

면역항암제

부산대학교 병원
혈액종양내과
임상조교수 김효정

항암면역기능 활성화 회복에 기여...美·日 의학자 노벨상

기사입력 2018-10-01 20:07

기사원문

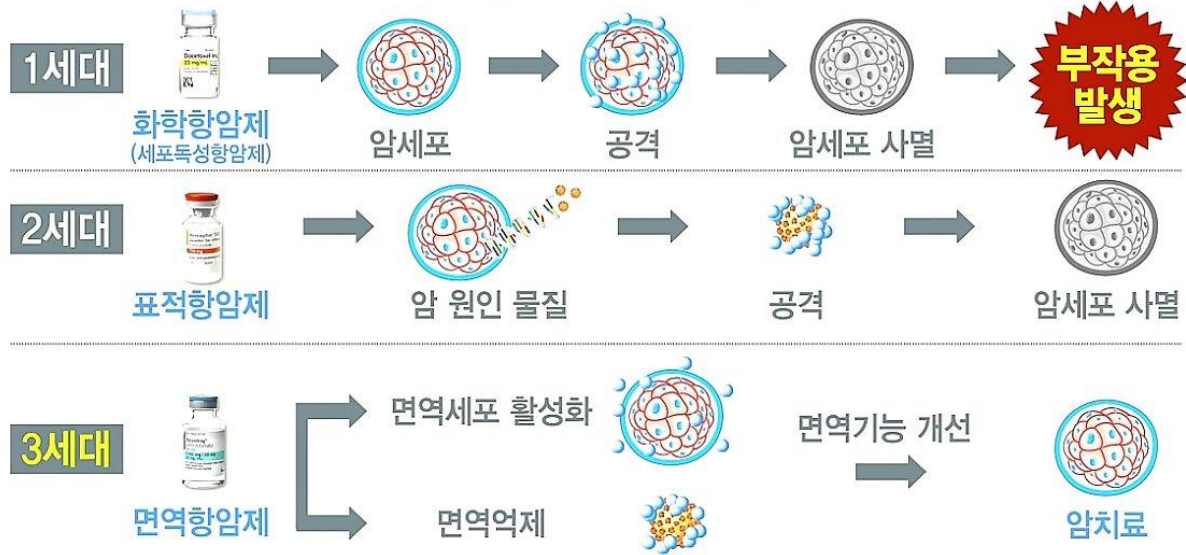
스크랩



본문듣기 · 설정



세대별 항암제 비교



PD-1

PD-L1

PD-1

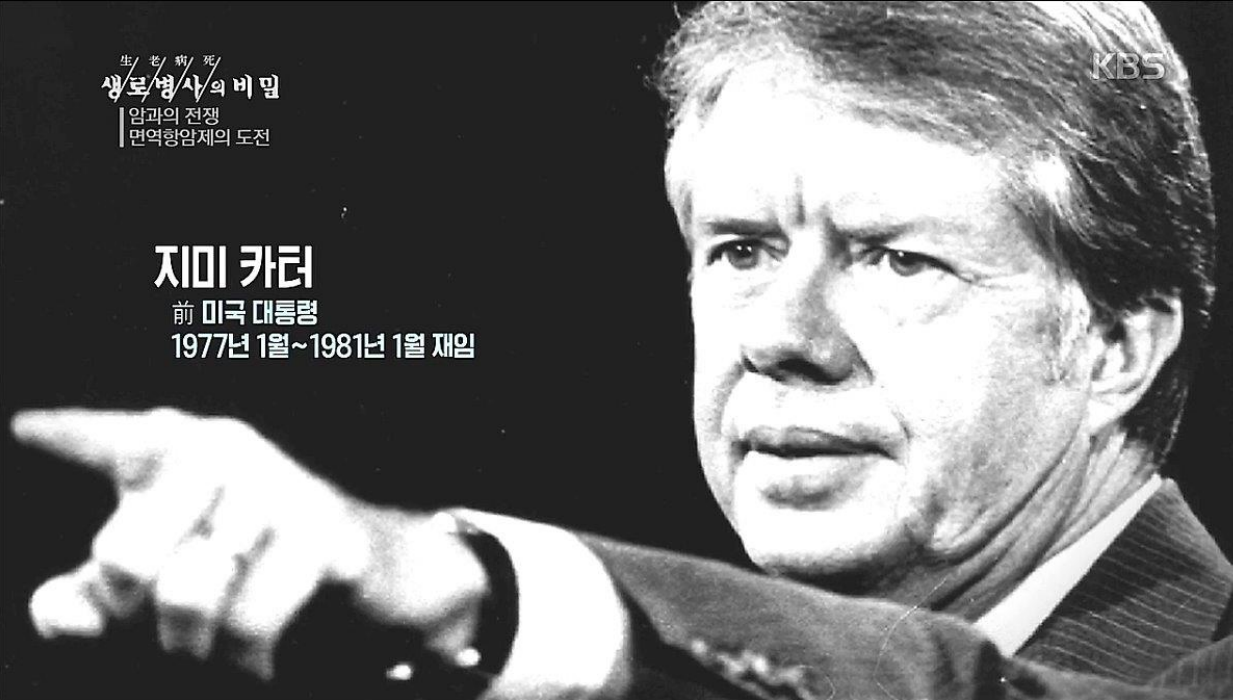
면역관문
억제제

PD-L1

지미 카터

前 미국 대통령

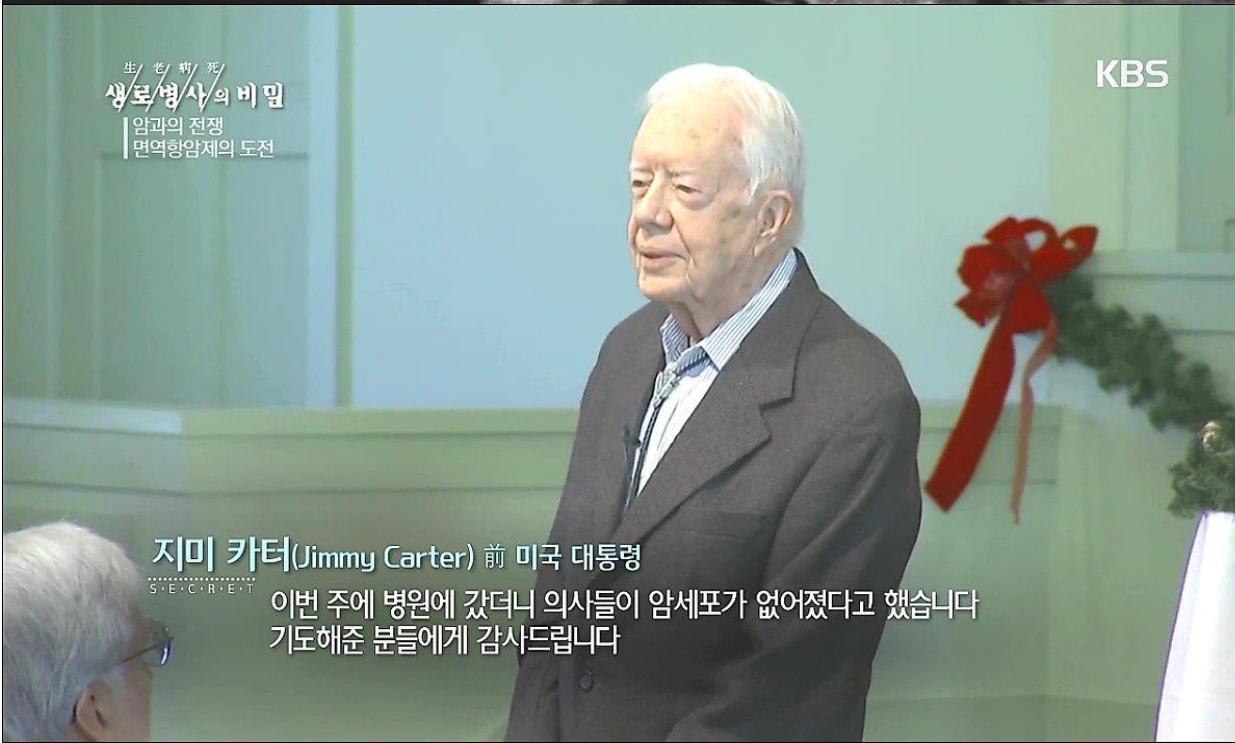
1977년 1월~1981년 1월 재임



지미 카터(Jimmy Carter) 前 미국 대통령

S·E·C·R·E·T

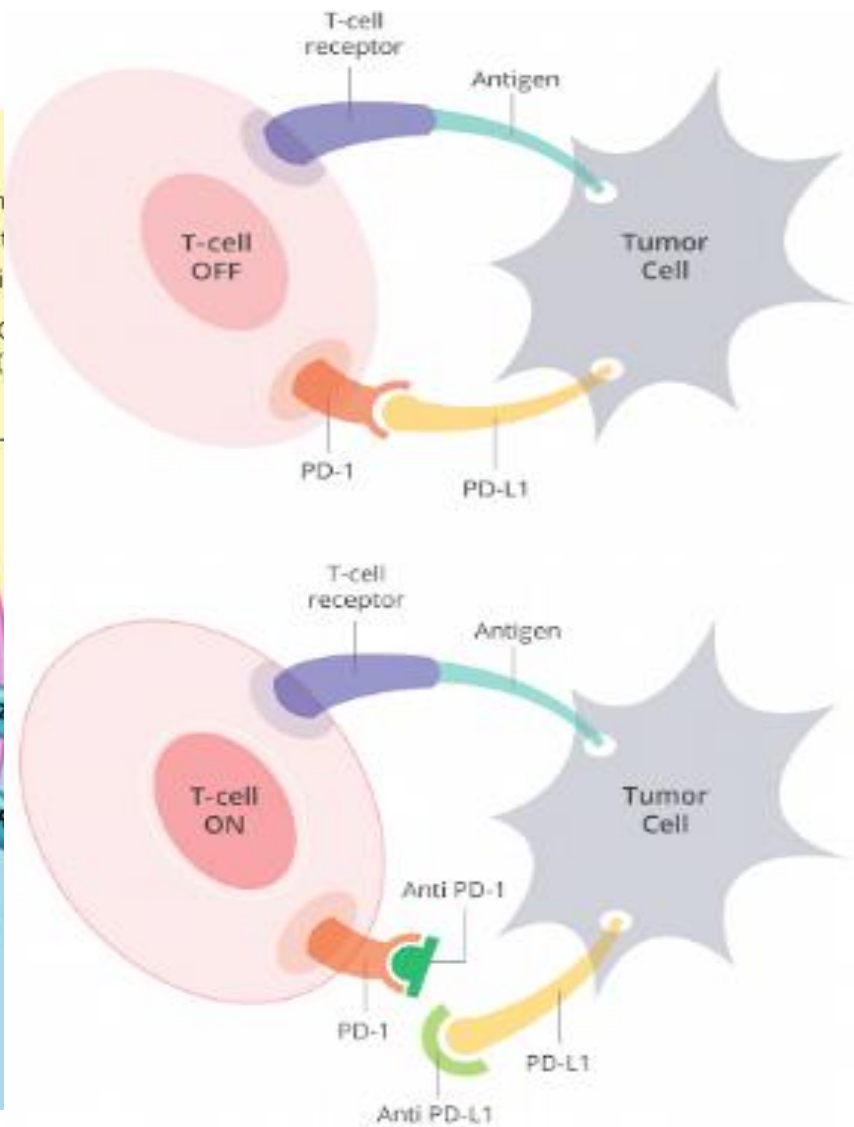
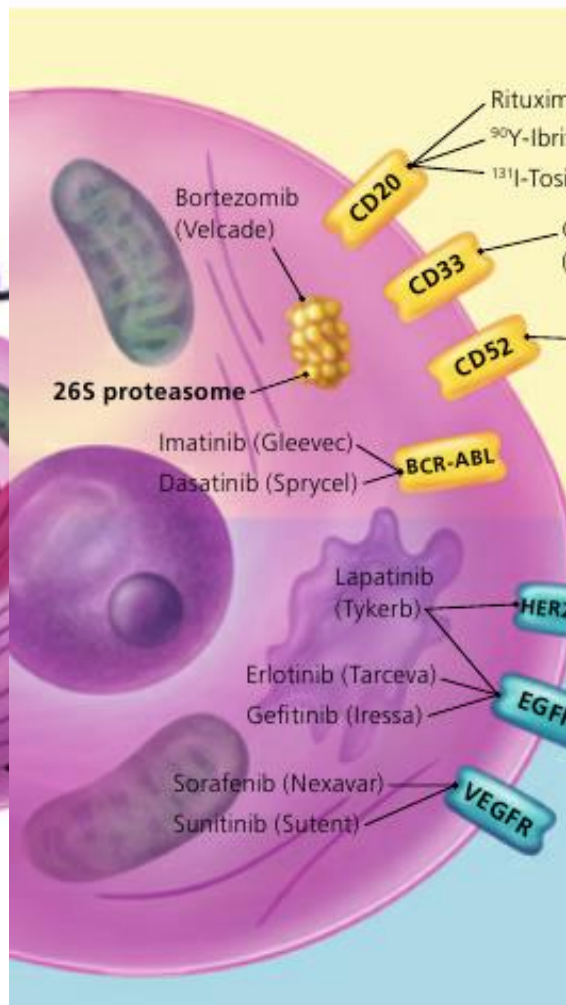
이번 주에 병원에 갔더니 의사들이 암세포가 없어졌다고 했습니다
기도해준 분들에게 감사드립니다



세포독성항암제

표적항암제

면역항암제



표적항암제/면역항암제의 원형

Tamoxifen Blocks Estrogen Receptors

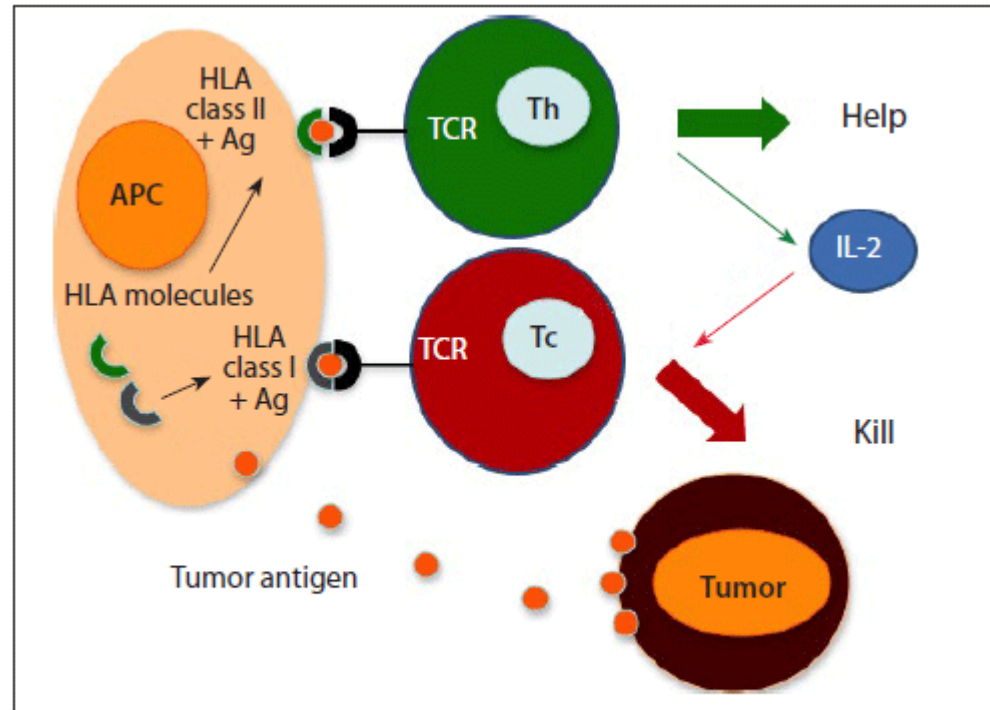
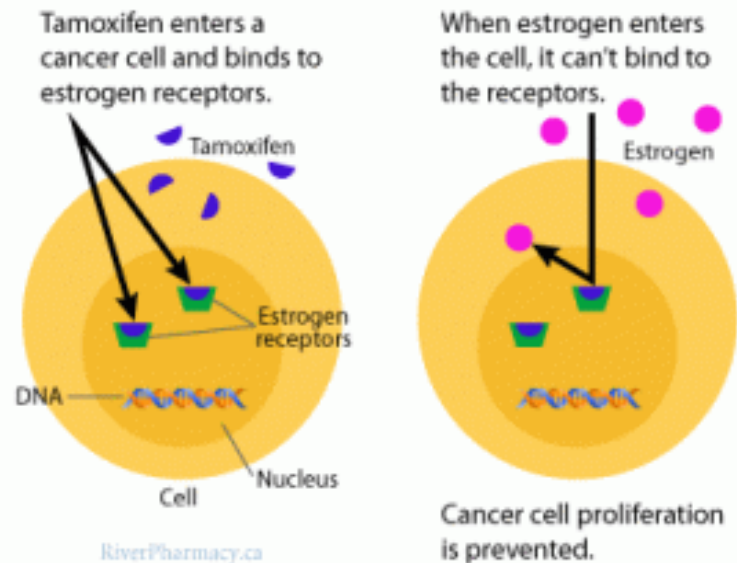
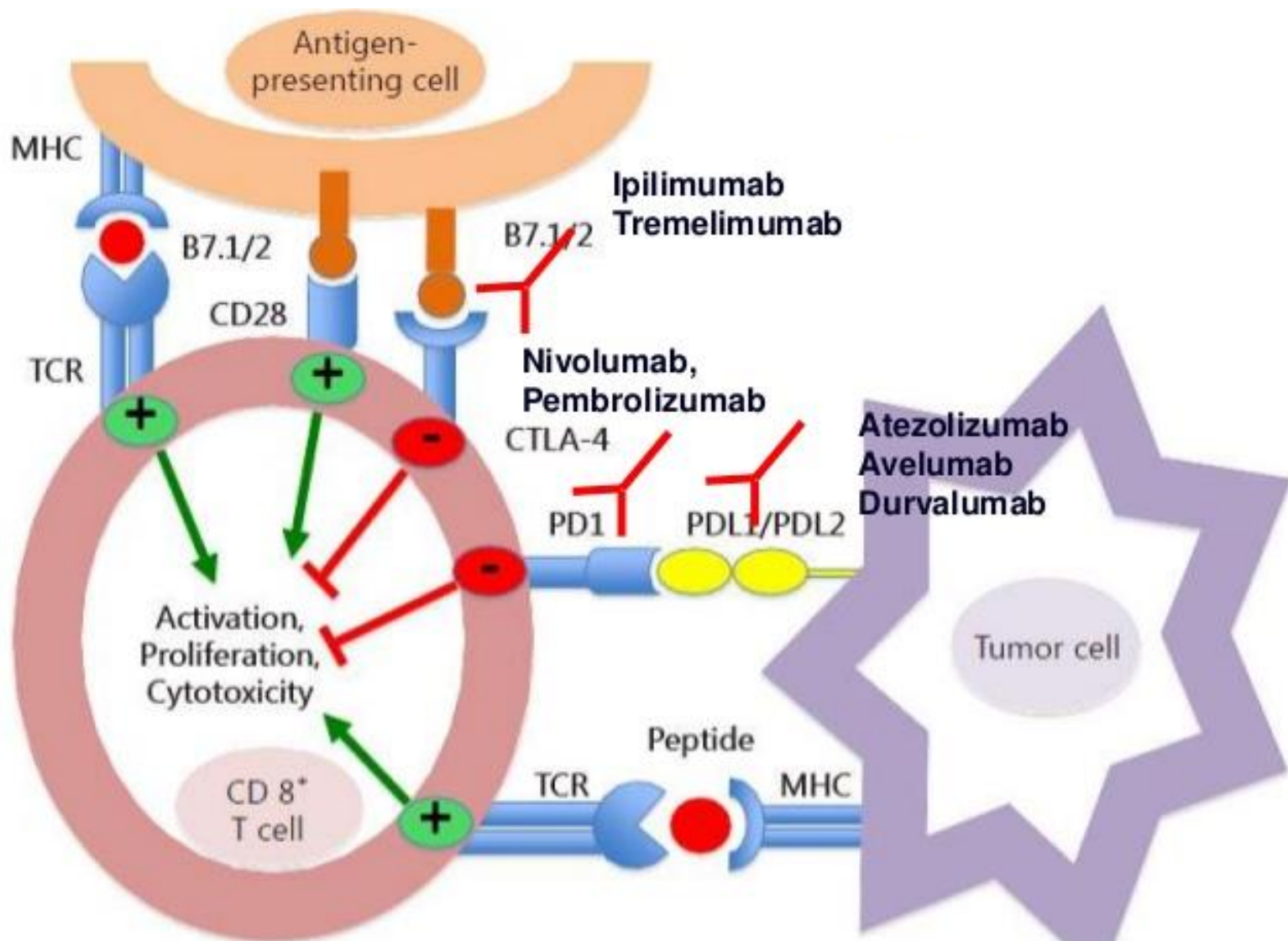


Figure A: Generation of Anti-Tumor Immune Response by T Lymphocytes—Ag = antigen; APC = antigen-presenting cell; HLA = human leukocyte antigen; IL-2 = interleukin 2; Tc = cytotoxic T cell; TCR = T cell receptor; Th = helper T cell.

면역관문 억제제



비소세포폐암

(국내 최초의 보험급여-2차 이상)

22	nivolumab^{주1} (제2017-184호: 2017.8.21)	PD-L1 발현 양성(발현 비율 $\geq 10\%$^{주2}) 이면서 이전 백금기반 화학요법에 실패한 stage IIIB 이상 ※EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후 질병 진행이 확인되고, 이전 백금기반 화학요법에도 실패한 경우 ※이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.
23	pembrolizumab^{주1} (제2017-184호: 2017.8.21, 개정 제2018-128호: 2018.6.1)	PD-L1 발현 양성(발현 비율 $\geq 50\%$^{주3}) 이면서 이전 백금기반 화학요법에 실패한 stage IIIB 이상 ※EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후 질병 진행이 확인되고, 이전 백금기반 화학요법에도 실패한 경우 ※이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.
24	atezolizumab^{주1} (제2018-10호: 2018.1.12., 개정 제2019-225호: 2019.7.23)	이전 백금기반 화학요법에 실패한 stage IIIB 이상 ※EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후 질병 진행이 확인되고, 이전 백금기반 화학요법에도 실패한 경우 ※이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.

주1. 면역관문억제제(nivolumab, pembrolizumab 등)는 예상치 못한 부작용 발생 등의 긴급 상황에 대응 가능한 의료기관에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 하며, 요양급여 실시 현황 등에 관한 자료를 건강보험심사평가원장에게 제출하여야 한다.

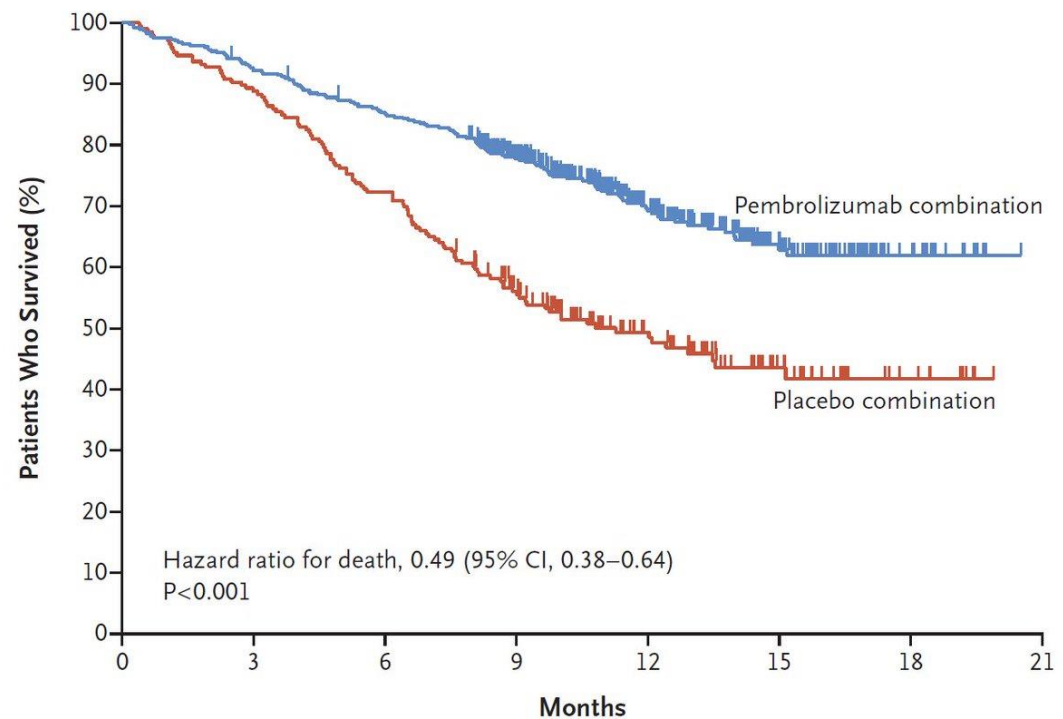
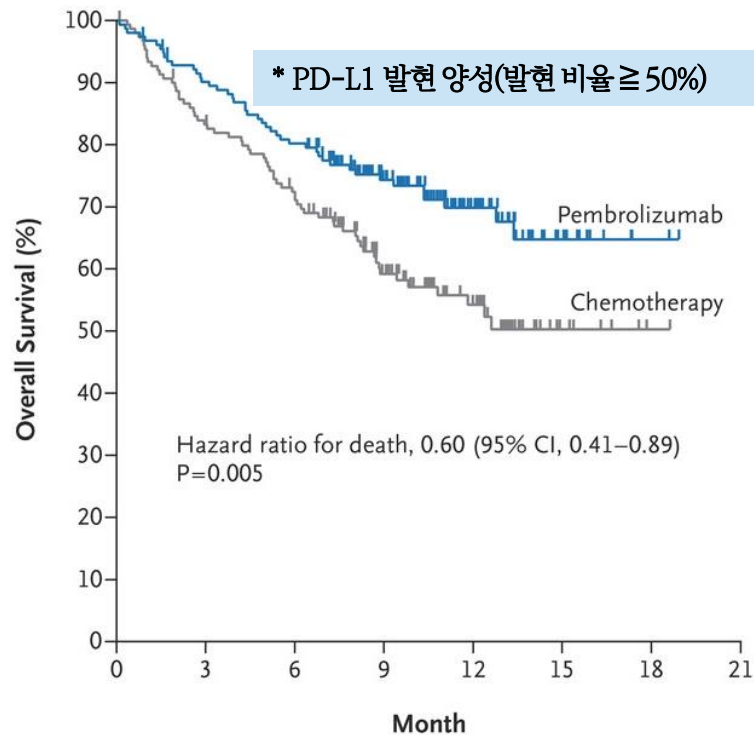
■급여인정기관: 다음의 한 가지 이상에 해당하는 기관 중 상근하는 혈액종양내과, 감염 또는 내분비내과, 병리과 전문의가 각 1인 이상인 기관

〈다 음〉

- ① '응급의료에 관한 법률'에 따른 지역응급센터 이상의 기관
- ② '암관리법'에 따른 암센터
- ③ '방사선 및 방사성 동위원소 이용진흥법'에 따라 설립된 한국원자력의학원의 사업에 의한 요양기관

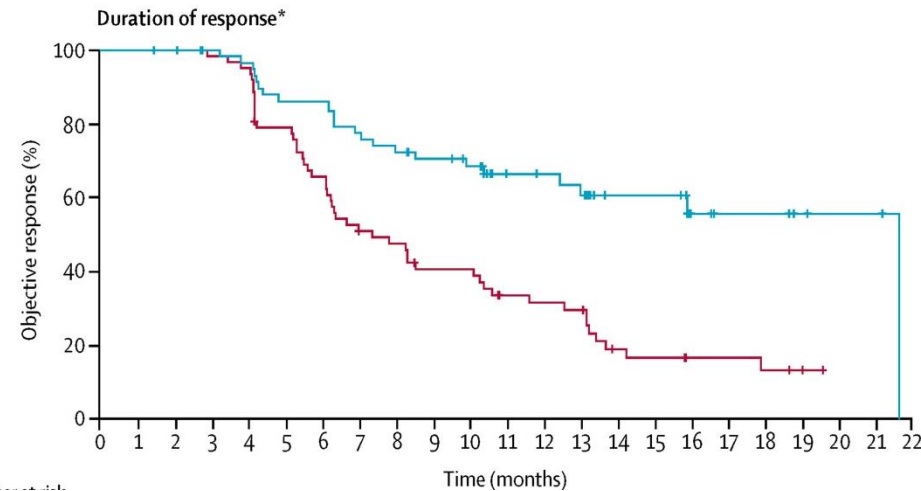
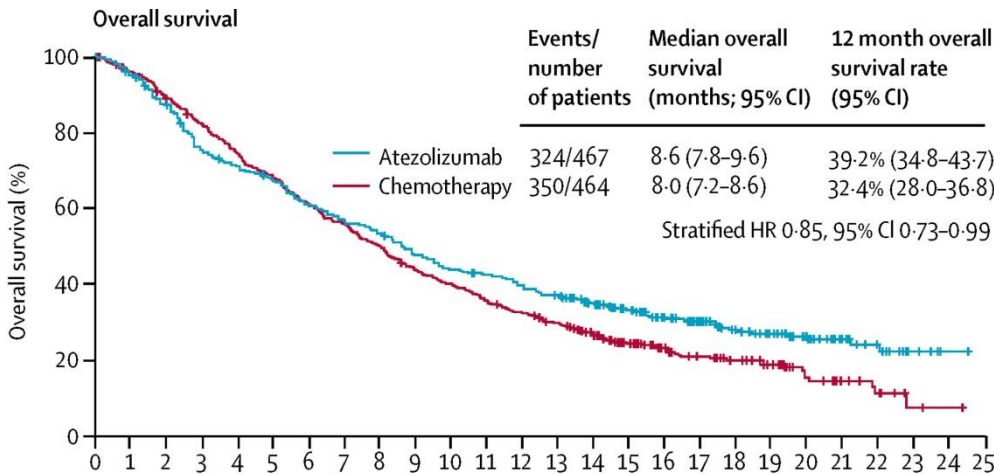
■급여인정기간: 1년까지(단, 질병진행시 중단) 급여인정 하되, 1년 내에 최적의 투여기간에 대한 임상결과 미 발표 시 자동 연장하여 최대 2년으로 함.

Keynote 024 & 189 trials in the 1st line Tx of metastatic NSCLC



방광암 (보험급여-2차 이상)

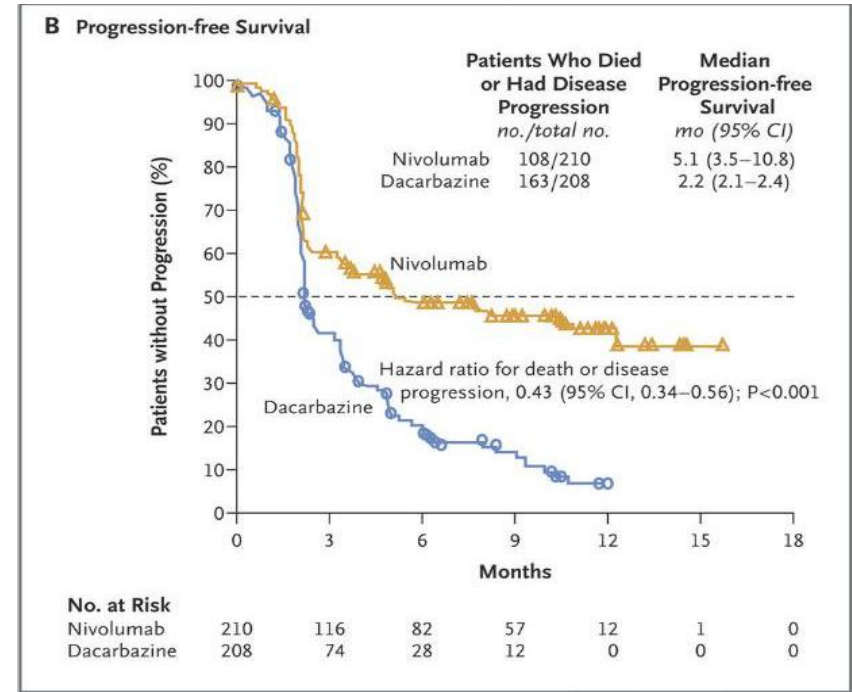
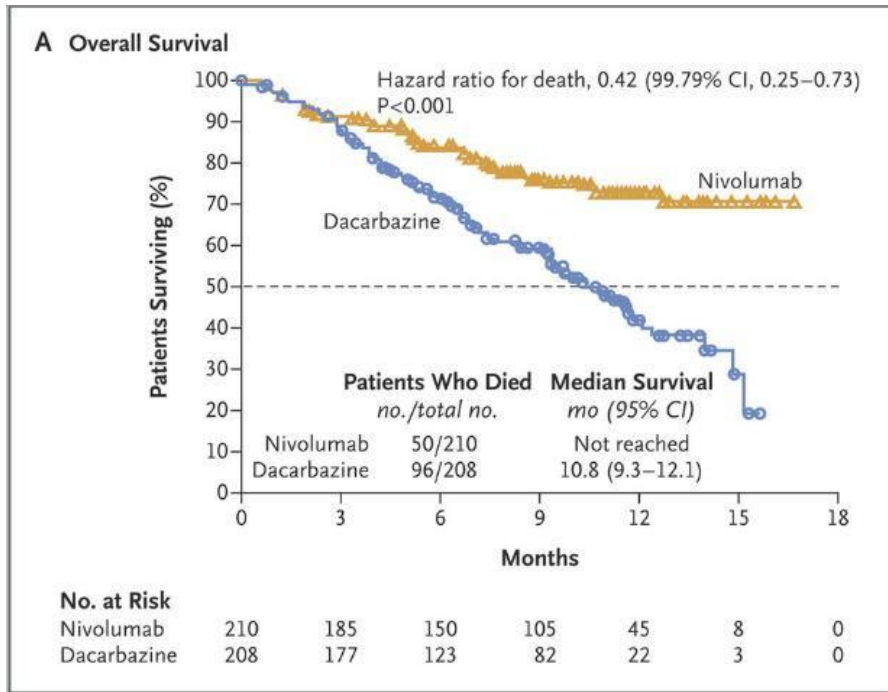
4	atezolizumab^{주1} (제2018-10호: 2018.1.12, 개정 제 2019-22호: 2019.7.23)	백금 기반 화학요법제 치료에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 (urothelial carcinoma) (백금 기반의 선행화학요법 및 수술후보조요법을 받는 도중 또는 투여 종료 후 12개월 이내에 재발한 경우도 인정함) ※ 이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.	2차 이상	P
---	--	--	-------	---



IMvigor211 trial, 2017 Lancet

악성 흑색종 (보험급여-1차 이상)

4	nivolumab 주 (제2018-23호:201825)	수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 ※ 이전 PD-1 inhibitor, PD-L1 inhibitor 치료를 받지 않은 경우에 한함.	1차 이상	P
5	pembrolizumab 주 (제2018-23호:201825)			

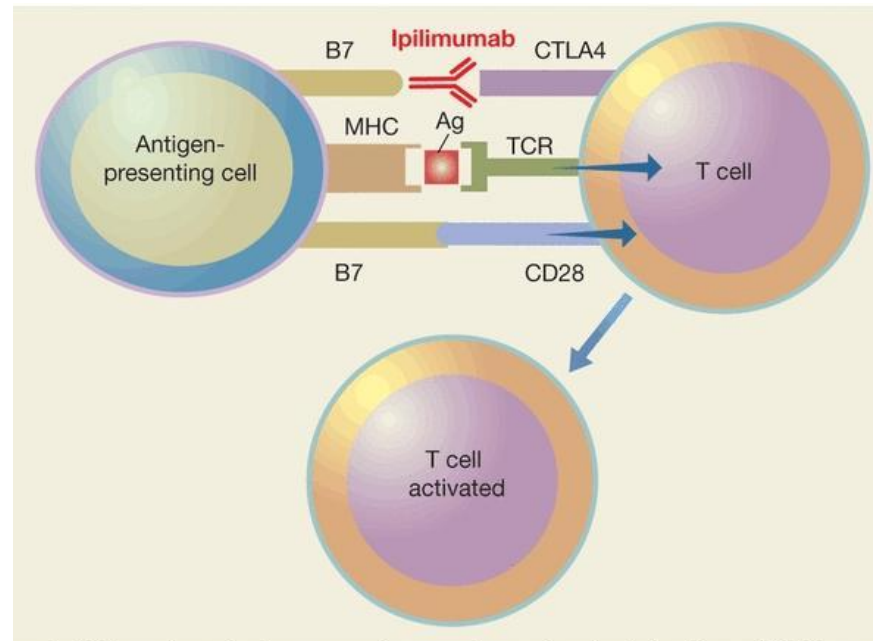


CheckMate066 trial, 2015 NEJM

악성 흑색종(보험 비급여 허가사항)

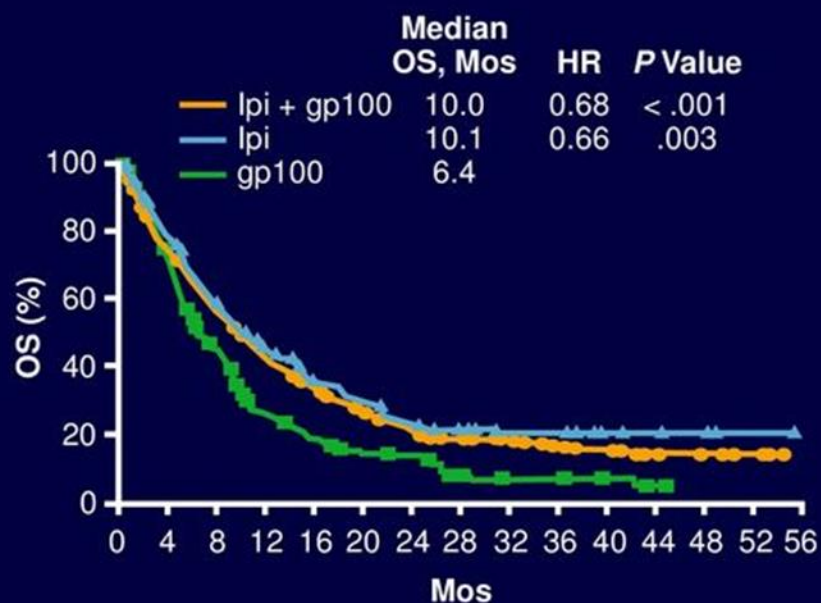
여보이 주 (이필리무맙, 유전자재조합)

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법



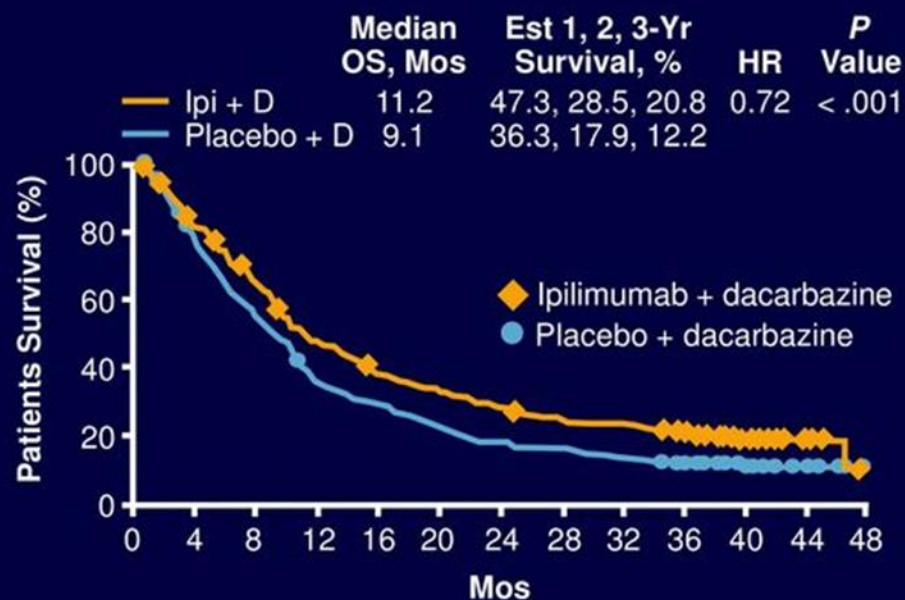
Ipilimumab stimulates antitumor immunity by blocking CTLA4, a natural brake on T cells, and allowing their unimpeded 'costimulation'.

Previously Treated Patients



Ipilimumab + gp100 vs gp100^[1]

Previously Untreated Patients

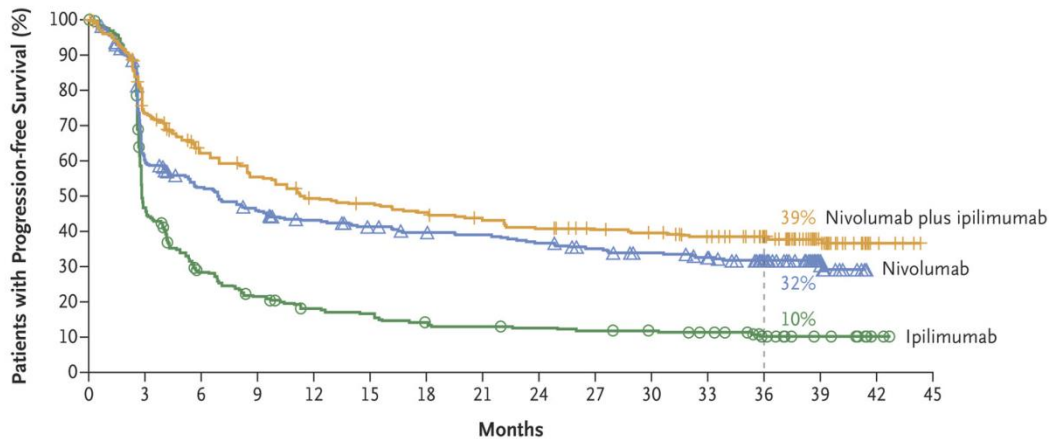


Ipilimumab vs Placebo^[2]

1. Hodi FS, et al. N Engl J Med. 2010;363:711-723. 2. Robert C, et al. N Engl J Med. 2011;364:2517-2526.

1st line **Ipilimumab-nivolumab** combination in malignant melanoma

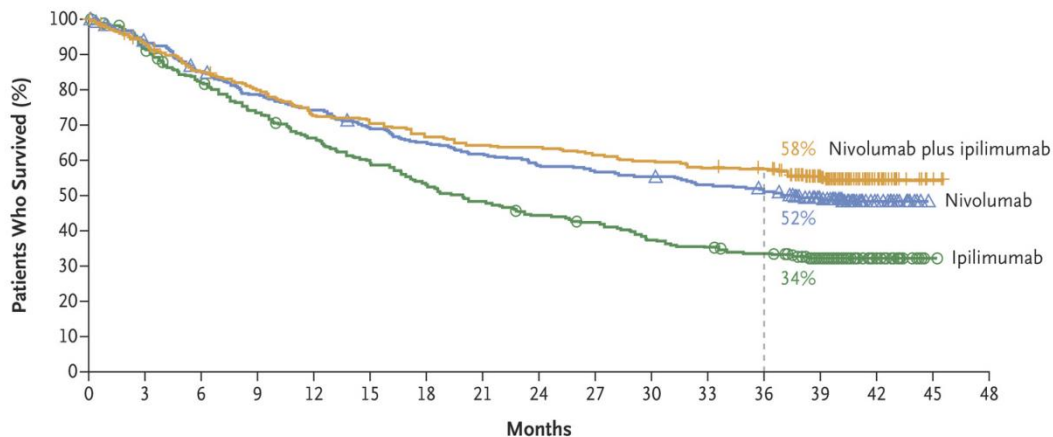
A Progression-free Survival



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

B Overall Survival



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

*CheckMate067 trial,
2017 NEJM*

두경부암(보험 비급여, 2차이상)

키트루다® 주

(펨브롤리주맙, 유전자재조합)

OPDIVO™
(nivolumab)

옵디보® 주
인간형 항 PD-1 단일클론항체

이전 백금기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는
전이성 두경부 편평세포암의 치료

신장암(보험 비급여 허가사항)



- 가. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암의 치료
- 나. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법

여보이 주 (이필리무맙, 유전자재조합)

- 2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법

호지킨 림프종

(보험 비급여 허가사항)



4.자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)
전 또는 후에 브렌투시맙베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된
전형적 호지킨 림프종의 치료

*2018년 3월 확대 적응증

위암

(보험 비급여 허가사항)

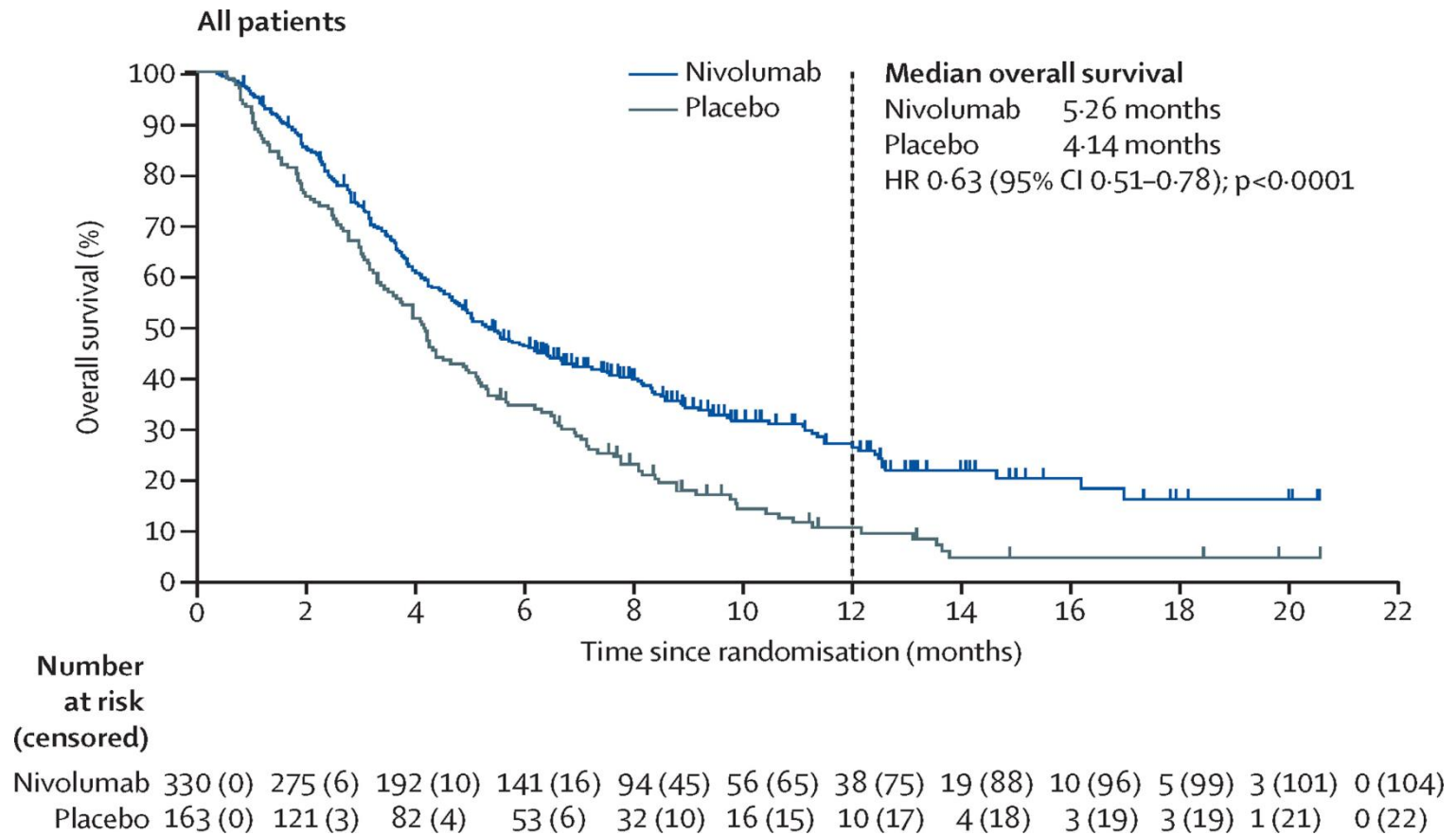


이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위
선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

*2018년 3월 확대 적응증

3rd line Nivolumab in AGC

A double-blinded, randomized, Phase 3 trial



ATTRACTION-2 trial, 2017 The Lancet

Cost and/or Risk < Benefit?



Cost for chance of **Cure**
Cost for gaining **OS**
Cost for gaining **PFS**

Affordable Risk?

Table 1 Completed phase III trials of immune checkpoint inhibitors in previously treated advanced NSCLC

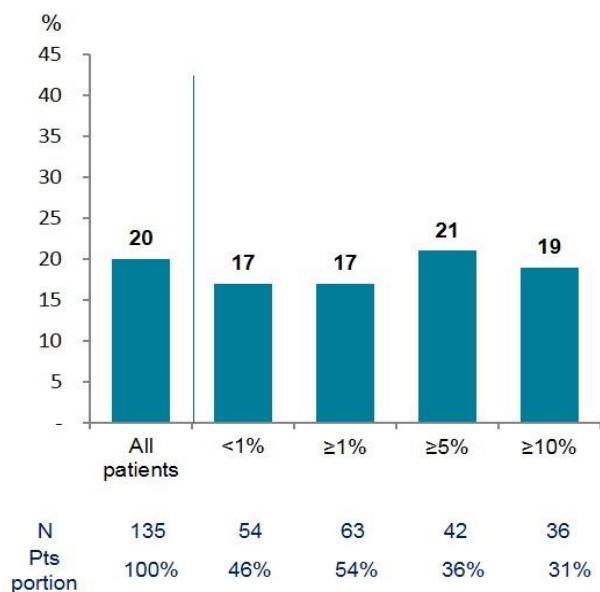
Trial	Histology, PD-L1 details	OS (mos)	PFS (mos)	ORR (%)	IO ORR by PD-L1 (%)	DoR (mos)
CHECKMATE-017: nivolumab vs. docetaxel (17)	Squamous	9.2 vs. 6.0	3.5 vs. 2.8	20 vs. 9	17 (<1)	NRE vs. 8.4
	Any PD-L1				17 (≥1)	
	Epitomics 28-8 PD-L1 IHC				21 (≥5)	
	PD-L1 stratification: 1%, 5%, 10%				19 (≥10)	
CHECKMATE-057: nivolumab vs. docetaxel (18)	Non-squamous	12.2 vs. 9.4	2.3 vs. 4.2	19 vs. 12	9 (<1)	17.2 vs. 5.6
	Any PD-L1				31 (≥1)	
	Epitomics 28-8 PD-L1 IHC				36 (≥5)	
	PD-L1 stratification: 1%, 5%, 10%				37 (≥10)	
KEYNOTE-010: pembrolizumab vs. docetaxel (19)	Squamous and non-squamous	10.4 vs. 12.7 vs. 8.5	3.9 vs. 4.0 vs. 4.0	18 vs. 18 vs. 9	NR [1–50]	NRE vs. 6.0
	PD-L1 + (≥1%)	NR			29–30 (≥50)	
	Pembrolizumab 2 vs. 10 mg/kg	PD-L1 1–50%			–	
	PharmDx 22C3 PD-L1 IHC	14.9 vs. 17.3 vs. 8.2			–	
	PD-L1 stratification: 1–50%, ≥50%	(PD-L1 ≥50%)			–	
OAK: atezolizumab vs. docetaxel (20)	Squamous and non-squamous	13.8 vs. 9.6	2.8 vs. 4.0	14 vs. 13	–	16.3 vs. 6.2
	Any PD-L1	12.6 vs. 8.9 (TC/IC PD-L1 <1%)			8 (TC/IC <1)	
	Ventana SP142 PD-L1 IHC	15.7 vs. 10.3 (TC/IC PD-L1 ≥1%)			18 (TC/IC ≥1)	
	PD-L1 stratification: <1% (TC/IC), 5% (TC/IC), 50% (TC), 10% (IC)	20.5 vs. 8.9 (TC PD-L1 ≥50% or IC PD-L1 ≥10%)			31 (TC ≥50 or IC ≥10)	

NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand 1; OS, overall survival; PFS, progression free survival; ORR, objective response rate; IO, immunotherapy; DoR, duration of response; NRE, not reached; IHC, immunohistochemistry; NR, not reported; TC, tumor cells; IC, tumor-infiltrating tumor cells.

ORR by PD-L1 expression

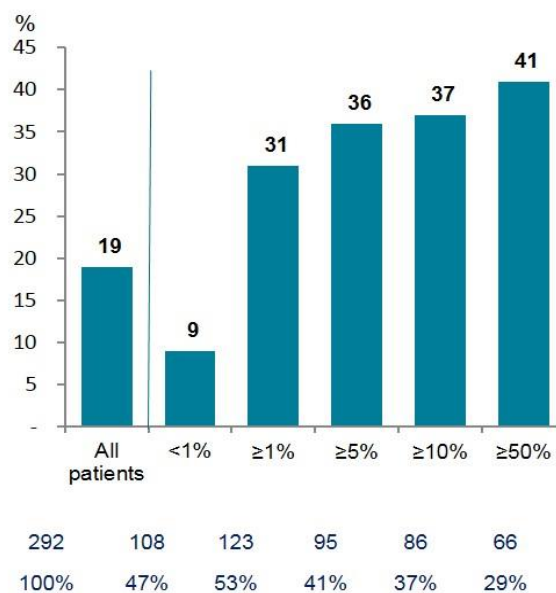
Nivolumab –SqCC

CheckMate 017



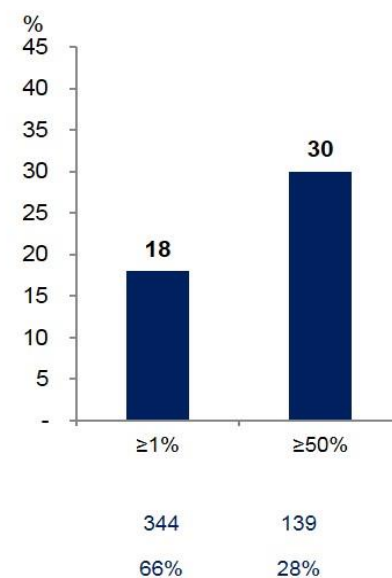
Nivolumab – NSQ

ChekMate 057



Pembrolizumab-NSCLC

Keynote 010



Apporved PD-L1 Diagnostics 4

	Nivolumab: BMS ¹		Pembrolizumab: Merck ²	Atezolizumab: Roche ³
Ab Clone/Epitope	28-8 [†] Extracellular domain	SP263 Extracellular domain	22C3 Extracellular domain	SP142 Intracellular domain
Diagnostic Partner	Dako ⁴	Ventana ⁵	Dako ⁶	Ventana ⁷
Instrument	Autostainer Link 48	BenchMark ULTRA	Autostainer Link 48	BenchMark ULTRA
Cell Type Scored	Tumour		Tumour	Immune
Scoring Method [‡]	% of PD-L1–expressing tumour cells		% of PD-L1–expressing tumour cells	% of PD-L1–expressing immune cells in tumour area
Diagnostic Status	Complementary		Companion	Complementary
Current IVD PD-L1 Threshold	All patients are eligible		EU: ≥1% US: ≥50%	All patients are eligible
Approval Status				
EU	NSQ NSCLC, melanoma	NSQ NSCLC	NSCLC	NA
US	NSQ NSCLC, melanoma	NA	NSCLC	Urothelial carcinoma

허가초과 사용 - 사전신청요법

- 건강보험심사평가원에 접수된 "사전신청 항암화학요법"에 대한 안내입니다.

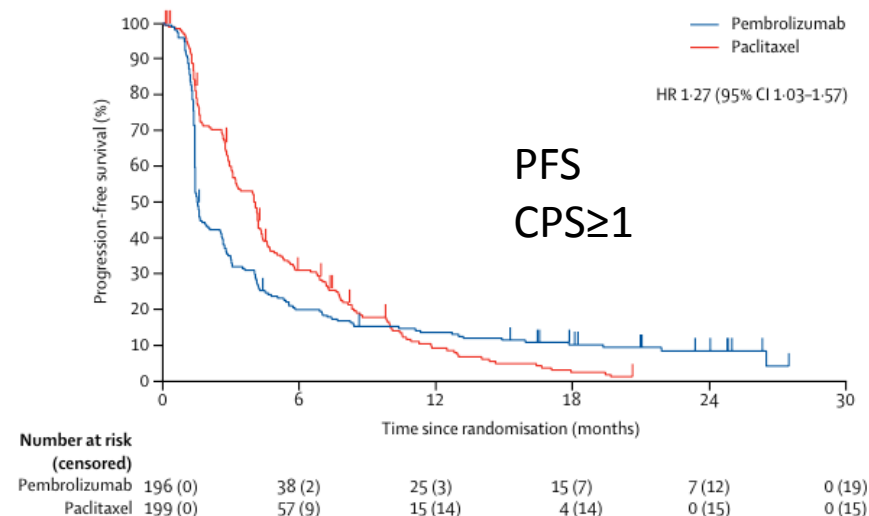
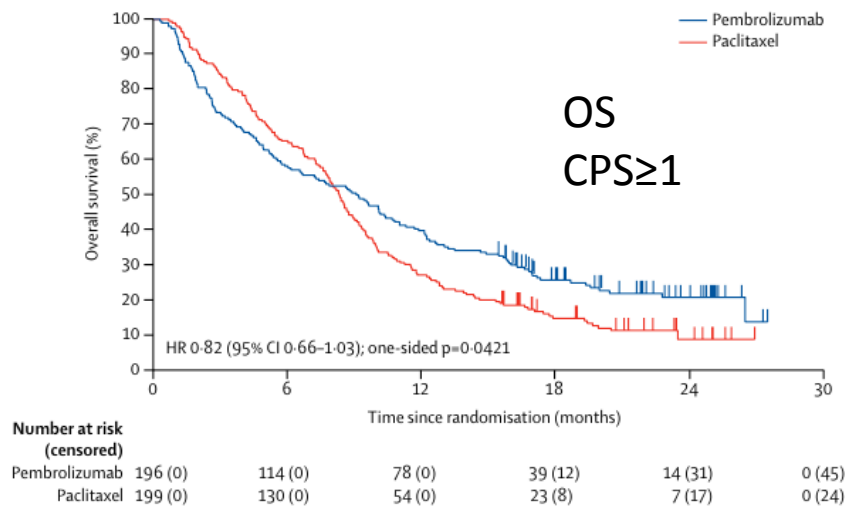
- 사전신청요법이 아래의 <사전신청 등 검토 중인 항암화학요법>일 경우에는 그 심의결과를 기다려 주시기 바랍니다.
- 또한, 식약처 허가초과(효능·효과 초과)로 식약처에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 암 관련 전문의가 참여하는"다 학제적 위원회"를 구성·협의하여 신청한 요법 중 암질환심의위원회에서 신청기관에 한하여 인정된 요법을 안내하오니 참고하시기 바랍니다.
- 아울러, 진료현장에서의 신속한 치료법 적용을 도모하고자'암질환심의 위원회에서 신청기관에 국한하여 인정된 요법'의 경우 해당 요양기관의 다학제적 위원회에서 승인 후 우리원에 신청하면 신청서식을 검토하여 암질환심의위원회 회부절차를 생략하고 인정여부에 대하여 해당 기관에 문서를 통보드립니다.
- 따라서, 신청기관에 국한하여 기 인정된 요법과 동일하게 신청된 항암화학요법은 '매달 1일 진료 분부터 시행'으로 문서통보 할 예정 이오니 참고하여 주시기 바랍니다. (단, 보완사항이 없는 경우에 한함)

허가초과 사용 - 사전신청요법

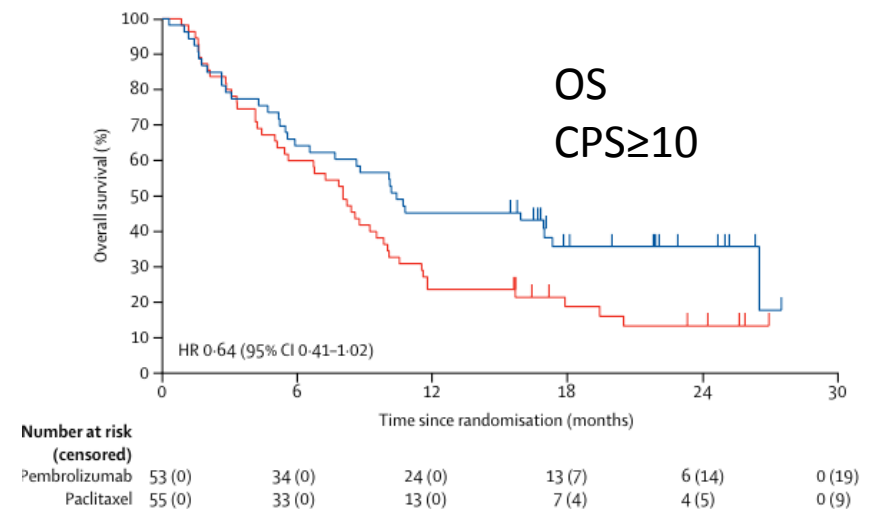
4002	위암	-	pembrolizumab	진행성 위선암 또는 위식도 접합부 선암	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4003	비호지킨림프 종	NK/T-cell lymphoma	pembrolizumab	이전 요법에 불응하는 NK/T-cell lymphoma	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4004	간담도암	간세포성 암	nivolumab	sorafenib에 실패한 진행성 간세포성암 - Child-Pugh Score 7 이하	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4005	항문암	항문 편평 상피암	nivolumab	근치적 절제가 불가능한 전이성, 불응성 항 문 편평상피암 (stage IV)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4006	직결장암	-	pembrolizumab	MMR-d(Mismatch repair - deficient) 또는 MSI-H(Microsatellite Instability- High) 직 결장암	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4007	직결장암	-	nivolumab	MMR-d(Mismatch repair - deficient) 또는 MSI-H(Microsatellite Instability- High) 직 결장암	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4008	연부조직육종	-	pembrolizumab	18세 이상 절제 불가능한 재발성 또는 전이 성 UPS(undifferentiated pleomorphic sarcoma), DDLPS(dedifferentiated liposarcoma)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)
4009	식도암	-	nivolumab	Fluoropyrimidine-based, platinum-based, taxane-based chemotherapy에 불응하는 진행성 식도암(편평상피세포암)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본 인부담 (100/100)

Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial

A



C



***Combined positive score (CPS)**
 – number of PD-L1-positive cells
 (tumor cells, lymphocytes, macrophages)
 As a proportion of the total number of
 tumor cells multiplied by 100

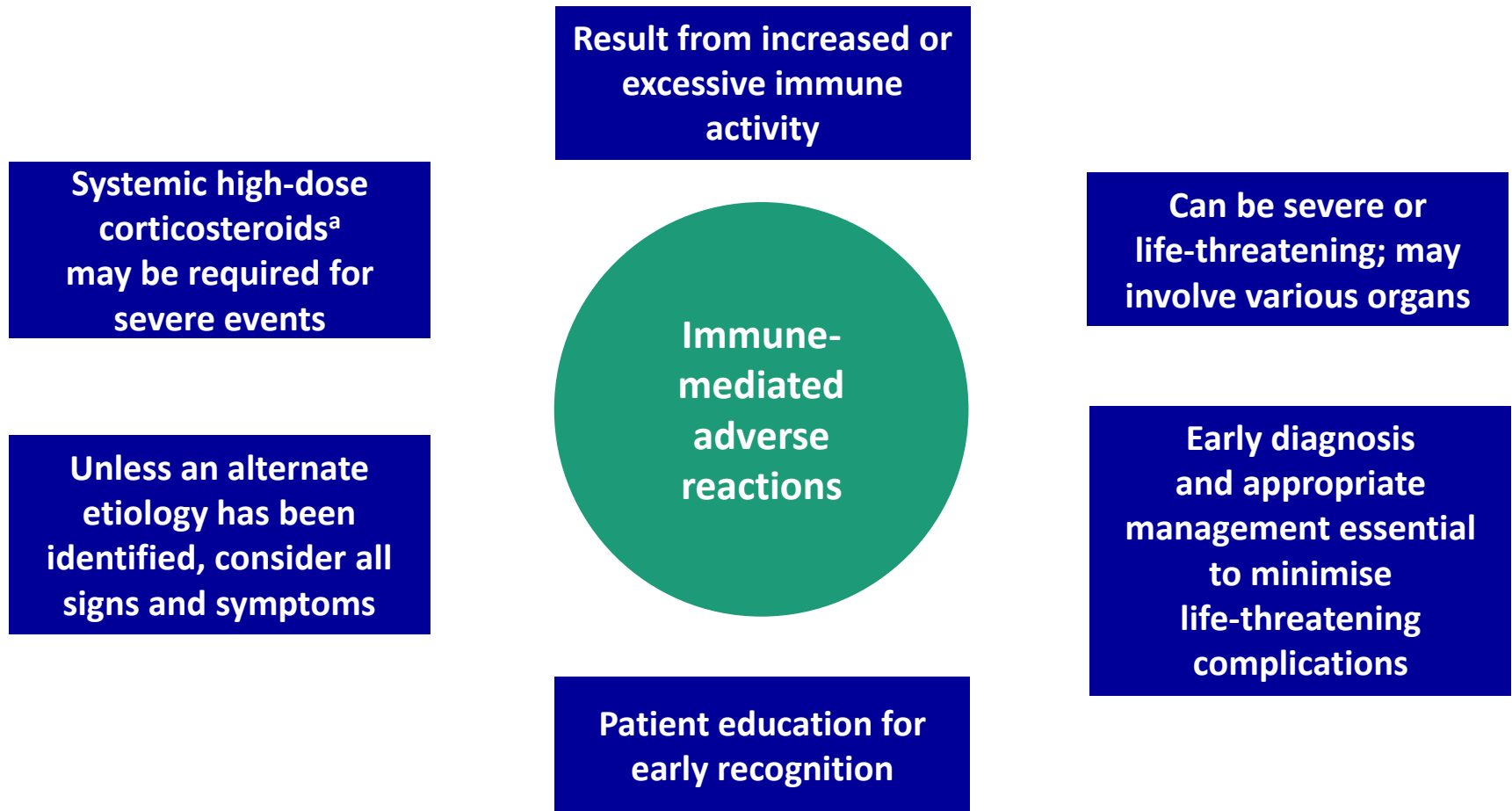
허가초과 사용 - 사전신청요법

4010	비호지킨림프종(PMLBCL)	primary mediastinal B cell lymphoma	pembrolizumab	만 18세 이상 재발성 및 불응성의 primary mediastinal large B cell lymphoma	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4011	소세포폐암	-	nivolumab	백금기반 항암요법에 진행한 소세포폐암 (LD, ED)	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4012	기타암	흉선암	pembrolizumab	백금기반 항암요법에 진행한 invasive thymoma, thymic carcinoma	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4013	기타암	-	pembrolizumab	MMR-d(Mismatch repair - deficient) 또는 MSI-H(Microsatellite Instability- High) 고형암(직결장암 제외)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4014	간담도암	담도/담낭암	pembrolizumab	표준 치료에 실패하였거나 표준 치료가 적합하지 않은 PD-L1-positive 진행성 담도암, 담낭암(바터팍대부암 제외)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4015	자궁경부암	-	pembrolizumab	진행성 자궁경부 편평상피세포암(advanced cervical squamous cell cancer)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4016	기타암	악성홍막종피종 악성복막종피종	pembrolizumab	pemetrexed/platinum 요법에 진행한 악성종피종(홍막/복막)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4017	두경부암	침샘암	pembrolizumab	18세 이상의 절제 불가능한 전이성 침샘암 환자 (ECOG 0-1, PD-L1 >1%을 모두 만족하는 경우)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4019	두경부암	비인두암	pembrolizumab	편평상피세포암을 제외한 비인두암(PD-L1 positive인 경우)	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4020	난소암	-	pembrolizumab	PD-L1 positive 진행성 난소암	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)

허가초과 사용 - 사전신청요법

4021	중추신경계암	primary CNS lymphoma	nivolumab	relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma(PCNSL)	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4023	비호지킨림프종	Diffuse Large B-cell Lymphoma	nivolumab	재발성/불응성 Diffuse large B cell lymphoma(DLBCL)	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4024	피부암	-	pembrolizumab	Merkel cell carcinoma(MCC)	1차	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4025	피부암	-	nivolumab	전이성, 국소 진행성 피부 편평세포암	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4026	소세포폐암	-	pembrolizumab	2차 이상의 기존 항암요법에 실패한 진행성 소세포폐암(LD, ED)	3차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4027	연부조직육종	-	nivolumab + ipilimumab	수술불가능, 전이성 UPS(undifferentiated pleomorphic sarcoma), LMS(leiomyosarcoma), myxofibrosarcoma, angiosarcoma	2차 이상	고식적요법 (palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4028	난소암		nivolumab	백금 저항성 진행성(또는 재발성) 난소암	3차 이상	고식적요법(palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4029	위암		pembrolizumab	platinum/fluoropyrimidine을 포함하는 1차 이상의 화학 요법에 실패한 EBV ISH 양성인 전이성 또는 재발성 위 선암(19세 이상)	2차 이상	고식적요법(palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4030	기타암	choriocarcinoma	pembrolizumab	PD-L1 양성 항암치료 불응성 용모막암종(chemotherapy-refractory choriocarcinoma)	4차 이상	고식적요법(palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)
4031	유방암		atezolizumab + paclitaxel(albumin-bound)	PD-L1 양성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 삼중음성유방암(TNBC)	1차	고식적요법(palliative)	약값 전액 본인부담 (100/100)

Immune-Mediated Adverse Reactions



^aWith or without additional immunosuppressive therapy.

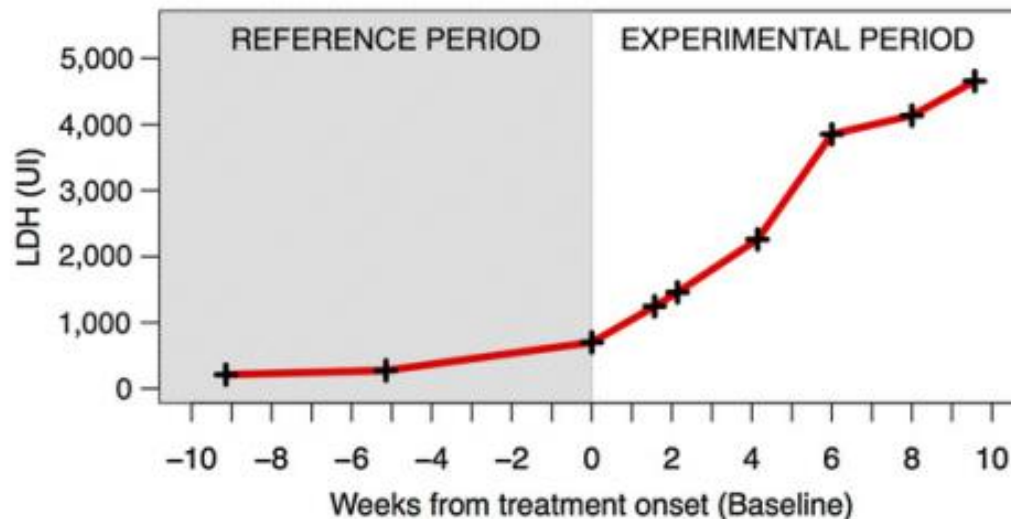
Cost and/or Risk < Benefit?

Cancer Therapy: Clinical

Clinical
Cancer
Research

Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1

Stéphane Champiat^{1,2}, Laurent Dercle³, Samy Ammari⁴, Christophe Massard¹, Antoine Hollebecque¹, Sophie Postel-Vinay^{1,2}, Nathalie Chaput^{5,6,7,8}, Alexander Eggermont⁹, Aurélien Marabelle^{1,10}, Jean-Charles Soria^{1,2}, and Charles Ferte^{1,11,12}



Cost and/or Risk < Benefit?



Cost for chance of **Cure**
Cost for gaining **OS**
Cost for gaining **PFS**

Affordable Risk?

생존율 곡선

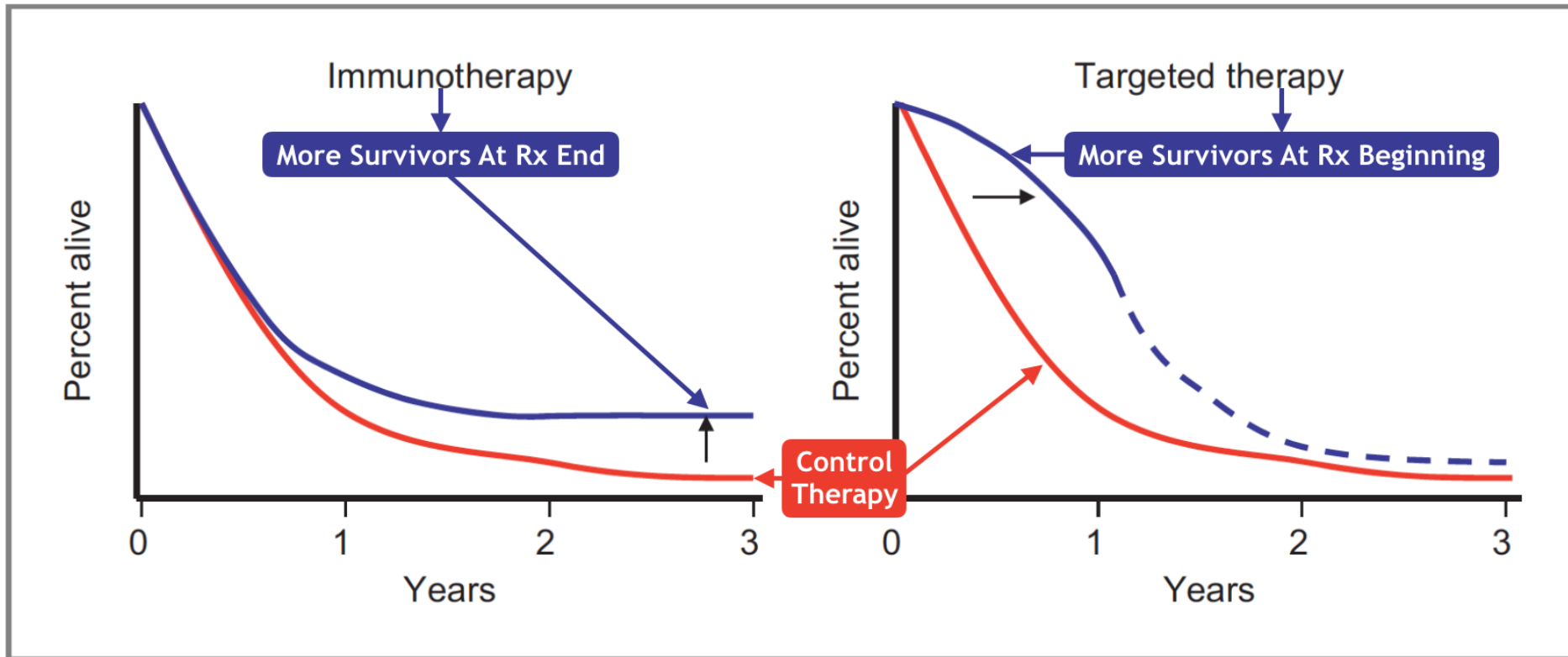


Figure 1. Effects of immunotherapy and targeted therapy on melanoma survival curves. **Immunotherapy**

