

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.01.	접수번호	20170247938
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신청인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제품명		임핀지주(더발루맵)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		더발루맵		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 바이알(2.4 mL) 중 더발루맵 120밀리그램 1 바이알 (10 mL) 중 더발루맵 500밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2018.12.04.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2-8℃에서 차광하여 보관, 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2017.05.01.(비소세포폐암 효능효과 추가 2018.02.16.) - EMA 허가 : 2018.09.20.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의 약품과 (시험법)첨단바이오제품과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 권도연, 김세은, 오호정 (기시) 김진아, 김세은, 오호정 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영 (RMP) 이소영, 김영림, 최승진
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

\* 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

백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료

#### ○ 용법·용량

권장 용량은 이 약 10mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적 주입하는 것이다. 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다  
용량 증가나 감소는 권장되지 않는다. 개인의 안전성과 내약성에 따라 투여 보류 또는 중단이 필요할 수 있다.  
면역 매개성 이상사례의 관리에 대한 가이드라인은 아래와 같다. 추가 모니터링 및 평가 정보는 사용상의 주의사항을 참조한다.  
[이 약의 권장 치료 수정 및 관리 권장 사항]

이상사례	중증도 (CTCAE v4.03 <sup>a</sup> )	용법 조절	코르티코스테로이드 요법 및 그 외
면역 매개 폐렴/ 간질성 폐질환	2등급	투여 보류 <sup>b</sup>	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3 또는 4등급	투여 중단 <sup>b</sup>	1~4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여 후 용량 감량
면역 매개 간염	2등급이고, 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는 아스파르트산 아미노전이효소 (AST)가 정상상한치의 3~5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5~3배를 초과	투여 보류 <sup>b</sup>	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3등급이고, ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배 초과, 8배 이하 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배 초과, 5배 이하		
	3등급이고, ALT 또는 AST가 정상상한치의 8배를 초과 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 5배를 초과	투여 중단 <sup>b</sup>	
	다른 요인은 없으며, ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배를 초과하고 총 빌리루빈이		

	정상상한치의 2배를 초과하는 경우		
면역 매개 대장염 또는 설사	2등급	투여 보류 <sup>b</sup>	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3 또는 4등급	투여 중단 <sup>b</sup>	
면역 매개 내분비병: 갑상선 기능 항진증	2-4등급	임상적 으로 안정할 때 까지 투여 보류	대증적 관리
면역 매개 내분비병: 갑상선 기능 저하증	2-4등급	변경하 지 않음	임상 지시대로 갑상선 호르몬 대체 개시
면역 매개 내분비병: 부신 기능 부전, 뇌하수체염/ 뇌하수체 저하증	2-4등급	임상적 으로 안정할 때 까지 투여 보류	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량 및 임상 지시대로 호르몬 대체 개시
면역 매개 내분비병: 제1형 당뇨병	2-4등급	임상적 으로 안정할 때 까지 투여 보류	임상 지시대로 인슐린 치료 개시
면역 매개 신장염	2등급이고, 혈청 크레아티닌이 정상상한치 또는 기저치의 1.5~3배를 초과	투여 보류 <sup>b</sup>	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3등급이고 혈청 크레아티닌이 기저치의 3배를 초과 또는 정상상한치의 3~6배를 초과하거나, 4등급이고 혈청 크레아티닌이 정상상한치의 6배를 초과	투여 중단	
면역 매개 발진 또는 피부염	2등급으로 1주일 초과	투여 보류 <sup>b</sup>	1~2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3등급		
	4등급	투여 중단	
면역 매개 심근염	2등급	투여 보류 <sup>c</sup>	2~4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	3 또는 4등급, 또는 양성 생검을 동반한 모든 등급	투여 중단	
면역 매개 근육염/다발 근육염	2 또는 3등급	투여 보류 <sup>b,d</sup>	2~4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가량의 투여를 시작한 후 용량 감량
	4등급	투여 중단 <sup>b</sup>	
주입 관련 반응	1 또는 2등급	주입을 중단하 거나	후속 주입 반응의 예방을 위해 사전 약물 치료를 고려할 수 있음

		느리게 주입	
	3 또는 4등급	투여 중단	-

a 이상사례 표준 용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), 버전 4.03

b 악화되거나 개선이 없다면, 코르티코스테로이드의 용량 증가 및/또는 다른 전신 면역 억제제 사용을 고려한다. 1등급 이하로 개선되면, 코르티코스테로이드의 감량을 시작하여 최소 1개월 간 지속하여야 한다. 투여 보류 후, 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드 용량이 일일 10mg 프레드니손 또는 동가량 이하로 감소되었을 경우, 12주 이내에 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 3등급 또는 4등급(중증 또는 생명을 위협하는) 이상사례 재발의 경우 이 약을 중단한다.

c 코르티코스테로이드 투여에도 불구하고 3~5일 이내에 개선이 없다면, 신속히 추가적인 면역억제 치료를 시작한다. 회복(0등급)되면, 코르티코스테로이드의 감량을 시작하여 하고 최소 1개월 간 지속한 후 임상적 판단에 따라 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다.

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

의심되는 면역 매개 이상사례에 대해, 병인 확인 또는 대체 병인을 배제하기 위한 적절한 평가가 수행되어야 한다. 위의 표에 포함되지 않은 기타 면역 매개 이상사례에 대해, 4등급 이상사례의 경우 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 임상적 판단으로 투여 중단이 필요한 경우 외에는 3등급 면역 매개 이상사례의 경우 이 약의 투여 보류를 고려하여야 한다. 전신 코르티코스테로이드 요법을 고려하여야 한다.

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).

이 약은 경등도 간장애 환자에서는 용량 조절이 권장되지 않으며, 중등도 또는 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않았다.

#### 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 60분에 걸쳐 주사액을 정맥 내 투여한다.

같은 주입 라인으로 다른 약물을 동시 투여하지 않는다.

사용하고 남은 약물이나 물품은 관련 규정에 따라 폐기되어야 한다.

○ 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. 약물이상반응**

**1) 임상시험에서 보고된 이상사례**

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 간질폐렴(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 간질폐렴과 폐렴이었다. 치명적인 간질폐렴과 치명적인 폐렴은 이 약 투여군과 위약군 간에 유사하게 1% 미만의 환자에서 보고되었다.

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( $\geq 1/100$ 에서  $< 1/10$ ); 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ 에서  $< 1/100$ ); 드물게( $\geq 1/10,000$ 에서  $< 1/1,000$ ); 매우 드물게( $< 1/10,000$ ); 빈도 불명, 즉 이용 가능한 자료로부터 추정될 수 없음.

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	용어	이 약 (475명)			위약 (234명)		
		모든 등급	모든 등급	3-4등급	모든 등급	모든 등급	3-4등급
호흡기, 흉부 및 종격 장애	간질폐렴 <sup>a</sup>	매우 흔하게	60 (12.6%)	8 (1.7%)	흔하게	18 (7.7%)	4 (1.7%)
	기침/젖은 기침 <sup>b</sup>	매우 흔하게	191 (40.2%)	3 (0.6%)	매우 흔하게	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	발성장애	흔하게	18	0	흔하지 않게	2	0

			(3.8%)			(0.9%)	
	간질 폐 질환	혼하지 않게	3 (0.6%)	0	혼하게	3 (1.3%)	1 (0.4%)
간담도 장애	아스파르트산 아미노전이효소 증가 또는 알라닌 아미노전이효소 증가 <sup>c</sup>	혼하게	29 (6.1%)	9 (1.9%)	혼하게	4 (1.7%)	0
	간염 <sup>a,d</sup>	혼하지 않게	3 (0.6%)	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0
위장관 장애	설사	매우 혼하게	87 (18.3%)	3 (0.6%)	매우 혼하게	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	복통 <sup>e</sup>	매우 혼하게	48 (10.1%)	2 (0.4%)	혼하게	14 (6.0%)	1 (0.4%)
	대장염 <sup>f</sup>	혼하게	5 (1.1%)	1 (0.2%)	혼하지 않게	1 (0.4%)	0
내분비 장애	갑상선 기능 저하증 <sup>g</sup>	매우 혼하게	55 (11.6%)	1 (0.2%)	혼하게	4 (1.7%)	0
	갑상선 기능 항진증 <sup>h</sup>	혼하게	39 (8.2%)	0	혼하게	5 (2.1%)	0
	부신 기능 부전	혼하지 않게	1 (0.2%)	0	-	0	0
	제1형 당뇨병	혼하지 않게	1 (0.2%)	1 (0.2%)	-	0	0
신장 및 비뇨기 장애	혈중 크레아티닌 증가	혼하게	22 (4.6%)	1 (0.2%)	혼하게	6 (2.6%)	0
	배뇨통	혼하게	11 (2.3%)	0	-	0	0
	신장염 <sup>i</sup>	혼하지 않게	2 (0.4%)	0	-	0	0
피부 및 피하 조직 장애	발진 <sup>j</sup>	매우 혼하게	103 (21.7%)	3 (0.6%)	매우 혼하게	28 (12.0%)	0
	소양증 <sup>k</sup>	매우 혼하게	59 (12.4%)	0	혼하게	13 (5.6%)	0
	피부염	혼하게	7 (1.5%)	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0
	야간 발한	혼하게	11 (2.3%)	0	-	0	0
심장 장애	심근염	보고되지 않음	-	-	혼하지 않게	1 (0.4%) <sup>l</sup>	1 (0.4%) <sup>l</sup>
일반적 장애 및 투여 부위 상태	발열	매우 혼하게	70 (14.7%)	1 (0.2%)	혼하게	21 (9.0%)	0
	말초 부종	혼하게	37 (7.8%)	0	혼하게	9 (3.8%)	0
감염	폐렴 <sup>a,m</sup>	매우 혼하게	81 (17.1%)	31 (6.5%)	매우 혼하게	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	상부 호흡기 감염 <sup>n</sup>	매우 혼하게	124 (26.1%)	2 (0.4%)	매우 혼하게	45 (19.2%)	0
	치아 및 구강 연조직 감염 <sup>o</sup>	혼하게	17 (3.6%)	0	혼하지 않게	1 (0.4%)	0

	구강 칸디다증	흔하게	15 (3.2%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0
	인플루엔자	흔하게	12 (2.5%)	0	흔하지 않게	2 (0.9%)	0
근골격계 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게	38 (8.0%)	1 (0.2%)	흔하게	10 (4.3%)	0
	근육염	흔하지 않게	2 (0.4%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0
손상, 중독 및 수술에 의한 합병증	주입 관련 반응 <sup>p</sup>	흔하게	9 (1.9%)	0	흔하지 않게	1 (0.4%)	0

<sup>a</sup> PACIFIC 시험에서 이 약을 투여 받은 군과 위약을 투여 받은 군 사이에 유사한 비율의 치명적인 간질폐렴 및 치명적인 폐렴이 보고되었다; 다른 임상시험에서 치명적인 간염이 보고되었다

<sup>b</sup> 기침과 젖은 기침 포함.

<sup>c</sup> 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 간 효소 증가 및 전이효소 증가 포함.

<sup>d</sup> 간염, 자가면역 간염, 독성 간염, 간세포 손상, 급성 간염 및 간 독성 포함.

<sup>e</sup> 복통, 하복부 통증, 상 복부 통증 및 옆구리 통증 포함.

<sup>f</sup> 대장염, 장염, 소장대장염 및 직장염 포함.

<sup>g</sup> 자가 면역 갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 저하증 포함.

<sup>h</sup> 갑상선 기능 항진증, 자가 면역 갑상선염, 갑상선염, 아급성 갑상선염 및 바세도우병 포함.

<sup>i</sup> 자가 면역 신장염, 세뇨관간질 신장염, 신장염, 사구체신염 및 막 사구체신염 포함.

<sup>j</sup> 홍반 발진, 전신성 발진, 황반 발진, 반구진성 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진 및 발진 포함.

<sup>k</sup> 전신 소양증 및 소양증 포함.

<sup>l</sup> 위약군의 환자 한 명이 치명적인 호산구성 심근염 사건을 겪음.

<sup>m</sup> 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.

<sup>n</sup> 후두염, 비인두염, 편도주위 농양, 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 기관 기관지염 및 상부 호흡기 감염 포함.

<sup>o</sup> 치은염, 구강 감염, 치주염, 치골염, 치아 농양 및 치아 감염 포함.

<sup>p</sup> 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**

실험실 검사수치 이상	이 약			위약		
	환자수	모든 등급	3-4등급	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%)

#### 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치

### 2) 면역-매개 이상사례

#### ① 면역 매개 폐렴

PACIFIC 연구에서, 시작 1일~42일 이내에 항암화학방사선 치료를 완료한 절제불가능 국소 진행성 비소세포폐암(이 약 투여군 n=475 및 위약 투여군 n=234) 환자 중, 면역 매개 간질폐렴이 이 약을 투여 받은 환자군 중 51명(10.7%) 및 위약 투여군 중 16명 (6.8%)에서 발생하였으며, 이는 이 약을 투여 받은 환자 중 8명(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 53일(범위: 1-341일)이었으며 이에 비해 위약군은 55.5일(범위: 0-231일)이었다. 이 약 투여군에서, 51명의 환자 중 44명이 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 이 중 28명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량) 투여를 받았고, 2명은 인플릭시맙도 투여 받았다. 위약군에서, 16명의 환자 중 11명이 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 이 중 9명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량) 투여를 받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 27명에서 회복이 나타났으며, 이에 비해 위약에서는 6명이었다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서(n=1889 다중 종양 유형) 면역 매개 간질폐렴이 79명(4.2%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 12명(0.6%), 4등급 1명(<0.1%) 및 5등급 5명(0.3%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 53일(범위: 1-341일)이었다. 79명의 환자 중 45명이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았고, 2명은 인플릭시맙도 투여 받았다. 26명의 환자에서 이 약의 투여가 중단되었다. 42명의 환자에서 회복이 나타났다. 면역 매개 간질폐렴은 통합 안전성 데이터베이스의 다른 환자(2.0%)보다, PACIFIC 연구에서 시험 시작 전 1에서 42일 내에 항암화학방사선 치료를 완료한 환자(10.7%)에서 더 빈번히 발생하였다.

#### ② 면역 매개 간염



PACIFIC 연구에서, 면역 매개 간염이 3명(0.6%)의 환자에서 발생하였다. 3등급 또는 그 이상의 사례는 없었다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 간염이 19명(1.0%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 11명(0.6%) 및 5등급 1명(<0.1%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 70.0일(범위: 15-341일)이었다. 19명의 환자 중 13명이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 1명은 미코페놀레이트도 투여 받았다. 4명의 환자에서 이 약의 투여가 중단되었다. 12명의 환자에서 회복이 나타났다.

### ③ 면역 매개 대장염

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 대장염 또는 설사가 5명(1.1%)의 환자에서 발생하였으며, 3등급 2명(0.4%)을 포함한다. 이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 대장염 또는 설사가 31명(1.6%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 6명(0.3%) 및 4등급 1명(<0.1%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 74일(범위: 1-365일)이었다. 31명의 환자 중 16명이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 1명은 인플릭시맙도 투여 받았다. 8명의 환자에서 이 약의 투여가 중단되었다. 23명의 환자에서 회복이 나타났다.

### ④ 면역 매개 내분비병

#### 갑상선 기능 저하증

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 갑상선 기능 저하증이 이 약 투여군 중 44명(9.3%)의 환자 및 위약군 중 3명(1.3%)의 환자에서 발생하였으며, 이 약 투여군 1명(0.2%)과 위약군 중 0명의 3등급 환자를 포함한다. 이 약 투여군의 발생 시간 중앙값은 106.5일(범위: 13-377일)이었으며 이에 비해 위약군은 98일(범위: 0-99일)이었다. 이 약 투여군에서, 41명의 환자가 호르몬 대체 요법을 받았다. 위약군에서, 3명의 모든 환자가 호르몬 대체 요법을 받았다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 갑상선 기능 저하증이 137명(7.3%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 1명(<0.1%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 85일(범위: 9-378일)이었다. 이 137명의 환자 중, 134명의 환자는 호르몬 대체 요법을 받았으며, 2명의 환자는 갑상선 기능 저하증 치료를 위한 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량) 투여를 받은 후 호르몬 대체를 받았다. 갑상선 기능 저하증으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다.

#### 갑상선 기능 항진증

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 갑상선 기능 항진증이 13명(2.7%)의 환자에서 발생하였다. 3-4등급의 사례는 없었다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 갑상선 기능 항진증이 34명(1.8%)의 환자에서 나타났으며, 3 또는 4등급은 없었다. 발생 시간의 중앙값은 41일(범위: 14-195일)이었다. 34명의 환자 중 26명은 약물 요법 치료(티아마졸, 카르비마졸, 프로필티오우라실 또는 베타 차단제)를 받았으며, 12명은 갑상선 기능 항진증이 갑상선 기능 저하증으로 전환되었을 때 티록신 투여를 받았고, 12명은 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았고 12명의 환자 중 3명은 고용량 전신 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 등가량)를 투여 받았다. 갑상선

기능 항진증으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 23명의 환자에서 회복이 나타났다. 8명의 환자는 갑상선 기능 항진증 후 갑상선 기능 저하증을 경험하였다.

#### 부신 기능 부전

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 부신 기능 부전이 1명(0.2%)의 환자에서 발생하였다. 3-4등급의 사례는 없었다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 부신 기능 부전이 7명(0.4%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 1명(<0.1%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 141일(범위: 70-265일)이었다. 7명의 환자가 모두 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았다; 7명의 환자 중 2명이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동가량)를 투여 받았다. 부신 기능 부전으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다. 1명의 환자에서 회복이 나타났다.

#### 제1형 당뇨병

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 제1형 당뇨병이 1명(0.2%)의 환자에서 발생하였다(3등급). 제1형 당뇨병으로 인해 이 약의 투여가 중단되었다. 발생 시간의 중앙값은 42일이었다. 이 1명의 환자는 인슐린을 투여 받았다.

#### 뇌하수체염/뇌하수체저하증

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증이 1명(<0.1%)의 환자에서 발생하였다(3등급). 이 1명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동등한 약물)를 투여 받았고 이 약 투여를 중단하지 않았다.

#### ⑤ 면역 매개 신장염

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 신장염이 1명(0.2%)의 환자에서 발생하였다. 3-4등급의 사례는 없었다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 신장염이 3명(0.2%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 1명(<0.1%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 95일(범위: 28-239일)이었다. 2명(0.1%)의 환자가 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동가량)를 투여 받았다. 3명의 환자 모두에서 이 약의 투여가 중단되었다. 2명의 환자에서 회복이 나타났다.

#### ⑥ 면역 매개 발진

PACIFIC 연구에서, 면역 매개 발진 또는 피부염이 이 약 투여군 중 9명(1.9%)의 환자 및 위약군 중 1명(0.4%)의 환자에서 발생하였으며, 위약군의 0명과 이 약을 투여 받은 2명(0.4%)의 3등급 환자를 포함한다. 이 약 투여군의 발생 시간 중앙값은 36일(범위: 5-110일)이었으며 이에 비해 위약군 환자 1명에서는 110일이었다. 이 약 투여군에서, 9명의 환자 모두가 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 이 중 5명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동가량)를 투여 받았다. 위약군에서, 1명의 환자가 전신 코르티코스테로이드를 투여 받았다.

이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 면역 매개 발진 또는 피부염이 30명(1.6%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 7명(0.4%)의 환자를 포함한다. 발생 시간의 중앙값은 74일(범위: 1-365일)이었다. 30명의 환자 중 11명이 고용량 코르티코스테로이드(최소 일일 40mg의 프레드니손 또는 동가량)를 투여 받았다. 2명의 환

자에서 이 약의 투여가 중단되었다. 18명의 환자에서 회복이 나타났다.

#### ⑦ 주입 관련 반응

PACIFIC 연구의 9명(1.9%)의 환자에서 주입 관련 반응이 발생하였다. 이 약 단독 요법에 대한 통합 안전성 데이터베이스에서, 주입 관련 반응이 35명(1.9%)의 환자에서 나타났으며, 3등급 5명(0.3%)의 환자를 포함한다. 4 또는 5등급의 사례는 없었다.

#### 3)면역원성

면역원성에 대한 정보는 14. 전문가를 위한 정보, 2) 약물 동태학에 제공된다.

### 4.일반적 주의사항

용법 조절 및 면역 매개 이상사례의 관리에 대한 권장 사항은 용법·용량에 기재되어 있다.

#### 1) 면역 매개 폐렴

이 약을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 간질폐렴 또는 간질성 폐 질환이 발생하였다 (3. 약물이상반응, 2) 면역-매개 이상사례 ①면역 매개 폐렴 참조). 환자의 폐렴 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 간질폐렴이 의심되는 환자의 경우 방사선 촬영으로 평가해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

방사선 간질폐렴은 폐에 방사선 요법을 받는 환자에서 빈번하게 관찰되며, 간질폐렴과 방사선 간질폐렴의 임상 증상은 매우 유사하다. PACIFIC 연구에서, 시험 시작 전 1~42일 내에 동시 화학방사선 치료를 완료한 환자 중, 면역 매개 간질폐렴 및 방사선 간질폐렴을 모두 포함한 간질폐렴이 이 약을 투여 받은 환자에서 발생하였다. 간질폐렴 또는 방사선 간질폐렴은 이 약 투여군 중 161명 (33.9%) 및 위약군 중 58명 (24.8%)의 환자에서 발생했다; 위약 투여 경우의 7명 (3.0%)에 비해 이 약을 투여 받은 16명 (3.4%)의 3등급 환자 및 위약 투여 경우의 4명 (1.7%)에 비해 이 약을 투여 받은 16명중 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.

#### 2) 면역 매개 간염

이 약을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 간염이 발생하였다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 약물이상반응 ②면역 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.

#### 3) 면역 매개 대장염

이 약을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 대장염 또는 설사가 발생하였다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 약물이상반응 ③면역 매개 대장염 참조). 환자의 대장염 또는 설사의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 4) 면역 매개 내분비병

이 약을 투여 받는 환자에서 면역 매개 내분비병이 발생하였다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 이상사례 ④면역 매개 내분비병 참조).

#### 갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증

환자는 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 정기적으로 갑상선 기능 검사 이상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 부신 기능 부전

환자의 부신 기능 부전의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 부신 기능 부전의 경우, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 제1형 당뇨병

환자의 제1형 당뇨병의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 제1형 당뇨병의 경우, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 뇌하수체염/뇌하수체저하증

환자의 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증의 임상 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 증상성 뇌하수체염 또는 뇌하수체저하증의 경우, 환자는 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 5) 면역 매개 신장염

이 약을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 신장염이 발생하였다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 이상사례 ⑤면역 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.

#### 6) 면역 매개 발진

이 약을 투여 받은 환자에서 전신 코르티코스테로이드의 사용이 필요하고 명확한 대체 병인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개 발진 또는 피부염이 발생하였다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 이상사례 ⑥면역 매개 발진 참조). 환자의 발진 또는 피부염의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다.

#### 7) 기타 면역 매개 약물이상반응

이 약의 작용 기전을 감안할 때, 다른 잠재적인 면역 매개 약물이상반응이 발생할 수 있다. 환자의 징후와 증상을 모니터링 해야 하며 용법·용량에 권고된 대로 관리해야 한다. 다수의 임상 연구 (n=1,889)에 걸쳐 단독 요법으로 이 약을 투여 받은 환자에서, 다음의 임상적으로 유의한 면역 매개 이상사례가 발생하였다: 심근염 (<0.1%)과 근육염 (0.2%). 이 약에 대해 진행 중인 다른 임상 연구에서 치명적이었던 다발근육염 (<0.1%)이 보고되었다. 췌장염이 임상 연구에서 보고된 바 있다.

#### 8) 주입 관련 반응

환자의 주입 관련 반응 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 이 약을 투여 받은 환자

에서 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다 (3 약물이상반응, 2) 면역-매개 이상사례 ⑦주입 관련 반응 참조).

## 5. 상호작용

더발루맵은 면역글로불린이며, 따라서 더발루맵에 대한 공식적인 약물 동태학적 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

## 6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용

### 임부

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

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

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

### 수유

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

### 수태 능력

인간의 수태 능력에 대한 더발루맵의 잠재적 효과에 대한 자료는 없다. 성적으로 성숙한 사이노몰거스 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. 신장에 환자에 대한 투여

집단 약물 동태학 분석에 근거하여, 신장에 환자에서 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다.

## 10. 간장에 환자에 대한 투여

집단 약물 동태학 분석에 근거하여, 경증의 간장애 환자에서 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다. 이 약은 중등도 또는 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 이물이 관찰되는 경우 바이알을 폐기한다. 바이알을 흔들지 않는다.
- 3) 이 약의 바이알에서 필요량을 빼내어 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액이 들어있는 정맥 주사(intravenous, IV) 백에 옮긴다. 염화폴리비닐 또는 폴리올레핀 재질의 IV백을 사용하여 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액과 이 약을 혼합하였을 때 변성을 보이지 않았다. 희석된 용액을 가볍게 반전하여 섞는다. 희석액의 최종 농도는 1~15 mg/mL 이다. 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) 주사액은 준비되는 즉시 투여한다. 만약 주사액을 즉시 투여하지 못하고 보관하는 경우, 바이알 개봉 후 투여 시작 시점까지의 총 시간은 2~8° C에서 24시간을 초과할 수 없다.

## 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-L1은 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  $\kappa$ ) 단일 클론 항체이다. 더발루맵은 항체의존 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

더발루맵의 약물 동태학이 2, 3 또는 4주에 1회 투여의 0.1~20 mg/kg 범위 용량으로 1,902명의 고형 종양 환자에서 연구되었다. <3 mg/kg의 용량에서 약물 동태(PK) 노출은 용량 비례를 초과하여 증가(비선형 PK)하였으며,  $\geq 3$  mg/kg에서는 용량에 비례(선형 동태)하였다. 약 16주 후 정상 상태에 도달하였다.  $\geq 10$  mg/kg 2주 1회 투여 용량 범위에서 1,878명의 환자를 포함한 집단 PK 분석에 근거하여, 기하 평균, 정상 상태 분포 체적 ( $V_{ss}$ )은 5.65L였다. 더발루맵 청소율(clearance, CL)은 시간이 지남에 따라 감소하여 365일째에 8.16 mL/h의 기하 평균 정상 상태 청소율( $CL_{ss}$ )에 도달하였다.  $CL_{ss}$ 의 감소는 임상적으로 의의가 있는 것으로 간주되지 않았다. 기저 CL에 근거한 최종 반감기( $t_{1/2}$ )는 약 18일이었다.

#### 특정 집단

연령(만 19-96세), 체중(34-149 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  $\leq$  정상상한치 및 AST  $>$  정상상한치 또는 빌리루빈 정상상한치 1.0~1.5배 및 AST 무관), 또는 ECOG/WHO 상태는 더발루맵의 약물 동태학에 임상적으로 유의한 효과를 미치지 않았다.

더발루맵의 약물 동태학에 대한 중증 신장장애(CRCL 15~29 mL/min) 또는 중등도의 간장애(빌리루빈  $>$  정상상한치 1.5~3배 및 AST 무관) 또는 중증의 간장애 (빌리루빈  $>$  정상상한치 3배 및 AST 무관)의 영향은 알 수 없다.

#### 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 안전성

의 임상적으로 유의한 차이는 전반적으로 보고되지 않았다.

#### 약물 상호작용 연구

더발루맙의 잠재적인 약물 상호작용은 알려져 있지 않다.

#### 면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 잠재성이 있다. 이 약 10 mg/kg를 2주마다 투여 받고 항-약물 항체(ADA)의 존재가 평가 가능했던 1570명의 환자 중, 2.9% (45/1570)명의 환자가 투여에 의한 ADA에 양성으로 검사되었다. 0.5%(8/1570)의 환자에서 더발루맙에 대한 중화 항체가 검출되었다. ADA의 존재는 약물 동태학 또는 안전성에 임상적으로 의미 있는 효과를 보이지 않았다.

면역원성 분석 결과는 분석 민감도와 특이성, 분석 방법, 검체 취급 방법, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인에 크게 의존한다.

이러한 이유로, 이 약의 항체 발생률과 다른 의약품의 항체 발생의 비교는 오인될 수 있다.

### 3) 임상시험 요약

#### 국소 진행성 비소세포폐암 - PACIFIC 연구

이 약의 유효성은 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자 713명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험인 PACIFIC 연구에서 평가되었다. 환자는 시험 시작 전 1 ~ 42일 내에 2주기 이상의 확정적 백금-기반 화학방사선 치료를 완료하였으며 0 또는 1의 ECOG 수행 능력을 보였다. 환자의 92%가 총 54~66 Gy 선량의 방사선을 조사받았다. 항암화학방사선요법 치료 후 질병이 진행된 환자, 활성 또는 시험 시작 2년 내에 이전에 기록된 자가 면역 질환; 면역 결핍증 병력; 중증의 면역 매개 이상사례; 생리학 적 용량의 전신 코르티코스테로이드를 제외한 전신 면역 억제제; 필요한 의학 적 상태; 활성 결핵 또는 B형 또는 C형 간염 또는 HIV 감염이 있는 환자 또는 이 약의 투여 시작 전 후 30일 이내에 약독화 생백신 접종을 받은 환자는 이 시험에서 제외하였다. 환자는 이 약 10 mg/kg(n=476) 또는 위약 10 mg/kg(n=237)에 2:1로 무작위 배정되었으며, 최대 12개월 또는 감당할 수 없는 독성 발생이나 확인된 질병 진행 전까지 2주에 한 번씩 정맥 내 주입하였다. 무작위 배정은 성별, 연령(만 65세 미만 대 만 65세 이상) 및 흡연 상태(흡연자 대 비흡연자)에 따라 층화되었다. 12개월의 질병 관리를 받은 환자는 질병 진행 시 재치료할 수 있는 선택권이 주어졌다. 초기 12개월 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 중앙 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%), 중앙 세포 PD-L1 발현률 25% 이상(22%), 중앙 세포 PD-L1 발현률 25% 미만(41%) (PD-L1 상태는 항암화학방사선요법 이전에 채취하여 시료가 남아있던 451명의 환자에 대해 후향적으로 분석하였다).

이 연구의 일차 평가 변수 두 가지는 위약과 비교한 이 약의 무진행 생존(progression-free survival, 이하 PFS) 및 전체 생존(overall survival, OS)이다. 이차 평가 변수에는 객관적 반응률(Objective Response Rate, 이하 ORR), 반응 기간(Duration



of Response, 이하 DoR) 및 원격 전이 또는 사망까지의 기간(Time to Death or Distant Metastasis, 이하 TTDM)이 포함되었다. PFS, ORR, DoR 및 TTDM은 RECIST 1.1에 따라 독립적 중앙 눈가림 평가(Blinded Independent Central Review, BICR)에 의해 평가되었다.

이 연구는 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 PFS 개선을 나타냈다[위험비(hazard ratio, HR) = 0.52(95% CI: 0.42, 0.65),  $p < 0.0001$ ]. PFS 중앙값은 이 약 투여군에서 16.8 개월, 위약군에서 5.6 개월이었다. 이 연구는 또한 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 개선 OS 개선을 나타냈다[위험비 = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87),  $p = 0.00251$ ]. OS 중앙값은 이 약 투여군에서 아직 도달되지 않았으며 위약군에서 28.7개월이었다(표 3, 그림 1 및 그림 2 참고).

**표 3 PACIFIC 연구의 유효성 결과<sup>a</sup>**

유효성 결과	이 약 (N = 476)	위약 (N = 237)
무진행 생존 (PFS)		
발생 사례 수 (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)
PFS 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
위험비 (95% 신뢰구간)	0.52 (0.42, 0.65)	
p-값	p<0.0001	
12개월 후 PFS (%) (95% 신뢰구간)	55.9 (51.0, 60.4)	35.3 (29.0, 41.7)
18개월 후 PFS (%) (95% 신뢰구간)	44.2 (37.7, 50.5)	27.0 (19.9, 34.5)
전체생존 (OS)		
발생 사례 수 (%)	183 (38.4%)	116 (48.9%)
OS 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
위험비 (95% 신뢰구간)	0.68 (0.53, 0.87)	
양방향 p-값	0.00251	
24개월 후 PFS (%) (95% 신뢰구간)	66.3 (61.7, 70.4)	55.6 (48.9, 61.8)
p-값	0.005	
원격 전이 또는 사망까지의 기간 (TTDM <sup>b</sup> )		
발생 사례 수 (%)	182 (38.2%)	126 (53.2%)
TTDM 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	28.3 (24.0, 34.9)	16.2 (12.5, 21.1)
HR (95% 신뢰구간)	0.53 (0.41, 0.68)	
p-값	p<0.0001	
후속 치료 시작 또는 사망까지의 기간 (TFST <sup>c</sup> )		
발생 사례 수 (%)	267 (56.1%)	169 (71.3%)
TFST 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	21.0 (16.6, 25.5)	10.4 (8.3, 12.5)
HR (95% 신뢰구간)	0.58 (0.47, 0.72)	
p-값	p<0.0001	
객관적 반응 (ORR <sup>d</sup> ) 사례 수 (%) (95% 신뢰구간)	133 (30.0%) (25.79%, 34.53%)	38 (17.8%) (12.95%, 23.65%)
p-값 <sup>e</sup>	p<0.001	
완전 반응 사례 수 (%)	8 (1.8%)	1 (0.5%)
부분 반응 사례 수 (%)	125 (28.2%)	37 (17.4%)
반응 기간 (DoR) 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	NR (27.4, NR)	18.4 (6.7, 24.5)
이차 무진행 생존 (PFS2 <sup>f</sup> )		
발생 사례 수 (%)	217 (45.6%)	144 (60.8%)
PFS2 중앙값 (개월) (95% 신뢰구간)	28.3 (25.1, 34.7)	17.1 (14.5, 20.7)

HR (95% 신뢰구간)	0.58 (0.46, 0.73)
p-값	P<0.0001

- <sup>a</sup> OS, PFS2의 분석 및 TTDM, TFST, ORR, DoR 의 추가 분석 시점은 PFS의 일차 중간 분석으로부터 약 13개월 후였다.
- <sup>b</sup> TTDM은 무작위 배정 일자로부터 원격 전이가 발생한 첫 날 또는 원격 전이 없이 사망한 일자까지의 기간으로 정의된다. 원격 전이는 RECIST v1.1에 따른 방사선 치료 부위 외이거나 생검으로 확진된 새로운 병변으로 정의된다.
- <sup>c</sup> TFST는 무작위 배정 일자로부터 치료를 멈추고 첫 후속 치료를 시작한 일자 또는 사망일자까지의 기간으로 정의된다.
- <sup>d</sup> 항암화학방사선요법 치료 후 0 - 42일 이내 및 연구 약물 투여 전 평가하여 RECIST v1.1에 따라 기저 상태에서 측정 가능한 질병이 있었던 ITT 집단의 하위군에 대한 결과; 이 약 투여 군 443명, 위약 투여 군 213명.
- <sup>e</sup> 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

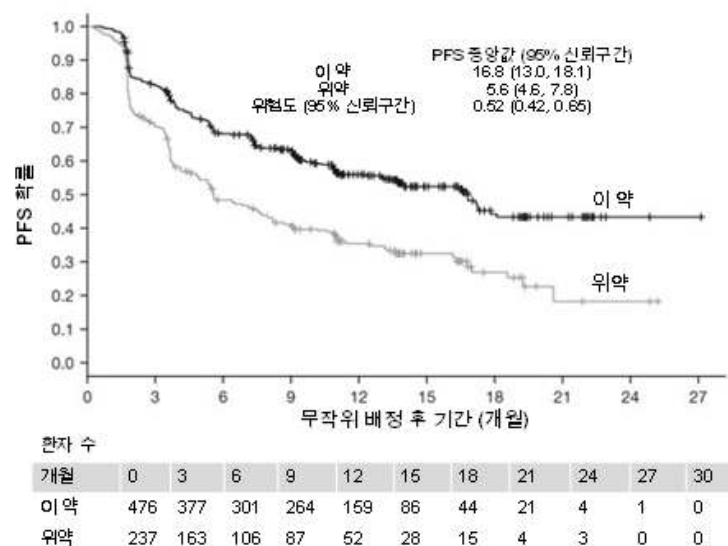
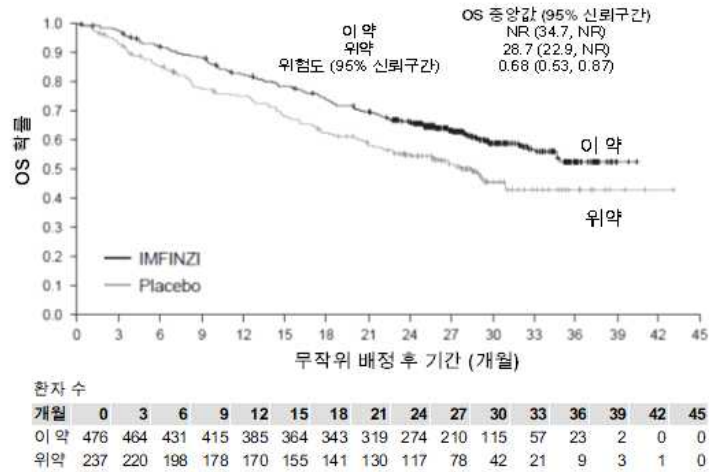


그림 2. 전체생존(OS)의 카플란 메이어 곡선



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.

#### 환자 보고 결과

EORTC QLQ-C30 및 폐렴 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).

#### 4) 비임상시험 요약

##### 발암성 및 변이원성

더발루맙의 발암성 및 변이원성 가능성은 평가되지 않았다.

##### 생식 독성

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

동물 독성 및/또는 약리학

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

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 차광하여 보관
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
  - 재심사 기간 : 2018.12.4. ~ 2024.12.3. (6년)
  - 재심사 신청기간 : 2024.12.4. ~ 2025.3.3.
2. 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제3항에 따라 치료적확증 임상시험자료(임상시험번호 PACIFIC)를 2023.8.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

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 기준및시험방 법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.12.01					
보완요청 일자	(1차)'18.08.24 (2차)'18.11.23	(1차)'18.08.21 (2차)'18.11.23	'18.03.20	'18.03.05	'18.03.30	-
보완접수 일자	(1차)'18.10.24 (2차)'18.12.03	(1차)'18.10.24 (2차)'18.12.03	'18.08.07	'18.11.09	'18.11.07	-
최종처리 일자	'18.12.04	'18.12.03	'18.08.08	'18.11.22	'18.11.23	-

## <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 <sup>주1)</sup>																																		
		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)
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	○	X	○	X	○	○
면제사유		· 단회투여독성시험은 반복투여독성시험으로서 같음함 · 유전독성시험자료, 발암성시험자료는 ICH S6 가이드라인에 따라 면제 · 가교자료 면제('생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제와 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 항암제 등 식품의약품안전처장이 인정하는 경우, 1) 표준요법 또는 이에 준하는 치료법에 없는 경우'에 해당함)																																		

#### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
- 2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 마. 생식발생독성시험자료
  - 바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
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]

- 독성시험, 효력시험 및 임상시험자료를 전반적으로 검토한 결과 절제불가능한 국소진행성 비소세포폐암(Ⅲ기) 환자에서의 치료적 유익성을 보였다. 임상시험(PACIFIC 3상)결과 OS 및 PFS에서도 통계적으로 우월성을 입증하였으며, 하위군(PD-L1발현률, EGFR 발현여부, 병기 및 이전상태 등)에 대한 후향적 분석 결과 치료적 효과를 일관성 있게 보였음.
  - EGFR 변이가 있을 경우 OS 및 PFS에서 치료적 유익성을 확인하지 못하였지만 ORR에서 치료적 효과를 확인하였으며, 비소세포폐암 3기 환자에서 EGFR TKI제제의 사용(허가 비소세포폐암 4기 사용)은 제한되어있어 별도 치료제가 없는 점을 고려하였음
  - PD-L1의 1%미만인 군에서 후향적으로 분석한 결과, OS에서 치료적 유익성을 확인하지 못하였으나, PFS와 ORR에서 치료적 유익을 확인하였으며 본제제가 화학방사선 요법이후 공고요법임을 고려하여 PFS에서 임상적 유익성을 보였음에 1%미만인군에서 치료적 유익성 더 위해성보다 높다고 판단하였음.
- 최종 전체생존률에 대한 결과 제출은 허가조건 부여가 필요함

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 1.1. 제품정보

- 421 항악성종양제
- 임핀지주(더발루맵)
- 효능·효과 : 백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료

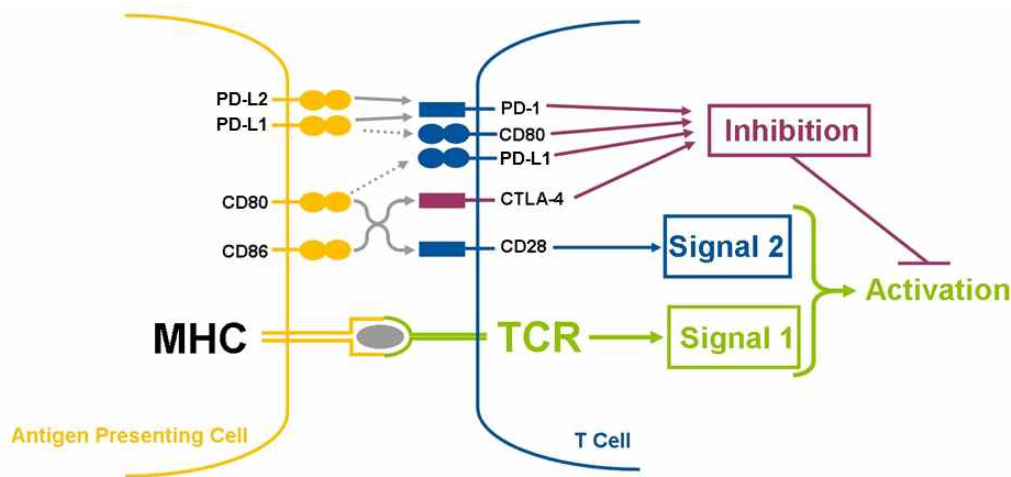
#### 1.2. 기원 및 개발경위

- 더발루맵은 세포예정사 리간드-1 (PD-L1)과 세포예정사-1 (PD-1) 및 CD80 (B7.1) 분자간 상호작용을 억제하

는 면역글로불린 G1 카파 (IgG1  $\kappa$ ) 하위 계열의 인간 단클론 항체(mAb)이다. 더발루맵은 2 개의 동일한 중쇄 및 2 개의 동일한 경쇄로 구성되며, 전체 분자량은 약 149 kDa이다. 더발루맵은 보체 단백질 C1q 및 효과기 기능 촉발에 관련된 절편 결정화 감마 (fragment crystallizable gamma; Fc $\gamma$ ) 수용체에 대한 결합을 감소시키는 IgG1 중쇄의 불변 부위 (constant domain)에 삼중 돌연변이를 포함한다.

- 더발루맵의 발현기전

더발루맵은 세포 예정사-리간드-1 (programmed cell death-ligand-1, PD-L1; 또는 B7-H1, CD274이라고도 함)에 특이적으로 결합하는 인간 IgG1  $\kappa$  단일 클론 항체이다. PD-L1은 T세포 활성화에 관여하는 수용체와 리간드의 복합 시스템의 일부이다 (그림 2.6.1-1). PD-L1은 세포 예정사 1 (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 (Keir et al, 2008; Park et al, 2010). 면역 검출 및 제거를 피하는 방식으로 PD-L1을 발현하는 종양에 의해 이 억제 기전이 선택



T세포는 두 개의 신호를 받은 후 활성화된다. 신호 1은 T세포의 T세포 수용체 (T-cell receptor, TCR)이 항원 표지 세포 (antigen-presenting cell, APC) 상의 주 조직점합 복합체 (major histocompatibility complex, MHC) 분자의 맥락에서 나타나는 항원을 인식할 때 전달되는 초기 활성화 신호이다. 신호 2는 T세포 상의 CD28이 APC상의 2개의 리간드 CD80 또는 CD86중 하나에 결합함에 따라 전달된다. 신호 1과 2가 함께 완전한 T세포 활성을 일으킨다. 이 활성화의 조절은 일련의 수용체가 억제 신호를 T세포에 전달함으로써 이루어진다; 이들은 활성화된 후 T세포 표면에서 상향 조절된다. T세포 상의 세포 독성 T-림프구 항원 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)가 APC상의 CD80 또는 CD86에, T세포 상의 예정사 1 (PD-1)가 APC상의 PD-L1 또는 PD-L2 에 결합하여 2개의 가장 중요한 억제 신호가 전달된다. 또한 PD-L1은 CD80과 결합하여 추가적인 억제 신호를 전달한다. PD-L1과 CD80 사이의 양방향 신호는 T세포에 추가 억제 신호를 전달한다.

- 더발루맵 완제의약품은 현재 26 mM 히스티딘/히스티딘-염산염, 275 mM 트레할로스 이수화물 (trehalose dihydrate), 0.02 % (w/v) 폴리소르베이트 80 (pH 6.0) 내에서 50 mg/mL으로 제제된다. 임상시험용 의약품은 동결건조 분말이나 액체로 공급될 수 있다. 동결건조 분말은 200 mg의 더발루맵을 함유한다. 4.0 mL의 주사용수 (WFI)로 재용해되었을 때, 해당 용액은 50 mg/mL의 더발루맵, 26 mM의 히스티딘/히스티딘-염산염, 275 mM의 트레할로스 이수화물, 0.02 % (w/v)의 폴리소르베이트 80 (pH 6.0)을 함유한다. 재용해된 용액과 액체는 동일한 제형을 보임



### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 국소 진행성, 절제 불가능, NSCLC 이 있으며 백금-기반 화학방사선조사 후 질병이 진행하지 않은 환자에서 상당한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다  
국소 진행성, 절제 불가능, NSCLC 는 5 년 생존이 저조하고 치유 기회가 적은(15%) 중대한 질환이다. 확정적인(definitive) 화학방사선조사 후, 표준 관행은 적극적인 감시이다. 추가적인 화학요법을 통해 화학방사선조사를 개선하려는 시도는 실패했는데, 여러 건의 무작위배정 시험에서 화학방사선조사 이전의 유도 화학요법 또는 화학방사선조사 후 강화 화학요법은 임상 결과를 개선하지 않는다는 사실이 확인되었다. 화학방사선조사 후 환자가 진행하면 많은 환자가 추가 치료 기회를 얻지 못하고 더 이상 치유 기회를 갖지 못하는 데, 이러한 사실은 화학방사선조사 후 질병 조절을 달성한 환자에서 질병 재발을 막기 위한 필요성을 강조하는 것이다. 현재, 재발을 지연시키거나 방지할 수 있는 승인된 치료는 없다.
- 국소 진행성, 절제 불가능 NSCLC 환자를 위한 최근의 표준 치료는 치유 목적으로 시행되는 동시 화학방사선조사이다 (NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017; Eberhardt et al (ESMO) 2015; Saijo et al 2010). 화학방사선조사가 초기 질병 조절을 달성할 수 있지만, 환자 대다수는 결국 진행한다. 50%가 넘는 환자에게 원격 전이가 발생하며 (Bezzak et al 2015), 최대 40%가 국소 재발을 경험할 수 있다 (Bradley et al (RTOG 0617) 2015). 국소 진행성, 절제 불가능 NSCLC 환자를 위한 표준 치료는 지난 20 년 동안 변함없이 유지되었다. 여러 건의 무작위배정 시험은 이러한 상황에서 추가적인 유도 화학요법 또는 화학방사선조사 후 강화 화학요법은 임상 결과를 개선하지 못한다는 점을 확인하였다. 예후는 여전히 좋지 않고, 5 년 생존율은 대략 15%이다 (Aupérin et al 2010).

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역매개 이상반응

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인(2014.10.15.)
  - 근치적, 백금 기반, 화학방사선 동시요법 후 진행되지 않은 국소 진행성, 절제 불능 비소세포폐암(III기) 환자에서 순차요법으로서의 MEDI4736에 대한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 국제 임상시험 (PACIFIC)

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 더발루맙
- 일반명 : 더발루맙

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH	■단백질	□무균	□발열성물질	■엔도톡신	■역가	■확인
■기타(성상, 순도, 폴리소르베이트80, 미생물부하시험, 삼투압, 불용성 이물시험)						
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다						

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트80, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 단백질 <input type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input type="checkbox"/> 보존제(사용 보존제명) <input type="checkbox"/> 엔도톡신 <input type="checkbox"/> 역가 <input type="checkbox"/> 확인 <input type="checkbox"/> 기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
완제의약품 <input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input checked="" type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input type="checkbox"/> 보존제(사용 보존제명) <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input checked="" type="checkbox"/> 역가 <input type="checkbox"/> 이상독성부정 <input type="checkbox"/> 함습도 <input checked="" type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 주사제 관련 시험( <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물 <input checked="" type="checkbox"/> 실용량 <input type="checkbox"/> 제제균일성) <input checked="" type="checkbox"/> 기타(순도, 모세관등전집속시험, 삼투압) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 주성분 더발루마피 첨가제와 함께 혼합된 농축 주입액(액상 바이알) 주사제 제형의 의약품으로, 2개의 충전량으로 개발되었음 (500 mg/vial (충전량 10 mL), 120 mg/vial (충전량 2.4 mL))
- 신약으로서 요구되는 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 제출하였으며, 주성분 및 완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 30개월	시판용 제품과 동일 재질 (50 mL 백)	상업용 규모 PV 3배치 완료 : 안정
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모 PV 3배치 완료 : 예상 프로파일 확인
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 3개월		상업용 규모 PV 3배치 완료 : 예상 프로파일 확인
재여과 장기보존시험	재여과 이후, 장기보존 24개월, 가속 6개월		상업용 규모 2배치(재여과 수행) 완료 : 장기보존 안정, 가속은 예상 프로파일 확인

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존 시험	5±3℃, 36개월	시판용 제품과 동일	용량별 상업용 규모 PV 3배치 36개월 결과 제출 : 안정
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		용량별 상업용 규모 PV 3배치 완료 : 예상 및 용 량별 동등한 프로파일 확인
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 3개월		용량별 상업용 규모 PV 3배치 완료 : 예상 및 용 량별 동등한 프로파일 확인
광안정성	Q1B 조건		용량별 상업용 규모 PV 1배치 완료 - 노출 시 분해 경향 관찰, 2차 포장은 안정
온도 일탈 시험	●23-27° C/55-65% RH, 14일 → 장기보존 36개월 ●38-42° C/70-80% RH, 3일 → 장기보존 36개월 ●-25~-15° C, 4일 → 장기보존 36개월		용량별 상업용 규모 PV 3배치 12개월 결과 제출 : 12개월까지 규격 이내 적합, 품질에 유의한 영 향은 확인되지 않음
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (상온 교반 이후 28~32℃ 24시간 보관 이후 2~8℃에서 72 시간)		물리화학적 안정성 평가만 수행 : 전항목 적합 미생물학적 안정성 평가는 수행되지 않음

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 제출 자료를 통해 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 ‘2-8℃에서 제조일로부터 24개월’ 인정 가능
- 완제의약품 : 제출 자료를 통해 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 ‘밀봉용기, 2-8℃에서 차광보관, 제조일로부터 36개월’ 인정 가능
  - 사용 중 안정성 : 신청된 사용상의 주의사항 중, IV 백에 제조된 주사액의 사용 중 보관기간으로서 냉장 24시간과 함께 ‘실온(4시간 이하)’도 기재되었으나, 물리화학적 안정성 평가만 수행됨에 따라 보존제가 첨가되지 않은 액상 주사제인 이 제품의 특성을 고려하여 ‘실온’ 신청사항을 삭제 처리함

보완자료	시정사항
사용상의 주의사항 12. 취급상의 주의사항 7) 주사액은 준비되는 즉시 투여한다. 만약 주사액을 즉시 투여하지 못하고 보관하는 경우, 바이알 개봉 후 투여 시작 시점까지의 총 시간은 다음을 초과할 수 없다: 2 ~ 8° C에서 24시간, 실온에서 4시간.	사용상의 주의사항 12. 취급상의 주의사항 7) 주사액은 준비되는 즉시 투여한다. 만약 주사액을 즉시 투여하지 못하고 보관하는 경우, 바이알 개봉 후 투여 시작 시점까지의 총 시간은 2 ~ 8° C에서 24시간을 초과할 수 없다.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복독성	사이노물거스 원숭이	IV	1, 15, 21, 29일	1일: (0.1 또는 1 mg/kg 더발루맵 이후: ((10 또는 100 mg/kg)	No	302833
반복독성	사이노물거스 원숭이	IV	4주	1일: 30, 60, 200 이후(4주동안) 15, 30, 100	Yes	VMM0008
반복독성	사이노물거스 원숭이	IV	13주	제1일: 30, 60, 200 mg/kg 제 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 92일: 15, 30, 100 mg/kg	Yes	VMM0033
생식 및 발생독성	사이노물거스 원숭이	IV	임신헌 시점부터 출산시점까지 투여	첫 투여, GD 20: 0, 60 또는 200 mg/kg GD27- 출산 시: 0, 30 또는 100 mg/kg	Yes	8291365
기타독성	시험관 내/ 사이노물거스 원숭이 조직				No	20019776

## 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복독성시험을 통하여 단회독성시험을 갈음하였음. 반복독성시험을 통하여 NOAEL(200/100 mg/kg)을 확인하였으며, 신장 비대와, 양측성의 뚜렷한 관상 허혈성 괴사 및 섬유 모세포 괴사를 동반한 다발성 혈관염 등의 소견을 보임
- HED(인체 등가용량) 반복독성시험에서 결정된 NOAEL(보수적으로 100mg/kg)은 사이노물거스 BSA factor 3.1로 나누었을 때 30mg/kg으로 평가됨
- 생식발생독성 시험 중
  - 수태능 시험(Seg I)은 반복독성시험 시 암컷과 수컷에서 생식장기의 육안적 관찰 및 조직병리학적 이상이 없는 것을 확인함으로써 수태력에는 문제가 없을 것으로 판단하여 별도 수행하지 않음  
시험 동물이 사이노물거스 원숭이 대상으로 수행시 일반적으로 수태능시험을 수행하기 어려움을 고려하였을 때 반복독성시험으로 갈음함
  - 출생 전후 발달 및 출생후 발달시험(Seg II & III)
    - 임신헌 사이노물거스 원숭이를 대상으로 경구개가 닫히기 전 시점부터 시험약을 투약하여 시험약의 유사산 및 기형유발 여부를 평가하도록 설계되어있음
    - 독성으로 보였던 200/100 mg/kg까지 투여함으로써 태아에 미치는 영향을 확인할 수 있는 용량으로 투여함으로써 용량선정에 문제가 없다고 판단됨
    - 용량의존적으로 유사산의 빈도를 보이지는 않았으나, 임신 중 사산 및 유산이 있었으므로 잠재적인 영향이 있을 것으로 판단됨

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

### 5.2. 효력시험

시험번호	시험제목	시험방법	시험결과
더발루맵에 대한 생체 내(In vitro) 약리시험			
ONC4736-0012	인간, 마우스, 랫드 및 사이노물거스 원숭이 B7-H1 의 서열 상동성 분석 (hB7-H1 및 mB7-H1, rB7-H1 또는 cynoB7-H1의 ECD간 aa 서열 상동성 평가)	Clustal W 알고리즘을 이용한 서열 정렬 및 비교	다음 간 ECD 서열의 동일성: • hB7-H1과 cynoB7-H1은 95.9% • hB7-H1과 mB7-H1은 73.5% • hB7-H과 rB7-H1은 74.4%  <u>*hPD-L1, 사이노물거스 원숭이 PD-L1, 랫드PD-L1, 마우스PD-L1의 서열을 비교한 결과 사이노물거스의 서열과 상동성을 확인함</u>
ONC4736-0014	IB7-H1 95 번 위치 아르기닌에 따른 재조합 인간 B7-H1 에 대한 MEDI4736 의 결합	HTRF	<u>*PD-L1의 95번 아르기닌이 더발루맵의 결합에 필수적임을 확인</u>
ONC4736-0001	MEDI4736 의 재조합 인간 B7-H1 및 재조합 사이노물거스 원숭이 B7-H1 에 대한 결합 친화도	KinExA label-free 기술	MEDI4736와 다음의 결합: • 22 pM KD의 rhB7-H1; • 78 pM KD의 rcynoB7-H1  <u>*더발루맵과 hPD-L1 및 cynoPD-L1의 결합친화도를 확인함(사이노물거스의 PD-L1과 결합이 가능함을 제시)</u>
ONC4736-0007	관련 인간 및 마우스 단백질과 비교하여 재조합 인간 B7-H1 에 대한 MEDI4736 의 결합 특이성 확인	ELISA	MEDI4736은 rmB7-H1, rhPDL2, rhB7-H3, rhB7-H2, rhCD28, rhCTLA-4, rhPD-1과 결합하지 않음  <u>*PD-L1과 30%이상 aa서열 상동성을 갖는 단백질이 동정되었으나 실험결과 어느것과도 결합하지 않고 hPD-L1과 높은 결합력을 보임</u>
ONC4736-0002	재조합 인간 예정자 1 및 CD80 에 대한 재조합 인간 B7-H1 결합을 억제하는 MEDI4736 의 능력 확인	HTRF	MEDI4736이 다음 간의 상호 작용을 억제: • 0.1 nM의 IC50에서 rhB7-H1와 rhPD-1을 농도 의존적으로; • 0.04 nM의 IC50에서 rhB7-H1와 rhCD80을 농도 의존적으로;  <u>*더발루맵은 PD-L1와, 이의 리간드인 PD-1 및 CD80 모두의 결합 을 강력히 억제</u>
ONC4736-0003	생체 외에서 B7-H1 매개 1 차 인간 T 세포의 저해를 억제하는 MEDI4736 의 능력 확인	증식 (티미딘 삽입) 및 IFN- $\gamma$ 방출로 측정된 1차 인간 T세포의 생체 외 활성화	다음과 함께 1차 인간 T세포 배양: • T세포 증식 및 IFN- $\gamma$ 방출을 유발하는 항-CD3, 항-CD28 및 CAT004; • T세포 증식 및 IFN- $\gamma$ 방출을 감소시키는 항-CD3, 항-CD28 및 B7-H1; 1차 T세포, 항-CD3, 항-CD28 및 B7-H1의 배양액에 MEDI4736 첨가 시 T세포 증식 및 IFN- $\gamma$ 방출 증가.
ONC4736-0020	1 차 인간 T 세포에 대한 MEDI473 의 생체 외 효능 평가	증식 (티미딘 삽입)으로 측정된 1차 인간 T세포의 생체 외 활성화	• CHO 클론 37 세포와 일차 인간 T 세포의 공동 배양 시 T 세포의 증식이 증가. • 모든 시험 농도에서 공동 배양에 NIP228를 첨가 시 증식에 영향을 미치지 않음. • 공동 배양에 MEDI4736 첨가시 농도 의존적으로 T세포 증식이 증가됨. • MEDI4736의 효능은 개체마다 다름. • 시험한 제공자의 100%가 3 $\mu$ g/mL 이하의 농도에서 MEDI4736 (EC90)에 대한 생체 외 반응의 최대 90%에 도달
ONC4736-0005	MEDI4736 에 의한 항원 표지 세포의 활성화 억제	생체 외 항원 회상 분석 파상풍 독소이드 및 MEDI4736, X40-0031V2 또는 CAT254와 함께 배양된 인간 PBMC;	• 파상풍 독소이드와 함께 인간 PBMC를 배양 시 유의한 티미딘 삽입의 증가가 나타남 • MEDI4736의 첨가는 티미딘 삽입에 영향을 미치지 않음 • X40-0031V2의 첨가는 농도 의존적으로 티미딘 삽입을 억제시킴 CAT254 및CAT253의 첨가는

		이어서, 삼중 티미딘 삽입으로 측정된 이들의 증식	티미딘 삽입에 유의한 영향을 미치지 않음
ONC4736-0015	효과 인자의 기능을 유발하는 MEDI4736 의 능력 확인	화학발광 (luminescent signal used as a surrogate for CDC 및 ADCC를 대신하여 사용되는 발광 신호)	<b>CDC 분석:</b> • MEDI4736 및 2.14H9 hlgG1은 발광 신호를 증가시키지 않음; • 항-CD20(양성대)은 인간 혈청 존재하에서 용량 의존적 인 발광신호 증가를 유발 하였지만, 열불활성화 인간 혈청에서는 유발하지 않음. <b>ADCC 분석:</b> • MEDI4736은 발광 신호를 증가시키지 않음; • 2.14H9 hlgG1 및 항-HER2항체는 용량 의존적인 발광 신호 증가를 일으킴
ONC4736-0004	인간 전혈에서 MEDI4736 매개 사이토카인 분비에 대한 생체 외 평가	24시간동안 MEDI4736 또는 OKT3 및 각각의 음성 대조군과 함께 배양된 혈장 제거 인간 전혈 Luminex로 상등액에서 측정된 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 및 TNF- $\alpha$ 수준 RPMI1640에서 배양된 혈장 제거 인간 전혈 세포	MEDI4736에 의해 유도된 사이토카인 수준 (습식 및 건식 코팅 및 용액 내): • IFN- $\gamma$ : LLOQ 미만 • IL-2: LLOQ 미만 • IL-6: LLOQ 미만 • TNF- $\alpha$ : LLOQ 미만 항-인간 CD3에 의해 유도된 사이토카인 수준 (습식 및 건식 코팅 및 용액 내): • IFN- $\gamma$ : 31.3에서 2868.7pg/mL • IL-2: 103.3에서 3257.9 pg/mL • IL-6: 10.5에서 1195.8 pg/mL • TNF- $\alpha$ : 99.9에서 3486.0 pg/mL
ONC4736-0017	건강한 인간 제공자의 전혈을 사용한 전혈 분석 시스템에서 사이토카인 방출을 유도하는 MEDI4736 및 트리멜리무맙 (tremelimumab) 병용의 가능성 평가	24시간동안 MEDI4736, 트리멜리무맙 또는 항-인간 CD3, LPS 및 각각의 음성 대조군과 함께 배양된 혈장 제거 인간 전혈 Luminex를 사용하여 상등액에서 측정된 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 및 TNF- $\alpha$ 수준 RPMI1640에서 배양된 혈장 제거 인간 전혈 세포	트리멜리무맙 또는 CAT-253와 병용된 MEDI4736 및 CAT254와 병용된 트리멜리무맙 (건식 코팅 및 용액 내)에 의해 유도된 사이토카인 방출의 수준 : • IFN- $\gamma$ : LLOQ 미만 • IL-2: LLOQ 미만 • IL-6: LLOQ 미만 • TNF- $\alpha$ : LLOQ 미만 항-인간 CD3에 의해 유도된 사이토카인 방출 수준 (건식 코팅 및 용액 내): • IFN- $\gamma$ : 497.3에서 1829.4pg/mL • IL-2: 725.5에서 3104.0pg/mL • IL-6: 31.6에서 1319.6 pg/mL • TNF- $\alpha$ : 384.3에서 2347.7pg/mL LPS 에 의해 유도된 사이토카인 방출 수준 (용액 내): • IFN- $\gamma$ : LLOQ 미만 • IL-2: LLOQ 미만 • IL-6: 1226.5에서 2708.4pg/mL • TNF- $\alpha$ : 1273.8에서 2100.1pg/mL
ONC4736-0013	인간 대장, 난소, 유방, 폐, 전립선, 위, 간, 신장, 췌장 및 방광 종양에서의 B7-H1 발현 평가	면역 조직 화학법	• 양성 염색 검체의 수가 가장 많은 종양 유형: 위 (100%), 대장 (88%), 신장 (90%) 및 폐 (78%) • B7-H1에 대한 양성 막 및 세포질 염색은 침윤 단핵 세포 및 기질 세포를 포함하는 비종양 세포에서도 관찰 됨
ONC4736-0008	단일 제공자의 혈장 및 종양 추출물에서 sB7-H1의 수준 정량 혈장 내 sB7-H1 수준과 동일한 제공자에게서 얻은 종양 추출물 간의 관계를 탐색	ECL	• 인간 혈장 및 종양 추출물에서 검출 가능한 sB7-H1 • 암환자의 혈장에서 sB7-H1이 상승된 것으로 나타남 • NSCLC ADC에서 종양 추출물과 혈장에서 sB7-H1 수 준 간의 가능한 상관 관계
ONC4736-0009	10F.9G2에 대한 rmB7-H1의 결합 친화도 확인	KinExA label-free 기술	10F.9G2와 다음의 결합: • 7.66 pM의 KD에서 rmB7-H1
ONC4736-0010	rmuB7-H1과 rmuPD-1 또는 muCD80 간의 상호 작용을 억제하는 10F.9G2의 능력	HTRF	10F.9G2이 다음 간의 상호 작용을 억제: • 2.0 nM의 IC50에서 rmuB7-H1과 rmuPD-1을 농도 의존적으로; • 0.3 nM의 IC50에서 rmuB7-H1과 rmuCD80을 농도 의존적으로;

	확인		
더발루맵에 대한 생체 내(In vivo) 약리시험			
ONC4736-0006	인간 흑색종 및 췌장암의 이종 이식 마우스 모델에서 MEDI4736의 항암 활성 평가	1) MEDI4736: 이식 1 시간 후 0.001, 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20 mg/kg IP 3, 5, 8, 10일째에 최대 4회 추가 투 여 또는 CAT254 (동종 대 조): 이식 1시간 후 1, 5, 20 mg/kg IP 및 3, 5, 8, 10 일째에 최대 4회 추가 투 여  rhIL-2: 제1일에서 5일까지 10 <sup>6</sup> U IP	MEDI4736은 A375 및 HPAC 암성 세포주의 성장을 각각 95 % 및 74 %까지 억제  MEDI4736에 의한 성장 억제는 다음에 의존: • 동종반응성 인간 T세포의 존재 • 용량 수준 (HPAC에서 1mg/kg 및 A375에서 0.01mg/kg) • A375 세포주 투여 계획 (10일 기간 내에 2 회 이상투여하지 않음)
ONC4736-0019	대장암 동종 마우스 모델에서 10F.9G2의 항암 활성 및 용량 수준 의존성을 평가	10F.9G2: 무작위 배정 4일 후부터 4주간 주2 회 1, 5, 10, 20 mg/kg IP  랫드 IgG2b 동종 대조 (항- NIP): 무작위 배정 4일 후부터 4주간 주2회 20 mg/kg IP	• 마우스 (CT26) 대장암 모델에서, 39일동안 10F.9G2를 투여한 결과 동종 대조군에서 관찰된 0%와 비교하여 생존율이 87.5%로 최대 함. • 이 최대 효과는 마우스에게 10 mg/kg의 10F.9G2를 격 주로 8회 투여했을 때 관찰됨 • 10mg / kg 미만의 10F.9G2를 투여 받은 마우스의 평균 생존율은 50% • 10mg / kg 이상의 10F.9G2를 투여 받은 마우스의 평 균 생존율은 75%였다. 이는 평균적으로, 10 mg/kg 이상의 용량 수준이 10 mg/kg 미만의 용량보다 더 높은 수준의 활성을 나타냄을 의미한다.
ONC4736-0011	대장암 동종 마우스 모델에서 단독 요법 또는 옥살리플라틴과 병용 시 10F.9G2의 항암 활성을 평가	10F.9G2: 3주간 주2 회 0.1, 1, 10 mg/kg IP  옥살리플라틴: 10 mg/kg 단회 IP  랫드 IgG2b (동종 대조): 4주간 주2회 10 mg/kg IP  옥살리플라틴+ 10F.9G2 투여  옥살리플라틴과 병 용하여 랫드 IgG2b 투여  무작위 배정일에 5%의 포도당을 단 회 IP 투여 및 병용 하여 무작위 배정 후 7일 후부터 3주 간 주 2회 식염수 를 IP 투여	10F.9G2과 옥살리플라틴 병용 투여의 항암 활성: • 단일 요법으로 사용된 10F.9G2보다 큼  10F.9G2의 용량 수준에 의존하지 않음
ONC4736-0018	동계 모델에서 마우스 대장 종양 세포의 성장을 억제시키는 항 -마우스 B7-H1 항체와 옥살리플라틴의 병용	10F.9G2: 5주간 주2 회 10 mg/kg IP  9D9: 4.5주간 주2회 0.1, 1, 10 mg/kg IP 10 mg/kg 단회 IP  NIP228 랫드 IgG2b (동종 대조) 및 NIP228 마우스 IgG2a (동종 대조): 5주간 주2회	10F.9G2과 9D9 병용 투여의 항암 활성: • 단일 요법으로 사용된 10F.9G2 또는 9D9 보다 유의하게 큼 9D9 용량 수준에 의존함

		10 mg/kg IP 투여 무작위 배정 4일 후 부터 NIP228 랫 드 IgG2b 및 무작 위 배정 7일 후부 터 NIP228 마우스 IgG2a  10F.9G2와 9D9의 병용	
--	--	--	--

### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 신경계 (임상 관찰로 평가), 심혈관 (심전도, [electrocardiogram, ECG; 심박수, 파형 형태, ST 분절  
과 PR 및 QT 간격 [교정된 QT 간격 (QTcM 또는 QTcB)]) 포함] 및 혈압 포함) 평가 변수 및 호흡  
수를 포함한 안전성 약리 평가 변수가 사이노몰거스 원숭이에서의 4 주 및 13 주 반복 투여 독성  
시험에서 투여 후 평가되었다 (시험 VMM0008 및 시험 VMM0033). 평가된 평가 변수에 영향을 미  
치는 더발루맙 관련 효과는 관찰되지 않았다.
- 더발루맙과 같은 단클론 항체는 매우 특이적이고 선택적인 대분자 (분자량 ~150 kDa) 단백질이며,  
일반적으로 hERG 통로 또는 심장 재분극의 원인이 되는 그 밖의 모든 심장 이온 통로와 상호작  
용하지 않을 것으로 간주된다는 사실에 주목할 가치가 있다.

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 흡수: 더발루맙은 IV로 투여되는 제품으로 비임상 흡수 수행되지 않음  
분포: 단클론항체와 내인성 인간 면역글로불린은 대개 제한적인 조직 침투능력을 보이며, 이는 대  
체적으로 혈장공간에 국한됨  
대사: 단클론항체 제품이 대사되지 않으나 내인성 아미노산 풀을 차지하는 소펩타이드와 개별 아미노산으로  
이화됨  
배설: 큰 분자 크기로 인해 더발루맙과 인간 면역글로불린은 대개 신장 여과를 받을 것으로 기대되지  
않음
- (시험 302833)
  - 제1일에 사이노몰거스 원숭이에 부하용량 30, 60, 및 200 mg/kg 더발루맙의 IV 투여 후, 더발루맙  
의 혈청 농도가 이상성 (biphasically)으로 감소했으며 평균 소실 반감기 ( $t_{1/2}$ )는 5.9 - 6.8일이었다.  
더발루맙의 전신 CL은 3가지 용량 수준에서 일정했으며, 평균 CL은 6.1 - 7.5 mL/d/kg이었다.
  - 이러한 유사한 소실률을 통해, 세 용량 수준 (30, 60, 및 200 mg/kg 더발루맙)에 선형으로 비례하  
는 더발루맙의 전신 노출 (AUC)이 나타났다. 더발루맙의 최대 농도 ( $C_{max}$ )에서 유사한 용량-의존적  
증가도 관찰되었다. 이 용량 범위에서 선형 PK는 시험 302833에서 낮은 용량에서 관찰된 가정된  
비선형 표적-매개성 청소의 포화와 일치한다. 치료 기간 중 전신 노출은 적은 비율의 동물에서  
ADA에 영향을 받았을 가능성이 높았다.
  - 대부분의 동물에서, 지속적인 노출과 약력학적 효과가 시험기간 동안 유지되었으며 용량과 무관한  
축적비 (AR) 추정값 ( $AUC_{\tau}$  값에 기초)은 1.1 -1.7이었다. 순환 AR에 대한 다른 방법도 유사한  
결과를 나타냈다. 8주 휴약 회복기 종료 시점까지, 순환 더발루맙의 농도는 낮았고 변동적이었다.  
이 변동성은 동물간 ADA 생성 정도의 차이에 기인한 것이었다.
  - 용량 증가에 따른 노출도는 non-linearity 보임
  - saturable target-mediated clearance 나타냄



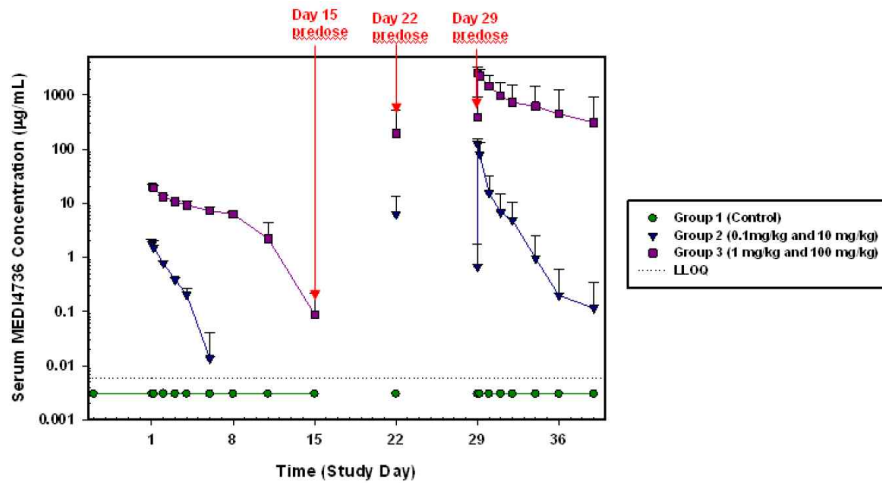
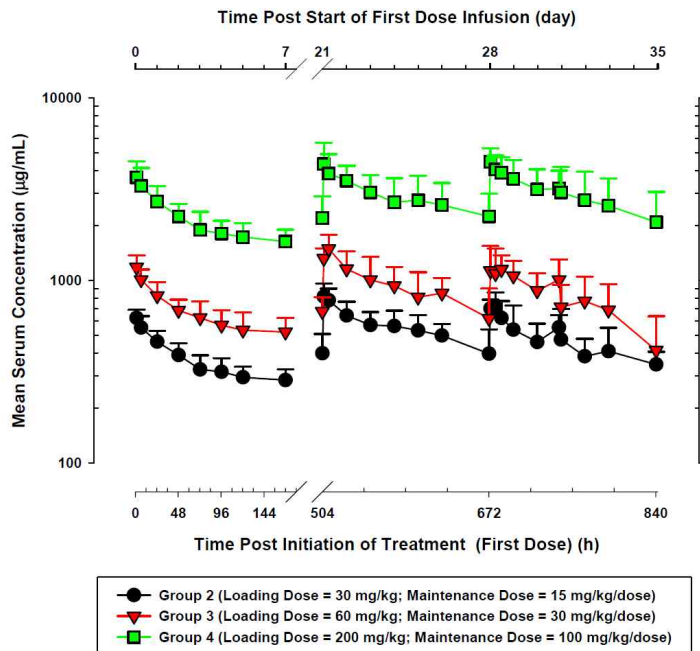


Table 4.2.1-1 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of MEDI4736 in Cynomolgus Monkeys

Group (Dose)	N	Study Day	Pharmacokinetic Parameters, Mean (SD)						
			C <sub>max</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·d/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·d/mL)	CL (mL/d/kg)	t <sub>1/2</sub> (d)	V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (mL/kg)	MRT <sub>(0-4)</sub> (d)
2 (0.1, 10 mg/kg)	4 <sup>a</sup>	1	1.77 (0.424)	2.1 (0.165)	2.29 (0.167)	43.8 (3.27)	0.969 (0.211)	49.1 (18.3)	1.1 (0.323)
		29	124 (26.9)	70 (57.9)	ND	ND	ND	ND	ND
3 (1, 100 mg/kg)	5	1	20.8 (1.27)	80.3 (14.7)	90.8 (9.06)	11.1 (1.11)	3.05 (0.995)	40.5 (7.00)	3.66 (0.684)
		29	2660 (692)	7370 (7240)	ND	ND	ND	ND	ND

• (시험 VMM0008)

- 동물을 대상으로 0 mg/kg (대조군; 군1) 또는 더발루맙 (군 2,3 및 4)의 총 14회 IV 용량을 주1회 30분 IV 주입으로 투여하였으며, 이후 8주 휴약기 (회복기)를 두었다. 군 2, 3 및 4에 투여된 초기 더발루맙 용량 (부하용량)은 각각 30, 60 및 200 mg/kg이었다. 이후 제8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 및 92일에 투여된 주1회 용량 (유지용량)은 군 2, 3 및 4에 대해 각각 15, 30, 및 100 mg/kg/dose였다. 최초 투여 후, 혈청 농도는 이상성 (biphasic) 방식으로 감소되었다.



Loading Dose(30, 60, 200mg/kg) 투여 후 PK parameters

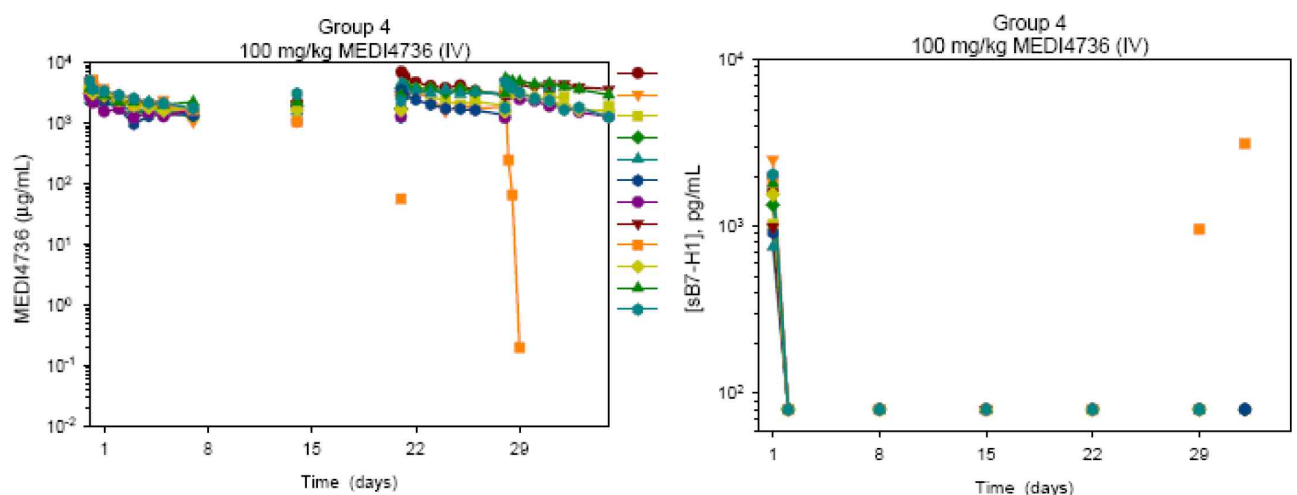
- biphasic elimination : 반감기 5.9~6.8일
- 청소율은 3 용량군에서 일정 : 6.1~7.5 mL/d/kg
- C<sub>max</sub>는 용량 의존적인 증가 관찰

- 노출도도 3 용량군에서 농도증가에 선형 비례적으로 증가 (nonlinear target-mediated clearance의 saturation 반영)

**Table 4.2.2-1 Descriptive Statistics of Pharmacokinetic Parameters of MEDI4736 Following Loading Dose on Day 1**

Parameter		Group (Loading Dose in mg/kg)		
		2 (30)	3 (60)	4 (200)
AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ )	N	12	12	12
	Mean	2490	4530	14500
	SD	313	776	2560
AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ )	N	2	1	4
	Mean	4920	8010	28400
	SD	NA	NA	5470
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	N	12	12	12
	Mean	630	1180	3800
	SD	64.6	181	928
t <sub>1/2</sub> (d)	N	2	1	4
	Mean	5.93	6.75	6.29
	SD	NA	NA	0.114
CL ( $\text{mL}/\text{d}/\text{kg}$ )	N	2	1	4
	Mean	6.10	7.49	7.24
	SD	NA	NA	1.4
V <sub>z</sub> ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	N	2	1	4
	Mean	52.1	73.0	65.6
	SD	NA	NA	12.5

- ADA
  - 마지막 투여전 : 2군; 11/12, 3, 4군; 5/12(각각)
  - 회복기 : 2, 3군; 모든 개체, 4군; 4/6
- sPD-L1(PD marker)
  - 30/15mg/kg 투여군에서 투여 1일부터 32일까지 9/12에서 free sPD-L1의 완전한 억제 유지  
3/6에서 최종 투여 후 28일(56일)까지, 1/6에서 회복기 완료시(85일)까지 sPD-L1의 완전한 억제 유지
  - 60/30mg/kg 투여군에서는 모든 동물에서 32일까지 sPD-L1의 완전한 억제 유지  
회복기 완료시까지 3/6에서 억제유지, 나머지 3마리에서는 최종투여 후 각각 28 및 56일째 sPD-L1 관찰(incomplete PD-L1 억제)
  - 200/100mg/kg 투여군에서 한 마리를 제외한 모든 동물에서 32일까지 sPD-L1의 완전한 억제 유지, 이 동물에서는 29일 및 32일째 sPD-L1 확인, 4/6에서 회복기 완료시(85일)까지 억제 유지



- (시험 VMM0033)

- 암컷 사이노물거스 원숭이가 수태 제20일 (GD20)에 수태 확인 후 부하용량 60 또는 200 mg/kg 더발루맵을 IV 주사로 투여 받았다. 이후 GD27부터 분만까지는 주1회 용량 30 또는 100 mg/kg 더발루맵을 투여 받았다. GD20에 최초의 더발루맵 IV 투여 후, AUC $\tau$  및 C $_{max}$  는 시험 용량 범위 내에서 용량에 비례하여 증가하였다. 30 및 100 mg/kg 유지용량을 주1회 IV 주입한 결과, 대략 GD76까지 지속된 항정 상태에 가까운 더발루맵의 전신 축적이 발생하였다. 17차 투여 (GD132) 후 AUC $\tau$  로 결정된 항정상태 축적비는 군2 (30 mg/kg 주1회투여)에 대해 1.68  $\pm$  0.333이고 군3 (100 mg/kg 주1회 투여)에서는 1.74  $\pm$  0.687이었다.

군	L/M 용량	통계	t $_{max}$ (day)		C $_{max}$ ( $\mu$ g/mL)		AUC $\tau$ ( $\mu$ g·d/mL)		t $_{1/2}$ (day)	
			Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
2	30/15 mg/kg	N	12	9	12	9	9	9	9	9
		평균	NC	NC	833	1380	3590	6040	6.44	6.08
		Std Dev	NC	NC	171	508	1030	2300	1.82	3.77
		CV (%)	NC	NC	20.6	36.8	28.7	38.1	28.3	62.0
		Min	0.0625	0.0625	552	805	2370	3680	4.38	1.931
		Max	3.02	0.271	1090	2480	5470	11600	9.73	14.1
군	L/M 용량	통계	t $_{max}$ (day)		C $_{max}$ ( $\mu$ g/mL)		AUC $\tau$ ( $\mu$ g·d/mL)		t $_{1/2}$ (day)	
			Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
		중앙값	0.271	0.0625	786	1130	3900	5670	5.94	6.97
3	60/30 mg/kg	N	12	9	12	9	12	9	12	8
		평균	NC	NC	1720	2190	6210	10900	6.78	9.38
		Std Dev	NC	NC	325	339	1380	2330	2.16	4.19
		CV (%)	NC	NC	18.8	15.5	22.2	21.2	31.8	44.6
		Min	0.0625	0.0625	1280	1676	4710	8150	4.57	3.25
		Max	0.271	0.271	2300	2890	9310	14300	11.4	17.0
		중앙값	0.0625	0.271	1670	2100	6040	10300	6.29	9.27
4	200/ 100 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	11
		평균	NC	NC	6420	7470	23200	34900	8.27	10.3
		Std Dev	NC	NC	1490	1710	4400	8740	12.7	7.47
		CV (%)	NC	NC	23.2	22.9	19	25.1	154	72.6
		Min	0.0625	0.0625	4040	4850	17700	20900	0.901	1.84
		Max	0.271	5.02	8470	11000	29100	50900	48.3	29.0
		중앙값	0.0625	0.271	6410	7430	24400	34500	4.36	7.57

- IV 주입 종료시 최대 혈청 농도에 도달
- T $_{max}$  = 1.5~6
- 반감기 = 6.44~8.27시간
- C $_{max}$ 와 AUC로 평가한 전신 노출도는 대체로 선형이었으며 용량 범위에서 용량에 비례

## 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- (효력) in-vitro 시험을 통하여 MEDI4736의 특성(Human 친화력, T 세포의anti-CD3/anti-CD28/PD-L1에 의한 inhibitory signal, effector function)을 확인할 수 있었으며, in- vivo 실험을 통하여 종양이식한 동물모델에서 T cell을 통하여 종양의 감소를 유도함을 확인함  
(in-vitro 시험)
  - ① MEDI4736이 Human PD-L1의 특이적 결합을 통하여 높은 친화력을 보였으며, PD-1 또는 CD80의 상호작용 억제함을 확인할 수 있었음
  - ② MEDI4736 용량 의존적으로 primary T세포의 anti-CD3/anti-CD28/PD-L1에 의한 inhibitory signal(IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ )을 확인
  - ③ MEDI4736는 effector function을 나타내지 않음
    - MEDI4736은 ADCC 활성 및 CDC활성을 나타내지 않음

( in- vivo 실험)

④ 항-마우스 PD-L1 항체를 항-마우스 CTLA-4와 같이 투여하여 직결장암 모델 마우스에서 종양 감소 유도

• (안전성 약리)

- 사이노몰거스 원숭이에서의 4 주 및 13 주 반복 투여 독성 시험에서 투여 후 평가, 신경계 및 심혈관계 평가시 이상을 보이지 않았음. hERG 통로 또는 심장 재분극의 원인이 되는 그 밖의 모든 심장 이온 통로와 상호작용하지 않을 것으로 여기지는 것이 주목할 만한 특성임

• (ADME)

- IV 주입 종료시 최대 혈청 농도에 도달하였으며, Tmax = 1.5~6, 반감기 = 6.44~8.27시간 임
- Cmax와 AUC로 평가한 전신 노출도는 대체로 선형이었으며 용량 범위에서 용량에 비례함을 확인함

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상자료

- 백금-기반 cCRT (동시 화학방사선 요법) 이후 진행하지 않은 국소 진행성, 절제 불가능 III 기 비소세포폐암 (NSCLC)이 있는 남성 및 여성 환자에서 순차적 치료로 위약 대비 더발루맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 진행 중인 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관, 제 3 상 시험

시험번호/저널명	디자인	선정기준 대상 시험대상자군	투여 기간 (주)	평가변수	시험대상자수 (N)	용법용량	임상결과																																																																						
1108	I/II상 FTHH, 공개, 3+3 용량 증량, 용량 확장	표준치료에 불응하거나 표준 치료가 존재하지 않은 진행성 흑색종, RCC, NSCLC, CRC가 있는 시험대상자	12개월	일차: MTD 이차: PK, 약동학, 면역원성 안전성: AE, 실험실 평가, 신체검사, 활력 징후, ECG	1022 시험군 304	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10mg/kg Q2W IV 또는 15mg/kg Q3W IV  용량확대 코호트 10mg/kg Q2W	<p><b>유효성</b> 더발루맙의 MDT는 규정되지 않음, 용량 확대기에서 평가될 용량은 10mg/kg Q2W NSCLC코호트</p> <table><tr><th colspan="5">BICR 평가에 따른 ORR - NSCLC 코호트 그리고 NSCLC IL 및 2L+ 코호트 (FAS 집합)</th></tr><tr><th>파라미터</th><th>전체</th><th>PD-L1 코호트</th><th>PD-L1 저변도/음성</th><th>PD-L1 미상</th></tr><tr><td>NSCLC 코호트</td><td>N = 272</td><td>N = 146</td><td>N = 108</td><td>N = 18</td></tr><tr><td>ORR, n (%) (95% CI)</td><td>41 (15.1) (11.0, 19.9)</td><td>33 (22.6) (16.1, 30.3)</td><td>5 (4.6) (1.5, 10.3)</td><td>3 (16.7) (3.6, 41.4)</td></tr><tr><td>CR, n (%)</td><td>2 (0.7)</td><td>2 (1.4)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>PR, n (%)</td><td>39 (14.3)</td><td>31 (21.2)</td><td>5 (4.6)</td><td>3 (16.7)</td></tr><tr><td>NSCLC IL 코호트</td><td>N = 54</td><td>N = 41</td><td>N = 11</td><td>N = 2</td></tr><tr><td>ORR, n (%) (95% CI)</td><td>14 (25.9) (15.0, 39.7)</td><td>11 (26.8) (14.2, 42.9)</td><td>2 (18.2) (2.3, 51.4)</td><td>1 (50.0) (1.3, 98.7)</td></tr><tr><td>CR, n (%)</td><td>1 (1.9)</td><td>1 (2.4)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>PR, n (%)</td><td>13 (24.1)</td><td>10 (24.4)</td><td>2 (18.2)</td><td>1 (50.0)</td></tr><tr><td>NSCLC 2L+ 코호트</td><td>N = 218</td><td>N = 105</td><td>N = 97</td><td>N = 16</td></tr><tr><td>ORR, n (%) (95% CI)</td><td>27 (12.4) (8.3, 17.5)</td><td>22 (21.0) (13.6, 30.0)</td><td>3 (3.1) (0.6, 8.8)</td><td>2 (12.5) (1.6, 38.3)</td></tr><tr><td>CR, n (%)</td><td>1 (0.5)</td><td>1 (1.0)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>PR, n (%)</td><td>26 (11.9)</td><td>21 (20.0)</td><td>3 (3.1)</td><td>2 (12.5)</td></tr></table> <p><b>안전성</b> 관리 가능한 안전성 프로파일을 보였고 용량-증량기의 경우 0.1-10 mg/kg Q2W 그리고 15mg/kg Q3W에서 내약성이 있었고, 및 용량-탐색 코호트에서는 20 mg/kg Q4W에 이르는 용량 범위에 걸쳐 내약성을 보임 전신 이상 및 투여 부위 상태 (66.7 %), 위장관 이상 (58.3 %), 호흡기계, 흉부 및 종격동 이상 (47.9 %), 그리고 근골격계 및 결합 조직 이상 (45.8 %)이었다. 가장 빈번한 AE (시험대상자의 &gt; 15 %)는 피로 (37.5 %), 식욕 감소(25.0 %), 오심, 발열, 기침, 호흡곤란 (각 18.8 %), 및 복부 통증과 변비 (각 16.7 %)였다. Grade 3 또는 Grade 4의 사건, SAE, 중단을 야기한 AE, 또는 치료-관련 AE를 포함하여 용량 간 AE 프로파일의 임상적으로 유의미한 차이는 관찰된 바 없다.</p> <p><b>약동학</b> &lt; 3 mg/kg의 용량에서 비선형 PK를 보였고 ≥ 3 mg/kg에서 선형 PK를 나타냈다. 시점 0-14에</p>	BICR 평가에 따른 ORR - NSCLC 코호트 그리고 NSCLC IL 및 2L+ 코호트 (FAS 집합)					파라미터	전체	PD-L1 코호트	PD-L1 저변도/음성	PD-L1 미상	NSCLC 코호트	N = 272	N = 146	N = 108	N = 18	ORR, n (%) (95% CI)	41 (15.1) (11.0, 19.9)	33 (22.6) (16.1, 30.3)	5 (4.6) (1.5, 10.3)	3 (16.7) (3.6, 41.4)	CR, n (%)	2 (0.7)	2 (1.4)	0	0	PR, n (%)	39 (14.3)	31 (21.2)	5 (4.6)	3 (16.7)	NSCLC IL 코호트	N = 54	N = 41	N = 11	N = 2	ORR, n (%) (95% CI)	14 (25.9) (15.0, 39.7)	11 (26.8) (14.2, 42.9)	2 (18.2) (2.3, 51.4)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	CR, n (%)	1 (1.9)	1 (2.4)	0	0	PR, n (%)	13 (24.1)	10 (24.4)	2 (18.2)	1 (50.0)	NSCLC 2L+ 코호트	N = 218	N = 105	N = 97	N = 16	ORR, n (%) (95% CI)	27 (12.4) (8.3, 17.5)	22 (21.0) (13.6, 30.0)	3 (3.1) (0.6, 8.8)	2 (12.5) (1.6, 38.3)	CR, n (%)	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0	PR, n (%)	26 (11.9)	21 (20.0)	3 (3.1)	2 (12.5)
BICR 평가에 따른 ORR - NSCLC 코호트 그리고 NSCLC IL 및 2L+ 코호트 (FAS 집합)																																																																													
파라미터	전체	PD-L1 코호트	PD-L1 저변도/음성	PD-L1 미상																																																																									
NSCLC 코호트	N = 272	N = 146	N = 108	N = 18																																																																									
ORR, n (%) (95% CI)	41 (15.1) (11.0, 19.9)	33 (22.6) (16.1, 30.3)	5 (4.6) (1.5, 10.3)	3 (16.7) (3.6, 41.4)																																																																									
CR, n (%)	2 (0.7)	2 (1.4)	0	0																																																																									
PR, n (%)	39 (14.3)	31 (21.2)	5 (4.6)	3 (16.7)																																																																									
NSCLC IL 코호트	N = 54	N = 41	N = 11	N = 2																																																																									
ORR, n (%) (95% CI)	14 (25.9) (15.0, 39.7)	11 (26.8) (14.2, 42.9)	2 (18.2) (2.3, 51.4)	1 (50.0) (1.3, 98.7)																																																																									
CR, n (%)	1 (1.9)	1 (2.4)	0	0																																																																									
PR, n (%)	13 (24.1)	10 (24.4)	2 (18.2)	1 (50.0)																																																																									
NSCLC 2L+ 코호트	N = 218	N = 105	N = 97	N = 16																																																																									
ORR, n (%) (95% CI)	27 (12.4) (8.3, 17.5)	22 (21.0) (13.6, 30.0)	3 (3.1) (0.6, 8.8)	2 (12.5) (1.6, 38.3)																																																																									
CR, n (%)	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0																																																																									
PR, n (%)	26 (11.9)	21 (20.0)	3 (3.1)	2 (12.5)																																																																									

						<p>이르는 AUC (AUC0-14)는 &lt; 3 mg/kg의 용량에서 용량-비례적인 정도보다 더 많이 증가되었는데, 이는 포화 가능한 표적-매개성 청소율에 기인한 것으로 생각되며 3-20 mg/kg의 용량에서 용량-비례적으로 증가. 10 mg/kg의 용량은 포화 가능한 청소율과 선형 PK를 보일 것이다. 항정 상태는 제 16 주 경에 도달되었음.</p> <p>10 mg/kg Q2W 투여 이후 시험대상자의 &gt; 90 %가 투여 간격 전반에 걸쳐 PK 노출 <math>\geq 40 \mu\text{g/mL}</math>을 유지할 것으로 예상</p> <p>그림 1 0.1에서 10 mg/kg Q2W 그리고 15 mg/kg Q3W에서 20 mg/kg Q4W의 첫 IV 투여 이후 평균 (<math>\pm</math>SD) 더발루맙 혈청 농도-시간 프로파일 (로그 척도) (시험 1108)</p> <p>BLQ 경량 한계 미만; CSR 임상시험 결과보고서; IV 정맥 내; PK 약동학; n 표본 크기; Q2W 2주마다; Q3W 3주마다; Q4W 4주마다; SD 표준 편차.</p> <p>출처: 그림 11.4.4.1-1, 시험 1108 3 번째 중간 CSR, 5.3.5.2 부.</p> <table><thead><tr><th>투여량 (mg/kg)</th><th>자료 유형</th><th>T<sub>max</sub> (day)</th><th>C<sub>max</sub> (ng/mL)</th><th>C<sub>max</sub>, D (ng/mL)</th><th>C<sub>min</sub><sup>a</sup> (ng/mL)</th><th>C<sub>min</sub><sup>a</sup>, D (ng/mL)</th><th>AUC<sub>0-14</sub> (ng·day/mL)</th><th>AUC<sub>0-14</sub>, D (ng·day/mL)</th><th>AUC<sub>0-14</sub> (ng·day/mL)</th><th>AUC<sub>0-14</sub>, D (ng·day/mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.1</td><td>Q2W</td><td>0.170 (A, 1.80)</td><td>2.78 (A, 22.1)</td><td>0.242 (A, 27.9)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>5.14 (A, 45.1)</td><td>0.632 (A, 28.9)</td><td>0.43</td><td>0.741 (A, 28.7)</td></tr><tr><td>0.3</td><td>Q2W</td><td>0.0444 (A, 7.30)</td><td>7.87 (A, 23.0)</td><td>0.284 (A, 40.3)</td><td>0.431 (A, 48.9)</td><td>0.0168 (A, 57.1)</td><td>25.1 (A, 85.2)</td><td>0.926 (A, 88.2)</td><td>25.8 (A, 57.4)</td><td>0.932 (A, 71.6)</td></tr><tr><td>1</td><td>Q2W</td><td>0.0777 (A, 79.8)</td><td>22.8 (A, 11.3)</td><td>0.265 (A, 31.8)</td><td>3.11 (A, 34.1)</td><td>0.0685 (A, 9.40)</td><td>104 (A, 28.1)</td><td>175 (A, 33.9)</td><td>110 (A, 17.1)</td><td>1.82 (A, 18.1)</td></tr><tr><td>3</td><td>Q2W</td><td>0.129 (A, 110)</td><td>76.8 (A, 17.0)</td><td>0.189 (A, 13.3)</td><td>12.4 (A, 135)</td><td>0.0684 (A, 12.1)</td><td>400 (A, 130)</td><td>225 (A, 230)</td><td>402 (A, 230)</td><td>2.25 (A, 33.3)</td></tr><tr><td>10 (Escalation)</td><td>Q2W</td><td>0.0780 (A, 222)</td><td>284 (A, 23.4)</td><td>0.351 (A, 38.0)</td><td>54.8 (A, 99.1)</td><td>0.0677 (A, 39.1)</td><td>1780 (A, 39.1)</td><td>231 (A, 37.3)</td><td>1779 (A, 38.3)</td><td>2.12 (A, 37.1)</td></tr><tr><td>15 (Escalation)</td><td>Q2W</td><td>NC</td><td>229 (A, 16.4)</td><td>NC</td><td>57.4 (A, 48.3)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>NC</td><td>NC</td><td>NC</td></tr><tr><td>20</td><td>Q3W</td><td>0.103 (A, 180)</td><td>427 (A, 23.3)</td><td>0.351 (A, 38.4)</td><td>77.4 (A, 130)</td><td>0.0637 (A, 38.0)</td><td>2940 (A, 38.3)</td><td>242 (A, 34.3)</td><td>2350 (A, 34.4)</td><td>1.91 (A, 34.7)</td></tr><tr><td>20</td><td>Q4W</td><td>0.0448 (A, 86.3)</td><td>411 (A, 23.9)</td><td>0.248 (A, 37.0)</td><td>40.6 (A, 47.4)</td><td>0.0686 (A, 44.2)</td><td>4200 (A, 23.1)</td><td>240 (A, 29.5)</td><td>2280 (A, 28.3)</td><td>2.12 (A, 31.4)</td></tr></tbody></table>	투여량 (mg/kg)	자료 유형	T <sub>max</sub> (day)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> , D (ng/mL)	C <sub>min</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	C <sub>min</sub> <sup>a</sup> , D (ng/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> , D (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> , D (ng·day/mL)	0.1	Q2W	0.170 (A, 1.80)	2.78 (A, 22.1)	0.242 (A, 27.9)	NC	NC	5.14 (A, 45.1)	0.632 (A, 28.9)	0.43	0.741 (A, 28.7)	0.3	Q2W	0.0444 (A, 7.30)	7.87 (A, 23.0)	0.284 (A, 40.3)	0.431 (A, 48.9)	0.0168 (A, 57.1)	25.1 (A, 85.2)	0.926 (A, 88.2)	25.8 (A, 57.4)	0.932 (A, 71.6)	1	Q2W	0.0777 (A, 79.8)	22.8 (A, 11.3)	0.265 (A, 31.8)	3.11 (A, 34.1)	0.0685 (A, 9.40)	104 (A, 28.1)	175 (A, 33.9)	110 (A, 17.1)	1.82 (A, 18.1)	3	Q2W	0.129 (A, 110)	76.8 (A, 17.0)	0.189 (A, 13.3)	12.4 (A, 135)	0.0684 (A, 12.1)	400 (A, 130)	225 (A, 230)	402 (A, 230)	2.25 (A, 33.3)	10 (Escalation)	Q2W	0.0780 (A, 222)	284 (A, 23.4)	0.351 (A, 38.0)	54.8 (A, 99.1)	0.0677 (A, 39.1)	1780 (A, 39.1)	231 (A, 37.3)	1779 (A, 38.3)	2.12 (A, 37.1)	15 (Escalation)	Q2W	NC	229 (A, 16.4)	NC	57.4 (A, 48.3)	NC	NC	NC	NC	NC	20	Q3W	0.103 (A, 180)	427 (A, 23.3)	0.351 (A, 38.4)	77.4 (A, 130)	0.0637 (A, 38.0)	2940 (A, 38.3)	242 (A, 34.3)	2350 (A, 34.4)	1.91 (A, 34.7)	20	Q4W	0.0448 (A, 86.3)	411 (A, 23.9)	0.248 (A, 37.0)	40.6 (A, 47.4)	0.0686 (A, 44.2)	4200 (A, 23.1)	240 (A, 29.5)	2280 (A, 28.3)	2.12 (A, 31.4)
투여량 (mg/kg)	자료 유형	T <sub>max</sub> (day)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> , D (ng/mL)	C <sub>min</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	C <sub>min</sub> <sup>a</sup> , D (ng/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> , D (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng·day/mL)	AUC <sub>0-14</sub> , D (ng·day/mL)																																																																																															
0.1	Q2W	0.170 (A, 1.80)	2.78 (A, 22.1)	0.242 (A, 27.9)	NC	NC	5.14 (A, 45.1)	0.632 (A, 28.9)	0.43	0.741 (A, 28.7)																																																																																															
0.3	Q2W	0.0444 (A, 7.30)	7.87 (A, 23.0)	0.284 (A, 40.3)	0.431 (A, 48.9)	0.0168 (A, 57.1)	25.1 (A, 85.2)	0.926 (A, 88.2)	25.8 (A, 57.4)	0.932 (A, 71.6)																																																																																															
1	Q2W	0.0777 (A, 79.8)	22.8 (A, 11.3)	0.265 (A, 31.8)	3.11 (A, 34.1)	0.0685 (A, 9.40)	104 (A, 28.1)	175 (A, 33.9)	110 (A, 17.1)	1.82 (A, 18.1)																																																																																															
3	Q2W	0.129 (A, 110)	76.8 (A, 17.0)	0.189 (A, 13.3)	12.4 (A, 135)	0.0684 (A, 12.1)	400 (A, 130)	225 (A, 230)	402 (A, 230)	2.25 (A, 33.3)																																																																																															
10 (Escalation)	Q2W	0.0780 (A, 222)	284 (A, 23.4)	0.351 (A, 38.0)	54.8 (A, 99.1)	0.0677 (A, 39.1)	1780 (A, 39.1)	231 (A, 37.3)	1779 (A, 38.3)	2.12 (A, 37.1)																																																																																															
15 (Escalation)	Q2W	NC	229 (A, 16.4)	NC	57.4 (A, 48.3)	NC	NC	NC	NC	NC																																																																																															
20	Q3W	0.103 (A, 180)	427 (A, 23.3)	0.351 (A, 38.4)	77.4 (A, 130)	0.0637 (A, 38.0)	2940 (A, 38.3)	242 (A, 34.3)	2350 (A, 34.4)	1.91 (A, 34.7)																																																																																															
20	Q4W	0.0448 (A, 86.3)	411 (A, 23.9)	0.248 (A, 37.0)	40.6 (A, 47.4)	0.0686 (A, 44.2)	4200 (A, 23.1)	240 (A, 29.5)	2280 (A, 28.3)	2.12 (A, 31.4)																																																																																															
ATLA NTIC	비-비교, 공개, 다기관, 다국가	국소 진행성 또는 전이성(병기 3B~4) NSCLC가 있으며 2 가지 이상 이전 전신 치료 요법을 받은 환자	일차 유효성: ORR 안전성: AE, 실험실 평가, 신체검사, 활력 징후, ECG	444  111 명 (코호트1: ECR/ALK+, 25% $\geq$ PD) 265 명 (코호트2: ECR/ALK-, 25% $\geq$ PD) 68 명 (코호트3: ECR/ALK-, 90% $\geq$ PD)	<p>안전성</p> <p>중대한 이상반응 (SAE)은 환자의 26.1 %에서 보고되었다; 치료-관련 SAE는 환자의 6.1 %에서 보고되었다. 1 %를 초과하는 환자가 경험한 SAE 가운데, 폐장염 및 빈혈만이 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 평가되었다 (각각 5명의 환자 및 1 명의 환자). 1 건의 폐장염 사건을 제외하고, 폐장염 및 빈혈의 모든 치료-관련 SAE는 해소되었다.</p> <p>1 명의 환자가 더발루맙 중단 및 후속 항암 치료를 시작한 이후 치료-관련 치명적 TEAE인 폐장염 [pneumonitis]을 경험</p>																																																																																																				
NCT012125461	제 III 상, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약대조, 다기관, 국제 시험	국소 진행성, 절제 불가능 비소세포폐암 (병기 III) 환자	1차 PFS, OS	880 시험군 475 대조군 234	10mg/kg Q2W IV	<p>12 개월 PFS 율 더발루맙 (HR: 0.52; 98.9 % CI: 0.39, 0.70; p-값이 0.0001 미만)</p> <p>더발루맙 치료는 11.2 개월의 PFS 중앙값 개선 (더발루맙 그룹에서 PFS 16.8 개월 vs 위약 그룹 5.6개월).</p> <p>더발루맙 투여군의 객관적 반응율 (ORR)은 28.4% (95% CI 24.28-32.89)으로</p>																																																																																																			



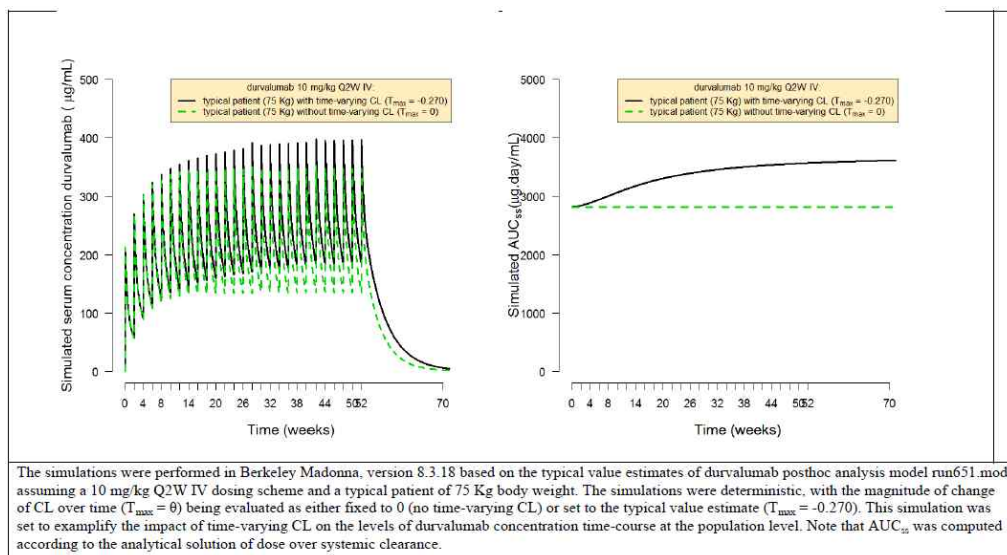
	(PACIFIC)						임상적으로 유의한 결과를 보였으며, 이는 위약군 ( $P < 0.001$ ; ORR 16%, 95% CI 11.31-21.59) 대비 12%가 개선된 결과
--	-----------	--	--	--	--	--	--

## 6.2. 임상약리시험

- 더발루맙 PK, 노출-반응 관련성, 면역원성 및 항약물 항체(ADA) 분석을 뒷받침하는 근거 그리고 제안된 적응증에 대한 10 mg/kg Q2W 투여 요법 권장사항은 다음 분석을 근거로 한다

단계	시험명	용량
초기 PK modeling	1324명 ATLANTIC, 1108	0.1~10 mg/kg Q2W, 15 mg/kg Q3W, 20 mg/kg Q4W
최종 PK modeling	1310명 ATLANTIC, 1108	10 mg/kg Q2W, 15 mg/kg Q3W, 20 mg/kg Q4W
추가 PK	679명 PACIFIC, 1108	10 mg/kg Q2W, 15 mg/kg Q3W, 20 mg/kg Q4W

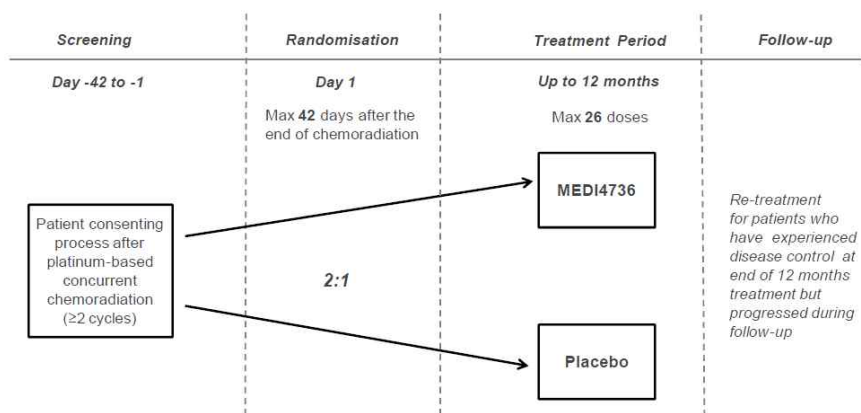
- 최종 노출 반응



## 6.3. 유효성 및 안전성

### 6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 확정적, 백금-기반, 또는 화학방사선 요법 이후 진행되지 않은 국소 진행성, 절제 불가능 비소세포 폐암(병기III) 환자에서 순차적 치료인 MEDI4736의 제III상, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관, 국제시험(PACIFIC)



Male or female patients 18 years or older who present with locally advanced, unresectable (Stage III) disease.

Patients must have received at least 2 cycles of platinum-based chemoradiation, which must be completed within 1 to 42 days prior to first dose of the study drug or placebo.

Patients must not have progressed following platinum-based chemoradiation.

2:1 randomization (durvalumab/placebo)

Durvalumab 10 mg/kg Q2W, or Placebo Q2W

Randomization to be performed no later than 42 days after the last dose of chemoradiation

Maximum 26 doses

2 Co-primary efficacy endpoints: PFS and OS

3 Interim analyses: 1 for PFS, 2 for OS.  
1<sup>st</sup> DCO: PFS 52% maturity; OS immature  
2<sup>nd</sup> DCO: PFS 65% maturity; OS 41% maturity  
3<sup>rd</sup> DCO: OS 56% maturity  
4<sup>th</sup> DCO: OS 70% maturity

Retreatment for patients who have experienced disease control at end of 12 months treatment but progressed during follow-up

**Screening**  
Day -42 to Day -1

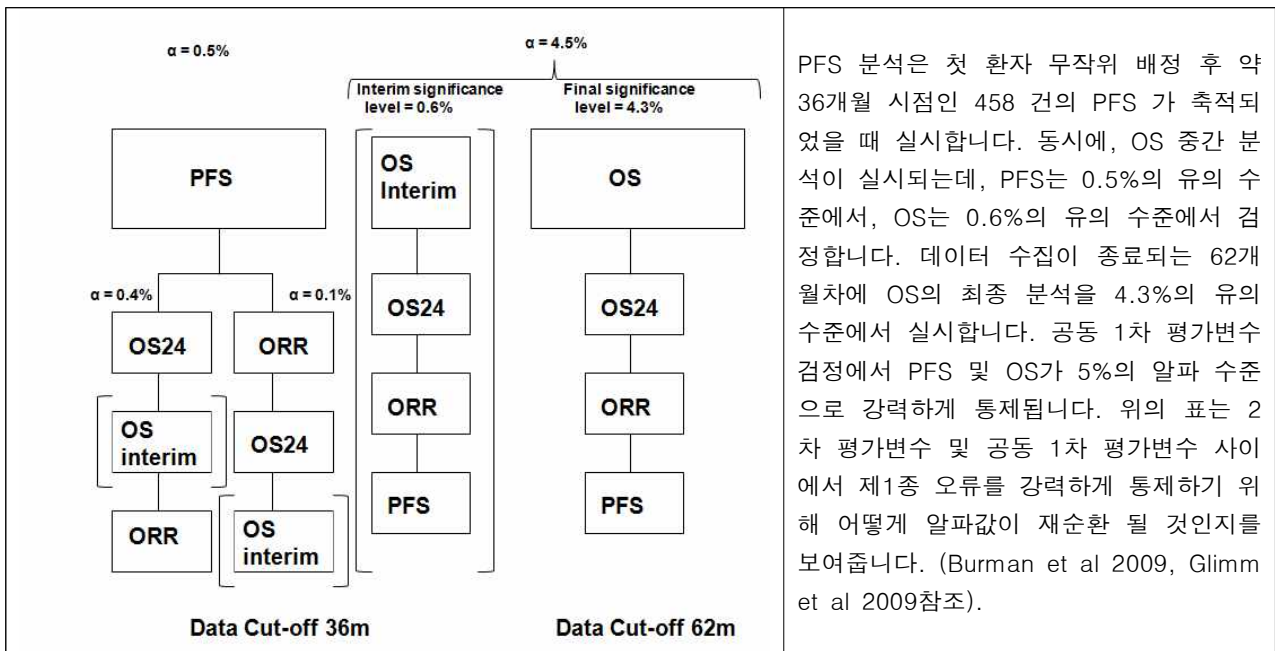
**Randomization**  
Day 1

**Treatment Period**  
Up to 12 months

**Follow-up**

- First patient randomized: 09 May 2014
- Last patient randomized: 22 April 2016
- Data cut-off date: 13 February 2017 (study ongoing), up-dated data cut off : 2018.3.22
- 국내 임상시험 실시기관 : 10개 기관 실시(아산병원, 고대병원, 연대세브란스병원 등),  
국내 시험대상자수: 47명

#### ●통계분석 계획 및 가설



본 시험의 공동 일차 평가변수 2개는 OS와 PFS이다. 제1형 오류를 통제하기 위해 OS의 분석에는 유의 수준 4.5%를 사용하고 PFS의 분석에는 유의 수준 0.5%를 사용한다. PFS 분석 결과 및/또는 OS 분석 결과가 통계적으로 유의하다면 본 시험은 긍정적(성공)인 것으로 판단된다

약 702명의 환자를 2:1로 무작위배정하여 ITT 모집단에서의 사망 491건을 확보한다(70% 완료). 본 시험에서는 분석을 2회 실시한다. 일차 분석의 자료 마감은 458건의 PFS가 발생한 것으로 예상되는 시점에 실시한다(65% 완료). 실제 PFS HR이 0.67이라면, 본 시험은 ITT 모집단에서 PFS의 통계적으로 유의한 차이를 양측 유의 수준 0.5%에서 90%의 검정력으로 입증할 수 있다; 이는 PFS가 지수적으로 분포될 경우, 위약 투여 10개월 대비 PFS의 이익 중앙치가 5개월임을 의미한다. 통계적 유의성을 지니는 최소 치료 차이는 HR 0.76이다.

이차 분석의 자료 마감은 491건의 OS가 발생한 것으로 예상되는 시점에 실시한다(70% 만기). 실제 OS HR이 0.73이라면, 이러한 사망 건수는 양측 유의 수준을 4.5%로 가정할 때 ITT 모집단에서 OS의 통계적으로 유의한 차이를 약 90%의 검정력으로 입증할 수 있으며, 이는 OS가 지수적으로 분포될 경우, 위약 투여 22개월 대비 OS의 이익 중앙치가 8개월임을 의미한다. 통계적 유의성을 갖는 최소 치료 차이는 HR 0.83이다.

- PD-L1 발현을 관련 진단기기 (VENTANA SP-263)

국내 허가사항 제품명: VENTANA PD-L1(SP263) Assay

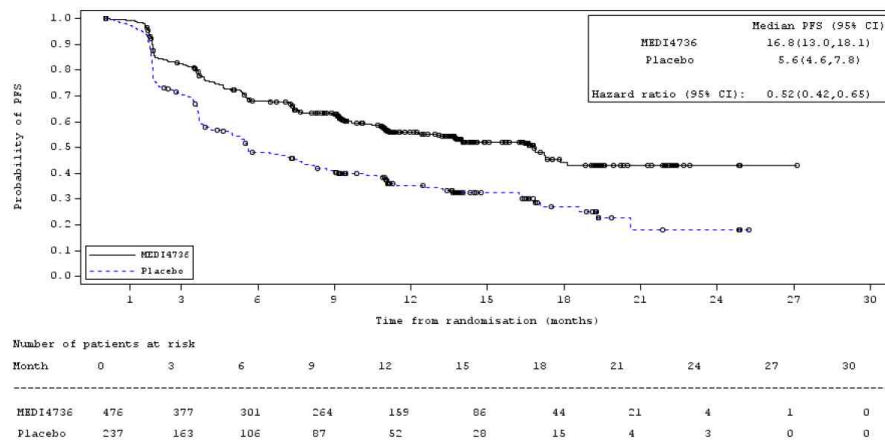
- 비소세포성 폐암(Non-small cell lung cancer)에서 중앙 세포 표면에 PD-L1 발현이 있는 경우, KEYTRUDA(Pembrolizumab) 치료 환자 선별에 도움을 줄 수 있다. 비소세포성 비편평상 피세포 폐암(Non squamous non-small cell lung cancer)에서 중앙세포표면에 PD-L1 발현이 있는 경우, OPDIVO(nivolumab) 처방 시 환자의 생존 향상에 관련이 있을 수 있다.(단, OPDIVO (nivolumab) 처방을 위한 환자 선별을 결정할 수 없음)

# 1) 공동 1차 평가변수 분석 결과

- 더발루맵 치료는 동시 백금-기반 화학방사선 요법 이후 자신의 질병이 진행되지 않은 국소 진행성, 절제 불가능 NSCLC 환자에서 위약에 비해 PFS (RECIST 1.1의 BICR 평가에 따라)의 통계학적으로 유의하고 (HR: 0.52; 98.9 % CI: 0.39, 0.70; p-값이 0.0001 미만) 임상적으로 유의미한 연장을 입증했다.
  - 위약에 비해 더발루맵 치료시 진행 또는 사망의 위험성이 48 %까지 감소되었다.
  - 위약에 비해 더발루맵 치료는 11.2 개월의 PFS 중앙값 개선을 입증했다  
(더발루맵 그룹에서 PFS 중앙값은 16.8 개월이었고 위약 그룹에서 5.6 개월이었다).
  - 12 개월 (더발루맵 그룹에서 55.9 % 그리고 위약 그룹에서 35.3 %) 및 18개월 (각각 44.2 % 및 27.0 %)의 PFS 비율 추정치로 뒷받침되는 바와 같이, 치료 효과는 초기에 관찰되었고 시간의 흐름에 따라 지속되었다. APF12 및 APF18 양자에 대한 95 % CI는 중복되지 않았고, 이는 위약을 넘어서는 더발루맵의 12 개월 및 18 개월 무진행 비율의 상당한 증가를 보여 준다.
  - PFS의 개선은 위약을 넘어서는 12 %의 임상적으로 유의미한 ORR 증가에 의해 뒷받침된다 (더발루맵 그룹에서 28.4 % vs 위약 그룹에서 16.0 %; 명목 p-값이 0.001 미만).

Progression status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
<b>Total events <sup>a</sup>, n (%)</b>	252 (52.9)	167 (70.5)
RECIST 1.1 progression	226 (47.5)	154 (65.0)
Death in the absence of progression	26 (5.5)	13 (5.5)
<b>Censored patients, n (%)</b>	224 (47.1)	70 (29.5)
Censored RECIST 1.1 progression <sup>b</sup>	0	0
Censored death <sup>c</sup>	3 (0.6)	1 (0.4)
Progression-free at time of analysis	203 (42.6)	64 (27.0)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	11 (2.3)	3 (1.3)
Discontinued study	7 (1.5)	2 (0.8)
<b>Median PFS (months) <sup>d</sup></b>	13.6	7.4
95% CI for median PFS <sup>d</sup>	11.0, 14.0	5.6, 9.0
<b>PFS rate at 12 months (%) <sup>d</sup></b>	52.6	34.8
95% CI for PFS rate at 12 months <sup>d</sup>	47.8, 57.1	28.7, 41.1
<b>PFS rate at 18 months (%) <sup>d</sup></b>	37.4	23.5
95% CI for PFS rate at 18 months <sup>d</sup>	31.7, 43.1	17.2, 30.3
 Hazard ratio <sup>e</sup>	 0.61	
95% CI for hazard ratio <sup>e</sup>	0.50, 0.76	
2-sided p-value <sup>e</sup>	<0.0001	





\* 민감도 분석 결과 evaluation time, attrition, ascertainment 분석결과 1차 평가분석 결과와 차이가 없었음

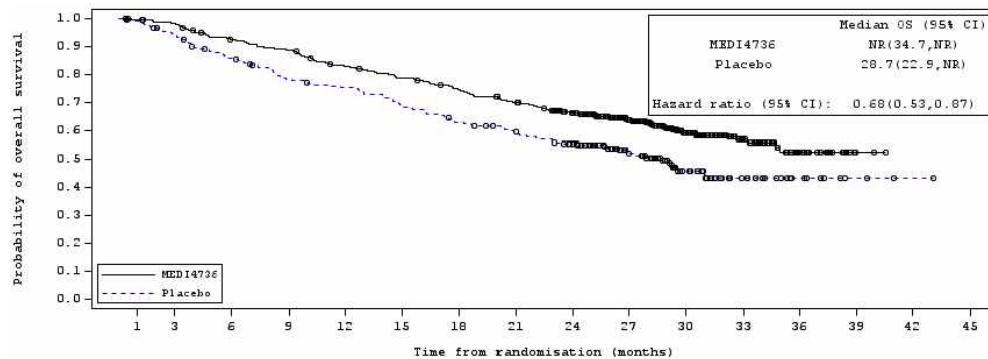
• 1차 평가변수인 OS의 결과 제출되지 않음(보완자료 제출)

- OS interim analysis 295사망이 일어난 시점(최종 target event의 61%도달, date cut-off 2018.3.22.)결과 제출
- 더발루맵투여군은 아직 중간값에 도달하지 못하였으며, 위약군(대조군)은 28.7개월의 중간값에 도달하였으며, 통계분석결과  $HR=0.68$ 로 (95%CI 0.53, 0.87,  $p=0.00251$ ) 더발루맵 투여군의 임상적 이익을 확인할 수 있음

	Number (%) of patients		
	Durvalumab	Placebo	Total
Patients enrolled <sup>a</sup>			983
Patients randomized	476 (48.4)	237 (24.1)	713 (72.5)
Full analysis set	476 (100.0)	237 (100.0)	713 (100.0)
Patients who received study treatment <sup>b</sup>	473 (99.4)	236 (99.6)	709 (99.4)
Patients who did not receive study treatment <sup>b</sup>	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.6)
Patients who completed 12 months of treatment <sup>c,d</sup>	232 (49.0)	82 (34.7)	314 (44.3)
Patients who discontinued study treatment <sup>c</sup>	241 (51.0)	154 (65.3)	395 (55.7)
Patients ongoing study at data cut-off date <sup>c</sup>	273 (57.4)	108 (45.6)	381 (53.4)
Patients who terminated study <sup>c</sup>	203 (42.6)	129 (54.4)	332 (46.6)
Subject decision <sup>e</sup>	22 (4.6)	14 (5.9)	36 (5.0)
Death	180 (37.8)	115 (48.5)	295 (41.4)
Subject lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- OS 중간분석 결과(2차 중간분석, date cut-off 2018.3.22., 299 OS events)

Survival status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
<b>Death, n (%)</b>	183 (38.4)	116 (48.9)
Censored patients, n (%)	293 (61.6)	121 (51.1)
<b>Median overall survival (months) [c]</b>	NR	28.7
95% CI for median overall survival [c]	34.7, NR	22.9, NR
<b>Survival rate at 12 months (%) [c]</b>	83.1	75.3
95% CI for survival rate at 12 months [c]	79.4, 86.2	69.2, 80.4
<b>Survival rate at 24 months (%) [c]</b>	66.3	55.6
95% CI for survival rate at 24 months [c]	61.7, 70.4	48.9, 61.8
2-sided p-value [d]	0.005	
<b>Hazard ratio, comparing Durvalumab vs. Placebo [e]</b>	0.68	
99.73% CI for hazard ratio [e][f]	0.469, 0.997	
95% CI for hazard ratio [e]	0.53, 0.87	
2-sided p-value [e]	0.00251	



Number of patients at risk																
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
MEDI4736	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

## 2) 2차 평가변수 분석 결과(OS24개월, PFS12, PFS18, TTDM, ORR, DoR, QoL)

- 중간 분석에서, 위약 대비 더발루맵 치료는 RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거하여 ORR 의 임상적으로 유의미한 개선을 야기했다 (각각 16.0 % 대비 28.4 %; 명목상 p-값 < 0.001). CR 을 보인 환자의 비율은 위약 그룹의 0.5 % (1 명의 환자)와 비교하여 더발루맵 그룹에서 1.4 % (6명의 환자)였다.

	더발루맵 (N = 443)	위약 (N = 213)
객관적 반응률 (%)	28.4	16.0
95 % CI (%) <sup>b</sup>	24.28, 32.89	11.31, 21.59
p-값 <sup>c</sup>	< 0.001	

	더발루맵 (N = 443)	위약 (N = 213)
<b>반응, n (%)</b>	<b>126 (28.4)</b>	<b>34 (16.0)</b>
완전 반응 <sup>a</sup>	6 (1.4)	1 (0.5)
부분 반응 <sup>a</sup>	120 (27.1)	33 (15.5)
<b>비-반응, n (%)</b>	<b>317 (71.6)</b>	<b>179 (84.0)</b>
안정 병변 ≥ 8 주	233 (52.6)	119 (55.9)
진행	73 (16.5)	59 (27.7)
RECIST 진행	66 (14.9)	55 (25.8)
사망	7 (1.6)	4 (1.9)
평가 불가능	10 (2.3)	1 (0.5)
안정 병변 < 8 주	0	0
불완전한 베이스라인 이후 평가	10 (2.3)	1 (0.5)

- (DoR) 반응은 지속성이 있었고, 위약 그룹의 13.8 개월과 비교하여 더발루맵 그룹에서는 DoR의 중앙값에 도달하지 못했다.

Statistic	Durvalumab (N=126)	Placebo (N=34)
Number of responders who subsequently progressed or died, n (%)	24 (19.0)	14 (41.2)
DoR from onset of response (months) <sup>a, b</sup>		
- 25th percentile (95% CI)	10.3 (6.1, NR)	5.9 (1.4, 9.4)
- Median (95% CI)	NR (NR, NR)	13.8 (6.0, NR)
- 75th percentile (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (13.8, NR)
Percentage remaining in response at <sup>b</sup>		
- 6 Months	84.3	68.4
- 12 Months	72.8	56.1
- 18 Months	72.8	46.8

- 첫 번째 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간(TFST)
  - 더발루맵 군 환자 총 146 명(30.7%)과 위약 군 환자 102 명(43.0%)이 질병과 관련된 후속 항암 요법을 받았다. 두 투여군 환자 대부분이 세포독성 화학요법을 받았다(카보플라틴 및 페메트렉시드 등): 더발루맵 군의 100 명(21.0%) 및 위약 군의 56 명(23.6%). 더발루맵 군 환자 총 52 명(10.9%)과 위약 군 환자 45 명(19.0%)이 방사선 요법을 받았다. 더 많은 위약 군 환자가 면역요법을 투여받았다(13.9% vs. 더발루맵 군 4.0%).

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events <sup>a</sup> , n (%)	194 (40.8)	132 (55.7)
Subsequent therapy <sup>b</sup>	146 (30.7)	102 (43.0)
Death	48 (10.1)	30 (12.7)
Censored patients, n (%)	282 (59.2)	105 (44.3)
Median time to first subsequent therapy or death (months) <sup>c</sup>	19.1	11.3
95% CI for Median time to first subsequent therapy or death <sup>c</sup>	16.6, NR	9.0, 15.8
Hazard ratio	0.62	
95% CI for hazard ratio	0.49, 0.78	
2-sided p-value	<0.0001	

- (TTDM)(사망 또는 원격전이까지의 시간)더발루맵 투여는 위약과 비교하여 더 적은 수의 사건을 초래하였고 더 긴 TTDM 중간값을 이끌어냈다 (HR: 0.52; 95% CI: 0.39, 0.69; 명목 p <0.0001). TTDM 중간값은 더발루맵 군에서 23.2 개월이었고 (95% CI: 23.2, 도달하지 않음), 이에 비해 위약군에서는 14.6 개월이었다(95% CI: 10.6, 18.6).

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events <sup>a</sup> , n (%)	131 (27.5)	98 (41.4)
Distant metastasis <sup>b</sup>	67 (14.1)	56 (23.6)
Death in the absence of distant metastasis	64 (13.4)	42 (17.7)
Censored patients, n (%)	345 (72.5)	139 (58.6)
Censored distant metastasis <sup>c</sup>	2 (0.4)	0
Censored death <sup>d</sup>	10 (2.1)	1 (0.4)
Distant metastasis free at time of analysis	309 (64.9)	124 (52.3)
Lost to follow-up	1 (0.2)	0
Withdrawn consent	16 (3.4)	12 (5.1)
Discontinued study	7 (1.5)	2 (0.8)
Median time to death or distant metastasis (months) <sup>e</sup>	23.2	14.6
95% CI for time to death or distant metastasis <sup>e</sup>	23.2, NR	10.6, 18.6
Hazard ratio <sup>f</sup>	0.52	
95% CI for hazard ratio <sup>f</sup>	0.39, 0.69	
2-sided p-value <sup>f</sup>	<0.0001	

- 환자 보고 결과 자료는 60 주에 이르는 동안 두 그룹에 대해 높은 수준의 순응도를 나타냈다(80

% 초과). 모든 하위척도 전반에 걸친 결과는 더발루맵에 대해 더 긴 시험 치료 기간에도 불구하고, 더발루맵 및 위약 그룹 사이에 증상 악화, 기능, 및 전반적 QoL의 어떠한 유의미한 차이도 나타나지 않았다.

• ADA결과

Cohorts	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N=401)	Placebo Q2W (N=200)
ADA prevalence <sup>a,f</sup>	18 (4.5%)	10 (5.0%)
ADA incidence (treatment-emergent) <sup>b,f</sup>	7 (1.7%)	5 (2.5%)
ADA-positive at baseline and post-baseline <sup>f</sup>	2 (0.5%)	2 (1.0%)
ADA-positive post-baseline only <sup>f</sup>	7 (1.7%)	5 (2.5%)
ADA-positive at baseline only <sup>f</sup>	9 (2.2%)	3 (1.5%)
Treatment-boosted ADA <sup>c,f</sup>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ADA-persistently-positive <sup>d,f</sup>	6 (1.5%)	6 (3.0%)
ADA-transient-positive <sup>e,f</sup>	3 (0.7%)	1 (0.5%)
nAbs-positive at any visit <sup>f</sup>	3 (0.7%)	0 (0.0%)

3) 하위군 분석 결과

- PD-L1 발현에 관계 없이, 더발루맵에 유리한 PFS 이익이 관찰되었다 (25 %미만인 경우 HR: 0.59; 95 % CI: 0.43, 0.82 그리고 25 % 이상인 경우 HR: 0.41, 95 % CI: 0.26, 0.65).

(추가보완제출 자료)

보완자료로 제출한 추가 OS자료 분석결과 PD-L1<1%미만인 경우 HR 1.36 (95%CI 0.79, 2.34)의 결과로 대조군과의 임상적 유의성을 보이지 못함

PD-L1 1%~5%인군, PD-L1≥25%인군, PD-L1불명인 군에서는 임상적 유의성을 보였음

	All Patients (ITT)		PD-L1 Unknown		PD-L1 TC ≥25%		PD-L1 TC 1 to <25%		PD-L1 TC <1%	
	Durva (N=476)	Placebo (N=237)	Durva (N=174)	Placebo (N=88)	Durva (N=115)	Placebo (N=44)	Durva (N=97)	Placebo (N=47)	Durva (N=90)	Placebo (N=58)
Progression-free survival (BICR; RECIST 1.1)										
Number of events (%)	214 (45.0)	157 (66.2)	81(46.6)	58 (65.9)	48 (41.7)	31 (70.5)	36 (37.1)	28 (59.6)	49 (54.4)	40 (69.0)
Median	16.8	5.6	14.0	6.4	17.8	3.7	NR	9.0	10.7	5.6
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)		0.59 (0.42, 0.83)		0.41 (0.26, 0.65)		0.49 (0.30, 0.80)		0.73 (0.48, 1.11)	
Overall survival										
Number of events (%)	183 (38.4)	116 (48.9)	72 (41.4)	52 (59.1)	37 (32.2)	23 (52.3)	33 (34.0)	22 (46.8)	41 (45.6)	19 (32.8)
Median	NR	28.7	33.2	23.5	NR	21.1	NR	29.1	NR	NR
HR (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)		0.62 (0.43, 0.89)		0.46 (0.27, 0.78)		0.60 (0.35, 1.03)		1.36 (0.79, 2.34)	

BICR Blinded Independent Central Review; ITT Intent-to-treat; NR, Not reached; OS Overall survival; PD-L1 Programmed cell death ligand-1; PFS Progression-free survival; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC Tumor cell

Data source: Tables 11.2.2.1 and 11.2.2.10 in PACIFIC Interim CSR, Module 5.3.3.1, [Tables 11.2.1.1, 11.2.1.3, 11.2.18.5.A, 11.2.18.6.A, 11.2.18.3.A](#).

- EGFR 변이 양성 종양을 보이는 환자 수는 적고 소수의 사건을 동반했다; 따라서 이 하위 그룹에 대한 해석은 EGFR 변이 하위 그룹에 대한 HR은 1.0을 가로지르는 넓은 신뢰 구간을 동반했고 더발루맵에 유리한 0.76이었음에도 신중하게 이루어져야 한다.

4) 안전성 결과

- 가장 흔한 AE는 기침 (더발루맵 및 위약에 대해 각각 35.4 % vs 25.2 %), 피로 (23.8 % vs 20.5 %), 호흡곤란 (22.3 % vs 23.9 %), 방사선 폐장염 (20.2 % vs 15.4 %), 및 설사 (18.3 % vs 18.8 %)를 포함했다.
- CTCAE Grade 3 또는 Grade 4의 AE는 더발루맵으로 치료 받은 환자의 32 % 그리고 위약으로 치료 받은 환자의 27.8 %에서 보고되었다. 가장 흔한 CTCAE Grade 3 또는 Grade 4의 AE는 폐렴 [pneumonia] (더발루맵 및 위약에 대해 각각 4.4 % vs 4.3 %), 빈혈 (2.9 % vs 3.4 %), 고혈압 (2.1 % vs 0.9 %), 및 폐장염 (1.7 % vs 2.1 %)을 포함했다.



- SAE는 더발루맵 및 위약을 투여 받는 환자의 각 28.6 % 및 22.6 %에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 SAE는 폐렴 (더발루맵 및 위약 그룹에서 각각 5.7 % vs 5.1 %), 폐장염 (각각 3.4 % vs 3.0 %), 및 방사선 폐장염 (각각 3.6 % vs 1.3 %)이었다.
  - 본제와의 인과관계가 있는 SADR의 경우 대부분 폐렴이었으며, 발열에서 후유증을 보이는 것을 제외하고는 모두 회복되었음
- 최고 CTCAE Grade 3 또는 Grade 4의 AESI는 더발루맵 및 위약으로 치료 받은 환자의 각각 8.2 % 및 3.8 %에서 보고되었다. 시험약 중단을 야기한 AESI는 각각 더발루맵 및 위약으로 치료 받은 환자의 7.4 % 및 3.8 %에서 보고되었다. 적어도 1 회의 투여 지연을 야기한 AESI는 더발루맵으로 치료 받은 13.7 %의 환자 그리고 위약으로 치료 받은 5.6 %의 환자에서 발생했다.

AE category	Number (%) of patients <sup>a</sup>	
	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AE	460 (96.8)	222 (94.9)
Any AE causally related to treatment <sup>b</sup>	322 (67.8)	125 (53.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	152 (32.0)	65 (27.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment <sup>b</sup>	57 (12.0)	11 (4.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	136 (28.6)	53 (22.6)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment <sup>b</sup>	40 (8.4)	8 (3.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	73 (15.4)	23 (9.8)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment <sup>b</sup>	47 (9.9)	8 (3.4)
Any AE with outcome of death	21 (4.4)	14 (6.0)
Any AE with outcome of death, causally related to treatment <sup>b</sup>	7 (1.5)	3 (1.3)
Any AE leading to dose delay <sup>c</sup>	202 (42.5)	72 (30.8)
Any AESI	314 (66.1)	114 (48.7)

- 사망의 결과를 동반한 AESI는 더발루맵으로 치료 받은 4 명 (0.8 %)의 환자 (4 건의 폐장염) 그리고 위약으로 치료 받은 4 명 (1.7 %)의 환자 (3건의 폐장염 및 1 건의 호산구성 심근염)에서 보고되었다.
- 사망
  - 더발루맵 21명(14.4%), 위약 14명(6.0%)

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a]	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any AE with outcome of death	21 ( 4.4)	14 ( 6.0)
Infections and infestations	5 ( 1.1)	5 ( 2.1)
Pneumonia	1 ( 0.2)	3 ( 1.3)
Pneumonia bacterial	1 ( 0.2)	0
Pneumonia pneumococcal	1 ( 0.2)	0
Pneumonia streptococcal	0	1 ( 0.4)
Sepsis	1 ( 0.2)	0
Septic shock	1 ( 0.2)	0
West Nile viral infection	0	1 ( 0.4)
Cardiac disorders	5 ( 1.1)	2 ( 0.9)
Cardiac arrest	2 ( 0.4)	1 ( 0.4)
Cardiomyopathy	1 ( 0.2)	0
Cardiopulmonary failure	1 ( 0.2)	0
Eosinophilic myocarditis	0	1 ( 0.4)
Myocardial infarction	1 ( 0.2)	0
Vascular disorders	1 ( 0.2)	0
Aortic dissection	1 ( 0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 ( 1.7)	4 ( 1.7)
Dyspnoea	1 ( 0.2)	0
Emphysema	1 ( 0.2)	0
Haemoptysis	1 ( 0.2)	1 ( 0.4)
Pneumonitis	4 ( 0.8)	3 ( 1.3)
Respiratory distress	1 ( 0.2)	0
Respiratory failure	1 ( 0.2)	0
Gastrointestinal disorders	0	1 ( 0.4)
Intestinal obstruction	0	1 ( 0.4)

- 더발루맵 7명(1.5%), 위약 3명(1.3%)(치료와 관련있는 사망)

### 6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 시험 1108 의 NSCLC 코호트에서, PD-L1 TC  $\geq 25\%$ 인 환자의 ORR (BICR, RECIST 1.1)은 1 차(1L) 환자에서는 26.8% (DoR 중간값: 19.35 개월), 2 차(2L) 환자에서는 23.1% (DoR 중간값은 도달하지

않음), 3 차 이상(3L+) 환자에서는 18.9%(DoR 중간값은 도달하지 않음)였다.

- (ATLANTIC) 한 가지 백금 기반 화학요법을 포함해 이전에 적어도 두 가지 이상의 전신 치료요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암(IIIB-IV기) 환자들에서 MEDI4736의 제II상, 비대조, 공개, 다기관, 국제 임상시험

(시험목적)	일차목적 ORR 측면에서 MEDI4736 치료의 유효성 평가
	이차목적 · DoR, PFS, DCR, OS, DSR 측면에서 MEDI4736 의 유효성 추가 평가: · MEDI4736 의 안전성 및 내약성 프로파일 평가 · MEDI4736 의 PK 평가 · MEDI4736 의 면역원성 연구 · 환자의 PD-L1 발현 및 종양 미세환경 내 위치와 MEDI4736 유효성 결과 간의 관련성 연구
코호트군	<b>Cohort 1 (EGFR/ALK positive)</b> To assess the efficacy of MEDI4736 treatment in terms of ORR in PD-L1 positive patients ( $\geq 25\%$ of TCs with membrane staining)
	<b>Cohort 2 (EGFR/ALK wild type/unknown)</b> To assess the efficacy of MEDI4736 treatment in terms of ORR in PD-L1 positive patients ( $\geq 25\%$ of TCs with membrane staining)
	<b>Cohort 3 (EGFR/ALK wild type/unknown)</b> To assess the efficacy of MEDI4736 treatment in terms of ORR in PD-L1 positive patients with $\geq 90\%$ of TCs with membrane staining

(임상시험결과)

매개변수	시험 1108			ATLANTIC (3 차 이상)		
	일차	이차	3 차 이상	코호트 1 (EGFR/ALK+)	코호트 2 (EGFR/ALK <sub>wt</sub> )	코호트 3 <sup>a</sup> (EGFR/ALK <sub>wt</sub> ) PD-L1 TC $\geq 90\%$ 만 해당
PD-L1 TC $\geq 25\%$						
N	41	52	53	74	146	68
객관적 반응률, n(%)	11 (26.8%)	12 (23.1%)	10 (18.9%)	9 (12.2%)	24 (16.4%)	21 (30.9%)
95% CI	(14.2% - 42.9%)	(12.5% - 36.8%)	(9.4%-32.0%)	(5.7%-21.8%)	(10.8%-23.5%)	(20.2%-43.3%)
DoR 중간값, 개월 (95% CI)	19.35 (2.9-19.4)	NR (4.1-NE)	NR (2.8-NE)	7.4 (5.4-9.2)	12.3 (7.6-NE)	NR (7.4-NE)
PD-L1 TC $< 25\%$						
N	11	26	71	28	93	—
객관적 반응률, n(%)	2 (18.2%)	0	3 (4.2%)	1 (3.6%)	7 (7.5%)	—
95% CI	(2.3% - 51.8%)	(0.0%-13.2%)	(0.9%-11.9%)	(0.1%-18.3%)	(3.1%-14.9%)	—
DoR 중간값, 개월 (95% CI)	9.07 (6.0-12.1)	NA (NE-NE)	NR (3.0-NE)	NC <sup>b</sup>	NR (4.6-NE)	—

<sup>a</sup> ATLANTIC 시험의 코호트 3 만 PD-L1 TC  $\geq 90\%$ 인 환자를 포함하였다.

<sup>b</sup> 반응자가 1 명이었기 때문에 중간값은 산출되지 않았다.

ALK 역형성 티프중 키나제; CI 신뢰구간; EGFR 표피 성장인자; PD-L1 프로그램화된 세포 사멸 리간드-1; N 군 내 환자 수; n 반응을 보인 환자 수; NA 입수되지 않음; NC 산출할 수 없음; NE 추정할 수 없음; NR 기록되지 않음; TC 종양 세포; wt 야생형.

ATLANTIC 시험에서, 모든 환자는 1 가지 백금-기반 화학요법을 포함하여 이전에 2 가지 이상 전신 치료를 받았다. PD-L1 TC  $\geq 25\%$ 이며 EGFR/ALK 야생형/미상 코호트 2 에서의 ORR 은 16.4%였다 (DoR 중간값: 12.3 개월). ORR 은 PD-L1 발현이 더 강화된(즉,  $\geq 90\%$ ) 환자에서 수치상 더 높았다: 코호트 3 에서 30.9% (DoR 중간값은 도달하지 않음). 반응은 EGFR/ALK+ 코호트 1 에서 관찰되었지만, ORR 은 다른 코호트보다 대체로 더 낮았다(PD-L1 TC  $\geq 25\%$ 이 환자에서 12.2%).

### 6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 확증임상(PACIFIC)임상을 통하여 백금-기반 또는 화학방사선 요법을 받은 비소세포폐암 환자에서 더발루맙의 유효성 결과를 제출하였음
  - 공동 일차평가변수였던 **무진행생존률(PFS)** 평가결과, 더발루맙군은 13.6개월[95%CI 11.0-14.0개월] 위약군은 7.4개월 [95%CI 5.6-9.0개월]이었으며, **HR=0.61 [95%CI 0.50, 0.76], p=0.001로 우월함을 입증하였음**
  - 추가적으로 제출한 2차 중간분설 결과 **전체생존률(OS)** 평가결과, 더발루맙군은 중앙값에 도달하지 못하였고 [95%CI 34.7, NR] 위약군은 28.7개월 [95%CI 22.9, NR]이었으며, **HR=0.68 [95%CI 0.53, 0.87] p=0.00251로 우월함을 입증하였음**
  - 다만, 최종 전체생존률에 대한 결과 제출은 허가조건 부여가 필요함
- 2차 평가변수로 설정된 ORR, DoR, TTDM(후속요법 또는 사망까지 시간), TTDM(사망 또는 원격전이까지 시간) 등 분석결과 더발루맙군이 대조군(위약)과 비교하였을 때 치료적 유익성이 보이는 일관적 결과를 보였음
- 하위군 평가결과
  - 1) PD-L1의 발현율(25%기준)에 따라 25%이상인 군과 PD-L1 unknown군에서는 무진행생존률(HR=0.41, 95CI% 0.26, 0.65, HR=0.59, 95CI% 0.42, 0.83), 전체생존률(HR=0.46, 95CI% 0.27, 0.78, HR=0.62, 95CI% 0.43, 0.89)을 보이며 대조군(위약)군에 우월함을 보였음. PD-L1 1 ~ 25% 미만군에서 무진행생존률(HR=0.49, 95CI% 0.30, 0.80), 전체생존률(HR=0.60, 95CI% 0.35, 1.03)으로 전체생존률에서 95% 신뢰구간이 위험비 1을 넘어서는 결과를 보였으나, 무진행생존률에서는 우월함을 보였음  
다만, PD-L1 1% 미만군에서 전체생존률(HR=0.136, 95CI% 0.079, 2.34)로 대조약보다 우월함을 보이지 못하였음
  - 2) EGFR 변이 유무 관련해서는 EGFR 음성인 하위군에서는 무진행생존률 및 전체생존률에서 대조군에 비해 우월한 결과를 보였으나,  
EGFR 양성 환자 군에서는 유의미한 OS 하위군 분석을 할 수 없었음(분석결과가 없는 사유: EGFR 양성이었던 환자의 수가 적었고 이 군에서 발생한 사건 수도 적어 추가적인 분석을 할수 없었음)  
무진행생존률에서도 HR값은 0.76이었으나 신뢰도 구간이 넓어 그 결과값을 신뢰할 수 없음. 다만 반응률에서는 EGFR 음성군과 유사한 반응률을 보였음.
  - 3) 다른 기타 하위군에서는 무진행생존률과 전체 생존률과 유사한 결과를 보임에 따라 병기, 인종 및 이전 질병진행상태에 관계없이 더발루맙의 효과적 이익을 보였음

### 6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대조약이 위약임을 고려하였을 때 시험약에서의 이상반응 발생비율이 많이 높지 않았음
  - 대조군에 비해 높은 비율로 발생하였던 이상반응 중 기침, 발열, 폐렴, 소양증, 갑상선 기능저하증, 갑상선 기증 항진증의 발생 비율을 유사제제(PD-L1억제제, 키트루다, 비소세포폐암, 적응증은 다름)과 비교하였을 때, 발생비율이 유사하였으며, PD-L1억제제에서 보이는 이상반응 프로파일과 거의 유사함
- 인과관계가 있는 중대한 이상반응이 대조군 위약에 비해 두 배 이상 높았으나, 대조군은 위약임을 감안하여야하며, 보였던 폐렴, 심근염, 신장염 등 발현비율과 중대한 이상반응 프로파일이 유사제제와 유사하였음

## 6.4. 가교자료

- <별첨 1> 가료자료 제출 면제

- ‘생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제와 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 항암제 등 식품의약품안전처장이 인정하는 경우, 1) 표준요법 또는 이에 준하는 치료법에 없는 경우’에 해당함
- 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우에 해당하는 항암제는 가교를 면제하고 있음
- 병기 III에서 백금기반 화학-방사선 요법 후 질병의 진행되지 않는 환자에게 투여하는 허가된 항암제는 없음(따라서 임상시험시 대조약을 사용하지 못하고 위약을 사용하고 있음)
- 질병이 진행될때까지 임상적 관찰만 하는 것이 기존 방식임. 백금기반-화학요법치료시 %가 재발하며, 재발시의 생존률은 %정도로 예상함. 따라서 본 치료제를 통하여 무진행생존기간을 연장함(대조군 5.5개월, 시험군 16.8개월)으로서 생존기간을 연장하는데 의의가 있음
- 최근에는 NCCN 지침에서 화학-방사선요법 후 질병이 아직 진행되지 않은 환자에서의 유일한 요법으로 임핀지주(더발루맵)가 채택되었음

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 PACIFIC 임상 3상시험 결과, 무진행생존률(HR: 0.52; 98.9 % CI: 0.39, 0.70;  $p < 0.0001$  미만) 및 전체생존률의 결과(HR=0.68, 95%CI 0.53, 0.87,  $p=0.00251$ )를 통하여 ‘확정적, 백금-기반, 또는 화학방사선 요법 이후 진행되지 않은 국소 진행성, 절제 불가능 비소세포폐암’에서 통계적 임상적 치료적 유익성을 확인할 수 있었음

2차 평가변수 반응률(ORR), 반응지속기간(DoR), 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간 (TFST), 사망또는 원격전이까지의 시간(TTDM)등에서 위약군에 비해 투여의 이익을 일관적으로 확인할 수 있었음

- 추가적으로 하위군 분석 결과, PD-L1의 발현률에 따른 결과 PD-L1의 발현이 높을수록 전체생존률, 무진행생존률에서 치료의 효과가 높음을 확인할 수 있었으며, 발현률이 낮은 경우(1%미만)에서 OS에서는 대조군과 비교했을 때 치료적 유익을 확인할 수 없었으나, PFS 및 반응률에서는 치료적 유익성을 확인할 수 있었다.

다음과 같은 사유로 PD-L1의 발현율과 관계없이 모든 환자군에서 투여를 하는 치료적 유익성이 있다고 판단함

- ① 전체생존률에서는 우월성을 입증하지 못하였지만 PFS 및 ORR을 통하여 치료적 유익성을 확인할 수 있었음, 더발루맵은 비소세포폐암환자에서 병기(III)환자의 방사선헌화학요법 이후 공고요법(consolidation)으로 사용하는 것으로 PFS의 결과를 주목하여 불만하다. PFS 결과 HR=0.73 (95%CI 0.48, 1.11)로 신뢰도 구간이 다른 군에 비해 넓게 분포하였으나 투여의 유익성(benefit)이 위해성(risk)보다 더 있다고 판단됨
- ② PD-L1 1% 미만인 군에서 전체생존률에서 우월함을 보이지 못했던 후향적 분석하다보니 결과분석의 bias가 있다고 판단됨.
  - 대조군(위약군)이 다른 하위군(PD-L1 1% 이상)에 비해 좋은 결과를 보임(다른 군에서는 median OS 도달하였는데 해당군에서는 median OS에 도달하지 못함)
- ③ 또한 본 임상시험에서는 임핀지 투여시점보다 이전인 방사선헌화학요법을 시작하기 전 보관된 표본을 분석한 것으로 방사선 화학요법이후 PD-L1의 환경이 변화될 수 있어서 그 결과를 신뢰하기 어려움
  - 방사선 화학요법이 PD-L1의 발현을 증가시킬수 있다는 가설이 존재하여 PACIFIC 연구에서는 전체 환자군을 대상으로 임상을 진행함



- 근치적 방사선회복요법을 받은 암 및 주변조직에 대해 바이오마커 확인 목적으로 조직검사는 적절하지 않음(방사선 섬유화 또는 감염의 취약성 등의 이유로). 따라서 방사선회복요법 이후 바이오마커를 검사하여 더발루맵을 투여하는 것을 옳지 않다고 판단됨

다른 하위군 분석 결과 EGFR의 변이가 있을 경우, 제한된 피험자수로 인한 무진행생존률(95% 신뢰구간이 넓음) 및 전체생존률(분석결과 없음)에서 치료적 유의성을 확인하기 어려웠음.

EGFR의 변이가 있는 군(양성군)의 경우 ①PD-L1과 EGFR변이와 작용기전에서 연관이 없으며 ② 임상시험에서 PFS 및 ORR에서 임상적 유의성을 확인하였으며 ③비소세포폐암 III기에서 EGFR 양성 환자에서 별도 사용하는 약이 없음을 고려하여 양성군에서도 투여가 이익이라고 판단함

- 이상사례의 발생률은 모든 등급 및 3-4등급에서 유사한 발생률을 보였음. 다만, 중대한 이상반응 및 투약중단으로 이어진 이상반응은 대조군에 비해 높은 발생률을 보였다. 중대한 이상반응 및 투약 중단으로 이어진 이상반응은 유사제제(PD-L1억제제, 니볼루맵, 비소세포폐암)과 유사한 면역관련 이상반응(폐렴, 심근염, 신장염 등)이며 이는 면역억제제를 통하여 사전에 관리될 수 있다고 판단됨.

## 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국FDA승인 (2017.5.1.)
  - 비소세포폐암 적응증 추가(2018.2.16.)
- EMA 승인 (2018.9.20.)

## 8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 국내 유사품목 없음

### <붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

#### □ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2018.12.04
제품명	임핀지주(더발루맵)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.0(2018.11.21)
주성분 및 함량	더발루맵 120mg		
효능·효과	백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료		

#### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
면역 매개성 폐렴	일반적 의약품 감시 활동 / 비중재 시험 (Post-Marketing Surveillance, PMS) / Early Access Program (EAP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 폐렴을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서</li> </ul>
면역 매개성 간염		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 간염을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서</li> </ul>
면역 매개성 대장염 또는 설사		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 대장염 또는 설사를 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서</li> </ul>
면역 매개성 갑상선		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법:</li> </ul>

기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증	· ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 갑상선 기능 저하증을 확인 하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 ‘용 법용량’ 및 ‘사용상의 주의사항’ 중 4. 일 반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 부신 기능 부전	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 부신 기능 부전을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 ‘용법용 량’ 및 ‘사용상의 주의사항’ 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 뇌하수체염 또는 뇌하수체 저하증	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 뇌하수체염 또는 뇌하수체 저하증을 확인하고 관리하는 방법에 대 한 사항으로 ‘용법용량’ 및 ‘사용상의 주 의사항’ 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 T1DM	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 T1DM을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 ‘용법용량’ 및 ‘사 용상의 주의사항’ 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 신장염	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 신장염을 확인하고 관리하 는 방법에 대한 사항으로 ‘용법용량’ 및 ‘사용상의 주의사항’ 중 4. 일반적 주의사 항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 발진 또는 피부염	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: ‘사용상의 주의사항’ 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 발진 또는 피부염을 확인하 고 관리하는 방법에 대한 사항으로 ‘용법 용량’ 및 ‘사용상의 주의사항’ 중 4. 일반 적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료

		환자용 사용설명서 · 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 심근염을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
면역 매개성 심근염		
면역 매개성 근육염/다발 근육염		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 면역 매개성 근육염/다발 근육염을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
주입 관련 반응		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 주입 관련 반응을 확인하고 관리하는 방법에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 전문가용 교육자료 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역 매개성 췌장염		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 imAE의 모니터링 및 관리에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항
기타 드문 잠재적 면역 매개성 이상반응들	일반적 의약품 감시 활동 / 비중재 시험 (Post-Marketing Surveillance, PMS) / Early Access Program (EAP)	
임신 중 사용		· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 사용 및 14. 전문가를 위한 정보 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
중등증 또는 중증 간장애 환자	일반적 의약품 감시 활동 / 비중재 시험 (Post-Marketing Surveillance, PMS) /	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 10. 간장애 환자에 대한 투여, 14. 전문가를 위한 정보 · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서

중증 신장에 환자	Early Access Program (EAP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 9. 신장에 환자에 대한 투여, 14. 전문가를 위한 정보</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서</li> </ul>
이전에 항 CTLA-4 요법을 포함하는 면역 요법을 받던 중 3등급 이상의 imAE가 발생하거나 또는 모든 치료되지 않은 1등급을 초과하는 imAE가 발생한 환자		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 14. 전문가를 위한 정보 imAE의 모니터링 및 관리에 대한 사항으로 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의사항</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서</li> </ul>
기준에 자가면역질환을 가진 환자		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것. 3. 약물이상반응</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서</li> </ul>
기준에 결핵, B형 간염, C형 간염, 또는 HIV를 포함하는 활성 감염을 가진 환자		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 14. 전문가를 위한 정보</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서</li> </ul>
임상시험 참여 전 30일 이내 또는 임핀지 투여 30일 이내 약독화 생백신을 접종한 환자		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' 중 14. 전문가를 위한 정보</li> <li>· 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서</li> </ul>