

## 2028년 예측 글로벌 주요 희귀의약품 TOP 10

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

### Overview

희귀질환은 일반적으로 유병인구가 적거나 진단 및 치료가 어려운 질환을 의미한다. 현재 WHO의 국제질병분류(International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11)에 등록되어 있는 희귀질환은 5,500여종이며, 특정 증상이 보고된 사례들까지 합하면 8,000여종에 이르는 희귀질환이 존재하는 것으로 추정된다. 기술의 발전으로 이전에 보고된 사례가 없는 신규 희귀질환 또한 지속적으로 발견되고 있다. 국가마다 희귀질환을 정의하는 기준은 차이가 있어 우리나라에서는 유병인구가 2만명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 정의되어 있으나, 미국에서는 환자 수 20만명 미만인 질환, 유럽에서는 1만명 당 5명 미만의 유병율(Prevalence)를 가진 질환으로 정의되어 있다.

이러한 희귀질환의 치료제는 미충족 의학수요와 필요성이 높음에도 불구하고 유병율이 낮아 수익성이 보장되지 못했기 때문에 적극적인 연구개발과 투자가 이루어지지 않던 시장 실패 영역으로 간주되었으며, 명칭마저 Orphan Drug로 불렸다. 그러나 각국의 공중보건 정책 및 시장 독점권 제공 등 여러 인센티브 제도에 힘입어 희귀의약품 시장은 2020년 이후 본격적으로 제약사들이 새로운 파이프라인을 확보할 수 있는 매력적인 니치마켓으로 부상해왔다.

글로벌 제약·바이오 시장분석 전문기관 Evaluate는 지난 4월, 2024 희귀의약품 보고서(Orphan Drug Report 2024; Orphan Drugs are Losing Their Sparkle)를 발표했다. 해당 보고서에 따르면 전세계 희귀의약품 시장규모는 2024년 기준으로 1,850억 달러에 달할 것으로 예상되며 2028년에는 약 2,700억 달러에 이를 것으로 전망한다. 그러나 이는 전년도 보고서에서 예측한 2028년의 수치인 3,000

억 달러 대비 10% 감소한 것으로, 블록버스터 의약품들의 특허 만료로 캐시카우를 잃게 된 글로벌 빅파마들이 수익성이 높은 신규 파이프라인 확보를 위해 면역질환 및 신경질환 치료제에 연구개발비를 집중적으로 투자할 것으로 보임에 따라 2023년까지 11%에 달하던 연평균 성장률이 향후 10년간은 두 자릿수를 기록하기 어려울 것으로 예측한 것에서 기인한다.

그러나 지난 5년간 FDA의 희귀의약품 지정률은 50%를 상회하였으며, 특히 2023년 승인 신약의 60%는 희귀의약품으로 지정 받았을 정도로 희귀의약품에 대한 관심은 여전히 높다. 비록 성장률이 둔화된다고 할지라도 이는 기존 대비 상대적인 결과일 뿐이며, 전체 처방약 시장이 지속적으로 성장할 것으로 예측됨에 따라 희귀의약품 시장 또한 계속해서 성장할 것으로 보인다. 신경질환과 면역질환에 해당되는 희귀질환이 상당수 존재하기 때문에 해당 분야에서 창출된 신약이 희귀의약품으로 지정 받을 가능성 또한 높다. 이에 본고에서는 올해 Evaluate에서 발표한 2028년까지 글로벌 매출 상위를 차지할 것으로 예상한 희귀의약품 10개 목록 및 새로 순위에 진입한 3개 희귀의약품에 대해 살펴보고 향후 희귀의약품 시장 동향에 대해 생각해보고자 한다.

## **Global Top 10 Selling Orphan Drugs in 2028**

Evaluate가 전년도 희귀의약품 보고서(Orphan Drugs 2023-2028: A flattening curve?)에서 2028년까지 글로벌 매출 상위를 차지할 것으로 예상한 10개 의약품 중 임브루비카(Imbruvica, Abbvie, Ibrutinib, BTK inhibitors/Lymphoma, B cell lymphoma, CLL, MCL, NHL, GvHD), 비브가르트(Vyvgart, Argenx S.E., Efgartigimod alfa-fcab,  $\alpha$ FCRN mAb/Myasthenia gravis), 에브리스디(Evrysdi, Roche, Risdiplam, SMN2 modulators/SMA)는 올해 목록에서 제외되었다.

올해 보고서에 리스트업 된 2028년 예상 매출 상위 희귀의약품 10종 목록에는 적응증을 기준으로 만성림프구성백혈병(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)이 3건, 다발성골수종(Multiple myeloma, MM)이 2건 포함되어 있어, 전체 목록의 70%를 차지하는 항암제 중에서도 혈액암 치료제가 해당 목록 희귀의약품의 다수를 차지하는 것으로 확인되었다.

[표 1. Global Top 10 Selling Orphan Drugs in 2028]

(2024.5)

No	Compared 2023	Drug	Company	Ingredient name	MoA/Modality	Therapeutic Category	Indications	Global Product Sales (USD Bn)
1	-	Darzalex	J&J	Daratumumab	αCD38 mAb	Oncology	Multiple myeloma(MM), Amyloidosis	17,022
2	-	Trikafta	Vertex Pharmaceuticals	Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor	CFTR stimulants P-gp inhibitors	Respiratory	Cystic fibrosis(CF)	8,753
3	-	Hemlibra	Roche & Chugai Pharmaceutical	Emicizumab-kxwh	αFactor IXa x FX BsAbs	Hematology	Hemophilia	6,203
4	4↑	Ultomiris	AstraZeneca	Ravulizumab	αC5 mAb	Immunology	Myasthenia gravis, Hemolytic uremic syndrome, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	5,184
5	New	Carvykti	J&J & Legend Biotech	Ciltacabtagene autoleucel	BCMA CAR-T	Oncology	MM	4,406
6	New	Jakafi	Incyte & Novartis	Ruxolitinib phosphate	JAK1 x JAK2 inhibitors	Oncology	Myeloproliferative disorder, Acute/Chronic Graft-versus-host disease(GvHD)	4,235
7	2↓	Calquence	AstraZeneca	Acalabrutinib	BTK inhibitors	Oncology	Chronic lymphocytic leukemia(CLL)	4,016
8	New	Brukinsa	BeiGene	Zanubrutinib	BTK inhibitors	Oncology	Follicular lymphoma(FL), CLL or Small lymphocytic lymphoma(SLL), Marginal zone lymphoma(MZL), Waldenstrom Macroglobulinemia(WM), Mantle cell lymphoma(MCL)	3,835
9	5↓	Lynparza	AstraZeneca	Olaparib	PARP inhibitors	Oncology	Ovarian cancer	3,451
10	1↓	Venclexta	AbbVie	Venetoclax	BCL-2 inhibitors	Oncology	CLL, Myelodysplastic syndrome(MDS)	3,344

(Source: Evaluate, BioCentury, Synapse 재구성)

## Carvykti(Ciltacabtagene autoleucel)

다발성골수종은 면역항체를 만드는 골수의 형질세포(Plasma cell)가 비정상적으로 분화 및 증식해 종양을 만들고 뼈를 녹여 통증을 유발하는 희귀 혈액암으로 전체 암 중 1%를 차지한다. 치료하지 않을 경우 평균 생존기간이 10개월에 불과하며, 치료할 경우에도 약제 내성을 보이며 반복적으로 재발해 완치가 힘들다.

카빅티는 B세포 성숙항원(B cell maturation antigen, BCMA)을 표적으로 하는 CAR-T 의약품으로, 이전에 프로테아좀 억제제(Protease inhibitors, PI)와 면역조절제(Immunomodulatory Drug, IMiD),  $\alpha$ CD38 mAb를 포함한 4가지 이상의 치료를 받은 전력이 있는 재발성 또는 불응성 다발성골수종 성인 환자의 5차 치료제로 2022년에 FDA의 승인을 획득한 바 있다.

카빅티는 PI와 IMiD를 포함해 이전에 최소 1가지의 치료를 받은 전력이 있는 재발성 및 불응성 다발성골수종 성인 환자의 2차 치료제로 2024년 4월에 FDA와 EC의 승인을 추가로 획득하기도 했다. 2차 치료제 승인 근거는 임상3상(NCT04181827, CARTITUDE-4) 연구 결과였다. 해당 연구는 다발성골수종 환자 419명을 1)카빅티 투여군 208명, 2)표준치료(Standard of care, SOC) 대조군 211명 [PVd(Pomalidomide+Bortezomib+Dexamethasone 삼중요법) 28명, DPd(Daratumumab+Pomalidomide+Dexamethasone 삼중요법) 183명]으로 무작위로 나누어 수행되었다. 1차 종료점은 무진행생존기간(PFS)이었는데 12개월 기준 PFS 비율은 76%(vs. 49%)였으며, 카빅티 투여군은 질병 진행 및 사망위험이 SOC 대비 74% 감소했다. 객관적 반응률(ORR)은 85%(vs. 67%), CR은 73%(vs. 22%)을 달성했고, 미세잔존질환(Minimal residual disease, MRD) 음성비율은 61%(vs. 16%)로 전체적으로 SOC 대비 우수성을 입증했다.

카빅티가 2차 치료제로 승인을 획득할 때 경쟁약물인 아베크마(Abecma, BMS, Idecabtagene vicleucel, BCMA CAR-T/Multiple myeloma)는 3차 치료제로 FDA의 승인을 획득했다. 이에 카빅티가 아베크마보다 우선적으로 고려 가능한 치료 옵션이 되었기에 2028년 예상 매출 상위 10위 목록에 포함된 최초의 CAR-T 치료법이 된 것으로 보인다.

## Jakafi(Ruxolitinib phosphate)

골수섬유증은 골수조직의 섬유가 과잉발육된 상태로, 섬유모세포가 지나치게 많은 양의 섬유조직을 생산해 정상적인 조혈세포의 생산 기능에 장애를 일으켜 비정상적인 형태의 적혈구를 생산하면서 비장비대증 등 중증 합병증을 동반하는 희귀 질환이다. 자카피는 골수 증식, 혈액 생성, 면역기능 조절 등에 관여하는 JAK 신호경로를 표적 억제하는 기전의 의약품이다. 2011년에 중등도 및 고위험 골수 섬유증의 치료제로 FDA의 승인을 획득한 이래로 2014년에 진성 적혈구 증가증(Polycythemia vera, PV), 2019년에는 스테로이드 불응성 급성 이식편대숙주병(Acute Graft-Versus-Host Disease, Acute GvHD)에서도 승인을 획득하는 등 꾸준히 적응증을 확장해왔다.

Evaluate는 자카피의 특허 만료가 2027년에서 2028년으로 지연되었으며, 메디케어 파트D 환자의 본인 부담금 상한액이 2,000달러이기 때문에 약가 인하의 압박으로 매출 감소가 예정된 다른 블록버스터들과는 달리 IRA의 혜택을 받을 수 있을 것으로 보아 자카피의 순위를 기존 11위에서 6위로 조정 평가해 상위 10위권 목록에 신규 진입시켰다.

## Brukinsa(Zanubrutinib)

브루킨사는 2세대 BTK 억제제로 외투세포림프종(Mantle cell lymphoma, MCL)을 첫 적응증으로 2019년에 FDA의 승인을 획득했다. 이후 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia, WM), 변연부림프종(Marginal zone lymphoma, MZL), 만성림프구성백혈병(Chronic lymphocytic leukemia, CLL) 및 소림프구성림프종(Small lymphocytic lymphoma, SLL) 등 꾸준히 적응증을 확장해 온 바 있다.

2024년 3월에는 2회 이상의 전신 치료 이력이 있는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종(Follicular lymphoma, FL) 환자들의 3차 치료제로 가사이바(Gazyva, Roche, Obinutuzumab,  $\alpha$ CD20 mAb/B cell lymphoma, CLL, Lymphoma, NHL)와의 병용투여로 FDA의 신속 승

인을 획득하기도 했다. 신속 승인은 임상2상(ROSEWOOD, NCT03332017) 연구결과가 근거가 되었다. 해당 연구는 217명의 환자를 대상으로 1)병용투여군 145명, 2)가사이바 대조군 72명으로 무작위로 나누어 수행되었으며, ORR은 69%(vs. 46%), CR은 39%(vs. 19%), mPFS는 28개월(vs. 10.4개월)이었다. 병용요법은 가사이바 단독요법 대비 우수한 ORR로 1차 평가변수를 충족하였으며, 내약성 또한 우수한 것으로 확인되었다.

ASH 2022에서 브루킨사는 경쟁 블록버스터 의약품인 임브루비카(Imbruvica, Abbvie, Ibrutinib, BTK inhibitors/Lymphoma, B cell lymphoma, CLL, MCL, NHL, GvHD)와 CLL/SLL 환자 대상 직접 비교임상 3상(ALPINE, NCT03734016) 연구 결과 ORR과 PFS에서 비열 등성 및 우월성 기준을 충족해 효과와 안전성이 더 뛰어난 것으로 확인되었다고 밝히기도 했는데 이는 BTK 특이성이 더 높기 때문인 것으로 추정된다. Evaluate는 브루킨사가 순위권에 함께 위치한 칼퀼스(Calquence, AstraZeneca, Acalabrutinib, BTK inhibitors/CLL)와 비교해도 약동학적 우위를 가질 것이라 판단해 브루킨사를 순위권에 신규 진입시키는 동시에 칼퀼스의 순위를 조정하기도 했다.

#### <문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 ([inakim@kddf.org](mailto:inakim@kddf.org))

#### Reference

*Global Data / BioCentury / Synapse / 각 사 홈페이지*

*Are Orphan Drugs Losing their Sparkle?, Evaluate*

[https://www.evaluate.com/thought-leadership/orphan-drug-report-2024/?utm\\_source=website&utm\\_medium=banner&utm\\_campaign=orphan\\_drug\\_2024&utm\\_content=ebook](https://www.evaluate.com/thought-leadership/orphan-drug-report-2024/?utm_source=website&utm_medium=banner&utm_campaign=orphan_drug_2024&utm_content=ebook)

*Rare Diseases; Q&A, WHO*

<https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>

A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4), *ClinicalTrials.gov*

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04181827>

First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PVd or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma, *Journal of Clinical Oncology*

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA106](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA106)

U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis, *NIH*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544377/>

FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease, *FDA*

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>

FDA approves ruxolitinib for chronic graft-versus-host disease, *FDA*

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-host-disease>

FDA Grants Accelerated Approval to Zanubrutinib Plus Obinutuzumab for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/fda-grants-accelerated-approval-to-zanubrutinib-plus-obinutuzumab-for-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma>

ALPINE Trial of Zanubrutinib Improves PFS vs Ibrutinib in CLL and SLL, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/alpine-trial-of-zanubrutinib-improves-pfs-vs-ibrutinib-in-ctl-and-sll>

ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, *Journal of Clinical Oncology*

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00775>