의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.12.19.	접수번호	20180320134
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, 최영주
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

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료.

비소세포폐암

1. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료
2. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법
3. 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 호지킨림프종

불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨림프종의 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 단독 요법으로 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.

- 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 백금 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다. 페메트렉시드와 선택된 백금 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.

용량조절

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

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역-매개 폐렴	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 피부반응 또는 스티븐스-존	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*

슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)	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 90일째

까지 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, 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. 비소세포폐암

단독 요법

표 6은 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 6. 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	3-4등급(%)	모든	3-4등급(%)

	등급(%)†		등급(%)	
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 7. 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%), 저알부민혈

증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%), 고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

병용 요법

표 8은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다.

표 8. 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 9는 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것이다.

표 9. 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.

다. 기타 암종

두경부암, 전형적 호지킨림프종 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 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	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

폐렴이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~ 19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값

은 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 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
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 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 투

여하고 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, 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)

○ 효능·효과, 용법·용량 : 바이오심사조정과-1970(2018.10.16.),
사용상의 주의사항 : 바이오심사조정과-2233(2018.11.22.)

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.12.19	사전검토 완료	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'18.12.27	-	-	-	-	-

<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]

- 제출한 임상시험 결과(업데이트된 Keynote-021(코호트G) 및 Keynote-189)로 비소세포폐암 1차 병용요법에 대한 치료적 확증결과로 인정됨
  - 통계적으로 계획된 1차 분석 결과 사전에 정의된 기준에 적합한 결과를 보였으며
  - 임상적으로 대조군은 이미 median OS의 값에 도달한 결과를 보여준 반면, 시험군은 시험약의 효과가 지속되어 아직 median OS값에 도달하지 못한 결과를 보임
  - 또한, 업데이트된 임상시험 KN-021결과와 유사한 결과를 보임에 따라 본 결과가 일관성이 있은 결과로 판단됨
- 다만, 최종결과 제출을 요구한 허가조건은 유지되는 것이 적절하다고 판단됨
- 용법용량에 추가되는 시스플라틴의 경우 OS 및 PFS에서 카보플라틴보다 좋은 결과를 보였으므로 용법용량에 추가되는 것이 적합하다고 판단됨
- 해당 효능효과 변경에 따른 '사용상의 주의사항'은 Keynote-189를 근거로 작성되었음

[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

- 업데이트된 Keynote-021(코호트G) 및 Keynote-189 임상시험 결과 제출(비소세포폐암 1차 병용요법에 대한 치료적 확증결과)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비소세포폐암 1차 병용요법(변경)

기허가사항(2018.12.19 허가사항 기준)	변경허가 신청사항
비소세포폐암 1. <생략> 2. ---------<추가>--------- 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴-페메트렉시드 화학요법과의 병용 요법 <이하 생략>	비소세포폐암 1. <전과동> 2. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 <전과동>

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토

  1) 효능・효과, 용법・용량 : 바이오심사조정과-1970(2018.10.16.)

  2) 사용상의 주의사항 : 바이오심사조정과-2233(2018.11.22.)

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
  - 비소세포폐암
    - 1/2상 : KEYNOTE-021
    - 3상 : KEYNOTE-189

6.2. 임상약리시험

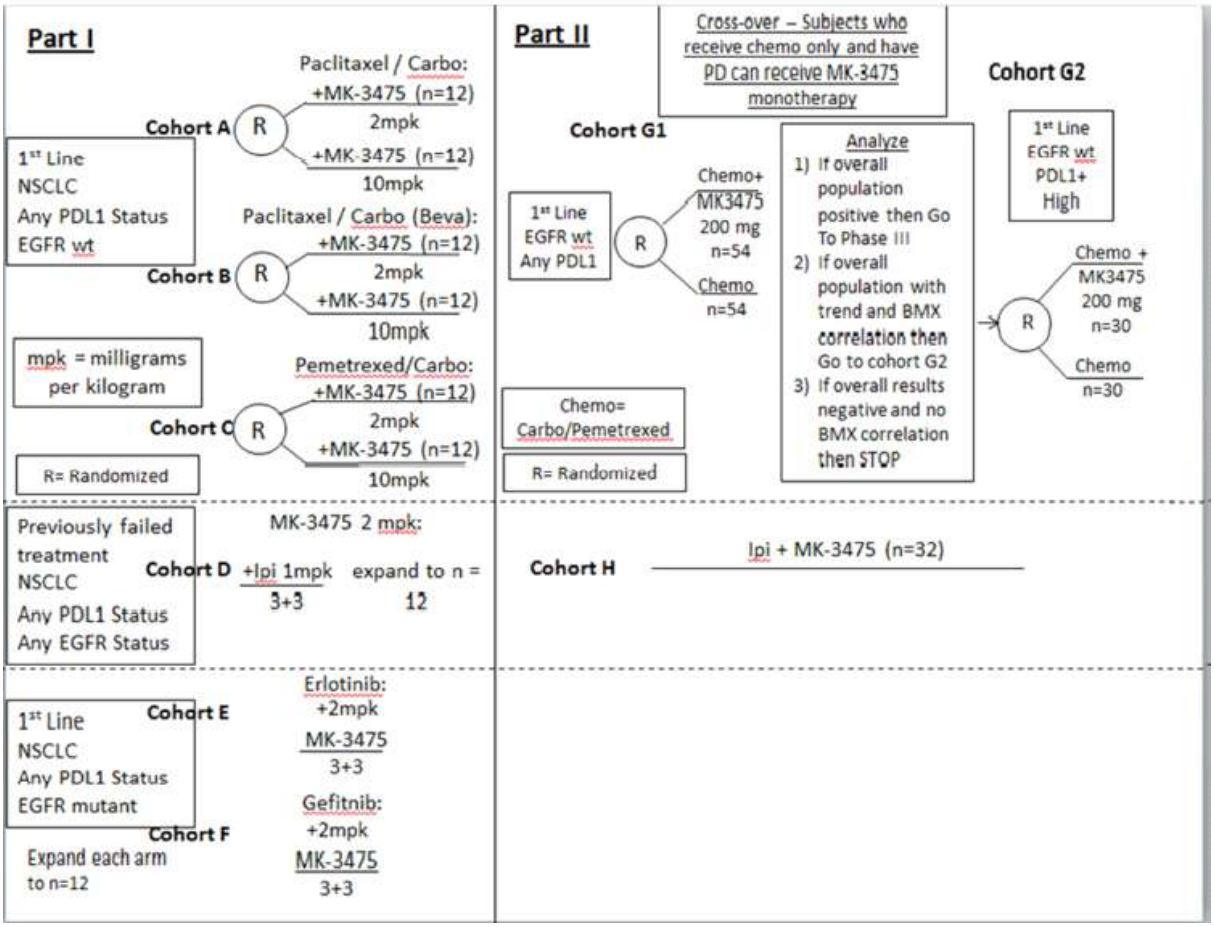
6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
비소세포폐암								
1/2	KEYNOTE-021	진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 화학요법 또는 면역요법과 병용한 MK-3475의 1/2상 연구	무작위배정, 공개라벨, 평행군, 활성대조	진행성 또는 전이성 NSCLC 환자		~24개월까지	ORR, PFS, OS, AEs	이전에 전이성 질환에 대해 치료를 받은 적이 없는 전이성 비편평 NSCLC 환자에서 펨브롤리주맙/페메트렉시드/카보플라틴 투여는 ORR의 거의 2배 개선(28.6% vs. 55%), 질병 진행 또는 사망 위험의 절반 감소(PFS HR 0.53)으로 통계적으로 유의하고 임상적으로도 의미있는 개선을 보였음.
3	KEYNOTE-189	전이성 비편평세포 비소세포폐암 환자에게 1차 치료로써 Pembrolizumab (MK-3475)을 병용하거나 병용하지 않고 백금+페메트렉시드 화학	무작위배정, 이중눈가림, 제III상 임상시험	전이성 비편평세포 비소세포폐암 환자			PFS, OS	이전 치료 경험이 없는 전이성 비편평세포 비소세포폐암 환자에게 투여했을 때 pembrolizumab + 페메트렉시드 + 백금제제 병용요법은 OS(HR=0.49), PFS(HR=0.52), ORR을 페메트렉시드 + 백금제제 화학요법과 비교하여 명백하게 통계적으로 우월하면서

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		요법을 투여한 무작위배정, 이중 눈가림, 제III상 임상 시험 (KEYNOTE-189)						임상적으로 의미 있게 개선

<KEYNOTE-021 코호트G1>

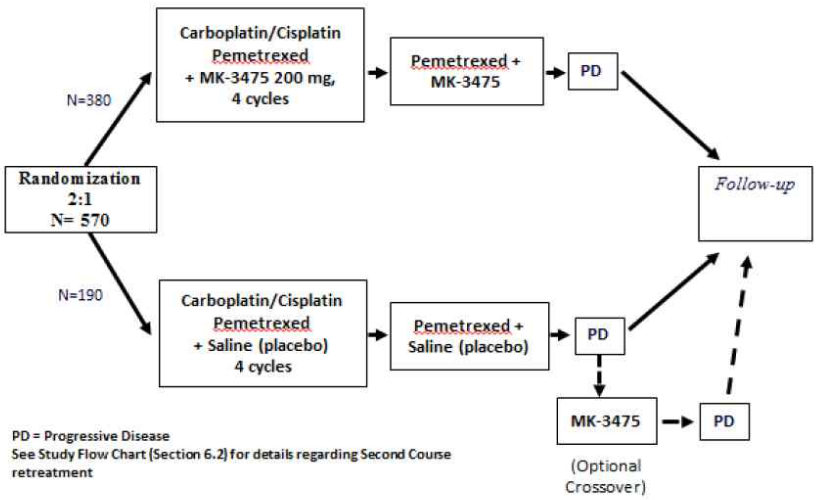


• (통계분석) ORR과 PFS 분석은 여러 평가변수에 대한 I종 오류율(단측 알파 2.5%)을 고정순서, 폐쇄검정 절차(ORR 측면에서 치료 차이를 가장 먼저 검정한 뒤에 PFS 측면에서 치료 차이를 검정함)를 통해 통제한 하향단계 절차에 따라 실시

• 결과 (Pemb+페멕트렉시드/카보플라틴 vs. 페멕트렉시드/카보플라틴)

- ORR 측면에서는 pembrolizumab 병용군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하면서 임상적으로도 의미 있는 차이. PFS에서도 pembrolizumab 병용의 사망위험이 감소했고 OS 측면에서도 병용투여군에 더 유리한 경향 관찰되었음.

	사전지정('16.8.8)		업데이트 1('16.12.31.)	
	Pemb. 병용	대조군	Pemb. 병용	대조군
ORR	55.0%	28.6%	56.7%	30.2%
	26.3 (8.9, 42.1) p=0.0016		26.4(8.9, 42.3) p=0.0016	
PFS median	13.0M	8.9M	Not reached	8.9M
PFS	HR 0.53 (95%CI 0.31, 0.91) p=0.01024		HR 0.49 (95%CI 0.29, 0.83) p=0.00352	
DOR median	DOR 중앙값은 병용군과 대조군 모두 도달 못했음		not reached (1.4+~18.6+개월)	16.2M (2.8+~20.7+개월)
반응까지의 시간 중앙값	1.5 (1.2~12.3)	2.7 (1.1~4.7)	1.6M(1.2~12.3M)	2.7M(1.1~6.0M)
OS			HR 0.69 (95%CI 0.36-1.31) p=0.12674	
OS median	OS중앙값은 병용군과 대조군 모두 도달 못했음		OS중앙값은 병용군과 대조군 모두 도달 못했음	

시험 개요	목적 및 배경	1차 목적 - BICR(blinded independent central review)에 의해 평가된 RECICST 1.에 따른 **PFS 및 OS를 평가**하여 화학요법 vs. 펨브롤리주맙 병용투여군의 항종양 활성 평가 2차 목적 **-ORR, DOR, 안전성 및 내약성**
시험 방법	디자인	 Figure 1 Study Schema
	선정기준	EGFR 또는 ALK 표적화 요법이 필요하지 않고 이전 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 비편평세포 비소세포폐암(NSCLC) 환자; 활동도 상태 0 또는 1; 활성이거나 증상성이거나 임상적으로 불안정한 중추신경계

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td></td><td>전이가 없는 환자; 예상되는 남은 수명이 최소 3개월 이상인 환자

카보플라틴 외에 시스플라틴을 투여할 수 있는 것, 선정 기준에서 KEYNOTE-021은 stage III/IV 였으나, KEYNOTE-189시험은 stage IV 대상으로 차이가 있음</td></tr>
<tr><td>투여용량 및 방법</td><td>Table 2 Trial Treatment
<table>
<tr><th>Drug</th><th>Dose/Potency</th><th>Dose Frequency</th><th>Route of Administration</th><th>Regimen/ Treatment Period</th><th>Use</th></tr>
<tr><td>Pembrolizumab[1]</td><td>200 mg</td><td>Q3W</td><td>IV infusion</td><td>Day 1 of each 21 day cycle</td><td>Experimental</td></tr>
<tr><td>Normal saline[1]</td><td>N/A</td><td>Q3W</td><td>IV infusion</td><td>Day 1 of each 21 day cycle</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td>Cisplatin</td><td>75 mg/m^2</td><td>Q3W</td><td>IV infusion</td><td>Day 1 of each 21 day cycle for 4 cycles</td><td>Treatment of cancer (comparator)</td></tr>
<tr><td>Carboplatin</td><td>AUC 5</td><td>Q3W</td><td>IV infusion</td><td>Day 1 of each 21 day cycle for 4 cycles</td><td>Treatment of cancer (comparator)</td></tr>
<tr><td>Pemetrexed</td><td>500 mg/m^2</td><td>Q3W</td><td>IV infusion</td><td>Day 1 of each 21 day cycle</td><td>Treatment of cancer (comparator)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[1] Pembrolizumab/placebo to be administered prior to chemotherapy.</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>평가 방법</td><td>관찰 항목 방법</td><td>1차 평가변수
: PFS(RECIST 1.1 assesed by BICR), OS
2차 평가변수
: ORR(RECIST 1.1 assesed by BICR),DOR, 안전성</td></tr>
<tr><td>통계 분석</td><td>시험대상자수 및 근거</td><td>시험군: 대조군 =2:1 무작위배정하여 12개월 이상 570명 등록계획</td></tr>
</table>

• 결론

이전에 전이성 질환에 대해 치료를 받은 적이 없는 전이성 비편평 NSCLC 환자 123명에서 펨브롤리주맙/페메트렉시드/카보플라틴 투여는 ORR의 거의 2배 개선(28.6% vs. 55%), 질병 진행 또는 사망 위험의 절반 감소(PFS HR 0.53)으로 통계적으로 유의하고 임상적으로도 의미있는 개선을 보였음. 펨브롤리주맙/페메트렉시드/카보플라틴 병용 투여시의 안전성 프로파일은 화학요법 각각 또는 펨브롤리주맙 단독투여시 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음.

<KEYNOTE-189>

(1차 분석 결과)

- 첫 시험대상자 최초 방문: 2016.2.15.
- 마지막 시험대상자 최종 방문: 2017.11.08.
- 데이터 베이스 고정일: 2017.12.23. (21개월 관찰)

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	410	127 (31.0)	4386.5	2.9	Not Reached (., .)	85.3 (81.5, 88.4)	0.49 (0.38, 0.64)	<0.00001
Control	206	108 (52.4)	1873.0	5.8	11.3 (8.7, 15.1)	72.3 (65.7, 77.9)	---	---

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (≥1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 08NOV2017

(하위군 분석)

Analysis of Overall Survival with TPS < 1% (ITT Population)

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	127	49 (38.6)	1271.6	3.9	15.2 (12.3, .)	83.4 (75.7, 88.9)	0.59 (0.38, 0.92)	0.00951
Control	63	35 (55.6)	560.4	6.2	12.0 (7.0, .)	71.4 (58.6, 80.9)	---	---

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (≥1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 08NOV2017

Analysis of Overall Survival with TPS 1-49% (ITT Population)

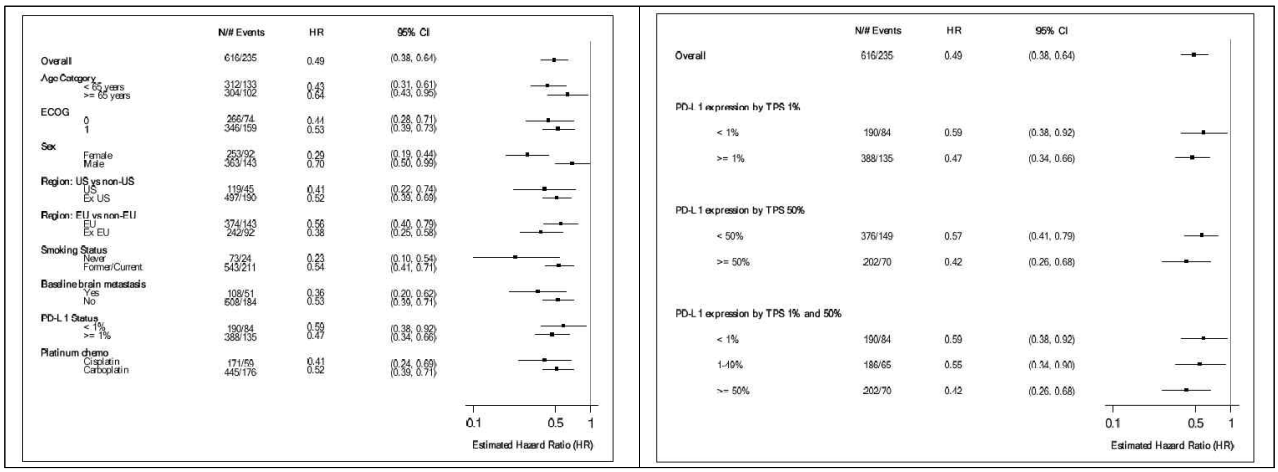
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	vs. Control	
							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Pembro Combo	128	37 (28.9)	1373.2	2.7	Not Reached (., .)	84.4 (76.8, 89.6)	0.55 (0.34, 0.90)	0.00808
Control	58	28 (48.3)	566.7	4.9	12.9 (8.7, .)	81.0 (68.4, 89.0)	---	---

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (≥1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 08NOV2017

Analysis of Overall Survival with TPS ≥50% (ITT Population)

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	132	34 (25.8)	1460.4	2.3	Not Reached (., .)	87.1 (80.0, 91.8)	0.42 (0.26, 0.68)	0.00012
Control	70	36 (51.4)	636.5	5.7	10.0 (7.5, .)	71.4 (59.3, 80.5)	---	---

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (≥1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 08NOV2017



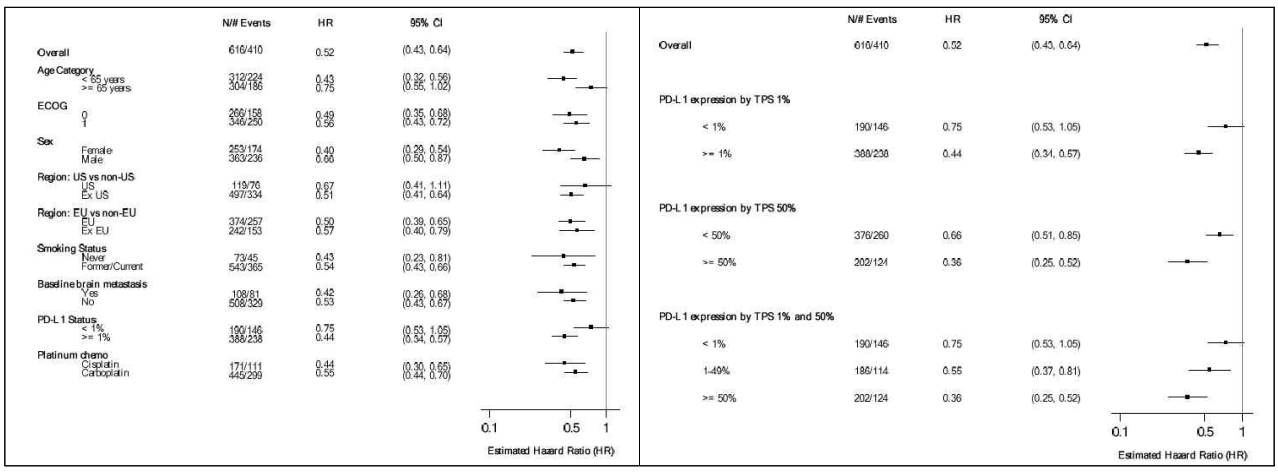
② PFS

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)‡	p-Value§
Pembro Combo	410	244 (59.5)	3081.8	7.9	8.8 (7.6, 9.2)	66.4 (61.5, 70.8)	0.52 (0.43, 0.64)	<0.00001
Control	206	166 (80.6)	1166.2	14.2	4.9 (4.7, 5.5)	40.1 (33.3, 46.7)	---	---

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (≥1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.
BICR = Blinded Independent Central Review
Database Cutoff Date: 08NOV2017

	Pembro Combo (N=410)	Control (N=206)
PFS rate at 3 Months in (95% CI)†	82.1 (78.0, 85.5)	69.9 (63.1, 75.7)
PFS rate at 6 Months in (95% CI)†	66.4 (61.5, 70.8)	40.1 (33.3, 46.7)
PFS rate at 9 Months in (95% CI)†	48.0 (42.8, 52.9)	25.3 (19.4, 31.6)
PFS rate at 12 Months in (95% CI)†	34.1 (28.8, 39.5)	17.3 (12.0, 23.5)

† From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
BICR = Blinded Independent Central Review
Database Cutoff Date: 08NOV2017



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	410	195	47.6 (42.6,52.5)	28.5 (21.1,35.4)	<0.0001
Control	206	39	18.9 (13.8,25.0)		

† Based on Miettinen and Nurminen method stratified by PD-L1 status (>=1% vs. <1%), platinum chemotherapy (cisplatin vs. carboplatin) and smoking status (never vs. former/current).
†† 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: 08NOV2017

	Pembro Combo			Control		
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)
Number of Subjects in Population	410			206		
Complete Response (CR)	2	(0.5)	(0.1, 1.8)	1	(0.5)	(0.0, 2.7)
Partial Response (PR)	193	(47.1)	(42.2, 52.0)	38	(18.4)	(13.4, 24.4)
Objective Response (CR+PR)	**195**	**(47.6)**	**(42.6, 52.5)**	**39**	**(18.9)**	**(13.8, 25.0)**
Stable Disease (SD)	152	(37.1)	(32.4, 42.0)	106	(51.5)	(44.4, 58.5)
Disease Control (CR+PR+SD)	**347**	**(84.6)**	**(80.8, 88.0)**	**145**	**(70.4)**	**(63.6, 76.5)**
Progressive Disease (PD)	36	(8.8)	(6.2, 11.9)	36	(17.5)	(12.6, 23.4)
Not Evaluable (NE)	10	(2.4)	(1.2, 4.4)	8	(3.9)	(1.7, 7.5)
No Assessment	17	(4.1)	(2.4, 6.6)	17	(8.3)	(4.9, 12.9)

Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.
BICR = Blinded independent central review.
Stable disease includes both SD and Non-CR/Non-PD.
NE: post-baseline assessment(s) available however not being evaluable (i.e., all post-baseline assessment(s) being NOT EVALUABLE or CR/PR/SD < 6 weeks from randomization)
No Assessment: no post-baseline assessment available for response evaluation
Database Cutoff Date: 08NOV2017

② DOR

	Pembro Combo (N=410)	Control (N=206)
Number of subjects with response†	195	39
Time to Response† (months)		
Mean (SD)	2.6 (1.7)	2.5 (2.1)
Median (Range)	2.2 (1.1-11.1)	1.4 (1.2-11.1)
Response Duration‡ (months)		
Median (Range)	11.2 (1.1+ - 18.0+)	7.8 (2.1+ - 16.4+)
Number (%‡) of Subjects with Extended Response Duration:		
≥ 3 months	179 (98.9)	36 (97.4)
≥ 6 months	127 (81.0)	20 (62.5)
≥ 9 months	59 (59.6)	10 (43.7)
≥ 12 months	25 (49.5)	4 (34.4)

† Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
BICR = Blinded independent central review.
Database Cutoff Date: 08NOV2017

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

○ 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

		KN-021 G1 (Date cut off '17.5.31)		KN-189 (Date cut off '17.11.08.)	
		Pemb. 병용	대조군	Pemb. 병용	대조군
		60	63	410	206
OS	event	33.3%(20명)	49.2%(31명)	31.0%(127명)	52.4%(108명)
	Median OS	Not reached (22.8, NA)	20.9 (14.9, NA)	Not reached (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
		HR=0.59 (0.34, 1.05) p=0.03436		HR=0.49 (0.38, 0.64) <0.00001	
	6M OS rate	91.7 (81.1 96.4)	91.9 (81.7, 96.6)	85.3 (81.5, 88.4)	72.3 (65.7, 77.9)
PFS	event	43.3%(26명))	63.5%(40명)	59.5%(244명)	80.6%(166명)
	Median PFS	19.0 (8.5, NA)	8.9 (6.2, 11.8)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
		HR=0.54 (0.33, 0.88) 0.00673		HR=0.52 (0.43, 0.64) <0.00001	
	6M PFS rate 9M PFS rate 12M PFS rate	79.0 (65.9, 87.5)	66.3 (52.7, 76.8)	66.4 (61.5, 70.8) 48.0 (42.8, 52.9) 34.1 (28.8, 39.5)	40.1 (33.3, 46.7) 25.3 (19.4, 31.6) 17.3 (12.0, 23.5)
ORR		56.7%	31.7%	47.6%(195명)	18.9%(39명)
				CR 0.5%(2명) PR 47.1%(193명)	CR 0.5%(1명) PR 18.4%(38명)
		24.8 p= 0.0029		<0.0001	
DOR median		not reached (1.4+~22.7+개월)	not reached (2.8+~23.7+개월)	11.2 (1.1+~18.0+개월)	7.8 (2.1+~16.4+개월)
반응까지의 시간 중앙값		1.6M(1.2~12.3M)	2.8M(1.1~10.3M)	2.2M(1.1~11.1M)	1.4M(1.2~11.1M)

- 허가시 제출한 임상시험(KN-021 G1)의 ORR 및 PFS의 결과를 바탕으로 허가하였으며, 임상시험(KN-021 G1)에서 OS의 개선을 확인하지 못하여, 허가조건 임상시험 KN-189를 통하여(1차 평가변수 OS, PFS) OS의 1차 분석기준개선(p<0.00128)을 보였으며, 추가적으로 허가시 제출한 PFS 결과 역시 유사한 결과를 제출함. 따라서 제출한 임상시험(KN-189)은 비소세포폐암의 1차 화학요법과 병용에 대한 치료적 확증결과로 인정 가능함
- 본 임상시험은 병용요법으로 백금 기반 항암제(카보플라틴 또는 시스플라틴)을 병용하여 사용하였음. 시스플라틴을 병용한 하위군 분석 결과 이미 허가된 요법(카보플라틴)과 비교하였을 때 OS 및 PFS에서 좋을 결과를 보였음. 따라서 병용화학요법으로 사용이 타당하다고 인정됨

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- pembrolizumab 병용투여 군에서 관찰된 안전성 프로파일은 pembrolizumab 단일요법과 페메트렉시드+백금 화학요법 각각의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음
- 페메트렉시드+백금 화학요법에 pembrolizumab을 추가했을 때 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 구내염, 오심과 구토, 전해질 불균형/탈수, 신경병증, 청력 감퇴 등 여러 가지 중요한 화학요법 관련 독성의 발생률이 증가하지 않았음
- 병용으로 인하여 약물과의 인과관계가 있는 이상반응, 영구중단이나 일시중단을 초래한 이상반응의 발생률, 약물 관련 3-5등급 이상반응과 약물 관련 SAE 의 발생의 빈도는 높아졌음
  이 차이는 대조군에 비해 pembrolizumab 병용투여 군의 더 긴 노출 기간 동안 이상반응이 발생하여 수집될 가능성이 더 높았다는 점을 반영하는 것으로 여겨짐
- 열성 호중구감소증과 급성 신장손상의 노출량 보정 발생률은 pembrolizumab 병용투여 군에서 대조군에 비해 높았음. 급성 신장손상 사건은 다요인성일 가능성이 유력하며, 화학요법의 기여도 고려해야 함. 열성 호중구감소증은 대부분 오랜 화학요법 노출에 의해 유도됨
- 신장염을 제외하고, AEOSI들의 발생률과 유형은 pembrolizumab 단일요법의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음. pembrolizumab 병용투여 군에서 발생한 AEOSI의 과반수 이상(약 60%)이 1등급 또는 2등급이었으므로 화학요법은 AEOSI의 빈도를 높이거나 중증도를 악화시키지 않았음
- 실험실적 비정상치에 근거한 새로운 안전성 우려사항은 어느 치료군에서도 발견되지 않았음

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 통계적으로
  - 본 임상시험결과 1차 분석결과에서 OS 및 PFS 분석 결과 사전에 정의된 기준(p=0.00128 및 p=0.00559)에 적합한 결과를 제출하였으며,
  - 주요 2차 평가변수인 ORR 분석도 사전 정의된 기준에 적합함을 보임
- 임상적으로
  - 대조군은 이미 median OS값이 산출되었으나, 치료군은 아직 중앙값에 미치지 못하고 있는 것으로 치료적 효과가 있을 것으로 판단됨
  - 임상 3상 결과가 임상 2상의 최종 결과와 일관성이 있음

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