

급성 골수성 백혈병 기술 및 시장 트렌드

주예령 주임 정진국제특허법률사무소
문지숙 교수 CHA 의과대학

배경

급성 골수성 백혈병 (AML)은 성인에서 가장 흔한 유형의 백혈병으로 2019년 미국에서는 2만 1천건 이상의 신규 환자가 발생하였으며, 환자의 평균 연령은 68세로 5년 이상 생존률은 28% 정도로 질병으로 인한 사망률이 높음.

급성 골수성 백혈병은 가장 흔한 형태의 백혈병으로, 주로 성인에게 발병하며, 나이가 많을수록 발병률이 증가함. 급성 백혈병은 백혈구가 악성세포로 변하여 골수에서 증식하여 말초혈액으로 퍼져 나와 전신에 퍼지게 되며, 간, 비장, 림프선 등을 침범하는 질병으로 정확한 발병원인은 밝혀지지 않았으나 흡연, 유전적 소인, 방사선조사, 화학약품 등에 대한 직업성 노출과 항암제 등 치료 약제가 원인으로 추정됨.

FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3; 전체 환자의 30% 이하), isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1; 전체 환자의 6-10%) 및 IDH2 (전체 환자의 9-13%) 유전자 서열의 돌연변이를 포함한 분자의 비정상성 분석은 규명화 되어 진단, 예측 및 치료의 결정에 활용됨.

이러한 돌연변이를 타겟으로 하는 약물을 포함한 최근 승인된 약물은 전체적인 AML의 치료법을 변화시켰으며, 신규한 약물들은 현재 후기 임상을 수행중임.

현재 치료법

1. 신규 AML

신규 AML환자의 경우 일반적으로 75세 미만의 환자를 대상으로 하는 집중관해유도치료로서 표적항암제의 유무와 관계없이 cytarabine과 anthracycline혼합물을 활용하며, FLT3 억제제 midostaurin (Rydapt; Novartis)은 집중화학 요법과 조합하여 FLT3-mutated AML에 대하여

승인받음.

2000년에는 anti-CD33 항체-약물결합체인 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg; Pfizer)는 재발성 AML에 대하여 승인 받았으나 2010년 수행된 확인시험에서 실패와 안전성과 관련한 우려로 인해 약물을 회수하였고, 2017년에는 더 낮은 투여량을 기준으로 신규 CD33 발현 AML에서 승인받았으나 치명적인 간독성을 나타냄.

cytarabine과 daunorubicin혼합 리포솜 제제인 CPX-351 (Vyxeos; Jazz Pharmaceuticals)는 AML의 2차 치료제로 출시됨.

현재 노인(75세 이상)이거나 기저질환이 있는 환자는 집중관해유도에 적합하지 않아 저메틸화제(azacitidine 또는 decitabine) 혹은 저용량 cytarabine (LDAC)을 투여하고 있으나 최근 B cell lymphoma 2 (BCL2) 억제제 venetoclax(Venclexta / Venclyxto; AbbVie / Roche)를 포함하는 혼합물을 활용하여 환자를 치료하는 것으로 치료 패러다임이 변화하고 있음.

VIALE-A 및 ALE-C 임상 3상 과정을 수행중에 있으며, 허가를 완료받기위해 확인 시험을 수행하였고, Hedgehog pathway inhibitor인 Glasdegib (Daurismo; Pfizer)는 LDAC과 함께 2018년 FDA승인을 받음.

2. 재발성/난치성 AML

재발성/난치성(R/R) AML의 치료는 크게 표준강도관해요법(cytarabine 기반 인양 화학요법) 또는 저강도관해요법(FLT3 또는 IDH 억제제)으로 분류됨.

IDH 억제제 enasidenib (Idhifa; Celgene)와 ivosidenib (Tibsovo; Agios)는 각각 IDH2 또는 IDH1 돌연변이를 수용하는 환자를 타겟으로 하지만 IDH 억제제는 분화증후군(differentiation syndrome)의 높은 발병률을 유발하여 2018년 11월 FDA 경고를 받음.

2018년 말 미국과 일본에서 FLT3 억제제 gilteritinib (Xospata; Astellas Pharma)이 FLT3 돌연변이 R/R AML에 대해 승인받으며, Gemtuzumab ozogamin은 CD33-expressing R/R AML을 타겟으로 FDA 승인을 받음.

2019년 6월 일본에서 또 다른 FLT3 억제제인 quizartinib (Vanflyta; Daiichi Sankyo)이 FLT3-internal tandem duplication (ITD)-돌연변이 R/R AML에 대해 승인 받았으나 Oncologic

Drugs Advisory Committee (ODAC)가 심장의 독성과 강력한 OS 데이터 부족에 대한 우려를 표하자 FDA는 퀴즈아티닙의 승인을 거절함.

신항 요법

AML을 타겟으로 임상 진행 중인 약물 개발 파이프라인은 하기와 같음.

[표 1] 파이프 라인에서 급성 골수성 백혈병 치료법 선택

의약품	회사	타겟 또는 작용기작	개발 현황
Crenolanib	AROG Pharmaceuticals	FLT3 and PDGFR	Phase III
Guadecitabine	Astex Pharmaceuticals/Otsuka Pharmaceutical	DNA methyltransferase	Phase III
Iomab-B	Actinium Pharmaceuticals	CD45	Phase III
CC-486	Celgene	DNA methyltransferase	Phase III
Uproleselan	GlycoMimetics	E-selectin	Phase III
Devimistat	Rafael Pharmaceuticals/Ono Pharmaceutical	Lipoate analogue	Phase III
Idasanutlin	Roche	MDM2	Phase III
Pevonedistat	Takeda Oncology	NAE	Phase III
Pracinostat	Helsinn Healthcare/MEI Pharma	HDAC	Phase III
Alvocidib	Tolero Pharmaceuticals/Sumitomo Dainippon	CDK9	Phase II
Tamibarotene	Syros Pharmaceuticals	RAR α	Phase II
Onvansertib	Trovagene	PLK1	Phase Ib/II
Annamycin	Moleculin Biotech	Liposomal anthracycline	Phase I/II
Flotetuzumab	MacroGenics/Servier	CD123-CD3 bispecific antibody	Phase I/II
MB-102	Mustang Bio	CD123 CAR T cell	Phase I

CAR, chimeric antigen receptor; CDK9, cyclin-dependent kinase 9; FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3; HDAC, histone deacetylase; MDM2, murine double minute 2; NAE, NEDD8-activating enzyme; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; PLK1, polo-like kinase 1; RAR α , retinoic acid receptor- α .

1. 임상3상 파이프라인

FLT3 억제제 크레놀라닙(AROG Pharmetic, AROG Pharmetic)은 FLT3-muted 신규진단 (ARO-021 trial)과 R/R(ARO-013 trial) AML 환자를 타겟으로 시험을 수행함.

ARO-021은 크레놀라닙과 미도스타우린을 비교하며, ARO-013은 FLT3-ITD 및/또는 D835 돌연변이를 가진 FLT3 억제제-불응성 환자의 크레놀라닙을 조사함.

Guadecitabine (Astex Pharmaceuticals/Otsuka Pharmaceutical)은 R/R AML(ASTRAL-2 trial) 치료제로 조사 중인 차세대 DNA 하이포메틸화제이지만 2018년 1차 치료제로서 사용을 위한 임상 3상 시험(ASTRAL-1 시험)에서 실패함.

Iomab-B (131I-apamistamab; Actinium Pharmaceuticals)는 SIERRA 시험에서 조사되고 있는 CD45 대상 방사성 면역 접합체이며, 다른 파이프라인 치료법과 달리 틸레 R/R AML치료를 타겟으로 골수이식 전 조건화 치료임.

CC-486(Celgene)은 azacitidine의 구강투여 제형으로 평가(QUAZAR AML-001 trial)를 유지함.

Uproleselan (GlycoMimetics)은 골수의 백혈구 저항성을 교란시키는 E-selectin antagonist로 R/R AML (GMI 1271 301 trial)의 화학요법과 함께 활용되며, 이는 혁신적 치료제로서 FDA의 승인 받았고 GlycoMimetics은 국립암연구소와 협력하여 신규진단 고령 AML 환자에 대한 치료 효과를 연구중임.

Devimistat (Rapael Pharmica/Oon Pharmica)는 미토콘드리아 트리카복실산 사이클에서 효소를 타겟으로 하는 lipoate analogue로, IDH1과 IDH2와 같은 다른 주요 AML 타겟을 포함하고 pivotal trial(ARMADA-2000 trial)을 위해 항암화학요법을 병용할 60세 이상의 R/R AML 환자를 모집 중임.

Venetoclax와 유사하게 Idasanutlin (Roche)은 세포사멸 물질로서 MDM2가 p53과 상호작용하거나 분해하는 것을 방지하여 사멸을 유도하고 R/R AML(MIRROS trial)에 대해 Cytarabine과 병용하여 평가되고 있으며 세포사멸을 촉진하는 NEDD8 활성 효소 억제제인 Pevonedistat (Takeda Oncology)는 신규진단 AML(PANTHER trial)을 위해 Aacitidine과 결합하여 연구중임.

마지막으로 히스톤 탈아세틸화 억제제 Pracinostat(Helsinn/MEI Pharma)는 신규진단 AML에 대해 PRIMULA 시험을 수행 중에 있음.

2. 임상1상 및 2상 파이프라인

alvocidib (Tolero Pharmaceuticals/Sumitomo Dainippon)는 cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) 억제제로서 1세대 venetoclax기반 병용요법 이후 R/R AML에 대한 임상 2상 연구중인 약물임.

tamibarotene (Syros Pharmaceuticals)은 retinoic acid receptor- α (RAR α) 작용제로 신규진단 AML에서 비강화관해유도요법과 R/R AML에대해 임상 2상 수행중으로 일본에서는 급성 전 골수성 백혈병 치료를 위해 승인됨.

Onvansertib (Trovagene)은 polo-like kinase 1 (PLK1)억제제로서 신규진단AML과 R/R AML에 대해 임상 Ib/I상 수행 중임.

낮은 심독성을 입증한 2세대 liposomal anthracycline(Moleculin Bethics)인 Annamycin (Moleculin Biotech)은 R/R AML에 대해 임상 I/II 단계에 있으며 FDA 패스트트랙(Fast Track)을 지정받음.

Flotetuzumab (MacroGenics/Servier)은 이중화(CD123-CD3) dual-affinity re-targeting (DART)분자이고 MB-102(Mustang Bio)는 키메라 항원 수용체-T세포 치료제임.

3. AML 치료를 위한 최근 연구들

AML에서의 FLT3에서의 돌연변이 활성화의 영향은 FLT3을 표적으로하는 티로신 키나제 억제제의 개발 연구로 연결되고 Gilteritinib은 FLT3 및 AXL에 대한 강력한 2세대 억제제로서, 특히 다른 약물에 대한 내성 메커니즘을 표적으로 하는 다른 FLT3 억제제의 한계를 해결하는 연구를 진행 중임.

녹아웃 FLT3 억제제의 항 종양 특성을 향상시키는 CRISPR 녹아웃 스크리닝을 사용하는 연구가 보고되고 있으며 후보 표적 물질 중 XPO1 녹아웃의 효과가 Midostaurin 처리와 상승적인 것으로 확인되었고 FLT3-ITD AML 세포주 및 환자 샘플에서 Midostaurin, Gilteritinib 및 가역적인 XPO1 억제제 selinexor를 약리학적 조합을 통해 치료 연구를 진행 중임.

Cox hazard regression analysis를 통해 microRNA-92a가 일변량 및 다변량 분석에서 OS 및 DFS의 중요한 예측 인자임을 확인 하였으며 AML 환자의 기준선 순환 miR-92a는 치료 반응 및

생존에 대한 유용한 예후 마커로서 연구 중임.

최근 연구에서 CLL1이 AML 백혈병 줄기 세포 및 블라스트 세포에서 고도로 발현되지만 정상적인 조혈 줄기 세포에서는 발현되지 않는 것으로 밝혀짐에 따라 항 -CLL1 CAR-T 요법으로 2차 AML 환자를 치료하고 10 개월 이상 동안 형태학적, 면역 표현형 및 분자 완전 완화가 되는 것을 보여주었으며 항 -CLL1 CAR T- 세포는 AML에 대한 또 다른 치료 옵션으로 연구 중임.

AML 세포주 THP-1의 증식 및 apoptosis 조절을 위한 인간 골수 중간엽 줄기세포 (hBM-MSCs-Exo)로부터 유래된 엑소좀 활용 연구 또한 진행중으로 최근 BM-MSC 엑소좀을 통해 miR-222-3p를 전달하여 IRF2를 표적화하고 THP-1 세포에서 IRF2 / INPP4B 신호를 음성으로 조절함으로써 AML 세포 증식을 억제하고 apoptosis를 촉진시키는 결과가 확인됨.

동물 실험에 의하면 세포외소포 분비와 관련된 Rab27a를 knockdown 시킨 AML 모델 마우스의 생존률이 그렇지 않은 AML 모델 마우스 보다 높게 나타남.

최근 연구에 의하면, AML에서 분리한 세포외소포를 이용하여 세포실험을 진행한 결과 AML 유래 세포외소포에 있는 VEGF/VEGFR이 angiogenesis를 촉진하며 세포에게 chemoresistance를 획득시킴을 보였고, 이러한 결과는 AML 치료에서 새로운 치료 전략 타겟으로 삼을 수 있을 것임.

Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)는 암환자에서 급격하게 증가하는 혈액 세포로 immature bone-marrow derived myeloid cell로 여겨짐.

최근 연구에 의하면 AML derived exosome이 myeloid progenitor cell에 흡수되어 MDSC만 선택적으로 증식시키며, 이를 MUC1이라는 단백질에 의해 조절되는 것으로 보고되었고 이러한 결과는 AML 환자에서 MDSC가 증가하는 원인을 설명하고 있으며, AML 치료에서 MUC1이라는 새로운 타겟을 제시함.

AML 환자에서 세포외소포의 역할에 대한 연구는 진단 분야에도 진행되고 있음.

AML 환자의 혈장에서 뽑은 세포외소포에는 정상인보다 mir-10b의 양이 많으며, 이를 이용하여 AML을 더 빠른 시점에서 진단할 수 있을 것이라 주장하고 있음.

AML 치료를 받은 환자의 혈액에서 분리한 세포외소포에서 miRNA의 발현량을 측정하고 2년간

추적조사를 해본 결과, mir-125b의 발현이 높은 환자의 경위 병의 재발과 사망률이 높은 것을 확인하였고 이는 AML 환자의 혈액 세포외소포에서 miRNA를 분리하여 조사함으로써 환자의 예후를 예측할 수 있음을 시사함.

시장 지표

2017년 이후 9개 약품의 승인(및 활용)은 AML 시장의 빠른 성장을 촉진하고 있으며, 해당 9개 약품은 2028년 시장의 85%를 점유하며 이로 인해 진료수준의 급격히 변화할 것으로 예견됨.

주요 의약품에 속하는 치료제의 매출은 2028년에 25억 6천만 달러에 이를 것으로 평가됨.

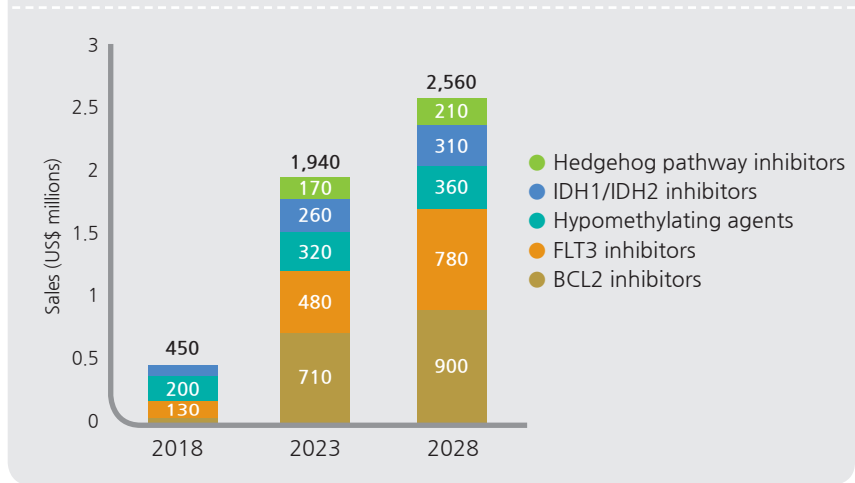
유일한 BCL2 억제제인 venetoclax는 바이오마커 억제 처방제의 부족과 AML환자(강화 치료 불응성 신규진단환자 및 75세 이상의 환자)의 수가 증가함에 따라 2028년에 가장 높은 판매량을 나타낼 것으로 예측함.

선택적 FLT3 억제제 또한 주로 gilteritinib(판매 분야의 85%)이 다중 FLT3 돌연변이 AML 환자에 대한 승인 확대로 인해 2028년에는 상당한 매출을 올릴 것으로 예측됨.

저메틸화제와 결합된 치료법은 유럽과 일본에서 일반적인 침식에도 불구하고 지속적인 활용을 보장하고 판매를 촉진될 것으로 예견됨.

IDH 억제제(enasidenib, ivosidenib)와 glasdegib(시중의 유일한 Hedgehog pathway 억제제)는 각각 IDH 돌연변이 종류에 따른 제한된 활용과 venetoclax기반 병용요법과의 경쟁으로 인해 2028년에 다른 약품 분류군에 비해 비교적 낮은 매출을 올릴 것으로 예상됨.

[그림 1] 급성 골수성 백혈병에 대한 주요 치료법의 주요 시장 판매량 (의약품 등급별)



출처: The acute myeloid leukaemia market (2019)

상기 그래프는 미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국 및 일본의 7 개 주요 시장에 대한 2018-2028년 시장 예측치로 2028년 1억 달러 이상의 예상 판매량을 갖는 의약품을 표기함.

B cell lymphoma 2 (BCL2) inhibitors: Venclexta/Venclyxto. FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitors: Rydapt, Xospata, Vanflyta and crenolanib. Hypomethylating agents: azacitidine and decitabine. Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)/IDH2 inhibitors: Idhifa AND 및 Tibsovo 가 포함됨.

< 참고자료 >

1. The acute myeloid leukaemia market (2019)
2. Cotargeting of XPO1 Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. (2020)
3. Gilteritinib in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia With a FLT3 Mutation. *Ther Adv Hematol*. (2020)
4. MicroRNA-92a as a Marker of Treatment Response and Survival in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients. *Leuk Lymphoma*. (2020)
5. Successful Anti-CLL1 CAR T-Cell Therapy in Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. (2020)
6. Exosomes Derived From Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transfer miR-222-3p to Suppress Acute Myeloid Leukemia Cell Proliferation by Targeting IRF2/INPP4B. *Mol Cell Probes*. (2020)
7. Kumar, B., et al. "Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion." *Leukemia* 32.3 (2018): 575-587.
8. Wang, Bin, et al. "Exosomes derived from acute myeloid leukemia cells promote chemoresistance by enhancing glycolysis-mediated vascular remodeling." *Journal of cellular physiology* 234.7 (2019): 10602-10614.
9. Pyzer, Athalia Rachel, et al. "MUC1-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells in patients with acute myeloid leukemia." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 129.13 (2017): 1791-1801.
10. Fang, Zhigang, et al. "High serum extracellular vesicle miR-10b expression predicts poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia." *Cancer Biomarkers* 27.1 (2020): 1-9.
11. Jiang, Lijun, et al. "Elevated serum exosomal miR-125b level as a potential marker for poor prognosis in intermediate-risk acute myeloid leukemia." *Acta haematologica* 140.3 (2018): 183-192.

Writer

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

Reviewer

문지숙 CHA 의과대학교, 교수

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

