PD-L1 발현 수준에 관계없이 D + FLOT가 Pbo + FLOT 대비 EFS 상의 이점을 제공하였음을 나타냈으며, 사전 지정된 TAP 1% 컷오프와 탐색적 TAP 컷오프 5% 및 10%에서 HR 점 추정치 < 1이 하위군에 걸쳐 관찰되었다(Figure 8).

또한 D + FLOT군에 유리한 EFS 상의 이점(예: HR 점 추정치 < 1)이 비 MSI-H 상태의 환자와 MSI 상태가 평가되지 않은/누락된 환자로 구성된 탐색적 하위군에서도 관찰되었다(Figure 9). MSI-H 상태를 보이는 환자 하위군의 경우, 작은 표본 크기와 사건을 경험한 환자의 제한된 수로 인해 해석에 제약이 있다.

전반적으로 하위군 분석은 D + FLOT의 일관된 치료 효과를 뒷받침하며, 이는 FAS에서 관찰된 EFS 상의 이점이 개별 하위군에 의한 것이 아니며 PD-L1 발현 수준이 MATTERHORN 환자 모집단에서 D + FLOT의 EFS 이점에 대한 예측인자가 아니었고 분석된 모든 PD-L1 하위군이 Pbo + FLOT와 비교하여 D + FLOT 치료로 이점을 보았음을 시사하였다. 그러나 해당 시험이 개별 하위군 비교에 대해 검정되지 않았고 다중성 보정이 수행되지 않았음에 유의해야 한다. 하위군 분석에서 예상할 수 있듯이, 어느 정도의 변동성이 모든 하위군에 걸쳐 관찰되었으며 특히 환자 수가 더 적은 하위군과 보다

적은 수의 EFS 사건이 관찰된 하위군에서 더욱 그러하였다.

Figure 6 EFS 하위군 분석의 포레스트 플롯(FAS, DCO2)



The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. An HR < 1 favors the D + FLOT arm. The corresponding CI was calculated using a profile likelihood approach. The size of the circle is proportion to the number of events. Gray band represents the 95% CI for the all-patients HR.

Events are defined as the earliest of RECIST 1.1 events, non-RECIST 1.1 events, or deaths of any cause as defined in the SAP.

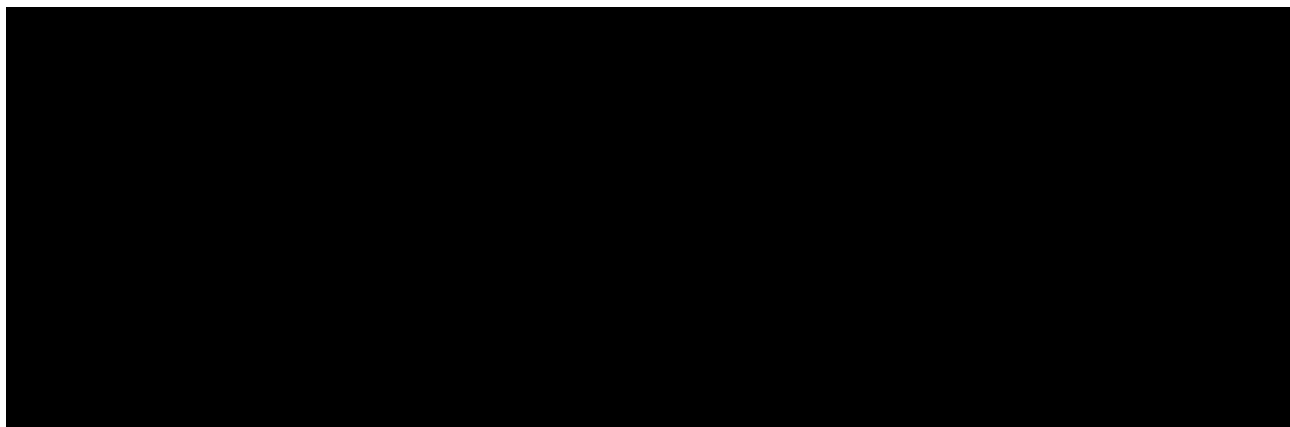
Patients provide a tumor tissue sample at screening to determine PD-L1 expression level using the VENTANA PD-L1 (SP263) CDx Assay and the TAP scoring method.

Analysis is based on BICR assessments and/or locally by pathology testing if clinically required. DCO2: 20 December 2024.

Figure 7

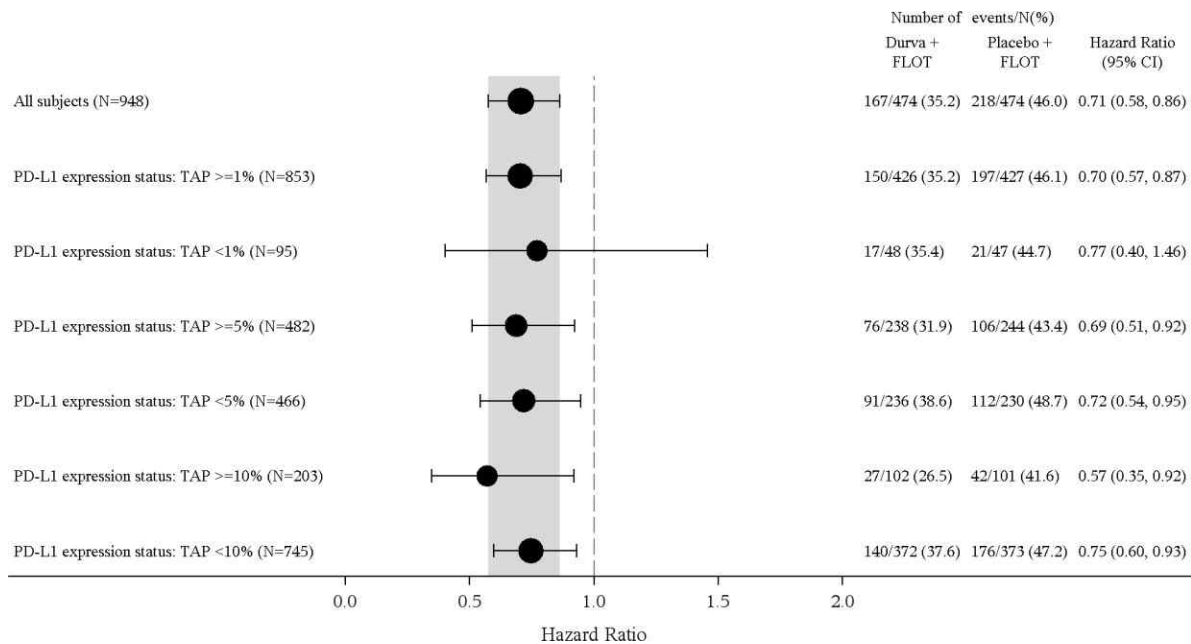
PD-L1 expression level TAP < 1% subgroup

PD-L1 expression level TAP ≥ 1% subgroup



※ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

Figure 8 PD-L1 발현 수준에 따른 EFS 하위군 분석의 포레스트 플롯(FAS, DCO2)



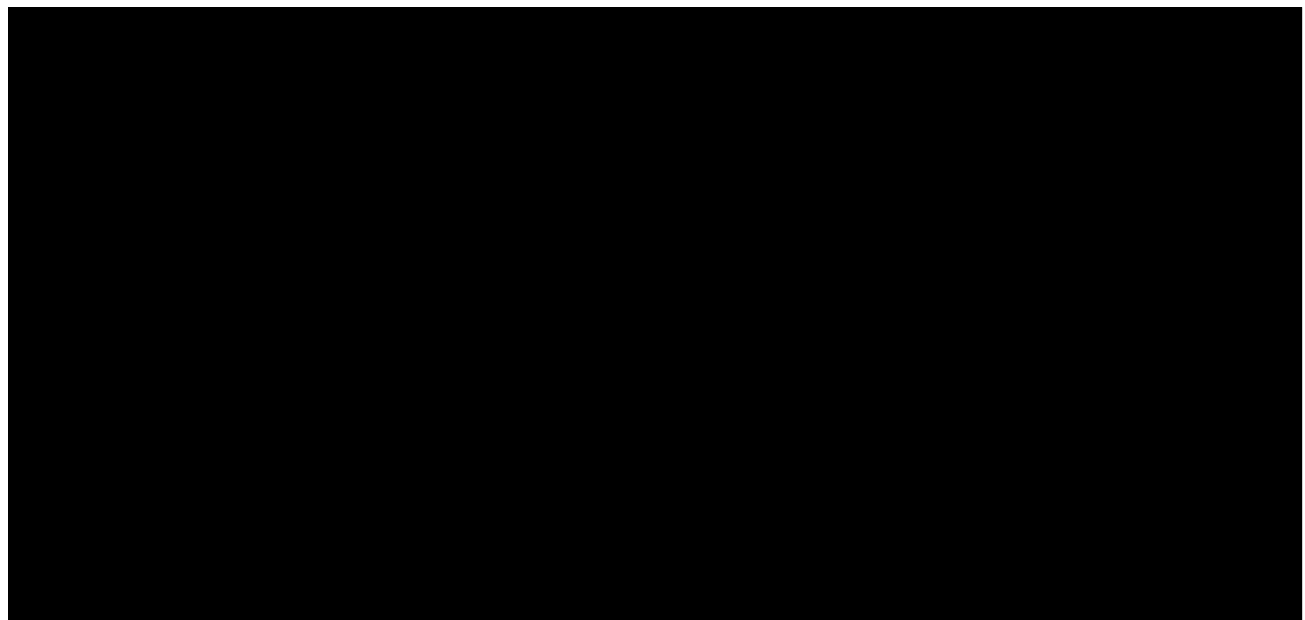
The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. An HR < 1 favors the D + FLOT arm. The CI was calculated using a profile likelihood approach. The size of the circle is proportional to the number of events. Gray band represents the 95% CI for the all-patients HR.

Events are defined as the earliest of RECIST 1.1 events, non-RECIST 1.1 events, or deaths of any cause as defined in the SAP.

Patients provided a tumor tissue sample at screening to determine PD-L1 expression level using the Ventana PD-L1 (SP263) CDx Assay and the TAP scoring method.

Analysis is based on BICR assessments and/or locally by pathology testing if clinically required. DCO2: 20 December 2024.

Figure 9 [REDACTED]



※ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

절제 범위별 탐색적 분석

수술을 완료한 환자에서 절제 범위(예: R0, R1, R2)에 기반하여 EFS 결과를 평가하기 위해 탐색적 분석을 수행하였다. 절제 하위군별 EFS 사건의 분류를 Table 7에 요약하였다.

Table 7

--

※ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

(2) 이차 평가변수

① OS

일차 EFS 분석의 DCO 일자(DCO2: 2024년 12월 20일)에 계층적 검정 절차에 따라 OS 자료에 대해 검정하였고 해당 시점은 OS에 대해 사전 계획된 2건의 분석 중 첫번째 분석 시점에 해당하였으며 이 시점에서 중간 OS 자료가 전체적으로 33.9%의 성숙도를 보였다.

DCO2 일자를 기준으로 D + FLOT군에서 환자 145명(30.6%)이 이유를 불문하고 사망하였으며 Pbo + FLOT군에서는 그러한 환자가 176명(37.1%)이었다(Table 8). OS 중앙값은 D + FLOT군에서 도달되지 못하였고(95% CI: NC, NC) 그와 비교하여 Pbo + FLOT군에서는 47.21개월이었다(95% CI: 45.08, NC). 무작위배정 후 약 13개월 시점에 OS에 대한 KM 곡선이 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에 유리한 명확하고 지속적인 분리를 나타냈다(Figure 12). D + FLOT군에 유리한 OS 자료의 추세는 시간에 따라 지속되었으며, D + FLOT 군과 Pbo + FLOT 군을 비교했을 때 18개월(81.1% vs 77.1%) 및 24개월(75.7% vs 70.4%)시점에서 KM(Kaplan-Meier) 추정치를 기반으로 생존한 환자 비율의 수치적 향상으로 이러한 경향을 확인할 수 있다(Table 8). 24개월 이후 검열이 더 많이 발생했음에도 불구하고, 30개월(72.0% vs 64.5%) 및 36개월(68.9% vs 62.2%) 시점의 OS에 대한 KM 추정치는 D + FLOT 군에 유리한 OS 곡선의 지속적 분리를 뒷받침한다(Table 8).

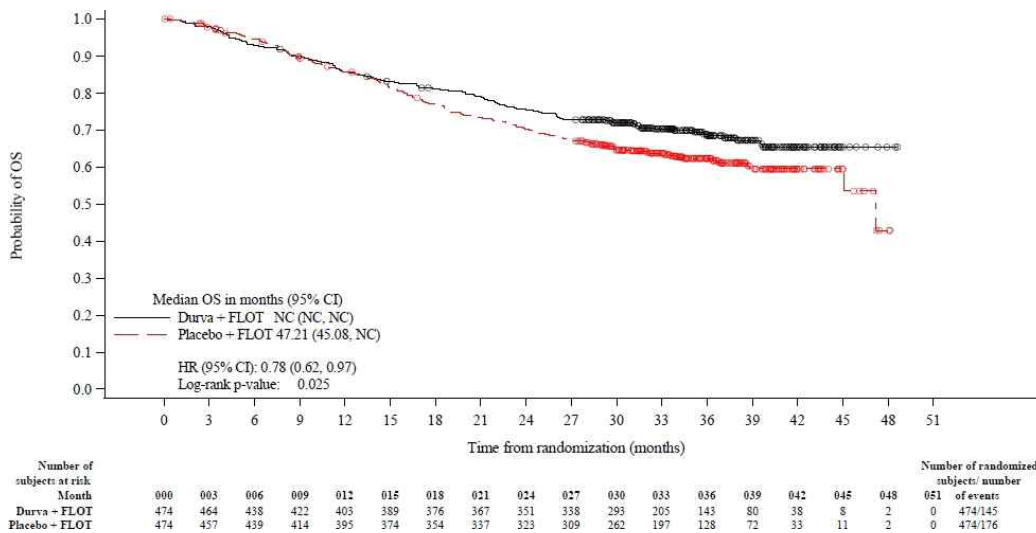
두 치료군에 걸쳐 약 51%의 EFS 자료 성숙도가 달성되는 시점 또는 마지막 환자가 무작위배정된 후 약 3년 추적관찰 후 시점 중 먼저 도래하는 시점에 최종 OS 분석을 수행하기로 계획되어 있다.

Table 8 전체 생존기간(FAS, DCO2)

	D + FLOT (N = 474)	Pbo + FLOT (N = 474)
Death, n (%)	145 (30.6)	176 (37.1)

Censored patients, n (%)	329 (69.4)	298 (62.9)
Still in survival follow-up ^a	320 (67.5)	281 (59.3)
Terminated prior to death ^b	9 (1.9)	17 (3.6)
Voluntary discontinuation by patient	9 (1.9)	16 (3.4)
Other	0	1 (0.2)
Median OS (months) ^c	NC	47.21
95% CI for median OS ^c	NC - NC	45.08 - NC
Survival rate at 12 months (%) ^c	85.8	85.6
95% CI for survival rate at 12 months ^c	82.31 - 88.64	82.06 - 88.48
Survival rate at 18 months (%) ^c	81.1	77.1
95% CI for survival rate at 18 months ^c	77.25 - 84.35	73.01 - 80.68
Survival rate at 24 months (%) ^c	75.7	70.4
95% CI for survival rate at 24 months ^c	71.56 - 79.33	65.97 - 74.30
Survival rate at 30 months (%) ^c	72.0	64.5
95% CI for survival rate at 30 months ^c	67.65 - 75.81	59.95 - 68.71
Survival rate at 36 months (%) ^c	68.9	62.2
95% CI for survival rate at 36 months ^c	64.31 - 73.08	57.50 - 66.60
HR, comparing durvalumab vs placebo ^d	0.78	
95% CI for HR ^d	0.62 - 0.97	
2-sided p-value ^e	0.025	

Figure 12 전체 생존기간에 대한 카플란-마이어 플롯(FAS, DCO2)

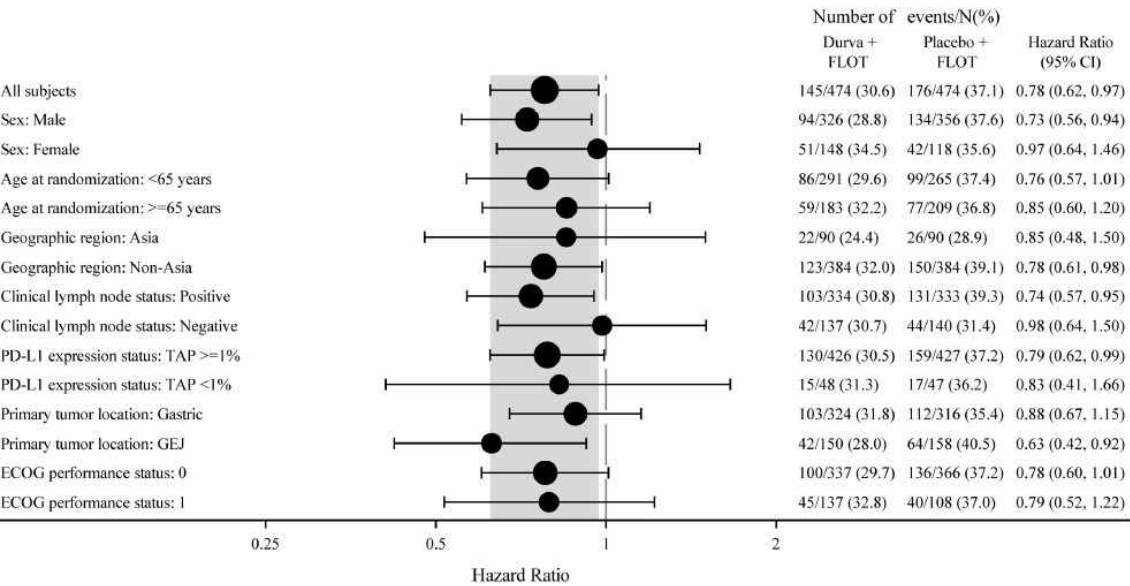


하위군 분석

PD-L1 발현 수준(TAP $\geq 1\%$ 및 TAP $< 1\%$)에 따른 OS KM 곡선은 두 하위군 모두에서 추적관찰 기간까지 D + FLOT군에 유리한 지속적인 분리를 나타냈다(Figure 14). 또한 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에 유리한 일관적인 OS 결과가 사전 지정된 TAP 1% 컷오프와 탐색적 TAP 컷오프 5% 및 10%를 포함하여 PD-L1 발현 수준에 관계없이 관찰되었다(Figure 15).

D + FLOT군에 유리한 일관적인 OS 결과(예: HR 점 추정치 < 1)가 비 MSI-H 상태의 환자와 MSI 상태가 평가되지 않은/누락된 환자로 구성된 탐색적 하위군에서도 관찰되었다(Figure 16). MSI-H 상태를 보이는 환자 하위군의 경우, 작은 표본 크기와 사건을 경험한 환자의 제한된 수로 인해 해석에 제약이 있다.

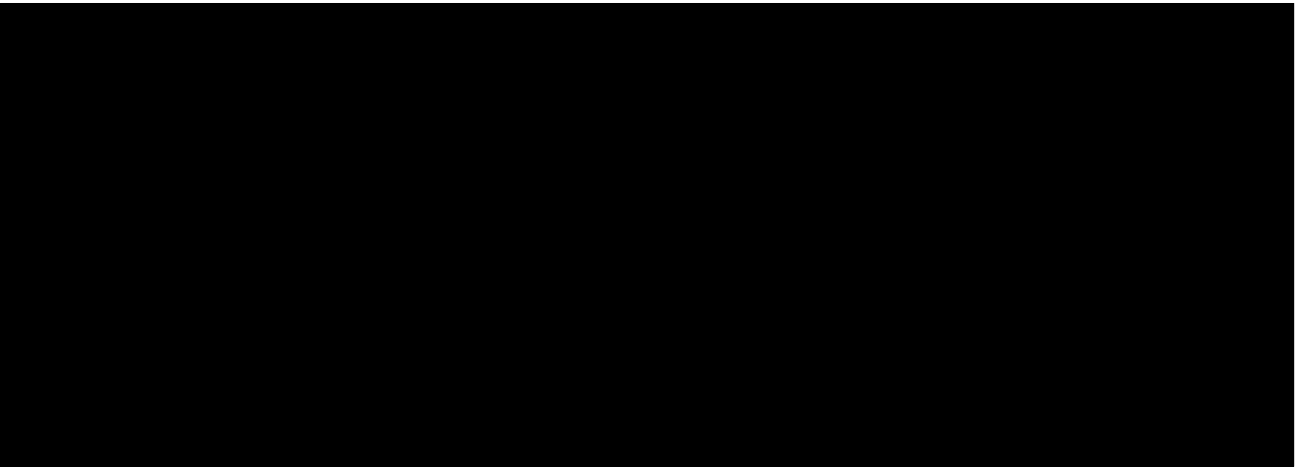
Figure 13 전체 생존기간 하위군 분석의 포레스트 플롯(FAS, DCO2)



The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. An HR < 1 favors the D + FLOT arm. The CI was calculated using a profile likelihood approach. The size of circle is proportion to the number of events. Gray band represents the 95% CI for the all-patients HR.

Patients provided a tumor tissue sample at screening to determine PD-L1 expression level using the Ventana PD-L1 (SP263) CDx Assay and the TAP scoring method. DCO2: 20 December 2024.

Figure 14



※ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

Table 10:

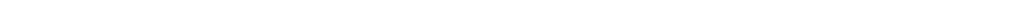
※ **민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.**

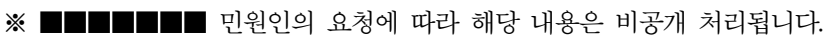
전반적으로 시험자 평가에 따른 pCR 결과는 중앙 검토에 따른 pCR 결과와 일치하였다. DCO2(2024년 12월 20일)에 캡처한 자료를 사용할 때, D + FLOT군에서 시험자 평가에 따른 pCR 비율이 21.7% (95% CI: 18.10 ~ 25.72)였고 그와 비교하여 Pbo + FLOT군에서는 8.6% (95% CI: 6.28 ~ 11.55)였으며 이는 치료군간 수적 개선 13.1%(오즈비: 2.95 [95% CI: 2.00 ~ 4.35])에 해당하였다.

DCOI(2023년 2월 1일)에 캡처한 자료를 사용할 때, (CAP 수정 Ryan 종양 퇴행 점수에 따른) 중앙 병리학 검토에 의한 pCR 하위군 분석에서 분석 대상이 된 사전 정의된 하위군에 걸쳐 일관된 치료 효과가 증명되었고 각 개별 하위군마다 D + FLOT군에 유리한 pCR 비율의 개선이 관찰되었다(오즈비점 추정치 > 1). PD-L1의 경우, TAP < 1%를 발현한 종양을 가진 하위군에 대한 해석이 작은 표본 크기 및 pCR을 보인 환자의 제한된 수로 인해 제약을 받았다(Figure 19). 주목할 점으로 중앙 병리학 검토에 의한 MPR에 대한 하위군 분석이 PD-L1 TAP < 1% 하위군에 대해 보다 큰 표본 크기를 제공하였고 D + FLOT에 유리한 일관된 이점을 시사하였다.

탐색적 PD-L1 TAP 컷오프 5% 및 10%에 따른 (중앙 병리학 검토에 의한) pCR 분석은 Pbo + FLOT와 비교하여 D + FLOT에 의해 pCR 비율이 개선되었음을 나타냈고 탐색적 TAP 컷오프 5% 및 10%에서 하위군에 걸쳐 오즈비 점 추정치 > 1이 관찰되었다(Figure 20).

또한 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군의 pCR 비율 개선(예: 오즈비 점 추정치 > 1)이 모든 탐색적 MSI 상태 하위군(비 MSI-H, MSI-H, MSI 상태가 평가되지 않음/누락됨)에 걸쳐서도 관찰되었다(Figure 21).

Figure 19 



[REDACTED]

※ ■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

[illegible]

※ ■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

③ 주요 병리학적 반응

(중앙 병리학적 검토에 기반하여) DCO1(2023년 2월 1일)에 캡처한 자료를 사용할 때, 수술 전 D + FLOT 치료로 (중앙 병리학 검토에 따른) MPR 비율이 개선되었고 Pbo + FLOT군(14.3%) 대비 D + FLOT군(26.8%)에서 보다 많은 비율의 환자가 MPR(예: CAP 수정 Ryan 종양 퇴행 점수에 따른 완전 관해 또는 근접 완전 관해)을 달성하였다(Table 11).

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

④ 무질병생존

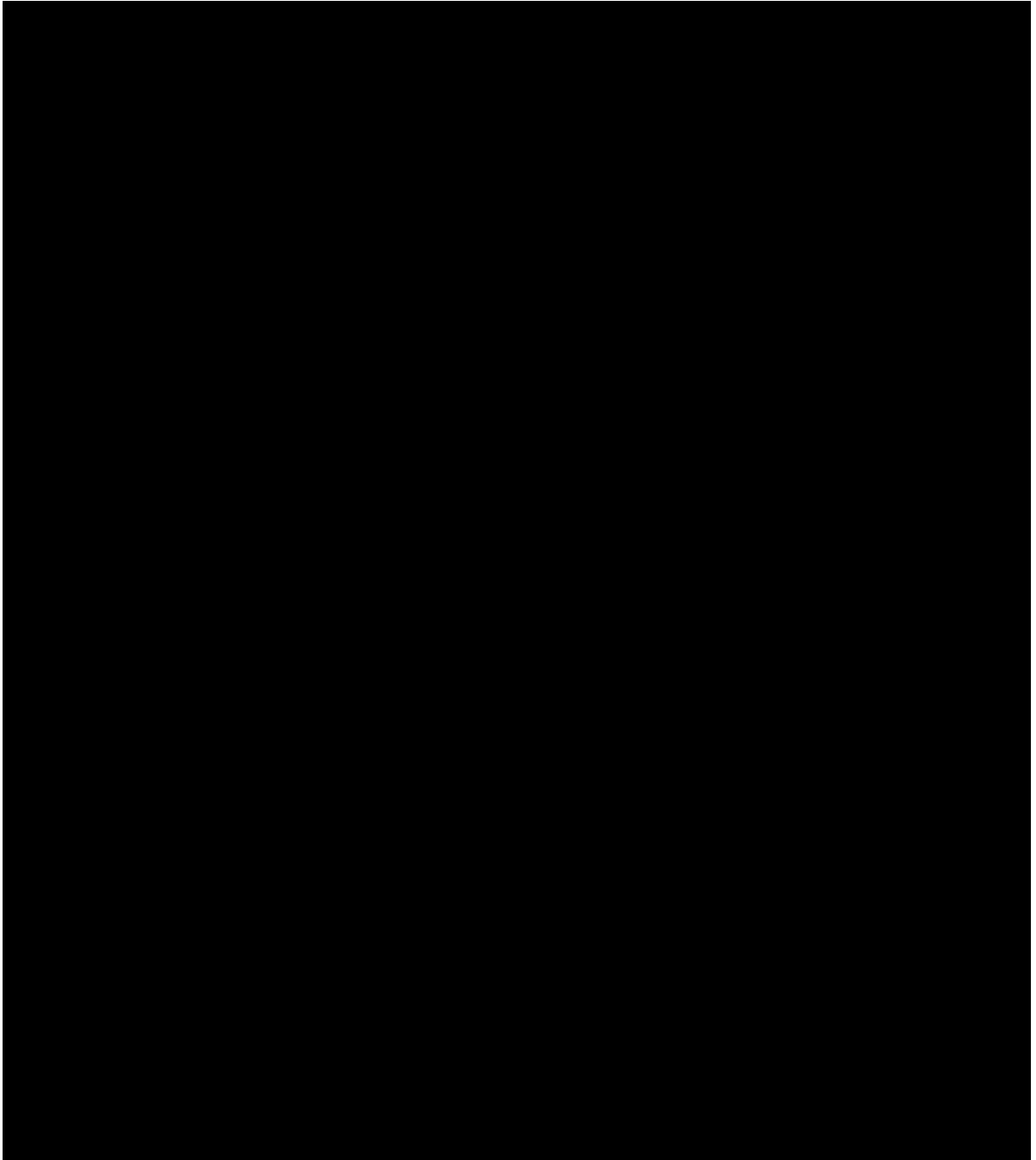
D + FLOT군의 환자 총 339명과 Pbo + FLOT군의 환자 총 323명이 보조 베이스라인에 R0 절제를 보였고 측정 가능한 질병을 보이지 않았으며 보조 기간에 DFS 분석을 위해 R0 절제 분석군에 포함되었다(Table 3).

DCO2(2024년 12월 20일)에 DFS 자료가 31.6%의 전체 성숙도를 보였고 D + FLOT군의 환자 90명(26.5%)과 Pbo + FLOT군의 환자 119명(36.8%)이 DFS 사건을 보였다(Table 12 및 Figure 22). 결과는 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에서 DFS의 개선이 있었음을 나타냈고 HR이 0.70(95% CI: 0.53, 0.93)이었으며 이는 D + FLOT군에서 질병 재발 또는 이유를 불문한 사망의 위험이 30% 감소했음을 나타냈다.

DFS KM 곡선은 보조 베이스라인 후 약 14개월 시점까지 겹쳤으며 이후 D + FLOT에 유리한 명확하고 지속적인 분리가 있었으며 이는 18개월(각각 79.1%, 72.8%), 24개월(각각 75.2%, 66.2%), 36개월(각각 65.8%, 58.1%) 시점에 Pbo + FLOT군 대비 D + FLOT군에서 생존해 있으며 재발이 발생하지 않은

환자 비율이 더 높다는 점에 의해 뒷받침되었다(Table 12).

Table 12



※ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

Figure 22 무질병 생존율의 카플란-마이어 플롯(R0 절제 분석군, DCO2)

Figure 23

⑥ 환자보고결과

4) 안전성 결과

전체 시험에서, 치료에 대한 노출 기간 중앙값은 치료군 간에 유사했고, D + FLOT군에서 56.0주(범

위: 1.4 ~ 77.1), 그리고 Pbo + FLOT군에서 56.0주(범위: 1.9 ~ 70.6)였다(Table 2).

전체 시험에서 더발루맵 vs 위약의 실제 노출 기간(즉, 투여 지연 또는 일시중단을 고려한 후) 중앙값은 D + FLOT군 및 Pbo + FLOT군에서 유사했다.(12.68개월[범위: 0.3 ~ 13.4] vs 12.48개월[범위: 0.4 ~ 13.2])

FLOT 화학 요법(어느 성분이든)에 대한 실제 노출 기간 중앙값은 각 군에서 3.68개월이었고, 범위는 D + FLOT군에서 0.3~4.0개월, Pbo + FLOT군에서 0.4 ~ 4.0개월이었다.

보조 단독요법 기간에, 더발루맵 vs 위약에 대한 노출 기간 중앙값은 치료군 간에 유사했으며, D + FLOT군에서 40.00주(범위: 4.0 ~ 57.7),Pbo + FLOT군에서 40.00주(범위: 2.9 ~ 50.9)였다(Table 2).

더발루맵 vs 위약에 대한 실제 노출 기간 중앙값(즉, 투여 지연 또는 일시중단을 고려한 후)은 치료군 간에 유사했다. (9.20개월[범위: 0.9 ~ 11.2] vs 9.20개월[범위: 0.7 ~ 11.2]).

Table 2 시험 치료 노출의 요약(안전성 분석군)

매개변수		MATTERHORN				D 범종양 풀
		전체 시험 ^a		보조 단독요법 기간		
		D + FLOT (N = 475)	Pbo + FLOT (N = 469)	D + FLOT (N = 345)	Pbo + FLOT (N = 331)	D (N = 4642)
총 주입 횟수	N	475	469	345	331	4642
	평균(SD)	9.64 (5.243)	9.52 (5.321)	8.65 (2.727)	8.75 (2.590)	11.17 (11.139)
	중앙값 (최소, 최대)	14.0 (1.0, 14.0)	14.0 (1.0, 14.0)	10.0 (1.0, 12.0)	10.0 (1.0, 12.0)	6.0 (1.0, 76.0)
총 치료 기간(주) ^b	N	475	469	345	331	4642
	평균 (SD)	40.72 (22.048)	40.10 (22.468)	35.59 (11.236)	36.03 (10.644)	32.79 (39.096)
	중앙값 (최소, 최대)	56.0 (1.4, 77.1)	56.0 (1.9, 70.6)	40.0 (4.0, 57.7)	40.0 (2.9, 50.9)	18.0 (0.4, 300.0)
	환자-년 노출 ^c	370.7	360.4	235.3	228.5	2917.5

^a 전체 시험에는 수술 전, 수술 및 (수술 후) 보조 전체 기간이 포함된다. 보조 단독요법 기간은 시험의 보조요법 전체 기간에 포함되며, 안전성 분석 목적을 위해 여기에 제시된다. 치료 기간의 정의는 Section 9.8.1.4, MATTERHORN CSR, Module 5.3.5.1을 참조한다. 수술 기간 동안 시험 치료는 투여되지 않았다.

^b 총 치료 기간 = (마지막 투여일 + X일 또는 사망일 또는 DCO 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점 - 첫 번째 투여일 + 1)/7. X는 계획된 투여 빈도(일 단위) - 1로 정의된다. Q4W의 경우, X = 27이다. Q2W의 경우, X = 13이다.

^c 환자-년 노출 = 총 치료 기간 × 7/365.25, 치료 기간 = (마지막 투여일 + X일 또는 사망일 또는 DCO 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점 - 첫 번째 투여일 + 1)/7. X는 계획된 투여 빈도(일 단위) - 1로 정의된다. Q4W의 경우, X = 27이다. Q2W의 경우, X = 13이다.

(2) 이상사례

전체 시험

전체 시험에서, 대부분 환자에서 최소 1건의 AE가 보고되었다(D + FLOT군에서 99.2% vs Pbo + FLOT군에서 98.7%)(Table 4). D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급 사례를 경험했다(71.6% vs 71.2%).

시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군 전반에서 유사했다(95.4% vs 94.7%). 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 AE를 경험한 환자의 비율은 각 치료군에서 59.4% vs 52.0%였다.

더발루맵/위약의 투여 지연 또는 일시중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 56.4%, Pbo + FLOT군에서 51.4%였다.

중대한 이상 사례는 D + FLOT군 환자의 48.2%와 Pbo + FLOT군 환자의 44.1%에서 보고되었다. 총 22.7% 및 16.8%의 환자가 각각 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다. 각 치료군별로 총 8.4% 및 5.3%의 환자가 시험자가 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다.

사망의 결과가 있는 치료 후 이상반응은 D + FLOT군의 환자 24명(5.1%)과 Pbo + FLOT군의 환자 20명(4.3%)에서 발생했고, 다수는 시험자에 의해서 치료와 관련되지 않은 것으로 평가되었다(Table 4). 이들 사망 중 1건은 D + FLOT군의 사망의 결과가 있는 AE(폐혈성 쇼크의 PT)를 경험한 환자(E0704004)에서 발생했고, 사망일은 치료 후 발생 기간의 정의를 충족하는 것으로 확인되었다. 이 AE는 수술 기간에 시작되었고 시험자는 수술과 관련 가능성이 있는 것으로 간주했다. 이 사망은 현재 보고된 사망일이 치료 후 발생 구간에서 벗어나지만 사망의 결과가 있는 해당 AE의 시작일이 치료 후 발생 구간에 포함되기 때문에, 현재 데이터베이스에 치료 후 발생 외 사망으로 포함되어 있다. D + FLOT군의 이 추가적인 치료 후 발생 사망을 고려했을 때, 사망의 결과가 있는 AE는 전체 시험의 24명(5.1%) 환자에서 보고되었다.

시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 6명(1.3%) 환자와 Pbo + FLOT군의 2명(0.4%) 환자에서 보고되었다. 각 치료군별로 시험자가 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 TEAE는 총 3명(0.6%) 및 1명(0.2%)의 환자에서 발생했다.

치료의 중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 29.9% vs Pbo + FLOT군에서 22.8%였다. 더발루맙/위약의 중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 치료군 간에 균형을 이루었다.(D + FLOT군 10.1% vs Pbo + FLOT군 6.4%). 최소 1개의 FLOT 성분의 중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 25.5% vs Pbo + FLOT군에서 20.3%였다.

수술 전 보조요법 기간

수술 전 보조요법 기간 동안, 대부분 환자에서 최소 1건의 AE가 보고되었다(D + FLOT군에서 96.4% vs Pbo + FLOT군에서 95.3%)(Table 4). D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급 사례를 경험했다(46.9% vs 48.2%).

시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 AE가 보고된 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군 전반에서 유사했다(91.6% vs 91.0%). 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 AE를 경험한 환자의 비율도 유사했다(36.4% vs 35.2%).

중대한 이상 사례는 D + FLOT군 환자의 20.8%와 Pbo + FLOT군 환자의 18.3%에서 보고되었다. 총 11.2% 및 10.2%의 환자가 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 각각 시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다. 총 2.3% 및 1.9%의 환자가 각 치료군별로 시험자가 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다.

사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 9명(1.9%) 환자와 Pbo + FLOT군의 8명(1.7%) 환자에서 발생했고, 다수는 시험자가 시험 치료와 관련되지 않은 것으로 평가했다(Table 4).

시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 4명(0.8%) 환자와 Pbo + FLOT군의 1명(0.2%) 환자에서 보고되었다. D + FLOT군의 1명(0.2%) 환자와 Pbo + FLOT군의 0명 환자는 시험자가 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 TEAE를 경험했다.

시험 치료 중단으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 7.6% vs Pbo + FLOT군에서 8.1%였다. 총 2.5% 및 2.1%의 환자가 각 치료군별로 더발루맙/위약의 중단으로 이어진 AE를 경험했다. 총 6.5% 및 7.7%의 환자가 각 치료군별로 최소 1개의 FLOT 성분의 중단으로 이어진 AE를 경험했다.

시험 중 수술 미수행으로 이어진 이상 사례는 빈번하지 않았고 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자에서 보고되었다(각각 0.6% vs 0.4%). 시험 중 수술의 지연으로 이어진 AE를 경험한 환자의 비율은 치료군 전반에서 유사했다(D + FLOT군에서 2.3% vs Pbo + FLOT군에서 2.6%)

(수술 후) 보조요법 전체 기간(Adjuvant Overall Period)

보조요법 전체 기간에, 대부분 환자에서 최소 1건의 AE가 보고되었다(D + FLOT군에서 96.7% vs Pbo + FLOT군에서 96.3%)(Table 4). D + FLOT군의 총 53.4% 환자와 Pbo + FLOT군의 59.0% 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급 사례를 경험했다.

시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군 전반에서 유사했다(91.0% vs 86.3%). 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 AE를 경험한 환자의 비율은 각 치료군별로 53.7% vs 41.3%였고, 이러한 차이는 더발루맵의 작용기전, 그리고 보조 기간의 단독요법 부분에서 Pbo + FLOT군의 환자가 위약 단독을 투여받았다는 점을 고려했을 때 예상된 것이었다.

중대한 이상 사례는 D + FLOT군 환자의 28.8%에서, 그리고 Pbo + FLOT군 환자의 25.9%에서 보고되었다. 총 14.2% 및 9.7%의 환자가 각각 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다. 총 5.8% 및 4.6%의 환자가 각 치료군별로 시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다.

사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 7명(1.9%) 환자와 Pbo + FLOT군의 8명(2.3%) 환자에서 발생했으며, 다수는 시험자가 시험 치료와 관련되지 않은 것으로 평가했다(Table 4).

시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 2명(0.5%) 환자와 Pbo + FLOT군의 1명(0.3%) 환자에서 보고되었다. 모두 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었다.

치료의 중단으로 이어진 AE가 발생한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 26.6% vs Pbo + FLOT군에서 18.2%였다. 총 7.1% 및 4.6%의 환자가 각 치료군별로 더발루맵/위약의 중단으로 이어진 AE를 경험했다.

보조 단독요법 기간

보조 단독요법 기간에, 다수의 환자에서 최소 1건의 AE가 보고되었다(D + FLOT군에서 79.4% vs Pbo + FLOT군에서 78.5%)(Table 4). 두 치료군에서 다수의 AE는 최대 CTCAE 1 또는 2등급이었다. D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급 사례를 경험했다(21.2% vs 20.5%).

FLOT군에서 49.9%였고 Pbo + FLOT군에서 36.3%였다. D + FLOT군의 환자가 더발루맵에 노출된 반면 Pbo + FLOT군의 환자는 이 치료 기간 동안 위약 단독을 투여받았다는 점을 고려했을 때, 이와 같은 더 높은 비율은 예상된 것이었다. 각 치료군별로 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 AE를 경험한 환자의 비율은 39.7% vs 25.1%였다.

중대한 이상 사례는 두 군의 14.5% 환자에서 보고되었다. 총 3.8% 및 1.8%의 환자가 각각 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 시험자가 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다. 총 3.2% 및 1.8%의 환자가 각 치료군별로 시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 SAE를 경험했다.

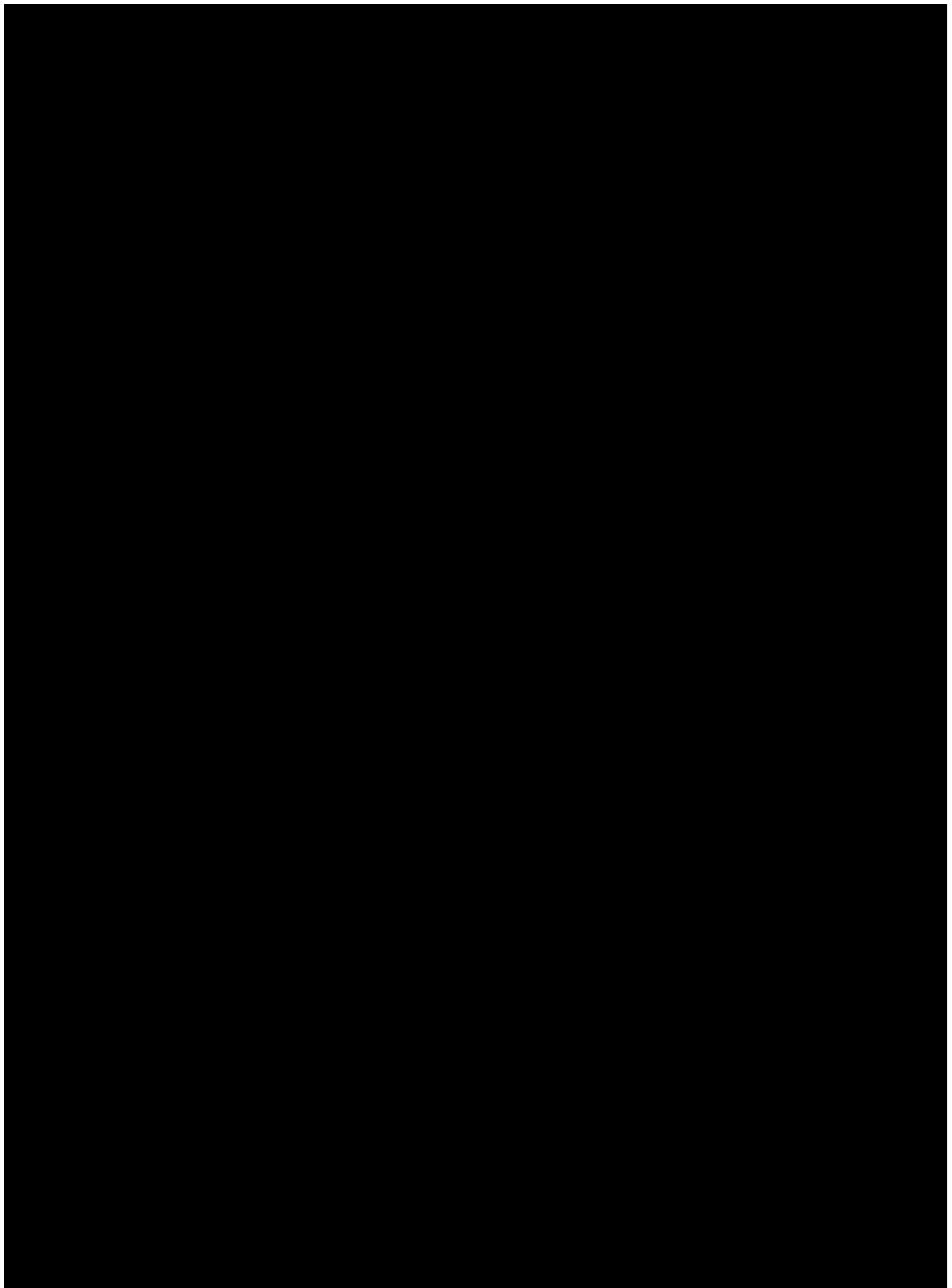
사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 5명(1.4%) 환자와 Pbo + FLOT군의 7명(2.1%) 환자에서 발생했으며, 다수는 시험자가 시험 치료와 관련되지 않은 것으로 평가했다(Table 4).

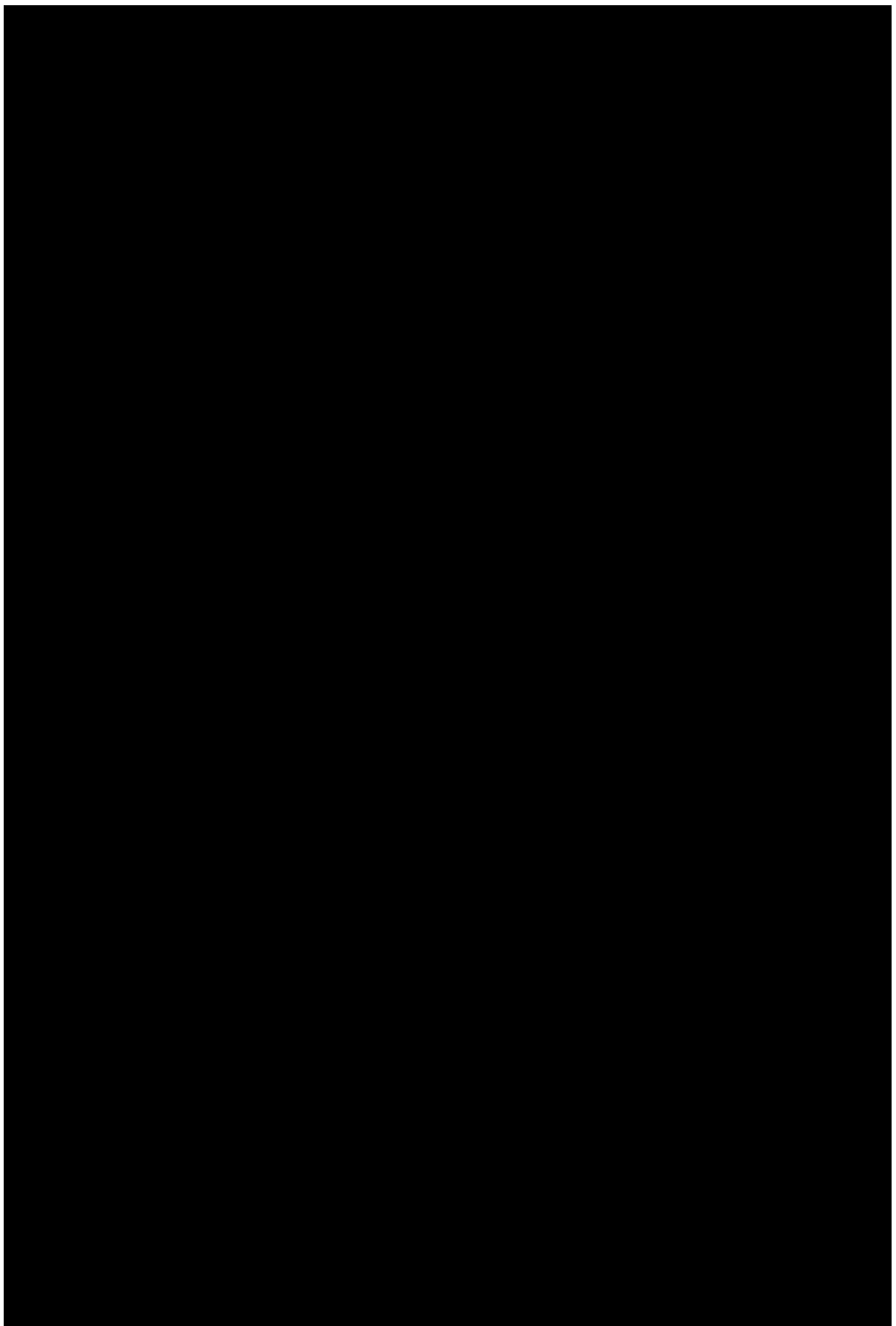
시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가했고 사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 1명(0.3%) 환자(이 AE는 시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가

함)와 Pbo + FLOT군의 0명 환자에서 보고되었다.

시험 치료의 중단으로 이어진 AE가 발생한 환자의 비율은 D + FLOT군에서 5.8% vs Pbo + FLOT군에서 3.0%였다. 총 5.8% 및 2.7%의 환자가 각 치료군별로 더발루맙/위약의 중단으로 이어진 AE를 경험했다.

Table 4 범주별 이상 사례의 개요(안전성 분석군)





※ ■■■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

전체 시험

전체 시험에서, D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 가장 빈번하게 보고된 AE(어느 치료군에서든 환자의 > 20%)는 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR인 구역, 중성구 감소증, 탈모, 식욕 감소, 피로, 구토, 빈혈, 중성구 수 감소 및 말초 감각 신경 병증, 그리고 더발루맙 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR인 설사 및 복통이었다(Table 5).

PT 수준에서, D + FLOT vs Pbo + FLOT에서 더 빈번하게 보고된 AE는 발열(20.0% vs 15.1%), 발진(13.7% vs 7.2%) 및 소양증(10.7% vs 5.3%)이었고, 모두 더발루맙 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이었으며, 대부분 낮은 등급의 중증도였다. FLOT 화학 요법의 알려진 ADR인 무력증도 D + FLOT에서 Pbo + FLOT보다 더 빈번하게 보고되었다(20.0% vs 15.1%).

수술 전 보조요법 기간

수술 전 보조요법 기간에(D + FLOT군 N = 475명 vs Pbo + FLOT군 N = 469명), 가장 빈번하게 보고된 AE(어느 치료군에서든 환자의 > 20%)는 설사(47.2% vs 43.9%), 구역(39.6% vs 39.7%), 탈모(27.4% vs 30.9%), 중성구 감소증(22.7% vs 24.5%), 피로(20.6% vs 23.2%), 중성구 수 감소(20.0% vs 24.1%) 및 식욕 감소 (17.1% vs 20.9%)였다. 설사는 더발루맙 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 나머지 사례는 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 이들 사례의 빈도는 군 전반에서 전체적으로 유사했다.

(수술 후) 보조요법 전체 기간(Adjuvant Overall Period)

보조요법 전체 기간에(D + FLOT군 N = 365명 vs Pbo + FLOT군 N = 351명), 가장 빈번하게 보고된 AE(어느 치료군에서든 환자의 > 20%)는 설사(41.1% vs 38.2%), 구역(35.3% vs 30.2%), 중성구 감소증(23.3% vs 27.1%), 식욕 감소(21.4% vs 16.8%) 및 중성구 수 감소(17.3% vs 24.8%)였다. 위에서 언급된 바와 같이, 설사는 더발루맙 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이고, 나머지 사례는 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 이들 사례의 빈도는 군 전반에서 전체적으로 유사했다.

PT 수준에서, D + FLOT군에서 Pbo + FLOT군보다 더 빈번하게 보고된 AE는 구역(35.3% vs 30.2%), 발열(16.4% vs 9.1%), 소양증(11.0% vs 4.6%) 및 발진(10.1% vs 4.3%)이었다. 구역은 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이며, 나머지 사례는 더발루맙 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다.

보조 단독요법 기간

보조 단독요법 기간에(D + FLOT군 N = 345명 vs Pbo + FLOT군 N = 331명), 가장 빈번하게 보고된 AE는 Table 5에 포함되어 있다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 설사(12.8% vs 11.5%), COVID-19(9.9% vs 9.7%), 소양증(9.9% vs 3.3%) 및 빈혈(8.1% vs 10.0%)이었다. 소양증은 D + FLOT군에서 Pbo + FLOT군보다 더 높은 빈도로 보고되었으며(9.9% vs 3.3%), 이는 더발루맵의 알려진 ADR이다.

Table 5 ■■■■■■

[illegible]

Table 6

(4) 강도별 이상사례

전체 시험에서, AE의 중증도는 MATTERHORN의 두 치료군에서 유사했다(Table 7). D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급(71.6% vs 71.2%), 최대 CTCAE 3등급(49.7% vs 44.8%), 최대 CTCAE 4등급(21.9% vs 26.4%) 및 최대 CTCAE 5등급(5.1% vs 4.3%)의 AE를 경험했다.

시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사했고(59.6% vs 59.1%), 그중에서 가장 빈번하게 보고된 것은 중성구 감소증(20.4% vs 21.7%)이었다.

수술 전 보조요법 기간

- 142 -

또는 4등급의 AE를 경험했다(46.9% vs 48.2%). PT 수준에서, 이들 AE의 특성과 발생률은 치료군 전반에서 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 중성구 수 감소(15.2% vs 16.8%) 및 중성구 감소증(14.3% vs 15.8%)이었으며, 이는 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다.

시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사했고(6.3% vs 5.3%), 가장 빈번하게 보고된 AE는 면역-매개 간염이었으며(0.4% vs 0%), 그 외 모든 PT별 AE는 어느 치료군에서든 1명(0.2%)의 환자에서 보고되었다.

(수술 후) 보조요법 전체 기간

보조요법 전체 기간에, 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT군이 Pbo + FLOT군보다 더 낮았다(53.4% vs 59.0%). PT 수준에서, 이들 AE의 특성 및 발생률은 치료군 전반에서 전체적으로 유사했다. FLOT 화학 요법의 알려진 ADR인 중성구 수 감소를 제외하고(D + FLOT군에서 13.2% vs Pbo + FLOT군에서 19.9%), AE는 치료군 간에 균형을 이루었다.

시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사했다(8.5% vs 10.8%). 가장 빈번하게 보고된 AE는 중성구 감소증(0.5% vs 0.6%), 결장염(0.5% vs 0.3%), 급성 신 손상, 부신 부전 및 감마-글루타미드 전이 효소 증가(0.5% vs 0%), 간염 및 알라닌 아미노 전이 효소 증가(0.3% vs 0.6%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(0% vs 1.1%), 그리고 저혈당증(0% vs 0.6%)이었다. 중성구 감소증은 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 결장염, 부신 부전, 간염, 알라닌 아미노 전이 효소 증가 및 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가는 더발루맵 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다.

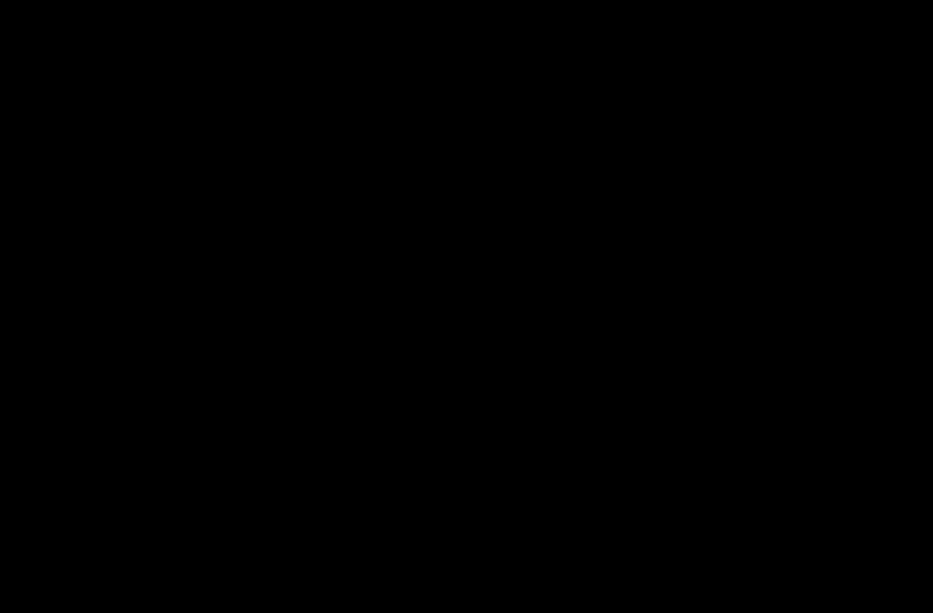
보조 단독요법 기간

보조 단독요법 기간에, AE의 중증도는 MATTERHORN의 두 치료군에서 유사했다(Table 7). D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사한 비율의 환자가 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험했다(21.2% vs 20.5%). PT 수준에서, 이들 AE의 특성과 발생률은 치료군 전반에서 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 중성구 수 감소(2.0% vs 1.8%), 중성구 감소증(1.2% vs 3.0%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(0.6% vs 1.2%), 연하 곤란(0.3% vs 1.5%), 장 폐쇄(0.3% vs 1.2%) 및 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(0 vs 1.5%)였다. 중성구 수 감소 및 중성구 감소증은 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 알라닌 아미노 전이 효소 증가 및 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가는 더발루맵 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다. 나머지 사례(연하 곤란 및 장 폐쇄)는 조사 대상 질환과 연관되어 있다.

참고로, 보조 단독요법 기간(환자가 더발루맵 및 위약 단독을 투여받음)에 나타난 FLOT과 연관된 독성은 마지막 보조 FLOT 화학 요법 투여와 보조 단독요법 시작 사이의 상대적으로 짧은 기간(보통 2 주)을 고려했을 때 예상된 것이다.

시험자가 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 최대 CTCAE 3 또는 4등급 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사했다(9.0% vs 9.1%). PT 수준에서, 이들 AE의 특성과 발생률은 치료군 전반에서 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 중성구 수 감소(2.0% vs 1.8%) 및 중성구 감소증(1.2% vs 2.4%)이었으며, 이는 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR이다.

시험자가 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 최대 CTCAE 3 또는 4등급 AE를 경험한 환자의 비율은 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 유사했다(5.5% vs 5.7%). PT 수준에서, 이들 AE의 특성과 발생률은 치료군 전반에서 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 중성구 감소증(0.6% vs 0.6%), 급성 신 손상 및 감마-글루타미드 전이 효소 증가(0.6% vs 0%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(0.3% vs 0.6%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(0% vs 1.2%), 그리고 저혈당증(0 vs 0.6%)이었다.



※ ■■■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

(5) 사망

MATTERHORN에서, 사망의 비율은 D + FLOT군이 Pbo + FLOT군보다 더 낮게 보고되었고(30.5% vs 37.1%), 두 군에서 해당 사망 중 다수는 시험자 소견에 따라 조사 대상 질환과만 관련된 것으로 간주되었다.

전체 시험

전체 시험에서, 사망의 결과가 있는 TEAE는 D + FLOT군의 24명(5.1%) 환자 vs Pbo + FLOT군의 20명(4.3%) 환자에서 보고되었다(Table 9). 이들 사망 중 1건은 D + FLOT군의 사망 결과가 있는 AE(폐혈성 쇼크의 PT)를 경험한 환자(E0704004)에서 발생했고, 사망일은 치료 후 발생 기간의 정의를 충족하는 것으로 확인되었다. 이 AE는 수술 기간에 시작되었고 시험자는 수술과 관련 가능성이 있는 것으로 간주했다. 이 사망은 현재 보고된 사망일이 치료 후 발생 구간에서 벗어나지만 사망의 결과가 있는 해당 AE의 시작일이 치료 후 발생 구간에 포함되기 때문에, 현재 데이터베이스에 치료 후 발생의 사망으로 포함되어 있다. D + FLOT군의 이 추가적인 치료 후 발생 사망을 고려했을 때, 사망의 결과가 있는 AE는 전체 시험의 24명(5.1%) 환자에서 보고되었다.

사망의 결과가 있는 치료 후 발생 AE는 감염 및 기생충 감염의 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었고(D + FLOT군에서 11명[2.3%] vs Pbo + FLOT군에서 8명[1.7%]), 가장 빈번하게 보고된 AE는 패혈성 쇼크(각 치료군별로, 5명[1.1%] vs 2명[0.4%]) 및 패혈증(0명 vs 3명[0.6%])이었으며, 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 이 SOC 내 사례는 없었다(Table 2.7.4.3.2.2. Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3 참조).

전체 시험에서, 사망의 결과가 있는 대부분의 TEAE는 시험자에 의해서 시험 치료와 관련되지 않은

신청인이 개별 증례를 검토했을 때(치료 기간별 사망의 결과가 있는 TEAE, 보고된 PT, 이환 및 교란 인자를 고려함), 사망의 결과가 있는 다수의 TEAE는 두 군에서 시험 치료와 관련되지 않은 것으로 평가되었고 새로운 안전성 우려사항은 드러나지 않았다.

D + FLOT군에서, 3명(0.6%)의 환자에서 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 사망의 결과를 포함하는 TEAE, 즉 당뇨병성 케톤산증(E1204008), 폐염증(E1003001) 및 장 천공(E1204001)이 발생했다.

Pbo + FLOT군에서는 1명(0.2%)의 환자에서 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 사망의 결과를 포함하는 위장관 천공(E4306015)의 TEAE가 발생했다.

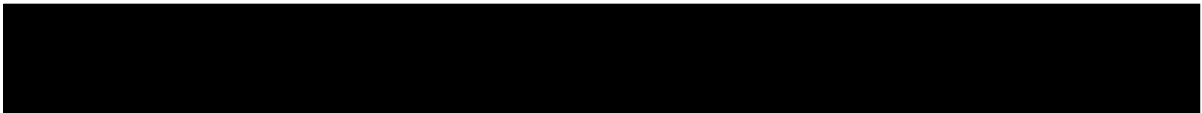
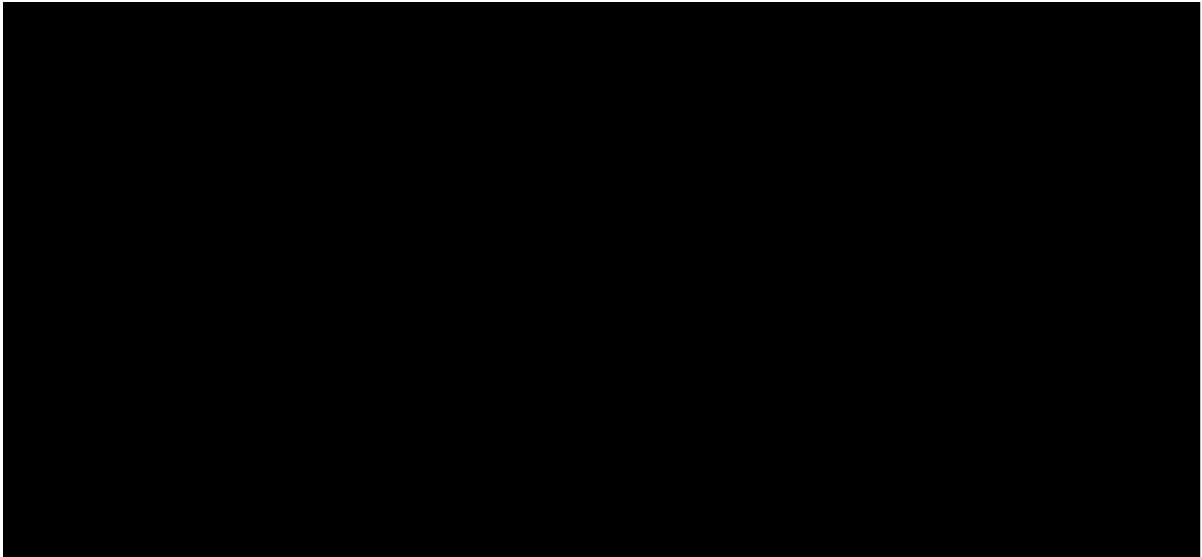
사망의 결과가 수술 전 보조요법 기간에 발생한 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 9명(1.9%) vs Pbo + FLOT군의 8명(1.7%) 환자에서 보고되었다.

PT별로 가장 흔하게 보고된 AE는 패혈성 쇼크였다(각각 3명[0.6%] vs 0명). 상기 언급된 더발루맵/위약과 관련 가능성이 있는 D + FLOT군의 당뇨병 케톤산증 사례는 이 기간 동안 발생했다.

사망의 결과가 수술 후 보조 전체 기간에 발생한 치료 후 발생 AE는 D + FLOT군의 7명(1.9%) vs Pbo + FLOT군의 8명(2.3%) 환자에서 보고되었다. 어느 치료군에서도 > 1명의 환자에서 보고된 사망의 결과가 있는 PT는 없었다. 상기 언급된 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 장 천공 및 폐염증(D + FLOT군에서 각각 1명) 그리고 위장관 천공(Pbo + FLOT군에서 1명)의 사례는 이 기간 동안 보고되었다.

보조 단독요법 기간 동안, 사망의 결과가 있는 TEAE는 D + FLOT군의 5명(1.4%) vs Pbo + FLOT군의 7명(2.1%) 환자에서 보고되었다(Table 9). 어느 치료군에서도 > 1명의 환자에서 보고된 사망의 결과를 포함하는 PT는 없었다. 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 D + FLOT군의 장 천공 사례는 이 기간 동안 보고되었다.

- 145 -



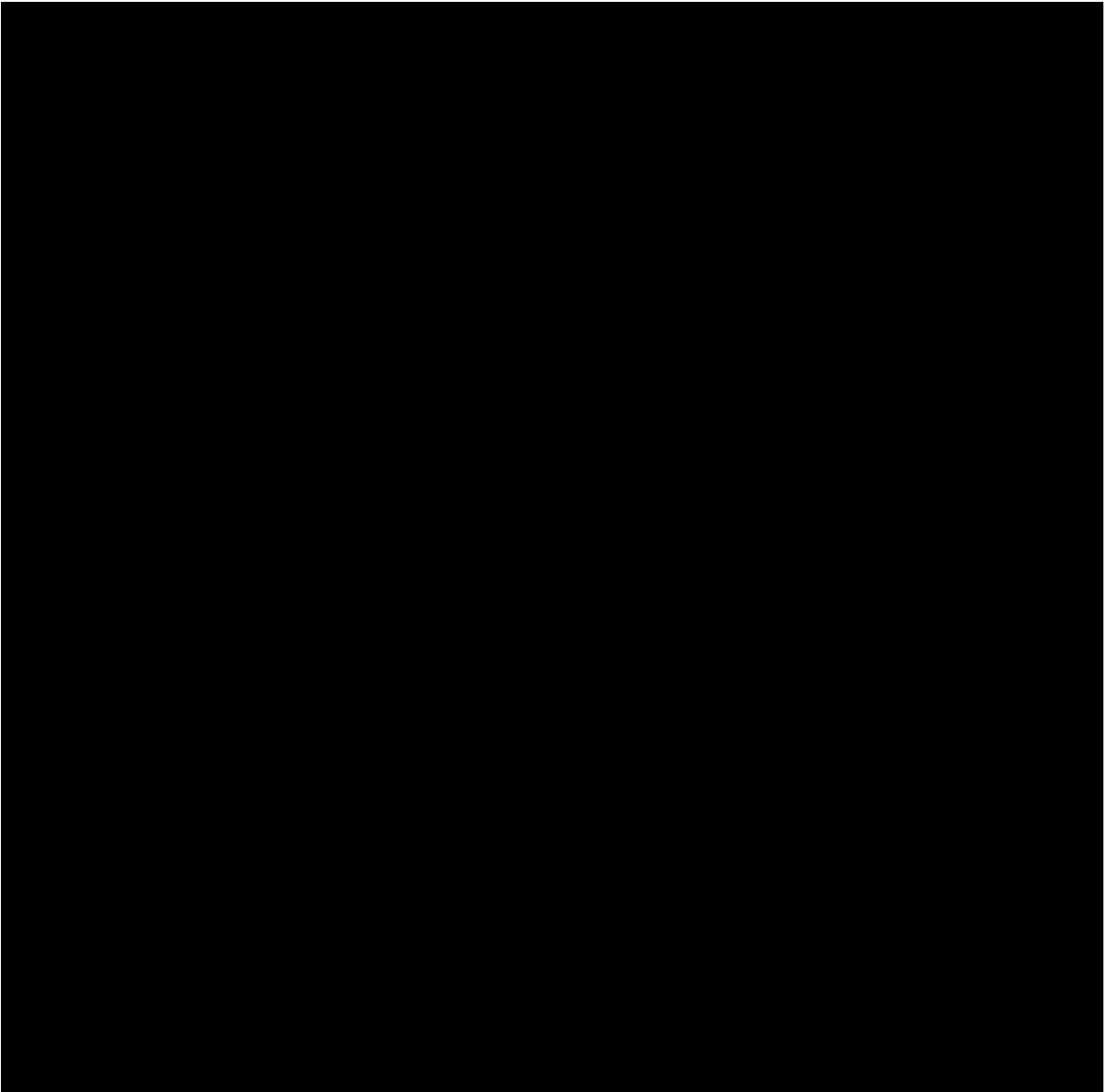
※ ■■■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역-매개성 이상사례

전체 시험에서, 더발루맵의 작용기전 및 알려진 안전성 프로파일과 일관되게, imAE가 있는 환자의 비율은 D + FLOT군이 Pbo + FLOT군보다 더 높았다(23.2% vs 7.2%)(Table 12). 다수의 imAE는 최대 CTCAE 1 또는 2등급이었다. 총 7.2% 및 3.6%의 환자가 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군에서 각각 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 imAE를 경험했다. 이와 같은 D + FLOT군 imAE 환자의 높은 비율은 갑상선 저하증을 포함하는 내분비 사례에 의해서 주로 유도되었다(D + FLOT군 환자의 8.2%). 각 imAE 범주의 중증도, 중재 및 결과에 대한 세부사항은 Table 13에 나와 있다. D + FLOT군 및 Pbo + FLOT군에서 시험 치료의 중단으로 이어진 imAE의 빈도는 낮았다(시험 치료의 중단 5.1% vs 3.0%; 더발루맵/위약의 중단 4.4% vs 2.8%).

Table 12 ■■■■■■■■■■



※ ■■■■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리됩니다.

② 간기능이상

MATTERHORN에서, 간 기능 변화는 보고된 AE 프로파일과 전체적으로 일치했다. MATTERHORN의 D + FLOT 및 Pbo + FLOT군 환자 간에 간 기능의 기저치 대비 변화에서 유의미한 차이는 없었으며, 자료는 D 범종양 풀의 간 기능 자료와 대체로 유사했다. D + FLOT군 및 D 범종양 풀 간의 차이가 있는 매개변수의 경우, 빈도는 MATTERHORN 내 치료군 간에 전체적으로 유사했다. D + FLOT 및 Pbo + FLOT군 및 D 범종양 풀에서, AST 또는 ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 및 총 빌리루빈 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 의 실험실 기준에 기반했을 때 유사한 비율의 환자가 잠재적 Hy 법칙 (Hy's law) 사례의 기준을 충족했다(각각 2.5%, 1.7% 및 3.0%).

③ 연령

서로 다른 연령군의 환자 비율은 MATTERHORN의 치료군 전반에서 전체적으로 균형을 이루었고 D 범종양 풀과 유사하다(Table 3). < 65세 및 ≥ 65세 하위군 간에 D + FLOT의 안전성 프로파일은 유의미한 차이가 없다. > 75세 연령 환자의 안전성 자료는 이 모집단에 대한 결론을 도출하기에 매우 제한적이다.

MATTERHORN의 D + FLOT군 및 D 범종양 풀 간의 연령군에 따른 유일한 불균형은 < 50세 연령군 환자에서 관찰되었다.

< 50세 연령군에서 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 AE를 경험한 환자의 비율은 MATTERHORN의 D + FLOT군이 D 범종양 풀보다 더 높았다(67.4% vs 52.5%). MATTERHORN의 보조 단독요법 기간에, 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 AE를 경험한 < 50세 연령군 환자의 비율은 35.2%로 감소했다.

< 50세 연령군에서 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 최대 CTCAE 3 또는 4등급의 AE를 경험한 환자의 비율은 MATTERHORN의 D + FLOT군이 D 범종양 풀보다 더 높았다(22.1% vs 8.0%). MATTERHORN의 보조 단독요법 기간에, 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 최대 CTCAE 3등급 또는 4등급 AE를 경험한 < 50세 연령군 환자의 비율은 9.9%로 감소했다.

더발루맙/위약의 중단으로 이어졌고 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 AE를 경험한 < 50세 연령군 환자의 비율은 MATTERHORN의 D + FLOT군이 D 범종양 풀보다 더 높았다(9.3% vs 2.2%). MATTERHORN의 보조 단독요법 기간에, 더발루맙/위약의 중단으로 이어졌고 더발루맙/위약과 관련 가능성이 있는 AE를 경험한 < 50세 연령군 환자의 비율은 4.2%로 감소했다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MATTERHORN 시험 설계는 절제 가능한 위암/위식도 접합부 선암 환자의 표준 치료로 확립된 수술 전후 FLOT 화학요법과 수술의 오랜 치료 패러다임을 기반으로 구축되었다. MATTERHORN은 치료의 수술 전·후 단계에서 FLOT 화학요법의 세포독성 효과와 더발루맙의 항종양 면역 자극 효과를 결합하고, 이어지는 수술 후 더발루맙 단독요법 단계에서 PD-1/PD-L1 경로의 억제를 지속하도록 설계되었다. 시험 결과는, 이 상황에서 더발루맙을 추가하는 것이 Pbo + FLOT 대비 환자가 표준 치료인 FLOT 화학요법 요법을 받는 능력이나 근치 목적 수술을 받는 능력에 영향을 미치지 않았음을 보여준다. 또한, 일차 평가지표인 무사건 생존, 주요 이차 평가지표인 전체 생존과 pCR률, 보조 유효성 평가지표에서 얻은 모든 자료를 통해, 대상 환자 집단에서 D + FLOT 전체 치료 요법의 유의성을 견고하게 특성화할 수 있었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법으로 FLOT 화학요법과 병용 투여한 후 보조 더발루맙 단독 요법을 시행한 경우, 대상 환자군에서 더발루맙의 안전성 및 내약성 프로파일은 수용할 만한 수준으로 평가된다. 제안된 치료 요법에서 더발루맙과 관련된 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. D + FLOT 요법에서 보고된 알려진 위해성은 절제가 가능한 GC/GEJC 환자의 치료에 있어 관리 가능한 것으로 평가된다.

Table A2 ADR SOC, ADR 용어 및 CIOMS III 범주별 환자의 약물 이상 반응(안전성 분석군)

ADR SOC/ ADR 용어	MATTERHORN				D 범종양 풀	
	전체 시험 ^a					
	D + FLOT (N = 475)		Pbo + FLOT (N = 469)		D (N = 4642)	
	환자 수 (%) _b	CIOMS III 범주 ^c	환자 수 (%) _b	CIOMS III 범주 ^c	환자 수 (%) _b	CIOMS III 범주 ^c
ADR이 있는 환자	459 (96.6)	-	447 (95.3)	-	3279 (70.6)	-
혈액 및 림프계 장애						
중성구 감소증	263 (55.4)	매우 흔하게	283 (60.3)	매우 흔하게	해당 없음	-
빈혈	119 (25.1)	매우 흔하게	147 (31.3)	매우 흔하게	해당 없음	-
백혈구 감소증	72 (15.2)	매우 흔하게	92 (19.6)	매우 흔하게	해당 없음	-
혈소판 감소증	61 (12.8)	매우 흔하게	52 (11.1)	매우 흔하게	해당 없음	-
발열성 중성구 감소증	17 (3.6)	흔하게	17 (3.6)	흔하게	해당 없음	-
면역 혈소판 감소증 ^d	0	NR	0	NR	3 (0.1) ^e	드물게
각종 심장 장애						
심근염 ^d	1 (0.2)	흔하지 않게	1 (0.2)	흔하지 않게	8 (0.2)	흔하지 않게
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증 ^d	39 (8.2)	흔하게	9 (1.9)	흔하게	540 (11.6)	매우 흔하게
갑상선 항진증 ^d	22 (4.6)	흔하게	9 (1.9)	흔하게	261 (5.6)	흔하게
부신 부전 ^d	7 (1.5)	흔하게	1 (0.2)	흔하지 않게	28 (0.6)	흔하지 않게
갑상선염 ^d	5 (1.1)	흔하게	2 (0.4)	흔하지 않게	38 (0.8)	흔하지 않게
뇌하수체 저하증/뇌하수체염 ^d	4 (0.8)	흔하지 않게	0	NR	6 (0.1)	흔하지 않게
1형 당뇨병 ^d	4 (0.8)	흔하지 않게	0	NR	4 (0.1) ^e	드물게
요붕증 ^d	0	NR	0	NR	1 (<0.1)	드물게
각종 눈 장애						
포도막염 ^d	0	NR	1 (0.2)	흔하지 않게	1 (<0.1)	드물게
각종 위장관 장애						
설사 ^d	296 (62.3)	매우 흔하게	270 (57.6)	매우 흔하게	701 (15.1)	매우 흔하게

구역	241 (50.7)	매우 흔하게	237 (50.5)	매우 흔하게	해당 없음	-
구토	124 (26.4)	매우 흔하게	120 (25.3)	매우 흔하게	해당 없음	-
복통 ^d	108 (22.7)	매우 흔하게	117 (24.9)	매우 흔하게	549 (11.8)	매우 흔하게
구내염	84 (17.7)	매우 흔하게	66 (14.1)	매우 흔하게	해당 없음	-
변비	77 (16.2)	매우 흔하게	81 (17.3)	매우 흔하게	해당 없음	-
결장염 ^d	16 (3.4)	흔하게	9 (1.9)	흔하게	39 (0.8)	흔하지 않게
췌장염 ^d	7 (1.5)	흔하게	2 (0.4)	흔하지 않게	11 (0.2)	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로	224 (47.2)	매우 흔하게	213 (45.4)	매우 흔하게	해당 없음	-
발열 ^d	95 (20.0)	매우 흔하게	71 (15.1)	매우 흔하게	578 (12.5)	매우 흔하게
말초 부종 ^d	35 (7.4)	흔하게	32 (6.8)	흔하게	399 (8.6)	흔하게
간담도 장애						
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가/알라닌 아미노 전이 효소 증가 ^d	44 (9.3)	흔하게	38 (8.1)	흔하게	422 (9.1)	흔하게
간염 ^d	13 (2.7)	흔하게	9 (1.9)	흔하게	51 (1.1)	흔하게
감염 및 기생충 감염						
폐렴 ^d	35 (7.4)	흔하게	33 (7.0)	흔하게	399 (8.6)	흔하게
각종 상기도 감염 ^d	31 (6.5)	흔하게	30 (6.4)	흔하게	550 (11.8)	매우 흔하게
인플루엔자 ^d	8 (1.7)	흔하게	3 (0.6)	흔하지 않게	65 (1.4)	흔하게
치아 및 구강 연조직 감염 ^d	4 (0.8)	흔하지 않게	5 (1.1)	흔하게	62 (1.3)	흔하게
구강 칸디다증 ^d	4 (0.8)	흔하지 않게	4 (0.9)	흔하지 않게	82 (1.8)	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응 ^d	34 (7.2)	흔하게	18 (3.8)	흔하게	70 (1.5)	흔하게
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	145 (30.5)	매우 흔하게	141 (30.1)	매우 흔하게	해당 없음	-
근골격 및 결합 조직 장애						
근육통 ^d	19 (4.0)	흔하게	13 (2.8)	흔하게	212 (4.6)	흔하게
면역-매개 관절염 ^d	1 (0.2)	흔하지 않게	1 (0.2)	흔하지 않게	4 (0.1) ^e	드물게
근육염 ^d	1 (0.2)	흔하지 않게	0	NR	10 (0.2)	흔하지 않게
각종 신경계 장애						
말초 신경 병증	195 (41.1)	매우 흔하게	176 (37.5)	매우 흔하게	해당 없음	-
길랭-바레 증후군 ^d	1 (0.2)	흔하지 않게	0	NR	0	NR
뇌염 ^d	0	NR	0	NR	3 (0.1) ^e	드물게
중증 근육 무력증 ^d	0	NR	0	NR	3 (0.1) ^e	드물게
신장 및 요로 장애						
배뇨 곤란 ^d	8 (1.7)	흔하게	4 (0.9)	흔하지 않게	62 (1.3)	흔하게
혈액 크레아티닌 증가 ^d	5 (1.1)	흔하게	7 (1.5)	흔하게	158 (3.4)	흔하게
신장염 ^d	4 (0.8)	흔하지 않게	0	NR	13 (0.3)	흔하지 않게

호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/습성 기침 ^d	47 (9.9)	흔하게	46 (9.8)	흔하게	838 (18.1)	매우 흔하게
폐염증 ^d	15 (3.2)	흔하게	5 (1.1)	흔하게	183 (3.9)	흔하게
발성 장애 ^d	13 (2.7)	흔하게	6 (1.3)	흔하게	108 (2.3)	흔하게
간질성 폐 질환 ^d	3 (0.6)	흔하지 않게	3 (0.6)	흔하지 않게	33 (0.7)	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 장애						
탈모	145 (30.5)	매우 흔하게	149 (31.8)	매우 흔하게	해당 없음	-
발진 ^d	95 (20.0)	매우 흔하게	56 (11.9)	매우 흔하게	695 (15.0)	매우 흔하게
소양증 ^d	51 (10.7)	매우 흔하게	25 (5.3)	흔하게	513 (11.1)	매우 흔하게
피부염 ^d	9 (1.9)	흔하게	8 (1.7)	흔하게	37 (0.8)	흔하지 않게
야간 발한 ^d	2 (0.4)	흔하지 않게	3 (0.6)	흔하지 않게	60 (1.3)	흔하게
유사 천포창 ^d	1 (0.2)	흔하지 않게	0	NR	6 (0.1)	흔하지 않게

^a 전체 시험에는 수술 전 보조요법, 수술 및 보조 전체 기간이 포함된다. 보조 단독요법 기간은 시험의 보조 전체 기간 내에 포함된다. 치료 기간의 정의는 Section 9.8.1.4, MATTERHORN CSR, Module 5.3.5.1을 참조한다.

^b ADR SOC별 알파벳 순서로 그리고 ADR PT 빈도의 내림차순으로 정렬된 ADR 경험 환자 수(%)(MATTERHORN D + FLOT 열에 따름).

^c CIOMS III 규약의 정의: (1) 매우 흔하게($\geq 1/10$), (2) 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), (3) 흔하지 않게($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), (4) 드물게($\geq 1/10000 \sim < 1/1000$), (5) 매우 드물게($< 1/10000$), 그리고 (6) NR(보고되지 않음 - 이용할 수 있는 자료에서 추정할 수 없음).

^d 더발루맵 및 FLOT 화학 요법의 알려진 ADR.

^e 백분율은 반올림되었다(CIOMS 범주는 실제 백분율에 기반함). 환자는 특정

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2017.05.01. 최초허가 / 2025.11.25. 적응증 추가
- 유럽(EMA) :2018.09.20. 최초허가 / -

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2026.03.23.
제품명	임핀지주(더발루맵)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v11s1
주성분 및 함량	용액주사제 1 바이알 (2.4 mL) 중, 더발루맵 120 밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중, 더발루맵 500 밀리그램		
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 켄시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법 간세포암 진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 트레멜리무맵과의 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 젤시타빈과 병용요법 및 연이어 근치적 방광 절제술 후 보조요법으로서 이 약의 단독요법 위 또는 위식도 접합부 선암 절제가능한 위 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료로서 수술 전 및 수술 후 보조요법으로 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀 (FLOT) 항암화학요법과 병용요법 후, 연이어 보조요법으로서 이 약의 단독요법
--	--

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 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 면	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료 • 환자용 사용설명서

- 면역 매개성 발진 또는 피부염 - 면역 매개성 심근염 - 면역 매개성 근육염/다발 근육염 - 주입 관련 반응		
- 면역 매개성 갑상선 기능 항진증 - 면역 매개성 제1형 당뇨병 (T1DM) - 면역 매개성 중증 근육 무력증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역 매개성 췌장염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
기타 드문 잠재적 면역매개성 이상반응(예: 길랭-바레 증후군)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
임신 중 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 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 포함	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서

하는 활성 감염을 가진 환자 • 임상시험 참여 전 30일 이내 또는 더발루맵 투여 30일 이내 약독화 생백신을 접종한 환자		
---	--	--

- * 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)