

신장세포암 치료제 주요 파이프라인 분석

안세희 주임 정진국제특허법률사무소
명철영 박사 SK 항암연구소

신장세포암 대표적 치료제

최근 여러 신장세포암(RCC) 치료제들이 등장하고 있으나, 신장세포암은 '전이'와 '재발'이 잦고 낮은 전체 생존기간(OS, Overall Survival)과 무진행생존기간(PFS, Progression-Free Survival) 성적으로 인한 미충족 수요가 높음.

과거에 전이성 RCC환자는 IFN- α 및 IL-2로 구성된 사이토카인 요법으로 치료를 받았으나, mTOR 억제제의 승인에 이어 면역관문 억제제의 승인으로 좀 더 개선된 치료제가 개발되어

현재 RCC 치료제를 장악한 주요 치료제는 TKI와 면역관문 억제제이며 특히 면역관문 억제제와 이를 이용한 병용요법은 TKI보다 훨씬 우위를 점하고 있음.

TKI는 신장세포암 관련 연구에서 VHL(Von Hippel-Lindau) 유전자가 비활성화되면 종양의 신생혈관생성을 유발한다는 사실이 밝혀지면서 신장세포암의 RCC 시장에 처음 진입한 표적치료제로 매우 괄목한 만한 발전을 보였으나, 최근에 면역관문 억제제와 이들의 조합이 TKI 단일요법보다 개선된 생존율 및 유익성-위해성 평가를 보임.

- 대표적 TKI 치료제는 화이자의 수텐(Sunitinib), 인리타(Axitinib), 노바티스의 보트리엔트(VOTRIENT, Pazopanib), 바이엘의 넥사바(Sorafenib) 등이 있음.

한편, 면역관문 억제제는 면역세포의 재활성화를 통해 면역세포가 다시 암세포를 공격하게 만들어 치료하는 것으로 대표적으로 anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4가 있음.

- anti-PD-1 은 T 세포의 PD-1 수용체에 결합하여 암세포의 PD-L1 과의 결합을 억제함으로써 면역세포가 암세포를 인식하고 공격하도록 하며, 이와는 반대로 anti-PD-L1 은 암세포의 PD-L1 에 결합하여 T 세포의 활성을 유도함. anti-CTLA4는 대표적으로 ipilimumab

(Yervoy)가 있으며 T 세포의 CTLA4 와 antigen presenting cell 의 B7 간의 결합을 방해하여 T 세포의 활성을 유도하는 특징이 있음.

- 최근 주목받고 있는 면역관문 억제제는 Keytruda와 Bavencio, Opdivo이며, Opdivo는 Yervoy와 병용요법으로 이전 치료전력이 없는 중증도에서 고위험군 진행성 신장세포암 환자를 위한 1차 치료제로 사용을 허가하였음.

Keytruda 와 Inlyta의 병용요법은 임상 3상에서 PD-L1의 발현 정도와 무관하게 OS, PFS, ORR을 모두 달성하는 성공적인 결과를 얻었으며 2019년 4월 22일에 RCC 치료제 승인을 받았음.

Bavencio도 Inlyta와 병용요법을 진행하여 PD-L1 발현율 1% 이상인 환자군의 무진행 생존기간 중앙값을 통계적으로 유의하게 개선시키는 것으로 입증됨.

[표 1] 신장세포암 주요 치료제 종류

분류	치료제 (약물명)	회사명	출시일			
			미국	유럽5개국	일본	중국
면역관문억제제	Bavencio (avelumab)	Merck KGaA/Pfizer	2019	2019	2021*	N/A
	Keytruda (pembrolizumab)	Merck & Co.	2019	2019	2019	N/A
	Opdivo (nivolumab)	BMS/Ono	2015	2016	2016	N/A
	Yervoy (ipilimumab)	BMS	2018	2019	2018	N/A
Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)	Cabometyx (cabozantinib s-malate)	Exelixis	2016	2016	2020*	N/A
	Fotivda (tivozanib hydrochloride)	Aveo Pharma	N/A	2017	N/A	N/A
	Inlyta (axitinib)	Pfizer	2012	2012	2012	2015
	Kisplyx/Lenvima (lenvatinib mesylate)	Eisai/Merck & Co.	2016	2016	N/A	N/A
	Nexavar (sorafenib tosylate)	Bayer	2005	2006	2008	2006
	Sutent (sunitinib malate)	Pfizer	2006	2007	2008	2008
	Votrient (pazopanib hydrochloride)	Novartis	2009	2010	2012	2017
mTOR inhibitors	Afinitor(everolimus)	Novartis	2009	2009	2010	2013
	Torisel (temsirolimus)	Pfizer	2007	2007	2010	N/A
Anti-VEGF antibodies	Avastin (bevacizumab)	Gentech/Roche	2009	2007	N/A	2010

Cytokines	Intron A (interferon alfa-2b)	Merck & Co.	N/A*	N/A	1987	1989
	Proleukin (interleukin-2)	Prometheus/ Novartis/ Clinigen	1992	France: 1989 Germany: 1989 Italy: 1990 Spain: 1990 (Revoked) UK: 1992	N/A	N/A

출처: Global Data

5EU = France, Germany, Italy, Spain, and UK
 2021*: 2020* : expected launch dates in Japan
 N/A* : off-label use

유망 신약 후보 물질

현재 주요 8개국(미국, 일본, 중국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국)을 대상으로 후기 임상개발단계에 있는 신장세포암 치료제는 7가지 약물이 있으며 1차 또는 2차 치료제나 보조요법에 임상 승인을 진행 중에 있음.

- 2019년 현재 임상 단계에 있는 파이프라인 중 유망한 신약 후보 물질은 임상 3상 단계 파이프라인 7종과 임상 2상 단계에 진입한 1종 치료제를 주목할 필요가 있으며 크게 면역관문 억제제, 면역조절제, 분자표적 치료제로 분류할 수 있음¹⁾.
- Tecentriq, Imfinzi 및 tremelimumab과 같은 면역관문 억제제 및 이들의 병용요법은 향후 신규 치료제 중에서 가장 높은 상업적 가치를 가질 것으로 예상되며, 특히 보조치료제로서 미충족 수요를 해결할 가능성이 높음.
- Tecentriq는 2023년 2분기에 보조치료제로 출시될 가능성이 높으며, TKI의 voralonib는 이미 다른 TKI제제들이 시장에 선점하고 있고, 현재 중국에서만 시험 진행이 되고 있어 임상 및 상업적 잠재력이 낮을 것으로 예측됨.
- Nektar의 선택적 IL-2 작용제 bempegaldesleukin (NKTR-214)은 현재 모든 위험 그룹 환자의 1차 치료제로서 Opdivo와 함께 시험 진행이 되고 있어 병용요법으로 향후 RCC 치료제 시장에서 우위를 선점할 가능성이 높음.

1) 병용 요법은 제외.

- Merck & Co의 MK-6482는 2019년 4 분기에 3상 임상 시험으로 옮겨졌으며 미국의

2026년 3분기와 유럽의 2017년 1분기에 출시 될 것으로 예상됨.

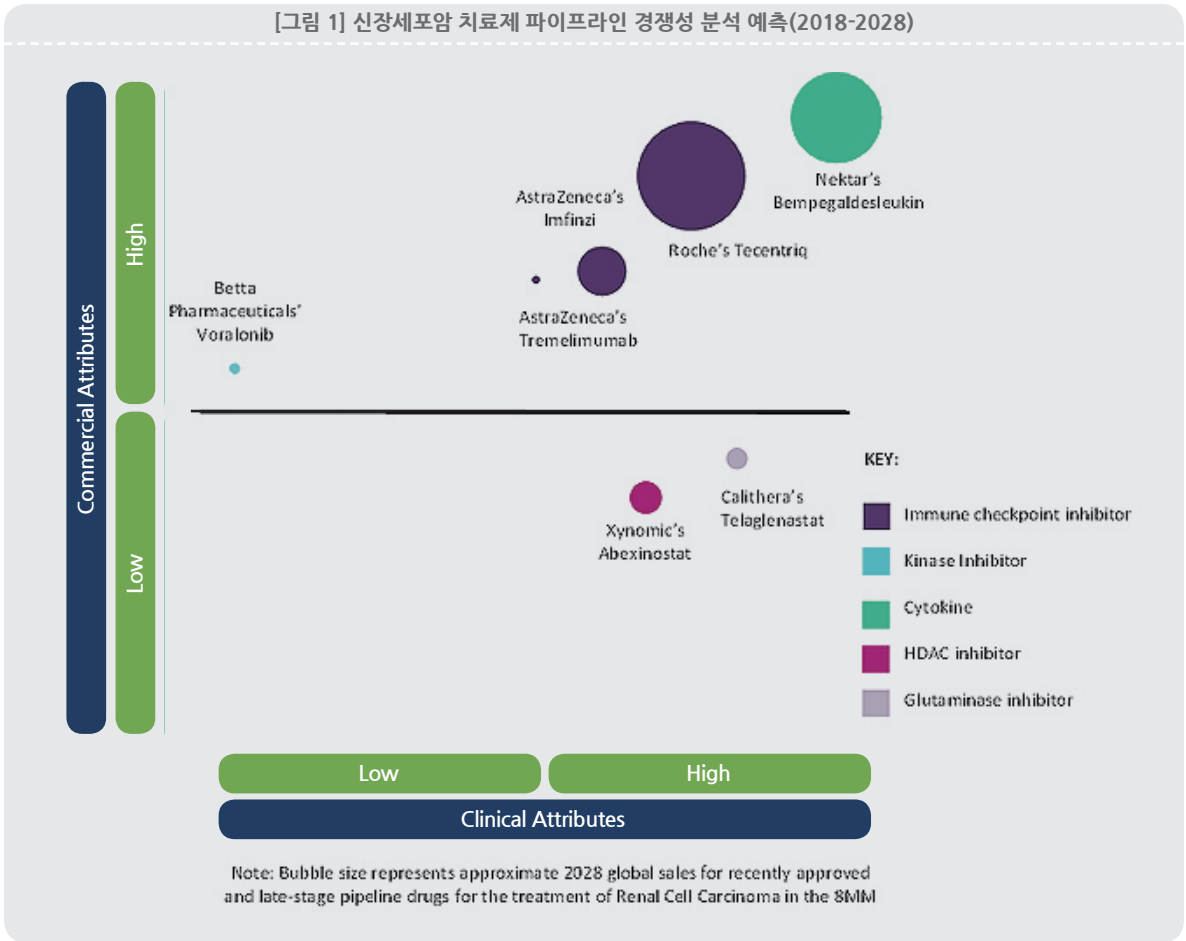
- Telaglenastat는 현재 무작위 배정 임상 2상 연구CANTATA (Calithera Biosciences, NCT03428217)가 진행 중에 있으며, 1 차 평가 결과는 2020년 3 분기에 나올 것으로 예상됨.

[표 2] 임상 2상/3상 단계 진행 중인 유망한 신약 후보 물질

구분	치료제	회사명	임상단계	NCT 번호
Immune Checkpoint Inhibitors	Tecentriq		임상3상	NCT03024996 End data:May.2022
			임상3상	NCT02420821 End data:Dec.2021
	Imfinizi		임상3상	NCT03288532 End data:Dec.2023
	Tremelimumab		임상3상	NCT03288532 End data:Dec.2023
Immunomodulators	Bempe-galdesleukin		임상3상	NCT03729245 End data:Dec.2021
Molecular targeted therapies	Abexinostst		임상3상	NCT03592472 End data:Jan.2022
	MK-6482		임상3상	NCT04195750 End data:Sep.2025
	Vorolanib		임상3상	NCT03095040 End data:Dec.2020
	Telaglenastst		임상2상	NCT03428217 End data:Sep.2020

출처: Global Data

[그림 1] 신장세포암 치료제 파이프라인 경쟁성 분석 예측(2018-2028)



출처: Global Data

🏥 시사점

신장세포암은 재발률이 높고 치료가 쉽지 않아 미충족 수요가 높았던 질환으로 최근 신장세포암 치료제 시장에서 시장 점유 확대를 위한 경쟁이 치열하게 전개되고 있음.

수년간 화이자의 수텐(Sutent)이 시장에서 1차 치료제로서 표준요법이었으며, 노바티스의 Afinitor, 화이자의 Inlyta 등 많은 치료제가 그 뒤를 이었으나, 최근 병용요법 개발로 인한 개선 효과를 입증함으로써 향후 경쟁은 더욱 과열될 것으로 사료됨.

〈 참고자료 〉

1. Renal Cell Carcinoma: Global Drug Forecast and Market Analysis to 2028.

Writer

안세희 정진국제특허법률사무소, 주임
전화: 02-6677-7630
e-mai: saysaysaya@jjpat.com

Reviewer

맹철영 SK 항암연구소, 박사

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2020년 03월 | 발행인 : 서정선 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 79
ISSN 2508-6812