의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.11.22.	접수번호	20230199491
변경신청사항	효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항		
신 청 인 (회사명)	한국엠에스디(주)		
제 품 명	키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	펨브롤리주맙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1 바이알 (4.0 ㎖ 중) 펨브롤리주맙 100.0밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2015-03-20	
	효능·효과	흑색종 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료 2. 완전 절제술을 받은 IIB기, IIC기 또는 III기 흑색종 환자의 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 1. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서 • PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 환자에서의 단독 요법 • 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법 2. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법	

		전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 성인 및 2세 이상의 소아 환자의 치료 요로상피암 1. 백금기반 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 3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료 식도암 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치) 환자에서의 1차 치료로서 백금 및 플루오로피리미딘 기반 화학요법과의 병용 요법 신세포암 1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법 2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 3. 신장 절제술 이후 재발 위험이 중등-고위험 또는 고위험이거나 신장 절제술 및 전이 병변 절제 이후인 신세포암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료로서 단독 요법 (사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보항 참고) 자궁내막암 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암 이전의 치료를 받은 후 진행하였고 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암 환자의 치료 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암 환자의 치료

		삼중음성 유방암 1.고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법 2. PD-L1 발현 양성(CPS≥10)이며, 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 항암화학요법과의 병용 요법 자궁경부암 PD-L1 발현 양성(CPS≥1)이며 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암환자의 치료로서 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법과의 병용 요법
	용법·용량	환자선택 이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다. 단독 요법 •진행성 비소세포폐암 •전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 병용요법 •수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 •수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치) •지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다. 이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다(14. 임상시험 정보 항 참고). •이전의 치료를 받은 후 진행한 암(자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암 및 담도암) •수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암 권장용량 이 약을30분에 걸쳐정맥 점적주입한다. 이 약의 성인 권장용량은 다음 중 하나를 따른다. •200 mg을 매 3주마다 투여 또는 •400 mg을 매 6주마다 투여 전형적 호지킨 림프종 소아 환자에서 이 약의 권장용량은 2 mg/kg (최대 200 mg)이며, 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다. 병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 처방정보를 참고한다. (사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고) 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다. 이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6주 이상의 간격으로 초기 투여용량인 5 mg을 초과하는 용량으로의 증량이 고려

될 수 있다.
이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 및 신세포암환자에서 렌바티닙의 권장 투여 용량은 1일 1회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.
흑색종 및 신세포암의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
고위험 조기 삼중음성 유방암
수술 전 보조요법(neoadjuvant): 이 약을 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 200 mg 8회 또는 매 6주마다 400 mg 4회 투여한다.
수술 후 보조요법(adjuvant): 이 약을 단독으로 매 3주마다 200 mg 9회 또는 매 6주마다 400 mg 5회 투여한다.
수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 질병의 진행 또는 이 약과 관련된 허용 불가능한 독성을 경험한 경우 이 약의투여를 중단한다.
용량조절
이 약의 용량감량은 권장되지 않는다. 표 1에 기재된 약물이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 보류하거나 중단한다.
표 1. 용량 조절 권장사항 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참고)

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역-매개 폐염증	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 결장염	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 엑시티닙과의 병용요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 면역-매개 약물이상반응	중증도와 이상사례의 유형에 따라 (2등급 또는 3등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
주입 관련 반응	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.

주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.

*12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우이거나 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 치료-관련 독성이 0~1등급으로 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

전형적 호지킨림프종 환자에서 4등급의 혈액학적 독성이 나타나는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.

이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:

・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 이상~10배 미만이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하지 않는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 보류한다. 코르티코스테

		로이드 투여를 고려한다. 회복 후에는 한 가지 약으로 재투여하거나, 두 가지 약을 순차적으로 재투여하는 것을 고려한다. 엑시티닙을 재투여하는 경우, 엑시티닙의 허가사항에 따라 용량 감량을 고려한다. ・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 10배 이상인 경우, 또는 정상 상한치의 3배 초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하는 경우, 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 영구 중단하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 경우, 약물이상반응을 적절히 조절하기 위해 한 가지 또는 두 가지 약을 일시 중단하거나 렌바티닙의 용량을 감량하거나, 중단한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다. 이 약의 용량감량은 권장되지 않는다.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.12.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	해당없음		
국외 허가현황		-미국: 2014.09.04. 최초허가 (비소세포폐암 추가 2023.10.16. 변경허가) -유럽: 2015.07.17. 최초허가 (위암 추가 2023.08.24. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	최경민 주무관, 방주연 심사원, 오우용 연구관, 김호정 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

흑색종 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료 2. 완전 절제술을 받은 IIB기, IIC기 또는 III기 흑색종 환자의 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. 5. 절제 가능한(종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법 두경부암 1. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서 • PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score (CPS)≥1)인 환자에서의 단독 요법 • 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법 2. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법 전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 성인 및 2세

이상의 소아 환자의 치료

요로상피암
1. 백금 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
3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

위암
PD-L1 발현 양성(CPS≥1)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1차 치료로서 트라스투주맙과 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법과의 병용 요법

식도암
PD-L1 발현 양성(CPS≥10)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치) 환자에서의 1차 치료로서 백금 및 플루오로피리미딘 기반 화학요법과의 병용 요법

신세포암
1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법
2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법
3. 신장 절제술 이후 재발 위험이 중등-고위험 또는 고위험이거나 신장 절제술 및 전이 병변 절제 이후인 신세포암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료로서 단독 요법 (사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보항 참고)

자궁내막암
이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암
이전의 치료를 받은 후 진행하였고 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암 환자의 치료

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암 환자의 치료

삼중음성 유방암
1. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법
2. PD-L1 발현 양성(CPS≥10)이며, 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 항암화학요법과의 병용 요법

자궁경부암
PD-L1 발현 양성(CPS≥1)이며 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자의 치료로서 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법과의 병용 요법

○ 용법·용량

환자선택
이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다.
단독 요법
•진행성 비소세포폐암
•전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암
병용요법
•수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암
•수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암
•수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치)
•지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암
PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.
이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다(14. 임상시험 정보 항 참고).
•이전의 치료를 받은 후 진행한 암(자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암 및 담도암)
•수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암

권장용량
이 약을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다.
이 약의 성인 권장용량은 다음 중 하나를 따른다.
•200 mg을 매 3주마다 투여 또는
•400 mg을 매 6주마다 투여

전형적 호지킨 림프종 소아 환자에서 이 약의 권장용량은 2 mg/kg (최대 200 mg)이며, 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다.
병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 처방정보를 참고한다. (사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고) 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.
이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6주 이상의 간격으로 초기 투여용량인 5 mg을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.
이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 및 신세포암환자에서 렌바티닙의 권장 투여용량은 1일 1회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.
흑색종 및 신세포암의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 수술 전 보조요법으로서 이 약을 항암화학요법과 병용하여 12주 동안 또는 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하고, 이어서 수술 후 보조요법으로서 이 약을 단독으로 39주 동안 또는 질병 재발이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
고위험 조기 삼중음성 유방암
수술 전 보조요법(neoadjuvant): 이 약을 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 200 mg 8회 또는 매 6주마다 400 mg 4회 투여한다.
수술 후 보조요법(adjuvant): 이 약을 단독으로 매 3주마다 200 mg 9회 또는 매 6주마다 400 mg 5회 투여한다.
수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 질병의 진행 또는 이 약과 관련된 허용 불가능한 독성을 경험한 경우 이 약의투여를 중단한다.

용량조절
이 약의 용량감량은 권장되지 않는다. 표 1에 기재된 약물이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 보류하거나 중단한다.

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

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역-매개 폐염증	중등증(2등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급), 또는 재발성 중등증(2등	이 약의 투여를 영구 중단한다.

	급)	
면역-매개 결장염	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 엑시티닙과의 병용요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증 (TEN)	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 면역-매개 약물이상반응	중증도와 이상사례의 유형에 따라 (2등급 또는 3등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.

주입 관련 반응	중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.

주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.

*12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우이거나 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 치료-관련 독성이 0~1등급으로 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

전형적 호지킨림프종 환자에서 4등급의 혈액학적 독성이 나타나는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.

이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:

・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 이상~10배 미만이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하지 않는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 보류한다. 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 회복 후에는 한 가지 약으로 재투여하거나, 두 가지 약을 순차적으로 재투여하는 것을 고려한다. 엑시티닙을 재투여하는 경우, 엑시티닙의 허가사항에 따라 용량 감량을 고려한다.

・ALT 또는 AST가 정상 상한치의 10배 이상인 경우, 또는 정상 상한치의 3배 초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하는 경우, 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 영구 중단하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 경우, 약물이상반응을 적절히 조절하기 위해 한 가지 또는 두 가지 약을 일시 중단하거나 렌바티닙의 용량을 감량하거나, 중단한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다. 이 약의 용량감량은 권장되지 않는다.

○ 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. 이상사례

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; 폐염증, 결장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종

표 2는 KEYNOTE-006에서 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 (KEYNOTE-006)

	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
등허리 통증	12	0.9	7	0.8
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	17	0	7	0.4
호흡곤란	11	0.9	7	0.8
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	16	0.5	14	0.8
신경계 장애				
두통	14	0.2	14	0.8
[†]NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. [‡]발진, 홍반성 발진, 수포성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 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 (KEYNOTE-006)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
임상검사[†]	모든 등급 (%)[‡]	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
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 발				

생률을 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 KEYNOTE-002에서 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 (KEYNOTE-002)

	이 약 2 mg/kg 또는 10mg/kg 매 3주에 1회 n=357		화학요법제† n=171	
이상사례	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
발열	14	0.3	9	0.6
무력증	10	2.0	9	1.8
피부 및 피하조직 장애				
소양증	28	0	8	0
발진§	24	0.6	8	0
위장관 장애				
변비	22	0.3	20	2.3
설사	20	0.8	20	2.3
복통	13	1.7	8	1.2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	18	0	16	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	14	0.6	10	1.2

†화학요법제: 다카르바진, 테모졸로미드, 카보플라틴/파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 카보플라틴
‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
§발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 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 신경 병증(1.7%).

표 5. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (KEYNOTE-002)

	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
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

KEYNOTE-716에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 969명 및 KEYNOTE-054에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 KEYNOTE-189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. KEYNOTE-407에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 KEYNOTE-189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 KEYNOTE-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 (KEYNOTE-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
말초 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				
등허리 통증	13	1.2	11	1.5
신경계 장애				
어지러움	12	0.7	9	0
두통	12	0	9	0
미각 이상	11	0.2	9	0
감염 및 감염증				
상기도감염	10	1.2	7	1.0
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. †무력증 및 피로를 포함한다. ‡생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.				

표 7은 KEYNOTE-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 (KEYNOTE-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 감소증	64	22	64	25
호중구 감소증	48	20	41	19
혈소판 감소증	30	12	29	8
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발				

생률을 계산하였다: 이 약+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197명).
†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법

이전에 치료경험이 없고 AJCC 8판에 따른 절제 가능한 II, IIIA 또는 IIIB(N2)기 비소세포폐암 환자에 대해 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용 투여 후 수술, 그리고 이어서 수술 후 보조요법으로서 단독 투여한 이 약의 안전성은 다기관, 무작위 배정(1:1), 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-671에서 평가되었다.

매 3주마다 이 약 200 mg에 대한 노출기간 중앙값은 10.9개월(범위: 1일-18.6개월)이었다.

이 약을 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받고, 이어서 수술 후 보조요법으로서 단독으로 투여 받은 절제 가능한 비소세포폐암 환자들에서 발생한 이상사례는, 이 약을 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 종양 유형 관련 다른 임상시험들의 환자들에서와 전반적으로 비슷하였다.

KEYNOTE-671의 수술 전 보조요법 단계

총 396명의 환자가 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 이 약을 투여 받았으며, 총 399명의 환자가 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 위약을 투여 받았다.

중대한 이상사례는 수술 전 보조요법으로서 이 약을 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 환자의 34%에서 발생하였다; 가장 빈번한(≥2%) 중대한 이상사례는 폐렴(4.8%), 정맥 혈전 색전증(3.3%), 그리고 빈혈(2%)이었다. 치명적인 이상사례는 환자의 1.3%에서 발생하였으며, 원인미상의 사망(0.8%), 패혈증(0.3%), 그리고 면역-매개 폐 질환(0.3%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 영구적인 투여중단은 수술 전 보조요법으로서 이 약을 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 환자의 18%에서 발생하였다; 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 급성 신 손상(1.8%), 간질성 폐 질환(1.8%), 빈혈(1.5%), 중성구 감소증(1.5%), 그리고 폐렴(1.3%)이었다.

수술 전 보조요법으로서 이 약을 투여 받은 환자 396명 및 위약을 투여 받은 환자 399명 중 각각 6%(25명) 및 4.3%(17명)는 이상사례로 인해 수술을 받지 않았다. 이 약 투여군에서 수술 취소를 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 간질성 폐 질환(1%)이었다.

이 약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 325명의 환자 중에서, 3.1%(10명)는 이상사례로 인해 수술 지연(환자가 수술 전 보조요법을 4주기 미만으로 받은 경우 마지막 수술 전 보조요법 투여 후 8주 초과, 또는 환자가 수술 전 보조요법을 4주기 받은 경우 수술 전 보조요법의 첫 용법 후 20주 초과 후 수술)을 경험하였다. 위약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 317명의 환자 중에서, 2.5%(8명)는 이상사례로 인해 수술 지연을 경험하였다.

이 약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 325명의 환자 중에서, 7%(22명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다. 위약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 317명의 환자 중에서, 3.2%(10명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다.

KEYNOTE-671의 수술 후 보조요법 단계

이 약 투여군의 총 290명의 환자 및 위약군의 총 267명의 환자가 수술 후 보조요법을 투여 받았다.

수술 후 보조요법으로서 이 약을 단독 투여 받은 환자 중에서, 14%는 중대한 이상사례를 경험하였다; 가장 빈번한 중대한 이상사례는 폐렴(3.4%)이었다. 치명적인 이상사례는 폐출혈로써 한 건 발생하였다. 이상사례로 인한 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 12%에서 발생하였다; 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 설사(1.7%), 간질성 폐 질환(1.4%), AST 증가(1%), 그리고 근골격 통증(1%)이었다.

단독 요법

표 8은 KEYNOTE-010에 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. KEYNOTE-024에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-010에서 보고된 것들과 유사하였다.

표 8. 이 약을 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (KEYNOTE-010)

	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
등허리 통증	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, 반상-구진 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 (KEYNOTE-010)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)‡	3-4등급 (%)
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. 두경부암

이 약을 단독 요법으로 치료받은 두경부암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

이 약과 화학요법제(백금 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 두경부암 환자에서 세툭시맙과 화학요법제(백금 및 5-FU) 병용 투여와의 발생률 차이가 2% 이상인 중증 이상(3-4등급) 약물이상반응은 다음과 같다: 피로 (7% vs. 4.9%), 점막 염증 (10% vs. 5%), 구내염 (8% vs. 3.5%).

표 10 및 표 11은 KEYNOTE-048에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 10. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-048)

이상사례	이 약 200mg 매 3주에 1회 n=300		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실 n=276		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실 n=287	
	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애						
피로[†]	33	4	49	11	48	8
발열	13	0.7	16	0.7	12	0
점막 염증	4.3	1.3	31	10	28	5
위장관 장애						
변비	20	0.3	37	0	33	1.4
오심	17	0	51	6	51	6
설사[‡]	16	0.7	29	3.3	35	3.1
구토	11	0.3	32	3.6	28	2.8
연하 곤란	8	2.3	12	2.9	10	2.1
구내염	3	0	26	8	28	3.5
피부 장애						
발진[§]	20	2.3	17	0.7	70	8
소양증	11	0	8	0	10	0.3
호흡기, 흉부 및 종격동 장애						
기침[¶]	18	0.3	22	0	15	0
호흡 곤란[#]	14	2.0	10	1.8	8	1.0
내분비 장애						
갑상선 저하증	18	0	15	0	6	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	15	1.0	29	4.7	30	3.5
체중 감소	15	2	16	2.9	21	1.4
감염						
폐렴[Þ]	12	7	19	11	13	6
신경계 장애						

두통	12	0.3	11	0.7	8	0.3
어지러움	5	0.3	10	0.4	13	0.3
말초 감각 신경 병증[β]	1	0	14	1.1	7	1
근골격계 장애						
근육통[à]	12	1.0	13	0.4	11	0.3
경부 통증	6	0.7	10	1.1	7	0.7
정신의학적 장애						
불면	7	0.7	10	0	8	0

*NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

[†]피로, 무력증을 포함한다.

[‡]설사, 결장염, 출혈성 설사, 현미경적 결장염을 포함한다.

[§]피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 홍반, 다형성 홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

[¶]기침, 습성 기침을 포함한다.

[#]호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[Þ]폐렴, 비정형 폐렴, 세균성 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 슈도모나스 폐 감염을 포함한다.

[β]말초 감각 신경 병증, 말초 신경 병증, 감각 저하, 이상 감각을 포함한다.

[à]등허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다.

표 11. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-048)

임상검사*	이 약 200mg 매 3주에 1회		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실	
	모든 등급[†] (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급[†] (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급[†] (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사						
림프구 감소증	54	25	69	35	74	45
빈혈	52	7	89	28	78	19
혈소판 감소증	12	3.8	73	18	76	18
중성구 감소증	7	1.4	67	35	71	42
화학적 검사						
고혈당증	47	3.8	55	6	66	4.7
저나트륨 혈증	46	17	56	20	59	20
저알부민 혈증	44	3.2	47	4.0	49	1.1
AST 증가	28	3.1	24	2.0	37	3.6
ALT 증가	25	2.1	22	1.6	38	1.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	2.1	27	1.2	33	1.1
고칼슘 혈증	22	4.6	16	4.3	13	2.6
저칼슘 혈증	22	1.1	32	4	58	7
고칼륨 혈증	21	2.8	27	4.3	29	4.3

저인산 혈증	20	5	35	12	48	19
저칼륨 혈증	19	5	34	12	47	15
크레아티닌 증가	18	1.1	36	2.3	27	2.2
저마그네슘 혈증	16	0.4	42	1.7	76	6
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제(235-266명), 이 약(241-288명) 및 세툭시맙+화학요법제(249-282명). †NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.						

마. 기타 암종

단독 요법

전형적 호지킨림프종, 요로상피암, MSI-H암, 직결장암 또는 신세포암의 수술 후 보조요법(adjuvant) 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

이 약의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환자 148명을 등록한 다기관, 공개라벨, 단일군 시험인 KEYNOTE-057에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응이었다. 환자는 허용 불가능한 독성, 지속적 또는 재발성 고위험 비근침습성 방광암이거나 진행성 질환, 또는 질환의 진행 없이 최대 24개월까지 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다. 이 약의 노출 기간 중앙값은 4.3개월(범위: 1일 ~ 25.6개월)이었다. 환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (>1%)은 폐염증(1.4%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 약물이상반응은 설사(4%), 요로 감염(2%)이었다. 중대한 약물이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약을 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 폐렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 요로 감염(2%)이었다. 표 12 및 13은 KEYNOTE-057에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 12. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-057)

약물이상반응	이 약 200mg 매 3주에 1회 n=148	
	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)
전신 장애		
피로†	29	0.7
말초 부종‡	11	0
위장관 장애		
설사§	24	2.0
오심	13	0
변비	12	0
피부 및 피하조직 장애		
발진¶	24	0.7
소양증	19	0.7
근골격계 및 결합조직 장애		

근골격 통증[#]	19	0
관절통	14	1.4
신장 및 요로계 장애		
혈뇨	19	1.4
호흡기, 흉부 및 종격동 장애		
기침[Þ]	19	0
감염		
요로 감염	12	2.0
비인두염	10	0
내분비 장애		
갑상선 저하증	11	0
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. [†]무력증, 피로, 병감(권태)을포함한다. [‡]말초 부종 및 말초 종창을 포함한다. [§]설사, 위장염, 결장염을 포함한다. [¶]반상-구진 발진, 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진, 건조 습진, 태선형 각화증, 두드러기, 피부염을 포함한다. [#]등허리 통증, 근육통, 근골격 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증을 포함한다. [Þ]기침, 습성 기침을 포함한다.		

표 13. 이 약을 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-057)

임상 검사*	이 약 200mg 매 3주에 1회	
	모든 등급[†] (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사		
고혈당증	59	8
ALT 증가	25	3.4
저나트륨 혈증	24	7
저인산 혈증	24	6
저알부민 혈증	24	2.1
고칼륨 혈증	23	1.4
저칼슘 혈증	22	0.7
AST 증가	20	3.4
크레아티닌 증가	20	0.7
혈액학적 검사		
빈혈	35	1.4
림프구 감소증	29	1.6
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(124-147명) [†]NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.		

병용 요법

위암

이 약과 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법으로 치료 받은 위암

환자 중 최소 20% 이상에서 보고되고, 위약과 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법과의 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 피로(4.6% vs. 2.6%)였다.

표 14. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-811)

이상사례	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	52	10	46	8
오심	48	4.0	48	5
구토	32	4.9	29	3.2
대사 및 영양장애				
식욕 감소	31	3.7	32	4.0
신경계 장애				
말초 감각 신경 병증	24	3.7	21	2.0
전신 장애				
피로	23	4.6	22	2.6
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군	23	1.4	22	1.4
임상검사				
체중 감소	21	2.0	17	1.2
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

표 15. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-811)

임상검사*	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	71	17	66	14
중성구 감소증	64	20	59	18
혈소판 수 감소	65	13	63	11
백혈구 수 감소	59	7	54	7
림프구 감소증	58	19	51	16
화학적 검사				
저알부민 혈증	56	2.9	52	3.9
고혈당증	51	7	56	6
AST 증가	52	4.9	51	3.0
저칼슘 혈증	55	3.5	45	2.4
ALT 증가	40	3.5	36	1.8

저칼륨 혈증	40	13	35	12
알칼리 인산 분해 효소 증가	39	2.9	39	4.2
저인산 혈증	33	10	34	10
저마그네슘 혈증	29	1.2	29	0.6
저나트륨 혈증	32	8	32	10
혈액 빌리루빈 증가	31	4.1	25	2.7
크레아티닌 증가	26	3.2	17	2.1
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 342-347명) 및 위약+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 333-340명). †NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

식도암

이 약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 식도암 환자에서, 위약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU) 병용 투여와 비교하였을 때 20% 이상의 환자에서 발생하고 2% 이상의 높은 발생율을 보인 3-5등급 약물이상반응은 다음과 같다: 구토 (7% vs. 5%), 구내염 (6% vs. 3.8%), 중성구 수 감소 (24.1% vs 17.3%), 백혈구 수 감소 (9.2% vs. 4.9%).

표 16 및 표 17은KEYNOTE-590에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 16. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-590)

약물이상반응	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370		위약 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370	
	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)
위장관 장애				
오심	67	7	63	7
변비	40	0	40	0
설사	36	4.1	33	3
구토	34	7	32	5
구내염	27	6	26	3.8
전신 장애				
피로‡	57	12	46	9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	44	4.1	38	5
임상 검사				
체중 감소	24	3.0	24	5
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. †각 투여군에서 설사가 치명적인 사례로 1건씩 보고되었다. ‡무력증, 피로를 포함한다.				

표 17. 이 약을 투여 받은 식도암 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-590)

임상검사*	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 + 플루오로우라실		화학요법제 (시스플라틴 + 플루오로우라실)	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	83	21	86	24
중성구 감소증	74	43	71	41
백혈구 감소증	72	21	73	17
림프구 감소증	55	22	53	18
혈소판 감소증	43	5	46	8
화학적 검사				
고혈당증	56	7	55	6
저나트륨 혈증	53	19	54	19
저알부민 혈증	52	2.8	52	2.3
크레아티닌 증가	45	2.5	42	2.5
저칼슘 혈증	44	3.9	38	2
저인산 혈증	37	9	31	10
저칼륨 혈증	30	12	34	15
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	1.9	29	1.7
고칼륨 혈증	28	3.6	27	2.6
AST 증가	25	4.4	22	2.8
ALT 증가	23	3.6	18	1.7
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+시스플라틴+플루오로우라실(345-365명) 및 위약+시스플라틴+플루오로우라실 (330-358명). †NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

신세포암

엑시티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-426)

KEYNOTE-426에서 이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 신세포암 환자 중 20% 이상에서 보고된 가장 일반적인 이상사례는 설사, 피로/무력증, 고혈압, 갑상선 저하증, 식욕 감퇴, 간독성, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 오심, 구내염/점막 염증, 발성 장애, 발진, 기침, 변비였다.

표 18 및 19는KEYNOTE-426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 18. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-426)

	이 약 + 엑시티닙 n=429		수니티닙 n=425	
이상사례	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애				
설사†	56	11	45	5
오심	28	0.9	32	0.9
변비	21	0	15	0.2
전신 장애				

피로/무력증	52	5	51	10
심혈관 장애				
고혈압‡	48	24	48	20
간 장애				
간독성§	39	20	25	4.9
내분비 장애				
갑상선 저하증	35	0.2	32	0.2
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	30	2.8	29	0.7
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반 감각이상증	28	5	40	3.8
구내염/점막 염증	27	1.6	41	4
발진¶	25	1.4	21	0.7
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	25	0.2	3.3	0
기침	21	0.2	14	0.5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
†설사, 결장염, 장결장염, 위장염, 장염, 출혈성 장결장염을 포함한다.
‡고혈압, 혈압 상승, 고혈압성 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.
§ALT증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 약물 유발성 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간염, 전격성 간염, 간세포성 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역-매개 간염, 간기능검사치 증가, 간 손상, 아미노전이효소 증가를 포함한다.
¶발진, 나비모양 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 박리성 피부염, 생식기 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반구진발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염, 피부 탈락, 피부 박리, 회음부 발진을 포함한다.

표 19. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-426)

	이 약 + 엑시티닙		수니티닙	
임상검사*	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	62	9	54	3.2
ALT 증가	60	20	44	5
AST 증가	57	13	56	5
크레아티닌 증가	43	4.3	40	2.4
저나트륨혈증	35	8	29	8
고칼륨혈증	34	6	22	1.7
저알부민혈증	32	0.5	34	1.7
고칼슘혈증	27	0.7	15	1.9
저인산혈증	26	6	49	17
ALP 증가	26	1.7	30	2.7
저칼슘혈증‡	22	0.2	29	0.7
혈중 빌리루빈 증가	22	2.1	21	1.9
활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 연장§	22	1.2	14	0
혈액학적 검사				

림프구 감소증	33	11	46	8
빈혈	29	2.1	65	8
혈소판 감소증	27	1.4	78	14

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).
†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
‡알부민으로 보정되었다.
§상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-581)

표 20은 KEYNOTE-581에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

표 20. 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 보고되고, 수니티닙 투여군 이상으로 많이 발생한 이상 사례

(두 군간 차이는 모든 등급에서 5% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상) (KEYNOTE-581)

	이 약 + 렌바티닙 n=352		수니티닙 n=340	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	61	10	49	5
오심	36	2.6	33	0.6
구토	26	3.4	20	1.5
변비	25	0.9	19	0
복통	21	2.0	8	0.9
심혈관 장애				
고혈압	55	28	41	19
내분비 장애				
갑상선 저하증	47	1.4	26	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	40	4.0	31	1.5
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	30	0	4.1	0
임상 검사				
체중 감소	30	8	9	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨	30	8	13	2.9
피부 및 피하조직 장애				
발진	27	3.7	14	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	28	1.4	15	0.3
신경계 장애				
두통	23	0.6	16	0.9

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

자궁내막암

표 21과 표 22는 KEYNOTE-775에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료받은 MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자 중 20%이상에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이

다. KEYNOTE-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용요법으로 치료받은 자궁내막암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-775에서 보고된 것들과 유사하였다.
치명적인 약물이상반응은 이 약과 렌바티닙 병용요법군에서 4.7% 발생하였고 이는 폐렴 2건 및 급성 신 손상, 급성 심근 경색, 결장염, 식욕 감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애 1건이었다.
이 약과 렌바티닙을 병용 투여한 환자의 50%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였다. 중대한 약물이상반응(3% 이상)은 고혈압(4.4%)과 요로감염(3.2%)이었다.
약물이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 15%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 ALT 증가(1.2%)였다.
약물이상반응으로 인한 이 약의 투약 일시 중단은 48%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투약 일시 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(3% 이상)은 설사(8%), ALT 증가(4.4%), AST 증가(3.8%), 고혈압(3.5%)이었다.
표 21. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 보고된 약물이상반응

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
약물이상반응	매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)
내분비 장애				
갑상선 저하증†	67	0.9	0.9	0
혈관 장애				
고혈압‡	67	39	6	2.5
출혈성 이상반응§	25	2.6	15	0.9
전신 장애				
피로¶	58	11	54	6
위장관 장애				
설사#	55	8	20	2.8
오심	49	2.9	47	1.5
구토	37	2.3	21	2.2
구내염Þ	35	2.6	26	1.2
복통ß	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
근골격 장애à	53	5	27	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소è	44	7	21	0
임상 검사				
체중 감소	34	10	6	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨ð	29	6	3.4	0.3
감염				
요로감염ø	31	5	13	1.2
신경계 장애				
두통	26	0.6	9	0.3
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	22	0	0.6	0

피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군[ý]	23	2.9	0.9	0
발진[£]	20	2.3	4.9	0

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

[†]갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선염, 이차 갑상선 저하증 포함

[‡]고혈압, 혈압 증가, 이차 고혈압, 혈압 이상, 고혈압 뇌 병증, 혈압 변동 포함

[§]비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈, 객혈, 요로관 출혈, 하부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두 개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 흑색변, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에서의 출혈, 혈관 천자 부위 타박상 포함

[¶]피로, 무력증, 병감(권태), 기면 포함

[#]설사, 위장염 포함

[Þ]구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반, 혀 궤양 형성 포함

[ß]복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통, 상복부의 불편감 포함

[à]관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증

[è]식욕 감소, 조기 포만감 포함

[ð]단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨 포함

[ø]요로감염, 방광염, 신우신염 포함

[ý]손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 포함

[£]발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진, 적용부위 발진포함

표 22. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상(모든 등급) 또는 3% 이상(3-4등급)에서 보고되고, 기저치*보다 악화된 임상검사치 이상

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
임상검사[†]	매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	모든 등급[‡] (%)	3-4 등급(%)	모든 등급[‡] (%)	3-4 등급(%)
화학적 검사				
고중성지방 혈증	70	6	45	1.7
저알부민 혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	58	9	23	1.6
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘 혈증	53	6	32	3.8
알라닌 아미노 전이효소 증가	55	9	21	1.2
고콜레스테롤 혈증	53	3.2	23	0.7
저나트륨 혈증	46	15	28	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	43	4.7	18	0.9
저칼슘 혈증	40	4.7	21	1.9

리파아제 증가	36	14	13	3.9
크레아티닌 증가	35	4.7	18	1.9
저칼륨 혈증	34	10	24	5
저인산 혈증	26	8	17	3.2
아밀라아제 증가	25	7	8	1
고칼륨 혈증	23	2.4	12	1.2
크레아틴 활성 효소 증가	19	3.7	7	0
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학적 검사				
림프구 감소증	50	16	65	20
혈소판 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43
중성구 감소증	31	6	76	58

*기저치보다 적어도 1등급 이상 증가된 경우

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약/렌바티닙(범위:263-340명), 독소루비신 또는 파클리탁셀(범위:240-322명)

‡NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

삼중음성 유방암

KEYNOTE-522: 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

이 약을 투여받은 환자의 0.9%에서 다발성 장기 기능 부전, 심근 경색, 쇼크 및 원인 불명의 사망과 관련이 있는 자가 면역 뇌염, 폐렴, 폐염증, 폐 색전증, 그리고 패혈증을 포함한 치명적인 약물이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 44%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였으며, 2% 이상에서 발생한 중대한 약물이상반응은 발열성 중성구 감소증(15%), 발열(3.7%), 빈혈(2.6%), 그리고 중성구 감소증(2.2%)이다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응(≥2%)은 중성구 감소증(26%), 혈소판 감소증(6%), ALT 증가(6%), AST 증가(3.7%), 빈혈(3.5%), 발진(3.2%), 발열성 중성구 감소증(2.8%), 백혈구 감소증(2.8%), 상기도 감염(2.6%), 발열(2.2%), 그리고 피로(2.1%)였다.

표 23 및 표 24는 KEYNOTE-522에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표 23. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-522)

약물이상반응	화학요법*과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약 n=778		화학요법*과 병용하여 위약 / 위약 n=389	
	모든 등급†(%)	3-4 등급 (%)	모든 등급†(%)	3-4 등급 (%)
전신 장애				
피로‡	70	8	66	3.9
발열	28	1.3	19	0.3
위장관 장애				
오심	67	3.7	66	1.8
변비	42	0	39	0.3
설사	41	3.2	34	1.8
구내염§	34	2.7	29	1
구토	31	2.7	28	1.5
복통¶	24	0.5	23	0.8
피부 및 피하 조직 장애				

탈모	61	0	58	0
발진[#]	52	5	41	0.5
신경계 장애				
말초 신경 병증[Þ]	41	3.3	42	2.3
두통	30	0.5	29	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	29	0.5	31	0.3
근육통	20	0.5	19	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[ß]	26	0.1	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	23	0.9	17	0.3
정신 장애				
불면	21	0.5	19	0

*화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

[†]NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

[‡]무력증, 피로를 포함한다.

[§]아프타성 궤양, 입술염, 입술 통증, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 점막 발진, 구강 통증, 구내염, 혀 물집 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다.

[¶]복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.

[#]피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 약물 발진, 습진, 절개 부위 발진, 주사 부위 발진, 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 풍진양 발진, 피부 탈락, 피부 독성, 독성 피부 발진, 두드러기, 혈관염성 발진, 바이러스 발진을 포함한다.

[Þ]말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

[ß]기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

표 24. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-522)

임상 검사[*]	화학요법[†]과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약		화학요법[†]과 병용하여 위약 / 위약	
	모든 등급[‡](%)	3-4 등급 (%)	모든 등급[‡](%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	97	22	96	19
백혈구 감소증	93	41	91	32
중성구 감소증	88	62	89	62
림프구 감소증	80	28	74	22
혈소판 감소증	58	11	57	9
화학적 검사				
ALT 증가	71	9	69	4.6
AST 증가	66	6	58	1.8
고혈당증	65	5	62	2.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	1	37	0.8

저나트륨 혈증	38	9	28	6
저알부민 혈증	36	1.2	30	1.5
저칼슘 혈증	32	3.2	29	4.4
저칼륨 혈증	32	6	24	2.8
저인산 혈증	23	6	18	4.5
고칼슘 혈증	21	3	24	3.4

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약과 화학요법 병용투여 후 이 약 단독투여 (범위: 759-777명), 위약과 화학요법 병용투여 후 위약 (범위: 378-389명).

†화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-355: 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용요법 대조 임상시험

이 약의 안전성은 전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자를 등록한 다기관, 이중맹검, 무작위화(2:1), 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 조사되었다(14.임상시험 정보 항 참고). 총 596명의 환자(안전성 준비기간 내 34명 포함)는 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다.

심폐-정지(0.7%)와 패혈성 쇼크(0.3%)를 포함하는 치명적 약물이상반응은 이 약과 화학요법제를 병용한 환자의 2.5%에서 발생하였다.

중대한 약물이상반응은 이 약과 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴을 병용한 환자의 30%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴 (2.9%), 빈혈 (2.2%), 그리고 혈소판 감소증 (2%)이었다.

환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (≥1%)은 ALT 증가 (2.2%), AST 증가 (1.5%), 그리고 폐염증 (1.2%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 50%에서 발생하였다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응(≥2%)은 중성구 감소증 (22%), 혈소판 감소증 (14%), 빈혈 (7%), ALT 증가 (6%), 백혈구 감소증 (5%), AST 증가 (5%), 백혈구 수 감소 (3.9%), 그리고 설사(2%)였다.

표 25 및 26은KEYNOTE-355에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 25. 이 약과 화학요법제를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-355)

약물이상반응	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=596		위약 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=281	
	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)	모든 등급* (%)	3-4 등급(%)
전신 장애				
피로†	48	5	49	4.3
위장관 장애				
오심	44	1.7	47	1.8

설사	28	1.8	23	1.8
변비	28	0.5	27	0.4
구토	26	2.7	22	3.2
피부 및 피하 조직 장애				
탈모증	34	0.8	35	1.1
발진‡	26	2	16	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침§	23	0	20	0.4
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	21	0.8	14	0.4
신경계 장애				
두통¶	20	0.7	23	0.7

*NCI CTCAE v4.03 에 따라 등급을 매겼다.

†피로, 무력증을 포함한다.

‡발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 나비 모양 발진, 홍반성 발진, 눈꺼풀 발진을 포함한다

§기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

¶두통, 편두통, 긴장성 두통을 포함한다.

표 26. 이 약과 화학요법제를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-355)

임상 검사	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 화학요법제		위 약 매 3주에 1회 + 화학요법제	
	모든 등급† %	3-4 등급 %	모든 등급† %	3-4 등급 %
혈액학적 검사				
빈혈	90	20	85	19
백혈구 감소증	85	39	86	39
중성구 감소증	76	49	77	52
림프구 감소증	70	26	70	19
혈소판 감소증	54	19	53	21
화학적 검사				
ALT 증가	60	11	58	8
AST 증가	57	9	55	6
고혈당증	52	4.4	51	2.2
저알부민 혈증	37	2.2	32	2.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	35	3.9	39	2.2
저칼슘 혈증	29	3.3	27	1.8
저나트륨 혈증	28	5	26	6
저인산 혈증	21	7	18	4.8
저칼륨 혈증	20	4.4	18	4.0

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제 (범위: 566 - 592 명), 위약 + 화학요법제 (범위: 269 -280명).

†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

자궁경부암

이전에 항암화학요법 치료 경험이 없는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 이 약 또는 위약을 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않은 항암화학요법과 병용한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정(1:1) 임상시험인 KEYNOTE-826에서 조사되었다. 총 616명의 환자가 이 약 200mg과 항암화학요법(n=307) 또는 위약과 항암화학요법(n=309)을 매 3주마다 투여 받았다.

치명적인 약물이상반응은 이 약과 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법의 병용요법군에서 4.6% 발생하였고 이는 출혈 3건, 패혈증 2건, 원인 불명 2건을 포함하여, 급성 심근 경색, 자가 면역 뇌염, 심정지, 뇌혈관 사고, 수술 후 폐 색전을 동반한 대퇴골 골절, 장 천공 및 골반 감염 각 1건씩이었다.

중대한 약물이상반응은 이 약과 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법의 병용요법군에서 50% 발생하였다. 환자의 3% 이상에서 발생한 중대한 약물이상반응은 발열성 중성구 감소증(6.8%), 요로 감염(5.2%), 빈혈(4.6%), 급성 신 손상(3.3%) 및 패혈증(3.3%)이었다. 표 27 및 28은 KEYNOTE-826에서 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 27. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응(KEYNOTE-826)

약물이상반응	매 3주마다 이 약 200mg + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=307		위약 + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=309	
	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)
신경계 장애				
말초 신경 병증‡	58	4.2	57	6
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	56	0	58	0
발진§	22	3.6	15	0.3
전신 장애				
피로¶	47	7	46	6
위장관 장애				
오심	40	2	44	1.6
설사	36	2	30	2.6
변비	28	0.3	33	1
구토	26	2.6	27	1.9
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0.7	26	1.3
혈관 장애				
고혈압	24	9	23	11
감염				
요로 감염	24	9	26	8

*항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

†NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

‡말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 말초 운동 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 지각 이상을 포함한다.

§발진, 반상-구진 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다

¶피로, 무력증을 포함한다.

표 28. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상

(KEYNOTE-826)

임상검사*	매 3주마다 이 약 200mg + 항암화학요법†(±베바시주맙) n=307		위약 + 항암화학요법†(±베바시주맙) n=309	
	모든 등급‡ (%)	3-4등급 (%)	모든 등급‡ (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	80	35	77	33
백혈구 감소증	76	27	69	19
중성구 감소증	66	39	58	31
림프구 감소증	61	33	56	33
혈소판 감소증	57	19	53	15
화학적 검사				
고혈당증	51	4.7	46	2.3
저알부민 혈증	46	1.3	38	5
저나트륨 혈증	40	14	38	11
ALT 증가	40	7	38	6
AST 증가	40	6	36	3.0
알칼린 인산 분해 효소 증가	38	3.4	40	2.3
저칼슘 혈증	37	4.0	31	5
크레아티닌 증가	34	5	32	6
저칼륨 혈증	29	7	26	7
고칼륨 혈증	23	3.7	27	4.7
고칼슘 혈증	21	1.0	20	1.3

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+항암화학요법 (범위: 297 - 301 명), 위약 + 항암화학요법 (범위: 299 -302명).

†항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

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
- 면역계 장애: 혈구 탐식성 림프 조직구증
- 신경계 장애: 시신경염

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 29에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 29. 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(%)
갑상선 저하증*	8.5	6.2	0.1	0	0
갑상선기능항진증†	3.4	0.8	0.1	0	0
폐염증‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
결장염	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
부신 부전	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
간염	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
뇌하수체염	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
신장염§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
제 1형 당뇨병	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*이 약을 단독 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=909)에 대한 개별 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 16.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.3%였다. 이 약을 백금 및 5-FU화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선 저하증의 발생률은 15.2%(1등급 또는 2등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=389)에서 갑상선 저하증의 발생률은 17%(1등급 또는 2등급)였다. 이 약을 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 21%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

†이 약을 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선기능항진증의 발생률은 12%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

‡이 약을 단독으로 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자에서 폐염증(모든 등급)의 발생률은 KEYNOTE-087(n=210)과 KEYNOTE-204(n=148)에서 각각 5.2%~10.8%의 범위를 나타냈다.

§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

부신 부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신 부전으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 5명의 환자는 부신 부전 증상으로부터 회복하였다. 뇌하수체염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.7개월(범위 : 1일 ~ 11.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 4.7개월(범위 : 8+일 ~ 12.7+개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일 ~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일 ~ 12.8개월)이었다.

갑상선기능항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 2명(<0.1%)이었다. 71명의 환자는 갑상선기능항진증 증상으로부터 회복하였다. 갑상선 저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선 저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다.

폐염증

폐염증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~ 19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 17.2+개월)이었다. 폐염증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 36명(1.3%)이었다. 55명의 환자는 폐염증 증상으로부터 회복하였다.

결장염

결장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 결장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의 환자는 결장염 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 3.3 개월(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.

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 전형적 호지킨 림프종(성인 및 2세 이상 소아), 요로상피암, 신세포암(렌바티닙과의 병용요법 제외). 고빈도-현미부수체 불안정성 암(직결장암 포함), 삼중음성유방암, 식도암 환자 1,563명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 51.06%(798/1,563명, 총 1,774건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 16.06% (251/1,563명, 327건)	예상하지 못한 약물이상반응 14.33% (224/1,563명, 302건)
드 물 게 (0.1% 미만)	감염 및 기생충 감염	인플루엔자, 비정형 폐렴, 간균 감염, 모세기관지염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 위장 감염, 클레브시엘라 감염, 대장 감염, 결핵 수막염. 미코박테리움 아비움 복합체 감염, 식도 칸디다증, 안와 주위 농양, 복막염, 사람 폐포자충 폐렴, 난관염, 요로 감염, 바이러스 감염	인플루엔자, 족 백선, 무증상 세균뇨, 간균 감염, 모세기관지염, 칸디다 감염, 간흡충증, 클로스트리듐 디피실레 감염, 위장 감염, 치은염, 단순 포진, 클레브시엘라 감염, 대장 감염, 결핵 수막염, 미코박테리움 아비움 복합체 감염, 고막염, 식도 칸디다증, 중이염, 안와 주위 농양, 복막염, 사람 폐포자충 폐렴, 난관염, 바이러스 혈증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흉막 삼출, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기흉, 천식, 가래 잔류, 상기도 폐쇄	만성 폐쇄성 폐 질환, 기흉, 천식, 가래 잔류, 상기도 폐쇄
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 당뇨성 케톤산증, 악액질, 저나트륨 혈증	악액질, 통풍
	각종 위장관 장애	복통, 변비, 하복부 통증, 연하 곤란, 위 궤양, 면역-매개 소장 결장염, 장 천공	입 건조, 위 궤양, 설통, 면역-매개 소장 결장염, 입술 통증, 식도 통증, 직장염, 혀 부종
	전신 장애 및	사망, 다발성 장기 기능 부전 증후	전신 건강 상태 악화, 오한, 사망,

	투여 부위 병태	군, 오한, 전신 건강 상태 악화, 자기-관리 장애, 말초 부종, 통증, 종창	염발음(비빔 소리), 열감, 자기-관리 장애, 주입 부위 정맥염, 종창, 갈증
	각종 신경계 장애	반신 불완전 마비, 벨 마비, 뇌부종, 뇌혈관 사고, 치매, 어지러움, 두개 내압 증가, 실신	반신 불완전 마비, 벨 마비, 뇌부종, 뇌혈관 사고, 치매, 두개 내압 증가, 신경통, 감각 장애, 실신
	각종 심장 장애	심정지, 심인성 쇼크, 심근염, 심장막염	방실 차단, 심정지, 심인성 쇼크, 심장막염, 심실 위 빈맥
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통,	옆구리 통증, 근육 쇠약, 회전 근개 증후군, 서혜부 통증, 척추 내 추간판 돌출, 요추 척추관 협착, 근막 통증 증후군, 골다공증, 발바닥 근막염, 척추관 협착
	간담도 장애	담관염, 담낭염, 담석증	담관염, 담낭염, 담석증
	신장 및 요로 장애	질소 혈증, 출혈성 방광염, 신장염, 요관 결석증	질소 혈증, 출혈성 방광염, 독성 신장 병증, 야간뇨, 요관 결석증
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증, 혈구 감소증, 혈소판 감소증	백혈구증, 혈구 감소증
	손상, 중독 및 시술 합병증	대퇴골경 골절, 척추 압박 골절, 경추 골절	대퇴골경 골절, 척추 압박 골절, 경추 골절, 쇄골 골절
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	급성 골수 단핵구성 백혈병, 유방암, 유두양 갑상선암	급성 골수 단핵구성 백혈병, 유방암, 지방종, 유두양 갑상선암, 지루각화
	각종 눈 장애	백내장, 맥락 망막 병증, 시신경 유두 부종	백내장, 시각 장애, 안검염, 맥락 망막 병증, 각막 미란, 눈 장애, 눈 부종, 눈 통증, 시신경 유두 부종, 유리체 부유물
	피부 및 피하 조직 장애	수포성 출혈성 피부병, 피부염, 수포성 피부염, 소양증	피부 궤양, 수포성 출혈성 피부병, 손 피부염, 다한증, 색소 침착 장애, 딱지, 피부 병변, 피부 독성
	각종 정신 장애	섬망, 정신 상태 변화	섬망, 혼돈 상태, 적응 장애, 눈맞춤 감소, 정신 상태 변화
	임상 검사	혈액 빌리루빈 증가, 혈압 증가	혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 혈액 요소 증가, 체액 균형 양성, 림프구 백분율 증가, 산소 포화도 감소
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색성 질환	심부 정맥 혈전증, 저혈압, 말초 동맥 폐색성 질환, 정맥염
	귀 및 미로 장애		귀지떡, 외이 염증, 청각 저하
	각종 내분비 장애	애디슨병, 뇌하수체염, 이차 부신피질 부전, 갑상선염	애디슨병

때때로 (0.1~ 5% 미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴, 흡인성 폐렴, 패혈성 쇼크, 연조직염, 충수염	대상 포진, 구강 칸디다증, 기관지염, 치주염, 연조직염, 충수염, 손발톱 진균증, 손발톱 주위염, 바이러스 감염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	간질성 폐 질환, 호흡 곤란, 폐염증, 폐 색전증, 객혈, 급성 호흡 곤란 증후군, 면역-매개 폐 질환, 기질성 폐렴	흉막 삼출, 간질성 폐 질환, 콧물, 딸꾹질, 급성 호흡 곤란 증후군, 기질성 폐렴
	대사 및 영양 장애	1형 및 2형 당뇨병, 저칼륨 혈증, 고칼륨 혈증, 식욕 감소	섭식 저하, 2형 당뇨병, 이상 지질혈증
	각종 위장관 장애	설사, 장폐색증, 구토, 오심, 급성 췌장염	소화 불량, 위 식도 역류 질환, 위염, 복부 팽창, 장폐색증, 비감염성 타액선염, 구강 통증, 급성 췌장염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열, 피로	흉통, 전신 부종, 안면 부종, 통증, 한랭감
	각종 신경계 장애	말초 신경 병증, 뇌경색, 두통	지각 이상, 뇌경색
	각종 심장 장애	심방세동, 심장막 삼출	심방세동, 심장막 삼출
	근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증, 근육염, 횡문근 융해	골관절염, 횡문근 융해
	간담도 장애	간염, 급성 담낭염	급성 담낭염
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상, 신부전	배뇨 곤란, 빈뇨, 신부전
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
	피부 및 피하 조직 장애		건성 피부
	각종 정신 장애		불안, 우울증, 불안 장애
	임상 검사		C-반응 단백질 증가, 백혈구 수 증가, 혈소판 수 감소
	귀 및 미로 장애		체위성 현훈
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 부신 부전, 갑상선 항진증	
	생식계 및 유방장애		양성 전립선 과형성

6) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석 · 평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

감염 : 폐렴(pneumonia)

근골격 및 결합조직계 : 횡문근 융해(가로무늬근 융해)

4. 일반적 주의

1) 면역-매개 약물이상반응

이 약 투여 환자에서 중증인 사례와 치명적인 사례를 포함한 면역-매개 약물이상반응이 발생한 바 있다. 면역-매개 약물이상반응은 치료를 중단한 이후에도 발생할 수 있다. 임상 연구들에서는 면역-매개 약물이상반응의 대부분이 가역적이고 이 약 투여 일시 중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 보조 치료 투여로 관리 가능했다. 하나 이상의 조직에 영향을 미치는 면역-매개 약물이상반응이 동시에 발생할 수 있다.

의심되는 면역-매개 약물이상반응에 대해서는 적절한 평가를 통해 병인을 확인하고 약물이상반응의 중증도를 토대로 이 약 투여를 보류하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드를 최소 1개월 이상의 기간을 두고 점감 절차를 시작해야 한다. 면역 관련 약물이상반응이 코르티코스테로이드 사용으로 조절이 되지 않는 환자의 경우 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 코르티코스테로이드 점감 절차를 실시한 이후에 약물이상반응이 1등급 이하에 머무르면 이 약 투여를 재개한다. 중증 약물이상반응 사례가 다시 발생하면, 이 약 투여를 영구 중단한다. (용법용량 및 3. 이상사례, 1) 임상시험에서 보고된 이상사례 항 참고)

① 면역-매개 폐염증

이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐염증이 보고되었다. 폐염증의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐염증의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 폐염증의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐염증 또는 재발성 중등증(2등급) 폐염증의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

② 면역-매개 결장염

이 약 투여 환자에서 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 결장염의 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 결장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 결장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

③ 면역-매개 간염 (이 약) 및 간독성 (이 약과 엑시티닙 병용 요법)

면역-매개 간염

이 약 투여 환자에서 간염이 보고되었다. 간 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 실시 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 실시)와 간염의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량을 2등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3등급 이상의 간염의 경우 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)하고 간 효소 상승의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

엑시티닙과의 병용 시 간독성

이 약의 단독투여 시와 비교하여 이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시에는 예상되었던 발생률보다 높은 빈도의 3등급 및 4등급의 ALT 및 AST 상승과 같은 간독성이 발생할 수 있다. 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 정기적으로 간 효소를 모니터링해야 한다. 단독요법으로 사용될 때에 비해 간 효소를 더 자주 모니터링할 것을 고려한다. 간 효소 상승 시 이 약 및 엑시티닙의 투여를 일시 중단하고, 필요 시 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다 (용법용량 참고).

이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시 3등급 및 4등급의 ALT 증가(20%) 및 AST 증가(13%)가 보고되었다. ALT 증가가 발병하는 시간의 중앙값은 2.3개월(범위: 7일 ~ 19.8개월) 이었다. ALT 증가인 환자들 중 59%는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 환자들(2~4

등급, n=116) 중 94%에서 ALT가 0~1등급으로 회복되었다. 이 약(3%) 또는 엑시티닙(31%) 단독요법, 또는 두 약의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명의 환자들 중 55%는 ALT가 정상 상한치의 3배 초과로 상승하는 재발을 보이지 않았다.

④ 면역-매개 신장염

이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

⑤ 면역-매개 내분비병증

이 약 투여 환자에서 부신 부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 뇌하수체염도 보고되었다. 부신 부전 및 뇌하수체염 (뇌하수체기능저하증 포함)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제1형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린을 투여하고 중증의 고혈당증의 경우 대사조절에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다.

이 약 투여 환자에서 갑상선기능항진증, 갑상선 저하증 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. 갑상선 저하증의 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, 척수염, 부갑상선 저하증. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염, 경화성 담관염.

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 이식편대숙주

질환(GVHD)을 포함한 급성 이식편대숙주질환이 보고되었다. 이식 수술 후 이식편대숙주질환을 경험한 환자들은 이 약 투여 이후 이식편대숙주질환의 위험이 증가할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식 수술 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
KEYNOTE-001, 002, 006, 010에서 이 약을 투여 받은 2799명의 환자 중 6명(0.2%)에서 과민증과 아나필락시스를 포함하는 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고). 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응의 경우, 면밀히 모니터링 하며 이 약의 투여를 계속할 수 있다; 해열제와 항히스타민제로 전치료하는 것을 고려할 수 있다.

5. 상호작용
이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 펨브롤리주맙은 혈액에서 이화작용을 통해 소실되므로 대사적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.
이 약의 약력학적 활성 및 유효성이 저해될 가능성이 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 하지만 이 약 투여를 시작한 이후에 면역-매개 약물이상반응의 치료를 위해서는 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 화학요법제와 병용하여 투여할 때, 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응 완화의 목적으로 코르티코스테로이드를 전치료로 사용할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성: 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았지만 설치류 임신 모델 연구에서는 PD-L1 신호전달을 차단하면 태아의 내성이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용기전에 의하여 임신 중 이 약 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4의 일종이므로 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중 및 이 약 최종 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
2) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여
KEYNOTE-051에서 진행성 흑색종, 림프종 또는 PD-L1 양성인 진행성, 재발성 또는 불응성 고형암을 지닌 소아 환자 161명(6개월부터 12세 미만 어린이 62명, 12세부터 17세 청소년 99명)에게 이 약 2 mg/kg를 매 3주마다 투여하였다. 이 중 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 소아 환자는 22명(11-17세)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 투여 횟수 중앙값은 4회(범위: 1-35회)였고, 138명(86%)

의 환자들은 이 약을 2회 이상 투여받았다. 매 3주마다 2 mg/kg로 투여한 소아 환자에서의 이 약의 혈중 농도는 동일 요법으로 투여한 성인 환자에서와 유사하였다.
소아 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 가장 빈번한 약물이상반응(적어도 20%의 소아 환자에서 보고됨)은 발열, 구토, 두통, 복통, 빈혈, 기침 그리고 변비였다.

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. (흔들지 말 것)
- 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 96시간을 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.

13. 임상약리학

1) 약리작용 정보

이 약(펨브롤리주맙)은 단일클론항체 항악성종양제이다.

이 약은 PD-1에 대한 높은 결합 친화성을 지닌 항체로, 항원제시세포 또는 종양세포에서 PD-1 경로에 관여하는 PD-L1 및 PD-L2를 포함한 리간드의 이중 리간드 억제(dual ligand blockade) 작용을 한다. 이 약은 PD-1 수용체와 그 리간드의 결합을 방해함으로써, 종양 미세환경에서 종양-특이적 세포독성 T 림프구 및 항종양 면역반응을 재활성화한다.

이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 환자의 말초혈액에서, 순환하는 T-림프구 수의 증가 없이 활성화된(즉, HLA-DR+) CD4+ 및 CD8+ T-세포의 비율이 증가한 것으로 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 이 약을 매 2주마다 1~10 mg/kg을 투여하거나 매 3주마다 2~10 mg/kg 또는 200 mg를 투여한 2993명의 다양한 암환자들을 대상으로 연구되었다. 이 약의 약동학에 있어 적응증 간 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

흡수

이 약은 정맥으로 투여되기 때문에 즉시 그리고 완전히 생체이용가능하다.

분포

제한적인 혈관 외 분포와 상응하게, 이 약의 정상 상태(steady state)에서의 분포 용적은 작다(6.0 L; 변동 계수[CV]: 20%). 항체 제제에서 기대되는 바와 같이, 이 약은 혈장 단백질과 특이적 결합을 하지 않는다.

대사

이 약은 비특이적 경로로 이화된다; 대사는 이 약의 클리어런스에 기여하지 않는다.

제거

이 약의 클리어런스(CV%)는 첫 투여 시(252 mL/day [CV%: 37%])에 비해 정상 상태에서 최대 변화를 달성한 후 약 23% 낮다[기하학적 평균, 195 mL/day(40%)]; 이러한 시간에 따른 클리어런스의 감소는 임상적으로 유의미하지 않다고 여겨진다. 소실기 반감기($t_{1/2}$)의 기하학적 평균값(CV%)은 22일(32%)이다.

이 약은 매 3주마다 반복 투여 시 16주차에 정상 상태 농도에 도달하였으며 전신 축적은 2.1배였다. 이 약의 최고 농도(C_{max}), 최저 농도(C_{min}) 및 정상 상태에서 시간-혈장농도 곡선 하 면적(AUC_{ss})은 매 3주마다 투여 시 2~10 mg/kg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다.

특수 환자 집단

이 약의 약동학에 대한 다양한 공변량(covariates)의 영향은 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 연령(15-94세 범위), 성별, 인종, 경증 또는 중등증 신기능 장애, 경증 간장애 및 종양 부담과 같은 인자들은 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 매 3주마다 2 mg/kg 체중 기반 용량으로 투여한 소아 환자(2-17세)에서의 혈중 농도는 동일 용량으로 투여한 성인 환자에서와 유사하다.

신장애 환자

신 기능 장애가 이 약의 클리어런스에 미치는 영향은 경증(GFR 60 이상 90 미만 mL/min/1.73 m^2) 또는 중등증(GFR 30 이상 60 미만 mL/min/1.73 m^2) 신장애 환자와 정상(GFR 90 이상 mL/min/1.73 m^2) 신기능 환자를 비교한 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 경증 또는 중등증 신장애 환자와 정상 신기능 환자 사이에서 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중증(GFR 15 이상 30 미만 mL/min/1.73 m^2) 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다(9. 신장애 환자에 대한 투여 참고).

간장애 환자

간장애가 이 약의 클리어런스에 미치는 영향은 경증 간장애[총 빌리루빈(Total bilirubin, TB) 1.0~1.5 x ULN(Upper limit of normal) 또는 AST >ULN, 간기능 장애에 대한 국립암연구소(National Cancer Institute) 기준에 의함] 환자와 정상 간기능(TB 및 AST ≤ULN) 환자를 비교한 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 경증 간장애 환자와 정상 간기능 환자 사이에서 이 약의 클리어런스에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중등증(TB >1.5~3 x ULN 및 any AST) 또는 중증(TB >3 x ULN 및 any AST) 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다(10. 간장애 환자에 대한 투여 참고).

14. 임상시험 정보

임상적 유효성 및 안전성

흑색종 (Melanoma)

KEYNOTE-006: 이필리무맙 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 이필리무맙 치료 경험이 없으며, 이전에 전신 치료를 한 가지 이상 사용하지 않은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 치료 목적의 다기관, 대조 임상 3상 시험인 KEYNOTE-006에서 평가되었다. 환자들은 이 약 10 mg/kg을 2주마다(n=279) 또는 3주마다(n=277) 투여받거나 이필리무맙을 투여(n=278) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 치료 차수(line of therapy), ECOG PS, 및 PD-L1 발현 상태에 따라 층화되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여 받는 환자, 이전에 다른 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자 및 HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다. BRAF V600E 돌연변이 양성 흑색종을 앓고 있는 환자에 대해서는 이전에 BRAF 억제제 치료를 받는 것이 필수 요건은 아니었다.

환자들은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 종양 상태 평가는 12주에 진행되었으며, 그 후 48주까지 6주마다, 그 후에는 12주마다 수행되었다.

KEYNOTE-006에 참가한 834명의 환자들 중에서 60%는 남성, 44%는 65세 이상(연령 중앙값 62세[범위 18-89])이었으며 98%는 백인이었다. 66%는 이전에 전신 치료를 받은 경험이 없었으며, 34%는 이전에 1회의 치료 경험이 있었다. ECOG PS는 0(69%) 및 1(31%)이었다. 환자의 80%는 PD-L1 양성(22C3 항 PD-L1 항체를 사용한 면역 조직 화학 분석에 의해 사전 평가된 종양 및 관련 면역 세포의 1% 이상에서 PD-L1 막 발현)이었으며 18%는 PD-L1 음성이었다. 65%는 M1c 단계였고, 32%는 상승된 LDH 결과를 보였고 9%는 뇌 전이가 확인되었다. 302명(36%)의 환자에서 BRAF 돌연변이 양성이었다. BRAF 돌연변이 양성인 환자 중 139명(46%)은 이전에 BRAF 억제제로 치료를 진행한 경험이 있었다. 베이스라인 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형을 이루었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, 고형암 반응평가 기준 RECIST 1.1에 따른 IRO 검토에 의해 평가)이었다. 2차 유효성 평가지표는 객관적 반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 30에 요약되어 있다.

표 30. 이필리무맙 치료 경험이 없는 진행성 흑색종 환자에 대한 2주 또는 3주마다 이 약 10 mg/kg 투여 후 반응 결과 (KEYNOTE-006)

평가 지표	3주마다 이 약 10 mg/kg n=277	2주마다 이 약 10 mg/kg n=279	이필리무맙 n=278
전체생존(OS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
중앙값(개월) (95% CI)	도달하지 않음 (24,	도달하지 않음 (22,	16 (14, 22)

	NA)	NA)	
위험비(HR)†(95% CI)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	-
p-값‡	<0.001	<0.001	-
IRO§에 의한 무진행생존(PFS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
중앙값(개월) (95% CI)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
위험비(HR)†(95% CI)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	-
p-값‡	<0.001	<0.001	-
IRO§에 의한 최상의 객관적 반응¶			
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
IRO§에 의한 반응지속기간(DoR)#			
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음(2.0+, 22.8+)	도달하지 않음(1.8+, 22.8)	도달하지 않음(1.1+, 23.8+)

*최종 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(이필리무맙 대비 이 약)

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§IRO = RECIST 1.1에 따른 독립적인 방사선학 및 종양학자 리뷰

¶1차 중간 분석에 기초함

#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약 10mg/kg을 2주 및 3주마다 투여시 이필리무맙 대비 OS 및 PFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 1. KEYNOTE-006 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

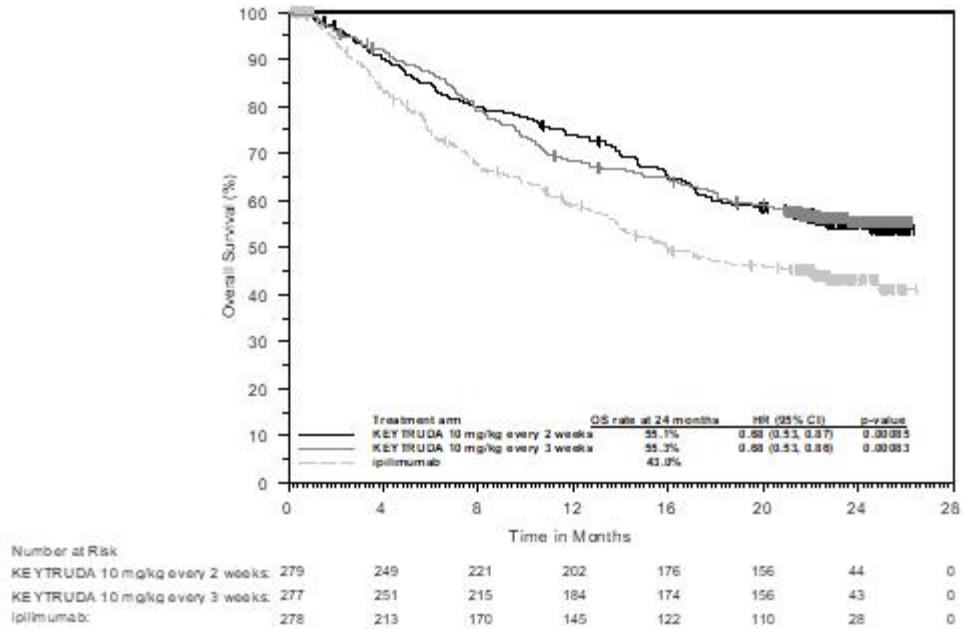
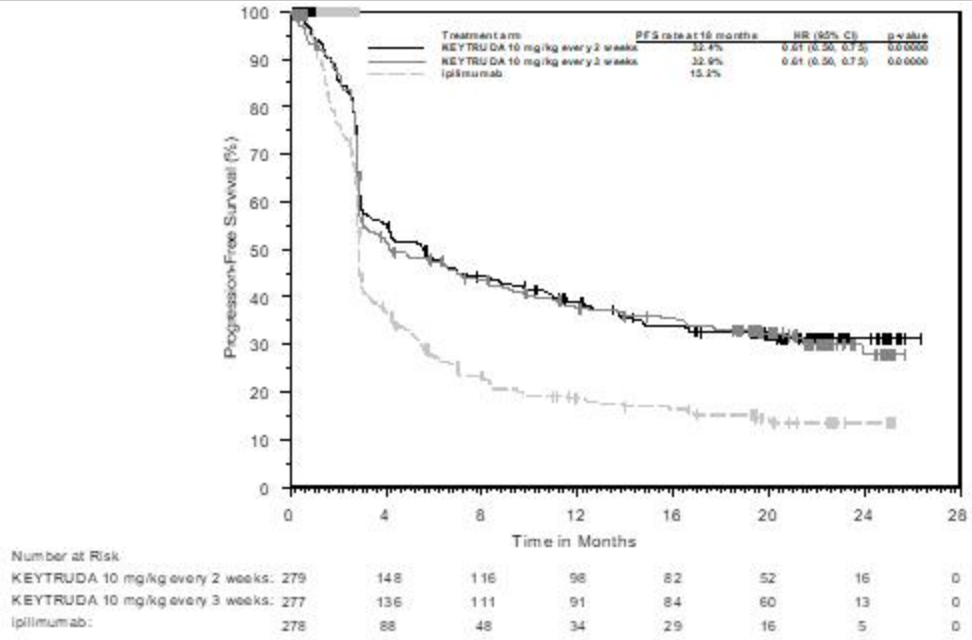


그림 2. KEYNOTE-006 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-002: 이필리무맙 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 이전에 이필리무맙 치료 경험이 있고 BRAF V600 돌연변이 양성의 경우 BRAF 또는 MEK 억제제 치료를 받은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 대상의 다기관, 대조 임상시험인 KEYNOTE-002에서 평가되었다. 환자들은 이 약 3주마다 2 mg/kg(n=180)군, 또는 10 mg/kg(n=181)군 또는 화학요법(n=179; 다카바진, 테모졸로미드, 카보플라틴, 파클리탁셀, 또는 카보플라틴+파클리탁셀 포함)에 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여 받는 환자, 이필리무맙 치료에서 중증 또는 생명을 위협하는 면역-매개 이상반응의 병력을 가진 환자, 12주 이상의 코르티코스테로이드 치료(10 mg/day 이상의 프레드니손 또는 이와 동등)를 필요로 하는 3 또는 4등급의 독성을 경험한 환자, 이전에 다른 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자, 폐염증 및 간질성 폐 질환 병력이 있는 환자, HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

환자들은 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여하였다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 종양 상태 평가는 12주에 진행되었으며, 그 후 6주마다 48주까지, 그 후에는 12주마다 수행되었다. 최초 계획된 질병 평가 후 독립적 평가시 질병이 진행된 화학요법군의 환자는 이중 맹검 방식으로 3 주마다 2 mg/kg 또는 10 mg/kg의 이 약을 투여 받을 수 있었다.

KEYNOTE-002에 참가한 540명의 환자들 중에서 61%는 남성, 43%는 65세 이상(연령 중앙값 62세[범위 18-89])이었으며 98%는 백인이었다. 82%는 M1c 단계의 환자이며, 73%는 두 가지 그리고 32%는 세 가지 이상의 진행성 흑색종에 대한 전신 치료 경험을 가지고 있었다. ECOG PS 1(45%)이었으며, 40%는 상승된 LDH 결과를 보였고 23%는 BRAF 돌연변이 유전자를 가지고 있었다. 베이스라인 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형이 잘 잡혔다.

1차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 IRO 검토에 의해 평가) 및 전체생존(OS)이었다. 2차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 연구자평가), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 이전에 이필리무맙 치료를 받은 환자의 주요 유효성 결과는 표 31에 요약되어 있다.

표 31. 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 3주마다 투여 후 유효성 결과 (KEYNOTE-002)

평가 지표	3주마다 이 약 2 mg/kg n=180	3주마다 이 약 10 mg/kg n=181	화학요법 n=179
전체생존(OS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
위험비(HR)†(95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	-
p-값‡	0.117	0.011ß	-
IRO§에 의한 무진행생존(PFS)*			
사건 발생 환자 수 (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
중앙값(개월) (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
위험비(HR)†(95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	-
p-값‡	<0.001	<0.01	-
IRO§에 의한 최상의 객관적 반응¶			
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
IRO§에 의한 반응지속기간(DoR)#			
중앙값(개월) (범위)	22.8 (1.4+, 25.3+)	도달하지 않음(1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)

*최종 결과 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§IRO = RECIST 1.1에 따른 독립적 방사선학 및 종양학자 리뷰

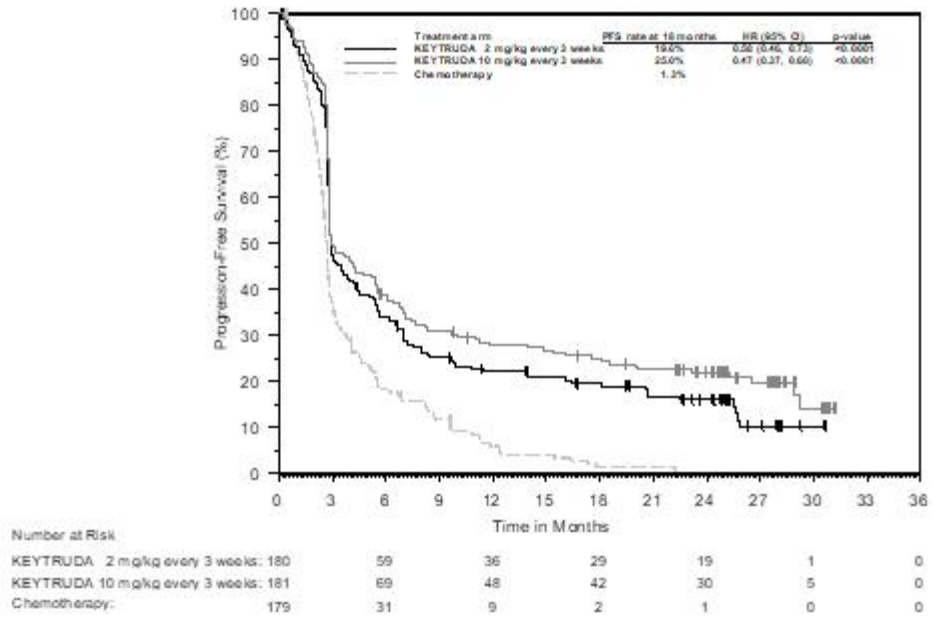
¶2차 중간 분석에 기초함

#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

ßß다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

이 연구는 이 약 2 mg/kg 및 10 mg/kg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 PFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 3. KEYNOTE-002 치료군의 무진행생존 (PFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-716: 완전 절제술을 받은 IIB 또는 IIC기 흑색종 환자의 보조요법 치료에 대한 위약 대조 임상시험

이 약의 유효성은 완전히 절제된 stage IIB 또는 IIC기 흑색종 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구인 KEYNOTE-716에서 평가되었다. 총 976명의 환자가 질병이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 최대 1년까지 이 약을 200 mg [12세 이상 18세 미만의 경우, 2 mg/kg (최대 200 mg)] 3주마다 정맥 투여(n=487) 또는 위약을 투여(n=489) 하도록 무작위 배정(1:1) 되었다. 무작위 배정은 T 병기(AJCC 7판 기준)에 의해 층화되었다. 환자는 연구 시작 전에 흑색종에 대한 완전한 외과적 절제를 넘어서는 흑색종 치료를 받은 적이 없어야 한다. 활성 자가면역질환이 있거나 면역억제를 필요로 하거나 점막 또는 안구 흑색종을 가진 환자들은 제외되었다.

976명의 시험 참가자의 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값(median age) 61세 (범위: 16-87세), 65세 이상 39%, 남성 60%, ECOG PS 0(93%) 및 ECOG PS 1(7%)이었다. 64%는 IIB기, 35%는 IIC기 였다.

1차 유효성 평가지표는 전체 집단에서 임상 시험 연구자가 평가한 무재발 생존(RFS)이다. 2차 평가지표는 전체 집단에서 무원격전이 생존(DMFS)과 전체 생존(OS)이다.

* RFS: 무작위 배정한 날짜에서 첫 번째 재발 날짜(국소, 주위 또는 원격전이) 또는 사망 중 먼저 발생한 날까지의 기간

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 위약 대비 RFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다. 유효성 결과는 표 32에 요약되어있다.

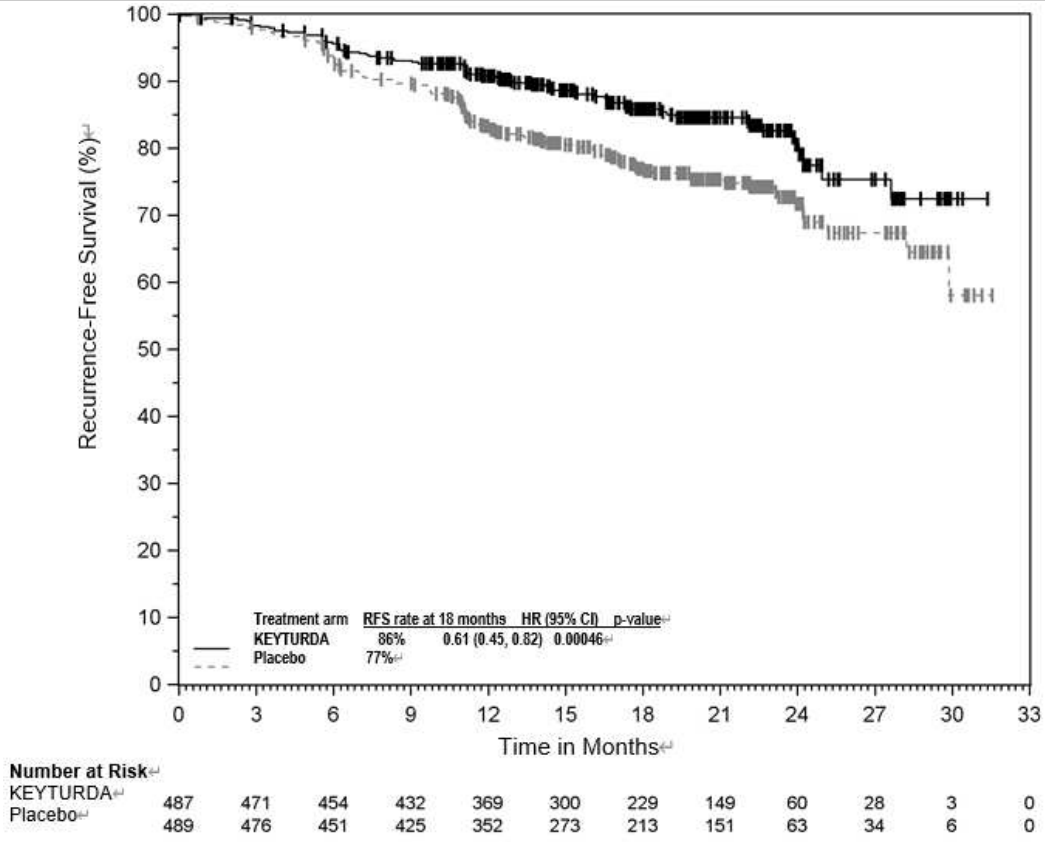
표 32. 유효성 결과 (KEYNOTE-716)

평가지표	3주마다 이 약 200 mg n=487	위약 n=489
무재발 생존(RFS)		
사건 발생 환자의 수 (%)	54 (11%)	82 (17%)
18개월 시점의 무재발 생존(RFS) 비율	85.8%	77%
중앙값 (개월) (95% CI)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)* (95% CI)	0.65 (0.46, 0.92)	
p-값 (층화 된 로그 순위)	0.00658	

* 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

NR = 도달하지 않음

그림 4. KEYNOTE-716의 무재발 생존(RFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-054: 완전 절제술을 받은 III기 흑색종 환자의 보조요법 치료에 대한 위약 대조 임상시험

이 약의 유효성은 완전히 절제된 IIIA (1 mm 초과 림프절 전이), IIIB 또는 IIIC 흑색종 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구인 KEYNOTE-054에서 평가되었다. 총 1019명의 환자가 질병이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 최대 1년까지 이 약을 200 mg 3주마다 투여(n=514) 또는 위약을 투여(n=505) 하도록 무작위 배정(1:1) 되었다. 병기[AJCC 기준(IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3개 양성 림프절 vs. IIIC 4개 이상 양성 림프절)] 및 지리적 영역(북미, 유럽 국가, 호주 및 기타 지정 국가)에 의해 층화되었다. 환자는 치료를 시작하기 전 13주 이내에 림프절 절개, 또는 지시가 있을 경우에 방사선 치료를 받을 수 있다. 활성 자가면역질환이 있거나 면역억제를 필요로 하거나 점막 또는 안구 흑색종을 가진 환자들은 제외되었다. 환자들은 처음 2년간 첫 번째 이 약 투여 후 12주마다, 그 후 3년에서 5년까지는 6개월마다, 그리고 그 후에는 매년 영상(imaging)을 촬영했다.

1019명의 시험 참가자의 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값(median age) 54세 (25%는 65세 이상), 남성 62%, ECOG PS 0(94%) 및 ECOG PS 1(6%)이었다. 16%는 IIIA 단계, 46%는 IIIB 단계, 18%는 IIIC 단계(1~3개 양성 림프절), 20%는 IIIC 단계(4개 이상 양성 림프절), 50%는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자였으며 44%는 BRAF 야생형(wild-type)이며, IUO 분석에 따르면 84%는 TPS 1% 이상인 PD-L1 양성 흑색종을 가졌다.

1차 유효성 평가지표는 전체 집단 및 PD-L1 양성 종양을 갖는 집단에서 임상시험 연구자가 평가한 무재발 생존(RFS)이다. 유효성 결과는 표 33과 그림 5, 6에 요약되어 있다.

*RFS: 무작위 배정한 날짜에서 첫 번째 재발 날짜(국소, 주위 또는 원격전이) 또는 사망 중 먼저 발생한 날까지의 기간

표 33. 유효성 결과 (KEYNOTE-054)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=514	위약 n=505

무재발 생존(RFS)		
사건 발생 환자의 수 (%)	135 (26%)	216 (43%)
중앙값 (개월) (95% CI)	NR	20.4 (16.2, NR)
위험비(HR)*(98% CI)	0.57 (0.43, 0.74)	
p-값 (층화 된 로그 순위)	<0.0001	
무원격전이 생존(DMFS)		
사건 발생 환자의 수 (%)	173 (34%)	245 (49%)
중앙값 (개월) (95% CI)	NR	40.0 (27.7, NR)
위험비(HR)*(95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
p-값 (층화 된 로그 순위)	<0.0001	
*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함 NR = 도달하지 않음		

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 위약 대비 RFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

그림 5. KEYNOTE-054의 무재발 생존(RFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

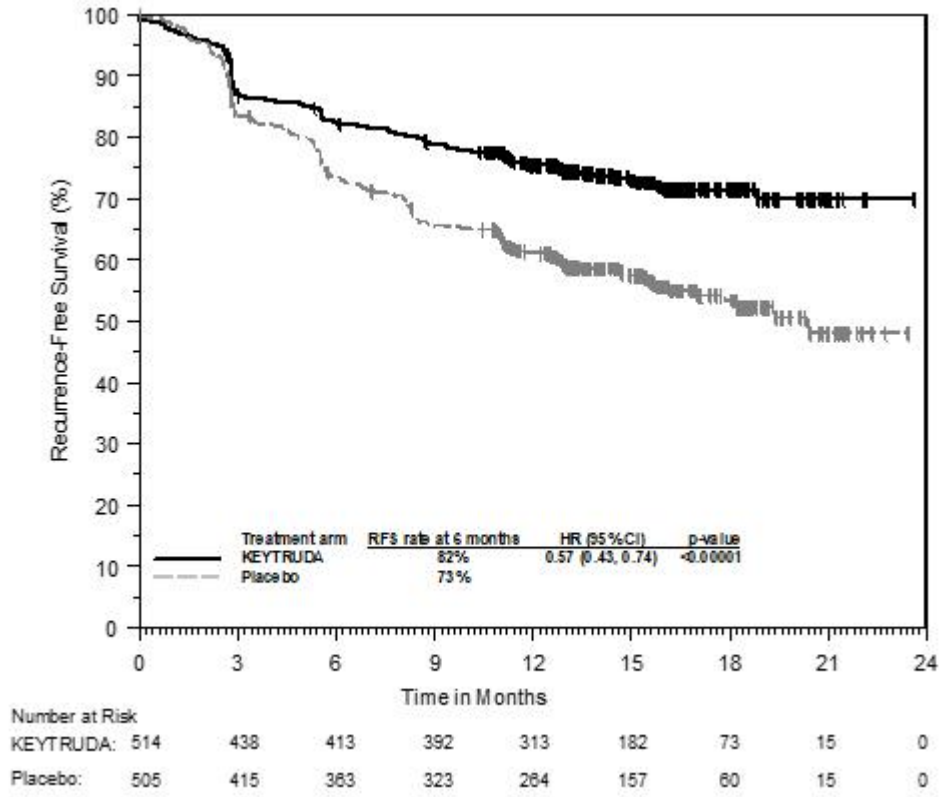
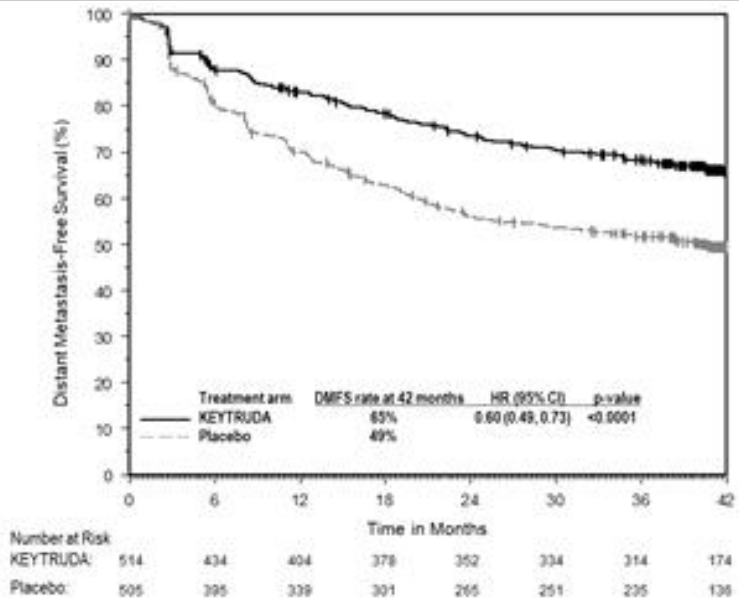


그림 6. KEYNOTE-054의 무원격전이 생존(DMFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



비소세포폐암 (Non-Small Cell Lung Carcinoma)

KEYNOTE-189: 치료 경험이 없는 비편평 비소세포폐암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

페메트렉시드 및 백금 화학요법을 병용한 이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 활성 대조군, 이중 맹검 임상시험인 KEYNOTE-189에서 평가되었다. 주요 대상 환자 선정 기준은 전이성 비편평 비소세포폐암 환자이고, 이전에 전이성 비소세포폐암에 대한 전신 요법을 받지 않았으며, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 환자이다. 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위로(2:1) 배정되었다:

· 이 약 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m^{2}및 시스플라틴 75 mg/m^{2}또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min을 3주마다 4 사이클 동안 정맥투여 한 후에, 이 약 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m^{2}를 3주마다 정맥투여 하였다.

이 약은 RECIST 1.1에 따라 연구진이 평가한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 투여되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 및 페메트렉시드 중단 후에도 이 약을 투여받았다. 24개월의 치료를 완료했거나 완전 반응을 보인 환자에 대해서는 질병이 진행될 경우 이 약을 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 6주차, 12주차, 그리고 그 후 9주마다 수행되었다. 위약 및 화학요법을 받는 환자 중에서 독립적 평가시 질병이 진행된 경우 환자들에게는 이 약이 단독 요법으로 제공되었다.

KEYNOTE-189의 616명(410명의 이 약과 화학요법군 및 206명의 위약과 화학요법군)의 시험 참가자 베이스라인 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값(median age) 64세(65세 이상 49%), 남성 59%, 백인 94%, 동양인 3%, ECOG PS 0(43%) 및 1(56%), 31%는 종양 PD-L1 발현 TPS 1% 미만 및 18%는 치료 여부와는 관계없이 뇌 전이 이력이 있었다. 최종 분석 시점에서, 위약 및 화학요법군의 총 84명의 환자가 질병 진행시 이 약 단독 요법으로 교차 투여받았으며, 29명의 환자는 후속 요법으로 관문 억제제를 투여 받았다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 34에 요약되어 있다.

표 34. 비편평 비소세포폐암 환자에 대한 이 약, 페메트렉시드 및 백금 화학요법제 치료 후 유효성

결과 (KEYNOTE-189)

평가 지표	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=410	위약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=206
전체생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	258 (63%)	163 (79%)
중앙값(개월) (95% CI)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
위험비(HR)†(95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
p-값‡	<0.00001	
무진행생존(PFS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	337 (82%)	197 (96%)
중앙값(개월) (95% CI)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
위험비(HR)†(95% CI)	0.49 (0.41, 0.59)	
p-값‡	<0.00001	
객관적 반응률(ORR)§		
객관적 반응률(ORR)¶% (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
p-값#	<0.0001	
반응지속기간(DoR)§		
중앙값(개월) (범위)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

*최종 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)

‡층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

§1차 중간 분석에 기초함

¶완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

#PD-L1 상태, 백금 화학요법 및 흡연 상태에 의해 층화 된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

이 연구는 이 약과 백금화학요법 및 페메트렉시드 병용 투여시 백금화학요법 및 페메트렉시드 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 7. KEYNOTE-189 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

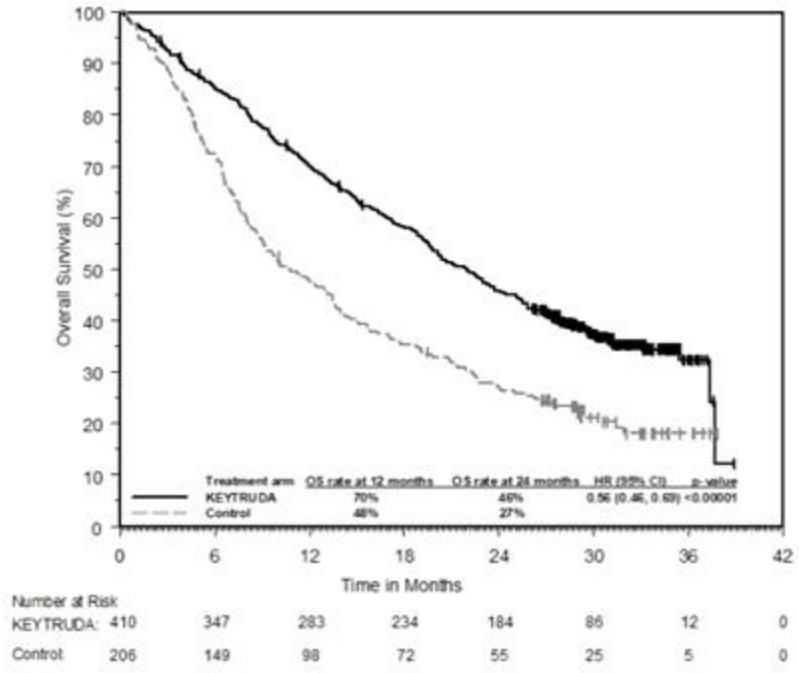
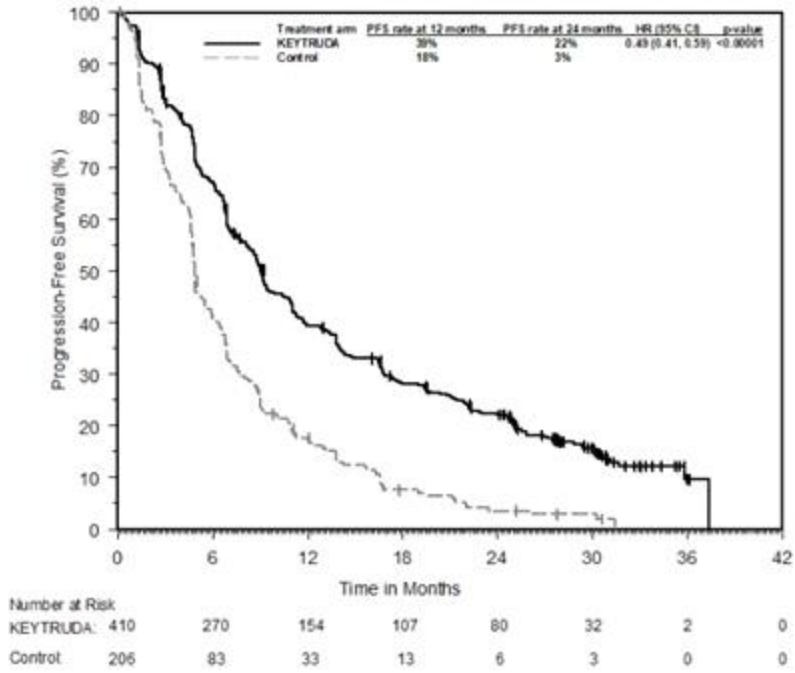


그림 8. KEYNOTE-189 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-407: 치료 경험이 없는 편평 비소세포폐암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

카보플라틴과 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과 병용한 이 약의 유효성은 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-407에서 평가되었다. 이 임상시험의 주요 대상 환자 선정 기준은 PD-L1 종양 발현에 관계없이 전이성 편평 비소세포폐암 환자이며, 이전에 전이성 암에 대한 전신 요법을 받지 않은 환자이다. 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 면역 억제가 필요한 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 종양 PD-L1 발현 (TPS 1% 미만 [음성] vs. TPS 1% 이상), 대조약 선택(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀) 및 지리적 영역(동아시아 vs. 비동아시아)에 의해 층화되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위(1:1) 배정되었다. 연구에 사용된 약물은 모두 정맥 투여되었다.

· 이 약 200 mg 또는 위약 및 카보플라틴 AUC 6 mg/mL/min은 21일 주기의 1일차에 4 사이클 동안, 그리고 파클리탁셀 200 mg/m^2를 21일 주기의 1일차에 4 사이클동안, 또는 알부민 결합 파클리탁셀 100 mg/m^2를 21일 주기 1일차, 8일차, 15일차에 4 사이클동안 투여 한 후에, 이 약 200 mg 또는 위약을 3주마다 투여한다. 이 약은 1일차 화학요법 전에 투여한다.

이 약 또는 위약 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다.

위약군 환자들 중 질병 진행이 확인된 경우 이 약을 단독 요법으로 교차 투여하였다.

종양 상태에 대한 평가는 18주까지는 6주마다, 45주까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다. 일차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따라 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다. 추가 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

전체 559명의 환자가 무작위 배정(278명의 환자는 이 약, 281명은 위약)되었다. 대상 환자군 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 65세 (범위: 29~88), 65세 이상 55%, 남성 81%, 백인 77%, ECOG PS 0(29%) 및 1(71%) 그리고 뇌 전이 이력이 있는 환자 8%였다. 35%는 종양 PD-L1 발현 TPS 1% 미만 [음성]이었다. 19%는 동아시아에 거주하며, 60%는 파클리탁셀을 투여 받았다.

주요 유효성 결과는 표 35에 요약되어 있다.

표 35. 유효성 결과 (KEYNOTE-407)

평가 지표	이 약 카보플라틴 파클리탁셀/알부민 결합 파클리탁셀 n=278	위약 카보플라틴 파클리탁셀/알부민 결합 파클리탁셀 n=281
전체생존(OS)*		
사건 발생 수 (%)	168 (60%)	197 (70%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
위험비(HR)†(95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	
p-값 (층화된 로그 순위)	0.0006	
무진행생존(PFS)*		
사건 발생 수 (%)	217 (78%)	252 (90%)
중앙값(개월) (95% CI)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
위험비(HR)†(95% CI)	0.57 (0.47, 0.69)	
p-값 (층화된 로그 순위)	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)‡		
객관적 반응률(ORR)§	58%	38%
(95% CI)	(52, 64)	(33, 44)
반응지속기간(DoR)‡		
반응지속기간(DoR) 중앙값(개월) (범위)	7.7 (1.1+, 14.7+)	4.8 (1.3+, 15.8+)

*최종 분석에 기초함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)

‡2차 중간 분석에 기초함

§초기 중간 분석 (이 약 병용 요법의 경우 n=101, 위약의 경우 n=102)에서 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되었다; 위약에 대한 객관적 반응률(ORR)은 58 %[95% CI (48, 68)] 및 35 %[95% CI (26, 45)], p=0.0004이었다.

이 연구는 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀(또는 알부민 결합 파클리탁셀) 병용 투여시 위약과 카보플라틴 및 파클리탁셀(또는 알부민 결합 파클리탁셀) 투여 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 9. KEYNOTE-407의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

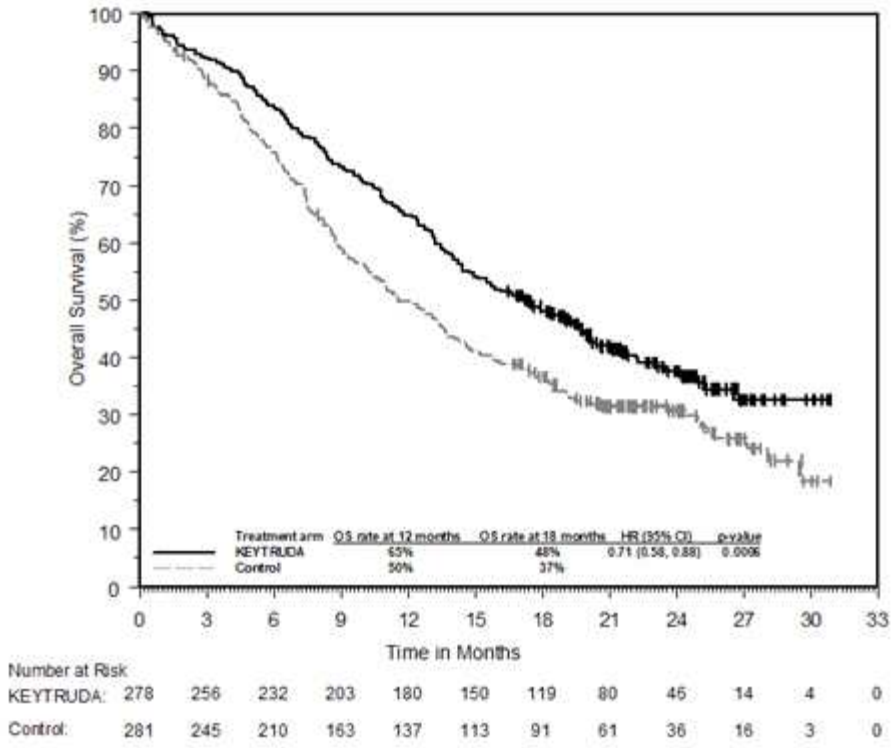
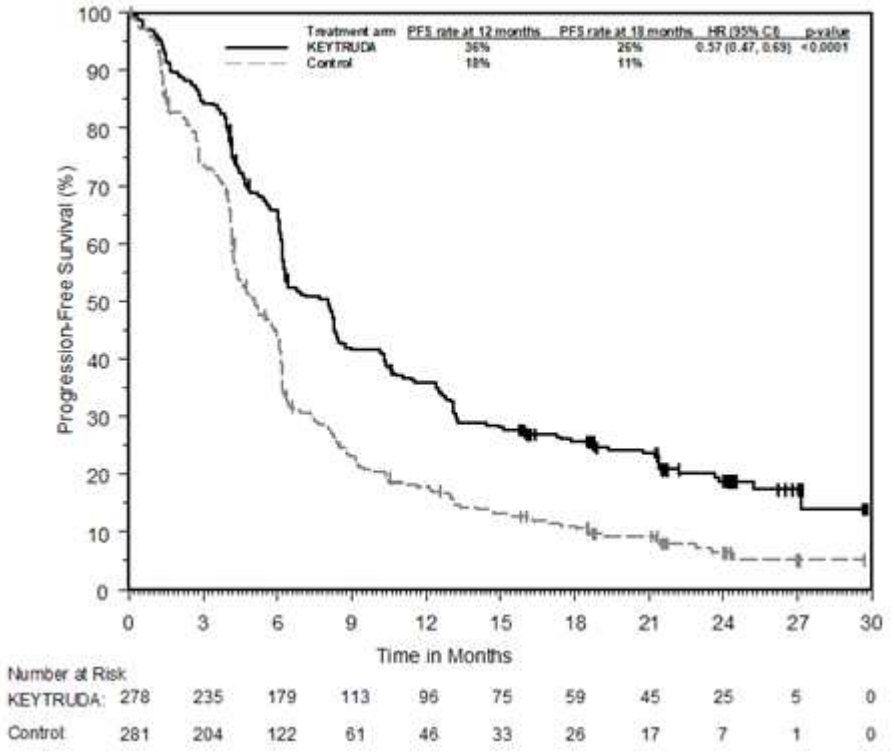


그림 10. KEYNOTE-407의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-024: 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자 대상의 대조 임상시험

이전에 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-024에서도 평가되었다. 이 임상시험의 주요 대상 환자군 선정 기준은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM 키트를 사용한 면역조직화학(IHC) 분석에서 종양이 TPS 50% 이상의 PD-L1 발현율이 높은 전이성 비소세포폐암 환자이며 이전에 전이성 암에 대한 전신 요법을 받지 않

은 환자이다. EGFR 또는 ALK 변이가 있는 환자, 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역 질환 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다.
환자들은 시험군 또는 대조군으로 무작위 배정(1:1)되었다.
· 이 약 200 mg을 3주마다 투여(n=154) 또는
· 백금 함유 화학요법 중 하나 선택하여 투여(n=151)
- 페메트렉시드+카보플라틴 또는 시스플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)
- 젬시타빈+시스플라틴 또는 카보플라틴
- 파클리탁셀+카보플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)
환자들은 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 투여 받았다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 질병이 진행되지 않은 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 진행되었다. 화학요법을 받는 환자 중에서 독립적 평가시 질병이 진행된 환자들은 이 약으로 교차하여 치료를 진행하였다.
KEYNOTE-024 시험 참가자 305명 중 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 65세 (65세 이상 54%), 남성 61%, 백인 82%, 및 동양인 15% 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 질병의 특성은 편평세포(18%) 및 비편평세포(82%), M1(99%) 및 뇌전이(9%)였다.
1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR, RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거)이었다. 주요 유효성 측정값은 표 36에 요약 되어 있다.
표 36. 유효성 결과 (KEYNOTE-024)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=154	화학요법 n=151
무진행생존(PFS)*,†		
사건 발생 환자 수 (%)	73 (47%)	116 (77%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
위험비(HR)‡(95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-값§	<0.001	
전체생존(OS)¶		
사건 발생 환자 수 (%)	73 (47%)	96 (64%)
중앙값(개월) (95% CI)	30 (18.4, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
위험비(HR)‡(95% CI)	0.63 (0.47, 0.86)	
p-값§	0.002	
객관적 반응률(ORR)*,†		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
반응지속기간(DoR)*,#,Þ		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

*중간 분석에 기초함
†RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함
‡층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)
§층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함
¶최종 분석에 기초함
#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기

준으로 함
[b]Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함
NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS 및 PFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 11. KEYNOTE-024 대조군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

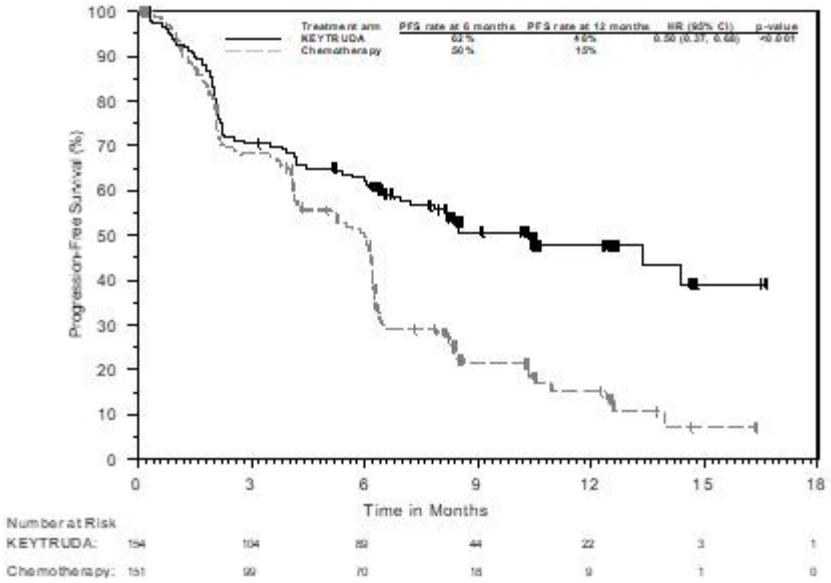
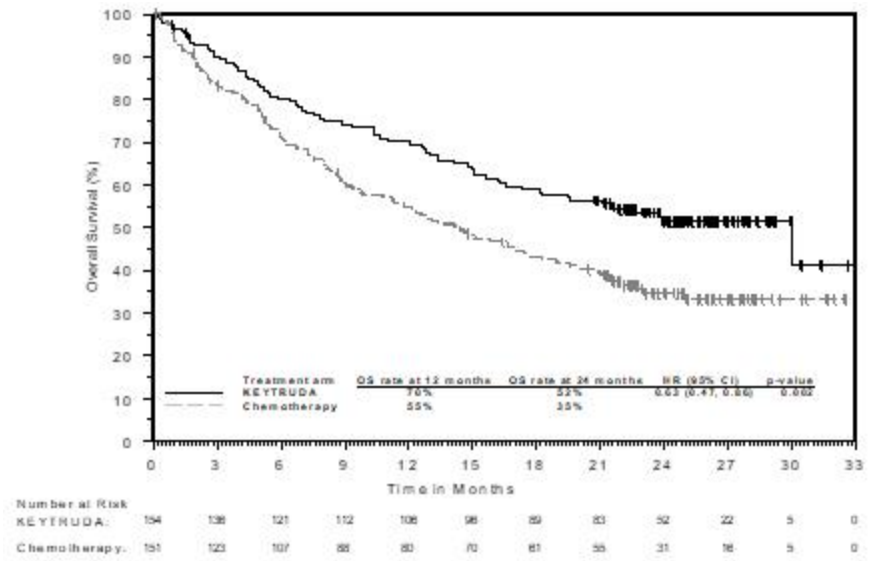


그림 12. KEYNOTE-024 대조군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-010: 이전에 화학요법으로 치료된 비소세포폐암 환자 대상의 대조 임상시험

이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-010에서 평가되었다. 주요 대상 환자군 선정 기준은 백금 기반 화학요법제 치료 이후 진행된 비소세포폐암으로, 적절한 경우 ALK 또는 EGFR 변이에 대한 표적 치료 진행, 및 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 임상시험 분석에 의해 PD-L1 TPS 1% 이상이었다. 자가면역 질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자 및 연

구 시작 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 2 mg/kg(n=344) 또는 10 mg/kg(n=346)을 3주마다 투여 받거나 도세탁셀 75 mg/m^{2}를 3주마다 투여(n=343) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성이 발생되거나 질병의 진행이 확인되기 전까지 이 약 치료를 지속하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 진행되었다.

KEYNOTE-010 참가자 1033명의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 63세(65세 이상 42%), 남성 61%, 백인 72% 및 동양인 21%, 그리고 ECOG PS 0(34%) 및 1(66%)이었다. 질병의 특성은 편평세포(21%) 및 비편평세포(70%), M1 (91%), 뇌전이(15%)이었다. EGFR(8%) 또는 ALK(1%) 유전적 변이가 있었다. 모든 환자가 이전의 치료로서 백금 기반 이중화학요법을 받았으며, 한 가지(69%), 또는 두 가지 이상(29%)의 이전 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 객관적반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 37에 요약되어 있다.

표 37. 이전에 치료된 비소세포폐암 환자 대상으로 3주마다 이 약 2 또는 10 mg/kg 투여 시 유효성 결과 (KEYNOTE-010)

평가 지표	이 약 2 mg/kg 3주마다	이 약 10 mg/kg 3주마다	도세탁셀 75 mg/m^{2}3주마다
TPS ≥ 1%			
환자 수	344	346	343
전체생존(OS)			
사건 발생 환자 수 (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
위험비(HR)*(95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	-
p-값†	<0.001	<0.001	-
무진행생존(PFS)‡			
사건 발생 환자 수 (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
중앙값(개월) (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
위험비(HR)*(95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	-
p-값†	0.068	0.005	-
객관적 반응률(ORR)‡			
객관적 반응률(ORR) %§(95% CI)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
반응지속기간(DoR)‡,¶			
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (0.7+, 20.1+)	도달하지 않음 (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(도세탁셀 대비 이 약)

†층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

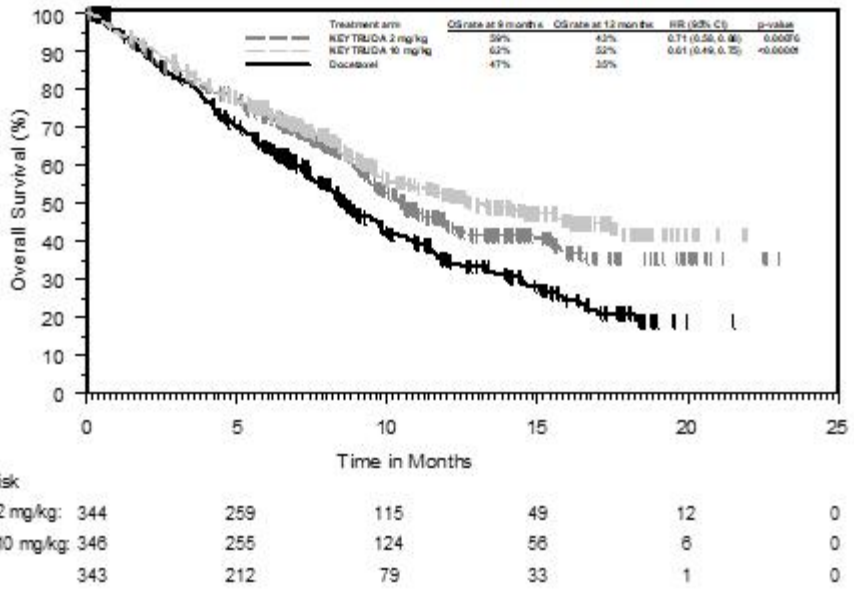
‡RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

§모든 반응은 부분반응(PR)임

¶완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

이 연구는 이 약 2mg/kg 또는 10mg/kg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 13. KEYNOTE-010(TPS ≥ 1%) 대조군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-671: 절제 가능한 비소세포폐암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

수술 전 보조요법으로서 항암화학요법과의 병용 요법 후 수술, 그리고 이어서 수술 후 보조요법으로서 단독 요법으로 투여한 이 약의 유효성은 이전의 치료 경험이 없는 절제 가능한 II기, IIIA기, 또는 IIIB기(N2) 비소세포폐암(AJCC 8판 기준) 환자 총 797명에 대한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-671에서 평가되었다. 환자들은 종양 PD-L1 발현에 관계없이 모집되었다. 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자, 또는 스테로이드 투여를 필요로 했던 간질성 폐 질환이나 폐염증 병력이 있는 환자는 제외되었다. 무작위배정은 질병진행 단계(II기 vs. III기), 종양 PD-L1 발현(TPS≥50% 또는 <50%), 조직학(편평 vs. 비편평), 및 지리적 영역(동아시아 vs. 동아시아 외)에 따라 층화되었다.

환자들은 아래 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다:

치료군 A: 수술 전 요법으로 매 3주마다 1일차에 이 약 200 mg을 시스플라틴 75 mg/m^2및 페메트렉시드 500 mg/m^2(1일차) 또는 젬시타빈 1000 mg/m^2(1일차와 8일차)과 병용하여 최대 4주기까지 투여한다. 수술 후 4-12주 이내, 매 3주마다 이 약 200 mg을 최대 13주기까지 투여한다.

치료군 B: 수술 전 요법으로 매 3주마다 1일차에 위약을 시스플라틴 75 mg/m^2및 페메트렉시드 500 mg/m^2(1일차) 또는 젬시타빈 1000 mg/m^2(1일차와 8일차)과 병용하여 최대 4주기까지 투여한다. 수술 후 4-12주 이내, 매 3주마다 위약을 최대 13주기까지 투여한다.

연구에 사용된 약물들은 모두 정맥 투여되었다. 이 약 또는 위약을 사용한 치료는 치료 완료(17주기), 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 수술 후 보조요법 단계에서의 질병 재발, 수술을 하지 않았거나 불완전 절제 이후 수술 후 보조요법 단계로 진입한 상태에서의 질병 진행, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 지속되었다. 종양 상태에 대한 평가는 수술 전 보조요법 단계에서 기저치, 7주차 및 13주차에 수행되었고 수술 후 보조요법 단계에서 치료 시작 전 4주 이내에 수행되었다. 수술 후 보조요법 치료를 시작한 후, 종양 상태에 대한 평가는 3년까지는 매 16주마다, 그 이후에는 매 6개월마다 수행되었다.

임상시험은 치료요법의 각 단계(수술 전 보조요법 또는 수술 후 보조요법)에서 이 약의 효과를 구분할 수 있도록 설계되지 않았다.

주요 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 연구자가 평가한 무사건생존(EFS)이었다. 추가 유효성 평가지표는 눈가림된 독립병리학평가(BIPR)에 근거한 병리학적 완전반응(pCR) 비율과 주요 병리학적 반응(mPR) 비율이었다.

연구 모집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 64세(범위: 26-83세), 65세 이상 45%; 75세 이상 7%; 남성 71%; 백인 61%, 동양인 31%, 및 흑인 2%, 인종 미보고 4%; 히스패닉 또는 라틴계 9%. ECOG PS는 63% 및 37%에서 각각 0 또는 1이었다; 종합 병기 II기 30% 및 III기 70%; TPS 50% 이상 33% 및 TPS 50% 미만 67%; 편평 조직학을 지닌 종양 43% 및 비편평 조직학을 지닌 종양 57%; 동아시아 지역의 환자 31%였다.

이 약과 백금 기반 항암화학요법을 병용투여한 군에 속한 환자의 81%가 근치적 수술을 받은 것과 비교하여 위약과 백금 기반 항암화학요법을 병용투여한 군에 속한 환자의 76%가 근치적 수술을 받았다.

이 연구는 이 약과 백금 기반 항암화학요법 병용 요법에 이어 이 약 단독 요법을 투여 받은 환자에서 위약과 백금 기반 항암화학요법에 이어 위약 단독 요법을 투여받은 환자에 비해 OS 및 EFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

유효성 결과는 표 38 및 그림 14에 요약되어 있다.

표 38. 유효성 결과(KEYNOTE-671)

평가지표	항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 이 약 200 mg/이 약 n=397	항암화학요법과 병용하여 위약/위약 n=400
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수(%)	110 (28%)	144 (36%)
중앙값(개월)*(95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
위험비(HR)†(95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
p-값‡,§	0.0103	
무사건생존(EFS)		
사건 발생 환자 수(%)	139 (35%)	205 (51%)
중앙값(개월)*(95% CI)	NR (34.1, NR)	17.0 (14.3, 22.0)
위험비(HR)†(95% CI)	0.58 (0.46, 0.72)	
p-값‡,¶	< 0.0001	

*Kaplan-Meier 추정에 기초함

†치료를 질병진행 단계, 종양 PD-L1 발현, 조직학 및 지리적 영역에 의해 층화된 공변량으로 하는 Cox 회귀 모델에 기초함

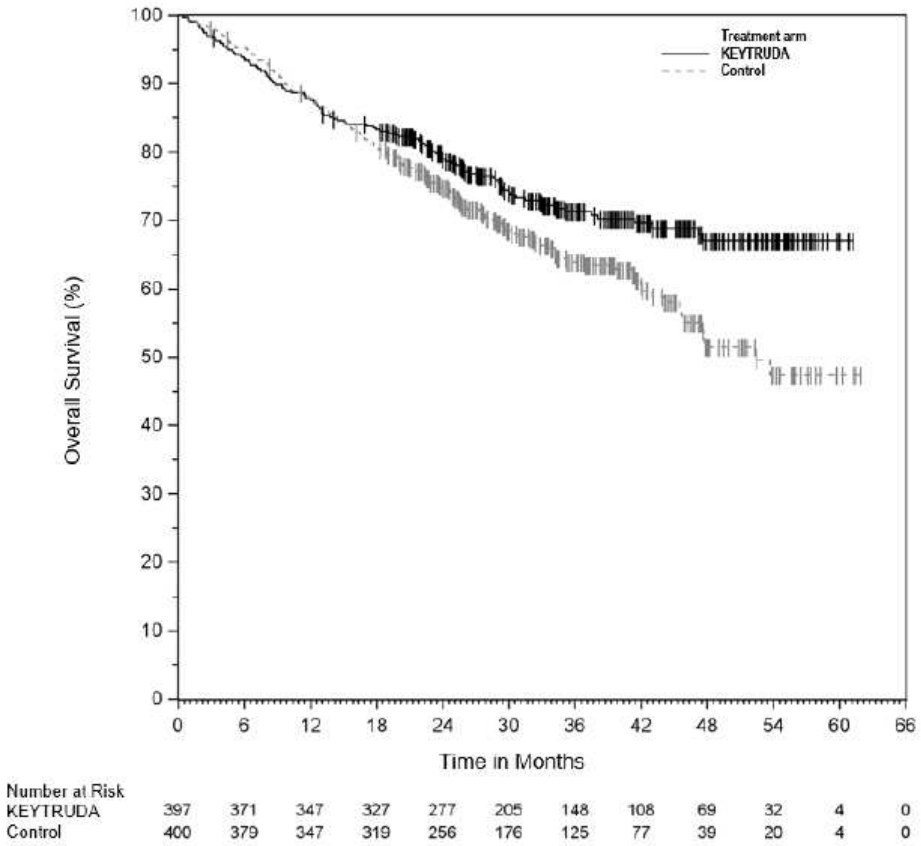
‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§양측 p-값 경계인 0.0109과 비교함

¶양측 p-값 경계인 0.0092와 비교함

NR = 도달하지 않음

그림 14. KEYNOTE-671의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



두경부암 (Head and Neck Cancer)

KEYNOTE-048: 두경부 편평상피세포암(Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) 대상의 1차 단독 요법 또는 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 이전에 재발성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법을 받지 않았거나 국소 치료를 통해 불치 판정을 받은 전이성 또는 재발성 두경부 편평상피세포암 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-048에서 평가되었다. 2년 간의 치료 동안 전신 요법을 필요로 하는 활성 자가면역질환 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트에 따른 종양 PD-L1 발현(TPS 50% 이상 또는 50% 미만), HPV 상태 (양성 또는 음성), 및 ECOG PS(0 또는 1)에 의해 층화되었다. 환자는 다음 치료군 중 하나에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 200 mg 3주마다 투여한다.
- 이 약 200 mg 3주마다 1일차에 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 1일차에 또는 시스플라틴 100 mg/$m^2$3주마다 1일차에 투여 및 5-FU 1000 mg/m^2/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).
- 세툭시맙 400 mg/m^2투여한 후 250 mg/$m^2$1주마다 1회 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 투여, 또는 시스플라틴 100 mg/$m^2$3주마다 투여한 후, 5-FU 1000 mg/m^2/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).

이 약을 이용한 치료는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 판단한 정의된 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되거나, 또는 최대 24 개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 종양 상태는 9주차에, 그리고 첫 해에는 6주마다, 그 후에는 24개월까지 9주마다 평가되었다.

총 882명의 환자 중 301명의 환자가 이 약 단독요법, 281명의 환자가 이 약 및 화학요법, 그리고 300

명의 환자가 표준 치료군에 무작위 배정되었다. 임상시험 참가자의 특성은 연령 중앙값(median age) 61세(범위: 20~94세), 65세 이상 36%, 남성 83%, 백인 73%, 및 동양인 20%, ECOG PS 1(61%), 흡연이력(79%)이었다. 질병의 특성은 HPV 양성 22%, PD-L1 발현률 CPS 1 이상, CPS 20 이상, 및 TPS 50% 이상인 환자는 각각 85%, 43%, 및 23%이고, IV단계는 95%(IVa단계 19%, IVb단계 6%, 그리고 IVc단계 70%)이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)이었다. KEYNOTE-048에서 이 약의 주요 유효성 결과는 표 39와 40 및 그림 15와 16에 나타내었다.

표 39. 이 약+화학요법 병용시 유효성 결과 (KEYNOTE-048)

평가 지표	이 약 백금 화학요법 5-FU n=281	표준 치료* n=278
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	197 (70%)	223 (80%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
위험비(HR)†(95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
p-값‡	0.0033	
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	244 (87%)	253 (91%)
중앙값(개월) (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
위험비(HR)†(95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
p-값‡	0.1697	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(ORR)§(95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
p-값¶	0.5740	
반응지속기간(DoR)		
중앙값(개월) (범위)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

*세툭시맙, 백금 화학요법 및 5-FU

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

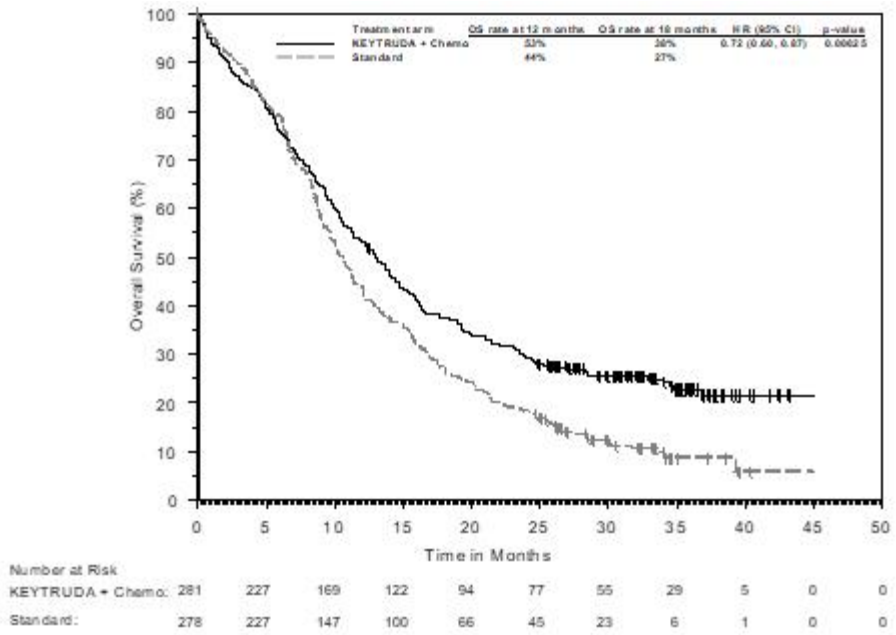
‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§반응: 완전반응(CR) 또는 부분 반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

¶ECOG(0 vs. 1), HPV 상태(양성 vs. 음성), 및 PD-L1 상태(strongly positive vs. not strongly positive)에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen법에 기초함

이 연구는 이 약과 백금화학요법 및 5-FU 병용 투여시 표준 요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 15. KEYNOTE-048에서 이 약+화학요법 병용 시 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



*프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.4개월

표 40. CPS ≥1 및 CPS ≥20인 환자군에서의 이 약 단독 요법의 유효성 결과*(KEYNOTE-048)

평가 지표	CPS ≥1		CPS ≥20	
	3주마다 이 약 200 mg n=257	세툭시맙 백금 화학요법 FU n=255	3주마다 이 약 200 mg n=133	세툭시맙 백금 화학요법 FU n=122
전체생존(OS)				
사건 발생 환자 수 (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
중앙값(개월) (95% CI)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0, 11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
위험비(HR)†(95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
p-값‡	0.00855		0.00074	
무진행생존(PFS)				
사건 발생 환자 수 (%)	255 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
중앙값(개월) (95% CI)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
위험비(HR)†(95% CI)	1.15 (0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
p-값‡	0.91981		0.41028	
객관적 반응률(ORR)				
객관적 반응률 (ORR)§(95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
반응지속기간(DoR)				
중앙값(개월) (범위)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

*미리 지정된 중간 분석 결과에 의함

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

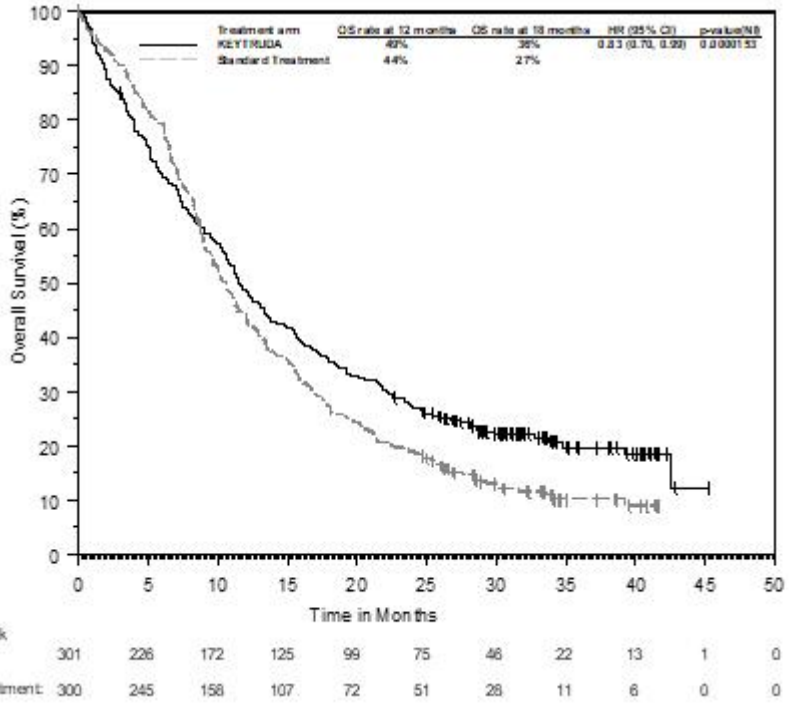
‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

§반응: 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

이 연구는 CPS 1 이상 및 CPS 20 이상인 군에서 이 약 200mg을 3주마다 투여시 표준요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 16. KEYNOTE-048에서 PD-L1 발현 양성(CPS ≥1)인 환자군의 이 약 단독 요법의 전체생존(OS)

Kaplan-Meier 곡선*



*프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.2개월

KEYNOTE-040: 이전에 백금 기반 화학요법제로 치료받은 경험이 있는 두경부 편평상피세포암 환자 대상의 대조 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 구강, 인두 또는 후두의 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료를 위해 유도, 동시 또는 보조요법을 포함한 백금 기반 화학요법제로 치료받는 도중 또는 이후 질병 진행을 경험하였으며 치료 의도의 국소 요법에 적합하지 않은 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료를 위한 다기관, 공개 임상, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-040에서 평가되었다. 환자들은 PD-L1 발현(TPS 50% 이상), HPV 상태 그리고 ECOG PS에 의해 층화된 뒤 무작위 배정(1:1)되었다.

이 약 200 mg 3주마다 투여(n=247)받거나 다음 세 가지 중 한 가지의 표준 요법(n=248)을 투여받았다.

· 1주마다 메토트렉세이트 40 mg/m^2(n=64), 3주마다 도세탁셀 75 mg/m^2(n=99), 또는 세툭시맙 400 mg/m^{2}투여한 후 1주마다 250 mg/m^2(n=71).

환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약을 투여받았다. 이 연구는 비인두암, 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 활성 자가면역 질환, 면역 억제 치료가 필요한 환자, 또는 재발성 및/또는 전이성 두경부 편평상피세포암를 위해 이전에 세 가지 이상의 전신 요법으로 치료받은 환자를 제외하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주차에, 그리고 52주까지 6주마다, 그 후에는 24개월까지 9주마다 진행되었다.

KEYNOTE-040에 무작위 배정된 495명의 환자중 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트에 의해 50% 이상의 PD-L1 발현 TPS를 갖는 환자들은 129명(26%)이었다. 129명의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 62세(65세 이상 40%), 남성 81%, 백인 78%, 동양인 11%, 및 흑인 2%, ECOG PS 0(23%) 및 1(77%), 19%는 HPV 양성이었다. 67%는 M1 질병을 가졌으며 대다수는 IV단계(IV 단계 32%, IVa 단계 14%, IVb 단계 4%, 및 IVc 단계 44%)였다. 16%는 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 화학요법 치료 후에 질병 진행이 확인되었고, 84%는 전이성 질환에 대해 1-2회의 이전 전신 요법을 받았다.

1차 유효성 평가지표는 ITT 집단에서의 전체생존(OS)였다. TPS 50% 이상인 환자군에서 주요 유효성

결과는 표 41에 요약되어 있다.

표 41. 이전에 백금 기반 화학요법제를 투여받은 TPS 50% 이상 두경부 편평상피세포암 환자에 대한 이 약 200 mg 3주마다 투여 후 유효성 결과 (KEYNOTE-040)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=64	표준 치료* n=65
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	41 (64)	56 (86)
중앙값(개월) (95% CI)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
위험비(HR)†(95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-값‡	0.001	
무진행생존(PFS)§		
사건 발생 환자 수 (%)	52 (81)	58 (89)
중앙값(개월) (95% CI)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
위험비(HR)†(95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	
p-값‡	0.003	
객관적 반응률(ORR)§		
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
p-값¶	0.0009	
반응지속기간(DoR)§,#		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)

*메토트렉세이트, 도세탁셀 및 세툭시맙

†층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(표준 요법 대비 이 약)

‡로그 순위 테스트에 기반한 단측(One-sided) p-값

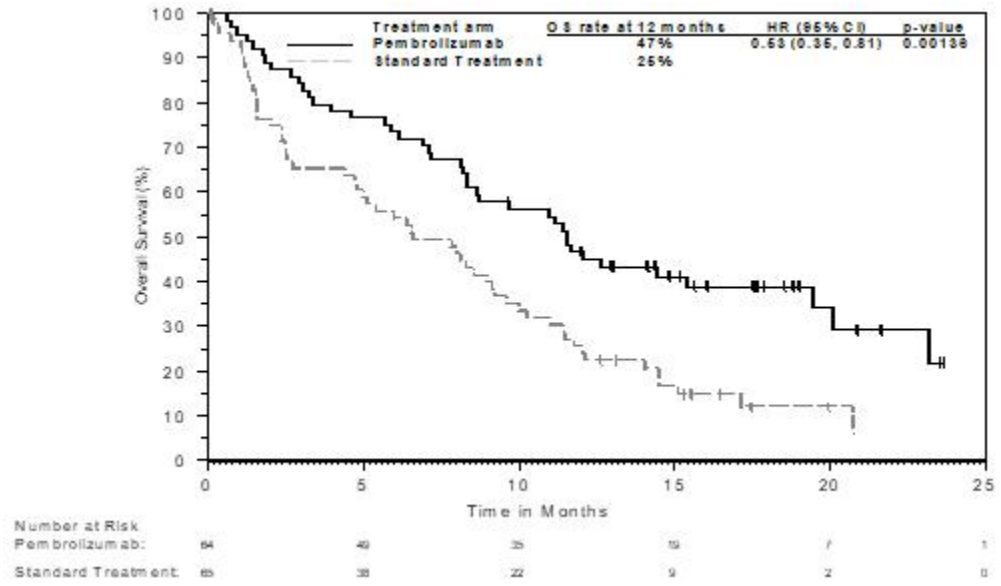
§RECIST 1.1에 따라 BICR 평가에 근거함

¶Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

#최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

이 연구는 TPS 50% 이상인 군에서 이 약 200mg을 3주마다 투여시 표준요법 대비 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

그림 17. KEYNOTE-040 PD-L1 발현(TPS 50% 이상)인 환자의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



전형적 호지킨 림프종 (Classical Hodgkin Lymphoma)

KEYNOTE-204: 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자 대상의 대조 임상시험

KEYNOTE-204는 불응성 또는 재발성 cHL 환자 304명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험이다. 활동성, 비-감염성 폐염증 환자, 최근 5년 이내(또는 >5년이지만 GVHD의 증상이 있는 경우) 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT)을 받은 환자, 활성 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가지거나 전신 요법이 필요한 활동성 감염이 있는 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 이전의 자가조혈모세포이식(Auto-HSCT) (예 vs. 아니오) 및 최초 치료 후 질병 상태(원발성 불응성 vs. 치료 완료 후 12개월 미만 내 재발 vs. 치료 완료 후 12개월 이상 후 재발)에 의해 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1) 되었다.

- 이 약 200 mg을 3주마다 정맥 투여
- 브렌툭시맙 베도틴 1.8 mg/kg을 3주마다 정맥 투여

환자는 질병 진행, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 매 3주마다 이 약 200 mg을 정맥 투여받았다. 종양 상태 평가는 12주마다 실시되었다. 1차 유효성 평가지표는 2007년 개정된 IWG(International Working Group) 기준에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이었다.

KEYNOTE-204 환자에서 베이스라인 특성은 연령 중앙값(median age) 35세 (65세 이상 16%), 남성 57%, 백인 77%, ECOG PS 0(61%) 및 1(38%)이었다. 전형적 호지킨 림프종의 치료를 위해 투여된 이전의 치료 요법 횟수의 중앙값은 2회(범위: 1~11회)였다. 42%는 마지막 이전의 치료에 불응성이었고, 29%는 원발성 불응성 질환을 가졌다. 37% 환자가 자가조혈모세포이식(auto-HSCT) 경험이 있었고, 5%는 이전에 브렌툭시맙 베도틴 치료 경험이 있으며, 39%는 이전에 방사선 치료를 받았다.

이 약으로 치료받은 151명의 환자에 대한 추적 조사 중앙값은 24.9 개월(범위: 1.8~42.0개월)이었다. 유효성 결과는 표 42에 요약되어있다.

표 42. 불응성 또는 재발성 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=151	브렌툭시맙 베도틴 1.8 mg/kg 3주마다 n=153
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	81 (54%)	88 (58%)
중앙값(개월) (95% CI)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
위험비(HR)*(95% CI)	0.65 (0.48, 0.88)	
p-값†	0.0027	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(ORR)‡(95% CI)	66% (57.4, 73.1)	54% (46.0, 62.3)
완전반응(CR)	25%	24%
부분반응(PR)	41%	30%
p-값§	0.0225	

*Cox 비례 위험 모형에 기초함

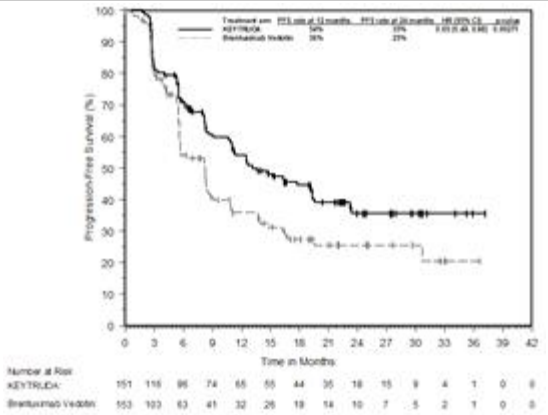
†층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

‡완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

§Miettinen & Nurminen 방법에 기초하여 이전의 자가조혈모세포이식수술 및 질병 상태에 의해 층화됨

이 연구는 이 약 200 mg을 3주마다 투여시 브렌툭시맙 베도틴 대비 PFS에 대한 통계적 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 18. KEYNOTE-204의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-087: 불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종 환자 대상 공개 임상시험

이 약의 유효성은 불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종 환자 210명을 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상(KEYNOTE-087)에서 평가되었다. PD-L1 발현에 관계없이 모든 환자를 포함하였다. 활동성, 비 감염성 폐염증 환자, 최근 5년 이내(또는 5년 이상이지만 GVHD의 증상이 있는 경우) 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT)을 받은 환자, 활성 자가면역질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자는 모두 제외되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성 발생 혹은 질환이 재발하기 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여했다. PET CT 스캔으로 수정된 림프종 기준으로 반응 여부를 평가했으며 12주차에 첫번째 계획된 기준 시점 이후 스캔을 실시했다. 1차 유효성 평가지표인 객관적 반응률(ORR), 완전관해(CR) 및 반응지속기간(DoR)은 2007년 개정된 IWG 기준에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거하였다. 2차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다.

KEYNOTE-087 환자에서 베이스라인 특성은 연령 중앙값(median age) 35세(65세 이상 9%), 남성 54%, 백인 88%, 그리고 ECOG PS 0(45%) 및 1(51%)이었다. 전형적 호지킨 림프종의 치료를 위해 투여된 이전 치료의 중앙값은 4(범위: 1~12)이었다. 81%는 적어도 한 가지 이상의 이전의 치료에 불응성이었고, 이 중 1차 치료에 불응성인 환자 34%가 포함되어있다. 61% 환자가 자가조혈모세포이식수술(auto-HSCT) 경험이 있었고, 38%는 이식 부적격자였으며, 17%는 이전에 브렌툭시맙베도틴 치료를 받은 경험이 없었고, 37%의 환자는 이전에 방사선 치료를 받았다.

유효성 결과는 표 43에 요약되어 있다.

표 43. 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200mg n=210
객관적 반응률(ORR)*	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	71% (64, 77)
완전관해(CR)	28%
부분관해(PR)	43%
반응지속기간(DoR)*	
중앙값(개월) (범위)	16.6 (0.0+, 39.1+)†
≥12개월 반응지속기간(DoR) %	59%Þ
무진행생존(PFS)*	
중앙값(개월) (95% CI)	13.6 (11.1, 16.7)
전체생존(OS)	
6개월 전체생존(OS) 비율	99.5%
9개월 전체생존(OS) 비율	96.1%

*2007년 개정된 IWG(International Working Group)에 따른 BICR 평가에 근거함

†독립 검토에 응답한 환자(n=149)에 기초함

PKaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 60명의 환자 포함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 ORR, CR 및 PR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

요로상피암 (Urothelial Carcinoma)

KEYNOTE-052: 백금기반 항암화학요법이 불가능한 요로상피암 환자 대상 공개 임상시험

이 약의 유효성은 백금 기반 항암화학요법이 불가능한 환자를 포함하여 하나 이상의 동반질환을 지닌 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 370명을대상으로 다기관, 공개 임상, 단일군 임상시험인 KEYNOTE-052에서 평가되었다. 이 시험에서 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 초기 방사선학적으로 질병 진행을 보인 환자들은 질병 진행의 증상이 있거나, 빠른 진행이거나, 신속한 개입이 필요한 경우이거나, 활동 상태가 저하된 상태에서 발생하지 않은 한 질병 진행 중에도 추가 투약을 받을 수 있었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다.종양 반응 평가는 1차 투여 9주 후, 그 후 첫 해에는 6주마다, 그 후 12주마다 수행되었다. 주요 유효성 결과 측정값은 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었으며, 최대 10개의 표적 병변과 장기당 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 수정되었다.

환자의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 74세, 남성 77%, 그리고 백인 89%이었다. 87%는 M1, 13%는 M0 상태였다. 81%는 하부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 19%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 85%는 내장전이가 있었으며, 이는 21%의 간 전이를 포함한다. 50%는 기저 크레아티닌 클리어런스가 60 미만 mL/min이었고, 32%는 ECOG PS가 2, 9%는 ECOG PS가 2이면서 기저 크레아티닌 클리어런스가 60 미만 mL/min이었으며, 9%는 3급 심장 부전, 2급 이상 말초신경병증, 2급 이상 청력 소실 중 하나 이상에 해당되었다. 90%의 환자는 치료 경험이 없었으며, 10%는 이전에 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법을 받았다.

이 약으로 치료받은 환자 370명의 추적 관찰 기간은 중앙값은 11.4개월(범위 0.1-63.8개월)이었다. 유효성 결과는 표 44에 요약되어 있다.

표 44. 유효성 결과(KEYNOTE-052)

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg 모든 환자군 n=370
객관적 반응률(ORR)	
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	29% (24, 34)
완전 반응(CR)	10%
부분 반응(PR)	20%
반응지속기간(DoR)	
중앙값(개월) (범위)	33.4 (1.4+, 60.7+)

+진행중임을 나타냄

이전에 치료 경험이 없는 백금 기반 항암화학요법 가능 환자

이 약의 유효성은 이전에 치료 경험이 없는 백금 기반 항암화학요법이 가능한 1010명의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 대상에서의 1차 치료로써 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-361에서 평가되었다. 이전에 치료 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 백금 기반 항암화학요법 병용에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 시험은 이 약을 백금 기반 항암화학요법(즉, 젬시타빈과 시스플라틴 또는 카보플라틴)과 병용하거나 병용하지 않은 단독요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 비교하였다. 이 약과 백금 기반 항암화학요법을 병용한 환자 중 44%는 시스플라틴, 56%는 카보플라틴을 투여하였다.
이 시험은 이 약과 항암화학요법 병용 군에서 항암화학요법 단독 군 대비 주요 유효성 평가지표인 PFS 또는 OS 의 개선을 충족하지 못 하였다. 추가 유효성 평가지표는, 이 약 단독요법의 OS 개선을 포함하여 공식적으로 검증되지 않았다.
KEYNOTE-045: 이전에 백금 기반 화학요법제 치료를 받은 요로상피암 환자 대상의 대조 임상시험
이 약의 유효성은 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정(1:1), 활성 대조군(active-control) 임상시험인 KEYNOTE-045에서 평가되었다. 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 환자는 이 시험에서 제외되었다.
환자들은 3주마다 이 약 200 mg를 정맥으로 투여(n=270) 또는 연구자가 선택한 다음 화학요법 중 하나를 3주마다 정맥으로 투여(n=272) 받았다.
· 파클리탁셀 175 mg/m^2(n=84), 도세탁셀 75 mg/m^2(n=84), 또는 빈플루닌 320 mg/m^2(n=87).
허용 불가능한 독성이나 질병 진행이 확인되기 전까지 환자들은 이 약 치료를 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 무작위 배정 9주 후, 그 후 첫 해에는 6주마다, 그 후 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.
무작위 배정된 542명의 환자들 중, 시험 참여군의 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 66세(범위: 26~88세), 65세 이상 58%, 남성 74%, 백인 72%, 그리고 동양인 23%이었다. 57%는 ECOG PS가 1 이상이며; M1 96%, M0 4%이다. 87%는 내장전이가 있었으며, 이 중 34%의 간 전이를 포함한다. 86%는 하부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 14%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 환자의 15%는 가장 최근 치료로 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법을 받은 후 질병 진행이 있었다. 21%는 이전에 전이상태에서 2가지 이상의 전신 치료를 받은 적이 있다. 76%는 이전에 시스플라틴 치료를 받았으며, 23%는 카보플라틴, 그리고 1%는 다른 백금 기반 화학요법을 받았다.
유효성 결과는 표 45에 요약되어 있다.
표 45. 이전에 화학요법치료제 치료를 받은 요로상피암 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200 mg n=270	화학요법 n=272
전체생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	200 (74%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
위험비(HR)†(95% CI)	0.70 (0.57, 0.85)	
p-값‡	<0.001	
무진행생존(PFS)§		
사건 발생 환자 수 (%)	218 (81%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
위험비(HR)†(95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-값‡	0.416	

객관적 반응률(ORR)[§]		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
p-값[¶]	0.001	
반응지속기간(DoR)[§,#]		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

[*]최종 분석에 기초함

[†]층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 이 약)

[‡]층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

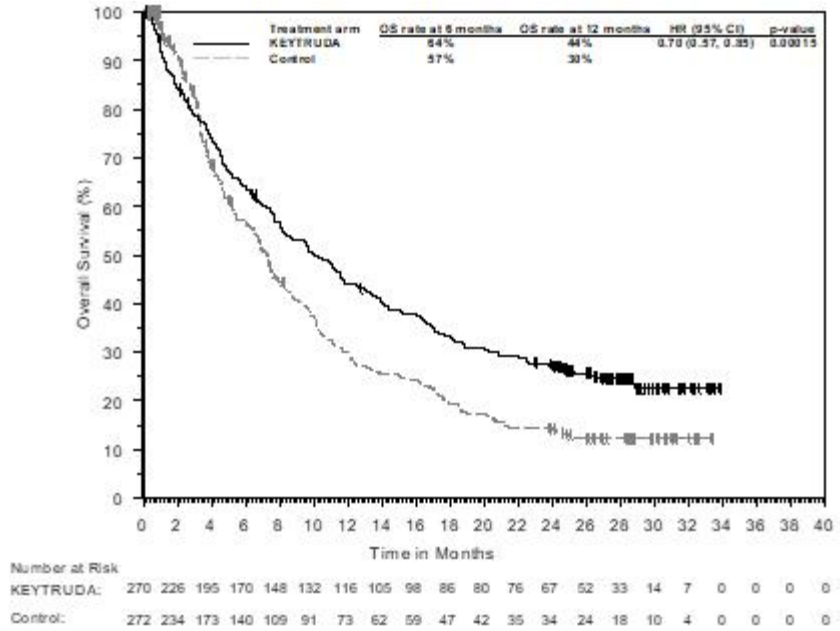
[§]RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

[¶]Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

[#]완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 화학요법 대비 OS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 19. KEYNOTE-045 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-057: BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암(Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, NMIBC)

이 약의 유효성은 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암(NMIBC) 환자 96명을 대상으로 다기관, 공개 임상, 단일군 임상시험인 KEYNOTE-057에서 평가되었다. BCG-불응 고위험 NMIBC는 적절한 BCG 치료 후에도 지속성인 질병, 적절한 BCG 치료를 통해 종양이 없는 상태 후 질병 재발, 또는 BCG의 단일 유도 과정 후 T1 질환이 발생한 경우로 정의되었다. 치료 전 모든 환자들은 적절한 BCG 치료를 받았으며, 모든 절제 가능한 병변(Ta 및 T1 성분)을 제거하고 근침습성 질환의 부재를 보장하기 위해 방광경 검사 및 경요도방광암절제술(TURBT)을 받았다. 완전한 절제가 불가능한 잔여 CIS(Tis 성분)는 허용되었다. 이 시험에서 근침습성(예: T2, T3, T4)이 국소적으로 진행된 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암, 방광외막(예: 요도, 요관 또는 신우) 비근침습성 이행 요로상피세포암, 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성이나, 지속성 또는 재발성 고위험 NMIBC, 또는 진행 병변이 확인되기 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 종양 상태에 대한 평가는 12주마다 진행되며, 질병 진

행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 1차 유효성 평가지표는 방광경 검사에 대한 음성 결과[해당되는 경우 TURBT/biopsies 포함], 요세포검사, 전산화 단층촬영 요로 조영술[CTU]로 정의한 완전반응(CR)과 반응지속기간(DoR)이었다.

시험 참가자 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 73세(65세 이상 69%), 남성 84%, 백인 67%, 그리고 ECOG 결과가 0 또는 1이 각각 73%와 27%였다. 연구 초기의 종양 패턴은 T1 CIS (13%), TA 등급이 높은 CIS(25%), 및 CIS(63%)였다. 기준선 고위험 NMIBC 질환 상태는 27%가 지속성이고 73%가 재발성이었다. BCG의 이전 주입 횟수의 중앙값은 12회였다.

추적 관찰 기간의 중앙값은 28개월(범위: 4.6~40.5개월)이었다. 유효성 결과는 표 46에 요약되어 있다.

표 46. BCG-불응 고위험 NMIBC 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 이 약 200mg n=96
완전반응(CR) 비율*	41%
반응지속기간(DoR)†	
중앙값(개월) (범위)	16.2 (0.0+, 30.4+)
≥12개월 반응지속기간(DoR)의 환자 %	57%‡

*방광경 검사에 대한 음성 결과(해당되는 경우 TURBT/biopsies 포함), 요세포검사, 전산화 단층촬영 요로 조영술(CTU)에 기초함

†지속 기간은 완전반응(CR)이 달성된 기간을 반영함

‡Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 18명의 환자 포함

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 CR 및 DoR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

위암(Gastric Cancer)

KEYNOTE-811: 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암의 1차 치료

이 약과 트라스투주맙과 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 병용 요법의 유효성은 PD-L1 발현 여부와 관계없이, 이전에 전이성 질환에 대한 전신치료 경험이 없는 HER2 양성 진행성 위 또는 위식도접합부 선암 환자 698명이 등록된 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군 임상시험인 KEYNOTE-811에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 2년 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외했다. 무작위배정은 PD-L1 발현여부(CPS≥1 또는 <1), 항암화학요법(5-FU 및 시스플라틴[FP] 또는 카페시타빈 및 옥살리플라틴 [CAPOX]), 그리고 지리적 영역(유럽/ 이스라엘/ 북미/ 호주, 아시아 또는 기타 국가들)에 의해 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다; 경구 카페시타빈을 제외한 모든 치료 약물은 매 3주마다 정맥 점적주입되었다:

•이 약 200mg, 트라스투주맙 첫 주입으로 8mg/kg과 후속 주기에는 6mg/kg 투약하며, 이어서 화학요법은 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m^{2}최대 6주기 및 5-FU 800mg/m^2/day 5일간 병용(FP) 또는 옥살리플라틴 130mg/m^{2}최대 6-8주기 및 카페시타빈 1000mg/m^{2}14일간 1일 2회 병용(CAPOX) 하였다. 이 약은 매 주기 첫날 트라스투주맙 및 항암화학요법 투여 이전에 투여되었다.

• 위약, 트라스투주맙 첫 주입으로 8mg/kg과 후속 주기에는 6mg/kg 투약하며, 이어서 화학요법은 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m^{2}최대 6주기 및 5-FU 800mg/m^2/day 5일간 병용(FP) 또는 옥살리플라틴 130mg/m^{2}최대 6-8주기 및 카페시타빈 1000mg/m^{2}14일간 1일 2회 병용(CAPOX) 하였다. 위약은 매 주기 첫날 트라스투주맙 및 항암화학요법 투여 이전에 투여되었다.

이 약과 트라스투주맙 및 항암화학요법의 병용 요법 또는 위약과 트라스투주맙 및 항암화학요법의 병용 요법은 RECIST v1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 종양 상태에 대한 평가는 6주마다 수행되었다.

KEYNOTE-811 연구에서 무작위 배정된 698명의 환자 중, 594명(85%)은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™

키트를 사용하여 PD-L1 종양 발현이 CPS≥1로 나타났다. 이 594명의 인구학적 특성은: 연령 중앙값(median age) 63세(범위: 19-85), 65세 이상 43%, 남성 80%, 백인 63%, 동양인 33%, 흑인 0.7%, ECOG PS 0 42%, 그리고 ECOG PS 1 58%였다. 98%의 환자는 전이성 질환(stage Ⅳ)이었고, 2%는 절제 불가능한 국소 진행성 질환이었다. 95%(n=562)의 환자는 MSI-H가 아니었으며, 1%(n=8)의 환자는 MSI-H였고, 4%(n=24)의 환자는 정보가 확인되지 않았다. 85%의 환자가 CAPOX 항암화학요법을 받았다.

일차 평가변수는 RECIST v1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)과 전체생존(OS)이었다. 이차 평가변수는 RECIST v1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)이었다.

1차 중간 분석은 전체 무작위 배정 집단 중 264명의 환자를 대상으로 진행되었고(이 약군 133명과 위약군 131명), 객관적반응률에 대한 통계적으로 유의한 개선이 확인되었다(74.4% vs. 51.9%, 22.7% 차이; 95% CI(11.2, 33.7), p-값 0.00006).

2차 중간 분석은 전체 환자군을 대상으로 진행되었고, 이 약과 트라스투주맙 및 항암화학요법의 병용 요법군에서 위약과 트라스투주맙 및 항암화학요법 병용 요법군 대비 통계적으로 유의한 PFS의 개선을 입증하였다(HR 0.72, 95% CI 0.60, 0.87, p-값 0.0002). 전체 환자군을 대상으로 진행한 이번 분석 시점에서는 전체 생존에 대한 통계적인 유의성은 확인되지 않았다.

사전 지정된 PD-L1 발현이 CPS≥1 이상인 환자군에 대한 2차 중간분석 결과는 표 47, 그림 20 및 그림 21에 요약되어 있다.

표 47. PD-L1 발현이 CPS≥1 이상인 환자군에 대한 유효성 결과

평가 지표	이 약 200mg 매 3주에 1회 트라스투주맙 플루오로피리미딘 및 백금화학요법 n=298	위약 트라스투주맙 플루오로피리미딘 및 백금화학요법 n=296
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	199 (67%)	215 (73%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
위험비(HR)*(95% CI)	0.70 (0.58, 0.85)	
p-값†	0.0001	
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	167 (56%)	183 (62%)
중앙값(개월) (95% CI)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
위험비(HR)*(95% CI)	0.79 (0.64, 0.98)	
p-값†	0.0143	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률‡(95% CI)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
완전 반응률	14%	10%
부분 반응률	59%	49%
차이§(95% CI)	15% (7, 22)	
p-값§	0.00008	
반응지속기간	n=218	n=173
중앙값(개월) (범위)	11.3 (1.1+, 40.1+)	9.5 (1.4+, 38.3+)
≥6개월 반응지속기간 (DoR) %¶	75%	67%
≥12개월 반응지속기간 (DoR) %¶	49%	41%

*층화되지않은 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†층화되지않은 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함; p-값은 명목적 p-값임

‡반응: 완전 반응 또는 부분 반응으로 확인된 최상의 객관적 반응
§층화되지않은 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함; p-값은 명목적 p-값임
¶Kaplan-Meier estimation에 기초함

그림20. KEYNOTE-811에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선

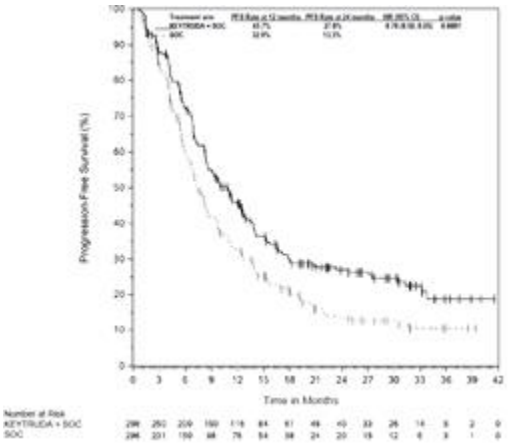
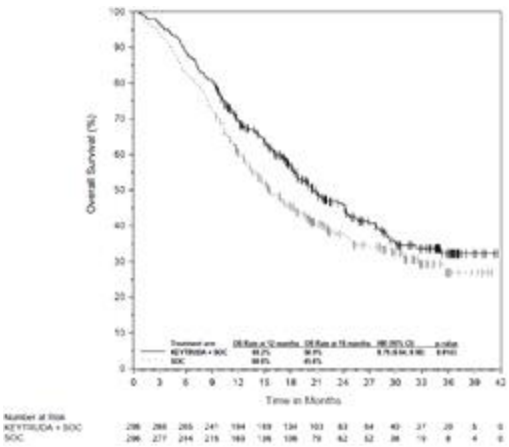


그림21. KEYNOTE-811에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



식도암(Esophageal Cancer)
KEYNOTE-590: 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암/위식도 접합부암의 1차 치료
이 약의 유효성은 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암 및 위식도 접합부암(Siewert type I)의 1차 치료로써, 환자 749명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-590에서 평가되었다. 중앙 실험실에서 PD-L1 검사를 위한 모든 환자의 종양 표본이 필요했고, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용하여 종양 PD-L1 발현을 결정했다. 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자, 또는 HER-2 양성 위식도 접합부(GEJ) 선암종 환자는 제외되었다. 무작위화는 종양 조직학(편평 세포 암종 vs. 선암종), 지리적 영역(아시아 vs. 아시아 외) 및 ECOG PS(0 vs. 1)에 의해 층화되었다.
환자는 시험군 또는 대조군에 무작위 배정(1:1)되었고, 모든 시험 약물은 정맥 점적주입되었다.
· 이 약 200mg 또는 위약을 매 3주 1일차에 투여하며, 시스플라틴 80 mg/m^{2}매 3주 1일차에 6사이클까지 그리고 5-FU 800 mg/m^{2}매 3주 1일차부터 5일차까지 투여하거나, 지역 표준 치료법에 따라 병용 투여했다.
이 약 또는 화학요법은 허용 불가능한 독성 발생 전이나 질병의 진행이 확인되기 전까지 계속 진행되었다. 이 약에 무작위 배정된 환자는 최소 4주 이후 반복 영상으로 질병 진행의 방사선 근거가 처

음 확인될 때까지 임상적으로 안정한 경우 처음 RECIST v1.1가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 조직학적 편평 세포, CPS ≥10 및 전체 환자군에서 RECIST1.1에 따라 연구자가 평가한 OS와 PFS이었다. 이 연구는 사전에 지정된 모든 시험군에 대해 OS 및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 평가한 ORR 및 DoR이었다.

KEYNOTE-590에서 749명의 환자 중 383명(51%)이 PD-L1 발현 CPS≥10인 종양을 가졌다. 이러한 383명의 시험 참가자의 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 28-89세), 65세 이상 41%; 남성 82%; 백인 34% 그리고 아시아인 56%; ECOG PS 0 43% 그리고 ECOG PS 1 57%. 93%는 M1 질병을 가졌으며, 7%는 M0 질병을 가졌다. 종양 조직학적으로 75%는 편평 세포 암종을 가졌고, 25%는 선암종을 가졌다.

KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 CPS≥10인 종양을 가진 환자에서의 주요 유효성 결과는 사전 지정된 분석으로 표 48에 요약되어 있다. OS 및 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 22 및 23에 나타내고 있다.

표 48. PD-L1 발현(CPS ≥10)에서 이 약 + 화학요법제의 유효성 결과(KEYNOTE-590)

평가 지표	이 약 200 mg 3주마다 시스플라틴 5-FU n=186	위약 시스플라틴 5-FU n=197
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	124 (66.7%)	165 (83.8%)
중앙값(개월)* (95% CI)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
위험비(HR)[†](95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
p -값(층화된 로그 순위)[§]	<0.0001	
무진행 생존(PFS)[‡]		
사건 발생 환자 수 (%)	140 (75.3%)	174 (88.3%)
중앙값(개월)* (95% CI)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
위험비(HR)[†](95% CI)	0.51 (0.41, 0.65)	
p-값 (층화된 로그 순위)[§]	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)[‡]		
객관적 반응률(ORR)[§](95% CI)	51.1 (43.7, 58.5)	26.9 (20.8, 33.7)
p-값[¶]	< 0.0001	
반응지속기간(DoR)[‡,#]		
반응지속기간(DoR) 중앙값(개월) (범위)	10.4 (1.9, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)

*Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

[†]층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

[‡]RECIST 1.1에 따른 연구자의 평가에 근거함

[§]지리적 영역(아시아 vs. 기타 국가들), 종양 조직학(선암종 vs. 편평 세포 암종) 및 ECOG PS(0 vs. 1)에 따라 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

[¶]검정을 위한 단측(one-sided) p-값. H0: %의 차이=0 vs. H1 : %의 차이>0

[#]완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

그림 22. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

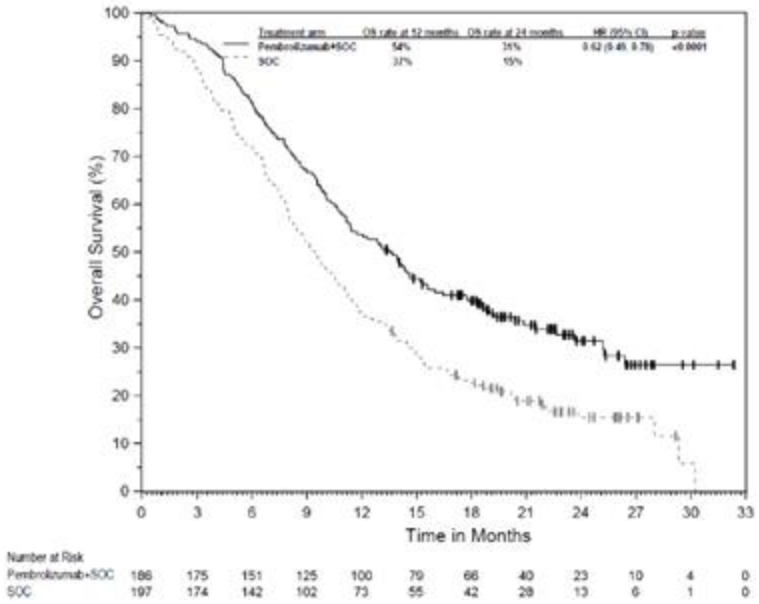
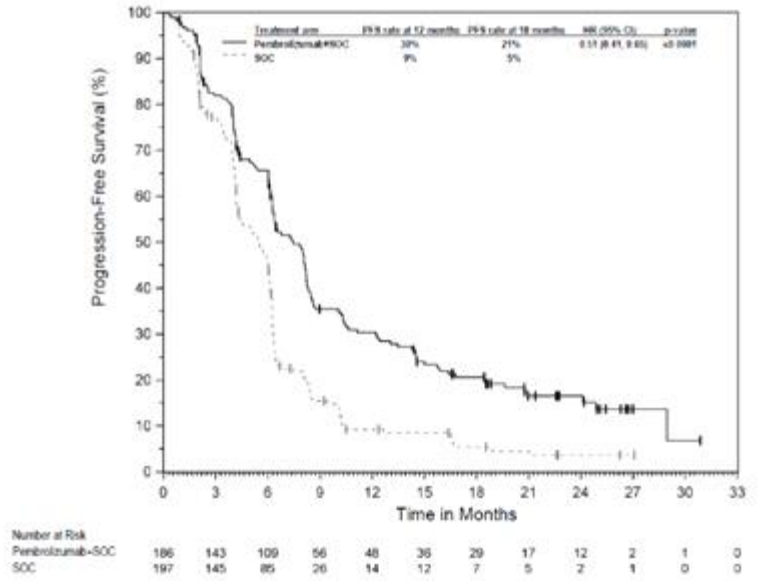


그림 23. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



신세포암(Renal Cell Carcinoma)

KEYNOTE-426: 치료 경험이 없는 진행성 신세포암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

엑시티닙과 병용한 이 약의 유효성은 PD-L1 종양 상태 및 IMDC(International Metastatic RCC Database Consortium)의 위험 범주와 관계없이 진행성 신세포암 환자를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-426에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외했다. IMDC기준 위험 범주[저위험(favorable) vs. 중간위험(intermediate) vs. 고위험(poor)] 및 지리적 영역(북미 vs. 서유럽 vs. 기타 국가들)으로 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다:

· 엑시티닙 5 mg 1일 2회 경구투여와 병용하여 이 약 200 mg을 3주마다 정맥 투여한다.

* 엑시티닙의 경우,

- 2급 초과하는 치료 관련 부작용이 없으며 혈압이 150/90 mmHg 이하로 잘 조절되는 상태에서 엑시티닙 1일 2회 5 mg을 2회 연속 치료 주기(즉, 6주)동안 용인한 환자들은 1일 2회 7 mg으로 엑시티닙의 용량 증가가 허용되었다.
- 동일한 기준을 사용하여 1일 2회 10 mg까지 엑시티닙의 용량 증가가 허용되었다.
- 엑시티닙은 독성을 관리하기 위하여 1일 2회 3 mg으로, 이어서 1일 2회 2 mg으로 감량하거나 중단할 수 있다.
· 4주 동안 수니티닙 50 mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 투여를 중단한다.

이 약과 엑시티닙을 병용한 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행, 허용 불가능한 독성의 발생, 또는 이 약의 경우, 최대 24개월까지 진행되었다. 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약 및 엑시티닙의 투여는 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 기준 시점에 시작하여, 무작위 배정 후 12주차에 진행되었으며, 그 후 6주마다 54주까지, 그 후에는 12주마다 수행되었다. 화학 및 혈액학 실험실 검사는 매 주기마다 수행되었다.

KEYNOTE-426의 861명의 환자 중(이 약 병용 요법 시험군 432명 및 수니티닙 시험군 429명) 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 26~90세), 65세 이상 38%, 남성 73%, 백인 79%, 그리고 동양인 16%이었다; 99.9%는 Karnofsky Performance Score(KPS)가 70% 이상이었고, 환자의 IMDC 기준의 위험도 분포는 31%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 13%는 고위험(poor)이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 49에 요약되어 있다.

표 49. 진행성 신세포암 환자에서 이 약 및 엑시티닙에 대한 반응 (KEYNOTE-426)

평가 지표[a]	이 약 및 엑시티닙 n=432	수니티닙 n=429
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	193 (45%)	225 (52%)
중앙값(개월) (95% CI)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
위험비(HR)*(95% CI)	0.73 (0.60, 0.88)	
p-값†	0.00062	
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	286 (66%)	301 (70%)
중앙값(개월) (95% CI)	15.7 (13.6, 20.2)	11.1 (8.9, 12.5)
위험비(HR)*(95% CI)	0.68 (0.58, 0.80)	
p-값†	<0.00001	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(ORR)‡(95% CI)	60% (56, 65)	40% (35, 44)
p-값§	<0.0001	
반응지속기간(DoR)		
중앙값(개월) (범위)	23.6 (1.4+, 43.4+)	15.3 (2.3, 42.8+)

[a]최종 분석에 기초함

*IMDC 위험군 및 지리적 영역에 의해 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 명목적 p-값

‡완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

§IMDC 위험군 및 지리적 영역에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen 방법을 기반으로 한 명목적 p-값

NA = 가용하지 않음

이 연구는 이 약과 엑시티닙 병용 투여시 수니티닙 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의

미한 개선을 입증하였다.

그림 24. KEYNOTE-426 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

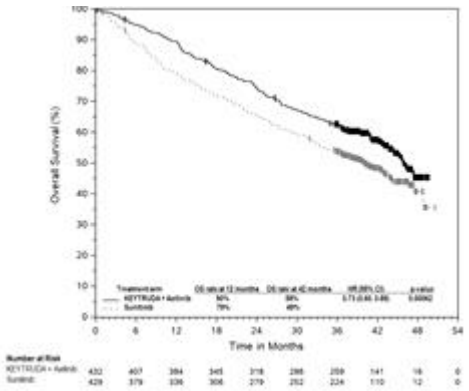
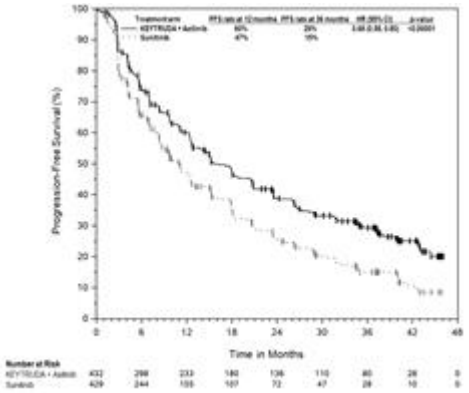


그림 25. KEYNOTE-426 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-581: 진행성 신세포암 환자 대상의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 대조 임상시험

렌바티닙과 병용한 이 약의 유효성은 진행성 신세포암 환자 1,069명을 대상으로 다기관, 공개, 무작위 임상시험인 KEYNOTE-581에서 평가되었다. 환자들은 PD-L1 종양 발현 상태와 관계없이 등록되었다. 이 임상 시험에서는 활동성 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위화는 지리적 영역(북미 vs. 서유럽 vs. 기타 국가들) 및 MSKCC 기준의 위험 범주[저위험(favorable) vs. 중간위험(intermediate) vs. 고위험(poor)]로 층화되었다. 환자들은 다음의 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다(1:1:1).

• 렌바티닙 20mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 이 약 200mg을 3주마다 정맥 투여 한다.
• 에베로리무스 5mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 렌바티닙 18mg 1일 1회 경구투여한다.
• 4주 동안 수니티닙 50mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 휴약한다.

치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되기 전까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구진에 의해 임상적 이익을 얻는 것으로 간주되는 경우, RECIST에 따른 질병 진행 후에도 이 약과 렌바티닙의 투약이 허용되었다.

이 약 치료는 최대 24개월까지 진행되었으며; 렌바티닙 치료의 경우 24개월을 넘어서도 지속할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 기저치에서 진행된 이후 8주마다 진행되었다.

KEYNOTE-581의 1,069명의 환자 중(이 약과 렌바티닙 병용 요법 시험군 355명, 렌바티닙과 에베로리무스 병용 요법 시험군 357명 및 수니티닙 시험군 357명) 베이스 라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 29-88세); 65세 이상 42%; 남성 75%; 백인 74%, 동양인 21%, 흑인 1%, 그리고 기타 인종 2%였다. Karnofsky Performance Score(KPS)가 70-80%인 환자는 18%, 90-100%인 환자는 82%였

다; IMDC 기준의 위험도 분포는 33%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 10%는 고위험(poor) 이었으며; MSKCC 기준의 위험도 분포는 27%가 저위험(favorable), 64%가 중간위험(intermediate), 그리고 9%는 고위험(poor) 이었다. 환자의 일반적인 전이 부위는 폐(68%), 림프절(45%), 그리고 뼈(25%) 였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)이었다. 주요 2차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR)을 포함하였다. KEYNOTE-581의 주요 유효성 결과는 표 50과그림 26및 27에 요약되어 있다.

표 50. 진행성 신세포암에서 이 약 및 렌바티닙에 대한 유효성 결과(KEYNOTE-581)

평가지표	이 약 200mg 매 3주에 1회 + 렌바티닙 n=355	수니티닙 n=357
무진행 생존(PFS)		
사건발생 환자 수(%)	160 (45%)	205 (57%)
중앙값(개월) (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
위험비(HR)* (95% CI)	0.39 (0.32, 0.49)	
p-값†	<0.0001	
전체 생존(OS)		
사건발생 환자 수(%)	80 (23%)	101 (28%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)* (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	
p-값†	0.0049	

*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†로그 순위 테스트에 기반한 양측(Two-sided) p-값

NR = not reached

이 연구는 수니티닙 시험군 대비 이 약과 렌바티닙 병용요법 시험군에 무작위 배정된 환자의 PFS 및 OS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

그림 26. KEYNOTE-581 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선

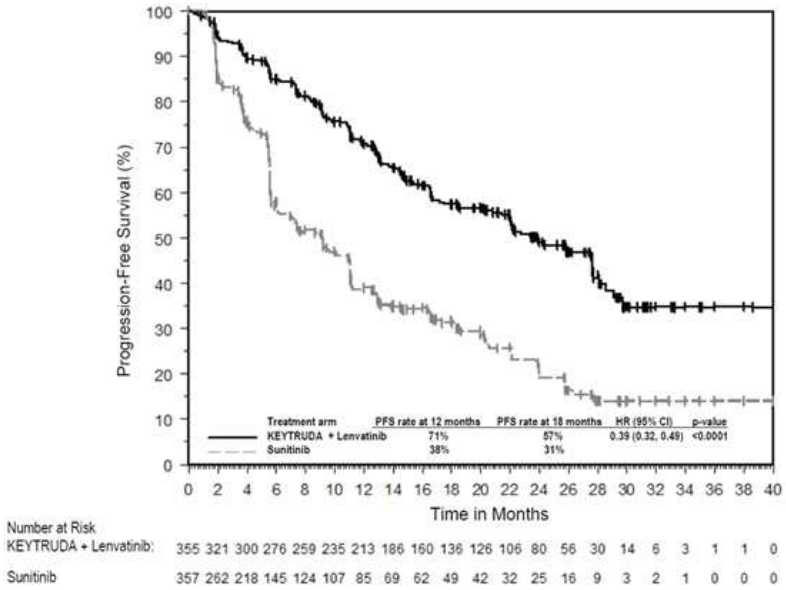
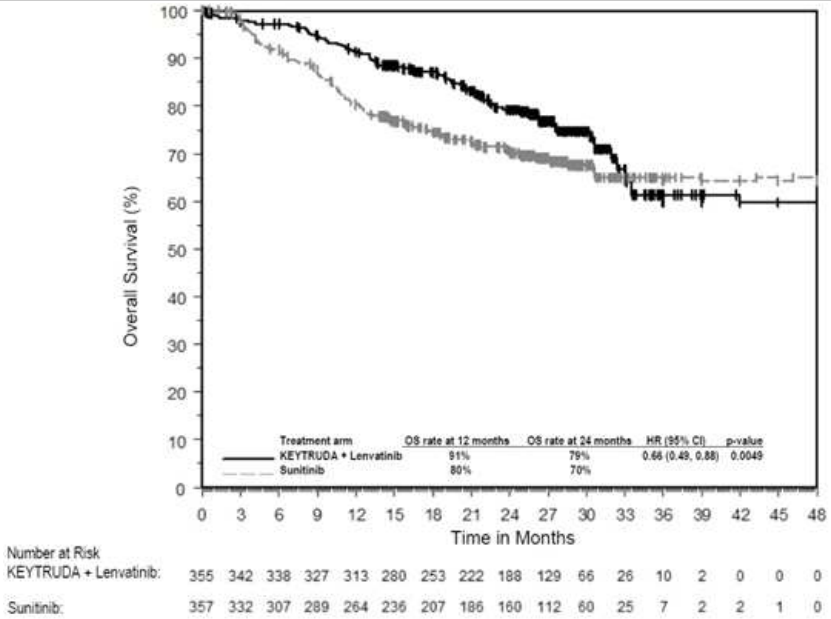


그림 27. KEYNOTE-581 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-564: 절제술을 받은 신세포암 환자 대상의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 위약 대조 임상시험

이 약의 유효성은 신세포암에 대한 보조요법(adjuvant) 치료로서, 신세포암의 재발 위험이 중등-고위험 또는 고위험이거나 M1의 NED(no evidence of disease) 환자 994 명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-564에서 평가되었다. 중등-고위험 및 고위험 범주에는 다음이 포함된다.

• 중등-고위험

- pT2, 4등급 또는 육종, N0, M0
- pT3, 모든 등급, N0, M0

• 고위험

- pT4, 모든 등급, N0, M0
- 모든 pT, 모든 등급, N+, M0

• M1 NED (전이병변 완전 절제)

환자는 스크리닝 시점으로부터 4주 이전에 부분 또는 완전 신장 절제술 (M1 NED인 경우 전이성 병변 완전 절제 포함)을 받았어야 하며 수술 절제면이 음성이어야 한다. 활성 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자는 제외했다. 환자는 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약(n=496) 200mg 또는 위약(n=498)을 3주마다 최대 1년까지 투약하도록 무작위 배정(1:1)되었다. 무작위 배정은 전이 상태(M0, M1 NED)에 따라 층화되었고, M0군 내에서는 ECOG PS(0,1) 및 지리적 지역(미국, 미국 외)에 의해 추가로 층화되었다. 환자들은 무작위 배정 이후 처음 2년 동안은 12주마다, 그 다음에는 3년에서 5년까지 16주마다, 그 다음에는 매년 24주마다 영상을 촬영했다.

994명의 환자의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 60세(범위: 25-84세), 65세 이상 33%; 남성 71%; 그리고 ECOG PS 평가결과 0은 85%, ECOG PS 평가결과 1은 15%이었다.

N0는 94%, 육종이 없는 환자는 84%이었다. 중등-고위험은 86%, 고위험은 8%, M1 NED는 6%이었다.

1차 유효성 평가지표는 임상 시험 연구자가 평가한 무질병 생존(DFS)이고, 주요 2차 평가지표는 OS이다.

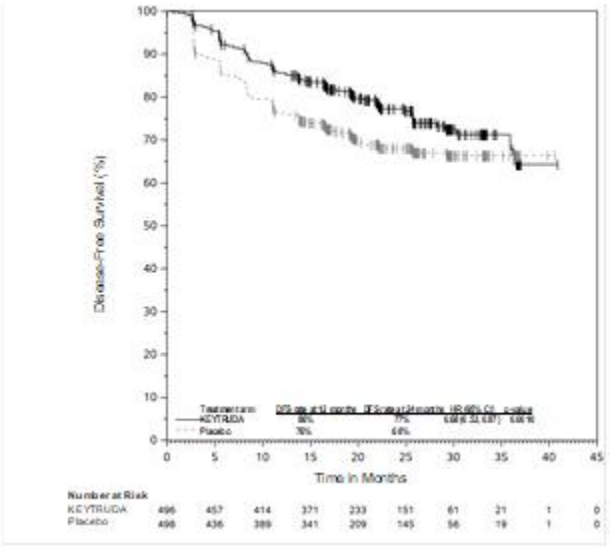
표 51. 유효성 결과 (KEYNOTE-564)

평가 지표	이 약 200 mg 3 주마다 n=496	위약 n=498

무질병 생존(DFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	109 (22%)	151 (30%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR	NR
위험비(HR)*(95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)	
p-값	0.0010†	
24 개월 시점에서의 무질병 생존(DFS) 비율 (95% CI)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함 †층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함 NR = 도달하지 않음		

이 연구는 이 약 투여시 위약 대비 DFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 28. KEYNOTE-564 치료군의 무질병 생존(DFS) Kaplan-Meier 곡선



자궁내막암(Endometrial carcinoma)

KEYNOTE-775: 이전에 전신 요법으로 치료 경험이 있는 진행성 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 렌바티닙 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 공개 라벨 임상시험인 KEYNOTE-775에서 이전에 수술 전 보조요법(neoadjuvant)과 수술 후 보조요법(adjuvant)을 포함한 모든 요법에서 적어도 하나의 백금기반 화학치료요법으로 투약 경험이 있는 진행성 자궁내막암 827명의 환자에서 조사되었다. 이 임상시험에서는 암 육종을 포함하는 자궁내막 육종이거나 활동성 자가면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다. 무작위는 MMR 상태 (dMMR 또는 [dMMR이 없는] pMMR)로 층화되었다. pMMR인 경우에는 ECOG 수행 상태, 지리적 위치, 골반 방사선 치료 이력에 따라 다시 층화되었다. 환자는 다음의 치료군에 무작위 배정(1:1)되었다:

• 이 약 200mg을 매 3주마다 정맥 투여하며 렌바티닙 20 mg을1일 1회 경구 투여와 병용

• 연구자의 선택으로 독소루비신 60mg/m^2을 매 3주마다 투여하거나, 파클리탁셀 80mg/m^2을 매 1주 간격으로 투여하며 3주 투약 후 1주 휴약

이 약과 렌바티닙 병용요법은 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나 전, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여되었고, 또는 이 약의 경우 최대 24개월까지 투여되었다. 이 약의 투여는 환자가 치료에 내약성을 보이고 연구자가 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST 1.1로 정의된 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주마다 수행되었다. 1차 유효성 지표는 전체 생존(OS) 및 RECIST 1.1에 따른 BICR평가에 근거한 무진행생존(PFS)이었다.

총 827명의 환자는 무작위 배정되어, 411명의 환자는 이 약과 렌바티닙 병용요법군 그리고 연구자의 선택에 따라 306명은 독소루비신 또는 110명은 파클리탁셀 투약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 연령 50%, 백인 61%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 59%, ECOG PS 1 41% 그리고 84%는 pMMR 종양 상태였다. 조직학적 유형은 자궁내막양암종 60%, 장액성 26%, 투명세포암종 6%, 혼합 5%, 그리고 이 외 3%였다. 모든 827명의 자궁내막암 환자는 이전의 전신 요법으로 치료 경험이 있었다: 1회 69%, 2회 28%, 3회 또는 그 이상의 전신 요법 3%. 37%의 환자는 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 경험만 있었다.

pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 697명의 유효성 결과는 표 52에 요약되어있다.

표 52. KEYNOTE-775의 유효성 결과

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암	
평가 지표	매 3주마다 이 약 200mg+렌바티닙 n=346	독소루비신 또는 파클리탁셀 n=351
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수(%)	165 (48%)	203 (58%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
위험비(HR)* (95% CI)	0.68 (0.56, 0.84)	
p-값†	0.0001	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수(%)	247 (71%)	238 (68%)
중앙값(개월) (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
위험비(HR)* (95% CI)	0.60 (0.50, 0.72)	
p-값†	<0.0001	

*Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함

†로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

이 연구는 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 군에서 이 약과 렌바티닙과의 병용투여시 표준 요법 대비 OS및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 29. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 전체 생존(OS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)

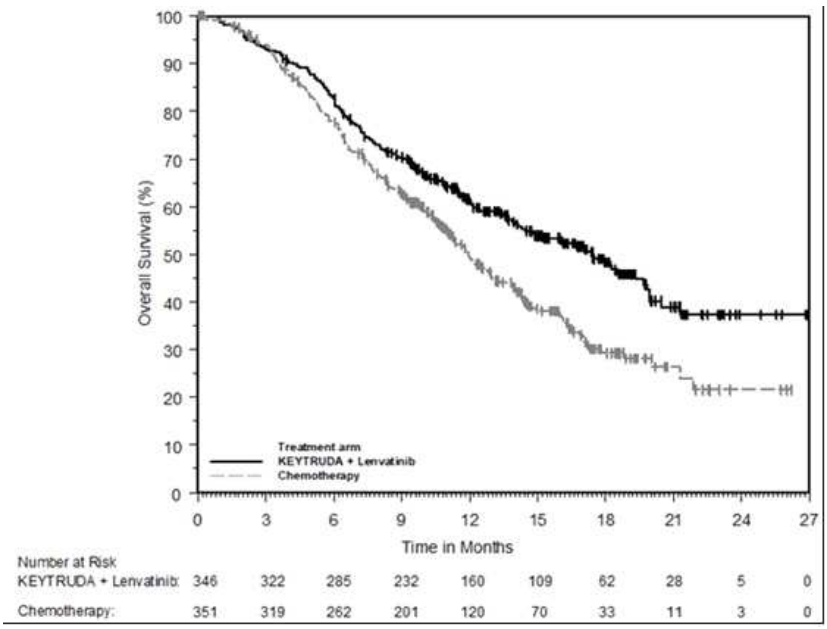
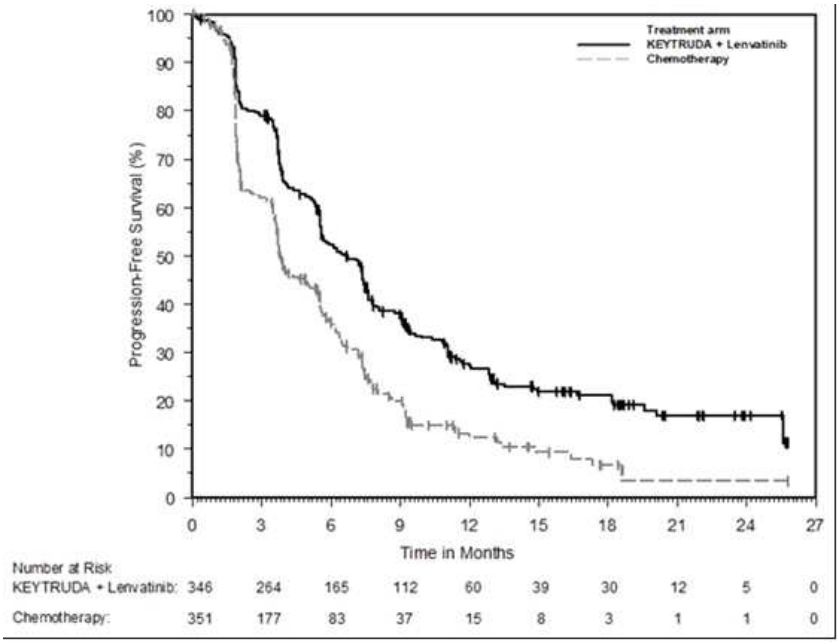


그림 30. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-146: 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 공개 임상시험

렌바티닙과 병용한 이 약의 유효성은 임의의 환경에서 적어도 하나의 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인된 자궁내막암 환자 108명을 대상으로 비무작위, 다기관, 공개 임상, 다중 코호트(multi-cohort) 임상시험인 KEYNOTE-146에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 활성 자가면역질환 환자 또는 면역억제 치료가 필요한 환자는 제외했다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생 또는 연구진 평가시 질병의 진행이 확인되기 전까지 3주마다 1회 이 약 200 mg 정맥 투여를 렌바티닙 20 mg 1일 1회 경구 투여와 병용하였다. 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 이 약 및 렌바티닙의 투여는 허용되었다. 이 약은 최대 24개월까지 투여되었으며, 렌바티닙은 24개월 이후에도 투여될 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 기준 시점에 진행된 이후 24주차까지 6주마다, 그 후에는 9주마다 수행되었다. 주요 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

108명의 환자 중, 87%(n=94)는 MSI-H 또는 dMMR을 나타내지 않았으며, 10%(n=11)는 MSI-H 또는 dMMR를 나타냈으며, 3%(n=3)에서는 상태를 알 수 없었다. MSI-H 또는 dMMR을 나타내지 않는 94명의 환자의 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 66세, 65세 이상 62%, 백인 86%, 흑인 6%, 동양인 4%, 그리고 기타 인종 3%였다. ECOG PS 0(52%) 또는 1(48%)이었다. 이 환자들 94명 모두 자궁내막암에 대한 이전의 전신 치료를 받았다. 51%는 1가지, 38%는 2가지, 11%는 3가지 이상의 이전의 전신치료를 받았다.

유효성 결과는 표 53에 요약되어있다.

표 53. MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자의 유효성 결과

평가 지표	이 약 및 렌바티닙 n=94*
최상의 객관적 반응†	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	38.3% (29, 49)
완전 반응(CR)	10.6%

부분 반응(PR)	27.7%
반응지속기간(DoR)[†]	
중앙값(개월) (범위)	NR (1.2+, 33.1+)[‡]
≥12 개월 반응지속기간(DoR)의 %	51%[§]
반응까지의 시간	
중앙값(개월) (범위)	1.4 (1.1, 8.0)
무진행생존(PFS)[†]	
중앙값(개월) (95% CI)	5.4 (4.4, 7.6)
전체생존(OS)	
중앙값(개월) (95% CI)	16.4 (13.5, 25.9)

[*]추적 조사 기간의 중앙값 18.7개월

[†]RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

[‡]독립적 검토로 응답한 환자(n=36)에 근거함

[§]Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 8명의 환자 포함

[+]진행중임을 나타냄

NR = 도달하지 않음

이 연구는 이 약 및 렌바티닙 병용투여시 ORR 및 DOR에 대한 임상적으로 유의미한 결과를 보였다.

고빈도-현미부수체 불안정성 암 (Microsatellite Instability-High Cancer)

KEYNOTE-158: 표준요법 이후 진행된 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-Colorectal Cancer, non-CRC) 환자 대상의 공개 임상시험

이 약의 유효성은 자궁내막암(n=49), 위암(n=24), 담도암(n=22), 췌장암(n=22), 소장암(n=19) 또는 난소암(n=15) 환자 총 151명을 포함하여 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-CRC) 환자 233명을 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제 2상 임상시험(KEYNOTE-158)에서 평가되었다. 조직학적 소견에 관계없이 MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 첫 1년은 9주마다, 이후에는 12주마다 수행되었다.

자궁내막암 환자 49명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 65세(65세 이상 53%), 백인 90%, 동양인 4%, 흑인 4% 및 ECOG PS 0(49%) 및 1(51%)이었다. 96%가 M1 질환을, 4%가 M0 질환으로 확인되었다. 49%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 위암 환자 24명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 67세(65세 이상 58%), 남성 63%, 백인 50%, 동양인 46% 및 ECOG PS 0(50%) 및 1(50%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 58%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 담도암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 61세(65세 이상 41%), 남성 73%, 백인 91%, 동양인 9% 및 ECOG PS 0(45%) 및 1(55%)이었다. 82%가 M1 질환으로, 18%가 M0 질환으로 확인되었다. 41%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 췌장암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(65세 이상 32%), 남성 59%, 백인 82%, 동양인 5% 및 ECOG PS 0(64%) 및 1(36%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 77%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 소장암 환자 19명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 60세(65세 이상 37%), 남성 63%, 백인 84%, 동양인 16% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 37%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 난소암 환자 15명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 55세(65세

이상 27%), 백인 80%, 동양인 6.7% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 73%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 추적관찰 중앙값은 자궁내막암에 대해 24.4개월(범위: 0.5~34.2), 위암에 대해 23.3개월(범위: 1.4~32.6), 담도암에 대해 12.5개월(범위: 1.1~30.9), 췌장암에 대해 4.0개월(범위: 0.4~33.6), 소장암에 대해 20.6개월(범위: 4.2~33.4), 그리고 난소암에 대해 13.1개월(범위: 2.8~24.2)였다. 유효성 결과는 표 54과표 55에 요약되어있다.

표 54. MSI-H 자궁내막암 또는 난소암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

평가 지표	자궁내막암 (n=49)	난소암 (n=15)
객관적 반응률(ORR)*		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	57% (42.2, 71.2)	33% (11.8, 61.6)
완전 반응(CR)	16%	20%
부분 반응(PR)	41%	13%
반응지속기간(DoR)*		
중앙값(개월) (범위)	NR (2.9, 27.0+)	NR (4.2, 20.7+)
≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %†	74.1%	NR
반응까지의 시간		
중앙값(개월) (범위)	2.2 (1.3, 10.6)	2.0 (1.8, 4.2)
무진행 생존(PFS)*		
중앙값(개월) (95% CI)	25.7 (4.9, NR)	2.3 (1.9, 6.2)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	58%	26.7%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	51%	NR
전체 생존(OS)		
중앙값(개월) (95% CI)	NR (27.2, NR)	NR (3.8, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	73.5%	73.3%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	69.1%	64.2%

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

표 55. MSI-H 위암, 담도암, 췌장암 또는 소장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

평가 지표	위암 (n=24)	담도암 (n=22)	췌장암 (n=22)	소장암 (n=19)
객관적 반응률(ORR)*				
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	46% (25.6, 67.2)	41% (20.7, 63.6)	18% (5.2, 40.3)	42% (20.3, 66.5)
완전 반응(CR)	17%	9%	5%	16%
부분 반응(PR)	29%	32%	14%	26%
반응지속기간(DoR)*				
중앙값(개월) (범위)	NR (6.3, 28.4+)	NR (4.1+, 24.9+)	13.4 (8.1, 16.0+)	NR (4.3+, 31.3+)
≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %†	91%	88%	NR	100%
반응까지의 시간				
중앙값(개월) (범위)	2.4 (1.9, 4.2)	2.4 (1.9, 4.2)	2.1 (1.9, 2.1)	2.1 (1.9, 4.2)

무진행 생존(PFS)*				
중앙값(개월) (95% CI)	11.0 (2.1, NR)	4.2 (2.1, NR)	2.1 (1.9, 3.4)	9.2 (2.3, NR)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	48%	34%	15.6%	46%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	44%	34%	NR	46%
전체 생존(OS)				
중앙값(개월) (95% CI)	NR (7.2, NR)	24.3 (6.5, NR)	4.0 (2.1, 9.8)	NR (10.6, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	65.2%	61.9%	22.7%	73.7%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	60.9%	50.6%	22.7%	55.3%

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

고빈도-현미부수체 불안정성 직결장암 (Microsatellite Instability-High Colorectal cancer)

KEYNOTE-177: MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 대상에서 1차 치료로서의 대조 임상시험

이 약의 유효성은 치료 경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성인 MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 307명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-177에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 지역에서 사용하는 각 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다. 자가면역 질환이나 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다.

환자들은 이 약 200mg을 3주마다 정맥투여하거나 연구진의 선택으로 다음의 화학요법제를 2주마다 정맥투여하는 것으로 무작위(1:1) 배정되었다.

• mFOLFOX6(옥살리플라틴, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 mFOLFOX6을 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 옥살리플라틴 85 mg/m^2, 류코보린 400 mg/m^2(또는 레보류코보린 200 mg/m^2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m^2bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을400 mg/m^2투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m^2을 투약한다.

• FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 FOLFIRI를 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 이리노테칸 180 mg/m^2, 류코보린 400 mg/m^2(또는 레보류코보린200 mg/m^2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m^2bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을 400 mg/m^2투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m^2을 투약한다.

이 약 또는 화학요법제 치료는 연구진의 결정에 따라 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성의 발생 전까지 진행되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 매 9주마다 수행되었다. 화학요법제 치료에 무작위 배정된 환자에서 질병의 진행이 있는 경우 이 약이 제공되었다. 1차 유효성 지표는 무진행생존(PFS, RECIST v1.1에 따른 BICR평가에 근거) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 지표는 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 총 307명의 환자가 등록되어 이 약(n=153) 또는 화학요법제(n=154) 치료에 무작위 배정되었다. 307명의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 24-93세), 65세 이상 47%; 남성 50%; 백인 75% 그리고 동양인 16%; ECOG PS 평가 결과 0은 52%, ECOG PS 평가결과 1인 환자는 48%이었

다. 유전자 변이 상태는 BRAF V600E 25%, KRAS/NRAS 24%이었다. 베바시주맙 또는 세툭시맙 병용 여부에 상관없이 화학요법제 치료를 받은 143명의 환자 중, mFOLFOX6를 투약한 환자는 56%였고 FOLFIRI를 투약한 환자는 44%였다.

이 연구의 중간분석에서 화학요법제 투약군에 비해 이 약 치료로 무작위 배정된 환자군에서 통계적으로 유의한 PFS의 개선이 확인되었다. 최종 OS 분석에서는 화학요법제 투약군과 이 약 투약군 간의 통계적으로 유의한 차이가 확인되지는 않았으나, 화학요법제 투약군에 무작위 배정된 환자의 60%에서 이 약을 포함한 항 PD-1/PD-L1요법 투약을 위해 교차하였다. 최종 분석 시점에서 추적조사기간 중앙값은 38.1개월(범위:0.2-58.7개월)이었다.

표 56. MSI-H 직결장암 환자에서의 1차 치료로서 유효성 결과 (KEYNOTE-177)

평가 지표	이 약 200 mg 매 3주에 1회 n=153	화학요법제 n=154
무진행 생존(PFS)*		
사건 발생 환자 수(%)	82 (54%)	113 (73%)
중앙값(개월) (95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
위험비(HR)*†(95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	
p-값‡	0.0002	
전체 생존 (OS)§		
사건 발생 환자 수(%)	62 (41%)	78 (51%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
위험비(HR)†(95% CI)	0.74 (0.53, 1.03)	
p-값¶	0.0359	

*PFS의 위험비 값은 최종분석에서도 유지되었다.
†Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함
‡로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함(유의수준 0.0117과 비교)
§최종 분석결과에 기초함
¶다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음
NR=도달하지 않음

그림 31. KEYNOTE-177 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

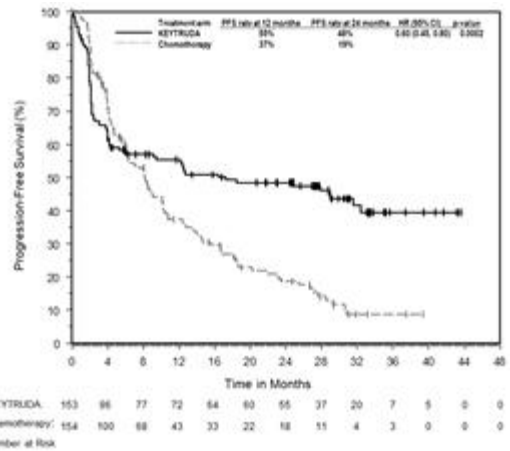
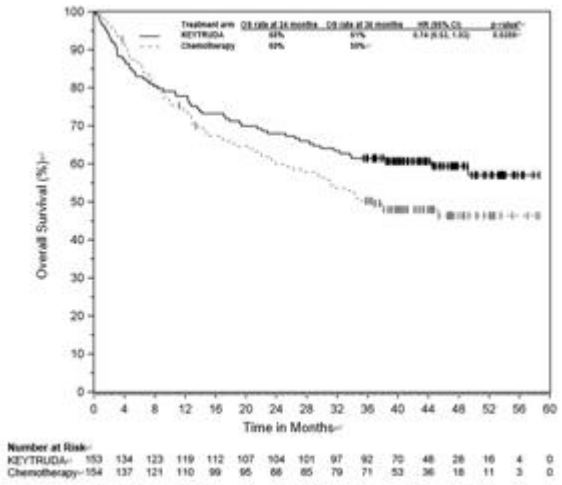


그림 32. KEYNOTE-177 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)*



*프로토콜에서 지정한 최종 분석시점

†다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

KEYNOTE-164: 이전에 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 경험이 있는 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(Colorectal Cancer, CRC) 환자 대상의 공개 임상시험

이 약의 유효성은 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(CRC) 환자를 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제 2상 임상시험(KEYNOTE-164)에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 결정되었다. 유효성은 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 이후에도 진행된 진행성 MSI-H 또는 dMMR CRC 환자 124명에서 평가되었다[코호트 A(n=61), 코호트 B(n=63)]. 자가 면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 수행되었다.

코호트 A에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 53세(65세 이상 31%), 남성 59%, 백인 69%, 동양인 31%, 그리고 ECOG PS 0(48%) 및 1(52%)이었다. 모든 환자들은 이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 CRC 환자였다. 98%가 MSI-H 또는 dMMR 종양을 나타냈으며, 90%가 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 코호트 B에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 59세(65세 이상 40%), 남성 52%, 백인 67%, 동양인 22%, 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 94%가 M1 질환으로, 6%가 M0 질환으로 확인되었다. 모든 환자가 적어도 1가지의 이전의 치료를 받았으며, 62%는 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다.

코호트 A에서 61명 및 코호트 B에서 63명 환자에 대한 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 31.3개월(범위: 0.2~35.6) 및 24.2개월(범위: 0.1~27.1)이었다. 유효성 결과는 표 57에 요약되어있다.

표 57. MSI-H 직결장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-164)

평가 지표	코호트 A (n=61)	코호트 B (n=63)
객관적 반응률(ORR)*		

객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	33% (21.3, 46.0)	33% (22.0, 46.3)
완전 반응(CR)	3.3%	7.9%
부분 반응(PR)	30%	25%
반응지속기간(DoR)*		
중앙값(개월) (범위)	NR (6.2, 31.3+)	NR (4.4, 23.6+)
≥18개월 반응지속기간(DoR)의 %†	95%	95%
반응까지의 시간		
중앙값(개월) (범위)	4.3 (1.8, 24.9)	3.9 (1.8, 12.5)
무진행 생존(PFS)*		
중앙값(개월) (95% CI)	2.3 (2.1, 8.1)	4.1 (2.1, 18.9)
12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	34%	41%
24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율	31%	37%
전체 생존(OS)		
중앙값(개월) (95% CI)	31.4 (21.4, NR)	NR (19.2, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	72%	76%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	55%	63%

*RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

†Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

삼중음성 유방암(Triple-Negative Breast cancer)

KEYNOTE-522: 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

이 약의 유효성은 수술 전 보조요법으로서 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드와의 병용 요법 및 수술 후 보조요법으로서 단독 요법의 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-522에서 평가되었다. 주요 선정 기준은 PD-L1 발현에 관계없이 이전의 치료 경험이 없는 새로 진단된 고위험 조기 삼중음성 유방암(림프절 침범이 있는 경우 종양크기 지름이 >1 cm이면서 지름 ≤2 cm, 또는 림프절 침범에 관계없이 종양크기 지름 >2 cm) 환자였다. 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다. 무작위배정은 림프절 침범 상태(양성 vs. 음성), 종양 크기(T1/T2 vs. T3/T4), 그리고 카보플라틴 처방(매 3주마다 vs. 매주)에 따라 층화되었다.

• 수술 전 보조요법

환자들은 아래 화학요법과 병용하여 이 약 200 mg을 3주마다 8회 또는 위약을 투여받았다.

(1-4주기)

- 카보플라틴: 1일차에 매 3주마다 AUC 5 mg/mL/min 또는 1-4주기의 1일, 8일, 15일차에 매주 AUC 1.5 mg/mL/min
- 파클리탁셀: 매주 1일, 8일, 15일차에 80 mg/m^2

(5-8주기)

- 1일차에 매 3주마다 독소루비신 60 mg/m^{2}또는 에피루비신 90 mg/m^2
- 사이클로포스파마이드: 1일차에 매 3주마다 600 mg/m^2

• 수술 후 보조요법

- 이 약 200 mg 또는 위약을 매 3주마다 총 9주기 동안 투여

이 약 또는 위약을 사용한 치료는 치료 완료(17주기), 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 수술 후 질병 재발, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 지속되었다.

일차 유효성 평가지표는 병리학적 완전반응(pCR) 비율과 무사건생존율(EFS)이었다.

pCR: 유방과 림프절에 침습성 암이 없는 상태(ypT0/Tis ypN0)

총 1174명의 환자가 무작위 배정되어, 784명의 환자는 이 약군 그리고 390명의 환자는 위약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 49세(범위: 22-80세), 65세 이상 연령 11%; 여성 99.9%; 백인 64%, 아시아인 20%, 흑인 5%, 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 2%; ECOG PS 0 87%, ECOG PS 1 13%; 폐경 전 56%, 폐경 후 44%; 원발성 종양 1 (T1) 7%, T2 68%, T3 19%, T4 7%; 림프절 침범 0 (N0) 49%, N1 40%, N2 11%, N3 0.2%; 종합 병기 II기 환자 75% 및 III기 환자 25%.

유효성 결과는 표 58 및 그림 33에 요약되어 있다.

표 58. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-522)

평가 지표	매 3주마다 이 약 200 mg + 화학요법 / 매 3주마다 이 약 200 mg	위약 + 화학요법 / 위약
병리학적 완전반응(pCR (ypT0/Tis ypN0)*)	n=669	n=333
pCR 비율(%), (95% CI)	64.0 (60.2, 67.6)	54.7 (49.1, 60.1)
치료 차이 (%) 추정 (95% CI)†	9.2 (2.8, 15.6)	
p-값	0.00221	
무사건생존율(EFS)‡	n=784	n=390
사건 발생 환자 수(%)	123 (16%)	93 (24%)
24개월에서의 EFS 비율 (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
위험비 (95% CI)§	0.63 (0.48, 0.82)	
p-값¶	0.00031	

*사전 지정된 pCR 최종 분석에 기초함 (유의수준 0.0028과 비교)

†림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

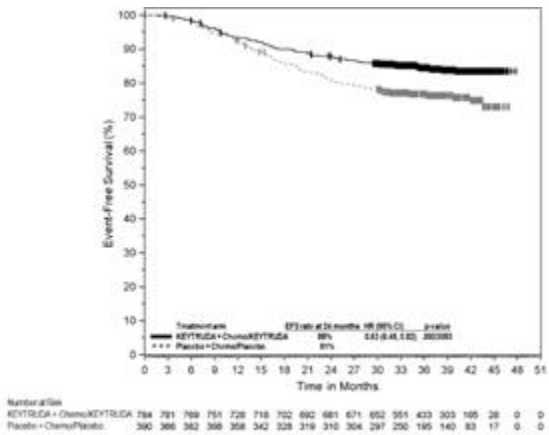
‡사전 지정된 EFS 중간 분석에 기초함 (유의수준 0.0052와 비교)

§치료를 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 공변량으로 하는 에프론의 타이 처리 방법(Efron's method of tie handling)을 이용한 Cox 회귀 모델을 기초로 함

¶림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

이 연구는 시험군(이 약+항암화학요법/이 약)이 대조군(위약+항암화학요법/위약) 대비 pCR 및 EFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 33. KEYNOTE-522 치료군의 무사건생존율(EFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-355: 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

이 약의 유효성은 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 조사되었다. 주요 피험자 선정 기준은 PD-L1발현에 관계없이 이전의 화학요법 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자였다. I-III기 유방암에 대한 완치목적 치료 완료 6개월 후 국소 또는 원위 질병재발이 있는 환자, (신)보조요법으로 안트라사이클린 전신 치료를 받은 경우이거나 안트라사이클린에 금기인 환자를 등록하였다. 이전 선행요법으로 탁산 제제 젬시타빈 또는 백금 제제를 완치목적으로 투여한 환자의 경우 투여후 12개월 이상인 경우에만 동일계열의 화학요법 투여가 가능했다.

환자는 위약군 또는 이 약군에 무작위 배정(1:2)되었고, 화학요법(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀 vs. 젬시타빈과 카보플라틴), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx^{TM}키트에 따른 종양 PD-L1 발현(CPS≥1 vs. CPS<1), 그리고 수술 전 보조요법(neoadjuvant)치료로 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs.아니오)에 따라 층화되었다.

위약 또는 이 약 200mg을 매 3주 1일차에 투여하며, 다음 세 가지 화학요법 중 하나를 선택하여 병용투여한다.

- 알부민 결합 파클리탁셀 100mg/m^{2}을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여
- 파클리탁셀 90mg/m^{2}을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여
- 젬시타빈 1000mg/m^{2}과 카보플라틴 AUC 2mg/mL/min을 매 21일 간격으로 1일, 8일 차에 병용 투여

이 약 또는 위약 치료는 연구자로부터 RECIST 1.1에 따른 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 이 약의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익을 도출하는 것으로 간주되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주, 16주, 24주차에 수행되었으며, 이 후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다.

1차 유효성 지표는 종양 PD-L1 발현이 CPS≥10인 환자에서의 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)이었다. 2차 유효성 지표는 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

총 847명의 환자는 무작위 배정되어, 566명의 환자는 이 약 그리고 281명의 환자는 위약 투여군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 53세 (범위:22-85세), 65세 이상 연령 21%; 여성 100%; 백인 68%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 60%, ECOG PS 1 40% 그리고 68%는 폐경 상태였다. 75%의 환자에서 CPS ≥1의 종양 PD-L1 발현을, 38%의 환자에서 CPS≥10의 종양 PD-L1발현을 나타냈다.

유효성 결과는 표 59,그림 34 및 그림35에 요약되어 있다.

표 59. PD-L1 발현 CPS≥10인 삼중음성 유방암 환자에서의 유효성 결과

평가 지표	이 약+ 항암화학요법제* n=220	위약+ 항암화학요법제* n=103
전체생존(OS)†		
사건 발생 환자 수(%)	155 (70%)	84 (82%)
중앙값(개월) (95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
위험비(HR)‡(95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
p-값§	0.0093	
무진행 생존(PFS)¶,#		
사건 발생 환자 수(%)	136 (62%)	79 (77%)
중앙값(개월) (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)

위험비(HR)‡(95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)
p-값§	0.0012

*항암화학요법제: 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴
†사전 지정된 최종 분석에 기초함
‡연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)를 치료의 공변량으로 층화한 Efron 분석(Efron's method of tie handling)의 Cox 회귀 모델에 기초함
§연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)의 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값
¶RECIST 1.1에 따른 BICR 평가
#사전 지정된 중간 분석에 기초함

이 연구는 PD-L1 발현 CPS≥10군에서 화학요법 대조군 대비 이 약과 화학요법 병용한 시험군에서 PFS 및 OS에서 통계적 유의성을 입증하였다. 하위군 분석결과 대부분 일관적인 치료적 유익성을 보였으나, 무질병기간(Disease Free Interval)에 따른 하위군 분석 결과 중 '12개월 이내 재발한 종양 PD-L1 발현 CPS≥10인 환자군의 경우' 이 약과 화학요법제 병용군(n=49)과 위약과 화학요법제(n=17) 병용군의 무진행생존 중앙값은 각각 7.5개월과 7.2개월, 전체생존 중앙값은 각각 17.4개월과 19.7개월을 보였다.

그림 34. KEYNOTE-355 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (CPS≥10)

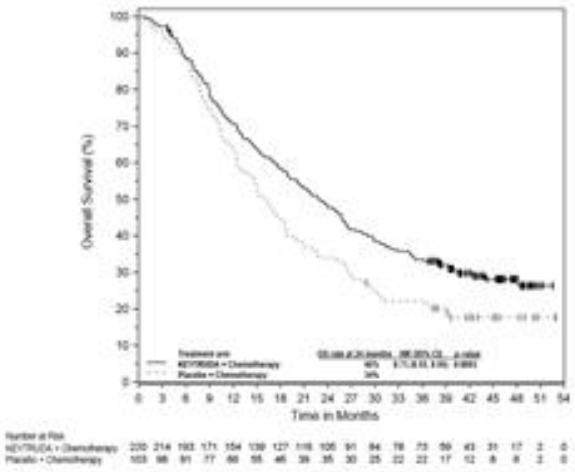
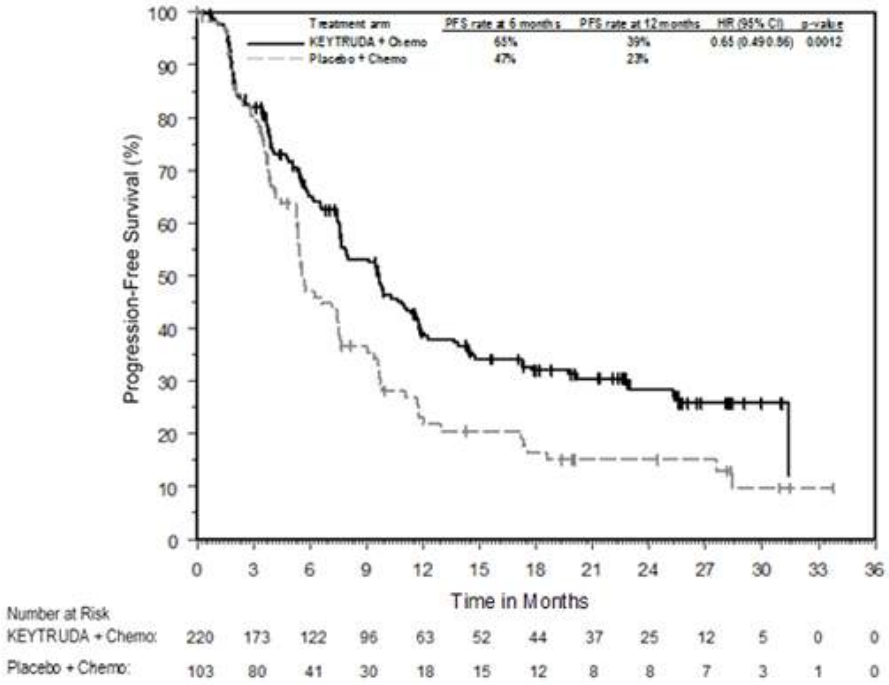


그림 35. KEYNOTE-355 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (CPS≥10)



자궁경부암(Cervical Cancer)

KEYNOTE-826: 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

방사선 감광제로 사용된 경험을 제외하고 이전에 항암화학요법 치료 경험이 없는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자 617명을 대상으로 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴과의 병용요법으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-826에서 조사되었다. 환자는 PD-L1 발현 상태와 관계없이 등록되었다. 지난 2년 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 초기 진단시점에서 전이 상태, 베바시주맙 포함 여부, 종양 PD-L1 발현(CPS<1 vs. CPS 1에서 <10 vs. CPS≥10)에 따라 층화되었다. 환자들은 다음 네가지 항암화학요법 중 연구자가 선택한 항암화학요법과 이 약 200mg 또는 위약 두 군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다.

- 파클리탁셀 175mg/m^2+ 시스플라틴 50mg/m^2
- 파클리탁셀 175mg/m^2+ 시스플라틴 50mg/m^2+ 베바시주맙 15mg/kg
- 파클리탁셀 175mg/m^2+ 카보플라틴 AUC 5mg/mL/min
- 파클리탁셀 175mg/m^2+ 카보플라틴 AUC 5mg/mL/min + 베바시주맙 15mg/kg

모든 연구 치료는 각 3주 치료 주기 중 1일차에 투여되었다. 시스플라틴은 각 3주 치료 주기 중 2일차에 투여가 가능했다. 파클리탁셀과 백금 화학요법은 최대 6주기까지 투여가 가능하였으며 연구자에 의해 6주기 이상 투여하는 것이 허용되었다. 이 약의 치료는RECIST 1.1에 따른 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 이 약의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 9주차에 수행되었으며, 이 후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 무진행 생존(PFS)였다.

이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 51세 (범위:22-82세), 65세 이상 연령 16%; 백인 58%, 아시아인 18%, 흑인 1%, 히스패닉 또는 라틴계 37%; ECOG PS 0 56%, ECOG PS 1 43%;

89%의 환자에서 CPS ≥1의 종양 PD-L1 발현; 63%의 환자가 베바시주맙 치료를 받음; 선암 23%, 선편평상피세포암 5%; 원격 전이와 관계없이 지속성 또는 재발성 질환의 환자 중 이전에 항암 방사선 치료만을 받은 환자는 39%, 항암방사선 치료와 수술을 받은 환자는 17%였다.

유효성 결과는 표 60, 그림 36및 그림 37에 요약되어 있다.

표 60. KEYNOTE-826에서 CPS 1이상인 군의 유효성 지표

평가지표	매 3주마다 이 약 200mg + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=273	위약 + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=275
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	118 (43.2)	154 (56)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (19.8, NR)	16.3 (14.5, 19.4)
위험비(HR)†(95% CI)	0.64 (0.50, 0.81)	
p-값‡	0.0001	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	157 (57.5)	198 (72.0)
중앙값(개월) (95% CI)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
위험비(HR)†(95% CI)	0.62 (0.50, 0.77)	
p-값§	<0.0001	

*항암화학요법 (파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

†Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model)에 기초함

‡층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함 (알파경계값 0.00549와 비교됨)

§층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함 (알파경계값 0.00144와 비교됨)

NR = not reached

이 연구는 이 약 200mg을 3주마다 투여시 위약 대비 OS 및 PFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

그림 36. KEYNOTE-826에서 CPS 1이상인 군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

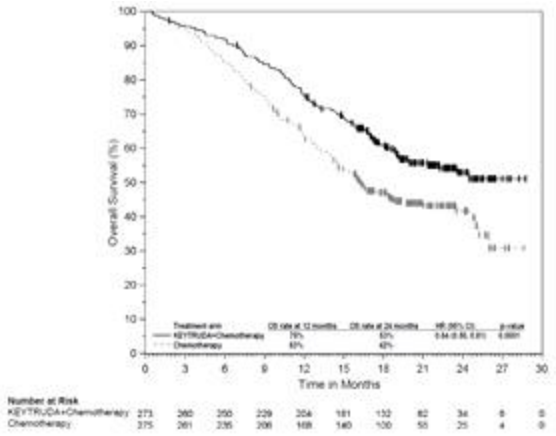
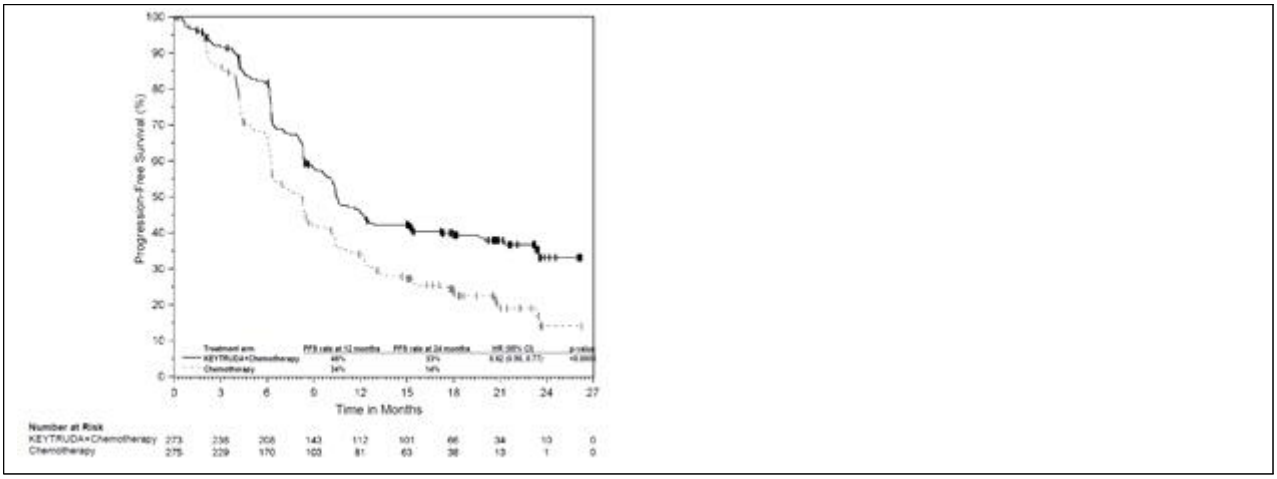


그림 37. KEYNOTE-826에서 CPS 1이상인 군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

1) 비소세포폐암 (유전자재조합의약품과-1421, 2023.11.20)

2) 위암 (유전자재조합의약품과-1354호, 2023.11.07.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.11.22.	사전검토 완료
보완요청일자		-
보완접수일자		-
최종처리일자	2023.12.19.	사전검토 완료

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경

1. 새로운 효능·효과

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 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]

[비소세포폐암]

이 약은 '절제 가능한 Ⅱ기, ⅢA기 또는 ⅢB기(T3-4N2) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법'으로서 효능효과 추가를 신청하였으며 이에 대한 근거로 1건의 3상 시험 연구결과(KEYNOTE-671)을 제출함.

OS, EFS(무사건생존)가 KEYNOTE-671의 유효성 1차 평가변수이며 다음과 같이 1차 유효성 평가변수를 통해 이 약의 임상적 유익성을 입증하였음. IA2 (2차) 중간분석결과가 발표되었으며 주요 1차 유효성 평가 변수 중의 하나인 OS 가설에 대한 공식 검정까지 수행 완료되어 그 결과를 제출하였음. OS HR 0.72 (95% CI: 0.56, 0.93), 단측 p 값=0.00517 (p 값 경계=0.005426). EFS는 HR 0.59 (95% CI: 0.48, 0.72), p <0.00001 로 펨브롤리주맙군에 1차와 마찬가지로 유효한 결과를 나타냄. EFS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 47.2 개월, 위약군에서 18.3 개월이었음. PD-L1 발현 정도 단계에 따라 다양하게 나누어 하위분석을 실시함. PD-L1 발현 수준과 관계없이 이 약의 치료적 이익을 기대할 수 있을 것으로 사료됨.

KEYNOTE-671 의 결과는 절제 가능한 Ⅱ, ⅢA, or ⅢB(T3- 4N2)기 NSCLC 환자에 펨브롤리주맙을 수술전 보조요법으로써 백금 기반 항암화학요법과 함께 투여한 후 수술 후 보조요법으로써 단독 투여하는 치료요법이 펨브롤리주맙 단독요법의 확립된 프로파일과 각 항암화학요법 구성요소의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하며, 수용 가능하고 조절 가능한 안전성 프로파일을 가진다는 것을 입증함. 전체적으로 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 밝혀진 바 없음. 펨브롤리주맙 투여군의 참여자에서 발생한 특별관심 이상사례의 빈도와 중증도는 펨브롤리주맙의 기존 안전성프로파일과 일관됨. NSCLC 조건에서 새

롭게 확인된 면역 매개 이상사례는 없었음.
주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며, 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨. 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[위암]

이전에 치료받은 적이 없는 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(KEYNOTE-811)에서 표준치료 대비 표준치료와 병용한 이 약의 PFS를 비교한 결과 HR 0.72(95% CI: 0.60, 0.87), p=0.0002(유의수준 0.0012795(단측))으로 이 약의 임상적 유익성을 입증하였음. CPS≥1 하위군에서는 임상적으로 의미있는 OS 개선이 확인되었고(HR=0.79[95% CI: 0.64, 0.98]), OS에 대한 KM 곡선은 조기에 분리되어 분리상태를 유지하였음. 또한 CPS≥1 하위군의 ORR 및 DOR 결과도 일차 평가변수 결과와 유사하였음. 따라서 CPS≥1 하위군에서 이 약의 임상적 유익성은 확인되었다고 판단됨. 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며, 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨. 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

- 3L+ Third-line therapy (participants who have received 2 prior therapies) 3차 선택 요법 (2가지 이전 요법을 받은 시험대상자시험대상자)
- 5-FU 5-fluorouracil 5-플루오로우라실
- AE Adverse event, 이상사례
- AEOSI Adverse event of special interest, 특별 관심대상 이상사례
- APaT All participants as treated, 투여받은 모든 시험대상자
- AST Aspartate aminotransferase 아스파라진산 아미노전이효소
- BICR Blinded independent central review, 눈가림된 독립적 중앙검토
- CAPOX Capecitabine plus oxaliplatin 카페시타빈+옥살리플라틴
- CI Confidence interval, 신뢰구간
- CPS Combined positive score 복합양성점수
- DCO Database cutoff, 데이터마감일
- DCR Disease control rate, 질병 조절률
- DOR Duration of response, 반응기간
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group 미국 동부종양학협력그룹
- EORTC QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 유럽 암 연구 및 치료 기관의 삶의 질 질문지-C30
- EORTC QLQ-STO22 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22 유럽 암 연구 및 치료 기관의 삶의 질 질문지-STO22
- EQ-5D-5L EuroQoL-5 Dimension Questionnaire 유럽 삶의 질 5개 영역 5개 수준 질문지

- E-R Exposure-response 노출-반응
- FP cisplatin plus 5-fluorouracil 시스플라틴+5-플루오로우라실
- HER2 Human epidermal growth factor receptor 2 사람상피성장인자수용체2
- HNSCC Head and neck squamous cell carcinoma 두경부편평세포암
- HR Hazard ratio, 위험비
- IA Interim analysis 중간분석
- IFN γ Interferon gamma 인터페론감마
- IHC Immunohistochemical 면역조직화학
- IL-2 Interleukin 2 인터루킨-2
- ITT Intention to treat 배정된 대로
- KM Kaplan-Meier 카플란 마이어
- LVEF Left ventricular ejection fraction 좌심실 박출률
- NK Natural killer 자연살해세포
- NSCLC Non-small cell lung cancer 비소세포폐암N
- ORR Objective response rate 객관적 반응률
- OS Overall survival, 전체 생존
- PD Progressive disease, 질병 진행
- PD-1 Programmed cell death 1 프로그램된 세포사 수용체 1

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)
- **작용기전** : 키트루다의 주성분인 펨브롤리주맙 (pembrolizumab, MK-3475 혹은 SCH 900475, ORG 307488-0 이라고도 명명됨)은 humanized monoclonal IgG4/kappa isopyte antibody로, T-cell 에 발현된 PD1 receptor억제를 선택적으로 차단하여 억제되었던 tumor-specific cytotoxic T lymphocytes가 활성화되고 cytokine 생산 및 암세포 제거가 강화되는 등 항종양 면역체계가 강화되어 항종양 효과를 나타냄.

1.2. 기원 및 개발경위

- 키트루다주는 2015년 3월 20일자로 흑색종에 대하여 희귀의약품으로 허가된 후 2016년 4월 30일에 비소세포폐암에 대해 신약으로 허가되었다. 이후 비소세포폐암, 두경부암, 전형적 호지킨 림프종, 요로상피암, 식도암, 신세포암, 자궁내막암, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)암, 삼중음성 유방암, 자궁경부암에 대하여 허가되었다.
- 키트루다주의 이미 허가받은 사항에 1) KEYNOTE-811(IA2) 임상을 근거로 PD-L1 발현 양성 (CPS≥ 1) 으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1 차 치료에 대한 신규 효능효과를 추가하고 2) KEYNOTE-671 임상을 근거로 절제 가능한(종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법

(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법으로 신규 효능효과를 추가하기 위함이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

[비소세포폐암]

- 현재 조기 NSCLC 의 수술 전/수술 후 보조요법으로 승인된 치료제는 없다.
- 2상 NADIM II 시험에서 수술 전 보조요법으로 니볼루맙과 카보플라틴/파클리탁셀을 병용하고 뒤이어 수술 후 보조요법으로 니볼루맙을 투여한 결과 수술 전 항암화학요법을 단독으로 사용했을 때와 비교하여 24 개월 PFS (67.3% vs 52.6%; HR 0.56; 95% CI, 0.28 – 1.15)와 24 개월 OS (85.3% vs 64.8%; HR 0.37; 95% CI, 0.14 – 0.93)가 향상된 것으로 나타났다.
- NSCLC 가 아닌 다른 종양 유형에서도 수술 전후 관문 저해의 임상적 유익성이 확인되었다. 절제가능한 흑색종에 대한 최근 자료에 의하면 수술 전 펨브롤리주맙 요법 (Q3W × 3 사이클) 후 수술 후 펨브롤리주맙 요법 (Q3W × 15 cycles)은 같은 치료(Q3W × 18 사이클)를 수술 후 보조요법으로만 사용했을 때와 비교하여 EFS 를 개선시켰다. (HR 0.59; 95% CI, 0.40, 0.86)
- 수술 전 항암화학요법을 단독으로 투여받은 군과 비교하여 펨브롤리주맙-항암화학요법 군에서 EFS 가 유의하게 연장(HR 0.63; 95% CI, 0.48 – 0.82) 되었던 KEYNOTE-522의 결과에 의거하여, 조기 TNBC의 치료에 있어 수술 전 보조요법으로써 펨브롤리주맙+항암화학요법에 이어 수술 후 보조요법으로서 펨브롤리주맙을 투여하는 요법이 승인되었다.
- 펨브롤리주맙은 단독 요법 또는 화학요법과의 병용 요법으로 전이성 NSCLC 환자의 1차 및 2차 치료제 등으로 승인되어 있다. 펨브롤리주맙은 장기적인 투여와 수술 전후(수술 전 보조요법과 수술 후 보조요법 모두)에 사용이 가능한 안전성 프로파일을 가진다. EYNOTE-671은 항암화학요법을 단독으로 사용할 때보다 펨브롤리주맙과 병용할 때 반응률 이보다 높다는 근거에 기반하여, 종양이 제자리에 잔류하는 상태에서 수술 전 보조요법으로써 항암화학요법과 함께 투여할 수 있다는 펨브롤리주맙의 장점을 활용하기 위해 설계되었다. 수술 후 보조요법으로써 펨브롤리주맙 투여를 지속하면 수술 전 보조요법에 대한 종양반응과 상관없이 미세전이암에 대한 항암 면역 반응이 강화되며 질병의 재발을 예방할 수 있다.

[위암]

- 위암
  - 위암은 전세계적으로 주요 건강 문제로 남아 있다. 위암은 전세계에서 다섯 번째로 흔한 암이며 세계적으로 암 사망의 네 번째 주요 원인이다. 전세계 위암 발생률은 넓은 지리적 변이를 나타내는데 발생률이 높은 지역과 낮은 지역 사이의 차이는 15배 내지 20배이다. 위암 발생률이 높은 지역은 동북아시아, 남아메리카, 중앙아메리카 및 동유럽이다. 위암은 진단 시에 약 28%는 국소적이고, 25%는 국소진행성, 37%는 원격전이 상태에서 진단되며 5년 상대 생존율은 각각 71.8%, 32.9%, 5.9%이다.
  - HER2 과발현 위암 환자는 HER2-표적 요법의 혜택을 받을 수 있으며 위 선암에서 독립된 집단을 형성한다. HER2 (ErbB2)는 세포막을 관통해서 존재하는 티로신키나제 수용체로 위암의 HER2-양성 비율 범위는 6% ~ 34%로 추정된다.

- 위암의 치료법
  - **트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금-기반 화학요법**

    전신 화학요법은 진행성 및 전이성 위암 치료의 주요 치료법이다. 국소 진행성 절제불가 또는 전

이성 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암 환자의 1차 선택 치료를 위해 세계적으로 허용된 표준치료는 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금-기반 화학요법이다. 이러한 권장사항은 화학요법(카페시타빈 + 시스플라틴 또는 플루오로우라실 + 시스플라틴)과 병용한 트라스투주맙을 화학요법 단독투여(n=296)와 비교 평가하는 제3상, 공개-라벨, 무작위배정 대조군 ToGA 임상시험(n=298) 결과에 근거한다. 추적조사 기간 중앙값은 트라스투주맙 + 화학요법 군의 경우 18.6개월, 화학요법 단독투여 군의 경우 17.1개월이었다. 일차 평가변수인 OS는 화학요법 단독투여 군에 비해 트라스투주맙 + 화학요법 군에서 통계적으로 유의하게 개선되었다 (HR 0.74; 95% CI: 0.60, 0.91; p=0.0046). 생존 기간 중앙값은 트라스투주맙 + 화학요법 군의 경우 13.8개월, 화학요법 단독투여 군의 경우 11.1개월로 트라스투주맙 + 화학요법을 투여 받은 시험대상자의 사망 위험이 26% 감소하였다감소하였다. PFS 중앙값은 트라스투주맙 + 화학요법 군의 경우 6.7개월이었던 반면 화학요법 단독투여 군의 경우 5.5개월이었다 (HR 0.71, 95% CI: 0.59, 0.85; p=0.0002). ORR(35% vs 47%), TTP(중앙값 5.6개월 vs 7.1개월) 및 DOR(중앙값 4.8개월 vs 6.9개월)은 화학요법 단독투여 군에 비해 트라스투주맙 + 화학요법 군에서 개선되었다. 화학요법 단독투여 군에 비해 트라스투주맙 + 화학요법 군에서 가장 흔한 이상사례는 오심(63% vs 67%), 구토(46% vs 50%) 및 호중구감소증(57% vs 53%)이었다. 전체적으로 3등급 또는 4등급 이상사례 및 심장 이상사례 발생률은 두 투여군 간에 비슷하였다. 화학요법 근간을 시스플라틴-기반에서 옥살리플라틴-기반으로 확대한 제2상 HERXO 임상시험을 포함하는 다른 임상시험의 결과는 ToGA 임상시험과 일치하였다.

- 국소 진행성 절제불가 또는 전이성 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암 환자의 1차 선택 치료를 위해 표준치료를 고려하였지만 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금-함유 화학요법을 투여 받은 환자 대다수는 1년 이내에 재발하거나 치료에 반응하지 않았다. 따라서 HER2-양성 종양 환자의 결과를 개선시키기 위해 서는 새로운 치료적 접근법이 필요하다.

Table 2.5-gastric5: 1
HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암에 대한 1 차 선택 요법 요약

Line of Therapy	Approved Therapies	Median Overall Survival	Progressionfree Survival	Objective Response Rates	Reference
1L	Trastuzumab + capecitabine or fluoropyrimidine + cisplatin	13.8 months	6.7 months	47%	[Ref. 5.4: 042MMY]
1L	Trastuzumab + capecitabine + oxaliplatin chemotherapy	13.8 months	7.1 months	46.7%	[Ref. 5.4: 05LV2S]
1L	Pembrolizumab + trastuzumab + chemotherapy	NA[a]	NA[a]	74.4%[a]	[Ref. 5.4: 07YVL8]

1L=first-line treatment; GEJ=gastroesophageal junction; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IA1=interim analysis 1; NA=not available.
[a] Results are based on IA1 of KEYNOTE-811. The primary efficacy endpoints of progression-free survival and overall survival were not assessed in IA1 in accordance with the statistical analysis plan.

- 펨브롤리주맙과 트라스투주맙 및 화학요법 병용의 이론적 근거
  - NK 세포에 의한 항체-의존 세포-매개 세포독성은 트라스투주맙의 유효성에 기여한다. Junttila et al은 트라스투주맙-기반 이중특이적 항체 HER2-TDB와 항-PD-L1의 병용이 종양 성장 억제를 강화시켜 치료 반응의 속도 및 지속성을 증가시키는 병용 면역요법임이 입증되었다. 또한 비임상 연구 결과에 따르면 PD-1에 대한 mAb는 항-HER2 치료의 유효성을 상당히 증강시켰고 개선된 활성을 나타냈다.
  - 두 건의 단일군, 제2상 ISP 연구는 HER2-양성 위식도접합부암을 대상으로 펨브롤리주맙 + 트라스

투주맙 + 화학요법을 평가하였다:

· 메모리얼 슬론 케터링 암센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)에서 수행된 연구(N=37) 결과 6개월 PFS 비율(6개월 시점에 생존하고 질병 진행이 없는 시험대상자 비율로 정의됨)은 70%, ORR은 91%, DCR은 100%, PFS 중앙값은 13개월, OS 중앙값은 27.3개월이었다. 투여-관련 이상사례는 시험대상자의 97%에서 발생하였고 가장 빈번한 이상사례는 신경병증, 고혈당증, 피로, 오심, 빈혈, 설사, 구토 및 고아미노 전이 효소 혈증(transaminitis)이었으며 이러한 이상사례 대부분은 시험자에 의해 화학요법과 관련이 있다고 간주되었다. 시험대상자 2명은 투여-관련 중대한 이상사례를 경험하였다(두 명 모두 3등급 신장염으로 투여 영구중단을 초래함). 본 연구에서 투여-관련 사망은 없었다.

· 한국, 서울에 소재한 연세암센터에서 수행된 연구결과 ORR은 76.7%, DCR은 97.7%, PFS 중앙값은 8.6개월, OS 중앙값은 19.3개월이었다. 3등급 호중구감소증 39.5%를 포함하여 각각 3등급 및 4등급 투여-관련 이상사례를 경험한 시험대상자는 33명(76.7%) 및 2명(4.7%)이었다. 면역-관련 이상사례(3등급)는 4명(9.3%)에서 발생하였고 대장염(7%) 및 알레르기 반응(2.3%)을 포함하였다. 질병진행으로 인한 폐렴으로 사망한 시험대상자는 1명이었다.

KEYNOTE-811 임상승인계획서 검토서 중

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018
Gastric Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

- Trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic adenocarcinoma (See Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing [GAST-B])
  - Combination with fluoropyrimidine and cisplatin (category 1)[11]
  - Combination with other chemotherapy agents (category 2B)
  - Trastuzumab is not recommended for use with anthracyclines

First-Line Therapy
- Two-drug cytotoxic regimens are preferred because of lower toxicity.
- Three-drug cytoxic regimens should be reserved for medically fit patients with good PS and access to frequent toxicity evaluation.

Preferred Regimens
- Fluoropyrimidine (fluorouracil[c] or capecitabine) and cisplatin[12-15] (category 1)
- Fluoropyrimidine (fluorouracil[c] or capecitabine) and oxaliplatin[13,16,17]

Other Recomended Regimens
- Paclitaxel with cisplatin or carboplatin[18-20]
- Docetaxel with cisplatin[21,22]
- Fluoropyrimidine[14,23,24] (fluorouracil[c] or capecitabine)
- Docetaxel[25,26]
- Paclitaxel[27,28]
- Fluorouracil[c,e] and irinotecan[29]
- DCF modifications
  - Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil[c,30]
  - Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil[31]
  - Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B)[32]
- ECF (epirubicin, cisplatin, and fluorouracil) (category 2B)[33]
- ECF modifications (category 2B)[34,35]
  - Epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil
  - Epirubicin, cisplatin, and capecitabine
  - Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018
Gastric Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY—REGIMENS AND DOSING SCHEDULES[g]

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED CANCER (WHERE LOCAL THERAPY IS NOT INDICATED)

FIRST-LINE THERAPY

Trastuzumab (with chemotherapy)
Trastuzumab 8 mg/kg IV loading dose on Day 1 of cycle 1, then Trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days[11]
or
Trastuzumab 6 mg/kg IV loading dose on Day 1 of cycle 1, then 4 mg/kg IV every 14 days

PREFERRED REGIMENS

Fluoropyrimidine and cisplatin
Cisplatin 75–100 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 750–1000 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1–4
Cycled every 28 days[12]

Cisplatin 50 mg/m² IV daily on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2000 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day 1
Cycled every 14 days[13,14]

Cisplatin 80 mg/m² IV daily on Day 1
Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on Days 1–14
Cycled every 21 days[15]

PREFERRED REGIMENS—continued

Fluoropyrimidine and oxaliplatin
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 14 days[16]

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1
Cycled every 14 days[13]

Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on Days 1–14
Oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 21 days[17]

OTHER RECOMMENDED REGIMENS

Paclitaxel with cisplatin or carboplatin
Paclitaxel 135–200 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 75 mg/m² IV on Day 2
Cycled every 21 days[18]

Paclitaxel 90 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 50 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 14 days[19]

Paclitaxel 200 mg/m² IV on Day 1
Carboplatin AUC 5 IV on Day 1
Cycled every 21 days[20]

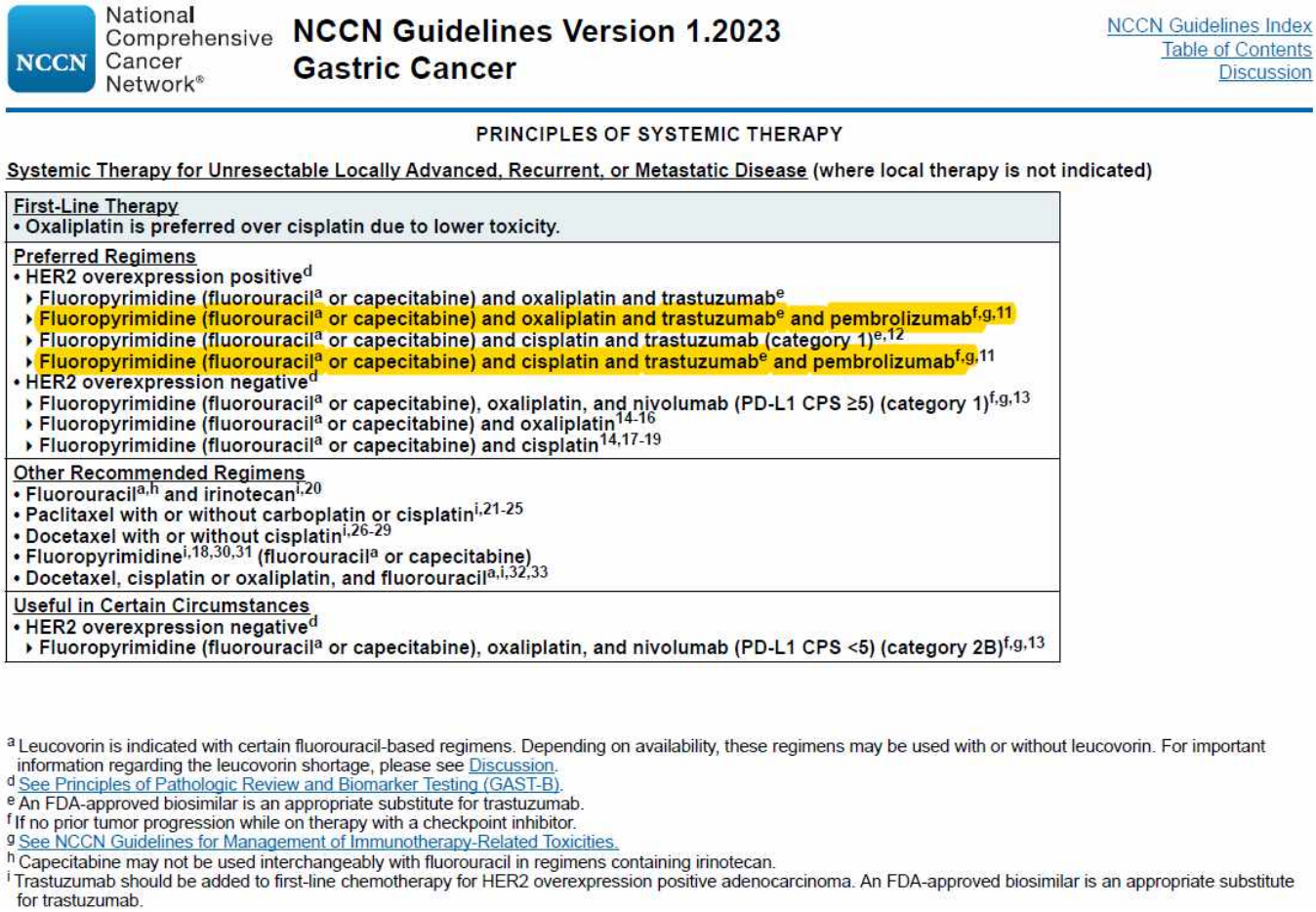
Docetaxel and cisplatin
Docetaxel 70–85 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 70–75 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 21 days[21,22]

Fluoropyrimidine
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 14 days[14]

Fluorouracil 800 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1–5
Cycled every 28 days[23]

Capecitabine 1000–1250 mg/m² PO BID on Days 1–14
Cycled every 21 days[24]

* NCCN 가이드라인(2023 ver. 1)



NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023
Gastric Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

First-Line Therapy
- Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.

Preferred Regimens
- HER2 overexpression positive[d]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[e]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[e] and pembrolizumab[f,g,11]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1)[e,12]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab[e] and pembrolizumab[f,g,11]
- HER2 overexpression negative[d]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1)[f,g,13]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and oxaliplatin[14-16]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine) and cisplatin[14,17-19]

Other Recommended Regimens
- Fluorouracil[a,h] and irinotecan[i,20]
- Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin[i,21-25]
- Docetaxel with or without cisplatin[i,26-29]
- Fluoropyrimidine[i,18,30,31] (fluorouracil[a] or capecitabine)
- Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil[a,i,32,33]

Useful in Certain Circumstances
- HER2 overexpression negative[d]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[a] or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B)[f,g,13]

[a] Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see Discussion.
[d] See Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing (GAST-B).
[e] An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.
[f] If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.
[g] See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
[h] Capecitabine may not be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.
[i] Trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpression positive adenocarcinoma. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응 (사용상의 주의사항 참고)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

[비소세포폐암]

임상시험 계획승인 (2013.04.17.)

사전검토 이력 (유전자재조합의약품과-1421, 2023.11.20)

[위암]

임상시험 계획승인 (2018.7.30)

사전검토이력 (유전자재조합의약품과-1354호, 2023.11.07.)

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

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 비소세포폐암: 미국(FDA) ToC 제출
- 위암 : 유럽(EMA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 비소세포폐암 : 임상 3상 1건 (KEYNOTE-671)
- 위암 : 임상 3상 1건 (KEYNOTE-811)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 위암: 펨브롤리주맙의 정량, ADA, NAb 분석 및 트라스투주맙의 정량, ADA 분석을 위한 밸리데이션 보고서 제출되었음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

견고하게 규명된 펨브롤리주맙의 PK 특성을 토대로, KEYNOTE-811 시험의 펨브롤리주맙+SOC군에서 관찰된 펨브롤리주맙 PK를, 펨브롤리주맙 단독요법 데이터(KEYNOTE-001, -002, -006, -010, -024 시험)에 기반하여 개발된 기존 참조 PK 모델의 예측 결과와 비교하였다.
펨브롤리주맙+SOC군에서 관찰된 펨브롤리주맙 농도-시간 프로파일을, 1차 주기(첫 투여 후)와 8차 주기 및 그 이 후(정상상태)의 200 mg Q3W 투여에 대해 참조 PK 모델을 이용하여 예측한 농도 중앙값과 90% 예측구간(PI)을 제시하였다.

KEYNOTE-811 시험의 HER2-양성인 진행성 위암 또는 GEJ 선암시험 대상자에서 얻어진 펨브롤리주맙 PK 데이터는 펨브롤리주맙 단독요법 참조모델에 기반하여 예측한 프로파일과 비교하여 투여 초기(1차주기)와 정상상태(8차주기 및 그 이 후) 모두, 투여간격 동안 일치한다. 관찰된 PK 데이터의 대부분은 참조모델의 90% PI 내에 포함되는데 이는 펨브롤리주맙 PK는 트라스투주맙 및 화학요법 병용투여의 영향을 받지 않음을 의미한다. 이 시험의 HER2-양성 진행성 위암 또는 GEJ 선암시험 대상자에서 관찰된 노출은 펨브롤리주맙 2-10 mg/kg 용량범위의 누적된 임상경험으로 확립된 안전성 노출 경계내에 충분히 포함되며, 이는 기존에 확립된 노출량 5배 마진에 걸쳐 편평한 노출-안전성 상관관계가 존재함을 보여준다.

임상시험 KEYNOTE-811의 진행성 위암 또는 GEJ 선암 시험대상자에 펨브롤리주맙 1차 주기 주입 종료

(투여 후)와 2차 주기 및 8차 주기에 펨브롤리주맙 200 mg (Q3W)을 투여한 후 관찰된 펨브롤리주맙 혈청농도를 비소세포폐암(NSCLC, KEYNOTE-024), 요로상피세포암(UC, KEYNOTE-045, KEYNOTE-052), 두경부 편평세포암(HNSCC, KEYNOTE-048, KEYNOTE-055), 전형적 호지킨 림프종(HL, KEYNOTE-087), 현미부수체불안정성암(MSI-H, KEYNOTE-158), MSI-H 대장암(MSI-H-CRC, KEYNOTE-164, KEYNOTE-177)에 대한 단독요법 임상시험에서 관찰된 결과와 비교하였다. 이는 진행성 위암 또는 GEJ 선암 시험대상자와 NSCLC, UC, HNSCC, HL, MSI-H 암시험대상자에서 측정된 상응 시점의 농도가 서로 일치함을 의미한다.

KEYNOTE-811 시험의 펨브롤리주맙+SOC군과 SOC군 모두에서 얻어진 트라스투주맙의 농도 데이터를 이용하여 비교 박스플롯(boxplot) 그래프를 작성한 결과, 트라스투주맙의 노출은 두 투여군에서 서로 유사하였다. 이는 트라스투주맙의 PK는 펨브롤리주맙 병용투여의 영향을 받지않음을 의미한다.

면역원성 평가

KEYNOTE-811 시험의 펨브롤리주맙+SOC 요법 후에 발생한 펨브롤리주맙의 면역원성 발생률은 2.1% (평가 가능한 시험대상자 326명 중 7명)이고 중화 항체 활성이 있는 비율은 0.3% (평가 가능한 시험대상자 326명 중 1명)였다. 이 결과는 기존에 보고된 펨브롤리주맙 단독요법에서 투여 후 발현된 양성 시험대상자 비율(ADA 1.4-3.8%, 중화항체 0.4-1.6%)과 유사하였기 때문에 펨브롤리주맙 ADA 빈도는 트라스투주맙 병용투여의 영향을 받지않음이 확인되었다.
펨브롤리주맙+SOC 요법 후의 트라스투주맙에 대한 면역원성 발생률은 SOC 요법 후 보고된 트라스투주맙의 면역원성 발생률과 유사하다; 3.1% (평가가능한 327명 중 10명) vs 2.4% (평가가능한 329명 중 8명). 이 평가 결과는 트라스투주맙의 ADA 빈도는 펨브롤리주맙 병용투여의 영향을 받지 않음을 입증한다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

[비소세포폐암]

임상 3상 1건

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
절제 가능한 II기, IIIA기와 절제 가능한 IIIB기(T3-4N2) 비소세포폐암 (NSCLC) 참여자의 수술 전 보조요법/수술 후 보조요법으로써 백금 기반 이중 항암화학요법 +/－펨브롤리주맙(MK-3475)에 대한 3상 무작위 이중맹검 시험 (KEYNOTE-671)							
제3상	1차: 무사건생존(EFS), 전체생존(OS) 2차: 주요 병리학적 반응(mPR), 병리학적 완전관해(pCR),	무작위 이중맹검 시험	절제 가능한 Stage II 또는 IIIA-B(N2) NSCLC, ECOG	시험군: 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 펨브롤리주맙 (3 주마다 [Q3W] ×4 사이클)-수술- 수술 후 보조요법으로 펨브	시험 치료기간의 중앙값 : 펨브롤리주맙 투여군이 332일, 위약 투여군이	1차: 무사건생존(EFS), 전체생존(OS) 2차: 주요 병리학적 반응(mPR), 병리학적 완전	EFS를 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선시켰으며(HR: 0.58; 95% CI: 0.46, 0.72; p<0.00001), 펨브롤리주맙 투여군은 EFS 중앙값에 도달하지 않았으며 위약 투여군은 17.0 개월이었음. OS HR 점추정치는 위약 투여군보다 펨브롤리주맙 투여군에서 유리하게 나타났으나 (median NR vs 45.5 개월; HR: 0.73;

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	QoL 설문지 (QLQ)-C30, 안전성과 내약성 평가		0-1, 18세 이상의 남성 또는 여성 시험군: 396명, 위약군: 399명	롤리주맙 (Q3W ×13 사이클) 위약군: 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 위약 (Q3W ×4 사이클) - 수술 - 수술 후 보조요법으로 위약 요법 (Q3W ×13 사이클)	315일	관해(pCR), QoL 설문지 (QLQ)-C30, 안전성과 내약성 평가	95% CI: 0.54, 0.99; p=0.02124) IA1에서 OS 최종 분석을 위해 필요한 총 사례 수의 약 46% (386건 중 177건)만이 관찰되었으며 이는 통계적 유의성을 위한 기준에 미치지 않았음. 차기 IA에서 계속하여 OS를 검정할 예정임. 수술 전 항암화학요법과 펨브롤리주맙의 병용은 항암화학요법을 단독으로 적용했을 때보다 BIPR에 따른 mPR과 pCR을 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선 양호한 안전성 프로파일. Grade 3-5 이상사례와 이상사례로 인한 투여영구중단 발생률은 펨브롤리주맙 투여군이 위약 투여군에 비해 높았음. 수술 후 보조요법 기간 동안 약물관련 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군(54.5%)이 위약 투여군보다 더 높았음 (31.8%). 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없음.

[위암]

임상 3상 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
(KEYNOTE 811) HER2 양성 진행성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자를 대상으로 1차 치료로서의 Trastuzumab + 화학요법 및 Pembrolizumab을 Trastuzumab + 화학요법 및 위약과 비교하는 제Ⅲ상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험						
3상	KEYNOTE-811	무작위배정, 이중눈가림	이전에 치료를 받지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암	펨브롤리주맙+트라스투주맙 +FP 또는 CAPOX 펨브롤리주맙 200mg Q3W IV 트라스투주맙 로딩용량 8mg/kg, 유지용량 6mg/kg Q3W IV 시스플라틴 80 mg/m^2 Q3W IV 5-FU 800 mg/m^2/day × 5일 (주기 당 총 4000 mg/m^2) 옥살리플라틴 130mg/m^2 Q3W IV 카페시타빈 1000mg/m^2 BID, x 14일, Q3W, 경구	1차 : PFS, OS 2차 : ORR DOR	PFS(2차 중간분석) ITT HR 0.72 (95% CI: 0.60, 0.87), p=0.0002 (유의수준 p=0.0012795(단측)) mPFS : Pembro+SOC 10.0개월(95% CI 8.6, 11.7), SOC 8.1개월(95% CI 7.0, 8.5) CPS≥1 HR 0.70 (95% CI: 0.58, 0.85), p=0.0001 mPFS : Pembro+SOC 10.8개월(95% CI 8.5, 12.5), SOC 7.2개월(95% CI 6.8, 8.4) OS(2차 중간분석) ITT HR 0.87 (95% CI: 0.72, 1.06), p=0.0842

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
				위약 + 트라스투주맙+FP 또는 CAPOX		(유의수준 p=0.0086044(단측)) mOS : Pembro+SOC 20.0개월(95% CI 17.8, 23.3), SOC 16.9개월(95% CI 15.0, 19.8) CPS≥1 HR 0.79 (95% CI: 0.64, 0.98), p=0.0143 mOS : Pembro+SOC 20.5개월(95% CI 18.2, 24.3), SOC 15.6개월(95% CI 13.5, 18.6) ORR(1차 중간분석) Pembro+SOC 74.4%(95% CI 66.2, 81.6), SOC 51.9%(95% CI 43.0, 60.7) ORR 차이 22.7% (95% CI: 11.2, 33.7), p=0.00006 (유의수준 p=0.002(단측))

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[비소세포폐암]

- **시험명** : 절제 가능한 II기, IIIA기와 절제 가능한 IIIB기(T3-4N2) 비소세포폐암 (NSCLC) 참여자의 수술 전 보조요법/수술 후 보조요법으로써 백금 기반 이중 항암화학요법 +/－펨브롤리주맙(MK-3475)에 대한 3상 무작위 이중맹검 시험 (KEYNOTE-671)

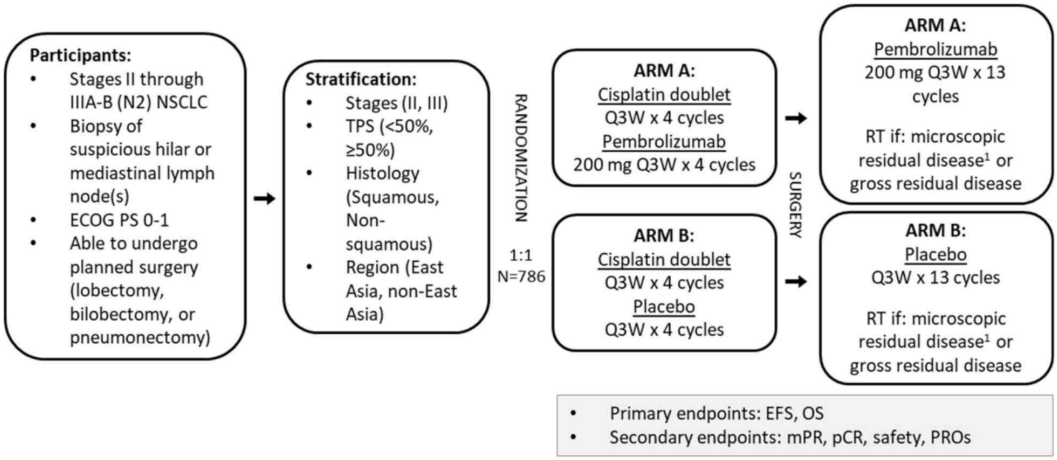
- **시험목적**

  일차 목적
  - 지역 병리학자가 생검으로 평가하거나 연구자가 RECIST 1.1에 근거하여 영상(imaging)으로 평가한 무사건생존(EFS)을 평가한다.
  - 전체생존 (OS)을 평가한다.

  이차 목적
  - 절제된 원발성 종양과 림프절의 병리학적 완전관해(pCR)를 평가한다.
  - 안전성과 내약성을 평가한다.

Figure 2.7.3-nsclc22: 1

시험 흐름도



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EFS = Event-free survival; mPR = major pathological response; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = Overall survival; pCR = pathological complete response; PRO = participant-reported outcomes; PS = performance scale; Q3W = every 3 weeks; RT = radiotherapy; TPS = tumor proportion score.

1. Primary tumor - positive margin at bronchus, pulmonary vessels, or structures abutting primary tumor. Mediastinallymph node - extracapsular extension.

- 시험대상자수 : 데이터 마감일까지 797명이 무작위 배정되었다 (펨브롤리주맙 투여군 397명, 위약 투여군 400명).

시험군: 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 펨브롤리주맙 (3 주마다 [Q3W] ×4 사이클) >>> 수술 >>> 수술 후 보조요법으로 펨브롤리주맙 (Q3W ×13 사이클)

위약군: 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 위약 (Q3W ×4 사이클) >>> 수술 >>> 수술 후 보조요법으로 위약요법 (Q3W ×13 사이클)

- 유효성 분석

- 무작위 배정한 모든 참여자를 포함하는 intent-to-treat (ITT) 집단으로 진행하였다.
- 펨브롤리주맙 투여군과 위약 투여군의 EFS와 OS를 층화 로그순위검정 통해 비교하고, mPR과 pCR은 층화 Miettinen-Nurminen법으로 비교하여 가설을 검정하였다.
- EFS와 OS는 층화 Cox 회귀모델로 위험비와 95% 신뢰구간을 추정하였다. 시간 경과에 따른 각 치료군의 사건 발생률은 Kaplan-Meier (KM)법으로 추정하였다.
- 치료군 간 mPR률과 pCR률의 차이와 그의 95% 신뢰구간은 표본크기로 strata weighting을 한 층화 Miettinen-Nurminen법으로 추정하였다.
- 안전성 분석은 시험 중재를 1회 이상 받은 모든 무작위 배정 참여자를 포함하는 all-participants-as-treated (APaT) 집단으로 실시하였다. 수술 전후 합병증 (수술 후 안전성 관찰)의 분석은 수술 전 보조요법 중재를 1회 이상 받고 시험 중 수술을 받은 모든 무작위 배정 참여자를 포함한 all participants receiving surgery (APrS) 집단으로 실시하였다.

Arm Name	Intervention Name	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/Treatment Period	Use
Arm A	Pembrolizumab	25 mg/mL	200 mg	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles followed by surgery and 13 cycles	Test Product
Arm A	Cisplatin	1 mg/mL	75 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment
Arm A	Gemcitabine (squamous tumors)	1000 mg/vial	1000 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 and Day 8 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment
Arm A	Pemetrexed (nonsquamous tumors)	500 mg/vial	500 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment
Arm B	Normal saline	N/A	N/A	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles followed by surgery and 13 cycles	Placebo
Arm B	Cisplatin	1 mg/mL	75 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment
Arm B	Gemcitabine (squamous tumors)	1000 mg/vial	1000 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 and Day 8 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment
Arm B	Pemetrexed (nonsquamous tumors)	500 mg/vial	500 mg/m^2	IV Infusion	Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles	Background Treatment

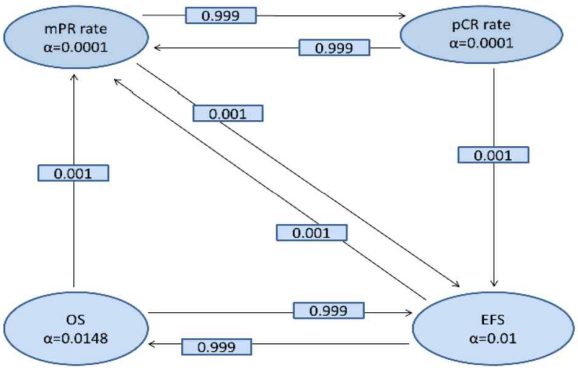
N/A=not applicable; Q3W=every 3 weeks.

- 일차(EFS와 OS)와 주요 이차 가설(mPR과 pCR)에 대한 1종 오류는 0.025(단측) 수준으로 강하게 통제되었으며, 최초에 EFS에 0.01, OS에 0.0148, mPR에 0.0001 그리고 pCR에 0.0001이 할당되었다. Maurer-Bretz의 도표에 따라 하나의 가설이 기각되면 alpha를 다른 가설검정에 재할당하였다. 각 가설의 재할당 가중치는 두 가설을 연결하는 선 위의 상자에 명시되어 있다.

Table 2.7.3-nsclc22: 1
KEYNOTE-671 IA1 주요 유효성 평가변수의 분석 방법

Endpoint	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary/dual-primary Endpoints			
EFS	Test: Stratified Log-rank test to assess the treatment difference Estimation: Stratified Cox model with Efron's tie handling method to assess the magnitude of treatment difference	ITT	Censored at the last disease assessment
OS	Test: Stratified Log-rank test to assess the treatment difference Estimation: Stratified Cox model with Efron's tie handling method to assess the magnitude of treatment difference	ITT	Censored at the last known alive date
Secondary Endpoints			
mPR rate	Stratified Miettinen and Nurminen method with sample size weights	ITT	Participants with relevant data missing are considered non-responders
pCR rate	Stratified Miettinen and Nurminen method with sample size weights	ITT	Participants with relevant data missing are considered non-responders
EFS=Event-free survival; ITT=intent to treat; mPR = major pathological response; OS=Overall survival; pCR =pathological complete response.			

Figure 2.7.3-nsclc22: 2
1종 오류 제어에 대한 다중성 도표



EFS=Event-free survival; mPR = major pathological response; OS=Overall survival; pCR = pathological complete response.

- **선정기준**

  이 시험은 이전에 치료한 적이 없는 병리학적으로 확인된 절제 가능한 Stage II 또는 IIIA-B (N2) NSCLC을 가졌으며 수술을 비롯하여 시험에서 예정된 치료를 받을 수 있으며 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 상태가 0-1이며 적합한 장기 기능을 가진 18세 이상의 남성 또는 여성 참여자를 대상으로 하였다.

- **시험방법**

  - 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 펨브롤리주맙 (3 주마다 [Q3W] ×4 사이클)과 수술, 수술 후 보조요법으로 펨브롤리주맙 요법 (Q3W ×13 사이클) vs. 수술 전 보조요법으로 백금 기반 이중 항암화학요법 + 위약 (Q3W ×4 사이클)과 수술, 수술 후 보조요법으로 위약요법 (Q3W ×13 사이클)을 비교한 현재 진행 중인 3상 무작위 다기관 이중맹검 위약대조 시험이다.

- 총 약 786명을 1:1로 배정하는 것으로 계획되었다.
- 층화 요소는 병기 (II vs III), PD-L1 발현 (종양비율점수[TPS] <50% vs ≥50%), 조직학 (편평 vs 비편평) 그리고 지역 (동아시아 vs 그 외 아시아)이었다.
- 모든 영상은 연구자가 평가한 뒤 독립적 중앙 맹검 평가 (BICR)을 위해 제출되었다.
- 시험 진행 도중에 발생하는 이상사례를 모니터링하였으며 NCI CTCAE 제 4 개정판의 지침에 따라 중증도를 평가하였다.

- **인구통계학적 분포현황 (전체)**
  - KEYNOTE-671 참여자들의 인구통계학적 및 기저특성은 새로 진단된 절제가능한 II, IIIA 또는 IIIB기 (T3-4N2) NSCLC 참여자를 대상으로 진행된 선행 시험과 전반적으로 비슷했으며, 전체적으로 두 치료군에 걸쳐 균형적이었다.
  - 참여자의 대부분은 남성(70.6%)이며 III기(70.0%)였다.
  - 60%를 초과하는 참여자가 백인(61.4%)이고 흡연력(62.4%)이 있으며 ECOG PS 0(62.6%)이었다.
  - TPS ≥50% 또는 <50% 여부로 표시하는 PD-L1 발현은 두 치료군이 비슷했다.

참여자 특성
(ITT 집단)

	Pembro + Chemo/Pembro		Placebo + Chemo/Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	397		400		797	
Sex						
Male	279	(70.3)	284	(71.0)	563	(70.6)
Female	118	(29.7)	116	(29.0)	234	(29.4)
Age (Years)						
< 65	221	(55.7)	214	(53.5)	435	(54.6)
>= 65	176	(44.3)	186	(46.5)	362	(45.4)
Mean	62.7		63.6		63.1	
SD	8.5		8.1		8.3	
Median	63.0		64.0		64.0	
Range	26 to 83		35 to 81		26 to 83	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Asian	124	(31.2)	125	(31.3)	249	(31.2)
Black Or African American	6	(1.5)	10	(2.5)	16	(2.0)
Multiple	3	(0.8)	10	(2.5)	13	(1.6)
Black Or African American White	3	(0.8)	10	(2.5)	13	(1.6)
White	250	(63.0)	239	(59.8)	489	(61.4)
Missing	13	(3.3)	16	(4.0)	29	(3.6)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	36	(9.1)	34	(8.5)	70	(8.8)
Not Hispanic Or Latino	329	(82.9)	333	(83.3)	662	(83.1)
Not Reported	18	(4.5)	25	(6.3)	43	(5.4)
Unknown	14	(3.5)	8	(2.0)	22	(2.8)
Age (Years)						
< 65	221	(55.7)	214	(53.5)	435	(54.6)
65 - 74	153	(38.5)	152	(38.0)	305	(38.3)
75 - 84	23	(5.8)	34	(8.5)	57	(7.2)
Region (EU vs Ex EU)						
EU	136	(34.3)	131	(32.8)	267	(33.5)
Ex EU	261	(65.7)	269	(67.3)	530	(66.5)
Region (East-Asia vs Non-East Asia)						

참여자 특성

(ITT 집단)

	Pembro + Chemo/Pembro		Placebo + Chemo/Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
East-Asia	123	(31.0)	121	(30.3)	244	(30.6)
Non-East Asia	274	(69.0)	279	(69.8)	553	(69.4)
Overall Cancer Staging at Baseline						
II	118	(29.7)	121	(30.3)	239	(30.0)
III	279	(70.3)	279	(69.8)	558	(70.0)
PD-L1 Expression Level (50% cutoff)						
TPS>=50%	132	(33.2)	134	(33.5)	266	(33.4)
TPS<50%	265	(66.8)	266	(66.5)	531	(66.6)
PD-L1 Expression Level (1% cutoff)						
TPS>=1%	259	(65.2)	249	(62.3)	508	(63.7)
TPS<1%	138	(34.8)	151	(37.8)	289	(36.3)
PD-L1 Expression Level						
TPS >=50%	132	(33.2)	134	(33.5)	266	(33.4)
TPS =1-49%	127	(32.0)	115	(28.8)	242	(30.4)
TPS <1%	138	(34.8)	151	(37.8)	289	(36.3)
Smoking Status						
Never Smoker	54	(13.6)	47	(11.8)	101	(12.7)
Former Smoker	247	(62.2)	250	(62.5)	497	(62.4)
Current Smoker	96	(24.2)	103	(25.8)	199	(25.0)
Baseline ECOG						
0	253	(63.7)	246	(61.5)	499	(62.6)
1	144	(36.3)	154	(38.5)	298	(37.4)
Histology						
Squamous	171	(43.1)	173	(43.3)	344	(43.2)
Non-Squamous	226	(56.9)	227	(56.8)	453	(56.8)
EGFR Activating Mutation Status						
Yes	14	(3.5)	19	(4.8)	33	(4.1)
No	111	(28.0)	127	(31.8)	238	(29.9)
Unknown/Missing	272	(68.5)	254	(63.5)	526	(66.0)
ALK Translocation Status						
Yes	12	(3.0)	9	(2.3)	21	(2.6)

참여자 특성

(ITT 집단)

	Pembro + Chemo/Pembro		Placebo + Chemo/Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	104	(26.2)	133	(33.3)	237	(29.7)
Unknown/Missing	281	(70.8)	258	(64.5)	539	(67.6)
Database Cutoff Date: 29JUL2022						

Source: [P671V01MK3475: adam-adsl]

- **시험결과**

일차 평가변수

사전 검토를 신청한 이후 IA2 (2차) 중간분석결과가 발표되었으며 주요 1차 유효성 평가 변수 중의 하나인 OS 가설에 대한 공식 검정이 수행되어 그 결과는 다음과 같았다.

- 분석방법: ITT(Intention-to-treat) 분석
- Cutoff Date : 2023년 7월 10일 (1차 Cuttoff Date는 2022년 7월 29일이었음.)
- 추적조사기간 중앙값: 25.2 개월(범위: 7.5 – 50.6 개월) IA1 (1차) 데이터 마감일과 비교하여 IA2 (2차)에서 약 1년 더 추적 조사함.
- OS HR 0.72 (95% CI: 0.56, 0.93), 단측 p 값=0.00517 (p 값 경계=0.005426)으로 통계적으로 유의한 OS 개선을 나타냄. OS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 도달하지 않았으며 위약 군에서 52.4 개월이었음.
- 연구자 평가에 근거한 EFS HR 0.59 (95% CI: 0.48, 0.72) 및 명목적 p <0.00001로 펨브롤리주맙군에 1차와 마찬가지로 유효한 결과를 나타냄. EFS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 47.2 개월, 위약군에서 18.3 개월이었음.
- 위약 투여군 대비 펨브롤리주맙 투여군에서 관찰된 EFS 유익성은 병기, 조직학 및 PD-L1 발현을 비롯한 사전에 지정된 모든 하위집단에 걸쳐 일관되게 나타났다.
- BICR에 따른 EFS의 민감도 분석 결과는 일차 EFS 분석과 일관되었다.

표6.

Summary of Efficacy Results for IA1 and IA2

Primary Endpoint	Overall Survival		Event-free Survival by Investigator	
	IA1	IA2	IA1	IA2
Events (IF)	177 (45.9%)	254 (65.8%)	344 (82.7%)	422
[a] Median (Months)	NR vs 45.5	NR vs 52.4	NR vs 17.0	47.2 vs 18.3
[b] HR (95% CI)	0.73 (0.54, 0.99)	0.72 (0.56, 0.93)	0.58 (0.46, 0.72)	0.59 (0.48, 0.72)
[c] P-value (1-sided)	0.02124	0.00517	<0.00001	Not Tested
Key Secondary Endpoint	Pathological Complete Response by BIPR		Major Pathological Response by BIPR	
	IA1	IA2	IA1	IA2
[c] Difference (95% CI)	14.2 (10.1, 18.7)	14.2 (10.1, 18.7)	19.2 (13.9, 24.7)	19.2 (13.9, 24.7)
[c] P-value (1-sided)	<.0.00001	Not Tested	<.0.00001	Not Tested

BIPR = blinded independent pathologic review; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IA = interim analysis; IF = information fraction; NR = not reached.
[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data (pembrolizumab arm vs. placebo arm).
[b] Based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate (pembrolizumab arm vs. placebo arm).
[c] For OS and EFS, observed one-sided p-value was based on stratified log-rank. For mPR and pCR, observed difference (95% CI) and one-sided p-value were based on stratified Miettinen & Nurminen method.
IA1 data cut date: 29Jul2022: IA2 data cut date: 10Jul2023.

- EFS

표7.

Analysis of Event-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on Investigator Assessment
(ITT Population)

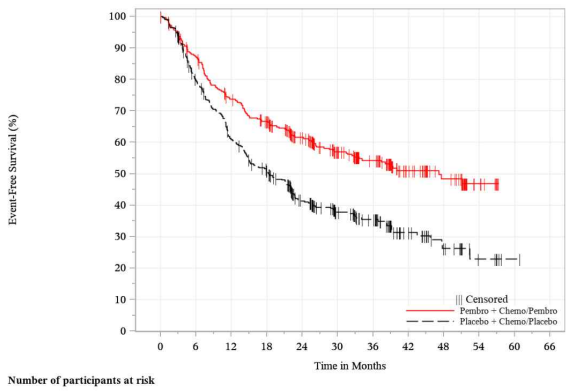
	Pembro + Chemo/Pembro (N=397)	Placebo + Chemo/Placebo (N=400)
Number of Events (%)	174 (43.8)	248 (62.0)
Number of Censored (%)	223 (56.2)	152 (38.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	47.2 (32.9, NR)	18.3 (14.8, 22.1)
[Q1, Q3]	[11.0, NR]	[7.4, 52.4]
Person-months	9647.3	7684.5
Event Rate / 100 Person-months	1.8	3.2
vs Placebo + Chemo/Placebo		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.59 (0.48, 0.72)	
p-value[c]	<0.00001	
EFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	87.2 (83.5, 90.2)	79.9 (75.6, 83.5)
EFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	73.8 (69.1, 77.9)	60.8 (55.8, 65.5)
EFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	66.7 (61.7, 71.1)	51.1 (46.0, 55.9)
EFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	61.5 (56.4, 66.2)	41.4 (36.3, 46.4)
EFS Rate at month 30 (%) (95% CI)	57.0 (51.7, 61.9)	37.8 (32.7, 42.8)
EFS Rate at month 36 (%) (95% CI)	54.3 (48.8, 59.4)	35.4 (30.3, 40.6)
EFS Rate at month 42 (%) (95% CI)	51.0 (45.1, 56.6)	31.3 (25.8, 36.9)
EFS Rate at month 48 (%) (95% CI)	48.4 (41.8, 54.7)	26.2 (20.0, 32.9)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by Stage (II vs. III), TPS (>=50% vs. <50%), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. non-East Asia), where Region is collapsed for Stage II TPS >=50% Non-squamous and Stage II TPS >=50% Squamous.
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by Stage (II vs. III), TPS (>=50% vs. <50%), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. non-East Asia), where Region is collapsed for Stage II TPS >=50% Non-squamous and Stage II TPS >=50% Squamous.
NR = Not reached.
Database Cutoff Date: 10JUL2023

Source: [P671V02MK3475: adam-adsl; adtte]

그림1.

Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on Investigator Assessment
(ITT Population)



Number of participants at risk

Pembro + Chemo/Pembro	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0

Database Cutoff Date: 10JUL2023

Source: [P671V02MK3475: adam-adsl; adtte]

- OS

표8.

Analysis of Overall Survival
(ITT Population)

	Pembro + Chemo/Pembro (N=397)	Placebo + Chemo/Placebo (N=400)
Number of Events (%)	110 (27.7)	144 (36.0)
Number of Censored (%)	287 (72.3)	256 (64.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
[Q1, Q3]	[29.3, NR]	[23.8, NR]
Person-months	12498.2	11697.2
Event Rate / 100 Person-months	0.9	1.2
vs Placebo + Chemo/Placebo		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.72 (0.56, 0.93)	
p-value[c]	0.00517	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	93.7 (90.8, 95.7)	95.2 (92.6, 96.9)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	87.6 (84.0, 90.5)	87.7 (84.0, 90.5)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	83.3 (79.3, 86.7)	80.9 (76.6, 84.4)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	79.0 (74.6, 82.7)	74.7 (70.1, 78.7)
Rate at month 30 (%) (95% CI)	74.1 (69.2, 78.3)	68.4 (63.4, 73.0)
Rate at month 36 (%) (95% CI)	71.3 (66.2, 75.8)	64.0 (58.5, 68.9)
Rate at month 42 (%) (95% CI)	69.6 (64.3, 74.3)	60.5 (54.5, 66.0)
Rate at month 48 (%) (95% CI)	67.1 (61.1, 72.3)	51.5 (43.9, 58.6)

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

[b] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by Stage (II vs. III), TPS (>=50% vs. <50%), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. non-East Asia), where Region and Histology are collapsed for Stage II TPS >=50%; Region is collapsed for Stage III TPS >=50% Squamous and Stage II TPS<50% Non-squamous.

[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by Stage (II vs. III), TPS (>=50% vs. <50%), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. non-East Asia), where Region and Histology are collapsed for Stage II TPS >=50%; Region is collapsed for Stage III TPS >=50% Squamous and Stage II TPS<50% Non-squamous.

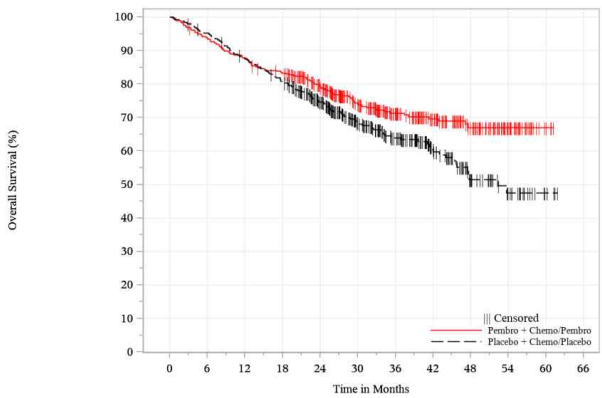
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 10JUL2023

Source: [P671V02MK3475: adam-adsl; adtte]

그림2.

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
(ITT Population)



Number of participants at risk

Pembro + Chemo/Pembro	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Database Cutoff Date: 10JUL2023

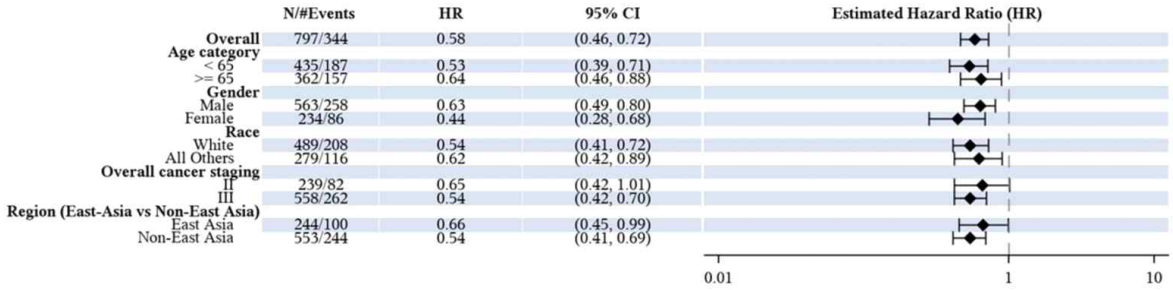
Source: [P671V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figure 2.7.3-nsclc22: 4

연구자 평가에 따른 하위그룹별 EFS 위험비 Forest Plot

(일차 절단 규칙에 의함)

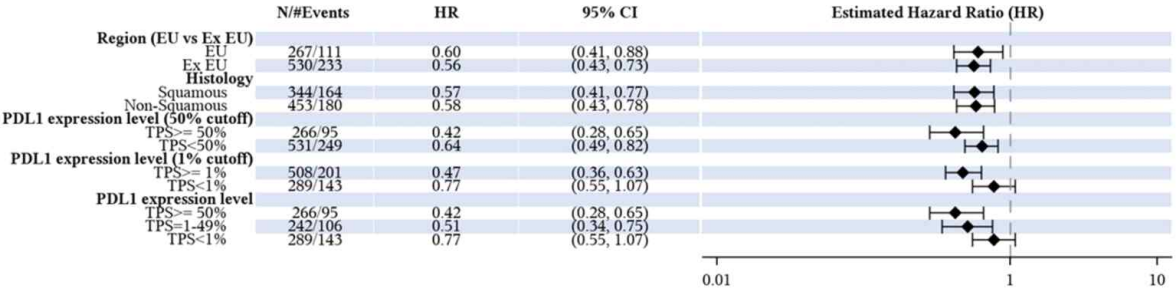
(ITT 집단)



연구자 평가에 따른 하위그룹별 EFS 위험비 Forest Plot

(일차 절단 규칙에 의함)

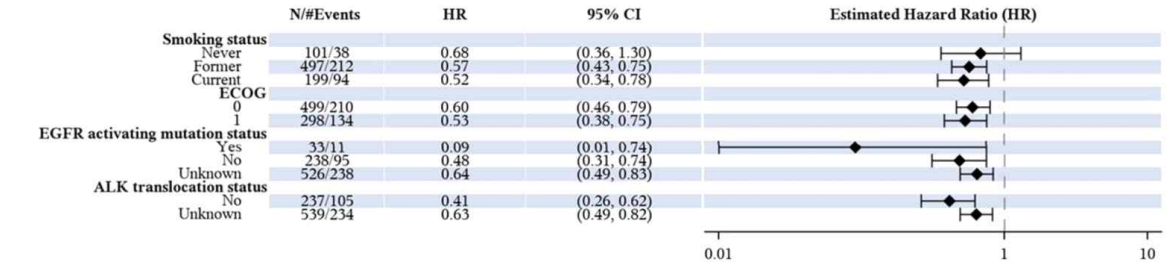
(ITT 집단) (계속)



연구자 평가에 따른 하위그룹별 EFS 위험비 Forest Plot

(일차 절단 규칙에 의함)

(ITT 집단)(계속)



For overall population, analysis is based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate.
For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.
If a subgroup variable has two levels and one level of the subgroup has fewer than 30 participants, then this subgroup variable is not displayed in the plot.
Database Cutoff Date: 29JUL2022

이차 평가변수

- BIPR에 근거한 pCR은 위약 투여군이 4.0%, 펨브롤리주맙 투여군이 18.1%로, 펨브롤리주맙 투여군이 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다 (차이: 14.2%; 95% CI: 10.1, 18.7; p<0.00001).

- **안전성 평가 결과**

KEYNOTE-671 에서 확인된 펨브롤리주맙+항암화학요법의 안전성 프로파일을 펨브롤리주맙+백금 기반 항암화학요법 그리고 펨브롤리주맙 단독요법 (RSD)의 확립된 안전성 프로파일과 비교함.

Table 2.7.4-nsclc22: 1
안전성 데이터세트

Dataset	Population	Nomenclature in Tables	Nomenclature in Text
KEYNOTE-671 pembrolizumab plus chemotherapy	(N=396): Safety data from participants with resectable Stage II, IIIA, or IIIB (T3-4N2) NSCLC who received pembrolizumab in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment in KEYNOTE-671	KN671: Pembro + Chemo/Pembro Combined Phases (Neoadjuvant/Surgery + Adjuvant)	Pembrolizumab arm
KEYNOTE-671 placebo plus chemotherapy	(N=399): Safety data from participants with resectable Stage II, IIIA, or IIIB (T3-4N2) NSCLC who received placebo in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment in KEYNOTE-671	KN671: Placebo + Chemo/Placebo Combined Phases (Neoadjuvant/Surgery + Adjuvant)	Placebo arm
Pembrolizumab plus chemotherapy	(N=3123): Pooled safety data from participants treated with pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy, including 791 participants with NSCLC from KEYNOTE-021, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, 276 participants with HNSCC from KEYNOTE-048, 370 participants with esophageal cancer from KEYNOTE-590, 1379 participants with TNBC from KEYNOTE-355 and KEYNOTE-522, and 307 participants with cervical cancer from KEYNOTE-826	Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy	Pooled Pembrolizumab Combination Dataset
Pembrolizumab monotherapy reference safety	(N=2799): Pooled safety data from participants treated with pembrolizumab monotherapy, including 1567 participants with advanced melanoma from KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, and KEYNOTE-006, and 1232 participants with NSCLC from KEYNOTE-001 and KEYNOTE-010	Pembrolizumab monotherapy Reference Safety Dataset	RSD
Abbreviations: HNSCC=head and neck squamous cell carcinoma; N=number; NSCLC=non-small cell lung cancer; RSD=reference safety dataset; TNBC=triple-negative breast cancer.			

• **노출**

- 데이터 마감일 (2022 년 7 월 29 일) 기준으로 펨브롤리주맙 투여군의 396 명과 위약 투여군의 399 명이 시험 중재를 최소 1 회 이상 받았다. 치료 기간 중앙값은 펨브롤리주맙(332.0 일)과 위약 투여군(315.0 일)이 서로 비슷했다.
- 예상한대로 수술과 회복에 추가적인 시간이 필요하기 때문에 치료기간의 중앙값은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트(240.0 일)에 비해 펨브롤리주맙+항암화학요법 치료군(332.0 일)이 보다 길었으나 사이클 수의 중앙값은 두 치료군이 서로 비슷했다 (각각 11.0 vs 12.0).
- 치료기간 중앙값과 사이클 수 모두 RSD에 비해 펨브롤리주맙 투여군이 컸다.

피험자의 인구통계학적인 특성과 기타 특성

- 펨브롤리주맙 투여군과 위약 투여군의 인구통계적학 특징과 그 외 기저특성은 전반적으로 균형적이었다.
- 펨브롤리주맙 투여군과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 인구통계적학 특징과 그 외 기저특성(민족성, ECOG 활동도 그리고 지역)은 전반적으로 균형적이었다.
- 남성, 65 세 이상 및 아시아인 참여자의 비율은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙 투여군이 보다 높았다. 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 의 인구통계적학 특징과 그 외 기저특성은 전반적으로 균형적이었다.

Table 2.7.4-nsclc22: 5
참여자 특성
(APaT 집단)

	KN671 Pembrolizumab + Chemotherapy/ Pembrolizumab		KN671 Placebo + Chemotherapy/Placebo		Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	396		399		3,123		2,799	
Sex								
Male	278	(70.2)	283	(70.9)	1,042	(33.4)	1,659	(59.3)
Female	118	(29.8)	116	(29.1)	2,081	(66.6)	1,140	(40.7)
Age (Years)								
<65	221	(55.8)	214	(53.6)	2,176	(69.7)	1,587	(56.7)
>=65	175	(44.2)	185	(46.4)	947	(30.3)	1,212	(43.3)
Mean	62.7		63.5		56.6		61.0	
SD	8.5		8.1		12.5		12.5	
Median	63.0		64.0		58.0		62.0	
Range	26 to 83		35 to 81		20 to 94		15 to 94	
Race								
American Indian Or Alaska Native	1	(0.3)	0	(0.0)	55	(1.8)	7	(0.3)
Asian	124	(31.3)	125	(31.3)	686	(22.0)	233	(8.3)
Black Or African American	6	(1.5)	10	(2.5)	108	(3.5)	48	(1.7)
Multiracial	3	(0.8)	10	(2.5)	64	(2.0)	11	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)
White	249	(62.9)	239	(59.9)	2,088	(66.9)	2,474	(88.4)
Missing	13	(3.3)	15	(3.8)	120	(3.8)	22	(0.8)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	35	(8.8)	34	(8.5)	429	(13.7)	128	(4.6)

참여자 특성

(APaT 집단)

	KN671 Pembrolizumab + Chemotherapy/ Pembrolizumab		KN671 Placebo + Chemotherapy/Placebo		Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Hispanic Or Latino	329	(83.1)	332	(83.2)	2,502	(80.1)	2,582	(92.2)
Not Reported	18	(4.5)	25	(6.3)	105	(3.4)	47	(1.7)
Unknown	14	(3.5)	8	(2.0)	66	(2.1)	37	(1.3)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	21	(0.7)	5	(0.2)
Age Class (Years)								
<65	221	(55.8)	214	(53.6)	2,176	(69.7)	1,587	(56.7)
65-74	152	(38.4)	151	(37.8)	767	(24.6)	857	(30.6)
75-84	23	(5.8)	34	(8.5)	175	(5.6)	316	(11.3)
>=85	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	39	(1.4)
ECOG Performance Status								
[0] Normal Activity	253	(63.9)	245	(61.4)	1,768	(56.6)	1,446	(51.7)
[1] Symptoms, but ambulatory	143	(36.1)	154	(38.6)	1,349	(43.2)	1,347	(48.1)
Other/Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)	6	(0.2)
Geographic Region								
US	39	(9.8)	38	(9.5)	470	(15.0)	1,250	(44.7)
Ex-US	357	(90.2)	361	(90.5)	2,653	(85.0)	1,549	(55.3)
Geographic Region 2								
East-Asia	123	(31.1)	121	(30.3)	637	(20.4)	158	(5.6)

(APaT 집단)

	KN671 Pembrolizumab + Chemotherapy/ Pembrolizumab		KN671 Placebo + Chemotherapy/Placebo		Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ex-East Asia	273	(68.9)	278	(69.7)	2,486	(79.6)	2,641	(94.4)

[i] Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN21 cohort A/C/G, KN189, KN407, KN048, KN590, K N355, KN826, KN522.

[j] Includes all participants who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010. Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, KN21 cohort A/C/G: 19AUG2019, KN407: 09MAY2019, KN189: 20MAY2019, KN671: 29JUL2022)

Database cutoff date for Head and Neck (KN048: 25FEB2019)

Database cutoff date for Esophageal cancer (KN590: 02JUl2020)

Database cutoff date for Cervical (KN826: 03MAY2021)

Database cutoff date for TNBC (KN355: 11DEC2019, KN522: 23MAR2021)

- **이상사례의 분석**
  - '펨브롤리주맙 투여군에서 보다 덜 빈번하게 보고되었던 Grade 3-5 이상사례, 약물 관련 Grade 3-5 이상사례, 약물 관련 중대한 이상사례 그리고 이상사례 또는 약물 관련 이상사례로 인한 화학요법의 중단을 제외하고 펨브롤리주맙 투여군과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 서로 비슷했다.
  - 펨브롤리주맙 투여군의 참여자 총 25명(6.3%)과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 참여자 총 158 (5.1%)에서 사망을 초래한 이상사례가 발생하였다.

- **흔한 이상사례**

<전체 이상사례>

  - 펨브롤리주맙 투여군에서 보고된 이상사례의 빈도, 종류 그리고 중증도는 펨브롤리주맙 단독요법의 기존 프로파일 그리고 항암화학요법의 각 구성요소의 기존 안전성 프로파일과 전반적으로 일관되었다. 전체적으로 펨브롤리주맙에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었다.
  - 흔한 이상사례(발생률 >10%)를 경험한 참여자의 비율은 대부분 PT에 대해 펨브롤리주맙 투여군과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 서로 전반적으로 비슷했다.
  - 일부 항암화학요법 관련 이상사례 (빈혈, 설사, 탈모, 호중구감소증)의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군

이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 낮았다.
- 호중구수감소, 백혈구수감소 그리고 시술부위통증을 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 높았다.
- 호중구수감소 (43.7% vs 19.9%)와 백혈구수감소 (28.3% vs 14.9%)의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군에서가 높은 반면, 호중구감소증(각각 0.5% vs 35.6%)과 백혈구감소증 (0% vs 11.8%)의 발생률은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 더 높았다.
- 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 펨브롤리주맙 투여군에서 높은 혈소판수감소의 발생률 (19.2% vs 12.1%)은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 보다 높은 혈소판감소증 발생률(0.3% vs 18.3%)로 상쇄되었다.
- 흔한 이상사례(발생률 >10%)를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군에서 보다 흔하게 나타났던 다음의 이상사례를 제외하고 대부분 PT 에 대해 펨브롤리주맙 투여군과 RSD가 서로 비슷했다: 오심, 호중구수감소, 빈혈, 변비, 백혈구수감소, 혈소판수감소, 혈중크레아티닌증가, 시술부위통증, 알라닌아미노전이효소증가 및 저마그네슘혈증. 이들 이상사례의 대부분은 항암화학요법과 상당히 확실하게 연관되어 있었다.

<약물 관련 이상사례>
- 흔한 약물 관련 이상사례(발생률 >5%)를 경험한 참여자의 비율은 대부분의 PT에 대해 펨브롤리주맙 투여군과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 전반적으로 서로 비슷했다
- 빈혈, 설사, 탈모, 말초신경병증, 호중구감소증의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 낮았다.
- 호중구수감소, 백혈구수감소 그리고 변비를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에 비해 높았다.
- 펨브롤리주맙 투여군에서 보다 높게 나타난 낮은 호중구수, 혈소판수 및 백혈구수를 가진 참여자의 비율은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 보다 높은 약물 관련 호중구감소증, 혈소판감소증 및 백혈구감소증 발생률로 상쇄되었다.
- 약물 관련 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군에서 보다 흔하게 나타났던 다음의 이상사례를 제외하고 대부분 PT 에 대해 펨브롤리주맙 투여군과 RSD가 서로 비슷했다: 오심, 호중구수감소, 빈혈, 변비, 식욕저하, 백혈구수감소, 혈소판수감소, 혈중크레아티닌증가, 탈모, 알라닌아미노전이효소증가 및 저마그네슘혈증. 이들 이상사례의 대부분은 항암화학요법과 상당히 확실하게 연관되어 있었다.

<Grade 3-5 이상사례>
- Grade 3-5 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군(64.6%)이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트 (79.4%)보다 낮았다.
- 펨브롤리주맙투여군에서 보다 높게 나타난 낮은 호중구수와 혈소판수를 가진 참여자의 비율은 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 보다 높은 약물 관련 호중구감소증 발생률로 상쇄되었다.
- 전체 Grade 3-5 이상사례의 노출-보정 발생률은 펨브롤리주맙 투여군과 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 전반적으로 비슷했다.
- Grade 3-5 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군이 64.6%, RSD 가 45.5%였다.
- Grade 3-5 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군에서 보다 흔하게 나타났던 화학요법관련 이상사례(호중구수감소, 빈혈, 백혈구수감소, 혈소판수감소)를 제외하고 대부분의 PT에 대해 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 가 서로 비슷했다.
- Grade 3-5 이상사례를 경험한 참여자의 노출 보정 비율은 펨브롤리주맙 투여군에서보다 흔하게 나타났던 화학요법 관련 이상사례(호중구수감소, 빈혈, 백혈구수감소)를 제외하고 대부분 펨브롤리주맙 투

여군과 RSD가 서로 비슷했다.

<Grade 3-5 약물 관련 이상사례>
- Grade 3-5 약물 관련 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군(44.9%)이 종합펨브롤리주맙 병용 데이터세트 (67.2%)보다 낮았다.
- 펨브롤리주맙투여군에서 보다 높게 나타난 낮은 호중구수와 혈소판수를 가진 참여자의 비율은 종합펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 보다 높은 약물 관련 호중구감소증과 혈소판감소증의 발생률로 상쇄되었다.
- 약물 관련 Grade 3-5 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군이 44.9%, RSD가 13.8%였다.
- 각 약물 관련 Grade 3-5 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 항암화학요법과 관련된 것으로 고려되는 이상사례 (호중구수감소, 빈혈, 백혈구수감소, 혈소판수감소)들을 제외하고 대부분 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 가 서로 비슷했다.

- **이상사례로 인한 사망**
- 펨브롤리주맙 투여군의 참여자 총 25 명 (6.3%)과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트의 참여자 총 160 명(5.1%)에서 사망을 초래한 이상사례가 발생하였다.
- 시험약(펨브롤리주맙, 위약 또는 항암화학요법)과 인과관계에 있는 것으로 고려되는 사망 중 4건(1.0%)은 펨브롤리주맙 투여군에서 발생하였으며 (심방세동, 면역-매개 폐질환, 폐렴, 급성심장사) 다른 3건(0.8%)은 위약 투여군에서 발생하였다(폐렴, 급성관상동맥증후군, 폐출혈).
- 이상사례로 인한 사망의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 에서 각각 6.3% (n=25) 그리고 3.9% (n=110)였다. 사망을 초래한 약물 관련 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙투여군과 RSD에서 각각 1.0% (n=4) 그리고 0.4% (n=10)였다.
- 치명적인 이상사례는 대부분 한 번씩만 보고되었다. 한 번을 초과하여 보고된 폐색전과 호흡기능상실을 비롯한 사례의 검토 결과 안전성 우려사항이 발견되지 않았다.

- 중대한 이상사례

<중대한 이상사례 - 전체>
- SAE를 경함한 참여자의 전체 비율은 펨브롤리주맙 투여군(40.4%)과 종합 펨브롤리주맙 병용데이터세트(46.6%)가 전반적으로 비슷했다.
- 펨브롤리주맙 투여군에서 가장 빈번히 보고된 중대한 이상사례는 폐렴 (5.3%), 폐색전 (2.3%), 빈혈 (2.0%) 그리고 발열 (2.0%)이었다. 위의 발생률과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에서의 발생률 차이는 1% 이내였다. 폐색전은 위약 투여군에서도 2.3%로 발생하였다.
- SOC 와 PT 별 노출을 보정한 SAE 의 발생률은 펨브롤리주맙과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트가 서로 비슷했다.
- 중대한 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 간 차이가 1% 이내로 전반적으로 서로 비슷했다.

<중대한 이상사례 - 약물 관련>
- 약물 관련 중대한 이상사례를 경험한 참여자의 비율은 펨브롤리주맙 투여군(17.7%)이 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트 (29.1%)보다 낮았다.
- 펨브롤리주맙 투여군에서 가장 빈번히 보고된 약물 관련 중대한 이상사례는 빈혈 (1.5%), 아스파르테이트아미노전이효소증가 (1.5%), 호중구수감소 (1.5%) 그리고 폐렴 (1.3%)이었다. 위의 발생률과 종합 펨브롤리주맙 병용 데이터세트에서의 발생률 차이는 약 1% 이내였다.

- 약물 관련 중대한 이상사례의 발생률은 펨브롤리주맙 투여군과 RSD 간 차이가 1% 이내로 전반적으로 서로 비슷했다.

[위암]

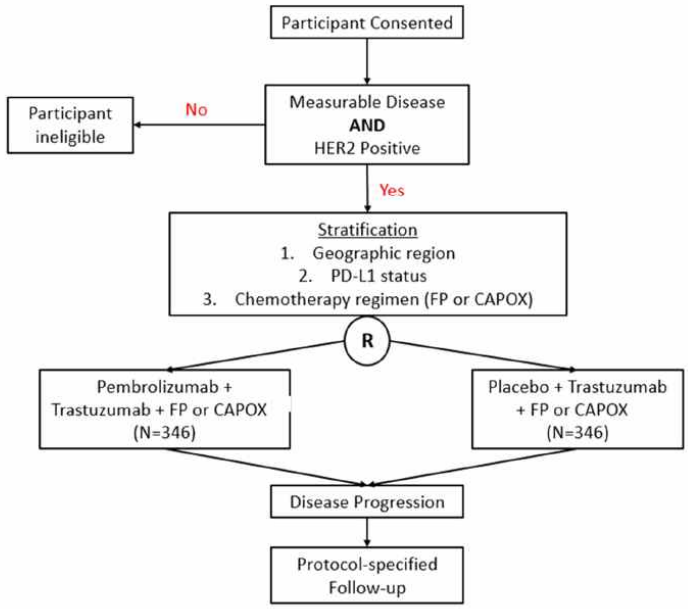
- **시험명** : HER2 양성 진행성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자를 대상으로 1차 치료로서의 Trastuzumab + 화학요법 및 Pembrolizumab을 Trastuzumab + 화학요법 및 위약과 비교하는 제Ⅲ상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험 (KEYNOTE 811)

- **시험목적**
  - 일차 목적
  · 무진행 생존기간(PFS)을 투여군 간 비교한다.
  · 전체 생존기간(OS)을 투여군 간 비교한다.
  - 이차 목적
  · 객관적 반응률(ORR)을 투여군 간 비교한다.
  · 펨브롤리주맙+트라스투주맙+화학요법 병용투여의 안전성과 내약성을 이상사례(AE) 비율로 평가한다.

- **선정기준**
  - 이전에 치료를 받지 않은 절제불가 국소 진행성 또는 전이성인 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부(GEJ) 선암이 있는 18세 이상의 남성 및 여성 시험대상자
  - 주요 선정기준
  · 18세 이상이고 국소 진행성 절제 불가 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 GEJ 선암종으로 조직학적으로나 세포학적으로 확진됐으며 이전에 치료를 받은 이력이 없는 남녀 참가자
  · 원발 종양이나 전이 종양에 대한 중앙 검토를 통한 평가에서 IHC 3+이거나 IHC 2+인 동시에 ISH+(또는 FISH)인 것 중 하나인 상태로 정의되는 HER2 양성임.
  · 시험기관의 시험자가 평가했을 때, IV 조영제를 이용한 스캔상에서 RECIST 1.1에 따라 정의된 대로의 측정 가능한 질병이 있음. 이전에 방사선을 조사했던 부위에 위치한 종양 병변은 그러한 병변에서 진행이 입증된 경우 측정 가능한 것으로 간주한다.
  · ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도 상태 0 또는 1

- **시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)**
  - KEYNOTE-811은 진행 중인 제3상, 무작위배정, 위약-대조, 다기관, 이중-눈가림 임상시험이다. 임상시험에는 글로벌 코호트 및 일본에 한정된 SOX 코호트가 포함된다. 글로벌 코호트에서 시험대상자 약 692명이 펨브롤리주맙 + 표준치료 또는 위약 + 표준치료를 투여 받도록 1:1의 비율로 무작위배정될 예정이었다. 무작위배정은 지리적 지역, PD-L1 상태(CPS ≥1으로 정의된 양성 또는 CPS <1으로 정의된 음성) 및 화학요법(FP 또는 CAPOX)에 의해 층화되었다.

KEYNOTE-811 Study Design (Global Cohort)



Abbreviations: 5-FU=5 fluorouracil; CAPOX=capecitabine + oxaliplatin; FP=cisplatin + 5-FU; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; N=number; PD-L1=programmed cell death-ligand 1; R=randomized.

투여군	시험중재	단위 용량강도(s)[c]	용량수준	투여경로	투여법/투여기간/접종법	용도
펨브롤리주맙	펨브롤리주맙 (MK-3475)	25 mg/mL	200 mg	IV 주입	각 주기 제1일 (Q3W)	시험약
위약	위약	N/A	N/A	IV 주입	각 주기 제1일 (Q3W)	위약
FP[a]	시스플라틴[b]	1 mg/mL	80 mg/m^2	IV 주입	각 주기 제1일 (Q3W)	배경요법
FP[a]	5-FU	25 mg/mL	800 mg/m^2	IV 주입	각 주기 제1-5일에 지속 (Q3W) (120 시간 또는 시험기관 표준에 따라)	배경요법
CAPOX[d]	옥살리플라틴[b]	5 mg/mL	130 mg/m^2	IV 주입	각 주기 제1일 (Q3W), 2시간 동안	배경요법
CAPOX[d]	카페시타빈[b]	150 mg 또는 500 mg	1000 mg/m^2 BID	경구	각 주기 제1-14일 (Q3W)	배경요법
SOX (일본에 한함)	S1[b]	20 mg 또는 25 mg	40 mg (<1.25 m^2 BSA) 50 mg BID (1.25 - <1.5m^2) 60 mg (≥1.5 m^2 BSA)	경구	각 주기 제1-14일 (Q3W) BID 각 주기 제1-14일(Q3W).	배경요법
SOX (일본에 한함)	옥살리플라틴	5 mg/mL	130 mg/m^2	IV 주입	각주기 제1일 (Q3W), 2시간 동안	배경요법
전체 코호트	트라스투주맙[b]	60 mg (일본에 한함) 150 mg 420 mg 440 mg 600 mg	로딩용량 8 mg/kg, 유지용량 6 mg/kg	IV 주입	각 주기 제1일 (Q3W)	배경요법

5-FU=5-fluorouracil; AxMP= auxiliary medicinal product(보조약물), BID=twice daily(1일 2회); BSA=body surface

area(체표면적); CAPOX=capecitabine/oxaliplatin; FP=cisplatin plus 5 fluorouracil; IMP=investigational medicinal product(임상시험용의약품); IV=intravenous(정맥 내); Q3W=every 3 weeks(3주 1회); S1=5-FU 전구약물인 tegafur+2가지 효소억제제 유형인 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine(CDHP)와 potassium oxonate(Oxo)로 구성된 병용요법; SOX=S1+옥살리플라틴.

● 평가변수

- 공동 일차 평가변수

· PFS : 무작위배정부터 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거하여 처음으로 문서화된 질병 진행시까지 또는 원인불문 사망까지 중 먼저 도래하는 시점까지의 시간으로 정의됨

· OS : 무작위배정부터 원인불문 사망까지의 시간으로 정의됨

- 2차 평가변수

· ORR (RECIST 1.1에 따른 BICR 평가) : 분석 집단에서 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 시험대상자 비율로 정의됨

· 이상사례(AE)

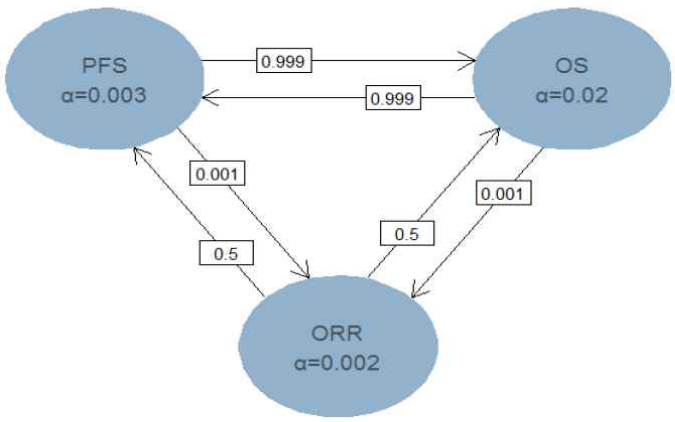
● 통계분석

- 다중검정

· 일차 평가변수(PFS와 OS)와 핵심 이차 평가변수(ORR)에 걸쳐 전체 제I종 오류를 2.5% (단측) 수준에서 강력하게 통제하는데, 처음에는 ORR에 0.2%, PFS에 0.3%, OS에 2%를 배정한다.

· 어느 한 가설이 기각되는 경우, Maurer와 Bretz의 그래프 접근법을 이용해 해당 알파 수준을 다른 가설로 전가할 수 있다.

Figure 1 Type I Error Reallocation Strategy



Note: If both PFS and OS null hypotheses are rejected, the reallocation strategy allows re-testing of ORR at alpha=0.025 based on the p-value at IA1.
ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

- 표본 수 및 검정력 계산

· 계획된 표본크기는 약 692명이다.

· ORR 측면에서, IA1에 표본크기가 약 260명일 때 이 시험은 최초에 할당된 0.002 (단측) 유의수준에서 ORR에서의 25% 차이(73% vs. 48%)를 확인하는 데 약 90%의 검정력을 가진다.

· PFS 측면에서, PFS 최종 분석 시점에 사건이 약 606건 발생했을 것이다. PFS 사건이 약 606건 있을 때 이 시험은 최초에 할당된 0.003 (단측) 유의수준에서 0.7의 위험비(hazard ratio, HR)를 확인하는 데 약 95%의 검정력을 가진다.
· OS 측면에서, OS 최종 분석 시점에 사망 사건이 약 551건 발생했을 것이다. 사망 사건이 약 551건 있을 때 이 시험은 최초에 할당된 0.020 (단측) 유의수준에서 0.75의 HR을 확인하는 데 약 90%의 검정력을 가진다.

- 통계분석방법

· 1차 유효성 평가변수는 ITT 집단을 대상으로 분석하며 PFS와 OS에 관한 가설은 층화방식 로그-순위 검정을 이용하여 시험군과 대조군을 비교하여 평가한다. 위험비(HR)는 Efron 동점처리방법을 적용한 층화 Cox 회귀모델을 이용하여 추산하였다. Kaplan-Meier(IM)법을 이용하여 각 투여군 내의 시간 경과에 따른 사건 발생률을 추산하였다.
· ORR 분석에는 시험대상자 수 가중치를 적용한 층화 Miettinen & Nurminen(M&N) 분석법이 이용되었다.
· 안전성 평가변수는 APaT(모든 시험대상자 치료받은 대로) 집단을 대상으로 분석하였다. 안전성 분석 중 이상사례를 경험한 시험대상자 백분율의 투여군 간 차이의 95% 신뢰구간(CI) 산출에는 M&N 분석법이 이용되었다.

• 결과

- 환자 분포

총 698명의 시험대상자가 KEYNOTE-811의 글로벌 코호트에서 시험중재를 투여 받도록 무작위로 배정되었으며 ITT 집단에 포함되었다.

ITT 집단의 시험대상자 대다수는 시험중재 투여를 영구중단하였고 시험중재 투여 영구중단 비율은 두 군 간에 대체로 비슷하였다 (73.4% vs 82.7%). 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 많은 시험대상자가 치료를 진행 중이었다 (12.4% vs 19.7%). 질병 진행은 시험중재 투여 영구중단의 가장 흔한 사유였다. 사망은 임상시험 중단의 가장 흔한 사유였다.

추적조사 기간 중앙값은 두 시험중재 군 사이 및 ITT 집단과 PD-L1 CPS ≥1 하위군 사이에서 비슷하였다. ITT 집단의 경우 추적조사 기간 중앙값은 펨브롤리주맙 + 표준치료군 및 표준치료군에서 각각 16.1개월(범위: 0.6 ~ 41.6개월) 및 14.8개월(범위: 0.3 ~ 41.2개월)이었다. PD-L1 CPS ≥1 하위군의 경우 추적조사 기간 중앙값은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군 및 표준치료 군에서 17.0개월(범위: 0.6 ~ 41.6개월) 및 13.9개월(범위: 0.3 ~ 41.2개월)이었다.

- 인구학적 정보

· 베이스라인 특성은 두 투여군 간에 대체로 균형적이었으며 국소 진행성 절제불가 또는 전이성 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암 환자를 반영한다. 대다수의 시험대상자는 PD-L1 양성 종양(CPS ≥1; 85.1%)을 가지고 있었고 이러한 시험대상자의 경우 인구통계학 및 질병 특성은 두 시험중재군 사이에 대체로 매우 균형적이었고 ITT 집단과 일치하였다

시험대상자 대다수는 히스패닉계 또는 라틴계가 아닌 백인 남성으로 연령 중앙값은 63.0세였다. 대부분의 시험대상자는 병기가 IV기였으며 ECOG 수행도 상태 점수는 1점이었다. 시험대상자는 세 개

의 등록 지역에 걸쳐 대체로 균등하게 배분되었다. 집단의 2/3는 위 선암을 가지고 있었다.

Table 2.7.3-gastric5: 2
시험대상자 특성(글로벌 코호트)(ITT 집단)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		348		698	
Sex						
Male	284	(81.1)	280	(80.5)	564	(80.8)
Female	66	(18.9)	68	(19.5)	134	(19.2)
Age (Years)						
< 65	205	(58.6)	192	(55.2)	397	(56.9)
>= 65	145	(41.4)	156	(44.8)	301	(43.1)
Mean	60.4		61.7		61.0	
SD	11.8		10.8		11.3	
Median	62.0		63.0		63.0	
Range	19 to 85		32 to 85		19 to 85	
Race						
American Indian Or Alaska Native	5	(1.4)	6	(1.7)	11	(1.6)
Asian	119	(34.0)	121	(34.8)	240	(34.4)
Black Or African American	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
Multiple	6	(1.7)	5	(1.4)	11	(1.6)
White	217	(62.0)	209	(60.1)	426	(61.0)
Missing	1	(0.3)	5	(1.4)	6	(0.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	38	(10.9)	45	(12.9)	83	(11.9)
Not Hispanic Or Latino	309	(88.3)	292	(83.9)	601	(86.1)
Not Reported	1	(0.3)	10	(2.9)	11	(1.6)
Unknown	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)
Age Group (Years)						
18-39	19	(5.4)	14	(4.0)	33	(4.7)
40-49	44	(12.6)	30	(8.6)	74	(10.6)
50-59	73	(20.9)	99	(28.4)	172	(24.6)
60-69	135	(38.6)	109	(31.3)	244	(35.0)
70-79	74	(21.1)	88	(25.3)	162	(23.2)
>=80	5	(1.4)	8	(2.3)	13	(1.9)
Age Group 2 (Years)						
< 65	205	(58.6)	192	(55.2)	397	(56.9)
65 - 74	117	(33.4)	121	(34.8)	238	(34.1)
75 - 84	27	(7.7)	34	(9.8)	61	(8.7)
85+	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Geographic Region of Enrolling Site						
Western Europe/Israel/North America/Australia	113	(32.3)	111	(31.9)	224	(32.1)
Asia	118	(33.7)	119	(34.2)	237	(34.0)
Rest of the World	119	(34.0)	118	(33.9)	237	(34.0)
ECOG Performance Scale						
0	146	(41.7)	145	(41.7)	291	(41.7)
1	204	(58.3)	202	(58.0)	406	(58.2)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Primary Location at Diagnosis						
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	110	(31.4)	122	(35.1)	232	(33.2)
Adenocarcinoma of the stomach	240	(68.6)	226	(64.9)	466	(66.8)
Current Disease Overall Stage						
IIB	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIA	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)
IIIB	5	(1.4)	2	(0.6)	7	(1.0)
IIIC	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.7)
IV	340	(97.1)	342	(98.3)	682	(97.7)
Disease Status						
Locally advanced	10	(2.9)	7	(2.0)	17	(2.4)
Metastatic	340	(97.1)	341	(98.0)	681	(97.6)
Number of Metastatic Sites						
0-2	182	(52.0)	200	(57.5)	382	(54.7)
>=3	168	(48.0)	148	(42.5)	316	(45.3)
Histological Subtype (Lauren classification)						
Diffuse	70	(20.0)	58	(16.7)	128	(18.3)
Intestinal	197	(56.3)	185	(53.2)	382	(54.7)
Indeterminate	83	(23.7)	105	(30.2)	188	(26.9)
Prior Gastrectomy/Esophagectomy						
Yes	51	(14.6)	64	(18.4)	115	(16.5)
No	299	(85.4)	284	(81.6)	583	(83.5)
PD-L1 Status (CPS>=1)						
Positive	298	(85.1)	296	(85.1)	594	(85.1)
Negative	52	(14.9)	52	(14.9)	104	(14.9)
Tumor Burden						
< Median	161	(46.0)	166	(47.7)	327	(46.8)
>= Median	172	(49.1)	170	(48.9)	342	(49.0)
Missing	17	(4.9)	12	(3.4)	29	(4.2)
HER2 Status						
IHC 1+	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Equivocal	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
IHC 2+ ISH Negative	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Positive	62	(17.7)	84	(24.1)	146	(20.9)
IHC 3+	286	(81.7)	261	(75.0)	547	(78.4)
MSI Status						
MSI High	6	(1.7)	2	(0.6)	8	(1.1)
non-MSI-High	326	(93.1)	329	(94.5)	655	(93.8)
Unknown	18	(5.1)	17	(4.9)	35	(5.0)
Chemotherapy Regimen						
CAPOX	297	(84.9)	299	(85.9)	596	(85.4)
FP	53	(15.1)	49	(14.1)	102	(14.6)

Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

Table 14.1-16
Participant Characteristics
(CPS>=1 Participants)
(Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	298		296		594	
Sex						
Male	240	(80.5)	237	(80.1)	477	(80.3)
Female	58	(19.5)	59	(19.9)	117	(19.7)
Age (Years)						
< 65	174	(58.4)	165	(55.7)	339	(57.1)
>= 65	124	(41.6)	131	(44.3)	255	(42.9)
Mean	60.6		61.4		61.0	
SD	11.8		10.8		11.3	
Median	63.0		63.0		63.0	
Range	19 to 85		32 to 85		19 to 85	
Race						
American Indian Or Alaska Native	5	(1.7)	6	(2.0)	11	(1.9)
Asian	97	(32.6)	97	(32.8)	194	(32.7)
Black Or African American	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
Multiple	5	(1.7)	4	(1.4)	9	(1.5)
White	188	(63.1)	184	(62.2)	372	(62.6)
Missing	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	36	(12.1)	41	(13.9)	77	(13.0)
Not Hispanic Or Latino	259	(86.9)	249	(84.1)	508	(85.5)
Not Reported	1	(0.3)	5	(1.7)	6	(1.0)
Unknown	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Age Group (Years)						
18-39	16	(5.4)	12	(4.1)	28	(4.7)
40-49	34	(11.4)	27	(9.1)	61	(10.3)
50-59	59	(19.8)	86	(29.1)	145	(24.4)
60-69	118	(39.6)	92	(31.1)	210	(35.4)
70-79	67	(22.5)	73	(24.7)	140	(23.6)
>=80	4	(1.3)	6	(2.0)	10	(1.7)

Participant Characteristics
(CPS>=1 Participants)
(Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age Group 2 (Years)						
< 65	174	(58.4)	165	(55.7)	339	(57.1)
65 - 74	101	(33.9)	104	(35.1)	205	(34.5)
75 - 84	22	(7.4)	26	(8.8)	48	(8.1)
85+	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Geographic Region of Enrolling Site						
Western Europe/Israel/North America/Australia	97	(32.6)	96	(32.4)	193	(32.5)
Asia	96	(32.2)	96	(32.4)	192	(32.3)
Rest of the World	105	(35.2)	104	(35.1)	209	(35.2)
ECOG Performance Scale						
0	127	(42.6)	121	(40.9)	248	(41.8)
1	171	(57.4)	174	(58.8)	345	(58.1)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
Primary Location at Diagnosis						
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	97	(32.6)	99	(33.4)	196	(33.0)
Adenocarcinoma of the stomach	201	(67.4)	197	(66.6)	398	(67.0)
Current Disease Overall Stage						
IIB	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
IIIA	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
IIIB	5	(1.7)	1	(0.3)	6	(1.0)
IIIC	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
IV	290	(97.3)	291	(98.3)	581	(97.8)
Disease Status						
Locally advanced	8	(2.7)	6	(2.0)	14	(2.4)
Metastatic	290	(97.3)	290	(98.0)	580	(97.6)
Number of Metastatic Sites						
0-2	149	(50.0)	172	(58.1)	321	(54.0)

Participant Characteristics
(CPS>=1 Participants)
(Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>=3	149	(50.0)	124	(41.9)	273	(46.0)
Histological Subtype (Lauren classification)						
Diffuse	56	(18.8)	49	(16.6)	105	(17.7)
Intestinal	169	(56.7)	158	(53.4)	327	(55.1)
Indeterminate	73	(24.5)	89	(30.1)	162	(27.3)
Prior Gastrectomy/Esophagectomy						
Yes	36	(12.1)	48	(16.2)	84	(14.1)
No	262	(87.9)	248	(83.8)	510	(85.9)
PD-L1 Status (CPS>=1)						
Positive	298	(100.0)	296	(100.0)	594	(100.0)
Tumor Burden						
< Median	139	(46.6)	139	(47.0)	278	(46.8)
>= Median	147	(49.3)	146	(49.3)	293	(49.3)
Missing	12	(4.0)	11	(3.7)	23	(3.9)
HER2 Status						
IHC 1+	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Equivocal	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
IHC 2+ ISH Negative	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Positive	51	(17.1)	68	(23.0)	119	(20.0)
IHC 3+	245	(82.2)	225	(76.0)	470	(79.1)
MSI Status						
MSI High	6	(2.0)	2	(0.7)	8	(1.3)
non-MSI-High	282	(94.6)	280	(94.6)	562	(94.6)
Unknown	10	(3.4)	14	(4.7)	24	(4.0)
Chemotherapy Regimen						
CAPOX	251	(84.2)	253	(85.5)	504	(84.8)

Participant Characteristics
(CPS>=1 Participants)
(Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
FP	47	(15.8)	43	(14.5)	90	(15.2)

Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

Source: [P811V02MK3475: adam-adsl]

- **유효성 결과**

· 일차평가변수 : 무진행 생존

- PFS HR은 0.72로 펨브롤리주맙 + 표준치료에 우호적이었으며([95% CI: 0.60, 0.87]; p=0.0002), 이는 질병 진행 위험의 28% 감소를 나타낸다. p-값은 통계적 유의성에 대해 사전에 명시된 경계인 0.0012795(단측)를 넘었다.
  › PFS 중앙값은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 길었다 (8.1개월 vs 10개월).
- 사전에 명시된 하위군 별 PFS 분석은 ITT 집단에서의 일차 PFS 분석과 대체로 일치하였다.
  › 사전에 명시된 연령 하위군(<65세 및 ≥65세) 별 분석과 추가 연령 하위군(<65세, 65-74세 및 75-84세) 별 사후(post-hoc) 분석은 연령이 증가함에 따른 PFS 특정 경향을 결정적으로 시사하지 않았다.

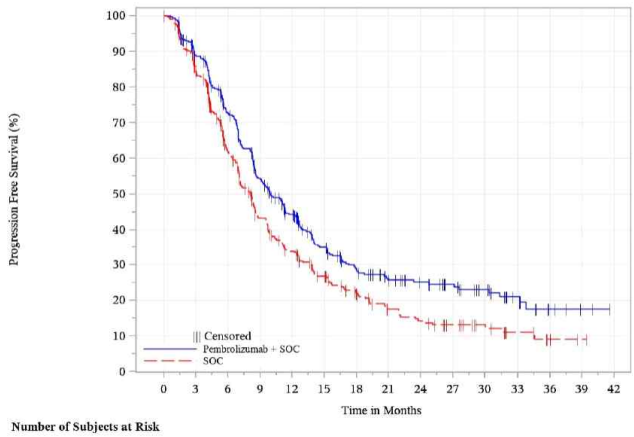
Table 2.5-gastric5: 4
RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존 분석 (1 차 분석)
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

	Pembrolizumab + SOC (N=350)	SOC (N=348)
Number of Events (%)	234 (66.9)	250 (71.8)
DEATH	36 (10.3)	33 (9.5)
DOCUMENTED PROGRESSION	198 (56.6)	217 (62.4)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	10.0 (8.6, 11.7)	8.1 (7.0, 8.5)
[Q1, Q3]	[5.6, 24.7]	[4.3, 15.6]
Person-months	4000.4	3181.8
Event Rate / 100 Person-months	5.8	7.9
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.72 (0.60, 0.87)	
p-value[c]	0.0002	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	72.7 (67.6, 77.2)	62.0 (56.4, 67.2)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	44.3 (38.8, 49.7)	33.8 (28.4, 39.2)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	28.6 (23.4, 34.0)	22.0 (17.2, 27.1)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	25.1 (20.1, 30.5)	14.2 (10.1, 19.1)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP.
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP.
Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
BICR = Blinded Independent Central Review.
Database Cutoff Date: 25MAY2022

Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adtte]

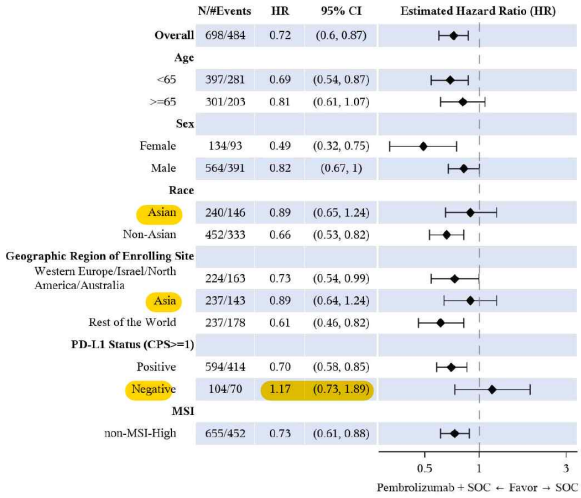
RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거한
무진행 생존 분석 (1 차 분석)의 카플란 마이어 추정치
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

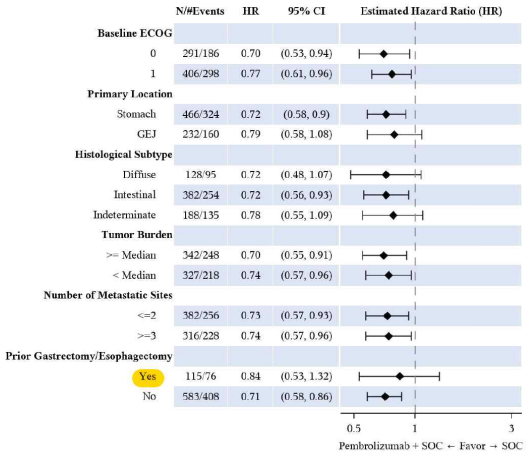


Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	350	296	234	171	129	90	65	50	42	34	26	14	5	2	0
SOC	348	273	183	120	90	66	47	32	26	19	13	7	3	1	0

Figure 2.7.3-gastric5: 3
하위군 요소 별 무진행 생존기간 위험비 그래프 RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거함 (일차 분석)(글로벌 코호트)(ITT 집단)





For overall population, analysis is based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as prespecified in the sSAP. Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.
If a subgroup variable has two levels and one level of the subgroup variable has fewer than 20 participants, then this subgroup is not displayed in the plot.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

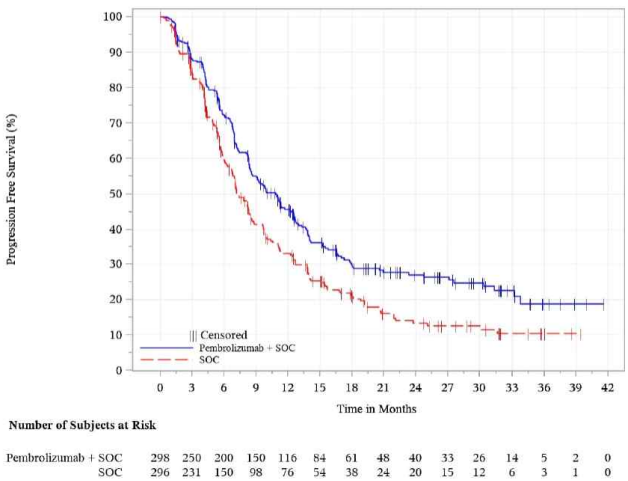
- ITT 집단에서 PFS의 치료혜택은 ITT 집단의 85.1%를 차지하는 PD-L1 CPS ≥1 하위군에 기인하였다.
- 표준치료와 병용한 펨브롤리주맙은 질병 진행 또는 사망 위험이 표준치료에 비해 30% 감소한 것으로 입증된 바와 같이 임상적으로 의미있는 PFS 개선을 제공하였다(HR=0.70 [95% CI: 0.58, 0.85]; 명목p=0.0001).
  › PFS 중앙값은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 길었다 (7.2개월 vs 10.8개월).
- PD-L1 CPS ≥1 집단에서 기타 모든 사전 지정 하위군별 PFS 분석은 전체 PFS 분석과 대체로 일치하였다.

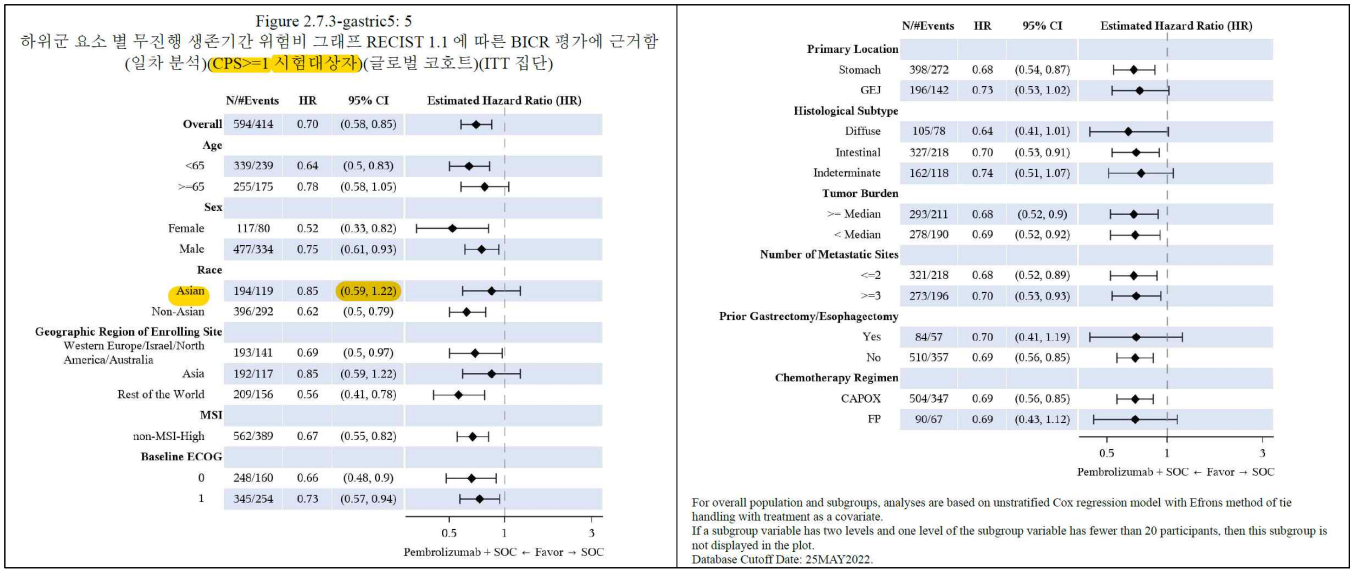
Table 2.5-gastric5: 5
RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거한
무진행 생존 분석 (1 차 분석)
(CPS>=1 인 시험대상자)
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

	Pembrolizumab + SOC (N=298)	SOC (N=296)
Number of Events (%)	199 (66.8)	215 (72.6)
DEATH	29 (9.7)	30 (10.1)
DOCUMENTED PROGRESSION	170 (57.0)	185 (62.5)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
[Q1, Q3]	[5.6, 27.6]	[4.3, 15.2]
Person-months	3530.2	2644.1
Event Rate / 100 Person-months	5.6	8.1
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.70 (0.58, 0.85)	
p-value[c]	0.0001	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	72.3 (66.7, 77.1)	59.9 (53.7, 65.5)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	45.7 (39.7, 51.5)	32.9 (27.2, 38.8)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	29.8 (24.2, 35.6)	20.7 (15.7, 26.2)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	27.0 (21.5, 32.8)	13.3 (9.0, 18.5)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
BICR = Blinded Independent Central Review. Database Cutoff Date: 25MAY2022

RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거한
무진행 생존 분석 (1 차 분석)의 카플란 마이어 추정치
(CPS>=1 인 시험대상자)
(글로벌 코호트), (ITT 집단)





· 일차평가변수 : 전체 생존기간

펨브롤리주맙+ 표준치료 투여는 통계적 유의성에 대해 사전에 명시된 경계를 넘지는 못했지만 ITT 집단에서 펨브롤리주맙 + 표준치료에 우호적인 OS 개선에 긍정적인 경향을 나타냈다. 2차 중간분석 데이터 마감일 기준으로 총 415건의 OS 사건이 관찰되었다(75% 정보비율). 사전에 명시된 중간분석 전략에 따라 OS는 향후 분석에서 계속 검증될 것이다.

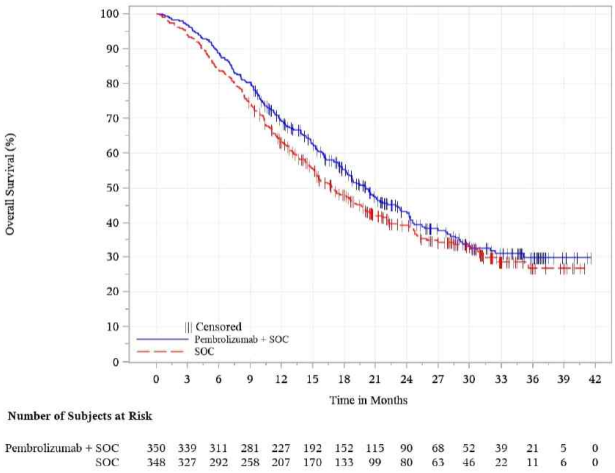
- OS HR은 0.87이었다(95% CI: 0.72, 1.06; p=0.0842, 이는 통계적 유의성에 대한 p-값 경계인 0.0086044 [단측] 보다 더 컸다).
  › OS 중앙값은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군의 경우 20.0개월, 표준치료 군의 경우 16.9개월이었다.
- 사전에 지정된 하위군별 OS 분석은 펨브롤리주맙 + 표준치료에 우호적인, ITT 집단에서의 일차 OS 분석과 대체로 일치하였다.
  › 사전에 명시된 연령 하위군(<65세 및 ≥65세) 별 분석과 추가 연령 하위군(<65세, 65-74세 및 75-84세) 별 사후(post-hoc) 분석은 연령이 증가함에 따른 OS 특정 경향을 결정적으로 시사하지 않았다.

Table 2.5-gastric5: 6
전체 생존기간 분석
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

	Pembrolizumab + SOC	SOC
	(N=350)	(N=348)
Number of Events (%)	202 (57.7)	213 (61.2)
DEATH	202 (57.7)	213 (61.2)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	20.0 (17.8, 23.2)	16.9 (15.0, 19.8)
[Q1, Q3]	[10.2,]	[8.7,]
Person-months	6182.2	5672.8
Event Rate / 100 Person-months	3.3	3.8
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.87 (0.72, 1.06)	
p-value[c]	0.0842	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	88.9 (85.1, 91.7)	83.9 (79.6, 87.4)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	69.2 (64.0, 73.7)	63.2 (57.9, 68.1)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	55.3 (49.8, 60.6)	48.1 (42.6, 53.5)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	42.9 (37.1, 48.5)	39.3 (33.7, 44.8)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP .
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP.
NR = Not reached.
Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
Database Cutoff Date: 25MAY2022

전체 생존기간의 카플란 마이어 추정치
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

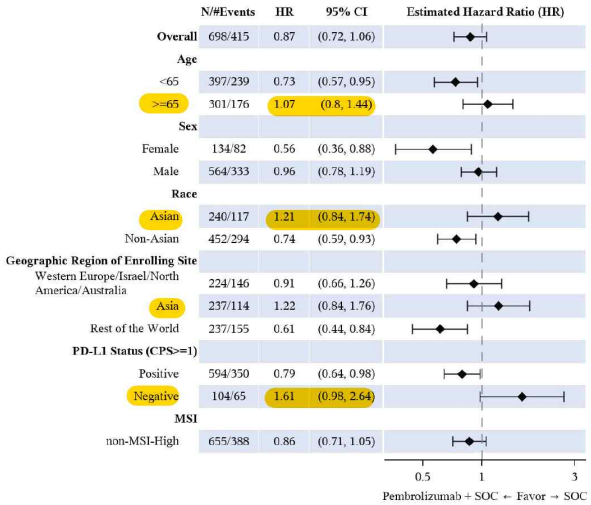


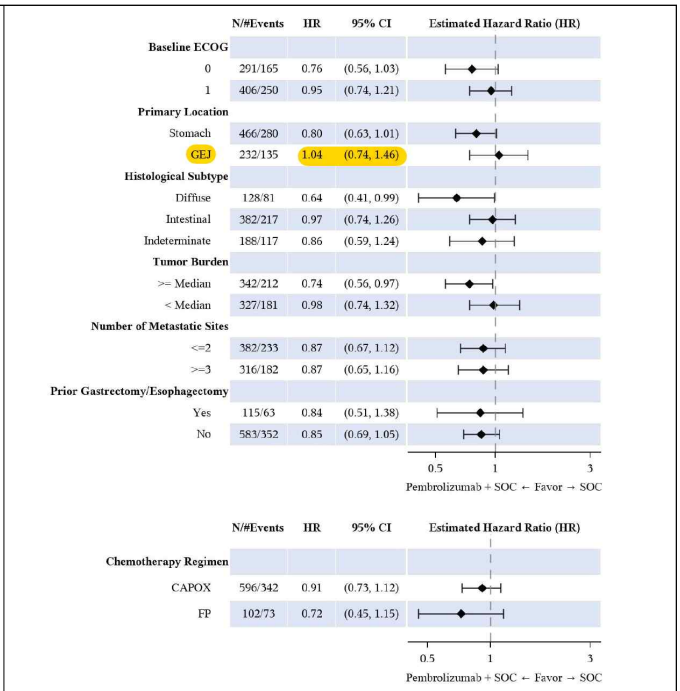
Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	350	339	311	281	227	192	152	115	90	68	52	39	21	5	0
SOC	348	327	292	258	207	170	133	99	80	63	46	22	11	6	0

Database Cutoff Date: 25MAY2022.

Figure 2.7.3-gastric5: 7
하위군 요소 별 전체 생존기간 위험비 그래프
(글로벌 코호트)
(ITT 집단)





For overall population, analysis is based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as prespecifiedin the sSAP.
Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification.
For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.
If a subgroup variable has two levels and one level of the subgroup variable has fewer than 20 participants, then this subgroup is not displayed in the plot.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

PD-L1 상태별 OS 분석은 CPS ≥1 하위군의 펨브롤리주맙+ 표준치료군에 우호적인, 임상적으로 의미있는OS 개선을 나타냈다. 95% CI의 상한은 1을 넘지 않았다(HR=0.79 [95% CI: 0.64, 0.98]; 명목 p=0.0143).

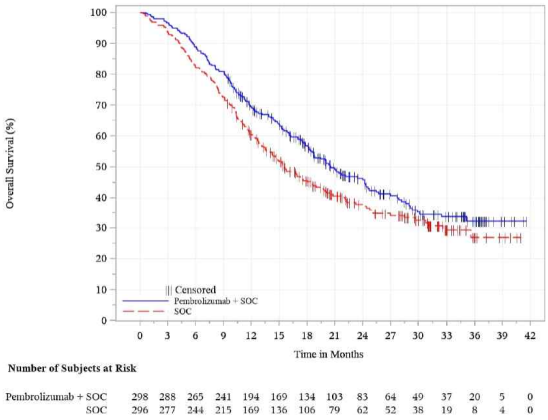
› OS 중앙값은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군의 경우 20.5개월, 표준치료 군의 경우 15.6개월이었다.

Table 2.5-gastric5: 7
전체 생존기간 분석
(CPS>=1 인 시험대상자)
(글로벌 코호트), (ITT 집단)

	Pembrolizumab + SOC (N=298)	SOC (N=296)
Number of Events (%)	167 (56.0)	183 (61.8)
DEATH	167 (56.0)	183 (61.8)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
[Q1, Q3]	[10.3,]	[8.4,]
Person-months	5383.7	4684.2
Event Rate / 100 Person-months	3.1	3.9
vs SOC		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.79 (0.64, 0.98)	
p-value[c]	0.0143	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	88.9 (84.8, 92.0)	82.4 (77.6, 86.3)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	69.2 (63.6, 74.1)	60.6 (54.7, 65.9)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	56.9 (50.9, 62.5)	45.6 (39.7, 51.4)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	45.8 (39.5, 51.8)	37.8 (31.8, 43.8)

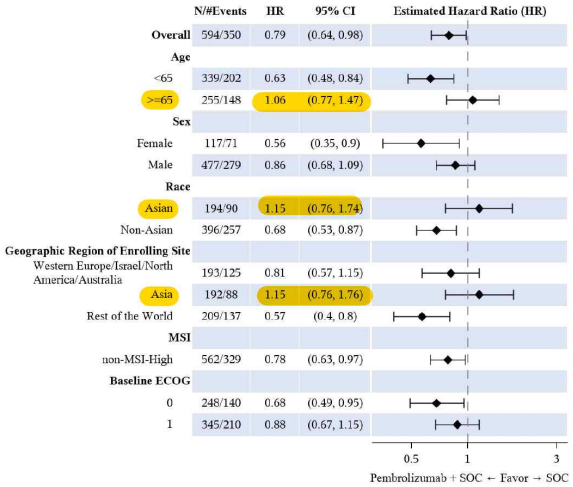
[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
NR = Not reached.
Database Cutoff Date: 25MAY2022

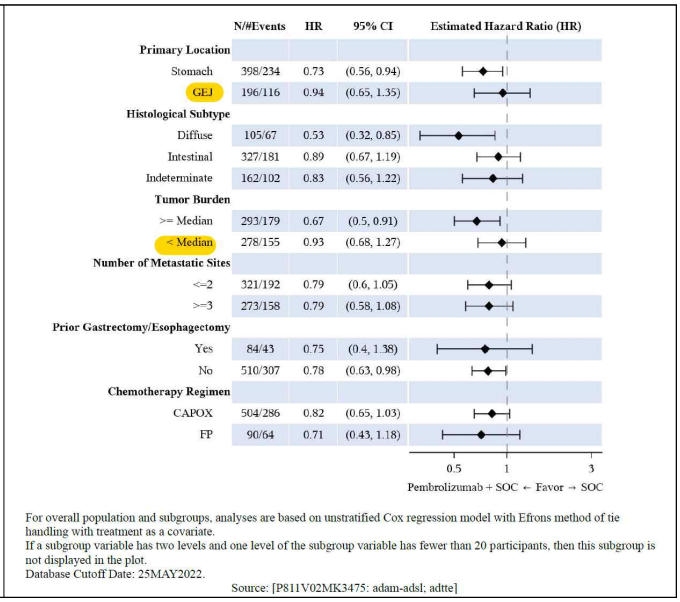
전체 생존기간의 카플란 마이어 추정치
(CPS>=1 인 시험대상자)
(글로벌 코호트), (ITT 집단)



Database Cutoff Date: 25MAY2022.

Figure 2.7.3-gastric5: 9
하위군 요소 별 전체 생존기간 위험비 그래프(CPS>=1 시험대상자)(글로벌 코호트)(ITT 집단)





For overall population and subgroups, analyses are based on unstratified Cox regression model with Efrons method of tie handling with treatment as a covariate.
If a subgroup variable has two levels and one level of the subgroup variable has fewer than 20 participants, then this subgroup is not displayed in the plot.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.
Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adtte]

· 이차평가변수 : 객관적 반응률

1차 중간분석(ITT 집단에 처음으로 무작위배정된 시험대상자 264명에 근거함)에서 표준치료와 병용한 펨브롤리주맙은 표준치료에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 ORR의 개선(RECIST 1.1에 따른 BICR 평가)을 나타냈다 (51.9%(95% CI: 43.0, 60.7) vs 74.4%(95% CI: 66.2, 81.6), ORR 차이 22.7% [95% CI: 11.2, 33.7]; p=0.00006). p-값은 통계적 유의성에 대해 사전에 명시된 경계인 0.002(단측)를 넘었다.

1차 중간분석 결과와 일관되게, ITT 집단의 2차 중간분석에서 ORR의 기술적 분석은 펨브롤리주맙 + 표준치료가 표준치료에 비해 지속적이고 임상적으로 의미 있는 ORR의 개선을 제공했음을 나타냈다:

- 확인된 ORR은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높음을 유지하였으며 치료 군 간 차이는 12.8%였다 (95% CI: 5.9, 19.7; 명목p=0.00015).

Table 11-4
Summary of Objective Response with Confirmation
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
(Global Cohort)
(ITT Population)

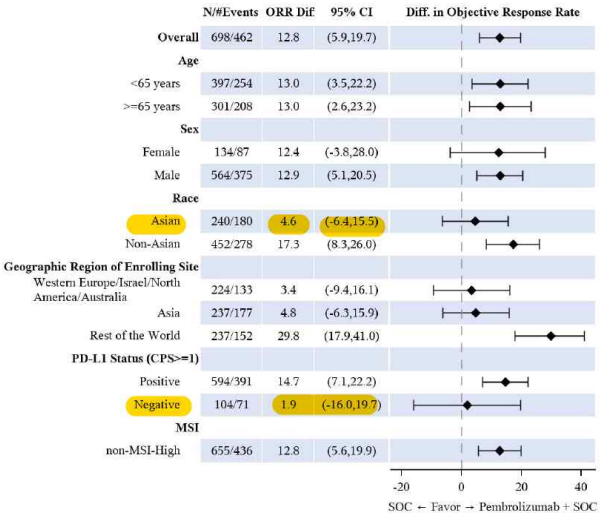
	Pembrolizumab + SOC			SOC		
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)
Number of Subjects in Population	350			348		
Complete Response (CR)	49	14.0	(10.5, 18.1)	38	10.9	(7.8, 14.7)
Partial Response (PR)	205	58.6	(53.2, 63.8)	170	48.9	(43.5, 54.2)
Overall Response (CR+PR)	**254**	**72.6**	**(67.6, 77.2)**	**208**	**59.8**	**(54.4, 65.0)**
Stable Disease (SD)	67	19.1	(15.2, 23.7)	96	27.6	(23.0, 32.6)
Disease Control (CR+PR+SD)	**321**	**91.7**	**(88.3, 94.4)**	**304**	**87.4**	**(83.4, 90.7)**
Progressive Disease (PD)	19	5.4	(3.3, 8.3)	23	6.6	(4.2, 9.8)
Not Evaluable (NE[a])	1	0.3	(0.0, 1.6)	5	1.4	(0.5, 3.3)
No Assessment[b]	9	2.6	(1.2, 4.8)	16	4.6	(2.7, 7.4)

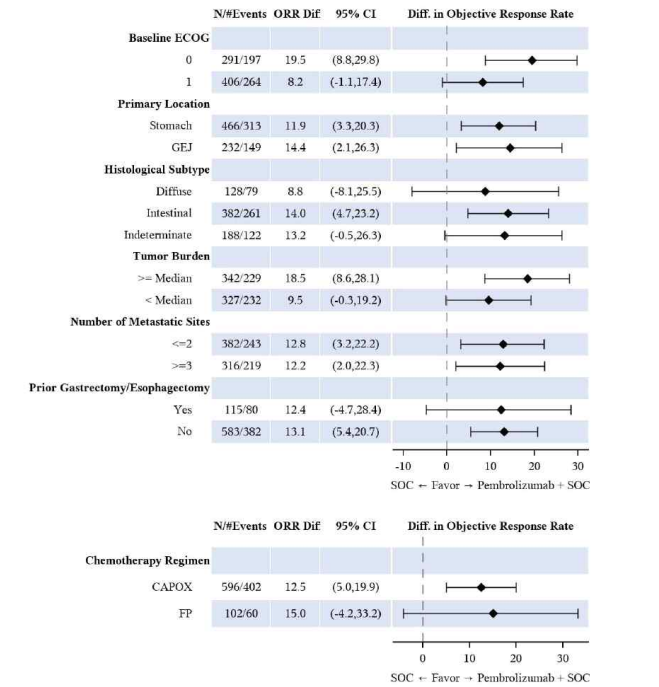
Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.
BICR = Blinded independent central review.
Stable disease includes SD, Non-CR/Non-PD, and NED.
NED: No lesions were identified at baseline assessment and there remained no lesions at post baseline assessment(s).
[a]NE: post-baseline assessment(s) available however not being evaluable.
[b]No Assessment: no post-baseline assessment available for response evaluation.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

2차 중간분석에서 PD-L1 상태 별 ORR 분석은 PD-L1 CPS ≥1 하위군에서 펨브롤리주맙 + 표준치료가 표준치료에 비해 지속적이고 임상적으로 의미 있는 ORR 개선을 제공했음을 나타냈다 (73.2% vs 58.4%; 95% CI: 7.1, 22.2; 명목p=0.00008)

- 2차 중간분석의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된 ORR 결과는 1차 중간분석의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된 결과와 일치하였다.
  › CPS <1 하위군에서 ORR에 대한 점 추정치는 펨브롤리주맙 + 표준치료에 우호적이었지만 혜택의 크기는 작았다 (추정 ORR 차이= 1.9%[95% CI: -16.0, 19.7]).
- 사전에 명시된 연령 하위군(<65세 및 ≥65세) 별 분석은 ORR의 치료 혜택이 두 하위군에서 동일했음을 보여주었다. 추가 연령 하위군(<65세, 65-74세 및 75-84세) 별 사후(post-hoc) 분석은 ORR의 치료 혜택이 추가 하위군에 걸쳐 비슷하였고 연령이 증가함에 따라 ORR의 특정 경향이 나타나지 않았음을 보여주었다.

Figure 2.7.3-gastric5: 10
하위군 요소 별 확인된 객관적 반응률 그래프 RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거함(글로벌 코호트)(ITT 집단)





Analysis (ORR difference and 95% CI) for the overall population is based on the Miettinen & Nurminen method stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP. Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. Analyses for subgroups are based on the unstratified Miettinen & Nurminen method.
If a subgroup variable has two levels and one level of the subgroup variable has fewer than 20 participants, then this subgroup is not displayed in the plot.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.
Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adrs]

ITT 집단에서 ORR 치료 혜택의 크기는 CPS ≥1 하위군에 기인하였다. 펨브롤리주맙 + 표준치료는 PD-L1 CPS ≥1 하위군에서 지속적이고 임상적으로 의미 있는 ORR의 개선을 나타냈으며 ITT 집단에서 관찰된 ORR 혜택과 비슷하였다. CR 및 PR 발생률은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높았다 (9.8% vs 14.1% 및 48.6% vs 59.1%).

Table 11-9
Summary of Objective Response with Confirmation
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
(CPS>=1 Participants) (Global Cohort)
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC			SOC		
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)
Number of Subjects in Population	298			296		
Complete Response (CR)	42	14.1	(10.4, 18.6)	29	9.8	(6.7, 13.8)
Partial Response (PR)	176	59.1	(53.2, 64.7)	144	48.6	(42.8, 54.5)
Overall Response (CR+PR)	**218**	**73.2**	**(67.7, 78.1)**	**173**	**58.4**	**(52.6, 64.1)**
Stable Disease (SD)	55	18.5	(14.2, 23.3)	83	28.0	(23.0, 33.5)
Disease Control (CR+PR+SD)	**273**	**91.6**	**(87.9, 94.5)**	**256**	**86.5**	**(82.1, 90.2)**
Progressive Disease (PD)	16	5.4	(3.1, 8.6)	22	7.4	(4.7, 11.0)
Not Evaluable (NE[a])	1	0.3	(0.0, 1.9)	5	1.7	(0.6, 3.9)
No Assessment[b]	8	2.7	(1.2, 5.2)	13	4.4	(2.4, 7.4)

Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.
BICR = Blinded independent central review.
Stable disease includes SD, Non-CR/Non-PD, and NED.
NED: No lesions were identified at baseline assessment and there remained no lesions at post baseline assessment(s).
[a]NE: post-baseline assessment(s) available however not being evaluable.
[b]No Assessment: no post-baseline assessment available for response evaluation.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

Source: [P811V02MK3475: adam-adsl; adrs]

PD-L1 CPS ≥1하위군에서 확인된 ORR은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높았으며 차이는 14.7%였다. 2차 중간분석의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된 ORR 결과는 1차 중간분석

의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된 결과와 일치하였다.

Table 2.7.3-gastric5: 8
확인된 객관적 반응률 분석 RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에 근거함(CPS>=1 시험대상자) (글로벌 코호트)(ITT 집단)

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % Pembrolizumab + SOC vs. SOC	
				Estimate(95% CI)[a]	p-Value[b]
Pembrolizumab + SOC	298	218	73.2 (67.7, 78.1)	14.7 (7.1, 22.2)	0.00008
SOC	296	173	58.4 (52.6, 64.1)		

[a] Based on unstratified Miettinen & Nurminen method.
[b] 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: 25MAY2022.

- **안전성 결과**

· 안전성 데이터 세트

Table 2.7.4-gastric5: 1
안전성 데이터세트 및 명명법

Datasets	Population	Nomenclature in Tables	Nomenclature in Text
KEYNOTE-811 pembrolizumab plus SOC safety dataset	(N=350): Safety data from participants with gastric/GEJ adenocarcinoma who received pembrolizumab in combination with trastuzumab plus platinum/fluoropyrimidine doublet chemotherapy (FP or CAPOX) in KEYNOTE-811 (global cohort)	KN-811 Pembro + SOC	Pembrolizumab plus SOC
KEYNOTE-811 SOC safety dataset	(N=346): Safety data from participants with gastric/GEJ adenocarcinoma who received placebo plus trastuzumab plus chemotherapy (FP or CAPOX) in KEYNOTE-811 (global cohort)	KN-811 SOC	SOC
Pembrolizumab monotherapy reference safety dataset	(N=2799): Pooled safety data from participants treated with pembrolizumab monotherapy, including 1567 participants with advanced melanoma from KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, and KEYNOTE-006, and 1232 participants with NSCLC from KEYNOTE-001 and KEYNOTE-010	Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset	Pembrolizumab monotherapy RSD

CAPOX=capecitabine plus oxaliplatin; FP=cisplatin plus 5-fluorouracil; GEJ=gastroesophageal junction; N=number; NSCLC=non–small cell lung cancer; Pembro = pembrolizumab; RSD=reference safety dataset; SOC=standard of care.

· 노출

KEYNOTE-811에서 펨브롤리주맙 + 표준치료 군의 치료 기간 중앙값은 표준치료 군 보다 더 길었으며 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 노출 기간의 두 배였다.

추적조사 기간 중앙값은 두 치료군에서 비슷하였다 (펨브롤리주맙 + 표준치료 군 및 표준치료 군 각각에서 16.1개월 [범위: 0.6 ~ 41.6개월] 및 14.8개월 [범위: 0.3 ~ 41.6개월]).

· 이상사례 요약

모든 이상사례 범주 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군에서 대체로 비슷하였다. 펨브롤리주맙 + 표준치료 군의 이상사례 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD와 대체로 일치하였는데 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높았던 다음의 이상사례는 예외였다: 약물-관련 이상사례, 3-5등급 이상사례(약물-관련 반응 포함), 약물-관련 중대한 이상사례 및 약물 투여 영구중단을 초래한 이상사례(약물-관련 반응 포함). 펨브롤리주맙 단독요법에 표준치료를 추가하는 경우 이상사례 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 보다 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높을 것으로 예상되었으며, 트라스투주맙 및 2제 화학요법 병용의 확립된 안전성 프로파일과 프로파일과 일치한다.

Table 2.5-gastric5: 9
이상사례 요약
(APaT 집단)

	KN811 Pembrolizumab + SOC		KN811 SOC		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346		2,799	
with one or more adverse events	347	(99.1)	346	(100.0)	2,727	(97.4)
with no adverse event	3	(0.9)	0	(0.0)	72	(2.6)
with drug-related[a] adverse events	341	(97.4)	334	(96.5)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	248	(70.9)	225	(65.0)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	204	(58.3)	176	(50.9)	386	(13.8)
with serious adverse events	157	(44.9)	157	(45.4)	1,042	(37.2)
with serious drug-related adverse events	88	(25.1)	79	(22.8)	282	(10.1)
who died	22	(6.3)	20	(5.8)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	4	(1.1)	3	(0.9)	10	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	142	(40.6)	126	(36.4)	334	(11.9)
discontinued pembrolizumab or placebo	45	(12.9)	36	(10.4)	334	(11.9)
discontinued any chemotherapy	135	(38.6)	124	(35.8)	NA	
discontinued all drugs	22	(6.3)	23	(6.6)	334	(11.9)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	124	(35.4)	108	(31.2)	146	(5.2)
discontinued pembrolizumab or placebo	29	(8.3)	17	(4.9)	146	(5.2)
discontinued any chemotherapy	115	(32.9)	106	(30.6)	NA	
discontinued all drugs	11	(3.1)	9	(2.6)	146	(5.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	45	(12.9)	42	(12.1)	253	(9.0)
discontinued pembrolizumab or placebo	34	(9.7)	35	(10.1)	253	(9.0)
discontinued any chemotherapy	39	(11.1)	39	(11.3)	NA	
discontinued all drugs	20	(5.7)	23	(6.6)	253	(9.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	30	(8.6)	21	(6.1)	101	(3.6)
discontinued pembrolizumab or placebo	21	(6.0)	16	(4.6)	101	(3.6)
discontinued any chemotherapy	24	(6.9)	18	(5.2)	NA	
discontinued all drugs	10	(2.9)	9	(2.6)	101	(3.6)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
[j] Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010. Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015)
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015) Database cutoff date for Gastric (KN811: 25MAY2022)

· 흔한 이상사례

<모든 이상사례>

가장 빈번하게 보고된 이상사례의 빈도, 유형 및 중증도는 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군에서 대체로 비슷하였고 표준치료 요법 및 펨브롤리주맙 단독요법의 확립된 개별 안전성 프로파일을 반영한다.

가장 빈번하게 보고된 AE(≥20%)

› 펨브롤리주맙 + 표준치료군 : 설사, 오심, 빈혈, 구토, 식욕감소, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, AST 증가, 말초감각 신경병증, 피로, 손바닥발바닥 홍반성감각둔감 증후군 및 체중감소

› 표준치료군 : 설사, 오심, 빈혈, 구토, 식욕감소, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 말초감각 신경병증, 피로, 손바닥발바닥 홍반성감각둔감 증후군

KEYNOTE-811에서 이상사례를 경험한 시험대상자 비율의 치료-간 비교에서 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 위험 차이가 더 큰 이상사례(즉, 95% CI의 하한이 >0)에는 폐렴(10.6% vs. 4.3%), AST 증가(24.3% vs. 18.2%) 및 갑상선기능저하증(10.6% vs. 4.3%)이 포함되었다. 이러한 반응 대부분은 1등급 또는 2등급이었다. AST 증가 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 높았던 반면 폐렴 및 갑상선기능저하증 발생률은 비슷하였다.

<약물-관련 이상사례>

약물-관련 이상사례(시험자가 평가함) 전체 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군에서 비슷하였다 (97.4% vs 96.5%).

가장 빈번하게 보고된 약물관련 AE(≥20%)

› 설사, 오심, 빈혈, 호중구 수 감소, 식욕감소, 혈소판 수 감소, 구토, 말초감각 신경병증 및 손바

다발바닥 홍반성감각둔감 증후군

Table 12-4
Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(Global Cohort)
(APaT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346	
with one or more adverse events	341	(97.4)	334	(96.5)
with no adverse events	9	(2.6)	12	(3.5)
Diarrhoea	165	(47.1)	145	(41.9)
Nausea	154	(44.0)	152	(43.9)
Anaemia	109	(31.1)	113	(32.7)
Neutrophil count decreased	92	(26.3)	83	(24.0)
Decreased appetite	91	(26.0)	91	(26.3)
Platelet count decreased	89	(25.4)	93	(26.9)
Vomiting	88	(25.1)	86	(24.9)
Peripheral sensory neuropathy	84	(24.0)	73	(21.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	78	(22.3)	72	(20.8)
Fatigue	69	(19.7)	57	(16.5)
Aspartate aminotransferase increased	66	(18.9)	50	(14.5)
Neuropathy peripheral	60	(17.1)	63	(18.2)
Neutropenia	59	(16.9)	54	(15.6)
White blood cell count decreased	53	(15.1)	41	(11.8)
Alanine aminotransferase increased	51	(14.6)	41	(11.8)
Weight decreased	42	(12.0)	24	(6.9)
Infusion related reaction	41	(11.7)	34	(9.8)
Thrombocytopenia	40	(11.4)	44	(12.7)
Asthenia	39	(11.1)	50	(14.5)
Blood bilirubin increased	39	(11.1)	27	(7.8)
Stomatitis	36	(10.3)	31	(9.0)
Hypothyroidism	29	(8.3)	15	(4.3)
Malaise	25	(7.1)	25	(7.2)
Paraesthesia	25	(7.1)	21	(6.1)
Pruritus	25	(7.1)	9	(2.6)
Constipation	23	(6.6)	28	(8.1)
Mucosal inflammation	22	(6.3)	25	(7.2)
Blood creatinine increased	21	(6.0)	6	(1.7)
Hypokalaemia	21	(6.0)	15	(4.3)
Pyrexia	20	(5.7)	19	(5.5)
Rash	20	(5.7)	6	(1.7)
Leukopenia	11	(3.1)	21	(6.1)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: 25MAY2022.

<모든 3-5 등급 이상사례>
3-5등급 이상사례 전체 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군 간에 비슷하였다.
가장 빈번하게 보고된 3-5등급 AE(>5%)
› 빈혈, 설사, 호중구 수 감소, 호중구감소증, 혈소판 수 감소, 저칼륨혈증
3-5등급 이상사례를 경험한 KEYNOTE-811 시험대상자 비율의 치료-간 비교에서 폐염증(1.7% vs. 0)은 유일한 3-5등급 이상사례로, 치료 차이(즉, 95% CI의 하한이 >0)는 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 컸다.

폐염증은 펨브롤리주맙에 대해 알려진 위험으로 3-5등급 폐염증 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군(1.7%)과 펨브롤리주맙 단독요법 RSD(1.2%)에서 비슷하였다.
노출에 대해 보정한 후 3-5등급 반응에 대한 이상사례 발생률은 두 치료군에서 대체로 비슷함을 유지하였다.

<약물 관련 3-5 등급 이상사례>
약물-관련 3-5등급 이상사례 전체 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군 간에 비슷하였다.
가장 빈번하게 보고된 3~5등급 약물 관련 AE(≥5%)
› 펨브롤리주맙 + 표준치료군 : 설사, 호중구 수 감소, 호중구감소증, 혈소판 수 감소 및 빈혈
› 표준치료군 : 호중구 수 감소, 설사, 혈소판 수 감소 및 빈혈
각 치료군에서 ≥10%의 발생률로 보고된 약물-관련 3-5등급 이상사례는 없었다.

· 사망

사망을 초래한 이상사례 전체 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군 간에 비슷하였다.
› 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 사망을 초래한 4건의 이상사례는 시험자에 의해 약물과 관련이 있다고 간주되었다: 폐염증, 간염, 패혈증 및 뇌경색. 폐염증 및 간염은 펨브롤리주맙에 대해 알려진 위험이다.
› 표준치료 군에서 사망을 초래한 3건의 이상사례는 시험자에 의해 약물과 관련이 있다고 간주되었다: 심근염, 폐색전증 및 담관염.

사망을 초래한 모든 이상사례에 대한 의학적 검토 결과 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다. 대부분의 치명적 결과는 기저 질환 및/또는 병발성 질환 때문일 가능성이 높다.

Table 2.7.4-gastric5: 9
사망을 초래한 이상사례를 경험한 시험대상자
(하나 이상의 치료군에서 발생률 > 0%)
권장용어 빈도 내림차순
(APaT 집단)

	KN811 Pembrolizumab +SOC		KN811 SOC		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346		2,799	
with one or more adverse events	22	(6.3)	20	(5.8)	110	(3.9)
with no adverse events	328	(93.7)	326	(94.2)	2,689	(96.1)
Pneumonia	3	(0.9)	1	(0.3)	11	(0.4)
COVID-19	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
Death	2	(0.6)	1	(0.3)	17	(0.6)
Pneumonitis	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.1)
Abdominal infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acute respiratory failure	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure chronic	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral infarction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastric haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.0)
Myocardial infarction	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Peritonitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Pulmonary embolism	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.1)
Sepsis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sudden death	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acute kidney injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aspiration	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.0)
Brain oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
COVID-19 pneumonia	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Cachexia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac tamponade	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardio-respiratory arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiopulmonary failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cholangitis	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
Craniocerebral injury	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Diffuse alveolar damage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyspnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Gastric cancer	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemoptysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal ischaemia	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myocarditis	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory distress	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Septic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subdural haematoma	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Traumatic intracranial haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
[j] Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010.
Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015)
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015)
Database cutoff date for Gastric (KN811: 25MAY2022)

· **중대한 이상사례**

<모든 중대한 이상사례>

가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례의 발생률 및 유형은 표준치료 단독요법 또는 펨브롤리주맙 단독요법의 확립된 안전성 프로파일과 대체로 일치하였다. 모든 중대한 이상사례에 대한 의학적 검토 결과 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다.

중대한 이상사례 전체 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군에서 비슷하였다.

가장 빈번하게 보고된 SAE(≥2%)

› 펨브롤리주맙 + 표준치료군 : 폐렴, 설사, 폐색전증, 점적주입-관련 반응, 폐염증 및 구토

› 표준치료군 : 설사, 구토, 연하 곤란, 폐렴, 폐색전증

중대한 이상사례를 경험한 KEYNOTE-811 시험대상자 비율의 치료-간 비교에서 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 위험 차이가 더 큰 중대한 이상사례(즉, 95% CI 하한이 >0)는 폐렴(5.1% vs. 2.0%) 및 폐염증 (2.0% vs. 0.3%)이었다. 중대한 이상사례인 폐렴 및 폐염증 발생률은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에서 비슷하였다.

Table 2.7.4-gastric5: 10
중대한 이상사례를 경험한 시험대상자
(하나 이상의 치료군에서 발생률 ≥ 1%)
권장용어 빈도 내림차순
(APaT 집단)

	KN811 Pembrolizumab+ SOC		KN811 SOC		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346		2,799	
with one or more adverse events	157	(44.9)	157	(45.4)	1,042	(37.2)
with no adverse events	193	(55.1)	189	(54.6)	1,757	(62.8)
Pneumonia	18	(5.1)	7	(2.0)	94	(3.4)
Diarrhoea	17	(4.9)	16	(4.6)	26	(0.9)
Pulmonary embolism	10	(2.9)	7	(2.0)	41	(1.5)
Infusion related reaction	7	(2.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonitis	7	(2.0)	1	(0.3)	46	(1.6)
Vomiting	7	(2.0)	9	(2.6)	18	(0.6)
Acute kidney injury	6	(1.7)	3	(0.9)	22	(0.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage	6	(1.7)	5	(1.4)	2	(0.1)
COVID-19	5	(1.4)	4	(1.2)	0	(0.0)
Dysphagia	5	(1.4)	7	(2.0)	5	(0.2)
Fatigue	5	(1.4)	3	(0.9)	12	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	5	(1.4)	2	(0.6)	7	(0.3)
Anaemia	4	(1.1)	3	(0.9)	31	(1.1)
Colitis	4	(1.1)	3	(0.9)	31	(1.1)
Gastric haemorrhage	4	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.0)
Nausea	4	(1.1)	4	(1.2)	18	(0.6)
Pyrexia	4	(1.1)	6	(1.7)	35	(1.3)
COVID-19 pneumonia	3	(0.9)	5	(1.4)	0	(0.0)
Decreased appetite	2	(0.6)	4	(1.2)	4	(0.1)
Dehydration	2	(0.6)	4	(1.2)	24	(0.9)
Platelet count decreased	2	(0.6)	6	(1.7)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(0.3)	6	(1.7)	5	(0.2)
Thrombocytopenia	1	(0.3)	6	(1.7)	5	(0.2)
Dyspnoea	0	(0.0)	1	(0.3)	45	(1.6)
Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	48	(1.7)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
[j] Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010.
Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015)
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015)
Database cutoff date for Gastric (KN811: 25MAY2022)

<시험약과 관련된 중대한 이상사례>

펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서의 약물-관련 중대한 이상사례 전체 발생률은 표준치료 군과 비슷하였다.

가장 빈번하게 보고된 약물 관련 SAE(≥2%)

› 펨브롤리주맙 + 표준치료군 : 설사, 점적주입-관련 반응, 폐렴

› 표준치료군 : 설사, 구토

Table 2.7.4-gastric5: 11
약물-관련 중대한 이상사례를 경험한 시험대상자
(하나 이상의 치료군에서 발생률 ≥ 1%)
권장용어 빈도 내림차순
(APaT 집단)

	KN811 Pembrolizumab+ SOC		KN811 SOC		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346		2,799	
with one or more adverse events	88	(25.1)	79	(22.8)	282	(10.1)
with no adverse events	262	(74.9)	267	(77.2)	2,517	(89.9)
Diarrhoea	16	(4.6)	15	(4.3)	17	(0.6)
Infusion related reaction	7	(2.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonia	7	(2.0)	1	(0.3)	8	(0.3)
Pneumonitis	6	(1.7)	1	(0.3)	44	(1.6)
Vomiting	6	(1.7)	8	(2.3)	5	(0.2)
Acute kidney injury	4	(1.1)	1	(0.3)	5	(0.2)
Colitis	4	(1.1)	3	(0.9)	25	(0.9)
Fatigue	4	(1.1)	3	(0.9)	3	(0.1)
Nausea	4	(1.1)	4	(1.2)	6	(0.2)
Dehydration	2	(0.6)	4	(1.2)	3	(0.1)
Platelet count decreased	2	(0.6)	6	(1.7)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(0.3)	5	(1.4)	2	(0.1)
Thrombocytopenia	1	(0.3)	5	(1.4)	2	(0.1)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
[j] Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010.
Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015)
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015)
Database cutoff date for Gastric (KN811: 25MAY2022)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[비소세포폐암]

- 주요 1차 유효성 평가 변수 중의 하나인 OS까지 포함한 공식 검정이 수행되었고 그 결과는 다음과 같았다:

- ITT(Intention-to-treat) 분석결과
- Cutoff Date : 2023년 7월 10일 (1차 Cuttoff Date는 2022년 7월 29일 이었음.)
- 추적조사기간 중앙값: 25.2 개월(범위: 7.5 – 50.6 개월) IA1 (1차) 데이터 마감일과 비교하여 IA2 (2차) 에서 약 1년 더 추적 조사함.
- OS HR 0.72 (95% CI: 0.56, 0.93), 단측 p 값=0.00517 (p 값 경계=0.005426)으로 통계적으로 유의한 OS 개선을 나타냄. OS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 도달하지 않았으며 위약 군에서 54.2 개월 이었음.
- 연구자 평가에 근거한 EFS HR 0.59 (95% CI: 0.48, 0.72) 및 명목적 p <0.00001 로 펨브롤리주맙군에 1차와 마찬가지로 유효한 결과를 나타냄. EFS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 47.2 개월, 위약군에서 18.3 개월이었음.

- 2차 평가변수 – pCR(병리학적 완전 반응 비율)은 위약 투여군이 4.0%, 펨브롤리주맙 투여군이 18.1%로, 펨브롤리주맙투여군이 통계적으로 유의하게 개선됨 (차이: 14.2%; 95% CI: 10.1, 18.7; p<0.00001).

[위암]

- 핵심임상시험(KEYNOTE-811) 2차 중간분석 결과 이전에 치료를 받지 않은 국소 진행성 절제불가 또는 전이성 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암 환자에서 표준치료 단독요법에 비해 표준치료와 병용한 펨브롤리주맙에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 PFS 개선이 나타났으며 우호적인 OS 경향이 나타났다. 또한 2차 중간분석에서 임상적으로 의미 있는 ORR 개선을 입증하였고 반응이 지속적이었으며 결과는 1차 중간분석과 일치하였다.
- PD-L1 정의 하위군에서는 사전에 명시된 가설이 없었지만 CPS ≥1 기준을 활용한 PD-L1 상태는 층화 인자였고 사전에 명시된 하위군 분석에 따르면 PD-L1 CPS ≥1에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 임상적으로 의미 있는 PFS 개선 및 지속적인 ORR과 DOR 혜택이 나타났다:
  - 임상적으로 의미 있는 PFS의 개선 (0.70 [95% CI: 0.58, 0.85]; 명목p=0.0001); PFS 중앙값은 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 더 길었다 (7.2개월 vs 10.8개월).
  - 2개월째에 분리된 PFS에 대한 KM 그래프에 따르면 표준치료 군에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 뚜렷한 치료 혜택이 나타났다.
  - 임상적으로 의미 있는 OS 개선 (0.79 [95% CI: 0.64, 0.98]; 명목p=0.0143).
  - 약 2개월째에 분리된 OS에 대한 KM 그래프에 따르면 뚜렷한 치료 혜택이 나타났다.
  - 2차 중간분석의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된, 지속적이고 임상적으로 의미 있는 ORR의 개선은 1차 중간분석의 CPS ≥1 하위군에서 관찰된 결과와 일치하였다.
  - 사전에 명시된 하위군에서의 치료 혜택은 PFS 및 OS에 대한 일차 분석과 대체로 일치하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[비소세포폐암]

- 안전성 평가결과 '펨브롤리주맙+화학요법/수술/펨브롤리주맙 단독요법'의 발생율이 높았던 이상사례는 다음과 같았다:
  - 흔한 이상사례(발생률 >10%) : 오심, 호중구수감소, 빈혈, 변비, 백혈구수감소, 혈소판수감소, 혈중크

레아티닌증가, 시술부위통증, 알라닌아미노전이효소증가 및 저마그네슘혈증 등.
- 흔한 약물 관련 이상사례(발생률 >5%) : 오심, 호중구수감소, 빈혈, 변비, 식욕저하, 백혈구수감소, 혈소판수감소, 혈중크레아티닌증가, 탈모, 알라닌아미노전이효소증가 및 저마그네슘혈증 등. 이들 이상사례의 대부분은 항암화학요법과 상당히 확실하게 연관되어 있었음.

- KEYNOTE-671 의 결과는 절제 가능한 II, IIIA, or IIIB(T3- 4N2)기 NSCLC 환자에 펨브롤리주맙을 수술 전 보조요법으로써 백금 기반 항암화학요법과 함께 투여한 후 수술 후 보조요법으로써 단독 투여하는 치료 요법이 펨브롤리주맙 단독요법의 확립된 프로파일과 각 항암화학요법 구성요소의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일맥상통하며, 수용 가능하고 조절 가능한 안전성 프로파일을 가진다는 것을 보여주었다. 전체적으로 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었다.
- 펨브롤리주맙 투여군의 참여자에서 발생한 특별 관심 이상사례의 빈도와 중증도는 펨브롤리주맙의 기존 안전성프로파일과 일관되었다. NSCLC 조건에서 새롭게 확인된 면역 매개 이상사례는 없었다

[위암]
- 이전에 치료를 받은 국소 진행성 절제불가 또는 전이성 HER2-양성 위암 또는 위식도접합부 선암 시험대상자의 펨브롤리주맙 + 표준치료에 대한 안전성 프로파일은 표준치료 단독요법 또는 펨브롤리주맙 단독요법 각각의 알려진 프로파일과 대체로 일치하였다.
  - 표준치료 요법인 화학요법 + 트라스투주맙에 펨브롤리주맙을 추가하는 것은 흔한 화학요법-관련 독성의 발생률 또는 중증도를 증가시키지 않았으며 표준치료 군과 비교하여 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 표준치료 투여 영구중단을 의미 있게 증가시키지 않았다.
  - 전반적으로, KEYNOTE-811 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례 및 중대한 이상사례의 발생률, 중증도 및 유형은 펨브롤리주맙 + 표준치료 군과 표준치료 군 사이에 비슷하였다.
  - 펨브롤리주맙 + 표준치료 병용요법에서 관찰된 이상사례는 투여 일시중단 및 펨브롤리주맙과 표준치료에 적용 가능한 적절한 보조치료의 사용으로 효과적으로 관리되었다.
  - 표준치료 요법인 화학요법(FP/CAPOX)과 트라스투주맙에 펨브롤리주맙을 추가하는 것은 트라스투주맙의 확립된 안전성 프로파일과 관련된 심장 이상사례 및 LVEF 감소의 빈도 및 중증도를 증가시키지 않았다.
  - KEYNOTE-811 임상시험에서 관찰된 특별 관심대상 이상사례 전체 발생률은 펨브롤리주맙 단독요법 RSD 보다 더 높았으며 이는 주로 점적주입 이상사례 및 폐염증 때문이었다. 이들은 표준치료 병용의 알려진 위험이기 때문에 트라스투주맙과 옥살리플라틴을 펨브롤리주맙에 추가하는 경우에 예상되었다. 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에 비해 펨브롤리주맙 + 표준치료 군에서 이 치료제에 대한 노출 기간이 길수록 이러한 특별 관심대상 이상사례 발생률이 더 높게 관찰될 수 있었다. 이러한 이상사례는 관리가 가능하였고 펨브롤리주맙 단독요법 RSD에서 관찰된 것과 비슷한 투여 영구중단 비율을 초래하였다.
  - 트라스투주맙 및 화학요법과 병용한 펨브롤리주맙에서 관찰된 특별 관심대상 이상사례의 유형 및 중증도는 대체로 펨브롤리주맙의 확립된 안전성 프로파일과 일치함을 유지하였다.
  - 트라스투주맙과 화학요법을 펨브롤리주맙에 추가하는 경우 새로운 적응증-특정, 면역-매개 이상사례는 확인되지 않았고 새로운 안전성 우려사항도 확인되지 않았다.

6.6. 가교자료
- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[비소세포폐암]

- 이 약은 '절제 가능한 Ⅱ기, ⅢA기 또는 ⅢB기(T3-4N2) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법' 으로서 효능효과 추가를 신청하였으며 이에 대한 근거로 1건의 3상 시험 연구결과(KEYNOTE-671)을 제출함.
- 임상시험 KEYNOTE-671 참여자들은 인구통계학적으로 양군 간 균형을 이루고 있음.
- PD-L1 발현 정도 단계에 따라 다양하게 나누어 하위분석을 실시함. 즉, PD-L1 50% 이상과 미만, PD-L1 1% 이상과 미만, PD-L1 50% 이상, 1 ~ 49 %, 1% 미만으로 나누어 EFS 의 하위군 분석 결과, PD-L1 발현 수준을 나누어 평가하였을 때 모든 펨브롤리주맙 투여군에서 Hazard Ratio가 이 약에 유리한 결과를 보여줌. EFS HR 의 점추정치가 PD-L1 커질수록 더 개선되는 경향이 관찰되었지만, 모든 군에서 신뢰구간이 유의한 범위 안에 들어옴. 따라서 PD-L1 발현 수준과 관계없이 이 약의 치료적 이익을 기대할 수 있을 것으로 사료됨.
- OS, EFS(무사건생존)가 KEYNOTE-671의 유효성 1차 평가변수이고 mPR(주요 병리학적 반응)과 pCR(병리학적 완전반응)이 주요 2차 유효성 평가변수임. IA2 (2차) 중간분석결과가 발표되었으며 주요 1차 유효성 평가 변수 중의 하나인 OS 가설에 대한 공식 검정까지 수행 완료되어 그 결과를 제출하였음. OS HR 0.72 (95% CI: 0.56, 0.93), 단측 p 값=0.00517 (p 값 경계=0.005426). 이 통계적으로 유의한 OS 결과는 허가사항 중 EFS 결과와 함께 '전문가 정보' 에 추가되었음.
- EFS는 HR 0.59 (95% CI: 0.48, 0.72), p <0.00001 로 펨브롤리주맙군에 1차와 마찬가지로 유효한 결과를 나타냄. EFS 중앙값은 펨브롤리주맙 군에서 47.2 개월, 위약군에서 18.3 개월이었음.
- pCR(병리학적 완전 반응 비율)은 위약 투여군이 4.0%, 펨브롤리주맙 투여군이 18.1%로, 펨브롤리주맙투여군이 통계적으로 유의하게 개선됨 (차이: 14.2%; 95% CI: 10.1, 18.7; p<0.00001).
- 이 약을 수술 전 보조요법으로서 항암화학요법과 병용하여 12주 동안 또는 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하고, 수술 후 보조요법으로서는 단독으로 39주 동안 또는 질병 재발이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하는 것으로 용법용량을 신청하였음. KEYNOTE-671에서 절제 가능한 Ⅱ 또는 ⅢA-B기 환자에 대한 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 이중 항암화학요법 + 펨브롤리주맙을 3주마다×4사이클 실시 ⇒ 수술 ⇒ 수술 후 보조요법으로 펨브롤리주맙 단독요법 3주마다 ×13 사이클 실시한 실제 임상 데이터를 제출. 실제 해당 기간 임상적 유효성을 입증함으로써 용법용량을 인정받았음.
- 데이터 마감일까지 펨브롤리주맙 투여군의 194명(49.0%)과 위약 투여군의 총 213명(53.4%)이 시험 치료를 중단하였음. 사망으로 시험을 중단하게된 참여자의 비율은 양군간 비슷하였음. (펨브롤리주맙 투여군 18.9%, 위약 투여군 25.0%) 시험 치료의 중단을 초래한 가장 흔한 사유는 펨브롤리주맙 투여군에서는 이상사례였으며(21.0%) 위약 투여군은 질병의 진행이었음(24.6%).
- 안전성 평가를 위해 KEYNOTE-671 (396명)에서 확인된 펨브롤리주맙+항암화학요법의 안전성 프로파일을 기존의 펨브롤리주맙+백금 기반 항암화학요법을 이용한 데이터 (KEYNOTE 671 외 Pooled Safety Dataset, 3123명) 및 펨브롤리주맙 단독요법 데이터(RSD: Reference Safety Dataset, 2799명)의 안전성 프로파일과 비교하여 제출함.
- KEYNOTE-671 의 결과는 절제 가능한 Ⅱ, ⅢA, or ⅢB(T3- 4N2)기 NSCLC 환자에 펨브롤리주맙을 수술전 보조요법으로써 백금 기반 항암화학요법과 함께 투여한 후 수술 후 보조요법으로써 단독 투여하는 치료 요법이 펨브롤리주맙 단독요법의 확립된 프로파일과 각 항암화학요법 구성요소의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하며, 수용 가능하고 조절 가능한 안전성 프로파일을 가진다는 것을 입증함. 전체적으로 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 밝혀진 바 없음.
- 펨브롤리주맙 투여군의 참여자에서 발생한 특별 관심 이상사례의 빈도와 중증도는 펨브롤리주맙의

기존 안전성프로파일과 일관됨. NSCLC 조건에서 새롭게 확인된 면역 매개 이상사례는 없었음.

- 다만, 최초 신청한 사용상의 주의사항 중 이상사례항 검토한 결과, 최신의 구체적이고 객관적인 정보 전달이 필요할 것으로 판단되어 보완 후 재작성 인정함.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며, 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[위암]

- 이 약은 위암 1차 요법에 대한 효능효과 추가를 신청하였음.
- 이전에 치료받은 적이 없느 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(KEYNOTE-811)에서 표준치료 대비 표준치료와 병용한 이약의 PFS를 비교한 결과 HR 0.72(95% CI: 0.60, 0.87), p=0.0002(유의수준 0.0012795(단측))으로 이 약의 임상적 유익성을 입증하였음.
  - PD-L1 발현에 따른 하위군 분석 결과 CPS≥1 하위군(HR 0.70[95% CI: 0.58, 0.85])에서 치료 혜택의 증거가 나타남.
  - CPS≥1 하위군에서는 임상적으로 의미있는 OS개선이 확인되었고(HR=0.79[95% CI: 0.64, 0.98]), OS에 대한 KM 곡선은 조기에 분리되어 분리상태를 유지하였음. 또한 CPS≥1 하위군의 ORR 및 DOR 결과도 일차 평가변수 결과와 유사하였음. 따라서 CPS≥1 하위군에서 이 약의 임상적 유익성은 확인되었다고 판단됨.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며, 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.
- (용법용량) 제출된 3건의 임상시험은 모두 200mg Q3W로 수행되었음. 키트루다주는 임상약리학과 모델링 및 시뮬레이션을 근거로 400mg Q6W요법을 모든 단독요법 및 병용요법에 적용가능한 것으로 인정(접수번호 : 20210126127, 접수일 2021.05.24.)된 바 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 최초 외국 허가현황

- 미국: 2014.09.04.
- 유럽: 2015.07.17.

2) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

- 미국: 비소세포폐암 추가 2023.10.16. 변경허가
- 유럽: 위암 추가 2023.08.24. 변경허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가시 제출자료로 갈음)