

PD-1, PD L-1 면역체크포인트억제제 동향

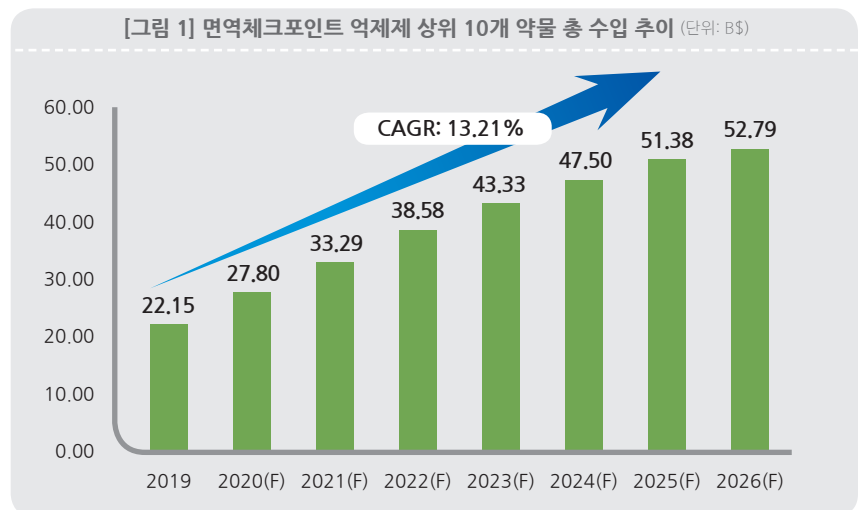
주예령 주임 정진국제특허법률사무소
 김종균 이사 유한양행 중앙연구소

🏥 시장동향

PD-1, PD L-1을 타겟으로하는 면역체크포인트억제제는 암 치료에서 가장 성공적인 약물로 다양한 약물이 개발되고 있으며, 현재 임상 승인을 받아 판매 중인 주요 약물에는 Keytruda, Bavencio, Tecentriq, Bavencio, Imfinzi, Libtayo, Tuoyi, Tyvyt, Camrelizumab, Tislelizumab가 있음.

전세계적으로 판매되고 있는 상위 10개 약물의 연간 총수입은 2019년에 221.5억 달러에 달했으며, 이는 2018년 대비 36.76% 증가한 수치로서 연평균 13.21%의 비율로 성장하여 2025년에는 527.9억 달러에 이를 것으로 전망함.

[그림 1] 면역체크포인트 억제제 상위 10개 약물 총 수입 추이 (단위: B\$)



출처: Immuno-oncology: Focus on Developments and Opportunities in Immune Checkpoint Modulators, Globaldata (2020)

글로벌데이터에 따르면, 면역체크포인트억제제 중 Keytruda가 2019년 110.8억 달러로 가장 높은 매출을 보였으며, 예측기간인 2025년까지 약 234억 달러로 성장할 것으로 예측함.

[표 1] 제품별 추정 매출 (단위: 억 불)

Drug Name	2019	2020(F)	2021(F)	2022(F)	2023(F)	2024(F)	2025(F)	2026(F)
Keytruda	11.084	14.183	16.561	18.533	20.337	21.92	23.4	24.878
Opdivo	7.204	7.185	7.773	8.626	9.543	10.4	11.124	11.754
Tecentriq	1.917	2.887	3.994	5.171	6.122	6.746	7.432	8.076
Imfinzi	1.469	2.103	2.779	3.386	3.829	4.238	4.59	4.938
Libtayo	0.195	0.444	0.634	0.811	0.952	1.09	1.227	1.364
Sintilimab	0.154	0.187	0.376	0.526	0.687	0.855	1.021	-
Bavencio	0.122	0.36	0.496	0.626	0.716	0.828	0.931	1.035
Camrelizumab	-	0.378	0.514	0.605	0.68	0.773	0.86	-
Tislelizumab	-	0.042	0.099	0.2	0.347	0.502	0.613	0.743
Tuoyi	-	0.034	0.066	0.092	0.12	0.149	0.177	-
총계	22.145	27.349	32.613	37.679	42.186	46.077	49.725	52.045

출처: Globaldata

면역체크포인트억제제 중 Keytruda가 15개 적응증에 대해 승인받음에 따라 가장 많은 적응증 치료에 활용되는 약물로 성장하였고 요로상피세포암종과 호지킨림프종의 치료에는 각각 5종류의 약물이 승인되었음.

[표 2] 제품별 세부내역

제품	마케팅사	Drug(s)/ Molecule	타겟	주요 특허 만료년	지역	최초 승인 적응증
Keytruda	Merck & Co.	pembrolizumab	PD-1	US: 2028; EU: 2030; JP: 2032	US, 5EU: MSD Corp; Japan: MSD KK, Taiho Pharmaceutical; China: AA	흑색종
Opdivo	Bristol-Myers Squibb/ Ono Pharmaceuticals	nivolumab	PD-1	US: 2028; EU: 2030; JP: 2031	US, 5EU: BMS; Japan: BMS, Ono Pharmaceutical; China: AA	흑색종
Tecentriq	Roche	atezolizumab	PD-L1	US: 2033; EU: 2027; JP: 2033	US: Genentech; 5EU: Roche; Japan: Chugai Pharmaceuticals; China: AA	요로상피세포암종

Bavencio	Merck KGaA/Pfizer	avelumab	PD-L1	US: 2033; EU: 2027; JP: 2033	US: EMD Serono and Pfizer; 5EU, Japan: Merck SeronoandPfizer;China:AA	메켈세포암종
Imfinzi	AstraZeneca	durvalumab	PD-L1	US: 2030; EU: 2030; JP: 2030	US, 5EU, Japan, China: AstraZeneca	요로상피세포암종
Libtayo	Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi-Aventis	cemiplimab-rwlc	PD-1	US: 2030; EU: 2029	US, 5EU: Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi-Aventis	CSCC
Tuoyi	Shanghai Junshi	toripalimab	PD-1	US: 2034	China: Shanghai Junshi	흑색종
Tyvyt	Innovent/Eli Lilly	sintilimab	PD-1	US: 2037; Japan: 2036	China: Innovent (development partnership with EliLilly)	전형적 호지킨림프종
Camrelizumab	Jiangsu Hengrui Medicine Co.	camrelizumab	PD-1	N/A	China: Jiangsu Hengrui Medicine Co	전형적 호지킨림프종
Tislelizumab	Beigene Ltd.	tislelizumab	PD-1	US: 2033	China: Beigene Ltd	전형적 호지킨림프종

※노란 음영은 2017년 이후 승인된 약물임

출처: Immuno-oncology: Focus on Developments and Opportunities in Immune Checkpoint Modulators, Globaldata (2020)

개발 현황

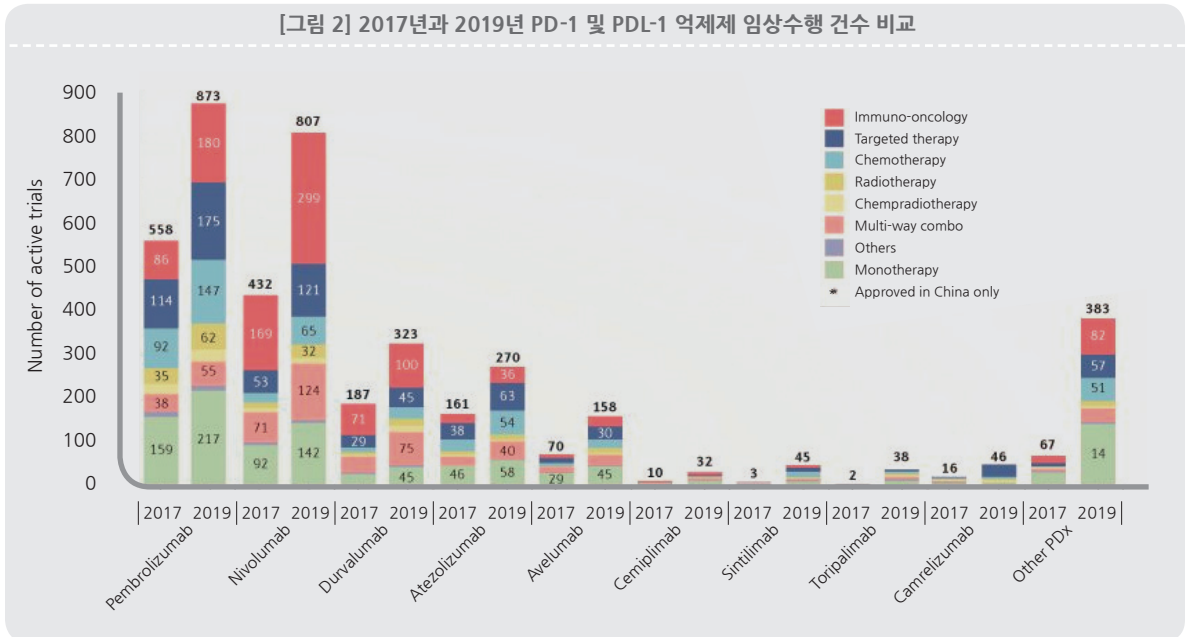
2006년 이후 PD-1/PD L-1 mAbs 단독 및 병용요법에 대하여 3,362건의 임상시험이 수행되었고 2019년 9월 기준 2,975건의 임상시험이 여전히 진행 중이며, 총 50만 명 이상의 환자를 모집 중임.

2017년 9월 분석된 자료와 비교하였을 때, 2019년 진행 중인 임상시험은 1,469건 증가하였고 이는 이전과 비교하여 다양한 암을 대상으로 넓은 범위에서 임상시험이 진행되어지고 있음을 나타내는 결과임.

현재 진행 중인 임상시험의 76%가 PD-1/PD-L1 mAbs의 병용요법에 관한 것으로서, 면역 항암 치료, 표적 치료, 화학요법 또는 방사선치료와 같은 다른 암 치료법과 함께 시험 중임. FDA는 최근 몇 년간 14건의 병용요법을 승인하였고 특히 지난 2년간, 신장암과 자궁내막암에 대한 PD-1 mAb 병용 표적 치료와 폐암에 대한 PD-1 mAb 병용 표적 치료와 화학요법이 승인을 받음.

Nature 보고에 따르면, 2019년 기준 295개의 다른 약물 타겟들이 PD-1/PD-L1 억제제와 결합하여 병용요법으로 임상시험 중에 있으며, 이는 최근 2년 동안 136개가 증가한 수치임.

[그림 2] 2017년과 2019년 PD-1 및 PDL-1 억제제 임상수행 건수 비교

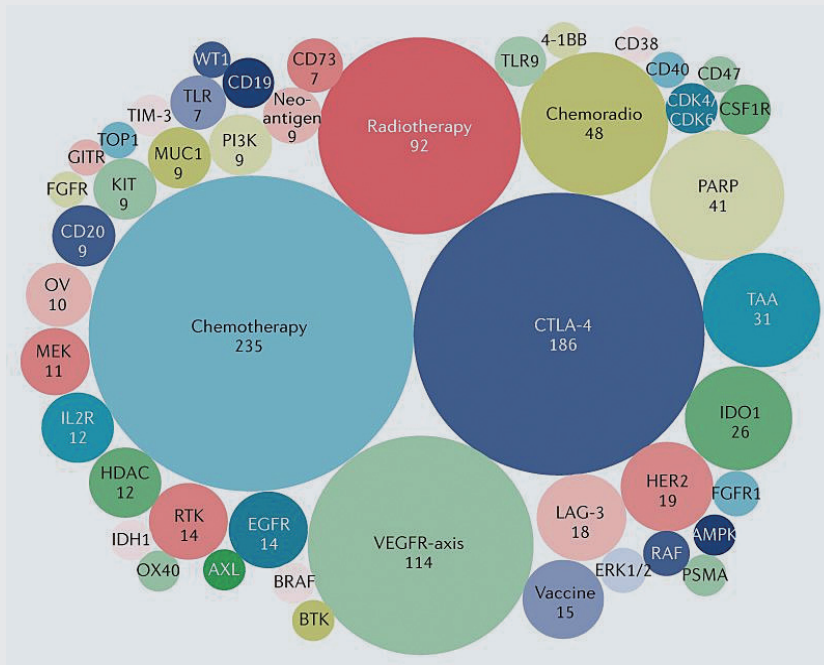


출처: Xin Yu J et al., Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors, Nature Reviews Drug Discovery (2019)

최근 2년간 가장 많이 활용된 상위 세 가지 병용요법으로는 항암화학요법(235회), CTLA-4 mAbs(186회 신규 시험), 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 대상으로 하는 치료법임.

이러한 병용요법은 FDA의 최근 4건의 승인을 기준으로 하며, 이는 2건의 신장암(pembrolizumab + axitinib, avelumab + axitinib) 각 1건의 자궁내막암(pembrolizumab + lenvatinib) 과 비소세포암(attezolizumab, bevacizumab, 화학요법)에 관한 것으로 병용요법의 잠재적인 효용가치를 보여줌.

[그림 3] 2년 간 PD-1/PD-L1 억제제 병용시험건수



출처: Xin Yu J et al., Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors, Nature Reviews Drug Discovery (2019)

🏥 시사점

PD-1/PD-L1 mAb 임상시험의 범위는 다양한 시험, 타겟물질의 조합 그리고 다양한 암을 타겟으로 확대되고 있음.

암 치료법이 병용요법으로 전환되어지는 만큼 각 전략에 맞는 효과적인 바이오마커를 개발하고 이를 이용한 적합한 환자군 선별이 필요하며, 승인된 PD-1/PD-L1 mAb 병용요법으로 치료한 대부분의 환자에서 약물내성이 생기거나 재발하므로, PD-1/PD-L1 내성에 대한 신규한 병용요법의 개발이 필요할 것으로 사료됨.

새로운 바이오마커와 치료법은 다양한 소규모 환자 모집단에 대하여 임상시험의 수행이 필요하고 많은 수의 대상 환자를 모집하여 임상시험에 빠르게 등록할 수 있게 함으로써, 보다 많은 환자들이 PD-1/PD-L1 치료법의 혜택을 볼 수 있게 될 것임.

< 참고자료 >

1. Immuno-oncology: Focus on Developments and Opportunities in Immune Checkpoint Modulators, Globaldata (2020)
2. Xin Yu J et al., Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors, Nature Reviews Drug Discovery (2019)

Writer

주예령 정진국제특허법률사무소, 주임
 전화: 02-6917-7022
 e-mail: yrjoo@jjpat.com

Reviewer

김종균 유한양행 중앙연구소, 이사

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2020년 06월 | 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



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 90
 ISSN 2508-6812