

As High-Priced Immuno- & Gene Therapies Multiply, Who Pays and How?

지금까지 환자 1인당 투약 비용이 수십만 달러에서 수백만 달러에 이르는 몇 안되는 면역 치료제와 유전자 치료제가 개발되었다. 하지만, 사실상 “몇 안되는”이라는 표현은 옳지 않다. 이미 면역 치료제와 유전자 치료제의 이용이 확대되고 있으며, 수년 안에 더욱 늘어날 태세이다.

그렇다면 개인이 이런 치료를 받을 수 있다고 어떻게 보장할 수 있는가? 치료 비용은 누가 부담하는가? 정부? 보험회사? 혹은 재보험사?

모든 이해당사자들 사이의 논의가 본격적으로 시작되었다. 논의에 도움이 되고자, 우리는 이 글'을 통해 암 치료를 위한 CAR T 세포 유전자 치료제에 대하여 개략적으로 설명하고, 새롭고 혁신적인 생명보험 상품을 비롯한 여러가지 자원 조달의 해법에 대한 이야기하려고 한다.

유전자 치료제

유전자 치료제는 기본적으로 특정 진행암(현재 종양학에서 작은 부분을 차지하지만, 계속 증가하고 있음) 뿐만 아니라 희귀 질병 및 유전 질환이 있는 개인 혹은 소규모 환자 집단을 위하여 개발되고 만들어진 개인 맞춤형 치료제이다. 아래의 예시가 보여주듯이 1인당 치료비는 기존 의약품 수준을 훨씬 넘어선다.

CAR T 세포 치료제 - 킴리아 (KYMRIAH®) & 예스카다 (YESCARTA®)

2017년말, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration - FDA)은 유전적으로 변형된 인간 면역 세포를 이용하여 진행암 환자를 치료하는 세계 최초의 두 가지 유전자 치료제를 승인했다.

CAR T세포 치료제인 킴리아(KYMRIAH®)와 예스카다(YESCARTA®)가 그것이다 (아래 참조). 현재 이 두 가지 치료제는 유럽 의약청(European Medicines Agency - EMA)과 캐나다 보건부(Health Canada)에서도 승인을 받은 상태이다. 치료제의 비용에는 높은 경비뿐만 아니라 환자 개인별 맞춤 생산을 위해 복잡한 준비과정이 반영된다. 캐나다의 사례와 같이 비용 자체가 정부와 제약회사들 간의 주요한 논의의 주제가 될 수 있음을 주목해야 한다.



앞으로 몇 년 후, CAR T 세포 치료와 다른 유전자 치료가 급격히 확대될 것으로 예상되면서, 제약회사, 의료사업자, 보험회사들은 새로운 당면과제를 안게 될 것이다. 그 중 하나는 재원을 조달하기 위해 기존과는 완전히 다른 새로운 접근이 필요하다는 사실이다.”

Marc Archambault,
CEO Life & Health, PartnerRe

CAR T세포 치료제

키메라 항원 수용체 T세포(Chimeric antigen receptor T-cells, 일명 CAR T 세포)는 복잡하고 개개인에 맞추어 짜여 있으며, 세포를 기반으로 하는 암 치료제이다. CAR T세포는 효과가 강력하며 환자의 체내에서 지속력이 높다는 점에서 뛰어난 장점을 가지고 있다.

CAR T세포 치료제는 특정한 암을 치료하는데 있어, 가장 중요하고 효과적인 신약 중 하나이다. 일부 난치성 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma)과 소아 재발성 급성 림프구 백혈병(ALL)에 대한 일반적인 치료제로 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았으며, 임상시험을 거치면 다른 혈액암 치료에도 이용 가능하다. 이러한 치료제들은 사용 대상으로 정식 승인을 받지 않은 암에 대해서도 이미 “오프라벨(off label, 허가된 의약품의 용도 외 목적으로 약을 처방)”로 이용되고 있다.

림프종과 백혈병에 대한 CAR T 세포 치료제의 임상 개발이 가장 큰 진전을 보이면서, 이를 전립선암, 폐암, 비소세포폐암, 육종, 다발성골수종과 같은 고형종양의 치료에 활용하기 위한 연구도 점점 늘어나고 있다.^{6,7}

어떠한 과정을 거치는가?

대부분의 암 치료제가 환자의 세포조직, 병기(stage of disease) 등에 따라 아주 작은 차이만 있을 뿐, 환자들마다 유사한 작용을 보이는 것과 달리, CAR T 세포 치료제는 환자에 따라 개별적으로 작용하도록 만들어진다.

환자의 T림프구(T세포)는 백혈구 성분채집술(leukapheresis)이라는 과정을 거쳐 분리된다. 그런 다음, 인공 T 세포 수용체(artificial T-cell receptor) 발현을 위해 특수 실험실에서 세포 활성화 및 (바이러스 전이를 통해) 유전공학적 변형을 거치게 된다. 이 과정을 통해, 환자의 T림프구(T세포)는 종양 표면에 존재하는 항원을 표적화하도록 프로그램 된다. CAR 유전자 전이에 의해 변형된 환자의 T세포는 사실상 “살아있는, 개인 맞춤형 약물”을 투여하는 셈이 되어, 환자의 정맥으로 다시 들어간다. CAR T세포는 종양의 항원과 접촉하면, 신호 펩티드(signal peptide)를 통해 활성화되고 증식하며, 암 세포에 대한 세포독성을 갖추게 된다.

면역체계가 종양세포를 볼 수 있도록 만든다

이렇게 해서, 전통적인 암 치료제가 가지고 있는 가장 핵심적인 문제점이 적어도 어느 정도 해결된 것으로 보인다. 즉, 인공 수용체는 그 전까지 인간의 면역체계가 “볼 수 없었던” 종양세포들을 “볼 수 있게” 만들어 주었다. CAR T 세포는 항체 매개 면역(antibody-mediated immunity)과 T세포 매개 면역(T-cell-mediated immunity)의 장점을 결합한 것이다. CAR T세포는 활성화되면 증식하게 되는데, 종양세포가 소멸한 뒤에도 환자의 체내에 일정 기간 동안 존속할 수 있다. 따라서, CAR T세포 치료법은 종양세포가 재발하는 경우에도 치료 효과가 있을 것으로 보인다.

미국 식품의약국(FDA)의 승인 기준이 된 연구 결과들

키리아(KYMRIA® - 성분명 ‘티사젠렉류셀(Tisagenlecleucel)’)는 전 세계를 대상으로 하는 소아 임상시험(registration study)인 ELIANA 결과를 바탕으로 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 키리아를 개발한 제약회사는 수년 간 유럽, 북미, 일본 및 호주의 총 25개의 센터에서 임상시험을 진행했는데, 63명의 환자 중 52명(83%)이 투약 후 3개월 이내에 완전 관해(complete remission - CR)에 도달했다.⁸ 치료에 성공한 환자들에게 재발 가능성의 척도인 미세 잔존질환(minimal residual disease - MRD)은 관찰되지 않았다. 보통 화학치료, 방사선치료, 줄기세포이식과 같이 통상적인 방법으로 치료받은 환자들 중 5년 이상 생존하는 경우는 10% 미만이라는 점에 비추어 볼 때, 이 연구 결과는 주목할 만하다.

예스카다(YESCARTA®)는 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 환자 101명을 대상으로 한 ZUMA-1의 제2상 임상시험에서 확인된 82%의 치료 반응률(키리아(KYMRIA®)의 반응률과 유사)을 바탕으로 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 예스카다를 투약한 환자들을 평균 8.7개월 동안 추적 조사한 결과, 환자의 39%에게서 여전히 완전한 종양 완화(완전 관해 - complete remission)가 유지되고 있었다.⁴ 마찬가지로, 여기에서도 전통적인 치료 방법에 비해 치료 성과가 두드러지게 나타나고 있다. 기존 방식으로 치료받은 난치성 광범위 큰B세포 림프종(large

cell B-cell lymphoma) 환자의 평균 생존기간은 약 6개월이었다.⁵

부작용과 알려지지 않은 사실

연구 결과가 고무적임에도 불구하고, CAR T세포 치료제에서는 사망을 포함한 심각한 부작용이 관찰되고 있다. 현재는 치료 시행의 초기 단계로, 부작용이나 장기적으로 나타날 결과에 대해서는 아직 충분히 알려지지 않은 상태이다.

예를 들어, 키리아(KYMRIA®)와 예스카다(YESCARTA®)의 가장 주요한 임상시험인 ELIANA와 ZUMA-1에서, 투약 후 처음 몇 달 간 사이토카인 방출이 늘어나는 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome - CRS)이 키리아 투약 환자의 79%, 예스카다 투약 환자의 94%에게서 관찰되었다.^{10,11} 대부분의 환자의 경우, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 증상이 가볍게 나타났고, 독감과 비슷하게 발열과 근육통이 있었다. 그러나, 면역체계의 과잉 반응으로 인해 매우 고농도의 염증성 사이토카인이 분비되는 경우, 전신성 심혈관질환, 다발성 장기부전 그리고 사망에까지 이를 수 있다. 연구 결과, 164명의 환자에게 스테로이드 투약을 했음에도 불구하고, 사이토카인 방출 증후군(CRS)으로 6명의 환자가 사망한 것으로 보고되었다.¹² 뿐만 아니라, ELIANA 연구대상 환자의 31%, ZUMA-1 연구대상 환자의 치료환자 18%에게서 뇌병증, 실어증(언어장애), 섬망과 같은 심각한 신경학적 부작용이 관찰되었다.

이와 같은 부작용의 메커니즘은 아직 완전히 파악되지 않았다. 일부 환자들에게 치료제가 반응하지 않는 이유도 불명확하다. 학술지 네이처 바이오 테크놀로지(Nature Biotechnology)에 따르면, 이 연구들에 사용된 약물의 투여량은 약물 반응률, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 중증도, 또는 다른 기타 징후와 뚜렷한 상관관계가 없었다.¹³

이 치료제들이 확실한 치료 방법인지, 아니면 장기적으로 병을 호전시키는 방법인지에 대해서도 아직 알려진 바가 없다.

게다가, CAR T세포는 건강한 세포든 병에 걸린 세포든 해당 표적을 가지고 있는 모든 세포를 파괴한다. 이 점이 치료 환자에게 장기적으로 더욱 큰 악영향을 미치게 될 지 여부도 불확실하다.

노바티스(Novartis)社の의 김리아(KYMRIA®-성분명 '티사젠렉류셀')는 B 전구세포 난치성 림프구 백혈병(급성 림프구 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL))을 앓고 있는 25세 미만 환자를 위한 치료제로 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다.

미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute - NCI)는 매년 미국 20세 이하의 환자 약 3,100명이 B세포성(가장 흔하게 나타남) 혹은 T세포성 급성 림프구 백혈병(ALL)으로 진단받고 있다고 추정한다. 한 해 동안 약 15~20%에 해당하는 300~600명의 환자의 경우에는, 이 암이 기존의 초기 치료법에 반응하지 않거나 재발하는 것²으로 추산된다.

김리아(KYMRIA®)의 1회 투약비용은 약 47만 5,000 달러이다.

카이트파마(KitePharma)社の의 예스카다(YESCARTA®)는 김리아(KYMRIA®)의 승인 직후에 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 예스카다는 김리아와 동일한 원리로 작용하며, 난치성 혹은 재발성 광범위 큰B세포 림프종(large cell B-cell lymphoma - 가장 흔한 공격성 비호지킨 림프종)^{3,4}을 앓는 성인 환자에게 사용할 수 있다.

미국에서 예스카다(YESCARTA®)로 치료하게 될 예상 환자 수는 연간 약 7,500명으로 김리아(KYMRIA®)에 비해 상당히 많을 것으로 보인다.⁵ 1회 투약 비용은 약 37만 3,000달러이다.

50만 달러

CAR T 세포 치료제 투약을 위해 필요한 1인당 예상 비용

암 및 희귀 질병 치료를 위한 유전자 치료제의 증가

승인받은 두 개의 CAR T세포 치료제는 이미 다른 암과 하위 환자집단의 치료를 위한 후속적 승인을 받고 있는 중이다.

앞으로의 결과가 무척 기대된다. **도표1**은 CAR T세포 치료제의 임상시험 수가 거의

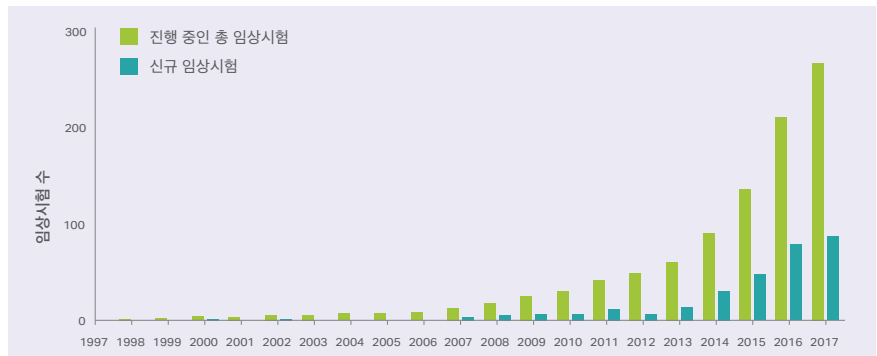


도표 1: 1997년 이후 전 세계 CAR T세포 임상시험 개발 현황 - 매년 새롭게 착수된 임상시험 건수 및 진행 중인 모든 임상시험 건수. 출처: ^{12,14}

기하급수적으로 증가하고 있음을 보여준다. 물론, 대부분의 연구가 아직 임상 1단계와 2단계에 머무르고 있기는 하지만, 2017년 말까지 전 세계적으로 총 300 건의 CAR T세포 연구가 등록되었으며^{12,14}, 2017년 한 해 동안만 87건의 연구가 새롭게 추가되었다.

제약업계는 새로운 CAR T세포 치료제 개발에 적극적으로 투자하고 있다. 예를 들어 글락소스미스클라인(GSK), 노바티스(Novartis), 길리어드(Gilead)社の의 투자금액을 합치면 천억 달러 수준에 이른다.¹⁵ 그러므로, 몇 년 후에는 가격경쟁력 있는 새로운 CAR T세포 치료제가 기타 암의 치료제로 승인될 가능성이 있다.

전 세계 인구의 3.5~5.9%에 영향을 미치는 희귀 질병에 대한 유전자 치료제에서도 비슷한 추세가 나타나고 있다.^{16,17}

재원 조달을 위해 고려할 사항

비용의 분할 지불. 고비용의 면역 치료제와 유전자 치료제는 보통 일시불로 혹은 단기간 내에 지불이 완료되어야 한다. 이 부분만 놓고 본다면, 유전자 치료제의 사용 증가는 의료사업자 및 보험회사의 대차대조표에 매우 부정적인 영향을 끼칠 가능성이 있다. 일부 제약회사는 분할 지불(예: 5년 이상)을 허용하여 이러한 문제를 해결할 수 있도록 지원한다.

비용 절약의 가능성. 면역 치료제와 유전자 치료제의 비용이 워낙 높기는 하지만, 만약 병의 치료에 딱 맞는 정확한 치료제를 사용하는 경우에는 계속되는 치료 비용에 견주어 볼 때, 오히려 비용 절약 효과를 볼 수도 있다는 사실을 알고 있어야 한다. 혈우병의 경우가 여기에 해당될 수 있다.

치료에 성공하지 못할 경우 일부금액의 환불. 그와 동시에, 유전자 치료제는 이전의 통상적으로 사용되던 치료제들과 달리, 효과가 없거나 심각한 부작용과 관련이 있다는 것이 증명되더라도, 멈출 수 있거나 이전으로 되돌릴 수 없다는 점도 신중히 고려해야 한다. 그렇기 때문에 오히려 치료비용이 계속해서 쌓일 위험이 있고, 실제 비용에는 종래의 치료제로 돌아가는 데에 드는 비용과, 유전자 치료제로 인한 심각한 부작용을 치료하는 비용이 포함될 수 있다.

예스카다(YESCARTA®)를 개발한 제약회사의 경우처럼, 치료에 실패할 경우 치료제 가격의 일부를 돌려주는 방법이 하나의 해결책이 될 수 있다. 이러한 결과 중심의 방식을 도입하기 위해서는 제약회사와 의료공급자 및 보험회사가 치료의 성공과 실패의 기준, (치료제로 인해 야기된) 부작용의 심각성, 그리고 환불 처리 방식 등에 대해 사전 합의를 이루어야 한다.

면역 치료제: 신체의 면역체계가 암 세포를 찾아내어 공격하도록 돕는 암 치료제

유전자 치료제: (유익한) 유전자를 세포에 삽입하여 작용하는 치료제로, 일부 암(예: CAR T 세포 치료제)과 선천성 질환을 포함한 다양한 질병을 치료하기 위하여 사용된다.

CAR T세포 치료제: 환자의 T세포(면역 세포의 일종)를 유전적으로 변형하여, 이 T세포가 암 세포를 찾아내어 공격하도록 하는 치료제

연락처

가장 효과적이고 지속성이 있다고 판명될 자원 조달 방법이 무엇이든, 혁신적인 생명보험 상품과 재보험은 핵심적인 역할을 하게 될 것입니다.

저희 파트너리(PartnerRe)는 유전자 치료에 대한 미래의 리스크 관리 방안을 구체화할 수 있도록 여러분을 도울 준비가 되어 있습니다. 저희들과 이와 관련해서 이야기를 나누고자 하시면 연락주시기를 바랍니다.



Harald Braun
Interim CEO, Life and Health Asia Pacific
harald.braun@partnerre.com



Dominique Bruneau-Dansan
Chief Medical Underwriter,
Life & Health EMELA
dominique.bruneau-dansan@partnerre.com



Chris Shanahan
President, US Life
chris.shanahan@partnerre.com



Jorge Reyes
Senior Medical Expert Latin America,
Life & Health EMELA
jorge.reyes@partnerre.com



Susan Hutchison
Vice President of Underwriting and
Chief Underwriter, North America Life
susan.hutchison@partnerre.com



Gilles Thivant
Head of French Life Market,
Life & Health EMELA
gilles.thivant@partnerre.com

기고: Dr. Achim Regenauer, Chief Medical Officer, Life & Health

편집: Dr. Sara Thomas, PartnerRe

이 자료는 일반적인 정보제공, 교육 및 논의를 목적으로 제공되는 자료입니다. 자료의 내용은 파트너리(PartnerRe)와 계열사의 법적 또는 전문적인 견해와는 무관합니다.

참고문헌

- Adapted from (and for more details): Gene Therapy for Cancer - A New Dimension and Challenge for Insurers. Achim Regenauer, MD J Insur Med 2019;48(1):58-64 doi: 10.17849/in-sm-48-1-1-6.1
- US Food & Drug Administration. FDA News Release. FDA approval brings first gene therapy to the United States. Accessed on August 30, 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
- US Food & Drug Administration; FDA approves tisagenlecleucel for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Accessed on May 3, 2018. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606540.htm> <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>
- ZJ Roberts, M Better, A Bot, MR Roberts, A Ribas. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. Leukemia & Lymphoma. 2018;59:1785-1796. doi: 10.1080/10428194.2017.1387905 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058502>
- Gilead Sciences, Inc. Gilead Press Release. Accessed on October 18, 2017. Kite's YESCARTA™ (Axicabtagene Ciloleucel) Becomes First CAR T Therapy Approved by the FDA for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma After Two or More Lines of Systemic Therapy <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2017/10/kites-YESCARTA-axicabtagene-ciloleucel-becomes-first-car-t-therapy-approved-by-the-fda-for-the-treatment-of-adult-patients-with-relapsed-or-refrac>
- E.g. Adoptive T-Cell Therapy for Solid Tumors. Yeku, O. et al. doi: 10.14694/EDBK_180328 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561728>; CAR T Cell Therapy of Non-hematopoietic Malignancies: Detours on the Road to Clinical Success. Long, K.B. et al. doi: 10.3389/fimmu.2018.02740 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559740>
- E.g. Genome-wide CRISPR-Cas9 screening reveals ubiquitous T cell cancer targeting via the monomorphic MHC class I-related protein MR1. Crowther, M. et al. Nature Immunology 2020. <https://www.nature.com/articles/s41590-019-0578-8>
- 2017 European Hematology Association (EHA) Annual Meeting: Updated CTL019 ELIANA Data Show Durable Remission Rates in Children, Young Adults With Relapsed/Refractory B-Cell ALL. Accessed on June 27, 2017. <https://www.ascopost.com/News/57781>
- Press release by Novartis; Novartis pivotal CTL019 6-month follow-up data show durable remission rates in children, young adults with r/r B-cell ALL. Accessed on June 23, 2017. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pivotal-ctl019-6-month-follow-data-show-durable-remission-rates-children-young-adults-rr-b-cell-all>
- US Food & Drug Administration. Prescribing information YESCARTA. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert--YESCARTA.pdf>
- US Food & Drug Administration. Prescribing information KYMRIA. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/JCM573941.pdf>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; Edition 4; (cited 2017 December), page 31-35 https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/4-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- US Food & Drug Administration. FDA News Release. FDA approval brings first gene therapy to the United States. Accessed on August 30, 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
- Hartmann, J. et al. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Molecular Medicine. Accessed on August 1, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28765140> <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201607485>
- Dolgin E. Epic \$12 billion deal and FDA's approval raise CAR-T to new heights. Nature Biotechnology. 2017;35:891-892. doi: 10.1038/nbt.1017-891
- I Arons. The Economics of Gene Therapy. Nature. Accessed on June 2016. Available at <https://theophthalmologist.com/subspecialties/the-economics-of-gene-therapy>
- Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European Journal of Human Genetics, 2019. <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0>