'옵디보,' 면역항암제 최초 국내 폐암 수술 전 보조요법 허가

위암 및 신장암 1차 치료에 새로운 치료 혜택 제공

여보이 병용요법, 신세포암 1차 치료 장기 생존 혜택

한국오노약품공업과 한국BMS제약의 옵디보(성분명: 니볼루맙)는 PD-1과 PD-1 리간드의 경로를 저해함에 따라 신체의 면역계를 이용해 항종양면역반응을 재활성화하는 PD-1 면역체크포인트 저해제이다.

옵디보는 폐암과 같이 전세계적으로 발생률이 높은 암종, 뿐만 아니라 한국을 포함한 아시아 환자에서 발생률이 높은 위암에서도 생존기간 개선 및 사망 위험 감소 등 우수한 임상적 유용성을 확인했다.1 또한 옵디보는 신장암 등 상대적으로 환자 수가 적은 암종에서도 꾸준히 임상 연구를 진행하며2 보다 많은 암 환자들에게 새로운 치료 혜택을 제공하기 위해 노력하고 있다.

2014년 흑색종 치료제로 첫 FDA 허가를 받은 항 PD-1 면역항암제 옵디보는 국내 진출 이후 현재 위암, 식도암, 비소세포폐암, 신세포암, 흑색종, 악성 흉막 중피종, 호지킨 림프종, 두경부암, 방광암, 직결장암 총 10개 암종에서 22개의 적응증을 획득하며 대표 면역항암제로 자리잡았다.

HER2 음성 위암 1차 치료에서 20년만에 생존 개선 혜택을 입증한 유일한 면역항암제 (CheckMate-649 연구)

'한국인의 암'이라고도 불릴 만큼 국내 발생률이 높은 '위암'은 병태 생리가 복잡하고 종양 내 이질성(heterogeneity)이 커 환자들의 치료 예후가 좋지 않았다. 특히 전이성 위암의 약 80%를 차지하고 있는 HER2 음성 위암 1차 치료에서 신약을 개발하기 위한 시도가 여러 차례 이어졌지만 그동안 항암화학요법보다 유의한 생존 개선 혜택을 입증한 치료제는 없었다. 진행성·전이성 HER2 음성 위암 환자의 경우 항암화학요법 치료를 받더라도 전체생존기간 중앙값이 1년 미만으로, 장기 생존을 기대하기 어려웠다.

이렇게 환자 및 의료진의 미충족 수요가 높았던 상황에서 2021년 6월 옵디보가 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 국내 허가를 받았다. 현재 국내 위암 1차 치료에서 면역항암제가 허가를 획득한 것은 옵디보가 최초이자 유일하다.

지난 1월 미국임상종양학회 소화기암 심포지엄(ASCO GI 2023)에서는 HER2 음성 1차 치료제로서 옵디보-화학요법 병용의 임상적 유용성과 안전성을 화학요법 단독군과 비교 평가한 CheckMate-649 3상 임상의 3년 장기 추적 관찰 결과가 발표됐다.

연구 결과, 옵디보-화학요법 병용군은 PD-L1 발현율에 관계없이 전체 환자군에서 1년이 넘는 전체생존기간(mOS 13.7개월)을 달성했다. 이는 기존 화학요법(mOS 11.6개월)보다 사망 위험을 약 21% 감소시킨 수치로(HR 0.79, 95% CI: 0.71-0.88), HER2 음성 위암 환자의 생존기간 연장 가능성을

	PD-L1 CPS ≥ 5		All randomized	
	NIVO + chemo	Chemo	NIVO + chemo	Chemo
Efficacy	(n = 473)	(n = 482)	(n = 789)	(n = 792)
mOS (95% CI), mo	14.4 (13.1–16.2)	11.1 (10.0–12.1)	13.7 (12.4–14.5)	11.6 (10.9–12.5)
HR (95% CI)	0.70 (0.61–0.81)		0.79 (0.71–0.88)	
mPFS[a] (95% CI), mo	8.3 (7.0–9.3)	6.1 (5.6–6.9)	7.7 (7.1–8.6)	6.9 (6.7–7.2)
HR (95% CI)	0.70 (0.60–0.81)		0.79 (0.71–0.89)	

Safety, all treated pts, n (%)	NIVO + chemo (n = 782)	Chemo (n = 767)
Any-grade TRAEs	739 (95)	682 (89)
Grade 3/4	473 (60)	346 (45)
Leading to discontinuation	331 (42)	198 (26)

[a]per BICR.

시사하는 결과이다. PD-L1 발현 양성인 CPS 5 이상 환자에서도 옵디보-화학요법 병용군의 전체생존기간 중앙값(mOS)이 14.4개월로 나타나며 화학요법 단독군(11.1개월)보다 사망 위험을 30%까지 낮췄다(HR 0.70, 95% CI: 0.61-0.81).

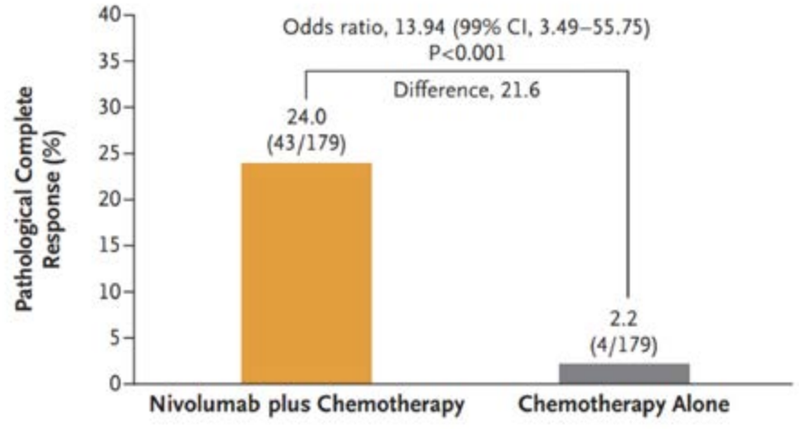
또한 3년 시점의 전체생존율 지표에서도 옵디보-화학요법 병용군이 화학요법 단독군보다 유의한 개선 효과를 확인했다. 전체 환자군에서 옵디보-화학요법 병용군의 3년 전체 생존율이 17%였던 반면, 화학요법 단독군은 10%에 그쳤다.1 PD-L1 CPS 5이상 환자군에서도 옵디보-화학요법 병용군의 3년 전체생존율이 21%로 화학요법 단독군의 10%보다 높게 나타났다.

무진행생존기간 중앙값(mPFS) 역시 전체 환자군과 PD-L1 CPS 5 이상 환자군 모두에서 옵디보-화학요법 병용의 임상적 유용성이 일관되게 나타났다. 전체 환자군에서 옵디보-화학요법 병용의 무진행생존기간 중앙값(mPFS)은 7.7개월로 화학요법 단독군(6.9개월)보다 질병 진행 위험을 21% 감소시켰다(HR 0.79, 95% CI: 0.71-0.89). CPS 5 이상 환자군에서도 옵디보-화학요법 병용의 무진행생존기간 중앙값(mPFS)이 8.3개월로 화학요법 단독(6.1개월) 대비 질병 진행 위험을 30% 유의하게 낮췄다(HR 0.70, 95% CI: 0.60-0.81).

아울러 옵디보-화학요법 병용은 기존 화학요법 단독보다 낮은 삶의 질 저하 위험(TuDD)을 보이며 생존기간 연장과 더불어 삶의 질 측면에서도 유효한 치료 혜택을 확인했다. 이 같은 연구 결과를 기반으로 NCCN 가이드라인에서는 HER2 음성 위암 1차 치료 중 CPS 5 이상 환자에서 옵디보-화학요법 병용을 'Category 1'으로 권고하고 있다.

면역항암제 최초로 국내 폐암 수술 전 보조요법 치료 선도하는 옵디보 (CheckMate-816 연구)

폐암은 국내 암 발생률과 사망률 1위(갑상선암 제외)를 차지하는 암이다., 초기 폐암에서는 완치를 위한 수술적 치료가 실시되고 있지만 적절한 수술을 받았다 하더라도 환자의 30~55%는 재발하거나 사망하는 것으로 나타나, 수술 전 단계에서부터 생존율을 높이고 전이 및 재발 위험을 낮출 수 있는 보조요법에 대한 미충족 수요가 존재해 왔다.



옵디보는 지난 2022년 10월 면역항암제 최초로 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자의 수술 전 보조요법으로 백금 기반 화학요법과 병용 투여해서 사용하도록 국내 허가를 받았다.

CheckMate-816 3상 임상은 PD-L1 발현율에 관계없이 절제 가능한 IB-IIIA기(AJCC/ UICC 7판 기준) 비소세포폐암 환자의 수술 전 보조요법으로서 옵디보-화학요법 병용을 화학요법 단독과 비교 평가한 연구다.6 연구에 참여한 전체 358명의 환자 중에서 아시아인은 177명으로 절반 가까이를 차지했다. 환자들은 옵디보-화학요법 병용군과 화학요법 단독군에 각각 배정돼 3주기에 걸쳐 수술 전 보조요법을 받고 6주 이내 수술 치료를 받았으며, 수술 후 보조요법도 시행됐다.

1차 평가변수인 맹검독립병리심사위원회(BICR)각 평가한 병리학적 완전반응률(pCR)을 비교한 결과 화학요법 단독군은 2.2% 불과했던 반면, 옵디보-화학요법 병용군은 24%까지 도달시켰다. (OR 13.94; 99% CI, 3.49-55.75; P<0.001) 이러한 효과는 대부분의 하위그룹에서 일관되게 확인됐다.

올해 3월 유럽종양학회 폐암 학술대회(ELCC 2023)에서는 CheckMate-816 3상 임상의 3년 장기 추적 관찰 결과가 발표돼 폐암 수술 전 보조요법으로서 옵디보-화학요법 병용의 임상적 가치와 유용성을 다시 한 번 확인했다.

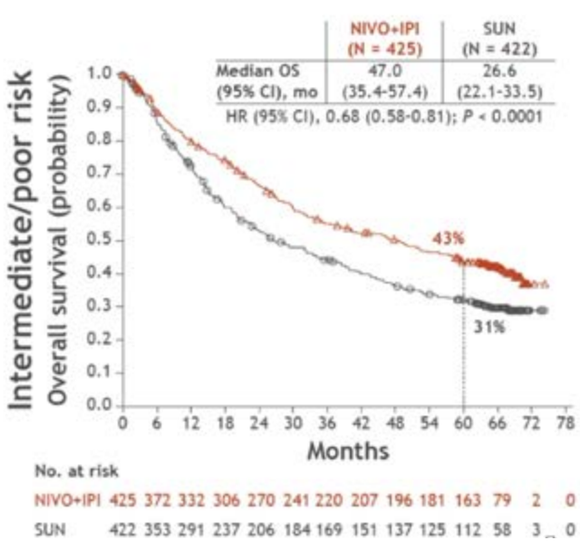
3년 추적 관찰 결과 1차 평가병수인

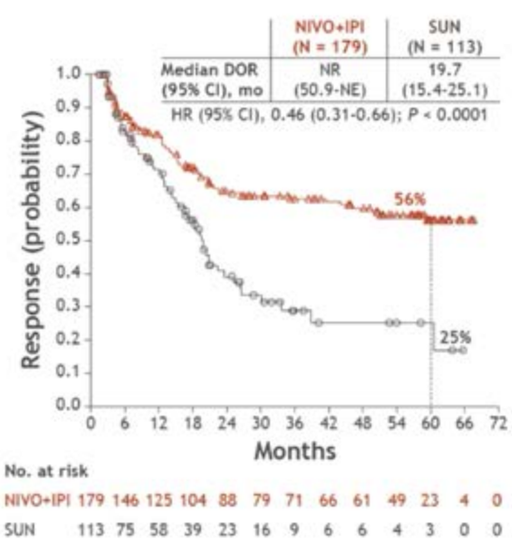
맹검독립중앙심사위원회(BICR)이 평가한 무사건생존기간(EFS) 지표에서 옵디보-화학요법 병용군은 중앙값에 도달하지 않은 반면, 화학요법 단독군은 21.1개월에 그쳤다. 옵디보-화학요법 병용의 1, 2, 3년차 무사건생존율은 77%, 65%, 57%로 화학요법 단독군의 64%, 47%, 43%를 모두 상회했으며, 질병 재발 및 진행 또는 사망 위험을 32% 줄인 것으로 나타났다(HR 0.68; 95% CI, 0.49-0.93). 이러한 옵디보-화학요법의 임상적 이점은 최소 침습 수술, 개흉술 또는 전환수술, 폐엽절제술, 전폐절제술 등 수술법이나 완전절제(R0) 여부와 관계없이 일관되게 나타났다.

수술 후 재발한 환자 비율 역시 옵디보-화학요법 병용군이 28%로 화학요법 단독군(42%)보다 재발 위험이 감소한 것으로 나타났다.17 원격전이가 발생하기까지 시간(Time To Distant Metastasis, TTDM)을 측정한 지표에서도 옵디보-화학요법 병용군은 아직 중앙값에 도달하지 않았으나, 대조군인 화학요법 단독군은 중앙값 34.3개월에 그쳐 유의한 차이가 나타났다(HR 0.55, 95% CI 0.39-0.78). 치료 3년차 시점에 옵디보-화학요법 병용군에서 생존, 사망과 상관없이 원격전이가 확인되지 않은 환자 비율은 71%로 화학요법 단독군(50%)보다 유의하게 높았다.

여보이와의 병용으로 신세포암 1차 치료에서 장기 생존 혜택 입증 (CheckMate-214 연구)

신장암은 초기 증상이 거의 없는 암으로, 종양이 진행되어서야 발견돼 이미 전이가 된 경우가 많은 것으로 알려져 있다.





더욱이 신장암은 일반적으로 방사선 치료나 항암화학요법에도 반응률이 낮은 것으로 알려져 있는데, 기존 신장암 1차 치료에서 사용돼 온 표적 치료제의 경우 평균 6~12개월만에 내성이 발생하고 있어 장기적 차원에서 치료 효과를 기대하기 어려운 상황이었다.

다행히 기존 표적 치료제의 미충족 수요를 해소할 수 있는 대안으로 2018년 10월 옵디보-여보이 병용요법이 등장하면서 신장암 1차 치료는 새로운 전환기를 맞이했다. 국내 허가 이후 옵디보-여보이 병용요법은 투명세포암(Clear Cell Carcinoma)으로 IMDC 위험도 중등도 또는 고위험군인 진행성 신장암 환자의 1차 치료제로 2021년 9월 급여 등재되며 새로운 1차 치료법으로서 보다 많은 환자들에게 고무적인 치료 혜택을 제공하고 있다.

옵디보-여보이 병용요법은 CheckMate-214 3상 임상에서 PD-L1 발현 여부와 관계없이 기존 표적치료제인 수니티닙보다 통계적으로 유의한 전체생존기간(OS) 개선 효과를 보였다. 특히 5년 장기 추적 결과에서도 일관된 효과를 보이며 신장암 1차 표준 치료법으로서 입지를 공고히 했다.

연구 결과, 옵디보-여보이 병용군은 중등도 및 고위험군인 진행성 신세포암 환자에서 전체생존기간 중앙값(mOS) 47.0개월을 기록하며, 수니티닙군의 26.6개월보다 유의미한 생존 개선 혜택을 확인했다(HR 0.68, 95% CI: 0.58-0.81). 동일한 중등도 및 고위험군인 진행성 신세포암 환자군에서 옵디보-여보이 병용군의 전체반응률(ORR)은 42%까지 도달했으나 수니티닙군은 27%에 그쳤으며, 완전 반응 역시 옵디보-여보이 병용군이 11%로 수니티닙군(2%)보다 약 5배 높게 나타났다.

아울러 전체 환자군에서 옵디보-여보이 병용은 지속적인 치료 반응을 보여 반응지속기간(DoR)이 중앙값에 도달하지 않은 반면, 수니티닙 치료군은 24.8개월에 그쳤다(HR 0.49, 95% CI: 0.35-0.68, p<0.0001). 특히 중등도 및 고위험군에서는 5년 시점에도 치료 반응이 지속된 환자 비율이 수니티닙군(25%)보다 옵디보-여보이 병용군(56%)에서 더 높게 나타났다.

옵디보-여보이 병용요법의 Grade 3-4의 중증 이상반응 발생 비율도 옵디보-여보이 병용군이 48%로, 수니티닙(64%)보다 낮게 나타났다. 추가 추적 관찰 기간 동안 옵디보-여보이 병용의 새로운 안전성 관련 징후는 확인되지 않았다. 또한 옵디보-여보이 병용요법은 중등도 및 고위험 진행성 신세포암 환자의 전반적인 삶의 질을 측정할 수 있는 미국 종합 암 네트워크-암치료 기능 평가(NCCN-FACT) 신장 증상 지수19(FKSI-19) 점수를 유의하게 개선시켰다.