의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2020.8.3.		접수번호	20200166026
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 흑색종의 치료 2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법 (adjuvant) 치료 비소세포폐암 1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법 3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 4. PD-L1 발현 양성(TPS≥1%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다. 두경부암 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

불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종의 치료

요로상피암

1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료
2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료

신세포암

진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용요법

자궁내막암

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

용법·용량

환자선택

<중략>

권장용량

<중략>

용량조절

이 약의 용량조절은 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 폐렴(pneumonitis)	중등증(2등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급), 또는 재발성 중등증(2등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 대장염	중등증 또는 중증(2등급 또는 3등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	생명을 위협하는(4등급), 또는 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 신장염	중등증(2등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*

			중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
		면역-매개 내분비병증	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급)	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.* 2등급 이하로 개선되거나 호르몬 대체 요법으로 조절되는 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 내분비병증의 경우, 이 약 투여를 지속하는 것을 고려할 수 있다.
		면역-매개 간염 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
			AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
			AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
		면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 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.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>생명을 위협하거나(4등급)
재발성 중증(3등급)</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>주입 관련 반응</td><td>중증 또는 생명을 위협하는
(3등급 또는 4등급)</td><td>이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
</table>
주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.
* 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우이거나 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 치료-관련 독성이 0~1등급으로 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

<이하 생략>
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td>2020.8.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>미국: 2014.09.04. 최초허가
신청적응증 관련
- 방광암 추가: 2020.1.8.
- MSI-H암 추가: 2017.5.23.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 오정원 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>권도연 주무관, 백대현 연구관, 오호정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 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 흑색종의 치료
2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료

비소세포폐암
1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법
2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법
3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료
4. PD-L1 발현 양성(TPS≥1%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

두경부암
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
불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종의 치료

요로상피암
1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료

2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료
3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

신세포암
진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법

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

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암
수술이 불가능하거나 전이성인 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)을 나타내는 환자의 치료
• 이전의 치료를 받은 후 진행하였으며 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암이거나,
• 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 경험이 있는 직결장암

○ 용법·용량

환자선택
단독 요법으로서 비소세포폐암, 두경부암 또는 요로상피암의 치료
이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다.
• 진행성 비소세포폐암
• 백금기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암
• 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암
PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

권장용량
이 약 200mg을 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다.
병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 허가사항을 참고한다. 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.
이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6주 이상의 간격으로 초기 투여용량인 5 mg을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 환자에서 렌바티닙의 권장 투여 용량은 1일 1회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.
이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.
흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

용량조절
이 약의 용량조절은 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 병용 요법으로 투여받는 신세포암	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배	이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*

환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다.	초과~3배로 상승하는 경우	
	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. 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 감량한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응
1) 임상시험에서 보고된 이상사례
대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 이 약의 안전성을 분석하였다. 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
표2는 임상시험 6에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로와 설사였다.
표 2. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (임상시험 6)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=555		이필리무맙 3 mg/kg 매 3주에 1회 n=256	
이상사례	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로	28	0.9	28	3.1
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	24	0.2	23	1.2
백반증§	13	0	2	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	18	0.4	10	1.2
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 같

다; 설사(26%), 오심(구역)(21%), 소양증(17%).

표 3. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 이필리무맙군 이상으로 많이 발생한 이상(임상시험 6)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	45	4.2	45	3.8
고중성지방혈증	43	2.6	31	1.1
저나트륨혈증	28	4.6	26	7
AST 증가	27	2.6	25	2.5
고콜레스테롤혈증	20	1.2	13	0
혈액학적 검사				
빈혈	35	3.8	33	4.0
림프구감소증	33	7	25	6

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(520-546명) 및 이필리무맙(237-247명); 고중성지방혈증: 이 약 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 이 약 n=484, 이필리무맙 n=205.

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 저알부민혈증 증가(모든 등급 27%, 3-4등급 2.4%), ALT 증가(모든 등급 23%, 3-4등급 3.1%), ALP 증가(모든 등급 21%, 3-4등급 2.0%).

표4는 임상시험 2에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로, 소양증, 발진, 변비, 오심, 설사, 식욕감퇴였다.

표 4. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 화학요법제 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (임상시험 2)

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

†화학요법제: 다카르바진, 테모졸로미드, 카보플라틴/파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 카보플라틴

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
§발진, 홍반성 발진,전신발진, 황반성 발진, 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 부종(1.7%).

표 5. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 2)

	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	49	6	44	6
저알부민혈증	37	1.9	33	0.6
저나트륨혈증	37	7	24	3.8
고중성지방혈증	33	0	32	0.9
ALP 증가	26	3.1	18	1.9
AST 증가	24	2.2	16	0.6
Bicarbonate 감소	22	0.4	13	0
저칼슘혈증	21	0.3	18	1.9
ALT 증가	21	1.8	16	0.6

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(320-325명) 및 화학요법제(154-161명); 고중성지방혈증: 이 약 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 이 약 n=263, 화학요법제 n=123.
‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 빈혈(모든 등급 44%, 3-4등급 10%), 림프구 감소증(모든 등급 40%, 3-4등급 9%).

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 절제술을 받은 흑색종

임상시험 54에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 임상시험 407에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 임상시험 189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 임상시험 407에서 발생률이 증가하였다 (이 약 + 화학요법제 vs. 위약+ 화학요법제); 탈모(46% vs. 36%), 관절통(21% vs. 14%), 말초신경병증 (21% vs. 16%), 근육통 (13% vs. 13%), 말초 감각 신경병증(12% vs. 13%), 백혈구 수 감소(11% vs. 11%), 불면증(10% vs. 8%) 및 체중 감소(10% vs. 8%).

표 6. 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 함께 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 189)

	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제	위약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제

	n=405		n=202	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
오심	56	3.5	52	3.5
변비	35	1.0	32	0.5
설사	31	5	21	3.0
구토	24	3.7	23	3.0
전신 장애				
피로†	56	12	58	6
발열	20	0.2	15	0
전신 부종	19	0.2	13	0
대사 및 영양장애				
식욕감퇴	28	1.5	30	0.5
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	25	2.0	17	2.5
소양증	11	0	10	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	21	0	28	0
호흡 곤란	21	3.7	26	5
눈 장애				
눈물분비 증가	17	0	11	0
근골격계 및 결합조직 장애				
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.

표7은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것이다.

표 7. 이 약을 투여한 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 189)

	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제		페메트렉시드 + 백금 화학요법제	
임상검사*	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	63	9	60	7
ALT 증가	47	3.8	42	2.6
AST 증가	47	2.8	40	1.0
저알부민혈증	39	2.8	39	1.1
크레아티닌 증가	37	4.2	25	1.0
저나트륨혈증	32	7	23	6
저인산혈증	30	10	28	14
ALP 증가	26	1.8	29	2.1

저칼슘혈증	24	2.8	17	0.5
고칼륨혈증	24	2.8	19	3.1
저칼륨혈증	21	5	20	5
혈액학적 검사				
빈혈	85	17	81	18
림프구 감소	64	22	64	25
호중구 감소	48	20	41	19
혈소판 감소	30	12	29	8

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197명).

†NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

단독 요법

표8은 임상시험 10에 참여해 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 가장 일반적인 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 식욕감퇴, 피로, 호흡곤란, 오심(구역)이었다. 임상시험 24에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 임상시험 10에서 보고된 것들과 유사하였다.

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

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회 n=682		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회 n=309	
이상사례	모든 등급(%)†	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
대사 및 영양 장애				
식욕감퇴	25	1.5	23	2.6
위장관 장애				
오심(구역)	20	1.3	18	0.6
변비	15	0.6	12	0.6
구토	13	0.9	10	0.6
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
호흡곤란	23	3.7	20	2.6
기침	19	0.6	14	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	11	1.0	9	0.3
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 (임상시험 10)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회	도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회

임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
저나트륨혈증	32	8	27	2.9
ALP 증가	28	3.0	16	0.7
AST 증가	26	1.6	12	0.7
ALT 증가	22	2.7	9	0.4

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(631-638명) 및 도세탁셀(274-277명).

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 고혈당증(모든 등급 44%, 3-4등급 4.1%), 빈혈(모든 등급 37%, 3-4등급 3.8%), 고중성지방혈증(모든 등급 36%, 3-4등급 1.8%), 림프구 감소증(모든 등급 35%, 3-4등급 9%), 저알부민혈증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%), 고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

라. 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 임상시험 48에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 10. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (임상시험 48)

	이 약 200mg 매 3주에 1회 n=300		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실 n=276		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실 n=287	
이상사례	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[P]	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.

[P]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 (임상시험 48)

	이 약 200mg 매 3주에 1회		이 약 200mg 매 3주에 1회 + 백금 + 플루오로우라실		세툭시맙 + 백금 + 플루오로우라실	
임상검사*	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

단독요법

전형적 호지킨림프종, 요로상피암 또는 MSI-H암 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 임상시험 57에서 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 임상시험 57에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 12. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 약물이상반응 (임상시험 57)

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[P]	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)를 포함한다.
[‡]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.
[P]기침, 습성 기침을 포함한다.

표 13. 이 약을 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 57)

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

신세포암

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

표 14 및 15는 임상시험 426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 14. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례(임상시험 426)

	이 약 +	수니티닙

	엑시티닙 n=429		n=425	
이상사례	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애				
설사†	56	11	45	5
오심	28	0.9	32	0.9
변비	21	0	15	0.2
전신 장애				
피로/무력증	52	5	51	10
심혈관 장애				
고혈압‡	48	24	48	20
간 장애				
간독성§	39	20	25	4.9
내분비 장애				
갑상선기능저하증	35	0.2	32	0.2
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	30	2.8	29	0.7
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반 감각이상증	28	5	40	3.8
구내염/점막 염증	27	1.6	41	4
발진¶	25	1.4	21	0.7
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	25	0.2	3.3	0
기침	21	0.2	14	0.5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

†설사, 결장염, 장결장염, 위장염, 장염, 출혈성 장결장염을 포함한다.

‡고혈압, 혈압 상승, 고혈압성 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.

§ALT증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 약물 유발성 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간염, 전격성 간염, 간세포성 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역-매개 간염, 간기능검사치 증가, 간 손상, 아미노전이효소 증가를 포함한다.

¶발진, 나비모양 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 박리성 피부염, 생식기 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반구진발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염, 피부 탈락, 피부 박리, 회음부 발진을 포함한다.

표 15. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 426)

	이 약 + 엑시티닙		수니티닙	
임상검사*	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	62	9	54	3.2
ALT 증가	60	20	44	5
AST 증가	57	13	56	5
크레아티닌 증가	43	4.3	40	2.4
저나트륨혈증	35	8	29	8
고칼륨혈증	34	6	22	1.7
저알부민혈증	32	0.5	34	1.7

고칼슘혈증	27	0.7	15	1.9
저인산혈증	26	6	49	17
ALP 증가	26	1.7	30	2.7
저칼슘혈증[ǂ]	22	0.2	29	0.7
혈중 빌리루빈 증가	22	2.1	21	1.9
활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장[§]	22	1.2	14	0
혈액학적 검사				
림프구 감소증	33	11	46	8
빈혈	29	2.1	65	8
혈소판 감소증	27	1.4	78	14

[*]시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).

[†]NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

[ǂ]알부민으로 보정되었다.

[§]상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

자궁내막암

임상시험-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용 요법으로 치료받은 94명의 자궁내막암 환자에서 보고된 가장 빈번한 이상사례는 고혈압(64%), 설사(63%), 피로(54%), 식욕 감퇴(51%), 갑상선 저하증(49%), 오심(48%), 구토(39%), 구내염(36%), 체중 감소(36%), 관절통(33%), 두통(33%), 변비(32%), 발성 장애(29%), 요로 감염(29%), 복통(27%), 저마그네슘혈증(27%), 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증(26%), 호흡곤란(25%), 기침(21%), 근육통(21%) 그리고 등허리 통증(20%)이었다. 가장 빈번히 보고된 이상사례 중에서, 2% 이상의 환자에서 보고된 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 고혈압, 피로, 복통, 오심, 설사, 요로 감염, 체중 감소, 저마그네슘혈증, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 호흡곤란.

2) 시판 후 이상사례

이 약의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도를 확실히 추정하거나 이 약 노출과의 상관관계를 확립하기 어렵다.

- 눈 장애: 보그트-고야나기-하라다 증후군
- 면역계 장애: 혈구 탐식성 림프 조직구증

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 16에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 16. 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-FU 화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선 저하증의 발생률은 15.2%(1등급 또는 2등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=241)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 14.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.4%였다.

†이 약 200mg과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 병용하여 투여받은 비편평 비소세포폐암 환자(n=405)에서 신장염의 발생률은 1.7%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 1.0%, 4등급의 발생률은 0.5%였다.

내분비병증

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 3.3개월(범위: 12일 ~ 8.9+개월)이었다. 신장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다.

4) 면역원성

이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 200 mg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 임상시험에 참여한 환자 중에서 이 약 치료 중 항약물항체 존재 여부를 평가한 2034명의 환자 중 36명(1.8%)에게서 양성이 보고되었고, 이 중 9명(0.4%)의 환자에서는 펨브롤리주맙에 대한 중화 항체가 양성이었다. 항-펨브롤리주맙 결합 또는 중화 항체 발생에 따라 약동학 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 면역-매개 약물이상반응

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

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

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 결장염 이 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(2~4등급, n=116) 중 94%에서 ALT가 0~1등급으로 회복되었다. 이 약(3%) 또는 엑시티닙(31%) 단독요법, 또는 두 약의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명의 환자들 중 55%는 ALT가 정상 상한치의 3배 초과로 상승하는 재발을 보이지 않았다.

④ 면역-매개 신장염
이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
⑤ 면역-매개 내분비병증
이 약 투여 환자에서 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. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염.
면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다.
⑧ 이식 관련약물이상반응
시판 후 사용에서 이 약을 투여받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고되었다. 이 약은 고형 장기 이식 거부의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에게 투여할 경우, 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식 거부 가능성에 따른 위험성을 고려해야 한다.
이 약을 투여받은 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT) 이력이 있는 환자에서 치명적인 이식편대숙주질환(GVHD)을 포함한 급성 이식편대숙주질환이 보고되었다. 이식 수술 후 이식편대숙주질환을 경험한 환자들은 이 약 투여 이후 이식편대숙주질환의 위험이 증가할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식수술 이력이 있는 환자에서는 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식편대숙주질환의 위험성을 고려해야 한다.
2) 다발성 골수종 환자에게 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률

증가
다발성 골수종 환자에 대한 무작위배정 임상시험 2건에서 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가했을 때 사망률이 증가하였고, 이러한 병용요법에 대해 이 약의 사용이 허가되어 있지 않다. 다발성 골수종 환자에게 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용요법에 이 약을 추가하는 요법은 적절하지 않다.
3) 주입 관련 반응
임상시험 1, 2, 6, 10에서 이 약을 투여 받은 2799명의 환자 중 6명(0.2%)에서 과민증과 아나필락시스를 포함하는 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고). 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응의 경우, 면밀히 모니터링 하며 이 약의 투여를 계속할 수 있다; 해열제와 항히스타민제로 전치료하는 것을 고려할 수 있다.

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

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

7. 소아 등에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

11. 과량투여 시의 처치
이 약 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

12. 적용상의 주의
1) 조제 및 투여방법
- 차광보관한다. 얼리지 않는다. 제품을 흔들지 않는다.
- 이 약 바이알을 실온에 도달하게 한다.
- 이 약 바이알은 희석하기 전 최대 24시간까지 냉장고 밖(25℃ 이하)에서 보관할 수 있다.
- 투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명하거나 약간 유백광의 무색 또는 옅은 노란색의 액체이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 투여 용량을 최대 4 mL(100 mg)까지 취한 후 이를 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당(덱스트로스)을 함유한 정맥수액백에 옮겨 최종 농도 1-10 mg/mL로 희석한다. 희석한 용량을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞는다.
- 점적 주입액(희석된 용액)을 얼리지 않는다.
- 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 희석된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 희석된 용액은 실온에서 총 6시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우에는 바이알 및/또는 정맥수액백을 꺼내두어 실온에 도달한 뒤 사용해야 한다.
- 희석된 용액을 30분에 걸쳐서 0.2-5 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 내장 또는 외장 필터를 사용하여 정맥으로 점적 주입한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ “고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암” 재심사(잔여기간) 부관

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

1) (방광암) 바이오심사조정과-3338호(2020.7.31.)

2) (MSI-H암) 바이오심사조정과-3337호(2020.7.31.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2020.8.3.	사전검토 완료
보완요청일자		-
보완접수일자		-
최종처리일자	2020.8.27.	사전검토 완료

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

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 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

[방광암]

- 현재 상피내암을 동반한 경우 BCG에 불응한 환자에서의 환자수가 매우 적어 대조군을 설정한 치료적 확증임상시험의 수행이 어려움
- 또한 FDA가이드라인에서 CIS를 동반한 BCG에 불응한 환자에서는 상업화임상에서 완전 반응률 및 지속기간을 1차 평가 변수로 임상적 효과를 평가할 수 있음을 명시하였음
- 제출한 임상시험결과, 완전 반응률(40.6%, 95% CI:30.7%-51.1%) 및 지속기간 중앙값 16.2개월에서 문헌의 메타분석 결과의 반응률(21%, 95% CI:15%-27%)과 비교시 치료적 이점이 있다고 판단됨

[MSI-H암]

- 일부 암종(직결장암, 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암)의 경우에는 기존의 반응율, 반응지속기간 및 무진생행존, 전체 생존에서 월등한 결과를 보임에 따라, 치료적 이점이 있다고 판단됨
- 본 질환이 희귀질환이며, 대조임상을 수행하기 어려운 점을 고려하였을 때, 치료적 탐색 결과로 유익성이 있다고 할 수 있음. 따라서, 규정에 따라 치료적 탐색시험자료로서 치료적 확증 임상시험 자료를 갈음함
- 해당 적응증의 경우 바이오마커를 표적으로 하는 의약품이나, MSI 또는 dMMR인 환자에서의 펨브롤리주맙의 치료요법은 ‘심각하게 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품이며, 적절한 대체치료법이 존재하지 않고 의학적 미충족 수요(medical unmet need)가 있으며, 치료적 유익성이 아주 크다’고 판단되어 동반진단 의료기기의 허가 없이 허가가 가능하다고 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 키트루다주(펨브롤리주맙, 유전자재조합)

1.2. 기원 및 개발경위

[방광암]

- 비근침습 방광암(Non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)은 재발이 잦고 사망률이 높은 질병이며, 고위험 NMIBC는 더욱 진행하여 근육을 침범하고 전이암이 될 위험이 가장 높은 단계이다.
- 특히 BCG-불응인 고위험 NMIBC는 충족되지 않은 의학적 요구가 심각한 질환 영역으로, 유일한 현행 표준 치료법은 요로전환술을 동반한 근치적 방광적출술이다. 그러나 수술의 복잡성과 침습성으로 인해, 방광적출술에 의해 수술 전후의 이환율과 사망률이 증가하고 HRQoL(Health-related quality of life)에 대해 임상적 관련성이 있는 수준의 부정적 영향이 보고되고 있다. 그 결과, 방광절제술에 적합하지 않거나 수술을 거부한 환자이며 BCG 치료에 실패한 NMIBC 환자에게는 선택할 수 있는 치료 옵션이 제한적인 실정이다.

[MSI-H암]

- MSI-H 암은 다양한 다른 암에 비해 체세포 돌연변이의 빈도 (즉, 돌연변이 양)가 상당히 더 높다. 높은 돌연변이 양은 종양-특이적 신생항원의 생성을 일으키고 이는 종양 내에 고도로 활성화된 T-헬퍼-1-고농도 및 세포독성 T-림프구-고농도 미세환경을 초래할 수 있다. 그러나 이러한 활동성 면역종양 미세환경은 종양 면역관문 리간드의 발현에 의해 억제될 수 있다. MSI-H 암은 다른 면역관문 뿐만 아니라 PD-1과 PD-L1의 발현을 고도로 상향조절하는 것이 입증되었다. 이는 신생항원에 의해 초회 항원자극을 받아 면역학적으로 활성화된 면역 미세환경이, 면역-매개성 종양 제거를 제한하는 면역-억제성 신호에 의해 상쇄적 균형을 이룸을 시사하며, 결론적으로 MSI-H 암 환자의 관리를 위해 펨브롤리주맙에 의한 PD-1 차단을 이용하는 것에 대한 과학적 근거가 된다.
- MSI(microsatellite instability)
  -(종양 세포 등에서의) 유전체 불안정성의 한 형태
  -원인
  1) DNA 복제 중에 발생하는 반복 뉴클레오티드의 삽입 또는 결손 중 발생
  2) 뉴클레오티드 반복 표지자(repeat marker)에서의 에러를 교정하기 위한 불일치 복구 시스템(mismatch repair system)의 실패로 발생
  -MSI 상태 검사
  :MMR 상태나 MSI 상태는 결장직장암 종양에서 각각
  1) 네 가지 MMR 효소(MLH1/MSH2/MSH6/PMS2)에 대한 면역조직화학검사(IHC)를 통해 단백질 발현을 검사하거나
  2) PCR-기반 분석을 통해 3-5개의 종양 현미부수체 위치를 검사함으로써 결정

-MSI-H 판정

1) IHC 검사상 네 가지 불일치 복구 단백질 발현체 중 최소 하나 이상이 결여된 것이 발견 또는

2) PCR 검사상 분석된 3-5개 현미부수체 표지자에서 최소 2개 이상의 대립유전자 전이가 발견

- MSI-H(high)
  - defective MMR(dMMR, defective mismatch repair) status = 생물학적으로 MSI-H 환자와 동일함
  - 초기 결장직장암(특히 2기)에서 favorable prognosis & adjuvant 반응 낮음(특히 5-FU)에 대한 예측인자
    : mutation load가 많음 → neo-antigen 많을 가능성 높음 → 종양세포 제거에 숙주 면역능이 많이 관여할 수 있음
    (실제, MSI 상태와 CD45RO+ 세포(tumor infiltrating T-cell subsets) 밀도 사이의 strong association 관찰됨).
    : 일단 재발할 경우, 이러한 예후 상의 장점은 소실.
    : NCCN 등에서, 초기 결장직장암에서 화학요법제 선택(5-FU << irinotecan)을 위해 MSI 검사시행을 권고함.
  - 진행성 암에서, MSI-H 환자군에서 예후나 화학요법 감수성 예측인자로서의 기능은 약한 것으로 보임
    : 단, MSI-H 환자군에서 1차 요법의 반응(OS, PFS)이 MSS 보다 낮음에 대한 연구결과가 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

[방광암]

• 비-근침습성 방광암(NMIBC)

이행세포암 혹은 요로상피방광암이라고도 칭하는 요로상피암은 신우, 요관, 방광, 요도 내강 표면을 덮는 요로상피에서 발원하는 암종을 말하며, 90%를 넘는 요로상피암 사례가 방광에서 시작됨. 요로상피방광암 새 진단 건수의 약 75%는 비-근침습성 방광암(NMIBC)으로 분류되며 NMIBC는 Ta(비-침습성 유두종양) 형, T1(점막하침습성 종양) 형, 상피내암(CIS) 형으로 세분되며, 비-근침습성 암 가운데 차지하는 비중은 각각 약 70%, 20%, 10%임. NMIBC의 특징은 재발이 잦고 사망률이 높다는 것으로 국제방광암그룹(International Bladder Cancer Group, IBCG) 분류는 NMIBC를 저위험, 중간위험, 고위험으로 나누어 각각 고등급 Ta, 등급 무관T1, 또는 CIS로 정의함.

(현행 치료 요법)

고위험 NMIBC의 표준 치료법은 경요도방광암절제술(transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 실시 후 유도요법과 유지요법으로서 BCG 백신을 방광내 투여하는 것임.

일반적으로 수용되는 유도요법은 6주 동안 주1회 BCG를 방광내 점적주입하는 것임. 유지요법은 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 개월 시점에 각각 최대 3주 동안 매주 BCG를 점적주입하는 것임. 일반적으로 2년 동안은 3-4개월 간격으로 방광경검사와 요세포검사를 실시하여 질병 재발이나 진행의 증거를 추적관찰한 후 다음 2년 간 6개월 간격으로, 그 후에는 연 1회 같은 방법으로 검사하는 것이 통상적임.

방광내 BCG 주입요법이 CIS 암 환자의 치료와 재발 방지는 물론, 고위험 Ta 또는 T1 유두모양 종양의 재발 방지에도 유효성을 가진다는 사실이 입증되었음. BCG 요법이 고위험 NMIBC 환자에서 조기의 종양 재발 방지에 종종 성공적이라 할지라도 대부분의 환자에서 지속적 반응이 유지되지는 않으므로 결국 BCG 치료는 최대 50% 환자에서 실패하게 되며 이러한 치료 실패의 대략 50%는 첫 6개월 내에 발생함. 게다가 환자의 약 40%는 근침습성 방광암으로 진행되고 그 중 20-30%는 나아가 전이까지 되는데 이 단계에 이르면 거의 전부 방광암으로 사망함.

BCG-불응성인 고위험 NMIBC 질환은 ① 적절한 BCG 요법에도 불구하고 질병이 지속되는 경우, ②적절한 BCG 요법 후에 무종양 상태가 처음 달성된 후에 재발하는 경우, ③ 또는 단일 BCG 유도요법 후에 T1 단계가 되는 경우로 정의되며 적절한 BCG 요법은 ①유도치료 6회 중 최소 5회 이상 (적절한 유도요

법) + 유지치료 3회 중 2회 이상 또는 ②이차 유도치료 6회 중 2회 이상 실시로 정의됨.
궁극적으로 질병 재발 방지에 BCG 요법이 실패한다는 것은 BCG-불응성 집단에서는 심각한 임상적 문제이며 근육-침습성 질환으로의 진행이 환자 중 40%에서 관찰됨. 근육-침습성 질환으로 진행된 환자들 중 20-30%에서는 전이암으로의 진행이 보고되며 이들 환자 사망 중 방광암으로 인한 사망이 거의 전체를 차지함.
방광절제술에 적합하지 않거나 수술을 거부했으면서 BCG 치료에도 실패한 NMIBC 환자에게는 선택권이 넓지 않음. 방광을 보존할 목적의 구제요법으로서 화학요법 처방은 BCG에 반응하지 않는 고위험 NMIBC 환자 집단에서 반응률이 애매한 수준입으로(기 발표된 연구들의 메타분석 문헌에 의하면 완전 반응 [complete response, CR] = 21%). 이 선행 연구들에서 반응 지속성 데이터는 거의 수집되지 않았음. Valrubicin 연구들에서 실시된 Kaplan-Meier 분석에 따르면, 1년째에 무질병 상태가 유지될 확률이 10%에 불과했음.
구제요법으로서 화학요법의 효과가 없는 까닭에 EAU, NCCN, IBCG 가이드라인들은 BCG 치료에 실패한 고위험 NMIBC 환자들에게 근치적 방광절제술을 권하지만 방광절제술이 워낙 복잡하고 침습적인 탓에 수술 전후 이환율과 사망률이 높을 수밖에 없음. 많은 환자들, 특히 고령 환자들은 외과적 중재치료가 어렵거나 다른 비-외과적 치료 대안을 시도하지 못하게 하는 동반 이환을 대개 경험하고 있음. 이에 따라 이 수술을 받더라도 환자들은 건강 관련 삶의 질(health related quality of life, HRQoL)의 임상적으로 의미 있는 저하를 보고함.
BCG 치료에 실패한 이후에는 효과적인 비-외과적 치료법이 거의 없는 탓에 이런 환자들을 위해 의학적 과제의 해결이 시급함. 절제수술 이력이 있거나 없으면서 BCG에 반응하지 않는 NMIBC에 아무 약리학적 중재치료나 방광절제술도 실시하지 않고 방치한다면 십중팔구 잔류하다가 악화될 것임.

- **BCG-불응성 고위험 NMIBC 환자를 위해 현재 이용 가능한 방광-보존적 치료**

본 허가신청 건에서 펨브롤리주맙은 기존의 비-외과적 치료제들에 비해 안전성과 내약성이 유의하게 나은 것으로 입증됨. 비-외과적 치료제 개발의 요구가 크다는 점에서, 펨브롤리주맙 단일요법의 유효성은 설득력이 상당하며 실제로 41.2%라는 CR 비율은 기존 비-외과적 치료제의 CR 비율 21%보다 현저히 더 높음. 게다가 코호트 A에서 관찰된 반응의 지속성도 임상적으로 의미 있었음. DOR 중앙값은 13.5개월이었고, 반응이 12개월 넘게 지속된 시험대상자 비율 57.4%(Kaplan-Meier 추정)는 1년째에 무질병 상태가 유지될 확률이 10%에 불과했던 valrubicin 연구들의 결과보다 현저히 더 높음. 따라서, 펨브롤리주맙은 근치적 방광절제술에 적합하지 않거나 수술을 원하지 않으며 BCG에 반응하지 않는, 유두종양을 동반하거나 동반하지 않고 CIS가 존재하는 고위험 NMIBC 환자들에게 중요한 치료 옵션을 제공함.
임상시험 KEYNOTE-057의 데이터는 효과적인 비-외과적 치료법이 거의 없으면서, BCG에 반응하지 않는 고위험 NMIBC 환자의 치료로서 펨브롤리주맙의 긍정적인 혜택/위험 프로파일을 뒷받침하는 강력한 증거임.

[MSI-H암]

- MSI-H 표현형은 CRC, 위암, 담도암, 자궁내막암을 비롯해 여러 가지 암종에서 관찰됨. 그런 환자들은 일반적으로 조직학에 따른 표준치료로 관리되는데, 2차 이상의 치료로서 이러한 표준치료는 임상적 경과가 불량해 ORR은 낮고(21% 이하) DOR은 짧으며(6개월 미만), 삶의 질을 저해하는 심각한 독성이 발생
- MSI-H 상태일 가능성이 더 높은 암(즉, 유병률이 약 5% 이상)은 CRC, 위암, 담도암, 자궁내막암 등임. 일반적으로 이러한 암의 표준치료법은 생물학적 제제가 포함되거나 포함되지 않은 화학요법-기반의 치료로서 과거 항암치료 경험이 있는 진행성 암 환자에서는 제한적인 임상적 이점을 가지며 이 환자

들의 표준적 관리에 있어서는 널리 수용되고 있지 못함. 더욱이 표준치료법은 심각한 독성을 보일 수 있기 때문에 사용이 불가능한 경우도 있음. 주목할 점은, 자궁내막암과 담도암과 같은 특정 암종에 대한 2차 이상의 표준치료는 주로 소규모의 비-대조 임상시험으로부터 도출된 것으로서 제3상 임상시험이 제공한 임상적 증거는 부족하다는 사실임.

- 따라서 MSI-H 암이 가진 독특한 면역생물학이 규명되고 있음에도 불구하고 미국 외의 국가에서는 이 환자를 위한 MSI-H-특이적 치료가 존재하지 않음. 결국 이 환자들은 2L 이상 조건에서는 임상 경과가 불량해지는 표준치료를 받고 있기 때문에 객관적 반응률(ORR)이 낮고(≤21%), 반응 지속기간(DOR)이 짧으며(<6개월), 심각한 독성이 수반됨. 위암 치료 시험에서 파클리탁셀과 라무시루맙 복합요법의 ORR이 28%로 보고되었으나 동시에 유의한 독성이 동반되었고 치료 후-발현 Grade 3-5 독성의 발생률은 81%에 달하였음. 펨브롤리주맙은 종양 유형이나 해부학적 위치와 관계 없이, MSI-H 암의 독특한 면역생물학을 표적으로 하기 때문에 펨브롤리주맙을 이용한 PD-1 차단은 타당한 치료적 대안이 될 수 있음. MSI-H 암에 대해 펨브롤리주맙이 가지는 지속적인 반응을 통해, 이 환자 집단에 존재하는 미충족 의학적 요구를 충족할 수 있을 것임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 폐렴, 대장염, 간염 등 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토

1) (방광암) 바이오심사조정과-3338호(2020.7.31.)

2) (MSI-H암) 바이오심사조정과-3337호(2020.7.31.)

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

- 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

[방광암]

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 2상 1건

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 및 디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
2상	KEYNOTE-057	근치적 방광절제술에 부적합하거나 이 수술을 원하지 않는 BCG 무반응 고위험 NMIBC 시험대상자에서 펨브롤리주맙의 유효성 및 안전성에 대한 단일 치료, 다기관, 공개 라벨, 2상 연구	148명 코호트 A: 유두종양을 동반하거나 동반하지 않고 베이스라인에 CIS가 존재하는 환자(CIS만 존재 또는 Ta+CIS 또는 T1+CIS), 102명 코호트 B: 베이스라인에 CIS가 존재하지 않는 고등급 Ta 환자 또는 등급 무관 T1 환자, 46명	고정용량 200mg Q3W	코호트 A 고위험 NMIBC에 대한 완전반응(CR) 비율: * 임상시험 치료에 반응했고 중앙 병리학/방사선학 검토에 근거한 고위험 NMIBC 혹은 그 이상 병기가 아직 발생하지 않은 시험대상자의 비율로 정의 코호트 B 고위험 NMIBC에 대한 12개월째 무질병 생존 비율 *최소 12개월 이상 고위험 NMIBC 혹은 그 이상 병기의 발생 없이 지낼 확률로 정의	**코호트 A**: **CR** 비율(41.2%; 95% CI: 31.5%, 51.4%)이 관찰 **DOR** 중앙값은 13.5개월(범위 0.0+, 26.8+)이었고 반응이 12개월 넘게 지속된 반응자의 백분율(57.4%)은 현저하게 더 높음 추가 업데이트 CR 비율(41.2%; 95% CI: 31.5%, 51.4%) **DOR** 16.2개월(범위 0.0+, 26.8+) **코호트 B** 12개월 시점에 관찰된 무질병 생존(DFS) 비율: 28.5%(95% CI: 16.2, 42.1) 12개월째 DFS 비율: 28.7%(95% CI: 16.4, 42.3)

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(KEYNOTE-057) 근치적 방광절제술에 부적합하거나 이 수술을 원하지 않는 BCG 무반응 고위험 NMIBC 시험대상자에서 펨브롤리주맙의 유효성 및 안전성에 대한 단일 치료, 다기관, 공개 라벨, 2상 연구(date cut off 2019.2.20.)

(시험목적)

<u>코호트 A - 베이스라인에 CIS가 존재하는 환자(CIS만 존재 또는 Ta+CIS 또는 T1+CIS)</u>

▪ 1차 목적: 방광경검사, 세포학 분석, 생검(해당되는 경우), 및 방사선 영상검사의 중앙 병리학 검토와 중앙 방사선학 검토를 토대로 고위험 NMIBC 또는 질병 진행의 부재의 측면에서 펨브롤리

주맙의 항암 활성을 평가

▪ 2차 목적:

- 모든 질병 상태에 대해 완전반응(CR) 비율 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다.
- PD-L1 양성 환자 하위집단을 대상으로 고위험 NMIBC에 대해 그리고 모든 질병 상태에 대해 CR 비율 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다.
- PD-L1 양성 환자 하위집단을 대상으로 고위험 NMIBC에 대해 그리고 모든 질병 상태에 대해 반응 기간(DOR) 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다(반응자에 한함).
- 임상시험 모집단과 PD-L1 양성 환자 하위집단을 대상으로 다음 평가변수의 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다:
  · 고위험 NMIBC에 대해 그리고 모든 질병 상태에 대해 지정된 시점마다(예: 6개월째, 12개월째 등) DOR 비율(반응자에 한함)
  · 무진행 생존 기간(PFS): 등급이나 병기 악화 또는 사망의 발생
  · PFS: 근침습성 암이나 전이암으로 악화 또는 사망의 발생
  · 전체 생존 기간(OS)

<u>코호트 B – 베이스라인에 CIS가 존재하지 않는 환자(고등급 Ta 또는 등급 무관 T1)</u>

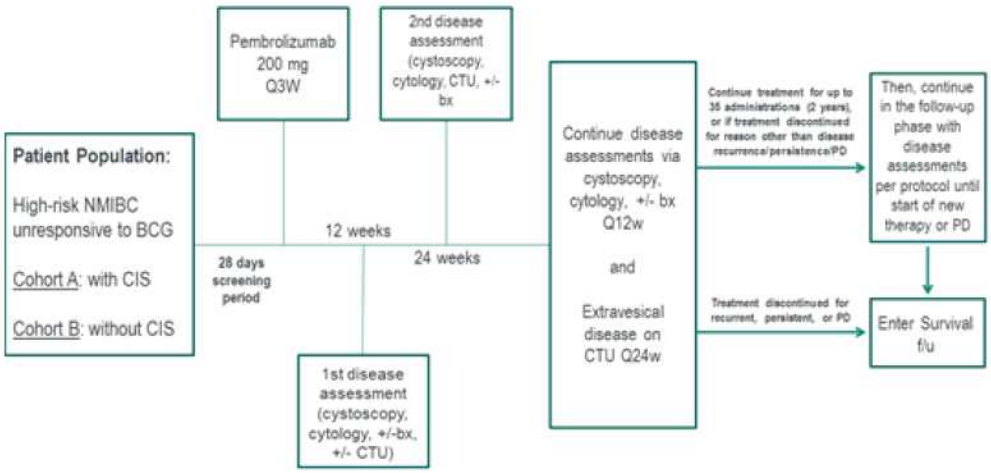
▪ 1차 목적:

• 방광경검사, 세포학 분석, 생검(해당되는 경우), 및 방사선 영상검사의 중앙 병리학 검토와 중앙 방사선학 검토를 토대로 고위험 NMIBC 또는 질병 진행의 부재의 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다.

▪ 2차 목적:

- 모든 질병 상태에 대해 무질병 생존(DFS) 비율 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다.
- PD-L1 양성 환자 하위집단을 대상으로 고위험 NMIBC에 대해 그리고 모든 질병 상태에 대해 12개월째 DFS 비율 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다.
- 임상시험 모집단과 PD-L1 양성 환자 하위집단을 대상으로 다음 평가변수의 측면에서 펨브롤리주맙의 항암 활성을 평가한다:
  · 고위험 NMIBC에 대해 그리고 모든 질병 상태에 대해 전체 DFS 비율과 3개월째/6개월째 DFS 비율
  · PFS: 등급이나 병기 악화 또는 사망의 발생
  · PFS: 근침습성 암이나 전이암으로 악화 또는 사망의 발생
  · OS

• (임상디자인)



• (선정 및 제외기준)

(선정기준)

3. Have a histologically-confirmed diagnosis of high risk non-muscle-invasive (T1, High Grade Ta and/or CIS) transitional cell carcinoma of the bladder.
4. In participants who have papillary tumors (Ta and T1), a complete TURBT must have been performed.
   Note: Residual CIS not amenable to complete transurethral resection is acceptable
5. Been treated with adequate BCG therapy and have developed high risk NMIBC that is unresponsive to BCG therapy.

Adequate BCG therapy must have included:

① An induction course with at least 5 instillations of BCG (adequate induction); and
① At least 7 instillations of BCG within 9 months of the first instillation of adequate induction therapy BCG unresponsive high risk NMIBC was defined as:
① Stage progression at 3 months (±4 weeks) despite adequate induction therapy (eg, Ta to T1, or CIS to T1; note: adequate induction therapy only, defined above, is required in this case); or
① High grade T1 disease at the first evaluation after adequate BCG induction
① Persistent high risk NMIBC at 6 months (±4 weeks) after adequate BCG; or
① Recurrent high risk NMIBC within 9 months of the last instillation despite having received adequate BCG.

Note: the last BCG instillation must have been within 9 months of the most recent
HR NMIBC recurrence with which the participant enrolled on study.

(제외기준)

- Had muscle invasive (ie, T2, T3, T4) locally advanced non-resectable or metastatic urothelial carcinoma.
- Had concurrent extra-vesical (i.e. urethra, ureter or renal pelvis) non-muscle invasive transitional cell carcinoma of the urothelium
- Had undergone any intervening intravesical chemotherapy or immunotherapy from the time of most recent cystoscopy/TURBT to starting trial treatment.

(통계분석 방법)

일차 유효성 분석세트는 2018년 4월 1일까지 등록되어 임상시험 중재치료를 1회 이상 투여 받은 모든

시험대상자로 구성된 전체분석세트(Full Analysis Set, FAS) 집단이었다. 일차 안전성 분석세트는 2018년 4월 1일까지 등록되어 임상시험 중재치료를 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자로 구성된 모든 시험대상자 치료받은 대로(All Participants as Treated, APaT) 집단이었다. 이 임상시험에서는 FAS 집단과 APaT 집단이 일치한다. 분석의 데이터마감일은 2019년 2월 20일이었으며, 이 날짜를 기준으로 할 때 2018년 4월 1일자로 코호트 A에 등록된 모든 완전반응자들로부터 CR 도달 후 최소 6개월 이상 추적조사 데이터 수집할 수 있었다.

Exact 이항분포에 따라 CR 비율의 점추정치와 95% CI를 제시하였다. 반응 데이터가 없는 시험대상자는 비반응자로 간주하였다. DOR, PFS, OS는 Kaplan-Meier 법으로 요약하였다. 비반응자는 DOR 분석에서 배제되었다.

(중간분석)

A protocol-specified interim analysis (IA1) was performed by the Sponsor to assess the proof of concept of pembrolizumab on the endpoint of CR when 21 subjects completed the Week 12 evaluation as outlined in Section 8.7 of the study protocol [16.1.1]. The upper bound of the two-sided 95% CI for the CR rate of high risk NMIBC met the predetermined criteria (≥35%) and therefore the study continued as planned.

An additional interim analysis (IA2) was performed when 50 subjects completed the 6-month evaluation as outlined in Section 8.7 of the study protocol [16.1.1]. The DMC reviewed the results of the analysis and recommended the study continue as planned.

• (시험대상자수)

- 코호트 A: 등록되어 치료를 받은 시험대상자 총 102명 중 14명(13.7%)이 임상시험 중재치료를 완료하거나 현재 지속하고 있고 88명(86.3%)은 임상시험 중재치료를 조기 영구중단했다.
- 코호트 B: 등록되어 치료를 받은 시험대상자 총 46명 중 10명(21.7%)이 임상시험 중재치료를 완료하거나 현재 지속하고 있고 36명(78.3%)은 임상시험 중재치료를 조기 영구중단했다.

전체 연령 중앙값(범위): 73.0세(37-92세)

성별: 남성 125명(84.5%), 여성 23명(15.5%)

민족성: 비-히스패닉/비-라티노 123명(83.1%), 히스패닉/라티노 4명(2.7%), 보고되지 않음 16명(10.8%), 불명 5명(3.4%)

인종: 아시아인 36명(24.3%), 백인 102명(68.9%), 데이터 없음 10명(6.8%)

등록 전에 코호트 A 시험대상자가 투여한 BCG 횟수의 중앙값은 12(6.0, 45.0)로, 반복적 항암치료를 받은 환자 집단을 대표하고 있습니다. 근치적 방광절제술을 거부한 대부분의 시험대상자에서(n=139, 93.9%), 6명(4.1%)은 의학적으로 수술을 받을 수 없는 것으로 간주되었으며 3명(2%)은 방광절제술을 받지 못한 이유로 “기타“(고령, 불안정한 협심증과 당뇨병, 기타 의학적 이유)라고 보고했습니다. 방광절제술에 의학적으로 부적합한 6명(4.1%)의 경우, 보고된 이유는 심각한 심장병(n = 5) 및 부적절한 활동도(n = 1)였습니다. 시험대상자들은 PD-L1 종양 발현에 상관없이 등록되었습니다.

코호트 A 시험대상자의 63.7%가 CIS 단독 질환을 앓고 있었고, 36.3%가 베이스라인에 유두질환과 함께 CIS를 동반하고 있었습니다(11.8% CIS + T1, 24.5% CIS + high grade Ta). 종양 PD-L1 CPS≥10인 코호트 A 시험대상자의 비율은 38.2%이었습니다.

	Pembrolizumab (Cohort A)		Pembrolizumab (Cohort B)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	102		46	
Gender				
Male	85	(83.3)	40	(87.0)
Female	17	(16.7)	6	(13.0)
Age (Years)				
< 65	30	(29.4)	11	(23.9)
>= 65	72	(70.6)	35	(76.1)
Mean	71.2		70.1	
SD	9.9		10.7	
Median	73.0		73.0	
Range	44 to 92		37 to 86	
Race				
Asian	27	(26.5)	9	(19.6)
White	69	(67.6)	33	(71.7)
Missing	6	(5.9)	4	(8.7)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	1	(1.0)	3	(6.5)
Not Hispanic Or Latino	88	(86.3)	35	(76.1)
Not Reported	9	(8.8)	7	(15.2)
Unknown	4	(3.9)	1	(2.2)
Age Group (Years)				
<65	30	(29.4)	11	(23.9)
>=65 to <75	27	(26.5)	16	(34.8)
>=75 to <85	36	(35.3)	18	(39.1)
>=85	9	(8.8)	1	(2.2)
ECOG				
[0] Normal Activity	75	(73.5)	32	(69.6)
[1] Symptoms, but ambulatory	27	(26.5)	13	(28.3)
[2] Ambulatory but unable to work	0	(0.0)	1	(2.2)
BCG history:# of prior instillations of BCG				
Subjects with data	102		46	
Mean	14.0		11.6	
SD	7.5		4.9	
Median	12.0		9.0	
Range	6.0 to 45.0		6.0 to 30.0	

Histology						
UROTHELIAL (TRANSITIONAL CELL) CARCINOMA	102	(100.0)	46	(100.0)	148	(100.0)
PD-L1 Status‡						
PD-L1 CPS <10	58	(56.9)	33	(71.7)	91	(61.5)
PD-L1 CPS >=10	39	(38.2)	13	(28.3)	52	(35.1)
Not Evaluable	5	(4.9)	0	(0.0)	5	(3.4)
Tumor pattern at study entry (bladder cancer stage prior to treatment)†						
Carcinoma in situ (TIS) with T1	12	(11.8)	0	(0.0)	12	(8.1)
Carcinoma in situ (TIS) with High grade TA	25	(24.5)	0	(0.0)	25	(16.9)
Carcinoma in situ (TIS)	65	(63.7)	0	(0.0)	65	(43.9)
T1	0	(0.0)	20	(43.5)	20	(13.5)
High grade TA	0	(0.0)	26	(56.5)	26	(17.6)
Reason the Subject Did Not Receive Prior Cystectomy						
Subject Refused Cystectomy	97	(95.1)	42	(91.3)		
Subject Ineligible	3	(2.9)	3	(6.5)		
Other	2	(2.0)	1	(2.2)		
Baseline High Risk NMIBC Disease Status*						
Persistent high risk NMIBC	26	(25.5)	0	(0.0)		
Recurrent high risk NMIBC	71	(69.6)	45	(97.8)		
Progressive high risk NMIBC	0	(0.0)	1	(2.2)		
Not Classified	5	(4.9)	0	(0.0)		
Geographic Region EU						
EU	28	(27.5)	14	(30.4)		
Non-EU	74	(72.5)	32	(69.6)		
Geographic Region US						
US	36	(35.3)	11	(23.9)		
Non-US	66	(64.7)	35	(76.1)		

• 임상시험 결과

유효성 평가 결과

1) 코호트 A

① CR 반응률 및 반응기간

FAS 집단(n = 102) 중에서, 펨브롤리주맙 치료는 임상적으로 의미 있는 CR 비율을 나타냈습니다(즉, CR에 대한 95 % CI의 하한은> 20%였다): CR = 41.2% (95% CI: 31.5%, 51.4%). 일차 가설은 데이터 마감일 시점에서 유의했습니다. CR 비율의 95% CI의 하한 (31.5%)은 일차 가설 검정의 성공 기준인 20%보다 높았습니다. 또한, CR 달성 후 질병이 재발한 시험대상자 중 펨브롤리주맙으로 치료하는 동안 근육침습성 질환이나 전이성 방광암으로의 진행을 경험한 사례는 없었습니다.

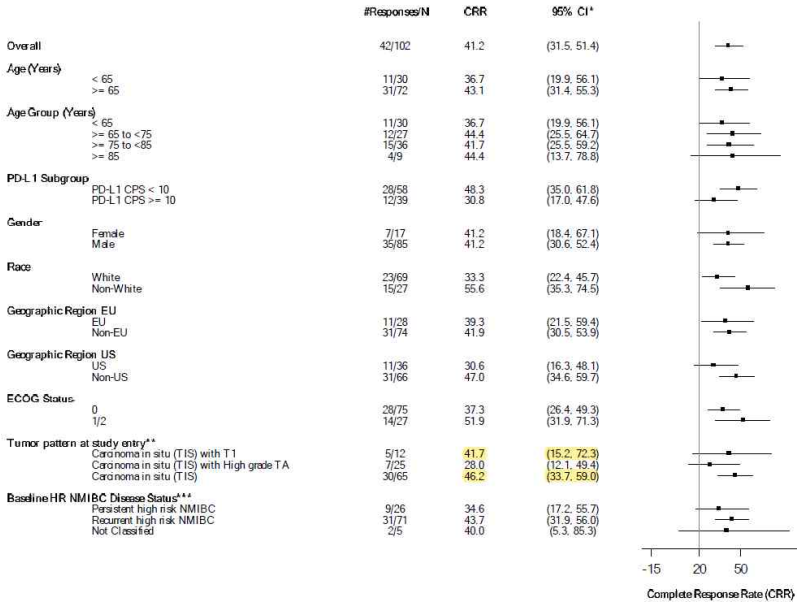
2018년에 발표된 FDA Guidance for Industry 최종본에서 정의한 BCG 무반응 질환에 충족된 시험대상자에서의 DOR 결과 [Ref. 5.4: 052J5M] (58%의 DOR≥12개월)는 FAS 모집단의 결과와 유사하였습니다.

Response Evaluation	Pembrolizumab (Cohort A) (N=102)		
	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	42	41.2	(31.5, 51.4)
Non-Complete Response (Non-CR)	58	56.9	(46.7, 66.6)
Persistent	41	40.2	(30.6, 50.4)
Recurrent	7	6.9	(2.8, 13.6)
NMIBC Stage Progression	9	8.8	(4.1, 16.1)
Progression to T2	0	0.0	(NA, NA)
Extravesical Disease	1	1.0	(0.0, 5.3)
Non-Evaluable (NE)	2	2.0	(0.2, 6.9)

Complete Response Duration (months)		
Median ‡ (Range)§	13.5 (0.0+ - 26.8+)	
Number (%) of Subjects with Complete Response Duration and K-M Estimates (%†):		
Timepoint*	n (%)	K-M estimates (%†)
≥3 months	39 (92.9)	100.0
≥6 months	30 (71.4)	79.5
≥9 months	18 (42.9)	57.4
≥12 months	15 (35.7)	57.4
≥15 months	10 (23.8)	49.8
≥18 months	4 (9.5)	36.9
≥21 months	1 (2.4)	36.9
≥24 months	1 (2.4)	36.9

하위군 분석 결과

- 1차 평가변수에 대한 결과는 베이스라인에서 질환 상태를 포함한 모든 하위군에서 일관되었습니다[도표 2.7.3-urothelial6: 2]. PD-L1 하위군의 결과는 (CPS ≥10, <10) CPS 수치가 높은 시험대상자에서의 CR 비율이 더 높지 않았으며, CR 비율은 CPS 수치와는 무관하게 보고되었습니다.
- 2018년 FDA가 발표한 Guidance for Industry에서 정의한 BCG 불응성 질환(n=97)의 정의를 충족한 시험대상자를 대상으로 민감도 분석을 수행하였습니다 [Ref. 5.4: 052J5M]. 이 분석 결과는 FAS 집단의 분석 결과와 유사했습니다(CR 비율은 [41.2%]와 동일함, DoR 16.2개월(0.0, 26.8), 12개월 지속기간 58.0%, 15개월 지속기간 50.8%)



	Pembrolizumab (Cohort A)		
	N	Number of Complete Responses	CRR (95% CI)[‡](%)
Overall	102	42	41.2 (31.5, 51.4)
Age (Years)			
< 65	30	11	36.7 (19.9, 56.1)
≥ 65	72	31	43.1 (31.4, 55.3)
Age Group (Years)			
< 65	30	11	36.7 (19.9, 56.1)
≥ 65 to <75	27	12	44.4 (25.5, 64.7)
≥ 75 to <85	36	15	41.7 (25.5, 59.2)
≥ 85	9	4	44.4 (13.7, 78.8)
PD-L1 Subgroup			
PD-L1 CPS < 10	58	28	48.3 (35.0, 61.8)
PD-L1 CPS ≥ 10	39	12	30.8 (17.0, 47.6)
Gender			
Female	17	7	41.2 (18.4, 67.1)
Male	85	35	41.2 (30.6, 52.4)
Race			
White	69	23	33.3 (22.4, 45.7)
Non-White	27	15	55.6 (35.3, 74.5)
Geographic Region EU			
EU	28	11	39.3 (21.5, 59.4)
Non-EU	74	31	41.9 (30.5, 53.9)
Geographic Region US			
US	36	11	30.6 (16.3, 48.1)
Non-US	66	31	47.0 (34.6, 59.7)
ECOG Status			
0	75	28	37.3 (26.4, 49.3)
1/2	27	14	51.9 (31.9, 71.3)
Tumor pattern at study entry (bladder cancer stage prior to treatment)[†]			

Carcinoma in situ (TIS) with T1	12	5	41.7 (15.2, 72.3)
Carcinoma in situ (TIS) with High grade TA	25	7	28.0 (12.1, 49.4)
Carcinoma in situ (TIS)	65	30	46.2 (33.7, 59.0)
Baseline HR NMIBC Disease Status*			
Persistent high risk NMIBC	26	9	34.6 (17.2, 55.7)
Recurrent high risk NMIBC	71	31	43.7 (31.9, 56.0)
Not Classified	5	2	40.0 (5.3, 85.3)

② 핵심 2차 유효성평가: 낮은 등급의 Ta병변을 포함한 모든 질병에 대한 CR 비율(즉, 낮은 등급의 Ta, 고위험 NMIBC 나 진행성 질환의 부재). 낮은 등급의 Ta병변인 환자가 포함되지 않아 결과의 차이가 없음.

③ PFS 및 OS

- PFS의 중앙값은 아직 도달하지 않았고, 12개월째 PFS 비율은 83.4% (95% CI:71.0%, 90.8%)였습니다.

* Worsening of Grade or Stage or Death per Central Assessment All Subjects in Cohort A (FAS Population)

- 근육침습성 또는 전이성 질환 또는 사망에 대한 PFS 중앙값도 도달하지 않았고, 12개월째 PFS 비율은 96.6%(95% CI: 85.7%, 99.2%)였습니다

- OS 중앙값도 아직 도달하지 못했고, 12개월째 OS 비율은 98.0%(95% CI: 92.3%, 99.5%)임

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS† (Months) (95% CI)	PFS Rate at Months 6 in % † (95% CI)	PFS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab (Cohort A)	102	12 (11.8)	768.7	1.6	Not Reached (NA, NA)	86.1 (75.1, 92.4)	83.4 (71.0, 90.8)

Progression-free survival is defined as time from the first dose to progression to worse grade or stage, or death, whichever occurs first. Patients without post-baseline tumor assessment are censored at time of the first dose.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
N: Number of allocated subjects that received at least one dose of trial treatment on or before 01-Apr-2018.
Database Cutoff Date: 20FEB2019.

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Months 6 in % † (95% CI)	OS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab (Cohort A)	102	3 (2.9)	2082.8	0.1	Not Reached (NA, NA)	99.0 (93.2, 99.9)	98.0 (92.3, 99.5)

OS: Overall survival.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
N: Number of allocated subjects that received at least one dose of trial treatment on or before 01-Apr-2018.
Database Cutoff Date: 20FEB2019.

이후 후속치료

	Pembrolizumab (Cohort A) N=102					
	CR N (%) = 19 (18.6)		CR-No Longer Ongoing N (%) = 23 (22.5)		Never CR N (%) = 60 (58.8)	
Number of Subjects Receiving Subsequent Treatment ‡	n	%	n	%	n	%
Cystectomy	0	0.0	10	43.5	28	46.7
Therapy or Procedure (Excluding Cystectomy)	1	5.3	16	69.6	46	76.7
Appendicectomy	0	0.0	0	0.0	1	1.7
BCG vaccine	0	0.0	5	21.7	5	8.3
Biopsy	0	0.0	1	4.3	1	1.7
Biopsy abdominal wall	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Biopsy bladder	1	5.3	1	4.3	1	1.7
Cystoscopy	0	0.0	0	0.0	2	3.3
Fulguration	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Hysterectomy	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Intestinal anastomosis	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Lymphadenectomy	0	0.0	3	13.0	9	15.0
Neobladder surgery	0	0.0	2	8.7	6	10.0
Nephroureterectomy	0	0.0	0	0.0	2	3.3
RADIATION	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Radical prostatectomy	0	0.0	2	8.7	8	13.3
Salpingo-oophorectomy bilateral	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Transurethral bladder resection	0	0.0	4	17.4	12	20.0
Transurethral prostatectomy	0	0.0	1	4.3	0	0.0
Ureterectomy	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Ureteroscopy	0	0.0	0	0.0	1	1.7
Urostomy	0	0.0	4	17.4	15	25.0
carboplatin	0	0.0	0	0.0	1	1.7
docetaxel	0	0.0	0	0.0	3	5.0
epirubicin	0	0.0	0	0.0	1	1.7
gemcitabine	0	0.0	1	4.3	5	8.3

mitomycin	0	0.0	0	0.0	8	13.3
oportuzumab monatox	0	0.0	1	4.3	1	1.7
pembrolizumab	0	0.0	0	0.0	3	5.0
pirarubicin	0	0.0	0	0.0	2	3.3
study drug (unspecified)	0	0.0	0	0.0	1	1.7
valrubicin	0	0.0	0	0.0	2	3.3
Time from Last Dose to Initiation of Subsequent Treatment (months)	Median (Range)		Median (Range)		Median (Range)	
Cystectomy	NA		4.2 (1.4 - 14.7)		2.6 (1.4 - 15.0)	
Therapy or Procedure (Excluding Cystectomy)	0.8 (0.8 - 0.8)		3.0 (1.2 - 12.7)		2.4 (0.2 - 18.8)	

2) 코호트 B

① 1차 평가변수, BCG무반응 고위험 NMIBC에 대한 12개월 무질병 생존률

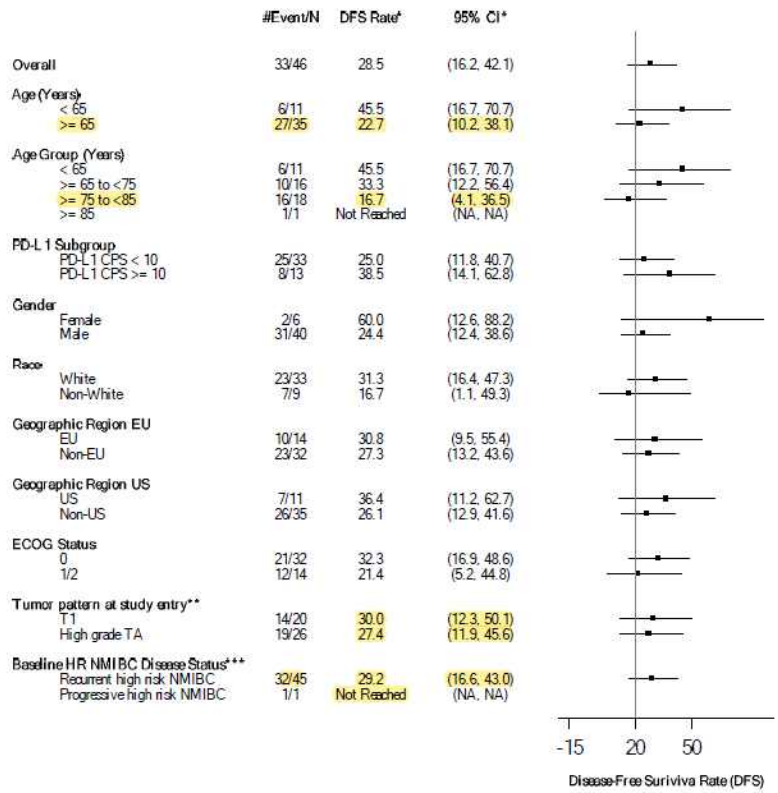
이 유효성 업데이트에서 12개월 째 DFS 비율은 2019년 2월 20일 마감일에서 보고된 것과 유사하였습니다. 코호트 B의 12개월째 DFS 비율은 기존 제출본에서 보고된 12개월째 DFS 비율 28.5%(95% CI: 16.2, 42.1)와 비교하여 DFS 33건의 이벤트와 함께 28.7%(95% CI: 16.4, 42.3)였습니다. 12개월째 모든 질병에 대한 DFS 비율은 25.9%(95% CI: 14.3, 39.1)였습니다.

Analysis of Disease-Free Survival of High Risk NMIBC per Central Assessment
All Subjects in Cohort B (FAS Population)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median DFS† (Months) (95% CI)	DFS Rate at Months 6 in % † (95% CI)	DFS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab (Cohort B)	46	33 (71.7)	371.6	8.9	5.6 (3.7, 8.6)	42.2 (27.8, 56.0)	28.5 (16.2, 42.1)

Disease-free survival (DFS) of high risk NMIBC is defined as time from the first dose to first evidence of recurrence or progression of high risk NMIBC by central pathology review or progressive disease by radiology review.
N: Number of allocated subjects that received at least one dose of trial treatment on or before 01-Apr-2018.
†From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 20FEB2019.

코호트 B의 FAS 집단(n = 46) 중, 펨브롤리주맙 치료는 고위험 NMIBC에서 43.5%(95% CI: 28.9%, 58.9%)의 재발되지 않는 비율을 초래하였고 2019년 2월 20일 마감일에서 보고된 재발되지 않는 비율에는 변함이 없었습니다. 무질병 상태를 처음 달성한 후 질병이 재발한 시험대상자 중 1명은 펨브롤리주맙으로 치료하는 동안 근육침습성 질환으로 진행된 사례가 있었습니다.



② 2차 평가변수: BCG무반응 모든 질환(any disease)에 대한 무진행 생존 및 전체 생존

- The DFS rate at 12 months of any disease was 25.7% (95% CI: 14.1, 39.0) [Table 11-9] [Table 14.2-40]. At the time of the data cutoff, the lower bound of the 95% CI did not exclude the success criterion for this secondary hypothesis test of >20%.

Analysis of Disease-Free Survival of Any Disease per Central Assessment
All Subjects in Cohort B (FAS Population)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median DFS† (Months) (95% CI)	DFS Rate at Months 6 in % † (95% CI)	DFS Rate at Months 12 in % † (95% CI)
Pembrolizumab (Cohort B)	46	36 (78.3)	350.3	10.3	4.3 (3.4, 6.0)	34.8 (21.5, 48.4)	25.7 (14.1, 39.0)

Disease-free survival (DFS) of any disease is defined as time from the first dose to the first occurrence of any disease or worse per central pathology and radiology review.
N: Number of allocated subjects that received at least one dose of trial treatment on or before 01-Apr-2018.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 20FEB2019.

③ 기타 평가지표

- DFS:고위험 NMIBC의 무재발 생존기간의 중앙값은 5.6개월(95%CI:3.7, 8.6)
- CR: 코호트 B의 모든 질환에 대한 완전반응률 39.1%(95%CI:25.1, 54.6)
  * CR이후 근육침범으로 진행한 환자 1명 발생
- PFS의 중앙값은 아직 도달하지 않았고(95%CI 12.6, NA), 12개월째 PFS 비율은 76.0% (95% CI:55.6%, 88.0%)였습니다.
  * Worsening of Grade or Stage or Death per Central Assessment All Subjects in Cohort A (FAS Population)
- 근육침습성 또는 전이성 질환 또는 사망에 대한 PFS 중앙값도 도달하지 않았고(95%CI 12.6, NA), 12개월째 PFS 비율은 76.4%(95% CI: 52.7%, 89.3%)였습니다.
- OS 중앙값도 아직 도달하지 못했고, 12개월째 OS 비율은 93.3%(95% CI: 80.7%, 97.8%)임

Follow-up duration (months)†	Pembrolizumab (Cohort A) (N=97)
Median (Range)	24.0 (4.6-36.5)
Mean (SD)	23.7 (6.1)

† Follow-up duration is defined as the time from first dose to the date of death or the database cutoff date if the subject is still alive.
Database Cutoff Date: 24MAY2019.

안전성 분석 결과 (데이터베이스 마감일: 2019년 5월 24일 기준)

	펨브롤리주맙(코호트 A)		펨브롤리주맙(코호트 B)		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
모집단의 시험대상자	102		46		148	
임상시험에 대한 상태						
중단	8	(7.8)	8	(17.4)	16	(10.8)
사망	5	(4.9)	7	(15.2)	12	(8.1)
추적관찰 실패	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
참여 중단	2	(2.0)	1	(2.2)	3	(2.0)
진행중 임상시험	94	(92.2)	38	(82.6)	132	(89.2)
임상시험에서 시험약에 대한 상태						
시작	102		46		148	
완료	4	(3.9)	2	(4.3)	6	(4.1)
중단 †	90	(88.2)	39	(84.8)	129	(87.2)
이상반응	10	(9.8)	7	(15.2)	17	(11.5)
완전 응답	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(2.0)
지속적 질병	39	(38.2)	0	(0.0)	39	(26.4)
의사의 결정	1	(1.0)	1	(2.2)	2	(1.4)
질병 진행	34	(33.3)	30	(65.2)	64	(43.2)
연구계획서 위반	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
참여 중단	2	(2.0)	1	(2.2)	3	(2.0)
투여 진행 중	8	(7.8)	5	(10.9)	13	(8.8)

전체 이상반응 요약

	펨브롤리주맙(코호트 A)		펨브롤리주맙(코호트 B)		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
모집단의 시험대상자	102		46		148	
1건 이상의 이상반응 경험	99	(97.1)	44	(95.7)	143	(96.6)
이상반응 없음	3	(2.9)	2	(4.3)	5	(3.4)
약물 관련 이상반응경험	67	(65.7)	36	(78.3)	103	(69.6)
독성 3-5등급 이상반응 경험	30	(29.4)	16	(34.8)	46	(31.1)
약물 관련 독성 3-5등급 이상반응 경험	13	(12.7)	8	(17.4)	21	(14.2)
중대한 이상반응 경험	26	(25.5)	15	(32.6)	41	(27.7)
중대한 약물 관련 이상반응 경험	8	(7.8)	8	(17.4)	16	(10.8)
사망	2	(2.0)	1	(2.2)	3	(2.0)
약물 관련 이상반응으로 인해 사망	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
이상반응으로 인해 약물 중단	10	(9.8)	7	(15.2)	17	(11.5)
약물 관련 이상반응으로 인해 약물 중단	9	(8.8)	5	(10.9)	14	(9.5)
중대한 이상반응으로 인해 약물 중단	4	(3.9)	3	(6.5)	7	(4.7)
중대한 약물 관련 이상반응으로 인해 약물 중단	4	(3.9)	3	(6.5)	7	(4.7)

① 이상사례 발현 빈도 비교

KEYNOTE-057 코호트 A에서 가장 많이 보고된 (발생률 >10%) AE는 이 안전 업데이트 보고서에서 설사, 피로, 혈뇨, 가려움, 기침, 메스꺼움, 관절통, 변비, 요로감염, 코인두염 등이다. 기준 발병률 10%를 초과하는 보고가 있는 시험대상자가 증가한 유일한 AE는 요로 감염으로, 시험대상자가 2명 증가하였습니다(n=10, 9.8% 최초 신청서, n=12 11.8% 업데이트).

본 SUR의 KEYNOTE-057 코호트 A에 속한 대부분의 시험대상자는 최초 신청서에서 보고된 자료와 일관되게 최대 독성 등급 1(n=24, 23.5%) 또는 등급 2(n=45, 44.1%)의 AE를 경험했습니다. 코호트 B의 경우, 최대 독성 등급 2의 시험대상자 수는 최초 신청서(n=21, 45.7% 최초 신청서; n=20 43.5% 업데이트)보다 1명 감소했고, 3등급(n=12, 26.1% 최초 신청서; n=14, 30.4% 업데이트)에 대해서는 2명 증가했다. CTCAE 등급에 대한 AE의 분포는 최초 신청서와 일치했다.

	펨브롤리주맙(코호트 A)		펨브롤리주맙(코호트 B)		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
모집단의 시험대상자	102		46		148	
1건 이상의 이상반응 경험	99	(97.1)	44	(95.7)	143	(96.6)
이상반응 없음	3	(2.9)	2	(4.3)	5	(3.4)
설사	22	(21.6)	11	(23.9)	33	(22.3)
피로	21	(20.6)	12	(26.1)	33	(22.3)
혈노	21	(20.6)	7	(15.2)	28	(18.9)
소양증	19	(18.6)	9	(19.6)	28	(18.9)
기침	18	(17.6)	7	(15.2)	25	(16.9)
관절통	14	(13.7)	6	(13.0)	20	(13.5)
오심	15	(14.7)	4	(8.7)	19	(12.8)
변비	12	(11.8)	5	(10.9)	17	(11.5)
요로 감염	12	(11.8)	5	(10.9)	17	(11.5)
갑상선기능저하증	8	(7.8)	8	(17.4)	16	(10.8)
비인두염	12	(11.8)	3	(6.5)	15	(10.1)
말초 부종	9	(8.8)	5	(10.9)	14	(9.5)
발진	9	(8.8)	5	(10.9)	14	(9.5)
알라닌 아미노전이효소 상승	4	(3.9)	6	(13.0)	10	(6.8)
아스파테이트 아미노전이효소 상승	3	(2.9)	5	(10.9)	8	(5.4)

② 약물이상반응 발현 빈도 비교

	펨브롤리주맙(코호트 A)		펨브롤리주맙(코호트 B)		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
모집단의 시험대상자	102		46		148	
1건 이상의 이상반응 경험	67	(65.7)	36	(78.3)	103	(69.6)
이상반응 없음	35	(34.3)	10	(21.7)	45	(30.4)
피로	11	(10.8)	9	(19.6)	20	(13.5)
소양증	11	(10.8)	7	(15.2)	18	(12.2)
설사	11	(10.8)	5	(10.9)	16	(10.8)
갑상선기능저하증	7	(6.9)	7	(15.2)	14	(9.5)
갑상선기능항진증	5	(4.9)	4	(8.7)	9	(6.1)
관절통	6	(5.9)	2	(4.3)	8	(5.4)
반점상 구진성 발진	6	(5.9)	2	(4.3)	8	(5.4)
발진	6	(5.9)	1	(2.2)	7	(4.7)
알라닌 아미노전이효소 상승	2	(2.0)	4	(8.7)	6	(4.1)
아스파테이트 아미노전이효소 상승	1	(1.0)	4	(8.7)	5	(3.4)
무력증	2	(2.0)	3	(6.5)	5	(3.4)

③ 3-5등급의 이상사례

	펨브롤리주맙(코호트 A)		펨브롤리주맙(코호트 B)		총계	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
모집단의 시험대상자	102		46		148	
1건 이상의 이상반응 경험	30	(29.4)	16	(34.8)	46	(31.1)
이상반응 없음	72	(70.6)	30	(65.2)	102	(68.9)
폐렴	5	(4.9)	0	(0.0)	5	(3.4)
폐 색전증	2	(2.0)	2	(4.3)	4	(2.7)
고혈당증	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(2.0)
고혈압증	1	(1.0)	2	(4.3)	3	(2.0)
저나트륨혈증	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(2.0)
요로 감염	2	(2.0)	1	(2.2)	3	(2.0)
부신피질자극호르몬 결핍	1	(1.0)	1	(2.2)	2	(1.4)
관절통	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
연조직염	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
대장염	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(1.4)
혈노	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(1.4)
호흡부전	1	(1.0)	1	(2.2)	2	(1.4)
패혈성 쇼크	1	(1.0)	1	(2.2)	2	(1.4)
요로 폐색	1	(1.0)	1	(2.2)	2	(1.4)
급성 관상 증후군	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
급성 신손상	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.7)
급성 심근경색증	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

④ 중대한 이상반응

KEYNOTE-057 코호트 A 시험대상자 중 가장 많이 보고된(발병률≥2%) SAE는 폐렴, 폐색전증, 요로 감염, 연조직염이었습니다. 이러한 SAE는 일반적인 비뇨기암에 대한 기저 질병 및/또는 이전에 받은 치료에서 예상되는 증상입니다. 본 SUR에서 최소 1개의 SAE를 경험한 KEYNOTE-057 코호트 A의 시험대상자 비율은 최초 신청서에서 보고된 것과 일치합니다.

⑤ 사망

코호트 A의 시험대상자 2명(2.0%)과 코호트 B의 시험대상자 1명(2.2%)가 AE에 의해 사망했습니다. 임상시험 연구자는 이러한 사망 건 중 어느 것도 연구 약물과 관련되지 않았다고 간주했습니다.

결과

BCG에 반응하지 않는 CIS 환자에서의 CR 비율과 DOR을 보고하는 연구는 거의 없습니다. 조사된 비수술적 구제 요법이 어느 정도 반응을 보이는 것처럼 보이지만, 치료의 지속성을 적절히 평가하기 위해 이용할 수 있는 데이터는 제한적입니다.

이러한 충족되지 않은 비수술적 치료 옵션에 대한 의학적 수요와 관련하여, 펨브롤리주맙 단일 요법의 강력한 유효성은 41.2%의 CR 비율(95% CI = (31.5%, 51.4%)로 입증되고 있습니다. CR 비율에 대한 95% CI 하한선은 31.5%로, FDA 승인 치료제인 Valrubicin(18%)을 포함하여 사용 가능한 방광내 치료에서 나타난 CR비율 20%보다 상당히 높았습니다.

또한, 코호트 A 시험대상자에서 반응의 지속성은 임상적으로 의미가 있으며, 후속 추적 기간이 길어짐에 따라 개선되었습니다. 13.5개월의 평균 DOR 및 시험대상자의 57.4 %에서 12개월이상의 반응 지속기간(KM 추정치에 근거)은 valrubicin 연구에서 10%에 불과했던 12개월이상 무질병 상태에 비해 현저하게 높았습니다. 데이터 마감일일 현재, KEYNOTE-057 유효성은 전체 모집단과 Cohort A의 하위군(PD-L1 하위군 포함) 및 Cohort B의 결과와 함께 BCG-무반응 고위험 NMIBC 시험대상자를 대상으로 한 펨브롤리주맙의 유효성을 강력히 뒷받침해 줍니다.

코호트 A의 어떤 시험대상자도 펨브롤리주맙을 투약하는 동안 근육침습성 방광암이나 전이성 질환으로 발전하지 않았습니다. 펨브롤리주맙 투약 중단 후 치료법을 평가한 결과, 대부분의 시험대상자는 방광절제술이나 다른 후속 중재치료를 받았습니다. CR을 경험하지 않은 시험대상자 집단에서 펨브롤리주맙 투여 중단 후 방광절제술까지 소요된 중앙값은 2.6개월이었습니다(range, 1.4-15.0). CR을 경험했지만 이후 질병이 재발한 시험대상자 그룹에서 펨브롤리주맙 투약 중단 후 방광절제술까지 걸린 평균 시간은 3.9개월이었습니다(range, 1.4-14.7). 많은 시험대상자들은 지속해서 근치적 방광절제술을 거부했고 펨브롤리주맙 투약 중단 이후 방광절제술을 대신한 이 외에 비표준적인 치료와 시술을 시행하였습니다. CR을 경험하지 않은 시험대상자에서 다른 치료 요법을 시행한 중앙값은 2.5개월(range, 0.2-18.8)이었고 CR을 경험했지만 이후 질병이 진행한 시험대상자에서 다른 치료요법을 시행한 중앙값은 2.9개월(range, 1.2-12.7)이었습니다. 전반적으로 BCG-무반응 NMIBC 환자들에서의 근치적 방광절제술의 지연은 시험대상자들이 수술 지연으로 인한 무리한 위험 없이, 좋은 삶의 질을 유지하며 방광을 보존할 수 있도록 하였습니다.

6.4.3. 비핵심임상시험(Pivotal studies)

해당사항 없음

6.4.4. 기타임상시험(Supportive studies)

해당사항 없음

6.4.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.4.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.4.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

코호트 A

- 1차 유효성 평가변수- 고위험 NMIBC에 대한 완전반응(CR) 비율: 임상시험 치료에 반응했고 중앙 병리학/방사선학 검토에 근거한 고위험 NMIBC 혹은 그 이상 병기가 아직 발생하지 않은 시험대상자의 비율로 정의됩니다.
- 유효성 결과: 임상시험 KEYNOTE-057(코호트 A)에서 펨브롤리주맙 단일요법을 투여했을 때 기존 비-외과적 치료제들의 CR 비율(21%)을 크게 상회하는 임상적으로 의미 있는 CR 비율(41.2%; 95% CI:

31.5%, 51.4%)이 관찰되었습니다[표 1]. 코호트 A의 반응 지속성 데이터 역시 임상적으로 의미 있었습니다. DOR 중앙값은 13.5개월(범위 0.0+, 26.8+)이었고 반응이 12개월 넘게 지속된 반응자의 백분율(57.4%)은 현저하게 더 높아, 1년째에 무질병 상태가 유지될 확률이 10%에 불과했던 valrubicin과 대비되었습니다(Kaplan-Meier 추정). 코호트 A의 완전반응자들 가운데 추적조사 기간에 고위험 NMIBC가 재발한 시험대상자 중에는 근침습성 방광암이나 진행성 암으로 악화된 사례는 한 건도 없었습니다.

또한 EUR에 설명된 추가 3개월의 추적기간에 따른 업데이트 유효성 보고서(데이터 마감일: 2019년 5월 24일)에서도 CR 비율은 41.2% (95% CI: 31.5%, 51.4%)로 최초 분석(데이터 마감일:2019년 2월 20일)과 동일하게 유지되었으며, DOR 중앙값은 16.2개월(range, 0.0+-26.8+)로 개선된 것으로 보고되었습니다.

코호트 B

- 1차 유효성 평가변수- 고위험 NMIBC에 대한 12개월째 무질병생존 비율: 시험대상자가 최소 12개월 이상 고위험 NMIBC 혹은 그 이상 병기의 발생 없이 지낼 확률로 정의됩니다.
- 유효성 결과: 코호트 B의 초기 결과는 고위험 NMIBC 환자들에 대한 펨브롤리주맙의 항암 활성 존재와 코호트 A의 유효성 결과를 뒷받침해 줍니다. 코호트 B의 FAS 집단 46명으로부터 12개월 시점에 관찰된 무질병 생존(disease-free survival, DFS) 비율(코호트 B의 1차 평가변수)은 28.5%(95% CI: 16.2, 42.1)였습니다. 또한, EUR에 설명된 추가 3개월의 추적기간에 따른 업데이트 유효성 보고서(데이터 마감일: 2019년 5월 24일)에서도 12개월째 DFS 비율은 28.7%(95% CI: 16.4, 42.3)로 기존 유효성 평가와 유사하였습니다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

임상시험 KEYNOTE-057의 데이터에 의하면 고위험 NMIBC 환자 집단에서 펨브롤리주맙이 내약 가능한 안전성 프로파일을 보이는 것으로 입증되었습니다. KEYNOTE-057에서 고위험 NMIBC 환자들에게 펨브롤리주맙 단일요법을 투여했을 때 관찰된 안전성 결과는 선행 요로상피암 연구들과 펨브롤리주맙 단일요법 참조 안전성 데이터세트(reference safety dataset)를 통해 증명된 펨브롤리주맙 단일요법의 이미 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치합니다. 새로운 안전성 우려사항이 발견되지는 않았습니다. 면역매개 이상반응들은 펨브롤리주맙의 기확립된 안전성 프로파일과 일관되었고 펨브롤리주맙 단일요법에 적용되는 표준 임상 방침에 따라 효과적으로 관리 가능했습니다.

또한, SUR에 설명된 추가 3개월의 추적기간에 따른 업데이트 안전성 보고서(데이터 마감일: 2019년 5월 24일)에서도 안전성 평가는 일관적이었습니다.

[MSI-H암]

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 신청 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건
  - 진행성 고형암(MSI-H) 대상 2상 1건,

- 직결장암(MSI-H) 대상 2상 1건

6.3. 생물약제학시험

• 임상시험에 사용된 시험법

dMMR/MSI-H피험자를 대상으로 한 MSI-H 임상 연구(KEYNOTE-158의 코호트 K 및 KEYNOTE-164)에서 MMR/MSI 상태는 IHC 또는 로컬 PCR 시험법(측정에 있어 MSD의 개입은 없었음) 중 하나로 확인함

KEYNOTE-158의 233명에 해당되는 MSI-H 대상자는 최소 26주의 추적 기간(2018년 12월 6일의 데이터 컷오프 날짜기준)을 가졌음

KEYNOTE-158 코호트A-J (18명): 코호트 A-J피험자는 MMR/MSI 상태에 관계없이 등록되었고, 이들의 MSI-H상태는 중앙 실험실에서 Promega PCR분석을 통해 후향적으로 검사됨

KEYNOTE-158 코호트 K (215명): 코호트 K 피험자는 로컬 시험법을 통해 등록되었고, KEYNOTE-158 연구 상에서 코호트K 피험자의 MMR/MSI 검사를 위해 다음의 일반적 가이드라인이 적용됨

IHC 분석

- 다음 4가지 단백질 유형을 포함해야 했습니다: MLH1, PMS2, MSH2 그리고 MSH6.
- IHC 진단검사 시 4가지 단백질 중 하나 이상에서 염색 손실이 있는 경우, 종양은 dMMR 상태를 나타냄

PCR 분석

- 다음 유전자 위치(loci)를 포함해야 했음: BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27 (Promega loci) 또는 BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250 (Bethesda loci).
- PCR 진단검사는 5개 위치 중 2개 이상이 상응하는 정상 유전자 위치 (loci)와 크기가 다르면 종양은 MSI-H상태를 나타냄

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
2	KEYNOTE-164	안전성과 내약성 유효성 평가	단일군	국소 진행성이고 절제 불가능한 또는 전이성(병기 IV) MSI-H CRC 환자 코호트 A: 3차요법(61명) B: 2차요법(63명)	200mg Q3W	35회(약2년)	1차 평가변수 : RECIST 1.1에 따른 독립적 방사선학적 검토(IRC)에 근거한 ORR 2차 평가변수 : DCR,	○ 유효성 결과 참조

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							PFS, OS, DOR, 안전성	
2	KEYNOTE-158	유효성, 안전성	단일군	예측 바이오마커 검사를 받은 진행성 고형암 환자 233명(코호트 A-J:18명, 코호트 K: 215명)	200mg Q3W		1차 평가변수 : RECIST에 따른 ORR 2차 평가변수 : DOR, PFS, OS, 안전성	○ 유효성 결과 참조

* KEYNOTE-164코호트

Cohort A: 이전에 최소 2차 이상의 표준치료(플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸 포함)를 받은 경험이 있고, 국소 진행성이고 절제 불가능한 또는 전이성인 MSI-H CRC 환자

Cohort B: 과거 최소 한 차수 이상의 전신 표준치료 (플루오로피리미딘+옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘+이리노테칸 +/- 항-VEGF/EGFR 단일클론 항체)를 받은 경험이 있고, 국소 진행성이고 절제 불가능한 또는 전이성인 MSI-H CRC 환자

* KEYNOTE-158 포함된 임상시험에 포함된 암 유형

(A) 항문편평세포암
(B) 바터팽대부(ampulla of Vater) 암을 제외한 담도선암종(담낭 또는 담도[간내 또는 간외 담관암종])
(C) 폐, 충수, 소장, 결장, 직장, 췌장의 (잘 분화되거나 중등도로 분화된) 신경내분비종양
(D) 자궁내막암종(육종과 중간엽종양은 제외)
(E) 자궁경부편평세포암종
(F) 외음부편평세포암종
(G) 소세포폐암
(H) 중피종(악성 흉막중피종)
(I) 갑상선암종(유두 또는 소포 아형)
(J) 타액선암종(육종과 중간엽종양은 제외)
(K) 기타 진행성 고형암(MSI-H로 전향적으로 판정된 CRC는 제외) 84
*A~J까지의 암종은 후향적으로 검증된 암종임(후향적으로 어떻게 자료가 수집되어 있는지 여부는 추후 확인)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) (KEYNOTE-164) 이전에 치료를 받은 국소 진행성이고 절제 불가능한 또는 전이성(병기 IV)이며, 불일치 복구 결함(dMMR) 또는 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)을 나타내는 직결장암 환자에서 단독요법으로 투여하는 펨브롤리주맙(MK-3475)을 평가하기 위한 제2상 임상시험

- 제II상, 다기관, 비-무작위배정, 다중 코호트 임상시험

• 대상 환자 : 국소 진행성이고 절제 불가능한 또는 전이성(병기 IV)이며, 불일치 복구 결함(dMMR) 또는 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)을 나타내는 직결장암(CRC)

- 코호트 A: 국소진행성이고 수술이 불가능하나 전이성 MSI-H/dMMR CRC환자로서 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 포함한 표준요법을 과거에 실시한 경험이 있는 시험대상자(3차요법)

- 코호트 B: 국소진행성이고 수술이 불가능하나 전이성 MSI-H/dMMR CRC환자로서 전신 SOC요법(플루오로피리미딘+옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘+이리노테칸+/-항VEGF/EGFR mAb)을 적어도 1차 실시한 경험이 있는 시험대상자(2차요법)

- 투여요법 : 펨브롤리주맙 200mg Q3W
- 인구학적, 베이스라인 특성

코호트 A

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
Gender		
Male	36	(59.0)
Female	25	(41.0)
Age (Years)		
<=65	44	(72.1)
>65	17	(27.9)
Mean	54.3	
SD	14.5	
Median	53.0	
Range	21 to 84	
Race		
Asian	19	(31.1)
White	42	(68.9)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	1	(1.6)
Not Hispanic Or Latino	59	(96.7)
Not Reported	1	(1.6)
ECOG PS		
0	29	(47.5)
1	32	(52.5)
Cancer Stage		
IV	61	(100.0)
Metastatic Staging		
M1	61	(100.0)
History of Brain Metastases		
No	61	(100.0)
MSI-High Status*		
Yes	60	(98.4)
No	1	(1.6)
KRAS		
MUTANT	16	(26.2)
WILD TYPE	38	(62.3)
UNDETERMINED	7	(11.5)
NRAS		
MUTATION DETECTED	3	(4.9)
MUTATION NOT DETECTED	25	(41.0)
UNDETERMINED	33	(54.1)
BRAF		
MUTANT	9	(14.8)
WILD TYPE	28	(45.9)
UNDETERMINED	24	(39.3)
Prior Adjuvant or Neoadjuvant Therapy		
Yes	21	(34.4)
No	40	(65.6)
Number of Prior Therapy for Recurrent or Metastatic Disease		
1	6	(9.8)
2	28	(45.9)
3	13	(21.3)
4	6	(9.8)
5 OR GREATER	8	(13.1)
Baseline Tumor Size (mm) based on IRC Assessment per RECIST 1.1		
Subjects with data	61	
Mean	117.6	
SD	88.9	
Median	98.7	
Range	11.0 to 407.6	

이전치료경험

코호트 B

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	63	
Gender		
Male	33	(52.4)
Female	30	(47.6)
Age (Years)		
<=65	39	(61.9)
>65	24	(38.1)
Mean	57.8	
SD	15.2	
Median	59.0	
Range	23 to 83	
Race		
Asian	14	(22.2)
Black Or African American	7	(11.1)
White	42	(66.7)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	3	(4.8)
Not Hispanic Or Latino	60	(95.2)
ECOG PS		
0	22	(34.9)
1	41	(65.1)
Cancer Stage		
IV	63	(100.0)
Metastatic Staging		
M0	4	(6.3)
M1	59	(93.7)
History of Brain Metastases		
No	63	(100.0)
MSI-High Status*		
Yes	63	(100.0)
KRAS		
MUTANT	22	(34.9)
WILD TYPE	34	(54.0)
UNDETERMINED	7	(11.1)
NRAS		
MUTATION DETECTED	5	(7.9)
MUTATION NOT DETECTED	27	(42.9)
UNDETERMINED	31	(49.2)
BRAF		
MUTANT	5	(7.9)
WILD TYPE	29	(46.0)
UNDETERMINED	29	(46.0)
Prior Adjuvant or Neoadjuvant Therapy		
Yes	17	(27.0)
No	46	(73.0)
Number of Prior Therapy for Recurrent or Metastatic Disease		
1	24	(38.1)
2	20	(31.7)
3	9	(14.3)
4	5	(7.9)
5 OR GREATER	5	(7.9)
Baseline Tumor Size (mm) based on IRC Assessment per RECIST 1.1		
Subjects with data	63	
Mean	78.9	
SD	62.6	
Median	60.3	
Range	10.4 to 306.5	

이전치료경험

	MK-3475 200 mg n	(%)
Subjects in population	61	
With one or more systemic therapies	61	(100.0)
Chemotherapy	61	(100.0)
Biologics	53	(86.9)
Other	54	(88.5)
Summary of Prior Systemic Oncologic Therapies		
Chemotherapy	**61**	**(100.0)**
Fluoropyrimidine (S1, 5FU or capecitabine)	61	(100.0)
Prior Oxaliplatin	58	(95.1)
Prior irinotecan	58	(95.1)
Biologics	**53**	**(86.9)**
Anti-EGFR	31	(50.8)
Cetuximab (or Erbitux)	25	(41.0)
Panitumumab (or Vectibix)	10	(16.4)
Anti-angiogenic	45	(73.8)
Bevacizumab (or Avastin)	45	(73.8)
Ziv-Aflibercept (or Zaltrap)	4	(6.6)
Other	**54**	**(88.5)**
Regorafenib (or Stivaga)	5	(8.2)
Trifluridine/tipirafcil (or Lonsurf)	3	(4.9)
Other including experimental therapies	52	(85.2)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. (Database Cutoff Date: 04SEP2018).		

	MK-3475 200 mg n	(%)
Subjects in population	63	
With one or more systemic therapies	63	(100.0)
Chemotherapy	63	(100.0)
Biologics	44	(69.8)
Other	52	(82.5)
Summary of Prior Systemic Oncologic Therapies		
Chemotherapy	**63**	**(100.0)**
Fluoropyrimidine (S1, 5FU or capecitabine)	63	(100.0)
Prior Oxaliplatin	61	(96.8)
Prior irinotecan	41	(65.1)
Biologics	**44**	**(69.8)**
Anti-EGFR	19	(30.2)
Cetuximab (or Erbitux)	7	(11.1)
Panitumumab (or Vectibix)	13	(20.6)
Anti-angiogenic	34	(54.0)
Bevacizumab (or Avastin)	34	(54.0)
Ziv-Aflibercept (or Zaltrap)	1	(1.6)
Other	**52**	**(82.5)**
Regorafenib (or Stivaga)	5	(7.9)
Trifluridine/tipirafcil (or Lonsurf)	2	(3.2)
Other including experimental therapies	52	(82.5)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. (Database Cutoff Date: 04SEP2018).		

- 평가변수

유효성

- 1차 평가변수: RECIST 1.1에 따른 중앙 방사선학적 평가에 근거한 ORR
- 2차 평가변수: 반응 기간(DOR), 전체 생존 기간(OS), 무진행 생존 기간(PFS), 시험자평가와 독립적 방사선 전문의의 ORR, DOR, DCR, PFS

안전성 :이상반응, 실험실적 수치, 활력징후

- 결과

객관적 반응률

코호트 A

Response Evaluation	MK-3475 200 mg (N=61) n	(%)	95% CI†
Subjects in population	61		
Complete Response (CR)	2	3.3	(0.4, 11.3)
Partial Response (PR)	18	29.5	(18.5, 42.6)
Objective Response (CR+PR)	**20**	**32.8**	**(21.3, 46.0)**
Stable Disease (SD)	11	18.0	(9.4, 30.0)
Disease Control (CR+PR+SD)	**31**	**50.8**	**(37.7, 63.9)**
Progressive Disease (PD)	28	45.9	(33.1, 59.2)
Non-evaluable (NE)	2	3.3	(0.4, 11.3)

† Based on binomial exact confidence interval method. (Database Cutoff Date: 04SEP2018).

Response Type	Assessment Type‡	n†/N	ORR (95% CI)
Confirmed	IRC	20/61	32.8% (21.3, 46.0)
Confirmed	INV	19/61	31.1% (19.9, 44.3)
Confirmed and Unconfirmed Combined	IRC	20/61	32.8% (21.3, 46.0)
Confirmed and Unconfirmed Combined	INV	19/61	31.1% (19.9, 44.3)

† Number of Subjects who have complete or partial response.
‡ IRC= Independent radiologist, INV= Investigator review.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).

코호트 B

Response Evaluation	MK-3475 200 mg (N=63) n	(%)	95% CI†
Subjects in population	63		
Complete Response (CR)	5	7.9	(2.6, 17.6)
Partial Response (PR)	16	25.4	(15.3, 37.9)
Objective Response (CR+PR)	**21**	**33.3**	**(22.0, 46.3)**
Stable Disease (SD)	15	23.8	(14.0, 36.2)
Disease Control (CR+PR+SD)	**36**	**57.1**	**(44.0, 69.5)**
Progressive Disease (PD)	25	39.7	(27.6, 52.8)
Non-evaluable (NE)	2	3.2	(0.4, 11.0)

† Based on binomial exact confidence interval method. (Database Cutoff Date: 04SEP2018).

Response Type	Assessment Type‡	n†/N	ORR (95% CI)
Confirmed	IRC	21/63	33.3% (22.0, 46.3)
Confirmed	INV	24/63	38.1% (26.1, 51.2)
Confirmed and Unconfirmed Combined	IRC	21/63	33.3% (22.0, 46.3)
Confirmed and Unconfirmed Combined	INV	24/63	38.1% (26.1, 51.2)

† Number of Subjects who have complete or partial response.
‡ IRC= Independent radiologist, INV= Investigator review.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).

- DOR

코호트 A

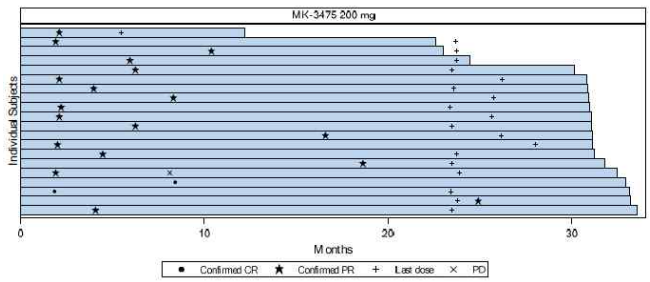
코호트 B

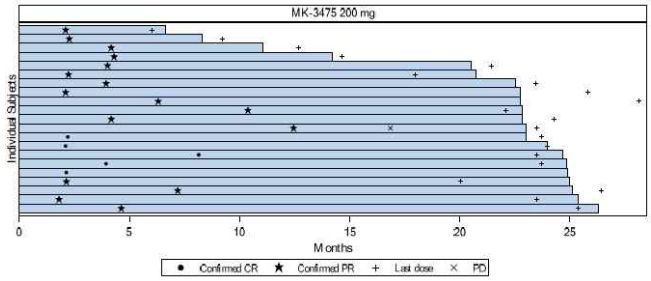
Response Evaluation	MK-3475 200 mg
	(N=61)
Number of Subjects with Response†	20
Time to Response† (Months)	
Mean (SD)	6.7 (6.4)
Median (Range)	4.3 (1.8 - 24.9)
Response Duration‡ (Months)	
Median (Range)	Not reached (6.2 - 31.3+)
Number (%‡) of Subjects with Response	
≥6 Months (%)	20(100.0)
≥12 Months (%)	17(95.0)
≥18 Months (%)	14(95.0)

† Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best objective response as confirmed complete response or partial response only.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).

Response Evaluation	MK-3475 200 mg
	(N=63)
Number of Subjects with Response†	21
Time to Response† (Months)	
Mean (SD)	4.4 (2.9)
Median (Range)	3.9 (1.8 - 12.5)
Response Duration‡ (Months)	
Median (Range)	Not reached (4.4 - 23.6+)
Number (%‡) of Subjects with Response	
≥6 Months (%)	19(95.2)
≥12 Months (%)	16(95.2)
≥18 Months (%)	11(95.2)

† Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best objective response as confirmed complete response or partial response only.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).



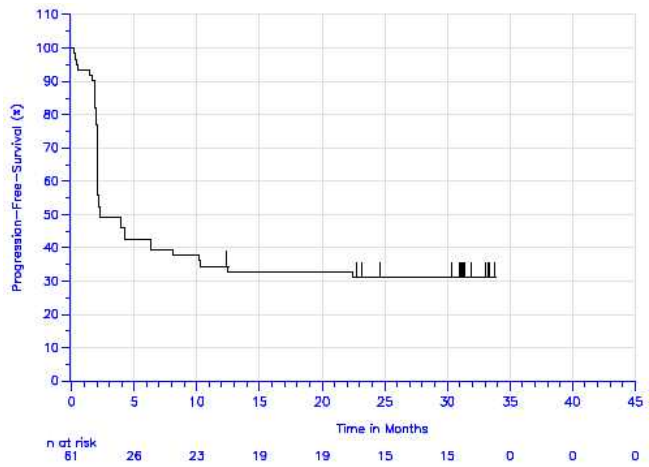


- PFS

코호트 A

	MK-3475 200 mg
Subjects in population	61
Number (%) of PFS Events	42 (68.9)
Person-Months	704
Event Rate/100 Person-Months (%)	6.0
Median PFS (Months)§	2.3
95% CI for Median PFS§	(2.1,8.1)
PFS rate at 6 Months in %§	42.6
PFS rate at 12 Months in %§	34.4
PFS rate at 24 Months in %§	31.0
PFS rate at 36 Months in %§	Not reached

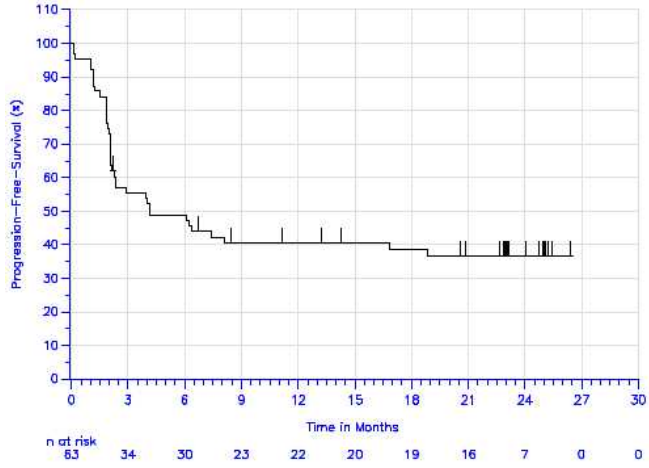
Progression-free survival is defined as time from first day of study treatment to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).



코호트 B

	MK-3475 200 mg
Subjects in population	63
Number (%) of PFS Events	39 (61.9)
Person-Months	612
Event Rate/100 Person-Months (%)	6.4
Median PFS (Months)§	4.1
95% CI for Median PFS§	(2.1,18.9)
PFS rate at 6 Months in %§	48.9
PFS rate at 12 Months in %§	40.6
PFS rate at 18 Months in %§	38.6
PFS rate at 24 Months in %§	36.5

Progression-free survival is defined as time from first day of study treatment to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).



- OS :

코호트 A

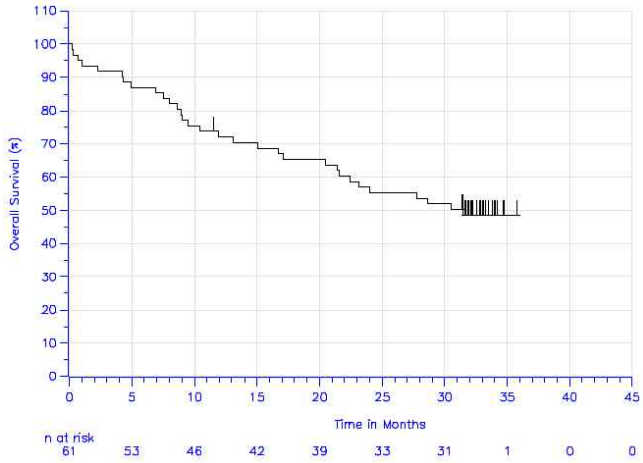
코호트 B

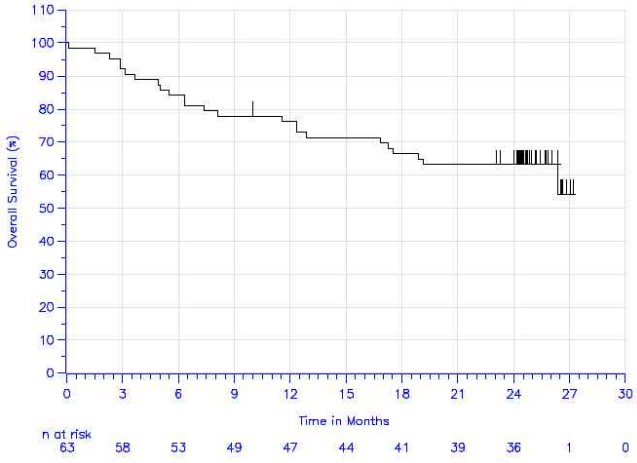
	MK-3475 200 mg
Subjects in population	61
Number (%) of Events	31 (50.8)
Person-Months	1373
Event Rate/100 Person-Months (%)	2.3
Median OS (Months)[§]	31.4
95% CI for Median OS[§]	(21.4,)
OS rate at 6 Months in % [§]	86.9
OS rate at 12 Months in % [§]	72.1
OS rate at 24 Months in % [§]	55.3
OS rate at 36 Months in % [§]	Not reached

OS: Overall survival
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).

	MK-3475 200 mg
Subjects in population	63
Number (%) of Events	24 (38.1)
Person-Months	1183
Event Rate/100 Person-Months (%)	2.0
Median OS (Months)[§]	Not reached
95% CI for Median OS[§]	(19.2,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	84.1
OS rate at 12 Months in % [§]	76.2
OS rate at 18 Months in % [§]	66.4
OS rate at 24 Months in % [§]	63.2

OS: Overall survival
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 04SEP2018).

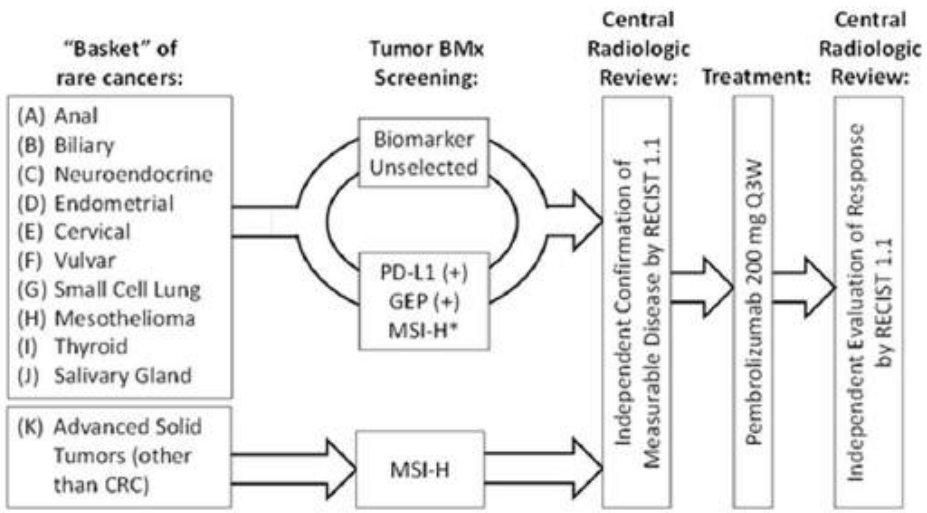




2) (KEYNOTE-158) 예측 바이오마커 검사를 받은 진행성 고형암 환자를 대상으로 펨브롤리주맙 단일요법의 유효성을 평가

- 단일군, 다기관, 다코호트, 제2상 임상시험
- 대상 환자 : 과거의 표준 1차 치료법에 실패한 적이 있는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진행성 고형암환자

  * 예측바이오마커(PD-L1발현, RNA기반 유전자 발현 프로파일, MSI)



- 선정기준

  18세이상, 이전에 표준 1차 치료의 경험이 있는 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 고형암.
- 투여요법 : 펨브롤리주맙 200mg Q3W을 질병 진행이나 수용불가능한 독성이 발생할 때까지 투여
- 등록된 환자 특성

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	233	
Gender		
Male	96	(41.2)
Female	137	(58.8)
Age (Years)		
< 65	146	(62.7)
>= 65	87	(37.3)
Mean	58.8	
SD	13.2	
Median	60.0	
Range	20 to 87	
Race		
American Indian Or Alaska Native	7	(3.0)
Asian	25	(10.7)
Black Or African American	6	(2.6)
Multiple	1	(0.4)
Black Or African American, White	1	(0.4)
White	193	(82.8)
Missing	1	(0.4)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	27	(11.6)
Not Hispanic Or Latino	185	(79.4)
Not Reported	21	(9.0)
Geographic Region		
US	35	(15.0)
Ex-US	198	(85.0)
ECOG		
[0] Normal Activity	113	(48.5)
[1] Symptoms, but ambulatory	120	(51.5)
Metastatic Staging		
MX	1	(0.4)
M0	10	(4.3)
M1	212	(91.0)
NULL	10	(4.3)

Brain Metastases Present		
Yes	4	(1.7)
No	229	(98.3)
Treatment Naïve (Y/N)		
Yes	5	(2.1)
No	228	(97.9)
Prior Adjuvant/Neoadjuvant Therapy		
Yes	55	(23.6)
No	173	(74.2)
NULL	5	(2.1)
Number of Prior Lines of Therapy		
0†	5	(2.1)
Adjuvant/Neoadjuvant/Definitive‡	2	(0.9)
1	87	(37.3)
2	61	(26.2)
3	41	(17.6)
4	16	(6.9)
5 or more	21	(9.0)
Sum of Target Lesions Measurable at Baseline (mm)		
Subjects with data	233	
Mean	90.4	
SD	74.4	
Median	65.8	
Range	10.2 to 394.5	

Prior Radiation Therapy		
Yes	108	(46.4)
No	125	(53.6)
Prior Surgery		
Yes	155	(66.5)
No	78	(33.5)
PD-L1 Status		
Positive	44	(18.9)
Negative	39	(16.7)
Not Evaluable	3	(1.3)
Missing	147	(63.1)

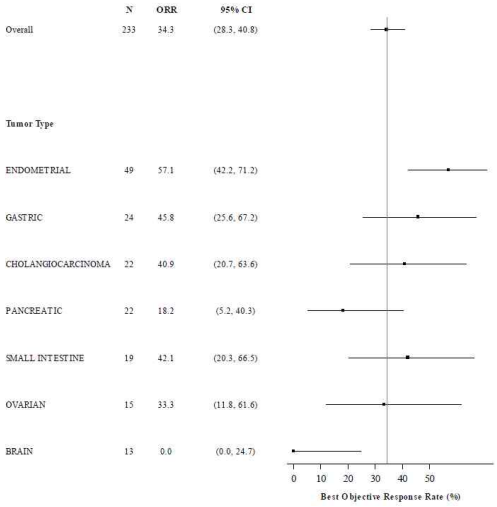
- ORR :

Response Evaluation	MK3475 200mg Q3W (N=233)		
	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	23	9.9	(6.4, 14.4)
Partial Response (PR)	57	24.5	(19.1, 30.5)
Objective Response (CR+PR)	**80**	**34.3**	**(28.3, 40.8)**
Stable Disease (SD)	42	18.0	(13.3, 23.6)
Progressive Disease (PD)	92	39.5	(33.2, 46.1)
Non-evaluable (NE)	2	0.9	(0.1, 3.1)
No Assessment	17	7.3	(4.3, 11.4)

Central radiology assessed responses per RECIST 1.1 (confirmed) are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the central radiology assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death

- 종양유형별 ORR

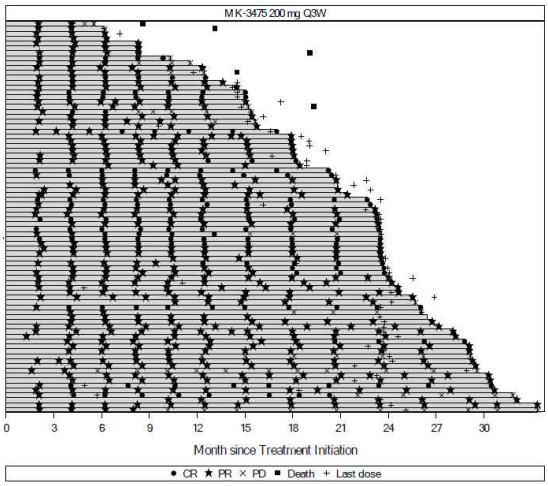
Tumor Type	N	Objective Response (CR+PR) n (%) 95% CI†	Complete Response (CR) n (%) 95% CI†	Partial Response (PR) n (%) 95% CI†	Stable Disease (SD) n (%) 95% CI†	Disease Control (CR+PR+SD) n (%) 95% CI†	Progressive Disease (PD) n (%) 95% CI†	Non-evaluable (NE) n (%) 95% CI†	No Assessment n (%) 95% CI†
ENDOMETRIAL	49	28 (57.1) (42.2, 71.2)	8 (16.3) (7.3, 29.7)	20 (40.8) (27.0, 55.8)	8 (16.3) (7.3, 29.7)	36 (73.5) (58.9, 85.1)	11 (22.4) (11.8, 36.6)	1 (2.0) (0.1, 10.9)	1 (2.0) (0.1, 10.9)
GASTRIC	24	11 (45.8) (25.6, 67.2)	4 (16.7) (4.7, 37.4)	7 (29.2) (12.6, 51.1)	4 (16.7) (4.7, 37.4)	15 (62.5) (40.6, 81.2)	6 (25.0) (9.8, 46.7)	1 (4.2) (0.1, 21.1)	2 (8.3) (1.0, 27.0)
CHOLANGIOCARCINOMA	22	9 (40.9) (20.7, 63.6)	2 (9.1) (1.1, 29.2)	7 (31.8) (13.9, 54.9)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	12 (54.5) (32.2, 75.6)	8 (36.4) (17.2, 59.3)	0 (0.0) (0.0, 15.4)	2 (9.1) (1.1, 29.2)
PANCREATIC	22	4 (18.2) (5.2, 40.3)	1 (4.5) (0.1, 22.8)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	7 (31.8) (13.9, 54.9)	8 (36.4) (17.2, 59.3)	0 (0.0) (0.0, 15.4)	7 (31.8) (13.9, 54.9)
SMALL INTESTINE	19	8 (42.1) (20.3, 66.5)	3 (15.8) (3.4, 39.6)	5 (26.3) (9.1, 51.2)	5 (26.3) (9.1, 51.2)	13 (68.4) (43.4, 87.4)	5 (26.3) (9.1, 51.2)	0 (0.0) (0.0, 17.6)	1 (5.3) (0.1, 26.0)
OVARIAN	15	5 (33.3) (11.8, 61.6)	3 (20.0) (4.3, 48.1)	2 (13.3) (1.7, 40.5)	1 (6.7) (0.2, 31.9)	6 (40.0) (16.3, 67.7)	8 (53.3) (26.6, 78.7)	0 (0.0) (0.0, 21.8)	1 (6.7) (0.2, 31.9)
BRAIN	13	0 (0.0) (0.0, 24.7)	0 (0.0) (0.0, 24.7)	0 (0.0) (0.0, 24.7)	2 (15.4) (1.9, 45.4)	2 (15.4) (1.9, 45.4)	10 (76.9) (46.2, 95.0)	0 (0.0) (0.0, 24.7)	1 (7.7) (0.2, 36.0)
SARCOMA	9	3 (33.3) (7.5, 70.1)	0 (0.0) (0.0, 33.6)	3 (33.3) (7.5, 70.1)	2 (22.2) (2.8, 60.0)	5 (55.6) (21.2, 86.3)	3 (33.3) (7.5, 70.1)	0 (0.0) (0.0, 33.6)	1 (11.1) (0.3, 48.2)
NEUROENDOCRINE	7	1 (14.3) (0.4, 57.9)	0 (0.0) (0.0, 41.0)	1 (14.3) (0.4, 57.9)	2 (28.6) (3.7, 71.0)	3 (42.9) (9.9, 81.6)	4 (57.1) (18.4, 90.1)	0 (0.0) (0.0, 41.0)	0 (0.0) (0.0, 41.0)
CERVICAL	6	1 (16.7) (0.4, 64.1)	0 (0.0) (0.0, 45.9)	1 (16.7) (0.4, 64.1)	1 (16.7) (0.4, 64.1)	2 (33.3) (4.3, 77.7)	4 (66.7) (22.3, 95.7)	0 (0.0) (0.0, 45.9)	0 (0.0) (0.0, 45.9)
PROSTATE	6	0 (0.0) (0.0, 45.9)	0 (0.0) (0.0, 45.9)	0 (0.0) (0.0, 45.9)	2 (33.3) (4.3, 77.7)	2 (33.3) (4.3, 77.7)	4 (66.7) (22.3, 95.7)	0 (0.0) (0.0, 45.9)	0 (0.0) (0.0, 45.9)
ADRENOCORTICAL	5	1 (20.0) (0.5, 71.6)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	1 (20.0) (0.5, 71.6)	1 (20.0) (0.5, 71.6)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	1 (20.0) (0.5, 71.6)
BREAST	5	0 (0.0) (0.0, 52.2)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	1 (20.0) (0.5, 71.6)	1 (20.0) (0.5, 71.6)	4 (80.0) (28.4, 99.5)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	0 (0.0) (0.0, 52.2)
THYROID	5	1 (20.0) (0.5, 71.6)	1 (20.0) (0.5, 71.6)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	3 (60.0) (14.7, 94.7)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	0 (0.0) (0.0, 52.2)
UROTHELIAL	5	2 (40.0) (5.3, 85.3)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	2 (40.0) (5.3, 85.3)	3 (60.0) (14.7, 94.7)	0 (0.0) (0.0, 52.2)	0 (0.0) (0.0, 52.2)
MESOTHELIOMA	4	0 (0.0) (0.0, 60.2)	0 (0.0) (0.0, 60.2)	0 (0.0) (0.0, 60.2)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	3 (75.0) (19.4, 99.4)	0 (0.0) (0.0, 60.2)	0 (0.0) (0.0, 60.2)
SCLC	4	2 (50.0) (6.8, 93.2)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	3 (75.0) (19.4, 99.4)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	0 (0.0) (0.0, 60.2)	0 (0.0) (0.0, 60.2)
RENAL	3	0 (0.0) (0.0, 70.8)	0 (0.0) (0.0, 70.8)	0 (0.0) (0.0, 70.8)	1 (33.3) (0.8, 90.6)	1 (33.3) (0.8, 90.6)	2 (66.7) (9.4, 99.2)	0 (0.0) (0.0, 70.8)	0 (0.0) (0.0, 70.8)
SALIVARY	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	0 (0.0) (0.0, 84.2)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	0 (0.0) (0.0, 84.2)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	0 (0.0) (0.0, 84.2)	0 (0.0) (0.0, 84.2)
ANAL	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
HNSCC	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
NASOPHARYNGEAL	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
RETROPERITONEAL	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
TESTICULAR	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
TONSIL	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
VAGINAL	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)
VULVAR	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0 (0.0) (0.0, 97.5)



- DOR 아직 도달하지 않음

	MK-3475 200 mg Q3W (N=233)
Number of subjects with response†	80
Time to Response (months)	
Mean (SD)	3.0 (1.9)
Median (Range)	2.1 (1.3-10.6)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (2.9 - 31.3+)
Number (%‡) of Subjects with Extended Response Duration:	
≥6 months	73 (93.7)
≥9 months	66 (88.4)
≥12 months	58 (86.9)
≥15 months	44 (81.8)
≥18 months	40 (79.9)
≥21 months	30 (77.6)
≥24 months	14 (77.6)

† Includes subjects with confirmed complete response or partial response.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).



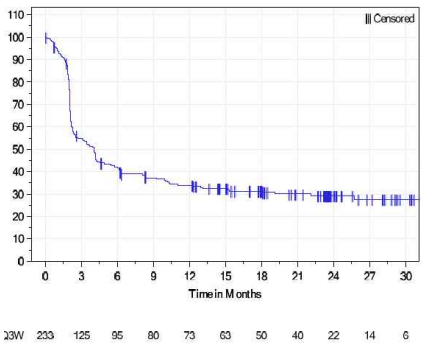
Tumor Type	N	Number of Subjects with Response†	Time to Response† (Months)		Response Duration‡ (Months)
			Mean (SD)	Median (Range)	Median (Range)
ENDOMETRIAL	49	28	3.8 (2.7)	2.3 (1.3-10.6)	NR (2.9 - 27.0+)
GASTRIC	24	11	3.0 (1.0)	2.4 (1.9-4.2)	NR (6.3 - 28.4+)
CHOLANGIOCARCINOMA	22	9	3.0 (1.1)	2.4 (1.9-4.2)	NR (4.1+ - 24.9+)
PANCREATIC	22	4	2.0 (0.1)	2.1 (1.9-2.1)	13.4 (8.1 - 16.0+)
SMALL INTESTINE	19	8	2.6 (1.0)	2.1 (1.9-4.2)	NR (4.3+ - 31.3+)
OVARIAN	15	5	2.4 (1.0)	2.0 (1.8-4.2)	NR (4.2 - 20.7+)
BRAIN	13	0	-	-	-
SARCOMA	9	3	2.5 (1.2)	2.1 (1.6-3.9)	NR (4.2 - 14.0+)
NEUROENDOCRINE	7	1	1.9 (.)	1.9 (1.9-1.9)	NR (10.4+ - 10.4+)
CERVICAL	6	1	1.9 (.)	1.9 (1.9-1.9)	NR (25.3+ - 25.3+)
PROSTATE	6	0	-	-	-
ADRENOCORTICAL	5	1	8.1 (.)	8.1 (8.1-8.1)	4.2 (4.2 - 4.2)
BREAST	5	0	-	-	-
THYROID	5	1	2.1 (.)	2.1 (2.1-2.1)	8.2 (8.2 - 8.2)
UROTHELIAL	5	2	1.9 (0.1)	1.9 (1.8-2.0)	NR (21.5+ - 27.3+)
MESOTHELIOMA	4	0	-	-	-
SCLC	4	2	2.0 (0.1)	2.0 (1.9-2.1)	NR (20.0 - 26.2+)
RENAL	3	0	-	-	-
SALIVARY	2	1	1.9 (.)	1.9 (1.9-1.9)	NR (28.8+ - 28.8+)
ANAL	1	0	-	-	-
HNSCC	1	0	-	-	-
NASOPHARYNGEAL	1	0	-	-	-
RETROPERITONEAL	1	1	2.1 (.)	2.1 (2.1-2.1)	NR (6.2+ - 6.2+)
TESTICULAR	1	0	-	-	-
TONSIL	1	1	2.0 (.)	2.0 (2.0-2.0)	NR (22.0+ - 22.0+)
VAGINAL	1	1	1.9 (.)	1.9 (1.9-1.9)	NR (4.3+ - 4.3+)
VULVAR	1	0	-	-	-

† Includes subjects with confirmed complete response or partial response.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment. NR = Not Reached.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

- PFS : PFS 중앙값은 4.1개월(95% CI: 2.4, 4.9)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=233)
Number (%) of PFS Events	160 (68.7)
Person-Months	2061
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.8
Median PFS (Months)§	4.1
95% CI for Median PFS§	(2.4, 4.9)
PFS rate at 6 Months in %§	42.1
PFS rate at 12 Months in %§	33.9
PFS rate at 18 Months in %§	31.3
PFS rate at 24 Months in %§	29.3
PFS rate at 30 Months in %§	27.5

Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).



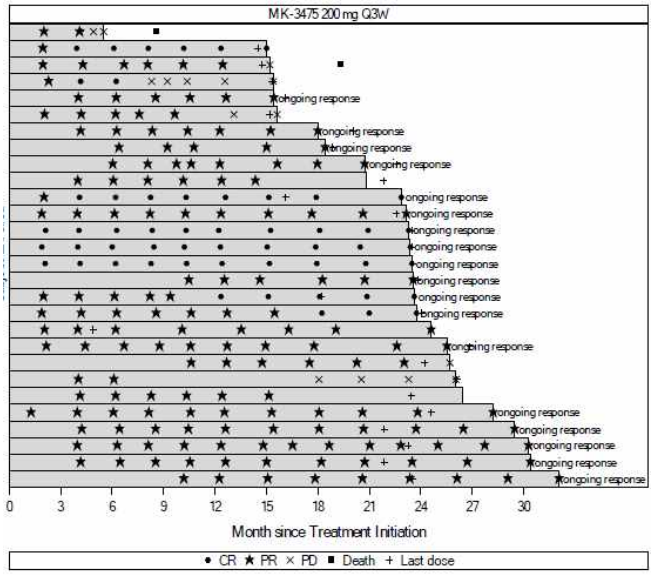
- OS : OS 중앙값은 23.5개월(95% CI: 13.5, NR)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=233)
Death (%)	113 (48.5)
Median Survival (Months)§	23.5
95% CI for Median Survival§	(13.5,NR)
OS rate at 6 Months in %§	72.4
OS rate at 12 Months in %§	60.7
OS rate at 18 Months in %§	53.7
OS rate at 24 Months in %§	48.9
OS rate at 30 Months in %§	46.7

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

- 암종별 반응율 및 반응지속기간

자궁내막암	위암
49명 중 28명, 57.1% (95%CI 42.2, 71.2)	24명중 11명, 45.8% (95%CI 25.6, 67.2)

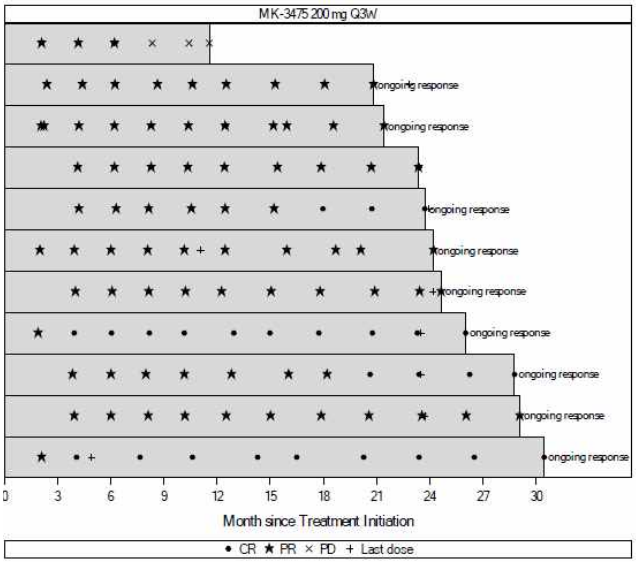


	MK-3475 200 mg Q3W (N=49)
Number (%) of PFS Events	24 (49.0)
Person-Months	680
Event Rate/100 Person-Months (%)	3.5
Median PFS (Months)§	25.7
95% CI for Median PFS§	(4.9, .)
PFS rate at 6 Months in %§	64.6
PFS rate at 12 Months in %§	58.4
PFS rate at 18 Months in %§	53.8
PFS rate at 24 Months in %§	51.1
PFS rate at 30 Months in %§	42.6

Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=49)
Death (%)	16 (32.7)
Median Survival (Months)§	Not reached
95% CI for Median Survival§	(27.2,NR)
OS rate at 6 Months in %§	85.7
OS rate at 12 Months in %§	73.5
OS rate at 18 Months in %§	71.4
OS rate at 24 Months in %§	69.1
OS rate at 30 Months in %§	64.2

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).



	MK-3475 200 mg Q3W (N=24)
Number (%) of PFS Events	13 (54.2)
Person-Months	309
Event Rate/100 Person-Months (%)	4.2
Median PFS (Months)§	11.0
95% CI for Median PFS§	(2.1, .)
PFS rate at 6 Months in %§	56.5
PFS rate at 12 Months in %§	47.8
PFS rate at 18 Months in %§	43.5
PFS rate at 24 Months in %§	43.5
PFS rate at 30 Months in %§	43.5

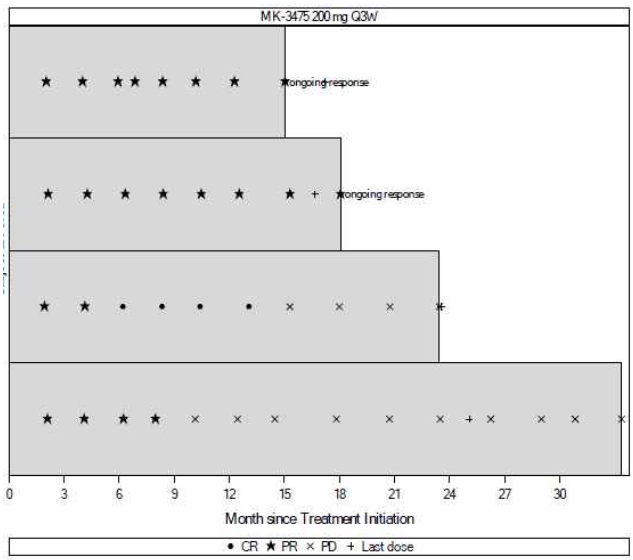
Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=24)
Death (%)	9 (37.5)
Median Survival (Months)§	Not reached
95% CI for Median Survival§	(7.2,NR)
OS rate at 6 Months in %§	73.9
OS rate at 12 Months in %§	65.2
OS rate at 18 Months in %§	60.9
OS rate at 24 Months in %§	60.9
OS rate at 30 Months in %§	60.9

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

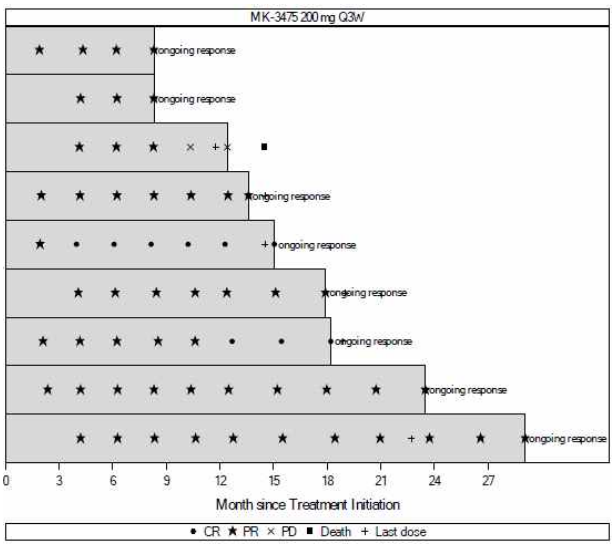
췌장암

22명 중 4명 18.2%(95%CI 5.2, 40.3)



담도암

22명 중 9명, 40.9% (95%CI 20.7, 63.6)



	MK-3475 200 mg Q3W (N=22)
Number (%) of PFS Events	19 (86.4)
Person-Months	95
Event Rate/100 Person-Months (%)	20.0
Median PFS (Months)§	2.1
95% CI for Median PFS§	(1.9, 3.4)
PFS rate at 6 Months in % §	20.8
PFS rate at 12 Months in % §	15.6
PFS rate at 18 Months in % §	7.8
PFS rate at 24 Months in % §	Not reached

Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=22)
Death (%)	17 (77.3)
Median Survival (Months)§	4.0
95% CI for Median Survival§	(2.1,9.8)
OS rate at 6 Months in % §	36.4
OS rate at 12 Months in % §	22.7
OS rate at 18 Months in % §	22.7
OS rate at 24 Months in % §	22.7
OS rate at 30 Months in % §	22.7

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=22)
Number (%) of PFS Events	14 (63.6)
Person-Months	182
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.7
Median PFS (Months)§	4.2
95% CI for Median PFS§	(2.1, .)
PFS rate at 6 Months in % §	45.5
PFS rate at 12 Months in % §	34.1
PFS rate at 18 Months in % §	34.1
PFS rate at 24 Months in % §	34.1
PFS rate at 30 Months in % §	Not reached

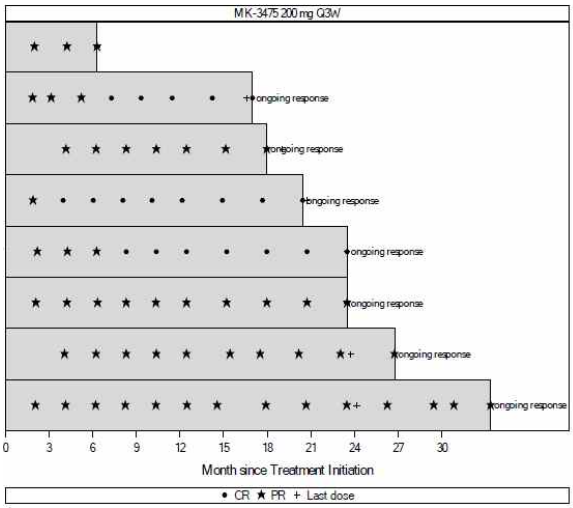
Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=22)
Death (%)	11 (50.0)
Median Survival (Months)§	24.3
95% CI for Median Survival§	(6.5,NR)
OS rate at 6 Months in % §	81.8
OS rate at 12 Months in % §	61.9
OS rate at 18 Months in % §	50.6
OS rate at 24 Months in % §	50.6
OS rate at 30 Months in % §	38.0

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

소장암

19명 중 8명 42.1%(95%CI 20.3, 66.5)



	MK-3475 200 mg Q3W (N=19)
Number (%) of PFS Events	10 (52.6)
Person-Months	227
Event Rate/100 Person-Months (%)	4.4
Median PFS (Months)§	9.2
95% CI for Median PFS§	(2.3, .)
PFS rate at 6 Months in % §	57.9
PFS rate at 12 Months in % §	46.3
PFS rate at 18 Months in % §	46.3
PFS rate at 24 Months in % §	46.3
PFS rate at 30 Months in % §	46.3

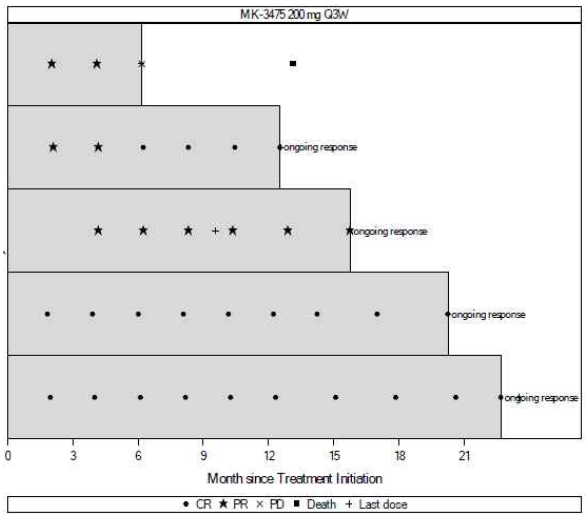
Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=19)
Death (%)	8 (42.1)
Median Survival (Months)§	Not reached
95% CI for Median Survival§	(10.6,NR)
OS rate at 6 Months in % §	89.5
OS rate at 12 Months in % §	73.7
OS rate at 18 Months in % §	63.2
OS rate at 24 Months in % §	55.3
OS rate at 30 Months in % §	55.3

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

난소암

15명 중 5명, 33.3% (95%CI 11.8, 61.6)



	MK-3475 200 mg Q3W (N=15)
Number (%) of PFS Events	11 (73.3)
Person-Months	100
Event Rate/100 Person-Months (%)	11.0
Median PFS (Months)§	2.3
95% CI for Median PFS§	(1.9, 6.2)
PFS rate at 6 Months in % §	33.3
PFS rate at 12 Months in % §	26.7
PFS rate at 18 Months in % §	26.7
PFS rate at 24 Months in % §	Not reached

Progression-free survival is defined as time from date of first dose to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

	MK-3475 200 mg Q3W (N=15)
Death (%)	5 (33.3)
Median Survival (Months)§	Not reached
95% CI for Median Survival§	(3.8,NR)
OS rate at 6 Months in % §	73.3
OS rate at 12 Months in % §	73.3
OS rate at 18 Months in % §	64.2
OS rate at 24 Months in % §	64.2

OS: Overall survival.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

Brain

	MK-3475 200 mg Q3W (N=13)
Death (%)	12 (92.3)
Median Survival (Months)[§]	5.6
95% CI for Median Survival[§]	(1.5,16.2)
OS rate at 6 Months in %[§]	46.2
OS rate at 12 Months in %[§]	30.8
OS rate at 18 Months in %[§]	10.3

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
NR = Not Reached
(Database Cutoff Date: 06DEC2018).

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

1) (KEYNOTE-016) 고도-MSI와 MSS 결장직장암 환자, 그리고 고도-MSI 비-결장직장암 환자를 대상으로 pembrolizumab (MK-3475) 단독요법을 평가

- 대상 환자 : 화학요법 한 가지와 (PD-1을 기반으로 하지 않는) 면역요법 한 가지를 받은 MSS 환자 한 명을 제외하고는 모든 결장직장암 환자가 세 가지 이상(중앙값=4)의 화학요법으로 치료받은 경험이 있음
- 투여요법 : pembrolizumab (MK-3475) 10 mg/kg을 이용한 치료를 2주마다 받음

유효성

	MSI-H CRC	MSS CRC	MSI-H 비-CRC
반응 유형 – 환자 수(%)	13	25	10
완전반응[1]	0 (0)	0 (0)	1 (10)
부분반응[2]	8 (62)	0 (0)	5 (50)
안정질병(12주)	4 (30)	4 (16)	1 (10)
질병진행	1 (8)	14 (56)	2 (20)
평가불가[3]	0 (0)	7 (28)	1 (10)
객관적 반응률	62%	0%	60%
95% CI	32-86	0-14	26-88
질병조절률[4]	92%	16%	70%
95% CI	64-100	5-36	35-93

[1] 고도-MSI 비-결장직장암 코호트의 자궁내막암 환자 한 명은 처음에 PR이었으나 이후에 CR을 달성했다.
[2] 고도-MSI 결장직장암 코호트의 결장직장암 환자 8명과 고도-MSI 비-결장직장암 코호트의 환자 5명(자궁내막암, 쌍대부암, 십이지장암, 담관암, 위암)이 PR을 달성했다.
[3] 임상적 진행으로 인해 12주 시점의 스캔을 실시하지 않은 시험대상자는 평가불가능 환자로 간주했다. MSS 결장직장암 코호트 환자 7명과 고도-MSI 비-결장직장암 코호트 환자 1명은 평가불가능 환자로 밝혀졌다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 통합임상시험결과(KN158, 164)의 유효성 자료

Response Evaluation	Total (N=357)	
	n (%)	95% CI†
Complete Response (CR)	30 (8.4)	(5.7, 11.8)
Partial Response (PR)	91 (25.5)	(21.0, 30.3)
Objective Response (CR+PR)	**121 (33.9)**	**(29.0, 39.1)**
Stable Disease (SD)	68 (19.0)	(15.1, 23.5)
Disease Control (CR+PR+SD)	**189 (52.9)**	**(47.6, 58.2)**
Progressive Disease (PD)	145 (40.6)	(35.5, 45.9)
Non-evaluable (NE)	6 (1.7)	(0.6, 3.6)
No Assessment	17 (4.8)	(2.8, 7.5)

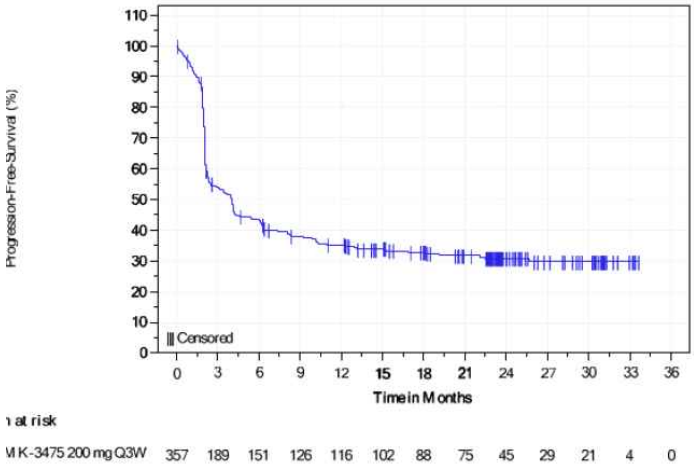
† Based on binomial exact confidence interval method. Only confirmed responses are included.
Subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN158 with MSI-H tumors and KN164 are included.
'No Assessment' counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the IRC assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.
KN158 Database Cutoff Date: 06DEC2018
KN164 Database Cutoff Date: 04SEP2018

Response Evaluation	Total (N=357)
Number of Subjects with Response†	121
Time to Response† (months)	
Mean (SD)	3.9 (3.5)
Median (Range)	2.1 (1.3-24.9)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (2.9 - 31.3+)
Number of Subjects with Response ≥ 6 months (%)	112 (92.6)
Kaplan-Meier estimate (%)	(95.8)
Number of Subjects with Response ≥ 12 months (%)	91 (75.2)
Kaplan-Meier estimate (%)	(89.6)
Number of Subjects with Response ≥ 18 months (%)	65 (53.7)
Kaplan-Meier estimate (%)	(85.1)

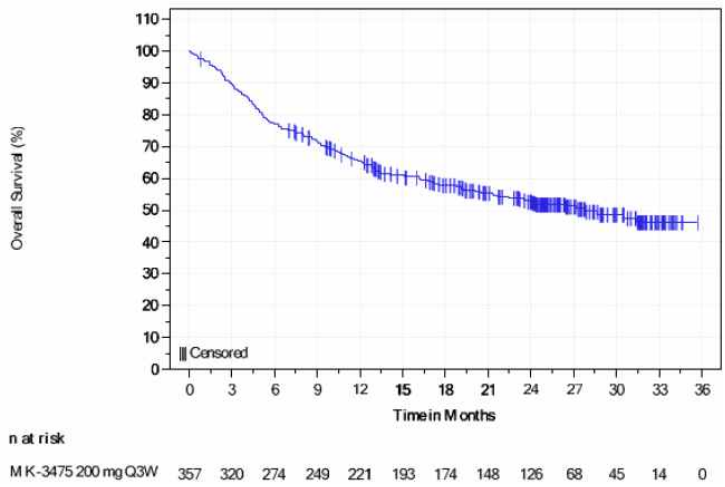
† Includes subjects with confirmed complete response or partial response.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment. NR = Not Reached.
KN158 Database Cutoff Date: 06DEC2018
KN164 Database Cutoff Date: 04SEP2018

	MK-3475 200 mg Q3W (N=357)
Number (%) of PFS Events	241 (67.5)
Person-Months	3378
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.1
Median PFS (Months)§	4.0
95% CI for Median PFS§	(2.5,4.3)
PFS rate at 6 Months in % §	43.4
PFS rate at 12 Months in % §	35.2
PFS rate at 18 Months in % §	32.9
PFS rate at 24 Months in % §	30.8

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. KN158 Database Cutoff Date: 06DEC2018
KN164 Database Cutoff Date: 04SEP2018



	MK-3475 200 mg Q3W (N=357)
Death (%)	168 (47.1)
Median Survival (Months)§	27.8
95% CI for Median Survival§	(21.3,NR)
OS rate at 6 Months in % §	77.0
OS rate at 12 Months in % §	65.4
OS rate at 18 Months in % §	58.0
OS rate at 24 Months in % §	52.4
OS: Overall survival. § From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. NR: Not Reached. KN158 Database Cutoff Date: 06DEC2018 KN164 Database Cutoff Date: 04SEP2018	



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

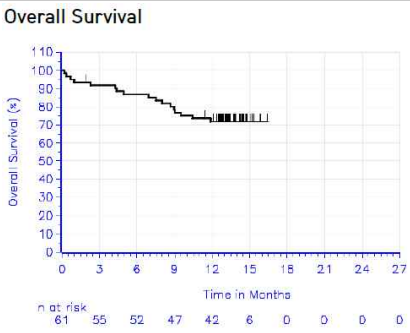
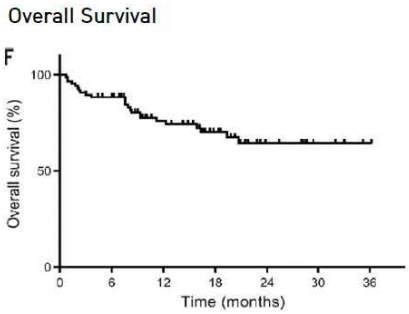
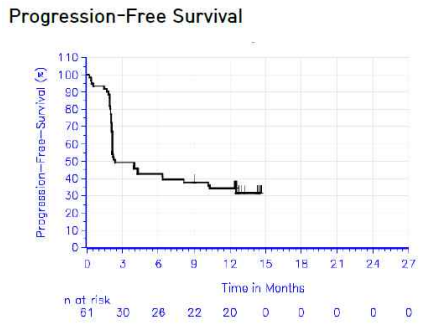
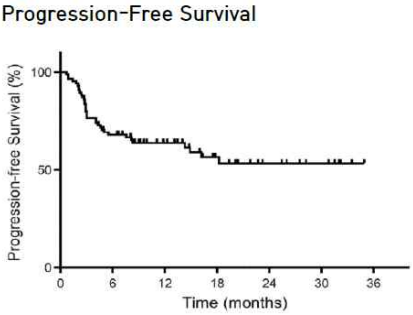
- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암

- KN-164임상시험 결과

- 2차 요법 이후 치료환자(3차요법, 코호트 A) 61명에서의 반응률이 32.8% (95%CI 21.3-46.0%)를 보였음
- 1차 요법 이후 치료환자(2차요법, 코호트 B) 63명에서의 반응률이 33.3% (95%CI 22.0, 46.3%)를 보였음

	키트루다(펨브롤리주맙)	
	코호트 A 61명(단독군) 3차요법	코호트 B 63명(단독군) 2차요법
ORR	20명 32.8% (95%CI 21.3, 46.0)	20명 33.3% (95%CI 22, 46.3)
DOR	NR (6.2-31.3+)	NR (4.4 -23.6+)
OS	31.4개월 (21.4, NR) OS rate at 12 Month 72.1% OS rate at 24 Month 55.3%	NR (19.2, NR) OS rate at 12 Month 76.2% OS rate at 24 Month 63.2%
		
PFS	median PFS 2.3 (2.1-8.1) PFS rate at 6 Month 42.6% PFS rate at 12 Month 34.4%	median PFS 4.1 (2.1, 18.9) PFS rate at 6 Month 48.9% PFS rate at 12 Month 40.6%
		

2) KEYNOTE-158 임상시험 결과

- 27개 암종, 233명에서의 치료적 탐색결과를 제출함
  - 전체 반응률 34.3%(95%CI 28.3, 40.8)로 반응기간(DOR)은 아직 도달하지 않았으나, 2.9개월~31.3+개월의 반응기간을 보였음
  - 전체 무진행생존기간의 경우 4.1개월(95%CI 2.4, 4.9)개월의 결과를 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기허가된 적응증에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사한 결과였음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

[방광암]

- 미국 2020.1.8.

[MSI-H암]

- 미국 2017.5.23.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음