

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.11.01.		접수번호	20240192036
변경신청사항		효능·효과(자궁내막암(올라파립과 병용), 소세포폐암(제한 병기)) 추가 등			
신청인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)			
제품명		임핀지주(더발루맵)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)		더발루맵			
제조/수입 품목		<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량		용액주사제 1 바이알 (2.4 mL) 중, 더발루맵 120 밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중, 더발루맵 500 밀리그램			
기 허가 사항	허가일자	2018.12.04.			
	효능·효과	비소세포폐암, 소세포폐암, 담도암, 간세포암			
	용법·용량	(중략) 절제가능한 비소세포폐암 수술 전 이 약 1500 mg을 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 4주기 동안 투여한 뒤, 수술 후 이 약 1500 mg 단독요법을 4주 간격으로 12주기까지 투여 (이하생략)			
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.04.04.			
	효능·효과	불임 참조			
	용법·용량	불임 참조			
	사용상의 주의사항	불임 참조			
	허가조건	기 허가사항과 동일			
국외 허가현황		• 미국(FDA) : 2015.01.05. 최초/ 2024.06.14. 자궁내막암(올라파립 병용) 추가/ 2024.12.04. 소세포폐암(제한 병기) 추가 • 유럽(EMA) : 2018.09.20. 최초/ 2024.07.26. 자궁내막암(올라파립 병용) 추가			
허가부서		바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장	
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 (배창준) 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장	
GMP*		-	GMP	-	

평가부서		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 젬시타빈 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

○ 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
절제 가능한 수술 전	이 약 1500 mg ^a 을 화질환이	절제불가능해 보이거나, 재발, 비소세포폐암
화질환이	절제불가능해 보이거나, 재발, 비소세포폐암	학요법과 병용하여 3주 간격으로 허용 불가능한 독성 발생 전까지, 또
학요법과 병용하여	3주 간격으로 허용 불가능한 독성 발생 전까지, 또	로 4주기 동안 투여한 뒤, 수술은 수술 후 최대 12주기까지만 투여
수술 후	최대 12주기까지만 투여	후 이 약 1500 mg 단독요법을
단독요법을	4주 간격으로 12주기까지 투여	
국소 진행성	이 약 10mg/kg을 2주 간격으로	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독
비소세포폐암 투여 또는	이 약 1500mg을 4주성	발생 전까지
간격으로 투여 ^b		
제한 병기 소이	약 1500mg ^c 을 4주 간격으로	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독
세포폐암 투여	성 발생 전까지 또는 최대 24개월 이	내로 투여
확장 병기 소이	약 1500 mg ^d 을 화학요법과	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독
세포폐암 병용하여	3주 간격으로 4주기성	발생 전까지
동안 투여한 뒤,	이 약 1500	mg 단독요법을 4주 간격으로
투여		
담도암	이 약 1500 mg ^d 을 화학요법과	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독
병용하여	3주 간격으로 투여한	성 발생 전까지
뒤,	이 약 1500 mg	단독요법을
4주 간격으로 투여		
간세포암	제 1주기/제 1일에 트레멜리무	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독
맵과 이 약을 병용(트레멜리무	성 발생 전까지	
맵 300mg ^e 단회투여와	이 약	1500mg ^e)하여 투여하고, 이후
이 약 1500mg	단독요법 ^f 을 4주	간격으로 투여
자궁내막암	최소 4주기부터 6주기까지	3주 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독

(21일)마다 백금 기반 화학요법 성 발생 전까지

과 병용하여 1120mg, 이후 4주

마다 이 약 1500 mg^g 단독요법

으로 유지 또는 올라파립 300

mg을 1일 2회 병용하여 유지

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

^g유지 단계 동안 체중 30kg 이하인 환자는 체중에 따라 이 약 20mg/kg을 체중이 30kg 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/2등급		투여 보류 ^b
간질성 폐 질환	3 또는 4등급	영구 중단
면역 매개 간염	알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는	투여 보류 ^b
	아스파르트산 아미노전이효소 (AST)	

	가 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하	
	이거나 총 빌리루빈이 정상상한치의	
	1.5배 초과, 3배 이하	
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배 이	약의 투여 보류와 동
	초과, 10배 이하	시에 트레멜리무맙 영구
		중단
	동시에 ALT 또는 AST가 정상상한치	영구 중단
	의 3배를 초과하면서 총 빌리루빈이	
	정상상한치의 2배를 초과 ^c	
	ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배	
	를 초과 또는 총 빌리루빈이 정상상	
	한치의 3배를 초과하는 경우	
간세포암(또는 비정	ALT 또는 AST가 기저치의 2.5배 초	투여 보류 ^b
상적인 기저치를 가	과, 5배 이하면서 정상상한치의 20배	
진 간의 이차 종양이		
침범)을 동반한 면	ALT 또는 AST가 기저치의 5-7배 초	이 약의 투여 보류와 동
역매개 간염 ^d	과, 정상상한치의 20배 이하 또는 동	시에 트레멜리무맙 영구
	시에 ALT 또는 AST가 기저치의 중단	
	2.5-5배면서 정상상한치의 20배 이하	
	면서 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5	
	배 초과, 2배 미만인 경우 ^c	
	AST 또는 ALT가 기저치의 7배 초과	영구 중단
	또는 정상상한치의 20배 초과 중 하	
	나에 해당하면서 빌리루빈이 정상상	
	한치의 3배를 초과하는 경우	
면역 매개 결장염	2 등급	투여 보류 ^b
또는 설사	이 약 단독요법이면서 3등급	투여 보류 ^b
	이 약과 트레멜리무맙의 병용요법이	트레멜리무맙 영구 중단 ^e
	면서 3등급	
	4등급	영구 중단
	모든 등급의 장 천공	영구 중단
면역 매개 갑상선	2~4등급	임상적으로 안정할 때까지
기능 항진증, 갑상선		지 투여 보류
염		
면역 매개 갑상선	2~4등급	변경하지 않음
기능 저하증		
면역 매개 부신 기	2~4등급	임상적으로 안정할 때까지
능 부전, 뇌하수체	염	지 투여 보류
/뇌하수체 저하증		

면역 매개 제1형 당2~4등급	변경하지 않음
노병	
면역 매개 신장염	2등급이고, 혈청 크레아티닌이 정상 투여 보류 ^b 상한치 또는 기저치의 1.5~3배를 초 과 3등급이고 혈청 크레아티닌이 기저치 영구 중단 의 3배를 초과 또는 정상상한치의 3~6배를 초과하거나, 4등급이고 혈청 크레아티닌이 정상상한치의 6배를 초 과
면역 매개 발진 또는 피부염 (유사 천 포창 포함)	또2등급으로 1주일 초과 또는 3등급 4등급
면역 매개 심근염	2~4등급
면역 매개 근육염/2 또는 3등급	영구 중단 투여 보류 ^{b,f}
다발근육염/횡문근	4등급 영구 중단
용해 주입 관련 반응	1 또는 2등급
	주입을 중단하거나 느리 게 주입
	3 또는 4등급 영구 중단 영구 중단
면역 매개 중증 근육 무력증	2~4등급
면역 매개 뇌염	2~4등급
면역 매개 길랭-바	2~4등급
레증후군	
포도막염	2등급
	3 또는 4등급
면역 매개 횡단 척수염	척 모든 등급
수염	
기타 면역 매개 이상사례 ^g	이2 또는 3등급 4등급
	투여 보류 ^b 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, 담도암에서 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 추정한, PACIFIC 연구의 환자에서 보고된 이상사례의 발생률을 나타낸다.

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

기관계 분류	이상사례	이 약 (475명)		위약 (234명)	
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
호흡기, 흉부 및 종격 장애	폐염증 ^a	매우 흔하 60	8	매우 흔하 18	4
		게 (12.6%)	(1.7%)	흔하게 (7.7%)	(1.7%)
	기침/습성 기침 ^b	매우 흔하 191	3	매우 흔하 71	1
		게 (40.2%)	(0.6%)	게 (30.3%)	(0.4%)
	발성 장애	18	0	흔하지 않 2	0
		흔하게 (3.8%)		게 (0.9%)	
	간질성 폐 질환	흔하지 않 3	0	3	1
		게 (0.6%)		흔하게 (1.3%)	(0.4%)

간담도 장애	아스파르트산 아						
	미노전이효소 증						
	가 또는 알라닌 혼하게	29	9	혼하게	4	0	
	아미노 전 이 효 소	(6.1%)	(1.9%)		(1.7%)		
각종 위장관 장애	증가 ^c						
	간염 ^{a,d}	혼하지 않 3	0	혼하지 않 1	0		
		게 (0.6%)		게 (0.4%)			
	설사	매우 혼하 87	3	매우 혼하 44	3		
복통 ^e		게 (18.3%)	(0.6%)	게 (18.8%)	(1.3%)		
	매우 혼하 48	2		혼하게 14	1		
		게 (10.1%)	(0.4%)	혼하게 (6.0%)	(0.4%)		
	결장염 ^f	혼하게 5	1	혼하지 않 1	0		
각종 내분비 장애		(1.1%)	(0.2%)	게 (0.4%)			
	갑상선 기능 저하 매우 혼하 55	1		혼하게 4	0		
	증 ^g	게 (11.6%)	(0.2%)	혼하게 (1.7%)			
	갑상선 기능 항진 혼하게 39	0		혼하게 5	0		
신장 및 비뇨기 장애	증 ^h	(8.2%)		(2.1%)			
	부신 기능 부전 혼하지 않 1	0	-	0	0		
		게 (0.2%)					
	제1형 당뇨병 혼하지 않 1	1	-	0	0		
신장 및 비뇨기 장애		게 (0.2%)	(0.2%)				
	혈중 크레아티닌 혼하게 22	1		혼하게 6	0		
	증가 (4.6%)	(0.2%)		(2.6%)			
	배뇨통 혼하게 11	0	-	0	0		
신장 및 비뇨기 장애		(2.3%)					
	신장염 ⁱ	혼하지 않 2 (0.4%)	0	-	0	0	
		게					
	발진 ^j	매우 혼하 103	3 (0.6%)	매우 혼하 28	0		
피부 및 피하 조직 장애		게 (21.7%)		게 (12.0%)			
	소양증 ^k	매우 혼하 59	0	혼하게 13	0		
		게 (12.4%)		혼하게 (5.6%)			
	피부염 혼하게 7	0	혼하지 않 1	0			
각종 심장 장애		(1.5%)		게 (0.4%)			
	야간 발한 혼하게 11	0	-	0	0		
		(2.3%)					
	심근염 보 고 되 지 -	-	혼하지 않 1	1			
일반적 장애 및 투여 부위 상태		않음		게 (0.4%) ^l	(0.4%) ^l		
	발열 매우 혼하 70	1	혼하게 21	0			
		게 (14.7%)	(0.2%)	혼하게 (9.0%)			
	말초 부종 혼하게 37	0	혼하게 9	0			
감염 및 기생충 감염		(7.8%)		(3.8%)			
	폐렴 ^{a,m}	매우 혼하 81	31	매우 혼하 27	13		
		게 (17.1%)	(6.5%)	게 (11.5%)	(5.6%)		
	상부 호흡기 감염 매우 혼하 124	2	매우 혼하 45	0			
감염		게 (26.1%)	(0.4%)	게 (19.2%)			
	치아 및 구강 연 혼하게 17	0	혼하지 않 1	0			
		(3.6%)		게 (0.4%)			
	조직 감염 ^o 혼하게 15	0	혼하지 않 2	0			
구강 칸디다증							

			(3.2%)		게	(0.9%)	
	인플루엔자	혼하게	12	0	혼하지	않 2	0
			(2.5%)		게	(0.9%)	
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	혼하게	38	1	혼하게	10	0
			(8.0%)	(0.2%)	혼하지	않 1	0
	근육염	혼하지	2	0	혼하지	않 1	0
		게	(0.4%)		게	(0.4%)	
손상, 중독 및 수 술에 의한 합병증	주입 관련 반응 ^p	혼하게	9	0	혼하지	않 1	0
			(1.9%)		게	(0.4%)	
^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 바세도우 병 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 환자수	모든 등급	3~4등급	위약 환자수	모든 등급	3~4등급
고혈당	461	238 (51.6%)	38 (8.2%)	227	115 (50.7%)	17 (7.5%)
저칼슘혈증	468	217 (46.4%)	1 (0.2%)	226	92 (40.7%)	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	470	181 (38.5%)	11 (2.3%)	228	49 (21.5%)	1 (0.4%)
아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가	469	169 (36.0%)	13 (2.8%)	228	48 (21.1%)	1 (0.4%)
저나트륨혈증	470	157 (33.4%)	17 (3.6%)	228	68 (29.8%)	7 (3.1%)
고칼륨혈증	470	150 (31.9%)	5 (1.1%)	228	65 (28.5%)	4 (1.8%)
감마글루타밀전이효소 증가	178	42 (23.6%)	6 (3.4%)	59	13 (22.0%)	1 (1.7%)
림프구감소	466	200 (42.9%)	78 (16.7%)	227	89 (39.2%)	41 (18.1%)
절제 가능한 비소세포폐암 - AEGEAN 연구						
병용요법 임상연구에서 보고되지 않았더라도, 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 약물이상반응						
	이 약 + 화학요법 (401명)			위약 + 화학요법 (398명)		
약물이상반응 혈액 및 림프계 장애	모든 등급	3~4등급		모든 등급	3~4등급	
빈혈	매우 흔 1 (33.9%)	3 62 (6.5%)		6 매우 흔 126 (31.7%)	2 6 (6.5%)	
중성구 감소증 ^a	매우 흔 1 (31.7%)	2 77 (18.2%)		3 매우 흔 1 (31.2%)	2 47 (19.8%)	9
백혈구 감소증 ^b	매우 흔 5 (14.5%)	81 (3.7%)		5 매우 흔 6 (15.1%)	0 2 (5.5%)	2
혈소판 감소증 ^c	매우 흔 5 (13.5%)	41 (3.5%)		4 매우 흔 5 (14.6%)	82 (5.5%)	2
발열성 중성구 감소증	흔하게 4 (1.0%)	3 (0.7%)		흔하게 6 (1.5%)	5 (1.3%)	
범혈구 감소증	흔 하 지 1 (0.2%)	0		흔 하 지 2 (0.5%)	0	
심장 장애	않게			않게		
심근염 ^d	흔 하 지 1 (0.2%)	0			0	0
내분비 장애						
갑상선 기능 저하증 ^e	매우 흔 4 (10.7%)	3 0		흔하게 15 (3.8%)	0	
갑상선 기능 항진증 ^f	흔하게 18 (4.5%)	0		흔하게 8 (2.0%)	0	
부신 기능 부전 ^g	흔하게 4 (1.0%)	0		0	0	
갑상선염 ^h	흔 하 지 2 (0.5%)	0		흔 하 지 2 (0.5%)	0	

뇌하수체저하증/뇌하수체염 ⁱ	않게 흔 하 지	1 (0.2%)	0	않게	0	0
제1형 당뇨병	않게 흔 하 지	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	
위장관 장애						
오심	매우 흔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	매우 흔	1 (0.3%)	5 (0.3%)
변비	하계	(25.2%)		하계	(28.9%)	
설사	매우 흔	1 (0.2%)	0	매우 흔	8 (0.3%)	4 (0.3%)
구토	하계	(24.9%)		하계	(21.1%)	
구내염 ^j	매우 흔	5 (0.7%)	2 (0.7%)	매우 흔	4 (0.8%)	9 (0.8%)
복통 ^k	하계	(13.0%)		하계	(12.3%)	
결장염 ^l	매우 흔	4 (0.7%)	5 (0.7%)	매우 흔	4 (1.0%)	2 (0.5%)
췌장염 ^m	하계	(11.2%)		하계	(10.6%)	
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하계	25 (6.2%)	1 (0.2%)	흔하계	25 (6.3%)	1 (0.3%)
피로 ⁿ	흔하계	16 (4.0%)	0	흔하계	29 (7.3%)	1 (0.3%)
발열	흔하계	5 (1.2%)	1 (0.2%)	흔하계	4 (1.0%)	2 (0.5%)
말초 부종 ^o	흔 하 지	3 (0.7%)	0	흔 하 지	1 (0.3%)	1 (0.3%)
간담도 장애	않게			않게		
아스파르트산 아미노전이효소 증가/ 알라	매우 흔	9 (2.4%)	9 (2.4%)	매우 흔	9 (1.5%)	8 (1.5%)
닌 아미노전이효소 증가 ^p	하계	(24.7%)		하계	(24.6%)	
간염 ^q	흔하계	25 (6.2%)	1 (0.2%)	흔하계	32 (8.0%)	1 (0.3%)
감염 및 기생충 감염	흔하계	14 (3.5%)	0	흔하계	13 (3.3%)	0
폐렴 ^r	매우 흔	4 (1.2%)	6 (1.2%)	매우 흔	4 (1.0%)	5 (1.0%)
상기도 감염 ^s	하계	(11.5%)		하계	(7.0%)	4 (1.0%)
구강 칸디다증	흔하계	6 (1.5%)	3 (0.7%)	흔하계	1 (0.3%)	1 (0.3%)
치아 및 구강 연조직 감염 ^t	흔하계	36 (9.0%)	1 (2.7%)	흔하계	32 (8.0%)	9 (2.3%)
인플루엔자	흔하계	22 (5.5%)	0	흔하계	23 (5.8%)	0
손상, 중독 및 시술 관련 합병증	흔 하 지	3 (0.7%)	0	흔하계	4 (1.0%)	0
주입 관련 반응 ^u	않게 흔 하 지	3 (0.7%)	0	흔하계	5 (1.3%)	0
대사 및 영양 장애	않게 흔 하 지	3 (0.7%)	0	흔하계	5 (1.3%)	0
식욕 감퇴	흔 하 지	2 (0.5%)	1 (0.2%)	흔하계	4 (1.0%)	0
근골격 및 결합 조직 장애	않게			않게		
근육통	흔하계	8 (2.0%)	0	흔하계	4 (1.0%)	0
근육염 ^v	매우 흔	7 (1.8%)	3 (0.7%)	매우 흔	7 (0.3%)	0 (0.3%)
신경계 장애	하계	(18.2%)		하계	(17.6%)	
말초 신경병증 ^w	흔하계	23 (5.7%)	0	흔하계	28 (7.0%)	0
뇌염 ^x	흔 하 지	1 (0.2%)	1 (0.2%)	흔 하 지	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	않게			않게		
	매우 흔	4 (1.0%)	3 (0.7%)	매우 흔	5 (0.8%)	0 (0.8%)
	하계	(10.7%)		하계	(12.6%)	
	흔 하 지	1 (0.2%)	1 (0.2%)	흔 하 지	1 (0.3%)	0

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

^o말초 부종 및 말초 종창 포함.

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

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

^r폐렴, 세균성 폐렴 및 연쇄구균 폐렴 포함.

^s비인두염, 인두염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염 포함.

^t치은염, 구강 감염, 치주염 및 치아 농양 포함.

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

^v근육염 포함.

^w말초 신경병증, 지각 이상 및 말초 감각 신경병증 포함.

^x자가 면역 뇌염 포함.

^y중증 근육 무력증 포함.

^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	분 이상 사례	이 약 (262명)			위약 (265명)		
		모든 등급	3-4등급		모든 등급	3-4등급	
각종 심장	심근염	흔하지 않	1 (0.4%)	0		0	
장애		게					
각종 내분	갑상선 기능 장애	흔하	42 (16.0%)	0	흔하게	12 (4.5%)	0
비 장애	저하증 ^a	게					
	갑상선 기능 장애	흔하	31 (11.8%)	0	흔하게	4 (1.5%)	0
	항진증 ^b	게					
	부신 기능 부진	흔하지	3 (1.1%)	1 (0.4%)		0	
	전 갑상선염 ^c	흔하게	3 (1.1%)	0		0	
	뇌하수체	저 흔하지	않 2 (0.8%)	1 (0.4%)		0	
	하중/뇌하수체	게					
	염 제1형 당뇨병	흔하지	않 1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	
각종 위장	설사	게 매우	흔하 29 (11.1%)	5 (1.9%)	흔하게	22 (8.3%)	0
관 장애	복통 ^d	게 흔하게	12 (4.6%)	0	흔하게	19 (7.2%)	0

	체장염	흔하지	않 1 (0.4%)	1 (0.4%)	흔하지	않 1 (0.4%)	0	
일반적	장 발열	흔하게	11 (4.2%)	0	흔하게	13 (4.9%)	0	
애 및	투 말초 부종 ^e	흔하게	8 (3.1%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0	
여	부위							
상태								
간담도	장 아스파르트산	흔하게	17 (6.5%)	3 (1.1%)	흔하게	14 (5.3%)	0	
애	아미노 전이							
	효소 증가/알							
	라닌 아미노							
	전이 효소 증							
	가 ^f							
	간염 ^g	흔하게	4 (1.5%)	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%)	1 (0.4%)	
감염	및 폐렴 ^h	매우	흔하 32 (12.2%)	8 (3.1%)	흔하게	23 (8.7%)	11 (4.2%)	
기생충	감	게						
염	각종	상기도	흔하게	19 (7.3%)	1 (0.4%)	흔하게	21 (7.9%)	1 (0.4%)
	감염 ⁱ							
	구강	칸디다	흔하게	4 (1.5%)	0	흔하지	않 2 (0.8%)	0
	증							
	치아 및	구강	흔하게	3 (1.1%)	0	게		
	연조직	감염 ^j						
	인플루엔자	흔하게	3 (1.1%)	0	흔하지	않 1 (0.4%)	0	
					게			
손상, 중독	주입	관련	반	흔하게	4 (1.5%)	0		
및	수술에	응 ^k						
의한	합병							
증	근 골	격	계	근육통	흔하게	11 (4.2%)	0	
및	결합							
조직	장애							
각종	신경	뇌염 ^l	흔하지	않 1 (0.4%)	0		0	
계	장애	게						
신장	및 혈중	크레아	흔하게	10 (3.8%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0
비뇨기	장	티닌	증가					
애	배뇨	곤란	흔하지	않 1 (0.4%)	0	흔하지	않 2 (0.8%)	0
	신장염	게						
		흔하지	않 1 (0.4%)	0	게		0	
		게						
호흡기,	흉기	침/	습성	기	매우	흔하 45 (17.2%)	0	
부 및	종	침	게					
격	장애							
	폐염증 ^m	매우	흔하 36 (13.7%)	5 (1.9%)	흔하게	16 (6.0%)	2 (0.8%)	
	간질성	폐	질	흔하게	7 (2.7%)	0		
	환							
피부	및 발진 ⁿ	매우	흔하 37 (14.1%)	1 (0.4%)	흔하게	22 (8.3%)	0	
피하	조직	게						

장애	소양증	매우	혼하	34 (13.0%)	0	혼하게	19 (7.2%)	0
	피부염	게 혼하게		5 (1.9%)	0	혼하게	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 환자에게서 분석되었고 이 약 단독요법 및 화학요법의 알려진 프로파일과 일관되게 나타났다. 이 임상연구에서 보고되지 않았더라도, 이 약 또는 화학요법 단독으로 발생한다고 알려진 이상사례는 병용요법 중에도 발생할 수 있다.								
표 5. 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용요법으로 이 약을 투여받은 확장 병기 소세포폐암 환자의 약물이상반응								
기관계 분류	약물이상반응	이 약과 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 병용 (265명)				에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 병용 (266명)		
		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급	모든 등급
혈액 및 림프계	중성구 감소증 ^a	129 (48.7%)	77 (29.1%)	150 (56.4%)	104 (39.1%)	125	48	
애	빈혈	102	24	125	48			

호흡기, 폐염증 흉부 및 종격 장애 발생 장애	혈소판 감소증 ^b	매우 흔하게	(38.5%) 56	(9.1%) 18	매우 흔하게	(47.0%) 66	(18.0%) 31
	백혈구 감소증 ^c	매우 흔하게	(21.1%) 53	(6.8%) 21	매우 흔하게	(24.8%) 49 (18.4%)	(11.7%) 20
	발열성 중성구 감소증	흔하게	(20.0%) 17	(7.9%) 14	흔하게	(7.5%) 17	(6.4%) 17
	범혈구 감소증	흔하게	(6.4%) 8	(5.3%) 4	흔하게	(6.4%) 3	(6.4%) 2
	기침/습성 기침 ^d	매우 흔하게	(3.0%) 39	(1.5%) 2	흔하게	(1.1%) 23	(0.8%) 0
	호흡기, 폐염증	흔하게	(14.7%) 7	(0.8%) 2	흔하게	(8.6%) 5	(0.4%) 1
	흉부 및	흔하게	(2.6%) 2	(0.8%) 2	흔하게	(1.9%) 4	(0.4%) 0
	종격 장애 발생 장애	흔하지 않게	(0.8%) 2	0	흔하게	(1.5%) 2	0
	간질성 폐 질환	흔하지 않게	(0.8%) 2	0			
	아스파르트산 아미노전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전이효소 증가 ^e	흔하게	(8.7%) 23	(1.9%) 5	흔하게	(5.6%) 15	(1.5%) 4
간담도 장애	간염 ^f	흔하게	(1.9%) 5	(1.1%) 3	흔하지 않게	(0.4%) 1	0
	설사	흔하게	(9.8%) 26	(1.1%) 3	매우 흔하게	(11.3%) 30	(1.1%) 3
	복통 ^g	흔하게	(8.7%) 23	(0.4%) 1	흔하게	(4.5%) 12	0
	결장염 ^h	흔하지 않게	(0.8%) 2	0	흔하지 않게	(0.4%) 1	0
	각종 위장관 장애	매우 흔하게	(33.6%) 89	(0.4%) 1	매우 흔하게	(33.5%) 89	(1.9%) 5
	변비	매우 흔하게	(16.6%) 44	(0.8%) 2	매우 흔하게	(19.2%) 51	0
	구토	매우 흔하게	(14.7%) 39	0	매우 흔하게	(16.5%) 44	(1.1%) 3
	구내염 ⁱ	흔하게	(6.0%) 16	(0.4%) 1	흔하게	(4.5%) 12	0
	갑상선 기능 저하증	흔하게	(9.4%) 25	0	흔하게	(1.5%) 4	0
	갑상선 기능 항진증	흔하게	(9.8%) 26	0	흔하지 않게	(0.4%) 1	0
각종 내분비 장애	갑상선염 ^j	흔하게	(1.5%) 4	0			
	부신 기능 부전	흔하게	(1.1%) 3	0			
	제1형 당뇨병	흔하지 않게	(0.8%) 2	(0.8%) 2			
	신장 및 혈중 크레아티닌 증가	흔하게	(1.9%) 5	0	흔하게	(2.3%) 6	0
비뇨기 장애	배뇨통	흔하게	(1.9%) 5	0	흔하게	(2.3%) 6	0

애			(1.9%)			(2.3%)	
피부 및 피하 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
	조각 아간 발한	흔하지 않게	1 (0.4%)	0			
	피부염	흔하게	4 (1.5%)	0			
	탈모	매우 흔하게	83 (31.3%)	3 (1.1%)	매우 흔하게	91 (34.2%)	2 (0.8%)
일반적	장 발열	흔하게	22 (8.3%)	0	흔하게	17 (6.4%)	1 (0.4%)
애 및 투 여 부위	말초 부종 ^l	흔하게	17 (6.4%)	2 (0.8%)	흔하게	11 (4.1%)	0
상태	피로 ^m	매우 흔하게	85 (32.1%)	9 (3.4%)	매우 흔하게	84 (31.6%)	6 (2.3%)
	상부 호흡기 감염 ⁿ	흔하게	24 (9.1%)	1 (0.4%)	흔하게	16 (6.0%)	0
감염 및	폐렴 ^o	흔하게	15 (5.7%)	5 (1.9%)	흔하게	22 (8.3%)	11 (4.1%)
기생충	감 구강 칸디다증	흔하지 않게	2 (0.8%)	0	흔하게	5 (1.9%)	0
염	치아 및 구강 연조직 감염 ^p	흔하게	3 (1.1%)	0	흔하게	3 (1.1%)	0
	인플루엔자	흔하지 않게	1 (0.4%)	0			
근 골격 계	및 결합 근육통	흔하게	9 (3.4%)	0	흔하게	6 (2.3%)	0
조직 장애	손상, 중						
독 및 수	주입 관련 반응 ^q	흔하게	5 (1.9%)	1 (0.4%)	흔하게	3 (1.1%)	0
술에 의한	합병증						
대사 및	식욕 감소	매우 흔하게	48 (18.1%)	2 (0.8%)	매우 흔하게	46 (17.3%)	2 (0.8%)
영양 장애							
^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.							

ⁱ구내염 및 점막 염증 포함.

^j자가 면역 갑상선염 및 갑상선염 포함.

^k홍반 발진, 황반 발진, 반구진성 발진, 홍반 및 발진 포함.

^l말초부종 및 말초종창 포함.

^m피로 및 무력증 포함.

ⁿ비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 기관 기관지염 및 상부 호흡기 감염 포함.

^o폐 감염, 폐렴 및 세균성 폐렴 포함.

^p치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

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

담도암 - TOPAZ-1 연구

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

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

기관계 분류	약물이상반응	이 약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 (338명)				위약과 젬시타빈 및 시스플라틴 병용 (342명)			
			모든 등급	3-4등급		모든 등급	3-4등급		
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소	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 감소	매우 흔하게	113 (33.4%)	49 (14.5%)	매우 흔하게	119 (34.8%)	46 (13.5%)		
	백혈구 감소	매우 흔하게	51 (15.1%)	22 (6.5%)	매우 흔하게	61 (17.8%)	23 (6.7%)		
	발열성 중성	흔하게	4 (1.2%)	4 (1.2%)	흔하게	6 (1.8%)	6 (1.8%)		
	구 감소증 ^a	흔하게	25 (7.4%)	0	흔하게	11 (3.2%)	0		
	갑상선 기능 저하증 ^e	흔하게	9 (2.7%)	0	흔하게	4 (1.2%)	0		
	항진증 ^f	흔하게	4 (1.2%)	0	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		
	부신 기능 부전	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		0	0		
	갑상선염 ^g	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		0	0		
각종 위장관 장애	제1형 당뇨병	흔하지 않게	1 (0.3%)	0		0	0		
	오심 ^a	매우 흔하게	136 (40.2%)	5 (1.5%)	매우 흔하게	117 (34.2%)	6 (1.8%)		

일반적 장애 및 투여 부위 상태	변비 ^a	매우 혼하	108	2	매우 혼하게	99	1
		게	(32.0%)	(0.6%)		(28.9%)	(0.3%)
	복통 ^h	매우 혼하	80	2	매우 혼하게	80	10
		게	(23.7%)	(0.6%)		(23.4%)	(2.9%)
	구토 ^a	매우 혼하	62	5	매우 혼하게	62	7
		게	(18.3%)	(1.5%)		(18.1%)	(2.0%)
	설사	매우 혼하	57	4	매우 혼하게	51	6
		게	(16.9%)	(1.2%)		(14.9%)	(1.8%)
	구내염 ^{a,i}	혼하게	23	0	혼하게	22	0
			(6.8%)			(6.4%)	
	췌장염 ^j	혼하지 않	3 (0.9%)	2 (0.6%)	혼하지 않	2 (0.6%)	0
		게					
	결장염 ^k	혼하지 않	1 (0.3%)	1 (0.3%)	혼하지 않	2 (0.6%)	1 (0.3%)
		게					
	피로 ^{a,l}	매우 혼하	133	21	매우 혼하게	134	19
간담도 장애	발열	게	(39.3%)	(6.2%)		(39.2%)	(5.6%)
		매우 혼하	68	5	매우 혼하게	56	2
		게	(20.1%)	(1.5%)		(16.4%)	(0.6%)
	말초 부종 ^m	혼하게	30	0	혼하게	20	0
감염 및 기생충 감염			(8.9%)			(5.8%)	
	아스파르트산	매우 혼하	41	10	매우 혼하게	44	6
	아미노전이효소	게	(12.1%)	(3.0%)		(12.9%)	(1.8%)
	소 증가 또는						
	알라닌 아미						
	노전이효소						
	증가 ⁿ						
	간염 ^o	혼하게	10	3	혼하지 않	3	1
			(3.0%)	(0.9%)		(0.9%)	(0.3%)
	상부 호흡기	혼하게	22	0	혼하게	19	0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	감염 ^p		(6.5%)			(5.6%)	
	폐렴 ^q	혼하게	15	10	혼하게	10	6
			(4.4%)	(3.0%)		(2.9%)	(1.8%)
	구강 칸디다	혼하게	4 (1.2%)	0		0	0
	중						
	치아 및 구강	혼하지 않	3 (0.9%)	0	혼하게	5 (1.5%)	1 (0.3%)
	연조직 감염 ^r	게					
	주입 관련 반	혼하게	9 (2.7%)	0	혼하게	5 (1.5%)	0
	응 ^s						
	한 합병증						
장애	대사 및 영양	매우 혼하	87	7	매우 혼하게	79	3
	식욕 감소 ^a						
		게	(25.7%)	(2.1%)		(23.1%)	(0.9%)
	근골격계 및 근육통	혼하게	15	0	혼하게	19	0
결합 조직 장애			(4.4%)			(5.6%)	

다발 근육염	0	0	혼하지 않게	1 (0.3%)	0
	29	1	혼하게	28	1
각종 신경계 장애	증 ^{a,t}	(8.6%)	(0.3%)	(8.2%)	(0.3%)
신장 및 요로 장애	혈액 크레아티닌 증가	혼하게	10 (3.0%)	0	혼하게 34 (9.9%) 1 (0.3%)
	배뇨 곤란	혼하게	4 (1.2%)	0	혼하게 6 (1.8%) 0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	신장염 기침/ 습성 기침	혼하게	0 (7.7%)	0 (0.3%)	혼하지 않게 2 (0.6%) 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	환 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		트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 (n=388)		소라페닙(n=374)	
		모든 등급 흔하 2 (0.5%)	3-4등급 0	모든 등급 0	3-4등급 0
심장 장애	이상사례				
	심근염	지 않게 흔하 6 (1.5%)	0	0	0
내분비 장애	부신 기능 부전	게 흔하 38 (9.8%)	흔하 1 (0.3%)	흔하 2 (0.5%)	0
	갑상선 기능 항진증 ^a	지 않게	지 않게	지 않게	0
	뇌하수체 저하증/뇌하수체 염	흔하 3 (0.8%) 지	0	0	0
	갑상선 기능 저하증 ^b	매우 흔하 52 (13.4%)	0	흔하 21 (5.6%)	0
	갑상선염 ^c	게 흔하 8 (2.1%)	0	흔하 2 (0.5%)	0
		지		지	

위장관 장애	복통 ^d	매우 흔하	75 (19.3%)	7 (1.8%)	않게 매우 흔하	87 (23.3%)	15 (4.0%)	
	아밀라아제 증가	게 흔하	29 (7.5%)	14 (3.6%)	게 흔하	10 (2.7%)	3 (0.8%)	
		결장염 ^e	게 흔하	10 (2.6%)	6 (1.5%)	게 흔하	2 (0.5%)	0
			게			지		
	설사	매우 흔하	103 (26.5%)	17 (4.4%)	않게 매우 흔하	167 (44.7%)	16 (4.3%)	
		리파아제 증가	게 흔하	34 (8.8%)	24 (6.2%)	게 흔하	15 (4.0%)	11 (2.90%)
	췌장염 ^f		게 흔하	5 (1.3%)	2 (0.5%)	게 흔하	2 (0.5%)	1 (0.3%)
			게		지	지		지
	일반적 장애 및 투여 부위 상태	말초 부종 ^g	흔하	36 (9.3%)	2 (0.5%)	않게 흔하	24 (6.4%)	0
			게		지	게		
발열		매우 흔하	50 (12.9%)	1 (0.3%)	흔하	33 (8.8%)	0	
간담도 장애	아스파르트산 아미노 전 이 효소 증가/알라닌 아미 노 전이 효소 증가 ^h	게 매우 흔하	58 (14.9%)	25 (6.4%)	흔하	35 (9.4%)	15 (4.0%)	
		게 흔하	23 (5.9%)	7 (1.8%)	흔하	1 (0.3%)	0	
	간염 ⁱ	게		게	지			
		게						
감염 및 기생충 감염	치아 및 구강 연조직 감 염 ^j	흔하	6 (1.5%)	0	않게 흔하	2 (0.5%)	0	
		게			지			
	인플루엔자	흔하	10 (2.6%)	0	않게 흔하	4 (1.1%)	1 (0.3%)	
		게			게		지	
손상, 중독 및 수 술에 의한 합병 증 근골격계 및 결 합 조직 장애	구강 칸디다증	흔하	3 (0.8%)	0		0	않게 0	
		지						
	폐렴 ^k	않게 흔하	17 (4.4%)	4 (1.0%)	흔하	13 (3.5%)	6 (1.6%)	
		게		게	게		게	
합	각종 상기도 감염 ^l	흔하	32 (8.2%)	0	흔하	15 (4.0%)	0	
		게			게			
	주입 관련 반응 ^m	흔하	6 (1.5%)	0	흔하	2 (0.5%)	0	
게				지				
증 근골격계 및 결 합 조직 장애	근육통	흔하	12 (3.1%)	1 (0.3%)	않게 흔하	10 (2.7%)	0	
		게		지	게			

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

- ^a혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.
- ^b혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증 및 면역-매개 갑상선 저하증 포함.
- ^c 자가 면역 갑상선염, 면역-매개 갑상선염, 갑상선염 및 아급성 갑상선염 포함.
- ^d 복통, 하복부 통증, 상복부 통증 및 옆구리 통증 포함.
- ^e 결장염, 장염 및 소장 결장염 포함.
- ^f췌장염 및 급성 췌장염 포함.
- ^g 말초 부종 및 말초 종창 포함.
- ^h 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 효소 증가 및 아미노 전이 효소 증가 포함.
- ⁱ 자가 면역성 간염, 간염, 간세포 손상, 간 독성 및 면역-매개 간염 포함.
- ^j치주염, 치아 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.
- ^k사람 폐포자충 폐렴 및 폐렴 포함.
- ^l비인두염, 인두염, 비염, 기관 기관지염 및 상기도 감염 포함.
- ^m주입 관련 반응 및 두드러기 포함.
- ⁿ자가 면역성 신장염 및 면역-매개 신장염 포함.
- ^o 피부염 및 면역-매개 피부염 포함.
- ^p습진, 홍반, 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함.

자궁내막암 - DUO-E 연구

더발루맙, 화학요법 또는 올라파립을 단독 투여했을 때 발생한다고 알려진 이상반응은 병용요법을 사용한 임상시험에서 이러한 반응이 보고되지 않았다고 하더라도 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	약물이 상반응	백금 기반 화학요법 + 이 백금 기반 화학요법 + 이				백금 기반 화학요법			
		약 + 올라파립*		약**		(236명)			
		(238명)		(235명)					
혈액 및 림프계 빈혈 ^a		모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급		
장애		매우 흔	147	56	매우 흔	111	38		
		매우 흔하	128	35	매우 흔하	128	35		
		하계	(61.8%)	(23.5%)	하계	(47.2%)	(16.2%)		
		계	(54.2	(14.8%)	계	(54.2	(14.8%)		

눈 질환	포도막염	혼하지 않게	1 (0.4%)	0	혼하지 않게	2 (0.9%)	0	0
위장 질환	오심 ^a	매우 혼하게	130 (54.6%)	7 (2.9%)	매우 혼하게	96 (40.9%)	1 (0.4%)	매우 혼하게 105 (44.5%) 3 (1.3%)
	변비 ^a	매우 혼하게	78 (32.8%)	0	매우 혼하게	64 (27.2%)	2 (0.9%)	매우 혼하게 81 (34.3%) 5 (2.1%)
	설사	매우 혼하게	67 (28.2%)	3 (1.3%)	매우 혼하게	74 (31.5%)	4 (1.7%)	매우 혼하게 66 (28.0%) 6 (2.5%)
	구토 ^a	매우 혼하게	61 (25.6%)	1 (0.4%)	매우 혼하게	49 (20.9%)	4 (1.7%)	매우 혼하게 43 (18.2%) 3 (1.3%)
	복통 ^h	매우 혼하게	56 (23.5%)	3 (1.3%)	매우 혼하게	59 (25.1%)	1 (0.4%)	매우 혼하게 59 (25.0%) 3 (1.3%)
	구내염 ^a	매우 혼하게	27 (11.3%)	0	혼하게	21 (8.9%)	0	혼하게 23 (9.7%) 0
	소화 불량 ^b	혼하게	22 (9%)	0	혼하게	12 (5%)	0	혼하게 18 (8%) 0
	결장염 ⁱ	혼하게	4 (1.7%)	2 (0.8%)	혼하게	5 (2.1%)	2 (0.9%)	혼하지 않게 1 (0.4%) 0
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로 ^a	매우 혼하게	129 (54.2%)	13 (5.5%)	매우 혼하게	101 (43.0%)	8 (3.4%)	매우 혼하게 105 (44.5%) 7 (3.0%)
	말초 부종 ^j	매우 혼하게	39 (16.4%)	1 (0.4%)	매우 혼하게	36 (15.3%)	2 (0.9%)	매우 혼하게 27 (11.4%) 1 (0.4%)
	발열	매우 혼하게	24 (10.1%)	0	혼하게	21 (8.9%)	1 (0.4%)	혼하게 18 (7.6%) 1 (0.4%)

간담도 장애	아스파르트산 아미노전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전이효소 증가 ^k 감염 ^l	매우 흔하게	35 (14.7%)	7 (2.9%)	매우 흔하게	31 (13.2%)	4 (1.7%)	매우 흔하게	26 (11.0%)	3 (1.3%)
		흔하지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	2 (0.9%)	1 (0.4%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^m	매우 흔하게	24 (10.1%)	0	흔하게	21 (8.9%)	0	매우 흔하게	24 (10.2%)	0
	폐렴 ⁿ	흔하게	7 (2.9%)	3 (1.3%)	흔하지 않게	2 (0.9%)	2 (0.9%)	흔하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	구강 칸디다증	흔하게	4 (1.7%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0		0	0
	치아 및 구강 연조직 감염 ^o	흔하게	6 (2.5%)	1 (0.4%)	흔하게	9 (3.8%)	1 (0.4%)	흔하게	4 (1.7%)	0
	인플루엔자	흔하지 않게	1 (0.4%)	0	흔하게	3 (1.3%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
손상, 중독 및 수술에 의한 병증	주입 관련 합병증 ^p	흔하게	14 (5.9%)	2 (0.8%)	흔하게	15 (6.4%)	0	매우 흔하게	24 (10.2%)	3 (1.3%)
대사 및 영양 장애	식욕 감소 ^a	매우 흔하게	55 (23.1%)	3 (1.3%)	매우 흔하게	42 (17.9%)	0	매우 흔하게	46 (19.5%)	0

												%)				
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	매우 흔하게	흔	30	0		매우 흔하게	흔	32	0		매우 흔하게	흔	44	1	(0.4%)
					(12.6%)				(13.6%)					(18.6%)		
	근육염	흔하지 않게		1	0		흔하게		6	1	(0.4%)	흔하지 않게	않	0	0	
					(0.4%)				(2.6%)							
각종 신경계 장애	면역-매개 관절염 ^q			0	0		흔하지 않게		1	0				0	0	
	장 말초 신경 병증 ^a	매우 흔하게	흔	123	6	(2.5%)	매우 흔하게	흔	126	3	(1.3%)	매우 흔하게	흔	138	7	(3.0%)
					(51.7%)				(53.6%)					(58.5%)		
	어지러움 ^b	매우 흔하게	흔	40	1	(0.4%)	매우 흔하게	흔	32	0		매우 흔하게	흔	31	0	
신장 및 비뇨기 장애	두통 ^b	매우 흔하게	흔	39	0		매우 흔하게	흔	30	0		흔하게		35	0	
					(16%)				(13%)				(15%)			
	미각이상 ^{b,r}	매우 흔하게	흔	30	0		매우 흔하게	흔	26	0		매우 흔하게	흔	31	0	
					(13%)				(11%)				(13%)			
신장 및 비뇨기 장애	중증 근육 무력증			0	0		흔하지 않게		2	0				0	0	
	중증 크레아티닌 증가	매우 흔하게	흔	24	0		흔하게		10	0		흔하게		13	1	(0.4%)
					(10.1%)				(4.3%)				(5.5%)			
	배뇨 곤란	흔하게		10	0		흔하게		10	0		흔하게		12	0	
호흡기, 흉부 및 종격 장애					(4.2%)				(4.3%)				(5.1%)			
	신장염 ^s			0	0				0	0		흔하지 않게	않	1	0	
													(0.4%)			
	기침 / 습성 기침	매우 흔하게	흔	33	0		매우 흔하게	흔	37	0		매우 흔하게	흔	29	0	
호흡기, 흉부 및 종격 장애					(13.9%)				(15.7%)				(12.3%)			
	호흡곤란 ^{b,t}	매우 흔하게	흔	34	2	(0.8%)	매우 흔하게	흔	33	2	(0.9%)	매우 흔하게	흔	32	1	(0.4%)
					(14%)				(14%)				(14%)			

피부 및 피하 조직 장애	폐염증	혼하게	10 (4.2%)	3 (1.3%)	혼하게	3 (1.3%)	1 (0.4%)	혼하지 않 게	1 (0.4%)	0
	발성 장 애	혼하게	4 (1.7%)	0	혼하지 않게	2 (0.9%)	0	혼하게	3 (1.3%)	0
	간질성 폐 질환	혼하지 않게	2 (0.8%)	1 (0.4%)	혼하지 않게	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0	0
	탈모 ^a	매우 혼 하게	121 (50.8%)	0	매우 혼 하게	118 (50.2%)	0	매우 혼하 게	118 (50.0%)	0
	발진 ^{a,u}	매우 혼 하게	56 (23.5%)	2 (0.8%)	매우 혼 하게	62 (26.4%)	4 (1.7%)	매우 혼하 게	48 (20.3%)	3 (1.3%)
	소양증	매우 혼 하게	37 (15.5%)	2 (0.8%)	매우 혼 하게	36 (15.3%)	0	매우 혼하 게	29 (12.3%)	0
	피부염 ^{a,v}	혼하게	4 (1.7%)	0	혼하게	8 (3.4%)	2 (0.9%)	혼하게	1 (0.4%)	0
	야간 발 한	혼하지 않게	2 (0.8%)	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0	혼하지 않 게	2 (0.8%)	0
	유사 천 포창 ^w		0	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0	혼하지 않 게	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.

^c약물 과민증 및 과민증을 포함.

^d심부 정맥 혈전증, 색전증, 정맥 색전증, 골반 정맥 혈전증, 표재성 정맥 혈전증 및 혈전증 포함.

^e혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 갑상선 저하증 포함.

^f혈액 갑상선 자극 호르몬 감소 및 갑상선 항진증 포함.

^g자가면역성 갑상선염, 면역-매개 갑상선염 및 갑상선염 포함.

^h복통, 하복부 통증, 옆구리 통증 및 상복부 통증 포함.

ⁱ결장염, 소장 결장염 및 직장염 포함.

^j말초 부종 및 말초 종창 포함.

^kALT 증가, AST 증가, 및 간 효소 증가 포함.

^l간염, 면역-매개 간염, 및 간독성 포함.

^m비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 기관지염, 및 상기도 감염 포함.

ⁿ폐렴 및 세균성 폐렴 포함.

^o치은염, 치수염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

^p주입 관련 반응 및 두드러기 포함.

^q류마티스 관절염으로 보고됨.

^r미각 이상 및 미각 장애 포함.

^s면역-매개 신장염으로 보고됨.

^t호흡곤란 및 운동성 호흡곤란 포함.

^u습진, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진 포함.

^v피부염 및 면역-매개 피부염 포함.

^w수포성 피부염으로 보고됨.

표 9. DUO-E연구의 20%이상의* 환자에서 발생한 베이스라인 이후 악화된 실험실 검사수치 이상

	백금-기반 화학요법 + 이 약 + 백금-기반 화학요법 올라과립	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).

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 동가량)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 동가량) 투여를 받았고, 2명은 인플릭시맵도 투여 받았다. 위약군에서, 12명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드 (최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동가량) 투여를 받았고, 1명은 추가로 시클로포스파미드와

타크로리무스를 투여받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 29명에서 회복이 나타났으며, 이에 비해 위약에서는 6명이었다.

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

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

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

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

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

② 면역 매개 간염

이 약 단독요법에 대한 통합 안전성 자료 (3,006명)에서 면역 매개 간염은 67명 (2.2%)에서 발생하였으며, 이 중 3등급은 35명 (1.2%), 4등급은 6명 (0.2%), 5등급은 4명 (0.1%)이었다. 발생시간 중앙값은 36일 (범위: 3~333일)이었다. 환자 67명 중 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 프레드니손 또는 등가량)를 투여받았다. 5명(1.3%)이 치료를 중단하였다. 발생시간 중앙값은 18.0

일(범위: 2~327일)이었다. 22명(5.7%)은 회복되었다.

트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법을 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 범 종양 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, 카르비마졸, 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 회복

되었다.

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 중단하였다.

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

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

HIMALAYA (트레멜리무맙 300mg +이 약)

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

면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증

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

이 약+트레멜리무맙 병용요법의 범 종양 통합 자료

이 약을 트레멜리무맙과 병용투여한 환자에서 면역 매개 뇌하수체염/뇌하수체저하증이 16명 (0.7%)에서 발생했으며, 그 중 3등급 환자는 8명(0.4%)이었다. 발생시간 중앙값은 123일(범위: 63~388일)이었다. 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고, 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 2

명(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 투여받고 항-약물 항체 (ADA)의 존재가 평가 가능했던 2,280명의 통합 자료에 근거한다. 69명 (3.0%)의 환자가 투여 후(treatment-emergent) ADA 양성으로 나타났다. 0.5% (12/2,280)의 환자에서 이 약에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 약물 동태학 또는 안전성에 임상적으로 의미 있는 효과를 보이지 않았다.

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

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

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

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

HIMALAYA 연구에서 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법으로 치료를 받고 ADA의 존재를 평가할 수 있는 294명의 환자 중 9명(3.1%)의 환자가 투여 이후 발생한 ADA(treatment-emergent ADAs)에 양성 반응을 보였다. 더발루맙에 대한 중화 항체는 1.7%(5/294)의 환자에서 검출되었다. ADA의 존재는 약동학 또는 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

DUO-E 연구에서 백금 기반 화학요법 + 이 약(198명) 또는 백금 기반 화학요법 + 이

약 + 올라파립(207명)으로 투여받고 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있었던 환자 수 중 2명(1.0%)이 백금 기반 화학요법 + 이 약 투여군에서 투여 후 발생한 ADA 검사에 양성이었고, 백금 기반 화학요법 + 이 약 + 올라파립 투여군에서는 투여 후 발생한 ADA 검사에 양성인 환자는 없었다. 백금 기반 화학요법 + 이 약 투여군의 환자 1명(0.5%)에서 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.

면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이성, 분석 방법론, 시료 취급, 시료 수집 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인의 영향을 크게 받는다.

이러한 이유로 이 약에 대한 항체 발생률과 다른 제품에 대한 항체 발생률을 비교하는 것은 적절하지 않다.

4) 시판 후 새롭게 확인된 약물이상반응은 다음과 같다.

신경계: 횡단 척수염(빈도 불명)

4. 일반적 주의

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

1) 면역 매개 폐염증

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

폐염증과 방사선 폐염증

방사선 폐염증은 폐에 방사선 요법을 받는 환자에서 빈번하게 관찰되며, 폐염증과 방사선 폐염증의 임상 증상은 매우 유사하다. PACIFIC 연구에서, 시험 치료 시작 전 1~42일 내에 동시 화학방사선 치료를 완료한 환자 중, 폐염증 및 방사선 폐염증이 이 약을 투여 받은 환자에서 발생하였다. 폐염증 또는 방사선 폐염증은 이 약 투여 군 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 외과 의사의 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. 2~4등급

의 경우 코르티코스테로이드는 1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

6) 면역 매개 발진

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

7) 면역 매개 심근염

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

8) 기타 면역 매개 약물이상반응

이 약 또는 이 약과 트레멜리무맙의 병용요법의 작용 기전을 감안할 때, 다른 잠재적인 면역 매개 약물이상반응이 발생할 수 있다. 환자의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 그 외 면역 매개 이상사례로 중증 근육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 등가량의 투여를 시작한 후 용량을 서서히 감량해야 한다.

9) 주입 관련 반응

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

10) 치료 특이적 예방 조치

올라파립과 이 약의 병용

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

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

11) MMR 변이 상태 검사

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

5. 상호작용

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용

임부

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

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

더발루맙은 임신 중 또는 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 효과

적인 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 의 존적으로 모유로의 더발루맵 저 농도 배출을 일으킨다. 더발루맵이 모유 수유 영아 에서 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 약물이상반응을 경험하였을 경우, 운전 및 기계 조작 시 주의를 기울이도록 해야 한다.

13. 취급상의 주의사항

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

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

PD-L1 (programmed cell death ligand-1) 단백질의 발현은 종양이 면역계에 의해 검출되어 제거되는 것을 피하도록 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 면역 반응을 증가시킨다. 이 항종양 반응은 종양 제거로 이어질 수 있다.

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

2) 약물 동태학

더발루맙의 약물 동태학은 단독요법 및 화학요법과의 병용 시, 트레멜리무맙과 병용 시, 백금기반 화학요법 이후 이 약과 올라파립 병용 시에 대해 모두 평가되었다.

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

특정 집단

연령 (만 19~96세), 체중 (31~149 kg), 성별, 양성 항-약물 항체 (anti-drug antibody, ADA) 상태, 알부민 수치, LDH 수치, 크레아티닌 수치, 가용성 PD-L1, 종양 유형, 인종, 경증 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 더발루맙의 약물 동태학에 임상적으로 유의한 효과를 미치지 않았다.

더발루맙의 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

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

고령자

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

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

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

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

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

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

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

약물 상호작용 연구

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

3) 임상시험 요약

국소 진행성 비소세포폐암 - PACIFIC 연구

이 약의 유효성은 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자 713명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기

관 시험인 PACIFIC 연구에서 평가되었다. 환자는 시험 투여 시작 전 1~42일 내에 2주기 이상의 확정적 백금-기반 화학방사선 치료를 완료하였으며 0 또는 1의 ECOG 수행 능력을 보였다. 환자의 92%가 총 54~66 Gy 선량의 방사선을 조사받았다. 항암 화학방사선요법 치료 후 질병이 진행된 환자, 활성 또는 시험 시작 2년 내에 이전에 기록된 자가 면역 질환; 면역 결핍증 병력; 중증의 면역 매개 이상사례; 생리학적 용량의 전신 코르티코스테로이드를 제외한 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태; 활성 결핵 또는 B형 또는 C형 간염 또는 HIV 감염이 있는 환자 또는 이 약의 투여 시작 전 후 30일 이내에 약독화 생백신 접종을 받은 환자는 이 시험에서 제외하였다. 환자는 이 약 10 mg/kg (n=476) 또는 위약 10 mg/kg (n=237)에 2:1로 무작위 배정되었으며, 최대 12개월 또는 감당할 수 없는 독성 발생이나 확인된 질병 진행 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 없는 자 (9%), WHO/ECOG PS 0 (49%), WHO/ECOG PS 1 (51%). 질병 특성은 다음과 같다: IIIA기 (53%), IIIB기 (45%), 편평한 조직학적 하위군 (46%), 편평하지 않은 하위군 (54%), 종양 세포 PD-L1 발현률 25% 이상 (22%), 종양 세포 PD-L1 발현률 25% 미만 (41%) (PD-L1 상태는 항암화학방사선요법 이전에 채취하여 시료가 남아있던 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 10, 그림 1 및 그림 2 참고).

표 10. PACIFIC 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a		5년 추적 후 분석 ^b		
	이 약 (N = 476)	위약 (N = 237)	이 약 (N = 476)	위약 (N = 237)	
무진행 생존 (PFS)					
발생 사례 수 (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)	268 (56.3%)	175 (73.8%)	
PFS 중앙값 (개월) (95% CI)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	16.9 (13.0, 23.9)	5.6 (4.8, 7.7)	
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)		0.55 (0.45, 0.68)		
p-값	p<0.0001				
12개월 후 PFS (%) (95% CI)	55.9 (51.0, 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	않 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 (%)	133 (30.0%)	38 (17.8%)	NA	NA	
(95% CI)	(25.79%, 34.53%)	(12.95%, 23.65%)			
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	NA	NA
p-값	P<0.0001	NA	NA	NA

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

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

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

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

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

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

NR: 도달하지 않음

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

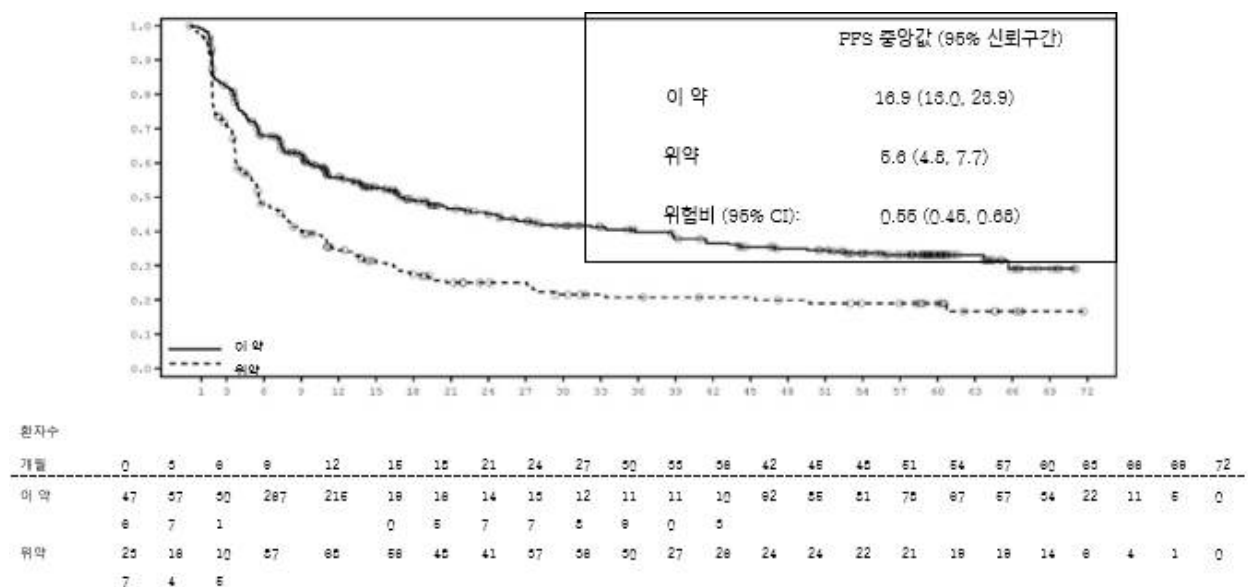
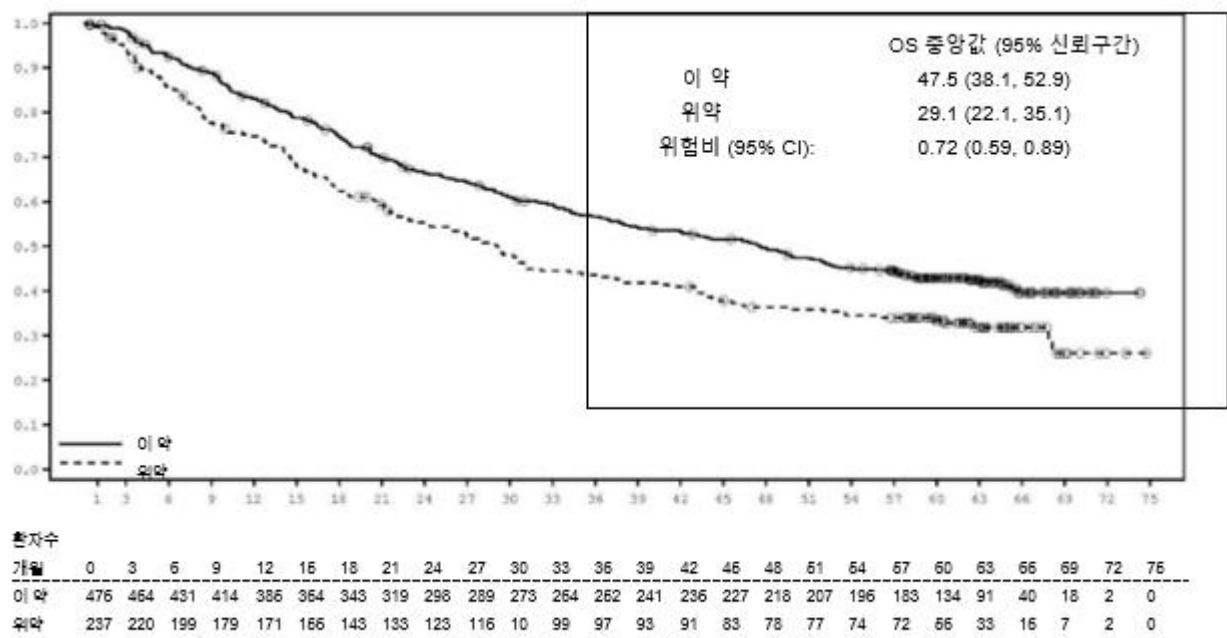


그림 2. 전체생존(OS)의 카플란 메이어 곡선 (PACIFIC 연구) (자료마감: 2021년 1월 11일)



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, 8thedition]) 환자에서 수술 전 보조치료로서 화학요법과 병용투여한 뒤 수술 후 단독요법으로 계속해서 투여한 이 약의 유효성을 평가하기 위해 디자인된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 제3상 임상시험이다. 임상시험은 이전에 치료받은 이력이 없는 문서화된 편평세포 또는 비편평세포 비소세포폐암 환자로서, 면역 매개 요법에 노출된 적이 없고, 0 또는 1의 WHO/ECOG 수행 능력과 적어도 한 가지 이상의 RECIST 1.1

표적 병변이 있는 환자를 등록했다. 무작위배정 전, Ventana PD-L1 (SP263) 분석을 사용하여 환자의 종양 PD-L1 발현 상태를 확인했다.

임상시험에서 활동성 또는 이전에 문서화된 자가 면역 질환이 있거나 더발루맙의 첫 투여 후 14일 이내에 면역억제 약물을 사용한 환자는 제외되었다. 유효성 분석을 위한 시험 집단(변형된 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≥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 종양 평가가 베이스라인 시점과 수술전 보조요법이 완료되었을 때(수술 전) 실시되었다. 첫 번째 수술 후 흉부 및 복부(간 전체 및 양쪽 부신 포함) CT/MRI 스캔이 수술 후 5주±2주 경과 시점에 보조 요법 개시전 최대한 근접한 시기에 이루어졌다. 그리고 나서 종양 평가가 48주 경과 시점까지 12주마다(수술일 기준), 192주 경과 시점까지(약 4년) 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 ≥1% 분석군), pCR (PD-L1-TC ≥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 인

구 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 11 및 그림 3을 참고한다.

표 11. AEGEAN 연구에 대한 유효성 결과(mITT)

	이 약 + 화학요법 (N=366)	위약 + 화학요법 (N=374)
무사건생존(EFS) ^a		
발생 사례 수, n (%)	98 (26.8)	138 (36.9)
EFS 중앙값(95% CI) (개월)	NR (31.9, NR)	25.9 (18.9, NR)
12개월째 EFS, % (95% CI)	73.4 (67.9, 78.1)	64.5 (58.8, 69.6)
24개월째 EFS, % (95% CI)	63.3 (56.1, 69.6)	52.4 (45.4, 59.0)
위험비(95% CI)	0.68 (0.53, 0.88)	
양측 p-값 ^d	0.003902	
pCR ^{a,b,d}		
반응이 있는 환자 수	63	16
반응률, % (95% CI)	17.21 (13.49, 21.48)	4.28 (2.46, 6.85)
비율 차이, % (95% CI)	12.96 (8.67, 17.57)	
MPR ^{a,c,d}		
반응이 있는 환자 수	122	46
반응률, % (95% CI)	33.33 (28.52, 38.42)	12.30 (9.15,

16.06)

비율 차이, % (95% CI) 21.03 (15.14, 26.93)

^a 결과는 계획된 EFS 중간 분석 및 연구 개시 후 46.3개월째에 발생한 pCR/MPR 최종 분석(자료마감: 2022년 11월 10일)을 기준으로 했다.

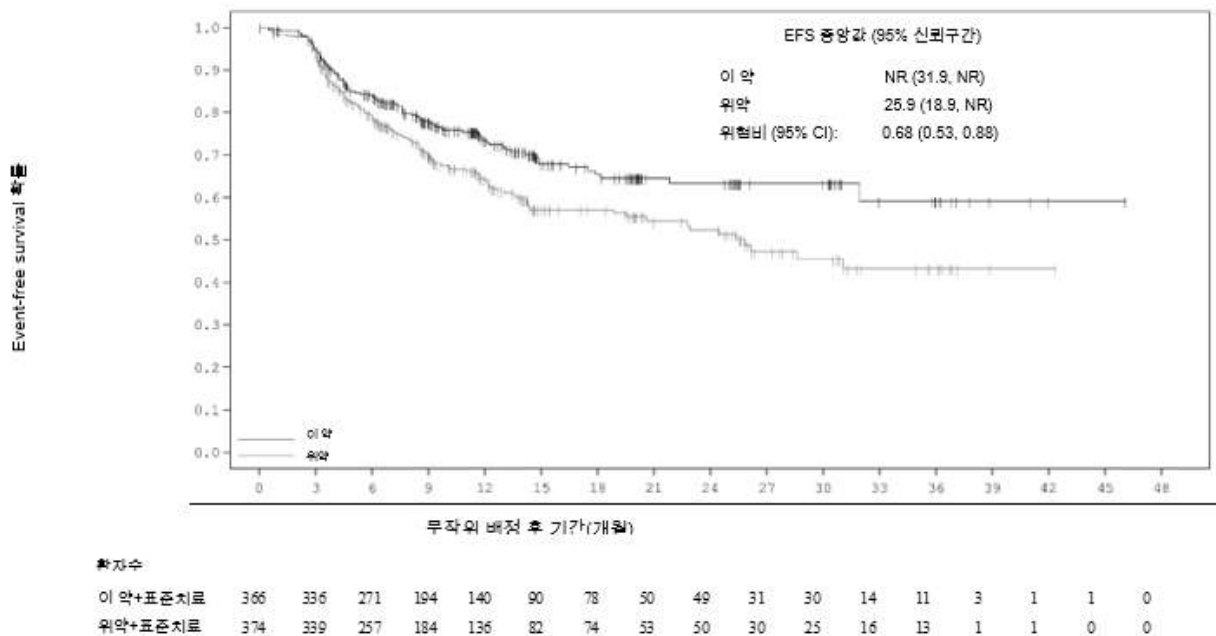
^bn =402에 대한 사전에 명시된 pCR 중간 분석(자료마감: 2022년 01월 14일)에 따르면, pCR 비율은 0.0082%의 유의 수준과 비교했을 때 통계적으로 유의했다(p = 0.000036).

^cn =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).

^dpCR 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 어림한 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



소세포폐암 - 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 소세포폐암(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. 환자

는 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. 소세포폐암 및 비소세포폐암 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 유의하

고 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 12 및 그림 4와 5를 참조한다.

표 12. ADRIATIC 시험의 유효성 결과

	1군: 이 약 (n=264)	2군: 위약 (n=266)
전체생존(OS) ^a		
사망 사례 수 (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
OS 중앙값 (개월) (95% CI) ^b	55.9 (37.3, NR)	33.4 (25.5, 39.9)
HR (95% CI) ^c	0.73 (0.569, 0.928)	
p-값 ^d	0.01042	
24개월 후OS (%) (95% CI) ^b	68.0 (61.9, 73.3)	58.5 (52.3, 64.3)
36개월 후 OS (%) (95% CI) ^b	56.5 (50.0, 62.5)	47.6 (41.3, 53.7)
무진행 생존(PFS) ^e		
사건 수 (%)	139 (52.7)	169 (63.5)
중앙값 PFS (개월) (95% CI) ^b	16.6 (10.2, 28.2)	9.2 (7.4, 12.9)
HR (95% CI) ^f	0.76 (0.606, 0.950)	
p-값 ^d	0.01608	
18개월 후PFS (%) (95% CI) ^b	48.8 (42.2, 55.0)	36.1 (29.9, 42.2)
24개월 후PFS (%) (95% CI) ^b	46.2 (39.6, 52.5)	34.2 (28.2, 40.3)
객관적 반응(ORR) ^e		
ORR ^g 사례 수 (%)	53/175 (30.3)	54/169 (32.0)
완전 반응 사례 수 (%)	5 (2.9)	4 (2.4)
부분 반응 사례 수 (%)	48 (27.4)	50 (29.6)
오즈비(95% CI)	-1.2 (-11.0, 8.5)	
중앙값 DoR ^{b,e} (개월) (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)

^a분석시점 환자에서 OS 추적관찰 기간의 중앙값은 이 약 시험군에서 37.19 개월이고 위약군에서 37.24 개월이었다.

^bKaplan Meier 기법을 사용하여 계산. Brookmeyer-Crowley 방법을 기반으로 도출된

중양값에 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.

^fHR에 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.

^gRECIST v1.1에 따라 베이스라인에 측정가능 질병을 가진 전체 분석 집합의 하위군 기준; 이 약 (n = 175), 위약 (n = 169)

그림 4. 이 약 vs 위약에 대한 OS의 Kaplan-Meier 곡선

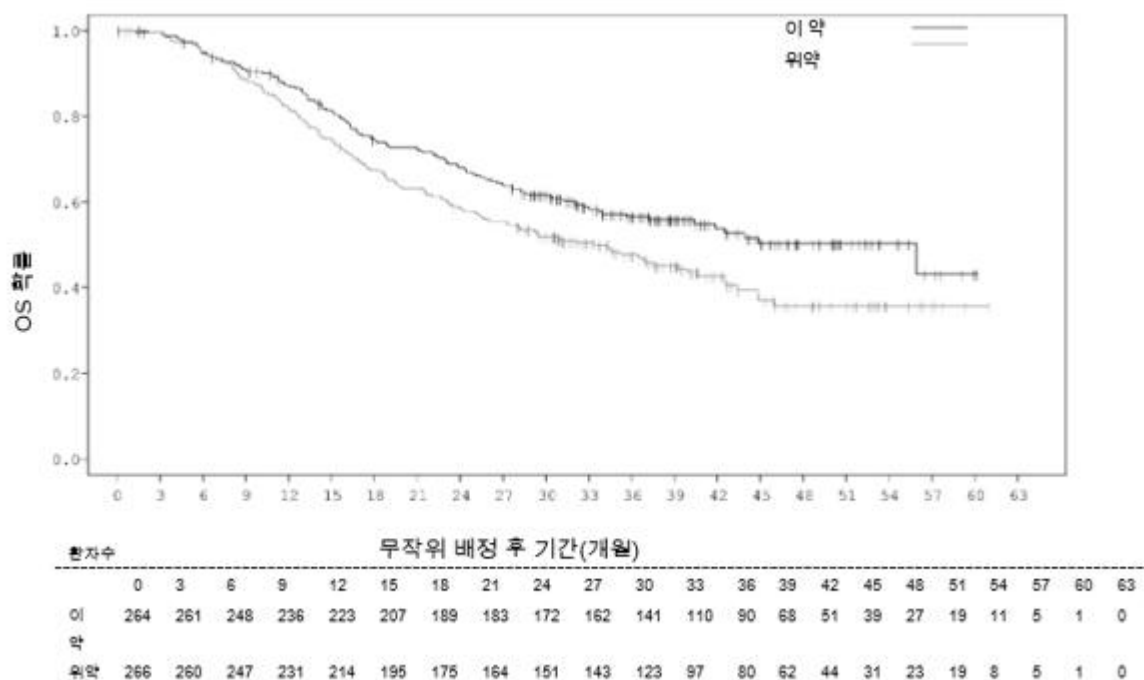
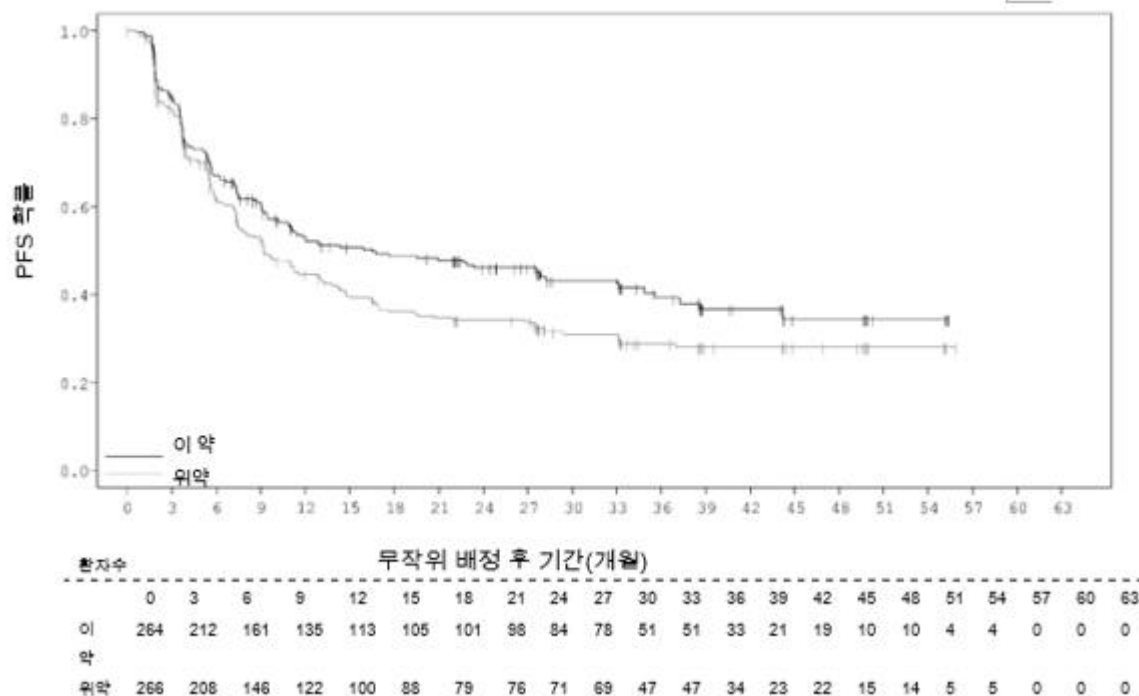


그림 5. 이 약 vs. 위약에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선



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

소세포폐암 - CASPIAN 연구

CASPIAN 연구에서 이전에 치료받지 않은 확장 병기 소세포폐암 환자에게 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과 병용투여한 이 약의 유효성이 평가되었다. CASPIAN 연구는 무작위 배정, 공개, 다기관 연구로서 WHO/ECOG PS 0 또는 1이고 소세포폐암의 일차 치료요법으로 백금 기반 화학요법을 받기에 적절한, 치료 경험이 없는 확장 병기 소세포폐암 환자를 대상으로 하였다. 무증상 또는 치료된 뇌전이가 있는 환자는 참여 가능하였다. 이 연구에서 흉부 방사선요법, 활동성 일차성 면역결핍, 부종양증후군을 포함한 자가면역 장애, 활동성 또는 문서화된 적 있는 자가면역 또는 염증 장애, 생리학 적 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. 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 13, 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 13. CASPIAN 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a 이 약 + 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 268)		장기 추적 분석 ^b 이 약 + 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 268)	
	에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 (N = 269)		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)	13.0	10.3	12.9	10.5
(95% CI)	(11.5, 14.8)	(9.3, 11.2)	(11.3, 14.7)	(9.3, 11.2)
HR (95% CI) ^c	0.73 (0.59, 0.91)		0.71 (0.595, 0.858)	
p-값 ^d	0.0047			
12개월 후 OS (%)	53.7	39.8	52.8	39.3
(95% CI)	(47.4, 59.5)	(33.7, 45.8)	(46.6, 58.5)	(33.4, 45.1)
18개월 후 OS (%)	33.9	24.7	32.0	24.8
(95% CI)	(26.9, 41.0)	(18.4, 31.6)	(26.5, 37.7)	(19.7, 30.1)
24개월 후 OS (%)	NA	NA	22.9	13.9
(95% CI)	NA	NA	(18.1, 28.2)	(10.1, 18.4)
36개월 후 OS (%)	NA	NA	17.6	5.8

(95% CI)			(13.3, 22.4)	(3.4, 9.1)
무진행 생존 (PFS)				
발생 사례 수 (%)	226 (84.3%)	233 (86.6%)	NA	NA
PFS 중앙값 (개월)	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)	NA	NA
(95% CI)				
HR (95% CI) ^c	0.78 (0.65, 0.94)		NA	
6개월 후 PFS (%)	45.4	45.6	NA	NA
(95% CI)	(39.3, 51.3)	(39.3, 51.7)		
12개월 후 PFS (%)	17.5	4.7	NA	NA
(95% CI)	(13.1, 22.5)	(2.4, 8.0)		
객관적 반응(ORR ^e)	182 (67.9%)	155 (57.6%)	NA	NA
사례 수 (%)				
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)				

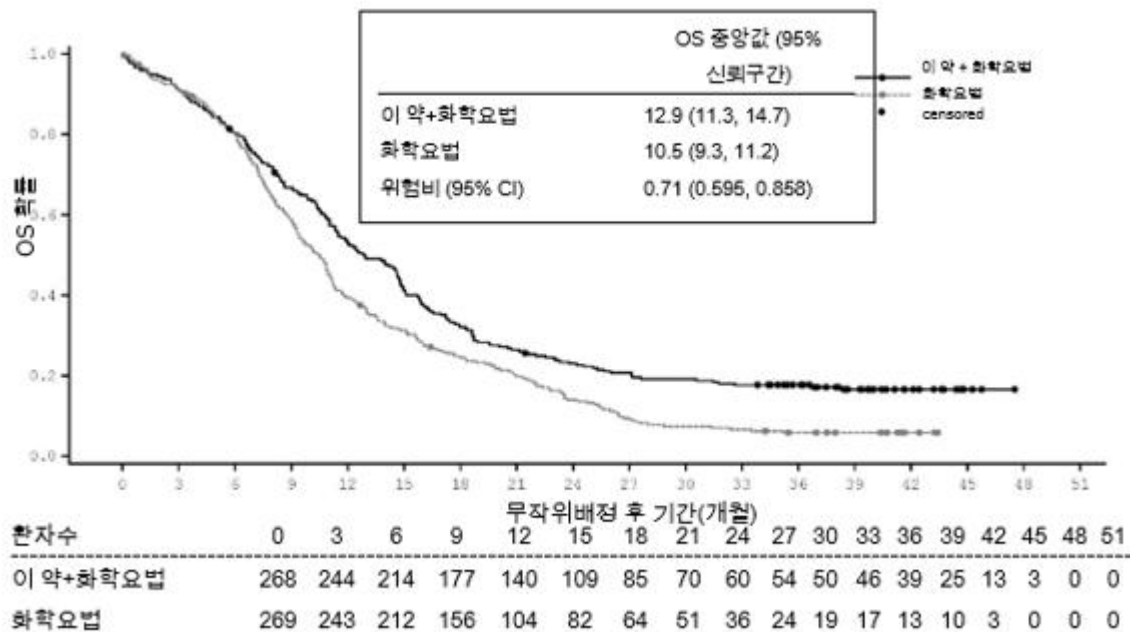
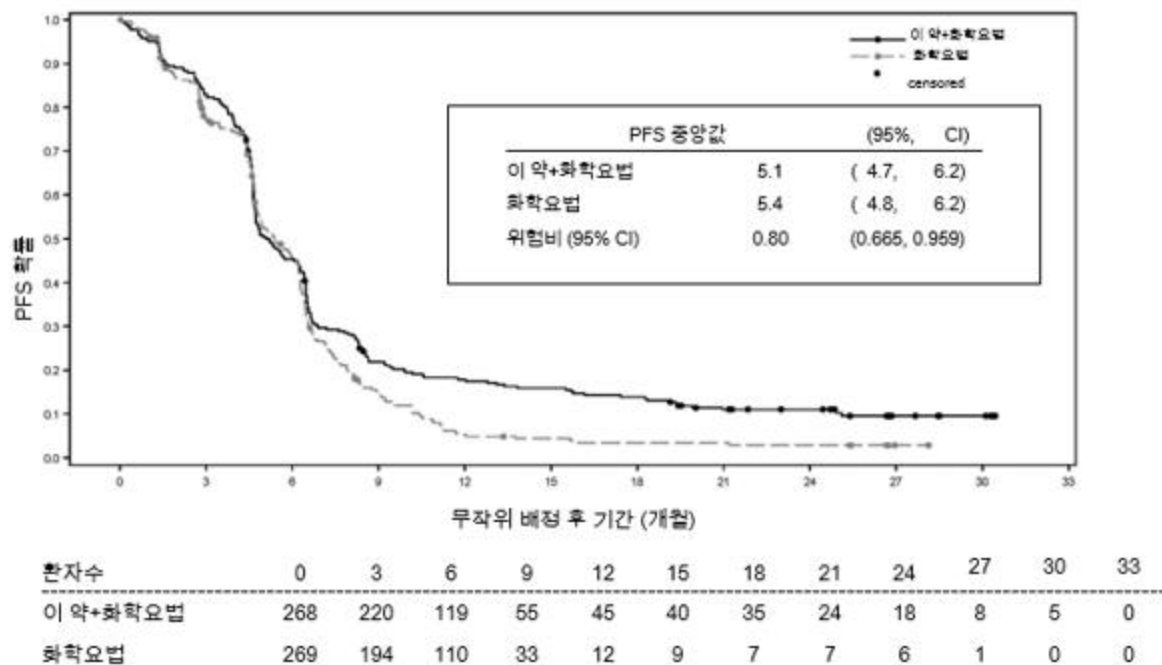


그림 7. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (CASPIAN 연구) (자료마감: 2020년 1월 27일)



담도암 - TOPAZ-1 연구

TOPAZ-1은 켈시타빈 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 젬시타빈 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 14, 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 14와 그림 8에 나타나 있다.

표 14. TOPAZ-1 연구의 유효성 결과

유효성 결과	일차 중간 분석 ^a	장기 추적 분석 ^b
	이 약 + 젬시타빈 위약 + 젬시타빈 및 시스플라틴 (n=344) 및	이 약 + 젬시타빈 위약 + 젬시타빈 및 시스플라틴 (n=344)

(n=341)		(n=341)	
전체 생존 (OS) (자료마감: 2021년 8월 11일)			
사망 사례 수 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)	
OS 중앙값 (개월)	12.8	11.5	
(95% CI) ^c	(11.1, 14)	(10.1, 12.5)	
HR (95% CI) ^d	0.80 (0.66, 0.97)		
p-값 ^d	0.021		
전체 생존 (OS)			
사망 사례 수 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)	248 (72.7)
OS 중앙값 (개월)	12.8	11.5	12.9
			11.3
(95% CI) ^a	(11.1, 14)	(10.1, 12.5)	(11.6, 14.1)
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
PFS 중앙값 (개월)	7.2	5.7	NA
			NA
(95% CI) ^c	(6.7, 7.4)	(5.6, 6.7)	
HR (95% CI) ^d	0.75 (0.63, 0.89)		NA
p-값 ^d	0.001		NA
^a 최종 OS, PFS, ORR 및 DoR 분석의 자료마감일(data cut-off)은 2021년 8월 11일이다.			
^b 추적 OS분석의 자료마감일(data cut-off)은 2022년 2월 25일이다.			
^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)			

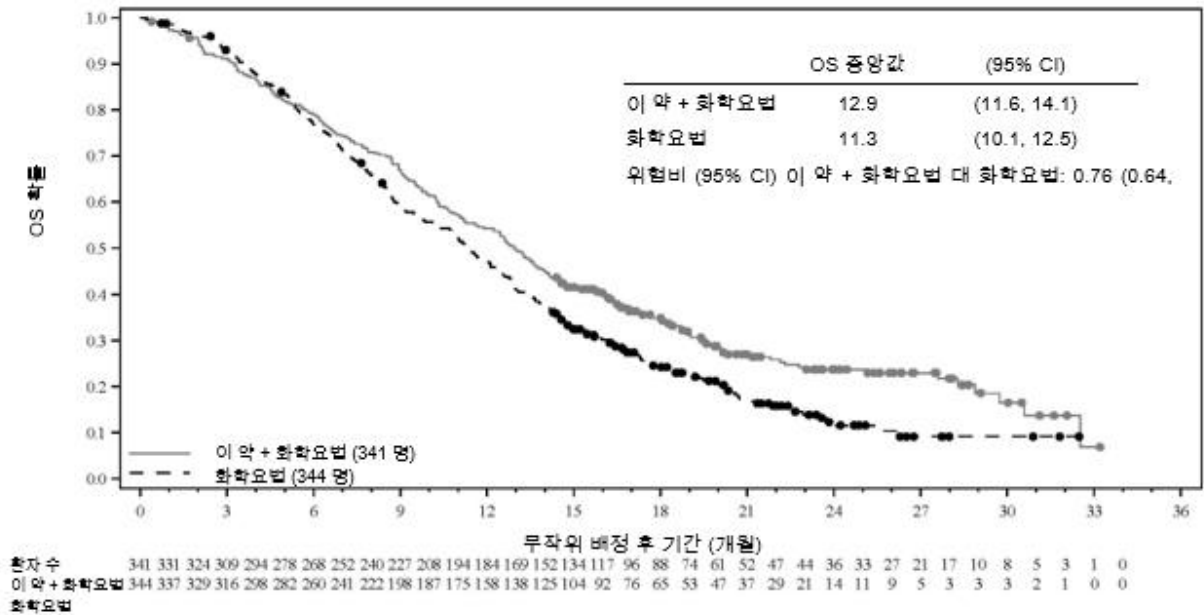
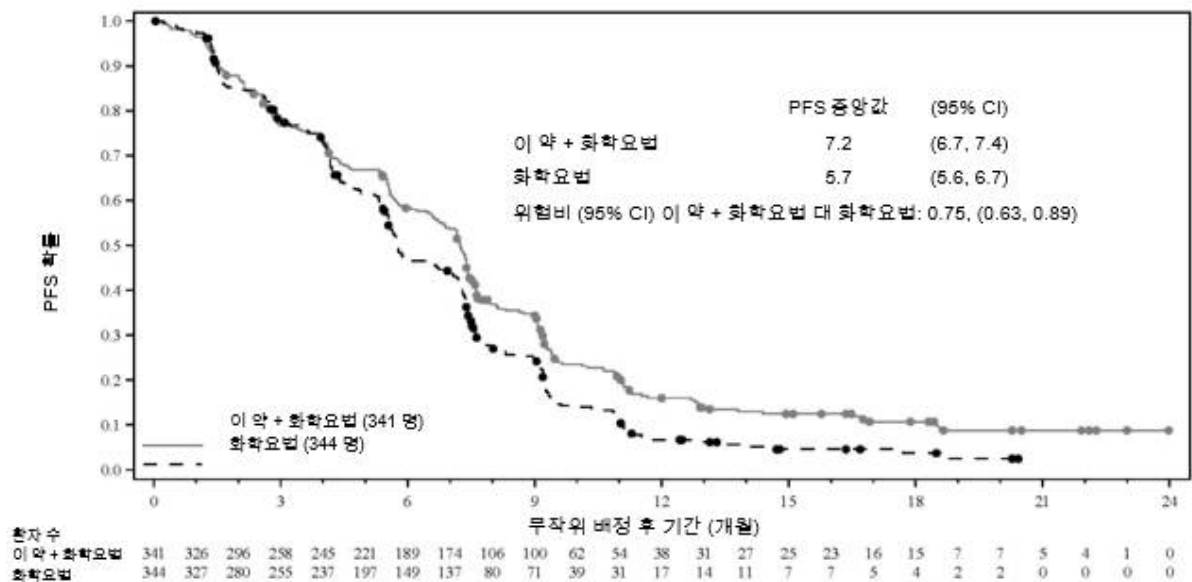


그림 9. 무진행생존(PFS)의 카플란 메이어 (Kaplan-Meier) 곡선 (TOPAZ-1 연구) (자료마감: 2021년 8월 11일)



간세포암(Hepatocellular carcinoma, HCC) - HIMALAYA 연구

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

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

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

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

무작위 배정은 대혈관 침범(macrovascular invasion, MVI)(있음 또는 없음), 간질환의 병인(확인된 B형 간염 또는 확인된 C형 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

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

소라페닙군: 소라페닙 400 mg 1일 2회 투여

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

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

일차 평가변수는 전체생존기간(OS)이다. 주요 이차 평가변수는 연구자가 RECIST v1.1에 따라 평가한 무진행 생존(progression-free survival, PFS), 객관적 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 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법군에서 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 OS 개선을 나타냈다[위험비(hazard ratio, HR)=0.78 [95% CI 0.66, 0.92]; p=0.0035] (표 15, 그림 10 참고).

표 15. HIMALAYA 연구의 유효성 결과 비교: 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 vs 소라페닙

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

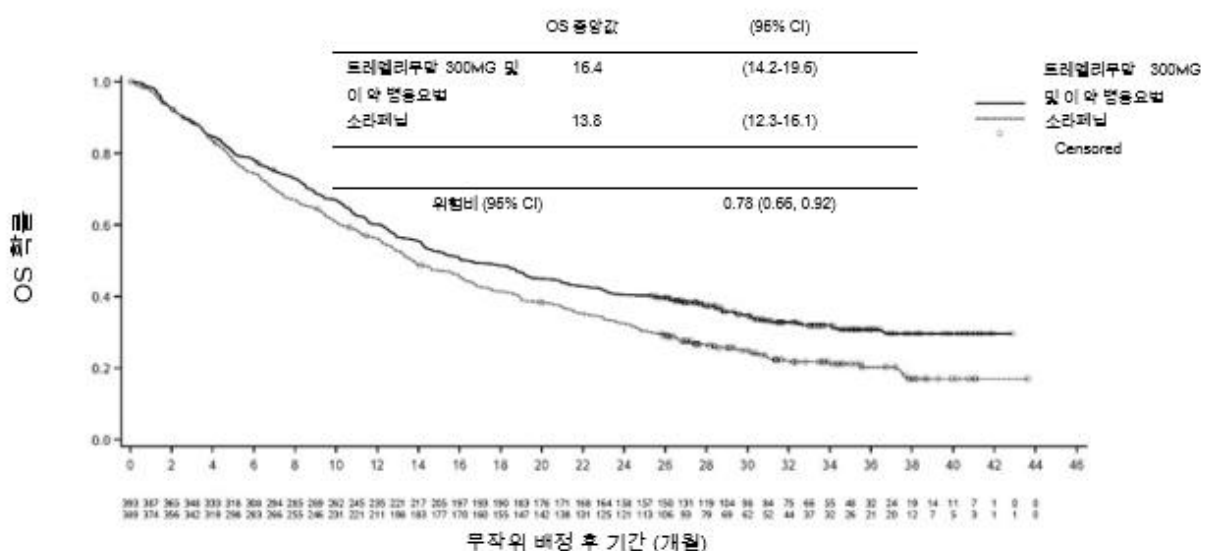
추적 기간 중앙값 (개월)	33.2	32.2
범위	(31.7-34.5)	(30.4-33.7)
전체 생존(OS)		
사망 사례 수 (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
OS 중앙값 (개월)	16.4	13.8
(95% CI)	(14.2-19.6)	(12.3-16.1)
HR (95% CI)	0.78 (0.66, 0.92)	
p-값 ^a	0.0035	
무진행 생존(PFS)		
발생 사례 수 (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
PFS 중앙값 (개월)	3.78	4.07
(95% CI)	(3.68-5.32)	(3.75-5.49)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

^a 미리 관측된 실측 사례수 및 O' Brien-Fleming 법을 적용한 Lan-DeMets 제1종 오류 분배율 함수에 근거하여, 트레멜리무맙 300mg과 이 약 병용요법 vs 소라페닙에 대해 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 종양 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 3주마다 1회 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 위약을 3주마다 1회 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지요법으로 더발루맙 위약 4주마다 1회와 올라파립 위약 정제 1일 2회를 투여받았다.

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

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

질병 진행 이외의 이유로 두 제품(더발루맙/위약 또는 올라파립/위약)을 중단한 환자는 독성 고려사항과 시험자의 재량에 따라 적절한 경우 다른 제품으로 투여를 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 화학요법 + 이 약 + 올라파립으로 투여받은 환자군은 백금 기반 화학요법 대비 ITT 집단에서 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였고 [HR=0.55(95% CI: 0.43, 0.69), $p<0.0001$] 백금 기반 화학요법 + 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 16과 그림 11에 요약되어 있다. dMMR 종양 상태의 검열된 환자에서 PFS의 중간 추적 기간은 백금 기반 화학 요법 + 이 약 군의 경우 15.5개월, 백금 기반 화학 요법 군의 경우 10.2개월이었다. PFS 분석 시점에 중간 OS 자료의 성숙도는 26% 였고 백금 기반 화학 요법 + 이 약과 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 95명의 환자 중 25명에서 사건이 발생했다.

표 16. 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%NR (NR, NR))		7.0 (6.7, 14.8)
CI) ^c		
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%NR (NR, NR))		23.7 (16.9, NR)
CI) ^c		
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%NR (NR, NR))		10.5 (4.3, NR)
CI) ^c		

^a연구자 평가.

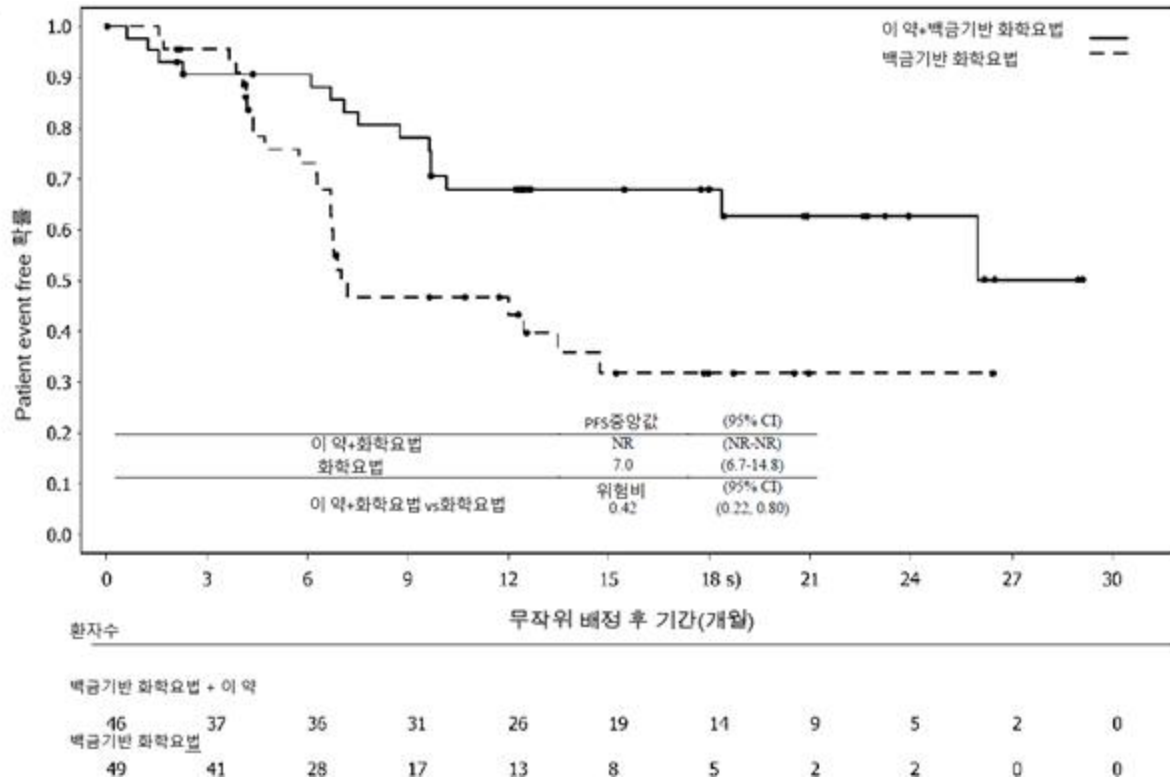
^b결과는 첫 번째 중간 분석(DCO: 2023년 4월 12일)을 기반으로 함.

^c Kaplan-Meier 기법을 사용하여 계산함.

^d반응: 확인된 완전 반응 또는 부분 반응으로서 최상의 객관적 반응. 베이스라인에

서 측정 가능한 질환이 있는 치료군의 환자 수를 기반으로 함(백금 기반 화학 요법 + 이 약 군의 N=42, 백금 기반 화학 요법군의 N=42). CI=신뢰 구간, HR=위험 비율, NR=도달 안 됨

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



불일치 복귀 결함이 없는(pMMR) 자궁내막암 환자

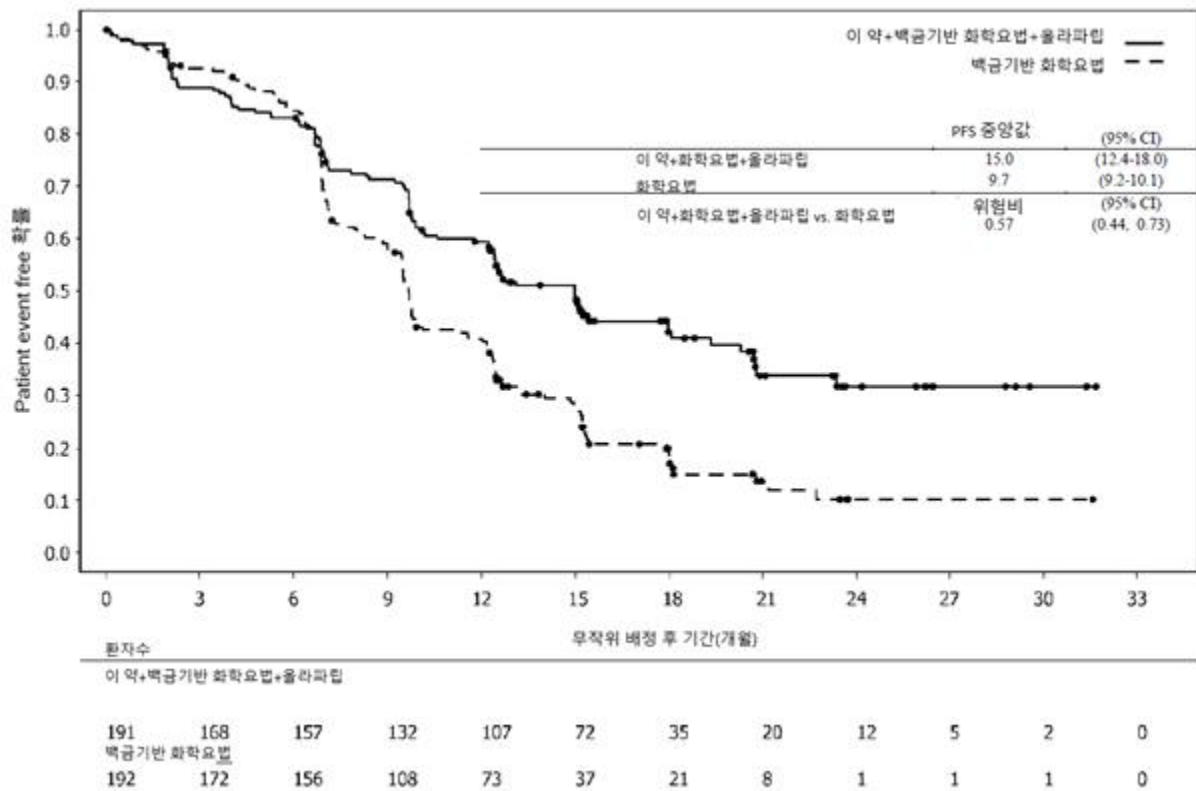
pMMR 종양 상태의 환자 중 인구 통계학적 및 기준 특성은 일반적으로 치료군 간에 잘 균형을 이루었다. 세 군 모두의 기준 인구통계학적 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 64세(범위: 22~86세), 65세 이상 48%, 75세 이상 8.1%, 백인 56%, 아시아인 30%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 6%. 질병 특성은 다음과 같다. ECOG PS 0(69%) 또는 1(31%), 새로 진단된 47%, 재발성 질환 53%. 조직학적 하위 유형은 자궁 내막양(54%), 장액성(26%), 암육종(8%), 혼합 상피(4%), 투명 세포(3%),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

pMMR 종양 상태의 환자군에 대한 결과는 표 17과 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 17. DUO-E 시험의 유효성 결과(pMMR 종양 상태 환자군)

	백금 기반 화학요법+이 약+ 백금 기반 화학요법(n=192)	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.

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

더발루맵의 발암성 및 변이원성 가능성은 평가되지 않았다.

생식 독성

문헌에서 보고된 바와 같이, PD-1/PD-L1 경로는 태아에 대한 모체 면역 내성을 유지함으로써 임신을 유지하는 중심 역할을 하며, 마우스 동종이형 임신 모델에서 PD-L1 신호 전달 단절은 태아 손실을 증가시키는 것으로 나타났다. 임신한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 동물 생식 시험에서, 임신 확인부터 출산까지 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.

동물 독성 및/또는 약리학

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

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- 해당사항 없음

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
신청일자	2024.11.01.	2024.11.01.

보완요청일자	2025.01.02.	2024.12.30.
보완접수일자	2025.03.04.	2025.03.05.
최종처리일자	2025.04.04.	2025.03.18.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
		1	2														3						4					5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
			가							나							가			나			가	나	다	라	마	바	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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

○ 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]

<자궁내막암>

- 용량 설정의 타당성
 - 백금 기반 항암화학요법과 투여 간격을 맞추기 위해 Q3W 1120 mg 용량을 투여하였으며 이는 집단 약동학시험을 통해 75 kg 체중 기반 용량에 상응하며 Q4W 1500 mg 투여 시와 항정상태 PK 농도 중앙값이 유사함을 근거로 채택되어 3상 임상시험에서 양호한 내약성을 나타냄
 - 유지 단계에서 3상 임상시험에서 체중 30 kg 이하 감소 시 초과로 개선될 때까지 체중기반 투여(20 mg/kg)를 선택하였으며 기허가된 적응증과 동일함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
 - 1차 평가변수인 PFS는 단독유지군에서 위험비 0.71, 중앙값 10.2 개월, 병용유지군에서 위험비 0.55, 중앙값 15.1 개월로 대조군 대비 유의한 연장이 나타났음
 - 바이오마커에 따라 환자군을 제한하는 것으로 신청하였으며 제시한 적응증은 위험-이익 평가 측면에서 적절하게 설정되었다고 판단됨
 - 하위군 분석 시, 환자 수의 제한이 있으나 변경된 적응증에 해당하는 환자군에서 인종(아시아인), PD-L1 유무와 관계없이 시험군에 긍정적인 결과가 도출되었으므로 적응증 제한을 위한 바이오마커로서 MMR만을 설정하는 것이 타당함
 - OS의 성숙도가 낮으나 d-MMR군의 경우, 유효성이 조기에 충분히 확보되었다고 판단되며 pMMR군의 경우, OS의 이익을 확인하기에 이른 시점이나 추후 RMP를 통해 추적조사된 OS 결과보고서를 제출할 예정임
- 안전성의 타당성
 - 가장 흔한 이상사례는 혈액, 위장관계로 빈혈, 탈모, 메스꺼움, 피로, 변비, 설사, 관절통이었음
 - 3/4 등급 이상사례 발생은 병용유지군에서 더 많이 보고되었는데 빈혈, 호중구감소증이 대조군 대비 5% 이상 많이 발생하였음
 - 순수적혈구무형성이 병용유지군에서 새롭게 나타난 이상사례로 시험약과 인과관계를 배제할 수 없으며 3등급 3건이 발생함
 - 안전성 측면에서 병용 투여 시 새로운 이상사례가 발생하였으나 가장 이익을 얻을 수 있는 환자군(pMMR)으로 환자를 제한하였으므로 위험-이익 평가가 긍정적인

<소세포폐암>

- 용량 설정의 타당성
 - 기허가 적응증의 용법·용량과 동일하며 3상 임상시험에서 양호한 내약성을 나타냄
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
 - 1차 평가변수인 OS는 위험비 0.73, 중앙값 55.9개월로 사전에 정의한 유효성 경계(HR 0.79)를 만족하였음
 - 1차 평가변수인 PFS는 위험비 0.76, 중앙값 16.6개월로 사전에 정의한 유효성 경계(HR 0.74)를 만족하지 못하였음
 - PFS 측면에서 유의성 경계를 만족하지 못했지만 사전에 정의된 다중 검정 절차에 따라 OS를 분석하였으며 OS의 통계적 유의성을 만족하였으므로 시험은 가설 검정에 성공하였음
- 안전성의 타당성

- 가장 흔한 이상사례는 방사선 폐렴, 식욕 감소, 갑상선 기능 저하증, 기침으로 더발루맙의 알려진 이상사례 및 시험치료 과정에서 발생가능한 이상사례로 예상가능한 범주에 있음
- 3/4 등급 이상사례 발생은 시험군과 대조군이 차이를 보이지 않았으며 폐렴, 설사, 리파아제 상승 등이었음
- 시험약과 관련한 사망은 뇌병증 및 폐렴으로 더발루맙의 알려진 이상사례 범주에 속함

[약어 및 정의]

- dMMR(mismatch repair-deficient): 불일치 복구 결핍
- pMMR(mismatch repair-proficient): 불일치 복구 능숙
- MSI-H(microsatellite instability-high): 고빈도 현미부수체 불안정성
- MSS(microsatellite stable): 현미부수체 안정

<자궁내막암>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

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

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 위해 통용되는 1차 치료 SoC는 백금 기반 화학요법이며, 카보플라틴과 파클리탁셀 조합이 선호되는 요법이다(NCCN 2023, Oaknin et al 2022). 최근 면역 관문 억제제인 펌브롤리주맙(키트루다[KEYTRUDA®], Merck & Co., nc.) 또는 도스탈리맙(젠펔리[JEMPERLI], GlaxoSmithKline)을 SoC 화학요법과 병용하여 개시하고 유지 단일요법으로 지속한 경우를 평가하는 시험은 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 1차 치료에서 SoC 화학요법 대비 통계적으로 유의한 PFS를 보고했다.
- 진행성 또는 재발성 자궁내막암의 경우 새로운 치료 방안에 대한 미충족 수요가 높다. 진행성 자궁내막암으로 진단받은 환자의 5년 생존율은 3기의 경우 50~66%, 4기의 경우 20%~26%이다(Creasman et al 2006). 2차 치료를 받은 환자가 거의 없고 진행성 자궁내막암의 생존율이 좋지 않은 이유는 부분적으로는 1차 화학요법 후 사용할 수 있는 치료 선택지가 제한적이기 때문이다(Halla 2022).

- 면역 관문 억제제는 이전 화학요법 차수와 관계없이 dMMR상태의 진행성 또는 재발성 자궁내막암에서 단일 제제로서 활성을 보여주었다(Antill et al 2021, Andre et al 2022, Marabelle et al 2020). 최근, RUBY 파트 1의 긍정적인 결과를 바탕으로 dMMR/MSI-H인 성인 원발성 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 치료하기 위해 도스타리맵과 카보플라틴 및 파클리탁셀 병용요법에 이은 도스타리맵 단일 제제 투여에 대한 FDA 승인이 이루어졌으며(JEMPERLI USPI), 그로 인해 1차 환경에서 면역 관문 억제제 + 백금 기반 화학요법의 역할이 정립되었다.
- pMMR 환자를 위한 1차 치료의 현행 SoC는 여전히 화학요법이며, 질병 진행을 지연시키고 잠재적으로 생존을 개선할 수 있는 새로운 치료 방안이 필요하다. 더발루맵을 단일요법으로 사용하거나 더발루맵 및 백금 기반 화학요법 투여 후 더발루맵을 올라파립과 병용하면 1차 치료 환경에서 무진행 생존을 연장하고 OS에서 잠재적으로 긍정적인 경향을 보인다는 점에서 환자에게 추가적인 임상적 이익을 제공할 수 있다.
- pMMR 환자의 경우, CD8+ T세포를 인식하는 종양 특이적 신생항원 수준이 낮기 때문에 유지요법 중 면역 관문 억제제 단독 투여 시 종양의 면역원성이 떨어지고 반응성이 저하된다. 올라파립에 의한 PARP의 약리학적 억제는 STING 경로 활성화, 후속 I형 인터페론 생성, T세포 활성 증진을 통해 항종양 면역 반응을 향상시킬 잠재력을 지니고 있으며(Stewart et al 2018, Li et al 2019, Wanderley et al 2022), 이는 더 나아가 더발루맵과 같은 면역 관문 억제제의 활성을 개선하고 감작할 수 있다. 이러한 잠재적 상호작용은 면역 관문 억제제의 유효성이 더 제한적인 pMMR 환자 집단에서 특히 관련이 있을 수 있으며(Lee et al 2016, Lizardo et al 2020), PARP 억제제로 면역 조절이 추가되면 항종양 반응을 강화할 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (임상시험 일련번호 202000382, 임상승인번호 31991, 승인일자 2018.12.27.) 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 일차 카보플라틴 및 파클리탁셀과 더발루맵의 병용요법 이후 올라파립을 병용하거나 병용하지 않은 더발루맵 유지요법에 대한, 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험 (DUO-E)
- 사전검토 민원 관련 최종 결과(보완) 통보(관련 : 유전자재조합의약품과-1365호, 2024.10.08.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

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

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 건강한 집단 약동학시험

1) 약동학

더발루맵의 PK(혈청 농도)는 DUO-E와 다양한 유형의 고형 중앙 환자를 대상으로 한 기타 임상시험에서 결정되었다(안전성 풀의 시험으로 구성된 더발루맵 범종양 풀: Study 1108, Japan Study 02, ATLANTIC, HAWK, CONDOR, PACIFIC, MYSTIC, ARCTIC, EAGLE, DANUBE, KESTREL, STUDY 22, HIMALAYA; 이러한 시험에 대한 세부사항은 표 1 참조). 대다수의 시험에서는 DUO-E(Ctrough 농도)의 경우와 마찬가지로 PK 평가를 위해 희박 샘플 채취만 시행했다.

DUO-E에서 사전 명시된 시점의 더발루맵 혈청 농도는 표 3에 제시된다. 올라파립은 화학요법 주입이 종료된 후(제18주)에만 투여되었기 때문에, 제12주 투여 전 방문 시 SoC + D 및 SoC + D + O 투여군에 속한 모든 환자는 동일한 투여(백금-기반 화학요법과 더발루맵 병용)를 효과적으로 받고 있었다는 점에 유의한다. 제26주 투여 전 방문 시 SoC + D 및 SoC + D + O 군에 속한 모든 환자는 각각 더발루맵 단일요법과 더발루맵 + 올라파립 병용요법을 투여받고 있었다.

더발루맵 PK 농도는 SoC + D 및 SoC + D + O 투여군 모두에서 예상 노출 범위 내에 있었으며 제12주

및 제26주 모두에서 유사한 것으로 나타나 더발루맵 PK가 SoC 또는 올라파립과 함께 병용 투여해도 영향을 받지 않는다는 점을 보여주었다.

표 3 DUO-E 및 더발루맵 범종양 풀에서 PK 분석군의 더발루맵 혈청 농도($\mu\text{g/mL}$) 요약

Visit, timepoint	Geometric Mean, $\mu\text{g/mL}$ (geometric %CV) [n]				
	DUO-E PK Analysis Set (1120 mg Q3W)		Durvalumab Pan-tumour Pool *		
	SoC + D (N=204)	SoC + D + O (N=213)	10 mg/kg Q2W Pool (N = 2520)	20 mg/kg Q4W Pool (N = 424)	1500 mg Q4W Pool (N = 959)
Week 12, pre-dose	203.1 (32.63) [76]	196.2 (31.65) [90]	129.2 (121.50) [241]	105.7 (124.61) [206]	118.4 (89.08) [590]
Week 24, pre-dose	NS	NS	165.8 (78.75) [398]	132.9 (59.67) [146]	136.6 (106.64) [202]
Week 26, pre-dose	265.6 (39.62) [26]	236.3 (37.97) [35]	195.7 (28.57) [11]	85.8 (- ^b) [1]	NS
3-month follow-up	28.0 (104.39) [21]	14.0 (206.77) [20]	14.5 (409.47) [625]	9.4 (1735.06) [107]	10.4 (979.37) [257]

* Durvalumab Pan-tumour pool: Study 1108, Japan Study 02, ATLANTIC, HAWK, CONDOR, PACIFIC, MYSTIC, ARCTIC, EAGLE, DANUBE, KESTREL, STUDY 22, HIMALAYA.

^b %CV value not available as data were only available for one patient.

2) 면역원성

더발루맵에 대한 항약물 항체 자료는 총 405명의 ADA 평가 가능 환자(안전성 분석군에서 비결측 베이스라인 ADA가 있고 비결측 베이스라인 후 결과가 하나 이상인 환자로 정의)에 대해 입수되었다: SoC + D 투여군 198명, SoC + D + O 투여군 207명.

ADA 유병률(ADA 양성 환자 비율)과 발생률(투여 후 발생한 ADA 양성 환자 비율)은 모두 낮았으며, SoC + D 투여군과 SoC + D + O 투여군 간에 비슷하게 나타나 올라파립과의 병용이 더발루맵 면역원성 프로파일에 변화를 주지 않았음을 시사했다.

전체적으로 SoC + D 및 SoC + D + O 투여군에서 405명의 환자 중 17명(4.2%)이 임의의 방문 시 ADA 양성을 나타냈다(SoC + D 투여군 8명[4.0%], SoC + D + O 투여군 9명[4.3%]). SoC + D 투여군에서 ADA 양성인 8명 중 6명과 SoC + D + O 투여군에서 9명 모두가 베이스라인 시에만 ADA 양성을 보였다. SoC + D 투여군의 환자 2명(E4309003 환자 및 E6005006 환자)은 지속적으로 ADA 양성 결과를 나타냈으며, 이들의 마지막 입수된 평가가 ADA 반응 지속 기간이 16주 이상이 아닌 ADA 양성(E4309003 환자의 경우 6개월 추적관찰 방문 [첫 투여 후 182일] 시, E6005006 환자의 경우 제85일 방문 [첫 투여 후 94일] 시)이었기 때문에 두 명 모두 지속적 ADA 양성으로 분류되었다. E4309003 환자도 6개월 추적관찰 방문 (첫 투여 후 182일) 시 중화항체에 양성을 나타냈으며, 이 환자는 DUO-E 시험에서 중화항체에 양성인 유일한 환자였다.

또한, 항약물 항체 결과는 더발루맵 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg Q4W, 1500 mg Q4W 투여 요법으로 투여 받은 환자를 포함한 13건의 기타 임상시험(더발루맵 범종양 풀)에 걸쳐 통합되었고 DUO-E SoC + D 투여군 및 SoC + D + O 투여군 결과와 비교했다.

ADA의 발생률과 유병률은 DUO-E 시험의 두 투여군과 더발루맵 범종양 풀에서 유사했다(표 7). 중화항체는 DUO-E의 환자 1명에게서만 검출되었으며, 더발루맵 범종양 풀에서 낮은 비율로 검출되었다.

전반적으로, 더발루맵 범종양 풀에서 확보한 ADA 범주의 결과는 환자가 화학요법 단계 중 1120 mg Q3W, 유지 단계에서 1500 mg Q4W로 고정 용량 더발루맵을 투여받았던 DUO-E의 결과와 수치상 유사하여(표 7), SoC 및/또는 올라파립과의 병용이 더발루맵 면역원성 프로파일에 변화를 주지 않았음을 시사한다.

표 7 더발루맵의 면역원성 결과 요약(ADA 평가 가능 집단)

	DUO-E Overall 1120 mg Q3W during the chemotherapy phase and 1500 mg Q4W in the maintenance phase		Durvalumab Pan-tumour Pool Combined 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg Q4W and 1500 mg Q4W
ADA Category	SoC + D (N = 198) n (%)	SoC + D+O (N = 207) n (%)	Pan-tumour Pool (N = 3069) n (%)
ADA-evaluable patients	198 (100.0)	207 (100.0)	3069 (100.0)
ADA prevalence ^a	8 (4.0)	9 (4.3)	191 (6.2)
Median (range) of maximum titre	1.5 (1 - 64)	1.0 (1 - 8)	4.0 (1 - 1,024)
ADA incidence ^b	2 (1.0)	0	84 (2.7)
Median (range) of maximum titre	32.5 (1 - 64)	-	4.0 (1 - 1,024)
ADA-positive post-baseline and positive at baseline	0	0	17 (0.6)
Median (range) of maximum titre	-	-	8.0 (2, 32)
ADA-positive post-baseline only or treatment-induced ADA	2 (1.0)	0	82 (2.7)
Median (range) of maximum titre	32.5 (1 - 64)	-	4.0 (1 - 1,024)
ADA positive at baseline only	6 (3.0)	9 (4.3)	92 (3.0)
Median (range) of maximum titre	1.5 (1 - 16)	1.0 (1 - 8)	4.0 (1 - 64)
Treatment-boosted ADA ^c	0	0	2 (0.1)
Median (range) of maximum titre	-	-	12.0 (8 - 16)
Persistent positive ADA ^d	2 (1.0)	0	67 (2.2)
Median (range) of maximum titre	32.5 (1 - 64)	-	4.0 (1 - 1,024)
Transient positive ADA ^e	0	0	32 (1.0)
Median (range) of maximum titre	-	-	4.0 (1 - 128)
nAb positive at any visit	1 (0.5)	0	16 (0.5)
Median (range) of maximum titre	64.0 (64 - 64)	-	16.0 (1 - 1,024)

DUO-E 중, SoC + D 투여군 2명(1.0%)에서 투여 후 발생한 더발루맵 ADA가 발생했으며 SoC + D + O 투여군에서는 발생하지 않았고, nAb 유병률은 SoC + D 투여군에서 0.5%(1명)였고 SoC + D + O 투여군에서는 없었다. 더발루맵 범종양 풀의 ADA 발생률은 2.7%였던 반면, nAb 유병률은 0.5%였다(표7). ADA 반응의 크기는 ADA 범주 전반에서 낮았으며, DUO-E 및 더발루맵 범종양 풀에서 ADA 역가 중앙값이 검출 한계인 1.0에 근접했다.

ADA의 존재는 더발루맵 PK(노출 계량지표)에 영향을 미치지 않는 것으로 이전에 밝혀진 바 있다. ADA 또는 nAb의 존재가 더발루맵의 안전성에 잠재적인 영향을 미친다는 증거는 없었다. 전반적으로, 이러한 결과는 더발루맵의 낮은 면역원성 위험을 뒷받침한다.

3) 권장용량의 타당성

DUO-E 시험에 사용된 더발루맵의 용량은 화학요법 단계 중에는 1120 mg Q3W, 유지 단계에서는 1500 mg Q4W였다.

DUO-E 시험에서는 화학요법 단계 중에는 고정 용량인 더발루맵 1120 mg을 Q3W 투여했고, 유지 단계 중에는 1500 mg Q4W를 투여했다. 더발루맵의 초기 Q3W 일정은 환자와 시험자의 사용 용의성과 편의성을 위해 화학요법 투여 간격과 일치하도록 선택되었다. 1500 mg Q4W 용량은 여러 적응증에서 승인된 용량이다. 1120 mg Q3W 용량은 1500 mg Q4W 용량과 동등한 주당 더발루맵 용량을 제공하며 이 시

험의 화학요법 단계를 위해 선택되었다.

자궁내막암 시험대상자에서 1120 mg Q3W 및 1500 mg Q4W 요법의 더발루맵 PK 프로파일은 MEDI4736-1108, D4191C00003 (ATLANTIC), D4191C00001 (PACIFIC), D419QC00001 (CASPIAN), D419MC00004 (POSEIDON) 및 D933AC00001 (TOPAZ-1) 시험에서 다양한 종양 유형에 대해 AstraZeneca가 이전에 개발한 PopPK 모델의 대상 환자 집단을 사용하여 시뮬레이션되었다. PopPK 모델에서 검정된 공변량 중 임상적으로 관련성이 있는 것으로 확인된 것은 없으며(PK 매개변수에 미치는 영향이 30% 미만), 따라서 베이스라인 환자 특성에 따라 용량 조절을 할 필요가 없음을 시사한다. 또한, 세 가지 범주(방광암, 폐암 및 기타 종양 유형)로 분류된 18개의 종양 유형에서 더발루맵 CL과 V1을 비교한 결과 PK 특성 간에 임상적으로 의미 있는 차이가 없다는 점을 강조했다. 이러한 결과는 개발된 집단 PK 모델이 단일요법으로 투여했을 때뿐만 아니라 화학요법과 병용 투여 시 각기 다른 종양 유형에서 더발루맵 PK를 적절히 설명할 수 있다는 결론을 뒷받침했다.

PopPK 모델은 또 다른 제3상 시험(D933AC00001 TOPAZ-1)의 용량 선택을 정당화하는 데도 사용되었는데, 여기서 사후 검증 분석 시 예측된 PK가 관찰된 농도-시간 프로파일과 일치하는 것으로 확인되어 단일요법 또는 화학요법과의 병용 투여 시 다양한 종양 적응증에서 더발루맵 PK를 적절히 예측하는 데 모델을 사용할 수 있다는 가설을 더 자세히 입증해 주었다.

DUO-E의 경우, PopPK 모델의 더발루맵 PK 매개변수에 대한 개별 경험적 베이스 추정치를 자궁내막암 시험대상자 477명의 공변량을 사용하여 보정하고 투여 간격 동안 더발루맵 Cavg(첫 투여 후 및 항정상 상태에서 AUC를 투여 간격, Cmax 및 Cmin으로 나누어 계산)를 예측하는 데 사용했다. 자궁내막 종양은 CL에 고형 종양과 동일한 영향을 미치는 것으로 가정하고(즉, 종양 유형을 0으로 설정), 병용요법은 더발루맵과 화학요법의 병용 투여를 설명하기 위해 1로 설정했다.

최종 PopPK 모델의 더발루맵 CL 및 V1에 대한 개별 경험적 베이스 추정치를 각기 다른 종양 유형에 걸쳐 박스 플롯(boxplot)을 사용하여 DUO-E PK 프로파일을 시뮬레이션하는 데 사용된 개별 경험적 베이스 추정치와 비교했다. 결과에 따르면 항정상 상태에서 예측된 Cavg는 1120 mg Q3W와 1500 mg Q4W에서 비슷했으며, 따라서 해당 요법이 다회 반복 투여 후 거의 동일한 노출 범위를 제공한다는 점을 시사한다.

DUO-E 시험에 사용된 올라파립 용량은 현재 정제 제제에 대해 승인(승인을 획득한 시장에서)된 용량인 300 mg bd이다. AstraZeneca는 여러 종양 적응증(난소암은 SOLO1, SOLO2 및 PAOLA-1, 유방암은 OlympiAD 및 OlympiA, 췌장암은 POLO, 전립선암은 PROfound 및 PROpel)에 걸쳐 올라파립 300 mg bd 정제 용량으로 광범위한 임상 경험을 보유하고 있다.

6.4.5 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.4.6 면역원성

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 및 투여기간	평가항목
------------	---------------	-------------	------

(번호/ 저널명)			
제3상 D9311C0 0001 (DUO-E)	<p>새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 일차 카보플라틴 및 파클리탁셀과 더발루맙의 병용요법 이후 올라파립을 병용하거나 병용하지 않은 더발루맙 유지요법에 대한, 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험 (DUO-E)</p>	<p>● SoC: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 위약(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 위약(IV) Q4W와 올라파립 위약(정제) bd를 경구 투여받았다.</p> <p>● SoC + D: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 1120 mg(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 1500 mg(IV) Q4W와 올라파립 위약(정제) bd를 경구 투여받았다.</p> <p>● SoC + D + O: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 1120 mg(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 1500 mg(IV) Q4W와 올라파립 300 mg(정제) bd를 경구 투여받았다.</p>	<p>1차 : 시험자 평가에 의한 PFS 2차 : OS, ORR, DoR</p>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

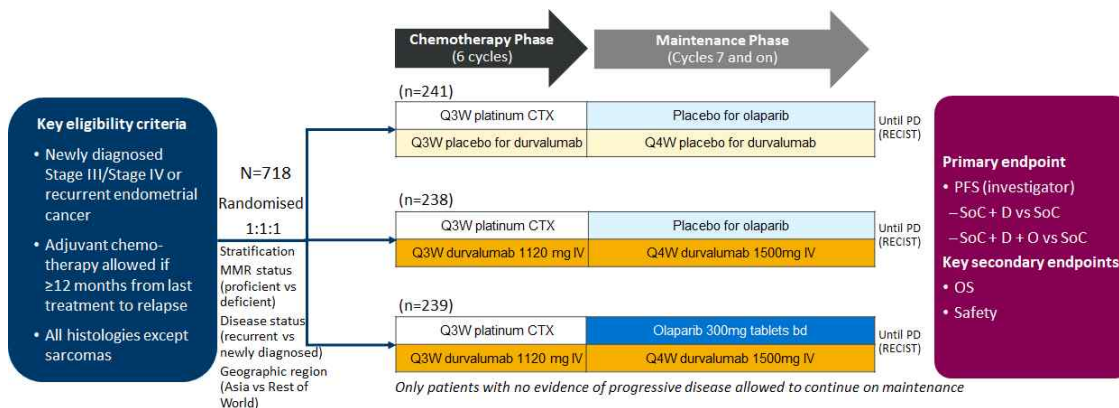
(1) 일반사항

DUO-E는 새로 진단받은 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자에서 더발루맙과 병용한 1차 백금 기반 화학요법에 이어, 올라파립과 병용하거나 병용하지 않은 더발루맙 유지요법의 핵심, 제3상, 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 시험이다(그림 1). 모든 환자는 조직학적으로 확인된 진행성(3기 또는 4기) 또는 재발성 고등급 상피성 자궁내막암(암육종 포함)의 증거를 가지고 있어야 한다. 육종은 허용되지 않았다. 환자는 1차 전신 항암 치료 경험이 없어야 했다. 재발성 질병이 있는 환자의 경우, 이전 전신 항암 치료가 보조 환경에서 투여되고 마지막 전신 항암 치료 투여일로부터 이후 재발일까지 최소 12개월이 경과한 경우에만 허용되었다. 모든 환자는 다음 3개의 투여군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- SoC: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 위약(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 위약(IV) Q4W와 올라파립 위약(정제) bd를 경구 투여받았다.
- SoC + D: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 1120 mg(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 1500 mg(IV) Q4W와 올라파립 위약(정제) bd를 경구 투여받았다.
- SoC + D + O: 백금 기반 화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴) Q3W를 최대 6주기 동안 투여하고 더발루맙 1120 mg(IV) Q3W 투여. 화학요법 투여가 완료된 후 객관적 질병 진행이 없는 환자는 질병이 진행할 때까지 유지 치료로 더발루맙 1500 mg(IV) Q4W와 올라파립 300 mg(정제) bd를 경구 투여받았다.

환자는 허용할 수 없는 독성이 발생하거나 동의를 철회하거나 기타 확인된 중단 기준이 충족되지 않는 한, 시험자가 평가한 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 발생할 때까지 시험약을 계속 투여받았다.

그림 1 DUO -E 시험 설계



bd = twice daily; CTX = chemotherapy; D = durvalumab; IV = intravenous; MMR = mismatch repair; O = olaparib; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression free survival; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SoC = standard of care; vs = versus.

(2) 통계적 방법

일차 평가변수인 PFS를 포함한 모든 사건 발생까지의 시간 평가변수는 각각 쌍별 비교(pairwise comparison)에 대해 MMR 상태(정상 vs 결함), 질병 상태(재발 vs 신규 진단), 지역(아시아 vs 기타 지역)에 따라 층화된 로그 순위 검정을 사용하여 독립적으로 분석되었다. 참고로, 층화 인자는 SAP에 사전 정의된 대로 3개의 투여군에 걸쳐 관심 대상의 각 층에서 최소 5건의 사건이 발생할 때까지 모델에서 제외되었다(아시아, MMR 여부, 질병 상태 순으로). HR과 CI는 층과 동일한 층화 인자를 포함한 층화된 Cox 비례 위험 모델에서 추정되었다. CI는 프로파일 우도 접근법(profile likelihood approach)을 사용하여 계산되었다. 층화 변수는 IVRS/IWRS 무작위배정 시스템의 자료에 따라 정의되었다.

표 5 계획된 PFS 및 OS 분석

Analysis	Event Driven Assumption (per protocol)	DCO
Primary PFS/First interim OS analysis	~299 PFS events (~64% maturity) for the SoC + D vs SoC comparison and ~281 PFS events (~60% maturity) for the SoC + D + O vs SoC comparison	DCO1: 12 April 2023
Second interim OS analysis	~244 OS events (~52% maturity) for the SoC + D vs SoC comparison and ~244 OS events (~52% maturity) for the SoC + D + O vs SoC comparison	DCO2: ~1H 2025 ^a
Final OS analysis	~280 OS events (~60% maturity) for the SoC + D vs SoC comparison and ~280 OS events (~60% maturity) for the SoC + D + O vs SoC comparison	DCO3: ~1H 2026 ^a

^a DCO2 and DCO 3 timings are based on the latest event projections (as of July 2023) and are subject to change.

DCO = data cut-off; H = half; PFS = progression free survival; OS = overall survival. SoC = standard of care; SoC + D = durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab maintenance; SoC + D + O = durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab and olaparib maintenance; vs = versus.

⌚ 표본 크기는 B 군 대 A 군 간, 그리고 C 군 대 A 군 간 PFS 곡선의 분리가 3 개월 지연된다는 가정 하에 도출되었다. 더발루맙+위약군에 대해 가정된 실제 평균 위험비는 0.70 이고(대조군에서 12 개월로 가정된 PFS 중앙값 대비 PFS 중앙값 5.5 개월 개선에 해당됨) 더발루맙+올라파립군의 경우 0.55 이다 (PFS 중앙값 11.2 개월 개선에 해당).

대조군 대비 더발루맙+위약군의 실제 PFS HR 평균이 0.70 이면, 본 시험에 의해 2.5%의 전체 양측 유의 수준으로 PFS 의 통계적으로 유의한 차이를 입증할 검정력은 80%이며, 이는 대조군의 PFS 중앙값 12 개월 대비 PFS 중앙값이 5.5 개월 개선된 것으로 해석된다. 통계적으로 유의한 가장 작은 투여 차이는

0.77 의 HR 이다.

대조군 대비 더발루맵+올라파립의 실제 PFS HR 평균이 0.55 이면, 본 시험에 의해 2.5%의 전체 양측 유의 수준으로 PFS 의 통계적으로 유의한 차이를 입증할 검정력은 >99%이며, 이는 대조군의 PFS 중앙값 12 개월 대비 PFS 중앙값이 11.2 개월 개선된 것으로 해석된다. 통계적으로 유의한 가장 작은 투여 차이는 0.76 의 HR 이다.

㉠ 표본 크기는 B 군 대 A 군 간, 그리고 C 군 대 A 군 간 OS 곡선의 분리가 3 개월 지연된다는 가정 하에 OS 에 대한 평균 위험비를 사용하여 도출되었다. 대조군에 가정된 OS 중앙값 22.7 개월 대비 OS 중앙값의 약 7.9 개월 개선에 상응하는 더발루맵+위약군 대 대조군 및 더발루맵+올라파립군 대 대조군 비교 시 가정한 실제 OS 위험비 평균은 0.75 이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

- 조직학적으로 상피성 자궁내막암을 확진받아야 했다. 암육종을 포함한 모든 조직학이 허용되었다. 육종은 허용되지 않았다.
- 다음 범주 중 하나에 해당하는 자궁내막암을 가지고 있어야 했다.
 - 새로 진단된 3기 질병(수술 또는 진단 생검 후 RECIST 1.1에 따라 측정 가능 질병),
 - 새로 진단된 4기 질병(수술 또는 진단 생검 후 질병 유무에 관계없이),
 - 수술 단독 또는 조합에 의해 치유 가능성이 낮은 질병의 재발(RECIST 1.1에 따라 측정 가능 또는 측정 불가능 질병).
- 1차 전신 항암 치료 경험이 없어야 했다.
 - 재발성 질병이 있는 환자에 한해, 이전 전신 항암 치료가 보조 환경에서 투여되고(선행/보조 항암 치료의 일부로, 화학방사선조사와 동시에 또는 이후에 투여했을 수 있다) 마지막 전신 항암 치료 투여 일부터 이후 재발일까지 최소 12개월이 경과한 경우에만 허용되었다.

(2) 인구통계

주요(main) 시험대상자 동의 페이지를 작성한 875명의 환자 중 718명이 1:1:1 비율로 무작위배정되어 다음 중 하나를 투여받았다: SoC(241명), SoC + D(238명) 또는 SoC + D + O(239명). 무작위배정은 MMR 상태(정상 대 결함), 질병 상태(재발성 대 신규 진단) 및 지리적 지역(아시아 대 RoW)에 따라 층화되었다. 등록되었지만 시험 치료를 받기 위해 무작위배정되지 않은 157명의 환자(17.9%) 중 가장 흔한 이유는 스크리닝 탈락(145명[92.4%])이었다.

이는 22개국 179개 시험 센터에서 718명의 환자가 무작위배정된 글로벌 시험이다: 아시아(중국, 홍콩, 인도, 일본, 싱가포르, 한국) 및 RoW(호주, 벨기에, 브라질, 캐나다, 콜롬비아, 에스토니아, 독일, 그리스, 헝가리, 이스라엘, 리투아니아, 멕시코, 폴란드, 러시아 연방, 스페인, 미국).

인구통계 및 질병 특성은 의도한 환자 집단을 대표하며 일반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다(표 1 및 표 2).

전체적으로 환자의 연령 중앙값은 64.0세(범위: 22~86세)이며, 65세 이상인 환자가 46.9%를 차지했다(표 1). 대부분의 환자는 백인이었으며 '비히스패닉 또는 라틴계' 인종군에 속했다. 아시아 환자 중 대다수는 일본과 한국에 등록되었다.

표 1 인구통계 및 환자 특성(FAS; DCO 2023년 4월 12일)

Characteristic	Number (%) of patients			
	SoC (N = 241)	SoC + D (N = 238)	SoC + D + O (N = 239)	Total (N = 718)

Age (years)				
n	241	238	239	718
Mean (SD)	62.1 (10.36)	63.3 (9.82)	62.4 (9.90)	62.6 (10.03)
Median (Min-Max)	64.0 (31-85)	64.0 (22-84)	63.0 (27-86)	64.0 (22-86)
Age group (years), n (%)				
< 65	124 (51.5)	122 (51.3)	135 (56.5)	381 (53.1)
≥ 65	117 (48.5)	116 (48.7)	104 (43.5)	337 (46.9)
Race, n (%)				
White	143 (59.3)	136 (57.1)	133 (55.6)	412 (57.4)
Asian	73 (30.3)	72 (30.3)	70 (29.3)	215 (29.9)
Black or African American	10 (4.1)	11 (4.6)	14 (5.9)	35 (4.9)
Other	10 (4.1)	8 (3.4)	12 (5.0)	30 (4.2)
American Indian or Alaska native	0	6 (2.5)	6 (2.5)	12 (1.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.8)	0	1 (0.4)	3 (0.4)
Not reported	3 (1.2)	5 (2.1)	3 (1.3)	11 (1.5)
Ethnic group, n (%)				
Not Hispanic or Latino	218 (90.5)	208 (87.4)	206 (86.2)	632 (88.0)
Hispanic or Latino	20 (8.3)	28 (11.8)	32 (13.4)	80 (11.1)
Missing	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.8)
Time from initial diagnosis to randomisation (weeks) – Newly diagnosed patients				
n	114	113	112	339
Mean (SD)	8.8 (4.49)	9.8 (6.11)	10.1 (14.02)	9.6 (9.17)
Median (Min-Max)	7.7 (3-29)	8.3 (3-35)	7.6 (3-150)	7.9 (3-150)
Time from initial diagnosis to randomisation (weeks) – Recurrent patients				
n	127	125	127	379
Mean (SD)	178.8 (149.43)	166.8 (112.17)	161.3 (131.60)	169.0 (131.90)
Median (Min-Max)	129.1 (8-804)	132.0 (7-556)	120.9 (24-909)	126.1 (7-909)
Time from recent progression to randomisation (weeks) – Recurrent patients				
n	127	124	127	378
Mean (SD)	8.3 (9.98)	8.4 (8.10)	8.0 (5.86)	8.2 (8.13)
Median (Min-Max)	6.3 (0-87)	6.9 (0-59)	6.9 (1-34)	6.7 (0-87)

Note: Disease status (recurrent versus newly diagnosed) was as collected on the eCRF.

CSR = Clinical Study Report; DCO = Data cut-off; eCRF = Electronic Case Report Form; FAS = Full Analysis Set; Max = Maximum; Min= Minimum; N = Total number of patients; n = Number of patients included in analysis; SD = Standard deviation; SoC = Standard of care; SoC + D = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab maintenance; SoC + D + O = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab and olaparib maintenance.

(3) 질병특성

전체적으로 가장 흔한 조직학 유형은 자궁내막양(60.2%), 장액성(21.4%) 및 암육종(7.1%)이었으며, 총 19.1%의 환자가 FIGO 3기로 분류되었고 48.7%가 FIGO 4기로 분류되었다.

전체적으로 80.1%의 환자가 MMR 정상 중양, 19.9%가 MMR 결함 중양을 가지고 있었다(표 2 및 3.2.1.4 항). 이에 대해 층화되지 않았지만, 베이스라인에서 HRRm, BRCAm 및 PD-L1 상태의 유병률은 일반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다.

표 2 베이스라인/1차 진단 시 질병 특성, 범위 및 베이스라인 생체표지자 특성(FAS; DCO 2023년 4월 12일)

Characteristic/extent	Number (%) of patients			
	SoC (N = 241)	SoC + D (N = 238)	SoC + D + O (N = 239)	Total (N = 718)
ECOG performance status				
(0) Normal activity	156 (64.7)	156 (65.5)	166 (69.5)	478 (66.6)
(1) Restricted activity	85 (35.3)	81 (34.0)	73 (30.5)	239 (33.3)
(2) In bed ≤ 50% of the time	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Histology type ^a				
Endometrioid	139 (57.7)	141 (59.2)	152 (63.6)	432 (60.2)

Serous	54 (22.4)	58 (24.4)	42 (17.6)	154 (21.4)
Carcinosarcoma	21 (8.7)	12 (5.0)	18 (7.5)	51 (7.1)
Mixed, Epithelial	11 (4.6)	9 (3.8)	9 (3.8)	29 (4.0)
Other	6 (2.5)	9 (3.8)	5 (2.1)	20 (2.8)
Clear Cell	7 (2.9)	4 (1.7)	8 (3.3)	19 (2.6)
Undifferentiated	3 (1.2)	4 (1.7)	5 (2.1)	12 (1.7)
Mucinous	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Tumour grade ^a				
Well differentiated (G1)	57 (23.7)	51 (21.4)	51 (21.3)	159 (22.1)
Moderately differentiated (G2)	63 (26.1)	66 (27.7)	73 (30.5)	202 (28.1)
Poorly differentiated (G3)	96 (39.8)	97 (40.8)	90 (37.7)	283 (39.4)
Unassessable (GX)	24 (10.0)	24 (10.1)	24 (10.0)	72 (10.0)
Missing	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)
FIGO stage ^a				
Stage IA	32 (13.3)	40 (16.8)	33 (13.8)	105 (14.6)
Stage IB	32 (13.3)	26 (10.9)	31 (13.0)	89 (12.4)
Stage II	13 (5.4)	12 (5.0)	9 (3.8)	34 (4.7)
Stage IIIA	10 (4.1)	8 (3.4)	14 (5.9)	32 (4.5)
Stage IIIB	4 (1.7)	7 (2.9)	7 (2.9)	18 (2.5)
Stage IIIC	28 (11.6)	35 (14.7)	24 (10.0)	87 (12.1)
Stage IIIC1	18 (7.5)	13 (5.5)	15 (6.3)	46 (6.4)
Stage IIIC2	10 (4.1)	22 (9.2)	9 (3.8)	41 (5.7)
Stage IVA	0	0	0	0
Stage IVB	120 (49.8)	110 (46.2)	120 (50.2)	350 (48.7)
Missing	2 (0.8)	0	1 (0.4)	3 (0.4)
Recurrence of earlier cancer				
Yes	127 (52.7)	125 (52.5)	127 (53.1)	379 (52.8)
No	114 (47.3)	113 (47.5)	112 (46.9)	339 (47.2)
Baseline overall disease classification				
Metastatic ^b	206 (85.5)	201 (84.5)	193 (80.8)	600 (83.6)
Locally advanced ^c	22 (9.1)	25 (10.5)	29 (12.1)	76 (10.6)
Missing	13 (5.4)	12 (5.0)	17 (7.1)	42 (5.8)
MMR per IVRS ^d				
Proficient	192 (79.7)	192 (80.7)	191 (79.9)	575 (80.1)
Deficient	49 (20.3)	46 (19.3)	48 (20.1)	143 (19.9)
Debulking surgery history				
Yes	202 (83.8)	205 (86.1)	207 (86.6)	614 (85.5)
No	39 (16.2)	33 (13.9)	32 (13.4)	104 (14.5)
Unknown	0	0	0	0
Prior chemotherapy				
Yes	51 (21.2)	51 (21.4)	54 (22.6)	156 (21.7)
No	190 (78.8)	187 (78.6)	185 (77.4)	562 (78.3)
PD-L1 ^e				
Positive	163 (67.6)	170 (71.4)	150 (62.8)	483 (67.3)
Negative	75 (31.1)	61 (25.6)	82 (34.3)	218 (30.4)
Unknown	3 (1.2)	7 (2.9)	7 (2.9)	17 (2.4)
HRR mutation				
HRRm	32 (13.3)	26 (10.9)	39 (16.3)	97 (13.5)
Non-HRRm	132 (54.8)	138 (58.0)	141 (59.0)	411 (57.2)
Unknown ^f	77 (32.0)	74 (31.1)	59 (24.7)	210 (29.2)
BRCA mutation ^g				
<i>BRCAm</i>	15 (6.2)	11 (4.6)	15 (6.3)	41 (5.7)
non- <i>BRCAm</i>	149 (61.8)	153 (64.3)	165 (69.0)	467 (65.0)
Unknown ^f	77 (32.0)	74 (31.1)	59 (24.7)	210 (29.2)

^a Pathology-related disease characteristics were collected at the time of primary diagnosis of disease under investigation.

^b Metastatic disease – patient had any metastatic site of disease.

^a Locally advanced – patient had only locally advanced sites of disease.

^b Note: 2 patients with “unknown” MMR status per central laboratory were randomised as “deficient” per IVRS based on local testing. Two additional patients were mis-stratified in IVRS (one patient: dMMR per central laboratory was randomised as pMMR per IVRS; one patient: pMMR per central laboratory was randomised as dMMR per IVRS). For MMR status per central laboratory result, see Table 20, DUO-E CSR, Module 5.3.5.1.

- ^c The Ventana SP263 PD-L1 assay was used: PD-L1 positive samples were samples with PD-L1 expression with a tumour area positivity score $\geq 1\%$; PD-L1 negative samples were samples with PD-L1 expression with a tumour area positivity score $< 1\%$; and PD-L1 unknown samples were samples with PD-L1 expression not available either due to a test fail (unevaluable sample or assay failure) or sample slide out of cut-slide stability.
- ^d Retrospective testing of HRRm status used the FoundationOneCDx (F1CDx) tumour tissue NGS assay (FoundationOneCDx-P170019/S017). Per data on file, the unknown samples included 26 patients with a failed F1CDx assay test, 43 patients who withdrew consent before their sample was shipped for testing, and 141 patients whose HRRm testing could not be performed due to lack of sample availability (including all 36 patients enrolled from Mainland China where testing was not performed due to China HGR regulations).
- ^e The percentages are based on the FAS.

BRCA = Breast cancer susceptibility gene 1 or 2; BRCAm = Breast cancer susceptibility gene 1 or 2 mutation; CSP = Clinical Study Protocol; CSR = Clinical Study Report; DCO = Data cut-off; dMMR = Mismatch repair deficient; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = Electronic Case Report Form; F1CDx = FoundationOneCDx; FAS = Full Analysis Set; FIGO = Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique; G = Grade; HGR = Human genetic resources; HRR = Homologous recombination repair; HRRm = Homologous recombination repair related gene mutation; IVRS = Interactive voice response system; MMR = Mismatch repair; N = Total number of patients; NGS = Next-generation sequencing; PD-L1 = Programmed cell death ligand 1; pMMR = Mismatch repair proficient; SoC = Standard of care; SoC + D = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab maintenance; SoC + D + O = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab and olaparib maintenance.

3) 유효성 결과

(1) 1 차 유효성 평가변수 : 시험자 평가에 따른 PFS

PFS의 일차 분석 시점(DCO 2023년 4월 12일)에, FAS에서 시험자가 평가한 PFS 자료는 3개 치료군(438 건/718명)에 걸쳐 61.0%의 완성도를 보였다 이 시험은 FAS에서 SoC + D 대 SoC 비교 및 SoC + D + O 대 SoC 비교에 대한 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하여, 일차 목적을 달성했다(그림 3 및 표 3).

표 3 시험자 평가에 기반한 RECIST 1.1에 따른 무진행 생존(FAS; 61% 완성도; DCO 2023년 4월 12일)

	Number (%) of patients		
	SoC (N = 241)	SoC + D (N = 238)	SoC + D + O (N = 239)
Total events, n (%) ^a	173 (71.8)	139 (58.4)	126 (52.7)
Median PFS (95% CI), months ^b	9.6 (9.0, 9.9)	10.2 (9.7, 14.7)	15.1 (12.6, 20.7)
Hazard ratio versus SoC ^c	NA	0.71	0.55
95% CI for HR ^c	NA	0.57, 0.89	0.43, 0.69
2-sided p-value ^d	NA	0.003	< 0.0001
Hazard ratio versus SoC + D ^c	NA	NA	0.78
95% CI for HR ^c	NA	NA	0.61, 0.99
Percentage (95% CI) of patients who were progression-free at:			
12 months ^b	41.1 (34.6, 47.5)	48.5 (41.8, 54.9)	61.5 (54.9, 67.4)
18 months ^b	21.7 (16.0, 27.9)	37.8 (31.0, 44.5)	46.3 (39.2, 53.0)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	12.6 (0.0, 31.6)	15.4 (0.0, 29.1)	15.4 (0.0, 31.7)

^a Patients who had not progressed/died (or who progressed/died after 2 missed assessments) were censored at the latest visit (or the latest visit prior to the 2 missed assessments), or at Day 1.

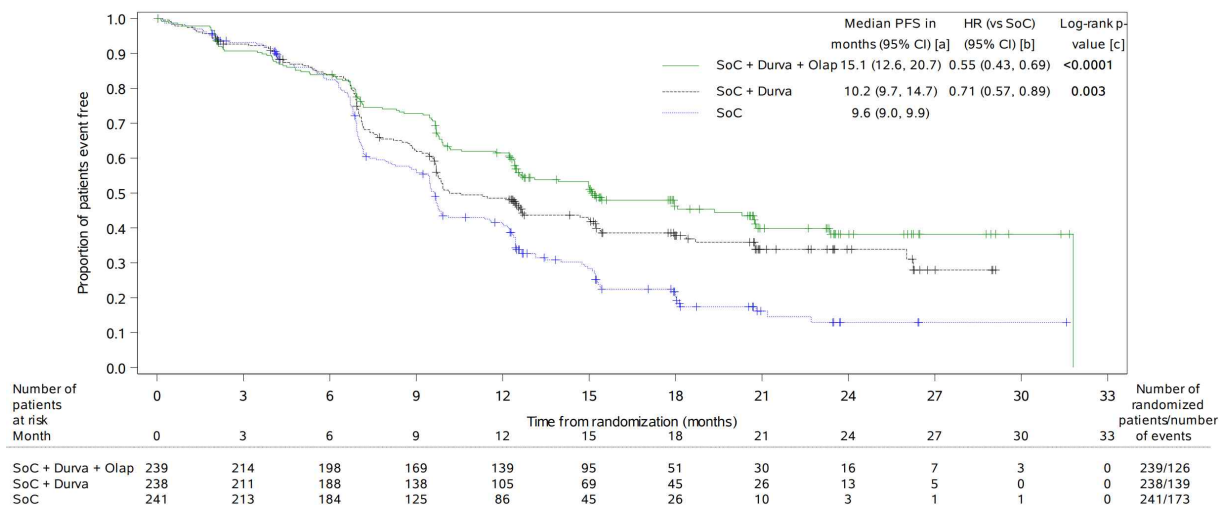
^a Calculated using the KM technique. Confidence intervals for median PFS were derived based on Brookmeyer-Crowley method.

^b Note a pooling strategy was applied to the primary comparisons of PFS for SoC + D + O versus SoC and SoC + D versus SoC whereby stratification factors were removed until there were at least 5 events in each stratum of interest across the 3 treatment arms, as defined in the DUO-E SAP (see Appendix 16.1.9, DUO-E CSR, Module 5.3.5.1). The HR and CI were estimated from a CPH model stratified by: MMR and disease status. A HR less than 1 favoured the treatment arm of interest over the reference arm.

^c The p-value was calculated using a log rank test stratified by variables in (c).

CI = Confidence interval; CPH = Cox Proportional Hazards; CSR = Clinical Study Report; FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MMR = Mismatch repair; N = Total number of patients; n = Number of patients; NA = Not applicable; PFS = Progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SAP = Statistical Analysis Plan; SoC = Standard of care; SoC + D = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab maintenance; SoC + D + O = Durvalumab in combination with standard of care platinum-based chemotherapy followed by durvalumab and olaparib maintenance.

그림 3 시험자 평가에 기반한 무진행 생존 카플란-마이어 플롯(FAS; DCO 2023년 4월 12일)



^a Calculated using the KM technique. Confidence interval for median PFS was derived based on Brookmeyer-Crowley method.

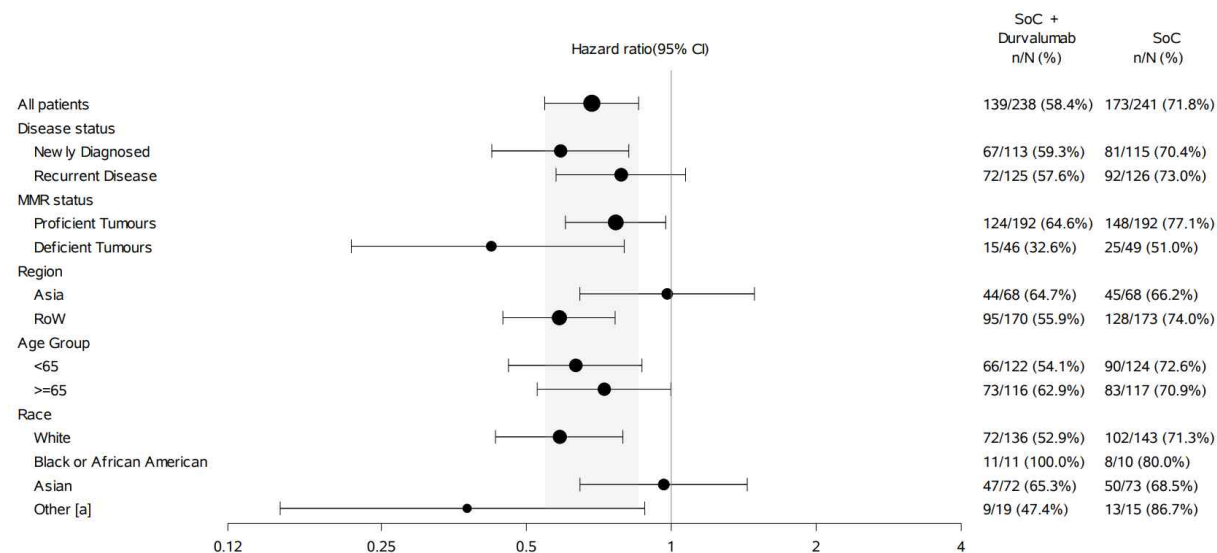
^a Note a pooling strategy was applied to the primary comparisons of PFS for SoC + D + O versus SoC and SoC + D versus SoC whereby stratification factors were removed until there were at least 5 events in each stratum of interest across the 3 treatment arms, as defined in the DUO-E SAP (see Appendix 16.1.9, DUO-E CSR, Module 5.3.5.1). The HR and CI were estimated from a CPH model stratified by: MMR and disease status. The CI was calculated using a profile likelihood approach. A HR less than 1 favoured the treatment arm of interest over the reference arm.

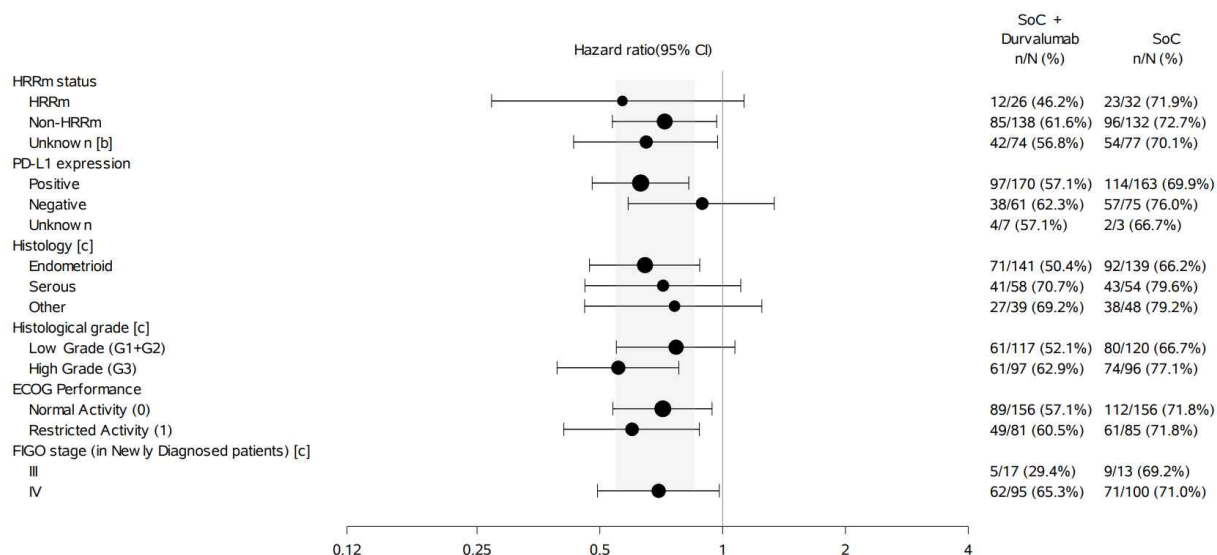
^b The p-value was calculated using a log rank test stratified by variables in (b).

+ indicates a censored observation.

하위군 분석

그림 5 하위군별, 무진행 생존, SoC + D 대 SoC, 숲 그림(FAS; DCO 2023년 4월 12일)



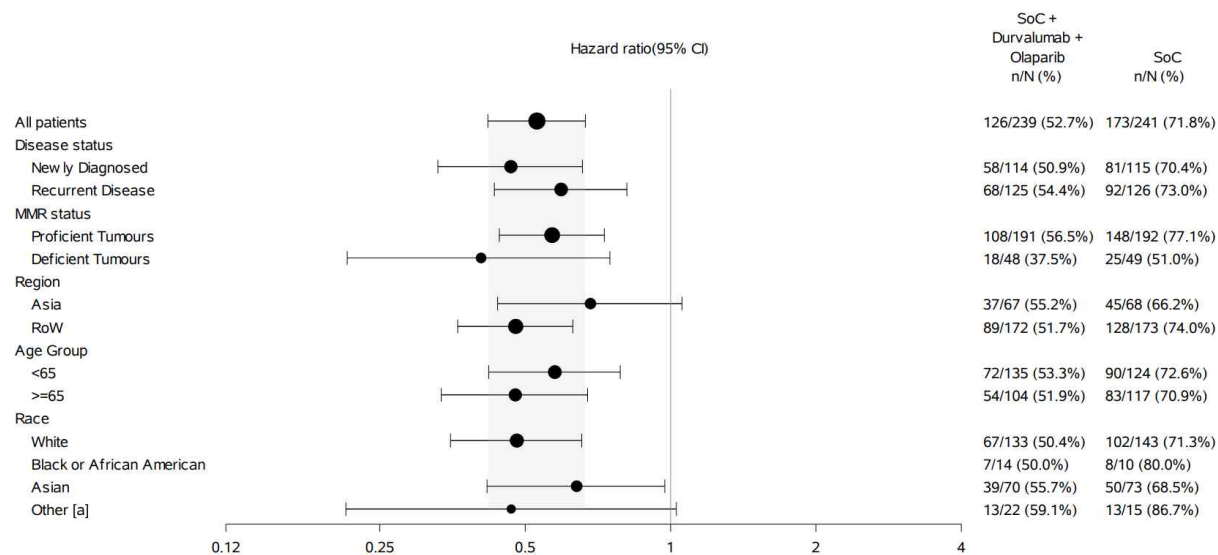


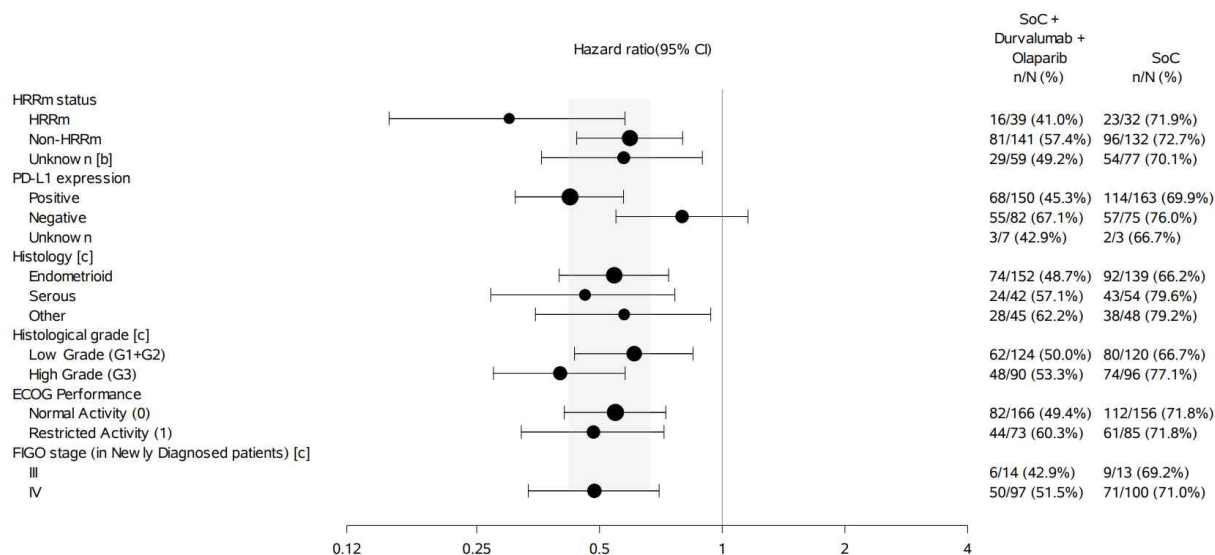
^a Included patients with race “not reported” .

^a Retrospective testing of HRRm status used the FoundationOneCDx (F1CDx) tumour tissue NGS assay (FoundationOneCDx-P170019/S017). Per data on file, the unknown samples included 26 patients with a failed F1CDx assay test, 43 patients who withdrew consent before their sample was shipped for testing, and 141 patients whose HRRm testing could not be performed due to lack of sample availability (including all 36 patients enrolled from Mainland China where testing was not performed due to China HGR regulations).

^b As determined at time of initial diagnosis of disease under investigation. All other subgroups are measured at study baseline.

그림 6 하위군별, 무진행 생존, SoC + D + O 대 SoC, 숲 그림(FAS; DCO 2023년 4월 12일)





^a Included patients with race “Not reported”.

^a Retrospective testing of HRRm status used the FoundationOneCDx (F1CDx) tumour tissue NGS assay (FoundationOneCDx-P170019/S017). Per data on file, the unknown samples included 26 patients with a failed F1CDx assay test, 43 patients who withdrew consent before their sample was shipped for testing, and 141 patients whose HRRm testing could not be performed due to lack of sample availability (including all 36 patients enrolled from Mainland China where testing was not performed due to China HGR regulations).

^c As determined at time of initial diagnosis of disease under investigation. All other subgroups are measured at study baseline.

MMR 하위군

사전 계획된 탐색적 하위군 분석에서는 MMR 상태 층화 요인 하위군에서 PFS를 조사했다. 시험 등록은 1차 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 ITT 집단을 대상으로 진행되었으며, FDA-승인 Class II Ventana MMR 면역조직화학 패널 분석법을 사용하여 MMR 상태(정상 대 결함)에 따라 층화하여 무작위 배정했다. 총 575/718명(80.1%)은 pMMR, 143/718명(19.9%)은 dMMR이었다(표 2).

표 4 MMR 상태별, 시험자 평가에 기반한 RECIST 1.1에 따른 무진행 생존(FAS; DCO 2023년 4월 12 일)

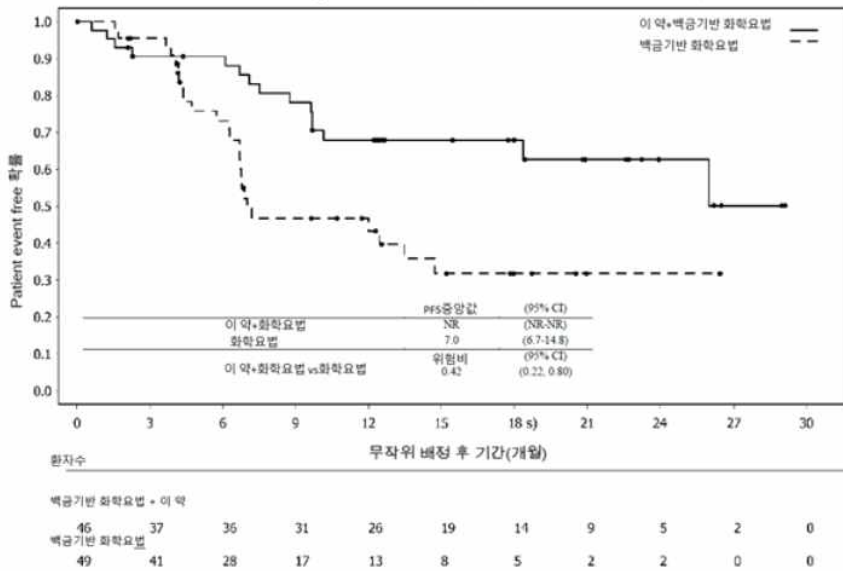
	SoC	SoC + D	SoC + D + O
dMMR			
Number (%) of patients with events / N ^a	25/49 (51.0)	15/46 (32.6)	18/48 (37.5)
Median PFS, months (95% CI) ^b	7.0 (6.7, 14.8)	NR (NR, NR)	31.8 (12.4, NR)
HR vs SoC (95% CI) ^c	NA	0.42 (0.22, 0.80)	0.41 (0.21, 0.75)
HR vs SoC + D (95% CI) ^c	NA	NA	0.97 (0.49, 1.98)
Patients alive & progression free at 12 months, % (95% CI) ^b	43.3 (27.3, 58.3)	67.9 (51.1, 80.0)	70.0 (54.7, 81.0)
Patients alive & progression free at 18 months, % (95% CI) ^b	31.7 (16.7, 47.9)	67.9 (51.1, 80.0)	62.7 (46.9, 75.0)
pMMR			
Number (%) of patients with events / N ^a	148/192 (77.1)	124/192 (64.6)	108/191 (56.5)
Median PFS, months (95% CI) ^b	9.7 (9.2, 10.1)	9.9 (9.4, 12.5)	15.0 (12.4, 18.0)
HR vs SoC (95% CI) ^c	NA	0.77 (0.60, 0.97)	0.57 (0.44, 0.73)
HR vs SoC + D (95% CI) ^c	NA	NA	0.76 (0.59, 0.99)
Patients alive & progression free at 12 months, % (95% CI) ^b	40.8 (33.6, 47.8)	44.4 (37.1, 51.4)	59.4 (52.0, 66.0)
Patients alive & progression free at 18 months, % (95% CI) ^b	20.0 (14.1, 26.7)	31.3 (24.2, 38.6)	42.0 (34.1, 49.6)

^a Patients who had not progressed/died (or who progressed/died after 2 missed assessments) were censored at the latest visit (or the latest visit prior to the 2 missed assessments), or at Day 1.

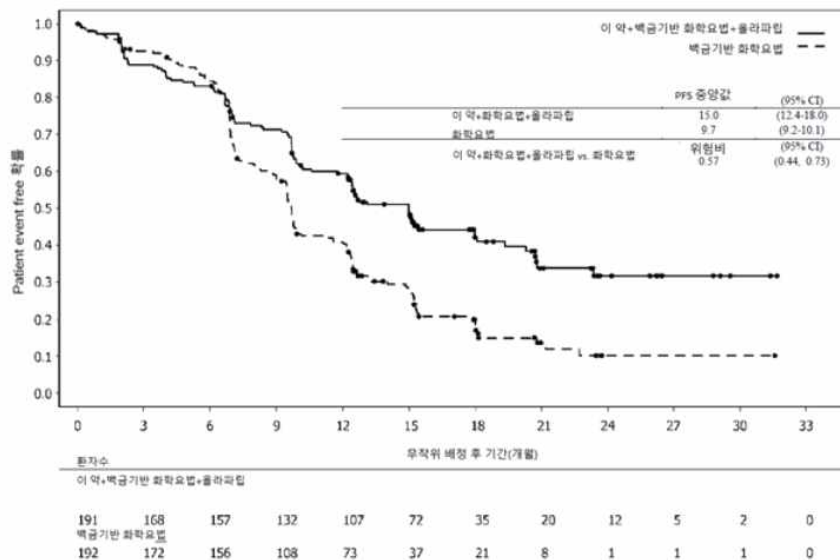
^a Calculated using the KM technique. CI for median PFS is derived based on the Brookmeyer-Crowley method.

^b The HR and CI were estimated from an unstratified CPH model. A HR less than 1 favoured the treatment arm of interest over the reference arm.

그림 7 DUO-E에서 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선(dMMR 종양 상태 환자군)



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



4) 안전성 결과

DUO-E에서 시험약을 투여받고 안전성 집단에 포함된 환자는 SoC 투여군에 236명, SoC + D 투여군에 235명, SoC + D + O 투여군에 238명이었다. 유지 단계에서 올라파립/위약 유지요법을 받은 환자는 SoC 투여군에 169명, SoC + D 투여군에 183명, SoC + D + O 투여군에 192명이었다. 안전성 평가는 다음 풀(pool)의 자료에 의해서도 뒷받침된다:

- 더발루맵 범종양 풀(pan-tumour pool)(N=4045). 이 풀은 13건의 시험 자료로 구성되어 있다. 치료 차수(모든 종양 유형에 걸쳐)에 대해 10 mg/kg Q2W IV(또는 등가 용량) 또는 20 mg/kg Q4W IV(또는 등가 용량)로 더발루맵 단일요법을 최소 1회 투여받은 모든 환자 + 1500 mg Q4W 용량으로 더발루

맵 단일요법을 투여받은 환자. 더발루맵 단일요법에서 발생하는 것으로 알려진 AE가 SoC에 비해 SoC + D에서 유사한 빈도 및 중증도로 보고된 경우, 더발루맵 범종양 풀과 DUO-E 자료를 비교했다.

- 올라파립 300 mg bd 정제 풀(N=3556). 이 풀은 여러 종양 유형에 걸친 21건의 시험 자료로 구성되어 있다. 모든 환자는 단일요법으로 올라파립 300 mg bd 정제를 투여받았다. 올라파립 단일요법에서 발생하는 것으로 알려진 AE가 SoC + D 투여군의 더발루맵에 비해 SoC + D + O 투여군에서 올라파립을 더발루맵과 병용 투여했을 때 유사한 빈도 및 중증도로 보고된 경우 올라파립 300 mg bd 정제 풀과 DUO-E의 유지 단계 자료를 비교했다.
- 올라파립 단일요법 통합 치료 용량 풀(N=4499). 이 풀은 올라파립 300 mg bd 풀의 모든 환자와 캡슐 제형의 치료 용량 400 mg bd(연속 투여)로 올라파립을 단일요법으로 투여받은 모든 환자로 구성된다. 캡슐 용량 400 mg bd는 정제 용량 300 mg bd와 비교하여 수용 가능한 내약성 프로파일과 유사한 유효성을 갖는 것으로 간주되었다. 올라파립 단일요법 통합 치료 용량 풀은 올라파립에 대한 AESI, 즉 MDS/AML 및 새로운 원발성 악성종양의 특성을 규명하기 위한 추정치의 민감도와 정밀도를 개선하는 데 사용된다.

(1) 노출정도

시험 전체에서 더발루맵/위약의 실제 투여 노출 기간 중앙값(총 투여 지연 기간 제외)은 SoC + D + O 투여군에서 SoC + D 투여군보다 더 길었으며, 이는 올라파립이 더발루맵을 투여받는 환자의 능력을 손상시키지 않았음을 시사하였다. 더발루맵 범종양 풀과 비교했을 때, 더발루맵 총 노출 기간 중앙값은 DUO-E에서 더 길었다.

유지 단계에서 올라파립/위약의 실제 투여 노출 기간 중앙값(총 투여 일시 중지 기간 제외)은 3개 투여군 모두의 총(의도된) 투여 기간과 유사하여, 짧은 투여 일시 중지가 거의 없음을 시사하였다. SoC + D + O 투여군에서 SoC 및 SoC + D 투여군에 비해 올라파립의 경우 실제 노출과 계획된 용량에서의 실제 노출 간에 차이가 더 컸는데, 이는 올라파립의 용량 감량 횟수가 더 많았음을 반영한다. 올라파립 300mg bd 풀과 비교했을 때, 올라파립 총 노출 기간 중앙값은 DUO-E에서 비슷했다.

Table 4 Duration of Exposure in DUO-E Overall, and the Durvalumab and Olaparib Pools (Safety Analysis Set)

		DUO-E Overall			Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
		SoC (N = 236)	SoC + D (N = 235)	SoC + D + O (N = 238)		
	Median (Min – Max)	24.6 (0.9-124.3)	33.0 (1.6-118.1)	40.2 (1.3-125.0)	NA	44.14 (0.14-423.86)
	Total treatment years	105.927	133.013	167.425	NA	3570.3

^a Intended exposure (weeks) = (minimum of [last dose date where dose > 0 mg + 20 days, date of death, date of DCO] – first dose date + one day)/7.

^b Total treatment years = sum of exposure duration for all patients per treatment arm/365.25.

^c Total treatment duration = (last dose date + X days or death date or DCO whichever occurred earlier - first dose date + 1) / 7. X was defined as the planned frequency in dosing (in days) - 1. For Q2W, X = 13. For Q3W, X = 20. For Q4W, X = 27.

^d Intended exposure (weeks) = [(minimum of (last dose date where dose > 0 mg + C days, date of death, date of DCO) – first dose date + 1 day)]/7 where C is equal to the scheduled number of days between doses minus one. C is equal to '20' if the last dose date falls into the chemotherapy phase and '27' if the last dose date falls into the maintenance phase. (DUO-E pool).

^e Total treatment duration = (last dose date of continuous treatment - first dose date of continuous treatment + 1) / 7. (Olaparib tablet pool).

(2) 이상사례

		DUO-E Overall			Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
		SoC (N = 236)	SoC + D (N = 235)	SoC + D + O (N = 238)		
Carboplatin or substitute SoC	Intended exposure (weeks) ^a					
	n	236	235	238	NA	NA
	Mean (SD)	17.4 (4.25)	17.7 (4.49)	17.9 (4.03)	NA	NA
	Median (Min – Max)	18.1 (0.7-32.7)	18.1 (0.9-29.3)	18.1 (0.7-30.1)	NA	NA
	Total treatment years ^b	78.834	79.934	81.487	NA	NA
Paclitaxel or substitute SoC	Intended exposure (weeks) ^a					
	n	236	235	238	NA	NA
	Mean (SD)	17.3 (4.30)	17.5 (4.60)	17.8 (4.02)	NA	NA
	Median (Min – Max)	18.1 (0.7-32.7)	18.1 (0.9-29.3)	18.1 (0.7-30.1)	NA	NA
	Total treatment years ^b	78.398	78.924	81.248	NA	NA
Durvalumab/ placebo	Total treatment exposure (weeks) ^c					
	n	236	235	238	4045	NA
	Mean (SD)	43.9 (27.12)	49.9 (32.12)	58.1 (32.79)	28.9 (32.18)	NA
	Median (Min – Max)	39.2 (1- 143)	43.0 (1- 138)	57.1 (1-144)	16.1 (0-220)	NA
	Total treatment years ^b	198.6	224.7	265.2	2240.4	NA
Olaparib/ placebo	Total treatment exposure (weeks) ^{d, e}					
	n	169	183	192	NA	3556
	Mean (SD)	32.7 (24.44)	37.9 (28.03)	45.5 (28.63)	NA	52.39 (53.58)

AE 범주에 대한 요약이 표 12에 제시된다. 시험 전체에서, 최대 3등급 또는 4등급 AE는 환자의 50% 이상에서 모든 투여군에 걸쳐 보고되었다. 모든 투여군에서 약 3분의 1의 환자가 중대한 이상사례를 보고했다. 사망 결과로 이어진 AE가 발생한 환자 수는 SoC 투여군에서 8명, SoC + D 투여군에서 4명, SoC + D + O 투여군에서 5명이었다. SoC에 비해 SoC + D 및 SoC + D + O 투여군에서 치명적인 AE는 증가하지 않았다.

시험 전체에서, 더발루맙/위약 중단을 초래한 AE가 발생한 환자 수는 모든 투여군에서 유사하여 올라파립을 추가해도 더발루맙으로 인한 중단이 더 많이 증가하지 않았음을 보여주었다. AE로 인한 올라파립/위약 중단은 SoC 투여군에 비해 SoC + D + O 투여군에서 더 많이 발생했다.

DUO-E에서는 SoC + D 또는 SoC 투여군에 비해 SoC + D + O 투여군에서 더발루맙/위약 및 올라파립/위약 투여 일시 중지를 초래한 AE가 발생한 환자 수가 더 많았다.

면역 매개 AE는 SoC + D와 SoC + D + O 투여군 간에 유사하여 올라파립이 imAE 빈도에 영향을 미치지 않았음을 시사하였다.

더발루맙 범종양 풀에 비해 DUO-E의 SoC + D 투여군에서 최대 CTCAE 3등급 또는 4등급 AE, 더발루맙/위약의 투여 일시 중지를 초래한 AE, imAE가 더 많이 발생했는데, 이는 카보플라틴 및 파클리탁셀과 관련된 알려진 독성 및 더발루맙 범종양 풀에 비해 DUO-E의 더 긴 더발루맙 노출이 원인으로 작용했을 수 있다.

DUO-E에서 SoC + D + O의 유지 단계 중 발생한 AE 범주의 발생률은 올라파립 300 mg bd 풀의 발생률과 대체로 일치했다. 올라파립 300 mg bd 풀에 비해 SoC + D + O 투여군에서 CTCAE ≥3등급 AE 및 올라파립/위약 투여 일시 중지를 초래한 AE의 발생률이 높았으며, 이는 주로 빈혈로 인한 것이었다.

표 12 범주별 투여 후 발생한 AE - 환자 수준 - DUO-E 및 풀(안전성 분석군)

AE Category ^a	Number (%) of patients							
	DUO-E Overall			DUO-E Maintenance Phase			Pools	
	SoC N=236	SoC + D N=235	SoC + D + O N=238	SoC N=169	SoC + D N=183	SoC + D + O N=192	Durvalumab pan-tumor N=4045	Olaparib 300 mg bd N=3556
Any AE	236 (100.0)	232 (98.7)	237 (99.6)	143 (84.6)	158 (86.3)	184 (95.8)	3826 (94.6)	3403 (95.7)
Any AE of CTCAE Grade ≥ 3	133 (56.4)	129 (54.9)	160 (67.2)	28 (16.6)	30 (16.4)	79 (41.1)	NA	1258 (35.4)
Any AE with maximum CTCAE Grade 3 or 4 ^b	126 (53.4)	125 (53.2)	155 (65.1)	26 (15.4)	30 (16.4)	76 (39.6)	1601 (39.6)	NA
Any AE with outcome of death	8 (3.4)	4 (1.7)	5 (2.1)	2 (1.2)	0 (0)	3 (1.6)	231 (5.7)	32 (0.9)
Any SAE (including events with outcome of death)	73 (30.9)	73 (31.1)	85 (35.7)	19 (11.2)	22 (12.0)	42 (21.9)	1448 (35.8)	670 (18.8)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab/placebo ^c	19 (8.1)	26 (11.1)	22 (9.2)	4 (2.4)	9 (4.9)	16 (8.3)	397 (9.8)	NA
Any AE leading to discontinuation of olaparib/placebo ^c	5 (2.1)	11 (4.7)	21 (8.8)	5 (3.0)	10 (5.5)	21 (10.9)	NA	331 (9.3)
Any AE leading to discontinuation of SoC ^c	32 (13.6)	31 (13.2)	31 (13.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	NA	NA
Any AE leading to dose delay or interruption of durvalumab/placebo ^d	90 (38.1)	112 (47.7)	131 (55.0)	18 (10.7)	38 (20.8)	68 (35.4)	1121 (27.7)	NA
Any AE leading to dose interruption of olaparib/placebo ^d	31 (13.1)	36 (15.3)	110 (46.2)	30 (17.8)	33 (18.0)	106 (55.2)	NA	1350 (38.0)
Any AE leading to dose interruption of SoC ^d	83 (35.2)	85 (36.2)	85 (35.7)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.0)	NA	NA
Any imAEs	16 (6.8)	66 (28.1)	56 (23.5)	6 (3.6)	27 (14.8)	27 (14.1)	718 (17.8)	NA

(3) 흔하게 발생한 이상사례

시험 전체에서, 투여군 전반에 걸쳐 환자의 30% 이상이 보고한 AE는 일반적으로 요법의 개별 성분의 안전성 프로파일과 일치했다. 가장 흔한 AE는 주로 혈액 또는 위장과 관련되었으며 빈혈, 탈모, 메스꺼움, 피로, 변비, 설사, 관절통을 포함했다. 가장 흔한 AE는 각 투여군에서 예상했던 것으로 카보플라틴, 파클리탁셀, 더발루맙 또는 올라파립의 알려진 ADR이며 관절통을 제외하고는 모두 대체로 낮은 등급이었다.

더발루맙 범종양 풀과 비교했을 때, AE 건수는 DUO-E의 SoC + D 투여군에서 일반적으로 더 많았다. 가장 흔한 AE는 더발루맙 범종양 풀과 일치했으며 더발루맙에 대해 알려진 ADR이었다.

올라파립 300 mg bd 풀과 비교했을 때, AE는 일반적으로 DUO-E의 SoC + D + O 투여군과 유사했다. 가장 흔한 AE는 올라파립 300 mg bd 풀과 일치했으며 올라파립에 대해 알려진 ADR이었다.

Table 9 Most Common Adverse Events (Frequency $\geq 10\%$ in Any Treatment Arm in DUO-E Overall; Adjusted by Patient Years' Exposure) and the Durvalumab and Olaparib Pools (Safety Analysis Set)

PT	DUO-E Overall						Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
	SoC (N = 236)		SoC + D (N = 235)		SoC + D + O ^a (N = 238)			
	n (%) ^b	n/100 PY ^c	n (%) ^b	n/100 PY ^c	n (%) ^b	n/100 PY ^c		
Patients with any AE	236 (100.0)	118.31	232 (98.7)	100.6	237 (99.6)	87	3826 (94.6)	3403 (95.7)
Anaemia	128 (54.2)	64.17	111 (47.2)	48.13	147 (61.8)	53.96	523 (12.9)	1221 (34.3)
Nausea	105 (44.5)	52.64	96 (40.9)	41.63	130 (54.6)	47.72	678 (16.8)	2046 (57.5)
Alopecia	118 (50.0)	59.16	118 (50.2)	51.17	121 (50.8)	44.42	36 (0.9)	119 (3.3)
Fatigue	87 (36.9)	43.62	82 (34.9)	35.56	93 (39.1)	34.14	998 (24.7)	1328 (37.3)
Constipation	81 (34.3)	40.61	64 (27.2)	27.75	78 (32.8)	28.63	653 (16.1)	539 (15.2)
Diarrhoea	66 (28.0)	33.09	74 (31.5)	32.09	67 (28.2)	24.6	649 (16.0)	778 (21.9)
Vomiting	43 (18.2)	21.56	49 (20.9)	21.25	61 (25.6)	22.39	422 (10.4)	989 (27.8)
Neuropathy peripheral	66 (28.0)	33.09	61 (26.0)	26.45	60 (25.2)	22.03	78 (1.9)	68 (1.9)
Peripheral sensory neuropathy	66 (28.0)	33.09	60 (25.5)	26.02	60 (25.2)	22.03	38 (0.9)	82 (2.3)
Arthralgia	58 (24.6)	29.08	71 (30.2)	30.79	58 (24.4)	21.29	536 (13.3)	437 (12.3)
Decreased appetite	46 (19.5)	23.06	42 (17.9)	18.21	55 (23.1)	20.19	769 (19.0)	649 (18.3)
Neutrophil count decreased	63 (26.7)	31.58	44 (18.7)	19.08	50 (21.0)	18.36	24 (0.6)	299 (8.4)
Neutropenia	31 (13.1)	15.54	36 (15.3)	15.61	49 (20.6)	17.99	32 (0.8)	316 (8.9)
COVID-19	32 (13.6)	16.04	36 (15.3)	15.61	48 (20.2)	17.62	1 (<0.1)	11 (0.3)
Urinary tract infection	50 (21.2)	25.07	33 (14.0)	14.31	48 (20.2)	17.62	272 (6.7)	263 (7.4)
Asthenia	24 (10.2)	12.03	23 (9.8)	9.97	46 (19.3)	16.89	466 (11.5)	470 (13.2)
Abdominal pain	39 (16.5)	19.55	38 (16.2)	16.48	40 (16.8)	14.68	313 (7.7)	482 (13.6)

Dysgeusia	26 (11.0)	13.03	24 (10.2)	10.41	27 (11.3)	9.91	71 (1.8)	387 (10.9)
Stomatitis	18 (7.6)	9.02	19 (8.1)	8.24	25 (10.5)	9.18	122 (3.0)	220 (6.2)
Pyrexia	19 (8.1)	9.53	21 (8.9)	9.11	24 (10.1)	8.81	522 (12.9)	305 (8.6)
Blood creatinine increased	13 (5.5)	6.52	10 (4.3)	4.34	24 (10.1)	8.81	145 (3.6)	201 (5.7)
Infusion related reaction	24 (10.2)	12.03	14 (6.0)	6.07	13 (5.5)	4.77	55 (1.4)	2 (0.1)

^a Olaparib was only administered during the Maintenance phase of DUO-E.

^b Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT in DUO-E (SoC + D + O then SoC + D then SoC). Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class and PT. Patients with adverse events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

^c Event rate per 100 patient years (the number of patients with any given AE divided by the total treatment duration in days across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. Treatment duration lasted until the later of either) the date of the last dose of olaparib or ii) the date of the last dose of durvalumab +20 days during chemotherapy phase, or the date of the last dose of durvalumab +27 days during the maintenance phase (to account for the infusion exposure period).

^d Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT in DUO-E (SoC + D + O then SoC + D then SoC). Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class and PT.

The total treatment duration across all patients in SoC arm = 199.47 years (Overall); in SoC + D arm = 230.63 years (Overall); in SoC + D + O = 272.41 years

PT	DUO-E Maintenance Phase						Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
	SoC (N = 169)		SoC + D (N = 183)		SoC + D + O (N = 192)			
	n (%) ^a	n/100 PY ^b	n (%) ^a	n/100 PY ^b	n (%) ^a	n/100 PY ^b		
Patients with any AE	143 (84.6)	132.24	158 (86.3)	113.77	184 (95.8)	104.63	3826 (94.6)	3403 (95.7)
Nausea	25 (14.8)	23.12	22 (12.0)	15.84	79 (41.1)	44.92	678 (16.8)	2046 (57.5)
Anaemia	17 (10.1)	15.72	16 (8.7)	11.52	70 (36.5)	39.81	523 (12.9)	1221 (34.3)
Fatigue	19 (11.2)	17.57	13 (7.1)	9.36	43 (22.4)	24.45	998 (24.7)	1328 (37.3)
Vomiting	16 (9.5)	14.8	13 (7.1)	9.36	39 (20.3)	22.18	422 (10.4)	989 (27.8)
Diarrhoea	20 (11.8)	18.5	28 (15.3)	20.16	34 (17.7)	19.33	649 (16.0)	778 (21.9)
COVID-19	20 (11.8)	18.5	21 (11.5)	15.12	34 (17.7)	19.33	1 (<0.1)	11 (0.3)
Decreased appetite	6 (3.6)	5.55	9 (4.9)	6.48	28 (14.6)	15.92	769 (19.0)	649 (18.3)
Urinary tract infection	23 (13.6)	21.27	14 (7.7)	10.08	25 (13.0)	14.22	272 (6.7)	263 (7.4)
Abdominal pain	18 (10.7)	16.65	20 (10.9)	14.4	23 (12.0)	13.08	313 (7.7)	482 (13.6)
Back pain	11 (6.5)	10.17	11 (6.0)	7.92	23 (12.0)	13.08	442 (10.9)	370 (10.4)

PT	DUO-E Overall						Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
	SoC (N = 236)		SoC + D (N = 235)		SoC + D + O ^a (N = 238)			
	n (%) ^b	n/100 PY ^c	n (%) ^b	n/100 PY ^c	n (%) ^b	n/100 PY ^c		
Platelet count decreased	37 (15.7)	18.55	36 (15.3)	15.61	40 (16.8)	14.68	41 (1.0)	158 (4.4)
Dizziness	31 (13.1)	15.54	32 (13.6)	13.88	40 (16.8)	14.68	236 (5.8)	398 (11.2)
Headache	35 (14.8)	17.55	30 (12.8)	13.01	39 (16.4)	14.32	323 (8.0)	578 (16.3)
Hypomagnesaemia	38 (16.1)	19.05	38 (16.2)	16.48	38 (16.0)	13.95	119 (2.9)	88 (2.5)
White blood cell count decreased	40 (16.9)	20.05	29 (12.3)	12.57	38 (16.0)	13.95	23 (0.6)	294 (8.3)
Pruritus	29 (12.3)	14.54	36 (15.3)	15.61	37 (15.5)	13.58	462 (11.4)	112 (3.1)
Thrombocytopenia	18 (7.6)	9.02	30 (12.8)	13.01	35 (14.7)	12.85	69 (1.7)	183 (5.1)
Back pain	22 (9.3)	11.03	19 (8.1)	8.24	35 (14.7)	12.85	442 (10.9)	370 (10.4)
Cough	25 (10.6)	12.53	35 (14.9)	15.18	33 (13.9)	12.11	643 (15.9)	430 (12.1)
Hypothyroidism	8 (3.4)	4.01	37 (15.7)	16.04	33 (13.9)	12.11	379 (9.4)	13 (0.4)
Myalgia	44 (18.6)	22.06	32 (13.6)	13.88	30 (12.6)	11.01	196 (4.8)	184 (5.2)
Alanine aminotransferase increased	18 (7.6)	9.02	30 (12.8)	13.01	30 (12.6)	11.01	256 (6.3)	152 (4.3)
Oedema peripheral	21 (8.9)	10.53	29 (12.3)	12.57	30 (12.6)	11.01	347 (8.6)	225 (6.3)
Pain in extremity	35 (14.8)	17.55	31 (13.2)	13.44	29 (12.2)	10.65	194 (4.8)	224 (6.3)
Dyspnoea	26 (11.0)	13.03	29 (12.3)	12.57	29 (12.2)	10.65	596 (14.7)	344 (9.7)
Insomnia	33 (14.0)	16.54	24 (10.2)	10.41	29 (12.2)	10.65	300 (7.4)	234 (6.6)
Rash	27 (11.4)	13.54	41 (17.4)	17.78	28 (11.8)	10.28	395 (9.8)	142 (4.0)
Hypokalaemia	20 (8.5)	10.03	27 (11.5)	11.71	28 (11.8)	10.28	174 (4.3)	103 (2.9)

Table 10 Most Common Adverse Events (Frequency \geq 10% in Any Treatment Group) in DUO-E Maintenance Phase (Adjusted by Patient Years' Exposure) and the Durvalumab and Olaparib Pools (Safety Analysis Set)

PT	DUO-E Maintenance Phase						Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)	Olaparib 300 mg bd Tablet Pool (N = 3556)
	SoC (N = 169)		SoC + D (N = 183)		SoC + D + O (N = 192)			
	n (%) ^a	n/100 PY ^b	n (%) ^a	n/100 PY ^b	n (%) ^a	n/100 PY ^b		
Arthralgia	16 (9.5)	14.8	34 (18.6)	24.48	22 (11.5)	12.51	536 (13.3)	437 (12.3)
Cough	14 (8.3)	12.95	22 (12.0)	15.84	21 (10.9)	11.94	643 (15.9)	430 (12.1)
Neutropenia	1 (0.6)	0.92	6 (3.3)	4.32	21 (10.9)	11.94	32 (0.8)	316 (8.9)

^a Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT in DUO-E (SoC + D + O then SoC + D then SoC). Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class and PT. Patients with adverse events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

^b Event rate per 100 patient years (the number of patients with any given AE divided by the total treatment duration in days across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. Treatment duration lasted until the later of either i) the date of the last dose of olaparib or ii) the date of the last dose of durvalumab +20 days during chemotherapy phase, or the date of the last dose of durvalumab +27 days during the maintenance phase (to account for the infusion exposure period).

^c Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT in DUO-E (SoC + D + O then SoC + D then SoC). Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class and PT.

(4) 강도별 이상사례

시험 전체에서, 최대 CTCAE 3등급 또는 4등급 AE는 SoC + D와 SoC 투여군 간에 비슷했지만, SoC + D + O 투여군에서 더 많은 환자에 대해 보고되었다(표 12). 보고된 AE는 카보플라틴, 파클리탁셀, 더발루맵, 올라파립의 알려진 안전성 프로파일과 일치했으며 주로 빈혈, 호중구감소증, 호중구 수 감소로 인한 것이었다. 유지 단계 중 SoC + D + O 투여군에서 3등급 또는 4등급 빈혈을 보고한 환자의 비율은 올라파립의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

Table 13 Most Common (Frequency \geq 2% in SoC, SoC + D or SoC + D + O Arm in DUO-E Overall or Maintenance Phase) AEs of Maximum CTCAE Grade 3 or 4 in DUO-E Compared With the Durvalumab Pool (Safety Analysis Set)

PT	Number (%) of patients ^a						
	DUO-E Overall			DUO-E Maintenance Phase			Durvalumab Pan-tumour Pool (N = 4045)
	SoC (N = 236)	SoC + D (N = 235)	SoC + D + O ^b (N = 238)	SoC (N = 169)	SoC + D (N = 183)	SoC + D + O (N = 192)	
Patients with any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	128 (54.2)	126 (53.6)	160 (67.2)	27 (16.0)	31 (16.9)	80 (41.7)	1755 (43.4)
Anaemia	35 (14.8)	38 (16.2)	56 (23.5)	3 (1.8)	1 (0.5)	36 (18.8)	182 (4.5)
Neutropenia	14 (5.9)	20 (8.5)	28 (11.8)	0	0	10 (5.2)	9 (0.2)
Neutrophil count decreased	36 (15.3)	27 (11.5)	32 (13.4)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	6 (0.1)
White blood cell count decreased	11 (4.7)	9 (3.8)	11 (4.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (<0.1)
Thrombocytopenia	3 (1.3)	7 (3.0)	8 (3.4)	0	0	1 (0.5)	17 (0.4)
Febrile neutropenia	9 (3.8)	6 (2.6)	8 (3.4)	0	0	2 (1.0)	1 (<0.1)
Hypokalaemia	2 (0.8)	6 (2.6)	7 (2.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	45 (1.1)
Asthenia	4 (1.7)	3 (1.3)	8 (3.4)	0	0	2 (1.0)	53 (1.3)
Urinary tract infection	8 (3.4)	2 (0.9)	7 (2.9)	6 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	41 (1.0)
Syncope	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (2.9)	0	0	2 (1.0)	24 (0.6)
Nausea	3 (1.3)	1 (0.4)	7 (2.9)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	24 (0.6)
Platelet count decreased	9 (3.8)	9 (3.8)	6 (2.5)	0	1 (0.5)	0	8 (0.2)
Hypertension	7 (3.0)	5 (2.1)	6 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	54 (1.3)
Fatigue	4 (1.7)	5 (2.1)	5 (2.1)	0	1 (0.5)	3 (1.6)	91 (2.2)
Pulmonary embolism	3 (1.3)	4 (1.7)	5 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	32 (0.8)
Leukopenia	2 (0.8)	2 (0.9)	5 (2.1)	0	0	1 (0.5)	4 (0.1)
Lymphocyte count decreased	5 (2.1)	5 (2.1)	3 (1.3)	0	2 (1.1)	2 (1.0)	15 (0.4)

(5) 사망

2023년 4월 12일 DCO 기준으로, 사망 결과로 이어진 AE가 발생한 환자 수는 SoC 투여군에서 3.4%(8명), SoC + D 투여군에서 1.7%(4명), SoC + D + O 투여군에서 2.1%(5명)였다(표 12). 모든 투여군에서 보고된 모든 원인으로 인한 사망 대다수는 연구 대상 질환에 기인했으며, 사망 결과로 이어진 AE의 발생률은 투여군과 개별 풀 간에 일관되었으며 시험약 투여와 관련된 것으로 간주된 것은 없었다.

Diarrhoea	6 (2.5)	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	33 (0.8)
Hyponatraemia	4 (1.7)	5 (2.1)	3 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	119 (2.9)
Peripheral sensory neuropathy	6 (2.5)	0	2 (0.8)	1 (0.6)	0	0	2 (<0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.3)	5 (2.1)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	84 (2.1)
Constipation	5 (2.1)	2 (0.9)	0	0	0	0	18 (0.4)

^a Number (%) of patients, sorted by decreasing frequency of PT in DUO-E SoC + D + O then the SoC + D arm for the Overall study period.

^b Olaparib was only administered during the Maintenance phase of DUO-E.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 순수적혈구무형성

순수적혈구무형성은 적혈구생성 실패로 인해 이차적으로 빈혈이 나타나는 희귀 질환이다. 말초 혈액의 망상적혈구감소증과 관련되고 골수 내 적혈구가 없거나 드물게 나타나는 정상적혈구성, 정상색소성 빈혈이 특징이다. 이는 말초 혈액의 수와 형태가 정상인 혈소판과 백혈구의 전구체가 온전하다는 점에서 재생불량빈혈과 구별된다. 진단에는 말초 혈액 평가(백혈구 수와 혈소판 수가 정상이고 망상적혈구 수가 현저히 감소한 빈혈)와 골수 검사(세포유전학, 유세포분석, T세포 유전자 재배열 검사)가 포함된다. 골수는 적혈구 전구체의 현저한 감소 또는 부재를 보여준다. 병인을 파악하고 이차 원인을 찾기 위해 추가 검사를 실시한다. 후천성 PRCA 관리의 주축은 면역억제와 함께 적혈구 수혈이다.

DUO-E 시험 자료에 대한 전문가의 의학적 검토 후, 적어도 인과 관계의 합리적인 가능성이 있으므로 PRCA 사건은 더발루맙과 올라파립 병용요법에 대한 ADR로 확인되었다. 그 결과, 두 제품 모두 라벨의 약물이상반응 항과 경고 및 주의사항 항에 해당 내용이 기재된다.

순수적혈구무형성은 더발루맙 또는 올라파립 단일요법에 대한 ADR로 간주되지 않는다. 더발루맙(13건의

시험에서 n = 4045명) 또는 올라파립(36건의 시험에서 n = 3556명)에 대한 대규모 통합 단일요법 데이터 세트에서 이 사건이 보고된 적은 없으며, 두 제제를 함께 사용할 때만 관찰되었다. 전반적으로, DUO-E 시험에서 3건의 PRCA(모두 3등급 SAE) 보고가 있었으며, 이는 CIOMS III 범주인 “혼합”에 해당한다. 현재 올라파립 또는 기타 PARP 억제제가 PRCA 발생에 기여할 수 있는 잠재적 기전에 대해 확인할 수 있는 정보는 없지만, PARP 억제제와 PD-L1 억제제를 병용할 경우 활성 가능성이 있으며 올라파립 치료로 인한 지속/축적된 DNA 손상이 더발루맙으로 인한 T세포 매개 면역 반응을 잠재적으로 증가시킬 수 있다(Wu et al 2021, Staniszewska et al 2022).

순수적혈구무형성은 더발루맙과 올라파립 병용요법의 전반적인 유익성-위해성에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 간주된다. 추가적인 위해성 완화 조치는 제안되지 않는다.

② 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA)

자가면역 용혈성 빈혈은 후천적으로 발생하는 이질적인 질환 그룹으로, 온난성 AIHA, 한랭응집소병, 혼합성 AIHA, 발작성 냉혈색소뇨증, 비정형 AIHA가 포함된다.

자가면역 용혈성 빈혈은 적혈구에 대한 자가 항체가 적혈구를 조기에 파괴하여 매개된다. AIHA의 발병 기전은 복잡하며 아직 완전히 이해되지 않았다.

말초 혈액 샘플(구상적혈구 및 망상적혈구증가증을 동반한 정상적혈구 빈혈), 간접(비결합) 빌리루빈 증가, 혈청 합토클로빈 감소 또는 부재, 젖산 탈수소효소 증가를 중심으로 AIHA를 진단한다. 직접 응집소 검사 또는 콤스 검사로 면역 기전을 확인하며, 골수는 적혈구 생산의 보상성 증가를 보여줄 것이다(Michalak et al 2020).

자가면역 용혈성 빈혈은 더발루맙 또는 올라파립 단일요법의 잠재적 위해성으로 간주되지 않는다. 용혈성 빈혈은 더발루맙의 잠재적 위해성으로 간주된다.

DUO-E 자료에 대한 전문가의 의학적 검토 후, 더발루맙과 올라파립 병용요법의 새로운 잠재적 위해성으로 AIHA 사건이 확인되었다. PRCA와 달리 사건이 더발루맙과 올라파립 병용 투여군으로만 제한되지 않았기 때문에 가능성 있는 인과관계에 대한 증거는 확립되지 않았다. 더발루맙과 올라파립을 병용할 경우 AIHA의 잠재적 위해성은 두 제품 라벨의 경고 및 주의사항에 반영된다. 더발루맙과 병용하여 백금 기반 화학요법 6주기를 완료한 후 유지 단계 중 올라파립과 더발루맙을 병용 투여받은 환자에서 3건의 AIHA 보고가 있었다. 유지 단계 중 더발루맙만 투여받은 환자에서 1건의 증례가 발생했다. 모든 증례에서 환자는 유지 단계 중 여러 번 수혈을 받았으며, 모두 AIHA 진단 이전에 수혈을 받았었다.

현재 올라파립 또는 기타 PARP 억제제가 AIHA 발생에 기여할 수 있는 잠재적 기전에 대해 확인할 수 있는 정보는 없지만, PARP 억제제와 PD-L1 억제제를 병용할 경우 면역원성이 강화되어 올라파립이 더발루맙의 면역 관련 유해영향에 기여할 수 있는 타당한 기전을 활성화에 제공할 가능성이 있다(1.2.6항). 수혈 후 동종면역은 잘 알려져 있으며 용혈성 수혈 반응을 지연시킬 수 있다. 문헌에 따르면 이러한 반응의 빈도 추정치는 0.05%에서 0.07%까지 다양하다(Heddle et al 1995, Gehrs and Friedberg 2002). 이러한 경우 수혈이 AIHA의 발생에 기여하는 바를 배제할 수는 없다.

자가면역 용혈성 빈혈은 '중요한' 잠재적 위해성으로 간주되지 않으며 추가적인 위해성 완화 조치방법은 제안되지 않는다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- DUO-E 자료는 SoC + D와 SoC 및 SoC + D + O와 SoC 비교 시 FAS에서 통계적으로 유의한 PFS 개선을 보여주었다. 두 비교 모두에서 OS의 수치상 개선이 확인되었으며, ORR 및 DoR을 포함한 이차 평가변수를 통해 이익의 일관성이 뒷받침되었다. PFS에 대한 모든 사전 계획 및 사후 검증 민감도 분석은 치료 효과의 강건성을 시사했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 더발루맵과 백금 기반 화학요법 투여 후 더발루맵 단일요법 또는 올라파립과 병용 투여 시 더발루맵의 안전성 프로파일은 DUO-E에서 잘 규명되었으며 카보플라틴, 파클리탁셀, 더발루맵 및 올라파립의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치했다. 순수적혈구무형성은 더발루맵과 올라파립 병용요법에 대한 새로운 ADR로 확인되었고 AIHA는 잠재적 위해성으로 확인되었지만 두 가지 모두 유익성-위해성 프로파일에 영향을 미치지 않는 것으로 간주된다. 더발루맵과 올라파립 제품 라벨에 두 가지 약물 병용에 대한 ADR로 PRCA가 추가되었으며, 더발루맵과 올라파립 제품 라벨의 경고 및 주의 사항에 AIHA가 적절히 반영될 것이다. 안전성 프로파일은 DUO-E와 대체로 일치했던 더발루맵 범종양 풀과 올라파립 300 mg bd 풀의 자료에 의해 추가로 뒷받침되었으며, 전체적으로 안전성 자료는 이 요법이 관리 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음을 보여주었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2024.06.14. 적응증 추가
- 유럽(EMA) : 2024.07.26. 적응증 추가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

<소세포폐암>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

- SCLC의 경우, 우수한 초기 화학 민감성과 재발 시 광범위한 화학 내성이 함께 하기 때문에 치료하기 가장 어려운 고형 종양 중 하나이다(Fukuoka et al 1991, Roth et al 1992, Niell et al 2005, Schmitt et al 2006, Noda et al 2002, Hanna et al 2006, Rossi et al 2012, Oronsky et al 2022). 지난 30년 동안, LS-SCLC으로 진단된 대부분의 환자들에게 확립된 표준치료법은 완치 목적의 근치적 cCRT였다. 전체 SCLC 환자 중 4%만이 최초 진단 시 매우 초기단계의 질환(1기~2기; T1-2, N0, M0)으로 진단되며, 보조적 방사선치료를 동반하거나 동반하지 않는 백금기반 보조화학요법 후 외과적 절제를 받을 수 있는 잠재적 후보이다(Rudin et al 2021). 의학적으로 수술이 불가능하거나 수술을 하지 않기로 결정한 환자는 정위절제방사선치료를 고려할 수 있으며, 더 일반적으로는 모든 Stage IIB- IIIC 환자 등에 대한 cCRT로 치료할 수 있다(NCCN 2024, Shioyama et al 2018, Verma et al 2017a, Verma et al 2017b).
- cCRT를 받는 대부분의 LS-SCLC 환자의 경우 표준전신치료에는 일반적으로 방사선치료와 동시에 21~28일마다 4주기의 백금기반 화학요법이 포함된다(NCCN 2024 [Clinical Practice Guidelines in Oncology], Dingemans et al 2021 [European Society for Medical Oncology Guideline]). 선호되는 화학요법은 1일차에 시스플라틴 60~75mg/m², 각 사이클의 1일, 2일, 3일차에 에토포시드 100~120mg/m² 이다. 시스플라틴에 적합하지 않거나 시스플라틴을 투여하지 않기로 결정한 환자의 경우, 1일차에는 카보플라틴 곡선하 면적 5~6 미만, 1일, 2일, 3일차에는 에토포시드 100 mg/m² 이 대체요법으로 널리 인정되고 있다(Skarlos et al 2001, NCCN 2024, Dingemans et al 2021).
- LS-SCLC에서 cCRT에 대한 반응률은 약 90%이지만, 대부분의 환자의 경우 결국 질병이 진행되며, cCRT 시작 후 PFS 중앙값은 10~15개월, OS 중앙값은 25~30개월이다(Bogart et al 2023, Faivre-Finn et al 2017, Walls et al 2024). 완치 목적으로 cCRT 전 과정을 완료한 LS-SCLC 진단 환자 중 최대 25%만이 장기적인 질병통제 및 생존에 성공할 수 있다(Bogart et al 2023, Faivre-Finn et al 2017, Rudin et al 2021, Walls et al 2024). 이러한 저조한 장기생존 결과는 LS-SCLC 환자를 위한 개선된 치료옵션에 대한 충족되지 않은 임상적 수요가 상당하다는 것을 여

실히 보여준다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (임상시험 일련번호 201800453, 임상승인번호 30113, 승인일자 2014.03.20.) 동시적 화학방사선요법 후 질병이 진행하지 않은 제한기 소세포폐암 환자를 대상으로 공고요법으로서 Durvalumab 또는 Durvalumab과 Tremelimumab 병용요법을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 다국가 임상시험(ADRIATIC)
- 사전검토 민원 관련 최종 결과(보완) 통보(관련 : 유전자재조합의약품과-1365호, 2024.10.08.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 같음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

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

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 건강한 집단 약동학시험

1) 개별 시험 결과에 대한 요약

ADRIATIC 임상시험에서 더발루맵 1500mg Q4W 정맥 투여 후 관찰된 더발루맵 최고(주입 후) 및 최저(주입 전) 농도와 D Pan-tumor Pool에서 더발루맵 1500mg, 20mg/kg, 10mg/kg의 농도를 비교한 결과는 Table 3에 제시되어 있다.

Table 3 ADRIATIC 임상시험 및 D Pan-tumor Pool의 혈청 더발루맵 농도 요약(PK 분석군)

Visit, timepoint	Geometric mean C_{max} , $\mu\text{g/mL}$ (geometric CV%) [n] ^a			
	ADRIATIC	D Pan-tumor Pool		
	D 1500 mg Q4W (N = 258)	1500 mg Q4W (N = 1217)	20 mg/kg Q4W (N = 424)	10 mg/kg Q2W (N = 2520)
Week 0, post-infusion	306.2 (360.74) [222]	333.4 (333.37) [745]	394.8 (154.71) [376]	168.4 (210.56) [2267]
Week 4, pre-infusion	78.4 (42.68) [215]	70.2 (87.36) [1067]	58.7 (856.42) [14]	83.0 (70.06) [1074]
Week 16, pre-infusion	147.0 (50.87) [119]	147.0 (50.87) [119] ^b	No samples ^b	154.6 (54.16) [507]
Week 100, pre-infusion	167.8 (35.65) [46]	167.8 (35.65) [46] ^b	No samples ^b	No samples ^b
Month 3 follow-up	29.5 (186.69) [118]	11.5 (589.41) [334]	6.1 (1447.47) [82]	14.5 (409.47) [625]

ADRIATIC 임상시험의 D군에서 첫 번째 투여(0주차) 후 더발루맵 1500mg의 기하평균 C_{max} 는 D Pan-tumor Pool에서 관찰된 것과 유사했다. 첫 번째 투여 후 1500mg Q4W의 안정 상태에서의 기하평균 최저 농도는 D Pan-tumor Pool에서 관찰된 것과 일치했다(Table 3).

2) 면역원성

ADRIATIC 임상시험의 전반적인 면역원성 프로파일은 더발루맵의 이전 연구에서 관찰된 것과 일치했으며, 전반적인 면역원성 프로파일은 낮았다(낮은 ADA 유행률 및 발생률, 소수의 nAb 양성 환자, 낮은 ADA 역가).

ADRIATIC 임상시험 및 D Pan-tumor Pool에서의 더발루맵에 대한 ADA 반응에 대한 요약은 Table 8에 제시되어 있다.

Table 8 ADRIATIC 임상시험 및 D Pan-tumor Pool (안전성 분석군)의 더발루맵에 대한 ADA 반응 요약

Category	ADRIATIC	D Pan-tumor Pool (N = 4642)
	D (N = 262)	

ADA-evaluable patients, n (%)	206 (78.6)	3511 (75.6)
ADA-positive at any visit (ADA prevalence), n (%) ^a	13 (6.3)	212 (6.0)
Median of maximum titer	2.0	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
Treatment-emergent ADA-positive (ADA incidence), n (%) ^b	7 (3.4)	93 (2.6)
Median of maximum titer	1.5	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
ADA-positive post-baseline and positive at baseline, n (%)	3 (1.5)	21 (0.6)
Median of maximum titer	4.0	8.0
(Minimum, maximum)	(1, 4)	(1, 32)
ADA-positive post-baseline only, or treatment-induced ADA, n (%)	6 (2.9)	89 (2.5)
Median of maximum titer	1.0	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
ADA-positive at baseline only, n (%)	4 (1.9)	102 (2.9)
Median of maximum titer	1.5	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 2)	(1, 125)
Treatment-boosted ADA, n (%) ^c	1 (0.5)	4 (0.1)
Median of maximum titer	4.0	12.0
(Minimum, maximum)	(1, 4)	(1, 32)
Persistently positive, n (%) ^d	6 (2.9)	73 (2.1)
Median of maximum titer	3.0	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
Transiently positive, n (%) ^e	3 (1.5)	37 (1.1)
Median of maximum titer	1.0	4.0
(Minimum, maximum)	(1, 1)	(1, 128)
nAb-positive at any visit, n (%)	2 (1.0)	19 (0.5)
Median of maximum titer	128.5	16.0
(Minimum, maximum)	(1, 256)	(1, 1024)

3) 권장용량의 타당성

더발루맵은 10mg/kg Q2W 단일 요법으로 세계 여러지역에서 Marketing Authorization를 받았다. 허가받은 투여법인 10mg/kg Q2W은 적절한 임상적 유의성-위해성 수치패턴을 입증하는 임상 및 비임상 자료를 기반으로 하고 있다.

유사한 더발루맵 PK 노출과 변동성이 예상됨에 따라, Q4W 투여 주기를 줄이고 1500mg 고정 Q4W(체중 중양값 75kg 기준 10mg/kg Q2W 또는 20mg/kg Q4W에 해당) 투여법이 제안되었다. 더발루맵 PK는 1500mg Q4W 용량에서 다양한 적응증 범위 내에서 잘 확립되어 있다. 이 고정투여요법은 허가를 받았으며, 환자의 편의성, 사용 편의성 및 투약 오류 감소로 인해 이전에 허가된 체중 기반 10mg/kg Q2W 및 20mg/kg Q4W 요법보다 처방자들 사이에서 선호되고 있다. 현재 다양한 중양 유형을 대상으로 수많은 임상시험에서 더발루맵 1500mg Q4W을 투여하고 있다.

ADRIATIC 임상시험 결과, 더발루맵 1500mg Q4W 고정투여요법은 이 투여법에서 관찰된 임상적으로 의미 있는 유효성과 관리 가능한 안전성 프로파일을 통해 백금 기반 cCRT 이후 질병이 진행되지 않은 LS- SCLC 환자들에게 적절한 용량임이 확인되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시 험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 ADRIATIC	동시적 화학방사선요법 후 질병이 진행하지 않은 제한기 소세포폐암 환자를 대상으로 공고요법으로서 Durvalumab 또는 Durvalumab과 Tremelimumab 병용요법을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 다국가 임상시험(ADRIATIC)	<ul style="list-style-type: none"> ● 더발루맵 단독요법: 더발루맵(1500mg IV) Q4W와 트레멜리루맵 위약(IV) Q4W를 병용으로 각각 4회 용량/주기(cycles)로 투여하고, 이어서 더발루맵(1500mg IV) Q4W를 트레멜리루맵 위약과 더발루맵 병용의 최종 투여 4주 후부터 시작한다. ● 위약: 더발루맵 위약(IV) Q4W와 트레멜리루맵 위약(IV) Q4W를 병용으로 각각 4회 용량/주기로 투여하고, 이어서 더발루맵 위약(IV) Q4W를 2가지 위약 병용의 최종 투여 4주 후부터 시작한다. 	1차 : BICR이 평가한 PFS, OS 2차 : ORR, DoR

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

ADRIATIC 임상시험은 백금기반 cCRT 이후 질병이 진행되지 않은 LS-SCLC 환자에 대한 공고요법으로서의 더발루맵 단독요법 또는 트레멜리루맵과 더발루맵 병용요법을 위약과의 비교를 통해 더발루맵의 유효성과 안전성을 평가하도록 설계되어 진행 중인 제3상, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 3군, 다기관, 국제 시험이다.

ADRIATIC 임상시험은 당초 설계된 대로 3개의 치료군(군당 200명의 환자)을 대상으로 3개의 1차 평가변수(D+T와 위약 비교를 위한 PFS 및 OS, D와 위약 비교를 위한 PFS)를 설정한 시험이었다. 이후 시험설계(Protocol Version 4.0)는 AstraZeneca가 의뢰한 CASPIAN 임상시험의 최종 분석 결과에 따라 2020년에 수정되었다(Section 1.3.3). CASPIAN 임상시험 데이터에 따르면 트레멜리루맵과 더발루맵 병용요법의 더발루맵 단독요법 대비 추가적인 유효성에 대한 판정이 어려운 것으로 나타나, ADRIATIC 임상시험에서 D군과 위약군 비교가 우선적으로 이루어졌다.

ADRIATIC에 대한 전반적인 시험 설계는 Figure 1에 설명되어 있다. 약 724명의 환자를 TNM 분류 기반 병기(1/2 대 3) 및 PCI 여부(예 대 아니오)에 따라 무작위 배정하고 계층화할 계획이었다. 처음에 적격 환자는 아래 나열된 3개 치료군 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 600명의 환자가 3개 치료군 전체에 걸쳐 무작위 배정된 후(군 당 200명), D+T 군은 추가 무작위 배정을 중단했다. 이후의 환자들은 D 또는 위약군으로 1:1로 무작위 배정되었으며, 각 군에는 총 약 262명의 환자가 등록되었다. D+T군으로 무작위 배정이 완료된 후, 새로 D군이나 위약군으로 무작위 배정된 환자들은 Cycle 1부터 치료 기간 동안 각각 더발루맵 또는 더발루맵 위약을 1회만 주입받았다(즉, 최대 24개월).

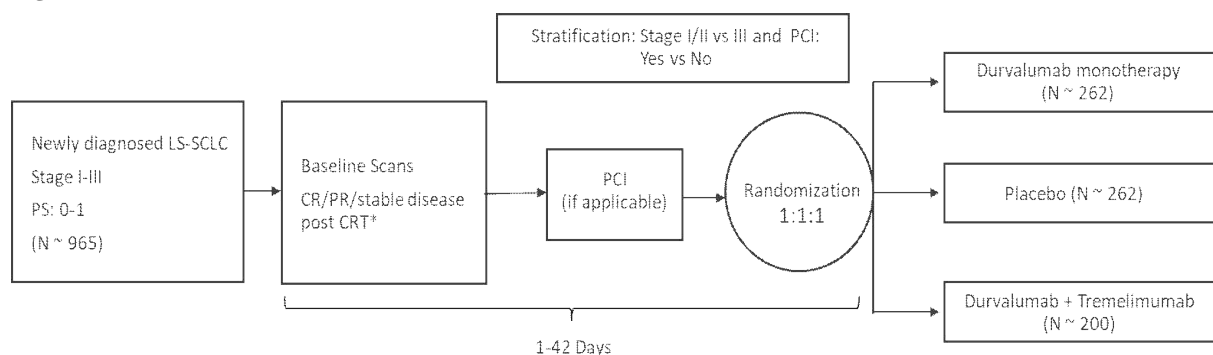
- 더발루맵 단독요법: 더발루맵(1500mg IV) Q4W와 트레멜리루맵 위약(IV) Q4W를 병용으로 각각 4회 용량/주기(cycles)로 투여하고, 이어서 더발루맵(1500mg IV) Q4W를 트레멜리루맵 위약과 더발루맵 병

용의 최종 투여 4주 후부터 시작한다.

- 더발루맙과 트레멜리루맙 병용: 더발루맙(1500mg IV) Q4W와 트레멜리루맙(75mg IV) Q4W를 병용으로 각 4회 용량/주기로 투여하고, 이어서 더발루맙(1500mg IV) Q4W를 트레멜리루맙과 더발루맙 병용의 최종 투여 4주 후 시작한다.
- 위약: 더발루맙 위약(IV) Q4W와 트레멜리루맙 위약(IV) Q4W를 병용으로 각각 4회 용량/주기로 투여하고, 이어서 더발루맙 위약(IV) Q4W를 2가지 위약 병용의 최종 투여 4주 후부터 시작한다.

더발루맙과 트레멜리루맙은 모두 약 1시간의 표준 주입 시간에 걸쳐 IV 주입으로 투여되었다. 병용 치료 중에는 트레멜리루맙이나 위약을 먼저 투여했다. 더발루맙 또는 위약 주입은 트레멜리루맙 또는 위약 주입 종료 약 1시간(최대 2시간) 후에 시작되었다. 평균 체중 75kg을 기준으로 ADRIATIC 시험에서 고정 용량 1500mg Q4W 더발루맙(20mg/kg Q4W에 해당)과 고정 용량 75mg Q4W 트레멜리루맙(1mg/kg Q4W에 해당)을 투여했다.

Figure 1 ADRIATIC 시험 설계



*Chemotherapy: 4 EP Cycles (3 permitted) and Radiotherapy: 60-66 Gy/qd/6 weeks or 45 Gy/bid/3 weeks

Baseline scans include RECIST 1.1 tumor assessment scans and brain MRI or CT scan

(2) 통계적 방법

PFS(RECIST 1.1에 따른 BICR 평가 사용) 및 OS의 2가지 1차 평가변수 시험을 시작으로 계층적 MTP가 사용되었다 (Figure 2). 전체 5% 제1종 오류(양측)는 2가지 1차 평가변수로 분할되었다. 0.5%의 알파 수준이 PFS에 할당되었으며 2개의 잠재적 분석 시점(1개의 중간 분석과 1개의 1차 분석)으로 분할되었다. 4.5%의 알파 수준이 OS에 할당되었으며 4개의 잠재적 분석 시점(2개의 IA, 1개의 1차 분석, OS-IA2 시점이 1차 PFS 분석 시점과 일치하지 않는 경우 1차 PFS 분석 시 OS에 대한 1개의 잠재적 추가 평가)으로 분할되었다. PFS의 0.5% 알파 수준은 O'Brien Fleming 접근 방식에 근접한 Lan-DeMets 분배 함수를 사용하여 중간 및 1차 분석 시 제어되었다. OS-IA2 시점이 1차 PFS 분석 시점과 일치하지 않는 경우 PFS 1차 분석 시 수행될 잠재적인 추가 OS 분석에 0.01%(양측)의 알파가 할당되도록 계획하였다. OS에 대한 나머지 4.49% 알파 수준은 OS-IA1 시점에 제어되었으며 계획된 OS-IA2 및 O'Brien Fleming 접근 방식에 근접한 Lan DeMets 분배 함수를 사용하여 1차 분석 시 제어되도록 계획하였다.

38 개월 동안 시험대상자 약 724 명이 durvalumab 단일요법(약 262 명), 위약(약 262 명).

durvalumab+tremelimumab 병용요법(약 200 명) 중 하나에 무작위배정되도록 하기 위해 전 세계에서 약 965 명의 시험대상자가 모집될 것이다. 처음에 시험대상자들은 3 가지 치료군에 1:1:1 의 비로 무작위배정된다. 임상시험계획서 버전 4 의 시행에 따라, 시험대상자 600 명이 무작위배정되고 나면 시험대상자가 총 724 명이 무작위배정될 때까지 이후 시험대상자 124 명이 추가로 durvalumab 단일요법이나 위약에 1:1 의 비로 무작위배정될 것이다.

PFS 1 차 분석은 다음 중 가장 이른 시점에 실시될 것이다:

1. Durvalumab 단일요법 군과 위약 군에서 PFS BICR 사건 약 370 건(데이터성숙도 70.6%)이 발생했을 때
2. 만약 두 번째 OS 중간 분석(OS-IA2)의 결과가 통계적으로 유의하다면(durvalumab vs 위약) OS-IA2 시점
3. 마지막 시험대상자가 무작위배정된 지 36 개월째

PFS BICR 사건 수를 370 건으로 할 때, 만약 durvalumab 단일요법과 위약 간 비교의 실제 PFS HR 이 0.65 이라면 본 임상시험에서는 durvalumab 단일요법과 위약 간의 통계적으로 유의한 PFS 차이를 양측 전체 유의수준 0.5%에서 약 90%의 검정력으로 감지할 수 있을 것이다. PFS 가 지수적 분포를 보일 경우 실제 HR 0.65 는 PFS 중앙값의 측면에서 위약의 10 개월과 비교해 추가 5.4 개월의 혜택에 해당한다. 통계적으로 유의할 최소 치료 차이는 HR 0.743(임계치[critical value, CV])이다. PFS 1 차 분석을 위한 시험대상자 모집 기간은 약 38 개월로 예상된다. 이 시점에는 durvalumab + tremelimumab 군과 위약 군에서 PFS BICR 사건 약 309 건이 발생해 있을 것으로도 예상된다.

OS 1 차 분석은 durvalumab 단일요법 군과 위약 군에서 사망 사건 약 348 건(데이터성숙도 66.4%)이 발생했을 때 실시될 것이다. 만약 durvalumab 단일요법과 위약 간 비교의 실제 OS HR 이 0.73 이라면 본 임상시험에서는 durvalumab 단일요법과 위약 간의 통계적으로 유의한 OS 차이를 80%의 검정력으로 감지할 수 있을 것이다. OS 가 지수적 분포를 보일 경우 실제 HR 0.73 은 OS 중앙값의 측면에서 위약의 24 개월과 비교해 대략 추가 8.9 개월의 혜택에 해당한다. 통계적으로 유의할 최소 치료 효과는 HR 0.797 이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

대상 모집단은 조직학적 또는 세포학적으로 문서화된 LS-SCLC(AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition에 따른 I-III기, I/II기 환자는 의학적으로 수술이 불가능해야 함) 환자로서, CR, PR 또는 안정 병변을 달성했으며 결정적 백금 기반 cCRT 이후 질병이 진행되지 않고 스크리닝 당시 ≥ 18 세인 환자로 구성되었다. 이 cCRT 치료에는 RT와 동시에 에토포시드 정맥주사와 병용한 4개 주기의 백금 화학요법(시스플라틴 또는 카보플라틴)이 포함되었다. RT의 경우 표준 1일 1회 방사선 일정으로 6주에 걸쳐 총 선량 60~66Gy 또는 1일 2회 과분할 방사선 일정으로 3주에 걸쳐 45Gy 중 한 가지를 선택했다. RT는 화학요법의 2주기가 끝나기 전에 시작해야 했다. 또한 PCI는 현지 치료 표준에 따라 시험자의 재량으로 제공될 수 있다. cCRT 치료 및 모든 PCI 치료는 무작위 배정 및 시험 치료(즉, 더발루맙, 트레멜리무맙 또는 위약)의 첫 번째 투여 1~42일 전 이내에 완료해야 했다. 또한, 베이스라인 유효성 평가는 무작위 배정 및 시험 치료제의 첫 번째 투여 42일 전 이내에 스크리닝 절차의 일부로 CRT 이후에 수행해야 했다.

(2) 인구통계

ADRIATIC에서, 치료군은 인구통계학 및 베이스라인 특성에서 전반적으로 균형을 이루었다(표 3). 환자 연령 중앙값은 D군에서 62.0세(범위: 28-84세), 위약군에서 62.0세(범위: 28-79세)였다. 남성(67.9%, 70.6%)이 여성보다 많았고, D군과 위약군에서 각각 약 절반의 환자가 백인(48.9% 및 51.7%)이었다. 환자의 약 절반(D 및 위약군에서 각각 50.0% 및 50.6%)은 베이스라인 ECOG/WHO PS 점수가 ≥ 1 이었다.

표 3 ADRIATIC 및 D 범-종양 풀의 인구통계학 및 베이스라인 특성

파라미터	환자 수(%)		
	ADRIATIC		범-종양 풀
	D (N = 262)	위약 (N = 265)	D (N = 4642)
연령(세)			
n	262	265	4642
평균	61.8	61.2	61.9

SD	8.93	9.41	10.69
중앙값	62.0	62.0	63.0
최소값	28	28	19
최대값	84	79	96
연령군(세), n (%)			
< 50	21 (8.0)	26 (9.8)	537 (11.6)
≥ 50 - < 65	138 (52.7)	135 (50.9)	2089 (45.0)
≥ 65 - < 75	88 (33.6)	86 (32.5)	1542 (33.2)
≥ 75	15 (5.7)	18 (6.8)	474 (10.2)
성별, n (%)			
남성	178 (67.9)	187 (70.6)	3229 (69.6)
여성	84 (32.1)	78 (29.4)	1413 (30.4)
인종, n (%)			
백인	128 (48.9)	137 (51.7)	2892 (62.3)
흑인/아프리카계 미국인	1 (0.4)	3 (1.1)	85 (1.8)
아시아인	131 (50.0)	121 (45.7)	1514 (32.6)
기타	2 (0.8)	4 (1.5)	74 (1.6)
누락	0	0	77 (1.7)
지리적 지역, n (%)			
아시아	129 (49.2)	120 (45.3)	1422 (30.6)
유럽	94 (35.9)	112 (42.3)	1924 (41.4)
북아메리카	37 (14.1)	30 (11.3)	1246 (26.8)
남아메리카	2 (0.8)	3 (1.1)	50 (1.1)
아시아 이외 지역	133 (50.8)	145 (54.7)	3220 (69.4)
베이스라인 ECOG/WHO PS, n (%)^a			
0	131 (50.0)	131 (49.4)	1845 (39.7)
≥ 1	131 (50.0)	134 (50.6)	2792 (60.1)
누락	0	0	5 (0.1)

(3) 질병특성

시험 시작 시 적격 기준에 따라 모든 환자의 WHO/ECOG PS는 0(48.7%) 또는 1(51.3%)이었고 대부분의 환자는 AJCC 질병 III기(87.4%)를 가지고 있었다. PD-L1 상태(중앙 후향적 검사 기준)는 28.5%의 환자에서 TC 및 IC < 1%였고, 34.3%의 환자에서 TC 또는 IC ≥ 1%였으며, 37.2%의 환자에서는 평가할 수 없었다.

2가지 질병 특징 범주에서 치료군 간에 >5%의 차이가 있었다. 시험자가 평가한 바와 같이 시험 시작 시 (즉, cCRT 이후) 림프절과 관련된 국소 진행성 질환이 있는 환자는 위약군에 비해 D군에서 더 많았다 (63.3% 대 55.6%). 진행성 질환은 두 치료군에서 유사했다 (약 87%). 또한 위약군에 비해 D군에서 고 PD-L1 상태(TC 또는 IC ≥ 1%) 환자가 더 적었다(31.8% vs 36.8%).

대다수의 환자는 4회 주기의 백금 기반 화학요법을 받았고(88.3%), 대다수는 시스플라틴 + 에토포시드 화학요법을 사용했다(66.2%). 전체적으로, 환자의 66.6%는 총 선량이 60~66 Gy인 1일 1회 동시 RT 요법을 받았고, 환자의 27.0%는 총 선량이 45 Gy인 1일 2회 RT 요법을 받았다.

3) 유효성 결과

(1) 일차 평가변수 : 전체생존(OS)

OS-IA1 및 PFS-IA에 대한 DCO 시점(2024년 1월 15일)에 전체 OS 데이터 성숙도는 49.2%였다. D군과 위약군에서는 각각 43.6%와 54.9%의 환자가 사망했다 (Table 4). 모든 환자의 OS 추적 기간 중앙값은 D군에서 30.75개월, 위약군에서 28.63개월이었다. D군에서는 56.4%의 환자가 중단되었고, 위약군에서는 45.1%의 환자가 중단되었다 (Table 4). 중단된 환자의 OS 추적 기간 중앙값은 D군에서 37.19개월, 위약군에서 37.24개월이었다.

더발루맵 치료는 위약에 비해 OS가 0.73(95% CI: 0.569, 0.928; p = 0.01042)으로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 OS가 개선되어 사망 위험이 27% 감소한 것으로 나타났다. 위약 대비 더발루맵의

Table 11 Key Disease Characteristics and WHO/ECOG PS at Baseline (FAS)			
Characteristic	Number (%) of patients		
	D (N = 264)	Placebo (N = 266)	Total (N = 530)
WHO/ECOG PS			
(0) Normal activity	132 (50.0)	126 (47.4)	258 (48.7)
(1) Restricted activity	132 (50.0)	140 (52.6)	272 (51.3)
AJCC overall stage ^a			
I	8 (3.0)	11 (4.1)	19 (3.6)
II	25 (9.5)	23 (8.6)	48 (9.1)
III	231 (87.5)	232 (87.2)	463 (87.4)
PD-L1 status ^b			
TC AND IC < 1%	78 (29.5)	73 (27.4)	151 (28.5)
TC OR IC ≥ 1%	84 (31.8)	98 (36.8)	182 (34.3)
Missing	102 (38.6)	95 (35.7)	197 (37.2)
Extent of disease at baseline ^c			
No evidence of disease	32 (12.1)	34 (12.8)	66 (12.5)
Locally advanced (total)	232 (87.9)	232 (87.2)	464 (87.5)
Respiratory	199 (75.4)	209 (78.6)	408 (77.0)
Lymph nodes	167 (63.3)	148 (55.6)	315 (59.4)

Table 12 Prior cCRT and PCI (FAS)			
Characteristic	Number (%) of patients		
	D (N = 264)	Placebo (N = 266)	Total (N = 530)
Number of chemotherapy cycles			
2	0	1 (0.4)	1 (0.2)
3	29 (11.0)	31 (11.7)	60 (11.3)
4	234 (88.6)	234 (88.0)	468 (88.3)
6	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Chemotherapy regimen ^a			
Cisplatin + etoposide	173 (65.5)	178 (66.9)	351 (66.2)
Carboplatin + etoposide	91 (34.5)	88 (33.1)	179 (33.8)
Radiotherapy regimen (total dose, Gy) ^b			
Once daily	195 (73.9)	187 (70.3)	382 (72.1)
< 57	8 (3.0)	2 (0.8)	10 (1.9)
≥ 60 to ≤ 66	175 (66.3)	178 (66.9)	353 (66.6)
≥ 57 to ≤ 70 (excluding ≥ 60 to ≤ 66)	12 (4.5)	7 (2.6)	19 (3.6)
> 70	0	0	0
Twice daily	69 (26.1)	79 (29.7)	148 (27.9)
< 42.75	0	0	0
45	67 (25.4)	76 (28.6)	143 (27.0)
≥ 42.75 to ≤ 47.25 (excluding 45)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
> 47.25	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.8)
Best response to cCRT			
CR	31 (11.7)	34 (12.8)	65 (12.3)
PR	191 (72.3)	200 (75.2)	391 (73.8)
Stable disease	42 (15.9)	32 (12.0)	74 (14.0)
PCI regimen			
Yes	142 (53.8)	143 (53.8)	285 (53.8)
No	122 (46.2)	123 (46.2)	245 (46.2)

비교. KM 추정 OS 중앙값(95% CI)은 D군에서 55.9개월(37.3, NR), 위약군에서 33.4개월(25.5, 39.9)이었으며 (Table 4), 이는 OS 중앙값의 추정 개선이 22.5개월임을 나타낸다.

KM 플롯 (Figure 4)에서 볼 수 있듯이 D군과 위약 치료군 사이의 곡선 분리는 약 8개월에 관찰되었으며 그 이후에도 지속되었다.

Table 4 OS, 더발루맵 vs 위약 (FAS)

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Death, n (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
Censored patients, n (%)	149 (56.4)	120 (45.1)
Still in survival follow-up ^a	140 (53.0)	111 (41.7)
Terminated prior to death ^b	9 (3.4)	9 (3.4)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	9 (3.4)	9 (3.4)
Other	0	0
Median OS (months) ^c	55.9	33.4
95% CI for median OS ^c	37.3, NR	25.5, 39.9
Survival rate at 24 months (OS24) ^c	68.0	58.5
95% CI for OS24 ^c	61.9, 73.3	52.3, 64.3
Survival rate at 36 months (OS36) ^c	56.5	47.6
95% CI for OS36 ^c	50.0, 62.5	41.3, 53.7
HR, D vs placebo ^{d, g}	0.73	
98.321% CI for HR ^{d, e}	0.538, 0.979	
95% CI for HR ^d	0.569, 0.928	
2-sided p-value ^f	0.01042	

^a DCO에 생존해 있는 것으로 알려진 환자가 포함된다.

^a 생존 상태를 알 수 없는 환자 또는 추적 관찰을 하지 못한 환자를 포함한다.

^b KM 기법을 사용하여 계산되었다. OS 중앙값에 대한 CI는 로그-로그 변환을 사용한 Brookmeyer-Crowley 방법을 기반으로 도출되었다. OS24 및 OS36용 CI는 log(-log(.)) 변환을 기반으로 도출되었다.

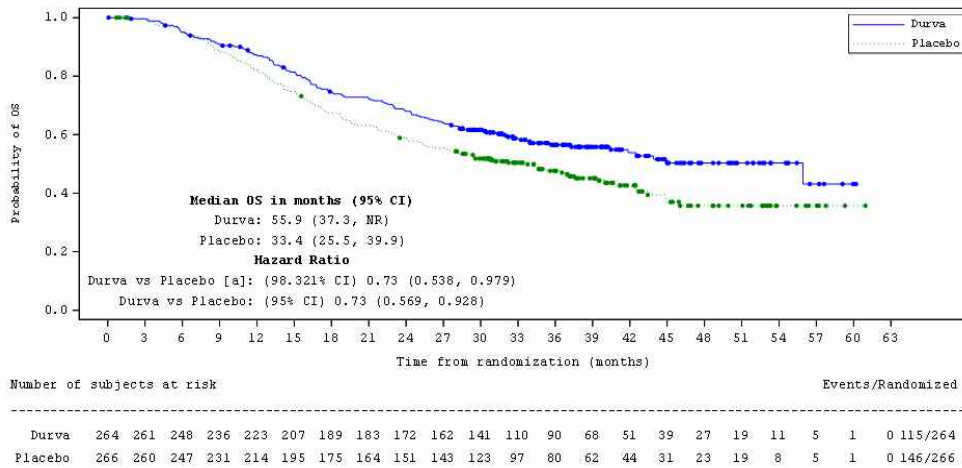
^c HR 및 CI는 계층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 PCI 여부(예 대 아니오)에 대해 조정하고 공변량으로만 처리하고 Efron 접근 방식으로 처리하는 관계를 사용하여 계산되었다. CI는 프로파일 우도 접근법을 사용하여 계산되었다.

^d 관찰된 실제 사례 수와 O'Brien Fleming 유형 경계를 사용하는 Lan-DeMets 알파 분배 함수를 기반으로 통계적 유의성을 결정하는 경계는 OS의 전체 알파 4.5%에 대해 1.679%였다. O'Brien Fleming 접근 방식에 근접한 Lan DeMets 분배 함수를 사용하여 조정된 알파 수준을 도출했다.

^e PCI 여부(예 대 아니오)를 조정하는 계층화된 로그 순위 테스트를 사용하여 분석을 수행했다.

^f HR < 1이면 더발루맵이 위약보다 생존 기간이 더 길어지는 경향이 있다.

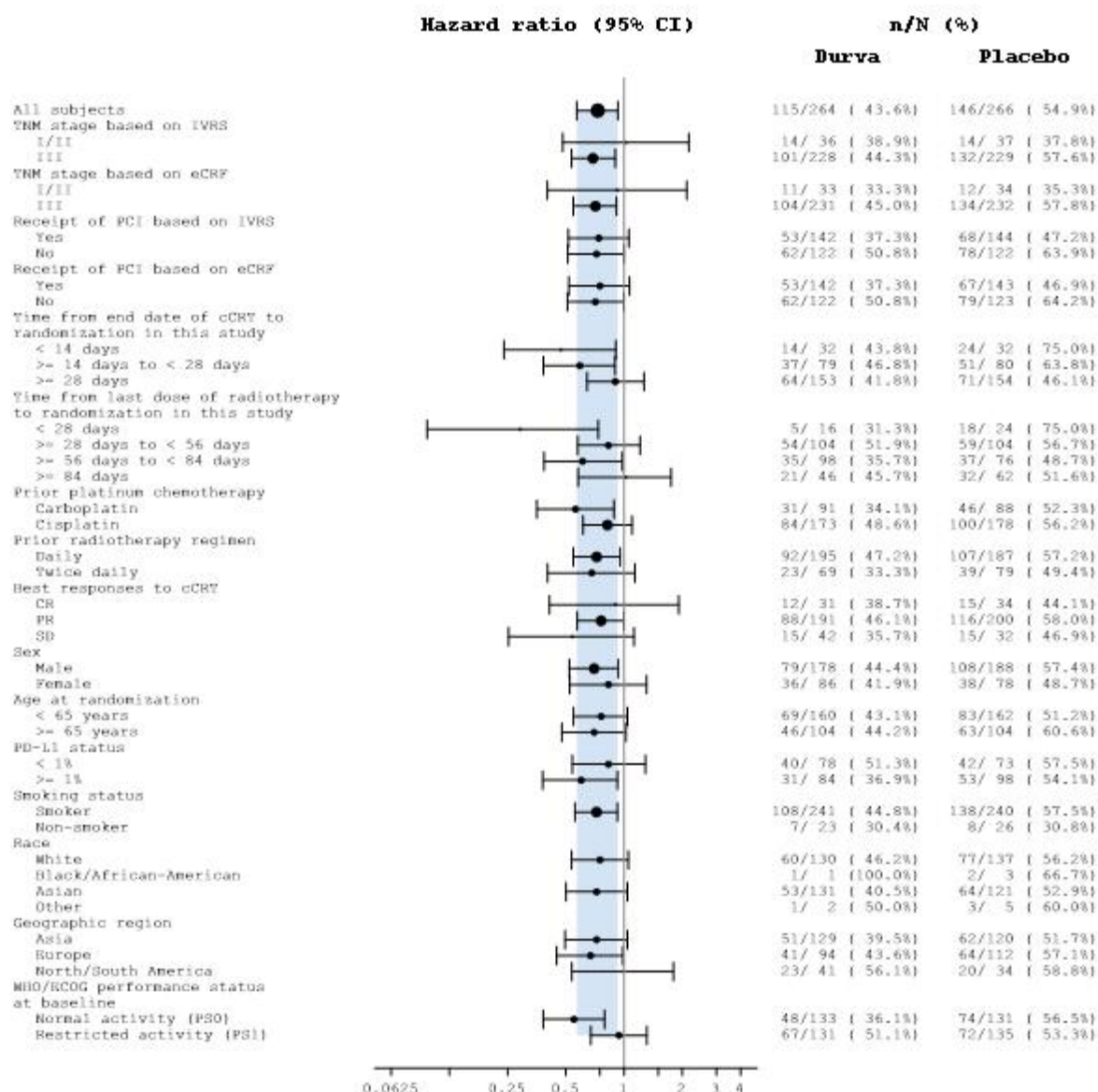
Figure 4 OS, 더발루맵 대 위약, KM 플롯 (FAS)



하위군 분석

2개 하위군의 OS HR 점 추정치는 ≥ 1 로, 위약 대비 더발루맵의 치료 유익성이 없음을 나타내는데, 이 시험에서 최종 RT 부터 무작위배정까지의 시간이 ≥ 84 일인 환자 (HR: 1.02; 95% CI: 0.578, 1.750) 및 IVRS에 기반한 TNM I기 또는 II기 환자 (HR: 1.02; 95% CI: 0.482, 2.158)이다.

Figure 8 하위군별 OS, 더발루맵 대 위약, 포레스트 플롯 (FAS)



(2) 일차 평가변수 : BICR 평가에 의한 PFS

OS-IA1 및 PFS-IA에 대한 DCO(2024년 1월 15일) 시점의 전체 PFS 데이터 성숙도는 58.1%였다. PFS 사례는 D군 환자의 52.7%, 위약군 환자의 63.5%에서 보고되었다 (Table 5). 모든 환자의 PFS 추적 기간 중앙값은 D군에서 9.07개월, 위약군에서 7.39개월이었다.

더발루맵 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가를 사용하여 위약과 비교했을 때 PFS가 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되었으며, HR은 0.76(95% CI: 0.606, 0.950; $p = 0.01608$)으로 24% 감소했다. 위약 대비 더발루맵의 진행 또는 사망 위험이 더 높다. KM 추정 중앙값 PFS(95% CI)는 D군에서 16.6개월(10.2, 28.2)이었고 위약군에서는 9.2개월(7.4, 12.9)이었다 (Table 5), 이는 PFS 중앙값의 추정 개선이 7.4 개월인 것을 나타낸다.

Table 5 RECIST 1.1, 더발루맵 대 위약에 따른 BICR 평가를 사용한 PFS (FAS)

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Total events ^a , n (%)	139 (52.7)	169 (63.5)
RECIST progression	126 (47.7)	158 (59.4)
Target lesions ^b	31 (11.7)	31 (11.7)
Non-target lesions ^b	5 (1.9)	13 (4.9)
New lesions ^b	94 (35.6)	128 (48.1)
Death in absence of progression	13 (4.9)	11 (4.1)
Censored patients, n (%)	125 (47.3)	97 (36.5)
Censored RECIST progression ^c	0	0
Censored death ^d	18 (6.8)	18 (6.8)
Progression-free at time of analysis ^e	101 (38.3)	74 (27.8)
Lost to follow-up ^f	0	0
Withdrawn consent ^f	6 (2.3)	5 (1.9)
Discontinued study	0	0
Median PFS (months) ^g	16.6	9.2
95% CI for median PFS ^g	10.2, 28.2	7.4, 12.9
Progression-free survival at 18 months (PFS18) ^g	48.8	36.1
95% CI for PFS18 ^g	42.2, 55.0	29.9, 42.2
Progression-free survival at 24 months (PFS24) ^g	46.2	34.2
95% CI for PFS24 ^g	39.6, 52.5	28.2, 40.3
HR, D vs placebo ^{h,k}	0.76	
99.816% CI for HR ^{h,i}	0.530, 1.084	
97.195% CI for HR ^{h,i}	0.589, 0.976	
95% CI for HR ^h	0.606, 0.950	
2-sided p-value ^j	0.01608	

^a 진행되지 않았거나 사망하지 않았거나 ≥ 2 회 방문을 놓친 후 진행되거나 사망한 환자는 최근 평가 가능한 RECIST 평가 또는 평가 가능한 방문이 없는 경우 1일차에 중단되었다. 평가 가능한 방문이 없거나 베이스라인 평가가 없는 베이스라인 2회 방문 이내에 진행이 있는 환자는 1일차에 중단되었다.

^a 표적 병변, 비표적 병변 및 새로운 병변은 상호 배타적이지 않았다.

^b ≥ 2 회 방문을 놓친 후 또는 평가 가능한 방문이 없거나 베이스라인 평가가 없는 베이스라인 방문 2회 이내에 진행이 발생했다.

^c 진행이 없는 상태에서 ≥ 2 회 방문을 놓친 후 사망이 발생했다.

^d 살아있는 것으로 알려진 환자 또는 베이스라인 평가가 없는 환자를 포함한다(1일차에 중단됨).

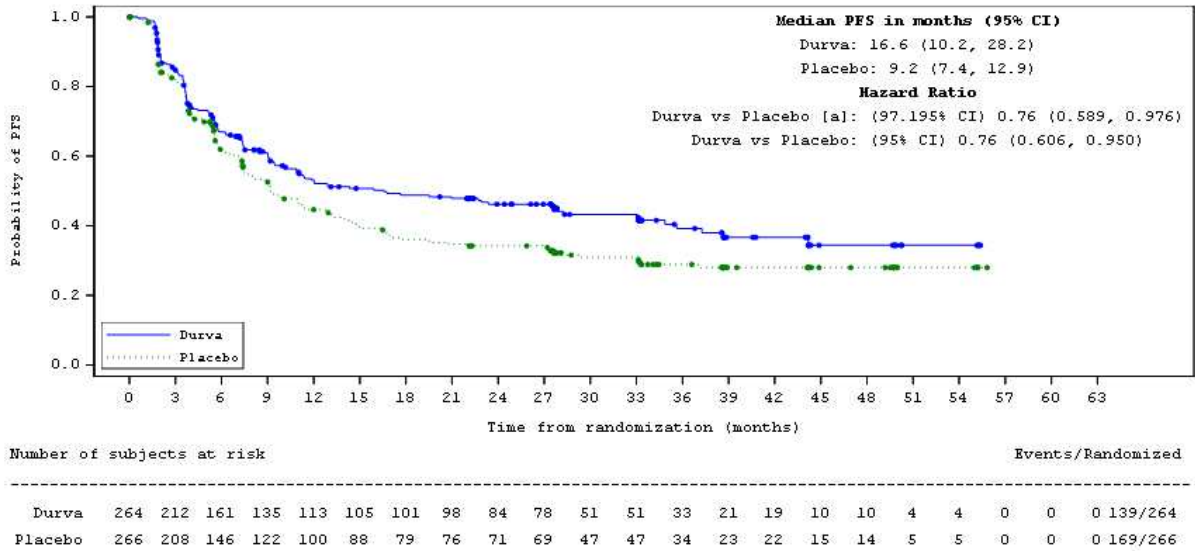
^e 최종 평가 가능한 RECIST 평가에서 중단된 환자.

^f KM 기법을 사용하여 계산됨. 로그-로그 변환을 사용한 Brookmeyer-Crowley 방법을 기반으로 한 PFS 중앙값에 대한 CI. $\log(-\log(.))$ 변환을 기반으로 하는 PFS18 및 PFS24에 대한 CI.

^g 계층화된 Cox 비례 위험 모델의 HR 및 CI로, TNM 병기 및 PCI 여부를 조정하고, 치료만을 공변량으로 하며 Efron 접근 방식으로 관계가 처리된다. 프로파일 우도 접근 방식을 기반으로 하는 CI.

- h 실제 사례 수와 함께 O'Brien Fleming 유형 경계를 사용하는 Lan-DeMets 알파 배분 함수를 기반으로 PFS에 대한 통계적 유의성을 결정하는 경계는 전체 알파 0.5%에 대해 0.184%, 전체 알파 5%에 대해 2.805%였다.
- i 계층화된 로그 순위 테스트를 기반으로 TNM 병기 및 PCI 여부를 조정한다.
- j $HR < 1$ 이면 더발루맵이 선호된다.

Figure 5 PFS, 더발루맵 대 위약, KM 플롯 (FAS)



- a 관찰된 실제 사례 수와 O'Brien Fleming 유형 경계를 사용하는 Lan-DeMets 알파 배분 함수를 기반으로 통계적 유의성을 결정하는 경계는 PFS의 전체 알파 5%에 대해 2.805%였다. O'Brien Fleming 접근 방식에 근접한 Lan-DeMets 배분 함수를 사용하여 조정된 알파 수준을 도출했다.

(3) 기타 유효성 평가변수

Table 6 기타 2차 유효성 결과, 더발루맵 vs 위약 (FAS)

Efficacy measure	Treatment group	
	D	Placebo
Objective response rate (BICR) ^a		
Unconfirmed ORR, n (%) [95% CI]	53 (30.3) [23.6, 37.7]	54 (32.0) [25.0, 39.6]
Difference in proportion, % (95% CI)	-1.2 (-11.0, 8.5)	
Confirmed ORR, n (%) [95% CI]	45 (25.7) [19.4, 32.9]	44 (26.0) [19.6, 33.3]
Difference in proportion, % (95% CI)	0.0 (-9.3, 9.1)	
Best change from baseline in target lesion size [BICR] ^b		
Mean (SD) percentage change	-35.44 (37.023)	-35.82 (38.650)
Median (min, max) percentage change	-27.00 (-100.0, 87.7)	-24.55 (-100.0, 59.9)
Best objective response (unconfirmed)		
CR, number (%)	5 (2.9)	4 (2.4)
PR, number (%)	48 (27.4)	50 (29.6)
Stable disease, number (%)	94 (53.7)	76 (45.0)
Progressive disease, number (%)	24 (13.7)	33 (19.5)
NE, number (%)	4 (2.3)	6 (3.6)
Best objective response (confirmed)		
CR, number (%)	5 (2.9)	3 (1.8)
PR, number (%)	40 (22.9)	41 (24.3)

Table 6 기타 2차 유효성 결과, 더발루맵 vs 위약 (FAS)

Efficacy measure	Treatment group	
	D	Placebo
Stable disease, number (%)	94 (53.7)	76 (45.0)
Progressive disease, number (%)	24 (13.7)	33 (19.5)
NE, number (%)	4 (2.3)	6 (3.6)
Duration of response (BICR)		
Median (95% CI) unconfirmed DoR, months	33.0 (22.4, NR)	27.7 (9.6, NR)
Median (95% CI) confirmed DoR, months	38.8 (25.9, NR)	27.8 (9.9, NR)
TTDM by Investigator assessment (sensitivity analysis) ^c		
Median TTDM, months (95% CI)	37.3 (23.0, NR)	17.6 (12.9, NR)
HR, durvalumab vs placebo (95% CI)	0.79 (0.611, 1.028)	
Time from randomization to second progression or death		
Median PFS2, months (95% CI)	NR (NR, NR)	37.6 (25.3, NR)
HR, D vs placebo (95% CI)	0.66 (0.495, 0.880)	

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

ADRIATIC의 D 및 위약군에서 시험 치료에 대한 전체 노출은 표적 집단에서 더발루맵 단독요법의 안전성 프로파일의 특징을 규명하기에 충분했다(표 2).

ADRIATIC에서 총 시험 치료 기간의 중앙값은 D군에서 40.00주(범위: 4.0 - 108.0주)이고 위약군에서 35.86주(범위: 4.0-108.1주)였다.

D 범-종양 풀에서 총 더발루맵 노출 기간의 중앙값은 18.00주(범위: 0.4 - 300.0주)였다. 이는 D 범-종양 풀이 1상과 2상 시험의 자료뿐 아니라 치료 기간이 더 짧을 가능성이 높은 진행성 병기 환자의 2차 또는 3차 치료에 대한 시험을 포함하고 있기 때문일 가능성이 높다.

표 2 ADRIATIC 및 D 범-종양 풀의 시험 치료 노출 요약(안전성 분석군)

파라미터	ADRIATIC		범-종양 풀
	D (N = 262)	위약 (N = 265)	D (N = 4642)
총 치료 기간(주) ^a			
평균 (SD)	54.48 (40.087)	48.99 (38.256)	32.79 (39.096)
중앙값(최소, 최대)	40.00 (4.0, 108.0)	35.86 (4.0, 108.1)	18.00 (0.4, 300.0)
환자-년 노출	273.6	248.8	2917.5
총 치료 기간(주) ^a ; n (%)			
≥ 16	201 (76.7)	197 (74.3)	2596 (55.9)
≥ 24	173 (66.0)	165 (62.3)	2034 (43.8)
≥ 52	114 (43.5)	107 (40.4)	1017 (21.9)
≥ 76	102 (38.9)	80 (30.2)	427 (9.2)
≥ 104	46 (17.6)	41 (15.5)	286 (6.2)

(2) 이상사례

대부분의 환자가 AE를 보고했다(D군 94.3%, 위약군 88.3%). 전반적으로, 대부분의 AE는 중대하지 않았으며 각 군에서 약 절반의 환자가 최대 CTCAE Grade 1 또는 2의 AE를 보고했다.

치료 관련 AE가 D군 환자의 67.2% 및 위약군 환자의 48.7%에서 보고되었다(표 4).

CTCAE 최대 Grade 3 또는 4의 AE는 D군 환자의 24.4%와 위약군 환자의 24.2%에서 발생했다(표 4).

SAE는 D군 환자의 29.8% 및 위약군 환자의 24.2%에서 보고되었다(표 4).

시험 치료 중단을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 위약군(10.6%)에 비해 D군(16.4%)에서 높았다(표 4).

시험 치료의 투여 지연 또는 일시 중단을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 D군(34.7%)과 위약군

(28.7%)에서 높았다 (표 4).

사망을 초래한 AE는 D군 환자의 2.7% 및 위약군 환자의 1.9%에서 발생했다. 그 중 대다수는 시험자에 의해 시험 치료와 인과 관계가 없다고 평가되었다 (표 4).

표 4 ADRIATIC 및 D 범-중양 풀의 범주 별 AE 개요(안전성 분석군 (안전성 분석군))

AE 범주	환자 수 (%) ^a		
	ADRIATIC		범-중양 풀
	D (N = 262)	위약 (N = 265)	D (N = 4642)
모든 AE	247 (94.3)	234 (88.3)	4381 (94.4)
시험 치료와 인과관계가 있는 모든 AE ^b	176 (67.2)	129 (48.7)	2711 (58.4)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든 AE ^b	176 (67.2)	129 (48.7)	2711 (58.4)
최대 CTCAE Grade 3 또는 4의 모든 AE ^c	64 (24.4)	64 (24.2)	1782 (38.4)
최대 CTCAE Grade 3 또는 4의, 시험 치료와 인과관계가 있는 모든 AE ^{b, c}	23 (8.8)	16 (6.0)	540 (11.6)
최대 CTCAE Grade 3 또는 4의, 더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든 AE ^{b, c}	23 (8.8)	16 (6.0)	540 (11.6)
사망을 초래한 모든 AE	7 (2.7)	5 (1.9)	275 (5.9)
사망을 초래한, 시험 치료와 인과관계가 있는 모든 AE ^b	2 (0.8)	0	37 (0.8)
사망을 초래한, 더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든 AE ^b	2 (0.8)	0	37 (0.8)
모든 SAE(사망을 초래한 사례 포함) ^d	78 (29.8)	64 (24.2)	1657 (35.7)
시험 치료와 인과관계가 있는 모든 SAE(사망을 초래한 사례 포함) ^{b, d}	32 (12.2)	17 (6.4)	370 (8.0)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든 SAE(사망을 초래한 사례 포함) ^{b, d}	32 (12.2)	17 (6.4)	370 (8.0)
시험 치료 중단을 초래한 모든 AE	43 (16.4)	28 (10.6)	489 (10.5)
더발루맙/위약 중단을 초래한 모든 AE	43 (16.4)	28 (10.6)	489 (10.5)
시험 치료와 인과관계가 있는, 시험 치료 중단을 초래한 모든 AE ^b	30 (11.5)	15 (5.7)	234 (5.0)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는, 시험 치료 중단을 초래한 모든 AE ^b	30 (11.5)	15 (5.7)	234 (5.0)
시험 치료의 용량 변경을 초래한 모든 AE ^e	91 (34.7)	76 (28.7)	1295 (27.9)
시험 치료의 투여 지연 또는 일시 중단을 초래한 모든 AE ^f	91 (34.7)	76 (28.7)	1286 (27.7)
더발루맙/위약의 투여 지연 또는 일시 중단을 초래한 모든 AE ^f	91 (34.7)	76 (28.7)	1286 (27.7)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

D군에서 가장 흔히 보고된 AE는 방사선 폐렴(radiation pneumonitis) (22.9%), 식욕 감소(16.8%), 갑상선 기능 저하증(16.0%), 기침(15.3%)이었다. 위약군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 방사선 폐렴(radiation pneumonitis) (23.4%), 두통(13.2%), 피로 및 식욕 감소(각 12.8%)였다 (표 5).

위약군에 비해 D군에서 더 높은 빈도(≥ 5% 포인트)로 보고된 흔한 AE(어느 군에서든 ≥ 5%)는 갑상선 기능 저하증(각각 16.0% 대 3.8%), 소양증(13.0% 대 7.2%), 갑상선 기능 항진증(10.3% 대 1.5%)이었으며, 모두 더발루맙에 대해 알려진 ADR이다(표 5).

치료 관련 AE는 D군 환자의 67.2% 및 위약군 환자의 48.7%에서 보고되었다. D군에서 가장 흔하게 보고된 치료 관련 AE는 갑상선 기능 저하증(14.9%), 소양증(9.5%), 폐렴(pneumonitis) (9.2%)이었다.

표 5 SOC 및 PT 별 ADRIATIC에서 임의의 치료군 환자의 5% 이상에서 발생한 AE 및 발생률과 D 범-중양 풀의 해당 빈도 및 비율 (안전성 분석군)

SOC/MedDRA PT	ADRIATIC				범-중양 풀	
	D (N = 262)		위약 (N = 265)		D (N = 4642)	
	환자 수 _a (%)	발생률(100 환자 _b 년 당)	환자 수 _a (%)	발생률(100 환자 _b 년 당)	환자 수 _a (%)	발생률(100 환자 _b 년 당)
AE를 경험한 환자	247 (94.3)	90.3	234 (88.3)	94.1	4381 (94.4)	150.2
감염 및 기생충 감염	99 (37.8)	36.2	87 (32.8)	35.0	1770 (38.1)	60.7
COVID-19	18 (6.9)	6.6	17 (6.4)	6.8	27 (0.6)	0.9
폐렴	29 (11.1)	10.6	20 (7.5)	8.0	383 (8.3)	13.1
상기도 감염	8 (3.1)	2.9	14 (5.3)	5.6	247 (5.3)	8.5
혈액 및 림프계 장애	30 (11.5)	11.0	24 (9.1)	9.6	819 (17.6)	28.1
빈혈	23 (8.8)	8.4	16 (6.0)	6.4	629 (13.6)	21.6
내분비 장애	65 (24.8)	23.8	15 (5.7)	6.0	683 (14.7)	23.4
갑상선 기능 항진증	27 (10.3)	9.9	4 (1.5)	1.6	215 (4.6)	7.4
갑상선 기능 저하증	42 (16.0)	15.4	10 (3.8)	4.0	472 (10.2)	16.2
대사 및 영양 장애	88 (33.6)	32.2	66 (24.9)	26.5	1727 (37.2)	59.2
식욕 감소	44 (16.8)	16.1	34 (12.8)	13.7	880 (19.0)	30.2
정신 장애	31 (11.8)	11.3	27 (10.2)	10.9	705 (15.2)	24.2
불면증	16 (6.1)	5.8	13 (4.9)	5.2	340 (7.3)	11.7
신경계 장애	77 (29.4)	28.1	76 (28.7)	30.5	1190 (25.6)	40.8
현기증	32 (12.2)	11.7	20 (7.5)	8.0	283 (6.1)	9.7
두통	24 (9.2)	8.8	35 (13.2)	14.1	353 (7.6)	12.1
호흡기, 흉곽 및 중격 장애	122 (46.6)	44.6	87 (32.8)	35.0	1956 (42.1)	67.0
기침	40 (15.3)	14.6	32 (12.1)	12.9	712 (15.3)	24.4
호흡곤란	25 (9.5)	9.1	18 (6.8)	7.2	638 (13.7)	21.9
폐렴	28 (10.7)	10.2	16 (6.0)	6.4	172 (3.7)	5.9
위장 장애	111 (42.4)	40.6	101 (38.1)	40.6	2421 (52.2)	83.0
변비	27 (10.3)	9.9	26 (9.8)	10.5	710 (15.3)	24.3
설사	29 (11.1)	10.6	22 (8.3)	8.8	702 (15.1)	24.1
오심	33 (12.6)	12.1	29 (10.9)	11.7	739 (15.9)	25.3
구토	12 (4.6)	4.4	18 (6.8)	7.2	453 (9.8)	15.5
피부 및 피하 조직 장애	81 (30.9)	29.6	60 (22.6)	24.1	1444 (31.1)	49.5
소양증	34 (13.0)	12.4	19 (7.2)	7.6	513 (11.1)	17.6
발진	28 (10.7)	10.2	16 (6.0)	6.4	452 (9.7)	15.5
근골격 및 결합 조직 장애	73 (27.9)	26.7	87 (32.8)	35.0	1640 (35.3)	56.2
관절통	18 (6.9)	6.6	29 (10.9)	11.7	574 (12.4)	19.7
요통	17 (6.5)	6.2	20 (7.5)	8.0	474 (10.2)	16.2
전신 장애 및 투여 부위 병태	89 (34.0)	32.5	84 (31.7)	33.8	2413 (52.0)	82.7
무력증	26 (9.9)	9.5	20 (7.5)	8.0	529 (11.4)	18.1
피로	32 (12.2)	11.7	34 (12.8)	13.7	1052 (22.7)	36.1
임상 검사(Investigation)	73 (27.9)	26.7	56 (21.1)	22.5	1504 (32.4)	51.6
알라닌 아미노전이효 소 증가	15 (5.7)	5.5	13 (4.9)	5.2	299 (6.4)	10.2
체중 감소	19 (7.3)	6.9	11 (4.2)	4.4	350 (7.5)	12.0
백혈구 수 감소	18 (6.9)	6.6	11 (4.2)	4.4	54 (1.2)	1.9
손상, 중독 및 시술 합병증	78 (29.8)	28.5	80 (30.2)	32.2	602 (13.0)	20.6
방사선 폐렴	60 (22.9)	21.9	62 (23.4)	24.9	163 (3.5)	5.6

(4) 강도별 이상사례

ADRIATIC에서는 위약군에 비해 D군에서 Grade 1사례의 빈도가 낮았고 Grade 2사례의 빈도는 더 높았

다(표 6). Grade 3, 4 또는 5 사례의 빈도는 위약군과 D군에서 비슷했다.

임의의 시험 치료와 인과 관계가 있다고 평가된 AE의 중증도는 위약군에 비해 D군에서 Grade 1 사례의 빈도가 더 낮고 Grade 2 사례의 빈도가 더 높았으며 유사한 분포를 나타냈다.

최대 CTCAE Grade 3 또는 4 사례의 빈도는 ADRIATIC의 D군과 위약군에서 비슷했다(각각 24.4% 및 24.2%); 표 7). D군에서 가장 흔하게 보고된 최대 CTCAE Grade 3 또는 4 AE(≥ 5 명의 환자에서 보고됨)는 폐렴, 설사, 리파아제 증가 및 폐색전증이었다. 위약군에서 가장 흔하게 보고된 최대 CTCAE Grade 3 또는 4 AE는 폐렴 및 방사선 폐렴 (pneumonitis)이었다.

표 7 ADRIATIC 및 D 범-종양 풀에서 PT 별 최대 CTCAE Grade 3 또는 4 AE(빈도에 따라 분류) (ADRIATIC에서 치료군 환자의 $\geq 1\%$) (안전성 분석군)

MedDRA PT	환자 수(%) ^a		
	ADRIATIC		범-종양 풀
	D (N = 262)	위약 (N = 265)	D (N = 4642)
최대 CTCAE Grade 3 또는 4의 AE를 경험한 환자	64 (24.4)	6 (2.2)	1782 (38.4)
폐렴	7 (2.7)	9 (3.4)	152 (3.3)
설사	5 (1.9)	0	39 (0.8)
리파아제 증가	5 (1.9)	4 (1.5)	60 (1.3)
폐색전증	5 (1.9)	3 (1.1)	39 (0.8)
아밀라아제 증가	3 (1.1)	0	40 (0.9)
빈혈	3 (1.1)	3 (1.1)	201 (4.3)
고혈당증	3 (1.1)	0	42 (0.9)
고혈압	3 (1.1)	0	66 (1.4)
폐렴(Pneumonitis)	3 (1.1)	2 (0.8)	33 (0.7)
방사선 폐렴(Radiation pneumonitis)	3 (1.1)	5 (1.9)	11 (0.2)
만성 폐쇄성 폐질환	1 (0.4)	4 (1.5)	12 (0.3)
피로	1 (0.4)	4 (1.5)	95 (2.0)

(5) 사망

사망을 초래한 AE가 D군에서 7명(2.7%) 및 위약군에서 5명(1.9%) 환자에서 보고되었다(표 8). D군과 위약군에서 사망을 초래한 가장 흔하게 보고된 AE는 폐렴(각각 0.8%)과 세균성 폐렴 (각각 0.8% 및 0.0%)이었다. D군 환자 2명(0.8%)에서 발생한 사망을 초래한 AE가 시험자에 의해 시험 치료와 인과관계가 있다고 평가되었다: 각 1명에서 뇌병증 및 폐렴(pneumonitis).

위약군에서 시험자에 의해 시험 치료와 인과관계가 있다고 평가한 사망을 초래한 AE는 없었다. 사망을 초래한 AE를 검토한 결과, 더발루맙의 확립된 안전성 프로파일을 넘어서는 안전성 문제가 발견되지 않았다.

표 8 SOC 및 PT별 ADRIATIC에서 사망을 초래한 AE 및 발생률과 D 범-종양 풀에서 해당 빈도 및 발생률 (안전성 분석군)

MedDRA SOC/PT	ADRIATIC				범-종양 풀	
	D (N = 262)		위약 (N = 265)		D (N = 4642)	
	환자 수(%) ^a	발생률(100 환자 년 당) ^b	환자 수(%) ^a	발생률(100 환자 년 당) ^b	환자 수(%) ^a	발생률(100 환자 년 당) ^b
사망을 초래한 AE를 경험한 환자	7 (2.7)	2.6	5 (1.9)	2.0	275 (5.9)	9.4
감염 및 기생충 감염	4 (1.5)	1.5	4 (1.5)	1.6	54 (1.2)	1.9
COVID-19	0	NA	1 (0.4)	0.4	0	NA
폐렴	2 (0.8)	0.7	2 (0.8)	0.8	19 (0.4)	0.7
세균성 폐렴	2 (0.8)	0.7	0	NA	4 (0.1)	0.1
패혈증	0	NA	1 (0.4)	0.4	14 (0.3)	0.5

양성, 악성 및 상세포의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0	NA	1 (0.4)	0.4	2 (< 0.1)	<0.1
하인두의 편평 세포 암종	0	NA	1 (0.4)	0.4	0	NA
신경계 장애	1 (0.4)	0.4	0	NA	12 (0.3)	0.4
뇌질환	1 (0.4)	0.4	0	NA	1 (< 0.1)	< 0.1
심장 장애	1 (0.4)	0.4	0	NA	31 (0.7)	1.1
심부전	1 (0.4)	0.4	0	NA	3 (0.1)	0.1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	1 (0.4)	0.4	0	NA	62 (1.3)	2.1
폐렴	1 (0.4)	0.4	0	NA	10 (0.2)	0.3

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역-매개 이상사례

전반적으로, D군에서 보고된 imAE는 더발루맙의 확립된 안전성 프로파일과 일치했으며, imAE는 일반적으로 내약성이 있고 관리될 수 있었다. imAE를 경험한 대다수의 환자에서 imAE는 시험 치료 중단을 초래하지 않았다. 더발루맙 단독요법의 확립된 안전성 프로파일과 비교하여 LS-SCLC 환자에서 더발루맙 단독요법에 대한 새로운 안전성 소견은 확인되지 않았다.

더발루맙의 작용기전과 일치하게, 위약군(10.2%)에 비해 D군(32.1%)에서 더 높은 빈도의 imAE가 보고되었으며(표 11) 주로 갑상선 기능 저하증(13.7% 대 3.4%)과 폐렴(pneumonitis) (11.8% 대 3.0%) 사례로 인한 것이었다. 대부분의 사례는 CTCAE Grade 1 또는 2였다(표 11). 시험 치료 중단을 초래한 imAE를 경험한 환자의 비율은 D군에서 7.3%이고 위약군에서 2.6%였다. D군에서는 1 (0.4%) 명의 환자가 치명적 결과가 있는 imAE(폐렴(pneumonitis))를 보고했고 위약군에서는 치명적 결과가 있는 imAE가 보고되지 않았다.

표 11 ADRIATIC 및 D 범-중양 풀에서 범주 별 ImAE (안전성 분석군)

ImAE 범주	환자 수(%)		
	ADRIATIC		범-중양 풀
	D (N = 262)	위약 (N = 265)	D (N = 4642)
모든AE	84 (32.1)	27 (10.2)	853 (18.4)
시험 치료와 인과관계가 있는 모든AE ^a	79 (30.2)	24 (9.1)	720 (15.5)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든AE ^a	79 (30.2)	24 (9.1)	720 (15.5)
최대 CTCAE Grade 3 또는 4의 모든 AE ^b	14 (5.3)	4 (1.5)	204 (4.4)
시험 치료와 인과관계가 있는, 최대 CTCAE Grade 3 또는 4의 모든 AE ^{a,b}	14 (5.3)	4 (1.5)	175 (3.8)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는, 최대 CTCAE Grade 3 또는 4의 모든 AE ^{a,b}	14 (5.3)	4 (1.5)	175 (3.8)
모든 SAE	24 (9.2)	8 (3.0)	202 (4.4)
시험 치료와 인과관계가 있는 모든SAE ^a	23 (8.8)	8 (3.0)	182 (3.9)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는 모든SAE ^a	23 (8.8)	8 (3.0)	182 (3.9)
사망을 초래한 모든 SAE ^c	1 (0.4)	0	18 (0.4)
시험 치료와 인과관계가 있는, 사망을 초래한 모든 SAE ^{a,c}	1 (0.4)	0	16 (0.3)
더발루맙/위약과 인과관계가 있는, 사망을 초래한 모든 SAE ^{a,c}	1 (0.4)	0	16 (0.3)
시험 치료 중단을 초래한 모든 AE	19 (7.3)	7 (2.6)	142 (3.1)
더발루맙/위약 중단을 초래한 모든 AE	19 (7.3)	7 (2.6)	142 (3.1)
투여 받은 치료요법			
전신 코르티코스테로이드를 투여 받음	50 (19.1)	18 (6.8)	496 (10.7)
≥ 40 mg 프레드니손 등가 스테로이드를 투여 받음	36 (13.7)	15 (5.7)	335 (7.2)
면역억제제를 투여 받음	3 (1.1)	1 (0.4)	21 (0.5)
내분비 요법을 투여 받음	41 (15.6)	9 (3.4)	442 (9.5)
AE 결과 ^{c,d}			
AE 회복	30 (11.5)	13 (4.9)	312 (6.7)
AE 회복되지 않음	54 (20.6)	14 (5.3)	541 (11.7)

② 주입/과민 반응

주입/과민 반응(그룹 용어) AESI는 D군 환자 4명(1.5%)과 위약군 환자 2명(0.8%)에서 보고되었다. 모든

주입/과민 반응(그룹 용어) AESI는 CTCAE Grade 1 또는 2였으며 시험 치료 중단을 초래하지 않았다. 주입/과민 반응의 AESI가 발병하기까지 시간의 중앙값은 D군에서 43.0일(범위: 1 내지 72일)이었고, 발병까지 시간은 위약군에서 51일과 192일이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ADRIATIC 임상시험 데이터에 따르면 백금기반 CRT 이후 질병이 진행되지 않은 LS-SCLC 환자에게 더발루맵을 병용 치료할 경우 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의미한 생존 이득(OS 및 PFS; 이중 1차 평가변수)을 제공하는 것으로 입증되었다. 관찰된 생존 이득은 36개월 시점에서 더 높은 OS 비율과 24개월 시점에서 더 높은 PFS 비율을 통해 위약 대비 더발루맵이 지속적이고 유리한 것으로 나타났다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 더발루맵은 내약성이 있고 관리 가능한 안전성 프로파일을 보였으며, 이전에 cCRT를 받은 적이 있는 LS-SCLC 환자에서 새로운 안전성 결과가 발견되지 않았다. 더발루맵은 최대 2년간의 치료 노출에도 내약성이 양호했다. 가장 흔하게 관찰된 AE는 이전에 CRT에 노출되었을 때 예상되는 AE와 더발루맵의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. 대부분의 AE는 CTCAE 등급이 낮았으며 관리 가능한 수준이었다.

표 13 ADR SOC 및 ADR 용어 별 ADR (ADRIATIC 및 D 범-종양 풀) (안전성 분석군)

ADR SOC/ADR 용어	ADRIATIC				범-종양 풀	
	D (N = 262)		위약 (N = 265)		D (N = 4642)	
	환자 수(%) ^a	CIOMS III 범주 ^b	환자 수(%) ^a	CIOMS III 범주 ^b	환자 수(%) ^a	CIOMS III 범주 ^b
ADR을 경험한 환자	191 (72.9)		147 (55.5)		3279 (70.6)	
혈액 및 림프계 장애						
면역 혈소판 감소증	0	NR	1 (0.4)	흔하지 않음	3 (0.1)	흔하지 않음
심장 장애						
심근염	1 (0.4)	흔하지 않음	0	NR	8 (0.2)	흔하지 않음
내분비 장애						
부신 기능 부전	3 (1.1)	흔함	0	NR	28 (0.6)	흔하지 않음

요붕증	0	NR	0	NR	1 (< 0.1)	희귀
갑상선 기능 항진증	31 (11.8)	매우 흔함	4 (1.5)	흔함	261 (5.6)	흔함
뇌하수체 기능 저하증/뇌하수체염	2 (0.8)	흔하지 않음	0	NR	6 (0.1)	흔하지 않음
갑상선 기능 저하증	42 (16.0)	매우 흔함	12 (4.5)	흔함	540 (11.6)	매우 흔함
갑상선염	3 (1.1)	흔함	0	NR	38 (0.8)	흔하지 않음
제1형 당뇨병	1 (0.4)	흔하지 않음	0	NR	4 (0.1)	흔하지 않음
눈 장애						
포도막염	0	NR	0	NR	1 (< 0.1)	희귀
위장 장애						
복통	12 (4.6)	흔함	19 (7.2)	흔함	549 (11.8)	매우 흔함
대장염	0	NR	3 (1.1)	흔함	39 (0.8)	흔하지 않음
설사	29 (11.1)	매우 흔함	22 (8.3)	흔함	702 (15.1)	매우 흔함
췌장염	1 (0.4)	흔하지 않음	1 (0.4)	흔하지 않음	11 (0.2)	흔하지 않음
전신 장애 및 투여 부위 병태						
말초 부종	8 (3.1)	흔함	5 (1.9)	흔함	399 (8.6)	흔함
발열	11 (4.2)	흔함	13 (4.9)	흔함	578 (12.5)	매우 흔함
간담도 장애						
아스파라진산 아미노전이효소 증가/알라닌 아미노전이효소 증가	17 (6.5)	흔함	14 (5.3)	흔함	422 (9.1)	흔함
간염	4 (1.5)	흔함	3 (1.1)	흔함	51 (1.1)	흔함
감염 및 기생충 감염						
치아 및 구강 연조직 감염	3 (1.1)	흔함	4 (1.5)	흔함	62 (1.3)	흔함
인플루엔자	3 (1.1)	흔함	1 (0.4)	흔하지 않음	65 (1.4)	흔함
구강 칸디다증	4 (1.5)	흔함	2 (0.8)	흔하지 않음	82 (1.8)	흔함
폐렴	32 (12.2)	매우 흔함	23 (8.7)	흔함	399 (8.6)	흔함
상기도 감염	19 (7.3)	흔함	21 (7.9)	흔함	550 (11.8)	매우 흔함
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응	4 (1.5)	흔함	0	NR	70 (1.5)	흔함
근골격 및 결합 조직 장애						
면역 매개 관절염	0	NR	0	NR	3 (0.1)	흔하지 않음
근육통	11 (4.2)	흔함	10 (3.8)	흔함	212 (4.6)	흔함
근염	0	NR	0	NR	10 (0.2)	흔하지 않음
신경계 장애						
뇌염	1 (0.4)	흔하지 않음	0	NR	3 (0.1)	흔하지 않음
중증 근무력증	0	NR	0	NR	3 (0.1)	흔하지 않음
신장 및 요로 장애						
혈중 크레아티닌 증가	10 (3.8)	흔함	5 (1.9)	흔함	158 (3.4)	흔함
배뇨장애	1 (0.4)	흔하지 않음	2 (0.8)	흔하지 않음	62 (1.3)	흔함
신장염	1 (0.4)	흔하지 않음	0	NR	13 (0.3)	흔하지 않음
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/젖은 기침	45 (17.2)	매우 흔함	37 (14.0)	매우 흔함	838 (18.1)	매우 흔함
발성장애	0	NR	4 (1.5)	흔함	108 (2.3)	흔함
간질성 폐 질환	7 (2.7)	흔함	1 (0.4)	흔하지 않음	33 (0.7)	흔하지 않음
폐렴(pneumonitis)	36 (13.7)	매우 흔함	16 (6.0)	흔함	183 (3.9)	흔함
피부 및 피하 조직 장애						
피부염	5 (1.9)	흔함	6 (2.3)	흔함	37 (0.8)	흔하지 않음
식은땀	0	NR	1 (0.4)	흔하지 않음	60 (1.3)	흔함

유사물집중	0	NR	0	NR	6 (0.1)	혼하지 않음
소양증	34 (13.0)	매우 혼함	19 (7.2)	혼함	513 (11.1)	매우 혼함
발진	37 (14.1)	매우 혼함	22 (8.3)	혼함	695 (15.0)	매우 혼함

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 2024.12.04. 적응증 추가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2025.04.04.
제품명	임핀지주(더발루맵)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v9.2
주성분 및 함량	1 바이알 (2.4 mL) 중, 더발루맵 120 밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중, 더발루맵 500 밀리그램		
효능·효과	<p>비소세포폐암</p> <ul style="list-style-type: none"> - 알려진 EGFR 변이 또는 ALK 전위가 없는 절제가능한(종양이 4 cm 이상 및/또는 림프절 양성) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과의 병용 요법 및 연이어 수술 후 이 약의 단독 요법 - 백금 기반 동시적 항암화학방사선요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료 <p>소세포폐암</p> <p>백금 기반 화학방사선 요법(CRT) 이후 질병이 진행되지 않은 제한 병기 소세포폐암(LS-SCLC) 환자의 치료</p> <p>확장 병기 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용 요법</p> <p>담도암</p> <p>국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법</p> <p>간세포암</p> <p>진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 트레멜리무맵과의 병용 요법</p> <p>자궁내막암</p> <p>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</p>		

	복구 결함이 없는 (pMMR, mismatch repair proficient) 자궁내막암에서 올라파립과의 병용 유지 요법
--	--

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 면역 매개성 폐염증 - 면역 매개성 간염 - 면역 매개성 결장염 또는 설사 - 면역 매개성 갑상선 기능저하증 - 면역 매개성 갑상선 기능항진증 - 면역 매개성 갑상선염 - 면역 매개성 부신 기능부전 - 면역 매개성 뇌하수체염 또는 뇌하수체 저하증 - 면역 매개성 제1형 당뇨병 (T1DM) - 면역 매개성 신장염 - 유사 천포창을 포함하는 면역 매개성 발진 또는 피부염 - 면역 매개성 심근염 - 면역 매개성 근육염/다발 근육염 - 면역 매개성 중증 근육 무력증 - 주입 관련 반응 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 전문가용 설명서 - 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 면역 매개성 췌장염 - 기타 드문 잠재적 면역매개성 이상반응(예: 길랭-바레 증후군) 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 전문가용 설명서 - 환자용 설명서
<ul style="list-style-type: none"> - 임신 중 사용 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서

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

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