

[2011-2020년 임상 개발 성공률과 기여 요인 분석]

- 미국바이오텔회, 임상 1상에서 허가승인까지의 임상개발 성공률 발표 -

한국바이오텔회 산업정책부문 민미희 대리

〈 결과 요약 〉

- ◇ 지난 10년간(2011-2020) 모든 의약품 후보물질에 대한 임상 1상에서 품목 허가 승인까지의 성공률(LOA, Likelihood of Approval)은 7.9%
- ◇ 임상 2상은 신약 허가개발의 가장 큰 장애물이며, 임상 2상 후보 물질의 28.9%만이 임상 3상 진입
- ◇ 14대 주요 질환군 중 혈액질환 치료물질은 임상 1상~승인까지 가장 높은 성공률(23.9%)을 보이며 가장 낮은 임상 성공률 수치를 보인 비뇨질환(3.6%)보다 7배가량 차이남.
- ◇ 면역항암제 치료물질 임상성공률 12.4%, 반면 종양 전체 임상성공률은 5.3%에 불과
- 종양은 질환군 중 가장 많은 임상 프로그램 이행이 이뤄짐에도 불구하고 임상 1상~승인 수치가 낮음
- ◇ 희귀병 치료물질은 임상 1상~승인 성공률이 17.0%로 두드러지게 성공적인 수치를 보임.
- ◇ 높은 유행성 만성 질환 치료 물질 전체 LOA는 5.9%로 성공률 낮음.
- ◇ CAR-T와 RNAi 등과 같이 치료방법(모달리티)에 있어 생물학적 복잡성을 가진 의약품들이 일반적으로 높은 임상성공률을 보임(CAR-T 17.3%, RNAi 13.5%).
- ◇ 바이오마커를 통해 사전 선정된 환자를 대상으로 임상시험의 경우 임상 2상에서의 높은 성공률로 인해 전체 LOA 수치가 2배 가량 높게 나타남(15.9%).
- ◇ 임상 1상에서 허가승인까지(LOA) 단계별 성공에 기여하는 가장 큰 요인은 적응증, 타겟, 모달리티, 약물의 신규성 등임.
- ◇ 임상 1상에서 품목허가 승인까지 기간은 평균 10.5년 걸림.
- 평균의 LOA를 상회하는 질환군은 가장 짧은 개발기간을 거치는 경향이 있음

1. 임상 단계별 이행 성공률 및 허가 승인

- Biomedtracker 데이터베이스의 12,728개의 이행을 기반으로 분석하여 지난 10년간의 광범위한 데이터 안의 신규성, 분자 양상, 질병 징후의 기준에서 약물 허가의 성공률을 다룸.
 - 의약품 개발 과정의 임상 개발 단계에 대한 성공률은 다음 임상 단계로 이행된 수와 허가 승인된 수, 다음 임상단계로 이행되지 못한 총 수로 나누어 계산
- 이전 연구와 일관되게 의약품 개발 임상 단계별 이행 성공률의 임상 2상 성공률이 다른 임상 단계 보다 현저히 낮은 것을 확인할 수 있음(그림 1.)

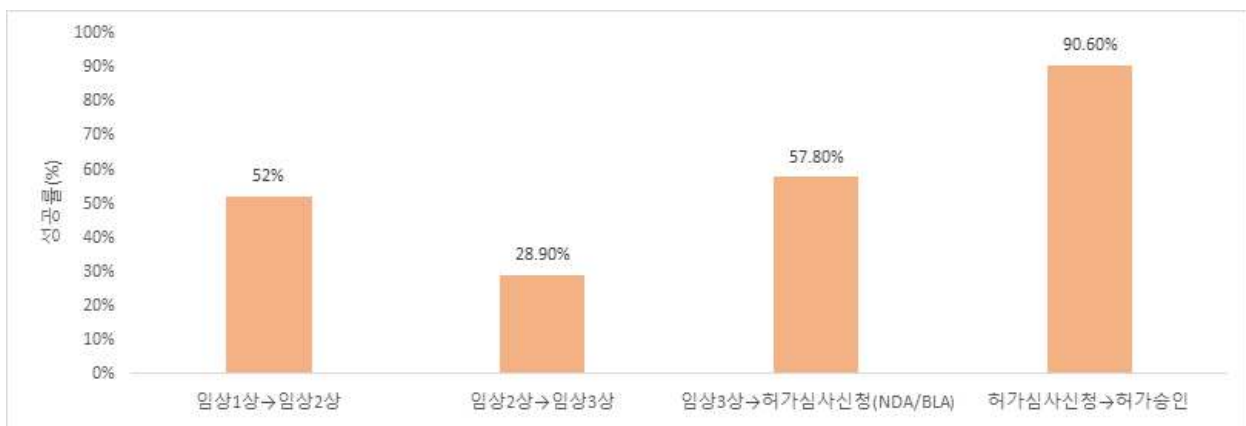


그림 1. 모든 질환군 및 치료법(modality)에 대한 임상 개발단계별 이행 성공률(총 4단계)

출처: Biomedtracker, Pharmapremia

- 임상 1상과 임상 3상의 비율은 임상 2상보다 상당히 높았고(52%, 57.8%), 임상 1상이 임상 3상보다 약간 낮음. 총 4단계의 임상 개발 단계 중 가장 높은 성공률을 보인 단계는 마지막 단계인 신약승인신청(NDA)/바이오의약품승인신청(BLA)에서 허가승인 단계임.
- 임상 1상은 일반적으로 안전성 테스트를 위한 단계로 임상 1상 이행 성공률은 52%임. 피험자의 유효성 결과에 의존하지 않기 때문에 4단계의 임상 개발 단계 중 임상 1상이 성공률이 더 높게 나타남. 단, 일부 기업 중 실패한 임상 1상 프로그램을 중요하게 여기지 않아 임상 1상의 성공률의 보고서 지연 및 누락이 있을 수 있음.
- 임상 2상 이행 성공률은 28.9%로, 임상 개발 단계 중 가장 낮은 수치를 보임. 일반적으로 임상 2상은 개념 증명(입증)을 환자를 대상으로 시험하는 첫 번째 단계이기 때문에 임상 개발 단계 중 임상 2상의 성공률이 가장 낮음. 또한, 이 단계에서는 업계가 고가의 대규모 임상 3상 이행을 추진할 것인지, 개발을 종료할 것인지 결정해야 하는 중요 개발 단계이므로 의약품 상업화(제품화)를 포함한 여러가지 이유가 포함되어 있음.
- 허가심사신청(NDA/BLA)에서 허가승인까지의 성공률은 90.6%임.

2. 임상 성공률의 예측 및 분석

- Biomedtracker에서 사용하는 프로그램에 따라 2011-2020년 기간 동안 21개의 주요 질병과 623개의 질병 징후를 질환군으로 분류하고, 위해수준에 따라 주요 14개 질환군을 분석함(그림 2.)
- 주요 질환군별 임상 1상 이행 성공률은 40.9~71.6%로, 평균 52.0%로 나타남.
- 임상 2상 성공률은 4단계 중 가장 낮은 성공률을 보였으며, 주요 질환군인 혈액, 대사질환의 성공률이 높아 질병 간 차이가 큼. 임상 2상 이행 성공률에서는 임상 1상 이행 성공률과 비슷한 양상으로 가장 낮은 질환군은 >비뇨기, >심혈관, >종양질환 순임.
- 소화기질환의 임상 2상에서 3상으로 이행될 때의 수치는 34.2%로, 임상 1상 성공률과 비교하여 모든 적응증(질환)에 대한 평균(28.9%)보다 높은 수치

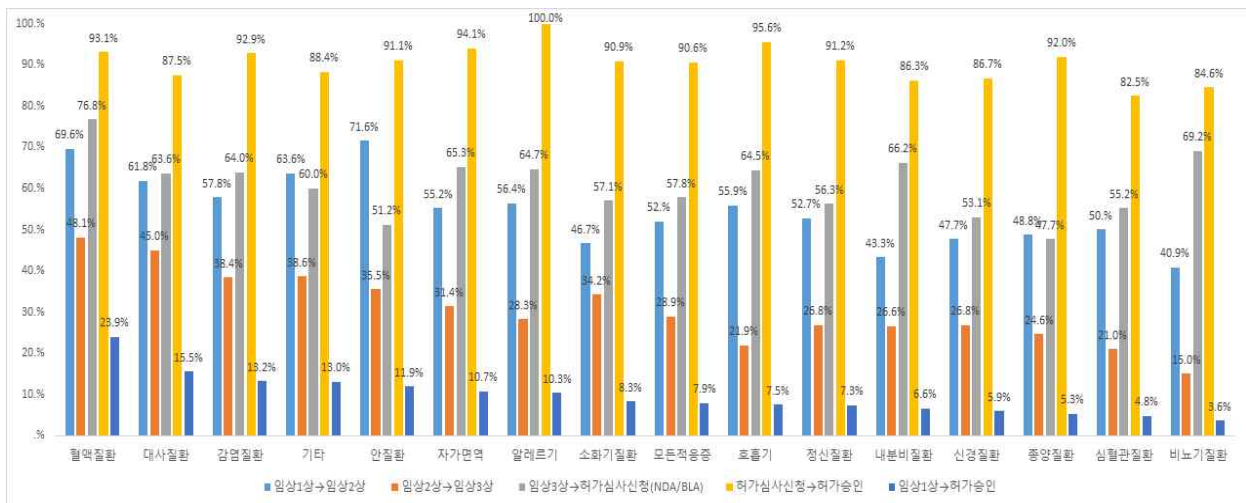


그림 2. 주요 질환군별 임상 단계 이행 성공률(다음 단계로 진입 성공할 확률)

출처: Biomedtracker, Pharmapremia

- 임상 3상 이행 성공률은 종양이 가장 낮은 47.5%의 수치를 보였으며, 나머지 13개의 주요 질환군은 평균 50% 이상 나타났음. 종양 외 5개의 다른 질환군은 평균 임상 3상 이행 성공률이 57.8%로 나타나기도 함.
 - 임상 3상 이행 성공률의 평균 이하 질병군은 피험자의 질병 징후가 관찰되었음(희귀병 및 높은 유행성 만성 질환과 관련).
- NDA/BLA(허가심사신청)에서 허가승인 성공률은 심혈관 질환 82.5%~ 알레르기성질환 100% 성공률을 보이며 4단계 임상 개발단계에서 가장 좁은 범위의 분포함. 이는 허가심사 신청은 무제한으로 허용되기 때문에, 주요 질환군에서 90% 이상 전반적인 성공률이 분석됨.

3. 임상 1상에서 품목허가 승인까지의 성공률(LOA)

- 질환군별 임상 개발 성공 척도는 임상 1상-LOA 도달수치임. LOA는 임상 1상에서 허가승인까지의 4단계 모두의 성공률을 곱해서 계산함.
- 임상 1상에서 품목허가 승인까지의 성공률(LOA)은 평균 7.9%임..

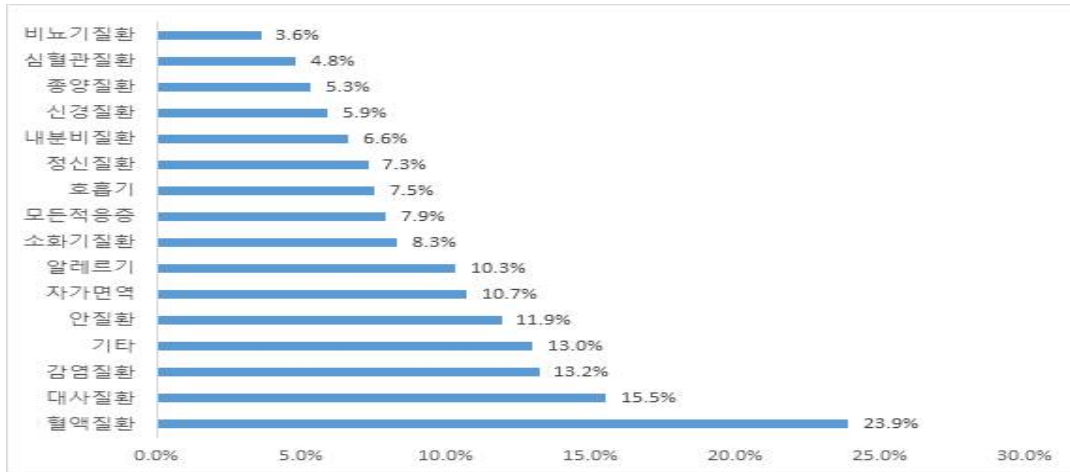
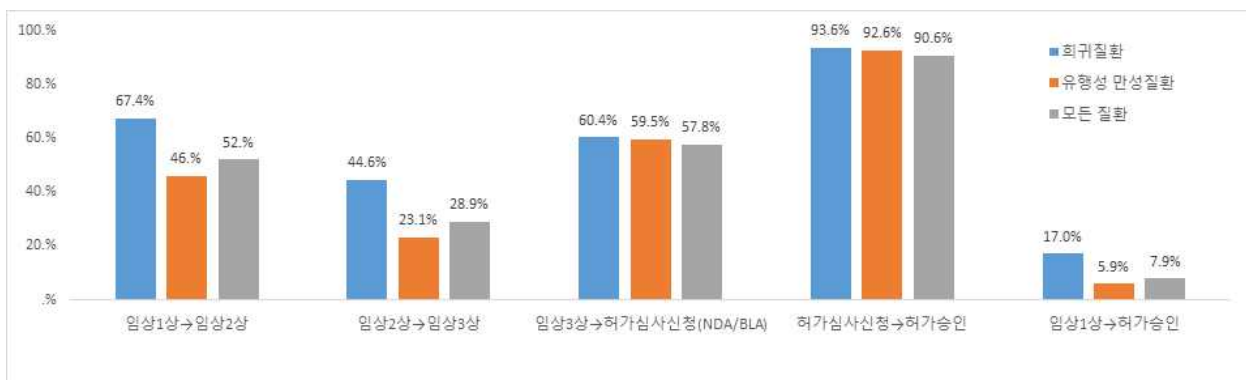


그림 3. 14개의 주요 질환군에 대한 임상1상에서 허가승인까지의 성공률(LOA)

출처: Biomedtracker, Pharmapremia

- 모든 주요 질환군 중 임상 1상-LOA가 가장 낮은 질환군은 비노기과로 3.6%의 수치를 보임. 혈액 질환은 23.9%로 가장 높은 성공률을 보였고, 그 다음이 대사질환임.
- >감염질환, >안과, >자가면역, >알레르기 질환의 순으로 평균 7.9% 이상의 수치를 보였음. 종양, 신경 질환은 LOA값이 낮으면서 가장 큰 n수를 가지고 있다는 결과는, 이 두 가지 질환 범위가 전체 산업의 LOA의 값을 낮추는데 중요한 영향을 준다는 것을 보여줌.
*종양질환을 제외하고 미국에서 백만명 이상의 환자가 있는 질병군인 비종양질환(희귀질환, 유행성 만성질환)의 LOA를 별도로 계산함.(참고)



*참고. 비종양질환 중 희귀질환, 유행성 질환의 임상 단계별 이행 성공률

출처: Biomedtracker, Pharmapremia

4. 임상 프로그램 타임라인 분석 및 약물개발에 걸리는 시간 측정

- 2011-2020년 기간 동안 6,151건의 성공적인 단계 이행을 걸쳐 신약 개발이 임상 1상-LOA까지 성공적으로 진입하는데 평균 10.5년 걸림.
 - 임상 1상 2.3년, 임상 2상 3.6년, 임상 3상 3.3년, 허가승인(규제)단계 1.3년 포함
- 단, 단계별 지속시간은 질환군 및 징후, 임상시험 설계 모범 사례 및 환자 가용성 등과 같은 다양한 요인에 따라 크게 달라질 수 있음.

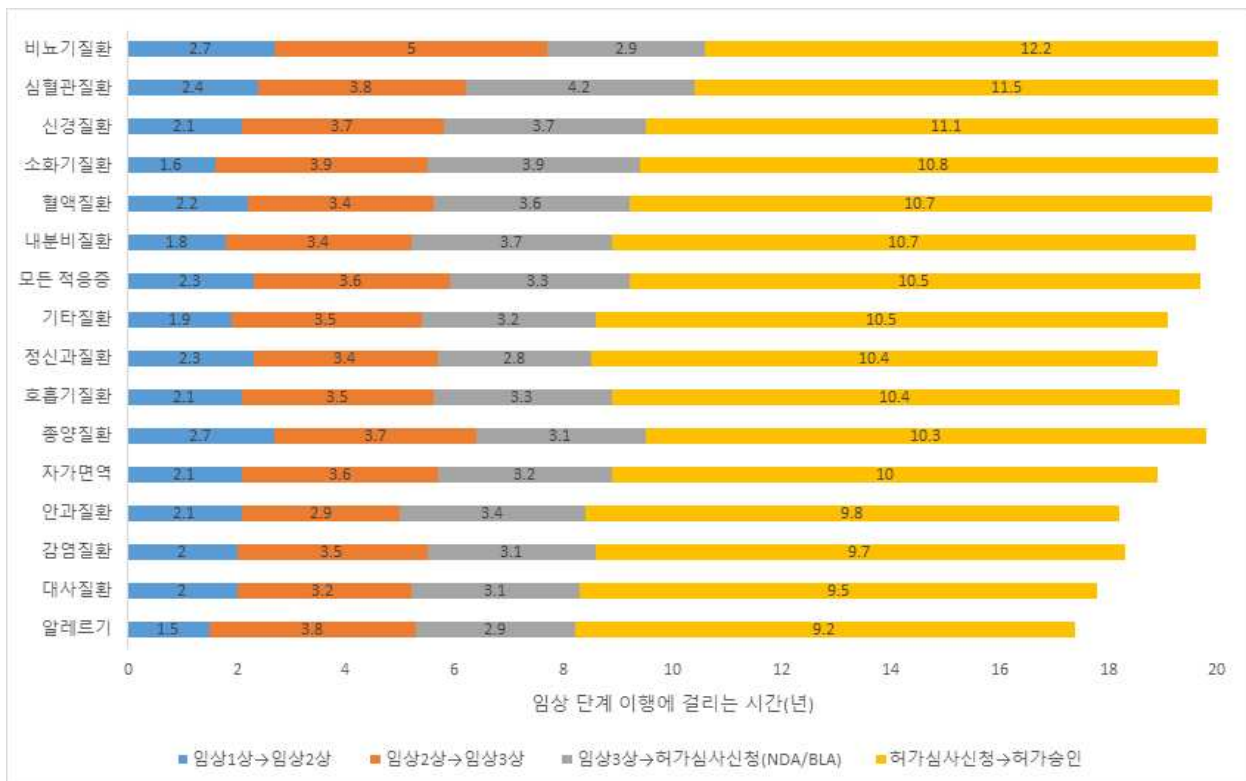


그림 4. 주요 14대 질환군에 대한 약물 개발 기간(년)

출처: Biomedtracker, Pharmapremia

- 평균 LOA 기간보다 높은 질환군은 짧은 발병 시간과 연관성을 지님.
- 상위 7개의 높은 LOA의 수치를 보인 질환군 중 5개는 10년 미만의 지속 기간을 가진 4개 질환 (안과질환, 감염(전염)질환, 대사질환, 알레르기 질환)을 포함하여 평균 10.5년의 개발 기간보다 적음.
- 평균 LOA 미만의 나머지 질환군은 평균 개발기간보다 조금 차이나거나, 비뇨기질환, 심혈관 질환 및 신경질환의 경우에는 평균 개발기간을 초과함.

5. 시사점

- 종양의 경우 의약품 시장에서 가장 큰 부문을 차지하나, 임상 1상-품목허가 승인까지의 성공률 (LOA)에서는 가장 낮은 5.3%의 수치를 보임.
 - 종양은 LOA 수치를 증가시키는 주요 질병 중 하나로, 이전 2016년 보고서와 분석해 비교하면 이전의 5.1%에 비해서 소폭 증가
 - 면역항암제 외에도 LOA 수치 향상 요인으로서는 임상시험에 도움을 줄 수 있는 바이오마커 기반 환자모집단의 증가 및 새로운 약물(CAR-T, ADC 등) 모달리티의 성공 때문으로 보여짐.
- 상기 수치에도 불구하고, 종양의 전체 성공률(5.3%)은 여전히 전체평균 7.9%에 비해 아래이며, 비종양질환 9.3%에 비해서도 떨어짐. 희귀 종양의 경우 LOA가 6.8%로 많은 종양의 수치에 실질적인 이점을 확인할 수 없음.
 - 종양 프로그램이 의약품 산업의 임상 1상-LOA 수치를 낮추는 주된 요인임. 그럼에도 불구하고, 지난 10년간 전체 의약품 시장 벤처 자본 절반이 항암제 개발 회사에 투자되었음.¹⁾
- 임상 2상의 개념 증명(입증)으로 전반적인 성공률 및 임상 이행 성공률을 향상시키는 것이 임상 연구 개발의 쟁점
 - 일반적으로 개념 증명없이 임상 3상 진입 연구를 하면, 임상 3상에서 NDA/BLA(허가 심사 신청) 이행 단계로의 성공률이 떨어짐.
- 높은 유행성 질환, 만성 질환에서는 희귀질환 R&D 특성과 상이하여 별도의 연구가 필요함.
 - 산업 평균적으로 만성질환 및 유행성 질환이 훨씬 성공률이 높지만 희귀질환 R&D의 범위가 증가함에 따라 전반적인 성공률은 저하됨. (이 보고서에 계산된 임상 1상-LOA 수치는 17.0%로, 2016년에 보고된 25.3% 수치보다 크게 감소)
 - 임상 이행 프로그램 수가 증가함에 따라 생소한 생물학, 병리학 치료 양상을 연구하면서 희귀질환에 관한 연구 수도 증가함. 하지만 이는 근본 원인을 규명하는데 어려움이 따름.
 - 희귀 질환 R&D 영역은 규제 인센티브와 평균 이상의 임상 성공률을 토대로 상업적 잠재력을 기대하며 지속적인 투자가 이루어짐.
- 임상 시험 성공의 예측 분석 요인
 - 희귀질환과 같은 여러가지 요인이 많은 의약품산업 시장에서는 리스크와 비용을 줄이기 위해 임상시험 결과를 예측하는데 높은 정확성을 요구함. 정확한 예측분석은 약물 실패 감소, 승인 시간 단축 및 자본비용 절감 등 더 나은 치료법을 도출할 수 있게 함.
 - 예측 모델에서 개별 특징의 상대적 중요성은 시험 결과, 규제, 다른 적응증에 대한 사전 승인, 바이오마커 기반 환자 증가, 약물 모달리티 등 200개 이상의 특정 집합에서 성공을 예측하는 것으로, 정확도를 높이는데 중요함.
 - 위의 분류는 비선형적이기 때문에 예측에 대한 각 예측 변수의 기여도도 복잡하지만 이러한 자료는 승인 가능성이 높아지고, 재심사신청에도 용이한 자료가 됨.

○ 임상 프로그램의 시간 증가에 따른 리스크

- 앞서 언급한 것처럼 2011-2020년 간 임상 1상에서 허가승인까지의 평균 소요시간은 10.5년이 걸림. 이 기간은 기업 및 투자자의 위험요소로 작용하며, 임상 개발의 어려움을 보여주고 있음.
- 특정 질병에서의 임상 소요시간과 파이프라인의 단계별 성공률과는 상관관계가 작용함. 예를 들면, 비뇨기질환, 심혈관질환의 경우 가장 긴 임상프로그램 기간(12.2년, 11.5년)의 수치를 보였는데, 임상 1상에서 품목허가 승인까지의 성공률은 3.6%, 4.8%로 낮은 수치를 기록함.
- 이러한 경우는 환자모집기간이 길고 복잡한 임상평가변수를 요하는 질환 같은 경우 적용될 수 있을 것임. 예를 들어, 알츠하이머 임상 2상 시험 기간이 코로나19 항체 임상 2상 시험 기간보다 짧지 않은 것도 위와 같은 이유로 볼 수 있음.
- 항암제 개발기간의 경우 임상기간은 10.3년으로 전체 평균 10.5년과 비슷하나 다른 질환군과 다르게 임상 1상이 길고 품목허가 신청기간이 짧은 특징이 있음. 이를 해결하기 위해 종양 치료제 개발자들은 대체적으로 임상 1상 단계에서 바구니형 임상시험(Basket trial) 디자인을 채택하며 이를 통해 코호트를 확대하기 전에 하나의 임상시험에서 여러 다른 적응증을 연구하는 방법으로 진행하고 있음.

〈참고자료〉

1. BIO (2020) Emerging Therapeutic Company Investment and Deal Trends.
2. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020.