의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.06.24	접수번호	20200134414
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		제형 : 용액주사 함량 : 1 바이알(4.0ml) 중 펨브롤리주맙 100.0밀리그램		
신청사항	효능효과	최종 허가사항 참조		
	용법용량	최종 허가사항 참조		
최종 허가 사항	허가일자	2015.03.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(2015.07.17.) 미국(2014.09.04)		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	권도연, 백대현, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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
불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종의 치료

요로상피암
1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학

요법이 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

신세포암
진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 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

○ 용법·용량

환자선택

단독요법으로서 비소세포폐암, 두경부암 또는 요로상피암의 치료
이 약을 다음 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1발현이 양성인 경우에만 투여한다.
• 진행성 비소세포폐암
• 백금기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암
• 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암
PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

권장용량

이 약 200mg을 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다.
병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 허가사항을 참고한다. 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 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.

용량조절

이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 표 1에 기재된 약물이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 보류하거나 중단한다.

표 1. 용량 조절 권장사항 (사용상의주의사항 4. 일반적 주의 항 참고)

약물이상반응	**중증도**	**용량 조절**
면역-매개 폐렴(pneumonitis)	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 대장염	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 대체 요법으로 조절되는 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 내분비병증의 경우, 이 약 투여를 지속하는 것을 고려할 수 있다.
면역-매개 간염 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절	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	이 약의 투여를 영구 중단한다.

지침을 참고한다.	기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	
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 감량한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.

○ 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; 폐렴(pneumonitis), 대장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종

표 2는 임상시험 6에서 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(임상시험 6)

	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

등통증	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, 반구진성 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(임상시험 6)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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 임상시험 2에서 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(임상시험 2)

	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, 반구진성 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 부종(1.7%).

표 5. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 2)

	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
임상검사[†]	모든 등급 (%)[‡]	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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

임상시험 54에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 임상시험 407에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 임상시험 189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 임상시험 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 (임상시험 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
전신 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				
등 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, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.

표 7은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용요법으로 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 (임상시험 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 임상시험 10에 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. 임상시험 24에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 임상시험 10에서 보고된 것들과 유사하였다.

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

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회 n=682		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회 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

등통증	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, 반구진성 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 (임상시험 10)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)
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(3-4 등급) 약물이상반응은 다음과 같다: 피로 (7% vs. 4.9%), 점막 염증 (10% vs. 5%), 구내염 (8% vs. 3.5%).

표 10 및 표 11은 임상시험 48에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 10. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (임상시험 48)

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 병증[β]	1	0	14	1.1	7	1
근골격계 장애						
근육통[à]	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.

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

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

à 등허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다.

표 11. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 48)

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 발생률을 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

두경부암, 전형적 호지킨림프종 또는 요로상피암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

병용 요법

신세포암

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

표 12 및 13은 임상시험 426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 12. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 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				
갑상선기능저하증	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 13. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 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 트롬포블라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

자궁내막암

임상시험-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용 요법으로 치료받은 94명의 자궁내막암 환자에서 보고된 가장 빈번한 이상사례는 고혈압(64%), 설사(63%), 피로(54%), 식욕 감퇴(51%), 갑상선기능저하증(49%), 오심(48%), 구토(39%), 구내염(36%), 체중 감소(36%), 관절통(33%), 두통(33%), 변비(32%), 발성 장애(29%), 요로 감염(29%), 복통(27%), 저마그네슘혈증(27%), 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증(26%), 호흡곤란(25%), 기침(21%), 근육통(21%) 그리고 요통(20%)이었다. 가장 빈번히 보고된 이상사례 중에서, 2% 이상의 환자에서 보고된 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 고혈압, 피로, 복통, 오심, 설사, 요로 감염, 체중 감소, 저마그네슘혈증, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 호흡곤란.

2) 시판 후 이상사례

이 약의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불

특정한 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 14에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 14. 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 (%)
갑상선기능저하증*	8.5	6.2	0.1	0	0
갑상선기능항진증	3.4	0.8	0.1	0	0
폐렴	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
대장염	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
부신기능부전	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 갑상선기능저하증의 발생률은 16.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.3%였다. 이 약을 백금 및 5-FU 화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 15.2%(1등급 또는 2등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=241)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 14.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.4%였다.

† 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
부신기능부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신기능부전으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 5명의 환자는 부신기능부전 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. 갑

상선기능항진증이 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. 갑상선기능저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선기능저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다.

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

대장염
대장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 대장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의 환자는 대장염 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.

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 폐렴
이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐렴이 보고되었다. 폐렴의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐렴이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐렴의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 폐렴의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐렴 또는 재발성 중등증(2등급) 폐렴의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

② 면역-매개 대장염
이 약 투여 환자에서 대장염이 보고되었다. 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 대장염의 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 대장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 대장염의 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 61%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 부신기능부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 뇌하수체염도 보고되었다. 부신기능부전 및 뇌하수체염(뇌하수체기능저하증 포함)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 부신기능부전 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, 갑상선기능저하증 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 필요

한 경우 모니터링)와 갑상선 장애의 임상적 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 갑상선기능저하증의 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, 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염.
다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염.
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. 이식 수술 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
임상시험 1, 2, 6, 10에서 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 모유중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

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.
- 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 24시간을 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.

1.3 허가조건

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)(접수번호 : 20200013676)

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'20.6.24	사전검토 완료	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'20.7.21		-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	

면제여부 : 약리작용에 관한 자료, 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료, 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료는 허가신청 시 제출한 자료 및 기제출자료로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

[심사자 종합의견]

- 재발성 또는 전이성 두경부편평상피세포암 환자에서 1차 치료로서 키트루다 단독요법 또는 화학요법과 병용요법으로서 효능효과를 신청하였다.
- 제출한 임상시험결과 화학요법과 병용시 대조군 대비 PD-L1발현에 관계없이 전체 군에서의 통계적으로 치료적 유익성을 입증하였으며, 단독요법시 대조군 대비 PD-L1 양성 발현(CPS ≥1)인 군에서의 통계적으로 치료적 유익성을 입증하였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상 환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리가 가능하며, 신청요법의 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.
- 이상의 임상시험 결과를 종합적으로 평가한 결과 신청 적응증에 대한 타당성이 인정된다.

[약어 및 정의]

- BICR : Blinded independent central review(독립적 중앙 눈가림 평가)
- CR : Complete response(완전 반응)
- DOR : Duration of response(반응기간, 재발 또는 진행까지의 시간)
- ORR : Overall response rate(객관적 반응률)
- OS : Overall survival(전체 생존)
- PFS : Progression-free survival(무진행 생존)
- HNSCC : Head and neck squamous cell carcinoma(두경부 편평상피 세포암)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 분류 : (421) 항악성종양제
- 제품명: 키트루다주(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

- 두경부암 1차 치료에 대한 임상시험결과 제출

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

치유 가능성이 있는 HNSCC 환자의 경우, 수술 및/또는 방사선-기반 치료를 사용한다. 환자들은 주요 장기 제거, 섬유증, 개구장애, 구강건조증, 연하곤란을 비롯한 심각한 치료 후유증을 겪는다. 치유가 불가능한 두경부편평상피세포암(HNSCC) 환자에서는 여명을 늘림과 동시에 증상을 완화하는 것이 치료 목적이다.

1차 치료(1L) 재발성 및 전이성 HNSCC 환자에는 다양한 화학요법제가 사용된다. 재발성 및 전이성 HNSCC 환자에 관한 임상시험에서는 1L 조건에 대한 다수 치료제 (병용 및 단독)의 활성이 확인되었다. 이러한 병용 화학요법은 증상을 호소하는 환자로서 신속한 반응으로 혜택을 경험할 수 있는 경우에 권장된다. 무증상성 환자의 경우, 병용투여로부터 발생하는 부작용과 균형을 맞추기 위해 흔히 단독요법이 사용된다. 재발성 및 전이성 HNSCC 환자는 높은 증상 부담을 가지게 되며 이는 주로 통증이다. 따라서 이환율이 높은 조건에서는 적극적인 증상 조절이 절실히 요구된다. 1차 치료 재발성 및 전이성 HNSCC 질환에 대한 병용 및 단독투여 임상시험의 결과 발표를 확인하기 위해 문헌 검색한 결과, 이 중 9건은 병용요법을, 9건은 단독요법을 시험하였다. 병용요법을 1차 치료로 시험한 임상시험의 ORR (CR+PR)은 10% - 47%이고 OS 중앙값은 5-12개월 범위를 보였다. 단독요법 시험의 ORR은 0% - 42%이고 OS 중앙값은 6-9.2개월 범위를 보였다.

EXTREME 시험에서 세툭시맙을 시스플라틴/카르보플라틴+5-FU에 추가한 결과, 시스플라틴/카르보플라틴+5-FU 치료군에 비해 OS가 유의하게 증가하였다(시험군 10.1개월 vs 대조군 7.4개월, HR 0.80, 95% CI: 0.64, 0.99; p=0.04). 그러나 세툭시맙 병용요법군의 Grade 3 - Grade 4 이상반응 빈도는 대조군과 유사하였다 (82% vs 76%, p=0.19). EXTREME 요법은 미국종합 암네트워크(NCCN)에 의해 재발성 및 전이성 HNSCC 시험대상자의 1차 치료로 권장되는 유일한 Category 1 증거-기반 병용요법이다. 또한 EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guideline에서도 세툭시맙+카르보플라틴 또는 시스플라틴+5-FU를 1차 치료 방법으로 권장하고 있다. EXTREME 시험에서 OS 개선이 달성되었음에도 불구하고 해당 질병은 여전히 치유 불가능한 상태이기 때문에 EXTREME 요법은 완화 목적의 치료제에 불과하다. 이와 같이 예후가 좋지 않고 치유가 불가능한 재발성 및 전이성 HNSCC 환자 집단의 의학적 요구를 충족하기

위해서는 보다 새로운 치료적 대안이 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역매개 이상반응 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료) 완료

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

- 허가 신청시 기제출한 자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 3상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

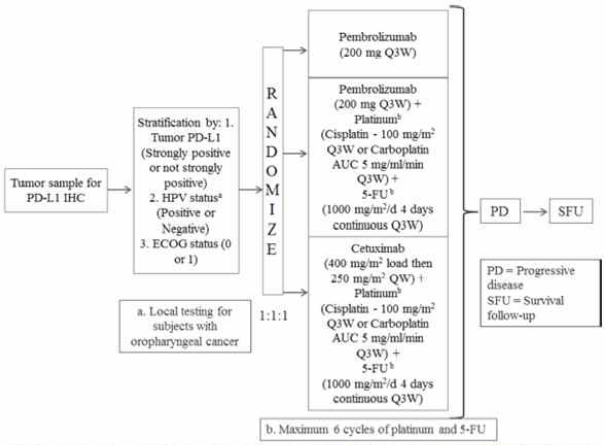
〈유효성・안전성시험 개요〉

- 치료적 확증임상시험 1건 제출

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(KEYNOTE-048) 1차 치료(1L) R/M HNSCC 시험대상자에서 펨브롤리주맙을 평가하기 위해 진행되고 있는 제3상, 무작위배정, 다기관, 활성약-대조, 공개-라벨 임상시험

(디자인)



Additional details are available in the study protocol [Ref. 5.3.5.1: P048V01MK3475: 16.1.1.1].

Intervention	Dose/ Potency
Pembrolizumab	200 mg, Q3W(Day 1)
Cisplatin	100 mg/m^{2,} Q3W(Day 1), 6 cycles
Carboplatin	AUC 5, Q3W(Day 1), 6 cycles
5-FU	1000mg/m^2/day 1-4 of each cycle, Q3W(Day 1-4), 6 cycles
Cetuximab	Initial dose on day 1 is 400mg/m^2 followed by weekly doses of 250mg/m^{2,} Q3W Days 1, 8, and 15 of each cycle (3 week cycles)

(시험목적)

1차 목적:

- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존 기간(PFS)을 pembrolizumab 단독요법과 표준치료 간 비교 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발한/전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 PFS를 pembrolizumab+화학요법 병용투여와 표준치료 간 비교 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 전체 생존 기간(OS)을 pembrolizumab 단독요법과 표준치료 간 비교 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 OS를 pembrolizumab+화학요법 병용투여와 표준치료 간 비교 평가한다.

2차 목적:

- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자들 중 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거하여 6개월째와 12개월째에 질병 진행 없이 생존해 있는 시험대상자의 비율을 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발한/전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)을 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 전반적 건강 상태/삶의 질의 베이스라인 대비 변화 평균을 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 전반적 건강 상태/삶의 질, 통증, 연하곤란의 악화까지의 시간(TTD)을 평가한다.
- 1차 치료를 요하는 재발 또는 전이된 편평세포 두경부암 환자를 대상으로 pembrolizumab 단독요법과 pembrolizumab+화학요법 병용요법의 안전성 및 내약성 프로파일을 평가한다

(선정제외기준)

- 국소요법 치료로 완치 불가능한 재발한/전이된 편평세포 두경부암이 조직학적으로 또는 세포학적으로 확진된 18세 이상 남녀. 시험대상자는 이전에 재발한/전이된 암에 대한 전신요법 치료 경험이 없었어야 했다.

(통계 분석방법)

- KEYNOTE-048의 1차 유효성 평가변수는 OS와 PFS로서 3개 집단 (양성PD-L1 CPS ≥20 집단, 양성 PD-L1 CPS ≥1 집단, ITT 집단) 모두에 대해 펨브롤리주맙 단독요법과 펨브롤리주맙+화학요법 병용요법에 있어 각각의 표준치료법에 대한 우월성을 검정하였다. 또한 OS의 경우, ITT 집단을 대상으로 펨브롤리주맙 단독요법과 펨브롤리주맙+화학요법 병용요법에 있어 각각의 표준치료법에 대한 비-열등성을 검정하였다. 펨브롤리주맙 단독투여를 펨브롤리주맙+화학요법 병용투여와 비교하지는 않았다. 설정된 일차 가설은 16개였다. 이 시험에서는 다수의 가설에 대해 다중도를 강력히 제어하기 위해 그래픽 방법으로 Maurer & Bretz법을 사용하였다.
- 1차 유효성 평가변수인 OS와 PFS에 대해 Kaplan-Meier(KM) 곡선과 KM 곡선에서 얻어진 중앙값 추정치를 제시하였다. OS와 PFS에 관한 우월성 가설의 경우, 층화된 로그-순위 검정법을 이용하여 치료군 차이를 계산하였다. Efron 동점(tie) 취급 전략을 적용한 층화방식 Cox 비례위험 모델을 이용하여 치료군 간 치료 차이(즉, 위험비[HR])의 크기를 조사하였다. 시험 목적과 절차에 관한 추가 정보는 시험 계획서를 참고한다. 6개월과 12개월 시점의 PFS에 관한 생존함수의 KM 추정치도 수록하였다.
- RECIST v1.1에 의거하여 BICR을 통해 평가한 ORR (객관적 반응률) (2차 평가변수)을 치료군 간 비교하기 위해 층화된 Miettinen & Nurminen법을 사용하였다. DOR (반응 지속기간) (탐색적 평가변수)도 RECIST v1.1에 의거하여 BICR을 통해 평가하였다.

(인구통계/베이스라인 특성)

Pembrolizumab+화학요법 병용요법 vs 표준치료:

- Pembrolizumab+화학요법 병용투여 군: 무작위배정 281명, 시험치료 최소 1회 이상 투여 276명, 시험치료 완료 14명(5.1%), 진행 중 13명(4.7%), 시험치료 영구중단 249명(90.2%)
- 표준치료 군: 무작위배정 278명, 시험치료 최소 1회 이상 투여 266명, 시험치료 완료 0명(0.0%), 진행 중 8명(3.0%), 시험치료 영구중단 258명(97.0%)

Pembrolizumab 단독요법 vs 표준치료:

- Pembrolizumab 단독투여 군: 무작위배정 301명, 시험치료 최소 1회 이상 투여 300명, 시험치료 완료 16명(5.3%), 진행 중 16명(5.3%), 시험치료 영구중단 268명(89.3%)
- 표준치료 군: 무작위배정 300명, 시험치료 최소 1회 이상 투여 287명, 시험치료 완료 0명(0.0%), 진행 중 10명(3.5%), 시험치료 영구중단 277명(96.5%)

(유효성 결과) 2차 중간분석 결과 (date cut off: 2018.6.13)

1차 평가결과: 병용요법군

- ITT 집단에서 펨브롤리주맙+화학요법군의 OS는 표준치료군에 비해 비열등하였다 (p=0.0000040). 이로 인해 후속 분석인 우월성 검정을 할 수 있었고 그 결과, 표준치료군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 결과를 보였다.(HR 0.77 [0.63, 0.93], p=0.00335).
  * 사전에 지정된 비열등성 마진 한계 1.2
- 종양 발현 상태 PD-L1 CPS ≥1인 시험군에서 펨브롤리주맙+화학요법군의 OS에서는 표준치료군에 비해 임상적으로 의미 있는 결과(OS HR 0.71 [0.57, 0.88])를 보였다. 이 PD-L1 CPS ≥1 집단의 OS 가설을 위해 최초에 할당되었던 알파값은 없었다. 다중도 제어 분석전략에 의거하여 CPS ≥1 집단의 OS 가설을 검정할 수 있으려면 CPS ≥20 가설의 성공적 확립을 통해 여기서 알파값이 분배되어야만 했다. 그러나 CPS ≥20인 시험군에 대한 OS 가설이 통계적으로 유의하지 않았으므로 CPS ≥1 집단의 가설은 검정할

수 없었다.

- 다만, 추가적으로 제출된 CPS ≥20인 시험군의 최종 OS 분석 결과, HR 0.60 (0.45, 0.82), p=0.00044으로 통계적으로 유의한 결과를 제출하였다. * 사전에 지정된 알파값(0.007)
- ITT 집단 또는 CPS ≥20 집단 에서는 표준치료군에 비해 통계적으로 유의한 PFS 개선이 관찰되지 않았으므로 다중도 전략에 따라 CPS ≥1 집단의 가설에 대한 PFS 검정은 실시되지 않았다

	ITT (All Participants)		**PD-L1 CPS ≥1**		**PD-L1 CPS ≥20**	
	Pembrolizumab Plus Chemotherapy N=281	**Std Treatment N=278**	**Pembrolizumab Plus Chemotherapy N=242**	**Std Treatment N=235**	**Pembrolizumab Plus Chemotherapy N=126**	**Std Treatment N=110**
OS						
Number of events (%)	197 (70.1)	223 (80.2)	164 (67.8)	190 (80.9)	79 (62.7)	85 (77.3)
Median in months(95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)	13.6 (10.7, 15.5)	10.4 (9.1, 11.7)	14.7 (10.3, 19.3)	11.0 (9.2, 13.0)
HR (95% CI)	**0.77 (0.63, 0.93)**		**0.71 (0.57, 0.88)**		**0.69 (0.51, 0.94)**	
P-value (superiority statistic)	**0.00335 *사전 지정 α = 0.007**		**0.00072 *사전 지정 α의 배정 없음**		**0.00984 *사전 지정 α = 0.007**	
OS rate at 12 months (95% CI)	53.0 (47.0, 58.7)	43.9 (38.0, 49.7)	55.0 (48.5, 61.0)	43.5 (37.0, 49.7)	57.1 (48.0, 65.2)	46.1 (36.6, 55.1)
OS rate at 18 months (95% CI)	37.6 (31.9, 43.2)	27.0 (21.9, 32.4)	39.1 (32.9, 45.2)	26.4 (20.9, 32.3)	43.5 (34.7, 51.9)	27.2 (19.2, 35.9)
PFS (BICR per RECIST 1.1)						
Number of events (%)	244 (86.8)	253 (91.0)	206 (85.1)	215 (91.5)	102 (81.0)	101 (91.8)
Median in months (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)	5.0 (4.7, 6.2)	5.0 (4.8, 5.8)	5.8 (4.7, 7.6)	5.2 (4.8, 6.2)
HR (95% CI)[b]	**0.92 (0.77, 1.10)**		**0.82 (0.67, 1.00)**		**0.73 (0.55, 0.97)**	
P-value	**0.16971**		**0.02286**		**0.01622**	
PFS rate at 6 months (95% CI)	44.6 (38.6, 50.3)	44.1 (38.1, 50.0)	44.7 (38.3, 51.0)	42.4 (35.9, 48.7)	49.4 (40.3, 57.9)	45.3 (35.7, 54.5)
PFS rate at 9 months (95% CI)	26.6 (21.5, 32.0)	19.3 (14.8, 24.3)	27.6 (22.0, 33.5)	17.9 (13.1, 23.2)	35.3 (26.9, 43.8)	19.1 (12.2, 27.2)
PFS rate at 12 months (95% CI)	16.7 (12.5, 21.4)	12.1 (8.5, 16.4)	19.2 (14.4, 24.5)	10.7 (7.0, 15.3)	23.5 (16.4, 31.4)	10.8 (5.7, 17.8)
ORR (BICR per RECIST 1.1)						
% (95% CI)	35.6 (30.0, 41.5)	36.3 (30.7, 42.3)	36.4 (30.3, 42.8)	35.7 (29.6, 42.2)	42.9 (34.1, 52.0)	38.2 (29.1, 47.9)
DOR (Confirmed CR or PR, BICR per RECIST 1.1)						
Number of responders	100	101	88	84	54	42
Median in months (range)	6.7 (1.6+ - 30.4+)	4.3 (1.2+ - 27.9+)	6.7 (1.6+ - 30.4+)	4.3 (1.2+ - 27.9+)	7.1 (2.1+ - 30.4+)	4.2 (1.2+ - 22.3+)
Median time to response (range)	2.1 (1.4 - 13.7)	2.1 (1.3 - 6.2)	2.1 (1.4 - 13.7)	2.1 (1.3 - 6.2)	2.1 (1.4 - 13.7)	2.1 (1.9 - 6.0)
Number (Kaplan-Meier %) With	49 (53.5)	28 (36.8)	44 (54.3)	21 (34.3)	31 (60.2)	11 (34.0)

Extended Response Duration (≥6 months)						

1차 평가결과: 단독요법군

- ITT 집단에서 펨브롤리주맙 단독요법군의 OS는 표준치료군에 비해 비열등하였다 (OS HR 0.85 [0.71, 1.03], p=0.0001399).
  * 사전에 지정된 비열등성 마진 한계 1.2
- 종양 발현 상태 PD-L1 CPS ≥1인 시험대상자 집단에서 펨브롤리주맙 단독요법군의 OS에서는 표준치료군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 혜택이 입증되었다 (HR 0.78 [0.64, 0.96], p=0.00855).
- 종양 발현 상태 PD-L1 CPS ≥20인 시험대상자 집단에서 펨브롤리주맙 단독요법군의 OS에서는 표준치료군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 혜택이 입증되었다 (HR 0.61 [0.45, 0.83], p=0.00074)
- PD-L1 CPS≥20 집단의 PFS에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으므로 다중도 전략에 의거하여 CPS≥1 집단 및 ITT 집단의 PFS에 대한 통계적 검정은 수행되지 않았다.

	ITT (All Participants)		**PD-L1 CPS ≥1**		**PD-L1 CPS ≥20**	
	Pembrolizumab Monotherapy N=301	**Std Treatment N=300**	**Pembrolizumab Monotherapy N=257**	**Std Treatment N=255**	**Pembrolizumab Monotherapy N=133**	**Std Treatment N=122**
OS						
Number of events (%)	213 (70.8)	240 (80.0)	177 (68.9)	206 (80.8)	82 (61.7)	95 (77.9)
Median in months(95% CI)	11.6 (10.5, 13.6)	10.7 (9.3, 11.7)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0, 11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
HR (95% CI)	0.85 (0.71, 1.03)		**0.78 (0.64, 0.96)**		**0.61 (0.45, 0.83)**	
P-value (superiority statistic)	**0.04563 사전 지정 α = 0.013993**		**0.00855 사전 지정 α = 0.013993**		**0.00074 사전 지정 α = 0.007**	
OS rate at 12 months (95% CI)	49.2 (43.4, 54.7)	44.4 (38.7, 49.9)	51.0 (44.7, 57.0)	43.6 (37.4, 49.6)	56.9 (48.0, 64.8)	44.9 (35.9, 53.4)
OS rate at 18 months (95% CI)	36.6 (31.1, 42.1)	27.0 (22.1, 32.2)	39.5 (33.4, 45.4)	26.3 (21.0, 31.9)	46.1 (37.5, 54.4)	26.2 (18.7, 34.4)
PFS (BICR per RECIST 1.1)						
Number of events (%)	270 (89.7)	270 (90.0)	226 (87.9)	231 (90.6)	114 (85.7)	111 (91.0)
Median in months (95% CI)	2.3 (2.2, 3.3)	5.2 (4.9, 6.0)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
HR (95% CI)	**1.34 (1.13, 1.59)**		**1.16 (0.96, 1.39)**		**0.99 (0.75, 1.29)**	
P-value	**0.99951**		**0.93303**		**0.45625**	
PFS rate at 6 months (95% CI)	25.3 (20.5, 30.3)	44.9 (39.1, 50.6)	28.1 (22.7, 33.7)	43.0 (36.8, 49.1)	32.3 (24.5, 40.3)	45.0 (35.8, 53.7)
PFS rate at 9 months (95% CI)	19.1 (14.9, 23.8)	20.2 (15.8, 25.1)	22.5 (17.5, 27.8)	18.5 (13.8, 23.6)	26.1 (18.9, 33.8)	19.8 (13.1, 27.5)
PFS rate at 12 months (95% CI)	16.7 (12.7, 21.2)	13.7 (10.0, 18.0)	19.6 (15.0, 24.7)	11.9 (8.2, 16.4)	22.9 (16.2, 30.4)	12.4 (7.1, 19.2)
ORR (BICR per RECIST 1.1)						
% (95% CI)	16.9 (12.9, 21.7)	36.0 (30.6, 41.7)	19.1 (14.5, 24.4)	34.9 (29.1, 41.1)	23.3 (16.4, 31.4)	36.1 (27.6, 45.3)

DOR (Confirmed CR or PR,BICR per RECIST 1.1)						
Number of responders	51	108	49	89	31	44
Median in months (range)	20.9 (1.5+ - 34.8+)	4.5 (1.2+ - 30.6+)	20.9 (1.5+ - 34.8+)	4.5 (1.2+ - 28.6+)	20.9 (2.7 - 34.8+)	4.2 (1.2+ - 22.3+)
Median time to response (range)	2.1 (1.5 - 9.1)	2.1 (1.3 - 6.2)	2.1 (1.5 - 9.1)	2.1 (1.3 - 6.2)	2.1 (1.5 - 9.1)	2.1 (1.9 - 6.0)
Number (Kaplan-Meier %) With Extended Response Duration (≥6 months)	36 (75.7)	32 (38.8)	36 (78.9)	24 (36.0)	24 (83.5)	12 (34.8)

2차 평가결과:

병용요법군

- 펨블로리주맙+화학요법군의 반응자와 표준치료군 반응자를 비교할 때 두 군의 ORR은 ITT 집단에서 유사했을 뿐만 아니라 PD-L1 CPS ≥1 집단과 PD-L1 CPS ≥20 집단 모두에서도 서로 유사하였다. 또한 ITT 집단을 기준으로 두 군의 반응까지의 시간 중앙값은 서로 비슷하였고 PD-L1 CPS ≥1 집단과 PD-L1 CPS ≥20집단에서도 두 군의 반응까지의 시간 중앙값은 서로 비슷하였다
  표준치료군 반응자와 비교할 때 펨브롤리주맙+화학요법군 반응자는,DOR 중앙값은 더 길었다.
  반응이 6개월 이상 지속된 반응자의 비율이 표준치료군보다 높았다 (KM 추정에 근거) (ITT 집단뿐만 아니라 PD-L1 CPS ≥1집단과 PD-L1 CPS ≥20 집단에서도)

단독요법군

- 펨블로리주맙 단독요법군의 반응자와 표준치료군 반응자를 비교할 때 펨브롤리주맙 단독요법군의 ORR은 ITT 집단과 PD-L1 CPS ≥1 집단 및 PD-L1 CPS ≥20 집단 모두에서 표준치료군보다 낮았다. 그러나 세 집단 모두에서 두 군의 반응까지의 시간 중앙값은 서로 비슷하였다.
- 표준치료군 반응자와 비교할 때 펨브롤리주맙 단독요법군 반응자는, DOR 중앙값은 세 집단 모두에서 상당히 더 길었으며, 반응이 6개월 이상 지속된 반응자의 비율이 표준치료군보다 높았다

(안전성 결과)

	KN048 Data for MK-3475		KN048 Data for MK-3475 + Chemotherapy		KN048 Data for SOC		HNSCC Safety Dataset for MK3475‡‡		Reference Safety Dataset for MK-3475‡‡‡	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	300		276		287		609		2,799	
with one or more adverse events	290	(96.7)	271	(98.2)	286	(99.7)	592	(97.2)	2,727	(97.4)
with no adverse event	10	(3.3)	5	(1.8)	1	(0.3)	17	(2.8)	72	(2.6)
with drug-related† adverse events	175	(58.3)	263	(95.3)	278	(96.9)	387	(63.5)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	162	(54.0)	234	(84.8)	240	(83.6)	348	(57.1)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	50	(16.7)	196	(71.0)	198	(69.0)	83	(13.6)	386	(13.8)
with serious adverse events	121	(40.3)	162	(58.7)	141	(49.1)	281	(46.1)	1,042	(37.2)
with serious drug-related adverse events	27	(9.0)	102	(37.0)	73	(25.4)	60	(9.9)	282	(10.1)
with dose modification* due to an adverse event	113	(37.7)	229	(83.0)	240	(83.6)	217	(35.6)	884	(31.6)
who died	25	(8.3)	32	(11.6)	27	(9.4)	54	(8.9)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	3	(1.0)	10	(3.6)	8	(2.8)	5	(0.8)	10	(0.4)
discontinued drug due to an adverse event	36	(12.0)	85	(30.8)	78	(27.2)	84	(13.8)	334	(11.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	14	(4.7)	63	(22.8)	57	(19.9)	35	(5.7)	146	(5.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	29	(9.7)	54	(19.6)	48	(16.7)	67	(11.0)	253	(9.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	9	(3.0)	31	(11.2)	28	(9.8)	23	(3.8)	101	(3.6)

1) 모든 이상반응

병용요법

- 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 보고된 이상반응 발생률 및 종류는 예상한 바와 일치하였으며 화학요법 및 펨브롤리주맙 각각의 확립된 안전성 프로파일을 반영한다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 (발생률 >40%) KEYNOTE-048 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트의 빈혈 및 오심이었고 추가적으로 표준치료 데이터세트의 저마그네슘혈증이었다.
- 펨브롤리주맙+화학요법군과 표준치료군 사이에 관찰된 차이는 다음과 같다. 빈혈, 갑상선기능저하증, 혈중 크레아티닌 농도 상승 발생률은 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았고 발진, 여드름양 피부염, 저마그네슘혈증, 손톱주위염, 피부 갈라짐, 피부 건조 및 저칼륨혈증 발생률은 표준치료 데이터세트에서 더 높았다.
- 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트, 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 비슷하였다. 빈혈, 오심, 변비, 호중구감소증, 구토, 점막성 염증, 혈소판감소증, 구내염, 저마그네슘혈증, 혈중 크레아티닌 농도 상승, 혈소판 수 감소 및 호중구 수 감소를 경험한 시험참여자 비율은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았다. 갑상선기능저하증, 저나트륨혈증, 연하곤란 및 저칼륨혈증을 경험한 시험참여자 비율은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에 비해 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았으며 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와는 일치하였다

단독요법

- 펨브롤리주맙 단독요법의 안전성 프로파일은 표준치료에 비해 현저히 더 우호적이다. 갑상선기능저하증 및 호흡곤란을 경험한 시험참여자 비율이 더 높았던 점을 제외하면, 기타 모든 이상반응은 펨브롤리주맙 단독요법을 투여 받는 시험참여자에서 비슷하거나 더 낮은 비율로 보고되었다

- 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 보고된 이상반응의 전반적인 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD와 비슷하였는데 빈혈, 갑상선기능저하증, 체중감소 및 연하곤란을 경험한 시험참여자 비율이 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 더 높았던 점은 예외였으며 이는 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와 일치하였다. 대다수의 이상반응은 2등급 또는 3등급 반응이었다.

2) 약물이상반응

병용요법

- 약물이상반응을 경험한 시험자의 수는 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트에서 비슷하였다. KEYNOTE-048 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트 시험참여자에서 가장 빈번하게 보고된 약물-관련 이상반응은(발생률 >40%) 백금 및 5-FU 화학요법의 이상반응으로 예상된 빈혈 및 오심이었다. 치료 차이는 펨브롤리주맙+화학요법을 받은 군은 빈혈, 혈소판감소증, 갑상선기능저하증, 혈중 크레아티닌 농도 상승, 말초감각신경병증, 권태 및 급성신장손상을 경험한 시험참여자 비율이 더 높았으며, 표준치료를 투여받은 군은 다양한 피부-관련 반응, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증 및 주입-관련 반응을 경험한 시험참여자 비율이 더 높았다.

단독요법

- 최소 하나 이상의 약물-관련 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 표준치료 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 더 낮았다(96.9% vs 58.3%). 갑상선기능저하증 (모두 1등급 또는 2등급)을 제외하면 기타 모든 약물-관련 이상반응은 (발생률 ≥10%) 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 덜 빈번하게 보고되었다. 대다수의 약물-관련 이상반응은 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서는 1등급 내지 2등급으로, 표준치료 데이터세트에서는 2등급 내지 3등급으로 보고되었다.
- 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트의 약물-관련 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 Reference Safety Dataset 보다 더 낮았으나 HNSCC 펨브롤리주맙 데이터세트와는 비슷하였다. 흔한 약물-관련 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD와 비슷하였으나 갑상선기능저하증 비율이 더 높은 점은 예외였으며 이는 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와 일치하였다. 저나트륨혈증 및 급성신장손상을 경험한 시험참여자 비율은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙 단독요법 데이트세트에서 더 높았다. 실험실적 데이터 검토 결과 시간 경과에 따른 나트륨 감소 및 크레아티닌 농도 상승 (모든 등급 및 3등급 내지 4등급)을 경험한 시험참여자 비율은 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와 비슷하였다.

3) 3-5등급의 이상반응

병용요법

- 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 빈혈, 구내염 및 점막성 염증의 발생률이 더 높았으며 표준치료 데이터에서 발진의 발생률이 더 높았던 점을 제외하면 KEYNOTE-048 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트에서 보고된 3등급 내지 5등급 이상반응의 실질적 차이는 없었다
- 전반적인 3등급 내지 5등급 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았다. 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 확인된 차이는 화학요법제에 대해 확립된 안전성 프로파일과 일치하였다. 이는 빈혈, 호중구감소증, 호중구 수 감소, 점막성 염증, 혈소판감소증, 발열성 호중구감소증 및 구내염을 포함하였다 (발생률 >8%). 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 저나트륨혈증, 폐렴 (흡인성 폐렴 포함) 및 고칼슘혈증 발생률이 더 높았던 것은 HNSCC 펨브롤리주맙 데이터세트와 일치하였다.

단독요법

- 3등급 내지 5등급 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 (표준치료 데이터세트의 83.6%에 비해 54.0%로) 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 더 낮았다. 주요 차이는 표준치료 데이터세트에서 호중구감소증, 호중구 수 감소, 빈혈, WBC 감소, 혈소판감소증, 오심, 백혈구감소증, 발진, 발열성 호중구감소증, 저칼륨혈증 및 점막성 염증 반응을 경험한 시험참여자 비율이 더 높은 점을 포함하였으며 이는 화학요법의 안전성 프로파일과 일치하였다.
- 전반적인 3등급 내지 5등급 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았다. 전반적인 3등급 내지 5등급 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에 비해 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 더 높았으나 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와는 비슷하였다(각각 45.5%, 54.0% 및 57.1%). 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 가장 빈번하게 (발생률 ≥2%) 보고된 3등급 내지 5등급 이상반응은 저나트륨혈증, 폐렴, 빈혈, 종양 출혈, 연하곤란, 피로, 호흡곤란, 고칼슘혈증, 저칼륨혈증, 패혈증 및 체중감소를 포함하였다. 이 흔한 3등급 내지 5등급 이상반응은 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트와 일치하였으며 재발성 또는 전이성 HNSCC 환자에서 확립된 펨브롤리주맙 안전성 프로파일을 토대로 예상한 바와 일치하였다.

4) 3-5등급의 약물이상반응

병용요법

- 약물과 관련이 있다고 간주된 3등급 내지 5등급 이상반응을 경험한 전반적인 시험대상자 비율은 KEYNOTE-048 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트에서 비슷하였다. 두 KEYNOTE-048 데이터세트에서 약물과 관련된 가장 흔한 3등급 내지 5등급 이상반응은 (발생률 >10%) 빈혈, 호중구감소증 및 호증구 수 감소였다. 구내염, 발열성 호중구감소증 및 점막성 염증 반응을 경험한 시험대상자 비율은 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았다.
- 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 HNSCC 펨브롤리주맙 데이터세트와 비교하여, 약물-관련 3등급 내지 5등급 이상반응의 전반적인 발생률은 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트에서 더 높았다. 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 및 펨브롤리주맙+화학요법 데이터세트 사이에서 확인된 차이는 화학요법제의 확인된 안전성 프로파일과 일치하였다.

단독요법

- 약물과 관련 있다고 간주된 3등급 내지 5등급 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 (표준치료 데이터세트 69.0%에 비해 16.7%로) 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 더 낮았다. 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 가장 흔한 약물-관련 3등급 내지 5등급 이상반응은 (발생률 >1%) 저나트륨혈증 및 간질성 폐렴이었던 반면 호중구감소증, 빈혈 및 호중구 수 감소는 표준치료 데이터세트에서 가장 흔하게 보고된 반응이었다(발생률 >10%).
- 약물-관련 3등급 내지 5등급 이상반응 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트 및 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에서 비슷하였다. 펨브롤리주맙 단독요법에서 약물-관련 3등급 내지 5등급 저나트륨혈증 반응 비율이 더 높았으나 실험실적 데이터를 검토한 결과 베이스라인 대비 3등급 내지 4등급 나트륨 감소 비율은 펨브롤리주맙 단독요법 및 HNSCC 펨브롤리주맙 단독요법 데이터세트에서 비슷하였다. 5등급 나트륨 감소는 기록되지 않았다.

사망

- 사망을 초래한 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 KEYNOTE-048 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트에서 유사하였다. 펨브롤리주맙+화학요법 및 표준치료 데이터세트에서 사망을 초래한 가장 흔한 이상반응은 감염 및 침습 SOC였다.

- 사망을 초래한 이상반응을 경험한 시험참여자 비율은 KEYNOTE-048 펨브롤리주맙 단독요법 및 표준치료 데이터세트에서 유사하였다. 펨브롤리주맙 단독요법 및 표준치료 데이터세트 시험대상자에서 사망을 초래한 가장 흔한 이상반응은 감염 및 침습 SOC반응이었다.

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두경부편평상피세포암 1차 치료에서 키트루다의 병용요법시 화학요법대비 ITT, CPS 1이상, CPS 20이상인 시험군 모두 통계적으로 유의한 결과를 보이며 치료적 유익성을 입증하였다.
- 두경부편평상피세포암 1차 치료에서 키트루다의 단독요법시 화학요법대비 ITT, CPS 1이상, CPS 20이상인 시험군 모두 통계적으로 유의한 결과를 보였으나, PD-L1의 발현율(CPS점수)에 따라 치료적 효과의 차이 효과 차이를 보였으며, CPS 1미만인 군의 치료적 유익성이 인정되지 않아 CPS 1 이상인군에서의 치료적 유익성이 있다고 판단된다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- KEYNOTE-048 시험 결과에 의하면, 펨브롤리주맙+화학요법 병용투여 및 단독투여는 내약 가능하면서 조절 가능한 안전성 프로파일을 보여주었으며, 이는 수술 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 두경부암 치료를 위해 흔히 사용되는 펨브롤리주맙에 대해 이미 알려진 안전성 프로파일과도 일치하였다. 결론적으로, 수술 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 두경부암 환자에 펨브롤리주맙+화학요법 및 단독요법을 사용하는 것에 대해 새로운 안전성 우려는 발견되지 않았다.
  - 화학요법에 펨브롤리주맙을 추가하여도 화학요법-관련 독성 관련 독성의 발생률이나 중증도는 증가하지 않았다.
  - 펨브롤리주맙+화학요법군에서 펨브롤리주맙과 인과관계가 있는 새로운 적응증-특이적 면역-매개 이상반응은 발생하지 않았다. 펨브롤리주맙+화학요법군에서 관찰된 면역관련 이상사례의 유형, 발생률, 중증도는 펨브롤리주맙 단독요법 RSD와 대체로 일치했다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 재발성 또는 전이성 두경부편평상피세포암 환자에서 1차 치료로서 키트루다 단독요법 또는 화학요법과 병용요법으로서 효능효과를 신청하였다.
- 제출한 임상시험결과 화학요법과 병용시 대조군 대비 PD-L1발현에 관계없이 전체 군에서의 통계적으로 치료적 유익성을 입증하였으며, 단독요법시 대조군 대비 PD-L1 양성 발현(CPS ≥1)인 군에서의 통계적으로 치료적 유익성을 입증하였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상 환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리가 가능하며, 신청요법의 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.
- 이상의 임상시험 결과를 종합적으로 평가한 결과 신청 적응증에 대한 타당성이 인정된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 승인(2019.6.10)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 제품과의 변경대비표로 갈음한다.