

# 새로운 미래기술의 잠재적 가치와 의사결정

-세포치료제 사례를 중심으로

2018년 11월 2일

건강보험심사평가원 연구조정실 의약기술연구팀



# CONTENTS

- 01 **Background:** 바이오의약품의 미래
- 02 **Cases:** 세포치료제 정의, 특성
- 03 **Issues:** 세포치료제 사례를 통해 살펴본 이슈
- 04 **Implication:** 근거 불확실성 해결방안

# 바이오헬스케어 정의

- **사람이나 다른 생물체에서 유래된 것**
  - 생명공학기술 발달로 증가 추세. 국내 382개 등재 ('18.11 기준)

## 의약품

다음 각호에 해당하는 것  
(약사법 제1장 제2조 4항)

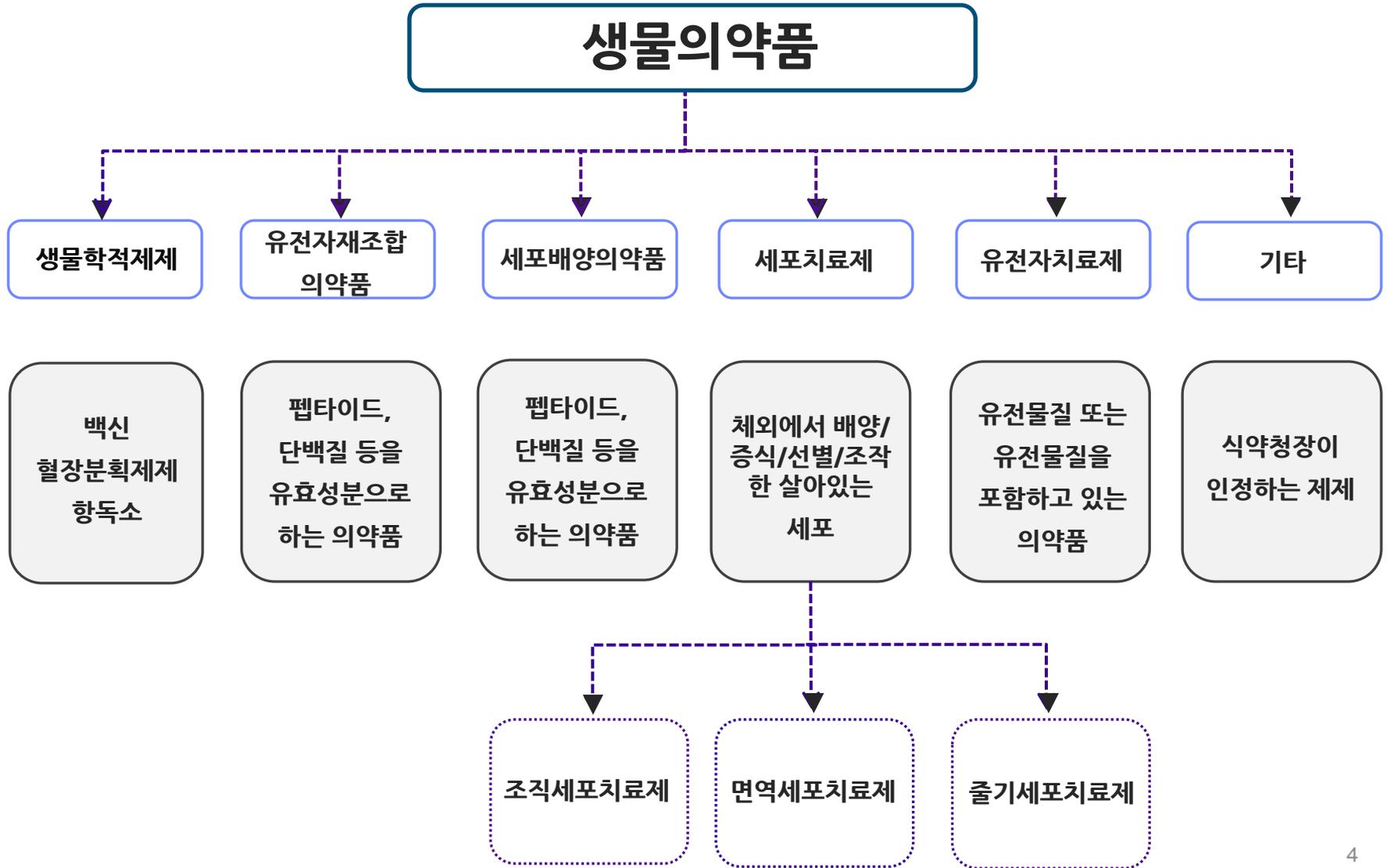
- ① 대한약전에 실린 물품 중 의약외품이 아닌 것
- ② 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것
- ③ 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학 적 영향을 줄 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것

## 바이오 의약품

사람이나 다른 생물체에서 유래된 것\*을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, **생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양 의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품 안전처장이 인정하는 제제를 말함 (식약처 고시)**

것\*: 세포, 유전자, 단백질

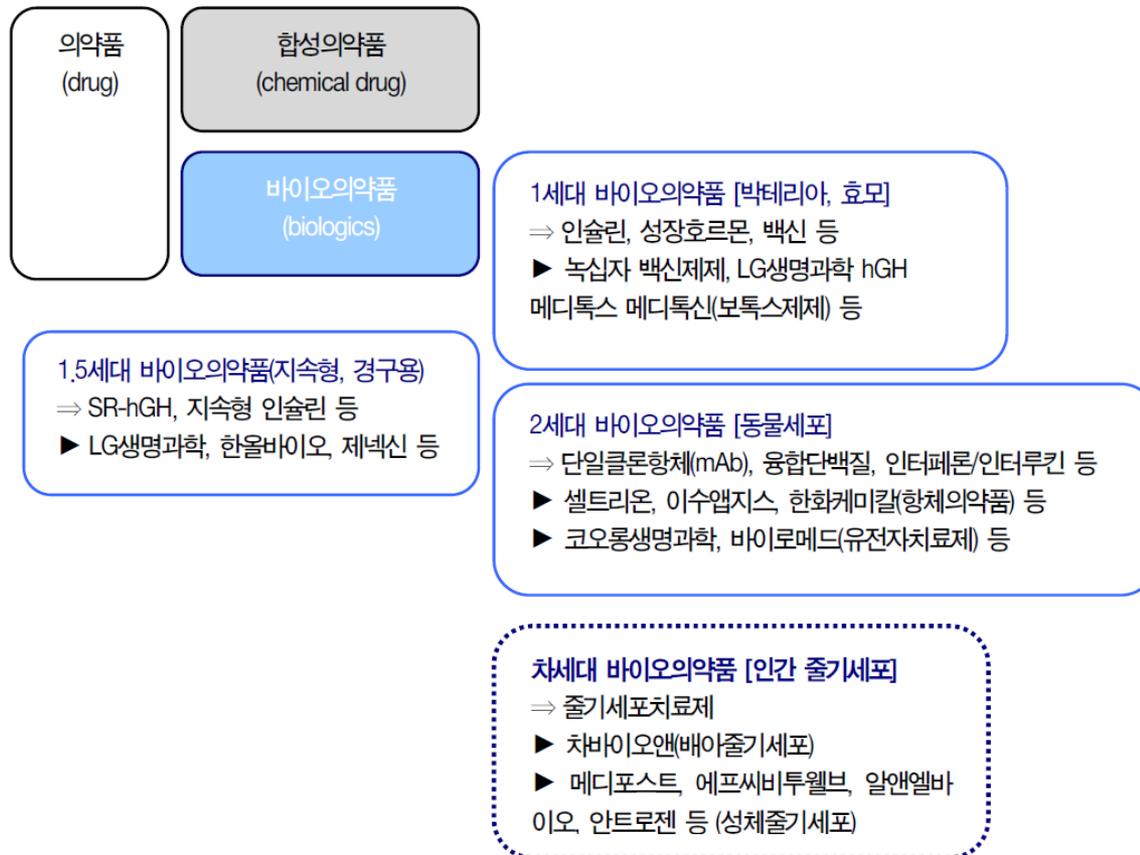
# 바이오의약품 분류



# 바이오헬스케어의 진화

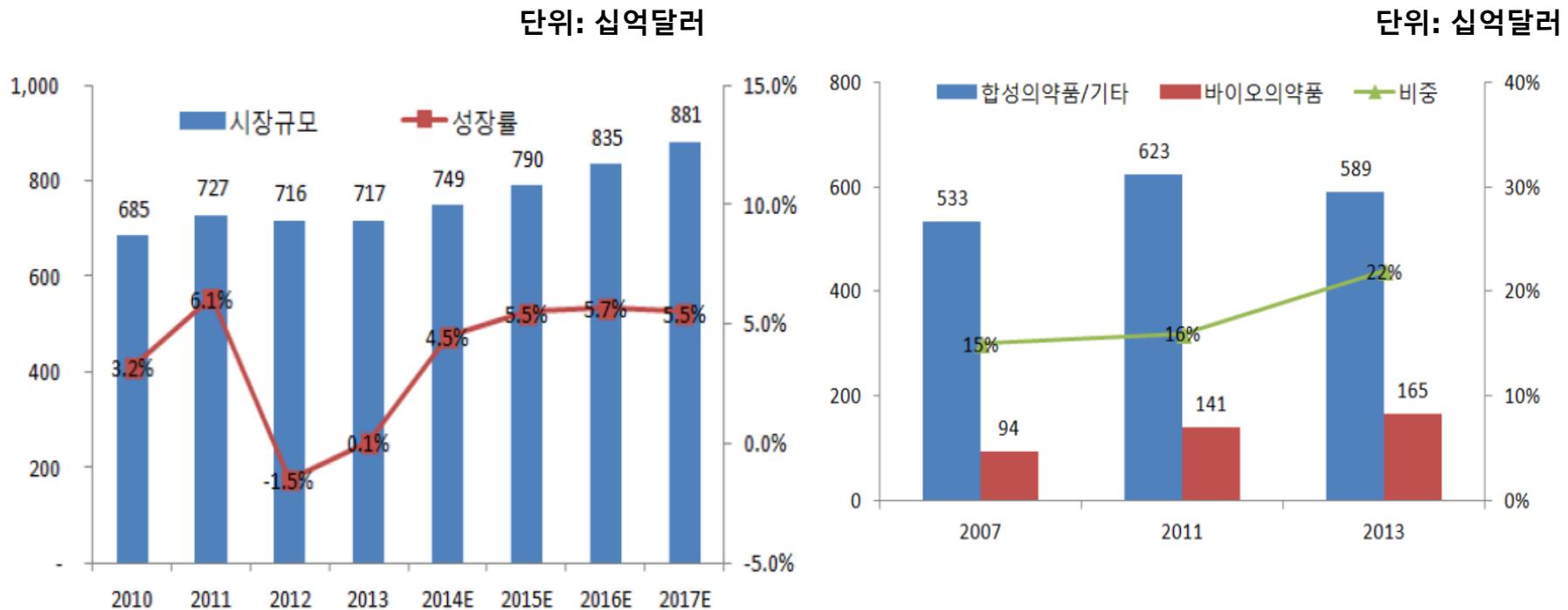
## • 3세대 바이오헬스케어 (줄기세포치료제)

- 여러 종류의 신체 조직으로 분화할 수 있는 능력을 가진 미분화세포로 난치병 치료에 활용



# 의약품 시장

- 합성의약품은 특허만료, R&D 생산성 저하로 시장 축소
- **바이오의약품 비중은 증가**



출처: Evaluate Pharma, 산업정책분석원 Rsearch센터, 2016.

출처: Global Biopharmaceuticals. Evaluate Pharma. 2015., Biotechnology Industry Report. Eamet&Young, 2014.

# 국내 바이오의약품 시장

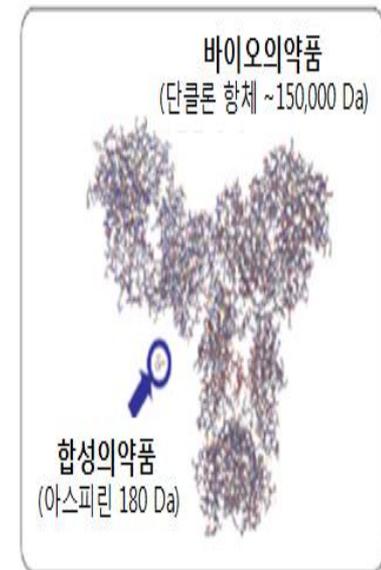
- 2014년 2조 436억원
  - 수출금액 10억 41백만 달러 (1조 1,350억원)
- “바이오의약품 산업의 미래비전 및 발전전략(Bio-Pharma2020)”

Bio-Pharma2020 핵심과제		Bio-Pharma2020 분야별 세부과제	
핵심기술 고도화(R&D)	파이프라인 확대 및 원천기술 확보	항체의약품	원천기술 기반 파이프라인 확보
	상업화를 위한 핵심 생산기술 개발		선진국 수준 임상·비임상 시스템 구축
	전략적 R&D 투자확대		혁신적인 차세대 세포치료제 개발
산업생태계 인프라 구성 및 활성화(인프라)	비임상·임상 인프라(CRO) 육성	세포치료제	저비용 대량생산기술
	생산 인프라(CMO) 고도화		세포치료제 기반 신사업분야 창출
제도 예측가능성	바이오의약품 특화 인력양성 및 협력 네트워크 강화	유전자 치료제	관련법규 현실화 및 규제개혁
	바이오의약품 약가		글로벌 임상시험 지원 및 전문가 육성
	바이오의약품 세제지원	바이오시밀러/베터	원천기술 기반 파이프라인 확보
	바이오의약품 규제개혁		CMO중개 협력 지원시스템 구축
글로벌 진출 촉진(수출·마케팅)	바이오의약품에 대한 허가절차 합리화·국제화	신기술 바이오 기반 제품	국제생산 기술 표준화 및 표준품 지원
	바이오의약품 기술이전		기술/특허/인허가 정보 시스템 구축
	글로벌 정보제공 및 수출지원 체계 구축		규제정책 선진화
			진단, 치료 및 연구 분석, 통계데이터 융합시스템 구축
			글로벌 진출

# 바이오횰약품과 합성의약품

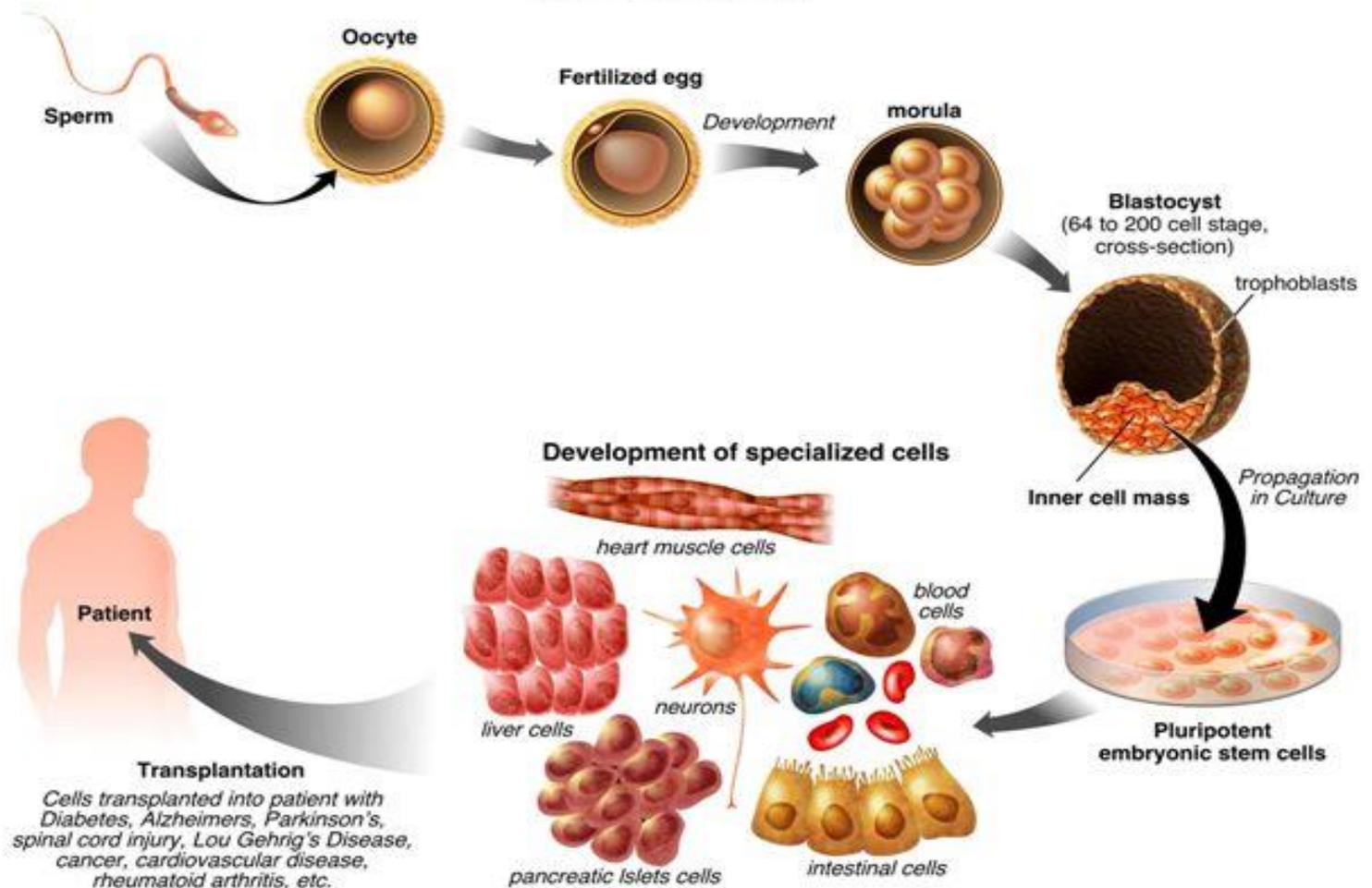
- 살아있는 세포 배양 기술이 필요
  - 변화에 민감하고, 불순물 관리에 유의해야 함

구분	바이오횰약품	합성의약품
정의	생물공학기술로 만들어지는 의약품	질량이 작은 화합물 의약품
생산방법	미생물, 식물, 동물세포 등 살아있는 생물체로부터 생산, 주로유전자재조합(재설계) 방식을 사용	전형적인 화학 합성
투여형태	비경구투여(주사제)	경구투여
물리적특징	. 크고 복잡한 3차원 구조 . 주로생체고분자(>10kDa) . 예: 단클론항체 ~150kDa	. 분자량이 작음(0.1~1 kDa) . 화학적 구조가 잘 밝혀짐 . 예: 아스피린 180Da
개발기간	평균 5-8년	평균 10-15년
개발비용	평균 USD 880million	평균 USD 1,300million
제조비용	높음	낮음
진입장벽	높음	낮음



# Degenerative therapy

## Stem Cell Therapy

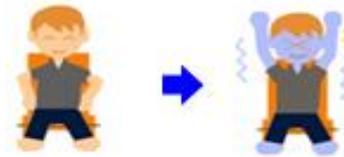


# 세포치료제란?

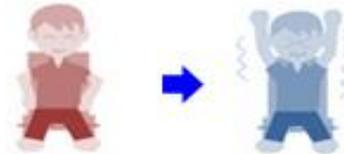
## • 생물학적제제등의 품목허가 심사규정 제2조제14호

- ‘세포 치료제’란 살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품을 말함.
- 다만, 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등)만을 하는 경우는 제외

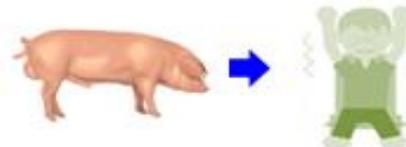
(1) 자가(Auto) 세포치료제



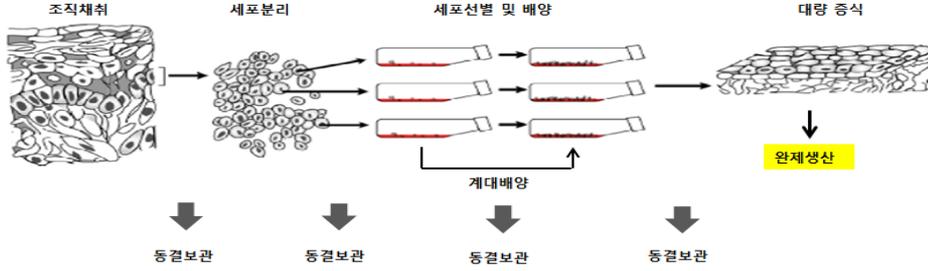
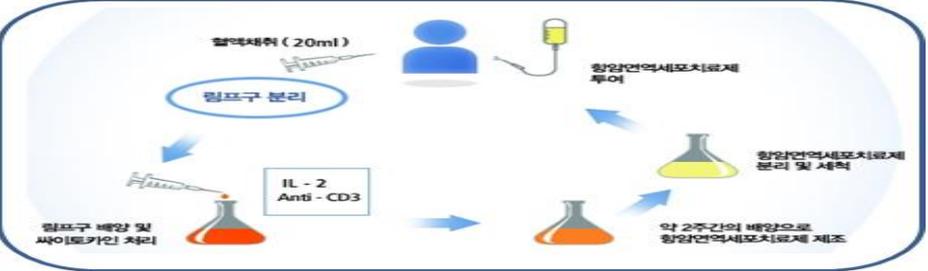
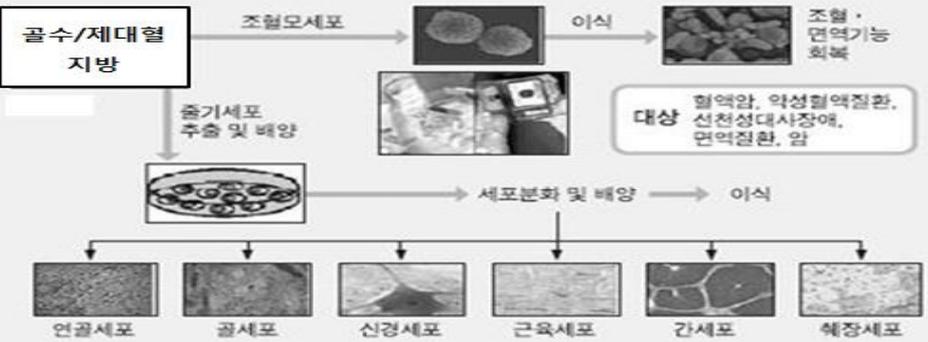
(2) 동종(Allo) 세포치료제



(3) 이종(Xeno) 세포치료제

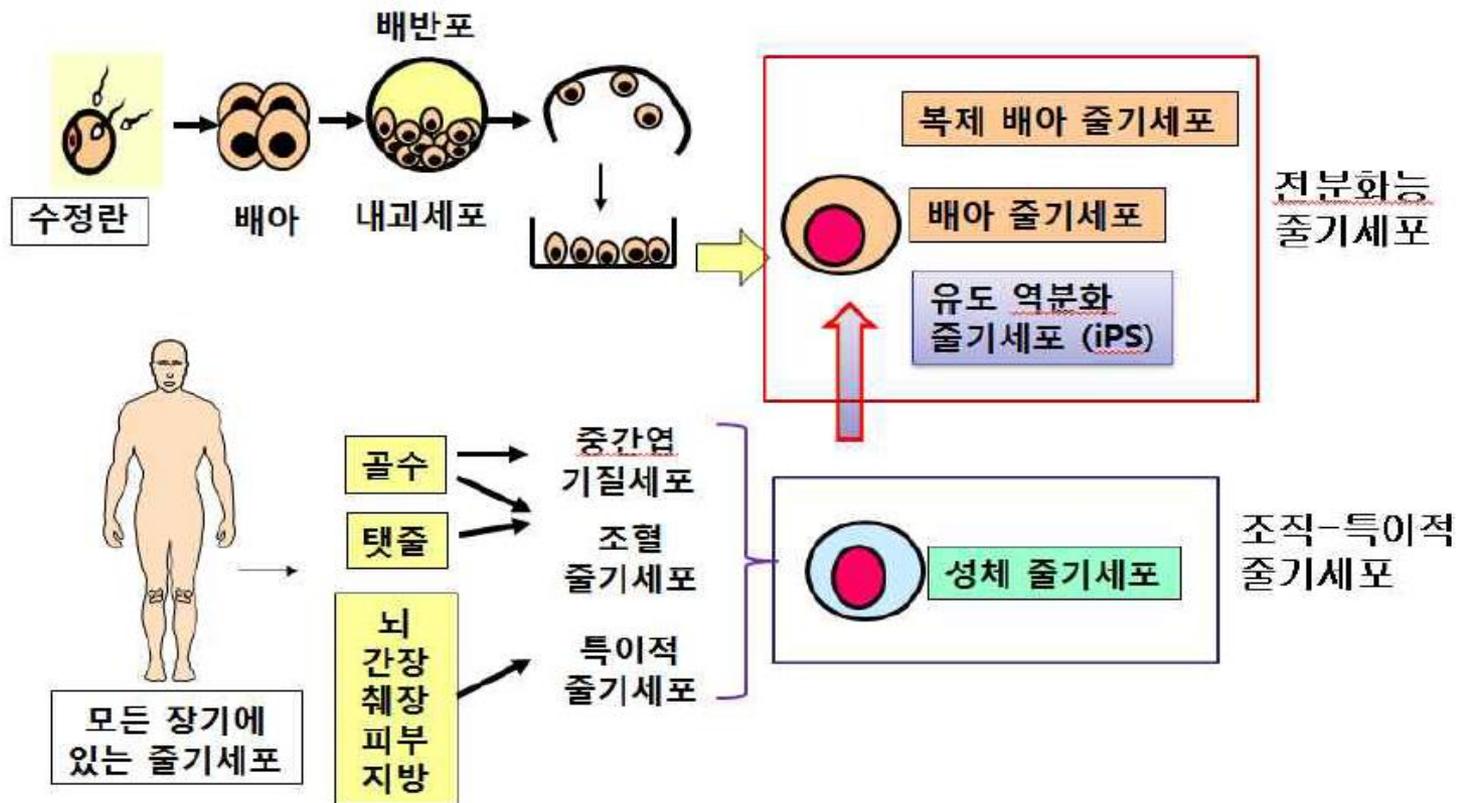


# 세포 종류에 따른 분류

	종류별 분류	내용
<p><b>조직 세포치료제</b></p>	<p>피부, 연골, 심장, 뼈, 신경, 근육 세포 등 인체 조직재생 등의 치료를 목적으로 제조하는 의약품</p>	
<p><b>면역 세포치료제</b></p>	<p>수지상세포, 자연살해세포, 림프구 등 인체의 면역세포를 이용하여 암 등 질병치료를 목적으로 제조하는 의약품</p>	
<p><b>줄기 세포치료제</b></p>	<p>특정한 세포로 분화가 진행되지 않은 채 유지되다가 필요할 경우 신경, 혈액, 연골 등 몸을 구성하는 모든 종류의 세포로 분화할 가능성을 가진 세포를 이용하여 제조하는 의약품</p>	

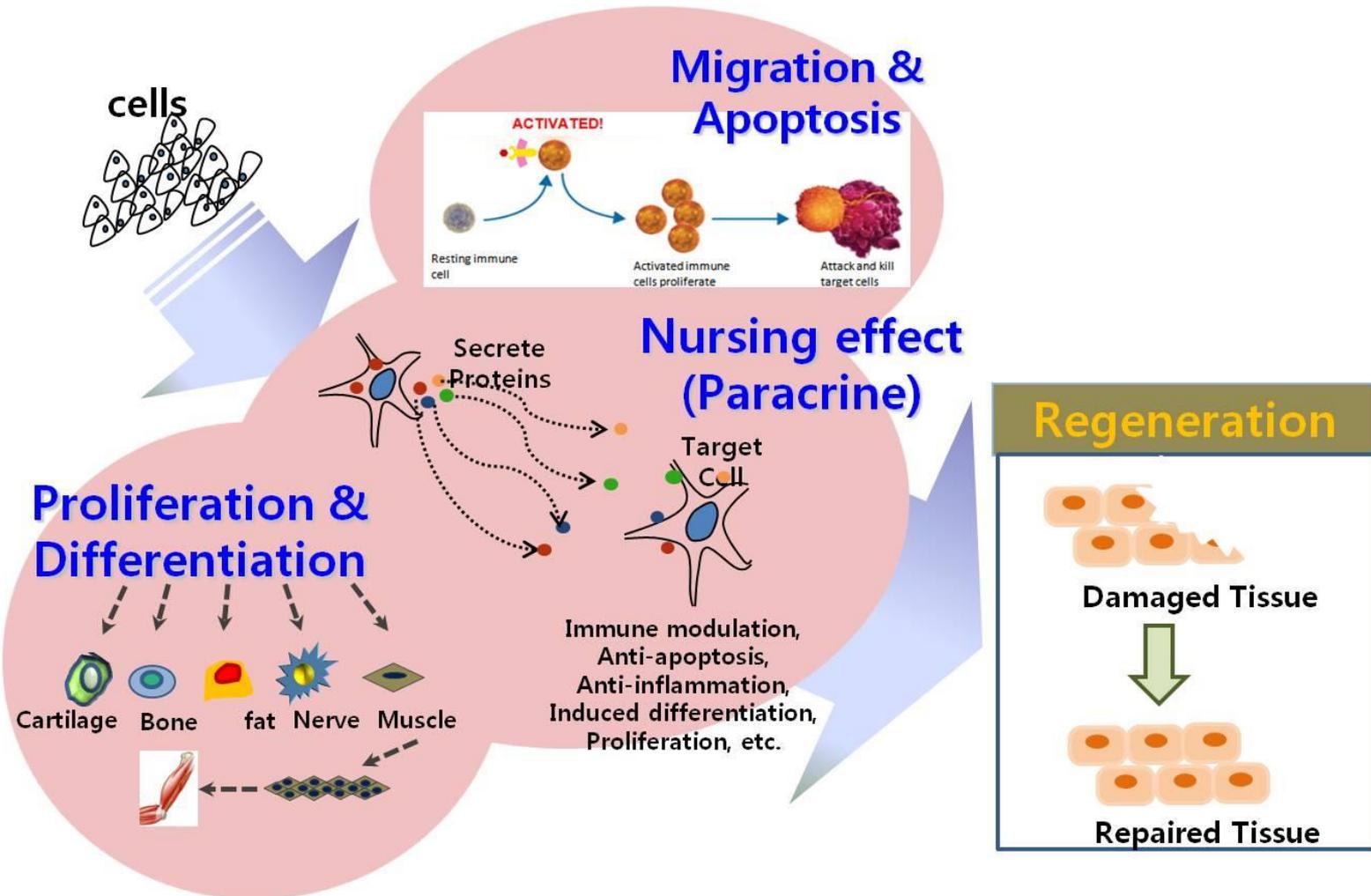
# 줄기세포 종류

- 배아줄기세포 : 수정란에서 유래
- 성체줄기세포 : 성인 몸의 각 부위에서 추출
- 역분화 유도 줄기세포 : 유전자를 조작해 역분화 유도



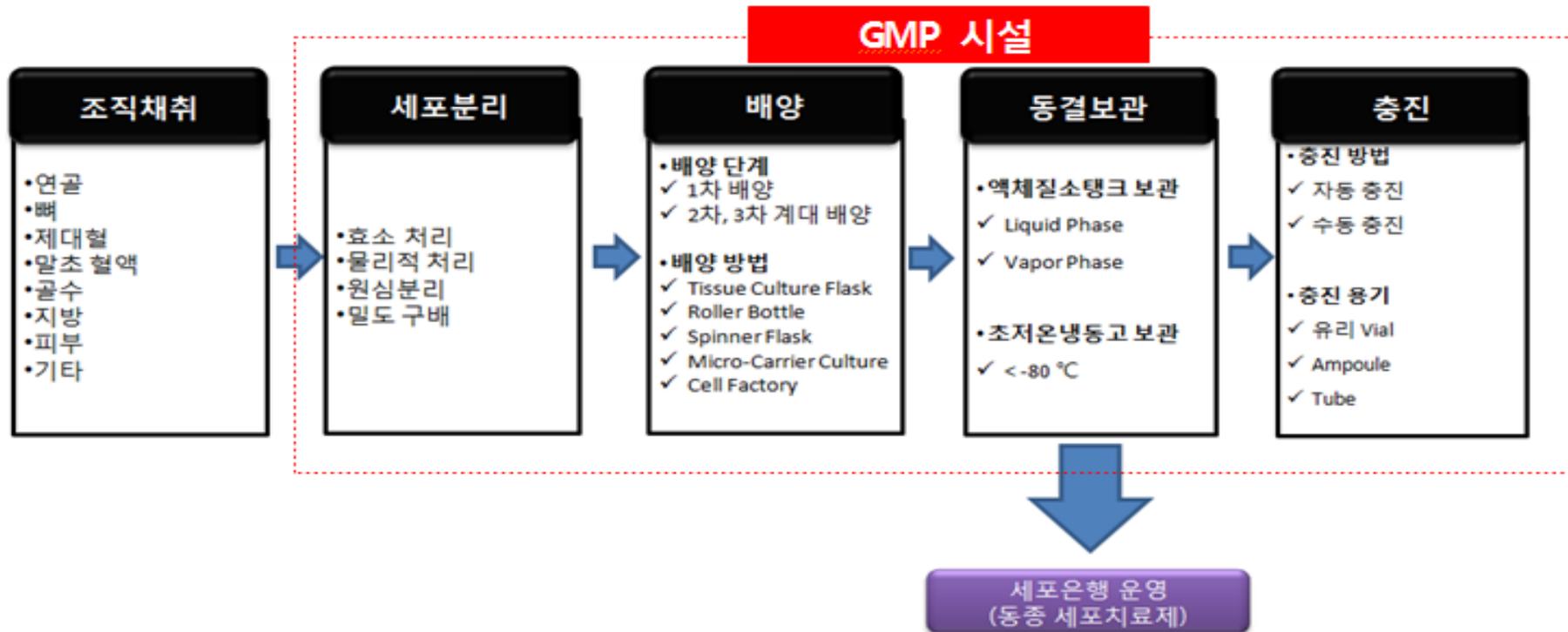
# 세포치료제 작용기전

- 아래 기전이 복합적으로 작용해 손상된 조직을 복구, 재생



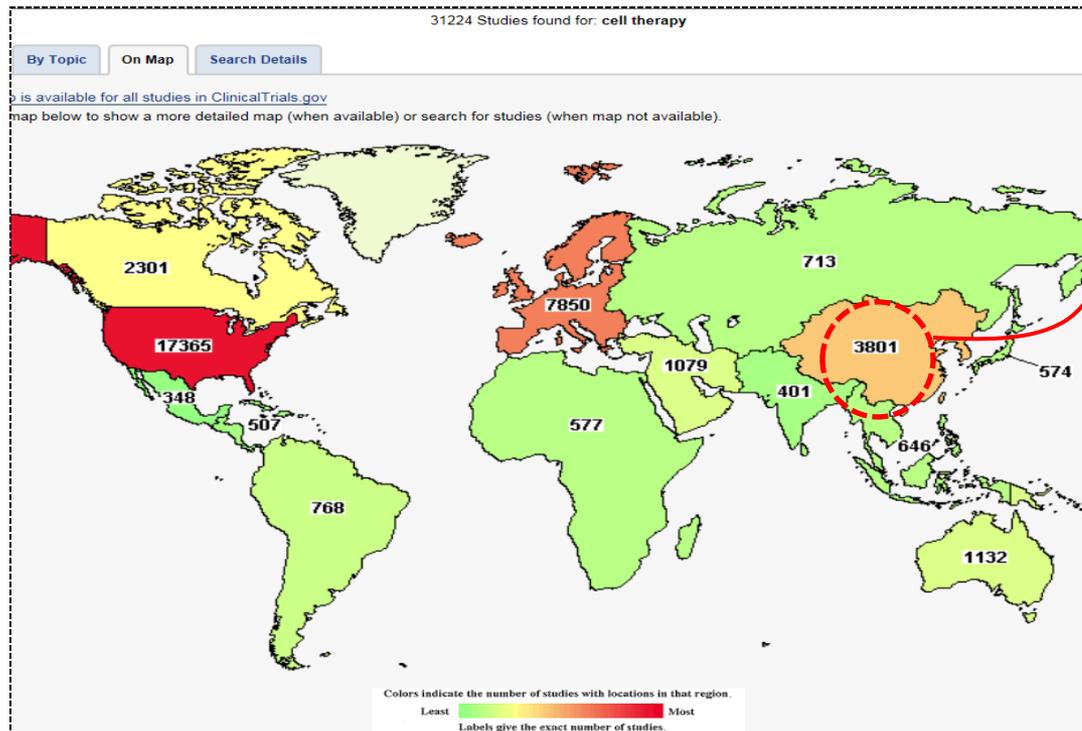
## 세포치료제 제조특성

- 비효율: 자가세포치료제의 경우 한 환자당 1 Batch 생산
- 세포의 유효기한
- 무균공정
- 밸리데이션 항목의 다양성, release 시마다 전 항목 QC

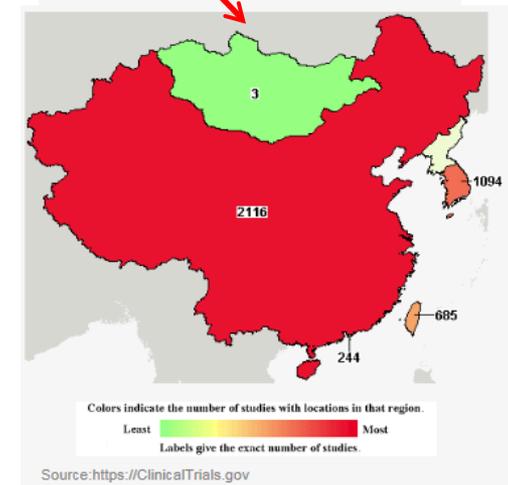


# R&D 현황

- 세포치료제 임상시험 35,501건 중 1,125건 (2017.3 기준)
- 세계 줄기세포 개발을 선도
  - 세계 줄기세포 치료제 시장규모는 2013년 400억 달러에서 2018년 1,177억 달러로 증가할 전망(키움증권 리서치센터, 2015)
  - 전세계 줄기세포 7개 중 4개 제품이 국내개발



Region Name	Number of Studies
World	31,224
East Asia	3,801
China	2,116
Hong Kong	244
Korea, Republic of	1,094
Mongolia	3
Taiwan	685

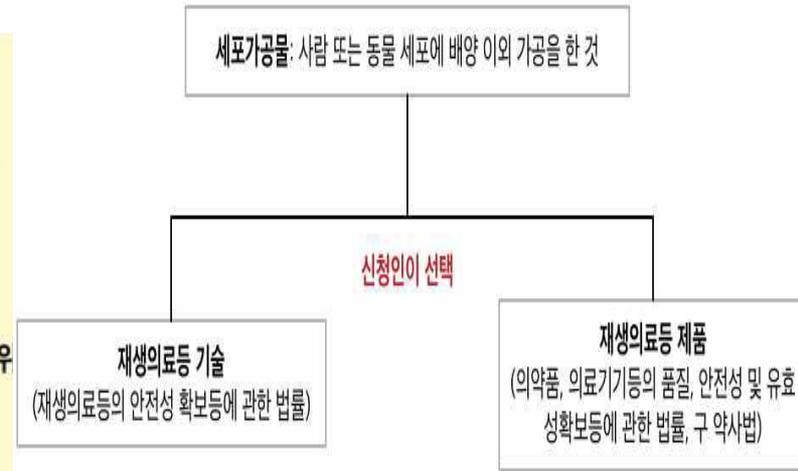
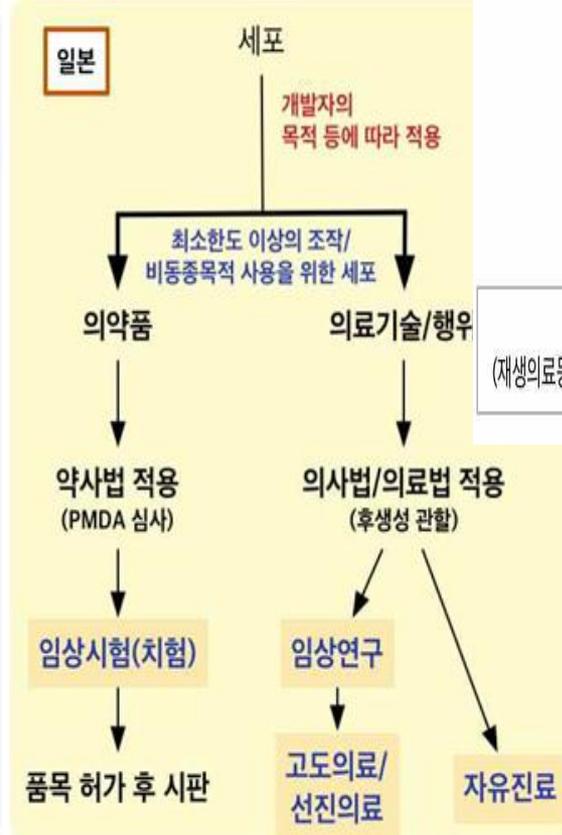
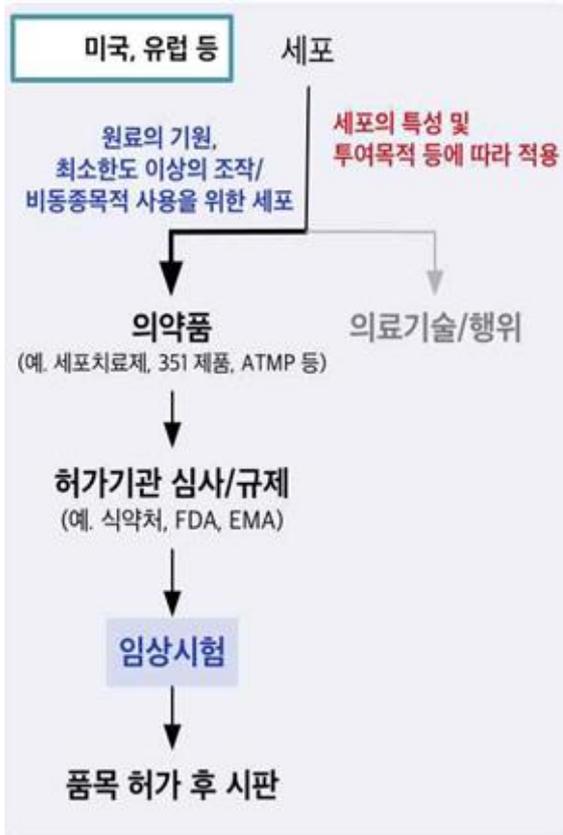


# 외국의 세포치료제

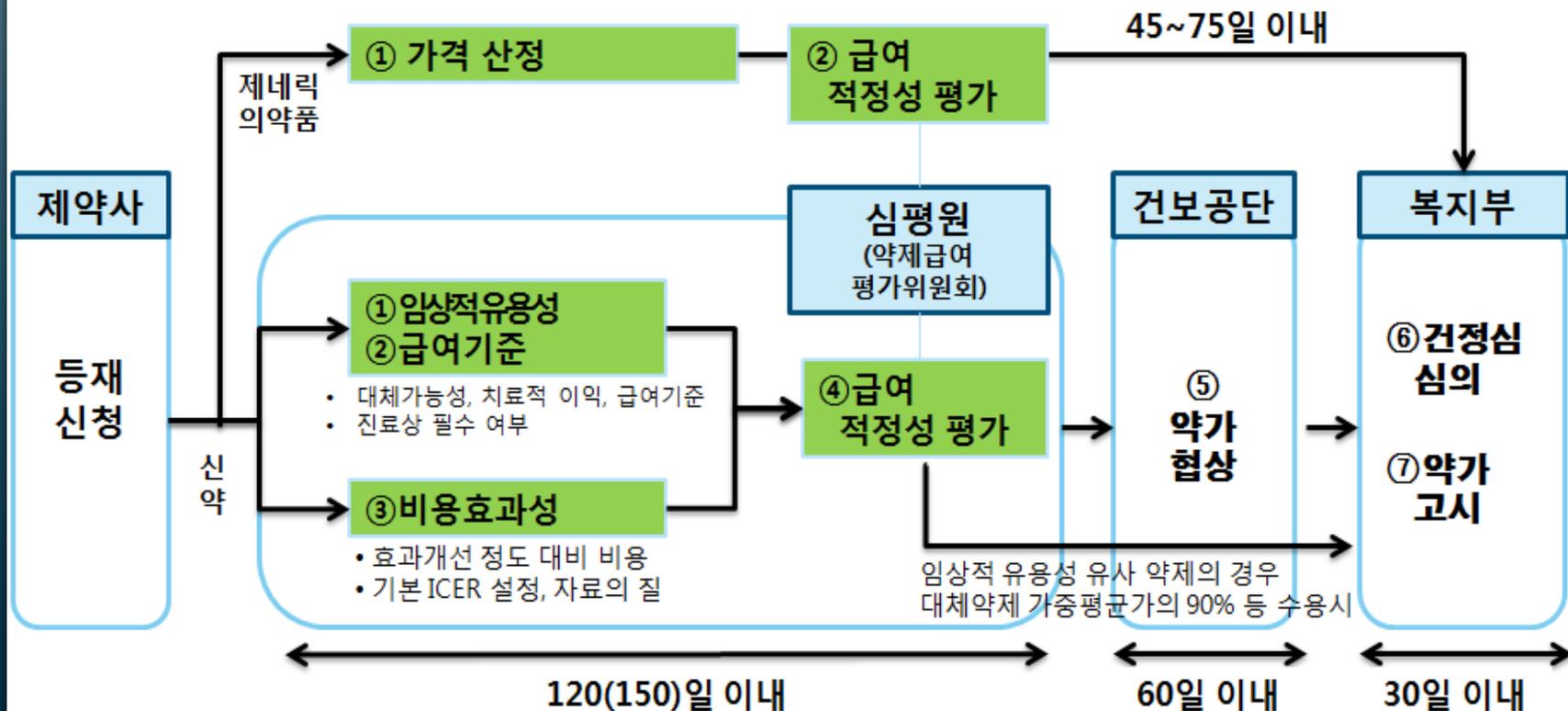
## • 미국, 유럽

- 투여하는 세포 특성(예. 최소한 이상의 조작)과 목적(예. 비동종 목적 사용) 등에 따라 의약품과 의료기술/행위 분류

## • 일본은 개발자가 결정



# 건강보험 급여결정 및 가격 산정 방식



1. 보험급여 평가	- 약제급여평가위원회	의약품 요양급여 대상 여부 평가
2. 경제성평가자문	- 경제성평가 소위원회	경제성평가 대상 여부 및 제출자료 타당성 - 효과 및 비용, 모형의 적절성 등
3. 급여기준 검토 - 일반약 - 항암제	- 급여기준자문위원회 - 암질환심의위원회	- 임상적 유용성등을 고려한 급여기준 설정등
4. 위험분담안 검토	- 위험분담제 소위원회	- 위험분담제 대상 여부 및 제시안의 타당성

## 국내 현황

- 합성의약품 약가 결정 절차
- 바이오의약품 약가 결정 절차
  - 신약은 경제성평가와 약가 협상을 거쳐 등재
  - 바이오시밀러는 오리지널 의약품의 70% (최대 80%)로 산정
  - 바이오베터는 70~84%로 산정 (개발목표제품의 100~120% 수준)

	생물의약품	합성의약품
동일제제	70%	53.55%
최초등재제품	70% (80% 조건 충족시 최초 2년)	70% (최초 1년), 53.55% (1년 이후)
개량신약 (바이오베터)	개발목표제품의 100%~120% (70 ~ 84%)	개발목표제품의 90%~110% (48.2 ~ 58.9%)

## 현재 시점에서 근거자료의 불충분

- 대체약제 선정 문제
- 비교 문제
  - 세포치료제는 임상시험 시 맹검이 어려워, 단일군 시험 또는 무처치 대조군과 비교임상시험이 이뤄짐
- 세포의 배치 규모가 매우 적어, 임상시험 환자수가 적어짐에 따라, 효과가 낮게 나타남
  - 대량 생산이 어려워, 소규모 수작업 방식으로 생산
- 장기간 임상시험 자료 부족으로 비용효과성 입증 어려움
- 한국이 세계 줄기세포 치료제 개발을 주도하고 있어, 외국의 사례가 불충분

## 잠재적 가치 (Unmet need 충족)

- 수출 및 글로벌 임상 가능성
- 복잡도 수준
- 현재 시점에서 근거의 불충분에도 불구하고
  - 연구개발에 자원 투입이 필요, 잠재적 편익 증진 가능성
  - 과학적으로 효과가 명백히 입증되지 않지만, 퇴행성 질환이나 외상으로 인한 질병을 치료할 수 있는 재생 가능성

# 비용

- **대규모 규격화 가능성 희박**

- 대규모로 규격화하기 어려워, 대기업에서 투자가 이뤄지지 않음
- 다른 바이오의약품이 비해 세포치료제 기업은 중소기업 중심

- **높은 제조비용**

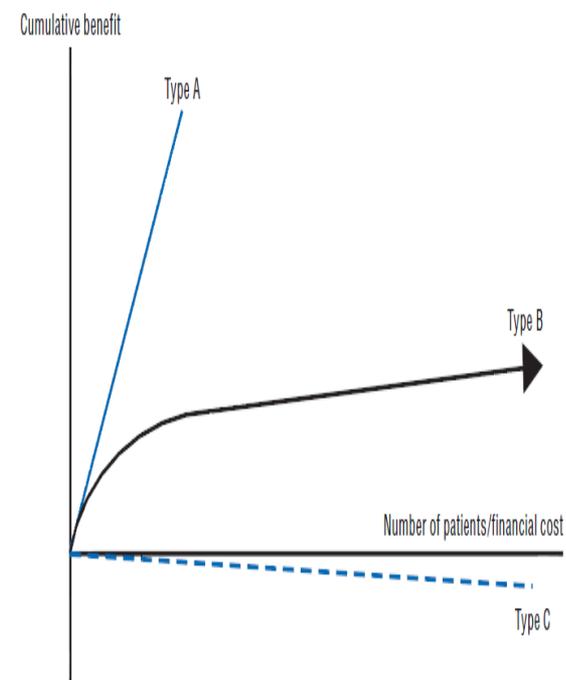
- 다른 바이오의약품은 자동화를 통한 대량생산이 가능하나, 세포치료제는 수작업으로 소규모 생산 방식으로 생산

# 보건의료기술의 가치 (OECD)

Table 2.1. The value framework for health technology

High-value technology (type A)	<p>Process innovation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aseptic technique; Wound sterilisation</li> </ul> <p>Low-cost, highly effective</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aspirin and beta blockers</li> <li>● Vaccines</li> <li>● Public health and preventive interventions</li> </ul> <p>High-cost, highly effective, clearly defined target population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Antiretroviral treatment</li> <li>● Cataract removal</li> <li>● New-generation hepatitis C medication</li> </ul>
Effective technology with a risk of expanding use (type B)	<p>Effective for some patients, but broad application diminishes marginal and overall benefit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diagnostic imaging</li> <li>● Cardiac catheterisation and angioplasty</li> <li>● Laparoscopic surgery</li> <li>● Intensive care (end of life)</li> </ul>
Low-value technology (type C)	<p>Little evidence of effectiveness or low effectiveness</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Expensive substitutes (e.g. robot-assisted surgery for some indications)</li> <li>● Spinal surgery in low back pain</li> <li>● Many diagnostic tests</li> <li>● Many high-cost cancer drugs</li> <li>● Pulmonary Artery Catheterisation (PAC)</li> </ul>

Figure 2.6. Theoretical value functions of technology types A, B and C



Source: Based on Chandra, A. and J. Skinner (2012), "Technology Growth and Expenditure Growth in Health Care", *Journal of Economic Literature*, Vol. 50, No. 3, pp. 645-680; and Chandra, A. and J. Skinner (2008), "Technology and Expenditure Growth in Health Care", *NBER Working Paper*, Cambridge, United States.

Based on Chandra, A. and J. Skinner (2008), "Technology and Expenditure Growth in Health Care", *NBER Working Paper*, Cambridge, United States.

## 혁신에 대한 정의

- **혁신의료기기 (안)**
  - 의료기기산업육성 및 혁신의료기기 지원법안 ('18년 8월 발의)
  - 의료기기 중 정보통신기술, 생명공학기술, 로봇기술 등 기술집약도가 높고 기술혁신 속도가 빠른 분야의 의료기기 또는 기존의 의료기구나 치료법과 비교하여 안전성, 유효성이 현저히 개선된 것
- **생산품, 과정, 유통, 조직의 향상** (OECD Oslo Manual, 2005)
  - '생산품'(재화, 서비스), '과정'에서의 혁신
- **환자에게 직접 적용. 환자 건강결과 또는 삶의 질을 향상시키는 의료기술, 결과 단위당 비용을 감소시킨 기술** (조수진 등, 2018)

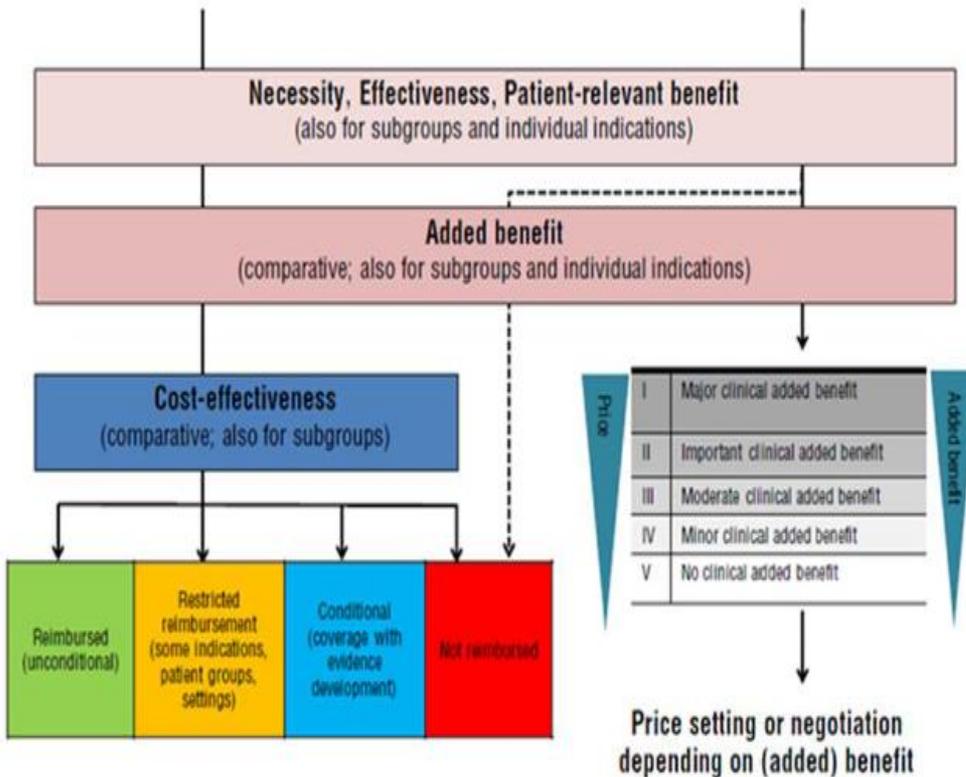
Van Nooten 등, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 혁신은 표준진료와 비교하여 상대적인 효능 또는 효율성이 향상된 것으로 추가 지불 금액 대비 얻게 되는 QALYs (quality-adjusted life-year)를 의미함</li> <li>- 가치있는 혁신(valuable innovation)은 기존의 미충족된 욕구를 채워주는 것임</li> </ul>
Kennedy, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NICE에서는 혁신을 새롭고, 기존의 처치보다 향상되었으며, 환자의 건강결과 측면에서 '큰 변화(step-change)'를 일으킨 것이라고 하고 있음</li> <li>- 큰 변화는 ① 욕구를 상당히 충족시킨 것, ② 충족된 욕구는 NHS에서 중요하다고 여기는 것, ③ 목표 인구집단을 대상으로 수행된 연구에서 효과적이라 입증된 것, ④ 적절한 수준의 효과성을 보여주는 것, 예를 들어 목표 인구집단의 70% 이상이 편익을 얻어야 함, ⑤ 적응증에 대한 시장 허가가 된 것임</li> </ul>

# 1) 근거의 불확실성 해결방안

## • Value based pricing

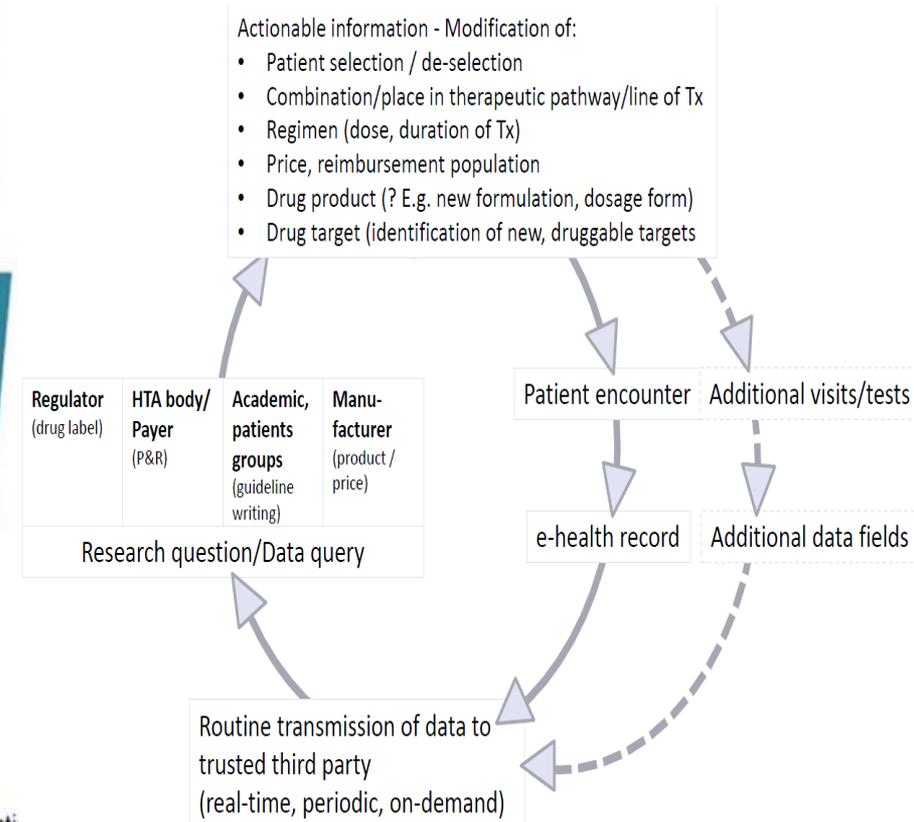
Type 1: Australia, Canada, the Netherlands, Norway

Type 2: Germany, Italy, France



## • 근거축적 (Real World Evidence)

- 미국 21st Century Cures Act



Source: Adapted from Panteli et al., 2016 and Zentner and Busse, 2011

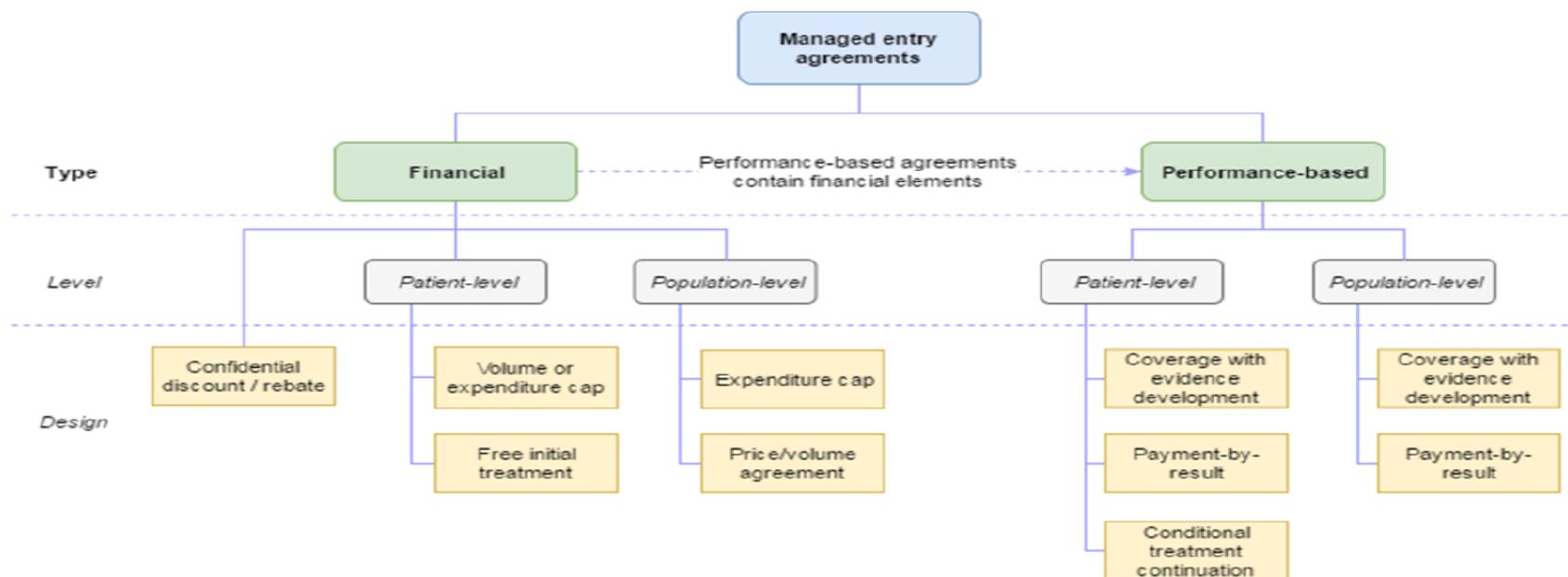
Note: The rating of "added benefit" provided as an example in this chart corresponds to the French rating.

## 2) 근거 및 재정의 불확실성 해결방안

### • Managed Entry Agreement

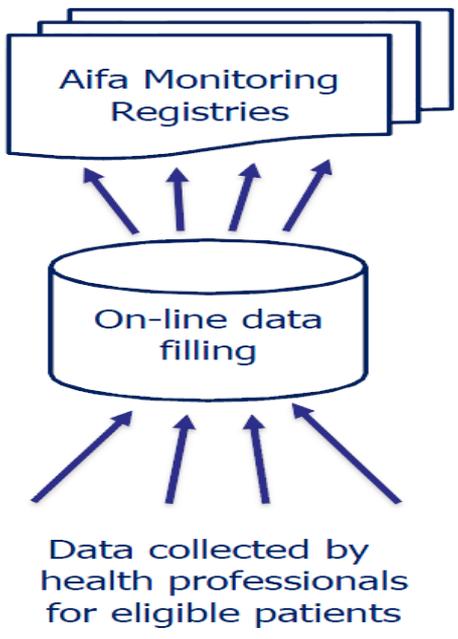
- 근거의 불확실성 문제
- 재정의 불확실성 문제
- 재정부담 최소화
- 환자의 접근성 향상
- 제약회사와 보험자간 협약을 통해 위험을 분담(Klemp, 2011)

Figure 1.1. A taxonomy of MEAs



# AIFA Monitoring Registries

Uncertainty or scarcity of evidence of the real use



Useful data on:

- the effectiveness of new medicines
- the safety profile

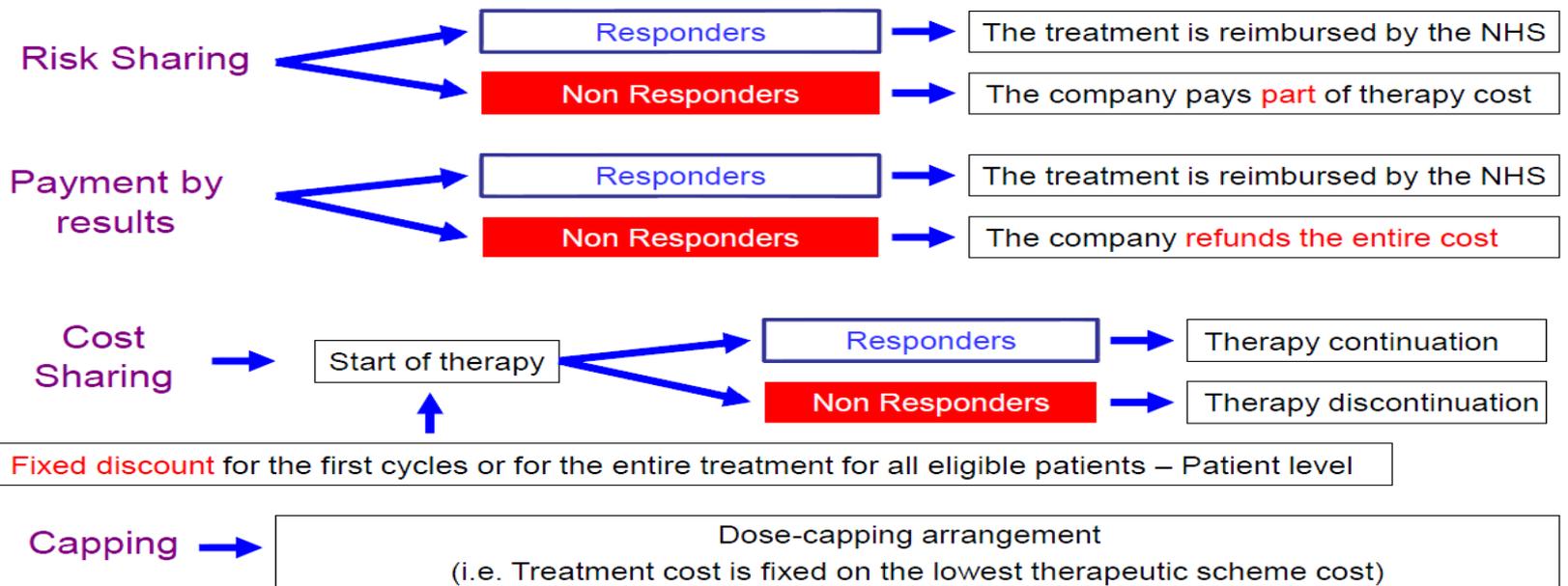
To support decisions for :

- Conditional reimbursement schemes (Risk-/cost-sharing/ Payment by results)
- renegotiating the price

Useful information on "real practice" and appropriateness

- Hospitals
- Regions
- Local Health Units
- Pharmaceutical companies
- Other institutional bodies

## Conditional refund procedure – patient level



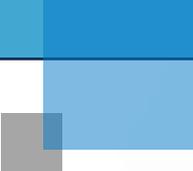
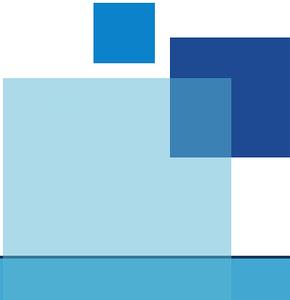
## 결론

- 난치성 질환 치료 등 잠재력이 있는 분야에 대한 개발 필요성 공감
- 바이오의약품 중 하나인 **세포 치료기술**은 퇴행성 질환을 근본적으로 치료할 수 있다는 점에서 미래 성장 잠재력이 기대
- 그러나, 현재 효과의 근거는 불확실성이 매우 큰 상태
- 영국, 네덜란드는 기존의 보건의료기술평가 방식을 그대로 활용
  - 영국 NICE는 2016년 3월 재생의료 및 세포치료제에 대해서 기존의 의료기술평가 틀을 그대로 적용가능하다고 발표
  - 환자에게 미칠 이익이 잠재적일 경우 혁신적인 방안은 필요하다고 제언

### Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products

**Produced by** Centre for Health Technology Evaluation, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

**Authors** Nick Crabb, Programme Director, Scientific Affairs  
Andrew Stevens, Technology Appraisals Committee Chair



# 감사합니다