의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.04.23	접수번호	20200088666
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		
신청 사항	효능효과	최종 허가사항 참조		
	용법용량	**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 권장되는 초기 용량은 1일 1회 20mg 경구 투여이며 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생전까지 투여한다. 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 (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 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)</td><td>중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우</td><td>이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*</td></tr>
<tr><td></td><td>중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>기타 면역-매개 약물이상반응</td><td>중증도와 이상사례의 유형에 따라 (2등급 또는 3등급)</td><td>이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*</td></tr>
<tr><td></td><td>중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급)</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>주입 관련 반응</td><td>중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급)</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
</table>
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.

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.
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2015.03.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및</td><td>붙임 참조</td></tr>
</table>

	사용기간			
	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
PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 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

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
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 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS)	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	이 약의 투여를 영구 중단한다.

또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)	독성표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우	
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.

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. 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 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 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 + 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. 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[ǂ]	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.
[ǂ] 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%), 저마그네슘

혈증(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 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 12에 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	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

* 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

부신기능부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신기능부전으로 인해 이 약

을 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. 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 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 투여

를 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, 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 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 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)

○ 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)(접수번호 : 20190187470)

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'20.4.23	사전검토 완료	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'20.5.21		-	-	-	-

<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]

- 이전 전신요법 이후 MSI-H/dMMR이 아닌 자궁내막암 환자에 대해 렌바티닙과의 병용요법으로서 효능효과를 신청하였다.
- 제출한 탐색 임상시험(KEYNOTE-146)결과와 기존 화학요법과 간접비교 결과, 치료적 유익성이 있다고 판단하였다.
- 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)

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

- 자궁내막암 렌바티닙과의 병용요법에 대한 임상시험결과 제출

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 자궁내막암 개요

질병의 배경

종종 자궁내막암이라고도 하는 자궁체부암종은 전 세계 여성들 사이에서 여섯 번째로 흔한 암이며, 2018년 기준 신규 진단 증례는 38만 2069건으로 집계된다(Ferlay et al., 2018). 자궁내막암은 전 세계 여성의 암 관련 사망 원인 순위에서 14위를 차지하며, 2018년에 해당 사망 건수는 약 9만 건이었다(Ferlay et al., 2018).

미국 안에서는 자궁암이 여성들에게 네 번째로 흔한 암이다(American Cancer Society, 2019). 미국암학회는 미국 여성 40명 중 약 1명꼴로 일생 중 언젠가 자궁암에 걸린다고 추정한다. 2019년에 미국에서만 자궁내막암종과 자궁육종을 포함한 자궁암 6만 1880건이 새로 진단되고 약 1만 2160명의 여성 환자가 자궁암으로 사망할 것으로 예측된다(American Cancer Society, 2019).

자궁암의 가장 흔한 조직학 아형은 자궁내막(자궁의 내부 표면)의 선암종이다. 자궁내막 선암종은 보통 제1형과 제2형이라는 2가지 조직학 카테고리로 세분된다. 제1형은 더 흔하지만 덜 공격적이고, 신규 발생 증례의 70-80%를 차지하고, 자궁내막모양 조직학이 대부분이다(Kerr, 2017). 이와 대조적으로 제2형은 예후가 더 불량하며 에스트로겐 활성화와 뚜렷한 관련성을 보이지 않는다(Fleming, 2015; Tran and Gehrig, 2017; Makker, et al., 2017). 등급이 더 높은 선암종이 여기에 해당하며 보통은 비-자궁내막모양 조직학(예: 투명세포 아형 및 장액세포 아형)을 보인다. 재발한 상황에서는 장액세포 아형이나 투명세포 아형처럼 고등급의 공격적인 종양이 더 흔해진다(Ramondetta, et al., 2001; del Carmen, et al., 2012; Slomovitz, et al., 2003).

자궁내막암종의 예후는 질병 병기에 크게 좌우된다. 처음 진단 시점에는 증례의 67%가 국소 암에 머물고 국부 전이가 있는 환자의 비율은 21, 원위 전이가 있는 환자의 비율은 약 9%이다(Howlader, et al., 2019). 암이 국소에 머무는 환자들의 5년 생존율은 95%지만, 국부 전이나 원위 전이가 발생한 환자들의 5년 생존율은 각각 69% 및 16.8%이다(Howlader, et al., 2019). 조기에만 진단된다면 경과가 긍정적임에도, 자궁내막암종 증례의 약 20%는 재발해 불량한 경과가 불가피해진다(Suhaimi, et al., 2016). 재발한 자궁내막암종 환자 집단은 조직학 아형과 등급, 최초 진단 시점의 병기, 이전 치료력, 무재발 상태 지속 구간의 기간, 재발 부위(원위 또는 국소) 면에서 제각각인 환자들이 혼재한다(Obel, et al., 2006). 일반적

으로 진행되었거나 재발한 자궁내막암으로 진단된 여성 환자의 예후는 절망적이어서, 생존 기간 중앙값이 12개월에 불과하다(Makker, et al., 2017).
최근 연구들에서는 DNA 내에서 염기서열이 반복되는 작은 조각이 정상보다 짧거나 긴, 다시 말해 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)이 존재하는 암이 식별되었다(Murali, et al., 2018). 현미부수체 불안정성(MSI)은 DNA 미스매치 복구(mismatch repair, MMR) 효소가 무작위 돌연변이를 복구시키지 못하는(즉, MMR 결손[dMMR]) 결과로 생기며 이는 암 발생으로 이어진다. MSI/MMR 상태는 재발한 자궁내막암종의 치료 결정에 지대한 영향을 미치는 핵심 요소이다.

진행성 자궁내막암의 현행 1차 치료와 의학적 미결과제
자궁내막암종의 치료 내용은 등급, 조직학, 질병 병기, MSI/MMR 상태에 따라 크게 달라질 수 있다. 현재 가장 선호되는 자궁내막암종의 1차 선택 치료법은 방사선요법이나 화학요법을 병행하거나 병행하지 않는 자궁적출술과 양측 난관-난소절제술이다(Tran and Gehrig, 2017). 미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 가이드라인에 따르면 전이되었거나 재발했거나 위험성이 높은 환자를 위한 표준 1차 선택 전신요법 치료는 백금 기반 화학요법이다(NCCN, 2019). 하지만 진행된(즉, 수술 불가능하거나 재발했거나 전이된) 환자 대부분은 보통 완치가 불가능하고 예후가 불량하므로, NCCN 가이드라인은 이 질병 상태에 대한 의학적 과제 해결의 시급성이 큼을 인정하여 이런 환자들에게 임상시험에 참여할 것을 강력하게 권장한다.
이전에 1차 선택 백금 기반 화학요법 치료 후 질병이 진행한 경우는 자궁내막암종의 치료로서 공식 승인되었거나 널리 인정되는 표준 치료 전략이 없는 실정이며, 자궁내막암종을 포함해 MSI-H/dMMR인 고형암이라는 특정 하위세트에 대해서만 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)이 펨브롤리주맙을 신속승인했다(KEYTRUDA package insert, 2019). 논문 53건을 추린 환자 1만 2000명 이상의 데이터를 바탕으로 최근 내부적으로 실시된 메타분석에 의하면, MSI-H 자궁내막암종과 dMMR 자궁내막암종의 전체 유병률이 각각 26%와 25%로 파악된다(Lorenzi, et al., 2018). 따라서, 자궁내막암종 환자 대부분의 아형은 MSI-H/dMMR이 아닐 것이다. 현재, MSI-H/dMMR이 아닌 자궁내막암종에 대해 공식 승인된 치료제는 존재하지 않는다.
1971년에 Megace® (megestrol acetate)이 진행성 자궁내막암종의 고식적 치료로서 미국 FDA에 의해 승인되었다. 하지만 여전히 제한적인 임상 혜택과 상당한 독성을 감수하고 세포독성 화학요법제가 실질적인 기본 2차 선택 치료로 사용되고 있으며 널리 인정되는 표준 치료 전략은 없는 실정이다.

진행성 자궁내막암종의 2차 선택 치료를 평가한 임상시험
이 치료 설정에서 평가된 치료들의 유효성 범위를 더 정확하게 이해할 목적으로 의뢰자가 체계적 문헌 검토를 실시하여 이전 치료 경험이 있는 진행된(절제불가능한 및/또는 전이된) 또는 재발한 자궁내막암종 환자(생체표지자 상태를 따지지 않은 모든 유형 환자)를 대상으로 전신요법 치료의 유효성과 안전성을 평가한 임상시험 관련 논문을 검색하였다.
체계적 문헌 검토 검색을 거쳐 추려진 임상시험 73건(치료군 84개)의 데이터를 바탕으로 기존 문헌보고 종양반응률을 결정하기 위한 메타분석을 실시하였다.

문헌 대조값으로서 이중 아크사인(arcsine) 변환을 통해 산출된 ORR 추정치는 9% (95%CI: 7, 11)였다. 고정효과 모델을 이용한 분석 결과도 비슷했다(ORR: 10% [95% CI: 8, 11]). 임상시험들의 반응지속 기간(duration of response, DOR) 데이터는 제한적이었는데, DOR 데이터가 존재하는 임상시험은 6건뿐으로 보고된 범위는 3.1-10.9개월이었다.

메타분석에서는 NCCN 가이드라인이 권장하는 치료인지 아닌지 여부에 따라 정의된 하위군 분석도 실시되었다. NCCN 하위군에 임상시험 27건 그리고 비-NCCN 하위군에 임상시험 51건이 포함되었다. 임의효과 메타분석에서 NCCN 하위군에 대한 전체 ORR(Freeman-Tukey법)은 13%(95% CI: 9, 17)로 추정되었고 비-NCCN 하위군에 대한 ORR 추정치는 7%(95% CI: 5, 9)였다. 고정효과 모델을 이용하여 분석했을 때도 비슷한 결과가 도출되었다.

체계적 문헌 검토를 통해 검색된 대규모 무작위배정 제3상 임상시험은 몇 건 되지 않았다. 검색된 임상시험 2건은 모두 화학요법 대조군과 비교한 전체 생존 기간(overall survival, OS) 개선이라는 1차 목적을 이루는 데 실패했다. 진행성 자궁내막암종 여성 환자를 대상으로 2차 선택 치료로서 익사베필론을 파클리탁셀이나 독소루비신과 비교 평가한 제3상 임상시험에서는 ORR이 각각 15.2% 및 15.7%였고 OS 중앙값이 각각 10.9개월 및 12.3개월이었다(McMeekin, et al., 2015). 더 최근에 수행된 제3상 임상시험에서는 국소 진행성이거나 재발했거나 전이된 자궁내막암종 환자를 대상으로 2차 선택 치료로서 조프타렐린을 독소루비신과 비교 평가했을 때 ORR이 각각 12.5% 및 14.1%였다(Miller, et al., 2018). OS는 두 군 모두 불량해서, 중앙값이 조프타렐린 군 10.9개월 그리고 독소루비신 군 10.8개월이었다.

요약하면, 종양 생물학에 대한 이해가 발전하고 있음에도 진행성 또는 전이된 자궁내막암종 환자 대부분의 치료 경과에는 실질적 개선이 이뤄지지 않고 있다. 치료제들의 유효성이 좋지 않고 독성이 상당한 탓에 환자들의 치료 경과가 여전히 절망적이므로, 이들이 의학적 과제 해결이 특히 시급한 환자 집단이라는 현실이 강조된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역매개 이상반응 및 간독성

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: 2상 1건, 1b/2상 1건, 1상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

<유효성·안전성시험 개요>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 및 디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
1b	KEYNOTE-028 Ongoing	진행성 고형암 환자를 대상으로 Pembrolizumab (MK-3475)을 평가한 제Ib상 임상시험	PD-L1 positive participants advanced endometrial cancer participants N=24	Pembrolizumab monotherapy (10 mg/kg Q2W)	ORR	내약성 양호
1b/2	Study E7080-A001-111/ KEYNOTE-146	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial	이전에 최소 1가지 이상의 전신 항암요법으로 치료받은 이력이 있는 EC 환자, 총108명	Phase 1b: 렌바티닙 24 mg or 20 mg orally QD plus 펨브롤리주맙 200 mg Q3W Phase 2: 렌바티닙 20 mg orally QD plus 펨브롤리주맙 200 mg Q3W	ORR, DOR	적응증 유효성 세트의 시험대상자에서 IIR을 바탕으로 한 RECIST 1.1에 따른 ORR은 38.3%(95% CI: 28.5, 48.9)였는데 BOR로 CR을 달성한 시험대상자가 10.6%, PR을 달성한 시험대상자가 27.7%였다. 최장 DOR은 33.1개월이었으며 지속되고 있었다. 반응자 36명 중 25명이 적어도 6개월 이상 지속된 DOR을 보였으며, DOR이 최소 6개월 이상일 확률 추정치는 0.76이었다. 시험대상자 8명은 적어도 1년 이상 지속된 DOR을 보였으며 DOR이 최소 1년 이상일 확률 추정치는 0.51이었다.

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(E7080-A001-111/ KEYNOTE-146) 자궁내막암종, NSCLC, 신세포암, 요로상피암, HNSCC, 흑색종 등 전이성 고형암 환자들을 대상으로 렌바티닙과 펨브롤리주맙 병용요법을 평가하기 위해 현재 진행 중인 공개 라벨, 제1b/2상 임상시험

(시험목적)

1차 목적

- 표준 RECIST 1.1에 따른 독립적 영상검토에 근거한 ORR과 DOR 평가

*protocol-specified primary objectives

1b상(part I)

- 펨브롤리주맙 200mg 3주에 1회와 병용할 렌바티닙의 최대내약용량(MTD)와 권장 제2상 용량(RP2D)를 결정

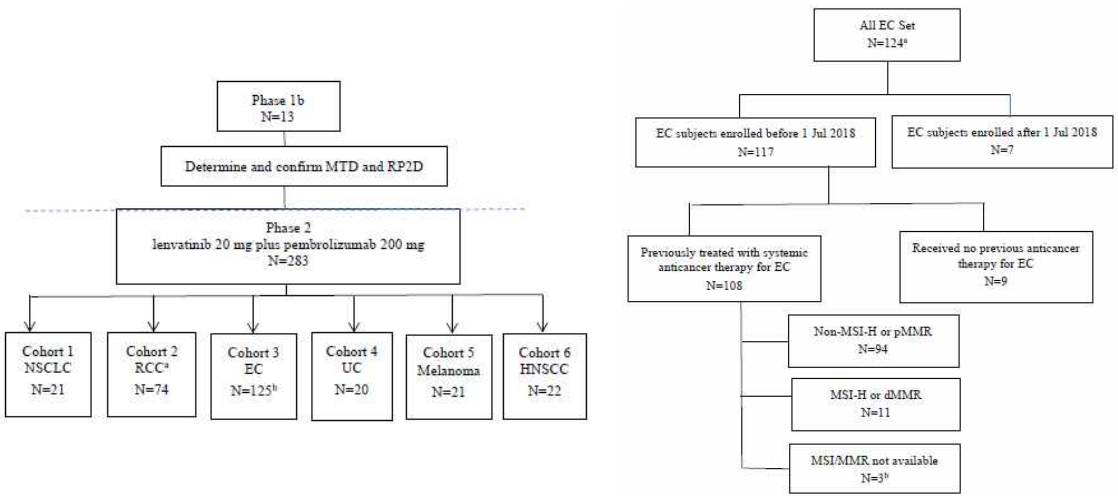
2상(part II)

-제24주에 면역 관련 고형암 반응평가 기준(immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, irRECIST)에 따른 시험자 검토에 근거한 ORR(즉, ORR[Week 24])을 평가

2차 목적

- 안전성평가
- 연구자에 의한 irRECIST 기준에 따른 ORR DOR, DCR, CBR, PFS
- OS

•(임상디자인)



•(제2상 파트의 주요 선정기준)

조직학적으로 확진된 자궁내막암종, 이전 전신요법 0~2 차수 (의뢰자와 협의된 경우는 예외), RECIST 1.1에 따른 측정 가능 질병, 만 18세 이상; ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도 상태(performance status, PS) 점수 0 또는 1; 항고혈압 약물의 사용 여부와 무관하게 적절히 조절되는 혈압(blood pressure, BP); 적합한 신장・골수・간・혈액응고 기능. 주요 제외기준에는 다음이 포함되었다: 지난 6개월 이내의 유의한 심장 장애; 치료받지 않은 뇌전이; 스테로이드 치료가 필요한 비감염성 간질폐렴의 병력이 있거나 현재 존재함; 장기 동종이식의 이력; 사람면역결핍바이러스나 B형 간염, C형 간염에 대한 양성 상태.

• (시험대상자수) 자궁내막암 환자 108명

	Lenvatinib 20 mg QD +Pembrolizumab 200 mg Q3W n (%)					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N=283)
Full Analysis Set	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	124 (100.0)	159 (100.0)	283 (100.0)
Safety Analysis Set	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	124 (100.0)	159 (100.0)	283 (100.0)
Endometrial Carcinoma (EC) Analysis Set	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	124 (100.0)	NA	NA

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N=283)
Age (y)						
Mean (SD)	65.1 (7.60)	65.4 (7.42)	62.4 (9.45)	65.3 (7.83)	63.2 (11.30)	64.1 (9.97)
Median	66.0	66.0	66.0	66.0	64.0	65.0
Min, Max	40, 80	40, 80	43, 71	40, 85	31, 87	31, 87
Age Group (y), n (%)						
<65	41 (38.0)	36 (38.3)	4 (36.4)	47 (37.9)	80 (50.3)	127 (44.9)
≥65	67 (62.0)	58 (61.7)	7 (63.6)	77 (62.1)	79 (49.7)	156 (55.1)
Sex, n (%)						
Male	NA	NA	NA	NA	117 (73.6)	117 (41.3)
Female	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	124 (100.0)	42 (26.4)	166 (58.7)
Race, n (%)						
White	93 (86.1)	81 (86.2)	9 (81.8)	108 (87.1)	140 (88.1)	248 (87.6)
Black or African American	6 (5.6)	6 (6.4)	0 (0.0)	7 (5.6)	9 (5.7)	16 (5.7)
Other	9 (8.3)	7 (7.4)	2 (18.2)	9 (7.3)	9 (5.7)	18 (6.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Region, n (%)						
US	93 (86.1)	81 (86.2)	9 (81.8)	101 (81.5)	155 (97.5)	256 (90.5)
Non-US	15 (13.9)	13 (13.8)	2 (18.2)	23 (18.5)	4 (2.5)	27 (9.5)
BMI (kg/m^2)						
N	108	94	11	123	159	282
Mean (SD)	30.29 (7.664)	30.33 (7.861)	30.24 (7.048)	30.08 (7.426)	28.09 (6.565)	28.96 (7.011)
Median	30.55	30.65	30.50	30.10	26.70	27.75
Min, Max	14.0, 58.6	14.0, 58.6	20.8, 44.7	14.0, 58.6	18.0, 61.0	14.0, 61.0
ECOG Performance Status, n (%)						
0	53 (49.1)	49 (52.1)	1 (9.1)	62 (50.0)	77 (48.4)	139 (49.1)
1	55 (50.9)	45 (47.9)	10 (90.9)	62 (50.0)	82 (51.6)	144 (50.9)
FIGO Stage at Diagnosis for EC, n (%)[a]						
I	37 (34.3)	31 (33.0)	4 (36.4)	42 (33.9)	NA	NA
II	6 (5.6)	5 (5.3)	1 (9.1)	9 (7.3)	NA	NA
III	23 (21.3)	21 (22.3)	2 (18.2)	26 (21.0)	NA	NA
IV	37 (34.3)	33 (35.1)	4 (36.4)	41 (33.1)	NA	NA
Not Assigned	5 (4.6)	4 (4.3)	0 (0.0)	6 (4.8)	NA	NA
PD-L1 Status, n (%)[b]						
Positive	53 (49.1)	46 (48.9)	7 (63.6)	60 (48.4)	88 (55.3)	148 (52.3)
Negative	43 (39.8)	39 (41.5)	4 (36.4)	52 (41.9)	45 (28.3)	97 (34.3)
Not Available	12 (11.1)	9 (9.6)	0 (0.0)	12 (9.7)	26 (16.4)	38 (13.4)
FIGO grade for EC, n (%)[a]						
Grade 1	13 (12.0)	10 (10.6)	3 (27.3)	16 (12.9)	NA	NA
Grade 2	19 (17.6)	15 (16.0)	4 (36.4)	22 (17.7)	NA	NA
Grade 3	76 (70.4)	69 (73.4)	4 (36.4)	86 (69.4)	NA	NA
Histologic Subtype for EC, n (%)						
Endometrioid adenocarcinoma	55 (50.9)	46 (48.9)	8 (72.7)	67 (54.0)	NA	NA
Serous adenocarcinoma	35 (32.4)	33 (35.1)	0 (0.0)	39 (31.5)	NA	NA
Clear cell adenocarcinoma	6 (5.6)	5 (5.3)	1 (9.1)	6 (4.8)	NA	NA
De-differentiated/undifferentiated carcinoma	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (0.8)	NA	NA
Adenocarcinoma, not otherwise specified	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	NA	NA
Other[c]	10 (9.3)	9 (9.6)	1 (9.1)	10 (8.1)	NA	NA

이전치료 경험 및 결과

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N= 283)
Previous Medication Regimens, n (%)						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (7.3)	45 (28.3)	54 (19.1)
1	57 (52.8)	48 (51.1)	7 (63.6)	60 (48.4)	63 (39.6)	123 (43.5)
2	40 (37.0)	36 (38.3)	3 (27.3)	43 (34.7)	39 (24.5)	82 (29.0)
≥3	11 (10.2)	10 (10.6)	1 (9.1)	12 (9.7)	8 (5.0)	20 (7.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)[a]	4 (1.4)
Previous Medication Groups for Endometrial Carcinoma Only, n (%)[b,c]						
Prior Platinum Therapy Regimen	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	115 (92.7)	NA	NA
Prior Anthracycline Therapy Regimen	19 (17.6)	16 (17.0)	3 (27.3)	21 (16.9)	NA	NA
Duration of Most Recent Medication (mo)						
n	107	93	11	114	114	228
Mean (SD)	5.52 (5.724)	5.42 (5.845)	5.13 (3.507)	5.51 (5.593)	7.84 (8.948)	6.68 (7.537)
Median	4.17	4.14	4.17	4.17	4.60	4.21
Min, Max	0.03, 42.05	0.03, 42.05	1.64, 13.11	0.03, 42.05	0.03, 55.46	0.03, 55.46
Best Response for Most Recent Medication, n (%)						
Complete Response	19 (17.6)	18 (19.1)	0 (0.0)	19 (15.3)	8 (5.0)	27 (9.5)
Partial Response	14 (13.0)	11 (11.7)	3 (27.3)	14 (11.3)	12 (7.5)	26 (9.2)
Stable Disease	14 (13.0)	12 (12.8)	2 (18.2)	14 (11.3)	24 (15.1)	38 (13.4)
Progressive Disease	32 (29.6)	25 (26.6)	6 (54.5)	35 (28.2)	37 (23.3)	72 (25.4)
Not Evaluable	4 (3.7)	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (3.2)	1 (0.6)	5 (1.8)
Not Applicable	9 (8.3)	9 (9.6)	0 (0.0)	9 (7.3)	6 (3.8)	15 (5.3)
Unknown	16 (14.8)	15 (16.0)	0 (0.0)	20 (16.1)	25 (15.7)	45 (15.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Time from End of Most Recent Medication to First Dose (mo)						
n	108	94	11	115	114	229
Mean (SD)	8.02 (10.543)	8.61 (11.008)	3.98 (5.572)	7.79 (10.297)	9.51 (24.338)	8.65 (18.637)
Median	4.22	4.73	1.91	4.14	1.87	2.66
Min, Max	0.4, 80.1	0.4, 80.1	0.8, 19.9	0.4, 80.1	0.4, 200.5	0.4, 200.5
Therapeutic Setting, n (%)[b]						
Adjuvant	75 (69.4)	68 (72.3)	4 (36.4)	79 (63.7)	31 (19.5)	110 (38.9)
Neoadjuvant	9 (8.3)	8 (8.5)	1 (9.1)	9 (7.3)	16 (10.1)	25 (8.8)
Metastatic	41 (38.0)	34 (36.2)	7 (63.6)	47 (37.9)	68 (42.8)	115 (40.6)
Locally Advanced	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.7)	9 (3.2)
Unknown	2 (1.9)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	7 (4.4)	9 (3.2)

• 임상시험 결과

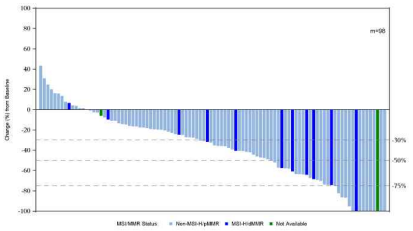
용량설정 결과

제1b상 파트에 자궁내막암종 환자는 2명이었고 둘 다 투여 받은 처방이 렌바티닙 20 mg/day+펨브롤리주맙 200 mg 3주에 1회였다. 렌바티닙 20 mg/day+펨브롤리주맙 200 mg 3주에 1회 용량 수준에서 용량제한독성(dose-limiting toxicity, DLT) 2건이 발생했는데, 어느 것도 자궁내막암종 환자의 증례는 아니었다. 렌바티닙 20 mg/day+펨브롤리주맙 200 mg 3주에 1회 용량 수준에서는 DLT가 한 건도 보고되지 않았다. 따라서, 병용요법의 RP2D가 렌바티닙 20 mg/day+펨브롤리주맙 200 mg 3주에 1회로 결정되었다. 이후 임상시험의 제2상 파트에서 이 RP2D 용량이 조사

유효성 평가 결과

① ORR (date cut off 2019.01.10.)

Parameter	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W EC 2L+ Non-MSI-H/ pMMR (N=94)
Best Overall Response (BOR), n (%)[a,b]	
Complete Response (CR)	10 (10.6)
Partial Response (PR)	26 (27.7)
Stable Disease (SD)	38 (40.4)
Progressive Disease (PD)	12 (12.8)
Not Evaluable (NE)[c]	8 (8.5)
Unknown (UNK)[d]	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR), n (%)[a]	36 (38.3)
95% CI of Objective Response Rate[d]	(28.5, 48.9)
Disease Control Rate (CR + PR + SD), n (%)[a]	74 (78.7)
95% CI of Disease Control Rate[e]	(69.1, 86.5)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + Durable SD), n (%)[a]	52 (55.3)
95% CI of Clinical Benefit Rate[e]	(44.7, 65.6)
Maximum Tumor Shrinkage in Sum of Diameters of Target Lesions, n/m[f] (%)	
>0%	72/84 (85.7)
≥50%	26/84 (31.0)
≥75%	13/84 (15.5)



② DOR & Time to Respose

Parameter	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W EC 2L+ Non-MSI-H/ pMMR (N=94)
Number of Subjects With a Response (CR+PR), n	36
Duration of Objective Response Among Responders (months)[a]	
Median (95% CI)	NE (6.3, NE)
Range (min, max)	(1.2+, 33.1+)
Censored Duration of Response, n/M (%)	21/36 (58.3)
No Progression and No Death at Time of Data Cutoff	18/36 (50.0)
Death or Progression After More than One Missing Assessment	1/36 (2.8)
New Anticancer Treatment Started	2/36 (5.6)
Subjects with Duration of Response Among Responders:	
≥6 months	
N	25
Probability (95% CI)[b]	0.76 (0.58,0.87)
≥12 months	
N	8
Probability (95% CI)[b]	0.51 (0.30,0.68)
[redacted]	
Mean (SD)	2.4 (1.67)
Median (Range)	1.4 (1.1, 8.0)

③ 연구자평가에 의한 irRECIST 기준에 따른 ORR, DOR, Time to response

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W				
	EC 2L+ (N =108)				
	Independent Imaging Review			Investigator Assessment	
	RECIST 1.1	irRECIST	mRECIST 1.1[a]	irRECIST	mRECIST 1.1
Best Overall Response, n (%)					
Complete Response (CR)	11 (10.2)	11 (10.2)	10 (9.3)	8 (7.4)	8 (7.4)
Partial Response (PR)	33 (30.6)	36 (33.3)	35 (32.4)	34 (31.5)	33 (30.6)
Stable Disease (SD)	42 (38.9)	40 (37.0)	40 (37.0)	49 (45.4)	49 (45.4)
Progressive Disease (PD)	14 (13.0)	13 (12.0)	15 (13.9)	12 (11.1)	13 (12.0)
Objective Response Rate (CR + PR), n (%)	44 (40.7)	47 (43.5)	45 (41.7)	42 (38.9)	41 (38.0)
95% CI of ORR[b]	(31.4, 50.6)	(34.0, 53.4)	(32.3, 51.5)	(29.7, 48.7)	(28.8, 47.8)
Disease Control Rate (CR + PR + SD duration ≥5 weeks), n (%)	86 (79.6)	87 (80.6)	85 (78.7)	91 (84.3)	90 (83.3)
95% CI of Disease Control Rate[a]	(70.8, 86.8)	(71.8, 87.5)	(69.8, 86.0)	(76.0, 90.6)	(74.9, 89.8)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD duration ≥23 weeks), n (%)	61 (56.5)	62 (57.4)	60 (55.6)	63 (58.3)	61 (56.5)
95% CI of Clinical Benefit Rate[a]	(46.6, 66.0)	(47.5, 66.9)	(45.7, 65.1)	(48.5, 67.7)	(46.6, 66.0)
Maximum tumor shrinkage in sum of diameters of target lesions, n/m[b] (%)					
>0%	84/98 (85.7)	81/93 (87.1)	81/93 (87.1)	86/102 (84.3)	86/102 (84.3)
≥50%	33/98 (33.7)	33/93 (35.5)	31/93 (33.3)	31/102 (30.4)	31/102 (30.4)
≥75%	15/98 (15.3)	15/93 (16.1)	14/93 (15.1)	13/102 (12.7)	13/102 (12.7)
Number of subjects with CR or PR, n (%)	44	47	45	42	41
Duration of Objective Response (months)[a]					
Median (95% CI)	14.8 (7.2, NE)	NE (9.8, NE)	14.8 (7.3, NE)	21.2 (7.6, NE)	NE (8.5, NE)
Range (Min, Max)	(1.2+, 35.6+)	(1.2, 35.6+)	(1.2+, 35.6+)	(1.2, 35.6+)	(1.2+, 35.6+)
Censored duration of response, n (%)	26 (59.1)	32 (68.1)	27 (60.0)	27 (64.3)	27 (65.9)
Number (probability[b]) of Responders with Duration of Response					
≥6 months	31 (0.78)	32 (0.81)	30 (0.75)	32 (0.87)	32 (0.90)
≥12 months	11 (0.54)	14 (0.66)	12 (0.53)	12 (0.63)	12 (0.65)
Time to response (months)					
N	44	47	45	42	41
Mean (SD)	2.4 (1.66)	2.6 (1.73)	2.4 (1.67)	2.6 (1.57)	2.5 (1.56)
Median (Range)	1.4 (1.1, 8.0)	2.0 (1.1, 8.0)	1.4 (1.1, 8.0)	2.6 (1.1, 7.6)	2.6 (1.1, 7.6)

④ PFS

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W		
	EC 2L+		
	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)		
Subjects with Events, n (%)	58 (61.7)		
Progressive Disease	49 (52.1)		
Death	9 (9.6)		
Censored Subjects, n (%)	36 (38.3)		
No Baseline Tumor Assessment	0 (0.0)		
No Postbaseline Tumor Assessment	1 (1.1)		
Death or Progression After More Than One Missing Assessment	4 (4.3)		
New Anticancer Treatment Started[a]	7 (7.4)		
No Progression and No Death at the Time of Data Cutoff	24 (25.5)		
Progression-Free Survival (months)[b]			
Median (95% CI)	5.4 (4.4, 7.6)		
PFS Rate (95% CI)[c]			
At 3 Months	71.0 (60.3, 79.2)		
At 6 Months	49.4 (38.4, 59.4)		
At 9 Months	34.9 (24.8, 45.3)		
At 12 Months	33.2 (23.1, 43.6)		
At 18 Months	27.2 (16.6, 38.9)		
Follow-up time for PFS (months)[b]			
Median (95% CI)	9. 9 (9.6, 15.9)		

⑤ OS

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W		
	EC 2L+		
		Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	
Deaths, n (%)		44 (46.8)	
Censored Subjects, n (%)		50 (53.2)	
Subjects Censored Before Database Cutoff, n (%)		3 (3.2)	
Lost to follow-up		0 (0.0)	
Withdrawal of consent		3 (3.2)	
Study terminated by sponsor		0 (0.0)	
Other		0 (0.0)	
Subjects Censored at Data Cutoff, n (%)		47 (50.0)	
Overall Survival (months)[a]			
Median (95% CI)		16.4 (13.5, 25.9)	
Overall Survival Rate (95% CI)[b]			
At 12 Months		69.5 (58.6, 78.1)	
At 18 Months		43.8 (31.2, 55.7)	
At 24 Months		39.2 (26.7, 51.5)	
Follow-up time for Overall Survival (months)[a]			
Median (95% CI)		18.7 (14.1, 20.9)	

안전성 분석 결과

총 노출량

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N=283)
Lenvatinib + Pembrolizumab Overall: Duration of Treatment[b] (mo)						
n	108	94	11	124	159	283
Mean (SD)	8.73 (8.350)	8.36 (7.869)	13.19 (11.820)	8.47 (7.966)	8.50 (9.063)	8.49 (8.585)
Median	7.49	7.38	9.49	7.21	5.45	5.65
Min, Max	0.03, 40.05	0.03, 37.78	1.38, 40.05	0.03, 40.05	0.10, 35.29	0.03, 40.05
0 -<1	9 (8.3)	9 (9.6)	0 (0.0)	10 (8.1)	22 (13.8)	32 (11.3)
1 - <2	8 (7.4)	6 (6.4)	2 (18.2)	10 (8.1)	13 (8.2)	23 (8.1)
2 - <4	16 (14.8)	14 (14.9)	0 (0.0)	17 (13.7)	28 (17.6)	45 (15.9)
4 - <6	14 (13.0)	13 (13.8)	1 (9.1)	20 (16.1)	25 (15.7)	45 (15.9)
6 - <8	13 (12.0)	12 (12.8)	0 (0.0)	13 (10.5)	16 (10.1)	29 (10.2)
[redacted]						
12 - <18	9 (8.3)	8 (8.5)	1 (9.1)	11 (8.9)	13 (8.2)	24 (8.5)
18 - <24	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (9.1)	4 (3.2)	4 (2.5)	8 (2.8)
≥24	7 (6.5)	5 (5.3)	2 (18.2)	7 (5.6)	19 (11.9)	26 (9.2)

용량 조절 및 중단

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N=283)
Total Number of Subjects with at least one Dose Reduction, n (%)[a]	75 (69.4)	65 (69.1)	8 (72.7)	83 (66.9)	91 (57.2)	174 (61.5)
Frequency of Dose Reductions, n (%)						
0	33 (30.6)	29 (30.9)	3 (27.3)	41 (33.1)	68 (42.8)	109 (38.5)
1	33 (30.6)	28 (29.8)	3 (27.3)	35 (28.2)	45 (28.3)	80 (28.3)
2	22 (20.4)	22 (23.4)	0 (0.0)	25 (20.2)	32 (20.1)	57 (20.1)
3	8 (7.4)	7 (7.4)	1 (9.1)	11 (8.9)	7 (4.4)	18 (6.4)
4	12 (11.1)	8 (8.5)	4 (36.4)	12 (9.7)	7 (4.4)	19 (6.7)
Time to First Dose Reduction (mo)						
n	75	65	8	83	91	174
Mean (SD)	2.45 (2.433)	2.53 (2.555)	1.89 (1.569)	2.39 (2.349)	2.84 (3.342)	2.62 (2.911)
Median	2.00	2.04	1.40	2.00	1.51	1.71
Min, Max	0.1, 17.9	0.1, 17.9	0.5, 4.3	0.1, 17.9	0.2, 17.0	0.1, 17.9
Total Number of Subjects with Dose Interruption, n (%)[a]	78 (72.2)	67 (71.3)	9 (81.8)	88 (71.0)	102 (64.2)	190 (67.1)
Total Number of Days of Dose Interruption						
n	78	67	9	88	102	190
Mean (SD)	17.9 (18.26)	17.6 (18.69)	22.2 (16.60)	17.3 (17.72)	26.0 (40.29)	22.0 (32.11)
Median	11.0	11.0	20.0	11.0	13.0	13.0
Min, Max	1, 97	1, 97	7, 53	1, 97	1, 337	1, 337

결과

적응증 안전성 세트에서 가장 흔하게 보고된 TEAE(시험대상자의 >30%)는 발생률이 높은 순서대로 고혈압과 설사, 피로, 식욕 감퇴, 갑상선기능저하증, 오심, 구토, 구내염, 체중 감소, 관절통, 두통, 변비였다. 적응증 안전성 세트에서 관찰된 TEAE의 발생률과 유형은 렌바티닙 단독요법 안전성 세트나 펨브롤리주맙 단독요법 안전성 세트에서 관찰된 것과 대체로 일치했는데, 다음 사건은 예외적으로 두 단독요법 안전성 세트에 비해 적응증 안전성 세트에서 더 높은 비율로 발생했다: 설사, 탈수, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 갑상선기능저하증, 요로 감염(urinary tract infection, UTI), 반구진 발진, 리파아제 증가, 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 질 분비.

① 이상사례 발현 빈도 비교

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W n (%)					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC+ Non-EC (N=283)
Subjects with any TEAEs	108 (100.0)	94 (100.0)	11 (100.0)	124 (100.0)	158 (99.4)	282 (99.6)
Subjects with any Treatment-Related TEAEs	105 (97.2)	92 (97.9)	10 (90.9)	120 (96.8)	149 (93.7)	269 (95.1)
Subjects with any TEAEs with Worst CTCAE Grade						
≥3:	92 (85.2)	80 (85.1)	11 (100.0)	103 (83.1)	123 (77.4)	226 (79.9)
3	77 (71.3)	68 (72.3)	8 (72.7)	84 (67.7)	82 (51.6)	166 (58.7)
4	11 (10.2)	9 (9.6)	2 (18.2)	13 (10.5)	23 (14.5)	36 (12.7)
5[a]	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (9.1)	6 (4.8)	18 (11.3)	24 (8.5)[a]
Subjects with any Treatment-Emergent SAEs	55 (50.9)	49 (52.1)	5 (45.5)	61 (49.2)	81 (50.9)	142 (50.2)
Deaths[a]	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (9.1)	6 (4.8)	18 (11.3)	24 (8.5)[a]
Other SAEs	55 (50.9)	49 (52.1)	5 (45.5)	61 (49.2)	77 (48.4)	138 (48.8)
Life Threatening	2 (1.9)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (1.9)	5 (1.8)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	53 (49.1)	47 (50.0)	5 (45.5)	59 (47.6)	74 (46.5)	133 (47.0)
Persistent or significant disability or incapacity	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)	2 (0.7)
Important medical event	5 (4.6)	3 (3.2)	2 (18.2)	5 (4.0)	6 (3.8)	11 (3.9)
Subjects with:						
TEAEs leading to study drug discontinuation[b]	28 (25.9)	24 (25.5)	4 (36.4)	33 (26.6)	42 (26.4)	75 (26.5)
Both Lenvatinib and Pembrolizumab	18 (16.7)	15 (16.0)	3 (27.3)	22 (17.7)	32 (20.1)	54 (19.1)
Lenvatinib[c]	25 (23.1)	21 (22.3)	4 (36.4)	30 (24.2)	38 (23.9)	68 (24.0)
Pembrolizumab[d]	22 (20.4)	19 (20.2)	3 (27.3)	26 (21.0)	39 (24.5)	65 (23.0)
TEAEs leading to study drug dose reduction of lenvatinib	72 (66.7)	63 (67.0)	7 (63.6)	80 (64.5)	88 (55.3)	168 (59.4)
Both Lenvatinib and Pembrolizumab	46 (42.6)	36 (38.3)	8 (72.7)	53 (42.7)	61 (38.4)	114 (40.3)
Lenvatinib[c]	83 (76.9)	71 (75.5)	10 (90.9)	93 (75.0)	115 (72.3)	208 (73.5)
Pembrolizumab[d]	56 (51.9)	46 (48.9)	8 (72.7)	64 (51.6)	80 (50.3)	144 (50.9)

② 빈번히 보고된 치료 후 이상사례

The most commonly reported TEAEs (≥40% of subjects) in the All EC + Non-EC Set were diarrhea, fatigue, decreased appetite, hypertension, nausea, and hypothyroidism(47.2%)

이상반응 발생 비율이 매우 높았으나, 기존의 펨브롤리주맙에서 보인 이상반응과 상이한 프로파일은 없었음

③ 중증 이상사례

적응증 안전성 세트의 시험대상자 중 85.2%가 중증(베이스라인 이후 가장 높은 등급이 3등급 이상) TEAE를 경험했다. 시험대상자 중 대다수(71.3%)가 3등급 TEAE를 경험한 반면, 4등급 TEAE를 경험한 비율은 10.2%였다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 TEAE는 고혈압(34.3%)이었으며 4등급 고혈압을 경험한 시험대상자는 2명(1.9%)이었다. 흔하게 보고된 기타 3등급 TEAE(시험대상자의 5% 이상에서 발생)는 발생률이 높은 순서대로 피로와 리파아제 증가, 무력증, 저나트륨혈증, 복부 통증, 저칼륨혈증, 오심이었다. 적응증 안전성 세트에서 4등급 고혈압과 저마그네슘혈증 TEAE가 각 2명(2.1%)의 시험대상자에서 보고되었다. 적응증 안전성 세트에서 관찰된 중증 TEAE의 발생률과 유형은 3등급 및 4등급 리파아제 증가와 3등급 및 4등급 저칼륨혈증, 3등급 저나트륨혈증을 제외하고는 대체로 렌바티닙 단독요법 안전성 세트나 펨브롤리주맙 단독요법 안전성 세트에서 관찰된 것과 일치했다. 중증 저칼륨혈증의 발생률은 두 단독요법 안전성 세트에 비해 EC 안전성 세트에서 더 높았다.

3등급 이상

MedDRA Preferred Term	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W n (%)					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC+ Non-EC (N=283)
Subjects with any TEAEs with Worst CTCAE Grade ≥3	92 (85.2)	80 (85.1)	11 (100.0)	103 (83.1)	123 (77.4)	226 (79.9)
Hypertension	39 (36.1)	36 (38.3)	2 (18.2)	43 (34.7)	31 (19.5)	74 (26.1)
Fatigue	11 (10.2)	10 (10.6)	1 (9.1)	11 (8.9)	17 (10.7)	28 (9.9)
Lipase increased	10 (9.3)	9 (9.6)	1 (9.1)	10 (8.1)	11 (6.9)	21 (7.4)
Diarrhoea	8 (7.4)	4 (4.3)	4 (36.4)	9 (7.3)	13 (8.2)	22 (7.8)
Hyponatraemia	7 (6.5)	6 (6.4)	1 (9.1)	8 (6.5)	12 (7.5)	20 (7.1)
Asthenia	6 (5.6)	6 (6.4)	0 (0.0)	7 (5.6)	3 (1.9)	10 (3.5)
Hypokalaemia	6 (5.6)	5 (5.3)	1 (9.1)	7 (5.6)	2 (1.3)	9 (3.2)
Abdominal pain	5 (4.6)	5 (5.3)	0 (0.0)	5 (4.0)	3 (1.9)	8 (2.8)
Nausea	5 (4.6)	5 (5.3)	0 (0.0)	5 (4.0)	3 (1.9)	8 (2.8)
Pulmonary embolism	5 (4.6)	4 (4.3)	1 (9.1)	5 (4.0)	2 (1.3)	7 (2.5)
Hypomagnesaemia	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (9.1)	4 (3.2)	1 (0.6)	5 (1.8)
Proteinuria	4 (3.7)	1 (1.1)	3 (27.3)	4 (3.2)	9 (5.7)	13 (4.6)
Urinary tract infection	4 (3.7)	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (3.2)	5 (3.1)	9 (3.2)
Weight decreased	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (9.1)	4 (3.2)	4 (2.5)	8 (2.8)
Adrenal insufficiency	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (0.6)	4 (1.4)
Confusional state	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (0.6)	4 (1.4)
Pleural effusion	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.9)	6 (2.1)
Rash maculo-papular	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	4 (3.2)	2 (1.3)	6 (2.1)
Syncope	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.1)

3 또는 4등급

MedDRA Preferred Term	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W n (%)							
	EC 2L+ (N=108)		All EC (N=124)		Non-EC (N=159)		All EC + Non-EC (N=283)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Subjects with any TEAEs with Worst CTCAE Grade 3 or 4	77 (71.3)	11 (10.2)	84 (67.7)	13 (10.5)	82 (51.6)	23 (14.5)	166 (58.7)	36 (12.7)
Hypertension	37 (34.3)	2 (1.9)	41 (33.1)	2 (1.6)	31 (19.5)	0 (0.0)	72 (25.4)	2 (0.7)
Fatigue	11 (10.2)	0 (0.0)	11 (8.9)	0 (0.0)	15 (9.4)	1 (0.6)	26 (9.2)	1 (0.4)
Lipase increased	8 (7.4)	2 (1.9)	8 (6.5)	2 (1.6)	5 (3.1)	6 (3.8)	13 (4.6)	8 (2.8)
Diarrhoea	8 (7.4)	0 (0.0)	9 (7.3)	0 (0.0)	13 (8.2)	0 (0.0)	22 (7.8)	0 (0.0)
Hyponatraemia	7 (6.5)	0 (0.0)	8 (6.5)	0 (0.0)	10 (6.3)	2 (1.3)	18 (6.4)	2 (0.7)
Asthenia	6 (5.6)	0 (0.0)	7 (5.6)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	10 (3.5)	0 (0.0)
Abdominal pain	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	8 (2.8)	0 (0.0)
Nausea	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	8 (2.8)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (2.5)	0 (0.0)
Hypokalemia	4 (3.7)	2 (1.9)	5 (4.0)	2 (1.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (2.5)	2 (0.7)
Hypomagnesemia	4 (3.7)	2 (1.9)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (2.5)	2 (0.7)
Proteinuria	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	9 (5.7)	0 (0.0)	13 (4.6)	0 (0.0)
Urinary tract infection	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (0.6)	8 (2.8)	1 (0.4)
Weight decreased	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	8 (2.8)	0 (0.0)
Adrenal insufficiency	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.1)	1 (0.4)
Confusional state	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
Palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
Pleural effusion	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)
Syncope	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)

④ 사망

적응증 안전성 세트에서 치명적 이상사례(adverse event, AE)의 발생률은 모든 EC 안전성 세트 및 펨브

롤리주맙 단독요법 안전성 세트에서의 발생률과 대체로 일치했으며 non-EC 외 안전성 세트 및 렌바티닙 단독요법 안전성 세트에서의 발생률보다는 낮았다. 적응증 안전성 세트의 시험대상자 3명(3.2%)에게서 치명적 TEAE가 기록되었는데, 이 중 2명은 시험자가 시험 치료와 관련되었다고 판단한 것이면서 질병진행(disease progression, PD)과는 관련 없는 치명적 이상사례(두개내 출혈과 Escherichia 패혈증)을 경험했고 1명은 PD와 관련된 것이면서 시험자가 시험 치료와는 무관하다고 판단한 치명적 이상사례(위장관[gastrointestinal, GI] 천공)을 경험했다.

	Lenvatinib 20 mg QD + Pembrolizumab 200 mg Q3W n (%)					
	EC 2L+					
	Total (N=108)	Non-MSI-H/ pMMR (N=94)	MSI-H/ dMMR (N=11)	All EC (N=124)	Non-EC (N=159)	All EC + Non-EC (N=283)
All Deaths[a]	49 (45.4)	44 (46.8)	3 (27.3)	51 (41.1)	63 (39.6)	114 (40.3)
AEs Leading to Death	14 (13.0)	12 (12.8)	2 (18.2)	16 (12.9)	28 (17.6)	44 (15.5)
Due to Disease Progression	11 (10.2)	10 (10.6)	1 (9.1)	13 (10.5)	16 (10.1)	29 (10.2)
Not Due to Disease Progression	3 (2.8)	2 (2.1)	1 (9.1)	3 (2.4)	12 (7.5)	15 (5.3)
Other Deaths During the Survival Follow-up	35 (32.4)	32 (34.0)	1 (9.1)	35 (28.2)	35 (22.0)	70 (24.7)

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

○ 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PD-L1 상태와 무관하게 다양한 조직학 유형에 걸쳐 임상적으로 의미 있는 반응률이 관찰되었다.
- 시험대상자 총 25명(반응자 36명 중 69%)에서 반응이 6개월 이상 지속되었다. DOR 중앙값에는 아직 도달하지 못했다(범위: 1.2+ ~ 33.1+개월)
- 반응자들 사이에서 반응까지의 시간(time to response, TTR) 중앙값은 1.4개월(범위 1.1, 8.0)로, 이는 처음 예정된 종양평가 시점과 대략적으로 일치한다.
- 적응증 유효성 세트에서 평가가능 시험대상자(72/84; 85.7%)의 대부분이 종양 부담 감소를 경험했다. 최대 종양 수축량이 50% 이상인 시험대상자가 24명(31.0%)이었고 75% 이상인 시험대상자가 13명이었다. 특히, 반응자 36명에서 반응이 유독 현저했는데, 최대 종양 수축량이 50% 이상인 시험대상자가 24명(66.7%)이었고 최대 종양 수축량이 75% 이상인 시험대상자는 11명(30.6%)이었다.
- PFS 중앙값은 중앙값으로 9.9개월의 추적조사 후 5.4개월(95 CI: 4.4, 7.6)이었다.
- OS 중앙값은 중앙값으로 18.7개월의 추적조사 후 16.4개월(95 CI: 13.5, 25.9)이었다. 12개월째 OS 비율은 69.5%(95 CI: 58.6, 78.1), 18개월째 OS 비율은 43.8%(95 CI: 31.2, 55.7), 24개월째 OS 비율은 39.2% (95 CI: 26.7, 51.5)였다.
- irRECIST나 mRECIST 1.1에 따른 독립적 영상 검토 혹은 시험자 검토에 근거한 ORR의 결과도 유사했다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전 치료의 경험이 있는 MSI-H/dMMR이 아닌 자궁내막암종 환자를 대상으로 렌바티닙+펨브롤리주맙 병용요법의 안전성 프로파일을 렌바티닙 단일요법이나 펨브롤리주맙 단일요법과 비교하여 분석했을 때, 새로운 안전성 신호는 발견되지 않았으며 알려진 어느 위험이든 발생률 변화는 대부분 낮은 등급이었고 대체로 시험약 투여 일시중단이나 (적절한 경우) 용량 감량 및 표준 의학적 조치를 통해 관리 가능했다.
- 임상적으로 유의한 이상사례로 갑상선기능저하증의 발생률이 더 높았던 것만 제외하고, 렌바티닙 단일요법 투여 시와 대체로 비슷했다. AEOSI(등급 무관)의 전체 빈도는 펨브롤리주맙 단일요법 투여 시에 비

해 더 높았는데, 무엇보다도 갑상선기능저하증 때문이었다. 갑상선기능저하증만 제외하면, 적응증 안전성 세트에서 임상적 관심 대상인 중복 독성을 경험한 시험대상자들은 소수에 머물렀다. 어떤 임상적 관심 대상인 중복 독성(즉, 갑상선기능저하증, 췌장염, 피부반응, 신장염)도 자궁내막암종의 치료로서 렌바티닙+펨브롤리주맙 병용요법의 혜택-위험 프로파일에 영향을 미칠 것으로 우려되지는 않았다. 렌바티닙+펨브롤리주맙 병용요법을 투여할 때 관찰된 간 이상사례들을 분석한 결과, 어느 시험약이든 단일요법으로서 투여 시와 비교해 간 이상사례의 빈도나 중증도가 더 증가하지는 않았다

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 이전 전신요법 이후 MSI-H/dMMR이 아닌 자궁내막암 환자에 대해 렌바티닙과의 병용요법으로서 효능효과를 신청하였다.
- 제출한 탐색 임상시험(KEYNOTE-146)결과와 기존 화학요법과 간접비교 결과, 치료적 유익성이 있다고 판단하였다.
- 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(2019.9.17)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 제품과의 변경대비표로 갈음