의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.05.09.	접수번호	20180104143
신청구분		신약(□최초, ■변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한국로슈		
제 품 명		티쎈트릭주(아테졸리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아테졸리주맙		
분류번호		420(항악성종양제)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 이 약 1바이알(20mL) 중 아테졸리주맙 1200밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.01.12.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 보관 사용기간 : 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : 2017.09.29. (요로상피암 2차요법 적응증 추가) FDA : 2016.05.18. (요로상피암 2차요법 적응증 추가)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	박지혜, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 권도연, 김세은, 오호정
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

요로상피암

1. 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않은 PD-L1 발현 비율 5% 이상의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 치료

2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 치료

비소세포폐암

1. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

2. 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 환자는 이 약을 투여하기 전에 표적치료제로 치료를 해야 한다.

○ 용법·용량

권장용량

이 약의 초회 용량을 60분에 걸쳐 주입한다. 첫 주입에 내약성을 보일 경우, 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다. 이 약을 급속 정맥주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다.

이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암화학요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

단독요법

비소세포폐암의 2차 치료, 요로상피암의 1/2차 치료:

이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적주입한다.

병용요법
병용약제의 처방 정보를 확인한다.

비편평 비소세포폐암의 1차 치료:
이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법
유도기: 3주 간격으로 4주기 또는 6주기 동안 이 약 1200mg을 정맥 점적주입 후 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 투여한다.
유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙을 투여한다.

치료기간
이 약은 임상적 이점이 없거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

투여 지연 또는 누락
이 약의 계획된 투여를 놓친 경우에는 가능한 빨리 투여해야 한다. 투여 일정은 투여 간 3주 간격을 유지하도록 조정해야 한다.

용량조절
이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다.
특정 약물이상반응에 대한 권고 사항은 표1을 참고한다.

표1 약물이상반응에 대한 용량 조절 지침

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역 관련 폐렴	2등급	투여 보류1
	3등급 또는 4등급	영구 중단
면역 관련 간염	2등급 (5-7일이상 지속되어 ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배 이상 또는 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 이상)	투여 보류1
	3등급 또는 4등급 (ALT 또는	영구 중단

	AST가 정상상한치의 5배 이상 또는 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상)	
면역 관련 대장염	2등급 설사 또는 대장염	투여 보류1
	3등급 설사 또는 대장염	투여 보류1 정맥주사용 코르티코스테로이드를 시작하고, 증상이 개선되면 경구용 코르티코스테로이드로 전환한다
	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
면역 관련 갑상선 기능 저하증	증상성	투여 보류2 갑상선 호르몬 대체 요법을 시작한다
면역 관련 갑상선 기능 항진증	증상성	투여 보류2 필요 시 항갑상선 요법을 시작한다
면역 관련 부신 기능 부전	증상성	투여 보류1
면역 관련 뇌하수체염	2등급 또는 3등급	투여 보류1
면역 관련 제1형 당뇨병	3등급 이상의 고혈당증 (공복 혈당>250mg/dL)	투여 보류2 인슐린 치료를 시작한다
면역 관련 수막염, 뇌염, 근무력 증후군, 중증 근무력증, 길랑바레 증후군	모든 등급	영구 중단
면역 관련 췌장염	2등급 또는 3등급 3등급 이상의 혈청 아밀라아제 또는 리파제 증가(정상	투여 보류1

	상한치의 2배 초과)	
	4등급 또는 모든 등급의 재발성 췌장염	영구 중단
면역 관련 심근염	2등급	투여 보류
	3등급 또는 4등급	영구 중단
면역 관련 신장염	2등급	투여 보류[1]
	3등급 또는 4등급	영구 중단
주입 관련 반응	1등급 또는 2등급	주입 속도를 낮추거나 투여를 중단한다
	3등급 또는 4등급	영구 중단
발진	3등급	투여 보류
	4등급	영구 중단

[1] 코르티코스테로이드 요법(1일 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양) 치료를 시작해야 한다. 12주 이내에 약물이상반응이 부분 또는 완전 해소(0-1등급)되고, 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량된 환자는 이 약을 재개할 수 있다.

[2] 증상이 조절되고 환자가 임상적으로 안정되면 이 약을 재개할 수 있다.

기타 면역 관련 반응은 반응의 유형과 중증도에 따라 2등급 또는 3등급의 면역관련 약물이상반응의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 코르티코스테로이드 요법(1일 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양)을 시작해야 한다.

증상이 1등급 이하로 개선되면, 임상적으로 필요 시 코르티코스테로이드를 서서히 감량한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

4등급의 면역 관련 약물이상반응의 경우 또는 반응 발생 시점부터 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

각 약물이상반응에 대한 빈도 분류는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(< 1/10,000)와 같은 규칙에 근거하였다.

단독요법

이 약 단독요법의 안전성은 다양한 암종의 환자 3075명의 통합된 자료 및 모든 임상시험에 걸쳐 누적 노출된 것으로 추정되는 약 13000명 이상의 환자에 대한 추가 자료에 근거한다. 표 2는 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응(ADR)을 요약하였다.

표 2. 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응	이 약 (3075명)			
신체기관계	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	5 등급 (%)	빈도(모든 등급)
혈액 및 림프계 이상				
혈소판감소증[O]	113 (3.7%)	27 (0.9%)	0 (0%)	흔하게
심장 이상				
심근염[a]	-	-	-	드물게
내분비계 이상				
갑상선기능저하증[b]	149 (4.8%)	6 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
갑상선기능항진증[c]	28 (0.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
부신기능부전[d]	12 (0.4%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
뇌하수체염	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
당뇨병[e]	10 (0.3%)	6 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
위장관계 이상				
설사	609 (19.8%)	36 (1.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
연하장애	82 (2.7%)	16 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
대장염[f]	34 (1.1%)	18 (0.6%)	0 (0%)	흔하게
오심	728 (23.7%)	35 (1.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
구토	471 (15.3%)	24 (0.8%)	0 (0%)	매우 흔하게
복통	261 (8.5%)	33 (1.1%)	0 (0%)	흔하게
췌장염[g]	8 (0.3%)	6 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
아밀라아제 증가	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
지질분해효소 증가	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
전신 및 투여부위 이상				
오한	199 (6.5%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
피로	1093 (35.5%)	108 (3.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
무력증	454 (14.8%)	61 (2.0%)	0 (0%)	매우 흔하게
인플루엔자 유사 질병	180 (5.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
발열	613 (19.9%)	16 (0.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
주입관련반응[h]	30 (1.0%)	4 (0.1%)	0 (0%)	흔하게
간담도계 이상				
ALT 증가	160 (5.2%)	44 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
AST 증가	173 (5.6%)	44 (1.4%)	0 (0%)	흔하게

간염[i]	62 (2.0%)	25 (0.8%)	1 (<0.1%)	흔하게
면역계 이상				
과민반응	35 (1.1%)	3 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
감염 및 감염증				
요로감염[q]	360 (11.7%)	84 (2.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	799 (26.0%)	35 (1.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
저칼륨혈증	137 (4.5%)	32 (1.0%)	0 (0%)	흔하게
저나트륨혈증	163 (5.3%)	94 (3.1%)	0 (0%)	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	428 (13.9%)	23 (0.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
요통	471 (15.3%)	52 (1.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
근골격통	233 (7.6%)	12 (0.4%)	0 (0%)	흔하게
신경계 이상				
길랑바레증후군[j]	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
비감염성 뇌염[k]	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	드물게
비감염성 수막염[l]	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
근무력증후군	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
기침	637 (20.7%)	9 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
호흡곤란	635 (20.7%)	115 (3.7%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
저산소증	72 (2.3%)	35 (1.1%)	0 (0%)	흔하게
비 충혈	92 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하게
폐렴[m]	86 (2.8%)	27 (0.9%)	1 (<0.1%)	흔하게
피부 및 피하조직 이상				
발진[n]	590 (19.2%)	33 (1.1%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
가려움증	385 (12.5%)	7 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
혈관 이상				
저혈압	102 (3.3%)	20 (0.7%)	0 (0%)	흔하게

[a] 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다. 빈도는 전체 프로그램 노출에 근거한다

[b] 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 갑상선염, 혈중 갑상선 자극호르몬 감소, 점액부종, 갑상선 기능 검사 이상, 급성갑상선염, 티록신 감소, 자가면역 갑상선기능저하증, euthyroid sick syndrome를 포함한다

[c] 갑상선기능항진증, <삭제>내분비성 안구질환, 안구돌출증을 포함한다

[d] 부신기능부전, 일차 부신기능부전 <삭제>을 포함한다

[e] 당뇨병 및 제1형당뇨병, 당뇨병 케톤산증, 케톤산증을 포함한다

[f] 대장염, 자가면역 대장염, 허혈성대장염, 미세대장염, 궤양성 대장염을 포함한다

[g] 췌장염 및 급성췌장염을 포함한다

[h] 주입관련반응, 사이토카인 방출 증후군을 포함한다

[i] 복수, 자가면역 간염, 간세포성 손상, 간염, 급성간염, 간독성, 간질환, 약물유도성 간손상, 간부전, 간지방증, 간병변, 식도정맥 출혈, 식도 정맥류를 포함한다

[j] 길랑바레증후군, 탈수초성 다발성 신경병증을 포함한다

[k] 뇌염을 포함한다

[l] 수막염을 포함한다

[m] 폐렴, 폐침윤, 세기관지염, 간질성폐질환, 방사선 폐렴을 포함한다

[n] 발진, 반점구진발진, 홍반, 가려운 발진, 여드름성피부염, 습진, 피부염, 홍반성 발진, 구진발진, 반점발진, 피부궤양, 모낭염, 피부탈락, 다형홍반, 농포성발진, 물집피부염, 여드름, 종기, 손발바닥홍반감각이상증후군, 지루성피부염, 알레르기피부염, 약물발진, 전신발진, 눈꺼풀홍반, 피부독성, 독성표피괴사용해, 독성피부발진, 탈락피부염, 박탈성 발진, 눈꺼풀발진, 전신 홍반, 구진비늘발진, 소포성발진을 포함한다

[o] 혈소판 감소증, 혈소판수 감소를 포함한다

[p] 설사, 잦은 대장운동, 과운동성 위장관을 포함한다

[q] 요로감염, 방광염, 신우신염, 대장균성 요로감염, 세균성 요로감염, 신장감염, 급성신우신염, 진균성 요로감염, 녹농균성 요로감염을 포함한다

병용요법

비평편비소세포폐암의 1차 치료

이 약과 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법 (베바시주맙 포함 또는 비 포함)

이 약과 파클리탁셀, 카보플라틴, (베바시주맙 포함 또는 비 포함)의 병용요법의 안전성은 전이성 비평편비소세포폐암 환자 793명에 근거하였다. 표3은 베바시주맙을 포함 또는 비포함하여 파클리탁셀, 카보플라틴과 병용 시 이 약의 사용과 관련 있는 약물이상반응을 요약하였다. 단독요법과 비교하여 임상적으로 연관된 차이가 있는 약물이상반응을 표시하였다.

표 3. 임상시험에서 이 약과 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법(베바시주맙 포함 또는 비 포함)으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응	이 약+베바시주맙+파클리탁셀+카보플라틴 (393명)		빈도(모든 등급)	이 약+파클리탁셀+카보플라틴 (400명)		빈도(모든 등급)
신체기관계	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)		모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	
혈액 및 림프계 이상						
빈혈[*]	112 (28.5%)	28 (7.1%)	매우 흔하게	144 (36.0%)	40 (10.0%)	매우 흔하게
열성호중구감소증[*,+]	40 (10.2%)	35 (8.9%)	매우 흔하게	29 (7.3%)	26 (6.5%)	흔하게
호중구감소증[*,+,a]	145 (36.9%)	112 (28.5%)	매우 흔하게	113 (28.3%)	80 (20.0%)	매우 흔하게
혈소판감소증[*,ǂ,b]	103 (26.2%)	36 (9.2%)	매우 흔하게	87 (21.8%)	21 (5.3%)	매우 흔하게
내분비계 이상						
갑상선기능저하증[*,ǂ,c]	50(12.7%)	1 (0.3%)	매우 흔하게	30 (7.5%)	1 (0.3%)	흔하게
감상선기능항진증[ǂ]	16 (4.1%)	1 (0.3%)	흔하게	11 (2.8%)	0 (0%)	흔하게
뇌하수체염[ǂ]	3 (0.8%)	1 (0.3%)	매우 흔하게	0 (0%)	0 (0%)	-
위장관계 이상						
변비[*]	111 (28.2%)	0 (0%)	매우 흔하게	97 (24.3%)	2 (0.5%)	매우 흔하게
위염[*]	50 (12.7%)	4 (1.0%)	매우 흔하게	22 (5.5%)	1 (0.3%)	흔하게
대사 및 영양 이상						
저마그네슘혈증[*]	51 (13.0%)	1 (0.3%)	매우 흔하게	35 (8.8%)	1 (0.3%)	흔하게

근골격계 및 결합조직 이상						
근골격통[ǂ]	41 (10.4%)	1 (0.3%)	매우 흔하게	30 (7.5%)	4 (1.0%)	흔하게
신경계 이상						
말초신경병증[*,d]	170 (43.3%)	14 (3.6%)	매우 흔하게	166 (41.5%)	11 (2.8%)	매우 흔하게
비감염성뇌염[ǂ,e]	1 (0.3%)	1 (0.3%)	흔하지 않게	0 (0%)	0 (0%)	-

[*] 대조군(베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴)에 비해 모든 등급에서 발생 빈도가 5% 이상 또는 3-4등급에서 발생빈도가 2% 이상인 약물이상반응을 표시하였다

[+] 이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 병용 시 치명적인 열성 호중구감소증이 관찰되었다.

[ǂ] 이 약 단독요법과 비교하여 병용 요법에서 관찰된 약물이상반응의 발생율이 임상적으로 연관된 차이를 보였다.

[a] 호중구감소증, 호중구수 감소, 열성 호중구감소증, 호중구감소성 패혈증을 포함한다

[b] 혈소판감소증, 혈소판수 감소를 포함한다

[c] 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극호르몬 증가, 혈중 갑상선 자극 호르몬 감소, 자가면역 갑상선염, 갑상선종, 갑상선염, 유리 티록신 감소, T3 감소를 포함한다

[d] 말초신경병증, 말초감각신경병증, 다발성신경병증, 대상포진, 말초운동신경병증, 신경통성 근위축증, 말초감각운동신경병증, 독성신경병증을 포함한다

[e] 뇌염을 포함한다

2) 면역-매개 약물이상반응

이 약 단독요법의 유의한 약물이상반응에 대한 정보를 반영하였다. 이 약의 단독 요법과 비교하여 병용 요법 시 임상적으로 연관된 차이를 보이는 유의한 약물 이상반응을 표시하였다.

① 면역 관련 폐렴

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개폐렴 또는 간질성폐질환이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 2.8% (86/3075)에서 폐렴이 발생했다. 86명 환자 중 1건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 3.4개월(범위: 3일~20.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위 3일~21.2+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 12명 (0.4%)의 환자가 폐렴으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 1.5% (45/3075)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 폐렴이 발생했다.

② 면역 관련 간염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개간염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 간기능 검사 이상이 이 약을 투여한 환자

들에서 관찰되었다. 이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 2.0% (62/3075)에서 간염이 발생했다. 62명 환자 중 2 건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 1.5개월(범위 6일~18.8개월)이다. 지속기간 중앙값은 2.1개월(범위: 2일~22.0+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 6명 (0.2%)의 환자가 간염으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.4% (12/3075)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 간염이 발생했다.

③ 면역 관련 대장염
코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 1.1% (34/3075) 에서 대장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.7개월(범위 15일~17.2개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.2개월(범위: 1+일~17.8+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 8명(0.3%)의 환자가 대장염으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 0.6%(19/3075)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 대장염이 발생했다.

④ 면역 관련 내분비병증
이 약을 투여한 환자들에게 면역관련 갑상선질환, 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 발생하였다.

(1) 뇌하수체염
이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 0.1%(1/3075) 미만에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간은 13.7개월이고, 환자는 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였다. 이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 병용한 환자의 0.8%(3/393)에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.7개월(범위: 5.0~8.8개월)이었다. 3명의 환자 모두 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였다.

(2) 갑상선질환
<삭제> 이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 4.8% (149/3075)에서 갑상선기능저하증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.9개월(범위: 3일~31.3개월)이다. 이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 0.9% (28/3075)에서 갑상선기능항진증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 2.1개월(범위: 21일~15.7개월)이다.

(3) 부신기능부전
이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 0.4% (12/3075)에서 부신기능부전이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 2일~19개월)이었다.

반응지속기간 중앙값은 16.8개월(범위: 1일~16.8개월)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 0.3%(10/3075)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다.

(4) 당뇨병
이 약을 투여한 환자에서 케톤산증을 동반한 당뇨병이 새로이 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.3%(10/3075)에서 당뇨병이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 3.6개월(범위: 3일~9.9개월)이었다. 당뇨병으로 인해 3명(<0.1%)의 환자가 이 약을 중단했다.
<삭제>

⑤ 면역 관련 수막뇌염
이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.4% (12/3075)에서 수막뇌염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 15일(범위: 1일~12.5개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 26일(범위: 6 일~ 14.5+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 0.1% (4/3075)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 수막뇌염이 발생했고 4명의 환자 모두 이 약을 중단하였다.

⑥ 면역 관련 신경병증
이 약을 단독으로 투여한 <삭제>환자의 0.2%(5/3075)에서 길랑바레증후군 및 탈수초성 다발성 신경병증을 포함하는 신경병증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7개월(범위: 18일~ 8.1개월)이고, 지속기간 중앙값은 8개월(18일~8.3개월+; +는 검열된 값을 나타낸다). 1명(<0.1%)의 환자가 길랑바레증후군으로 이 약 투여를 중단했고, 0.1% 미만(2/3075)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.

⑦ 면역 관련 췌장염
이 약을 단독으로 투여한 <삭제> 환자의 0.5%(16/3075)에서 아밀라아제 증가 및 리파제 증가를 포함한 췌장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 9일~16.9개월)이다. 지속기간 중앙값은 28일(범위: 3일~12+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 이 약을 투여한 0.1% 미만(3/3075)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 췌장염이 발생했다.

(중략)

4. 일반적 주의
1) 면역-매개 이상사례
① 면역 관련 폐렴

폐렴의 방사선학적 영상의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.
용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

② 면역 관련 간염
간염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전 및 투여기간 <삭제>정기적으로 AST, ALT, 빌리루빈을 모니터링 한다. 베이스라인에서 간기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

③ 면역 관련 대장염
설사 또는 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

④ 면역 관련 내분비병증
내분비병증의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전, 투여 기간 정기적으로 갑상선 기능을 모니터링 한다. 베이스라인에서 갑상선 기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 갑상선 기능 검사 이상을 보이나 증상이 없는 환자들은 이 약을 투여할 수 있다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑤ 면역 관련 수막뇌염
수막염 또는 뇌염의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑥ 면역 관련 신경병증
운동 및 감각신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑦ 면역 관련 췌장염
급성췌장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑧ 면역 관련 심근염
심근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

⑨ 면역 관련 신장염
신기능 변화에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

2) 감염
감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 하고, 세균성 감염이 의심되거나 확인된 경우 항생제로 치료한다. 3등급 이상의 감염 시 이 약의 투여를 보류한다.
3) 주입관련반응
용량조절은 용법용량 항을 참고한다.
4) 특수 환자군
자가면역질환이 있는 환자는 이 약의 임상시험에서 배제되었다. 자료가 불충분하므로 자가면역질환이 있는 환자는 잠재적인 위해성-유익성을 평가하여 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 약동학 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 대사를 통해 순환에서 제거되므로 대사성 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

(중략)

8. 고령자에 대한 투여

<삭제>전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 집단 약동학 분석 결과 65세 이상의 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

(하략)

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 보관

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년
*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목(신약)

○ (임상시험) 요로상피암에 대한 치료적 확증 임상시험(임상시험계획서 WO30070)
*「생물학적제제 등의 품목허가・심사규정」 제24조제3항

○ (위해성 관리계획) v4.1

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항 제1호(신약)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 중앙약사심의위원회 개최(18.12.12)

1.6 사전검토 : 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2018.05.09.	2018.05.09.	-	-	-	-
보완요청 일자	2018.07.19. (보완연장-1: 2018.09.13.) (보완연장-2: 2018.11.15.) 2차보완 2019.02.07	2018.07.17.	-	-	-	-
보완접수 일자	2019.01.16. 2019.02.18	2019.01.16. 2019.02.18	-	-	-	-
최종처리 일자	2019.02.20.	2019.02.20.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																	
	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	○	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	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	x

면제사유 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 적응증 확대를 위한 허가변경으로, 비임상시험 자료 제출 불필요

○ 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

[심사자 종합의견]

• 허가조건 삭제(요로상피암 2차 치료요법)

- 허가 조건으로 제출된 임상시험의 경우 치료적 확증임상에서 통계학적으로 요로상피암 2차 치료에서 생존률 개선을 입증하지 못함(임상통계계획시 순차적 분석 방법으로 설계하여 ITT군의 OS를 분석하지 못함)

- 다만, 임상시험결과 추가적 benefit이 있다고 판단함.

: 탐색적 하위군 분석시 국내 허가된 탁산에 비해 유효성(전체생존률, 반응률 및 반응지속기간)이 좋음

⇨ 효능·효과 유지를 위한 추가적 이점이 본 제제의 '요로상피암 2차 치료제'로서의 유용성(실제 의료현장에서의 사용현황 및 접근성(보험약가) 등)에 대한 추가적 설명이 필요하다고 판단됨.

• 최종 처리 의견 (요로상피암 2차 치료요법)

○ 해당 적응증에 대한 현재 의료체계 하에서 말기암 환자에 대한 치료적 유용성이 인정되고(치료옵션, 비용, 효과, 삶의 질), 효능·효과 즉각 삭제 시 실질적 치료 대안이 없다는 측면에서 현 검토시점에서 효능·효과를 유지할 필요성과 유익성이 인정됨.

- 이것은 현재까지 확보된 유효성을 근거로 해당 효능·효과를 인정하고 허가조건 삭제를 의미하는 것이 아님. 대체치료제의 기허가 요건 및 허가관리의 형평성·일관성 측면에서 치료적확증 임상시험 입증은 준수되어야 함.

- 해당 적응증의 치료 환경과 신청 의약품의 유용성 평가에 영향을 미치는 여러 요인이 가변적이므로 일정 기간 동안은 현재 허가를 유지하고 판단 가능한 시기까지 허가조건을 연장하는 결정 유보를 의미함.

• 요로상피암 1차 요법의 제한

- 요로상피암 1차 치료요법의 허가조건으로 수행하는 임상시험(WO30070) 진행 중 DMC에서 데이터 중간분석 결과 PD-L1 발현 비율 5% 미만인군에서의 생존률 감소를 보여 해당 군의 임상시험등록을 중단하였음. 따라서 1차 요법으로 치료군을 제한은 적절하다고 판단함. (유럽 및 FDA 안전성 서한)

• 비소세포폐암의 1차 병용요법에 대한 효능·효과 추가

- 비소세포폐암 1차 병용치료의 경우 대조군(바베시주맙+CP)에 비해 공동 1차 평가변수 OS 및 PFS에서 우월성을 입증하였으며, 안전성 평가 결과도 유사한 것으로 판단됨.

- 다만 효능·효과 문구 중 '임상적으로 필요한 경우'는 삭제하는 것이 적합함. (EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 환자에서 TKI제제를 우선적으로 사용해야함)

- 제출한 임상시험(IMpower150)은 2차 중간분석결과를 제출하였으나, 최종 PFS결과 및 중간 OS(median OS값이 산출되었음) 제출됨에 따라 허가조건의 부여(최종임상시험결과 제출)은 불필요한다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 제품명 : 티쎈트릭주(아테졸리주맙)

• 약리작용 기전 : 항 PD-L1 단클론항체

- PD-L1은 PD-1 및 B7.1과 결합하여 면역반응 억제

• PD-1은 T cells에 발현하는 억제성 수용체

• PD-L1이 PD-1에 결합하면 T-cell 증식, 사이토카인 분비, 세포독성 활성을 억제하여 T cells의 기능적인 비활성화 유도

• PD-L1이 B7.1과 결합하면 T-cell 활성 및 사이토카인 생산을 포함한 면역반응 억제

• PD-L1/PD-1 경로 차단은 PD-L1 발현으로 인해 억제된 종양-특이적 T cells 면역을 재활성화

1.2. 기원 및 개발경위

1) 허가조건 UC 2차 요법에 대한 허가조건임상수행 결과 제출

2차 요법: 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함.

- 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행

2) 비소세포폐암 효능・효과 추가

티쎈트릭®(atezolizumab)은 Fc-조작 인간화 IgG1 단클론 항체(MAb)로 예정사-리간드 1(PD-L1)에 결합하여 예정사-1(PD-1) 및 B7.1 수용체와 상호작용하는 것을 차단한다.

Atezolizumab은 이전 화학요법 후 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 및 화학요법 치료 후 또는 cisplatin에 부적합인 것으로 판단한 경우 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(UC) 성인 환자의 치료에 사용하도록 유럽연합(EU)에서 시판 허가를 받았다(티쎈트릭 SmPC 참조). 현재 세계적으로 허가 당국에 허가 신청서를 제출하였으며, 2017년 12월자로 이전에 치료받은 비소세포폐암(NSCLC) 또는 요로상피암(UC; 1차 요법 및 이전에 치료받은 환자 포함)에 대해 각각 50개 및 44개국에서 허가 받았다.

Atezolizumab은 미국에서 백금 함유 화학요법 도중 또는 이후 질병이 진행한 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자 치료에 사용하도록 허가 받았다. 이 약은 또한 cisplatin 함유 화학요법에 부적격하거나 백금 함유 화학요법 중 또는 이후 질병이 진행한, 또는 수술 전 또는 수술 수 보조 화학요법 치료 12개월 이내에 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(UC) 환자 치료에 대해 신속 허가가 되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요: 비소세포폐암**
  - 폐암은 여전히 세계적으로 암으로 인한 사망의 주요 원인이며, 전 세계 암으로 인한 사망 5건 중 약 1건에 해당하는 것으로 추정한다(사망 159만 건, 전체의 19.4%; Globocan 2012). 2012년에 약 180만 건이 새로 발생하였고(전체의 12.9%), 이 중 58%는 개발도상국 지역에서 발생하였다. 이 질병은 세계적으로 남성에게서 가장 흔한 암이며(140만, 총 남성암의 15%) 전 세계 암으로 인한 사망 중 가장 높은 절대 수치를 차지한다(120만 건의 사망, 남성에서 암으로 인한 사망 중 24%; Fitzmaurice et al. 2015).

    비소세포 폐암(NSCLC)은 가장 우세한 아형으로 전체 증례의 약 85%를 차지한다(Molina et al. 2008; Howlader et al. 2014). NSCLC는 2가지 주요 조직학적 형태로 나눌 수 있다: 비 편평세포암과 편평세포 암(Travis et al. 2011). 비 편평세포형은 전체 NSCLC 중 절반을 초과하고, 반면 편평세포형은 약 30%를 차지한다(Langer et al. 2010).

    나머지 NSCLC는 거대 세포암, 신경내분비 종양, 육종성 암, 조직학적으로 구분하기 어려운 암이다.

    NSCLC에서 예후적 및/또는 예측적 유의성이 있는 유전적 변화로는 엑손 18-21에서 EGFR 활성화 변이, ALK 및 ROS 전암 유전자 1 수용체 티로신 키나제(ROS1) 유전자에서의 재배열이 있다. EGFR 변이는 편평세포 NSCLC에서 드물게 나타나지만, 비편평세포 NSCLC 환자의 10%-40%에서 나타난다(Herbst et al. 2008). NSCLC 환자의 2-6%에서 ALK 재배열이 보고되었으며 주로 비 편평 NSCLC에서 보고되었다.

- **비소세포폐암 환자 1차 치료에서의 임상적 필요성**
  - 치료 가능한 종양 유전자 변형을 발견함으로써 분자 시험을 NSCLC 분류를 위한 표준 접근법에 포함시켜야 한다고 권고하게 되었다. 이것은 위에 기술한 변이 및 전위에 대한 시험과 더 최근에는 PD-1/PD-L1 발현 평가에 대한 시험을 포함한다.

    NSCLC에서 가장 흔한 종양 유전자 유도 변이는 EGFR 변이로, 서양 환자의 10-15%, 동아시아 환자의 30-50%에서 나타난다. 지금까지 티로신 키나제 억제제(TKIs)인 erlotinib, gefitinib, afatinib 및 최근에는 osimertinib이 EGFR 변이 NSCLC 표준 치료제를 대표하며(Maemondo et al. 2010, Rosell et al. 2012, Sequist et al. 2013), 이러한 변이가 있는 NSCLC 환자의 예후를 현저하게 개선시켜왔다. NSCLC 환자 중 더 작은 환자군(2~6%)이 역형성 림프종 키나제(ALK) 전위를 보이며 이

또한 NSCLC에서 종양유전자 유도인자이다. 1세대 ALK 억제제 crizotinib과 최근의 2세대 ALK 억제제 alectinib이 현재 ALK+ NSCLC의 1차 치료제로 허가 받았다(Crino et al. 2011, Camidge et al. 2012, Shaw et al. 2012, Xalkori® SmPC, Alecensa® SmPC). EGFR 변이 환자 및 ALK 전위 환자 모두에서 TKI 치료 실패 후 표준 요법은 bevacizumab 포함 또는 불포함 백금 기반 화학요법이다.

종양 유전자 유도 변이가 없는 전이성 NSCLC 환자의 경우(EGFR 변이 또는 ALK 전위와 같은), 표준 요법은 taxanes(paclitaxel, docetaxel), vinorelbine, gemcitabine, 및 pemetrexed와 같은 약물과 병용한 백금 기반 화학요법 또는 bevacizumab 포함 또는 불포함 백금 기반 화학요법이다(Pfister et al. 2004; D'Addario et al. 2010; Stinchcombe 및 Socinski 2011). Bevacizumab을 포함하지 않은 백금 기반 화학요법으로 인한 이익은 약 15%－27%인 객관적 반응율(ORR), 4-6개월인 PFS 중앙값 및 7-11개월인 총 생존기간 중앙값에서 확인할 수있다. Bevacizumab을 carboplatin 및 paclitaxel에 추가하여 반응률이 15%에서 35%로 증가하였고, PFS 중앙값이 6.3개월로, OS가 10개월에서 12개월로 증가하였다(Sandler et al. 2006).

지난 4 년간 PD-1/PD-L1 차단 항체와 같은 면역 관문 억제제가 여러 암종에서 효과적인 화학요법 대체제로 알려져왔다. 2L+ NSCLC에서 PD-1 및 PD-L1 억제제는 docetaxel 단일요법을 능가하는 우수성을 입증하였다(Keytruda®, Opdivo®, 및 Tecentriq®의 SmPC 참조). 이어, pembrolizumab 단일요법은 PD-L1 발현이 높은 환자에서 1차 치료법으로 효과적이었다(Reck et al. 2016). Pembrolizumab은 현재 PD-L1 발현이 높은 NSCLC 환자의 1차 치료에 허가 받았다.(≥ 50% 종양 비율 점수)

PD-L1 발현이 높지 않거나 종양 유전자가 없는 경우 또는 유도 변이가 있으나 TKI에 실패한 대부분의 NSCLC 환자들의 경우, 현재의 표준 요법보다 더 개선된 치료법이 필요하다. 화학요법이 화학요법 유도 세포사 후 신생 항원 생성을 포함한 몇가지 기전을 통해 관문 억제제의 면역 증강 특성을 보강할 수 있다는 몇몇 가설을 근거로 했을 때 PD-L1/PD-1 억제제와 화학요법의 병용은 매력적인 치료법이다(Pfischrke et al. 2016).

2상 다중 코호트 시험인 KEYNOTE-021에서 1L carboplatin + pemetrexed(pem/carbo)와 pembrolizumab 병용 투여 대 pem/carbo 단독 투여로 무작위 배정된 123명의 전이성 비 편평 NSCLC 환자 코호트를 평가하였다(코호트 G1). 이 시험에서 pembrolizumab + pem/carbo를 투여받은 환자는 pem/carbo만 투여 받은 환자에 비해 PFS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있게 개선(HR=0.53; 95% CI: 0.31, 0.91)된 것으로 나타났다(Keytruda®USPI 참조). 2017년 5월 10일에, US FDA는 전이성 비 편평세포 NSCLC 환자의 1차 치료법으로 pem/carbo와 병용한 Keytruda®의 사용을 신속 심사를 통해 허가하였다. 2017년 10월 11일, 이와 비슷하게 KEYNOTE-021 시험을 근거로 한(코호트 G1) NSCLC에서의 Keytruda® 사용 적응증 확대에 대한 EU 허가 신청은 이 시험에서 제한된 환자수로 인한 불확실성이 남아있다는 CHMP의 판단에 따라 취하되었다.

- **NSCLC 1차 요법으로서 atezolizumab의 개발 근거**

화학요법이 화학요법 유도 세포사 후 신생 항원 생성을 포함한 몇가지 기전을 통해 관문 억제제의 면역 증강 특성을 보강할 수 있다고 가설을 세웠다(Pfischrke et al. 2016). 1b상 GP28328 시험에서 atezolizumab을 몇가지 화학요법제와 병용하였을 때 표본 크기가 작았지만, 훌륭한 내약성과 바람직한 객관적 반응률(ORR)이 나타났다(Liu et al. 2017). NSCLC 환자를 대상으로 한 atezolizumab의 임상적 유효성 및 안전성을 여러 3상 임상시험에서 평가하였다. 진행 중인 atezolizumab 임상 프로그램에서는 atezolizumab이 다른 치료법과 병용했을 때와 단독 요법으로 투여했을 때 모두 조직학 및 치료 조건 전반에서 NSCLC 환자에게 효과적인 치료제임을 확인하고자 한다. 전이성 NSCLC 1차 요법 및 수술 후 보조 요법 개발 프로그램의 일부로 atezolizumab을 평가하는 진행 중인 시험을 첨부 1에 요약하였다.

- **Atezolizumab과 Bevacizumab의 병용 시험 근거**

혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 보통 상처 회복과 연관 있는 다면적 면역 인자이다. VEGF 및 혈관

신생은 종양 발생 과정에 필수적인 것으로 발병 과정에 관여한다. VEGF는 혈관 밀도, 종양 침습도 및 전이, 나쁜 예후와 관련이 있다(Boige et al. 2012). Bevacizumab과 같은 항 VEGF 약물은 광범위한 암종에서 단일 요법 또는 다른 치료와의 병용으로 종양 반응률 증가 및 PFS와 OS 연장과 같은 임상적 유효성을 나타내었다. 혈관 신생 억제, 종양 혈관 정상화, 종양 재성장 차단을 통해 유효성이 나타난다(Jain et al. 2005; Sandler et al. 2006).

VEGF는 다음을 포함한 항암 세포 면역에 대한 직접적인 작용과도 관련이 있다:

1) 종양 미세환경으로 면역세포 침윤 억제, 2) 면역 억제성 종양 미세환경 유지, 및

3) 항 종양 T세포 반응의 초기화 및 활성화 감소. VEGF 억제는 이러한 효과를 역전시켜 항암 면역을 촉진시킬 수 있다.

예를 들어, VEGF-A는 내피 세포에 FasL 발현을 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 조절 T 세포가 아닌 효과 CD8+ T 세포를 죽이는 능력을 가지고 있다. 항-VEGF-A 투여로 종양 내피 FasL 발현이 감소하였고, FasL-의존성인 FoxP3 + T 세포보다 종양 거부 CD8+ T 세포의 유입이 유의하게 증가하였으며, 이것은 CD8 의존성 종양 성장 억제를 유발하였다(Motz et al. 2014). 종양 부위로의 T 세포 이동 증가에 덧붙여(Manning et al. 2007; Wallin et al. 2016), 몇 건의 발표 자료에서 항 VEGF 치료법이 또한 세포 표면에 VEGF 수용체 VEGF-R2를 발현하는 골수 유도성 억제 세포 발생빈도를 감소시키고 , 억제성 사이토카인의 생산을 감소시키며, 종양 CD8+ T 세포에서 억제성 수용체 발현을 낮출 수 있음을 보여주었다(Roland et al. 2009; Voron et al. 2015). 항 VEGF는 수지상 세포의 성숙을 촉진시켜 항원 표시 능력과 T 세포 초기화 및 활성화를 증가시킨다(Gabrilovich et al.1996; Oyama et al.1998). 이러한 증거는 또한 혈관 신생과 면역 회피 기전을 연결시킨다(Li et al. 2006; Buckanovich et al. 2006).

종합하면, CD8+ T 세포 동원을 증가시키고 종양 내 면역 억제를 감소시키며 항암 T 세포의 활성화를 증대시킬 것으로 예상되는 bevacizumab의 면역 조절 효과가 atezolizumab의 효과를 상승시킬 수 있음을 나타낸다. 이것은 bevacizumab과 atezolizumab을 병용하는 강력한 근거가 된다. atezolizumab과 화학요법 및 bevacizumab의 병용을 평가한 IMpower150 시험에서는 강력한 과학적 근거와 최신 임상 자료를 바탕으로 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 결합 및 PD-L1 차단으로 NSCLC 및 기타 혈관성 암을 포함한 다양한 암종에서 임상적 이익을 나타낼 수 있음을 밝혔다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

1) 중앙약사심의위원회 개최(2018.12.12.) 및 결과보고

상정 안건: 티쎈트릭주의 치료적 확증임상시험 결과의 유의성

심의 결과: 임상시험결과 대조군(chemotheraphy) 치료적 유익성을 도출해내지 못한 것으로 결론지을 수 있다. 다만, 반드시 화학요법 대비 우월함을 보여야만 치료약의 효과가 있다고 판단하지 않으며, 실제 티쎈트릭의 실제 임상에서 반응을 보이는 환자가 있으며 이 환자군에서 약가등 의료현장에서의 이점이 있음을 논의함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- **아테졸리주맙의 UC 관련 국내 임상시험 현황**

승인일	임상시험제목
2015.07.10.	[WO29636] 외과적 절제술 후 고위험 근육-침습성 요로상피암 환자에서 보조요법으로서 아테졸리주맙 (항-D-L1 항체) VS 관찰에 대한 제 3상, 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험
2016.06.16.	**[WO30070(IMVigor130)]** 치료받은 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 단일요법으로서 그리고 백금을 기반으로 하는 화학요법과 병용요법으로서 아테졸리주맙 (항-PD-L1항체)에 대한 제 3 상, 다기관, 무작위배정, 위약-대조, 임상시험

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 시 기검토 되어 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 임상 2건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록

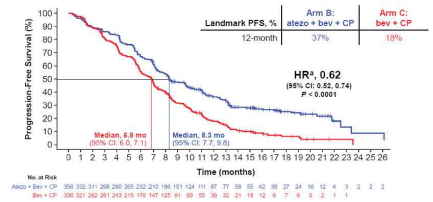
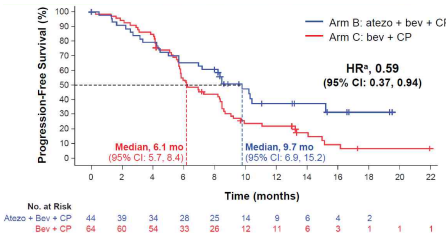
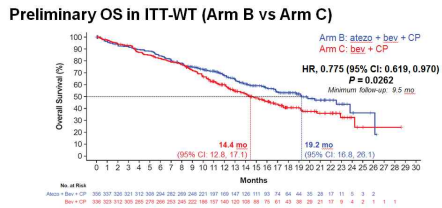
6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험번호	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	결과
3상	GO29294	백금함유 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에 화학요법 대비 이 약 안전성, 유효성을 평가	공개, 다기관, 3상 임상시험	수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대해 최소 하나 이상의 백금계 약물을 포함한 치료(GC, MVAC, CarboGem 등) 도중 또는 치료 후 질병 진행 또는 질병 재발	파클리탁셀 175mg/m2 Q3W 도세탁셀 75mg/m2 Q3W 빈플루닌 320mg/m2 Q3W (75세 이상 280mg/m2 Q3W)		**유효성** 일차분석은 IC2/3군에서 OS인 일차평가변수를 만족하지 못했다. 위계적 평가 순서에 따라 IC2/3군이 먼저 평가되었고 OS의 위험비(HR)은 0.87이었다. 층화된 log-rank p-value는 0.41로 이 결과는 통계적으로 유의하지 않다고 간주되었다. 결과적으로 IC1/2/3군, all-comer 환자군에서 통계적인 유의성에 대해 공식적으로 평가 분석될 수 없었고, 기술적 분석으로 간주되었다. IC1/2/3 하위군에서는 HR은 0.87, All-comer군에서는 HR가 0.85였다. 무재발 생존 중앙값은 5.9개월, 전체생존 중앙값은 6.1개월, RD 검체가 평가가능한 시험대상자 중에서 MRD 반응은 82% **안전성** ·전반적으로, 이 약은 화학요법보다 내약성이 좋았는데 이는 IC2/3, IC1/2/3, all-comer군에서 치료 중단을 초래한 AE, 용량 조절 및 일시중단을 초래한 AE의 낮은 발생율에서 확인할 수 있다.

3상	IMpower 150	화학요법을 투여하지 않은 비 편평 비소세포폐암 4기 환자에서 이 약과 베바시주맙, 카보플라틴, 파클리탁셀 병용요법과 베바시주맙, 카보플라틴, 파클리탁셀 병용요법	3상, 공개라벨, 무작위 연구		A군: 아테졸리주맙+카보플라틴+파클리탁셀, B군: 아테졸리주맙+베바시주맙+카보플라틴+파클리탁셀, C군:베바시주맙+카보플라틴+파클리탁셀		 임상시험결과 각각 ITT-WT군에서 HR=0.62, Teff-high WT군에서 HR=0.51로 공동일차변수인 PFS를 충족시켰습니다. 또한 ITT군에서도 HR=0.61로 임상적으로 의미 있는 PFS 개선을 보였습니다. 특이할 점은 EGFR/ALK 변이 환자에서도 PFS 개선(HR;0.59)이 확인 EGFR/ALK 변이가 있는 환자는 임상적으로 필요한 경우 TKI 치료를 이전에 받고 이 약의 치료를 받을 수 있도록 설계되었습니다. 이 임상시험 결과 EGFR/ALK 변이 환자에서도 임상적으로 유의한 PFS 개선을 보임  

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

*** 요로상피세포암 2차 치료에 대한 3상임상시험 결과**

1) 임상디자인

시 험 명	백금함유 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에 화학요법 대비 이 약 안전성, 유효성을 평가한 3상 공개라벨, 다기관, 무작위 임상시험 (GO29294, Report No. 1074426 - September 2017)			
임상단계	제 3상			
자료의 적합성	☑ 허가당시제출자료 ☑ 전문학회지 ☐ 국내외기관			
	학회명	Powles T et al. IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab vs. Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma. Presented at: EACR-AACR-SIC 2017 Special Conference. Florence, Italy. June 24-27, 2017.	vol	NA
			페이지	NA
			년도	2017
시험목적	***유효성 목적*** 1차 목적			

	● 백금함유요법 중 또는 치료 후 진행한 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 화학요법과 비교하여 전체 생존율(OS)에 의한 이 약의 유효성을 평가한다. 2차 목적 ● RECIST v1.1을 사용하여 연구자에 의한 객관적반응률(ORR)를 측정하여 화학요법과 비교하여 항종양효과에 의한 이 약의 유효성을 평가한다. ● RECIST v1.1을 사용하여 연구자에 의한 무진행생존율(PFS)를 측정하여 도세탁셀과 비교하여 항종양효과에 의한 이 약의 유효성을 평가한다. ● RECIST v1.1을 사용하여 반응자에 대한 반응지속기간(DOR)을 측정하여 도세탁셀과 비교하여 항종양효과에 의한 이 약의 유효성을 평가한다. *안전성 목적* ● 화학요법과 비교하여 이 약의 안전성 및 내약성을 평가한다. ● 이 약에 대한 항치료항체(ATA)발생율을 평가하고 면역원성 반응과 약동학, 안정성 및 유효성의 잠재적 연관성을 탐색한다. *약동학 목적* ● 이 약의 약동학적 특성을 규명한다. *환자 자가 보고 목적* ● EORTC Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)로 측정한 치료군 간 환자 건강 관련 삶의 질에 대한 자가 보고를 비교하고 평가한다. *탐색적 목적* ● modified RECIST에 따라 PFS, ORR, DOR을 측정하여 이 약의 항종양활성을 평가한다. ● RECIST v1.1을 사용하여 연구자에 의한 질병조절율(DCR)을 두 치료군 사이 평가하고 비교한다. ● 종양 조직 PD-L1 발현과 유효성 측정 간의 연관성을 평가한다. ● 보관된 조직 또는 신선한 종양 조직, 혈액에서 예측적, 예후적, 약력학적 탐색적 바이오마커를 평가하고 바이오마커와 질병 상태, 치료에 대한 반응의 연관성을 평가한다. ● EuroQoL 5-Dimension, 3-level version (EQ-5D [3L])설문지로 측정한 건강 상태를 평가한다.	
시험설계	3상, 공개라벨, 다기관, 무작위 임상. 무작위 배정은 다음의 요소에 의해 층화되었다. ● 화학요법제(빈플루닌 대 탁산) ● PD-L1 IHC 상태(IHC 점수 IC0/1 대 IC2/3) ● 위험요소 개수 (0 대 1/2/3): TFPC<3개월, ECOG 수행상태>0, 헤모글로빈 <10g/dL ● 간전이 (있음 대 없음)	
피험자수	약 931명의 환자가 등록되도록 설계되었고, 최종적으로 931명의 환자가 등록되어 464명의 환자가 화학요법 군(빈플루닌: 250명, 탁산: 214명), 467명의 환자가 이 약 군으로 무작위 배정되었다.	
대상환자군	● 조직학적 또는 세포학적으로 기록된 국소진행성 (T4b, 모든 N 또는 모든 T, N2-3) 또는 전이성(M1, IV) 요로상피암 환자 ● 수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 대해 최소 하나 이상의 백금계 약물을 포함한 치료(GC, MVAC, CarboGem 등) 도중 또는 치료 후 질병 진행 또는 질병 재발	
시험약물	대상약물	수용할 수 없는 독성 또는 질병 진행에 기인한 증상적 악화를 보일 때까지 연구자에 의견에 따라 임상적 이점을 계속 보이는 한 이 약 1200mg을 매

		3주마다 정맥주입하였다.
	대조약물	파클리탁셀: 매 3주 간격으로 초회 용량 175mg/m^{2}을 3시간 동안 정맥주입하였다. 도세탁셀: 매 3주 간격으로 초회 용량 75mg/m^{2}을 투여하였다. 빈플루닌: 각 나라 허가사항에 따라 ECOG 수행상태가 0인 75세 미만 환자는 매 3주 간격으로 초회용량 320 mg/m^{2}을 투여받았다. ECOG 수행상태가 1, 중등도 신질환(CrCl≥40, ≤60 mL/min) 또는 이전에 골반에 방사선 조사를 받은 75세 이상 80세 미만 환자는 매 3주 간격으로 초회용량 280 mg/m^{2}을 투여받았다. 80세 이상이거나 중증 신질환(CrCl≥30, <40 mL/min)이 있는 환자는 매 3주 간격으로 초회용량 250 mg/m^{2}을 투여받았다.
시험방법	동의서에 서명 후, 환자는 이 약군 또는 화학요법군(빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀)으로 1:1의 비율로 무작위배정되어 21일 주기로 약을 투여받는다. 무작위배정은 순열식 블록 무작위 방법에 따라 화학요법 종류(빈플루닌, 탁산), PD-L1 IHC 상태(IC0/1, IC2/3), 베이스라인에서 예후위험인자 개수(0, 1/2/3), 간전이 여부에 따라 층화되었다. 스크리닝 시 측정가능 및 측정불가능한 질병이 기록되었고, 54주간 매 9주(±3일)마다, 이후부터 질병 진행, 사망, 추적조사 실패 시까지 매 12주(±6일)마다 재평가되었다. 이 약군으로 배정된 환자는 연구자에 의해 RECIST 1.1과 modified RECIST에 따라 반응이 평가되었다. 화학요법군으로 배정된 환자는 연구자에 의해 RECIST 1.1에 따라 반응이 평가되었다. 시험약 시작 후 시험약 마지막 투여 후 90일까지 SAE, AESI가 보고되었다. 약과 연관성 여부와 상관없이 모든 AE가 시험약 마지막 투여 후 30일까지 보고되었다.	

2) 유효성 결과

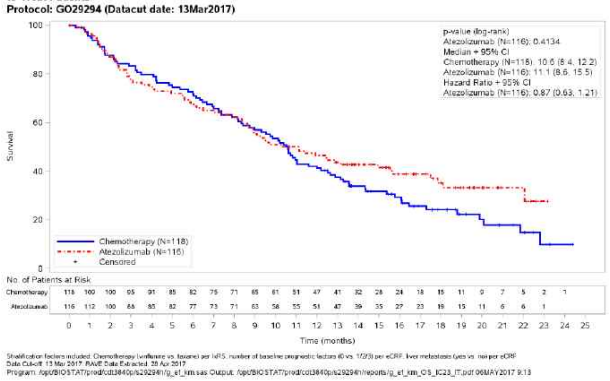
- 이 약을 투여받은 환자는 화학요법을 투여받은 환자에 비해 모든 PD-L1 발현 하위군에서 더 높은 12개월 생존율을 보였다.
- ORR은 두 치료군에서 유사하였지만, 반응지속기간 중앙값은 이 약을 투여받은 환자는 화학요법을 투여받은 환자에 비해 모든 PD-L1 발현 하위군에서 더 높았고, 대다수의 이 약군 환자의 반응은 데이터 마감일 시점에도 계속 진행중이었다.
- PD-L1 발현이 높을수록(IC2/3) 이 약 및 화학요법제 군에서 우호적인 예후와 연관되었으나, 이 약의 이점을 예측하지 못하였다.
- 탐색적 하위군 분석에서, 탁산계와 비교하여 이 약 치료군에서 수적으로 OS 향상을 보였으나, 빈플루닌군과 비교하여 OS 이점을 보이지 못하였다.
- 탐색적 하위군 분석에서, 화학요법군에 비해 이 약군에서 전이단계에서 적은 전신요법을 받았던 환자에서 수적으로 OS HR가 향상되었다.

가. 전체 생존률

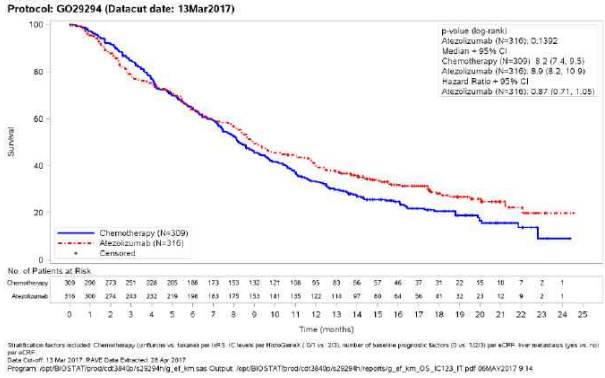
	IC2/3		IC1/2/3		All Comers	
	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab
	n=118	n=116	n=309	n=316	n=464	n=467
No. of Patients with Event (%)	88 (74.6%)	72 (62.1%)	232 (75.1%)	220 (69.6%)	350 (75.4%)	324 (69.4%)
Median Duration of Survival (months)[a]	10.6	11.1	8.2	8.9	8.0	8.6
95% CI	8.4, 12.2	8.6, 15.5	7.4, 9.5	8.2, 10.9	7.2, 8.6	7.8, 9.6
Stratified Analysis						
Hazard Ratio	0.87		0.87		0.85	
95% CI	0.63, 1.21		0.71, 1.05		0.73, 0.99	
p-value (log-rank)	0.4134		0.1392		0.0378	
12-month OS rate (KM estimate) (95% CI)	41.2% (32.2, 50.3)	46.4% (37.3, 55.6)	33.2% (27.7, 38.6)	40.0% (34.6, 45.5)	32.4% (28.0, 36.8)	39.2% (34.8, 43.7)

	IC0		IC1	
	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab
	n=155	n=151	n=191	n=200
No. of Patients with Event (%)	118 (76.1%)	104 (68.9%)	144 (75.4%)	148 (74.0%)
Median Duration of Survival (months)[a]	6.7	7.2	7.5	8.4
95% CI	5.6, 8.6	5.4, 9.8	6.3, 8.5	6.8, 9.8
Unstratified Analysis				
Hazard Ratio	0.82		0.85	
95% CI	0.63, 1.07		0.68, 1.08	
12-month OS rate (KM estimate) (95% CI)	30.9% (23.4, 38.4)	37.6% (29.8, 45.4)	28.0% (21.4, 34.6)	36.3% (29.6, 43.1)

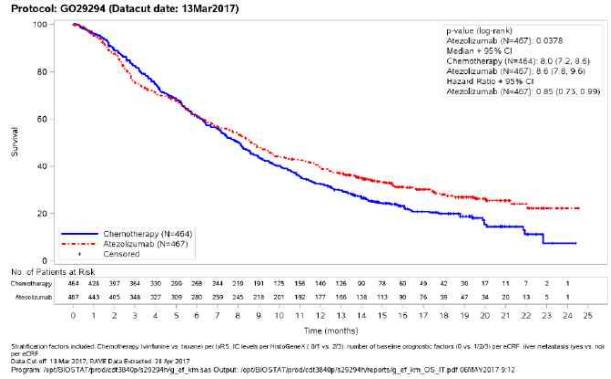
Kaplan-Meier Curves of Overall Survival by Treatment Arm, Stratified Analysis, IC2/3, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29294 (Datacut date: 13Mar2017)



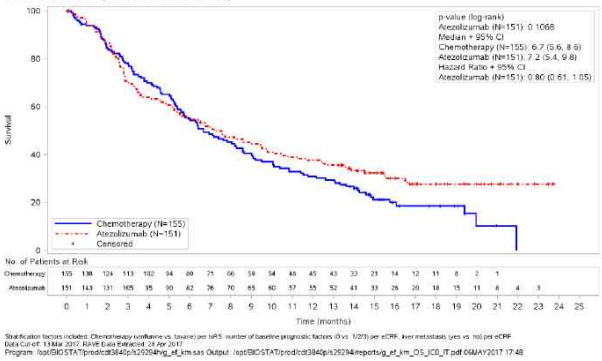
Kaplan-Meier Curves of Overall Survival by Treatment Arm, Stratified Analysis, IC1/2/3, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29294 (Datacut date: 13Mar2017)



Kaplan-Meier Curves of Overall Survival by Treatment Arm, Stratified Analysis, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29294 (Datacut date: 13Mar2017)



Kaplan-Meier Curves of Overall Survival by Treatment Arm, Stratified Analysis, IC0, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29294 (Datacut date: 13Mar2017)



나. 2차 평가변수

ORR

	IC2/3		IC1/2/3		All Comers	
	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab
	n=116	n=113	n=306	n=312	n=461	n=462
No. of Responders (%)	34 (29.3%)	30 (26.5%)	68 (22.2%)	51 (16.3%)	96 (20.8%)	71 (15.4%)
95% CI	21.23, 38.48	18.68, 35.68	17.69, 27.30	12.42, 20.93	17.21, 24.82	12.20, 18.99
Difference in Response Rates	−2.76		−5.88		−5.46	
95% CI	−14.38, 8.85		−12.08, 0.33		−10.41, −0.50	
Complete Response (CR)	11 (9.5%)	9 (8.0%)	18 (5.9%)	14 (4.5%)	22 (4.8%)	19 (4.1%)
95% CI	(4.83, 16.33)	(3.71, 14.58)	(3.52, 9.14)	(2.47, 7.41)	(3.01, 7.14)	(2.49, 6.35)
Partial Response (PR)	23 (19.8%)	21 (18.6%)	50 (16.3%)	37 (11.9%)	74 (16.1%)	52 (11.3%)
95% CI	(13.00, 28.25)	(11.89, 26.99)	(12.38, 20.97)	(8.49, 15.97)	(12.82, 19.73)	(8.52, 14.50)
Stable Disease (SD)	28 (24.1%)	19 (16.8%)	85 (27.8%)	65 (20.8%)	128 (27.8%)	83 (18.0%)
95% CI	(16.68, 32.96)	(10.44, 25.01)	(22.83, 33.16)	(16.46, 25.77)	(23.72, 32.10)	(14.57, 21.78)
Progressive Disease (PD)	30 (25.9%)	47 (41.6%)	102 (33.3%)	154 (49.4%)	150 (32.5%)	240 (51.9%)
95% CI	(18.18, 34.82)	(32.40, 51.24)	(28.07, 38.92)	(43.68, 55.05)	(28.28, 37.03)	(47.28, 56.59)
Unevaluable/Missing	24 (20.7%)	17 (15.0%)	51 (16.7%)	42 (13.5%)	87 (18.9%)	68 (14.7%)

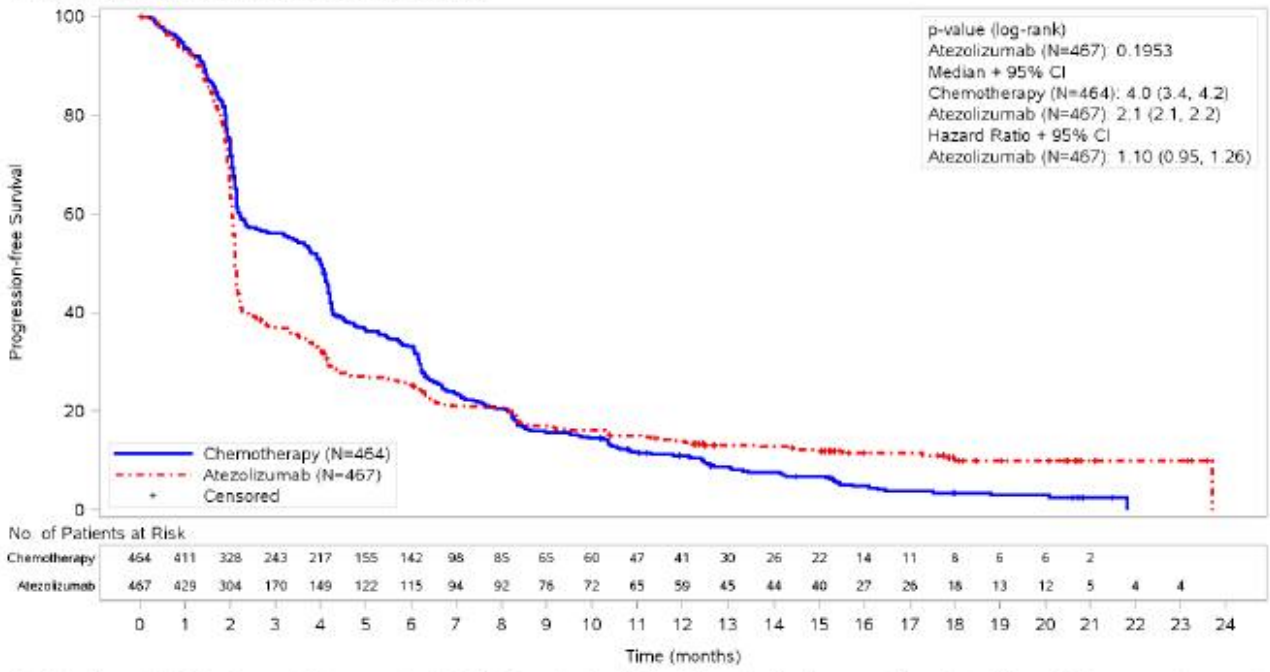
DOR

	IC2/3		IC1/2/3		All Comers	
	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab
	n=25	n=26	n=45	n=44	n=62	n=62
Patients with event (%)	20 (80.0%)	10 (38.5%)	35 (77.8%)	18 (40.9%)	49 (79.0%)	23 (37.1%)
Ongoing Responders (%)	5 (20.0%)	16 (61.5%)	10 (22.2%)	26 (59.1%)	13 (21.0%)	39 (62.9%)
Median DOR	8.3	15.9	8.3	15.9	7.4	21.7
95% CI	5.6, 13.2	10.4, NE	6.3, 13.2	9.9, NE	6.1, 10.3	13.0, 21.7

PFS

	IC2/3		IC1/2/3		All Comers	
	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab	Chemotherapy	Atezolizumab
	n=118	n=116	n=309	n=316	n=464	n=467
Patients with event (%)	105 (89.0%)	93 (80.2%)	274 (88.7%)	275 (87.0%)	410 (88.4%)	407 (87.2%)
Patients without event (%)	13 (11.0%)	23 (19.8%)	35 (11.3%)	41 (13.0%)	54 (11.6%)	60 (12.8%)
Median PFS	4.2	2.4	4.1	2.1	4.0	2.1
95% CI	3.7, 5.0	2.1, 4.2	3.6, 4.2	2.1, 2.2	3.4, 4.2	2.1, 2.2
Stratified Hazard Ratio	1.01		1.10		1.10	
95% CI	0.75, 1.34		0.92, 1.31		0.95, 1.26	

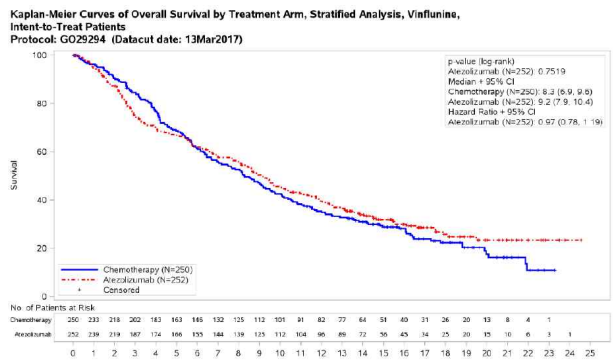
Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival by Investigator per RECIST v1.1, Stratified Analysis, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29294 (Datacut date: 13Mar2017)



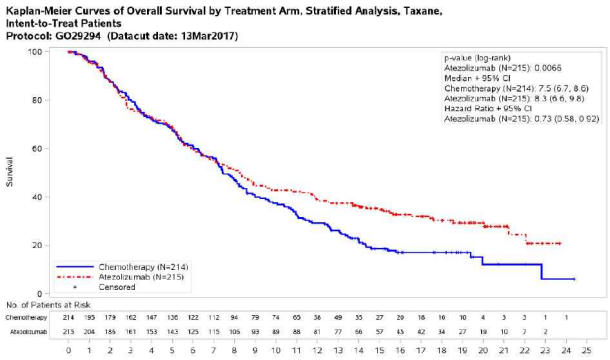
Stratification factors included: Chemotherapy (vinflunine vs. taxane) per IxRS, IC levels per HistoGeneX (0/1 vs. 2/3), number of baseline prognostic factors (0 vs. 1/2/3) per eCRF, liver metastasis (yes vs. no) per eCRF
Data Cut-off: 13 Mar 2017; RAVE Data Extracted: 28 Apr 2017
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3840p/s29294h/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3840p/s29294h/reports/g_ef_km_PFSINV_IT.pdf 06MAY2017 9:15

다. 추가분석(하위군 분석)

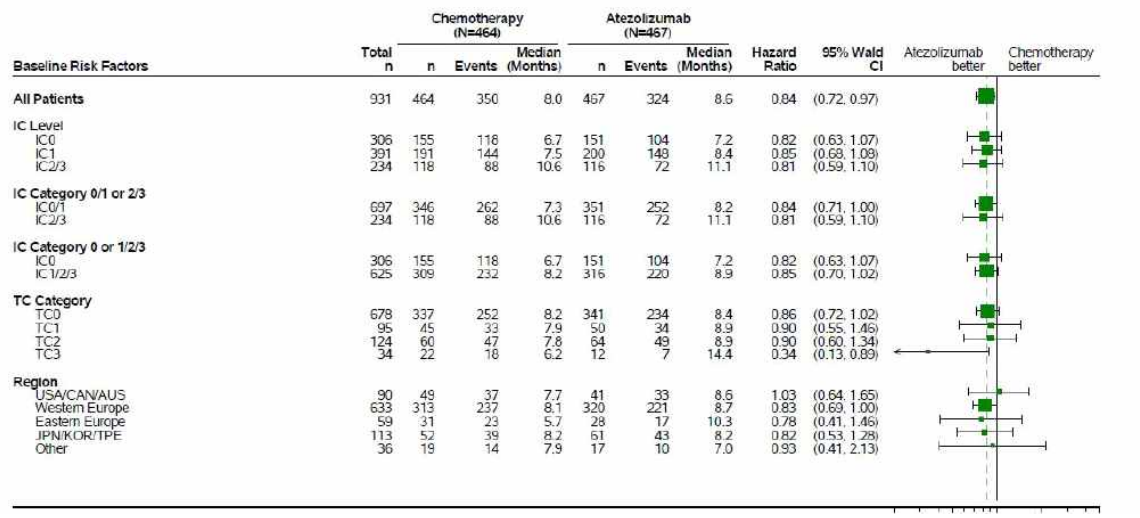
patients intended to be treated with **vinflunine(all comer)**



patients intended to be treated with **taxane(all comer)**



하위군 분석



Baseline Risk Factors	Total n	Chemotherapy (N=464) n	Events	Median (Months)	Atezolizumab (N=467) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	931	464	350	8.0	467	324	8.6	0.84	(0.72, 0.97)
IC Level									
IC0	306	155	118	6.7	151	104	7.2	0.82	(0.63, 1.07)
IC1	391	191	144	7.5	200	148	8.4	0.85	(0.68, 1.08)
IC2/3	234	118	88	10.6	116	72	11.1	0.81	(0.59, 1.10)
IC Category 0/1 or 2/3									
IC0/1	697	346	262	7.3	351	252	8.2	0.84	(0.71, 1.00)
IC2/3	234	118	88	10.6	116	72	11.1	0.81	(0.59, 1.10)
IC Category 0 or 1/2/3									
IC0	306	155	118	6.7	151	104	7.2	0.82	(0.63, 1.07)
IC1/2/3	625	309	232	8.2	316	220	8.9	0.85	(0.70, 1.02)
TC Category									
TC0	678	337	252	8.2	341	234	8.4	0.86	(0.72, 1.02)
TC1	95	45	33	7.9	50	34	8.9	0.90	(0.55, 1.46)
TC2	124	60	47	7.8	64	49	8.9	0.90	(0.60, 1.34)
TC3	34	22	18	6.2	12	7	14.4	0.34	(0.13, 0.89)
Region									
USA/CAN/AUS	90	49	37	7.7	41	33	8.6	1.03	(0.64, 1.65)
Western Europe	633	313	237	8.1	320	221	8.7	0.83	(0.69, 1.00)
Eastern Europe	59	31	23	5.7	28	17	10.3	0.78	(0.41, 1.46)
JPN/KOR/TPE	113	52	39	8.2	61	43	8.2	0.82	(0.53, 1.28)
Other	36	19	14	7.9	17	10	7.0	0.93	(0.41, 2.13)

3) 안전성 결과

- 이 약군에서의 전반적인 안전성 프로필은 기존에 단일요법으로 사용 시 알려진 안전성 프로필과 일관되었고, PD-L1 발현 하위군에서 전반적으로 유사하였다. 새로운 안전성 정보는 확인되지 않았다.
- 전반적으로, 이 약은 화학요법보다 내약성이 좋았는데 이는 IC2/3, IC1/2/3, all-comer군에서 치료 중단을 초래한 AE, 용량 조절 및 일시중단을 초래한 AE의 낮은 발생율에서 확인할 수 있다.
- IC1/2/3과 all-comer군에서 이 약군에 비해 화학요법을 투여 받는 환자에서 더 많은 중증 AE(3 또는 4등급)가 보고되었다.
- IC2/3, IC1/2/3, all-comer 군에서 5등급 AE의 발생율은 두 치료군 간 유사하였다. 이 약군에서 AE로 인한 17건의 사망 중 3건이 치료와 연관성이 있다고 연구자에 의해 판단되었다. (전신 건강 악화, 위장관 천공, 호흡부전).
- SAE의 발생율은 두 치료군 간 유사하였다. 발열은 화학요법군에 비해 이 약군에서 2%이상 발생율이 높았다.
- IC2/3, IC1/2/3, all-comer군에서 이 약군에 비해 화학요법을 투여받는 더 많은 수의 환자가 치료 관련 AE(모든 등급, 3-4등급)을 경험하였다. All-comer 군에서는 이 약군에 비해 화학요법 군의 더 많은 환자가 치료 관련 SAE를 경험하였다.
- 예측대로, 특별관심이상반응은 이 약에 특이적이기 때문에 이 약군에서 발생율이 높았다. 대다수의 AESI는 경미하거나 중등도였고 이 약을 일시중단하거나 코르티코스테로이드의 투여와 같은 표준치료로 관리가 가능하였다. 이 약군에서 더 많은 비율의 환자가 용량 조절/일시 중단을 야기하는 AESI를 경험하였으나, AESI로 치료를 중단한 환자는 거의 없었다. 이는 이 약이 내약성이 좋으며, 이상반응 관리지침이 유용함을 암시한다.
- 5등급의 AESI는 각각 화학요법군, 이 약군에서 각각 폐렴, 독성표시괴사로 1건이 보고되었다.

• 면역매개이상반응(imAE)는 화학요법군에서 6.3%, 이 약군에서 10.0%의 환자가 경험하였다. 이 중 대다수가 경미하거나 중등도 강도였다. (화학요법군: 24/28, 이 약군: 21/46)

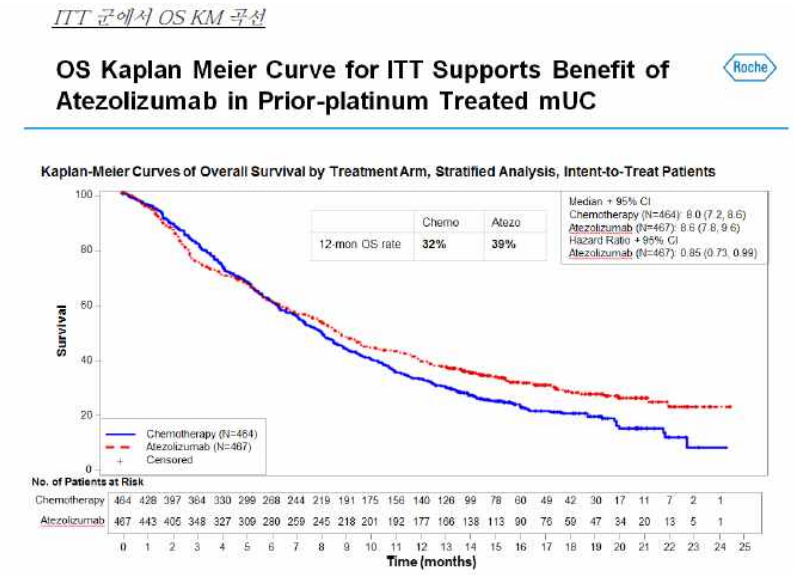
4) 임상시험결과에 대한 고찰

• **GO29294(IMvigor 211) 결과에 대한 유럽 허가당국과 논의 내용 요약**

GO29294 는 일차 평가 변수 분석 시 다음과 같은 위계적인 분석 순서에 따라 진행하도록 설계되었습니다. 일차 분석 시, PD-L1 선별 환자(IC2/3 발현 환자군, 234 명)에서 일차 목적을 달성하지 못하여 다른 IC 1/2/3 군과 ITT 군에서 통계적인 유의성이 공식적으로 확인되지 않았습니다. 그러나 추가적인 분석 결과, **임상적으로 의미 있는 생존 이점이 모든 환자군 (ITT)에서 관찰**되었습니다.

1. 이전에 백금계 치료를 받은 진행성 요로상피암 환자에서 티쎈트릭주의 생존율 이점을 ITT 군에서 OS 곡선으로 확인할 수 있습니다.
-KM 곡선의 분리가 천천히 진행됨에 따라, OS 중앙값의 차이는 이 약으로 인한 실질적인 생존 이점을 반영하지 못하였습니다. 지연된 효과에 따라 12 개월 생존율로 평가했을 때, 티쎈트릭주는 화학요법제 대비 생존을 개선시켰습니다. (화학요법제: 32%, 티쎈트릭주: 39%)

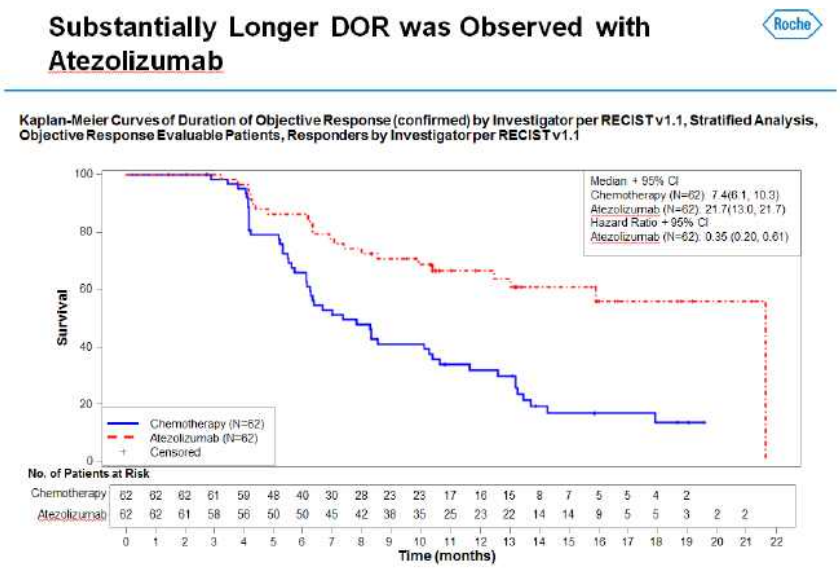
ITT 군에서 OS KM 곡선



(전체 환자군)

2. 반응지속기간은 화학요법 군 대비 티쎈트릭 군에서 현저하게 증가함을 보였습니다.

● 이는 화학요법 대비, 티쎈트릭 군의 더 많은 환자가 생존하고 있고, 계속 치료를 받고 있음을 의미합니다. (티쎈트릭주 : 21.7 개월, 화학요법제: 7.4 개월, HR: 0.35)



3. 화학요법 대비 티쎈트릭군에서 질병이 조절된 환자에서 생존이 연장되었습니다.
4. 지연된 효과는 다른 면역치료제에서 일관되게 관찰됩니다.

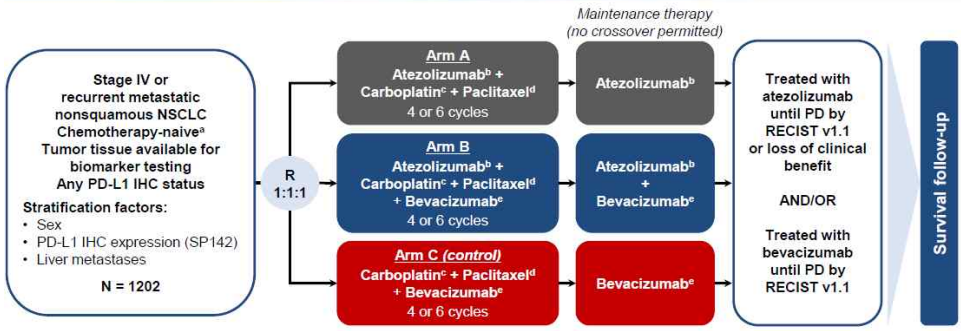
● OS 곡선이 비-비례적인 위험비를 갖고 있는 경향은 다른 면역항암제에서 흔하게 관찰됩니다.
  ✓ 화학요법제에서 초기에 이점이 관찰되나, 이 이점은 일시적입니다.
  ✓ 몇몇 환자는 빠르게 질병 진행되어, 면역치료제에 반응하여 초기 OS 이점에 도달하기까지 충분한 시간이 없었을 수 있습니다.
● 이러한 점은 전이성 요로상피암을 포함하여, 다른 적응증에서 허가된 대부분의 면역치료제에서 확인되고 있습니다. (Bellmunt et al. NEJM 2017)

5. 화학요법 대비 티쎈트릭군에서 이상반응의 안전성 프로파일이 더 우호적이었습니다.

● 티쎈트릭주의 안전성 프로파일은 기존의 진행성 요로상피암 및 다른 적응증의 임상시험 결과와 일관되었습니다.
● 새로운 안전성 신호는 발견되지 않았고, 아래와 같은 측면에서 화학요법 대비 더 우호적인 안전성 프로파일을 입증하였습니다.
  ✓ 더 낮은 치료 중단율 (7.4% 대 17.6%)
  ✓ 더 낮은 이상반응으로 인한 치료 일시중단 및 용량 조절(29.2% 대 47.4%)
  ✓ 더 낮은 3-4 등급 이상반응(50.8% 대 56.2) 및 치료와 관련된 3-4 등급 이상반응(19.8% 대 42.7)

*** 비소세포폐암 1차 치료에 대한 3상임상시험 결과(IMpower 150)**

1) 임상개요



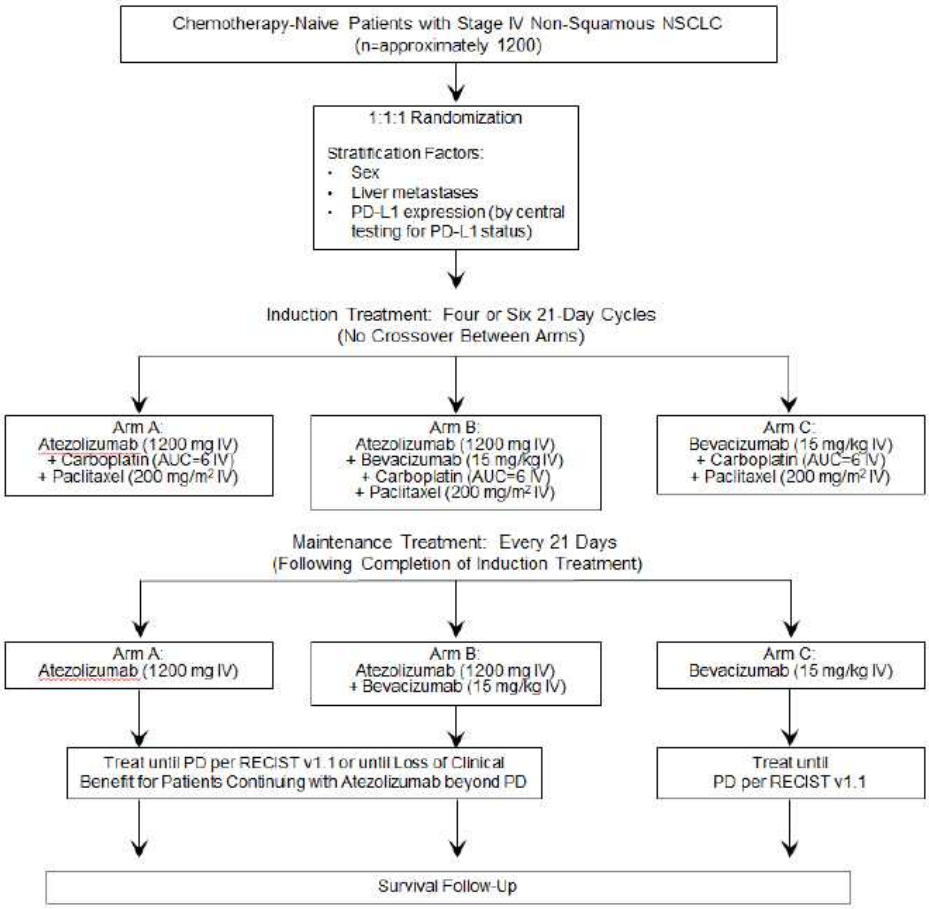
임상시험목표

이 시험의 공동 주요 목표

- 고-Teff WT 집단 및 ITT-WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 PFS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가
- ITT-WT 집단에서 OS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가

주요 이차 유효성 목표

- 고-Teff WT 집단 및 ITT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 PFS 및 OS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가
- 고-Teff WT 집단 및 ITT-WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 ORR 및 반응 지속 시간(DOR)으로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가
- PD-L1 IHC SP142 분석으로 측정한 TC2/3 또는 IC2/3 WT 집단 및 TC1/2/3 또는 IC1/2/3 WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 PFS 및 OS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가
- 고-Teff WT 집단 및 ITT-WT 집단의 각 치료군에서 1년 및 2년 째 OS율 평가
- 고-Teff WT 집단 및 ITT-WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 독립적인 검토 시설(IRF) 평가 PFS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가



2) NSCLC의 TC 및 IC와 UC의 IC에서의 PD-L1 발현 평가에 대한 근거

- NSCLC에서는 TC 및 IC 모두에서, UC 에서는 IC에서만 PD-L1 발현을 평가한다. 2L+NSCLC 시험에서 TC와 IC 모두에서 종양 PD-L1을 측정하는 것은 NSCLC에서 TC 및 IC PD-L1 발현 모두가 atezolizumab치료에 따른 유효성 결과 개선과 관련이 있음을 의미한다. 덧붙여, PD-L1 발현 양상 분석에서 NSCLC에 대해 TC, IC 그리고 TC와 IC 모두에서의 PD-L1 발현 특성을 분석하였고, NSCLC에서의 TC와 IC의 명확한 생물학적 특징을 제시하였다. 이와 같이 NSCLC에서 PD-L1 IHC 진단은 TC 및/또는 IC에서의 PD-L1 발현을 근거로 한다.

Description of ICH Scoring Criteria	PD-L1 level
Tumor-infilterating immune cells (ICs)	
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering < 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between ≥ 1% and , 5% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between ≥ 5% and < 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering ≥ 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC3
Tumor cells (TCs)	
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in < 1% TCs	TC0

Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 1% and < 5% TCs	TC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 5% and < 50% TCs	TC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 50% TCs	TC3

3) 생체 지표로서 효능 T세포(Teff) 유전자군 발현 근거

- PD-L1 IHC 이외에, 사전에 정의한 Teff 유전자군과 docetaxel에 비해 atezolizumab 투여로 증가된 PFS 유효성 간의 관련성이 나타났다(Kowanetz et al. 2017, Fehrenbacher et al. 2016). 나아가, 이 자료는 PD-L1 및 Teff 생물학과 관련된 유전자 발현이 더 포괄적으로 기존에 존재하는 면역성을 반영하며, PD-L1 IHC 외에 atezolizumab 치료를 통해 PFS 이익을 가장 크게 얻을 수 있는 환자를 확인하는 민감한 생체 지표가 될 수 있음을 제안
- OAK 및 POPLAR 시험의 결과를 바탕으로 IMpower150 시험의 일차 생체 지표 분석 집단을 IHC에 따른 PD-L1 발현에서 Teff 유전자군 발현으로 변경
- Teff 유전자군은 3가지 유전자(PD-L1, CXCL9 및 IFNγ)의 mRNA 발현으로 정의하였으며, 이것은 종양 미세환경 내에서 PD-L1 발현 및 기존에 존재하는 면역성에 대한 대리 생체지표
- Teff 유전자군 발현값은 각 표적 유전자에 대한 평균 ΔCt에서 얻었음.(즉, CD274, CXCL9, 및 IFNγ). ΔCt는 대조 유전자 발현과 표적 유전자 발현 간의 차이를 계산하여 결정한 상대 유전자 발현
- 일차 고-Teff 집단은 Teff 유전자군 발현 ≥-1.91로 정의(IMpower150에서약43%에 해당)

4) IMPOWER 150 시험의 전반적 특성

a) Bevacizumab의 기전에 따른 면역 조절 작용 가능성을 바탕으로 Atezo + Bev + CP의 효과를 Bev+CP와 비교하고 bevacizumab을 atezolizumab과 병용하여 항 종양 면역 반응을 촉진하고 상가적으로 또는 상승적으로도 작용할 수 있는지를 평가

b) 1L 비 편평세포 NSCLC 치료제로 atezolizumab이 bevacizumab을 대체할 수 있는지 평가하기 위해 Atezo + CP를 Bev + CP와 비교

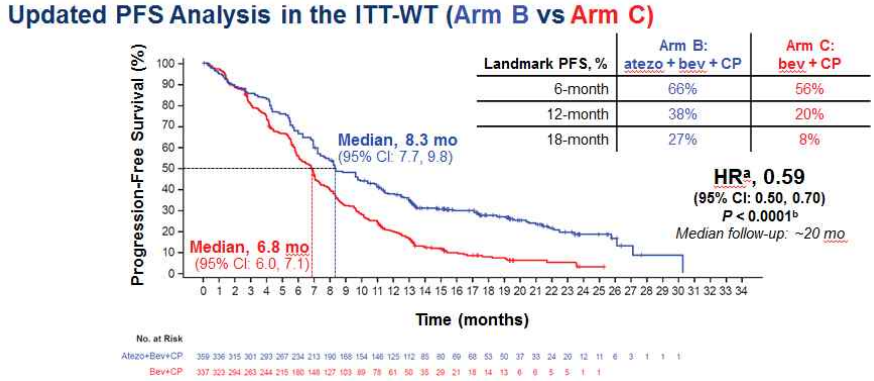
5) 임상시험 결과

- 일차 유효성 평가 결과(최종제출자료 date cut off 2018.1.22.)

I) ITT-WT 집단 및 고-Teff WT 집단에서의 연구자 평가 PFS

- ITT-WT군에서 **HR: 059 (P<0.0001)로 이 약 병용군에서 PFS 8.3개월, 화학요법 병용군에서 6.8개월로 PFS개선**을 보임

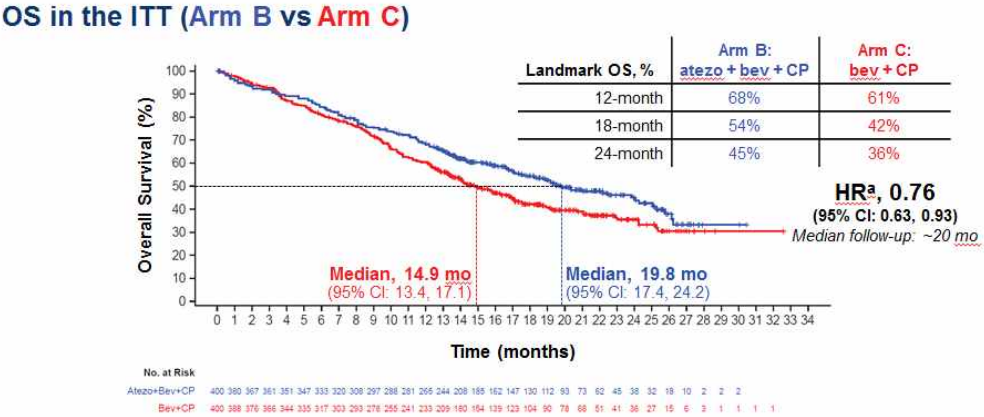
Parameter	Bev + CP	Atezo + Bev + CP	Atezo + CP
Co-Primary Efficacy Objectives (in WT)			
Progression-Free Survival			
ITT–WT Population	n=336	n=356	n=348
Patients with event (%)	276 (82.1%)	241 (67.7%)	264 (75.9%)
Median duration of PFS (95% CI) (months)	6.8 (6.0, 7.1)	8.3 (7.7, 9.8)	6.3 (5.6, 7.0)
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	---	0.62 (0.52, 0.74)	0.94 (0.79, 1.11)
p-value (log-rank)	---	<0.0001	0.450 [b]
Teff-high [c] WT Population	n=129	n=155	n=161
Patients with event (%)	103 (79.8)	97 (62.6)	116 (72.0)
Median duration of PFS (95% CI) (months)	6.8 (5.9, 7.4)	11.3 (9.1, 13.0)	6.3 (5.6, 7.8)
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	---	0.51 (0.38, 0.68)	0.84 (0.64, 1.10)
p-value (log-rank)	---	<0.0001	0.205 [b]



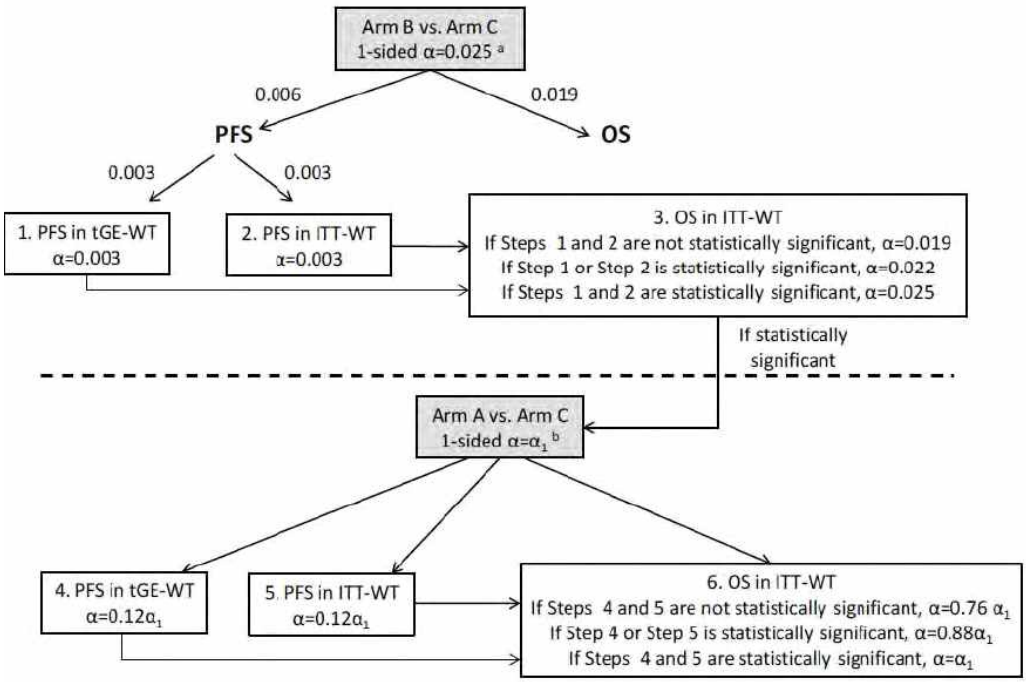
ii) ITT-WT 집단 OS (보완자료 OS자료 제출 cut off 2018.1.22)

- ITT-WT에서 이 약군에서 **OS 중앙값 19.2개월, 화학요법 병용군에서 14.7개월(HR: 0.78, p:0.0164)으로 생존 이점을 확인**

Parameter	Bev + CP	Atezo + Bev + CP	Atezo + CP
Co-Primary Efficacy Objectives (in WT)			
Overall Survival			
ITT–WT Population	n = 337	n = 359	n = 349
Patients with event (%)	197 (58.5%)	179 (49.9%)	179 (51.3%)
Median (95% CI) duration of survival (months)	14.7 (13.3, 16.9)	19.2 (17.0, 23.8)	19.4 (15.7, 21.3)
Stratified hazard ratio (95% CI) [a]	---	0.78 (0.64, 0.96)	0.88 (0.72, 1.08)
p-value (log-rank)	---	0.0164	0.2041
Progression-Free Survival			
ITT–WT Population	n = 337	n = 359	n = 349
Patients with event (%)	298 (88.4%)	263 (73.3%)	283 (81.1%)
Median (95% CI) duration of PFS (months)	6.8 (6.0, 7.1)	8.3 (7.7, 9.8)	6.3 (5.6, 7.0)
Stratified hazard ratio (95% CI) [a]	---	0.59 (0.50, 0.70)	0.88 (0.75, 1.04)
p-value (log-rank)	---	<0.0001	0.1445
Teff-high [b] WT Population	n = 129	n = 156	n = 162
Patients with event (%)	111 (86.0%)	103 (66.0%)	129 (79.6%)
Median (95% CI) duration of PFS (months)	6.8 (5.9, 7.4)	11.4 (9.6, 13.2)	6.7 (5.6, 8.2)
Stratified hazard ratio (95% CI) [a]	---	0.50 (0.38, 0.66)	0.80 (0.62, 1.04)



iii) 사전 정의된 통계분석



- 이차 유효성 평가 결과 (연구자 및 독립적 검토기관이 평가한 PFS, OS, ORR, DOR, 환자자가보고(PRO)

- 고-Teff WT 집단 및 ITT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 PFS 및 OS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가

- 고-Teff WT 집단 및 ITT-WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 ORR 및 반응 지속 시간 (DOR)으로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가

	Bev+CP (N=332)	Atezo+Bev+CP (N=356)	Atezo+CP (N=348)
Responders	134 (40.4%)	197 (55.3%)	146 (42.0%)
Non-Responders	198 (59.6%)	159 (44.7%)	202 (58.0%)
95% CI for Response Rate (Clopper-Pearson)	(35.04, 45.86)	(50.01, 60.58)	(36.71, 47.33)
Difference in Response Rates		14.98	1.59
95% CI for Difference in Response Rates (Wald with Continuity Correction)		(7.30, 22.65)	(-6.10, 9.29)
p-Value* (Cochran-Mantel-Haenszel)		<.0001	0.6941
Odds Ratio*		1.83	1.07
95% CI for Odds Ratio*		(1.35, 2.49)	(0.78, 1.46)
Complete Response (CR)	2 (0.6%)	9 (2.5%)	7 (2.0%)
95% CI	(0.07, 2.16)	(1.16, 4.74)	(0.81, 4.10)
Partial Response (PR)	132 (39.8%)	188 (52.8%)	139 (39.9%)
95% CI	(34.46, 45.25)	(47.48, 58.09)	(34.76, 45.30)
Stable Disease (SD)	133 (40.1%)	103 (28.9%)	126 (36.2%)
95% CI	(34.75, 45.55)	(24.27, 33.95)	(31.15, 41.50)
Progressive Disease (PD)	34 (10.2%)	21 (5.9%)	52 (14.9%)
95% CI	(7.20, 14.02)	(3.69, 8.88)	(11.37, 19.13)
Non-CR / Non-PD	0	0	0
95% CI	(0.00, 1.10)	(0.00, 1.03)	(0.00, 1.05)
Missing or unevaluable	31 (9.3%)	35 (9.8%)	24 (6.9%)

	Bev+CP (Randomized) (N=134)	Atezo+Bev+CP (Randomized) (N=197)	Atezo+CP (Randomized) (N=146)
Patients with event (%)	116 (86.6%)	120 (60.9%)	93 (63.7%)
Earliest contributing event			
Death	6	16	3
Disease Progression	110	104	90
Patients without event (%)	18 (13.4%)	77 (39.1%)	53 (36.3%)
Time to Event (Months)			
Median	6.4	11.5	9.2
95% CI	(5.7, 7.0)	(8.9, 16.2)	(7.4, 13.9)
25% and 75%-ile	4.4, 10.1	5.6, 22.1	4.8, 22.1
Range	1.5* to 23.1*	2.0 to 29.0	1.9 to 26.0*
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		<.0001	<.0001
Hazard Ratio		0.451	0.534
95% CI		(0.347, 0.586)	(0.404, 0.704)
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		<.0001	<.0001
Hazard Ratio		0.449	0.562
95% CI		(0.342, 0.590)	(0.422, 0.750)

- PD-L1 IHC SP142 분석으로 측정한 TC2/3 또는 IC2/3 WT 집단 및 TC1/2/3 또는 IC1/2/3 WT 집단에서 RECIST v1.1에 따른 연구자 평가 PFS 및 OS로 측정한 atezolizumab의 유효성 평가

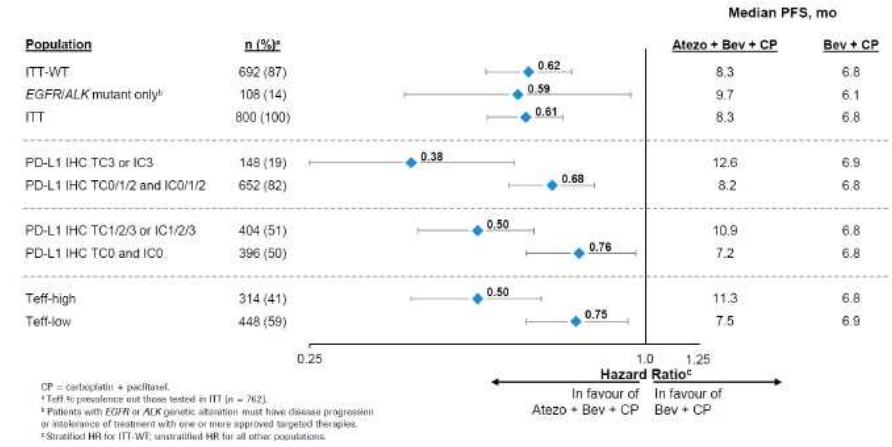
PFS

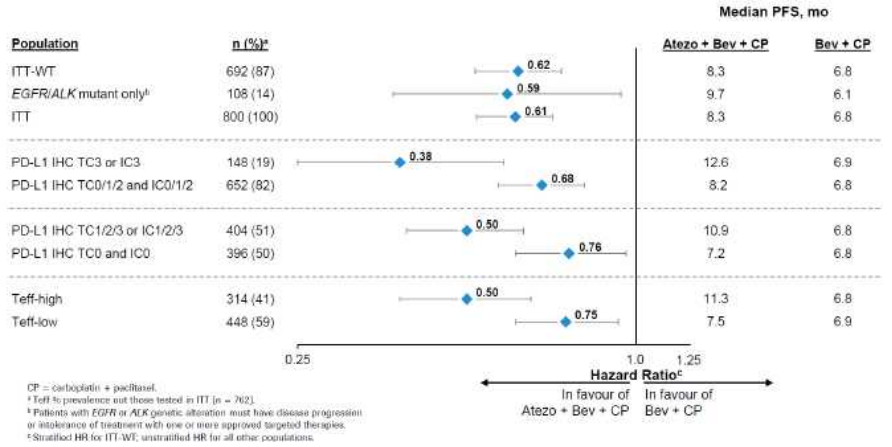
	Teff-High with TC1/2/3 or IC1/2/3 PD-L1 Expression			Teff-Low with TC0 and IC0 PD-L1 Expression		
Overlapping Subgroups	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**
N	101	124	123	131	125	119
Time to event (months)						
Median	6.8	12.5	7.2	7.0	7.1	5.4
95% CI	(5.9, 7.7)	(10.4, 15.9)	(5.8, 8.6)	(6.0, 8.3)	(6.0, 8.3)	(4.5, 6.8)
Unstratified analysis						
Hazard ratio		0.434	0.737		0.790	1.107
95% CI		(0.32, 0.60)	(0.55, 0.99)		(0.60, 1.03)	(0.85, 1.45)
	Teff-High with TC0 and IC0 PD-L1 Expression			**Teff-Low with TC1/2/3 or IC1/2/3 PD-L1 Expression**		
Non-Overlapping Subgroups	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**
N	28	32	39	58	63	56
Time to event (months)						
Median	6.3	7.6	4.8	6.9	8.1	7.0
95% CI	(4.2, 8.2)	(3.9, 13.0)	(2.9, 6.8)	(5.7, 8.6)	(6.9, 10.0)	(5.6, 9.1)
Unstratified analysis						
Hazard ratio		0.765	1.113		0.648	0.715
95% CI		(0.44, 1.33)	(0.67, 1.86)		(0.44, 0.96)	(0.48, 1.07)

OS

	Teff-High with TC1/2/3 or IC1/2/3 PD-L1 Expression			Teff-Low with TC0 and IC0 PD-L1 Expression		
Overlapping Subgroups	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**
N	101	124	123	131	125	119
Time to Event (Months)						
Median	18.9	25.2	21.0	14.4	17.1	14.8
95% CI	(10.7, NE)	(19.1, NE)	(17.9, NE)	(13.4, 16.9)	(13.7, 21.0)	(10.3, 19.9)
Unstratified Analysis						
Hazard Ratio		0.810	0.838		0.821	1.005
95% CI		(0.55, 1.20)	(0.57, 1.24)		(0.60, 1.13)	(0.73, 1.38)
	Teff-High with TC0 and IC0 PD-L1 Expression			**Teff-Low with TC1/2/3 or IC1/2/3 PD-L1 Expression**		
Non-Overlapping Subgroups	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**	**Bev + CP**	**Atezo + Bev + CP**	**Atezo + CP**
N	28	32	39	58	63	56
Time to Event (Months)						
Median	13.4	13.2	14.6	13.2	18.7	24.2
95% CI	(10.7, 17.1)	(6.8, NE)	(6.8, 19.5)	(10.3, 21.1)	(13.8, 24.0)	(15.4, 25.7)
Unstratified Analysis						
Hazard Ratio		0.936	1.062		0.727	0.576
95% CI		(0.49, 1.81)	(0.58, 1.95)		(0.46, 1.16)	(0.35, 0.95)

- 하위군 분석 결과



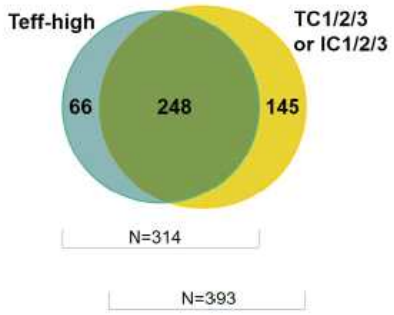


- 안전성 평가 결과

- 흔한 AE: 모든 치료군에서 비슷한 비율의 환자가 등급에 관계없이 적어도 1건의 AE를 경험하였다 (Bev + CP: 99.0%; Atezo +Bev + CP: 98.0%; Atezo + CP: 97.3%). 발생률이 적어도 10%인 AE는 각 시험약 투여 시 발생률이 적어도 10%인 것으로 알려진 반응이었다. 이것은 빈혈, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증과 같이 골수 억제와 관련된 독성을 포함하였으며, 모든 3개 군에서 발생률이 비슷했고 화학요법으로 인한 발생률과도 비슷했다.
- 3-4등급 AE: 3-4 등급 AE 발생률은 치료군 간 동등했다(Bev + CP: 58.4%, Atezo + Bev + CP: 61.6%; Atezo + CP: 56.5%). Atezo+Bev+CP 군의 3-4등급 AE 대부분은 화학요법과 관련된 것으로 알려진 중증 독성이었다.
- 5등급 AE: 5등급 AE 발생률은 Bev+CP 군(5.3%)과 Atezo+Bev+CP 군(5.9%)에서 비슷했으나 Atezo+CP 군(2.5%)보다 더 높았다. Atezo+Bev+CP 군 및 Bev + CP 군에서 발견된 치명적인 반응의 대부분은 출혈성, 혈전 색전성 및 감염성 이상반응을 포함한 bevacizumab 또는 화학요법과 관련된 것으로 알려진 AE였다.
- 중대한 AE: SAE를 경험한 환자의 비율은 Atezo + Bev + CP 군(42.0%)에서 Bev + CP 군(34.0%) 및 Atezo + CP 군(38.8%) 보다 더 높았다. 전체적으로, 발생한 SAE 종류는 각 시험약 투여 시 예상 가능한 것 또는 기저 질환의 합병증으로 인한 것이었다.
- 치료 중단을 야기한 AE: 시험약 중 어느 성분의 투여 중단을 야기한 AE를 경험한 환자의 비율은 Atezo + Bev + CP 군(32.6%)에서 Bev + CP 군(24.9%) 보다 더 높았다. Bevacizumab 투여 중단을 야기한 AE를 경험한 환자의 비율은 Atezo + Bev + CP 군 (23.2%)에서 Bev + CP 군 (17.8%) 보다 5% 더 높았다. Atezolizumab 투여 중단을 야기한 AE를 경험한 환자의 비율은 Atezo + Bev + CP 군 (14.0%)에서 Bev + CP 군 (9.0%) 보다 5% 더 높았다. Atezo+Bev+CP 군에서 중단율이 더 높게 나타난 원인이 될만한 특별한 AE는 나타나지 않았다.

- 면역조직화학으로 평가한 PD-L1 발현과 Teff 유전자 발현가의 중첩
  - OAK 시험에서 SP142 IHC에 의한 PD-L1 발현은 Teff 유전자 발현과 연관된 것으로 나타났기 때문에(Kowanetz et al. 2017), IMpower150에서 이 2개 생체 지표 간 연관성 분석을 실시
  - OAK 시험과 유사하게, 두 분석에서 생체 지표 양성으로(TC1/2/3 또는 IC1/2/3, 및 고 Teff) 또는 두 분석에서 음성으로(TC0 및 IC0, 저-Teff) 판단된 환자간 상당한 중복이 있었다. 특히, 762명의 환자 중 248명(32.5%)을 두 시험에서 양성으로 분류하였고, 762명 중 303명(39.8%)을 두 시험에서 음성으로 분류하였다(그림 3, ITT 환자 중 Bev + CP 및 Atezo + Bev + CP 군 자료를 기재하였다).

Figure 3 Teff Gene Signature and PD-L1 IHC Expression Patterns in IMpower150 (Atezo + Bev + CP and Bev + CP Arms in ITT population)



All (N=762)	TC1/2/3 or IC1/2/3 (N=393)	TC0 and IC0 (N=369)
Teff-high (N=314)	248 (32.5%)	66 (8.7%)
Teff-low (N=448)	145 (19.0%)	303 (39.8%)

Percentages are calculated based on N=762.

Teff-high are patients with Tumor Gene Expression >= - 1.91.
Data Cut-off: 15 Sep 2017; RAVE Data Extracted: 10 Nov 2017.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 GO29294임상시험결과
  - 통계학적으로 IC 2/3군에서의 대조군(화학요법대비) 전체생존률(OS)의 우월성을 입증하지 못하여 추가군(IC 1/2/3, ITT)의 통계학적 분석은 할 수 없었음.
  - 임상적으로 분석한 결과 PD-L1발현률에 따른 생존률의 차이를 보이지 못했음. 다만, 하위군 분석 결과 탁산군에 비해 수적으로 OS 향상을 보였음. 또한 화학요법대비 반응지속기간의 이점을 보임.
- 제출한 IMpower150 임상시험결과
  - 공동일차평가변수인 ITT군의 대조군(Bev+CP)대비 OS 및 PFS의 치료적 유익성을 입증하였음.
  - 추가적인 ORR 및 DOR에서도 대조군(Bev+CP)대비 일관적으로 유익성을 확인할 수 있었음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 GO29294 및 IMpower150 임상시험결과 모두 대조군 대비 안전성 발생이 유사하였음.

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 요로상피암 2차 치료제의 허가조건으로 제출된 GO29294임상시험결과
  - 통계적 설계에 따라 ITT군의 화학군대비 아테졸리주맙의 치료적 유익성을 통계적으로 확인할 수 없었음.
  - 다만, 임상적으로 전체생존률에서 탁산 OS 중앙값 7.5개월, 아테졸리주맙 중앙값 8.3개월반응률

탁산 10.3%, 아테졸리주맙 14.5% 의 결과로 수적인 향상은 확인할 수 있었으나, 통계적 검증에 따른 것이 아니므로 우월함을 판단할 수 없음.

- 본 임상시험결과로 대조군 화학요법에 우월함을 입증할 수 없다고 판단함.
- 다만, 실제 임상시험에서 반응을 보이는 환자군이 있으며, 화학요법 대비 반응지속기간이 길고, 접근성이 좋음(현재 보험이 적용되는 제제임)에 따라 본 제제의 요로상피암 2차 치료제의 사용에 대한 유용성 평가는 별도 논의를 통해 결정할 수 있다고 판단함.

• 비편평세포의 비소세포폐암에서의 병용요법으로 제출된 IMpower150 결과

- 1차 공동평가변수 대조군(Bev+CP)대비 OS 및 PFS에서 우월함을 입증하였음. 하위군 분석결과도 전체군과 유사한 결과를 보임에 따라 치료적 유익성을 확인할 수 있었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

미국(FDA)	유럽(EMA)
요로상피암 2차요법으로 신속승인 허가(2016.5.18) -IMvigor210 코호트 2(2상 단일군)의 반응률(ORR)을 근거로 신속승인 -신속승인 조건: GO29294임상시험 최종결과 제출(2017.12) *이후 요로상피암 2차 요법에 대한 적응증의 변경 없음(허가조건 유지)	요로상피암 2차요법으로 적응증 허가(2017.9.29.) -IMvigor211 3상 임상결과(17.3.13 cutoff) *허가조건 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가자료로 갈음