

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

Onasemnogene abeparvovec 2.0×10^{13} vg(vector genome)/ml
(졸젠스마주(오나셈노진 아베파르보벡), 한국노바티스(주))

제형, 성분·함량 :

- 환자 체중에 따라 5.5ml 또는 8.3ml 두가지 사이즈의 바이알로 구성된 키트
(onasemnogene abeparvovec 2.0×10^{13} vg(vector genome)/ml)

효능 효과 :

- Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 :
 - 제1형의 임상적 진단이 있는 경우
 - Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우

약제급여평가위원회 심의일

2022년 제5차 약제급여평가위원회: 2022년 5월 12일

- 약제급여기준 소위원회: 2021년 11월 26일, 2022년 1월 28일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 'SMN1 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증 환자 중 ① 제1형의 임상적 진단이 있는 경우 또는 ② SMN2 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우'에 허가 받은 약제로, 임상시험에서 무사건 생존율 및 운동기능 달성 등에 효과를 보였으나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

- 다만, 신청품은 희귀질환 치료제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고, 위원회에서 정한 외국조정평균가 산출의 대상 국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하며, 제약사가 제출한 위험분담안과 제외국 약가집 수재 가격 등을 고려 시 [REDACTED] 을 적용하는 조건으로 급여의 적정성이 있음.

- 단, [REDACTED] 은 국내 환자 성과에 따라 발생 여부가 불확실한 점, 경과규정에 따라 대체약제에서 신청품으로 교체투여 시 발생하는 투약비용 중복 문제 등을 고려 시 [REDACTED] 등에 대한 협상이 필요함.
- 신청품은 사전승인 및 사후관리 대상 고가 약제로, 사전승인을 위한 절차·방법 및 사후관리를 위한 개별환자 성과 수집 방안 등 세부 사항이 사전승인 공고 및 위험분담 계약사항에 포함되어야 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “SMN1 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증 환자 중 ① 제1형의 임상적 진단이 있는 경우 또는 ② SMN2 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 nusinersen이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “SMN1 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증 환자에서 ① 제1형의 임상적 진단이 있는 경우 또는 ② SMN2 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우”에 허가받은 첨단바이오의약품으로, 단회 투여로 SMN1 유전자의 기능성 복제본을 전달하여 치료하는 유전자 대체치료제임.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾ 및 임상진료지침³⁾에서 척수성 근위축증의 치료에 사용하는 유전자 치료제로 소개되고 있음.
- **[START]⁴⁾** SMN2 복제수 2개인 9개월 미만⁵⁾의 SMA 1형 환자에 대한 단일군(n=15; 저용량군 3명, 치료용량군 12명)⁶⁾, 공개, 1상 임상시험 결과,
 - 13명의 환자에서 총 56건의 중대한 이상사례가 관찰되었으며, 이 중 2건(ALT 및 AST 수치 상승)의 이상사례가 치료와 관련된 4등급 이상사례로 평가되었고 스테로이드제 처치로 호전되었음.
 - 2차 평가지표인 무사건 생존율(Event-Free Survival; EFS)⁷⁾에서 관찰시점 기준 모든 환자들은 최소 20개월 연령까지 무사건 생존(영구적 인공호흡기 없이 생존)함⁸⁾.
- **[STRIVE-US]⁹⁾** SMN2 복제수 2개 이하인 6개월 미만의 SMA 1형 환자에 대한 단일군(n=22), 공개, 3상 임상시험 결과,
 - 공동 1차 평가지표인 18개월 연령 시점 기준 30초간 보조 없이 앉기를 달성한 환자의 비율에서 13명의 환자(59%)가 30초 이상의 보조 없이 앉기를 달성하였으며¹⁰⁾,
 - 공동 1차 평가지표인 14개월 연령 시점 기준 EFS에서 20명의 환자(91%)가 영구적 인공호흡기 없이 생존함.
- **[STRIVE-EU]¹¹⁾** SMN2 복제수 2개 이하인 6개월 미만의 SMA 1형 환자에 대한 단일군(n=33)¹²⁾, 공개, 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 18개월 연령 시점까지 10초간 보조 없이 앉기를 달성한 환자의 비율에서 14명의 환자(44%)가 10초 이상의 보조 없이 앉기를 달성함.
 - 2차 평가지표인 14개월 연령 시점 기준 EFS에서 31명의 환자 (97%)가 영구적 인공호흡기 없이 생존함.

- [SPRINT]¹³⁾ SMN2 복제수 2개 또는 3개인 증상이 발현되지 않은 SMA 환자에 대한 단일군(n=29)¹⁴⁾, 공개, 3상 임상시험에 대한 중간분석 결과,
 - SMN2 복제수 2개인 환자 14명 모두 평균 연령 14.8개월 시점(범위: 8.8-18.8개월)까지 영구적 인공호흡기 없이 생존함.
 - SMN2 복제수 2개인 환자 14명 중 11명의 환자(79%)에서 30초 이상의 보조 없이 앉기를 달성함.
- [START 연장연구]¹⁵⁾ START 임상에 참여한 환자 중 장기추적 연구에 동의한 13명(저용량군 3명, 치료용량군 10명)에 대한 장기추적 관찰 결과,
 - 투여 후 관찰 기간의 중앙값 5.2년(범위: 4.2-6.2년)에서 13명의 환자 모두 생존하였으며, 저용량군 1명의 환자에서만 영구적 호흡기 사용이 발생하였음.
 - 치료용량군 중 2명이 보조받아 서기의 운동기능을 새로이 달성하였으며, 나머지 8명의 환자들은 START 임상에서 달성한 운동기능을 유지하고 있었음¹⁶⁾¹⁷⁾.
- [간접비교]¹⁸⁾ SMA 1형 환자에서 신청품과 nusinersen의 효과를 매칭 조정 간접비교(Matching-adjusted indirect comparison; MAIC)¹⁹⁾를 통해 분석한 결과,
 - 신청품은 EFS에서 nusinersen에 비하여 통계적으로 유의한 개선을 보임(위험비[HR] 0.19, 95% CI 0.07-0.54).
 - 신청품은 전체 생존율(Overall survival; OS)에서 nusinersen에 비하여 수치적으로 우세한 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았음(HR 0.35, 95% CI 0.09-1.32).
 - 신청품은 24개월 연령 시점 기준 보조 없이 앉기를 달성한 환자의 비율에서 nusinersen에 비하여 통계적으로 유의한 개선을 보임(61.3% vs 23.5%, 상대위험도[RR] 2.60, 95% CI 1.05-6.49)²⁰⁾.
- 관련 학회의견에 따르면²¹⁾, 신청품은 SMA 질환의 원인이 되는 SMN1 유전자를 환자에게 직접 주입하여 근원적 치료를 가능케 하는 치료제로, 자기 상보적인 역위 말단부를 가지고 지속적으로 활성화된 프로모터를 포함하도록 설계되어 단회 투여로 빠른 효과 발현과 지속적인 효과를 보인다는 의견임.
 - 중증의 SMA 1형의 경우 생후 6개월 이내에 증상이 발현되어 급속도로 환자가 운동능력을 상실하게 되고 이러한 증상은 비가역적으로 진행되므로, 조기에 발견하여 치료하는 것이 SMA 환자의 치료 예후에 가장 중요하며, 신청품은 별도의 도입용량 투여기간 없이 빠른 효과 발현으로 환자의 운동기능을 최대한 보존할 수 있을 것으로 기대됨.
 - 신청품은 단회 투여 약제로 척추천자 주사를 평생에 걸쳐 4개월마다 투여하는 대체약제(nusinersen)와 비교 시 환자와 보호자의 부담을 크게 완화할 수 있으며, 질병이 급속하게 진행되는 SMA 1형 환자에서 약리기전의 우월성(지속적 SMN 단백질 생성 및 전신분포)과 투여법의 우월성(평생 1회 투여)으로 이점이 있을 것으로 기대됨.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 nusinersen을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1회 소요비용은 실제가²²⁾ 기준 [redacted] 원으로 대체약제 1인당 소요비용 [redacted] 원 대비 고가임²³⁾.
- 신청품은 희귀질환 치료제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고, 위원회에서 정한 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 검토됨.
- 신청품은 위험분담제 대상에 해당하며, 제약사가 제출한 [redacted] [redacted]은 적절한 유형이나 다음 사항의 반영이 필요함²⁴⁾.
 - 신청품은 재정 소요가 크고 환자수 등 불확실성이 있는 고가의 약제로, 1차년도에 만 대체약제에서 교체투여하는 환자가 추가 발생하므로 [redacted] [redacted]을 적용할 필요성이 있음.
 - [redacted] 시 치료효과에 대한 의학적 판단이 필요한 경우는 위원회의 심의를 따르며, 6개월마다 반응평가를 실시하되 [redacted]로 이루어질 수 있음.
 - 신청품의 [redacted] 적용 가격은 제외국 최저가 이하이나, [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] 등을 고려 시 추가적인 가격 인하가 필요함.
 - [redacted] [redacted].
- [redacted]은 국내 환자 성과에 따라 발생 여부가 불확실한 점, 경과규정에 따라 대체약제에서 신청품으로 교체투여 시 발생하는 투약비용 중복 문제 등을 고려하여 [redacted] [redacted]할 필요가 있음.

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted] 억원, 3차년도 약 [redacted] 억원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted] 억원, 3차년도 약 [redacted] 억원이 예상됨.
- ※ [redacted]을 적용하지 않은 재정소요금액으로, 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수,

시장 점유율, [REDACTED] 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 일본, 이탈리아, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2019)
- 2) Neuromuscular Disorders, 2nd Edition(2022)
- 3) European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy(2020)
- 4) Mendell et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722.
- 5) 처음 9명은 9개월 미만, 다음 6명은 6개월 미만의 연령 기준을 적용함(평균 연령: 저용량군 6.3개월, 치료용량군 3.4개월)
- 6) 저용량과 고용량의 2개 코호트군으로 진행됨(코호트1군(n=3): 저용량(6.7×10^{13} vg/kg); 코호트2군(n=12): 치료용량(2.0×10^{14} vg/kg)).
* 치료용량군의 실제 용량은 3상 임상 및 허가 용량(1.1×10^{14} vg/kg)과 동일함(로트 용량 측정 방법 변화)
- 7) Event-free Survival은 사망 또는 영구적 인공호흡기를 사용하기까지의 시간으로 정의되었으며, 영구적 인공호흡기의 사용은 급성, 가역적 질병상태를 제외하고 하루 16시간 이상의 호흡기 사용을 14일간 이상 사용 시로 정의함.
- 8) 미국에서 진행된 SMA 1형 환자의 자연경과에 대한 전향적 코호트 연구(Finkel et al. 2014.)에서 14개월 시점의 EFS는 26%, 20개월 시점의 EFS는 8%로 나타남.
- 9) Day et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Apr;20(4):284-293.
- 10) 미국에서 진행된 SMA 1형 환자의 자연경과에 대한 전향적 코호트 연구(Finkel et al. 2014.)에서 보조 없이 앉기를 달성한 환자는 없었음.
- 11) Mercuri et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10):832-841.
- 12) 시험약을 투여한 33명의 환자 중 1명의 환자가 180일 이후 투여하여 ITT군에서 제외됨.
- 13) Kevin et al. Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with Two/Three Copies of SMN2. Neurology. April 13, 2021; 96 (15 Supplement)
- 14) SMN2 복제수 2개인 환자(14명)와 3개인 환자(15명)로 나뉘어 포스터 발표되었으며, SMN2 복제수 2개인 환자의 결과를 정리함.
- 15) Mendell et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol. 2021 Jul 1;78(7):834-841.
- 16) 13명의 환자 중 7명(저용량군 3명, 치료용량군 4명)에서 nusinersen을 병용 투여하였으며, 새로운 운동기능(보조받아 서기)을 성취한 2명은 nusinersen을 투여하지 않았음.
- 17) 제약사에서는 해당 장기 관찰 연구의 약 [redacted] 업데이트([redacted])된 자료(CSR)를 추가 제출하였으며, [redacted]
[redacted]
- 18) Bischof et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. Curr Med Res Opin. 2021 Oct;37(10):1719-1730.
- 19) START와 STRIVE-US에 등록된 신청품의 개별 환자 자료(Individual patient-level data; IPD)를 대체약제의 SHINE 임상 요약자료(aggregate data)에 MAIC 방법(공변량: CHOP-INTEND

점수, 영양 보조요법 여부)을 통하여 기저특성을 보정 후 효과를 비교함.

- 20) 각 연구별로 지표(달성 기준)이 상이하며, 신청품은 Bayley-III scale에서 정의된 30초 이상 보조 없이 앉기 지표를 사용하였고, nusinersen의 경우 HINE-2 scale에서 정의된 보조 없이 앉기 지표를 사용함.
- 21) 대한소아신경학회(), 대한신경과학회(), 대한신경근육질환학회()
- 22) 신청품 실체가: 적용한 약가로, 제약사에서는 이 일어날 것으로 예상함.
- 23) 치료기간당 소요비용은 신청품 및 대체약제의약품비만 고려되었으며, 신청품은 간 아미노전이효소의 상승을 관리하기 위해 투여 전/후 코르티코스테로이드 치료비용(원) 및 투여 후 간기능 검사 비용(원)이 추가로 발생할 수 있고(), 대체약제의 경우 척추강 내 투여를 위한 요추천자비용(원) 등이 추가로 발생할 수 있음.
- 24) 위험분담제 소위원회()
- 25) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: ■키트, 2차년도: ■키트, 3차년도: ■키트)
- 26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가