

# 1. 졸겐스마주(오나셈노진 아베파르보벡)(한국노바티스(주))

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Onasemnogene abeparvovec $2.0 \times 10^{13}$ vector genome(vg) / mL (5.5ml 또는 8.3ml 두가지 사이즈의 바이알로 구성된 키트)
제형 및 성상	해동 전에는 불투명한 흰색의 고체이며, 해동 후에는 투명 내지 약간 불투명하고, 무색 내지 희미한 흰색의 액으로 무색투명한 플라스틱 바이알에 든 주사제
효능·효과	Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 제1형의 임상적 진단이 있는 경우</li> <li>- Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우</li> </ul>
용법·용량	<p>1) 이 약은 단회 투여한다. 이 약의 투여 후 AAV9 캡시드에 대한 면역 반응이 일어나므로, 이 약을 환자에 재투여해서는 안 된다.</p> <p>2) 이 약은 체중 킬로그램 당 <math>1.1 \times 10^{14}</math>개 벡터 게놈(vg/kg)을 60분에 걸쳐 천천히 정맥 주입한다. 정맥 내 급속 또는 일시 주입으로 투여해서는 안 된다.</p> <p>3) 이 약의 투여 전에 베이스라인 항-AAV9 항체 검사를 실시한다. 항-AAV9 항체 역가가 &gt;1:50으로 보고되는 경우 재검사를 실시할 수 있다.</p> <p>4) 급성 또는 만성적 조절되지 않는 활성 감염을 동반한 환자는 감염이 치료되거나 조절될 때까지 이 약 투여를 연기해야 한다. 이 약 투여 시 감염의 임상 징후나 증상이 있어서는 안 된다.</p> <p>5) 이 약의 투여 전/후의 전신 코르티코스테로이드 치료 일부 환자들이 이 약의 치료 후 간 아미노전이효소의 일시적인 상승을 경험하였다. 발생 가능한 간 아미노전이효소의 상승을 관리하기 위해 모든 환자들은 이 약의 투여 전 및 후에 전신 코르티코스테로이드를 경구로 투여 받아야 한다. 이 약의 투여 하루 전에 경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)으로 전처치하고, 이 약 투</p>

	<p>여 후 프레드니솔론을 30일 동안 1일 1회 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)씩 투여해야 한다.</p> <p>전신 코르티코스테로이드 30일 치료 기간 종료 시, 임상 검사와 ALT (알라닌 아미노전이효소), AST(아스파테이트 아미노전이효소) 및 총 빌리루빈 검사를 통해 간기능을 확인한다.</p> <p>- (후 략) -</p>
<b>의약품 분류</b>	439(기타의 조직세포의 치료 및 진단), 첨단바이오회약품, 전문의약품
<b>품목허가일</b>	2021년 5월 28일

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### ○ 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)<sup>1)2)3)</sup>

- 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)은 척수와 뇌간의 운동 신경세포 손상으로 근육 약화와 위축을 보이는 신경근육계 희귀 유전질환임. SMA는 주로 상염색체 열성으로 유전되며, 5q 염색체 내 SMN1(Survival Motor Neuron 1) 유전자의 돌연변이로 인해 정상적인 SMN 단백질이 생성되지 못함.
- SMN 유전자 돌연변이에 의한 것이 아닌 SMA(non-5q SMA)는 유전적으로 이질적이고, 임상적으로 다양함. 5q SMA와 비교해서 희귀하며, 임상적 증상이 다르게 나타남.

#### ○ 척수성 근위축증의 분류<sup>4)5)6)7)8)</sup>

- 일반적으로 증상발현시기와 중증도는 연관성이 있음.

#### <척수성 근위축증의 유형>

SMA Type	증상발현시기	운동기능	기대 수명
0 형	출생 전	심한 근력 약화	수주 이내 사망
1 형	6개월 이전	심한 근력 약화, 스스로 앉기 불가능	2년 이내 사망
2 형	6 ~ 18개월	스스로 보행 불가능	성인까지 생존
3 형	3a	스스로 보행 가능	보통 기대 수명
	3b		
	3c		
4 형	>18세	가벼운 운동 장애	보통 기대 수명

1) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103-115.

2) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

3) Wang et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology. 2007;22(8):1027-49.

4) Wang et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology. 2007;22(8):1027-49.

5) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

6) Avery's Diseases of the Newborn. 10e. 2018.

7) Kirschner et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Sep;28:38-43.

8) Prior et al. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews® [Internet].

- **SMA 1형:** 베르드니히-호프만(Werdnig and Hoffmann) 병으로도 알려져 있으며, 출생 후 6개월 이전에 증상이 발현됨. 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나고, 머리 가누기가 잘 되지 않으며, 근긴장 저하가 나타남. 스스로 앉거나 구를 수 없으나, 인지능력은 정상이며, 혀 근육의 섬유다발수축, 연하곤란으로 인해 성장장애와 기도흡인의 위험이 있음. SMA 1형은 보통 만 2세 이전에 호흡장애가 나타나며 2년 이내에 사망하나, 최근에는 호흡기 사용으로 인해 기대 수명이 늘어남.
  - **SMA 2형:** 출생 후 6~18개월에 증상이 발현됨. 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나고, 근긴장 저하, 무반사가 나타남. 척추측만증과 함께 늑간근이 약화되어 성장함에 따라 억제성 폐질환이 나타남. 관절구축과 아래 턱뼈의 관절 강직이 나타남. 인지 능력은 정상이며 언어 지능은 평균 이상임. 240명의 SMA 2형 환자를 대상으로 한 연구에서 5세 생존률은 98.5%, 25세 생존률은 68.5%로 나타남. 호흡곤란의 위험 때문에 기대 수명은 짧음.
  - **SMA 3형:** 쿠겔베르그-벨란더(Kugelberg and Welander) 병으로도 알려져 있으며, 18개월 이후에 증상이 발현됨. 3세 이전에 증상이 나타난 환자의 경우 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나며, 휠체어가 필요할 수도 있음. 기대수명은 일반인과 비교하여 현저하게 다르지 않음.
  - **SMA 4형:** 성인이 되어 증상이 발현되며 기대수명은 보통임.
- 일반적으로 증상발현 전 환자에서 SMN2 유전자의 복제수는 증상발현시기와 중증도를 예측하는 가장 중요한 요인임.

**<SMN2 복제수에 따른 SMA type의 상관관계>**

SMN2 복제수	SMA Type		
	1형	2형	3/4형
1	96%	4%	0%
2	79%	16%	5%
3	15%	54%	31%
≥4	1%	11%	88%

○ 척수성 근위축증의 진단9)

- 가족력이 있지 않으면, 임상적 증상이 있으면 진단검사를 수행함. SMA의 진단은 분자진단 검사를 기초로 함. SMN1/SMN2 유전자 검사는 매우 신뢰할 수 있으며, 임상증상이 의심되면 1차적으로 유전자 검사를 시행함. SMA 유전자 검사의 gold standard는 multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA), quantitative polymerase chain reaction (qPCR) 또는 next generation sequencing (NGS)를 이용한 SMN1과 SMN2의 정량검사임.
- SMN1이 0copy인 경우는 SMA로 확진함. SMN1이 1copy면서 임상적 질환이 있으면, 남아있는 1copy에 대한 돌연변이 확인을 위한 염기서열 분석을 함. SMN1이 2copy인 경우 SMA가 아닐 가능성이 높지만, 전형적인 SMA 증상 또는 가족력이 있다면 염기서열분석을 실시함.
- SMN2 copy수 검사는 SMA 진단에 필수적이지는 않지만, SMA의 중증도에 영향을 주는 주요 요인이므로 일상적으로 실시함.

<SMA 진단 알고리즘>

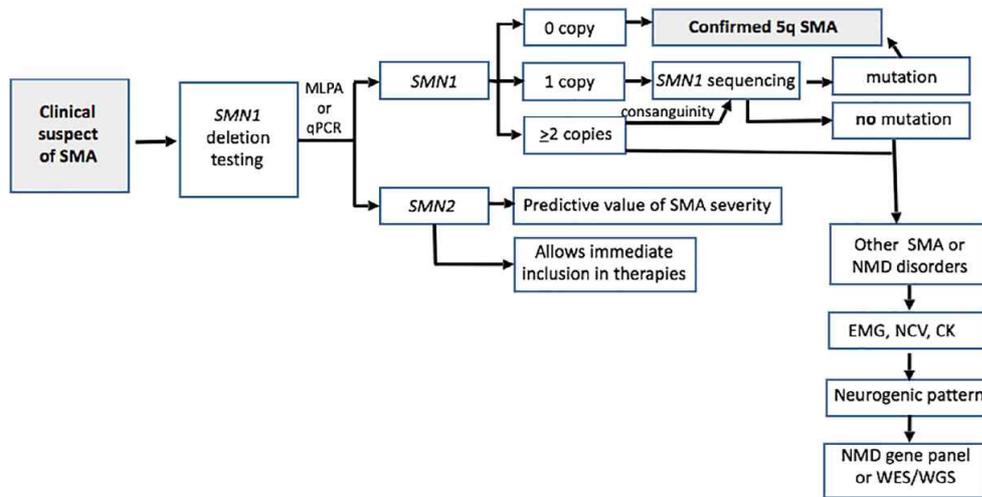
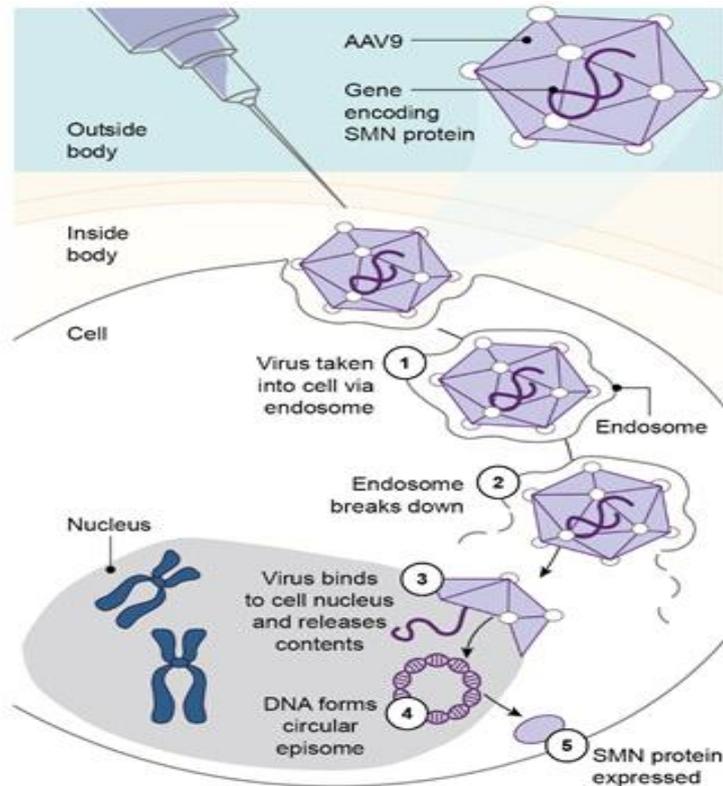


Fig. 1. Diagnostic algorithm for spinal muscular atrophy (SMA: spinal muscular atrophy; SMN1: survival motor neuron 1; SMN2: survival motor neuron 2; NMD: neuromuscular disorders; EMG: electromyography; NCV: nerve conduction velocity; CK: creatine kinase levels; WES: whole exom sequencing; WGS: whole genome sequencing).

9) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103-115.

## (2) 약제 특성

- 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 첨단바이오횰약품으로, SMN1 유전자의 기능성 복제본을 전달하여 치료하는 유전자 대체치료제임.
- 신청품은 SMA의 원인인 SMN1 유전자의 대립유전자 결손 또는 돌연변이를 정상화하기 위해, 세포 내로 SMN1 유전자의 기능성 복제본을 AAV9 벡터로 전달하여 운동 뉴런에서 SMN 단백질을 대체 발현함으로써 운동 뉴런의 생존과 기능을 촉진함<sup>10)11)</sup>.



10) 식약처 허가사항(2021.5.28.)

11) Kotulska et al. Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy. *Front Neurol.* 2021 Oct 13;12:726468.

### (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 척수성 근위축증(SMA)의 치료에 사용하는 유전자 치료제로 소개되고 있음.
  - 교과서<sup>12)</sup><sup>13)</sup>에서 신청품은 SMA에 두 번째로 허가된 치료제로, 단회투여로 정상 SMN1 유전자를 전달하여 지속적으로 SMN 단백질을 생성하도록 하는 유전자 치료제로 소개하고 있음.
  - 임상진료지침<sup>14)</sup>에서는 신청품의 허가가 6개월 미만 환자 대상의 임상시험을 기반으로 하였으나 2세까지 광범위한 적응증으로 허가된 것을 지적하면서, 적절한 투여 대상 선택 등 동 약제 치료에 대한 일반 원칙을 제시하고 있음.

### (4) 임상시험 결과

- [START]<sup>15)</sup> SMN2 복제수 2개인 9개월 미만<sup>16)</sup>의 SMA 1형 환자에 대한 단일군(n=15; 저용량군 3명, 치료용량군 12명)<sup>17)</sup>, 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)<sup>18)</sup>에서 관찰시점 기준 모든 환자들은 최소 20개월 연령까지 무사건 생존(영구적 인공호흡기 없이 생존)함<sup>19)</sup>.
- [STRIVE-US]<sup>20)</sup> SMN2 복제수 2개 이하인 6개월 미만의 SMA 1형 환

12) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2019)

13) Neuromuscular Disorders, 2nd Edition(2022)

14) Kirschner et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Sep;28:38-43.

15) Mendell et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722.

16) 처음 9명은 9개월 미만, 다음 6명은 6개월 미만의 연령 기준을 적용함(평균 연령: 저용량군 6.3개월, 치료용량군 3.4개월)

17) 저용량과 고용량의 2개 코호트군으로 진행됨(코호트1군(n=3): 저용량( $6.7 \times 10^{13}$ vg/kg); 코호트2군(n=12): 치료용량( $2.0 \times 10^{14}$ vg/kg)). \* 치료용량군의 실제 용량은 3상 임상 및 허가 용량( $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg)과 동일함(로트 용량 측정 방법 변화)

18) 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.

19) 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.

20) Day et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with

자에 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 달성하였으며<sup>21)</sup>,
- 공동 1차 평가지표인 14개월 연령 시점 기준 EFS에서 20명의 환자(91%)가 영구적 인공호흡기 없이 생존함.

○ [STRIVE-EU]<sup>22)</sup> SMN2 복제수 2개 이하인 6개월 미만의 SMA 1형 환자에 대한 단일군(n=33)<sup>23)</sup>, 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]<sup>24)</sup> SMN2 복제수 2개 또는 3개인 증상이 발현되지 않은 SMA 환자에 대한 단일군(n=29)<sup>25)</sup>, 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]<sup>26)</sup> 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,

---

two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Apr;20(4):284-293.

21) 미국에서 진행된 SMA 1형 환자의 자연경과에 대한 전향적 코호트 연구(Finkel et al. 2014.)에서 보조 없이 앉기를 달성한 환자는 없었음.

22) 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.

23) 시험약을 투여한 33명의 환자 중 1명의 환자가 180일 이후 투여하여 ITT군에서 제외됨.

24) Kevin et al. Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with Two/Three Copies of SMN2. Neurology. April 13, 2021; 96 (15 Supplement)

25) SMN2 복제수 2개인 환자(14명)와 3개인 환자(15명)로 나뉘어 포스터 발표되었으며, SMN2 복제수 2개인 환자의 결과를 정리함.

26) 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.

나머지 8명의 환자들은 START 임상에서 달성한 운동기능을 유지하고 있었음<sup>27)28)</sup>.

○ [간접비교]<sup>29)</sup> SMA 1형 환자에서 신청품과 nusinersen의 효과를 매칭 조정 간접 비교(Matching-adjusted indirect comparison; MAIC)<sup>30)</sup>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)<sup>31)</sup>.

## (5) 학회의견<sup>32)</sup>

○ 관련 학회의견에 따르면, 신청품은 SMA 질환의 원인이 되는 SMN1 유전자를 환자에게 직접 주입하여 근원적 치료를 가능케 하는 치료제로, 자기상보적인 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 운동 능력을 상실하게 되고 이러한 증상은 비가역적으로 진행되므로, 조기에 발견하여 치료하는 것이 SMA 환자의 치료 예후에 가장 중요하며, 신청품은 별도의 도입용량 투여기간 없이 빠른 효과 발현으로

27) 13명의 환자 중 7명(저용량군 3명, 치료용량군 4명)에서 nusinersen을 병용 투여하였으며, 새로운 운동기능(보조받아 서기)을 성취한 2명은 nusinersen을 투여하지 않았음.

28) 제약사에서는 해당 장기 관찰 연구의 약 [redacted] 업데이트([redacted])된 자료(CSR)를 추가 제출하였으며, [redacted]

29) 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.

30) 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.

31) 각 연구별로 지표(달성 기준)가 상이하며, 신청품은 Bayley-III scale에서 정의된 30초 이상 보조 없이 앉기 지표를 사용하였고, nusinersen의 경우 HINE-2 scale에서 정의된 보조 없이 앉기 앉기 지표를 사용함.

32) 대한소아신경학회([redacted]), 대한신경과학회([redacted]), 대한신경근육질환학회([redacted])

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.

## (6) 진료상 필수 여부

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

## (7) 급여기준 검토결과

### □ 약제급여기준 소위원회(일자: 2021년 11월 26일, 2022년 1월 28일)

- 신청품은 단회투여 고가 약제로 대체약제와 동일하게 사전 신청하여 승인받은 경우에 인정기로 함.
- 신청품의 소요비용이 매우 고가이고 장기 효과의 불확실성을 고려할 때 환자 단위 성과기반 위험분담 적용의 필요성이 있다고 논의되었으며, 이를 위하여 반응평가, 투여 실패의 정의 등에 대한 기준을 설정함.
- 만 12개월 이전에 nusinersen 투여를 시작하였던 환아에게는 경과조치로서 동 약제로의 교체투여를 한시적으로 허용하기로 함.

### ○ 급여기준(안)

구 분	세부인정기준 및 방법(안)
[439] Onasemnogene abeparvovec 주사제 (품명:	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 SMN1(Survival motor neuron 1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증 환자 중 다음 조건을 모두 만족하는 경우

구 분	세부인정기준 및 방법(안)
<p>졸겐스마주)</p>	<p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) 5q SMN1 유전자의 결손 또는 변이의 유전자적 진단  2) SMA 1형의 임상적인 진단이 있거나, 증상 발현 전이라도 SMN2 유전자의 복제수가 2개 이하  3) 투여시점 기준 생후 9개월 미만의 환아  다만, 생후 9개월 이상에서 생후 12개월까지 환아에서는 환자상태 등을 고려하여 이득이 있을 것으로 판단되는 경우에 인정함.</p> <p>나. 제외기준  다음의 조건 중 어느 하나라도 해당하는 경우 투여시작 대상에서 제외함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) 영구적 인공호흡기<sup>주1</sup> 사용이 필요하거나 기관절개술(tracheostomy)을 받은 경우  2) 심각한 근육 쇠약, 완전한 사지마비 등 중증으로 질병이 진행된 경우  3) 항-AAV9 항체 역가가 1:50 초과인 경우  4) 급성 또는 만성인 조절되지 않는 활성 감염을 동반한 경우</p> <p>주1) 급성, 가역적 질병상태를 제외하고 인공호흡기를 하루 16시간 이상, 연속 14일 이상 사용 시</p> <p>다. 평가방법</p> <p>1) 동 약제 투여 전과 투여 후 매 6개월마다 5년까지 임상평가(발달단계, 운동기능, 호흡기능 등)를 실시하여야 하고 임상평가에 대한 진료기록부 등 객관적인 자료를 반드시 제출하여야 함. (의학적으로 필요한 경우 사전승인 위원회에서 반응평가 비디오 기록 등의 추가 자료를 요청할 수 있음.)  2) 운동기능은 CHOP-INTEND(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorder)를 사용하여 총점으로 평가하여 제출함. 다만, 환자의 상태, 연령 등을 고려하여 HFMSE(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)로 전환이 필요한 경우 전환시점 이후로는 두 가지 운동기능 평가결과를 모두 제출토록 함.  3) 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 약제 투여 실패로 정의함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가) 영구적 호흡기 사용<sup>주1</sup> 또는 사망  나) 동 약제 투여에도 CHOP-INTEND 점수가 약제 투여 전 기저치 대비 4점 이상 개선<sup>주2</sup>되지 않은 경우  다) 나)항의 개선이 이루어졌다 하더라도, 이후 지속적인 반응평가에서 2회 연속하여 CHOP-INTEND 4점 이상 또는 HFMSE 3점 이상 감소된 경우(직전 평가시점의 운동기능 평가와 비교)</p>

구 분	세부인정기준 및 방법(안)
	<p>주2) 임상적으로 의미 있는 개선(Minimal Clinically Importance Difference)을 의미함. (CHOP-INTEND 4점 이상, HFMSE 3점 이상)</p> <p>라. 교체투여 동 약제 투여 후 다른 척수성 근위축증 치료제 투여 시 급여 인정하지 않음.</p> <p>마. 동 약제는 단회 투여하는 유전자 대체 치료제로 평생 1회에 한하여 요양급여 인정여부에 대하여 사전 신청하여 승인 받은 경우에 인정함. 단, 사전신청서 제출 후 즉시 투여 하는 경우는 추후 승인 시 소급하여 인정함.</p> <p>바. 동 약제 투여 전 해당 요양기관은 보호자로부터 주기적인 반응평가 등 장기 추적조사에 대한 이행 동의서를 받아 사전 신청 시 반드시 제출하여야 함.</p> <p>2. 이 약은 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 관련분야 전문의에 의해서만 투여하여야 함.</p> <p>3. 줄겐스마주의 사전승인 등을 위한 방법·절차 및 위원회 구성 등에 대한 세부사항은 건강보험심사평가원장이 정하고, 동 약제의 고시 적용에 있어 의학적 판단이 필요한 사항은 건강보험심사평가원장이 정하는 위원회 결정에 따름.</p>

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가중 4개국(미국, 일본, 이탈리아, 영국)의 약가집에 수재되어 있음<sup>33)</sup>.
- 제외국 평가 결과
  - 신청품은 NICE<sup>34)</sup>에서 Commercial Arrangement 적용, SMC<sup>35)</sup>에서 Patient Access Scheme(PAS) 적용, CADTH<sup>36)</sup>에서 가격 인하 조건, PBAC<sup>37)</sup>에서 성과기반 위험분담계약 조건으로 권고됨.

33) 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준」에서 명시하고 있는 외국약가 참조 자료원에 약가가 공개된 국가는 4개국(미국, 영국, 일본, 이탈리아)이며, 제약사는 독일 약가 관련 기타 자료원(Lauer-tax)을 근거로 산출한 약가( )를 추가적으로 제시함.

34) National Institute for Health and Care Excellence

35) Scottish Medicines Consortium

36) The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

37) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee