의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.08.21	접수번호	20190135443
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(유)		
제 품 명		키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		펨브롤리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 바이알(4.0ml) 중 펨브롤리주맙 100.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2015.03.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2~8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것 - 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(2015.06.17.) 미국(2014.09.04)		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	심사담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	권도연, 김지현, 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

백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료

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 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

신세포암

진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법

○ 용법·용량

환자선택

단독 요법으로서 비소세포폐암 또는 요로상피암의 치료

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여 한다.

- 진행성 비소세포폐암
- 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 200 mg을 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 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

표 1. 용량 조절 권장사항 (사용상의 주의사항 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	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	이 약의 투여를 영구 중단한다.

간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	상한치의 3배를 초과하는 경우	
	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 미만으로 상승하는 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.

- 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.

○ 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. 치료기간의 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 등	3-4등급	모든 등	3-4등급

	급† (%)	(%)	급 (%)	(%)
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 병용 요법으로 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 +	위약 +

	페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=405		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 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 (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/m2 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				
발진ǂ	17	0.4	8	0
소양증	11	0	3	0.3
† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. ǂ 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/m2 매 3주에 1회	
임상검사†	모든 등급 (%) ǂ	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%) ǂ	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). ǂ 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. 기타 암종

단독 요법

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

병용 요법

신세포암

엑시티닙과 병용 요법

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 10 및 11은 임상시험 426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 10. 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 11. 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 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

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

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 10에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 12. 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(pneumonitis)	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
대장염	1.7	0.4	1.1	<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

* 두경부 편평상피세포암 환자(n=192)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 14.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.5%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
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. 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 확

인되지 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(pneumonitis)

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 뇌하수체염이 보고되었다. 뇌하수체염의 징후와 증상(뇌하수체기능저하증, 이차성 부신기능저하증 포함)에 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) 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 필요한 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(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염. 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 추

가 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 모유 중으로 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)

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.8.21	'19.8.21	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'19.9.30	'19.9.19	-	-	-	-

<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 및 2. 새로운 용법·용량

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]

치료적 확증 임상시험(KN-426) 전신요법으로서 이전 치료의 경험이 없는(12개월 이전 보조요법 또는 신보조요법으로 투여받은 환자 포함) 국소 진행성 또는 전이성 투명세포 신세포암 환자를 대상으로 펨브롤리주맙과 엑시티닙의 병용요법과 수니티닙의 투여를 비교한 결과, 통계적으로 임상적으로 우월함을 입증하였음.

따라서 신청한 효능효과 용법용량 사용상의 주의사항의 변경이 타당하다고 판단함.

또한 2 건의 대규모 무작위 3상 임상시험(KEYNOTE-189 및 KEYNOTE-407)에 근거하여 화학요법과 병용시 전처치 약물로 코르티코스테로이드 및 항구토제의 사용에 대한 변경 타당하다고 판단됨.

[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)

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

- 신세포암 1차 치료에 대한 임상시험결과 제출
- 화학요법 병용시 코르티코스테로이드 또는 항구토제를 사용할 수 있는 것을 명확히 기재함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 신세포암의 배경

질병의 배경

신세포암은 남성에게는 7번째 그리고 여성에게는 9번째로 흔한 암으로서, 전체 성인 악성종양의 2-3%를 차지한다. 신장종양의 약90%가 신세포암으로 진단되며 그 중 약80%가 투명세포 조직학을 보인다. 기타 덜 흔한 조직학으로는 유두세포, 비염색세포, 전좌, 집합관 등이 있다[Ref. 5.4: 04C37W]. 흡연과 비만은 신세포암의 알려진 위험인자이다. von Hippel-Lindau 병과 같은 몇몇 선천적 상태 역시 신세포암 발병 위험을 높인다[Ref. 5.4: 04C37W]. 최초 진단시점에 병변이 국소에 머무는 상태의 환자가 약65%를 차지하고 국부에 퍼진 환자가 16%, 원위전이가 있는 환자는 16%이다[Ref. 5.4: 04THZZ].

전세계적으로 해마다 약20만9000건의 신세포암 증례가 새로 진단되고 사망 증례는 연간 10만2000건으로 집계된다[Ref. 5.4: 04C30P]. 미국만 따지면 2018년 기준으로 신장암 및 신우암의 신규 증례와 사망 건수가 각각 6만5340건과 1만4970건 규모로 예측되었다[Ref. 5.4: 04THZZ]. 유럽의 경우 2018년에 예측된 신장암 신규 증례와 사망 건수는 각각 13만6500건과 5만4700건규모였다[Ref. 5.4: 053TJZ]. 신세포암의 5년 생존율이 모든 병기를 통틀면 65%이지만, 원위 전이가 일어난 환자들만 따지면 12% 정도에 불과하다 [Ref. 5.4: 04THZZ] [Ref. 5.4: 0508KD].

진행성 신세포암의 현행 1차 치료와 의학적 미결과제

VEGF/VEGFR 신호전달 경로를 표적으로 삼는 제제(VEGFR TKI)가 진행성 신세포암 치료의 중심이 된 2005년으로 거슬러 올라간다. 수니티닙, 소라페닙, 파조티닙, 베바시주맙+IFNα, 카보잔티닙이 진행성 신세호암의 1차 치료나 2차 이상 치료 치료로 승인되어있다. 더불어 엑시티닙 단일요법과 렌바티닙+에베로리무스 병용요법도 이전 치료 겸형이 있는 진행성 신세포암 환자를 위한 치료로 승인되었다. 미국에서는 이들 약제 모두 OS의 개선은 없이 PFS의 통계적으로 유의한 개선만을 근거로 FDA의 심사를 통과했다. 또 카보잔티닙은 위험 분류가 중간 내지 불량인 진행성 신세포암 환자만 한정해 등록되 제3상 임상시험에 근거해 FDA의 승인을 받았지만 그보다 범위가 더 넓은 진행성 신세포안으로 적응증이 인정되었다.

펨브롤리주맙+엑시티닙 병용요법의 이론적 근거

혈관신생은 신세포암 생물학의 중추적 요소이다. 산발성 투명세포 신세포암의 90% 이상에서는 VHL 유전자에 체세포 돌연변이나 메틸기 결합이 일어나는데 그러면 결국 혈관신생인자(즉, VEGF와PDGF)의 전사가 활발해져 종양 신생으로 이어지게 된다[Ref. 5.4: 053TK0]. 투명 세포 신세포암은 혈관 비중이 매우 높은 종양으로, 혈관신생과정에서 새 혈관을 만드는 일을 담당하는 내피세포의 분지형성, 확장, 생존에 필수적인 동시에 종양성장에도 매우 중요한 VEGF, VEGFR, PDGFR이 고농도로 발현된다[Ref. 5.4: 053TK0]. 자연스럽게, VEGF/VEGFR을 표적삼아 작용하는 항-혈관신생제제들이 진행성 신세포암 환자들의 임상적 경과를 크게 개선시키고 있다.

종양조직의 항원 특이적 림프구 침투의 증거가 존재하는 진행성 신세포암 환자가 자연적으로 관해에 도달하는 사례가 증례 서술적으로 보고되고 진행성 신세포암 환자 중 소수는 고용량 IL-2 에 반응해 장기적 반응이 지속되기도 한다는 사실이 알려지면서, 신세포암은 오래전부터 면역 반응성 암으로 여겨져 왔다[Ref. 5.4: 04CP9D]. 신세포암의 경우, TIL의 PD-1 수용체와 종양의 PD-L1(PD-1 수용체리간드)이상향 조정되어 있으면 암의 공격성이 더 높고 예후가 더 불량한 경향이있다[Ref. 5.4: 04TKST, 03WLPJ]. VEGF는 혈관 신생을 돕는 것외에 면역억제 효과도 나타내는 것으로 확인되었는데[Ref. 5.4: 04GQMY], VEGF 신호전달을 억제했을 때 신세포암의 항원 특이적 T 세포이동이 향상되는 것으로 증명되었다[Ref. 5.4: 050ZMM]. 이와 같은 증거자료는 신세포암 치료로서 VEGF/VEGFR 신호전달축을 억제하는 약물을 면역요법제와 병용하는 처방이 타당함을 지지한다.

진행성 신세포암에 대한 항-PD-1 제제의 임상적 활성은 이전에 혈관신생저해제로 치료받은 경험이 있는 환자들에게 니볼루맙을 투여한 임상시험을 통해 최초로 입증되었다[Ref. 5.4: 04C30Y]. 펨브롤리주맙은 진행성 신세포암의 단일요법 1차 치료로서 투여했을 때 주목할 만한 임상적 혜택을 발휘하는 것으로 증명되었다[Ref. 5.3.5.2: P427V01MK3475: 11]. VEGFR 축이나 PD-1 축을 따로따로 표적화 했을 때에도 임상적으로 성공한 전례가 있으므로 이들 두 경로를 모두 표적화하면 진행성 신세포암환자들에게 유의한 혜택을 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 실제로, 이전 치료경험이 없는 진행 성신세포암 환자에게 펨브롤리주맙+엑시티닙 병용요법을 투여했을 때 안전성 프로파일은 적절한 수준이면서 상당한 임상적 유효성이 관찰되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(보완요청)

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, 2상 1건

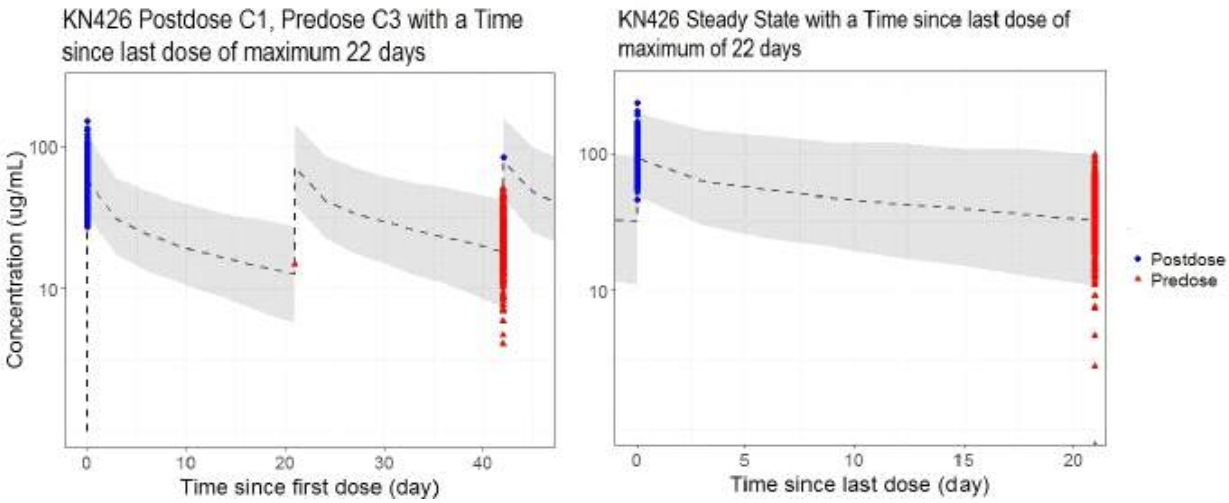
6.2. 임상약리시험

- 엑시티닙은 주로 간에서C YP3A4/5에 의해 대사된다. 엑시티닙은 CYP1A2와 CYP2C8을 억제할 가능성이 있다. 하지만 환자들에게 엑시티닙을 CYP2C8기질인 파클리탁셀과 병용 투여했을 때 파클리탁셀의 혈장농도가 높아지지 않았다. 이들 CYP대사경로는 생물학적제제의 대사에 관여하지 않고 일반적으로 생물학적 제제에 의해 유도/억제 되지도 않으므로, 펨브롤리주맙을 병용투여할 때 엑시티닙의 PK가 달라질 가능성 역시 거의없다. 두 약제의 대사 경로가 확연하게 상이하다는 점에서, 펨브롤리주맙과 엑시티닙을 병용 투여할 때 약물-약물 상호작용이 일어나지 않을 것이라 예상하기에 충분하다. 하지만 엑시티닙이 면역조절 효과를 나타낼 가능성을 완전히 배제할 수 없기에 PK분석을 실시함
  - 임상시험 KN-426, 엑시티닙 5mg 1일 2회 병용투여한 펨브롤리주맙 200mg 3주에 1회 투여
  - 임상시험 KN-035, 단독 혹은 펨브롤리주맙 2mg/kg 3주에 1회와 병용투여한 엑시티닙 5mg 1일 2회 PK 데이터
- 신세포암에 대해 엑시티닙과 병용투여시 실제로 관찰된 펨브롤리주맙의 PK를 펨브롤리주맙 단일요법 데이터(KN-001, -002, -006, -010, -024)를 바탕으로 개발된 참조 PK 모델과 예측하였음
  - 펨브롤리주맙 200mg 3Qw투여 전 C_{trough}과 투여후 C_{max}

Cycle	NOMTAFD day	N	GM (%CV)	GM (SD)	AM (SD) (μg/mL)	Min	Median	Max
Predose (C_{trough})								
Cycle 3 (Week 6)	42	354	20.4 (43.5)	20.4 (8.4)	22.1 (8.4)	4.07	21.2	50.4
Cycle 5 (Week 12)	84	319	-	-	30.4 (12.3)	0.00	28.8	76.6
Cycle 9 (Week 24)	168	248	-	-	36.4 (13.8)	0.00	35.6	75.7
Cycle 13 (Week 36)	252	205	35.8 (57.5)	35.8 (16.0)	39.9 (16.0)	2.83	37.9	86.4
Cycle 17 (Week 48)	336	142	39.0 (39.2)	39.0 (15.2)	41.7 (15.2)	11.7	39.2	89.5
Cycle 21 (Week 60)	420	90	38.5 (41.7)	38.5 (16.0)	41.5 (16.0)	7.66	39.8	96.8
Cycle 25 (Week 72)	504	48	38.0 (40.6)	38.0 (14.4)	40.6 (14.4)	10.5	38.7	76.2
Cycle 29 (Week 84)	588	7	47.3 (32.5)	47.3 (14.1)	49.2 (14.1)	26.2	48.5	66.9
Postdose (C_{max}) (within 30 min post end of infusion)								
Cycle 1 (Week 0)	0	378	61.2 (28.4)	61.2 (17.8)	63.6 (17.8)	27.3	61.7	152
Cycle 9 (Week 24)	168	240	106 (27.4)	106 (28.9)	110 (28.9)	46.3	108	230

NOMTAFD = Nominal time after first pembrolizumab administration;
GM = Geometric Mean; CV% = Geometric Coefficient of Variation;
SD = Standard Deviation; AM = Arithmetic Mean; - : not applicable;
Results reported for time points with N ≥ 3.

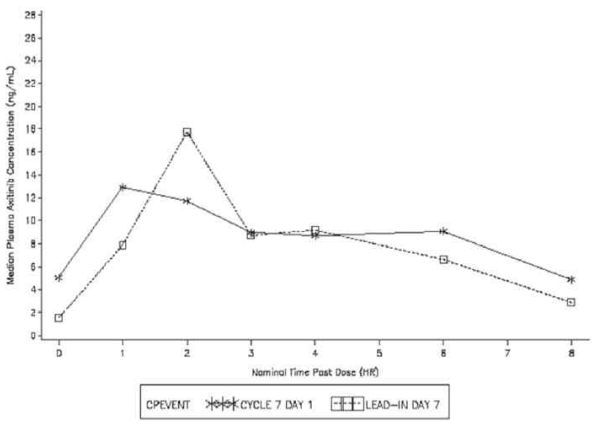
- 1차 주기(최초투여후), 3차 주기(투여전), 9차 주기(정상상태)에 200mg 3주에 1회투여 후 실제 관찰되거나 예측된 펨브롤리주맙의 농도-시간프로파일을 그래프로 도식화한 것으로 임상시험 KN-426에서 실제 관찰된 농도가 모델 예측 농도 중앙값 및 90% 예측구간 위에 포개져 있음

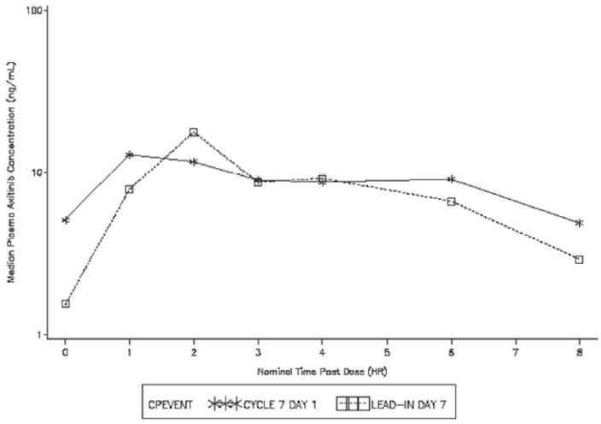


- KN-035, 진행성 신세포암 환자를 대상으로 펨브롤리주맙과 병용하여 투여한 엑시티닙의 안전성, 약물동태학, 약물동력학을 평가
  - 단독 또는 펨브롤리주맙과 병용하여 투여한 엑시티닙 5mg의 PK 파라미터를 도입기 제7일과 제7차 주기 제1일에 계산함, 용량 정상화 PK비교
  - 펨블로리주맙과 병용투여했을 때 관찰된 노출량은 엑시티닙 노출 문헌값 범위 안에 충분히 포함됨

Parameter [Units]	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
	Axitinib Alone Lead-in Day 7	Axitinib + MK-3475 Cycle 7 Day 1
N	7	7
AUC_{12} [ng·hr/mL]	88.51 (71)	101.3 (63)
AUC_{12}(dn) [ng·hr/mL/mg]	17.70 (71)	21.79 (50)
C_{max} [ng/mL]	23.98 (58)	20.95 (52)
C_{max}(dn) [ng/mL/mg]	4.797 (58)	4.507 (46)
T_{max} [hr]	2.00 (0.00-3.00)	3.00 (1.00-6.00)

Parameter [units]	Axitinib + MK-3475 (Cycle 7 Day 1) (Test)	Axitinib Alone (Lead-in Day 7) (Reference)	Ratio % (Test/Reference)
AUC_{12}(dn) [ng·hr/mL/mg]	21.79	17.70	123.11
C_{max}(dn)[ng/mL/mg]	4.507	4.797	93.95





6.3. 유효성 및 안전성

<유효성·안전성시험 개요>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적 및 디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
1b	KN-035	Phase 1b, open-label, dose finding study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of axitinib in combination with pembrolizumab	이전치료의 경험이 없는 진행성 RCC(advanced ccRCC)	Dose-finding: Axitinib: 5 mg /3mg BIDa + pembrolizumab 2 mg/kg Q3W Dose Expansion Axitinib 5 mg BIDb + pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	Determination of MTD for axitinib Safety	내약성 양호 액시티닙 5mg BID 용량 결정
3	KN-426	국소 진행성 또는 진행성 신세포암의 1차 치료로서 펨브롤리주맙+엑시티닙의 유효성과 안전성을 수니티닙과 비교 평가하기 위해	Treatment naive participants with advanced ccRCC	Arm1: pembrolizumab 2 mg/kg Q3W + Axitinib 5 mg BID	OS, PFS	1차 중간분석 data cut off 2018.9.2.결과 - OS HR 0.53 (0.38, 0.74) p 0.00005

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적 및 디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
		현재 진행되고 있는 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관, 다국가 임상시험		Arm2: Sunitinib 50mg QD: 4wk on and 2 wk off		- PFS HR 0.69 (0.57, 0.84) p 0.00014 내약성 양호
2	KN427	국소 진행성 또는 전이성 신세포암의 치료로서 펨브롤리주맙을 평가하기위한 제2상, 단일군, 공개라벨, 단일요법 임상시험	Treatment naive participants with advanced ccRCC(Cohort A) or nccRCC(Cohort B)	pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	ORR	코호트 A군에 한하여 반응률 36.4%(27.4, 46.1)을 보임 내약성 양호

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(KEYNOTE-426) 진행성 신세포암의 1차 치료로서 펨브롤리주맙+엑시티닙의 유효성과 안전성을 수니티닙과 비교 평가하기 위해 현재 진행되고 있는 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 다기관, 다국가 임상시험

(시험목적)

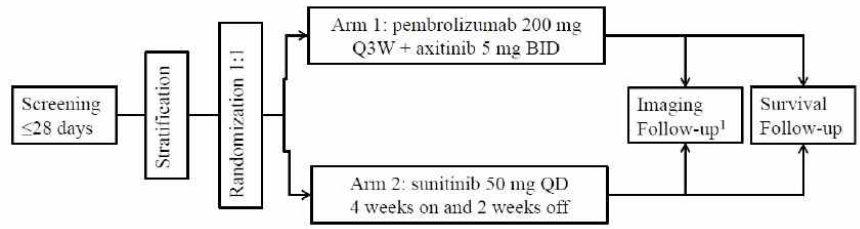
1차 목적

- RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존기간(PFS)을 pembrolizumab + Axitinib군과 sunitinib 군 간 비교 평가
- 전체생존기간(OS)을 pembrolizumab + Axitinib군과 sunitinib 군 간 비교 평가

2차 목적

- RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)과 질병조절률(DCR)을 pembrolizumab + Axitinib군과 sunitinib 군 간 비교 평가
- 데이터가 충분하다면 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 12개월째, 18개월째, 24개월 때 PFS비율을 평가하고 12개월째, 18개월째, 24개월 때 OS비율을 평가한다.
- 안전성 내약성 프로파일, FKSI-DRS척도로 악화까지의 시간(TTD)을 pembrolizumab + Axitinib군과 sunitinib 군 간 비교 평가, EORTC QLQ-C30 척도 활용하여 42주째 점수의 경시적 변화 평가

•(임상디자인)



•(대상질환자) 진행성 또는 전이성 신세포암

- 이전에 진행된 신세포암에 대한 전신치료 경험이 없고 RECIST 1.1에 따라 계측 가능한 질환이 있고, Karnofsky활동도 상태 90%이상이고, 장기 기능이 절적하면서 투명세포 소견을 보이고 조직학적으로 확증된 국소 진행성 또는 전이성 신세포암환자

•(통계분석)

비-모수적 Kaplan-Meier 법으로 OS 그래프와 PFS 그래프를 각 치료군 별로 작성하였다. OS와 PFS의 치료 차이는 층화된 로그순위 검정으로 추정하였다. 동점을 Efron 법으로 처리하는 층화된 Cox 비례위험 모델로 두 치료군 간 치료 차이의 크기(즉, 위험비[HR])를 도출하였다. 무작위배정에 사용된 층화인자를

층화된 로그순위 검정과 층화된 Cox 비례위험 모델 분석에도 적용하였다.
시험대상자 등록이 완료된 후, PFS 사건 최소 305건 이상이 발생하고 모든 시험대상자가 무작위배정 후 적어도 7개월 이상 추적조사를 받은 이후의 시점에 1차 중간 분석이 실시되었다. PFS와 OS 각각 감마 파라미터를 -2로 설정한 Hwang-Shih-DeCani 소비함수와 Haybittle-Peto 선형 소비함수를 이용하여 군 순차적 형식으로 두 가지 1차 가설(OS나 PFS의 측면에서 수니티닙과 비교한 펨브롤리주맙+엑시티닙의 우월성)을 검정하였다. 2가지 1차 평가변수(OS 또는 PFS)와 2차 평가변수 ORR에 Maurer and Bretz 다중도 통제 전략을 적용하였다.

•(시험대상자수) 861명

	Pembrolizumab + Axitinib			
	Pembrolizumab		Axitinib	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	432		432	
Status for Study Medication in Trial				
Started	429		429	
Discontinued	204	(47.6)	203	(47.3)
Adverse Event	89	(20.7)	86	(20.0)
Clinical Progression	12	(2.8)	9	(2.1)
Complete Response	3	(0.7)	3	(0.7)
Excluded Medication	0	(0.0)	2	(0.5)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	0	(0.0)	2	(0.5)
Physician Decision	5	(1.2)	8	(1.9)
Progressive Disease	82	(19.1)	78	(18.2)
Site Terminated By Sponsor	1	(0.2)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	12	(2.8)	15	(3.5)
Treatment Ongoing	225	(52.4)	226	(52.7)

For the status for study medication in trial, subjects treated with study medication is used as the denominator for percentage calculation.
Each subject is counted once for Study Medication Status based on the latest corresponding disposition record.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

•(결과) 1차 중간분석 data cut off 2018.8.24.

유효성 평가 결과

1차 유효성 결과

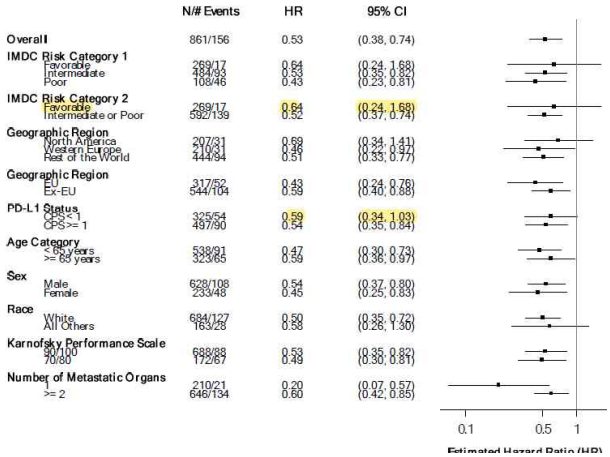
1) OS ITT군

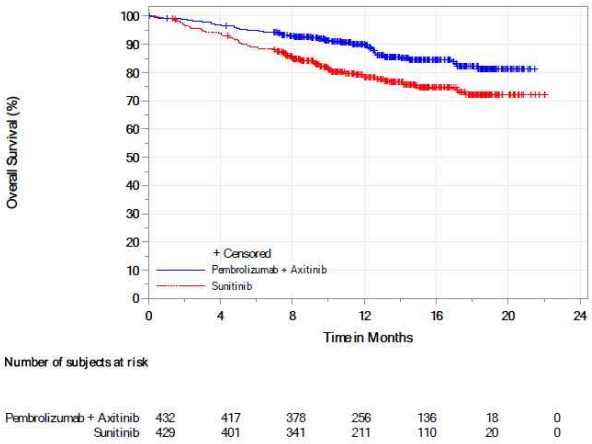
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median OS † (Months) (95% CI)	OS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab + Axitinib	432	59 (13.7)	5670.0	1.0	Not Reached (., .)	89.9 (86.4, 92.4)
Sunitinib	429	97 (22.6)	5183.8	1.9	Not Reached (., .)	78.3 (73.8, 82.1)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					0.53 (0.38, 0.74)	0.00005

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).
§ One-sided p-value based on log-rank test stratified by the same strata as above.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

	Pembrolizumab + Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)
OS rate at 6 Months in % (95% CI)†	94.9 (92.3, 96.6)	89.0 (85.6, 91.6)
OS rate at 12 Months in % (95% CI)†	89.9 (86.4, 92.4)	78.3 (73.8, 82.1)
OS rate at 18 Months in % (95% CI)†	82.3 (77.2, 86.3)	72.1 (66.3, 77.0)

† From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

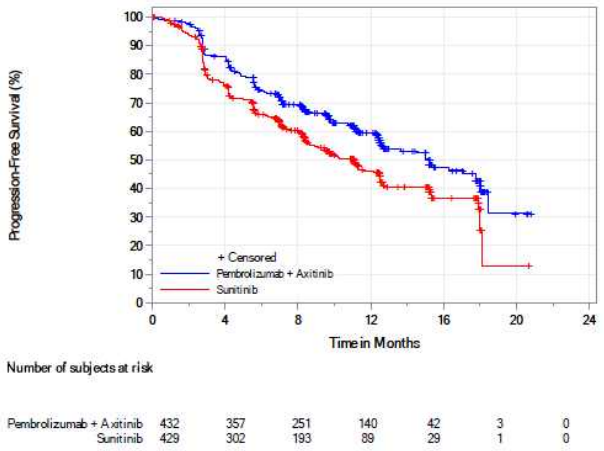


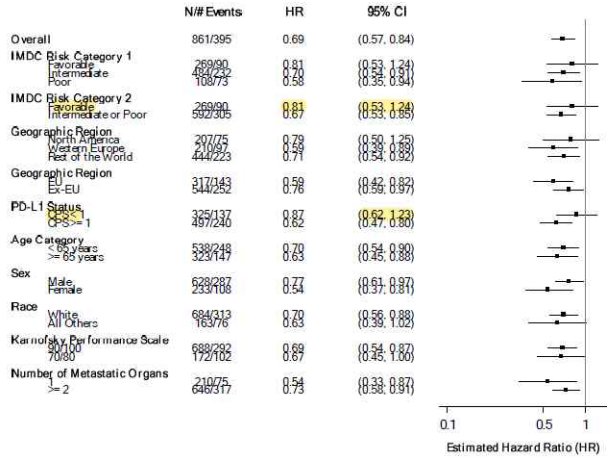


2) PFS

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median PFS † (Months) (95% CI)	PFS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab + Axitinib	432	183 (42.4)	3949.7	4.6	15.1 (12.6, 17.7)	59.6 (54.3, 64.5)
Sunitinib	429	212 (49.4)	3280.7	6.5	11.1 (8.7, 12.5)	46.2 (40.6, 51.6)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					0.69 (0.57, 0.84)	0.00014

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).
§ One-sided p-value based on log-rank test stratified by the same strata as above.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.





2차 유효성 결과

1) 반응률

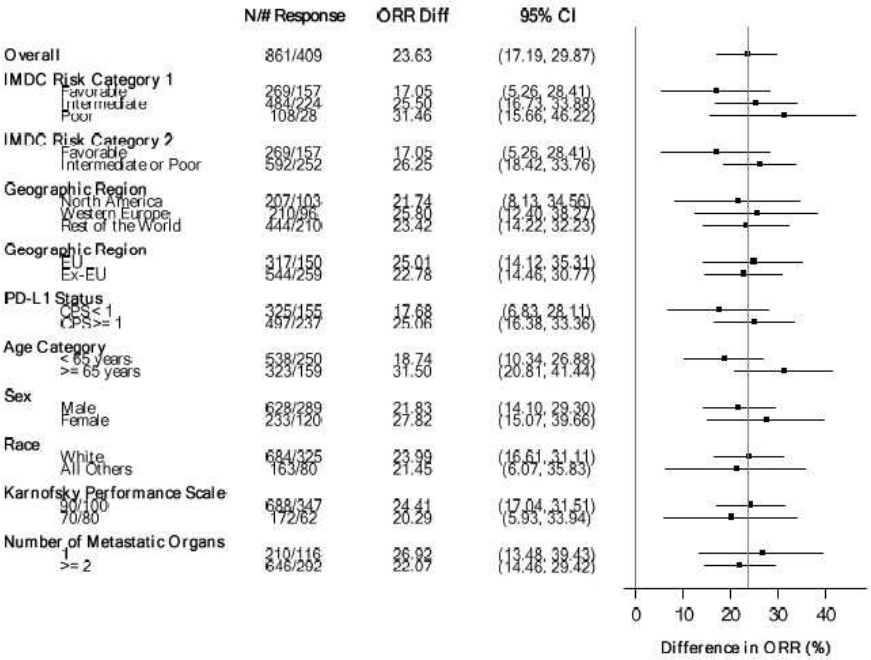
Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Sunitinib	
				Estimate (95% CI)†	p-Value††
Pembrolizumab + Axitinib	432	256	59.3 (54.5,63.9)	23.6 (17.2,29.9)	<0.0001
Sunitinib	429	153	35.7 (31.1,40.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).
†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.
BICR = Blinded independent central review.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

Response Evaluation	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Subjects in population	**432**			**429**		
Complete Response (CR)	25	5.8	(3.8, 8.4)	8	1.9	(0.8, 3.6)
Partial Response (PR)	231	53.5	(48.6, 58.3)	145	33.8	(29.3, 38.5)
Objective Response (CR+PR)	**256**	**59.3**	**(54.5, 63.9)**	**153**	**35.7**	**(31.1, 40.4)**
Stable Disease (SD)	106	24.5	(20.5, 28.9)	169	39.4	(34.7, 44.2)
Disease Control (CR+PR+SD ≥ 6 months)	**309**	**71.5**	**(67.0, 75.7)**	**260**	**60.6**	**(55.8, 65.3)**
Progressive Disease (PD)	47	10.9	(8.1, 14.2)	73	17.0	(13.6, 20.9)
Non-evaluable (NE) ‡	8	1.9	(0.8, 3.6)	6	1.4	(0.5, 3.0)
No Assessment §	15	3.5	(2.0, 5.7)	28	6.5	(4.4, 9.3)

† Based on binomial exact confidence interval method for binomial data.
‡ NE: post-baseline assessment(s) available however not being evaluable (i.e., all post-baseline assessment(s) with insufficient data for assessment of response per RECIST 1.1. or CR/PR/SD < 6 weeks from randomization).
§ No Assessment: no post-baseline assessment available for response evaluation.
For best overall response of CR and PR, only confirmed responses are included.
BICR = Blinded independent central review.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

하위군 분석결과



2) 반응 지속기간(DOR)

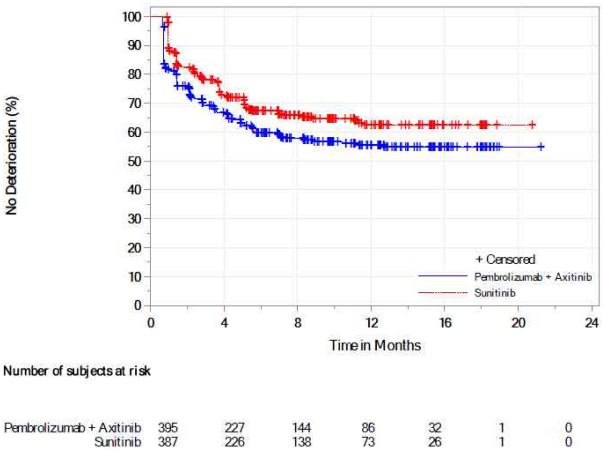
	Pembrolizumab + Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)
Number of subjects with response[†]	256	153
Time to Response (months)		
Mean (SD)	3.5 (1.8)	4.0 (2.1)
Median (Range)	2.8 (1.5-16.6)	2.9 (2.1-15.1)
Response Duration[‡] (months)		
Median (Range)	NR (1.4+ - 18.2+)	15.2 (1.1+ - 15.4+)
Number (%[‡]) of Subjects with Extended Response Duration:		
≥6 months	161 (88.4)	84 (81.2)
≥12 months	58 (70.6)	26 (61.6)

[†] Includes subjects with confirmed complete response or partial response.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
BICR = Blinded independent central review.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.

3) FKSI-DRS & EORTC QLQ-C30

Treatment	N	Deterioration Events(%)	Median TTD (Months) (95% CI)	vs. Sunitinib Hazard Ratio[‡](95% CI)[‡]	vs. Sunitinib p-Value[§]
Pembrolizumab + Axitinib	395	161 (40.8)	Not Reached (12.7, .)	1.44 (1.14, 1.82)	0.999
Sunitinib	387	123 (31.8)	Not Reached (..., .)	---	---

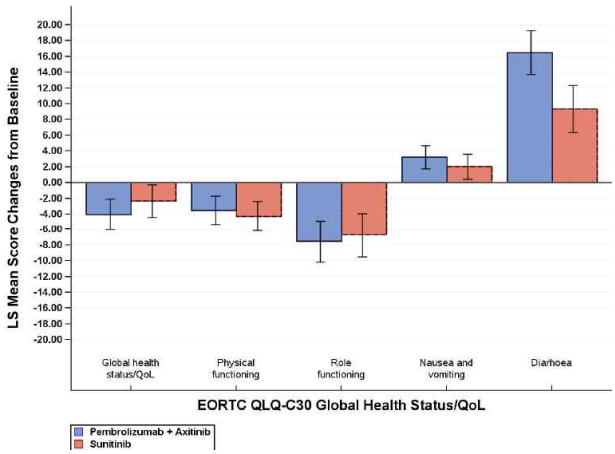
True deterioration is defined as the time to first onset of 3 or more decrease from baseline with confirmation under right-censoring rule (the last observation).
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by international metastatic RCC database consortium (IMDC) risk group (favorable versus intermediate versus poor) and geographic region (North America versus Western Europe versus Rest of the World) .
[§] One-sided p-value based on log-rank test.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.



Treatment	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Week 30 N	Week 30 Mean (SD)	Change from Baseline at Week 30 N	Change from Baseline at Week 30 LS Mean (95% CI)[†]
Pembrolizumab + Axitinib	394	70.90 (21.037)	292	68.61 (18.240)	427	-4.05 (-6.03, -2.07)
Sunitinib	410	72.07 (20.642)	248	72.88 (17.973)	423	-2.35 (-4.44, -0.26)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)	p-Value
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	-1.70 (-4.34, 0.94)	0.207

[†] Based on cLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by timepoint interaction, stratification factors (international metastatic RCC database consortium (IMDC) risk group (favorable versus intermediate versus poor) and geographic region (North America versus Western Europe versus "Rest of the World")) as covariates.
For baseline and Week 30, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Two-sided p-value.
Database Cutoff Date: 24Aug2018.



안전성 분석 결과

총 노출량

	KN426 Data for Pembrolizumab + Axitinib‖ (N=429)	KN426 Sunitinib¶¶ (N=425)	Reference Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy¶ (N=2799)	Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy§ (N=6436)
Duration On Therapy (month)				
Mean	10.5	8.4	6.5	6.8
Median	10.42	7.82	4.17	4.83
SD	5.36	5.44	5.93	6.22
Range	0.03 to 21.22	0.07 to 20.47	0.03 to 30.39	0.03 to 30.39
Number of Pembrolizumab Administration				
Mean	13.8	0.0	11.1	11.0
Median	14.00	0.00	7.00	8.00
SD	8.04	0.00	9.64	9.52
Range	1.00 to 31.00	0.00 to 0.00	1.00 to 59.00	1.00 to 59.00

결과

펨브롤리주맙+엑시티닙의 안전성과 내약성이 수니티닙의 안전성 프로파일과 대체로 비슷한 것으로 입증되었다. 이상반응. 3-5등급, 약물 관련 3-5등급 이상반응의 전체 발생률은 펨브롤리주맙+ 엑시니팁군과 수니티닙군간 유사했음. SAE와 약물 관련 SAE의 발행률은 펨브롤리주맙+ 엑시티닙군에서 수니티닙군에

비해 높았음.

	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	429		425	
with one or more adverse events	422	(98.4)	423	(99.5)
with no adverse event	7	(1.6)	2	(0.5)
with drug-related[T] adverse events	413	(96.3)	415	(97.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	325	(75.8)	300	(70.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	270	(62.9)	247	(58.1)
with serious adverse events	173	(40.3)	133	(31.3)
with serious drug-related adverse events	102	(23.8)	60	(14.1)
who died	11	(2.6)	15	(3.5)
who died due to a drug-related adverse event	4	(0.9)	7	(1.6)
discontinued any drug due to an adverse event	131	(30.5)	59	(13.9)
discontinued Pembrolizumab	89	(20.7)	0	(0.0)
discontinued Axitinib	88	(20.5)	0	(0.0)
discontinued Both Pembrolizumab and Axitinib	33	(7.7)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	111	(25.9)	43	(10.1)
discontinued Pembrolizumab	80	(18.6)	0	(0.0)
discontinued Axitinib	66	(15.4)	0	(0.0)
discontinued Both Pembrolizumab and Axitinib	27	(6.3)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	73	(17.0)	42	(9.9)
discontinued Pembrolizumab	50	(11.7)	0	(0.0)

- 노출량에 대해 보정후 결과에서 3-5등급이 이상사례 및 약물이상반응은 두 군간 차이를 보이지 않았으나 중대한 이상반응 및 투여 중단으로 이어진 약물이상반응 발현 빈도가 2배 이상의 차이를 보였음

① 이상사례 발현 빈도 비교

ALT 상승, AST 상승, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증을 제외하고, 펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 관찰된 이상반응의 빈도, 유형, 중증도는 펨브롤리주맙 단일요법의 기 확립된 안전성 프로파일 및 임상시험 A4061051에서 관찰된 엑시티닙의 안전성 프로파일을 토대로 예상된 대로였음

펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 관찰된 이 반응의 전체 발생률은 RSD(reference safety data)에서 관찰된 것과 비슷했음

다음 이상반응들은 발생률이 펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 더 높았음(차이 10% 이상): 설사, 고혈압, 갑상선기능저하증, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, ALT 상승, AST 상승, 발성장애, 단백뇨, 구내염, 점막염증. 이들 이상반응 중 몇몇은 엑시티닙의 이미 알려진 안전성 프로파일을 토대로 펨브롤리주맙+엑시티닙 병용요법에서 예상된 것이었음. 갑상선기능저하증, ALT 상승, AST 상승을 제외하고 이들 이상반응의 발생률은 임상시험 A4061051의 엑시티닙 군과 비교해 비슷했음

② 약물이상반응 발현 빈도 비교

ALT 상승, AST 상승, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증을 제외하고, 펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 관찰된 약물 관련 이상반응의 빈도, 유형, 중증도는 펨브롤리주맙 단일요법의 기 확립된 안전성 프로파일 및 임상시험 A4061051에서 관찰된 엑시티닙의 안전성 프로파일을 토대로 예상된 대로였음

펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 관찰된 약물 관련 이상반응의 전체 발생률은 RSD에서 관찰된 것보다 더 높았음. 다음 이상반응들은 발생률이 펨브롤리주맙+엑시티닙 군에서 더 높았음(차이 10% 이상): 설사, 고혈압, 갑상선기능저하증, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, ALT 상승, AST 상승, 발성장애, 식욕 감퇴, 오심, 단백뇨, 구내염, 점막염증. 이들 이상반응 중 몇몇은 엑시티닙의 이미 알려진 안전성 프로파일을 토대로 펨브롤리주맙+엑시티닙 병용요법에 예상된 것이었음. 갑상선기능저하증, ALT 상승상승, AST 상승을 제외하고 이들 이상반응의 발생률은 임상시험 A4061051의 엑시티닙 군과 비슷했음

③ 3-5등급의 이상사례

엑시티닙과 병용한 펨브롤리주맙 군에서 가장 빈번하게 보고된 3-5등급의 이상반응은 고혈압, ALT 상

승, AST상승, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증 이었음. 고혈압과 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증은 엑시티닙에서 잘 알려진 이상반응임
펨브롤리주맙에 의한 3-5등급의 이상사례 중 ALT 상승, AST상승, 설사는 기존의 펨브롤리주맙의 단독투여시보다 높은 비율로 발생하였음
펨브롤리주맙의 엑시티닙과의 병용시 ALT상승, AST 상승, 설사의 빈도가 대조군 수니티닙과 비교시 또는 펨브롤리주맙의 단독투여와 비교하였을 때 발생비율이 높았음
약물이상반응 발생한 발성이상은 3-5등급의 이상사례는 아니였으나, 기존의 펨브롤리주맙의 투여시 보이지 않았던 이상사례중 하나임
④ 중대한 이상반응
발생했던 중대한 이상반응 중 폐렴, 장염 등은 비록 수니티닙군과 기존의 펨브롤리주맙 단독투여와 유사항 발생비율을 보였던, ALT, AST상승, 설사 등은 수니티닙군 및 펨블로리주맙의 단독투여군보다 높은 발생률을 보였음
⑤ AE로 인한 투여중단
- 투여중단한 피험자의 비율은 펨브롤리주맙+ 엑시티닙 41% 및 수니티닙군은 56.9%였음. 이상사례로 인한 투여중단은 펨브롤리주맙+ 엑시티닙 12.1% 수니티닙군 13.4%로 수니티닙군이 높았음

면역원성 분석 결과
단일요법으로 펨브롤리주맙의 기존 면역원성 평가는 여러 적응증을 통틀어 다수의 환자로 구성된 충분히 큰 규모의 데이터세트를 세트를 토대로 관찰된 총 치료후 항약물항체(ADA) 발생률이 낮고(1.4%-3.8%) 중화항체의 발생률역시 낮았음(0.4-1.6%). 이 분석에서 안전성 유효성에 영향을 주지 않았음
본 임상시험에서 발생한 ADA발생률은 약 6%로 단독투여시 수치상 더 높고 중화항체 발생률은 0.8%였음
제출한 결과에서 펨브롤리주맙의 농도가 항체양성인 피험자의 혈중농도(red dot)가 항체음성인 피험자의 혈중농도(grey line)보다 낮은 것으로 보임
ADA의 발생에 따른 안전성 결과 비교

	negative		non-TE nAB Neg		non-TE nAB Pos		TE nAB Neg		TE nAB Pos	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	358		5		2		21		3	
with one or more adverse events	354	(98.9)	5	(100.0)	2	(100.0)	21	(100.0)	3	(100.0)
with no adverse event	4	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	349	(97.5)	4	(80.0)	2	(100.0)	21	(100.0)	3	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	269	(75.1)	4	(80.0)	2	(100.0)	17	(81.0)	3	(100.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	221	(61.7)	3	(60.0)	2	(100.0)	16	(76.2)	2	(66.7)
with serious adverse events	147	(41.1)	3	(60.0)	1	(50.0)	10	(47.6)	2	(66.7)
with serious drug-related adverse events	84	(23.5)	3	(60.0)	1	(50.0)	6	(28.6)	1	(33.3)
who died	13	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	100	(27.9)	3	(60.0)	2	(100.0)	11	(52.4)	1	(33.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	81	(22.6)	1	(20.0)	2	(100.0)	9	(42.9)	1	(33.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	61	(17.0)	2	(40.0)	1	(50.0)	5	(23.8)	1	(33.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	41	(11.5)	1	(20.0)	1	(50.0)	3	(14.3)	1	(33.3)

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

○ **(KEYNOTE-427)** 국소 진행성 또는 전이성 신세포암의 치료로서 펨브롤리주맙을 평가하기위한 제Ⅱ상, 단일군, 공개라벨, 단일요법 임상시험
(시험목적)
1차 목적
- 투명세포 신세포암 환자들을 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)

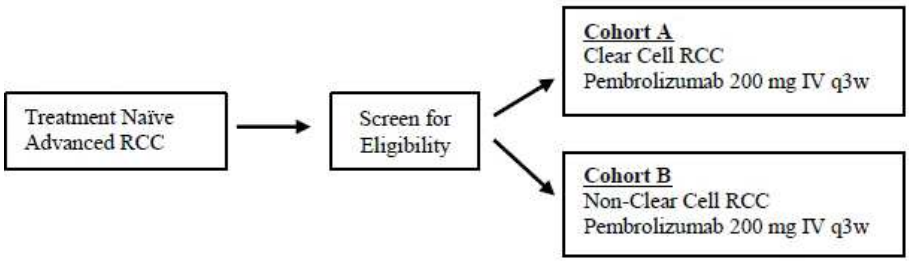
- 비투명세포 신세포암 환자들을 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)

2차 목적

- 투명세포 또는 비투명세포 신세포암 환자들을 대상으로 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 반응기간(DOR), 질병조절률(DCR), 무진행생존기간(PFS), 그리고 전체 생존기간(OS)을 코호트별로 추정
- 투명세포 신세포암 또는 비-투명세포 신세포암 환자들을 대상으로 pembrolizumab의 안전성 및 내약성을 코호트별로 평가
- 투명세포 또는 비투명세포 신세포암 환자들을 대상으로 IMDC위험분류를 활용하여 시험대상자 집단을 코호트 별로 설명

펨브롤리주맙의 안전성 내약성 평가

• (임상디자인)



• (대상질환자) 18세이상의 국소 진행성 도는 전이성 신세포암 환자로 , 이전에 전신치료 경험이 없음

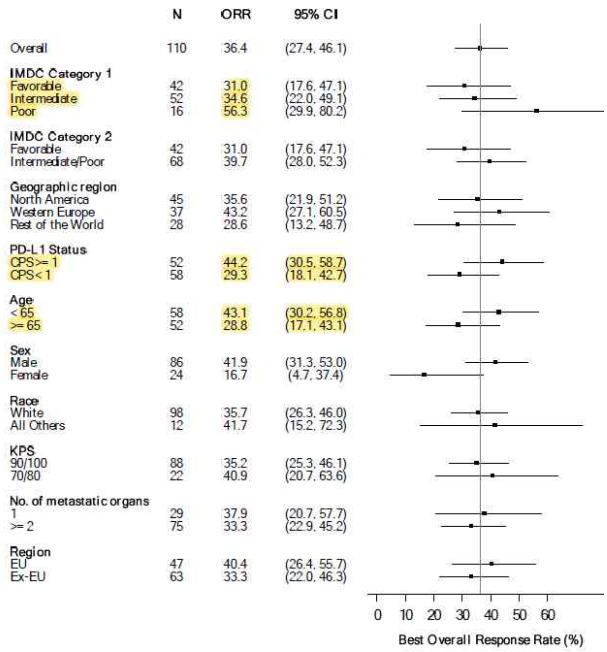
• (시험대상자수) 110명

• 임상시험 결과(date cut off 2018.9.7.)

1)객관적 반응률 (Corhort A에 한하여)

Response Evaluation	Cohort A		
	n	%	95% CI[†]
Subjects in population	**110**		
Complete Response (CR)	3	2.7	(0.6, 7.8)
Partial Response (PR)	37	33.6	(24.9, 43.3)
Objective Response (CR+PR)	**40**	**36.4**	**(27.4, 46.1)**
Stable Disease (SD)	35	31.8	(23.3, 41.4)
Disease Control (CR+PR+SD ≥ 6 months)	**63**	**57.3**	**(47.5, 66.7)**
Progressive Disease (PD)	33	30.0	(21.6, 39.5)
No Assessment [§]	2	1.8	(0.2, 6.4)

[†] Based on binomial exact confidence interval method for binomial data.
[§] 'No Assessment' includes subjects discontinuing or death before the first post-baseline scan.
For best overall response of CR and PR, only confirmed responses are included.
Database Cutoff Date: 07Sep2018



2) 2차 평가변수 결과

DOR

	Cohort A (N=110)
Number of subjects with response†	40
Time to Response† (months)	
Mean (SD)	3.6 (2.1)
Median (Range)	2.8 (2.5-12.9)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (2.3 - 18.0+)
Number (%‡) of Subjects with Extended Response Duration:	
≥3 months	36 (92.4)
≥6 months	29 (76.8)
≥12 months	18 (63.6)

† Includes subjects with confirmed complete response or partial response.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
Database Cutoff Date: 07Sep2018

PFS

	Cohort A
Subjects in Population	110
Number (%) of Subjects with PFS Events	73 (66.4)
Person-Months	943
Event Rate/100 Person-Months	7.7
Median PFS (Months)‡	7.1
95% CI for Median PFS‡	(5.6,11.0)
PFS rate at 3 Months in % (95% CI)‡	72.1 (62.6, 79.6)
PFS rate at 6 Months in % (95% CI)‡	58.0 (48.0, 66.7)
PFS rate at 12 Months in % (95% CI)‡	37.6 (28.2, 46.9)

Progression-free survival is defined as time from first MK-3475 200 mg Q3W administration to disease progression, or death, whichever occurs first.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 07Sep2018

OS

	Cohort A
Subjects in population	110
Number (%) of Death	23 (20.9)
Person-Months	1845.0
Event Rate / 100 Person-Months(%)	1.2
Median Survival (Months)†	NR
95% CI for Median Survival†	NR
OS Rate at 3 Months in %† (95%)	97.3 (91.78,99.11)
OS Rate at 6 Months in %† (95%)	92.7 (85.98,96.29)
OS Rate at 12 Months in %† (95%)	88.2 (80.52,92.96)

OS: Overall survival
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not reached
Database Cutoff Date: 07Sep2018

안전성 결과

	Cohort A	
	n	(%)
Subjects in population	110	
with one or more adverse events	108	(98.2)
with no adverse event	2	(1.8)
with drug-related† adverse events	89	(80.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	50	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	30	(27.3)
with serious adverse events	43	(39.1)
with serious drug-related adverse events	20	(18.2)
who died	3	(2.7)
discontinued drug due to an adverse event	20	(18.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	15	(13.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	11	(10.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	7	(6.4)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 탐색 임상시험 KN-427을 통하여 국소 진행성 도는 전이성 신세포암의 펨브롤리주맙의 효과 평가 결과 투명세포에서 전체 36.4%의 반응률을 보였음
  - IMDC분류시 Favorable한 군의 반응률이 31%(17.6-47.1), 중간-고위험군의 반응률이 39%(28-52)의 결과를 보였음
  - 하위군 분석 결과 CPS 1%를 기준을 반응률을 분석한 결과 1%이상인군이 44.2%, 미만인군이 29.3%를 보였음.
- 치료적 확증 임상시험(KN-426) 전신요법으로서 이전 치료의 경험이 없는(12개월 이전 보조요법 또는 신보조요법으로 투여받은 환자 포함) 국소 진행성 또는 전이성 투명세포 신세포암 환자를 대상으로 I~II기 20%, III기 30% 및 IV기 50%환자를 대상으로 펨브롤리주맙과 엑시티닙의 병용요법과 수니티닙의 투여를 비교한 결과를 제출하였음
  - 병기 I~III기의 환자를 포함하여 임상진행의 적절성 여부 및 병기(III기/IV기)에 따른 하위군 분석결과가 필요함
  - IMDC분류시 Favorable한 군의 OS결과가 대조군대비 HR 0.64 (95%CI 0.24-1.68)로 넓은 범위의 위험비의 결과를 보였으나, 신뢰구간의 범위가 넓어 유익성을 판단하기 쉽지 않음.

- PD-L1발현률을 1%를 기준으로 하위군 분석결과를 제출하였으나, 펨브롤리주맙의 두경부암, 비소세포폐암 등 다른 암종에서의 임상결과에서 CPS 10% 또는 TPS 50%를 기준으로 유효성 결과의 차이값이 컸음. 비록 임상시험계획 당시 층화인자로 설정되지 않았지만(층화인자료 설정되지 않은 사유도 기재 필요함) PD-L1발현률에 따른 하위군 분석결과 제출이 필요하다고 판단됨

- 키트루다주(펨브롤리주맙)의 본사허가사항(CCDS)에 대한 일상적이고 지속적인 검토의 일환으로, CCDS Section 5 (약물상호작용 및 기타 형태의 상호작용)에서 기술된 코르티코스테로이드의 사용에 대한 내용이 평가되었다. 펨브롤리주맙의 CCDS는 Section 5에 다음과 같은 내용을 포함한다: “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. [경고 및 주의사항(4) 참고]”

  그리고 이번에, 다른 화학요법제와 병용하여 펨브롤리주맙으로 치료한 환자에게서 코르티코스테로이드의 사용을 명확히 하기 위해 CCDS Section 5에 추가적인 지침이 제공되었다. 2 건의 대규모 무작위 3상 임상시험(KEYNOTE-189 및 KEYNOTE-407)에 근거하여, 표준 백금 이중 화학요법제와 병용한 펨브롤리주맙은 이제 비편평 및 편평 비소세포폐암에 대한 치료 표준이 되었다. 이 두 건의 임상시험에서 코르티코스테로이드가 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응을 완화하기 위한 목적의 전치료로 사용된 바가 있다[Ref. 5.4: 04ZK0V, 052MDL]. 따라서 이러한 임상시험 내용과 일관성을 유지하기 위하여 CCDS Section 5에 다음과 같이 추가적인 내용을 기술하여 코르티코스테로이드의 사용을 더욱 명확하게 설명하고자 한다: “이 약을 화학요법제와 병용하여 투여할 때, 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응 완화의 목적으로 코르티코스테로이드를 전치료로 사용할 수 있다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- KN-426임상시험에서 펨브롤리주맙과 엑시티닙과의 병용군은 수니티닙군과 이상사례, 약물이상반응 및 3-5등급이 이상사례 발생비율이 높았음
  - 노출량에 대해 보정후 결과에서 3-5등급이 이상사례 및 약물이상반응은 두 군간 차이를 보이지 않았으나 중대한 이상반응 및 투여 중단으로 이어진 약물이상반응 발현 빈도가 2배 이상의 차이를 보였음
- 펨브롤리주맙과 엑시티닙의 병용시 ALT의 증가, AST의 증가, 발성이상, 설사, 신장손상은 대조군 수니티닙 및 펨브롤리주맙의 단독투여군(통합된 safety data)와 비교시 발현의 빈도가 높았으며, ALT의 증가, ASL의 증가, 설사, 신장손상은 중대한 사례 및 중등의 사례의 발현 빈도도 높았음
  - ALT 및 AST의 증가는 용법・용량의 용량조절로 이어짐
  - 고혈압 및 손바닥-발바닥 홍반감각이상은 발생비율은 높았으나 엑시티닙의 이상반응으로 알려져 있음

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 진행성 또는 전이성 신세포함 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험결과 수니티닙군과의 1차 분석결

과 전체 생존률에서 위험비 0.53 (95%CI 0.38, 0.74, p=0.00005)로 임상적으로 의미있게 개선되었다.
- 또한 PFS HR 0.69 (95%CI 0.57, 0.84, p=0.00014) 및 ORR 펨브롤리주맙+엑시티닙 59.3% vs 수니티닙 35.7%의 결과로 이를 뒷받침하고 있음.
- 제출한 결과는 1차 중간분석결과로 OS(2.3%), PFS(0.3%)에 배정된 알파값은 단측 OS 0.0001, PFS 0.002에 만족하는 기준으로 1차 중간분석시 OS 및 PFS에 알파값이 이월되어 ORR분석이 이루어지면 우월성을 입증시에 시험군의 우월함이 입증되었다고 판단함. 따라서 통계적 최종 분석이 이루어졌음

* 최종 통계적 분석에 따라 추후 통계적 분석이 별도 없으며 임상시작 후 약 3년간의 안전성 정보가 축적되어 추가 허가조건부여 없이 적응증을 추가하여도 무방하다고 판단함

- 하위군 분석결과시 IMDC분류시 양호한 군에서의 대조군 대비 시험군의 우월함을 별도로 입증하지 않았지만 전체 생존률 및 반응률에서도 치료적 유익성이 있음을 확인하였으며, 임상시험 계획시 전체군에 대한 통계분석을 통하여 통계적으로 유익성을 입증하였으므로 전체군의 효능효과를 부여하는 것이 타당하다고 판단됨

- 엑시티닙과의 병용으로 인한 간독성(ALT, AST 및 빌리루빈의 증가) 발생빈도가 높았으나, 별도의 용량조절로 이상반응발생에 따른 펨브롤리주맙과 엑시티닙의 투여를 조절하고 있으며, 이를 모니터링 할 수 있도록 일반적 주의에 이 사항을 포함하였음
- 펨브롤리주맙과 엑시티닙과의 병용으로 인하여 간독성의 위험이 있으나 약물이상반응이 회복가능하고 관리가 가능하였으며, 유효성 측면에서 대조군 수니티닙과 비교하여 전체생존률 및 무진행생존률에서 통계적으로 유의한 결과를 보임에 따라 위해성보다 유익성이 높다고 판단하여 적응증의 추가가 타당하다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 승인(2019.4.19)
  - in combination with axitinib, for the first-line treatment for patients with advanced RCC

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 제품과의 변경대비표로 갈음