

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025.04.01.		접수번호	20250057581	
신청구분	자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)				
신청인 (회사명)	한국엠에스디(주)				
제품명	키트루다피하주사(팜브롤리주맵,유전자재조합)				
주성분명 (원료의약품등록 번호)	팜브롤리주맵				
제조/수입 품목	☐ 제조	☒ 수입	전문/일반	☒ 전문	☐ 일반
제형/함량	용액주사제 1 바이알(2.4 밀리리터) 중 팜브롤리주맵 395 밀리그램 1 바이알(4.8 밀리리터) 중 팜브롤리주맵 790 밀리그램				
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.19.			
	효능·효과	붙임 참조			
	용법·용량	붙임 참조			
	사용상의 주의사항	붙임 참조			
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조			
	제조원	붙임 참조			
	허가조건	붙임 참조			
국외 허가현황	미국 : 2025.09.19. / 유럽 : 2025.11.19.				
허가부서	바이오의약품허가과		허가담당자	방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장	
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과		심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (기시) 송민지 심사원 (최경민 주무관), 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 신용관 주무관, 천세경 사무관, 안광수 과장	
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과		GMP 담당자	윤아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

흑색종

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료
2. 완전 절제술을 받은 IIB기, IIC기 또는 III기 흑색종 환자의 수술 후 보조요법(adjutant) 치료

비소세포폐암

1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법
2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법
3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료
4. PD-L1 발현 양성(TPS≥1%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.
5. 절제 가능한(종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjutant)으로 단독 요법
6. 절제술과 백금 기반 화학요법제 치료를 받은 IB 기(T2a ≥4cm), II기 또는 IIIA기 비소세포폐암 환자에서의 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 단독 요법

악성 흉막 중피종

수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법

두경부암

1. PD-L1 발현 양성(CPS≥1)으로서, 절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 단독요법, 이어서 수술 후 보조요법(adjutant)으로 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용 요법, 이후 단독 요법
2. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서
 - PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score (CPS)≥1)인 환자에서의 단독 요법
 - 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법
3. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법

전형적 호지킨 림프종

자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 환자의 치료

요로상피암

1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 1차 치료로서 엔포투맙베도틴과의 병용 요법
2. 백금 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료
3. 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
4. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

위암

1. PD-L1 발현 양성(CPS $\geq$ 1)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1차 치료로서 트라스투주맙과 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법과의 병용 요법
2. 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 음성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1차 치료로서 플루오로피리미딘 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법

식도암

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

신세포암

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

자궁내막암

1. 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀과의 병용 요법
2. 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암

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

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암

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

삼중음성 유방암

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

자궁경부암

1. FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자의 치료로서 화학방사선요법과의 병용 요법
2. PD-L1 발현 양성(CPS $\geq$ 1)이며 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자의 치료로서 베바시주마를 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법과의 병용 요법

담도암

수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 켄시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법

간세포암

이전에 PD-1/PD-L1 요법을 제외한 전신 요법으로 치료 받은 B형 간염 관련 간세포암 환자의 치료

○ 용법·용량

환자선택

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다.

단독 요법

- 진행성 비소세포폐암
- 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암
- 절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암

병용 요법

- 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암
- 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암
- 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm 위에 위치)
- 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암
- 절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암

PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료 기기를 사용하여 평가한다.

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다(14. 임상시험 정보 항 참고).

- 이전의 치료를 받은 후 진행한 암(자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암 및 담도암)
- 수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암

중요한 용법·용량 정보

이 약은 피하주사로만 투여하여야 한다. 정맥 주사해서는 안 된다.

- 투약 오류를 방지하기 위해 조제해 투여하는 약이 키트루다 정맥주사가 아닌 피하주사용이 맞는지 바이알 라벨을 확인해야 한다.
- 권장용량과 투여경로가 다르므로, 이 약은 정맥주사용으로 사용할 수 없고 키트루다 정맥주사는 피하주사용으로 사용할 수 없다.
- 키트루다 정맥주사를 투여하는 환자는 다음 예정된 투약일부터 피하주사용인 이 약으로 교차하여 투여할 수 있다.
- 이 약을 투여하는 환자는 다음 예정된 투약일로부터 키트루다 정맥주사로 교차하여 투여할 수 있다.

이 약은 허벅지 또는 복부에만 피하주사로 투여해야 한다.

이 약은 전문 의료인에 의해 투여되어야 한다.

권장용량

이 약을 약 1분(펨브롤리주맵 395 mg을 포함한 2.4 mL) 또는 2분(펨브롤리주맵 790 mg을 포함한 4.8 mL)에 걸쳐 허벅지 또는 복부에 피하주사한다.

이 약의 권장용량은 다음 중 하나를 따른다:

- 395 mg을 매 3주마다 투여 또는
- 790 mg을 매 6주마다 투여

병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 처방정보를 참고한다. (사용상의 주의사항 14. 임상 시험 정보 항 참고) 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.

이 약과 엔포투맵베도틴을 병용 투여하는 요로상피암 환자에서 같은 날 병용 투여하는 경우, 이 약을 엔포투맵베도틴 다음으로 투여하여야 한다.

이 약과 엔포투맵베도틴을 병용 투여하는 요로상피암 환자에서 엔포투맵베도틴의 권장 초회 용량은 1.25mg/kg (≥ 100 kg 환자에서 최대 125mg)으로 21일 주기의 1일차와 8일차에 정맥 투여하며, 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6주 이상의 간격으로 초기 투여용량인 5 mg을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 및 신세포암 환자에서 렌바티닙의 권장 투여 용량은 1 일 1회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

이 약은 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

흑색종, 비소세포폐암 또는 신세포암의 수술 후 보조요법(adjutant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjutant) 치료 시,

수술 전 보조요법으로서 이 약을 항암화학요법과 병용하여 12주 동안 또는 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하고, 이어서 수술 후 보조요법으로서 이 약을 단독으로 39주 동안 또는 질병 재발이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

고위험 조기 삼중음성 유방암

수술 전 보조요법(neoadjuvant): 이 약을 항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 395 mg으로 8회 또는 매 6주마다 790 mg으로 4회 투여한다.

수술 후 보조요법(adjuvant): 이 약을 단독으로 매 3주마다 395 mg으로 9회 또는 매 6주마다 790 mg으로 5회 투여한다.

수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 질병의 진행 또는 이 약과 관련된 허용 불가능한 독성을 경험한 경우 이 약의 투여를 중단한다.

절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암

이 약을 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로서 단독요법으로 매 3주마다 395mg 2회 또는 매 6주마다 790mg 1회 또는 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선 요법과의 병용요법으로 매 3주마다 395mg 3회 또는 매 6주마다 790mg 2회 투여한다. 이후 단독 요법으로 매 3주마다 395mg 12회 또는 매 6주마다 790mg 6회 또는 질병 재발이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

용량조절

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

표1. 용량 조절 권장사항(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참고)

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역-매개 폐염증	중등증(2등급)	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)	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)	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)	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/비-간세포암(non-HCC) 엑시티닙과의 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	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 간염/간세포암(HCC)	AST 또는 ALT의 기저치가 정상 상한치의 2배 미만이고, AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배 이상으로 증가하는 경우; AST 또는 ALT의 기저치가 정상 상한치의 2배 이상이고, AST 또는 ALT가 기저치의 3배를 초과하는 경우; 또는 기저치에 관계 없이 AST 또는 ALT>500U/L인 경우	0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	총 빌리루빈의 기저치가 1.5mg/dL를 넘지 않고, 총 빌리루빈이 2mg/dL를 초과하는 경우; 총 빌리루빈의 기저치가 1.5mg/dL 이상이고, 총 빌리루빈이 기저치의 2배 이상으로 증가하는 경우; 또는 기저치에 관계 없이 총 빌리루빈이 3.0mg/dL를 초과하는 경우	
	ALT가 정상 상한치의 20배를 초과하는 경우; Child Pugh 점수가 9점 이상인 경우; 문맥 고혈압을 암시하는 위장관계 출혈; 복수; 또는 간성 뇌 병증	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사증(TEN)	중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사증(TEN)이 의심되는 경우	0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사증(TEN)이 확진된 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 면역-매개 약물이상반응	중증도와 이상사례의 유형에 따라(2등급 또는 3등급)	0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군	이 약의 투여를 영구 중단한다.
	생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
주입 관련 반응	중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.		

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

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

이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:

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

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

활성 자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

이 약의 허가된 적응증(효능효과 항 참고)에 대한 안전성은 이 약과 백금 화학요법 병용 연구(MK-3475A-D77) 및 키트루다 정맥주사의 여러 암종에 대해 적절하고 잘 통제된 단독 혹은 병용 연구에서 확립되었다.

이 약

MK-3475A-D77 연구는 이전에 치료 경험이 없고 EGFR, ALK 또는 ROS1 유전적 변이가 없는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 이 약과 키트루다 정맥주사를 비교하여 약동학, 유효성 및 안전성을 평가한 다기관, 무작위 배정, 공개, 활성 대조군 연구이다. 총 377명의 환자가 매 6주마다 이 약 790 mg을 백금 기반 화학요법과 병용하여 투여 받거나(n=251) 또는 매 6주마다 키트루다 정맥주사 400 mg을 백금 기반 화학요법과 병용하여 투여 받았다(n=126).

치료 지속기간의 중앙값은 6.9개월(범위: 1일~13.2개월)이었다.

백금기반 화학요법과 병용한 이 약의 안전성 프로파일은 이미 알려진 백금기반 화학요법과 병용하여 투여한 키트루다 정맥주사의 안전성 프로파일과 전반적으로 일관되었으며, 이 약을 투여 받은 환자군

에서만 추가로 주사 부위 반응이 2.4%(6/251) 추가로 발생하였으나 모두 1등급이었다.

MK-3475A-D77 연구에서 이 약과 백금 기반 화학요법을 병용한 251명의 환자에게 가장 흔하게 발생한 면역-매개 약물이상반응은 갑상선 저하증(14%), 갑상선 항진증(8%), 폐염증(5%), 주입반응(3.2%), 부신 부전(2%), 중증 피부 반응(1.6%), 대장염(1.2%), 간염(0.4%), 갑상선염(0.4%), 그리고 1형 당뇨병(0.4%)였다.

키트루다 정맥주사

대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 키트루다 정맥주사의 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 키트루다 정맥주사 투여를 중단하였다. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자의 10% 에서 최종 투여 후 90일째 까지 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)가 보고되었다. 가장 흔하게 발생한 치료 관련 중대한 이상사례는 폐염증, 결장염, 설사, 발열이었다. 자가 면역성 간염과 부신 부전 또한 치료 관련 중대한 이상사례로 보고되었다.

가. 흑색종

표 2는 KEYNOTE-006에서 흑색종 환자에게 키트루다 정맥주사를 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로와 설사였다.

표 2. 흑색종 환자에게 키트루다 정맥주사를 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상사례(KEYNOTE-006)

	키트루다 정맥주사 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.				

키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 10% 이상에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다: 설사(26%), 오심(구역)(21%), 소양증(17%).

표 3. 키트루다 정맥주사를 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 이필리무맙군 이상으로 많이 발생한 이상(KEYNOTE-006)

임상검사 [†]	키트루다 정맥주사 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
	모든 등급 (%) [‡]	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	45	4.2	45	3.8
고중성지방혈증	43	2.6	31	1.1
저나트륨혈증	28	4.6	26	7
AST 증가	27	2.6	25	2.5
고콜레스테롤혈증	20	1.2	13	0
혈액학적 검사				
빈혈	35	3.8	33	4.0
림프구감소증	33	7	25	6
[†] 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사(520-546명) 및 이필리무맙(237-247명); 고중성지방혈증: 키트루다 정맥주사 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 키트루다 정맥주사 n=484, 이필리무맙 n=205. [‡] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.				

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

표 4는 KEYNOTE-002에서 흑색종 환자에게 키트루다 정맥주사를 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 5. 키트루다 정맥주사를 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상(KEYNOTE-002)

임상검사 [†]	키트루다 정맥주사 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
	모든 등급 (%) [‡]	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	49	6	44	6
저알부민혈증	37	1.9	33	0.6
저나트륨혈증	37	7	24	3.8
고중성지방혈증	33	0	32	0.9
ALP 증가	26	3.1	18	1.9
AST 증가	24	2.2	16	0.6
Bicarbonate 감소	22	0.4	13	0
저칼슘혈증	21	0.3	18	1.9
ALT 증가	21	1.8	16	0.6
[†] 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사(320-325명) 및 화학요법제(154-161명); 고중성지방혈증: 키트루다 정맥주사 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 키트루다 정맥주사 n=263, 화학요법제 n=123.				

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

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

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 절제술을 받은 흑색종

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

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 KEYNOTE-189에 참여해 키트루다 정맥주사와 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. KEYNOTE-407에 참여해 키트루다 정맥주사와 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료 받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 KEYNOTE-189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 KEYNOTE-407에서 발생률이 증가하였다(키트루다 정맥주사+ 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. 키트루다 정맥주사와 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 함께 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-189)

	키트루다 정맥주사+ 페메트렉시드+ 백금 화학요법제 n=405		위약+ 페메트렉시드+ 백금 화학요법제 n=202	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
오심	56	3.5	52	3.5
변비	35	1.0	32	0.5
설사	31	5	21	3.0
구토	24	3.7	23	3.0
전신 장애				
피로 [‡]	56	12	58	6
발열	20	0.2	15	0
말초부종	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				
등허리통증	13	1.2	11	1.5
신경계 장애				
어지러움	12	0.7	9	0
두통	12	0	9	0

미각 이상	11	0.2	9	0
감염 및 감염증				
상기도감염	10	1.2	7	1.0
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. † 무력증 및 피로를 포함한다. ‡ 생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.				

표 7은 KEYNOTE-189에 참여해 키트루다 정맥주사와 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것이다. 표7. 키트루다 정맥주사를 투여한 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-189)

	키트루다 정맥주사+ 페메트렉시드+ 백금 화학요법제		페메트렉시드+ 백금 화학요법제	
임상검사*	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	63	9	60	7
ALT 증가	47	3.8	42	2.6
AST 증가	47	2.8	40	1.0
저알부민혈증	39	2.8	39	1.1
크레아티닌 증가	37	4.2	25	1.0
저나트륨혈증	32	7	23	6
저인산혈증	30	10	28	14
ALP 증가	26	1.8	29	2.1
저칼슘혈증	24	2.8	17	0.5
고칼륨혈증	24	2.8	19	3.1
저칼륨혈증	21	5	20	5
혈액학적 검사				
빈혈	85	17	81	18
림프구 감소증	65	22	64	25
호중구 감소증	50	21	41	19
혈소판 감소증	30	12	29	8
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197명). †NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법

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

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

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

KEYNOTE-671의 수술 전 보조요법 단계

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

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

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

수술 전 보조요법으로서 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 396명 및 위약을 투여 받은 환자 399명 중 각각 6%(25명) 및 4.3%(17명)는 이상사례로 인해 수술을 받지 않았다. 키트루다 정맥주사 투여군에서 수술 취소를 야기한 가장 빈번한($\geq 1\%$) 이상사례는 간질성 폐 질환(1%)이었다.

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

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

KEYNOTE-671의 수술 후 보조요법 단계

키트루다 정맥주사 투여군의 총 290명의 환자 및 위약군의 총 267명의 환자가 수술 후 보조요법을 투여 받았다.

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

단독 요법

표 8은 KEYNOTE-010에 참여해 키트루다 정맥주사를 투여 받은 이전 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 가장 일반적인 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 식욕감퇴, 피로, 호흡곤란, 오심(구역)이었다. KEYNOTE-024에서 키트루다 정맥주사를 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-010에서 보고된 것들과 유사하였다.

표8. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상사례(KEYNOTE-010)

	키트루다 정맥주사 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.				

키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 피로(25%), 설사(14%), 무력증(11%), 발열(11%)

표 9. 키트루다 정맥주사를 투여한 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 도세탁셀 군 이상으로 많이 발생한 이상(KEYNOTE-010)

	키트루다 정맥주사 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m ² 매 3주에 1회	
임상검사 [†]	모든 등급(%) [‡]	3-4등급(%)	모든 등급(%) [‡]	3-4등급(%)
화학적 검사				
저나트륨혈증	32	8	27	2.9
ALP 증가	28	3.0	16	0.7
AST 증가	26	1.6	12	0.7
ALT 증가	22	2.7	9	0.4
저칼슘혈증	20	0.9	20	1.8
[†] 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사(631-638명) 및 도세탁셀(271-277명).				
[‡] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.				

키트루다 정맥주사를 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%).

절제술을 받은 비소세포폐암의 수술 후 보조요법(adjunct)

단독 요법으로서의 키트루다 정맥주사의 안전성은 완전히 절제된 IB기(T2a ≥4cm), II기 또는 IIIA 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정(1:1), 삼중 맹검, 위약 대조 시험인 KEYNOTE-091에서 평가되었다; 최대 4주기까지의 수술 후 보조요법(adjunct)으로서 화학요법제 치료는 선택 사항이었다(14. 임상시험 정보 항 참고). 총 1,161명의 환자가 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg(n=580) 또는 위약(n=581)을 투여 받았다. 활성 자가면역 질환이 있거나, 만성 면역억제제를 복용 중이거나, 간질성 폐 질환이나 폐염증 병력이 있는 환자는 제외되었다.

키트루다 정맥주사에 노출된 기간의 중앙값은 11.7개월(범위: 1일~18.9개월)이었다. 키트루다 정맥주사 투여군의 68%가 6개월 이상 키트루다 정맥주사에 노출되었다.

KEYNOTE-091에서 관찰된 이상사례는 갑상선 저하증(22%), 갑상선 항진증(11%), 폐염증(7%)을 제외

하고 키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 투여받은 다른 비소세포폐암 환자에서 발생한 것과 일반적으로 유사했다. 심근염에 대한 2건의 치명적인 약물이상반응이 발생했다.

라. 두경부암

절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법 표준 요법에 추가된 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법으로서의 키트루다 정맥주사의 안전성은 절제 가능한 국소 진행성(AJCC 8판 기준 III-IVA기) 두경부 편평상피세포암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정(1:1), 공개라벨, 활성 대조 임상시험인 KEYNOTE-689에서 평가되었다(14. 임상시험 정보항 참고). 키트루다 정맥주사는 근치적 수술 전에 수술 전 보조요법으로서 단독요법으로 투여되었으며, 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 중에 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 병용요법으로 투여되고, 이후 수술 후 보조요법으로서 단독요법으로 투여되었다. 고위험 질환 병리학을 위해 키트루다 정맥주사 및 수술 후 보조요법으로서 방사선요법과 동시에 시스플라틴이 추가되었다. 총 361명의 환자가 키트루다 정맥주사 투여군으로, 315명의 환자가 표준요법 치료군으로 치료를 받았다.

수술 전 보조요법 단계에서 키트루다 정맥주사에 노출된 기간의 중앙값은 3.1주(범위: 1일-4.9주)였다. 수술 후 보조요법 단계에서 키트루다 정맥주사에 노출된 기간의 중앙값은 42주(범위: 1일-82주)였다.

키트루다 정맥주사를 투여받은 환자의 연령 중앙값은 60세(범위: 29-82세), 65세 이상 32%, 75세 이상 6%; 남성 79%, 백인 78%, 동양인 14%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.2%, 기타 인종 2%, 인종이 알려지지 않음 2.7%; 히스패닉 또는 라틴계 15% 였다.

키트루다 정맥주사 투여군에서 20% 이상으로 가장 빈번한 이상사례는 구내염(48%), 방사선 피부 손상(40%), 체중 감소(36%), 피로(33%), 연하 곤란(29%), 변비(27%), 갑상선 저하증(26%), 오심(24%), 발진(22%), 입 건조(22%), 설사(22%), 근육격 통증(22%)이었다.

표10 및 표11은 KEYNOTE-689에서 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자의 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표10. 키트루다 정맥주사를 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-689)

이상사례	키트루다 정맥주사 수술 전 보조요법, 이후 수술 후 보조요법으로서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용요법 n=361		표준요법 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 n=315	
	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급 (%)
위장관 장애				
구내염 [†]	48	14	60	13
연하 곤란	29	12	32	11
변비	27	0.3	22	0.3
오심	24	1.9	28	2.9
입건조	22	1.4	26	1.6
설사 [‡]	22	4.2	11	0.6
손상, 중독 및 시술 합병증				
방사선 피부 손상	40	4.2	48	5.7
임상 검사				
체중 감소	36	14	27	10
내분비 장애				
갑상선 저하증 [§]	26	0	6	0
전신 장애				
피로 [¶]	33	2.2	27	1.6

피부 및 피하 조직 장애				
발진 [#]	22	1.9	10	1.9
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ^b	22	1.9	16	0.6
[*] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. [†] 인두 염증, 입술염, 구강 점막 홍반, 점막 염증, 설염, 입 궤양 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다. [‡] 결장염, 장염, 출혈성 설사를 포함한다. [§] 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가를 포함한다. [¶] 무력증을 포함한다. [#] 피부염, 피부 탈락, 여드름양 피부염, 습진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 다형성 홍반, 탈락 피부염, 두드러기성 피부염, 건조 습진, 탈락성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다. ^b 경부 통증, 관절통, 사지 통증, 등허리 통증, 근육통, 골 통증, 관절염, 비-심장성 흉통, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 척추 통증을 포함한다.				

표11. 키트루다 정맥주사를 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-689)

임상검사*	키트루다 정맥주사 수술 전 보조요법, 이후 수술 후 보조요법으로서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용요법		시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 방사선 요법	
	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
림프구감소증	76	50	86	55
빈혈	75	12	74	12
중성구 감소증	32	13	35	19
혈소판 감소증	22	1.7	29	1.9
화학적 검사				
고혈당증	57	5.7	47	2.7
저나트륨혈증	47	16	36	11
알라닌 아미노 전이 효소 증가	42	6.2	37	2.0
저알부민혈증	40	1.4	38	1.0
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	38	4.8	23	2.0
저마그네슘혈증	34	1.2	22	1.3
저칼륨혈증	29	6.8	20	7.4
고칼륨혈증	29	3.4	24	2.3
알칼리 인산 분해 효소 증가	27	2.5	19	0.0
저칼슘혈증	27	2.6	26	3.3
저인산혈증	23	6.1	15	7.0
크레아티닌 증가	22	2.0	27	2.9
고칼슘혈증	21	2.0	14	1.3

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+ CRT(화학방사선요법)/RT(방사선요법)(범위: 342-357명) 및 CRT/RT(범위: 300-309명)

[†]NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-689의 수술 전 보조요법 단계

수술 전 보조요법으로서 키트루다 정맥주사를 단독요법으로 최소 1회 이상 투여받은 환자 361명 중

11%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 한 명 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 폐렴(1.4%), 종양 출혈(0.8%), 연하 곤란(0.6%), 면역-매개 간염(0.6%), 연조직염(0.6%), 호흡곤란(0.6%)이었다. 치명적인 이상사례는 수술 전 보조요법으로 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자의 1.1%에서 발생하였으며, 호흡부전, 클로스트리듐 감염, 패혈성 쇼크, 심근 경색을 포함하였다(각 이상사례당 한 명).

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단은 키트루다 정맥주사를 수술 전 보조요법으로 투여받은 환자의 2.8%에서 발생하였다. 한 명 이상의 환자에서 수술 전 보조요법으로서 키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례는 관절통(0.6%)이었다.

수술 전 보조요법으로 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 361명 중 11%(38명)는 수술을 받지 않았다. 키트루다 정맥주사 투여군의 수술 취소 사유는 질병 진행 4% (15명), 환자의 결정 3% (10명), 이상사례 1.4% (5명), 의사의 결정 1.1% (4명), 절제 불가능한 종양 0.6% (2명), 추적 관찰 소실 0.3% (1명), 비연구 항암 요법 사용 0.3% (1명)였다.

표준요법 치료군에 무작위 배정된 351명의 환자 중 12% (43명)는 수술을 받지 않았다. 표준요법 치료군의 수술 취소 사유는 환자의 결정 7% (24명), 의사의 결정 2.3% (8명), 질병 진행 1.7% (6명), 이상사례 1.4% (5명)였다.

수술을 받은 키트루다 정맥주사 투여 환자 323명 중 1.2% (4명)가 이상사례로 인해 수술 지연(수술 전 보조요법으로 키트루다 정맥주사 투여 시작 후 9주 이상 경과한 시점에서의 연구 내 수술로 정의)을 경험하였다. 연구 내 수술을 받은 표준요법 치료군에 무작위 배정된 307명의 환자 중 0.3% (1명)는 이상사례로 인해 수술 지연(무작위 배정 후 6주 이상 경과한 시점에서의 수술)을 경험하였다.

수술을 받은 키트루다 정맥주사 투여 환자 중 2.8% (9명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다. 수술을 받은 표준요법 치료를 받은 환자 중 3.6%(11명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 또는 화학방사선 요법을 받지 않았다.

KEYNOTE-689의 수술 후 보조요법 단계

키트루다 정맥주사 투여군에서 총 275명의 환자와 표준요법 치료군에서 275명의 환자가 수술 후 보조요법을 시작하였다. 키트루다 정맥주사 투여군에서 100명은 키트루다 정맥주사 및 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 154명은 키트루다 정맥주사만 방사선요법과 동시에 투여받았고, 7명은 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 13명의 환자는 방사선요법만 단독으로 투여받았다. 1명의 환자는 키트루다 정맥주사만 단독으로 투여받았다. 표준요법 치료군에서 139명은 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 136명의 환자는 방사선요법만 단독으로 투여받았다. 키트루다 정맥주사 투여군의 경우, 총 222명의 환자가 방사선요법 이후 단독요법으로 키트루다 정맥주사를 투여받았다.

수술 후 보조요법 단계에서 키트루다 정맥주사를 최소 1회 이상 투여받은 환자 255명 중 38%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 가장 빈번하게 보고된($\geq 1\%$) 중대한 이상사례는 폐렴(2.7%), 발열(2.4%), 구내염(2.4%), 급성 신 손상(2.0%), 폐염증(1.6%), COVID-19(1.2%), 달리 명시되지 않은 사망(1.2%), 설사(1.2%), 연하 곤란(1.2%), 위 조루관 부위 합병증(1.2%), 면역-매개 간염(1.2%)이었다.

치명적인 이상사례는 5%에서 발생하였으며, 달리 명시되지 않은 사망(1.2%), 급성 신 손상(0.4%), 고칼슘 혈증(0.4%), 폐출혈(0.4%), 연하곤란/영양실조(0.4%), 장간막 혈전증(0.4%), 패혈증(0.4%), 폐렴(0.4%), COVID-19(0.4%), 호흡 부전(0.4%), 심혈관 장애(0.4%), 위장관 출혈(0.4%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 수술 후 보조요법으로서 키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단은 환자의 17%에서 발생하였다. 수술 후 보조요법으로서 키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한($\geq 1\%$) 이상사례는 폐염증, 결장염, 면역-매개 간염 및 달리 명시되지 않은 사망이었다.

수술 후 보조요법 단계에서 표준요법 치료를 받은 환자 275명 중 23%가 중대한 이상사례를 경험하였다.

표준요법 치료를 받은 환자의 >1%에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 폐렴(3.6%)과 급성 신 손상(3.3%)이었다. 치명적인 이상사례는 4.7%에서 발생하였으며, 폐렴(0.7%), 패혈성 쇼크(0.4%), 달리 명시되지 않은 사망(0.4%), 급사(0.4%), 심근 경색(0.4%), 췌장 신생물(0.4%) 및 기타 감염(2.9%)을 포함하였다.

키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 치료받은 두경부암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소 세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

키트루다 정맥주사와 화학요법제(백금 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 두경부암 환자에서 세특시맵과 화학요법제(백금 및 5-FU) 병용 투여와의 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 피로(7% vs. 4.9%), 점막 염증(10% vs. 5%), 구내염(8% vs. 3.5%).

표 12 및 표 13은 KEYNOTE-048에 참여해 키트루다 정맥주사로 치료 받은 환자에서의 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표12. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-048)

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

^b폐렴, 비정형 폐렴, 세균성 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 슈도모나스 폐 감염을 포함한다.

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

^a등허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다.

표13. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-048)

	키트루다 정맥주사 200mg 매 3주에 1회		키트루다 정맥주사 200mg 매 3주에 1회+ 백금+ 플루오로우라실		세특시맙+ 백금 + 플루오로우라실	
	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급 (%)
임상검사*						
혈액학적 검사						
림프구 감소증	54	25	70	35	75	46
빈혈	52	7	89	29	79	20
혈소판 감소증	12	3.8	73	18	76	18
중성구 감소증	8	1.4	68	37	73	43
화학적 검사						
고혈당증	47	3.8	54	6	65	4.7
저나트륨 혈증	46	18	55	20	59	20
저알부민 혈증	44	3.5	46	3.9	49	1.1
AST 증가	28	3.1	25	1.9	37	3.6
ALT 증가	25	2.1	22	1.5	38	1.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	2.1	26	1.1	33	1.1
고칼슘 혈증	22	4.5	16	4.2	13	2.5
저칼슘 혈증	22	1.0	32	3.8	58	6
고칼륨 혈증	21	2.8	28	4.2	29	4.6
저인산 혈증	20	5	34	12	49	20
저칼륨 혈증	19	5	33	12	47	15
크레아티닌 증가	17	1.0	36	2.3	27	2.1
저마그네슘 혈증	15	0.4	40	1.7	76	9

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+화학요법제(240-267명), 키트루다 정맥주사(245-292명) 및 세특시맙+화학요법제(249-282명).

[†]NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

마. 기타 암종

단독 요법

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

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

키트루다 정맥주사의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환자 148명을 등록한 다기관, 공개라벨, 단일군 시험인 KEYNOTE-057에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응이었다. 환자는 허용 불가능한 독성, 지속적 또는 재발성 고위험 비근침습성 방광암이거나 진행성 질환, 또는 질환의 진행 없이 최대 24개월까지 키트루다 정맥주사 200mg을 매 3주 투약하였다. 키트루다 정맥주사의 노출 기간 중앙값은 4.3개월(범위: 1일~ 25.6개월)이었다. 환자의 11%가 이상사례로 키트루다 정맥주사 투여를 중단하였다. 키트루다 정맥주사의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례(>1%)는 폐염증(1.4%)이었다. 키트루다 정맥주사의 일시 중단으로 이어진 이상사례는 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 이상사례는 설사(4%), 요로 감염(2%)이었다. 중대한 이상사례는 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 키트루다 정맥주사를 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 폐렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 요로 감염(2%)이었다. 표14 및 표15은 KEYNOTE-057에 참여해 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표14. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-057)

이상사례	키트루다 정맥주사 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 ^b	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)을 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.
[‡] 기침, 습성 기침을 포함한다.

표15. 키트루다 정맥주사를 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-057)

	키트루다 정맥주사 200mg 매 3주에 1회	
	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급 (%)
임상 검사*		
화학적 검사		
고혈당증	59	7
ALT 증가	25	2.7
저나트륨 혈증	24	7
저인산 혈증	24	6
저알부민 혈증	24	1.4
고칼륨 혈증	23	1.4
저칼슘 혈증	22	0.7
AST 증가	20	2.7
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: 키트루다 정맥주사(124-147명)		
[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.		

병용 요법

악성 흉막 중피종

키트루다 정맥주사와 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법의 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자들을 대상으로 한 다기관, 공개라벨, 무작위배정(1:1), 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-483에서 평가되었다(사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고). 총 473명의 환자가 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg 과 페메트렉시드 및 백금 화학 요법을 최대 6주기 동안 투여받은 후, 매 3주마다 최대 6주기 동안 키트루다 정맥주사 (n=241) 또는 페메트렉시드 및 백금화학요법을 투여받았다(n=232). 3년 이내 치료 동안 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 또는 면역 억제제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다.

매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg에 대한 노출 기간 중앙값은 6.9개월(범위: 1일-25.2개월)이었다. 키트루다 정맥주사 치료군인 환자의 61%가 키트루다 정맥주사에 6개월 이상 노출되었다.

악성 흉막 중피종 환자에서 발생한 이상사례는 키트루다 정맥주사를 페메트렉시드 및 백금 화학요법과 병용 투여받은 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

요로상피암

키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법의 안전성은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 한 KEYNOTE-A39에서 평가되었다(사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고). 총 440명의 환자가 21일 주기의 1일차에 키트루다 정맥주사 200 mg과 1일차와 8일차에 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg를 투여 받았고, 433명의 환자는 21일 주기의 1일차와 8일차에 젬시타빈과 21일 주기의 1일차에 연구자의 선택으로 시스플라틴 또는 카보플라틴을 투여 받았다. 키트루다 정맥주사와 엔포투

맙 베도틴을 투여받은 환자들 중 키트루다 정맥주사에 대한 노출기간의 중앙값은 8.5개월(범위: 9일-28.5개월)이었다.

치명적인 이상사례는 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 3.9%에서 발생했으며, 이 중에는 급성 호흡 부전(0.7%), 폐렴(0.5%), 폐염증/간질성 폐 질환(0.2%) 등이 포함되었다.

중대한 이상사례는 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 50%에서 발생했다. 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 발진(6%), 급성 신 손상(5%), 폐염증/간질성 폐 질환(4.5%), 요로감염(3.6%), 설사(3.2%), 폐렴(2.3%), 발열(2%), 그리고 고혈당증(2%)이었다.

키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단은 환자의 27%에서 발생했으며, 키트루다 정맥주사의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한($\geq 2\%$) 이상사례는 폐염증/간질성 폐 질환(4.8%)과 발진(3.4%)이었다.

키트루다 정맥주사의 일시적인 투여중단은 환자의 61%에서 발생했으며, 키트루다 정맥주사의 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한($\geq 2\%$) 이상사례는 발진(17%), 말초 신경 병증(7%), COVID-19(5%), 설사(4.3%), 폐염증/간질성 폐 질환(3.6%), 중성구감소증(3.4%), 피로(3%), 알라닌 아미노 전이효소 증가(2.7%), 고혈당증(2.5%), 폐렴(2%), 그리고 소양증(2%)이었다.

표16 및 표17는 KEYNOTE-A39에서 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표16. 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (모든 등급) (KEYNOTE-A39)

이상사례	키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법 n=440		항암화학요법 n=433	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진 [†]	68	15	15	0
소양증	41	1.1	7	0
탈모	35	0.5	8	0.2
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로 [†]	51	6	57	7
신경계 장애				
말초 신경 병증 [†]	67	8	14	0
미각 이상	21	0	9	0
대사 및 영양장애				
식욕 감소	33	1.8	26	1.8
위장관 장애				
설사	38	4.5	16	1.4
오심	26	1.6	41	2.8
변비	26	0	34	0.7
임상검사				
체중 감소	33	3.6	9	0.2
눈 장애				
눈 건조 [†]	24	0	2.1	0
감염 및 감염증				
요로 감염	21	5	19	8
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				
[†] 다수의 이상사례명을 포함한다.				

이상사례(<20%)에는 발열(18%), 건성 피부(17%), 구토(12%), 폐염증/간질성 폐 질환(10%), 갑상선 저하증(10%), 시야 흐림(6%), 주입 부위 유출(2%) 및 근염(0.5%)이 포함되었다.

표 17. 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-A39)

임상검사*	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg + 엔포투맙베도틴		항암화학요법	
	모든 등급(%) [†]	3-4 등급(%)	모든 등급(%) [†]	3-4 등급(%)
화학적 검사				
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	75	4.6	39	3.3
크레아티닌 증가	71	3.2	68	2.6
고혈당증	66	14	54	4.7
알라닌 아미노 전이효소 증가	59	5	49	3.3
저나트륨 혈증	46	13	47	13
저인산 혈증	44	9	36	9
저알부민 혈증	39	1.8	35	0.5
저칼륨 혈증	26	5	16	3.1
고칼륨 혈증	24	1.4	36	4.0
고칼슘 혈증	21	1.2	14	0.2
혈액학적 검사				
림프구 감소증	58	15	59	17
빈혈	53	7	89	33
중성구 감소증	30	9	80	50
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사(범위: 407-439명)				
[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

위암

HER2 양성 위암

키트루다 정맥주사와 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법으로 치료 받은 위암 환자 중 최소 20% 이상에서 보고되고, 위약과 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법과의 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 피로(4.6% vs. 2.6%)였다(KEYNOTE-811).

표 18. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-811)

이상사례	키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회+ 트라스투주맙+ 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약+ 트라스투주맙+ 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	52	10	46	8
오심	48	4.0	48	5
구토	32	4.9	29	3.2
대사 및 영양장애				
식욕 감소	31	3.7	32	4.0
신경계 장애				
말초 감각 신경 병증	24	3.7	21	2.0
전신 장애				

피로	23	4.6	22	2.6
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	23	1.4	22	1.4
임상검사				
체중 감소	21	2.0	17	1.2
*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

표 19. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-811)

임상검사*	키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회+ 트라스투주맙+ 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약+ 트라스투주맙+ 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급(%) [†]	3-4 등급(%)	모든 등급(%) [†]	3-4 등급(%)
혈액학적 검사				
빈혈	71	17	66	14
중성구 감소증	64	20	59	18
혈소판 수 감소	65	13	63	11
백혈구 수 감소	59	7	54	7
림프구 감소증	58	19	51	16
화학적 검사				
저알부민 혈증	56	2.9	52	3.9
고혈당증	51	7	56	6
AST 증가	52	4.9	51	3.0
저칼슘 혈증	55	3.5	45	2.4
ALT 증가	40	3.5	36	1.8
저칼륨 혈증	40	13	35	12
알칼리 인산 분해 효소 증가	39	2.9	39	4.2
저인산 혈증	33	10	34	10
저마그네슘 혈증	29	1.2	29	0.6
저나트륨 혈증	32	8	32	10
혈액 빌리루빈 증가	31	4.1	25	2.7
크레아티닌 증가	26	3.2	17	2.1
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 342-347명) 및 위약+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 333-340명).				
[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

HER2 음성 위암

키트루다 정맥주사와 화학요법제(플루오로피리미딘 및 백금)를 병용 투여 받은 위암 환자 중 최소 20%에서 보고되고, 위약과 화학요법제(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 투여와 비교하였을 때 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 빈혈(12% vs. 10%), 혈소판 수 감소(7% vs. 5%)(KEYNOTE-859).

식도암

키트루다 정맥주사와 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 식도암 환자에서, 위약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU) 병용 투여와 비교하였을 때 20% 이상의 환자에서 발생하고 2% 이상의 높은 발생율을 보인 3-5등급 이상사례는 다음과 같다: 구토(7% vs. 5%), 구내염(6% vs.

3.8%), 중성구 수 감소(24.1% vs 17.3%), 백혈구 수 감소(9.2% vs. 4.9%).

표 20 및 표 21는 KEYNOTE-590에 참여해 키트루다 정맥주사로 치료 받은 환자에서의 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표20. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-590)

이상사례	키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회+ 시스플라틴+ 플루오로우라실 n=370		위약+ 시스플라틴+ 플루오로우라실 n=370	
	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)
위장관 장애				
오심	67	7	63	7
변비	40	0	40	0
설사	36	4.1	33	3
구토	34	7	32	5
구내염	27	6	26	3.8
전신 장애				
피로‡	57	12	46	9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	44	4.1	38	5
임상 검사				
체중 감소	24	3.0	24	5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.
†각 투여군에서 설사가 치명적인 사례로 1건씩 보고되었다.
‡무력증, 피로를 포함한다.

표21. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 식도암 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-590)

임상검사*	키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회+ 시스플라틴+ 플루오로우라실		화학요법제 (시스플라틴+ 플루오로우라실)	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	84	21	87	25
중성구 감소증	77	44	73	41
백혈구 감소증	73	21	73	17
림프구 감소증	57	23	53	18
혈소판 감소증	43	5	46	8
화학적 검사				
고혈당증	56	7	55	6
저나트륨 혈증	53	19	53	19
저알부민 혈증	53	2.8	52	2.3
크레아티닌 증가	45	2.5	42	2.5
저칼슘 혈증	44	3.9	37	2
저인산 혈증	37	9	31	10
저칼륨 혈증	30	12	34	15
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	1.9	29	1.7

고칼륨 혈증	28	3.6	28	2.5
AST 증가	25	4.4	22	2.8
ALT 증가	23	3.6	18	1.7
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+시스플라틴+플루오로우라실(353-365명) 및 위약+시스플라틴+플루오로우라실(347-359명).				
† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

신세포암

엑시티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-426)

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

표 22 및 표23은 KEYNOTE-426에 참여해 키트루다 정맥주사와 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표22. 키트루다 정맥주사와 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-426)

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

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

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

‡고혈압, 혈압 상승, 고혈압성 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.

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

노전이효소 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.

표23. 키트루다 정맥주사와 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-426)

	키트루다 정맥주사 + 엑시티닙		수니티닙	
임상검사*	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	62	9	54	3.2
ALT 증가	60	20	44	5
AST 증가	57	13	56	5
크레아티닌 증가	43	4.3	40	2.4
저나트륨혈증	35	8	29	8
고칼륨혈증	34	6	22	1.7
저알부민혈증	32	0.5	34	1.7
고칼슘혈증	27	0.7	15	1.9
저인산혈증	26	6	49	17
ALP 증가	26	1.7	30	2.7
저칼슘혈증 [‡]	22	0.2	29	0.7
혈중 빌리루빈 증가	22	2.1	21	1.9
활성화된 부분 트롬보 플라스틴 시간(aPTT) 연장 [§]	22	1.2	14	0
혈액학적 검사				
림프구 감소증	33	11	47	9
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: 키트루다 정맥주사 + 엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-421명).				
[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				
[‡] 알부민으로 보정되었다.				
[§] 상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.				

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-581)

표 24는 KEYNOTE-581에 참여해 키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

표24. 키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 보고되고, 수니티닙 투여군 이상으로 많이 발생한 이상 사례

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

	키트루다 정맥주사 + 렌바티닙 n=352		수니티닙 n=340	
이상사례	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	61	10	49	5
오심	36	2.6	33	0.6
구토	26	3.4	20	1.5

변비	25	0.9	19	0
복통	21	2.0	8	0.9
심혈관 장애				
고혈압	55	28	41	19
내분비 장애				
갑상선 저하증	47	1.4	26	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	40	4.0	31	1.5
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	30	0	4.1	0
임상 검사				
체중 감소	30	8	9	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨	30	8	13	2.9
피부 및 피하조직 장애				
발진	27	3.7	14	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	28	1.4	15	0.3
신경계 장애				
두통	23	0.6	16	0.9

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

자궁내막암

카보플라틴 및 파클리탁셀과의 병용 요법(KEYNOTE-868)

항암화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)과 병용 투여한 키트루다 정맥주사의 안전성은 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 했던 무작위 배정(1:1), 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-868에서 평가되었다. 총 759명의 환자가 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg 및 항암화학요법을 6 주기동안 투여받은 후 매 6주마다 키트루다 정맥주사 400 mg을 최대 14주기 동안 투여받거나(n=382), 위약 및 항암화학요법을 6주기 동안 투여받은 후 위약을 최대 14주기 동안 투여받았다(n=377). 키트루다 정맥주사에 대한 노출 기간 중앙값은 5.6개월(범위: 1일-24.0개월)이었다.

중대한 이상사례는 키트루다 정맥주사를 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 35%에서 발생하였으며, 위약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 19%에서 발생하였다.

치명적인 이상사례는 키트루다 정맥주사를 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 1.6%에서 발생하였으며, COVID-19(0.5%)와 심정지(0.3%)를 포함하였다.

키트루다 정맥주사는 14%의 환자에서 이상사례로 인해 투여가 영구적으로 중단되었다. 키트루다 정맥주사를 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 29%, 위약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 23%에서 항암화학요법의 용량 감소가 요구되었다. 항암화학요법의 영구적인 투여중단 또는 일시적인 투여중단은 두 군에서 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다.

키트루다 정맥주사와 항암화학요법을 투여받은 환자에서 발생한 이상사례는 발진(모든 등급 33%; 3-4 등급 2.9%)을 제외하고는 키트루다 정맥주사 단독요법 또는 항암화학요법 단독요법을 투여받은 환자에서 관찰된 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 투약 일시 중단은 48%의 환자에게서 발생하였다. 키트루다 정맥주사의 투약 일시 중단을 초래한 가장 흔한 이상사례(3% 이상)는 설사(8%), ALT 증가(4.4%), AST 증가(3.8%), 고혈압(3.5%)이었다.

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-775 및 KEYNOTE-146)

표 25 및 표 26는 KEYNOTE-775에 참여해 키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용 요법으로 치료받은 MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을

요약한 것이다. KEYNOTE-146에서 키트루다 정맥주사와 렌바티닙의 병용요법으로 치료받은 자궁내막암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-775에서 보고된 것들과 유사하였다.

치명적인 이상사례는 키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용요법군에서 4.7% 발생하였고 이는 폐렴 2건 및 급성 신 손상, 급성 심근 경색, 결장염, 식욕 감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애 1건이었다.

키트루다 정맥주사와 렌바티닙을 병용 투여한 환자의 50%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례(3% 이상)는 고혈압(4.4%)과 요로감염(3.2%)이었다.

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 투여 중단은 15%의 환자에서 발생하였다. 키트루다 정맥주사의 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례(1% 이상)는 ALT 증가(1.2%)였다.

표25. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 보고된 이상사례

이상사례	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
	매3주마다 키트루다 정맥주사 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
내분비 장애				
갑상선 저하증 [†]	67	0.9	0.9	0
혈관 장애				
고혈압 [‡]	67	39	6	2.5
출혈성 이상반응 [§]	25	2.6	15	0.9
전신 장애				
피로 [¶]	58	11	54	6
위장관 장애				
설사 [#]	55	8	20	2.8
오심	49	2.9	47	1.5
구토	37	2.3	21	2.2
구내염 ^b	35	2.6	26	1.2
복통 [§]	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
근골격 장애 ^a	53	5	27	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소 ^e	44	7	21	0
임상 검사				
체중 감소	34	10	6	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨 ^δ	29	6	3.4	0.3
감염				
요로감염 ^θ	31	5	13	1.2
신경계 장애				
두통	26	0.6	9	0.3
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
발성 장애	22	0	0.6	0
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 ^ψ	23	2.9	0.9	0
발진 ^ε	20	2.3	4.9	0

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

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

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

[§]비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈,

객혈, 요로관 출혈, 하부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두 개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 흑색변, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에서의 출혈, 혈관 천자 부위 타박상 포함

^f피로, 무력증, 병감(권태), 기면 포함

^g설사, 위장염 포함

^h구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반, 혀 궤양 형성 포함

ⁱ복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통, 상복부의 불편감 포함

^j관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증

^k식욕 감소, 조기 포만감 포함

^l단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨 포함

^m요로감염, 방광염, 신우신염 포함

ⁿ손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 포함

^o발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진, 적응부위 발진 포함

표26. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상(모든 등급) 또는 3% 이상(3-4등급)에서 보고되고, 기저치*보다 악화된 임상 검사치 이상

임상검사 [†]	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
	매3주마다 키트루다 정맥주사 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	모든 등급 [‡] (%)	3-4 등급(%)	모든 등급 [‡] (%)	3-4 등급(%)
화학적 검사				
고중성지방 혈증	70	6	45	1.7
저알부민 혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노 전이	58	9	23	1.6
효소 증가				
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘 혈증	46	0	27	1.3
알라닌 아미노 전이효소 증가	55	9	21	1.2
고콜레스테롤 혈증	53	3.2	23	0.7
저나트륨 혈증	46	15	28	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	43	4.7	18	0.9
저칼슘 혈증	40	4.7	21	1.9
리파아제 증가	36	14	13	3.9
크레아티닌 증가	35	4.7	18	1.9
저칼륨 혈증	34	10	24	5
저인산 혈증	26	8	17	3.2
아밀라아제 증가	25	7	8	1
고칼륨 혈증	23	2.4	12	1.2
크레아틴in 활성 효소 증가	19	3.7	7	0
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학적 검사				
림프구 감소증	51	18	66	23
혈소판 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43

중성구 감소증	34	8	80	60
---------	----	---	----	----

*기저치보다 적어도 1등급 이상 증가된 경우

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

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

삼중음성 유방암

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

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

표 27 및 표 28은 KEYNOTE-522에 참여해 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표27. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-522)

이상사례	화학요법*과 병용하여 키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회/ 키트루다 정맥주사 n=778		화학요법*과 병용하여 위약/ 위약 n=389	
	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급(%)	모든 등급 [†] (%)	3-4 등급(%)
전신 장애				
피로 [‡]	70	8	66	3.9
발열	28	1.3	19	0.3
위장관 장애				
오심	67	3.7	66	1.8
변비	42	0	39	0.3
설사	41	3.2	34	1.8
구내염 [§]	34	2.7	29	1
구토	31	2.7	28	1.5
복통 [¶]	24	0.5	23	0.8
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	61	0	58	0
발진 [#]	52	5	41	0.5
신경계 장애				
말초 신경 병증 ^b	41	3.3	42	2.3
두통	30	0.5	29	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	29	0.5	31	0.3
근육통	20	0.5	19	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침 ^b	26	0.1	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	23	0.9	17	0.3
정신 장애				

불면	21	0.5	19	0
* 화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드 † NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. ‡ 무력증, 피로를 포함한다. § 아프타성 궤양, 입술염, 입술 통증, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 점막 발진, 구강 통증, 구 내염, 혀 물질 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다. ¶ 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다. # 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 약물 발진, 습진, 절개 부위 발진, 주사 부위 발진, 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 풍진양 발진, 피부 탈락, 피부 독성, 독성 피부 발진, 두드러기, 혈관염성 발진, 바이러스 발진을 포함한다. ‡ 말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다. § 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.				

표28. 키트루다 정맥주사를 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상 검사치 이상(KEYNOTE-522)

임상 검사*	화학요법†과 병용하여 키트루다 정맥주사 200 mg 매 3주에 1회/ 키트루다 정맥주사		화학요법†과 병용하여 위약/ 위약	
	모든 등급‡ (%)	3-4 등급(%)	모든 등급‡ (%)	3-4 등급(%)
혈액학적 검사				
빈혈	97	22	96	19
백혈구 감소증	93	41	91	32
중성구 감소증	88	62	89	62
림프구 감소증	79	28	74	22
혈소판 감소증	57	10	56	8
화학적 검사				
ALT 증가	70	9	67	3.9
AST 증가	65	6	56	1.5
고혈당증	63	4.3	61	2.8
알칼리 인산 분해 효소 증 가	37	1	35	0.5
저나트륨 혈증	35	9	25	4.6
저알부민 혈증	34	1.0	30	1.3
저칼슘 혈증	31	2.2	28	3.1
저칼륨 혈증	31	6	22	2.8
저인산 혈증	20	6	15	4.2
* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사와 화학요법 병용투여 후 키트루다 정맥주사 단독투여(범위: 762-777명), 위약과 화학요법 병용투여 후 위약(범위: 381-389명). † 화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드 ‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.				

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

키트루다 정맥주사의 안전성은 전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자를 등록한 다기관, 이중맹검, 무작위화(2:1), 위약 대조 임상시험인KEYNOTE-355에서 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젤시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 조사되었다(사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고). 총 596명의 환자(안전성 준비기간

내 34명 포함)는 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 키트루다 정맥주사 200mg을 매 3주 투약하였다.

심폐-정지(0.7%)와 패혈성 쇼크(0.3%)를 포함하는 치명적 이상사례는 키트루다 정맥주사와 화학요법제를 병용한 환자의 2.5%에서 발생하였다.

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

환자의 11%가 이상사례로 키트루다 정맥주사 투여를 중단하였다. 키트루다 정맥주사의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례($\geq 1\%$)는 ALT 증가(2.2%), AST 증가(1.5%), 그리고 폐염증(1.2%)이었다. 키트루다 정맥주사의 일시 중단으로 이어진 이상사례는 환자의 50%에서 발생하였다. 키트루다 정맥주사의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례($\geq 2\%$)는 중성구 감소증(22%), 혈소판 감소증(14%), 빈혈(7%), ALT 증가(6%), 백혈구 감소증(5%), AST 증가(5%), 백혈구 수 감소(3.9%), 그리고 설사(2%)였다.

표 29 및 표30은 KEYNOTE-355에 참여해 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표29. 키트루다 정맥주사와 화학요법제를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-355)

이상사례	키트루다 정맥주사 200mg 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=596		위약 매 3주에 1회 + 화학요법제 n=281	
	모든 등급 *(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 *(%)	3-4 등급(%)
전신 장애				
피로 [†]	48	5	49	4.3
위장관 장애				
오심	44	1.7	47	1.8
설사	28	1.8	23	1.8
변비	28	0.5	27	0.4
구토	26	2.7	22	3.2
피부 및 피하 조직 장애				
탈모증	34	0.8	35	1.1
발진 [‡]	26	2	16	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침 [§]	23	0	20	0.4
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	21	0.8	14	0.4
신경계 장애				
두통 [¶]	20	0.7	23	0.7

*NCI CTCAE v4.03 에 따라 등급을 매겼다.

[†]피로, 무력증을 포함한다.

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

[§] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[¶] 두통, 편두통, 긴장성 두통을 포함한다.

표30. 키트루다 정맥주사와 화학요법제를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된

임상검사치 이상(KEYNOTE-355)

임상 검사	키트루다 정맥주사 200mg 매 3주에 1회+ 화학요법제		위 약 매 3주에 1회+ 화학요법제	
	모든 등급 [†] %	3-4 등급 %	모든 등급 [†] %	3-4 등급 %
혈액학적 검사				
빈혈	90	20	85	19
백혈구 감소증	85	39	86	39
중성구 감소증	78	50	79	53
림프구 감소증	73	28	71	19
혈소판 감소증	54	19	53	21
화학적 검사				
ALT 증가	60	11	58	8
AST 증가	57	9	55	6
고혈당증	52	4.4	51	2.2
저알부민 혈증	36	2.0	32	2.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	35	3.9	39	2.2
저칼슘 혈증	29	3.3	27	1.8
저나트륨 혈증	28	5	26	6
저인산 혈증	21	7	18	4.8
저칼륨 혈증	20	4.4	18	4.0

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

[†]NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

자궁경부암

화학방사선요법(CRT)(시스플라틴 및 외부 빔 방사선 요법[EBRT] 후 근접치료[BT])과 병용한 키트루다 정맥주사의 안전성은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 599명을 포함한 임상시험인 위약 대조, 무작위(1:1), 다기관, 이중 맹검 임상시험 KEYNOTE-A18에서 조사되었다. 총 295명의 환자가 키트루다 정맥주사를 화학방사선요법과 병용하여 투여받았으며 총 304명의 환자가 위약을 화학방사선요법과 병용하여 투여받았다.

키트루다 정맥주사의 노출 중앙값은 20개월(범위: 1일-32개월)이었다.

치명적인 이상사례는 키트루다 정맥주사와 화학방사선요법을 병용하여 투여받은 환자의 1.4%에서 발생하였고, 대장 천공, 요로성 패혈증, 패혈증 및 질 출혈 각각 1건씩(0.3%)을 포함하였다.

중대한 이상사례는 키트루다 정맥주사와 화학방사선요법을 병용하여 투여받은 환자의 34%에서 발생하였다. 환자의 1% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 요로 감염(3.1%), 설사(1.7%), 요로성 패혈증(1.4%), 패혈증(1%) 및 질 출혈(1%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 투여중단은 환자의 9%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례($\geq 1\%$)는 설사(1%)이었다.

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 일시 중단은 환자의 47%에서 발생하였다; 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례($\geq 2\%$)는 빈혈(7%), COVID-19(7%), SARS-CoV-2 시험 양성(4.7%), 설사(4.1%), ALT 증가(4.1%), AST 증가(3.4%), 중성구 수 감소(3.1%), 요로 감염(2.7%) 및 중성구수 감소증(2.4%)이었다.

표 31 및 표 32는 KEYNOTE-A18에서 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표31. 키트루다 정맥주사를 투여받은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-A18)

이상사례	화학방사선요법과 키트루다 정맥주사 매 3주마다 200 mg 병용 및 키트루다 정맥주사 매 6주마다 400 mg n=295		화학방사선요법과 위약 n=304	
	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애				
오심	57	0	63	2.3
설사	51	4.4	51	4.3
구토	34	1.0	35	1.6
변비	20	0	20	0.7
복통	13	1.0	14	1.6
감염				
요로 감염 [†]	35	4.7	34	5
COVID-19	10	0	7	1.0
전신 장애				
피로 [‡]	27	1.0	28	1.3
발열	14	0.7	15	0
내분비 장애				
갑상선 저하증 [§]	23	0.7	8	0
갑상선 항진증	13	0.3	3.3	0
임상 검사				
체중 감소	19	2.4	19	1.0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	18	0.7	17	0.3
신장 및 요로계 장애				
배뇨 곤란	12	0.3	12	0
피부 및 피하조직 장애				
발진 [¶]	12	1.0	8	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	11	0.7	11	0.7
생식계 장애				
골반 통증	11	1.0	14	1.6

*NCI CTCAE v5.0에 따라 등급을 매겼다.

[†] 요로 감염, 슈도모나스 요로 감염, 급성 신우신염, 방광염, 대장균 요로 감염을 포함한다.

[‡] 피로, 무력증을 포함한다.

[§] 갑상선 저하증, 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

[¶] 다형성 홍반, 피부염, 약물 발진, 습진, 발진, 피부 탈락, 수포성 피부염, 반상-구진 발진, 편평 태선, 발한 이상 습진, 여드름양 피부염을 포함한다.

표 32. 키트루다 정맥주사를 투여받은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-A18)

임상검사*	화학방사선요법과 키트루다 정맥주사 매 3주마다 200 mg 병용 및 키트루다 정맥주사 매 6주마다 400 mg		화학방사선요법과 위약	
	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
림프구 감소증	99	96	99	92
백혈구 감소증	96	47	94	49
빈혈	87	32	82	26
중성구 감소증	76	33	76	33
혈소판 감소증	64	9	62	7
화학적 검사				
저마그네슘 혈증	61	4.2	63	3.7

저나트륨 혈증	56	4.8	49	4.6
AST 증가	50	1.7	43	2.3
ALT 증가	49	3.1	46	1.0
저칼슘 혈증	46	5	43	5
저칼륨 혈증	44	15	41	11
크레아티닌 증가	44	7	46	6
저알부민 혈증	38	2.4	37	2.3
알칼리 인산 분해 효소 증가	38	0.3	35	0.3
고칼륨 혈증	21	2.0	16	1.0

*각 항목에 대해 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 기저치 이후 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+화학방사선요법 (범위: 288-294명), 위약+화학방사선요법(범위: 300-302명).

† NCI CTCAE v5.0에 따라 등급을 매겼다.

이전에 항암화학요법 치료 경험이 없는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 키트루다 정맥주사 또는 위약을 베바시주마를 포함하거나 포함하지 않은 항암화학요법과 병용한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정(1:1) 임상시험인 KEYNOTE-826에서 조사되었다. 총 616명의 환자가 키트루다 정맥주사200mg과 항암화학요법(n=307) 또는 위약과 항암화학요법(n=309)을 매 3주마다 투여 받았다. 치명적인 이상사례는 키트루다 정맥주사와 베바시주마를 포함하거나 포함하지 않은 항암화학요법의 병용요법군에서 4.6% 발생하였고 이는 출혈 3건, 패혈증 2건, 원인 불명 2건을 포함하여, 급성 심근 경색, 자가 면역 뇌염, 심정지, 뇌혈관 사고, 수술 후 폐 색전을 동반한 대퇴골 골절, 장 천공 및 골반 감염 각 1건씩이었다.

중대한 이상사례는 키트루다 정맥주사와 베바시주마를 포함하거나 포함하지 않은 항암화학요법의 병용요법군에서 50% 발생하였다. 환자의 3% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증(6.8%), 요로 감염(5.2%), 빈혈(4.6%), 급성 신 손상(3.3%) 및 패혈증(3.3%)이었다. 표 33 및 표34는 KEYNOTE-826에서 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표33. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-826)

이상사례	매 3주마다 키트루다 정맥주사200mg + 항암화학요법*(±베바시주마) n=307		위약 + 항암화학요법*(±베바시주마) n=309	
	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)
신경계 장애				
말초 신경 병증 [‡]	58	4.2	57	6
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	56	0	58	0
발진 [§]	22	3.6	15	0.3
전신 장애				
피로 [¶]	47	7	46	6
위장관 장애				
오심	40	2	44	1.6
설사	36	2	30	2.6
변비	28	0.3	33	1
구토	26	2.6	27	1.9
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0.7	26	1.3
혈관 장애				

고혈압	24	9	23	11
감염				
요로 감염	24	9	26	8

* 항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

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

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

¶ 피로, 무력증을 포함한다.

표34. 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-826)

임상검사*	매 3주마다 키트루다 정맥주사200mg 항암화학요법 [†] (±베바시주맵) n=307		위약 항암화학요법 [†] (±베바시주맵) n=309	
	모든 등급 [‡] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [‡] (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	80	35	77	33
백혈구 감소증	76	27	69	19
중성구 감소증	73	43	62	32
림프구 감소증	64	35	59	35
혈소판 감소증	57	19	53	15
화학적 검사				
고혈당증	51	4.7	46	2.3
저알부민 혈증	46	1.4	37	5
저나트륨 혈증	39	14	38	11
ALT 증가	40	7	38	6
AST 증가	40	6	36	3.0
알칼린 인산 분해 효소 증가	38	3.4	40	2.3
저칼슘 혈증	37	4.1	31	5
크레아티닌 증가	34	5	32	6
저칼륨 혈증	29	7	26	7
고칼륨 혈증	23	3.7	27	4.7
고칼슘 혈증	21	1.0	20	1.3

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사+항암화학요법(범위: 296 - 301 명), 위약+ 항암화학요법(범위: 299 -302명).

† 항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

담도암

키트루다 정맥주사와 켄시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법에 대한 안전성은 이전에 진행성 질환에 대한 전신 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자를 대상으로 한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조연구 임상시험인 KEYNOTE-966에서 조사되었다. 총 1,063명의 환자가 키트루다 정맥주사 200mg과 켄시타빈 및 시스플라틴(n=529) 또는 위약과 켄시타빈 및 시스플라틴(n=534)을 매 3주마다 투여 받았다. 키트루다 정맥주사에 대한 노출기간 중앙값은 6개월(범위: 1일 -28개월)이었다.

이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 투여중단은 환자의 15%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 폐렴증(1.3%) 이었다. 이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 일시 중단은 환자의 55%에서 발생하였다. 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥2%) 이상사례도

는 임상검사치 이상은 호중구 수 감소(18%), 혈소판 수 감소(10%), 빈혈(6%), 백혈구 수 감소(4%), 발열(3.8%), 피로(3.0%), 담관염(2.8%), ALT 증가(2.6%), AST 증가(2.5%), 및 담도 폐쇄(2.3%)였다. 키트루다 정맥주사와 항암화학요법의 병용투여와 위약과 항암화학요법의 병용 투여를 비교하였을 때, 키트루다 정맥주사 투여 환자와 위약 투여 환자 간에 5% 이상의 발생률 차이를 보인 이상사례는 발열(26% vs. 20%), 발진(21% vs. 13%), 소양증(15% vs. 10%) 및 갑상선 저하증(9% vs. 2.6%)였다. 두 군 간에 3-4등급 독성의 발생률에는 임상적으로 의미 있는 차이가 확인되지 않았다. 키트루다 정맥주사와 항암화학요법 병용 투여환자와 위약과 항암화학요법 병용 투여 환자 간에 5% 이상의 발생률 차이를 보인 임상검사치 이상은 림프구 감소(69% vs. 61%)였다. 두 군 간에 3-4등급 독성의 발생률에는 임상적으로 의미 있는 차이가 확인되지 않았다.

간세포암

키트루다 정맥주사의 안전성은 이전에 치료 경험이 있는 간세포암을 대상으로 한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 연구인 KEYNOTE-394에서 조사되었다. 환자는 무작위 배정(2:1)되어 키트루다 정맥주사 200mg(n=299) 또는 위약(n=153)을 최대 35주기까지 매 3주마다 투여 받았다.

키트루다 정맥주사에 대한 노출기간 중앙값은 3.3개월(범위: 1일-27.3개월)이었고, 위약에 대한 노출기간의 중앙값은 2.2개월(범위: 1일-15.5개월)이었다. 이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 투여중단은 환자의 13%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례는 복수(2.3%)였다. 이상사례로 인한 키트루다 정맥주사의 일시 중단은 환자의 26%에서 발생하였다. 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한($\geq 2\%$) 이상사례 또는 임상검사치 이상은 혈중 빌리루빈 증가(9%), AST 증가(5%), 및 ALT 증가(2%)였다.

표 35 및 표 36는 KEYNOTE-394에서 키트루다 정맥주사로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표35. KEYNOTE-394에서 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 사례

이상사례	매 3주마다 키트루다 정맥주사200mg n=299		위약 n=153	
	모든 등급* [†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)
일반				
발열	18	0.7	14	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진 [†]	18	0.7	7	0
소양증	12	0	4	0
위장관 장애				
설사	16	1.7	9	0
대사 및 영양				
식욕 감퇴	15	0.3	9	0
감염				
상기도 감염	11	1.0	7	0.7
호흡, 중격동 장애				
기침	11	0	9	0
내분비				
갑상선 저하증	10	0	7	0

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

[†] 피부염, 알러지성 피부염, 수포성 피부염, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 농포성 발진, 수포를 포함한다.

표36. KEYNOTE-394에서 키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저

치보다 악화된 임상검사치 이상

임상검사*	매 3주마다 키트루다 정맥주사200mg		위약	
	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 [†] (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
AST 증가	54	14	44	12
빌리루빈 증가	47	11	36	7
ALT 증가	47	7	32	4.6
감마-글루타밀 전이 효소 (GGT) 증가	40	20	39	15
저알부민 혈증	40	0.7	20	0.7
알칼린 인산 분해 효소 증가	39	4.1	34	4
고혈당증	36	3.3	26	1.4
저나트륨 혈증	36	11	28	5
저인산 혈증	30	6	17	4
저칼슘 혈증	24	1.4	15	0.7
혈액학적 검사				
림프구 감소증	44	11	34	4.6
빈혈	36	7	30	3.3
혈소판 수 감소	32	4.7	29	2
백혈구 감소증	30	1.3	21	0.7
중성구 감소증	25	4.4	21	2

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 키트루다 정맥주사(범위: 223 - 297 명), 위약(범위: 144 - 151명).

[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

2) 시판 후 이상사례

키트루다 정맥주사의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도를 확실히 추정하거나 약물 노출과의 상관관계를 확립하기 어렵다.

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

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 37에 키트루다 정맥주사를 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표37. 면역-매개 약물이상반응

약물이상반응	키트루다 정맥주사 2 mg/kg 매 3주에 1회 또는 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=2799				
	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

*키트루다 정맥주사를 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. 키트루다 정맥주사를 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=389)에서 갑상선 저하증의 발생률은 17%(1등급 또는 2등급)였다. 키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 21%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

[†] 키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선 기능 항진증의 발생률은 12%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

[‡] 키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 투여 받은 비소세포폐암 환자(총n=2602)에 대한 개별 연구에서 폐염증의 발병률(모든 등급)은 3.8% ~ 8.3%의 범위를 나타냈다. 키트루다 정맥주사를 단독으로 투여받은 전형적 호지킨림프종 환자에서 폐염증(모든 등급)의 발생률은 KEYNOTE-087(n=210)과 KEYNOTE-204(n=148)에서 각각 5.2%~10.8%의 범위를 나타냈다.

[§]키트루다 정맥주사 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 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선 기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일~ 12.8개월)이었다.

갑상선 기능 항진증으로 인해 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 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 키트루다 정맥주사를 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다.

4. 일반적 주의

1) 면역-매개 약물이상반응

펄브롤리주맙의 작용기전에 따라 중증인 사례와 치명적인 사례를 포함한 면역-매개 약물이상반응이 이 약 투여 환자에서 발생할 수 있고, 키트루다 정맥주사를 단독으로 투여한 환자에서 발생한 바 있다 (n=2,799)(사용상의 주의사항 3. 이상사례 항 참고). 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. (용법·용량 및 사용상의 주의사항 3. 이상사례 항 참고)

① 면역-매개 폐염증

키트루다 정맥주사 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

키트루다 정맥주사 투여 환자에서 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 결장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 결장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 결장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

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

면역-매개 간염

키트루다 정맥주사 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 점

감)하고 간 효소 상승의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

엑시티닙과의 병용 시 간독성

키트루다 정맥주사의 단독투여 시와 비교하여 키트루다 정맥주사와 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(용법·용량 항 참고).

키트루다 정맥주사와 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. 키트루다 정맥주사(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

키트루다 정맥주사 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

키트루다 정맥주사 투여 환자에서 부신 부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다.

키트루다 정맥주사 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.

키트루다 정맥주사 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.

키트루다 정맥주사 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

키트루다 정맥주사 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(용법·용량 항 참고).

키트루다 정맥주사 투여 환자에서 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사증(TEN)이 보고되었으며, 일부는 치명적인 경과를 보였다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사증의 징후 또는 증상이 있으면, 이 약 투여를 보류하고 보다 전문적인 평가와 치료를 위한 기관에 위탁한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사증이 확진되면, 이 약 투여를 영구 중단한다(용법·용량 항 참고).

⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응

MK-3475-D77 연구에서 이 약과 백금 기반 화학요법과의 병용으로 치료받은 환자 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역-매개 약물이상반응이 추가적으로 보고되었다: 위염(2.8%), 근육염

키트루다 정맥주사를 투여받은 환자 2799명 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역-매개 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 포도막염, 근염, 길랑-바레증후군, 중증근육無力증(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염, 부갑상선 저하증, 위염, 심장막염. 다음은 키트루다 정맥주사의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염, 경화성 담관염, 그리고 췌장 외분비선 기능 부전.

면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다.

⑧ 이식 관련 약물이상반응

시판 후 사용에서 키트루다 정맥주사를 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.

키트루다 정맥주사를 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 팜브롤리주마를 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률 증가

다발성 골수종 환자에 대한 무작위배정 임상시험 2건에서 키트루다 정맥주사를 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

이 약의 투여로 과민증과 아나필락시스를 포함하는 중증의 주입 관련 반응이 발생할 수 있다. MK-3475-D77 연구에서 이 약과 백금기반 화학요법을 병용하여 투여 받은 환자의 3.2%(8/251명)에서 2등급(2.8%)을 포함한 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 주입 관련 반응은 키트루다 정맥주사 단독 요법에서도 보고된 바 있다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입 관련 반응의 경우, 투약을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다. 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응을 나타내는 환자의 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. 펌브롤리주맵은 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 펌브롤리주맵의 사용에 관한 자료는 없다.

펌브롤리주맵에 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 펌브롤리주맵 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 펌브롤리주맵은 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: 펌브롤리주맵이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 이 약을 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

이 약의 18세 미만의 소아에 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. 신장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장에 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장에 환자를 대상으로 한 펌브롤리주맵에 대한 연구는 수행된 바 없다.

10. 간장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장에 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장에 환자를 대상으로 한 펌브롤리주맵에 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

- 이 약은 즉시 사용 가능하다. 이 약을 희석하지 않는다.
- 제품을 흔들지 않는다.

① 조제 준비

- 이 약의 바이알을 최소 30분 동안 실온에 도달하게 한다.
- 개봉되지 않은 바이알은 투여를 위한 조제 전 최대 24 시간까지 냉장고 밖에서 보관할 수 있다.
- 주사제는 투여 전에 이물질 유무와 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 이 약은 투명하거나 약간 유백광의 무색 또는 옅은 노란색의 액체이다. 육안 확인 시 이물질이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 이 약은 폴리프로필렌과 폴리카보네이트 재질의 주사기, 스테인리스 스틸 재질의 이동용 및 주사용 주사침과 호환이 가능하다.
- 멸균된 주사기와 이동용 주사침(18-21 G 추천됨)을 이용하여 권장용량에 따라 2.4 mL 용량(이 약 395 mg) 또는 4.8 mL 용량(이 약 790 mg)을 취한다. 주사침이 막히는 것을 방지하기 위해 피하 주사 직전에 25-30 G의 13 mm hypodermic 주사용 주사침으로 교체한다.

② 조제된 주사기

- 이 약은 보존제가 함유되지 않았으므로, 바이알에서 취한 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 이 약이 담긴 주사기는 이동용 주사침 및 캡과 함께 다음의 온도에서 보관한다.
 - 20°C-25°C 실온에서 최대 8 시간까지 보관하거나
 - 2°C-8°C에서 최대 24 시간까지 냉장 보관할 수 있다. 냉장 보관 가능한 24 시간 안에는 실온 보관 최대 8시간도 포함할 수 있다.
- 보관 시간 한도를 초과한 조제된 주사기는 폐기한다.
- 통제되고 검증된 무균 조건에서 조제된 경우 화학적 및 물리적 사용 안정성 및 미생물학적 안정성 데이터 기준으로 밀봉된 주사기는 차광 조건 하 2°C-8°C에서 최대 7 일간, 실내 조명 하 20°C-25°C 실온에서 최대 24 시간까지 보관 가능하다.
- 냉장보관한 경우, 조제된 주사기는 사용 전 최소 30분 동안 실온에 도달하게 한다.
- 얼리지 않는다.

③ 투여

- 이 약을 허벅지나 복부의 피하조직에 주사하되, 배꼽 주변 5 cm 영역은 피한다. 손상된 피부, 아픈 부위, 멍든 부위, 흉터가 있는 부위, 비늘 같은 피부, 또는 붉은 반점이 있는 피부에 투여해서는 안된다.
 - 이 약 2.4 mL 용량(펄브롤리주맙 395 mg)을 약 1분 동안 매 3주마다 피하주사한다.
 - 이 약 4.8 mL 용량(펄브롤리주맙 790 mg)을 약 2분 동안 매 6주마다 피하주사한다.
- 연속적인 투여를 위해 주사부위를 바꿔줘야 한다.
- 이 약으로 치료하는 동안, 이 약을 투여한 동일한 주사 부위에 다른 피하주사용 약물을 투여하면 안된다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 임상약리학

1) 약리작용 정보

이 약은 치료효과를 나타내는 유효성분인 펄브롤리주맙과 히알루론산을 일시적이고 국소적으로 분해하는 효소인 베라히알루로니다제 알파(인간 히알루로니다제 PH20의 변형)를 포함한다. 히알루론산은 피하조직의 세포외 기질에서 발견되는 다당류이다. 베라히알루로니다제 알파의 활성이 향상된 분산 및 침투를 초래하여 피하로 함께 투여되는 의약품의 전달을 용이하게 한다.

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

비임상 설치류 모델 연구에서, 항마우스 PD-1 항체와 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)의 조합은 두 약제 단독에 비해 향상된 항종양 활성을 입증했다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 이 약(395 mg 매 3주마다 또는 790 mg 매 6주마다)또는 키트루다 정맥주사(400 mg 매 6주마다)를 단독요법 혹은 병용요법으로 투여한 다양한 암종의 환자들을 대상으로 연구되었다. 팜브롤리주맵의 약동학에 있어 적응증 간 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

팜브롤리주맵의 항정상태 농도는 16주에 도달하였다. 이 약 790 mg을 매 6주마다 투여했을 때 체내 축적 비율은 1.6배였고, 이 약 395 mg을 매 3주마다 투여했을 경우에는 2.5배였다. MK-3475A-D77 연구에서 이 약 790 mg을 매 6주마다 피하주사하거나, 키트루다 정맥주사 400 mg을 매 6주마다 투여한 후 약리학적 특성을 평가하였다. 팜브롤리주맵 Cycle 1 AUC_{0-6wks} 에서 이 약(기하평균 1,633 mcg·day/mL)은 키트루다 정맥주사(기하평균 1,438 mcg·day/mL) 대비 비열등성을 나타냈으며, 기하 평균 비율은 1.14(96% CI: 1.06, 1.22)이었다. 팜브롤리주맵 Cycle 3 C_{trough} (즉, 항정상태)에서 이 약(기하평균 39.2 mcg/mL)은 키트루다 정맥주사(기하평균 23.5 mcg/mL) 대비 비열등성을 나타냈으며, 기하 평균 비율은 1.67(94% CI: 1.52, 1.84)이었다. 항정상태에서 이 약 790 mg을 매 6주마다 피하주사했을 때 AUC_{0-6wks} 기하평균은 2,798 mcg·day/mL이었다.

MK-3475A-C18 연구의 Arm4에서 이 약 395 mg을 매 3주마다 피하주사한 후 팜브롤리주맵의 약동학적 특성이 평가되었다. Cycle 6(즉, 항정상태)에서 팜브롤리주맵의 AUC_{0-3wks} 기하평균은 1,343 mcg·day/mL이었고, C_{trough} 는 49.0 mcg/mL이었다.

흡수

이 약을 피하주사한 후 팜브롤리주맵의 평균 생체이용률(변동계수[CV] %)은 약 60%(14%)이다. 팜브롤리주맵의 최대 혈청 농도 도달 시간(T_{max})의 중앙값은 약 4일(범위: 1일, 35일)이다. 항정상태에서 팜브롤리주맵의 평균 C_{max} 는 이 약 790 mg을 매 6주마다 투여했을 때 99.0 mcg/mL, 이 약 395 mg을 매 3주마다 투여했을 때 76.5 mcg/mL이다.

분포

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

대사

팜브롤리주맵은 비특이적 경로로 이화된다; 대사는 팜브롤리주맵의 클리어런스에 기여하지 않는다.

제거

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

22일(32%)이다.

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

특수 환자 집단

펄브롤리주맙의 약동학에 대한 다양한 공변량(covariates)의 영향은 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 다음의 인자들은 이 약을 피하주사한 후 펄브롤리주맙의 흡수에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다: 연령, 성별, 체중(범위: 37~144 kg), 종양 유형, 인종 및 주사부위(허벅지 또는 복부). 키트루다 정맥주사의 인구 약리학적 분석에 따르면, 연령(15~94세 범위), 성별, 인종, 경증 또는 중등증 신기능 장애, 경증 또는 중등증 간장애 및 종양 부담과 같은 인자들은 펄브롤리주맙의 클리어런스에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 체중과 클리어런스간의 관계는 고정용량 사용을 뒷받침 한다.

신장애 환자

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

간장애 환자

간장애가 펄브롤리주맙의 클리어런스에 미치는 영향은 경증 또는 중등증 간장애[총 빌리루빈(Total bilirubin, TB) $1.0 \sim 1.5 \times ULN$ (Upper limit of normal) 또는 $AST > ULN$ 및 AST 와 상관 없이 $TB > 1.5 \sim 3 \times ULN$, 간기능 장애에 대한 국립암연구소(National Cancer Institute) 기준에 의함] 환자와 정상 간기능(TB 및 $AST \leq ULN$) 환자를 비교한 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 경증 또는 중등증 간장애 환자와 정상 간기능 환자 사이에서 펄브롤리주맙의 클리어런스에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중증($TB > 3 \times ULN$ 및 any AST) 간장애 환자를 대상으로 한 펄브롤리주맙에 대한 연구는 수행된 바 없다(사용상의 주의사항 10. 간장애 환자에 대한 투여 량 참고).

14. 임상시험 정보

이 약과 키트루다 정맥주사의 동등성은 전이성 비소세포 폐암 환자에서 화학요법과 병용하여 투여된 MK-3475A-D77에서 확립되었다. 이 약의 허가된 적응증에 대한 사용은 다양한 암종을 대상으로 키트루다 정맥주사에 대해 실시된 적절하고 잘 통제된 임상시험의 근거와, MK-3475A-D77 연구에서의 추가적인 약동학, 효능, 안전성 데이터에 의해 뒷받침된다(사용상의 주의사항 13. 임상 약리학, 3. 이상사례, 14. 임상시험 정보 항 참고).

이 약

MK-3475A-D77 연구

MK-3475A-D77 연구는 이전에 전신 치료를 받지 않았고 EGFR, ALK 또는 ROS1 유전체 종양 변이가 없는 전이성 편평 또는 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 화학요법과 병용하여 이 약과 키트루다 정맥주사를 비교하기 위해 실시된 무작위, 다기관, 공개 표지, 활성 대조 시험이다. MK-3475A-D77 연구는 이 약의 펄브롤리주맙 Cycle 1 AUC_{0-6wks} 와 항정상태(Cycle 3) C_{trough} 를 키트루다 정맥주사와

비교하여 비열등성을 평가하도록 설계되었다(주요 평가변수). (사용상의 주의사항13. 임상 약리학 항 참조). 이차 평가변수는 RECIST 1.1를 사용하여 BICR에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존(PFS) 및 전체생존(OS)이었다.

2년 내 전신 치료가 필요한 자가면역 질환이 있는 환자; 면역 억제가 필요한 의학적 상태가 있는 환자; 또는 이전 26 주 이내에 30 Gy 이상의 흉부 방사선을 받은 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 ECOG PS(0 vs. 1), 조직학(편평 vs. 비편평), PD-L1 TPS(<50% vs. ≥50%), 및 지리적 지역(동아시아 vs. 북미/서유럽/호주/뉴질랜드 vs. 기타 지역)에 따라 층화되었다.

환자들은 백금기반 화학요법과 병용하여 이 약 790 mg을 매 6주마다 피하주사로 투여하거나 키트루다 정맥주사 400 mg을 매 6주마다 정맥투여하도록 무작위 배정되었다(2:1). 조직학을 기반으로 화학요법은 다음과 같았다:

- 비편평 비소세포폐암: 페메트렉시드 500 mg/m²과 백금 화학요법(시스플라틴 75 mg/m² 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min)을 매 3주마다 4 사이클 동안 정맥투여 한 후에, 페메트렉시드 500 mg/m²을 매 3주마다 정맥투여
- 편평 비소세포폐암: 카보플라틴 AUC 6 mg/mL/min과 탁산(파클리탁셀 200 mg/m²을 21 일 주기의 1일차에 투여하거나 nab-파클리탁셀 100 mg/m²을 매 21 일 주기의 1 일차, 8 일차, 15 일차에 투여)을 매 3주마다 4 사이클 동안 정맥 투여

이 약 또는 키트루다 정맥주사의 치료는 RECIST 1.1에 따라 연구진이 평가한 질병 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 18 사이클(약 24 개월)까지 지속되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 BICR에 의해 평가된 RECIST로 정의된 질병 진행 이후 또는 페메트렉시드 중단 후에도 이 약 또는 키트루다 정맥주사의 투여가 허용되었다. 후속 질병 진행에 대해 이 약이나 키트루다 정맥주사의 치료를 재개할 수 있었으며 추가로 최대 9 사이클(약 1년) 동안 투여할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 18 주까지 6 주마다, 45 주까지 9 주마다, 그 이후에는 매 12 주마다 수행되었다.

MK-3475A-D77 연구의 총 377 명의 환자(이 약 투여군 251 명, 키트루다 정맥주사 투여군 126 명)의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 65 세(범위: 37-87 세); 65 세 이상 53% 및 75 세 이상 14%; 남성 71%; 백인 63%, 아시아계 29%, 흑인 3%, 다인종 4%; 히스패닉 또는 라틴계 31%; ECOG PS 0 또는 1의 비율은 각각 35% 및 65%, PD-L1 TPS 50% 이상 19%; 편평 조직학을 지닌 종양 34% 및 비편평 조직학을 지닌 종양 66%; 뇌전이 이력 있는 경우 9%.

이 약 790 mg을 피하주사하는 데 걸린 시간의 중앙값은 2분(범위: 1-12분)이었다.

분석 시점에서 추적 관찰 기간의 중앙값은 8.6개월(범위: 0.2-16.4개월)이었다. OS 결과는 성숙하지 않았으며 이 약 투여군에서 61명(24.3%)의 사망자와 키트루다 정맥주사 투여군에서 37명(29.4%)의 사망자가 있었고, 위험비(HR)는 0.81(95%CI 0.53, 1.22)였다. PFS에서는 두 군간 주목할 만한 차이가 없었으며, 이 약 투여군의 PFS 중앙값은 8.1개월(95% CI: 6.3, 8.3)이었고, 키트루다 정맥주사 투여군의 PFS 중앙값은 7.8개월(95% CI: 6.2, 9.7)로 HR은 1.05(95%CI 0.78, 1.43)였다. 추가적인 2차 유효성 평가지표는 표 38에 요약되어 있다.

표 38: MK-3475A-D77 연구의 유효성 결과

평가 지표	이 약+ 백금 2제 화학요법	키트루다 정맥주사+ 백금 2제 화학요법
-------	-----------------	-----------------------

	n=251	n=126
객관적 반응률		
ORR*(95%CI)	45.4 % (39.1, 51.8)	42.1 % (33.3, 51.2)
완전 반응%	3.2%	1.6%
부분 반응%	42.2%	40.5%
ORR 차이†(95% CI)	3.5% (-7.0, 13.7)	

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

†SC 투여군 - IV 투여군; 총화된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

키트루다 정맥주사

흑색종(Melanoma)

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

키트루다 정맥주사의 유효성은 이필리무맵 치료 경험이 없으며, 이전에 전신 치료를 한 가지 이상 사용하지 않은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 치료 목적의 다기관, 대조 임상3상 시험인 KEYNOTE-006에서 평가되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 10 mg/kg을 2주마다(n=279) 또는 3주마다(n=277) 투여받거나 이필리무맵을 투여(n=278) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 치료 차수(line of therapy), ECOG PS, 및PD-L1 발현 상태에 따라 총화되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여 받는 환자, 이전에 다른 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자 및 HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다. BRAF V600E 돌연변이 양성 흑색종을 앓고 있는 환자에 대해서는 이전에 BRAF 억제제 치료를 받는 것이 필수 요건은 아니었다.

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

KEYNOTE-006에 참가한 834명의 환자들 중에서 60%는 남성, 44%는 65세 이상(연령 중앙값 62세[범위18-89])이었으며 98%는 백인이었다. 66%는 이전에 전신 치료를 받은 경험이 없었으며, 34%는 이전에1회의 치료 경험이 있었다. ECOG PS는 0(69%) 및 1(31%)이었다. 환자의 80%는 PD-L1 양성(22C3 항PD-L1 항체를 사용한 면역 조직 화학 분석에 의해 사전 평가된 종양 및 관련 면역 세포의 1% 이상에서PD-L1 막 발현)이었으며 18%는 PD-L1 음성이었다. 65%는 M1c 단계였고, 32%는 상승된 LDH 결과를 보였고 9%는 뇌 전이가 확인되었다. 302명(36%)의 환자에서 BRAF 돌연변이 양성이었다. BRAF 돌연변이 양성인 환자 중 139명(46%)은 이전에 BRAF 억제제로 치료를 진행한 경험이 있었다. 베이스라인 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형을 이루었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, 고형암 반응평가 기준RECIST 1.1에 따른IRO 검토에 의해 평가)이었다. 2차 유효성 평가지표는 객관적 반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 39에 요약되어 있다.

표39. 이필리무맵 치료 경험이 없는 진행성 흑색종 환자에 대한 2주 또는 3주마다 키트루다 정맥주사 10 mg/kg 투여 후 반응 결과(KEYNOTE-006)

평가 지표	3주마다 키트루다 정맥주사 10 mg/kg n=277	2주마다 키트루다 정맥주사 10 mg/kg n=279	이필리무맵 n=278
전체생존(OS)*			
사건 발생 환자 수(%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
중앙값(개월) (95% CI)	도달하지 않음(24, NA)	도달하지 않음(22, NA)	16 (14, 22)
위험비(HR)†(95%CI)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	-

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

*최종 분석에 기초함

[†]층화된Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(이필리무맙 대비 키트루다 정맥주사)

[‡]층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

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

[¶]1차 중간 분석에 기초함

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

NA = 가용하지 않음

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

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

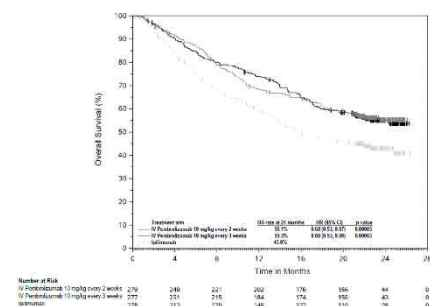
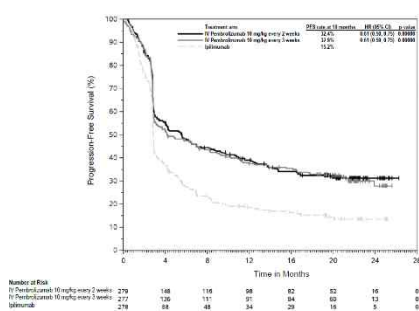


그림 2. KEYNOTE-006 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선(ITT 집단)



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

키트루다 정맥주사의 유효성은 이전에 이필리무맙 치료 경험이 있고 BRAF V600 돌연변이 양성의 경우 BRAF 또는 MEK 억제제 치료를 받은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 대상의 다기관, 대조 임상시험인 KEYNOTE-002에서 평가되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 3주마다 2 mg/kg(n=180)군, 또는 10 mg/kg(n=181)군 또는 화학요법(n=179; 다카바진, 테모졸로미드, 카보플라틴, 파클리탁셀, 또는 카보플라틴+파클리탁셀 포함)에 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 자가면역질환 환자 또는 면역억제제를 투여 받는 환자, 이필리무맙 치료에서 중증 또는 생명을 위협하는 면역-매개 이상반응의 병력을 가진 환자, 12주 이상의 코르티코스테로이드 치료(10 mg/day 이상의 프레드니손 또는 이와 동등)를 필요로

하는 3 또는 4등급의 독성을 경험한 환자, 이전에 다른 단클론 항체에 중증의 과민증을 보인 환자, 폐염증 및 간질성 폐 질환 병력이 있는 환자, HIV, B형 간염 또는 C형 간염 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

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

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

1차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 IO 검토에 의해 평가) 및 전체생존(OS)이었다. 2차 유효성 평가지표는 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 연구자평가), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 이전에 이필리무맙 치료를 받은 환자의 주요 유효성 결과는 표 40에 요약되어 있다.

표40. 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 키트루다 정맥주사 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 3 주마다 투여 후 유효성 결과(KEYNOTE-002)

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

*최종 결과 분석에 기초함

[†]층화된Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 키트루다 정맥주사)

[‡]층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

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

[¶]2차 중간 분석에 기초함

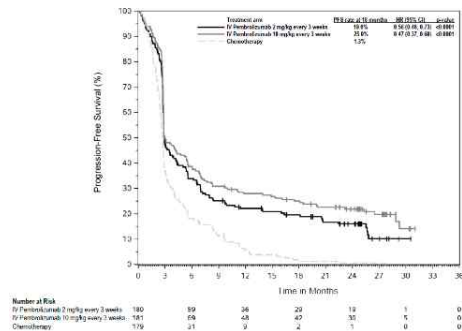
[#]최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

[§]다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

이 연구는 키트루다 정맥주사 2 mg/kg 및 10 mg/kg을 3주마다 투여시 화학요법 대비PFS에 대한 통

계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

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



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

키트루다 정맥주사의 유효성은 완전히 절제된 stage IIB 또는 IIC기 흑색종 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구인 KEYNOTE-716에서 평가되었다. 총 976명의 환자가 질병이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 최대 1년까지 키트루다 정맥주사를 200 mg [12세 이상 18세 미만의 경우, 2 mg/kg (최대200 mg)] 3주마다 정맥 투여(n=487) 또는 위약을 투여(n=489) 하도록 무작위 배정(1:1) 되었다. 무작위 배정은 T 병기(AJCC 8판 기준)에 의해 층화되었다. 환자는 연구 시작 전에 흑색종에 대한 완전한 외과적 절제를 넘어서는 흑색종 치료를 받은 적이 없어야 한다. 활성 자가면역질환이 있거나 면역억제를 필요로 하거나 점막 또는 안구 흑색종을 가진 환자들은 제외되었다.

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

1차 유효성 평가지표는 전체 집단에서 임상 시험 연구자가 평가한 무재발 생존(RFS)이다. 2차 평가지표는 전체 집단에서 무원격전이 생존(DMFS)과 전체 생존(OS)이다. 현재까지의 중간 분석에서 OS는 공식적으로 평가되지 않았다.

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

이 연구는 초기에 키트루다 정맥주사 200mg을 3주마다 투여시 위약 대비 RFS 및 DMFS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다. 사전 지정된 RFS와 DMFS 중간 분석에서 보고된 결과는 각각 표 41, 그리고 그림4 및 그림 5에 요약되어 있으며, 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 14.3개월, 그리고 26.9개월이었다.

표41. 유효성 결과(KEYNOTE-716)

평가지표	3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg n=487	위약 n=489
무재발 생존(RFS)		
사건 발생 환자의 수(%)	54 (11%)	82 (17%)
18개월 시점의 무재발 생존(RFS) 비율	85.8%	77%
중앙값(개월) (95% CI)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)*(95%CI)	0.65 (0.46, 0.92)	
p-값(층화 된 로그 순위)	0.00658	
무원격전이 생존(DMFS)		
사건 발생 환자의 수(%)	63 (13%)	95 (19%)

24개월 시점의 무원격전이 생존(DMFS) 비율	88.1%	82.2%
중앙값(개월) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)*(95%CI)	0.64 (0.47, 0.88)	
p-값(층화 된 로그 순위)	0.00292	

*층화된Cox 비례 위험 모형에 기초함

NR = 도달하지 않음

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

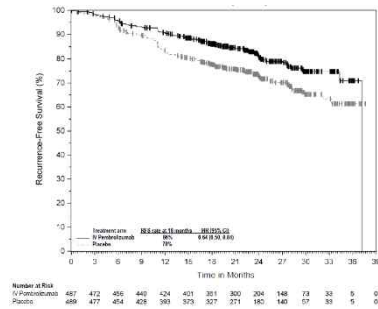
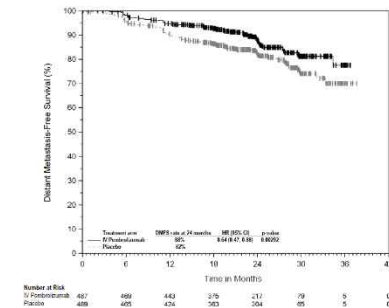


그림 5. KEYNOTE-716의 무원격전이 생존(DMFS) Kaplan-Meier 곡선(ITT 집단)



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

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

1차 유효성 평가지표는 전체 집단 및PD-L1 양성 종양을 갖는 집단에서 임상시험 연구자가 평가한 무재발 생존(RFS)이다. RFS와 DMFS 유효성 결과는 각각 표 42 및 그림6, 그림 7에 요약되어 있으며

추적 관찰 기간 중앙값은 각각 16.0개월, 그리고 45.5개월이었다.

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

표42. 유효성 결과(KEYNOTE-054)

평가 지표	3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg n=514	위약 n=505
무재발 생존(RFS)		
사건 발생 환자의 수(%)	135 (26%)	216 (43%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (NR, NR)	20.4 (16.2, NR)
위험비(HR)*(98%CI)	0.57 (0.43, 0.74)	
p-값(층화 된 로그 순위)	<0.0001	
무원격전이 생존(DMFS)		
사건 발생 환자의 수(%)	173 (34%)	245 (49%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (49.6, NR)	40.0 (27.7, NR)
위험비(HR)*(95%CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
p-값(층화 된 로그 순위)	<0.0001	

*층화된Cox 비례 위험 모형에 기초함

NR = 도달하지 않음

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

그림 6. KEYNOTE-054의 무재발 생존(RFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

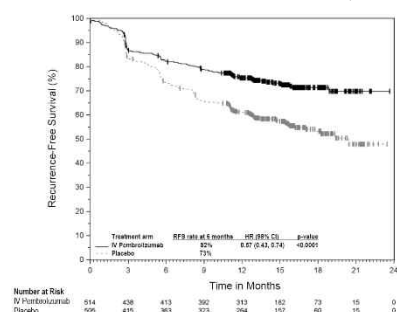
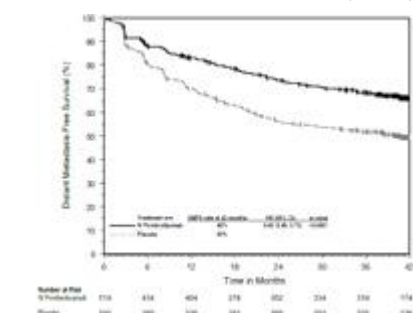


그림 7. KEYNOTE-054의 무원격전이 생존(DMFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



비소세포폐암 (Non-Small Cell Lung Carcinoma)

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

페메트렉시드 및 백금 화학요법을 병용한 키트루다 정맥주사의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 활성 대조군, 이중 맹검 임상시험인 KEYNOTE-189에서 평가되었다. 주요 대상 환자 선정 기준은 전이성 비편평 비소세포폐암 환자이고, 이전에 전이성 비소세포폐암에 대한 전신 요법을 받지 않았으며, EGFR

또는 ALK 변이가 없는 환자이다. 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가면역질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위(2:1) 배정되었다:

키트루다 정맥주사 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m² 및 시스플라틴 75 mg/m² 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min을 3주마다 4 사이클 동안 정맥투여 한 후에, 키트루다 정맥주사 200 mg 또는 위약, 페메트렉시드 500 mg/m²를 3주마다 정맥투여 하였다.

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

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

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR에 근거한 객관적 반응을 (ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 43에 요약되어 있다.

표 43. 비편평 비소세포폐암 환자에 대한 키트루다 정맥주사, 페메트렉시드 및 백금 화학요법제 치료 후 유효성 결과 (KEYNOTE-189)

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

* 최종 분석에 기초함

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)

[‡] 층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

§ 1차 중간 분석에 기초함

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

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

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

그림 8. KEYNOTE-189 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

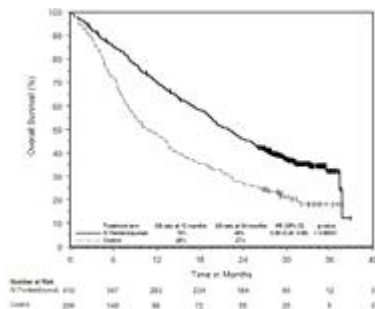
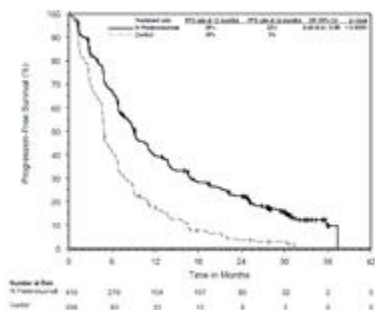


그림 9. KEYNOTE-189 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

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

키트루다 정맥주사 200 mg 또는 위약 및 카보플라틴 AUC 6 mg/mL/min은 21일 주기의 1일차에 4 사이클 동안, 그리고 파클리탁셀 200 mg/m²를 21일 주기의 1일차에 4 사이클 동안, 또는 알부민 결합 파클리탁셀 100 mg/m²를 21일 주기 1일차, 8일차, 15일차에 4 사이클 동안 투여 한 후에, 키트루다 정맥주사 200 mg 또는 위약을 3주마다 투여한다. 키트루다 정맥주사는 1일차 화학요법 전에 투여한다.

키트루다 정맥주사 또는 위약 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 키트루다 정맥주사를 투

여받았다. 후속 질병 진행 시 키트루다 정맥주사를 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다.

위약군 환자들 중 질병 진행이 확인된 경우 키트루다 정맥주사를 단독 요법으로 교차 투여하였다.

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

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

주요 유효성 결과는 표 44에 요약되어 있다.

표 44. 유효성 결과 (KEYNOTE-407)

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

* 최종 분석에 기초함

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)

[‡] 2차 중간 분석에 기초함

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

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

그림 10. KEYNOTE-407의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

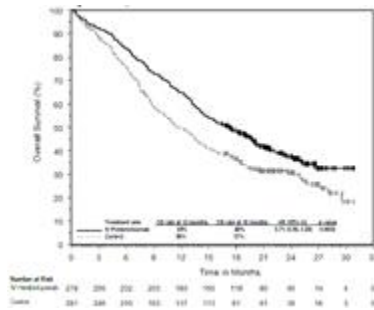
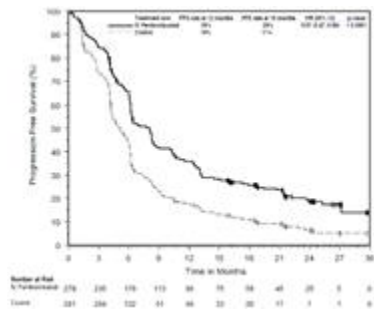


그림 11. KEYNOTE-407의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



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

이전에 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 키트루다 정맥주사의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-024에서도 평가되었다. 이 임상시험의 주요 대상 환자군 선정 기준은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 면역조직화학(IHC) 분석에서 종양이 TPS 50% 이상의 PD-L1 발현율이 높은 전이성 비소세포폐암 환자이며 이전에 전이성 암에 대한 전신 요법을 받지 않은 환자이다. EGFR 또는 ALK 변이가 있는 환자, 2년 간의 치료 동안 전신 치료가 필요한 자가 면역질환 환자, 또는 이전 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다.

환자들은 시험군 또는 대조군으로 무작위 배정(1:1)되었다.

- 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 투여(n=154) 또는
 - 백금 함유 화학요법 중 하나 선택하여 투여(n=151)
 - 페메트렉시드+카보플라틴 또는 시스플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)
 - 잼시타빈+시스플라틴 또는 카보플라틴
 - 파클리탁셀+카보플라틴 투여 후 선택적으로 페메트렉시드 유지요법(비편평 비소세포폐암에만 한정)
- 환자들은 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 키트루다 정맥주사를 투여 받았다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 키트루다 정맥주사를 투여받았다. 질병이 진행되지 않은 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 키트루다 정맥주사를 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 진행되었다. 화학요법을 받는 환자 중에서 독립적 평가시 질병이 진행된 환자들은 키트루다 정맥주사로 교차하여 치료를 진행하였다.

KEYNOTE-024 시험 참가자 305명 중 베이스라인 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값(median age) 65세 (65세 이상 54%), 남성 61%, 백인 82%, 및 동양인 15% 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 질병의 특성은 편평세포(18%) 및 비편평세포(82%), M1(99%) 및 뇌전이(9%)였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR, RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거)이었다. 주요 유효성 측정값은 표 45에 요약 되어 있다.

표 45. 유효성 결과 (KEYNOTE-024)

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

* 중간 분석에 기초함
† RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함
‡ 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 키트루다 정맥주사)
§ 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함
¶ 최종 분석에 기초함
최종 분석에서 확인된 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함
[‡] Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함
NA = 가용하지 않음

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

그림 12. KEYNOTE-024 대조군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

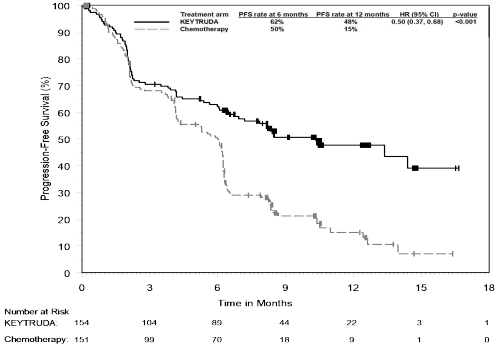
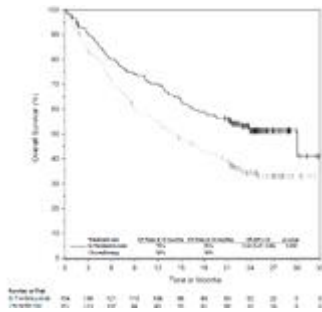


그림 13. KEYNOTE-024 대조군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

키트루다 정맥주사의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-010에서 평가되었다. 주요 대상 환자군 선정 기준은 백금 기반 화학요법제 치료 이후 진행된 비소세포폐암으로, 적절한 경우 ALK 또는 EGFR 변이에 대한 표적 치료 진행, 및 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 임상시험 분석에 의해 PD-L1 TPS 1% 이상이였다. 자가면역 질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자 및 연구 시작 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 2 mg/kg(n=344) 또는 10 mg/kg(n=346)을 3주마다 투여 받거나 도세탁셀 75 mg/m²를 3주마다 투여(n=343) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성이 발생되거나 질병의 진행이 확인되기 전까지 키트루다 정맥주사 치료를 지속하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 진행되었다.

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

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 객관적반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 46에 요약되어 있다.

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

키트루다 정맥주사의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 대조 임상시험인 KEYNOTE-010에서 평가되었다. 주요 대상 환자군 선정 기준은 백금 기반 화학요법제 치료 이후 진행된 비소세포폐암으로, 적절한 경우 ALK 또는 EGFR 변이에 대한 표적 치료 진행, 및 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용한 임상시험 분석에 의해 PD-L1 TPS 1% 이상이였다. 자가면역 질환 환자, 면역 억제 치료가 필요한 환자 및 연구 시작 26주 이내에 30 Gy 이상의 흉부방사선을 받은 환자는 제외되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 2 mg/kg(n=344) 또는 10 mg/kg(n=346)을 3주마다 투여 받거나 도세탁셀 75 mg/m²를 3주마다 투여(n=343) 받도록 무작위 배정(1:1:1) 되었다. 환자들은 허용 불가능한 독성이 발생되거나 질병의 진행이 확인되기 전까지 키트루다 정맥주사 치료를 지속하였다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 진행되었다.

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

가지(69%), 또는 두 가지 이상(29%)의 이전 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 객관적반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 46에 요약되어 있다.

표 46. 이전에 치료된 비소세포폐암 환자 대상으로 3주마다 키트루다 정맥주사 2 또는 10 mg/kg 투여 시 유효성 결과 (KEYNOTE-010)

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

* 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(도세탁셀 대비 키트루다 정맥주사)

† 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

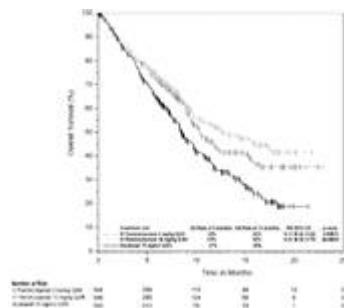
‡ RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

§ 모든 반응은 부분반응(PR)임

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

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

그림 14. KEYNOTE-010(TPS ≥1%) 대조군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

수술 전 보조요법으로서 항암화학요법과의 병용 요법 후 수술, 그리고 이어서 수술 후 보조요법으로서

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

환자들은 아래 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다:

- 치료군 A: 수술 전 요법으로 매 3주마다 1일차에 키트루다 정맥주사 200 mg을 시스플라틴 75 mg/m² 및 폐메트렉시드 500 mg/m²(1일차) 또는 젬시타빈 1000 mg/m²(1일차와 8일차)과 병용하여 최대 4주기까지 투여한다. 수술 후 4-12주 이내, 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg을 최대 13주기까지 투여한다.
- 치료군 B: 수술 전 요법으로 매 3주마다 1일차에 위약을 시스플라틴 75 mg/m² 및 폐메트렉시드 500 mg/m²(1일차) 또는 젬시타빈 1000 mg/m²(1일차와 8일차)과 병용하여 최대 4주기까지 투여한다. 수술 후 4-12주 이내, 매 3주마다 위약을 최대 13주기까지 투여한다.

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

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

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

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

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

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

유효성 결과는 표 47 및 그림 15에 요약되어 있다.

표 47. 유효성 결과(KEYNOTE-671)

평가지표	항암화학요법과 병용하여 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg/ 키트루다 정맥주사	항암화학요법과 병용하여 위약/위약
------	---	--------------------

	n=397	n=400
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수(%)	110 (28%)	144 (36%)
중앙값(개월)*(95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
p-값 ^{‡,§}	0.0103	
무사건생존(EFS)		
사건 발생 환자 수(%)	139 (35%)	205 (51%)
중앙값(개월)*(95% CI)	NR (34.1, NR)	17.0 (14.3, 22.0)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.58 (0.46, 0.72)	
p-값 ^{‡,¶}	< 0.0001	

* Kaplan-Meier 추정에 기초함

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

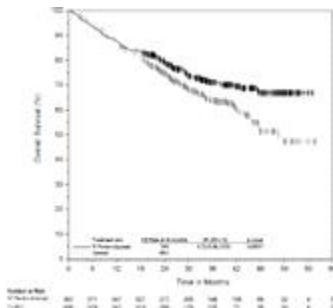
[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

[§] 양측 p-값 경계인 0.0109와 비교함

[¶] 양측 p-값 경계인 0.0092와 비교함

NR = 도달하지 않음

그림 15. KEYNOTE-671의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-091: 절제술을 받은 NSCLC 환자 대상의 수술 후 보조 요법(adjutant) 대조 임상시험
 키트루다 정맥주사의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 삼중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-091
 에서 평가되었다. 주요 대상 환자군 선정 기준은 AJCC 7차 개정판에 따라 완전 절제술을 받은 IB기
 (T2a ≥ 4cm), II기 또는 IIIA기 비소세포폐암이었으며, PD-L1 종양 발현 상태에 관계없이 현재의 악
 성 종양에 대하여 이전의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로서 방사선 치료 및/또는 화학요법제 치
 료의 경험이 없으면서 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 방사선 치료 경험과 계획이 없어야 했다. 환
 자들은 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 화학요법제 치료를 받았거나 받지 않았을 수도 있었다. 2년
 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환, 즉 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자 또는
 4주기 이상의 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 화학요법제 치료를 받은 환자는 임상시험 대상에서
 제외되었다. 무작위 배정은 질병진행 단계(II vs. IIIA), 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 화학
 요법제 치료 시행 유무(수술 후 보조 화학요법제 치료 경험 없음 vs 수술 후 보조 화학요법제 치료 경
 험 있음), PD-L1 발현 상태 (TPS < 1% [음성] vs. TPS 1-49% vs. TPS ≥ 50%) 및 지리적 영역(서
 유럽 vs. 동유럽 vs. 아시아 vs. 기타 국가들)에 의해 층화되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 200mg
 또는 위약을 3주마다 정맥주사로 투여받도록 무작위 배정(1:1)되었다.

키트루다 정맥주사는 RECIST 1.1에 따라 연구진이 평가한 질병의 재발이 확인되기 전, 허용 불가능한
 독성 발생 전, 또는 대략 1년(18회 투여) 까지 투여되었다. 환자들은 첫 해에 키트루다 정맥주사를 처
 음 투여한 후 12주마다, 그 후 2년에서 3년까지는 6개월마다, 그리고 그 후에 최대 5년까지는 매년 영
 상(imaging)을 촬영했다. 5년 이후에는 현지 관리 기준에 따라 영상이 촬영되었다.

무작위 배정된 환자 1177명 중 1010명(86%)이 절제술을 받은 뒤 수술 후 보조요법(adjuvant)으로서 백금 기반 화학요법제 치료를 받았다. 이 1010명의 환자들의 연령 중앙값은 64세(범위: 35~84세), 65세 이상은 49%, 남성이 68%, 백인이 77%, 아시아인이 18%, 현재 또는 과거 흡연자가 86%였으며 39%는 1의 ECOG PS를 보였다. 12%는 IB기, 57%는 II기, 31%는 IIIA기 질환이었다. 39%는 PD-L1 종양 발현 TPS <1% [음성]이었고, 33%는 TPS 1~49%, 28%는 TPS ≥50% 이었다. 52%는 서유럽, 20%는 동유럽, 17%는 아시아, 11%는 기타 국가 출신이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체 모집 인원 및 PD-L1 종양 발현 TPS ≥50%인 환자군에서 연구자에 의해 평가된 무질병 생존(DFS)이었다. DFS는 무작위 배정된 날로부터 첫 번째 재발 시간(국소/지역적 재발, 원격 전이), 두 번째 악성 종양 또는 사망 중 가장 먼저 발생한 날까지로 정의되었다. 2차 유효성 평가 지표는 PD-L1 종양 발현 TPS ≥1%인 환자군에서 연구자에 의해 평가된 DFS와 전체 모집 인원과 PD-L1 종양 발현 TPS ≥50% 및 TPS ≥1%인 환자군의 OS였다.

추적 관찰 기간 중앙값이 46.7개월(범위: 0.6~84.2개월)인 최종 DFS 분석에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)으로서 화학요법제 치료를 받은 환자들의 유효성 결과는 표 48 및 그림 16에 요약되어 있다. 분석 당시 OS 결과는 아직 성숙되지 않았다(전체 모집인원에서 사전 지정된 OS 사건의 58%만 발생).

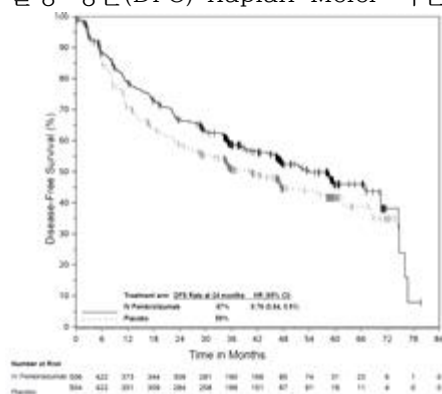
표 48. 수술 후 보조요법(adjuvant)으로서 화학요법제 치료를 받은 환자들의 유효성 결과 (KEYNOTE-091)

평가 지표	키트루다 정맥주사 200mg 3주마다 n=506	위약 n=504
무질병 생존 (DFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	225 (44%)	262 (52%)
중앙값(개월) (95% CI)	53.8 (46.2, 70.4)	40.5 (32.9, 47.4)
위험비(HR)* (95% CI)	0.76 (0.64, 0.91)	
p-값‡	0.00150	

* 다변량 Cox 회귀모델에 기초함

‡ 다변량 Cox 회귀 모델에서 Wald 테스트를 기반으로 한 단측(one-sided) 명목적 p-값

그림 16. KEYNOTE-091에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로서 화학요법제 치료를 받은 환자들의 무질병 생존(DFS) Kaplan-Meier 곡선



악성 흉막 중피종

KEYNOTE-483: 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자에서의 병용 요법 대조 연구

키트루다 정맥주사와 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용요법에 대한 유효성은 이전에 진행성/전이성 질환에 대한 전신 치료를 받지 않은 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자

440명을 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 공개, 활성-대조 연구인 KEYNOTE-483에서 조사되었다. 환자들은 PD-L1 발현 여부와 관계 없이 등록되었다.

지난 3년 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 환자 또는 면역 억제제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 조직학적 하위 분류(상피모양(epithelioid) vs. 비-상피모양(non-epithelioid))로 층화되었다.

환자들은 다음의 두 군 중 하나로 무작위 배정(1:1)되었고, 모든 연구 약물은 정맥 점적 주입으로 투여되었다.

매 21일마다 1일차에 키트루다 정맥주사 200mg 및 페메트렉시드 500mg/m² + 시스플라틴 75mg/m² 또는 카보플라틴 AUC 5-6 mg/mL/min 최대 6주기까지 투여 후, 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg을 투여한다. 키트루다 정맥주사는 1일차에 화학요법보다 먼저 투여되었다.

매 21일마다 1일차에 페메트렉시드 500mg/m² + 시스플라틴 75mg/m² 또는 카보플라틴 AUC 5-6 mg/mL/min 최대 6주기까지 투여한다.

키트루다 정맥주사의 치료는 허용 불가능한 독성 발생 전, 중피종에 대한 수정된 RECIST 1.1(mRECIST)에 따라 연구자가 평가한 질병 진행이 확인되기 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 종양 상태에 대한 평가는 첫 18주까지는 6주마다, 이후에는 12주마다 수행되었다. 주요 유효성 평가지표는 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 평가지표는 mRECIST에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 무진행 생존(PFS), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DOR)이었다.

이 연구의 인구학적 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 70세(65세 이상 77%), 남성 76%; 백인 79%, 인종이 보고되지 않았거나 알려지지 않음 21%, 히스패닉 또는 라틴 2%, ECOG PS 1 53%. 조직학적으로 78%의 환자에서 상피모양(epithelioid), 22%의 환자에서 비-상피모양(non-epithelioid), PD-L1 CPS 1이상 60% 및 PD-L1 CPS 1미만 30%.

이 연구는 키트루다 정맥주사와 화학요법의 병용요법으로 무작위 배정된 치료 군에서 화학요법 단독 투여 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 표 49 및 그림17은 KEYNOTE-483의 주요 유효성 평가 결과를 요약한 것이다.

표 49. KEYNOTE-483의 유효성 결과

평가지표	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg + 페메트렉시드 + 백금 화학요법 n=222	페메트렉시드 + 백금 화학요법 n=218
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	167 (75%)	175 (80%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.3 (14.4, 21.3)	16.1 (13.1, 18.2)
위험비(HR)* (95% CI)	0.79 (0.64, 0.98)	
p-값†	0.0162	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	190 (86%)	166 (76%)
중앙값(개월) (95% CI)	7.1 (6.9, 8.1)	7.1 (6.8, 7.7)
위험비(HR)* (95% CI)	0.80 (0.65, 0.99)	
p-값†	0.0194	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률(95% CI)	52% (45.5, 59.0)	29% (23.0, 35.4)
완전 반응(%)	1 (0.5%)	0 (0%)
부분 반응(%)	115 (52%)	63 (29%)
p-값‡	<0.00001	
반응지속기간§		
중앙값 (개월) (95% CI)	6.9 (5.8, 8.3)	6.8 (5.5, 8.5)

* 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

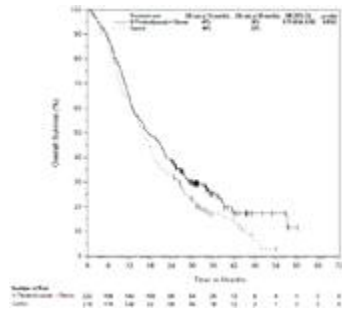
† 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

치료를 무작위 배정시점에 조직학적 분류(상피모양(epithelioid) vs. 다른 조직학적 분류)에 의해 층화된 공변량으로 하는 에프론의 타이 처리 방법(Efron's method of tie handling)을 이용한 Cox 회귀 모델을 기초로 함

[‡] 무작위 배정시점에 조직학적 분류(상피모양(epithelioid) vs. 다른 조직학적 분류)에 의해 층화된 Meittinen & Nurminen 방법에 기초함

[§] 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 보인 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함; 키트루다 정맥주사 병용 투여군 116명; 화학요법 투여군 63명

그림 17. KEYNOTE-483에서 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



조직학적 분류를 기반으로 한 사전 지정된 탐색적 분석에서, 상피모양 조직(n=345)을 가진 환자 하위 그룹의 경우 OS 위험비(HR)는 0.89 (95% 신뢰구간: 0.70, 1.13)이었으며, OS 중앙값은 키트루다 정맥주사와 화학요법 병용한 치료군에서 19.8개월이고 화학요법 단독요법 치료군에서 18.2개월이었다. 비-상피모양 조직학(n=95)을 가진 환자 하위 그룹에서의 OS 위험비(HR)는 0.57 (95% 신뢰구간: 0.36, 0.89)이었으며, OS 중앙값은 키트루다 정맥주사와 화학요법 병용요법 치료군에서 12.3개월이고, 화학요법 단독요법 치료군에서 8.2개월이었다.

두경부암 (Head and Neck Cancer)

KEYNOTE-689: 절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암 (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) 환자의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법 치료를 위한 대조 임상시험 키트루다 정맥주사의 유효성은 절제 가능한 국소 진행성(III-IVA 기) 두경부 편평상피세포암 [AJCC 8 판 기준] 환자 714명을 대상으로 한 무작위, 다기관, 공개, 활성 대조 임상시험인 KEYNOTE-689에서 평가되었다. 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 원발성 종양 부위(구인두/구강 vs. 후두 vs. 하인두), 종양 단계(III vs. IVA) 및 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트에 따른 PD-L1 발현 상태(TPS ≥ 50% vs. TPS<50%)에 따라 층화되었다.

환자들은 아래 치료군 중 하나에 무작위 배정 (1:1)되었다:

- 치료군 A: 외과적 절제 전에 수술 전 보조요법으로 키트루다 정맥주사 200 mg을 2주기동안 투여한다. 수술 후 6주 이내, 수술 후 고위험 병리학적 특징을 가진 환자는 키트루다 정맥주사를 3주기 동안 방사선 + 3주기의 시스플라틴 100 mg/m²과 병용하여 매 3주마다 투여하고, 수술 후 고위험 병리학적 특징이 없는 환자는 방사선 단독요법으로 치료한다. 이후 매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg을 최대 12주기까지 투여한다.
- 치료군 B: 외과적 절제 전에 수술 전 보조요법으로 치료하지 않는다. 수술 후 6주 이내, 수술 후 고위험 병리학적 특징을 가진 환자는 방사선 + 3주기의 시스플라틴 100 mg/m²를 매 3주마다 투여하고, 수술 후 고위험 병리학적 특징이 없는 환자는 방사선 단독요법으로 치료한다.

키트루다 정맥주사를 사용한 치료는 RECIST v1.1 에 따라 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 질병의 진행, 치료 완료(17주기), 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 수술 후 보조요법 단계에서의 질병 재발, 수술을 하지 않았거나 불완전 절제 이후 수술 후 보조요법 단계로 진입한 상태에서의 질병 진행, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 지속되었다. 종양 상태에 대한 평가는 수술 전

보조요법 단계에서 6주차에 수술 전 수행되었다. 수술 후 보조요법 치료를 시작한 후, 종양 상태에 대한 평가는 방사선요법 ± 시스플라틴 치료 종료 후 12주, 이후 3년까지는 매 3개월마다, 그 이후에는 최대 5년까지 매 6개월마다 수행되었다. 치료군 A에 속한 환자의 89%가 수술을 받은 것과 비교하여 치료군 B에 속한 환자의 88%가 수술을 받았다. 치료군 A에 속한 환자의 29%가 시스플라틴과 방사선으로, 46%가 방사선 단독요법으로 치료받았다. 치료군 B에 속한 환자의 40%가 시스플라틴과 방사선으로, 39%가 방사선 단독요법으로 치료받았다.

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

주요 유효성 평가지표는 무사건생존(EFS)으로, BICR에 의해 무작위 배정부터 근치적 수술을 불가능하게 하는 질병 진행, 국소 또는 원격 질병 진행 또는 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 가장 먼저 발생한 때로 정의되었다. 두번째 원발성 악성종양은 사건으로 간주되지 않았다. 추가 유효성 평가지표는 눈가림된 독립병리학평가(BIPR)에 의해 평가된 주요 병리학적 반응(mPR) 비율과 전체 생존(OS) 및 BIPR에 의해 평가된 병리학적 완전 반응(pCR) 비율이었다.

682명의 PD-L1 발현 CPS ≥ 1 환자의 인구학적 및 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 60세(범위: 22-87세), 65세 이상 33%; 남성 79%; 백인 78%, 동양인 13%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.5%, 히스패닉 또는 라틴 14%; ECOG PS는 43%에서 1이었으며, 과거 또는 현재 흡연자가 78%였다. 4%의 환자에서 종양이 HPV 양성이었다고, 26%는 III기, 74%는 IVA기 질환이었다. 환자의 68%에서 PD-L1 종양 발현 CPS ≥ 10 이었다.

전체 환자군을 대상으로 한 첫 번째 사전 지정된 중간분석에서, 이 연구는 키트루다 정맥주사와 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 방사선요법과의 병용 요법으로 치료받은 환자에서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 방사선요법으로 치료받은 환자들과 비교하였을 때 EFS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. 이 연구의 추적 관찰 기간 중앙값은 27.1개월(범위: 0.5-66.5개월)이었다. KEYNOTE-689의 유효성 결과는 오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.표 50 및 그림 18에 나타내었다.

표 50. KEYNOTE-689에서 CPS ≥ 1 인 두경부 편평상피세포암 환자의 수술전후(perioperative)에 키트루다 정맥주사와 수술 후 보조요법(adjutant)으로서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 방사선요법과의 병용요법의 유효성 결과

평가 지표	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg +방사선요법 (±시스플라틴) n=347	방사선요법 (±시스플라틴) n=335
무사건생존(EFS)		
사건 발생 환자 수(%)	128 (37%)	156 (47%)
중앙값(개월)*(95% CI)	59.7 (37.9, NR)	29.6 (19.5, 41.9)
위험비(HR)*(95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
p-값 [‡]	0.00140	

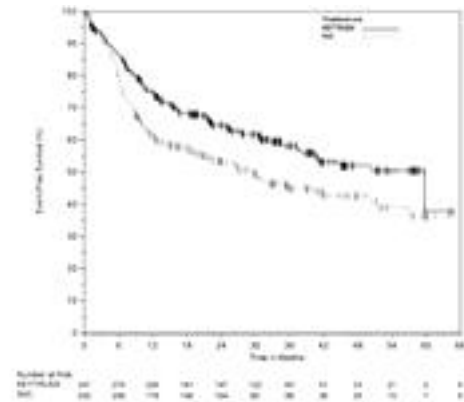
* 중도절단된 데이터를 위한 누적한계 (Kaplan-Meier) 방법에 근거함.

[†] 치료를 원발성 종양 부위와 종양 단계에 의해 층화된 공변량으로 하는 에프론의 타이 처리 방법 (Efron's method of tie handling)을 이용한 Cox 회귀 모델을 기초로 함

[‡] 원발성 종양 부위와 종양 단계에 따라 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측 p-값. 단측 p-값 경계인 0.0124와 비교함.

NR = 도달하지 않음

그림 18. KEYNOTE-689에서 CPS ≥ 1 인 두경부 편평상피세포암 환자의 무사건생존(EFS) Kaplan-Meier 곡선



중간 분석 시점에서 전체 생존(OS) 결과는 성숙하지 않았으며, CPS ≥ 1 집단에서 사전 지정된 OS 사건의 76%가 발생했지만, 생존을 저하 경향은 관찰되지 않았다.

하인두 종양

PD-L1 양성(CPS ≥ 1) 하인두 종양 환자의 탐색적 하위군 분석에서 무작위 배정된 환자(51명)의 EFS 위험비는 2.28(95% CI: 0.79, 6.56)이었다. 이 환자들 중 키트루다 정맥주사 투여군에서 수술을 받은 23명의 환자 중 17명(74%)이 R0 절제를 받았다. 표준요법 치료군에서는 23명의 환자가 수술을 받았으며, 이 중 20명(87%)이 R0 절제를 받았다.

구강, 구인두 및 후두 종양

PD-L1 양성(CPS ≥ 1) 구강, 구인두 및 후두 종양 환자의 탐색적 하위군 분석에서 수술을 받은 환자(555명) 중 키트루다 정맥주사 투여군의 91%가 R0 절제를 받았고, 표준요법 치료군의 85%가 R0 절제를 받았다.

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

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

- 키트루다 정맥주사 200 mg 3주마다 투여한다.
- 키트루다 정맥주사 200 mg 3주마다 1일차에 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 1일차에 또는 시스플라틴 100 mg/m² 3주마다 1일차에 투여 및 5-FU 1000 mg/m²/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).
- 세툽시맙 400 mg/m² 투여한 후 250 mg/m² 1주마다 1회 투여, 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min 3주마다 투여, 또는 시스플라틴 100 mg/m² 3주마다 투여한 후, 5-FU 1000 mg/m²/d 4일 연속으로 3주마다 투여한다(백금과 5-FU는 최대 6 사이클).

키트루다 정맥주사를 이용한 치료는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 판단한 정의된 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되거나, 또는 최대 24 개월까지 계속 진행되었다. 환자가 임상

적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 질병 진행 후에도 키트루다 정맥주사를 투여받았다. 종양 상태는 9주차에, 그리고 첫 해에는 6주마다, 그 후에는 24개월까지 9주마다 평가되었다.

총 882명의 환자 중 301명의 환자가 키트루다 정맥주사 단독요법, 281명의 환자가 키트루다 정맥주사 및 화학요법, 그리고 300명의 환자가 표준 치료군에 무작위 배정되었다. 임상시험 참가자의 특성은 연령 중앙값(median age) 61세(범위: 20~94세), 65세 이상 36%, 남성 83%, 백인 73%, 및 동양인 20%, ECOG PS 1(61%), 흡연이력(79%)이었다. 질병의 특성은 HPV 양성 22%, PD-L1 발현률 CPS 1 이상, CPS 20 이상, 및 TPS 50% 이상인 환자는 각각 85%, 43%, 및 23%이고, IV단계는 95%(IVa단계 19%, IVb단계 6%, 그리고 IVc단계 70%)이었다.

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)이었다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 객관적 반응을(ORR)이었다. KEYNOTE-048에서 키트루다 정맥주사의 주요 유효성 결과는 표 51, 표 52 및 그림 19, 그림 20에 나타내었다.

표 51. 키트루다 정맥주사+화학요법 병용시 유효성 결과 (KEYNOTE-048)

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

* 세특시맵, 백금 화학요법 및 5-FU

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

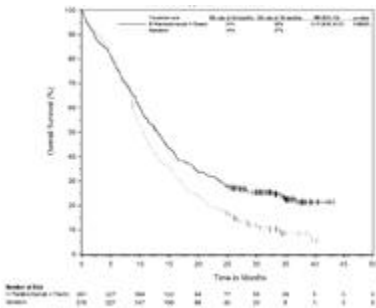
[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

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

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

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

그림 19. KEYNOTE-048에서 키트루다 정맥주사+화학요법 병용 시 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



* 프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.4개월

표 52. CPS ≥ 1 및 CPS ≥ 20 인 환자군에서의 키트루다 정맥주사 단독 요법의 유효성 결과* (KEYNOTE-048)

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

* 미리 지정된 중간 분석 결과에 의함

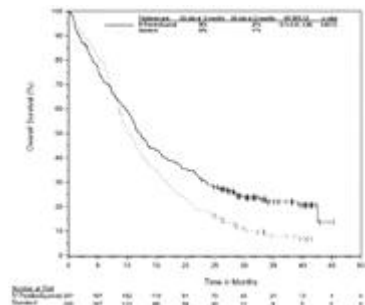
[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

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

이 연구는 CPS 1 이상 및 CPS 20 이상인 군에서 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 투여시 표준
요법 대비 OS에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 20. KEYNOTE-048에서 PD-L1 발현 양성(CPS ≥ 1)인 환자군의 키트루다 정맥주사 단독 요법의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



* 프로토콜에서 지정한 최종분석 시점에서 추적조사 중앙값 11.5개월

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

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

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

1주마다 메토틱렉세이트 40 mg/m² (n=64), 3주마다 도세탁셀 75 mg/m² (n=99), 또는 세툽시맙 400 mg/m² 투여한 후 1주마다 250 mg/m² (n=71).

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

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

1차 유효성 평가지표는 ITT 집단에서의 전체생존(OS)였다. TPS 50% 이상인 환자군에서 주요 유효성 결과는 표 53에 요약되어 있다.

표 53. 이전에 백금 기반 화학요법제를 투여받은 TPS 50% 이상 두경부 편평상피세포암 환자에 대한 키트루다 정맥주사 200 mg 3주마다 투여 후 유효성 결과 (KEYNOTE-040)

평가 지표	3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg n=64	표준 치료* n=65
-------	-------------------------------	----------------

전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	41 (64)	56 (86)
중앙값(개월) (95% CI)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-값 [‡]	0.001	
무진행생존(PFS) [§]		
사건 발생 환자 수 (%)	52 (81)	58 (89)
중앙값(개월) (95% CI)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	
p-값 [‡]	0.003	
객관적 반응률(ORR) [§]		
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
p-값 [¶]	0.0009	
반응지속기간(DoR) ^{§,#}		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)

* 메토트렉세이트, 도세탁셀 및 세톡시맵

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(표준 요법 대비 키트루다 정맥주사)

[‡] 로그 순위 테스트에 기반한 단측(One-sided) p-값

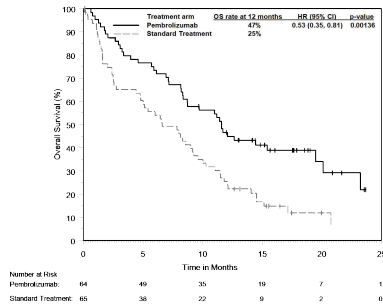
[§] RECIST 1.1에 따라 BICR 평가에 근거함

[¶] Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

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

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

그림 21. KEYNOTE-040 PD-L1 발현(TPS 50% 이상)인 환자의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



전형적 호지킨 림프종 (Classical Hodgkin Lymphoma)

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

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

키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 정맥 투여

브렌톡시맵 베도틴 1.8 mg/kg을 3주마다 정맥 투여

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

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

키트루다 정맥주사로 치료받은 151명의 환자에 대한 추적 조사 중앙값은 24.9 개월(범위: 1.8~42.0개월)이었다. 유효성 결과는 표 54에 요약되어있다.

표 54. 불응성 또는 재발성 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

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

* Cox 비례 위험 모형에 기초함

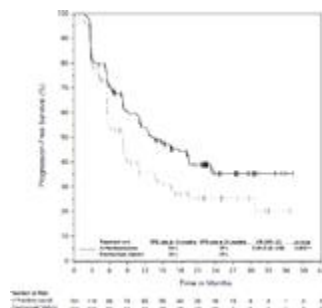
† 층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

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

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

이 연구는 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 투여시 브렌투시맙 베도틴 대비 PFS에 대한 통계적 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 22. KEYNOTE-204의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



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

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

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

유효성 결과는 표 55에 요약되어 있다.

표 55. 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과

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

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

[†] 독립 검토에 응답한 환자(n=149)에 기초함

^b Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함; 12개월 이상의 반응을 보인 60명의 환자 포함

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

요로상피암 (Urothelial Carcinoma)

KEYNOTE-A39: 요로상피암 환자 대상 엔포투맙베도틴 병용 요법 대조 임상시험

엔포투맙베도틴과 병용한 키트루다 정맥주사의 유효성은 백금 기반 항암화학요법이 가능한 국소 진행

성 또는 전이성 요로상피암 환자 886명을 대상으로 공개, 다기관, 무작위, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-A39에서 평가되었다. 이 시험에서 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료가 필요한 환자, 활성 중추신경계 전이, 지속적인 2급 이상 감각 또는 운동 신경병증, 당뇨병 증상을 동반한 당화혈색소 (HbA1c) $\geq 7\%$ 또는 HbA1c $\geq 8\%$ 로 정의된 제어되지 않은 당뇨병을 가진 환자들은 제외되었다. 다음 중 하나 이상의 기준을 충족하면 시스플라틴 치료 불가능으로 판단되었다: 사구체 여과율 청소율 30-59 mL/min, ECOG PS ≥ 2 , 2급 이상 청력 손실 또는 NYHA 3급 심부전. 젬시타빈 및 백금 기반 항암화학요법군에 무작위 배정된 환자들은 유지 면역요법을 받을 수 있었다. 무작위 배정은 시스플라틴 치료 가능 여부(가능 또는 불가능), PD-L1 발현 [높음(CPS ≥ 10) 또는 낮음(CPS < 10)], 그리고 간 전이 유무로 층화되었다. 환자들은 시험군 또는 대조군에 무작위(1:1) 배정되었으며, 연구에 사용된 약물은 모두 정맥 투여되었다.

키트루다 정맥주사 200 mg를 21일 주기의 1일차에 30분 동안 투여하고, 엔포투맙베도틴을 21일 주기의 1일차와 8일차에 1.25 mg/kg 투여한다.

젬시타빈을 21일 주기의 1일차와 8일차에 1000 mg/m² 투여하고, 연구자의 선택으로 시스플라틴 70 mg/m² 또는 카보플라틴 (현지 지침에 따라 AUC 4.5 또는 5 mg/mL/min)을 21일 주기의 1일차에 투여한다.

키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴을 병용한 치료는 RECIST v1.1 에 따른 질병의 진행, 허용 불가능한 독성의 발생, 또는 키트루다 정맥주사의 경우 최대 35회 (약 2년)까지 진행되었다. 치료는 환자가 치료에 내약성을 보이고 연구자가 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST 1.1로 정의된 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 처음 18개월 동안 매 9주마다, 그 이후에는 매 12주마다 수행되었다. 주요 유효성 평가지표는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 RECIST v1.1 에 따른 PFS와 OS였다. 추가 유효성 평가지표는 BICR에 의해 평가된 RECIST v1.1에 따른 ORR과 DoR, 통증 진행까지 걸리는 시간 (TTPP)이었다.

연구 모집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 69세, 남성 77%, 백인 67%. 95%가 M1 질병을 가졌으며, 5%는 M0 질병을 가졌다. 73%가 하부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 27%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 54%는 시스플라틴 치료 가능했으며, 58%는 PD-L1 발현율이 높았고, 72%의 환자가 내장전이기가 있었으며 이는 22%의 간 전이를 포함한다. 20%는 정상 신기능 환자였으며, 37%, 41%, 2%는 경증, 중등증, 중증 신장에 환자였다. 97%는 ECOG PS 0-1이었고, 3%는 ECOG PS 2였다. 85%는 이행세포암종(TCC)을 가졌으며, 2%는 기타 조직학을 가진 TCC를 가졌고, 6%는 편평상피 분화를 가진 TCC를 가졌다.

이 연구는 키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴 병용 요법을 받은 환자에서 젬시타빈 및 백금 기반 항암화학요법을 받은 환자에 비해 OS, PFS, ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다. 유효성 결과는 모든 사전 지정된 하위군에서 일관되었다.

키트루다 정맥주사와 엔포투맙베도틴을 병용한 442명의 환자의 추적 관찰 기간 중앙값은 17.3개월 (범위: 0.3-37.2개월)이었다. 유효성 결과는 표 56, 그림 23 및 그림 24에 요약되어 있다.

표 56. 유효성 결과 (KEYNOTE-A39)

평가 지표	3주마다 키트루다 정맥주 사 200 mg + 엔 포투맙베도틴 n=442	젬시타빈 + 백금 기반 항암화학 요법 (± 유지 면역요법) n=444
전체생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	133 (30%)	226 (51%)
중앙값(개월) (95% CI)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)

위험비(HR)* (95% CI)	0.47 (0.38, 0.58)	
p-값†	<0.0001	
무진행생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	223 (50%)	307 (69%)
중앙값(개월) (95% CI)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
위험비(HR)* (95% CI)	0.45 (0.38, 0.54)	
p-값‡	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)‡		
객관적 반응률(ORR)§ % (95% CI)	68% (63.1, 72.1)	44% (39.7, 49.2)
p-값¶	<0.0001	
완전반응(CR)	29%	12%
부분반응(PR)	39%	32%
반응지속기간(DoR)		
중앙값(개월) (범위)	NR (2.0+, 28.3+)	7.0 (1.5+, 30.9+)
≥ 6개월 반응지속기간(DoR) ^b %	86%	61%
≥ 12개월 반응지속기간(DoR) ^b %	67%	35%
≥ 18개월 반응지속기간(DoR) ^b %	60%	19%

*충화된 Cox 비례 위험 회귀 모형에 기초함

†로그 순위 테스트에 기반한 양측(Two-sided) p-값

‡치료 여부와 관계없이 측정 가능한 질병을 가진 환자만 포함

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

¶PD-L1 발현율, 시스플라틴 치료 가능 여부 및 간 전이에 의해 충화된 Cochran-Mantel-Haenszel 테스트에 기반한 양측(Two-sided) p-값

^bKaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

그림 23. KEYNOTE-A39의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

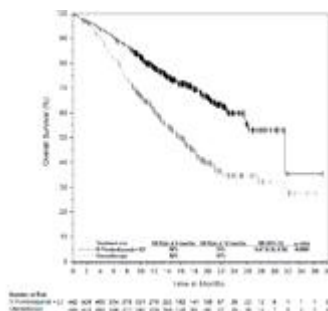
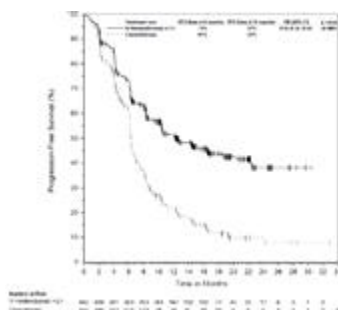


그림 24. KEYNOTE-A39의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-052: 백금 기반 항암화학요법이 불가능한 요로상피암 환자 대상 공개 임상시험

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

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

키트루다 정맥주사로 치료받은 환자 370명의 추적 관찰 기간은 중앙값은 11.4개월(범위 0.1-63.8개월)이었다. 유효성 결과는 표 57에 요약되어 있다.

표 57. 유효성 결과 (KEYNOTE-052)

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

+ 진행중임을 나타냄

이전에 치료 경험이 없는 백금 기반 항암화학요법 가능 환자

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

이 시험은 키트루다 정맥주사를 백금 기반 항암화학요법(즉, 젤시타빈과 시스플라틴 또는 카보플라틴)과 병용하거나 병용하지 않은 단독요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 비교하였다. 키트루다 정맥주사와 백금 기반 항암화학요법을 병용한 환자 중 44%는 시스플라틴, 56%는 카보플라틴을 투여하였다.

이 시험은 키트루다 정맥주사와 항암화학요법 병용 군에서 항암화학요법 단독 군 대비 주요 유효성 평

가지표인 PFS 또는 OS 의 개선을 충족하지 못 하였다. 추가 유효성 평가지표는, 키트루다 정맥주사 단독요법의 OS 개선을 포함하여 공식적으로 검증되지 않았다.

KEYNOTE-045: 이전에 백금 기반 화학요법제 치료를 받은 요로상피암 환자 대상의 대조 임상시험 키트루다 정맥주사의 유효성은 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정(1:1), 활성 대조군 (active-control) 임상시험인 KEYNOTE-045에서 평가되었다. 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 환자는 이 시험에서 제외되었다.

환자들은 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg를 정맥으로 투여(n=270) 또는 연구자가 선택한 다음 화학요법 중 하나를 3주마다 정맥으로 투여(n=272) 받았다.

파클리탁셀 175 mg/m²(n=84), 도세탁셀 75 mg/m²(n=84), 또는 빈플루닌 320 mg/m²(n=87).

허용 불가능한 독성이나 질병 진행이 확인되기 전까지 환자들은 키트루다 정맥주사 치료를 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보였으나 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 키트루다 정맥주사를 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 무작위 배정 9주 후, 그 후 첫 해에는 6주마다, 그 후 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 전체생존(OS) 및 무진행생존 (PFS)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

무작위 배정된 542명의 환자들 중, 시험 참여군의 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값 66세(범위: 26~88 세), 65세 이상 58%, 남성 74%, 백인 72%, 그리고 동양인 23%이었다. 57%는 ECOG PS가 1 이상이 며; M1 96%, M0 4%이다. 87%는 내장전이 가 있었으며, 이 중 34%의 간 전이를 포함한다. 86%는 하 부 요로에 원발성 종양을 가졌으며, 14%는 상부 요로에 원발성 종양이 있었다. 환자의 15%는 가장 최 근 치료로 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법 을 받은 후 질병 진행이 있었다. 21%는 이전에 전이상태에서 2가지 이상의 전신 치료를 받은 적이 있 다. 76%는 이전에 시스플라틴 치료를 받았으며, 23%는 카보플라틴, 그리고 1%는 다른 백금 기반 화 학요법을 받았다.

유효성 결과는 표 58에 요약되어 있다.

표 58. 이전에 화학요법치료제 치료를 받은 요로상피암 환자의 유효성 결과

평가 지표	3주마다 키트루다 정맥주 사 200 mg n=270	화학요법 n=272
전체생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	200 (74%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.70 (0.57, 0.85)	
p-값 [‡]	<0.001	
무진행생존(PFS) [§]		
사건 발생 환자 수 (%)	218 (81%)	219 (81%)
중앙값(개월) (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-값 [‡]	0.416	
객관적 반응률(ORR) [§]		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)

p-값 [¶]	0.001	
반응지속기간(DoR) ^{§, #}		
중양값(개월) (범위)	도달하지 않음 (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

* 최종 분석에 기초함

† 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초한 위험비(HR)(화학요법 대비 키트루다 정맥주사)

‡ 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

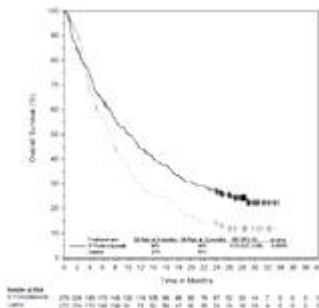
§ RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

¶ Miettinen & Nurminen 방법에 기초함

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

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

그림 25. KEYNOTE-045 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

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

환자들은 허용 불가능한 독성이나, 지속성 또는 재발성 고위험 NMIBC, 또는 진행 병변이 확인되기 전까지 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 종양 상태에 대한 평가는 12주마다 진행되며, 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 1차 유효성 평가지표는 방광경 검사에 대한 음성 결과[해당되는 경우 TURBT/biopsies 포함], 요세포검사, 전산화 단층촬영 요로조영술(CTU)로 정의한 완전반응(CR)과 반응지속기간(DoR)이었다.

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

성이고 73 %가 재발성이었다. BCG의 이전 주입 횟수의 중앙값은 12회였다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 28개월(범위: 4.6~40.5개월)이었다. 유효성 결과는 표 59에 요약되어 있다. 표 59. BCG-불응 고위험 NMIBC 환자의 유효성 결과

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

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

[†] 지속 기간은 완전반응(CR)이 달성된 기간을 반영함

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

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

위암(Gastric Cancer)

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

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

- 키트루다 정맥주사 200mg, 트라스투주맵 첫 주입으로 8mg/kg과 후속 주기에는 6mg/kg 투약하며, 이어서 화학요법은 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m² 최대 6주기 및 5-FU 800mg/m²/day 5일간 병용(FP) 또는 옥살리플라틴 130mg/m² 최대 6-8주기 및 카페시타빈 1000mg/m² 14일간 1일 2회 병용(CAPOX) 하였다. 키트루다 정맥주사는 매 주기 첫날 트라스투주맵 및 항암화학요법 투여 이전에 투여되었다.
- 위약, 트라스투주맵 첫 주입으로 8mg/kg과 후속 주기에는 6mg/kg 투약하며, 이어서 화학요법은 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m² 최대 6주기 및 5-FU 800mg/m²/day 5일간 병용(FP) 또는 옥살리플라틴 130mg/m² 최대 6-8주기 및 카페시타빈 1000mg/m² 14일간 1일 2회 병용(CAPOX) 하였다. 위약은 매 주기 첫날 트라스투주맵 및 항암화학요법 투여 이전에 투여되었다.

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

KEYNOTE-811 연구에서 무작위 배정된 698명의 환자 중, 594명(85%)은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용하여 PD-L1 종양 발현이 CPS≥1로 나타났다. 이 594명의 인구학적 특성은: 연령 중앙값(median age) 63세(범위: 19-85), 65세 이상 43%, 남성 80%, 백인 63%, 동양인 33%, 흑

인 0.7%, ECOG PS 0 42%, 그리고 ECOG PS 1 58%였다. 98%의 환자는 전이성 질환(stage IV)이었고, 2%는 절제 불가능한 국소 진행성 질환이었다. 95%(n=562)의 환자는 MSI-H가 아니었으며, 1%(n=8)의 환자는 MSI-H였고, 4%(n=24)의 환자는 정보가 확인되지 않았다. 85%의 환자가 CAPOX 항암화학요법을 받았다.

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

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

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

사전 지정된 PD-L1 발현이 CPS $\geq$ 1 이상인 환자군에 대한 2차 중간분석 결과는 표 60, 그림 26 및 그림 27에 요약되어 있다.

표 60. PD-L1 발현이 CPS $\geq$ 1 이상인 환자군에 대한 유효성 결과

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

* 층화되지않은 Cox 비례 위험 모형에 기초함

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

‡ 반응: 완전 반응 또는 부분 반응으로 확인된 최상의 객관적 반응

^s 총화되지않은 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함; p-값은 명목적 p-값임

[¶] Kaplan-Meier estimation에 기초함

그림 26. KEYNOTE-811에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선

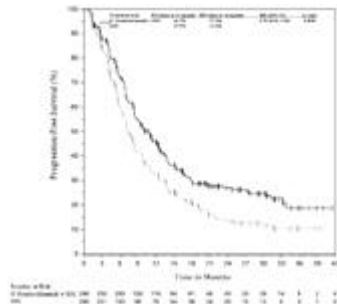
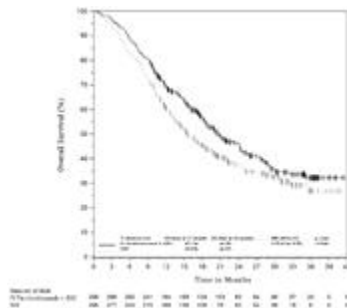


그림 27. KEYNOTE-811에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



KEYNOTE-859: 이전에 치료 경험이 없는 HER2 음성 위암에서 병용 요법 대조 임상시험

키트루다 정맥주사와 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법과의 병용요법의 유효성은 PD-L1 발현여부와 관계 없이 이전에 전이성 질환에 대한 전신 치료를 받은 경험이 없는 HER2 음성 진행성 위 또는 위식도접합부 선암 환자 1579명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-859에서 평가되었다.

2년 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위화는 PD-L1 발현여부(CPS≥1 또는 <1), 화학요법(5-FU 및 시스플라틴[FP] 또는 카페시타빈 및 옥살리플라틴[CAPOX]), 그리고 지리적 영역(유럽/ 이스라엘/ 북미/ 호주, 아시아 또는 기타 국가들)으로 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다; 경구 카페시타빈을 제외한 모든 치료 약물은 매 3주마다 정맥 점적주입되었다:

- 키트루다 정맥주사 200mg, 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m² 및 5-FU 1일 800mg/m² 5일 투여[FP] 또는 옥살리플라틴 130mg/m² 및 카페시타빈 1000mg/m² 1일 2회 14일 투여[CAPOX]를 최대 35주기동안 투여. 키트루다 정맥주사는 매 주기 첫날 화학요법 투여 이전에 투여되었다.
- 위약, 연구진의 선택으로 시스플라틴 80mg/m² 및 5-FU 1일 800mg/m² 5일 투여[FP] 또는 옥살리플라틴 130mg/m² 및 카페시타빈 1000mg/m² 1일 2회 14일 투여[CAPOX]를 최대 35주기동안 투여. 위약은 매 주기 첫날 화학요법 투여 이전에 투여되었다.

키트루다 정맥주사와 화학요법의 병용 요법 또는 위약과 화학요법의 병용 요법은 RECIST v1.1에 따른

BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 치료는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익을 도출하는 것으로 간주되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 6주마다 수행되었다. 일차 평가변수는 전체생존(OS)였다. 추가적인 이차 평가변수는 RECIST v1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS), 객관적반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR) 이었다.

인구학적 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 21-86), 65세 이상 39%, 남성 68%, 백인 55%, 동양인 34%, ECOG PS 0 37%, 그리고 ECOG PS 1 63%였다. 97%의 환자는 전이성 질환(stage IV)이었고, 3%는 절제 불가능한 국소 진행성 질환이었다. 78%는 PD-L1 발현 CPS $\geq$ 1인 종양을 가졌고, 5%(n=74)의 환자는 MSI-H 인 종양을 가졌다. 86%의 환자가 CAPOX 항암화학요법을 받았다.

키트루다 정맥주사와 화학요법 병용 요법에 배정된 환자군에서 위약과 화학요법 병용 요법에 비해 통계적으로 유의한 OS, PFS 및 ORR의 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 61에 요약되어 있다.

표 61. KEYNOTE-859의 유효성 결과

평가 지표	키트루다 정맥주사 200 mg 3 주마다 FP 또는 CAPOX n=790	위약 FP 또는 CAPOX n=789
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	603 (76)	666 (84)
중앙값(개월)* (95% CI)	12.9 (11.9, 14.0)	11.5 (10.6, 12.1)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.78 (0.70, 0.87)	
p-값 [‡]	<0.0001	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	572 (72)	608 (77)
중앙값(개월)* (95% CI)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.76 (0.67, 0.85)	
p-값 [‡]	<0.0001	
객관적 반응률(ORR)		
객관적 반응률 [§] (95% CI)	51% (47.7, 54.8)	42% (38.5, 45.5)
완전 반응률	9%	6%
부분 반응률	42%	36%
차이 (95% CI)	9% (4.4, 14.1)	
p-값 [¶]	0.00009	
반응지속기간		
중앙값(개월) (범위)	n=405 8.0 (1.2+, 41.5+)	n=331 5.7 (1.3+, 34.7+)
≥ 12개월 반응지속기간(DoR) %*	39%	26%
≥ 24개월 반응지속기간(DoR) %*	27%	13%

* Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

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

[¶] 층화된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초한 단측(one-sided) p-값

그림 28. KEYNOTE-859에서 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

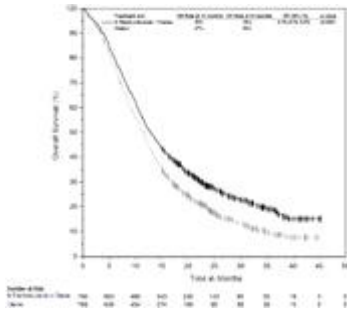
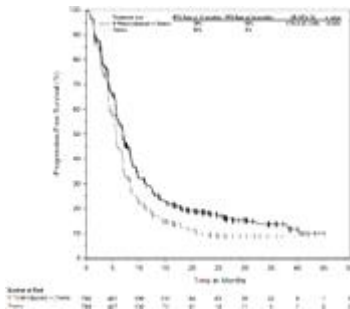


그림 29. KEYNOTE-859에서 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



식도암(Esophageal Cancer)

KEYNOTE-590: 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암/위식도 접합부암의 1차 치료
 키트루다 정맥주사의 유효성은 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암 및 위식도 접합부암
 (Siewert type I)의 1차 치료로써, 환자 749명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인
 KEYNOTE-590에서 평가되었다. 중앙 실험실에서 PD-L1 검사를 위한 모든 환자의 종양 표본이 필요
 했고, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 키트를 사용하여 종양 PD-L1 발현을 결정했다. 활성 자가면역질환
 환 또는 면역 억제제를 필요로 하는 의학적인 상태를 가진 환자, 또는 HER-2 양성 위식도 접합부(GEJ) 선
 암종 환자는 제외되었다. 무작위화는 종양 조직학(편평 세포 암종 vs. 선암종), 지리적 영역(아시아 vs.
 아시아 외) 및 ECOG PS(0 vs. 1)에 의해 층화되었다.

환자는 시험군 또는 대조군에 무작위 배정(1:1)되었고, 모든 시험 약물은 정맥 점적주입되었다.

- 키트루다 정맥주사 200mg 또는 위약을 매 3주 1일차에 투여하며, 시스플라틴 80 mg/m² 매 3주 1일차에 6사이클까지 그리고 5-FU 800 mg/m² 매 3주 1일차부터 5일차까지 투여하거나, 지역 표준 치료법에 따라 병용 투여했다.

키트루다 정맥주사 또는 화학요법은 허용 불가능한 독성 발생 전이나 질병의 진행이 확인되기 전까지 계속 진행되었다. 키트루다 정맥주사에 무작위 배정된 환자는 최소 4주 이후 반복 영상으로 질병 진행의 방사선 근거가 처음 확인될 때까지 임상적으로 안정한 경우 처음 RECIST v1.1가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 9주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 조직학적 편평 세포, CPS ≥10 및 전체 환자군에서 RECIST 1.1에 따라 연구자가 평가한 OS와 PFS이었다. 이 연구는 사전에 지정된 모든 시험군에 대해 OS 및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 근거하여 연구자가 평가한 ORR 및 DoR이었다.

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

선암종을 가졌다.

KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 CPS $\geq$ 10인 종양을 가진 환자에서의 주요 유효성 결과는 사전 지정된 분석으로 표 62에 요약되어 있다. OS 및 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 30 및 그림 31에 나타나고 있다.

표 62. PD-L1 발현(CPS $\geq$ 10)에서 키트루다 정맥주사 + 화학요법제의 유효성 결과(KEYNOTE-590)

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

* Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

† 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

‡ RECIST 1.1에 따른 연구자의 평가에 근거함

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

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

완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응

그림 30. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS $\geq$ 10)인 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선

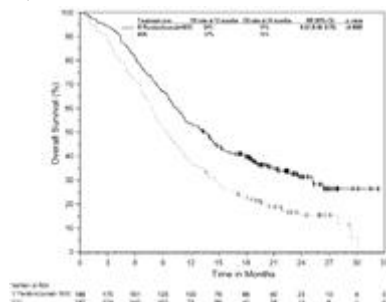
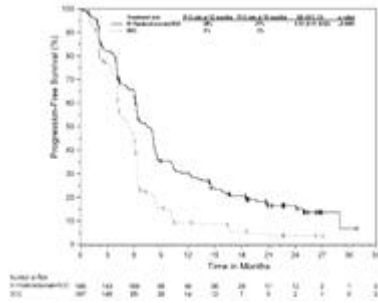


그림 31. KEYNOTE-590에서 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선



신세포암(Renal Cell Carcinoma)

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

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

- 엑시티닙 5 mg 1일 2회 경구투여와 병용하여 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 정맥 투여한다.

* 엑시티닙의 경우,

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

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

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

1차 유효성 평가지표는 전체생존(OS) 및 무진행생존(PFS, RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거)였다. 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다. 주요 유효성 결과는 표 63에 요약되어 있다.

표 63. 진행성 신세포암 환자에서 키트루다 정맥주사 및 엑시티닙에 대한 반응 (KEYNOTE-426)

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

^a 최종 분석에 기초함

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

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

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

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

NA = 가용하지 않음

이 연구는 키트루다 정맥주사와 엑시티닙 병용 투여시 수니티닙 대비 OS, PFS 및 ORR에 대한 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 32. KEYNOTE-426 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

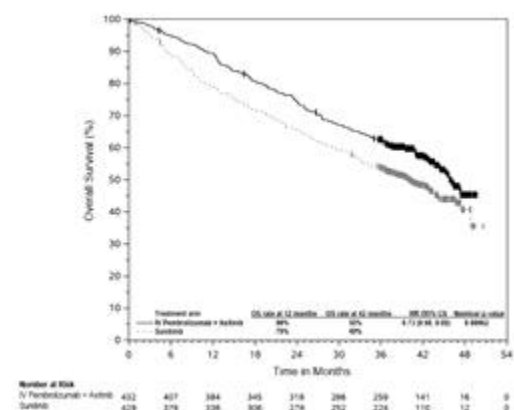
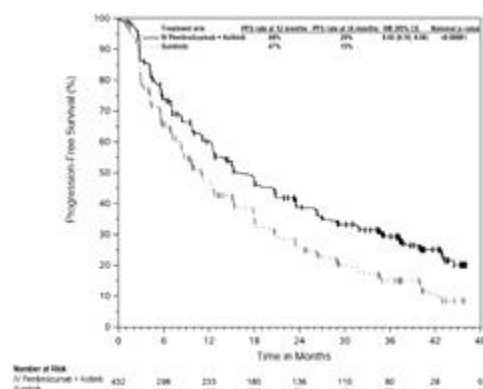


그림 33. KEYNOTE-426 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

렌바티닙 20mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 키트루다 정맥주사 200mg을 3주마다 정맥 투여 한다.

에베로리무스 5mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 렌바티닙 18mg 1일 1회 경구투여한다.

4주 동안 수니티닙 50mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 휴약한다.

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

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

KEYNOTE-581의 1,069명의 환자 중(키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용 요법 시험군 355명, 렌바티닙과 에베로리무스 병용 요법 시험군 357명 및 수니티닙 시험군 357명) 베이스 라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 29-88세); 65세 이상 42%; 남성 75%; 백인 74%, 동양인 21%, 흑인 1%, 그리고 기타 인종 2%였다. Karnofsky Performance Score(KPS)가 70-80%인 환자는 18%, 90-100%인 환자는 82%였다; IMDC 기준의 위험도 분포는 33%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 10%는 고위험(poor) 이었으며; MSKCC 기준의 위험도 분포는 27%가 저위험(favorable), 64%가 중간위험(intermediate), 그리고 9%는 고위험(poor) 이었다. 환자의 일반적인 전이 부위는 폐(68%), 림프절(45%), 그리고 뼈(25%) 였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)이었다. 주요 2차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR)을 포함하였다. KEYNOTE-581의 주요 유효성 결과는 표 64, 그림 34 및 그림 35에 요약되어 있다.

표 64. 진행성 신세포암에서 키트루다 정맥주사 및 렌바티닙에 대한 유효성 결과(KEYNOTE-581)

평가지표	키트루다 정맥주사 200mg	수니티닙 n=357
------	--------------------	---------------

	매 3주에 1회 + 렌바티닙 n=355	
무진행 생존(PFS)		
사건발생 환자 수(%)	160 (45%)	205 (57%)
중앙값(개월) (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
위험비(HR)* (95% CI)	0.39 (0.32, 0.49)	
p-값†	<0.0001	
전체 생존(OS)		
사건발생 환자 수(%)	80 (23%)	101 (28%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
위험비(HR)* (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	
p-값†	0.0049	
최종 분석에서 확인된 전체 생존(OS)		
사건발생 환자 수(%)	149 (42%)	159 (45%)
중앙값(개월) (95% CI)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
위험비(HR)* (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	

* 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

† 로그 순위 테스트에 기반한 양측(Two-sided) p-값

NR = not reached

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

그림 34. KEYNOTE-581 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선

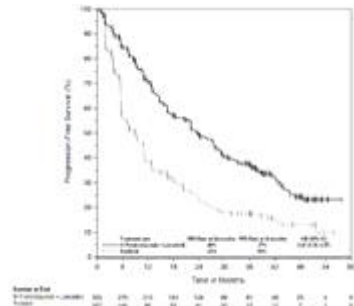
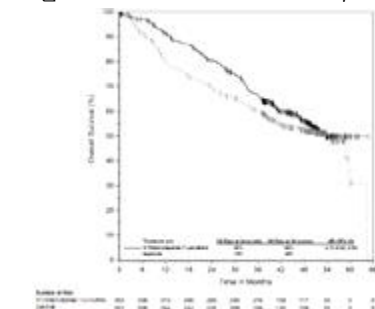


그림 35. KEYNOTE-581 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선†



† 사전 지정된 최종 분석에 기초함

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

키트루다 정맥주사의 유효성은 신세포암에 대한 보조요법(adjuvant) 치료로서, 신세포암의 재발 위험

이 중등-고위험 또는 고위험이거나 M1의 NED(no evidence of disease) 환자 994 명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-564에서 평가되었다. 중등-고위험 및 고위험 범주에는 다음이 포함된다.

- 중등-고위험
 - pT2, 4등급 또는 육종, N0, M0
 - pT3, 모든 등급, N0, M0
- 고위험
 - pT4, 모든 등급, N0, M0
 - 모든 pT, 모든 등급, N+, M0
- M1 NED (전이병변 완전 절제)

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

994명의 환자의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 60세(범위: 25-84세), 65세 이상 33%; 남성 71%; 그리고 ECOG PS 평가결과 0은 85%, ECOG PS 평가결과 1은 15%이었다. N0는 94%, 육종이 없는 환자는 84%이었다. 중등-고위험은 86%, 고위험은 8%, M1 NED는 6%이었다.

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

이 연구는 이 약 투여시 위약 대비 DFS 및 OS에 대한 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. 유효성 결과는 표65, 그림 36 및 그림 37에 요약되어 있다.

표 65. 유효성 결과 (KEYNOTE-564)

평가 지표	키트루다 정맥주사 200 mg 3 주마다 n=496	위약 n=498
무질병 생존(DFS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	109 (22%)	151 (30%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR	NR
위험비(HR) [‡] (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)	
p-값 [‡]	0.0010 [§]	
24 개월 시점에서의 무질병 생존(DFS) 비율 (95% CI)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
전체생존(OS)[†]		
사건 발생 환자 수 (%)	55 (11%)	86 (17%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR	NR
위험비(HR) [‡] (95% CI)	0.62 (0.44, 0.87)	
p-값 [‡]	0.0024 [§]	
48 개월 시점에서의 전체생존(OS) 비율 (95% CI)	91% (88, 93)	86% (83, 89)

*추적 관찰 기간 중앙값이 23.9개월(범위: 2.5~41.5개월)인 1차 중간 분석에 기초함

[†] 추적 관찰 기간 중앙값이 55.8개월(범위: 2.5~74.5개월)인 3차 중간 분석에 기초함

[‡] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

[§] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

NR = 도달하지 않음

그림 36. KEYNOTE-564 치료군의 무질병 생존(DFS) Kaplan-Meier 곡선

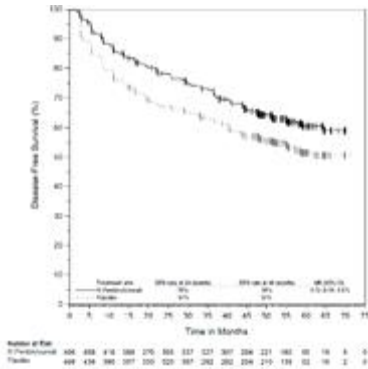
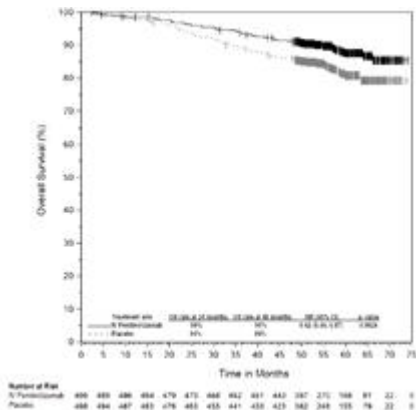


그림 37. KEYNOTE-564 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



자궁내막암(Endometrial carcinoma)

KEYNOTE-868/NRG-GY018: 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험

파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용한 키트루다 정맥주사의 유효성은 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자 810명을 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-868/NRG-GY018에서 조사되었다. 임상시험 설계에는 MMR 상태에 따라 구분된 2개의 코호트를 포함하였다; 222명(27%)의 환자들은 dMMR 코호트에 포함되었으며, 588명(73%)의 환자들은 pMMR 코호트에 포함되었다. 본 임상시험에서는 측정가능한 III기, 측정가능한 IVA기, IVB기 또는 재발성 자궁내막암(측정가능한 질환 유무에 관계없이)이 모집되었다. 이전에 전신 요법을 받지 않았거나 이전에 수술 후 보조요법으로 항암화학요법을 받은 환자들이 참여할 수 있었다. 이전에 수술 후 보조 항암화학요법을 받은 환자들은 항암화학요법 투여를 마친 후 적어도 12개월이 지난 경우에만 참여할 수 있었다. 암육종을 포함한 자궁 내막 육종이거나, 활동성 자가면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 했던 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다. 무작위화는 MMR 상태, ECOG PS(0 또는 1 vs. 2) 및 이전의 수술 후 보조 항암화학요법 여부에 따라 층화되었다.

환자들은 다음의 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1)되었다:

매 3주마다 키트루다 정맥주사 200 mg, 파클리탁셀 175 mg/m² 및 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min을 총 6주기 동안 투여, 그리고 이어서 매 6주마다 키트루다 정맥주사 400 mg을 최대 14주기 동안 투여

매 3주마다 위약, 파클리탁셀 175 mg/m² 및 카보플라틴 AUC 5 mg/mL/min을 총 6주기 동안 투여, 그리고 이어서 매 6주마다 위약을 최대 14주기 동안 투여

모든 시험 약물은 각 치료 주기의 1일차에 정맥 점적주입되었다. 치료는 질병 진행, 허용 불가능한 독성 또는 최대 20주기(최대 약 24개월)까지 지속되었다. 6주기 치료를 마친 후 RECIST에 따라 정의된 안정 병변 또는 부분 반응을 보이며 측정가능한 질병을 지닌 환자들은 연구자의 판단에 따라 파클리탁셀과 카보플라틴을 키트루다 정맥주사 또는 위약과 병용하여 최대 10주기까지 이어서 투여받을 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 첫 9개월 동안은 9주마다, 그 이후에는 12주마다 수행되었다. 주요 유효성 결과 지표는 RECIST 1.1에 따라 연구자가 평가한 무진행생존(PFS)이었다. 추가 유효성 평가 지표는 전체생존(OS)이었다.

dMMR 인구 집단의 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 66세(범위: 37-86세), 65세 이상 연령 55%; 백인 79%, 흑인 9% 및 아시아인 3%; 히스패닉 또는 라틴계 5%; ECOG PS 0 64%, ECOG PS 1 33% 및 ECOG PS 2 3%; 재발성 질환 61% 및 원발성 또는 지속성 질환 39%; 5%는 이전에 수술 후 보조 항암화학요법을 받았으며 43%는 이전에 방사선 치료를 받았다. 조직학적 유형은 자궁 내막양 암종(81%), 선암종 NOS(11%), 장액성 암종(2%) 및 그 외(6%)였다.

pMMR 인구 집단의 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 66세(범위: 29-94세), 65세 이상 연령 54%; 백인 72%, 흑인 16% 및 아시아인 5%; 히스패닉 또는 라틴계 6%; ECOG PS 0 67%, ECOG PS 1 30% 및 ECOG PS 2 3%; 재발성 질환 56% 및 원발성 또는 지속성 질환 44%; 26%는 이전에 수술 후 보조 항암화학요법을 받았으며 41%는 이전에 방사선 치료를 받았다. 조직학적 유형은 자궁 내막양 암종(52%), 장액성 암종(26%), 선암종 NOS(10%), 투명 세포 암종(7%) 및 그 외(5%)였다.

이 연구는 dMMR 및 pMMR 집단 모두에서 위약과 파클리탁셀 및 카보플라틴 병용 투여군에 비해 키트루다 정맥주사와 파클리탁셀 및 카보플라틴 병용 투여군에 무작위 배정된 환자에서 통계적으로 유의미한 PFS 개선을 입증하였다. KEYNOTE-868 연구의 MMR 상태에 따른 유효성 결과는 표 66 및 그림 38, 그림 39에 요약되어 있다. PFS 분석 시점에서, OS 결과는 성숙하지 않았으며 dMMR 환자군에서 12%의 사망사건 및 pMMR 환자군에서 17%의 사망사건이 발생하였다.

표 66. 유효성 결과(KEYNOTE-868)

평가 지표	dMMR 집단		pMMR 집단	
	키트루다 정맥주사+ 항암화학요법 * n=110	위약+항암화학요법 n=112	키트루다 정맥주사+ 항암화학요법 * n=294	위약+항암화학요법 n=294
무진행생존(PFS)				
사건 발생 환자 수(%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)	13.1 (10.6, 19.5)	8.7 (8.4, 11.0)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.34 (0.22, 0.53)		0.57 (0.44, 0.74)	
p-값 [‡]	<0.0001		<0.0001	

* 항암화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)

[†] 층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함(dMMR의 경우 알파경계값 0.00207, pMMR의 경우 알파경계값 0.00116과 비교)

NR=도달하지 않음

그림 38. KEYNOTE-868의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (dMMR 집단)

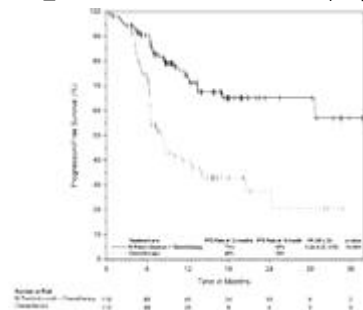
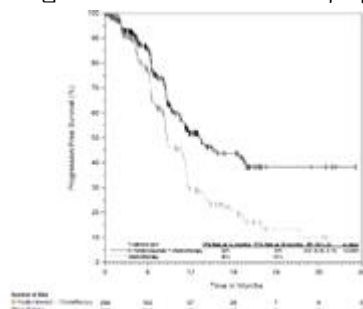


그림 39. KEYNOTE-868의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (pMMR 집단)



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

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

- 키트루다 정맥주사 200mg을 매 3주마다 정맥 투여하며 렌바티닙 20 mg을 1일 1회 경구 투여하 병용
- 연구자의 선택으로 독소루비신 60mg/m²을 매 3주마다 투여하거나, 파클리탁셀 80mg/m²을 매 1 주 간격으로 투여하며 3주 투약 후 1주 휴약

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

총 827명의 환자는 무작위 배정되어, 411명의 환자는 키트루다 정맥주사와 렌바티닙 병용요법군 그리고 연구자의 선택에 따라 306명은 독소루비신 또는 110명은 파클리탁셀 투약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 연령 50%, 백인 61%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 59%, ECOG PS 1 41% 그리고 84%는 pMMR 종양 상태

였다. 조직학적 유형은 자궁내막양암종 60%, 장액성 26%, 투명세포암종 6%, 혼합 5%, 그리고 이 외 3%였다. 모든 827명의 자궁내막암 환자는 이전의 전신 요법으로 치료 경험이 있었다: 1회 69%, 2회 28%, 3회 또는 그 이상의 전신 요법 3%. 37%의 환자는 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 경험만 있었다.

pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 697명의 유효성 결과는 표 67에 요약되어있다.

표 67. KEYNOTE-775의 유효성 결과

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

* Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함

† 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

이 연구는 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 군에서 키트루다 정맥주사와 렌바티닙과의 병용투여 시 표준 요법 대비 OS 및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

그림 40. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 전체 생존(OS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)

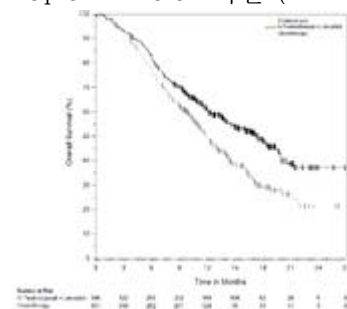
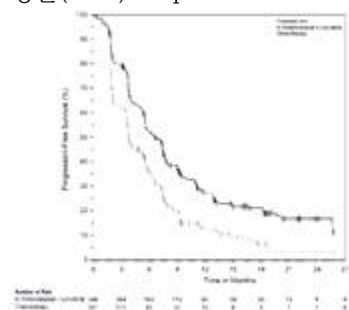


그림 41. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)



KEYNOTE-146: 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 공개 임상시험

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

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

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

유효성 결과는 표 68에 요약되어있다.

표 68. MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자의 유효성 결과

평가 지표	키트루다 정맥주사 및 렌바티닙 n=94*
최상의 객관적 반응[†]	
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	38.3% (29, 49)
완전 반응(CR)	10.6%
부분 반응(PR)	27.7%
반응지속기간(DoR)[†]	
중앙값(개월) (범위)	NR (1.2+, 33.1+) [‡]
≥12 개월 반응지속기간(DoR)의 %	51% [§]
반응까지의 시간	
중앙값(개월) (범위)	1.4 (1.1, 8.0)
무진행생존(PFS)[†]	
중앙값(개월) (95% CI)	5.4 (4.4, 7.6)
전체생존(OS)	

중양값(개월) (95% CI)	16.4 (13.5, 25.9)
------------------	-------------------

* 추적 조사 기간의 중양값 18.7개월

† RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

‡ 독립적 검토로 응답한 환자(n=36)에 근거함

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

+ 진행중임을 나타냄

NR = 도달하지 않음

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

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

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

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

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

자궁내막암 환자 49명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 65세(65세 이상 53%), 백인 90%, 동양인 4%, 흑인 4% 및 ECOG PS 0(49%) 및 1(51%)이었다. 96%가 M1 질환을, 4%가 M0 질환으로 확인되었다. 49%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 위암 환자 24명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 67세(65세 이상 58%), 남성 63%, 백인 50%, 동양인 46% 및 ECOG PS 0(50%) 및 1(50%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 58%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 담도암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 61세(65세 이상 41%), 남성 73%, 백인 91%, 동양인 9% 및 ECOG PS 0(45%) 및 1(55%)이었다. 82%가 M1 질환으로, 18%가 M0 질환으로 확인되었다. 41%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 췌장암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 62세(65세 이상 32%), 남성 59%, 백인 82%, 동양인 5% 및 ECOG PS 0(64%) 및 1(36%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 77%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 소장암 환자 19명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 60세(65세 이상 37%), 남성 63%, 백인 84%, 동양인 16% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 37%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 난소암 환자 15명의 베이스라인 특성은: 연령 중양값(median age) 55세(65세 이상 27%), 백인 80%, 동양인 6.7% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 73%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중양평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 추적 관찰 중양값은 자궁내막암에 대해 24.4개월(범위: 0.5~34.2), 위암에 대해 23.3개월(범위: 1.4~32.6),

담도암에 대해 12.5개월(범위: 1.1~30.9), 췌장암에 대해 4.0개월(범위: 0.4~33.6), 소장암에 대해 20.6개월(범위: 4.2~33.4), 그리고 난소암에 대해 13.1개월(범위: 2.8~24.2)였다. 유효성 결과는 표 69 및 표 70에 요약되어있다.

표 69. MSI-H 자궁내막암 또는 난소암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

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

* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

† Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

표 70. MSI-H 위암, 담도암, 췌장암 또는 소장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)

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

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

* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

† Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

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

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

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

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

mFOLFOX6(옥살리플라틴, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 mFOLFOX6을 베바시주맵이나 세툽시맵과 병용: 옥살리플라틴 85 mg/m², 류코보린 400 mg/m² (또는 레보류코보린 200 mg/m²), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m² bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m²을 투약한다. 1일 차에 베바시주맵을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툽시맵을 400 mg/m² 투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m²을 투약한다.

FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 FOLFIRI를 베바시주맵이나 세툽시맵과 병용: 이리노테칸 180 mg/m², 류코보린 400 mg/m² (또는 레보류코보린 200 mg/m²), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m² bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m²을 투약한다. 1일 차에 베바시주맵을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툽시맵을 400 mg/m² 투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m²을 투약한다.

키트루다 정맥주사 또는 화학요법제 치료는 연구진의 결정에 따라 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성의 발생 전까지 진행되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 키트루다 정맥주사를 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 매 9주마다 수행되었다. 화학요법제 치료에 무작위 배정된 환자에서 질병의 진행이 있는 경우 키트루다 정맥주사가 제공되었다. 1차 유효성 지표는 무진행 생존(PFS, RECIST v1.1에 따른 BICR평가에 근거) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 지표는 반응을 (ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

총 307명의 환자가 등록되어 키트루다 정맥주사(n=153) 또는 화학요법제(n=154) 치료에 무작위 배정되었다. 307명의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 24-93세), 65세 이상 47%; 남성 50%; 백인 75% 그리고 동양인 16%; ECOG PS 평가 결과 0은 52%, ECOG PS 평가결과 1인 환자는 48%이었다. 유전자 변이 상태는 BRAF V600E 25%, KRAS/NRAS 24%이었다. 베바시주맵 또는 세툽시맵 병용 여부에 상관없이 화학요법제 치료를 받은 143명의 환자 중, mFOLFOX6를 투약한 환자는 56%였고 FOLFIRI를 투약한 환자는 44%였다.

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

표 71. MSI-H 직결장암 환자에서의 1차 치료로서 유효성 결과 (KEYNOTE-177)

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

* PFS의 위험비 값은 최종분석에서도 유지되었다.

† Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함

‡ 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함(유의수준 0.0117과 비교)

§ 최종 분석결과에 기초함

¶ 다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

NR=도달하지 않음

그림 42. KEYNOTE-177 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)

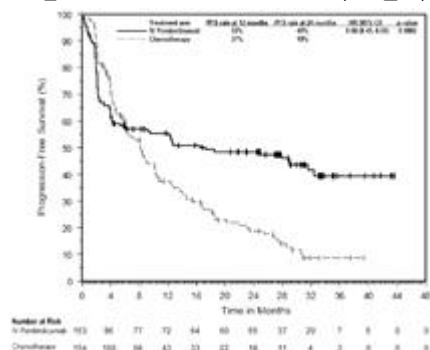
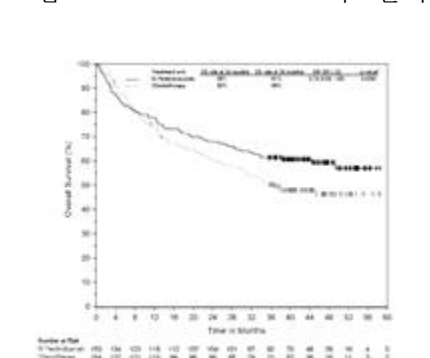


그림 43. KEYNOTE-177 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선(ITT 집단)*



* 프로토콜에서 지정한 최종 분석시점

† 다중성 조정 후 통계적으로 유의하지 않음

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

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

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

0(35%) 및 1(65%)이었다. 94%가 M1 질환으로, 6%가 M0 질환으로 확인되었다. 모든 환자가 적어도 1가지의 이전의 치료를 받았으며, 62%는 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

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

코호트 A에서 61명 및 코호트 B에서 63명 환자에 대한 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 31.3개월(범위: 0.2~35.6) 및 24.2개월(범위: 0.1~27.1)이었다. 유효성 결과는 표 72에 요약되어있다.

표 72. MSI-H 직결장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-164)

평가 지표	코호트 A (n=61)	코호트 B (n=63)
객관적 반응률(ORR)*		
객관적 반응률(ORR) % (95% CI)	33% (21.3, 46.0)	33% (22.0, 46.3)
완전 반응(CR)	3.3%	7.9%
부분 반응(PR)	30%	25%
반응지속기간(DoR)*		
중앙값(개월) (범위)	NR (6.2, 31.3+)	NR (4.4, 23.6+)
≥18개월 반응지속기간(DoR)의 % [†]	95%	95%
반응까지의 시간		
중앙값(개월) (범위)	4.3 (1.8, 24.9)	3.9 (1.8, 12.5)
무진행 생존(PFS)*		
중앙값(개월) (95% CI)	2.3 (2.1, 8.1)	4.1 (2.1, 18.9)
12개월 시점의 무진행 생존 (PFS) 비율	34%	41%
24개월 시점의 무진행 생존 (PFS) 비율	31%	37%
전체 생존(OS)		
중앙값(개월) (95% CI)	31.4 (21.4, NR)	NR (19.2, NR)
12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	72%	76%
24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율	55%	63%

* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

[†] Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

삼중음성 유방암(Triple-Negative Breast cancer)

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

키트루다 정맥주사의 유효성은 수술 전 보조요법으로서 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드와의 병용 요법 및 수술 후 보조요법으로서 단독 요법의 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-522에서 평가되었다. 주요 선정 기준은 PD-L1 발현에 관계없이 이전의 치료 경험이 없는 새로 진단된 고위험 조기 삼중음성 유방암(림프절 침범이 있는 경우 종양크기 지름이 >1 cm이면서 지름 ≤2 cm, 또는 림프절 침범에 관계없이 종양

크기 지름 >2 cm) 환자였다. 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다. 무작위배정은 림프절 침범 상태 (양성 vs. 음성), 종양 크기(T1/T2 vs. T3/T4), 그리고 카보플라틴 처방(매 3주마다 vs. 매주)에 따라 층화되었다.

- 수술 전 보조요법

환자들은 아래 화학요법과 병용하여 키트루다 정맥주사 200 mg을 3주마다 8회 또는 위약을 투여받았다.

(1-4주기)

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

- 파클리탁셀: 매주 1일, 8일, 15일차에 80 mg/m²

(5-8주기)

- 1일차에 매 3주마다 독소루비신 60 mg/m² 또는 에피루비신 90 mg/m²

- 사이클로포스파마이드: 1일차에 매 3주마다 600 mg/m²

- 수술 후 보조요법

- 키트루다 정맥주사 200 mg 또는 위약을 매 3주마다 총 9주기 동안 투여

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

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

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

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

유효성 결과는 표 73 및 그림 44에 요약되어 있다.

표 73. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-522)

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

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

[†] 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 Miettinen & Nurminen 방법에 기초함[‡] 사전 지정된 EFS 중간 분석에 기초함 (유의수준 0.0052와 비교)[§] 치료를 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 공변량으로 하는 에프론의 타이 처리 방법(Efron's method of tie handling)을 이용한 Cox 회귀 모델을 기초로 함[¶] 림프절 침범 상태, 종양 크기 및 카보플라틴 처방에 의해 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

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

표 73. 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-522)

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

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

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

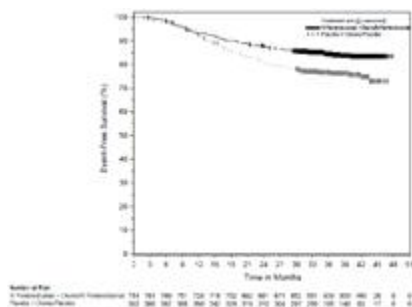
‡ 사전 지정된 EFS 중간 분석에 기초함 (유의수준 0.0052와 비교)

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

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

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

그림 44. KEYNOTE-522 치료군의 무사건생존율(EFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)



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

키트루다 정맥주사의 유효성은 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 또는 젤시타빈과 카보플라틴 병용 요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 조사되었다. 주요 피험자 선정 기준은 PD-L1 발현에 관계없이 이전의 화학요법 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자였다. I-III기 유방암에 대한 완치목적 치료 완료 6개월 후 국소 또는 원위 질병재발이 있는 환자, (신)보조요법으로 안트라사이클린 전신 치료를 받은 경우이거나 안트라사이클린에 금기인 환자를 등록하였다. 이전 선행요법으로 탁산 제제 젤시타빈 또는 백금 제제를 완치목적으로 투여한 환자의 경우 투여 후 12개월 이상인 경우에만 동일계열의 화학요법 투여가 가능했다.

환자는 위약군 또는 키트루다 정맥주사군에 무작위 배정(1:2)되었고, 화학요법(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀 vs. 젤시타빈과 카보플라틴), PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM 키트에 따른 종양 PD-L1 발현(CPS $\geq$ 1 vs. CPS<1), 그리고 수술 전 보조요법(neoadjuvant)치료로 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs.아니오)에 따라 층화되었다.

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

알부민 결합 파클리탁셀 100mg/m²을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여

파클리탁셀 90mg/m²을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여

젤시타빈 1000mg/m²과 카보플라틴 AUC 2mg/mL/min을 매 21일 간격으로 1일, 8일 차에 병용 투여

키트루다 정맥주사 또는 위약 치료는 연구자로부터 RECIST 1.1에 따른 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 키트루다 정맥주사의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익을 도출하는 것으로 간주되는 경우 RECIST가

정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주, 16주, 24주차에 수행되었으며, 이후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다.

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

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

유효성 결과는 표 74, 그림 45 및 그림 46에 요약되어 있다.

표 74. PD-L1 발현 CPS $\geq$ 10인 삼중음성 유방암 환자에서의 유효성 결과

평가 지표	키트루다 정맥주사+ 항암화학요법제* n=220	위약+ 항암화학요법제* n=103
전체생존(OS) [†]		
사건 발생 환자 수(%)	155 (70%)	84 (82%)
중앙값(개월) (95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
위험비(HR) [‡] (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
p-값 [§]	0.0093	
무진행 생존(PFS) ^{¶, #}		
사건 발생 환자 수(%)	136 (62%)	79 (77%)
중앙값(개월) (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
위험비(HR) [‡] (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-값 [§]	0.0012	

* 항암화학요법제: 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴

[†] 사전 지정된 최종 분석에 기초함

[‡] 연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)를 치료의 공변량으로 층화한 Efron 분석(Efron's method of tie handling)의 Cox 회귀 모델에 기초함

[§] 연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)의 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

[¶] RECIST 1.1에 따른 BICR 평가

[#] 사전 지정된 중간 분석에 기초함

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

각 17.4개월과 19.7개월을 보였다.

그림 45. KEYNOTE-355 치료군의 전체생존(OS) Kaplan- Meier 곡선 (CPS≥10)

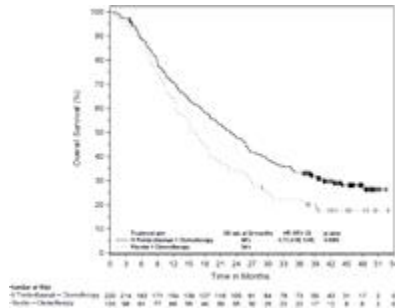
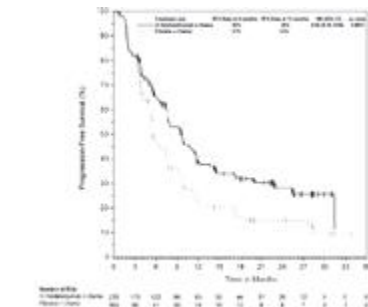


그림 46. KEYNOTE-355 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (CPS≥10)



자궁경부암(Cervical Cancer)

KEYNOTE-A18: FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 대상의 화학방사선요법과의 병용 요법 대조 임상시험

시스플라틴 및 외부 빔 방사선 요법(EBRT) 후 근접치료(BT)와 병용한 키트루다 정맥주사의 유효성은 이전에 자궁경부암 치료를 위해 근치적 수술, 방사선, 또는 전신 요법을 받은 적이 없는 자궁경부암 환자 1060명을 대상으로 한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-A18에서 조사되었다. 림프절 양성 또는 음성 질환을 지닌 FIGO 2014 III-IVA기(골반 측벽으로 확장된 종양, 수신증/비기능 신장, 또는 인접 골반 기관으로 퍼진 종양을 지니거나 지니지 않은 질 하부 종양 침범) 환자 601명 및 림프절 양성 질환을 지닌 FIGO 2014 IB2-IIIB기(종양 병변 >4 cm 또는 종양이 자궁 너머로 퍼졌지만 골반 벽이나 질 하부 1/3 지점까지는 확장되지 않은 임상적으로 확인 가능한 병변) 환자 459명이 참여하였다. 무작위배정은 계획된 EBRT의 종류(세기조절 방사선치료[IMRT] 또는 입체적 세기조절 회전치료[VMAT] vs. 비-IMRT 및 비-VMAT), 스크리닝 시점에서의 자궁경부암 병기(FIGO 2014 IB2-IIIB기 vs. III-IVA기), 그리고 계획된 총 방사선 요법 용량(동등 용량[EQD2]에 따른 [EBRT+BT 용량] <70 Gy vs. ≥70 Gy)에 따라 층화되었다. 환자들은 두 치료군 중 하나에 무작위배정(1:1)되었다: 시스플라틴 매주 40 mg/m² 정맥투여(5주기, 현지 관행에 따라 선택적으로 6번째 투여 가능) 및 방사선요법(EBRT 후 BT)과 병용하여 키트루다 정맥주사 200 mg을 매 3주마다 정맥투여(5 주기), 그리고 이어서 키트루다 정맥주사 400 mg을 매 6주마다 정맥투여(15주기) 시스플라틴 매주 40 mg/m² 정맥투여(5주기, 현지 관행에 따라 선택적으로 6번째 투여 가능) 및 방사선요법(EBRT 후 BT)과 병용하여 위약을 매 3주마다 정맥투여(5 주기), 그리고 이어서 위약을 매 6주마다 정맥투여(15주기)

치료는 RECIST v1.1에 따라 연구자가 평가한 질병 진행이 확인되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까

지 지속되었다.

종양 상태에 대한 평가는 첫 2년동안은 화학방사선요법을 마친 뒤 매 12주마다, 3년차에는 매 24주마다, 그 이후에는 매해 수행되었다. 주요 유효성 평가지표는 최대 10개의 표적 병변과 장기당 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 수정된 RECIST v1.1 또는 조직병리학적 확인에 따라 연구자가 평가한 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)이었다.

KEYNOTE-A18 연구에 등록된 FIGO 2014 III-IVA기 질환을 지닌 601명의 환자들의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 51세(범위: 22-87세), 65세 이상 연령 16%; 백인 36%, 흑인 1%, 아시아인 34%, 히스패닉 또는 라틴계 38%; ECOG PS 0 68%, ECOG PS 1 32%; CPS $\geq$ 1 93%; 골반 양성 및/또는 대동맥-주위 림프절(들) 양성 71%, 골반 또는 대동맥-주위 림프절 모두 음성 29%; IMRT 또는 VMAT EBRT 86%, $\geq$ 70 Gy(EQD2) 90%; 84%는 편평세포암, 16%는 비-편평 조직학을 나타냈다. 이 연구는 전체 모집단에서 키트루다 정맥주사와 화학방사선요법을 병용한 군이 위약과 화학방사선요법을 병용한 군에 비해, 첫 번째 사전 지정된 중간 분석에서 PFS[0.70 (95% CI 0.55, 0.89; p-값 0.0020)]와 두 번째 사전 지정된 중간 분석에서 OS [0.67 (95% CI 0.50, 0.90; p-값 0.0040)]에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

두번째 사전 지정된 중간 분석의 추적조사 기간 중앙값은 27개월(범위: 0.9-42개월)이었으며, 보고된 결과는 표 75, 그림 47 및 그림 49에 요약되어있다.

표 75. KEYNOTE-A18의 유효성 결과(FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자)

평가지표	CRT와 키트루다 정맥주사 매 3주마다 200 mg 병용 및 키트루다 정맥주사 매 6주마다 400 mg n=296	CRT와 위약 병용 n=305
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	43 (15%)	73 (24%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
24개월 시점의 OS 비율 (95% CI)	87% (82, 90)	78% (73, 83)
36개월 시점의 OS 비율 (95% CI)	82% (76, 87)	71% (64, 76)
위험비(HR)* (95% CI)	0.57 (0.39, 0.83)	
연구자에 의한 무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	79 (27%)	125 (41%)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (26.3, NR)
12개월 시점의 PFS 비율 (95% CI)	82% (77, 86)	70% (65, 75)
24 개월 시점의 PFS 비율 (95% CI)	73% (67, 78)	57% (51, 63)
위험비(HR)* (95% CI)	0.57 (0.43, 0.76)	

* 층화되지 않은 Cox 비례 위험 모형에 기초함

CRT = 화학방사선요법

NR = 도달하지 않음

그림 48. KEYNOTE-A18의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선(FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자)

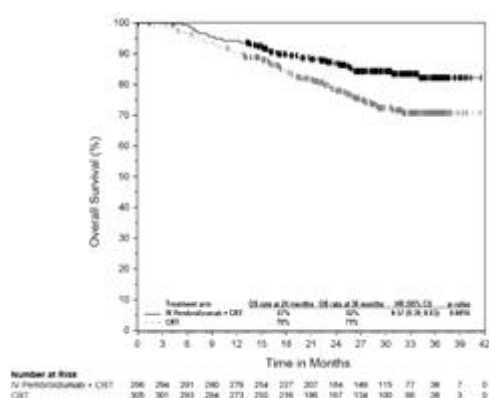
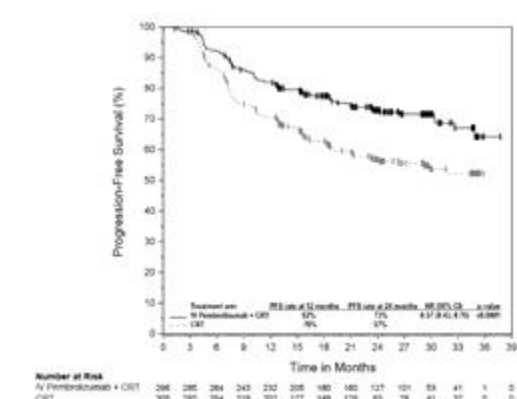


그림 49. KEYNOTE-A18의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선(FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자)*



*사전 지정된 OS 중간분석에 기초함

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

- 파클리탁셀 175mg/m² + 시스플라틴 50mg/m²
- 파클리탁셀 175mg/m² + 시스플라틴 50mg/m² + 베바시주맙 15mg/kg
- 파클리탁셀 175mg/m² + 카보플라틴 AUC 5mg/mL/min
- 파클리탁셀 175mg/m² + 카보플라틴 AUC 5mg/mL/min + 베바시주맙 15mg/kg

모든 연구 치료는 각 3주 치료 주기 중 1일차에 투여되었다. 시스플라틴은 각 3주 치료 주기 중 2일차에 투여가 가능했다. 파클리탁셀과 백금 화학요법은 최대 6주기까지 투여가 가능하였으며 연구자에 의해 6주기 이상 투여하는 것이 허용되었다. 키트루다 정맥주사의 치료는 RECIST 1.1에 따른 질병의 진

행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 키트루다 정맥주사의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 9주차에 수행되었으며, 이후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다. 1차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 무진행 생존(PFS)였다.

이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 51세 (범위:22-82세), 65세 이상 연령 16%; 백인 58%, 아시아인 18%, 흑인 1%, 히스패닉 또는 라틴계 37%; ECOG PS 0 56%, ECOG PS 1 43%; 89%의 환자에서 CPS ≥ 1 의 종양 PD-L1 발현; 63%의 환자가 베바시주맙 치료를 받음; 선암 23%, 선전평상피세포암 5%; 원격 전이와 관계없이 지속성 또는 재발성 질환의 환자 중 이전에 항암 방사선 치료만을 받은 환자는 39%, 항암방사선 치료와 수술을 받은 환자는 17%였다.

유효성 결과는 표 76, 그림 50 및 그림 51에 요약되어 있다.

표 76. KEYNOTE-826에서 CPS 1이상인 군의 유효성 지표

평가지표	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=273	위약 + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=275
전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	118 (43.2)	154 (56)
중앙값(개월) (95% CI)	NR (19.8, NR)	16.3 (14.5, 19.4)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.64 (0.50, 0.81)	
p-값 [‡]	0.0001	
최종 분석에서 확인된 전체 생존(OS)		
사건 발생 환자 수 (%)	153 (56.0)	201 (73.1)
중앙값(개월) (95% CI)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.60 (0.49, 0.74)	
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 환자 수 (%)	157 (57.5)	198 (72.0)
중앙값(개월) (95% CI)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.62 (0.50, 0.77)	
p-값 [‡]	<0.0001	

* 항암화학요법 (파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

[†] Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model)에 기초함

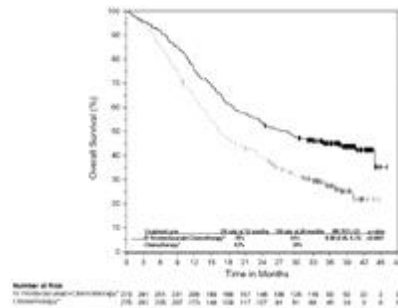
[‡] 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함 (알파경계값 0.00549와 비교됨)

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

NR = not reached

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

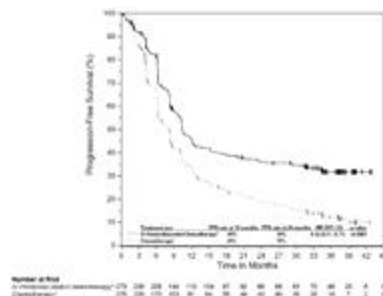
그림 50. KEYNOTE-826에서 CPS 1 이상인 군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*.[†]



* 배바시주마를 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법 (파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

[†] 사전 지정된 최종 분석에 기초함

그림 51. KEYNOTE-826에서 CPS 1이상인 군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선*.[†]



* 배바시주마를 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법 (파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

[†] 사전 지정된 최종 분석에 기초함

담도암(Biliary Tract Carcinoma)

KEYNOTE-966: 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상 시험

키트루다 정맥주사와 켄시타빈 및 시스플라틴 병용 요법의 유효성은 이전에 진행성 질환에 대한 전신 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자 1069명을 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 연구인 KEYNOTE-966에서 평가되었다. 지난 2년 이내 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 환자 또는 면역 억제 치료를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 지역(아시아 vs. 비-아시아), 국소 진행성 vs. 전이성, 원발암 위치(담낭, 간내 또는 간외 담관암)으로 층화되었다.

환자들은 다음의 두 군 중 하나로 무작위 배정(1:1)되었다.

매 3주마다 1일차에 키트루다 정맥주사 200mg 투여 및 켄시타빈 1000mg/m² + 시스플라틴 25mg/m² 를 1일차, 8일차에 투여

매 3주마다 1일차에 위약 투여 및 켄시타빈 1000mg/m² + 시스플라틴 25mg/m² 를 1일차, 8일차에 투여

모든 연구 약물은 정맥 주입으로 투여되었다. 치료는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질병진행이 확인되기 전까지 지속되었다. 키트루다 정맥주사의 경우, 치료는 최대 35주기 또는 약 24개월까지 지속

되었다. 시스플라틴의 경우, 치료는 최대 8주기까지 투여 가능하였고, 젬시타빈의 경우, 8주기 이상으로 투여 지속이 가능했다.

키트루다 정맥주사와 항암화학요법의 병용 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 베이스라인에서 수행되었고, 첫 54주까지는 6주마다, 이후에는 12주마다 수행되었다.

이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 64세 (범위:23-85세), 65세 이상 연령 47%; 남성 52%; 백인 49%, 아시아인 46%, ECOG PS 0 46%, ECOG PS 1 54%; 31%의 환자에서 HBV 감염 이력; 3%의 환자에서 HCV 감염 이력.

1차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS)이었고 2차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 무진행 생존(PFS), 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DOR)이었다.

유효성 결과는 표 77, 그림 52 및 그림 53에 요약되어 있다.

표 77. KEYNOTE-966의 유효성 결과

평가지표	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg와 젬시타빈/시스플라틴 n=533	위약과 젬시타빈/시스플라틴 n=536
전체 생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	414 (78%)	443 (83%)
중앙값 (개 월) (95% CI)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.83 (0.72, 0.95)	
p-값 [‡]	0.0034	
무진행 생존(PFS) [§]		
사건 발생 환자 수 (%)	361 (68%)	391 (73%)
중앙값 (개 월) (95% CI)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (5.1, 6.6)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.86 (0.75, 1.00)	
p-값 [‡]	0.0225	
객관적 반응률(ORR) [§]		
객관적 반응률 ¶(95% CI)	28.7% (24.9, 32.8)	28.5% (24.8, 32.6)
완전 반응(%)	11 (2.1%)	7 (1.3%)
부분 반응(%)	142 (26.6%)	146 (27.2%)
p-값 [#]	0.4735	
반응지속기간 ^{*, p}	n=156	n=152
중앙값 (개월) (범위)	8.3 (1.2+, 33.0+)	6.8 (1.1+, 30.0+)

* 사전 지정된 최종 OS 분석 결과

† 층화된 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model)에 기초함

‡ 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값

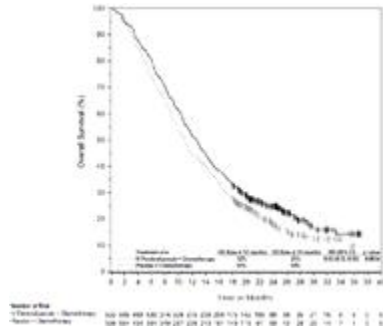
§ 사전 지정된 중간 분석 결과

¶ 완전 반응 또는 부분 반응으로 확인됨

층화된 Meittinen & Nurminen 방법에 기초한 단측(one-sided) p-값

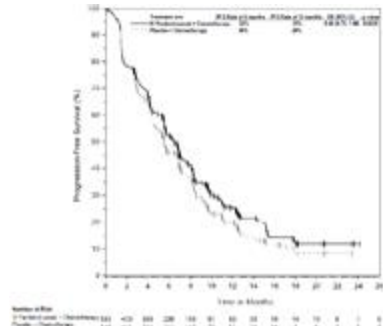
▷ Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

그림 52. KEYNOTE-966에서 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선*



* 사전 지정된 최종 OS 분석에 기초함

그림 53. KEYNOTE-966에서 치료군의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선*



* 사전 지정된 중간 분석 시점 기준

간세포암(Hepatocellular Carcinoma)

KEYNOTE-394: 이전에 PD-1/PD-L1 요법을 제외한 전신 요법으로 치료받은 B형 간염 관련 간세포암 환자 대상 대조 임상시험

키트루다 정맥주사의 유효성은 이전에 소라페닙 또는 옥살리플라틴 기반 항암화학요법 치료 경험이 있는 국소 치료를 받을 수 없거나 불응성인 Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC) B 또는 C등급의 아시아인 간세포암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 이중 맹검 연구인 KEYNOTE-394에서 평가되었다. 환자들은 Child-Pugh A 등급의 간기능이 요구되었다. B형간염 환자의 경우 질병이 조절 가능할 정도로 치료되었다(HBV viral load < 2000 IU/mL 또는 < 104 copies/mL). 2년 이내 전신 치료가 필요했던 활성 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학 적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다. 또한 간성 뇌 병증, 문맥 주요분지 침범, 임상 적으로 명백한 복수, 또는 최근 6개월 내 식도 또는 위정맥 출혈이 있는 환자도 제외되었다.

무작위 배정은 이전 치료방법: 소라페닙 vs. 옥살리플라틴 기반 항암화학요법, 대혈관 침범 여부, 병인 (활성 HBV vs. 기타(활성 HCV, 비감염성))에 의해 층화되었다. 환자들은 키트루다 정맥주사 200mg을 3주마다 정맥투여하거나 위약을 투여하는 것으로 무작위(2:1) 배정되었다. 키트루다 정맥주사의 치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 지속되었다. 종양 상태에 대한 평가는 매 6주마다 수행되었다. 주요 유효성 결과 측정지표는 전체생존(OS)이었다. 추가적인 유효성 결과 측정지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립 중앙평가(BICR)에 의해 평가된 무진행 생존(PFS), 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)으로, 이는 총 10 개의 대상 병변 및 단일 장기당 최대 5개의 대상 병변에서 평가하도록 수정되었다.

연구에 등록된 환자는 453명이었고, 이 중 360명(79%)이 활성 B형 간염으로 확인되었다. 활성 B형 간

염 환자군에 대한 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 52세 (범위:23-82세), 65세 이상 연령 16%; 남성 86%; 아시아인 100%; ECOG PS 0 42%, ECOG PS 1 58%; 이전에 소라페닙 치료 경험이 있는 경우 90%, 이전에 옥살리플라틴 기반 항암 화학요법 치료 경험이 있는 경우는 10% 였다. 간외질환(extrahepatic disease) 77%; 대혈관 침윤 10%, BCLC 병기 C 93% 및 B 7%, AFP 기저값 $\geq 200\text{ng/mL}$ 57%였다.

KEYNOTE-394연구는 B형 간염 관련 간세포암 환자에서 위약 대비 키트루다 정맥주사의 OS 개선을 입증했다. 유효성 결과는 표 78 및 그림 54에 요약되어 있다.

표 78. KEYNOTE-394의 유효성 결과

평가지표	매 3주마다 키트루다 정맥주사 200mg n=236	위약 n=124
전체 생존(OS)*		
사건 발생 환자 수 (%)	172 (73)	105 (85)
중 양 값 (개 월) (95% CI)	13.9 (12.5, 17.9)	13.0 (10.1, 15.6)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.78 (0.61, 0.99)	
무진행 생존(PFS) [‡]		
사건 발생 환자 수 (%)	189 (80)	108 (87)
중 양 값 (개 월) (95% CI)	2 (1.4, 2.7)	2.3 (1.4, 2.8)
위험비(HR) [†] (95% CI)	0.78 (0.61, 1.00)	
객관적 반응률(ORR) ‡		
객관적 반응률 [§] (95% CI)	11% (7, 16)	1.6% (0.2, 5.7)
완전 반응(%)	2 (0.9)	1 (0.8%)
부분 반응(%)	24 (10)	1 (0.8%)
반응지속기간* n=28	n=28	n=2
중앙값 [¶] (개월) (범 의)	23.9 (2.6+, 44.4+)	5.6 (3.0+, 5.6)

* 사전 지정된 최종 OS 분석 결과

† 층화된 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model)에 기초함

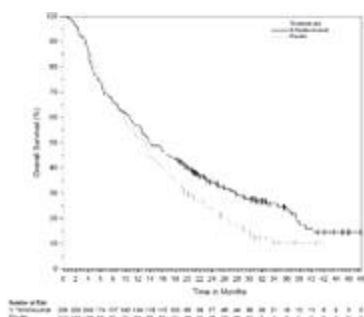
‡ 사전 지정된 중간 분석 결과

§ 완전 반응 또는 부분 반응으로 확인됨

¶ Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

+ 지속적인 반응을 나타냄

그림 54. KEYNOTE-394에서 치료군의 전체생존(OS) Kaplan-Meier 곡선



면역원성

MK-3475A-D77 연구에서 이 약의 면역원성은 이 약 790mg을 매 6주마다 피하주사하거나 키트루다 정맥주사 400mg을 매 6주마다 투여한 후에 평가되었다. 이 약의 투여기간의 중앙값이 6개월(범위: 1일-12.5개월)을 초과하였을 때, 1.4% (3/211)의 환자에서 치료에 의해 유발된 항-펨브롤리주맙 항체가 생성되었고, 0.5%(1/211)의 환자에서 중화 항체가 생성되었다. 키트루다 정맥주사 투여군에서는 0.9% (1/114)의 환자에서 치료에 의해 유발된 항-펨브롤리주맙 항체가 생성되었고, 0% (0/114)의 환자에서 중화 항체가 생성되었다. 항-펨브롤리주맙 결합 또는 중화 항체 발생에 따른 약동학적 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다. 이 약의 펨브롤리주맙 면역원성 프로파일은 이미 알려진 키트루다 정맥주사의 펨브롤리주맙 면역원성과 일관되게 나타났다.

MK-3475A-D77 연구에서 1.5%(3/194)의 환자에서 치료에 의해 유발된 항-베라히알루로니다제 알파 항체가 생성되었고, 3명 모두에서 낮은 농도 수준의 검출되지 않는 전신 베라히알루로니다제 알파 농도로 보고되었다. 베라 히알루로니다제 알파 ADA 양성 샘플에서 중화 분석은 수행되지 않았다. 이 약의 치료 후 생성된 항-베라히알루로니다제 알파 항체에 대한 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 18개월 (2.4 mL 바이알)
제조일로부터 24개월 (4.8 mL 바이알)
- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2-8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Merck Sharp & Dohme LLC	미국	126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA
일부공정위탁제조(제조사)	Boehringer Ingelheim (BIB) Pharma GmbH & Co. KG	독일	Birkendorfer Straße 65, 88397 Biberach an der Riss, Germany

일부공정위탁제조 (제조사)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도 바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)
일부공정위탁제조 (제조사)	BSP Pharmaceuticals S.p.A.	이탈리아	Via Appia Km 65561 Latina Scalo 04013, Italy
일부공정위탁제조 (제조사)	Merck Sharp & Dohme LLC.	미국	4633 Merck Road Wilson, North Carolina 27893, USA
일부공정위탁제조 (제조사)	Merck Sharp & Dohme B.V.	네덜란드	Waarderweg 39 Haarlem, 2031 BN, Netherlands
수입(수입자)	한국엠에스디(주)	대한민국	서울특별시 중구 한강대로 416 23층(남대문로5가, 서울스퀘어)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (위해성 관리계획) 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방 법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.04.01.	2025.04.01.	2025.04.01.		2025.04.01.	
보완요청 일자	2025.07.03.	2025.07.03.	2026.01.22.		2025.07.03.	
보완접수 일자	2026.01.02.	2026.01.02.	2026.03.23.		2026.01.02.	
최종처리 일자	2026.05.19.	2026.05.07.	2026.05.15.		2026.05.11.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시)

[별표1] 제2부. II. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 구분		자 료 번 호																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		1	2								3				4				5				6		7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라			가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
10. 기타 따로 분류되지 않은 품목	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		</

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 구조결정에 관한 자료
 - 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
 - 기준 및 시험방법
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 용기 및 포장에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 제조방법에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 용기 및 포장에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험
 - 가속시험자료
 - 가혹시험자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험
 - 가속시험자료

- 3) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 항원성시험
 - 2) 면역독성시험
 - 3) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 4) 의존성
 - 5) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 기타 약리작용에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
- 8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제형 개발 배경
 - SC 투여는 투여시간을 줄이고 통증, 불편감을 낮춰 환자가 선호하는 방법임
 - 외부 액체 투여에 대한 피부저항을 줄이기 위해 히알루론산분해효소를 첨가, 전달 부피를 줄이고 분산되기 쉽게 함

<비임상시험자료>

- 2015년 허가 이후 펙브롤리주맙의 가용할 수 있는 비임상 및 임상자료가 충분하고 MK-5180이 국내에 허가되어 있는 품목이므로 각각 단독에 대한 비임상 평가 의견을 별도로 서술하지 않음
- ICH S9에 따라 의약품 병용 시 독성시험을 요구하지 않으나 투여 경로의 변화가 노출 변화로 인한 안전성 프로파일 변화를 유발할 가능성이 있으므로 반복투여독성시험 자료를 제출하였고 인체 투여 시 안전성은 3~6배로 나타남, 해당 노출수준에서 부작용이 발생하지 않았으며 시험약의 내약성은 알려진 펙브롤리주맙 정맥제제와 유사할 것으로 예상됨
- 항체의약품 특성 상 종특이성이 있어 비임상 예측력이 낮고 독성동태 결과 및 임상 pk결과를 제출하였으므로 복합된 제형에 대한 별도의 ADME 시험을 요구하지 않음

<임상시험자료>

- 시험설계의 타당성
 - 주요 3상 임상시험은 비소세포폐암 환자에서 1주차 AUC0-6wks와 3주차 Ctrough를 정맥주사제형과 피하주사제형에서 비교하여 비열등성을 입증하는 설계임
 - 비소세포폐암 환자에게 펙브롤리주맙을 투여했을 때 알려진 치료효과가 크며 대상환자군이 많으므로 시험에 적합한 환자군이 선택되었음
 - 항체의약품의 약리활성은 특정 표적과의 직접적 상호작용에 의해 매개되며 표적 포화를 최대 약리학 적 및 치료적활성의 대리지표로 활용가능함이 인정됨, 해당 접근은 다잘렉스피하주사 등 피하제형을 개발할 때 적용된 바 있음
- 임상시험 결과
 - 1주차 AUC0-6wks와 3주차 Ctrough를 정맥주사제형과 피하주사제형에서 비교하여 비열등성을 입증하였음
 - 피하주사 제형이 정맥주사 제형보다 1, 3주 모두 Cmax는 낮았지만 1주차 AUC0-6wk는 32%, 3주차 Ctrough는 58% 높게 나타남, 이 결과는 1상 C18 결과를 바탕으로 3상 임상시험 용량을 설정할 때 마련한 모델에서의 예측치보다 더 큰 차이임
 - 임상 안전성 마진(10 mg/kg q2w에서의 IV 노출값)과 비교했을 때, 증가한 1주차 AUC0-6wks와 3주차 Ctrough는 모두 마진 내에 있었음
- 안전성의 타당성
 - 전반적으로 정맥주사와 피하주사는 안전성 프로파일에 큰 차이를 보이지 않았음
 - 피하주사에서 다소 높게 나타난 혈액학적 독성은 화학요법과 병용한 펙브롤리주맙 정맥주사의 누적된 안전성 자료 범위를 초과하지 않으며 펙브롤리주맙 단독에서는 빈번하게 발생하지 않는 이상사례로 화학요법에서 기인하였을 가능성이 큼
 - 피하투여 시 정맥주사보다 Ctrough가 높게 나타났으나 이상사례 발생에는 일반적으로 Ctrough 보다 Cmax가 더 관련이 있다고 알려져 있으며 집단약동학 분석 시 중성구감소증 이상사례 발생과 시험약물의 Ctrough, Cmax 간 관계가 없다고 분석됨, 따라서 높아진 Ctrough와 중성구감소증 간 유의성을 확인할 수 없음

- 3주 1회 저용량(395 mg) 투여의 타당성
 - C18 및 D77 결과를 바탕으로 pk 모델을 구축하여 고용량 피하투여와 AUC가 유사함을 보였으며 Ctrough는 약간 더 높았음, 200 mg 3주 1회 정맥투여와 비교 시 약동학 그래프가 고용량 투여보다 더 유사하게 겹치는 모델링 결과를 보임
- 적응증 외삽
 - 정맥투여 후 암중(적응증) 간 약동학적 유사성이 기확립되어 있으며 병용하는 소분자 물질과 항체의약품 간 대사적 상호작용이 없으므로 병용요법과 단일요법 간 차이는 보이지 않을 것으로 보임
 - 임상시험 결과를 기반으로 한 모델링 분석 시, 정맥투여와 피하투여는 분포기, 소실기에 약물동태가 유사하였음
 - 정맥투여와 피하투여의 비열등성 입증이 성공함을 전제로 적응증 외삽은 가능할 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

약어	정의	
%CV	percent coefficient of variation	변동계수 백분율
1L	first line	1 차 선택 (치료)
AUC	area under the curve	곡선하면적
ADA	antidrug antibodies	항-약물 항체
AE	adverse event	이상반응
AEOSI	adverse event of special interest	특별 관심대상 이상반응
BLQ	below the limit of quantification	정량한계 미만
cHL	classical Hodgkin lymphoma	전형적 호지킨 림프종
CI	confidence interval	신뢰구간
CL	clearance	청소율
C _{max}	maximal concentration	최대 농도
C _{trough}	trough concentration	최저 농도
DDI	drug-drug interaction	약물-약물 상호작용
dMMR	deficient mismatch repair	미스매치 복구 결손
DOR	duration of response	반응 기간
EC50	effective concentration	유효 농도
ECL	electrochemiluminescence	전기화학발광
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	동부암협력연구그룹
EORTC QLQ- C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30	유럽 암연구·치료기구 삶의 질 설문지 C30
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimension 5-level Questionnaire	유럽 삶의 질 5 개 영역, 5 개 수준 설문지
F	bioavailability	생체이용률
GC	gastric cancer	위암
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	과립구집락형성자극인자
HER	human epidermal growth factor receptor	인간 표피성장인자 수용체
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma	두경부편평세포암종
HR	hazard ratio	위험비
HRQoL	health-related quality of life	건강 관련 삶의 질
IA	interim analysis	중간 분석
IFN	interferon	인터페론
IgG4	immunoglobulin G4	면역글로불린 G4

IL-2	Interleukin 2	인터루킨 2
ITT	Intent-to-Treat	배정된 대로
Ka	absorption rate constant	흡수속도 상수
KM	Kaplan-Meier	카플란-마이어
M&S	modeling and simulation	모델링 및 시뮬레이션
mAb	monoclonal antibody	단일클론 항체
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatoru Activities	의약품 허가업무를 위한 의학용어 사전
MSI-H	microsatellite instability-high	현미부수체 불안정성 높음
NI	noninferiority	비열등성
NSCLC	non-small cell lung cancer	비소세포폐암
ORR	objective response rate	객관적 반응률
OS	overall survival	전체 생존 기간
PD-1	programmed cell death 1 protein	프로그래밍된 세포사 1 단백
PFS	progression-free survival	무진행 생존 기간
PK	pharmacokinetic	약물동태학
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	원발성 종격동 B 세포 림프종
PP	per protocol	계획서 순응
Q2W	every 2 weeks	매 2 주마다
Q3W	every 3 weeks	매 3 주마다
Q6W	every 6 weeks	매 6 주마다
QoL	quality of life	삶의 질
RCC	renal cell carcinoma	신세포암종
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor	고형암 반응평가 기준
RSD	reference safety dataset	참조 안전성 데이터세트
SC	subcutaneous	피하투여
SAE	serious adverse event	중대한 이상반응
TMB-H	tumor mutational burden-high	종양 돌연변이 부담 높음
TNBC	triple negative breast cancer	삼중음성유방암
TNF	tumor necrosis factor	종양괴사인자
TPS	tumor proportion score	종양비율점수
UC	urothelial carcinoma	요로상피암

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 팜브롤리주맵(MK-3475A)
- 제안 적응증 : 소아 대상 림프종을 제외하고 정맥주사용 키트루다주의 적응증과 동일함
- 작용기전 : 프로그램된 세포사 1(PD-1)과 그 리간드인 프로그램된 세포사 리간드 1(PD-L1) 및 프로그램된 세포사 리간드 2(PD-L2) 간의 상호작용을 직접적으로 차단하도록 설계된, 면역글로불린 G4/카파(IgG4/kappa) 동형에 대한 매우 선택적이고 강력한 인간화 단일클론 항체(mAb)

1.2. 기원 및 개발경위

- 현재 승인되어 있는 팜브롤리주맵 처방은 30 분에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여하는 것인데, 보통은 장기간(즉, 2 년) 동안 투여하므로 환자의 상당한 시간 및 비용 부담과 보건의료 자원 소모를 요구한다. 피하주사 제형은 비슷한 임상적 혜택을 제공하면서도 편의성 향상, 시간절약, 심리적 및 정서적 영향 완화 효과가 있다는 점에서 환자들에게 정맥주사 제형보다 낫다.
- 세계적으로 2022 년에 신규 암 증례는 약 2000 만 건이고 암 사망은 약 970 만 건이었다. 암 발생률은 계속 증가해, 2050 년이면 암 증례가 약 3500 만 건이 되어 전 세계의 부담이 77% 늘어날 것으로 예상된다[Ref.5.4:08LCQN]. 또한, 면역요법제가 항암 치료에 변혁을 가져옴에 따라 병원에서 점적주사 치료를 받으면서 살아가는 암 투병 환자가 늘고 있다. 팜브롤리주맵 피하주사의 도입은 치료 현장의 병목현상을 완화하고 임상적 유효성을 개선할 잠재력이 있으며, MK-3475A 를 평가한 임상시험들의 모든 PK, 안전성, 유효성 데이터로 입증되듯 정맥투여 시와 비슷한 안전성과 유효성을 나타낼 것이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아 대상 림프종을 제외하고 정맥주사용 키트루다주의 적응증과 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 폐염증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인 : 허가신청 자료에 포함된 임상시험은 1상 1건임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 펌브롤리주맵
- 일반명 : 펌브롤리주맵

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도독신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 유연물질, 미생물한도시험, 삼투압, 폴리소르베이트80, L-Methionine)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 백당, 베라히알루로니다제알파, L-메티오닌, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도독신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(색도, 탁도, 순도, 유연물질, 삼투압, 폴리소르베이트80, L-Methionine)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -40±5℃, 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	원료의약품 보관 용기와	공정을 대표할 수 있는 배치의 60개월

		동일 재질의 용기	장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
가속조건시험	-20℃, 5℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 12개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	25℃/60% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것

2.4mL/바이알 제조일로부터 18개월, 4.8mL/바이알 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/완제의약품 보관 용기와 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 24개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 온도 cycling, 광안정성		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요

- MK-5180은 국내 테르가제주로 허가되었으며 허가당시 해당물질 단독에 대해 허가 시 제출한 비임상 시험자료와 동일한 자료가 제출되었음을 확인함, MK-5180 단독에 대한 자료는 별도로 서술하지 않음.
- MK-3475A(피하주사용 키트루다주)에 대한 독성시험은 반복투여독성시험만 수행됨

Study Type / Duration	Route	Species / Strain	Dose Levels (mg/kg/dose)	NOAEL (mg/kg/dose)	Study Number (GLP / OECD Status)
Repeat-dose Toxicity					
Tolerability with TK (Q1W) / 4 weeks	SC	Monkey / Cynomolgus	0, 50 (pembrolizumab) + 0.004 (MK-5180)	50 (pembrolizumab) + 0.004 (MK-5180)	TT #21-1002 (GLP / OECD)
GLP=Good Laboratory Practice; NOAEL=no observed adverse effect level; OECD=Organisation for Economic Co-operation and Development; pembrolizumab=MK-3475; Q1W=once weekly; SC=subcutaneous(ly); TK=toxicokinetic(s).					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

사이노몰거스 원숭이를 각각 암컷 4 마리와 수컷 4 마리로 구성된 2 개 군에 할당하여 운반체 또는 MK-3475A 를 Q1W 빈도로 피하투여했다. MK-3475A 을 1 회 투여할 때마다 펌브롤리주맙 50 mg/kg 와 MK-5180 4.1 μ g/kg (약 600 U/kg)이 전달되었다. 매번 새로운 견갑골 사이 부위에 피하주사가 실시되었다. 모든 동물에서 투여 용적은 0.3 mL/kg 이었다.

독성은 사망, 임상 관찰, 체중, 먹이 섭취, 주사 부위 및 관련 림프절에 대한 해부병리학 검사를 토대로 평가되었다. 투여군 및 대조군 검체를 대상으로 혈청 펌브롤리주맙 농도와 혈장 MK-5180 농도를 측정했다.

모든 시험 동물은 예정된 종료 시점까지 생존하였다. MK-3475A 와 관련된 임상 징후나 MK-3475A 와 관련된 체중 또는 먹이 섭취의 변화는 없었다.

주사 부위의 피하 조직과 배액 림프절에서 관찰된 소견의 최소 중증도와 특성은 피하제제 주사와 일치했으며 이 변화는 MK-3475A 와 관련이 없다고 판단되었다. MK- 3475A 제제는 피하 주사 부위에서 허용할 만한 국소적 내약성을 보여주었다.

펌브롤리주맙의 전신 노출량은 반복투여 후에 증가했다. 제 15 일의 평균 AUC_{0-168h} 와 C_{max} 는 제 1 일 수치의 약 2.5 배였다.

MK-3475A 를 단회투여 후(제 1 일) 또는 3 회 반복투여 후(제 15 일) 측정된 평균 혈장 히알루로니다제 활성은 운반체군(MK-5180 없음)과 MK-3475A 군 (MK-5180 함유) 간에 지속적 차이 또는 현저한 차이를 보이지 않았다.

사이노몰거스 원숭이에 펌브롤리주맙 50 mg/kg 과 MK-5180 4.1 μ g/kg 을 함유하는 MK-3475A 를 주 1 회, 4 주 동안 피하투여한 결과, MK-3475A 의 내약성은 양호하였고 주사부위의 이상효과도 동반되지 않았다 (ELISA 로 측정된 혈장 히알루로니다제 활성에 따르면 펌브롤리주맙 노출량 AUC_{0-168h} 206,000 h* μ g/mL 에 해당하고 MK- 5180 의 전신 노출은 검출 불가능하였음)

표 2.6.6.C: 15 원숭이에 피하투여된 MK-3475A 의 평균 성별-통합 혈청 펌브롤리주맙 TK 파라미터: 제 1 일 (TT #21-1002)

Parameter	Units	Dose: Pembrolizumab 50 mg/kg/week and MK-5180 4.1 μ g/kg/week	
		Group 2 ^a	
		Mean	SEM
AUC _{0-168h}	h* μ g/mL	83,700	3740
C _{max}	μ g/mL	573	21.9
T _{max}	h	75.8	13.4
AUC _{0-168h} =area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C _{max} =maximum concentration; h=hour(s); pembrolizumab=MK-3475; SC=subcutaneous(ly); SEM=standard error of the mean; TK=toxicokinetic(s); T _{max} =time to reach maximum concentration.			
^a Pembrolizumab concentrations in control samples were below the limit of quantitation.			

표 2.6.6.C: 16 원숭이에 피하투여된 MK-3475A 의 평균 성별-통합 혈청 펌브롤리주맙 TK 파라미터: 제 15 일 (TT #21-1002)

		Dose: Pembrolizumab 50 mg/kg/week and MK-5180 4.1 μ g/kg/week	
		Group 2 ^a	

Parameter	Units	Mean	SEM
AUC _{0-168h}	h*µg/mL	206,000	16,500
C _{max}	µg/mL	1450	95.9
RAUC _{All}	-	2.45	0.157
RC _{max}	-	2.52	0.106
T _{max}	h	42.8	5.25
- =not applicable; AUC _{0-168h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C _{max} =maximum concentration; h=hour(s); pembrolizumab=MK-3475; RAUC _{All} =accumulation ratio for area under the plasma concentration-time curve; RC _{max} =accumulation ratio for maximum observed concentration; SC=subcutaneous(ly); SEM=standard error of the mean; TK=toxicokinetic(s); T _{max} =time to reach maximum concentration. ^a Pembrolizumab concentrations in control samples were below the limit of quantitation.			

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 2015년 허가 이후 펌브롤리주맙의 가용할 수 있는 비임상 및 임상자료가 충분하고 MK-5180이 국내에 허가되어 있는 품목이므로 각각 단독에 대한 비임상 평가 의견을 별도로 서술하지 않음
- ICH S9에 따라 의약품 병용 시 독성시험을 요구하지 않으나 투여 경로의 변화가 노출 변화로 인한 안전성 프로파일 변화를 유발할 가능성이 있으므로 반복투여 독성시험 자료를 제출하였고 인체 투여 시 안전역은 3~6배로 나타남, 해당 노출수준에서 부작용이 발생하지 않았으며 시험약의 내약성은 알려진 펌브롤리주맙 정맥제제와 유사할 것으로 예상됨

Species	Study Duration / Dosing Frequency, Route	Dose Levels (mg/kg/dose)	AUC _{0-168h} (h*µg/mL) Study Day 15	EM	
				395 mg pembrolizumab ^a + 0.03 mg (4800 U) MK-5180 ^c (fixed dose)	790 mg pembrolizumab ^b + 0.06 mg (9600 U) MK-5180 ^c (fixed dose)
Monkey	4-weeks / Q1W, SC	50 pembrolizumab + 0.0041 MK-5180 ^c	206,000	6	3
AUC _{0-168h} =area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; AUC _{0-Xweeks} =area under the concentration- time curve from time 0 to X weeks; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; EM=exposure multiple; h=hour(s); pembrolizumab=MK-3475; PK=pharmacokinetic(s); popPK=population pharmacokinetics; Q1W=once weekly; Q3W=once every 3 weeks; Q6W=once every 6 weeks; SC=subcutaneous(ly). ^a The predicted clinical AUC _{0-3weeks} at steady state of 1439 day*µg/mL (34,536 h*µg/mL) for pembrolizumab when administered SC as MK-3475A Q3W (395 mg pembrolizumab + 0.03 mg [4800 U] MK-5180) in Phase 1 trial (MK-3475A-C18) was determined using popPK modeling [Ref. 5.3.3.2: PC18V01MK3475A]. ^b The predicted clinical AUC _{0-6weeks} at steady state of 2962 day*µg/mL (71,088 h*µg/mL) for pembrolizumab when administered SC as MK-3475A Q6W (790 mg pembrolizumab + 0.06 mg [9600 U] MK-5180) in Phase 3 trial (MK-3475A-D77) was determined using popPK modeling [Ref. 5.3.5.1: PD77V01MK3475A]. ^c Following SC administration of MK-3475A, there was no detectable systemic exposure to MK-5180, as determined by total plasma hyaluronidase activity ELISA. Clinical PK evaluation of MK-5180 in Phase 1 trial (MK-3475A-C18) confirmed that systemic absorption of MK-5180 is negligible following SC administration of MK-3475A [Ref. 5.3.3.2: PC18V01MK3475A]. Therefore, MK-5180 EMs cannot be calculated.					

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

펌브롤리주맙 정맥 및 피하 투여에 관한 약물동태학(PK) 시험을 [표 2.6.4: 1]에 요약하였다. 펌브롤리주맙 0.3, 3, 30 mg/kg 용량을 단회 정맥투여한 결과, 혈청 농도는 다중단계(multiphase) 역학에 따라 감소했다. 펌브롤리주맙 노출량은 0.3 - 3 mg/kg 용량 범위에서 용량 비례를 다소 초과하여 증가했고 3 - 30 mg/kg 용량 범위에서는 대략 선형적으로 증가했다. 펌브롤리주맙이 투여된 거의 모든 동물에서 항약물 항체(ADA)가 검출되었다. 시험 용량 범위에서 청소율과 말단 반감기는 용량- 의존적이었으며 청소율은

3.7-5.7 mL/day/kg, 반감기는 4-10 일 범위였다.

피하투여된 펌브롤리주맙의 노출량은 랫트의 경우, 8-50 mg/kg 용량 범위에서 용량에 비례하였고 원숭이의 경우, 4-8 mg/kg 용량 범위에서 용량에 비례했다. 랫트와 원숭이에 피하투여 시 생체이용률은 높아서 83% 이상이었다.

표 2.6.4: 1 펌브롤리주맙 정맥 및 피하투여를 뒷받침하는 비임상 약물동태학 및 대사 시험

Non-GLP Study Type / Duration	Route	Species / Strain	Dose Levels (mg/kg)	Report (Study No.)
Studies of IV Pembrolizumab PK Submitted with IV Approved Application(s)				
Single dose PK / 84 days	IV	Monkey / Cynomolgus	0.3, 3, 30	PK001MK3475 (SN 08S00372)
In vivo stability (Ig4 Fab-arm exchange) / 72 hours	IV	Mouse / C.B17 SCID	300 µg/mouse of each mAb	PK007MK3475
Studies of SC Pembrolizumab PK				
Single dose PK / 12 days	IV and SC	Rat / Sprague Dawley	2, 8, 50, 200	PK008MK3475 (15-M46-6966)
Single dose PK / 14 days	IV and SC	Monkey / Cynomolgus	4, 8, 25, 50	PK008MK3475 (15-M100-7090)
Fab=fragment antigen binding; GLP=Good Laboratory Practice(s); IgG4=immunoglobulin G subclass 4; IV=intravenous(ly); No.=number; pembrolizumab=MK-3475; PK=pharmacokinetic(s); SC=subcutaneous(ly); SCID=severe combined immunodeficiency disease.				

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 2015년 허가 이후 펌브롤리주맙의 가용할 수 있는 비임상 및 임상자료가 충분하고 MK-5180이 국내에 허가되어 있는 품목이므로 각각 단독에 대한 비임상 평가 의견을 별도로 서술하지 않음
- 항체의약품 특성 상 종특이성이 있어 비임상 예측력이 낮고 독성동태 결과 및 임상 pk결과를 제출하였으므로 복합된 제형에 대한 별도의 ADME 시험을 요구하지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 2건, 2상 1건, 3상 2건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MK-3475A-D77임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

6.3.1. 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는

약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

임상시험 MK-3475A-C18, 임상시험 MK-3475A-D77, 임상시험 MK-3475A-F11 은 모두 시판용으로 계획된 제형(MK-3475A 165 mg/mL[펌브롤리주맙 165 mg/mL 와 MK-5180 2000 U/mL])을 가지고 수행되었다. 그 결과, 제형 간 교차 연구는 불필요했다. 개발 프로그램에서 사용된 물질들과 시판용으로 계획된 물질 간에 분석법의 동등성이 확립되었다. 제제 조성의 변경은 없었다.

1) 인간 혈청 중 펌브롤리주맵 정량 방법

임상시험 KEYNOTE-555, 임상시험 KEYNOTE-A86, 임상시험 MK-3475A-C18, 임상시험 MK-3475A-D77 에서 나온 모든 혈청 펌브롤리주맵 검체는 PPD 에서 3 세대 분석법을 이용해 분석되었다. 중국에서 수집된 임상시험 MK-3475A-D77 의 검체는 WuXi 에서 3 세대 분석법을 이용해 분석되었다. 이 분석법은 본 제출 건에 포함된 임상시험들에서도 사용되었다. 3 세대 펌브롤리주맵 분석법은 PPD 와 WuXi 사이에 교차 밸리데이션되었다. 펌브롤리주맵의 정량하한(LLOQ)은 PPD 나 WuXi 에서 검사했을 때 25 ng/mL 였다.

2) 인간 혈청 중 펌브롤리주맵 항체의 검출 및 확증을 위한 분석법

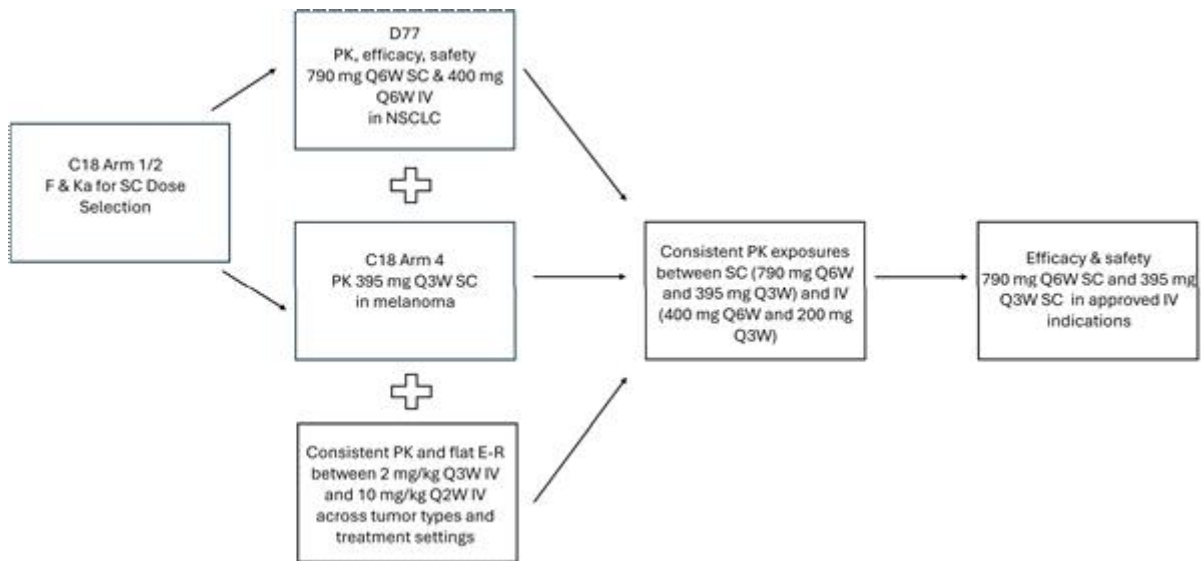
비오틴을 결합시킨 펌브롤리주맵을 포획시약으로 그리고 SULFO-TAGTM 표지된 펌브롤리주맵을 검출시약으로 사용하여 인간 혈청 중 항-펌브롤리주맵 항체를 검출하는 가교 ECL 분석법이 개발되어 밸리데이션되었다. 분석의 포획시약 및 검출시약과 함께 배양하기 전에, ADA 분석의 약물 내약성을 개선할 조치로서 검사할 검체를 산 분리 후 pH 중화 처리해야 한다. ADA 분석법에서는 CDR 보강 정제 토끼 다클론 항-펌브롤리주맵 항체로 이뤄진 대리 양성 대조약도 평가한다. 펌브롤리주맵 ADA 의 생물분석은 다음으로 구성되는 전형적인 3 단계(3-tiered) 분석 전략에 따라 실시된다: (1 단계[Tier 1]) ADA 가 존재할 가능성이 있는지(의심되는 양성) 여부를 결정하기 위한 스크리닝 분석; (2 단계[Tier 2]) 신호가 펌브롤리주맵에 특이적인지 확인하기 위한 확증 분석; (3 단계[Tier 3]) 양성으로 확증된 검체에서 항-펌브롤리주맵 항체의 역가를 측정하는 역가 평가. 2 단계(Tier 2)의 확증된 ADA 양성 검체는 펌브롤리주맵의 표적 결합력을 중화시키는 능력에 대해 NAb 분석법으로도 평가한다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

펌브로리주맵 피하투여와 정맥투여 간 유효성 및 안전성 가교 분석을 위한 PK 노출 매칭 전략은 [그림 2.7.2-origsc: 4]에 도식화되어 있으며 다음에 근거한다:

- 1) MK- 3475A 로서 펌브로리주맵 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 PK 가 펌브로리주맵 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여와 비교해 비열등함(1 차 주기의 AUC 와 정상상태[3 차 주기]의 Ctrough);
- 2) 임상시험 MK-3475A-D77 에서 유효성과 내약성이 MK-3475A 와 펌브로리주맵 정맥주사 간에 대체로 일관적이었음;
- 3) 모델링 및 시뮬레이션 데이터와 MK-3475A-C18 의 4 군 데이터에 근거하면 두 처방 모두 MK-3475A 로서 투여할 때 PK 노출이 펌브로리주맵 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여와 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 간에 대체로 일관적이었음;
- 4) PK 및 노출-반응 관계가 펌브로리주맵에 대해 기존 확립된 종양 유형들 및 치료 설정들에 걸쳐 일관적임

그림 2.7.2-origsc: 4 MK-3475A 로서 피하투여하는 펌브롤리주맵을 기 승인된 정맥주사 적응증들로 이어주는 전반적 가교 전략



Abbreviations: D77 = MK-3475A-D77 study; C18 = MK-3475A-C18 study; F = bioavailability; Ka = absorption rate constant; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q6W = every 6 weeks; IV = intravenous; SC = subcutaneous

표 2.7.2-origsc: 1 MK-3475A 분석에 포함된 중추적 연구와 보충 연구들

Study	Study Description	Purpose
Pivotal Study		
MK-3475A-D77	Phase 3, randomized, open-label study of MK-3475A versus pembrolizumab IV, administered with chemotherapy, in 1L treatment of NSCLC	PK NI
Supportive Studies		
MK-3475A-C18	Phase 1, open-label, sequential, cross-over study to evaluate the bioavailability of pembrolizumab administered SC as MK-3475A	BA
ALT-BB4-01	Phase 1 study to evaluate safety and tolerability of ALT-BB4 ^a and PK of ALT-B4 (MK-5180) in HV	MK-5180 PK and ADA in HV

Abbreviations: ADA= anti-drug antibody; BA= bioavailability; HV= healthy volunteer; IV= intravenous; NI= noninferiority; PK=pharmacokinetics; SC= subcutaneous

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

1) MK-3475A-C18

MK-3475A-C18 은 절제불가능한/진행한 흑색종, 전이성 NSCLC, 진행성/전이성 신세포암 환자를 대상으로 MK-3475A 의 생체이용률과 안전성을 평가한 비- 무작위배정, 다기관, 공개라벨 임상시험이다. 이 임상시험에서는 1 군, 2 군, 3 군의 경우 적응증에 적절한 표준치료와 병행하거나 병행하지 않고 6 주마다 1 회 처방으로 그리고 4 군의 경우 3 주마다 1 회 처방의 단일요법으로 MK- 3475A(펄브롤리주맙 +MK-5180)로서 피하투여한 펄브롤리주맙의 PK 특성을 규명할 목적으로 4 개 치료군이 조직되었다.

1 군에서 총 46 명, 2 군에서 44 명, 3 군에서 6 명, 4 군에서 44 명의 시험대상자가 등록되었다[Ref. 5.3.3.2: PC18V01MK3475A]. 1 군, 2 군, 3 군 시험대상자의 경우 1-3 차 주기에 그리고 4 군 시험대상자의 경우 1-6 차 주기에 수집된 혈청 농도 데이터가 MK- 3475A 로서 피하투여한 펄브롤리주맙의 PK 를

규명하는 데에 사용되었다.

- 1 군(글로벌) - 절제불가능/진행성 흑색종, 전이성 NSCLC 또는 진행성/전이성 RCC 시험대상자에 적응증에 따라 적합한 SoC 치료를 동반 또는 동반하지 않고 MK-3475A 650 mg (165 mg/mL) SC Q6W (1차 및 3차), 펌브롤리주맙 400 mg IV Q6W (2차, 4차-18차)를 투여한다.
- 2 군(글로벌) - 절제불가능/진행성 흑색종, 전이성 NSCLC 또는 진행성/전이성 RCC 시험대상자에 적응증에 따라 적합한 SoC 치료를 동반 또는 동반하지 않고 MK-3475A 650 mg (130 mg/mL) SC Q6W (1차 및 3차), 펌브롤리주맙 400 mg IV Q6W (2차, 4차-18차)를 투여한다.
- 3 군(일본) - 전이성 NSCLC 시험대상자에 SoC 치료를 동반하고 MK-3475A 650 mg (165 mg/mL) SC (1차), 펌브롤리주맙 400 mg IV Q6W (2차-18차)를 투여한다.
- 4 군(글로벌) - 절제 불가능/진행성 흑색종 시험대상자에 MK-3475A 395 mg (165 mg/mL) SC Q3W (35개 주기) 단독요법을 실시한다.

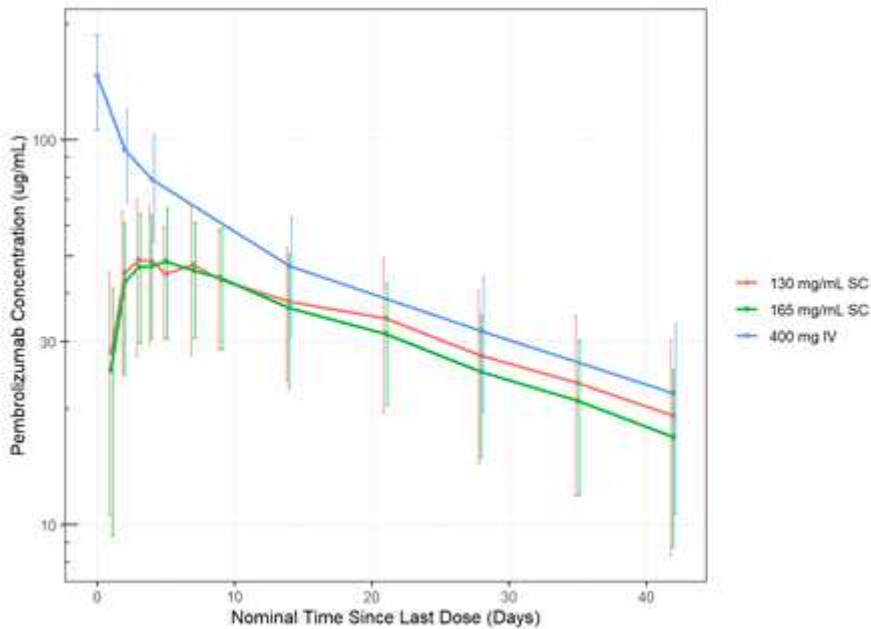
투여 군	시험제제	단위 용량강도	용량수준	투여경로	투여법/투여기간/접종법	용도
1군	MK-3475A 펌브롤리주맙 165 mg/mL	1.4 mL 바이알 당 전달가능 용량 231 mg	650 mg	SC	1차 및 3차 주기의 제1일 에 3.94 mL SC Q6W	시험약
2군	MK-3475A 펌브롤리주맙 130 mg/mL	1.4 mL 바이알 당 전달가능 용량 182 mg	650 mg	SC	1차 및 3차 주기의 제1일 에 5 mL SC Q6W	시험약
1군 & 2군	펌브롤리주맙	100 mg/vial	400 mg	IV 점적 주입	2차 및 4차- 18차 주기에 400 mg IV Q6W	시험약
3군	MK-3475A 펌브롤리주맙 165 mg/mL	1.4mL 바이알 당 전달가능 용량 231 mg	650 mg	SC	1차 주기 제1 일에 3.94 mL SC Q6W	시험약
3군	펌브롤리주맙	100 mg/vial	400 mg	IV 점적 주입	2차-18차 주 기 400 mg IV Q6W	시험약
4군	MK-3475A 펌브롤리주맙 165 mg/mL	1.4mL 바이알 당 전달가능 용량 231 mg	395 mg	SC	각 주기 제1 일에 2.39 mL SC Q3W	시험약

1 군, 2 군, 3 군, 4 군의 PK 분석에서 나온 주요 결론은 다음과 같다:

분석 결과, MK-3475A 로서 피하투여한 펌브롤리주맙의 생체이용률이 61%(95% 신뢰구간[CI]: 58-64%)로 추정되었다.

- ♦ 관찰된 펌브롤리주맙 최대 혈청 농도에 도달하기까지의 시간 중앙값은 4 일(범위: 1-35 일)이었다.
- ♦ MK-3475A 로서 투여할 때 펌브롤리주맙 피하주사 용액의 2 가지 강도(165 mg/mL 및 130 mg/mL)가 비슷한 흡수 PK 를 나타냄에 따라, 165 mg/mL 강도가 계속 개발할 제제로 선택되었다.
- ♦ 어느 인구통계학 공변량도 피하투여 시의 흡수에 의미 있게 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.
- ♦ 4 군에서 MK-3475A 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 관찰된 PK 데이터는 제 1 상 임상시험 MK-3475A C18(1-3 군)과 제 3 상 임상시험 MK-3475A-D77 을 합친 통합 데이터를 토대로 피하투여와 정맥투여를 통합하여 결정된 최종 모델의 예측과 대체로 일치했으므로, 모델이 검증되었다 [Sec. 2.7.2-origsc: 5.2.2].

그림 2.7.2-origsc: 5 Study C18 의 1 군과 2 군에서 1 차 주기에 130 mg/mL 또는 165 mg/mL 제제로 펌브롤리주맙 650 mg 을 피하투여하거나 2 차 주기에 펌브롤리주맙 400 mg 을 정맥투여했을 때 관찰된 평균 PK 프로파일



Note: Colors of lines represent different formulation and route of administration. Data and error bars represent mean $\pm$ standard deviation and are shown in logarithmic scale in Y-axis. In Arms 1, 2, and 3, MK-3475A SC injection was given at pembrolizumab 650 mg Q6W in Cycle 1 and IV pembrolizumab was given at 400 mg Q6W in Cycle 2.

2) MK-3475A-D77

MK-3475A-D77 은 이전 치료 경험이 없는 전이성 NSCLC 환자를 대상으로 MK-3475A+백금 이중 화학요법(1 군)의 PK 와 안전성을 펌브롤리주맵 정맥투여+백금 이중 화학요법(2 군)과 비교해 평가하기 위한 제 3 상, 무작위배정, 활성약 대조, 평행군, 다기관, 공개라벨 임상시험이다.

투여군	시험중재	단위 용량 강도	용량 수준	투여 경로	투여법/투여기간/ 접종법	용도
1군 (비편평 및 편평 NSCLC)	MK-3475A	165 mg/mL	790 mg	SC	18개 치료주기 동안 각 주기 제1일 (Q6W); 두 번째 단계에도 참여 가능성이 있음 (추가 9개 주기)	시험약
2군 (비편평 및 편평 NSCLC)	펌브롤리주 맵	25 mg/mL	400 mg	IV 점적 주입	18개 치료주기 동안 각 주기 제1일 (Q6W); 두 번째 단계에도 참여 가능성이 있음 (추가 9개 주기)	대조약

제 3 상 임상시험 MK-3475A-D77 의 최종 분석 시점에 통합 제 1 상 데이터세트(MK- 3475A-C18 의 1 군, 2 군, 3 군)와 제 3 상 데이터세트(MK-3475A-D77)를 반영하여 피하투여와 정맥투여를 합친 PK 모델을 업데이트하였다. 모델에 기반한 펌브롤리주맵의 1 차 주기 AUC0-6wks 및 정상상태(3 차 주기) Ctrough 를 펌브롤리주맵 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여(MK-3475A + chemo)와 펌브롤리주맵 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여(pembro IV + chemo) 간 비교한다는 이중 1 차 목적의 분석을 위해, 최종 피하투여와 정맥투여 통합 PK 모델을 이용해 MK-3475A-D77 시험대상자들의 PK 노출(Cmax, Ctrough, AUC0-6wks)을 도출하였다. 기하평균 비(GMR)의 비열등성 경계는 0.8 이었다. 비열등성 가설 검정과

GMR 의 CI 도출은 AUC 와 Ctrough 로그변환 값을 사용하는 Welch’ s t 검정 통계를 토대로 실시하였다.

1 차 PK 평가변수 분석의 주요 결론은 다음과 같다:

- ◆ 모델에 기반한 펌브롤리주맙의 1 차 주기 AUC0-6wks 및 정상상태(3 차 주기) Ctrough 의 측면에서, 펌브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여와 비교해 MK-3475A 로서 6 주마다 1 회 피하투여한 펌브롤리주맙 790 mg 의 비열등성이 입증되었다.
- ◆ 1 차 주기 AUC0-6wks 및 정상상태(3 차 주기) Ctrough 의 가설들에 처음에 할당된 α 수준은 각각 0.02 및 0.03 이었다. GMR(피하투여/정맥투여)은 1 차 주기 AUC0- 6wks 의 경우 1.14(96% CI: 1.06, 1.22)이고 정상상태(3 차 주기) Ctrough 의 경우 1.67(94% CI: 1.52, 1.84)이었다. 두 평가변수 모두 최종 분석 시점에 관찰된 단측 p 값(AUC0-6wks $p < 0.00001$; Ctrough $p < 0.00001$)과 1 차 주기 AUC0-6wks 의 96% CI 하한, 정상상태(3 차 주기) Ctrough 의 94% CI 하한은 0.8 초과라는 사전지정된 비열등성 기준을 성공적으로 충족했다 [표 2.5-origsc: 2] [표 2.5-origsc: 3].
- ◆ 정상상태(3 차 주기) Ctrough 결과의 견고성을 평가하기 위해 관찰된 정상상태(3 차 주기) Ctrough 에 대해 사전지정된 민감도 분석이 수행되었다. 이 분석 결과는 모델에 기반한 정상상태(3 차 주기) Ctrough 의 1 차 분석과 일맥상통했다.

표 2.7.2-origsc: 3 1 차 주기의 AUC0-6weeks 분석 (계획서 순응[PP] 집단)

Treatment	N ^a	Median (Range)	GM (95% CI)	Geometric percent CV	vs. pembro IV + chemo	
					GMR (96% CI)	p-value ^b
MK-3475A + chemo	245	1711.63 (234.65,3945.72)	1633.24 (1555.23,1715.15)	40.41	1.14 (1.06,1.22)	<0.00001
pembro IV + chemo	126	1450.73 (562.53,2858.42)	1437.58 (1373.68,1504.46)	26.23	---	---

^a Number of Subjects with evaluable PK data.
^b The one-sided p-value non-inferiority boundary is 0.02. Database Cutoff Date: 12JUL2024.

표 2.7.2-origsc: 4 3 차 주기의 모델 기반 Ctrough 분석 (계획서 순응[PP] 집단)

Treatment	N ^a	Median (Range)	GM (95% CI)	Geometric percent CV	vs. pembro IV + chemo	
					GMR (94% CI)	p-value ^b
MK-3475A + chemo	202	40.07 (10.89,120.82)	39.23 (37.04,41.55)	43.29	1.67 (1.52,1.84)	<0.00001
pembro IV + chemo	101	23.85 (4.82,53.75)	23.49 (21.61,25.54)	44.23	---	---

^a Number of Subjects with evaluable PK data.
^b The one-sided p-value non-inferiority boundary is 0.03. Database Cutoff Date: 12JUL2024.

표 2.7.2-origsc: 5 MK-3475A-D77 에서 보고된 2 차 평가변수 개별 노출 추정치의 요약통계 (계획서 순응[PP] 집단)

PK Exposure	Statistic	790 mg Q6W SC	400 mg Q6W IV	Difference in GM (%) compared to 400 mg Q6W IV
Model-based				
	N	245	126	
	Mean (SD)	21.55 (9.46)	13.49 (5.54)	
	Median (range)	20.82 (3.432-57.21)	12.68 (1.259-31.77)	57.91

Cycle 1 C _{trough} (µg/mL)	GM (CV%)	19.36 (52.2)	12.26 (50.8)	
	Observed			
	N	167	97	
	Mean (SD)	25.75 (12.78)	15.66 (10.81)	67.6
Cycle 1 C _{max} (µg/mL)	Median (range)	25.3 (3.39-82.5)	13.7 (2.37-97.9)	
	GM (CV%)	22.71 (56.9)	13.55 (57.2)	
	Model-based			
	N	245	126	
Steady-state (Cycle 3) C _{max} (µg/mL)	Mean (SD)	70.02 (25.34)	132.5 (28.02)	-49.98
	Median (range)	68.63 (7.41-149.2)	127.2 (77.29-227.3)	
	GM (CV%)	64.88 (44)	129.7 (20.8)	
	Observed			
Steady-state (Cycle 3) C _{max} (µg/mL)	N	239	123	
	Mean (SD)	72.82 (29.13)	138.9 (57.3)	-49.31
	Median (range)	70 (8.14-204)	126 (68.4-498)	
	GM (CV%)	66.61 (47.7)	131.4 (32)	
Steady-state (Cycle 3) C _{max} (µg/mL)	Model-based			
	N	202	101	
	Mean (SD)	105 (35.19)	151.4 (33.32)	-33.14
	Median (range)	100 (24.18-228.3)	145.7 (86.36-272.7)	
Steady-state (Cycle 3) AUC _{0-6wks} (µg·day/mL)	GM (CV%)	98.96 (36.8)	148 (21.6)	
	Observed			
	N	92	47	
	Mean (SD)	110.6 (39.1)	153.8 (42.06)	-30.3
Steady-state (Cycle 3) AUC _{0-6wks} (µg·day/mL)	Median (range)	109 (21-238)	153 (69.5-275)	
	GM (CV%)	103.3 (40.9)	148.2 (28.4)	
	Model-based			
	N	202	101	
Steady-state (Cycle 3) AUC _{0-6wks} (µg·day/mL)	Mean (SD)	2962 (1013)	2200 (601.6)	31.86
	Median (range)	2772 (822.1-7209)	2112 (1029-4256)	
	GM (CV%)	2798 (35.5)	2122 (27.8)	
	Model-based			

표 2.7.2-origsc: 6 MK-3475A 로서 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후 및 펌브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 후 2 차 평가변수인 모델 기반 개별 노출 추정치의 요약통계 (계획서 순응[PP] 집단)

PK Exposure	Statistics	790 mg Q6W SC	200 mg Q3W IV	Difference in GM (%) compared to 200 mg IV Q3W
Early cycle, weeks 1-6		N=245	N=126	
C _{trough} (µg/ml)	Cycle 1			
	Mean (SD)		14.1 (4.076)	43.51
	Median (Range)		13.81 (3.476-28.46)	
	GM (%CV)	21.55 (9.456)	13.49 (31.6)	
C _{trough} (µg/ml)	Cycle 2 (only for Q3W)	20.82 (3.432-57.21)		
	Mean (SD)	19.36 (52.2)	21.15 (6.781)	-3.3
	Median (Range)		20.28 (4.247-44.7)	

	GM (%CV)		20.02 (35.8)	
Steady-state^a		N=202	N=101	
C_{trough} (µg/ml)	Mean (SD) Median (Range) GM (%CV)	42.62 (17.78) 40.07 (10.89-120.8) 39.23 (43.3)	36.47 (12.06) 34.4 (11.41-72.85) 34.51 (35.2)	13.68

a: Steady-state is at Cycle 3 for 790 mg Q6W SC and Cycle 6 for 200 mg Q3W IV

Abbreviation: CV= coefficient variation; GM= geometric mean; IV= intravenous; Q3W= every 3 weeks; Q6W= every 6 weeks; SC= subcutaneous; SD= standard deviation

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

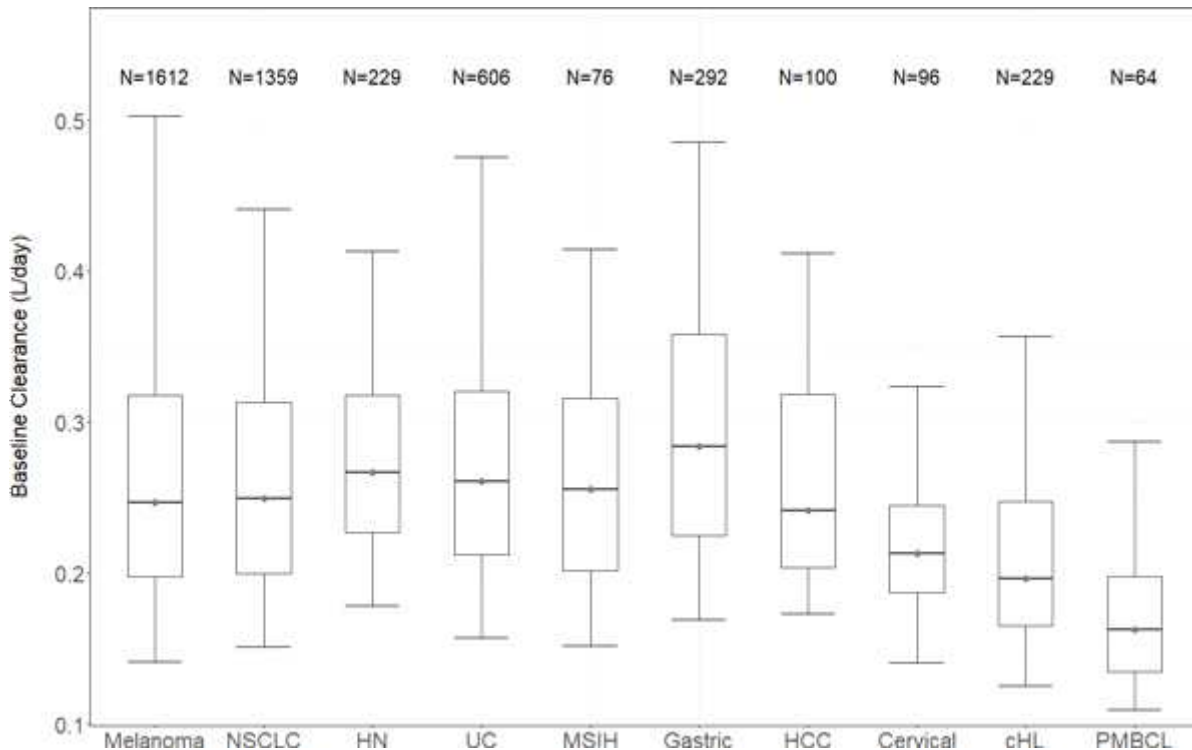
6.4.4. 집단 약동학시험

1) 모델 분석 전략

그래프를 겹쳐 그리는 전략을 이용해 모델 예측을 실시하여 여러 적응증에서 관찰된 농도의 일관성에 대해 참조 PK 모델을 평가하였다. 새 적응증에 대한 중추적 임상시험들에 등록된 시험대상자로부터 관찰된 농도를 참조 PK 모델에 기반해 예측된 중앙값 및 90% 예측구간 위에 겹쳐 표시하였다. 18 가지 이상 특정 종양 유형 적응증 및 2 가지 임의의 종양 적응증에 대한 규제당국 허가신청 및 승인을 뒷받침하는 데에 이 전략이 사용되었다. 관찰된 농도는 체중 기반 용량인지 고정용량인지 여부와 상관없이 전반적으로 이들 각 적응증마다의 예측 농도 범위 안에 들었고, 전형적 호지킨 림프종(cHL) 같은 일부 적응증에서는 작은 차이가 있었으나 2 주마다 1 회 투여 시의 최대 5 배 큰 노출까지 임상적 안전성이 확립되어 있다는 점에서 임상적으로 의미 있다고 간주되지는 않았다. 이는 참조 PK 모델이 여러 종양 형들에 걸친 팜브롤리주맙의 PK 를 적절히 설명할 수 있고 임상적으로 의미 있는 차이 없이 적응증들 간에 PK 가 전반적으로 일관적임을 시사한다.

한편 팜브롤리주맙 6 주마다 1 회 정맥투여 처방의 허가신청을 뒷받침하기 위해, 승인된 다른 적응증(HNSCC, 요로상피암, 위암, 현미부수체 불안전성 높음[MSH-H] 암, cHL, 원발성 종격동 B 세포 림프종[PMBCL], 간세포암, 자궁경부암)에서 나온 PK 데이터를 흑색종 및 NSCLC 기반의 참조 데이터세트에 추가하고 참조 PK 모델의 모든 파라미터를 재추정하였다. 업데이트된 모델의 분석에서는 참조 PK 모델과 일치하는 결과가 도출되었다. 이 업데이트된 TDPK 모델에 근거하면, 청소율(과 그에 따른 노출)이 적응증들 간에 거의 비슷했고 cHL 적응증과 PMBCL 적응증에서 청소율이 느려진 것으로(이에 따라 노출이 약간 커짐) 관찰되었으나[그림 2.7.2-origsc: 1], 10 mg/kg 2 주마다 1 회로 투여하는 팜브롤리주맙 용량/노출까지 확립된 임상적 안전성 경험을 고려할 때 임상적으로 의미 있다고 간주되지는 않았다.

그림 2.7.2-origsc: 1 시간 의존적 약물동태학(TDPK) 모델에 근거한 적응증들 간 팜브롤리주맙 청소율의 유사성



Note: Percentiles of the distribution of post-hoc estimated individual baseline clearance values among subjects per indication (number of subjects per indication shown above) are represented by the line (50th), box (25th-75th) and whiskers (5th-95th). The sample size (N) per group is provided above each box-whisker plot.

Abbreviations: TDPK = time-dependent pharmacokinetic; NSCLC = non-small cell lung cancer; HN = head & neck squamous cell carcinoma; UC = urothelial cancer; MSIH = microsatellite instability high cancers; HCC = hepatocellular carcinoma; cHL = classical Hodgkin's lymphoma; PMBCL = primary mediastinal B-cell lymphoma

2) 펌브롤리주맙의 흡수/분포/대사/소실(ADME)과 PK 프로파일 요약

(1) 흡수

정맥 경로로 투여된 펌브롤리주맙은 즉각적이고 완전하게 생체이용된다. MK- 3475A 로서 피하투여한 펌브롤리주맙의 생체이용률은 60%(CV%: 14%)이고 최고 혈청 농도에 도달하기까지의 시간(T_{max})은 4 일 (범위: 1-35 일)이다.

(2) 분포

혈관의 분포가 제한적이라는 점과 일치하게, 펌브롤리주맙의 정상상태 분포용적은 작다(6.0 L; CV%: 20%). 항체에 예상되는 대로, 펌브롤리주맙은 혈장 단백질에 특이적으로 결합할 것으로 예상되지 않는다.

(3) 대사

펌브롤리주맙은 비특이적 경로를 통해 분해대사되며 대사는 CL 에 기여하지 않는다.

(4) 배설

정상상태에서 최대 변화에 도달한 후에는 펌브롤리주맙의 CL 이 최초 투여 후(252 mL/day [CV%: 37%]) 보다 약 23% 느리다(기하평균, 195 mL/day [CV%: 40%]). 이러한 시간 경과에 따른 CL 감소는 임상적으로 의미 있다고 여겨지지 않는다. 정상상태에 최종 반감기의 기하평균(CV%)은 22 일(32%)이다.

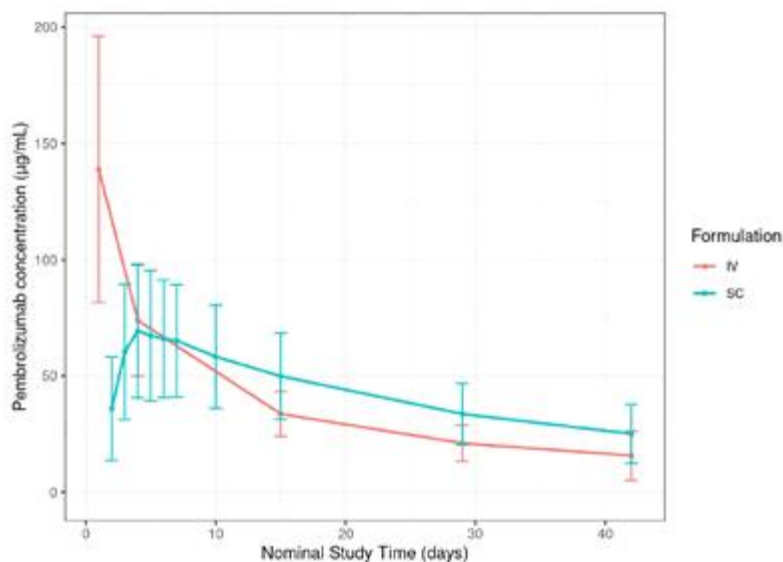
3) 투여 요법의 이론적 근거

MK-3475A 로서 피하투여하는 펙브롤리주맙의 제 3 상 임상시험용 용량은 피하투여와 정맥투여를 합친 PK 모델을 활용해 500-1000 mg 6 주마다 1 회 용량 범위에 대해 실시된 시뮬레이션 시리즈에 근거해 선택되었다. 제 1 상 임상시험 KEYNOTE-555 코호트 A(n=36), 제 1 상 임상시험 MK-3475A-C18(1 군과 2 군, n=49), 흑색종 환자와 NSCLC 환자 2993 명으로 구성된 참조 펙브롤리주맙 정맥주사 데이터세트의 데이터를 포함해 통합 데이터세트(총 시험대상자 수 3078 명)가 시뮬레이션에 사용되었다. 시뮬레이션에 의하면, MK-3475A 로서 펙브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 펙브롤리주맙 정맥주사의 기승인 용량 400 mg 6 주마다 1 회를 정맥 점적주입할 때와 대체로 일치하는 노출에 도달하는 것으로 제시된다.

중추적 제 3 상 임상시험 MK-3475A-D77 에서 관찰된 PK 데이터는 790 mg 6 주마다 1 회가 MK-3475A 로서 피하투여하는 펙브롤리주맙에 적절한 용법용량 처방임을 뒷받침한다. MK-3475A-D77 의 1 차 주기에 펙브롤리주맙 피하투여 및 정맥투여 후 관찰된 평균 PK 프로파일이 에 제시되어 있다.

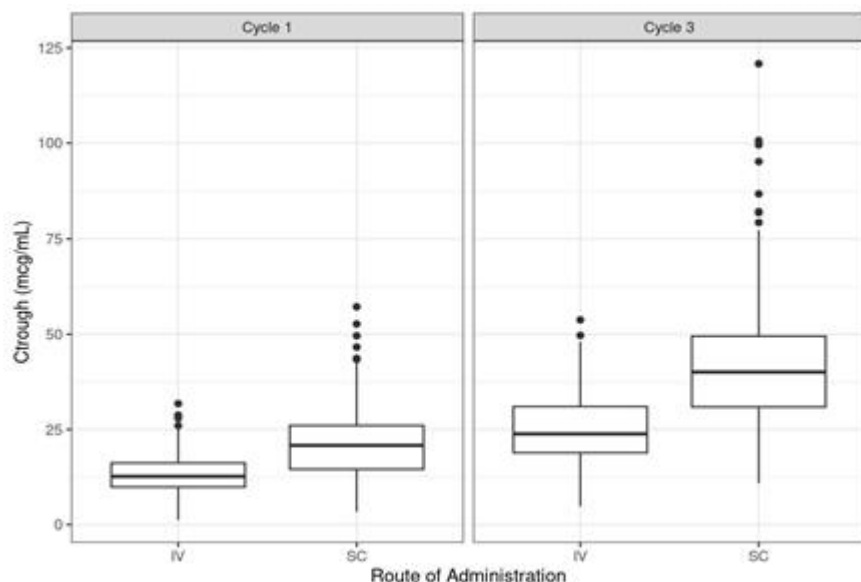
- ◆ 펙브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여는 1 차 주기 AUC_{0-6wks} 및 정상상태(3 차 주기) 모델 기반 C_{trough} 모두 측면에서 펙브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여보다 비열등함에 따라, 임상시험의 성공 기준이 충족되었다.
- ◆ 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 C_{trough} 가 치료기간 내내 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시의 농도를 웃돌았다. 구체적으로, 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 C_{trough} 기하평균이 1 차 주기에는 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 58% 높고 정상상태(3 차 주기)에는 약 67% 높았다. 피하투여와 정맥투여 간의 C_{trough} 분포는 1 차 주기와 정상상태 모두 동일한 경향성을 보인다[그림 2.7.2-origsc: 7].
- ◆ 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 AUC_{0-6wks} 는 치료기간 내내 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시의 노출과 전반적으로 비슷했다. 구체적으로, 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 AUC_{0-6wks} 기하평균이 1 차 주기에는 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 14% 높고, 정상상태(3 차 주기)에는 약 32% 높았다. 게다가 1 차 주기와 정상상태(3 차 주기) 모두 AUC_{0-6wks} 분포가 피하투여와 정맥투여 간에 겹친다[그림 2.7.2-origsc: 8].
- ◆ 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 C_{max} 는 치료기간 내내 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시의 농도를 밑돌았다. 구체적으로, 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 C_{max} 기하평균이 1 차 주기에는 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 50% 낮고, 정상상태(3 차 주기)에는 약 33% 낮았다. 피하투여와 정맥투여 간의 C_{max} 분포는 1 차 주기와 정상상태(3 차 주기) 모두 동일한 경향성을 보인다[그림 2.7.2-origsc: 9].
- ◆ 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 C_{trough} 가 1 차 주기와 정상상태(해당되는 대로 3 차 주기 또는 6 차 주기)에 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시와 전반적으로 비슷했다.

그림 2.7.2-origsc: 6 MK-3475A-D77 에서 1 차 주기에, MK-3475A 로서 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후 및 펌브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 후 관찰된 평균 PK 프로파일



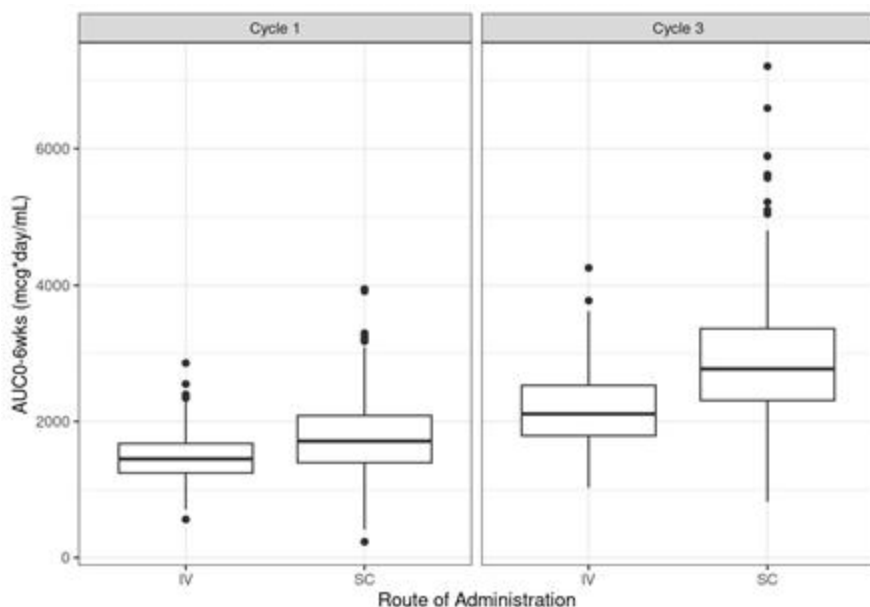
Error bars represent the standard deviation of concentrations. "SC" and "IV" represent the observed mean PK profile after the first pembrolizumab 790 mg Q6W administered SC as MK-3475A and pembrolizumab 400 mg Q6W IV, respectively. Based on data from all 373 subjects included in the PK analysis.

그림 2.7.2-origsc: 7 MK-3475A-D77 에서 MK-3475A 로서 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후 및 펌브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 후 1 차 주기 및 정상상태(3 차 주기)의 모델 기반 펌브롤리주맙 Ctrough 비교



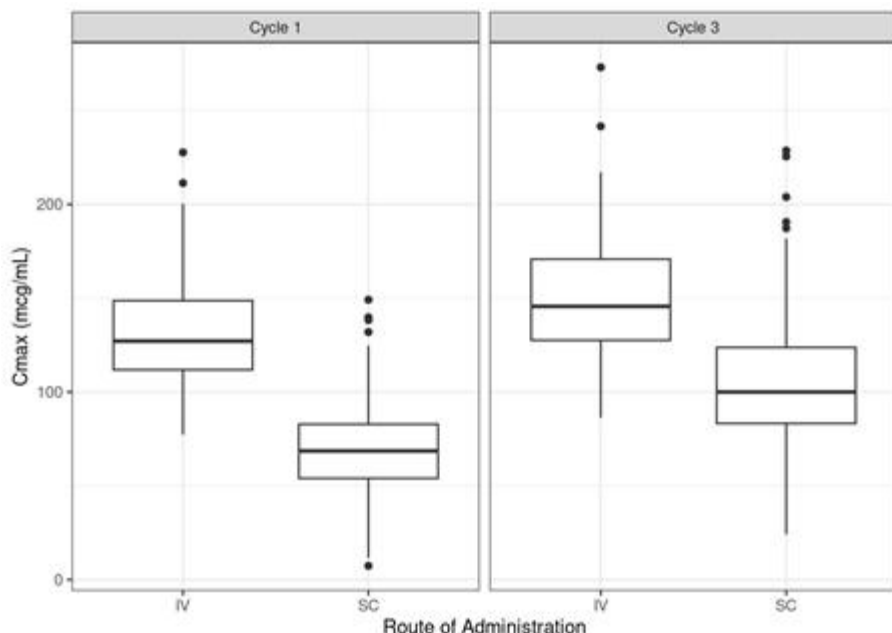
Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 245 subjects in Cycle 1 and 202 subjects at steady-state at 790 mg Q6W SC given as MK-3475A and among 126 subjects in Cycle 1 and 101 subjects at steady-state at 400 mg Q6W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 8 MK-3475A-D77 에서 MK-3475A 로서 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후 및 펌브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 후 1 차 주기 및 정상상태(3 차 주기)의 모델 기반 펌브롤리주맙 AUC_{0-6wks} 비교



Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 245 subjects in Cycle 1 and 202 subjects at steady-state at 790 mg Q6W SC given as MK-3475A and among 126 subjects in Cycle 1 and 101 subjects at steady-state at 400 mg Q6W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 9 MK-3475A-D77 에서 MK-3475A 로서 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후 및 펌브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 후 1 차 주기 및 정상상태(3 차 주기)의 모델 기반 펌브롤리주맙 C_{trough} 비교



Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 245 subjects in Cycle 1 and 202 subjects at steady-state at 790 mg Q6W SC given as MK-3475A and among 126 subjects in Cycle 1 and 101 subjects at steady-state at 400 mg Q6W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

MK-3475A 로서 피하투여하는 펄브롤리주맙의 제 3 상 용량 선정에 사용됐던 피하투여와 정맥투여 통합 PK 모델[Sec. 2.7.2-origsc: 5.1]이 MK-3475A-C18 의 4 군을 위한 적절한 3 주마다 1 회 피하투여 처방을 선택할 때도 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 처방의 프로파일과 3 주마다 1 회 피하투여 PK 노출 프로파일 간 일관성을 목표로 하여 사용되었다. 제 3 상 임상시험 MK-3475A-D77 에서 데이터가 나온 뒤에는 제 3 상과 제 1 상을 합한 통합 데이터를 토대로 한 최종 PK 모델을 이용하여 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 용량이 확정되었고 이는 다시 MK-3475A-C18 의 4 군에서 관찰된 데이터로 뒷받침되었다.

395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 예측 PK 프로파일이 MK-3475A-C18 의 4 군에서 관찰된 데이터를 통해 검증되었다[그림 2.7.2-origsc: 10]. MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 및 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 평균 펄브롤리주맙 PK 프로파일은 [그림 2.7.2-origsc: 11]에 제시되어 있다. MK-3475A 로서 펄브롤리주맙 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 PK 노출은 MK-3475A 로서 펄브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 노출과 전반적으로 일치했다[그림 2.7.2-origsc: 12], [그림 2.7.2-origsc: 13], [그림 2.7.2-origsc: 14].

첫 6 주:

- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Ctrough 기하평균이 제 3 주에는 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Ctrough 기하평균과 비슷하고 제 6 주에는 약 53% 높았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 제 3 주에 관찰된 Ctrough 기하평균은 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 제 6 주에 Ctrough 기하평균보다 4% 높았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Cmax,week0-3 기하평균이 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Cmax,week0-6 기하평균보다 약 50% 낮았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Cmax,week0-3 기하평균은 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Cmax,week0-6 기하평균보다 약 50% 낮았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 AUC0-6wks 기하평균이 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 AUC0-6wks 기하평균보다 약 18% 낮았다.

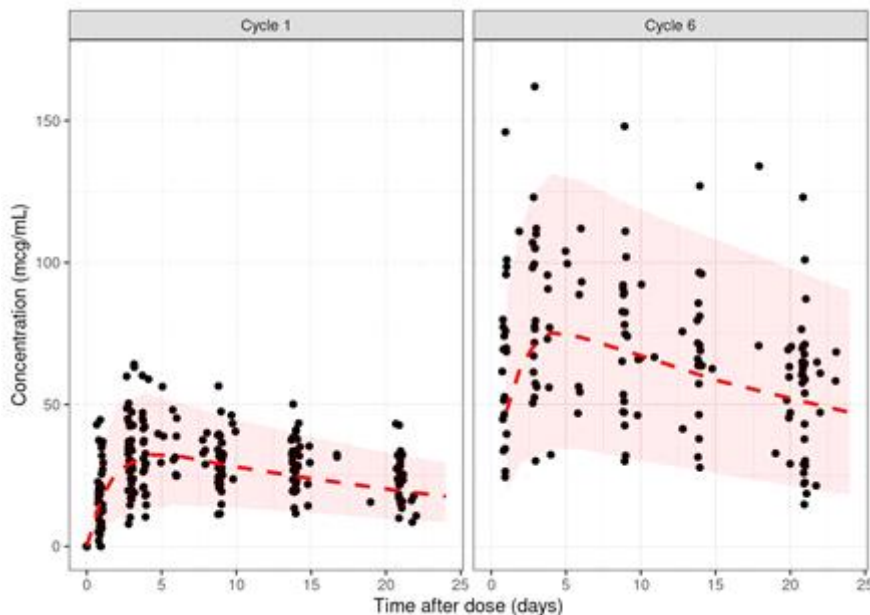
정상상태:

- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Ctrough 기하평균이 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Ctrough 기하평균보다 약 42% 높았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Ctrough 기하평균은 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Ctrough 기하평균보다 약 34% 높았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 Cmax 기하평균이 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여

시의 모델 기반 Cmax 기하평균보다 약 19% 낮았다.

- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Cmax 기하평균은 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 Cmax 기하평균보다 약 26% 낮았다.
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 AUC0-6wks 기하평균이 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 AUC0-6wks 기하평균과 비슷했다(약 1% 낮음).
- ◆ 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 AUC0-6wk 기하평균은 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 시 관찰된 AUC0-6wk 기하평균보다 약 4% 높았다.

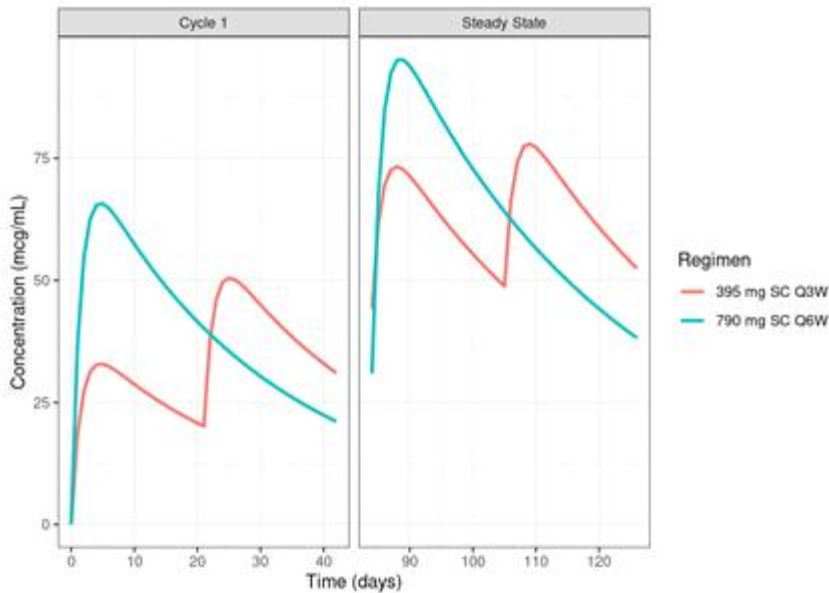
그림 2.7.2-origsc: 10 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여의 모델 기반 PK 프로파일(중앙값과 90% 예측구간) 위에 겹쳐 표시한, 1 차 주기와 정상상태(6 차 주기)에 MK-3475A-C18 의 4 군에서 MK- 3475A 로서 펌브롤리주맵 395 mg 을 3 주마다 1 회 피하투여 받은 시험대상자들로부터 관찰된 PK 데이터



Note: Black dots represent the observed concentration data at 395 mg Q3W SC given as MK-3475A from MK-3475A-C18 Arm 4 (n=44). Dashed red line represents the median PK profile of 343 participants from Phase 1 MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3, n=96) and Phase 3 MK-3475A-D77 (n=247, SC arm) at 395 mg Q3W SC based on PK simulations using individual post-hoc estimates from the modeling analysis. Shaded areas represent the 90% prediction interval of the PK profiles of 343 participants as described above. A) After 1st dose with prediction intervals calculated for a single dose (0-24 days); B) at steady state, 16-18 weeks,

prediction intervals are shown up to 24 days after last dose. Observed data represented by black dots are shown up to 24 days after the last dose.

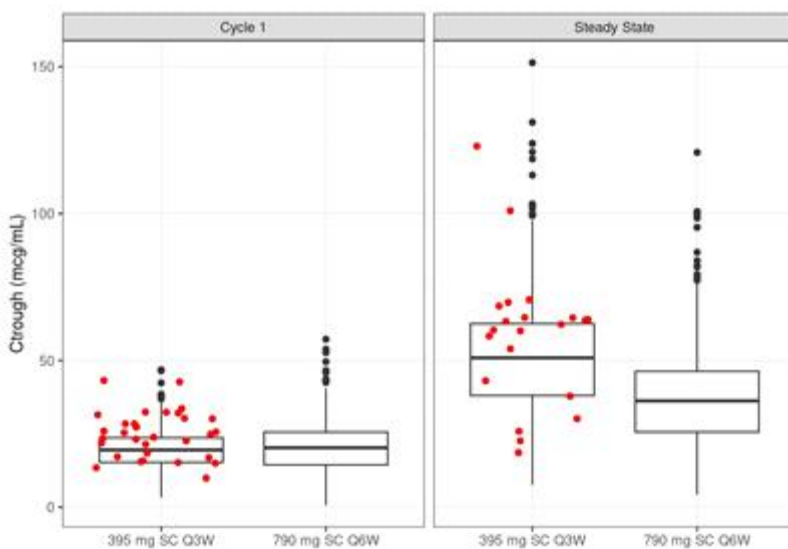
그림 2.7.2-origsc: 11 1 차 주기와 정상상태에, MK-3475A 로서 팜브롤리주맙 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 및 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 후의 모델 기반 평균 팜브롤리주맙 PK 프로파일



Model-predictions for SC regimens were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data (n=343) from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and in SC arm in MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. Plotted model predictions are simulated at daily time points.

Abbreviations: Q3W = every 3 weeks; Q6W = every 6 weeks.

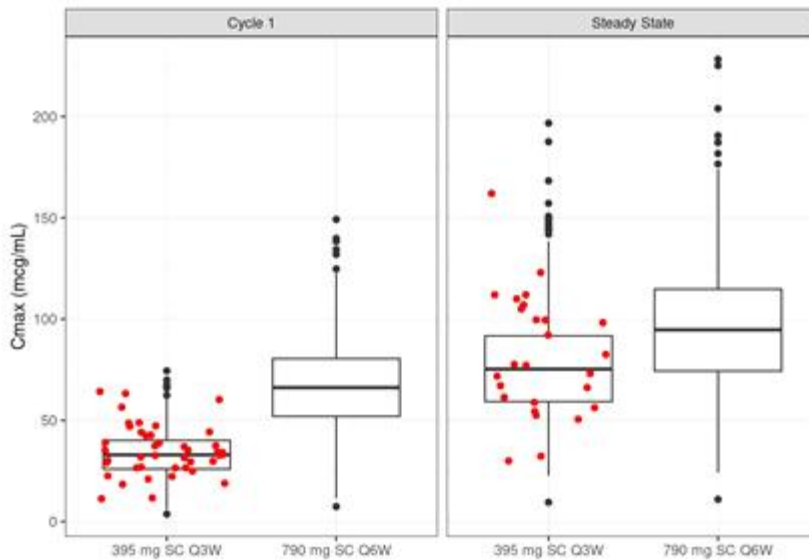
그림 2.7.2-origsc: 12 MK-3475A-C18 의 4 군에서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 관찰된 C_{trough} 위에 겹쳐 표시한, 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 C_{trough} 의 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여와 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 간 비교



Note: Red dots (Cycle 1 N=32; Cycle 6 N=21) are the observed PK exposure at 395 mg Q3W SC from MK-3475A-C18 Arm 4. Model-predictions for SC regimens were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and in SC arm in MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. C_{trough} in Cycle 1 was at day 21

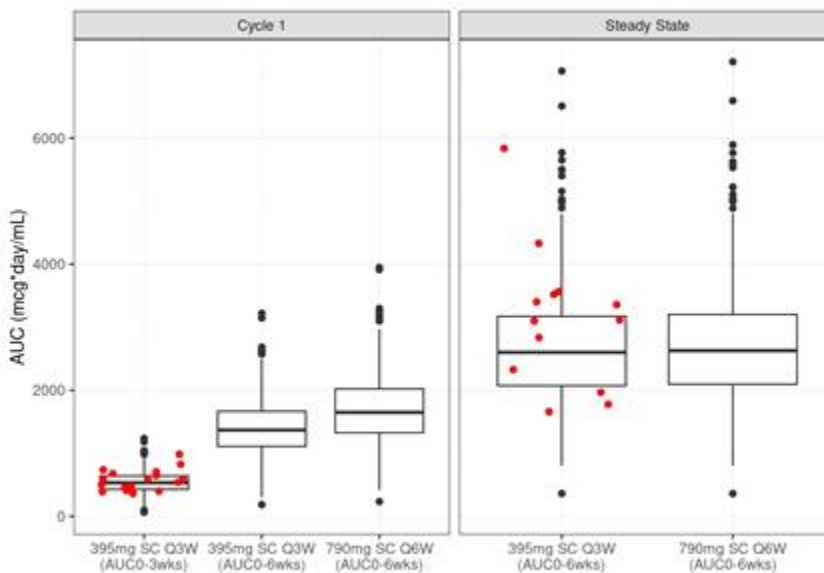
for observed and model- based 395 mg Q3W SC and at day 42 for model predicted 790 mg Q6W SC. C_{trough} at steady-state was at day 126 for observed Q3W SC and model-based Q3W SC and Q6W SC. Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 subjects at 395 mg Q3W SC and 790 mg Q6W SC given as MK-3475A are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 13 MK-3475A-C18 의 4 군에서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 관찰된 C_{max} 위에 겹쳐 표시한, 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 C_{max} 의 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여와 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 간 비교



Note: Red dots (Cycle 1 N=44; Cycle 6 N=26) are the observed PK exposure at 395 mg Q3W SC from MK-3475A-C18 Arm 4. Model-predictions for SC regimens were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and in SC arm in MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. C_{max} was during 0-3 weeks for observed and model-based 395 mg Q3W SC and during 0-6 weeks for model-based 790 mg Q6W SC. Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 subjects at 395 mg Q3W SC and 790 mg Q6W SC given as MK-3475A are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 14 MK-3475A-C18 의 4 군에서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 관찰된 AUC_{0-3wks} 위에 겹쳐 표시한, 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 AUC_{0-3wks} 의 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여와 790 mg 6 주마다 1 회 피하투여 간 비교



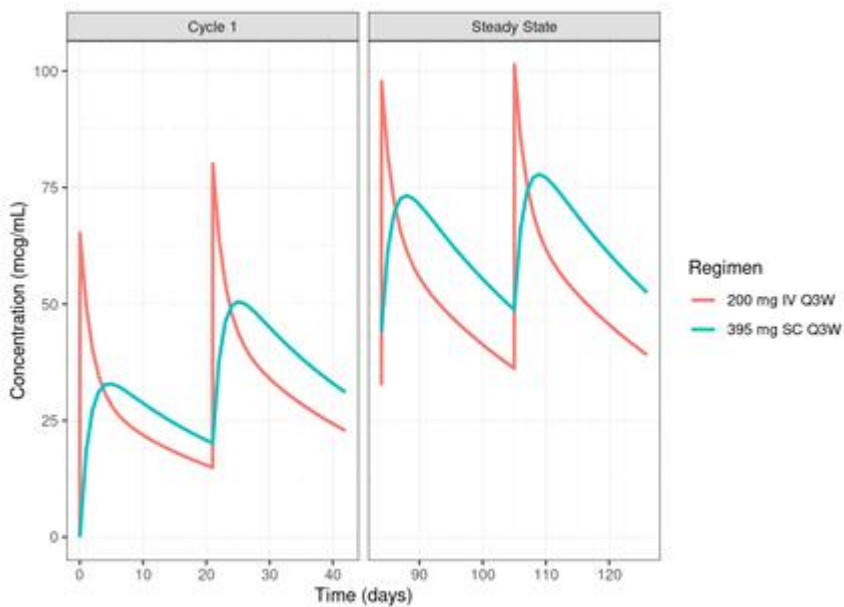
Note: Orange dots (Cycle 1 N=17; Cycle 6 N=13) are the observed PK exposure parameters at 395 mg Q3W SC from MK-3475A-C18 Arm 4. Model-predictions for SC regimens were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and in SC arm in MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. AUC is 0-3 weeks for observed and model-based 395 mg Q3W SC and 0-6 weeks for model-based 395 mg Q3W SC and 790 mg Q6W SC. Observed AUC_{0-6wks} at steady-state for Q3W SC is estimated by multiplying the observed AUC_{0-3wks} at steady-state by 2. Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 subjects at 395 mg Q3W SC and 790 mg Q6W SC given as MK-3475A are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 모델 기반 PK 노출을 승인된 펌브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 처방과도 추가로 비교한 결과, 전반적으로 일치하는 것으로 확인되었다: MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 및 펌브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 모델 기반 평균 펌브롤리주맙 PK 프로파일은 [그림 2.7.2-origsc: 15]에 제시되어 있다.

- 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 Ctrough 가 치료기간 내내 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 농도를 웃돌았다. 구체적으로, 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 Ctrough 기하평균이 1 차 주기와 정상상태(6 차 주기) 모두 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 32% 높았다 [그림 2.7.2-origsc: 16].
- 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 Cmax 가 치료기간 내내 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 농도를 밑돌았다. 구체적으로, 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 Cmax 기하평균이 1 차 주기에 는 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 51% 낮고, 정상상태(6 차 주기)에는 약 27% 낮았다[그림 2.7.2-origsc: 17].
- 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시 AUC_{0-3wks} 는 치료기간 내내 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 노출과 비슷했다. 구체적으로, 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 시의 AUC_{0-3wks} 기하평균이 1

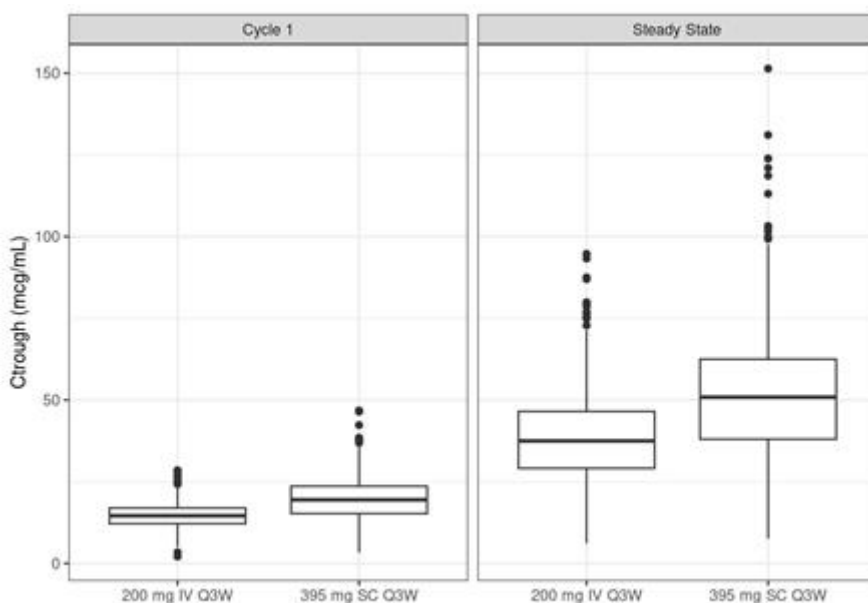
차 주기에는 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시보다 약 2% 높고, 정상상태(6 차 주기)에는 약 13% 높았다[그림 2.7.2-origsc: 18].

그림 2.7.2-origsc: 15 1 차 주기와 정상상태에, MK-3475A 로서 팜브롤리주맙 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 후 및 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 후의 모델 기반 평균 팜브롤리주맙 PK 프로파일



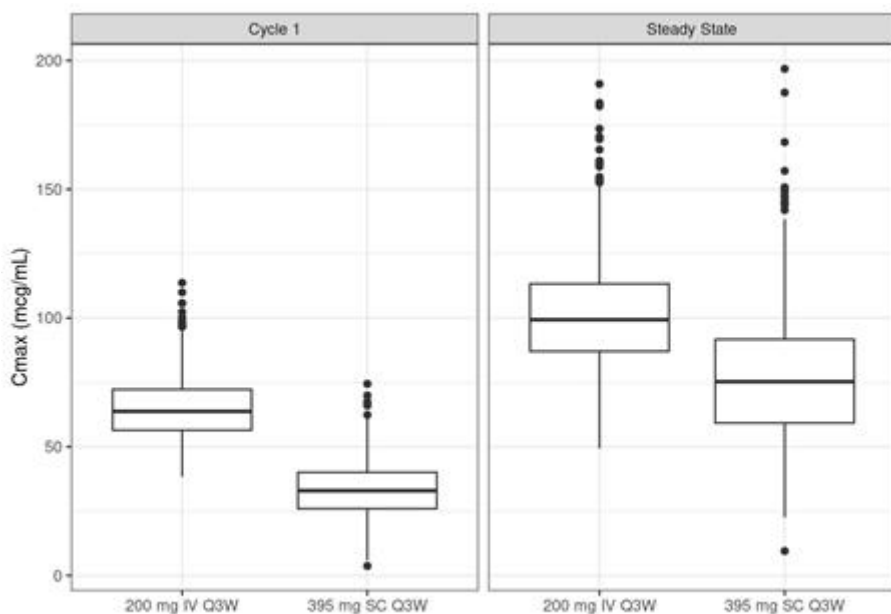
Model-predictions for 395 mg Q3W SC were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data (n=343) from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and in SC arm in MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. Model-predictions for 200 mg Q3W IV were based on PK simulations using individual post-hoc estimates from pooled data (n=469) from MK-3475A-C18 (Arms 1 to 3) and MK-3475A-D77 from the modeling analysis [Ref. 5.3.5.3: 08QL4V]. Plotted model predictions are simulated at daily time points as well as at the end of the infusion if applicable.

그림 2.7.2-origsc: 16 MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 및 팜브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 Ctrough 비교



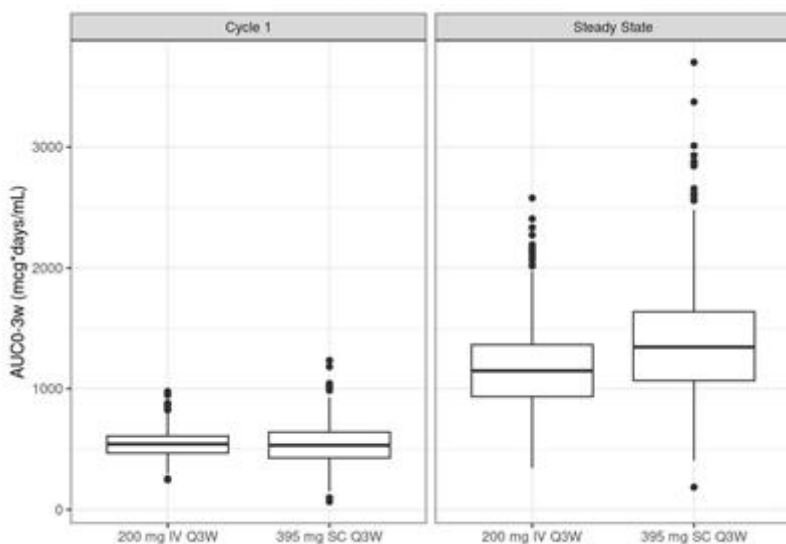
Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 participants at 395 mg Q3W SC given as MK-3475A and among 469 participants at 200 mg Q3W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 17 MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 및 팜브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 Cmax 비교



Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 participants at 395 mg Q3W SC given as MK-3475A and among 469 participants at 200 mg Q3W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

그림 2.7.2-origsc: 18 MK-3475A 로서 395 mg 3 주마다 1 회 피하투여 및 팜브롤리주맙 200 mg 3 주마다 1 회 정맥투여 시의 모델 기반 1 차 주기 및 정상상태 AUC0-3wks 비교



Note: Percentiles of the predicted PK exposure distribution among 343 participants at 395 mg Q3W SC given as MK-3475A and among 469 participants at 200 mg Q3W IV are represented by the middle line (50th) and box (25th-75th). The upper/lower whisker extends from the hinge to the largest/smallest values no further than 1.5*Interquartile range (IQR) from the hinge. Data points beyond the end of the whiskers are plotted individually.

4) 면역원성

MK-3475A-D77 의 MK-3475A+화학요법 군에서 치료받은 시험대상자 211 명으로부터 관찰된 치료개시 후(treatment emergent) 펌브롤리주맵 ADA 의 발생률은 치료개시 후(treatment emergent) 면역원성 양성 상태 3 명, 치료개시 후(treatment emergent) 비- 양성 상태 2 명, 면역원성 음성 상태 206 명을 토대로 1.4%이다. 치료개시 후(treatment emergent) 양성 시험대상자 1 명은 중화 활성을 가진 항체가 존재했으므로, 치료개시 후(treatment emergent) 중화항체 양성의 발생률이 0.5%가 되었다. 펌브롤리주맵 정맥주사+화학요법 군의 경우는 평가할 검체가 존재하는 시험대상자 119 명 가운데 5 명이 펌브롤리주맵 면역원성 분석의 결과가 불분명하여 평가가능 시험대상자는 114 명이 되었다. 그중 1 명(0.9%)이 치료개시 후(treatment emergent) ADA 양성이었다. NAb 양성인 시험대상자는 1 명도 없었다.

임상적 위험의 가능성을 평가하기 위해 MK-3475A-D77 의 MK-3475A+화학요법 군 내 ADA 양성 시험대상자들을 대상으로 PK, 유효성, 안전성에 대한 ADA 양성의 영향을 분석하였다. 펌브롤리주맵 면역원성은 PK, 유효성, 안전성에 의미 있는 영향을 주지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량, 투여기간						평가항목(주요 항목만 기재)																
3상 MK-3475A-D77	전이성 비소세포폐암 시험대상자의 일차 치료로 펌브롤리주맙 피하투여와 Hyaluronidase(MK-3475A) 복합제형 vs 펌브롤리주맙 정맥투여와 화학요법 병용투여를 비교하여 약물동태학과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 공개-라벨 임상시험	제 1 군 (MK-3475A [790 mg SC Q6W] + 화학요법) 제 2 군 (펌브롤리주맙 IV [400 mg IV Q6W] + 화학요법)						글로벌 시험 1차 주기 AUC0-3wks 6차 주기 모델-기반 Ctrough 일본 시험 ORR																
1상 Keynote-555	진행성 흑색종 시험대상자를 대상으로 펌브롤리주맙 (MK-3475) 피하주사를 정맥주입과 비교하여 상대 생체이용률을 평가한 제1상 무작위 배정 임상시험	<table><tr><th>용량 강도</th><th>용량수준</th><th>투여경로</th><th>투여빈도</th></tr><tr><td>25 mg/mL</td><td>200 mg</td><td>IV</td><td>3주마다 1회</td></tr><tr><td>130 mg/mL</td><td>285mg</td><td>SC</td><td>3주마다 1회</td></tr><tr><td>165 mg/mL</td><td>285 mg</td><td>SC</td><td>3주마다 1회</td></tr></table>						용량 강도	용량수준	투여경로	투여빈도	25 mg/mL	200 mg	IV	3주마다 1회	130 mg/mL	285mg	SC	3주마다 1회	165 mg/mL	285 mg	SC	3주마다 1회	펌브롤리주맙의 PK 파라미터: 곡선 하 면적(AUC), 최대 농도 (Cmax), 생체이용률(F), 흡수 속도(Ka), 최대 농도 도달시점 (Tmax), 청소율(CL), 중심 분포용적(Vc)
용량 강도	용량수준	투여경로	투여빈도																					
25 mg/mL	200 mg	IV	3주마다 1회																					
130 mg/mL	285mg	SC	3주마다 1회																					
165 mg/mL	285 mg	SC	3주마다 1회																					
1상 MK-3475A-C18	진행성 고형암 시험대상자에 펌브롤리주맙과 MK-5180을 함유한 제제인 MK- 3475A 피하주사로 투여된 펌브롤리주맙의 생체이용률을 평가하기 위한 제1상 임상시험	<table><tr><th>투여군</th><th>시험중재</th><th>용량수준</th><th>투여경로</th><th>투여법/투여기간/접종법</th></tr><tr><td>1군</td><td>MK-3475 A 펌브롤리주맙 165</td><td>650 mg</td><td>SC</td><td>1차 및 3차 주기의 제1일 에 3.94 mL</td></tr></table>						투여군	시험중재	용량수준	투여경로	투여법/투여기간/접종법	1군	MK-3475 A 펌브롤리주맙 165	650 mg	SC	1차 및 3차 주기의 제1일 에 3.94 mL	1군, 2군, 3군: 1차 주기의 PK 노출량 척도인 Ctrough, Cmax, Tmax, AUC 1군, 2군: PK 파라미터 생체이용률 3 군: 용량제한 독성(DLT), 이상반응(AE), AE 로 인한 시험중재 중단, 피하주사 부위 징후 및 증상에 관한 질문 응						
투여군	시험중재	용량수준	투여경로	투여법/투여기간/접종법																				
1군	MK-3475 A 펌브롤리주맙 165	650 mg	SC	1차 및 3차 주기의 제1일 에 3.94 mL																				

		2군	mg/mL MK-3475 A 팸브롤리 주맙 130 mg/mL	650 mg	SC	SC Q6W 1차 및 3차 주기의 제1일 에 5 mL SC Q6W	답 • 4군: 1차 주기 및 정상 상태 (6차 주기)의 PK 노출량 척도인 Ctrough, Cmax, AUC
		1군 & 2군	팸브롤리 주맙	400 mg	IV 점적 주입	2차 및 4차- 18차 주기에 400 mg IV Q6W	
		3군	mg/mL MK-3475 A 팸브롤리 주맙 165 mg/mL	650 mg	SC	1차 주기 제1 일에 3.94 mL SC Q6W	
		3군	팸브롤리 주맙	400 mg	IV 점적 주입	2차-18차 주 기 400 mg IV Q6W	
		4군	mg/mL MK-3475 A 팸브롤리 주맙 165 mg/mL	395 mg	SC	각 주기 제1 일에 2.39 mL SC Q3W	
2상 MK-3475A-F 11	여러 암종 시험대상자에서 팸브롤리 주맙과 Hyaluronidase(MK-3475A) 피하투여 복합제형에 대해 평가한 환자보고 선호도를 팸브롤리주맙 정맥투여 제형과 비교 평가하는 제2상 임상시험 (MK-3475A-F11)	군		용량 강도	수준	경로	시험대상자 선호도 질문(PPQ) 1번 문항에 대한 MK-3475A SC 응답으로 시험대상자 선호도를 측정한다.
		A군	MK-3475 A	165 mg/ mL	395 mg	SC	
		A군	팸브 롤리 주맙	25 mg/ mL	200 mg	IV 점적 주입	
		B군	팸브 롤리 주맙	25 mg/ mL	200 mg	IV 점적 주입	
		B군	MK-3475 A	165 mg/ mL	395 mg	SC	

						시험중재를 받게 된다.	
3상 Keynote-A8 6	전이성 편평 또는 비편평 비소세포폐암 시험대상자를 위한 1차 치료로 펌브롤리주맙 피하투여와 백금 이중 화학요법 병용투여를 펌브롤리주맙 IV와 백금 이중 화학요법 병용투여와 비교하여 약물동태학과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 제3상, 공개-라벨 임상시험	제 1 군 (MK-3475A [380 mg SC Q6W] + 화학요법) 제 2 군 (펌브롤리주맙 IV [200 mg IV Q6W] + 화학요법)					글로벌 시험 1차 주기 AUC0-3wks 6차 주기 모델-기반 Ctrough 일본 시험 ORR

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

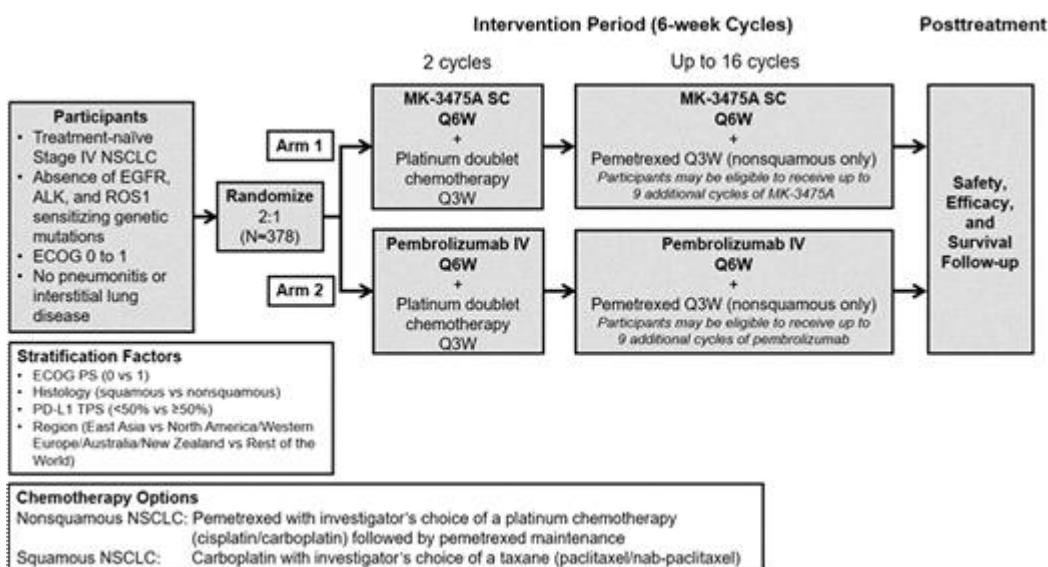
중추적 MK-3475A-D77 시험은 전이성 NSCLC 의 1 차 치료(1L)를 필요로 하는 시험대상자에서 MK-3475A 피하투여(SC) + 조직학-기반 백금 이중화학요법 병용 vs 펌브롤리주맙 정맥투여(IV) + 조직학-기반 백금 이중화학요법 병용을 비교하여 PK, 유효성, 안전성을 평가하는 제 3 상, 무작위배정, 공개-라벨 임상시험이다.

적합한 시험대상자는 제 1 군 (MK-3475A [790 mg SC Q6W] + 화학요법) 또는 제 2 군 (펌브롤리주맙 IV [400 mg IV Q6W] + 화학요법)에 2:1 비로 무작위 할당되었다. 편평 NSCLC 시험대상자는 카보플라틴과 탁센(taxane)(파클리탁셀/nab-파클리탁셀)을 4 회 병용주입하였고 비편평 NSCLC 시험대상자는 페메트렉시드와 백금 (시스플라틴/카보플라틴)을 4 회 병용주입한 후에 중단 기준이 충족되기 전까지 페메트렉시드 유지요법을 실시했다. MK-3475A 또는 펌브롤리주맙 IV 는 최대

18 주기까지 투여하거나 1 가지 이상의 중단 기준에 해당하기 전까지 투여되었다.

이 시험의 1 차 목적 두 가지는 MK-3475A vs 펌브롤리주맙 IV 를 Q6W(6 주마다 1 회) 빈도로 투여하여 모델-기반 펌브롤리주맙 1 차 주기 AUC0-6wks 와 정상 상태(3 차 주기) Ctrough 를 서로 비교하는 것이다. AUC 와 최저 농도(Ctrough)의 기하평균비(GMR)의 비열등성 한계(margin)를 0.8 로 하여 비열등성을 평가하였다.

그림 2.7.3-origsc: 1 MK-3475A-D77 임상시험 디자인



ALK=anaplastic lymphoma kinase; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=epidermal growth factor receptor; IV=intravenous; NSCLC=non-small cell lung cancer; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PS=performance status; Q3W=every 3 weeks; Q6W=every 6 weeks; ROS1=c-ros oncogene 1; SC=subcutaneous; TPS=tumor proportion score; vs=versus

(2) 통계적 방법

글로벌 시험: 이중 1차 목적은 MK-3475A+chemo군의 1차 주기 펌브롤리주맵 AUC0-6wks 및 정상 상태(3차 주기) Ctrough를 pembro IV+chemo군 Q6W와 비교하는 것이었다. 비열등성은 비열등성 한계(마진) 0.8을 토대로 평가하였다. 비열등성 및 GMR(기하평균 비) CI에 관한 가설 검정은 로그-변환된 AUC와 Ctrough를 이용한 Welch t-test 통계를 기반으로 하였다. 3차 주기 Ctrough의 경우, 1차 분석은 3차 주기 모델-기반 Ctrough를 토대로 실시되었다. 민감도 분석은 3차 주기에 측정된 Ctrough를 토대로 실시되었다.

일본: 1차 목적은 MK-3475A+chemo는 pembro IV+chemo군이 화학요법 단독투여보다 높게 달성했던 치료 효과의 최소 50% 이상을 유지한다는 가설을 기반으로, ORR 측면에서 MK-3475A+chemo를 pembro IV+chemo와 비교하는 것이었다. ORR에 관하여 MK-3475A+chemo vs pembro IV+chemo 비열등성을 검정하기 위해 합성법을 사용했다. 이 합성법은 과거 시험에서 관찰된 데이터와 현행 시험 데이터를 통합 또는 합성하는 것이다. NSCLC 시험대상자에서 수행된 2건의 무작위 배정, 이중-눈가림 시험인 KEYNOTE-189 및 KEYNOTE-407을 이 합성법의 과거 시험으로 사용했다. 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 법을 이용하여 MK-3475A+chemo vs pembro IV+chemo의 ORR 비를 추산하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

- ◆ 편평 또는 비편평 NSCLC가 조직학 또는 세포학적으로 확진된 18세 이상의 시험대상자 (병기 IV: M1a, M1b, M1c, AJCC 병기 결정 매뉴얼, 버전8)
- ◆ ECOG 수행상태 0-1
- ◆ RECIST 1.1에 의거한 측정 가능한 질병
- ◆ 전이성 NSCLC로 인한 과거 전신 치료를 받은 경험이 없거나 간질성 폐렴/간질성 폐 질환이 있는 경우
- ◆ 비편평 NSCLC 시험대상자의 경우, 일차 치료법으로 EGFR-, ALK-,
- ◆ 또는 ROS1-표적 치료를 받을 수 없는 경우

(2) 인구통계학적 특성

시험대상자의 인구통계학과 베이스라인 특성은 시험 중재군 간에 균형을 이루었으며 치료 경험이 없는 전이성 NSCLC 환자 집단의 특성을 반영하였다 [표 2.7.3-origsc: 3].

시험대상자 중 다수는 남성이었고 ECOG 수행상태는 1 이었다 [표 2.7.3-origsc: 3]. 시험대상자의 인종과 민족성은 광범위하여 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민 1.6%, 아시아인 29.2%, 흑인 또는 아프리카계 아메리카인 2.7%, 다인종 범주 4%, 백인 62.6%였다. 히스패닉계 또는 라틴계 민족성은 30.5%였다. PD-L1 TPS ≥50%인 시험대상자 비율은 19.4%였는데 이는 NSCLC 환자가 참여한 펌브롤리주맵 임상시험에서 전형적으로 관찰된 약 26%-34% 범위보다 낮았으나, 투여군 간의 균형이 관찰되었다.

표 2.7.3-origsc: 3 시험대상자 특성 (ITT 집단)

	MK-3475A + chemo		pembro IV + chemo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	251		126		377	
Sex						
Male	182 (72.5)		86 (68.3)		268 (71.1)	
Female	69 (27.5)		40 (31.7)		109 (28.9)	
Age (Years)						
< 65	119 (47.4)		57 (45.2)		176 (46.7)	
>= 65	132 (52.6)		69 (54.8)		201 (53.3)	
Mean	64.7		64.8		64.8	
SD	9.6		8.5		9.2	
Median	65.0		66.0		65.0	
Range	39 to 87		37 to 83		37 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	2 (0.8)		4 (3.2)		6 (1.6)	
Asian	74 (29.5)		36 (28.6)		110 (29.2)	
Black Or African American	5 (2.0)		5 (4.0)		10 (2.7)	
Multiple	12 (4.8)		3 (2.4)		15 (4.0)	
American Indian Or Alaska Native, White	8 (3.2)		1 (0.8)		9 (2.4)	
Black Or African American, White	4 (1.6)		2 (1.6)		6 (1.6)	
White	158 (62.9)		78 (61.9)		236 (62.6)	
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	74 (29.5)		41 (32.5)		115 (30.5)	
Not Hispanic Or Latino	177 (70.5)		85 (67.5)		262 (69.5)	
Geographic Region						
East Asia	73 (29.1)		36 (28.6)		109 (28.9)	
North America/Western Europe/Australia/New Zealand	11 (4.4)		7 (5.6)		18 (4.8)	
Rest of the World	167 (66.5)		83 (65.9)		250 (66.3)	
PD-L1 Status						
TPS < 50%	181 (72.1)		91 (72.2)		272 (72.1)	
TPS >= 50%	48 (19.1)		25 (19.8)		73 (19.4)	
Unknown	22 (8.8)		10 (7.9)		32 (8.5)	
PD-L1 Status						
TPS < 1%	101 (40.2)		57 (45.2)		158 (41.9)	
TPS >= 1%	128 (51.0)		59 (46.8)		187 (49.6)	
Unknown	22 (8.8)		10 (7.9)		32 (8.5)	
PD-L1 Status						
TPS < 1%	101 (40.2)		57 (45.2)		158 (41.9)	
TPS 1-49%	80 (31.9)		34 (27.0)		114 (30.2)	
TPS >= 50%	48 (19.1)		25 (19.8)		73 (19.4)	
Unknown	22 (8.8)		10 (7.9)		32 (8.5)	
ECOG						
0	89 (35.5)		42 (33.3)		131 (34.7)	
1	162 (64.5)		84 (66.7)		246 (65.3)	
Histology						

Non-Squamous	167	(66.5)	83	(65.9)	250	(66.3)
Squamous	84	(33.5)	43	(34.1)	127	(33.7)
Metastatic Stage						
M1a	97	(38.6)	51	(40.5)	148	(39.3)
M1b	44	(17.5)	13	(10.3)	57	(15.1)
M1c	110	(43.8)	62	(49.2)	172	(45.6)
Overall Stage						
IVA	141	(56.2)	64	(50.8)	205	(54.4)
IVB	110	(43.8)	62	(49.2)	172	(45.6)
Brain Metastasis Status at Baseline						
Yes	19	(7.6)	14	(11.1)	33	(8.8)
No	232	(92.4)	112	(88.9)	344	(91.2)
Liver Metastasis Status at Baseline						
Yes	46	(18.3)	15	(11.9)	61	(16.2)
No	205	(81.7)	111	(88.1)	316	(83.8)
Smoking Status						
Never Smoker	38	(15.1)	23	(18.3)	61	(16.2)
Former Smoker	142	(56.6)	62	(49.2)	204	(54.1)
Current Smoker	71	(28.3)	41	(32.5)	112	(29.7)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy						
Yes	5	(2.0)	6	(4.8)	11	(2.9)
No	246	(98.0)	120	(95.2)	366	(97.1)
Prior Radiation						
Yes	37	(14.7)	24	(19.0)	61	(16.2)
No	214	(85.3)	102	(81.0)	316	(83.8)
Prior Thoracic Radiation						
Yes	10	(4.0)	8	(6.3)	18	(4.8)
No	241	(96.0)	118	(93.7)	359	(95.2)
SD=Standard deviation. Database Cutoff Date: 12JUL2024.						

3) 유효성 결과

(1) ORR

RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 ORR 측면에서 MK-3475A + 화학요법은 펌브롤리주맙 IV + 화학요법과 비슷했다. ORR 비는 1.08 (95% CI: 0.85, 1.37)이었다 [표 2.7.3-origsc: 4].

계층적 Miettinen & Nurminen 법으로 분석한 투여군 간 ORR 차이 절대값은 3.47(95% CI: -7.01, 13.69)이었다 [표 2.7.3-origsc: 5]. ORR 차이값은 계층화 인자인 조직학, ECOG 상태, 지역, PD-L1 TPS 를 포함하여 사전 명시된 하위군 전체에서 ITT 집단과 대체로 일치하였다.

표 2.7.3-origsc: 4 RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 객관적 반응(확진) 분석 (Cochran-Mantel-Haenszel 법을 이용한 민감도 분석) (ITT 집단)

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	ORR ratio vs. Pembro IV + chemo	
				Estimate (95% CI) ^a	p-Value ^b
MK-3475A + chemo	251	114	45.4 (39.1,51.8)	1.08 (0.85,1.37)	0.52045
pembro IV + chemo	126	53	42.1 (33.3,51.2)		

Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1. BICR = Blinded independent central review.
^a Based on Mantel-Haenszel estimate of the common ORR ratio. Strata are defined by stratification factors: ECOG (0 vs. 1), Histology (squamous vs. nonsquamous), PD-L1 status (TPS <50% vs. ≥50%), and geographic region (East Asia vs. North America/Western Europe vs. Rest of the World) with small strata collapsed as Pre-specified in the sSAP.
^b One-sided nominal p-value using the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Database Cutoff Date: 12JUL2024

표 2.7.3-origsc: 5 RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 객관적 반응(확진) 분석 (Miettinen & Nurminen 법을 이용한 민감도 분석) (ITT 집단)

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Pembro IV + chemo Estimate (95% CI) ^a	p-Value ^b
MK-3475A + chemo	251	114	45.4 (39.1, 51.8)	3.47 (-7.01, 13.69)	0.25753
pembro IV + chemo	126	53	42.1 (33.3, 51.2)		
Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1. BICR = Blinded independent central review.					
^a Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), Histology (squamous vs. nonsquamous), PD-L1 status (TPS <50% vs. ≥50%), and geographic region (East Asia vs. North America/Western Europe vs. Rest of the World) with small strata collapsed as Pre-specified in the sSAP.					
^b One-sided nominal p-value for testing H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.					
Database Cutoff Date: 12JUL2024					

(2) PFS

RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 PFS 는 두 투여군에서 비슷했다 [표 2.7.3-origsc: 6], [그림 2.7.3-origsc: 2]. MK-3475A + 화학요법군의 PFS 중앙값은 펌브롤리주맙 + 화학요법군과 비슷했고 (각각 8.1 개월 vs 7.8 개월) 위험비(HR)는 1.05 (95% CI: 0.78, 1.43)로 계산되어, PFS 로 평가한 치료 효과는 두 투여군에서 비슷함을 보여주었다.

표 2.7.3-origsc: 6 RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 무진행 생존기간 분석 (일차 중도절단 규칙)(ITT 집단)

	MK-3475A + chemo (N=251)	pembro IV + chemo (N=126)
Number of Events (%)	135 (53.8)	66 (52.4)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	8.1 (6.3, 8.3)	7.8 (6.2, 9.7)
[Q1, Q3]	[4.1, 11.7]	[4.2,]
Person-months	1487.1	744.4
Event Rate / 100 Person-months	9.1	8.9
vs pembro IV + chemo		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	1.05 (0.78, 1.43)	
PFS Rate at month 3 (%) (95% CI)	80.3 (74.8, 84.7)	82.9 (75.0, 88.5)
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	64.7 (58.4, 70.3)	65.0 (55.7, 72.8)
PFS Rate at month 9 (%) (95% CI)	38.3 (30.6, 45.8)	42.8 (32.4, 52.8)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	24.8 (11.0, 41.4)	29.0 (17.4, 41.7)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.		
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a		

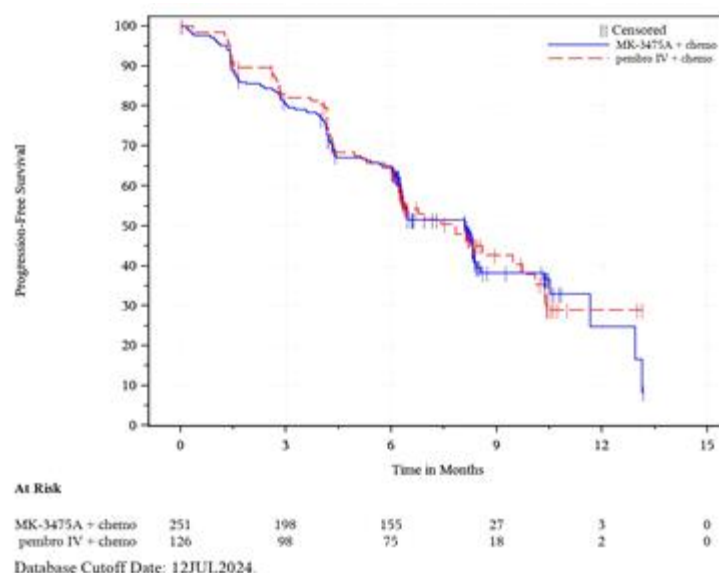
covariate stratified by ECOG performance status (0 vs. 1), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. North America/Western Europe/Australia/New Zealand vs. Rest of the World).

NR = Not reached.

BICR = Blinded independent central review.

Database Cutoff Date: 12JUL2024

그림 2.7.3-origsc: 2 RECIST 1.1 에 의거하여 BICR 을 토대로 평가한 무진행 생존기간의 Kaplan-Meier 그래프 (일차 중도절단 규칙) (ITT 집단)



(3) OS

OS 는 두 투여군에서 서로 유사했다 [표 2.7.3-origsc: 7]. OS 중앙값은 어느 투여군에서도 도달되지 않았다.

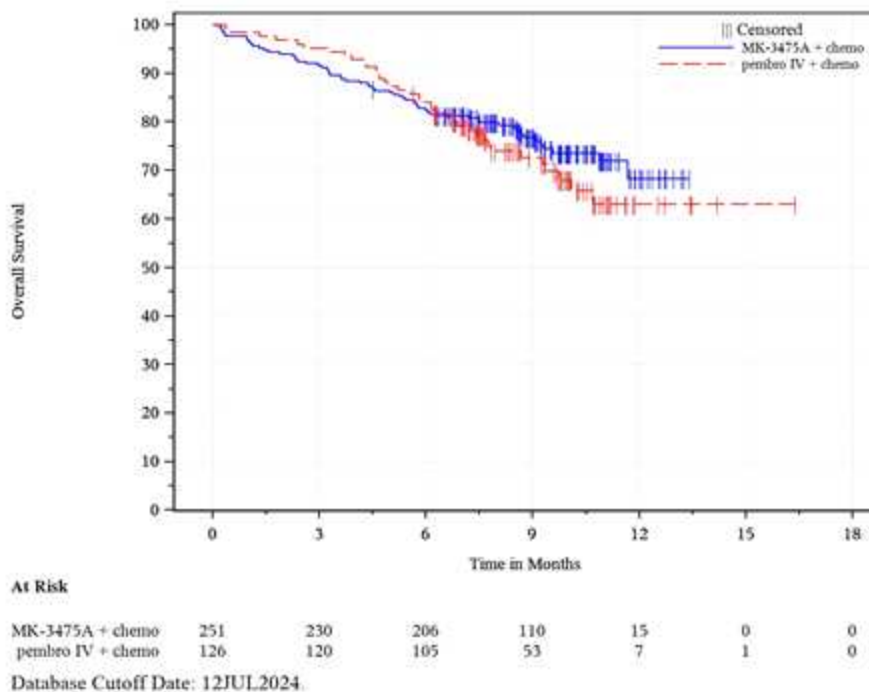
OS 의 KM 곡선은 약 6 개월 시점에 두 투여군이 서로 교차했다 [그림 2.7.3-origsc: 3]. 두 곡선이 6 개월에 교차하였으나 3 개월과 6 개월 시점의 OS 비율은 두 군이 서로 비슷했고 신뢰구간은 광범위하게 중첩하였다. 추적관찰 기간이 짧았기 때문에 6 개월 이후에는 중도절단이 상당 수준 발생하였다.

표 2.7.3-origsc: 7 전체 생존기간 분석 (ITT 집단)

	MK-3475A + chemo (N=251)	pembro IV + chemo (N=126)
Number of Events (%)	61 (24.3)	37 (29.4)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[9.3,]	[7.8,]
Person-months	2035.6	1037.8
Event Rate / 100 Person-months	3.0	3.6
vs pembro IV + chemo		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.81 (0.53, 1.22)	
OS Rate at month 3 (%) (95% CI)	91.6 (87.5, 94.5)	95.2 (89.7, 97.8)
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	82.4 (77.1, 86.6)	84.1 (76.5, 89.4)

OS Rate at month 9 (%) (95% CI)	76.8 (70.7, 81.7)	72.7 (63.4, 80.0)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	68.5 (58.3, 76.7)	63.2 (51.4, 72.9)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status (0 vs. 1), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histology (Squamous vs. Non-squamous) and Region (East-Asia vs. North America/Western Europe/Australia/New Zealand vs. Rest of the World). NR = Not reached. Database Cutoff Date: 12JUL2024		

그림 2.7.3-origsc: 3 전체 생존기간의 Kaplan-Meier 그래프 (ITT 집단)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

투여기간 중앙값은 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 209 일, D77 pembro IV + chemo 데이터세트에서 189 일이었다. 치료주기 수 중앙값 (Q6W 빈도)은 MK-3475A- D77 시험의 두 데이터세트 모두에서 5 였다 [표 2.7.4-origsc: 2].

노출기간이 6 개월 이상 및 12 개월 이상인 시험대상자 백분율은 MK-3475A-D77 시험의 투여군 간 유사했다 [표 2.7.4-origsc: 3].

표 2.7.4-origsc: 2 임상시험약 노출 요약 (APaT 집단)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy (N=251)	D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control (N=126)	Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD (N=5711)	Pembrolizumab Monotherapy RSD (N=7631)
Duration on Therapy (days)				
n	251	126	5706	7631

Mean (SD)	194.07 (101.40)	188.79 (103.23)	306.63 (236.34)	239.08 (210.22)
Median	209.00	189.00	246.00	176.00
Range	1.00 to 401.00	1.00 to 483.00	1.00 to 1,732.00	1.00 to 1,157.00
Number of Cycle				
n	251	126	5706	7631
Mean (SD)	5.19 (2.41)	5.06 (2.45)	12.56 (10.11)	12.31 (10.10)
Median	5.00	5.00	10.00	9.00
Range	1.00 to 10.00	1.00 to 12.00	1.00 to 70.00	1.00 to 59.00
Duration on therapy (days) is calculated as (last dose date - first dose date + 1). D77 is at Q6W dosing regimen, while other studies are at Q3W dosing regimen. Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024. The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.				

표 2.7.4-origsc: 3 노출기간별 노출 수준 (APaT Population)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy (N=251)			D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control (N=126)			Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD (N=5711)			Pembrolizumab Monotherapy RSD (N=7631)		
	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years
Duration of Exposure (months)												
> 0	251	(100.0)	133.4	126	(100.0)	65.1	5,706	(99.9)	4,790.3	7,631	(100.0)	4,995.0
≥ 1	227	(90.4)	132.7	119	(94.4)	64.9	5,315	(93.1)	4,776.5	6,637	(87.0)	4,962.4
≥ 3	203	(80.9)	128.8	99	(78.6)	61.5	4,629	(81.1)	4,659.2	5,023	(65.8)	4,693.1
≥ 6	146	(58.2)	106.3	68	(54.0)	49.5	3,459	(60.6)	4,218.5	3,781	(49.5)	4,240.0
≥ 12	8	(3.2)	8.3	7	(5.6)	7.7	2,108	(36.9)	3,252.7	1,673	(21.9)	2,558.8
≥ 18	0	(0.0)	0.0	0	(0.0)	0.0	875	(15.3)	1,758.4	783	(10.3)	1,497.5
≥ 24	0	(0.0)	0.0	0	(0.0)	0.0	376	(6.6)	866.2	186	(2.4)	394.9
Each participant is counted once on each applicable duration category row. Duration of exposure (months) is calculated as (last dose date - first dose date + 1) / 30.4367. Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024. The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.												

(2) 이상반응

전체적으로 국소적 주사부위 이상반응(AE)을 제외하면 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 AE 는 D77 pembro IV + chemo 데이터세트에서 보고된 것과 전반적으로 일치했다. MK-3475A-D77 시험의 두 데이터세트에서 보고된 전체 AE, 약물-관련 AE, 3-5 등급 AE, 3-5 등급 약물-관련 AE, 중대한 이상반응(SAE), 약물-관련 SAE, 사망, 어느 약물이든 AE 로 인한 약물 중단 등의 발생 빈도는 서로 비슷했다 [표 2.7.4-origsc: 5].

표 2.7.4-origsc: 5 이상반응 요약 (APaT 집단)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy		D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control		Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD		Pembrolizumab Monotherapy RSD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	251		126		5,711		7,631	
with one or more adverse events	249	(99.2)	123	(97.6)	5,663	(99.2)	7,375	(96.6)
with no adverse event	2	(0.8)	3	(2.4)	48	(0.8)	256	(3.4)
with drug-related ^a adverse events	226	(90.0)	121	(96.0)	5,495	(96.2)	5,462	(71.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	151	(60.2)	82	(65.1)	4,422	(77.4)	3,514	(46.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	118	(47.0)	60	(47.6)	3,681	(64.5)	1,208	(15.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events with serious adverse events	98	(39.0)	51	(40.5)	2,567	(44.9)	2,742	(35.9)
with serious drug-related adverse events	53	(21.1)	25	(19.8)	1,470	(25.7)	840	(11.0)
with serious drug-related adverse events who died	26	(10.4)	12	(9.5)	313	(5.5)	346	(4.5)

who died due to a drug-related adverse event discontinued any drug due to an adverse event discontinued	9 (3.6)	3 (2.4)	75 (1.3)	42 (0.6)
MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	62 (24.7)	30 (23.8)	1,641 (28.7)	1,066 (14.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	39 (15.5)	21 (16.7)	911 (16.0)	1,066 (14.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event discontinued	57 (22.7)	24 (19.0)	1,247 (21.8)	0 (0.0)
MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	44 (17.5)	19 (15.1)	1,345 (23.6)	639 (8.4)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	21 (8.4)	11 (8.7)	642 (11.2)	639 (8.4)
discontinued any drug due to a serious adverse event discontinued	38 (15.1)	15 (11.9)	1,019 (17.8)	0 (0.0)
MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	41 (16.3)	21 (16.7)	786 (13.8)	714 (9.4)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event discontinued	33 (13.1)	19 (15.1)	649 (11.4)	714 (9.4)
discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	35 (13.9)	16 (12.7)	532 (9.3)	0 (0.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event discontinued	23 (9.2)	10 (7.9)	528 (9.2)	347 (4.5)
discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued any chemotherapy	16 (6.4)	9 (7.1)	415 (7.3)	347 (4.5)
discontinued any chemotherapy	17 (6.8)	7 (5.6)	335 (5.9)	0 (0.0)

^a Determined by the investigator to be related to the drug.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded. For KN-D77, grades are based on NCI CTCAE version 5.0.
Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024.
The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 전체 AE 의 발생률, 유형, 중증도는 D77 pembro IV + chemo 데이터세트와 대체로 일치하였고 펌브롤리주맙 단독요법 및 화학요법에서 확인된 안전성 프로파일과도 일치했다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트와 D77 pembro IV + chemo 데이터세트에서 가장 빈번하게 보고된 AE (발생률 $\geq 20\%$)는 빈혈, 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 오심이였다 [표 2.7.4-origsc: 7]. 이들 AE 는 임상시험자에 의해 빈번하게 약물과 관련되었다고 판단되었으며 화학요법에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치한다.

약물-관련 AE 는 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트와 D77 pembro IV + chemo 데이터세트에서 대체로 서로 일치했으며 펌브롤리주맙 또는 화학요법의 확립된 안전성 프로파일과도 일치한다. 가장 빈번하게 보고된($\geq 20\%$) 약물-관련 AE 는 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 오심이였다.

표 2.7.4-origsc: 7 권장용어 빈도 내림차순에 따른 이상반응 보고 시험대상자 (1 개 이상 투여군에서 발생률 $\geq 10\%$) (APaT 집단)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy		D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control		Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD		Pembrolizumab Monotherapy RSD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	251		126		5,711		7,631	
with one or more adverse events	249	(99.2)	123	(97.6)	5,663	(99.2)	7,375	(96.6)
with no adverse events	2	(0.8)	3	(2.4)	48	(0.8)	256	(3.4)
Anaemia	147	(58.6)	89	(70.6)	3,036	(53.2)	982	(12.9)
Neutropenia	109	(43.4)	41	(32.5)	1,440	(25.2)	82	(1.1)
Leukopenia	75	(29.9)	33	(26.2)	581	(10.2)	52	(0.7)
Thrombocytopenia	74	(29.5)	35	(27.8)	789	(13.8)	117	(1.5)
Nausea	63	(25.1)	31	(24.6)	3,007	(52.7)	1,534	(20.1)
Aspartate aminotransferase increased	47	(18.7)	18	(14.3)	989	(17.3)	538	(7.1)
Alanine aminotransferase increased	44	(17.5)	18	(14.3)	1,005	(17.6)	572	(7.5)
Fatigue	41	(16.3)	18	(14.3)	1,884	(33.0)	2,368	(31.0)
Diarrhoea	37	(14.7)	17	(13.5)	2,020	(35.4)	1,678	(22.0)
Pneumonia	36	(14.3)	17	(13.5)	396	(6.9)	487	(6.4)
Constipation	35	(13.9)	23	(18.3)	1,789	(31.3)	1,179	(15.5)
Hypothyroidism	35	(13.9)	15	(11.9)	786	(13.8)	937	(12.3)

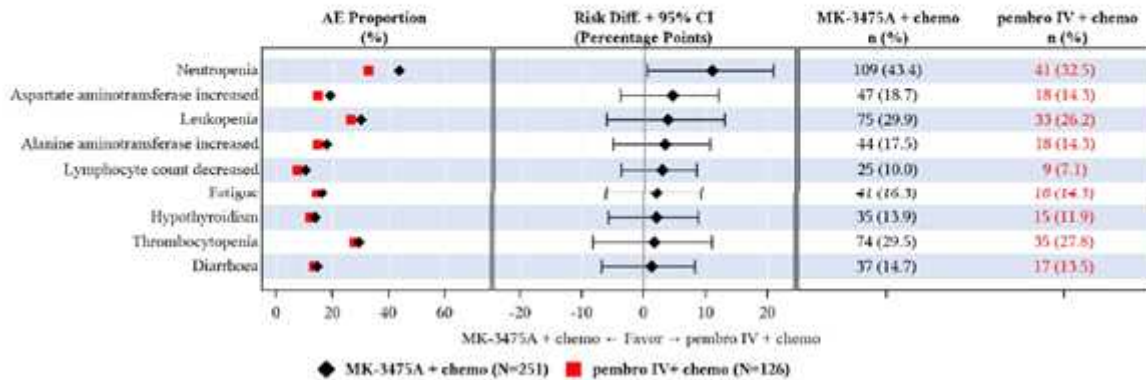
Hypoalbuminaemia	30	(12.0)	17	(13.5)	448	(7.8)	209	(2.7)
Pruritus	29	(11.6)	16	(12.7)	722	(12.6)	1,435	(18.8)
Decreased appetite	28	(11.2)	27	(21.4)	1,547	(27.1)	1,312	(17.2)
Hyperglycaemia	28	(11.2)	14	(11.1)	361	(6.3)	360	(4.7)
Lymphocyte count decreased	25	(10.0)	9	(7.1)	309	(5.4)	130	(1.7)
Rash	25	(10.0)	12	(9.5)	943	(16.5)	1,175	(15.4)
Asthenia	24	(9.6)	16	(12.7)	1,061	(18.6)	880	(11.5)
Vomiting	23	(9.2)	8	(6.3)	1,623	(28.4)	945	(12.4)
Alopecia	22	(8.8)	13	(10.3)	1,231	(21.6)	118	(1.5)
Hypokalaemia	22	(8.8)	12	(9.5)	698	(12.2)	324	(4.2)
Weight decreased	22	(8.8)	10	(7.9)	755	(13.2)	628	(8.2)
Cough	20	(8.0)	11	(8.7)	860	(15.1)	1,392	(18.2)
Pyrexia	20	(8.0)	14	(11.1)	1,044	(18.3)	934	(12.2)
Arthralgia	19	(7.6)	15	(11.9)	859	(15.0)	1,449	(19.0)
Blood alkaline phosphatase increased	18	(7.2)	13	(10.3)	368	(6.4)	322	(4.2)
Hyponatraemia	17	(6.8)	13	(10.3)	468	(8.2)	387	(5.1)
Oedema peripheral	15	(6.0)	10	(7.9)	574	(10.1)	630	(8.3)
Back pain	14	(5.6)	12	(9.5)	572	(10.0)	847	(11.1)
Insomnia	13	(5.2)	10	(7.9)	607	(10.6)	528	(6.9)
Neuropathy peripheral	12	(4.8)	7	(5.6)	739	(12.9)	146	(1.9)
Dyspnoea	11	(4.4)	10	(7.9)	623	(10.9)	1,130	(14.8)
Headache	11	(4.4)	6	(4.8)	786	(13.8)	946	(12.4)
Peripheral sensory neuropathy	7	(2.8)	2	(1.6)	671	(11.7)	83	(1.1)
Abdominal pain	6	(2.4)	3	(2.4)	686	(12.0)	671	(8.8)
Hypomagnesaemia	5	(2.0)	4	(3.2)	573	(10.0)	184	(2.4)
	D77 MK-3475A + Chemotherapy		D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control		Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD		Pembrolizumab Monotherapy RSD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Stomatitis	5	(2.0)	4	(3.2)	625	(10.9)	201	(2.6)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1,581	(27.7)	53	(0.7)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1,086	(19.0)	95	(1.2)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1,055	(18.5)	70	(0.9)
Every participant is counted a single time for each applicable row and column. A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding. Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded. Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024. The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.								

(3) 사망

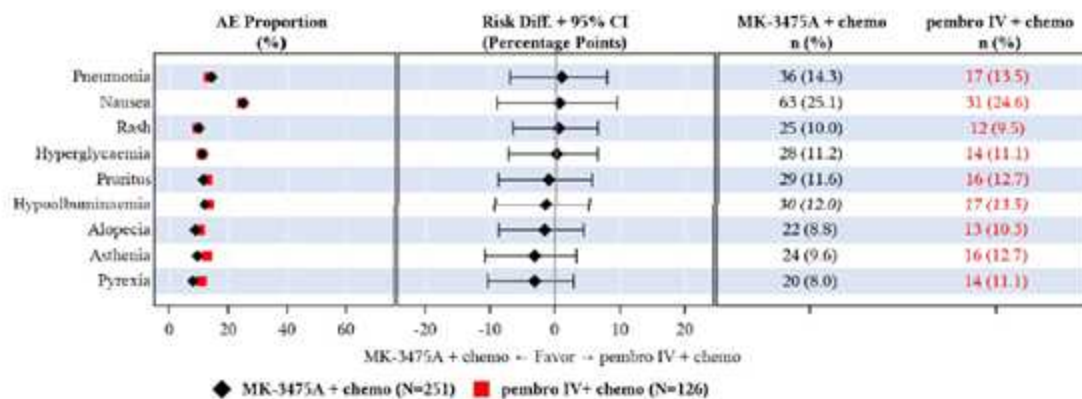
시험대상자 2 명 이상에서 사망을 초래한 AE 는 폐렴, 사망, 열성 호중구감소증, 호흡부전이였다. 사망을 초래한 다른 모든 AE (COVID 19 폐렴, 간질, 호중구감소성 대장염, 호중구감소성 패혈증, 이하선염, 간질성 폐렴, 기흉, 폐 색전증, 패혈성 쇼크)는 각각 1 명의 시험대상자에서 발생했다. 이 중 PT “사망” 은 사망 원인에 대한 정보가 제한적이거나 시험자가 특정한 AE 용어를 할당할 수 없는 경우에 보고되었다. 폐렴은 전이성 NSCLC 환자에서 잘 알려진 감염성 합병증이다. 또한 화학요법의 알려진 합병증인 발열성 호중구감소증 및 관련 감염(호중구감소성 대장염, 호중구감소성 패혈증, 이하선염, 패혈성 쇼크)에 기인한 사망 증례들은, D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 백금 기반 이중요법과 펌브롤리주마비 병용 투여된 첫 주기를 동안 발생했다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 사망을 초래한 AE 중 시험자에 의해 임상시험약과 관련된 것으로 판단된 것은 열성 호중구감소증 (n=3)과 호중구감소성 대장염, 호중구감소성 패혈증, 이하선염, 폐렴, 패혈성 쇼크, 간질성 폐렴 (각각 n=1)이었다.

Figure 12-1
Between-Treatment Comparisons in Adverse Events
Selected Adverse Events ($\geq 10\%$ Incidence) and Sorted by Risk Difference
(APaT Population)



Between-Treatment Comparisons in Adverse Events
Selected Adverse Events ($\geq 10\%$ Incidence) and Sorted by Risk Difference
(APaT Population) (Continued)



간질성 폐렴은 MK-3475A 에 관련된 것으로, 펌브롤리주맵 단독요법에 의해 알려진 면역-매개 AE 이다. 사망을 초래했던 나머지 AE 8 건은 열성 호중구감소증 및 관련 감염에 기인한 것으로, 화학요법과 관련이 있었다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 사망을 초래한 AE 중 시험자에 의해 임상시험약과 관련된 것으로 판단된 것은 패혈성 쇼크 (n=2)와 다발성 장기부전 증후군 (n=1)이었다. 다발성 장기부전은 펌브롤리주맵과 카보플라틴 둘 다와 관련이 있었다. 패혈성 쇼크는 화학요법과 관련이 있었다.

(4) 중증도별 이상사례

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트의 3-5 등급 AE 의 유형과 발생률은 펌브롤리주맵 단독요법 및 화학요법의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였다.

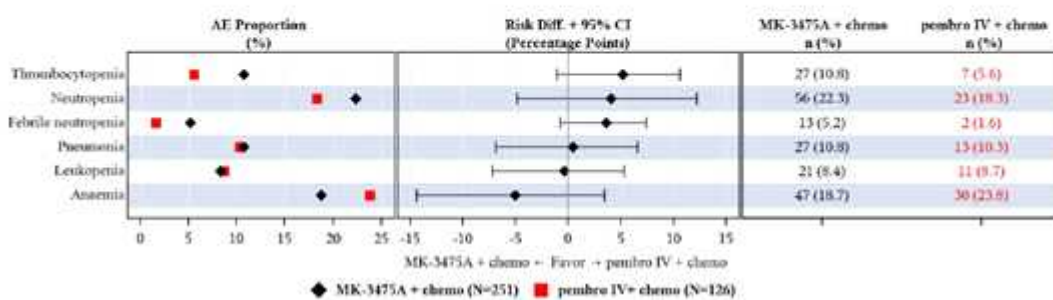
MK-3475-D77 시험의 두 데이터세트에서 3-5 등급 호중구감소증, 빈혈, 폐렴, 혈소판감소증의 발생률은 서로 비슷했다 [표 2.7.4-origsc: 9]. 3-5 등급 열성 호중구감소증의 발생률은 D77 pembro IV + chemo 데이터세트보다 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 더 높았으나 (각각 5.2%와 1.6%), 통합 pembro IV + chemo 데이터세트에서의 발생률과는 일치했다 (5.0%).

표 2.7.4-origsc: 9 권장용어 빈도 내림차순의 3-5 등급 이상반응을 보고한 시험대상자 (1 개 이상 투여군에서 발생률 $\geq 10\%$) (APaT 집단)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy		D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control		Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD		Pembrolizumab Monotherapy RSD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	251		126		5,711		7,631	
with one or more adverse events	151	(60.2)	82	(65.1)	4,422	(77.4)	3,514	(46.0)
with no adverse events	100	(39.8)	44	(34.9)	1,289	(22.6)	4,117	(54.0)
Neutropenia	56	(22.3)	23	(18.3)	870	(15.2)	21	(0.3)
Anaemia	47	(18.7)	30	(23.8)	1,070	(18.7)	275	(3.6)
Pneumonia	27	(10.8)	13	(10.3)	216	(3.8)	270	(3.5)
Thrombocytopenia	27	(10.8)	7	(5.6)	239	(4.2)	23	(0.3)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	973	(17.0)	10	(0.1)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
For KN-D77, grades are based on NCI CTCAE version 5.0.
Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024.
The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.

Figure 12-2
Between-Treatment Comparisons in Grade 3-5 Adverse Events
Selected Adverse Events ($\geq 5\%$ Incidence) and Sorted by Risk Difference (APaT Population)



(5) 특별 관심 이상사례

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 관찰된 AEOSI 의 빈도, 중증도, 유형은 확립되어 있는 펌브롤리주맙의 안전성 프로파일 (pembro RSD)과 일치했다. D77 MK- 3475A + chemo 데이터세트에서는 MK-3475A 에만 국한되는 적응증-특이적, 면역-매개 AE 는 발견되지 않았다. 대부분의 AEOSI 는 중대성이 없었고 1-2 등급이었으며 표준적 임상치료로 관리 가능하였다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 AEOSI 의 전체 발생률은 통합 pembro IV + chemo 데이터세트 및 pembro RSD 와 서로 비슷했다 [표 2.7.4-origsc: 12]. 이 AE 범주의 노출량-보정 발생률도

비슷한 양상을 유지했다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 가장 흔히 보고된 AEOSI 는 갑상선기능 저하증이었다. 갑상선 기능 저하증의 발생률은 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트 (13.9%)와 D77 pembro IV + chemo 데이터 세트 (11.9%), 통합 pembro IV + chemo 데이터세트 (13.8%), pembro RSD (12.3%)에서 서로 비슷했으며 갑상선기능 저하증의 노출량-보정 발생률도 모든 데이터세트에서 비슷하게 유지되었다 [표 2.7.4-origsc: 13].

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 AEOSI 중 다수는 경증 - 중등증 (1-2 등급)이었다. D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 1 건의 치명적 (5 등급) AEOSI 인 간질성 폐렴이 보고되었다.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 AEOSI 중 다수는 데이터 마감 시점에 해소됨 (33.3%) 또는 해소 중 (21.8%)으로 보고되었다. 이 비율은 통합 pembro IV + chemo 데이터세트 및 pembro RSD 에서 관찰된 것과 유사했다. 데이터 마감일 기준, D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에서 보고된 AEOSI 중 42.3%는 해소되지 않은 상태였다. 이는 주로 갑상선기능 저하증 (해소되지 않음; 54.3%)과 갑상선기능 항진증 (해소되지 않음; 20%) 때문이었다. 갑상선기능 저하증 AE 는 흔히 지속적인 호르몬 요법으로 적절히 조절된다.

표 2.7.4-origsc: 12 이상반응 요약 AEOSI (APaT 집단)

	D77 MK-3475A + Chemotherapy		D77 Pembrolizumab IV + Chemotherapy Control		Pooled Pembrolizumab + Chemotherapy SD		Pembrolizumab Monotherapy RSD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	251		126		5,711		7,631	
with one or more adverse events with no adverse event	78	(31.1)	33	(26.2)	1,900	(33.3)	2,095	(27.5)
with drug-related ^a adverse events with toxicity grade	173	(68.9)	93	(73.8)	3,811	(66.7)	5,536	(72.5)
3-5 adverse events	66	(26.3)	31	(24.6)	1,676	(29.3)	1,815	(23.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events with	16	(6.4)	7	(5.6)	543	(9.5)	543	(7.1)
serious adverse events	15	(6.0)	7	(5.6)	491	(8.6)	475	(6.2)
with serious drug-related adverse events who died	14	(5.6)	6	(4.8)	433	(7.6)	527	(6.9)
who died due to a drug-related adverse event	13	(5.2)	6	(4.8)	391	(6.8)	462	(6.1)
discontinued any drug due to an adverse event	1	(0.4)	0	(0.0)	17	(0.3)	13	(0.2)
discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued	1	(0.4)	0	(0.0)	15	(0.3)	13	(0.2)
any chemotherapy	11	(4.4)	4	(3.2)	363	(6.4)	363	(4.8)
discontinued any drug due to a drug-related adverse	9	(3.6)	4	(3.2)	284	(5.0)	363	(4.8)
event discontinued MK-3475A/pembrolizumab	6	(2.4)	2	(1.6)	190	(3.3)	0	(0.0)
discontinued any chemotherapy	11	(4.4)	4	(3.2)	354	(6.2)	356	(4.7)
discontinued any drug due to a serious adverse event	9	(3.6)	4	(3.2)	277	(4.9)	356	(4.7)
discontinued MK-3475A/pembrolizumab discontinued	6	(2.4)	2	(1.6)	184	(3.2)	0	(0.0)
any chemotherapy	7	(2.8)	3	(2.4)	234	(4.1)	231	(3.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related	7	(2.8)	3	(2.4)	213	(3.7)	231	(3.0)
adverse event	3	(1.2)	2	(1.6)	114	(2.0)	0	(0.0)
discontinued MK-3475A/pembrolizumab	7	(2.8)	3	(2.4)	226	(4.0)	229	(3.0)
	7	(2.8)	3	(2.4)	207	(3.6)	229	(3.0)
discontinued any chemotherapy	3	(1.2)	2	(1.6)	109	(1.9)	0	(0.0)

^a Determined by the investigator to be related to the drug. For KN-D77, grades are based on NCI CTCAE version 5.0. Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included. Database cutoff date for KN-D77: 12JUL2024. The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.

D77 MK-3475A + chemo 데이터세트의 주사부위 반응 빈도 (2.4%)는 낮았고 중증도는 경증 (1 등급)이었다 [Ref. 5.3.5.1: PD77V01MK3475A: Table 14.3-61]. 주사부위의 홍반, 출혈, 경결(induration) 및 통증은 각각 1 명 (0.4%)에서 보고된 반면, 일반 PT “주사부위 반응” 으로 증상을 보고한 시험대상자는 2 명 (0.8%)이었다. 이러한 AE 중 임상시험약 중단을 초래한 AE 는 없었다. 모든 주사부위 반응 AE 는 MedDRA 상위수준 용어 “주사부위 반응(Injection site reactions)” 하에 수집되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<MK-3475A-F11>

여러 암종 시험대상자에서 팜브롤리주맵과 Hyaluronidase(MK-3475A) 피하투여 복합제형에 대해 평가한 환자보고 선호도를 팜브롤리주맵 정맥투여 제형과 비교 평가하는 제2상 임상시험

1) 시험개요

이 시험은 절제수술을 받은 IIB기, IIC기, III기 흑색종, 절제수술을 받은 중간 위험-고위험 또는 고위험 신세포암(RCC), 또는 치료 경험이 없으며 PD-L1 TPS(종양 비율 점수) $\geq 50\%$ 인 IV기 NSCLC를 새로 진단받은 시험대상자에서 MK-3475A SC와 팜브롤리주맵 IV를 평가하는 무작위 배정, 2개 군, 교차투여, 다기관, 공개-라벨 임상시험이다. 이 시험은 팜브롤리주맵 IV 투여법보다 MK-3475A SC 경로의 팜브롤리주맵 투여를 선호하는 시험대상자 비율을 평가하고자 한다.

시험대상자는 교차투여기간(Treatment Crossover Period)에서 3+3 주기 (총 6개 주기) 방식에 따라, 1:1 비로 MK-3475A SC Q3W 3개 주기와 이후 팜브롤리주맵 IV Q3W 3개 주기를 실시하거나(A군), 팜브롤리주맵 IV Q3W 3개 주기와 이후 MK-3475A SC Q3W 3개 주기를 실시하도록 무작위로 할당되었다(B군). 무작위 배정은 ECOG 수행상태(0 vs 1) 및 암종(흑색종 vs RCC vs NSCLC)에 따라 층화되었다. 시험대상자 선호도 질문(Participant Preference Questionnaire, PPQ)은 C6D1(6차 주기 제1일)의 시험중재 투여 후에 실시했다.

교차투여기간 완료 후 시험대상자는 투여지속기간(Treatment Continuation Period)에 돌입했다. 시험대상자는 본인이 선호하는 투여 경로로 총 최대 17 개 주기 동안 투여를 지속하거나 (흑색종 및 RCC 환자의 수술 후 보조요법) 최대 35 개 주기 동안 투여를 지속하였다.

군		용량강도	수준	경로		
A군	MK- 3475A	165 mg/mL	395 mg	SC	C1-C3의 각 제1일(Q3W)에 투여. C3 완료 후 IV 주입으로 전환된다.	시험약
A군	팜브롤리주맵	25 mg/mL	200 mg	IV 점적 주입	C4-C6의 각 제1일(Q3W)에 투여. C6 완료 후 최대 17개 주기 (흑색종, RCC) 또는 35개 주기 (NSCLC) 동안 선호하는 시험중재를 받게 된다.	대조약
B군	팜브롤리주맵	25 mg/mL	200 mg	IV 점적 주입	C1-C3의 각 제1일(Q3W)에 투여. C3 완료 후 SC 주사로 전환된다.	대조약
B군	MK- 3475A	165 mg/mL	395 mg	SC	C4-C6의 각 제1일(Q3W)에 투여. C6 완료 후 최대 17개	시험약

					주기(흑색종, RCC) 또는 35개 주기(NSCLC) 동안 선호하는 시험중재를 받게 된다.	
--	--	--	--	--	--	--

1 차 목적은 PPQ 문항 1 번에서 MK-3475A SC 에 대한 전반적 선호를 선택한 시험대상자 비율로 정의되는 시험대상자 선호비율(PPR)을 토대로 MK-3475A SC 에 대한 시험대상자 선호도를 평가하는 것이다. Clopper & Pearson 이 제안한 정확도 이항법(exact binomial method)을 이용하여 PPR 점 추정치와 95% CI 를 제시하였다. 추가로, 보조분석으로서 PPR 을 투여군 별로 기술 요약하였다.

2) 시험대상자 분포

- ◆ A군: 무작위 배정 63명, 시험중재 투여 63명, 투여 중단 7명, 투여 진행 중 56명, 시험 중단 2명, 시험 진행 중 61명.
- ◆ B군: 무작위 배정 69명, 시험중재 투여 69명, 투여 중단 7명, 투여 진행 중 62명, 시험 중단 2명, 시험 진행 중 67명.

인구통계

- ◆ 연령 중앙값 (범위): 63.0세 (25-81세)
- ◆ 성별: 남성 83명(62.9%), 여성 49명(37.1%)
- ◆ 민족성: 비히스패닉계 또는 비라틴계 65명(49.2%), 히스패닉계 또는 라틴계 50명(37.9%), 미보고(프랑스의 규제요건으로 인해)/미확인/누락 17명(12.9%)
- ◆ 인종: 아시아인 8명(6.1%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 2명(1.5%), 기타/다인종 1명(0.8%), 백인 104명(78.8%), 미보고/미확인/누락 17명(12.9%)

3) 유효성

시험대상자 선호도 및 만족도 평가변수

질문 응답자 중 MK-3475A SC를 선호한 비율(69.7% [95% CI: 57.1, 80.4])은 팜브롤리주맙 IV를 선호한 비율(25.8%)보다 높았다.

- ◆ MK-3475A 피하주사(SC)를 선호하는 가장 흔한 이유는 약물 투여 시 더 편안하고, 병원에서 소요되는 시간이 적으며, 주사 부위 통증이 적고 더 낮은 정서적 스트레스였다.
- ◆ 팜브롤리주맙 IV를 선호하는 가장 흔한 이유는 약물 투여 시 더 편안하고 정서적 스트레스가 더 적으며 주사 부위 통증도 더 낮기 때문이었다.
- ◆ 대부분의 시험대상자는 TASQ SC 질문에서 SC 주사에 대해 “매우 만족(very satisfied)” 또는 “만족(satisfied)” 으로 응답했다.
- ◆ 대부분의 시험대상자는 TASQ IV 질문에서 IV 주사에 대해 “매우 만족(very satisfied)” 또는 “만족(satisfied)” 으로 응답했다.
- ◆ 대부분의 시험대상자는 투여지속기간을 위해 팜브롤리주맙 IV와 비교하여 MK-3475A SC를 선택했다.

4) 안전성

MK-3475A SC를 먼저 투여한 다음 팜브롤리주맙 IV를 투여한 시험대상자의 경우, 투여 전환 전과 투여 전환 후에 (어느 등급이든) AE를 보고한 비율은 각각 79.4%와 52.9%였다. 팜브롤리주맙 IV를 먼저 투여한 다음 MK-3475A SC를 투여한 시험대상자의 경우, 투여 전환 전과 투여 전환 후에 (어느 등급이든) AE를 보고한 비율은 각각 71.0%와 62.3%였다.

총 4명의 시험대상자가 치명적 AE (각 군 당 2명)를 보고하였고 모두 전이성 NSCLC 암종 환자였다. 이러한 치명적 AE 중 시험자에 의해 시험중재와 관련되었다고 판단된 것은 없었다.

AEOSI(특별 관심대상 이상반응)를 보고한 시험대상자 비율은 A군에서 27.0%, B군에서 20.3%였다. 두 군

모두에서 가장 흔한 AEOSI는 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증이었다. 시험중재와 관련되었다고 판단된 AEOSI를 보고한 비율은 A군에서 20.6%, B군에서 17.4%였다.

MK-3475A SC를 교차투여기간 1에 투여한 시험대상자 중 11.1%와 교차투여기간 2에 투여한 시험대상자 중 7.5%로부터 주사부위 AE가 보고되었다. 이들 중 다수는 1등급이었고 모두 중대성이 없었으며 모두 시험중재와 관련되었다고 판단되었다. 가장 흔한 주사부위 AE는 교차투여기간 1에서 주사부위 통증(4.8%)이었고 교차투여기간 2에서 주사부위 반응(5.7%)이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

<적응증 외삽 근거>

적응 종양 유형들 간 PK 의 일관성

전 세계에서 제품라벨 작성의 기준이 되는 펌브롤리주맙의 참조 PK 모델은 흑색종 환자와 NSCLC 환자 2993 명으로 구성된 탄탄한 데이터세트를 가지고 펌브롤리주맙의 PK 를 규명한 최종적 분석을 토대로 세워진 것이다. 종양 유형은 참조 모델에 따른 PK 에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 승인된 다른 적응증들에 걸친 PK 파라미터들의 일관성 면에서 이 모델을 추가로 평가했을 때 종양 유형의 의미 있는 영향이 없었으므로, 정맥투여 후 펌브롤리주맙 PK 의 적응증들 간 유사성이 재확인되었다.

단일요법 치료 설정과 병용요법 치료 설정 간 PK 의 일관성

펌브롤리주맙과 자주 함께 사용되는 화학요법제와 기타 소분자 제제들은 보통 간에서 대사되고 mAb 의 체내 분포에 아무 영향도 주지 않을 것으로 예상된다. 문헌에 자세히 나와 있는 것처럼, mAb 는 주로 인체 망상내피계에 의해 분해대사된다. 대사 경로나 수송체 경로가 펌브롤리주맙의 분포에 관여하지 않기 때문에 일반적으로 펌브롤리주맙과 소분자 물질 간의 PK 상호작용은 약리학적으로 예상되지 않는다. 펌브롤리주맙을 화학요법제와 병용투여한 다수 임상시험에서는 펌브롤리주맙 단일요법과 비교할 때 펌브롤리주맙의 전체 노출에 아무 영향도 관찰되지 않았다.

MK-3475A 피하주사의 적응

피하투여의 맥락에서 생체이용률과 흡수는 종양 유형이나 소분자 물질 또는 화학요법제 병용투여의 영향을 받을 것으로 예상되지 않으며, 분포기와 소실기가 정맥투여 시와 동일하다는 점에서 펌브롤리주맙 정맥투여에 대해 여러 종양 유형, 질병 병기, 치료 설정에 걸쳐 PK 가 일관적이라고 내려진 결론이 피하투여에도 그대로 적용되어야 한다.

따라서 NSCLC 환자에게 화학요법과 병용하여 투여한 임상시험 MK-3475A-D77 에서뿐만 아니라 임상시험 MK-3475A-D77, 임상시험 MK-3475A-C18, 모델링 및 시뮬레이션 데이터를 토대로 한 6 주마다 1 회 및 3 주마다 1 회 피하투여 처방과 정맥투여 처방들 간의 노출 비교 결과에 근거해 확립된 피하투여와 정맥투여 간 펌브롤리주맙 PK 의 비열등성이 제품라벨 초안에 제안된 적응증들(전부 펌브롤리주맙 정맥주사의 기 승인 적응증임)에 대해 피하투여 처방과 정맥투여 처방 사이의 노출 매칭 및 그에 따른 유효성과 안전성 가교 분석의 결론에 똑같이 적용되어야 한다.

그러므로, MK-3475A 로서 피하투여하는 펌브롤리주맙 790 mg 6 주마다 1 회 및 395 mg 3 주마다 1 회 처방의 안전성과 유효성이 펌브롤리주맙 정맥주사의 승인된 적응증들에 걸쳐 비슷할 것으로 예상된다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ◆ MK-3475A + 화학요법 병용 후의 유효성 평가인 ORR, PFS, OS, DOR 결과는 팜브롤리주맙 정맥 주입 + 화학요법 병용 결과와 비슷하다.
- ◆ 전체 종양 유형과 치료 조건 전반에서 유사한 PK 특성과 편평한 노출-반응 관계가 확인되었으므로, 피하 및 정맥 투여 간에 PK 노출과 유효성이 서로 동등하다는 추론은 기승인된 팜브롤리주맙 적응증 전반에 걸쳐 일관되게 성립될 것으로 예상된다. 이는 Q6W 또는 Q3W 빈도의 단독요법 및 병용요법 전반에 적용된다.
- ◆ 다수의 종양 유형에서 확인된 팜브롤리주맙 IV 투여법의 유효성과 충분히 규명된 PK 프로파일을 토대로, MK-3475A-D77 시험에서 입증된 유효성과 PK 특성은 MK-3475A 가 팜브롤리주맙 치료 적응증이 있는 암 환자에게 대체 치료법으로서 혜택을 제공한다는 것을 분명히 보여준다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ◆ 화학요법에 대해 알려진 이상반응인 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증은 D77 MK-3475A + chemo 데이터세트와 통합 pembro IV + chemo 데이터세트에서 서로 유사했다. D77 MK-3475A + chemo 데이터세트에 보고된 열성 호중구감소증 및 연관 감염증은 통합 pembro IV + chemo 데이터세트와 일치하였으며 팜브롤리주맙에 화학요법이 추가된 사실을 반영하였다.
- ◆ MK-3475A 의 국소적 주사부위 반응은 그 빈도가 낮았고 중증도는 경중이었다.
- ◆ 중추적 MK-3475A-D77 시험과 보충적 임상시험에서 MK-3475A 를 투여한 시험대상자에서 발생한 AEOSI 의 빈도와 중증도는 팜브롤리주맙의 알려져 있는 안전성 프로파일과 일치했다. MK-3475A 에 특이적이고 새로운 면역-매개 이상반응의 안전성 소견은 발견되지 않았다.
- ◆ 전반적으로 이상반응들은 팜브롤리주맙 단독요법과 화학요법에 적용되는 가이드라인에 의거하여, 표준적 임상 치료를 통해 효과적으로 조절할 수 있었다.

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

MK-3475A 는 임상시험 MK-3475A-D77 의 최종 분석에서 입증되었듯 긍정적인 혜택/위험 프로파일을 보인다. 모델에 기반한 1 차 주기의 AUC0-6wks 를 토대로 MK- 3475A 로서 피하투여한 790 mg 팜브롤리주맙 6 주마다 1 회가 팜브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여와 비교해 비열등함이 증명되었고 보충 데이터로는 3 주마다 1 회 처방과도 일관적임이 확인되었다.

mAb 의 약리학적 활성은 특정 표적과의 직접적 상호작용에 의해 매개되므로, 표적 포화를 최대 약리학 적 및 치료적 활성의 대리 지표로 사용할 수 있다. 그런 맥락에서 MK-3475A 로서 팜브롤리주맙 790 mg 을 6 주마다 1 회 피하투여했을 때 정상상태(3 차 주기)의 팜브롤리주맙 Ctrough 가 팜브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시와 비교해 비열등하다는 사실은 기 승인된 모든 적응증에 대해 팜브롤리주맙 정맥주사와 비슷한 유효성을 발휘하는 데 필요한 전신노출의 증거가 된다. 그뿐만 아니라, MK-3475A 로서 팜브롤리주맙 790 mg 을 6 주마다 1 회 피하투여할 때 모델에 기반한 정상상태(3 차 주기)의 팜브롤리주맙 Ctrough 가 팜브롤리주맙 400 mg 6 주마다 1 회 정맥투여 시와 비교해 비열등하다는 점으로 입증되듯 여러 번 투여 후에는, 예상대로, 팜브롤리주맙 피하투여와 정맥투여 간의 노출 차이가 줄어들었다.

객관적으로, 병원에서 보내야 하는 시간과 소비해야 하는 자원이 줄면 병원의 수용량이 늘어나고 의료

인 단계의 병목현상이 완화된다는 점에서 치료시간 단축은 환자와 의료인 모두에게 이점이 된다. 여러 종양 유형에 대해 펌브롤리주맵 정맥주사의 알려진 유효성과 잘 규명된 PK 프로파일을 감안할 때, 임상 시험 MK-3475A-D77 에서 입증된 유효성과 PK 는 펌브롤리주맵의 치료 적응증인 암을 앓는 환자들을 위한 대체 옵션으로서 MK-3475A 의 혜택을 강조한다.

모든 데이터를 종합할 때, 6 주마다 1 회와 3 주마다 1 회 모두 MK-3475A 처방과 펌브롤리주맵 정맥투여 처방 간의 PK 노출 비교 결과는 펌브롤리주맵 정맥주사의 현재 승인되어 있는 성인 및 소아청소년 (12 세 이상) 적응증들과 용량 처방들에 대한 피하투여 처방과 정맥투여 처방 사이의 노출 매칭 및 그에 따른 유효성과 안전성 가교 분석의 결론에 그대로 적용될 것이다. MK-3475A-F11 의 전환전 기간 및 전환후 기간 간 대체로 일치하는 안전성 데이터를 포함해, MK-3475A 피하투여의 전반적 혜택- 위험과 관찰된 모든 데이터는 담당 의료인이 적절하다고 판단할 경우 환자의 펌브롤리주맵 정맥주사를 MK-3475A 로 전환하는 것이 적절함을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 품목허가 : 미국, 2025.09.19., 유럽, 2025.11.19.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 키트루다주와 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	허가일	2026.05.19.
제품명	키트루다피하주사(펙브롤리주맙,유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2
주성분 및 함량	1 바이알(2.4 밀리리터) 중 펙브롤리주맙 395 밀리그램 1 바이알(4.8 밀리리터) 중 펙브롤리주맙 790 밀리그램		
효능·효과	흑색종 - 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료 - 완전 절제술을 받은 IIB기, IIC기 또는III기 흑색종 환자의 수술 후 보조요법 (adjuvant) 치료 비소세포폐암 - EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 - 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법 - PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 - 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. - 절제 가능한(종양 크기 4 cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법 - 절제술과 백금 기반 화학요법제 치료를 받은IB 기(T2a ≥4cm), II기 또는 IIIA기 비소세포폐암 환자에서의 수술 후 보조요법(adjuvant)으로서 단독 요법 악성 흉막 중피종 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 두경부암 - PD-L1 발현 양성(CPS≥1)으로서, 절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 단독요법, 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용 요법, 이후 단독 요법 - 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1		

	차 치료로서 • PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score (CPS)≥1)인 환자에서의 단독 요법 • 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법 3. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법 전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 환자의 치료 요로상피암 1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 1차 치료로서 엔포투맙베도틴과의 병용 요법 2. 백금 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료 3. 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 4. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료 위암 1. PD-L1 발현 양성(CPS≥1)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1차 치료로서 트라스투주맙과 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법과의 병용 요법 2. 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 음성 위 또는 위식도접합부 선암 환자에서의 1차 치료로서 플루오로피리미딘 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법 식도암 PD-L1 발현 양성(CPS≥10)으로서, 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 식도암이나 HER-2 음성인 위식도 접합부 선암(병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 1-5cm위에 위치) 환자에서의 1차 치료로서 백금 및 플루오로피리미딘 기반 화학요법과의 병용 요법 신세포암 1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법 2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 3. 신장 절제술 이후 재발 위험이 중등-고위험 또는 고위험이거나 신장 절제술 및 전이 병변 절제 이후인 신세포암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료
--	---

로서 단독 요법(사용상의 주의사항 14. 임상시험 정보 항 참고)

자궁내막암

1. 새로 진단된 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자의 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀과의 병용 요법
2. 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암

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

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암

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

삼중음성 유방암

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

자궁경부암

1. FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자의 치료로서 화학방사선요법과의 병용 요법
2. PD-L1 발현 양성(CPS $\geq$ 1)이며 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자의 치료로서 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법과의 병용 요법

담도암

수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용 요법

간세포암

이전에 PD-1/PD-L1 요법을 제외한 전신 요법으로 치료 받은 B형 간염 관련 간세포암 환자의 치료

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 면역-매개 폐염증	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)