

2022년 승인 신약 기대주 TOP 10 (2)

2022. 07.

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원

Overview

본 보고서는 Evaluate Vantage가 올해 3월 발표한 2022년 10대 신약 기대주 명단에 포함된 치료제 및 치료제 후보들을 소개하고 최신 현황을 조사하여 1편과 2편으로 나누어 알아본다. 목록은 2026년 기준 예상 매출액이 높은 순위로 정리하였으며 제품명, 제약사, 모델리티와 FDA 및 EMA 승인 현황을 표기하였다.

6위에 오른 최초의 폐쇄성 비후성 심근병증 치료제 Camzyos (Bristol Myers Squibb)는 지난 4월에 FDA의 승인을 받아 블록버스터 의약품이 될 가능성이 높을 것으로 예상되지만, 나머지 7위에서 10위 기대주들은 현재 다양한 문제로 난항을 겪고 있다. 건선 치료제 후보 Deucravacitinib(Bristol Myers Squibb)는 작년 12월 FDA가 시행한 JAK 저해제에 대한 안전성 주의 조치에 영향을 받을 가능성이 있어 승인여부가 불투명한 상태이며, 다발성 경화증 치료제 후보 Ublituximab(TG Therapeutics)는 추가자료 심사를 위해 FDA 승인 일정이 12월 말로 연기되었다. 6개월마다 투여되는 유일한 HIV 치료제 후보로 관심을 모았던 Lenacapavir(Gilead)은 유리 바이알의 문제로 최종 보완요구서를 받아 올해 안에 FDA 승인은 힘들 것으로 보인다. 첫 전립선암 방사성 리간드 치료제 Pluvicto(Novartis)는 지난 3월 FDA 승인을 받았지만, 생산과정의 문제로 생산이 중지된 상태이다.

[표 1. 2022년 승인 신약 TOP 10]

순위	성분명	제품명	제약사	적응증	모델리티	2026년 예상매출(USD)	FDA/EMA 승인 결과
1	Tirzepatide	Mounjaro	Eli Lilly	성인 제 2형 당뇨 치료제	GLP-1/GIP 2중 작용제	5.4 billion	FDA 승인(22.5.13.) EMA 예정(22년 중순)
2	Vutrisiran	Amvuttra*	Anylam	아밀로이드 트랜스티레틴 아밀로이드증	RNAi 치료제	1.8 billion	FDA 승인(22.6.13.)* EMA 예정(22년 4분기)
3	Faricimab-svoa	Vabysmo	Roche	신생혈관성 또는 습식 노인성 황반변성(nAMD/wAMD) 및 당뇨병성 황반부종(DME)	VEGF-A x ANG 2 이중항체	1.8 billion	FDA 승인(22.1.28.) EMA 예정
4	Cita-cel	Carvykti	J&J/Legend Biotech	다발성 골수종	BCMA CAR-T	1.7 billion	FDA 승인(22.2.28.) EMA 승인 권고(22.3.25)
5	Adagrasib	-	Mirati Therapeutics	비소세포폐암	KRAS G12C 저해제	1.7 billion	FDA 예정(22년 하반기)
6	Mavacamten	Camzyos	Bristol Myers Squibb	폐쇄성 비후성심근병증	미오신 저해제	1.7 billion	FDA 승인(22.4.28.) EMA 예정(22년 하반기)
7	Deucravacitinib	-	Bristol Myers Squibb	건선, 자가면역질환	Tyk2 저해제	1.7 billion	FDA 예정(22.09.10.)
8	Ublituximab	-	TG Therapeutics	다발성 경화증	CD20 항체	1.6 billion	FDA 예정 (22.12.28.)
9	Lenacapavir	-	Gilead	장기지속형 HIV-1	캡시드 저해제	877 million	FDA 거절 (22.2.28.) EMA 예정(22년 하반기)
10	Lu-PSMA-617	Pluvicto	Novartis	PSMA 양성 전이성 거세저항성전립선암(mCRPC)	Lu라벨 방사성 리간드 치료제 (RLT)	851 million	FDA 승인 (22.3.23.) EMA 예정(22년 하반기)

*22년 6월 13일 FDA 승인되어 승인 결과 및 제품명 추가 표기함.

(Source: Evaluate Vantage, The biggest launches of 2022: a reboot)

6. Camzyos (Bristol Myers Squibb)

Bristol Myers Squibb(BMS)의 Camzyos는 올해 4월 폐쇄성 비후성 심근증(HCM) 환자를 위한 최초의 의약품으로 FDA 승인을 받았다. Camzyos는 BMS가 2020년 131억 달러에 인수한 MyoKardia의 핵심 연구 프로그램으로 HCM의 기능적 치료와 증상개선을 위해 심장 미오신을 타겟하여 저해하는 경구용 약물이다. 과도한 심장수축, 좌심실 비대 등을 유발하는 미오신-액틴 활성의 교차결합 형성을 억제해 심장 근육 수축성 및 좌심실 비대증을 감소시키는 기전을 가지고 있다. 기존 HCM 환자들에게 사용되어 온 beta-blocker나 항부정맥 치료제의 경우 증상을 완화시킬 뿐이었으나 Camzyos는 HCM의 근원적인 병태생리를 해결하는 최초의 치료제로서 BMS의 주요 심질환 치료제일뿐만 아니라 향후 블록버스터 신약 등극 가능성이 높을 것으로 추정된다. FDA는 당초 올해 1월까지 Camzyos의 승인 여부를 결정할 예정이었으나 위험 평가 및 완화 전략(Risk Evaluation Mitigation Strategy)과 관련된 정보의 충분한 검토를 이유로 기한을 3개월 연장하여 4월에 승인 하였다.

FDA의 승인은 심부전심각도 2/3등급에 해당하는 HCM 환자들을 대상으로 한 임상 3상 결과를 기반으로 하였다. 이 임상시험에서 Camzyos 투여군의 37%(45/123명)가 1차 평가지표인 혼합정맥산소분압(pVO₂) 1.mL/kg/min 이상 개선 및 NYHA class 개선 달성 또는 NYHA class 악화 없이 pVO₂ 3.0mL/kg/min 개선을 달성하였다. 위약군의 1차 평가지표 달성 비율은 17%(22/128명)였다. 또한 Camzyos는 2차 평가지표인 운동 후 좌심실유출관 변화, pVO₂ 변화, NYHA 점수 개선된 환자 비율 등에서도 모두 유의미한 개선을 보였다. 다만 Camzyos의 처방 정보에는 좌심실 박출률(LVEF)를 감소시키고, 수축기 기능장애로 인한 심부전을 유발할 위험에 따른 심부전 위험경고(Boxed WARNING)가 포함된다.

후발주자의 추격은 매섭다. 특히 Camzyos의 대표적인 경쟁 약물인 Cytokinetics사의 aficamten은 2022년 5월 HCM 환자를 대상의 임상 2상의 6개월 장기 추적결과에서 여전히 긍정적인 증상의 개선과 안전성을 보고하였다. 작년 12월에 FDA의 혁신신약 지정(Breakthrough Therapy designation)을 받은 이 약물은 올 하반기에 추가적인 장기 데이터를 공유할 예정이며 임상 3상을 준비중이라고 발표하였다. 다만 aficamten이 아직 임상 단계에 머물러 있어 당분간은 Camzyos가 시장에서 독점적인 지위를 차지할 것으로 전망된다. BMS는 올해 말 비폐쇄성 비후성 심근병증을 적응증으로 한 임상 3상 연구를 시작할 계획이다.

7. Deucravacitinib (Bristol Myers Squibb)

BMS는 본인들이 Amgen에 매각한 Otezla에 대항하기 위해 개발한 건선 치료제 Deucravacitinib의 결과를 기다리고 있다. 지난 2019년 BMS가 Celgene를 인수 당시 미국 연방거래위원회(FTC)가 건선 치료제 독점행위에 대한 문제를 지적하며 인수합병을 지연시키자 BMS는 당시 연구하던 Orencia를 보유하는 것으로 결정하고 Celgene의 Otezla를 Amgen에 134억 달러를 받고 매각하였다. 하지만 Orencia는 정맥주사 또는 피하주사 방식의 약물로서 경구용인 Otezla보다 복용 편의성이 떨어진다는 단점이 부각되었고 BMS는 결국 경구용 건선 치료제인 Deucravacitinib 개발을 진행하였다. Deucravacitinib는 자가면역 질환 치료제로 개발 중인 JAK(Janus kinase) 계열의 첫 TYK2 저해제로 TYK2의 조절 도메인에 결합하여 자가면역 질환의 원인이 되는 IL-23과 IL-12, Interferon 1형의 신호전달을 저해한다. Deucravacitinib는 중등에서 중증 건선 환자를 대상으로 2개의 임상 3상에서 위약뿐만 아니라 Otezla보다 우월한 효능과 안전성을 보여주었다. 현재 이러한 결과를 바탕으로 FDA 승인을 신청한 상태이며 FDA는 9월 10일까지 해당 적응증에 대한 판정을 내릴 예정이다.

반면 주사제는 또 다른 상황이다. 건선 부위 중증도 지수로 측정했을 때, 최소 75%의 피부 증상 완화를 달성한 환자의 비율이 Deucravacitinib는 Novartis의 Cosentyx, Eli Lilly의 Taltz, AbbVie의 Skyrizi와 같은 최신 주사제보다 더 낮은 증상 완화 비율을 보였다. 또한 작년 12월 FDA가 JAK 저해제가 심장질환 및 종양 등의 부작용 발생의 위험이 있다고 인정하며 JAK 저해제의 사용을 제한함에 따라 FDA의 안정성 주의 조치가 JAK 계열인 TYK2를 타겟으로 하는 Deucravacitinib에도 미칠 가능성이 있다. 하지만 BMS 측은 Deucravacitinib이 다른 JAK 약물과는 다른 메커니즘을 가진 최초의 약물이라는 점을 강조하며 Deucravacitinib은 임상 시험에서 낮은 혈소판 수, 비정상적인 콜레스테롤 수치 또는 간 기능 장애와 같은 JAK 저해제와 관련된 부작용을 나타내지 않았다고 말했습니다. 그럼에도 불구하고 Deucravacitinib의 안전성을 증명하기 위해서는 장기간의 데이터가 필요할 수도 있는 상황이며 그 때까지 Deucravacitinib는 Otezla에 불응하는 환자들에게만 사용될 가능성이 높아 보인다. 건선 외에도 Deucravacitinib는 궤양성 대장염을 적응증으로 하는 임상 2상이 진행 중이었지만 최근 1차, 2차 평가지표를 달성하지 못했다. 하지만 BMS는 더 고용량의 Deucravacitinib을 사용하여 계속 임상 2상을 진행 중이다. Deucravacitinib는 건선성 관절염을 대상으로 한 2개의 임상 3상도 진행하고 있으며 초기 데이터는 2024년에 나올 것으로 예상된다.

8. Ublituximab (TG Therapeutics)

TG Therapeutics가 Roche와 Novartis가 점유하고 있던 다발성 경화증 시장에 도전장을 던졌다. TG Therapeutics는 CD20 항체 의약품후보물질Ublituximab을 재발성 다발성 경화증을 적응증으로 FDA에 승인신청을 한 상태이다. Ublituximab는 B세포 수를 감소시켜 과도한 면역반응을 억제하는 방식으로 자가면역반응을 저해하는 작용기전을 가진 의약품으로, 피리미딘의 합성을 막아 면역세포의 양을 저하시켜 면역반응을 억제하는 기전을 가진 Sanofi의 Aubagio와 직접비교한 임상 3상에서 더 우수한 효능을 보였다. 이 임상에서 Ublituximab은 Aubagio보다 연간 질병재발률(ARR)을 49~60% 더 감소시키며 1차 종결점을 충족하였으며, 새로운 뇌 병변 감소 및 장애 축적 지연 측면에서도 더 우수한 결과를 보였다.

비슷한 작용기전을 가진 경쟁 CD20 항체 의약품은 Roche의 Ocrevus, 그리고 Novartis의 Kesimpta가 있다. 이 두 의약품은 이미 각각 2017년과 2020년에 FDA의 승인을 받았다. 특히 Ocrevus는 현재 다발성 경화증에서 제일 높은 시장점유율을 보이는 블록버스터 의약품으로 2021년 매출은 약 56억달러였다. 그럼에도 Ublituximab는 환자의 편의성에서 경쟁력을 가질 것으로 보인다. Ocrevus는 첫 투약 후 6개월에 한번 2시간 투여가 필요한 반면 Ublituximab은 그 절반의 시간인 1시간동안 정맥주사로 투여한다.

기존에 9월 말로 예정되었던 Ublituximab의 FDA 승인 일정은 12월 말로 연기되었다. TG Therapeutics는 심사기간이 연장된 이유를 구체적으로 밝히지는 않았으나 FDA가 주요 수정 사항으로 요청한 추가자료의 검토를 위함이라고 발표했다. 회사는 앞서 승인된 Ocrevus와 Kesimpta 또한 승인 전 FDA의 검토 연장을 거쳤었고 Ublituximab의 사업화 계획이 내년 초로 예정되어 있어 큰 타격은 없다는 입장이다.

한편, 올해 말 예정인 Ublituximab의 FDA 승인여부는 TG Therapeutics의 사업 방향에 큰 영향을 미칠 것으로 보인다. 지난 4월 TG Therapeutics는 림프구성백혈병(CLL) 환자를 대상으로 PI3K δ /CK1 ϵ 저해제 Ukoniq과 Ublituximab의 병용투여 중이던 임상 3상에서 사망률이 증가한 경향을 확인 후 Ukoniq의 판매를 중단하며 추가 적응증에 대한 허가 신청을 자진철회하였다. 당시 TG Therapeutics는 자가면역 파이프라인에 더 집중하겠다고 밝혔는데 만약 Ublituximab이 승인을 받지 못할 경우 TG Therapeutics는 새로운 핵심 물질을 찾아야하는 상황이다.

9. Lenacapavir (Gilead)

Gilead는 오랫동안 HIV(Human Immunodeficiency Virus) 치료제 시장에서 독보적인 위치를 차지해왔다. Gilead는 HIV 치료제 시장 점유율 1위로 2021년 86억 달러의 매출을 기록한 Biktarvy를 포함, 작년에만 160억 달러 이상의 글로벌 매출을 달성했다. 이러한 선도적인 위치에도 불구하고 Gilead는 지속적으로 혁신적인 HIV 치료제들을 개발하고 있는데, Lenacapavir는 Gilead가 생각하는 가장 가치 있는 자산 중 하나이며 FDA로부터 혁신신약 지정(Breakthrough Therapy Designation)을 받은 치료제 후보이다. Lenacapavir는 6개월에 한번 투여하는 장기지속형 HIV-1 캡시드(capsid) 저해제로 HIV 바이러스의 유전 물질을 보호하는 캡시드 단백질의 활동을 방해함으로써 바이러스 복제를 저해하는 효과가 있다. 다제내성(multidrug-resistant, MDR) HIV 환자들을 대상으로 진행한 임상 2/3상을 진행한 결과, Lenacapavir를 다른 항-레트로바이러스 치료제들과 병용했을 때 전체 환자의 80%는 체내 바이러스 양이 '연구실에서 감지가 불가능 수준(undetectable by laboratory testing)'까지 줄어든 것으로 나타났다.

Gilead는 지난해 6월 FDA에 신청서를 제출하였지만 올해 안에 FDA의 승인은 힘들 것으로 보인다. Lenacapavir는 경구형과 주사제형이 각각 개발되는데, FDA는 지난해 12월 borosilicate 유리 바이알(vial)에 포장되는 주사제형 Lenacapavir에 대하여 이 바이알이 Lenacapavir에 노출될 경우 해당 혼합물에 미세 유리입자가 형성될 위험이 높다고 판단하여 주사제형 Lenacapavir를 사용한 Gilead의 HIV 임상 10건에 대해 일제히 임상중단 명령을 내렸다. 그리고 지난 3월에는 동일한 문제에 대하여 현 상태에서는 중대 결격사유가 있어 허가할 수 없음을 뜻하는 최종 보완요구서(Complete Response Letter, CRL)을 발송했다.

비록 일정이 지연되었으나 FDA 승인을 위한 Gilead의 노력은 계속 이어지고 있다. 지난 5월, FDA는 Gilead가 새로 제출한 aluminosilicate glass로 만든 대체 바이알과 Lenacapavir 주사의 보관 및 호환성에 대한 종합 계획과 데이터를 검토한 후 Lenacapavir의 임상중단 명령을 해제하였다. 이에 주사제형 Lenacapavir를 평가하는 모든 임상 연구 활동들이 재개될 여정이며, Gilead 측은 실무진들과 협력하여 최대한 빠르게 Lenacapavir의 임상 프로그램을 완전히 재개할 것이라고 밝혔다. 나아가, FDA로부터 수령한 최종 보완요구서에 대한 보완자료를 지난 6월 말 제출하고 심사 재개를 신청하였다.

글로벌 투자은행인 RBC Capital Markets의 분석가들은 궁극적으로 Lenacapavir가 FDA 승인을 받을 수 있을 것으로 예상하며 Lenacapavir가 다양한 병용요법에 활용되며 Gilead의 HIV 치료제 파이프라인의 근간이 되어 연간 최고 매출이 40억 달러를 넘을 것이라 추정한다.

10. Pluvicto (Novartis)

Pluvicto는 전립선암에서 주로 발현하는 PSMA(Prostate-specific Membrane Antigen)을 타겟으로 하는 첫 방사성의약품으로 2021년 3월 PSMA 양성 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 치료제로 FDA 승인을 받았다. Pluvicto는 Novartis가 지난 2018년 Endocyte를 21억 달러에 인수하며 확보한 핵심 자산으로 Novartis가 FDA에서 승인을 받은 두번째 항암 방사성의약품이다. 방사성의약품은 세포, 유전자 치료제 및 RNA의약품과 함께 Novartis의 핵심 첨단 기술 플랫폼들 중 하나로 Novartis는 2017년 Advanced Accelerator Applications 인수 이후 꾸준히 방사성의약품에 관심을 가져왔다. Pluvicto는 치료용 방사성동위원소 (Radio-isotope)인 Lutetium-177와 특정 세포를 표적할 수 있는 리간드가 결합된 의약품으로 리간드가 종양세포에서 발현되는 항원과 결합하면 Lutetium이 작용해 암세포를 사멸시킨다.

이번 승인은 호르몬요법 및 화학요법으로 치료받은 적 있는 PMCA 양성 mCRPC 환자를 대상으로 진행한 임상 3상 결과를 기반으로 하였다. 이 임상에서 Pluvicto는 표준치료법 대비 전체생존기간(OS) 및 방사선학적 무진행 생존기간(rPFS)에서 우수한 치료 효과를 보였다. Pluvicto 투여군의 OS 중앙값은 15.3개월로 표준치료법의 OS 중앙값(11.3개월) 대비 38% 개선효과를 보였으며, rPFS 중앙값 또한 Pluvicto 투여군은 8.7개월로 나타나 표준치료법(3.4개월)에 비해 2.5배 높은 수치를 보고하였다.

Pluvicto는 고지혈증 치료제 Leqvio와 함께 향후 몇 년간 Novartis 포트폴리오의 핵심 자산으로써 현금 창출 역할을 할 것이라 기대되지만, 시간이 좀 걸릴 것으로 보인다. 방사성의약품의 경우 저분자나 바이오 의약품보다 제조하기가 더 복잡한 것으로 알려져 있으며 Pluvicto도 대규모 생산 문제로 어려움을 겪고 있다. Pluvicto는 FDA 허가를 받은지 6주만인 지난 5월부터 생산과정에서 잠재적인 품질 이슈가 확인되어 생산을 일시 중단하였다. 더불어, Pluvicto의 적응증 확대를 위해 진행 중이던 다수의 글로벌 임상들의 환자 스크리닝 및 등록도 일시 중단되었다. 이는 PI화학요법 없이 호르몬요법 치료만을 받은 mCRPC 환자를 대상으로 한 임상 3상과, 호르몬에 민감한 질환을 대상으로 한 임상들로 이 임상들이 재개하여 성공할 경우 Pluvicto의 잠재적 환자군은 현재보다 3~4배 더 늘어날 것으로 예상된다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원 (seokwak@kddf.org)

<Reference>

The biggest launches of 2022: a reboot, *Evaluate Vantage*

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/insights/nme-approvals/biggest-launches-2022-reboot>

Top 10 most anticipated drug launches of 2022, *FiercePharma*

<https://www.fiercepharma.com/special-report/10-most-anticipated-drug-launches-2022>

Gilead, having resolved manufacturing issues, forges ahead with HIV drug, *Biopharma Dive*

<https://www.biopharmadive.com/news/gilead-clinical-hold-lift-fda-lenacapavir-hiv/623902/>