청렴韓세상

국민 안심이 기준입니다

다시 대한민국!
새로운 국민의 나라

항암제 실시간 심사 해외 정보집

2023. 11.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
신속심사과

이 정보집은 국내 신속심사 대상 품목이 되는 항암제의 심사와 관련하여 미국 FDA OCE(Oncology Center of Excellence)가 운영하고 있는 '항암제 실시간 심사(Real-Time Oncology Review, RTOR)' 제도 및 심사 사례를 안내하고자 정보 제공을 목적으로 식품의약품안전평가원에서 마련하였습니다.

본 정보집에서 기술한 내용은 법적인 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 또한, 본 정보집에서 제시된 정보는 추후 규정 개정 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

여기에 제시된 정보는 식약처의 정책이나 심사 방향과는 다를 수 있음을 알려드립니다.

※ 본 정보집에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 신속심사과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-5068
팩스번호: 043-719-5060

목 차

Ⅰ. 서 론 ····· 1

Ⅱ. 항암제 실시간 심사 프로그램(RTOR) 소개 ····· 2

1. 주요부서·····2

가. 우수종양센터(OCE) 조직 소개·····2

나. OCE 기능·····3

2. 항암제 실시간 심사 프로그램(RTOR) ·····4

가. 개요·····4

나. 목적 및 대상·····5

다. 운영 절차·····6

Ⅲ. RTOR 심사 사례 ····· 9

1. 심사사례 현황 ·····9

2. 개별 심사사례·····15

가. 의약품·····15

나. 바이오의약품·····25

Ⅳ. 부록 ····· 41

1. FDA 신속 심사 프로그램 ·····41

2. 평가 지원(AAid) 프로그램·····44

3. 약어 ·····50

4. 참고문헌 ·····52

Ⅰ 서론

중대한 질환의 치료 및 시급한 의학적 미충족을 해결하기 위하여 각 규제기관들은 다양한 의료제품 신속심사 프로그램을 도입하여 운영하고 있다. 제약회사는 신속심사 프로그램을 통해 규제기관과 긴밀한 의사소통으로 임상시험 설계나 허가 시 제출자료 범위를 논의할 수 있고, 품목허가에 소요되는 심사기간을 단축하는 등의 장점을 확보함으로써, 궁극적으로 환자의 “삶의 질” 개선에 중요한 역할을 할 수 있는 치료제를 빠르게 제공할 수 있게 된다.

이 중 항암제는 신약개발 및 연구가 가장 활발히 이루어지는 분야이다. 실제 국내에서 ‘20년 8월부터 ‘22년 7월까지 신속심사대상으로 지정된 23건 중 13건(56.5%)이 항암제이었다. 최신의 의약기술과 과학의 발전은 혁신적 항암제 연구개발 활동을 더욱 증가시키고 있고, 개발과정을 효율화하기 위한 제도적 노력도 계속되고 있다. 또한 다양한 치료 환경이 확대되었음에도 불구하고, 암 진행에 따라 재발성 및 불응성을 나타내는 환자의 경우 제한된 치료 옵션을 가지게 되며 이러한 환자들은 신속한 치료제 사용이 필요하게 된다.

미국 FDA는 이러한 항암제에 대한 신속심사를 위해 FDA 전체의 전문가를 통합하여 우수종양센터(Oncology Center of Excellence, OCE)라는 부서를 ‘17년 1월에 설립하였고, 암 환자를 위한 의료제품의 개발 및 규제를 발전시키기 위해 다양한 프로그램을 운영하고 그 운영 결과를 발표하고 있다.

본 정보집은 국내에 주요 신속심사 대상 품목인 항암제의 심사 등에 참고하고 국내 제약업계의 해외 진출에 도움을 주고자, OCE가 ‘18년부터 운영하고 있는 ‘항암제 실시간 심사 프로그램(Real-Time Oncology Review Program, RTOR)’의 제도 및 사례를 조사하여 마련하였다. OCE가 발표한 연례보고서와 홈페이지, 학술논문뿐만 아니라, 협의체를 통한 일부 국내 제약회사에서의 개별 심사 사례[의약품 9품목(신약 4건, 변경 6건), 바이오의약품 6품목(신약 1건, 변경 14건)]를 수록하여 다양한 사례를 안내하고자 하였다.

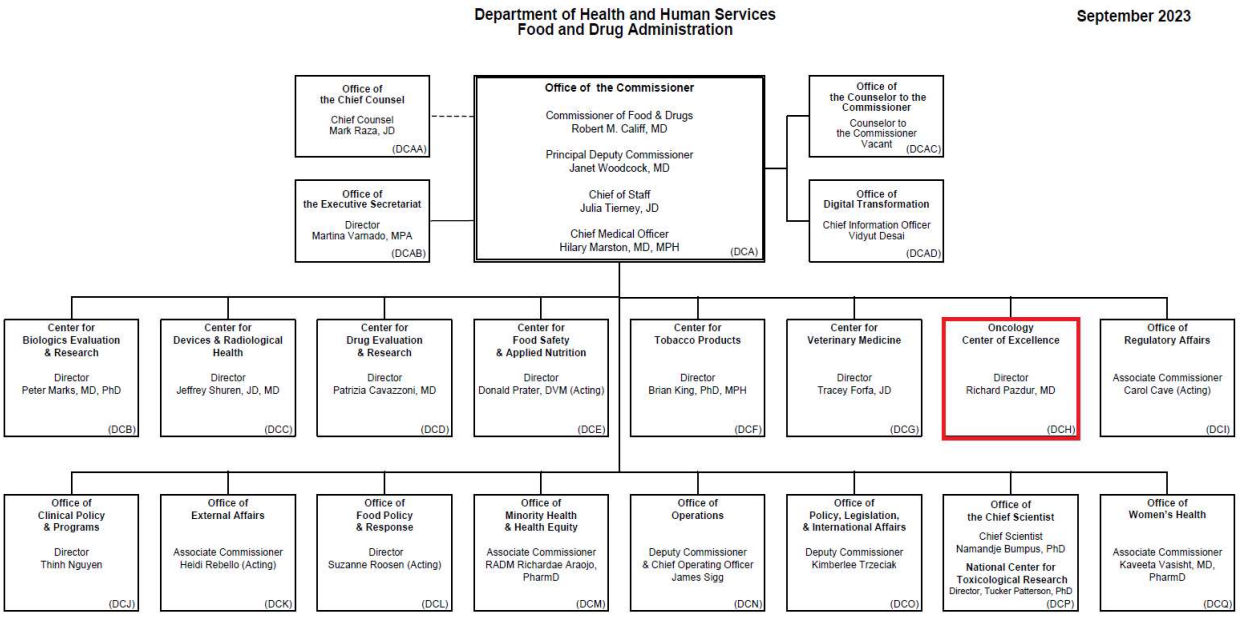
II 항암제 실시간 심사 프로그램(RTOR) 소개

1 주요부서

가. 우수종양센터(OCE) 조직 소개

FDA는 9개의 센터와 13개의 본부(Head Quaters)로 구성되어 있다. OCE는 FDA의 항암제 의료제품 중심조직(focal point)으로, 21세기 치유법(21st Century Cures Act)에 따라 '17년 1월에 설립되었으며, CDER(Center for Drug Evaluation and Research) 내 OOD(Office of Oncologic Diseases), CBER(Center for Biologics Evaluation and Research), CDRH(Center for Devices and Radiological Health)의 항암제 기존 심사조직과 연계, 협력하는 조직이다. OCE는 FDA 조직에서 CDER, CBER 등과 동일 수준으로 위치한다.

그림 1. FDA 조직도('23.9월)



나. OCE 기능

OCE의 비전과 미션은 다음과 같다.

- 비전: 암 환자를 위한 의료제품의 개발과 규제 발전을 위해 협력적이고 통합된 환경을 만들어냄
- 미션: 혁신과 협력을 통해 환자 중심의 규제 의사결정함

항암제 허가 신청자는 품목에 해당하는 센터(CDER, CBER, 또는 CDRH)에 허가 신청을 하고 각 센터는 신속심사 프로그램의 적용 여부를 결정한다. 신속심사 대상으로 결정되면 OCE는 관련 센터의 전문가, 종양학 전문가 등으로 의학종양학심사평가팀(Medical Oncology Review and Evaluation team, MORE team)을 구성한다.

MORE 팀은 다음의 기능을 수행한다.

- 안전하고 효과적인 항암제 개발 촉진을 위해 통합된 임상심사를 진행한다.
- 센터 간 협력체계를 구축, 신속심사 프로그램 틀에서 임상시험계획승인신청(IND)에 대한 의견을 제공한다.
- 모든 항암제에 대해 패스트 트랙(fast track) 및 혁신의약품 지정(Breakthrough Therapy Designation, BTD)의 공통된 의사결정 기준을 적용한다.

임상에 대한 심사가 완료되면 해당 품목 관련 센터로 결과를 보내고, 센터는 비임상, 임상 정보를 종합하여 최종 허가 결정을 내린다.

OCE는 규제심사에서 제기되는 과학적 질문에 초점을 맞추어, FDA 내부 전문가 및 외부 전문가와 협력하여 규제과학연구를 수행한다.

2 항암제 실시간 심사 프로그램(RTOR)

가. 개요

RTOR은 항암제 허가신청을 위한 eCTD(electronic common technical document) 자료 전체가 준비되기 전에 신청자가 개별 섹션의 자료를 FDA에 제출하여 자료를 검토 받을 수 있는 프로그램이다. 이를 통해 심사가 효율적으로 진행되고, 제품이 시장에 일찍 출시되도록 하는 것을 목표로 하고 있으며, '18년 2월부터 파일럿 프로그램으로 운영하고 있다.

기존의 FDA 신속심사 프로그램 중 수시동반심사(rolling review)[1]는 eCTD의 전체 모듈을 제출하도록 요구하였는데, 이와 달리 RTOR은 eCTD의 핵심 섹션을 별도로 제출할 수 있어, 심사자는 자료를 미리 검토함으로써 심사 관련 이슈를 조기에 파악할 수 있고 허가 신청자는 전체 허가신청이 이루어지기 전에 이에 대응할 수 있다.

표 1. 의약품 개발 시 RTOR의 잠재적 영향

이해관계자	심사 단계	임상 및 시판후 프로그램
규제기관	• 집중 심사를 위한 명확한 범위 지정 • 심사 품질 개선(또는 향상)	• 시험 데이터 및 근거 문서에 대한 조기 접근 • 기회 및 우려 사항의 조기 발견
임상시험 의뢰자/신청자	• 상호적인/반복적인 과정 • 신청서류 제출 전 시험 데이터 및 심사 초점에 맞춘 FDA의 초기 피드백	• 예측가능성 증가 • 우려 사항을 더 빨리 해결가능 • FDA와 협력적 피드백을 통해 임상 프로그램, 데이터 제출 등 추가로 개발할 수 있는 기회
환자	• 안전성 및 유효성 데이터에 대한 신뢰도 향상	• 치료법에 대한 조기 접근
(출처: A Friends of Cancer Research White Paper, Panel 3, 2018)		

1) 수시동반심사(Rolling Review) : 전체 임상시험 자료를 일괄적으로 제출해야 하는 통상적인 허가신청 절차와 달리 완성된 부분부터 단계적으로 제출할 수 있도록 하는 제도. 허가신청서가 일괄적으로 완전하게 제출되기 전까지 심사과정이 착수되지 않는 일반적인 허가신청 절차와 달리 허가 대기 시간을 줄일 수 있는 장점이 있다. 신속심사가 필요한 경우, 제약사가 심사비용을 추가로 낼 경우에 가능하다.

나. 목적 및 대상

RTOR은 의약품 및 생물학적제제 항암 신약의 허가 또는 신규 효능·효과 추가 등 변경 허가시 신청자가 FDA에 신청과 관련한 자료를 제출하는 절차에 대한 자발적 권장사항으로 운영한다. 신속심사(Accelerated Approval, AA), 혁신의약품 지정(BTD) 또는 우선심사(Priority review, PR)와 같은 FDA의 신속 프로그램과는 다르며, RTOR 참여가 의약품 승인에 영향을 미치지 않는다.

RTOR은 신청자와 규제기관이 조기에 반복적인 의사소통을 하여, 심사품질을 개선하는 동시에 가능한 한 빨리 환자가 안전하고 효과적인 치료를 이용할 수 있도록 보다 효율적인 검토 프로세스를 제공하는 것을 목표로 한다. 즉, FDA는 RTOR을 통해 신청자가 공식적 신청서를 제출하기 전에 핵심 임상시험 자료에 대한 예비 검토를 수행하여, 사전 제출된 자료의 충분성, 무결성 및 잠재적 문제를 파악하여 신청자에게 초기 피드백을 제공할 수 있는 기회를 제공하게 된다.

이러한 RTOR은 일반적으로 완전한 모듈(예: 완전한 임상 모듈)이 제출되는 수시 동반심사와는 다르게, 핵심임상시험의 주요 유효성 및 안전성 결과를 조기에 제출하게 하여 허가 신청과 관련한 심사를 먼저 시작할 수 있도록 지원하게 된다. 신약 허가 신청 시 사용자 수수료법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) 수수료는 RTOR 신청의 최초 자료 제출 시 지불되어야 하며, 변경허가 신청의 경우는 현재 수수료가 징수되지 않는다. PDUFA 수수료를 먼저 지불한다고 하더라도 공식 신청서를 제출해야 검토 기간은 시작하게 된다. RTOR 프로그램 승인이 허가 목표 날짜 단축을 목적하는 것은 아니며, 가능한 한 평가지원(Assessment Aid, AAid)을 함께 사용하는 것을 권고한다.

RTOR 프로그램 적용 대상 항암제는 다음의 기준을 만족해야 한다.

- 기존 치료제에 비해 상당한 개선을 보일 가능성이 있어야 한다. 즉 다른 신속심사 프로그램의 대상인 의료제품은 RTOR 프로그램의 대상이 될 수 있다.
- 임상시험 디자인이 명확하고, 평가변수(예: 전체 생존율, 반응률 등)가 쉽게 해석 가능해야 한다.

다. 운영 절차

다음은 일반적인 운영 지침으로 적용되는 프로그램에 따라 다를 수 있다. 사전 제출자료가 제출될 때 심사팀은 교차 분야 팀 리더(CDTL, Cross-Discipline Team Leader) 및 부서 책임자와 이를 검토하고 확인된 사항을 논의하게 된다.

1) 0-3주차: 신청자는 핵심임상시험의 주요 임상 결과가 RTOR의 적격성 기준에 충족되면, 신청 규제 프로젝트 관리자에게 연락하여 RTOR 요청표(Request table)의 사본을 기재하여 RTOR 프로그램을 신청할 수 있다. 신청자가 해당 표를 제출하면 심사팀의 의견을 바탕으로 임상 부서장/부장이 RTOR 프로그램 참여의 적합 여부를 결정하게 된다. 이 결정은 일반적으로 RTOR 요청표를 받은 후 영업일 기준 약 20일 이내에 이루어지며 이메일을 통해 신청자에게 전달된다.

2) 3-6주: 신청이 접수되면, 신청자와 원격회의 일정을 잡을 수 있으며, 이 때 임상 부서장/부장, 심사팀 및 OCE 직원이 참석할 수 있다. 의약품이 동반진단 의료기기(companion diagnostics, CDx)와 함께 개발되는 경우 진단 기기 관련자와 CDRH도 원격회의에 참여해야 한다. 동반진단(CDx)을 포함하는 등 복잡한 신청의 경우 사례별로 적용가능하나, 이 때 RTOR은 CDER에 제출된 항암제 신청에만 적용되며 CDRH에 제출된 의료기기 신청에는 적용되지 않는다.

3) 6-9주: 신청자는 RTOR 프로그램으로 허가 신청 시 필요한 제출자료를 가능한 최대한 빨리 제출하며, 최대 3번 사전 제출, 최종 제출할 수 있다. eCTD 위치, 제출 날짜 및 각 사전 제출 구성 요소에 대한 하이퍼링크를 제공하는 최신의 심사자 가이드(FDA의 기술 사양 문서: eCTD 기술 적합성 가이드[2] 참조)를 각각의 사전 제출 및 최종 제출 시 함께 제출해야 한다. 핵심임상시험의 주요 유효성 및 안전성 표/그림에 대한 완전한 ADaM(Analysis Data Model) 데이터 세트의 제출 시 요구되는 안전성 데이터 세트 형식은 OOD 안전 표준 데이터 규격[3]을 참고해야 한다.

---

2) eCTD TechnicalConformance Guide (/media/93818/download)

표 2. RTOR 제출 일정의 예시

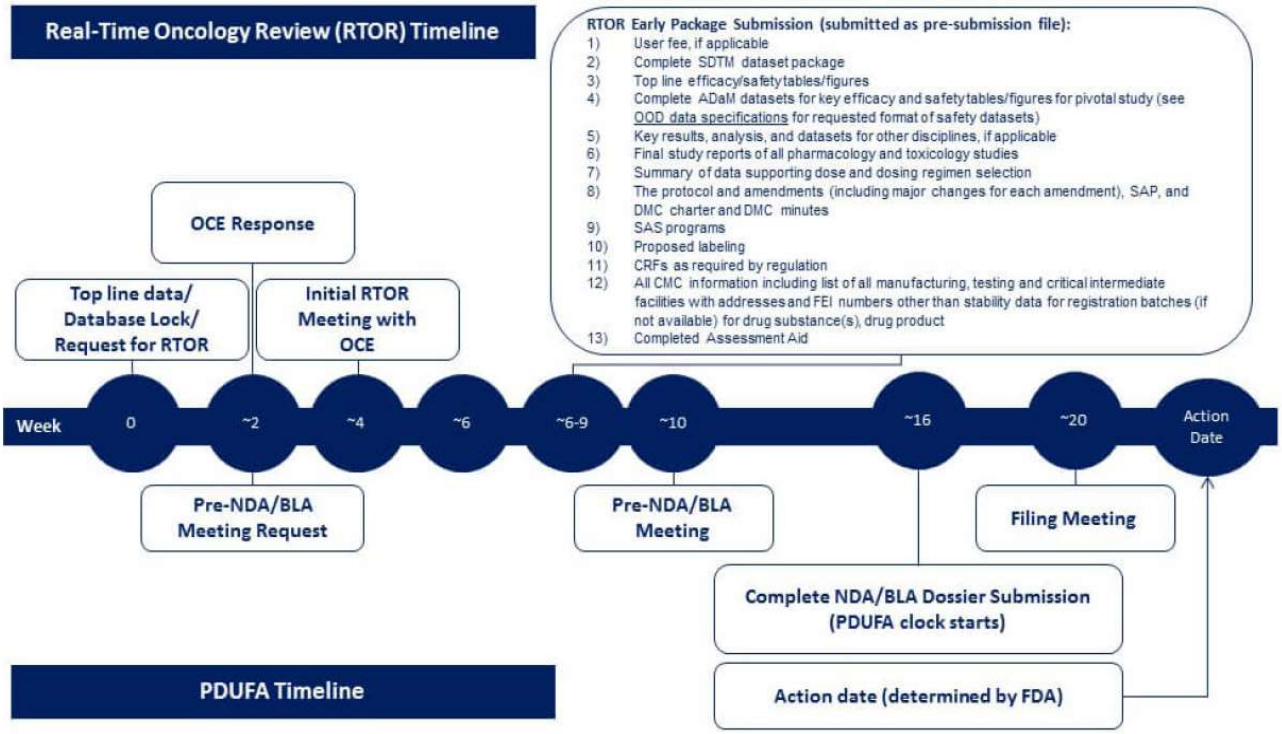
사전 제출 1	사전 제출 2	사전 제출 3	최종 제출
• 수수료(해당경우) • Top-line 유효성/안전성 표/그림 • 계획서 및 변경계획서(주요 변경 사항 목록), 통계 분석 계획(SAP), 데이터 모니터링 위원회(DMC) 헌장 및 DMC 회의록 • 원료 및 완제의약품에 대한 등록 배치(사용할 수 없는 경우)에 대한 안정성 데이터 이외의 주소 및 FDA 시설 식별번호(FEI)가 있는 모든 제조, 시험 및 중요 중간 시설 목록포함모든 CMC 정보 • 증례기록서(CRF) • 핵심임상시험의 주요 유효성 및 안전성 표/그림 등 완전한 ADaM 데이터 세트(안전성 데이터 세트 형식에 대해서는 OOD 데이터 규격 참조) • 통계(예: SAS) 프로그램 • 완전한 SDTM 데이터 세트 패키지 • 제안된 라벨링	• 해당되는 경우 다른 분야에 대한 주요 결과, 분석 및 데이터 세트 • 용량 및 투여 요법 선택을 뒷받침하는 데이터 및 근거 요약(핵심 인구 약동학(PK), 생리학 기반(PB)/PK 및 노출-반응 보고서, 분석 프로그램 및 데이터 세트 포함) • 소아 연구 계획(필요한 경우) • 신청 품목명 검토 요청(필요한 경우)	• 약리학 및 독성학 연구를 포함한 모든 보조 시험에 대한 최종 보고서 • 결론을 뒷받침하는 임상약리시험 및 데이터 세트 요약	• AAid[4] 완료 • 최종 임상시험 결과보고서(CSR) • (s)NDA/(s)BLA 완성

3) OOD Safety standard dataspecifications (https://www.fda.gov/media/133252/download)
4) Assessment Aid (/about-fda/oncology-center-excellence/assessment-aid)

4) 10-16주차(사전 제출 회의): FDA는 회의에서 신청자의 질문에 응답하는 것 외에도 신청자와 예비 주요 검토 질문이나 이슈가 될만한 사항 및 요구되는 중요한 분석을 공유할 수 있다. FDA가 추가 분석을 요청하는 경우 신청자는 품목허가 신청서 제출 전이나 제출 시에 해당 자료를 제출할 수 있으며, 경우에 따라 FDA가 동의하는 경우 품목허가 신청 후 요청된 추가 분석 자료를 제출할 수 있다. 이러한 논의는 신청에 대한 회의록으로 문서화할 수 있다.

5) 16-22주: 신청자는 이전에 제출하지 않은 나머지 구성 요소가 포함하여 완전한 패키지의 신청서를 제출하게 되며, FDA에 접수되게 되면 PDUFA에 의한 검토 날짜가 계수된다.

그림 2. 일반적인 RTOR 심사일정



* The diagram reflects a general timeline suggestion. Companies should discuss with FDA their submission proposal.

(출처: https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review)

III RTOR 심사 사례

1 심사사례 현황

참고문헌 및 개별 자료 조사 등을 통해 확인한 결과, RTOR이 PDUFA 목표날짜보다 더 빠른 승인을 보장하지는 않지만, 몇몇 품목의 경우 허가기간이 단축되었다. 그 예로 Piqray(alpelisib), Qinlock(ripretinib) 및 Tukysa(tucatinib)의 경우 허가기간이 각각 2.8, 3.0 및 4.1개월 단축되었다. Piqray(alpelisib)의 경우 핵심임상시험의 주요 임상 결과와 데이터가 사전에 제출되어 FDA 심사가 조기에 시작되었고, 우선심사(PR)를 부여받아 허가기간 2.8개월 단축에 따라 5.2개월만에 허가되었다.

'19년 2월부터 '21년 7월까지 RTOR에 따라 승인된 신약은 모두 우선심사 대상이었으며 신청서 접수부터 승인까지 걸린 시간은 일반적인 우선심사 목표기한인 8개월[5]보다 짧았다. 우선심사 신청 품목이었던 Jemperli(dostarlimab)의 경우 COVID-19 상황으로 원료의약품 제조소 실사가 불가능하여 승인까지 16개월이 소요되어 최종 승인이 예정된 기한보다 지연되었고, 이를 제외한 대다수의 품목은 RTOR 하에서 더 빠른 승인을 나타내었다.

'18년 2월부터 '20년 4월까지 FDA는 20건의 RTOR 신청을 승인하였고, 이 중 18건은 새로운 적응증, 투약 요법 및/또는 기타 임상 정보를 제공하는 변경허가 신청 건이었다. 해당 품목들은 우선심사 하에 수행되었고, 해당 기간동안 우선심사 하에 수행된 RTOR 승인 품목(20건)과 비-RTOR 승인 품목(60건)의 승인까지의 걸린 시간 중앙값(범위)을 비교했을 때, 신약 허가 신청의 경우 RTOR 승인 품목은 4.5개월(3.9~5.2)이었고, 비-RTOR 승인 품목은 6.7개월(3.6~10.9)이었다. 변경허가 신청의 경우 RTOR 승인 품목은 3.1개월(0.4~5.9)인 반면 비-RTOR 승인 품목은

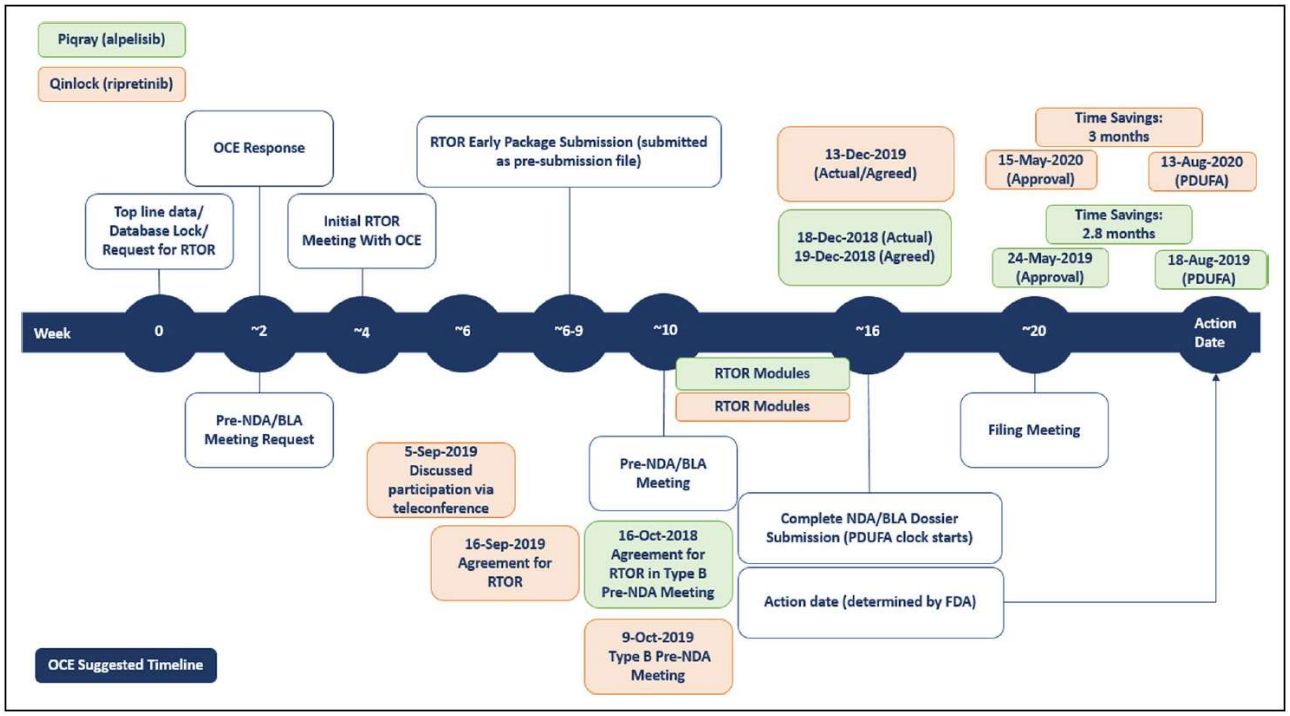
5) PDUFA VI 에 따라 목표심사기간은 60일 등록심사(filing review) 기간 이후부터 일반심사 10개월, 우선심사 6개월 소요됨 (신청서 접수시점부터는 일반심사는 12개월, 우선심사는 8개월)

5.8개월(0.2~9.1)로 대부분의 신청사항에 대해 RTOR 승인 품목에서 승인 시간의 단축을 보여주었다. 또한 '20년 한 해에 승인을 받은 항암제 신약 16품목 중 RTOR로 승인을 받은 신약은 5품목이었는데, 이들은 모두 우선심사 및 BTD를 지정받았고, 승인까지의 걸린 시간은 RTOR 승인 품목은 5개월(4~8), 비-RTOR 승인 품목의 경우 6개월(5.25~10)이 소요되어, RTOR 승인 유무와 상관없이 유사한 심사기간을 나타내었다.

따라서 일반적으로 RTOR 승인 품목들의 대부분은 예정된 심사 일정보다 빠르게 허가승인이 되었지만 RTOR 프로그램의 기여도가 일부 동시에 진행된 우선심사 또는 BTD와 같은 다른 신속 프로그램에 의해 가려지기 때문에 RTOR의 처리기한 단축 효과를 우선심사 또는 BTD와 분리하여 평가하는 것은 어려운 것으로 나타났다.

RTOR의 이점은 규제기관과 의사소통 및 협력이 증가할 수 있는 기회를 제공하는 점에 있는데, Piqray(alpelisib)의 경우 논의가 필요한 안건에 대하여 격주로 원격회의를 실시하였으며, 필요시 CMC 주제에 대한 추가 회의를 실시하였음을 확인하였다. RTOR는 제출 및 검토 과정 전반에 걸쳐 FDA 심사자와 상호작용할 기회가 많아짐에 따라 신청자는 FDA의 잠재적 우려사항을 더 잘 이해하고 신청서의 최종 구성 요소를 제출하기 전에 이를 사전에 해결할 수 있게 된다. 따라서 신청서를 검토하는 동안 일반적으로 발생할 수 있는 문제는 완전한 신청서가 접수되기 이전에 추가 정보를 통합하여 제출할 수 있게 된다. 따라서 FDA와 신청자 모두 전체 검토 일정을 단축하여 효과적인 치료법에 대한 환자 접근을 촉진할 수 있게 된다.

그림 3. RTOR 제출일정 예시(Piqray 및 Qinlock)



(출처: Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2021) 55:881–888)

하지만 RTOR은 신청자와 FDA와의 여러 상호작용으로 인해 양 당사자의 부담이 증가할 수 있다. 신청자는 RTOR 검토를 가능하게 하는 프로세스 초기에 데이터 세트, 분석 프로그램, 라벨링 초안 등이 제출되어야 하기 때문에 이러한 RTOR 구성 요소를 준비할 수 있는 적절한 자원이 있는지 신청 시 신중하게 평가해야 하며, FDA 역시 내부의 여러 상황을 고려하여 심사를 진행할 수 있는 자원 확보가 중요하다. 또한 초기 구성 요소가 완료된 후 언제든지 FDA 심사자의 정보 요청이 들어올 수 있으므로 신청자는 질문에 응답하기 위해 검토 프로세스 전체에서 충분한 자원을 지속적으로 확보해야 한다. 또한 효율적인 검토를 위한 신청자와 FDA와의 제출 일정 조율이 중요하다.

RTOR 프로그램의 적용 대상이 신물질 신약과 동반진단 포함 제품까지 확대되었으나 구체적인 대상 기준은 아직 명확히 확인되지 않았다. 따라서 RTOR 프로그램 적용 시 신청자는 그에 맞는 자료 제출을 준비하는 데 상당한 자원이 소요되므로, OCE와 일찍 만나서 RTOR 프로그램 적용 가능성을 파악할 것을 권장하고 있다.

참고로 문헌 등에서 확인된 RTOR 심사 사례들은 다음과 같다.

표 3. RTOR 이용하여 승인된 신약 현황('18.2.~'21.5.)

품목	신청일	승인일	PDUFA 승인 예정일	심사단축 기간 (월)	동반진단	기타 적용 프로그램	신청번호
Piqray (alpelisib)	'18.12.18	'19.05.24	'19.08.18	2.8	Y	PR AAid	NDA 212526
Tukysa (tucatinib)	'19.12.20	'20.04.17	'20.08.20	4.1	N	ODD PR ORBIS FT BTD AAid	NDA 213411
Qinlock (ripretinib)	'19.12.13	'20.05.15	'20.08.13	3	N	ODD PR ORBIS FT BTD AAid	NDA 213973
Gavreto (pralsetinib)	'20.06.30	'20.12.01	'21.02.28	2.9	N	AA BTD ODD PR ORBIS AAid	NDA 214701
Tepmetko (tepotinib)	'20.06.29	'21.02.03	'21.02.28	0.9	N	AA BTD ODD PR ORBIS AAid	NDA 214096
Lumakras (sotorasib)	'20.12.16	'21.05.28	'21.08.16	3.5	Y	AA FT BTD ODD PR ORBIS AAid	NDA 214665
Danyelza (naxitamab)	'20.03.31	'20.11.25	'20.11.30	0	N	AA BTD ODD PR	BLA 761171
Jemperli (dostarlimab)	'19.12.19	'21.04.22	'20.08.19	-8.3*	Y	AA BTD PR AAid	BLA 761174

* COVID-19 상황으로 인한 제조소 실사 일정 지연으로 심사 기간 연장됨

약어: AAid Assessment Aid, BLA Biologics License Application, BTD Breakthrough Therapy Designation, CMC Chemistry, Manufacturing, and Controls, NDA New Drug Application, PDUFA Prescription Drug User Fee Act, ODD orphan drug designation, FT fast track, PR priority review

(출처: Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2022) 56:212–219 및 Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2021) 55:881–888)

※ 현재 승인철회된 Blenrep (belantamab mafodotin) 및 판매중지된 Truseltiq (infi-gratinib) 제외

표 4. RTOR 이용 승인 품목 분류

구분	분류	제품명(성분명)	신청일	승인일	심사소요기간(월)	신청번호
의약품	신약(NDA)	Piqray (alpelisib)	'18.12.18	'19.05.24	5.2	NDA 212526
		Qinlock (ripretinib)	'19.12.13	'20.05.15	5.1	NDA 213973
		Tukysa (tucatinib)	'19.12.20	'20.04.17	3.9	NDA 213411
		Lumakras (sotorasib)	'20.12.16	'21.05.28	3.5	NDA 214665**
	변경승인(sNDA)	Kisqali (ribociclib)	'18.06.28	'18.07.18	0.7	NDA 209092/S-001
		Kyprolis (carfilzomib)	'18.08.24	'18.09.28	1.1	NDA 202714/S-021
		Tibsovo (ivosidenib)	'18.12.21	'19.05.02	4.3	NDA 211192/S-001
		Xospata (gilteritinib)	'19.02.22	'19.05.29	3.2	NDA 211349/S-001
		Venclexta (venetoclax)	'19.05.06	'19.05.15	2.3	NDA 208573/S-013
		Erleada (apalutamide)	'19.04.29	'19.09.17	4.6	NDA 210951/S-001
		Lenvima (lenvatinib)	'19.06.17	'19.09.17	3	NDA 206947/S-011
		Calquence (acalabrutinib)	'19.09.24	'19.11.21	1.9	NDA 210259/S-006
			'19.09.24	'19.11.21	1.9	NDA 210259/S-007
		Imbruvica (ibrutinib)	'19.11.07	'20.04.21	5.5	NDA 205552/S-030*
		Zejula (niraparib)	'19.12.23	'20.04.29	4.2	NDA 208447/S-017
		Lorbrena (Lorlatinib)	'20.10.30	'21.03.03	4.1	NDA 210868/S-004**
항체의약품(mAb)	신약(BLA)	Jemperli (dostarlimab)	'19.12.19	'21.04.22	16.3	BLA 761174
	변경승인(sBLA)	Keytruda (pembrolizumab)	'18.03.23	'18.08.20	4.9	BLA 125514/S-035
			'19.01.30	'19.07.30	6	BLA 125514/S-055
			'19.01.30	'19.07.30	6	BLA 125514/S-056
			'19.06.17	'19.09.17	3	BLA 125514/S-065
			'20.06.01	'20.06.29	0.9	BLA 125514/S-084

		Darzalex (daratumumab)	‘19.03.12	‘19.06.27	3.5	BLA 761036/S-020
		Avastin (bevacizumab)	‘20.01.24	‘20.05.29	4.1	BLA 125085/S-332
		Tecentriq (atezolizumab)	‘20.01.24	‘20.05.29	4.1	BLA 761034/S-25
		Yervoy (ipilimumab)	‘20.02.06	‘20.05.26	3.6	BLA 125377/S-110
		Bavencio (avelumab)	‘20.04.07	‘20.06.30	2.8	BLA 761049/S-009
		Opdivo (nivolumab)	‘20.02.06	‘20.05.26	3.6	BLA 125554/S-082
			‘20.08.24	‘20.10.02	1.3	BLA 125554/S-089**
			‘20.08.20	‘21.01.22	5.2	BLA 125554/S-090**
			‘20.10.14	‘21.04.16	6.1	BLA 125554/S-091**
			‘20.10.16	‘21.05.20	7.2	BLA 125554/S-092**
			‘21.05.03	‘21.08.19	5.6	BLA 125554/S-097**
			‘21.06.18	‘22.05.27	11.4	BLA 125554/S-105** BLA 125554/S-106**
			‘21.12.13	‘22.03.04	2.7	BLA 125554/S-112**
항체-약물 복합체 (ADC)	변경승인 (sBLA)	Adcetris (brentuximab vedotin)	‘18.11.04	‘18.11.16	0.4	BLA 125388/S-099
		Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	‘19.02.04	‘19.05.03	2.9	BLA 125427/S-105
		Enhertu (trastuzumab deruxtecan)	‘22.05.26	‘22.08.05	2.4	BLA 761139/S-022**

* 신청자는 동일 적응증을 NDA 210563/S-006로도 신청하였으며 분석 시 1건으로 처리함
** 협의체 추가사례
약어: mAb=monoclonal antibody, ADC=antibody-drug conjugate, NDA=new drug application, BLA=biologics license application
(출처: Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2021) 55:881–888, Supplementary file 1)

2 개별 심사사례

가. 의약품

1	제품명 (성분명)	Kisqali (ribociclib)
신청번호		NDA 209092/S-001
신청사		Novartis
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2018.6.28. / 2018.7.18.
적응증		HR 양성, HER2 음성, 진행성 또는 전이성 유방암 성인 여성
작용기전		CDK4,6 억제제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 3상(MONALEESA-3,7)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· (MONALEESA-3) PFS 중앙값은 위약+풀베스트란트 투여군 12.8개월 vs. 키스칼리+풀베스트란트 투여군 20.5개월 · (MONALEESA-7) PFS 중앙값은 위약+AI 투여군 13.8개월 vs. 키스칼리+AI 투여군 27.5개월
	참고사항	· (MONALEESA-3) 풀베스트란트와 병용투여 · (MONALEESA-7) NSAI 또는 타목시펜 및 고세렐린과 병용투여
상담이력		· Type B pre-NDA 회의
RTOR	신청방법	· FDA 요청에 의해 진행
	적용기간	2018.4.6. ~ 2018.6.28.
	CTD 제출순서	① M1(일부자료), M5(계획서, SAP, topline, 통계자료) ② M1(신청사항), M5(patient narratives) ③ M2(통계자료), M5(최종 CSR) ④ M5(popPK 보고서) ⑤ 최종 NDA 신청자료
	특이사항	· 격주 원격 회의 (2018.5.14. ~ 2018.7.2.)
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	키스칼리정(리보시클립숙신산염)
	신청사	한국노바티스(주)
	허가(변경)일	2019.10.30.
	참고사항	-

■ **약어** · H R : Hormone Receptor (호르몬 수용체)
· H E R 2 : Human Epiderrmal growth factor Receptor 2 (사람 상피세포성장인자수용체 2)
· C D K : cyclin-dependent kinase (사이클린 의존성 인산화효소)
· N S A I : non-steroidal aromatase inhibitor (비스테로이드성 아로마타제 억제제)

2	제품명 (성분명)	Piqray (alpelisib)
신청번호		NDA 212526
신청사		Novartis
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2018.12.18. / 2019.5.24.
적응증		HR 양성, HER2 음성, PI3Kα 변이 양성, 진행성 또는 전이성 유방암
작용기전		PI3Kα에 대한 억제 활성을 갖는 PI3K 억제제
투여경로		경구
핵심임상시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 3상(SOLAR-1)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	(PIK3CA돌연변이가 있는 코호트에서 시험자 평가) PFS 중앙값은 알페리십+풀베스트란트 투여군 11.0개월(95% CI 7.5, 14.5), 위약+풀베스트란트 투여군 5.7개월(95% CI 3.7, 7.4); HR 0.65(95% CI 0.50, 0.85; p=0.0013)
	참고사항	· 풀베스트란트와 병용투여 · Data cut-off(2018.6.12.) 이후 최종 제출일까지 6.2개월 소요 · CDx: therascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit (QIAGEN GmbH)
상담이력		· 핵심임상시험의 설계논의를 위한 Type B End-of-Phase 2 회의
RTOR	신청방법	· FDA 요청에 의해 진행 · Type B pre-NDA 회의 후 결정
	적용기간	2018.10.16. ~ 2018.12.18.
	CTD 제출순서	① 동반진단 모듈 논의 ② M3(3.2.S.2.1 & 3.2.P.3.1), M5(통계자료 및 CSR 본문), M4(보고서 및 요약본) ③ M5(PopPK 보고서), M1(신청사항) ④ AAid, M3(완성된 품질자료), M5(최종 CSR) ⑤ M2, M5(보조 시험자료, 통계자료), 기타 NDA 신청자료
	특이사항	· 논의 필요한 항목에 대한 격주 가상 회의. 필요 시 CMC 주제에 대한 추가 회의 시행
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	피크레이정(알펠리십)
	신청사	한국노바티스(주)
	허가(변경)일	2021.5.13.
	참고사항	· CDx: 식약처에서 허가 받은 체외 진단용 의료기기를 사용하여 평가

■ **약어** · H R : Hormone Receptor (호르몬 수용체)
· H E R 2 : Human Epiderrmal growth factor Receptor 2 (사람 상피세포성장인자수용체 2)
· P I 3 K α : Phospatidylinocitol 3-Kinase alpha (포스파티딜이노시톨-3-키나아제)

3	제품명 (성분명)	Venclexta (Venetoclax)
신청번호		NDA 208573/S-013
신청사		AbbVie
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.3.6. / 2019.5.15.
FDA 승인 적응증		이전에 치료 경험이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)
작용기전		B세포 림프종(BCL)-2 저해제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(BO25323/CLL14)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· PFS 중앙값은 벤클렉스타+오비누투주맙 NR vs. 오비누투주맙+클로람부실 투여군 NR; HR 0.33(95% CI 0.22, 0.51; p<0.0001)
	참고사항	· 오비누투주맙과의 병용요법 · 28개월의 추적관찰 후에도 두 군 모두 중앙값에 도달하지 않음
상담이력		비공개
RTOR	신청방법	· 회사 신청
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	벤클렉스타정(베네토클락스)
	신청사	한국애브비(주)
	허가(변경)일	2021.1.8.
	참고사항	-

■ **약어** · B C L : B-cell lymphoma (B세포 림프종)
· C L L : Chronic Lymphocytic Leukemia (만성 림프구성 백혈병)
· N R : not reached (도달되지 않음)

4	제품명 (성분명)	Calquence (Acalabrutinib)
신청번호		NDA 210259/S-007
신청사		AstraZeneca UK Limited c/o Acerta Pharma
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.9.24. / 2019.11.21.
FDA 승인 적응증		이전에 치료 경험이 없는 만성 림프구성 백혈병(CLL)
작용기전		BTK 선택적 저해제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(ELEVATE-TN)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· PFS 중앙값은 아칼라브루티닙 투여군 NR(95% CI 34.2, NR) vs. 오비누투주맙+클로람부실 투여군 22.6개월(95% CI 20.2, 27.6); HR 0.20(95% CI 0.13, 0.30; p<0.0001) · PFS 중앙값은 아칼라브루티닙+오비누투주맙 투여군 NR vs. 오비누투주맙+클로람부실 투여군 22.6개월(95% CI 20.2, 27.6); HR 0.10(95% CI 0.06, 0.17; p<0.0001)
	참고사항	· 오비누투주맙과의 병용요법 또는 단독요법
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	2019.6. ~ 2019.9.24.
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· NDA 210259/S-006와 NDA 210259/S-007이 하나의 RTOR로 검토됨
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	칼퀀스캡슐(아칼라브루티닙)
	신청사	한국아스트라제네카
	허가(변경)일	2021.2.5.
	참고사항	-

■ **약어** · C L L : Chronic Lymphocytic Leukemia (만성 림프구성 백혈병)
· N R : not reached (도달되지 않음)

5	제품명 (성분명)	Calquence (Acalabrutinib)
신청번호		NDA 210259/S-006
신청사		AstraZeneca UK Limited c/o Acerta Pharma
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.9.24. / 2019.11.21.
FDA 승인 적응증		이전에 한 가지 이상 치료를 받은 만성 림프구성 백혈병(CLL)
작용기전		BTK 선택적 저해제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(ASCEND)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· PFS 중앙값은 아칼라브루티닙 투여군 NR vs. 이델라리십+리툭시맙 또는 벤다무스틴+리툭시맙 투여군 16.5개월(95% CI 14.0, 17.1); HR 0.31(95% CI 0.20, 0.49; p<0.0001)
	참고사항	· 단독요법
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	2019.6. ~ 2019.9.24.
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· NDA 210259/S-006와 NDA 210259/S-007이 하나의 RTOR로 검토됨
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	칼퀀스캡슐(아칼라브루티닙)
	신청사	한국아스트라제네카
	허가(변경)일	2021.9.13.
	참고사항	-

■ **약어** · C L L : Chronic Lymphocytic Leukemia (만성 림프구성 백혈병)
· N R : not reached (도달되지 않음)

6	제품명 (성분명)	Zejula (niraparib)
신청번호		NDA 208447/S-017
신청사		GlaxoSmithKline
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.12.23. / 2020.4.29.
적응증		진행성 난소암의 1차 유지요법
작용기전		다중 ADP 당중합효소(PARP) 억제제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 3상(PRIMA)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· (전체 환자군) PFS 중앙값은 니라파립 투여군 13.8개월(95% CI 11.5, 14.9) vs. 위약군 8.2개월(95% CI 7.3, 8.5); HR 0.62(95% CI 0.50, 0.76; p<0.0001) · (HRd 환자군) PFS 중앙값은 니라파립 투여군 21.9개월(95% CI 19.3, NE) vs. 위약군 10.4개월(95% CI 8.1, 12.1); HR 0.43(0.31, 0.59; p<0.0001)
	참고사항	-
상담이력		· Type B pre-NDA
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 기존 처리기한 대비 약 2개월 단축
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	제줄라캡슐(니라파립토실산염일수화물)
	신청사	한국다케다제약(주)
	허가(변경)일	2020.8.3.
	참고사항	

■ **약어** · P A R P : poly(ADP-ribose) polymerase (다중 ADP 당중합효소)
· H R d : Homologous Recombination Deficiency (상동재조합 결핍)

7	제품명 (성분명)	Lumakras (sotorasib)
신청번호		NDA 214665
신청사		Amgen
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.12.16. / 2020.5.28.
적응증		KRAS G12C 변이 국소 진행성/전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 2차 치료
작용기전		RAS GTPase 계열인 KRAS의 종양 제한적이고 변이 발암성 형태인 KRAS G12C의 억제제
투여경로		경구
핵심임상시험	디자인	공개, 단일군, 2상(CodeBreak100)
	1차 유효성 평가변수	객관적반응률(ORR), 반응기간(DoR)
	결과	· ORR 36% (95% CI 28, 45) · DOR 중앙값은 10.0개월(범위 1.3+, 11.1)
	참고사항	· CDx: therascreen KRAS RGQ PCR Kit (QIAGEN GmbH), Guardant360 CDx (Guardant Health, Inc.)
상담이력		비공개
RTOR	신청방법	· e-mail로 FDA에 요청
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	비공개
기타 적용 프로그램		■패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) ■신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	루마크라스정(소토라십)
	신청사	암젠코리아유한회사
	허가(변경)일	2022.2.14
	참고사항	· KRAS G12C 검사는 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 KRAS G12C 변이 상태를 평가

■ **약어** · O R R : Overall Response Rate (객관적반응률)
· D o R : Duration of Response (반응기간)

8	제품명 (성분명)	Gavreto (pralsetinib)
신청번호		NDA 214701
신청사		Blueprint Medicines Corporation
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.6.30. / 2020.12.1.
적응증		RET 변이 갑상선 수질암(MTC)
		RET 융합 양성 갑상선암
작용기전		RET 키나제 억제제
투여경로		경구
핵심임상 시험	디자인	단일군, 공개, 1/2상(ARROW)
	1차 유효성 평가변수	전체 반응률(ORR)
	결과	RET 변이 갑상선 수질암(MTC) · (이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙으로 치료를 받은 RET 변이 MTC) ORR 60.0%(95% CI 45.9, 73.0) · (이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙으로 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC(n=29)) ORR 66%(95% CI 46, 82)
		RET 융합 양성 갑상선암 · ORR 89%(95% CI 52, 100)
	참고사항	-
상담이력		· EoP1 Type B 회의(Clinical) · Type B 회의(CMC) · Type B Breakthrough 회의(multi-disciplinary) · Pre-NDA 회의 · 본심사 첫 회의(Application Orientation Meeting)
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) ■신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	가브레토캡슐(프랄세티닙)
	신청사	(주)한국로슈
	허가(변경)일	2022.3.29.
	참고사항	· MTC의 경우 국내허가와 미국허가의 데이터 표시 방식이 일부 상이함 : (이전 전신 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC(n=21)) ORR 71.4%(95% CI: 47.8, 88.7)

■ **약어** · R E T : REarranged during Transfection (융합 양성)
· M T C : Medullary Thyroid Cancer(갑상선 수질암)
· O R R : Overall Response Rate (객관적반응률)

9	제품명 (성분명)	**Tepmetko** **(tepotinib)**
신청번호		NDA 214096
신청사		EMD Serono, Inc.
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.6.29. / 2021.2.3.
적응증		MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 치료
작용기전		MET을 표적으로 하는 키나제 억제제
투여경로		경구
핵심임상 시험	**디자인**	단일군, 공개, 2상(VISION)
	1차 유효성 평가변수	객관적반응률(ORR)
	결과	· (이전 치료 경험이 없는 환자) ORR 43% (95% CI: 32, 56) · (이전 치료 경험이 있는 환자) ORR 43% (95% CI: 33, 55)
	참고사항	· Data cut-off(2020.01.01.) 이후 최종 제출일까지 6개월 소요
상담이력		· 임상 개발 프로그램을 위한 Pre-IND/Pre-Phase 3 논의 · 품질심사 제출 패키지와 관련된 Type B, Pre-NDA (CMC) 회의 · 비임상자료 제출 패키지와 관련된 Type B (nonclinical package) 회의
RTOR	**신청방법**	· Type B pre-NDA 회의 후 결정 · FDA 요청에 의해 진행
	적용기간	2020.05.20. ~ 2020.06.29.
	CTD 제출순서	① M1 일부, M4 전체, M5 (핵심임상시험 자료 및 데이터 세트) ② M1 및 M2 일부, M3 전체, M5(기타 임상 자료) ③ M1(AAids, 신청사항), M2(임상개요 포함), M5(기타 임상 자료)
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) ■신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	**품목명**	텝메코정(테포티닙염산염수화물)
	신청사	머크(주)
	허가(변경)일	2021.11.23.
	참고사항	희귀의약품

■ **약어** · NSCLC: Non-small cell lung cancer (비소세포폐암)
· MET: Mesenchymal-epithelial transition factor (중간엽-상피 이행인자)
· ORR: Overall Response Rate (객관적반응률)

10	제품명 (성분명)	Lorbrena (Lorlatinib)
신청번호		NDA 210868/S-004
신청사		Pfizer Inc.
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.10.30. / 2021.3.3.
FDA 승인 적응증		ALK 양성 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료
작용기전		ALK 및 ROS1 티로신 키나제 억제제
투여경로		경구
핵심임상시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CROWN)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· PFS 중앙값은 롤라티닙 투여군 NE vs. 크리조티닙 투여군 9.3개월(95% CI 7.6, 11.1); HR 0.28(95% CI 0.19, 0.41; p<0.0001)
	참고사항	· CDx: Ventana ALK (D5F3) CDx Assay (Ventana Medical Systems, Inc.)
상담이력		· (2020.02) pre-sNDA 회의에서 RTOR 참여를 제안하였으나, RTOR 참여를 위해 임상시험의 top-line data가 필요하다는 답변을 받음 · RTOR 승인 이후 Type B pre-sNDA 회의 (FDA의 예비 응답에 따라 회의 취소)
RTOR	신청방법	· 신청사 자발적 신청(이메일 신청)
	적용기간	2020.9.25. ~ 2020.10.30.
	CTD 제출순서	① 모듈1(신청사항), 모듈5(1상 자료 일부, 3상 증례기록서, 3상 데이터 세트, 핵심임상시험 자료, 통계 자료) ② AAid 완료 ③ 모듈5(3상 결과보고서(CSR), BIMO) ④ 모듈2, 모듈5(PopPK 보고서, ISS/ISE), 기타 NDA 신청자료
	특이사항	· RTOR 신청일/승인일: 2020.8.17./2020.8.18. · 자료는 2020.9.25.부터 제출하였으며, 최종자료 제출까지 보완사항 받지 않았음 · 해당 신청은 적응증 확대(sNDA) 건으로서, 모듈3, 4는 제출되지 않았음
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	로비큐아정(롤라티닙)
	신청사	한국화이자제약(주)
	허가(변경)일	2022.05.11.
	참고사항	· CDx: ALK 양성 진단 시험은 식약처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가

■ **약어** · A L K : Anaplastic lymphoma kinase (역형성 림프종 인산화효소)
· N S C L C : Non-small cell lung cancer (비소세포폐암)
· R O S 1 : c-ros oncogene 1 (c-ros 종양유전자1)

나. 바이오의약품

1	제품명 (성분명)	Keytruda (pembrolizumab)
신청번호		BLA 125514/S-035
신청사		Merck
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2018.3.23. / 2018.8.20.
적응증		EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서의 1차 치료로 항암화학요법과 병용요법
작용기전		PD-1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 활성대조군, 3상(KEYNOTE-189)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS), 무진행생존(PFS)
	결과	· OS 중앙값은 위약+항암화학요법군 11.3개월(95% CI 8.7, 15.1) vs. 키트루다+항암화학요법군 NR(95% CI NR, NR); HR 0.49(95% CI 0.38, 0.64; p<0.00001) · PFS 중앙값은 위약+항암화학요법군 4.9개월(95% CI 4.7, 5.5) vs. 키트루다+항암화학요법군 8.8개월(95% CI 7.6, 9.2); HR 0.52(95%CI 0.43, 0.64; p<0.00001)
	참고사항	· 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와 병용투여
상담이력		· 2018년 2월 FDA Teleconference 진행
RTOR	신청방법	· FDA로부터 첫 RTOR 신청 민원으로 참여할 것을 제안 받음
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) □AAid □roject Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	키트루다주(펨브롤리주맙)
	신청사	한국엠에스디(주)
	허가(변경)일	2018.12.17.
	참고사항	· 국내 허가사항의 경우 최종 분석결과로 기재되었음

■ **약어** · NSCLC: Non-small cell lung cancer (비소세포폐암)
· PD-1 : Programmed Death-1 (세포예정사 수용체-1)

2	제품명 (성분명)	Keytruda (pembrolizumab)	
신청번호		BLA 125514/S-055, S-056	
신청사		Merck	
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.1.30. / 2019.7.30.	
적응증		PD-L1 발현 양성이며, 이전에 1차 전신요법 치료를 받은 적이 있는 재발한 국소 진행성 또는 전이성 식도암의 치료	
작용기전		PD-1 억제제	
투여경로		정맥 주사	
핵심임상 시험	디자인	공개, 단일군, 2상(KEYNOTE-180)	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(KEYNOTE-181)
	1차 유효성 평가변수	객관적반응률(ORR)	전체생존(OS), 무진행생존(PFS)
	결과	PD-L1 발현 양성(CPS≥10)인 환자 35명의 ORR 20%(95% CI 8, 37)	· OS 중앙값은 항암화학요법군 6.7개월(95% CI 4.8, 8.6) vs. 키트루다군 10.3개월(95% CI 7.0, 13.5); HR 0.64(95% CI 0.46, 0.90) · PFS 중앙값은 항암화학요법군 2.3개월(95% CI 2.1, 3.4) vs. 키트루다군 3.2개월(95% CI 2.1, 4.4); HR 0.66(95% CI 0.48, 0.92)
	참고사항	· 동반진단도 같은 시기에 허가변경 신청 및 승인 완료됨(Agilent - PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; P150013, S016)	
상담이력		· 2019년 1월 FDA Teleconference 진행	
RTOR	신청방법	· FDA와 TC 진행을 통해 제출 방법/자료에 대한 논의 및 합의	
	적용기간	비공개	
	CTD 제출순서	비공개	
	특이사항	-	
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid □roject Orbis □기타( )	
국내 현황	품목명	키트루다주(펨브롤리주맙)	
	신청사	한국엠에스디(주)	
	허가(변경)일	-	
	참고사항	-	

■ **약어** · PD-1 : Programmed Death-1 (세포예정사 수용체-1)
· CPS : Combined Positive Score

3	제품명 (성분명)	Keytruda (pembrolizumab)
신청번호		BLA 125514/S-089
신청사		Merck
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2021.5.24. / 2021.7.26.
적응증		고위험 조기 삼중음성 유방암 환자의 치료
작용기전		PD-1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 활성대조군, 3상(KEYNOTE-522)
	1차 유효성 평가변수	병리학적 완전반응(pCR), 무사건생존(EFS)
	결과	· pCR 비율은 위약+항암화학요법/위약군 55.6%(95% CI 50.6, 60.6) vs. 키트루다+항암화학요법/키트루다군 63.0%(95% CI 59.5, 66.4) · EFS 비율은 위약+항암화학요법/위약군 24% vs. 키트루다+항암화학요법/키트루다군 16%
	참고사항	· 중간분석 결과임(시험군 784명, 대조군 390명) · 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 항암화학요법과 병용 요법, 그리고 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독 요법
상담이력		· 2021년 5월 FDA TC 진행
RTOR	신청방법	· 회사의 자발적 신청
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) □AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	키트루다주(펨브롤리주맙)
	신청사	한국엠에스디(주)
	허가(변경)일	2022.7.13.
	참고사항	-

■ **약어** · p C R : pathological comprete response (병리학적 완전반응)
· E F S : event-free survial (무사건생존)

4	제품명 (성분명)	Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)
신청번호		BLA 125427/S-105
신청사		Genentech, Inc.
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.2.4. / 2019.5.3.
적응증		HER2 양성 조기 유방암
작용기전		HER2 표적 항체 약물 복합체(ADC)
투여경로		정맥 주사
핵심임상시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(KATHERINE)
	1차 유효성 평가변수	무침습적 질병 생존(IDFS)
	결과	· IDFS의 3년째 사례 무발생 비율은 트라스투주맙엠탄신 투여군 88.3%(95% CI 85.8, 90.7) vs. 트라스투주맙 투여군 77.0%(95% CI 73.8, 80.3); HR 0.50(95% CI 0.39, 0.64; p<0.0001)
	참고사항	· CDx: PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ventana Medical Systems, Inc.)
상담이력		비공개
RTOR	신청방법	· FDA 제안에 따라 진행
	적용기간	2018.11.28. ~ 2019.2.4.
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	캐싸일라주(트라스투주맙엠탄신)
	신청사	(주)한국로슈
	허가(변경)일	2019.8.8.
	참고사항	-

■ **약어** · A D C : Antibody Drug Conjugate (항체 약물 복합체)

· I D F S : Invasive Disease Free Survial (무침습적 질병 생존)

5	제품명 (성분명)	Jemperli (Dostalimab-gxly)
신청번호		BLA 761174
신청사		GlaxoSmithKline
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2019.12.19. / 2021.4.22.
적응증		백금함유요법으로 치료 중 또는 치료를 받은 후 진행된 불일치 복구결함(dMMR) 재발성 또는 진행성 자궁내막암환자의 치료
작용기전		항 PD-1 단클론항체
투여경로		정맥 주사
핵심임상시험	디자인	단일군, 공개, 1/2상(GARNET)
	1차 유효성 평가변수	객관적반응률(ORR), 반응기간(DoR)
	결과	· ORR 42.3%(95% CI 30.6, 54.6) · DoR 중앙값은 도달하지 않음(범위 2.6, 22.4+)
	참고사항	· CDx: VENTANA MMR RxDx Panel (Ventana Medical Systems, Inc.)
상담이력		· Type B pre-BLA 회의
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· RTOR 적용받았으나 Covid-19 상황으로 GMP 현장실태조사가 지연되어 처리기한이 지연됨
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) ■신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	젬퍼리주(도스탈리맙)
	신청사	㈜글락소스미스클라인
	허가(변경)일	2022.12.14
	참고사항	· 국내 적응증 일부 상이함 (dMMR/MSI-H)

■ **약어**
- d M M R : DNA Mismatch Repair Deficient (불일치 복구결함)
- M S I - H : microsatellite instability-high (고빈도 현미부수체 불안정)
- P D - 1 : Programmed Death-1 (세포예정사 수용체-1)
- O R R : Overall Response Rate (객관적반응률)
- D o R : Duration of Response (반응기간)

6	제품명 (성분명)	Tecentriq (atezolizumab)
신청번호		BLA 761034/S-25
신청사		Genentech, Inc.
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.1.24. / 2020.5.29.
적응증		이전에 전신 치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 환자의 치료
작용기전		항 PD-L1 단클론항체
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(IMbrave150)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS), 무진행생존(PFS)
	결과	· OS 중앙값은 아테졸리주맙+베바시주맙 투여군 NR(95% CI NE, NE) vs. 소라페닙 투여군 13.2개월(95% CI 10.4, NE); HR 0.58(95% CI 0.42, 0.79; p=0.0006) · PFS 중앙값은 아테졸리주맙+베바시주맙 투여군 6.8개월(95% CI 5.8, 8.3) vs. 소라페닙 투여군 4.3개월(95% CI 4.0, 5.6); HR 0.59(95% CI 0.47, 0.76; p<0.0001)
	참고사항	· 베바시주맙과 병용투여
상담이력		비공개
RTOR	신청방법	· 회사 신청
	적용기간	2019.11.5. ~ 2020.1.24.
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) ■희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	티쎈트릭주(아테졸리주맙)
	신청사	(주)한국로슈
	허가(변경)일	2020.7.31.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1: Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· OS: Overall Survival (전체생존)
· PFS: Progression Free Survival (무진행생존)

7	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-082
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.2.6. / 2020.5.26.
적응증		EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CHECKMATE-9LA)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS)
	결과	· OS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙+백금기반 화학요법 투여군 14.1개월(95% CI 13.2, 16.2) vs. 백금기반 화학요법 투여군 10.7개월(95% CI 9.5, 12.5); HR 0.69(95% CI 0.55, 0.86; p=0.0006)
	참고사항	· 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과 병용투여
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 72일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2020.12.16.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1: Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· OS: Overall Survival (전체생존)

8	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-089
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.08.24. / 2020.10.02.
적응증		수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CHECKMATE-743)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS)
	결과	· OS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙 투여군 18.1개월(95% CI 16.8, 21.5) vs. 백금기반 화학요법 투여군 14.1개월(95% CI 12.5, 16.2); HR 0.74(95% CI 0.61, 0.89; p=0.002)
	참고사항	· 이필리무맙과 병용투여
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 145일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2021.6.10.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1 : Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· OS : Overall Survival (전체생존)

9	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-090
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.08.20. / 2021.01.22.
적응증		진행성 신세포암의 1차 치료
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CHECKMATE-9ER)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	· PFS 중앙값은 니볼루맙+카보잔티닙 투여군 16.6개월(95% CI 12.5, 24.9) vs. 수니티닙 투여군 8.3개월(95% CI 7.0, 9.7); HR 0.51(95% CI 0.41, 0.64; p<0.0001)
	참고사항	· 카보잔티닙과 병용투여
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 29일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2022.2.14.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1: Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· PFS: Progression Free Survival (무진행생존)

10	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-091
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.10.14. / 2021.04.16.
적응증		진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 다기관, 공개임상 3상(CHECKMATE-649)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS), 무진행생존(PFS)
	결과	(모든 환자군) · OS 중앙값은 니볼루맙+mFOLFOX6/CapeOX 투여군 13.8개월(95% CI 12.6, 14.6) vs. mFOLFOX6/CapeOX 투여군 11.6개월(95% CI 10.6, 12.5); HR 0.80(95% CI 0.71, 0.90; P=0.0002) · PFS 중앙값은 니볼루맙+mFOLFOX6/CapeOX 투여군 7.7개월(95% CI 7.1, 8.5) vs. mFOLFOX6/CapeOX 투여군 6.9개월(95% CI 6.6, 7.1); HR 0.77(95% CI 0.68, 0.87; P=NE) (PD-L1 CPS ≥5 환자군) · OS 중앙값은 니볼루맙+mFOLFOX6/CapeOX 투여군 14.4개월(95% CI 13.1, 16.2) vs. mFOLFOX6/CapeOX 투여군 11.1개월(95% CI 10.0, 12.1); HR 0.71(95% CI 0.61, 0.83; P<0.0001) · PFS 중앙값은 니볼루맙+mFOLFOX6/CapeOX 투여군 7.7개월(95% CI 7.0, 9.2) vs. mFOLFOX6/CapeOX 투여군 6.0개월(95% CI 5.6, 6.9); HR 0.68(95% CI 0.58, 0.79; P<0.0001)
	참고사항	· 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 병용투여
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 39일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2021.6.10.
	참고사항	-

■ **약어**
- PD-L1 : Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
- OS : Overall Survival (전체생존)
- PFS : Progression Free Survival (무진행생존)
- NE : Not evaluated for statistical significance
- CPS : Combined Positive Score (복합양성점수)

11	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-092
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2020.10.16. / 2021.05.20.
적응증		수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 3상(CHECKMATE-577)
	1차 유효성 평가변수	무질병생존(DFS)
	결과	· DFS 중앙값은 니볼루맙 투여군 22.4개월(95% CI 16.6, 34.0) vs. 위약 투여군 11.0개월(95% CI 8.3, 14.3); HR 0.69(95% CI 0.56, 0.86; p=0.0003)
	참고사항	· 수술 후 보조요법(adjuvant)
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 0일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2022.2.14.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1: Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· DFS: Disease Free Survival (무질병생존)
· CRT: chemoradiotherapy (화학방사선요법)

12	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-097
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2021.03.03. / 2021.08.19.
적응증		근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 3상(CHECKMATE-274)
	1차 유효성 평가변수	무질병생존(DFS)
	결과	(모든 환자) · DFS 중앙값은 니볼루맙 20.8개월(95% CI 16.5, 27.6) vs. 위약 투여군 10.8개월(95% CI 8.3, 13.9); HR 0.70(95% CI 0.57, 0.86; P=0.0008) (PD-L1 종양발현 ≥1% 환자군) · DFS 중앙값은 니볼루맙 NR(95% CI 21.2, NE) vs. 위약 투여군 8.4개월(95% CI 5.6, 21.2; HR 0.55(95% CI 0.39, 0.77; P=0.0005)
	참고사항	· 수술 후 보조요법(adjuvant)
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 14일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid □Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙, 유전자재조합)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2022.2.14.
	참고사항	-

■ **약어** · PD-L1: Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· DFS: Disease Free Survival (무질병생존)

13	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-112
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2021.12.13. / 2022.03.04.
적응증		절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암(NSCLC)
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CHECKMATE-816)
	1차 유효성 평가변수	무사건생존(EFS), 병리학적 완전반응(pCR)
	결과	· EFS 중앙값은 니볼루맙+백금기반 화학요법 투여군 31.6개월(95% CI 30.2, NR) vs. 백금기반 화학요법 투여군 20.8개월(95% CI 14.0, 26.7); HR 0.63(95% CI 0.45, 0.87; p=0.0052) · pCR은 니볼루맙+백금기반 화학요법 투여군 24.0%(95% CI 18.0, 31.0) vs. 백금기반 화학요법 투여군 2.2%(95% CI 0.6, 5.6); 치료 차이(%) 추정치 21.6 (95% CI 15.1, 28.2; p<0.0001)
	참고사항	· 수술 전 보조요법(neoadjuvant) · 백금기반 화학요법과 병용투여
상담이력		-
RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 131일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙, 유전자재조합)
	신청사	한국오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2022.10.26.
	참고사항	-

■ **약어** · ＰＤ-Ｌ1 : Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
· ｐＣＲ : pathological comprete response (병리학적 완전반응)
· ＥＦＳ : event-free survial (무사건생존)

14	제품명 (성분명)	Opdivo (nivolumab)
신청번호		BLA 125554/S-105, BLA 125554/S-106
신청사		Bristol-Myers Squibb
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2021.06.18. / 2022.05.27.
적응증		절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료
작용기전		PD-L1 억제제
투여경로		정맥 주사
핵심임상시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(CHECKMATE-648)
	1차 유효성 평가변수	전체생존(OS), 무진행생존(PFS)
	결과	* 이필리무맙과의 병용요법 (PD-L1 ≥1% 환자군) · OS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙 13.7개월(95% CI 11.2, 17.0) vs. 항암화학요법 9.1개월(95% CI 7.7, 10); HR 0.64(95% CI 0.46, 0.84; P=0.0010) · PFS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙 4.0개월(95% CI 2.4, 4.9) vs. 항암화학요법 4.4개월(95% CI 2.9, 5.8); HR 1.02(95% CI 0.78, 1.34; P=NS) (모든 환자) · OS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙 12.8개월(95% CI 11.3, 15.5) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 10.7개월(95% CI 9.4, 11.9); HR 0.78(95% CI 0.65, 0.95; P=0.0110) · PFS 중앙값은 니볼루맙+이필리무맙 2.9개월(95% CI 2.7, 4.2) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 5.6개월(95% CI 4.3, 5.9); HR 1.26(95% CI 1.04, 1.52; P=NT) * 플루오로피리미딘계 및 백금기반 화학요법과 병용투여 (PD-L1 ≥1% 환자군) · OS 중앙값은 니볼루맙+플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 15.4개월(95% CI 11.9, 19.5) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 HR 0.54(95% CI 0.41, 0.71; P<0.0001) · PFS 중앙값은 니볼루맙+플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 6.9개월(95% CI 5.7, 8.3) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 HR 0.65(95% CI 0.49, 0.86; P=0.0023) (모든 환자) · OS 중앙값은 니볼루맙+플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 13.2개월(95% CI 11.1, 15.7) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 HR 0.74(95% CI 0.61, 0.90; P=0.0021) · PFS 중앙값은 니볼루맙+플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 5.8개월(95% CI 5.6, 7.0) vs. 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 HR 0.81(95% CI 0.67, 0.99; P=NS)
	참고사항	· 이필리무맙과 병용투여(S-105) · 플루오로피리미딘계 및 백금기반 화학요법과 병용투여(S-106)
상담이력		-

RTOR	신청방법	비공개
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	비공개
	특이사항	· 허가 단축 기간 - 1일
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) □혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) □우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	옵디보주(니볼루맙, 유전자재조합)
	신청사	오노약품공업주식회사
	허가(변경)일	2023.03.22.
	참고사항	· 국내 적응증 일부 상이함 (PD-L1 발현 양성(≥1%) 환자) · CDx: PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 키트 사용

■ **약어**
- ESCC : esophageal squamous cell carcinoma (식도 편평세포암)
- NS : Not Statistically significant (통계적으로 유의하지 않음)
- NT : Not evaluated for statistical significance as per pre-specified hierarchical testing procedure
- OS : Overall Survival (전체생존)
- PD-L1 : Programmed Death Ligand (프로그램된 사멸 리간드)
- PFS : Progression Free Survival (무진행생존)

15	제품명 (성분명)	Enhertu (trastuzumab deruxtecan)
신청번호		BLA 761139/S-022
신청사		Daiichi Sankyo, Inc.
허가(변경)신청일 /최종 승인일		2022.5.26. / 2022.8.5.
적응증		이전에 전이성 환경에서 전신요법을 받았거나 보조 화학요법(adjuvant chemotherapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한, FDA 승인된 시험법에 의해 확인된 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 환자의 치료
작용기전		HER2 표적 항체 약물 복합체(ADC)
투여경로		정맥 주사
핵심임상 시험	디자인	무작위배정, 공개, 활성대조군, 3상(DESTINY-Breast04)
	1차 유효성 평가변수	무진행생존(PFS)
	결과	(HR+ 유방암 환자) · PFS 중앙값 트라스투주맙 데룩스테칸 10.1개월(95% CI 9.5, 11.5) vs. 항암화학요법 투여군 5.4개월(95% CI 4.4, 7.1); HR 0.51(95% CI 0.40, 0.64; p<0.0001) (전체 환자) · PFS 중앙값 트라스투주맙 데룩스테칸 9.9개월(95% CI 9.0, 11.3) vs. 항암화학요법 투여군 5.1개월(95% CI 4.2, 6.8); HR 0.50(95% CI 0.40, 0.63; p<0.0001)
	참고사항	· 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 유방암 환자 대상 · CDx: PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ventana Medical Systems, Inc.)
상담이력		비공개
RTOR	신청방법	· 직접 FDA에 이메일로 신청
	적용기간	비공개
	CTD 제출순서	① M1(신청사항, AAid), M5(3상 데이터셋트, 통계자료, PopPK 보고서) ② M2(임상약리학 요약), M5(노출-반응 분석 보고서 및 데이터세트)
	특이사항	-
기타 적용 프로그램		□패스트트랙(FT) ■혁신의약품지정(BTD) □신속심사(AA) ■우선심사(PR) □희귀의약품(ODD) ■ AAid ■Project Orbis □기타( )
국내 현황	품목명	엔허투주100mg(트라스투주맙데룩스테칸)
	신청사	한국다이이찌산쿄(주)
	허가(변경)일	-
	참고사항	-

■ **약어** · A D C : Antibody Drug Conjugate (항체 약물 복합체)
· H E R 2 : Human Epidermal Growth factor 2 (인간 상피세포 증식인자 수용체 2형)
· I H C : Immunohistochemistry (면역조직화학)
· I S H : In situ hybridization (In situ 부합법)
· P F S : Progression Free Disease (무진행생존)

Ⅳ 부록

1 FDA 신속 심사 프로그램

구분	패스트 트랙 (Fast Track, FT)	혁신의약품 지정 (Breakthrough Therapy Designation, BTD)	신속심사 (Accelerated Approval, AA)	우선심사 (Priority review, PR)
제도 도입 목적	▪ 신약 개발 촉진 ▪ 중대한 질환 치료, 의학적 미충족 해결을 위한 의약품 개발, 심사, 판매신속화	▪ 기존 치료법 대비 안전성 유효성 개선을 입증할 가능성이 있는 의약품의 개발 및 심사 신속화	▪ 중증 질환 치료제에 대하여 대리평가변수 기반으로 의학적 미충족을 해결하는 품목의 허가	▪ 신청 후 6개월 이내 허가하는 것을 목표로 마련
특징	▪ 신약개발과 심사절차를 가속화 하기 위한 제도 ▪ **비임상자료 근거로 신청가능** ▪ 수시동반심사[6](Rolling Review) 가능	▪ 신약 개발에 관한 상세 지침 제공 ▪ **예비 임상자료 근거 필요** ▪ 보건당국 자체적으로 전담 상급 관리자의 지정 및 참여 ▪ 수시동반심사(Rolling Review) ▪ 신속한 심사 절차 진행을 위한 기타 조치 제공	▪ **대리평가변수 또는 중간 임상적 평가변수에 근거**하여 승인	▪ **허가 심사 기간 단축 (6개월 이내 허가 목표)**
대상	▪ **중대한 질환의 치료를 위한 신약**으로, 의학적 미충족[7]을 해결하거나 기존 치료법보다 안전성·유효성이 상당히 개선된 치료제 ▪ 중대하고 생명을 위협하는 **감염병 치료제로 이미 지정**된 약물[8]	▪ 중대한 질환, 생명을 위협하는 질환 치료 목적으로 **예비 임상시험결과**에서 중요한 임상 평가변수에서 기존 치료제 대비 상당한 개선이 있는 의약품	▪ 생명을 위협하거나 중대한 질환 치료제로서 임상적 유효성을 합리적으로 예측 가능한 **대리평가변수**가 기존 치료제 대비 의미있는 개선을 입증한 의약품	▪ **중대한 질환의 치료·진단·예방**에서 표준치료보다 **안전성·유효성의 유의한 개선**[9]이 입증된 의약품 ▪ 505A 을 적용하여 수행된 **소아대상 임상시험 결과** 보고와 관련하여 라벨 변경하는 경우 ▪ 중대하고 생명을 위협하는 **감염병 치료제로 이미 지정**된 약물 ▪ 우선심사 바우처와 함께 접수된 신약의 신청 또는 보완건[10]
사전 지정	▪ 필요	▪ 필요	해당 없음	▪ 불필요

구분	패스트 트랙 (Fast Track, FT)	혁신의약품 지정 (Breakthrough Therapy Designation, BTD)	신속심사 (Accelerated Approval, AA)	우선심사 (Priority review, PR)
	■ IND 와 동시 또는 그 이후 ■ BLA 또는 NDA 사전회의 전까지 신청할 것을 권장함	■ IND 와 동시 또는 그 이후 ■ 2 상 임상시험 종료 후 회의 전에 신청할 것을 권장함		■ NDA, BLA, 기허가 의약품의 유효성 자료 추가제출 시점(보완완료 시점)에 지정될 수 있음
지정 일정	■ 개발자 지정신청 60 일 이내 지정여부 결정	■ 개발자 지정신청 60 일 이내 지정여부 결정	해당 없음	■ 개발자 지정신청 60 일 이내 지정여부 결정 ■ 우선심사품목으로 분류되었을 경우 최초 BLA·NDA 또는 보완자료 접수 후 60 일 이내
혜택	■ FDA 심사팀과 회의를 통하여 긴밀한 상호작용 가능 (회의 예시, Pre-IND 미팅, 후속 임상시험 설계 논의, 허가를 위해 필요한 안전성 자료 범위, 용량-반응이나 생체지표 활용 등에 대한 논의 등)	■ FDA 의 자문과 상호적 의사소통을 통해 임상시험 설계수행 지원	■ 대리 평가변수[11] 또는 중간 임상평가변수[12]를 사용한 임상자료로 허가(시판 후 확증적 임상시험 제출을 조건부로 2 상 시험 후 허가)	■ 심사기간을 10 개월(표준)에서 6 개월로 단축
다른 제도 병행	■ 조건 충족 시 우선심사(PR)와 신속심사(AA) 가능	■ 조건 충족 시 우선심사(PR) 가능	■ 조건 충족 시 우선심사(PR) 가능	해당 없음
근거 법령	■ FD&C Act[13] 506(b) ■ FDAMA[14] Sec.112 (1997) ■ 21 CFR part 312 subpart E	■ FD&C Act 506(a) (2012) ■ FDASIA[15] Sec.902 (2012)	■ FD&C Act 506(c) (1992) ■ FDASIA Sec.901 (2012) ■ 21 CFR part 314, subpart H ■ 21 CFR part 601, subpart E	■ PDUFA[16](1992)
가이드라인	■ Expeditied Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics(2014)			

(출처: 해외 주요국 신속심사 사례집, 식약처, 2021.10.)

6) 수시동반심사(Rolling Review) : 전체 임상시험 자료를 일괄적으로 제출해야 하는 통상적인 허가신청 절차와 달리 완성된 부분부터 단계적으로 제출할 수 있도록 하는 제도. 허가신청서가 일괄적으로 완전하게 제출되기 전까지 심사과정이 착수되지 않는 일반적인 허가신청 절차와 달리 허가 대기 시간을 줄일 수 있는 장점이 있다. 신속심사가 필요한 경우, 제약사가 심사비용을 추가로 낼 경우에 가능하다.

7) (1) 기존 치료법이 없는 경우 또는 (2) 기존 치료법이 있는 경우, (a) 기존 치료법이 영향을 미치지 못하는 심각한 질환 상태에 효과를 보이거나, (b) 기존 치료법에 반응하지 않는 환자의 심각한 상태에 효과를 가지거나, (c) 기존 치료제와 결합하여 사용하지 못하는 핵심 치료제와 효과적으로 사용 가능하거나, (d) 기존 치료제 대비 심각한 독성을 피하거나 중대한 약물상호반응의 가능성을 줄일 수 있거나, (e) 기존 치료제 대비 순응도를 개선하는 등의 편익이 있어서 심각한 상태를 개선하거나, (f) 공급 중단과 같은 공중보건 필요의 문제를 해결할 수 있는 경우

8) FDASIA의 Title VIII, Generating Antibiotic Incentives now(GAIN)는 중대하고 생명을 위협하는 감염질환의 치료제로 의도된 인체 사용을 위한 항생제와 항진균제의 개발에 관한 조항이다. GAIN하에서는 신약이 이 법령에 명시된 기준을 충족한다면 Qualified Infectious Disease Product(QIDP)로 지정될 수 있다. QIDP지정을 받은 신약은 패스트트랙 지정 및 우선심사에 적합하다. 하지만, QIDP는 이 가이드라인(Expeditied Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics)의 범위에 포함되지 않는다.

9) 여기서 유의한 개선은 1) 유효성 증가 입증, 2) 치료를 제한하는 약물반응의 감소, 3) 환자 순응도 증가, 4) 소규모 환자집단에서 안전성 및 유효성 입증 등을 포함한다. 즉, 대상 질환군에 대해 이미 적용되는 의약품이 존재하는 경우 지정을 위해 개발 의약품의 상대적인 유효성이나 안전성 측면의 개선점이 비교되어야 한다.

10) 우선심사 바우처는 FD&C Act의 section524(a)(3) 및 section(a)(4)에 정의된 특정 열대병의 치료 또는 예방을 위한 신약과 FD&C Act의 section529(a)(3)에 정의된 소아 희귀질환의 치료를 위한 신약의 허가를 신청한 제약회사에 부여된다. 우선심사 바우처와 함께 접수된 모든 제출 또는 보완 건은 우선심사 대상으로 지정된다.

11) 대리평가변수를 사용하는 경우 표준심사에서는 이미 임상적 이익(benefit)을 예측하는 것을 입증하는 등 밸리데이션된 대리평가변수를 요구하는 반면, 신속심사(AA)에서는 밸리데이션된 대리평가변수가 아니더라도 합리적으로 볼 때 임상적 편익을 예측하는 것으로 보이는 대리평가변수도 사용 가능하다.

12) 중간 임상평가변수(intermediate clinical endpoint)는 비가역적 이환율이나 사망률 관련 유효성에 앞서 평가할 수 있는 치료효과 측정치이며, 이를 통해 최종적인 이환율이나 사망률, 다른 임상적 유효성 예측이 용이한 경우 고려될 수 있다. 최종적 임상적 편익과 관련 결과 예측에 결정적인 역할을 해야 한다. FDA에서는 이에 대한 예시로 2가지를 들고 있다. : (1) 다발성경화증 치료제의 약 13개월 치료 후 재발률에 대한 치료효과 입증 후 허가한 사례 (단, 관찰 효과의 지속성에 대한 불확실성을 고려 2년 간 관찰된 효과의 지속성 확인 하는 시판 후 연구가 요구됨) (2) 조산 예방 치료제 대해서 분만 지연 효과를 근거로 허가한 사례 (출산 후 장기간 결과 관찰에 대한 시판 후 연구가 필요)

13) Federal Food, Drug and Cosmetic Act

14) FDA Modernization Act

15) FDA Safety Innovations Act

16) Prescription Drug User Fee Act

2 평가 지원(AAid) 프로그램

가. 목적

OCE는 적응증 추가 등의 변경허가를 포함하여 신약 허가신청에 대해 FDA의 심사를 용이하게 하기 위해 신청자가 자발적으로 제출하는 평가 지원(Assessment Aid, AAid) 프로그램을 '18년 4월에 개발하였다. AAid 참여는 자발적이지만 OCE는 AAid를 제출할 것을 권장하고 있다.

AAid는 FDA의 다학제적 심사 템플릿(Multidisciplinary Review template)을 기반으로 하고 있다. AAid의 주요 목적은 (1) 비판적 사고(평가)에 대한 FDA 검토에 집중하고 (2) 심사 효율성과 일관성을 높이고 양식 지정과 같은 행정 업무에 소요되는 검토 시간을 줄이는 것이다.

나. 절차

AAid는 신청사항의 핵심을 다루는 일반적인 구조를 제공한다. 이는 독립적 문서로, 제공된 정보와 보충 자료들은 간결하고 그 자체로서 충분해야 한다. 특정 부분은 각 부분의 내용을 강조하기 위해 세 파트로 나뉘어 명확하게 설명되어 있다.

1) 자료(신청자가 작성)
2) 신청자의 입장(신청자가 작성)
3) FDA의 평가(FDA에서 완료)

"자료" 부분은 객관적인 결과를 간결하게 작성해야 한다. "신청자의 입장"은 제시된 자료에 대한 신청자의 고찰/해석이어야 한다. 신청자는 미국식 영어를 사용해야 한다. 가능하면 템플릿의 "용어집" 섹션에 있는 FDA 제안 약어를 사용하고 일반적인 미국식 약어만 사용하도록 한다(예: 1일 2회 투약 요법을 나타내기 위해 bd 대신 BID 사용). "FDA의 평가"는 제시된 자료와 신청자의 입장에 대한 FDA의 분석 평가이다.

AAid는 쪽수 제한이 있기 때문에 신청자는 중요한 정보만 포함하도록 작성해야

한다(예: 신약 신청의 경우 100 쪽, 변경허가 신청의 경우 75 쪽을 초과해서는 안 됨). 여기에 연구보고서의 자세한 정보 및 관련 자료에 대해 참조로 주석을 달아야 한다. 홍보 문구는 피하고 가능한 한 기술적으로 작성해야 한다.

FDA는 표와 그림을 적절하게 포함할 것을 권장한다. 신청자는 표에 제시된 정보를 도출하는 데 사용된 데이터 세트의 출처를 제공해야 한다. 이 때 모든 표와 그림은 AAid에 직접 추가해야 하며, NDA/BLA 제출 위치에 대한 상호 참조만 포함하면 안 된다. 쪽수 제한에는 모든 표/그림이 포함된다. 모든 표의 제목은 “Applicant - Table Title“로 작성하고 그림의 경우 “Applicant - Figure Title“로 작성해야 한다. 이것은 일반적인 템플릿이므로 신청자는 현재 제출과 관련된 부분에 대한 답변만 작성하면 된다. 특정 섹션에 대해 새로운 정보가 제공되지 않는 경우 (즉, 변경허가 신청인 경우 새로운 임상약리학 정보가 없을 수 있음), 신청자는 해당 섹션의 주요 제목 아래에 “현 신청사항에는 새로운 정보가 제공되지 않았습니다.” 로 작성하고 기타 다른 부제목은 삭제하도록 한다.

신청자는 Microsoft Word 형식으로 제출해야 하며, 모든 하이퍼링크가 작동하는지 확인해야 한다. 신청자가 일단 제출하게 되면 일반적으로 수정할 기회가 없으나, FDA가 심사 중에 추가 정보를 요청할 수 있다. 신청자가 RTOR 프로그램에 참여하는 경우, 신약 허가 또는 변경 신청 전 또는 신청 시점에 AAid를 제출할 수 있다. RTOR이 아닌 경우 허가(변경) 신청을 위한 자료 제출 후 30일 이내 AAid를 제출할 수 있으나, 검토 절차를 용이하게 하기 위하여 조기 제출을 권장하고 있다. FDA 심사팀은 과학적 평가를 수행한 후, AAid 문서에 심사의견을 추가하게 된다. FDA의 평가는 FDA가 신청자의 입장에 동의하는지 여부와 추가 조사 결과 및 분석에 초점을 맞추게 된다. 신청자는 신청서 제출 전 또는 pre-NDA/BLA 회의에서 프로젝트 관리자에게 관심 통지(notification of interest)를 보냄으로써 AAid 참여에 대한 관심을 FDA 심사 부서에 알릴 수 있다. AAid에 참여하기를 원하지 않는 신청자는 일반적인 제출 절차를 따르게 되며, 검토 일정이나 유익성-위험성 결정에 영향을 주지 않는다.

다. 기타

AAid는 현재 사용되고 있는 FDA 다학제적 심사 템플릿(Multidisciplinary Review template)와 “신청자의 입장”을 자세히 작성하는 점에서 차이가 있다. 신청자와 FDA는 동일한 템플릿을 사용하여 신청자의 입장에 대한 FDA의 답변으로 문서 자체적으로 독립된 형태를 나타내며, 보다 효율적이고 간소한 검토 과정으로 FDA 심사자가 주요 결과에 집중하고 신청자가 생략했을 수 있는 중요한 분석을 수행할 수 있도록 함으로써 FDA 심사자의 행정 부담을 줄여주게 되며, 이러한 새로운 형식을 통해 심사자의 주요 규제 질문에 보다 철저하고 효과적으로 답변하는데 도움이 되어 보다 역동적인 심사로 이어진다는 점이 중요하다.

AAid는 OCE 파일럿으로 현재 항암제에 대한 신청에서만 적용되고 있으나, FDA 내부적으로 비종양 제품으로의 적용 범위 확장을 검토하고 있다.

라. 사례

완료된 평가 보조 품목의 예시는 다음과 같다.

- BLA 761137(enfortumab vedotin-ievx), NDA 212526(알펠리십)
- sNDA 210259/S-6(아칼라브루티닙), sBLA 208558/S-13(베네토클락스)
- NDA 761049Orig1s009(아벨루맙), NDA 208573Orig1s020(베네토클락스)

그림 4. 평가 보조 자료에서 의견 작성 예시

NDA Multi-disciplinary Review and Evaluation {NDA 210259/S-006}
CALQUENCE {acalabrutinib}

The Applicant's Position:
Acalabrutinib was well tolerated and showed an acceptable safety profile that is consistent with the other acalabrutinib clinical trials.

Regulatory Authorities Assessment:
Regulatory authorities agree that acalabrutinib carries an acceptable safety profile in patients with CLL that is consistent with the safety profile previously described in MCL. However, it is a generalization to state that acalabrutinib was well tolerated. The Applicant makes this statement throughout the NDA review.

The next sections expand on exposure and the definition of the integrated safety population.

마. (참고) 제넨텍 사례

제넨텍(Genentech)은 2018년 AAid 파일럿이 시작된 이후부터 2021년 9월까지 신약 허가 및 변경뿐만 아니라 RTOR 및 Project Orbis로 17개의 AAid를 신청하였다. RTOR의 경우 검토 프로세스를 용이하게 하기 위해 RTOR이 아닌 신청 건에 비해 일찍 제출되었으며, 가장 빠른 AAid 제출은 최종 구성요소 제출(RTOR) 1개월 전이었고, 가장 늦은 것은 BLA 제출(비 RTOR) 3개월 후였다.

AAid 신청 경험을 바탕으로, 제넨텍은 AAid 준비에 대해 제언하였으며 주요사항은 다음과 같다.

- 신청사항을 뒷받침하는 데이터가 일반적이지 않은 경우 사전에 FDA와 논의한다 (예, 현재 AAid 템플릿에는 모델링 또는 임상약리학 데이터에 적용할 수 없는 섹션이 있음). 이를 통해 AAid가 가장 관련성이 높은 사항에 심사를 집중하도록 한다.
- AAid 작성 시, 데이터 독립적인 부분을 먼저 작성, 검토 및 완성하고, 데이터 가용 시에 관련 부분을 작성하여 시간을 절약한다.
- 기작성된 내용(예: CSR, 계획서, CTD 모듈 2 요약)을 활용해 시간을 절약하고 효율성을 높이도록 한다.
- 쪽수 제한을 있으므로 편집과 문장을 간결하게 작성한다.

또한 제넨텍은 지금까지의 경험을 바탕으로 FDA가 AAid 템플릿, SOP 등을 공개하여 신청자가 해당 문서의 최신 버전을 항상 사용할 수 있도록 제공하고, AAid 템플릿 내에 버전 번호, 유효 날짜 및 새 버전에 대한 변경 요약을 포함해서 신청자가 수정 및 변경 사항을 확인할 수 있게 할 필요가 있다고 제언하였다.

(참고) OCE가 운영 중인 주요 프로그램

- 항암제 실시간 심사 프로그램(RTOR) (2018~) : 항암제 허가신청을 위한 신청자료 전체가 준비되기 전에 신청자가 개별 섹션의 자료를 제출하여 FDA가 일찍 자료를 검토
- Project Renewal (2018~) : 오래된 항암제의 라벨링을 업데이트하는 것을 목적으로 임상 전문가, 과학자들과 협력하는 프로그램
- Project Orbis (2019~) : 국제 파트너 간의 항암제 신청자료의 동시 제출 및 검토를 위한 프레임워크를 제공
- Project Catalyst (2021~) : 초기 약물 개발 혁신을 촉진하기 위해 과학지식, 창의적 생각, 의료 전문가를 연결하는 규제 플랫폼을 제공
- Project Optimus (2021~) : 항암제의 효능, 안전성, 내약성을 최대화하는 용량의 용량 최적화(dose-optimization), 용량 선택(dose-selection)의 개선을 목적으로 기업, 학계, 전문가 사회, 해외 규제당국, 환자 등과의 협력
- Pediatric Oncology Program : 소아 항암제 개발 촉진을 위해, 성인 항암제 신약 개발 초기에 소아 대상 연구를 요청하며 다양한 자문회의를 개최
- Project Significant (2020~) : 항암제 임상시험 디자인과 분석을 위해 다양한 이해관계자의 협력과 참여를 촉진하기 위한 플랫폼 제공
- Project Confirm : 항암제 적응증에 대해 조건부허가(Accelerated Approval) 절차로 시판 승인된 제품의 현황을 FDA 웹페이지에서 공개
- Project Facilitate (2020~) : 더 이상의 치료 대안이 없는 암환자가 임상시험 중인 의약품을 임상시험 밖에서 사용할 수 있도록 의료공급자가 환자를 위해 Expanded Access(동정적 사용, 응급 IND, 단일 환자 IND, Pre-Approval)를 신청하는 FDA의 단일 연락 포인트
- Project Patient Voice : 임상시험에서 환자가 보고하는 증상(patient-reported symptom) 데이터를 수집하여 FDA 웹페이지에서 제공하는 파일럿 프로그램
- Project Community : 암에 대한 환자, 가족, 지역사회의 인지도를 높이는 것을 목표로 하며, 암환자와 가족, 케어 제공자, 의학적 서비스가 취약한 지역사회를 찾아가는 활동(outreach)
- Project Livin' Label : 의료공급자와 환자 등을 대상으로 항암제 첨부문서에 관련된 이해도를 높이고 최근 FDA 허가 항암제에 관한 인지도를 높이는 것을 목적으로 하는 교육 프로그램
- Project Equity (2020~) : 소수 인종 및 소수 민족, 농촌 지역에 거주하는 개인, 성 소수자, 의료 서비스에 경제적, 언어적 또는 문화적 장벽이 있는 개인과 같이 임상 연구에서 적게 포함된 인구를 위한 접근성 개선
- Project Silver (2020~) : 노인 암 치료를 위한 증거 기반을 개선하기 위한 프로그램
- Project Accelerate (2020~) : 신속심사를 통하여 승인받은 항암제를 추적하고자 신청정보 및 해당 시판 후 요구사항을 포함하는 데이터베이스 구축

- Project Confirm (2021~) : 모든 신속 승인품목의 검색이 가능한 공개 데이터베이스를 통해 종양학 적응증에 대한 가속 승인과 관련된 결과의 투명성을 높이기 위한 프로젝트
- Oncology Real World Evidence(RWE) Program (2020~) : 환자 중심의 규제 의사 결정을 촉진하기 위해 항암제 개발에서 RWE를 적절한 사용하고자 CDER, CBER 및 CDRH 내의 종양 심사 부서와 검토
- Project Protect : 시판 전후 환경에서 안전성 신호에 대한 일관된 조언과 검토를 제공하기 위해 팀을 구성하여 지원
- 희귀 암 프로그램 (2021~) : 희귀암 치료제 개발에 공통적인 문제와 각 희귀 암 유형에 특정한 문제를 사전에 해결하기 위해 종양학 질병국과 협력하여 작동
- Oncology Labeling Program : Project Renewal, Project Optimus, Project Equity 및 Pediatric Oncology를 포함한 여러 OCE 프로그램에 대한 중요한 지원 및 라벨링 전문 지식을 제공
- Project Socrates : FDA-NCI(National Cancer Institute) 임상 조사자 협업 프로그램으로, 항암제 개발 및 규제 정책과 FDA의 과학을 대중에게 교육 제공
- Project Beyond Breakthrough (2022~) : 이전에 승인되지 않은 BTD를 통해 항암제에 대한 용량 전략 선택을 지원하기 위해 초기 상호 작용에 중점을 둔 파일럿 프로그램으로 파일럿 구현은 2022년 말에 예정되어 있으며 Project Optimus와 연계된 웹 기반 리소스가 함께 제공될 예정임
- Project FrontRunner (2022~) : 현재의 항암제 개발 패러다임을 새로운 치료법을 개발하고 재발성 및 불응성 임상 환경에서 가속화된 승인을 얻는 데 중점을 두는 것에서 진행성/전이성 환경의 임상 과정 초기에 치료법을 개발하는 것으로 전환하는 것을 목표
- Project Pragmatica (2022~) : 전통적인 무작위 대조 임상시험 시 시험대상자 및 의뢰자에게 부담이 될 수 있는 모니터링, 검사, 추적방문 등을 실제 일상적인 임상 실습과 통합함으로써 실현가능하고 유연하고 효율적인 환자 중심 임상 연구 추진(무작위 실용 임상 시험(PCT))
- Project Site Selector (2022~) : 항암제 개발의 모든 단계에서 참여할 임상시험 기관을 선택하는 추세와 근거 파악하여 미국 인구에 대한 공평한 임상시험 접근 및 시험 결과의 일반화를 목표로 함

3 약어

1. AA: Accelerated approval
2. AAid: Assessment Aid
3. ADaM: Analysis Data Model
4. BIMO: bioresearch monitoring
5. BLA: Biologics License Application
6. BTD : Breakthrough Therapy Designation
7. CBER: Center for Biologics Evaluation and Research
8. CDER: Center for Drug Evaluation and Research
9. CDRH: Center for Devices and Radiological Health
10. CDTL: Cross-Discipline Team Leader
11. CDx: companion diagnostics
12. CMC: Chemistry, Manufacturing, and Controls
13. CMC: Chemistry, Manufacturing, and Controls
14. CRF: Case report forms
15. CSR: clinical study report
16. DMC: Data Monitoring Committee
17. eCTD: electronic common technical document
18. FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
19. FDA: Food and Drug Administration
20. FEI: FDA Establishment Identifier
21. FT: fast track
22. IND : Investigational New Drug application
23. IR: information request
24. IVD: in vitro diagnostics
25. MORE team: Medical Oncology Review and Evaluation team
26. NCI: National Cancer Institute
27. NDA: New Drug Application

28. NME: new molecular entity
29. OCE: Oncology Center of Excellence
30. ODD: orphan drug designation
31. OOD: Office of Oncologic Diseases
32. ORR: Overall Response Rate
33. OS: Overall Survival
34. OSI: Office of Scientific Investigation
35. PDUFA: Prescription Drug User Fee Act
36. PFS: Progression-Free Survival
37. PMA: Premarket Approval
38. PR: priority review
39. REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategy
40. RMAT: Regenerative Medicine Advanced Therapy
41. RPM: regulatory project manager
42. RTOR: Real-Time Oncology Review Program
43. RWE: Real World Evidence
44. SAP: Statistical analysis plan
45. sBLA: supplemental BLA
46. SDTM: study data tabulation model
47. sNDA: supplemental NDA
48. STAR: Split Real Time Application Review
49. USPI: US Prescribing Information

4 참고문헌

1. 의약품 신속심사 보고서, 식약처 (2022)
2. 해외 주요국 신속심사 사례집, 식약처 (2021)
3. 미국 의약품 규제 동향 브리프 제7호 (2022)
4. FDA, Guidance for Industry : Draft Real-Time Oncology Review (RTOR) (2022)
5. FDA. 2022 OCE Annual Report.
6. FDA. 2021 OCE Annual Report.
7. FDA. 2020 OCE Annual Report.
8. FDA. 2019 OCE Annual Report.
9. FDA. Real-Time Oncology Review Pilot Program.
10. FDA. Assessment Aid.
11. FDA. Split Real Time Application Review
12. FDA. Office of Oncologic Diseases (OOD)
13. Algorri et al. (2022) Meeting report: Advancing accelerated regulatory review with Real-Time Oncology Review (RTOR), Project Orbis, and the Product Quality Assessment Aid. AAPS Open, 8:19
14. Gao, Y. G., Roberts, S., & Guy, A. (2022). Maximizing regulatory review efficiency: the evolution of the FDA OCE RTOR pilot. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 56, 212-219.
15. Simin Yazdanpanah et al., (2022) Maximizing the potential of the FDA assessment aid: Genentech's experience, regulatory focus
16. de Claro RA et al (2021) U.S. Food and Drug Administration: initial experience with the Real-Time Oncology review program. Clin Cancer Res 27(1):11–14
17. Catherine Feng et al., (2021) Analysis of the Real-Time Oncology Review (RTOR) Pilot Program for Approvals of New Molecular Entities. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 55, 881–888
18. A Friends of Cancer Research White Paper, Panel 3, 2018

「항암제 실시간 심사 해외 정보집」

발 행 처	식품의약품안전평가원 신속심사과
발 행 일	2023년 11월 30일
발 행 인	박윤주
편 집 위 원 장	박재현
편 집 위 원	엄소영, 정주연, 서지연, 김지현, 김용국, 박지영, 강세구, 신효숙, 윤나영, 김지예
도움 주신 분	「항암제 실시간 심사 해외 정보집」 마련 협의체
문 의 처	(우 28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 2로 187. 식품의약품안전평가원 신속심사과 전화 : 043-719-5068 팩스 : 043-719-5060

"내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회"