



다발성 골수종치료의 Two Targeted Agents, 선전포고 예고 키프롤리스와 엠플리시티

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

Amgen의 키프롤리스(Kyprolis, 성분명: 카필조 mip, carfilzomib)는 비가역적 proteasome 억제제로 2012년 및 2015년 미 FDA와 2015년 11월 국내에서 ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성 골수종환자의 치료에 lenalidomide 및 dexamethasone 또는 dexamethasone과의 병용요법’에 승인되었다.

키프롤리스(carfilzomib[®])Empliciti[®](elotuzumab)

BMS의 엠플리시티(Empliciti[®], 성분명: 엘로투주맙, elotuzumab)는 natural killer(NK) cell을 활성화시키는 기전의 first-of-its-kind 면역치료제(단클론항체)로 2015년 11월 미 FDA와 2016년 11월 국내에서 ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성 골수종 환자의 치료에 lenalidomide 및 dexamethasone과의 병용요법’에 승인되었다.

다발성 골수종은 골수에서 항체를 생성·분비하는 형질세포(plasma cell)가 비정상적으로 증식하는 혈액암의 일종으로 골병변(bone lesion)을 비롯하여 면역장애, 조혈장애 및 신장장애를 일으키는 치명적인 질환이다. 특히 국내 2015년 기준 70대가 약 35%, 60대와 50대가 50%가량을 차지하는 중장년층 위주의 질환인데 최근 국내 고령화 인구 증가 추세와 함께 지난 20년 간 환자 수는 약 30배가량 늘었다.

현재까지 국내에서는 steroid제(dexamethasone, prednisolone), 면역증재약제(thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), proteasome 억제제(bortezomib) 등이 주로 사용되고 있는데, 이 약제들은 서로 조합을 이루어 2제 또는 3제 병용요법으로 사용하고 있다.

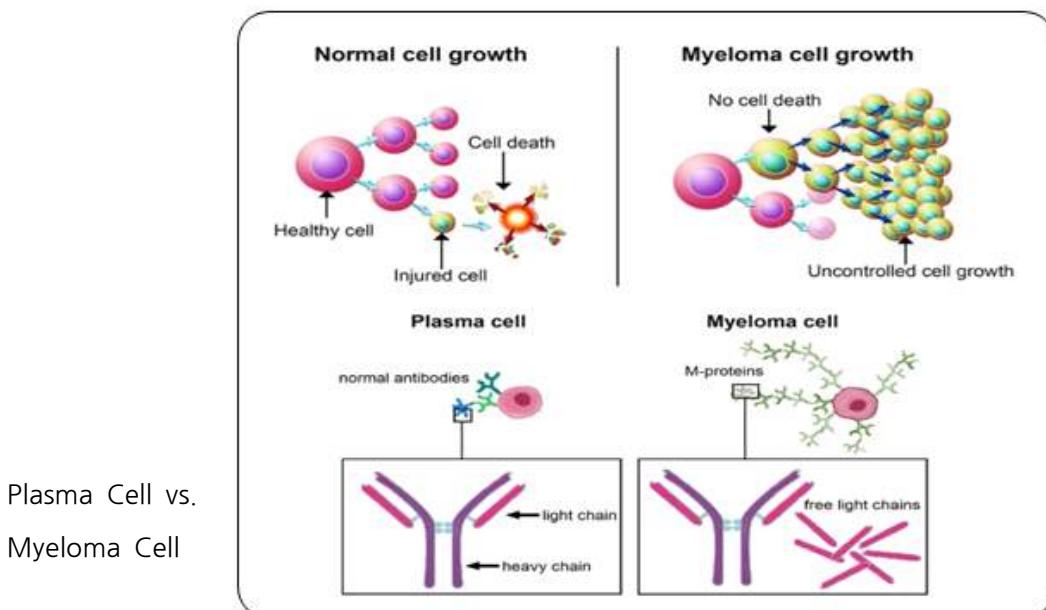
다발성 골수종의 기존의 주요 약제인 lenalidomide와 bortezomib에 새롭게 proteasome 억제제 키프롤리스와 면역항암제 엠플리시티가 가세하면서 이들 네 약제들의 각축전이 예상된다. 따라서 치료 옵션이 다양해지면서 환자의 삶의 질도 한층 더 좋아 질 것이다.

다발성 골수종(多發性骨髓腫, Multiple Myeloma, MM)은 어떤 질환인가?

다발성 골수종(MM)은 형질세포골수종(形質細胞骨髓腫, plasma cell myeloma)이라고도 하며 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL)과 함께 3대 혈액종양으로 분류된다. 최근에는 다발성 골수종을 다발골수종으로 표기한다.

MM은 골수에서 항체를 생성·분비하는 형질세포(plasma cell)가 비정상적으로 증식하는 혈액암의 일종으로 골병변(bone lesion)을 비롯하여 면역장애, 조혈장애 및 신장장애를 일으키는 치명적인 질환이다. 특히 국내 2015년 기준 70대가 약 35%, 60대와 50대가 50%가량을 차지하는 중장년층 위주의 질환인데 최근 국내 고령화 인구 증가 추세와 함께 지난 20년 간 환자 수는 약 30배가량 늘었다.

비정상적인 형질세포인 골수종 세포(myeloma cell)은 비정상적인 면역 단백(항체)을 생산하는데, 이를 M protein이라고 한다. 정상적인 형질세포는 세균이나 바이러스와 싸워 감염이나 질병으로부터 보호하는 항체를 만들어 내지만, M protein은 제 기능을 하지 못하는 비정상적인 항체이다.



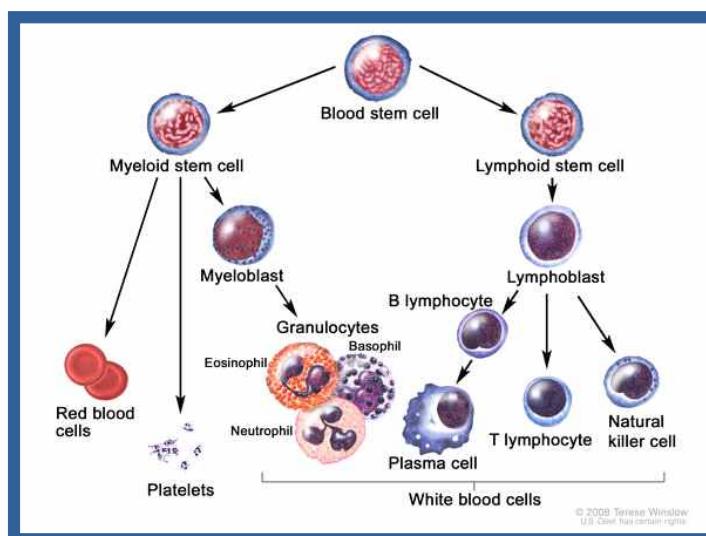
비정상적인 형질세포들이 뼈에 축적되어 골병변(bone lesion)의 발생을 초래하므로, MM은 혈액질환이지만 뼈의 통증, 골절 및 고칼슘혈증이 가장 흔한 증상으로 척추, 늑골, 골반 등 무게를 받는 부위에서 주로 나타난다. 또한 혈액세포 공급원인 골수에도 축적되어 골수 기능이 저하시켜 백혈구, 적혈구, 혈소판의 수가 감소하고 빈혈, 감염, 출혈의 위험성이 발생하기도 한다. 이 외에도 신기능장애가 나타나며 이런 환자의 예후는 불량하다. 정상 면역글로불린이 감소하고 항체반응도 비정상이므로 감염이 호발되며, 가장 중요한 사망 원인이 된다.

MM은 완치는 불가능하지만 일반적으로 고형암으로 알려진 다른 암과 비교하여 치료 약제에 대한 반응이 비교적 좋은 편이어서 장기간 조절이 가능하다. 대부분 MM의 진단과 동시에 치료를 시작하는데 대체로 치료 반응은 우수한 편이다. 하지만 치료 종료 후 2년 이내에 많은 환자가 재발한다는 점이 문제이다. 재발 후 2차 치료를 하면 다시 많은 환자에서 호전을 보이지만 반응의 유지기간이 지속적으로 짧아진다.

이러한 반복적인 치료 과정에서 약제의 부작용과 내성도 문제가 된다. 가장 흔한 사망 원인은 폐렴이나 패혈증 등 감염이다. 이는 형질세포는 기본적으로 면역을 담당하는 세포이기 때문이다. 또한 암세포는 한번 노출된 항암제에 대해서는 내성을 갖게 되므로, 투여 경험이 있는 약제를 다시 투여하면 효과가 거의 없으며 새로운 작용 기전의 약제를 투여해야 한다.

형질세포(Plasma cell)은 어떤 역할을 하는가?

혈액세포(백혈구, 적혈구, 혈소판)는 골수(bone marrow, myelo-)에서 만들어지며 백혈구에는 호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, T 세포, B 세포, NK 세포 등 여러 가지 종류가 있다. 그 중 B 세포는 세균이나 바이러스 등이 체내로 들어오면 일부가 형질세포로 변하여 이들과 싸울 수 있는 여러 가지 항체를 생산하여 세균의 탐식 작용 등을 통해 감염이나 질병으로부터 몸을 보호하는 중요한 역할을 한다.

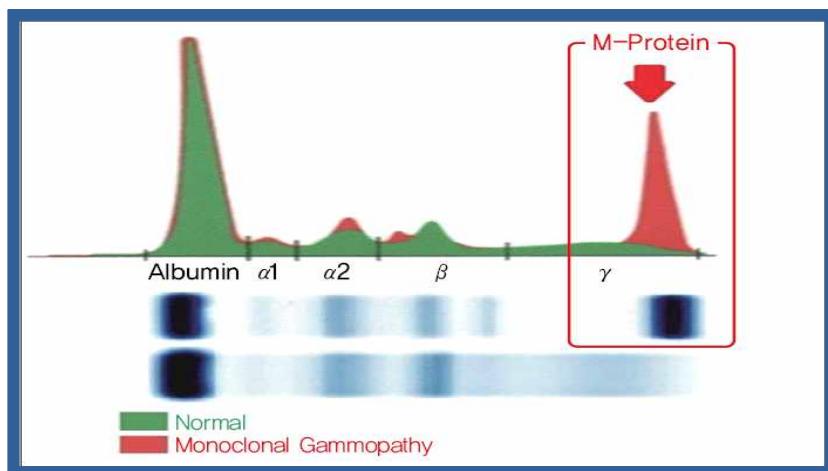


White Blood Cells and Plasma Cell

M 단백(Monoclonal protein, M protein)은 어떤 단백질인가?

형질세포는 항원의 자극에 의해 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)을 합성·분비하는 역할을 한다. 면역글로불린은 두 개의 중쇄(heavy chain)와 두 개의 경쇄(light chain)가 결합되어 있다. Heavy chain에는 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE가 있고 light chain에는 Kappa(κ), Lambda(λ)가 있다. MM 환자는 중쇄와 결합하지 못하는 유리형 경쇄(free light chain, FLC)가 매우 증가되어 있다.

면역글로불린은 통상 다수의 클론(clone)에 의해 생성되기 때문에 혈청 혹은 소변의 단백을 전기영동검사(protein electrophoresis, PEP)로 분획하면 이동도가 가장 느린 음극축 영역인 β 및 γ -globulin 분획에 IgG, IgM, IgA 등 모든 class의 면역글로불린이 폭넓게 분포하게 된다. 그러나 MM 환자에서는 단일 클론에서 단일 면역글로불린을 생성하므로 균일하게 증가하게 되는데, 이를 단클론성 단백(monoclonal protein, M protein)이라고 한다. 따라서 M protein은 비정상적인 면역글로불린 절편 또는 면역글로불린 경쇄이며 MM 환자에서 정형적으로 비정상적인 형질세포의 단클론 증식에 의해 과도하게 생산한다. 따라서 M protein은 MM의 진단이나 추적에 중요한 마커(marker)가 된다.



Protein Electrophoresis(PEP)

M protein이 과다하게 생산되는 병적상태를 총체적으로 단클론 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy, plasma cell dyscrasia, M 단백혈증, MG)이라 하는데, 이에는 다발성 골수종(multiple myeloma, MM), 의미불명 단클론감마글로불린병증(Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), 무증상골수종(Smoldering multiple myeloma, SMM), 원발성 전신성 유전분증(Primary systemic amyloidosis) 등이 포함된다.

M protein의 증식은 체내에서 면역 손상, 비정상적인 혈액의 높은 점도, 신장 손상을 일으킨다. 특히 M protein에 의해 혈액의 농도가 진해져서 혈액과점도증후군(hyperviscosity syndrome)을 초래하여 신장에 손

상을 주기도 한다.

감별질환으로 의미불명 단클론 간마병증(Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)은 MM의 전단계로 혈청 M protein이 3g/dL 미만으로 검출되지만 임상증상은 나타나지 않고 자가 면역질환이나 감염과 관련되지 않은 경우이다. 연간 1%의 MGUS 환자가 악성질환으로 진행하며, 평균 30% 정도는 10년 후에 MM으로 진행한다.

다발성 골수종은 어떤 방법으로 치료하는가?

▲ 항암치료

골수종 세포를 파괴하는 항암제는 기전이 다른 약제 끼리 2제 또는 2제 병용요법으로 보통 3-4 주 정도의 간격을 두고 반복 치료한다. 2012년 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서는 고령의 MM을 가진 비 조혈모세포이식 환자에 대해 기존의 MP(melphalan, prednisone) 요법에 bortezomib, thalidomide, lenalidomide 등을 추가하도록 권고하였다. 국내에서도 표준 요법인 MP에 bortezomib이 추가된 VMP(bortezomib, melphalan, prednisone) 요법이 1차 치료제로 MPT(melphalan, prednisone, thalidomide), CTD(cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone), Rd(lenalidomide, 저용량 dexamethasone)이 2차 치료제로 고려되고 있다.

▲ 방사선 치료

고에너지의 방사선을 이용하여 골수종 세포를 파괴하는 치료하는 방법으로 종양이 있는 부위에 직접 방사선을 조사한다. 주로 종양이 척수를 눌러 신경증상이 나타나는 경우에 시행한다.

▲ 조혈모세포이식(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

조혈모세포이식은 고용량 항암화학요법으로 골수종 세포를 가능한 완전히 제거(전처리)한 후 자신 또는 타인의 조혈모세포를 주입하여 치료한다. MM에서는 주로 자가이식을 시행하며, 일부의 경우 동종이식도 도움이 된다.

▲ 수술

척추수술, 척추성형술을 시행한다. 환자의 나이, 전신상태, 진행정도(병기), 치료에 대한 반응 등을 충분히 고려하여 가장 적절한 방법을 선택한다.

다발성 골수종에는 어떤 치료약제가 사용되는가?

다발성 골수종(MM)에는 steroid제(dexamethasone, prednisolone), 화학항암제(melphalan, vincristine, doxorubicin), 면역억제제(cyclophosphamide), 면역중재약제(thalidomide, lenalidomide, pomalidomide)

등의 약제가 있고 표적치료제로는 proteasome 억제제(bortezomib, carfilzomib), 단클론항체(elotuzumab) 등이 있다.

MM의 약물치료에는 1958년 이후 30~40년간 melphalan, prednisone요법이 근간이 되었다. 이후 면역중재약제인 thalidomide, lenalidomide와 proteasome 억제제인 bortezomib 등 새로운 약제들이 3000년 초반 개발되었고 이러한 약제들은 여러 다양한 약제와의 조합을 통해 MM 치료에 획기적인 변화를 가져오게 되었고 과거에 비해 반응률, 무진행 생존율과 전체 생존율을 유의하게 개선시켰다. 하지만 이 약제들도 여러 심각한 부작용과 종양세포 약제 내성의 발생으로 상당수의 환자에서 재발/불응(relapsed/refractory) 상태로 진행되었다. 또한 이 약제들에 모두 불응 상태인 환자는 특히 더 예후가 좋지 않음이 알려져 있다

따라서 이를 극복하기 위한 많은 연구들이 진행되면서 기존에 사용하고 있는 약제들을 기반으로 개선된 2, 3세대 약제군과 MM의 병태생리기전에 대한 이해를 기반으로 개발된 표적치료제가 개발되었다. 또한 약물협동작용(drug synergy)을 기대할 수 있는 약제 간의 병합 요법도 중요하다.

▲ Chenotherapy(화학요법제)

화학요법제에는 cyclophosphamide, mephelan, bendamustine(심벤다, Symbenda[®]), doxorubicin, cisplatin, etoposide, liposomal doxorubicin, vincrisitne 등이 있다. 이중 중 알킬화제제(alkylating agents)는 수십 년간 MM 치료의 근간이 되는 약제로 현재까지도 melphalan과 cyclophosphamide는 중요한 병합치료 요법 중 하나이다. Bendamustine은 알킬화제에 퓨린유사체고리(purine analog ring)가 결합된 화학구조이다. MM 신환을 대상으로 한 melphalan+prednisone과 bendamustine+prednisone의 3상 임상 시험에서 치료 실패까지의 기간이 유의하게 향상된 결과가 확인되었고, 이를 바탕으로 현재 자가조혈모세포이식이 불가능하면서 기존의 신경병증으로 proteasome 억제제나 thalidomide 사용이 어려운 MM 신환에서 bendamustine 사용이 승인되었다. 또한 재발/불응 환자에서 단독 또는 bortezomib, thalidomide, lenalidomide 등과의 병합요법에 대한 여러 임상연구가 진행되었다.

▲ 면역중재제(Immunomodulatory imide drugs, IMiDs)

IMiDs에는 thalidomide, lenalidomide(제품명: 레블리미드, Revlimid[®]), pomalidomide(제품명: 포말리스트, Pomalyst[®])가 있다. 이 약제들은 경구제로 직접 MM 세포의 증식과 혈관 형성 및 종양세포를 지지하는 골수 미세환경을 억제하는 것이 확인되었다. 또한 pomalidomide는 자연살해세포(natural killer cell, NK cell)를 활성화시키고 조절 T 세포(regulatory T cell)를 억제하여 MM에 대한 면역반응을 증강시키는 강력한 면역중재효과를 지니고 있다.

Thalidomide와 lenalidomide는 ‘새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 dexamethasone과의 병합요법’ 등에 승인되어 사용되고 있다. Pomalidomide은 thalidomide의 유도체로 2014년 국내에서 ‘이전에 lenalidomide

와 bortezomib을 포함한 최소 두가지 치료를 받고 재발 및 불응한 다발성 골수종 환자의 치료에 dexamethasone과의 병합요법'에 승인되었다.

▲ Targeted therapy

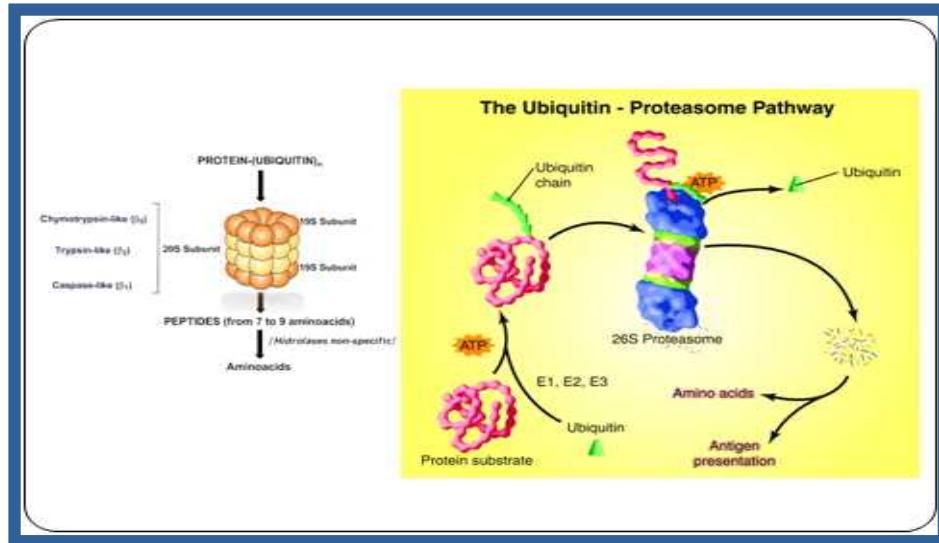
1. Proteasome 억제제

Proteasome 억제제에는 bortezomib(제품명: 벨케이드, Velcade[®]), carfilzomib(제품명: 키프롤리스, Kyprolis[®]), Ixazomib(Ninlaro[®]) 등이 있고 Ixazomib은 아직 국내에 소개되지 않았다.

Proteasome은 정상세포, 암세포 등 모든 진핵세포에 존재하며 세포내 손상되고 필요없는 단백질을 잘게 절단하여 제거하는 역할을 한다. 또한 절단된 단백질들을 이용하여 새로운 단백질을 만드는 원료로 재사용된다.

일반적으로 단백을 분해할 때 사용하는 lysosome과 달리, proteasome은 다축매 단백분해효소 복합체 (multicatalytic protease complex)로 세포가 ubiquitin과 ATP에 의존하여 단백질을 분해하는 세포의 기본적인 장치이다. 다양한 단백질(cyclin, cyclin-dependent kinase inhibitor와 myc, p53, NF-κB, IκB, c-fos, c-jun 등과 같은 각종 전사인자들)이 proteasome를 통해 분해되며, 이러한 조절 단백들의 분해 과정은 세포주기 조절, 신호전달 전사조절, 수용체들의 하위 조절(down-regulation), endocytosis 등에 매우 중요한 역할을 하고 있다.

Proteasome의 세포 내의 단백질의 분해는 ubiquitin과 결합하면서 시작한다. 최소한 4개 이상으로 연결된 ubiquitin 사슬이 단백질과 결합을 하게 되면 polyubiquitin 인지 도메인을 갖고 있는 proteasome의 19S 부분과 결합을 하게 된다. 다음 deubiquitinating enzyme에 의해 ubiquitin은 단백질에서 떨어져 나간다. Proteasome에 붙어 있는 단백질은 defolding이 되어 proteasome의 20S 부분으로 들어가게 된다. 20S subunit은 protease 활성도(chymotrypsin-like, trypsin-like, caspase-like)를 가지고 있으므로 20S 안쪽에서 들어 오는 단백질을 작은 가닥의 아미노산 서열로 절단한다. 이렇게 절단된 아미노산 가닥은 일부는 class I MHC로 loading이 되어 presentation이 되고, 일부는 각각의 아미노산으로 분해되어 단백질 사용에 재사용된다.

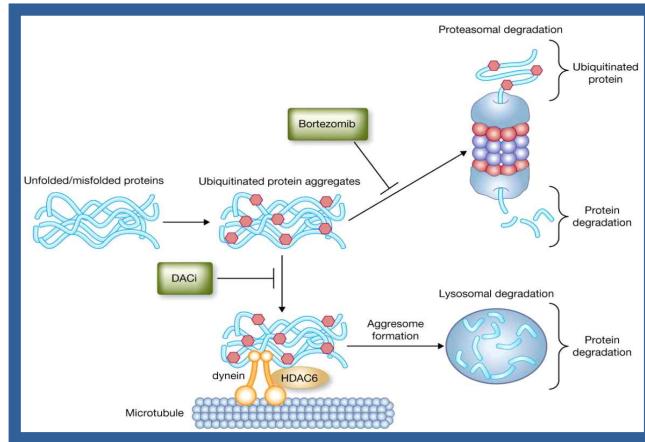


Proteasome and Ubiquitin-Proteasome Pathway(출처: www.jasn.asnjournals.org)

Proteasome 억제제는 proteasome의 catalytic 20S core를 억제하여 proteasome의 고유 기능을 억제한다. 즉 ubiquitine/proteasome 경로를 억제하여 대사작용이 빠른 암세포에서 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)의 활성을 차단하면 세포 자멸사가 유도된다. Proteasome은 다른 단백질 분해효소(proteases)와는 달리 활성 부위에 amino-terminal threonine 잔기를 가지고 있어 소분자 억제제가 접근 할 수 있다.

Bortezomib은 proteasome 활성에 대한 최초의 소분자량 억제제로 2003년 미 FDA에서 승인되었으며 국내에는 2011년부터 ‘조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료경험이 없는 다발성 골수종환자에서 mephelan 및 prednisolone과의 병용요법’, ‘조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전에 치료경험이 없는 다발성 골수종환자에서 dexamethasone 또는 dexamethasone alc thalidomide병용요법’ 및 ‘한가지 이상의 치료를 받은 다발성 골수종환자’에 승인되었다.

이 억제제는 boronic acid dipeptide의 구조를 가지고 있으며 proteasome의 촉매 작용을 억제하여 다양한 암 세포주에서 정상세포에는 손상을 입히지 않고, 세포 자멸사를 일으킨다.



Proteasome Inhibitors and Deacetylase Inhibitors(출처: www.jasn.asnjournals.org)

2. Deacetylase(탈아세틸화효소, DAC) 억제제

DAC 억제제에는 2016년 미 FDA에서 승인된 panobistat가 있으나 국내에 아직 소개되지 않았다..

인체의 유전 정보는 DNA, histone 단백 등으로 구성되어 있는 chromatin에 저장되어 있으며 nucleosome은 chromatin 구성의 기본 단위로 DNA와 4개의 histone 단백질로 이루어져 있다. HAT(histone acetyltransferase)는 chromatin을 열게 하여 유전자 발현을 증가시키는 반면, HDAC(histone deacetylase)는 chromatin이 닫히게 하여 유전자 발현을 억제시킨다.

DAC 억제제는 histone의 deacetylation을 억제하여 histone acetylation을 촉진하는데, 이는 chromatin의 uncoiling을 촉진하고 세포 주기의 정지, 분화 유도를 포함한 여러 세포 대사 과정에 관여하는 유전자의 복제를 촉진한다. 결국 암세포 특히 백혈병 세포에서 p21을 유도하고 reactive oxygen species(ROS)를 생산하여 세포 자멸사를 유도한다.

3. 단클론항체

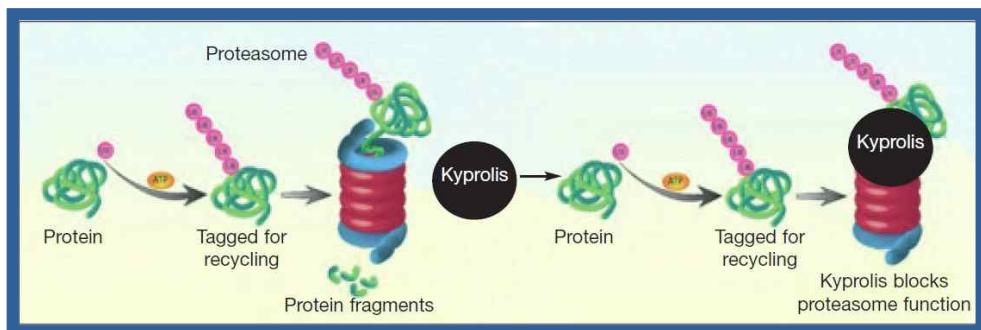
단클론항체에는 elotuzumab(제품명: 엠플리시티, Empliciti®), daratumumab 등이 있고, Daratumumab은 국내에 아직 소개되지 않았다.

키프롤리스는 언제 어떻게 승인되었는가?

Amgen의 키프롤리스(Kyprolis, 성분명: 카필조 mip, carfilzomib)는 비가역적 proteasome 억제제로 2012년 및 2015년 미 FDA와 2015년 11월 국내에서 ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종환자의 치료에 lenalidomide 및 dexamethasone 또는 dexamethasone과의 병용요법’에 승인되었다.

키프롤리스는 어떤 약리 기전을 가지고 있는가?

키프롤리스는 bortezomib과 같이 boron 산을 바탕으로 하는 epoxyketone 기반의 2세대 proteasome 억제제로 20S proteasome의 chymotrypsin-like(β5) 소단위의 활동을 선택적으로 억제한다. 이 약제의 proteasome 억제 기능은 비가역적이며 체내(*in vivo*)와 체외(*in vitro*)에서 모두 용량 및 시간에 의존적으로 반응한다. 그 결과 종양세포 내에 polyubiquitine화된 단백질이 축적되며 세포 자멸사를 유도한다.



Kyprolis®(출처: www.imedeze.com)

키프롤리스의 임상연구는 어떻게 진행되었나?

▲ 허가임상

키프롤리스의 안전성과 유효성은 이전에 최소 2회 이상 치료(bortezomib and thalidomide and/or lenalidomide 포함)받은 재발된(relapsed) 다발성 골수종 환자 266명을 대상으로 실시하였으며 다기관, 단일군으로 평가하였다. 특히 환자군은 가장 최근 치료에서 25% 미만에서 반응이 있거나 60일이내 질병이 진행된 환자가 등록되었다.

연구결과, 치료전체 반응률(ORR)은 완전관해 (CR)+좋은 부분관해(VGPR)+부분관해(PR)는 22.9%이었다. 또한 중간 반응기간은 7.8개월이었다.

Table 6: Response Categories

Characteristic	Study Patients n (%)
Number of patients (%)	266 (100)
Response category ^a	
Complete response	1 (0.4)
Very good partial response	13 (4.9)
Partial response	47 (17.7)
Overall response	61 (22.9)
95% CI ^b	(18.0, 28.5)

^a As assessed by the Independent Review Committee.

^b Exact confidence interval.

※ 치료의 판정기준

- 엄격한 완전관해(strigent complete response, sCR): 완전관해 조건을 만족하면서 자유 경쇄비기 정상이며 면역조직염색 또는 면역형광에서 골수내에 클론성 세포가 보이지 않는 경우
- 완전관해(complete response, CR): 이상혈청 단백이 측정되지 않으며 골수내 형질세포의 비율이 정상이거나 골수종 세포가 관찰되지 않는 경우
- 좋은 부분반응(very good partial response, VGPR): 이상혈청 단백이 90% 이상 감소된 경우
- 부분반응(partial response, PR): 이상혈청 단백이 50% 이상 감소된 경우
- 안정상태(stable): 부분반응 이상을 얻지 못했으나 질행 질환은 아닌 경우
- 진행질환(progression disease): 이상혈청 단백이 25% 이상 증가하거나 새로운 골병변이 생긴 경우

▲ ASPIRE trial(A phase III confirmatory clinical trial)

대규모 글로벌 임상 3상 연구에서 이전에 1~3개의 요법으로 치료 받은 경험이 있는 재발성 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 Kyprolis + lenalidomide + dexamethasone (KRd 투여군)과 lenalidomide + dexamethasone (Rd 투여군)을 비교 평가했다.

1차 평가 변수는 무진행 생존기간(PFS)이며 2차 평가 변수는 전반적 생존기간(OS), 치료 전체 반응률(ORR), 반응지속기간(DOR), 삶의 질(HR-QoL, Health-Related Quality of Life), 안전성 등이었다.

임상 연구 결과, KRd 투여군이 Rd 투여군에 비해 전반적 생존기간(OS)을 유의하게 연장시킨 것으로 나타났다. 치료 전체 반응률(ORR)은 KRd 투여군이 87.1%, Rd 투여군이 66.7%였으며 반응지속기간(DOR)은 KRd 투여군의 중간값은 28.6개월, Rd 투여군의 중간값은 21.2개월로 나타났다. 또한 치료 효과의 지표라

할 수 있는 반응률에서 완전관해(CR)와 엄격한 완전관해(sCR)을 포함할 경우 KRd 및 Rd 투여군의 비율은 각각 31.8%와 9.4%로 나타났다.

Table 2. Treatment Responses in the Intention-to-Treat Population.*			
Variable	Carfilzomib Group (N = 396)	Control Group (N = 396)	P Value
Best response — no. (%)†			
Complete response or better	126 (31.8)	37 (9.3)	<0.001
Stringent complete response	56 (14.1)	17 (4.3)	
Complete response	70 (17.7)	20 (5.1)	
Very good partial response or better	277 (69.9)	160 (40.4)	<0.001
Stable or progressive disease	14 (3.5)	59 (14.9)	
Overall response rate — % (95% CI)‡	87.1 (83.4–90.3)	66.7 (61.8–71.3)	<0.001
Clinical benefit rate — % (95% CI)§	90.9 (87.6–93.6)	76.3 (71.8–80.4)	<0.001
Time to response — mo			
Mean	1.6±1.4	2.3±2.4	
Median	1.0	1.0	
Duration of response — mo			
Median	28.6	21.2	
95% CI	24.9–31.3	16.7–25.8	

* Treatment responses were assessed by an independent review committee. Plus-minus values are means ±SD. CI denotes confidence interval.

† A stringent complete response was defined by a negative immunofixation test for myeloma protein in serum or urine and the disappearance of any soft-tissue plasmacytomas, with less than 5% plasma cells in the bone marrow, a normal serum free light-chain ratio, and an absence of clonal cells in the bone marrow.¹¹ See Table S6 in the Supplementary Appendix for definitions of complete response, very good partial response, stable disease, and progressive disease.

‡ Overall response was defined as a partial response or better. See Table S6 in the Supplementary Appendix for the definition of a partial response.

§ Clinical benefit was defined as a minimal response or better. See Table S7 in the Supplementary Appendix for the definition of a minimal response.

엠플리시티는 언제 어떻게 승인되었는가?

BMS의 엠플리시티(Empliciti®, 성분명: 엘로투주맙, elotuzumab)는 최초의 CD 319에 대한 단클론항체로

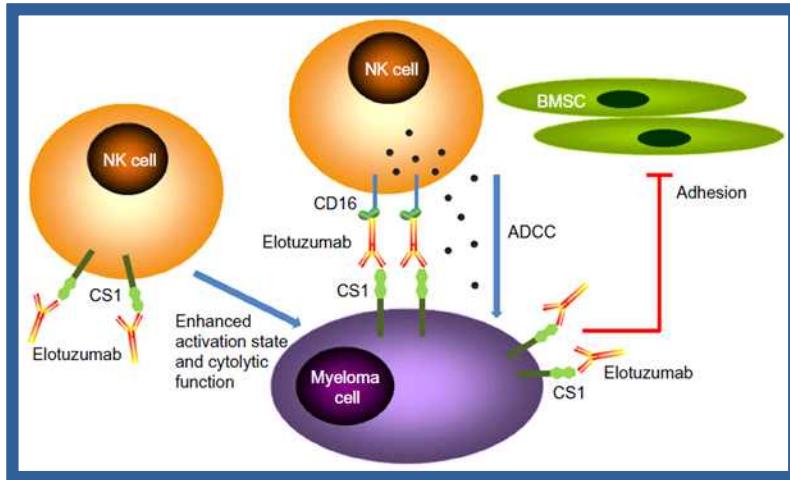
2015년 11월 미 FDA와 2016년 11월 국내에서 ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 lenalidomide 및 dexamethasone과의 병용요법’에 승인되었다.

엠플리시티는 어떤 약리 기전을 가지고 있는가?

엠플리시티는 인간화 IgG 단클론항체로 CS1(cell surface) 또는 SLAMF7(Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7) 또는 CD 319을 표적으로 한다. SLAMF7는 세포유전성 비정상과는 독립적으로 골수종에서 발현된다. 또한 NK 세포(자연살해세포), 형질세포에도 나타나고 낮은 수준에서는 조혈모 분화세포의 특이 면역세포의 일종에서도 발현된다.

이 약제는 SLAMF7 경로와 Fc 수용체를 통해 직접 NK 세포를 활성화시킨다. 또한 이 약제는 골수종세포표면에 있는 SLAMF7을 표적으로 하여 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity,

ADCC)를 통해 골수종 세포를 사멸하기 위해 NK 세포와 상호 협력을 촉진시킨다. 전임상시험에서 엠플리시티와 lenalidomide의 병용요법은 NK 세포의 활성을 증가시켰다.



Elotuzumab(출처: www.newdrugapprovals.org)

엠플리시티의 임상연구는 어떻게 진행되었다?

엠플리시티의 안전성과 유효성에 대한 허가임상은 이전에 1회에서 3회 치료받고 최근 치료가 진행되는 기록을 가진 다발성 골수종 환자 646명을 대상으로 실시하였으며, E-Ld 투여군(엠플리시티+lenalidomide+dexamethasone)과 Ld 투여군(lenalidomide+dexamethasone)을 1:1로 무작위 배정하여 4주 간격으로 질병 개선 또는 감당할 수 독성이 나타날 때 까지 투여하였다.

엠플리시티의 유효성은 hazard ratio에 의해 판정하는 무진행 생존률(progression-free survival, PFS), the European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT) response criteria를 이용한 a blinded Independent Review Committee에 의해 결정되는 전체치료 반응률(ORR)로 평가하였다.

연구결과, 중간 무진행 생존기간(PFS)은 E-Ld 투여군이 19.4개월이었고, Ld 투여군은 14.9개월이었다. 또한 총 반응률은 E-Ld 투여군은 78.5%였고 Ld 투여군 65.5%였다. 사망률에 대한 중간 평가에서 E-Ld 투여군은 29%였고 Ld 투여군은 36%였다. 아울러, E-Ld 투여군이 피로감, 설사, 발열 등의 부작용도 더 낮은 것으로 나타났다.

Table 7: Efficacy Results

	EMPLICITI + Lenalidomide/ Dexamethasone N=321	Lenalidomide/ Dexamethasone N=325
PFS		
Hazard Ratio [95% CI]	0.70 [0.57, 0.85]	
Stratified log-rank test p-value*	0.0004	
Median PFS in months [95% CI]	19.4 [16.6, 22.2]	14.9 [12.1, 17.2]
Response		
Overall Response (ORR) [†] n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
p-value [‡]	0.0002	
Complete Response (CR + sCR) ^{†,§} n (%)	14 (4.4) [¶]	24 (7.4)
Very Good Partial Response (VGPR) [†] n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Partial Response (PR) [†] n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)

* p-value based on the log-rank test stratified by β2 microglobulins (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no vs prior thalidomide only vs other).

† European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria.

‡ p-value based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by β2 microglobulins (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no vs prior thalidomide only vs other).

§ Complete response (CR) + stringent complete response (sCR).

¶ EMPLICITI's interference with the assessment of myeloma protein with immunofixation and serum protein electrophoresis assay may interfere with correct response classification [see *Drug Interactions* (7)].

결론

다발골수종(MM)은 골수 내의 형질세포에서 발생하는 혈액이다. 이 암은 완치는 불가능하지만 일반적으로 고형암으로 알려진 다른 암과 비교하여 치료 약물에 대한 반응이 비교적 좋은 편이다. 대부분의 MM 환자는 진단과 동시에 치료를 시작하는데 대체로 치료 반응은 우수한 편이다. 하지만 대부분의 치료 종료 후 2년 이내에 많은 환자가 재발한다는 점과 약제 부작용 및 내성에 의한 치료 중단이 문제점이다.



MM에 대한 약물 치료는 2000년 이전까지 큰 발전이 없었으나, 2000년대 이후 thalidomide, lenalidomide, bortezomib 등의 약제가 개발되면서 큰 희망이 보였다. 이 약제들은 여러 다양한 약제와의 조합을 통해 MM 치료에 획기적인 변화를 가져오게 되었다. 또한 이 약제들은 MM 환자의 예후를 이전의 고전적인 약제(steroid제, mephelan 등)들에 비하여 통계학적으로 유의하게 호전시켰다. 하지만 이 약제들도 재발/불응 또는 부작용으로 사용이 불가능한 경우가 발생하게 되었다.

이에 최근 장기간 생존을 기대할 수 약제들로 포말리스트(성분명: 포말리도마이드, pomalidomide) 키프롤리스(성분명: 카필조립, carfilzomib)과 엠플리시티(성분명: 엘로투주맙, elotuzumab) 등이 소개되면서 MM 치료를 위한 약제 조합이 더욱 다양해졌다. 이중 키프롤리스와 엠플리시티는 임상결과 참조하여 기대되는 약제이며 특히 엠플리시티는 국내에서는 최초의 면역항암제이다.

앞으로도 단클론항체, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 등 새로운 기전의 약제들이 계속 개발되어 이에 따른 약제들의 용량 및 스케줄, 병합요법 등의 임상결과들을 통해 좋은 결과를 기대하고 또한 약제 부작용 및 내성을 최소화하면서 다발성 경화증의 완치에 접근이 더 가까워지길 기대한다.

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

NCCN guideline, Multiple Myeloma 2016

N Engl J Med 2015;372:142-52.

대한내과학회지: 제 88 권 제 3 호 2015

기타 인터넷 자료