

발간등록번호

G00J67-2019-69

# 최종보고서

## 면역관문억제제 사후평가 연구

(면역관문억제제의 효용성 사후 평가를 바탕으로 한  
국내형 예측 바이오마커 분석 및 개발 연구)

건강보험심사평가원  
사단법인 대한항암요법연구회



# 제 출 문

건강보험심사평가원장 귀하

이 보고서를 “면역관문억제제 사후평가 연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2019. 7. 22.

책임연구원 : 강 진 형 (사단법인 대한항암요법연구회/  
가톨릭의대 서울성모병원)  
참여연구원 : 안 형 진 (고려대학교 의과대학)  
박 지 현 (건국대학교병원)



# 목 차

1. 연구의 배경 및 필요성 .....	2
1.1. 연구 배경 .....	2
1.2. 연구의 당위성 및 필요성 .....	4
1.3. 연구의 목적 및 기대효과 .....	7
2. 연구설계 및 자료수집 .....	10
2.1. 연구내용 및 방법 .....	10
3. 결과분석 (최종결과) .....	12
3.1. 환자 등록 결과 및 기본 정보 .....	12
3.2. 면역항암제 치료 내역 .....	30
3.3. 면역항암제의 유효성 평가 .....	32
3.4. 면역항암제의 부작용 평가 .....	36
3.5. 면역항암제의 임상적 효용성에 대한 예측 바이오마커 분석 .....	42
4. 결론 .....	54
4.1. 연구 결과의 요약 .....	54
4.2. 고찰.....	57
4.3. 최종 결론 .....	62
별첨1. 연구개요 .....	64
별첨2. Data management & Quality control 업무 절차.....	66
별첨3. [표 16] 측정제외 및 계획서 위반 사례 .....	68
별첨4. [표 17] 상세 질환명- 전체 대상자 .....	73
별첨5. [표 18] 기타 부작용 상세 내역 (Adverse Event 기타)- 전체대상자.....	78

# 1. 연구의 배경 및 필요성

## 1.1 연구 배경

### 가. 진행성·전이성 비소세포폐암의 국내 현황

2018년 4월에 발표된 국가암등록사업 연례 보고서의 2015년 암등록통계에 따르면 폐암은 부동의 국내 암 사망률 1위를 차지하고 있다. 1993-2000년까지 폐암의 5년 상대 생존율이 10%대에 머물렀던 것과 달리 2016년 12월까지 추적 관찰된 최근 자료에서는 26.7%로 확인되어 약 2배 정도의 생존율 향상이 있었음에도 여전히 국내 암환자의 전체 5년 상대생존율인 70.7%와 비교 시 크게 낮은 수준이며, 특히 원격 전이를 동반한 IV기 폐암의 경우 5년 상대생존율은 6.1%로 매우 불량한 예후를 보인다(2015년 암등록 통계, 한국 중앙암등록자료, 2018). 또한, 폐암생존율의 향상은 선암에서 확인되어 대부분 EGFR 및 ALK로 대변되는 대표적 발암 변이(driver mutation)를 보유한 전이성 선암 환자의 생존율 증진에 의한 것으로 추정되는데(Shin et al., Cancer Res Treat 2017), driver mutation이 부재하는 표적부재(Non-targeted) 진행성·전이성 비소세포폐암 환자군, 특히 편평상피세포암의 경우 지난 20여 년 동안 생존율 향상이 미미한 수준으로 표적(Targeted) 환자군과 비교 시 상대적 박탈감의 고충을 겪어온 것이 사실이다. 폐암 발생률은 국내 암 발생 4위로 예년과 비슷한 수준의 연간 약 24,300명의 폐암 환자가 발생하였으며 조직학적으로는 육종과 소세포폐암을 제외한 18,264명(75.4%)의 환자가 비소세포폐암으로 확인되었다(국가암정보센터 비소세포폐암 질환통계). EGFR, ALK 등의 대표적 발암 변이를 동반하지 않는 전이성 비소세포폐암의 연간 발생수를 개괄적으로 산출시 약 7,800명 가량으로 추정된다(Park et al., Tuberc Respir Dis 2016, Lee et al., J Pathol Transl Med 2016) (그림 1). 특히 폐암은 65세 이상의 남녀전체에서 조발생률 1위를 차지하며 75-79세 연령군에서 그 발생률이 최대치에 이르고 있어 노년 인구 비율이 점진적으로 증가하고 있는 국내 인구 동향을 고려 시 폐암이 초래할 사회경제적 파급력은 더욱 의미가 크다고 볼 수 있다.



[그림 1] 국가암정보센터 및 중앙암등록자료에 기반한  
연간 전이성 비소세포폐암 추정 환자수

## 나. 진행성·전이성 비소세포폐암의 치료 및 면역관문억제제의 임상적 효용성

2018년 현 시점에 진행성·전이성 폐암의 1차 및 2차 치료제로 FDA의 승인을 받은 면역관문억제제는 Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab으로, 면역관문억제제 기반의 다양한 단독 및 병합 임상연구들이 진행 중이다.

EGFR, ALK, ROS-1 등 대표적 발암 변이(driver mutation)가 부재하는 표적 부재 전이성 비소세포폐암 환자들은 표적치료의 혜택에서 배제됨으로써 지난 20여 년 간 백금기반의 병합 항암요법을 표준치료로 받아왔고 9.0~15.0개월의 매우 불량한 중앙 생존기간을 유지해왔다. 하지만, 2016년 면역관문억제제인 pembrolizumab이 백금기반 항암요법에 실패한 표적부재 전이성 비소세포폐암 환자에서 Docetaxel 대비 약 2개월 정도의 유의한 생존기간 연장을 입증하면서 면역항암제가 최초로 전이성 비소세포폐암의 2차 이상에서의 치료제로 승인받게 되었고, 이는 폐암 치료에 있어 면역항암제 시대의 서막을 여는 계기가 되었다(*Herbst et al., Lancet, 2016*). 이후 2차 이상 치료뿐만 아니라 1차 치료제로서도 면역관문억제제 단독 혹은 병합 요법이 다양한 임상연구를 바탕으로 그 효용성을 입증하였는데, 백금기반의 항암제를 포함한 세포독성 항암제와 비교 시 열등하지 않은 반응기간(Time to progression; TTP)과 보다 우수한 반응지속기간(Duration of response; DOR)을 보여주었으며 특히 약 30개월에 육박하는 전체 생존율의 유의미한 장기적 향상을 보여주었다. 현재 까지 전이성 비소세포폐암에서 진행된 면역관문억제제 기반 주요 3상 임상연구들의 임상적 효용성 결과 및 국내의 허가 및 급여 상황은 다음과 같다(*Herbst et al., Lancet 2016; Reck et al., NEJM 2016; Gandhi et al., NEJM 2018; Borghaei et al., NEJM, 2015; Rittmeyer et al., Lancet 2017*) (그림2)

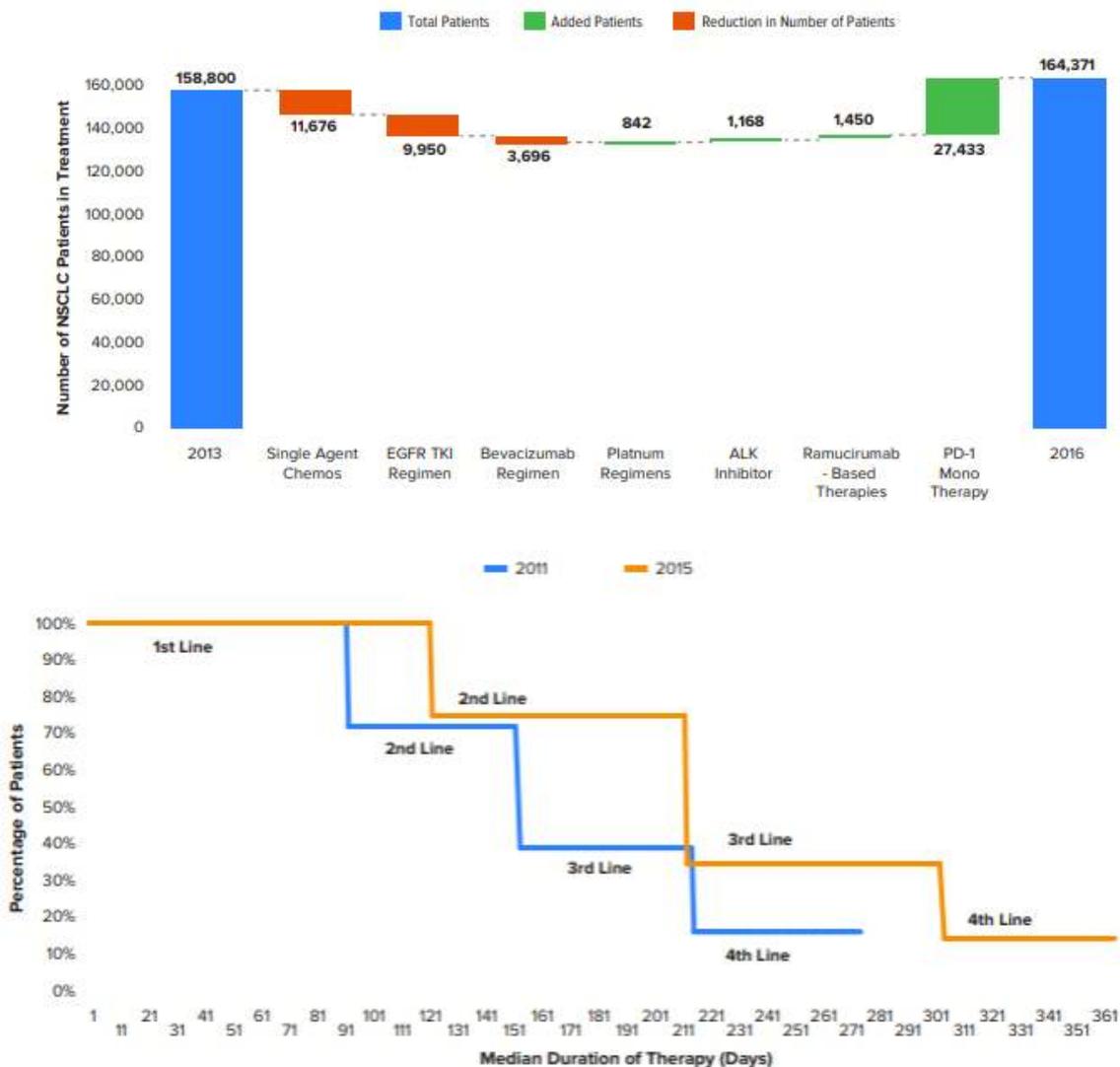
	Trial		Response		PFS		OS		
	setting	PD-L1 (TPS)	ORR, % (*TTR)	mPFS (1YR, %)	HR	mOS (M) (1YR, %)	HR		
Pembrolizumab	KN 010	2L Any histology W/O target PEMB vs DOCE	≥1%	All	18 vs 9 (*9 weeks)	3.9 vs 4.0	0.88 <sup>b</sup>	10.4 vs 8.5 (52 vs 43)	0.71
			≥50% : 보합		30 vs 8 (*9 weeks)	5.0 vs 4.1	0.59	14.9 vs 8.2	0.54
	KN 024	1L Any histology W/O target PEMB vs Platinum-doublet	≥50% : 허가		46 vs 30 (2.1M vs 2.2M)	10.3 vs 6.0 (48 vs 15)	0.5	30 vs 14.2M (70.3 vs 54.8)	0.63
	KN 189	1L Non-Sq. W/O targets PEMB+Pem/Cb or Cis vs Pem/Cb or Cis	Any : 허가 (Cb only)	All	47.6 vs 18.9	8.8 vs 4.9 (34.1 vs 17.3)	0.52	NR vs 11.3 (69.2 vs 49.4)	0.49
Nivolumab	CM 017 057	2L 17: Sq, 57: Non-Sq W/O targets NIVO vs DOCE	Any	CM017 *≥10 보합	20 vs 9	3.5 vs 2.8 (21 vs 6)	0.62	9.2 vs 6.0 (42 vs 24)	0.59
				CM057 *≥10 보합	19 vs 9	2.3 vs 4.2 (19 vs 8)	0.92	12.2 vs 9.4 (51 vs 39)	0.73
Atezolizumab	OAK	2L Any histology Including targets ATEZO vs DOCE	Any	All	14 vs 13	2.8 vs 4.0	0.95	13.8 vs 9.6 (55 vs 40)	0.75
				TC2/3 or IC 2/3 * 보합	61.4 vs 22.9	n/a		15.7 vs 10.3	0.67

[그림 2] 폐암에서의 주요 면역관문억제제 임상연구의 효용성 결과 및 국내 급여·허가 상황

## 1.2. 연구의 당위성 및 필요성

### 가. 진행성·전이성 비소세포폐암의 치료에 있어 장기적 관점의 면역관문억제제의 사회적 경제적 중요성

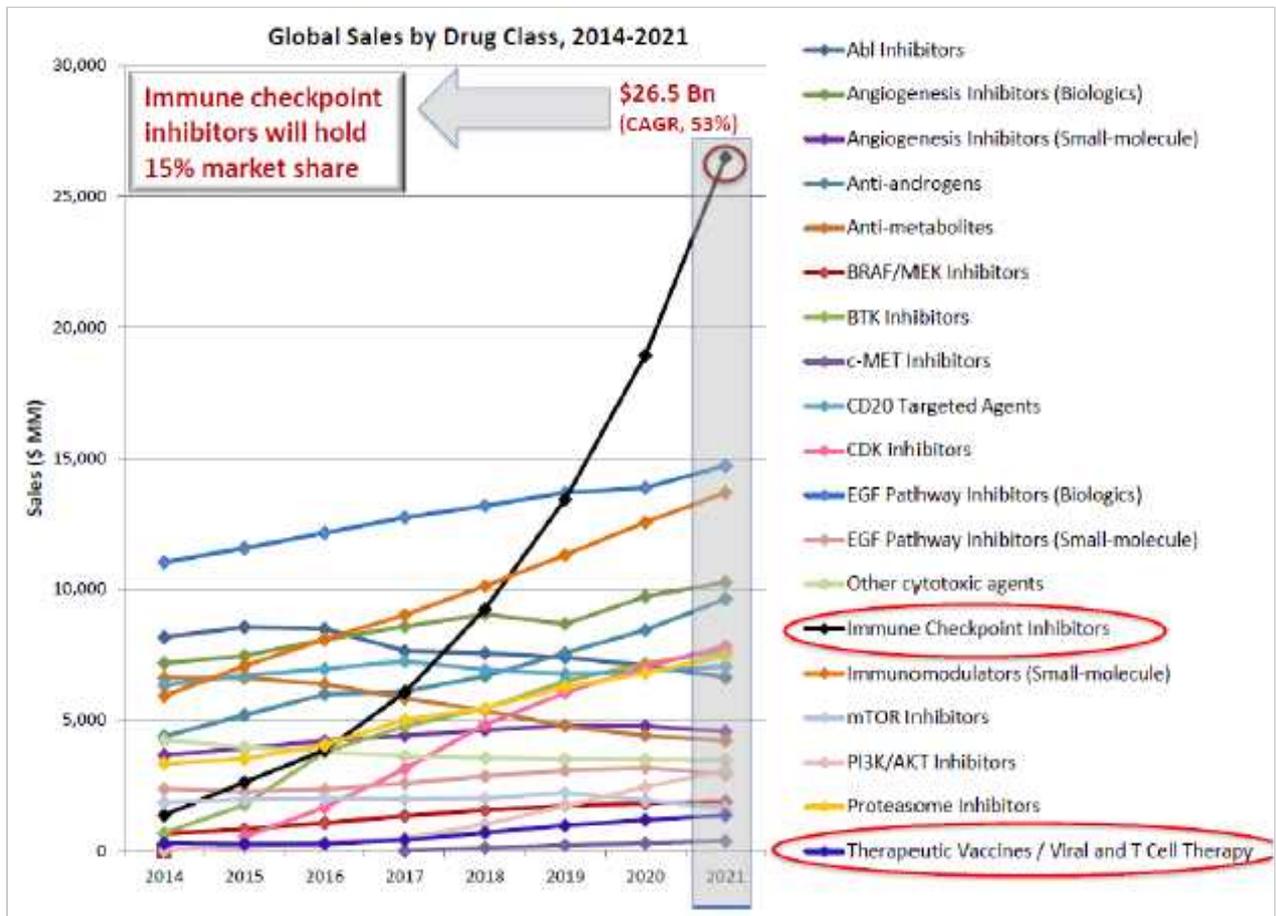
2018년 현재 인구의 암치료를 소요되는 의료비는 전 세계적으로 약 1000억 US dollars(\$100 billion)에 이르는 것으로 추정되며, 나아가 2021년에 이르기까지 연간 6~9% 정도의 증가율을 보일 것으로 예측된다. 이를 주도하는 것은 신약의 우수한 치료 효용성 및 이에 동반되는 장기적 삶의 질 개선으로 미국의 한 통계자료에 따르면 비소세포폐암의 전체 치료기간은 2011년과 비교 시 2015년 유의하게 연장되었으며 2013년과 비교 시 2016년에 치료받은 비소세포폐암 환자의 절대수는 약 10,000명 정도 증가하였는데 이는 면역관문억제제로 치료받은 환자군의 증가에 의한 것으로 추정된다(*Global Oncology Trends 2017. Quintiles IMS Institute*). (그림3)



[그림 3] 비소세포폐암의 치료 발생건수 및 전체 치료유지기간

이러한 맥락에서, 면역관문억제제는 임상효과가 탁월하면서도 독성 측면에서는 상대적으로 유리하며, 일단 유도된 종양반응은 장기적으로 유지된다는 측면에서 명백한 치료적 이득 이면으로 의료비 증가에 대한 우려를 야기한다.

미국의 경우를 일례로 들면 현재 연간 2백만 건의 폐암 신환이 발생하고 있으며 면역관문억제제 치료에 소요되는 1인당 의료비가 연간 150,000 US dollars에 육박하고 있다. 한 보고에 따르면 2023년에 이르러 면역항암제 시장의 규모는 300억 달러를 초과할 예정으로 이는 항암제 시장의 연평균 50% 이상의 성장률을 면역항암제가 차지하게 된다는 의미다(Weintraub, Nature 2017, DR/Decision Resources LLC, 2016)(그림4). 이에 향후 면역관문억제제를 필두로 하는 면역항암제 시대의 보건의료체계 효율성 증진 대책 마련이 촉구되고 있다.



[그림 4] 글로벌 항암제 시장의 성장률 추이

국내 실정도 크게 다르지 않아 EGFR, ALK 변이 폐암 환자를 제외하고 산출된 연간 약 7,800명의 비표적 전이성 비소세포폐암 환자들은 1차 또는 2차 전신치료로서 면역관문억제제 치료의 잠재적 환자군이 되며, 이들의 면역관문억제제 치료제에 대한 잠재적 의존도가 확대된다는 가정 아래 향후 면역관문억제제 치료에 소요될 개인적·국가적 의료비 부담률은 점진적으로 증가할 수밖에 없다. 또한 국내 폐암의

경우 노년인구 집단에서 상대적으로 높은 발생률을 보이고 있어 국내 노년인구 집단의 증가 및 평균 수명의 연장 추세와 더불어 항암제 독성에 상대적으로 취약한 노년층의 특성을 종합적으로 고려한다면 항암제에 비해 상대적으로 독성의 빈도 및 강도가 경미한 면역관문억제제에 대한 국내 폐암 환자의 의존도는 향후 노인 인구를 중심으로 더욱 재고될 가능성이 높다.

따라서, 머지않아 도래할 폐암의 면역항암제 시대에는 개인적·공익적 관점 모두에서 면역관문억제제 치료의 효용성, 즉 비용대비효과 극대화 전략의 마련이 시급하다. 즉, 면역관문억제제 치료를 통해 보다 큰 치료적 이득을 획득할 최적의 환자군을 선별하여 선택적 면역치료를 적용하는 방안으로 이러한 환자 선별과정은 의료자원의 효율적 재분배를 위하여도 반드시 필요하며 궁극적으로는 국가 보건의료비의 효율적 운용이 가능해진다. 이상적인 환자 선별을 위하여 반드시 요구되는 것이 예측 생체표지자(predictive biomarker)의 확립으로, 현재까지 승인된 면역관문억제제의 1차 및 2차 요법에서 가용한 예측 생체표지자로서 PD-L1이 임상에 도입되었고 이외에도 임상연구 결과를 바탕으로 tumor mutational burden, immune-related genes signatures 등이 거론되고는 있으나 현실적으로는 임상적·과학적 측면 모두를 충족시키는 이상적 생체표지자가 아직까지 부재하는 상황이다. 이에 폐암 환자들에 있어 면역관문억제제 치료전략의 효율을 극대화하고, 궁극적으로 면역항암제 기반의 정밀의료체계 확보를 위해서는 예측 생체표지자의 개발 및 활용이 요구되는 바이다. 이렇듯, 국내에서도 1차 및 2차 이상의 전이성 비소세포폐암 치료에서 점진적으로 적응증을 확장하고 있는 면역관문억제제는 폐암 치료에 있어서도 전체 사망률 감소를 통해 창출되는 사회적 이득의 이면으로 치료에 투입되는 비용의 급증에 따르는 국가 의료비 고갈을 야기하는 양면성을 갖는다. 이러한 불가피한 양면성을 효율적, 윤리적으로 해결하기 위해서 전이성 비소세포폐암 환자에서 면역관문억제제 치료 시 비용대비효과(cost-effectiveness) 극대화 방안이 모색되어야 한다.

#### ○ 면역관문억제제로 치료받은 진행성·전이성 비소세포폐암 환자군에 대한 국가적 차원의 통합 레지스트리의 부재

위에서 언급된 바와 같이, 향후 면역항암제의 임상적·보건의료적 비용 대비 효과의 극대화를 위해서는 이상적 생체표지자를 기반으로 한 최적의 환자 선별 전략이 필수적이며 보다 현실적으로는 현재 국내 임상에 도입된 면역관문억제제를 대상으로 한 국내형 예측 모델의 수립이 시급하다. 즉, 국내 폐암 치료의 실제 현장에서는 임상연구의 범주를 벗어나는 다양한 이질적인 임상 상황이 발생할 뿐 아니라 면역관문억제제의 국내 적용 시 국내 폐암 환자군의 특수한 인종적·생물학적·임상적 특성이 종합적으로 고려되어야 하므로 치료제의 효용성 예측이 매우 유동적일 가능성이 높다. 따라서 국내 폐암 환자를 대상으로 면역관문억제제의 최적화된 맞춤

치료 전략의 일환으로서 임상 연구 세팅 이외에도 실제 현장에서 적용되는 면역관문억제제의 실질적 효용성 평가가 반드시 선행되어야 하겠으며 이를 바탕으로 한 국내형 예측 생체표지자 발굴 및 예측 모델의 확립이 장기적으로 요구되는 바이다. 이러한 맥락으로, 2017년 미국에서 National Institute of Health 주관하에 Immuno-Oncology Translation Network(IOTN): Cancer Immunoprevention Research Projects(U01) 사업의 일환으로 면역치료를 시행 받은 환자들의 데이터베이스를 구축하고자하는 움직임이 시작되었으며 일본에서도 면역관문억제제 관련 다양한 임상 주제에 대하여 국내 소규모 후향적 보고들이 발표되고 있으나, 면역관문억제제가 폐암 치료의 임상에 도입 된지 최대 5년 정도의 초기 단계로 국가적 차원의 대규모 레지스트리 구축 현황은 전체적으로 미비한 단계이다.

이를 위해서 대한항암요법연구회(KCSG)가 주관연구기관이 되어 다기관 통합 레지스트리 구축 및 면역관문억제제 사후평가 연구를 진행하고, 전국적으로 분포하는 국내 연구기관과 의료기관에서 수집된 임상병리학적 자료 분석을 토대로 면역관문억제제의 임상효용성 평가 및 국내형 모니터링 예측 모델 수립을 시도하였다. 이 과정을 통해 PD-L1 발현을 포함한 임상적 효능 및 안전성 지표에 대한 예측 생체표지자 개발 및 검증을 통한 이상적 치료 환자군 선별이 가능해지며, 진행성·전이성 비소세포폐암 환자에서 면역관문억제제의 임상적 효용성 극대화와 더불어 국가 의료비 지출의 효율성 역시 재고될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 면역관문억제제 치료 및 모니터링 전략의 최적화를 도모함으로써 폐암뿐만 아니라, 향후 면역관문억제제의 건강보험급여 확대가 불가피한 다양한 암종에 대한 보험급여기준 마련에도 기여할 것이며, 장기적으로 암 치료에서 면역관문억제제 시대에 대응하는 국가적 차원의 의료공익 증진에 기여할 수 있을 것이다.

### 1.3. 연구의 목적 및 기대효과

#### 가. 연구의 목적

- ① 건강보험급여 개시 이후 면역관문억제제로 치료받은 국내 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 국내 다기관의 협력을 통해 통합 레지스트리를 구축한다.
- ② 구축된 레지스트리를 근간으로 백금 기반의 표준 항암 요법에 실패한 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 보험급여가 적용된 2차 이상의 치료제로서 국내 실제임상현장(Real World Data: RWD)에서 면역관문억제제의 유효성 및 안정성을 평가하는 국내 기초 자료가 될 수 있다.
- ③ 면역관문억제제의 효용성에 영향을 주는 임상병리학적 특성을 기반으로 국내형 예후 및 예측 바이오마커를 발굴할 수 있다

④ 궁극적으로, 본 연구과제를 통하여 현재 국내 암 사망률의 고점을 차지하고 있는 진행성·전이성 비소세포폐암 환자에 있어 예측 바이오마커 기반의 최적화된 면역관문억제제 치료전략을 수립할 수 있으며 이를 통하여 면역관문억제제 치료의 장기적 비용대비 효과 극대화 전략을 마련함으로써 급여제도 개선을 통한 국가의료 자원의 효율적 재분배 및 보건의료의 공익 달성을 도모하는데 기여한다.

## 나. 연구의 기대 효과

### ○ 임상적·기초과학적 측면

본 연구를 기반으로 구축된 국내 다기관 레지스트리를 통하여 1차적으로 급여 적용된 면역관문억제제의 국내 임상적 효용성에 대한 포괄적 분석이 가능해지며, 이는 도래가 임박한 면역항암제 시대에 국가적 차원의 선진적 대응으로 평가될 수 있다. 이는 또한, 진행성 전이성 비소세포폐암의 면역관문억제제에 대한 범국가적 연구 코호트 구축의 초석이 될 수 있을 것으로 기대한다.

국내 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 2차이상의 면역관문억제제의 임상적 효용성 분석을 통하여 국내 환자들의 예측 생체표지자를 발굴하고 이를 검증함으로써 국내형 예측 모델을 수립하는 것이 본 사업의 핵심이며 이를 통하여 이상적 환자군 선별 및 최적화된 면역관문억제제 치료 전략이 가능해질 것으로 기대한다.

면역관문억제제의 효용성에 대한 예측 모델을 구축하는 과정에서 국가별 환자군의 특수한 상황 및 특성이 반영된 국내형 모델의 수립 및 이를 뒷받침하는 국가적 차원의 통합 레지스트리 구축이 요구됨에도 불구하고, 이는 아직 전 세계적으로 미비한 단계에 있다. 따라서, 국내 다기관 주도의 후향적 레지스트리 구축 사업을 시행하게 될 경우 이러한 조직적 행보의 선점을 차지하게 되며 이를 바탕으로 다양한 연구 성과를 거두는 파급 효과 또한 달성할 수 있다. 즉, 포괄적 대규모 레지스트리를 활용하여 실제 면역관문억제제의 치료 현장에서 경험하게 되는 임상연구 범위 외에 다양한 임상 쟁점들에 대한 적시의 다각적 분석이 가능해질 것이며, 이는 국가적 차원의 대규모 코호트를 근간으로 한다는 점에서 후향적 연구의 방법론적 한계를 극복하는 동시에 그 연구적 가치를 더욱 높일 것으로 기대한다. 뿐만 아니라, 필요시 중개연구를 시도함으로써 임상연구 뿐 아니라 전임상연구결과에 근간을 둔 기초과학적 쟁점에 대한 포괄적 접근 역시 가능해질 것으로 기대한다. 따라서 본 사업을 통하여 장기적으로 다국적 임상연구 및 R&D 프로젝트에 대한 국내 수주의 측면에서도 긍정적 효과를 발휘할 수 있을 것으로 예상된다.

## ○ 경제·사회적 측면

이번 후향적 연구를 통하여 얻어진 전이성 비소세포폐암 환자 치료시의 면역관문억제제의 임상적 효용성 결과를 바탕으로 특정 면역관문억제제 약제에 대한 보험급여 여부 및 조건, 또한 허가 조항과 관련하여 보다 과학적이고도 경제적인 근거를 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구의 궁극적 목표는 급여 적용 이후 면역관문억제제를 보험급여로 투약 받은 전이성 비소세포폐암 환자의 면역관문억제제 치료시 최적화된 국내형 예측 모델 수립에 있다. 이 과정에서 산출된 면역관문억제제의 효과 및 안정성에 대한 생체표지자의 발굴 및 검증을 통하여 보다 정밀한 치료 환자군 선별이 가능해지며, 이를 통하여 치료의 효용성을 최대화하는 동시에 치료로 인한 손실을 최소화하게 됨으로써 치료제의 비용대비 효과 극대화를 구현하게 된다. 또한, 이를 바탕으로 면역관문억제제의 1차 요법으로서의 단독치료 및 병용투여 시 효율적 치료 전략 및 급여화 정책을 수립할 수 있을 것이다. 즉, 본 사업의 파급 효과는 1차적으로 행정 차원의 보험급여 및 허가 조항에 대한 선별적 접근을 가능하게 할 뿐 아니라, 나아가 폐암 치료에 할애되는 보건의료비의 효율적 재분배를 통하여 국가 의료비 운용의 효율성을 재고할 수 있을 것으로 기대한다. 따라서 본 연구는 장기적으로 면역항암제 시대의 폐암 치료에 당면한 국가 및 정부 차원의 선진적 보건의료 정책 고안에 기여할 수 있게 되며 궁극적으로 암 관련 의료공익 증진에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

또한, 본 연구를 단초로 비단 전이성 비소세포폐암 뿐 아니라 면역관문억제제가 적용되는 다양한 암종에서의 통합 레지스트리 구축이 활성화되는 계기가 될 수 있으며, 이를 통하여 위와 같은 경제·산업적 공익 실현을 모색할 수 있을 것이다.

## 2. 연구설계 및 자료수집

### 2.1. 연구내용 및 방법

#### 가. 연구 설계 (별첨1. 연구개요)

다기관 후향적 연구

#### 나. 연구 대상자

##### ① 선정기준

- 조직학적으로 편평상피세포암으로 확진된 비소세포폐암 환자
- 수술 후 재발되거나 처음부터 진행성 및 전이를 동반한 상태로 진단되어, 고식적 목적의 항암치료를 한 번이라도 받은 환자
- 면역관문억제제 건강보험급여 개시 시점인 2017년 8월 21일부터 2018년 6월 30일까지 연구참여기관에서 면역관문억제제로 치료 받고 건강보험 급여를 청구한 진행성·전이성 비소세포폐암 환자

##### ② 제외기준

- 면역관문억제제 투약 후 추적관찰이 이루어지지 않아(follow-up loss) 항암 효능이나 약물이상반응을 확인하기 어려운 환자

#### 다. 자료 수집 대상

면역관문억제제 급여 이후 2018년 6월까지 청구된 상위 20개 기관

#### 라. 연구 일정

연구 기간: 2018년 12월~2019년 6월

조사 기간: 2017년 8월 21일~2018년 6월 30일

(마지막 추적일: 2019년 1월 10일)

연구 진행 및 자료 수집 일정

구 분	월 별 추 진 일 정							
	12월	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월
레지스트리 연구계획서 개발								
연구자 모집 및 각 기관 IRB 심의								
데이터 수집								
사후 평가 모형 개발								
사후평가 모형을 이용한 평가 수행								
사후평가 결과 활용 방안 마련								
추진도 (%)	10%	20%	40%	60%	70%	80%	90%	100%

#### 마. 연구 추진 경과 및 자료 수집 과정 요약

- ① 2018년 12월 12일, (사)대한항암요법연구회가 연구 용역 입찰자로 최종 선정되어 계약 체결함
- ② 2018년 12월 17일, 건강보험심사평가원 서울사무소 별관에서 착수보고회 진행함
- ③ 면역관문억제제 사후평가를 위해 조사 대상을 면역관문억제제 건강보험급여 개시 이후인 2017년 8월 21일부터 치료받아 2018년 6월 30일까지 보험급여로 심평원에 청구한 진행성·전이성 비소세포폐암 환자수를 검토함 (급여 청구 건수가 가장 많은 상위 20개에 해당하는 의료기관의 환자정보를 연구대상으로 선정)
- ④ 20개 기관의 병원장 추천을 받은 면역관문억제제 처방 경험이 있는 연구자들과 전문가 자문회의(2018년 12월 26일) 및 개별 연락을 통하여 연구의 취지를 설명하고 참여를 독려하였고, 각 기관의 IRB에 연구계획서를 제출, 승인을 득하여 후향적 연구를 개시함(2018년 12월~2019년 1월)
- ⑤ 2018년 12월 ■■■■■■■■병원을 시작으로 NSCLC-OS-KCSG 과제의 IRB 초기심의를 진행함
- ⑥ 외부 임상시험실시지원기관(SMO)을 활용하여 각 기관에 직접 방문, 연구원으로 등록하거나 기관 CRC의 입력을 지원하여 각 기관에서 의무기록을 통해 e-CRF를 입력하는 방식으로 데이터를 수집하였으며(2019년 1월~3월) 2019년 3월 과제 진행 20개 기관의 1차적인 Data collection을 완료함
- ⑦ eCRF의 Query 해결을 위한 과제 진행 기관의 추가방문을 시행하였으며 2019년 4월까지 각 기관의 Query 해결을 완료로 Data collection을 완료함
- ⑧ 데이터 최종 수집 후 검수를 통해 데이터를 정제하고, 완성된 데이터를 이용하여 통계 분석에 착수함(2019년 5월). 통계 분석을 통해 면역관문억제제의 임상적 효용성 및 PD-L1 기반의 생체표지자 등에 대해 고찰함.
- ⑨ 이 중 실제 조사 대상 증례 수: 1,181례(100%)

이외에 외부 임상시험실시지원기관(SMO)의 업무 중 Data management 및 Quality control에 대한 상세 업무는 별첨 자료에 별도로 기재하였다(별첨2).

### 3. 결과분석 (최종결과)

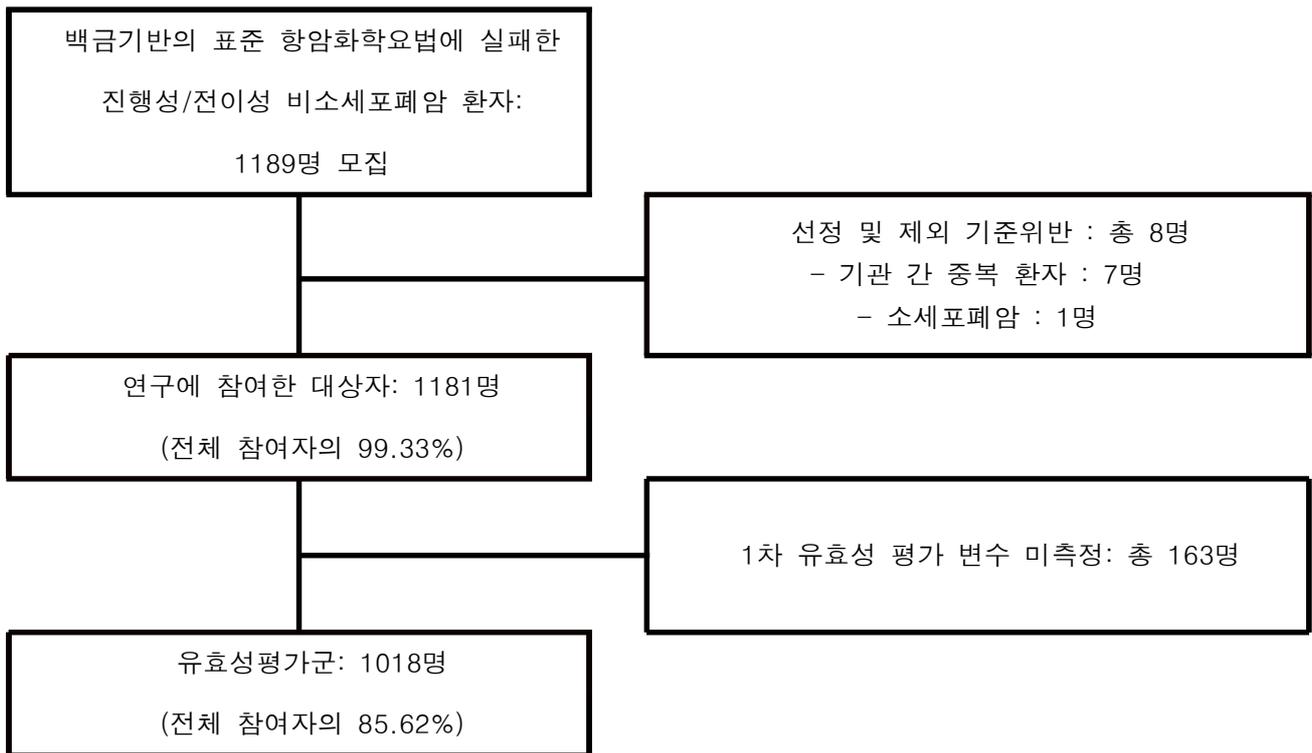
모든 통계분석은 The SAS software version 9.4를 이용하였다. 대상자의 인구학적 정보(질병의 진단 및 치료, 동반질환 및 병용약물 등)에 관해서 연속형 변수에 대해서는 인원수, 평균(표준편차), 중앙값(최솟값, 최댓값)등의 기술통계량을 제시하며 군 간 비교가 필요할 경우 Students's t-test 또는 ANOVA를 실시하였다. 범주형 변수에 대해서는 빈도(백분율)를 제시하며 군 간 비교가 필요 할 경우에는 chi-square test를 사용하였다. 유효성 평가 변수의 특성에 따라 생존 평가가 필요한 경우 Kaplan meier와 Cox proportional hazard 방법을 이용 하였으며 군간 비교가 필요한 경우에는 Logistic regression 방법을 이용한다. 모든 통계분석 결과의 유의성 여부는 양측 유의수준 5% 하에서 판단하였다.

#### 3.1. 환자 등록 결과 및 기본 정보

##### 3.1.1. 등록 결과

##### 가. 대상 환자 등록 결과

백금기반 표준 항암화학요법에 실패한 진행성/전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 다기관 후향적 관찰연구를 통하여 면역관문억제제의 임상적 유효성과 안정성을 평가하였다. 항암 효과에 영향을 주는 임상적 특성을 파악하여 면역관문억제제의 실질적 효용성을 평가하고자 1,189명을 모집하여 본 연구를 수행하였다.



[그림 5] 전체 연구 참여자의 등록현황

이 중 선정 및 제외기준 위반 환자 8명을 제외하고 전체 참여자의 99.33%인 1,181명이 연구 대상으로 모집되었다([그림 5]). 이 중 1차 유효성 평가변수 미측정 163명을 제외한 유효성 평가군은 전체 참여자의 85.62%인 1,018명으로 확인되었다(개별 사유는 [별첨3. 표 16] 참조).

### 나. 기관등록 결과

연구대상자는 20개 요양기관에서 1,181명이 등록되었다. 요양기관 종별에 따른 분석의 필요성이 일부 제기될 수 있겠으나 연구의 대상 기관이 대부분이 상급종합병원이므로 이번 연구에서 해당 내용은 제외하였다.

### 3.1.2. 연구대상자의 기본 인구학적 정보 및 임상병리학적 정보

연구에 참여한 전체대상자의 면역관문억제제 투여 시 인구학적, 임상병리학적 기본 정보는 [표 1-1]에 정리 요약하였다.

Demographic	전체 (N=1181, 100%)	
	N(%) or Mean±SD	Missing Rate
성별		0 (0.00%)
남성	932 (78.92%)	
여성	249 (21.08%)	
연령(만)	66.78 ±9.71	0 (0.00%)
흡연력		(0.00%) 31 (2.62%)
Never smoker	305 (25.83%)	
Ex-smoker	371 (31.41%)	
Current smoker	474 (40.14%)	
흡연량(pack(s)/day)	1.05 ±0.45	482 (40.81%)
흡연기간(year)	35.46 ±12.06	477 (40.39%)
Pack Year	37.49 ±20.37	388 (32.85%)
체중(kg)	62.88 ±10.65	61 (5.17%)
조직학적 아형		36 (3.05%)
Squamous cell ca,	396 (33.53%)	

Adenocarcinoma	701	(59.36%)	
Other	48	(4.06%)	
<hr/>			
생활수행 능력 (ECOG-PS)			47 (3.98%)
0	35	(2.96%)	
1	958	(81.12%)	
2	116	(9.82%)	
3	20	(1.69%)	
4	4	(0.34%)	
5	1	(0.08%)	
<hr/>			
투여 당시의 암병기			1 (0.08%)
Stage IIIA	28	(2.37%)	
Stage IIIB	31	(2.62%)	
Stage IIIC	4	(0.34%)	
Stage IVA	784	(66.38%)	
Stage IVB	333	(28.20%)	
<hr/>			
투여 당시의 질병 상태			2 (0.17%)
처음부터 원격전이로 동반한 상태로 진단	758	(64.18%)	
수술 후 원격전이 발생	144	(12.19%)	
근치적 목적의 RT/CRT 이후 원격전이 발생 Stage IIIA/IIIB로 진단되어 항암화학요법 후 원격전이 발생	141	(11.94%)	
	136	(11.52%)	
<hr/>			
투여 당시 원격전이 병소 유무			8 (0.68%)
유	1143	(96.78%)	
무	30	(2.54%)	
<hr/>			
투여 당시의 원격전이 병소			0 (0.00%)

Lung	410	(34.72%)	
Brain	259	(21.93%)	
Pleural	272	(23.03%)	
Lymph node	518	(43.86%)	
Adrenal	117	(9.91%)	
Bone	364	(30.82%)	
Liver	139	(11.77%)	
Mediastinum	25	(2.12%)	
Leptomeninges	2	(0.17%)	
Other	134	(11.35%)	
<hr/>			
Bio-Marker			0 (0.00%)
PD-L1	1181	(100.00%)	
EGFR mutation	928	(78.58%)	
ALK rearrangement	844	(71.46%)	
ROS-1	22	(1.86%)	
K-RAS	26	(2.20%)	
B-RAF	2	(0.17%)	
RET	1	(0.08%)	
Other	23	(1.95%)	
<hr/>			
PD-L1(SP263)			391 (33.11%)
Mean	48.35	±31.73	
10% ≤	779	(65.96%)	
10% >	11	(0.93%)	
<hr/>			
PD-L1(22C3)			370 (31.33%)

Mean	65.13	±28.50	
50% ≤	655	(55.46%)	
50% >	156	(13.21%)	
<hr/>			
EGFR mutation			253 (21.42%)
Positive	137	(11.60%)	
Negative	791	(66.98%)	
<hr/>			
ALK rearrangement			337 (28.54%)
Positive	36	(3.05%)	
Negative	808	(68.42%)	
<hr/>			
ROS1 rearrangement			1159 (98.14%)
Positive	1	(0.08%)	
Negative	21	(1.78%)	
<hr/>			
KRAS mutation			1155 (97.80%)
Gly12Ala(c.35G>C)	1	(0.08%)	
Missense mutation(c.35G>T, p. Gly)	1	(0.08%)	
No mutation	5	(0.42%)	
codon 12 mutation	1	(0.08%)	
Negative	18	(1.52%)	
<hr/>			
BRAF mutation			1179 (99.83%)
Positive	0	(0.00%)	
Negative	2	(0.16%)	
<hr/>			
RET mutation			1180 (99.92%)
Positive	0	(0.00%)	
Negative	1	(0.08%)	
<hr/>			

Line of Therapy (면역항암제)	0	(0.00%)
1 <sup>st</sup> Line therapy	17	(1.44%)
2 <sup>nd</sup> Line therapy	680	(57.58%)
3 <sup>rd</sup> Line therapy	231	(19.56%)
4 <sup>th</sup> Line therapy	156	(13.21%)
5 <sup>th</sup> Line therapy 이상	97	(8.21%)

[표 1-1] 대상자 정보 및 기본임상정보- 전체 대상자

전체 대상자의 성별은 932명(78.92%)이 남자이었고, 여자는 249명(21.08%)으로 확인되었다. 전체 대상자의 면역항암제 투약 시점의 평균 연령은  $66.78 \pm 9.71$ 세였다. 전체 대상자의 흡연력은 'Never smoker' 305명(25.83%), 'Ex-smoker' 371명(31.41%), 'Current smoker'가 474명(40.14%)으로 약 71.5% 환자에서 현재 혹은 과거 흡연력이 확인되었다. 전체 대상자의 평균 흡연량(packs/day)은  $1.05 \pm 0.45$  packs/day, 평균 흡연기간(year)은  $35.46 \pm 12.06$ 년으로 전체 대상자의 흡연량의 pack year의 평균값은  $37.49 \pm 20.37$ 이었다. 전체대상자의 생활수행능력(ECOG PS)은 '0'이 35명(2.96%), '1'은 958명(81.12%), '2'는 116명(9.82%), '3'은 20명(1.69%), '4'와 '5'는 5명(0.42%), 생활수행능력을 확인할 수 없었던 경우가 47명(3.98%)이었다. 전체 대상자의 암 병기는 'Stage IIIA'가 28명(2.37%), 'Stage IIIB' 31명(2.62%), 'Stage IIIC' 4명(0.34%), 'Stage IVA' 784명(66.38%), 'Stage IVB'가 333명(28.20%), 'Unknown'이 1명이었으며, 원격전이를 동반한 상태로 진단된 경우가 758명(64.18%)으로 가장 많았다. 전체 대상자의 조직학적 아형은 'Squamous cell carcinoma(편평상피세포암)'가 396명(33.53%), 'Adenocarcinoma(선암)' 701명(59.36%), '기타' 48명(4.06%), 'unknown'이 36명(3.05%)이었다. 전체 대상자 중 원격전이를 가진 경우가 1,143명(96.78%)이었고, 원격전이를 동반하지 않은 경우가 30명(2.54%), 'unknown'이 8명(0.68%)으로 확인되었으며, 원격전이 병소로는 'Lymph node' 518명(43.86%), 'Lung' 410명(34.72%)으로 가장 높은 빈도를 보였으며 그 다음으로 'Bone' 364명(30.82%), 'Pleura' 272명(23.03%), 'Brain' 259명(21.93%) 순서였다. 'Leptomeninges(뇌막 전이)'는 0.17%로 전체대상자 중 면역항암제 투여 당시 중추신경계 전이는 22.10%에서 확인되었다.

한편, PD-L1 검사는 전체대상자 모두(100%)에서 이루어졌으며, EGFR과 ALK 변이의 경우 각각 928명(78.58%)과 844명(71.46%)에서 시행되었다. 이외에 ROS-1, KRAS는 각각 22명(1.86%)과 26명(2.20%)에서 검사가 이루어졌으며 이외에도

BRAF, RET, 기타 유전자 돌연변이 검사가 각각 0.17%, 0.08%, 1.95%에서 시행되었다. 전체 대상자에서 항체별 PD-L1 양성률은 SP263, 65.96%(779명), 22C3, 55.46%(655명)였으며, 평균 PD-L1 발현율은 SP263에서  $48.35 \pm 31.73\%$ , 22C3에서  $65.13 \pm 28.50\%$ 였다. EGFR 돌연변이는 137명(11.60%)에서 확인되었으며 ALK 변이는 36명(3.05%)에서 확인되었다. 전체대상자 중 680명(57.58%)이 면역항암제를 2차 치료로 투약 받았으며 3차 치료제로 투약 받은 경우가 231명(19.56%), 4차 치료 및 5차 치료로 투약 받은 경우도 각각 156명(13.21%), 97명(8.21%)으로 조사되었다. 데이터 수집 당시 1차 치료로 투여된 환자가 17명인 것으로 조사되었으나 추후 급여 청구 내역을 확인한 결과 해당 17명 중에는 1차 치료가 아닌 환자가 일부 포함되어있는 것이 확인되었다.

다음은 치료 반응평가가 불가능하였던 163명에 대한 기본임상정보를 [표 2-1]에 정리하였다. 반응평가가 가능하였던 환자군과 비교 시 유의한 차이가 존재하는지 확인하기 위하여 추가 분석을 실시하였으며 표에 기재된 p-value는 반응평가가 가능한 환자군과 비교 검정한 결과이다. 163명의 환자에서 남성은 78.5%, 여성은 21.5%로 반응평가가 가능한 환자군과 유의한 차이가 없었다. 반응평가가 불가능한 환자군의 평균연령은  $68.57 \pm 8.81$ 세로 반응평가가 가능한 환자군의 평균연령은  $66.50 \pm 9.83$ 세에 비하여 유의하게 높았다( $p=0.011$ ). 비흡연자의 비율은 27%였으며 조직학적 아형에서 폐 선암이 약 58.3%로 반응평가가 가능한 환자군과 유사한 분포를 보였다. 단, 면역항암제 투약 당시 생활수행능력이 ECOG PS 2 이상으로 확인된 환자의 비율이 약 29%로 반응평가가 가능한 환자군에서 확인된 약 9%와 비교할 때 유의하게 높았다. 이외에 투약 당시의 병기 및 질병상태는 stage IVA(65.03%)와 처음부터 원격전이를 동반한 상태(68.10%)가 가장 높은 분율을 보여 전체 환자군과 유사한 분포를 보여주었다. 투약 당시의 원격전이 병소에서 가장 높은 빈도를 보인 것은 림프절(46.63%), 그 뒤를 이어 폐(40.49%), 뼈(39.88%) 순서로 확인되었다. 반응평가가 가능한 환자군과 비교 시 lung, brain, bone, liver 전이 빈도가 높게 확인되었으며 특히, liver의 경우 전체 환자군이 11.77%인 것과 비교 시 22.7%로 약 2배 정도 높은 값을 보여주었다. 또한 brain의 경우에도 전체 환자군과 비교 시 약 10% 정도로 높은 비율을 확인하였다. Biomarker의 경우 100%의 환자에서 PD-L1을 확인하였으며, EGFR, ALK 변이는 각각 75.46%, 65.64%로 평가되었다. EGFR 변이 양성은 23명(14.11%)에서 확인되었으며 ALK 변이 양성은 1명(0.61%)에서 확인되었다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 전체 환자군과 비교 시 EGFR의 양성률은 다소 높게 확인되었으며(11.60% vs 14.11%) ALK 양성률은 다소 낮았다(3.05% vs 0.61%). 반응평가가 불가능한 163명의 환자 중 면역항암제를 2차 치료제로 가장 많이 투약 받았으며(54.6%) 3차 이상의 치료제로 투약 받은 경우는 약 42.4%였다. 이는 반응평가가 가능한 환자군(40.7%)과 비교할 때 다소 높은 수치였다.

대상자 정보 및 기본 임상정보	전체 (N=163 , 100%)		Missing Rate	P-value <sup>†</sup>
	N(%) or Mean±SD			
성별			0 (0.00 %)	0.896
남성	128	(78.53 %)		
여성	35	(21.47 %)		
연령(만)	68.57	±8.81	0 (0.00 %)	0.011
흡연력			7 (4.29%)	0.507
Never smoker	44	(26.99 %)		
Ex-smoker	44	(26.99 %)		
Current smoker	68	(41.72 %)		
흡연량(pack(s)/day)	1.01	±0.54	69 (42.33 %)	0.372
흡연기간(year)	38.14	±11.73	70 (42.94 %)	0.021
Pack Year	38.15	±19.93	54 (33.13 %)	0.717
체중(kg)	61.33	±9.98	14 (8.59 %)	0.056
조직학적 아형			5 (3.07 %)	0.229
Squamous cell carcinoma	60	(36.81 %)		
Adenocarcinoma	95	(58.28 %)		
Other	3	(1.84 %)		
생활수행 능력 (ECOG-PS)			14 (8.59 %)	<.0001
0	3	(1.84 %)		
1	98	(60.12 %)		
2	35	(21.47 %)		
3	12	(7.36 %)		
4	1	(0.61 %)		
5	0	(0.00 %)		
투여 당시의 암병기			0 (0.00 %)	0.252

Stage IIIA	0	(0.00 %)	
Stage IIIB	4	(2.45 %)	
Stage IIIC	0	(0.00 %)	
Stage IVA	106	(65.03 %)	
Stage IVB	53	(32.52 %)	
<hr/>			
투여 당시의 질병 상태			0 (0.00 %) 0.705
처음부터 원격전이를 동반한 상태로 진단	111	(68.10 %)	
수술 후 원격전이 발생	19	(11.66 %)	
근저적 목적의 RT/CRT 이후 원격전이 발생	16	(9.82 %)	
처음 Stage IIIA/IIIB로 진단되어 항암화학요법 후 원격전이 발생	17	(10.43 %)	
<hr/>			
진단 시 원격전이 병소 유무			0 (0.00 %) 0.2668
유	161	(98.77 %)	
무	2	(1.23 %)	
<hr/>			
투여 당시의 원격전이 병소			
Lung	66	(40.49 %)	
Brain	49	(30.06 %)	
Pleural	32	(19.63 %)	
Lymph node	76	(46.63 %)	
Adrenal	19	(11.66 %)	
Bone	65	(39.88 %)	
Liver	37	(22.7 %)	
Mediastinum	3	(1.84 %)	
Leptomeninges	0	(0.00 %)	
Other	30	(18.4 %)	
<hr/>			
Bio-Marker			
PD-L1	163	(100 %)	

EGFR Rearrangement	123	(75.46 %)		
ALK rearrangement	107	(65.64 %)		
ROS-1	3	(1.84 %)		
K-RAS	2	(1.23 %)		
B-RAF	1	(0.61 %)		
RET	0	(0.00 %)		
Other	6	(3.68 %)		
<hr/>				
PD-L1(SP263)			53	(32.52 %) 0.641
Mean	46.39	±31.42		
10% ≤	1	(0.61 %)		
10% >	109	(66.87 %)		
<hr/>				
PD-L1(22C3)			55	(33.74 %) 0.467
Mean	64.25	±27.61		
50% ≤	18	(11.04 %)		
50% >	90	(55.21 %)		
<hr/>				
EGFR			40	(24.54 %) 0.186
Positive	23	(14.11 %)		
Negative	100	(61.35 %)		
<hr/>				
ALK			56	(34.36 %) 0.068
Positive	1	(0.61 %)		
Negative	106	(65.03 %)		
<hr/>				
ROS1			160	(98.16 %)
Positive	0	(0.00 %)		
Negative	3	(1.84 %)		
<hr/>				
KRAS			161	(98.77 %)
Gly12Ala(c.35G>C)	0	(0.00 %)		
Missense mutation(c. 35 G>T, p. Gly)	0	(0.00 %)		

No mutation	0	(0.00 %)	
codon 12 mutation	0	(0.00 %)	
Negative	2	(1.23 %)	
<hr/>			
BRAF			162 (99.39 %)
Positive	0	(0.00 %)	
Negative	1	(0.61 %)	
<hr/>			
RET			163 (100 %)
Positive	0	(0.00 %)	
Negative	0	(0.00 %)	
<hr/>			
Line of Therapy(면역항암제)			4 (2.45 %) 0.608
1 <sup>st</sup> Line therapy	0	(0.00 %)	
2 <sup>nd</sup> Line therapy	89	(54.6 %)	
3 <sup>rd</sup> Line therapy	29	(17.79 %)	
4 <sup>th</sup> Line therapy	25	(15.34 %)	
5 <sup>th</sup> Line therapy 이상	16	(9.82 %)	

[표 2-1] 반응평가가 불가능하였던 대상자 정보 및 기본임상정보

### 3.1.3 면역항암제 투여 이전 동반질환 및 복용약물

본 연구에 참여한 대상자의 면역항암제 투여 이전 동반질환에 대한 정보, 면역항암제 투여 이전 복용 약물, 상세 질환명은 [표 3-1]와 [표 3-2] 및 별첨 표에 정리 요약 되어 있다.

동반질환	전체 (N=1181, 100%)	
	N (%)	
동반질환 유무		
유	762	(64.52%)
무	419	(35.48%)

질환명

당뇨	191	(25.07%)
고혈압	274	(35.96%)
결핵	40	(5.25%)
만성간염	22	(2.89%)
자가면역질환	3	(0.39%)
기타	232	(30.45%)
<hr/>		
약물 투약여부		
예	565	(74.15%)
아니오	197	(25.85%)
<hr/>		
진단시기		
폐암 진단 시	706	(92.65%)
폐암 진단 후 면역항암제 투여 이전	56	(7.35%)

**[표 3-1] 면역 항암제 투여 이전 동반 질환- 전체 대상자**

면역항암제 투여 이전 동반질환이 있었던 경우는 762명(64.52%)이었으며, 동반질환별로 당뇨 25.07%(191명), 고혈압 35.96%(274명), 결핵 5.25%(40명), 만성간염 2.89%(22명), 자가면역질환 3명(0.39%), 기타 30.45%(232명)이었다. 면역항암제 투여 당시 74.15%(565명)가 약물을 복용하고 있었고, 폐암 진단당시 92.65%(706명)가 이미 동반질환을 가지고 있었으며, 56명(7.35%)은 폐암진단 이후 면역항암제 투여 사이에 동반질환이 발생하였다.

동반된 질환의 상세 질환명은 상세 내역표에 정리되어[별첨4. 표 17] 있으며 고혈압, 당뇨, 전립선비대증, 결핵 순으로 높은 빈도를 보였다. 동반암을 가진 환자는 66명으로 확인되었다(breast cancer 5, cervical cancer 5, colorectal cancer 10, bladder cancer 7, laryngeal cancer 3, gastric cancer 16, prostate cancer 11, thyroid cancer 9).

전체 대상자의 면역항암제 투여 이전 복용약물에서 ‘약물명 알 수 없음’을 제외하고 전체 1,387건 중 빈도수가 높은 3개의 약물 분류는 심혈관계 약물 517명(37.27%), 소화기계 약물 320명(23.07%), 혈액 및 조혈 관련 약물 146명(10.53%)로 확인되었다. 79명의 환자(5.70%)에서 면역항암제 투약 이전 항생제를 사용한 병력이 있었으며 73명(5.26%)에서 비뇨기계 관련 및 성호르몬 투여 이력이 확인되었다.

복용약물 - ATC Code Level1	전체 (1387건)	
	N (%)	
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	320	(23.07%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	79	(5.70%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	12	(0.87%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS	3	(0.22%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	146	(10.53%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	517	(37.27%)
DERMATOLOGICALS	4	(0.29%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	73	(5.26%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	15	(1.08%)
NERVOUS SYSTEM	78	(5.627%)
RESPIRATORY SYSTEM	93	(6.71%)
SENSORY ORGANS	2	(0.14%)
SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS	42	(3.03%)
VARIOUS	3	(0.22%)

[표 3-2] 면역 항암제 투여 이전 복용약물- 전체대상자

### 3.1.4. 이전 치료 내역

본 연구에 참여한 대상자의 이전 치료내역에 대한 정보는 [표 4-1]에 정리 요약되어 있다.

이전 치료 내역	전체 (N=1880건, 100%)	
	N (%)	
이전치료내역	1880	(100.00%)
수술	245	(13.03%)
동시 항암 방사선 요법(CCRT)	242	(12.87%)

항암치료	1047	(55.69%)
방사선 치료 단독	346	(18.40%)

[표 4-1] 이전 치료내역- 전체 대상자

가. 수술력

본 연구에 참여한 대상자의 수술력에 대한 정보는 [표 5-1]에 정리 요약되어 있으며 전체 대상자의 기초통계량을 요약하였다. 수술 부위로는 폐(lung)가 85.25%로 가장 높은 빈도를 보였고 수술의 목적에 있어서 환자의 83.61%는 근치적 목적의 수술을 시행 받은 것으로 확인되었다. 수술 후 보조치료로서 항암요법만을 시행 받은 환자가 61.07%로 가장 높은 빈도를 보였으며, 항암-방사선 동시요법을 시행 받은 환자가 11%, 방사선요법만을 시행 받은 환자는 7%로 확인되었다.

수술력	전체(N=244, 100%)	
	N (%)	
수술부위		
Lung	208	(85.25%)
Adrenal	2	(0.82%)
Bone	9	(3.69%)
Brain	17	(6.97%)
Kidney	1	(0.41%)
Liver	0	(0.00%)
Soft Tissue	1	(0.41%)
Other	6	(2.46%)
목적		
근치적	204	(83.61%)
고식적	40	(16.39%)
수술 후 보조 치료 방법		
치료 받지 않음	50	(20.49%)

방사선 요법	18	(7.38%)
항암 방사선 요법	27	(11.07%)
항암요법	149	(61.07%)
재발까지의 기간(month)	20.11	± 31.87

[표 5-1] 수술력- 전체 대상자

### 나. 방사선 치료력

본 연구에 참여한 대상자의 방사선 치료력에 대한 정보는 [표 6-1]에 정리 요약되어 있으며 전체 대상자의 기초통계량을 요약하였다. 방사선 치료를 받은 554명의 환자에서 방사선을 시행 받은 부위로 가장 높은 빈도를 보인 곳은 폐(lung)로 47.47%의 빈도를 보이고 있으며, 뇌(23.47%), 뼈(20.58%)가 그 뒤를 이었다. 또한, 60.83% 환자가 경우 고식적 목적의 방사선치료를 받은 것으로 확인되었고, 약 30%의 환자는 근치적 목적의 항암-방사선 동시요법을 시행 받은 것으로 확인되었다. 또한, 57% 환자에서 방사선치료 후 PR(부분 반응)에 도달하였다.

방사선 치료력	전체(N=554, 100%)	
	N (%)	
방사선 부위	554	100%
Lung	263	(47.47%)
Adrenal	0	(0.00%)
Bone	114	(20.58%)
Brain	130	(23.47%)
Breast	1	(0.18%)
Kidney	1	(0.18%)
Liver	1	(0.18%)
Lymph Nodes	19	(3.43%)
Mediastinum	11	(1.99%)
Ovary	0	(0.00%)

Pancreas	1	(0.18%)
Pelvis	4	(0.72%)
Soft Tissue	0	(0.00%)
Other	9	(1.62%)
치료 기간(DAY)	26.85	±31.14
목적	554	100%
근치적 방사선, 항암제 치료	169	(30.51%)
근치적 방사선 치료 단독	45	(8.12%)
수술 전 방사선 치료	3	(0.54%)
고식적 방사선 치료	337	(60.83%)
방사선치료 Best response	173	100.00%
CR	6	(3.47%)
PR	99	(57.23%)
SD	18	(10.40%)
PD	29	(16.76%)
Unknown	21	(12.14%)
재발까지의 기간(MONTH)	8.91	±9.32

[표 6-1] 방사선 치료력 - 전체 대상자

#### 다. 항암화학요법 치료력

##### ① 근치적 목적의 항암화학요법

본 연구에 참여한 대상자에서 근치적 목적의 항암화학요법에 대한 정보는 [표 7-1]에 요약되어 있으며 전체 대상자의 기초통계량을 요약하였다. 약 24% 환자에서 근치적 목적의 항암화학요법이 시행되었으며 시행된 환자의 54.55%는 근치적 목적의 항암-방사선 동시요법의 일환으로 항암화학요법을 시행받았다. 근치적 목적의 항암화학요법이 시행된 환자 중 31.12%가 수술 이후 보조 항암화학요법을 받았으며 수술 전 항암화학

요법을 시행 받은 환자도 14.35%였다. 근치적 목적의 항암화학요법 후 시행된 치료반응평가에서 최고 종양반응을 보인 183명의 환자 중 약 54%가 부분반응에 도달하였다.

근치적 목적의 항암화학요법	전체(N=1181, 100%)	
	N (%)	
근치적 목적의 항암화학요법 여부		
예	286	(24.22%)
아니오	894	(75.70%)
Missing	1	(0.08%)
목적		
Neoadjuvant alone	14	(4.90%)
Definitive CRT	156	(54.55%)
Adjuvant	89	(31.12%)
Neoadjuvant + Adjuvant	14	(4.90%)
Neoadjuvant followed by Definitive CRT	13	(4.55%)
근치적 목적의 항암화학요법 Best Response		
CR	6	(3.28%)
PR	99	(54.10%)
SD	18	(9.84%)
PD	39	(21.31%)
Unknown	21	(11.48%)

[표 7-1] 근치적 목적의 항암화학요법- 전체 대상자

## ② 고식적 목적의 항암화학요법

본 연구에 참여한 대상자의 고식적 항암화학요법에 대한 정보는 [표 8-1]에 정리 요약되어있으며 전체대상자의 기초통계량을 요약하였다. 전체 환자의 총 93%에서 면역항암제 이전 최소 1개 이상의 고식적 목적의 항암화학요법을 시행 받았으며 시행 받은 환자에서 치료 차수와 무관하게 획득한 최고 종양반응(best response)은 부분반응(PR)이 43.57%로 가장 많았으며, 완전반응(CR)은 약 1%에서, 안정질병상태(SD)는 27%

에서 확인되었다. 하지만, 26.80% 환자에서는 고식적 항암화학요법에도 불구하고 1차적 질병 진행을 보인 것으로 확인되었다. 또한, 약 56% 환자에서는 면역항암제 이전 1차 항암화학요법을 시행 받았으며, 21%는 2차, 14%는 3차 항암화학요법을 시행 받은 것으로 확인되었다. 면역항암제 이전 3차 이상의 항암화학요법을 받은 환자의 비율은 약 23%였다. 면역항암제 투여 전 실시한 고식적 항암화학요법에서 부분반응을 획득한 환자는 약 20%, 안정질병상태를 획득한 환자는 약 22%였으며, 약 54%는 면역항암제 투여 직전의 항암화학요법 치료에도 불구하고 질병 진행을 경험하였다.

고식적 목적의 항암화학요법	전체(N=1181, 100%)	
	N (%)	
고식적 목적의 항암화학요법 여부	1181	100.00%
예	1097	(92.89%)
아니오	83	(7.03%)
Missing	1	(0.08%)
고식적 목적의 항암화학요법 Best Response	1097	100.00%
CR	10	(0.91%)
PR	478	(43.57%)
SD	296	(26.98%)
PD	294	(26.80%)
Unknown	19	(1.73%)
총 치료 차수	1.82	±1.21
고식적 목적의 항암화학요법	전체(N=1097, 100%)	
	N (%)	

Line of Therapy

1 <sup>st</sup> Line	612	(55.79%)
2 <sup>nd</sup> Line	231	(21.06%)
3 <sup>rd</sup> Line	156	(14.22%)
4 <sup>th</sup> Line	58	(5.29%)

5 <sup>th</sup> Line	26	(2.37%)
6 <sup>th</sup> Line 이상	14	(1.28%)
Total Cycle No	1.82	±1.21
투여 기간(Day)	116.55	±120.21
면역항암제 직전 고식적 항암화학요법의 Best Response	992	(100.00%)
CR	2	(0.20%)
PR	200	(20.16%)
SD	222	(22.38%)
PD	536	(54.03%)
Unknown	32	(3.23%)

[표 8-1] 고식적 목적의 항암화학요법- 전체 대상자

### 3.2. 면역항암제 치료 내역

전체 대상자의 면역항암제 치료내역은 [표 9-1]에 정리 요약되어있다.

면역항암제 치료 내역	전체 (N=1181, 100%)	
	N(%) or Mean±SD	
치료단계		
1 <sup>st</sup> Line therapy	17	(1.44%)
2 <sup>nd</sup> Line therapy	680	(57.58%)
3 <sup>rd</sup> Line therapy	231	(19.56%)
4 <sup>th</sup> Line therapy	156	(13.21%)
5 <sup>th</sup> Line therapy 이상	97	(8.21%)
투약된 총 횟수	9.17	±9.21
면역항암제에 대한 독성		
None	602	(50.97%)
Yes	573	(48.52%)

Unknown	6	(0.51%)
투약 기간(Day)	94.37	±114.89
투약의 지속성 유무		
용량 변경없이 유지	244	(20.66%)
용량 변경	10	(0.85%)
Disease progression	1	(10.00%)
Toxicity	4	(40.00%)
Other	5	(50.00%)
중단	927	(78.49%)
Completion	7	(0.76%)
Disease progression	709	(76.48%)
Toxicity	98	(10.57%)
Subject refuse	17	(1.83%)
Lost to F/U	78	(8.41%)
Other	18	(1.94%)

[표 9-1] 면역항암제 치료내역 - 전체 대상자

앞서 언급하였던 대부분의 환자는 면역항암제를 2차 치료(680명, 57.58%) 혹은 3차 치료(231명, 19.56%)로 투약 받았으며, 3차 이상의 치료제로 투약 받은 환자의 비율은 40.98%였다. 전체대상자의 투약된 총 횟수의 평균값은  $9.17 \pm 9.21$ 회였다. 투약 받은 환자 중 9명(0.76%)은 완전반응(CR)에 도달하였으며, 333명(28.20%)은 부분반응(PR)을 310명(26.25%)은 안정질병상태(SD)를 유지하였으나 질병진행(PD)도 366명(30.99%)에서 관찰되었다. 그 외 평가자료 등의 부재로 반응을 평가할 수 없었던 환자가 163명(13.80%)이었다.

면역항암제에 대한 독성은 573명(48.52%)에서 확인되었으며, 용량변경 없이 투약이 유지된 경우가 244명(20.66%), 용량변경이 필요했던 경우가 10명(0.85%) 이었다. 투약기간 평균값은  $94.37 \pm 114.89$ 일로 확인되었으며 전체대상자 중 927명(78.49%) 환자는 면역항암제 치료를 중단하였는데 중단한 927명 중 질병 진행이 709명(76.48%)로 가장 많았으며 98명(10.57%)에서는 약물 독성으로 인하여 치료를 중단하였다.

### 3.3. 면역항암제의 유효성 평가

#### 3.3.1. 전체 환자군의 유효성 평가 변수 요약

본 연구에 참여한 대상자의 면역항암제 치료의 유효성 평가에 대한 정보는 [표 10-1]에 정리 요약되어있으며 전체대상자의 기초통계량을 요약하였다.

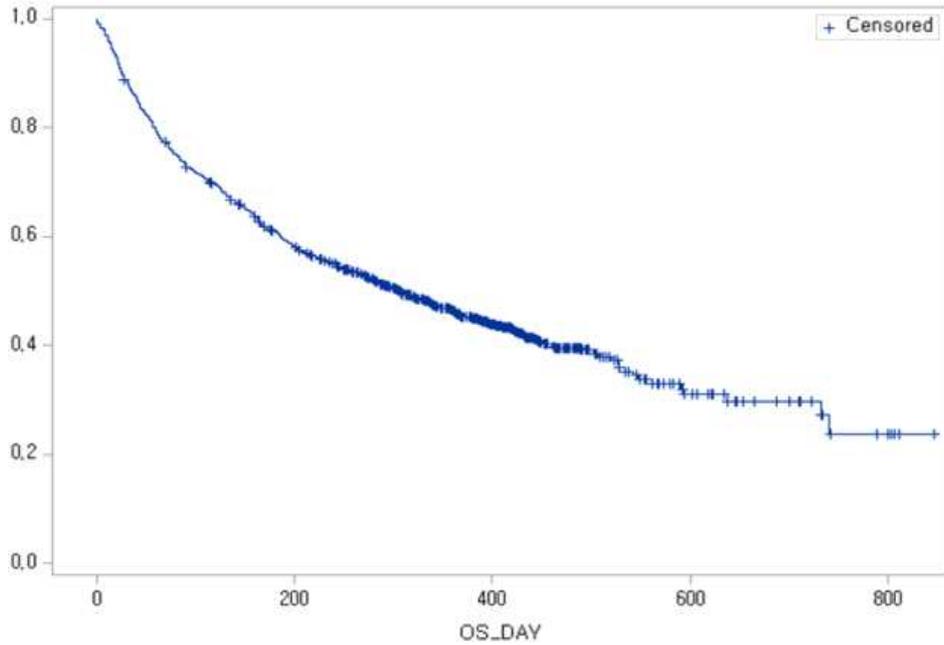
1,2차 유효성 평가 변수	전체		
		N(%) or Median Survival Time(Min,Max)* or Survival Prob	95% CI
<b>ORR</b> <b>(N=1018)</b>	Ratio	342(33.60%)	(30.69%, 36.50%)
<b>DCR</b> <b>(N=1018)</b>	Ratio	652(64.05%)	(61.11%, 66.99%)
<b>TTR</b> <b>(N=1005)</b>	Month	2.3(0,26.03)	(2.10,2.53)
	Day	69 (0,781)	(63.00, 76.00)
<b>OS</b> <b>(N=1178)</b>	Month	10.23 (0,28)	(9.07, 11.57)
	Day	307(0,847)	(272, 347)
	1Y OS	46.57%	(43.61%,49.48%)
<b>PFS</b> <b>(N=1178)</b>	Month	5.13 (0,27)	(4.27,6.23)
	Day	154 (0,811)	(128, 187)
	6M PFS	47.53%	(44.53%,50.47%)

\* Median survival time/survival probability and its 95% confidence interval is estimated by a Kaplan-Meier method.

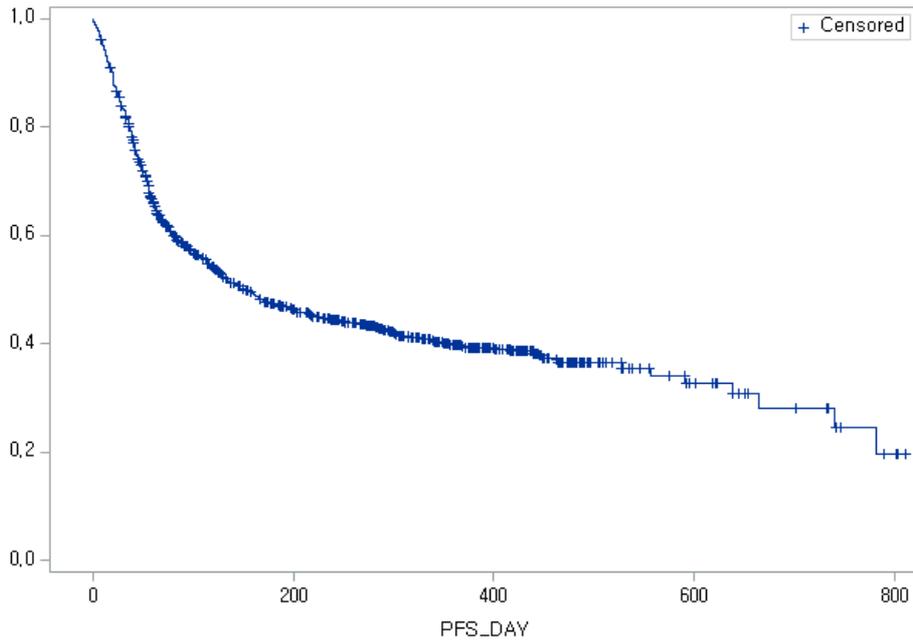
[표 10-1] 유효성 평가변수 결과 요약- 전체대상자

전체대상자에서 면역항암제 치료에 대한 1차 유효성 평가변수는 객관적반응률(ORR: objective response rate)이었으며 ORR 평가가 가능하였던 1,018명을 대상으로 분석한 결과 33.6%(342명)(95% CI: 30.76%~36.56%)로 확인되었다. 전체 객관적반응률에 추가하여 2차 유효성 평가변수로 질병조절률, 전체생존기간, 무질병진행생존기간, 반응까지의 기간, 반응유지기간을 분석하였다. 객관적반응률에 안정질병상태의 환자를 합산한 개념인 질병조절률(DCR: disease control rate)은 총 64.05%(652명/1018명)(95% CI: 61.05%~66.94%)로 확인되었다. 최초 반응을 획득하기까지의 기간을 의미하는 TTR(Time to response)은 2.3개월이었으며 생존분석이 가능하였던 환자를 대상

으로 산출된 전체생존기간(OS: Overall survival)의 추정된 중앙 생존값은 10.23개월 (307일)이고 1년 전체생존율은 46.57%였다. 무질병진행기간(PFS: progression-free survival)의 추정 중앙값은 5.13개월(154일)이었으며 6개월 무질병진행률은 47.53%였다[그림 6-1, 6-2]. 참고로 반응 평가가 불가능했던 대상을 모두 포함하면(전체 1,181명 기준) ORR은 28.96%이다.



[그림 6-1] 전체생존 분석- 전체 대상자



[그림 6-2] 무질병진행생존 분석- 전체 대상자

### 3.3.2 객관적 반응 획득 여부에 따른 면역항암제 치료의 유효성 분석

면역항암제로 치료받은 이후 반응평가가 가능하였던 환자를 대상으로 획득된 객관적 반응에 따르는 치료 관련 유효성 지표를 비교 분석하였고 결과는 [표 10-2] [표 10-3] [표 10-4]에 요약되어있다. 완전반응 또는 부분반응을 획득하여 객관적 반응을 보인 환자군과 안정적 질병상태 혹은 질병진행을 보인 환자군을 비교할 때 면역항암제의 치료기간은 유의하게 객관적 반응률을 획득한 군에서 연장되었다( $p < 0.001$ ). 객관적 반응률을 획득한 환자군에서는 약 220일의 치료기간을, 안정적질병상태를 보인 환자군의 경우 152일의 치료기간을 보인 것과 달리 첫 번째 반응 평가에서 질병진행을 보인 환자군의 경우 약 36일의 매우 짧은 치료기간을 보여주었다. 또한, 이는 면역항암제의 치료 횟수와도 유사한 결과를 보여주었는데 객관적 반응률을 획득한 환자군의 경우 평균 17.5주기, 안정적질병상태를 획득한 환자군 11.4 주기, 이와는 대조적으로 질병진행을 보인 환자군의 경우 2.92주기의 면역항암제를 투약 받은 것으로 확인되었고 이러한 차이는 통계적으로도 매우 유의하였다( $p < 0.001$ ). 무질병진행생존기간에서도 유의한 차이는 지속되었으며 객관적 반응률을 획득한 환자의 경우 평균 335일, 안정적 질병상태를 획득한 환자 평균 222일, 질병 진행을 보인 환자군에서는 52일의 매우 짧은 무질병진행생존기간을 보여주었다( $p < 0.001$ ). 단, 이번 유효성 분석에서는 완전반응 또는 부분반응을 보인 객관적 반응을 획득한 환자군에서도 평균 치료기간은 각각 약 7개월과 5개월로 1년 미만의 기간을 보여주었다.

전체 (N=770)						
Variable	Group	N	Mean	SD	P-value†	
Duration of treatment (DAY)	Group	CR+PR	167	219.55 <sup>a</sup>	128.38	<.0001
	SD		240	152.05 <sup>b</sup>	118.11	
	PD		363	35.88 <sup>c</sup>	29.89	

† P-value is calculated from ANOVA F-test for overall comparison.

a,b,c: The same letters indicate no statistical significance at the level of significance of 0.05 by Duncan's multiple comparison.

[표 10-2] 객관적 반응률에 따르는 면역항암제의 치료 기간- 전체대상자(결측제외)

전체 (N=1018)						
Variable	Group	N	Mean	SD	P-value†	
No. of cycle	Group	CR+PR	342	17.5 <sup>a</sup>	9.45	<.0001
	SD		310	11.39 <sup>b</sup>	7.95	
	PD		366	2.92 <sup>c</sup>	1.64	

† P-value is calculated from ANOVA F-test for overall comparison.

a,b,c: The same letters indicate no statistical significance at the level of significance of 0.05 by Duncan's multiple comparison.

[표 10-3] 객관적 반응률에 따르는 면역항암제의 치료 횟수- 전체대상자(결측제외)

전체 (N=1018)						
Variable	Group	N	Mean	SD	P-value†	
PFS (DAY)	Group	CR+PR	366	334.97 <sup>a</sup>	151.32	<.0001
		SD	310	221.71 <sup>b</sup>	143.40	
		PD	342	52.05 <sup>c</sup>	63.84	

† P-value is calculated from ANOVA F-test for overall comparison.

a,b,c: The same letters indicate no statistical significance at the level of significance of 0.05 by Duncan's multiple comparison.

[표 10-4] 객관적 반응률에 따르는 면역항암제의 무질병진행생존- 전체대상자(결측제외)

### 3.3.3. 생존 평가 및 사망원인

본 연구에 참여한 전체대상자의 생존과 관계된 변수의 기술통계는 [표 11-1]에 제시하였다. 전체 대상자에서 생존여부는 '생존'이 513명(43.44%), '사망'이 665명(56.31%), 'Unknown'은 3명(0.25%)으로 총 1,178명에서 분석이 가능하였다. 전체 대상자에서 평균 추적기간은 295±170일이었으며, 중앙값은 315일(범주, 0-847일)로 약 10개월 정도였다. 전체 대상자에서 사망원인은 '질병진행'이 42.86%, '치료에 의한 독성'이 0.9%, '기타' 1.5%였다.

예후평가	전체 (N=1181)	
	N(%) or Mean±SD or Median(range)	
		Missing Rate
생존여부		3 (0.25%)
생존	513 (43.44%)	
사망	665 (56.31%)	
추적 기간(Day) - median	315	847
추적 기간(Day) - mean	295.46	±169.91
사망원인 (N=665)		364 (54.74%)
질병진행	285 (42.86%)	

치료의독성	6	(0.90%)
기타	10	(1.50%)

[표 11-1] 생존 평가 - 전체대상자

사망원인 기타에 대한 정보는 [표 11-2]에 제시되어있으며 전체 10건 중 pneumonia가 3명(30%)으로 확인되었다.

사망원인 기타	전체 (10건)	
	N	(%)
Cerebral hemorrhage	1	(10%)
Cerebral infarction related to lung cancer	1	(10%)
Heart failure	1	(10%)
Hospital Acquired Pneumonia	1	(10%)
Pneumonia	3	(30%)
Sepsis	1	(10%)
Suicide	1	(10%)
Multiple cerebral embolic infarction	1	(10%)

[표 11-2] 사망원인 기타 - 대상자 전체

### 3.4. 면역항암제의 부작용 평가

본 연구에 참여한 대상자의 부작용 평가에 대한 정보는 [표 12-1], [표 12-2], [표 12-3], [표 12-4]에 정리 요약되어있다.

전체 대상자의 부작용 평가에서 부작용이 발생한 573건 중에서 'irAE'는 152건 (26.53%), 'irAE를 제외한 AE'는 329건(57.42%), 'AE와 irAE'가 함께 발생한 경우는 92건(16.05%)이었다.

부작용 평가 - 전체 대상자	전체 (573건, 100%)	
	N	(%)
AE TYPE		
irAE	152	(26.53%)
irAE를 제외한 AE	329	(57.42%)
AE+irAE	92	(16.05%)

[표 12-1] 부작용 평가(AE TYPE)- 전체 대상자

전체 대상자의 부작용(Adverse Event) 평가 결과 573건 가운데 ‘피부발진’은 52건(9.08%)이고, ‘소양증’ 32건(5.58%), ‘습진’ 1건(0.17%), ‘건선’ 1건(0.17%), ‘기타 피부질환’은 16건(2.79%)으로 피부 관련 부작용이 높은 빈도로 보고되었다. ‘간질성 폐렴’은 34건(5.93%), ‘갑상선기능저하증’ 26건(4.54%), ‘설사’는 20건(3.49%)으로 비교적 높은 빈도로 관찰되었다. NCI-CTC 독성기준에 따른 약물부작용 정도는 1, 2 등급 460건으로 전체 독성의 573건 중 80.28%였으며, 3, 4등급 중증 약물부작용은 106건으로 전체 독성의 18.50%를 차지하였다. 5등급 사망도 7건으로 전체 독성의 1.22%로 확인되었다.

irAE는 전체 보고된 부작용 573건 가운데 244건(42.58%)에서 확인되었으며, 위에 언급된 ‘간질성폐렴’은 34건(5.93%), ‘갑상선기능저하증’ 26건(4.54%), 이외에도 ‘폐양성대장염’ 2건(0.35%), ‘간염 및 간기능장애’ 11건(1.92%), ‘췌장염’ 1건(0.17%), ‘갑상선기능항진증’ 2건(0.35%), ‘제1형 당뇨병’ 1건(0.17%), ‘부신피질기능저하’ 1건(0.17%)으로 확인되었으며 ‘뇌하수체기능부전’은 보고되지 않았다. 이들 중 추적관찰만으로 부작용이 소실된 경우가 158건(27.57%), 스테로이드 투여가 필요했던 경우 116건(20.24%), 스테로이드 외 약물치료가 필요했던 경우 275건(47.99%)이었다. 면역항암제의 지속적인 투여가 가능했던 경우가 367건(31.08%), 정상으로 회복되어 면역항암제가 다시 투여된 경우가 26건(2.20%), 정상으로 회복되었으나 면역항암제가 영구적으로 중단된 경우가 43건(3.64%), 정상 회복되지 않은 상태에서 재 투여된 경우가 3건(0.25%), 정상으로 회복되지 않았으며 면역항암제를 영구 중단한 경우 96건(16.75%)이었다. 전체 대상자의 부작용 평가(인과관계)에서 573건 중 ‘명확히 관련이 있음’은 32건(5.58%), ‘관련이 있다고 생각됨’은 86건(15.01%), ‘관련이 있을 가능성이 있음’은 177건(30.89%), ‘관련이 없다고 생각됨’은 189건(32.98%), ‘명확히 관련 없음’은 65건(11.34%), ‘Unknown’은 24건(4.19%)이었다.

부작용 평가 - 전체 대상자	전체 (573건, 100%)	
	N	(%)
Adverse Event		
피부 발진	52	(9.08%)
소양증	32	(5.58%)
습진	1	(0.17%)
백반증	0	(0.00%)
건선	1	(0.17%)
기타 피부 질환	16	(2.79%)

간질성폐렴	34	(5.93%)
설사	20	(3.49%)
궤양성대장염	2	(0.35%)
크론병	0	(0.00%)
간염	3	(0.52%)
간기능장애	8	(1.40%)
경화성담관염	0	(0.00%)
췌장염	1	(0.17%)
갑상선기능항진증	2	(0.35%)
갑상선기능저하증	26	(4.54%)
제1형 당뇨병	1	(0.17%)
뇌하수체기능부전	0	(0.00%)
부신피질기능저하	1	(0.17%)
Other	373	(65.10%)

#### 처치

추적관찰	158	(27.57%)
스테로이드 치료	116	(20.24%)
스테로이드 외 약물 치료	275	(47.99%)
기타	18	(3.14%)
Unknown	6	(1.05%)

#### 결과

면역항암제 지속투약	367	(64.05%)
정상상태로 회복되어 면역항암제 재투약	26	(4.54%)
정상상태로 회복되었으나 면역항암제 영구 중단	43	(7.50%)

정상으로 회복되지 않은 상태에서 면역항암제 재투약	3	(0.52%)
정상으로 회복되지 않았으며 면역항암제 영구중단	96	(16.75%)
NA/Unknown	38	(6.63%)
<b>인과관계</b>		
명확히 관련이 있음	32	(5.58%)
관련이 있다고 생각됨	86	(15.01%)
관련이 있을 가능성 있음	177	(30.89%)
관련 없다고 생각됨	189	(32.98%)
명확히 관련 없음	65	(11.34%)
Unknown	24	(4.19%)
<b>심각성</b>		
G1-Mild	212	(37.00%)
G2-Moderate	248	(43.28%)
G3-Severe	96	(16.76%)
G4-Life threatening consequence	10	(1.75%)
G5-Death	7	(1.22%)

[표 12-2] 부작용 상세 내역- 전체

부작용 평가 - AE, Grade3이상	전체(113건)	
	N (%)	
<b>Adverse Event</b>		
피부 발진	4	(3.54%)
소양증	0	(0.00%)
습진	0	(0.00%)

백반증	0	(0.00%)
건선	0	(0.00%)
기타 피부 질환	1	(0.88%)
간질성폐렴	17	(15.04%)
설사	1	(0.88%)
궤양성대장염	1	(0.88%)
크론병	0	(0.00%)
간염	0	(0.00%)
간기능장애	1	(0.88%)
경화성담관염	0	(0.00%)
췌장염	0	(0.00%)
갑상선기능항진증	0	(0.00%)
갑상선기능저하증	0	(0.00%)
제1형 당뇨병	0	(0.00%)
뇌하수체기능부전	0	(0.00%)
부신피질기능저하	0	(0.00%)
Other	88	(77.88%)

[표 12-3] Gr3 이상의 부작용 상세 내역- 전체

표 [12-3]에는 전체부작용 중 NCI-CTCAE에 근거한 3등급 이상의 중증 독성에 대한 내용이 요약 기술되어있다. 전체 대상자에서 확인된 113건의 중증도 독성 중 가장 높은 빈도를 보인 것은 간질성폐렴(17건, 15.04%)이었으며 피부 발진(4건, 3.54%)이 그 뒤를 이었다.

부작용 평가 - irAE, Grade3이상	전체 (36건)	
	N (%)	
Adverse Event		
피부 발진	4	(11.11%)

소양증	0	(0.00%)
습진	0	(0.00%)
백반증	0	(0.00%)
건선	0	(0.00%)
기타 피부 질환	1	(2.78%)
간질성폐렴	16	(44.44%)
설사	1	(2.78%)
궤양성대장염	1	(2.78%)
크론병	0	(0.00%)
간염	0	(0.00%)
간기능장애	1	(2.78%)
경화성담관염	0	(0.00%)
췌장염	0	(0.00%)
갑상선기능항진증	0	(0.00%)
갑상선기능저하증	0	(0.00%)
제1형 당뇨병	0	(0.00%)
뇌하수체기능부전	0	(0.00%)
부신피질기능저하	0	(0.00%)
Other	12	(33.33%)

[표 12-4] Gr3 이상의 irAE 상세 내역- 전체대상자

표 [12-4]에는 irAE 중 NCI-CTCAE에 근거한 3등급 이상의 중증 독성에 대한 내용이 요약 기술되어 있다. 전체대상자에서 확인된 36건의 중증도 독성 중 가장 높은 빈도를 보인 것은 간질성폐렴(16건, 44.44%)이었으며 피부 발진(4건, 11.11%)이 그 뒤를 이었다. 전체대상자의 부작용 평가 573건 가운데 기타 독성('Other')은 373건 (65.10%)이 관찰되었으며 기타 독성 373건 중 asthenia는 21건(5.65%)이고, other

pneumonia 23건(6.17%), dyspnea 19건(5.09%), anorexia 16건(4.29%). Fatigue 13건(3.49%)으로 보고되었다(별첨 5. [표 18]).

### 3.5. 면역항암제의 임상적 효용성에 대한 예측 바이오마커 분석

앞서 본 연구에 참여한 대상자를 대상으로 면역항암제의 유효성 및 부작용 평가를 통하여 임상적 효용성에 대한 평가를 시행하였다. 이를 바탕으로 나아가 면역항암제로 치료받는 국내 진행성·전이성 비소세포폐암 환자의 임상적 효용성 예측을 위하여 대표적인 임상병리학적 특성을 이용하여 예측 바이오마커 발굴을 위한 단변수(univariable)과 다변수(multivariable) 분석을 진행하였다. 단, 연구에 참여한 20개의 요양기관이 대부분 폐암 치료의 전문성을 확보한 상급종합병원으로 유효성 변수의 기관 종별 분석은 무의미하다고 판단해 본 분석에 별도로 포함하지 않았다.

#### 3.5.1. 유효성 평가변수의 예측 바이오마커

##### 가. 객관적 반응에 대한 예측 인자 발굴을 위한 단변수 및 다변수 분석

연구에 참여한 대상자 중 객관적 반응을 산출이 가능하였던 총 1,018명을 대상으로 객관적 반응이 유도된 군과 유도되지 않은 군 사이의 임상병리학적 정보를 비교하는 단변수 및 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며 해당 결과는 [표 13-1]에 전체대상자의 분석결과가 정리 요약되었다.

ORR		전체(N=1018, 100%)			
Variable		Univariable Odds Ratio(95% CI)	P	Multivariable Odds Ratio(95% CI)	P
Age Group	65-	Ref	-		
	65+	1.048(0.805,1.365)	0.728		
ECOG PS	0,1	Ref	-		
	2,3	1.682(0.769,3.680)	0.193		
Historic subtype	Other	Ref	-		
	Squamous cell Ca	0.832(0.628,1.102)	0.200		
Stage	3	Ref	-		
	4	0.721(0.422,1.233)	0.233		
Lines of Tx	1,2	Ref	-		
	3,4,5	0.977(0.708,1.348)	0.886		
SP263 10%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.791(0.603,1.038)	0.091		
22C3 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.362(1.046,1.774)	0.022	1.113(0.583,2.124)	0.746
Smoking	never	Ref	-		
	ex+current	1.539(1.124,2.106)	0.007	1.556(0.846,2.862)	0.155
EGFR	Negative	Ref	-		
	Positive	0.650(0.417,1.015)	0.058		
ALK	Negative	Ref	-		

	Positive	0.929(0.447,1.928)	0.842		
No. of mutation	0	Ref	-		
	1+		-		
Previous RTx	No	Ref	-		
	Yes		-		
Previous autoimmune disease	No	Ref	-		
	Yes	0.494(0.055,4.429)	0.529		
Previous PTBc	No	Ref	-		
	Yes	0.637(0.473,0.858)	0.003	0.312(0.164,0.592)	<.001
Liver	No	Ref	-		
	Yes	0.843(0.639,1.114)	0.230		
Lung	No	Ref	-		
	Yes	0.812(0.616,1.071)	0.140		
Brain	No	Ref	-		
	Yes	0.900(0.651,1.245)	0.525		
Bone	No	Ref	-		
	Yes	0.682(0.508,0.917)	0.011	0.783(0.430,1.426)	0.424
Pleural	No	Ref	-		
	Yes	0.690(0.501,0.949)	0.023	1.068(0.582,1.958)	0.833
Lymph node	No	Ref	-		
	Yes	1.123(0.865,1.460)	0.384		
Adrenal	No	Ref	-		
	Yes	1.781(1.170,2.713)	0.007	1.512(0.694,3.292)	0.299
irAE development	No	Ref	-		
	Yes	1.686(1.153,2.466)	0.007	1.654(1.001,2.734)	0.050
RTx site	Other	Ref	-		
	Lung	1.241(0.843,1.827)	0.275		
RTx aim	Palliative	Ref	-		
	Curative	1.384(0.935,2.050)	0.104		
PD-L1 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.911(1.391,2.625)	<.001	2.037(0.722,5.752)	0.179
sp263 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.945(1.400,2.701)	<.001	0.920(0.397,2.135)	0.847

[표 13-1] 객관적 반응에 대한 예측 바이오마커 분석 - 전체

전체대상자의 객관적 반응률에 대한 단변수 분석에서 과거 혹은 현재 흡연력이 있는 환자군과 흡연력이 없는 환자군과 비교 시 객관적 반응을 획득할 가능성 유의하게 높았다(Odds Ratio(OR): 1.539, p=0.007). irAE의 발현과 객관적 반응률 사이에도 유의한 상관관계가 성립되었다. 즉, irAE가 발현하는 경우 객관적 반응률을 보일 가능성이 높

다(OR: 1.686, p=0.007). 22C3 혹은 SP263으로 평가한 PD-L1이 50% 이상인 경우 객관적 반응을 획득할 가능성이 유의하게 증가한다(OR: 1.362, p=0.022; HR 1.945, p<0.001). 22C3 또는 SP263 검사 종류와 무관하게 PD-L1이 50% 이상으로 발현되는 경우에도 유의하게 반응률이 높았으나(OR: 1.911, p<0.001) 이들은 모두 다변수 분석에서는 통계적 유의성을 보여주지 못했다. 반면, 과거 어떠한 목적으로든 방사선치료를 받은 환자들의 경우 객관적 반응에 도달할 확률이 낮았으나(OR: 0.637, p=0.003), 방사선치료를 시행 받은 목적과 조사부위와는 유의한 상관관계를 보여 주지 않았으므로 이에 대한 해석에는 주의가 필요하다.

자가면역질환은 객관적반응률에 유의한 영향을 미치지 못하였으며 EGFR 및 ALK 변이 역시 객관적 반응에 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 확인되었다. 뼈 및 늑막 전이를 동반한 경우 유의하게 반응을 획득할 가능성이 낮았으며(각각 OR: 0.682, p=0.011 & OR: 0.690, p=0.023) 반면, 부신 전이를 동반한 경우 객관적 반응을 획득할 가능성이 높게 확인되었다(OR: 1.781, p=0.007). 단변수 분석에서 유의한 관련성을 보여준 변수들을 이용하여 다변수 분석을 실시한 결과 과거 방사선 치료력이 있는 환자군에서 유의하게 객관적 반응률이 낮은 것으로 분석되었으며(OR: 0.312, p<0.001) irAE가 발현된 경우에도 유의한 결과를 보여주었다(OR: 1.654, p=0.05).

#### 나. 생존기간에 대한 예측 인자 발굴을 위한 단변수 및 다변수 분석

본 연구에 참여한 대상자 중 전체 생존기간 및 무질병진행생존기간의 산출이 가능하였던 총 1,178명을 대상으로 생존시간과 임상병리학적 정보의 연관성을 산출하기 위한 단변수 및 다변수 콕스 비례위험 회귀분석을 시행하였다. 전체 생존기간에 대한 결과는 [표 14-1]에 정리 요약되어있으며, 무질병진행생존기간에 대한 분석 결과는 [표 14-2]에 요약되어있다.

OS		전체 (N=1178, 100%)			
Variable		Univariable Hazard Ratio(95% CI)	P	Multivariable Hazard Ratio(95% CI)	P
Age Group	65-	Ref	-		
	65+	1.187(1.018,1.383)	0.028	1.180(0.812,1.715)	0.385
ECOG PS	0,1	Ref			
	2,3,	1.069(0.650,1755)	0.794		
Historic subtype	Other	Ref			
	Squamous	1.135(0.967,1.333)	0.121		
Stage	3	Ref	-		
	4	1.785(1.205,2.645)	0.004	1.204(0.576,2.517)	0.621
Lines of Tx	1,2	Ref	-		

	3,4,5	1.065(0.888,1.278)	0.498		
SP263 10%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.069(0.910,1.256)	0.414		
22C3 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.980(0.841,1.142)	0.794		
Smoking	never	Ref	-		
	ex+current	0.955(0.803,1.135)	0.601		
EGFR	Negative	Ref	-		
	Positive	1.356(0.951,1.934)	0.092	1.181(0.690,2.020)	0.545
ALK	Negative	Ref	-		
	Positive	0.680(0.413,1.120)	0.130		
No of mutation	0	Ref	-		
	1+	1.349(0.505,3.603)	0.551		
Previous RTx	No	Ref	-		
	Yes	1.253(1.065,1.473)	0.007	1.026(0.623,1.691)	0.919
Previous autoimmune disease	No	Ref	-		
	Yes	1.190(0.297,4.777)	0.806		
Previous PTBc	No	Ref	-		
	Yes	1.023(0.672,1.558)	0.914		
Liver	No	Ref	-		
	Yes	1.047(0.893,1.228)	0.574		
Lung	No	Ref	-		
	Yes	1.084(0.926,1.270)	0.314		

Brain	No	Ref	-		
	Yes	1.256(1.051,1.502)	0.012	1.126(0.724,1.751)	0.598
Bone	No	Ref	-		
	Yes	1.429(1.219,1.675)	<.001	1.329(0.860,2.052)	0.200
Pleural	No	Ref	-		
	Yes	1.127(0.944,1.345)	0.185		
Lymph node	No	Ref	-		
	Yes	1.052(0.903,1.226)	0.512		
Adrenal	No	Ref	-		
	Yes	1.088(0.851,1.392)	0.500		
irAE development	No	Ref	-		
	Yes	0.592(0.462,0.759)	<.001	0.592(0.401,0.874)	0.008
RTx site	Other	Ref	-		
	Lung	0.729(0.585,0.907)	0.005	1.124(0.665,1.899)	0.663
RTx aim	Palliative	Ref	-		
	Curative	0.661(0.525,0.833)	<.001	0.550(0.305,0.994)	0.048
PD-L1 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.959(0.809,1.138)	0.635		
sp263 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.842(0.699,1.014)	0.069		

[표 14-1] 전체 생존의 예측 바이오마커 분석 - 전체대상자

단변수 분석결과 전체대상자에서 전체생존기간은 65세 이상 고령 환자일수록(HR 1.187, p=0.028) TNM 병기가 높을수록(HR 1.785, p=0.004) 유의하게 사망의 위험은 높아진다. 또한, EGFR 변이가 동반된 경우 통계적으로 유의하지는 않으나 사망의

위험이 높아지는 경향성을 보인다(HR 1.356, p=0.092). 이외에도 과거 방사선 치료력이 있는 경우 없는 경우에 비하여 사망의 위험이 유의하게 증가한다(HR 1.253, p=0.007). 이처럼 불량한 전체생존과 유의한 연관성을 보인 반면, 방사선 치료를 근치적 목적으로 폐에 시행 받은 경우 유의하게 전체생존기간의 연장이 예측되었다(HR 0.729, p=0.005 & HR 0.661, p<0.00). 원격전이 가운데 중추신경계 전이와 뼈 전이가 있는 경우는 사망의 위험이 증가한다(각각 HR 1.257, p=0.012; HR 1.433, p<0.001). 반면 irAE가 발현된 경우 유의하게 전체생존 결과가 양호하였다(HR 0.592, p<0.001). 단변수 분석에서 도출된 유의한 예측 인자들을 이용하여 다변수 분석을 진행한 결과 irAE의 발현만이 유의하게 사망의 위험을 감소시키는 독립 변수로 확인되었다(HR 0.592, p=0.008).

PFS		전체 (N=1076, 100%)			
Variable		Univariable Hazard Ratio(95% CI)	P	Multivariable Hazard Ratio(95% CI)	P
Age Group	65-	Ref	-		
	65+	1.109(0.952,1.293)	0.184		
ECOG PS	0,1	Ref			
	2,3	1.059(0.645,1.740)	0.820		
	Other	Ref			
Historic subtype	Squamous	1.114(0.948,1.308)	0.189		
Stage	3	Ref	-		
	4	1.868(1.260,2.768)	0.002	1.108(0.460,2.672)	0.819
Lines of Tx	1,2	Ref	-		
	3,4,5	1.101(0.918,1.322)	0.299		
SP263 10%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.068(0.909,1.254)	0.425		
22C3 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.925(0.794,1.078)	0.321		
Smoking	never	Ref	-		
	ex+current	0.861(0.724,1.025)	0.092		

EGFR	Negative	Ref	-		
	Positive	1.457(1.157,1.833)	0.001	1.031(0.534,1.993)	0.927
ALK	Negative	Ref	-		
	Positive	0.871(0.529,1.434)	0.587		
No of mutation	0	Ref	-		
	1+	1.651(0.618,4.414)	0.318		
Previous RTx	No	Ref	-		
	Yes	1.252(1.065,1.473)	0.007	1.278(0.699,2.339)	0.426
Previous autoimmune disease	No	Ref	-		
	Yes	1.519(0.378,6.094)	0.556		
Previous PTBc	No	Ref	-		
	Yes	0.950(0.624,1.446)	0.811		
previous steroid or IS	No	Ref	-		
	Yes	0.797(0.448,1.416)	0.439		
Liver	No	Ref	-		
	Yes	1.049(0.895,1.230)	0.554		
Lung	No	Ref	-		
	Yes	1.087(0.928,1.273)	0.300		
Brain	No	Ref	-		
	Yes	1.190(0.995,1.423)	0.057		
Bone	No	Ref	-		
	Yes	1.433(1.222,1.680)	<.001	1.419(0.859,2.346)	0.172
Pleural	No	Ref	-		
	Yes	1.186(0.994,1.416)	0.059		

Lymph node	No	Ref	-		
	Yes	1.062(0.912,1.238)	0.439		
Adrenal	No	Ref	-		
	Yes	1.080(0.845,1.382)	0.538		
irAE development	No	Ref	-		
	Yes	0.599(0.468,0.767)	<.001	0.729(0.457,1.161)	0.183
RTx site	Other	Ref	-		
	Lung	0.726(0.584,0.904)	0.004	0.911(0.525,1.582)	0.741
RTx aim	Palliative	Ref	-		
	Curative	0.651(0.517,0.820)	<.001	0.591(0.290,1.205)	0.148
Nivolumab category	10~20	Ref	-		
	20~30	1.082(0.777,1.507)	0.639		
	30~40	0.994(0.711,1.390)	0.973		
	40~50	0.873(0.572,1.333)	0.528		
	50~	0.808(0.638,1.023)	0.077		
PD-L1 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.899(0.758,1.067)	0.225		
sp263 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.802(0.666,0.966)	0.020	1.002(0.634,1.582)	0.994

[표 14-2] 무질병진행 생존의 예측 바이오마커 분석 - 전체대상자

전체대상자의 무질병 진행 생존기간 단변수 콕스 비례위험 회귀분석 결과, TNM 병기가 높을수록 유의하게 무질병진행생존기간이 감소하는 경향을 보였다(HR 1.868, p=0.002). 또한, EGFR 변이가 동반된 경우 유의하게 무질병 진행 생존기간이 감소하였다(HR 1.5491.457, p=0.001). 이외에도 과거 방사선 치료력이 무질병 진행생존과 유의한 음(negative)의 관련성을 보여주었으나(HR 1.252, p=0.007), 방사선 조사 부위, 목적과의 관련성에서 폐 부위에 근치적 목적으로 방사선을 시행 받은 환자군의 경

우 유의하게 질병 진행 및 사망 위험도의 감소가 확인되어(HR 0.726, p=0.004, HR 0.651, p<0.001) 이에 대한 해석에 주의가 필요하다. 뼈 전이는 무질병 진행 생존기간에 대한 유의한 음성 예측인자였으며 irAE가 발현된 경우 유의하게 무질병 진행 생존 결과가 양호하였다(각각 HR 1.433, p<0.001; HR 0.599, p<0.001). 또한, SP263으로 평가한 PD-L1의 발현율이 50%이상으로 확인된 경우에도 유의하게 무질병 진행 생존기간의 연장이 확인되었다(HR 0.802, p=0.020). 단변수 분석에서 도출된 유의한 예측인자들을 이용하여 다변수 분석을 진행하였으나 유의한 독립변수는 확인되지 않았다.

### 3.5.2 부작용 발생과 관련된 예측 바이오마커

면역항암제의 독성을 예측하기 위하여 연구에 참여한 대상자 중 부작용이 발생한 573명과 부작용이 발생하지 않은 환자 군 사이의 임상병리학적 정보를 비교하는 단변수 및 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며 [표 15-1]에 전체대상자의 전체부작용(AE)과 관련된 단변수 및 다변수 분석 결과를 요약하였다.

AE		전체 (N=1181, 100%)			
Variable		Univariable Odds Ratio(95% CI)	P	Multivariable Odds Ratio(95% CI)	P
Age Group	65-	Ref	-		
	65+	1.375(1.091,1.734)	0.007	1.421(1.083,1.865)	0.011
ECOG PS	0,1	ref			
	2,3	1.316(0.627,2.762)	0.468		
Historic subtype	Other	ref			
	Squamous cell Ca	1.318(1.033,1.683)	0.027	1.334(0.985,1.806)	0.063
Stage	3	Ref	-		
	4	0.564(0.334,0.950)	0.031	0.655(0.355,1.210)	0.177
Lines of Tx	1,2	Ref	-		
	3,4,5	1.008(0.763,1.332)	0.953		
Lines of Tx	1,2,3	Ref	-		
	4,5	0.797(0.524,1.212)	0.290		
SP263 10%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.129(0.887,1.437)	0.324		
22C3 50%	Negative	Ref	-		

	Positive	1.166(0.927,1.468)	0.190	
Smoking	never	Ref	-	
	ex+current	1.296(0.996,1.687)	0.054	
EGFR	Negative	Ref	-	
	Positive	0.649(0.448,0.940)	0.022	0.730(0.497,1.070) 0.107
ALK	Negative	Ref	-	
	Positive	0.600(0.300,1.201)	0.1490	
No of mutation	0	Ref	-	
	1+	0.706(0.118,4.243)	0.704	
previous RTx	No	Ref	-	
	Yes	0.783(0.609,1.008)	0.057	
previous autoimmune disease	No	Ref	-	
	Yes	1.902(0.172,21.064)	0.600	
previous PTBc	No	Ref	-	
	Yes	1.169(0.616,2.216)	0.633	

[표 15-1] 전체부작용 (AE)의 예측 바이오마커 분석 - 전체대상자

전체대상자에서 전체부작용(AE)에 대한 단변수 분석 시 65세 이상 고령 환자의 경우 유의한 수준으로 면역항암제의 독성 빈도가 높게 확인되었다(OR 1.375, p=0.007). 또한, EGFR 돌연변이를 동반한 환자군에서도 독성 빈도가 유의하게 낮았으며, 면역항암제 투약 당시 stage IV였던 환자군에서 유의하게 독성 발현이 낮은 결과를 보여주었다(OR 0.649, p=0.022, OR 0.564, p=0.031) 하지만, 이 변수들은 다변수 분석에서 유의하지 않았다. 다변수 분석에서는 환자의 연령만이 전체부작용의 위험이 유의하게 높아지는 독립예측 변수로 확인되었다(OR 1.421, p=0.013).

[표 15-2]에서는 전체대상자의 면역매개성 부작용(irAE)과 관련된 단변수량 및 다변수 로지스틱 회귀분석의 결과를 요약하였다.

irAE		전체 (N=1181, 100%)			
Variable		Univariable Odds Ratio(95% CI)	P	Multivariable Odds Ratio(95% CI)	P
Age Group	65-	Ref	-		
	65+	0.877(0.620,1.240)	0.457		
ECOG PS	0,1	Ref			
	2,3	0.859(0.294,2.511)	0.782		
	Other	Ref			
Historic subtype	Squamous cell Ca	1.418(0.988,2.037)	0.058		
Stage	3	Ref	-		
	4	0.743(0.383,1.442)	0.380		
Lines of Tx	1,2	Ref	-		
	3,4,5	1.171(0.773,1.773)	0.457		
SP263 10%	Negative	Ref	-		
	Positive	0.858(0.596,1.236)	0.412		
22C3 50%	Negative	Ref	-		
	Positive	1.303(0.917,1.851)	0.140		
Smoking	never	Ref	-		
	ex+current	1.959(1.258,3.052)	0.003	1.959(1.258,3.052)	0.003
EGFR	Negative	Ref	-		
	Positive	0.826(0.443,1.540)	0.548		
ALK	Negative	Ref	-		
	Positive	1.543(0.509,4.681)	0.444		
No of mutation	0	Ref	-		
	1+	1.898(0.118,30.515)	0.651		
previous RTx	No	Ref	-		
	Yes	1.423(0.971,2.085)	0.071		

previous autoimmune disease	No	Ref	-
	Yes	1.903(0.118,30.664)	0.650
previous PTBc	No	Ref	-
	Yes	0.879(0.349,2.210)	0.783
	Yes		-
liver or CNS mets	No	Ref	-
	Yes	0.746(0.474,1.175)	0.206

**[표 15-2] 면역매개부작용 (irAE)의 예측 바이오마커 분석 - 전체대상자**

전체대상자에서 과거 또는 현재 흡연력이 있는 환자군에서 흡연력이 없는 환자군에 비하여 면역 매개성 부작용의 위험이 유의하게 높고 이 분석에서는 흡연력만이 유의한 독립변수였다(OR 1.902, p=0.029). 이외에 연령 및 일상생활 수행능력(ECOG PS), EGFR 및 ALK 등 유전적 변이는 irAE 발생과 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

## 4. 결론

### 4.1. 연구 결과의 요약

이번 후향적 연구는 면역항암제로 치료받은 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행된 국내 최초의 다기관 레지스트리 연구로서, 백금기반의 표준 항암화학요법에 실패 후 면역관문억제제를 보험급여로 투여 받은 환자들을 대상으로 시행되었다. 실제 면역항암제의 처방력을 기준으로 상위 총 20개의 기관에서 1,189명의 의무기록을 수집하였으며, 최종적으로 총 1,181명(99.33%)이 통계분석에 포함되었다.

#### ○ 환자의 인구학적 정보 및 면역항암제 치료 내역

대상 환자의 평균 나이는 66.78세였으며, 남성 78.92%, 여성 21.08%로 남성이 3.7배 이상 많았다. 비흡연자 25.83%에 비해 과거 흡연을 하였거나 진단 당시에도 흡연을 하였던 환자가 845명(71.55%)으로 다수를 차지하였으며, 흡연력을 가진 환자들의 경우 평균적으로 37.49갑년을 보였다. 조직학적 아형은 선암이 59.36%로 우세하였으며 편평상피세포암은 33.53%를 차지한다. 면역관문억제제 투여 직전 생활수행능력(ECOG 기준)은 대부분 ECOG PS 1(81.12%)이었으며 약 10%의 환자는 ECOG PS 2로 확인되었다.

면역관문억제제 투여당시의 TNM 병기로는 stage IVA 또는 IVB 환자가 94.6%로 대부분을 차지하였으며 원격전이 병소는 림프절이 43.86%로 가장 많았고, 폐(34.72%), 뼈(30.82%), 흉막(23.0%), 뇌(21.93%) 순서로 분포하고 있다. 면역항암제를 투여 받은 약 22%의 환자에서 중추신경계 전이를 동반하고 있었으며, 뇌막 전이를 동반한 환자는 0.17%로 나타났다.

PD-L1 발현 평가를 위한 면역화학염색은 1,181명 전체 환자에서 진행되었으며, EGFR 변이와 ALK 재배열 검사는 각각 78.58%, 71.46% 환자에서 진행되었다. 항체별 PD-L1 양성률은 SP263, 65.96%(779명), 22C3, 55.46%(655명)였으며, 평균 PD-L1 발현율은 SP263,  $48.35 \pm 31.73\%$ , 22C3,  $65.13 \pm 28.50\%$ 였다. EGFR 돌연변이는 137명(11.6%)이었고 ALK 변이는 36명(3.05%)이었다.

대부분 환자는 면역항암제를 2차 치료(680명: 57.58%) 혹은 3차 치료(231명: 19.56%)로 투약 받았으며, 3차 이상의 치료제로 투약 받은 환자의 비율은 40.98%였다. 총 투약 횟수의 평균값은  $9.17 \pm 9.21$ 회 였으며 투약기간의 평균값은 약  $94.37 \pm 114.89$ 일이었다. 전체대상자 중 927명(78.49%)의 환자는 면역항암제 치료를 중단하였는데 중단한 환자 927명 중에 중단의 이유로는 질병 진행이 76.48%로 가장 많았으며 10.57%의 환자는 독성으로 인해 치료를 중단한 것으로 확인되었다.

#### ○ 면역항암제의 유효성 평가

##### 가. 본 연구 결과의 요약

본 연구에서 전체대상자의 면역항암제 치료에 대한 1차 유효성 변수는 객관적반응률(ORR: objective response rate)이었으며 반응평가가 가능하였던 총 1,018명을 대상으로 객관적반응률은 33.6%(342명)(95% CI: 30.69%~36.50%)로 추정되었다. 객관적반응률에 안정질병상태의 환자를 합산한 개념인 질병조절률(DCR: disease control rate)은 64.05%(652명)(95% CI: 61.11%~66.99%)로 추정되었다. 면역항암제를 투약 받은 환자 중 9명(0.76%)은 완전반응(CR)에 도달하였으며, 333명(28.20%)은 부분반응(PR)을 획득하였고, 310명(26.25%)은 안정질병상태(SD)를 유지하였으나 366명(30.99%)에서는 질병진행(PD)이 관찰되었다. 약물투여 시작일로부터 최초 반응 획득까지의 기간, 즉 TTR(Time to response)의 추정된 중앙값은 약 2.3개월(69일)이었다. 약 10개월(315일)의 중앙 추적기간 동안 생존분석이 가능하였던 1,178명을 대상으로 분석된 전체생존기간(OS: Overall survival)의 추정된 중앙값은 10.2개월(307일)이었으며 1년 전체 생존율은 46.57%였다. 무질병진행생존기간(PFS: progression-free survival)의 중앙값은 5.1개월(154일)이었으며 6개월 무질병진행률은 47.53%였다. 이러한 임상적 효용성 지표들과 관련하여 Pembrolizumab과 Nivolumab으로 치료받은 환자군 사이에 유의한 차이는 없었다. 또한, 1차 유효성 평가변수인 객관적반응률(ORR)을 평가할 수 없었던 환자는 163명으로 Pembrolizumab군 89명, Nivolumab군 74명이었고 반응평가가 가능하였던 1,018명과 비교할 때 일상생활수행능력(ECOG PS)이 불량한 환자의 비율이 상대적으로 높은 점 이외에 기타 기본 임상정보의 유의한 차이는 발견되지 않았다.

객관적반응률에 따라 면역항암제의 치료기간 및 횟수, 그리고 이에 따른 무질병진행생존기간의 차이가 발생하는지를 확인하였던 추가분석에서 완전반응과 부분반응에 도달한 환자군에서 면역항암제의 치료기간 및 횟수(220일, 17.5회)가 유의하게 길었으며 무질병진행생존기간 335일(약 11개월)을 보였다. 안정질병상태를 획득한 환자군의 경우 객관적 반응을 획득한 환자군과 비교할 때 면역항암제 투약기간 및 횟수가 유의하게 짧았으나 질병진행을 보인 환자군에 비해서는 면역항암제 치료기간 및 횟수가 유의하게 길었다.

#### 나. 과거 Landmark 3상 임상연구의 유효성 결과와의 비교

KCSG가 진행한 본 연구는 실제임상현장(real world)에서 진행성·전이성 비소세포폐암 환자들에게 투여된 면역항암제의 실질적 효용성을 평가한 연구로 국내 보험급여의 근간이 된 과거 Landmark 3상 임상연구들을 살펴보면 다음과 같다. Keynote 010 연구는 2차 치료제로 투약된 pembrolizumab의 임상적 효용성을 평가하기 위하여 PD-L1 1% 이상의 발현 환자를 대상으로 진행되었던 3상 연구로 50% 이상의 발현율을 보인 환자군을 대상으로 한 하위 분석에서 전체 환자군과 비교 시 유의하게 향상된 임상적 효용성을 증명하였다. Checkmate 057과 017은 Nivolumab 치료의 효용성을 평가하기 위하여 조직학적 아형에 따라 개별 진행된 연구로 PD-L1의 발현 여부와 상관없이 모

든 환자를 대상으로 시행되었으며 전체 생존기간의 유의한 향상을 증명하였다. Checkmate 017과 057에서도 PD-L1 발현율에 따르는 효용성 지표의 차이 분석을 위하여 PD-L1 1%, 5%, 10% 등의 기준으로 하위 분석을 추가적으로 진행하였으나 예측 바이오마커로서 PD-L1의 중요성은 일관적인 유의성을 보이지 않았다. OAK 임상 연구 역시 PD-L1 발현과 상관없이 Atezolizumab으로 치료받은 전체 환자군과 PD-L1 발현이 양성인 환자군에서의 효용성을 모두 평가하였으며 PD-L1 발현과 무관한 전체생존기간의 향상을 입증하였다.

본 연구에서는 국내 보험급여기준을 충족시키는 환자만을 대상으로 연구를 진행하였기 때문에 넓게는 PD-L1 양성 환자, 보다 구체적으로는 PD-L1 발현율이 22C3 검사에서 50% 이상이거나 SP263 검사에서 10% 이상인 환자를 포함하였다. 따라서, 본 연구에서 과거 3상 연구와 비교할 때 33%의 비교적 높은 객관적 반응률과 5개월의 무질병진행생존기간은 keynote 010의 PD-L1 50% 이상 발현 환자군의 효용성 분석결과와 유사한 맥락에서 이해할 수 있을 것이다.

#### ○ 면역항암제의 부작용 평가

전체 환자 중 부작용은 573(48.52%)건이 발생하였고 그 중에 'irAE'는 152건(26.53%), 'irAE를 제외한 AE'는 329건(57.42%), 'AE+irAE'는 92건(16.05%)이었다. 발생빈도 순으로 피부발진 52건(9.08%), 가려움 32건(5.58%), 간질성 폐렴 34건(5.93%), 갑상선 기능저하 26건(4.54%), 설사 20건(3.49%), 간기능 장애 8건(1.40%)으로 나타났다. NCI-CTC 독성기준에 따른 약물 부작용의 정도는 1, 2등급 460건으로 전체 독성의 80.28%였으며, 3, 4등급은 106건으로 전체 독성의 18.51%를 차지하였다. 5등급 사망도 7건으로 전체 독성의 1.22%로 확인되었다. '간질성폐렴'은 34건(5.93%), '갑상선기능저하' 26건(4.54%)이 가장 흔한 irAE로 확인되었다. 이들 중 추적관찰만으로 부작용이 소실된 경우가 158건(25.57%), 스테로이드 투여가 필요했던 경우 116건(20.24%), 스테로이드 외에 약물치료가 필요했던 경우 275건(47.99%)이었으며 irAE 발생 시 면역항암제의 지속적인 투여가 가능했던 경우가 367건으로 확인되었다. 부작용과 면역항암제의 인과관계에 대한 답변 중 '명확히 관련이 있음'은 32건(5.58%), '관련이 있다고 생각됨'은 86건(15.01%), '관련이 있을 가능성 있음'은 177건(30.89%)로 약 50%의 발생 건에서 인과 관계의 가능성이 추정되었다.

#### ○ 면역항암제의 임상적 효용성에 대한 예측 바이오마커 분석

본 연구에서는 면역항암제의 임상적 효용성을 구성하는 유효성 및 독성 지표에 대하여 그 발생을 예측할 수 있는 예측 바이오마커 개발을 위하여 대표적인 임상병리학적 정보를 활용하여 단변수 및 다변수 분석을 시행하였다. 결과 변수가 이분형인 경우는 로지스틱 회귀분석을 생존시간인 경우는 콕스의 비례위험 회귀분석을 이용하여 분석하

었다. 객관적 반응률을 예측하는 단변수 분석에서 PD-L1 50% 이상의 양성률, 과거 혹은 현재의 흡연력, irAE의 발현은 객관적 반응률을 유의하게 높이는 관계를 보여주었고 과거 방사선 치료력이 있는 경우는 객관적 반응률이 유의하게 감소하였다. 다변수 분석에서는 과거 방사선 치료력이 유의한 음의 상관관계를 보여주었다. 객관적 반응률과 과거 방사선치료의 관련성에 대하여 방사선 부위 및 목적에 따라 추가분석을 시행하였으나 이에 따르는 유의한 차이는 확인되지 않아 해석에 주의가 필요하다. 또한 생존 변수에 대한 분석 결과에서 고령, TNM 병기, 과거 방사선 치료력, 뼈 또는 중추신경계 전이, irAE의 발현이 전체생존기간과 유의한 연관성을 보였는데 즉, 65세 이상 고령 환자군, TNM 병기가 높은 환자군(4기 > 3기), 과거 방사선 치료를 받은 환자군, 뼈 또는 중추신경계 전이를 동반한 환자군에서 유의하게 낮은 전체생존 결과를 보인 반면, irAE가 발현된 환자군에서는 유의하게 전체생존기간의 연장을 보여주었다. 다변수 분석에서는 irAE의 발현만이 유의한 독립적 예측 인자로 확인되었다. 한편, PD-L1 50% 이상 발현 여부는 전체 생존기간과 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 무질병 진행생존기간 분석에서도 전체 생존과 유사하게 진행 병기, EGFR 변이, 과거 방사선 치료력, 중추신경계 또는 뼈 전이 등이 낮은 생존기간을 예측하게 하는 유의한 변수였다. 반면, irAE가 발현된 환자군에서는 무질병진행생존기간이 유의하게 길었으나 다변수 분석에서는 통계적으로 유의한 독립적 예측인자가 확인되지 않았다.

#### 4.2. 고찰

본 연구에서 분석된 전체대상자는 모두 백금 기반의 표준 항암제에 실패한 진행성/전이성 비소세포폐암 환자로 면역관문억제제 Pembrolizumab 또는 Nivolumab을 보험급여로 투여 받았던 환자들이다. 따라서 건강보험 급여기준에 따라 분석대상자들은 원칙적으로 모두 PD-L1 발현율이 양성으로, Pembrolizumab의 경우 22C3 50% 이상, Nivolumab의 경우 SP263 10% 이상의 발현율을 충족해야 했으며, 분석 결과 역시 이에 상응하게 확인되었다. 본 연구 결과에서 확인된 면역관문억제제의 임상적 유효성 및 독성 지표의 타당성을 비교, 검증하기 위해서는 과거 진행성·전이성 비소세포폐암의 2차 이상의 치료제로서 Pembrolizumab 및 Nivolumab의 임상적 효용성을 입증하였던 Landmark study인 Keynote(KN) 010 및 Checkmate(CM) 017/057 3상 임상연구와의 비교가 필요하다. 특히, Keynote 010의 경우 예측 바이오마커로서 PD-L1 50% 이상 발현되는 환자군에 대한 임상적 효용성 분석을 개별적으로 진행하였기 때문에 본 연구대상자와의 비교 분석이 보다 용이할 수 있다. 기존의 Landmark study인 3상 임상연구들과 본 연구를 비교하여 요약하면 다음과 같다.

IO drug	PD-L1	ORR, % (*TTR)	mPFS (1YR, %)	HR	mOS (M) (1YR, %)	HR
---------	-------	------------------	------------------	----	---------------------	----

KN 010	2L, Any histology, W/O target PEMB vs DOCE	Pembrolizumab (P)	≥1%	18 vs 9 (*9 weeks)	3.9 vs 4.0	0.88	10.4 vs 8.5 (43 vs 35)	0.71
			≥50%	30 vs 8 (*9 weeks)	5.0 vs 4.1	0.59	14.9 vs 8.2	0.54
CM 017	2L SQCC, W/O target NIVO vs DOCE	Nivolumab (N)	Any	20 vs 9	3.5 vs 2.8 (21 vs 15)	0.62	9.2 vs 6.0M (42 vs 24)	0.59
CM 057	2L Non-SQCC, W/O target NIVO vs DOCE	Nivolumab (N)	Any	19 vs 12	2.3 vs 4.2 (19 vs 8)	0.92	12.2 vs 9.6M (42)	0.73
OAK	2L, Any histology, W/O target ATEZO vs DOCE	Atezolizumab (A)	Any	14 vs 13	2.8 vs 4.0	0.95	13.8 vs 9.6 (55 vs 41)	0.73
			Positive pts ** TC or IC 1/2/3	18 vs 16	2.8 vs 4.1	0.91	15.7 vs 10.3 (58 vs 43)	0.74
KCSG study	2L 이상, Any histology 보험급여 투약환자	Pembrolizumab Or Nivolumab	급여기준 충족 시 ** SP263 ≥10% 22C3 ≥ 50%	33.60%	5.13		10.23	

KN 010 임상연구와 비교할 때 본 연구에 참여한 대상자들의 전반적인 임상병리학적 특성에 큰 차이는 없는 것으로 보이지만, KN 010 연구에서는 거의 100%의 환자에서 ECOG PS 0/1의 양호한 수행능력을 가졌으나 본 연구에서는 ECOG PS 0을 보인 환자가 3% 정도로 적은 반면 ECOG PS 2의 환자도 약 10% 정도 포함되어있어 상대적으로 일상 수행능력이 불량한 환자들이 포함되었을 가능성을 제시한다. 평균 연령은 KN 010은 약 63세, 본 연구는 약 67세로 확인되었으며 본 연구에서는 남성 환자가 약 80%로 월등히 높은 비율로 확인되었다. 특히, KN 010 연구에서는 대부분의 환자(약 70%)가 Pembrolizumab을 2차 치료제로 투약 받았던 것과 비교할 때 본 연구에서는 58%의 환자만이 면역관문억제제를 2차 치료제로 투약 받았으며 면역항암제 투여 전에 2종류 이상의 항암치료를 받은 환자의 비율이 약 42%(KN 010 27%)로 확인되어 본 연구 대상자들이 상대적으로 보다 많은 항암치료를 받았음을 알 수 있다. 본 연구에서 과거 혹은 현재의 흡연력을 갖는 환자는 약 70%로 KN 010(80%의 환자에서 흡연력)과 비교할 때 흡연자의 비율은 다소 낮았으며, 이러한 특성은 CM 017 및 057과 비교에서도 유사한 양상을 보였다. 반면 조직학적 아형에서는 편평상피세포암 34%, 선암 60% 정도로 선암이 70%로 편평상피세포암 20%에 비하여 월등히 우세하였던

KN 010과 다소 차이가 있었다. 또한, EGFR 및 ALK 유전자 변이 양성률에서는 큰 차이가 없었다. 요약하면, Landmark study인 KN 010과 비교 시 본 연구에 포함된 환자들은 보다 더 많은 항암치료를 받았으며, 불량한 일상생활 수행능력, 고령의 특성을 보이고 있었으며 상대적으로 비흡연자 및 편평상피세포암의 비율이 높았다. 면역항암제 투약 이전의 동반 질환으로는 예측되는 고혈압, 당뇨, 전립선비대증, 결핵 이외에 동반암(Co-malignancy)이 약 5.6%에서 확인되었는데 이러한 사실은 일부 경과가 양호한 암 이외에 대부분의 동반암을 가진 환자를 등록에서 배제하는 임상연구와의 차이점이라고 할 수 있겠다. 이러한 임상병리학적 특성을 배경으로 면역항암제는 평균 9회 투약되었으며, 평균 투약기간은 약 3개월(94일)로 이는 KN 010의 3.5개월 결과값과 유사하였다. 투약기간 동안 종양반응 평가가 가능했던 1,018명의 환자에서 객관적반응률은 약 34%로 확인되었으며 질병조절률은 64%로 확인되었다. 이는 KN 010 연구의 PD-L1>50% 환자들에서 확인된 객관적반응률 30%와 유사한 결과였다. CM 017/057에서 보고된 약 20%의 객관적반응률, 45-50% 질병조절률과 비교할 때 다소 높은 결과값으로 생각된다. 단, 본 연구에서 종양반응 평가가 불가능했던 환자 163명 중 추적 불가 대상이 2명, 생존자의 경우 2019년 1월 10일 기준 5명, 90일 이상 23명으로 133명은 마지막 투여 후 90일 이내에 모두 사망하였다. 이 163명을 모두 포함한 1,181명을 전체 대상으로 분석할 경우의 객관적반응률은 28.96%로 산출된다. 반응까지 도달하는 기간(TTR)은 약 2.3개월로 KN 010의 9주 및 CM 017/057의 2개월과 유사하였다. 무질병진행생존기간(PFS) 중앙값은 5개월(154일, 6개월 생존율 47.5%)로 KN 010 연구의 PD-L1 50% 이상 환자군과 유사한 수치를 보여주었는데 본 연구에서 확인된 상대적으로 양호한 객관적반응률 및 무질병진행생존기간의 중앙값은 PD-L1 발현율을 근간으로 한 선별적 환자군에서의 임상적 효용성을 반영한다고 볼 수 있겠다. 다만, 전체 대상환자의 약 10%에 해당하는 163명에서 면역항암제 투여 이후 반응평가가 불가능하였는데 이는 본 연구의 가장 큰 제한점 중 하나로 고려되어야 할 것이다. 반응평가가 가능하였던 1,018명과 비교할 때 반응평가가 불가능하였던 163명은 일상생활수행능력(ECOG PS)이 상대적으로 불량하였던 것으로 추정되며 이들 중 상당수가 치료 초기에 사망한 점을 고려한다면 1,018명으로부터 산출된 본 연구의 객관적 반응률(33.6%)이 일부 과대평가(overestimation) 되었을 가능성도 고려해야 하겠다.

한편, 본 연구의 전체 생존기간 중앙값은 10개월로 이는 KN 010 연구의 PD-L1>50% 하위그룹의 전체생존기간 약 15개월에 비하여 비교적 낮은 수치였으며, PD-L1 발현율과 무관하게 전체 폐암 환자를 대상으로 진행되었던 기타 3상 임상연구들과 비교할 때도 생존기간이 길지 않았다. 이에 대해서는 다양한 해석이 가능하겠으나, 우선 이미 언급된바와 같이 임상연구 등록기준과 구별되는 본 연구대상자들의 상대적으로 불리한 임상적 특성이 영향을 준 결과로 생각된다. 실제로, CM 057의 비편평상피세포암 환자에서 Nivolumab의 임상적 효용성 평가 시 전체생존에 대한 하위분석에서 2차

치료로 면역항암제를 투약 받은 경우가 3차 치료로 투약 받은 경우에 비해 유의하게 좋은 성적을 보여주었다. 또한, 본 연구의 중앙 생존값이 CM 017의 생존 결과와 근사한 수치를 보여주고 있다는 점은 본 연구에 포함된 상대적으로 높은 편평상피세포암 환자군 분율이 영향을 주었을 가능성 역시 고려해볼 수 있다. 마지막으로, 본 연구의 전체생존기간은 과거 3상 임상연구들에 비하여 상대적으로 짧은 연구기간과 생존추적기간에 큰 영향을 받았을 것으로 추정되어, 해당 부분에 대하여는 향후에도 지속적인 생존 추적이 요구된다.

전체 부작용은 573명(48.5%)에서 보고되었으며 이는 KN 010의 63%보다 낮은 빈도이긴 하였으나 후향적 의무기록 분석의 제한점으로 고려되어질 수 있을 것이다. 본 연구에서 가장 높은 빈도로 확인된 전체 부작용은 피부발진 및 소양증이었다. irAE는 244건(20.7%)으로 전체 부작용의 43% 정도를 차지하였으며 간질성폐렴(2.88%, 전체 부작용의 5.93%), 갑상선기능저하증(2.20%, 전체부작용의 4.54%)이 가장 흔한 irAE로 보고되었으며 갑상선기능저하증의 빈도는 KN 010의 8%에 비교시 상대적으로 낮게 보고되었다. 3등급 이상의 중증 부작용은 총 113건(9.57%, 전체 독성의 19.7%)으로 KN 010의 13%에 비하여 다소 낮게 확인되었으나 이 역시 후향적 의무기록 분석의 제한점에 근거한 신중한 해석이 요구된다. 3등급 이상의 중증 irAE는 36건(3.05%, 전체 irAE의 18.18%)이었으며 이 중 가장 높은 빈도를 보인 것은 간질성 폐렴(16명, 전체 독성의 1.35%)으로 3등급 이상 irAE의 44.44%를 차지하였다. irAE와 면역항암제의 인과관계에 대하여는 약 25%의 발생 예에서 인과 관계의 가능성이 추정되었으며 이에 상응하는 약 20%에서 스테로이드 치료가 시행되었다.

임상적 효용성의 근간인 유효성 및 독성 지표에 대한 예측 바이오마커 분석은 상당히 흥미로운 결과를 보여주었다. 아직까지 대규모 전향적 임상시험을 기반으로 한 진행성·전이성 비소세포폐암에서의 면역관문억제제 예측 바이오마커의 개발이 활발히 이루어지지 않은 상황이므로 이러한 국내 다기관 분석 결과는 후향적이라고 하더라도 매우 큰 의미가 있다고 생각된다. 의무기록 수집에 의존하는 후향적 연구이므로 선택 비뚤림(selection bias) 등의 방법론적 한계를 배제할 수는 없겠으나, 본 연구결과의 예측 바이오마커 결과를 종합할 때 22C3 혹은 SP263으로 평가한 PD-L1 발현율>50%, 과거 혹은 현재 흡연력, irAE 발현은 객관적 중앙반응을 유의한 수준으로 예측할 수 있었다. 덧붙여, irAE의 발현은 전체생존기간과 무질병진행생존기간 연장에 대한 유의한 예측 바이오마커로 확인되었으며 이는 과거 발표된 일부 후향적 연구들과 상응하는 결과이다. 전체 생존기간의 경우 고령, 진행 TNM 병기가 면역항암제로 치료 받은 환자군의 불량한 생존 결과와 유의한 상관관계를 보여주었고 이 역시 국내 후향적 연구를 포함한 과거 연구에서 시사된 바 있으나 후향적 연구의 한계점을 고려할 때 예측 인자가 아닌 예후인자로 작용하고 있을 가능성도 있어 신중한 해석이 필요하리라 생각된다. 또한, 뼈 또는 중추신경계를 동반한 환자군에서도 유의하게 불량한 전체생존기간이 확인되었으나 이 역시 불량한 일상생활수행능력 등과 관련성이 있을 가능성 역시 배제

할 수 없어 신중한 해석이 필요하다. 무질병진행생존기간의 경우도 전체 생존기간 분석결과와 대체로 유사한 결과를 보여주었으며 진행된 TNM 병기 이외에도 EGFR 변이가 동반된 경우, 뼈 또는 중추신경계 전이 동반 시 유의하게 불량한 생존 결과를 예측할 수 있었다. 이 역시, EGFR 변이를 동반하는 비소세포폐암의 경우 상대적으로 면역관문억제제에 높은 저항성을 보인다는 과거의 전임상 및 임상연구들에서 그 근거를 찾을 수 있을 것이다. 덧붙여, 과거 방사선 치료력은 객관적 반응을, 전체생존기간, 무질병진행생존기간 모두에 유의하게 부정적인 영향을 주는 예측인자로 확인되었는데 방사선 치료와 면역관문억제제의 임상적 유효성에 대한 상관관계는 아직 명확히 입증된 바가 없고 상당부분 양면적인 결과가 존재하고 있으므로 이에 대하여는 신중한 해석이 필요하다. 즉, 일부 전임상연구 결과에서 면역관문억제제와 방사선 치료를 동시에 혹은 순차적으로 진행시 그 임상적 효과가 보다 증진된다는 보고가 있었으나 동시에 방사선치료를 시행 받은 영역에 직후 면역항암제가 투여 시 과다진행(hyperprogression) 현상이 확인되거나 추정되는 보고들도 있다. 본 연구에서는, 과거 방사선 치료력과 유효성 지표 사이에 존재하는 음의 상관관계를 확인한 이후 방사선 치료의 부위 및 목적에 대한 추가분석을 시행하였다. 그 결과, 폐에 방사선을 시행받은 경우 또는 근치적 목적의 방사선을 시행 받은 경우에 폐 외에 부위에 방사선 조사 또는 완화적 목적의 방사선조사를 받은 환자에서보다 무질병진행생존기간과 전체생존기간의 유의미한 연장이 확인되었다. 이에, 과거 방사선 치료력의 유효성 지표와의 연관성을 성급히 부여하기 보다는 비소세포폐암 병변에 근치적 목적의 방사선치료를 시행 받은 환자의 경우로 제한하여 해석하는 것이 보다 합당할 것으로 생각된다. 전체부작용의 경우 고통, 진행 TNM 병기, EGFR 변이를 동반한 경우 보다 높은 빈도의 부작용이 예측되었으며 irAE의 경우 과거 혹은 현재 흡연력이 확인된 환자에서 유의하게 높게 예측되었다. 본 결과를 바탕으로, 해당 요인을 가진 환자에게 면역관문억제제를 투약 시 보다 신중한 임상적 접근이 필요할 것으로 판단되며 향후 전향적 임상 연구를 통한 검증이 요구된다.

마지막으로, 본 연구에서 확인된 바와 같이 완전반응 및 부분반응을 획득한 환자들의 경우 220일의 치료기간(평균 17.5차수), 약 1년(335일)의 무질병진행생존기간을 보여줌으로써 나머지 환자군에 비하여 유의하게 일등한 면역항암제 치료기간 및 무질병진행생존기간을 시사하였다. 안정질병상태를 획득한 환자들의 경우에도 약 7개월(222일)의 무질병진행생존기간 및 평균 약 150일의 치료기간을 보여주어 첫 반응 평가에서 질병진행을 경험한 환자군에서의 약 36일의 치료기간 및 52일의 무질병생존기간에 비해 여전히 양호한 면역항암제 치료의 내구성을 보여주었다. 단, 본 유효성 분석에서는 완전반응 또는 부분반응을 보인 객관적 반응 획득 환자군에서도 평균 치료기간은 약 7개월로 1년 미만의 기간을 보여주었는데 이에 대한 해석으로 이번 연구의 추적관찰기간(중앙값: 10개월)이 비교적 짧았던 것과 관련성을 유추해볼 수 있겠는데 이로 말미암아 1년~2년 이상 장기적으로 면역관문억제제를 투여 받아 장기 생존이 가능하였던 환자들에 대한 평가에 제한이 발생하게 된다. 따라서 장기 투여 및 생존 환자와

매우 빠른 질병진행을 보인 환자의 기본임상정보 및 임상적 효용성의 비교분석은 추후 본 연구의 후속연구를 통하여 추적관찰기한이 연장되는 경우 보다 정확히 진행될 수 있을 것으로 기대한다.

#### 4.3. 최종 결론

- 본 후향적 다기관 연구는 백금 기반의 표준 항암제에 실패한 국내 진행성/전이성 비소세포폐암 환자에서 보험급여로 투여된 면역관문억제제의 임상적 효용성을 평가한 최초의 국내 다기관 후향적 연구로 본 연구를 통하여 해당 환자군에 대한 국내 최초의 면역항암제 관련 통합 레지스트리를 구축하였다.
- 본 연구에서는 통합 레지스트리의 분석을 통하여 국내 실제임상현장 데이터(Real World Data: RWD)를 기반으로 면역항암제의 임상적 유효성 및 안정성을 평가하였으며 그 결과 국내 보험급여기준의 근거가 되었던 과거 대규모 전향적 3상 Landmark 임상연구들과 비교할 때 유사하거나 다소 높은 수준의 고무적인 객관적 반응률 및 무질병진행생존기간을 확인할 수 있었다. 그러나 전체생존기간은 Landmark 3상 임상연구, 특히 KN 010의 PD-L1 50% 하위그룹과 비교할 때 다소 실망스러운 결과를 보여주었는데, 이는 실제진료현장에서 환자들이 가지는 임상특성이 전향적 임상연구와 구별되기 때문으로 해석할 수 있으며: 1) 보다 많은 과거 항암치료력, 2) 보다 불량한 일상생활 수행능력 3) 고령 4) 상대적으로 낮은 흡연력과 높은 편평상피세포암 비율; 또한 생존추적기간이 대부분의 landmark 임상연구들과 비교할 때 상대적으로 짧았기 때문에 전체생존기간이 실제보다 저평가(underestimation) 되었을 가능성 역시 고려되어야 하겠다. 이러한 결과를 바탕으로, 진행성/전이성 비소세포폐암 환자들의 생존기간을 보다 효과적으로 연장시키기 위해서는 좀 더 조기에 전신상태가 상대적으로 양호한 환자군을 대상으로 면역관문억제제를 선택 투약하는 것이 필요할 것이다.
- 독성 측면에서 전체부작용과 irAE의 빈도는 landmark 연구들과 비교시 다소 낮은 빈도로 보고되었으나 그 양상은 유사하였다. 부작용 빈도는 후향적 의무기록 분석의 한계점을 바탕으로 신중히 평가되어야 하며 추후 국내 다기관 전향적 연구를 통해 보다 정확하고 생산적인 도출 및 검증이 필요하다. 그럼에도 불구하고, 본 연구 결과는 고령 환자 및 과거 혹은 현재 자가면역질환을 동반한 환자들에서도 irAE의 발생률은 유의하게 높지 않았음을 보여주고 있어 향후 고령 환자 또는 자가면역질환력을 동반한 환자들에게 면역항암제 투여를 결정해야할 경우 보다 적극적인 치료 전략이 필요할 것이다.
- 또한, 면역관문억제제의 효용성을 예측하는 국내형 잠재적 바이오마커 분석에서 다변수 분석에서는 유의성을 획득하지 못하였으나 고령, 진행 TNM 병기 이외에도 뼈 또는 뇌 전이를 동반한 환자의 경우 불량한 전체생존기간 및 무질병진행생존기간이 예측되었으며 EGFR 변이는 불량한 무질병진행생존기간과의 연관성을 보여 주어 이들을 잠재적 예측 바이오마커로 제시할 수 있겠다. 따라서, 해당 임상병리학적

위험요인을 갖는 환자군에 대한 면역항암제 치료시에는 보다 면밀한 분석과 신중한 접근과 판단이 필요하다. 또한, irAE 발현은 일관되고 유의하게 우수한 객관적 반응을 및 생존 결과를 예측하는 주요 예측 바이오마커로 확인되었고 무엇보다 전체 생존기간의 다변수 분석에서도 독립적 예측인자로서 그 중요성이 크다고 판단된다. 이에 실제 임상에서도 면역항암제 치료 과정에서 irAE 발현시 보다 적극적인 개입을 통한 처치 및 관리를 통하여 면역항암제의 치료가 지속될 수 있도록 노력을 기울일 필요가 있다.

- 결론적으로, 본 연구에서는 두가지 면역항암제의 보험급여기준인 PD-L1 발현율과 그 평가방법이 상이하였음에도 불구하고 보험급여로 2차 이상의 치료제로 투약된 Pembrolizumab과 Nivolumab 사이에 유의한 임상적 효용성과 독성의 차이는 확인되지 않았다. 이러한 결과는 약제의 효용성 측면에서 비소세포폐암 환자에 대한 면역항암제 보험급여기준의 타당성을 일부 반증한다고도 할 수 있다. 또한, 본 연구에서는 진행성 및 전이성 비소세포폐암 환자가 2차 이상의 치료제로 면역항암제를 선택하여 치료받을 때 객관적 반응을 획득하거나 안정질병상태에 도달하는 것은 포괄적인 의미에서 면역항암제 치료의 내구성 및 성공적인 치료결과를 예측하는데 매우 중요한 요소임을 확인하였다. 또한, 면역항암제치료 이후 객관적 종양반응 혹은 안정질병상태에 도달하는 환자에 대해 면역항암제로 인해 소요되는 국가적 의료비용을 보다 정확하게 산출함으로써 면역항암제 치료전략 및 급여수준 설정에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

별첨1. 연구개요

<p>연구 제목</p>	<p>(국문) 진행성/전이성 비소세포폐암 환자에서 면역관문억제제 사용의 실제 임상적 유용성 및 안정성 평가에 대한 후향적 관찰연구</p> <p>(영문) A Retrospective Multicenter Study for Evaluation of Real-word Efficacy and Safety of Immune-checkpoint inhibitors (ICIs) in Patients with Advanced and/or Metastatic Non-small cell lung cancer (NSCLC)</p>
<p>연구 과제 및 목적</p>	<p>건강보험급여 개시 이후 면역관문억제제로 급여 치료받은 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 국내 여러 의료기관의 협력을 통해 국가적 통합 레지스트리를 구축하고자 하며 이를 통하여 백금기반의 표준 항암치료에 실패한 진행성/전이성 비소세포폐암 환자에게 적용된 면역관문억제제의 임상적 유효성과 안정성을 평가하고, 효과에 영향을 주는 임상적 특성을 파악하여 면역관문억제제의 실질적 효용성을 평가</p>
<p>연구 설계</p>	<p>후향적, 관찰연구</p>
<p>연구 의뢰자 및 재정지원자</p>	<p>가톨릭대학교 서울성모병원 종양내과 강진형 교수</p>
<p>연구 기간 및 조사 기간</p>	<p>연구 기간: 2018년 2월 ~ 2019년 6월</p> <p>조사 기간: 2017년 8월21일 ~ 2018년 6월 30일</p> <p>(마지막 추적 관찰일: 2019년 1월 10일)</p>
<p>연구 대상 약물</p>	<p>면역관문억제제</p>
<p>연구 과제 및 목표</p>	<p>건강보험급여 개시 이후 면역관문억제제로 급여 치료받은 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 국내 여러 의료기관의 협력을 통해 국가적 통합 레지스트리를 구축하고자 한다.</p>
<p>연구 대상</p>	<p>백금기반의 표준 항암화학요법에 실패한 진행성/전이성 비소세포폐암 환자</p>
<p>연구 대상자</p>	<p>면역관문억제제에 대한 건강보험 급여 개시 시점인 2017년 08월21일 부터 2018년6월30일 까지 연구참여기관에서 건강보험 급여를 적용하여 면역관문억제제를 치료받고 건강보</p>

	<p>협심사평가원에 청구한 진행성·전이성 비소세포폐암 환자를 중심으로 상위 20위에 해당하는 의료기관에서 면역관문억제제를 보험 급여 적용하여 투여 받은 환자 1,189명</p>
<p>조사대상자의 선정기준 및 제외기준</p>	<p>본 연구는 조사 참여 기관에서 조사 기간에 보험 급여를 적용하여 면역관문억제제를 투여한 폐암 환자에 대해 전수 조사를 원칙으로 한다. 따라서, 다음의 기준을 충족하여야 한다.</p> <p>① 진행성/전이성 폐암 환자로 진단받은 환자</p> <p>② 면역관문억제제의 사용 시 보험 급여를 적용받은 환자</p>
<p>자료 분석</p>	<p>본 연구에서 수집되는 모든 변수는 빈도표를 기준으로 하는 범주형 변수(절대 및 상대 빈도 등)와 표본 통계를 기준으로 하는 연속 변수(평균, 표준편차, 최소값, 중앙값, 최대값 등)로 구분되어 분석될 것이다.</p> <p>① Descriptive analysis by Chi-square tests</p> <p>② Univariable and multivariable analyses</p> <p>1) Categorical variables: multiple logistic regression analysis</p> <p>2) Continuous survival variables: Kaplan-Meier's method &amp; Cox proportional hazard model</p>
<p>유효성 평가</p>	<p>① Primary study outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 객관적 반응률 (Objective response rate (ORR))</li> </ul> <p>② Secondary study outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 질병 조절률 (Disease control rate, DCR)</li> <li>• 진행까지의 기간 (Time to progression, TTP)</li> <li>• 무진행 생존기간 (Progression Free Survival, PFS)</li> <li>• 반응 기간 평가 (Duration of response)</li> <li>• 전체 생존기간 (Overall Survival, OS)</li> <li>• 치료에 대한 예측 바이오마커 발굴</li> <li>• Immune related adverse event의 빈도</li> </ul>
<p>안전성 평가</p>	<p>안전성 및 내약성 평가를 위해서는 CTCAE version 4.1 기준에 의해 평가된다. 약제의 특성에 따라 이상반응을 평가하며, 이미 기록된 의무 기록을 바탕으로 자료를 수집한다.</p>

## 별첨2. Data management & Quality control 업무 절차

- ① 증례기록서(CRF)를 전자자료 시스템(Electronic Data Capture(EDC)) 구조에 맞춘 입력화면 문서와 증례기록서의 자료를 데이터베이스에 입력하기 위한 데이터베이스 구조 문서를 작성하고 자료 입력화면을 개발함
- ② 임상시험계획서(Protocol)와 증례기록서(CRF)를 기반으로 데이터 입력 시 발생할 수 있는 오류에 대한 항목을 정의한 데이터 검증방안(Data Validation Specification (DVS)) 문서를 개발함
- ③ 데이터 검증방안(Data Validation Specification(DVS)) 문서 중 전자자료 시스템(Electronic Data Capture(EDC))에 적용 가능한 부분을 설정하여 자동 질의(auto query)가 발생하도록 함
- ④ 임의의 데이터를 입력하여 설정한 부분에 대한 오류가 없는지 확인함
- ⑤ 증례기록서(CRF) 입력 가이드라인(CRF Completion Guideline)을 작성하여 배포
- ⑥ 사용자 계정이 필요한 경우 문서로 전달받아 전자자료 시스템(Electronic Data Capture(EDC)) 입력계정 설정함
- ⑦ 데이터 입력이 진행되면서 추가가 되어야 하거나 수정되어야 하는 부분에 대해 논의 후 전자자료 시스템(Electronic Data Capture(EDC))에 추가 또는 수정하고 오류가 없는지 확인하고 필요 시 데이터 검증방안(Data Validation Specification (DVS)) 문서도 수정함
- ⑧ 데이터 검증방안(Data Validation Specification(DVS))에 정의된 내용에 따라 질의(query)가 자동으로 발생되거나 입력된 데이터를 다운받은 후 작성 지침에 위반되거나 수집되어야 할 자료의 누락 또는 수집된 자료간의 일치하지 않는 항목이 있는지 프로그래밍하여 확인하거나 수작업(manual)로 진행하여 전자자료 시스템(Electronic Data Capture(EDC))에 질의(query)를 수동으로 추가함

- ⑨ 입력자는 발생한 질의(query)를 보고 데이터를 수정하거나 수정되지 않는 경우 코멘트를 남김
  
- ⑩ 데이터관리자는 수정사항을 확인하거나 코멘트를 보고 적합한지 확인 후 발생한 질의(query)를 종료시킴
  
- ⑪ 잘못 수정되었거나 미해결된 경우 질의(query)가 해결될 때까지 반복함
  
- ⑫ 이상반응과 동반질환은 국제적 의학 용어 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)) v21.1을 기준으로, 복용약물은 KIMS 온라인을 통해 의학적 코딩(medical coding)을 진행
  
- ⑬ 최종 데이터셋을 추출하여 의학적 코딩 자료와 함께 통계팀에 전달함

별첨3. [표 16] 측정제의 및 계획서 위반 사례

Screening No.	사유	비고	분석군
<b>선정 및 제외 기준위반</b>			
06-029	기관 간 중복 환자	-	-
07-051	기관 간 중복 환자	-	-
07-056	기관 간 중복 환자	-	-
11-006	기관 간 중복 환자	-	-
11-026	기관 간 중복 환자	-	-
12-028	기관 간 중복 환자	-	-
16-017	기관 간 중복 환자	-	-
12-007	소세포폐암	-	-
<b>1차 유효성 평가 변수 미측정</b>			
01-018	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-064	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-074	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-075	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-076	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-081	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-086	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-094	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-131	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-141	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-146	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-157	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-161	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-173	ORR미측정	-	Pembrolizumab
01-191	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-005	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-010	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-011	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-012	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-027	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-033	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-034	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-044	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-053	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-063	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-070	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-098	ORR미측정	-	Pembrolizumab
02-104	ORR미측정	-	Pembrolizumab

02-128	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
02-129	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
02-131	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
02-149	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-038	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-055	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-079	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-101	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-104	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-105	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
03-108	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
04-060	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
06-013	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
06-016	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
06-021	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
06-033	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
06-051	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
07-003	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
07-012	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
07-024	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
07-035	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
07-047	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
10-016	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
10-020	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
10-033	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-003	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-004	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-007	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-008	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-013	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-028	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-030	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
11-035	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
12-003	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
12-010	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
12-011	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
12-017	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
12-024	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
13-023	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
13-024	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
13-031	ORR미 측정	-	Pembrolizumab

14-001	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
14-011	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
15-008	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
15-010	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
15-020	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
15-022	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
15-026	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
16-004	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
16-012	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
16-013	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
16-018	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
18-002	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
18-005	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
18-011	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
19-012	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
19-022	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
19-026	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
20-008	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
20-022	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
20-023	ORR미 측정	-	Pembrolizumab
01-107	ORR미 측정	-	Nivolumab
01-114	ORR미 측정	-	Nivolumab
01-152	ORR미 측정	-	Nivolumab
01-180	ORR미 측정	-	Nivolumab
01-186	ORR미 측정	-	Nivolumab
01-192	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-008	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-031	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-055	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-057	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-079	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-109	ORR미 측정	-	Nivolumab
02-123	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-031	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-076	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-084	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-094	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-099	ORR미 측정	-	Nivolumab
03-123	ORR미 측정	-	Nivolumab
04-024	ORR미 측정	-	Nivolumab
04-041	ORR미 측정	-	Nivolumab

05-001	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-007	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-013	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-035	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-036	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-039	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-041	ORR미 측정	-	Nivolumab
05-061	ORR미 측정	-	Nivolumab
06-023	ORR미 측정	-	Nivolumab
06-042	ORR미 측정	-	Nivolumab
06-057	ORR미 측정	-	Nivolumab
07-031	ORR미 측정	-	Nivolumab
07-038	ORR미 측정	-	Nivolumab
07-052	ORR미 측정	-	Nivolumab
07-054	ORR미 측정	-	Nivolumab
07-055	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-008	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-011	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-027	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-029	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-030	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-034	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-039	ORR미 측정	-	Nivolumab
08-048	ORR미 측정	-	Nivolumab
10-005	ORR미 측정	-	Nivolumab
11-002	ORR미 측정	-	Nivolumab
11-011	ORR미 측정	-	Nivolumab
11-032	ORR미 측정	-	Nivolumab
12-019	ORR미 측정	-	Nivolumab
12-023	ORR미 측정	-	Nivolumab
12-026	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-002	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-004	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-005	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-014	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-016	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-018	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-019	ORR미 측정	-	Nivolumab
14-028	ORR미 측정	-	Nivolumab
15-009	ORR미 측정	-	Nivolumab
15-025	ORR미 측정	-	Nivolumab

15-032	ORR미측정	-	Nivolumab
17-003	ORR미측정	-	Nivolumab
17-005	ORR미측정	-	Nivolumab
17-018	ORR미측정	-	Nivolumab
18-008	ORR미측정	-	Nivolumab
18-010	ORR미측정	-	Nivolumab
18-023	ORR미측정	-	Nivolumab
19-001	ORR미측정	-	Nivolumab
19-009	ORR미측정	-	Nivolumab
19-010	ORR미측정	-	Nivolumab
20-016	ORR미측정	-	Nivolumab
20-020	ORR미측정	-	Nivolumab

---

별첨4. [표 17] 상세 질환명- 전체 대상자

상세 질환명	전체 (1591건)	
	N	(%)
Acute myocardial infarction	9	(0.57%)
Adrenal adenoma	1	(0.06%)
Adrenal insufficiency	1	(0.06%)
Alcoholic liver disease	2	(0.13%)
Anaemia	3	(0.19%)
Anal incontinence	1	(0.06%)
Angina pectoris	28	(1.76%)
Anxiety	2	(0.13%)
Anxiety disorder	1	(0.06%)
Aortic aneurysm	2	(0.13%)
Aortic stenosis	1	(0.06%)
Aortic valve incompetence	2	(0.13%)
Arrhythmia	2	(0.13%)
Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.06%)
Arthralgia	1	(0.06%)
Arthritis	1	(0.06%)
Asthma	13	(0.82%)
Atrial fibrillation	18	(1.13%)
Axillary mass	1	(0.06%)
Bacterial sepsis	1	(0.06%)
Benign neoplasm of thyroid gland	1	(0.06%)
Benign prostatic hyperplasia	80	(5.03%)
Bladder cancer	7	(0.44%)
Brachiocephalic vein occlusion	1	(0.06%)
Brain neoplasm	1	(0.06%)
Breast cancer	5	(0.31%)
Brugada syndrome	1	(0.06%)
Cardiac failure chronic	3	(0.19%)
Cardiomegaly	1	(0.06%)
Carotid artery aneurysm	1	(0.06%)
Carotid artery occlusion	7	(0.44%)
Carotid artery stenosis	2	(0.13%)
Carpal tunnel syndrome	1	(0.06%)
Cataract	4	(0.25%)
Cerebral artery stenosis	1	(0.06%)
Cerebral haemorrhage	1	(0.06%)
Cerebral infarction	14	(0.88%)
Cerebral ventricle collapse	1	(0.06%)
Cerebrovascular accident	27	(1.70%)
Cervical spinal stenosis	1	(0.06%)
Cervix carcinoma	5	(0.31%)

Cholangio carcinoma	1	(0.06%)
Cholelithiasis	2	(0.13%)
Chronic gastritis	1	(0.06%)
Chronic hepatitis	37	(2.33%)
Chronic kidney disease	8	(0.50%)
Chronic obstructive pulmonary disease	64	(4.02%)
Cirrhosis alcoholic	1	(0.06%)
Colon cancer	5	(0.31%)
Congenital cystic lung	1	(0.06%)
Coronary artery disease	8	(0.50%)
Decreased appetite	2	(0.13%)
Deep vein thrombosis	5	(0.31%)
Dementia	1	(0.06%)
Dental caries	1	(0.06%)
Depression	8	(0.50%)
Dermatomyositis	1	(0.06%)
Diabetes mellitus	252	(15.84%)
Diabetic neuropathy	1	(0.06%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(0.06%)
Dizziness	2	(0.13%)
Duodenal polyp	1	(0.06%)
Duodenal ulcer	1	(0.06%)
Dyslipidaemia	37	(2.33%)
Dyspnoea	6	(0.38%)
Eczema	1	(0.06%)
Emphysema	8	(0.50%)
End stage renal disease	1	(0.06%)
Epididymitis	1	(0.06%)
Epilepsy	4	(0.25%)
Femoroacetabular impingement	1	(0.06%)
Femur fracture	1	(0.06%)
Gastric cancer	16	(1.01%)
Gastric ulcer	1	(0.06%)
Gastroesophageal reflux disease	4	(0.25%)
Glaucoma	1	(0.06%)
Glottis carcinoma	1	(0.06%)
Gout	8	(0.50%)
Gynaecomastia	1	(0.06%)
Haematochezia	1	(0.06%)
Haemorrhoids	2	(0.13%)
Hand fracture	1	(0.06%)
Headache	2	(0.13%)
Hemangioma	2	(0.13%)
Hemoptysis	1	(0.06%)

Hepatic cirrhosis	3	(0.19%)
Hepatic cyst	1	(0.06%)
Hepatic encephalopathy	1	(0.06%)
Hepatic steatosis	3	(0.19%)
Herpes ophthalmic	1	(0.06%)
Herpes zoster	4	(0.25%)
Hip arthroplasty	1	(0.06%)
Hydronephrosis	2	(0.13%)
Hypercalcemia	1	(0.06%)
Hypercholesterolaemia	2	(0.13%)
Hyperglycaemia	1	(0.06%)
Hyperlipidaemia	64	(4.02%)
Hyperlipidemia	4	(0.25%)
Hyperplastic cholecystopathy	1	(0.06%)
Hypertension	405	(25.46%)
Hyperthyroidism	4	(0.25%)
Hypoacusis	1	(0.06%)
Hypoalbuminaemia	1	(0.06%)
Hypoparathyroidism	1	(0.06%)
Hypopituitarism	1	(0.06%)
Hypothyroidism	17	(1.07%)
Idiopathic pulmonary fibrosis	3	(0.19%)
Infarction	1	(0.06%)
Insomnia	7	(0.44%)
Interstitial lung disease	2	(0.13%)
Intervertebral disc protrusion	3	(0.19%)
Intracranial aneurysm	2	(0.13%)
Intraductal papillary mucinous neoplasm	2	(0.13%)
Kyphosis	1	(0.06%)
Large intestine polyp	3	(0.19%)
Laryngeal cancer	3	(0.19%)
Laryngeal cyst	1	(0.06%)
Laryngeal neoplasm	1	(0.06%)
Laryngeal papilloma	1	(0.06%)
Liver function test abnormal	1	(0.06%)
Lymphoma	1	(0.06%)
Macular degeneration	2	(0.13%)
Malignant neoplasm of thymus	1	(0.06%)
Meningioma	1	(0.06%)
Mucinous cystadenocarcinoma ovary	1	(0.06%)
Musculoskeletal discomfort	1	(0.06%)
Myocardial infarction	8	(0.50%)
Myocardial ischaemia	2	(0.13%)
Nasopharyngeal cancer	1	(0.06%)

Nephrolithiasis	2	(0.13%)
Nephrotic syndrome	1	(0.06%)
Neurofibromatosis	1	(0.06%)
Neuropathy peripheral	1	(0.06%)
Oesophageal carcinoma	1	(0.06%)
Oesophagitis	3	(0.19%)
Osteoarthritis	3	(0.19%)
Osteonecrosis	2	(0.13%)
Osteoporosis	4	(0.25%)
Otitis media chronic	1	(0.06%)
Ovarian cancer	1	(0.06%)
Pancreatic cyst	1	(0.06%)
Pancreatitis chronic	1	(0.06%)
Panic disorder	5	(0.31%)
Papillary cystadenoma lymphomatosum	1	(0.06%)
Papillary thyroid cancer	4	(0.25%)
Parotid abscess	1	(0.06%)
Pathological fracture	3	(0.19%)
Pituitary tumour benign	1	(0.06%)
Pleural disorder	1	(0.06%)
Pleural effusion	3	(0.19%)
Pleurisy	1	(0.06%)
Pneumocephalus	1	(0.06%)
Pneumoconiosis	2	(0.13%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	(0.06%)
Pneumonia	24	(1.51%)
Pneumonitis	2	(0.13%)
Pneumonitis chemical	1	(0.06%)
Pneumothorax	2	(0.13%)
Pollakiuria	3	(0.19%)
Polyneuropathy	1	(0.06%)
Prinzmetal angina	1	(0.06%)
Prostate cancer	11	(0.69%)
Pulmonary embolism	18	(1.13%)
Pulmonary fibrosis	2	(0.13%)
Radiation pneumonitis	2	(0.13%)
Rash	2	(0.13%)
Rectal cancer	5	(0.31%)
Renal failure	1	(0.06%)
Renal fusion anomaly	1	(0.06%)
Respiratory papilloma	1	(0.06%)
Restless legs syndrome	1	(0.06%)
Retinitis	1	(0.06%)
Rheumatoid arthritis	8	(0.50%)

Rhinitis	1	(0.06%)
Rhinitis allergic	1	(0.06%)
Rib fracture	1	(0.06%)
Rotator cuff syndrome	1	(0.06%)
Salivary gland cancer	2	(0.13%)
Schizophrenia	1	(0.06%)
Seizure	1	(0.06%)
Sepsis	1	(0.06%)
Sinus node dysfunction	1	(0.06%)
Skin cancer	1	(0.06%)
Soft tissue disorder	1	(0.06%)
Spinal compression fracture	2	(0.13%)
Spinal stenosis	12	(0.75%)
Subdural haemorrhage	1	(0.06%)
Superior vena cava syndrome	6	(0.38%)
Supraventricular tachycardia	1	(0.06%)
Syncope	1	(0.06%)
Syphilis	1	(0.06%)
Tarsal tunnel syndrome	1	(0.06%)
Tendon rupture	1	(0.06%)
Thromboangiitis obliterans	1	(0.06%)
Thyroid cancer	9	(0.57%)
Thyroid mass	2	(0.13%)
Tibia fracture	1	(0.06%)
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	1	(0.06%)
Transient ischaemic attack	1	(0.06%)
Traumatic haemothorax	1	(0.06%)
Tuberculosis	70	(4.40%)
Tumour thrombosis	1	(0.06%)
Ureteritis	1	(0.06%)
Urethral calculus	1	(0.06%)
Urticaria cholinergic	1	(0.06%)
Uterine leiomyoma	1	(0.06%)
Varicose vein	2	(0.13%)
Vocal cord cyst	1	(0.06%)
Vocal cord paralysis	2	(0.13%)

---

별첨5. [표 18] 기타 부작용 상세 내역 (Adverse Event 기타) - 전체대상자

Adverse Event 기타	전체 (373건)	
	N	(%)
Aggravation of chest pain	1	(0.27%)
Superior Vena Cava(SVC) syndrome	1	(0.27%)
Abdominal discomfort	2	(0.54%)
Sputum	2	(0.54%)
Neutropenia	1	(0.27%)
Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1	(0.27%)
Acute appendicitis	1	(0.27%)
Acute heart failure	1	(0.27%)
Acute kidney injury	6	(1.62%)
Aggressive dyspnea	1	(0.27%)
Anemia	10	(2.69%)
Anorexia	17	(4.56%)
Arthralgia	9	(2.43%)
Pneumonia (Not, drug-induced)	40	(10.83%)
Asthenia or fatigue	49	(13.23%)
Atrial fibrillation	1	(0.27%)
CRP elevation	1	(0.27%)
Cerebral infarction	7	(1.89%)
Cancer bleeding	1	(0.27%)
Cancer pain	4	(1.08%)
Chest pain	3	(0.81%)
Chest pain (non-cardiac)	4	(1.08%)
URI dt viral infection	3	(0.81%)
Constipation	7	(1.88%)
Cough	12	(3.22%)
Delirium or disorientation	5	(1.35%)
Diabetes mellitus or hyperglycemia	2	(0.54%)
Dizziness	3	(0.81%)
Drug-induced pneumonitis	1	(0.27%)
Dry mouth	3	(0.81%)
Dyspepsia	2	(0.54%)
Dyspnea or DOE	30	(8.04%)
Early morning stiffness	1	(0.27%)
Generalized edema	6	(1.62%)
Epigastric discomfort	2	(0.54%)
Epistaxis	1	(0.27%)
Facial palsy	1	(0.27%)
Fever or chill	15	(4.03%)
Gastroenteritis	4	(1.07%)
Gingivitis	1	(0.27%)

Gynecomastia	1	(0.27%)
Hematochezia	2	(0.54%)
Hemoptysis	7	(1.89%)
Headache	9	(2.41%)
Herpes zoster	4	(1.07%)
Hypoaesthesia	1	(0.27%)
Hypoxemia	1	(0.27%)
Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)	1	(0.27%)
Insomnia	2	(0.54%)
Low back pain	5	(1.35%)
Lt intercostal pain	1	(0.27%)
Lymph node pain	1	(0.27%)
Malignant pleural effusion	1	(0.27%)
Melena	1	(0.27%)
Miliary tuberculosis	1	(0.27%)
Oral mucositis	7	(1.89%)
Myalgia	14	(3.76%)
Nausea/Vomitting	9	(2.42%)
Chronic otitis media	1	(0.27%)
Pericardial effusion malignant	1	(0.27%)
Pleural effusion	1	(0.27%)
Pneumoperitoneum	1	(0.27%)
Pneumothorax	1	(0.27%)
Polyneuropathy	4	(1.08%)
Poor concentration	1	(0.27%)
Procedural complication	1	(0.27%)
Pulmonary thromboembolism	1	(0.27%)
Pulmonary tuberculosis	1	(0.27%)
Radiation pneumonitis	3	(0.81%)
Respiratory failure or arrest	9	(2.42%)
Rib fracture	1	(0.27%)
Right lower pleuritic pain	1	(0.27%)
Rt flank pain	1	(0.27%)
Rt inflammatory ramus insufficiency	1	(0.27%)
Syndrome of Inappropriate secretion of Anti-Diuretic Hormone(SIADH)	1	(0.27%)
Thyrotoxicosis	1	(0.27%)
Voiding difficulty	2	(0.54%)
drug induced pneumonitis	1	(0.27%)
intestinal obstruction	1	(0.27%)
Leg tremor	1	(0.27%)
pseudomembraneous colitis(PMC)	1	(0.27%)
seizure	1	(0.27%)
spondylolisthesis	1	(0.27%)

---