

항암 유전자치료제 최신 동향

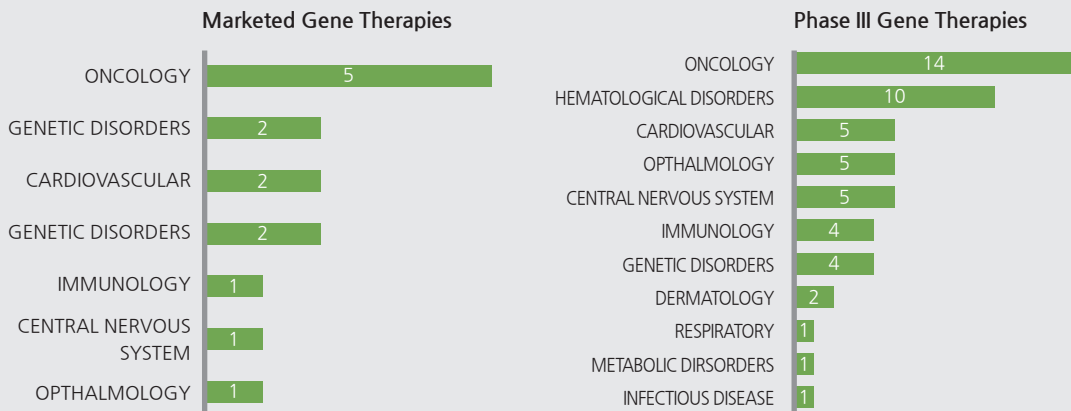
주예령 주임 정진국제특허법률사무소
 김수정 연구소장 코오롱생명과학

🏥 배경

1960년대에 착안된 유전자 치료의 아이디어는 개념화에서 수십년 간의 치료 실패와 효능적 논란을 거쳐 임상 적용에 이르렀고 현재는 임상수행중인 유망한 약물들의 수가 급증하고 있으며, 여러 약물이 승인을 받음.

5개의 시판 중인 약물과 27%의 임상 3상의 유전자 치료제 후보 물질이 항암제로서 자리잡음으로 유전자 치료가 항암제로서 자리를 잡을 수 있도록 도움.

[그림 1] Oncology Gene Therapies : Marketed and Phase III Agents



출처: GlobalData Pharmaceutical Intelligence Center accessed March 20th (2020)

현재 시판중인 유전자 치료제

하기의 표는 현재 시판되고 있는 다섯 가지 유전자 치료제는 차별화된 작용 메커니즘을 나타내며 전 세계 시장에서 판매되고 있음.

[표 1] 제품별 추정 매출 (단위: 억 불)

| Brand (Molecule) | Developer | Mechanism of Action | Regulatory Access | Date of Approval | Patient Population/s | Revenues (FY-2019) |
|------------------------------------|--------------------------|---|--------------------------------------|------------------|---|------------------------|
| Gendicine | Shenzen Sibiono GeneTech | Recombinant adenovirus expressing tumor suppressor P53 | China | 2003 | HNSCC | N/A |
| Oncorine | Shanghai Sunway Biotech | Recombinant adenovirus targeting p53 deficient cells promoting cell mediated cytotoxicity | China | 2005 | HNSCC, esophageal, NSCLC, Liver, Pancreatic | N/A |
| Imlygic (talimogene laherparepvec) | Amgen | HSV-1 expressing the immunostimulatory protein GM-CSF | Europe and the US | 2015 | Melanoma | N/A Approx: >\$150M |
| Kymriah (tisagenlecleucel) | Novartis | CD19 targeted CAR-T | Europe, US, Canada, Australia, Japan | 2017 | ALL, DLBCL | \$278 M |
| Yescarta (axicabtagene ciloleucel) | Gilead | CD19 targeted CAR-T | Europe, US, Canada, | 2017 | DLBCL, PMBCL | \$456 M |

* ALL = acute lymphocytic leukemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma; N/A = not available; NSCLC = non-small cell lung cancer; PMBCL = primary mediastinal B-cell lymphoma

출처: GlobalData

상위 두 종류의 유전자 치료제는 중국에서 허가받은 Gendicine과 Oncorine으로 해당 치료제는 초기 임상에서 부정적인 결과를 받았음에도 불구하고 미국 및 유럽과 달리 중국에서는 임상 승인을 받았으며 정부 및 민간차원의 투자도 받았으나 글로벌 시장을 침투하지 못하여 수익창출에 한계를 보임.

Imlygic은 유럽과 미국에서 승인된 최초의 항암 바이러스 면역치료제로서 흑색종 치료제 시장의 과열된 경쟁률로 인해 제한된 성공률을 나타내며 최근 면역관문저해제와의 병용 요법으로 다양한 임상시험을 진행 중임

CAR-T 세포 치료제는 항암 유전자 치료의 가장 유망한 형태로서 대표적인 시장 출시 약물로는 Kymriah와 Yescarta가 있고 두 약물 모두 2015년 승인 이후 글로벌 시장에 진출하여 상당한 수익 내고 있음.

두 가지 치료제의 타겟은 모두 CD19로 대부분의 B 세포 악성 종양에서 검출되는 단백질로서 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)의 치료에 사용되며, Kymriah는 급성 림프모구 백혈병(ALL)에 사용되고 Yescarta는 원발성 종격동 대형 B 세포 림프종(PMBCL)의 치료제로도 사용됨.

노바티스가 겪은 CAR-T제조관련 문제와 Yescarta의 효능적 신뢰성에 의해 Kymriah가 첫 시장 진출 약물임에도 불구하고 Yescarta가 시장을 선도하는 CAR-T 세포 치료제로 활용되어지고 있음.

 임상 3상 단계의 약물

[표 2] 임상후보 물질의 특성

| Brand(Molecule) | Developer | Mechanism of Action | Patient Population/s |
|--|---|---|---|
| Gene Therapy to Target BCMA for Multiple Myeloma | Shanghai Unicar-Therapy BioMedicine Technology Co Ltd | CAR-T targeting BCMA | Newly diagnosed multiple myeloma |
| Ide-cel (Idecabtagene vicleucel) | Bristol-Myers Squibb | CAR-T targeting BCMA | Relapsed/refractory multiple myeloma |
| Gene Therapy to Target CD123 and CLL1 for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia | Fujian Medical University | CAR-T targeting CD123 and C-type lectin-like molecule-1 (CLL1) | Relapsed and refractory AML |
| Lisocabtagene maraleucel (JCAR-017) | Bristol-Myers Squibb | CAR-T targeting CD19 | DLBCL |
| Gene Therapy to Target CD19 for ALL and B-cell lymphoma | Fujian Medical University | CAR-T targeting CD19 | ALL and B-cell lymphoma |
| Gene Therapy to Target CD19 for ALL | Bellicum Pharmaceuticals Inc | CAR-T targeting CD19 | ALL |
| Gene Therapy to Target CD19 for ALL | National University of Malaysia | CAR-T targeting CD19 | ALL |
| Nalotimagene carmaleucel | MolMed SpA | Genetically engineered donor T lymphocytes in association with haploHCT | Leukemia |
| Ofranergene obadenovec | Vascular Biogenics Ltd | Anti-angiogenic adenovirus that expresses tumor vascular endotheliumdirected chimeric Fas antigen | Recurrent GBM, epithelial ovarian cancer |
| Nadofaragene firadenovec | FKD Therapies Oy | Adenoviral-Mediated Interferon-Alpha Gene Transfer | NMIBC, malignant pleural mesothelioma |
| ProstAtak | Candel Therapeutics | Adenoviral vector engineered to express the herpes simplex virus thymidine kinase gene | Prostate cancer |
| Tavokinogene telseplasmid | OncoSec Medical Inc | DNA-based cytokine coded for interleukin-12 | Metastatic Melanoma, TNBC, Head And Neck Cancer Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Cervical Cancer |

다양한 임상 3상 후보 약물은 크게 바이러스성 유전자 치료제와 CAR-T 세포 치료의 두 가지로 분류되고 최근 시판되었거나 개발 완료 단계의 CAR-T세포 치료제는 혈액암을 타겟으로 독점 개발 중이며, 초기개발단계 물질은 고형암을 타겟으로 개발중임.

임상 완료 단계의 CAR-Ts는 주로 CD19, B세포 성숙화 항원(BCMA) 또는 CD123/CLL1 단백질을 타겟으로 개발되었으며, 그중 CD19는 효능이 입증되어있고 시장에서 경쟁우위 확보를 위해 domestic CAR-Ts 혹은 안전성이 입증된 물질을 개발하고자함.

B세포 성숙화 항원(BCMA) 신규한 CAR-T 세포치료 타겟으로 Bristol-Myers Squibb는 최근 이데캡타진 비클류셀(decabtagene vicleucel: ide-cel)에 대한 생물약품 허가신청(Biologics License Application, BLA)를 준비 중이며 유럽 의약품감독국(EMA)으로부터는 허가신청을 접수하였고 이는 향후 다발성 골수종에 대한 최초 BCMA 표적 CAR-T 세포치료제로서 기대됨.

HSV-TK 유전자 도입 T 세포 치료제인 Nalotimagene carmaleucel은 유망한 임상 3상 진행중인 유전자 치료제로서 조혈모세포 이식에 있어서 보조제로 활용됨.

종양살상 바이러스 유전자 치료제로는 JX-594, Toca511 등이 있었지만 다양한 요인들에 의하여 작년 임상 3상에서 모두 실패하였으나 JX-594는 신장암, 대장암 등의 신규한 적응증에 대해 임상 1상 및 2상을 진행중에 있음.

lefitolimod은 Toll-like receptors 9 (TLR9)을 타겟으로 하는 약물로 dSLIM (double stem-loop immunomodulator) 기술을 기반으로하고 전이성 대장암의 치료를 위해 임상을 수행하였으나 임상 3상에서 효능부족으로인해 개발이 중단되었으나 에이즈 및 비소세포성 폐암, 고형암에서 임상 2상 및 1상 진행 중임.

향후 치료제 분야는 CAR-Ts 혹은 유전자 치료법을 다른 치료법과 결합하여 시너지 효과를 창출하는 효과적인 콤비네이션 전략의 개발과 "Off-the-shelf" 동종 CAR-Ts의 개발 등으로 종양의 유전자 기반 치료의 범위를 확장할 것으로 평가됨.

시사점

CAR-T 치료제는 현대의 새로운 혈액암 치료 패러다임으로 발전되었으며 최근에는 다른 사람의 T 세포를 이용한 universal CAR-T 치료제도 개발되고 있음.

2030년까지 CAR-T와 바이러스 유전자 치료제를 포함한 60개 이상의 유전자 치료제가 다양한 암종을 대상으로 임상에서 활용될 것으로 예측됨.

항암 유전자 치료제 중 특히 바이러스성 치료제는 암세포 직접 사멸 및 이에 따른 항암 면역 반응 유도 기능이 중요 작용으로 부각되고 있고, 면역 치료제와 병용 투여되는 사례가 많음.

향후 10년 간 고형암 및 혈액암에서 새로운 타겟의 발견이 이루어 질것으로 예측되며, 저분자 저해제와 결합된 유전자 치료제 혹은 면역 치료제의 합리적인 조합으로 두가지 치료법으로부터 시너지 효과의 발굴이 기대됨.

유럽의 Kymriah와 Yescarta의 사례에서 볼수 있듯이 개발자들이 제품을 가치를 입증하는 것이 시장경쟁력 확보에 중요한 역할을 하며, 이를 위해 관리의 기준, 장기적인 비용적 효과, 임상적 unmet needs 등의 분석을 통해 시장 침투를 위한 전략 수립이 필요함.

< 참고자료 >

1. The Arrival of a Modern Era for Cancer Gene-Based Therapy (2020)
2. BMS, 2개 혈액암 치료제 허가신청 EU서 접수, 약업신문 (2020)

Writer

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

Reviewer

김수정 코오롱생명과학, 연구소장

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 94
ISSN 2508-6812