

<2019년 5월 24일 STAT에 실린 'At \$2.1 million, newly approved Novartis gene therapy will be world's most expensive drug'의 내용과 Novartis 발표 내용을 발췌함>

At \$2.1 million, newly approved Novartis gene therapy will be world's most expensive drug

By Adam Feuerstein / May 24, 2019

작성자 : ICGM 김수진 박사



출처 : Novartis

1 개요

- 미국_식품의약국(FDA)은 2019년 5월 24일(현지시간) 노바티스(Novartis)의 Zolgensma®(onasemnogene abeparvovec-xioi)를 척수성 근위축증(SMA, Spinal Muscular Atrophy) 유전자치료제로 승인하였음
- 척수성 근위축증(SMA)은 SMN(Survival Motor Neuron) 단백질을 발현하지 못해 운동신경이 진행성 근육 약화가 마비로 이어지는 희귀 유전질환으로, 치료를 받지 못하면 생후 2세 이전에 사망 또는 영구적인 기계환기(Permanent Ventilation)가 필요한 상태로 이어짐
- SMN 단백질의 결핍은 대부분 환자의 경우 SMN1 유전자 내 돌연변이로 인해 7번 엑손 염기서열이 frame-shift를 일으키거나 exon skipping이 유도되어 C-말단이 절단된 단백질이 합성되어 야기됨. SMA는 미국에서 약 10,000명 당 1명꼴로 발병하여 매년 400~500명의 영유아에서 발병되는 것으로 알려짐

- Zolgensma[®]은 돌연변이가 일어난 SMN1 유전자를 가진 환자에게 정상적인 SMN1 유전자를 발현하는 재조합 Adeno-associated Virus 9 (AAV9)를 단 1회 Zolgensma[®] 1.1×10^{14} vg/kg 주입하여 정상 SMN 단백질이 장기간 발현되면서 치료가 되도록 디자인하였음
- 노바티스(Novartis)는 2018년 4월 유전자치료제 개발기업 아벡시스(AveXis)를 87억 달러(10조3천억 원)에 인수하였음
- 노바티스(Novartis)는 올해 안에 일본, 유럽에서도 승인을 받을 수 있을 것으로 기대하고 있음

2 임상시험

- 노바티스(Novartis)는 두 건의 Zolgensma[®] 임상시험(STR1VE, START)을 근거로 FDA로부터 승인을 받았음
- STR1VE 연구(3상, NCT03306277)는 평균 월령이 3.9개월인 21명(남아 10명, 여아 11명)의 SMA 환자를 대상으로 Zolgensma[®] 1.1×10^{14} vg/kg 주사했음. 지난 3월을 기준으로 19명이 호흡기를 사용하지 않고도 생존하고 있음. 그 중 16명은 호흡기를 매일 사용하지 않아도 되며, 10명은 30초 넘게 다른 사람의 도움 없이 앉아 있을 수 있음. 그 외 2명 중 1명은 질병이 악화해 사망했으며, 다른 1명은 연구 참여를 포기하였음
- Zolgensma[®]의 안전성을 평가하기 위해 진행한 START 연구(1상, NCT03421977)는 평균 월령이 6.3개월인 저용량 그룹 3명, 평균 월령이 3.4개월인 고용량 그룹 12명의 SMA 환자를 대상으로 진행했음. 저용량 그룹의 Zolgensma[®] 투여량은 고용량 그룹의 약 33%였음. Zolgensma[®]를 투여하고 24개월 후 저용량 그룹의 1명은 호흡기를 사용했지만 사망했으며, 남은 2명도 다른 사람의 도움이 있어야 걷거나 서 있을 수 있음. 고용량 그룹($1.1 \times 10^{14} \sim 1.4 \times 10^{14}$ vg/kg)의 12명은 호흡기를 사용하지 않고도 생존하였음. 12명 중 9명은 혼자서 30초 이상 앉아있을 수 있으며, 2명은 도움 없이 선채로 걸을 수 있음

3 책정 약가

- 노바티스(Novartis)는 Zolgensma[®]의 가격을 212만5천 달러(한화 약 25억 원) 또는 5년간 연간 42만5천 달러(한화 약 5억 원) 분납 옵션을 책정하였음
- 노바티스(Novartis)는 Zolgensma[®]의 개발하는데 87억 달러(한화 약 10.5조 원)가 소요되어 책정된 212만5천 달러(한화 약 25억 원)는 합당하다는 주장임

④ 상업적 성공을 위한 Zolgensma® 과제

- 돌연변이 SMN1 유전자를 가진 환자에게 정상적인 SMN1 유전자를 발현하는 AAV9 Zolgensma®를 단 1회 주사하여 정상 SMN 단백질이 장기간 발현되게 하여 근육 보존 효과가 지속된다는 점을 입증해야 함
- 상상을 초월하는 초고가 치료제 승인이 향후 약값 상승을 부추기지 않을까? 하는 우려와 비용 지불 방식을 둘러싼 논란을 낳고 있음
- 아무리 효과적인 약이라 할지라도 수백만 달러를 지불해야 하는 것은 망가진 의료 시스템의 상징이라는 비판을 감수해야 함
- 2016년 말에 승인되어 다양한 SMA 증상을 가진 수천 명의 환자들을 성공적으로 치료하고 있는 Spinraza®라는 경쟁약도 이미 있음

⑤ SMA 치료제인 Zolgensma®의 경쟁약

- Spinraza®는 바이오젠(Biogen)과 아이오니스(Ionis)가 개발하여 2016년 12월 FDA로부터 SMA 치료제로 승인을 받은 최초의 Antisense RNA 치료제임. Spinraza®는 SMN2 유전자의 선택적 스플라이싱 과정을 조절해 7번 엑손의 Skipping을 억제하여 정상적인 전장(full-length) SMN 단백질의 발현을 증가시키는 효과를 유도함. Spinraza®는 세포의 선택적 스플라이싱 과정에 계속 작용해야 약효가 유지되므로 평생 투여해야 함
- Spinraza®는 첫 해에 6회(0, 14, 28, 63일 4회 Loading Dose 투여 후, 4개월마다) 척추 투여로 75만 달러(한화 약 9억 원), 다음 연도부터는 연 3회 투여로 평생 동안 연간 37만5천 달러(한화 약 4.5억 원)의 고가 치료비용임에도 바이오젠(Biogen)의 2018년 매출액은 총 17억 달러(한화 약 2조4백억 원)를 돌파하면서 상업적으로 성공한 사례가 되었음
- Spinraza®는 모든 타입의 SMA에 대하여 승인을 받았고, 환자들은 6년 이상 치료를 받아왔고 7,000명 이상의 환자를 치료하였으므로 Spinraza®는 SMA에 대한 표준 치료라는 주장을 하고 있음
- 또한, Spinraza®는 SMA 환자의 광범위한 연령대에서 계속 사용할 수 있는 유일한 치료제라 주장함
- Spinraza®와 Zolgensma®로 SMA 환자들을 치료했던 필라델피아 소아병원의 소아 신경학자인 John Brandsema 박사는 이 두 치료제의 비교는 아직 시기상조라고 하고 있음

<표> Zolgensma[®]와 Spinraza[®] 비교

상품명	타 입	승인일	회사	Mode of Action	투여 및 처리	비 용
Zolgensma	유전자 치료제	2019.05	Novartis AveXis	돌연변이 SMN 유전자를 가진 환자에게 정상적인 SMN 유전자를 발현하는 AAV9를 전달하여 정상 SMN 단백질이 장기간 발현되게 함 Vector : AAV9 Therapeutic gene : SMN	1회 투여 (One Shot)	212만5천달러 (한화 25억원) 5년간 연간 42만5천달러 분납 옵션
Spinraza	올리고 핵산	2016.12	Biogen Ionis	SMN 단백질이 부족한 환자에게 SMN2 유전자의 Splicing Pattern을 조절하는 Antisense Oligonucleotide를 전달하여 정상적인 SMN 단백질이 생산되게 함	0, 14, 28, 63일 4회 도입 용량 (Loading Dose) 투여 시작, 이후에는 4개월 마다 반복 투여	첫해 75만 달러, 그 이후 평생 연간 37만5천 달러 비용 반복 투여

㉔ Zolgensma[®] 높은 단가의 문제점

- 미국 신약의 경제적 이익을 평가하는 비공식적 비영리 단체인 임상경제검토연구소(ICER, Institute for Clinical and Economic Review)는 노바티스(Novartis)의 Zolgensma[®] 가격정책을 지지했음. 업데이트된 ICER 비용 효율성 분석에 따르면 Zolgensma[®]는 210만 달러로 가치기준 가격책정 벤치마크보다 약간 높았음. 이전 ICER 분석은 150만 달러로 결정하였음
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center의 Peter Bach 이사는 Zolgensma[®]의 가격에 문제가 있으며 ICER의 업데이트된 비용 효율성 분석에 더 많은 자율성이 필요하다고 하였음
- 노바티스(Novartis)는 단 1회(One Shot)만 사용해 SMA를 치료하는 Zolgensma[®]가 10년간 사용 시 약 410만 달러를 지불해야 하는 Spinraza[®]보다 50% 가량 저렴하다고 주장함

7 Zolgensma®의 파급력

- Zolgensma®이 SMA로 진단된 2세 미만의 어린이들을 위한 치료제로 승인됨
- Zolgensma®의 승인은 증상이 제일 심각한 SMA 타입1 임상시험의 우수한 효과로 유아 삶의 질을 향상과 절망적인 상황에 놓인 아이와 가족에게 생명을 이어가는 기회를 제공할 것임
- Zolgensma®의 승인은 생명을 위협하는 유전질환 치료에 유전자치료제가 가져올 변화의 이정표가 될 것임
- 애널리스트 제프리스의 조사에 의하면 현재 SMA 환자를 치료하고 있는 30명의 의사들 중에 30%는 새로 진단되는 SMA 환자들에게 Zolgensma®를 사용할 것이라고 하였고 또한 Zolgensma®와 Spinraza®의 병용요법에 관심이 있었음. 제프리스는 Zolgensma® 매출이 19억 달러(한화 약 2조3천억 원)를 넘어 26억 달러(한화 약 3조1천억 원)에 이를 것으로 예측함

8 참고자료

- ICER Comments on the FDA Approval of Zolgensma® for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy
- AveXis Announces Innovative Zolgensma® Gene Therapy Access Programs for US Payers and Families
- AveXis receives FDA approval for Zolgensma®, the first and only gene therapy for pediatric patients with spinal muscular atrophy (SMA)