유럽종양학회(ESMO) 2022 주요 발표

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원

Overview

세계 3대 종양학회 중 하나로 꼽히는 유럽종양학회, ESMO(European Society for Medical Oncology) 2022 연례학술대회가 지난 9월 9일부터 13일까지 개최되었다. 올해 학술대회에서 소개된 수천 개의 최신 항암제 연구들 중 글로벌 제약·바이오 시장조사기관 Evaluate Vantage이 선택한 15개의 주요 발표 목록을 소개한다. 올해도 단연 큰 관심을 끈 것은 간암과 유방암 주축의 고형암 1차 치료제 임상시험 결과들이었다. 그 중 주목할 만한 결과들은 아래와 같다.

- **Keytruda + Lenvima 병용요법과 Camrelizumab + Rivoceranib 병용요법의 간암 1차 치료제 임상 3상 결과**
- **HER2 저발현 유방암에서 유의미한 OS결과를 내며 Enhertu와 경쟁하게 된 Trodelvy의 임상 3상 결과**
- 데스모이드 종양 1차 치료제로 자리 잡을 가능성이 높아진 Nirogacestat의 임상 3상 결과
- FGFR2를 표적하는 저해제로 기존의 FGFR 억제제의 일반적인 부작용 비율을 낮춘 Relay의 RLY-4008 임상 1상 결과
- 고형암을 대상으로 한 BioNTech의 CAR-T 세포 증식 RNA 백신과 CAR-T 세포치료제 병용요법의 임상 1상 중간 결과

Camrelizumab+Rivoceranib 병용요법과 Keytruda+Lenvima 병용요법 간암 임상 3상

Camrelizumab+Rivoceranib 병용요법(Rivoceranib 병용요법)과 Keytruda+Lenvima 병용요법(Lenvima 병용요법) 임상 3 상들이 PD-1 면역관문억제제와 TKI 약물의 병용요법라는 동일한 접근법과 적응증에도 엇갈린 임상결과가 나와 임상디자인의 중요성에 관한 다양한 논점을 낳았다. 먼저, 항서제약의 Rivoceranib 병용요법은 Nexavar 를 대조군으로 설정한 반면, MSD 의 Lenvima 병용요법은 Lenvima 를 대조군으로 비교하였다. Nexavar 는 2007 년에 간암치료제로 FDA 승인을 받은 후, 간암

치료제 임상 3 상을 진행한 Lenvima(2018 년 FDA 승인)과 Tecentriq+Avastin 병용요법(2020 년 FDA 승인)의 대조군으로 사용되었다. IMbrave150 study 에서 보인 Nexavar 의 무진행생존기간(PFS)은 4.3 개월로 REFLECT study 에서 보인 Lenvima 의 PFS 보다 60%가량 짧다. 서로 다른 임상 시험의 결과를 직접적으로 비교하기는 어렵지만, 상대적으로 Rivoceranib 병용요법의 대조군이었던 Nexavar 의 허들이 Lenvima 보다 더 낮았다는 의미이다. UCSF 대학의 Robin Katie Kelley 교수는 두 병용요법과 Tecentriq+Avastin 병용요법 임상 3 상의 효능 결과를 비교 발표하며 "두 병용투여 임상시험 효능결과는 비슷했음에도 대조군 선택의 차이로 한쪽의 실패, 다른 한쪽은 성공으로 최종결과가 엇갈렸다"고 말했다.

두 임상시험은 모집된 환자의 병인과 인종분포에서도 차이를 보였다. Rivoceranib 병용요법은 참여자의 75%가 B 형간염 양성(HBV+) 였던 반면 Lenvima 병용요법 에서는 48%에 그쳤다. 간암 임상 메타분석에 따르면 HBV+군은 치료 후 전체생존기간(OS) 개선 효과가 컸지만 비감염군 환자는 그 효과가 미미했다. 실제 Lenvima 병용요법의 하위분석에서도 HBV+군은 OS 개선 효과가 있었던 반면 비감염군에서는 OS 개선이 보이지 않았다. Rivoceranib 병용요법에서 아시아인 분포는 83%였던 반면 Lenvima 병용요법의 아시아인 분포는 31%으로 두 병용요법 사이에 인종분포는 확연히 달랐다. 기존 간암 치료제 임상 결과에 따르면 인종분포의 차이는 임상결과에도 영향을 주는 것으로 보인다. Keytruda 간암 2 차 치료제 임상 3 상인 KEYNOTE-240 와 KEYNOTE-394 의 경우 각각 아시아인의 비율이 24%와 100%로 구성되었다. 아시아인 비율이 24%인 KEYNOTE-240 는 유의한 개선이 없었으나 KEYNOTE-394 는 1 차 종결점인 OS 의 개선을 보였다. 또한 IMbrave150 임상 3 상 내 중국인 환자를 대상으로 한 코호트 분석에서도 중국인 환자들의 OS 는 전체 환자 평균보다 5 개월 길어진 24 개월로 나타나며 아시아인들이 더 좋은 효능을 보였다. B 형감염은 서구인들에 비해 아시아인들에게 흔한 질환으로 알려져 있어 B 형감염여부와 인종의 상관관계가 간암 치료제의 효과에 어떤 영향을 미치는지는 더 확인이 필요하다.

[표 1. 간암 치료제 임상 3상 결과 요약]

	Camrelizumab+Rivoceranib (SHR-1210-III-310 study)	Keytruda+Lenvima (LEAP-002 study)	Nexavar (IMbrave150 study)	Lenvima (REFLECT study)	Tecentriq+Avastin (IMbrave150 study)
회사명	Jiangsu Hengrui/HLB	MSD/Eisai	Amgen	Eisai	Roche
대조군	Nexavar 단일투여	Lenvima 단일투여	Tecentriq+Avastin	Nexavar 단일투여	Nexavar 단일투여
인종분포	아시아인: 83%	아시아인: 31%	아시아인: 39.5%	-	아시아인: 39.5%
PFS(개월)	5.6	8.2	4.3	7.3	6.9
OS(개월)	22.1	21.2	13.4	13.6	19.2
ORR(%, RECIST)	25.4	26.1	11.0	41.0	30.0
DOR(개월)	14.8	16.6	14.9	5.7	18.1
병인(B 형간염+, 비감염)	75%, 16%	48%, 39%	-	-	-
비고	임상 3 상 종결점 충족	임상 3 상 종결점 미충족	FDA 승인(2007)	FDA 승인(2018)	FDA 승인(2020)

Trodelvy HR+ HER2- 유방암 임상 3상

이번 ESMO 2022에서 Gilead는 TROP2 ADC인 Trodelvy의 OS결과를 발표하며 ASCO 2022에서의 분위기를 반전시켰다. ASCO 2022에서 Gilead가 발표한 Tropics-02 study 의 PFS 결과에 의하면, Trodelvy 는 기존의 화학항암제를 사용한 대조군 대비 무진행생존기간(PFS)가 1.5 개월 늘어나며 환자가 사망할 위험을 34% 낮추었다. 하지만 이것이 임상적으로 의미 있는 데이터인지에 대한 비판을 받았고, 같이 발표한 OS 중간분석에서도 대조군과 통계적 차이가 없음을 보여 향후 시장성에 대해 큰 의문을 남겼다. 하지만 이번 ESMO 에서 발표한 OS 최종분석결과에서 Trodelvy 는 대조군 대비 환자의 사망위험을 21% 낮춘 OS, 개선된 객관적반응률(ORR), 반응지속기간(DOR) 결과를 통해 임상적으로 유의미함을 보여주었다.

관건은 Trodelvy 의 타겟층이다. 지난 8 월 최초의 HER2 low 유방암 치료제로 FDA 승인을 받은 Enhertu 타겟층과 Trodelvy 타겟층의 3 분의 2 가 겹치기 때문이다. Trodelvy의 타겟층인 HER2-로 진단되는 HER2▲IHC1+, ▲IHC2+/ISH- ,▲IHC0 환자들이다. 이 중 미발현군 IHC0을 제외한 나머지 환자들이 Enhertu가 이번에 승인을 받은 타겟층인 HER2 low 로 분류된다. 임상 결과를 직접 비교하기는 어렵지만 지난 ASCO 에서 발표된 Enhertu 의 DESTINY-Breast 04 study 결과를 보면, Enhertu 가 월등히 좋은 PFS와 OS결과를 보이며 경쟁우위에 있다. 따라서 FDA 시판허가를 받는다면 Trodelvy는 HER2 low에 포함되지 않는 HER2 미발현군을 대상으로 포지셔닝을 할 것으로 보인다.

더 나아가 TROP2 발현과 임상적 이점 사이의 상관관계에 대한 추가분석도 필요하다. TROP2 는 유방암 환자에게서 서브타입과 관계없이 80% 수준으로 발현하며 발현이 높을수록 예후가 좋지 않은 경향이 있는데, TROP2 바이오마커와 임상적 이점의 연관성에 대한 연구가 요구된다. 현재 Gilead는 Trodelvy를 HR+ HER2- 유방암 치료제로 FDA에 서류를 제출한 상태이다.

[표 2. HER2-/HER2 low 유방암 치료제 임상 3상 결과 요약]

	Trodelvy (Tropics-02 study)	화학항암제 (Tropics-02 study)	Enhertu (DESTINY-Breast04 study)	Enhertu (DESTINY-Breast04 study)
대조군	화학항암제	Trodelvy	화학항암제	화학항암제
대상환자	HR+ HER2- 유방암	HR+ HER2- 유방암	HR+ 또는 HR- HER2 low 유방암	HR+ HER2 low 유방암
PFS(개월)	5.5	4.0	9.9	10.1
OS(개월)	14.4	11.2	23.4	23.9
ORR(%,RECIST)	57	38	52.3	52.9
DOR(개월)	8.1	5.6	10.7	10.7
비고	-	-	FDA 승인 (2022)	FDA 승인 (2022)

[표 3. ESMO 임상 3상 주요 발표 목록]

연번	프로젝트명	기전	회사명	적응증	개발단계	대조군	1/2차 종결점	종결점 충족여부
1	Keytruda + Lenvima (Leap-002 study)	PD-1 면역항암제, RTK 저해제	MSD/Eisai	절제불가능 간암 1차 치료제	임상 3상	Lenvima 단독투여	1차 종결점: OS, PFS	미충족
2	Camrelizumab + Rivoceranib (SHR-1210-III-310 study)	PD-1 면역항암제, VEGF 저해제	Jiangsu Hengrui/HLB	간암 1차 치료제	임상 3상	Nexavar 단독투여	1차 종결점: OS, PFS	충족
3	Tislelizumab (Rationale-301 study)	PD-1 면역항암제	Beigene/ Novartis	간암 1차 치료제	임상 3상	Nexavar 단독투여 전체 반응률과 안전성에서 우위를 보임	1차 종결점: OS 비열등성 확보	충족
4	Dalpiciclib + Letrozole/Anastrozole (DAWNA-2 study)	CDK4/6 저해제	Jiangsu Hengrui	HR+/HER2- 유방암 1차 치료제	임상 3상	Placebo	1차 종결점: PFS	충족
5	Oleclumab + Durvalumab + Carboplatin/Paclitaxel (Synergy study)	CD73 단일클론항체	AstraZeneca	삼중음성유방암	임상 2상	Durvalumab+ Carboplatin/Paclitaxel 추가분석 진행 예정	1차 종결점: clinical benefit rate (CR, PR, 안전병변)	미충족
6	Trodelvy (Tropics-02 study)	Trop2 ADC	Gilead	HR+/HER2- 유방암 2차 치료제	임상 3상	화학항암제 HER2 low군에서 더 큰 PFS 개선	1차 종결점: PFS 2차 종결점: OS	충족
7	Nirogacestat (DeFi study)	감마 분비효소 저해제	Springworks	데스모이드 종양	임상 3상	Placebo	1차 종결점: PFS 2차 종결점: OR	충족
8	Tecentriq (Immotion-010 study)	PD-1 면역항암제	Roche	신세포암 보조요법	임상 3상	Placebo	1차 종결점: DFS	미충족

[표 4. ESMO 임상 1상 및 2상 주요 발표 목록]

연번	프로젝트명	기전	회사명	적응증	개발단계	요약	종결점 충족여부
1	Amcenestrant (Ameera-3 study)	경구용 SERD	Sanofi	HR+/HER2- 유방암 2차 치료제	임상 2상	대조군: 내분비요법 1차 종결점: PFS 개발중단 결정(22.08.19)	미충족
2	LXH254 + LTT462/ Trametinib/Ribociclib 병용요법	RAF 저해제	Novartis	BRAF V600- 또는 NRAS- 변이 흑색종	임상 2상	1차 종결점: ORR 2차 종결점: safety, tolerability 예비연구결과	충족
3	Adagrasib (Krystal-1 study)	KRAS 저해제	Mirati	KRAS G12C 변이 대장암	임상 1/2상	대조군: Adagrasib+Cetuximab 1차 종결점: ORR 2차 종결점: DOR, DFS, OS 병용요법이 더 긴 반응지속기간을 보임	충족
4	MEDI5752 (NCT03530397 study)	PD-1 x CTLA-4 이중항체	AstraZeneca	비편성성비소세포폐암 화학요법 병용 1차 치료제	임상 1b/2상	대조군: Keytruda 1차 종결점: ORR PD-L1 저발현군에서 ORR, PFS 크게 개선	충족
5	Padcev + Keytruda (EV-103 cohort K study)	Nectin-4 ADC, PD-1 면역항암제	Seagen/ MSD	요로상피암 1차 치료제	임상 1b/2상	대조군: Padcev 단독투여 1차 종결점: ORR	충족
6	RLY-4008 (ReFocus study)	FGFR 저해제	Relay	담관암	임상 1/2상	ORR: 88% (15/17명 PR) 아직은 초기 데이터 결과이며, 전체 결과는 내년에 나올 예정	충족
7	BNT211 (BNT211-01 study)	CAR-T 세포치료제, CAR-T 세포 증폭 RNA 백신(CARVac)	BioNTech	CLDN6 발현 진행성 고형암	임상 1상	ORR: 33%, DCR: 67% 조절가능한 수준의 부작용 (고환암 대상) ORR: 57%, DCR: 85%	충족

(Source: Evaluate Vantage, ESMO 2022)

*CR: 완전관해(Complete Response)

*CRS: 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndromes)

*DCR: 질병통제율(Disease Control Rate)

*DFS: 무병생존률(Disease-Free Survival)

*DOR: 반응지속기간(Duration of Response)

*ORR: 객관적반응률(Objective Response Rate)

*OS: 전체생존기간(Overall Survival)

*PFS: 무진행생존기간(Progression-Free Survival)

*PR: 부분관해(Partial Response)

<문의>

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원 (seokwak@kddf.org)

Reference

ESMO 2022 preview – front-line liver cancer showdown, *Evaluate Vantage*

https://www.evaluate.com/vantage/articles/events/conferences-snippets/esmo-2022-preview-front-line-liver-cancer-showdown

ESMO 2022

https://www.esmo.org/

"엇갈린" 'PD-1+TKI' 간암1차 결과..ESMO 논의 이슈는?

http://biospectator.com/view/news_view.php?varAtcId=17178

With Keytruda leading the way, Merck tallies 80-plus potential oncology approvals by 2028

https://www.fiercepharma.com/pharma/keytruda-leading-way-merck-counts-over-80-possible-oncology-drug-approvals-2028

“분위기 반전” ‘트로델비’ OS결과, ‘달라진 쟁점’ 3가지

http://biospectator.com/view/news_view.php?varAtcId=17176