의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.03.21.</td><td>접수번호</td><td>20180059409</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(유)한국비엠에스제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">여보이주50밀리그램/10밀리리터(이필리무맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록
번호)</td><td colspan="3">이필리무맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액 주사
함량 : 1 바이알(10.7mL) 중 이필리무맙 53.5밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2014.12.05</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- FDA 허가 : 2011.3.25
- EMA 허가 : 2011.7.13</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>권도연, 김지현, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법
2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

○ 용법·용량

흑색종의 단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 정맥을 통해 90분에 걸쳐서 매 3주마다 총 4회 투여한다. 독성이 발생할 경우 투약이 지연될 수 있으나 첫 투여로부터 16주 이내에 모든 치료과정을 완료하여야 한다.
흑색종의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 1mg/kg을 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 3mg/kg으로 90분에 걸쳐 정맥 점적주입하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 이 후 니볼루맙 단독요법으로 3mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 투약을 시작하기 전에 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.
신세포암의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 3mg/kg을 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 1 mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 3mg/kg을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 투약을 시작하기 전에 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.

용량 조정

이 약의 용량 조정은 표1과 같이 권고한다. 이 약을 니볼루맙과 병용투여 할 때, 이 약의 투여를 보류할 경우, 니볼루맙도 투여를 보류해야 한다. 권고 치료용량 조정을 위해 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.
경미하거나 중등도의 주입 반응이 있는 환자에게는 주입을 일시 중단하거나 속도를 늦춘다.
중증 또는 생명을 위협하는 주입 반응이 있는 환자에게는 주입을 중단한다.

표1. 이 약의 면역 매개 이상사례에 따른 권고 치료용량 조정

대상/기관계	이상사례(CTCAE v4)	치료용량 조정
내분비	내분비병증 증상	이 약 투여를 보류한다 이상사례가 완전히 호전되거나 부분적으로 호전된 환자(0-1등급)와 1일 프레드니손으로 7.5mg 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여 받는 환자에게는 투여를 재개한다
	- 6주 이상 지속적인 증상적 반응이 나타나는 경우 - 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손으로 1일 7.5mg 또는 이에 상응하는 양으로 줄일 수 없는 경우	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다
안과	2-4 등급 반응 - 국소치료로 2주 이내에 1등급으로 개선되지 않는 경우 또는 - 전신 치료가 필요한 경우	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다
기타	2 등급	이 약 투여를 보류한다 이상사례가 완전히 호전되거나 부분적으로 호전된 환자(0-1등급)와 1일 프레드니손으로 7.5mg 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여 받는 환자에게는 투여를 재개한다
	- 지속적인2등급 반응이 6주 이상 나타나는 경우 - 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손으로 1일 7.5mg 또는 이에 상응하는 양으로 줄일 수 없는 경우 - 3-4 등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 면역매개 이상사례
이 약은 T 세포 활성화 및 증식으로 인하여 중증 및 사망을 초래하는 이상사례를 일으킬 수 있다. 이러한 면역매개 반응들은 어떠한 기관계와도 관련이 될 수 있다. 하지만, 가장 심각한 면역매개 이상사례는 소장대장염, 간염, 피부염(독성표피괴사를 포함), 신경병증 및 내분비병증 등이 있다. 이러한 면역매개 반응의 대부분은 치료 중에 처음 발현된다. 하지만, 일부는 이 약을 중단 한 후 수 주 내지 수개월 후에 발생하기도 한다.
중증의 면역매개 반응이 나타나면 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 고용량의 전신 코르티코스테로이드 치료를 시작한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).
소장대장염, 피부염, 신경병증 및 내분비병증의 증상과 징후에 대하여 환자를 평가하고 간기능 검사, 부신피질자극 호르몬(ACTH) 수치와 갑상선기능 검사 등을 포함한 임상 실험실적 검사를 기준시점과 각 용량 투여 전에 수행한다('3.2. 이상사례에 대한 설명' 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 약물이상반응
3.1. 임상시험 경험
임상시험이 광범위하고 다양한 조건에서 수행되었기 때문에 관찰된 이상사례 빈도는 같은 계열의 약물에 대한 다른 임상시험이나 임상경험에서의 빈도와 직접적으로 비교할 수 없고 실제 임상 진료에서 관찰되는 빈도를 반영하지 못할 수 있다.
임상 개발 프로그램에서 활동성 자가면역질환 환자나 장기이식으로 인한 전신적 면역억제제를 투여받는 환자는 배제하였다. 절제불가능하거나 전이성 흑색종으로 이전에 이미 치료받은 환자에게 이 약 3mg/kg의 4회 투여가 무작위배정, 이중맹검 임상시험(임상시험 1)에서 평가되었다. 131명의 환자(나이 중앙값 만 57세, 남성 60%)에게 이 약을 단독으로 투여하였으며, 380명의 환자(나이 중앙값 만 56세, 남성 61%)에는 이 약을 연구용 펩타이드 백신(gp100)과 병용하여 투여하였고, 132명의 환자(나이 중앙값 만 57세, 남성 54%)에는 gp100을 단독으로 투여하였다. 임상시험에 참여한 환자는 투약 횟수 중앙값 4회(범위 : 1-4)를 투여받았다. 10%의 환자들은 이상사례로 인해 이 약 투여를 중단하였다.
이 약 3mg/kg을 투여한 환자 중에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는(5% 이상) 피로감, 설사, 피부 가려움증, 발진 및 대장염 등이었다.
표 1은 임상시험 1에서의 선별된 이상사례(이 약 투여군에서 5% 이상 발생한 이상사례, 대조군인 gp100 투여군의 발생률 보다 5% 이상 증가한 모든 등급 이상사례 및 대조군의 발생률 보다 1% 이상 증가한 3-5등급 이상사례)를 보여준다.

표 1. 임상시험 1에서 선별된 이상사례

	환자 비율(%)[a]		
	이 약 3mg/kg	이 약 3mg/kg	gp100

	n=131		+ gp100 n=380		n=132	
	모든 등급	3-5 등급	모든 등급	3-5 등급	모든 등급	3-5 등급
위장관계 질환						
설사	32	5	37	4	20	1
장염	8	5	5	3	2	0
피부 및 피하조직 질환						
피부가려움증	31	0	21	< 1	11	0
발진	29	2	25	2	8	0
전신질환 및 투여부위 상태						
피로	41	7	34	5	31	3

[a]이 표에 제시한 발생빈도는 인과성과 상관없이 보고된 이상사례를 기초로 함

표 2에 임상시험1에서 나타난 중증, 생명을 위협하는 또는 사망을 초래하는 면역매개 이상사례의 환자 당(per-patient) 발생률을 제시하였다.

표 2. 임상시험1에서 나타난 중증 내지 사망을 초래하는 면역매개 이상사례

	환자 비율(%)	
	이 약 3mg/kg n=131	이 약 3mg/kg + gp100 n=380
면역매개 모든 이상사례	15	12
소장대장염[a,b]	7	7
간독성[a]	1	2
피부염[a]	2	3
신경병증[a]	1	<1
내분비병증	4	1
뇌하수체저하증	4	1
부신기능부전	0	1
기타		
폐렴	0	<1
수막염	0	<1
신장염	1	0
호산구증가증[c]	1	0
심장막염[a,c]	0	<1

[a]사망을 초래한 경우 포함

[b]장천공 포함

[c]기저 병인이 확인되지 않음

이 약을 0.3-10mg/kg 투여한 임상시험에서 다음과 같은 이상사례 또한 보고되었다(따

로 표시하지 않은 것은 발생빈도가 1% 미만임). 두드러기(2%), 대장 궤양, 식도염, 급성 호흡곤란증후군, 신부전 및 주사부위 반응.
호산구 증가 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)은 이 약의 시판 후 사용에서 매우 드물게 보고 되었다.
흑색종에 대한 전체 임상 프로그램에서 경험한 바에 의하면 소장대장염과 간염의 발생빈도와 중증도 등급은 용량 의존적인 것으로 보인다.

이전 치료경험이 없는 흑색종에서 니볼루맙(nivolumab)과의 병용 투여
이 약의 안전성은 니볼루맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중 눈가림 연구인 임상시험 2에서 평가되었다. 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명은 다음과 같이 투여받았다.
● 니볼루맙 1mg/kg와 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 니볼루맙 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여 (니볼루맙과 이 약 병용투여군, 313명)
● 니볼루맙 3mg/kg을 매 2주마다 투여 (니볼루맙 투여군, 313명), 또는
● 이 약 3mg/kg을 매 3주마다 최대 4회 투여 (이 약 투여군, 311명)
니볼루맙과 이 약 병용투여군에서 니볼루맙에 노출된 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일 – 18.8개월), 니볼루맙 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일 – 17.3개월), 이필리무맙 단독투여군에서 3.0개월(범위: 1일 – 18.6개월)이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군에서 니볼루맙에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 24% 였다. 니볼루맙 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 32%는 1년 초과로 노출되었다. 이필리무맙 단독투여군에서 6개월 이상 노출된 환자는 30%, 1년 초과로 노출된 환자는 14% 였다.
임상시험 2에서, 중대한 이상사례(73% 및 37%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(43% 및 14%), 또는 투여 지연(55% 및 28%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 44%)들이 니볼루맙과 이 약 병용투여군에서 니볼루맙 단독투여군보다 자주 발생하였다.
니볼루맙과 이 약 병용투여군과 니볼루맙 단독투여군에서 가장 흔한 (≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.6%), 대장염(10% 및 1.6%) 및 발열(10% 및 0.6%) 이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군과 니볼루맙 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 설사(8% 및 1.9%), 대장염(8% 및 0.6%), ALT 증가(4.8% 및 1.3%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 오심, 발열, 구토, 호흡곤란이었다. 니볼루맙 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 오심이었다. 표 3은 임상시험 2에서 니볼루맙을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.
표 3. 니볼루맙과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맙 단독투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 및 이 약 단독투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 2)

이상사례	니볼루맙과 이 약 병용 (313 명)		니볼루맙 (313 명)		이 약 (311 명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급

	환자(%)					
전신 이상 및 투여부위 상태						
피로 [a]	59	6	53	1.9	50	3.9
발열	37	1.6	14	0	17	0.6
피부 및 피하조직 이상						
발진 [b]	53	5	40	1.6	42	3.9
위장관계 이상						
설사	52	11	31	3.8	46	8
오심	40	3.5	28	0.6	29	1.9
구토	28	3.5	17	1	16	1.6
호흡기, 흉부 및 종격동 이상						
호흡 곤란	20	2.2	12	1.3	13	0.6

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 피로는 무력증 및 피로를 포함한다.

b 발진은 농포성 발진, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선형 피부염, 약물 발진, 홍반, 탈락 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진발진, 홍역상 발진, 구진 발진, 구진비늘발진, 가려운 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

임상시험 2에서 니볼루맙과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맙을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

위장관계 장애 : 위염, 장천공

피부 및 피하조직 장애 : 백반증

근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증

신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

표 4. 니볼루맙과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맙 단독투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 실험실 검사치 이상과 이 약 단독투여군보다 발생률이 높은 실험실 검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 2)

실험실 검사치 이상	니볼루맙과 이 약 병용		니볼루맙		이 약	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)[a]					
혈액화학검사						
ALT 증가	53	15	23	3	28	2.7
AST 증가	47	13	27	3.7	27	1.7
저나트륨혈증	42	9	20	3.3	25	7
리파아제 증가	41	20	29	9	23	7
알칼리인산분해효소 증가	40	6	24	2	22	2
저칼슘혈증	29	1.1	13	0.7	21	0.7
아밀라아제 증가	25	9.1	15	1.9	14	1.6

크레아티닌 증가	23	2.7	16	0.3	16	1.3
혈액학검사						
빈혈	50	2.7	39	2.6	40	6
림프구감소증	35	4.8	39	4.3	27	3.4

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 중 실험실 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군(범위 241-297명의 환자); 니볼루맙의 투여군(범위 260-306명의 환자); 이 약 투여군(범위 253-304명의 환자).

이전 치료경험이 없는 신세포암

니볼루맙 3mg/kg과 이 약 1mg/kg 병용투여시 안전성은 임상시험 3에서 평가되었으며, 이 시험은 이전에 치료받지 않은 진행성 신세포암 환자 1082명에게 이 약 1mg/kg과 니볼루맙 3mg/kg을 병용하여 3주마다 4회 투여 후 니볼루맙 단독요법을 2주마다 3mg/kg 용량으로 투여하거나(547명) 매 주기마다 수니티닙 50mg을 4주 동안 매일 경구투여 후 2주 휴약기를 가진(535명) 무작위, 공개시험이다. 이 약과 니볼루맙 병용투여 환자에서 치료기간의 중간값은 7.9개월(범위 : 1 일 - 21.4개월 이상)이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 7.8개월(범위 : 1일 - 20.2개월 이상)이었다. 이 시험에서, 이 약과 니볼루맙 병용투여 환자군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38% 이었다.

이 약과 니볼루맙을 병용한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 니볼루맙 병용 치료군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자의 59%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 니볼루맙 병용 치료 환자의 2% 이상에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 설사, 발열, 폐렴, 간질성 폐렴, 뇌하수체염, 급성 신부전, 호흡곤란, 부신기능부전, 대장염이었고, 수니티닙 치료 환자에서는 폐렴, 흉막삼출, 호흡곤란이었다. 7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 니볼루맙의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%), 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).

가장 흔한 이상사례(이 약과 니볼루맙 병용 투여 받은 환자군의 20%이상에서 보고된)는 피로, 발진, 설사, 근골격 통증, 가려움증, 오심, 기침, 발열, 관절통, 식욕감소였다. 표 5에 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 5. 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자에서 15% 초과 발생한 이상사례(임상시험 3)

	이 약과 니볼루맙 병용 (n=547)		수니티닙 (n=535)	
	환자 비율(%)			
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급

이상사례	99	65	99	76
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로[a]	58	8	69	13
발열	25	0.7	17	0.6
부종[b]	16	0.5	17	0.6
호흡기, 흉부 및 종격동 이상				
기침/가래 기침	28	0.2	25	0.4
호흡곤란/운동성 호흡곤란	20	2.4	21	2.1
위장관계 이상				
설사	38	4.6	58	6
오심	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	39	3.7	25	1.1
소양증/전신 소양증	33	0.5	11	0
내분비 이상				
갑상선기증저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 이상				
두통	19	0.9	23	0.9
대사 및 영양장애				
식욕 감소	21	1.8	29	0.9
근골격계 및 결합조직장애				
근골격 통증[d]	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

a 피로는 무력증을 포함한다.

b 부종은 말초 부종, 말초 부기를 포함한다.

c 발진은 여드름성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 탈락 발진, 홍반 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 황반 발진, 황반구진 발진, 구진 발진, 가려운 발진, 농포성 발진, 고정용량 약물발진을 포함한다.

d 근골격 통증은 요통, 뼈통증, 근육골격 가슴통증, 근골격 불편, 근육통, 경부통, 말초 통증, 척추통을 포함한다.

이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 가장 흔한 실험실 검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨혈증, 아밀라아제 증가, 림프구 감소증을 포함한다. 표 6에 이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 실험실 검사치 이상을 요약하였다.

표 6. 이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치보다 악화된 실험실 검사치 이상 (임상시험 3)

	기저치보다 악화된 임상시험 검사치 환자 비율(%)[a]

실험실 검사치 이상	이 약과 니볼루맙 병용		수니티닙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사				
빈혈	43	3.0	64	9
림프구감소증	36	5	63	14
혈액화학검사				
리파아제 증가	48	20	51	20
크레아티닌 증가	42	2.1	46	1.7
ALT 증가	41	7	44	2.7
AST 증가	40	4.8	60	2.1
아밀라아제 증가	39	12	33	7
저나트륨혈증	39	10	36	7
알칼리인산분해효소 증가	29	2.0	32	1.0
고칼륨혈증	29	2.4	28	2.9
저칼슘혈증	21	0.4	35	0.6
저마그네슘혈증	16	0.4	26	1.6

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 중 실험실 검사치가 있는 환자수를 근거로 한다 : 이 약과 니볼루맙 병용군(범위 : 490-538명의 환자) 와 수니티닙군(범위 : 485-523명의 환자)

또한 기저치에서 정상상한치 이하의 갑상선 자극 호르몬(TSH)을 가진 환자 중 이 약과 니볼루맙 병용 군에서 치료 후 정상상한치보다 더 높아진 TSH상승을 경험한 환자의 비율이 수니티닙 군 대비 더 낮았다(각각 31%와 61%).

3.2. 이상사례에 대한 설명

이 약은 중증 및 사망을 초래하는 면역매개 이상사례를 일으킬 수 있다('1. 경고' 참고).

이 약과 니볼루맙과 병용 투여시, 이 약과 니볼루맙 병용투여 후 니볼루맙 투여시 중대한 위험성에 대한 정보를 위해 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.

1) 면역매개 소장대장염/대장염

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 소장대장염이 발생할 수 있다.

소장대장염(설사, 복통, 대변 중 점액이나 혈액 발견, 발열 동반 또는 동반하지 않음 등)과 장천공(복막증후와 장폐색 등)의 증상 및 징후가 나타나는지 환자를 관찰한다. 증상을 나타내는 환자 중에서 감염성 병인을 배제하고 지속적이거나 중증 증상에 대해서는 내시경 평가를 고려한다.

중증 소장대장염 환자에는 이 약 투여를 영구적으로 중단하고 1-2mg/kg/일 용량의 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 코르티코스테로이드 전신투여를 개시한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링(서서히 감량)을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 임상시험 중에 급격한 코르티코스테로이드 감량으로 인해 일부 환자에서 소장대장염의 증상이 재발하거나 악화되는 결과가 나타났다.

증상 개선 후 3-5일 이내에 전신 코르티코스테로이드에 반응하지 않거나 재발하는 면역매개 소장대장염의 관리를 위해 TNF 길항제 또는 다른 면역억제제를 추가하는 것을 고려한다.

중등도의 소장대장염에 대해서는 이 약의 투여를 보류한다. 이 경우 지사제를 투여하고 설사가 1주 이상 지속된다면 0.5mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 코르티코스테로이드 전신투여를 개시한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

임상시험 1에서 이 약을 3mg/kg로 치료받은 환자 중 34명(7%)에게서 중증, 생명을 위협하거나 사망을 초래하는(기준시점 대비 7회 이상 배변 횟수가 증가한 설사, 발열, 장폐색증, 복막증후 : 3-5등급) 면역매개 소장대장염이 발생하였고 중등도의(기준시점 대비 6회 이하 배변 횟수가 증가한 설사, 복통, 대변 중 점액 또는 혈액 : 2등급) 소장대장염이 이 약으로 치료받은 환자 중 28명(5%)에게서 발생하였다. 이 약으로 치료받은 전체 환자(n=511)를 통틀어서 5명(1%)의 환자는 장천공이 발생하였고 4명(0.8%)의 환자는 합병증으로 사망하였고 26명(5%)의 환자는 중증 소장대장염으로 입원하였다.

3-5등급 소장대장염 및 2등급 소장대장염이 발생하기까지의 시간 중앙값은 각각 1.7개월(범위 : 11일-3.1개월) 및 1.4개월(범위 : 2일-4.3개월)였다.

3-5등급 소장대장염 환자 29명(85%)은 고용량의 코르티코스테로이드(1일 40mg 이상의 프레드니손 또는 이에 상응하는 양)를 투여 받았으며 투여량 중앙값은 프레드니손 80mg/일 또는 동등 수준이었고 치료 기간 중앙값은 16일이며(3.2개월까지의 범위) 이후에 코르티코스테로이드 테이퍼링을 하였다. 중등도의 소장대장염 환자 28명 중 46%는 전신 코르티코스테로이드를 투여하지 않았고 29%는 40mg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여기간 중앙값 1.2개월 동안 투여하였고 25%의 환자는 테이퍼링을 하기 전까지의 투여기간 중앙값 10일 동안 고용량 코르티코스테로이드 치료를 하였다. 코르티코스테로이드에 불충분한 반응을 나타내는 중등도, 중증 또는 생명을 위협하는 면역매개 소장대장염 환자 62명 중 5명(8%)에게 인플릭시맵(infliximab)을 투여하였다.

3-5등급 소장대장염 환자 34명 중에서 74%는 완전히 회복되었고 3%는 2등급으로 호전되었으며 24%는 호전되지 못했다. 2등급 소장대장염 환자 28명 중에서 79%는 완전히 회복되었고 11%는 호전되었으나 11%는 호전되지 못했다.

이 약과 니볼루맙 병용투여

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

신세포암

면역매개 대장염은 환자의 10%(52/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 1.7개월(범위 : 2일 - 19.2개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 대장염은 각각 환자의 3.5%, 4.2%이었다. 대장염이 있는 환자의 약 83%가 고용량의 코르티코스테로이드 (최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 21일(범위: 1일 - 27개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 약 23%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙이 필요했다. 환자의 89%에서 완전하게 회복되었다. 2명의 환자에서 이 약과 니볼루맙의 재시작 후에 대장염

의 재발이 있었다.

2) 면역매개 간염
이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 간염이 발생할 수 있다.
이 약 각 용량 투여 전에 간기능 검사(아미노전이효소와 빌리루빈 수치) 결과를 관찰하고 간독성의 징후와 증상을 평가한다. 간독성 환자에 대해서는 감염성 또는 악성 종양성 원인을 배제시키고 문제가 해결될 때까지 간기능 검사 빈도를 늘린다.
3-4등급 간독성 환자에게는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 전신성 코르티코스테로이드를 투여한다. 간기능 검사 결과가 호전되거나 기준시점 수준으로 회복될 경우에 코르티코스테로이드 테이퍼링을 시작하고 1개월에 걸쳐 감량한다. 이 약에 대한 임상시험 프로그램 중에서 고용량의 코르티코스테로이드를 투여했음에도 불구하고 지속적으로 중증 간염 증상이 나타난 환자에게 마이코페놀레이트(mycophenolate) 치료를 하였다. 2등급 간독성 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 단독 투여
전이성 흑색종
임상시험 1에서 이 약을 3mg/kg로 투여받은 환자 중 8명(2%)에게서 중증, 생명을 위협하거나 사망을 초래하는 간독성(AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배 초과 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 초과 : 3-5등급)이 발생하였고 0.2%는 사망을 초래하는 간부전이 발생하였으며 0.4%는 입원을 하였다. 추가적으로 13명(2.5%)의 환자들이 간기능 검사 결과가 비정상적인 소견(AST 또는 ALT가 정상 상한치의 2.5배 초과 5배 이하의 상승 또는 총빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과 3배 이하로 증가 : 2등급)을 나타내는 중등도의 간독성을 나타냈다. 모든 환자에 대한 근본적인 병인은 알아내지 못했지만 일부 사례의 경우에는 면역매개 간염이 포함되었다. 이 증례의 임상경과를 규명하기에는 간 생검으로 입증된 간염 환자의 수가 불충분했다.

베무라페닙(vemurafenib)과의 병용 투여
용량 결정 임상시험에서 이 약(3mg/kg)과 베무라페닙(960mg BID 또는 720mg BID)을 병용 투여한 환자 10명 중 6명에게서 총빌리루빈 상승을 동반 또는 동반하지 않는 3등급 AST 또는 ALT 증가가 관찰되었다.

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
면역매개 간염은 환자의 7%(38/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 2개월(범위 : 14일 - 26.8개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 간염은 각각 환자의 3.7%, 3.1%이었다. 간염이 있는 환자의 약 92%가 고용량의 코르티코스테로이드 (최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 1개월(범위: 1일 - 4개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 이 약과 니볼루맙의 재시작 후에도 간염의 재발이 없이 환자의 87%에서 완전하게 회복되었다.

3) 면역매개 피부염/피부 이상사례
이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 피부염이 발생할 수 있다.
발진과 가려움과 같은 피부염 증상 및 징후에 대해 환자를 관찰한다. 다른 병인이 밝혀지지 않는다면 피부염의 증상 및 징후는 면역매개된 것으로 고려해야 한다.
스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사, 또는 발진(전층 피부궤양, 괴사, 수포성 또는 출혈성 소견을 동반)을 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다. 피부염 증상이 조절되면 코르티코스테로이드 테이퍼링을 적어도 1개월 기간에 걸쳐 수행해야 한다. 중등도 내지 중증의 증상 및 징후를 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).
국소적인 발진이나 가려움증과 같은 경도 내지 중등도 피부염의 경우에는 대증요법으로 치료한다. 1주 이내에 증상의 개선이 나타나지 않는다면 국소 또는 전신적으로 코르티코스테로이드를 투여한다.
이전에 면역자극항암요법으로 인한 중증 또는 생명을 위협하는 피부의 이상사례를 겪었던 환자에게 이 약의 사용을 고려 시에 주의해야 한다.

이 약 단독 투여
전이성 흑색종
임상시험 1에서 이 약을 3mg/kg로 투여 받은 환자 13명(2.5%)에게서 중증, 생명을 위협하는 또는 사망을 초래하는 면역매개 피부염(스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사 또는 발진(전층 피부궤양, 괴사, 수포성 또는 출혈성 소견을 동반) : 3-5등급)이 발생하였다. 환자 1명(0.2%)은 독성표피괴사로 인해 사망하였고 다른 1명은 중증 피부염으로 인해 입원하였다. 중등도(2등급) 피부염 환자는 63명이 있었다.
이 약 투여 시작부터 중등도, 중증, 또는 생명을 위협하는 면역매개 피부염이 발생하기까지의 시간 중앙값은 22일 이었으며 최장 4.0개월까지의 범위에 있었다.
이 약 투여로 인한 중증 피부염 환자 중 7명(54%)은 고용량의 코르티코스테로이드(용량 중앙값 프레드니손 60mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 최장 3.4개월 동안 투여받은 후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 하였다. 이 환자 7명 중에서 6명은 완전히 회복되었다. 회복되기까지의 시간 범위는 최장 3.6개월까지였다.
중등도의 피부염 환자 63명 중에서 25명(40%)은 전신 스테로이드를(투여 용량 중앙값 60mg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양) 15일(투여기간 중앙값) 동안 투여받았고 7명(11%)은 국소 코르티코스테로이드로만 치료하였으며 31명(49%)은 전신 또는 국소 코르티코스테로이드를 투여받지 않았다. 중등도의 피부염 환자 44명(70%)은 완전히 회복되었고 7명(11%)은 경도(1등급)의 피부염으로 호전되었으며 12명(19%)은 개선되지 않았다.

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
면역매개 발진은 환자의 16.6%(91/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은

1.9개월(범위 : 1일 – 20.9개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여 보류를 야기한 면역매개 발진은 각각 환자의 0.5%, 2.9%이었다. 발진이 있는 환자의 약 19%가 고용량의 코르티코스테로이드 (최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 25일(범위: 1일 – 23.1개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 환자의 64%에서 완전하게 회복되었다. 완전한 회복 후 이 약과 니볼루맙 투여를 재개한 환자의 약 3.6%에서 발진이 재발했다.

4) 면역매개 신경병증
이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 신경병증이 발생할 수 있다.
편측 또는 양측 무력증, 감각 변화 또는 감각 이상과 같은 운동 또는 감각 신경병증 증상을 관찰한다. 길랑-바레 유사 증후군과 같은 중증 신경병증(일상활동을 방해하는 정도) 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 신경병증 관리에 적절한 의학적 처치를 한다. 중증 신경병증에는 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여할 것을 고려한다. 중등도의 신경병증(일상활동을 방해하지 않는 수준) 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법·용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

이 약 단독 투여
전이성 흑색종
임상시험 1에서 이 약을 3mg/kg 로 투여 받은 환자 중 1건의 길랑-바레 증후군과 1건의 중증(3등급) 말초 운동 신경병증이 보고되었다. 이 약의 임상 개발 프로그램 중에서 중증 근무력증과 추가적인 길랑-바레 증후군이 보고되었다.

5) 면역매개 내분비병증
이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 내분비병증이 발생할 수 있다.
뇌하수체염, 부신기능부전(부신급성발증을 포함), 갑상선기능 항진 및 저하의 임상적 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰한다. 환자들은 피로, 두통, 정신상태 변화, 복통, 비정상적 배변습관 및 저혈압 또는 비특이적인 증상(뇌 전이 또는 기저질환과 같은 다른 원인으로 인한 증상과 유사한) 등이 나타날 수 있다. 다른 병인이 확인되지 않는다면 신경병증 증상 및 징후는 면역매개로 고려해야 한다.
치료 시작 전, 각 용량 투여 전 및 증상에 따라 임상적으로 필요시에 임상화학적 검사결과, 부신피질자극 호르몬(ACTH)과 갑상선기능검사를 관찰한다. 제한된 숫자의 환자에서 뇌하수체 확대 영상 분석으로 뇌하수체염을 진단하였다.
증상이 나타나는 환자에 대해 이 약의 투여를 보류하고 내분비전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다. 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 용량 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 적절한 호르몬 대체치료를 시작한다(용법·용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

이 약 단독 투여
전이성 흑색종
임상시험 1에서 이 약을 3mg/kg로 투여 받은 환자의 9명(1.8%)에게서 중증 내지 생명

을 위협하는 면역매개 내분비병증(입원, 긴급한 의학적 처치가 필요하거나 일상활동을 방해하는 정도 : 3-4등급)이 나타났다. 9명의 환자 모두 뇌하수체저하증이 있었으며 일부는 부신기능부전, 성선부전증 및 갑상선기능저하증과 같은 추가적인 내분비병증을 나타냈다. 9명 중 6명의 환자는 중증 내분비병증으로 입원을 하였다. 중등도 내분비병증(호르몬 대체 또는 의학적 처치를 필요로 함 : 2등급)은 12명(2.3%)의 환자에게서 나타났으며 이는 갑상선기능저하증, 부신기능부전, 뇌하수체저하증이었으며 각각 1건의 갑상선기능항진증 및 쿠싱증후군이 나타났다. 이 약 투여 시작부터 중등도 내지 중증의 면역매개 신경병증이 발현되기까지의 시간 중앙값은 2.5개월이며 최장 4.4개월까지의 범위에 있었다.
중등도 내지 생명을 위협할 정도의 신경병증 환자 21명 중에서 17명은 대부분 부신호르몬(n=10) 및 갑상선호르몬(n=13)을 포함한 장기간의 호르몬 대체치료를 필요로 하였다.

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
뇌하수체염: 뇌하수체염은 환자의 4.6%(25/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 2.8개월(범위 : 1.3개월 - 7.3개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 뇌하수체염은 각각 환자의 1.3%, 2.6%이었다. 뇌하수체염이 있는 환자의 약 72%가 호르몬 대체요법을 받았고 60%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 10일(범위: 1일 - 1.6개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다.

부신기능부전: 부신기능부전은 환자의 7%(41/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 3.4개월(범위 : 2개월 - 22.3개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 부신기능부전은 각각 환자의 1.3%, 2.0%이었다. 부신기능부전이 있는 환자의 약 93%가 호르몬 대체요법을 받았고 22%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 12일(범위: 1일 - 5.6개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다.

갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증: 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능저하증을 일으키는 갑상샘염은 환자의 22%(119/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 2.2개월(범위 : 1일 - 21.4개월)이었다. 갑상선기능저하증 또는 갑상샘염 환자의 약 76%가 레보티록신을 투여받았다. 환자의 31%에서 회복되었다.
갑상선기능항진증은 환자의 12%(66/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 1.4개월(범위 : 6일 - 14.2개월)이었다. 갑상선기능항진증 환자의 약 14%가 메티마졸을, 3%가 카비마졸을 투여받았다. 환자의 85%에서 회복되었다.

제1형 당뇨병: 당뇨병은 환자의 2.7%(15/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 3.2개월(범위 : 19일 - 16.8개월)이었다. 당뇨병이 발생한 환자의 33%에서 이 약과 니볼루맙의 투여보류를 하였고, 20%의 환자에서 영구 투여중단 하였다.

6) 면역매개 폐렴
이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 폐렴이 발생할 수 있다.
폐렴의 징후를 방사선영상으로 보고 폐렴 증상에 대해 환자를 관찰한다. 중등도(2등급) 또는 중증(3-4등급) 폐렴에서 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 중등도 내지 중증의 증상 및 징후를 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는(4등급) 폐렴일 경우 이 약을 영구중단한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
면역매개 폐렴은 환자의 4.4%(24/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 2.6개월(범위 : 8일 - 9.2개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 폐렴은 각각 환자의 2.0%, 1.6%이었다. 폐렴이 있는 환자의 약 92%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 19일(범위: 4일 - 3.2개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 이 약과 니볼루맙의 재시작 후에도 폐렴의 재발이 없이 환자의 79%에서 완전하게 회복되었다.

7) 면역매개 신장염과 신기능이상
이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 면역매개 신장염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 주기적으로 상승된 혈장 크레아티닌을 관찰한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈장 크레아티닌 상승일 경우 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 중등도(2등급) 내지 중증(3등급)의 혈장 크레아티닌 상승일 경우 코르티코스테로이드를 0.5-1mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고, 악화되거나 개선되지 않을 경우, 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 증량한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈장 크레아티닌 상승일 경우 이 약을 영구중단한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
면역매개 신장염과 신기능이상은 환자의 4.6%(25/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 2.5개월(범위 : 1일 - 13.2개월)이었다. 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 신장염과 신기능이상은 각각 환자의 1.1%, 2.7%이었다. 약 76%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드 (최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 15일(범위: 1일 - 5.9개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 환자의 64%에서 완전하게 회복되었다. 이 약과 니볼루맙 투여를 재개한 후 1명의 환자에서 신장염 또는 신기능이상이 재발했다.

8) 면역매개 뇌염
이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 면역매개 뇌염이 발생할 수 있다. 신경과 의사와의 상담, 뇌MRI, 요추천자를 포함하나 이에 국한하지는 않고 환자의 신경학적 증상을 평가한다.
중등도 내지 중증의 신경학적 증상 또는 징후가 새로 환자에서 나타날 경우 이 약을 중단하고 중등도 내지 중증의 신경학적 악화의 원인이 감염성 또는 다른 원인이면 배제하기 위하여 평가한다. 만일 다른 병인이 배제된다면, 면역매개 뇌염 환자에게 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 이후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 면역매개 뇌염일 경우 이 약을 영구중단한다.

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
면역매개 뇌염은 1명의 환자(0.2%)에서 약 4개월의 노출 이후 발생했다.

9) 주입반응
이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 중증의 주입반응이 발생할 수 있다. 중증 또는 치명적인 주입반응이 있는 환자에게 이 약을 중단한다. 경도 또는 중등도의 주입반응이 있는 환자에게는 주입을 일시 중단하거나 속도를 늦춘다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약과 니볼루맙 병용투여
이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg
신세포암
주입관련 반응은 환자의 5.1%(28/547)에서 발생했다.

10) 안과적 소견을 포함한 기타 면역매개 이상사례
임상적으로 유의하거나 중증 면역매개 이상사례 발생시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 면역매개 이상사례에 대하여 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 용량 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다.
시야 흐림과 시력감소를 포함하는 안구독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰한다. 면역매개 안구독성은 망막박리 또는 영구적 시력상실과 관련될 수도 있다. 포도막염, 홍채염, 상공막염이 나타난 환자에는 코르티코스테로이드 안약을 투여한다. 국소적 면역억제 치료에 반응을 나타내지 않는 면역매개 안과질환 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고). 다른 면역매개 이상사례와 함께 포도막염이 나타나면, 이 약 투여 환자에서 관찰되었고, 영구적 시력 상실의 위험을 줄이기 위해 전신 스테로이드 치료가 요구되는 보그트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 양 증후군을 고려한다.

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

임상시험 1에서 이 약을 투여 받은 환자 중 1% 미만의 환자에게서 다음의 임상적으로 유의한 면역매개 이상사례가 나타났다. 혈구감소증, 신염, 폐렴, 수막염, 심장막염, 포도막염 및 홍채염.

다른 임상 경험

이 약을 0.1~20mg/kg(n=2478)의 용량으로 투여한 21개의 용량 결정시험에서 다음과 같은 면역매개 이상사례일 가능성이 있는 이상사례가 1% 미만의 빈도(명확히 서술되지 않은 것)로 나타났다. 혈관병증, 측두동맥염, 혈관염, 류마티스성 다발성근육통, 결막염, 안검염, 상공막염, 공막염, 백혈구파괴혈관염, 다형홍반, 건선, 관절염, 자가면역성 갑상선염, 감각신경 청각부전증, 자가면역성 중심신경병증(뇌염), 근육염, 다발성근육염, 안구근육염, 혈구감소증(2.5%), 신염.

이 약과 니볼루맙 병용투여

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

신세포암

이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 다른 임상적으로 유의하고 잠재적으로 치명적인 면역매개 이상사례가 발생할 수 있다. 면역매개 이상사례는 이 약의 치료 중단 후에도 나타날 수 있다. 의심되는 모든 면역 매개 이상사례에서 다른 원인인 것은 제외한다. 이상사례의 중증도에 근거하여, 이 약을 영구중단하거나 투여보류하고, 고용량 코르티코스테로이드를 투여하며, 적절한 경우에 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 사례의 중증도에 근거하여 코르티코스테로이드 테이퍼링이 완료된 후 이 약의 재개를 고려한다.

니볼루맙의 단독 투여 또는 이 약과의 병용투여한 임상시험 전체에서 다음의 임상적으로 유의한 면역매개 이상사례가 일부 치명적인 결과를 포함하여 환자의 1.0% 미만으로 발생하였다 : 심근염, 횡문근융해, 근육염, 포도막염, 홍채염, 췌장염, 안면 및 외전신경 마비, 탈수초, 류마티스 다발성 근육통, 자가면역 신경병증, 길랑-바레 증후군, 뇌하수체 저하증, 전신성 염증 반응증후군, 위염, 십이지장염, 사르코이드증, 조직구괴사성 림프절염(키쿠치 림프절염), 운동장애, 혈관염, 재생불량성 빈혈, 심막염, 근무력증후군

3.3. 면역원성

모든 치료용 단백질에서는 면역원성의 가능성이 있다.

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 1024명 중 11명(1.1%)이 전기화학발광(ECL) 원리로 측정시, 치료 후 이필리무맙에 결합하는 항체(TE-ADAs)가 양성으로 나타났다. 이 측정법은 이필리무맙 존재 하에 항 이필리무맙 항체를 검출하는 데에 큰 한계점을 가지고 있다.

이필리무맙과 니볼루맙으로 병용치료를 받고 항 니볼루맙 항체 유무 측정이 가능한 환자들 중, 이필리무맙 1mg/kg으로 3주마다 치료받았을 때, 항 니볼루맙 항체는

26.0%에서 발생했다. 이필리무맙 1mg/kg으로 3주마다 치료받을 때, 0.5%에서 니볼루맙에 대한 중화항체가 발생했다. 항 이필리무맙 항체 유무 측정이 가능한 환자들 중 항 이필리무맙 항체는 6.3%에서 발생했으며, 이필리무맙에 대한 중화항체는 검출되지 않았다.
면역원성 측정 결과는 검사의 민감도와 특이성, 측정 방법, 검체 조작, 검체 수집 시기, 병용 약물, 기저질환을 포함한 여러 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 다른 제품에 대한 항체 발생과 이필리무맙에 대한 항체의 발생을 비교하는 것은 적절하지 않을 수 있다.

4. 약물상호작용
이필리무맙은 사이토크롬 P450(CYPs)이나 다른 약물 대사 효소로 대사되지 않는 인간 단클론항체이다. 약물상호작용 연구에서 이필리무맙은 이러한 CYP 동종효소의 기질(다카르바진 또는 파클리탁셀/카보플라틴)과 병용투여했을 때 CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 및 CYP3A4의 기질의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았다.
다른 형태의 상호작용
코르티코스테로이드
이 약을 투여하기 전에 기준시점에 전신 코르티코스테로이드를 사용하는 것은 이 약의 약력학적 활성 및 효능에 간섭을 줄 가능성이 있기 때문에 피해야 한다. 그러나 이 약을 투여 개시한 이후 면역매개 이상사례를 치료하기 위해 전신 코르티코스테로이드나 다른 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 투여한 이후에 전신 코르티코스테로이드 사용은 이 약의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
항응고제
항응고제 사용은 위장관 출혈 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 위장관 출혈이 이 약의 이상사례기 때문에 항응고제 치료를 병용해야하는 환자는 면밀하게 관찰해야 한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
임산부에서 이 약의 노출에 대한 임상자료는 충분하지 않다. 태아에 대한 잠재적인 위험성을 임부에게 알려준다. 가임기 여성에게 이 약을 포함한 요법으로 치료 중 또는 이 약의 마지막 치료 후 3개월까지는 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
배태자 및 출산전후기 발달에 대한 연구에서 임신초기에 기관형성이 시작된 시점부터 분만시까지 임신 사이노몰거스 원숭이에게 매 3주마다 이필리무맙을 AUC 기준으로 임상용량 3mg/kg 보다 2.6배-7.2배 높은 노출 수준으로 투여하였다. 임신초기 및 중기 동안 치료로 인한 생식기능에 대한 이상사례는 나타나지 않았다. 임신후기 초반에 이필리무맙 투여군은 유산, 사산, 조산(저체중 동반)을 포함하는 중증 독성 발생률 및 영아사망률이 대조군에 비하여 용량 의존적으로 높게 나타났다.
인간 IgG1은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있는데 이필리무맙은 IgG1이다. 그러므로 이필리무맙은 모체로부터 태아로 전달될 가능성이 있다.

2) 수유부

이필리무맙이 사람 유즙으로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. 사람의 권장 용량인 3mg/kg의 2.6배-7.2배 높게 노출된 원숭이에 대한 연구에서 이필리무맙은 유즙 중 0.1 및 0.4mcg/mL의 농도로 존재하였고 이것은 약물의 혈청 중 농도의 0.3%까지의 비율을 나타낸다. 유즙 생산에 대한 이 약의 효과를 평가하는 자료는 없다. 수유부에게 이 약으로 치료 중일 때와 마지막 용량 투여 후 3개월까지는 수유를 중단할 것을 권고한다.

6. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약 3mg/kg 용량을 투여받은 환자 511명 중 28%가 만 65세 이상이었다. 고령 환자와(만 65세 이상) 젊은 환자(만 65세 미만) 사이에 유효성과 안전성에서 차이점은 보고되지 않았다.
임상시험 3 에서 무작위배정으로 이 약 1mg/kg를 니볼루맙 3mg/kg과 병용하여 투여 받은 550명의 환자 중에, 38%가 만 65세 이상이었고, 8%가 만 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이점은 보고되지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
신장애 환자에서의 약물동태 : 이필리무맙의 청소율(CL)에 대한 신장애의 영향을 경증(60 ≤ GFR <90mL/분/1.73m^2 : n=349), 중등증(30 ≤ GFR <60mL/분/1.73m^2 : n=82) 또는 중증(15 ≤ GFR <30mL/분/1.73m^2 : n=4) 신장애 환자에서 정상 신기능 환자(GFR ≥ 90mL/분/1.73m^2 : n=350)와 비교하여 집단 약물동력학 분석을 통하여 평가하였다. 신장애 환자와 정상 신기능 환자 사이의 이필리무맙 청소율에 있어 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

9. 간기능 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(1.0×정상 상한치[ULN] <총빌리루빈 ≤ 1.5×ULN 또는 AST >ULN). 이 약의 중등증 간장애(1.5×ULN <총빌리루빈 ≤ 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 또는 중증 간장애(총빌리루빈 >3×ULN 및 모든 수치의 AST) 환자를 대상으로 한 연구는 수행하지 않았다.
간장애 환자에서의 약물동태 : 이필리무맙의 청소율(CL)에 대한 간장애의 영향을 경증(NCI 간부전 평가 기준 정의에 따라 1.0×ULN <총빌리루빈 ≤ 1.5×ULN 또는 AST >ULN : n=76) 간장애 환자와 정상 간기능 환자(총빌리루빈 및 AST ≤ ULN : n=708)와 비교하여 집단 약물동력학 분석을 통하여 평가하였다. 간장애 환자와 정상 간기능 환자 사이의 이필리무맙 청소율에 있어 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 이 약은 중등증 간장애(1.5×ULN <총빌리루빈 ≤ 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 또는 중증 간장애(총빌리루빈 >3×ULN 및 모든 수치의 AST) 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

10. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 관한 정보가 없다.

11. 적용상의 주의
1) 제품을 흔들지 않는다.
2) 투여 전에 비경구용 의약품을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 용액이 혼탁하거나 뚜렷한 변색이 있거나(용액은 옅은 황색임) 반투명 내지 흰색의 무정형 입자 외의 이물이 있다면 바이알을 폐기한다.
3) 용액 조제방법
• 바이알을 주입액 조제 전에 실온에서 약 5분간 가만히 둔다.
• 이 약 필요량을 빼서 정맥주사백으로 옮긴다.
• 0.9% 생리식염주사액이나 5% 덱스트로스주사액으로 희석하여 최종 희석용액의 농도가 1-2mg/mL가 되도록 준비한다. 희석한 용액을 조심스럽게 뒤집어 섞는다.
• 희석한 용액을 냉장고(2-8℃)나 실온(20-25℃)에서 24시간 이상 보관하지 않는다.
• 사용하고 남은 바이알이나 빈 바이알은 폐기한다.
4) 투여 방법
• 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하는 방식으로 투여하지 않는다.
• 각 용량 투여 후에 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 덱스트로스주사액을 정맥주사 라인을 통해 흘려보낸다.
• 희석용액을 90분에 걸쳐서 멸균, 비발열성, 저단백결합 인-라인 필터(low-protein-binding in-line filter)를 포함하는 정맥주사 라인을 통해 투여한다.
• 니볼루맙과 병용투여시, 니볼루맙을 먼저 점적주입 후 이 약을 같은 날 점적주입한다. 각각의 점적 주입을 위해 다른 주입 백과 필터를 사용한다.

12. 보관 및 취급시 주의사항
이 약은 2-8℃로 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 바이알을 빛을 피하여 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

<기허가사항과 동일>

1.3 허가조건

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.3.21	'18.3.21	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)'18.5.10 (2차)'18.8.13	(1차)'18.5.8 (2차)'18.8.10	-	-	-	-
보완접수 일자	(1차)'18.7.10 (2차)'18.8.23	(1차)'18.7.10 (2차)'18.8.23	-	-	-	-
최종처리 일자	'18.8.29	'18.8.28	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		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)														
제출자료	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	o	x	△	x	o	x	o	o
제출여부	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	o	x	o	o
면제사유	· 제5호가목은 기허가시 제출된 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

1) (흑색종 병용요법) '수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 니볼루맙과의 병용요법' 은 이미 병용 약물인 옵디보주(니볼루맙)의 허가사항에 2017.08.29.자로 허가를 받은 효능효과로 제출 자료도 동일함. 다만, 여보이주(이필리무맙)의 미국, 유럽의 허가사항에는 해당 효능효과가 추가되어 있지 않고 옵디보주(니볼루맙)의 허가사항에만 반영되어 있음. 옵디보주에 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항에 반영되어있어, 여보이주에도 동일하게 반영되는 것이 타당하다고 판단됨

2) (신세포암 병용요법)

니볼루맙과 이필리무맙의 신세포암에서의 병용요법은 두 제제의 병용요법에 의한 이상반응의 발생 비율이 증가하였으나 기허가된 적응증 흑색종에서 보였던 이상반응과 유사한 프로파일을 보여 투여서 면역억제제를 통한 관리가 가능하고, 공동 1차평가변수 중 하나인 PFS에서 대조약에 비해 우월함을 보이지 못하였지만 늦게 PFS의 카플란마이어 곡선이 분리됨에 따른 결과로 분석되어 갖고 있는 위해성보다 다른 공동 1차평가변수인 전체생존률을 수니티닙에 비해 위험비 37%감소시킨 유익성 측면에서 치료적 유익성이 앞선다고 판단함. 다만, 최종 결과를 확인하기 위한 허가조건의 부여는 필요함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 421 항악성종양제
- 여보이주50밀리그램/10밀리리터(이필리무맙, 유전자재조합)
- 효능·효과(신청사항)

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법

2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

1.2. 기원 및 개발경위

1) 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

- 니볼루맙(옵디보)는 사람 PD-1 차단항체로, 이필리무맙 투여 후 진행이 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료. 다만, BRAF V600E변이가 확인된 경우에는 BRAF 억제제와 이필리무맙 투여 후에도 진행이 확인된 환자의 치료를 적응증으로 함.
- 이필리무맙은 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종의 치료를 적응증으로 하는 인간 CTLA-4 차단항체
- 흑색종과 관련된 높은 사망률 외에도 전이성 질병 확산의 결과로 많은 환자들이 심각한 이환 상태를 경험함. 일반적인 이환 상태로는 전신 쇠약 및 피로가 있으며, 뼈, 폐, 중추 신경계(CNS), 간 및 피부로 전이되면 통증, 척수 압박 및 신경 충돌을 포함한 신경학적 후유증, 출혈, 검사실 결과 이상이 유발될 수 있음.
- 전이성 흑색종 환자의 대략 절반이 세포 내 신호전달 키나아제(intracellular signalizing kinase) BRAF의 활성화 돌연변이를 가지고 있음. 가장 흔한 BRAF 돌연변이는 V600E인 한편, BRAF V600K 변이를 가진 흑색종 환자가 BRAF V600 돌연변이 양성(positive) 흑색종 환자의 약 5~30%로 상당한 비율을 차지함.

2) 신세포암종

- 신세포암종은 모든 성인 악성 종양의 2%를 차지함. 전 세계에서 진단되는 새로운 사례는 약 27만 건이고, 매년 약 11만 6천명의 환자가 사망함. 미국에서만 연간 약 62,700건이 진단되고 그 중 14,200명이 사망함. 진단 시 전이성 암은 최대 30%이고 전이성 암의 약 90-95%가 투명세포 조직학을 보임. IL-2, IFN과 같은 사이토카인 요법은 일부 환자에서 지속적인 완전 반응을 포함하여 환자의 5~20%에서 객관적 반응률에 도달할 수 있으나 이러한 요법은 유의한 생명 위협 가능성이 있는 독성과 연관이 있음. 항혈관형성제, 포유류 라파마이신 표적(mTOR) 억제제와 같은 여러 표적 요법 옵션이 있지만 전체생존율 중앙값(mOS)은 치료 이력이 없고 가장 유리한 예후를 보이는 환자의 경우 4년 미만이고 불리한 예후 인자를 보이는 환자의 경우 상당히 짧음.
- 일차 항혈관형성제로 치료받은 진행성 RCC 환자의 베이스라인 임상 데이터를 사용하여 국제 전이성 RCC 데이터베이스 컨소시엄(IMDC)은 카르노프스키 전신 활동도 < 80%, 진단에서 치료까지의 시간 < 1년, 빈혈, 혈소판증가증, 호중구증가증 및 고칼슘혈증 등 6개 위험인자에 기초하여 진행성 RCC를 분류하는 예후 모델을 개발하였음. 현존 위험 인자의 수에 기초하여 3개 위험군, 즉 저위험군(0개 인자), 중간위험군(1-2개 인자), 고위험군(3-6개 인자)으로 분류됨. 고위험군에서 mOS는 7.8개월로 추정되며, 이 수치는 중간위험군에서 22.5개월, 저위험군에서 43.2개월과는 대조적임. 따라서 중간위험군과 고위험군에서 더 높은 유효성을 가능성이 있는 새로운 치료 옵션이 요구됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 니볼루맙과 이필리무맙에 대한 병용요법에 대한 작용기전 및 개발 근거

- T 세포에서 발견되는 PD-1 수용체에의 PD-1 리간드 PD-L1 및 PD-L2의 결합은 T 세포 증식 및 사이토카인(cytokine) 생성을 억제한다. 일부 종양에서는 PD-1 리간드의 상향 조절(Upregulation)이 일어나며, 이 경로를 통한 신호 전달은 T 세포의 활발한 종양 면역 감시를 저해할 수 있다. 니볼루맙은 PD-1 수용체에 결합하여 PD-L1 및 PD-L2와의 상호 작용을 차단하

고, 항종양 면역 반응 등 PD-1 경로로 매개된 면역 반응 억제 작용을 역전시키는 인간 면역글로불린 G4 (IgG4) 단일클론 항체이다. 동종(syngeneic) 마우스 종양 모델에서 PD-1 활성을 차단했을 때 종양 성장이 감소되었다.

- CTLA-4는 T 세포 활동의 억제 조절자(negative regulator)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하여 CTLA-4와 그 리간드인 CD80/CD86의 상호작용을 차단하는 단일클론 항체이다. CTLA-4의 차단은 T 세포의 활성화와 증식을 증가시키는 것으로 나타났다.
- 니볼루맙(anti-PD-1)과 이필리무맙(anti-CTLA-4) 매개 억제를 병용하면 항체 단독 요법보다 T 세포 기능이 향상되어 전이성 흑색종의 항종양 반응이 개선된다. 쥐의 동종(syngeneic) 종양 모델에서 PD-1과 CTLA-4의 이중 차단은 항종양 활동에 있어 시너지 효과를 보임

2) 흑색종에 대한 치료법

- 2011년 전에는 허가 받은 전이성 흑색종 치료법이 제한되어 있었고, 여기에는 항암화학요법(chemotherapy)(DTIC), 면역치료(immunotherapy)[인터루킨(interleukin)-2 [IL-2]]가 포함되었다. 그 이후로 3가지 신규 치료제 계열이 추가되었는데, 단독요법 또는 병용요법으로 투여되는 6가지 신약이 개발되었다. 여기에는 1) 항CTLA-4 항체 치료제인 이필리무맙, 2) BRAF 및 MEK 등 타이로신키나아제(tyrosine kinase) 경로를 표적으로 하는 약물인 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 트라메티닙(trametinib), 3) 최근 허가된 니볼루맙 및 펨브롤리주맙(pembrolizumab)과 같이 PD-1 수용체와 결합하는 단일클론 항체가 포함된다.
- 이러한 치료제 계열의 등장으로 치료 패러다임이 급격히 변하였고 환자의 치료 결과도 크게 향상되었다. 이 5개 치료제[이필리무맙, 베무라페닙(vemurafenib), 트라메티닙(trametinib)・다브라페닙(dabrafenib) 병용, 및 니볼루맙]는 3상 임상시험에서 OS 이득(benefit)을 입증하였다. 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 트라메티닙(trametinib)은 BRAF V600 돌연변이가 확인된 종양이 있는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에 적응증을 가지는 한편, 니볼루맙과 펨브롤리주맙(pembrolizumab)은 이필리무맙 투여 후 진행이 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료, 다만 BRAF V600E 변이가 확인된 경우에는 BRAF 억제제와 이필리무맙 투여 후에도 진행이 확인된 환자의 치료를 적응증으로 한다.

3) 신세포종에 대한 치료법

- 투명세포 RCC의 발병 기전에서 저산소증 유도인자 알파(HIF α 신호전달의 중요성에 대해 인식하게 되면서 표적 요법의 두 부류, 즉 항혈관형성제 및 mTOR 억제제에 대한 광범위한 시험으로 이어졌습니다. 미국과 EU에서 RCC 치료에 사용하는 8개 제제에는 항혈관형성제를 표적으로 하는 6개 제제(즉, VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 소라페닙[sorafenib], 수니티닙[sunitinib], 파조파닙[pazopanib], 엑시티닙[axitinib]. 티보자닙[tivozanib] 및 VEGF 결합 단일클론 항체 베바시주맙[bevacizumab]과 mTOR 경로를 표적으로 하는 2개 제제(즉, 에베롤리무스[everolimus] 템시롤리무스[temsirolimus])가 있습니다. 승인된 이러한 제제 가운데 RCC의 고위험군 환자에서 템시롤리무스를 제외하고 OS에 통계적으로 유의한 개선을 입증한 제제는 없었습니다. NCCN 지침에 따르면 수니티닙, 템시롤리무스(고위험군만 해당), 베바시주맙+인터페론 및 파조파닙은 RCC 1차 요법의 범주 1 권장요법입니다. ESMO 지침에 따르면 수니티닙, 베바시주맙+인터페론, 파조파닙은 저위험군과 중간위험군 환자를 위한 표준 치료 옵션이지만 수니티닙은 RCC의 1차 치료 시 고위험군 환자의 치료를 위해 템시롤리무스의 대안으로 간주되는 유일한 요법입니다
- NCCN 지침에 따르면 수니티닙, 템시롤리무스(고위험군만 해당), 베바시주맙+인터페론 및 파조파닙은 RCC 1차 요법의 범주 1 권장요법

- 베바시주맙+인터페론, 파조파닙은 저위험군과 중간위험군 환자를 위한 표준 치료 옵션이지만 수니티닙은 RCC의 1차 치료 시 고위험군 환자의 치료를 위해 템시롤리무스의 대안으로 간주되는 유일한 요법

• IMDC 예후 모델은 낮은 전체생존율과 연관된 베이스라인 위험 인자를 확인하기 위해 최초 항 VEGF 표적 요법을 받은 전이성 RCC 환자의 전향적 데이터를 사용하여 개발

- 이 모델에서 6개 위험 인자가 확인되었고 3개 위험군, 즉 저위험군(위험 인자 0개), 중간위험군(위험 인자 1-2개), 고위험군(위험 인자 3-6개)으로 분류

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 해당없음

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

• 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당없음

4. 독성에 관한 자료

• 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 기허가시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

1) 전이성 흑색종에 대한 니볼루맙과의 병용요법

• 임상시험성적자료 : 총 3건(1b상 1건, 2상 1건, 3상 1건)

2) 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

• 임상시험성적자료 : 총 2건(1상 1건, 3상 1건)

6.2. 임상약리시험

1) 전이성 흑색종에 대한 니볼루맙과의 병용요법

• (CA209004, 임상 1상) 니볼루맙과 이필리무맙(nivo+ipi) 병용투여 진행형 흑색종 환자 41명으로 이루어진 확장 코호트는 높은 완전반응률(CR, complete responses) 등 높은 ORR을 보임.

• (CA209069, 임상 2상) 전이성 흑색종을 가진 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이필리무맙 대비

니볼루맙+이필리무맙 병용투여 비교 이중맹검 시험(CA209069)에서 추가 연구, 1차 평가변수는 시험자가 평가한 BRAF WT 연구대상자의 ORR. 니볼루맙+이필리무맙 병용요법은 이필리무맙 단독요법 대비 우수한 ORR을 입증하였고, 니볼루맙+이필리무맙 병용투여군에서 CR 달성 환자 비율이 높았음. 결과는 모든 무작위 배정 집단(All Randomized population)의 평가변수에 걸쳐 일치함.

단계	임상번호	제목	디자인	대상군	시험약/대조약 용법용량	투여기간	**평가항목**	임상결과
1b	CA 209004	4기 악성 종양 또는 절제 불가능한 3기 환자에서 동시 또는 순차적 요법으로 투여 시 이필리무맙과 니볼루맙 병용요법의 내약성과 안전성 평가	공개, 용량 증량, 다회 투여	수술 불가능한 3기 환자 또는 악성 흑색종 4기 환자 127명	* Niv.:니볼루맙 Ipi:이필리무맙 Niv, Q3W (0.3, 1, 3mg/kg) + Ipi. Q3W (1, 3mg/kg)	다회 투여 (예, 4회 병용 투여 후 니볼루맙 48회 단독 투여)	**<안전성>** 사망, AE, SAE 등 <유효성> mWHO 기준에 따른 반응 (BOR, ORR 등) <면역원성> ADA, Nab	<안전성> 니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법의 경우 각 약물의 작용 기전과 일치. 각각의 약물 단일 요법으로 사용된 두 약물 모두에서 관찰된 것과 유사했음. 그러나 병용요법에서 대부분의 이상반응 빈도가 증가했음. <유효성> ORR - 코호트 1~3 : 42%(22/53), 코호트 8 : 44% 임상2/3상 용량으로 니볼루맙 1mg/kg +이필리무맙 Q3W 4회 투여 후 니볼루맙 3mg/kg Q2W 단독투여가 코호트 8, 2상, 3상 임상시험의 병용용법 regimen으로 선택됨
2	CA209069	BRAF V600 야생형의 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 환자에 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법과 이필리무맙 단독요법을 수행하였을 때 유효성, 안전성 평가	무작위배정, 이중눈가림 BRAF V600 변이 양성 vs. 야생형 =2:1 배정	이전에 치료받지 않은 절제 불가능하거나 전이성의 흑색종 환자 142명	1) Niv. 1mg/kg Q3W + Ipi. 1mg/kg Q3W 4회 투여 → Niv. 3mg/kg Q2W (n=95) 2) Niv. 위약 + 이필리무맙 1mg/kg Q3W 4회 →Niv. 위약 Q2W (n=46)	질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지. RECIST v1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨	<유효성> • 1차 평가변수 : ORR(모든 무작위 BRAF WT 환자 대상) :RECIST 1.1 사용하여 연구자가 결정한 ORR • 2차 평가변수 : PFS, ORR, HRQoL	이전에 치료받지 않은 BRAF WT 환자에서 니볼루맙+이필리무맙 병용투여군은 이필리무맙 단독요법보다 더 우월한 항종양 활성을 나타냄 Investigator-assessed ORR ① BRAF WT Niv.+Ipi. : Ipi =59.7% : 10.8% (오즈비 12.23(95% CI 3.69, 51.40), p<0.0001 ②All randomized Sub. Niv.+Ipi. : Ipi =55.8%:8.5% (오즈비 15.08(95% CI 4.85, 46.93), p<0.0001

2) 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

- (CA209016, 임상 1상) ORR에 의해 측정된 것처럼 니볼루맙+이필리무맙 병용요법의 유효성은 진행성 RCC에서 니볼루맙 또는 이필리무맙 단일요법의 유효성보다 상당히 더 높다는 초기 증거를 제공

단계	임상번	제목	디자인	대상군	시험약/대조약	**평가항목**	임상결과

	호				용법용량		
1	CA 209016	전이성 신세포암 환자에서 니볼루맙 + 수니티닙, 파조파닙 또는 이필리무맙과의 병용 1상 임상	공개	이전 치료 받은 또는 이전 치료 받지 않은 전이성 신세포암 환자	ArmS: NIV2+Suni ArmP:NIV2+Pazo ArmI-1: niv3mg/kg + ipi 1mg/kg ArmI-3: niv1mg/kg + ipi 3mg/kg ArmIN-3: niv3mg/kg + ipi 3mg/kg	안전성 MTD	안전성 결과 사망의 대부부이 원인은 질병의 진행이 원인이었음(임상약의 독성은 0건임) 유효성 결과 임상시험결과 I-1군과 I-3군의 유효성은 유사하였으나, 안전성과 내약성을 고려하여 I-1군 용량 선정

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 전이성 흑색종에 대한 니볼루맙과의 병용요법

단계	임상번호	제목	디자인	대상군	시험약/대조약 용법용량	투여기간	**평가항목**	임상결과
3	CA 209067	치료가 불가능하였고 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자를 대상으로 PFS과 OS에 있어 이필리무맙 단독요법에 대한 니볼루맙 단독요법 및 이필리무맙과 니볼루맙의 병용요법과의 비교	무작위배정, 이중눈가림	치료 경험이 없는 수술 불가능한 전이성 흑색종 환자 945명	① Niv. 3mg/kg IV Q2W (n=313) ②Niv. 1mg/kg + Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 → Niv. 3mg/kg Q2W (n=313) ③Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 (n=311)	질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지. RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨	• 공동 1차 평가변수 : PFS (연구자 평가), OS • 2차 평가변수 : ORR, PD-L1 발현, QLQ-C30	<유효성> ⇒ 최종 OS결과를 근거로 했을 때 공동 1차 평가변수를 만족했음. ○ Niv. : Ipi. • 중간 분석 시에 니볼루맙 단독 투여군은 이필리무맙 단독 투여군에 비해 PFS가 유의하게 개선되었음. 또한 연구자 평가 ORR에서도 니볼루맙 단독 투여군이 이필리무맙 단독 투여군에 비해 유의하게 높은 ORR을 보여주었음. • 최종 분석 시에 OS는 니볼루맙 단독 투여군이 이필리무맙 단독 투여군에 비해 유의하게 높은 결과를 보였음. ① Interim analysis - PFS : HR 0.57 [(99.5% CI: 0.43, 0.76), P<0.0001] ② Final analysis - OS: 0.63 (98% CI 0.48, 0.81) p<0.0001 - PFS: HR 0.54 (95% CI 0.45.0.66) ○ Niv. + Ipi : Ipi. ① Interim analysis -PFS : HR 0.42 (99.5% CI: 0.31, 0.57), P < 0.0001) ② Final analysis - OS:HR 0.55 (98% CI 0.42,0.72),p<0.0001 - PFS:HR 0.42 (95%CI 0.34,0.51) <안전성> - Niv. + Ipi. 군에서 보고되는 AE 종류, 빈도는 이전에 보고된 자료와 일관되며, DBL 시점에서

								새로운 안전성 신호는 없었음.

2) 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

단계	임상번호	제목	디자인	대상군	시험약/대조약 용법용량	투여기간	**평가항목**	임상결과
3	CA 209214				Nivo+Ipi group: nivo 3 mg/kg + ipi 1 mg/kg Q3W for 4 doses followed by nivo 3 mg/kg Q2W Sunitinib: daily 50mg 4wk, 2wk 휴약			

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중간분석 OS값이 제출되었으며, 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 환자에서 시험약의 OS값이 대조군과의 차이를 크게 보이면서 계획보다 일찍 분석 결과가 제출됨.
- 공동 일차평가변수 중 OS, ORR는 통계적/임상적으로 만족시켰으나, PFS는 통계적으로는 만족시키지 못함.
- PD-L1의 발현에 따른 분석 결과, ORR의 경우 ≥1%PD-L1군의 경우 대조군과 비교하여 큰 차이를 보였으나, <1%PD-L1군의 결과 대조군과의 차이를 보였으나 신뢰도구간의 중첩을 보임, PFS의 경우 신뢰도구간에 대한 중첩을 보임.
- 하위군 분석(65세 이상 및 아시아인)에 대한 자료에 대한 추가 고찰 자료를 통하여
  OS HRs 및 95% CIs는 65세 미만(524명), 65세 이상 75세 미만(258명), 75세 이상(65명)에 대하여 각각 0.53(0.40, 0.71), 0.86(0.58, 1.27), 0.97(0.48, 1.95) 였음.
  또한, 3개의 모든 하위군에서, 3개의 하위군에 대한 95% CIs의 하한은 전체 군에 비해 낮았으며 (HR = 0.66), 이는 nivolumab + ipilimumab 군에서 sunitinib 군에 비해 전반적으로 일관된 OS 이익을 보임.
  연령군 별로 IRRC에 따른 ORR의 단일 변량 분석 결과도 이들 연령군들의 nivolumab + ipilimumab 군에서 sunitinib 군에 비해 일관된 이익을 보였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전 치료 이력이 없는 진행성 RCC 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 병용요법(3주마다[Q3W] 4회에 걸쳐 니볼루맙 3 mg/kg과 이필리무맙 1 mg/kg 투여 후 2주마다[Q2W] 니볼루맙 3 mg/kg 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 수니티닙 단일요법(4주 동안 2주 간격으로 1일 1회[QD] 50 mg 경구 투여)과 비교할 때 용인되는 정도였음.
- 중간위험군/고위험군 시험대상자에서 니볼루맙+이필리무맙 요법의 안전성 프로파일은 전체 모집단에서 보고된 프로파일과 일치했음.
- 흑색종 시험대상자에서 니볼루맙 1 mg/kg과 이필리무맙 3 mg/kg 병용요법의 수립된 안전성 프로파일과 관련하여 니볼루맙+이필리무맙 병용요법에 대해 새로운 안전성 문제는 없었음.

- 2017년 8월 7일 임상 임상 DBL(데이터베이스 잠금) 현재, 니볼루맙+이필리무맙군의 159명(29.1%)의 시험대상자와 수니티닙군의 202명(37.8%)의 시험대상자가 사망했음. 두 군에서 시험약 독성에 의한 사망이 총 11명, 그중 니볼루맙+이필리무맙군에서 7명이 사망된 것으로 보고됨.
  추가 제출된 자료를 통하여 인과관계가 있는 사망에 대하여 허가사항에 별도 기재함.
- 모든 인과관계, 약물관련 모든 등급 AE의 빈도는 투여군 사이에 유사한 반면 모든 인과관계, 약물관련 3-4등급 AE의 빈도는 수니티닙군에 비해 니볼루맙+이필리무맙 병용군에서 수치적으로 더 낮았음.
- 선택적 AE는 (면역 조절 약물 투여와 관계없이) 선택적 AE 범주로 분류된 정의 기준과 이상반응 용어를 충족하는 특별 임상적 관심 대상 AE였음. 대부분의 선택적 AE는 1-2등급이었음. 대다수의 선택적 AE는 해소되었고 초기 정밀검사와 개입에 대한 권장 치료 지침을 사용하여 관리가 가능하였음.
- 니볼루맙 + 이필리무맙 시험대상자에서 혈액학 실험실 결과, 간 검사, 신기능 검사, 전해액 이상은 주로 1 또는 2등급이었음.
- CA209214에서 니볼루맙 또는 이필리무맙 약물에 대한 항체(ADA)의 발생률은 두 시험약의 안전성 또는 유효성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남. 니볼루맙의 경우 2 (0.5%)명의 시험대상자는 중화 ADA 양성이고 9명(2.2%)은 지속적 양성으로 간주된 반면, 이필리무맙의 경우 중화 ADA 양성 또는 지속적 양성으로 간주된 시험대상자는 없었음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

· 핵심임상(CA209214)에 대한 유효성
- 계획된 중간분석 이전에 DMC(Data monitoring Committee) 임상시험 중간분석 요청에 따라 median OS, PFS, ORR결과가 제출됨.
- median OS 분석 결과 HR 0.63으로 대조군(수니티닙 투여군)과의 유효성 결과가 우수함을 알 수 있었음. 수니티닙군의 median OS값의 평균값이 25.95(95%CI 22.08, NA)로 시험군(니볼루맙+이필리무맙)의 median OS 값은 아직 도달하지 못하였으나 신뢰구간 하한이 28.16으로 이미 수니티닙 투여군의 평균 OS값을 넘어선 것으로 최종 OS 역시 우월할 것으로 예상함(다만, 최종 OS결과제출은 허가조건을 부여해야 함).
- 공동일차평가변수중 하나인 PFS의 통계적 유의성을 만족시키지 못한 것은 6개월 후 PFS의 차이에 의한 것으로 분석됨. Kaplan-Meier 곡선은 약 6개월까지 겹쳤고, 이후 분리되었으며, 이 시점 이후 nivolumab + ipilimumab 군에서 더 우수하였고, 곡선의 꼬리를 살펴보았을 때 시간의 경과에 따라 더 명백하였음. piece-wise HR ≤ 6 개월(HR = 0.90) 및 > 6 개월(HR = 0.69)은 처음 6개월간 및 그 이후에 nivolumab + ipilimumab 군에서 더 우수하였음. 가중 log-rank 2-sided p-값 = 0.0024였음. PFS 곡선의 이렇게 지연된 분리는 이전에 치료 경험이 있는 진행성 RCC 시험대상자에 대하여 nivolumab을 everolimus와 비교한 제 3상 시험에서도 관찰되었으며(CA209025), 진행성 RCC에서 관문 억제제 요법에 흔한 임상적 특성으로 판단됨.

· 신세포암에서 니볼루맙과 이필리무맙의 병용에 따른 유효성 및 안전성에 대한 고려
- 신세포암의 2차 치료요법으로 니볼루맙 단독요법으로 허가가 되었으나 1차 치료요법으로는 니볼루맙과 이필리무맙의 병용으로 신청되었음.
- 1상 임상시험에서 니볼루맙을 병용투여시 ORR이 40.4%(26.4-55.7)로 높은 결과(임상시험 CA209016)를 보였음.
- 개발사가 니볼루맙과 이필리무맙의 병용시 이상사례가 증가됨을 예상함에도 불구하고, 신세포암의 1차 니볼루맙 단독요법으로 임상을 진행하기에는 수니티닙과 비교하였을 때 우월성을 입증하기 어려웠을 것으로 예상함.

- 핵심임상결과 안전성 프로파일이 흑색종에 대한 니볼루맙의 병용요법과 많이 다르지 않았으며, 대조군(수니티닙)과의 비교시 이상사례 및 중대한 이상사례가 높았으나, 두가지 약제의 병용인 점을 고려하였음.
- 약물과의 인과관계가 있는 약물이상반응의 모든 등급은 유사했으나 3-4등급의 약물이상반응은 수니티닙 투여군이 높았음.
- 중대한 이상사례의 발현비율이 시험군이 대조군에 비해 모든 등급 및 3-4등급의 중대한 이상사례의 비율이 2배정도 높았음.
- 흑색종의 니볼루맙과 이필리무맙의 병용에 대한 적응증 추가시 중대한 이상사례의 발현빈가 높았으나 흑색종에서의 치료효과가 뛰어나 이상사례(중대한 이상사례 및 투약 중단에 이르는 AE 등)의 발현빈도가 높음에도 불구하고 치료적 효과에 대한 이익이 상회한다고 판단되어 허가되었음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- FDA 허가 : 2011.3.25.(최초)
- EMA 허가 : 2011.7.13.(최초)
  - ▸ 여보이주(이필리무맙)의 미국의 허가사항에는 흑색종 치료의 니볼루맙과의 병용요법 효능효과가 추가되어있지 않고 옵디보주(니볼루맙)의 허가사항에만 반영되어 있음.

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 기허가시 제출 자료로 갈음