의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.06.16.	접수번호	20220115953
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(주)		
제 품 명		키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		펨브롤리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(4밀리리터) 중 펨브롤리주맙 100.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법		
	용법용량	고위험 조기 삼중음성 유방암 수술 전 보조요법(neoadjuvant): 이 약을 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 200 mg 8회 또는 매 6주마다 400 mg 4회 투여한다. 수술 후 보조요법(adjuvant): 이 약을 단독으로 매 3주마다 200 mg 9회 또는 매 6주마다 400 mg 5회 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.07.13		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		유럽(EMA) : 2015.07.17. 최초허가(고위험조기삼중음성유방암 추가 2022.05.19. 변경허가) 미국(FDA) : 2014.09.04. 최초허가(고위험조기삼중음성유방암 추가 2021.07.26. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 권도연 주무관, 김은경 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

흑색종
1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료

비소세포폐암
1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법
2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법
3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료
4. PD-L1 발현 양성(TPS≥1%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

두경부암
1. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서
• PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 환자에서의 단독 요법
• 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법
2. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법

전형적 호지킨 림프종
자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최

소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 성인 및 2세 이상의 소아 환자의 치료

요로상피암
1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료
2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료
3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

식도암
PD-L1 발현 양성(CPS≥10)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치) 환자에서의 1차 치료로서 백금 및 플루오로피리미딘 기반 화학요법과의 병용 요법

신세포암
1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법
2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

자궁내막암
이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암
이전의 치료를 받은 후 진행하였고 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암 환자의 치료

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암
고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술

이 불가능하거나 전이성인 직결장암 환자의 치료

삼중음성 유방암
1. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법
2. PD-L1 발현 양성(CPS≥10)이며, 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 항암화학요법과의 병용 요법

○ 용법·용량

환자선택
이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다.

단독 요법
•진행성 비소세포폐암
•전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암
•시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

병용요법
•수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암
•수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치)
PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.
이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다(14. 임상시험 정보 항 참고).
•이전의 치료를 받은 후 진행한 암(자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암 및 담도암)
•수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암

권장용량
이 약 200mg을 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다.
전형적 호지킨 림프종 소아 환자에서 이 약의 권장용량은 2 mg/kg (최대 200 mg)이

다.
병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 처방정보를 참고한다. (사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고) 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.
이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6주 이상의 간격으로 초기 투여용량인 5 mg을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.
이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 및 신세포암 환자에서 렌바티닙의 권장 투여 용량은 1일 1회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.
흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
고위험 조기 삼중음성 유방암
수술 전 보조요법(neoadjuvant): 이 약을 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 200 mg 8회 또는 매 6주마다 400 mg 4회 투여한다.
수술 후 보조요법(adjuvant): 이 약을 단독으로 매 3주마다 200 mg 9회 또는 매 6주마다 400 mg 5회 투여한다.
수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 질병의 진행 또는 이 약과 관련된 허용 불가능한 독성을 경험한 경우 이 약의 투여를 중단한다.

용량조절
이 약의 용량감량은 권장되지 않는다. 표 1에 기재된 약물이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 보류하거나 중단한다.
표 1. 용량 조절 권장사항 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참고)

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역-매개 폐염증	중등증(2등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급), 또는 재발성 중등증(2등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 결장염	중등증 또는 중증(2등급 또는 3등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	생명을 위협하는(4등급), 또는 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 신장염	중등증(2등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*

	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 내분비병증	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.* 2등급 이하로 개선되거나 호르몬 대체요법으로 조절되는 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 내분비병증의 경우, 이 약 투여를 지속하는 것을 고려할 수 있다.
면역-매개 간염 엑시티닙과의 병용요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 면역-매개 약물이상반응	중증도와 이상사례의 유형에 따라 (2등급 또는 3등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
주입 관련 반응	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.

주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.

*12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우이거나 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 치료-관련 독성이 0~1등급으로 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

전형적 호지킨림프종 환자에서 4등급의 혈액학적 독성이 나타나는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:
・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 이상~10배 미만이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하지 않는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 보류한다. 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 회복 후에는 한 가지 약으로 재투여하거나, 두 가지 약을 순차적으로 재투여하는 것을 고려한다. 엑시티닙을 재투여하는 경우, 엑시티닙의 허가사항에 따라 용량 감량을 고려한다.
・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 10배 이상인 경우, 또는 정상 상한치의 3배 초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하는 경우, 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 영구 중단하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.
이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 경우, 약물이상반응을 적절히 조절하기 위해 한 가지 또는 두 가지 약을 일시 중단하거나 렌바티닙의 용량을 감량하거나, 중단한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.
이 약의 용량감량은 권장되지 않는다.

○ 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 이상사례
대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 이 약의 안전성을 분석하였다. 치료 기간의 중앙값은 4.2개월(범위 : 1일 ~ 30.4개월)이었고, 6개월 이상 치료받은 환자는 1153명, 1년 이상 치료 받은 환자는 600명이었다.
환자의 5%가 치료 관련 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 최종 투여 후 90일째까지 보고된 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상사례 중 가장 흔하게 발생한 이상사례는 다음과 같다; 폐염증, 결장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.
가. 흑색종

표 2는 KEYNOTE-006에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로와 설사였다.

표 2. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (KEYNOTE-006)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=555		이필리무맙 3 mg/kg 매 3주에 1회 n=256	
이상사례	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로	28	0.9	28	3.1
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	24	0.2	23	1.2
백반증§	13	0	2	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	18	0.4	10	1.2
등허리 통증	12	0.9	7	0.8
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	17	0	7	0.4
호흡곤란	11	0.9	7	0.8
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	16	0.5	14	0.8
신경계 장애				
두통	14	0.2	14	0.8

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
‡ 발진, 홍반성 발진, 수포성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 박리성 발진을 포함한다.
§ 피부 저색소침착을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자 10% 이상에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 설사(26%), 오심(구역)(21%), 소양증(17%).

표 3. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 이필리무맙군 이상으로 많이 발생한 이상 (KEYNOTE-006)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	45	4.2	45	3.8

고중성지방혈증	43	2.6	31	1.1
저나트륨혈증	28	4.6	26	7
AST 증가	27	2.6	25	2.5
고콜레스테롤혈증	20	1.2	13	0
혈액학적 검사				
빈혈	35	3.8	33	4.0
림프구감소증	33	7	25	6

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(520-546명) 및 이필리무맙(237-247명); 고중성지방혈증: 이 약 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 이 약 n=484, 이필리무맙 n=205.

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 저알부민혈증 증가(모든 등급 27%, 3-4등급 2.4%), ALT 증가(모든 등급 23%, 3-4등급 3.1%), ALP 증가(모든 등급 21%, 3-4등급 2.0%).

표 4는 KEYNOTE-002에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로, 소양증, 발진, 변비, 오심, 설사, 식욕감퇴였다.

표 4. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 화학요법제 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (KEYNOTE-002)

	이 약 2 mg/kg 또는 10mg/kg 매 3주에 1회 n=357		화학요법제† n=171	
이상사례	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
발열	14	0.3	9	0.6
무력증	10	2.0	9	1.8
피부 및 피하조직 장애				
소양증	28	0	8	0
발진§	24	0.6	8	0
위장관 장애				
변비	22	0.3	20	2.3
설사	20	0.8	20	2.3
복통	13	1.7	8	1.2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	18	0	16	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	14	0.6	10	1.2

† 화학요법제: 다카르바진, 테모졸로미드, 카보플라틴/파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 카보플라틴

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

§ 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 피로(43%), 오심(구역)(22%), 식욕 감퇴(20%), 구토(13%), 말초 신경 병증(1.7%).

표 5. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (KEYNOTE-002)

	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	49	6	44	6
저알부민혈증	37	1.9	33	0.6
저나트륨혈증	37	7	24	3.8
고중성지방혈증	33	0	32	0.9
ALP 증가	26	3.1	18	1.9
AST 증가	24	2.2	16	0.6
Bicarbonate 감소	22	0.4	13	0
저칼슘혈증	21	0.3	18	1.9
ALT 증가	21	1.8	16	0.6

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약 (320-325명) 및 화학요법제(154-161명); 고중성지방혈증: 이 약 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 이 약 n=263, 화학요법제 n=123.

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 빈혈(모든 등급 44%, 3-4등급 10%), 림프구 감소증(모든 등급 40%, 3-4등급 9%).

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 절제술을 받은 흑색종

KEYNOTE-054에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 KEYNOTE-189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다.

KEYNOTE-407에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 KEYNOTE-189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 KEYNOTE-407에서 발생률이 증가하였다 (이 약 + 화학요법제 vs. 위약+ 화학요법제); 탈모(46% vs. 36%), 관절통(21% vs. 14%), 말초신경병증 (21% vs. 16%), 근육통 (13% vs. 13%), 말초 감각 신경병증(12% vs. 13%), 백혈구 수 감소 (11% vs. 11%), 불면증(10% vs. 8%) 및 체중 감소(10% vs. 8%).

표 6. 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 함께 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-189)

	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=405		위약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=202	
이상사례	모든 등급 *(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
오심	56	3.5	52	3.5
변비	35	1.0	32	0.5
설사	31	5	21	3.0
구토	24	3.7	23	3.0
전신 장애				
피로†	56	12	58	6
발열	20	0.2	15	0
말초 부종	19	0.2	13	0
대사 및 영양장애				
식욕감퇴	28	1.5	30	0.5
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	25	2.0	17	2.5
소양증	11	0	10	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	21	0	28	0
호흡 곤란	21	3.7	26	5
눈 장애				
눈물분비 증가	17	0	11	0
근골격계 및 결합조직 장애				
등허리 통증	13	1.2	11	1.5
신경계 장애				
어지러움	12	0.7	9	0
두통	12	0	9	0
미각 이상	11	0.2	9	0
감염 및 감염증				
상기도감염	10	1.2	7	1.0

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

† 무력증 및 피로를 포함한다.

‡ 생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.

표 7은 KEYNOTE-189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것이다.

표 7. 이 약을 투여한 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-189)

	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제		페메트렉시드 + 백금 화학요법제	
임상검사*	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	63	9	60	7
ALT 증가	47	3.8	42	2.6
AST 증가	47	2.8	40	1.0
저알부민혈증	39	2.8	39	1.1
크레아티닌 증가	37	4.2	25	1.0
저나트륨혈증	32	7	23	6
저인산혈증	30	10	28	14
ALP 증가	26	1.8	29	2.1
저칼슘혈증	24	2.8	17	0.5
고칼륨혈증	24	2.8	19	3.1
저칼륨혈증	21	5	20	5
혈액학적 검사				
빈혈	85	17	81	18
림프구 감소	64	22	64	25
호중구 감소	48	20	41	19
혈소판 감소	30	12	29	8

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197명).

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

단독 요법

표 8은 KEYNOTE-010에 참여해 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 가장 일반적인 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 식욕감퇴, 피로, 호흡곤란, 오심(구역)이었다. KEYNOTE-024에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-010에서 보고된 것들과 유사하였다.

표 8. 이 약을 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (KEYNOTE-010)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회	도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회

	n=682		n=309	
이상사례	모든 등급(%)†	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
대사 및 영양 장애				
식욕감퇴	25	1.5	23	2.6
위장관 장애				
오심(구역)	20	1.3	18	0.6
변비	15	0.6	12	0.6
구토	13	0.9	10	0.6
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
호흡곤란	23	3.7	20	2.6
기침	19	0.6	14	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	11	1.0	9	0.3
등허리 통증	11	1.5	8	0.3
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	17	0.4	8	0
소양증	11	0	3	0.3

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
‡ 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 피로(25%), 설사(14%), 무력증(11%), 발열(11%).

표 9. 이 약을 투여한 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 도세탁셀 군 이상으로 많이 발생한 이상 (KEYNOTE-010)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)
화학적 검사				
저나트륨혈증	32	8	27	2.9
ALP 증가	28	3.0	16	0.7
AST 증가	26	1.6	12	0.7
ALT 증가	22	2.7	9	0.4

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(631-638명) 및 도세탁셀(274-277명).
‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 고혈당증(모든 등급 44%, 3-4등급 4.1%), 빈혈(모든 등급 37%, 3-4등급 3.8%), 고중성지방혈증(모든 등급 36%, 3-4등급 1.8%), 림프구 감소증(모든 등급 35%, 3-4등급 9%), 저알부민혈증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%), 고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

라. 두경부암

이 약을 단독 요법으로 치료받은 두경부암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.
이 약과 화학요법제(백금 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 두경부암 환자에서 세툭시맙과 화학요법제(백금 및 5-FU) 병용 투여와의 발생률 차이가 2% 이상인 중증 이상(3-4등급) 약물이상반응은 다음과 같다: 피로 (7% vs. 4.9%), 점막 염증 (10% vs. 5%), 구내염 (8% vs. 3.5%).
표 10 및 표 11은 KEYNOTE-048에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 10. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-048)

이상사례	이 약 200mg 매 3주에 1회 n=300		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실 n=276		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실 n=287	
	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애						
피로†	33	4	49	11	48	8
발열	13	0.7	16	0.7	12	0
점막 염증	4.3	1.3	31	10	28	5
위장관 장애						
변비	20	0.3	37	0	33	1.4
오심	17	0	51	6	51	6
설사‡	16	0.7	29	3.3	35	3.1
구토	11	0.3	32	3.6	28	2.8
연하 곤란	8	2.3	12	2.9	10	2.1
구내염	3	0	26	8	28	3.5
피부 장애						
발진§	20	2.3	17	0.7	70	8
소양증	11	0	8	0	10	0.3
호흡기, 흉부 및 종격동 장애						
기침¶	18	0.3	22	0	15	0
호흡 곤란#	14	2.0	10	1.8	8	1.0
내분비 장애						
갑상선 저하증	18	0	15	0	6	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	15	1.0	29	4.7	30	3.5
체중 감소	15	2	16	2.9	21	1.4
감염						
폐렴Þ	12	7	19	11	13	6
신경계 장애						
두통	12	0.3	11	0.7	8	0.3
어지러움	5	0.3	10	0.4	13	0.3
말초 감각 신경 병증ß	1	0	14	1.1	7	1

근골격계 장애						
근육통[a]	12	1.0	13	0.4	11	0.3
경부 통증	6	0.7	10	1.1	7	0.7
정신의학적 장애						
불면	7	0.7	10	0	8	0

* NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

† 피로, 무력증을 포함한다.

‡ 설사, 결장염, 출혈성 설사, 현미경적 결장염을 포함한다.

§피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 홍반, 다형성 홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

¶기침, 습성 기침을 포함한다.

#호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

Þ폐렴, 비정형 폐렴, 세균성 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 슈도모나스 폐 감염을 포함한다.

βmalt 감각 신경 병증, 말초 신경 병증, 감각 저하, 이상 감각을 포함한다.

[a]등허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다.

표 11. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-048)

임상검사*	이 약 200mg 매 3주에 1회		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사						
림프구 감소증	54	25	69	35	74	45
빈혈	52	7	89	28	78	19
혈소판 감소증	12	3.8	73	18	76	18
중성구 감소증	7	1.4	67	35	71	42
화학적 검사						
고혈당증	47	3.8	55	6	66	4.7
저나트륨 혈증	46	17	56	20	59	20
저알부민 혈증	44	3.2	47	4.0	49	1.1
AST 증가	28	3.1	24	2.0	37	3.6
ALT 증가	25	2.1	22	1.6	38	1.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	2.1	27	1.2	33	1.1
고칼슘 혈증	22	4.6	16	4.3	13	2.6
저칼슘 혈증	22	1.1	32	4	58	7
고칼륨 혈증	21	2.8	27	4.3	29	4.3
저인산 혈증	20	5	35	12	48	19
저칼륨 혈증	19	5	34	12	47	15
크레아티닌 증가	18	1.1	36	2.3	27	2.2
저마그네슘 혈증	16	0.4	42	1.7	76	6

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생

률을 계산하였다: 이 약+화학요법제(235-266명), 이 약(241-288명) 및 세툭시맙+화학요법제(249-282명).
† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

마. 기타 암종

단독 요법

전형적 호지킨림프종, 요로상피암, MSI-H암 또는 직결장암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

이 약의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환자 148명을 등록한 다기관, 공개라벨, 단일군 시험인 KEYNOTE-057에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응이었다. 환자는 허용 불가능한 독성, 지속적 또는 재발성 고위험 비근침습성 방광암이거나 진행성 질환, 또는 질환의 진행 없이 최대 24개월까지 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다. 이 약의 노출 기간 중앙값은 4.3개월(범위: 1일 ~ 25.6개월)이었다. 환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (>1%)은 폐염증(1.4%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 약물이상반응은 설사(4%), 요로 감염(2%)이었다. 중대한 약물이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약을 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 폐렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 요로 감염(2%)이었다. 표 12 및 13은 KEYNOTE-057에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 12. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-057)

약물이상반응	이 약 200mg 매 3주에 1회 n=148	
	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)
전신 장애		
피로†	29	0.7
말초 부종‡	11	0
위장관 장애		
설사§	24	2.0
오심	13	0
변비	12	0
피부 및 피하조직 장애		
발진¶	24	0.7
소양증	19	0.7

근골격계 및 결합조직 장애		
근골격 통증[#]	19	0
관절통	14	1.4
신장 및 요로계 장애		
혈뇨	19	1.4
호흡기, 흉부 및 종격동 장애		
기침[þ]	19	0
감염		
요로 감염	12	2.0
비인두염	10	0
내분비 장애		
갑상선 저하증	11	0

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
† 무력증, 피로, 병감(권태)를 포함한다.
‡ 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.
§ 설사, 위장염, 결장염을 포함한다.
¶ 반상-구진 발진, 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진, 건조 습진, 태선형 각화증, 두드러기, 피부염을 포함한다.
# 등허리 통증, 근육통, 근골격 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증을 포함한다.
þ 기침, 습성 기침을 포함한다.

표 13. 이 약을 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-057)

	이 약 200mg 매 3주에 1회	
임상 검사*	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사		
고혈당증	59	8
ALT 증가	25	3.4
저나트륨 혈증	24	7
저인산 혈증	24	6
저알부민 혈증	24	2.1
고칼륨 혈증	23	1.4
저칼슘 혈증	22	0.7
AST 증가	20	3.4
크레아티닌 증가	20	0.7
혈액학적 검사		
빈혈	35	1.4
림프구 감소증	29	1.6

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(124-147명)
† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

병용 요법

식도 암

이 약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 식도암 환자에서, 위약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU) 병용 투여와 비교하였을 때 20% 이상의 환자에서 발생하고 2% 이상의 높은 발생율을 보인 3-5등급 약물이상반응은 다음과 같다: 구토 (7% vs. 5%), 구내염 (6% vs. 3.8%), 중성구 수 감소 (24.1% vs 17.3%), 백혈구 수 감소 (9.2% vs. 4.9%).

표 14 및 표 15은 KEYNOTE-590에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 14. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-590)

약물이상반응	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370		위약 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370	
	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)
위장관 장애				
오심	67	7	63	7
변비	40	0	40	0
설사	36	4.1	33	3
구토	34	7	32	5
구내염	27	6	26	3.8
전신 장애				
피로‡	57	12	46	9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	44	4.1	38	5
임상 검사				
체중 감소	24	3.0	24	5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
†각 투여군에서 설사가 치명적인 사례로 1건씩 보고되었다.
‡무력증, 피로를 포함한다.

표 15. 이 약을 투여 받은 식도암 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-590)

임상검사*	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 +	화학요법제 (시스플라틴 +

	플루오로우라실		플루오로우라실)	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	83	21	86	24
중성구 감소증	74	43	71	41
백혈구 감소증	72	21	73	17
림프구 감소증	55	22	53	18
혈소판 감소증	43	5	46	8
화학적 검사				
고혈당증	56	7	55	6
저나트륨 혈증	53	19	54	19
저알부민 혈증	52	2.8	52	2.3
크레아티닌 증가	45	2.5	42	2.5
저칼슘 혈증	44	3.9	38	2
저인산 혈증	37	9	31	10
저칼륨 혈증	30	12	34	15
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	1.9	29	1.7
고칼륨 혈증	28	3.6	27	2.6
AST 증가	25	4.4	22	2.8
ALT 증가	23	3.6	18	1.7

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+ 시스플라틴+ 플루오로우라실(345-365명) 및 위약+ 시스플라틴+ 플루오로우라실 (330-358명).
†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

신세포암

엑시티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-426)

KEYNOTE-426에서 이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 신세포암 환자 중 20% 이상에서 보고된 가장 일반적인 이상사례는 설사, 피로/무력증, 고혈압, 갑상선 저하증, 식욕 감퇴, 간독성, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 오심, 구내염/점막 염증, 발성 장애, 발진, 기침, 변비였다.

표 16 및 17는 KEYNOTE-426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 16. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-426)

	이 약 + 엑시티닙 n=429		수니티닙 n=425	
이상사례	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애				
설사†	56	11	45	5
오심	28	0.9	32	0.9
변비	21	0	15	0.2
전신 장애				
피로/무력증	52	5	51	10
심혈관 장애				
고혈압‡	48	24	48	20
간 장애				
간독성§	39	20	25	4.9
내분비 장애				
갑상선 저하증	35	0.2	32	0.2
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	30	2.8	29	0.7
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반 감각이상증	28	5	40	3.8
구내염/점막 염증	27	1.6	41	4
발진¶	25	1.4	21	0.7
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	25	0.2	3.3	0
기침	21	0.2	14	0.5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
†설사, 결장염, 장결장염, 위장염, 장염, 출혈성 장결장염을 포함한다.
‡고혈압, 혈압 상승, 고혈압성 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.
§ALT증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 약물 유발성 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간염, 전격성 간염, 간세포성 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역-매개 간염, 간기능검사치 증가, 간 손상, 아미노전이효소 증가를 포함한다.
¶발진, 나비모양 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 박리성 피부염, 생식기 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반구진발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염, 피부 탈락, 피부 박리, 회음부 발진을 포함한다.

표 17. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-426)

	이 약 + 엑시티닙		수니티닙	
임상검사*	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	62	9	54	3.2

ALT 증가	60	20	44	5
AST 증가	57	13	56	5
크레아티닌 증가	43	4.3	40	2.4
저나트륨혈증	35	8	29	8
고칼륨혈증	34	6	22	1.7
저알부민혈증	32	0.5	34	1.7
고칼슘혈증	27	0.7	15	1.9
저인산혈증	26	6	49	17
ALP 증가	26	1.7	30	2.7
저칼슘혈증‡	22	0.2	29	0.7
혈중 빌리루빈 증가	22	2.1	21	1.9
활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장 §	22	1.2	14	0
혈액학적 검사				
림프구 감소증	33	11	46	8
빈혈	29	2.1	65	8
혈소판 감소증	27	1.4	78	14

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+ 엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).
†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
‡알부민으로 보정되었다.
§상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-581)

표 18은 KEYNOTE-581에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

표 18. 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 보고되고, 수니티닙 투여군 이상으로 많이 발생한 이상 사례
(두 군간 차이는 모든 등급에서 5% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상) (KEYNOTE-581)

	이 약 + 렌바티닙 n=352		수니티닙 n=340	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	61	10	49	5
오심	36	2.6	33	0.6
구토	26	3.4	20	1.5
변비	25	0.9	19	0

복통	21	2.0	8	0.9
심혈관 장애				
고혈압	55	28	41	19
내분비 장애				
갑상선 저하증	47	1.4	26	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	40	4.0	31	1.5
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	30	0	4.1	0
임상 검사				
체중 감소	30	8	9	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨	30	8	13	2.9
피부 및 피하조직 장애				
발진	27	3.7	14	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	28	1.4	15	0.3
신경계 장애				
두통	23	0.6	16	0.9

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

자궁내막암

표 19과 표 20은 KEYNOTE-775에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료받은 MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자 중 20%이상에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다. KEYNOTE-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용요법으로 치료받은 자궁내막암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-775에서 보고된 것들과 유사하였다.

치명적인 약물이상반응은 이 약과 렌바티닙 병용요법군에서 4.7% 발생하였고 이는 폐렴 2건 및 급성 신 손상, 급성 심근 경색, 결장염, 식욕 감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애 1건이었다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여한 환자의 50%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였다. 중대한 약물이상반응(3% 이상)은 고혈압(4.4%)과 요로감염(3.2%)이었다.

약물이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 15%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 ALT 증가(1.2%)였다.

약물이상반응으로 인한 이 약의 투약 일시 중단은 48%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투약 일시 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(3% 이상)은 설사(8%), ALT 증가(4.4%), AST 증가(3.8%), 고혈압(3.5%)이었다.

표 19. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 보고된 약물이상반응

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암	
약물이상반응	매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙	독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325

	n=342			
	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)
내분비 장애				
갑상선 저하증†	67	0.9	0.9	0
혈관 장애				
고혈압‡	67	39	6	2.5
출혈성 이상반응§	25	2.6	15	0.9
전신 장애				
피로¶	58	11	54	6
위장관 장애				
설사#	55	8	20	2.8
오심	49	2.9	47	1.5
구토	37	2.3	21	2.2
구내염Þ	35	2.6	26	1.2
복통ß	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
근골격 장애à	53	5	27	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소è	44	7	21	0
임상 검사				
체중 감소	34	10	6	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨ð	29	6	3.4	0.3
감염				
요로감염ø	31	5	13	1.2
신경계 장애				
두통	26	0.6	9	0.3
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	22	0	0.6	0
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군ý	23	2.9	0.9	0
발진£	20	2.3	4.9	0

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

†갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선염, 이차 갑상선 저하증 포함

‡고혈압, 혈압 증가, 이차 고혈압, 혈압 이상, 고혈압 뇌 병증, 혈압 변동 포함

§비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈, 객혈, 요로관 출혈, 하부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두 개 내 출혈, 출혈성

뇌졸중, 흑색변, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에서의 출혈, 혈관 천자 부위 타박상 포함

[¶]피로, 무력증, 병감(권태), 기면 포함

[#]설사, 위장염 포함

[Þ]구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반, 혀 궤양 형성 포함

[ß]복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통, 상복부의 불편감 포함

[à]관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증

[è]식욕 감소, 조기 포만감 포함

[ð]단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨 포함

[ø]요로감염, 방광염, 신우신염 포함

[ý]손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 포함

[£]발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진, 적용부위 발진포함

표 20. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상(모든 등급) 또는 3% 이상(3-4 등급)에서 보고되고, 기저치보다 악화된 임상검사치 이상

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
임상검사[†]	매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)
화학적 검사				
고중성지방 혈증	70	6	45	1.7
저알부민 혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	58	9	23	1.6
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘 혈증	53	6	32	3.8
알라닌 아미노 전이효소 증가	55	9	21	1.2

고콜레스테롤 혈증	53	3.2	23	0.7
저나트륨 혈증	46	15	28	7
알칼리 인산 분해효소 증가	43	4.7	18	0.9
저칼슘 혈증	40	4.7	21	1.9
리파아제 증가	36	14	13	3.9
크레아티닌 증가	35	4.7	18	1.9
저칼륨 혈증	34	10	24	5
저인산 혈증	26	8	17	3.2
아밀라아제 증가	25	7	8	1
고칼륨 혈증	23	2.4	12	1.2
크레아틴 활성 효소 증가	19	3.7	7	0
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학적 검사				
림프구 감소증	50	16	65	20
혈소판 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43
중성구 감소증	31	6	76	58

* 기저치보다 적어도 1등급 이상 증가된 경우

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약/렌바티닙(범위:263-340명), 독소루비신 또는 파클리탁셀(범위:240-322명)

‡NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

삼중음성 유방암

KEYNOTE-522: 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

이 약을 투여받은 환자의 0.9%에서 다발성 장기 기능 부전, 심근 경색, 쇼크 및 원인 불명의 사망과 관련이 있는 자가 면역 뇌염, 폐렴, 폐염증, 폐 색전증, 그리고 패혈증을 포함한 치명적인 약물이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 44%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였으며, 2% 이상에서 발생한 중대한 약물이상반응은 발열성 중성구 감소증(15%), 발열(3.7%), 빈혈(2.6%), 그리고 중성구 감소증(2.2%)이다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응(≥2%)은 중성구 감소증(26%), 혈소판 감소증(6%), ALT 증가(6%), AST 증가(3.7%), 빈혈(3.5%), 발

진(3.2%), 발열성 중성구 감소증(2.8%), 백혈구 감소증(2.8%), 상기도 감염(2.6%), 발열(2.2%), 그리고 피로(2.1%)였다.
표 21 및 표 22는 KEYNOTE-522에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표 21. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-522)

약물이상반응	화학요법*과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약 n=778		화학요법*과 병용하여 위약 / 위약 n=389	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애				
피로‡	70	8	66	3.9
발열	28	1.3	19	0.3
위장관 장애				
오심	67	3.7	66	1.8
변비	42	0	39	0.3
설사	41	3.2	34	1.8
구내염§	34	2.7	29	1
구토	31	2.7	28	1.5
복통¶	24	0.5	23	0.8
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	61	0	58	0
발진#	52	5	41	0.5
신경계 장애				
말초 신경 병증Þ	41	3.3	42	2.3
두통	30	0.5	29	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	29	0.5	31	0.3
근육통	20	0.5	19	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침ß	26	0.1	24	0
대사 및 영양 장애				

식욕 감소	23	0.9	17	0.3
정신 장애				
불면	21	0.5	19	0

* 화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

‡ 무력증, 피로를 포함한다.

§ 아프타성 궤양, 입술염, 입술 통증, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 점막 발진, 구강 통증, 구내염, 혀 물집 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다.

¶ 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.

피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 약물 발진, 습진, 절개 부위 발진, 주사 부위 발진, 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 풍진양 발진, 피부 탈락, 피부 독성, 독성 피부 발진, 두드러기, 혈관염성 발진, 바이러스 발진을 포함한다.

Þ 말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

ß 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

표 22. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-522)

임상 검사*	화학요법†과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약		화학요법†과 병용하여 위약 / 위약	
	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	97	22	96	19
백혈구 감소증	93	41	91	32
중성구 감소증	88	62	89	62
림프구 감소증	80	28	74	22
혈소판 감소증	58	11	57	9
화학적 검사				
ALT 증가	71	9	69	4.6
AST 증가	66	6	58	1.8
고혈당증	65	5	62	2.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	1	37	0.8

저나트륨 혈증	38	9	28	6
저알부민 혈증	36	1.2	30	1.5
저칼슘 혈증	32	3.2	29	4.4
저칼륨 혈증	32	6	24	2.8
저인산 혈증	23	6	18	4.5
고칼슘 혈증	21	3	24	3.4

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약과 화학요법 병용투여 후 이 약 단독투여 (범위: 759-777명), 위약과 화학요법 병용투여 후 위약 (범위: 378-389명).

† 화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-355: 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용요법 대조 임상시험

이 약의 안전성은 전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자를 등록한 다기관, 이중맹검, 무작위화(2:1), 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 조사되었다(14.임상시험 정보 항 참고). 총 596명의 환자(안전성 준비기간 내 34명 포함)는 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다.

심폐-정지(0.7%)와 패혈성 쇼크(0.3%)를 포함하는 치명적 약물이상반응은 이 약과 화학요법제를 병용한 환자의 2.5%에서 발생하였다.

중대한 약물이상반응은 이 약과 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴을 병용한 환자의 30%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴 (2.9%), 빈혈 (2.2%), 그리고 혈소판 감소증 (2%)이었다.

환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (≥1%)은 ALT 증가 (2.2%), AST 증가 (1.5%), 그리고 폐염증 (1.2%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 50%에서 발생하였다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응(≥2%)은 중성구 감소증 (22%), 혈소판 감소증 (14%), 빈혈 (7%), ALT 증가 (6%), 백혈구 감소증 (5%), AST 증가 (5%), 백혈구 수 감소 (3.9%), 그리고 설사(2%)였다.

표 23 및 24는 KEYNOTE-355에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 23. 이 약과 화학요법제를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물 이상반응 (KEYNOTE-355)

약물이상반응	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=596		위약 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=281	
	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)
전신 장애				
피로†	48	5	49	4.3
위장관 장애				
오심	44	1.7	47	1.8
설사	28	1.8	23	1.8
변비	28	0.5	27	0.4
구토	26	2.7	22	3.2
피부 및 피하 조직 장애				
탈모증	34	0.8	35	1.1
발진‡	26	2	16	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침§	23	0	20	0.4
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	21	0.8	14	0.4
신경계 장애				
두통¶	20	0.7	23	0.7

* NCI CTCAE v4.03 에 따라 등급을 매겼다.

† 피로, 무력증을 포함한다.

‡ 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 나비 모양 발진, 홍반성 발진, 눈꺼풀 발진을 포함한다

§ 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

¶ 두통, 편두통, 긴장성 두통을 포함한다.

표 24. 이 약과 화학요법제를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-355)

임상 검사	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 화학요법제		위 약 매 3주에 1회 + 화학요법제	
	모든 등급† %	3-4 등급 %	모든 등급† %	3-4 등급 %
혈액학적 검사				
빈혈	90	20	85	19
백혈구 감소증	85	39	86	39
중성구 감소증	76	49	77	52

림프구 감소증	70	26	70	19
혈소판 감소증	54	19	53	21
화학적 검사				
ALT 증가	60	11	58	8
AST 증가	57	9	55	6
고혈당증	52	4.4	51	2.2
저알부민 혈증	37	2.2	32	2.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	35	3.9	39	2.2
저칼슘 혈증	29	3.3	27	1.8
저나트륨 혈증	28	5	26	6
저인산 혈증	21	7	18	4.8
저칼륨 혈증	20	4.4	18	4.0
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제 (범위: 566 - 592 명), 위약 + 화학요법제 (범위: 269 -280명). † NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

2) 시판 후 이상사례

이 약의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도를 확실히 추정하거나 이 약 노출과의 상관관계를 확립하기 어렵다.

- 눈 장애: 보그트-고야나기-하라다 증후군
- 면역계 장애: 혈구 탐식성 림프 조직구증

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 25에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 25. 면역-매개 약물이상반응

	이 약 2 mg/kg 매 3주에 1회 또는 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=2799				
약물이상반응	모든 등급 (%)	2등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	5등급(%)
갑상선 저하증*	8.5	6.2	0.1	0	0
갑상선기능항진증	3.4	0.8	0.1	0	0
폐염증†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
결장염	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
부신 부전	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
간염	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
뇌하수체염	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
신장염‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
제 1형 당뇨병	0.2	<0.1	0.1	0.1	0
*이 약을 단독 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=909)에					

대한 개별 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 16.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.3%였다. 이 약을 백금 및 5-FU화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선 저하증의 발생률은 15.2%(1등급 또는 2등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=389)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 17%(1등급 또는 2등급)였다.

† 이 약을 단독으로 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자에서 폐염증(모든 등급)의 발생률은 KEYNOTE-087(n=210)과 KEYNOTE-204(n=148)에서 각각 5.2%~10.8%의 범위를 나타냈다.

‡ 이 약 200mg과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 병용하여 투여받은 비편평 비소세포폐암 환자(n=405)에서 신장염의 발생률은 1.7%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 1.0%, 4등급의 발생률은 0.5%였다.

내분비병증

부신 부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신 부전으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 5명의 환자는 부신 부전 증상으로부터 회복하였다. 뇌하수체염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.7개월(범위 : 1일 ~ 11.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 4.7개월(범위 : 8+일 ~ 12.7+개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일 ~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일 ~ 12.8개월)이었다.

갑상선기능항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 2명(<0.1%)이었다. 71명의 환자는 갑상선기능항진증 증상으로부터 회복하였다. 갑상선 저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선 저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다.

폐염증

폐염증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~ 19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 17.2+개월)이었다. 폐염증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 36명(1.3%)이었다. 55명의 환자는 폐염증 증상으로부터 회복하였다.

결장염

결장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 결장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의 환자는 결장염 증상으로부터 회복하였다.

간염

간염이 발병하는 시간의 중앙값은 1.3개월(범위: 8일 ~ 21.4개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8 개월(범위: 8일 ~ 20.9+개월)이었다. 간염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 6명(0.2%)이었다. 15명의 환자는 간염 증상으로부터 회복하였다.

신장염
신장염이 발병하는 시간의 중앙값은 5.1개월(범위: 12일 ~ 12.8개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 3.3개월(범위: 12일 ~ 8.9+개월)이었다. 신장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다.
4) 면역원성
이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 200 mg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 임상시험에 참여한 환자 중에서 이 약 치료 중 항약물항체 존재 여부를 평가한 2034명의 환자 중 36명(1.8%)에게서 양성이 보고되었고, 이 중 9명(0.4%)의 환자에서는 펨브롤리주맙에 대한 중화 항체가 양성이었다. 항-펨브롤리주맙 결합 또는 중화 항체 발생에 따라 약동학 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다.
5) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석 · 평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
감염 : 폐렴(pneumonia)

4. 일반적 주의
1) 면역-매개 약물이상반응
이 약 투여 환자에서 중증인 사례와 치명적인 사례를 포함한 면역-매개 약물이상반응이 발생한 바 있다. 면역-매개 약물이상반응은 치료를 중단한 이후에도 발생할 수 있다. 임상 연구들에서는 면역-매개 약물이상반응의 대부분이 가역적이고 이 약 투여 일시 중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 보조 치료 투여로 관리 가능했다. 하나 이상의 조직에 영향을 미치는 면역-매개 약물이상반응이 동시에 발생할 수 있다.
의심되는 면역-매개 약물이상반응에 대해서는 적절한 평가를 통해 병인을 확인하고 약물이상반응의 중증도를 토대로 이 약 투여를 보류하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드를 최소 1개월 이상의 기간을 두고 점감 절차를 시작해야 한다. 면역 관련 약물이상반응이 코르티코스테로이드 사용으로 조절이 되지 않는 환자의 경우 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 코르티코스테로이드 점감 절차를 실시한 이후에 약물이상반응이 1등급 이하에 머무르면 이 약 투여를 재개한다. 중증 약물이상반응 사례가 다시 발생하면, 이 약 투여를 영구 중단한다. (용법용량 및 3. 약물이상반응, 1) 임상시험에서 보고된 이상사례 항 참고)
① 면역-매개 폐염증
이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐염증이 보고되었다. 폐염증의 징후

와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐염증의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 폐염증의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐염증 또는 재발성 중등증(2등급) 폐염증의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

② 면역-매개 결장염

이 약 투여 환자에서 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 결장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 결장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 결장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

③ 면역-매개 간염 (이 약) 및 간독성 (이 약과 엑시티닙 병용 요법)

면역-매개 간염

이 약 투여 환자에서 간염이 보고되었다. 간 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 실시 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 실시)와 간염의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량을 2등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3등급 이상의 간염의 경우 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)하고 간 효소 상승의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

엑시티닙과의 병용 시 간독성

이 약의 단독투여 시와 비교하여 이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시에는 예상되었던 발생률보다 높은 빈도의 3등급 및 4등급의 ALT 및 AST 상승과 같은 간독성이 발생할 수 있다. 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 정기적으로 간 효소를 모니터링해야 한다. 단독요법으로 사용될 때에 비해 간 효소를 더 자주 모니터링할 것을 고려한다. 간 효소 상승 시 이 약 및 엑시티닙의 투여를 일시 중단하고, 필요 시 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다 (용법용량 참고).

이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시 3등급 및 4등급의 ALT 증가(20%) 및 AST 증가(13%)가 보고되었다. ALT 증가가 발병하는 시간의 중앙값은 2.3개월(범위: 7일 ~ 19.8개월) 이었다. ALT 증가인 환자들 중 59%는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 환자들(2~4등급, n=116) 중 94%에서 ALT가 0~1등급으로 회복되었다. 이 약(3%) 또는 엑시티닙(31%) 단독요법, 또는 두 약의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명의 환자들 중 55%는 ALT가 정상 상한치의 3배 초과로 상승하는 재발을 보이지 않았다.

④ 면역-매개 신장염

이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

⑤ 면역-매개 내분비병증

이 약 투여 환자에서 부신 부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 뇌하수체염도 보고되었다. 부신 부전 및 뇌하수체염 (뇌하수체 기능저하증 포함)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제1형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린을 투여하고 중증의 고혈당증의 경우 대사조절에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다.

이 약 투여 환자에서 갑상선기능항진증, 갑상선 저하증 및 갑상선염을 포함하는 갑상선 장애가 보고되었으며 치료 중 언제라도 발생할 수 있다. 그러므로 갑상선 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 모니터링 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 모니터링)와 갑상선 장애의 임상적 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 갑상선 저하증의 경우 호르몬 대체요법을 실시한다. 갑상선기능항진증은 티오나마이드 및 베타 차단제로 적절히 관리한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 갑상선기능항진증의 경우 투여를 일시 또는 영구 중단한다.

⑥ 중증의 피부반응

이 약 투여 환자에서 면역-매개의 중증의 피부반응이 보고되었다. 중증의 피부반응이 의심되면 환자를 모니터링하고 다른 원인들을 배제한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여한다(용법용량 참고).

이 약 투여 환자에서 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사융해증(TEN)이 보고되었으며, 일부는 치명적인 경과를 보였다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증의 징후 또는 증상이 있으면, 이 약 투여를 보류하고 보다 전문적인 평가와 치료를 위한 기관에 위탁한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증이 확진되면, 이 약 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고).

⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응

이 약을 투여받은 환자 2799명 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역관련 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 포도막염, 근염, 길랑-바레증후군, 중증근무력증(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염, 경화성 담관염.
면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다.
⑧ 이식 관련 약물이상반응
시판 후 사용에서 이 약을 투여받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고되었다. 이 약은 고형 장기 이식 거부의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에게 투여할 경우, 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식 거부 가능성에 따른 위험성을 고려해야 한다.
이 약을 투여받은 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT) 이력이 있는 환자에서 치명적인 이식편대숙주질환(GVHD)을 포함한 급성 이식편대숙주질환이 보고되었다. 이식수술 후 이식편대숙주질환을 경험한 환자들은 이 약 투여 이후 이식편대숙주질환의 위험이 증가할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식수술 이력이 있는 환자에서는 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식편대숙주질환의 위험성을 고려해야 한다.
2) 다발성 골수종 환자에게 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률 증가
다발성 골수종 환자에 대한 무작위배정 임상시험 2건에서 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가했을 때 사망률이 증가하였고, 이러한 병용요법에 대해 이 약의 사용이 허가되어 있지 않다. 다발성 골수종 환자에게 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용요법에 이 약을 추가하는 요법은 적절하지 않다.
3) 주입 관련 반응
KEYNOTE-001, 002, 006, 010에서 이 약을 투여 받은 2799명의 환자 중 6명(0.2%)에서 과민증과 아나필락시스를 포함하는 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고). 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응의 경우, 면밀히 모니터링 하며 이 약의 투여를 계속할 수 있다; 해열제와 항히스타민제로 전치료하는 것을 고려할 수 있다.

5. 상호작용
이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 펨브롤리주맙은 혈액에서 이화작용을 통해 소실되므로 대사적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약의 약력학적 활성 및 유효성이 저해될 가능성이 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 하지만 이 약 투여를 시작한 이후에 면역-매개 약물이상반응의 치료를 위해서는 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 화학요법제와 병용하여 투여할 때, 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응 완화의 목적으로 코르티코스테로이드를 전치료로 사용할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성: 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았지만 설치류 임신 모델 연구에서는 PD-L1 신호전달을 차단하면 태아의 내성이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용기전에 의하여 임신 중 이 약 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4의 일종이므로 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중 및 이 약 최종 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

KEYNOTE-051에서 진행성 흑색종, 림프종 또는 PD-L1 양성인 진행성, 재발성 또는 불응성 고형암을 지닌 소아 환자 161명(6개월부터 12세 미만 어린이 62명, 12세부터 17세 청소년 99명)에게 이 약 2 mg/kg를 매 3주마다 투여하였다. 이 중 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 소아 환자는 22명(11-17세)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 투여 횟수 중앙값은 4회(범위: 1-35회)였고, 138명(86%)의 환자들은 이 약을 2회 이상 투여받았다. 매 3주마다 2 mg/kg로 투여한 소아 환자에서의 이 약의 혈중 농도는 동일 요법으로 투여한 성인 환자에서와 유사하였다.

소아 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 가장 빈번한 약물이상반응(적어도 20%의 소아 환자에서 보고됨)은 발열, 구토, 두통, 복통, 빈혈, 기침 그리고 변비였다.

8. 고령자에 대한 투여

전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는

보고되지 않았다. 이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

11. 과량투여 시의 처치
이 약 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

12. 적용상의 주의
1) 조제 및 투여방법
- 차광보관한다. 얼리지 않는다. 제품을 흔들지 않는다.
- 이 약 바이알을 실온에 도달하게 한다.
- 이 약 바이알은 희석하기 전 최대 24시간까지 냉장고 밖(25℃ 이하)에서 보관할 수 있다.
- 투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명하거나 약간 유백광의 무색 또는 옅은 노란색의 액체이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 투여 용량을 최대 4 mL(100 mg)까지 취한 후 이를 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당(덱스트로스)을 함유한 정맥수액백에 옮겨 최종 농도 1-10 mg/mL로 희석한다. 희석한 용량을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞는다. (흔들지 말 것)
- 점적 주입액(희석된 용액)을 얼리지 않는다.
- 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 희석된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 희석된 용액은 실온에서 총 6시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 96시간을 초과해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우에는 바이알 및/또는 정맥수액백을 꺼내두어 실온에 도달한 뒤 사용해야 한다.
- 희석된 용액을 30분에 걸쳐서 0.2-5 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 내장 또는 외장 필터를 사용하여 정맥으로 점적 주입한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.

- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 임상약리학

1) 약리작용 정보

이 약(펨브롤리주맙)은 단일클론항체 항악성종양제이다.

이 약은 PD-1에 대한 높은 결합 친화성을 지닌 항체로, 항원제시세포 또는 종양세포에서 PD-1 경로에 관여하는 PD-L1 및 PD-L2를 포함한 리간드의 이중 리간드 억제(dual ligand blockade) 작용을 한다. 이 약은 PD-1 수용체와 그 리간드의 결합을 방해함으로써, 종양 미세환경에서 종양-특이적 세포독성 T 림프구 및 항종양 면역반응을 재활성화한다.

이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 환자의 말초혈액에서, 순환하는 T-림프구 수의 증가 없이 활성화된(즉, HLA-DR+) CD4+ 및 CD8+ T-세포의 비율이 증가한 것으로 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 이 약을 매 2주마다 1~10 mg/kg을 투여하거나 매 3주마다 2~10 mg/kg 또는 200 mg를 투여한 2993명의 다양한 암환자들을 대상으로 연구되었다. 이 약의 약동학에 있어 적응증 간 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

흡수

이 약은 정맥으로 투여되기 때문에 즉시 그리고 완전히 생체이용가능하다.

분포

제한적인 혈관 외 분포와 상응하게, 이 약의 정상 상태(steady state)에서의 분포 용적은 작다(6.0 L; 변동 계수[CV]: 20%). 항체 제제에서 기대되는 바와 같이, 이 약은 혈장 단백질과 특이적 결합을 하지 않는다.

대사

이 약은 비특이적 경로로 이화된다; 대사는 이 약의 클리어런스에 기여하지 않는다.

제거

이 약의 클리어런스(CV%)는 첫 투여 시(252 mL/day [CV%: 37%])에 비해 정상 상태에서 최대 변화를 달성한 후 약 23% 낮다[기하학적 평균, 195 mL/day(40%)]; 이러한 시간에 따른 클리어런스의 감소는 임상적으로 유의미하지 않다고 여겨진다. 소실기 반감기($t_{1/2}$)의 기하학적 평균값(CV%)은 22일(32%)이다.

이 약은 매 3주마다 반복 투여 시 16주차에 정상 상태 농도에 도달하였으며 전신 축적은 2.1배였다. 이 약의 최고 농도(C_{max}), 최저 농도(C_{min}) 및 정상 상태에서 시간-혈장농도 곡선 하 면적(AUC_{ss})은 매 3주마다 투여 시 2~10 mg/kg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다.

특수 환자 집단

이 약의 약동학에 대한 다양한 공변량(covariates)의 영향은 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 연령(15-94세 범위), 성별, 인종, 경증 또는 중등증 신기능 장애, 경증 간장애 및 종양 부담과 같은 인자들은 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 매 3주마다 2 mg/kg 체중 기반 용량으로 투여한 소아 환자(2-17세)에서의 혈중 농도는 동일 용량으로 투여한 성인 환자에서와 유사하다.

신장애 환자

신 기능 장애가 이 약의 클리어런스에 미치는 영향은 경증(GFR 60 이상 90 미만 mL/min/1.73 m^2) 또는 중등증(GFR 30 이상 60 미만 mL/min/1.73 m^2) 신장애 환자와 정상(GFR 90 이상 mL/min/1.73 m^2) 신기능 환자를 비교한 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 경증 또는 중등증 신장애 환자와 정상 신기능 환자 사이에서 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중증(GFR 15 이상 30 미만 mL/min/1.73 m^2) 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다(9. 신장애 환자에 대한 투여 참고).

간장애 환자

간장애가 이 약의 클리어런스에 미치는 영향은 경증 간장애[총 빌리루빈(Total bilirubin, TB) 1.0~1.5 x ULN(Upper limit of normal) 또는 AST >ULN, 간기능 장애에 대한 국립암연구소(National Cancer Institute) 기준에 의함] 환자와 정상 간기능(TB 및 AST ≤ULN) 환자를 비교한 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 경증 간장애 환자와 정상 간기능 환자 사이에서 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중등증(TB >1.5~3 x ULN 및 any AST) 또는 중증(TB >3 x ULN 및 any AST) 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다(10. 간장애 환자에 대한 투여 참고).

14. 임상시험 정보

임상적 유효성 및 안전성

흑색종 (Melanoma)

KEYNOTE-006: 이필리무맙 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 이필리무맙 치료 경험이 없으며, 이전에 전신 치료를 한 가지 이상 사용하지 않은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 치료 목적의 다기관, 대조 임상 3상 시험인 KEYNOTE-006에서 평가되었다. 환자들은 이 약 10 mg/kg을 2주마다(n=279) 또는 3주마다(n=277) 투여받거나 이필리무맙을 투여(n=278) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 치료 차수(line of therapy), ECOG PS, 및 PD-L1 발현 상태에 따라 층화되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여 받는 환자, 이전에 다른 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자 및 HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다. BRAF V600E 돌연변이 양성 흑색종

을 앓고 있는 환자에 대해서는 이전에 BRAF 억제제 치료를 받는 것이 필수 요건은 아니었다.
환자들은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 종양 상태 평가는 12주에 진행되었으며, 그 후 48주까지 6주마다, 그 후에는 12주마다 수행되었다.
KEYNOTE-006에 참가한 834명의 환자들 중에서 60%는 남성, 44%는 65세 이상(연령 중앙값 62세[범위 18-89])이었으며 98%는 백인이었다. 66%는 이전에 전신 치료를 받은 경험이 없었으며, 34%는 이전에 1회의 치료 경험이 있었다. ECOG PS는 0(69%) 및 1(31%)이었다. 환자의 80%는 PD-L1 양성(22C3 항 PD-L1 항체를 사용한 면역 조직 화학 분석에 의해 사전 평가된 종양 및 관련 면역 세포의 1% 이상에서 PD-L1 막 발현)이었으며 18%는 PD-L1 음성이었다. 65%는 M1c 단계였고, 32%는 상승된 LDH 결과를 보였고 9%는 뇌 전이가 확인되었다. 302명(36%)의 환자에서 BRAF 돌연변이 양성이었다. BRAF 돌연변이 양성인 환자 중 139명(46%)은 이전에 BRAF 억제제로 치료를 진행한 경험이 있었다. 베이스라인 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형을 이루었다.
1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, 고형암 반응평가 기준 RECIST 1.1에 따른 IRO 검토에 의해 평가)이었다. 2차 유효성 평가지표는 객관적 반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 26에 요약되어 있다.

표 26. 이필리무맙 치료 경험이 없는 진행성 흑색종 환자에 대한 2주 또는 3주마다 이 약 10 mg/kg 투여 후 반응 결과 (KEYNOTE-006)

평가 지표	3주마다 이 약 10 mg/kg n=277	2주마다 이 약 10 mg/kg n=279	이필리무맙 n=278
전체생존(OS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
중앙값(개월) (95% CI)	도달하지 않음 (24, NA)	도달하지 않음 (22, NA)	16 (14, 22)
위험비(HR)† (95% CI)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	-
p-값‡	<0.001	<0.001	-
IRO§에 의한 무진행생존(PFS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)

중앙값(개월) (95% CI)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
위험비(HR)† (95% CI)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	-
p-값‡	<0.001	<0.001	-
IRO§에 의한 최상의 객관적 반응¶			
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
IRO§에 의한 반응지속기간(DoR)#			
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음(2.0+, 22.8+)	도달하지 않음(1.8+, 22.8)	도달하지 않음(1.1+, 23.8+)

*최종 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(이필리무맙 대비 이 약)

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§IRO = RECIST 1.1에 따른 독립적인 방사선학 및 종양학자 리뷰

¶1차 중간 분석에 기초함

#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약 10mg/kg을 2주 및 3주마다 투여시 이필리무맙 대비 OS 및 PFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 1. KEYNOTE-006 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

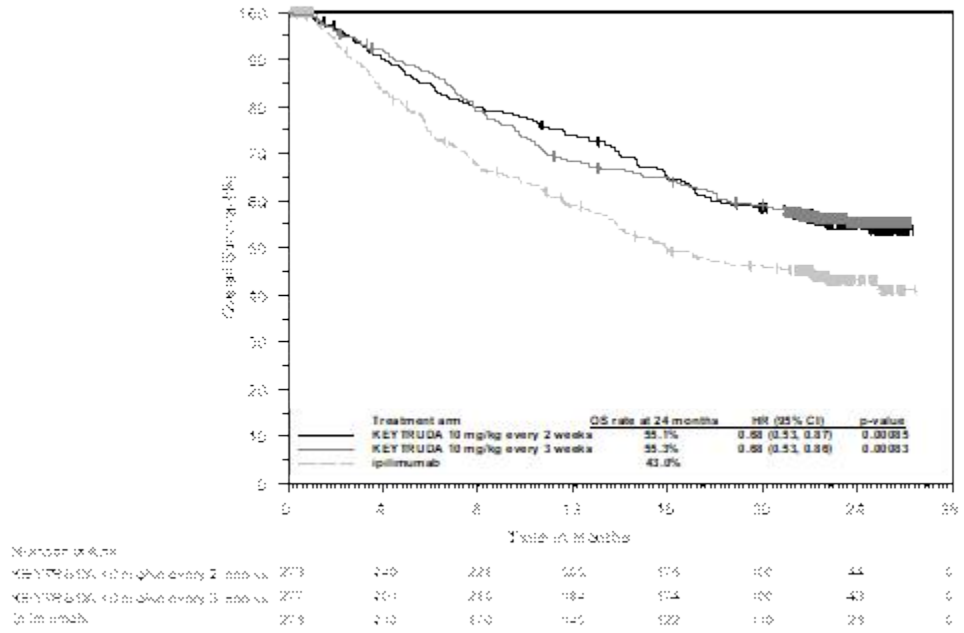
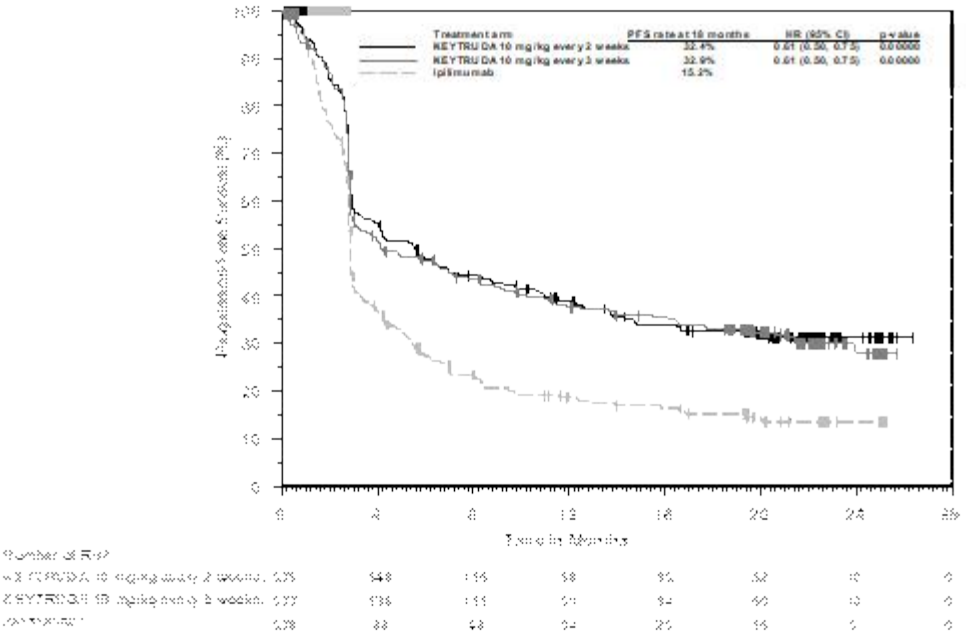


그림 2. KEYNOTE-006 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-002: 이필리무맙 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 이전에 이필리무맙 치료 경험이 있고 BRAF V600 돌연변이 양성의 경우 BRAF 또는 MEK 억제제 치료를 받은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 대상의 다기관, 대조 임상시험인 KEYNOTE-002에서 평가되었다. 환자들은 이 약 3주마다 2 mg/kg(n=180)군, 또는 10 mg/kg(n=181)군 또는 화학요법(n=179; 다카바진, 테모졸로미드, 카보플라틴, 파클리탁셀, 또는 카보플라틴+파클리탁셀 포함)에 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여받는 환자, 이필리무맙 치료에서 중증 또는 생명을 위협하는 면역-매개 이상반응의 병력을 가진 환자, 12주 이상의 코르티코스테로이드 치료(10 mg/day 이상의 프레드니손 또는 이와 동등)를 필요로 하는 3 또는 4등급의 독성을 경험한 환자, 이전에 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자, 폐염증 및 간질성 폐 질환 병력이 있는 환자, HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

환자들은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여하였다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 종양 상태 평가는 12주에 진행되었으며, 그 후 6주마다 48주까지, 그 후에는 12주마다 수행되었다. 최초 계획된 질병 평가 후 독립적 평가시 질병이 진행된 화학요법군의 환자는 이중 맹검 방식으로 3 주마다 2 mg/kg 또는 10 mg/kg의 이 약을 투여 받을 수 있었다.

KEYNOTE-002에 참가한 540명의 환자들 중에서 61%는 남성, 43%는 65세 이상(연령 중앙값 62세[범위 18-89])이었으며 98%는 백인이었다. 82%는 M1c 단계의 환자이며, 73%는 두 가지 그리고 32%는 세 가지 이상의 진행성 흑색종에 대한 전신 치료 경

험을 가지고 있었다. ECOG PS 1(45%)이었으며, 40%는 상승된 LDH 결과를 보였고 23%는 BRAF 돌연변이 유전자를 가지고 있었다. 베이스라인 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형이 잘 잡혔다.
1차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 IRO 검토에 의해 평가) 및 전체생존(OS)이었다. 2차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 연구자평가), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 이전에 이필리무맙 치료를 받은 환자의 주요 유효성 결과는 표 27에 요약되어 있다.

표 27. 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 3주마다 투여 후 유효성 결과 (KEYNOTE-002)

평가 지표	3주마다 이 약 2 mg/kg n=180	3주마다 이 약 10 mg/kg n=181	화학요법 n=179
전체생존(OS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
위험비(HR)† (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	-
p-값‡	0.117	0.011ß	-
IRO§에 의한 무진행생존(PFS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
중앙값(개월) (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
위험비(HR)† (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	-
p-값‡	<0.001	<0.01	-
IRO§에 의한 최상의 객관적 반응¶			
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
IRO§에 의한 반응지속기간(DoR)#			
중앙값(개월) (범위)	22.8 (1.4+, 25.3+)	도달하지 않음(1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)

*최종 결과 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§IRO = RECIST 1.1에 따른 독립적 방사선학 및 종양학자 리뷰

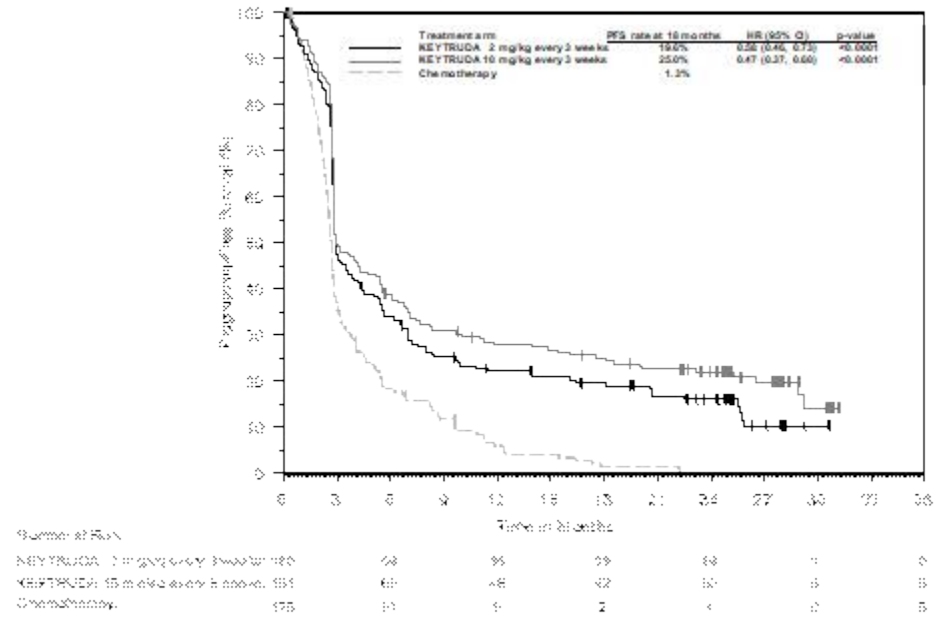
¶2차 중간 분석에 기초함

#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

ß다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

이 연구는 이 약 2 mg/kg 및 10 mg/kg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 PFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 3. KEYNOTE-002 치료군의 무진행생존 (PFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-054: 완전 절제술을 받은 흑색종 환자의 보조요법 치료에 대한 위약 대조 임상시험

이 약의 유효성은 완전히 절제된 IIIA (1 mm 초과 림프절 전이), IIIB 또는 IIIC 흑색종 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구인 KEYNOTE-054에서 평가되었다. 총 1019명의 환자가 질병이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 최대 1년까지 이 약을 200 mg 3주마다 투여(n=514) 또는 위약을 투여(n=505)하도록 무작위 배정(1:1) 되었다. 병기[AJCC 기준(IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3개 양성 림프절 vs. IIIC 4개 이상 양성 림프절)] 및 지리적 영역(북미, 유럽 국가, 호주 및 기타 지정 국가)에 의해 층화되었다. 환자는 치료를 시작하기 전 13주 이내에 림프절 절개, 또는 지시가 있을 경우에 방사선 치료를 받을 수 있다. 활성 자가면역질환이 있

거나 면역억제를 필요로 하거나 점막 또는 안구 흑색종을 가진 환자들은 제외되었다. 환자들은 처음 2년간 첫 번째 이 약 투여 후 12주마다, 그 후 3년에서 5년까지는 6개월마다, 그리고 그 후에는 매년 영상(imaging)을 촬영했다.

1019명의 시험 참가자의 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값(median age) 54세 (25%는 65세 이상), 남성 62%, ECOG PS 0(94%) 및 ECOG PS 1(6%)이었다. 16%는 IIIA 단계, 46%는 IIIB 단계, 18%는 IIIC 단계(1~3개 양성 림프절), 20%는 IIIC 단계(4개 이상 양성 림프절), 50%는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자였으며 44%는 BRAF 야생형(wild-type)이며, IUO 분석에 따르면 84%는 TPS 1% 이상인 PD-L1 양성 흑색종을 가졌다.

1차 유효성 평가지표는 전체 집단 및 PD-L1 양성 종양을 갖는 집단에서 임상 시험 연구자가 평가한 무재발 생존(RFS)이다. 유효성 결과는 표 28과 그림 4에 요약되어 있다.

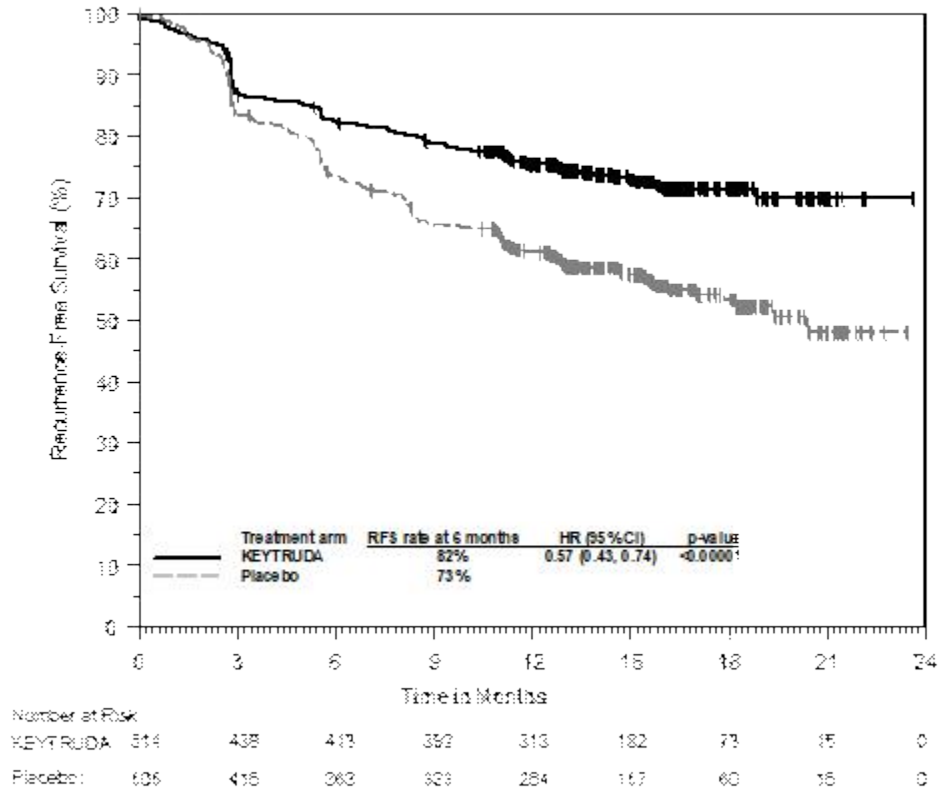
* RFS: 무작위 배정한 날짜에서 첫 번째 재발 날짜(국소, 주위 또는 원격전이) 또는 사망 중 먼저 발생한 날까지의 기간

표 28. 유효성 결과 (KEYNOTE-054)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=514	위약 n=505
무재발 생존(RFS)		
사건 발생 환자의 수 (%)	135 (26%)	216 (43%)
중앙값 (개월) (95% CI)	NR	20.4 (16.2, NR)
위험비(HR)*(98% CI)	0.57 (0.43, 0.74)	
p-값 (층화 된 로그 순위)	<0.0001†	
* 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함 † p-값은 이 중간 분석에서 할당된 알파 값 0.008과 비교됨 NR = 도달하지 않음		

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 위약 대비 RFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

그림 4. KEYNOTE-054의 무재발 생존(RFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



비소세포폐암 (Non-Small Cell Lung Carcinoma)

KEYNOTE-189: 치료 경험이 없는 비편평 비소세포폐암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

페메트렉시드 및 백금 화학요법을 병용한 이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 활성 대조군, 이중 맹검 임상시험인 KEYNOTE-189에서 평가되었다. 주요 대상 환자 선정 기준은 전이성 비편평 비소세포폐암 환자이고, 이전에 전이성 비소세포폐암에 대한 전신 요법을 받지 않았으며, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 환자이다. 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위로(2:1) 배정되었다:

· 이 약 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m^2및 시스플라틴 75 mg/m^2또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min을 3주마다 4 사이클 동안 정맥투여 한 후에, 이 약 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m^2를 3주마다 정맥투여 하였다.

이 약은 RECIST 1.1에 따라 연구진이 평가한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 투여되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 및 페메트렉시드 중단 후에도 이 약을 투여받았다. 24개월의 치료를 완료했거나 완전 반응을 보인 환자에 대해서는 질병이 진행될 경우 이 약을 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 6주차, 12주차, 그리고 그 후 9주마다 수행되었다. 위약 및

화학요법을 받는 환자 중에서 독립적 평가시 질병이 진행된 경우 환자들에게는 이 약이 단독 요법으로 제공되었다.

KEYNOTE-189의 616명(410명의 이 약과 화학요법군 및 206명의 위약과 화학요법군)의 시험 참가자 베이스라인 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값(median age) 64세(65세 이상 49%), 남성 59%, 백인 94%, 동양인 3%, ECOG PS 0(43%) 및 1(56%), 31%는 종양 PD-L1 발현 TPS 1% 미만 및 18%는 치료여부와는 관계없이 뇌 전이 이력이 있었다. 최종 분석 시점에서, 위약 및 화학요법군의 총 84명의 환자가 질병 진행 시 이 약 단독 요법으로 교차 투여받았으며, 29명의 환자는 후속 요법으로 관문 억제제를 투여 받았다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 29에 요약되어 있다.

표 29. 비편평 비소세포폐암 환자에 대한 이 약, 페메트렉시드 및 백금 화학요법제 치료 후 유효성 결과 (KEYNOTE-189)

평가 지표	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=410	위약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=206
전체생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	258 (63%)	163 (79%)
중앙값(개월) (95% CI)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
위험비(HR)† (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
p-값‡	<0.00001	
무진행생존(PFS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	337 (82%)	197 (96%)
중앙값(개월) (95% CI)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
위험비(HR)† (95% CI)	0.49 (0.41, 0.59)	
p-값‡	<0.00001	
객관적 반응률(ORR)§		
객관적 반응률(ORR)¶% (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
p-값#	<0.0001	
반응지속기간(DoR)§		
중앙값(개월) (범위)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

*최종 분석에 기초함

† 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)

‡ 층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함
§1차 중간 분석에 기초함
¶완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함
#PD-L1 상태, 백금 화학요법 및 흡연 상태에 의해 층화 된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

이 연구는 이 약과 백금화학요법 및 페메트렉시드 병용 투여시 백금화학요법 및 페메트렉시드 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 5. KEYNOTE-189 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

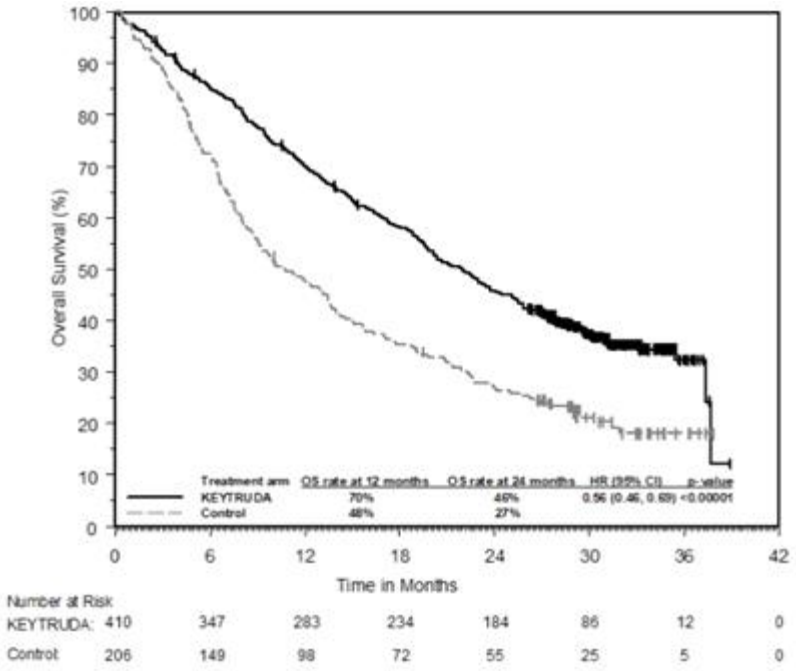
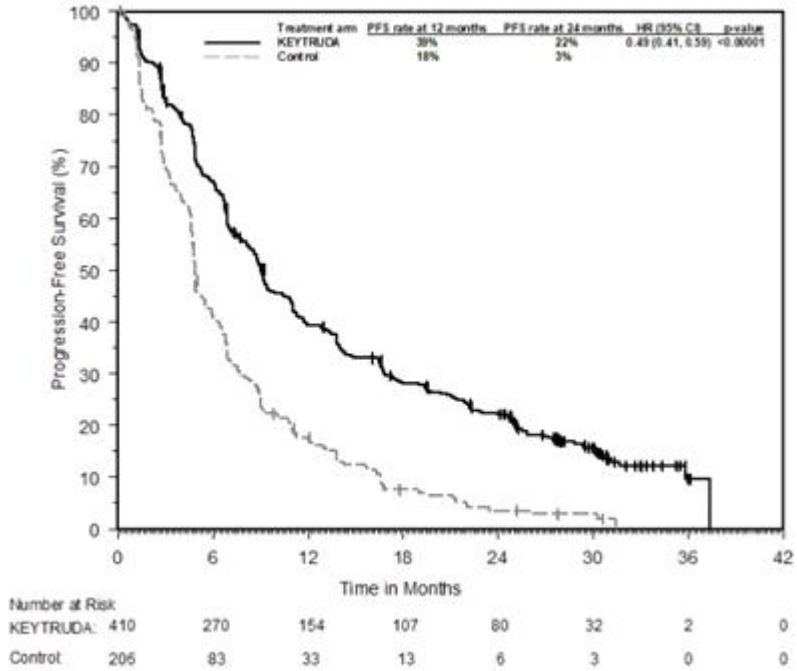


그림 6. KEYNOTE-189 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-407: 치료 경험이 없는 편평 비소세포폐암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

카보플라틴과 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과 병용한 이 약의 유효성은 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-407에서 평가되었다. 이 임상시험의 주요 대상 환자 선정 기준은 PD-L1 종양 발현에 관계없이 전이성 편평 비소세포폐암 환자이며, 이전에 전이성 암에 대한 전신 요법을 받지 않은 환자이다. 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 면역 억제가 필요한 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 종양 PD-L1 발현 (TPS 1% 미만 [음성] vs. TPS 1% 이상), 대조약 선택(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀) 및 지리적 영역(동아시아 vs. 비동아시아)에 의해 층화되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위(1:1) 배정되었다. 연구에 사용된 약물은 모두 정맥 투여되었다.

· 이 약 200 mg 또는 위약 및 카보플라틴 AUC 6 mg/mL/min은 21일 주기의 1일차에 4 사이클 동안, 그리고 파클리탁셀 200 mg/m^2를 21일 주기의 1일차에 4 사이클 동안, 또는 알부민 결합 파클리탁셀 100 mg/m^2를 21일 주기 1일차, 8일차, 15일차에 4 사이클동안 투여 한 후에, 이 약 200 mg 또는 위약을 3주마다 투여한다. 이 약은 1일차 화학요법 전에 투여한다.

이 약 또는 위약 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다.

위약군 환자들 중 질병 진행이 확인된 경우 이 약을 단독 요법으로 교차 투여하였다.
종양 상태에 대한 평가는 18주까지는 6주마다, 45주까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다. 일차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따라 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다. 추가 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.
전체 559명의 환자가 무작위 배정(278명의 환자는 이 약, 281명은 위약)되었다. 대상 환자군 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 65세 (범위: 29~88), 65세 이상 55%, 남성 81%, 백인 77%, ECOG PS 0(29%) 및 1(71%) 그리고 뇌 전이 이력이 있는 환자 8%였다. 35%는 종양 PD-L1 발현 TPS 1% 미만[음성]이었다. 19%는 동아시아에 거주하며, 60%는 파클리탁셀을 투여 받았다.
주요 유효성 결과는 표 30에 요약되어 있다.

표 30. 유효성 결과 (KEYNOTE-407)

평가 지표	이 약 카보플라틴 파클리탁셀/알부민 결합 파클리탁셀 n=278	위약 카보플라틴 파클리탁셀/알부민 결합 파클리탁셀 n=281
전체생존(OS)*		
사건 발생 수 (%)	168 (60%)	197 (70%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
위험비(HR)† (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	
p-값 (층화된 로그 순위)	0.0006	
무진행생존(PFS)*		
사건 발생 수 (%)	217 (78%)	252 (90%)
중앙값(개월) (95% CI)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
위험비(HR)† (95% CI)	0.57 (0.47, 0.69)	
p-값 (층화된 로그 순위)	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)‡		
객관적 반응률(ORR)§	58%	38%
(95% CI)	(52, 64)	(33, 44)
반응지속기간(DoR)‡		
반응지속기간(DoR) 중앙값(개월) (범위)	7.7 (1.1+, 14.7+)	4.8 (1.3+, 15.8+)
*최종 분석에 기초함 † 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)		

‡ 2차 중간 분석에 기초함
§초기 중간 분석 (이 약 병용 요법의 경우 n=101, 위약의 경우 n=102)에서 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되었다; 위약에 대한 객관적 반응률(ORR)은 58 %[95% CI (48, 68)] 및 35 %[95% CI (26, 45)], p=0.0004이었다.

이 연구는 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀(또는 알부민 결합 파클리탁셀) 병용 투여시 위약과 카보플라틴 및 파클리탁셀(또는 알부민 결합 파클리탁셀) 투여 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 7. KEYNOTE-407의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

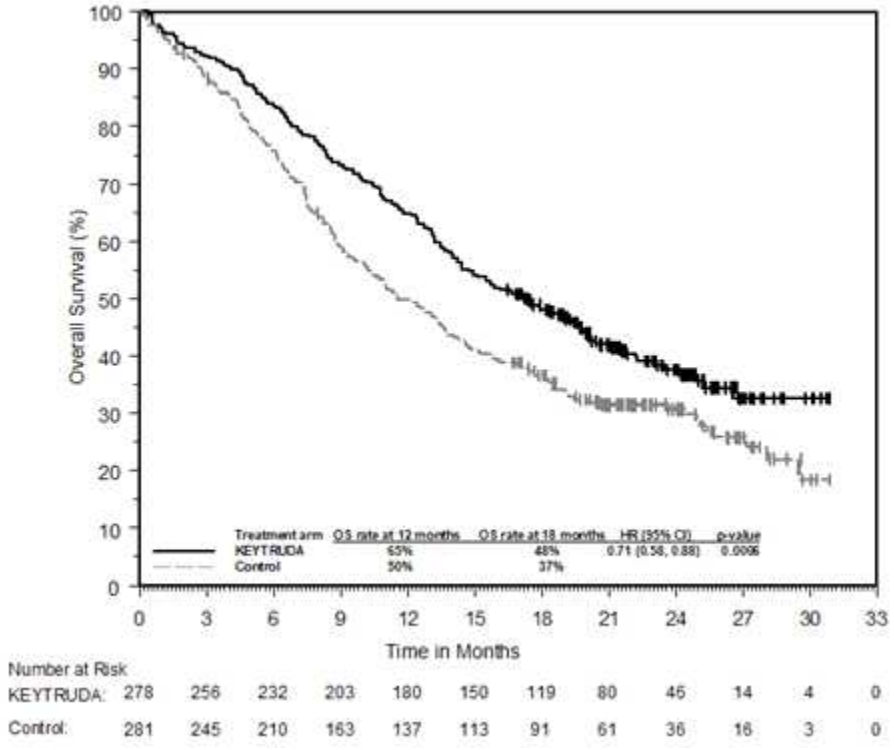
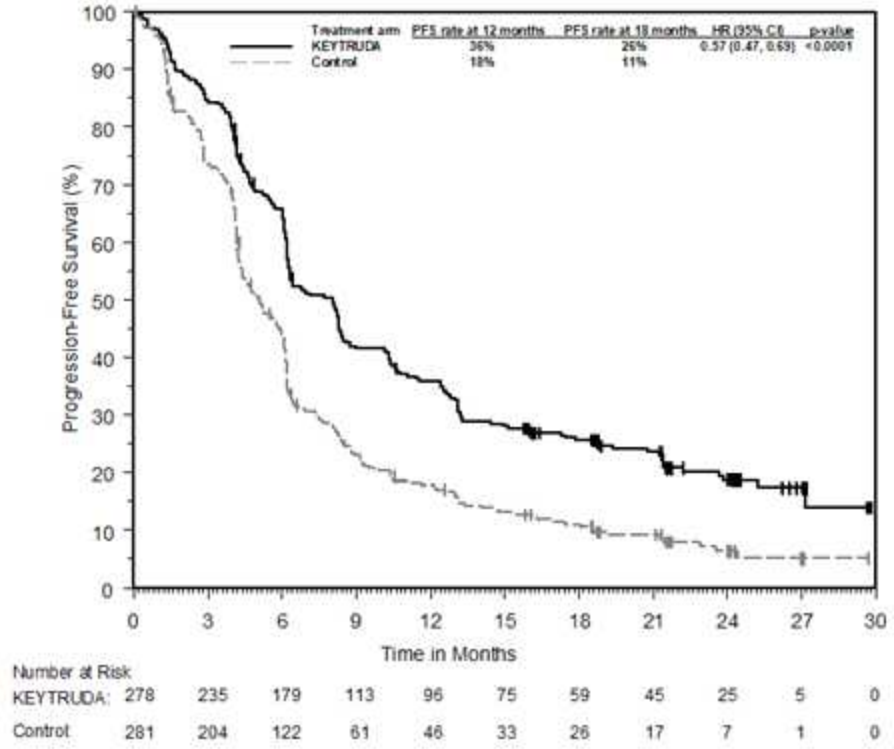


그림 8. KEYNOTE-407의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-024: 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자 대상의 대조 임상시험

이전에 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-024에서도 평가되었다. 이 임상시험의 주요 대상 환자군 선정 기준은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 면역조직화학(IHC) 분석에서 종양이 TPS 50% 이상의 PD-L1 발현율이 높은 전이성 비소세포폐암 환자이며 이전에 전이성 암에 대한 전신 요법을 받지 않은 환자이다. EGFR 또는 ALK 변이가 있는 환자, 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다.

환자들은 시험군 또는 대조군으로 무작위 배정(1:1)되었다.

· 이 약 200 mg을 3주마다 투여(n=154) 또는

· 백금 함유 화학요법 중 하나 선택하여 투여(n=151)

- 페메트렉시드+카보플라틴 또는 시스플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)
- 젬시타빈+시스플라틴 또는 카보플라틴
- 파클리탁셀+카보플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)

환자들은 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여 받았다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 질병이 진행되지 않은 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고

최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 진행되었다. 화학요법을 받는 환자 중에서 독립적 평가시 질병이 진행된 환자들은 이 약으로 교차하여 치료를 진행하였다.

KEYNOTE-024 시험 참가자 305명 중 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 65세 (65세 이상 54%), 남성 61%, 백인 82%, 및 동양인 15% 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 질병의 특성은 편평세포(18%) 및 비편평세포(82%), M1(99%) 및 뇌전이(9%)였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR, RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거)이었다. 주요 유효성 측정값은 표 31에 요약되어 있다.

표 31. 유효성 결과 (KEYNOTE-024)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=154	화학요법 n=151
무진행생존(PFS)[*,†]		
사건 발생 환자 수 (%)	73 (47%)	116 (77%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
위험비(HR)[‡] (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-값[§]	<0.001	
전체생존(OS)[¶]		
사건 발생 환자 수 (%)	73 (47%)	96 (64%)
중앙값(개월) (95% CI)	30 (18.4, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
위험비(HR)[‡] (95% CI)	0.63 (0.47, 0.86)	
p-값[§]	0.002	
객관적 반응률(ORR)[*,†]		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
반응지속기간(DoR)[*,#,þ]		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

[*]중간 분석에 기초함

[†] RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

[‡] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)

[§]층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

[¶]최종 분석에 기초함

[#]최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

[þ]Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS 및 PFS에 대한 통계적

으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 9. KEYNOTE-024 대조군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

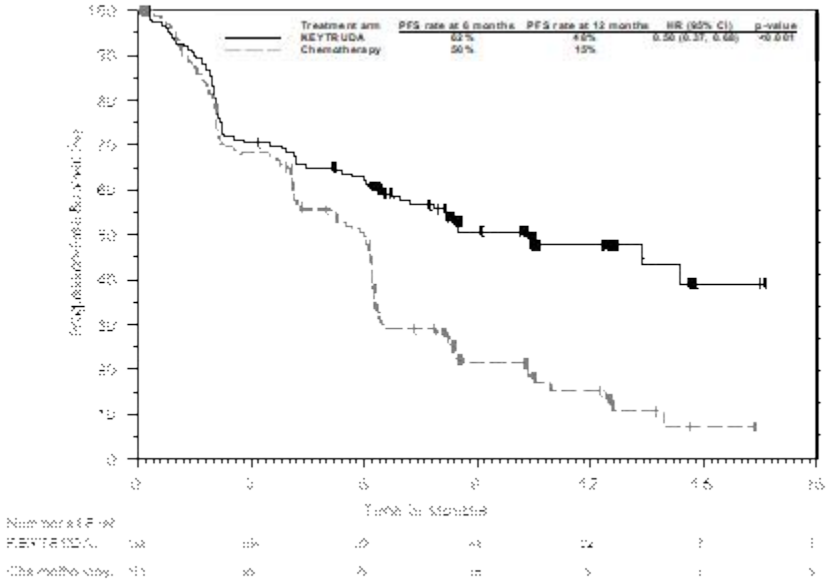
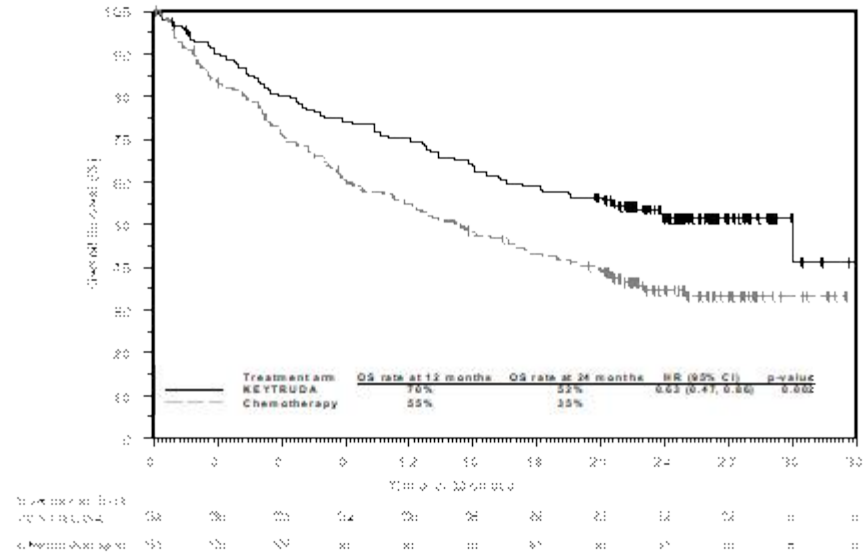


그림 10. KEYNOTE-024 대조군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-010: 이전에 화학요법으로 치료된 비소세포폐암 환자 대상의 대조 임상시험

이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-010에서 평가되었다. 주요 대상 환자군 선정 기준은 백금 기반 화학요법제 치료 이후 진행된 비소세포폐암으로, 적절한 경우 ALK 또는 EGFR 변이에 대한 표적 치료 진행, 및 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 임상시험 분석에 의해 PD-L1 TPS 1% 이상이었다. 자가면역 질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자 및 연구 시작 26주 이내

에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 2 mg/kg(n=344) 또는 10 mg/kg(n=346)을 3주마다 투여 받거나 도세탁셀 75 mg/m^{2}를 3주마다 투여(n=343) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성이 발생되거나 질병의 진행이 확인되기 전까지 이 약 치료를 지속하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 진행되었다.

KEYNOTE-010 참가자 1033명의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 63세(65세 이상 42%), 남성 61%, 백인 72% 및 동양인 21%, 그리고 ECOG PS 0(34%) 및 1(66%)이었다. 질병의 특성은 편평세포(21%) 및 비편평세포(70%), M1 (91%), 뇌전이(15%)이었다. EGFR(8%) 또는 ALK(1%) 유전적 변이가 있었다. 모든 환자가 이전의 치료로서 백금 기반 이중화학요법을 받았으며, 한 가지(69%), 또는 두 가지 이상(29%)의 이전 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 객관적반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 32에 요약되어 있다.

표 32. 이전에 치료된 비소세포폐암 환자 대상으로 3주마다 이 약 2 또는 10 mg/kg 투여 시 유효성 결과 (KEYNOTE-010)

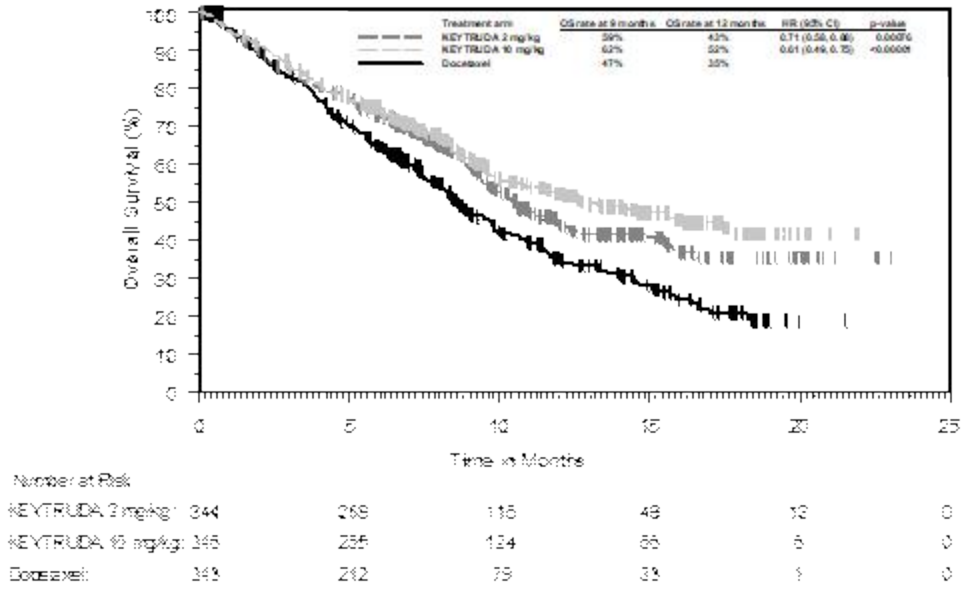
평가 지표	이 약 2 mg/kg 3주마다	이 약 10 mg/kg 3주마다	도세탁셀 75 mg/m^{2}3주마다
TPS ≥ 1%			
환자 수	344	346	343
전체생존(OS)			
사건 발생 환자 수 (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
위험비(HR)*(95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	-
p-값†	<0.001	<0.001	-
무진행생존(PFS)‡			
사건 발생 환자 수 (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
중앙값(개월) (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
위험비(HR)*(95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	-
p-값†	0.068	0.005	-
객관적 반응률(ORR)‡			
객관적 반응률(ORR) %§(95% CI)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
반응지속기간(DoR)‡,¶			
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (0.7+, 20.1+)	도달하지 않음 (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(도세탁셀 대비 이 약)
† 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함
‡ RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

§모든 반응은 부분반응(PR)임
¶완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

이 연구는 이 약 2mg/kg 또는 10mg/kg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 11. KEYNOTE-010(TPS ≥ 1%) 대조군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



두경부암 (Head and Neck Cancer)

KEYNOTE-048: 두경부 편평상피세포암(Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) 대상의 1차 단독 요법 또는 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 이전에 재발성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법을 받지 않았거나 국소 치료를 통해 불치 판정을 받은 전이성 또는 재발성 두경부 편평상피세포암 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-048에서 평가되었다. 2년 간의 치료 동안 전신 요법을 필요로 하는 활성 자가면역질환 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트에 따른 종양 PD-L1 발현(TPS 50% 이상 또는 50% 미만), HPV 상태(양성 또는 음성), 및 ECOG PS(0 또는 1)에 의해 층화되었다. 환자는 다음 치료군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 200 mg 3주마다 투여한다.

· 이 약 200 mg 3주마다 1일차에 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 1일차에 또는 시스플라틴 100 mg/m^{2}3주마다 1일차에 투여 및 5-FU 1000 mg/m^2/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).
· 세툭시맙 400 mg/m^{2}투여한 후 250 mg/m^{2}1주마다 1회 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 투여, 또는 시스플라틴 100 mg/m^{2}3주마다 투여한 후, 5-FU 1000 mg/m^2/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).

이 약을 이용한 치료는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 판단한 정의된 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되거나, 또는 최대 24 개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 종양 상태는 9주차에, 그리고 첫 해에는 6주마다, 그 후에는 24개월까지 9주마다 평가되었다.

총 882명의 환자 중 301명의 환자가 이 약 단독요법, 281명의 환자가 이 약 및 화학요법, 그리고 300명의 환자가 표준 치료군에 무작위 배정되었다. 임상시험 참가자의 특성은 연령 중앙값(median age) 61세(범위: 20~94세), 65세 이상 36%, 남성 83%, 백인 73%, 및 동양인 20%, ECOG PS 1(61%), 흡연이력(79%)이었다. 질병의 특성은 HPV 양성 22%, PD-L1 발현률 CPS 1 이상, CPS 20 이상, 및 TPS 50% 이상인 환자는 각각 85%, 43%, 및 23%이고, IV단계는 95%(IVa단계 19%, IVb단계 6%, 그리고 IVc단계 70%)이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)이었다. KEYNOTE-048에서 이 약의 주요 유효성 결과는 표 33과 34 및 그림 12와 13에 나타내었다.

표 33. 이 약+화학요법 병용시 유효성 결과 (KEYNOTE-048)

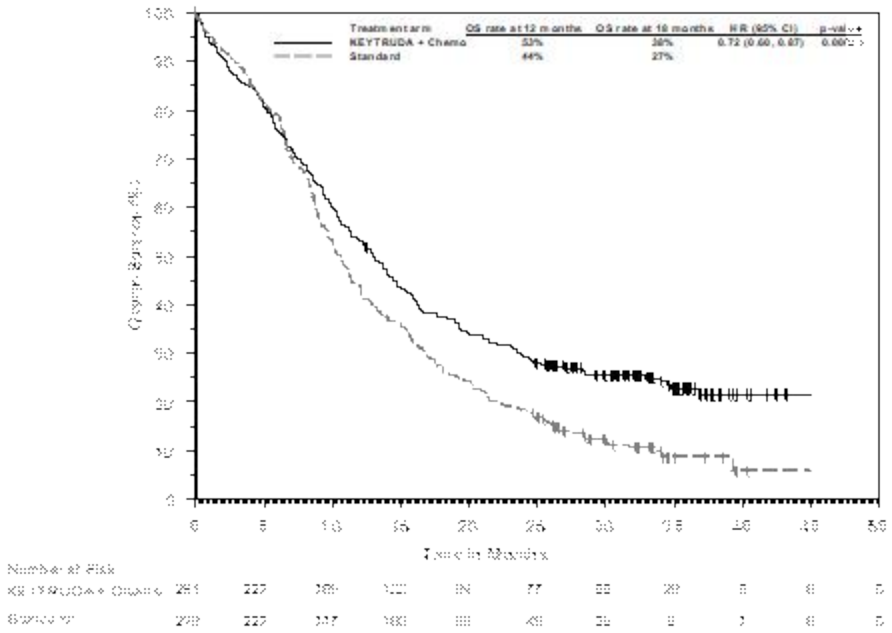
평가 지표	이 약 백금 화학요법 5-FU n=281	표준 치료* n=278
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	197 (70%)	223 (80%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
위험비(HR)†(95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
p-값‡	0.0033	
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	244 (87%)	253 (91%)
중앙값(개월) (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
위험비(HR)†(95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
p-값‡	0.1697	
객관적 반응률(ORR)		

객관적 반응률(ORR)§(95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
p-값¶	0.5740	
반응지속기간(DoR)		
중앙값(개월) (범위)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

*세툭시맙, 백금 화학요법 및 5-FU
†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함
‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함
§반응: 완전반응(CR) 또는 부분 반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응
¶ECOG(0 vs. 1), HPV 상태(양성 vs. 음성), 및 PD-L1 상태(strongly positive vs. not strongly positive)에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen법에 기초함

이 연구는 이 약과 백금화학요법 및 5-FU 병용 투여시 표준 요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 12. KEYNOTE-048에서 이 약+화학요법 병용 시 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



* 프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.4개월

표 34. CPS ≥1 및 CPS ≥20인 환자군에서의 이 약 단독 요법의 유효성 결과*(KEYNOTE-048)

평가 지표	CPS ≥1		CPS ≥20	
	3주마다 이 약 200 mg	세툭시맙 백금 화학요법	3주마다 이 약 200 mg	세툭시맙 백금 화학요법

	n=257	FU n=255	n=133	FU n=122
전체생존(OS)				
사건 발생 환자 수 (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
중앙값(개월) (95% CI)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0, 11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
위험비(HR)† (95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
p-값‡	0.00855		0.00074	
무진행생존(PFS)				
사건 발생 환자 수 (%)	255 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
중앙값(개월) (95% CI)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
위험비(HR)† (95% CI)	1.15 (0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
p-값‡	0.91981		0.41028	
객관적 반응률(ORR)				
객관적 반응률 (ORR)§(95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
반응지속기간(DoR)				
중앙값(개월) (범위)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

*미리 지정된 중간 분석 결과에 의함

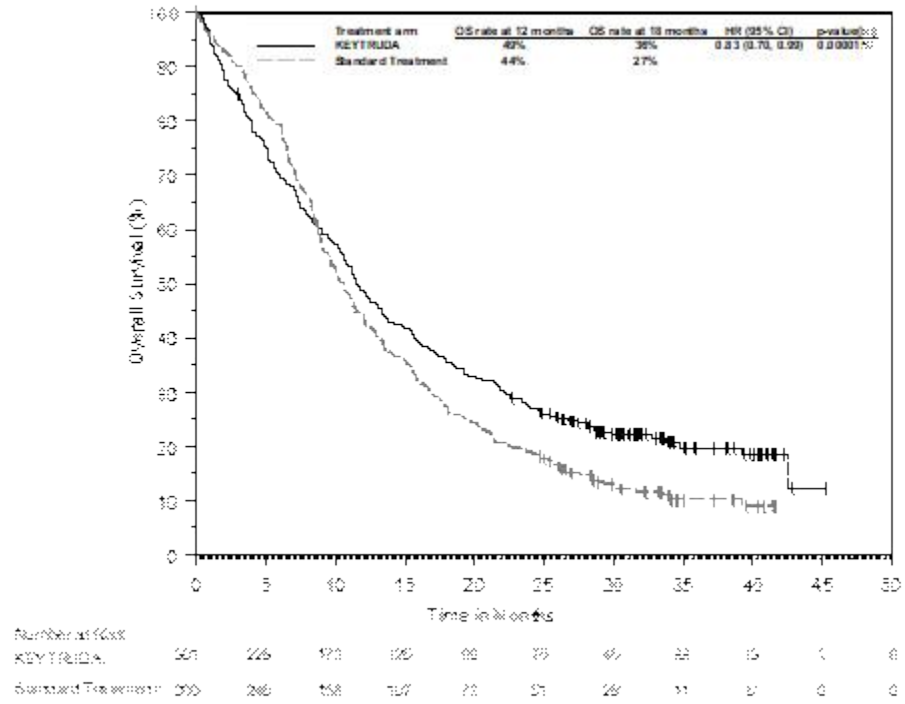
†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§반응: 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

이 연구는 CPS 1 이상 및 CPS 20 이상인 군에서 이 약 200mg을 3주마다 투여시 표준요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 13. KEYNOTE-048에서 PD-L1 발현 양성(CPS ≥1)인 환자군의 이 약 단독 요법의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



* 프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.2개월

KEYNOTE-040: 이전에 백금 기반 화학요법제로 치료받은 경험이 있는 두경부 편평상피세포암 환자 대상의 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 구강, 인두 또는 후두의 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료를 위해 유도, 동시 또는 보조요법을 포함한 백금 기반 화학요법제로 치료받는 도중 또는 이후 질병 진행을 경험하였으며 치료 의도의 국소 요법에 적합하지 않은 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료를 위한 다기관, 공개 임상, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-040에서 평가되었다. 환자들은 PD-L1 발현(TPS 50% 이상), HPV 상태 그리고 ECOG PS에 의해 층화된 뒤 무작위 배정(1:1)되었다.

이 약 200 mg 3주마다 투여(n=247)받거나 다음 세 가지 중 한 가지의 표준 요법(n=248)을 투여받았다.

· 1주마다 메토트렉세이트 40 mg/m^2(n=64), 3주마다 도세탁셀 75 mg/m^2(n=99), 또는 세툭시맙 400 mg/m^{2}투여한 후 1주마다 250 mg/m^2(n=71).

환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 이 연구는 비인두암, 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 활성 자가면역질환, 면역 억제 치료가 필요한 환자, 또는 재발성 및/또는 전이성 두경부 편평상피세포암를 위해 이전에 세 가지 이상의 전신 요법으로 치료받은 환자를 제외하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주차에, 그리고 52주까지 6주마다, 그 후에는 24개월까지 9주마다 진행되었다.

KEYNOTE-040에 무작위 배정된 495명의 환자중 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트

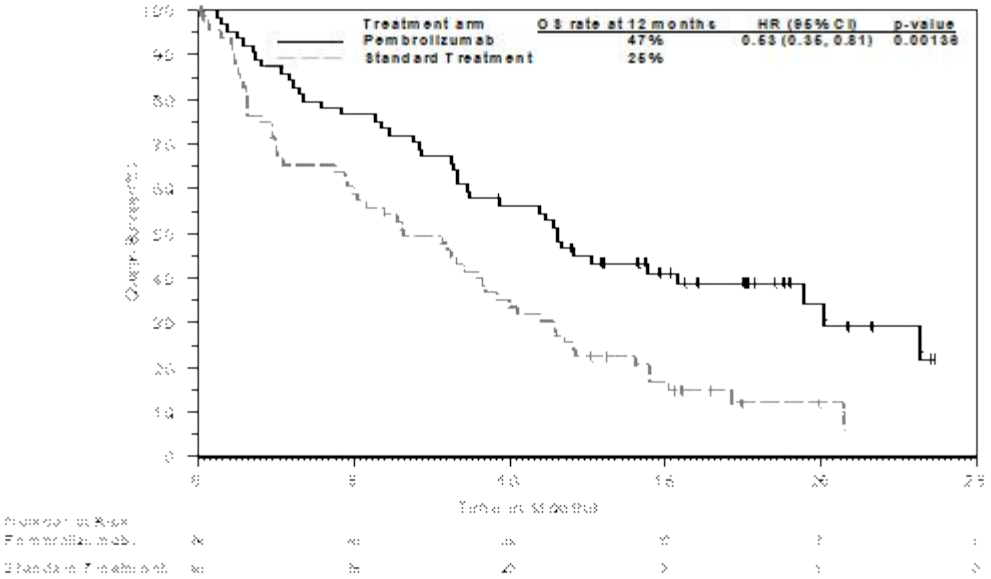
에 의해 50% 이상의 PD-L1 발현 TPS를 갖는 환자들은 129명(26%)이었다. 129명의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 62세(65세 이상 40%), 남성 81%, 백인 78%, 동양인 11%, 및 흑인 2%, ECOG PS 0(23%) 및 1(77%), 19%는 HPV 양성이었다. 67%는 M1 질병을 가졌으며 대다수는 IV단계(IV 단계 32%, IVa 단계 14%, IVb 단계 4%, 및 IVc 단계 44%)였다. 16%는 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 화학요법 치료 후에 질병 진행이 확인되었고, 84%는 전이성 질환에 대해 1-2회의 이전 전신 요법을 받았다.
1차 유효성 평가지표는 ITT 집단에서의 전체생존(OS)였다. TPS 50% 이상인 환자군에서 주요 유효성 결과는 표 35에 요약되어 있다.

표 35. 이전에 백금 기반 화학요법제를 투여받은 TPS 50% 이상 두경부 편평상피세포암 환자에 대한 이 약 200 mg 3주마다 투여 후 유효성 결과 (KEYNOTE-040)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=64	표준 치료* n=65
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	41 (64)	56 (86)
중앙값(개월) (95% CI)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
위험비(HR)† (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-값‡	0.001	
무진행생존(PFS)§		
사건 발생 환자 수 (%)	52 (81)	58 (89)
중앙값(개월) (95% CI)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
위험비(HR)† (95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	
p-값‡	0.003	
객관적 반응률(ORR)§		
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
p-값¶	0.0009	
반응지속기간(DoR)§,#		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)

*메토트렉세이트, 도세탁셀 및 세툭시맙
†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(표준 요법 대비 이 약)
‡로그 순위 테스트에 기반한 단측(One-sided) p-값
§RECIST 1.1에 따라 BICR 평가에 근거함
¶Miettinen & Nurminen 방법에 기초함
#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함
이 연구는 TPS 50% 이상인 군에서 이 약 200mg을 3주마다 투여시 표준요법 대비 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

그림 14. KEYNOTE-040 PD-L1 발현(TPS 50% 이상)인 환자의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



전형적 호지킨 림프종 (Classical Hodgkin Lymphoma)

KEYNOTE-204: 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자 대상의 대조 임상시험

KEYNOTE-204는 불응성 또는 재발성 cHL 환자 304명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험이다. 활동성, 비-감염성 폐염증 환자, 최근 5년 이내(또는 >5년이지만 GVHD의 증상이 있는 경우) 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT)을 받은 환자, 활성 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가지거나 전신 요법이 필요한 활동성 감염이 있는 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 이전의 자가조혈모세포이식(Auto-SCT) (예 vs. 아니오) 및 최초 치료 후 질병 상태(원발성 불응성 vs. 치료 완료 후 12개월 미만 내 재발 vs. 치료 완료 후 12개월 이상 후 재발)에 의해 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1) 되었다.

- 이 약 200 mg을 3주마다 정맥 투여
- 브렌툭시맙 베도틴 1.8 mg/kg을 3주마다 정맥 투여

환자는 질병 진행, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 매 3주마다 이 약 200 mg을 정맥 투여받았다. 종양 상태 평가는 12주마다 실시되었다. 1차 유효성 평가지표는 2007년 개정된 IWG(International Working Group) 기준에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이었다.

KEYNOTE-204 환자에서 베이스라인 특성은 연령 중앙값(median age) 35세 (65세 이상 16%), 남성 57%, 백인 77%, ECOG PS 0(61%) 및 1(38%)이었다. 전형적 호지킨 림

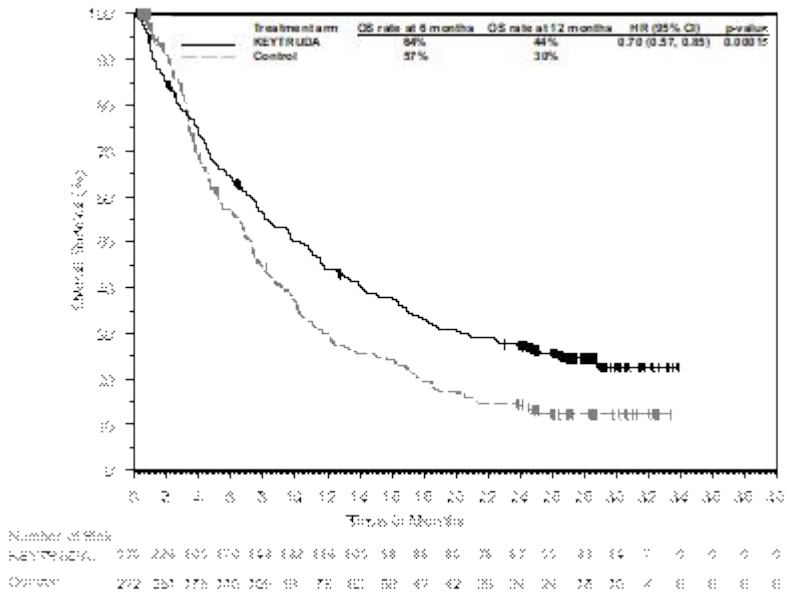
프종의 치료를 위해 투여된 이전의 치료 요법 횟수의 중앙값은 2회(범위: 1~11회)였다. 42%는 마지막 이전의 치료에 불응성이었고, 29%는 원발성 불응성 질환을 가졌다. 37% 환자가 자가조혈모세포이식(auto-HSCT) 경험이 있었고, 5%는 이전에 브렌툭시맙 베도틴 치료 경험이 있으며, 39%는 이전에 방사선 치료를 받았다.
이 약으로 치료받은 151명의 환자에 대한 추적 조사 중앙값은 24.9 개월(범위: 1.8~42.0개월)이었다. 유효성 결과는 표 36에 요약되어있다.

표 36. 불응성 또는 재발성 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=151	브렌툭시맙 베도틴 1.8 mg/kg 3주마다 n=153
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	81 (54%)	88 (58%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
위험비(HR)*(95% CI)	0.65 (0.48, 0.88)	
p-값†	0.0027	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(ORR)‡ (95% CI)	66% (57.4, 73.1)	54% (46.0, 62.3)
완전반응(CR)	25%	24%
부분반응(PR)	41%	30%
p-값§	0.0225	

*Cox 비례 위험 모형에 기초함
†층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함
‡완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함
§Miettinen & Nurminen 방법에 기초하여 이전의 자가조혈모세포이식수술 및 질병 상태에 의해 층화됨
이 연구는 이 약 200 mg을 3주마다 투여시 브렌툭시맙 베도틴 대비 PFS에 대한 통계적 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 15. KEYNOTE-204의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-087: 불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종 환자 대상 공개 임상시험

이 약의 유효성은 불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종 환자 210명을 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상(KEYNOTE-087)에서 평가되었다. PD-L1 발현에 관계없이 모든 환자를 포함하였다. 활동성, 비 감염성 폐염증 환자, 최근 5년 이내(또는 5년 이상이지만 GVHD의 증상이 있는 경우) 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT)을 받은 환자, 활성 자가면역질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자는 모두 제외되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성 발생 혹은 질환이 재발하기 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여했다. PET CT 스캔으로 수정된 림프종 기준으로 반응 여부를 평가했으며 12주차에 첫번째 계획된 기준 시점 이후 스캔을 실시했다. 1차 유효성 평가지표인 객관적 반응률(ORR), 완전관해(CRR) 및 반응지속기간(DoR)은 2007년 개정된 IWG 기준에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거하였다. 2차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다.

KEYNOTE-087 환자에서 베이스라인 특성은 연령 중앙값(median age) 35세(65세 이상 9%), 남성 54%, 백인 88%, 그리고 ECOG PS 0(45%) 및 1(51%)이었다. 전형적 호지킨 림프종의 치료를 위해 투여된 이전 치료의 중앙값은 4(범위: 1~12)이었다. 81%는 적어도 한 가지 이상의 이전의 치료에 불응성이었고, 이 중 1차 치료에 불응성인 환자 34%가 포함되어있다. 61% 환자가 자가조혈모세포이식수술(auto-HSCT) 경험이 있었고, 38%는 이식 부적격자였으며, 17%는 이전에 브렌툭시맙베도틴 치료를 받은 경험이 없었고, 37%의 환자는 이전에 방사선 치료를 받았다.

유효성 결과는 표 37에 요약되어 있다.

표 37. 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200mg n=210
객관적 반응률(ORR)*	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	71% (64, 77)
완전관해(CR)	28%
부분관해(PR)	43%
반응지속기간(DoR)*	
중앙값(개월) (범위)	16.6 (0.0+, 39.1+)†
≥12개월 반응지속기간(DoR) %	59%Þ
무진행생존(PFS)*	
중앙값(개월) (95% CI)	13.6 (11.1, 16.7)
전체생존(OS)	
6개월 전체생존(OS) 비율	99.5%
9개월 전체생존(OS) 비율	96.1%

*2007년 개정된 IWG(International Working Group)에 따른 BICR 평가에 근거함

†독립 검토에 응답한 환자(n=149)에 기초함

ÞKaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 60명의 환자 포함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 ORR, CR 및 PR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

요로상피암 (Urothelial Carcinoma)

KEYNOTE-052: 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 요로상피암 환자 대상 공개 임상시험

이 약의 유효성은 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 다기관, 공개 임상 시험인 KEYNOTE-052에서 평가되었다. 이 시험에서 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 1차 투여 9주 후, 그 후 첫 해에는 6주마다, 그 후 12주마다 수행되었다. 주요 유효성 결과 측정값은 RECIST 1.1에 따른 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 사전에 정해진 시점을 기준으로 최소 2회 이상의 영상평가를 수행하여 최소 4개월 이상의 추적 관찰 기간을 가진 환자에 대해 유효성 결과가 보고되었다.

370명의 환자 중에서 30%(n=110)는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용하여 조사한 CPS 10 이상의 PD-L1 발현 종양을 나타냈다. 110명 환자의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 73세, 남성 68%, 그리고 백인 87%이었다. 82%는 M1, 18%는 M0 상태였다. 81%는 하부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 18%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 76%는 내장전이가 있었으며, 이는 11%의 간전이를 포함한다. 시스플라틴 부적격의 사유는 다음과 같다. 45%는 기저 크레아티닌 클리어런스가 60 미만 mL/min이었고, 37%는 ECOG PS가 2, 10%는 ECOG PS가 2이면서 기저 크레아티닌 클리어런스가 60 미만 mL/min이었으며, 8%는 다른 이유(3급 심장 부전, 2급 이상 말초신경병증, 2급 이상 청력 소실)였다. 90%의 환자는 치료 경험이 없었으며, 10%는 이전에 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법을 받았다.

사전 지정된 중간 분석에서 이 약으로 치료받은 환자 370명의 추적 관찰 기간은 중앙값은 11.5개월이었다. 유효성 결과는 표 38에 요약되어 있다. PD-L1 발현 CPS 10 이상을 나타낸 환자에 대해 제시된 결과는 단독 요법 임상의 하위군 분석을 기반으로 한다.

표 38. 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 요로상피암 환자의 유효성 결과

평가 지표	PD-L1 CPS 10 이상인 환자군 N=110
객관적 반응률(ORR)*	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	47% (38, 57)
완전 반응(CR)	19%
부분 반응(PR)	28%
반응지속기간(DoR)†	
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.4+, 35.4+)
≥6 개월 반응지속기간(DoR) %	82%
무진행생존(PFS)*	
중앙값(개월) (범위)	4.9 (3.8, 10.8)
전체생존(OS)	
중앙값(개월) (범위)	18.5 (12.2, NA‡)

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†최종 분석에 기초함

‡가용하지 않음

이 연구는 CPS 10 이상인 군에서 이 약 200mg을 3주마다 투여시 ORR 및 DoR에

대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

KEYNOTE-045: 이전에 백금 기반 화학요법제 치료를 받은 요로상피암 환자 대상의 대조 임상시험

이 약의 유효성은 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정(1:1), 활성 대조군(active-control) 임상시험인 KEYNOTE-045에서 평가되었다. 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 환자는 이 시험에서 제외되었다.

환자들은 3주마다 이 약 200 mg를 정맥으로 투여(n=270) 또는 연구자가 선택한 다음 화학요법 중 하나를 3주마다 정맥으로 투여(n=272) 받았다.

· 파클리탁셀 175 mg/m^2(n=84), 도세탁셀 75 mg/m^2(n=84), 또는 빈플루닌 320 mg/m^2(n=87).

허용 불가능한 독성이나 질병 진행이 확인되기 전까지 환자들은 이 약 치료를 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 무작위 배정 9주 후, 그 후 첫 해에는 6주마다, 그 후 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

무작위 배정된 542명의 환자들 중, 시험 참여군의 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 66세(범위: 26~88세), 65세 이상 58%, 남성 74%, 백인 72%, 그리고 동양인 23%이었다. 57%는 ECOG PS가 1 이상이며; M1 96%, M0 4%이다. 87%는 내장전이가 있었으며, 이 중 34%의 간 전이를 포함한다. 86%는 하부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 14%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 환자의 15%는 가장 최근 치료로 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법을 받은 후 질병 진행이 있었다. 21%는 이전에 전이상태에서 2가지 이상의 전신 치료를 받은 적이 있다. 76%는 이전에 시스플라틴 치료를 받았으며, 23%는 카보플라틴, 그리고 1%는 다른 백금 기반 화학요법을 받았다.

유효성 결과는 표 39에 요약되어 있다.

표 39. 이전에 화학요법치료제 치료를 받은 요로상피암 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=270	화학요법 n=272
전체생존(OS)*		

사건 발생 환자 수 (%)	200 (74%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
위험비(HR)† (95% CI)	0.70 (0.57, 0.85)	
p-값‡	<0.001	
무진행생존(PFS)§		
사건 발생 환자 수 (%)	218 (81%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
위험비(HR)† (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-값‡	0.416	
객관적 반응률(ORR)§		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
p-값¶	0.001	
반응지속기간(DoR)§,#		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

*최종 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

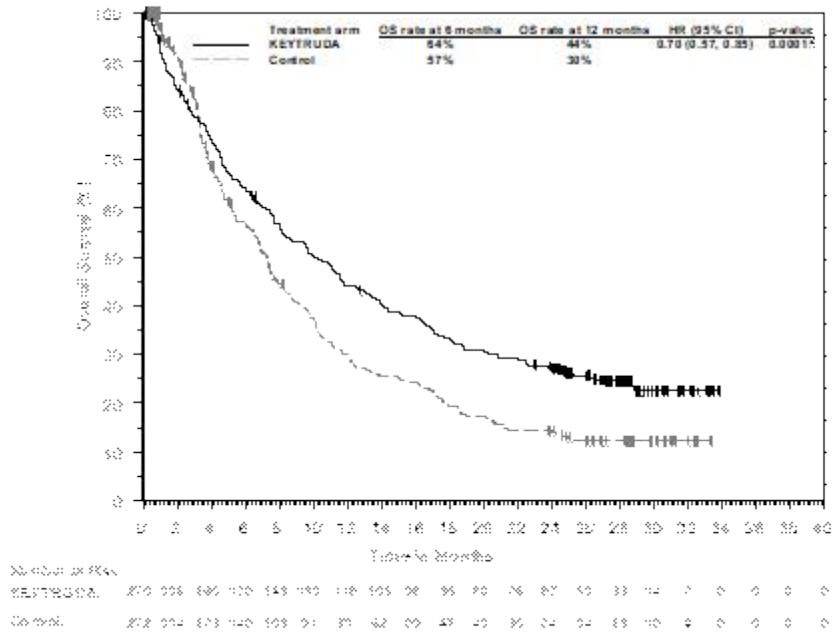
§RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

¶Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

#완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 16. KEYNOTE-045 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-057: BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암(Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, NMIBC)

이 약의 유효성은 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암(NMIBC) 환자 96명을 대상으로 다기관, 공개 임상, 단일군 임상시험인 KEYNOTE-057에서 평가되었다. BCG-불응 고위험 NMIBC는 적절한 BCG 치료 후에도 지속성인 질병, 적절한 BCG 치료를 통해 종양이 없는 상태 후 질병 재발, 또는 BCG의 단일 유도 과정 후 T1 질환이 발생한 경우로 정의되었다. 치료 전 모든 환자들은 적절한 BCG 치료를 받았으며, 모든 절제 가능한 병변(Ta 및 T1 성분)을 제거하고 근침습성 질환의 부재를 보장하기 위해 방광경 검사 및 경요도방광암절제술(TURBT)을 받았다. 완전한 절제가 불가능한 잔여 CIS(Tis 성분)는 허용되었다. 이 시험에서 근침습성(예: T2, T3, T4)이 국소적으로 진행된 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암, 방광 외막(예: 요도, 요관 또는 신우) 비근침습성 이행 요로상피세포암, 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성이나, 지속성 또는 재발성 고위험 NMIBC, 또는 진행 병변이 확인되기 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 종양 상태에 대한 평가는 12주마다 진행되며, 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 1차 유효성 평가지표는 방광경 검사에 대한 음성 결과[해당되는 경우 TURBT/biopsies 포함], 요세포검사, 전산화 단층촬영 요로 조영술[CTU]로 정의한 완전반응(CR)과 반응지속기간(DoR)이었다.

시험 참가자 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 73세(65세 이상 69%), 남성 84%, 백인 67%, 그리고 ECOG 결과가 0 또는 1이 각각 73%와 27%였다. 연구 초

기의 종양 패턴은 T1 CIS (13%), TA 등급이 높은 CIS(25%), 및 CIS(63%)였다. 기준선 고위험 NMIBC 질환 상태는 27%가 지속성이고 73%가 재발성이었다. BCG의 이전 주입 횟수의 중앙값은 12회였다.
추적 관찰 기간의 중앙값은 28개월(범위: 4.6~40.5개월)이었다. 유효성 결과는 표 40에 요약되어 있다.

표 40. BCG-불응 고위험 NMIBC 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200mg n=96
완전반응(CR) 비율*	41%
반응지속기간(DoR)†	
중앙값(개월) (범위)	16.2 (0.0+, 30.4+)
≥12개월 반응지속기간(DoR)의 환자 %	57%‡

*방광경 검사에 대한 음성 결과(해당되는 경우 TURBT/biopsies 포함), 요세포검사, 전산화 단층촬영 요로 조영술(CTU)에 기초함
†지속 기간은 완전반응(CR)이 달성된 기간을 반영함
‡Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 18명의 환자 포함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 CR 및 DoR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.
식도암(Esophageal Cancer)
KEYNOTE-590: 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암/위식도 접합부암의 1차 치료
이 약의 유효성은 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암 및 위식도 접합부암(Siewert type I)의 1차 치료로써, 환자 749명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-590에서 평가되었다. 중앙 실험실에서 PD-L1 검사를 위한 모든 환자의 종양 표본이 필요했고, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용하여 종양 PD-L1 발현을 결정했다. 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자, 또는 HER-2 양성 위식도 접합부(GEJ) 선암종 환자는 제외되었다. 무작위화는 종양 조직학(편평 세포 암종 vs. 선암종), 지리적 영역(아시아 vs. 아시아 외) 및 ECOG PS(0 vs. 1)에 의해 층화되었다.
환자는 시험군 또는 대조군에 무작위 배정(1:1)되었고, 모든 시험 약물은 정맥 점적 주입되었다.
· 이 약 200mg 또는 위약을 매 3주 1일차에 투여하며, 시스플라틴 80 mg/m^{2}매 3주 1일차에 6사이클까지 그리고 5-FU 800 mg/m^{2}매 3주 1일차부터 5일차까지 투여하거나, 지역 표준 치료법에 따라 병용 투여했다.
이 약 또는 화학요법은 허용 불가능한 독성 발생 전이나 질병의 진행이 확인되기 전까지 계속 진행되었다. 이 약에 무작위 배정된 환자는 최소 4주 이후 반복 영상으

로 질병 진행의 방사선 근거가 처음 확인될 때까지 임상적으로 안정한 경우 처음 RECIST v1.1가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 조직학적 편평 세포, CPS ≥10 및 전체 환자군에서 RECISTS 1.1에 따라 연구자가 평가한 OS와 PFS이었다. 이 연구는 사전에 지정된 모든 시험군에 대해 OS 및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 평가한 ORR 및 DoR이었다.

KEYNOTE-590에서 749명의 환자 중 383명(51%)이 PD-L1 발현 CPS≥10인 종양을 가졌다. 이러한 383명의 시험 참가자의 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 28-89세), 65세 이상 41%; 남성 82%; 백인 34% 그리고 아시아인 56%; ECOG PS 0 43% 그리고 ECOG PS 1 57%. 93%는 M1 질병을 가졌으며, 7%는 M0 질병을 가졌다. 종양 조직학적으로 75%는 편평 세포 암종을 가졌고, 25%는 선암종을 가졌다.

KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 CPS≥10인 종양을 가진 환자에서의 주요 유효성 결과는 사전 지정된 분석으로 표 41에 요약되어 있다. OS 및 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 17 및 18에 나타내고 있다.

표 41. PD-L1 발현(CPS ≥10)에서 이 약 + 화학요법제의 유효성 결과 (KEYNOTE-590)

평가 지표	이 약 200 mg 3주마다 시스플라틴 5-FU n=186	위약 시스플라틴 5-FU n=197
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	124 (66.7%)	165 (83.8%)
중앙값(개월)* (95% CI)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
위험비(HR)†(95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
p -값(층화된 로그 순위)§	<0.0001	
무진행 생존(PFS)‡		
사건 발생 환자 수 (%)	140 (75.3%)	174 (88.3%)
중앙값(개월)* (95% CI)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
위험비(HR)†(95% CI)	0.51 (0.41, 0.65)	
p-값 (층화된 로그 순위)§	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)‡		
객관적 반응률(ORR)§(95% CI)	51.1 (43.7, 58.5)	26.9 (20.8, 33.7)
p-값¶	< 0.0001	
반응지속기간(DoR)‡,#		
반응지속기간(DoR) 중앙값(개월) (범위)	10.4 (1.9, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)

* Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

‡RECIST 1.1에 따른 연구자의 평가에 근거함

§지리적 영역(아시아 vs. 기타 국가들), 종양 조직학(선암종 vs. 편평 세포 암종) 및 ECOG PS(0 vs. 1)에 따라 층화된 로그 순위 테스트(long-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

¶검정을 위한 단측(one-sided) p-값. H0: %의 차이=0 vs. H1 : %의 차이>0
완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

그림 17. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

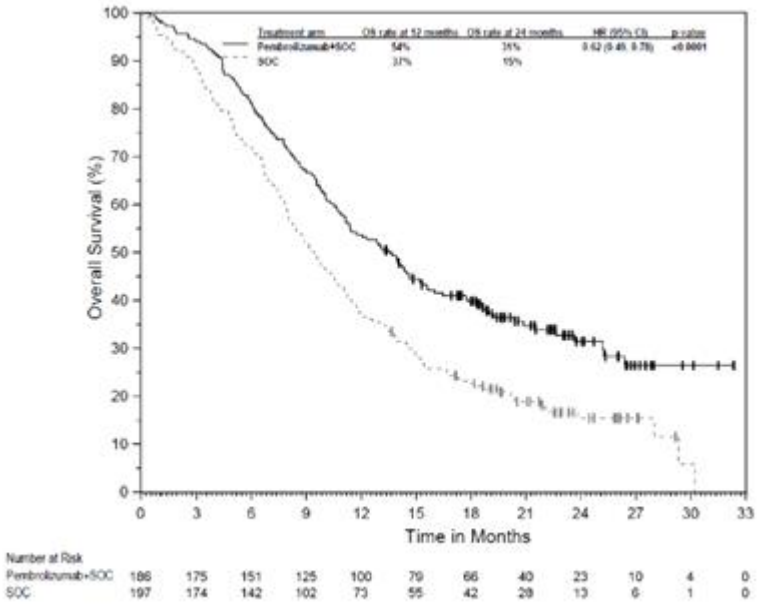
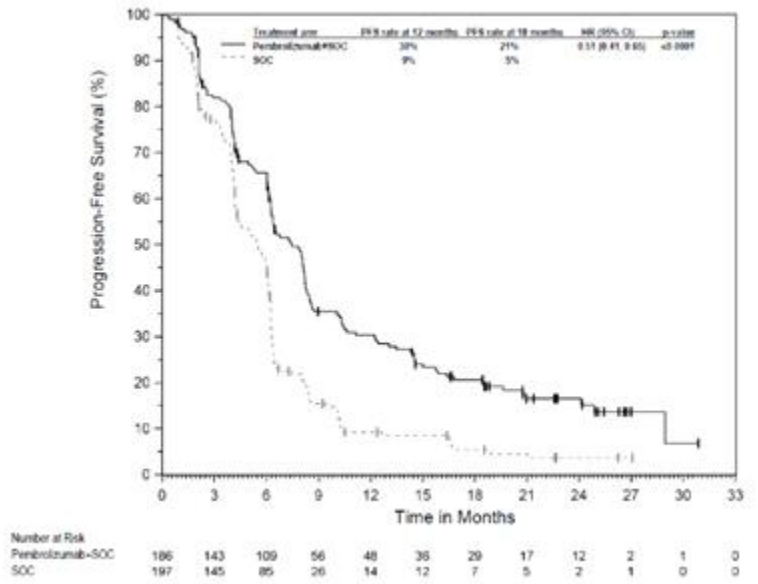


그림 18. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



신세포암(Renal Cell Carcinoma)

KEYNOTE-426: 치료 경험이 없는 진행성 신세포암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

엑시티닙과 병용한 이 약의 유효성은 PD-L1 종양 상태 및 IMDC(International Metastatic RCC Database Consortium)의 위험 범주와 관계없이 진행성 신세포암 환자를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-426에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 자가면역질환 환자 또는 면역억제 치료가 필요한 환자는 제외했다. IMDC기준 위험 범주[저위험(favorable) vs. 중간위험(intermediate) vs. 고위험(poor)] 및 지리적 영역(북미 vs. 서유럽 vs. 기타 국가들)으로 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다:

· 엑시티닙 5 mg 1일 2회 경구투여와 병용하여 이 약 200 mg을 3주마다 정맥 투여한다.

* 엑시티닙의 경우,

- 2급 초과하는 치료 관련 부작용이 없으며 혈압이 150/90 mmHg 이하로 잘 조절되는 상태에서 엑시티닙 1일 2회 5 mg을 2회 연속 치료 주기(즉, 6주)동안 용인한 환자들은 1일 2회 7 mg으로 엑시티닙의 용량 증가가 허용되었다.
- 동일한 기준을 사용하여 1일 2회 10 mg까지 엑시티닙의 용량 증가가 허용되었다.
- 엑시티닙은 독성을 관리하기 위하여 1일 2회 3 mg으로, 이어서 1일 2회 2 mg으로 감량하거나 중단할 수 있다.

· 4주 동안 수니티닙 50 mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 투여를 중단한다.

이 약과 엑시티닙을 병용한 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행, 허용 불가능한 독성의 발생, 또는 이 약의 경우, 최대 24개월까지 진행되었다. 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약 및 엑시티닙의 투여는 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 기준 시점에 시작하여, 무작위 배정 후 12주차에 진행되었으며, 그 후 6주마다 54주까지, 그 후에는 12주마다 수행되었다. 화학 및 혈액학 실험실 검사는 매 주기마다 수행되었다.

KEYNOTE-426의 861명의 환자 중(이 약 병용 요법 시험군 432명 및 수니티닙 시험군 429명) 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 26~90세), 65세 이상 38%, 남성 73%, 백인 79%, 그리고 동양인 16%이었다; 99.9%는 Karnofsky Performance Score(KPS)가 70% 이상이었고, 환자의 IMDC 기준의 위험도 분포는 31%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 13%는 고위험(poor)이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 42에 요약되어 있다.

표 42. 진행성 신세포암 환자에서 이 약 및 엑시니팁에 대한 반응 (KEYNOTE-426)

평가 지표	이 약 및 엑시니팁 n=432	수니티닙 n=429
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	59 (14%)	97 (23%)
중앙값(개월) (95% CI)	도달하지 않음 (NA, NA)	도달하지 않음 (NA, NA)
위험비(HR)*(95% CI)	0.53 (0.38, 0.74)	
p-값†	0.00005	
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	183 (42%)	213 (50%)
중앙값(개월) (95% CI)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
위험비(HR)*(95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
p-값†	0.00012	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(ORR)‡(95% CI)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
p-값§	<0.0001	
반응지속기간(DoR)		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.4+, 18.2+)	15.2 (1.1+, 15.4+)

*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

‡완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

§IMDC 위험군 및 지리적 영역에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen 방법을 기반으로 함

NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약과 엑시티닙 병용 투여시 수니티닙 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 19. KEYNOTE-426 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

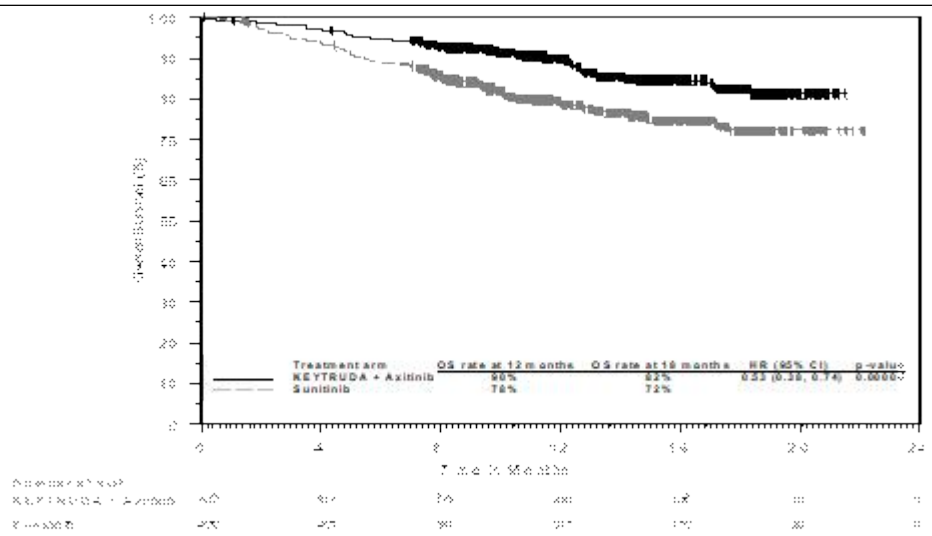
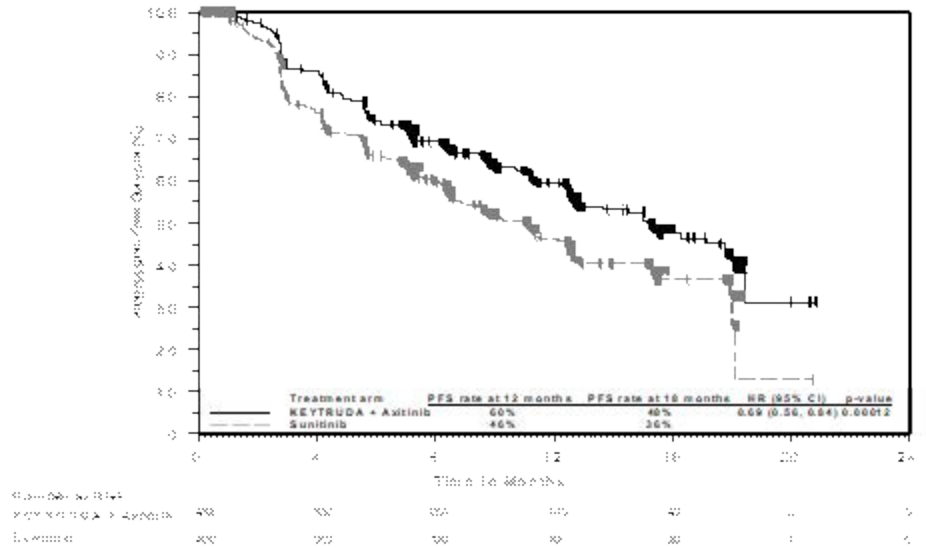


그림 20. KEYNOTE-426 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-581: 진행성 신세포암 환자 대상의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 대조 임상시험

렌바티닙과 병용한 이 약의 유효성은 진행성 신세포암 환자 1,069명을 대상으로 다기관, 공개, 무작위 임상시험인 KEYNOTE-581에서 평가되었다. 환자들은 PD-L1 종양 발현 상태와 관계없이 등록되었다. 이 임상 시험에서는 활동성 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위화는 지리적 영역(북미 vs. 서유럽 vs. 기타 국가들) 및 MSKCC 기준의 위험 범주[저위험(favorable) vs. 중간위험(intermediate) vs. 고위험(poor)]로 층화되었다. 환자들은 다음의 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다(1:1:1).

• 렌바티닙 20mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 이 약 200mg을 3주마다 정맥 투여한다.

• 에베로리무스 5mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 렌바티닙 18mg 1일 1회 경구투여한다.
• 4주 동안 수니티닙 50mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 휴약한다.

치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되기 전까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구진에 의해 임상적 이익을 얻는 것으로 간주되는 경우, RECIST에 따른 질병 진행 후에도 이 약과 렌바티닙의 투약이 허용되었다.

이 약 치료는 최대 24개월까지 진행되었으며; 렌바티닙 치료의 경우 24개월을 넘어서도 지속할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 기저치에서 진행된 이후 8주마다 진행되었다.

KEYNOTE-581의 1,069명의 환자 중(이 약과 렌바티닙 병용 요법 시험군 355명, 렌바티닙과 에베로리무스 병용 요법 시험군357명 및 수니티닙 시험군 357명) 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 29-88세); 65세 이상 42%; 남성 75%; 백인 74%, 동양인 21%, 흑인 1%, 그리고 기타 인종 2%였다. Karnofsky Performance Score(KPS)가 70-80%인 환자는 18%, 90-100%인 환자는 82%였다; IMDC 기준의 위험도 분포는 33%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 10%는 고위험(poor) 이었으며; MSKCC 기준의 위험도 분포는 27%가 저위험(favorable), 64%가 중간위험(intermediate), 그리고 9%는 고위험(poor) 이었다. 환자의 일반적인 전이 부위는 폐(68%), 림프절(45%), 그리고 뼈(25%) 였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)이었다. 주요 2차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR)을 포함하였다. KEYNOTE-581의 주요 유효성 결과는 표 43과 그림 21 및 22에 요약되어 있다.

표 43. 진행성 신세포암에서 이 약 및 렌바티닙에 대한 유효성 결과(KEYNOTE-581)

평가지표	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 렌바티닙 n=355	수니티닙 n=357
무진행 생존(PFS)		
사건발생 환자 수(%)	160 (45%)	205 (57%)
중앙값(개월) (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
위험비(HR)* (95% CI)	0.39 (0.32, 0.49)	
p-값†	<0.0001	
전체 생존(OS)		
사건발생 환자 수(%)	80 (23%)	101 (28%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)* (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	
p-값†	0.0049	

*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†로그 순위 테스트에 기반한 양측(Two-sided) p-값

NR = not reached

이 연구는 수니티닙 시험군 대비 이 약과 렌바티닙 병용요법 시험군에 무작위 배정된 환자의 PFS 및 OS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

그림 21. KEYNOTE-581 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선

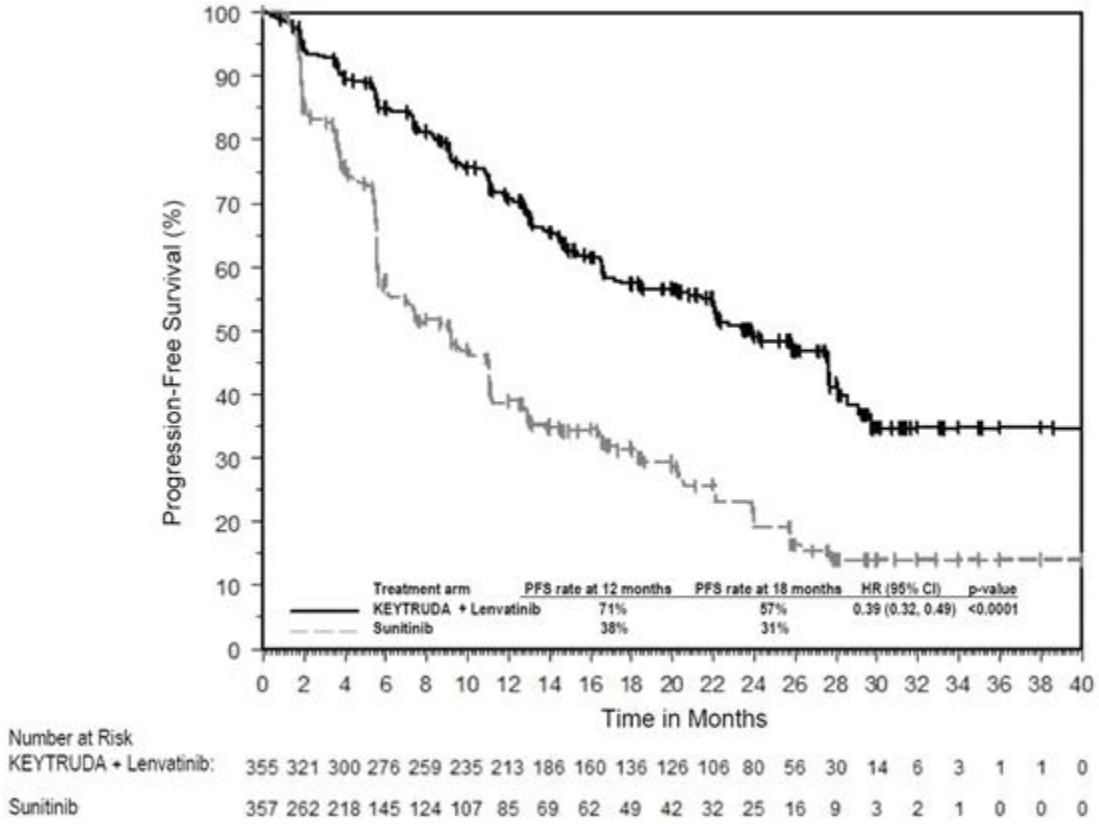
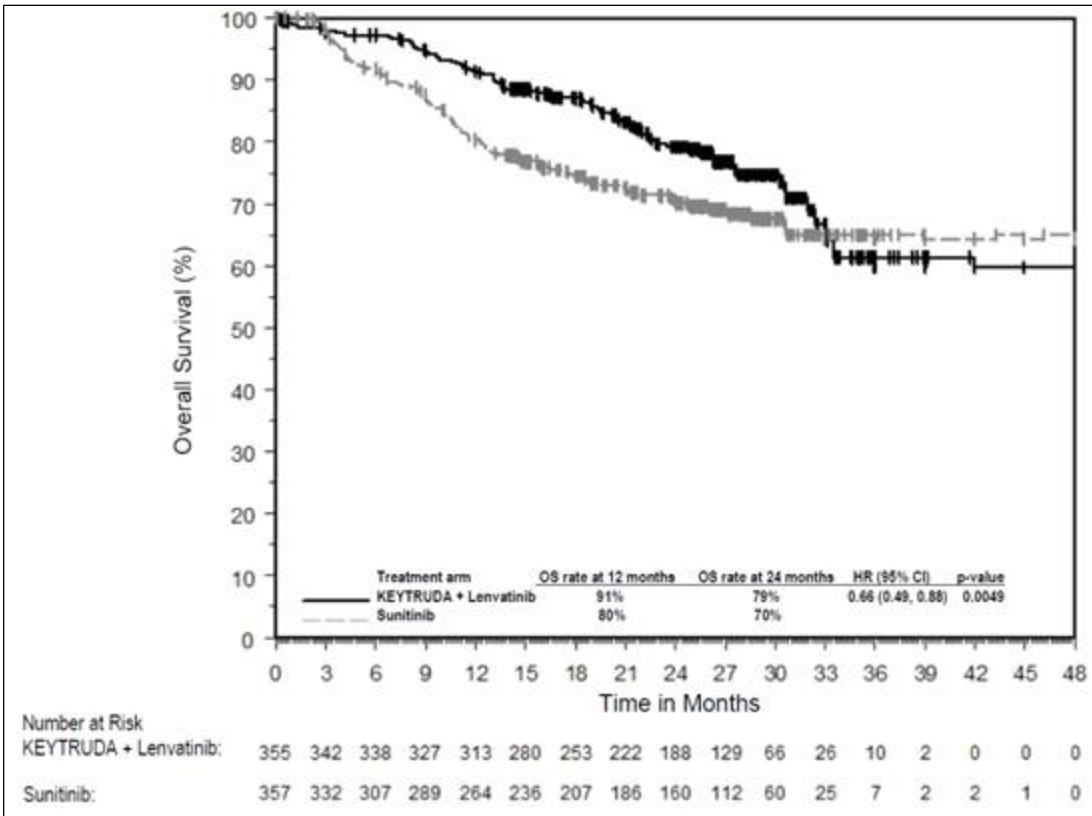


그림 22. KEYNOTE-581 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



자궁내막암(Endometrial carcinoma)

KEYNOTE-775: 이전에 전신 요법으로 치료 경험이 있는 진행성 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 렌바티닙 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 공개 라벨 임상시험인 KEYNOTE-775에서 이전에 수술 전 보조요법(neoadjuvant)과 수술 후 보조요법(adjuvant)을 포함한 모든 요법에서 적어도 하나의 백금기반 화학치료요법으로 투약 경험이 있는 진행성 자궁내막암 827명의 환자에서 조사되었다. 이 임상시험에서는 암 육종을 포함하는 자궁내막 육종이거나 활동성 자가면역 질환 또는 면역억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다. 무작위는 MMR 상태(dMMR 또는 [dMMR이 없는] pMMR)로 층화되었다. pMMR인 경우에는 ECOG 수행상태, 지리적 위치, 골반 방사선 치료 이력에 따라 다시 층화되었다. 환자는 다음의 치료군에 무작위 배정(1:1)되었다:

• 이 약 200mg을 매 3주마다 정맥 투여하며 렌바티닙 20 mg을1일 1회 경구 투여와 병용

• 연구자의 선택으로 독소루비신 60mg/m^2을 매 3주마다 투여하거나, 파클리탁셀 80mg/m^2을 매 1주 간격으로 투여하며 3주 투약 후 1주 휴약

이 약과 렌바티닙 병용요법은 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나 전, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여되었고, 또는 이 약의 경우 최대 24개월까지 투여되었다. 이 약의 투여는 환자가 치료에 내약성을 보이고 연구

자가 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST 1.1로 정의된 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주마다 수행되었다. 1차 유효성 지표는 전체 생존(OS) 및 RECIST 1.1에 따른 BICR평가에 근거한 무진행생존(PFS)이었다.
총 827명의 환자는 무작위 배정되어, 411명의 환자는 이 약과 렌바티닙 병용요법군 그리고 연구자의 선택에 따라 306명은 독소루비신 또는 110명은 파클리탁셀 투약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 연령 50%, 백인 61%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 59%, ECOG PS 1 41% 그리고 84%는 pMMR 종양 상태였다. 조직학적 유형은 자궁내막양암종 60%, 장액성 26%, 투명세포암종 6%, 혼합 5%, 그리고 이 외 3%였다. 모든 827명의 자궁내막암 환자는 이전의 전신 요법으로 치료 경험이 있었다: 1회 69%, 2회 28%, 3회 또는 그 이상의 전신 요법 3%. 37%의 환자는 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 경험만 있었다.
pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 697명의 유효성 결과는 표 44에 요약되어있다.

표 44. KEYNOTE-775의 유효성 결과

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암	
평가 지표	매 3주마다 이 약 200mg+렌바티닙 n=346	독소루비신 또는 파클리탁셀 n=351
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수(%)	165 (48%)	203 (58%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
위험비(HR)* (95% CI)	0.68 (0.56, 0.84)	
p-값†	0.0001	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수(%)	247 (71%)	238 (68%)
중앙값(개월) (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
위험비(HR)* (95% CI)	0.60 (0.50, 0.72)	
p-값†	<0.0001	

* Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함
†로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함
이 연구는 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 군에서 이 약과 렌바티닙과의 병용투여시 표준 요법 대비 OS및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 23. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 전체 생존(OS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)

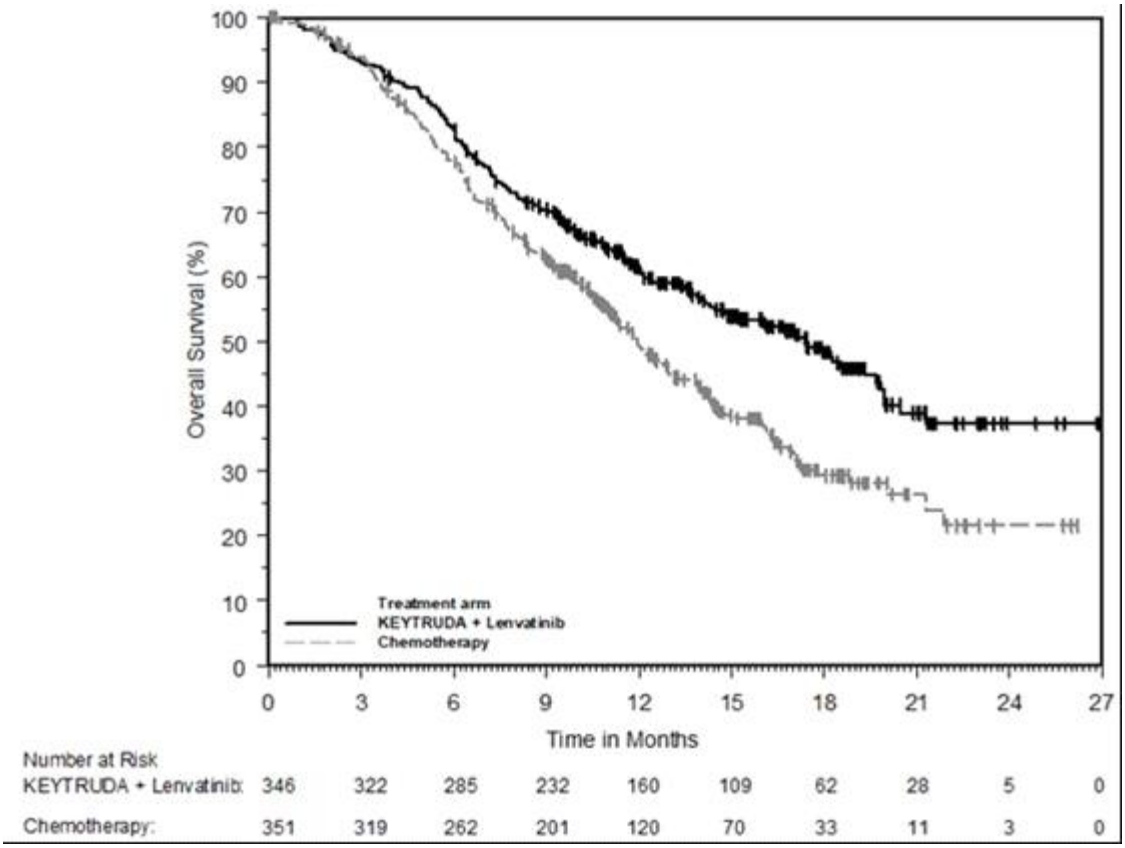
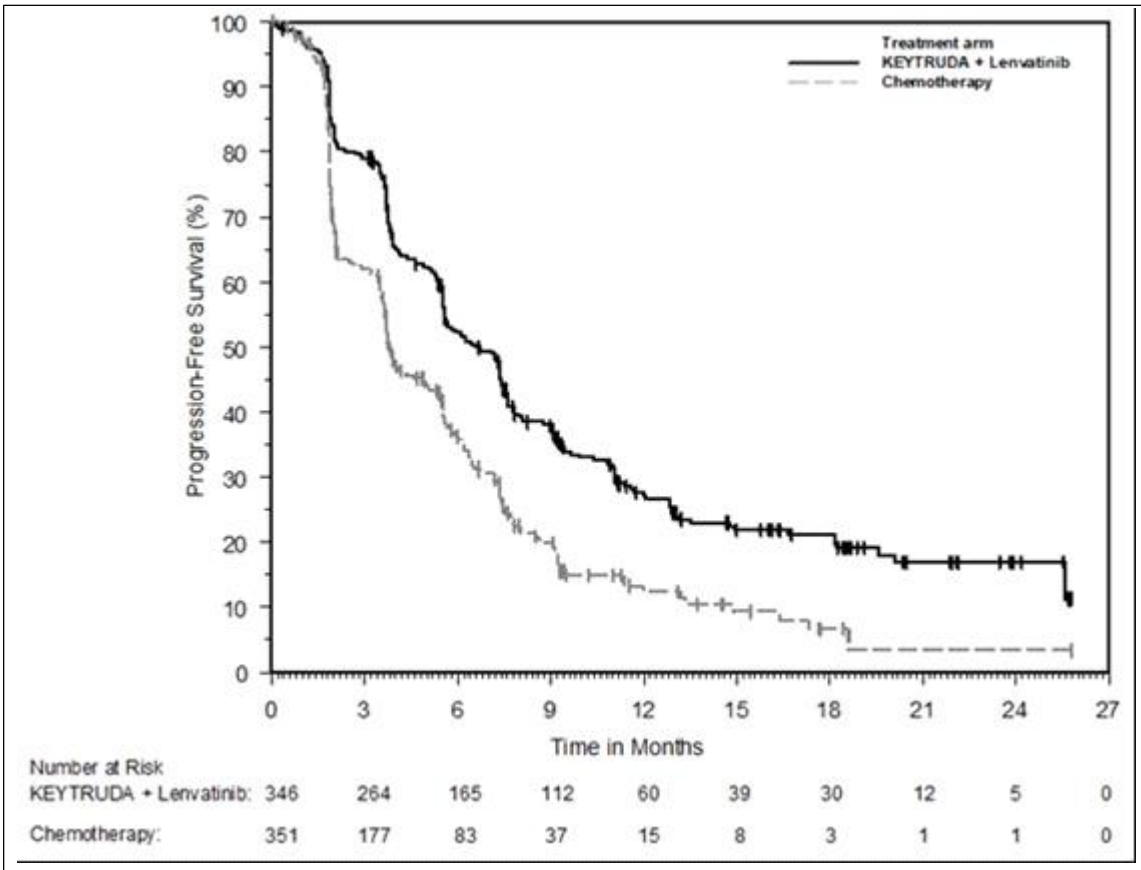


그림 24. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-146: 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 공개 임상시험

렌바티닙과 병용한 이 약의 유효성은 임의의 환경에서 적어도 하나의 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인된 자궁내막암 환자 108명을 대상으로 비무작위, 다기관, 공개 임상, 다중 코호트(multi-cohort) 임상시험인 KEYNOTE-146에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 활성 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외했다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생 또는 연구진 평가시 질병의 진행이 확인되기 전까지 3주마다 1회 이 약 200 mg 정맥 투여를 렌바티닙 20 mg 1일 1회 경구 투여와 병용하였다. 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약 및 엑시티닙의 투여는 허용되었다. 이 약은 최대 24개월까지 투여되었으며, 렌바티닙은 24개월 이후에도 투여될 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 기준 시점에 진행된 이후 24주차까지 6주마다, 그 후에는 9주마다 수행되었다. 주요 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

108명의 환자 중, 87%(n=94)는 MSI-H 또는 dMMR을 나타내지 않았으며, 10%(n=11)는 MSI-H 또는 dMMR를 나타냈으며, 3%(n=3)에서는 상태를 알 수 없었다. MSI-H 또는 dMMR을 나타내지 않는 94명의 환자의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 66세, 65세 이상 62%, 백인 86%, 흑인 6%, 동양인 4%, 그리고 기타

인종 3%였다. ECOG PS 0(52%) 또는 1(48%)이었다. 이 환자들 94명 모두 자궁내막암에 대한 이전의 전신 치료를 받았다. 51%는 1가지, 38%는 2가지, 11%는 3가지 이상의 이전의 전신치료를 받았다.
유효성 결과는 표 45에 요약되어있다.

표 45. MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자의 유효성 결과

평가 지표	이 약 및 렌바티닙 n=94*
최상의 객관적 반응†	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	38.3% (29, 49)
완전 반응(CR)	10.6%
부분 반응(PR)	27.7%
반응지속기간(DoR)†	
중앙값(개월) (범위)	NR (1.2+, 33.1+)‡
≥12 개월 반응지속기간(DoR)의 %	51%§
반응까지의 시간	
중앙값(개월) (범위)	1.4 (1.1, 8.0)
무진행생존(PFS)†	
중앙값(개월) (95% CI)	5.4 (4.4, 7.6)
전체생존(OS)	
중앙값(개월) (95% CI)	16.4 (13.5, 25.9)

*추적 조사 기간의 중앙값 18.7개월
†RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함
‡독립적 검토로 응답한 환자(n=36)에 근거함
§Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 8명의 환자 포함
+진행중임을 나타냄
NR = 도달하지 않음
이 연구는 이 약 및 렌바티닙 병용투여시 ORR 및 DOR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.
고빈도-현미부수체 불안정성 암 (Microsatellite Instability-High Cancer)
KEYNOTE-158: 표준요법 이후 진행된 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-Colorectal Cancer, non-CRC) 환자 대상의 공개 임상시험
이 약의 유효성은 자궁내막암(n=49), 위암(n=24), 담도암(n=22), 췌장암(n=22), 소장암(n=19) 또는 난소암(n=15) 환자 총 151명을 포함하여 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-CRC) 환자 233명을 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제2상 임상시험(KEYNOTE-158)에서 평가되었다. 조직학적 소견에 관계없이 MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다.
환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다

투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 첫 1년은 9주마다, 이후에는 12주마다 수행되었다.

자궁내막암 환자 49명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 65세(65세 이상 53%), 백인 90%, 동양인 4%, 흑인 4% 및 ECOG PS 0(49%) 및 1(51%)이었다. 96%가 M1 질환을, 4%가 M0 질환으로 확인되었다. 49%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 위암 환자 24명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 67세(65세 이상 58%), 남성 63%, 백인 50%, 동양인 46% 및 ECOG PS 0(50%) 및 1(50%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 58%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 담도암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 61세(65세 이상 41%), 남성 73%, 백인 91%, 동양인 9% 및 ECOG PS 0(45%) 및 1(55%)이었다. 82%가 M1 질환으로, 18%가 M0 질환으로 확인되었다. 41%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 췌장암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(65세 이상 32%), 남성 59%, 백인 82%, 동양인 5% 및 ECOG PS 0(64%) 및 1(36%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 77%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 소장암 환자 19명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 60세(65세 이상 37%), 남성 63%, 백인 84%, 동양인 16% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 37%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 난소암 환자 15명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 55세(65세 이상 27%), 백인 80%, 동양인 6.7% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 73%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 추적 관찰 중앙값은 자궁내막암에 대해 24.4개월(범위: 0.5~34.2), 위암에 대해 23.3개월(범위: 1.4~32.6), 담도암에 대해 12.5개월(범위: 1.1~30.9), 췌장암에 대해 4.0개월(범위: 0.4~33.6), 소장암에 대해 20.6개월(범위: 4.2~33.4), 그리고 난소암에 대해 13.1개월(범위: 2.8~24.2)였다. 유효성 결과는 표 46과 표 47에 요약되어있다.

표 46. MSI-H 자궁내막암 또는 난소암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

평가 지표	자궁내막암	난소암

	(n=49)	(n=15)
객관적 반응률(ORR)*		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	57% (42.2, 71.2)	33% (11.8, 61.6)
완전 반응(CR)	16%	20%
부분 반응(PR)	41%	13%
반응지속기간(DoR)*		
중앙값(개월) (범위)	NR (2.9, 27.0+)	NR (4.2, 20.7+)
≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %†	74.1%	NR
반응까지의 시간		
중앙값(개월) (범위)	2.2 (1.3, 10.6)	2.0 (1.8, 4.2)
무진행 생존(PFS)*		
중앙값(개월) (95% CI)	25.7 (4.9, NR)	2.3 (1.9, 6.2)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	58%	26.7%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	51%	NR
전체 생존(OS)		
중앙값(개월) (95% CI)	NR (27.2, NR)	NR (3.8, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	73.5%	73.3%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	69.1%	64.2%

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

표 47. MSI-H 위암, 담도암, 췌장암 또는 소장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

평가 지표	위암 (n=24)	담도암 (n=22)	췌장암 (n=22)	소장암 (n=19)
객관적 반응률(ORR)*				
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	46% (25.6, 67.2)	41% (20.7, 63.6)	18% (5.2, 40.3)	42% (20.3, 66.5)
완전 반응(CR)	17%	9%	5%	16%
부분 반응(PR)	29%	32%	14%	26%
반응지속기간(DoR)*				
중앙값(개월) (범위)	NR (6.3, 28.4+)	NR (4.1+, 24.9+)	13.4 (8.1, 16.0+)	NR (4.3+, 31.3+)
≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %†	91%	88%	NR	100%
반응까지의 시간				
중앙값(개월) (범위)	2.4 (1.9, 4.2)	2.4 (1.9, 4.2)	2.1 (1.9, 2.1)	2.1 (1.9, 4.2)

무진행 생존(PFS)*				
중앙값(개월) (95% CI)	11.0 (2.1, NR)	4.2 (2.1, NR)	2.1 (1.9, 3.4)	9.2 (2.3, NR)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	48%	34%	15.6%	46%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	44%	34%	NR	46%
전체 생존(OS)				
중앙값(개월) (95% CI)	NR (7.2, NR)	24.3 (6.5, NR)	4.0 (2.1, 9.8)	NR (10.6, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	65.2%	61.9%	22.7%	73.7%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	60.9%	50.6%	22.7%	55.3%

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

고빈도-현미부수체 불안정성 직결장암 (Microsatellite Instability-High Colorectal cancer)

KEYNOTE-177: MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 대상에서 1차 치료로서의 대조 임상시험

이 약의 유효성은 치료 경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성인 MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 307명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-177에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 지역에서 사용하는 각 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다. 자가면역 질환이나 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다.

환자들은 이 약 200mg을 3주마다 정맥투여하거나 연구진의 선택으로 다음의 화학요법제를 2주마다 정맥투여하는 것으로 무작위(1:1) 배정되었다.

• mFOLFOX6(옥살리플라틴, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 mFOLFOX6을 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 옥살리플라틴 85 mg/m^2, 류코보린 400 mg/m^2(또는 레보류코보린 200 mg/m^2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m^2bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을400 mg/m^2투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m^2을 투약한다.

• FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 FOLFIRI를 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 이리노테칸 180 mg/m^2, 류코보린 400 mg/m^2(또는 레보류코보린 200 mg/m^2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m^2bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg

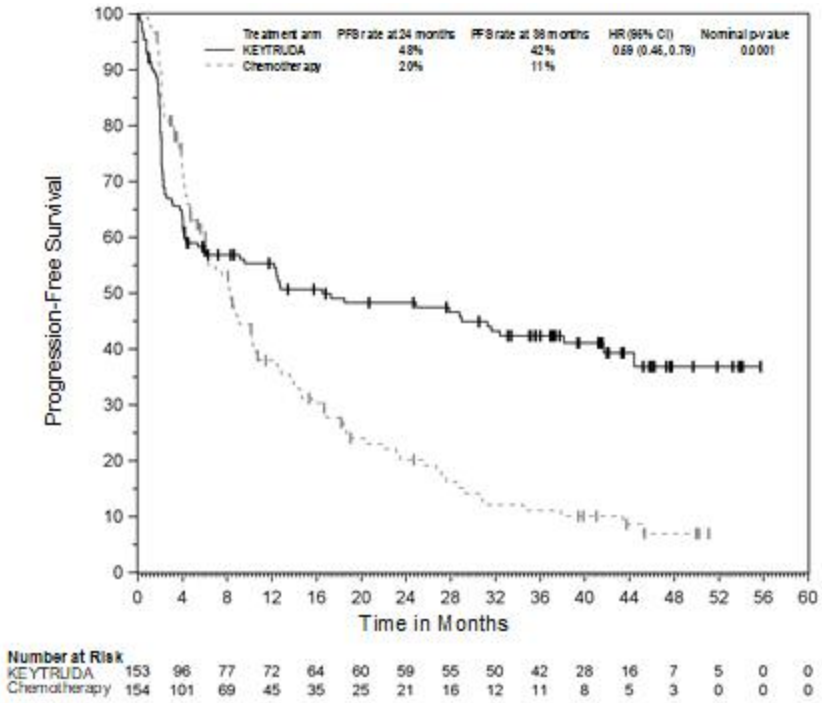
투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을400 mg/m^{2}투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m^{2}을 투약한다.
이 약 또는 화학요법제 치료는 연구진의 결정에 따라 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성의 발생 전까지 진행되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 매 9주마다 수행되었다. 화학요법제 치료에 무작위 배정된 환자에서 질병의 진행이 있는 경우 이 약이 제공되었다. 1차 유효성 지표는 무진행생존(PFS, RECIST v1.1에 따른 BICR평가에 근거) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 지표는 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.
총 307명의 환자가 등록되어 이 약(n=153) 또는 화학요법제(n=154) 치료에 무작위 배정되었다. 307명의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 24-93세), 65세 이상 47%; 남성 50%; 백인 75% 그리고 동양인 16%; ECOG PS 평가 결과 0은 52%, ECOG PS 평가결과 1인 환자는 48%이었다. 유전자 변이 상태는 BRAF V600E 25%, KRAS/NRAS 24%이었다. 베바시주맙 또는 세툭시맙 병용 여부에 상관없이 화학요법제 치료를 받은 143명의 환자 중, mFOLFOX6를 투약한 환자는 56%였고 FOLFIRI를 투약한 환자는 44%였다.
PFS 분석결과, 195건의 발생 후 수행되었으며 위험비 0.60(95%CI 0.45, 0.80, p=0.0002)으로 통계적 유의성을 입증하였다. OS는 125건의 사건발생 후 중간 분석되었으며(최종 OS 분석에 필요한 사건 발생의 66%만 발생), OS 위험비는 0.77(95% CI: 0.54,1.09, p=0.0694)였다. 화학요법제 투약군에 무작위 배정된 환자의 59%에서 이 약을 포함한 항 PD-1/PD-L1요법 투약을 위해 교차하였다. 추적조사기간 중앙값은 27.6개월(범위:0.2-48.3개월)이었다.

표 48. MSI-H 직결장암 환자에서의 1차 치료로서 유효성 결과 (KEYNOTE-177)

평가 지표	이 약 200 mg 매 3주에 1회 n=153	화학요법제 n=154
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수(%)	82 (54%)	113 (73%)
중앙값(개월) (95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
위험비(HR)* (95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	
p-값†	0.0002	
전체 생존 (OS)		
사건 발생 환자 수(%)	56 (36.6%)	69 (44.8%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (NR, NR)	34.8 (26.3, NR)

위험비(HR) (95% CI)	0.77 (0.54, 1.09)
p-값	0.0694
* Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함 † 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함 NR=도달하지 않음	

그림 25. KEYNOTE-177 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-164: 이전에 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 경험이 있는 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(Colorectal Cancer, CRC) 환자 대상의 공개 임상시험

이 약의 유효성은 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(CRC) 환자를 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제 2상 임상시험(KEYNOTE-164)에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 결정되었다. 유효성은 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 이후에도 진행된 진행성 MSI-H 또는 dMMR CRC 환자 124명에서 평가되었다[코호트 A(n=61), 코호트 B(n=63)]. 자가 면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최

대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 수행되었다.

코호트 A에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 53세 (65세 이상 31%), 남성 59%, 백인 69%, 동양인 31%, 그리고 ECOG PS 0(48%) 및 1(52%)이었다. 모든 환자들은 이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 CRC 환자였다. 98%가 MSI-H 또는 dMMR 종양을 나타냈으며, 90%가 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 코호트 B에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 59세(65세 이상 40%), 남성 52%, 백인 67%, 동양인 22%, 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 94%가 M1 질환으로, 6%가 M0 질환으로 확인되었다. 모든 환자가 적어도 1가지의 이전의 치료를 받았으며, 62%는 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다.

코호트 A에서 61명 및 코호트 B에서 63명 환자에 대한 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 31.3개월(범위: 0.2~35.6) 및 24.2개월(범위: 0.1~27.1)이었다. 유효성 결과는 표 49에 요약되어있다.

표 49. MSI-H 직결장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-164)

평가 지표	코호트 A (n=61)	코호트 B (n=63)
객관적 반응률(ORR)*		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	33% (21.3, 46.0)	33% (22.0, 46.3)
완전 반응(CR)	3.3%	7.9%
부분 반응(PR)	30%	25%
반응지속기간(DoR)*		
중앙값(개월) (범위)	NR (6.2, 31.3+)	NR (4.4, 23.6+)
≥18개월 반응지속기간(DoR)의 %†	95%	95%
반응까지의 시간		
중앙값(개월) (범위)	4.3 (1.8, 24.9)	3.9 (1.8, 12.5)
무진행 생존(PFS)*		
중앙값(개월) (95% CI)	2.3 (2.1, 8.1)	4.1 (2.1, 18.9)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	34%	41%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	31%	37%

전체 생존(OS)		
중앙값(개월) (95% CI)	31.4 (21.4, NR)	NR (19.2, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	72%	76%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	55%	63%

* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

삼중음성 유방암(Triple-Negative Breast cancer)

KEYNOTE-522: 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

이 약의 유효성은 수술 전 보조요법으로서 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드와의 병용 요법 및 수술 후 보조요법으로서 단독 요법의 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-522에서 평가되었다. 주요 선정 기준은 PD-L1 발현에 관계없이 이전의 치료 경험이 없는 새로 진단된 고위험 조기 삼중음성 유방암(림프절 침범이 있는 경우 종양크기 지름이 >1 cm이면서 지름 ≤2 cm, 또는 림프절 침범에 관계없이 종양크기 지름 >2 cm) 환자였다. 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다. 무작위배정은 림프절 침범 상태(양성 vs. 음성), 종양 크기(T1/T2 vs. T3/T4), 그리고 카보플라틴 처방(매 3주마다 vs. 매주)에 따라 층화되었다.

• 수술 전 보조요법

환자들은 아래 화학요법과 병용하여 이 약 200 mg을 3주마다 8회 또는 위약을 투여받았다.

(1-4주기)

- 카보플라틴: 1일차에 매 3주마다 AUC 5 mg/mL/min 또는 1-4주기의 1일, 8일, 15일차에 매주 AUC 1.5 mg/mL/min
- 파클리탁셀: 매주 1일, 8일, 15일차에 80 mg/m^2

(5-8주기)

- 1일차에 매 3주마다 독소루비신 60 mg/m^2또는 에피루비신 90 mg/m^2
- 사이클로포스파마이드: 1일차에 매 3주마다 600 mg/m^2

• 수술 후 보조요법

- 이 약 200 mg 또는 위약을 매 3주마다 총 9주기 동안 투여

이 약 또는 위약을 사용한 치료는 치료 완료(17주기), 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 수술 후 질병 재발, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 지속되었다.

일차 유효성 평가지표는 병리학적 완전반응(pCR) 비율과 무사건생존율(EFS)이었다.
pCR: 유방과 림프절에 침습성 암이 없는 상태(ypT0/Tis ypN0)
총 1174명의 환자가 무작위 배정되어, 784명의 환자는 이 약군 그리고 390명의 환자는 위약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 49세(범위: 22-80세), 65세 이상 연령 11%; 여성 99.9%; 백인 64%, 아시아인 20%, 흑인 5%, 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 2%; ECOG PS 0 87%, ECOG PS 1 13%; 폐경 전 56%, 폐경 후 44%; 원발성 종양 1 (T1) 7%, T2 68%, T3 19%, T4 7%; 림프절 침범 0 (N0) 49%, N1 40%, N2 11%, N3 0.2%; 종합 병기 II기 환자 75% 및 III기 환자 25%.
유효성 결과는 표 50 및 그림 26에 요약되어 있다.

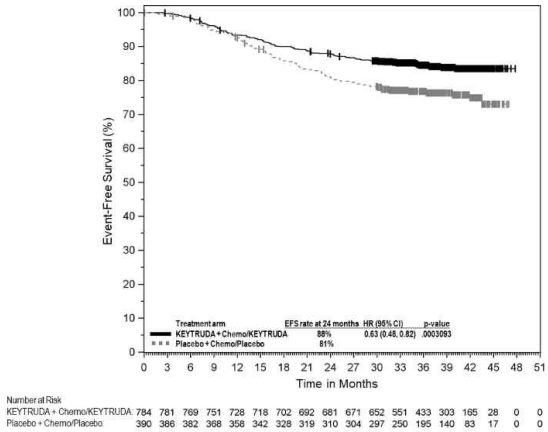
표 50. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-522)

평가 지표	매 3주마다 이 약 200 mg + 화학요법 / 매 3주마다 이 약 200 mg	위약 + 화학요법 / 위약
병리학적 완전반응(pCR (ypT0/Tis ypN0)*)	n=669	n=333
pCR 비율(%), (95% CI)	64.0 (60.2, 67.6)	54.7 (49.1, 60.1)
치료 차이 (%) 추정 (95% CI)†	9.2 (2.8, 15.6)	
p-값	0.00221	
무사건생존율(EFS)‡	n=784	n=390
사건 발생 환자 수(%)	123 (16%)	93 (24%)
24개월에서의 EFS 비율 (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
위험비 (95% CI)§	0.63 (0.48, 0.82)	
p-값¶	0.00031	

* 사전 지정된 pCR 최종 분석에 기초함 (유의수준 0.0028과 비교)
† 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함
‡ 사전 지정된 EFS 중간 분석에 기초함 (유의수준 0.0052와 비교)
§치료를 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 공변량으로 하는 에프론의 타이 처리 방법(Efron's method of tie handling)을 이용한 Cox 회귀 모델을 기초로 함
¶림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

이 연구는 시험군(이 약+항암화학요법/이 약)이 대조군(위약+항암화학요법/위약) 대비 pCR 및 EFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 26. KEYNOTE-522 치료군의 무사건생존율(EFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-355: 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 조사되었다. 주요 피험자 선정 기준은 PD-L1발현에 관계없이 이전의 화학요법 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자였다. I-Ⅲ기 유방암에 대한 완치목적 치료 완료 6개월 후 국소 또는 원위 질병재발이 있는 환자, (신)보조요법으로 안트라사이클린 전신 치료를 받은 경우이거나 안트라사이클린에 금기인 환자를 등록하였다. 이전 선행요법으로 탁산 제제 젬시타빈 또는 백금 제제를 완치목적으로 투여한 환자의 경우 투여후 12개월 이상인 경우에만 동일계열의 화학요법 투여가 가능했다.

환자는 위약군 또는 이 약군에 무작위 배정(1:2)되었고, 화학요법(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀 vs. 젬시타빈과 카보플라틴), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx^{TM}키트에 따른 종양 PD-L1 발현(CPS≥1 vs. CPS<1), 그리고 수술 전 보조요법(neoadjuvant)치료로 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs.아니오)에 따라 층화되었다.

위약 또는 이 약 200mg을 매 3주 1일차에 투여하며, 다음 세 가지 화학요법 중 하나를 선택하여 병용투여한다.

- 알부민 결합 파클리탁셀 100mg/m^{2}을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용투여
- 파클리탁셀 90mg/m^{2}을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여

- 젬시타빈 1000mg/m^{2}과 카보플라틴 AUC 2mg/mL/min을 매 21일 간격으로 1일, 8일 차에 병용 투여

이 약 또는 위약 치료는 연구자로부터 RECIST 1.1에 따른 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 이 약의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익을 도출하는 것으로 간주되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주, 16주, 24주차에 수행되었으며, 이 후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다.

1차 유효성 지표는 종양 PD-L1 발현이 CPS≥10인 환자에서의 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 결과 측정값은 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

총 847명의 환자는 무작위 배정되어, 566명의 환자는 이 약 그리고 281명의 환자는 위약 투여군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 53세 (범위:22-85세), 65세 이상 연령 21%; 여성 100%; 백인 68%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 60%, ECOG PS 1 40% 그리고 68%는 폐경 상태였다. 75%의 환자에서 CPS ≥1의 종양 PD-L1 발현을, 38%의 환자에서 CPS≥10의 종양 PD-L1발현을 나타냈다.

유효성 결과는 표 51 및 그림 27에 요약되어 있다.

표 51. PD-L1 발현 CPS≥10인 삼중음성 유방암 환자에서의 유효성 결과

평가 지표	이 약+ 항암화학요법제* n=220	위약+ 항암화학요법제* n=103
무진행 생존(PFS)†		
사건 발생 환자 수(%)	136 (62%)	79 (77%)
중앙값(개월) (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
위험비(HR)‡ (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-값§	0.0012	

*항암화학요법제: 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴

† RECIST 1.1에 따른 BICR 평가

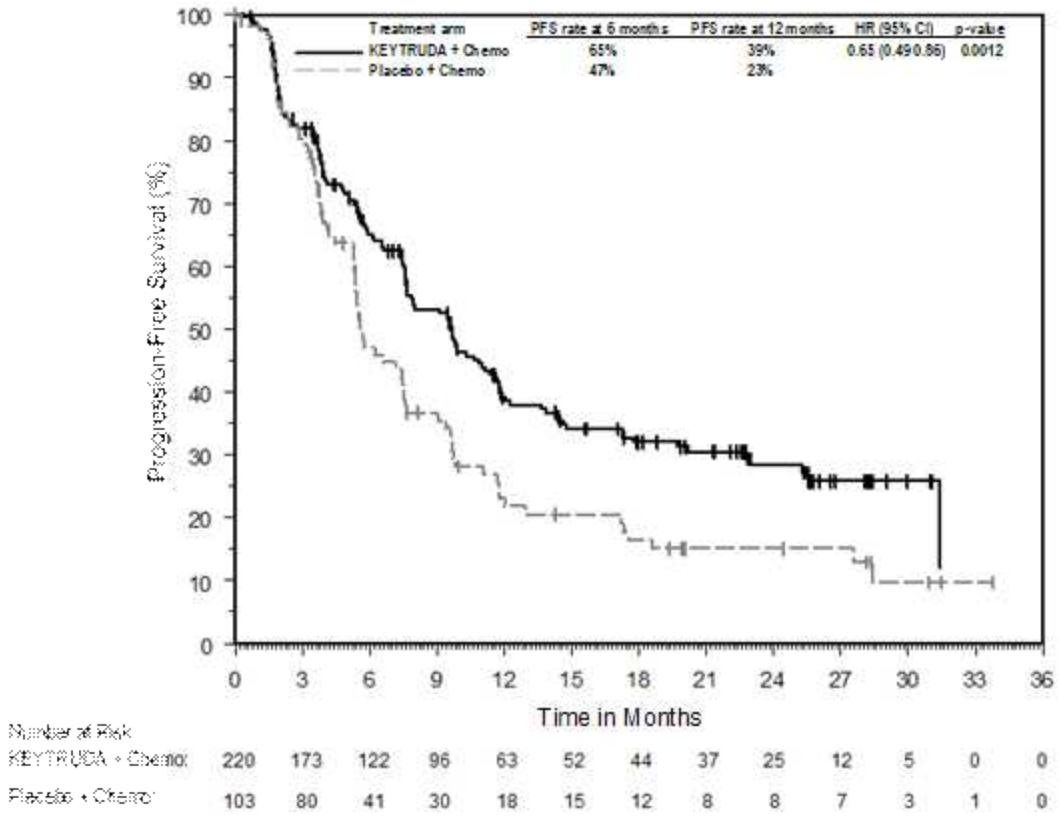
‡ 연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)를 치료의 공변량으로 층화한 Efron 분석(Efron's method of tie handling)의 Cox 회귀 모델에 기초함

§ 연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)의 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

2차 중간분석 결과, 종양 PD-L1 발현 CPS≥10인 환자에서 PFS 분석은 215건의 발생후 수행되었으며 위험비 0.65(95%CI 0.49, 0.86, p=0.0012)으로 통계적 유의성을 입

증하였다. 하위군 분석결과 일관적인 치료적 유익성을 보였으나, 무진행생존기간에 따른 하위군 분석 결과 중 '12개월 이내 재발한 종양 PD-L1 발현 CPS≥10인 환자군의 경우' 이 약과 화학요법제 병용군(n=49)과 위약과 화학요법제(n=17) 병용군의 무진행생존 중앙값은 각각 7.5개월과 7.2개월을 보였다.

그림 27. KEYNOTE-355 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (CPS≥10)



○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2~8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당

- 관련 : 유전자재조합의약품과-3791호, 2022.06.14.

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.06.16.	-	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.07.13.	-	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	
면제사유	4. 바목, 5. 가목, 다목: 작용기전 및 투여방법이 동일하여 제출이 불필요하다고 판단됨.																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 ‘고위험 조기 삼중음성 유방암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법’으로 효능·효과를 추가로 변경신청 하였다.
- 핵심 임상시험(KN-522)의 분석 결과, pCR 비율은 시험군 64.0% (95% CI: 60.2, 67.6), 대조군 54.7% (95% CI: 49.1, 60.1)으로 두 군간 차이는 9.2%(95% CI: 2.8, 15.6)으로 통계적으로 유의한 결과를 보였으면, EFS 역시 HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82) p =0.0003093으로 통계적으로 유의한 결과를 보이며, 대조군에 대한 우월성을 입증하였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 펨브롤리주맙의 병용으로 인하여 대조군 대비 중대한 약물 이상반응 등의 발생비율이 높았으나, 대부분 회복되었으며 펨브롤리주맙의 이상반응으로 잘 알려진 안전성 프로파일이었다. 따라서 대부분의 이상반응은 관리가 가능하다고 판단되며 펨브롤리주맙 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

[약어 및 정의]

- NAC(Neoadjuvant chemotherapy) : 신보조요법

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 키트루다(펨브롤리주맙)
- 작용기전 : 선택적으로 human PD-1 receptor에 결합하여 PD-1과 PD-L1 및 PD-L2의 결합을 차단하는 IgG4/κ isotype, humanized monoclonal antibody(mAb). 펨브롤리주맙에 의해 PD-1과 PD-ligands의 결합이 차단됨에 따라, 억제되었던 tumor-specific cytotoxic T lymphocytes가 활성화되고 cytokine 생산 및 암세포 제거가 강화되는 등 항종양 면역체계가 강화되어 항종양 효과 나타냄.

1.2. 기원 및 개발경위

- 고위험 삼중음성유방암의 수술 전후 보조요법에 대한 적응증 추가 및 안전성 정보 업데이트

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 임상적 유효성의 개요

1) 고위험 초기 병기 TNBC 환자에 대한 의학적 미결 과제

유방암은 2020년에 폐암을 누르고 여성에게 가장 흔하게 진단된 악성종양(24.5%)이자 암 관련 사망의 주된 원인(15%)이었다. 2020년 기준으로는 전 세계에서 26만 1419건의 유방암이 새로 진단되고 68만 4996명이 유방암으로 사망한 것으로 추정되었다. 미국만 따지면 2021년에 유방암 신규 증례 28만 4200건과 유방암으로 인한 사망 4만4130건이 발생할 것으로 예상된다.

TNBC는 표현형 측면에서 에스트로겐 수용체(ER) 및 프로게스테론(PgR) 발현의 부재와 동시에 사람표피성장인자수용체 2(HER2) 과다발현 또는 증폭이 없는 경우로 정의되며, 전체 유방암의 약 10-15%를 차지한다.

TNBC는 종양 등급이 더 높고, 첫 진단 연령대가 낮으며, 원위 재발(특히 장관장기와 뇌) 위험성이 더 크고, 임상 경과가 불량한 경향이 있다. 전반적으로 고위험, 초기 병기 TNBC(즉, II기 또는 III기) 환자들은 5년째 EFS 비율과 전체생존(OS) 비율이 각각 약 71%와 약 77%로 재발 또는 사망의 위험성이 높다.

NAC 치료로 pCR에 도달하지 못하는 환자들은 pCR 도달하는 환자들에 비해 질병재발률이 더 높아지고 (5년째 EFS 비율 약 58%) 사망률이 커진다(5년째 OS 비율 약 67%).
NAC 치료 후 pCR 도달하는 환자들은 예후가 나은 편이지만, 여전히 재발(5년째 EFS 약 86%)과 사망(5년째 OS비율 약 89%)의 위험이 높다. 그러므로, 이 매우 공격적인 질환에는 수술 당시 pCR 도달 여부와 상관없이 고위험, 초기 병기 TNBC 환자들의 근치적 수술 당시 pCR 비율을 높이고 장기적 결과 및 생존을 개선할 새로운 치료제 개발이라는 의학적 미결과제가 존재한다.

2) 고위험, 초기 병기 TNBC의 현행 치료 및 개별 환자 수준에서 pCR과 임상적 혜택 간의 **상관관계**
고위험, 초기 병기 TNBC는 일찍 (3년 이내) 재발하고 사망률이 높다는 점에서 그 치료가 상당한 임상적 고민거리이다. 초기 병기 유방암의 내과적 관리는 미국 국립종합암네트워크 National Comprehensive Cancer Network, NCCN 가이드라인 및 유럽종양내과학회 European Society for Medical Oncology, ESMO 가이드라인에 따라 근치적 수술 전 선행보조요법 또는 이후 보조요법 전신작용 화학요법을 기반으로 이루어져 왔다. 고위험, 초기 병기 유방암의 경우는 NAC가 유익한 것으로 여겨지는데, 종양 절제력을 높이고 유방 보존율을 향상시키며 전신요법 유효성의 in vivo 평가를 가능하게 하고 장기적 예후 정보를 제공한다는 점에서다.
여러 유방암 아형을 대상으로 NAC의 결과를 평가한 초기 전향적 관찰 연구들에 의하면 TNBC가 비 TNBC 에 비해 화학요법에 더 민감했고 pCR 비율과 임상적 반응률이 훨씬 더 높았다. 하지만 환자 집단으로 보면 TNBC 의 질병재발률이 유의하게 더 높고 생존율이 더 낮아 예후가 더 불량했다.

NCCN 가이드라인

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS[a]

HER2-Negative[b]	
Preferred Regimens: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks[c] • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel[c] • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • Olaparib, if germline *BRCA1/2* mutations[d,e] • High-risk[f] triple-negative breast cancer (TNBC): Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab • TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:[e] Capecitabine	
Useful in Certain Circumstances: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel[c] • Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)	**Other Recommended Regimens:** • AC followed by docetaxel every 3 weeks[c] • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Select patients with TNBC:[g] ‣ Paclitaxel + carboplatin[g] (various schedules) ‣ Docetaxel + carboplatin[g] (preoperative setting only)

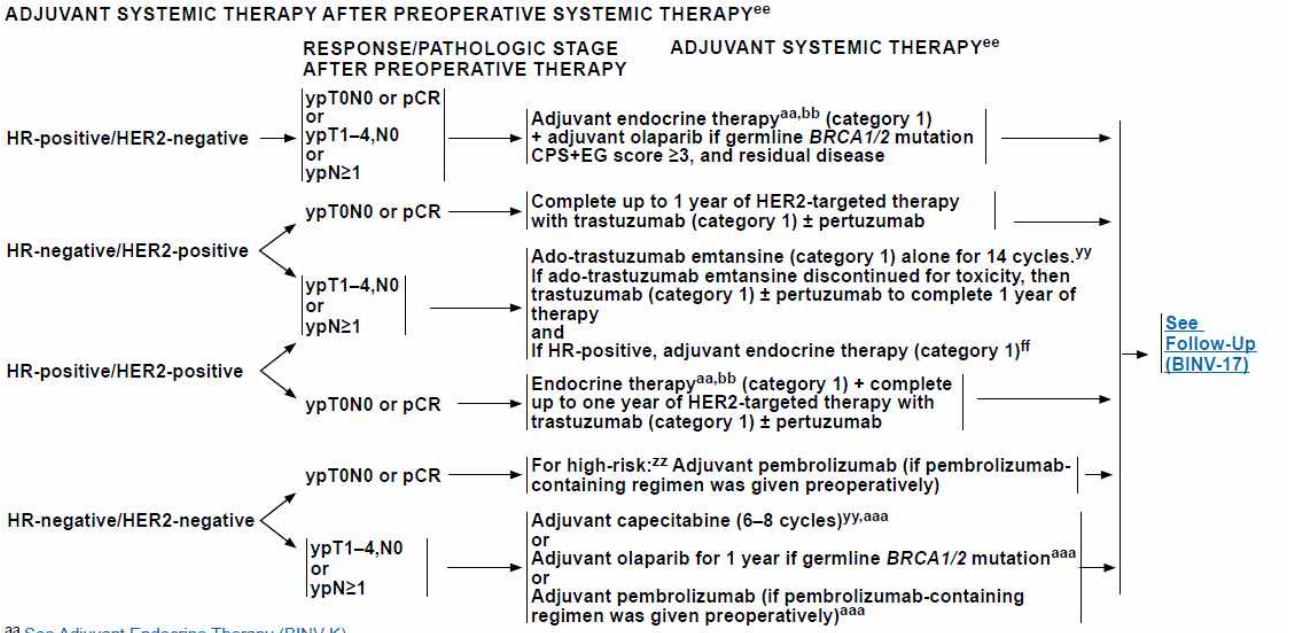
See Additional Considerations for Those Receiving Preoperative/Adjuvant Therapy (BINV-L, 3 of 9)

[a] Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m2.
[b] The regimens listed in the table for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting.
[c] It is acceptable to change the administration sequence to taxane (with or without HER2-targeted therapy) followed by AC.
[d] Consider addition of adjuvant olaparib for 1 y for those with germline BRCA1/2 mutations and:
- TNBC, if 1) ≥pT2 or ≥pN1 disease after adjuvant chemotherapy, or 2) residual disease after preoperative chemotherapy
- HR-positive, HER2-negative tumors, if 1) ≥4 positive lymph nodes after adjuvant chemotherapy (category 2A), or 2) residual disease after preoperative therapy and a clinical stage, pathologic stage, estrogen receptor status, and tumor grade (CPS+EG) score ≥3 (category 2A).

Adjuvant olaparib can be used concurrently with endocrine therapy.

[e] Patients in the OlympiA trial did not receive capecitabine; thus, there are no data on sequencing or to guide selection of one agent over the other.
[f] High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.
[g] The inclusion of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy for TNBC remains controversial. Several studies have shown improved pCR rates with incorporation of platinum. However, long-term outcomes remain unknown. The routine use of platinum agents as part of neoadjuvant therapy for TNBC is not recommended for most patients (including BRCA mutation carriers), but it may be considered in select patients (such as those for whom achieving better local control is necessary). The use of platinum agents in the adjuvant setting is not recommended. If platinum agents are included in an anthracycline-based regimen, the optimal sequence of chemotherapy and choice of taxane agent is not established.

유방암 병기



[aa] See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).
[bb] See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).
[ee] Consider adjuvant bisphosphonate therapy for risk reduction of distant metastasis for 3–5 years in postmenopausal patients (natural or induced) with high-risk node-negative or node-positive tumors.
[ff] Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.
[yy] Recommendations do not apply to residual DCIS (ypTis).
[zz] High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.
[aaa] There are no data on sequencing or to guide selection of an adjuvant therapy.

TNM Staging Labels

T (Tumor)	N (Lymph Nodes)	M (Metastasis)
T0: No evidence of tumor. Tis: Tumor hasn't grown into nearby tissue. T1 to T4: Tumor has grown into nearby tissue (numbers 1–4 describe how much the tumor has grown).	N0: No cancer found in lymph nodes. N1 to N3: Cancer has spread into lymph nodes (numbers 1–3 are based on how many nodes are involved and how much cancer is in them).	M0: Cancer hasn't spread to other parts of the body. M1: Cancer has spread to other parts of the body.

With the T, N and M values, you can use the below table to find your cancer stage.

Overall Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage 1	T1	N0	M0
Stage IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Stage IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stage IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Stage IIIB	T4	Any N	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

* 선행화학요법(신보조요법) : 종양의 크기가 너무 큰 경우, 종양의 크기를 줄여 수술을 쉽게 할 수 있도록 하기 위한 목적으로 또는 방사선 치료의 범위를 줄여 부작용을 줄이고 효과적인 방사선이 전달될 수 있도록 하기 위해서 수술이나 방사선 치료를 시행하기 전에 항암 화학요법을 수행함.

* 보조항암요법 : 국소 종양을 수술이나 방사선 요법으로 치료한 후 눈에 보이지 않지만 몸 안에 남아

있는 미세한 암세포의 성장을 방지(재발 방지)하여 치유율을 높이기 위한 목적으로 항암 화학요법을 시행함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역매개 이상반응 및 간독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 계획승인(2017.02.23.)
- 사전검토 이력(접수번호:20210241435, 접수일자 : 2021.10.27.)
- 사전검토 이력(접수번호:20220064619, 접수일자 : 2022.04.11.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국(FDA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상 3상 1건

단계	시험 (번호)	시험목적 및 디자인	대상 환자	평가항목	결과
핵심 3상	KEYNOTE-522	신보조 요법으로서의 펨브롤리주맙+화학요법의 병용요법과 위약+화학요법의 병용요법, 그리고 보조요법으로서의 펨브롤리주맙과 위약을 비교 평가, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림	국소 진행된 삼중음성 유방암	유효성 -pCR(ypT0/Tis ypN0) -EFS 안전성	○ 유효성 결과 - pCR(IA2): 9.2%(95% CI: 2.8, 15.6) p=0.00221 - EFS(IA4): HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82) p =0.0003093 사전에 지정된 통계적 유의성을 확인하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[KEYNOTE-522] 국소 진행된 삼중음성 유방암에 대한 신보조 요법으로서의 펨브롤리주맙+화학요법의 병용요법과 위약+화학요법의 병용요법, 그리고 보조요법으로서의 펨브롤리주맙과 위약을 비교 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림 시험 (IA4 분석 결과, date cut off 2021.3.23.)

• (시험목적)

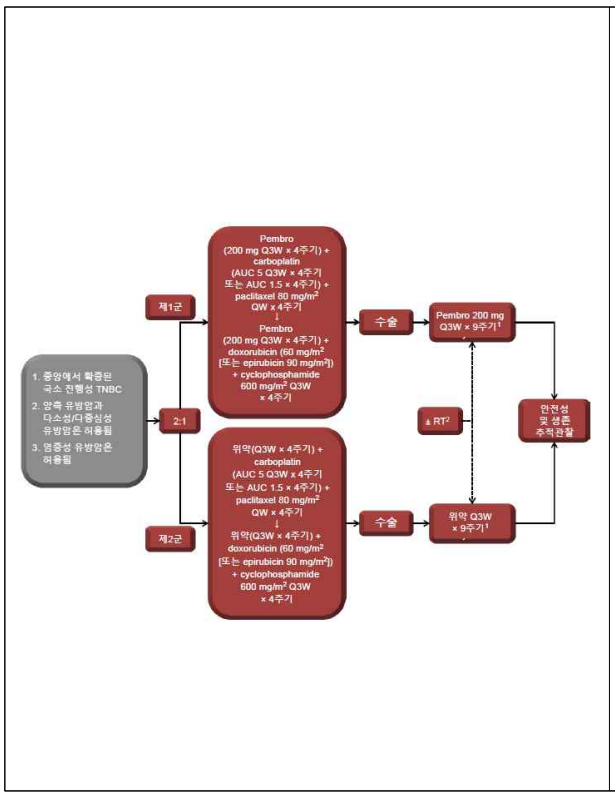
<u>1차 목적</u>

- 국소 진행성 TNBC 환자를 대상으로 완결수술 시점에 현지 병리학자가 평가한 ypT0/Tis ypN0의 정의(즉, 유방이나 결절에 침습성 잔류 질병이 없음; 비침습성 유방 잔류 질병은 허용됨)에 따른 pCR 비율을 평가
- 신보조 요법기와 보조 요법기 동안 국소 진행성 TNBC 환자를 대상으로 시험자가 평가한 무사건생존기간(event-free survival, EFS)을 평가

2차 목적

- 국소 진행된 TNBC 환자를 대상으로 전체 생존기간 평가
- PD-L1(+) 종양 (CPS ≥1) 환자를 대상으로 전체 생존기간, EFS, pCR(ypT0/Tis ypN0) 및 ypT0 ypN0 비율 평가
- 안전성 및 삶의 질 평가

• (임상디자인)



• (선정기준)

과거 치료 경험이 없고, 방사선학적 평가 및/또는 임상적 평가를 바탕으로 시험자가 평가했을 때 국소 진행성 비전이성(M0) TNBC임; 국소 진행성 비전이성(M0) TNBC는 최신 AJCC 유방암 병기 평가 기준에 따라 원발 종양(T)과 구역 림프절(N)을 종합한 다음의 병기로 정의된다.

- T1c, N1-N2
- T2, N0-N2
- T3, N0-N2
- T4a-d, N0-N2

주: 양측성 종양(즉, 유방 양쪽에 동시에 발생한 암)및/또는 다소성(즉, 동일한 사분면에 두 개의 개별적인 병변이 있음)/다중심성(즉, 다른 사분면에 두 개의 개별적인 병변이 있음) 종양, 아울러 염증성 유방암은 허용되는데, 이때 가장 많이 진행된 T 병기의 종양을 적합성 평가에 사용해야 한다. 시험대상자가 양측 또는 다소성/다중심성 질병을 앓고 있는 경우, 각 유방/병소에 대해 TNBC를 확증해야 한다.

• (피험자 산출 근거)

- 최종 SAP (ver3.0. 2021.4.05)

: Sample Size and Power Calculations

The study will randomize approximately 1150 subjects in a 2:1 ratio between pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant therapy and pembrolizumab as adjuvant therapy (Arm 1) and placebo plus chemotherapy as neoadjuvant therapy and placebo as adjuvant therapy (Arm 2). The sample size was driven by EFS.

Randomization will be implemented centrally using IVRS and will be monitored on a regular basis. When IVRS alerts study is approaching the desired enrollment, screening should be stopped in

time. However, subjects already in screening phase may be enrolled even after the maximum sample size has been reached.

: pCR (ypT0/Tis ypN0) Rate

The first primary endpoint is pCR (ypT0/Tis ypN0) rate. The pCR analysis will be performed after enrollment is completed, and ~1000 subjects would have completed surgery (if continuing on treatment) after ~6 months neoadjuvant treatment.

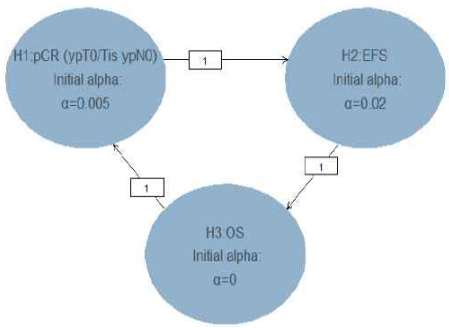
A sample size of ~1000 gives ~95% power to detect a true pCR rate difference of 15% (pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy) at alpha = 0.5% (one-sided). The sample size calculation is based on the following assumptions: 1) alpha of 0.5% is allocated to the pCR hypothesis; 2) the underlying pCR is 50% in the placebo + chemotherapy arm, and there is 15% increase in pCR in the pembrolizumab + chemotherapy arm (pCR of 65%) in subjects with locally advanced TNBC; and 3) a drop-out rate of ~10%. In addition, a Hwang-Shih-DeCani alpha-spending function with gamma parameter (0) and are constructed to implement group sequential boundaries that control the Type-I error. The power for the pCR endpoint at different true pCRs for subjects with locally advanced TNBC is summarized in Table 9.

Table 9
Power for pCR

pCR Difference Between the 2 Treatment Arms	**Subjects with Locally Advanced TNBC (N = 1000 alpha = 0.005)**
12 percentage points	77%
15 percentage points	95%
17 percentage points	99%
All calculations assume pCR is 50% in the placebo + chemotherapy arm.	

• (통계분석 방법)

1차 평가변수(pCR및EFS)와 2차 평가변수(OS)에 대한 전체 I종오류율을 (단측) 2.5% 수준에서 강력하게 통제하며, 처음에 pCR 가설에는 0.5%를 그리고 EFS 가설에는 2%를 할당한다. 만약 pCR 가설이 성공적으로 인정되면 EFS 가설을 2.5% 수준에서 검정하고 EFS 가설도 성공적으로 인정되면 EFS와 동일한 알파 수준에서 OS 가설을 검정하기로 하였다. 군 순차적전략에 따라 pCR, EFS, OS의 중간 분석과 최종분석에 알파 값을 할당하였다.



• (시험대상자 분포)

시험대상자 총 1608 명이 스크리닝되어 1174 명이 2:1 의 비로 펨브롤리주맙 + 펨브롤리주맙 (784명) 또는 위약 + 위약 (390)명 에 무작위배정되었다.

시험대상자 총 1172 명(99.8%)이 수술을 포함한 임상시험 중재치료를 적어도 1회 이상 받았다 4 차 중간분석의 데이터마감일(2021년 3월 23일)로, 임상시험 중재치료를 지속하고 있는 시험대상자는 없었다. 마지막 시험대상자의 최종 치료일은 2020년 2월 11일이었다. 선행보조요법 기간에는 임상시험 중재치료를 영구중단한 시험대상자가 위약 + 위약 군(14.9%)에 비해 펨브롤리주맙 + 펨브롤리주맙군(24.2%)에서 더 많았고, 가장 흔한 영구중단 사유는 두 치료 군 모두 이상반응이었다.

보조요법 기간에는 임상시험 중재치료를 영구중단한 시험대상자 수가 두 치료군 간 비슷했다. 가장 흔한 영구중단 사유는 펨브롤리주맙 군의 경우 이상반응(5.4%)이었고 위약 군의 경우 재발(4.6%)과 시험대상자 동의 철회 (4.4%)였다.

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants Screened					1608	
Participants Screen Failed					434	(27.0)
Participants Randomized	784		390		1174	
Untreated Participants	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
Treated Participants	783	(99.9)	389	(99.7)	1172	(99.8)
Participants who had Surgery, but did not Receive Study Medication	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.4)
Participants who are on Treatments	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participants who Completed All Treatments	487	(62.1)	283	(72.6)	770	(65.6)
Participants who Discontinued from All Treatments	291	(37.1)	106	(27.2)	397	(33.8)
Discontinued in Neoadjuvant Phase	190	(24.2)	58	(14.9)	248	(21.1)
Adverse Event	112	(14.3)	20	(5.1)	132	(11.2)
Clinical Progression	2	(0.3)	3	(0.8)	5	(0.4)
Physician Decision	32	(4.1)	15	(3.8)	47	(4.0)
Progressive Disease	8	(1.0)	7	(1.8)	15	(1.3)
Relapse/Recurrence	7	(0.9)	3	(0.8)	10	(0.9)
Withdrawal By Subject	29	(3.7)	10	(2.6)	39	(3.3)
Discontinued in Adjuvant Phase	101	(12.9)	48	(12.3)	149	(12.7)
Adverse Event	42	(5.4)	10	(2.6)	52	(4.4)
Physician Decision	17	(2.2)	3	(0.8)	20	(1.7)
Relapse/Recurrence	20	(2.6)	18	(4.6)	38	(3.2)
Withdrawal By Subject	22	(2.8)	17	(4.4)	39	(3.3)
Participants with Surgery	768	(98.0)	381	(97.7)	1149	(97.9)
Participants without Surgery	16	(2.0)	9	(2.3)	25	(2.1)

• (시험대상자 특성)

시험대상자 대다수가 여성, 65세 미만, 백인, 비-히스패닉, 폐경전, ECOG 활동도 상태 점수 0이었다. 이 특성들은 치료군간 균형적 이었고 고위험, 초기병기 TNBC에 대해 NAC로 치료 받을 것으로 예상되는 환자 집단을 잘 대변한다.

	MK-3475 + chemotherapy / MK3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	784		390		1,174	
Sex						
Male	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Female	783	(99.9)	390	(100.0)	1,173	(99.9)
Age (Years)						
< 65	700	(89.3)	342	(87.7)	1,042	(88.8)
>= 65	84	(10.7)	48	(12.3)	132	(11.2)
Mean	49.2		49.1		49.1	
SD	11.8		11.9		11.8	
Median	49.0		48.0		49.0	
Range	22 to 80		24 to 79		22 to 80	
Race						
American Indian Or Alaska Native	14	(1.8)	7	(1.8)	21	(1.8)
Asian	149	(19.0)	89	(22.8)	238	(20.3)
Black Or African American	38	(4.8)	15	(3.8)	53	(4.5)
Multiple	13	(1.7)	6	(1.5)	19	(1.6)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American White	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
American Indian Or Alaska Native White	7	(0.9)	2	(0.5)	9	(0.8)
Black Or African American White	3	(0.4)	2	(0.5)	5	(0.4)
White Asian	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	504	(64.3)	242	(62.1)	746	(63.5)
Missing	65	(8.3)	31	(7.9)	96	(8.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	86	(11.0)	39	(10.0)	125	(10.6)
Not Hispanic Or Latino	615	(78.4)	307	(78.7)	922	(78.5)
Not Reported	46	(5.9)	28	(7.2)	74	(6.3)
Unknown	19	(2.4)	11	(2.8)	30	(2.6)
Missing	18	(2.3)	5	(1.3)	23	(2.0)
Geographic Region						
North America	166	(21.2)	78	(20.0)	244	(20.8)
Europe	388	(49.5)	180	(46.2)	568	(48.4)
Australia	23	(2.9)	16	(4.1)	39	(3.3)
Asia	166	(21.2)	91	(23.3)	257	(21.9)
Rest of World	41	(5.2)	25	(6.4)	66	(5.6)
ECOG PS						
0	678	(86.5)	341	(87.4)	1,019	(86.8)
1	106	(13.5)	49	(12.6)	155	(13.2)
Baseline Lactate Dehydrogenase (LDH)						
<=ULN	631	(80.5)	309	(79.2)	940	(80.1)
> ULN	149	(19.0)	80	(20.5)	229	(19.5)
Missing	4	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
Menopausal Status						
Pre-menopausal	438	(55.9)	221	(56.7)	659	(56.1)
Post-menopausal	345	(44.0)	169	(43.3)	514	(43.8)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Choice of Carboplatin (Actual)						
Q3W	334	(42.6)	167	(42.8)	501	(42.7)
Weekly	444	(56.6)	220	(56.4)	664	(56.6)
Missing	6	(0.8)	3	(0.8)	9	(0.8)
Choice of Carboplatin (Planned)						
Carboplatin (Cb) Q3W	335	(42.7)	167	(42.8)	502	(42.8)
Carboplatin (Cb) Weekly	449	(57.3)	223	(57.2)	672	(57.2)
Primary Tumor (Actual)						
T1	53	(6.8)	24	(6.2)	77	(6.6)
T2	528	(67.3)	266	(68.2)	794	(67.6)
T3	145	(18.5)	73	(18.7)	218	(18.6)
T4	58	(7.4)	27	(6.9)	85	(7.2)
Primary Tumor (Planned)						
Tumor Size T1/T2	580	(74.0)	290	(74.4)	870	(74.1)
Tumor Size T3/T4	204	(26.0)	100	(25.6)	304	(25.9)
Nodal Involvement (Actual)						
N0	376	(48.0)	194	(49.7)	570	(48.6)
N1	322	(41.1)	153	(39.2)	475	(40.5)
N2	85	(10.8)	42	(10.8)	127	(10.8)
N3	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
Nodal Involvement (Planned)						
Nodal Status Positive	405	(51.7)	200	(51.3)	605	(51.5)
Nodal Status Negative	379	(48.3)	190	(48.7)	569	(48.5)
Metastases						
M0	784	(100.0)	390	(100.0)	1,174	(100.0)
Overall Stage						
Stage I	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Stage II	590	(75.3)	291	(74.6)	881	(75.0)
Stage III	194	(24.7)	98	(25.1)	292	(24.9)
PD-L1 CPS 1 Cutoff						
PD-L1 CPS >= 1	656	(83.7)	317	(81.3)	973	(82.9)
PD-L1 CPS < 1	128	(16.3)	69	(17.7)	197	(16.8)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
PD-L1 CPS 10 Cutoff						
PD-L1 CPS >= 10	393	(50.1)	177	(45.4)	570	(48.6)
PD-L1 CPS < 10	391	(49.9)	209	(53.6)	600	(51.1)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
PD-L1 CPS 20 Cutoff						
PD-L1 CPS >= 20	247	(31.5)	121	(31.0)	368	(31.3)
PD-L1 CPS < 20	537	(68.5)	265	(67.9)	802	(68.3)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
HER2 Status						
0-1+ by IHC	595	(75.9)	286	(73.3)	881	(75.0)
2+ by IHC (but FISH-)	188	(24.0)	104	(26.7)	292	(24.9)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

• 임상시험 결과

유효성 평가 결과

1차 평가변수 : pCR

- 1차 중간분석(2018.9.24.)에서 pCR 비율은 펨브롤리주맙 +NAC군 64.8%(95% CI: 59.9, 69.5) 그리고 위약 +NAC군 51.2%(95% CI: 44.1, 58.3)였으며, 두 군간 차이는 13.6% (95% CI: 5.4, 21.8), p=0.00055으로 pCR 의 통계적으로 유의하면서 임상적으로 의미 있는 개선이 입증되었다.

Treatment	N	Number of pCR	pCR Rate (%) (95% CI)	Difference in % Treatment A1 vs. Treatment B1 Estimate(95% CI)†	p-Value‡
Treatment A1	401	260	64.8 (59.9, 69.5)	13.6 (5.4, 21.8)	0.00055
Treatment B1	201	103	51.2 (44.1, 58.3)		

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly).
‡ One-sided p-value for testing H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Database Cutoff Date: 24SEP2018

- 2차 중간분석결과(2019.4.24), pCR 비율은 펨브롤리주맙 +NAC군 64.0% (95% CI: 60.2, 67.6) 그리고 위약 +NAC군 54.7% (95% CI: 49.1, 60.1)으로 두 군간 차이는 9.2%(95% CI: 2.8, 15.6) p=0.00221이다.

Treatment	N	Number of pCR	pCR Rate (%) (95% CI)	Difference in % MK-3475 + chemotherapy vs. Placebo + chemotherapy Estimate(95% CI)†	p-Value‡
MK-3475 + chemotherapy	669	428	64.0 (60.2, 67.6)	9.2 (2.8, 15.6)	0.00221
Placebo + chemotherapy	333	182	54.7 (49.1, 60.1)		

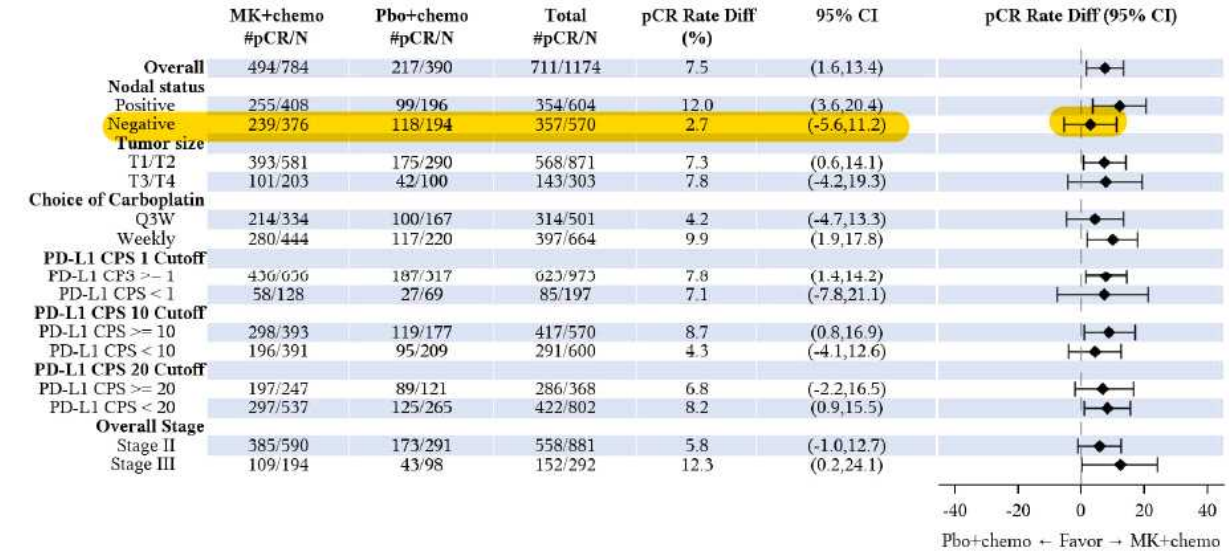
† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly).
‡ One-sided p-value for testing H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Database Cutoff Date: 24APR2019

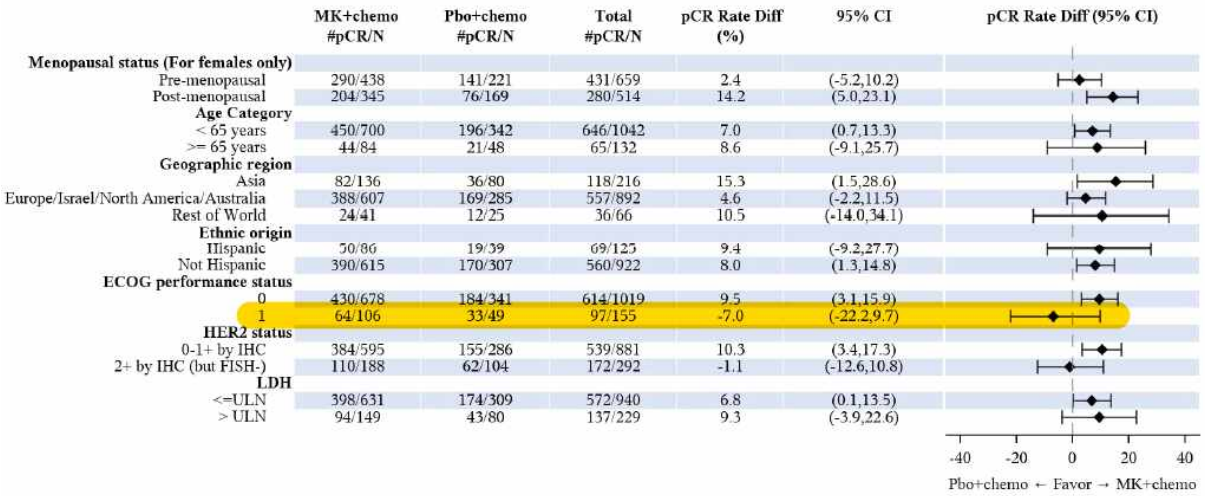
- 사전에 예정되지 않은 4차 추가 분석(2021.3.23.)결과, 펨브롤리주맙 +NAC군 63.0% (95% CI: 59.5, 66.4) 그리고 위약 +NAC군 55.6% (95% CI: 50.6, 60.6)으로 두 군간 차이는 7.5%(95% CI: 1.6, 13.4)이다.

Treatment	N	Number of pCR	pCR Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Placebo + chemotherapy Estimate (95% CI)*
MK-3475 + chemotherapy	784	494	63.0 (59.5, 66.4)	7.5 (1.6, 13.4)
Placebo + chemotherapy	390	217	55.6 (50.6, 60.6)	

* Based on Miettinen & Nurminen method stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly).
Database Cutoff Date: 23MAR2021

- 하위분석 :





	MK-3475 + chemotherapy			Placebo + chemotherapy			MK-3475 + chemotherapy vs Placebo + chemotherapy
	N	Number of pCR	pCR Rate %(95% CI)	N	Number of pCR	pCR Rate %(95% CI)	Difference in % (95% CI)[a]
Overall	784	494	63.0 (59.5, 66.4)	390	217	55.6 (50.6, 60.6)	7.5 (1.6, 13.4)
Nodal status							
Positive	408	255	62.5 (57.6, 67.2)	196	99	50.5 (43.3, 57.7)	12.0 (3.6, 20.4)
Negative	376	239	63.6 (58.5, 68.4)	194	118	60.8 (53.6, 67.7)	2.7 (-5.6, 11.2)
Tumor size							
T1/T2	581	393	67.6 (63.7, 71.4)	290	175	60.3 (54.5, 66.0)	7.3 (0.6, 14.1)
T3/T4	203	101	49.8 (42.7, 56.8)	100	42	42.0 (32.2, 52.3)	7.8 (-4.2, 19.3)
Choice of Carboplatin							
Q3W	334	214	64.1 (58.7, 69.2)	167	100	59.9 (52.0, 67.4)	4.2 (-4.7, 13.3)
Weekly	444	280	63.1 (58.4, 67.6)	220	117	53.2 (46.4, 59.9)	9.9 (1.9, 17.8)
PD-L1 CPS 1 Cutoff							
PD-L1 CPS >= 1	656	436	66.5 (62.7, 70.1)	317	187	59.0 (53.4, 64.5)	7.8 (1.4, 14.2)
PD-L1 CPS < 1	128	58	45.3 (36.5, 54.3)	69	27	39.1 (27.6, 51.6)	7.1 (-7.8, 21.1)
PD-L1 CPS 10 Cutoff							
PD-L1 CPS >= 10	393	298	75.8 (71.3, 80.0)	177	119	67.2 (59.8, 74.1)	8.7 (0.8, 16.9)
PD-L1 CPS < 10	391	196	50.1 (45.1, 55.2)	209	95	45.5 (38.6, 52.5)	4.3 (-4.1, 12.6)

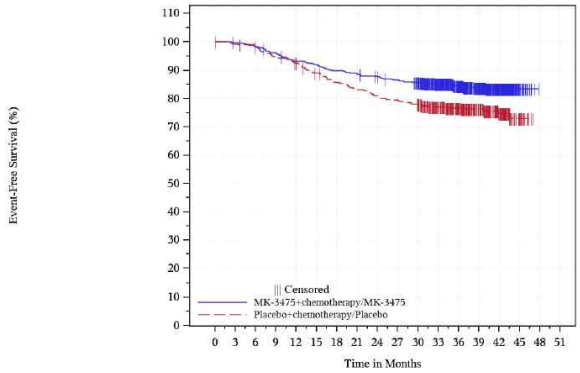
	MK-3475 + chemotherapy			Placebo + chemotherapy			MK-3475 + chemotherapy vs Placebo + chemotherapy
	N	Number of pCR	pCR Rate %(95% CI)	N	Number of pCR	pCR Rate %(95% CI)	Difference in % (95% CI)[a]
PD-L1 CPS 20 Cutoff							
PD-L1 CPS >= 20	247	197	79.8 (74.2, 84.6)	121	89	73.6 (64.8, 81.2)	6.8 (-2.2, 16.5)
PD-L1 CPS < 20	537	297	55.3 (51.0, 59.6)	265	125	47.2 (41.0, 53.4)	8.2 (0.9, 15.5)
Overall Stage							
Stage II	590	385	65.3 (61.3, 69.1)	291	173	59.5 (53.6, 65.1)	5.8 (-1.0, 12.7)
Stage III	194	109	56.2 (48.9, 63.3)	98	43	43.9 (33.9, 54.3)	12.3 (0.2, 24.1)
Menopausal status (For females only)							
Pre-menopausal	438	290	66.2 (61.6, 70.6)	221	141	63.8 (57.1, 70.1)	2.4 (-5.2, 10.2)
Post-menopausal	345	204	59.1 (53.7, 64.4)	169	76	45.0 (37.3, 52.8)	14.2 (5.0, 23.1)
Age Category							
< 65 years	700	450	64.3 (60.6, 67.8)	342	196	57.3 (51.9, 62.6)	7.0 (0.7, 13.3)
≥ 65 years	84	44	52.4 (41.2, 63.4)	48	21	43.8 (29.5, 58.8)	8.6 (-9.1, 25.7)
Geographic region							
Asia	136	82	60.3 (51.6, 68.6)	80	36	45.0 (33.8, 56.5)	15.3 (1.5, 28.6)
Europe/Israel/North America/Australia	607	388	63.9 (60.0, 67.7)	285	169	59.3 (53.3, 65.1)	4.6 (-2.2, 11.5)
Rest of World	41	24	58.5 (42.1, 73.7)	25	12	48.0 (27.8, 68.7)	10.5 (-14.0, 34.1)
Ethnic origin							
Hispanic	86	50	58.1 (47.0, 68.7)	39	19	48.7 (32.4, 65.2)	9.4 (-9.2, 27.7)
Not Hispanic	615	390	63.4 (59.5, 67.2)	307	170	55.4 (49.6, 61.0)	8.0 (1.3, 14.8)
ECOG performance status							
0	678	430	63.4 (59.7, 67.1)	341	184	54.0 (48.5, 59.3)	9.5 (3.1, 15.9)
1	106	64	60.4 (50.4, 69.7)	49	33	67.3 (52.5, 80.1)	-7.0 (-22.2, 9.7)
HER2 status							
0-1+ by IHC	595	384	64.5 (60.5, 68.4)	286	155	54.2 (48.2, 60.1)	10.3 (3.4, 17.3)
2+ by IHC (but FISH-)	188	110	58.5 (51.1, 65.6)	104	62	59.6 (49.5, 69.1)	-1.1 (-12.6, 10.8)
LDH							
<=ULN	631	398	63.1 (59.2, 66.9)	309	174	56.3 (50.6, 61.9)	6.8 (0.1, 13.5)
> ULN	149	94	63.1 (54.8, 70.8)	80	43	53.8 (42.2, 65.0)	9.3 (-3.9, 22.6)

[a] For overall population and the PD-L1 subgroup, analysis is based on Miettinen & Nurminen method stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly). For other subgroups, analysis is based on unstratified Miettinen & Nurminen method.
Database Cutoff Date: 23MAR2021

공동 1차 평가변수 : EFS

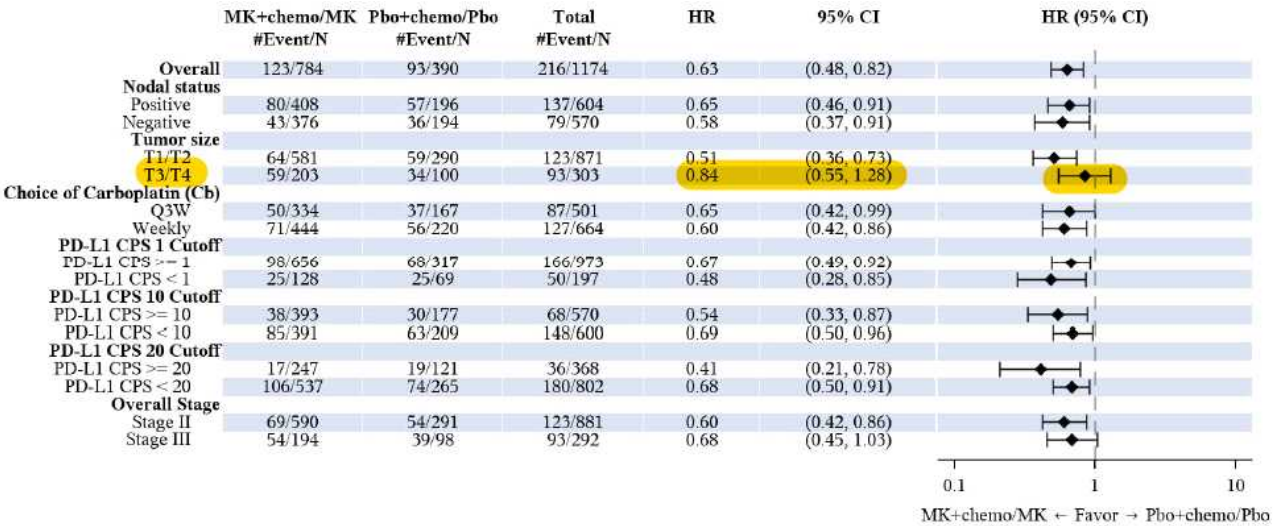
- 4차 중간분석 결과, 펨브롤리주맙 +NAC/펨브롤리주맙의 EFS HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82) p =0.0003093으로 사전지정된 경계 0.00516941를 넘어 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

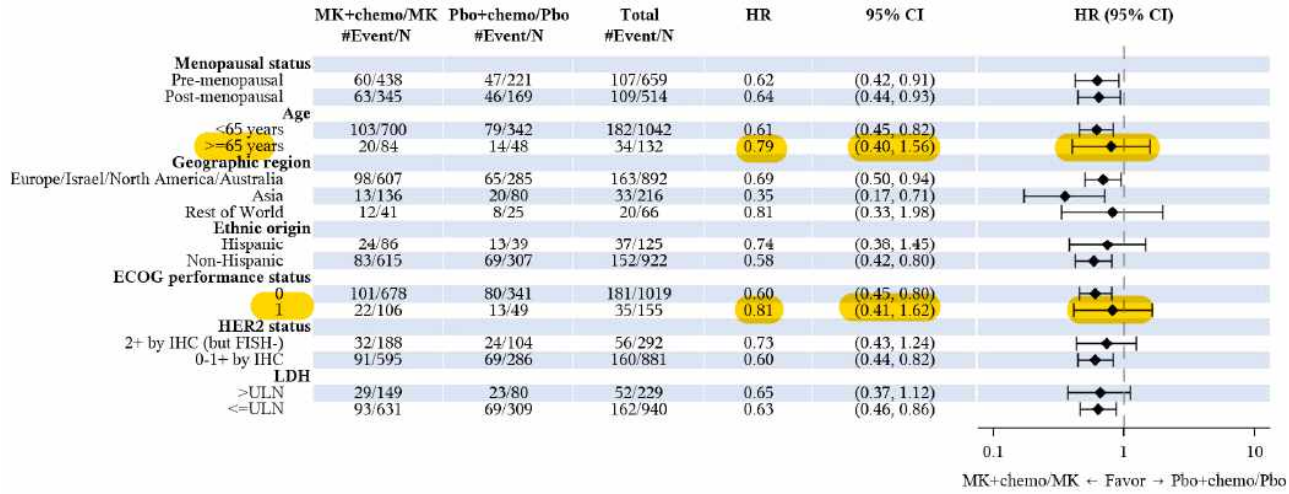
	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475 (N=784)	Placebo + chemotherapy / Placebo (N=390)	Total (N=1174)
Number of Events (%)	123 (15.7)	93 (23.8)	216 (18.4)
Number of Censored (%)	661 (84.3)	297 (76.2)	958 (81.6)
Kaplan-Meier Estimates (Months)[a]			
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)	. (., .)
Q1, Q3	Not Reached, Not Reached	41.9, Not Reached	Not Reached, Not Reached
Person-Months	26,994.6	12,783.8	39,778.4
Event Rate / 100 Person-Months	0.5	0.7	0.5
EFS Rate at 6 Months (%) (95% CI)	98.3 (97.2, 99.0)	98.5 (96.6, 99.3)	98.4 (97.5, 99.0)
EFS Rate at 12 Months (%) (95% CI)	93.3 (91.4, 94.9)	92.5 (89.4, 94.7)	93.1 (91.5, 94.4)
EFS Rate at 18 Months (%) (95% CI)	90.0 (87.7, 91.9)	85.8 (81.9, 88.9)	88.6 (86.6, 90.3)
EFS Rate at 24 Months (%) (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)	85.6 (83.4, 87.5)
EFS Rate at 30 Months (%) (95% CI)	85.8 (83.1, 88.0)	78.2 (73.7, 82.0)	83.3 (81.0, 85.3)
EFS Rate at 36 Months (%) (95% CI)	84.5 (81.7, 86.9)	76.8 (72.2, 80.7)	81.9 (79.6, 84.0)
EFS Rate at 42 Months (%) (95% CI)	83.5 (80.5, 86.0)	74.9 (69.8, 79.2)	80.6 (78.1, 82.9)
vs Placebo + chemotherapy / Placebo			
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.63 (0.48, 0.82)		
p-value[c]	.0003093		

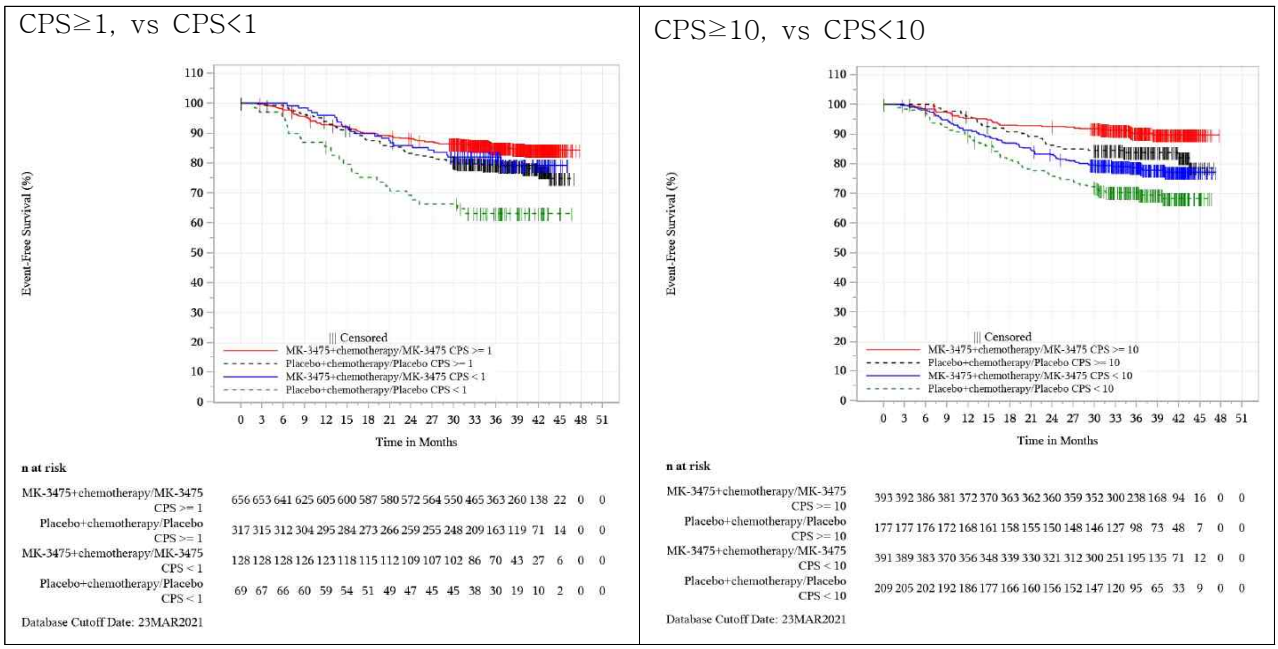


Event	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475 (N=784)		Placebo + chemotherapy / Placebo (N=390)		Total (N=1174)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any EFS Event	123	(15.7)	93	(23.8)	216	(18.4)
Secondary Primary Malignancy	6	(0.8)	4	(1.0)	10	(0.9)
Local PD Precludes Surgery	3	(0.4)	4	(1.0)	7	(0.6)
Local PD Precludes Definitive Surgery	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Distant PD	4	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
Positive Margin at Last Surgery	6	(0.8)	10	(2.6)	16	(1.4)
Local Recurrence	28	(3.6)	17	(4.4)	45	(3.8)
Distant Recurrence	60	(7.7)	51	(13.1)	111	(9.5)
Death	15	(1.9)	6	(1.5)	21	(1.8)
Database Cutoff Date: 23MAR2021.						

- 위약+NAC/위약 군과 비교한 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙 군의 치료 차이는 PD-L1 발현을 포함한 사전지정된 하위군들을 통틀어 ITT 집단의 결과와 전반적으로 일치했고 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙 군에 유리하게 바람직한 EFS 개선을 보였으나, 하위군 별 사건 수가 적으므로 결과를 해석할 때 주의해야 한다.







- 민감도 분석 결과

민감도 분석 1	HR 0.64 (95%CI 0.48, 0.84)
민감도 분석 2	HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82)
민감도 분석 3	HR 0.65 (95%CI 0.50, 0.85)
민감도 분석 4	HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.84)
민감도 분석 5	HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82)

- pCR에 도달한 시험대상자들과 pCR에 도달하지 못한 시험대상자들 모두 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리

주맙 군에 유리한 방향으로 EFS 가 개선되었다. Cortazar 등에 의해 수행된 대규모 메타분석 Cortazar et al과 일치하게, pCR 은 EFS 로 측정한 장기적 결과와 밀접한 상관관계를 보였다.

* pCR 결과에 따른 EFS 결과

pCR에 도달한 환자

pCR Status		MK-3475 + chemotherapy / MK-3475	Placebo + chemotherapy / Placebo	Total
Responder	N	494	217	711
	Number of Events (%)	27 (5.5)	16 (7.4)	43 (6.0)
	Number of Censored (%)	467 (94.5)	201 (92.6)	668 (94.0)
	Kaplan-Meier Estimates (Months)[a]			
	Median (95% CI)	(.,)	(.,)	(.,)
	Q1, Q3	., .	., .	., .
	Person-Months	18,259.5	7,878.8	26,138.3
	Event Rate / 100 Person-Months	0.1	0.2	0.2
	EFS Rate at 6 Months (%) (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
	EFS Rate at 12 Months (%) (95% CI)	98.2 (96.5, 99.0)	99.1 (96.4, 99.8)	98.5 (97.2, 99.1)
	EFS Rate at 18 Months (%) (95% CI)	97.2 (95.2, 98.3)	96.3 (92.7, 98.1)	96.9 (95.3, 97.9)
	EFS Rate at 24 Months (%) (95% CI)	96.5 (94.5, 97.8)	93.5 (89.3, 96.1)	95.6 (93.8, 96.9)
	EFS Rate at 30 Months (%) (95% CI)	95.5 (93.3, 97.0)	93.0 (88.7, 95.7)	94.8 (92.8, 96.2)
	EFS Rate at 36 Months (%) (95% CI)	94.4 (91.9, 96.2)	92.5 (88.1, 95.3)	93.9 (91.8, 95.4)
	EFS Rate at 42 Months (%) (95% CI)	94.1 (91.5, 96.0)	92.5 (88.1, 95.3)	93.6 (91.5, 95.3)
	vs Placebo + chemotherapy / Placebo			
	Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.73 (0.39, 1.36)		
	p-value[c]	0.1583		

pCR에 도달하지 못한 환자

pCR Status		MK-3475 + chemotherapy / MK-3475	Placebo + chemotherapy / Placebo	Total
Non-Responder	N	290	173	463
	Number of Events (%)	96 (33.1)	77 (44.5)	173 (37.4)
	Number of Censored (%)	194 (66.9)	96 (55.5)	290 (62.6)
	Kaplan-Meier Estimates (Months)[a]			
	Median (95% CI)	(.,)	43.5 (30.6,)	(.,)
	Q1, Q3	21.0, .	16.6, .	19.2, .
	Person-Months	8,735.1	4,905.0	13,640.1
	Event Rate / 100 Person-Months	1.1	1.6	1.3
	EFS Rate at 6 Months (%) (95% CI)	95.5 (92.4, 97.4)	96.5 (92.4, 98.4)	95.9 (93.6, 97.3)
	EFS Rate at 12 Months (%) (95% CI)	85.1 (80.4, 88.7)	84.2 (77.8, 88.9)	84.8 (81.1, 87.7)
	EFS Rate at 18 Months (%) (95% CI)	77.8 (72.5, 82.2)	72.4 (65.0, 78.5)	75.8 (71.6, 79.4)
	EFS Rate at 24 Months (%) (95% CI)	72.9 (67.4, 77.7)	65.3 (57.6, 71.9)	70.1 (65.7, 74.1)
	EFS Rate at 30 Months (%) (95% CI)	69.1 (63.4, 74.1)	59.3 (51.5, 66.3)	65.5 (60.9, 69.6)
	EFS Rate at 36 Months (%) (95% CI)	67.4 (61.6, 72.5)	56.8 (49.0, 63.9)	63.5 (58.9, 67.7)
	EFS Rate at 42 Months (%) (95% CI)	65.2 (59.0, 70.7)	52.7 (44.0, 60.7)	60.5 (55.4, 65.2)
	vs Placebo + chemotherapy / Placebo			
	Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.70 (0.52, 0.95)		
	p-value[c]	0.0104		

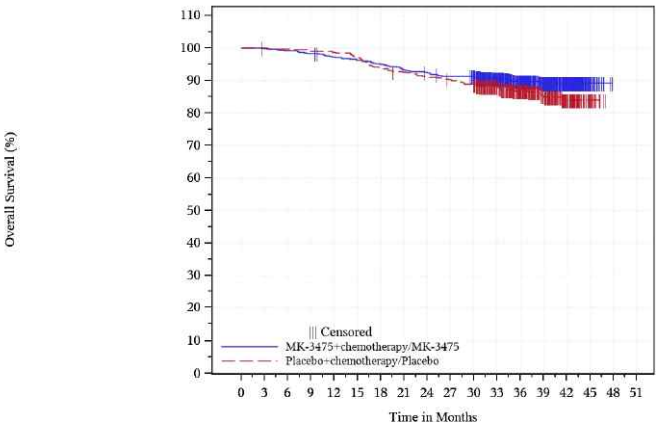
[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
Database Cutoff Date: 23MAR2021

2차 평가변수 : OS

- 4차 중간분석 시점에서 OS는 최종 분석에 필요한 총 사건 수의 약 45%만 관찰되었고, 펨브롤리주맙 +NAC/펨브롤리주맙의 OS HR 0.72 (95%CI 0.51, 1.02) p=0.0321377로 사전지정된 경계 0.00085861를 넘지 못했다.

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475 (N=784)	Placebo + chemotherapy / Placebo (N=390)	Total (N=1174)
Number of Events (%)	80 (10.2)	55 (14.1)	135 (11.5)
Number of Censored (%)	704 (89.8)	335 (85.9)	1039 (88.5)
Kaplan-Meier Estimates (Months)[a]			
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)	. (., .)
Q1, Q3	Not Reached, Not Reached	Not Reached, Not Reached	Not Reached, Not Reached
Person-Months	28,199.7	13,980.1	42,179.8
Event Rate / 100 Person-Months	0.3	0.4	0.3
OS Rate at 6 Months (%) (95% CI)	99.2 (98.3, 99.7)	99.7 (98.2, 100.0)	99.4 (98.8, 99.7)
OS Rate at 12 Months (%) (95% CI)	97.2 (95.8, 98.1)	98.7 (96.9, 99.5)	97.7 (96.7, 98.4)
OS Rate at 18 Months (%) (95% CI)	95.0 (93.2, 96.3)	93.8 (91.0, 95.8)	94.6 (93.2, 95.8)
OS Rate at 24 Months (%) (95% CI)	92.3 (90.2, 94.0)	91.0 (87.7, 93.5)	91.9 (90.2, 93.3)
OS Rate at 30 Months (%) (95% CI)	91.3 (89.1, 93.1)	88.7 (85.1, 91.5)	90.4 (88.6, 92.0)
OS Rate at 36 Months (%) (95% CI)	89.7 (87.3, 91.7)	86.9 (83.0, 89.9)	88.8 (86.8, 90.5)
OS Rate at 42 Months (%) (95% CI)	89.2 (86.7, 91.3)	84.1 (79.5, 87.7)	87.5 (85.3, 89.4)
vs Placebo + chemotherapy / Placebo			
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.72 (0.51, 1.02)		
p-value[c]	.0321377		

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly).
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by nodal status (positive vs. negative), tumor size (T1/T2 vs. T3/T4) and choice of carboplatin (Cb) (Q3W vs. Weekly).
Database Cutoff Date: 23MAR2021



n at risk

MK-3475+chemotherapy/MK-3475	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo+chemotherapy/Placebo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

Database Cutoff Date: 23MAR2021

안전성 분석 결과

펨브롤리주맙 + 펨브롤리주맙 군에서 관찰된 이상반응 프로파일은 예상된 대로였고 고위험 , 초기 병기 TNBC 환자들에게 펨브롤리주맙 단일요법 및 화학요법 카보플라틴 안스라사이클린 기반 NAC투여 후에 확립된 각각의 안전성 프로파일을 반영하였다.

임상시험동안 이상반응, 약물 관련 이상반응, 3-5 등급 이상반응, 약물 관련 3-5 등급 이상반응, 사망, 약물 관련 이상반응으로 인한 사망, 이상반응으로 인한 용량 조정의 전반적 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙 군과 위약+ NAC/위약 군 간 대체로 비슷했다. 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙 군의 경우, 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응, 어느 약물이든 이상반응(이상반응, 약물 관련 이상반응, SAE, 약물 관련 SAE 포함)으로 인한 투여 영구중단의 발생률이 더 (5% 이상의 차이로) 높았다.

이상반응, 이상반응으로 인한 사망, SAE 로 인한 투여 영구중단을 제외하고, 기타 모든 이상반응 파라미터의 발생률은 펨브롤리주맙 단일요법 RSD 에 비해 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙 군에서 더 (5% 이상의 차이로) 높았다. 이는 KEYNOTE 522의 시험대상자들이 펨브롤리주맙에 더해 카보플라틴 및 안스라사이클린 기반 NAC 를 투여 받았다는 점에서 예상된 결과였다.

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	783		389		1,172	
with one or more adverse events	777	(99.2)	389	(100.0)	1,166	(99.5)
with no adverse event	6	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.5)
with drug-related[a] adverse events	774	(98.9)	388	(99.7)	1,162	(99.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	645	(82.4)	306	(78.7)	951	(81.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	604	(77.1)	285	(73.3)	889	(75.9)
with serious adverse events	341	(43.6)	111	(28.5)	452	(38.6)
with serious drug-related adverse events	267	(34.1)	78	(20.1)	345	(29.4)
with any dose modification[b] due to an adverse event	644	(82.2)	306	(78.7)	950	(81.1)
MK3475/PLACEBO dose modification	530	(67.7)	239	(61.4)	769	(65.6)
PACLITAXEL dose modification	517	(66.0)	248	(63.8)	765	(65.3)
CARBOPLATIN dose modification	434	(55.4)	201	(51.7)	635	(54.2)
DOXORUBICIN dose modification	157	(20.1)	81	(20.8)	238	(20.3)
EPIRUBICIN dose modification	82	(10.5)	40	(10.3)	122	(10.4)
CYCLOPHOSPHAMIDE dose modification	232	(29.6)	119	(30.6)	351	(29.9)
who died	7	(0.9)	1	(0.3)	8	(0.7)
who died due to a drug-related adverse event	4	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	234	(29.9)	60	(15.4)	294	(25.1)
discontinued MK3475/PLACEBO	157	(20.1)	31	(8.0)	188	(16.0)
discontinued PACLITAXEL	82	(10.5)	26	(6.7)	108	(9.2)
discontinued CARBOPLATIN	76	(9.7)	12	(3.1)	88	(7.5)
discontinued DOXORUBICIN	26	(3.3)	8	(2.1)	34	(2.9)
discontinued EPIRUBICIN	16	(2.0)	4	(1.0)	20	(1.7)
discontinued CYCLOPHOSPHAMIDE	41	(5.2)	12	(3.1)	53	(4.5)

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	217	(27.7)	55	(14.1)	272	(23.2)
discontinued MK3475/PLACEBO	140	(17.9)	26	(6.7)	166	(14.2)
discontinued PACLITAXEL	78	(10.0)	25	(6.4)	103	(8.8)
discontinued CARBOPLATIN	72	(9.2)	11	(2.8)	83	(7.1)
discontinued DOXORUBICIN	24	(3.1)	8	(2.1)	32	(2.7)
discontinued EPIRUBICIN	15	(1.9)	3	(0.8)	18	(1.5)
discontinued CYCLOPHOSPHAMIDE	38	(4.9)	11	(2.8)	49	(4.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	94	(12.0)	15	(3.9)	109	(9.3)
discontinued MK3475/PLACEBO	81	(10.3)	14	(3.6)	95	(8.1)
discontinued PACLITAXEL	23	(2.9)	1	(0.3)	24	(2.0)
discontinued CARBOPLATIN	22	(2.8)	0	(0.0)	22	(1.9)
discontinued DOXORUBICIN	18	(2.3)	3	(0.8)	21	(1.8)
discontinued EPIRUBICIN	7	(0.9)	3	(0.8)	10	(0.9)
discontinued CYCLOPHOSPHAMIDE	24	(3.1)	6	(1.5)	30	(2.6)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	84	(10.7)	11	(2.8)	95	(8.1)
discontinued MK3475/PLACEBO	72	(9.2)	10	(2.6)	82	(7.0)
discontinued PACLITAXEL	20	(2.6)	1	(0.3)	21	(1.8)
discontinued CARBOPLATIN	19	(2.4)	0	(0.0)	19	(1.6)
discontinued DOXORUBICIN	16	(2.0)	3	(0.8)	19	(1.6)
discontinued EPIRUBICIN	6	(0.8)	2	(0.5)	8	(0.7)

신보조요법 단계

	MK-3475 + chemotherapy		Placebo + chemotherapy		Difference in % vs Placebo + chemotherapy
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	783		389		
with one or more adverse events	777	(99.2)	389	(100.0)	-0.8 (-1.7, 0.2)
with no adverse event	6	(0.8)	0	(0.0)	0.8 (-0.2, 1.7)
with drug-related[b] adverse events	773	(98.7)	388	(99.7)	-1.0 (-2.1, 0.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	627	(80.1)	295	(75.8)	4.2 (-0.7, 9.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	593	(75.7)	282	(72.5)	3.2 (-2.0, 8.7)
with serious adverse events	315	(40.2)	101	(26.0)	14.3 (8.6, 19.7)
with serious drug-related adverse events	254	(32.4)	77	(19.8)	12.6 (7.4, 17.7)
with dose modification[c] due to an adverse event	628	(80.2)	296	(76.1)	4.1 (-0.8, 9.3)
who died	5	(0.6)	1	(0.3)	0.4 (-0.8, 1.3)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.3)	1	(0.3)	-0.0 (-1.2, 0.7)
discontinued drug due to an adverse event	205	(26.2)	53	(13.6)	12.6 (7.8, 17.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	194	(24.8)	49	(12.6)	12.2 (7.5, 16.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	82	(10.5)	13	(3.3)	7.1 (4.2, 9.9)

보조요법 단계

	MK-3475		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	588		331		919	
with one or more adverse events	542	(92.2)	294	(88.8)	836	(91.0)
with no adverse event	46	(7.8)	37	(11.2)	83	(9.0)
with drug-related[a] adverse events	316	(53.7)	161	(48.6)	477	(51.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	88	(15.0)	38	(11.5)	126	(13.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	37	(6.3)	9	(2.7)	46	(5.0)
with serious adverse events	41	(7.0)	14	(4.2)	55	(6.0)
with serious drug-related adverse events	19	(3.2)	2	(0.6)	21	(2.3)
with dose modification[b] due to an adverse event	105	(17.9)	45	(13.6)	150	(16.3)
who died	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
discontinued drug due to an adverse event	32	(5.4)	8	(2.4)	40	(4.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	25	(4.3)	6	(1.8)	31	(3.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	12	(2.0)	2	(0.6)	14	(1.5)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	9	(1.5)	1	(0.3)	10	(1.1)

① 가장 빈번하게 보고된 이상사례

- 임상시험 동안 이상사례의 전체적인 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군과 위약+NAC/위약군간 대체로 비슷했다. 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군에서 차이가 큰 이상반응은(15%이상) 갑상선기능저하증, 설사, 발진, 식욕감퇴였다. 주로 1-2등급이였으며 선행보조요법기간 발생했다. 화학요법제에 펨브롤리주맙을 추가했을 때 골수억제, 오심, 구토, 신장기능저하, 신경병증과 같은 화학요법의 발생률이나 중증도는 증가하지 않았다.

② 약물이상반응

- 임상시험 동안 약물이상반응의 전체적인 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군과 위약+NAC/위약군간 대체로 비슷했다. 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군에서 차이가 큰 약물이상반응은(30%이상) 오심, 탈모증, 빈혈, 호중구감소증, 피로, 설사였다.

③ 3-5등급 이상사례

- 임상시험 동안 3-5등급 이상사례의 전체적인 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군과 위약+NAC/위약군간 대체로 비슷했다. 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군에서 위험 차이가 큰(즉, 치료 차이에 대한 95% CI 하한이 0보다 큼) 3-5등급 이상사례는(발생률 5%이상) ALT상승이 유일하였다.

④ 3-5등급 약물이상반응

- 임상시험 동안 3-5등급 약물이상반응의 전체적인 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙군과 위

약+NAC/위약군간 대체로 비슷했다.

⑤ 중대한 이상사례

- 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙 군에서 관찰된 SAE의 전체적인 발생률은 펨브롤리주맙 단일요법 RSD에 비해 더(5% 이상의차이로) 높았다.
- 중대한 약물이상반응:
  : 시험군(펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙군)의 대부분의 중대한 약물이상반응은 열성 호중구감소증 (14.7%), 발열 (2.6%), 빈혈 (2.4%), 호중구감소증 (1.5%), 범혈구감소증 (1.4%), 폐색전 (1.1%), 간질성 폐렴 (1.0%), 뇌하수체염 (1.0%), 부신기능저하증 (1.0%)이 발생하였다.

⑥ 사망

- 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙군에서 사망을 초래한 이상반응 7건 중 2건(폐색전증, 자가면역성뇌염)은 보조요법 기간에 발생했고 나머지 5건은 선행 보조요법기간에 발생했다. 펨브롤리주맙+NAC/펨브롤리주맙군의 경우, 사망을 초래한 이상반응4건이 시험약과 관련있다고 시험자에 의해 판정되었는데, 폐렴증, 폐색전증, 자가면역성 폐렴은 펨브롤리주맙과 관련 있다고 여겨졌고 패혈증/다발장기기능이상증후군은 NAC와 관련 있다고 여겨졌다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험(KN-522) 중간분석결과(IA2), pCR 비율은 펨브롤리주맙 + NAC군 64.0% (95% CI: 60.2, 67.6) 그리고 위약 +NAC군 54.7% (95% CI: 49.1, 60.1)으로 두 군간 차이는 9.2%(95% CI: 2.8, 15.6) p=0.00221를 보였으며, IA4 결과, EFS HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82) p =0.0003093으로 사전 지정된 경계 0.00516941를 넘어 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 펨브롤리주맙 + 펨브롤리주맙 군에서 관찰된 이상반응 프로파일은 예상된 대로였고 고위험, 초기 병기 TNBC 환자들에게 펨브롤리주맙 단일요법 및 화학요법 카보플라틴 안스라사이클린 기반 NAC투여 후에 확립된 각각의 안전성 프로파일을 반영하였다.
- 임상시험동안 이상반응, 약물 관련 이상반응, 3-5 등급 이상반응, 약물 관련 3-5등급 이상반응, 사망, 약물 관련 이상반응으로 인한 사망, 이상반응으로 인한 용량 조정의 전반적 발생률은 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주맙 군과 위약+ NAC/위약 군 간 대체로 비슷하였으나, 펨브롤리주맙 + NAC/펨브롤리주

맙 군의 경우, 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응, 어느 약물이든 이상반응(이상반응, 약물 관련 이상반응, SAE, 약물 관련 SAE 포함)으로 인한 투여 영구중단의 발생률이 더 (5% 이상의 차이로) 높았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 '고위험 조기 삼중음성 유방암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법'으로 효능·효과를 추가로 변경신청 하였다.
- 핵심 임상시험(KN-522)의 분석 결과, pCR 비율은 시험군 64.0% (95% CI: 60.2, 67.6), 대조군 54.7% (95% CI: 49.1, 60.1)으로 두 군간 차이는 9.2%(95% CI: 2.8, 15.6)으로 통계적으로 유의한 결과를 보였으면, EFS 역시 HR 0.63 (95%CI 0.48, 0.82) p =0.0003093으로 통계적으로 유의한 결과를 보이며, 대조군에 대한 우월성을 입증하였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 펨브롤리주맙의 병용으로 인하여 대조군 대비 중대한 약물이상반응 등의 발생비율이 높았으나, 대부분 회복되었으며 펨브롤리주맙의 이상반응으로 잘 알려진 안전성 프로파일이었다. 따라서 대부분의 이상반응은 관리가 가능하다고 판단되며 펨브롤리주맙 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2015.07.17. 최초허가(고위험조기삼중음성유방암 추가 2022.05.19. 변경허가)
- 미국(FDA) : 2014.09.04. 최초허가(고위험조기삼중음성유방암 추가 2021.07.26. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)