의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.04.17	접수번호	20190067136
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		<사전검토> 유전자재조합의약품과	심사담당자	권도연, 김세은, 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

○ 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 약을 매 3주마다 30분 동안 다음의 권장용량으로 정맥 점적주입한다.

· 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant), 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 단독 및 병용 요법, 두경부암, 전형적 호지킨림프종 및 요로상피암 : 200 mg

· 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 또는 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 비소세포폐암의 치료 단독 요법: 2 mg/kg

이 약을 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다. 병용하여 투여하는 화학요법제의 허가사항을 함께 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	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	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나	이상사례가 0~1등급으로 회복될

피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증 (TEN)	스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	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.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 이 약의 안전성을 분석하였다. 치료

기간의 중앙값은 4.2개월(범위 : 1일 ~ 30.4개월)이었고, 6개월 이상 치료받은 환자는 1153명, 1년 이상 치료 받은 환자는 600명이었다.
환자의 5%가 치료 관련 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 최종 투여 후 90일째까지 보고된 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상사례 중 가장 흔하게 발생한 이상사례는 다음과 같다; 폐렴(pneumonitis), 대장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종
표 2는 임상시험 6에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로와 설사였다.

표 2. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상사례(임상시험 6)

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

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
‡ 발진, 홍반성 발진, 수포성 발진, 일반적 발진(rash generalized), 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, 일반적 발진(rash generalized), 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 수술

이 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, 일반적 발진(rash generalized), 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).

‡ 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

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

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 10. 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 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, 약물이상반응 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 모니터

링해야 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 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.

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 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.

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)

○ 흑색종 수술 후 보조요법, 전이성 편평 비소세포폐암에 대한 사전검토 완료

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.04.17	사전검토 완료	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'19.05.13	-	-	-	-	-

<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]

1) 흑색종 수술 후 보조요법

- 본 임상시험은 림프절의 전이를 보이는 흑색종 환자(Ⅲ기)를 대상으로 수술 후 보조요법으로 임상시험을 수행하였고 ‘완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료’로 효능효과를 신청하였고 임상시험(KEYNOTE-54)의 결과 1차 목표인 위약대조군 대비 RFS HR 0.57 (98.4%CI 0.43, 0.74) p<0.0001으로 치료적 유익성을 확인하였으며, 기허가된 적응증과 유사한 안전성 프로파일을 보였음
- 따라서, 신청한 효능효과, 용법 용량 및 사용상의 주의사항의 변경은 타당하다고 판단됨.
- 제출한 임상시험의 결과는 part I까지의 결과로 ‘수술 후 공고요법’으로 수술 후 1년간 투여 후 시험군과 대조군RFS를 평가한 결과임. 본 임상시험을 partII까지 진행되므로 최종 OS 및 DMFS는 최종 임상시험 종료시 제출가능함. 그러나 해당 적응증의 특징상 펨브롤리주맙은 흑색종의 완전 절제 후 공고요법으로 사용하기 때문에 RFS의 결과로 치료적 확증 결과를 확인했다고 판단할 수 있음.
  * 수술후 보조요법의 경우 주 평가변수를 RFS 또는 DMFS로 설정하며, 이결과를 바탕으로 확증적 결과로 판단함(ex, 이필리무맙, 니볼루맙 등)
  따라서 별도의 치료적 확증을 위한 허가조건의 부여는 필요하지 않다고 판단함.

2) 비소세포폐암

- 신청한 효능효과(편평세포 비소세포폐암 환자에서 병용요법)은 제출한 임상시험(KN-407)을 바탕으로 대조군(카보플라스틴 + 파클리탁셀 또는 냅파클리탁셀)보다 개선된 전체생존률 및 무진행생존률을 보임에 따라 치료적 유익성을 확인하였으며, 이전에 허가된 펨브롤리주맙과 화학요법과의 병용시 이상사례 발생비율 및 안전성 프로파일이 유사함을 확인하였음

[약어 및 정의]

- BICR : Blinded independent central review(독립적 중앙 눈가림 평가)
- CR : Complete response(완전 반응)
- DMFS : Distant metastasis-free survival(원격전이 없는 생존)
- 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

- 흑색종 수술 후 보조요법 추가
- 전이성 편평 비소세포폐암 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 흑색종

질병의 배경

흑색종은 멜라닌세포(melanocyte)에서 발병하는 악성 종양이다. 흑색종은 전체 피부암의 2% 미만을 차지하지만 피부암으로 인한 사망의 90%가 흑색종과 관련 있다. 흑색종의 발생률은 급속도로 증가하는 추세로, 예를 들어 미국에서는 2002년부터 2006년까지 남성의 경우 33%, 여성의 경우 23%나 상승했다. 흑색종의 위험은 고령일수록 높고 진단 시점의 연령 중앙값은 61세이다. 하지만 30세 미만 연령층에서도 흑색종이 드물지 않아서, 청소년과 청년층에서 (림프종에 이어) 두 번째로 흔히 진단되는 암이다.

흑색종의 약 90%는 전이의 증거 없이 원발성 암 단계에서 진단된다. 흑색종은 림프계나 혈관계를 통해 전이될 수 있다. 전이의 약 3분의 2는 국부 림프절 배액 영역에 국한된다. 원발성 피부 흑색종에 대한 AJCC 병기분류 가이드라인에 따르면 다른 예후적 병리 특징의 깊이와 유무를 토대로 정확한 진단을 위해 감시 림프절의 생검이 권장된다. Ⅲ기 흑색종 환자의 생존 기간에 대한 예측력이 가장 높은 독립적 인자는 병기분류 당시 림프절의 종양 부담(즉, 미시적 vs. 거시적), 원발성 흑색종 궤양의 유무, 원발성 흑색종 병변의 Breslow 두께이다.

2018년 1월 기준으로 흑색종의 병기 분류는 AJCC 8판 TNM 분류 시스템에 따라 실시된다. 하지만 KEYNOTE-054 계획서 작성과 시험대상자 등록 당시에는 AJCC 7판이 가장 최신 TNM 분류 시스템이었다. AJCC TMN 분류 시스템의 개정이 KEYNOTE-054 모집단에 의미있는 영향을 주지는 않는다. KEYNOTE-054에는 IIIA기(림프절 전이가 1 mm보다 큼), IIIB기, IIIC기 흑색종 환자들이 등록되었다. 림프절 전이가 1 mm보다 큰 IIIA기 흑색종 환자의 선정 이유는 림프절 전이가 1 mm 미만인 환자들에 비해 재발과 사망의 위험이 유의하게 높다는 것이었다. 또한 시험대상자들은 림프절 완전절제수술을 받았어야 했지만, OS 혜택 없이 림프절 절제수술의 혜택이 국부병변 조절에 국한되는 것으로 최근 확인되었다. 계획서 작성 당시 AJCC 7판에 기술된 IIIA기, IIIB기, IIIC기 흑색종 환자들의 5년 생존율은 각각 78%, 59%, 40%였다.

현행치료

III기 흑색종의 일차적 치료법은 침범된 림프절 결절까지 제거하는 원발성 종양의 광범위 절제수술이다. 하지만 완전절제수술을 받아도 환자의 90%는 진단 후 5년 이내에 재발(전이 발생)을 경험한다. 이에 III기 흑색종에 대한 완전절제수술을 받은 후 국소 재발이나 원위 전이의 위험이 높은 환자에게는 보조요법 치료가 권장된다. 최근까지, 전이된 흑색종에 효과적인 약제가 없고 치료 관련 독성 위험이 크다는 점 때문에 III기 흑색종의 효과적인 보조요법 치료가 확정되지 못하고 있었다. 지난 수십 년 동안 평가된 보조요법 치료로는 IFN 알파, IFN 알파와 화학요법 병용 처방, 백신, GM-CSF, 페길레이티드 IFN 알파 2b 그리고 더 최근의 이필리무맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙이 있다.

흑색종 보조요법 치료제로서 IFN 알파의 유효성은 잘 해야 중등도인 것으로 확인되었다(RFS 효과의 HR이 일관성 있게 0.86이고 5년째 절대 생존 혜택이 약 3%). IFN 알파는 유의한 독성(특히 고용량에서)이 자세히 밝혀진 처방이며, 독성은 환자의 삶의 질을 크게 저해하고 심지어 생명을 위협할 수도 있다. IFN 알파의 부작용 관리를 위해 면밀한 모니터링, 적절한 보조 처치, 세심한 용량 조정이 필요하다. IFN을 고용량으로 사용할 경우 환자의 약 40%가 치료 관련 이상반응 때문에 투여를 연기하거나 용량을 감량하게 된다 보조요법제 IFN는 RFS를 연장시키지만 삶의 질을 떨어뜨리는 유의한 독성 때문에 널리 권장되지는 않는다. 보조요법 치료로서 페길레이티드 IFN 알파 2b는 2011년 3월 29일에 FDA에 의해 승인되었다. 오늘날 IFN는 흑색종의 보조치료로서 입지가 좁으며 궤양이 없는 원발성 흑색종 환자 및 최신 기술의 치료에 접근할 수 없는 환자에게만 사용된다.

KEYNOTE-054 계획서 작성 당시 III기 흑색종의 표준 보조치료는 관찰치료와, 내약 가능한 환자에 한한 IFN 알파 치료였다. 2015년 6월에 KEYNOTE-054 시험대상자 등록이 시작된 이래로 완전절제수술을 받은 후 재발 위험이 높은 림프절 양성 III기 흑색종 환자의 치료 전략 면에서 유의한 진전이 있었다. 면역관문 저해제와 BRAF 변이 양성 흑색종에 대한 표적화 제제를 비롯해 보조치료로서 새로운 제제들이 소개되었다. 2015년 10월 28일에는 위약과 비교한 RFS 혜택(EORTC 18071)을 근거로 고용량인 10 mg/kg의 이필리무맙이 보조치료로서 FDA에 의해 승인되었다. 하지만 이필리무맙 투여 시 3-4등급 이상반응 발생률은 54%이고 사망률은 1.1%로 보고되었다(환자 5명이 이필리무맙 관련 독성으로 사망함). FDA 승인 당시는 보조요법으로서 이필리무맙의 OS 결과가 아직 나오지 않은 상태였다. 이외에 더 최근인 2017년 12월 20일에 FDA는 OS 데이터가 발표되기 앞서 유의한 RFS 개선을 근거로 완전절제수술을 받았고 림프절 침범이 있거나 전이 병변이 있는 흑색종 환자의 보조요법 치료로서 니볼루맙을 승인했다. RFS는 흑색종의 보조치료 설정에서 잘 확립되어 있고 널리 인정되는 평가변수이다.

2) 편평세포 비소세포폐암

이전 화학요법 치료 경험이 없는 전이성 편평세포 NSCLC의 1차 선택 치료로서는 현재 탁센 제제나 젬

시타빈이 포함된 백금 기반 이중 화학요법이 가장 흔히 사용된다. 구체적인 처방으로는 시스플라틴이나 카보플라틴을 파클리탁셀, 젬시타빈, 페메트렉시드 또는 도세탁셀과 병용투여하는 것이 있다. 여러 건의 제3상 임상시험에서는 전이성 NSCLC에 대한 백금 이중 화학요법 대부분의 유효성(OS = 9.4-12.1개월)이 비슷했다.

- 2002년 Estern Cooperative Oncology Group 1594 연구에서 cisplastin과 이들 2세대 항암제(paclitaxel, docetaxel, gemstabine, vinorlebine) 복합치료는 치료성적이 같다고 발표되어 복합치료가 표준치료로 사용되기 시작함
- 편평세포 비소세포폐암의 경우 gemstabine과 cisplastin과 병용하였을 때 치료성적이 더 나은 결과가 발표됨
- 이후 1차 치료에 실패한 환자를 대상으로 후향적 분석하였을 때 편평상피세포폐암에서 docetaxel이 pemetrexed 치료보다 우월했음. pemetrexed의 유지요법의 효과를 보이는 임상에서도 pemetrexed의 유지요법은 효과가 없었음
- carboplastin은 cisplastin을 사용하지 못하는 환자(신기능이 떨어지거나 독성을 이기지 못하는 환자)에서 대체제로 사용함
- 최근 대규모 3상 임상연구에서 carboplastin+/nab-paclitaxel을 carboplastin+/paclitaxel과 비교하여 효과를 조직학적으로 구분하여 발표하였는데 두군의 성적은 비슷하였으나 일차적 목표인 객관적 반응률을 향상시키는 결과를 보임(객관적 반응률 41% vs 24%)

비-편평세포 NSCLC과 비교하면, 1차 선택 치료 대상 전이성 편평세포 NSCLC 환자들에게는 치료 선택권이 제한적이다. 페메트렉시드와 같은 대사체 저해제는 편평세포 NSCLC에 활성이 거의 또는 전혀 없으며 베바시주맙과 같은 혈관신생 저해제는 상당한 폐 출혈을 비롯한 독성 우려 때문에 사용되지 않는다. 이 적응증에 대한 치료로서 네시투무맙을 젬시타빈 및 시스플라틴과 병용투여하는 처방이 미국 FDA와 EMA에 의해 승인되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 흑색종 수술 후 보조요법, 전이성 편평 비소세포폐암 적응증 추가에 대한 사전검토 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

1) 흑색종 수술 후 보조요법

・3상 1건 : KEYNOTE-054

2) 편평 비소세포폐암

・3상 1건 : KEYNOTE-407

6.2. 임상약리시험

6.3. 유효성 및 안전성

<유효성・안전성시험 개요>

1) 흑색종 수술 후 보조요법							
단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
3	KEYNOTE-054	고위험 III기 흑색종 완전절제수술 후 항-PD-1 단일클론 항체 Pembrolizumab (MK-3475)을 이용한 수술후 보조요법(adjuvant)을 위약과 비교하기 위한 임상시험: EORTC 흑색종 그룹의 무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 임상시험	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	1019명	펨브롤리주맙 : 200mg Q3W 위약대조	1차 평가변수; RFS(ITT, PD-L1 양성) 2차 평가변수: ITT PD-L1양성인 군의 DMFS, OS	RFS 비교값에서 위약대비 HR 0.57 (98.4%CI 0.43, 0.74) p<0.0001으로 치료적 유익성을 확인
2) 편평 비소세포폐암							
단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
3	KEYNOTE-407	전이성 편평세포 비소세포폐암 환자에게 1차 선택 치료로서 펨브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않고 카보플라틴+파클리탁셀/Nab-파클리탁셀 처방을 투여한 무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 임상시험	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조		펨브롤리주맙 : 200mg Q3W 위약대조	1차 평가변수; PFS, OS	OS와 PFS 모두 펨브롤리주맙 병용투여 군에서 통계적으로 유의하게 개선되어서, 대조군과 비교하여 사망의 위험이 36% 감소하고(OS HR = 0.64 (p=0.0008)), 질병 진행 또는 사망의 위험이 44% 감소함(PFS HR = 0.56 (p<0.0001))

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 흑색종 수술 후 보조요법

(KEYNOTE-054) 고위험 Ⅲ기 흑색종 완전절제수술 후 항-PD-1 단일클론 항체 Pembrolizumab (MK-3475)을 이용한 수술후 보조요법(adjuvant)을 위약과 비교하기 위한 임상시험: EORTC 흑색종 그룹의 무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 임상시험

(시험목적)

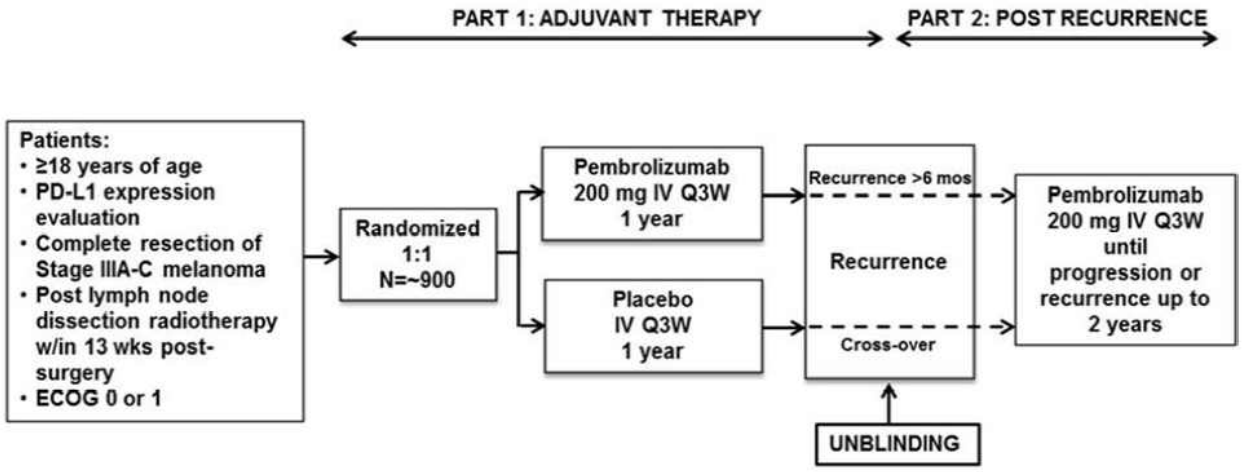
1차 목적

- ⅢA기(전이 병변 1mm보다 큼), ⅢB, ⅢC기 흑색종에 대한 완전절제수술을 받은 고위험 환자를 대상으로 수술 후 보조요법 치료로서 펨브롤리주맙이 위약과 비교하여 무재발 생존기간(Recurrent-Free survival: RFS)을 개선
- PD-L1 양성 하위군을 대상으로 펨브롤리주맙이 위약과 비교하여 무재발 생존기간(Recurrent-Free survival: RFS)을 개선

2차 목적

- 수술 후 보조요법 치료로서 펨브롤리주맙이 위약과 비교하여 무-원위전이생존기간(Distant Metastasis-Free Survival, DMFS), OS를 개선시키는지 여부
- PD-L1 양성 하위군을 대상으로 펨브롤리주맙이 위약과 비교하여 무-원위전이생존기간(Distant Metastasis-Free Survival, DMFS), OS를 개선시키는지 여부

• (임상디자인)



• (대상질환자) 완전절제수술을 받았고 Ⅲ기 흑색종을 앓는 18세 이상 남녀환자

• (시험대상자수) 1,019명

	Pembrolizumab		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	514		505		1,019	
Gender						
Male	324	(63.0)	304	(60.2)	628	(61.6)
Female	190	(37.0)	201	(39.8)	391	(38.4)
Age (Years)						
< 50	193	(37.5)	186	(36.8)	379	(37.2)
50 to 64	196	(38.1)	193	(38.2)	389	(38.2)
65 to 74	97	(18.9)	98	(19.4)	195	(19.1)
>= 75	28	(5.4)	28	(5.5)	56	(5.5)
Mean	53.9		53.7		53.8	
SD	13.6		14.2		13.9	
Median	54.0		54.0		54.0	
Range	19 to 88		19 to 83		19 to 88	
Region						
North America	38	(7.4)	37	(7.3)	75	(7.4)
Europe	341	(66.3)	336	(66.5)	677	(66.4)
Australia/New Zealand	111	(21.6)	112	(22.2)	223	(21.9)
Other	24	(4.7)	20	(4.0)	44	(4.3)
PD-L1 Status						
PD-L1 Positive	428	(83.3)	425	(84.2)	853	(83.7)
PD-L1 Negative	59	(11.5)	57	(11.3)	116	(11.4)
Unknown	27	(5.3)	23	(4.6)	50	(4.9)
BRAF-Mutation Status						
Mutation Detected	245	(47.7)	262	(51.9)	507	(49.8)
Mutation Not Detected	233	(45.3)	214	(42.4)	447	(43.9)
Unknown	36	(7.0)	29	(5.7)	65	(6.4)
ECOG						
0	485	(94.4)	475	(94.1)	960	(94.2)
1	29	(5.6)	30	(5.9)	59	(5.8)
Primary Cutaneous Melanoma						
Cutaneous	455	(88.5)	460	(91.1)	915	(89.8)
Ocular	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Unknown	58	(11.3)	45	(8.9)	103	(10.1)
Location of Primary Cutaneous Melanoma						
Head and Neck	53	(10.3)	66	(13.1)	119	(11.7)
Extremity	203	(39.5)	196	(38.8)	399	(39.2)
Trunk	196	(38.1)	189	(37.4)	385	(37.8)
Unknown	62	(12.1)	54	(10.7)	116	(11.4)
Breslow Thickness						
<= 1.0 mm	61	(11.9)	78	(15.4)	139	(13.6)
1.01 to 2.0 mm	99	(19.3)	103	(20.4)	202	(19.8)
2.01 to 4.0 mm	156	(30.4)	151	(29.9)	307	(30.1)
> 4.0 mm	125	(24.3)	111	(22.0)	236	(23.2)
Unknown	73	(14.2)	62	(12.3)	135	(13.2)
Cancer Stage by AJCC 2010						
Stage IIIA (> 1 mm)	80	(15.6)	80	(15.8)	160	(15.7)
Stage IIIB	237	(46.1)	230	(45.5)	467	(45.8)
Stage IIIC (1-3 LN+)	95	(18.5)	93	(18.4)	188	(18.4)
Stage IIIC (>= 4 LN+)	102	(19.8)	102	(20.2)	204	(20.0)
Number of LN+ (pathological)						
1	227	(44.2)	237	(46.9)	464	(45.5)
2-3	177	(34.4)	166	(32.9)	343	(33.7)
>= 4	110	(21.4)	102	(20.2)	212	(20.8)
Type of LN+ Involvement						
Microscopic	187	(36.4)	161	(31.9)	348	(34.2)
Macroscopic	327	(63.6)	344	(68.1)	671	(65.8)
Ulceration						
No	230	(44.7)	251	(49.7)	481	(47.2)
Yes	208	(40.5)	197	(39.0)	405	(39.7)
Unknown	76	(14.8)	57	(11.3)	133	(13.1)
Type of Surgery						
Axillary lymphadenectomy	192	(37.4)	194	(38.4)	386	(37.9)
Inguinal lymphadenectomy	137	(26.7)	130	(25.7)	267	(26.2)
Modified radical neck dissection	58	(11.3)	68	(13.5)	126	(12.4)
Other	4	(0.8)	5	(1.0)	9	(0.9)
Multiple types of surgery	123	(23.9)	108	(21.4)	231	(22.7)
Timing of First Dose of Study Therapy						
<= 13 weeks from date of surgery	500	(97.3)	490	(97.0)	990	(97.2)
> 13 weeks from date of surgery	9	(1.8)	12	(2.4)	21	(2.1)
Unknown	5	(1.0)	3	(0.6)	8	(0.8)

(Database Cutoff Date: 02OCT2017).

• (결과) 임상시작: 2015.6.22.9 (2017.10.2. 피험자등록 완료)/ 중간분석 data cut off 2017.10.2.

- 위약을 투여받은 환장의 21%정도가 재발로 인한 펨브롤리주맙으로 투여(partII), 제출한 결과는 part I 에 한정하여 유효성 분석

	Pembrolizumab N=514	Placebo N=505	Total N=1019
Follow-up duration (months)†			
Median (Range)	16.0 (4.4-25.3)	16.0 (2.5-24.7)	16.0 (2.5-25.3)
Mean (SD)	16.3 (3.3)	16.2 (3.4)	16.2 (3.4)

†Follow-up duration is defined as the time from randomization to the date of death or the database cutoff date if the subject was still alive.

(Database Cutoff Date: 02OCT2017).

Status for Part 2 of Trial	Pembrolizumab (N=514)	Placebo (N=505)
Crossed over to pembrolizumab	0 (0.0%)	109 (21.6%)
Rechallenged with pembrolizumab	1 (0.2%)	0 (0.0%)

유효성 결과

1차 유효성 결과

1) ITT군

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median RFS† (Months) (95% CI)	RFS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. Placebo	
							Hazard Ratio‡ (98.4% CI)‡	p-Value§
Pembrolizumab	514	135 (26.3)	6246.3	2.2	Not Reached (-, -)	82.2 (78.6, 85.3)	0.57 (0.43, 0.74)	<0.0001
Placebo	505	216 (42.8)	5566.3	3.9	20.4 (16.2, -)	73.3 (69.2, 77.0)	---	---

Recurrence-free survival is defined as time from randomization to the date of first recurrence (local, regional, distant metastasis) or death (whatever the cause), whichever occurs first.

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by stage (IIIA [>1 mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC >=4 nodes) as indicated at randomization.

§One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 02OCT2017)

Source: [P054V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2) PD-L1 양성

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median RFS† (Months) (95% CI)	RFS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. Placebo	
							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Pembrolizumab	428	102 (23.8)	5287.4	1.9	Not Reached (-, -)	83.8 (80.0, 87.0)	0.54 (0.42, 0.69)	<0.0001
Placebo	425	176 (41.4)	4830.1	3.6	Not Reached (17.1, -)	75.4 (71.0, 79.2)	---	---

Recurrence-free survival is defined as time from randomization to the date of first recurrence (local, regional, distant metastasis) or death (whatever the cause), whichever occurs first.

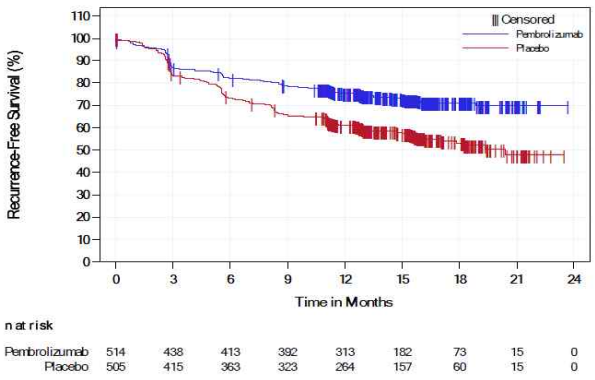
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by stage (IIIA [>1 mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC >=4 nodes) as indicated at randomization.

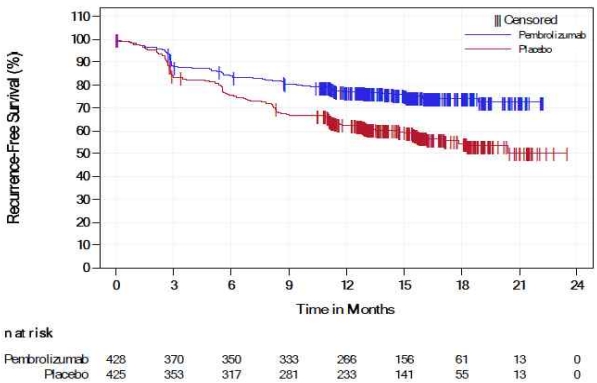
§One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 02OCT2017)

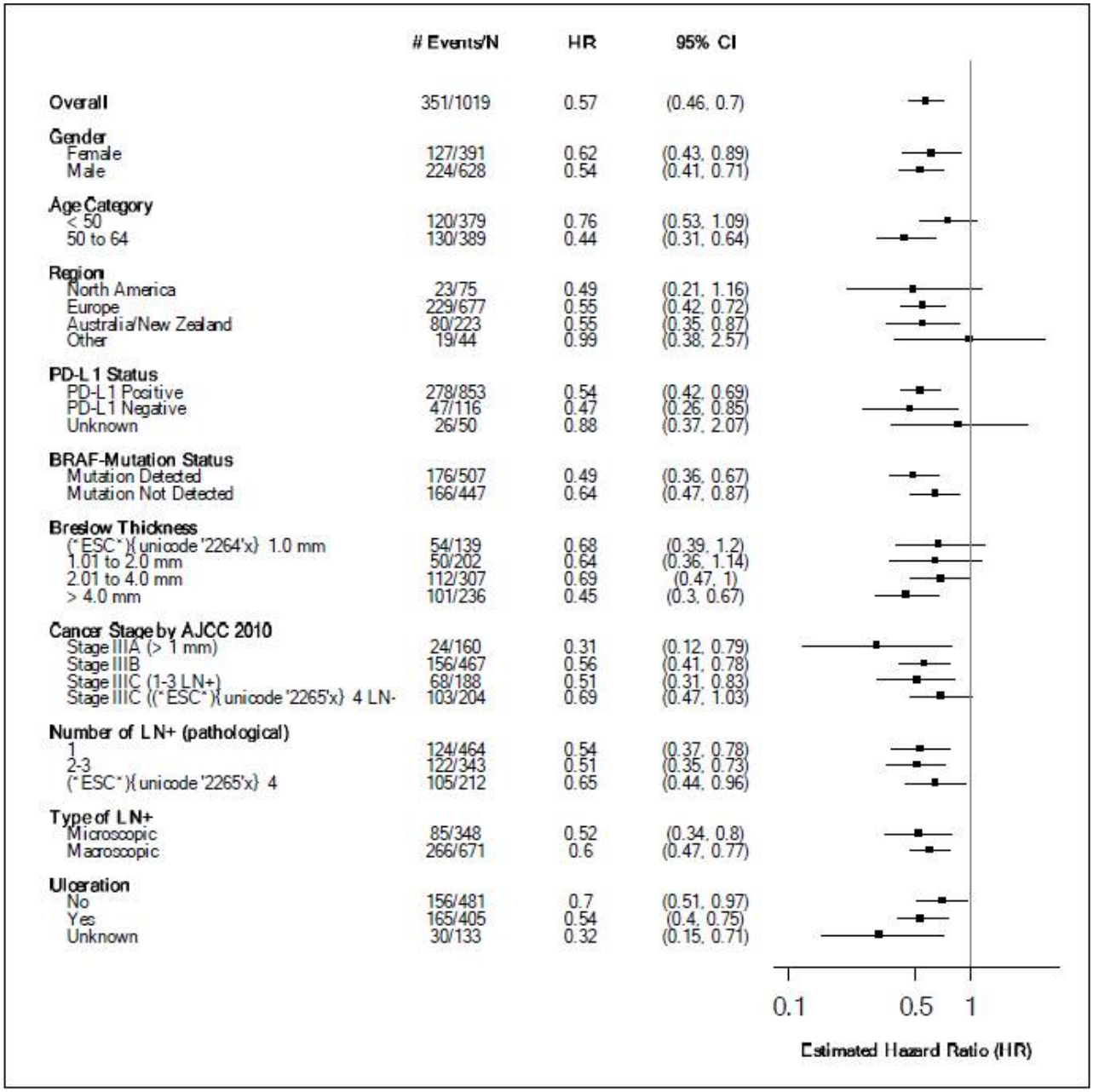
(전체군)



(PD-L1양성군)



하위군 분석결과

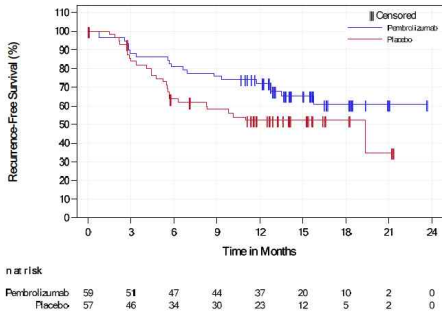


*PD-L1 음성군/unknown군,

음성군

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median RFS† (Months) (95% CI)	RFS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. Placebo Hazard Ratio‡ (95% CI)‡
Pembrolizumab	59	20 (33.9)	713.4	2.8	Not Reached (15.8, -)	81.0 (68.4, 89.0)	0.47 (0.26, 0.85)
Placebo	57	27 (47.4)	545.9	4.9	19.4 (5.7, -)	63.7 (49.6, 74.9)	---

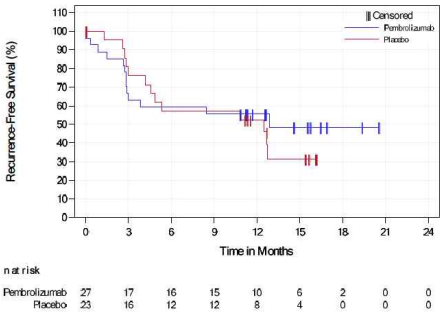
Recurrence-free survival is defined as time from randomization to the date of first recurrence (local, regional, distant metastasis) or death (whatever the cause), whichever occurs first.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by stage (IIIA [>1 mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC >=4 nodes) as indicated at randonization.
(Database Cutoff Date: 02OCT2017)



unknown군

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median RFS† (Months) (95% CI)	RFS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. Placebo Hazard Ratio‡ (95% CI)‡
Pembrolizumab	27	13 (48.1)	245.5	5.3	12.9 (2.8, -)	59.3 (38.6, 75.0)	0.88 (0.37, 2.07)
Placebo	23	13 (56.5)	190.2	6.8	12.5 (4.2, -)	57.1 (33.8, 74.9)	---

Recurrence-free survival is defined as time from randomization to the date of first recurrence (local, regional, distant metastasis) or death (whatever the cause), whichever occurs first.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by stage (IIIA [>1 mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC >=4 nodes) as indicated at randomization.
(Database Cutoff Date: 02OCT2017)



*병기에 따른 차이

	IIIA		IIIB		IIIC (1-3 LN+)		IIIC (≥4 LN+)	
	80	80	237	230	95	93	012	102
Event수(%)	6 (7.5%)	18 (22.5%)	60 (25.3%)	96 (25.3%)	25 (26.3%)	43 (46.2%)	44 (43.1%)	59 (57.8%)
Median RFS	NR (- , -)	NR (- , -)	NR (- , -)	20.4 (15.6, -)	NR (- , -)	17.9 (11.0, -)	NR (9.6 , -)	9.8 (5.6, 15.4)
HR	0.31 (0.12, 0.79)		0.56 (0.41, 0.78)		0.51 (0.31, 0.83)		0.51 (0.31, 0.83)	

*림프절 종양부담

	LN+ Microscopic		LN+ Macroscopic	
	187	161	327	344
Event수(%)	35 (18.7%)	50 (31.1%)	100 (30.6%)	166 (48.3%)
Median RFS	NR (- , -)	NR (- , -)	NR (- , -)	17.1 (12.5, -)
HR	0.52 (0.34, 0.80)		0.60 (0.47, 0.77)	

*궤양의 유무

	NO		YES		unknown	
	230	251	208	197	76	57
Event수(%)	62 (27.0%)	94 (37.5%)	100 (30.8%)	101 (51.3%)	9 (11.8%)	21 (36.8%)
Median RFS	NR (- , -)	NR (- , -)	NR (- , -)	15.4 (10.9, 18.2)	NR (- , -)	NR (12.9 , -)
HR	0.70 (0.51, 0.97)		0.54 (0.40, 0.75)		0.32 (0.15, 0.71)	

안전성 결과

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	509		502	
with one or more adverse events	475	(93.3)	453	(90.2)
with no adverse event	34	(6.7)	49	(9.8)
with drug-related† adverse events	396	(77.8)	332	(66.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	158	(31.0)	96	(19.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	74	(14.5)	17	(3.4)
with serious adverse events	128	(25.1)	82	(16.3)
with serious drug-related adverse events	66	(13.0)	6	(1.2)
who died	1	(0.2)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	70	(13.8)	18	(3.6)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	62	(12.2)	8	(1.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	29	(5.7)	11	(2.2)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	22	(4.3)	2	(0.4)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment in Part 1; SAEs were followed 90 days after last dose of study treatment in Part 1.
(Database cutoff date: 02OCT2017).

	KN054 for MK-3475§		Reference Safety Dataset for MK-3475††		Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475‡‡	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	509		2,799		4,993	
with one or more adverse events	475	(93.3)	2,727	(97.4)	4,812	(96.4)
with no adverse event	34	(6.7)	72	(2.6)	181	(3.6)
with drug-related† adverse events	396	(77.8)	2,062	(73.7)	3,517	(70.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	158	(31.0)	1,273	(45.5)	2,280	(45.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	74	(14.5)	386	(13.8)	724	(14.5)
with non-serious adverse events	473	(92.9)	2,671	(95.4)	4,723	(94.6)
with serious adverse events	128	(25.1)	1,041	(37.2)	1,810	(36.3)
with serious drug-related adverse events	66	(13.0)	281	(10.0)	515	(10.3)
with dose modification‡ due to an adverse event	131	(25.7)	884	(31.6)	1,524	(30.5)
who died	1	(0.2)	110	(3.9)	198	(4.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.2)	10	(0.4)	19	(0.4)
discontinued drug due to an adverse event	70	(13.8)	334	(11.9)	547	(11.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	62	(12.2)	146	(5.2)	281	(5.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	29	(5.7)	253	(9.0)	397	(8.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	22	(4.3)	101	(3.6)	177	(3.5)

(KEYNOTE-407)

1) 시험디자인

- 전이성 편평세포 비소세포폐암 환자에게 1차 선택 치료로서 펨브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않고 카보플라틴+파클리탁셀/Nab-파클리탁셀 처방을 투여한 무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 임상시험

(시험기간)

- 첫 시험대상자 최초 방문: 2016.8.19
- 마지막 시험대상자 최종 방문: 2018.4.3
- 데이터 베이스 고정일: 2018.5.3.

(시험목적)

- 1차 목적:
  - RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 PFS를 펨브롤리주맙 병용투여 군과 대조군 간 비교 평가
  - OS를 펨브롤리주맙 병용투여 군과 대조군 간 비교하여 평가한다.
- 2차 목적:
  - RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 ORR과 DOR을 펨브롤리주맙 병용투여 군과 대조군 간 비교 평가
  - 펨브롤리주맙 병용투여의 안전성 및 내약성 프로파일을 평가한다.

(통계분석 결과)

ITT 집단(모든 무작위배정된 시험대상자)이 모든 유효성 분석에 사용되었다. 분석에서 시험대상자들은 무작위배정된 치료군에 할당되었다.

각 치료군마다 OS와 PFS를 Kaplan-Meier 법으로 추정하였다. OS와 PFS의 치료 차이는 층화된 로그순위 검정으로 평가하였다. Efron 동점(tie) 취급 전략을 적용한 층화된 Cox 비례위험 모델을 이용하여 치료군 간 치료 차이(즉, HR)의 크기를 조사하였다. 무작위배정 층화 인자를 층화된 로그순위 검정과 층화된 Cox 모델 모두에 반영하였다.

2차 중간분석은 PFS 사건 약 332건이 관찰되었을 때 실시될 계획되었다. 이 임상시험에서는 Maurer and Bretz 그래프법을 활용하여 여러 평가변수와 여러 시점을 통튼 전체 I종 오류율을 (단측) α =0.025 수준으로 엄격하게 통제하였다. 이 전략에 따라 1차 중간분석에서 ORR을 단측 유의성 수준 0.005에서 검정하였다. 이 1차 중간분석에서 ORR이 긍정적이었으므로, ORR에 대한 알파값을 PFS에 이월하여 PFS를 (다중 분석을 통틀어) 단측 유의성 수준 0.015에서 검정하였다. 2차 중간분석에서 PFS가 긍정적이었으므로, PFS에 대한 알파값을 OS에 이월하여 OS를 (다중 분석을 통틀어) 단측 유의성 수준 0.025에서 검정하였다. PFS(349건)와 OS(205건)의 실제 관찰된 사건 수를 토대로 Lan-DeMets O'Brien-Fleming 추정 소비함수를 이용하여 2차 중간분석에 PFS와 OS에 대한 유효성 한계를 계산하였다.

(시험대상군 특성)

Histology						
Squamous	272	(97.8)	274	(97.5)	546	(97.7)
Adenosquamous	6	(2.2)	7	(2.5)	13	(2.3)
Metastatic Stage						
M1A	111	(39.9)	107	(38.1)	218	(39.0)
M1B	167	(60.1)	174	(61.9)	341	(61.0)
Brain Metastasis Status at Baseline						
Yes	20	(7.2)	24	(8.5)	44	(7.9)
No	258	(92.8)	257	(91.5)	515	(92.1)
Baseline Tumor Size						
Subjects with data	273		279		552	
Mean	112.47		107.24		109.83	
SD	71.84		66.69		69.27	
Median	94.50		94.10		94.20	
Range	13.3 to 424.3		10.3 to 376.5		10.3 to 424.3	

PD-L1 Status (Cut Point: 1%)						
TPS < 1%	95	(34.2)	99	(35.2)	194	(34.7)
TPS >= 1%	176	(63.3)	177	(63.0)	353	(63.1)
Unknown	7	(2.5)	5	(1.8)	12	(2.1)
PD-L1 Status (Cut Point: 1% and 50%)						
TPS < 1%	95	(34.2)	99	(35.2)	194	(34.7)
TPS 1-49%	103	(37.1)	104	(37.0)	207	(37.0)
TPS >= 50%	73	(26.3)	73	(26.0)	146	(26.1)
Unknown	7	(2.5)	5	(1.8)	12	(2.1)
Taxane Chemotherapy						
+Paclitaxel	169	(60.8)	167	(59.4)	336	(60.1)
+Nab-Paclitaxel	109	(39.2)	114	(40.6)	223	(39.9)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy						
Yes	5	(1.8)	8	(2.8)	13	(2.3)
No	273	(98.2)	273	(97.2)	546	(97.7)
Prior Radiation						
Yes	35	(12.6)	38	(13.5)	73	(13.1)
No	243	(87.4)	243	(86.5)	486	(86.9)
Prior Thoracic Radiation						
Yes	17	(6.1)	22	(7.8)	39	(7.0)
No	261	(93.9)	259	(92.2)	520	(93.0)
Database Cutoff Date: 03APR2018						

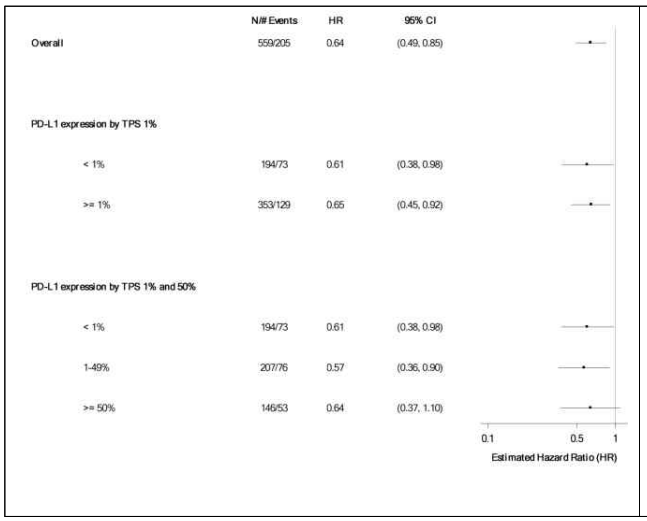
1차 평가변수

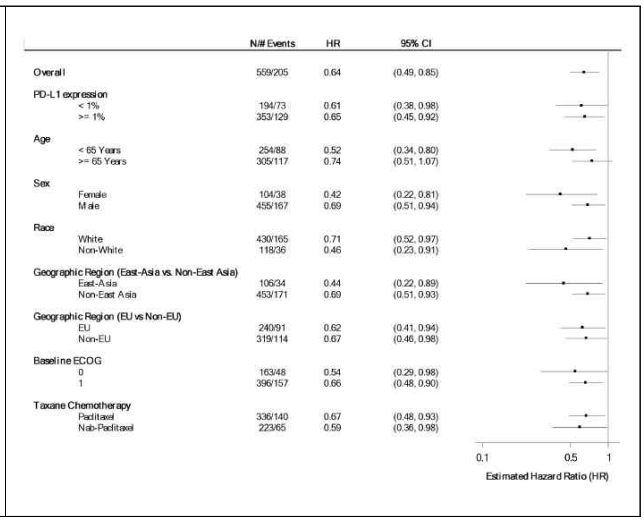
① OS

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS[†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 6 in %[†] (95% CI)	vs. Control	
							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‡‡]
Pembro Combo	278	85 (30.6)	2362.3	3.6	15.9 (13.2, .)	82.6 (77.4, 86.6)	0.64 (0.49, 0.85)	0.0008
Control	281	120 (42.7)	2160.0	5.6	11.3 (9.5, 14.8)	76.1 (70.5, 80.8)	---	---

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).
[‡‡] One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 03APR2018

(하위군 분석)





② PFS

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS[†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Month 6 in %[†] (95% CI)	vs. Control: Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	vs. Control: p-Value[#]
Pembro Combo	278	152 (54.7)	1716.9	8.9	6.4 (6.2, 8.3)	64.3 (58.0, 69.9)	0.56 (0.45, 0.70)	<0.0001
Control	281	197 (70.1)	1358.1	14.5	4.8 (4.3, 5.7)	41.6 (35.3, 47.7)	---	---

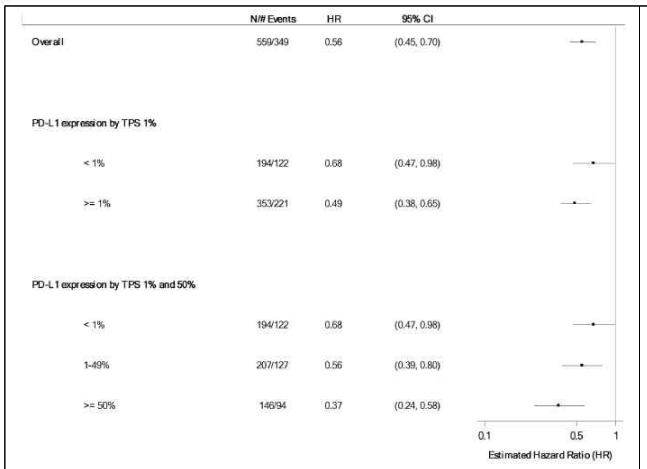
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

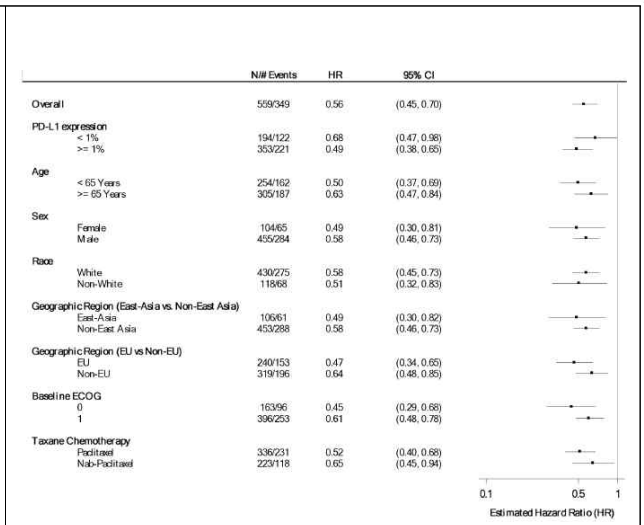
[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).

[#] One-sided p-value based on stratified log-rank test.

Database Cutoff Date: 03APR2018





1% 미만 HR 0.68 (0.47, 0.98)

1-49% HR 0.56 (0.39, 0.80)

50% 이상 HR 0.37 (0.24, 0.58)

2차 평가변수

① ORR

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Control	
				Estimate (95% CI)'	p-Value''
Pembro Combo	278	161	57.9 (51.9,63.8)	19.5 (11.2,27.5)	<0.0001
Control	281	108	38.4 (32.7,44.4)		

' Based on Miettinen & Nurminen method stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. <1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).

'' 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: 03APR2018

	Pembro Combo (N=278)				Control (N=281)				Difference†	
	N	n	(%)	95% CI (%)	N	n	(%)	95% CI (%)	(%)	95% CI (%)
Overall	278	161	(57.9)	(51.9, 63.8)	281	108	(38.4)	(32.7, 44.4)	(19.5)	(11.2, 27.5)
PD-L1 (TPS cut point: 1%)										
TPS < 1%	95	60	(63.2)	(52.6, 72.8)	99	40	(40.4)	(30.7, 50.7)	(23.0)	(8.8, 36.2)
TPS ≥ 1%	176	95	(54.0)	(46.3, 61.5)	177	67	(37.9)	(30.7, 45.4)	(16.0)	(5.6, 26.1)
PD-L1 (TPS cut point: 50% and 1%)										
TPS < 1%	95	60	(63.2)	(52.6, 72.8)	99	40	(40.4)	(30.7, 50.7)	(23.0)	(8.8, 36.2)
TPS 1 - 49%	103	51	(49.5)	(39.5, 59.5)	104	43	(41.3)	(31.8, 51.4)	(8.0)	(-5.5, 21.3)
TPS ≥ 50%	73	44	(60.3)	(48.1, 71.5)	73	24	(32.9)	(22.3, 44.9)	(27.5)	(11.3, 42.3)

② DOR

- DOR의 중앙값이 펨브롤리주맙 병용투여군 7.7개월 그리고 대조군 4.8개월
- 반응까지의 시간 중앙값 1.4개월

	Pembro Combo (N=278)	Control (N=281)
Number of Subjects with Response†	161	108
Time to Response† (months)		
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.7 (0.7)
Median (Range)	1.4 (1.1-6.1)	1.4 (1.0-4.5)
Response Duration‡ (months)		
Median (Range)§	7.7 (1.1+ - 14.7+)	4.8 (1.3+ - 15.8+)

(안전성 결과)

	KN407 + KN021-A combo[77]		KN407 chemo[66]		KN189 + KN021-G/C combo[55]		KN189 + KN021-G chemo[77]		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab monotherapy[85]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	303		280		488		264		2,799	
with one or more adverse events	298	(98.3)	274	(97.9)	487	(99.8)	261	(98.9)	2,727	(97.4)
with no adverse event	5	(1.7)	6	(2.1)	1	(0.2)	3	(1.1)	72	(2.6)
with drug-related[1] adverse events	290	(95.7)	249	(88.9)	451	(92.4)	240	(90.9)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	209	(69.0)	191	(68.2)	323	(66.2)	167	(63.3)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	162	(53.5)	154	(55.0)	231	(47.3)	98	(37.1)	386	(13.8)
with non-serious adverse events	296	(97.7)	272	(97.1)	483	(99.0)	259	(98.1)	2,671	(95.4)
with serious adverse events	125	(41.3)	107	(38.2)	244	(50.0)	115	(43.6)	1,041	(37.2)
with serious drug-related adverse events	77	(25.4)	51	(18.2)	129	(26.4)	49	(18.6)	281	(10.0)
with any dose modification[4] due to an adverse event	224	(73.9)	178	(63.6)	329	(67.4)	146	(55.3)	884	(31.6)
pembrolizumab or placebo dose modification	177	(58.4)	123	(43.9)	298	(61.1)	109	(41.3)	884	(31.6)
any chemotherapy dose modification	46	(15.2)	29	(10.4)	110	(22.5)	35	(13.3)	0	(0.0)
all drugs dose modification	24	(7.9)	16	(5.7)	27	(5.5)	11	(4.2)	884	(31.6)
who died	23	(7.6)	18	(6.4)	30	(6.1)	14	(5.3)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	10	(3.3)	6	(2.1)	10	(2.0)	4	(1.5)	10	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	68	(22.4)	33	(11.8)	129	(26.4)	39	(14.8)	334	(11.9)
discontinued pembrolizumab or placebo	50	(16.5)	22	(7.9)	93	(19.1)	21	(8.0)	334	(11.9)
discontinued any chemotherapy	46	(15.2)	29	(10.4)	110	(22.5)	35	(13.3)	0	(0.0)
discontinued all drugs	24	(7.9)	16	(5.7)	27	(5.5)	11	(4.2)	334	(11.9)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	51	(16.8)	20	(7.1)	100	(20.5)	26	(9.8)	146	(5.2)
discontinued pembrolizumab or placebo	33	(10.9)	9	(3.2)	68	(13.9)	10	(3.8)	146	(5.2)
discontinued any chemotherapy	33	(10.9)	20	(7.1)	85	(17.4)	25	(9.5)	0	(0.0)
discontinued all drugs	14	(4.6)	9	(3.2)	15	(3.1)	7	(2.7)	146	(5.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	49	(16.2)	23	(8.2)	86	(17.6)	22	(8.3)	253	(9.0)
discontinued pembrolizumab or placebo	42	(13.9)	19	(6.8)	72	(14.8)	16	(6.1)	253	(9.0)
discontinued any chemotherapy	32	(10.6)	20	(7.1)	73	(15.0)	19	(7.2)	0	(0.0)
discontinued all drugs	23	(7.6)	15	(5.4)	26	(5.3)	10	(3.8)	253	(9.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	32	(10.6)	11	(3.9)	62	(12.7)	10	(3.8)	101	(3.6)
discontinued pembrolizumab or placebo	26	(8.6)	8	(2.9)	49	(10.0)	6	(2.3)	101	(3.6)
discontinued any chemotherapy	20	(6.6)	11	(3.9)	52	(10.7)	9	(3.4)	0	(0.0)
discontinued all drugs	14	(4.6)	8	(2.9)	14	(2.9)	6	(2.3)	101	(3.6)

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

○ 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 흑색종 수술 후 보조요법

- 본 임상시험은 수술후 보조요법으로 consolidation(공고요법)으로 시험약의 효과를 평가하는 것이므로 설정한 1차 평가변수(RFS)는 절절하다고 판단됨
  - 국내에 허가되지 않았지만 흑색종의 수술후 보조요법으로 허가된 이필리무맙 및 니볼루맙 역시 RFS를 1차 평가변수로 설정하여 임상시험결과를 평가하였음
- 1차 유효성 평가기에 RFS 비교값에서 위약대비 HR 0.57 (98.4%CI 0.43, 0.74) p<0.0001으로 치료적 유익성을 확인하였음.
  - 하위군 분석결과 하위군별 치료적 유익성을 보였음

2) 편평세포 비소세포폐암 환자 병용요법(KN-407)

- 2차 중간분석에 확보된 OS 사건 205건과 PFS 사건 349건을 바탕으로 할 때, OS와 PFS 모두 펨브롤리주맙 병용투여 군에서 통계적으로 유의하게 개선되어서, 대조군과 비교하여 사망의 위험이 36% 감소하고(OS HR = 0.64 (p=0.0008)), 질병 진행 또는 사망의 위험이 44% 감소함(PFS HR = 0.56 (p<0.0001))
- 펨브롤리주맙 병용투여 군에서 대조군과 비교하여 ORR이 임상적으로 의미 있게 개선됨(펨브롤리주맙 병용투여 군 57.9% versus 대조군 38.4%)
- 펨브롤리주맙 병용투여에 대한 치료 반응이 오래 지속됨(6개월 이상: 61.8% vs 40.4%, 9개월 이상: 46.5% vs 33.6%)
- 하위군 분석 결과 PD-L1 50%이상인군의 OS의 95%신뢰구간 상한 값이 1을 넘어서긴 하였으나, 모든 평가지표 OS, PFS, ORR 및 DoR에서 대조군보다 임상적으로 유의성이 있는 결과를 보임

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 흑색종 수술 후 보조요법

- 대조군과 유사한 이상사례 및 약물이상반응 발생비율을 보였음. Grade3 이상 이상사례 및 약물이상반응은 대조군에 비해 높게 발생하였으나, 대조군은 위약을 투여하였으며 기존의 펨브롤리주맙의 이상사례 및 약물이상반응의 발생비율과 비교하였을 때 높은 발생률을 보이지 않았음
- 본 임상시험에서 발생한 가장 흔한 이상사례는 피로와 설사였으며, reference safety data에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는 피로, 오심, 식욕감퇴, 설사, 기침, 소양증이었음
  본 임상시험에서와 reference safety data에서 이상사례의 프로파일에 차이를 보이는 것은 본 임상시험 대상자들의 더 젊고, 활력이 좋았으며 면역력이 좋으며 노출기간이 길다는 점과 관련이 있다고 판단함. Grade3 이상 이상사례에서 가장 빈번히 발생한 이상사례는 고혈압, 관절통, 혈통 크레하틴 상승, 결장염, 설사, 리파아제 상승이 있음.

2) 비소세포폐암

- 편평세포 비소세포폐암 환자 병용요법(KN-407)

- 카보플라틴 및 파클리탁셀(또는 nab-파클리탁셀)에 펨브롤리주맙을 추가해도 골수억제, 오심, 구토, 신경병증, 탈모증 등 화학요법 관련 독성의 노출 보정 발생률이 증가하지 않는다.
- 면역 매개 이상반응의 발생률은 폐암 환자에게 펨브롤리주맙 단일요법 투여 시 관찰된 것과 대체로 일치하며, 펨브롤리주맙에 화학요법을 추가해도 이들 이상반응의 발생률이 증가하지 않는다. 전반적으로 AEOSI들은 펨브롤리주맙 투여 일시중단과 적절한 코르티코스테로이드 사용 및 보조치료(내분비 장애에 대한 호르몬 대체요법 포함)로 관리 가능하다.
- 펨브롤리주맙 병용투여는 내약성이 대체로 양호했고 화학요법에 펨브롤리주맙을 추가해도 화학요법 투여 영구중단의 발생률이 임상적으로 의미 있게 높아지지 않았다. 예상대로, 이상반응으로 인한 펨브롤리주맙 투여 영구중단의 발생률은 대조군에서 생리식염수 위약 투여 영구중단의 발생률보다 더 높아서, 어느 약물이든 영구중단을 초래한 이상반응의 발생률이 펨브롤리주맙 병용투여 군에서 더 높게 계산되었다. 노출에 대해 보정한 후에는 이 군간 차이가 작아졌다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

1) 흑색종 수술 후 보조요법

- 본 임상시험은 림프절의 전이를 보이는 흑색종 환자(Ⅲ기)를 대상으로 수술 후 보조요법으로 임상시험을 수행하였고 '완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료' 로 효능효과를 신청하였음
  - 흑색종 환자에서 림프절의 전이가 있는 환자의 경우(Ⅲ기) 완전절제술을 후 보조요법을 수행함으로 제출한 임상시험을 근거로 적절히 효능효과 신청되었음
  - 다만, 흑색종 환자 중 Ⅱ기 환자 중에서 수술 중 림프절의 전이가 발견되는 경우(이런 환자의 경우 Ⅲ기에 해당함)에는 수술 후 보조요법을 수행을 권고하고 있으므로 펨브롤리주맙의 치료가 적절함
- 1차 유효성 평가기에 RFS 비교값에서 위약대비 HR 0.57 (98.4%CI 0.43, 0.74) p<0.0001으로 치료적 유익성을 확인하였음.

2) 비소세포폐암

- 편평세포 비소세포폐암 환자 병용요법(KN-407)

- 임상시험결과 대조군과 비교하였을 때 통계학적으로(계획된 1차 평가변수 만족), 임상적(기타 추가적 변수에서도 병용요법이 효과적임을 보임)으로 유의성이 있음을 보임
- 화학요법과의 병용에서 약물이상반응 및 Grade 3-5인 이상사례의 빈도가 단독요법보다는 높지만 기존에 승인된 펨브롤리주맙과 화학요법의 병용시 발생했던 이상사례의 빈도와 유사하며 그 프로파일도 유사함
- 따라서, 편평세포 비소세포폐암에서 화학요법과의 펨브롤리주맙의 병용은 치료적 유의성이 있다고 판단함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 키트루다 허가

  FDA 허가 2014.09.04./EMA 허가 2015.06.17

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 제품과의 변경대비표로 갈음