

73. Casgevy

[출처]

- ① [First gene editing therapy to treat beta thalassemia and severe sickle cell disease \(EMA, 2023.12.15.\)](#)
- ② [Product information – Casgevy \(EC, 2024.02.09.\)](#)
- ③ [ClinicalTrials.gov\(Study 111\(NCT03655678\), Study 121\(NCT03745287\), Study 131\(NCT04208529\)\)](#)
- ④ [Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9?. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016;101\(4\):213-215. doi:10.1136/archdischild-2016-310459](#)

제품명 (성분명)	Casgevy (exagamglogene autotemcel)
허가권자	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.
허가일	2024.02.09. (EC)
적응증	<ul style="list-style-type: none">조혈모세포(HSC)¹⁾ 이식이 적합하고 인간 백혈구 항원(HLA)²⁾이 일치하는 적합한 기증자가 없는 12세 이상 환자의 수혈 의존성 베타 지중해빈혈(TDT)³⁾ 치료조혈모세포 이식이 적합하고 HLA이 일치하는 적합한 기증자가 없는 재발성 혈관 폐쇄 위기(VOC)⁴⁾를 앓고 있는 12세 이상 환자의 중증 겸상 적혈구 질환(SCD)⁵⁾ 치료 <p>1) HSC(Hematopoietic stem cells, 조혈모세포) 2) HLA(human leukocyte antigen, 인간 백혈구 항원) 3) TDT(transfusion-dependent β-thalassemia, 수혈 의존성 베타 지중해빈혈) 4) VOC(vaso-occlusive crises, 혈관 폐쇄 위기) 5) SCD(sickle cell disease, 겸상 적혈구질환)</p>
대상 적응증 질환 특성	<ul style="list-style-type: none">베타 지중해빈혈과 겸상 적혈구질환은 산소를 운반하는 적혈구의 헤모글로빈 생산이나 기능에 영향을 미치는 유전적 돌연변이로 인해 발생하는 유전성 희귀질환<ul style="list-style-type: none">생명을 위협하는 장애 및/또는 조기 사망으로 이어질 수 있음
작용 기전	<ul style="list-style-type: none">'Casgevy'는 세포 기반 유전자치료제로 크리스퍼(CRISPR/Cas9)⁶⁾ 기술을 활용하여 BCL11A 유전자의 적혈구 특이적 enhancer 영역이 편집된 자가유래 CD34+ HSC로 구성<ul style="list-style-type: none">BCL11A 유전자의 적혈구 특이적 enhancer 영역에 있는 주요 전사 인자 결합 부위(GATA1)에서 DNA 이중 가닥 절단이 일어나며 BCL11A 발현이 감소됨BCL11A 발현 감소는 적혈구 세포에서 감마글로빈(γ-globin) 발현 및 HbF(fetal hemoglobin)⁷⁾ 단백질 생산을 증가시킴'Casgevy'를 통해 질병의 TDT의 글로빈 결핍 및 SCD 이상 글로빈을 해결<ul style="list-style-type: none">TDT 환자의 경우, 감마글로빈(γ-globin) 발현으로 알파글로빈(α-globin)과 비-알파글로빈(non-α-globin)의 불균형을 교정하여 비효율적인 적혈구 생성 및 용혈을 감소시키고 총 헤모글로빈 수치를 증가시킬 것임SCD 환자의 경우, HbF 단백질 발현은 세포 내 HbS(hemoglobin S)⁸⁾ 농도를 감소시켜 겸상 적혈구로 인한 기능 저하를 예방 가능함 <p>6) CRISPR/Cas9(Clustered regularly interspaced palindromic repeats/Cas9): 유전자편집기술로 표적 영역의 DNA를 정확하게 편집(제거, 추가 또는 교체) 가능 7) HbF(fetal hemoglobin, 태아 헤모글로빈): 산소 전달을 촉진하는 헤모글로빈의 일종 8) HbS(hemoglobin S, 겸상 헤모글로빈)</p>

임상시험 정보	<ul style="list-style-type: none"> • ‘Casgevy’의 유효성은 12~35세 TDT 또는 중증 SCD 환자를 대상으로 진행 중인 2건의 단일군 임상시험을 통해 평가 <ul style="list-style-type: none"> - (Study 111) 성인 및 청소년 TDT 환자 54명에게 ‘Casgevy’ 투여하였으며, 중간결과가 도출된 42명의 환자 중 12개월 연속 수혈 없이 가중 평균 헤모글로빈\geq9g/dL 수치를 유지한 환자가 39명으로 나타남 - (Study 121) 성인 및 청소년 중증 SCD 환자 46명에게 ‘Casgevy’ 투여하였으며, 중간결과가 도출된 29명의 환자 중 최소 12개월 연속으로 VOC이 발생하지 않은 환자가 28명으로 나타남 • ‘Casgevy’의 안전성은 현재 진행 중인 2건의 단일군 임상시험(Study 111, 121)과 1건의 장기 추적 연구(Study 131)에서 평가되었으며, 이 연구에서는 TDT 또는 SCD를 앓고 있는 청소년 및 성인 환자 97명을 대상으로 평가 <ul style="list-style-type: none"> - ‘Casgevy’ 투여 후 TDT 환자의 경우 22.8개월(중앙값), SCD 환자의 경우 17.5개월(중앙값) 동안 추적관찰 하였으며, ‘Casgevy’로 인한 중대한 이상반응은 TDT 환자 2명에게 발생함 - 혈구탐식성 림프조직구증가증, 급성 호흡 곤란 증후군, 특발성 폐렴 증후군 및 두통 발생 환자(1명); 생식 지연 및 혈소판 감소증 발생 환자(1명)임 - 그 외 TDT 환자 1명은 골수억제 전처치⁹⁾(myeloablative conditioning)로 인한 소뇌출혈이 발생하였고, SCD 환자 1명은 코로나19 감염과 호흡부전으로 사망함 <p>9) Conditioniong(전처치); 줄기세포이식 시 악성세포를 제거하고 면역반응을 억제하여 이식된 세포에 대한 거부반응이 생기지 않도록 하는 치료</p> <p>* 임상시험 설계 세부 정보 및 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> - Study 111(NCT03655678) (▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - Study 121(NCT03745287) (▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - Study 131(NCT04208529) (▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - 상세 임상시험 결과 : ‘ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS – Casgevy’의 ‘5. Pharmacological Properties’에서 확인 가능
부작용 등	<ul style="list-style-type: none"> • 가장 흔한 부작용은 열성 호중구 감소증, 혈소판 수치 저하, 간 질환, 메스꺼움, 구토, 두통 및 구강염을 포함한 백혈구 수치 저하 <ul style="list-style-type: none"> - 이러한 증상은 대부분 골수억제 전처치 및 HSC 채취 시 사용되는 약물로 인해 발생함
기타	<ul style="list-style-type: none"> • 베타 지중해 빈혈 및 중증 겸상 적혈구 질환 치료를 위한 최초의 유전자 편집 기술 기반 치료법 • 우선심사(PRIME(PRIority MEdicines) scheme) 지정 • 희귀의약품 지정(Orphan designation) • 조건부 판매 승인(Conditional marketing authorisation) <ul style="list-style-type: none"> - 현재 진행 중인 중추 임상시험에서 얻은 최종 결과 제출(~2026.08.) 및 장기 추적 연구, 기타 연구 결과 제출이 필요함 - ‘Casgevy’로 치료받은 환자들은 유전자 치료법의 장기적인 효능과 안전성 모니터링 대상으로 15년간 추적 관찰 예정임