

2023년 미국 특허 만료 예정 상위 10개 의약품

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

Overview

블록버스터급 약물을 보유한 빅파마들은 안정적인 캐시카우를 잃지 않기 위해 1)물질특허와 같은 핵심 특허의 만료 전 용도/제법/결정형 등 파생 특허를 추가로 출원 및 등록해 존속기간을 연장하는 에버그리닝(Evergreening) 전략, 2)한 제품을 대상으로 가능한 많은 종류의 특허권을 확보해 시장 경쟁자들의 침입을 방지하는 특허덤불(IP thickets) 전략을 활용해 시장 독점 기간을 연장해왔다. 그럼에도 불구하고 휴미라를 비롯한 연 10 조원 이상의 매출을 내는 블록버스터급 의약품들의 특허 마저도 순차적으로 만료되기 시작했다. 올해 특허 만료로 인해 발생하게 될 바이오시밀러 신규 시장 규모는 약 300 억 달러 이상으로 추산되며 이는 바이오시밀러 시장이 본격적으로 시작된 이래 가장 큰 규모일 것으로 예상된다. FiercePharma 는 특별보고서를 통해 2023 년 미국 특허 만료가 예정된 상위 10 개의 의약품에 대해 소개했다. 본 편에서는 해당 보고서에 언급된 10 개 의약품과 바이오시밀러 현황에 대해 알아보고자 한다.

[표 1. The top 10 drugs losing US exclusivity in 2023]

(2023.3 기준)

연번	Drug	Company	성분명	기전 및 모달리티	질환	2022 US Sales	Biosimilar Entry
1	Humira	AbbVie	Adalimumab	α TNF- α mAb	자가면역	\$18.62 billion	2023.01
2	Stelara	J&J	Ustekinumab	α IL-12/ α IL-23 mAb	자가면역	\$6.39 billion	2023.하반기
3	Vyvanse	Takeda	Lisdexamfetamine	Dopamine transporter	신경질환	\$2.53 billion	2023.08

4	Aubagio	Sanofi	Teriflunomide	DHODH inhibitor	자가면역	\$1.5 billion	2023.03
5	Actemra	Roche	Tocilizumab	α IL-6 mAb	자가면역	\$1.2 billion	2023.하반기
6	Xyrem	Jazz pharmaceuticals	Sodium oxybate	GABA B receptor agonist	신경질환	\$1.02 billion	2023.01
7	Symbicort	AstraZeneca	Budesonide-Formoterol	ADRB2-Corticoid receptor	염증·폐질환	\$973 million	2023.07
8	Lexiscan	Astellas Gilead Sciences	Regadenoson	ADORA2A agonist	심혈관 진단	\$720 million	2023 연중
9	Gattex	Takeda	Teduglutide	GLP-2R agonist	위장질환	\$540 million	2023.03
10	Trokendi XR	Supernus Pharmaceuticals	Topiramate	GABA A receptor agonist	신경질환	\$261 million	2023.01

(Source: FiercePharma)

1. Humira(애브비, Adalimumab, α TNF- α mAb/자가면역)

애브비의 휴미라는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선, 화농성 한선염, 포도막염 등 광범위한 적응증 영역을 확보하고 있는 자가면역 치료제다. IgG1 단일클론항체이자 P-55, P-75 세포 수용체에 결합하는 anti-TNF- α 항체로 종양괴사인자가 수용체들과 상호작용하지 못하도록 차단하는 기전을 갖고 있다. 휴미라 특허 만료에 가장 먼저 대응한 곳은 암젠이다. 암젠은 2017년 9월 애브비에 남은 특허에 대한 로열티를 지불하는 조건으로 합의를 체결한 덕분에 1월 특허 만료 시기에 맞춰 암젠비타(Amgevita)를 출시할 수 있었다. 암젠비타는 약국에서 의사의 허가 없이 오리지널의 적응증에 곧바로 교차처방이 가능한 인터체인저블 바이오시밀러이며, 또다른 휴미라의 인터체인저블 바이오시밀러로 베링거인겔하임의 실테조(Cyltezo)가 7월에 출시될 예정이다. 국내 기업들도 휴미라의 바이오시밀러를 준비하고 있는데, 삼성바이오에피스가 고농도 제품인 하드리마(Hadlima)를 7월에 출시할 예정이며 셀트리온 또한 같은 시기에 유폴라이마(Yuflyma)를 출시하기 위해 FDA 승인을 기다리고 있다.

2. Stelara(존슨앤드존슨, Ustekinumab, IL-12/IL-23 mAb/자가면역)

존슨앤드존슨의 스텔라라는 판상형 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 등을 적응증으로 하는 자가면역질환 치료제다. 염증성 사이토카인인 IL-12와 IL-23을 동시에 차단하는 IgG1K 단일클론항체로 최초 1회의 유도요법 시에만 정맥주사로 투여되고, 이후 8주 혹은

12주 간격으로 피하주사로 투여되기 때문에 기존 크론병 치료제로 사용되던 TNF- α 억제제인 램시마(안센, Infliximab)이나 휴미라보다 편의성 측면에서 선호된다. 스텔라라는 9월에 특허 만료 예정인데 아직 FDA 승인을 받은 바이오시밀러 제품은 없다. 스텔라라의 바이오시밀러로는 바이오콘에서 Bmab1200을, 알보텍에서 AVT04를, 암젠에서 ABP-654를 준비 중이다. 국내 기업은 셀트리온이 CT-P43을, 삼성바이오에피스에서 SB17을, 동아ST에서 DMB3115를 준비하고 있다. 바이오시밀러 후보들 중 임상 3상을 가장 먼저 종료한 것은 셀트리온이지만 알보텍이 먼저 FDA BLA신청을 완료해 하반기 중으로 FDA의 공식 리뷰를 받아볼 것으로 예상하고 있다.

3. Vyvance(다케다, Lisdexamfetamine, Dopamine transporter/신경질환)

바이반스는 다케다가 2019년 샤이어 파마슈티컬을 인수하면서 완전 소유권을 확보한 주의력 결핍/과잉행동장애 치료제다. 바이반스는 암페타민 계열 흥분제로 경구복용 후 위장에서 소화효소와 반응해 덱스트로암페타민(dextroamphetamine)으로 활성화되어 흡수되며 중추신경을 자극해 충동성과 과활동성을 줄여주는 기전을 갖고 있다. 샤이어 파마슈티컬이 다케다에 인수되기 이전인 2014~15년에 이미 특허 분쟁이 있었고, 당시 패소했던 테바(이전 악타비스), 엠닐, 비아트리스(이전 마일란), 산도즈가 FDA 잠정 승인을 얻어 둔 상태이기 때문에 특허 만료 시점인 8월에 맞춰 바이오시밀러들의 시장 출시가 이뤄질 것으로 예상된다.

4. Aubagio(사노피, Teriflunomide, DHODH inhibitor/자가면역)

사노피의 오바지오는 피라미딘을 합성하는 효소인 DHODH를 억제해 T림프구와 B림프구의 빠른 증식을 막고 과도하게 활성화된 림프구 수를 줄이는 기전의 다발성 경화증 치료제다. 다발성 경화증은 재발 빈도를 줄이고 장애 발생을 지연시키기 위해 평생 약물치료를 유지해야 하는 질환으로 오바지오는 하루에 한 번만 경구 투여하기 때문에 편의성 측면에서 우수하게 여겨져 왔다. 그러나 노바티스의 길레니아(Gilenya, Fingolimod, S1P 수용체 길항제), BMS의 제포시아(Zeposia, Ozanimod, S1PR1·S1PR5 조절제)와 같이 1일 1회 경구투여하는 경쟁 약물이 등장했고, 로슈에서 6개월에 1번 투약하는 오크레부스(Ocrevus, Ocrelizumab, CD20 Ab)를, TG테라퓨틱스에서도 오크레부스와 동일한

간격으로 투여하는 브리움비(Briumvi, Ublituximab, CD20 Ab)의 FDA 승인을 획득함에 따라 오바지오의 시장 독점력은 약화 되었다. 이에 사 노피는 20개 업체와 합의해 오바지오의 특허가 만료되는 3월부터 제네릭 출시가 가능하도록 로열티 없는 라이선스를 부여했다.

5. Actemra(로슈, Tocilizumab, IL-6 mAb/자가면역)

로슈의 악템라는 IL-6를 표적으로 하는 IgG1 단일클론항체로 과도한 염증 반응을 억제하는 면역억제제이며, 주요 적응증은 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 거대세포 동맥염, 사이토카인 방출 증후군 및 코로나19 등이다. 현재 악템라의 토실리주맙 물질특허는 만료된 상황이며, 제형특허가 남아있다. 셀트리온은 피하주사 제형의 악템라 바이오시밀러 CT-P47 출시를 위해 로슈와 잔여 제형특허에 대한 당사자계 무효심판을 진행하고 있다. 그 밖의 바이오시밀러로는 MSB11456(프레지니우스 카비), BIIB800(바이오젠)이 있다.

6. Xyrem(재즈 파마슈티컬, Sodium oxybate, GABA B receptor agonist/신경질환)

재즈 파마슈티컬의 자이렘은 주간 졸림증, 야간 수면장애, 탈력발작 등의 증상을 호전시키는 기면증 치료제다. 자이렘은 감마-하이드록시뷰티르산(GHB)의 나트륨염으로 GABA B와 같은 GHB 수용체를 활성화해 야간 수면 중 노르아드레날린성 신경을 억제했다가 리바운드 효과로 주간 시간 중 각성시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 나트륨 함량이 높아 복용 중 저염식단을 지속해서 유지해야 하는 불편함이 있어, 재즈는 일찍부터 나트륨 단일 사용 대신 칼슘, 마그네슘, 포타슘 등을 함께 사용해 염도를 낮춘 자이웨이브(Xywav, GABA B receptor agonist)를 자이렘의 후속 치료제로 개발해두었다. 때문에 자이렘의 특허 만료에 대한 대응은 비교적 온건한 편이다. 히크마가 재즈와 2017년 체결한 독점 계약에 따라 위임형 제네릭인 Everyday를 1월에 이미 출시했고, 자이렘의 특허가 만료되는 7월에는 앰닐 또한 재즈와의 합의에 따라 한정수량의 제네릭을 출시할 예정이다.

7. Symbicort(아스트라제네카, Budesonide/formoterol fumarate dihydrate/염증·폐질환)

아스트라제네카의 심비코트는 항염 작용을 하는 부데소나이드와 β_2 수용체에 작용해 cyclic AMP를 증가시켜 기관지 평활근을 이완시키는 포르모테롤의 조합으로 이뤄진 천식 및 만성폐쇄성폐질환(COPD) 치료제다. 2022년 3월, 비아트리스(이전 마일란)가 퍼스트 바이오시밀러인 브레이나(Breyana)의 FDA 승인을 획득했으나 특허 분쟁으로 인하여 출시가 늦춰지고 있다. 아스트라제네카는 비아트리스와 법정 공방을 진행하는 동시에 만성폐쇄성폐질환 치료제인 브레즈트리(Breztri, ADRB2 agonist)와 천식 치료제인 에어수프라(Airsupra, ADRB2·GCCR agonist)의 FDA 승인을 획득하며 심비코트의 7월 특허 만료에 대비하고 있다.

8. Lexiscan(아스텔라스, Regadenoson, A_{2A} agonist/심혈관 진단)

아스텔라스와 길리어드의 렉시스캔은 방사핵 심근관류 조영제로 A_{2A} 아데노신 수용체를 활성화 시킨다. 심장 동맥의 관상 혈관을 확장하고 관상 혈류를 증가시키기 때문에 검사를 위한 운동부하를 감당하지 못하는 환자들을 위해 주로 사용되는 정맥 주사제다. 아직까지 미국 내 출시된 렉시스캔의 바이오시밀러 제품은 없으나 2023년 2월까지 8개의 바이오시밀러 제품이 FDA 승인을 받은 바 있다. 이 중 히크마, 암파스타 등은 특허 합의를 통해 바이오시밀러의 출시를 준비하고 있으나, 화이자의 계열사 호스피라 및 활성 제약성분을 생산하는 큐리아 등은 아스텔라스와 현재 특허 소송을 진행하고 있다.

9. Gattex(다케다, Teduglutide, GLP-2R agonist/위장질환)

다케다의 가텍스는 샤페어 파마슈티컬을 인수하면서 바이반스와 함께 얻게 된 단장증후군의 치료제다. 가텍스는 장내 호르몬인 글루카곤 유사 펩타이드-2(GLP-2)의 유사체로 장내 분비세포의 GLP-2 수용체와 결합해 장의 점막 성장을 유도하며 장 투과성을 감소시켜 체액과 영

양소의 장내 흡수력을 높이는 기전을 갖고 있다. 전체 소장 50% 이상이 소실되어 흡수 장애 및 영양실조를 일으키는 병인 단장증후군은 필요 영양분을 정맥주사로 공급받는 총정맥영양법(TPN)으로 치료하는 것이 일반적인 요법이나, 하루 10시간 이상의 투여시간과 장기간 투여 시 나타나는 각종 부작용으로 인해 가텍스를 활용한 일회 피하주사로 치료를 진행하기도 한다. FDA 승인을 받은 가텍스의 바이오시밀러 약품은 아직 없지만, 질랜드의 ZP1848(Glepaglutide, GLP-2R agonist)가 FDA 희귀의약품 지정을 받아 3상 시험 중이고, 세로노의 조브티브(Zorbitive, rhGH)가 경쟁약물로 꼽히고 있다.

10. Trokendi XR(수퍼너스, Topiramate, GABA A receptor agonist/신경질환)

수퍼너스의 트로켄디XR은 간질과 뇌전증 치료제 및 편두통 예방약으로 사용되는 경구용 항경련제다. GABA A 수용체에서 GABA의 활성도를 증가시키고, 글루타메이드 수용체의 길항작용을 통해 원발성 전신 강직간대 발작이나 국소발작에 효과를 보이는 것으로 알려져 있으나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 트로켄디의 바이오시밀러는 자이더스와 테바(이전 악타비스)에서 2017년의 특허 합의에 따라 1월에 출시되었다. 그보다 이전인 2015년에 엔도(이전 파 파마슈티컬) 또한 특허 합의를 체결한 바 있으나 엔도의 파산 신청으로 인하여 추가적인 바이오시밀러가 출시되기까지는 시간이 더 걸릴 것으로 보인다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

BioCentury

Globaldata

The top 10 drugs losing US exclusivity in 2023, *Fierce Pharma*

<https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-10-drugs-losing-us-exclusivity-2023>