

국내외 희귀질환 정책 및 규제동향

박봉현 과장 한국바이오협회 산업정책본부 정책분석팀
신진홍 교수 양산부산대학교병원

📌 개요

전 세계적으로 5,000-8,000종의 희귀질환이 확인되었으며 선진국 인구의 6-7%에 전반적으로 영향을 미치고 있다. 이는 전 세계적으로 4억 명의 인구를 나타내며, 그 중 3천만 명의 유럽인과 2천 5백만 명의 미국인이 포함된다. 따라서 각 질병은 드물지만 집단적으로는 흔하며 이에 대한 치료법을 찾는 것은 중요한 공중보건 문제이다. 역사적으로 희귀질환 약물 개발은 막대한 비용과 약물 개발 비용을 성공적으로 회수할 가능성이 낮다는 인식으로 인해 제한되었다. 이러한 인식으로 규제당국은 희귀 의약품 연구 및 개발을 장려하기 위해 라이선스, 가격 책정 및 보험과 관련된 새로운 규정 및 정책을 만들었다. 본 브리프에서는 미국, EU 및 국내의 희귀질환에 대한 정책 및 규제 동향을 살펴보기로 한다.

📌 미국 정책 및 규제

미국에서는 200,000명 미만의 사람들에게 영향을 미치는 질병 또는 상태에 대해, 개발 중이거나 FDA 승인 후 7년 이내에 개발비용과 수익을 회수하지 못할 것으로 예상되는 경우 희귀 의약품으로 지정될 수 있다. 1983년 희귀의약품법은 미국에서 승인된 희귀의약품의 수 변화에 중요한 역할을 하였다. 이 법률은 희귀의약품 개발국을 설립하여 제약회사가 희귀의약품을 개발하도록 재정적 인센티브를 제공하고 연구에 대한 투자를 보다 실용적으로 만들었다. 그 결과, 1983년 이전에는 FDA 승인을 받은 희귀의약품은 38개에 불과하였지만 1983-2020년 사이에 599개의 희귀의약품이 승인되었다. 또한, 2016년 FDA는 접수한 582건의 희귀의약품 지정 요청 중 333건(57%)을 승인하였으며 이는 1986년 기관이 부여한 지정 건수의 약 10배 수치이다.

2019년 FDA는 희귀질환의 치료 또는 예방을 위한 의약품 및 바이오의약품 연구자가 보다 효율적이고 성공적인 의약품 개발 프로그램을 수행할 수 있도록 지원하는 지침을 발표하였다 (Rare Diseases: Common Issues in Drug Development). 이 지침은 1) 질병 히스토리에 대한 적절한 설명과 이해 2) 질병의 병태생리학 및 약물의 메커니즘에 대한 이해 3) 제안된 임상 연구를 뒷받침하기 위한 비임상 약독성 고려사항 4) 안전성과 유효성을 확립하기 위한 표준 5) 의약품 제조 고려사항 등 약물개발의 중요 측면을 다루고 있다.

희귀의약품 개발국은 신청서를 검토하고 희귀의약품을 지정하는 일을 담당하지만 의약품 승인에는 관여하지 않는다. CBER(Center for Biologics Evaluation and Research) 및 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)이 이를 담당하고 있으며 희귀의약품 임상시험을 위한 신속 프로그램 지침을 발표하였다. 대부분의 희귀질환은 실제로 미충족 의료 수요가 있는 심각하거나 생명을 위협하는 장애이기 때문에 FDA의 4가지 신속 프로그램 중 적어도 하나를 활용할 수 있다.

- 1) 패스트 트랙 지정(Fast-track designation): 심각하고 생명을 위협하는 상태를 치료하는 약물을 가능한 한 빨리 시장에 출시하도록 지원
- 2) 획기적 치료제 지정(Breakthrough therapy designation): 중증 또는 생명을 위협하는 질병 환자에게 기존 치료법보다 상당한 이점(초기 임상시험 기준)을 제공하는 치료제에 우선 심사 부여
- 3) 우선 검토 지정(Priority review designation): 6개월 이내에 신청에 대한 조치를 취하겠다는 목표 표명
- 4) 가속 승인(Accelerated approval): 충족되지 않은 의료요구를 충족시키는 심각한 상태에 대한 약물이 '대리변수'에 기반하여 승인되도록 허용

FDA와 바이오기업은 희귀질환 약물 개발에 대한 지속적인 요구를 지원하기 위해 조치를 취하기도 하였다. '17년 FDA는 '희귀질환에 대해 안전하고 효과적인 치료법의 승인에 대한 보다 효율적이고 과학적으로 진보하며 예측가능한 현대적인 접근방식'을 지원하기 위해 희귀의약품 현대화 계획을 발표했다. 본 계획에는 다음과 같은 목표가 제시되어 있다.

- 1) 90일 이내에 FDA는 일관되고 과학적으로 엄격한 심사를 유지하면서 120일 이상 경과한 모든 희귀의약품 지정 요청을 완료할 것이다.
- 2) 90일 후, 모든 희귀의약품 신약 지정 요청의 100%는 90일 이내에 기관으로부터 답변을 받을 것이다.

또한, 희귀질환에 대한 약물개발 파이프라인 혁신과 품질을 지원하기 위해 "Rare Disease

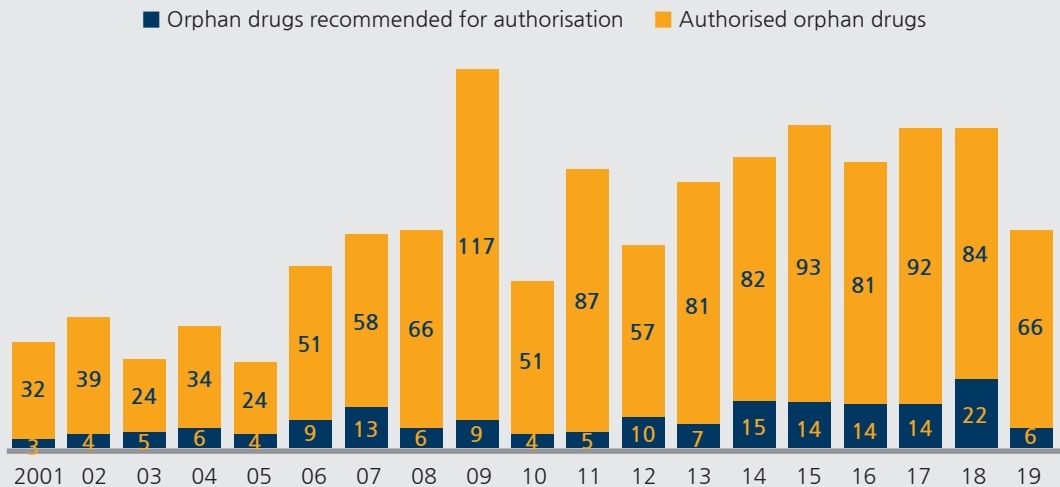
Cures Accelerator"를 설립하였다. 이를 통해 협력적 접근방식과 데이터 플랫폼을 촉진하여 희귀질환을 잘 특성화하고 임상결과 평가 측정에 환자의 관점을 적용시키며 임상시험 준비를 용이하게 하는 것을 목표로 한다. 데이터 분석 플랫폼은 약물개발자가 특정 희귀질환에 대한 환자 임상데이터에 접근할 수 있는 정보를 제공하며 이를 분석하여 환자의 질병 진행 및 질병 이질성을 잘 이해할 수 있게 도와준다.

미국에서는 희귀의약품이 FDA시판 승인을 받으면 개발자들이 7년간 독점 시판권을 얻을 수 있다. 허가 시점에 희귀지정 대상 재신청이나 적격성을 확인할 필요가 없기 때문에 허가 시점의 유병률이 당초 추정치를 초과하더라도 시장독점성이 적용된다. 7년의 시장독점 기간동안 다른 회사는 승인된 희귀의약품과 동일한 용도 또는 적응증에 대해 동일한 활성성분을 가진 제품을 판매할 수 없다. 저분자의 경우 동일함은 에스테르(ester) 또는 염(salt)이 달라도 동일한 활성성분을 갖는 것을 포함하고, 고분자 약물의 경우 동일한 주요 분자 구조적 특징을 포함하는 것을 의미한다.

EU 정책 및 규제

EU에서 희귀질환은 10,000명 중 5명 이하의 사람들에게 생명을 위협하거나 만성적이고 심각하게 쇠약하게 하는 상태로 정의되고 있다. 유럽에서만 6,000개의 다른 희귀질환으로 약 3천만 명의 사람들이 영향을 받고 있다. 정부는 약물개발의 실패 위험을 보완하고 소규모 인구를 고려하여 희귀의약품의 연구, 개발 및 시장 출시를 장려하기 위해 구체적인 법안을 마련하였다. 유럽은 미국과 일본의 선례를 따라 2000년 EU Orphan Regulation과 같은 희귀의약품 개발을 장려하는 법안을 제정하였다. 법안이 도입된 이후 희귀의약품의 승인 건수는 급격히 증가하였으며 2001년부터 2019년까지 170개의 희귀의약품이 시판 허가를 받았다. 규제가 도입되기 전에는 8건의 마케팅 허가만 부여되었지만, 2000년부터 2018년 사이 희귀의약품 지정은 매년 15%씩 증가하여 2019년 말 2,233건에 달했다. 희귀의약품 규정이 채택된 이후 23개 회원국은 희귀질환에 대한 적어도 하나의 국가계획을 수립하였다.

[그림 1] 2001-2019년 동안 EU에서 승인된 희귀의약품



EU에서는 승인된 희귀의약품에 10년 동안 시장 독점권을 부여하여 유사 제품과의 경쟁으로부터 보호하고 있다. 희귀 독점권은 경쟁사가 독점기간 동안 유사한 적응증을 가진 유사 의약품의 판매를 방지하는 것이다. 따라서 모든 회사는 시판허가 신청 시 제안된 적응증에 대해 허가된 희귀의약품이 있는지 확인해야 한다. 법안에서 유사한 활성물질은 승인된 희귀의약품과 유사한 활성물질을 포함하는 것으로 정의하고 있으며 이는 동일한 치료 적응증을 목적으로 한다. 유사 활성물질은 동일한 주요 분자 구조적 특징을 가지며 승인된 활성물질과 동일한 메커니즘을 통해 작용한다.

미국과 달리 EU에서는 허가 시점에 희귀지정 확인이 필요하다. 희귀의약품에 대한 시판허가 신청을 제출할 때 희귀지정 유지에 대한 보고서가 포함되어 있어야 하며, 지정을 유지하고 10년간의 시장 독점으로부터 혜택을 받기 위해서는 해당 의약품이 여전히 허가 시 희귀지정 기준을 충족해야 한다. 예를 들어, 해당 질환의 유병률이 전체 인구 10,000명 당 5명 이상으로 증가했거나 초기 지정 이후 치료법이 도입되어 더 이상 만성적으로 쇠약해지거나 생명을 위협하지 않는 경우 희귀지정이 유지되지 않는다. 또한, 초기 지정은 기존 승인 제품보다 상당한 이점을 얻을 수 있는 잠재력을 기반으로 평가되므로, 이는 시판 허가 시 확인되어야 한다.

희귀의약품 독점권은 경쟁사로부터 보호하고 의약품이 승인된 후 회사가 투자를 회수할 수 있는 더 큰 기회를 제공하기 때문에 의약품 개발자에게 중요한 이점이며 이는 희귀질환 치료 가능

성을 높이는데 기여하였다. 하지만 최근 몇 년 동안 희귀의약품의 상업적 성공으로 인한 높은 의료지출은 시장 독점성과 인센티브가 감소되어야 하는지에 대한 의문을 제기하게 되는 이유가 되었다.

2023년 4월, 유럽연합 집행위원회는 EU 제약법(EU pharmaceutical legislation)을 개혁하기 위한 제안을 발표하였다. 새로운 지침과 규정으로 구성되어 있으며 기존 제약 법률을 대체하고 희귀질환에 적용되는 법률을 재구성하는 것을 목표로 한다. 주요 목표는 희귀질환의 95%가 승인된 치료법이 없기에 희귀질환 환자의 의학적 요구를 해결하고, 제네릭 및 바이오시밀러 경쟁을 촉진함으로써 인센티브 제도를 재조정하며 저렴한 치료에 대한 환자 접근성을 개선하는 것이다. 주요 변경사항은 다음과 같다.

1) 희귀지정 기준

기존 10,000명 당 5명 이하의 영향을 받는 사람의 유병기준을 유지한다. 그러나 위원회는 유럽 의약품청의 권고에 기초하여 특정 조건의 특성이나 과학적인 이유로 인해 적절하지 않은 경우 다른 기준을 설정할 수 있다고 말했다. 기간이 짧고 사망률이 높은 질병의 경우 특정 시간동안 질병에 걸린 사람의 수를 측정하는 것이 영향을 받는 사람의 수를 측정하는 것 보다 희귀하다는 의미가 더 잘 반영될 것이라 생각한다. 이에, 유럽 의약품청은 희귀지정에 대해 새로운 기준을 제안할 수 있는 광범위한 재량을 가지게 된다.

2) 희귀지정 절차

희귀지정 절차를 신속하게 처리하기 위해 유럽 의약품청이 희귀지정을 승인, 거부 및 이전하는 결정을 할 수 있는 권한을 부여한다. 기존의 책임을 갖고 있었던 희귀의약품 위원회는 실무 그룹이 된다.

또 다른 주요 변경사항은 7년 후 만료되는 희귀 지정의 유효성과 관련된다. 마케팅 허가 신청과 관련한 적용조건에서 희귀 의약품 사용을 지원하는 관련 연구가 지속적이고 유망하다는 증거를 제공한다면 유효성을 연장할 수 있다.

3) 시장 독점 및 시장 보호

EU 집행위원회는 미충족 의료 수요를 해결하는 희귀 의약품의 연구개발에 인센티브를 제공하고 시장 예측 가능성과 인센티브의 공정한 분배를 보장하기 위해 새로운 개념을 도입하였다.

[그림 2] EU 제약법 개정안



위 두 개의 희귀의약품 대상은 판매허가 보유자가 기간이 종료되기 최소 2년 전에 다른 희귀 질환에 대한 하나 이상의 새로운 적응증에 대해 판매허가를 획득하는 경우 12개월까지 연장 될 수 있다.

현재, 희귀시장 독점기간이 끝나기 전에 제네릭 또는 바이오시밀러에 대한 판매허가 신청을 금지하고 있다. 하지만 새로운 규정 초안에는 시장 독점권의 남은 기간이 2년 미만일 경우에, 제네릭 및 바이오시밀러에 대한 판매허가 신청이 가능하다고 변경하였다. 따라서 시장 독점기간 만료 직후 유사약품에 대한 판매허가를 부여할 수 있어 사실상의 시장 독점기간이 단축된다.

[그림 3] 미국과 EU의 희귀 독점권 비교

Main eligibility requirements for orphan designation	US	EU
Prevalence	200,000	5 in 10,000
Serious condition/unmet need	Explanation for why the drug is needed	Justification of the life-threatening or chronically debilitating nature of the condition
Significant benefit	Not applicable	Required to show significant benefit over existing treatment methods
Length of orphan exclusivity	7 years	10 years
Protection against	Same drug in the same indication	Similar drugs in the same indication
Confirmation needed of orphan designation at time of marketing application	No	Yes

일본 정책 및 규제

일본에서는 의약품, 의료기기, 재생 및 세포치료제의 품질, 유효성 및 안전성 확보에 관한 법률 제 77조의 2에 따라 의약품 및 의료기기를 희귀의약품 또는 의료기기로 지정할 수 있다.

1) 희귀지정 기준

일본에서는 해당 의약품이나 의료기기를 사용할 수 있는 환자 수가 50,000명 미만이어야 한다. 대상질환은 지정된 난치성 질환 중 하나이어야 하며 적절한 대체약물/의료기기 또는 치료법이 없거나 기존 제품 대비 높은 효능이나 안전성을 기대할 수 있어야 한다.

2) 인센티브

지정된 희귀의약품 및 의료기기에 대해서 연구개발 활동을 지원하기 위해 다음과 같은 인센티브가 있다.

① 보조금 지급

희귀의약품/의료기기 연구자는 국립생체의학혁신연구소(NIBIO)를 통해 보조금을 지원받아 제품 개발에 따른 재정적 부담을 줄일 수 있다.

② 연구개발비 세액공제

임상연구 개발비의 20%를 세액공제 받을 수 있다.

③ 우선 상담

의약품 의료기기청은 지정 희귀의약품/의료기기에 대한 우선상담 제도를 제공한다.

④ 우선 심사(검토)

해당 질환에 대한 표준 치료법이 없거나 시험용 의약품이 승인된 제품과 비교하여 우수한 임상적 유용성을 입증한 경우 심사기간이 평균 12개월에서 9개월로 단축된다.

⑤ 재심사 기간 연장

기존 8년에서 10년으로 재심사기간을 연장하였다.

⑥ 가격 결정

일정기간 동안 주기적인 가격인하를 면제받을 수 있다.

국내 현황

국내에서는 희귀질환을 유병인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 정의 내리고 있다. 희귀질환관리법에 따라 희귀질환으로 지정이 되며 '18년 926개에서 '22년 1,165개로 증가하였다.

정부는 '06년 희귀난치성 질환센터 정보체계 구축사업으로 희귀질환 사업을 지원하였고 '15년 희귀질환관리법을 제정하여 종합적으로 규정하였다. 이어 '17년 제1차 희귀질환관리 종합계획을 발표하고 극희귀질환자 의료비 부담 완화정책도 추진하였으며 '22년 [윤석열 정부 120대 국정과제]에서 희귀·난치질환 등 국가적 해결이 필요한 과제에 대한 혁신적인 연구개발 체계 구축 및 의료비 부담 완화를 위한 희귀질환 치료제 신속 등재 도입 등을 언급하였다.

국내의 희귀의약품 3상 임상결과를 제출한다는 조건 하에 2상을 마친 상태에서 허가해주는 '조건부 허가'와 다른 의약품 허가신청에 우선해 심사하는 '우선심사' 대상지정 제도를 운영하고 있다. 희귀의약품으로 지정이 되면 판매허가일로부터 4년의 시장독점권과 품목허가 유효기간 10년을 부여받는다.

맺음말

다양한 이니셔티브와 프로그램을 통해 희귀의약품 개발을 지원하기 위한 노력을 살펴보았다. Tufts Center for the Drug Development에 따르면 희귀 질환의 약 90%가 승인된 치료법이 없고 희귀의약품 개발이 신약 개발에 필요한 평균 시간보다 약 18% 더 오래 걸린다는 점을 고려할 때 희귀질환에 대한 규제환경은 특히 중요하다고 생각된다.

위에서 살펴 보았듯이 글로벌 국가 대비 국내의 희귀질환 정책은 비교적 늦게 도입되었고 인센티브제도가 미약한 수준이다. 일례로 미국과 유럽은 희귀의약품을 개발하면 연구개발(R&D)에 들어간 비용의 50%에 대해 세금 감면 혜택과 임상개발 보조금도 제공하고 있는 반면, 한국은 세제 혜택이 없다. 또한, 미국, EU, 일본에서는 희귀의약품의 경우 우선심사 및 가속허가 심사 대상으로 지정되어 신속히 진행되고 수수료가 감면되는 등 인센티브가 주어진다. 그리고 신청과정에서 미국과 EU는 신청비용이 전액 면제되고 일본은 30%가 면제되어 부담을 덜어주지만 국내에서는 이와 같은 혜택은 없는 상황이다. 따라서 국내 제약사들은 희귀의약품 지원 혜택이 많은 미국 시장을 우선 공략하고 있다. 대응제약 베르시포신(특발성폐섬유증), 종근당 CKD-510(샤르코마리투스), 한미약품 LAPS Triple agonist(비알코올성지방간염) 등은 모두 미국 희귀의약품 지정 획득에 성공하였다.

국내 정부는 지속적으로 규제 개선을 시도하고 있다. 지난 3월 바이오헬스 신산업 규제혁신 방안을 통해 희귀질환 치료제로 대체 약제가 없으나 개선효과가 충분한 약제에 대해 '식약처 품목허가(심평원)급여평가(건보공단)약가협상' 병행 시범사업을 추진한다고 발표하였다. 또

한 기존 첨단재생의료기 임상연구에 한해 제한적 허용됨을 개선하여 법에 규정된 임상연구 이외에 치료에 이용할 수 있도록 재생의료기술 도입여부 및 구체적인 방안을 검토하여 희귀·난치질환 극복의 기반을 마련하였다.

정부의 희귀의약품 정책 지원 및 개선 노력으로 국내 바이오제약 기업들은 희귀의약품 개발에 힘을 쏟고 있다. 보험, 약가 등 아직 해결되지 않은 문제들이 존재하지만 실제 환자 및 의료진의 애로사항을 듣고 공감대 형성을 통한 제도 개선으로 국내 희귀질환 시장의 확대 및 활성화를 기대해본다.

< 참고자료 >

1. Market exclusivity for orphan drugs in the US and EU, raps, 2023.06.28
2. An Evolving Regulatory Environment for Rare and Orphan Diseases, Advarra, 2022.08.16.
3. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development; Draft Guidance for Industry; Availability, federal register, 2019.02.01.
4. FDA'S ORPHAN DRUG MODERNIZATION PLAN, FDA, 2017.06.29.
5. Rare Disease Cures Accelerator, FDA, 2022.05.16.
6. The Revision of the EU Regulations on medicines for children and rare diseases - Background and discussion, Eucope, 2022
7. EU Pharma Legislation Review Series: Orphan Medicines, insideeulifesciences, 2023.04.26.
8. The EU pharmaceutical package: a look at the future orphan legislation, simmons-simmons, 2023.06.08.
9. Regulatory approach to promote orphan drug development in Japan, PMDA, 2021
10. Convergence: Understanding expedited approval pathways in Japan, RAPs, 2022.09.19
11. 환자 적어도 신약개발사들이 주목하는 이유, 팜이데일리, 2023.03.22
12. 제2차 희귀질환관리 종합계획(22-26), 보건복지부, 2022.02.28
13. First-in-Class 외치는 국내 제약, 희귀의약품 개발도 앞장, 메디컬옵저버, 2023.04.04.

Writer

박봉현 한국바이오협회, 과장

Reviewer

신진홍 양산부산대학교병원, 교수

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2023년 7월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005
 ISSN 2508-6812