ASTI MARKET INSIGHT 2022-080

ASTI MARKET INSIGHT

백혈병 치료제

재발률이 매우 높고 장기적인 관해 상태 유지가 힘들고 유병률이 꾸준히 증가하는 백혈병 치료제의 신규 사업기회와 추진전략

데이터분석본부 수도권지원 책임연구원 **이 준 우** Tel: 02-3299-6022 e-mail: jwlee@kisti.re.kr

KEY FINDING

1. 백혈병은 정상적인 조혈기능을 억제시킴으로써 발생하는 혈액질환으로 2000년 이후 유병률이 꾸준히 증가하고 있으며, 혈액순환을 통해 전신에 퍼질 수 있어서 병세의 진행이 매우 빠른 특징을 보이며 우리 몸의 여러 장기에 전이 될 수 있다는 위험성을 가진 질병이며, 급성 골수성백혈병은 혈액암 중 2번째로 흔하다.
2. 백혈병 치료제의 세계 시장 규모는 2021년 기준 약 13,086백만 달러에서 연평균 6.8%의 성장을 통해 2026년 약 19,473백만 달러로 확대될 것으로 전망된다.
3. 현재 백혈병 치료제로는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포 이식 등이 주로 사용되나, 향후에는 항암 치료의 부작용을 줄이기 위한 CAR-T 세포치료제, CAR-NK 세포치료제 등과 같은 면역세포 치료를 통한 치료 방법이 급성장하고, 기존 치료제 중 FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 FLT3 억제제 계열의 표적항암치료제가 시장을 주도할 것으로 전망된다.
4. 백혈병 치료제는 미충족 수요를 고려하여 '고령 또는 부적합 환자'와 '재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자'에 대한 생존율 향상, 동종 조혈모세포이식 후 재발 환자에 대한 유지를 위한 치료제와 고위험 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 새로운 치료옵션 개발 등이 사업화 성공의 핵심적 요인으로 분석된다. 첫 번째 세포유전학적 반응(CR) 이후에 재발하거나 유도제에 내성이 생긴 환자에 대한 치료 대안은 주로 구제 화학 요법, 회복 화학요법 요법과 동종 조혈모세포이식(HSCT)으로 제한되므로 추가적인 치료제 개발을 진행한다면 틈새 시장을 선점할 가능성이 높다고 판단된다.

1) 시장의 개요

혈액암은 혈액의 구성 성분(백혈구·적혈구·혈소판)이나 혈액을 만드는 골수, 면역 체계를 구성하는 림프계(림프구·림프절·림프관 등)에 생긴 암을 말하며, 대표적인 혈액암으로 백혈병(급성, 만성), 악성 림프종, 다발성골수종 등이 있으며, 혈액암 종류만 100여 가지가 넘으며, 혈액암은 전체 암 질환에서 차지하는 비율은 5%를 밑돌지만, 2000년 이후 유병률이 지속적으로 증가하는 추세이다.

혈액암 중 백혈병은 혈액 또는 골수 속에 있는 혈액세포(특히 백혈구)가 비정상적으로 무한 증식하는 혈액 종양의 일종으로 제대로

성숙하지 못한 백혈구가 대량으로 혈액 속에 존재하는데, 이는 정상적인 백혈구 세포의 수를 감소시켜 면역기능은 물론 산소 운반이나 영양 공급과 같은 기본적인 혈액의 기능을 수행할 수 없게 한다.

백혈병은 조혈모세포의 분화 초기의 세포들이 미성숙 상태에서 필요 이상으로 과다 증식해 정상적인 조혈기능을 억제함으로써 발생하는 혈액질환으로 급성과 만성으로 분류되며, 급성 골수성백혈병은 혈액암 중 림프종에 이어 두 번째로 흔하고, 골수에서 나온 백혈병 세포는 혈액순환을 통해 전신에 퍼질 수 있어서 병세의 진행이 매우 빠른 특징을 보이며 우리 몸의 여러 장기에 전이 될 수 있다는 위험성을 가진 질병이다. 백혈병에는 치명적인 백혈병(급성백혈병)과 서서히 진행되어 만성적이 되는 백혈병(만성백혈병)이 있고, 다시 골수성과 림프구성으로 구분한다. 따라서 백혈병은 급성골수성백혈병, 급성전골수구백혈병, 급성림프모구백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병으로 크게 분류할 수 있다.

백혈병은 증상 악화 속도와 암세포 발생 위치에 따라 구분하고, 만성은 서서히 진행하지만 급성은 빨리 치료하지 않으면 1년 내 90%가 사망할 정도로 치명적이며, 만성 골수성 백혈병은 주로 성인에 발생하고 급성 림프모구성 백혈병은 소아에 발생한다.

미국에서의 급성 림프모구성 백혈병의 발병률은 꾸준히 증가하는 양상을 보이고 있으며 어린아이들 에서의 발병 비율이 높게 나타나고 있으며, 연령별 발병률은 1~4세 아동에게 가장 높고, 그 다음 어린 시절인 5세~14세 동안은 급격하게 떨어지고, 그 후 청소년기 청년기 사이에 최저점을 보이고 있다.

만성 골수성 백혈병(CML·Chronic Myeloid Leukemia)은 9번·22번 염색체 돌연변이로 피를 만드는 조혈모세포가 비정상적인 백혈구를 만드는 혈액암으로 정상적인 백혈구 세포가 적어 면역기능이 약해지고, 제때 치료하지 않고 방치하면 가속기를 거쳐 급성백혈병으로 악화된다. 백혈병의 치료에는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포 이식 등이 주로 사용되며, 화학항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제 효과를 나타내는 약제를 총칭하며 그 작용기전과 화학구조에 따라 세포독성항암제에는 알킬화제, 항대사제, 식물성 알칼로이드, topoisomerase 억제제, 항암성 항생물질 등으로 분류할 수 있다.

이러한 화학항암제의 대부분을 차지하는 세포독성항암제는 빠르게 증식하는 세포에 작용하므로 암세포 뿐 아니라 정상세포 중 빠르게 성장하는 세포에게도 영향을 주어 부작용이 흔하게 발생하는데 비해, 표적항암제는 발암과정의 특정 표적인자만을 선택적으로 억제하여 암세포를 선택적으로 공격하는 치료제로 화학항암제 보다 부작용이 적다. 조혈모 세포 이식은 백혈병, 악성림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법 또는 전신 방사선요법을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모 세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모 세포를 이식해 주는 치료법이다.

표적 항암제와 조혈모세포이식 등 다양한 치료기술이 발달하면서 급성 백혈병도 치료가 가능하며, 급성 백혈병은 항암화학요법, 방사선치료, 조혈모세포 이식 등을 통해 치료하고, 급성 백혈병 치료의 1차 목표는 완전 관해[1]로 전신에 퍼진 암세포를 1,000분의 1에서 1만 분의 1 수준으로 없애는 것이며, 이 상태에 이르러야 완치를 기대할 수 있는 조혈모세포이식을 실시할 수 있다. 가장 공격적인 암 중의 하나인 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 치료는 2~3년의 치료 기간동안 1) 항암화학요법(관해유도요법) 2) 공고 요법(관해 후 치료) 3) 유지요법 및 중추신경계 예방요법 4) 조혈모세포이식의 4단계로 이루어진다.

백혈병의 경우 환자의 면역 상태에 따른 재발률이 매우 높은 편이며, 장기적으로 관해 상태를 유지하기 어려우므로 항암 치료의 부작용을 줄이기 위하여 면역세포 치료를 통한 치료 방법이 주목받고 있으며, 이러한 면역세포 치료법으로는 CAR-T 세포치료제, CAR-NK 세포치료제 등이 있다. 60세 이상 고령 환자가 새로 진단된 급성 골수성 백혈병 사례의 대부분을 차지하며, 의학적 동반질환, 신체적 허약함 및 저위험 세포 유전학으로 인해 강화관해유도 치료와 동종 조혈모세포이식을 받을 수 없는 급성 골수성 백혈병 환자들이 있다.

고령 또는 부적합 환자에 대한 치료 옵션은 저용량 화학요법 및 저메틸화제로 제한되었으며 생존율이 낮으므로 보다 효과적인 치료법이 필요하다.

첫 번째 세포유전학적 반응(CR) 이후에 재발하거나 유도제에 내성이 생긴 환자에 대한 치료 대안은 주로 구제 화학 요법 및 회복 화학요법 요법과 소수의 자격을 갖춘 환자에 대한 치료 옵션인 동종 조혈모세포이식(HSCT)으로 제한된다.

부적합 환자, 노인 환자, 짧은 1차 관해(≤ 6개월) 환자 및 예후 지표가 좋지 않은 환자는 재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자에서 치료 옵션이 거의 없으므로 보다 효과적인 치료가 매우 중요하므로 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 보다 효과적인 치료법 개발이 필요하다.

초기 치료 후 세포유전학적 반응(CR)을 획득한 급성 골수성 백혈병 환자도 재발률이 높으며, 급성 골수성 백혈병 환자의 약 40%는 동종 조혈모세포이식(HSCT) 후 재발하여 암울한 예후를 맞이 하므로 유지요법(후속 유도 요법/공고 요법 또는 이식)이 필요하다.

백혈병 환자의 관해 기간을 연장하고 전체생존기간(OSI)을 개선하려면 관해 후 유지요법이 필요하다. 복합 핵형 및 단일염색체 핵형을 가진 환자는 TP53 돌연변이를 보유하고 있으며 항세포사멸 단백질을 발현하는데, 이는 가장 도전적인 고위험 급성 골수성 백혈병 하위 그룹에 대한 잠재적인 약물 표적이 될 수 있다.

세포 유전학적으로 불리하거나 고위험 급성 골수성 백혈병 환자는 현재 이용 가능한 치료법으로 나쁜 임상 결과를 보이며, 고령 환자의 경우 그 결과가 참담하고 동종 조혈모세포이식(HSCT)는 젊은 환자를 위한 표준 치료 방식으로 간주되지만, 결과 개선이 필요하여 세포유전학적으로 불리하거나 고위험 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 치료 옵션이 필요하다.

그림 1 급성 골수성 백혈병 치료제의 주요 미충족 수요

01	02	03	04
고령 또는 의학적으로 부적합한 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 보다 효과적인 치료법 필요	재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 보다 효과적인 치료법 필요	유지요법(후속 유도 요법/공고 요법 또는 이식)필요	세포 유전학적으로 불리하거나 고위험 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 치료 옵션 필요

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

2) 백혈병 치료제에 대한 정책 및 규제현황

첨단재생의학으로 대별되는 세포유전자치료제 기득권 확보를 위한 각국의 규제완화 정책이 속도를 내고 있다. 미국은 공중보건서비스법과 연방식의약화장품법, 21세기 치료법 제정 등을 통해 재생의료 기반 시스템을 다지고 있으며, 일본도 엑스비보 유전자치료제 개발에 있어 GMP 인증을 요구하지 않고, 병원의 임상연구 활로를 활짝 열었으며, 싱가포르는 고위험제품에 한해서만 임상 규제를 강화하고, 저위험제품은 사실상 규제를 풀었다.

세포치료제의 기원은 1950년대 골수이식을 통한 백혈병 치료와 1980년대 배아줄기세포 연구, 2000년대 만능줄기세포와 CAR-T 세포 연구를 통해 계속 발전하고 있다. CAR-T 세포 치료는 통상적으로 암환자의 혈액에서 T세포를 분리해 CAR을 코딩하는 유전자 전달 벡터를 T세포 내에 투여한 후, 암환자에 되돌려주는 과정을 거친다.

혈액이나 세포의 해외 반출 문제는 물론이고 해외로부터 반입되는 의약품의 경우 국내에서 품질검사가 필요한데, CAR-T 세포치료제인 경우 이미 완제품으로 제조돼 액화질소를 통해 동결보존된 상태로 반입되며 이를 해동함과 동시에 치료가 진행돼야 해서 사실상 품질검사가 어렵다. 미국의 경우 세포치료제에 대해 임상시험승인계획서 제출 전 FDA 유관부서와 사전협의를 진행하면 임상1상에 있어서는 GMP 인증 등의 제출서류는 필요없으며, 심각하거나 생명을 위협할 수 있는 질병일 경우 리스크와 부작용 보다 치료와 환자 접근성 등의 약물효과가 높다고 판단되면 신속허가 프로그램의 혜택도 적용받을 수 있다.

국내의 경우 2020년 8월 세포치료, 유전자치료 등 첨단의료기술을 촉진하기 위한 '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(첨생법)'을 시행하고 있으나, CAR-T 치료제를 시술을 위해서는 병원이 인체세포 등 관리업(조혈모세포실) 및 GMP 시설 인체 세포 처리업 허가를 얻어야 한다.

세계 최초 CAR-T 세포 치료제인 노바티스의 킴리아(Kymriah)는 1회 투약만으로도 효과를 내는 '원샷 치료제'로 불렸지만 가격이 약 4억 6,000만 원에 달하는 초고가여서 환자에게 큰 부담이며, 2022년 4월부터 국내에서 건강보험을 적용하는 것이 결정되어 환자 부담금 5%만 부담하게 되었다.

국내에서는 백혈병이나 암 치료에 필요한 '조혈모세포' 이식 건강보험 혜택이 2019년부터 70세 미만으로 확대되어 본인부담금으로 5~10% 부담하면 되게 되었다. 경제적 어려움을 겪고있는 성인 백혈병 및 혈액질환 환자에게 (사)한국혈액암협회가 치료비 100만 원~300만 원을 지원하고, 진료보조비 월 5만 원을 1년간 지원한다.

백혈병 환자들은 진단을 받으면 무균실에 입원해 수차례 항암치료를 받은 후 조혈모세포이식을 받는다. 이러한 항암치료를 받는 동안 조혈모세포이식을 받은 후 혈소판 수치는 급격히 떨어져 장기출혈로 이어지는데 이때 긴급히 혈소판 수혈을 받지 못하면 생명이 위험할 수 있다.

1) Remission, 일시적이건, 영속적이건 자타각적 증상이 감소한 상태를 말함

대한적십자사 혈액원이나 한마음혈액원에서 신청한 혈소판을 제때 공급받지 못하는 각 병원에서는 환자 가족에게 혈소판 헌혈자를 직접 구해서 지정헌혈 방법으로 병원에 공급하도록 요구하고 있다.

의료기관은 모자라는 혈소판을 확보하기 위해 부득이하게 환자에게 헌혈자를 구해오도록 할 수밖에 없으며, 병원 역시 자체 혈액원에서 혈소판 성분을 채혈하고 있지만 손해를 보고 있다.

국내 혈액관리법 개정안에는 유통기간을 초과한 혈액제제 폐기비용을 정부가 예산에서 지원하도록 했으나, 보존기간이 5일밖에 안 되는 혈소판은 이동과 적합성검사 등에 빼앗기는 시간을 제외하면 유효기간은 2~3일밖에 안 돼 제때 수혈을 못할 경우 폐기가 불가피하여 병원은 적시에 혈소판을 공급받지 못하게 되어 폐기한 혈소판에 대한 경제적 부담을 안게 된다.

3) 시장동향 및 전망

시장 규모

KISTI 조사결과에 따르면, 혈액암 치료제의 세계 시장규모는 2021년 기준 49,242백만 달러(약 56조 원) 규모이며, 연평균성장률 9.5%로 성장하여 2026년에는 84,710백만 달러(약 96조 원) 규모로 성장할 것으로 전망된다.

2019년 MarketsandMarkets 시장보고서에 따르면, 백혈병 치료제의 세계 시장규모는 2021년 기준 13,086백만 달러(약 15조 원) 규모이며, 연평균성장률 6.8%로 성장하여 2026년에는 19,473백만 달러(약 23조 원) 규모로 성장할 것으로 전망된다.

표 1 혈액암 치료제 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
세계시장	49,242	53,920	59,042	64,651	70,793	77,519	84,710	9.5

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

표 2 백혈병 치료제 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
세계시장	13,086	13,976	14,926	15,941	17,072	18,233	19,473	6.8

자료: MarketsandMarkets, Leukemia Market, 2019

표 3 백혈병 치료제 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
북미 시장	7,462	8,051	8,687	9,373	10,093	10,890	11,750	7.9
유럽 시장	3,817	4,042	4,281	4,533	4,810	5,093	5,394	5.9
아시아 시장	1,442	1,510	1,581	1,655	1,728	1,809	1,894	4.7
기타 지역 시장	376	391	408	425	442	461	480	4.2

자료: MarketsandMarkets, Leukemia Market, 2019

2019년 MarketsandMarkets 시장보고서에 따르면, 2026년 기준 지역별 백혈병 치료제 시장규모의 순위는 북미(11,750백만 달러), 유럽(5,934백만 달러), 아시아태평양(1,894백만 달러), 기타 세계(480백만 달러)의 순이며, 시장규모 성장률의 순위는 북미(7.9%), 유럽(5.9%), 아시아태평양(4.7%), 기타 세계(4.2%)의 순이다.

경쟁 현황

항암화학요법(관해유도요법)에 주로 사용되는 치료법은 Steroid, Vincristine(leurcristine, 상품명 Oncovine), Anthracycline을 병합해서 투여하는 것이다. Pfizer의 Vincristine(Oncovin)은 급성백혈병, 림프육종, 세망세포육종 등 다양한 암에 사용되는 Antimitotic Agents 계열의 화학요법 항암제로 세포 내 미세소관(microtubule)의 구조를 저해하며 세소관의 저해 효과로 세포가 사멸되어 항암효과를 나타낸다. 뇌와 척수 쪽으로의 재발률이 높기 때문에 예방을 위해 시행하는 중추신경계 예방요법에서 주로 사용되는 약물로는 스테로이드 계열 약물, MTX, Cytarabine 등이 있다.

예후가 좋지 않은 일부 필라델피아 염색체가 양성인 급성 림프구성 환자(BCR-ABL)의 경우, Tyrosine 저해제인 Gleevec이나 BMS의 Sprycel Tab(Dasatinib)을 병용 투여하면 효과를 보인다. 만성골수성 백혈병은 2001년 1세대 표적항암제인 Imatinib(Gleevec) 도입 이후 생존 기간이 획기적으로 늘어났지만, 내성을 가진 환자가 증가하면서 이를 극복하기 위해 4세대 표적항암제까지 개발되었으며, 최근에는 4세대 치료제인 Asciminib과 3세대 이하 표적항암제의 병용요법을 통해 약을 끊어도 재발하지 않는 환자 비율을 높이는 등 완치 가능성을 높이는 연구가 진행 중이다.

Novartis의 Imatinib(Gleevec)는 만성 골수성 백혈병과 위장관 기질종양을 치료하는 경구용 화학요법 치료제로서 특정 암세포에만 선택적으로 작용해 일반 항암제에 비해 부작용이 적은 Tyrosine Kinase Inhibitors 계열의 표적치료제로 분류된다.

Novatis의 Asciminib(SCEMBLIX)은 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병을 치료하는 Tyrosine Kinase 억제제 계열의 4세대 표적항암제로서 ABL1 단백질의 myristoyl 결합부위에 선별적으로 결합하여 만성골수성백혈병의 발생에 중요한 역할을 하는 BCR-ABL1 단백질을 비활성형 상태로 고정시켜 치료 효능을 보다 더 높일 수 있고, 기존에 문제가 된 부작용을 줄일 수 있다.

급성 림프구성 백혈병(ALL)의 치료를 위한 단일클론항체(표적 항암제)로는 Besponsa(Inotuzumab ozogamicin)과 Blinatumomab이 있다. 기적의 항암제로 불리던 글리백(Gleevec)은 우리나라 의료진들의 연구를 통해 만성골수성 백혈병 뿐만 아니라 급성 림프구성 백혈병에도 효과가 있음을 보고한 바 있다.

2019년 4월 기술 도입한 삼진제약의 재발·불응성 급성골수성백혈병(AML) 치료제 'SJP-1604'가 2021년 3월 미국 FDA에서 희귀의약품으로 지정되었으며, 현재 국내 임상 1상 중이며, 혈액암 세포에 특이적으로 과발현된 뉴클레오린과 결합해 암세포에 선택적으로 침투한 후 암세포의 성장을 억제하고 세포사멸까지 유도한다.

급성 림프모구성 백혈병의 관해 성공률을 끌어올린 치료제로는 Amgen의 Blinatumomab와 2019년 허가된 Pfizer의 Besponsa가 대표적이다. Pfizer의 Besponsa는 Antibody-drug Conjugates계 단일클론항체로 화학요법 후에 반응하지 않는 특정 유형의 급성 림프구성 백혈병(ALL) 치료에 효과를 보인다고 알려졌다.

Besponsa의 Mechanism은 1) antibody-antigen 복합체가 CD22에 붙게 되면서 빠르게 안쪽으로 흡수되고, calicheamcin이 종양 세포 안으로 방출 2) calicheamcin이 DNA에 붙게 되어 double-standard DNA를 단절하는 것으로 알려져 있으며, 임상3상에서 기존 치료에 비해 관해율을 80%까지 향상시킨다고 보고된 바 있다.

Amgen의 Blinatumomab(Blincyto)는 Bispecific T-cell Engager계 항암제로 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에서 미세 잔존 질환이 0.1% 이상인 경우와 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병에 사용하는 치료법으로 2015년 사용 허가를 취득하였다.

Blinatumomab는 백혈병 세포와 우리 몸의 면역세포를 동시에 연결하는 역할을 해서 다른 면역계에 영향을 미치지 않고 암세포를 타깃하는 장점이 있어서 기존의 다른 약들과는 다른 장점을 보유하며, 세포독성 항암제가 들어있지 않아 비교적 고령인 환자들의 치료에 좋은 예후를 보인다고 보고되나, 골수 안에 암세포가 많이 남아 있는 환자이거나, 골수 외 다른 조직에 병이 있는 경우에는 잘 듣지 않는 경우가 종종 발생하므로 종양 부담을 줄인 상태에서 투여해야 좋은 약효를 기대할 수 있다.

CAR-T 세포 치료제를 백혈병 치료제로 쓰기에 보완이 필요한 부분들이 존재하는데, 가장 큰 문제는 '사이토카인 신드롬'이라고 불리는 T세포가 면역 활성 물질을 과다하게 분비함에 따라 나타나는 과다 활성화되는 면역 반응으로 이를 극복하기 위해서는 사이토카인 억제제를 병용투여해야 한다. 효과적인 항암 치료를 위한 가장 이상적인 CAR-T 치료제의 필요조건은 1) 면역 억제적 환경에서도 암세포에 대해 높은 살상력을 보이고 2) 항원 특이적으로 뛰어나 증식 기능을 노이며 3) 일정 기간 이상 체내에서 유지되는 생존 능력을 보유하는 것이다.

B세포 특이 항원인 CD19를 표적하는 CAR-T 세포 치료제로는 Novatis의 Kymriah(tisagenlecleucel), Kite Pharma의 Yescarta(axicabtagene ciloleucel)가 있으며, 난치성 B세포 유래 혈액암에서 주목할만한 효과를 보이며 미국 FDA의 승인을 획득했다.

Novatis의 세계 최초 CAR-T 치료제인 Kymriah는 B세포 유래의 재발성, 불응성 급성백혈병과 림프종에 사용 허가를 받았으며, Kite Pharma의 Yescarta는 B세포 유래의 재발성, 불응성 림프종에 사용

허가를 받았으며, 추가적으로 Giliard의 자회사인 Kite Pharma는 2020년 7월 재발성, 불응성 외투세포림프종(MCL) 치료를 위한 첫 번째 CAR-T 치료제인 Tercartus의 승인을 획득하였다.

Novatis의 Kymriah는 1회 투약으로 말기 급성림프구성 백혈병 환자는 10명 중 8명, 말기 림프종 환자는 10명 중 4명이 장기 생존하는 것으로 알려져 있다.

Kite Pharma의 Yescarta(axicabtagene ciloleucel)는 CD190이라는 단백질을 타깃으로 하여 B세포 유래의 백혈병이나 림프종을 치료하며, 2회 이상의 항암 치료에 실패한 재발·난치성 림프종 환자의 경우 기존 치료법으로 치료 시 6개월 후의 완전 관해율이 7%에 불과하지만, Yescarta 투여 시 51%까지 완전 관해율이 향상됨을 보여주었다.

AbbVie의 Venclexta + Venclyxto 기반 요법(venetoclax)의 출현으로 고령 급성 골수성 백혈병 환자의 반응률이 크게 향상되었으며 이러한 요법은 이 인구 집단의 표준 치료법으로 부상하고 있다.

AbbVie의 Venclexta + Venclyxto(venetoclax) 병용요법은 BCL-2 억제제 계열 항암제로 만성 림프구 백혈병, 소림프구 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료제로 허가받았으며, 여전히 고령 환자 집단을 위한 효과적인 요법에 대한 미충족 니즈가 있으며, Mylotarg, Tibsovo, Daurismo 및 IDH 억제제의 승인 또는 라벨 확장은 이러한 미충족 수요를 부분적으로 해결하는데 도움이 될 것으로 전망된다.

임상단계에 있는 pevonedistat(PANTHER 및 PEVOLAM 연구) 및 cedazurudine(ASCERTAIN 연구)과 같이 저메틸화제(HMA)와 조합된 몇 가지 새로운 약제들이 고령 환자 집단에 대해 연구되고 있다.

Idhifa(미국 허가), Tibsovo(미국 허가), Mylotarg(미국 허가), Xospata, Vanflyta(일본 허가) 등 여러 새로운 치료제의 허가가 나오면서 수십 년간 변함이 없었던 재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자의 치료 패러다임이 바뀌었으나, 이러한 치료제는 바이오마커 정의 환자 집단(예: IDH-돌연변이 양성, FLT3-돌연변이 양성, CD33-양성 급성 골수성 백혈병)으로 제한되어 사용되므로 소수의 불응성(R/R) 환자만이 이러한 표적 치료를 받을 수 있다.재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자 치료 목적으로 crenolanib와 다른 FLT3 억제제와 uproleselan은 구제 화학요법과 함께 개발되고 있다.

Arog Pharmaceuticals의 crenolanib는 FLT3 억제제 계열의 표적항암치료제로 급성골수성 백혈병, 위장간질종양 치료제로 허가받았으며, 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자 치료를 목표로 하고 있다.

Astellas Pharma의 Gilteritinib(Xospata)는 FLT3 억제제 계열의 표적항암치료제로 FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료제로 승인받았으며, 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자 치료를 목표로 하고 있다.

연구자들은 화학요법, 면역요법, 저메틸화제(HMA)를 통한 유지 접근법을 평가해 왔으며, BMS의 Onureg(oral azacitidine)에 대한 QUAZAR AML-001 연구는 첫번째 관해 상태에 있고 동종 조혈모세포이식에 부적격한 55세 이상의 급성 골수성 백혈병 환자에서 개선된 임상 결과를 입증한 최초의 유지요법 전략이었다.

BMS의 Onureg(oral azacitidine)는 Hypomethylating agent 계열의 약물로 집중유도 화학요법 후 완전 관해를 달성한 급성 골수성 백혈병 환자의 지속적인 치료를 위한 유지요법 치료제로 FDA에서 유일하게 허가받았다. 표적 요법은 Rydapt와 같은 치료제로 관해 후 지속되는지가 평가되었으나, Rydapt에 대한 RATIFY 시험의 무질병 생존율(DFS, Disease-Free Survival rate)은 확인할 수 없었다.

Idhifa 및 Tibsovo(HOVON 150 AML 연구), Xospata(HOVON 156 AML 연구), Vanflyta(Quantum-First 연구)와 같은 다른 표적 약제도 후속 유도 요법/공고 요법에 포함된 후 단일 제제로서 지속되는지 평가 중이며, Xospata(Gilteritinib)는 MOFO 연구에서 조혈모세포이식 후 유지요법으로서, GOSSAMER 연구에서 관해 후 유지 요법으로 연구되고 있다.

Jazz Pharmaceuticals의 Vyxeos(Vyxeos liposomal)는 소아에게도 사용 가능한 급성 골수성 백혈병 치료제로 백혈병이 다른 암에 의해 발생했거나 골수 이형성으로 알려진 골수의 특정 변화와 관련이 있을 때 사용된다.

Vyxeos는 고위험 급성 골수성 백혈병에 대한 2차 치료제로 특별히 승인된 유일한 약물이며 중간 정도의 결과를 보이므로 임상 결과를 개선하고 치료 옵션을 확장할 수 있는 중요한 기회가 남아 있다.

Gilead Sciences의 Magrolimab(GS-4721)는 이전에 치료되지 않은 TP53 돌연변이 급성 골수성 백혈병(AML)을 가진 환자를 대상으로 임상3상을 진행 중이다. 대식세포 관문 억제제인 Magrolimab은 azacitidine 또는 집중화학요법과 병용하여 3상 ENHANCE-2 시험에서 이전에 치료되지 않은 TP53 돌연변이가 있는 급성 골수성 백혈병에 평가되고 있으며, 초기 결과는 TP53 돌연변이를 가진 급성 골수성 백혈병 환자를 포함하여 집중 화학 요법에 부적합한 환자에서 높은 반응률을 입증하였다.

MarketsandMarkets 시장자료를 참고로 한 KISTI 추정결과에 따르면 FLT3 억제제는 급성 백혈병 치료제 시장을 계속 주도하여 2030년까지 가장 많이 판매되는 Drug class가 될 것으로 전망되며, Gilteritinib은 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 시장의 흡수와 집중 유도 요법 및 유지요법과의 조합에 의한 승인이 예상되므로 2030년에 2번째로 많이 판매되는 약제가 될 것으로 전망된다.

새로운 FLT3 억제제인 crenolanib은 Gilteritinib과의 경쟁으로 제한 받긴 하지만 전체 환자의 25~30%에 달하는 FLT3 돌연변이 환자의 상당부분을 흡수하여 2030년까지 주요 시장에서 약 1억 달러의 매출을 올릴 것으로 전망된다.

바이오마커 기반 제제인 IDH1/2 억제제인 enasidenib과 ivosidenib은 1차 치료제로서 라벨을 확장할 것이나 전체 환자의 약 20%에 달하는 IDH1/2 돌연변이 양성 급성 백혈병 환자에 대한 바이오 마커 제한 처방과 다른 치료법(예: Venetoclax 기반 요법)과의 경쟁으로 인해 판매가 제한되어 2030년까지 주요 시장에서 4억 달러 미만의 매출을 달성할 것으로 전망된다.

AbbVie의 Venetoclax를 포함한 병용 요법은 승인 이후 집중 유도 치료를 받을 수 없는 새로 진단된 환자의 치료 표준이 되었으며, 세포자멸 유도제는 급성 백혈병에 대한 최고 판매 약물이 될 것이며 주요 시장 매출은 2030년까지 약 5억 6천만 달러에 달할 것으로 전망된다.

Venetoclax의 판매 호조는 놀라운 효능, 급성골수성 백혈병(AML)에서 가장 큰 환자 집단으로의 진입, 특정 분자 마커에 대한 요구 사항의 부족에 의해 주도되고 있다.

BMS의 경구 azacitidine(Onureg)은 유럽의 Rydapt 유지요법을 제외하고는 급성 백혈병 유지 치료에 대해 특별히 승인된 최초의 치료제이지만, 급성 백혈병 유지 치료용으로 2024년에 gilteritinib의 라벨 확장, 2027년에 venetoclax, Azacitidine 라벨 확장이 예상되어 치열한 경쟁이 예상되므로 경구 저메틸화제(HMA)의 주요 시장 판매는 향후에도 미미할 것으로 전망된다.

proleselan의 승인은 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환경에서 구제 화학요법에 비해 향상된 안전성 및 내약성 프로파일로 인해 시장의 성장을 더욱 주도하고, 2030년까지 거의 2억 달러의 주요 시장 매출을 올릴 것으로 전망된다.

새로 시장에 진입하는 다른 새로운 치료제로는 crenolanib 및 magrolimab이 있으며, magrolimab의 주요 시장 매출은 2030년에 매출이 거의 7,000만 달러에 달할 것으로 전망되며, 주로 치료되지 않은 TP53 돌연변이 급성 골수성 백혈병 환자로 제한될 것으로 전망된다.

표 4 주요 백혈병 치료제 동향

Drug Class	치료제	회사	개발단계	개발동향
Antimitotic Agents	Vincristine (Oncovin)	Pfizer	Marketed	• 급성백혈병, 림프육종, 세망세포육종 등 다양한 암에 사용되는 화학요법 항암제 • 세포 내 미세소관(microtubule)의 구조를 저해하며 세소관의 저해 효과로 세포가 사멸되어 항암효과
Tyrosine Kinase 억제제	Imatinib (Gleevec)	Novartis	Marketed	• 만성 골수성 백혈병과 위장관 기질종양을 치료하는 경구용 화학요법 치료제 • 특정 암세포에만 선택적으로 작용해 일반 항암제에 비해 부작용이 적음
Tyrosine Kinase 억제제	Asciminib (SCEMBLIX)	Novartis	Marketed	• 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병을 치료하는 4세대 표적항암제 • ABL1 단백질의 myristoyl 결합부위에 선별적으로 결합 • 치료 효능을 보다 더 높이고 부작용 감소
Antibody-drug Conjugates	Besponsa (Inotuzumab ozogamicin)	Pfizer	Marketed	• antibody-drug Conjugates계 단일클론항체 의약품 • 화학요법 후에 반응하지 않는 특정 유형의 급성 림프구성 백혈병(ALL) 치료에 효과를 보임 • 임상3상에서 기존 치료에 비해 관해율을 80%까지 향상시킨다고 보고됨
Bispecific T-cell Engager	Blinatumomab (Blincyto)	Amgen	Marketed	• 백혈병 세포와 우리 몸의 면역세포를 동시에 연결하는 역할을 해서 다른 면역계에 영향을 미치지 않고 암세포를 타깃하는 장점 • 세포독성 항암제가 들어있지 않아 비교적 고령인 환자들의 치료에 좋은 예후를 보임
CAR-T	Kymriah (tisagenlecleucel)	Novatis	Marketed	• 세계 최초 CAR-T 치료제 • B세포 유래의 재발성, 불응성 급성백혈병과 림프종에 사용 허가 • 1회 투약으로 말기 급성림프구성 백혈병 환자는 10명 중 8명, 말기 림프종 환자는 10명 중 4명이 장기 생존

Drug Class	치료제	회사	개발단계	개발동향
CAR-T	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma	Marketed	• B세포 유래의 재발성, 불응성 림프종에 사용 허가 • CD19이라는 단백질을 타깃으로 해 B 세포 유래의 백혈병이나 림프종을 치료 • 2회 이상의 항암 치료에 실패한 재발·난치성 림프종 환자에 대해 51%까지 완전 관해율 향상
BCL-2 억제제	Venclexta + Venclyxto (venetoclax)	AbbVie	Marketed	• 만성 림프구 백혈병, 소림프구 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료제로 허가 • 고령 급성 골수성 백혈병 환자의 반응률이 크게 향상되어 고령 환자의 표준 치료법으로 부상하고 있으나, 여전히 고령 환자 집단을 위한 효과적인 요법에 대한 미충족 니즈가 있음
FLT3 억제제	Gilteritinib (Xospata)	Astellas Pharma	Marketed	• FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료제로 승인 • 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자 치료를 목표
FLT3 억제제	crenolanib	Arog Pharmaceuticals	Marketed	• 급성골수성 백혈병, 위장간질종양 치료제로 허가 • 재발 또는 불응성(R/R) 급성 골수성 백혈병 환자 치료를 목표
Hypo-methylating agent	Onureg (oral azacitidine)	BMS	Marketed	• 집중유도 화학요법 후 완전 관해를 달성한 급성 골수성 백혈병 환자의 지속적인 치료를 위한 유지요법 치료제로 FDA에서 유일하게 허가
Anthracycline	Vyxeos (Vyxeos liposomal)	Jazz Pharmaceuticals	Marketed	• 소아에게도 사용 가능한 급성 골수성 백혈병 치료제 • 백혈병이 다른 암에 의해 발생했거나 골수 이형성으로 알려진 골수의 특정 변화와 관련이 있을 때 사용

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

4) 애널리스트 인사이트

백혈병은 정상적인 조혈기능을 억제시킴으로써 발생하는 혈액질환으로 혈액순환을 통해 전신에 퍼질 수 있어서 병세의 진행이 매우 빠른 특징을 보이며 우리 몸의 여러 장기에 전이 될 수 있다는 위험성을 가진 질병이다. 백혈병은 재발률이 매우 높고 장기적인 관해 상태유지가 어려우며, 만성 골수성 백혈병은 주로 성인에 발생하고 급성 림프모구성 백혈병은 소아에 발생하며, 급성 골수성백혈병은 혈액암 중 2번째로 흔하다. 백혈병은 2000년 이후 유병률이 꾸준히 증가하고 있어서 치료제 시장에서의 수요가 확대되고 있는 추세이다.

백혈병의 치료에는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포 이식 등이 주로 사용되며, 급성 백혈병 치료의 1차 목표는 완전 관해로 전신에 퍼진 암세포를 1,000분의 1에서 1만 분의 1 수준으로 없애는 것이며, 이 상태에 이르러야 완치를 기대할 수 있는 조혈모세포이식을 실시할 수 있다.

백혈병의 경우 환자의 면역 상태에 따른 재발률이 매우 높은 편이며, 장기적으로 관해 상태를 유지하기 어려우므로 항암 치료의 부작용을 줄이기 위하여 면역세포 치료를 통한 치료 방법이 주목받고 있으며, 이러한 면역세포 치료법으로는 CAR-T 세포치료제, CAR-NK 세포치료제 등이 있다.

기존 치료제로는 '고령 또는 부적합 환자'와 '재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자'의 경우 여전히 생존율이 낮으므로 보다 효과적인 치료법 개발이 필요하고, 환자의 약 40%는 동종 조혈모세포이식 후 재발하므로 유지요법으로 사용할 수 있는 치료제 개발이 필요하다. 따라서 추후에도 동 시장의 규모는 지속적으로 증가할 것으로 분석된다.

위와 같은 백혈병의 질환적 특성 및 시장 특성을 기반으로 모색할 수 있는 사업화 전략은 다음과 같다.

① **차별성을 확보하는 R&D 투자전략 수립**: 생존율이 높일 수 있는 효능이 높은 치료제가 많지 않아 유효 경쟁 강도가 높지 않으므로, 기술 혁신을 통한 차별성 확보는 사업화 성공에서의 Key point로 분석된다. 따라서 차별성을 최대화할 수 있는 전략을 체계적으로 수립할 필요가 있다.

② **미충족 수요를 만족시켜주는 치료제 개발**: '고령 또는 부적합 환자'와 '재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자'에 대한 보다 생존율을 높이고, 동종 조혈모세포이식 후 재발하는 환자에 대한 유지요법, 복합 핵형 및 단일염색체 핵형을 가진 고위험 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 새로운 치료제 개발을 할 수 있다면 효과적 시장침투 혹은 신시장 선점이 가능할 것으로 판단된다.

③ **세포유전학적 반응(CR) 이후에 재발하거나 유도제에 내성이 생긴 환자에 대한 치료제로서 틈새시장 공략**: 현재 첫 번째 세포유전학적 반응(CR) 이후에 재발하거나 유도제에 내성이 생긴 환자에 대한 치료 대안은 주로 구제 화학 요법, 회복 화학요법 요법과 동종 조혈모세포이식(HSCT)으로 제한된다. 추가적인 치료제 개발을 진행하여 틈새 시장을 공략할 필요가 있다. ASTI

그림 2 백혈병 치료제 시장의 신 사업기회 분석

Policy

세포유전자치료제에 대한 규제 완화 및 건강보험 혜택 강화

- CAR-T 세포 치료제 등 세포유전자치료제에 대한 임상 규제 완화
- 효과 있는 CAR-T 세포 치료제 및 '조혈모세포' 이식에 대한 건강보험 혜택
- 조혈모세포이식 환자 수혈 후 남은 혈액제제 폐기비용 지원

Technology

시장 성장률은 낮으나 시장규모가 큰 시장

- FLT3 억제제는 급성 백혈병 치료제 시장을 계속 주도하여 2030년까지 가장 많이 판매 전망
- CD19를 표적하는 CAR-T 세포 치료제의 부상
- 백혈병 치료제 세계 시장은 연평균 6.8% 성장하여 2029년에는 약 19,473백만 달러로 급성장

Society

유병률이 꾸준히 증가하고 여러 장기에 전이되는 위험질병

- 백혈병의 경우 환자의 면역 상태에 따른 재발률이 매우 높고 장기적인 관해 상태 유지가 어려움
- 만성 골수성 백혈병은 주로 성인에 발생하고 급성 림프모구성 백혈병은 소아에 발생
- 2000년 이후 유병률이 꾸준히 증가하고 있으며, 병세의 진행이 매우 빠른 특징

Market

미충족 수요를 만족하는 치료제 개발

- 생존율이 낮은 '고령 또는 부적합 환자'와 '재발 또는 불응성(R/R) 치료 환자'에 대한 보다 효과적인 치료법 필요
- 환자의 약 40%는 동종 조혈모세포이식 후 재발하므로 유지요법 필요
- 복합 핵형 및 단일염색체 핵형을 가진 고위험 급성 골수성 백혈병 환자를 위한 치료 옵션 필요

ASTI MARKET INSIGHT

KiSTi www.kisti.re.kr
한국과학기술정보연구원
Korea Institute of Science and Technology Information

본원 (우)34141 대전광역시 유성구 대학로 245 한국과학기술정보연구원
T. 042) 869-1004,1237 **F.** 042) 869-1091

분원 (우)02456 서울특별시 동대문구 회기로 66 한국과학기술정보연구원
T. 02)3299-6114 **F.** 02)3299-6244

비매품
93500
9 788929 412999
ISBN 978-89-294-1299-9