

중국 임상데이터만으로는 미국 FDA 면역항암제 승인 어려워

- 최근 Eli Lilly 및 Innovent 면역관문억제제에 대한 FDA의 승인 거부 사례 분석 -

박봉현 책임연구원 · 오기환 센터장
한국바이오협회 바이오경제연구센터

◇ 미국 FDA, 중국에서만 수행된 Eli Lilly PD-1 면역항암제 승인 거부^{1,2,3,4}

- 미국 Eli Lilly는 2022년 3월 24일 중국 Innovent와 공동 개발한 항 PD-1 항체치료제인 신틸리맵(sintilimab) 승인신청에 대해 FDA가 보완요구서한(CRL)을 발급했다고 발표
- 지난달 FDA 종양약물자문위원회(ODAC)는 ORIENT-11*이라고 명명된 신틸리맵 임상 3상 시험이 중국에서만 데이터를 포함하고 있고 단일국가 임상 결과가 이질적인 환경에서 동일하게 유지될 수 있는지 의문을 제기하며 승인에 부정적 의견 제시
 - * 중국인만을 대상으로 전이성 비소세포폐암(NSCLC)의 초기 치료에서 화학요법과 PD-1 억제제인 신틸리맵을 병용한 경우와 화학요법 단독요법만을 비교하였으나 현재 미국에서는 키트루다(Keytruda)가 표준요법으로 사용. 또한, 미국 폐암 환자보다 젊고 남성이 더 많으며 흡연자가 적은 환자 집단으로 구성
- 또한, 대부분의 이전 PD-1 항체 연구가 전체생존기간(OS)을 1차 평가지표로 사용한 반면에 Lilly 및 Innovent는 무진행 생존(PFS)을 사용
- Lilly는 높은 약가인 면역항암제를 약 40% 할인해 신틸리맵을 사용할 계획이라고 제시함으로써 승인을 요청하였으나, FDA는 승인 검토시 약가는 고려대상이 아님을 명확히 함.
 - ※ 지금까지 FDA 승인을 받은 7개의 항PD-(L)1 가격은 각각 연간 약 15만 달러에 달함.
- Lilly와 Innovent는 FDA의 권고에 따라 추가적으로 다국가 임상을 진행할지 여부 등을 검토할 예정임.

◇ 중국 데이터 기반의 약물개발 프로그램 수 증가 추세, 미국 승인 신청시 유의사항^{5,6}

- Lilly의 신틸리맵과 유사한 임상시험을 진행한 최소 25건의 중국산 면역관문억제제 승인신청서가 FDA에 제출될 예정이거나 현재 검토 중이라 이번 거부사례가 큰 주목을 받고 있음. 또한, 중국에서는 2,000건 이상의 면역관문억제제 임상시험이 진행 중
- 최근 Lancet Oncology에 발표된 논평에서 저자들은 중국 데이터에만 기반해 제출되어 사전에 FDA 회의에서 평가변수, 대조군 선택, 시험설계 등의 규제 자문을 구하지 않았다는 점을 지적함.
- FDA 종양학 책임자인 Richard Pazdur 박사는 규제기관이 유연성을 발휘하기 위해서는 '단일 외국 데이터'를 기반으로 승인을 구하기 보다는 확증적 임상시험시 일정 부분 미국인을 포함해 수행해야 한다고 언급. 아울러, 미국-중국간 지정학적 긴장이 계속되고 있는 현 상황에서 나온 이번 중국 임상데이터 논란이 정치적으로 확산되는 것을 경계

◇ 임상 대상, 임상 트렌드, 임상 디자인, FDA 요구사항 명확히 확인해야 미국 진출 성공 가능성 높아져

- 현재 중국 내에서 많은 면역항암제 임상시험이 진행되고 있으나, 중국 내 시판 만이 아닌 미국 진출을 위해서는 미국인을 포함한 다양한 인종이 포함되어야 함. 이번 Lilly 및 Innovent의 FDA 승인 거부사례가 미국 등 선진국 진출을 추진하는 많은 중국기업들에게 큰 경종을 울릴 것으로 예상됨.
- 특정 인종에 발생하는 희귀질환 등의 경우 단일 국가 임상데이터가 승인시 중요한 평가자료가 될 수 있으나 이외의 경우에는 다국가 임상을 염두에 두어야 할 것임.
- 미국이나 유럽 등 선진국에서는 다른 나라에 비해 많은 새로운 치료제가 승인되고 또 표준치료제로 사용되고 있기 때문에 대조약이나 대조군 선정시 유의해야 함. 이번 거부 사례도 이전 표준치료법인 화학요법과 비교하였으나 이미 미국에서는 키트루다가 표준요법으로 사용되고 있었음.
- 1차 평가지표 선정 등에 있어서도 유사 승인 또는 거부사례에 대한 면밀한 검토를 통해 임상시험을 디자인 할 필요가 있음. 또한, 미국 FDA 승인 평가시에는 임상데이터 이외에 가격 등은 고려대상이 아니며 오직 데이터로만 승부해야 한다는 분명한 메시지가 이번 사례를 통해 외부에 전달됨.
- 아울러, 미국 규제기관(FDA)과의 커뮤니케이션이 반드시 필요함. 미국시장 진출을 목표로 한다면 임상 시작 전 또는 임상을 진행하면서 명확하게 FDA 요구사항을 확인하고 협의하면서 글로벌 약물개발 전략을 수립할 필요가 있을 것임.

〈참고자료〉

1. Eli Lilly, Innovent hit with FDA rejection for China-developed lung cancer drug after tough review, FiercePharma, 2022.3.25
2. UPDATED: FDA advisors recommend against approving Eli Lilly's PD-1, casting shadow over future of China-made cancer drugs, Endpointnews, 2022.2.10
3. F.D.A. Panel Rejects Lilly's Cancer Drug Tested Only in China, The NewYork times, 2022.2.10.
4. Thumbs down on Lilly, Innovent China trial for lung cancer drug Tyvyt, says FDA AdComm, Fierce pharma, 2022.2.11
5. Importing Oncology Trials From China, or Other Single Foreign Countries, for Consideration of U.S. Regulatory Approvals, The ASCO Post, 2022.2.11.
6. 'In the long-term interests:' FDA oncology chief defends rejection of Lilly, Innovent cancer drug, FiercePharma, 2022.3.29