

ASCO 2023; 다시금 주목 받는 TIGIT과 LAG-3

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

Overview

1세대 화학항암제, 2세대 표적항암제 이후 3세대 항암제로 면역항암제가 등장한다. 면역항암제는 인체의 면역체계를 활성화시켜 암세포를 사멸하도록 유도하며, 투여 중단 이후로도 면역체계의 기억능력을 통해 치료효과가 장기간 지속된다는 장점이 있다. 그간 면역항암제는 주로 암 전이가 일어난 말기 환자에게 3차 치료제로 사용되어 왔으나, 최근에는 폐암 등에서 1차 치료제로 키트루다 (Keytruda/MSD, Pembrolizumab, α PD-1 mAb)가 사용되기도 하는 등 면역항암제의 사용이 계속해서 확대되고 있는 추세다.

면역항암제 중 가장 중심이 되어 처방되고 있는 면역관문조절제 중 면역관문억제제는 암세포가 세포 표면에 T세포의 공격 대상이 아니라는 위장 신호(CTLA-4, PD-(L)1 등)를 발현하는 것을 차단하기 때문에 종양 미세환경(Tumor microenvironment, TME) 내에 침투한 면역세포가 활성화되어 있는 hot tumor에 치료효과가 높다.

2011년 최초의 면역관문억제제인 여보이(Yervoy/BMS, Ipilimumab, α CTLA-4 mAb)가 FDA의 승인을 받았고, 2014년 흑색종 치료제로 FDA의 승인을 받은 면역관문억제제인 키트루다는 2023년 3월에 최초로 고빈도-현미부수체 불안정성(Microsatellite Instability-High, MSI-H), 유전자 불일치 복구 결함(DNA Mismatch Repair Deficient, dMMR)으로 확인된 모든 고형암을 대상으로 정식승인을 획득했다.

본편에서는 CTLA-4와 PD-(L)1의 뒤를 이을 것이라 기대되어 ASCO 2023에서 다시금 주목받은 차세대 면역관문억제제 후보인 TIGIT과 LAG-3 저해제에 대해 알아보고자 한다.

TIGIT

TIGIT(T-cell immunoglobulin and ITIM domain)은 CD8⁺ T, CD4⁺ T_h 및 NK 세포를 포함한 림프구에서 독점적으로 발현되는 면역조절 수용체로 T_{reg} 활성화 시 과발현된다. TIGIT은 대식세포 또는 수지상세포에서 발현되는 CD155 및 CD112 리간드와 결합하면서 T세포가 공격하지 못하도록 위장해 체내 면역 체계를 회피한다.

TIGIT 저해제는 TIGIT과 직접 결합하여 CD8⁺ T세포의 항종양 기능을 정상화시키고, 리간드 등과의 각종 결합을 중단시켜 암세포가 체내 면역 체계를 회피하지 못하게 하는 방식으로 작용한다. TIGIT은 PD-1과 함께 FoxP3⁺ T_{reg}에서도 지속적으로 발현됨이 보고되었으며, TIGIT 저해제를 단독으로 투여하는 것보다 PD-(L)1 저해제와 병용 투여할 경우 치료 효과를 강화할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 임상 3상 단계인 TIGIT 저해제 후보 목록은 다음과 같다(표 1).

표 1. Phase III Clinical Trials of TIGIT-Targeting Antibodies

(2023.6. 기준)

연번	Company	Ingredient	Combination	Clinical Setting	Clinical Trial Names
1	Roche	Tiragolumab(RG6058)	Atezolizumab(αPD-L1)	PD-L1-positive previously untreated advanced/metastatic NSCLC	SKYSCRAPER-01

2	Roche	Tiragolumab(RG6058)	Atezolizumab(α PD-L1)	Locally advanced, unresectable stage III NSCLC	SKYSCRAPER-03
3	Roche	Tiragolumab(RG6058)	Atezolizumab(α PD-L1)	Unresectable esophageal squamous cell carcinoma after cCRT	SKYSCRAPER-07
4	Gilead	Domvanalimab(AB154)	Durvalumab(α PD-L1)	Unresectable stage III NSCLC after cCRT	PACIFIC-8
5	Gilead	Domvanalimab(AB154)	Zimberelimab(α PD-1) w/ FOLFOX or CAPOX	First-line therapy for locally advanced unresectable or metastatic gastric, GEJ, or esophageal adenocarcinoma	STAR-221
6	Gilead	Domvanalimab(AB154)	Zimberelimab(α PD-1) w/ pemetrexed/cisplatin or carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel	Untreated metastatic NSCLC	STAR-121
7	Gilead	Domvanalimab(AB154)	Domvanalimab monotherapy or combination w/ zimberelimab(α PD-1)	Frontline therapy for PD-L1-high, locally advanced or metastatic NSCLC	ARC-10
8	BeiGene	Ociperlimab(BGB-A1217)	Tislelizumab(α PD-1)	Preciously untreated, PD-L1-high locally advanced, unresectable, or metastatic NSCLC	AdvanTIG-302
9	BeiGene	Ociperlimab(BGB-A1217)	Tislelizumab	Locally advanced, unresectable NSCLC without progression after cCRT	NCT04866017
10	MSD	Vibostolimab coformulated w/ pembrolizumab(MK-7684A)	MK-7684A monotherapy	First-line therapy for PD-L1-positive metastatic NSCLC	KEYVIBE-003
11	MSD	Vibostolimab coformulated w/ pembrolizumab(MK-7684A)	MK-7684A + platinum doublet chemotherapy and concurrent radiotherapy	Unresectable, locally advanced, stage III NSCLC	KEYVIBE-006
12	MSD	Vibostolimab coformulated w/ pembrolizumab(MK-7684A)	MK-7684A + chemotherapy	First-line therapy for metastatic NSCLC	KEYVIBE-007
13	MSD	Vibostolimab coformulated w/ pembrolizumab(MK-7684A)	MK-7684A + etoposide w/ carboplatin or cisplatin	Extensive-stage SCLC	KEYVIBE-008

14	MSD	Vibostolimab coformulated w/ pembrolizumab(MK-7684A)	MK-7684A	High-risk, resected stage IIB, IIC, III, or IV melanoma	KEYVIBE-010
----	-----	---	----------	--	-------------

(Source: *Onclive*, Select Phase III Clinical Trials of TIGIT-Targeting Antibodies, 일부 재구성)

로슈의 티라골루맵은 TIGIT과 그 수용체인 PVR(Poliiovirus receptor)의 결합을 차단하는 α TIGIT IgG1 항체다. 2021년 1월, 티라골루맵과 티센트릭(Tecentriq/Roche, Atezolizumab, α PD-L1 mAb) 병용요법은 전이성 비소세포폐암의 1차 요법제로 혁신치료제 지정을 받으며 최초의 α TIGIT 억제제이자 PD-(L)1과 시너지를 일으킬 수 있는 차세대 항암제가 될 것으로 기대되었다. FDA의 혁신치료제 지정 근거는 PD-L1 고발현 비소세포폐암 환자 대상 티센트릭 병용투여 무작위 임상2상(CITYSCAPE) 연구였는데, ASCO 2020에서 발표된 바에 따르면 티라골루맵 병용투여군의 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 37%로 티센트릭 단독투여군의 21%보다 개선되었으며, 병용투여군이 단독투여군에 비해 질병 악화 또는 사망 위험이 42% 감소했기 때문이었다.

그러나 로슈는 2023년 3월, 확장기 소세포폐암(ES-SCLC) 환자 대상 1차 치료제 임상3상(SKYSCRAPER-02)에서 무진행생존기간(Progression Free Survival, PFS) 및 생존기간(Overall Survival, OS) 평가변수를 충족하지 못했음을 알렸다. 4월에 개최된 AACR 2023에서 임상2상(CITYSCAPE) 결과를 다시 한 번 발표하며 비소세포폐암의 임상3상(SKYSCRAPER-01) 결과가 긍정적이길 기대했으나, 5월에 PFS 평가변수를 개선하지 못했음을 알리며 임상 3상의 실패를 알렸다. OS 데이터를 포함한 임상3상의 최종분석결과는 올해 3분기에 확인할 수 있을 전망이다.

한편, ASCO 2023에서는 티라골루맵의 간암 1b/2상(MORPHEUS) 연구 결과가 발표되었다. MORPHEUS 연구는 티센트릭과 표적항암제인 아바스틴(Avastin/Roche, Bevacizumab, α VEGF inhibitor) 병용요법에 티라골루맵을 추가한 것으로, 절제 불가능한 국소 진행성 혹은 전이성 간세포암종(Unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC) 환자를 대상으로 진행되었다. 티라골루맵을 추가하여 3중요법을 받은 환자들의 ORR은 42.5%로 티센트릭과 아바스틴을 병용투여한 표준치료군의 11.1%에 비해 확연한 효과를 보였으며, PFS의 경우

중간값 기준으로 3중요법군은 11.1개월로 표준치료군의 4.2개월과는 3배의 차이를 보였다. 이상사례(Adverse event, AE)는 3중요법군과 표준치료군에서 각각 22.5%, 22.2% 비율로 발생하여 안전성에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 로슈는 티라골루맙 3중요법이 간암의 1차 치료제 옵션이 될 수 있기를 기대하며 후속 임상을 진행할 예정이다.

LAG-3

LAG-3는 소진된 T세포에서 발현되어 세포 표면의 $\alpha\beta$ T세포 수용체(T-cell receptor, TCR)와 결합한다. LAG-3는 TCR이 MHC-II(Major histocompatibility complex class II) 분자와 맞물릴 때 함께 결합하고, CD4와 CD8 등의 리간드와 티로신 인산화효소(Human lymphocyte kinase, Lck)를 교란시켜 신호 복합체를 해체한다. LAG-3 저해제는 암세포 리간드가 LAG-3 수용체에 붙기 전에 LAG-3를 차단해 T세포의 암세포 살상 기능을 회복시키거나, LAG-3보다 MHC-II와 먼저 결합해 직접 암세포를 살상하는 기전으로 작용한다. LAG-3 저해제 후보 목록은 다음과 같다(표 2).

표 2. Clinical Trials of LAG-3-Targeting Antibodies

(2023.6. 기준)

연번	Company	Ingredient	Combination	Clinical Setting	Clinical Trial Names
1	BMS	Relatlimab(BMS-986016)	Nivolumab(α PD-1)	First-line treatment of unresectable melanoma or melanoma that has spread	RELATIVITY-047 (Phase III)
2	Norvatis	Ieramilimab(LAG525)	LAG525 monotherapy or combination w/ Spartalizumab(α PD-1)	Advanced/metastatic solid tumors	NCT02460224 (Phase I/II)

3	MSD	Favezelimab(MK-4280A)	Pembrolizumab(α PD-1)	PD-(L)1-refractory, relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma	NCT05508867 (Phase III)
4	MacroGenics	Tebotelimab(MGD013)	Combination w/ margetuximab+retifanlimab or combination w/ margetuximab or combination w/ trastzumab	Metastatic or locally advanced, treatment-naïve, HER2-Positive gastric or gastroesophageal junction cancer	NCT04082364 (Phase II/III)
5	Roche	RO7247669	RO7247669 monotherapy	Advanced and/or metastatic solid tumors	NCT04140500 (Phase I/II)
6	Boehringer Ingelheim	BI 754111	BI 754091	Advanced solid tumors including NSCLC	NCT03156114 (Phase I)
7	Regeneron	Fianlimab(REGN3767)	Cemiplimab(α PD-1)	Adolescent and adult patients with previously untreated unresectable locally advanced or metastatic melanoma	NCT05352672 (Phase II/III)
8	Regeneron	Fianlimab(REGN3767)	Cemiplimab(α PD-1)	Completely resected high-risk melanoma	NCT05608291 (Phase II/III)
9	Tesaro	TSR-033	TSR-033 monotherapy or combination w/ dostarlimab(α PD-1)	Advanced solid tumors	NCT03250832 (Phase I)
10	Incyte	INCAGN02385	Combination w/ retifanlimab(α PD-1) or combination w/ retifanlimab+INCAGN02390	first-line treatment in PD-L1-positive and systemic therapy-naïve recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).	NCT05287113 (Phase II)

(Source: *BioProcess International*, Clinical development of lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) blocking antibodies as of 16 April 2021., 일부 재구성)

2022년 3월, BMS는 옵두알라그(Opdualag/BMS, Relatlimab+Nivolumab-rmbw, α LAG-3+ α PD-1)의 FDA 승인을 받았다. 옵두알라그는 2/3상 임상시험(RELATIVITY-047) 결과를 근거로 절제가 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료제로 승인을 받았는데, 표준치료군인

옵디보(Opdivo/BMS, nivolumab, α PD-1 mAb) 투여군은 PFS(중앙값)가 4.6개월인 반면 옵두알라그 투여군은 10.1개월로 2배 이상의 효능을 보였고 병의 진행 및 사망 위험이 22% 감소되었다. 2차 평가변수인 OS는 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 2023년 3월에 발표된 ORR 분석 결과에 따르면 옵디보 투여군의 ORR은 32.6%인 반면 옵두알라그 투여군의 ORR은 43.1% 였으며, 각 투여군에서 완전반응(Complete Response, CR)과 부분반응(Partial Response, PR)은 큰 차이가 없었다(CR: 14.2% vs 16.3%, PR: 18.4% vs 26.8%, 옵디보 vs 옵두알라그). 완전반응(CR)과 부분반응(PR)은 옵디보 투여군에서 CR 14.2%, PR 18.4%, 옵두알라그 투여군은 CR 16.3%, PR 26.8%로 큰 차이는 없었다.

또, ASCO 2023에서 리제네론은 피안리맵(Fianlimab, α LAG-3 mAb)과 리브타요(Libtayo, cemiplimab-rwlc, α PD-1 mAb)의 병용투여 임상3상(NCT03005782) 분석 결과를 소개했다. 흑색종의 1차요법과 2차요법, 수술 후 보조요법 총 3개군의 통합 분석 결과, ORR은 61%, PFS 중앙값은 15.3개월로 옵두알라그가 공개한 임상 데이터 상의 PFS 10.1개월보다 준수했다. 리제네론은 비교임상을 위하여 올 7월부터 흑색종 1차요법의 임상3상(NCT05352672)을, 내년 1월부터 수술 후 보조요법의 임상3상(NCT05608291)을 진행할 예정이다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

각 제약사 홈페이지

Globaldata

TIGIT and LAG3 back in the spotlight at ASCO 2023

<https://www.biocentury.com/article/648102/tigit-and-lag3-back-in-the-spotlight-at-asco-2023>

TIGIT Remains a Tempting Target for Immunotherapy Combinations, Despite Setbacks, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/tigit-remains-a-tempting-target-for-immunotherapy-combinations-despite-setbacks>

TIGIT, the Next Step Towards Successful Combination Immune Checkpoint Therapy in Cancer, *Frontiers in Immunology*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.699895/full>

ASCO 2023 preview - Tigit lives again, *Evaluate Vantage*

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/events/conferences-trial-results/asco-2023-preview-tigit-lives-again>

ASCO: After lung cancer fails, Roche's faith in TIGIT rewarded as tiragolumab shows signs of life in liver cancer, *Fierce Biotech*

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/after-lung-cancer-fails-roches-tigit-candidate-shows-promise-liver>

Clinical landscape of LAG-3-targeted therapy, *IOTECH*

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590018822000107#!>

Autoreactive CD8+ T cells are restrained by an exhaustion-like program that is maintained by LAG3, *Nature Immunology*

<https://www.nature.com/articles/s41590-022-01210-5>

Overcoming the LAG3 phase problem, *Nature Immunology*

<https://www.nature.com/articles/s41590-022-01239-6>

Lymphocyte Activation Gene 3 in Immunooncology: A Soluble Protein Alternative, *BioProcess International*

<https://bioprocessintl.com/manufacturing/emerging-therapeutics-manufacturing/lymphocyte-activation-gene-3-in-immunooncology-a-soluble-protein-alternative/>

Nivolumab Plus Relatlimab Induces Durable Responses in Advanced Melanoma, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/nivolumab-plus-relatlimab-induces-durable-responses-in-advanced-melanoma>

ASCO: Bristol Myers delves into Opdualag's LAG-3 melanoma win in key populations, *Fierce Pharma*

<https://www.fiercepharma.com/pharma/asco-bristol-myers-delves-opdualags-lag-3-melanoma-win-key-populations>

ASCO: Regeneron's Opdualag rival records double the historical response rate in melanoma, *Fierce Biotech*

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/asco-regeneron-offers-combo-data-hopes-rivaling-bms-opdualag-advanced-melanoma>