의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.08.01.	접수번호	20170166951
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		바이오심사조정과	심사담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	송현, 김종원, 서수경
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

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료.

비소세포폐암

1. PD-L1 발현 양성(발현 비율≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암환자에서의 1차 치료

2. 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴-페메트렉시드 화학요법과의 병용 요법

3. PD-L1 발현 양성(발현 비율≥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. 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 이

내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료

○ 용법·용량

환자선택

이 약을 비소세포폐암 환자에게 단독 요법으로 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 비소세포폐암 환자에게만 투여 한다.

PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

권장용량

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

- 두경부암, 전형적 호지킨 림프종, 요로상피암 또는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 단독 요법 : 200 mg
- 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 병용 요법: 200 mg
- 흑색종 또는 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료 단독 요법 : 2 mg/kg

이 약을 페메트렉시드 및 카보플라틴과 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다. 페메트렉시드와 카보플라틴의 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.

용량조절

다음을 포함하는 약물이상반응이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 보류한다.

- 2등급의 폐렴
- 2등급 또는 3등급의 대장염
- 3등급 또는 4등급의 내분비병증
- 전형적 호지킨 림프종 환자에서 4등급의 혈액학적 독성
- 2등급의 신장염
- 3등급의 중증의 피부반응이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우

- 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
- 기타 중증의 또는 3등급의 치료 관련 약물이상반응

이상사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.
- 생명을 위협하는 약물이상반응(호르몬 대체 요법으로 조절되는 내분비병증, 또는 전형적 호지킨 림프종 환자에서 혈액학적 독성 제외)
- 3등급 또는 4등급의 폐렴 또는 2등급의 재발성 폐렴
- 3등급 또는 4등급의 신장염
- 4등급의 중증의 피부반응이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우
- AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우
  - AST 또는 ALT의 2등급의 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자의 경우 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상
- 3등급 또는 4등급의 주입 관련 약물이상반응
- 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우
- 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 0~1등급으로 회복되지 않는 2 또는 3등급의 약물이상반응(호르몬 대체 요법으로 조절되는 내분비병증 제외)이 지속되는 경우
- 기타 중증의 또는 3등급의 치료 관련 약물이상반응이 재발하는 경우

○ 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)은 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상사례 중 가장 흔하게 발생한 이상사례는 다음과 같다. 폐렴, 대장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종

표 1은 임상시험 6에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)은 피로와 설사였다.

표 1. 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 2. 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 계산 하였다: 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 3은 임상시험 2에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)은 피로, 소양증, 발진, 변비, 오심, 설사, 식욕감퇴였다.

표 3. 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 4. 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 계산 하였다: 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. 비소세포폐암

단독 요법

표 5는 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)은 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 5. 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 6. 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 계산 하였다: 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%).

병용 요법

표 7은 임상시험 21에 참여해 이 약의 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상

에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다.

표 7. 이 약을 페메트렉시드 및 카보플라틴과 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례(임상시험 21)

	이 약 + 페메트렉시드 + 카보플라틴 n=59		페메트렉시드 + 카보플라틴 n=62	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로	71	3.4	50	0
말초 부종	22	0	18	0
위장관 장애				
오심	68	1.7	56	0
변비	51	0	37	1.6
구토	39	1.7	27	0
설사	37	1.7	23	1.6
피부 및 피하조직 장애				
발진†	42	1.7	21	1.6
소양증	24	0	4.8	0
탈모	20	0	3.2	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
호흡 곤란	39	3.4	21	0
기침	24	0	18	0
대사 및 영양장애				
식욕감퇴	31	0	23	0
신경계 장애				
두통	31	0	16	1.6
어지러움	24	0	16	0
미각 이상	20	0	11	0
정신 장애				
불면증	24	0	15	0
감염 및 감염증				
상기도 감염	20	0	3.2	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	15	0	24	1.6

* NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

† 발진, 일반적 발진(rash generalized), 황반성 발진, 반구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다.

표 8. 이 약을 투여한 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 21)

	이 약 + 페메트렉시드 + 카보플라틴		페메트렉시드 + 카보플라틴	
임상검사*	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	74	9	61	5
림프구 감소	53	23	60	28
AST 증가	51	3.5	46	1.7
고중성지방혈증	50	0	43	0
ALT 증가	40	3.5	32	1.7
크레아티닌 증가	34	3.4	19	1.7
저나트륨혈증	33	5	35	3.5
저알부민혈증	32	0	31	0
저칼슘혈증	30	5	19	1.7
저칼륨혈증	29	5	22	1.7
저인산혈증	29	5	24	11
ALP 증가	28	0	9	0
혈액학적 검사				
헤모글로빈 감소	83	17	84	19
호중구 감소	47	14	43	8
혈소판 감소	24	9	36	10

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산 하였다:
이 약+페메트렉시드+카보플라틴(56-58명) 및 페메트렉시드+카보플라틴(55-61명).

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

다. 기타 암종

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

2) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 9에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 9. 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
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 호지킨 림프종 환자(n=241)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 14.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.4%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

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.

3) 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 면역-매개 약물이상반응이 발생하였다. 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 약물이상반응은 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

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 투

여하고 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 대사조절

에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다.

이 약 투여 환자에서 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 다른 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, 길랑바레증후군, 중증근무력증, 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 뇌 실질에 염증 병소가 있는 환자에서 발생한 부분 발작. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염.

면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사

용에서 보고되었다.

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.

2) 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.

3) 병용 요법
이 약을 페메트렉시드 및 카보플라틴과 병용하였을 때 면역-매개 약물이상반응과 주입 관련 반응의 발생률은 이 약 단독요법에서 관찰된 것과 일치하였다(3. 약물이상반응 항 참고).

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)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	‘17.08.01.	‘17.08.01.	-	-	-	-
보완요청 일자	‘17.11.07.	‘17.11.07.	-	-	-	-
보완접수 일자	‘18.01.23.	‘18.01.23.	-	-	-	-
최종처리 일자	‘18.01.24.	‘18.01.23.	-	-	-	-

<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 자료는 허가 신청시 기제출한 자료로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

(1) 전형적 호지킨 림프종

- 재발성 또는 불응성 전형적 호지킨 림프종 환자들에 대한 키트루다의 치료효과를 입증하기 위해 제출한 KEYNOTE-087 시험(2상)은 단일군 평가이긴 하나, 1차 평가변수인 ORR에 있어서는 불응성 또는 재발성의 cHL에 대하여 기존 치료법에 실패한 환자들에 대하여 목표치인 >20%을 달성하였을 뿐만 아니라 CR rate도 22.4%로 의미있는 개선을 보였으므로 치료 옵션이 없는 환자들을 대상으로 한 제제로서 임상적 유익성이 예상됨.
- 다만, 브렌툭시맙 베도틴과의 직접 비교로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었으므로 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부여가 타당하다고 판단됨.

(2) 요로상피암

① 1차 치료

- 표준 1차 치료법인 시스플라틴 기반의 병용화학요법을 받을 수 없는 환자들을 대상으로 하여 실시한 KN052 시험(2상)은 기존의 시스플라틴 1차 치료의 낮은 반응률, 전신 치료 받기 어려운 환자의 비율(전체의 약 48%)을 고려했을 때 시스플라틴에 부적합한 환자들에 대한 반응지속성 및 내약성에 있어 더 좋은 잇점을 제공할 수 있는 치료제로 키트루다주의 임상적 잇점을 보였음.
- 다만, 단일군 평가로서 기존 치료법과의 직접적인 비교 평가로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었으므로 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부

여가 타당하다고 판단됨.

② 2차 치료

- 3상 시험인 KEYNOTE-045(치료적 확증 시험)에서 장기간의 추적조사 기간(중앙값 22.5개월) 동안 화학 요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 OS의 개선을 지속적으로 입증하여 요로상피암의 2차 치료제로서 임상적 잇점을 제공할 것이라 판단됨.

(3) 두경부암

- 치료 옵션이 없는, 기존의 백금 및 세툭시맙의 치료에 실패한 환자의 표준 치료에서 관찰되었던 ORR 보다 큰 반응을 보여 잠재적인 임상적 잇점이 있다고 판단됨.
- 다만, 단일군 평가로서 기존 치료법과의 직접적인 비교 평가로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었으므로 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부여가 타당하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

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

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 분류 : (421) 항악성종양제
- 약리작용 기전

  Immunoglobulin G4(IgG4)/kappa 동종의 강력하고 매우 선택적인 사람화 단일 클론 항체(mAb)로서 세포사멸-1(PD-1) 수용체를 겨냥하고 수용체와 그 리간드인 PD-L1과 PD-L2 간의 상호작용을 직접 차단하도록 설계

1.2. 기원 및 개발경위

- 두경부편평세포암, 요로상피세포암, 전형적 호지킨 림프종 적응증 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (두경부암)

  두경부암은 상부 소화호흡기의 점막에서 발생하고 그 근본은 주로 편평 상피 세포암임. 상당 수의 두경부암 환자들에서 초기에는 국소적으로 진행한 질환이 발병하고 III/IV기 질환인 경우 초기에는

화학요법, 방사선 요법 및/또는 수술을 병행하여 질환을 치료함. 불치성 재발 질환 또는 전이성 질환이 발병한 환자들의 경우, 치료 목표는 백금 및 5- FU를 비롯한 표준 화학요법 제제 및/또는 백본(backbone) 치료로서 EGFR 억제제로 고식적 전신 요법을 하는 것임. 재발성 또는 전이성 두경부암 환자들, 특히 1차 또는 2차 요법에 실패한 환자들은 효과적인 치료법을 갖지 못하고 예후가 상당히 불량하며 미충족 의료 요구도 상당히 큼.

- (전형적 호지킨 림프종)

  재발했거나 불응성인 전형적 호지킨 림프종의 표준 치료는 구제화학요법 후 자가줄기세포이식수술(수술이 부적합하지 않다면)을 실시하는 것임.

  자가줄기세포이식수술이 부적합하거나 수술 후 치료에 실패한 환자에게는 brentuximab vedotin (BV)과 같은 다른 화학요법제를 시도함. 제1상 임상시험 2건에서 자가줄기세포이식수술에 부적합한(즉, 자가줄기세포이식수술을 거부했거나 기준을 만족하지 못한) 환자 하위군만을 취합한 후향적 분석에서는 BV의 ORR이 30%로 훨씬 낮아서, 새로운 치료의 필요성이 강조됨.

  NCCN 가이드라인에 따르면 재발했거나 불응성인 전형적 호지킨 림프종 환자의 다음 치료 방법은 '재발 패턴과 이전에 사용된 약제'에 따라 달라지므로, 가이드라인 목록에 이런 환자들에게 허용되는 현행 치료제는 얼마 되지 않음. 이미 3차 이상 선택 치료를 거쳤거나 화학요법 내성이 생긴, 재발했거나 불응성인 전형적 호지킨 림프종 환자는 가이드라인이 인정한 나머지 치료법들 중 하나에 의미 있는 지속적 반응에 도달할 가능성이 낮은 한편 용량 감량, 투여 연기, 영구중단을 자주 초래하는 추가 독성의 발생은 거의 예외 없이 예상할 수 있으므로, 이 환자 집단에게는 반응, 반응 기간, 안전성 프로파일이 개선된 새로운 치료가 필요하다는 사실이 명백함.

- (요로상피암)

  이행세포암 혹은 요로상피방광암이라고도 하는 요로상피암은 신우, 요관, 방광과 요도를 내측에서 덮는 요로상피에서 발생하는 암종으로서, 요로상피암의 90% 이상이 방광에서 시작됨. Ⅱ-Ⅳ기 암 환자의 약 10-20%와 0-Ⅰ기 방광암 환자의 거의 3분의 1이 근육에 침투하거나 전이되는 단계로 발전하며. 보통 전이된 암은 완치가 불가능하고 예후가 불량하며 치료 방법이 제한적임. 현재, 화학요법과 비교한 OS 잇점을 근거로 이 환자 집단의 치료제로 승인된 약제는 없음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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
  - 전형적 호지킨 림프종 : 1b상 1건, 2상 1건
  - 요로상피세포암 : (1차) 1b상 1건, 2상 1건 / (2차) 3상 1건
  - 두경부암 : 1b상 1건, 2상 1건

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
전형적 호지킨 림프종								
1b (ongoing)	KEYNOTE-013	안전성 및 내약성 유효성 (CRR)	단일군, 미국, 캐나다, 프랑스, 이탈리아	재발성 또는 불응성 결절 경화성 또는 혼합세포형 호지킨 환자 코호트 3 : 31명	MK-3475 10mg/kg Q2W	2년	1차 안전성 CRR 2차 PFS, OS, ORR, DOR by BICR, PD-L1 발현, AE	data cut off 2016.6.3. 중간 보고서 제출 CRR >10% 코호트3 : 재발성/불응성 결정경화성 또는 혼합세포형 HL환자이면서 브렌툭시맙 베토틴에 실패하거나 투여 후 재발하였으며 자가조혈모세포이식 실패 또는 적합하지 않은 환자 - 결과 ORR : 58.1% (18/31; 95% CI: 39.1%, 75.5%) median TTR : 2.8개월 CRR : 19.4% (6/31; 90% CI: 7.5%, 37.5%).

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								내약성 좋았고 AE 대부분 낮은 등급.
2 (ongoing)	KEYNOTE-087		공개라벨, 단일군 다수 코호트 다기관 24개월	18세 이상 de novo cHL 환자 210명	MK-3475 200mg IV Q3W	2년	1차 평가변수 BICR 평가 ORR 2차 평가변수 연구자 평가 ORR CRR(complete response rate PFS, DOR, OS, 안전성 등	- BICR에 의한 ORR : 69.0% (95% CI: 62.3%, 75.2%) 각 코호트별 가설인 ORR>20%을 모두 달성 - 6개월 이상 반응자 75.6% - 3차 치료제 이후 불응성 또는 재발 환자의 CRR : 22.4% - PFS : median PFS 11.3개월
요로상피세포암								
1차 치료제								
1b (ongoing)	KN012	안전성과 내약성 유효성 평가	단일군	진행성 고형암 중 PD-L1 양성 요로상피세포암 환자 (코호트 C) 33명	10mg/kg Q2W IV	최대 24개월	1차 평가변수 : 안전성, ORR 2차 평가변수 : 연구자 평가 ORR, PFS, OS, DOR	ORR 21.2%(95% CI 9.0, 38.9) p=0.0417 6개월 이상 반응 지속 67% PFS 중앙값 1.9개월 PFS 비율 6개월째, 12개월째 각각 22.6%, 12.9% OS 중앙값 9.3개월 6개월째, 12개월째 OS 비율 각각 56.1%, 42.1%
2 (ongoing)	KN052	유효성 및 안전성 평가	비무작위배정, 다기관, 공개라벨, 단일군	이전에 전신 화학요법 치료경험이 없고, 시스플라틴 포함 화학요법에 적합하지 않은, 국소 진행되거나 전이된 요로상피암 370명	200mg Q3W IV	최대 24개월	1차 평가변수 : ORR 2차 평가변수 : DOR, PFS, OS 등	1) ORR - RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 확증된 ORR : 29.2%(95% CI: 24.6, 34.1) - PD-L1양성(CPS ≥1) :32.6% (92/282; 95% CI: 27.2, 38.4) - PD-L1 강한 양성(CPS ≥10) :47.3% (52/110; 95% CI: 37.7, 57.0) 2) DOR - Cutoff 시점에 Median DOR에는 도달하지 못했으나, 95% CI 하한이 12.4개월이었고 가장 긴 반응자는 DOR이 19.6개월로 반응 지속중. 6개월째 DOR 비율은 82%. 짧은 화학요법의 반응에 비해 좋은 결과 3) PFS - 중앙값 2.3개월, - 6개월째, 12개월째 33.8%, 21.8%

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								4) OS - 중앙값 11.0개월 - 6개월째, 12개월째 67.4%, 46.8%
2차 치료제								
3	KN045 (ongoing)	백금기반 화학요법 대비 펨브롤리주맙의 유효성 및 안전성 비교	무작위배정, 활성약 대조, 다기관, 공개라벨	백금 포함 화학요법 치료 경험이 있는 국소 진행된 또는 전이성 요로상피암 환자 542명	펨브롤리주맙 200mg Q3W 파클리탁셀 (175 mg/m2, Q3W) 또는 도세탁셀 (75 mg/m2, Q3W) 또는 빈플루닌 320 mg/m2, Q3W)	최대 24개월	1차 평가변수 : OS, PFS 2차 평가변수 : ORR,DOR	1) OS -HR 0.70 (95% CI: 0.57, 0.86), p=0.0003 -중앙값 10.3M vs. 대조군 7.4개월 2) PFS -HR 0.96(95%CI 0.79, 1.16]; p=0.32 - 중앙값 2.1개월 vs. 대조군 3.3개월로 통계적 유의하게 개선됨 못보였으나 생존 곡선에서 6개월째부터 대조군과 분리되어 좋은 유효성 보임
두경부암								
1b	KN012 ongoing	진행성 두경부암 환자에서 펨브롤리주맙의 안전성, 내약성, 유효성 평가	단일군	백금 함유 화학요법을 받는 중에, 또는 받은 후에 재발되거나 전이된 두경부 편평상피 세포암 (HNSCC) 환자 (코호트 B, B2)	펨브롤리주맙 10mg/kg Q2W IV	최대 24개월	1차 평가변수 : 안전성, 내약성, ORR 2차 평가변수 : PFS, OS, DOR	유효성 - 백금 요법 이후 진행된 환자 (n=174)에서 ORR 16.1%(95% CI 11.0, 22.4%) => 16.1%의 반응률은 백금 기반 화학요법 이후 진행된 환자에서 임상적으로 의미있는 수치. 6개월 이상 CR, PR, SD인 환자는 19.0% 종양 크기 감소가 약 44%
2	KN055 ongoing	안전성, 유효성	단독투여	백금 함유 화학요법을 받는 중에, 또는 받은 후에 재발되거나 전이된 두경부 편평상피 세포암 (HNSCC) 환자 50명	펨브롤리주맙 200mg Q3W		1차 평가변수 : ORR 2차 평가변수 : DOR, PFS, OS	1) ORR 18.0%(95% CI: 8.6-31.4%) -> 재발성 또는 전이성 질환 집단에서 의미있는 수치 6개월째 반응지속 20.0% 2) DOR : 반응지속 중앙값 8.3개월 반응자의 55.6%가 반응 지속 3) PFS - 중간값 2.1개월 6개월 24.0% 4) OS - 중간값 8.4개월 6개월째 62.5%

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 전형적 호지킨 림프종

- 제목 : (KEYNOTE-087)재발했거나 불응성인(rr) 전형적 호지킨 림프종(cHL) 환자를 대상으로 MK-3475 (Pembrolizumab)를 평가하기 위한 제II상 임상시험(n=210)
- 목적
  - 1차 평가변수 : BICR이 IWG 기준에 따라 평가한 ORR
  - 2차 평가변수 :
    - ✓ 연구자가 IWG 기준에 따라 평가한 ORR, Lugano Classification에 따라 5-point scale을 사용하여 BICR이 추가적으로 평가한 ORR
    - ✓ BICR 및 연구자가 IWG기준에 따라 평가한 CRR(complete remission rate) 및 Lugano Classification에 따라 5-point scale을 사용하여 BICR이 추가적으로 평가한 CRR
    - ✓ BICR과 연구자가 IWG 기준에 따라 평가한 PFS, DOR, OS
- 설계

  투여 용량 : 펨브롤리주맙 200mg IV Q3W

  (질병 진행 또는 수용불가능한 독성이 발생할 때까지 최대 2년간 투여)

코호트1 (n=69)	자가조혈모세포이식 후 반응 실패 또는 질병 진행 자가조혈모세포 이식후 브렌툭시맙 투여한 후 재발 자가조혈모세포 이식후 브렌툭시맙에 반응하지 않는 환자
코호트 2 (n=81)	구제화학요법에 CR이나 PR을 달성할 수 없고 자가조혈모세포이식을 받은 적은 없으나, 브렌툭시맙 베도틴 투여 후 재발하거나 브렌툭시맙에 반응하지 않은 환자
코호트 3 (n=60)	자가조혈모세포에 실패하거나, 재발하였고 자가조혈모세포이식 후 브렌툭시맙 베도틴을 투여받은 적 없는 환자. 이 환자들은 1차 또는 구체요법의 일환으로 브렌툭시맙을 받을 수도 있고 안 받을 수도 있음.(auto-SCT 이전에 BV 받은 적 있는 환자가 됨)

- 결과
  - 1차 평가변수인 BICR에 의한 ORR 69.0%(145/210; 95% CI: 62.3%, 75.2%)으로 코호트별 분석에서도 가설인 ORR>20%을 모두 달성하였음. DOR은 반응까지의 시간 중간값 2.8개월(range 2.1-8.8M), 반응자 145명 중 3개월 이상 반응자는 89명(86.1%), 6개월 이상 반응자는 31명(75.6%). median PFS는 11.3개월(95% CI 10.8M, not reached). 3개월째, 6개월째 생존율은 각각 85.4%, 72.4%. median OS는 도달하지 못했으나 6개월째 생존율이 99.5%.
  - 전반적으로 내약성 좋았음. 대부분의 AE가 낮은 등급이었고, 치료 중단을 필요로 하지 않았으며 치료중단 시 resolve. 약물관련 AE나 SAE로 인해 중단한 환자는 적었음.

(2) 요로상피암

① 1차 치료

- 제목 : (KEYNOTE-052)진행된/절제불가능한 또는 전이된 요로상피암 환자를 대상으로 Pembrolizumab(MK-3475)을 평가한 제II상 무작위배정 임상시험(n=370)

- 목적 : 이전에 전신 화학요법 치료 경험이 없고(즉, 1차 선택 치료 대상이고) 시스플라틴 포함 화학요법에 적합하지 않은, 진행된/절제(수술)불가능한 또는 전이된 요로상피암 환자를 대상으로 pembrolizumab을 평가

- 1차 평가변수 : RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 ORR
- 2차 평가변수 : RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 DOR, PFS 와 OS

- 설계

투여 용량 : 펨브롤리주맙 200mg Q3W, 약 24개월간 투여

- 결과

- 1차 평가변수인 RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 확증된 ORR 분석 결과 29.2%(108/370; 95% CI : 24.6, 34.1). Data Cutoff 시점에 Median DOR에는 도달하지 못했으나, 95% CI 하한이 12.4개월이었고 가장 긴 반응자는 DOR이 19.6개월로 반응 지속 중. 6개월째 DOR 비율은 82%. 짧은 화학요법의 반응에 비해 좋은 결과.
- AE, SAE, 약물이상반응은 기존에 알려진 펨브롤리주맙의 안전성 프로파일과 유사

② 2차 치료

- 제목 : **(KEYNOTE-045)**재발했거나 진행된 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 Pembrolizumab(MK-3475)을 파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 빈플루닌과 비교하여 평가한 제Ⅲ상 무작위배정 임상시험(n=542)

- 목적 : 이전에 전신 화학요법 치료 경험이 없고(즉, 1차 선택 치료 대상이고) 시스플라틴 포함 화학요법에 적합하지 않은, 진행된/절제(수술)불가능한 또는 전이된 요로상피암 환자를 대상으로 pembrolizumab을 평가

- 1차 평가변수 : PFS, OS
- 2차 평가변수 : ORR, DOR등

- 설계

투여 용량 : 펨브롤리주맙 200mg Q3W

- 결과

- OS : HR=0.70 (95% CI : 0.57, 0.86)이었고, p=0.0003으로 통계 및 임상적으로 유의한 차이를 보였음
- PFS : pembrolizumab 군 2.1개월(95% CI : 2.0, 2.2), 대조군 3.3개월(95% CI : 2.4, 3.5)(HR [95% CI] = 0.96 [0.79, 1.16]; p=0.32)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으나 6개월 시점부터 분리된 곡선이 지속적으로 분리됨을 유지했음.
- 목표 환자에서 펨브롤리주맙의 안전성 프로파일은 기존에 알려진 것과 유사하였음.

(3) 두경부암

1) 제목 : **(KEYNOTE-012)**진행성 고형암 환자들을 대상으로 펨브롤리주맙에 대해 알아보는 Ib상의 다중 코호트 연구

※ 이 중 코호트 B 및 B2 : 백금 함유 화학요법을 받는 중에, 또는 받은 후에 재발되거나 전이된 두

경부 편평상피 세포암(HNSCC) 환자(n=174)

- 1차 유효성 평가변수 : ORR
  2차 유효성 평가변수 : DOR, PFS, OS 등
- 설계
  투여 용량 : 펨브롤리주맙 10mg/kg Q2W(코호트 B), 200mg Q3W(코호트 B2)
- 결과
  - best ORR 16.1%[95% CI : 11.0, 22.4], DOR not reached[95%CI : 2.4-27.7+], median PFS 2.0개월 [95% CI : 1.9, 2.1], median OS 6.4개월[95%CI : 5.1, 9.9] 으로 장기적인 반응 지속 보임. 10mg/kg Q2W(코호트 B)와 200mg Q3W(코호트 B2)간 ORR 유사

2) 제목 : (KEYNOTE-055)백금 및 세툭시맙 병용요법에 실패한 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피 세포암 (HNSCC) 환자들을 대상으로 단일 제제로서 펨브롤리주맙에 대해 알아보는 II상 임상 시험 (n=50)

- 1차 평가변수 : ORR
- 설계
  투여 용량 : 펨브롤리주맙 200mg Q3W
- 결과
  9명/50명의 환자들에 대해 ORR 18.0%(95% CI : 8.6-31.4%). 최소 6개월 동안 완전 반응, 부분 반응, 안정성 질환 상태를 보이는 환자들을 포함하여 얻은 임상 이득률은 20.0%. 반응자의 55.6% (5/9명)에서 반응의 지속성이 있는 것으로 입증. 반응 지속 기간 중간값은 8.3개월(95% CI : 3.0-8.3개월). PFS의 중간값은 2.1개월(95% CI: 2.0, 2.4개월). OS의 중간값은 8.4개월(95% CI: 5.8, - 개월)이었고 OS율은 6개월 시점에 62.5%.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- **(전형적 호지킨 림프종)**
  - 재발했거나 불응성인 전형적 호지킨 림프종(cHL)의 표준 치료는 구제 화학요법 후 자가줄기세포이식수술(수술이 부적합하지 않다면)을 실시하는 것이며, 자가줄기세포이식수술 부적합하거나 수술 후 치료에 실패한 환자의 경우 최근 허가된 생물의약품인 브렌툭시맙 베도틴 같은 다른 요법을 시도해 보게 됨.
  - 이러한 환자들에 대한 키트루다의 치료효과를 입증하기 위해 제출한 KEYNOTE-087 시험(2상)은 단일군 평가이기는 하나 1차 평가변수인 ORR에 있어서는 불응성 또는 재발성의 cHL에 대하여 기존 치료법에 실패한 환자들에 대하여 목표치인 >20%을 달성하였을 뿐만 아니라 CR rate도 21.9%로 의미있는 개선을 보였음. 추가 3개월의 업데이트 자료에서도 기존 1차 분석결과를 유지함을 보였으므

로, 치료 옵션이 없는 환자들을 대상으로 한 제제로서 임상적 유익성이 예상되는 바임.

- 다만, 최근에 개발된 치료제인 브렌툭시맙 베도틴과의 직접 비교로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었기 때문에 3상 시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부여가 타당하다고 판단됨. 치료적 확증시험 계획서는 국내를 포함한 다국가 임상시험 실시를 위하여 기승인 된 바 있으며 평가 변수 등 디자인에 있어 실시의 타당성이 인정되는 바임.

• **(요로상피암)**

① 1차 치료

- 국소진행 되거나 전이된 요로상피암의 1차 표준치료는 시스플라틴 기반 화학요법이나 실제로 이 치료 받을 수 있는 환자는 21% 정도임. 화학요법이 적합한 경우 대안으로 카보플라틴 기반 요법을 사용하지만 반응률이 낮고 반응 지속 기간이 짧은 편임.
- 환자 상태가 너무 허약하여 표준 1차 치료법인 시스플라틴 기반의 병용화학요법을 받을 수 없는 환자들을 대상으로 하여 실시한 KN052 시험(2상)은 기존의 시스플라틴 1차 치료의 낮은 반응률(약 26%), 전신 치료 받기 어려운 환자의 비율(전체의 약 48%)을 고려했을 때 시스플라틴에 부적합한 환자들에 대한 반응지속성 및 내약성에 있어 더 좋은 잇점을 제공할 수 있는 치료제로 MK-3475(키트루다주)의 임상적 잇점을 보였음.
  * 시스플라틴 치료 부적합 환자들에게 화학요법 투여시 메타 분석 결과 ORR 36%(95% CI 30%, 42%), median DOR 6.52개월(95% CI :5.47, 7.76) vs. 키트루다 ORR 29.2% (95% CI: 24.6, 34.1), median DOR : not reached (95% CI: 12.4, NR)
- 다만, 단일군 평가로서 기존 치료법과의 직접적인 비교 평가로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었기 때문에 3상 시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부여가 타당하다고 판단됨.

② 2차 치료

- 3상 시험인 KEYNOTE-045(치료적 확증 시험)에서 장기간의 추적조사 기간(중앙값 22.5개월) 동안 화학 요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 OS의 개선을 지속적으로 입증하였음.
  * OS 중앙값: [10.3개월] vs [7.4개월] (hazard ration, 0.70; P=0003)

공동 1차 평가변수인 OS와 PFS 중 OS 의 결과만 유의한 차이를 입증했으나, Kaplan-Meier 곡선 상에서 6개월시점부터 대조군과 시험군간의 뚜렷한 곡선 분리 및 지속을 보였으므로 궁극적인 생존 기간 연장이라는 측면에서, 또한 2차 평가변수인 ORR 및 반응 지속 등을 전체적으로 고려했을 때 UC의 2차 치료제로서 임상적 잇점을 제공할 수 있을 것이라고 판단됨.

• **(두경부암)**

- 두경부 편평세포암에 표준 치료인 백금 및 세툭시맙 치료에 실패한 환자의 경우 치료옵션이 없음. 기존 표준 치료의 ORR들이 MTX 4%정도이고 세툭시맙의 DOR이 4.1~5개월인 것을 감안하면 임상시

험 KEYNOTE-055(2상) 시험 결과 이 약 투여군의 ORR 18%, 반응지속 기간 3.0~8.3개월은 임상적으로 의미있는 수치임.

- 기존의 백금 및 세툭시맙의 치료에 실패한 환자의 경우 치료 옵션이 없는데 단일군 시험이기는 하지만 기존 표준 치료에서 관찰되었던 ORR 보다 큰 반응을 보여 잠재적인 임상적 잇점이 있다고 판단됨.
- 다만, 단일군 평가로서 기존 치료법과의 직접적인 비교 평가로서 PFS, OS 등 장기적 유효성에 대한 평가 자료가 없었기 때문에 3상 시험 결과보고서 제출을 조건으로 하여 효능효과 부여가 타당하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 키트루다 허가

  FDA 허가 2014.09.04./EMA 허가 2015.06.17
- FDA : 신청 효능효과에 대한 허가변경
  - FDA (두경부암) 2016.08.05. (조건부 허가)
  - FDA (전형적 호지킨림프종) 2017.03.14. (조건부 허가)
  - FDA (요로상피암 1차치료) 2017.05.18. (조건부 허가)
  - FDA (요로상피암 2차치료) 2017.05.18.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 제품과의 변경대비표로 갈음